



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANYON TAYİNİ İÇİN REAKSİYON TABANLI YENİ BİR KEMOSENSÖRÜN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Neslihan ALTINKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

ANYON TAYİNİ İÇİN REAKSİYON TABANLI YENİ BİR KEMOSENSÖRÜN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Neslihan ALTINKAYA

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Prof.Dr.Ahmet KOÇAK

2019, 74 Sayfa

Jüri
Prof.Dr. Ahmet KOÇAK
Prof.Dr. Mustafa TABAKCI
Prof.Dr. Serkan ERDEMİR

Bu çalışmada piren-1-karbaldehitten çıkarak üç adımda yeni bir O-açil piren amidoksim kolaylıkla sentezlendi ve tamamen karakterize edildi. Reseptörün çeşitli anyonlara karşı algılama yeteneği araştırıldı. Reseptör, florür ile reaksiyona girdikten sonra emisyon yoğunluğunda 45 kat artış ile farklı floresan davranış sergiledi. Reseptörün florid tarafından uyarılan halkalaşma reaksiyonu, yüksek oranda floresan piren 1,2,4-oksadiazol türevinin oluşmasına yol açmıştır. Ancak, Cl^- , Br^- , I^- ,AcO^- , NO_3^- , ClO_4^- , $H_2PO_4^-$ ve HSO_4^- gibi diğer anyonlar emisyon yoğunluğunda kayda değer bir artış gösterememiştir. Reseptörün floresan söndürülmesi foto-indüklenmiş elektron transfer mekanizması ile açıklandı. O-açil amidoksim ve florür arasındaki halkalaşma reaksiyonu ile tetiklenen foto-indüklenmiş elektron transferinin baskılanması,off-on tipi mavi emisyon çıktısına yol açtı. Mevcut reseptör ile florür, 1.36μM'ye kadar daha düşük bir konsantrasyon limitine kadar tespit edilebilir. Reseptörün floresan cevabı,zamana bağlı yoğunluk fonksiyonu teorisi hesaplamaları ile rasyonel hale getirildi. Ayrıca pratik bir uygulama ile reseptörün su numunelerinde floresansta florürü tespit eden bir test kağıdı olarak kullanılabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Halkalaşma, PET, florür, sensör, floresans

ABSTRACT

MS/THESIS

SYNTHESIS OF A NOVEL REACTION BASED CHEMOSENSOR FOR ANION DETECTION AND INVESTIGATION OF ITS SPECTROSCOPIC PROPERTIES

Neslihan ALTINKAYA

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

Advisor: Prof. Dr. Ahmet KOÇAK

2019,74 Pages

Jury
Prof.Dr. Ahmet KOÇAK
Prof.Dr. Mustafa TABAKCI
Prof.Dr. Serkan ERDEMİR

A novel O-acyl pyrene amidoxime derivative was easily synthesized from pyrene-1-carbaldehyde in three step and fully charecterized.The sensing ability of the receptor towards various anions were investigated.The receptor exhibited distinct fluorescent behavior by a 45-fold increase in the emission intensity upon reacting with flüoride.The fluoride-induced cyclization reaction of the receptor led to formation of a highly fluorescent pyrene 1,2,4-oxadiazole derivative.However,other anions such as Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , NO_3^- , ClO_4^- , $H_2PO_4^-$ ve HSO_4^- could not exhibit a remarkable increase in emission intensity.The fluorescence quenching of the receptor was explained by photoinduced electron transfer mechanism.The suppressing of photoinduced electron transfer ,which was triggered by cyclization reaction between O-acyl amidoxime moiety and flüoride, led to an off-on type blue emission output.Fluoride could be detected with the present receptor up to a lower concentration limit down to 1.36 μM.The fluorescence response of the receptor was rationalized by time-dependent density function theorycalculations.Moreover, a practical application showed that the receptor could be exploited as a test paper in the fluorescence detecting for fluoride in water samples.

Keywords: Cyclization, PET, fluoride, sensing, fluorescence.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ahmet KOÇAK yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

İlk olarak bu çalışmanın seçiminde her türlü bilgi ve öneriyle bana yön veren, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet KOÇAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın tüm aşamalarında benden yardımını esirgemeyen, sonsuz sabırla çalışmamı destekleyen ve manevi desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Sait MALKONDU hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocam Prof. Dr. Serkan ERDEMİR'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca hayatımın her anında benden desteklerini esirgemeyen, tez çalışmam boyunca bana büyük sabır gösteren, ilgi ve sevgilerini her zaman hissettiğim aileme, daima yanımda olan eşim H.Avni ALTINKAYA'ya ve manevi desteklerini esirgemeyen arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Neslihan ALTINKAYA
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **İV**

ABSTRACT ..... **V**

ÖNSÖZ ..... **Vİ**

İÇİNDEKİLER ..... **Vİİ**

KISALTMALAR ..... **X**

1. GİRİŞ **1**

1.1. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER 2

1.1.1. Heterosiklik bileşiklerin adlandırılması 4

1.1.2. Heterosiklik Bileşiklerin Sınıflandırılması 7

1.1.3. Aromatik ve doymuş heterosiklik bileşiklere genel bakış 8

1.1.4. Bazı önemli doymuş heterosiklik bileşikler 8

1.1.4.1.Genel bilgiler 8

1.1.4.2. Tehtrahidrofuran (THF) 9

1.1.4.3. Dioksan 9

1.1.5. Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi 9

1.1.5.1. "1+4" Metodu 9

1.1.5.2. "1+5" Metodu 10

1.1.5.3. "2+3" Metodu 10

1.1.5.4. "3+3" Metodu 11

1.1.6. Bazı heterosiklik bileşiklerin özellikleri ve sentezinde kullanılan reaksiyonlar 12

1.1.6.1. Pirol 12

1.1.6.1.1. Knorr Pirol Sentezi Metodu 13

1.1.6.2. Furan 13

1.1.6.2.1. Paal Knorr Sentezi Metodu 14

1.1.6.3. Pirazol (1,2-Diazol) 14

1.1.6.4. İmidazol 14

1.1.6.5. Piridin 15

1.1.6.6. Oksadiazoller 16

1.1.6.7. 1,2,4-Oksadiazoller 17
1.1.6.7.1. 1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin sentez yöntemleri 18
1.1.6.7.1.1. O-açilamidoksimlerin dehidrasyonu ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi 18
1.1.6.7.1.2. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi 19
1.1.6.8. Tiyofen 20
1.1.6.9. İndol 21
1.1.6.10. Kinolin 21
1.1.7. Heterosiklik Bileşiklerin Önemi 22
1.1.8. Heteroatomların bulundukları bileşiklerde meydana getirdikleri değişiklikler 24
1.1.8.1. pH değişikliği 24
1.1.8.2. Elektronegatif etkiden kaynaklanan değişimler 24
1.1.8.3. Aromatiklik değişimi 25
1.1.8.4. Hidrojen bağı 26
1.2. FLUORESANS SENSÖRLER 27
1.2.3. Jablonski diyagramı 30
1.2.4. Işın etkili elektron transferi (PET) 31
1.2.5. İç yük transfer sistemleri (ICT) 32
1.2.6. Floresan rezonans enerji transferi (FRET) 33
1.2.7. Excimer sensörler 34
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 35
3. MATERYAL VE YÖNTEM 40
3.1. ENSTRÜMENTAL VE KİMYASAL MATERYALLER 40
3.2. Sentezler 40
3.2.1. Piren-1-Karbonitril (2) 40
3.2.2. N-Hidroksipiren-1-Karboksamidin (3) 41
3.2.3. Reseptör APA, N-Asetoksipiren-1-Karboksimidik Asit Amid (4) 41
3.2.4. POXA, 5-Metil-3-(Piren-1-yl)-1,2,4-Oksadiazol (5) 42
4.ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 43
4.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU 43

4.2. SENSÖR ÇALIŞMALARI 45
4.2.1. UV-vis Çalışmaları 45
4.2.2. Floresans Çalışmaları 47
4.2.3.Hidroksil ile halkalaşma 54
4.2.4.^{1}H-NMR Titrasyonu 54
4.2.5.Teorik Hesaplama Çalışmaları 55
4.2.6.Mantık Davranışı 59
4.2.7.Pratik Uygulama 60
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 62
KAYNAKLAR 63
EKLER 67
ÖZGEÇMİŞ 74

KISALTMALAR

^{1}H NMR : Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans

^{13}C NMR : Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

APT : Attached Proton Transfer

ICT : Intra Moleküler Yük Transferi

PET : Foto-indüklenmiş Elektron Transferi

UV-Vis. : Ultraviyole Visible

FT-IR : Fourier Dönüşümü Infrared Spektroskopisi

HOMO : En Yüksek Enerjili Dolu Molekül Orbitali

LUMO : En Düşük Enerjili Boş Molekül Orbitali

$CHCl_3$: Kloroform

$CDCl_3$: Dötero Kloroform

DMSO : Dimetil Sülfoksit

1. GİRİŞ

Son birkaç yılda, potansiyel sağlık ve çevresel etkilerin çoğunluğuna sahip olan anyonların tespitine yönelik daha seçici ve hassas yaklaşımların bulunmasına olan ilgi giderek artmaktadır.

Anyon türleri arasında florür diş bakımı ve osteoporoz için çok önemli bir iyondur. Florür, okyanuslar dahil olmak üzere tüm su kaynaklarında doğal olarak bulunan bir mineraldir. Dünyada yarım yüzyıldan uzun bir süredir diş çürümelerini önlemek için içme suyu, süt, tuz, diş macunu, gargara ve gıda takviyelerinde lokal ve sistemik uygulamalarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son günlerde, fazla florür alımının, insanlarda florozis, ürolitiyazis ve nefrotoksik değişiklikler gibi ciddi sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kısa veya aşırı dozda florürün sağlık üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğunu, kısa sürede diş çürümesine ve endemik floroz gibi sağlık problemlerine yol açtığını bildirmiştir. Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi (NHS) tarafından florlu içme suyu olan ve olmayan yerlerdeki çocuklarda yürütülen bir çalışma, florlu su içen çocukların %60 daha az diş çürümesine maruz kaldıklarını göstermektedir. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü, içme suyunda 1.5ppm'den daha az florür önermektedir. Bu nedenle, florür varlığının ve seviyelerinin verimli ve güvenilir tespiti için yeni yöntemler gereklidir.

Seçici ve hassas florür sensörlerin tasarımı, sentezi ve gelişimi günümüzde oldukça aktif bir araştırma alanıdır. Çoğu florür sensörlerinin algılama mekanizması hidrojen bağı yolu ile gerçekleşir. Moleküliçi yük transferi (ICT), foto-indüklenmiş elektron transferi (PET), floresan rezonans enerji transferi (FRET) ve reaksiyon temelli metotlar gibi diğer tanıma mekanizmaları da daha önce literatürde bildirilmiştir (He ve ark., 2016).

Reaksiyon temelli kemosensörler son zamanlarda oldukça dikkat çekmektedir, zira bu sensörler, analitler ile oldukça seçici reaksiyonlar yoluyla emisyon ve emilim özelliklerinde kayda değer değişikliklere neden olmaktadır. Bu tip kemosensörler geri dönüşümsüz tepki gösterse de, bunlar konvansiyonel sensörler ile karşılaştırıldığında yüksek seçicilik sergiledikleri için aktif olarak araştırılmaktadırlar. Silil eter kimyası, fluorürlerin silikona karşı yüksek afinitesi nedeni ile fluorür algılaması için birçok kemodosimetreyi sentezlemede yaygın olarak kullanılmıştır. Florür algılaması için Baylis-Hillman tipi bir yoldan yararlanan kantitatif reaksiyon temelli yaklaşım Padie ve

Zeitler tarafından geliştirilmiştir (Padié ve Zeitler, 2011). Aminofenil piridinyum tuzunun etkili bir halkalaşma reaksiyonu, yüksek oranda floresan benzimidazol vermek üzere florür anyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Piren, emisyon özelliklerinden dolayı fluorofor olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır. Florürü tespit etmek için oksim-OH 'nin deprotonasyonu yoluyla etki eden pirenaldoksim bazlı bir kemosensör geliştirilmiştir. DMSO'da 100μM hassasiyetle 'turn-off' yanıtı göstermiştir (Tamgho, 2014).

Bu çalışmada, florür iyonunun tespiti için bir O-açil pirenamidoksim türevinin (APA) heteroaromatik halkalaşma reaksiyonu vererek oldukça floresans piren 1,2,4-oksadiazol türevini (POXA) oluşturduğu yeni bir yaklaşım çalışılmıştır.

1.1. Heterosiklik bileşikler

Halkalı (siklik) yapıdaki organik bileşiklerde halkayı oluşturan atomların tümü karbon atomundan ibaret ise, böyle bileşiklere "karbosiklik" veya "homosiklik" bileşikler adı verilir. Karbosiklik bileşikler kendi aralarında aromatik (ya da homoaromatik) ve alisiklik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Bunlardan alisiklik bileşiklerin kimyası (örneğin, siklobütan, siklohekzan, siklopenten ve 1,3-siklohekzadien) birçok bakımdan alifatik homologlarının kimyası ile benzerlik gösterir, fakat aromatik bileşiklerin (örneğin, benzen, naftalen ile siklopentadienil anyonu ve sikloheptatrienil katyonu içeren bileşikler) kimyası farklı prensipler içerir.

Karbosiklik bileşikler gibi iki ana grup altında toplanabilen "heterosiklik (heterohalkalı)" bileşikler de halkalı yapıdadırlar. Şekil 1.1.' de de belirtildiği gibi halkayı oluşturan atomlar karbon atomları ile heteroatomlardan ibarettirler. Bu heteroatomlar, genellikle oksijen, kükürt, azot olmak üzere, bor, arsenik, fosfor, silisyum, selenyum ve tellürdür.



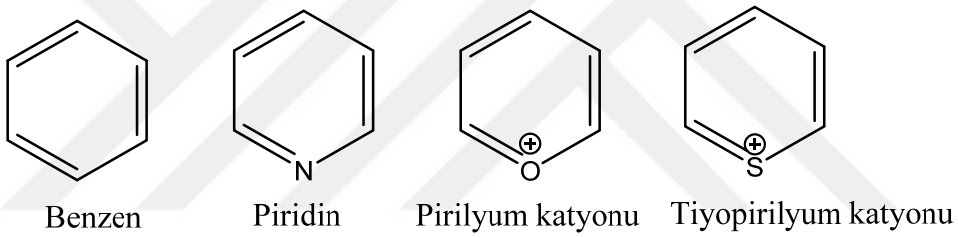
Şekil 1.1. Heterosiklik bileşiklerde halkayı oluşturan heteroatomlar (X, Y, Z genellikle N, O, S'dur.)

Heterohalkalı bileşiklerin bir grubu doymuş heterohalkaları içerirler (örneğin, 1,4- dioksan ve tetrahidrofuran, etilenimin, piperidin).

Heterohalkalı bileşiklerin diğer grubu ise çok daha önemli olup, bu gruptaki bileşikler çoğu kez "heteroaromatik bileşikler" adı altında toplanırlar. Heterohalkalı bileşikler denildiği zaman, genellikle heteroaromatik bileşikler ile bunlarla ilgili bileşikler anlaşılır.

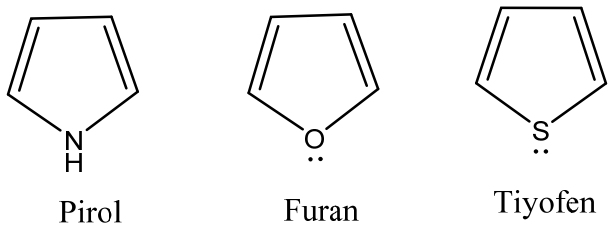
3 ve 4 üyeli heteroaromatik bileşikler ile 7 ve daha fazla üyeli heteroaromatik bileşiklerin sayısı azdır. Bundan dolayı heteroaromatik bileşikler, 6 ve 5 üyeli aromatik heterohalkalı bileşikler olmak üzere, iki ana grup altında toplanabilirler.

6 üyeli heteroaromatik bileşikler homoaromatik bileşiklerden türetilebilirler. Örneğin benzendeki CH gruplarının izoelektronik heteroatomlar ile yer değiştirmesiyle heteroaromatik bileşiklere varılabilir. Benzendeki bir CH grubunun, izoelektronik N veya S ile yerdeğiştirmesiyle, piridin, pirilyum katyonu ve tiyopirilyum katyonu oluşur.



Şekil 1.2. Benzendeki CH grubunun yer değiştirmesiyle oluşan heteroaromatik bileşikler

Beş üyeli heteroaromatik bileşikler de homoaromatik bileşiklerden türetilebilir. Örneğin benzendeki iki CH grubunun bir ortaklanmamış elektron çifti içeren bir heteroatom ile yerdeğiştirmesiyle bir heteroaromatik bileşiğe varılır ki heteroatomdaki ortaklanmamış elektron çifti aromatik rezonansa katılabilir. Benzendeki iki CH grubunun bir NH veya bir S ile yer değiştirmesi sonucu, sırasıyla, pirol, furan veya tiyofen oluşur.



Şekil 1.3. Benzendeki iki CH grubunun yer değiştirmesiyle oluşan heteroaromatik bileşikler

1.1.1.Heterosiklik bileşiklerin adlandırılması

Heterohalkalı bileşiklerin bazıları özel adlarla adlandırılsalar da genellikle bu bileşiklerin adlandırılmasında The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) tarafından kabul edilen ve Chemical Abstractlarda kullanılan sistem uygulanır. Buna göre de adlandırmada öneklerden ve soneklerden faydalanılır.

Adlandırmalarda kullanılan önekler halkadaki heteroatomu belirtmek için konulur "oksa-" öneki oksijeni, "tiya-" öneki kükürdü ve "aza-" öneki de azotu belirtir. Eğer bir sesli harften önce bu önekler gelirse, sonraki a harfi iptal edilir, iki ya da daha fazla eşdeğer heteroatomun bulunması halinde ise "dioksa-", "triaza-" ,vs gibi önekler kullanılır. Eğer halkada farklı heteroatomlar varsa, bu durumda önekler oksa-, tiya-, aza- sırasına göre birleştirilir, örneğin, bir oksijen ve bir azot bulunan bir halkadaki heteroatomlar "oksaza-" öneki ile ve bir kükürt ve bir azot içeren bir halkadaki heteroatomlar "tiyaza-" öneki ile gösterilir. Heterohalkadaki üye sayısını ve halkadaki çifte bağların sayısını belirtmek için ise sonekler kullanılır. Azot ve azot dışındaki heteroatomları içeren 3-7 üyeli heteroatomların adlandırılmasında kullanılan sonekler çizelge 1.1' de gösterilmiştir.

Halkalardaki üyelerin durumlarını göstermek için numaralandırma yolu izlenir ve numaralandırmaya, önek sırasına göre (önce oksijen, sonra kükürt ve azot olmak üzere) bir heteroatoma 1 numara verilerek başlanır ve halkadaki öteki atomlara olası olan en düşük numaralar verilerek devam edilir. Diğer bakımdan eşdeğer olan birden fazla azot içeren halkalarda numaralandırmaya çifte bağlı azottan değil, fakat bir sübstitüent içeren azottan başlanır. Numaralandırma genellikle halkanın alt kısmından başlar ve saat ibresinin ters yönünde ilerler; halkaların çizilmesi buna göre yapılır. Maksimum doymamışlığa sahip halkalarda eğer çifte bağlar birden fazla şekilde gösterilebiliyorsa, bu çifte bağların yerleri, çifte bağ ile bağlanmamış karbon ya da azot atomlarının durumlarını "1H-", "4H-", vs. şeklinde tanımlanır, ki burada H önündeki sayı bu ekstra hidrojeni taşıyan azot ya da karbonun numarasını belirtir.

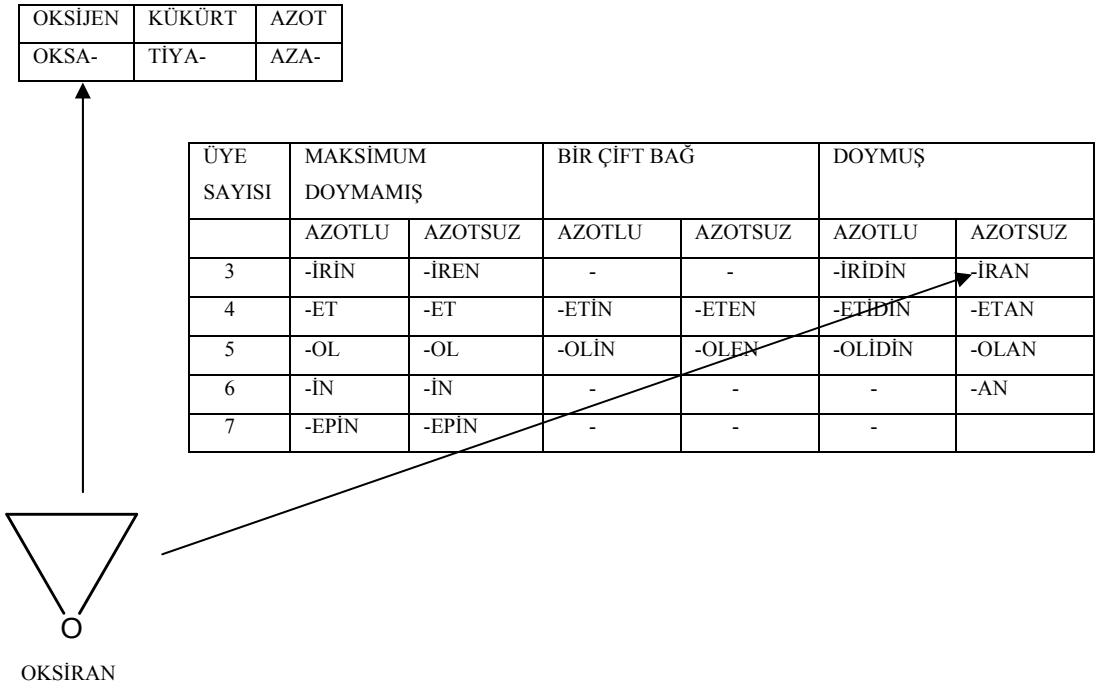
Kısmen doymuş halkalarda hidrojen atomlarının yerleri "1,2-dihidro-", "3,4,-dihidro-", vs. şeklinde belirtilerek çifte bağ ya da bağların yerleri tanımlanır. Burada bu belirtme şekli, gerekirse, yukarıda açıklanan 1H-, 2H-, vs. tipi gösteriliş şekli ile bir arada kullanılabilir. Kısmen doymuş halkalarda çifte bağların yerleri Δ işareti kullanılarak da gösterilebilir, örneğin Δ^2 işareti, bu heterohalkada 2 ve 3 nolu atomlar arasında bir çifte bağ bulunduğunu belirtir.

Karbonu halka üyesi olan bir karbonil grubu “-on” soneki ile gösterilir ve bu grubun yerini göstermek için de karbon atomunun numarası belirtilir. Örneğin “5-on”, “2-on” gibi. Karbonları halka üyesi olan C=S ve C=NH grupları da, benzer şekilde ve sırasıyla “-tion” ve “-onimin” şeklinde tanımlanır.

Bir halkadaki pozitif yüklü azotu belirtmek için “-onyum” soneki kullanılırsa da pozitif yüklü halka oksijenini ve halka kükürdünü göstermek için genel bir kural yoktur. Adlandırmalarda kullanılan kuralları göstermek amacı ile aşağıda bazı örnekler verilmiştir. Bununla beraber bazı özel adlar kullanılmakta ve önemini korumaktadır. Örneğin, piridin, furan, tiyofen, pirol gibi.

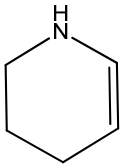
ÜYE SAYISI	MAKSİMUM DOYMAMIŞ		BİR ÇİFT BAĞ		DOYMUŞ	
	AZOTLU	AZOTSUZ	AZOTLU	AZOTSUZ	AZOTLU	AZOTSUZ
3	-irin	-iren	-	-	-iridin	-iran
4	-et	-et	-etin	-eten	-etidin	-etan
5	-ol	-ol	-olin	-olen	-olidin	-olan
6	-in	-in	-	-	-	-an
7	-epin	-epin	-	-	-	-epan

Çizelge 1.1. Son ekler tablosu



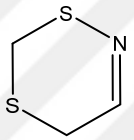
Şekil 1.4. Oksiran bileşiğinin isimlendirilmesi

Şimdi bu kurallar ışığında bazı isimlendirme örneklerini inceleyelim.



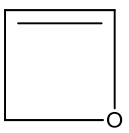
1,2-azain

Halkada sadece bir tane heteroatom bulunuyorsa, numaralandırmaya bu atomdan başlanır; halka üzerinde sübstituentler varsa bunlara, halka kısmen hidrojenlenmişse ikili bağa küçük numara verilir.

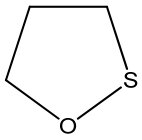


1,2,5-ditiyazin

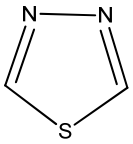
Farklı cinsten ve birden fazla sayıda hetero atom bulunması halinde numaralandırmaya oksijen, kükürt, azot sırasına göre başlanır; diğer heteroatomlara bu sıraya bakılmaksızın, en küçük numara veya numaralar toplamı verilecek şekilde yol izlenir.



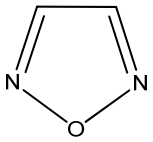
4H-okset



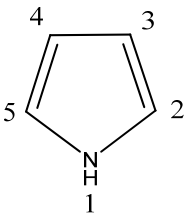
1,2-oksatiyolan



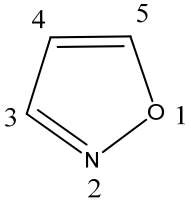
1,3,4-tiyadiazol



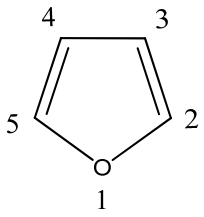
1,2,5-oksadiazol



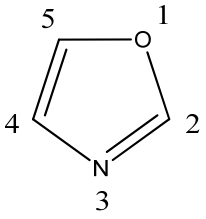
1H-Pirol



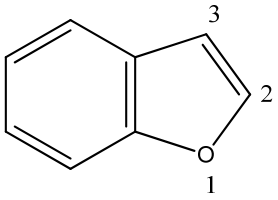
izoksazol



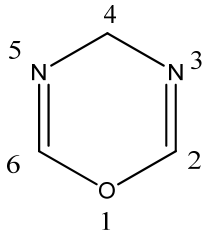
Oksol



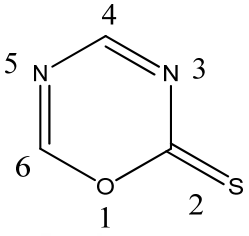
Oksazol



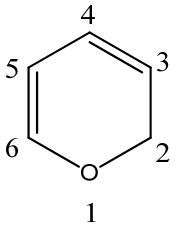
Benzofuran



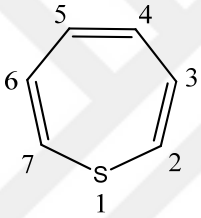
4H-1,3,5-Oksadiazin



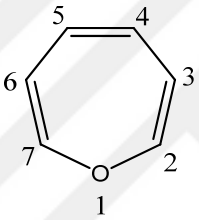
2H-1,3,5-Oksadiazin-2-tion



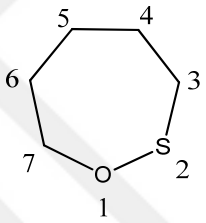
2H-Piran



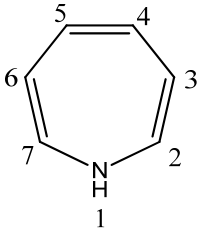
Tiyepin



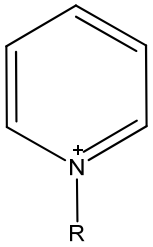
Oksepin



1,2-Oksatiyepan



1H-Azepin



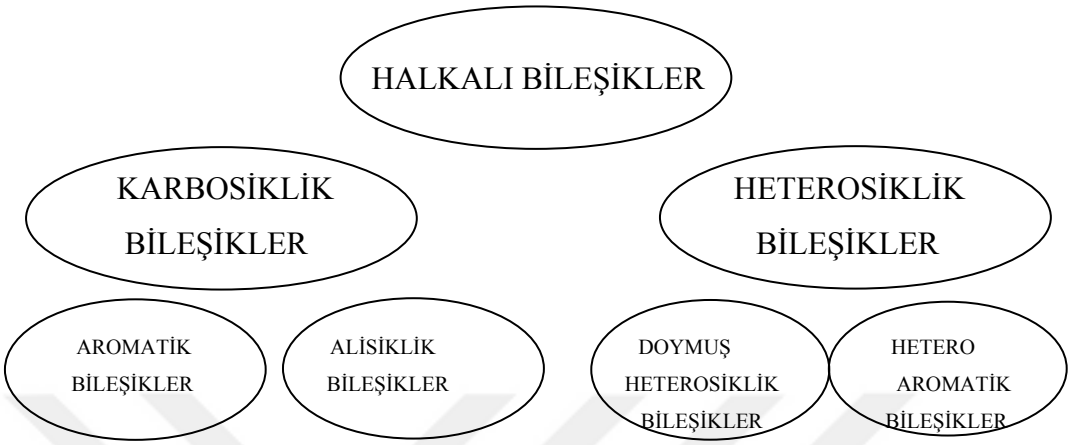
1-alkilpiridinyum iyonu

1.1.2. Heterosiklik bileşiklerin sınıflandırılması

Halkalı bileşikler organik kimyada karbosiklik ve heterosiklik bileşikler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Karbosiklik bileşikler yapılarında herhangi bir atom içermeyen tamamen karbon iskeletinden oluşmuş halkalı organik bileşiklerdir.

Karbosiklik bileşiklerde kendi aralarında aromatik karbosiklik ve alisiklik karbosiklik bileşikler olarak ikiye ayrılırlar. Aromatik karbosiklik bileşikler karbosiklik

bileşikler gibi karbon atomlarından oluşur. İskelette hetero atomlar taşımazlar ancak karbosiklik bileşiklerden farkları, aromatik olmalarıdır. Alisiklik karbosiklik bileşikler ise doymuş yapıdadırlar ve aromatik özellik göstermezler.



Şekil 1.5. Halkalı bileşiklerin sınıflandırılması

Heterosiklik bileşikler ise kendi aralarında doymuş heterosiklik bileşikler ve heteroaromatik bileşikler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Heteroaromatik bileşikler en önemli sınıfı oluştururlar. Heterosiklik bileşikler denildiği zaman genelde heteroaromatik bileşikler anlaşılır.

1.1.3. Aromatik ve doymuş heterosiklik bileşiklere genel bakış

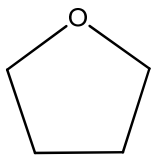
Bu bölümde çok çeşitli olan doymuş heterosiklik bileşiklerden ancak birkaç tanesine değinilecektir. Aynı şekilde aromatik yapıda olan heterosiklik bileşiklerden bazılarına örnek verilecektir.

1.1.4. Bazı önemli doymuş heterosiklik bileşikler

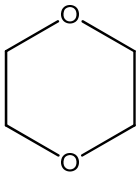
1.1.4.1.Genel bilgiler

Heterohalkalı bileşiklerin önemli bir grubu heteroaromatik bileşikler adı altında toplanırlar. Ancak aromatik olmayan heterosiklik bileşeklere de sık rastlanır bu bileşiklerden önde gelenlerinden ilk grubu beş ve daha büyük halkalı eterlerdir. Üç halkalı yapılara epoksitler denir ve bağ açıları nedeni ile kararsızdırlar.

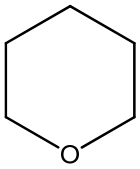
Daha büyük halkalı eterlerde beşli ve altılı halkalı yapılar kararlıdır ve tabiatta sıklıkla bulunurlar. tetrahidrofuran, 1,4-dioksan, tetrahidropiran bu gibi yapılara örnek verilebilir.



tetrahidrofuran



1,4-dioksan



tetrahidropiran

1.1.4.2. Tehtrahidrofuran (THF)

THF iyi bir çözücüdür ve oksijen atomunun elektron çiftlerinin sterik açıdan daha serbest durumda olmasından dolayı grignard bileşiklerinin hazırlanmasında tercih edilir. Birden fazla oksijen taşıyan büyük halkalı eterlerle de karşılaşmak mümkündür. Bu moleküller crown eterler olarak adlandırılır.

1.1.4.3. Dioksan

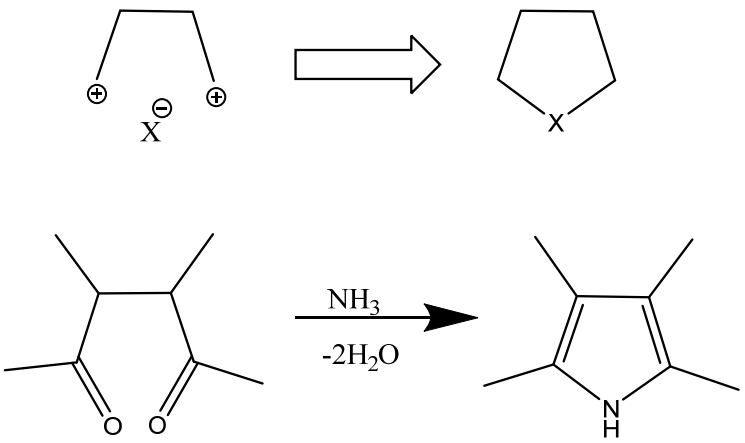
1,4-Dioksan, dioksan içinde 1,2 ve 1,3 izomerleri nadir olduğu için, genellikle dioksan adı verilen, heterosiklik organik bir bileşiktir. Dietil etere benzer hafif tatlı bir kokusu olan, renksiz bir sıvıdır. Eter sınıfında değerlendirilir. Dioksan trikloretan çözücüsü için bir stabilize edici olarak sıklıkla kullanılır.

1.1.5. Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi

1.1.5.1. “1+4” Metodu

Furan, tiyofen ve pirol genel olarak 1,4-dikarbonil bileşiklerinden elde edilir. Aldehit veya keton halinde olan 1,4-dikarbonil bileşikleri derişik sülfürik asit ile su kaybederek furan veya türevlerine dönüştürülebilir.

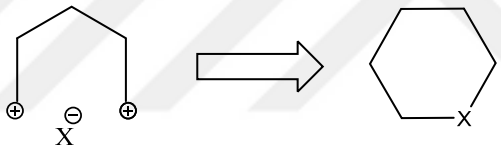
P_2S_5 ile =O yerine =S geçerek tiyofen veya türevleri; NH_3 ile basınç altında ısıtıldığında pirol veya türevleri elde edilir.

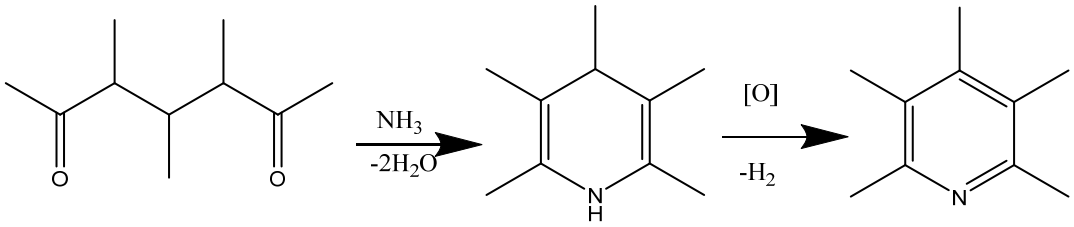


Şekil 1.6. "1+4" Metodu ile heterosiklik bileşik sentezi

1.1.5.2. "1+5" Metodu

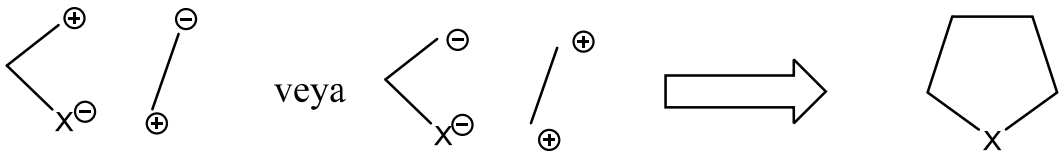
Bu metot piridin ve türevlerini elde etmek için kullanılır. 1,5-dikarbonil bileşikleri amonyakla ısıtılarak, oluşan dihidro piridin türevi yükseltgen bir ortamda (molekülden iki H alarak) piridine dönüştürülür.



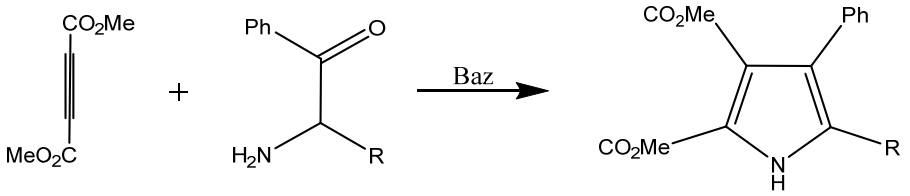


Şekil 1.7. "1+5" Metodu ile heterosiklik bileşik sentezi

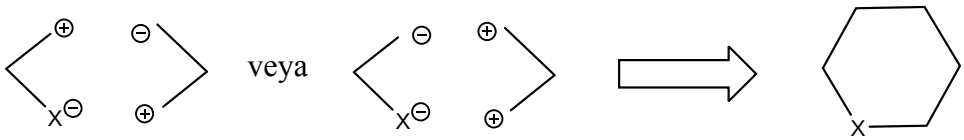
1.1.5.3. "2+3" Metodu



Şekil 1.8. "2+3" Metodu ile heterosiklik bileşik sentezi



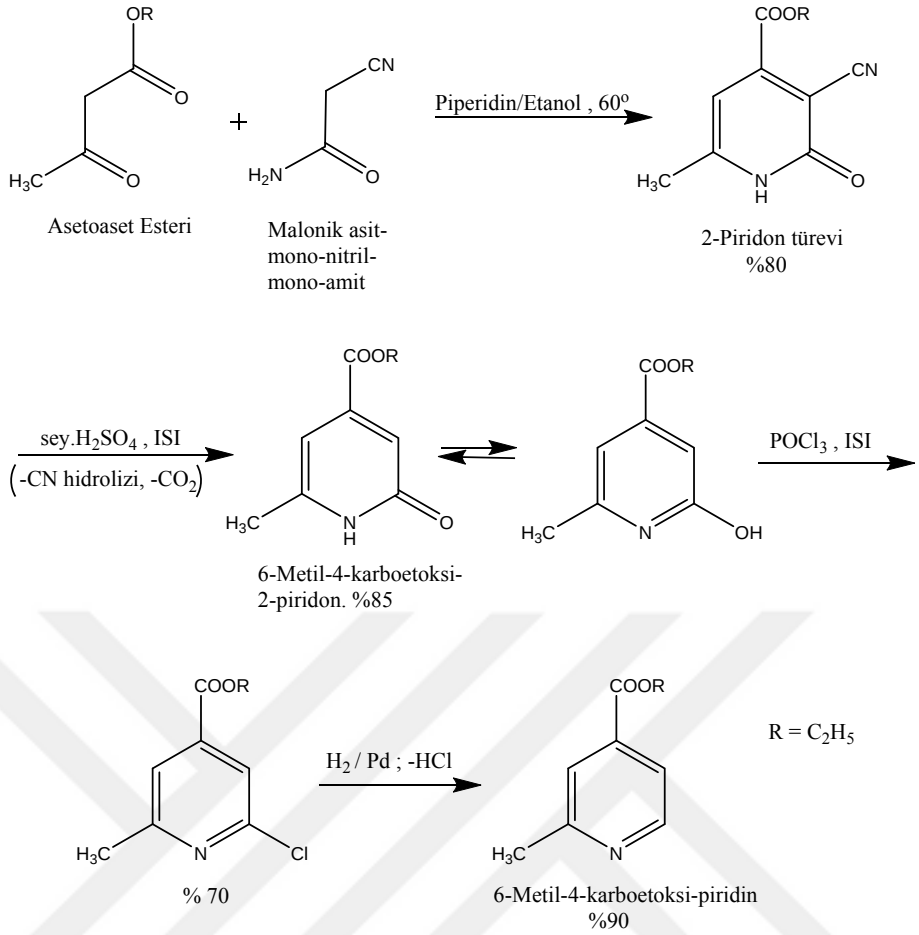
1.1.5.4. "3+3" Metodu



Şekil 1.9. "3+3" Metodu ile heterosiklik bileşik sentezi

β-Dikarbonil bileşiği, bir amit türevi ile bazik ortamda ısıtıldığında 2-pirolidon türevi meydana gelir. Bu türev, enol üzerinden $POCl_3$ ile klorlandıktan sonra indirgenerek piridin türevine dönüştürülebilir.

Örneğin; asetoaset esteri ile malonik asit mon-nitril-monoamid bileşiğinin bazik ortamda (piperidinli ortam) reaksiyonundan 6-metil-4-karboetoksi piridin elde edilir.



Şekil 1.10. Asetoasit esteri ile malonik asit mono-nitril-monoamid bileşiğinin bazik ortamda reaksiyonu

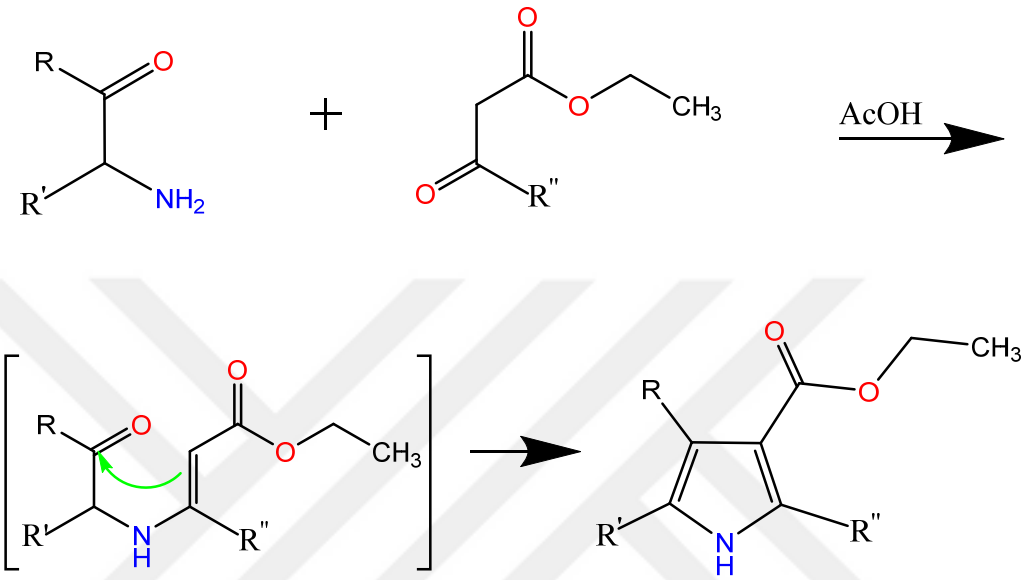
1.1.6. Bazı heterosiklik bileşiklerin özellikleri ve sentezinde kullanılan reaksiyonlar

1.1.6.1. Pirol

- Kaynama noktası 131 ^{o}C olan bir sıvıdır.
- Kendine özgü ve hoş olmayan bir kokusu vardır.
- Taş kömürü katranında ve kemik, boynuz v.s. gibi hayvansal artıkların destilasyonundan elde edilen katranlarda bulunur.
- Pirolün hayat için önemli bazı doğal türevleri de vardır. Örneğin;
  - ✓ kan boyar maddesi ve kırmızı renkli pigment hemin,
  - ✓ bitkilerde yeşil renkli pigment klorofil,
  - ✓ safra boyar maddesi bilirubin,
  - ✓ vitamin B12 alkillenmiş pirol halkalarını içeren bileşikler bunlardan bazılarıdır.

Pirol eldesinde Knorr Pirol Sentezi metodu kullanılır. Bu metotta alfa amino ketonlarla beta ketoester veya beta dikarbonil bileşikleri ısıtılınca iki molekülün kondenzasyonu sonucu bir pirol türevi meydana gelir.

1.1.6.1.1. Knorr Pirol Sentezi Metodu



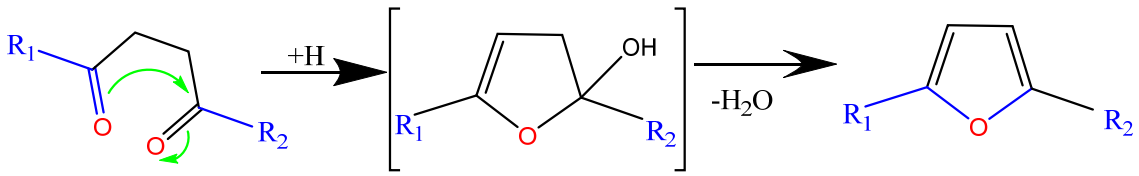
Şekil 1.11. Knorr Pirol sentezi metodu

1.1.6.2. Furan

- Kaynama noktası 32 ^{o}C olan, uçucu hoş kokulu bir sıvıdır.
- Çam odununun kuru damıtılmasıyla elde edilen sıvıda bulunur.
- Furan türevleri hayvansal organizmada bulunmaz, bitkilerde ise çok az rastlanır.

Furan ve türevlerini elde etmek için Paal Knorr Metodu kullanılır. Bu metoda göre 1,4-dikarbonil bileşikleri asitli ortamda ve sıcakta su kaybettiklerinde furan veya furan türevleri meydana gelir.

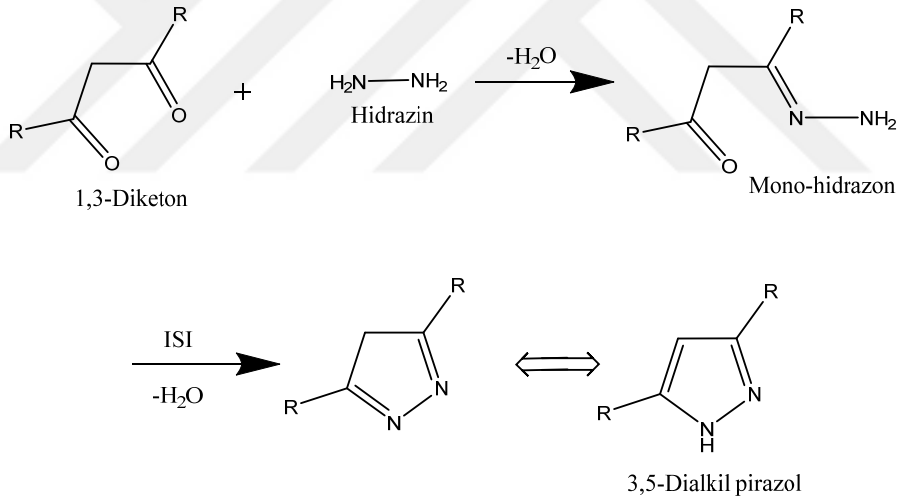
1.1.6.2.1. Paal Knorr Sentezi Metodu



Şekil 1.12. Paal Knorr sentezi metodu

1.1.6.3. Pirazol (1,2-Diazol)

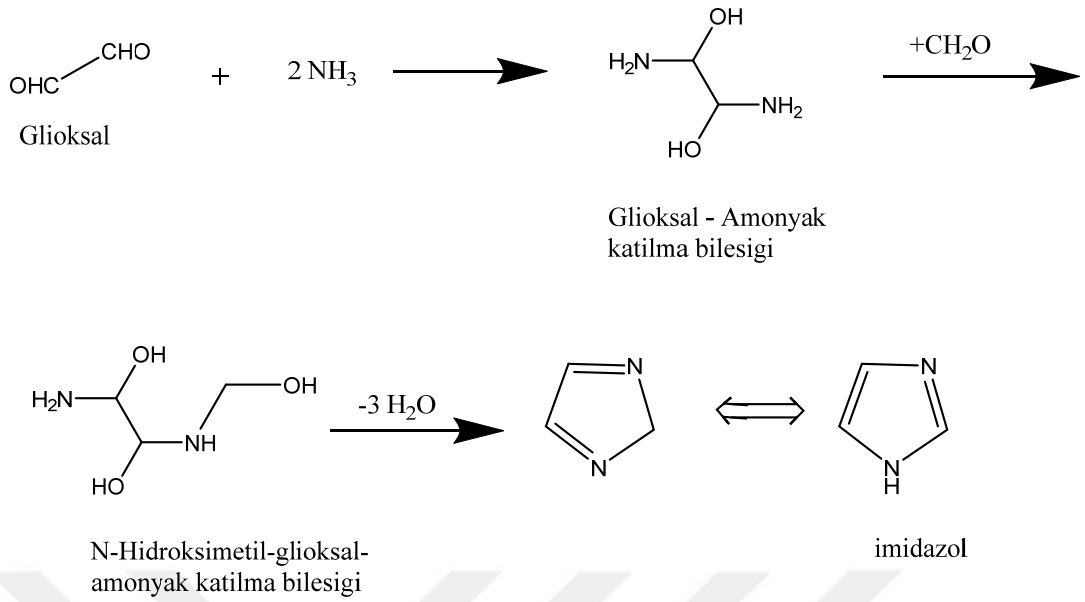
Erime noktası 70 ^{o}C, kaynama noktası 188 ^{o}C olan renksiz kararlı bir bileşiktir. 1,3-Diketonlar bir eşdeğer hidrazinle reaksiyona girer ve mono hidrazon oluşur. Oluşan mono hidrazon ısıtılınca su kaybederek halka kapanır ve pirazol ve pirazol türevi meydana gelir.



Şekil 1.13. Pirazol eldesi

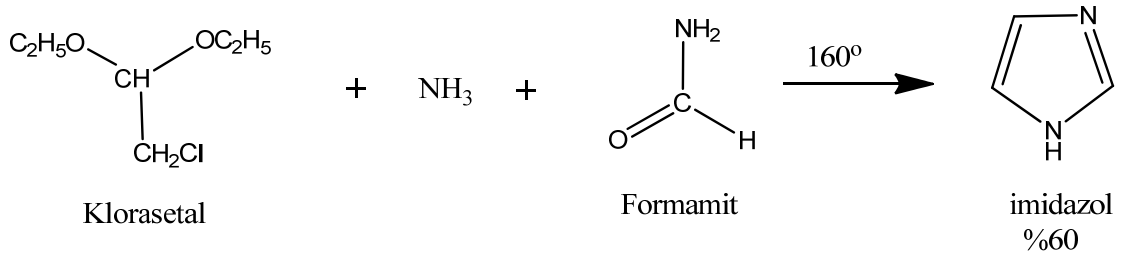
1.1.6.4. İmidazol

İmidazol eldesinde; reaksiyon mekanizmasında iki amonyak molekülü glioksal aldehit gruplarına katılır. Sonra oluşan amino gruplarından birine formaldehit katılır. Oluşan molekülden üç su molekülü ayrılarak imidazol meydana gelir.



Şekil 1.14. İmidazol eldesi

Bu yöntem oldukça sade bir yöntemdir, ancak çok miktarda yan ürün oluştuğu için verim düşüktür. Daha yüksek bir verim elde etmek için klorasetal, formamit ve amonyak birlikte ısıtılır :

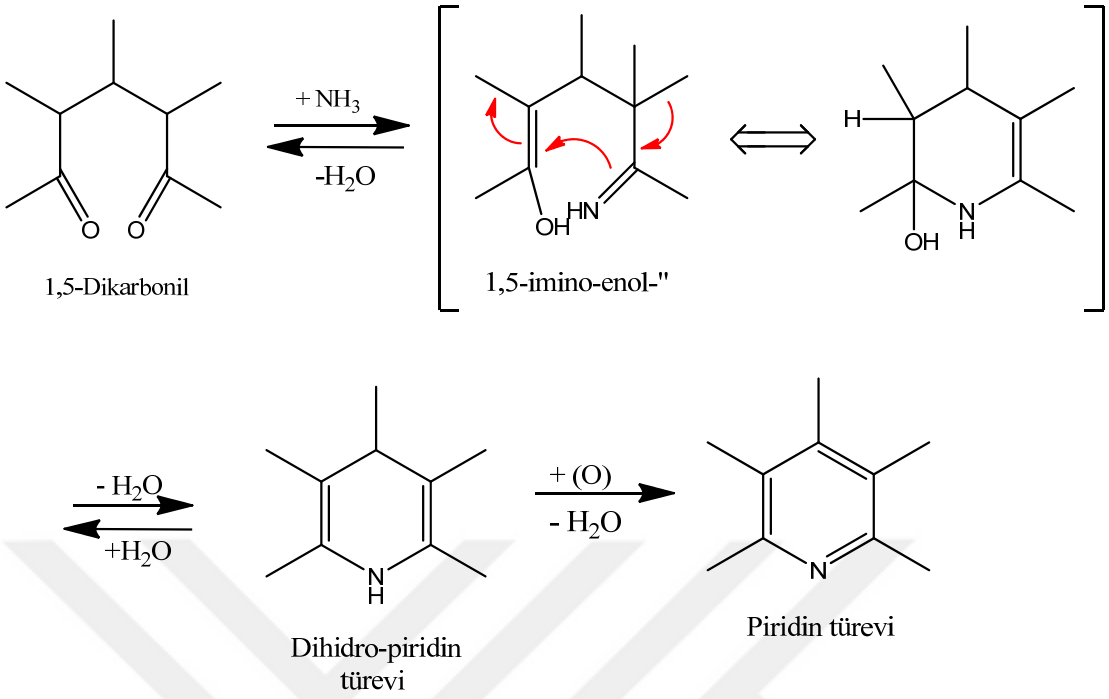


Şekil 1.15. İmidazol eldesi (2. yöntem)

1.1.6.5. Piridin

Suda ve organik çözücülerde çözünen, kötü kokulu organik bir sıvıdır. Piridin türevlerinin birçoğu ilaç sanayisinde kullanılır. Organik kimyada ve endüstride çözücü olarak, bazik katalizör olarak ve bazı piridin türevlerini sentezlemek için kullanılır.

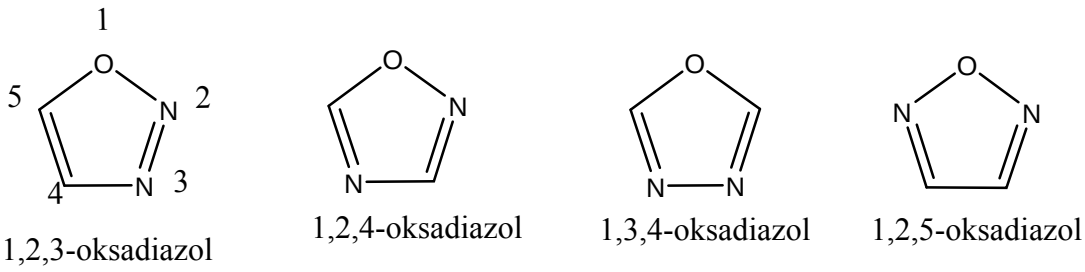
Piridin türevlerini elde etmek için genel yöntem; 1,5- dikarbonil bileşiklerini amonyakla ısıtmak, oluşan dihidro piridin türevini yükseltgen bir ortamda (molekülden 2H alarak) piridine dönüştürmektir.



Şekil 1.16. Piridin eldesi

1.1.6.6. Oksadiazoller

Bir oksijen ve iki azot içeren beşli halkalar "oksadiazoller" olarak tanımlanır. Birbiri ile izomer olan dört oksadiazol halkası bilinmektedir. Bunlar;



Şekil 1.17. Oksadiazol izomerleri

Oksadiazoller furan halkasındaki (-CH=) grupları yerine piridin tipi (-N=) gruplarının gelmesi ile yapılanmıştır. 5 üyeli halka; iki karbon atomu, iki azot atomu, bir oksijen atomu ve iki çift bağ bulundurur. Genel formülü $C_2H_2N_2O$ olarak gösterilebilir. 1,2,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol ve 1,3,4-oksadiazol bileşikleri bilinen

oksadiazollerdir, fakat 1,2,3-izomeri kararsızdır ve diazoketon tautomerine dönüşür. Kararlı olan diğer oksadiazoller ise birçok ilacın içerisinde bulunur.

Oksadiazollerin yüksek hidrolitik ve metabolik kararlılıkları, farmakokinetik davranışları ve gözlemlenen *in vivo* performasları, bu bileşikleri ilaç endüstrisi açısından önemli yapmıştır. İlaç kimyasındaki bu önemli rollerinden dolayı kimyacılar tarafından yakından incelenmektedirler.

Oksadiazoller ilaç araştırmalarında birçok farklı amaçla kullanılmaktadır. Bazı durumlarda farmakoforların asıl kısımlarını, ligantlarla bağlantıyı sağlayan bölümlerini oluşturmaktadırlar. Genellikle karbamatlar, esterler, amitler gibi karbonil grubu içeren bileşiklerin yerine geçebilirler (Boström ve ark., 2012).

1.1.6.7. 1,2,4-Oksadiazoller

Son yıllarda, 1,2,4-oksadiazol halkası içeren doğal ve sentetik bileşikler, benzersiz kimyasal yapıları ve tirozin kinaz inhibitörü, muskarinik agonist, histamin H3 antagonist, antitümör ve monoamin oksidaz inhibitörü gibi geniş spektrumlu biyolojik aktivitelerinden dolayı ilgi odağı olmuştur (Bezerra ve ark., 2005) (Kemnitzer ve ark., 2009) (Kumar ve ark., 2009).

Bunların dışında , antiinflamatuar, antimikrobiyal, antiviral, aneljezik, fungusid, herbisid, diüretik, anti-helmintik ve sitotoksik aktiviteleri de literatürde rapor edilmiştir (Leite ve ark., 2000) (dos Anjos ve ark., 2009).

Ayrıca 1,2,4-oksadiazoller, esterler ve amitler için önemli biyoizosterlerdir. Bu grupların bir heterohalka ile yer değiştirmesi bunların biyolojik aktivitelerini arttırmıştır.Bu da peptit kimyasında ve peptidomimetiklerin geliştirilmesinde uygulama olanağı sağlamıştır (de Freitas ve ark., 2007) (Jakopin ve ark., 2007) (Sureshbabu ve ark., 2008).

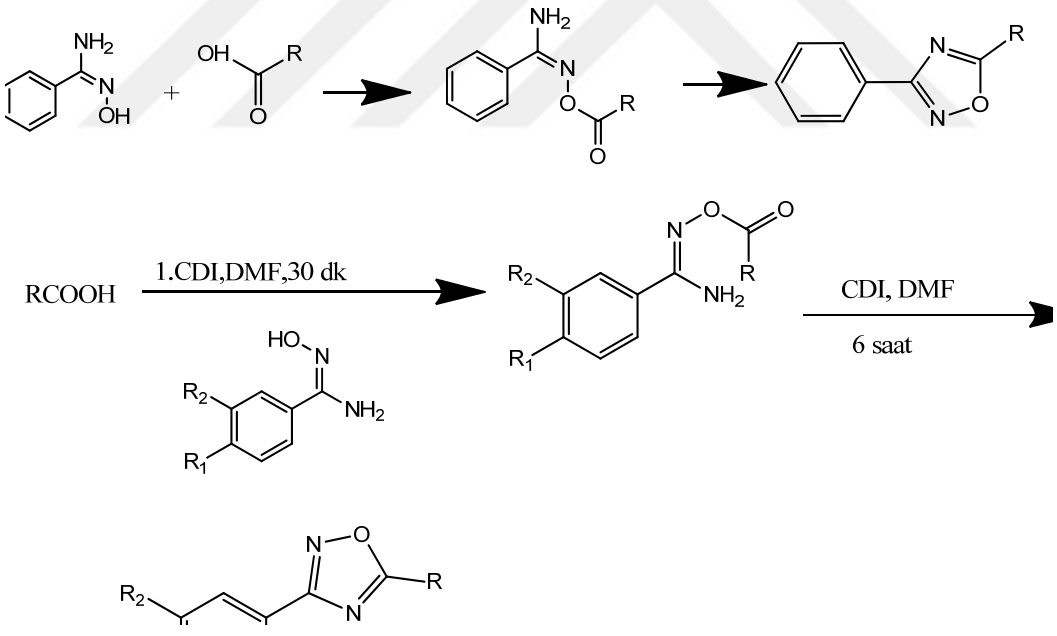
1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin farmakolojik önemi üzerinde çokça durulması yanında son yıllardaki çalışmalar bu bileşik sınıfının lüminesant sıvı kristaller, optik cihazlar için uygun materyaller ve organik light-emitting diyodes (OLEDs) için yük taşıyıcı olarak da uygulama alanı bulduğunu göstermiştir (Gallardo ve ark., 2011).

1.1.6.7.1. 1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin sentez yöntemleri

1,2,4-Oksadiazoller çok iyi bilinen azotlu bileşiklerdir ve bu alanda 1884' deki ilk sentezinden bu yana önemli ölçüde sentez çalışmaları yapılmıştır. Literatürdeki yöntemlerin birçoğu O-açilamidoksimlerin dehidrasyonlarıyla halka kapanmasına dayanır (Tiemann metodu). Bunun dışına nitriloksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları olmak üzere birçok yöntem geliştirilmiştir.

1.1.6.7.1.1. O-Açilamidoksimlerin dehidrasyonu ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

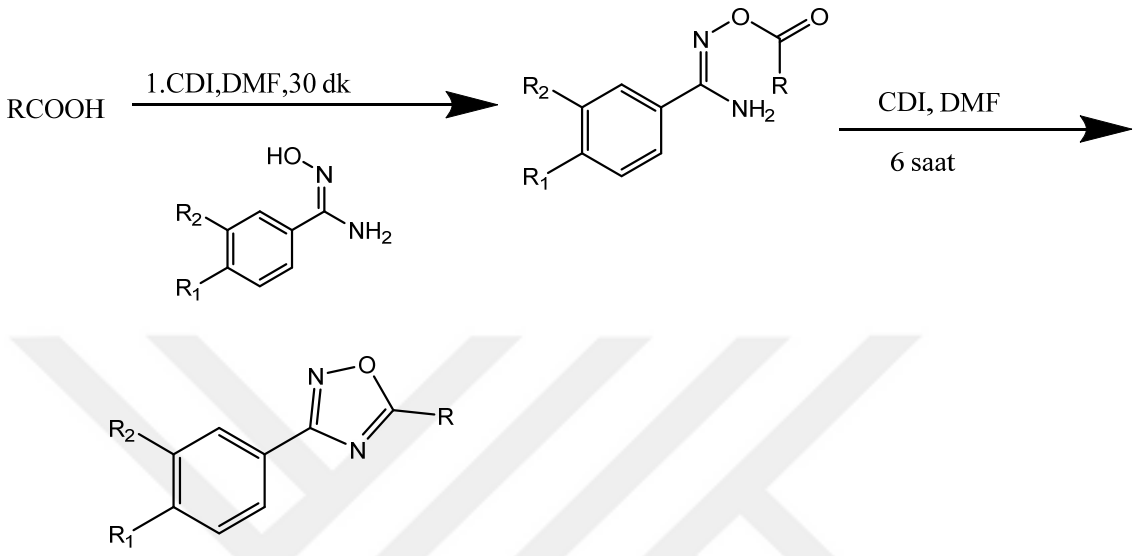
Bu yöntem; amidoksimlerin O-açillenmesi ve takiben dehidrasyonuyla halka kapanmasına dayanır. Reaksiyon ısı ve/veya bir baz yardımı ile yürüyebilir. Açilleme reaktifi olarak genellikle karboksilik asitler ve türevleri (açil halojenürler, anhidritler, esterler veya trikloralkanlar) kullanılır (de Freitas ve ark., 2007).



Şekil 1.18. Amidoksimlerin O-açillenmesi, takiben halka kapanması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

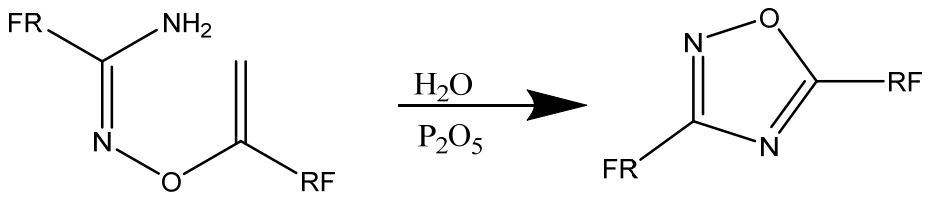
O-Açilleme reaksiyonları, reaktanların erime noktalarının üzerine kadar ısıtılması ile ya da yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması ile gerçekleştirilir.

Amidoksimler ile karboksilik asitlerin reaksiyonunda, hem O-açilamidoksimlerin oluşumu hem de dehidrasyon ile halkalaşma basamağında aktifleştirici olarak 1,1-karbonildiimidazol (CDI) kullanılarak 1,2,4-oksadiazollerin eş zamanlı sentezi gerçekleştirilmiştir (Deegan ve ark., 1999).



Şekil 1.19.CDI varlığında oksadiazol sentezi

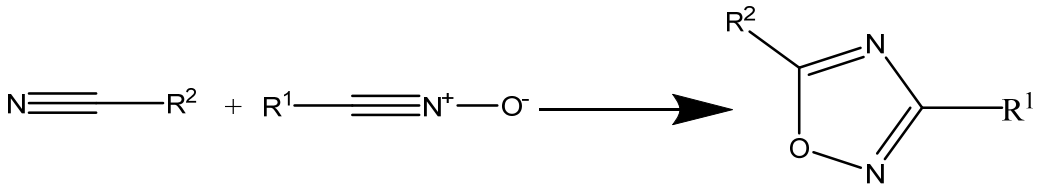
Bir başka çalışmada; amidoksimlerin CF_2BrCO_2Et ile tek basamaklı reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazollerin florlu türevleri hazırlanmıştır (Dolbier ve ark., 1999).



Şekil 1.20. Perfloroaçil amidoksimlerin fosfor pentaoksit ile dehidrasyonu

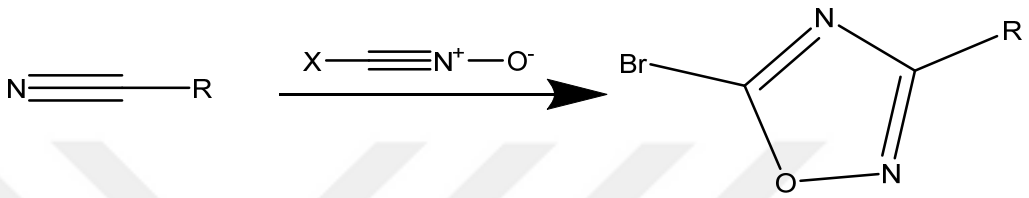
1.1.6.7.1.2. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu sonucu 3,5-disubstitüe 1,2,4-oksadiazol bileşikleri elde edilmektedir. Alifatik nitriller oksadiazol halkalaşması göstermezken, aromatik ve elektronca eksik olan nitriller oldukça reaktiftir. Ancak Lewis asitleri varlığında alifatik nitriller de oksadiazol oluşumuna giderler.



Şekil 1.21. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu

Reaktif olmayan nitriller, bromo ya da klorosiyonojen oksitler gibi reaktif nitril oksitlerle oksadiazol halkalaşmasına giderler.

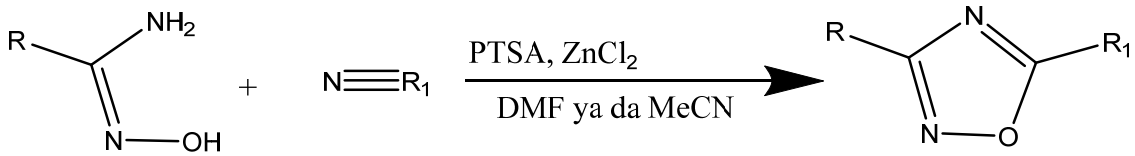


R=i-propil, CCH_2, $BrCH_2$, $PhCH_2$

X=Cl, Br

Şekil 1.22. Nitrillerin bromo ya da klorosiyonojen ile halkalaşması

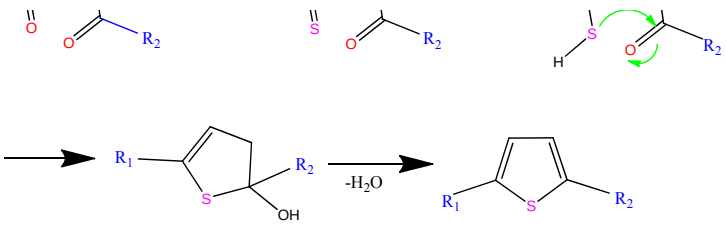
Nitril oksitlerin amidoksimlere 1,3-dipolar halka katılması 3,5-disubstitüe 1,2,4-oksadiazol-4-oksitlerin sentezi için genel bir yöntemdir. 1,2,4-Oksadiazol-4-oksitlerin disproporsiyonlaması sonucu 1,2,4-oksadiazoller elde edilmiştir (Quadrelli ve ark., 1997b). Nitril ve amidoksimlerden PTSA-$ZnCl_2$ katalizörü kullanılarak ılımlı koşullarda iyi verimlerle 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazoller doğrudan sentezlenmiştir (Augustine ve ark., 2009).



Şekil 1.23. PTSA, $ZnCl_2$ katalizli 1,2,4-oksadiazol sentezi

1.1.6.8. Tiyofen

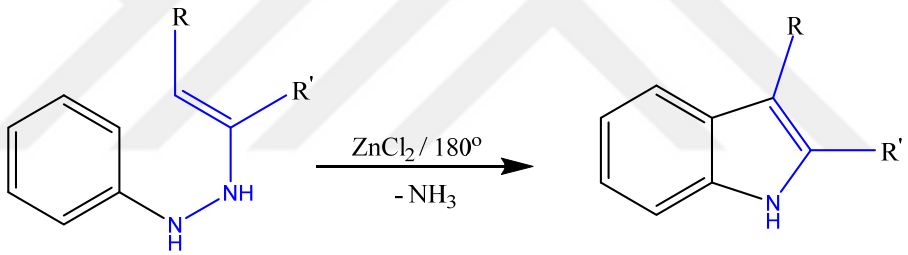
Tiyofen türevlerini elde etmek için 1,4-dikarbonil bileşikleri fosforil trisülfür veya fosforil pentasülfür ile ısıtılır.



Şekil 1.24. Tiyofen eldesi

1.1.6.9. İndol

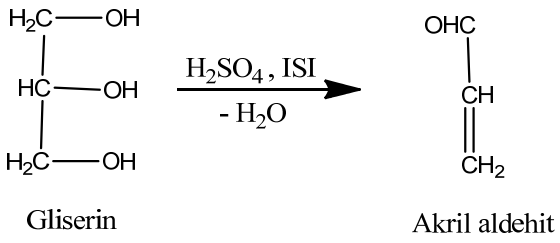
İndol halkası doğada birçok bileşikte bulunur. Erime noktası 52°C olan renksiz, kristalli bir katıdır. İndol eldesinde fenil hidrazonlar asitli ortamda 100°C'ye kadar veya nötral ortamda 180°C' ye kadar ısıtılır. Amonyak ayrılarak indol türevi meydana gelir.



Şekil 1.25. İndol eldesi

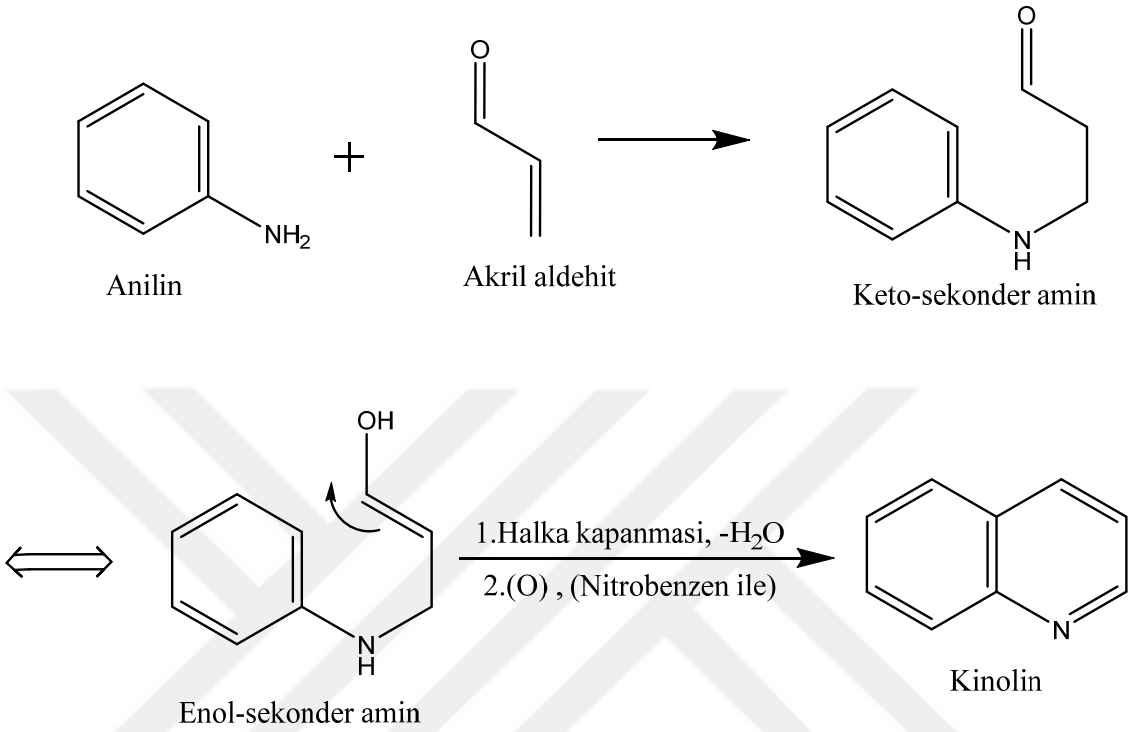
1.1.6.10. Kinolin

Organik kimyada yüksek sıcaklıkta kaynayan bazik bir çözücü olarak kullanılır. Kaynama noktası 239°C olan bir sıvıdır. Anilin + Gliserin + Sülfürik asit + Nitrobenzen karışımı 130°C'de kaynatılarak kinolin elde edilir. Burada önce gliserinin dehidratasyonu ile akrolein meydana gelir; anilinle reaksiyon veren budur.



Şekil 1.26. Gliserinin dehidrasyonu

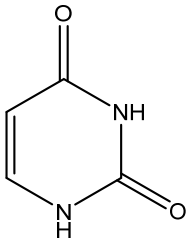
Anilinle akrolein arasında sekonder amin verecek şekilde birleşme, sonra halka kapanması ve oluşan dihidrokinolinden nitrobenzen ile hidrojenlerin alınmasıyla kinolin oluşur.



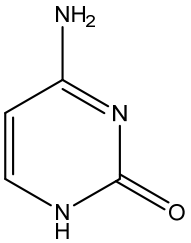
Şekil 1.27. Kinolin eldesi

1.1.7. Heterosiklik bileşiklerin önemi

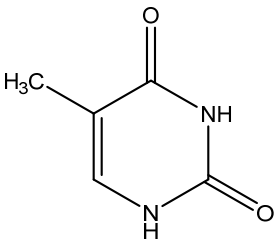
- Heterosiklik bileşikler canlı organizmada önemli rol oynarlar.
- Yeni ilaçların geliştirilmesi için önemli yapılardır.
- 1,3,4-Oksadiazol içeren bileşiklerin; antibakteriyel, antifungal, analjezik, antienflamatuar, antiviral, antikanser, antihipertansif, antikonvülsan, anti-diyabetik özellikleri de dahil olmak üzere geniş bir aktivite spektrumu vardır.
- Yaşam özünü oluşturan nükleik asitlerde bulunan urasil, timin, sitozin heterosiklik bir bileşiktir.



URASiL

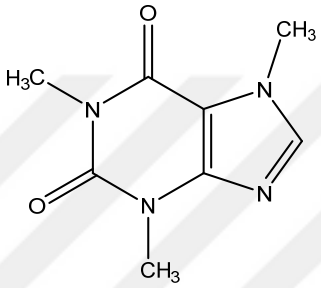


SiTOZiN



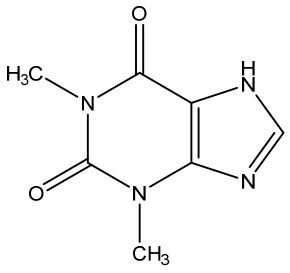
TiMiN

- Kahve ve çayın etkin bileşiği olan kafein,

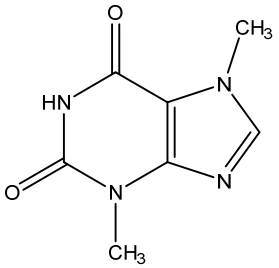


KAFEiN

- Çayda bulunan teofilin ve teobromin,

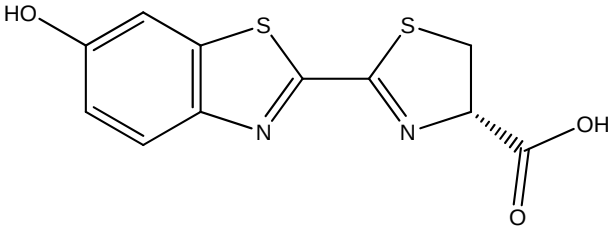


TEOFiLiN



TEOBROMiN

- Ateş böceğinin salgıladığı, karanlıkta ışıldayan madde olan lusiferin de heterosiklik bileşiktir.



LUSiFERiN

1.1.8. Heteroatomların bulundukları bileşiklerde meydana getirdikleri değişiklikler

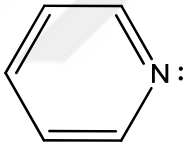
1.1.8.1. pH değişikliği

Piridin halkası rezonans yönünden benzen halkasına çok benzer, benzende olduğu gibi halkanın altında ve üstünde delokalize olmuş π elektronları bulunur ve aromatikliğe engel bir durum bulunmadığı için aromatik yapıdadır.

Piridin halkasında, azot atomu aynı benzen halkasındaki gibi sp^2 hibrit orbitali ise azot atomunun ortaklanmamış elektron çiftini oluşturur. Bu elektron çifti sayesinde piridin bazik özellik gösterir.

Bir heteroatom olan azot bu sayede halkanın aromatikliğini bozmadığı gibi bazik karakter de kazandırabilmektedir.

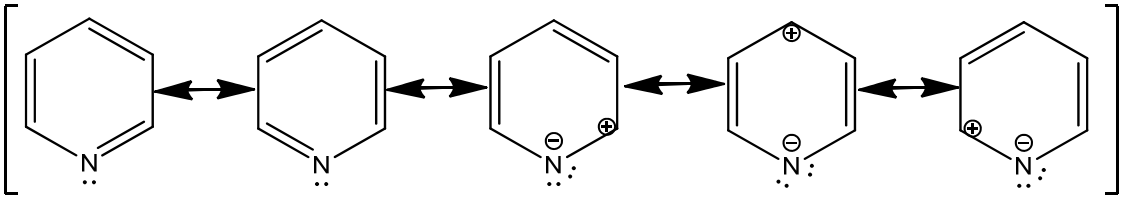
Bu durum heterosiklik bileşiklerin karbosiklik bileşiklere göre daha fonksiyonel olmasını sağlayabilmektedir.



Şekil 1.28. Piridin($Kb=2,3.10^{-9}$)

1.1.8.2. Elektronegatif etkiden kaynaklanan değişimler

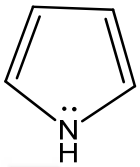
Benzen ile piridin polarlık yönünden karşılaştırılırsa; benzenin simetrik olduğu ve polar olmadığı görülür. Benzende elektronca zengin ya da fakir bölgeler bulunmaz. Piridin ise karbondan daha elektronegatif bir element taşıdığı için halkada kutuplaşma meydana gelir. Bu etkiler sonucu elektronegatif etki ile polarlaşan piridin güçlü bazlarla nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verebilir.



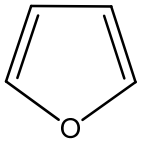
Şekil 1.29. Elektronegatif etki ile polarlaşan piridin

1.1.8.3. Aromatiklik değişimi

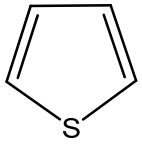
Beşli halkada tek heteroatom içeren bileşikler pirol, furan ve tiyofendir. Bunlar aromatik özellikler gösteren oldukça kararlı bileşiklerdir. Furanın rezonans enerjisi pirol ve tiyofenden daha düşüktür yani onlardan daha az aromatiktir. Bunun nedeni oksijen atomunun kükürt ve azottan daha fazla elektronegatif olması ve elektronlarını rezonans için halkaya kolayca vermemesi olarak düşünülebilir.



Pirol 21 kcal/mol



Furan 16 kcal/mol



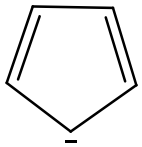
Tiyofen 29 kcal/mol

Heterosiklik bileşikler kendi aralarında taşıdıkları heteroatomun etkisine göre aromatik özellik açıdan farklılık gösterdikleri gibi aynı etki sebebiyle karbosiklik analoglarından da farklılık gösterirler.

Ayrıca aromatiklik şartlarını hatırlayacak olursak, bileşik;

- Halkalı olmalıdır,
- Düzlemsel olmalıdır,
- Konjuge bağ yapısında olmalıdır,
- Halkadaki her bir atomun halka düzlemine dik p orbitali bulunmalıdır,
- Huckel kuralına uymalıdır,
- H-NMR spektroskopisinde aromatik bölgede (6,5-8) spektrum vermelidir,
- Bağ uzunlukları eşit ya da eşite yakın olmalıdır.

Furan, pirol ve tiyofende molekül orbital yapılar incelendiğinde hepsinde bütün atomların sp^2 hibriti yaptığı görülür. Bu bileşiklerde beşinci atom elektron çifti taşıyan bir karbon da olabilir. Siklopentadienil anyonu da bu nedenle aromatiktir. Bu haliyle rezonans enerjisi 24-27 kcal/mol'dür. Rezonans enerjisinin büyük olmasının nedeni halkadaki beş atomun aynı atom olması nedeniyle orbital girişiminin güçlü olması ve simetrik, dolayısıyla da eşdeğer enerjili rezonans yapılarına sahip olmasıdır. Heterosiklik bileşiklerde bu dengeler bozulmuş durumdadır.



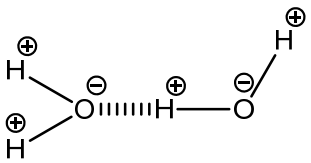
Siklopentadienil anyonu

Furan ve tiyofende serbest elektron çiftlerinden birinin sp^2 hibrit orbitalinde, diğerinin ise karbonun p orbitaline paralel olarak yönelmiş olan p orbitalinde yer aldığı görülür. Pirolde ise sp^2 hibrit orbitalindeki elektron çifti hidrojen ile sigma bağı yapmış durumdadır.

Bu ve benzer etkiler diğer heterosiklik bileşiklerde de görülerek molekülün reaksiyonlara karşı aktivitesi karbosiklik hallerine göre istenilen yönde değiştirilmiş olur. Molekülün karbon taşıyan kısımları aromatiklikten gelen kararlılıktan kurtulmuş olurlar.

1.1.8.4. Hidrojen bağı

İki molekülün arasında hidrojen bağı oluşabilmesi için moleküllerde ortaklanmamış elektron çifti içeren elektronegatif bir atom ve elektronegatif atoma bağlı hidrojen atomu olması gerekir.



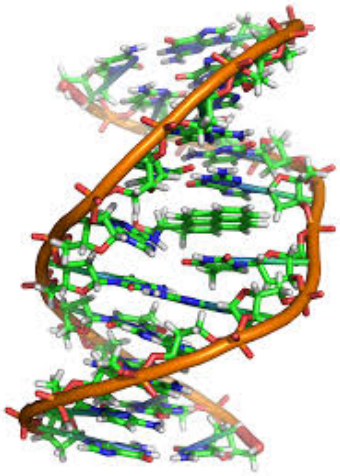
Su molekülü üzerinde hidrojen bağı

Bu durumda aromatik veya alisiklik halkalı bileşiklerin aralarında hidrojen bağı yapabilmeleri mümkün değildir.

Örneğin; İki siklohekzan molekülü aralarında hidrojen bağı oluşmaz. Bunun sonucu olarak iki molekül arasında güçlü bir çekim kuvveti oluşmaz.

DNA sarmalında DNA zincirlerinin bir arada durması gerekir ancak bu şeklide DNA çift zincirli sarmal yapıya ulaşabilir ve ancak bu şekilde bir zincir diğerinin güvencesi olarak karşısında yer almış olur. Bu durumda heterosiklik moleküller devreye

girer ve sahip oldukları elektronegatif atomlar sayesinde karşısındaki zincir ile hidrojen bağı yaparlar.



DNA molekülünün bir kısmı

DNA' daki bazlar (adenin, guanin, sitozin ve timin) bu etkileşime uygundur ve karşısındaki bazla hidrojen bağı yapabilir. Heterosiklik bileşiklerin bu farkı sayesinde DNA molekülü mükemmel yapısına ulaşır.

Özetlemek gerekirse heterosiklik bileşikler karbosiklik homologlarına göre;

- pH,
- Elektronegatif etkiden kaynaklanan değişimler,
- Aromatiklik
- Hidrojen bağı,

Yapabilme yönünden farklılıklar gösterirler. Bu ve benzeri etkiler sonucu heterosiklik bileşikler organik kimyada ve biyokimyada çok özel bir yere sahiptir.

1.2. Fluoresans Sensörler

Floresans soğuk cisimlerde moleküler fotonun soğurulması durumunda daha uzun dalga boyunda diğer bir fotonun yayılmasını tetiklemesiyle oluşan ışıma olayı olarak adlandırılır. Foton molekül tarafından soğurulması durumunda, bir elektron daha yüksek enerji seviyeli bir molekül orbitaline çıkarılır. Bir foton soğurmuş molekül uyarılmış durumdadır ve genellikle bu durumda kararsız yapıdadır. Soğurulan ve yayılan fotonlar arasındaki enerji farkı moleküler titreşimler ya da ısı olarak ortaya

çıkar. Floresans ışıma, daima soğurulan dalga boyundan daha uzun dalga boylu, yani daha düşük enerjilidir ve uyarıcı ışın kesildiği anda kendiliğinden ışıma olayı hemen durur.

Spektrofotometrik analiz, mikromolar seviyelerin altındaki konsantrasyonların algılanması ve kullanılmasındaki kolaylık nedeniyle etkin bir sensör yaratmak için önemli bir yöntemdir. Floresans sensör en önemli kimyasal sensörlerden biridir ve hedef molekülleri ve iyonları canlı organizma içinde görüntülemek için de güçlü bir alettir. Çünkü yüksek hassasiyet ve aynı anda görüntüleme özelliğine sahiptir. Floresans sensör bir analit ile etkileşimi sonucu algılanabilir spektral değişiklik üreten bir molekül veya polimer olabilmektedir. Floresan bir malzemenin tasarlanması, floresan cevabın algılama elemanının içine yerleştirilmesini gerektirmektedir. Bu yüzden, belirli bir analite seçimli bir sensör oluşturmak için hem tanıma hem de floresans sinyalin optimize edilmesine ihtiyaç vardır. Polimer matriks içinde floroforun tuzaklanması, malzeme içinde homojensizlik oluşturacağından ve floresans klavuzun dışa salınması da kararsızlık problemi oluşturacağından, sensörün kullanım ömrü ve tekrarlanabilirlik özelliği azalacaktır. Bu malzemelerin kararlılığını iyileştirmek için polimerik matrikse klavuz molekülünün kimyasal olarak bağlanması alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Toksik ağır metal iyonlarının belirlenmesi için seçici kemosensörlerin geliştirilmesi, bu metal iyonlarının yaygın kullanımı ve çevresel olarak önemli etkileri sebebiyle özel ilgi çekmektedir. Atomik absorpsiyon spektrometresi, indüktif eşlenmiş plazma-kütle spektrometresi, indüktif eşleşmiş plazma-atomik emisyon spektrofotometri gibi analitik teknikler ve iyon-seçici potansiyometri gibi oldukça hassas elektrokimyasal teknikler metal iyonlarının tayininde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tekniklerde numune hazırlamanın karmaşık bir prosedür olması, yüksek enstrüman maliyeti ve bir elementin farklı yük durumu için farklı modlar olması gibi birçok dezavantaj meydana getirmektedir. Bu yüzden, basit spektrometrik teknikler ile metal iyonlarının düşük konsantrasyonlarının belirlenmesi önem arz etmektedir. Çeşitli spektroskopik yöntemler arasında, metal iyonlarının tespiti için floresans tekniklerin kullanımı yüksek hassasiyet, seçicilik, hızlı tepki süresi, düşük maliyet ve basit işlem prosedürü açısından sayısız avantajlar sağlamaktadır.

1.2.1. Floresansı Etkileyen Faktörler

Bir molekülün floresans özellik gösterip göstermemesinde hem molekül yapısı hem de kimyasal çevresi etkili olmaktadır.

- Uyarılmış singlet molekülün enerjisi ile temel haldeki molekülün enerjisi birbirinden ne kadar farklı ise iç dönüşüm olayının olasılığı azalır ve dolayısı ile floresans verimi artar.
- Moleküllerde düzlemsellik dönmenin engellenmiş olması genellikle floresans verimi artar.
- Çözünmüş halde bulunan oksijenin etkisi ile floresans verimi azalır.
- Moleküllerde konjugasyon ve halka sayısının artması ile floresans verimi artar.
- Halkalı bir organik molekülde halkanın elektron yoğunluğunu arttıran sübstitüentler ile floresans verimi artar.
- Sıcaklığın artması ile uyarılmış moleküllerin çarpışma olayı da artacağından iç dönüşüm olayının verimi artar, floresans verimi ise azalır.

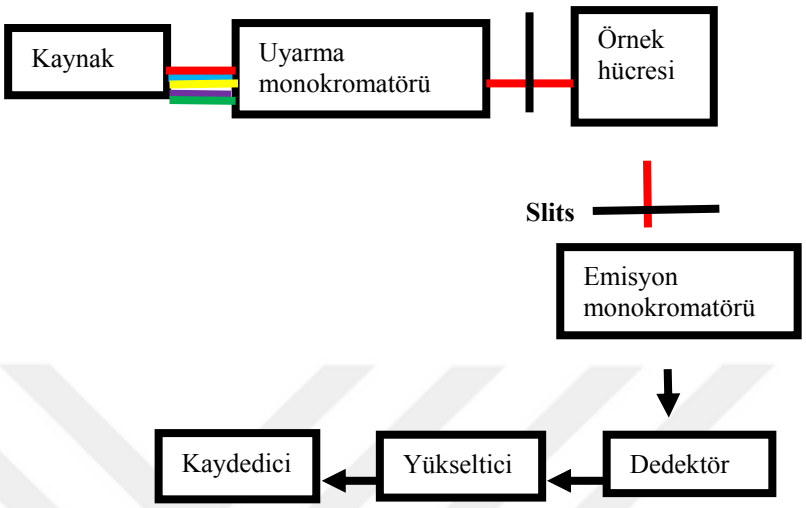
Floresans gösteren bir maddenin yaydığı ışının dalga boyu o madde için karakteristik olduğundan floresans analizleri ile maddelerin kalitatif analizi mümkün olur. Kantitatif analizler ise belirli bir derişim aralığında floresans şiddeti ile derişimi arasındaki ilişkinin doğrusal olmasından yararlanılarak yapılır. Kolorimetrik veya spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilemeyen çok düşük derişimlerdeki çözeltiler ($10^{-4} – 10^{-9}$ μM) floresans yöntemi ile tayin edilebilirler.

1.2.2. Floresans Spektrofotometre Cihazı

Floresans analizlerinde floresans ışının şiddetini ölçmek için kullanılan aletin başlıca kısımları ışık kaynağı, örnek küveti, uyarma ve emisyon dalga boylarını seçecek bir çift filtre veya monokromatör ve floresansı ölçecek detektördür (Şekil 1.30)

UV ve görünür bölgede ışık yayan bir ışık kaynağından gelen ışık uyarma monokromatörden geçtikten sonra örneğe gönderilir, örnekten kaynaklanan lüminesans uyaran ışığa göre doksan derecelik bir açıdan toplanarak dedektöre ulaşır ve böylece örneği uyaran ışığın dedektöre ulaşması önlenir. Spektrumun elde edilmesi için ikinci bir monokromatörden örnek ile dedektör arasına yerleştirilmesi gerekir. Bu cihazlara ışık kaynağı olarak civa ark lambası hat şeklinde ışık yaydığından daha çok filtreli

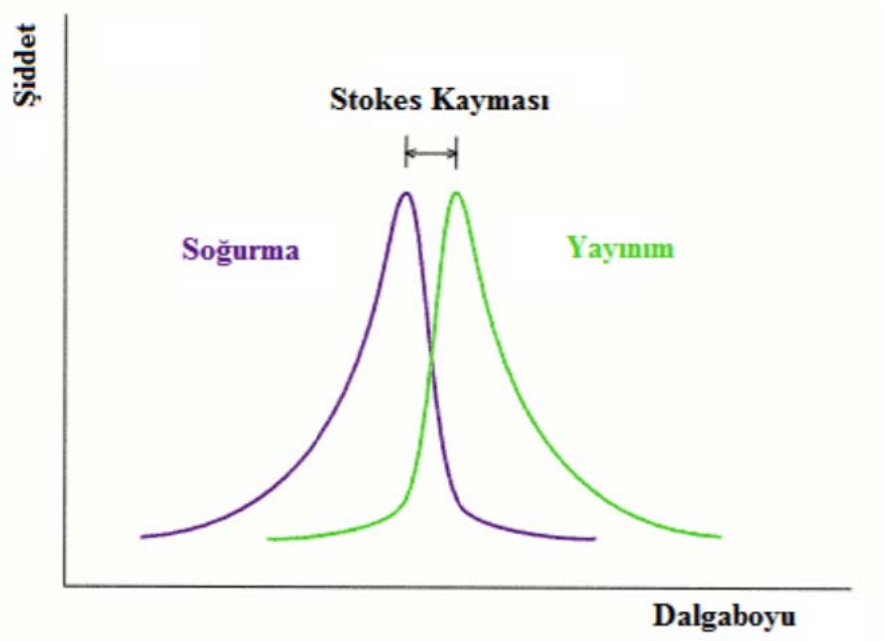
aletlerde kullanılır. Ölçümlerin UV görünür bölgede yapıldığı durumlarda tungsten lambası kullanılır.



Şekil 1.30. Fluorimetre cihazının şematik görünümü

1.2.3. Jablonski diyagramı

Stokes kayması (Stokes Shift) aynı elektronik geçişin, emisyon (yayınım) ve absorbsiyon (soğurma) eğrilerinin maksimum değerleri arasındaki (dalga boyu veya frekans) farkı olarak adlandırılır (Şekil 1.31).



Şekil 1.31. Stokes Kayması

Moleküler veya atomik sistemlerde bir foton soğurulduğunda, sistem enerji kazanarak uyarılmış duruma geçer. Uyarılmış haldeki sistem kararsız yapıdadır ve sistem kararlı hale gelebilmek için ışıma yaparak içinde bulunduğu fazda enerjiyi verme eğilimindedir. Bu durumda yayılan fotonun enerjisi soğurulan fotonun enerjisinden daha azdır. Bu olay İrlandalı fizikçi George G. Stokes'un adı ile de anıldığı için Stokes Shift (Stokes kayması) olarak adlandırılmıştır. Eğer yayınlanan fotonun enerjisi başlangıçta soğurulan fotonun enerjisinden daha fazla olduğu durumda ise bu olay Anti-Stokes Kayması olarak adlandırılır. Açığa çıkan bu ekstra enerji kristalin enerji kaybederek kristal örgüsündeki fotonların etkileşmelerinden kaynaklanır.

1.2.4. Işın etkili elektron transferi (PET)

Işın etkili elektron transferi floresans sönümleme olayından sorumludur. Bu yöntem pek çok organik fotokimyasal reaksiyonda geçerlidir. Bu çoğu doğal olayda gerçekleşir ki ışın-etkili yük ayrılması esasına dayanan güneş enerjisinin dönüşümü için yapay sistemlerde ve fotosentez olayında önemli bir rolü vardır.

Uyarılmış durumda elektron transferinin ilerleyişi oksidasyon ve redüksiyon potansiyelleriyle ayarlanmaktadır. Işın-etkili elektron transferi gerçekleştiği zaman molekülün donor kısmından akseptör kısmına bir elektron verilir.

Işın-etkili elektron transfer sönümlemenin doğası ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Florofor uyarıldığı zaman elektron akseptörü olarak davranır. Buna elektronca zengin bir bileşik olan 'dimetilanilin' verilebilir. Burada bu bileşik polinükleer aromatik hidrokarbonlara elektron verilebilir ve elektron akseptörü olarak davranır (Kumbhakar ve ark., 2004).

PET sönümleme aynı zamanda uyarılmış florofordan sönümleyiciye doğru elektron transferi ile de gerçekleşebilir.Bu duruma uyarılmış indollerden elektronca fakir imidazolyum veya akriamide doğru elektron transferinin gerçekleşmesi örnek verilebilir. Halokarbonlarla oluşan sönümleme olayı florofordan elektronegatif halokarbona doğru gerçekleşen elektron transferini ifade eder.

1.2.5. İç yük transfer sistemleri (ICT)

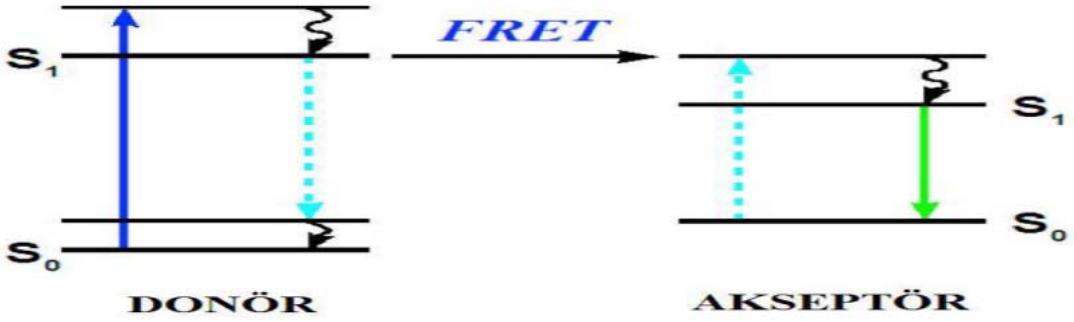
Elektron verebilen bir grup içeren florofor (amin grubu gibi) elektron çekici gruba bağlandığı zaman ışıklı uyarma üzerine donorden akseptöre molekül içi yük transferi oluşur. Dipol momentteki bu değişim bir Stokes kayması ile neticelenir ki temel olarak bu floroforun mikro çevresine bağlıdır. Elektron verici grup (ligand) ile metalin koordinasyonu floroforun fotofiziksel özelliklerini değiştirecektir. Çünkü kompleksleşen katyon molekül içi yük transferinin etkinliğini değiştirir.

Amin fonksiyonel grup gibi elektron verici bir grup katyonla etkileştiği zaman bu grubun elektron bağışlama karakteri azalan konjugasyon sebebiyle zayıflar ve akabinde absorpsiyon spektrumunda maviye doğru bir kayma meydana gelir.

Katyon bağlanmasıyla gerçekleşen fotofiziksel değişimler yük-dipol etkileşim terimi ile de tanımlanabilir. Uyarılmış halde dipol moment daha büyüktür ki katyon donor grupla etkileşir ve daha kararsız hale geçer. Dolayısıyla absorpsiyon ve emisyon spektrumları maviye doğru kayar. Bunun aksine katyon akseptör grupla etkileştiği zaman uyarılmış hal normal halden katyonla daha kararlı olacaktır. Bu iyonoforların absorpsiyon ve emisyon spektrumları kırmızıya kaymıştır. ICT sensörlerinde katyonun bağlanmasıyla floresan kuantum verimindeki değişim PET' deki kadar büyük değildir. Ama yine de katyon bağlanması hem absorpsiyon hem de emisyon maksimumlarında bir kaymaya sebep olmuştur. Öyle ki uygun uyarma ve gözlem dalga boyu seçimi sık sık floresan yoğunluğunda daha geniş bir değişim gözlenmesine izin vermiştir. Ek olarak, ratiometrik ölçümler mümkün olup iki uygun emisyon ve absorpsiyon dalga boyundaki floresan yoğunlukları oranı analit konsantrasyonu hakkında önemlidir.

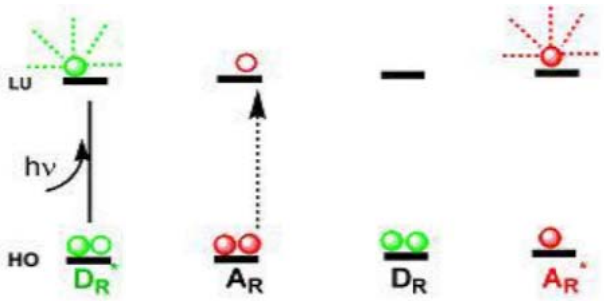
1.2.6. Floresan rezonans enerji transferi (FRET)

Floresan rezonans enerji transferi optiksel görüntüleme, DNA analiz, tıbbi hastalıkların teşhisi gibi floresans uygulamalarında sıklıkla kullanılmıştır. FRET biyolojik uygulamalarda membranın kalınlığı veya proteinin boyutunun ölçülmesinde enerji transfer mekanizmasıyla açıklanmış. FRET temel haldeki akseptör ve uyarılmış haldeki donor atomu arasında oluşmaktadır. Daha kısa dalga boyunda ışık yayan donor moleküller akseptörün absorpsiyon spektrumu ile üst üste çakışır.



Şekil 1.32. Donor akseptör arasında gerçekleşen FRET mekanizması

Enerji transferi ışın belirmeksizin oluşur ve donor-akseptör arasındaki dipol-dipol etkileşimi ile gerçekleşir. FRET molekül orbital diyagramı Şekil 1.32' de ve rezonans enerji transferi Şekil 1.33' de verilmiştir.



Şekil 1.33. Rezonans enerji transferi için molekül orbitali

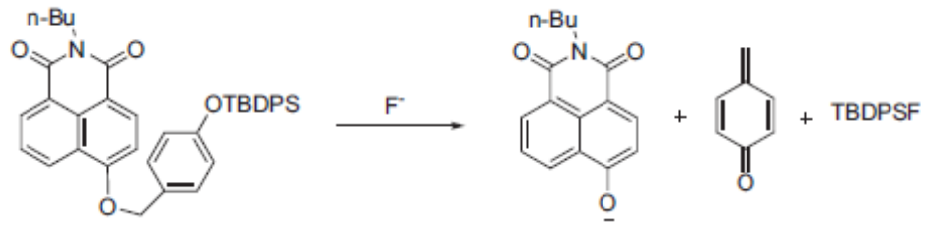
1.2.7. Excimer sensörler

Antresen ve piren gibi bazı floroforlar excimer (uyarılmış dimer) oluşturabilir. Uyarılmış molekül uyarılmış hal süresi içerisinde diğer bir uyarılmış moleküle yaklaşabilir. Bu durumda bir monomer bandı ve daha uzun dalga boyunda yayvan görünümlü bir excimer band olmak üzere iki band gözlemlenir (Valeur ve Leray, 2000).

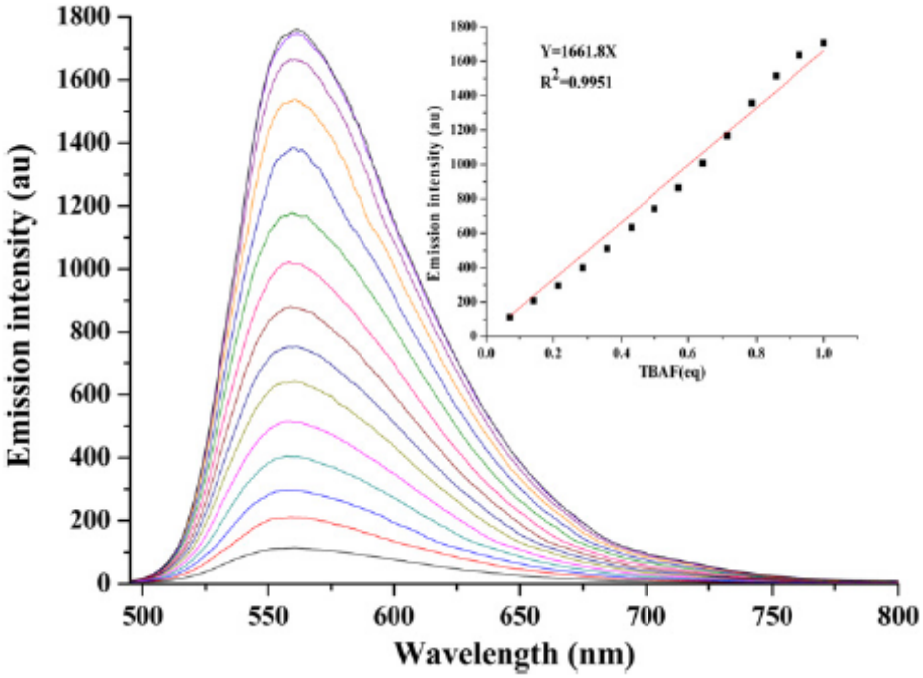
Fluoroiyonofor katyon kompleksleşmesiyle karşılıklı mesafeden etkilenen iki florofor içerdiğinde, bu katyonu tanıma monomer/excimer floresans şiddeti oranından denetlenebilir (Valeur ve Leray, 2000).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Luo ve arkadaşları (2012), yaptığı çalışmada bir çift kanal florür anyonunu algılayabilen 4-hidroksi-1,8-naftalimit ve *ter*-bütildifenilsilil türevi sentezlemişlerdir. Çalışmada florür anyonunun çıplak gözle tanınması sağlanmıştır. Florür anyonunun organik ve sulu ortamda belirlenebileceği belirtilmiştir. MeCN/H_2O (V/V 50:50) içinde, sensör molekülün dedeksiyon limiti 0.35 mg/L olduğu bulunmuştur. Yoğunluk fonksiyonu teorisi ve zamana bağlı yoğunluk fonksiyonu teorisi ile teorik hesaplamaları yapılmıştır. Ayrıca, biyolojik bir uygulamada canlı hücreler üzerinde seçici olarak florürün fluoresans tesptinin mümkün olduğu gösterilmiştir (Luo ve ark., 2013).

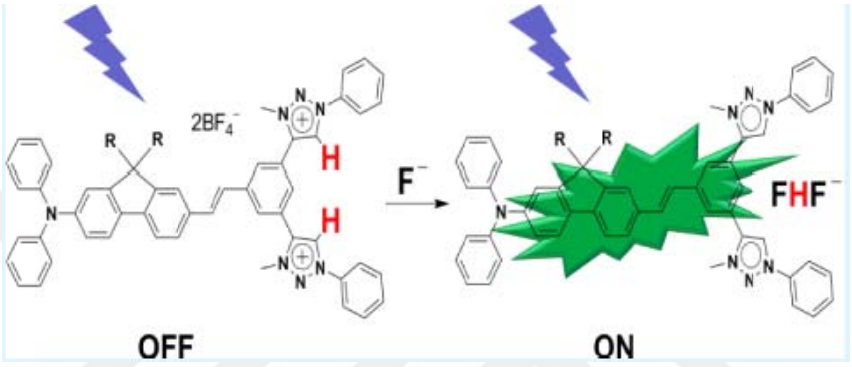


Şekil 2.1. 4-Hidroksi-1,8-naftalimit *ter*-bütildifenilsilil türevinin florür iyonunu tespit reaksiyonu

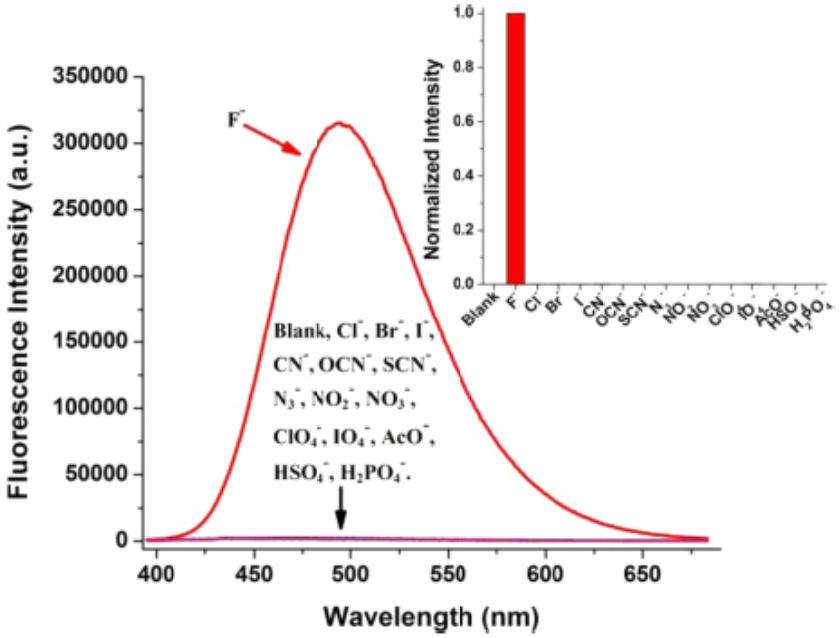


Şekil 2.2. 4-Hidroksi-1,8-naftalimit *ter*-bütildifenilsilil türevinin florür ile fluoresans titrasyon grafiği.

Sui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2013), triazol ve triazolyum grupları anyon tanımak için incelenmiştir. Burada, C-H bağı ve florür arasında flor kaynaklı deprotonlama görülmüştür. Fluoren ve triazolyum birimlerinin kombinasyonu florür için oldukça seçici bir floresans sensörü oluşturmuştur. C-H bağı ve F arasındaki etkileşimler floresans spektroskopisi ve ^{1}H NMR titrasyonları ile incelenmiştir. Test kağıtları, içme suyu içindeki florür konsantrasyonunun güvenli bir seviyede olup olmadığını tahmin etmek için 1,9 ppm'e kadar seviyeler için hazırlanmıştır (Sui ve ark., 2013).



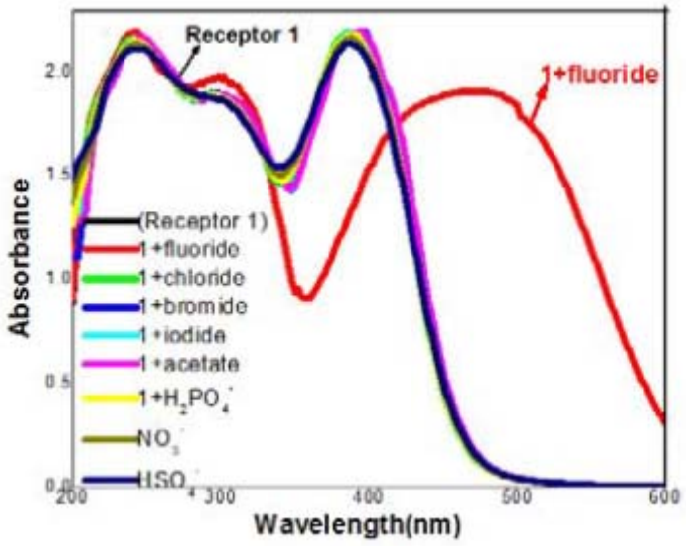
Şekil 2.3. Triazol ve triazolyum gruplarının floresans sensörü oluşturması



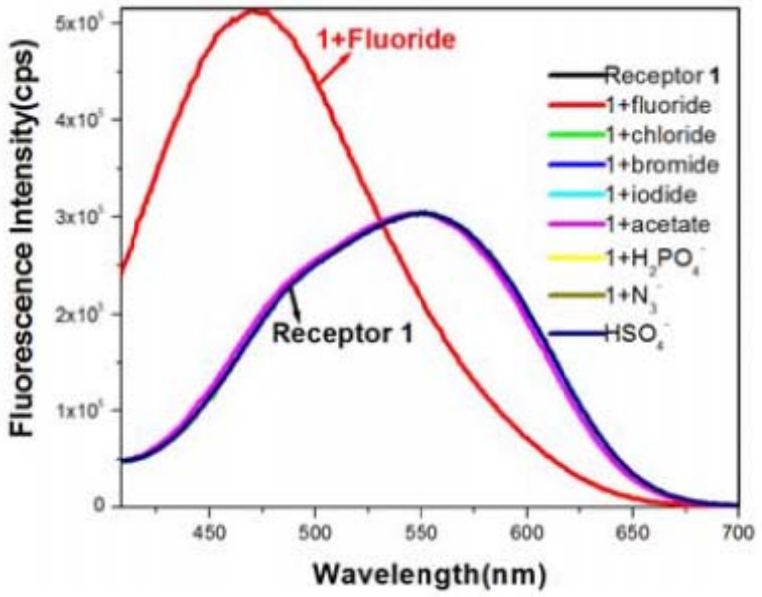
Şekil 2.4. C-H bağı ve F arasındaki etkileşimlerin floresans spektrumu

Goswami ve Chakrabarty (2010) yapmış oldukları çalışmada, flor iyonunun kolorimetrik tespiti için, fenil grupları, nitro ve/veya hidroksil grupları içeren 2,3,5-

trifenilimidazol türevli bir reseptör tasarlanmışlardır. 2-Fenil grubunun para konumunda bir nitro grubuna sahip olan imidazol reseptörü ile flor anyonu etkileştiğinde, asetonitril-su (v:v; 9:1) karışımında sarıdan kırmızıya kolorimetrik tepkiler göstermiştir. Burada nitro grubunun, bir sinyal birim olarak hareket ettiğini belirlemişlerdir (Goswami ve Chakrabarty, 2011).

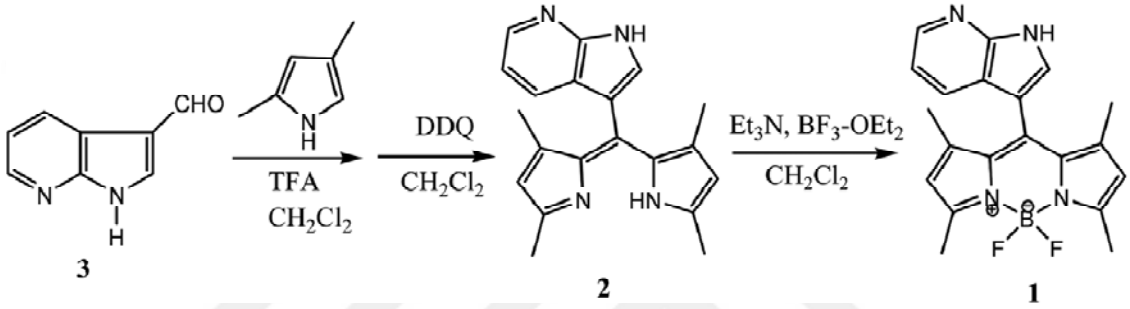


Şekil 2.5. 2,3,5-Trifenilimidazolün flor ile etkileşmesiyle oluşan kolorimetrik tepkiler

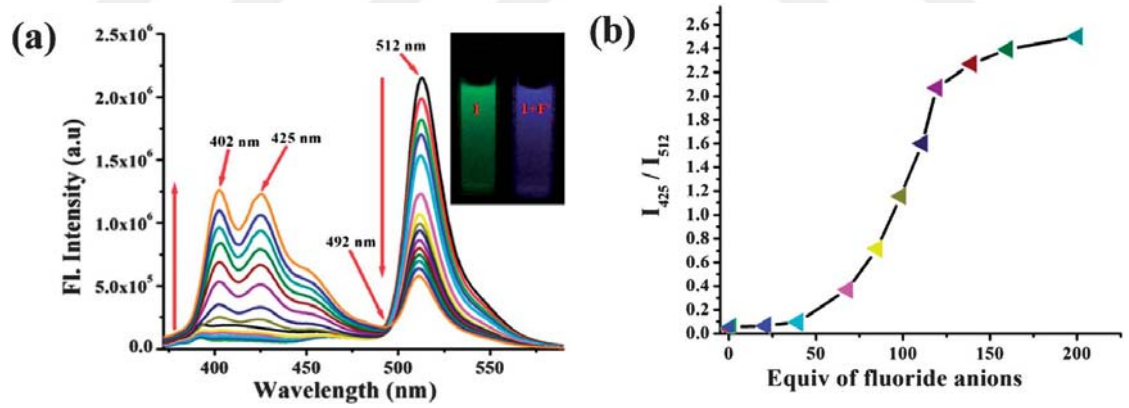


Şekil 2.6. 2,3,5-trifenilimidazolün flor ile etkileşmesiyle oluşan floresans tepki

Mahapatra ve arkadaşları, (2014) yapmış oldukları çalışmada, yeni bir BODIPY-azaindole temelli floresan sensör tasarlamış ve florür için yeni bir kolorimetrik ve orantısal fluoresan kimyasal sensör olarak sentezlemişlerdir. Bağlanma yetenekleri emisyon ve ^{1}H NMR titrasyon spektroskopileri tarafından incelenmiştir. Sarı ışıktan koyu kahverengiye renk değişimi ve yeşilden maviye emisyon renk değişimi azaindol floroforun indol kısmındaki hidrojen iyonlarının ayrışmasından dolayı olduğu belirlenmiştir. Floresans ve ^{1}H NMR titrasyon spektrumu absorpsiyon değişikliklerinden proton transfer mekanizmalarını ortaya çıkarmışlardır (Mahapatra ve ark., 2014).



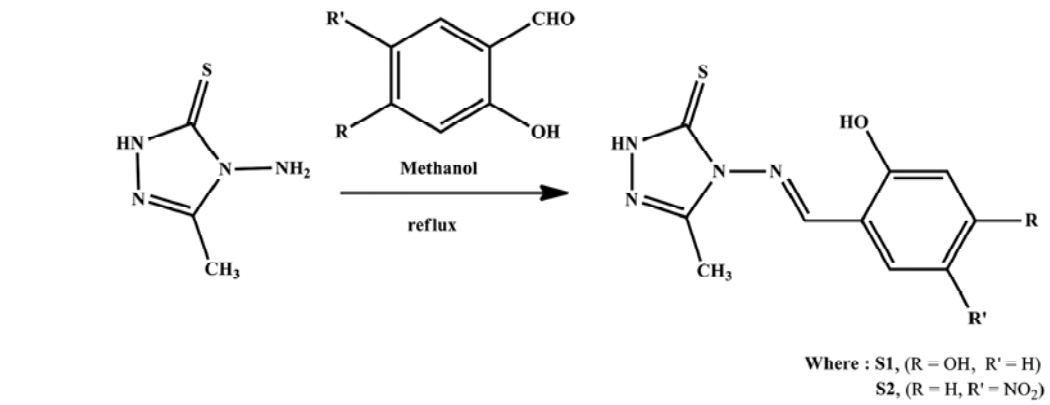
Şekil 2.7. BODIPY-azaindol temelli floresan sensör bileşiğin eldesi



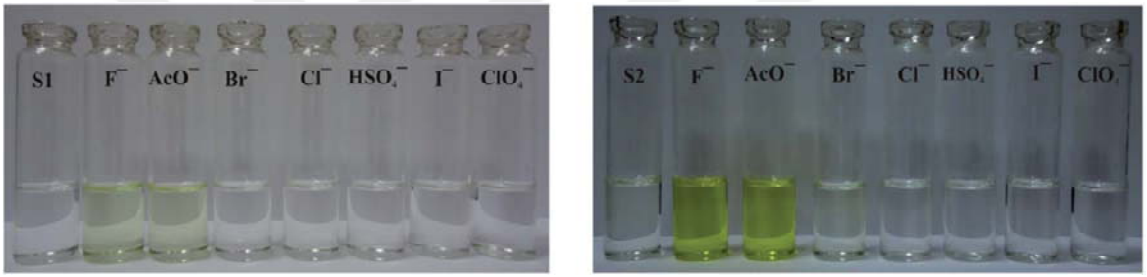
Şekil 2.8. BODIPY-azaindolün floresans titrasyon spektrumu

Kumar ve arkadaşlarının (2013) yapmış oldukları çalışmada iki yeni S1 ve S2 kimyasal sensörleri sentezlenmiş ve çeşitli biyolojik önemli anyonlara karşı rakip çözücü DMSO içinde kromojenik ve fluorojenik davranışları araştırılmıştır. Her iki sensör de F^- ve AcO^- iyonları ilavesi ile önemli renk değişimi göstermiş ve Cl^-, Br^-, I^-, ClO_4^- ve HSO_4^- gibi diğer anyonlar ilave edildikten sonra önemli bir değişim gözlemlenmemiştir. Bağlanma sabiti, F^- ve AcO^- anyonları sensörlere eşit oranda

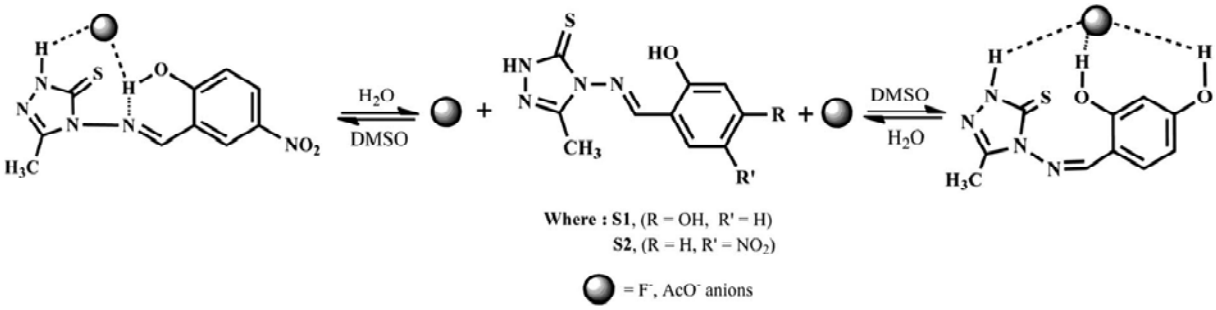
bağlandığında S2' de S1'e göre daha üstün ve daha iyi bağlanma yeteneği gösterdiği belirlenmiştir (Kumar ve ark., 2013).



Şekil 2.9. Yeni sentezlenen S1 ve S2 kimyasal sensörleri



Şekil 2.10. S1 ve S2 kimyasal sensörlerinin kromojenik ve florojenik davranışları



Şekil 2.11. Florür ve asetat anyonları S1(sağda) ve S2(sol) olası bağlayıcı modu

S1 ve S2'nin her ikisinin de anyonlara karşı algılama davranışı anyon bağlanarak kolaylıkla absorpsiyon spektral değişiklikleri ile izlenmiştir. Sensörler arasından S2, F^- ve AcO^- anyonları için yüksek hassasiyet sergilemiş ve kolay bir şekilde çıplak gözle görülebilir daha belirgin bir renk değişimi vermiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan cihazlar ve kimyasal materyaller

Bu çalışmada sentez işleminde kullanılan kimyasal maddeler ve organik çözücüler Aldrich, Merck ve Acros ' tan temin edildi ve herhangi bir saflaştırma yapılmadan kullanıldı. Anyonların stok çözeltileri, asetonitril içindeki tetrabütilamonyum tuzlarından hazırlandı. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektrumları, döteryumlanmış dimetil sülfoksit (DMSO-d6) veya döteryumlu kloroform ($CDCl_3$) içinde bir Varian 400 MHz spektrometre üzerinde ölçüldü ve kimyasal kaymalar, δ (ppm) birimlerinde ifade edildi. Kızılötesi spektrumları bir Perkin Elmer Spectrum 100 Fourier dönüşümü kızılötesi (FT-IR) kullanılarak ölçüldü. Ultraviyole-görünür (UV-vis) spektrumları bir Perkin Elmer Lambda 25 spektrometre üzerinde kaydedildi. Floresan spektrumları, 6 nm'lik yarık ile 1 cm'lik kuvars hücrelerinde bir Perkin Elmer LS 55 spektrometresi üzerinde alınd. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları (HRMS), bir Bruker Daltonics MicroToF II kütle spektrometresi üzerinde kaydedildi. Spektral ölçümler, tutarlı değerler elde edilene kadar en az iki kez tekrar edildi.

3.2. Sentezler

Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin bazıları literatürde bulunan metotlara göre, literatürde bulunmayan bileşikler ise bilinen reaksiyonlardan faydalanarak hazırlandı.

3.2.1. Piren-1-Karbonitril (2)

Bu bileşik Ansede (2004) tarafından belirtilen metoda göre sentezlendi. Piren-1-karbaldehit (1,15 g, 5 mmol), DMSO (20 mL) içerisinde 90-95^oC 'de hidroksilamin hidroklorit (0,42 g, 6 mmol) ile karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlendi ve 10 saat reaksiyonda dönüşüm tamamlandı. Ham ürün soğuduktan sonra su ile çökeltildi, süzüldü ve su ile yıkandı. Reaksiyona girmemiş aldehit ve diğer safsızlıkları uzaklaştırmak için etanolden yeniden kristalleştirme ile saflaştırıldı. Ürün açık sarı kristaller olarak elde edildi.

Verim : 0,94 g , % 83

Erime Noktası : 118 - 120^{o}C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.39 (d, J = 9.10 Hz, 1H-, ArH), 8.31-8.17 (m, 5H, ArH), 8.13-8.07 (m, 2H,ArH), 8.04 (d, J = 8.94 Hz, 1H, ArH).

FT-IR : [Zayıflatılmış toplam yansıma (ATR) katı, υ_{max} cm^{-1}] : 3042 (C-H), 2214 (C≡N), 1595, 1585 (C=C).

3.2.2. N-Hidroksipiren-1-Karboksamidin (3)

Bu bileşik literatürde daha önceden rapor edilen sentez prosedürüne adapte edilerek sentezlenmiştir.

Oda sıcaklığında, ağzı kapalı kapta, DMSO (20 mL) içerisinde hidroksilamin hidroklorür (2,45 g, 35,2 mmol) ve potasyum *ter*-bütoksit (3,95 g, 35,2 mmol) karışımı hazırlandı. Karışım 1 saat karıştırıldıktan sonra, karışıma piren-1-karbonitril (2) (0,80 g, 3,52 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 50^{o}C' de 1 gece karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi İTK ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, karışım buzlu suya döküldü ve çökeltilen ham ürün süzüldü ve su ile yıkandı. Ham ürün, açık sarı bir katı verecek şekilde etanolde yeniden kristallendirildi.

Verim: 0,82 g ; %90

Erime Noktası: 178 -180^{o}C

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 9.81 (s, 1H, N-OH), 8.60 (d, J= 9.34 Hz, 1H, ArH); 8.35-8.15 (m, 2H, ArH); 6.21 (s, 1H, -NH_2)

FT-IR (ATR-solid, υ_{max} cm^{-1}): 3481 (as. N-H); 3365 (sym. N-H); 3168 (O-H); 3044 (C-H); 1655 (C=N); 1595 (C=C); 1581 (N-H); 1395 (C-N).

3.2.3. Reseptör APA, N-asetoksipiren-1-karboksimidik asit amid (4)

N-Hidroksipiren-1-karboksamitin (3) (0,7 g, 2,32 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0,81 mmL, 4,64 mmol), 0^{o}C'de N-metilpirolidon (15 mL) içerisinde çözündürüldü. Karışıma asedik anhidrit (263 µL, 2,78 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ısınmaya bırakıldı ve gece boyunca karıştırıldı. Ham ürün suya dökülerek çökeltildi ve su ile yıkandı. Katı, beyaz bir katı vermek üzere etil asetat/hekzan karışımından yeniden kristalize edildi.

Verim: %74, 0,60 g

Erime Noktası: 169-171^{o}C

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) ppm 8.54 (d, J= 9.25 Hz, 1H, ArH); 8.38-8.30 (m, 3H, ArH); 8.29-8.20 (m, 3H, ArH); 8.14-8.07 (m, 2H, ArH); 7.20 (s, 2H, -NH_2); 2.21 (s, 3H, -$COCH_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 169.2, 158.3, 132.0, 131.1, 130.7, 129.3, 128.8, 128.6, 127.8, 127.6, 127.3, 127.0, 126.3, 126.1, 125.3, 124.9, 124.1, 124.0, 20.5

FT-IR (ATR-solid, υ_{max} cm^{-1}): 3491 (as. N-H); 3364 (sym. N-H); 3040 (C-H), 1712 (C=O); 1660 (C=N); 1602 (C=C); 1582 (N-H); 1268 (C-O).

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^{+}$ hesaplanan 302.1055; bulunan 302.1043

3.2.4. POXA, 5-Metil-3-(Piren-1-yl)-1,2,4-Oksadiazol (5)

Asetonitril (5 mL) içerisinde N-asetoksipiren-1-karboksimidik asit amit (4) (0,30 g, 1,0 mmol) çözündürüldü. Daha sonra karışıma tetrabütilamonyum florür (TBAF) (asetonitril içinde 1,0 M, 100 µL, 0,1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, ham ürün su içine dökülerek çökeltildi ve su ile yıkandı. Katı, açık sarı bir katı verecek şekilde etil asetat/heksan karışımından yeniden kristallendirildi.

Verim: % 93, 0.26 g

Erime Noktası : 139 -140^{o}C

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 9.09 (d, J= 9.37 Hz, 1H, ArH); 8.64 (d, J=8.07 Hz, 1H, ArH); 8.45-8.11 (m, 7H, ArH); 2.77 (s, 3H, -CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 177.2, 168.9, 133.2, 131.1, 130.4, 129.7, 129.6, 129.0, 128.2, 127.7, 127.3, 126.9, 126.6, 125.5, 125.1, 124.5, 123.9, 120.5, 12.5.

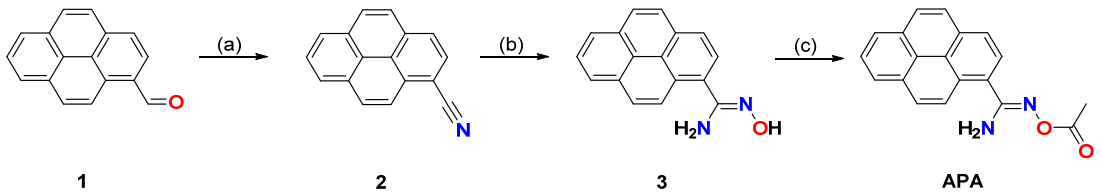
FT-IR (ATR-solid, υ_{max} cm^{-1}): 3043 (C-H), 1659, 1622 (C=N, 1602, 1538 (C=C)

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^{+}$ hesaplanan 284.0950; bulunan 284.09

4.ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu

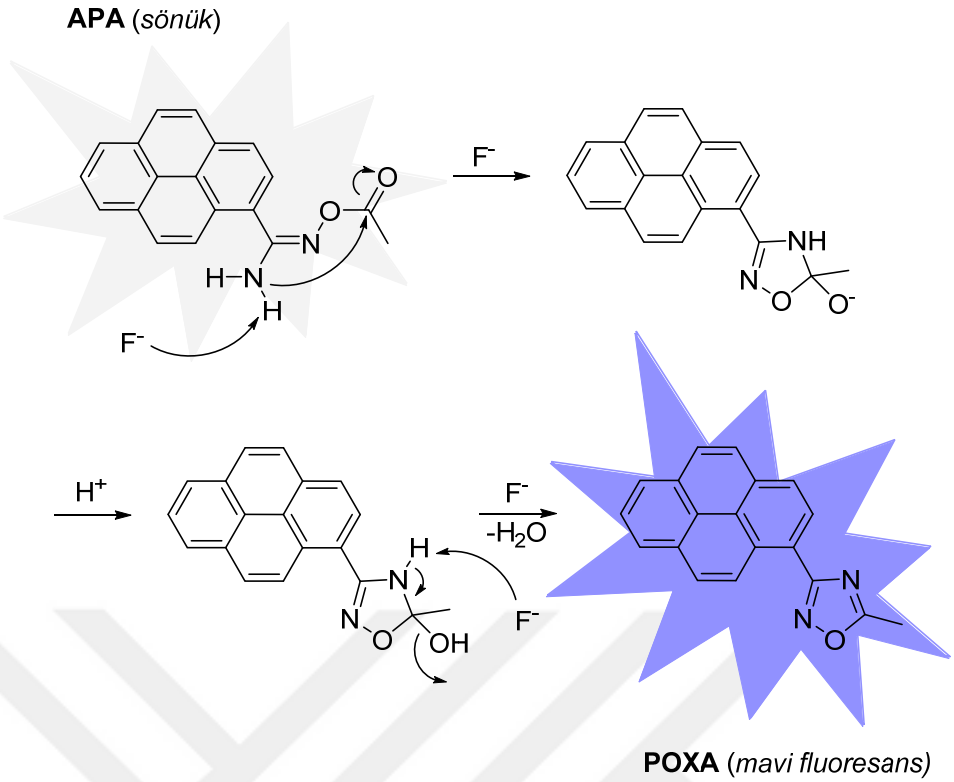
Reseptör APA üç adımda hazırlandı (Şekil 4.1). Piren-1-karbonitril (2), piren-1-karbaldehit (1)'in hidroksilamin hidroklorür ile %83 verimle reaksiyonundan hazırlandı. Daha sonra, piren-1-karbonitril (2), %90 verimle bir hidroksilamin hidroklorür ve potasyum *ter*-bütoksit karışımı kullanılarak N-hidroksipiren-1-karboksamidin (3)'e dönüştürüldü. N-hidroksipiren-1-karboksamidin (3), %74 verimle APA (4) reseptörünü vermek üzere asetik anhidrit ile esterleştirildi. Reseptör APA, karşılık gelen 1,2,4-oksadiazol türevine kolaylıkla dehidre edilebilen O-açile edilmiş amidoksim parçasını içerir. Reseptör APA, asetonitril (MeCN), aseton, $CHCl_3$, tetrahidrofuran (THF), DMSO ve dimetilformamid (DMF) gibi yaygın organik çözücüler içinde iyi çözünürlüğe sahiptir. Hazırlanan tüm bileşiklerin kimyasal yapıları, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, 2D-korelasyon spektroskopisi (COSY), bağlı proton testi (APT), FT-IR spektrumu ve HRMS kombinasyonu ile doğrulandı. APA'nın ^{1}H NMR spektrumlarında, O-açil grubundaki metil protonların sinyali, 2.21 ppm'de bir singlet olarak gözlendi. 7.20 ppm'de bir singlet, amidoksim NH_2 sinyallerine karşılık gelmektedir. Piren birimine ait olan aromatik protonlar, δ 8.54-8.07 ppm' de dublet ve multiplet sinyaller üretmiştir. Atanan yapı gözlenen spektrum ile uyumludur. Bileşiğin ^{13}C spektrumu, 19 set karbon atomuna karşılık gelen 19 pik içerir. APA' nın kızılötesi spektrumu simetrik ve asimetrik NH_2 gerilme frekansları nedeniyle 3491 ve 3364 cm^{-1} bölgelerindeki orta şiddetli bant halinde gözlenmiştir. Aromatik C-H gerilme frekansı 3040 cm^{-1} bölgesinde zayıf bir bant olarak gözlenmiştir. 1650 cm^{-1} ve 1712 cm^{-1} bölgelerinde gözlenen bantlar O-açil karbonil grubuna ve C=N titreşimine atanmıştır. Piren halkasına ait C=C titreşimi 1602 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir. APA' nın HRMS analizi, $C_{19}H_{14}O_2N_2$ formülleri ile tutarlı 302.1043' te moleküler iyon göstermiştir. Sonuç olarak, tüm spektral veriler APA' nın kimyasal yapısını doğrulamıştır.



Şekil 4.1. Kemosensör APA'ın sentez şeması: (a) $NH_2OH.HCl$, DMSO, ısı; (b) $NH_2OH.HCl$, *ter*-BuOK, DMSO, ısı; (c) aset anhidrit, *i*-Pr_2NEt, *N*-metilpirolidon.

1,2,4-Oksadiazoller, O-açile edilmiş amidoksimlerin NaOEt veya NaH gibi bazlar ile oda sıcaklığında veya piridinle ısıtılmasıyla (Andersen ve ark., 1996) (Chiou ve Shine, 1989) (Kayukova ve ark., 1999) (Ooi ve Wilson, 1980) , nitril oksitlerin amidoksime siklooksinlerle (Neidlein ve Li, 1995) (Quadrelli ve ark., 1997a) (Yu ve ark., 1995), çözelti fazında ve katı destek üzerinde (Hébert ve ark., 1999) reaksiyona sokulmasıyla elde edilebilir. Bu yöntemlerin çoğu, sert koşullar gerektirir ve yetersiz verim sağlar. Bununla birlikte, TBAF, O-açile edilmiş amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazolleri oluşturabilen çok yönlü bir reaktiftir (Gangloff ve ark., 2001). Bu çalışmada, APA'nın TBAF ile POXA'ya kolaylıkla dönüştürülebileceği belirlenmiştir. APA'nın POXA'ya dönüştürülmesi, spektral verilerle doğrulanmıştır.

APA'nın POXA'ya halkalaşma mekanizması, Şekil 4.2' de verilmiştir. Florür tarafından oluşturulan amidin anyonunun, O-açil grubunun karboniline saldırabileceğini ve dehidrasyonu tetikleyebileceği önerilmiştir. Sonuç olarak, fluoresan olmayan dekonjuge APA, oldukça fluoresan konjuge bir POXA'ya dönüştürülmüştür. Reseptör APA neredeyse hiç emisyon göstermemiş ve kuantum verimi çok düşük olmuştur. Sonuçlar, mevcut yanıt stratejisinin daha sonraki algılama çalışmaları için değerli olacağını göstermiştir.



Şekil 4.2. Flüorür iyonu tarafından başlatılan kemosensör **APA** nın halkalaşma reaksiyon mekanizması.

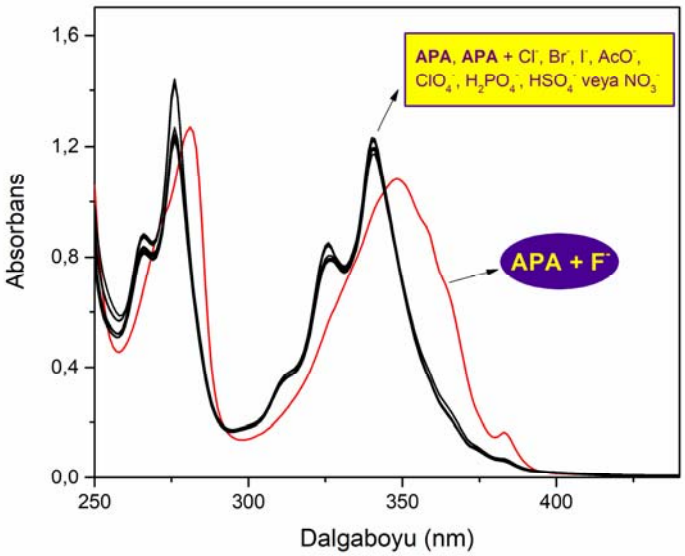
POXA'nın kızılötesi spektrumunda, NH_2 gerilme titreşimlerine bağlı orta şiddetli bantlar ve **APA** spektrumundaki O-açil karbonil grubuna ait güçlü bir bant kaybolduğu gözlenmiştir. 1659 ve 1622 cm^{-1} bölgelerinde C=N titreşimine atanan 1655 cm^{-1} bölgesindeki orta şiddetli bant çift bant olarak gözlenmiştir. **POXA**'nın ^{1}H NMR spektrumlarında, δ 8.54-8.07'de piren ünitesine ait Ar-H sinyalleri aşağı alana doğru 9.09-8.11 ppm'e kaymıştır. O-açil kısmına ait CH_3 sinyali, 2.21'den aşağı alana doğru 2.77 ppm'ye kaymıştır. Bileşiğin ^{13}C spektrumu, 19 set karbon atomuna karşılık gelen 19 pik içermektedir. Ayrıca, **POXA**'nın HRMS analizi, $C_{19}H_{12}ON_2$ formülleri ile tutarlı olarak 284.0934'te moleküler iyon piki göstermiştir. Sonuç olarak, tüm spektral veriler florür anyonunun eklenmesi üzerine **POXA** oluşumunu doğrulamaktadır.

4.2. Sensör çalışmaları

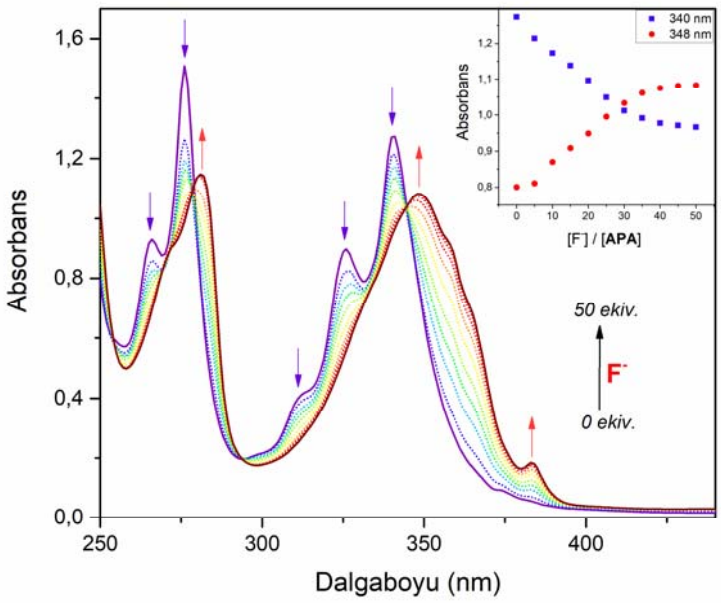
4.2.1. UV-vis çalışmaları

Reseptör **APA**, n-π * ve π-π * elektronik geçişler nedeniyle 266, 276, 314, 326 ve 340 nm'de merkezlenmiş karakteristik absorpsiyon bantları göstermiştir. Reseptör **APA**'nın F^-, Cl^-, Br^-, I^-, AcO^-, NO_3^-, ClO_4^-, $H_2PO_4^-$ ve HSO_4^- gibi çeşitli anyonlara karşı kromojenik davranışı UV-vis absorpsiyon spektroskopisi ile araştırılmıştır. Çeşitli

anyonların eklenmesi ile absorpsiyon spektrumlarındaki değişiklikler, Şekil 4.3'de gösterilmiştir. **APA** çözeltisine florür ilave edildiğinde dikkate değer spektral değişimlere yol açtığı görülmüştür. Bununla birlikte, diğer anyonlar eklendiğinde belirgin bir spektral değişiklik gözlenmemiştir. Bu da reseptörün florür için yüksek seçici olduğuna işaret etmektedir. **APA**'nın florür ile etkileşimini anlamak için UV-Vis titrasyon deneyi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.4). Florürün eklenmesiyle, tüm absorpsiyon bantlarının yavaş yavaş azaldığı ve 281, 348 ve 383 nm'de üç yeni bandın küçük bir kırmızı kayma ile ortaya çıktığını göstermektedir. 270 ve 345 nm'de iki izobestik nokta, ortamda birden fazla türün varlığını göstermektedir. Ancak, bu dönüşümden kaynaklı ortaya çıkan spektral değişiklikler görünür bölgeye rast gelmediğinden kolorimetrik bir sensör olmasını kısıtlamıştır.



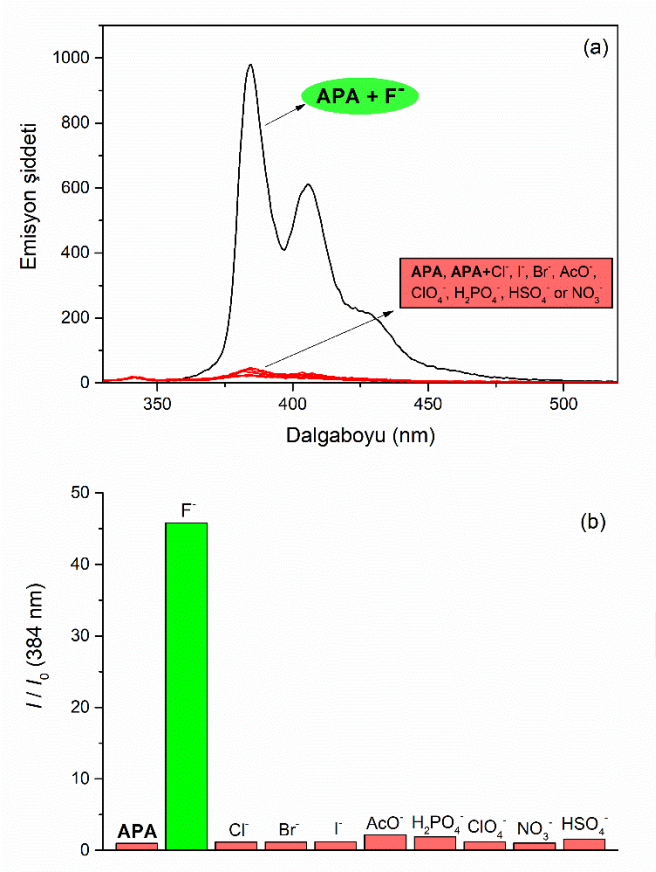
Şekil 4.3. Kemosensör **APA**'nın asetonitril çözeltisinin (40.0 µM) çeşitli anyonlar (50.0 ekiv.) etkileşimi sonucu UV-vis spektral değişimleri.



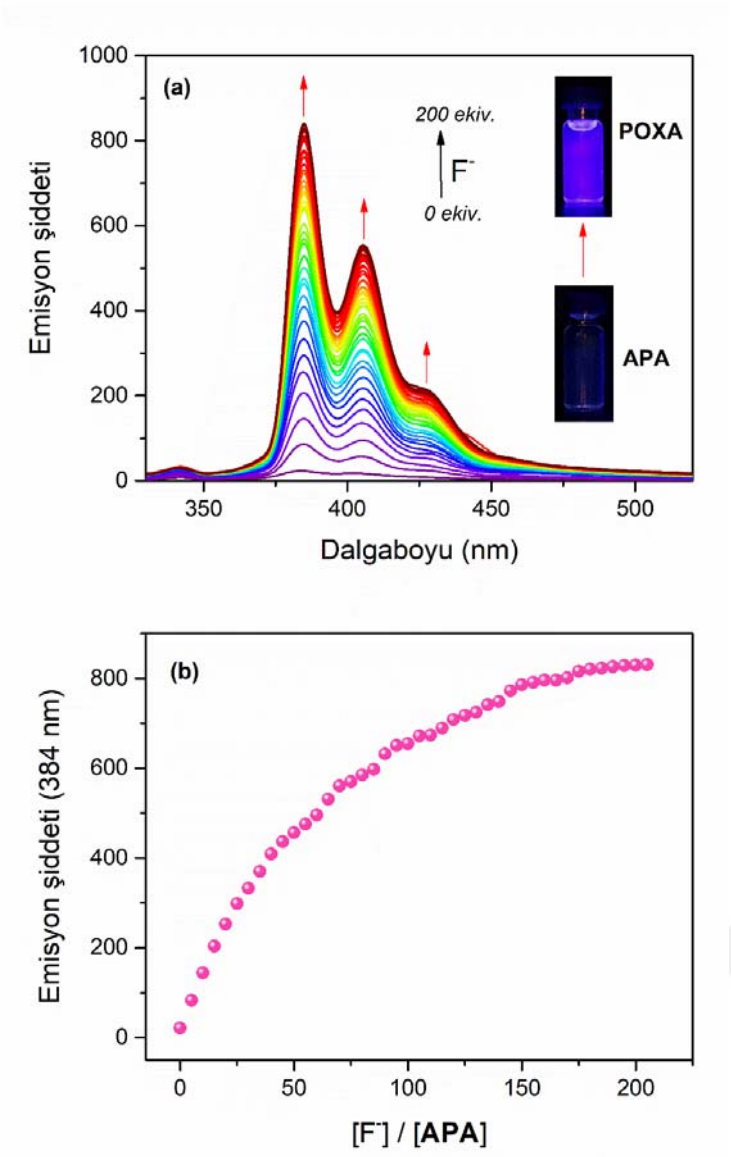
Şekil 4.4. Kemosensör **APA**'nın asetonitril çözeltisinin (40.0 µM) F^- iyonu (10.0 mM) ile UV-vis titrasyon spektrumu. İç grafik: 340 ve 348 nm'deki absorbsiyon değişimleri.

4.2.2. Floresans Çalışmaları

Reseptör **APA**'nın F^-, Cl^-, Br^-, I^-, AcO^-, NO_3^-, ClO_4^-, $H_2PO_4^-$ ve HSO_4^- gibi çeşitli anyonlara karşı fluorojenik algılama kabiliyeti oda sıcaklığında MeCN'de floresan spektroskopisi ile incelendi (Şekil 4.5.). Herhangi bir anyonun yokluğunda **APA**, O-açil amidoksim parçası ve piren arasındaki yüksek verimli PET işlemine bağlı olarak MeCN'de hiç emisyon göstermemiştir. Florür anyonunun (200.0 ekivalent) eklenmesiyle, 384, 406 ve 428 nm'de **APA**'nın yeni bir türe dönüşümü gösteren üç yeni emisyon bandı ortaya çıkmıştır (Şekil 4.6.). Bu dönüşüm mevcut PET sürecini dikkat çekici bir şekilde baskılamış ve doğrudan mavi emisyon oluşmasına yol açmıştır. Florür ilave edildikten 30 dakika sonra 45 kat emisyon artış faktörü göstermiştir. Test edilen diğer anyonlar, saptanabilir değişikliklere yol açmamıştır.

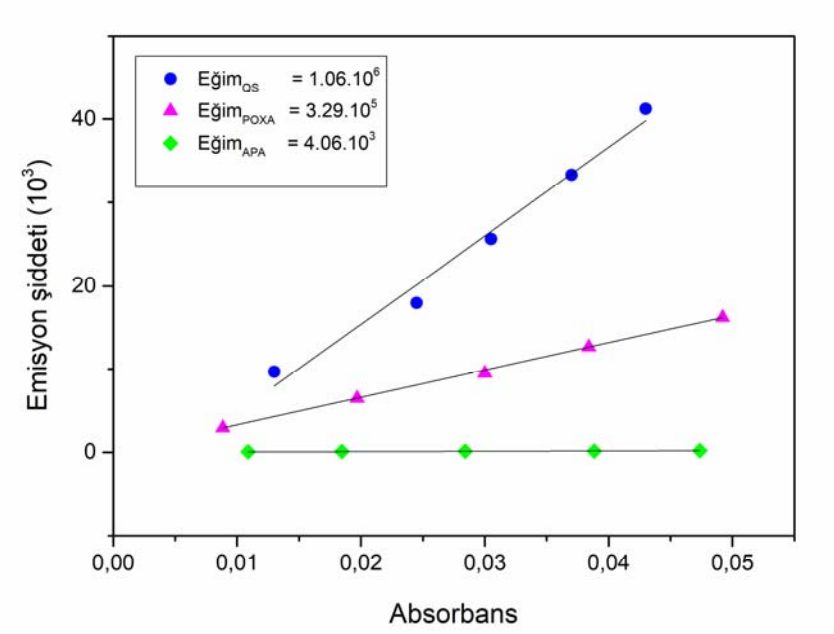


Şekil 4.5. (a) Asetonitril içerisinde test edilen anyonlar (200.0 ekiv.) varlığında kemosensör **APA** nın (0.7 μM) emisyon spektrumundaki değişimler (λ_{ex} = 340 nm, 20 ^{o}C), (b) test edilen anyonlara karşı kemosensör **APA** nın emisyon artış faktörleri (I/I_0)



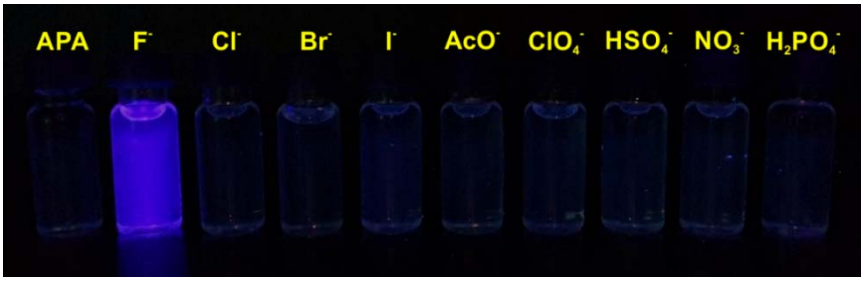
Şekil 4.6. (a) Kemosensör **APA** çözeltisinin (1.0 mM) F^- iyonu (0.7 μM) ile asetonitril içerisindeki titrasyon spektrumu, (b) 384 nm'deki emisyon şiddet değişimleri.

APA, Φ= 0.0021 kuantum verimi ile zayıf ve geniş bir emisyon bandı göstermiştir, bu durum elektron veren O-açil amidoksim parçasından kaynaklanan uyarılmış piren floroforun etkin PET söndürme işleminden kaynaklanmaktadır. Florür konsantrasyonu arttıkça, 384, 406 ve 428 nm'de emisyon yoğunluğunda belirgin bir artış gözlenmiştir. Şekil 4.1.' de gösterildiği gibi, flüorür iyonu **APA**'nın amidoksim grubuna saldırır ve molekül içi halkalaşma reaksiyonunu indüklemektedir. O-Açil amidoksim parçasının uyarılma ile elektron veren özelliği, 1,2,4-oksadiazol halkasına dönüştürülerek azalmış, böylece PET prosesini baskılayarak emisyon yoğunluğunda dramatik bir artışa yol açmıştır. Halkalaşma reaksiyonundan sonra, **POXA**'nın kuantum verimi yaklaşık 80 kat (Φ = 0.171) artmıştır (Şekil 4.7).



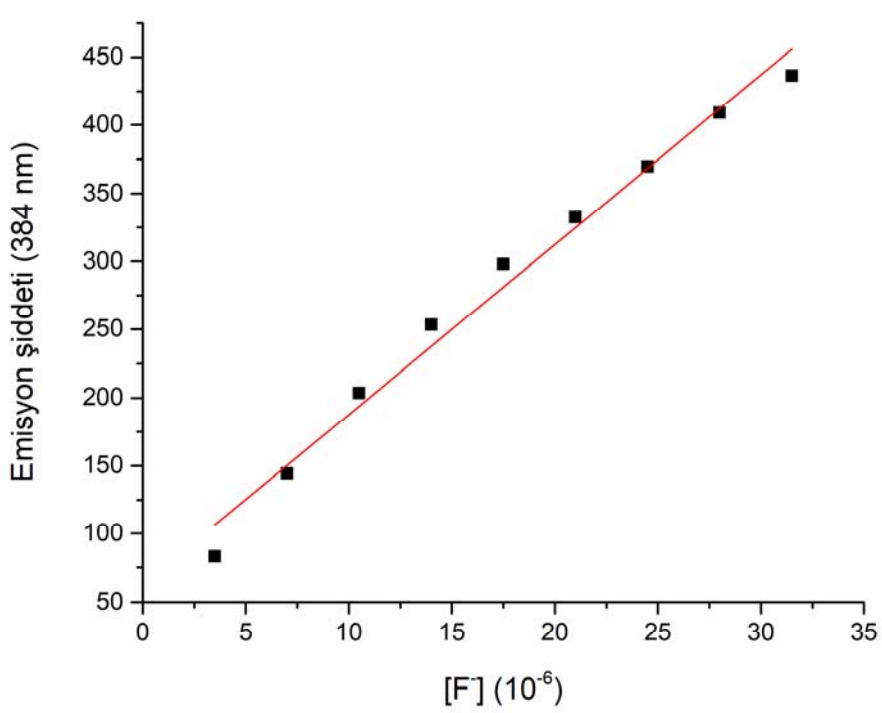
Şekil 4.7. Kinin sülfat, **APA** ve **POXA** bileşiklerinin absorbansa karşı emisyon şiddet integrasyonu grafiği

Böylece, algılama işlemi, renksizden maviye uzanan belirgin bir renk değişikliğine yol açar ve bu da herhangi bir spektroskopik enstrümana başvurmadan UV lambası altında çıplak gözle kolayca gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 4.8).



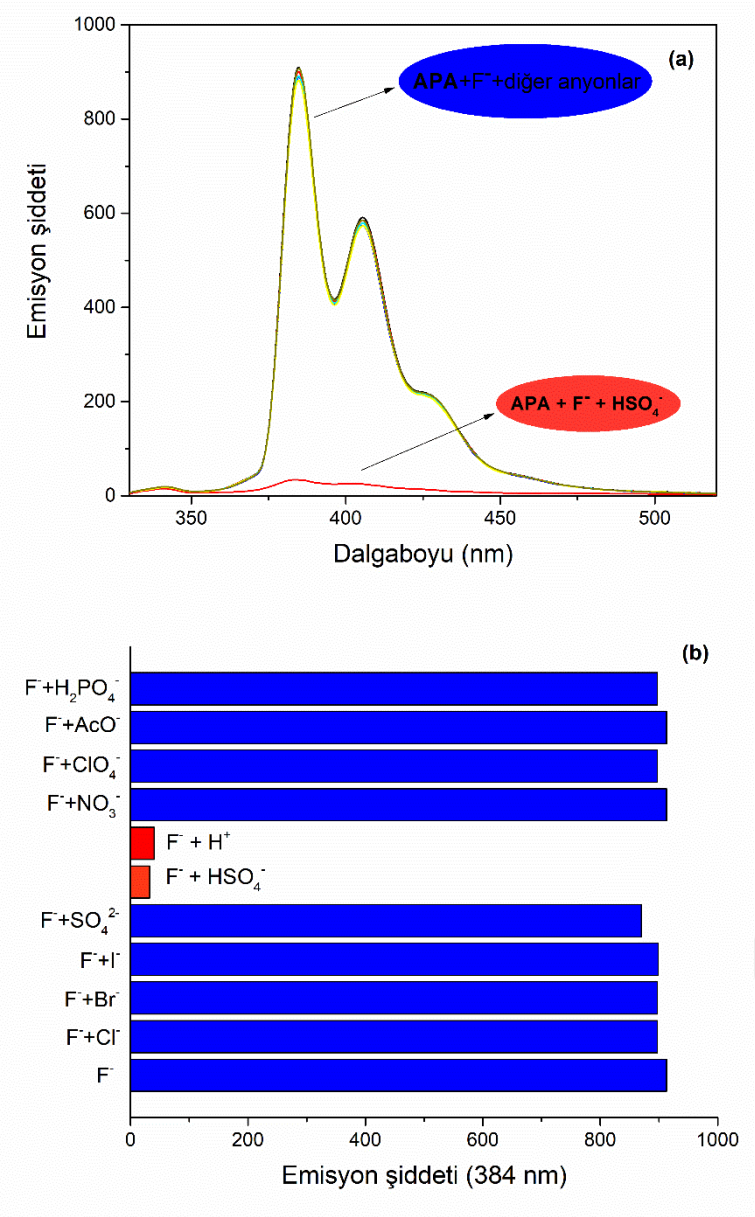
Şekil 4.8. Kemosensör **APA** çözeltisine (7.0 µM) çeşitli anyonlarının (200.0 ekivalent) ilavesinden sonra meydana gelen UV lambası altındaki (365 nm) görsel fluoresans tepki.

Emisyon şiddeti 384 nm'de, 3.5-35 µM aralığındaki florür konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu nedenle, **APA**'nın flüorür iyonunun tespit limiti, 1,36 µM (Şekil 4.9) olarak belirlendi, bu da, reseptör **APA**'nın, mikro molar seviyelerde florür konsantrasyonlarının belirlenmesinde potansiyel olarak yararlı olduğunu göstermiştir.



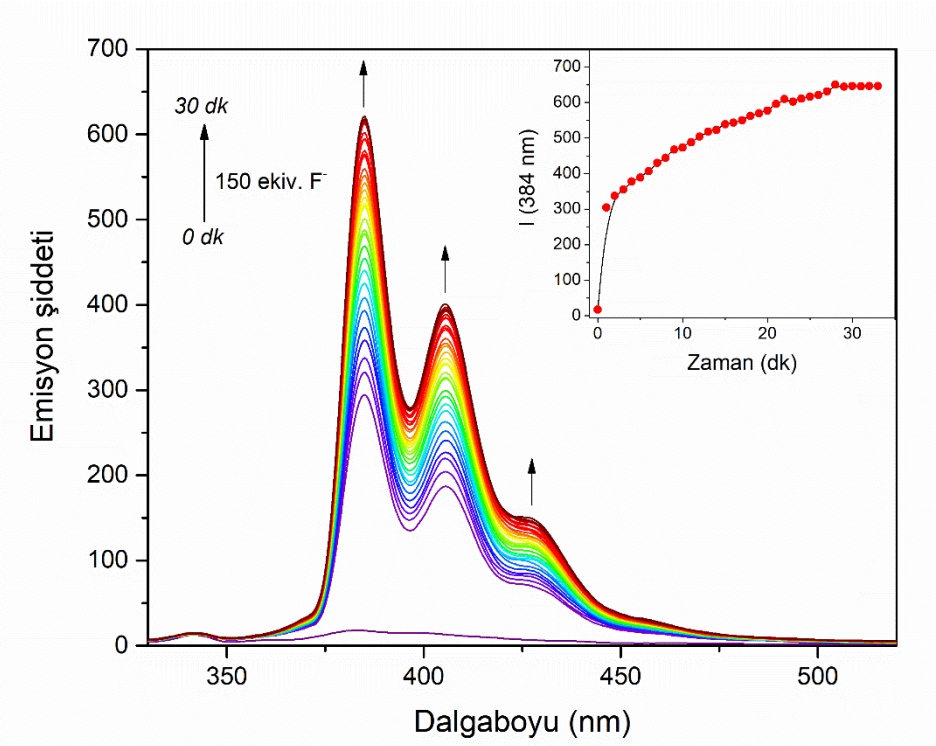
Şekil 4.9. Kemosensör **APA** nın asetonitril çözeltisinin 384 nm'deki emisyon şiddetinin F^- konsantrasyonuna karşı değişimi.

APA'nın, diğer anyonlar yanında florüre karşı seçiciliğini araştırmak için, 384 nm'deki (λex = 340 nm) emisyon ölçümleri çeşitli girişim yapabilecek anyonlarının varlığında gerçekleştirilmiştir (Cl^-, Br^-, I^-, AcO^-, NO_3^- , ClO_4^-, $H_2P0_4^-$ ve HSO_4^-). Seçicilik deneylerindeki alıcı ve anyonların ekleme sırası çok önemlidir. Ekleme sırasına göre oldukça farklı sonuçlar elde edilebilir, çünkü birlikte var olan anyonların birbiriyle etkileşime girmesi olasıdır. Seçicilik deneylerinde, reseptör **APA** çözeltisinin, florür ve asetonitril içindeki diğer anyonun karışımına ilave edilmesinden sonra emisyon spektrumları alınmıştır. Şekil 4.10' da görüldüğü gibi, HSO_4^- dışındaki diğer anyonlar ihmal edilebilir girişimler sergilemiştir. Ancak, HSO_4^-'ün F^- ile tamamen etkileşime girdiği spektrumlardan gözlenmektedir. HSO_4^-'ün bu etkisi muhtemelen HSO_4^- ve F^-'nin asetonitril ile nötralizasyon reaksiyonundan kaynaklanmaktadır. F^- ile indüklenen kromojenik veya florojenik süreçler, HSO_4^- ilavesiyle tamamen tersine çevrilebilmektedir. F^- ve HSO_4^- arasındaki nötralizasyon reaksiyonu *p*-toluensülfonik asit kullanılmasıyla doğrulanmıştır (Lu ve ark., 2011) (He ve ark., 2006) (Linn ve ark., 2007). Ayrıca HSO_4^- girişimi bazik tampon çözeltisi kullanılarak hafifçe asidik bir seviyeye getirilerek numune çözeltisinin pH'ı ayarlanarak elimine edilebilir.

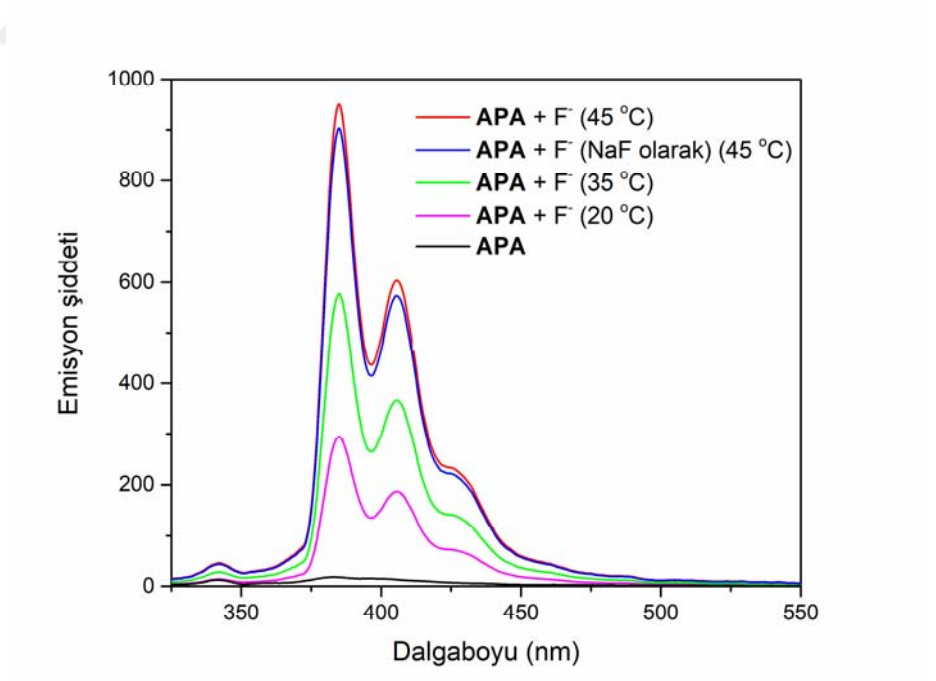


Şekil 4.10. Kemosensör **APA** asetonitril çözeltisinin (0.7 μM) F^- iyonu (200.0 ekivalent) ve diğer anyonlar (200.0 ekivalent) varlığında emisyon değişimi (λ_{ex} = 340 nm).

Reaksiyona dayalı kemosensörlerin tepki süresi, algılama alanında önemli bir faktördür. Zamanın halkalaşma reaksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir (Şekil 4.11). **APA**'nın emisyon yoğunluğu 30 dk içinde dengeye ulaşmış ve 150.0 eşdeğerinin eklenmesiyle bu noktadan sonra sabit kalmıştır. Reaksiyon kinetiği oda sıcaklığında yavaş olmasına rağmen, reaksiyon sıcaklığını arttırıldığında reaksiyon hızında önemli bir artış gözlenmiştir (Şekil 4.12).



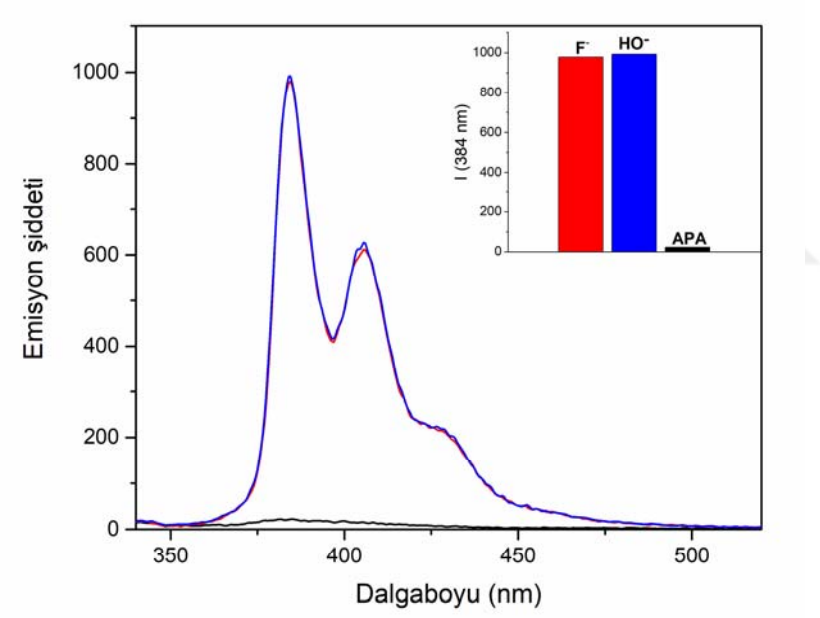
Şekil 4.11. Kemosensör **APA** asetonitril çözeltisinin (0.7 µM) F^- iyonu (200.0 ekivalent) varlığında zamana bağlı emisyon şiddet değişimi. İç grafik: 384 nm'deki emisyon değişimi.



Şekil 4.12. Kemosensör **APA**'nın (0.7 µM) F^- iyonu (150.0 ekivalent) ile asetonitril içerisinde sıcaklığa bağlı fluoresans profili (bütün spektrumlar 1 dk içerisinde alınmıştır).

4.2.3.Hidroksil ile halkalaşma

Bir baz ile tetiklenen halkalaşma mekanizmasını teyit etmek için, florür yerine tetrabütilamonyum hidroksit (TBAOH) kullanılmıştır. Emisyon yoğunluğu ve **APA**'nın hidroksit ilavesiyle spektrumdaki değişiklikler, florür ile aynı olduğu görülmüştür (Şekil 4.13). Florür ve hidroksit eklenmesi ile benzer olaylar, **APA**'nın, florür ile aynı şekilde hidroksit tanıdığını önermiştir. Fluorürü algılayan kemosensörlerin çoğu deprotonasyon veya florür ile reaksiyon, analitin temel yapısına bağlı olarak hidroksit ile benzer algılama özelliklerini göstermektedir (Chawla ve ark., 2008) (Peng ve ark., 2005). Bununla birlikte, hidroksit varlığı basit bir asit seviyesine kadar bir tampon çözeltisi ile numune pH'ının ayarlanmasıyla ortadan kaldırılabilir. Florür ve hidroksitin daha güçlü bazikliği göz önüne alındığında, zayıf bir baz olan asetat anyonu halkaşma reaksiyonunu tetikleyememiştir.



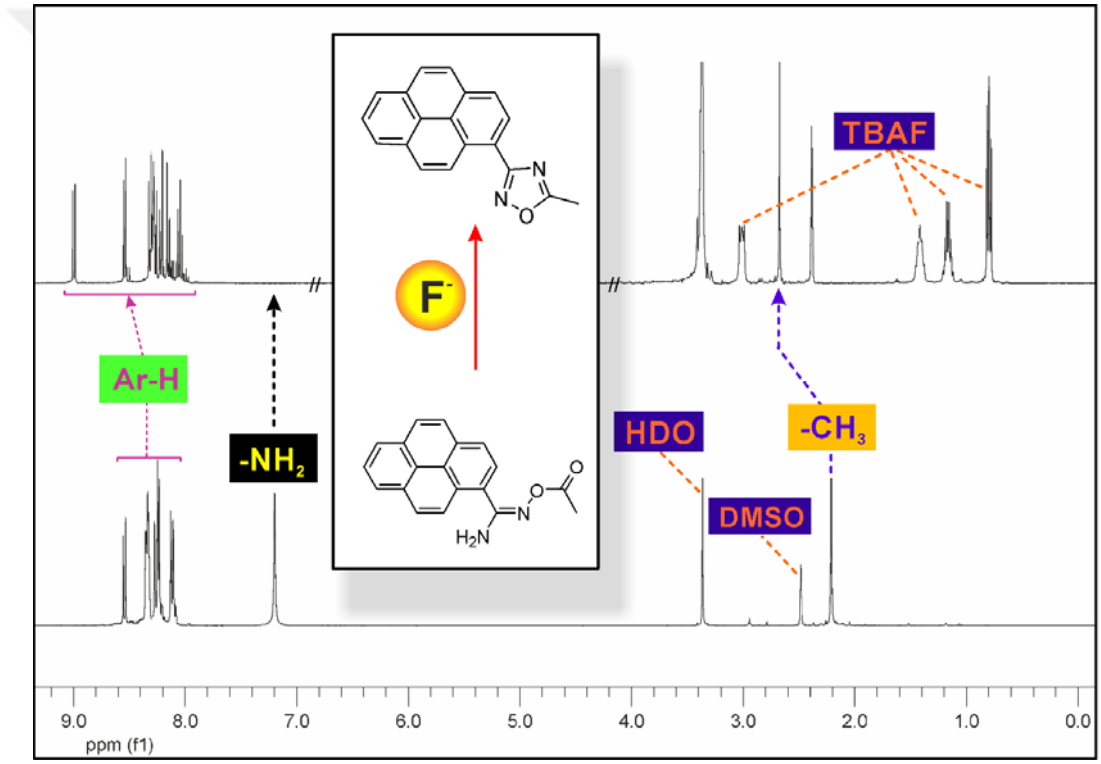
Şekil 4.13. Kemosensör **APA** çözeltisinin (0.7 µM) F^- (200.0 ekivalen) ve HO^- (200 ekivalent) iyonu varlığında emisyon spektrumu değişimi.

4.2.4.^{1}H-NMR titrasyonu

APA'nın florür algılama mekanizması, ^{1}H NMR titrasyon deneyi ile de araştırılmıştır. ^{1}H NMR spektrumları, **APA** ve TBAF arasındaki reaksiyonun tamamlanmasından sonra alındı. ^{1}H NMR spektral analizi, florür eklendikten sonra 7.20 ppm'de NH_2 protonlarına ait singletin kaybolduğu görülmüştür (Şekil 4.14). Aromatik protonların sinyalleri, 8.54-8.07 ppm'den 9.09-8.11 ppm'e kaymıştır. **APA**

içindeki CH_3'e karşılık gelen singlet, 2.21 ppm'de, halkalaşma reaksiyonundan sonra oksadiazol halkasındaki elektron yoğunluğunun azaldığını göstererek 2.77'ye kaydı.

^{13}C NMR spektrumları, florür ilavesiyle 169.2 ppm'deki C=O grubunun sinyalinin, 177.2 ppm'e kaydığını göstermiştir. Benzer şekilde, C=N grubunun sinyali, 158.3 ppm'de aşağı alana kayan 168.9 ppm'de amidoksim grubuna aittir ve oksadiazol halkası C=N karbonuna dönüşmüştür. Halkalaşma reaksiyonunun tamamlanmasıyla 12.5 ppm'de gözlenen karbonile bitişik karbon atomunun rezonansı için 20.5 ppm'de gözlemlenmiştir. Ar-C sinyalleri 133.2-120.5'te daha geniş bir alana yayılarak 132.0-124.0'da gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, **APA**'nın florür iyonu başlatıldığı halkalaşma reaksiyonunun gerçekleştiğini açıkça göstermektedir.

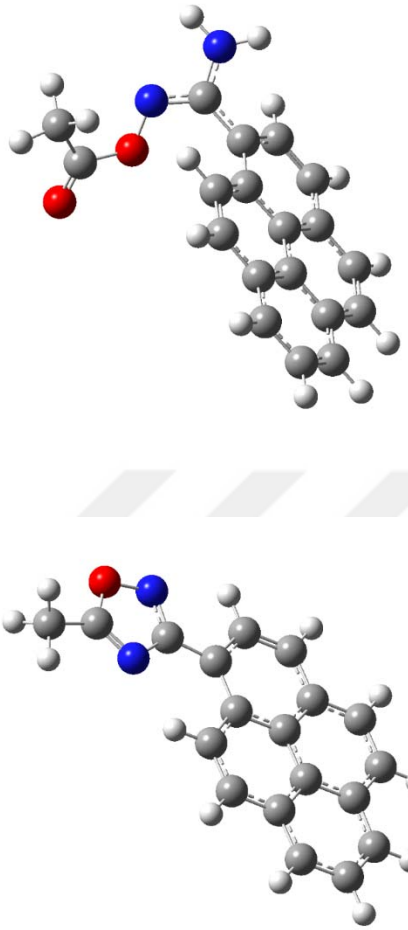


Şekil 4.14. Kemosensör **APA** çözeltisinin (0,033 M) tetrabutilamonyum florür çözeltisi (0,33 M) ile DMSO-d_6 içerisindeki ^1H NMR titrasyonu (20°C).

4.2.5.Teorik hesaplama çalışmaları

APA ve **POXA**'nın fotofiziksel özelliklerini göstermek için, B3LYP / 6-31G temel setleri ile Gaussian 16 moleküler modelleme yazılımı üzerinde yoğunluk fonksiyonel teori (DFT) hesaplamaları yapıldı (Frisch ve ark., 2016). İlk olarak, **APA** ve **POXA**'nın temel durum geometrileri optimize edildi (Şekil 4.15). Daha sonra, singlet

uyarılmış durumların dikey enerjileri, λmax, osilatör gücü (*f*) ve ana orbital katkıları hesaplandı (Tablo 4.1).



Şekil 4.15. APA (yukarıdaki) and **POXA** (aşağıdaki) bileşiklerinin TD-DFT/ B3LYP/6-31G(d,p) hesaplamalarından elde edilen uyarılmış hal optimize geometrileri. Top-çubuk modelinde karbon atomları gri, oskijen atomları kırmızı ve azot atomları mavi renk ile gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hesaplanan TD-DFT singlet uyarılma enerjileri (nm), osilatör kuvvetleri (f), moleküler orbiral katkıları açısından bileşim ve katkıları ve deneysel maksimum dalgaboyu.

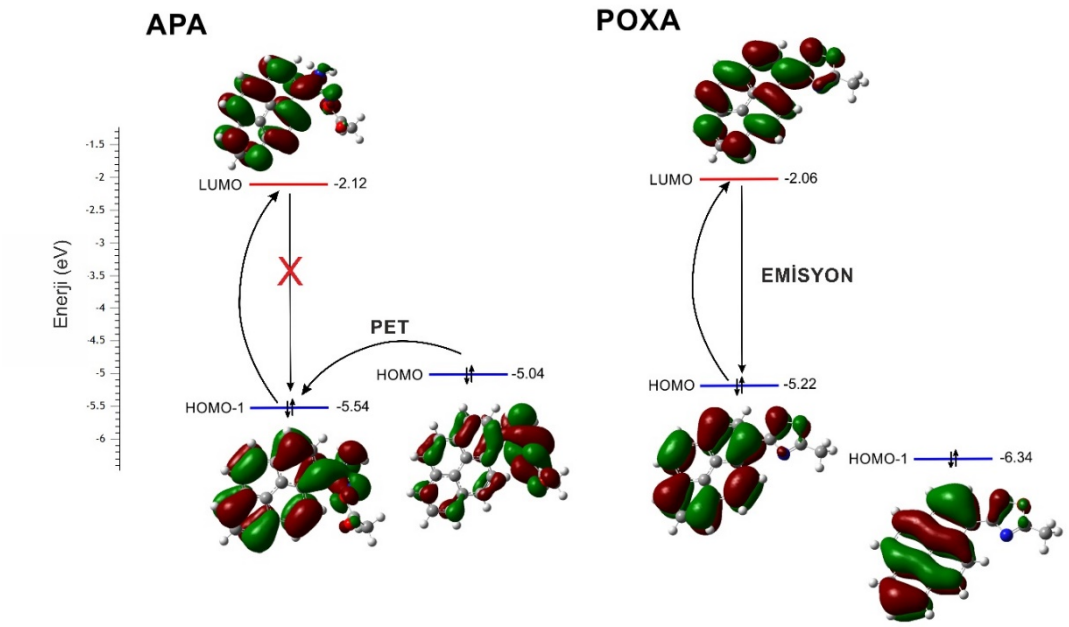
APA

Geçiş	E (nm)	$E_{den.}$ (nm)	f	Bileşim ve katkı	
S_0-S_1	516		0.020	HOMO → LUMO	94%
S_0-S_2	378		0.352	HOMO-1 → LUMO	86%
				HOMO → LUMO	5%
S_0-S_3	353		0.015	HOMO → LUMO+1	60%
				HOMO-2 → LUMO	31%
				HOMO-1 → LUMO+1	5%
				HOMO-1 → LUMO	2%
S_0-S_4	329		0.026	HOMO-1 → LUMO+1	34%
				HOMO-2 → LUMO	31%
S_0-S_5	309		0.003	HOMO-3 → LUMO	64%
				HOMO → LUMO+2	24%
S_0-S_6	306		0.005	HOMO-4 → LUMO	60%
				HOMO-3 → LUMO	6%
				HOMO-1 → LUMO+1	11%

POXA

Geçiş	E (nm)	$E_{den.}$ (nm)	f	Bileşim ve katkı	
S_0-S_1	397	428	0.489	HOMO → LUMO	94%
S_0-S_2	354	384	0.018	HOMO-1 → LUMO	56%
				HOMO → LUMO+1	35%
				HOMO → LUMO+2	7%
S_0-S_3	312		0.024	HOMO-2 → LUMO	63%
				HOMO → LUMO+2	11%
				HOMO-1 → LUMO	3%
S_0-S_4	302		0.030	HOMO-2 → LUMO	33%
				HOMO → LUMO+1	24%
S_0-S_5	288		0.100	HOMO → LUMO+3	49%
				HOMO-1 → LUMO	15%
S_0-S_6	282	281	0.118	HOMO → LUMO+3	41%
				HOMO → LUMO+2	25%
				HOMO-3 → LUMO	7%
				HOMO → LUMO+1	5%

Şekil 4.16'da görüldüğü gibi, **APA**'nın en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) O-açil amidoksim parçası (elektron vericisi), piren floroforuna (elektron alıcısı) yakındır. Bununla birlikte, O-açil amidoksim grubunun HOMO'nun enerji seviyesi, piren parçasınınkinden daha yüksektir. Sonuç olarak, **APA**'nın piren floroforuna ait O-açil amidoksim kısmından PET, enerji açısından elverişlidir. Böylece, yüksek verimli PET işlemi ile piren emisyonunu söndürür. Bununla birlikte, O-açil amidoksim parçası halkalaşma ile, 1,2,4-oksadiazol parçasının HOMO enerji seviyesi, pirenden daha düşük olur. Bu nedenle, PET işlemi yasaktır ve piren emisyonu yeniden ortaya çıkar. TD-DFT hesaplamaları optimize edilmiş uyarılmış durum geometrileriyle gerçekleştirilmiştir. Şema 3'den görüldüğü üzere, **APA**'nın HOMO'su O-açil amidoksim parçasının üzerine yayılırken LUMO, piren kısım üzerinde yer alır. **APA**'nın S_0-S_1 geçişi HOMO → LUMO'dan oluşmaktadır. Bununla birlikte, S_1 durumuna geçiş için osilatör kuvveti çok küçüktür (f = 0.020) ve dolayısıyla S_1 durumu, spektroskopik olarak karanlık olarak kabul edilir. S_0-S_2 geçişinin baskın karakteri HOMO-1 → LUMO ve maksimum osilatör kuvvetine sahip S_2 durumu (f = 0.352) maksimum geçiş olasılığına sahiptir. **POXA** için, maksimum osilatör kuvvetine sahip S_0-S_1 geçişi (f = 0.489), HOMO → LUMO'dan oluşur ve S_1 durumu, spektroskopik olarak emisyon yayıcı kabul edilir. Ayrıca, S_5 ve S_6 durumları, sırasıyla, daha küçük osilatör kuvvetleri, 0.100 ve 0.118 ile de mümkündür. APA'nın (2.92 eV) enerji boşluğundaki hesaplanan fark POXA'ya siklizasyon yoluyla 3.16 eV'ye arttırılmıştır. APA emisyonunun olmaması, bir elektron donörü olarak çalışan O-açil amidoksim parçasının neden olduğu karanlık S1 hücresine atfedilebilir. Siklizasyon reaksiyonundan sonra, POXA için S0-S1 geçişi, HOMO ve S1 durumunun enerjisinin aşağı çekilmesine bağlı olarak izin verilen bir geçişin muhtemelen salıcı olacaktır. Bu off-on floresan anahtarlama etkisi deney sonuçları ile tutarlıdır.

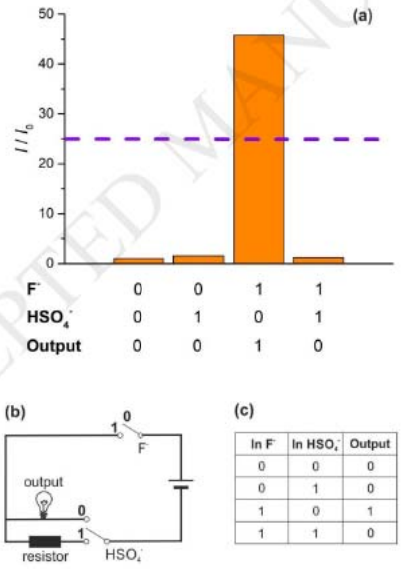


Şekil 4.16. APA ve POXA bileşiklerinin *O*-açil amidoksim, 1,2,4-oksadiazol ve piren birimlerinin TD-DFT/B3LYP/6-31G(d,p) uyarılmış hal geometri optimizasyonundan elde edilen sınır moleküler orbital şekilleri.

4.2.6.Mantık Davranışı

Moleküler mantık geçitlerinde, algılama kimyasına dayanan gelişmeler son zamanlarda büyük ilgi görmüştür (Andréasson ve Pischel, 2015) (De Silva ve Uchiyama, 2007) (Erbas-Cakmak ve ark., 2018). Reseptör APA, asetonitril içinde florür ile titre edildiğinde emisyon yoğunluğunda dikkate değer artışı göstermektedir. Bu nedenle, elde edilen sonuçlar, asetonitril içindeki bir INHIBIT kapısının mantıksal bir işleminin uygulanması olarak yorumlanabilir. Girdi için, Boolean değerleri 1 ve 0, sırasıyla, türlerin varlığı veya yokluğu olarak tanımlandı. Mantık işlemleri, iki kimyasal girdi olarak florür (In1) ve hidrojen sülfat (In2) ile gerçekleştirilmiştir. Çıkış sinyalleri, APA'nın çözümü sırasıyla mavi emisyon (açma modu) veya emisyon yok (kapanma modu) gösterdiğinde, Boole değeri 1 ve 0 olarak tanımlanır (Şekil 4.17). APA, asetonitrilde hiçbir emisyon göstermez (In1 = 0, In2 = 0; Çıkış = 0). APA ile karşılaştırıldığında, benzer kombinasyonlar aşağıdaki kombinasyonlarda gözlenmiştir: hidrojen sülfat (In1 = 0, In2 = 1) veya hidrojen sülfat + florür (In1 = 0, In2 = 1) ve bunlar kapının kapalı olmasına karşılık gelir ve KAPALI. APA çözeltisine florür (200.0 eşdeğeri) ilavesinin ardından, 384 nm'de dramatik mavi emisyon çıktısına (In1 = 1, In2 = 0; Çıkış = 1) neden olan 45 kat emisyon artışı sağlanır ve bu da Kapı açık ve bu

nedenle ON olarak adlandırılır. Bu sonuçlar APA'nın bir INHIBIT mantık sistemi olarak hizmet edebileceğini göstermektedir: iki kimyasal girdi ve mavi floresan çıkışı.

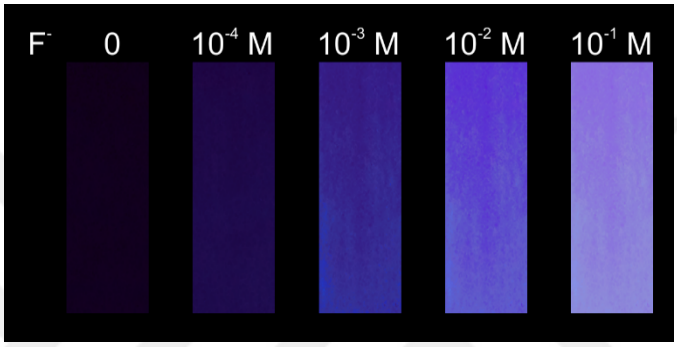


Şekil 4.17. (a) Asetonitril içerisinde 200 eq F^- ve/veya HSO_4^- varlığında ve yokluğunda APA (0,7μM) emisyon spektrumunun (λ_{em}=384 nm) tepkisi **(b)** devre şeması gösterimi **(c)** INHIBIT mantık geçidi için doğruluk tablosu

4.2.7.Pratik Uygulama

Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, literatürde bildirilen yöntemlere göre florürün sentetik suda pratik tespiti için potansiyel bir uygulaması oluşturulmuştur (Kaur ve ark., 2014) (Lin ve ark., 2006) (Wu ve ark., 2017). Reseptör **APA**'nın emdirildiği tek kullanımlık bir test kağıdı, sentetik sulu ortamda florür tespitini sağlamak için hali hazırda temin edilebilen filtre kağıtlarından hazırlanmıştır. Anyon reseptörlerinin çoğu, güçlü çözücü rekabeti nedeniyle sulu ortamda etkili sensör olarak hareket edemez. Bu nedenle, doğal bir sulu ortamda algılanan florür, özellikle UV lambasının altında çıplak göz tespiti yapılabilen, flüoresan algılayıcısında bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu amaçla, asetonitril (10.0 mM) içindeki bir reseptör **APA** solüsyonuna bir filtre kağıdı emdirilir, havada kurutulur. **APA** içeren test kağıdı, yavaşça ısıtılarak ve ardından havada kurutularak birkaç saniye için farklı fluorür konsantrasyonlarına sahip sulu çözeltilere daldırılır. Koyu mor renkli test kağıdı florür ile etkileştikten sonra UV lambası altında açık mor renge dönüştüğü gözlenmiştir (Şekil 4.18). Test kağıdının mor renk yoğunluğu, artan florür konsantrasyonu ile aydınlatıldı. Bu, APA reseptörü içeren tek kullanımlık test kağıdının florürü tespit edebildiğini ve pratik uygulamalarda kullanım kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Çözeltinin

pH'ı 5-5.5'e (asetat tamponu) tamponlamak suretiyle hidroksit müdahalesi önlenmiştir (Descalzo ve ark., 2002) (Ke ve ark., 2012). Florür için tespit edilebilir test kağıdı konsantrasyonu (1.9 ppm veya 10-4 M), EPA (ABD Çevre Koruma Ajansı) tarafından verilen florür (4.0 ppm) için uygulanabilir içme suyu standardından daha düşüktür (Hounslow, 2018). Sonuç olarak, APA içeren tek kullanımlık test kağıdı, içme suyundaki florür seviyesinin limitlerin üzerine çıkıp çıkmadığını etkili bir şekilde değerlendirmek için kullanılabilir.



Şekil 4.18. Farklı florür konstrasyonlarındaki sulu çözeltilerden florür tespiti için kemosensör **APA** içeren test kağıtlarındaki UV lambası altında çıplak göz ile görülen renk değişimi.

Gerçek veya basit örneklerde eser anyonların kolay analizine uygulanabilen algılama sistemleri büyük ilgi görmüştür (Álvarez-Diaz ve ark., 2011).Geliştirilen metot, doğruluk ve hassasiyet bakımından doğrulanmıştır (% RSD). Yöntemin doğruluğu, farklı konsantrasyon seviyelerinde (5.0, 10.0 ve 20.0 µM) tespit edilen numunelerin, üç tekrarla belirlenen konsantrasyonun göreceli standart sapmasında tespit edilen numunelerin ölçümlerindeki geri kazanımların hesaplanmasıyla belirlenmiştir. Yöntemin geri kazanımları ve RSD'leri hesaplanmış ve özetlenmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. F^- iyon miktarı belirli olan musluk sularında oluşturulan metot ile florür tayini.

Numune[a]	İlave edilen F^-(µM)	Bulunan F^- (µM)	Kazanım (%)	RSD (n=3) (%)
S1	5.00	4.62	92.4	2.3
S2	10.00	10.30	103.0	3.1
S3	20.00	19.10	95.5	2.4

[a] S1-S3 F^- miktarı bilenen sulu çözeltiler; Şartlar: **APA** (0.7 M), sıcaklık (45 ^oC), zaman (1 dk. sonra)

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Özet olarak, fluorürün floresan algılaması için bir O-açil piren amidoksim türevinin bir piren 1,2,4-oksadiazol türeviyle halkalaşması yoluyla reaksiyon temelli bir yaklaşım geliştirilmiştir. PET ile piren fluoroforunun floresansını azaltmak için söndürücü olarak açil amidoksim parçası eklenmiştir. Algılama mekanizması, absorpsiyon ve emisyon spektrumları, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve MS dahil olmak üzere çeşitli deneysel karakterizasyon metotları aracılığıyla açıklığa kavuşturulmuştur ve TD-DFT teorik olarak hesaplamaları yapılmıştır. Floresan olmayan **APA**, florürün eklenmesiyle emisyon yoğunluğunda çarpıcı bir artış sergilemiştir ve mor floresan çıkışı görsel olarak gözlenebilmiştir. **APA**, diğer anyonlar yanında florüre karşı yüksek seçici ve duyarlı (45 kat fazla emisyon artışı) bir tepki göstermiştir. **APA**'nın yüksek duyarlılığı, 1.36 μM (25.8 ppb) kadar düşük mikromolar seviyelerinde florür tespit etmeye izin vermektedir. Reseptör **APA**, florürün sulu çözeltilerde tespit edildiği, kağıt bazlı bir sensör test kağıdı üretmek için emdirilebilir. Diğer anyonlarla karşılaştırıldığında florür için yüksek seçicilik ve herhangi bir spektrometre kullanmadan tespit kolaylığı göz önüne alındığında, **APA** florür tespitinde önemli bir avantaj sağlamıştır. Bu sonuç, flüorürle tetiklenen halkalaşma reaksiyonunun, anyon algılaması için nadiren bildirilen bir 1,2,4-oksadiazol türeviyle sonuçlandığını açık bir şekilde ortaya koymuştur. Bu tasarım gelecek floresan kemosensörlerini tasarlamak için bir algılama yaklaşımı olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

Álvarez-Diaz, A., Salinas-Castillo, A., Camprubí-Robles, M., Costa-Fernández, J. M., Pereiro, R., Mallavia, R. ve Sanz-Medel, A., 2011, Conjugated polymer microspheres for "turn-off"/"turn-on" fluorescence optosensing of inorganic ions in aqueous media, *Analytical chemistry*, 83 (7), 2712-2718.

Andersen, K., Lundt, B., Jørgensen, A. ve Braestrup, C., 1996, Oxadiazoles as bioisosteric transformations of carboxylic functionalities. II, Elsevier.

Andréasson, J. ve Pischel, U., 2015, Molecules with a sense of logic: a progress report, *Chemical Society Reviews*, 44 (5), 1053-1069.

Augustine, J. K., Akabote, V., Hegde, S. G. ve Alagarsamy, P., 2009, PTSA−ZnCl2: An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles, *The Journal of Organic Chemistry*, 74 (15), 5640-5643.

Bezerra, N. M. M., De Oliveira, S. P., Srivastava, R. M. ve Da Silva, J. R., 2005, Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties, *Il Farmaco*, 60 (11), 955-960.

Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E. ve Plowright, A. T., 2012, Oxadiazoles in Medicinal Chemistry, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55 (5), 1817-1830.

Chawla, H. M., Shrivastava, R. ve Sahu, S. N., 2008, A new class of functionalized calix [4] arenes as neutral receptors for colorimetric detection of fluoride ions, *New Journal of Chemistry*, 32 (11), 1999-2005.

Chiou, S. ve Shine, H. J., 1989, A simplified procedure for preparing 3, 5-disubstituted-1, 2, 4-oxadiazoles by reaction of amidoximes with Acyl chlorides in pyridine solution, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26 (1), 125-128.

de Freitas, J. J. R., de Freitas, J. C. R., da Silva, L. P., de Freitas Filho, J. R., Kimura, G. Y. V. ve Srivastava, R. M., 2007, Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions, *Tetrahedron Letters*, 48 (35), 6195-6198.

De Silva, A. P. ve Uchiyama, S., 2007, Molecular logic and computing, *Nature nanotechnology*, 2 (7), 399.

Deegan, T. L., Nitz, T. J., Cebzanov, D., Pufko, D. E. ve Porco, J. A., 1999, Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using CDI activation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9 (2), 209-212.

Descalzo, A. B., Jiménez, D., El Haskouri, J., Beltrán, D., Amorós, P., Marcos, M. D., Martínez-Máñez, R. ve Soto, J., 2002, A new method for fluoride determination by using fluorophores and dyes anchored onto MCM-41, *Chemical Communications* (6), 562-563.

Dolbier, W. R., Burkholder, C. R. ve Médebielle, M., 1999, Syntheses of 2-(bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles, *Journal of Fluorine Chemistry*, 95 (1), 127-130.

dos Anjos, J. V., Neves Filho, R. A. W., do Nascimento, S. C., Srivastava, R. M., de Melo, S. J. ve Sinou, D., 2009, Synthesis and cytotoxic profile of glycosyl–triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C-5 through a straight-chain carbon and oxygen atoms, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (9), 3571-3576.

Erbas-Cakmak, S., Kolemen, S., Sedgwick, A. C., Gunnlaugsson, T., James, T. D., Yoon, J. ve Akkaya, E. U., 2018, Molecular logic gates: the past, present and future, *Chemical Society Reviews*, 47 (7), 2228-2248.

Frisch, M., Trucks, G., Schlegel, H., Scuseria, G., Robb, M., Cheeseman, J., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. ve Nakatsuji, H., 2016, Gaussian 16, *Revision A*, 3.

Gallardo, H., Ferreira, M., Vieira, A. A., Westphal, E., Molin, F., Eccher, J. ve Bechtold, I. H., 2011, Columnar mesomorphism of bent-rod mesogens containing 1,2,4-oxadiazole rings, *Tetrahedron*, 67 (49), 9491-9499.

Gangloff, A. R., Litvak, J., Shelton, E. J., Sperandio, D., Wang, V. R. ve Rice, K. D., 2001, Synthesis of 3, 5-disubstituted-1, 2, 4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst, *Tetrahedron Letters*, 42 (8), 1441-1443.

Goswami, S. ve Chakrabarty, R., 2011, An imidazole based colorimetric sensor for fluoride anion, *European Journal of Chemistry*, 2 (3), 410-415.

He, L., Dong, B., Liu, Y. ve Lin, W., 2016, Fluorescent chemosensors manipulated by dual/triple interplaying sensing mechanisms, *Chemical Society Reviews*, 45 (23), 6449-6461.

He, X., Hu, S., Liu, K., Guo, Y., Xu, J. ve Shao, S., 2006, Oxidized bis (indolyl) methane: a simple and efficient chromogenic-sensing molecule based on the proton transfer signaling mode, *Organic letters*, 8 (2), 333-336.

Hébert, N., Hannah, A. L. ve Sutton, S. C., 1999, Synthesis of oxadiazoles on solid support, *Tetrahedron Letters*, 40 (49), 8547-8550.

Hounslow, A., 2018, Water quality data: analysis and interpretation, CRC press, p.

Jakopin, Ž., Roškar, R. ve Dolenc, M. S., 2007, Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles as peptidomimetic building blocks, *Tetrahedron Letters*, 48 (8), 1465-1468.

Kaur, M., Cho, M. J. ve Choi, D. H., 2014, Chemodosimeter approach: Selective detection of fluoride ion using a diketopyrrolopyrrole derivative, *Dyes and Pigments*, 103, 154-160.

Kayukova, L., Praliev, K., Zhumadildaeva, I. ve Klepikova, S., 1999, Unexpectedly facile heterocyclization of o-benzoyl-β-piperidino-propioamidoxime in dimethyl sulfoxide, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 35 (5), 630-631.

Ke, I.-S., Myahkostupov, M., Castellano, F. N. ve Gabbaï, F. o. P., 2012, Stibonium ions for the fluorescence turn-on sensing of F–in drinking water at parts per million concentrations, *Journal of the American Chemical Society*, 134 (37), 15309-15311.

Kemnitzer, W., Kuemmerle, J., Zhang, H.-Z., Kasibhatla, S., Tseng, B., Drewe, J. ve Cai, S. X., 2009, Discovery of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers. 2. Identification of more aqueous soluble analogs as potential anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (15), 4410-4415.

Kumar, D., Sundaree, S., Johnson, E. O. ve Shah, K., 2009, An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (15), 4492-4494.

Kumar, M. S., Kumar, S. L. A. ve Sreekanth, A., 2013, Highly selective fluorogenic anion chemosensors: naked-eye detection of F− and AcO− ions in natural water using a test strip, *Analytical Methods*, 5 (22), 6401-6410.

Kumbhakar, M., Goel, T., Mukherjee, T. ve Pal, H., 2004, Role of Micellar Size and Hydration on Solvation Dynamics: A Temperature Dependent Study in Triton-X-100 and Brij-35 Micelles, *The Journal of Physical Chemistry B*, 108 (50), 19246-19254.

Leite, A. C. L., Vieira, R. F., de Faria, A. R., Wanderley, A. G., Afiatpour, P., Ximenes, E. C. P. A., Srivastava, R. M., de Oliveira, C. F., Medeiros, M. V., Antunes, E.

ve Brondani, D. J., 2000, Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics, *Il Farmaco*, 55 (11), 719-724.

Lin, Z.-h., Zhao, Y.-g., Duan, C.-y., Zhang, B.-g. ve Bai, Z.-p., 2006, A highly selective chromo-and fluorogenic dual responding fluoride sensor: naked-eye detection of F− ion in natural water via a test paper, *Dalton Transactions* (30), 3678-3684.

Linn, M. M., Poncio, D. C. ve Machado, V. G., 2007, An anionic chromogenic sensor based on the competition between the anion and a merocyanine solvatochromic dye for calix [4] pyrrole as a receptor site, *Tetrahedron Letters*, 48 (26), 4547-4551.

Lu, W., Zhang, M., Liu, K., Fan, B., Xia, Z. ve Jiang, L., 2011, A fluoride-selective colorimetric and fluorescent chemosensor and its use for the design of molecular-scale logic devices, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 160 (1), 1005-1010.

Luo, Z., Yang, B., Zhong, C., Tang, F., Yuan, M., Xue, Y., Yao, G., Zhang, J. ve Zhang, Y., 2013, A dual-channel probe for selective fluoride determination and application in live cell imaging, *Dyes and Pigments*, 97 (1), 52-57.

Mahapatra, A. K., Maji, R., Maiti, K., Adhikari, S. S., Mukhopadhyay, C. D. ve Mandal, D., 2014, Ratiometric sensing of fluoride and acetate anions based on a BODIPY-azaindole platform and its application to living cell imaging, *Analyst*, 139 (1), 309-317.

Neidlein, R. ve Li, S., 1995, The Syntheses of Heterocyclic Compounds with 1, 2, 4-Oxadiazole-as well as 1, 2-Pyrazole-Rings, *Synthetic communications*, 25 (16), 2379-2394.

Ooi, N. S. ve Wilson, D. A., 1980, Formation and thermal reaction of O-(N-acetylbenzimidoyl) benzamidoxime: comparison with the formation of 3, 5-disubstituted 1, 2, 4-oxadiazoles from O-acetylarylamidoximes and O-aroylacetamidoximes, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (12), 1792-1799.

Padié, C. ve Zeitler, K., 2011, A novel reaction-based, chromogenic and “turn-on” fluorescent chemodosimeter for fluoride detection, *New Journal of Chemistry*, 35 (5), 994-997.

Peng, X., Wu, Y., Fan, J., Tian, M. ve Han, K., 2005, Colorimetric and ratiometric fluorescence sensing of fluoride: tuning selectivity in proton transfer, *The Journal of Organic Chemistry*, 70 (25), 10524-10531.

Quadrelli, P., Invernizzi, A. G., Falzoni, M. ve Caramella, P., 1997a, Cycloadditions of nitrile oxides to amidoximes. A general synthesis of 3, 5-disubstituted 1, 2, 4-oxadiazole-4-oxides, *Tetrahedron*, 53 (5), 1787-1796.

Quadrelli, P., Invernizzi, A. G., Falzoni, M. ve Caramella, P., 1997b, Cycloadditions of nitrile oxides to amidoximes. A general synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazole-4-oxides, *Tetrahedron*, 53 (5), 1787-1796.

Sui, B., Kim, B., Zhang, Y., Frazer, A. ve Belfield, K. D., 2013, Highly Selective Fluorescence Turn-On Sensor for Fluoride Detection, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5 (8), 2920-2923.

Sureshbabu, V. V., Hemantha, H. P. ve Naik, S. A., 2008, Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-linked orthogonally urethane-protected dipeptide mimetics, *Tetrahedron Letters*, 49 (35), 5133-5136.

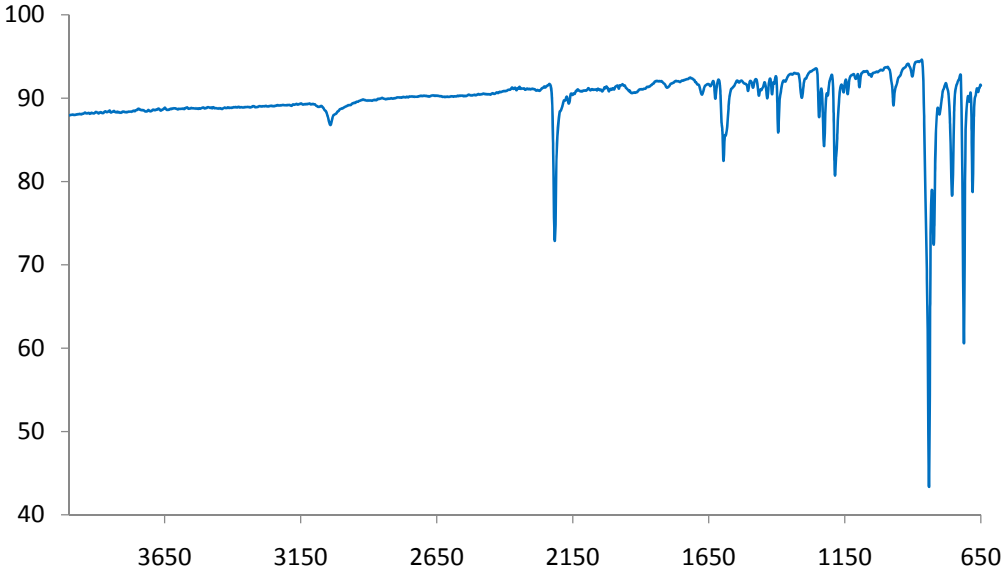
Tamgho, I.-S., 2014, Synthesis of Ligands and Macrocycles Based on 1, 3-Diiminoisoindoline and Study of New Highly Fluorescent and Symmetric Pyrrole-BF 2 Chromophores, *University of Akron*.

Valeur, B. ve Leray, I., 2000, Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition, *Coordination Chemistry Reviews*, 205 (1), 3-40.

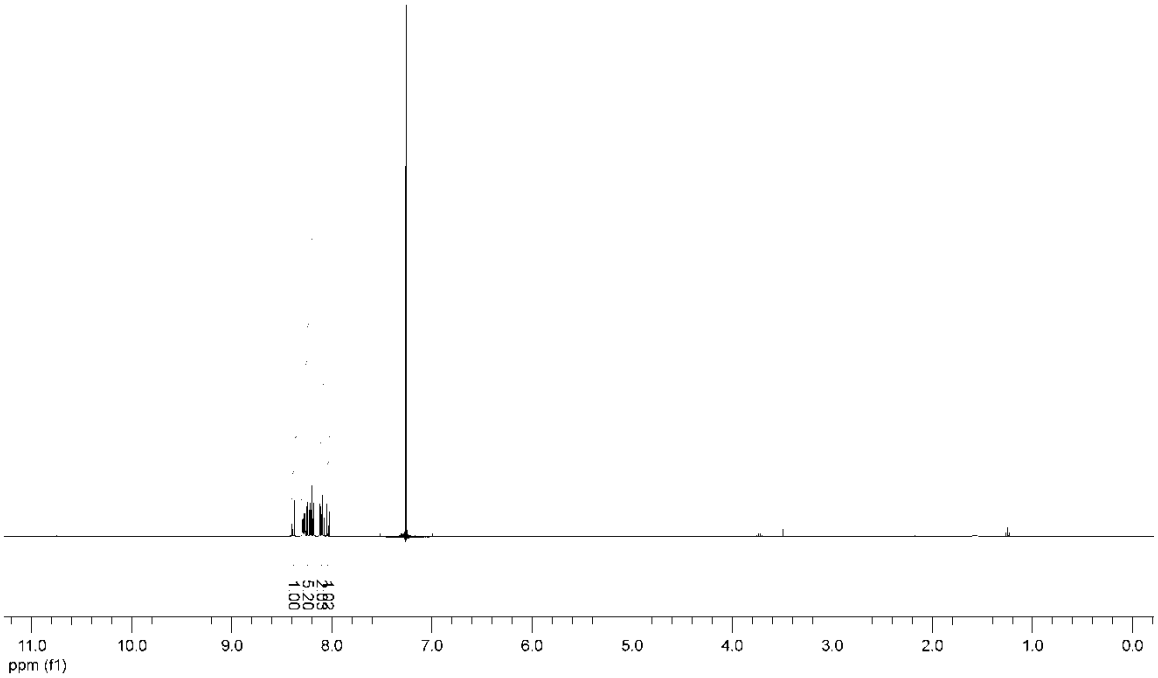
Wu, Y.-C., You, J.-Y., Jiang, K., Xie, J.-C., Li, S.-L., Cao, D. ve Wang, Z.-Y., 2017, Colorimetric and ratiometric fluorescent sensor for F− based on benzimidazole-naphthalene conjugate: reversible and reusable study & design of logic gate function, *Dyes and Pigments*, 140, 47-55.

Yu, Y., Watanabe, N., Ohno, M. ve Eguchi, S., 1995, Synthesis of novel carbo-and heteropolycycles. Part 30. 1, 3-Dipolar cycloaddition of nitrile functions with some selected nitrones. Efficient synthesis of 2, 3-dihydro-1, 2, 4-oxadiazole derivatives, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (11), 1417-1421.

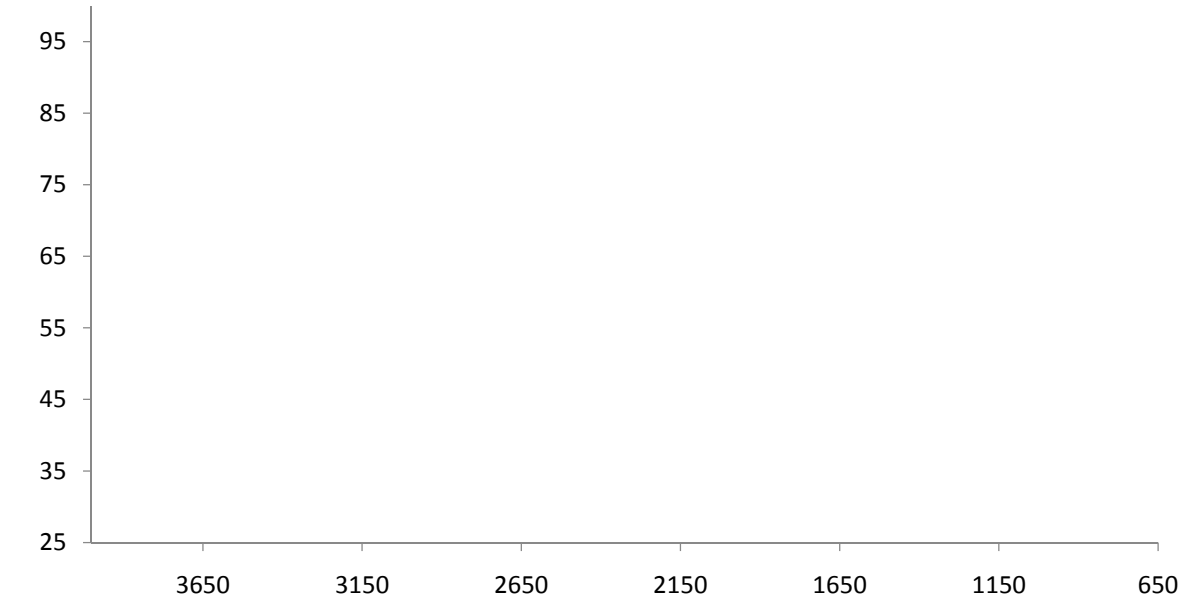
EKLER



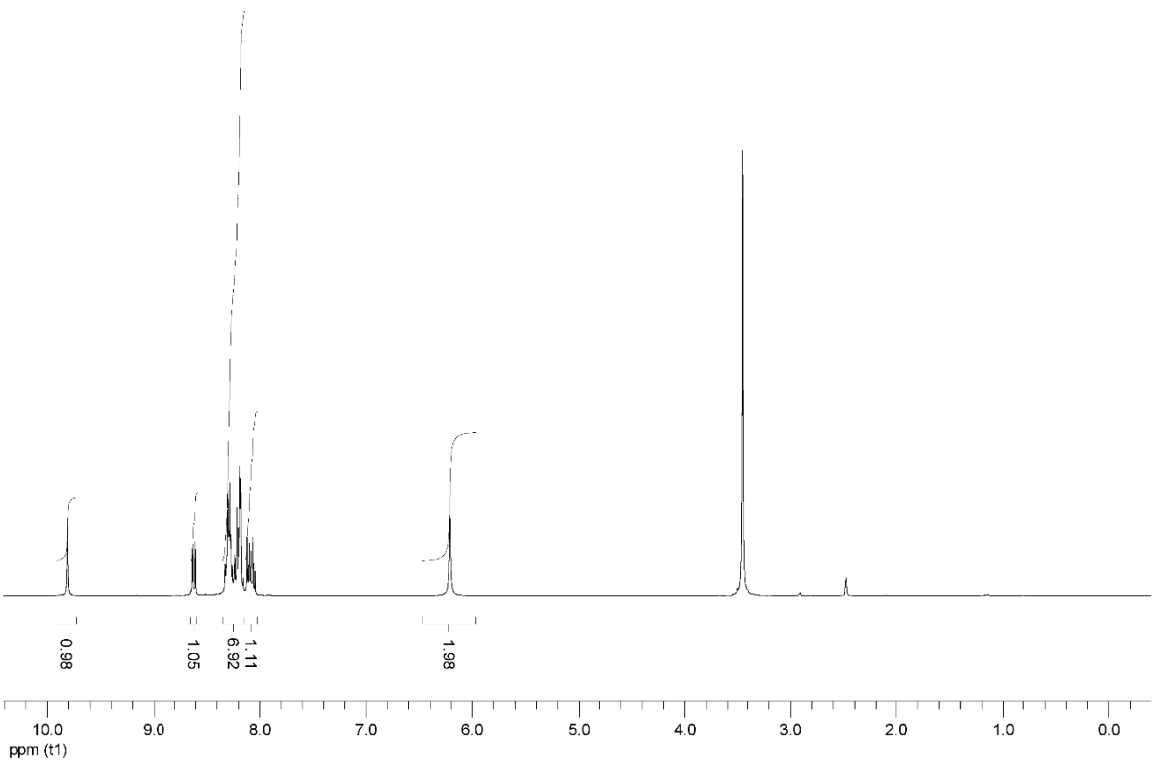
Ek1. Piren-1-karbonitril (**2**) bileşiğinin IR spektrumu (katı ATR).



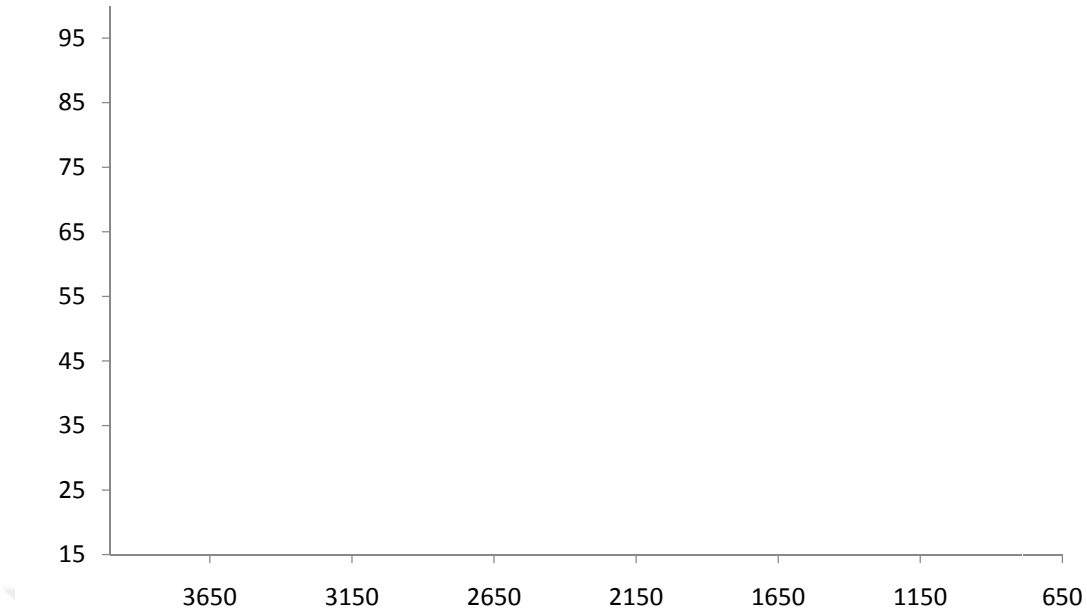
Ek2. Piren-1-karbonitril (**2**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$ at 20 ^{o}C).



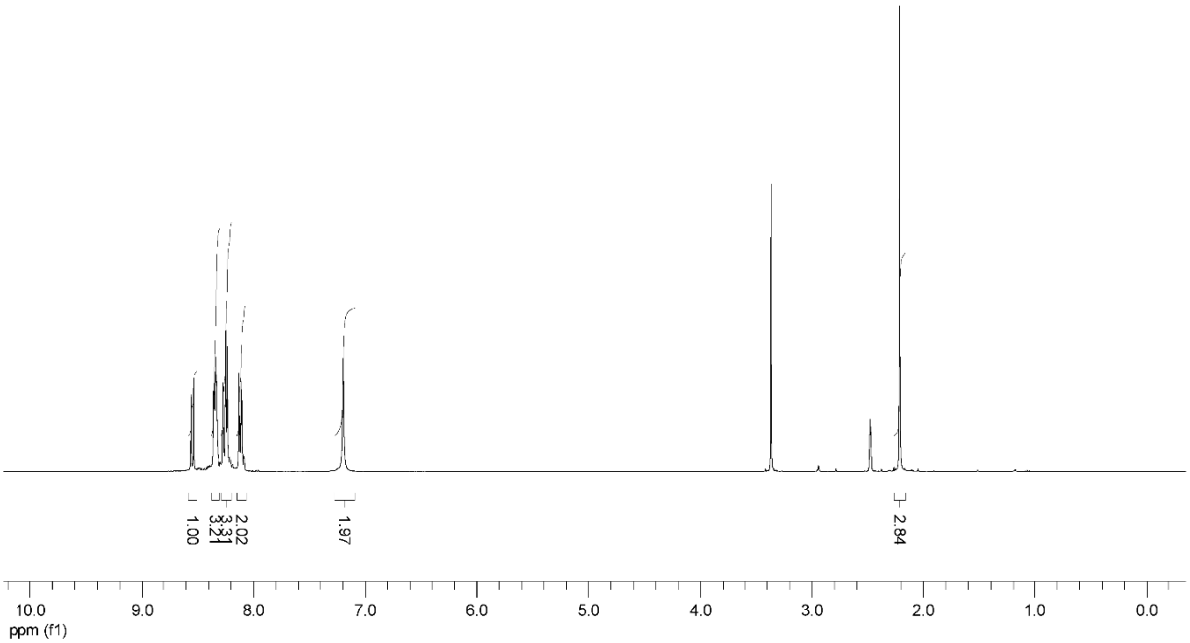
Ek3. ATR ile katı olarak N-hidroksipiren-1-karboksamidin (3) IR spektrumları



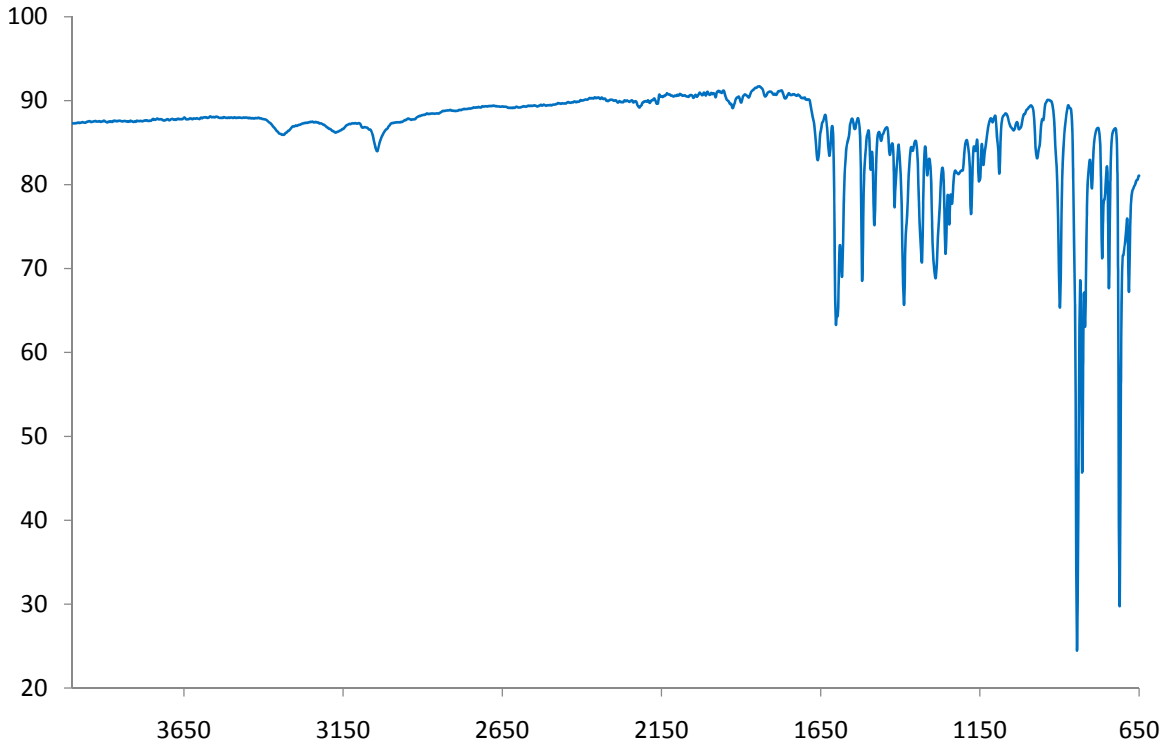
Ek4. 20 ° C'de DMSO d6 içinde N-hidroksipiren-1-karboksamidin'in (3) 1H NMR spektrumları.



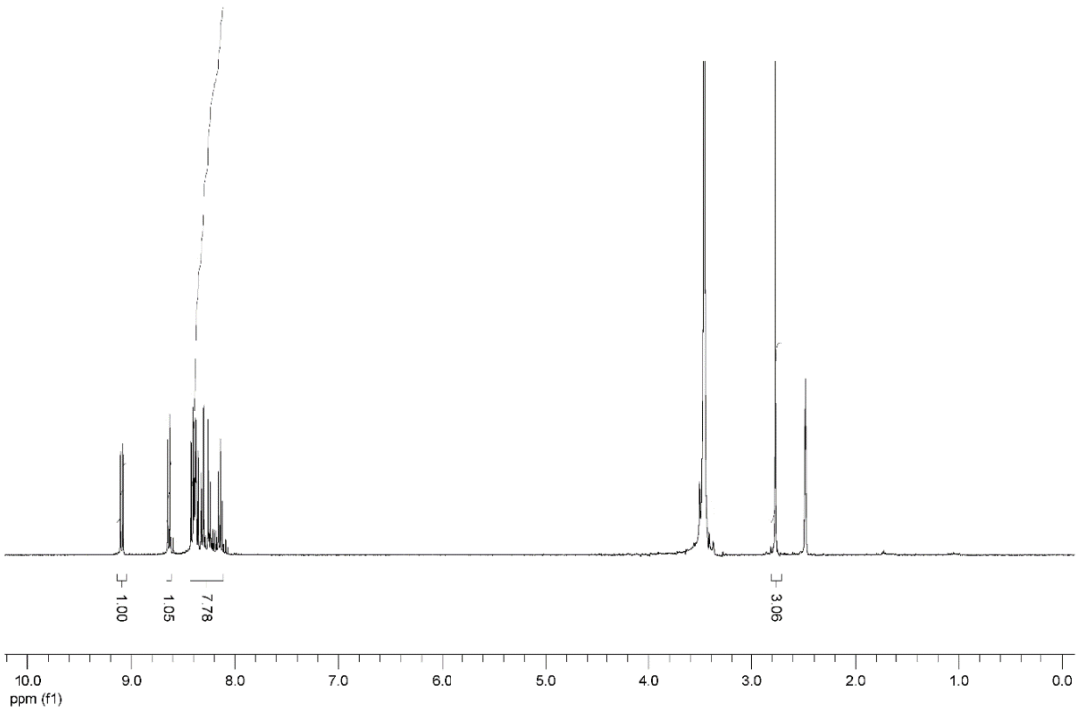
Ek5. ATR ile katı olarak N-asetoksipiren-1-karboksimidik asitin (4) IR spektrumları.



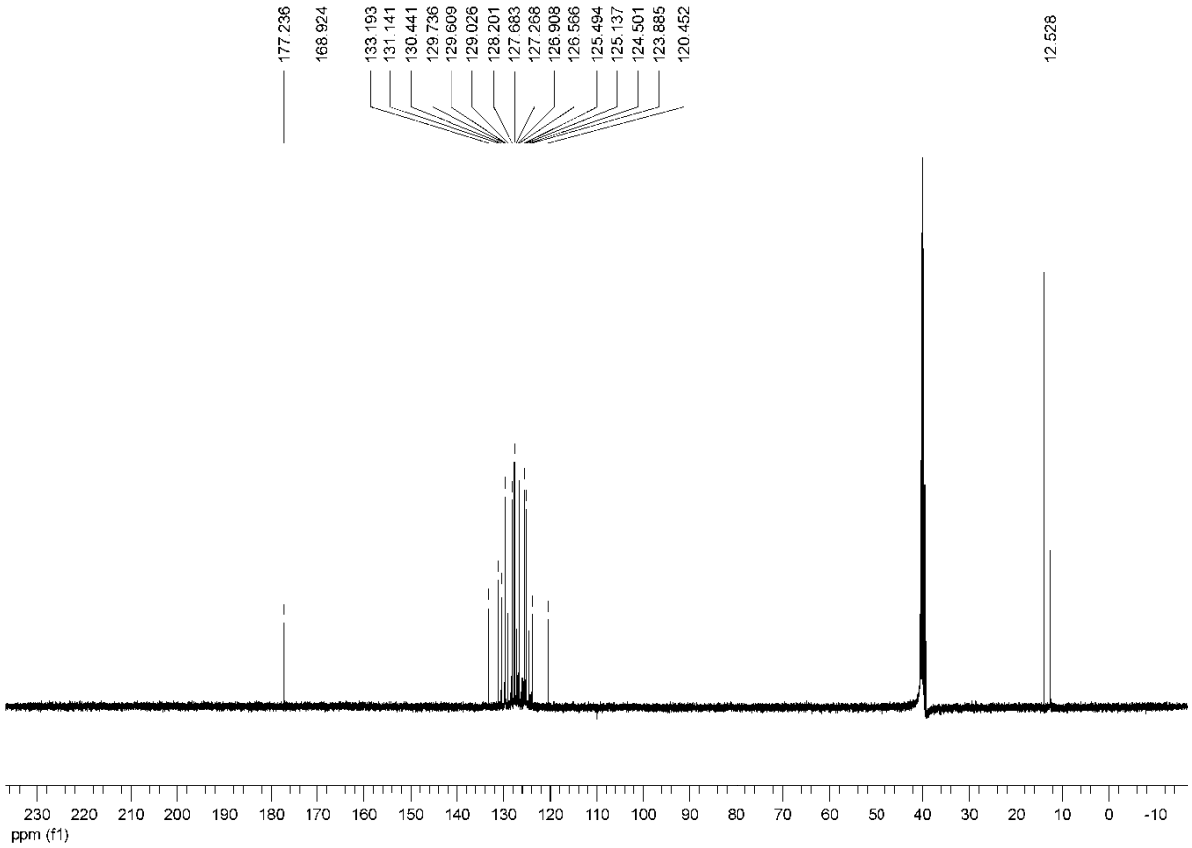
Ek6. 20 ° C'de DMSO-d6'da N-asetoksipiren-1-karboksimidik asit amidinin (4) 1H NMR spektrumları.



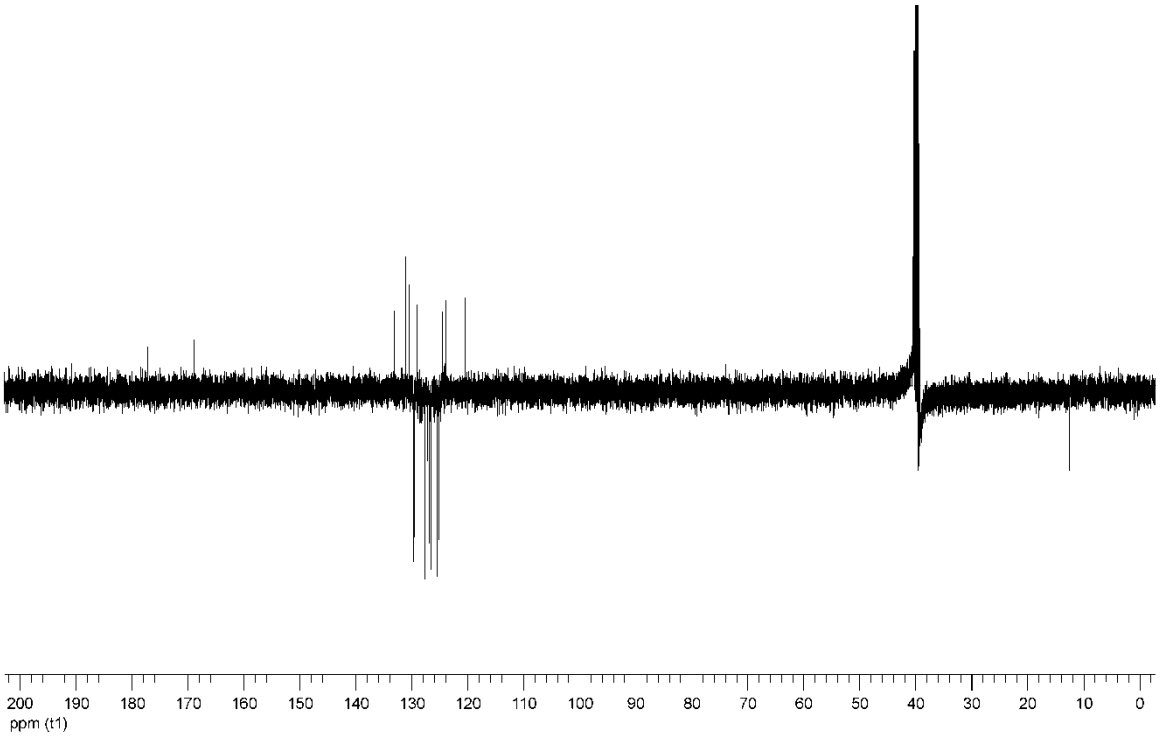
Ek7. ATR ile katı halde 5-metil-3- (pirren-1-il) -1,2,4-oksadiazolün (5) IR spektrumları.



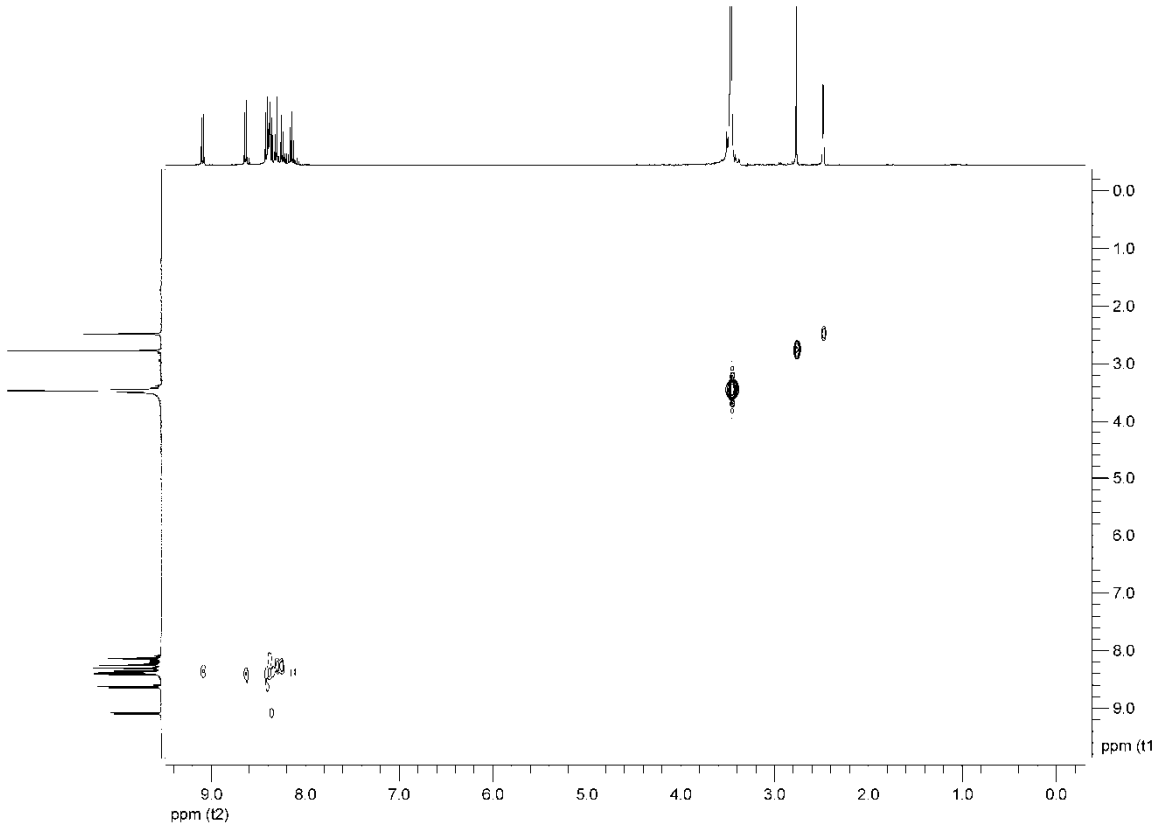
Ek8. 20 ° C'de DMSO-d6 içinde 5-metil-3- (pirren-1-il) -l, 2,4-oksadiazol (5) 'in 1H NMR spektrumları.



Ek9. 20 ° C'de DMSO-d6 içinde 5-metil-3- (pirren-1-il) -1,2,4-oksadiazolün (13) 13C NMR spektrumları.



Ek10. 20 ° C'de DMSO-d6 içinde 5-metil-3- (pirren-1-il) -l, 2,4-oksadiazol (5) APT spektrumları.



Ek11. 20 ° C'de DMSO-d6 içinde 5-metil-3- (pirren-1-il) -1,2,4-oksadiazolün (5) COSY spektrumları.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Neslihan ALTINKAYA
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Selçuklu / 1989
Telefon : 0554 312 70 39
Faks :
e-mail : neslisahhin@hotmail.com

EĞİTİM

Derece		Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	Meram Konya Lisesi, Meram, Konya	2007
Üniversite	:	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü , Selçuklu, Konya	2012
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D.	
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi

UZMANLIK ALANI

Organik Kimya

YABANCI DİLLER

İngilizce

YAYINLAR

Malkondu S, Altınkaya N, Erdemir S, Kocak A, A reaction-based approach for fluorescence sensing of fluoride through cyclization of an O-acyl pyrene amidoxime derivative, *Sensors and amp; Actuators:B. Chemical (2018).*