

**AMİN VE FENOLLERİN TESPİTİ VE
FARKLANDIRILMASINI SAĞLAYAN
KEMOSENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

**DEVELOPMENT OF CHEMOSENSORS PROVIDING
THE DETERMINATION AND DIFFERENTIATION OF
AMINES AND PHENOLS**

EMİNE ÇALIŞ

PROF. DR. CANAN ÜNALEROĞLU

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2025

Sevgili annem ve babama...

ÖZET

AMİN VE FENOLLERİN TESPİTİ VE FARKLANDIRILMASINI SAĞLAYAN KEMOSENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Emine ÇALIŞ

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Eş Danışman: Dr. Efdal TEKNİKEL

Haziran 2025, 91 sayfa

BODIPY bileşikleri, yüksek floresans kuantum verimi, foto kararlılıkları, dar emisyon bantları ve kimyasal olarak fonksiyonlandırılabilir yapılarıyla floresan sensör tasarımında öne çıkan floroforlar arasında yer almaktadır. BODIPY çekirdeği, üzerine bağlanacak uygun fonksiyonel grupların belirli analitlerle seçimli olarak etkileşmesi sayesinde çevre ve gıda güvenliği gibi kritik alanlarda kullanılacak etkili sensör sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Amin ve fenol bileşiklerinin tayini, çevresel sürdürülebilirlik ve halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Atık sularda gözlenen organik kirlenme ile gıda ürünlerinde meydana gelen mikrobiyal bozulmaların belirlenmesi, bu tür bileşiklerin doğru ve güvenilir şekilde tespit edilmesiyle mümkün olabilmektedir. Bu nedenle amin ve fenolik bileşiklerin tayinine yönelik geliştirilen kemosensör sistemleri önem kazanmaktadır.

Tez çalışması kapsamında, BODIPY'nin üstün özelliklerinden yararlanılarak amin ve fenol bileşiklerinin tespiti için yeni bir floresan tabanlı kemosensör tasarlandı. Hedefe

yönelik tasarlanan bu sistem için ilk aşamada *meso*-trimetoksifenil BODIPY bileşiği sentezlendi. Sensör çalışmalarında kullanılmak amacıyla *meso*-trimetoksifenil BODIPY'nin α - ve β -konumlarının bromlanmasıyla fonksiyonel özellik kazandırılan yeni bir florofofor yapısı elde edildi. Bu yapıyla, çalışmanın amacı doğrultusunda hedef analitler olan fenol ve aminlerle gerçekleşen kimyasal tepkimeler sonucunda izlenebilir fotofiziksel değişimler (turn-on tipi yanıt) elde edildi.

Geliştirilen sistem, hedef analitlerden aminlerle doğrudan tepkime verirken fenoller ile K_2CO_3 bulunan ortamda tepkime vermektedir. Her iki tepkime sonucunda da floresans şiddeti artmakta ve böylece kullanılan ortama bağlı olarak fenol ve aminler tanınabilmektedir. Aminlerin miktarına karşı gösterdiği sistematik floresans değişimleriyle düşük tespit sınırındaki (LOD) aminlerin nicelendirilmesi de sağlandı.

Bu çalışma BODIPY türevlerinin çevresel ve gıda kaynaklı önemli kirleticilerin izlenmesine yönelik sensör tasarımında etkin ve yenilikçi bir araç olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: BODIPY, kemosensör, fenol, amin, floresans

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF CHEMOSENSORS PROVIDING THE DETERMINATION AND DIFFERENTIATION OF AMINES AND PHENOLS

Emine ÇALIŞ

Master of Science, Department of CHEMISTRY

Supervisor: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Co-Supervisor: Dr. Efdal TEKNİKEL

June 2025, 91 pages

BODIPY compounds stand out among fluorophores used in fluorescent sensor design due to their high fluorescence quantum yields, photostability, narrow emission bands, and chemically functionalizable structures. The BODIPY core enables the development of effective sensor systems for critical areas such as environmental and food safety through selective interactions with specific analytes via appropriately attached functional groups.

The detection of amine and phenol compounds is of great importance in terms of environmental sustainability and public health. Identifying organic contamination in wastewater and microbial spoilage in food products relies on the accurate and reliable detection of such compounds. Therefore, chemosensor systems developed for the determination of amines and phenolic compounds have gained significance.

Within the scope of this thesis, a new fluorescence-based chemosensor was designed for the detection of amine and phenol compounds by utilizing the superior properties of BODIPY. For this targeted system, a new fluorophore structure was obtained by bromination at the α - and β -positions of meso-trimethoxyphenyl BODIPY to be used in sensor studies. With this structure, in line with the aim of the study, observable photophysical changes (turn-on type response) were achieved upon chemical reactions with the target analytes, amines and phenols.

The developed system reacts directly with amines, whereas it reacts with phenols in the presence of K_2CO_3 . In both cases, the fluorescence intensity increases, enabling the system to distinguish between amines and phenols depending on the medium used. The system showed systematic fluorescence changes in response to increasing amine concentrations, allowing quantification of amines with low detection limits (LOD).

This study demonstrates that BODIPY derivatives can serve as effective and innovative tools in the design of sensors aimed at monitoring significant environmental and food-derived contaminants.

Keywords: BODIPY, chemosensor, phenol, amine, fluorescence

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam süresince bilgi birikimi, akademik rehberliği ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, etik ilkelere bağlılık ve bilimsel titizlik konusundaki örnek yaklaşımı ile araştırma sürecim boyunca doğru yönelimler geliştirmeme ve akademik sorumluluk bilinci kazanmama önemli ölçüde katkı sağlayan saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel ve teorik çalışmalarımın yürütülmesinde ve tamamlanmasında büyük katkı sağlayan, laboratuvar deneyimlerini aktaran değerli eş danışman hocam Dr. Efdal TEKNİKEL'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca gösterdiği ilgi, akademik desteği ve araştırma ekibiyle zamanı keyifli hale getiren yaklaşımı için Doç. Dr. Bengi Özgün ÖZTÜRK'e çok teşekkür ederim. HRMS analizini yapmamda katkısı bulunan Doç. Dr. Mehmet ATAKAY'a çok teşekkür ederim.

Hoşgörülerini ve içten yaklaşımlarıyla desteklerini esirgemeyen çok değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Seda ÇINAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Dilek IŞIK TAŞGIN'a ve Arş. Gör. Dr. Pınar SEYİTDANLIOĞLU ÖZTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımı keyifli kılarak motivasyon veren değerli arkadaşlarım Erol TUNCA, Hazal Deniz SERİN ve İrem BAYRAKTAR'a çok teşekkür ederim.

Bu süreçte maddi ve manevi desteği ile yanımda duran değerli kuzenim Uzm. Dr. Ahmed Arif UZUN ve Av. Arb. Mehmet Emin GÜMRÜKÇÜOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamı “**TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2210/C Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı**” kapsamında maddi olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na destekleri için teşekkür ederim. Tez çalışmalarım “Hacettepe Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından FHD-2023-20911” kodlu projeye ile desteklenmiştir. Hacettepe Üniversitesi BAP Birimine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman ve doğru Şekilde hep daha iyi yerlere gelebilmem için beni yönlendiren, sevgisini daima üzerimde hissettiğim çok değerli büyüğüm A. Yüksel ERDAŐ'a sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın her anında olduğu gibi yüksek lisans sürecinde de beni her anlamda destekleyen, her koŐulda yanımda olan, büyük bir sevgi ve fedakarlıkla yetiŐtiren annem Perihan ÇALIŞ ve babam İlhan ÇALIŞ'a hayattaki en büyük Őansım oldukları için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Floresans Spektroskopisi	3
2.2. Işık-İndüklenmiş Elektron Transferi (PET).....	4
2.3. Floresan Sensörler ve Çalışma Mekanizmaları	6
2.4. BODIPY Bileşiği	8
2.5. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi	9
2.6. BODIPY Bileşiklerinin Fonksiyonlandırılması.....	13
2.6.1. α -Metil-Substitüye BODIPY'nin Knoevenagel Kondenzasyon Tepkimesi. 13	
2.6.2. Elektrofilik Süstitüsyon Tepkimeleri.....	15
2.6.3. Halojen İçeren BODIPY Sentezi	16
2.7. BODIPY Bileşiklerinin Uygulama Alanları	21
2.7.1. Fotodinamik Terapi (FDT)	22
2.7.2. Boya Duyarlı Güneş Hücreleri (DSSC).....	23
2.7.3. Enerji Transfer Kasetleri.....	24
2.7.4. Biyomolekül Problemleri.....	25
2.7.5. İyon Sensörü	27
2.7.6. Fenollerin Yapısı ve Özellikleri.....	29
2.7.7. Aminlerin Yapısı ve Özellikleri.....	32
3. ÇALIŞMANIN AMACI.....	37
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	39

4.1. Materyal	39
4.2. Bileşiklerin Sentezi	40
4.3. Floresans Kuantum Verimi Hesabı	44
4.4. Molar Absorpsiyon Katsayısının Hesaplanması	45
4.5. 72 no.lu BODIPY Bileşiğinin Pentilamine Karşı Titrasyon ve Teşhis Sınırının Belirlenmesi	45
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE TARTIŞMA	46
5.1. Sensör Bileşiklerinin Sentezi	46
5.2. 72 no.lu Bileşiğin Sensör Çalışmaları	52
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR	70
EKLER	75
NMR Spektrumları	75
HRMS Analizleri	82
Grafikler	85
EK 1 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu	90
ÖZGEÇMİŞ	91

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Jablonski Diyagramı.	4
Şekil 2.2. PET mekanizmaları [3].	5
Şekil 2.3. Gümüş iyonlarının florimetrik analizi için geliştirilen kemosensör [6].	6
Şekil 2.4. 3 no.lu benzo-taç eterin pH 3-10 aralığında Na ⁺ iyonu ile etkileşimi [7].	7
Şekil 2.5. Paklitaksel taşıyan BODIPY bileşiği [8].	8
Şekil 2.6. Treibs ve Kreuzer tarafından sentezi yapılan ilk BODIPY bileşikler [9].	8
Şekil 2.7. Dipirometan, BODIPY ve Dipirometen çekirdeklerinin IUPAC numaralandırması [10, 11].	9
Şekil 2.8. BODIPY sentezi [5, 14].	10
Şekil 2.9. Asit klorürler ve pirolün tepkimesiyle BODIPY sentezi [5].	11
Şekil 2.10. Açıl pirolde BODIPY sentezi [16].	11
Şekil 2.11. Anhidrit ve pirolde BODIPY sentezi [17].	12
Şekil 2.12. Simetrik-BODIPY bileşiklerinin sentezi.	12
Şekil 2.13. Asimetrik-BODIPY bileşiklerinin sentezi [18, 19].	13
Şekil 2.14. Akkaya ve çalışma grubu tarafından sentezlenen 3,5-distiril-BODIPY bileşikler [21].	14
Şekil 2.15. Akkaya ve çalışma grubu tarafından geliştirilen potansiyel β-amiloid sentez şeması [22].	15
Şekil 2.16. Tetrametil-BODIPY bileşiğinin mezomerik yapısı [19].	16
Şekil 2.17. α-Halojen-substitüye BODIPY sentezi [23].	17
Şekil 2.18. Halojen içeren BODIPY türevlerinin Paladyum katalizli eşleşme tepkimeleri [28].	18
Şekil 2.19. Bromlanmış BODIPY çekirdekleri [29].	18
Şekil 2.20. Nagano ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2,6-diiyodo-tetrametil BODIPY bileşiği [30].	19
Şekil 2.21. Sonogashira tepkimesiyle feniletinil-BODIPY oligomerleri sentezi [27]. ...	19
Şekil 2.22. 3,5-dikloro BODIPY yapısı.	20
Şekil 2.23. BODIPY bileşiğinin yer seçimli halojenasyonu [32].	21
Şekil 2.24. BODIPY bileşiklerinin uygulama alanları [5].	21
Şekil 2.25. Fotodinamik uygulamada kullanılan BODIPY yapısı [34].	22

Şekil 2.26. FDT uygulamalarında kullanılan suda çözünebilir BODIPY bileşiği [36].	23
Şekil 2.27. Boya duyarlı güneş hücresi için kullanılan BODIPY bileşikler [38].	24
Şekil 2.28. BODIPY tabanlı enerji transfer kasetleri [42].	25
Şekil 2.29. Biyolojik görüntülemelerde kullanılan BODIPY temelli sensör [43].	26
Şekil 2.30. BODIPY tabanlı biyomolekül probu [44].	27
Şekil 2.31. Fe ³⁺ iyonun tespiti için kullanılan BODIPY tabanlı floresan sensör [45].	28
Şekil 2.32. Hg ²⁺ ve Cr ³⁺ iyonlarının tespiti için geliştirilen BODIPY tabanlı kemodozimetre [46].	28
Şekil 2.33. Fenollerin kolorimetrik tayini [56].	31
Şekil 2.34. Fenollerin florimetrik tayininde kullanılan DPA ve Q [8] yapıları [57].	31
Şekil 2.35. Bazı biyojenik ve uçucu aminlerin moleküler yapıları [59, 60].	32
Şekil 2.36. Biyojenik aminlerin tespitinde kullanılan floresan problemler [65].	34
Şekil 2.37. Br-BODIPY'nin aminlerle verdiği tepkimeler [66].	35
Şekil 3.1. Retro-sentez uygulama planı.	37
Şekil 3.2. BODIPY tabanlı kemosensör çalışması.	38
Şekil 5.1. BODIPY temelli amin sensörü.	47
Şekil 5.2. Kolorimetrik ve florimetrik olarak çalışan amin sensörü.	47
Şekil 5.3. Farklı uygulama alanlarında kullanılan bazı temel boyar maddeler.	48
Şekil 5.4. 2,3,5,6-tetrabromo-8-fenil-BODIPY'nin fenol ile tepkimesi.	49
Şekil 5.5. 72 no.lu bileşiğin sentez planı.	50
Şekil 5.6. 72 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	51
Şekil 5.7. 72 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	51
Şekil 5.8. a) 72 no.lu floroforun pentilamin ile etkileşimi sonucu oluşan absorbanz spektrumu. b) 72 no.lu floroforun pentilamin ile etkileşimi sonucu artan floresans spektrumu.	52
Şekil 5.9. 72 no.lu yapıya eklenen farklı türler sonucu elde edilen floresans şiddetleri.	53
Şekil 5.10. a) 72 no.lu floroforun karbonatlı ortamda fenol ile etkileşimi sonucu oluşan absorbanz spektrumu. b) 72 no.lu floroforun karbonatlı ortamda fenol ile etkileşimi sonucu artan floresans spektrumu.	54
Şekil 5.11. K ₂ CO ₃ ile hazırlanmış 72 no.lu yapıya eklenen farklı türler sonucu elde edilen floresans şiddetleri.	54
Şekil 5.12. 73 no.lu bileşiğin sentezi.	56

Şekil 5.13. a) Aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği. b) Birincil aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği. c) İkincil aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği. d) Üçüncül aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği.	59
Şekil 5.14. 72 no.lu yapının farklı eşdeğerliklerdeki pentilamin ile etkileşimi sonucu değişen floresans şiddeti.	60
Şekil 5.15. 74 no.lu bileşiğin sentezi.	61
Şekil 5.16. 75 no.lu bileşiğin sentezi.	62
Şekil 5.17. Zwitter iyon sentezi.	63
Şekil 5.18. BODIPY bileşiklerinde <i>meso</i> -karbona amin katılma tepkimesi.....	63
Şekil 5.19. 72 no.lu BODIPY bileşiğinin trietilamin ile ¹ H NMR titrasyonu. a) Bileşiğin ¹ H NMR spektrumu, b) titrasyon sonrası ¹ H NMR spektrumu.	65
Şekil 5.20. 84 no.lu Zwitter iyon sentezi.	66
Şekil Ek 1. 38 no.lu bileşiğin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).	75
Şekil Ek 2. 70 no.lu bileşiğin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR (CDCl ₃) spektrumları.	76
Şekil Ek 3. 71 no.lu bileşiğin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).	77
Şekil Ek 4. 73 no.lu bileşiğin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).	78
Şekil Ek 5. 74 no.lu bileşiğin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).	79
Şekil Ek 6. 75 no.lu bileşiğin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).	80
Şekil Ek 7. 78 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	81
Şekil Ek 8. 70 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.	82
Şekil Ek 9. 71 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.	82
Şekil Ek 10. 72 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.	82
Şekil Ek 11. 73 no.lu bileşiğin ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS spektrumu.	83
Şekil Ek 12. 74 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.	83
Şekil Ek 13. 75 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.	83
Şekil Ek 14. 84 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.	84
Şekil Ek 15. 72 no.lu BODIPY bileşiğinin Floresans Kuantum verimi kalibrasyon eğrileri.	85
Şekil Ek 16. 72 no.lu BODIPY'nin molar absorpsiyon katsayısı kalibrasyon eğrisi. ...	86
Şekil Ek 17. 72. No.lu BODIPY bileşiğinin pentilamin ile farklı eşdeğerlikte etkileşimi sonucu floresans şiddetindeki değişimleri ve standart sapmaları.	86
Şekil Ek 18. 72 no.lu BODIPY ile 4-klorofenol bileşiğinin titrasyon çalışması.	87

Şekil Ek 19. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen fenolik bileşiklerin florimetrik ölçümleri.....	87
Şekil Ek 20. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen birincil aminlerin absorpsiyon spektrumu.....	88
Şekil Ek 21. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen ikincil aminlerin absorpsiyon spektrumu.....	88
Şekil Ek 22. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen üçüncül aminlerin absorpsiyon spektrumu.....	89
Şekil Ek 23. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen amin bileşiklerinin florimetrik ölçümleri.....	89

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Endüstriyel atık sularda bildirilen fenol konsantrasyonları.....	30
Tablo 2.2. Amin tespitinde kullanılan sensörler ve tespit limitleri.....	36
Tablo 5.1. 38 no.lu floroforun aminlerle olan tepkimesiyle absorpsiyon ve floresans özelliklerindeki değişimler	48
Tablo 5.2. 72 no.lu bileşiğin fenol ilavesi sonrası absorpsiyon/floresans dalga boyu ve floresans şiddetindeki değişimler.....	56
Tablo 5.3. 72 no.lu bileşiğe eklenen aminlerin yeni absorpsiyon ve emisyon değerleri ...	58

KISALTMALAR

DDQ	2,3-diklor-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
FDT	Fotodinamik terapi
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
k.b.	Keyfi birim
NBS	N-bromosüksinimid
NCS	N-klorosüksinimid
NIS	N-İyodosüksinimid
PET	Işık-İndüklenmiş Elektron Transferi
R_f	Alıkonma faktörü, gecikme faktörü
TFA	Trifloroasetik asit
TSD (LOD)	Teşhis sınır değeri

1. GİRİŞ

Fenolik bileşikler: petrokimya endüstrisi, gıda işleme, pestisit üretimi ve ilaç sanayi gibi birçok endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte toksik özellikleri ve çevrede kalıcılıkları nedeniyle fenoller, önemli ekolojik kirleticiler arasında yer almakta ve çevresel sürdürülebilirlik açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle fenolik bileşiklerin güvenilir, hızlı, düşük maliyetli ve saha uygulamalarına uygun yöntemlerle tespiti ve miktar tayini çevre bilimi açısından önemlidir.

Benzer şekilde, çevre ve insan sağlığı açısından tehlikeli olan amin bileşikleri de temel organik yapı taşlarıdır ve her yıl milyonlarca ton amin türevi üretilmektedir. Geniş endüstriyel uygulama alanlarına sahip olan aminler, hem doğal su kaynakları hem de ekosistem üzerinde kalıcı kirletici etkiler gösterebilmekte olup insan sağlığı açısından da risk teşkil etmektedir. Fenol ve amin tayininde uygulanan klasik analiz yöntemlerinin çoğu, pahalı aletlerin kullanımı ve karmaşık numune hazırlama gereksinimi nedeniyle saha çalışmalarında dezavantajlıdır.

Klasik yöntemlere alternatif olarak geliştirilen florimetrik ve kolorimetrik analizler; yüksek duyarlılık, seçicilik, hız ve düşük maliyet avantajları nedeniyle bu tür çevresel ve biyolojik analitlerin belirlenmesinde öne çıkmaktadır. Özellikle floresans tabanlı sensörler, hedef analitlere karşı yüksek seçicilik ve hassasiyet göstererek kimyasal, çevresel, biyomedikal ve hücre analizlerde yaygın olarak kullanılmasıyla, karmaşık olan kimyasal ve biyolojik sistemlere önemli katkılar sunmaktadır.

Bu amaçla sıklıkla tercih edilen floresan boyalardan biri olan BODIPY türevleri; üstün fotofiziksel özellikleri, termal ve fotokimyasal kararlılıkları, pH ve oksijen gibi çevresel değişkenlere karşı dirençleri ve kimyasal olarak fonksiyonlandırılabilir çekirdek yapısı ile dikkat çekmektedir. Bu özellikler, BODIPY bileşiklerini sensör tasarımı açısından son derece uygun kılmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında, hedef analitler olan amin ve fenol türevleriyle spesifik kimyasal etkileşim kurabilecek sübstitüentlere sahip yeni BODIPY temelli sensörlerin geliştirilmesi üzerine çalışıldı. Sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel özellikleri incelenerek aminleri ve fenolik bileşikleri seçici ve duyarlı şekilde tespit edilebilirliği araştırıldı.

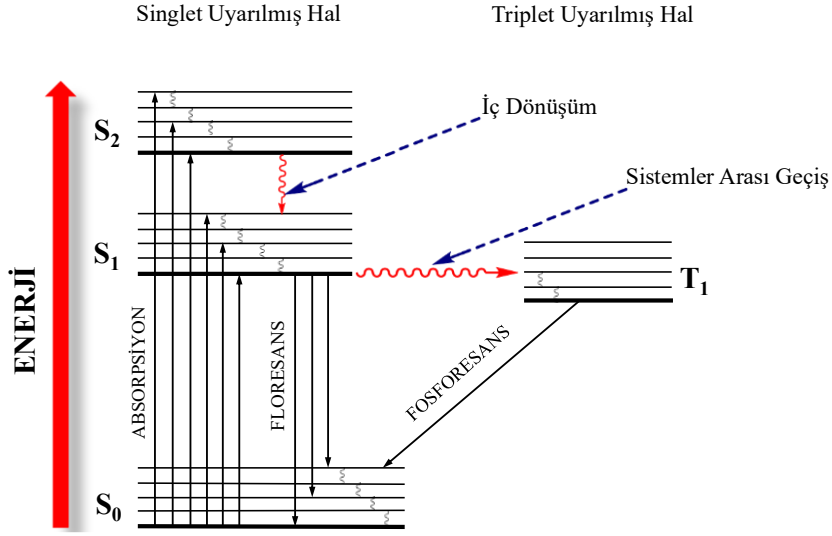
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Floresans Spektroskopisi

Bir molekül elektromanyetik ışık ile uyarıldığında, temel halde bulunan elektronlar uyarılmış hale geçer. Bu süreç ışık absorpsiyonu olarak tanımlanır [1]. Uyarılan elektronun temel hale geçmesi farklı yollar üzerinde olmaktadır. Uyarılmış elektronun düşük enerji seviyesine ışık yayarak geçmesi floresans olarak tanımlanır. Molekülün elektromanyetik ışık ile uyarılması sonucu S_0 temel enerji seviyesindeki bir elektron genellikle S_1 ya da S_2 enerji seviyelerinden birine uyarılır. S_2 seviyesine uyarılan elektron hızlı bir şekilde iç dönüşümle daha düşük enerji seviyesi olan S_1 'e geçer. İç dönüşüm süresi 10^{-12} saniyedir. Bu nedenle iç dönüşümler yaklaşık 10^{-8} saniye olan floresans ömründen daha hızlı gerçekleşir (Şekil 2.1) [2].

S_1 enerji seviyesine uyarılan elektron, spin değişimi yaparak daha düşük enerjili T_1 'e geçebilir, bu değişim sistemler arası geçiş olarak tanımlanır. Triplet uyarılmış haldeki elektronun S_0 temel enerji seviyesine ışıklı geçişi fosforesans olarak adlandırılır. Bu geçiş, spin değişiminin olması nedeniyle fotofiziksel olarak spin yasaklıdır. Fosforesans emisyonunda spin değişiminin olması nedeniyle T_1 'deki elektronun yaşam süresi, S_1 'deki elektronun yaşam süresinden daha uzundur. Triplet halin yaşam süresi saniyeler veya dakikalar mertebesinde olabildiği halde singlet uyarılmış haldeki elektronun yaşam süreleri ($< 10^{-5}$ sn.) daha kısadır [2].

Molekül geometrisi ve molekülde bulunan bazı ağır atomlar elektronun singlet uyarılmış halden triplet uyarılmış hale geçişini tetikleyen faktörlerdendir. Uyarılmış molekülün durulması farklı yollarla olabilir. Diğer durulma yolları; molekül içi yük transferi, moleküler titreşimler, rezonans enerji transferi ve yapısal değişikliklerdir.



Şekil 2.1. Jablonski Diyagramı.

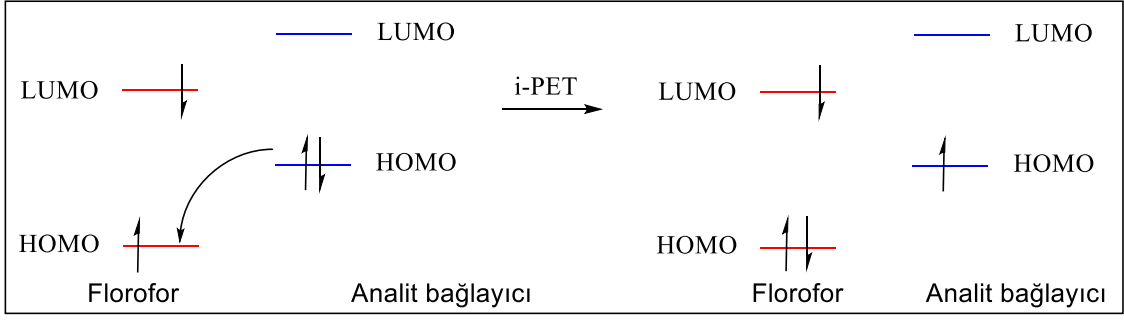
Jablonski diyagramında görüldüğü gibi emisyon enerjisi absorpsiyon enerjisinden daha küçüktür. Bu iki enerjinin farkına karşı gelen değer Stokes kayması olarak ifade edilir. Molekülün uyarılmış haldeki dipol momentini temel haldeki dipol momentinden farklıdır. Bu nedenle floresan moleküllerde çözücünün polaritesine bağlı olarak Stokes kayması da değişebilir. Floresansla yayılan foton sayısının absorplanan fotonların sayısına oranı floresans kuantum verimi olarak tanımlanır.

2.2. Işık-İndüklenmiş Elektron Transferi (PET)

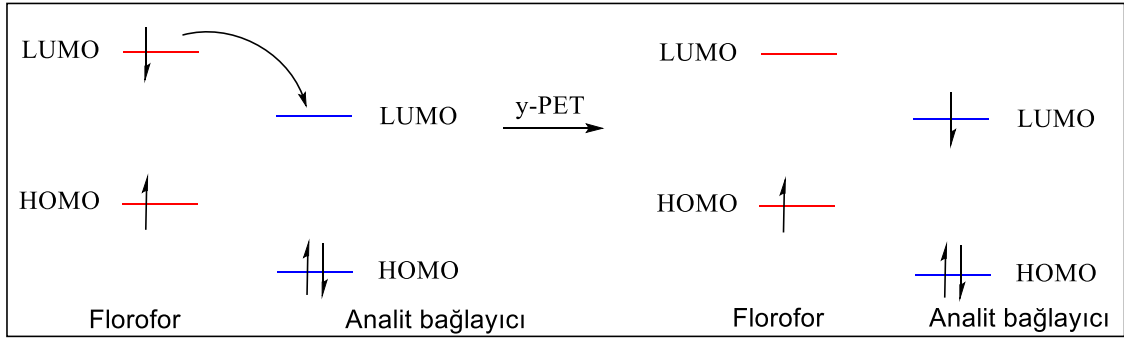
Floresan sensörlerin yapısına bağlı olarak bazı durumlarda floresans sönümlenmesi olmaktadır. Bunun nedeni indirgen veya yükseltgen adımlar üzerinden gerçekleşen PET (Photoinduced Electron Transfer) sürecidir. PET süreci, yapay fotosentez, fotoluminesans sensörler ve moleküler mantık kapıları alanlarında kullanılmaktadır. Yapısal etkenler PET'in hızını ve verimliliğini belirlemede önemlidir [3].

Floresan sensör, temel olarak florofor ve analit bağlayıcıdan oluşur. Bazı durumlarda floroforun analit bağlayıcı özelliği de bulunmaktadır. Şekil 2.2'de gösterildiği gibi PET iki farklı mekanizmayla ilerlemektedir. Bunlar A'da verilen İndirgen-PET ve B'de verilen Yükseltgen PET mekanizmalarıdır.

A) İndirgen PET mekanizması



B) Yükseltgen PET mekanizması



Şekil 2.2. PET mekanizmaları [3].

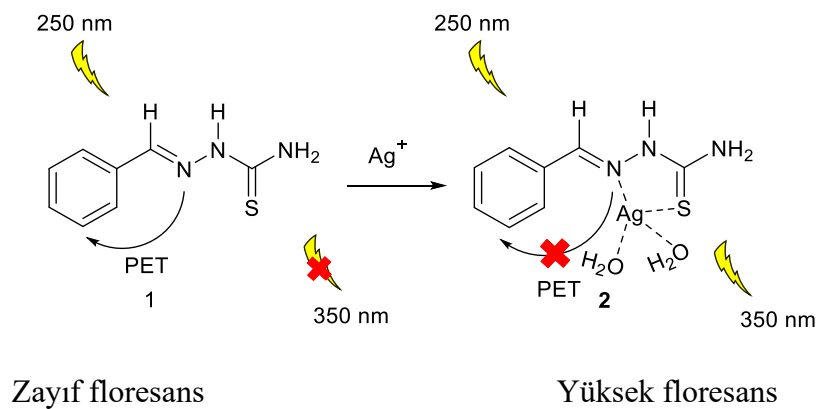
İndirgen PET mekanizmasında ışık ile uyarılan moleküldeki elektron üst enerji seviyesine geçer (Şekil 2.2 A). Analitin elektron verici, floroforun elektron alıcı olması durumunda analitin HOMO'sundaki bir elektron, daha düşük enerji seviyesinde olan floroforun HOMO'suna transfer olur ve indirgen PET mekanizması gerçekleşir. Bunun sonucunda molekülün durulması ışık yayarak olmaz, floresans çok zayıflar veya sönümlenir.

Analitin elektronca fakir olduğu durumlarda, analit elektron alıcı, florofor elektron verici olur ve bunun sonucu yükseltgen PET gerçekleşir (Şekil 2.2 B). Analite iyonların koordine olmasıyla analitin LUMO enerji seviyesi düşer. Uyarılmış floroforun LUMO seviyesindeki elektron, daha düşük enerjili analitin LUMO'suna geçer ve bunun sonucu yükseltgen PET mekanizması gerçekleşir. Bu mekanizma sonucu floresans azalır veya sönümlenir [4, 5].

2.3. Floresan Sensörler ve Çalışma Mekanizmaları

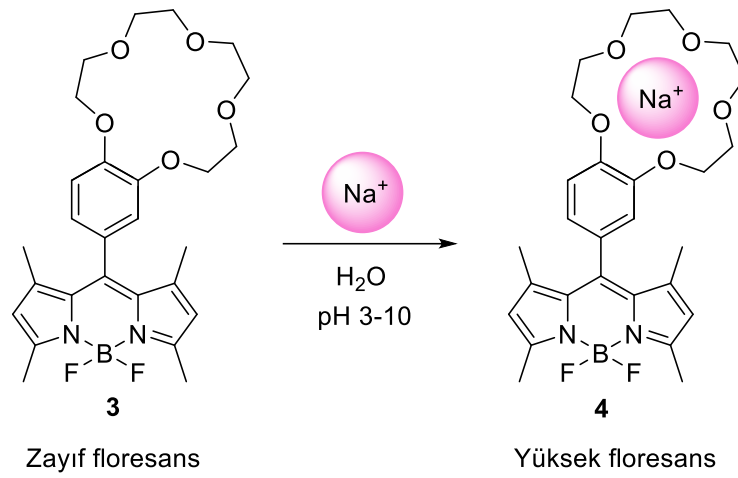
Floresan sensörler nitel ve nicel analizde kullanılan önemli yapılardır. Hassasiyetleri ve seçici özellikleri, diğer analiz yöntemlerine göre üstün yönlerini oluşturmaktadır. Belirli bir molekülü ya da iyonları seçimli olarak tespit etmeleri, nicel olarak ölçmeleri ve ayrıca görüntüleme yöntemlerinde ajan olarak kullanılmaları bu yapıların avantajlı yönlerini oluşturmaktadır. Günümüzde floresan sensörler; modern tıpta, klinik teşhislerde, biyoteknolojide, moleküler biyolojide, biyokimyada, malzeme biliminde, analitik kimyada ve çevre kimyası gibi çeşitli alanlardaki uygulamalarda yer almaktadır. Floresan sensörler, farklı uygulama alanlarındaki kullanımları nedeniyle kimyasal ve biyolojik sistemlerin anlaşılmasına büyük ölçüde katkı sağlamaktadırlar [5]. Klasik bir floresan sensör, analit tanıyıcı bir grup ile analitin etkileşimini floresans sinyaline dönüştüren florofordan oluşur. Analit tanıyıcı ile analitin etkileşimi floroforun fotofiziksel özelliklerini değiştirir ve bu değişim bir optik sinyal olarak ölçülür [5]. Floresan sensörlerde analit tanıyıcı grup ile florofor konjuge olabileceği gibi bu iki birim arasında elektronik izolasyonu sağlayan bir bağlayıcı da bulunabilir.

2025 yılında Bazmandegan-Shamili ve araştırma grubu tarafından gümüş iyonlarının çeşitli su örneklerinde florimetrik olarak tespiti çalışılmıştır [6]. Sentezi yapılan zayıf floresans özellikteki 1 no.lu benzilidensemikarbazit, Ag^+ iyonu ile seçimli olarak etkileşerek 2 no.lu kompleks yapıyı oluşturmuştur (Şekil 2.3). Yüksek floresans özellik gösteren bu yapı ile 1-110 μM aralığında 0.2 μM derişimdeki Ag^+ iyonları tespit edilebilmektedir.



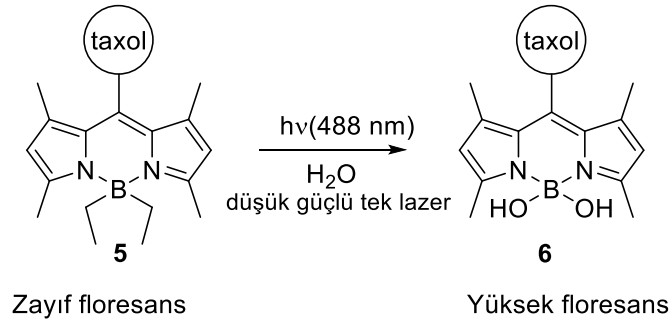
Şekil 2.3. Gümüş iyonlarının florimetrik analizi için geliştirilen kemosensör [6].

2022 yılında Schwarze ve çalışma grubu dört adımlı tek kap yöntemiyle benzo-taç eteri bulunan **3** no.lu BODIPY bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.4) [7]. Sentezlenen florofofor ile alkali metal iyonlarının florimetrik olarak tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu makrosiklik yapı, pH 3-10 arasında Na varlığında **4** no.lu kompleks yapısını oluşturmaktadır. Zayıf floresans özellik gösteren **3** no.lu florofoforun taç eterinin Na⁺ iyonu ile etkileşimi sonucu **4** no.lu yapı 507 nm’de yüksek floresans özellik göstermiştir. Yapılan çalışmada floresans şiddetindeki değişime bağlı olarak Na⁺ iyonunun derişimi belirlenmiştir.



Şekil 2.4. **3** no.lu benzo-taç eterin pH 3-10 aralığında Na⁺ iyonu ile etkileşimi [7].

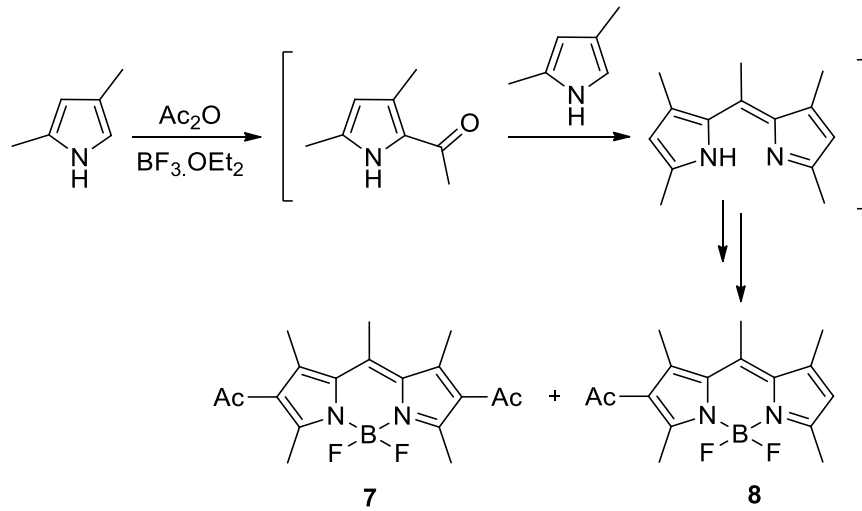
2018 yılında Smith ve çalışma grubu lokal hedefli süper çözünürlüklü hücre görüntülemesi için fotoaktif edilebilen BODIPY probu geliştirmişlerdir [8]. Sentezlenen **5** no.lu BODIPY yapısının fotoaktivasyonu ve uyarılması düşük-güçlü tek bir lazerle, görüntüleme ortamında katkı maddeleri olmadan yapılmıştır (Şekil 2.5). Fotoaktif edilebilir bor-alkillenmiş BODIPY **5** yapısına, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan paklitaksel eklendiğinde, düşük floresans gösteren bu probun sulu ortamda yüksek floresans özellikli **6** numaralı yapıya dönüştüğü tespit edilmiştir. Bu dönüşüm sayesinde biyolojik hedeflerin görüntülenmesinde çok yönlü bir kullanım sunduğu belirtilmiştir [8].



Şekil 2.5. Paklitaksel taşıyan BODIPY bileşiği [8].

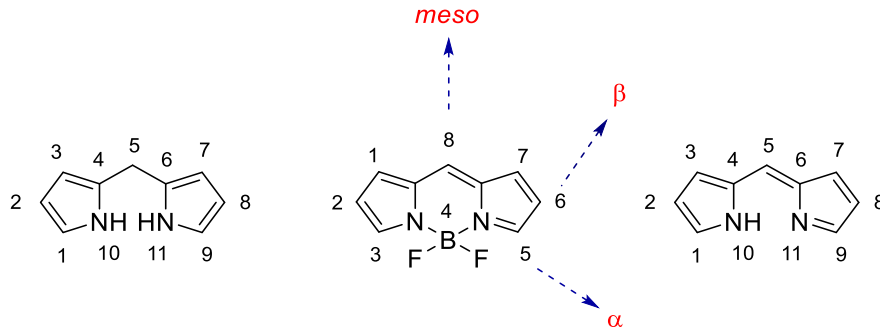
2.4. BODIPY Bileşiği

BODIPY floroforu ilk kez Treibs ve Kreuzer tarafından 1968 yılında sentezlenmiştir [9]. 2,4-dimetilpirol'ün asetik anhidrit ve Lewis asit katalizörü bor triflorür eterat varlığında açılmesi sırasında hedeflenen yapının aksine yüksek floresans özellik gösteren **7** ve **8** no.lu iki yeni bileşiğin oluştuğu bulunmuştur (Şekil 2.6). BODIPY olarak adlandırılan bu yapı, ilerleyen zaman içerisinde yeni bilimsel araştırmaların temelini oluşturmuştur.



Şekil 2.6. Treibs ve Kreuzer tarafından sentezi yapılan ilk BODIPY bileşikleri [9].

Şekil 2.7'de dipirometan, BODIPY ve dipirometen çekirdeklerinin IUPAC numaralandırması verilmektedir. Her üç yapı için de pirol halkalarını bağlayan köprü atomu *meso* olarak adlandırılır. BODIPY yapısında azota bağlı karbon ve komşu karbonu sırasıyla α -, β - konumları olarak tanımlanır [10,11].

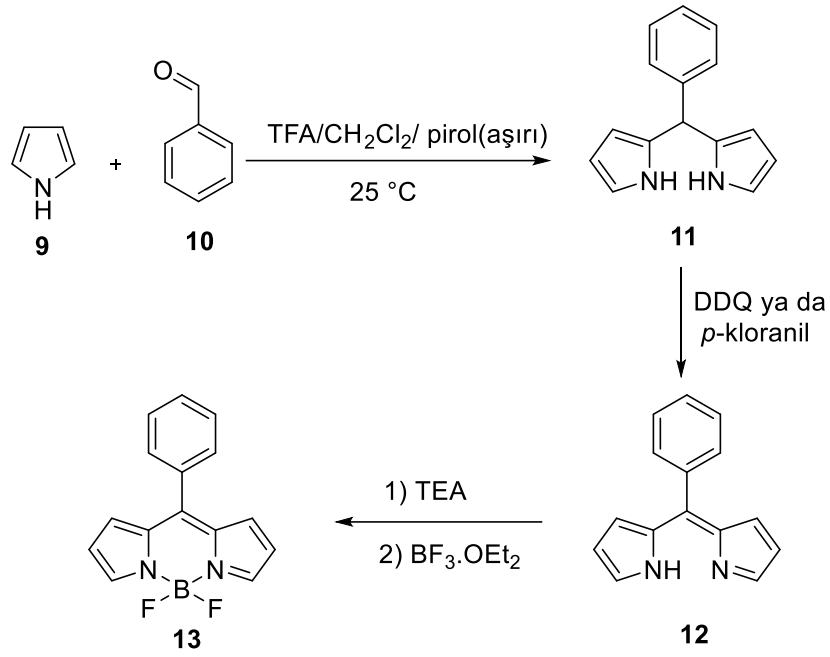


Şekil 2.7. Dipirometan, BODIPY ve Dipirometen çekirdeklerinin IUPAC numaralandırması [10, 11].

2.5. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi

Genel olarak simetrik BODIPY bileşikleri pirolerin aromatik aldehytler ile asidik ortamdaki tepkimelerinden elde edilmektedir. Bu yöntemde pirol (9) ile benzaldehytin (10) asit varlığında kondenzasyonu sonucu dipirometan 11 oluşur (Şekil 2.8). Dipirometan bileşikleri ışığa, havaya ve asidik ortamlara karşı oldukça hassastır. Dipirometan sentezi değişik çözücülerde ve farklı katalizörler varlığında sentezlenebilmektedir [12]. Son zamanlarda, dipirometanın sulu hidroklorik asit katalizörlüğünde yüksek verimle oluştuğu literatürde yer almıştır [13].

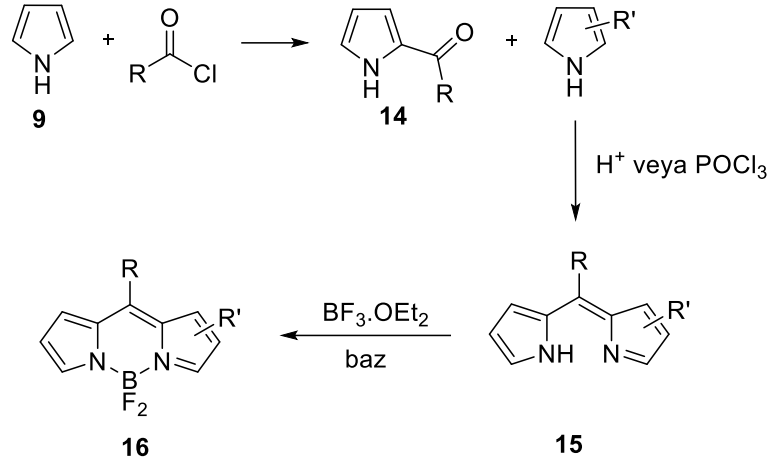
Şekil 2.8’de verilen sentez yönteminde dipirometan 11, DDQ veya *p*-kloranil ile yükseltgenir. Ara ürün olan dipirometen bileşiği saflaştırılmadan tepkime ortamına eklenen trietilamin (TEA) varlığında, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile kompleksleşmesiyle BODIPY bileşiği elde edilir [3, 14].



Şekil 2.8. BODIPY sentezi [5, 14].

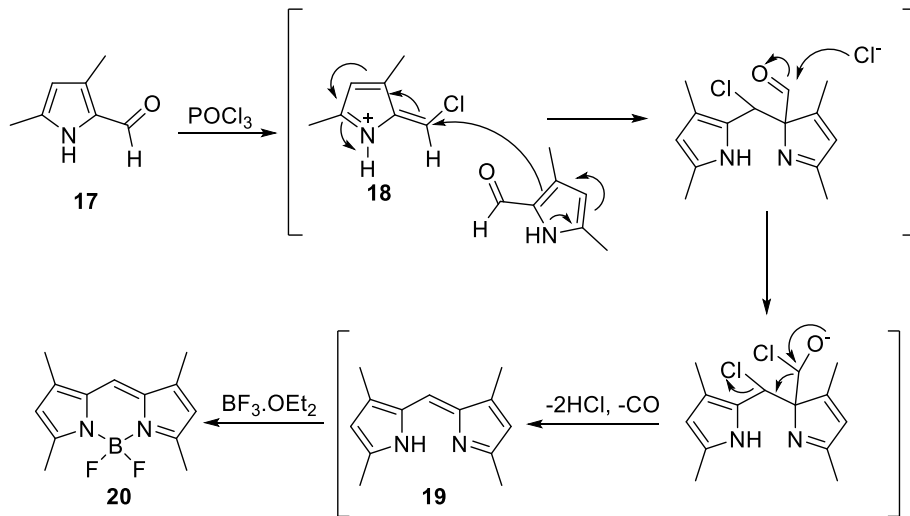
BODIPY bileşiklerinin sentezinde aromatik aldehytler yerine açıl klorürler veya asit anhidritler de kullanılabilir. Ancak aromatik olmayan bir aldehyt türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanılması durumunda oksidasyon basamağının başarısız olma eğiliminde olduğu görülmüştür [15].

Şekil 2.9’da verilen tepkimede, pirolün açıl klorürle olan tepkimesinden oluşan **14**’e pirolün katılması sonrası elde edilen yapının asidik ortamda doğrudan dipirometen **15**’e dönüştüğü gösterilmektedir. **15**’in uygun bir baz varlığında $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile tepkimesi sonucu BODIPY bileşiği **16** elde edilmektedir [3].



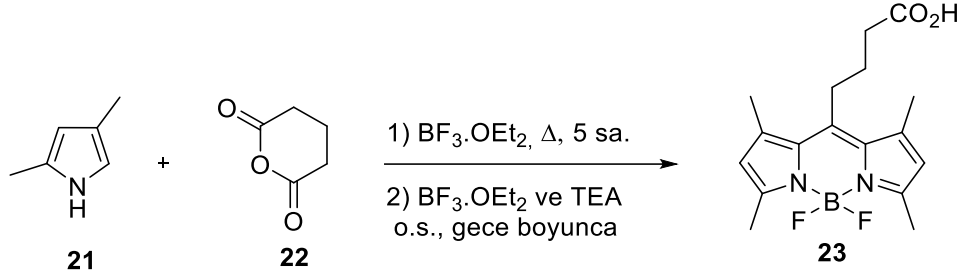
Şekil 2.9. Asit klorürler ve pirolün tepkimesiyle BODIPY sentezi [5].

Açıl pirolerin POCl₃ varlığındaki tepkimesinden BODIPY yapısını veren farklı bir yöntem geliştirilmiştir [16]. Şekil 2.10'da verilen tepkime mekanizmasına göre pirolkarbaldehit 17'nin POCl₃ ile tepkimesi sonucu oluşan klorofulven 18'e pirolkarbaldehit katılması ve sonrasındaki kondenzasyon tepkimeleri sonucu dipirometen 19 sentezlenmektedir. 19'un BF₃.OEt₂ ile kompleksleşme sonucu BODIPY 20 elde edilmiştir. Bu tepkimede 5- pozisyonundan süstitüye pirol aldehit türevleri kullanılarak yüksek verimle BODIPY bileşikleri elde edilmiştir. Bu tepkimenin en büyük avantajı, dipirometanın bozunma riski olmadan ve yükseltgemeye gerek kalmadan tek kapta gerçekleşmesidir.



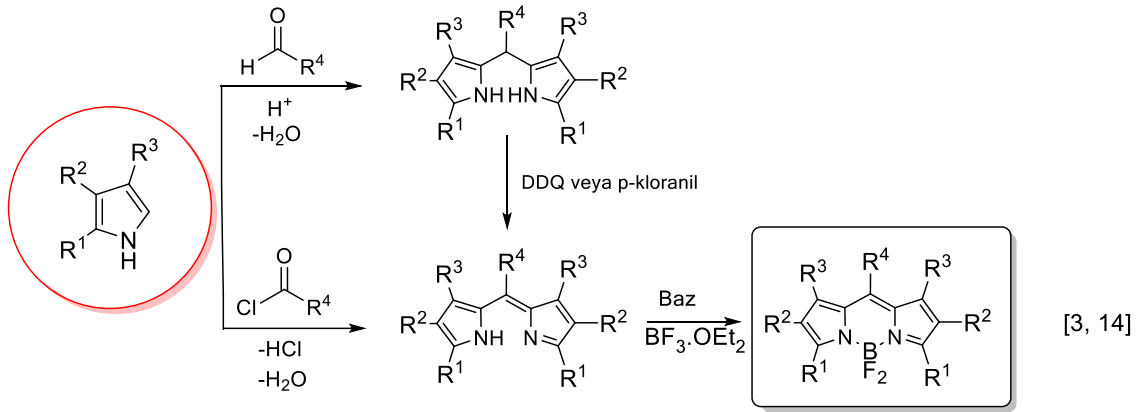
Şekil 2.10. Açıl pirolde BODIPY sentezi [16].

2006 yılında Bittman ve arkadaşları, BODIPY-bağlı kolesterol sentezlemek amacıyla pirol **21**'in glutarik anhidrit (**22**) ile tepkimesi sonucu oluşan kondenzasyon ürününü $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile kompleksleştirerek BODIPY **23**'ü sentezlemişlerdir [17]. Reaktif grup içeren bu yapı kullanılarak BODIPY iskeleti kolesterole bağlanmıştır (Şekil 2.11).



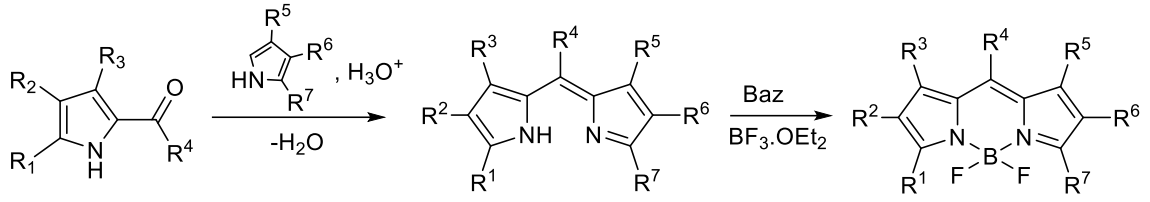
Şekil 2.11. Anhidrit ve pirolden BODIPY sentezi [17].

Simetrik BODIPY sentezleri için uygulanan diğer bazı yöntemler Şekil 2.12'de verilmiştir.



Şekil 2.12. Simetrik-BODIPY bileşiklerinin sentezi.

Asimetrik-BODIPY bileşikleri, karbonil grubu içeren pirol bileşiklerinin farklı pirol türevleri ile asit katalizörlüğündeki kondenzasyon tepkimesinden oluşan dipirometenin uygun bir baz varlığında, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile kompleksleşmesiyle oluşur (Şekil 2.13) [18, 19].



Şekil 2.13. Asimetrik-BODIPY bileşiklerinin sentezi [18, 19].

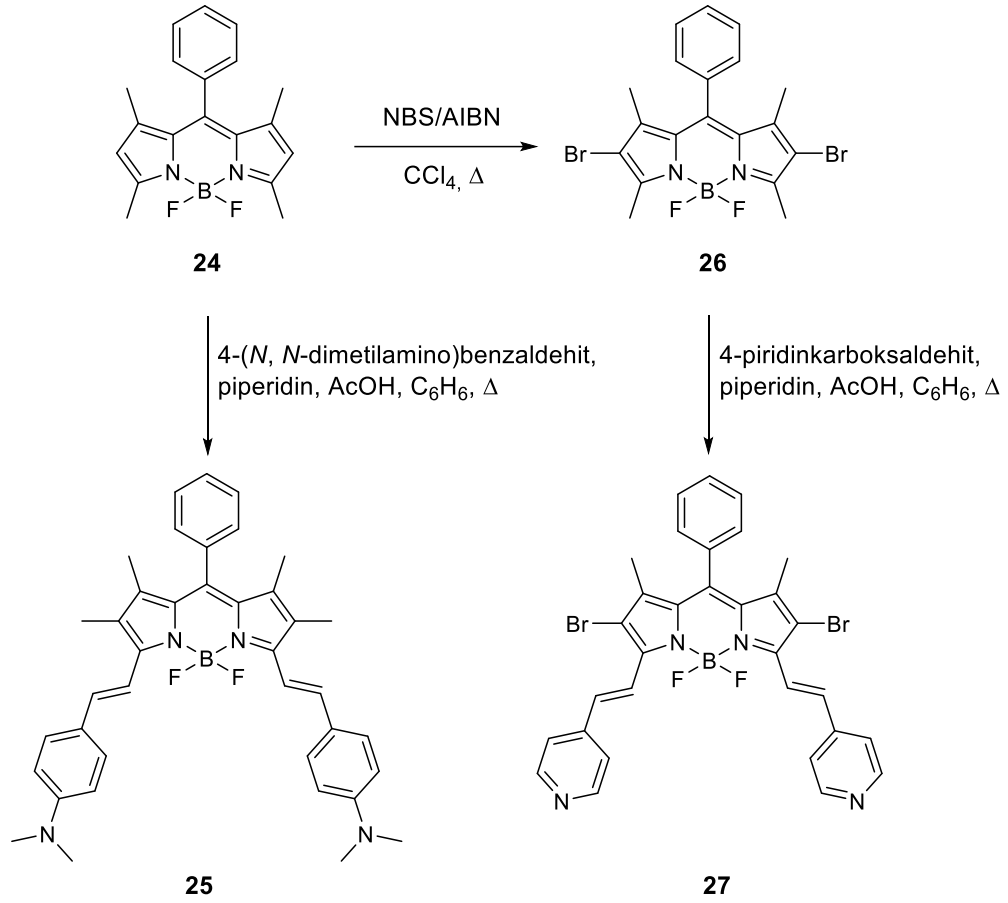
2.6. BODIPY Bileşiklerinin Fonksiyonlandırılması

BODIPY çekirdeği, $-\alpha$ ve $-\beta$ konumlarından fonksiyonlandırılmaktadır. Farklı kullanım alanları için uygun özelliklere sahip floroforlar, bu bileşiğin türevlendirilmesiyle elde edilmektedir. Bu bileşikler aynı zamanda BODIPY çekirdeği üzerinde bulunan bor atomuna bağlı florlar üzerinden de yer değiştirme tepkimeleri vermektedir. BODIPY çekirdeğinin farklı konumlarının kimyasal olarak fonksiyonlandırılması ile fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri değişmektedir.

2.6.1. α -Metil-Substitüye BODIPY'nin Knoevenagel Kondenzasyon Tepkimesi

BODIPY molekülünün 3 ve 5 konumlarındaki metil grupları asidik özelliktedir. BODIPY bileşikleri bu metil grupları üzerinden aromatik aldehytlerle Knoevenagel kondenzasyon tepkimesi vermektedir. Bu tepkime ile BODIPY çekirdeğine konjuge oluşturulan ilave çift bağlarla istenilen dalga boyunda absorpsiyon ve emisyon yapan yeni BODIPY türevlerinin sentezi mümkün olmaktadır [20].

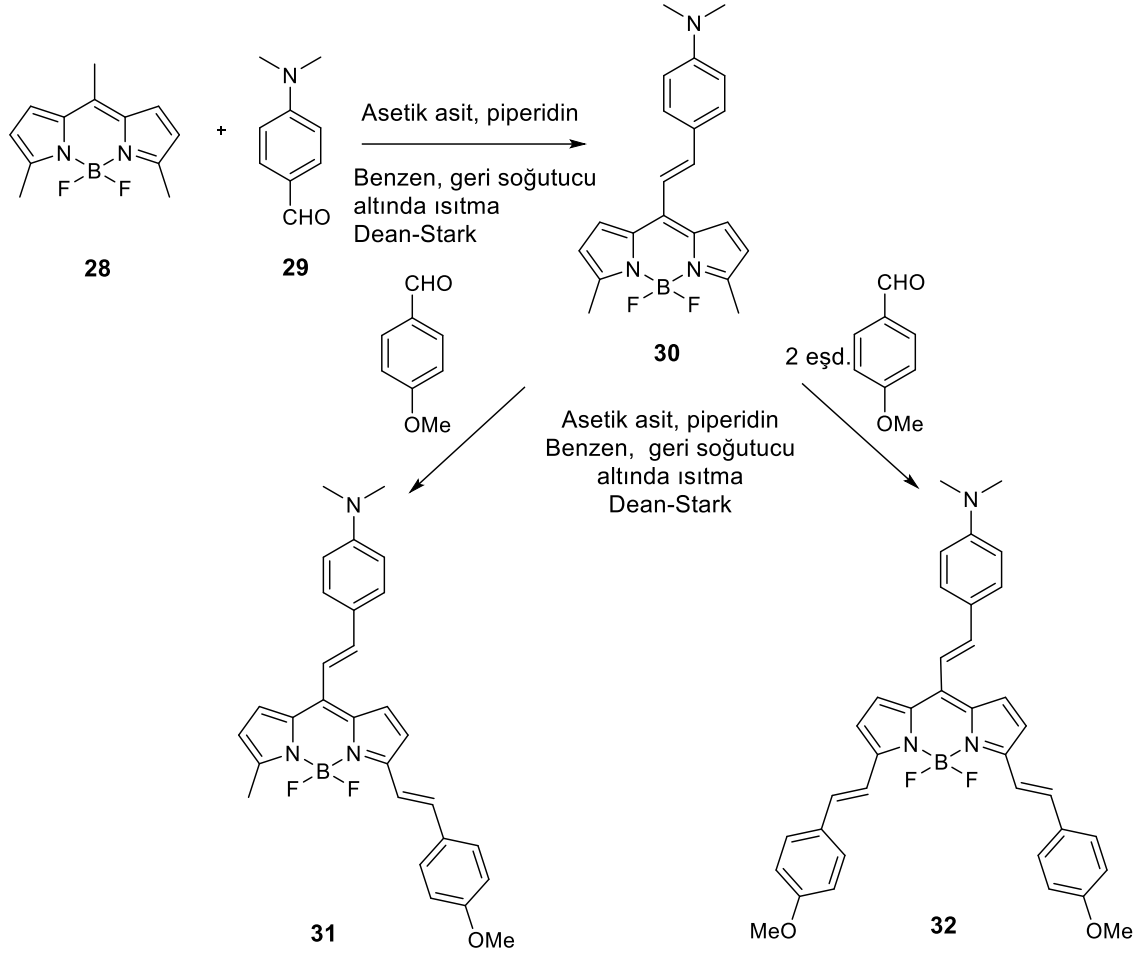
2008 yılında Akkaya ve araştırma grubu, BODIPY'nin α pozisyonlarına stiril süstitüye ederek daha uzun dalga boylarında absorpsiyon/emisyon yapan BODIPY boyalarını sentezlemişlerdir. Şekil 2.14'te gösterilen tepkimede, BODIPY **24**'ün 4-(*N,N*-dimetilamino) benzaldehyt, BODIPY **26**'nın 4-piridinkarboksaldehyt ile tepkimesi sonucu sırasıyla **25** ve **27** no.lu BODIPY bileşikleri elde edilmiştir [21].



Şekil 2.14. Akkaya ve çalışma grubu tarafından sentezlenen 3,5-distiril-BODIPY bileşikleri [21].

2014 yılında Akkaya ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise **28** no.lu BODIPY bileşiği ile 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehit'in (**29**) Knoevenagel kondenzasyon tepkimesi sonucunda **30** no.lu yapı sentezlenmiştir. Daha sonra farklı oranlarda aldehit kullanımına bağlı olarak mono-stiril veya di-stiril BODIPY **31** ve **32**'nin olduğu gözlemlenmiştir.

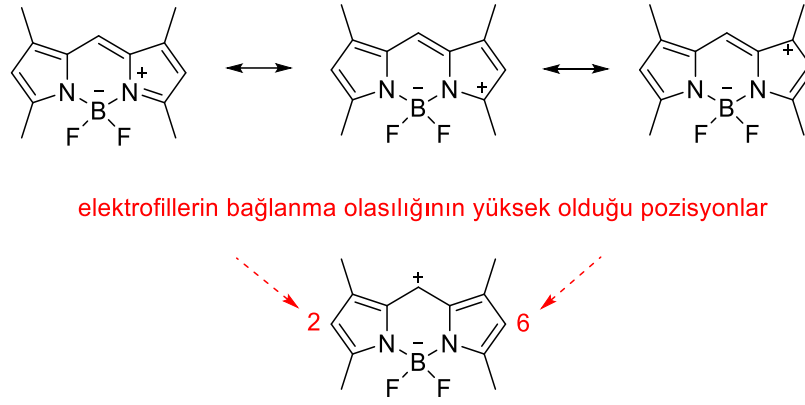
Bu çalışma ile potansiyel olarak Alzheimer hastalığının tespitinde rol oynayan β -Amiloid ($A\beta$) plakları gibi görev yapabilecek yeni floresan proplar geliştirilmiştir [22] (Şekil 2.15).



Şekil 2. 15. Akkaya ve çalışma grubu tarafından geliştirilen potansiyel β -amiloid sentez şeması [22].

2.6.2. Elektrofilik Sübstitüsyon Tepkimeleri

Şekil 2.16'da verilen BODIPY çekirdeğinin mezomerik yapısında bileşiğin 2- ve 6- pozisyonlarının en az pozitif yük taşıması nedeniyle elektrofilik atağa uygun olduğu gösterilmiştir. BODIPY'nin elektronca zengin 2- ve 6- pozisyonları halojenlerle elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi vermesini sağlamaktadır. α -Pozisyonları dolu olan BODIPY'lerin *p*-klorosülfonik asit ile tepkimesinden sülfolama ürünleri, nitrik asit ile olan tepkimesinden ise nitrolama ürünleri elde edilmektedir [19].

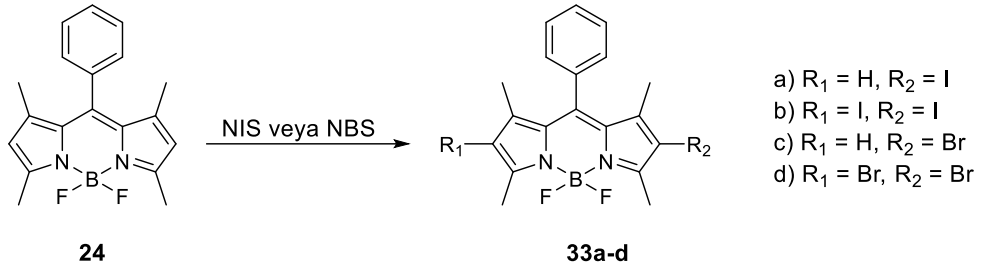


Şekil 2.16. Tetrametil-BODIPY bileşiğinin mezomerik yapısı [19].

2.6.3. Halojen İçeren BODIPY Sentezi

Halojen içeren BODIPY boyalarının eldesi üzerine çok sayıda çalışma rapor edilmiştir [23, 24]. Halojen substitüye BODIPY bileşiklerinin çıkış maddesi olarak kullanılmasıyla yeni BODIPY türevleri sentzlenebilmektedir. Literatürde halojen süstitüye BODIPY bileşikleri, BODIPY çekirdeğinin sonradan halojenasyonu veya halojenli pirol bileşiklerinden BODIPY senteziyle elde edilmektedir.

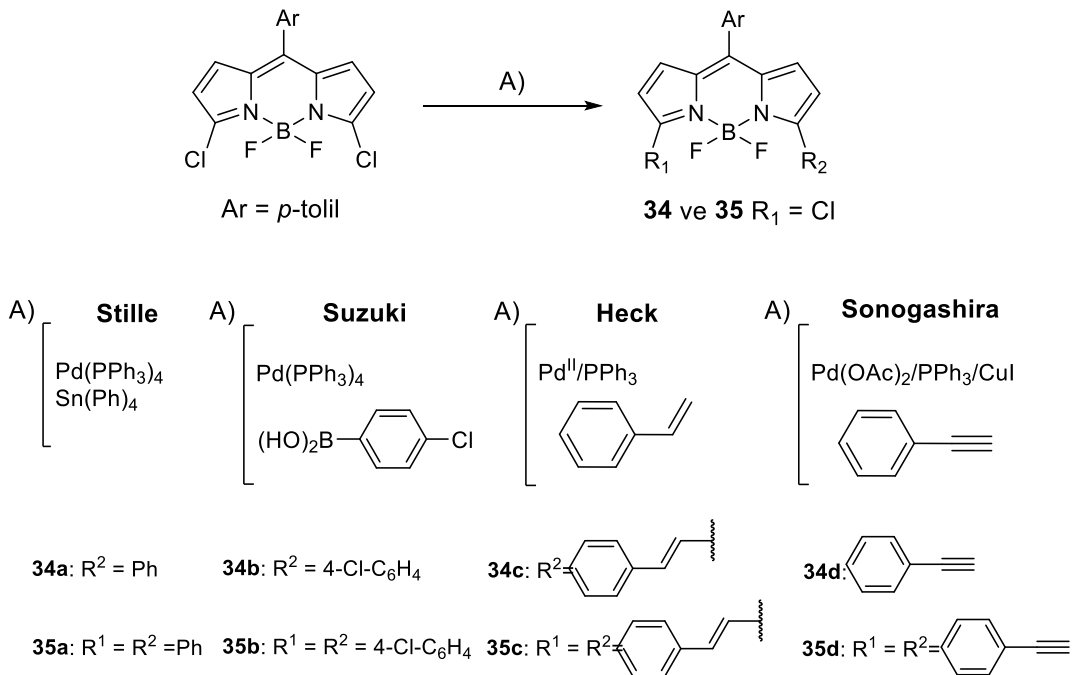
2019 yılında Martinez-Maneza ve araştırma grubu tarafından yürütölen çalışmada ilk olarak **24** no.lu BODIPY bileşiğı literatüre göre sentzlenmiştir (Şekil 2.17) [23]. Elde edilen **24** no.lu bileşik NIS veya NBS kullanılarak **33** no.lu halojenli türevleri hazırlanmıştır. Yapılan çalışmada sentzlenen halojenli BODIPY türevlerinin fotoduyarlayıcı olarak potansiyelleri değerlendirilmiş; özellikle iyot içeren bileşiklerin singlet oksijen üretiminde daha verimli olduğu, ancak halojen atomu sayısının artmasının her zaman fotodinamik terapideki etkiyi artırmadığı gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, bu BODIPY türevlerinin fotodinamik terapi uygulamalarında, özellikle de cilt kanseri gibi bazı kanser türlerinin tedavisinde seçici ve etkili ajanlar olarak kullanılabilceğini ortaya koymuştur.



Şekil 2.17. α -Halojen-substitüye BODIPY sentezi [23].

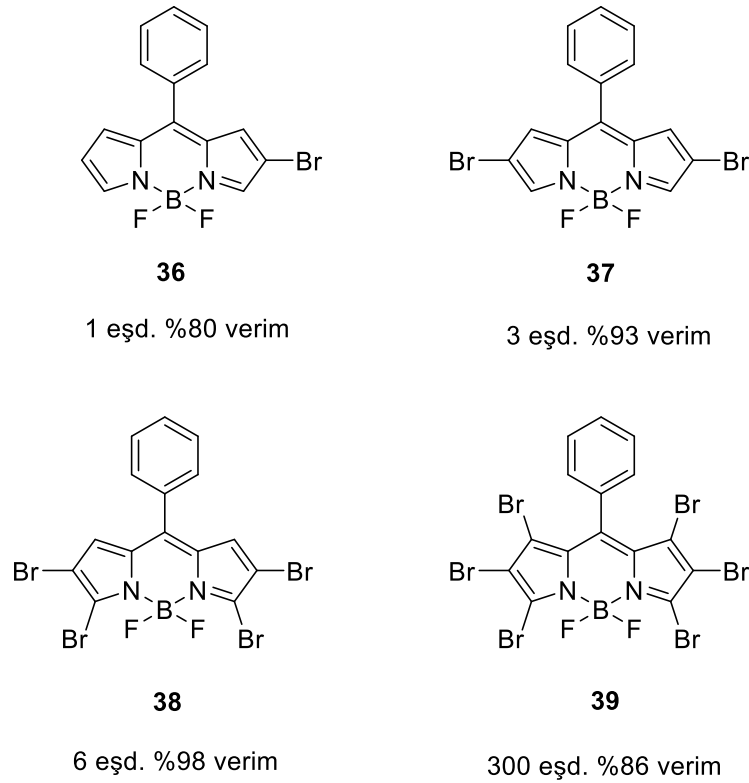
Halojen-sübstitüye BODIPY bileşiklerinin eldesinde kullanılan en yaygın sentez yöntemi, doğrudan elektrofilik halojenasyon tepkimesidir. Bu yöntem ile sentezlenmiş olan 2- ve 6- pozisyonlarında flor, klor, brom ve iyot'un olduğu BODIPY bileşikleri literatürde mevcuttur [26, 27].

Şekil 2.18'de 3,5-dikloroBODIPY yapısı kullanılarak Stille, Suzuki, Heck ve Sonogashira eşleşme tepkimeleri yoluyla yeni 3-, 5-aril, etenilaril ve etinilaril bileşikleri elde edilebileceği gösterilmiştir. Bu yapısal modifikasyon ile BODIPY floroforunun fotofiziksel özelliklerinin önemli ölçüde etkilendiği, absorpsiyon ve emisyon spektrumlarında batokromik kaymalara neden olduğu bildirilmiştir [28].



Şekil 2.18. Halojen içeren BODIPY türevlerinin Paladyum katalizli eşleşme tepkimeleri [28].

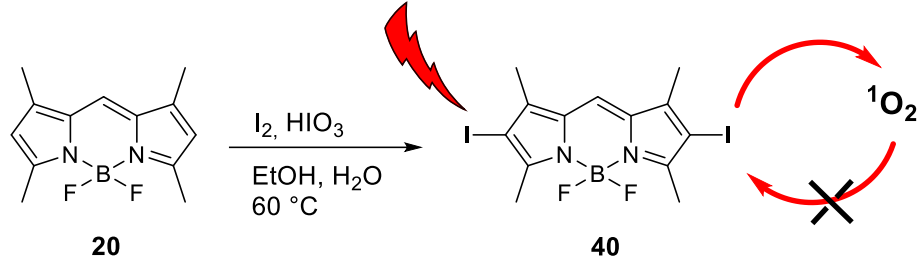
2011 yılında Lijuan Jiao ve ekibi tarafından yürütülen çalışmada, yapısında süstitüent bulunmayan BODIPY çekirdeğine diklorometan varlığında 1 eşdeğer bromun damla damla eklenmesiyle β - konumundan mono-bromlanmış BODIPY **36** %80 verimle elde edilmiştir. Kullanılan brom eşdeğerinin 2, 6 ve 300 olması durumlarında sırasıyla 2,6-dibromo BODIPY **37** (%93), 2,3,5,6-tetrabromo BODIPY **38** (%98) ve 1,2,3,5,6,7- heksabromo BODIPY **39** (%86) yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 2.19). Bu çalışma ile BODIPY yapısının bölgesel seçicilikle kademeli olarak elektrofilik bromlama ürünlerinin yüksek verimle elde edilebileceği gösterilmiştir [29].



Şekil 2.19. Bromlanmış BODIPY çekirdekleri [29].

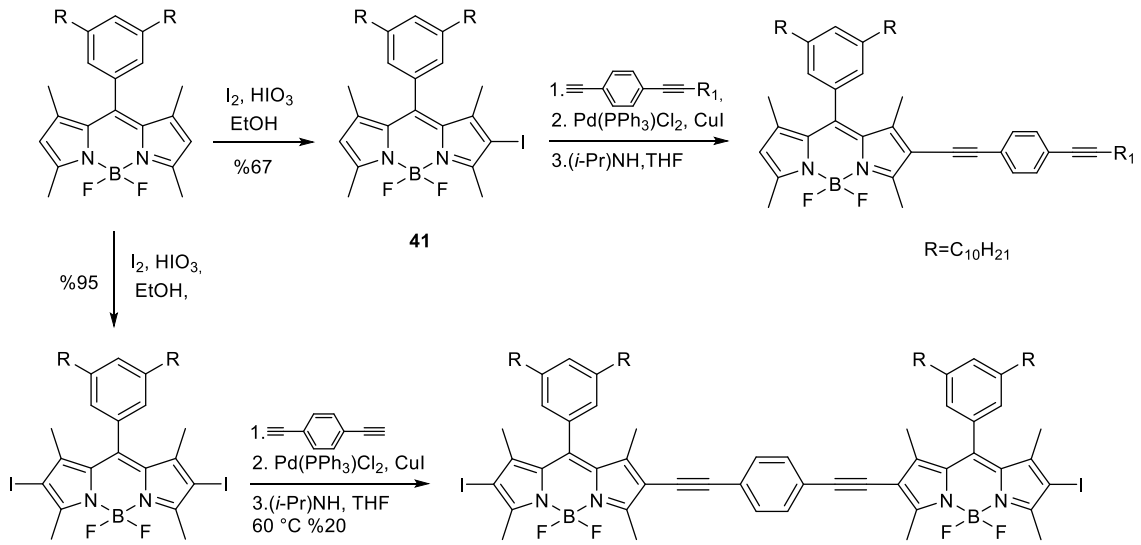
2005 yılında Nagona ve arkadaşları yüksek floresan özellik gösteren **20** no.lu BODIPY bileşiğinin iyotlama tepkimesini rapor etmiştir (Şekil 2.20) [30]. Yüksek fotokararlılığa sahip olan **40** no.lu BODIPY yapısının geleneksel bir foto duyarlayıcıdan çok daha yüksek miktarda $^1\text{O}_2$ oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kolaylıkla sentezlenen

40 no.lu yapıya HeLa hücrelerinin entegre edilmesiyle elde edilen sonuçlar BODIPY yapılarının biyolojik görüntülemelerde kullanılan floresan problemlerin geliştirilmesi açısından önemli olduğunu göstermiştir.



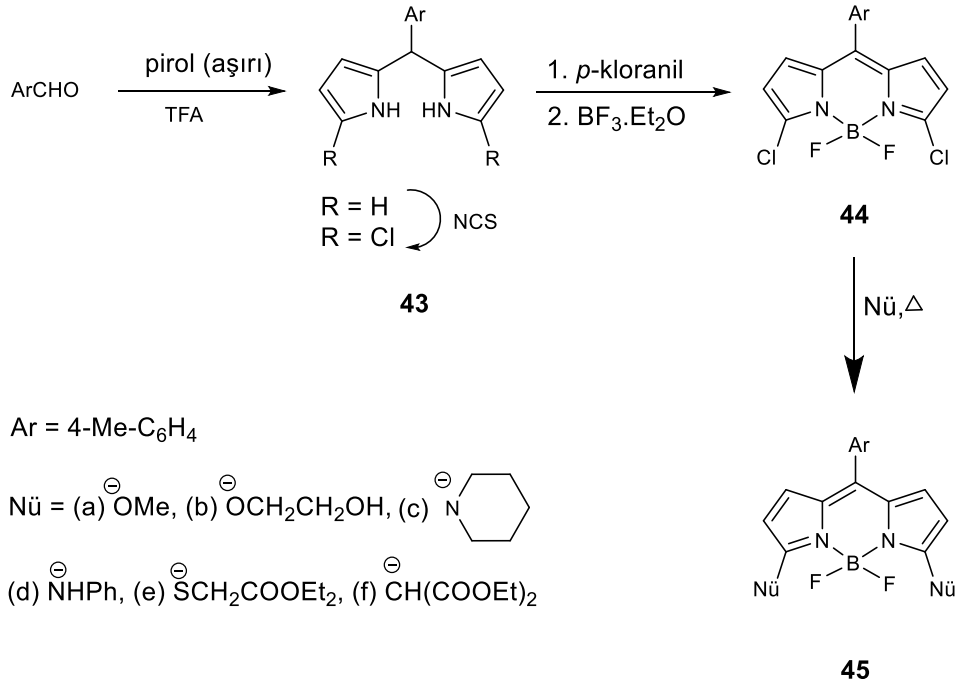
Şekil 2.20. Nagano ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2,6-diyodo-tetrametil BODIPY bileşiği [30].

Akkaya ve araştırma grubunun yaptığı bir çalışmada BODIPY bileşiğinin kullanılan iyot miktarına göre mono- veya di-halojenlenmiş 41 ve 42 no.lu ürünler sentezlenmiştir. İyotlu BODIPY bileşiklerinin Sonogashira tepkimeleriyle feniletinil-BODIPY oligomerleri sentezlenmiştir (Şekil 2.21) [27].



Şekil 2. 21. Sonogashira tepkimesiyle feniletinil-BODIPY oligomerleri sentezi [27].

3,5-dikloro BODIPY bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri ilk defa Dehaen ve Boens tarafından gerçekleştirilmiştir. **44** no.lu 3,5-dikloro BODIPY yapısı, 4-metilbenzaldehit'in fazla miktardaki pirol'un trifloroasetik asit (TFA) katalizli tepkimesi sonucu oluşan **43** no.lu dipirometanin *N*-klorosüksinimid (NCS) ile tepkimesinden elde edilmiştir (Şekil 2.22). **44** no.lu yapıdaki klor atomlarının farklı nükleofillerle verdiği yer değiştirme tepkimeleri sonucu farklı substitüentler bulunduran **45** no.lu BODIPY yapıları elde edilmiştir [31].

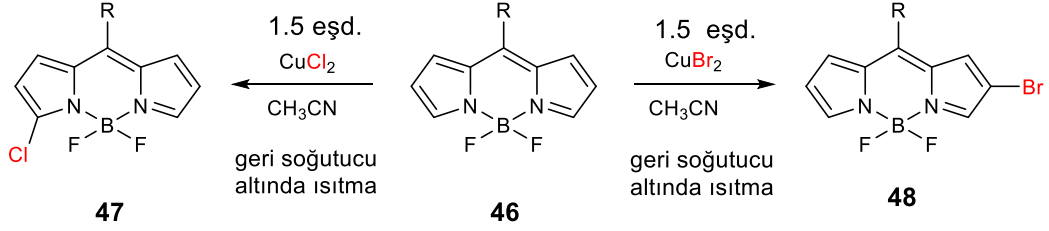


Şekil 2.22. 3,5-dikloro BODIPY yapısı.

BODIPY kromoforunun halojenasyon tepkimesine örnek olarak yüksek derecede bölgesel seçiciliği (regioselektif) ile ön plana çıkan çalışma Xin Zhou ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.

Şekil 2.23'te görüldüğü gibi *meso* konumunda H, aril veya alkil grupları olan BODIPY **46**'nın 80 °C'de asetonitrilde 1,5 eşdeğer CuCl₂ kullanımıyla seçimli olarak mono klorlanmış **47** no.lu bileşik elde edilmiştir [32]. Tepkime verimlerinin yüksek olması ve ürünün bölgesel seçici α -klorlanabilmesi avantajı nedeniyle aynı tepkime koşullarında

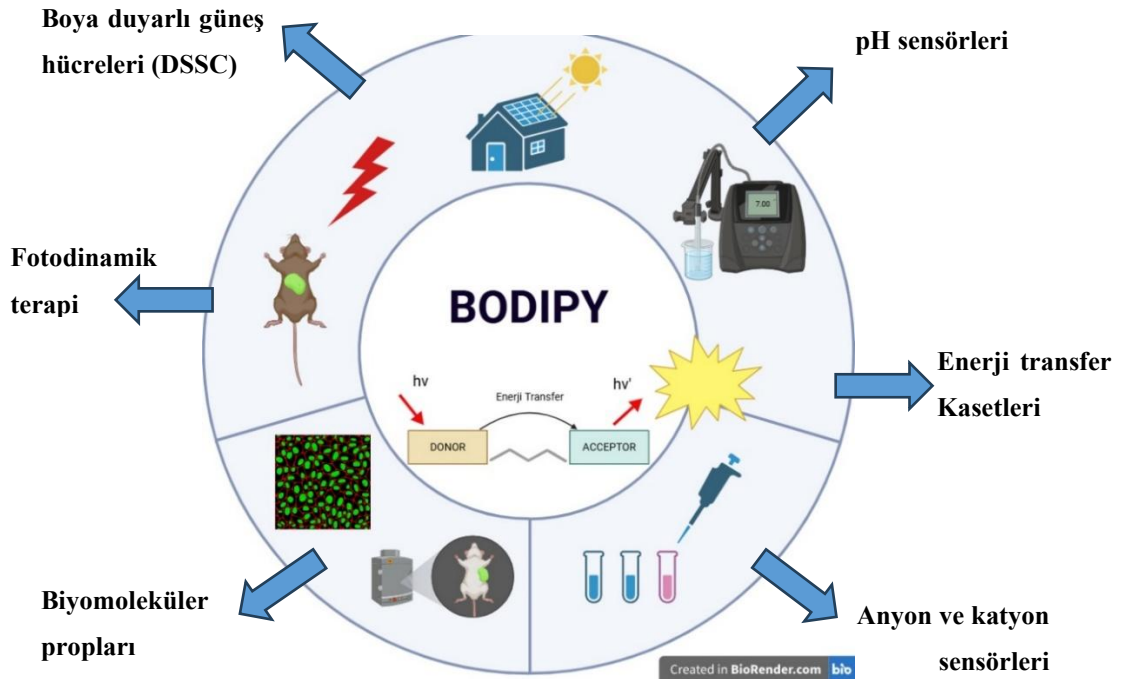
CuBr₂ ile yapılan tepkime sonucu yer seçici olarak mono β-bromlanmış **48** no.lu BODIPY elde edilmiştir.



Şekil 2.23. BODIPY bileşiğinin yer seçimli halojenasyonu [32].

2.7. BODIPY Bileşiklerinin Uygulama Alanları

BODIPY bileşikleri keşfedildiği günden bu zamana kadar bilim dünyasında büyük ilgi görmüştür. Araştırmalar sonucu ortaya çıkan olağanüstü optik özellikleri nedeniyle bilim ve teknoloji alanındaki uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 2.24) [3].

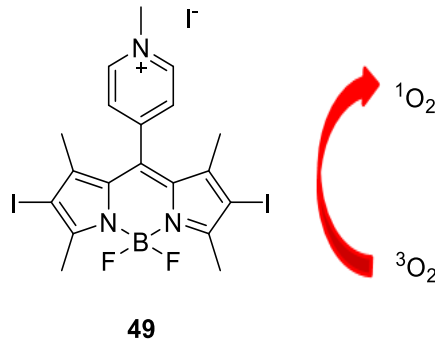


Şekil 2.24. BODIPY bileşiklerinin uygulama alanları [5].

2.7.1. Fotodinamik Terapi (FDT)

Geleneksel cerrahi yöntemler mikro düzeyde olan veya metastaza uğramış tümörlerin tedavisinde tam olarak başarılı olamadığından kanser tedavisinde istenilen sonuçları sağlamamaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi gibi yaklaşımlar ise hem sağlıklı hücreleri etkilemekte hem de birçok yan etkisi bulunmaktadır. Fotodinamik terapi (FDT) tekrarlanabilir dozlarda hastaya uygulanabilmektedir. Aşırı doz alımı ve direnç gelişimi gibi endişelerin bulunmaması sebebi ile kemoterapötik ve radyoterapötik kanser tedavi yöntemlerine kıyasla pek çok avantaja sahiptir [33].

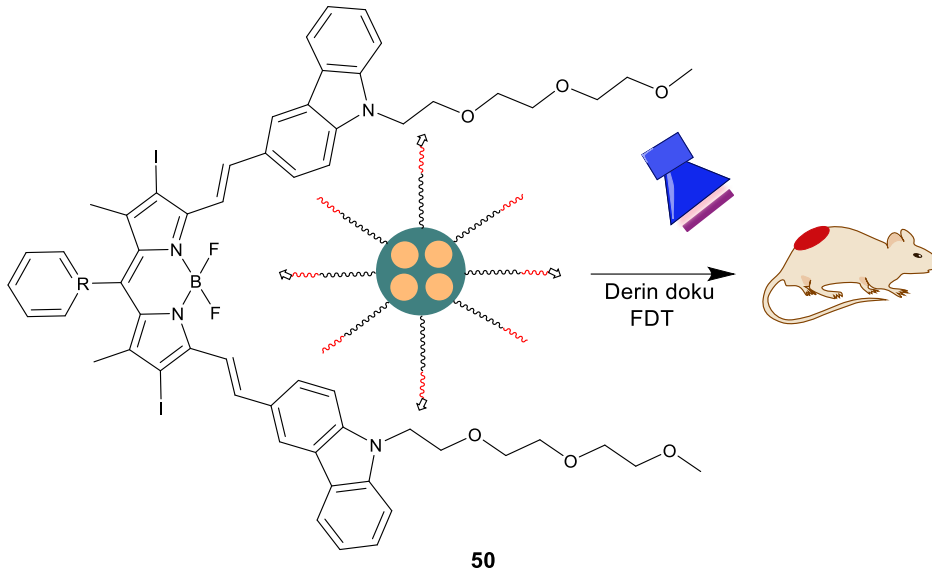
2015 yılında Ghiladi ve araştırma grubu tarafından yapılan çalışmada Şekil 2.25'te görülen BODIPY **49** bileşiğinin fotodinamik terapide fotoduyarlayıcı olarak kullanımı araştırılmıştır. Bu çalışmada, hastane enfeksiyonu ve bulaşıcı hastalıklara neden olan antibiyotiklere dirençli sekiz bakteri türüne ve üç maya türüne karşı **49** no.lu BODIPY'nin in vitro antimikrobiyal fotodinamik inaktivasyonu çalışılmıştır [34].



Şekil 2.25. Fotodinamik uygulamada kullanılan BODIPY yapısı [34].

Fotodinamik terapi (FDT), kanserli hücreleri ve dokuları ışığa duyarlı hale getiren hücre ölüm modalitelerini indükleyen fotodinamik ajanların kullanımına dayanır. Bu ajanlarla işlem gören hücreler, belirli bir dalga boyundaki ışığa maruz kaldığında enerji transferi ve floresan ışımaya gerçekleşir. Enerji transferi sürecinde, hücrelerde veya dokularda çözülmüş üçlü oksijen ($^3\text{O}_2$), tekli oksijene ($^1\text{O}_2$) dönüşür ve bu reaktif ara ürün, lipitler ve proteinler gibi biyolojik moleküllerle tepkimeye girer [35].

2016 yılında Gang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada suda çözünebilir, karbazol ile türelendirilmiş BODIPY 50 bileşiği sentezlenmiş ve fotoduyarlayıcı olarak kullanımı araştırılmıştır. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler ile kapsüllenen BODIPY 50 yapısı, suda çözünebilir küçük organik nano parçacıklar olarak tümör hedefli kullanım için hazırlanmıştır. Derin dokuları aktive eden fotoduyarlayıcı olarak rapor edilen BODIPY 50, biyoyumlu ve yakın kızılötesi (NIR) ışık ile çalışmaktadır (Şekil 2.26) [36].



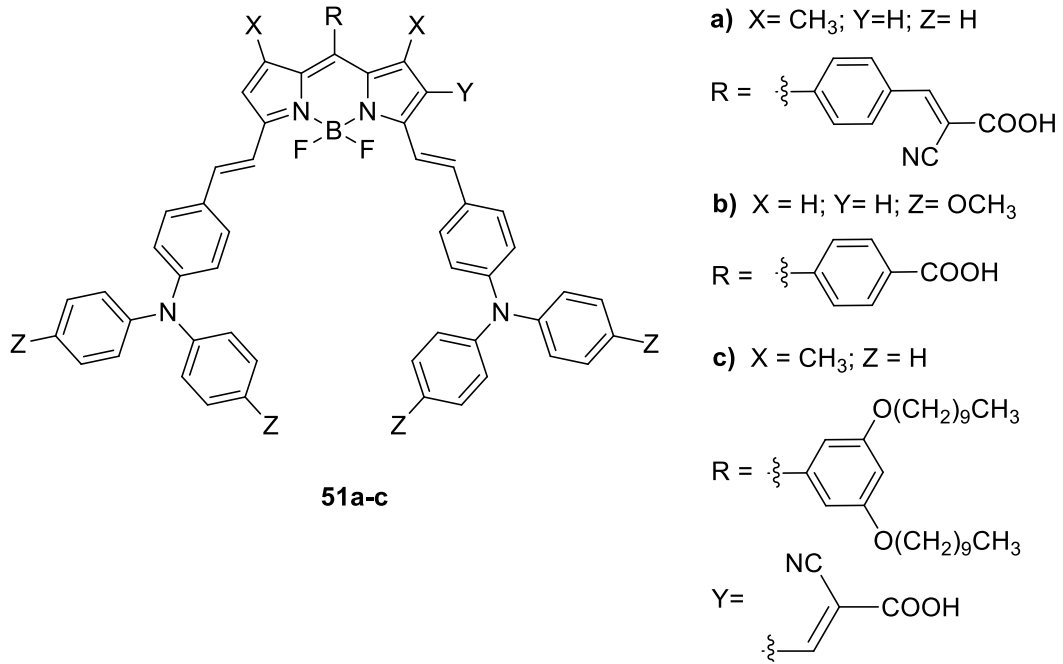
Şekil 2.26. FDT uygulamalarında kullanılan suda çözünebilir BODIPY bileşiği [36].

2.7.2. Boya Duyarlı Güneş Hücreleri (DSSC)

Enerji üretiminde geleneksel olarak kullanılan fotovoltaik cihazlardan farklı olarak boya duyarlı TiO_2 tabanlı güneş hücresi 1991 yılında O'Regan ve Graetzel tarafından bildirilmiştir. Yüksek enerji dönüşüm verimliliği sunan bu yöntem düşük maliyetlidir ve yarı iletken filmin geniş yüzey alanı sayesinde gelen güneş ışığının %46'sını toplayabilmektedir [37].

Daha kararlı duyarlaştırıcı yapıların oluşturulması için yapılan çalışmalara örnek olarak Şekil 2.27'deki yapılar verilebilir. Yüksek floresans özellikteki 51a-c no.lu BODIPY bileşikleri literatürde var olan yöntemler kullanılarak sentezlenmiştir. Bu çalışmada,

BODIPY bileşikleri üzerindeki substitüentler modifiye edilerek yapıların DSSC'deki enerji dönüşüm etkinlikleri araştırılmış ve en yüksek enerji dönüşümünü **51a** no.lu bileşiğin sağladığı bildirilmiştir. Buna benzer şekilde, literatürde yer alan çalışmalarda, katı hal DSSC'lerinde kullanılan BODIPY bazlı duyarlaştırıcıların, yüksek enerji dönüşüm verimliliği ve yapısal iyileştirmeleri sayesinde boya duyarlı güneş hücreleri için daha etkin çözümler sunma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir [38, 39, 40].



Şekil 2.27. Boya duyarlı güneş hücresi için kullanılan BODIPY bileşikleri [38].

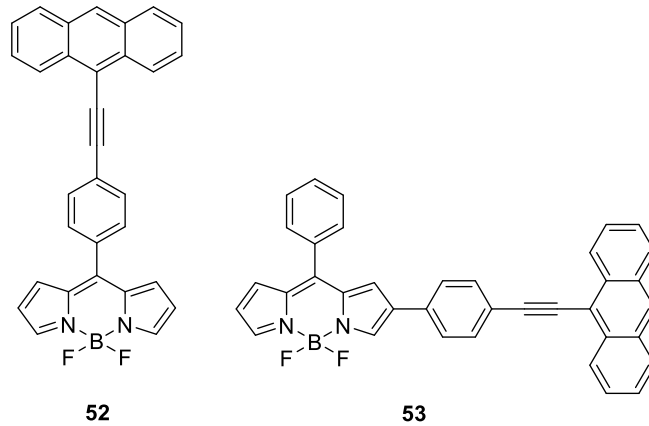
2.7.3. Enerji Transfer Kasetleri

Bazı *in vivo* çalışmalarda, bir floresan etiket ışık ile uyarılarak yaydığı ışık incelenir. Bu tür deneylerde floresans sinyalinin etkin bir şekilde elde edilebilmesi için, çözünürlüğü ve sinyal yoğunluğunu artırmaya yönelik yeni sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde, kısa dalga boyunda ışığı soğuran verici boyalar, enerjiyi daha uzun dalga boylarında emisyon yapan alıcı boyalara aktararak, geniş spektral aralıklı ve yüksek verimli floresans üretimi sağlamaktadır.

Bu deneylerde, verici ve alıcı bileşenlerin aynı anda tek bir birim içinde bulunması durumunda bu yapılar “enerji transfer kasetleri” olarak tanımlanmaktadır. BODIPY

bileşimine enerji transferine olanak tanıyan konjuge bağlayıcılar eklenerek yeni enerji transfer kasetleri oluşturulmuştur [41].

2003 yılında Burgess ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, antrasen içeren BODIPY türevleri sentezlenmiş ve enerji transfer kaseti olarak kullanımları araştırılmıştır. BODIPY yapısına kısa dalga boylarında emisyon yapan antrasen grupları bağlanmasıyla **52** ve **53** no.lu BODIPY türevleri elde edilmiştir. Bu gruplar, soğurdukları enerjiyi BODIPY çekirdeğine aktarır ve BODIPY çekirdeği daha yüksek dalga boyunda floresans yaparak bu enerjiyi geri verir. Bu sistemde, BODIPY birimi alıcı (akseptör) olarak görev yaparken, antrasen verici (donör) rolü üstlenmektedir. Şekil 2.28’de gösterilen kaset sistemlerinde, enerji transfer verimliliğinin iki bileşenin uzaysal yönelimine ve birbirine bağlı olan konjuge bağlayıcıların yapısına bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir [42].

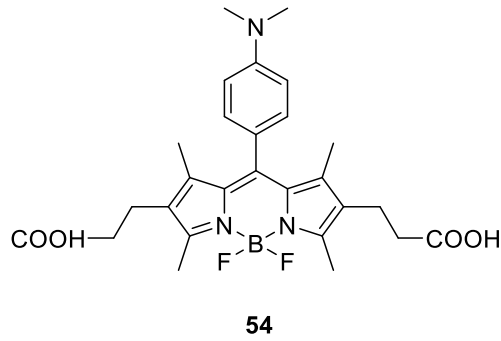


Şekil 2.28. BODIPY tabanlı enerji transfer kasetleri [42].

2.7.4. Biyomolekül Problemleri

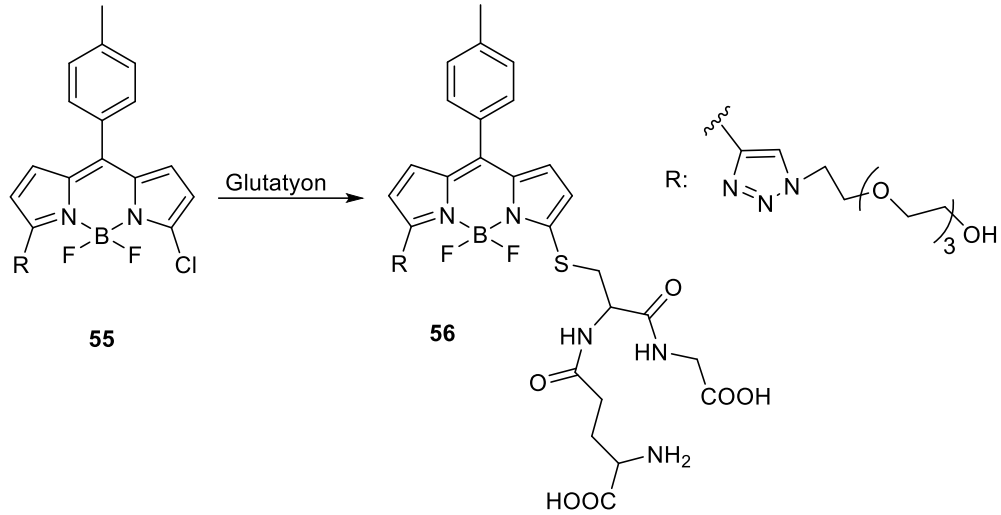
Floresan görüntüleme teknikleri, biyomoleküllerin izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Florofor yapılar, optik özelliklerinin kimyasal modifikasyonlarla kolayca ayarlanabilmesi nedeniyle biyolojik analiz ve tanı uygulamaları için önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

Bu amaçla 2008 yılında Urano ve ekibi tarafından yürütülen çalışmada BODIPY temelli pH duyarlı floresan prob, hücre içi asidik organellerin (endozomlar ve lizozomlar gibi) ve tümör dokularının görüntülenmesi için geliştirilmiştir. Şekil 2.29’da gösterilen **54** no.lu bileşik kanser hücrelerinde pH duyarlı ve hedefe yönelik özellikli önemli bir biyomoleküler prob olarak öne çıkmaktadır. Bu prob hücre yüzeyindeki reseptöre bağlandıktan sonra endositoz yoluyla lizozomlara taşınmaktadır. Düşük pH’ta floresans sinyali vererek hedef hücrelerin hassas görüntülenmesine olanak sağlamıştır [43].



Şekil 2.29. Biyolojik görüntüleme için kullanılan BODIPY temelli sensör [43].

Canlı hücrelerde glutatyon tespitine olanak sağlayan bir çalışma 2012 yılında Yang ve ekibi tarafından yayımlanmıştır. Şekil 2.30’da gösterilen **55** no.lu bileşikteki klor grubu, tiyolat ile nükleofilik süstitüsyon tepkimesi vererek **56** no.lu BODIPY türevini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, glutatyonu sistein ve homosisteinden ayırt edebilen floresan bir sensör geliştirilmiştir. Sistein ve homosistein ile oluşan kükürt bağlı BODIPY ara ürünleri, molekül içi reaksiyon sonucu amin grubunun BODIPY’ye bağlanmasıyla yeni yapılar oluşturmaktadır. Buna karşılık, glutatyon ile gerçekleşen tepkime sonucunda oluşan kükürt bağlı BODIPY yapısı bu dönüşümü geçirmemektedir. Bu yapılar arasındaki fotofiziksel farklılıklar sayesinde glutatyon, sistein ve homosisteinden seçici olarak ayırt edilebilmektedir. Çalışma, biyotiyollerin seçici tespitine yönelik yeni floresan sensörlerin geliştirilmesine önemli katkı sağlamıştır [44].

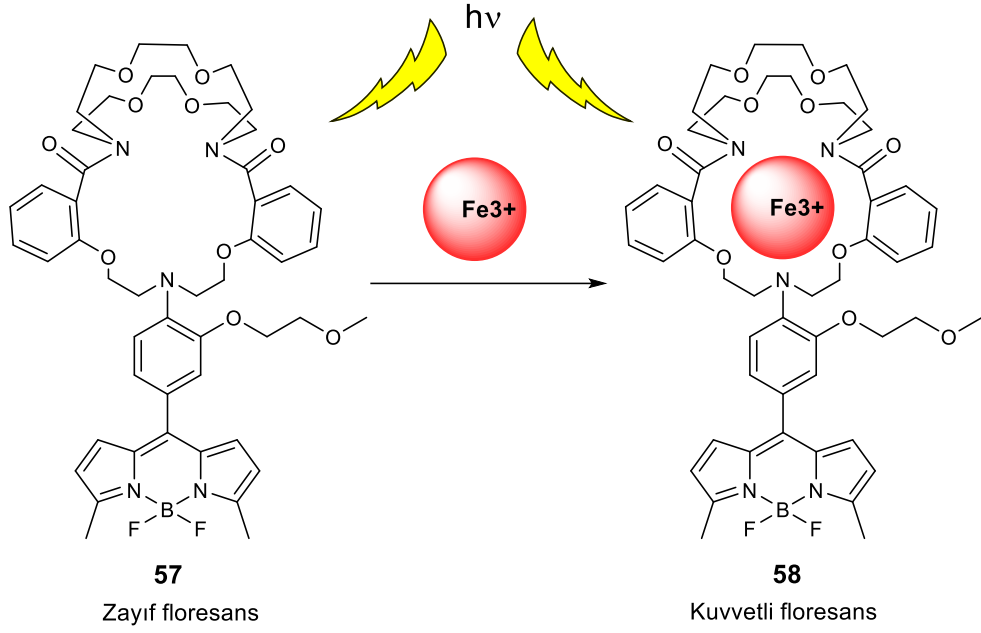


Şekil 2.30. BODIPY tabanlı biyomolekül probu [44].

2.7.5. İyon Sensörü

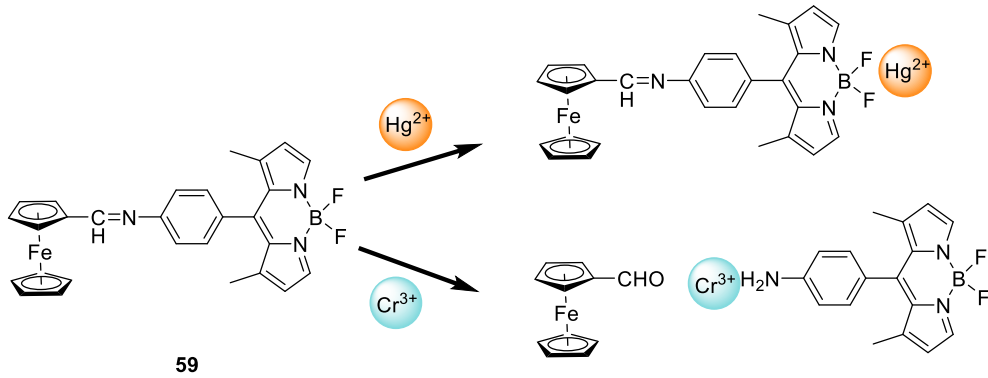
BODIPY bileşiklerinin iyon sensörü olarak kullanılmasını sağlayan temel nokta, çekirdek üzerindeki bağlayıcı grubunun belirli anyon veya katyonlar ile etkileşime girmesidir. Literatürde BODIPY tabanlı çok sayıda anyon ve katyon algılayıcı molekül bulunmaktadır ve sayısı her geçen gün artmaktadır [3]. Biyolojik ve çevresel önemi nedeniyle, geçiş metali iyonlarına yönelik hassas ve seçici sensörlerin geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı olmuştur.

2014 yılında Belfield ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada sulu ortamlarda Fe^{3+} iyonlarının seçici ve hassas tespiti için yeni bir BODIPY tabanlı floresan sensör sentezlenmiştir. Sentezlenen **57** no.lu bileşik üzerine eklenen Fe^{3+} iyonlarının miktarına bağlı olarak floresans yoğunluğunun 23 kat arttığı bildirilmiştir. Geliştirilen sensör ile canlı hücrelerde Fe^{3+} iyonunun tespiti sağlanmıştır (Şekil 2.31) [45].



Şekil 2.31. Fe^{3+} iyonun tespiti için kullanılan BODIPY tabanlı floresan sensör [45].

Singh ve ekibi 2016 yılında Hg^{2+} ve Cr^{3+} katyonlarını tanıyan donör-akseptör sistem ile çalışan iki fonksiyonlu ferrosen-BODIPY bileşiğini sentezlemiştir. Şekil 2.32’de verilen **59** no.lu ferrosen-BODIPY bileşiği, çeşitli metal iyonları arasında Hg^{2+} ve Cr^{3+} iyonlarını seçici olarak tespit etmiştir. Bu sistem her iki iyonu farklı mekanizmalar üzerinden tanımaktadır. **59** no.lu Ferrosen-BODIPY’nin Hg^{2+} iyonlarıyla oluşturduğu kompleks yapının agregasyonu ile artan emisyonundan (turn-on) Hg^{2+} iyonunu, Cr^{3+} iyonlarını ise yapıdaki imin grubunun hidroliziyle var olan PET mekanizmasının kimyasal olarak kalkması sonucu artan floresanstan tespit etmektedir [46].



Şekil 2.32. Hg^{2+} ve Cr^{3+} iyonlarının tespiti için geliştirilen BODIPY tabanlı kemodozimetre [46].

2.7.6. Fenollerin Yapısı ve Özellikleri

Fenol, ilk olarak 1834 yılında Runge tarafından kömür katranından izole edilen açık pembe renkli aromatik bir bileşiktir. Oda sıcaklığında katı-sıvı yapıda bulunan fenol, polar çözücülerde yüksek çözünürlük gösterirken suda sınırlı çözünürlüğe sahiptir. Zayıf asidik karaktere sahip olup, bazı metaller ve polimerlerle reaksiyona girebilir. Yanıcı bir bileşik olup, kendine özgü keskin ve tıbbi bir kokuya sahiptir [47, 48].

Fenolik bileşikler, düşük toksisiteleri ve güçlü antibakteriyel özellikleri nedeniyle antiseptik ve dezenfektan formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle uygun konsantrasyonlardaki fenol, bakterisidal etkisi sayesinde ağız gargaralarında temel aktif bileşenlerden biri olarak tercih edilmektedir [49]. Bunun yanı sıra, fenolik yapılar modern endüstride hem birincil hammadde hem de stratejik öneme sahip ara ürünler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Fenol, sentetik tekstiller, fenolik reçineler, plastikler, boyar maddeler ve özellikle aspirin gibi farmasötik ürünlerin sentezinde önemli bir ara madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca plastik, ilaç, kâğıt, petrokimya, kömür dönüşümü, boya ve polimer endüstrileri kaynaklı atık suların başlıca kirleticilerindedir. Bu atıkların arıtılmadan çevreye deşarjı, özellikle biyolojik sistemler üzerinde zehirli ve ciddi toksik etkilere yol açmaktadır. Aynı zamanda içme ve gıda işleme sularında istenmeyen tatlara neden olabilir. Bu sebeple ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA), yüzey sularında fenol miktarının 1 ppb'yi aşmaması gerektiğini belirtmiştir (Tablo 2.1) [48].

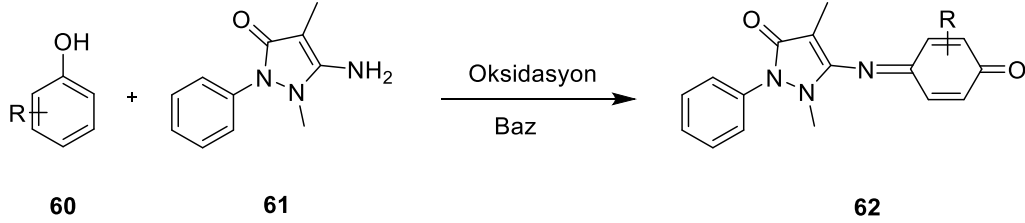
Tablo 2.1. Endüstriyel atık sularda bildirilen fenol konsantrasyonları.

Endüstriyel Kaynaklar	Fenol Konsantrasyonu, mg/L	Referanslar
İlaç, Plastik ve Ahşap Ürünleri	0.1– 1600	[48]
Petrol rafinerileri	40 – 18	[50]
Demir sanayi	5.6 – 9.1	[51]
Koklaştırma işlemleri	28 – 3900	[52]
Kömür işleme endüstrisi	9 – 6800	[48]
Kâğıt ve hamur endüstrisi	22	[53]
Fenolik reçine üretimi	1600	[54]

Fenolik bileşikler çeşitli avantajlarının yanı sıra, sızıntılar yoluyla ciddi çevresel kazalara da neden olabilmektedir [55]. Fenol ile kirlenmiş atık suların kontrolsüz şekilde doğaya salınımı, çevre ve insan sağlığı açısından önemli riskler taşımaktadır. Bu nedenle, fenolün bulunduğu ortamlarda doğru ve güvenilir şekilde tayin edilmesi büyük önem taşımaktadır. Fenol ve türevlerinin tespiti için yaygın olarak kullanılan teknikler arasında kütle spektrometrisi, kromatografik yöntemler ve elektrokimyasal analizler yer almaktadır. Spektrofotometrik ve kromatografik yöntemler düşük tayin sınırlarına sahip olmakla birlikte, elektrokimyasal yöntemlerde fenol genellikle biyosensörler veya modifiye elektrotlar kullanılarak analiz edilmektedir. Ancak bu yöntemler çoğunlukla karmaşık numune hazırlığı, yüksek maliyet ve cihaz bağımlılığı gibi sınırlamalara sahiptir, bu da saha uygulamalarını kısıtlamaktadır. Dolayısıyla fenolün hızlı, düşük maliyetli ve doğrudan tayinine olanak sağlayan yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

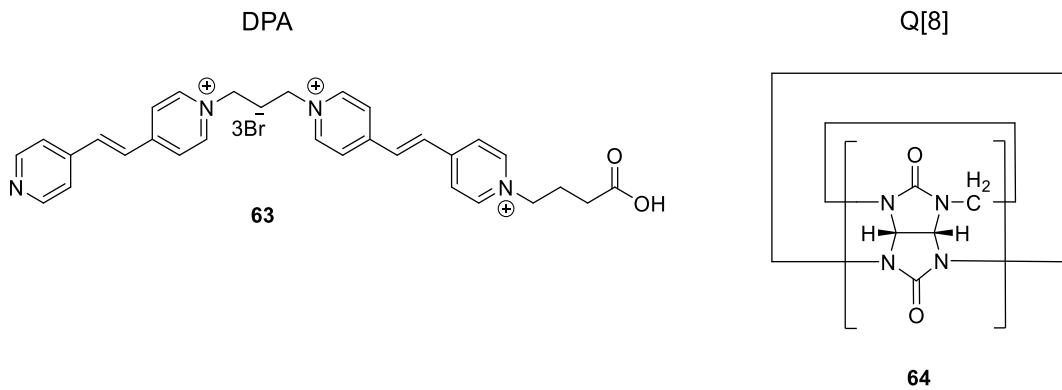
Emerson tarafından 1943 yılında geliştirilen çalışma, fenolik bileşiklerin tayini için aminoantipirin esaslı yeni bir kolorimetrik test yöntemidir [56]. Şekil 2.33'te gösterilen çalışmada aminoantipirinin (61), oksitleyici ajanlar eşliğinde fenol (60) bileşikleriyle tepkimeye girerek kırmızıdan mor renge kadar değişen yoğun renkli 62 no.lu ürünleri verdiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, aminoantipirin bazlı bu kolorimetrik test, fenolik

bileşiklerin oldukça düşük konsantrasyonlarda hızlı, seçici ve güvenilir şekilde tespitine imkân sağlamaktadır. Karmaşık örneklerde ön arıtma ihtiyacını azaltması ve görsel renk değişimi ile tayine olanak tanması, bu yöntemi pratik uygulamalar açısından değerli kılmaktadır.



Şekil 2.33. Fenollerin kolorimetrik tayini [56].

2023 yılında Xiao ve çalışma arkadaşları, kukurbit[8]uril temelli bir supramoleküler floresan prob (turn-off) geliştirerek 20 farklı fenolik kirleticinin tayinini gerçekleştirmiştir [57]. Çalışmada su ile uyumlu floresan bir molekül olan **63** no.lu DPA ile **64** no.lu Q[8] bileşiği kompleks oluşturarak özellikle nitro grubu içeren fenollere karşı yüksek seçicilik göstermiştir (Şekil 2.34). Test edilen bileşikler nitrofenoller, klorofenoller ve diğer fenoller olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. 2,4,6-trinitrofenol (TNP) için belirlenen tayin limiti 8.04×10^{-8} M gibi oldukça düşük bir seviyededir. Ayrıca geliştirilen yöntem, gerçek toprak örneklerinde test edilerek fenolik kirleticilerin çevresel analiz uygulamaları için umut vadeden bir strateji olarak değerlendirilmiştir.

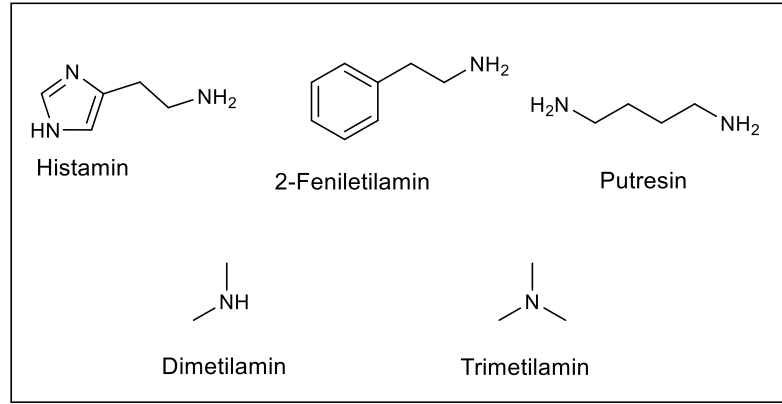


Şekil 2.34. Fenollerin florimetrik tayininde kullanılan DPA ve Q [8] yapıları [57].

2.7.7. Aminlerin Yapısı ve Özellikleri

Aminler, bir veya daha fazla azot atomu içeren amonyak türevleri olup, canlı organizmalarda temel biyokimyasal işlevlerde rol oynayan önemli bileşiklerdir. Pek çok metabolik süreçte görev alan bu yapılar, biyolojik aktiviteler sonucu doğal ortamlarda yaygın şekilde oluşmaktadır. Endüstriyel ölçekte ise amin türevleri; boya, gübre ve ilaç üretimi gibi pek çok sektörde yaygın olarak kullanılmakta ve bu süreçler aracılığıyla çevreye salınmaktadır [58]. Uçuculukları ve toksik etkileri nedeniyle çevresel risk oluşturan bu bileşiklerin, düşük konsantrasyonlarda dahi seçici ve duyarlı biçimde tespit edilmesi çevre güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Şekil 2.35'te bazı uçucu ve biyojenik aminlere örnekler gösterilmiştir. Histamin, fizyolojik olarak endojen sentezlenen bir biyojenik amin olup, yüksek düzeyde bulunması durumunda kardiyovasküler sistem bozuklukları, dermatolojik ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir [59, 60].



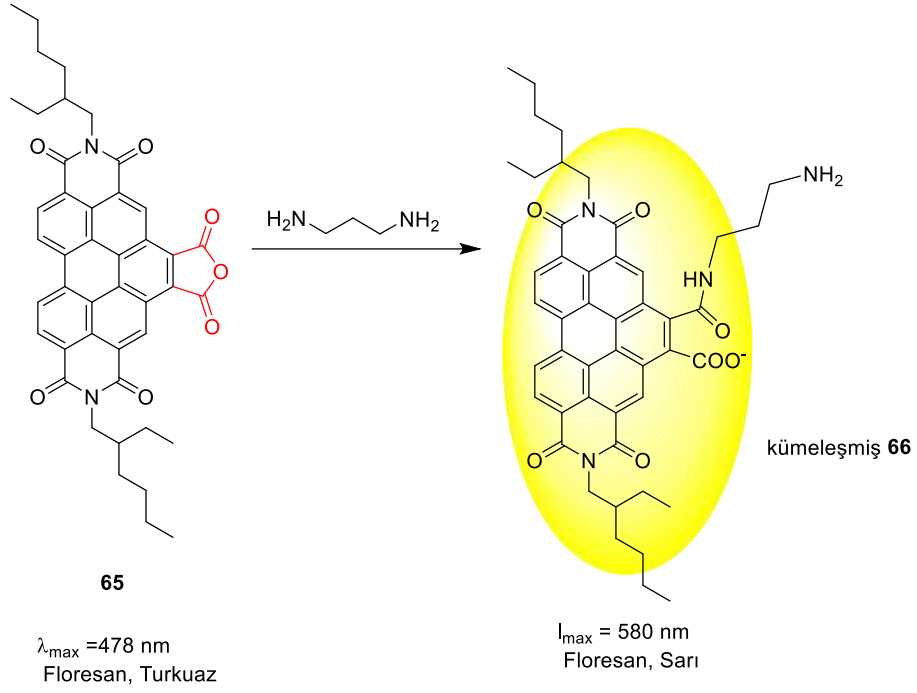
Şekil 2.35. Bazı biyojenik ve uçucu aminlerin moleküler yapıları [59, 60].

Biyojenik aminler, et, balık, deniz ürünleri, şarap ve peynir gibi gıdaların bozulması sırasında oluşan maddelerdir. Protein bozunumu sonrası gerçekleşen tepkimeler amonyak ve biyojenik amin üretimine yol açmakta olup bu bileşikler aynı zamanda kanserojen nitrozamin oluşumu gibi riskler yaratmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yüksek biyojenik amin seviyelerinin merkezi sinir sistemi hastalıklarına neden olabileceğini belirtmiştir [61].

Toksik yapıları nedeniyle aminlerin tespiti ve güvenli sınırlar içinde tutulması küresel düzeyde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu doğrultuda, basit, hızlı ve düşük maliyetli analiz yöntemlerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Kromatografik yöntemler, elektrokimyasal sistemler ve kolorimetrik sensörler gibi çeşitli yöntemler amin tayini amacıyla geliştirilmiştir. Bu teknikler, genellikle yavaş tepki süresi, yüksek ekipman maliyeti ve karmaşık örnek hazırlama gereksinimleri gibi önemli sınırlamalara sahiptir [61].

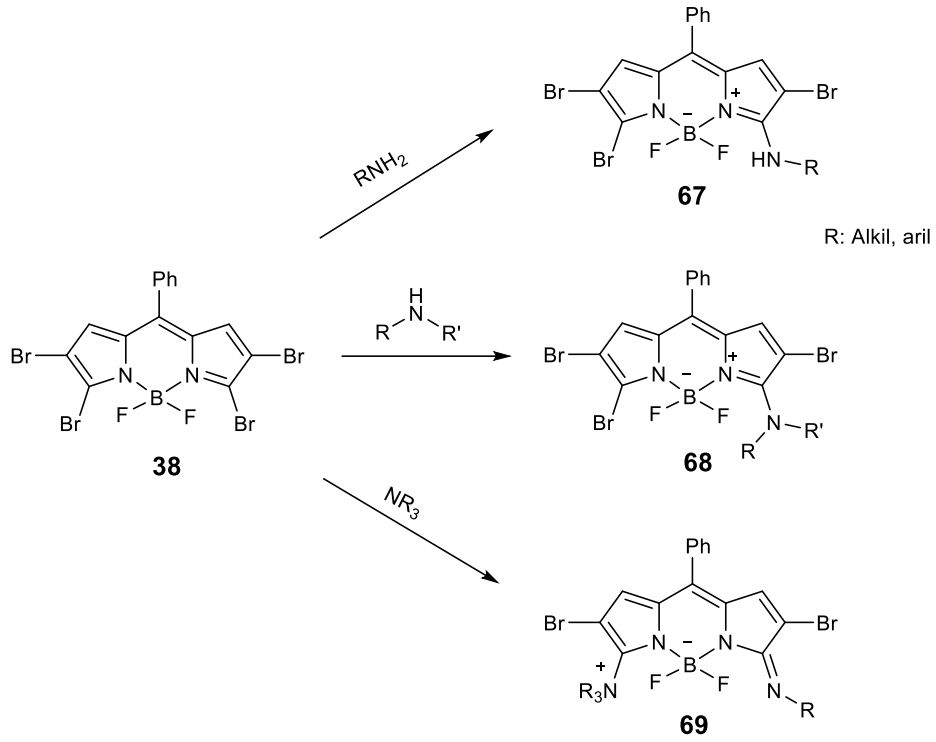
Floresan sensörler, yüksek seçicilik, hassasiyet ve kullanım kolaylığı gibi önemli avantajlara sahiptir. Literatürde amin tespiti için kimyasal ve elektrokimyasal yöntemlere dayalı birçok floresan prob geliştirilmiştir [62, 63, 64]. Analit ile sensör arasında kimyasal tepkimelere dayanan bu sistemler sensörün yapısında belirgin değişiklikler oluşturarak güçlü floresans ve absorpsiyon sinyalleri üretmektedir. Böylece reaktif floresan problemlerle çoklu dalga boylarında analitlerin seçici ve hassas tespiti mümkün olmaktadır.

2019 yılında Roy ve araştırma ekibi diaminler ve biyojenik aminlerin seçici tespiti için nanomolar duyarlılıkla çalışan bir floresan prob **65** geliştirmiştir. Bu probun aminlerle tepkimeye girmesiyle oluşan **66** no.lu yapının artan polarite etkisiyle kümeleşmesi (aggregation) sonucu belirgin floresans artışı ve renk değişimi olmaktadır. Yüksek seçicilik gösteren sistem, balık bozulmasının tespiti gibi pratik uygulamalarda da başarılı sonuçlar vermiştir (Şekil 2.36) [65].



Şekil 2.36. Biyogenik aminlerin tespitinde kullanılan floresan problr [65].

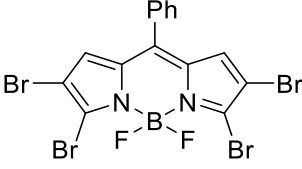
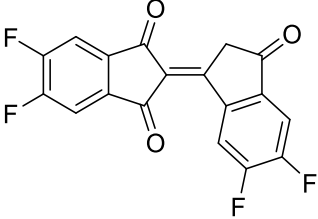
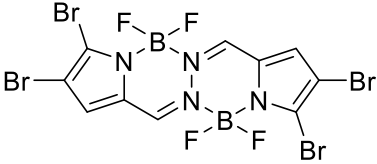
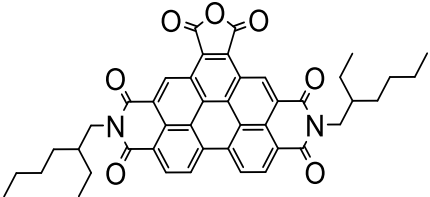
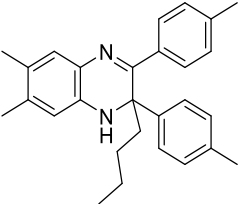
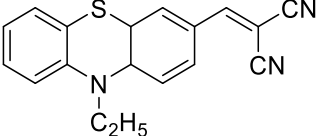
2022 yılında Teknikel ve Ünaleroğlu tarafından yapılan araştırma sonucunda Br-BODIPY bileşiğinin aminlerin kolorimetrik ve florimetrik tayini için yüksek seçicilik ve duyarlılıkla çalışan bir kemodozimetre geliştirilmiştir [66]. Şekil 2.37’te gösterilen 38 no.lu Br-BODIPY’nin asetonitril içerisindeki çözeltisine primer, sekonder ve tersiyer aminler eklenmesi ile oluşan 67, 68 ve 69 no.lu yapılar bağlı olarak maksimum absorpsiyon değerlerinde kaymalar gözlenirken eş zamanlı olarak floresansın sönümlendiği görülmüştür. Bu fotofiziksel ve kolorimetrik değişimler aminlerin yapısal farklılıklarına bağlı olarak ayırım yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmada, Br-BODIPY’nin diğer fonksiyonel gruplara karşı yüksek seçicilik gösterdiği ve amin tespitinde düşük tespit limitleri sağladığı raporlanmıştır. Ayrıca, Br-BODIPY adsorplanmış İTK plakalarının uçucu aminlerin ve gıda bozulmalarının pratik tespitinde kullanılabileceği gösterilmiştir [66].



Şekil 2.37. Br-BODIPY'nin aminlerle verdiği tepkimeler [66].

Aminlerin seçici, duyarlı ve hassas bir şekilde tespit edilebilmesi için tepkimenin yüksek verimle ve kısa sürede gerçekleşmesi, ilave katalizör gibi yardımcı reaktiflere ihtiyaç duymadan ilerlemesi pratik uygulamalar açısından öne çıkmaktadır [61]. Ayrıca prob ile amin arasında gerçekleşen tepkime sonucunda son ürün ile başlangıç bileşiği arasında yapısal olarak belirgin farklar olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucu aminler kolorimetrik veya florimetrik olarak kolayca ayırt edilebilmektedir. Literatürde mevcut olan bazı amin sensörlerinin yapıları ve tespit limitleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

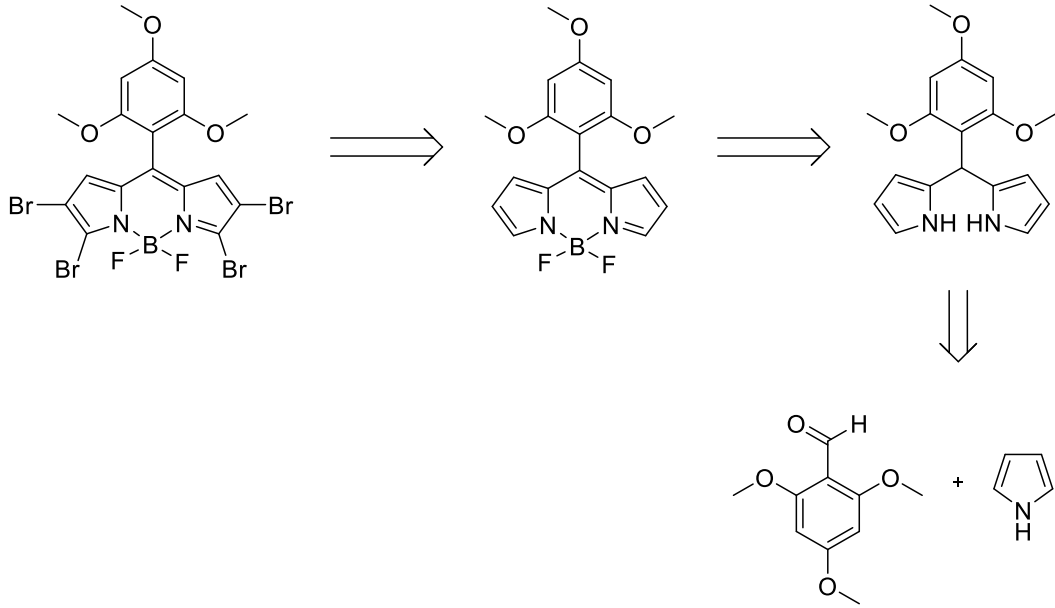
Tablo 2.2. Amin tespitinde kullanılan sensörler ve tespit limitleri.

Sensör Yapıları	Tanınma Türü	Tespit Limiti	Referans
	Florimetrik	89 nM	[66]
	Kolorimetrik	0.04 ppm	[67]
	Florimetrik	3.2 µM	[62]
	Florimetrik	4.3 ppm	[65]
	Kolorimetrik ve Florimetrik	690 ppb	[68]
	Florimetrik	3.9 nM	[69]

3. ÇALIŞMANIN AMACI

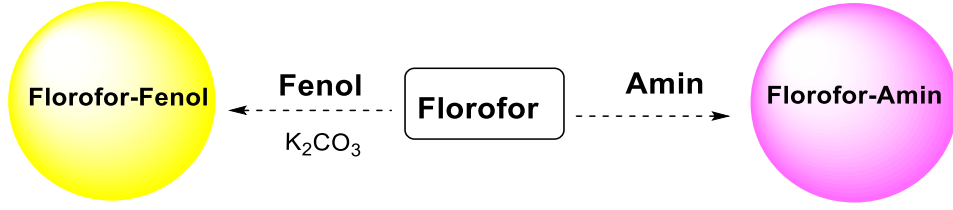
Son yıllarda, fotofiziksel özelliklerin değişimine bağlı çalışan sensörlerin geliştirilmesinde ve kullanımında önemli artışlar gözlenmiştir. Yüksek hassasiyet, düşük maliyet ve pratik uygulanabilirlik gibi avantajlar, bu sensörleri analitik kimya uygulamaları açısından oldukça değerli hale getirmiştir. Özellikle BODIPY türevleri; yüksek floresans kuantum verimi, kimyasal stabilite ve fonksiyonlandırılabilir yapıları nedeniyle sensör tasarımlarında yaygın olarak tercih edilen floroforlar arasında yer almaktadır.

Tez kapsamında yapılan çalışmada, amin ve fenol türevlerinin seçici ve duyarlı şekilde tespitine olanak sağlayacak yeni BODIPY tabanlı kemosensörün geliştirilmesi hedeflendi. Bu amaçla Şekil 3.1’de gösterilen retro-sentez planı hazırlanarak özgün BODIPY yapılarının sentezi planlandı.



Şekil 3.1. Retro-sentez uygulama planı.

Sentezlenen BODIPY floroforun fenol ve amin bileşiklerini seçici olarak tanımasına bağlı olarak fotofiziksel özelliklerindeki değişimin çalışılması planlandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. BODIPY tabanlı kemosensör çalışması.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Materyal

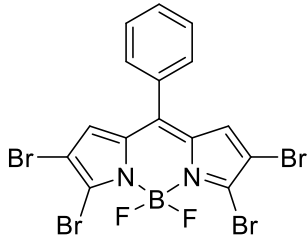
Kullanılan kimyasallar Sigma Aldrich ve Acros Organics'ten temin edilmiştir. Etil asetat ve hekzan teknik amaçlı çözücüler olarak temin edilmiş ve destile edilerek kullanılmıştır. Diğer çözücüler yüksek saflıkta temin edilmiştir. Çözücüler döner buharlaştırıcı ile düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır.

Tepkimeler ince tabaka kromatografisi (Kiesegel 60, F254, E. Merck) ile görünür ışıktta, UV ışık altında ve fosfomolibdik asitin metanol içindeki çözeltisinde boyanarak görüntülenmiştir. Ürünlerin saflaştırılması flaş kolon kromatografisi ile yapılmış ve kolon dolgu maddesi olarak silika jel (0.05-0.63 nm, 230-400 mesh, ASTM, Merck) kullanılmıştır. Kolon kromatografisi gerektirmeyen durumda basit yıkama işlemi yapılmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Bruker DPX-400, ultra shield, 400 MHz yüksek performanslı dijital FT-NMR spektrometresi veya Bruker Avance NEO 500 MHz yüksek performanslı dijital FT-NMR spektrometresi ile alınmıştır. Spin çoklukları, t (tekli), gt (geniş tekli), i (ikili), ii (ikilinin ikilisi), ü (üçlü), pç (pik çokluğu) olarak verilmiştir.

HR-MS analizleri Agilent TOF LC/MS 1200/6210 veya Bruker Daltonics maXis II ETD bLC/LC-QTOF-Kütle spektrometresinde alınmıştır. 84 no.lu bileşiğin yüksek çözünürlüklü analizi için Rapiflex MALDI-TOF-MS(Bruker, Almanya) cihazı kullanıldı. UV-GB absorpsiyon spektrumları MAPADA Instruments UV-3100PC UV/görünür spektrometresi ile alınmıştır. Floresans spektrumları Thermo Scientific, Lumina spektroflorometre ile kaydedilmiştir. Bileşiklerin floresans kuantum verim değerleri karşılaştırmalı yöntem ile referans bileşik olarak krezil viyole kullanılarak hesaplanmıştır. Erime noktaları SRS OptiMelt kapiler erime noktası tayin cihazı ile tespit edilmiştir.

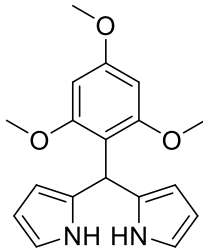
4.2. Bileşiklerin Sentezi

2,3,7,8-Tetrabromo-5,5-difloro-10-fenil-5H-4l4,5l4-dipirolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,f] (38):



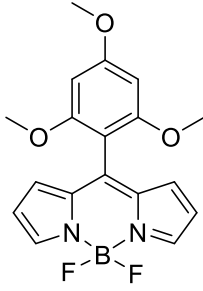
38 no.lu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan 8-fenil dipirometan ve 8-fenil BODIPY literatürde bulunan yöntemlere göre sentezlendi [28]. Elde edilen 8-fenil BODIPY (268 mg, 1 mmol) 160 mL DCM içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye 8 mL DCM içerisinde çözülmüş olan Br₂ (2.06 mL, 40 mmol) damla damla eklendi. Tepkime gece boyunca karıştırıldı ve İTK ile takip edildi. Tepkime karışımına suda çözülmüş Na₂S₂O₃ eklendi ve oluşan ürün DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1:50, EtOAc/Hekzan). Koyu pembe katı (45 mg, %78); e.n: 152-153 °C; R_f: 0.43 (1:10, EtOAc/hekzan). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.68 - 7.49 (pç, 5H), 6.93 (t, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 142.6, 136.4, 134.6, 132.2, 130.6, 130.4, 129.3, 128.8, 112.5 (Şekil Ek 1, sayfa 75). ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri literatür ile uyumludur [24, 66].

2,2'-((2,4,6-trimethoksifenil)metilen) bis(1H-pirol) (70):



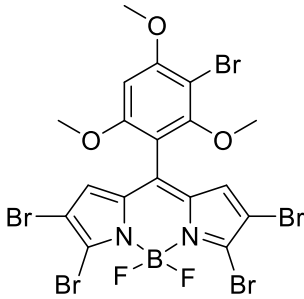
Dipirometan sentezi literatürde bulunan yöntemlerin kullanılmasıyla gerçekleştirildi [70]. 2,4,6-Trimetoksibenzaldehitin (980 mg, 5 mmol) pirol (150 mmol, 10 mL) içerisindeki çözeltisine trifloroasetik asit (50 µL) eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile (1:30, EtOAc/Hekzan) saflaştırıldı. Gri-kahverengi katı (920 mg, %59); e.n: 121-122 °C; R_f: 0.51 (1:10, EtOAc/hekzan). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.45 (gt, 2H), 6.59 (t, 2H), 6.17 (t, 2H), 6.07 - 6.04 (pç, 3H), 5.88 (t, 2H), 3.77 (t, 3H), 3.70 (t, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 160.1, 158.9, 133.4, 116.1, 112.2, 107.7, 105.7, 92.5, 56.4, 55.4, 32.4 (Şekil Ek 2, sayfa 76). HRMS: m/z C₁₈H₂₀N₂O₃Na [M+Na]⁺ için hesaplanan: 335.1372, bulunan: 335.1431 (Şekil Ek 8, sayfa 82). ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri literatür ile uyumludur [70].

5,5-Difloro-10-(2,4,6-trimetoksifenil)-5H-4l4,5l4-dipirol[1,2-c:2',1'f][1,3,2]diazaborin (71):



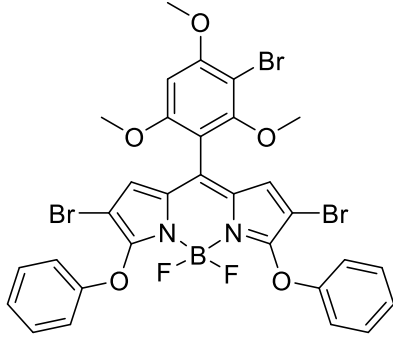
70 no.lu dipirometanın (800 mg, 2.56 mmol) toluen (20 mL) içindeki çözeltisine DDQ (580 mg, 2.56 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra, trietilamin (3.5 mL, 17.92 mmol) ve $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.4 mL, 35.7 mmol) ilave edildi. Bir saat sonra toluen vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1:15, EtOAc/hekzan). Kırmızı-turuncu katı (494 mg, %54); e.n: 129-130 °C; R_f : 0.45 (1:3, EtOAc/hekzan). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (t, 2H), 6.77 (i, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.43 (i, $J = 3.3$ Hz, 2H), 6.21 (t, 2H), 3.89 (t, 3H), 3.67 (t, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 162.7, 159.3, 143.2, 136.6, 130.3, 117.8, 103.7, 90.6, 55.9, 55.5 (Şekil Ek 3, sayfa 77). HRMS: m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ için hesaplanan: 397.0937, bulunan: 397.1008 (Şekil Ek 9, sayfa 82). ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri literatür ile uyumludur [71].

2,3,7,8-Tetrabromo-10-(3-bromo-2,4,6-trimetoksifenil)-5,5-difloro-5H-4l4,5l4-dipirol [1,2-c:2',1'f][1,3,2]diazaborin (72) :



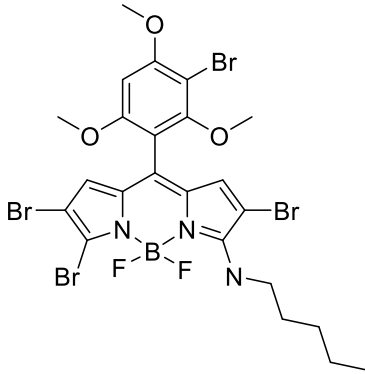
71 no.lu BODIPY'in (320 mg, 0.9 mmol) diklorometan (130 mL) içindeki çözeltisine Br_2 (0.4 mL, 8 mmol) 10 mL diklorometan içindeki çözeltisi 4 saat boyunca yavaş yavaş ilave edildi. Bu süre sonunda tepkime karışımı sulu doygun $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ çözeltisi ile yıkandı (3 x 35 mL). Çözücü indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1:20, EtOAc:hekzan). Koyu pembe katı (232mg, %39); bozunma noktası: 185 °C; R_f : 0.59 (1:3, EtOAc/hekzan). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.70 (t, 2H), 6.31 (t, 1H), 3.92 (t, 3H), 3.68 (t, 3H), 3.56 (t, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 159.4, 158.0, 156.7, 136.0, 135.7, 134.8, 130.4, 111.8, 107.7, 98.5, 92.1, 62.2, 56.7, 56.2 (Şekil 5.6, 5.7, sayfa 51). HRMS: m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BBr}_5\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ için hesaplanan: 774.6683, bulunan: 774.6663 (Şekil Ek 10, sayfa 82).

2,8-Dibromo-10-(3-bromo-2,4,6-trimetoksipenil)-5,5-difloro-3,7-difenoksi-5H-4I4,5I4-dipirol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborin (73):



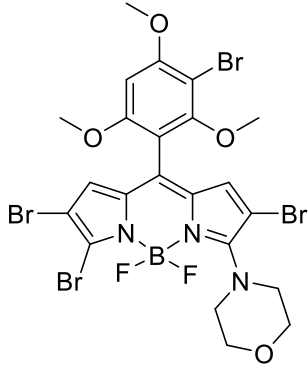
72 no.lu BODIPY'nin (30.0 mg, 0.04 mmol) asetonitril (20 mL) içindeki çözeltisine K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol) ve fenol (88.0 mg, 0.94 mmol) eklendi. Gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1:20, EtOAc/hekzan). Parlak fuşya vizkoz (18.7 mg, 60%); R_f : 0.37 (1:3, EtOAc/hekzan). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.37 (ü, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.18 -7.11 (pç, 6H), 6.79 (t, 2H), 6.44 (t, 1H), 4.02 (t, 3H), 3.83 (t, 3H), 3.73 (t, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 159.0, 158.3, 157.5, 157.1, 155.5, 134.7, 130.8, 129.6, 128.7, 124.5, 117.8, 108.0, 98.3, 95.8, 92.1, 62.2, 56.6, 56.2 (Şekil Ek 4, sayfa 78). HRMS: m/z hesaplanan $C_{30}H_{22}BBr_3F_2N_2O_5$ $[M+Na]^+$: 800.9017, bulunan: 800.9027 (Şekil Ek 11, sayfa 83).

2,7,8-Tribromo-10-(3-bromo-2,4,6-trimetoksifenil)-5,5-difloro-N-pentil-5H-4I4,5I4-dipirol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborin-3-amin (74):



72 no.lu BODIPY'nin (40.0 mg, 0.05 mmol) asetonitril (40 mL) içindeki çözeltisine pentilamin (11.6 μ L, 0.1 mmol) eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldıktan sonra çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ürün kromatotron kullanılarak saflaştırıldı. (1:10, EtOAc/hekzan). Parlak turuncu katı (27 mg, %72); e.n: 154-155 $^{\circ}C$; R_f : 0.55 (1:2, EtOAc/hekzan). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.76 (t, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.12 (t, 1H), 3.90 (t, 3H), 3.87-3.81 (pç, 2H), 3.65 (t, 3H), 3.52 (t, 3H), 1.70-1.63 (pç, 2H), 1.40-1.30 (pç, 4H), 0.87(ü, $J=6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 158.6, 158.4, 157.2, 157.1, 121.6, 119.2, 109.1, 104.5, 98.2, 92.2, 61.9, 56.6, 56.2, 44.6, 30.3, 28.6, 22.3, 13.9 (Şekil Ek 5, Sayfa 79). HRMS: m/z hesaplanan $C_{23}H_{24}BBr_4F_2N_3O_3$ $[M+Na]^+$: 781.8469, bulunan: 781.8512 (Şekil Ek 12, sayfa 83).

4-(2,7,8-Tribromo-10-(3-brom-2,4,6-trimetoksifenil)-5,5-difluoro-5H-414,514-dipirol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborin-3-il)morfolin (75):



72 no.lu BODIPY'nin (40.0 mg, 0.05 mmol) asetonitril (40 mL) içindeki çözültisine 4 eşdeğer morfolin (11.6 µL, 0.2 mmol) eklendi. Tepkime 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra tepkime çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı ve ürün saf olarak elde edildi. Koyu mor katı (30 mg, 79 %); e.n: 114-115 °C R_f : 0.39 (1:2, EtOAc/hekzan). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.81 (t, 1H), 6.31 (t, 1H), 6.22 (t, 1H), 3.91 (gt, 7H), 3.87-3.82(pç, 4H), 3.67 (t, 3H), 3.54 (t, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160.0, 158.6, 158.5, 157.0, 137.1, 134.2, 133.2, 120.8, 114.1, 109.1, 105.3, 105.3, 98.3, 92.2, 66.9, 62.1, 56.6, 56.2, 51.3 (Şekil Ek 6, Sayfa 80). HRMS: m/z Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BBr}_4\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 759.8286, bulunan: 759.8323 (Şekil Ek 13, Sayfa 83).

4.3. Floresans Kuantum Verimi Hesabı

Sentezi gerçekleştirilen ve sensör uygulamalarında kullanılan **72** no.lu BODIPY bileşiğinin floresans kuantum verimi karşılaştırmalı olarak hesaplandı. Referans madde olarak krezil viyole kullanıldı ve çözücüsü asetonitril olacak şekilde farklı derişimlerdeki çözeltileri hazırlandı. UV- GB ve florimetrik ölçümler sonucunda maddenin 540 nm'deki absorpsiyon değerleri ölçüldü. Aynı dalga boyunda uyarılarak floresans spektrumları alındı. Elde edilen spektral veriler kullanılarak krezil viyole ve **72** no.lu bileşiğin absorbansa karşı tümleşik floresans grafiği çizildi. Grafiklerden elde edilen eğim değerleri, 1 no.lu eşitlik kullanılarak **72** numaralı BODIPY türevinin floresans kuantum verimi 0.14×10^{-3} olarak hesaplandı (Şekil Ek 15, sayfa 85).

$$\Phi_s = \Phi_r \left(\frac{A_r F_s}{F_r A_s} \right) \left(\frac{n_s}{n_r} \right)^2 \quad (1)$$

Φ_s = **72** no.lu BODIPY yapısının floresans kuantum verimi

Φ_r = Referans maddesinin floresans kuantum verimi

A_r = Referans maddesinin absorbansı

A_s = **72** no.lu BODIPY yapısının absorbansı

F_r = Referans maddesinin tümleşik floresans şiddeti

F_s = **72** no.lu BODIPY yapısının tümleşik floresans şiddeti

n_s = Referans maddesinin çözücüsünün kırılma indisi

n_r = **72** no.lu BODIPY yapısının çözücüsünün kırılma indisi

4.4. Molar Absorpsiyon Katsayısının Hesaplanması

72 no.lu BODIPY türevinin asetonitril içerisindeki farklı derişimlerdeki çözeltileri hazırlandı ve her bir çözeltilinin maksimum absorbans değerleri ölçüldü. Elde edilen veriler doğrultusunda, derişime karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği (derişim vs. absorbans) oluşturuldu. Kalibrasyon eğrisinin doğrusal regresyon analizinden elde edilen eğim değeri ile 2 no.lu Beer–Lambert eşitliğinden faydalanılarak 72 no.lu BODIPY'nin molar absorpsiyon katsayısı (ϵ) $56,200 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ olarak hesaplandı (Şekil Ek 16, sayfa 86).

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (2)$$

A: Absorbans

ϵ : Molar absorpsiyon katsayısı

l : Küvetin kalınlığı (cm)

c : Çözelti derişimi

4.5. 72 no.lu BODIPY Bileşğinin Pentilamine Karşı Titrasyon ve Teşhis Sınırının Belirlenmesi

Titration çalışmaları kapsamında, 72 no.lu BODIPY türevinin asetonitril içerisindeki 5×10^{-6} M derişimindeki çözeltilisine, biri tank olacak şekilde, derişimi 5×10^{-5} M olan asetonitril içerisindeki pentilamin çözeltilisinden altı farklı eşdeğerlikte ilave edildi. Titration işlemi, deneysel güvenilirliğin artırılması amacıyla üç kez tekrar edildi. Eklendikten sonra otuz dakika beklendi ve UV-GB ve floresans spektrumları kaydedildi. Hazırlanan çözeltilerden aynı derişimde olanların floresans şiddetlerinin ortalaması alınarak, amin derişimine karşılık gelen ortalama floresans şiddetleriyle kalibrasyon grafiği oluşturuldu ve bu grafikten eğim değeri hesaplandı (Şekil Ek 17, sayfa 86). Buna ek olarak, yalnızca 72 no.lu BODIPY'nin asetonitril içerisindeki çözeltilisinin floresans sinyali on kez ölçüldü; bu ölçümlerden elde edilen veriler doğrultusunda standart sapma (σ) değeri belirlendi. Teşhis sınırı (Limit of Detection, LOD) aşağıda verilen 3 no.lu eşitlik kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Teşhis Sınırı} = 3\sigma/k \quad (3)$$

σ = Standart Sapma Değeri

k = eğim

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE TARTIŞMA

5.1. Sensör Bileşiklerinin Sentezi

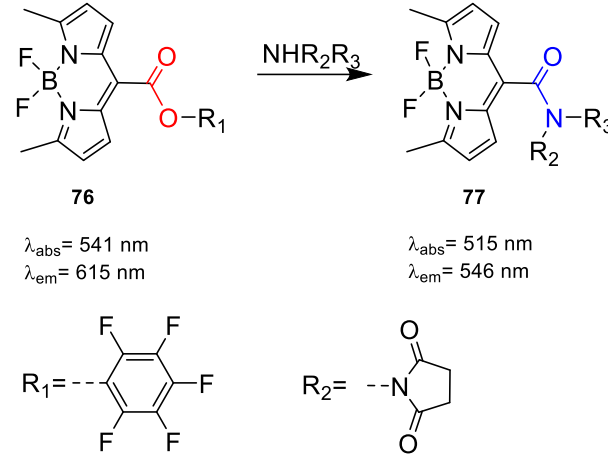
Sensör bileşiklerinin sentezi öncesi, sentezi yapılan bileşiklerin seçimi ve nedenlerini göstermek için literatürde bulunan örnekleri ve hangi amaca yönelik kullanıldıkları konusunda kısa bir literatür bilgisi sunulmaktadır. Fenolik bileşikler, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle birçok endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır [72]. Ancak bu bileşiklerin yüksek toksisiteleri ve düşük biyolojik parçalanabilirlikleri, çevresel sistemlerde ciddi kirlenmelere yol açmaktadır. Literatürde fenolik kirleticileri ayırt etmek ve belirlemek için birçok kolorimetrik sensör yöntemleri geliştirilmiştir [73, 74]. Yapılan çalışmalarda, fenolik bileşiklerin floresans temelli algılama yöntemlerine bağlı olanların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle yüksek hassasiyet, hızlı yanıt süresi ve kolay uygulanabilirlik gibi avantajları olan yeni lüminesans bazlı materyallerin geliştirilmesi önemlidir.

2024 yılında Jiang ve çalışma arkadaşları, fenolik bileşiklerin tespitine yönelik lüminesans tabanlı metal-organik kafes (MOF) sistemi geliştirmişlerdir [72]. Sentezlenen farklı kafes yapıları ile floresans duyarlı fenolik bileşiklerin farklı çözücü ortamlarındaki etkileşimi sonucu floresansın sönmüldüğü (turn-off) veya floresansın ortaya çıktığı (turn-on) rapor edilmiştir.

Biyojenik aminler, canlı organizmalarda bulunan temel bileşenler olup; hastalık ve doku bozulması gibi biyolojik süreçlerin göstergesidir. Taze et ve deniz ürünlerinde düşük düzeylerde bulunan bu aminlerin yüksek derişimleri gıda bozulmasının açık bir göstergesidir. Aşırı düzeyleri insan sağlığı ve çevre için de ciddi risk oluşturmaktadır. Bu nedenle bilinen klasik yöntemlere göre daha avantajlı olan kolorimetrik ve florimetrik tabanlı sensörler geliştirilmektedir.

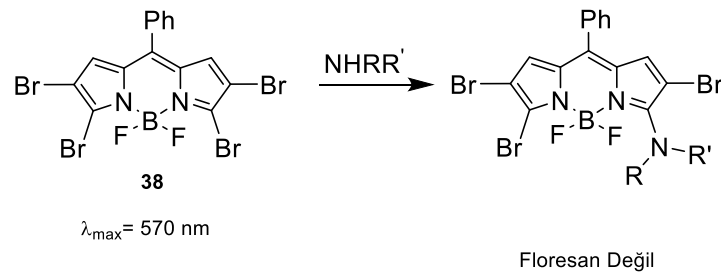
2020 yılında Kim ve araştırma ekibi tarafından *meso*-karboksilik asit grubuna sahip BODIPY boyalarının, pentaflorofenil (PFP) ve *N*-hidroksisüksinimid (NHS) esterlerini sentezleyerek, bu yapıların amin gruplarına karşı fotofiziksel özelliklerini incelemiştir (Şekil

5.1) [75]. Zayıf floresan özellikte olan **76** no.lu yapı alifatik aminlerle seçici ve hızlı bir şekilde tepkime vererek yoğun yeşil emisyon veren **77** no.lu amid yapısına dönüşmüştür.



Şekil 5.1. BODIPY temelli amin sensörü.

2022 yılında Ünaleroglu ve Teknikel tarafından yürütülen çalışmada, 2,3,5,6-tetrabromo-8-fenil-BODIPY'nin asetonitril içindeki çözeltisine farklı aminlerin eklenmesiyle oluşan fotofiziksel değişimler incelenmiştir [66]. Şekil 5.2'de verilen BODIPY **38**'e çeşitli aminlerin eklenmesiyle floresans şiddetinde yaklaşık %85 oranında azalma olmuştur. Tablo 5.1'de verilen değişimlere göre bu sistem, florimetrik ve kolorimetrik olarak birincil alifatik, birincil aromatik, ikincil alifatik ve üçüncül amin türlerinin birbirinden ayırt edilmesini mümkün kılmıştır. "Turn-off" tipi çalışan bu yapı, amin sınıflarının seçici algılanmasına olanak sağlaması açısından literatüre katkı sağlamıştır.

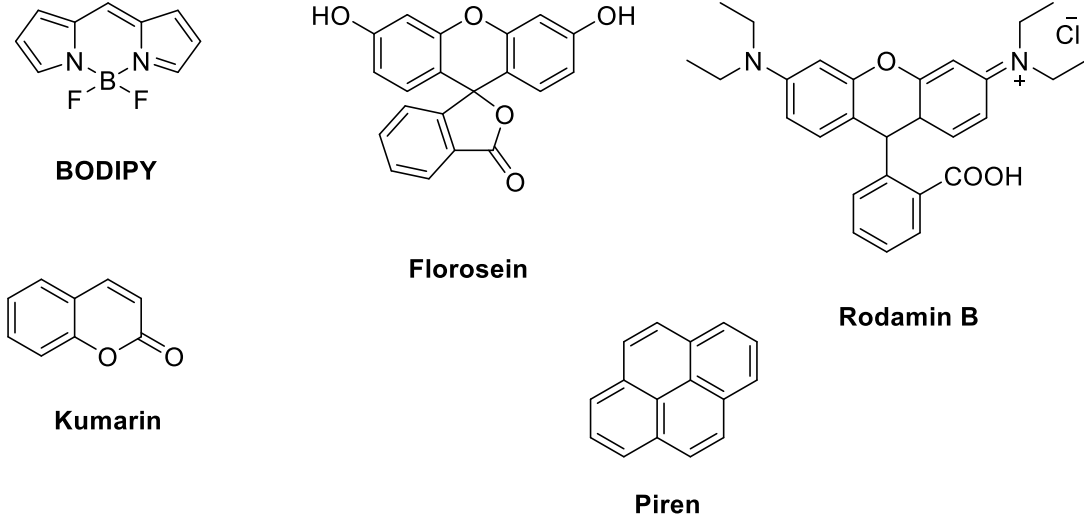


Şekil 5.2. Kolorimetrik ve florimetrik olarak çalışan amin sensörü.

Tablo 5.1. 38 no.lu floroforun aminlerle olan tepkimesiyle absorpsiyon ve floresans özelliklerindeki değişimler.

Amin Türü	Yeni Maksimumları (nm)	Absorpsiyon	Yeni Maksimumları (nm)	Floresans
Birincil Alifatik	472–483			Azalı
Birincil Aromatik ve İkincil Alifatik	497–515			Söndürür
Üçüncül	414 ve 429 – 418 ve 430			492–494

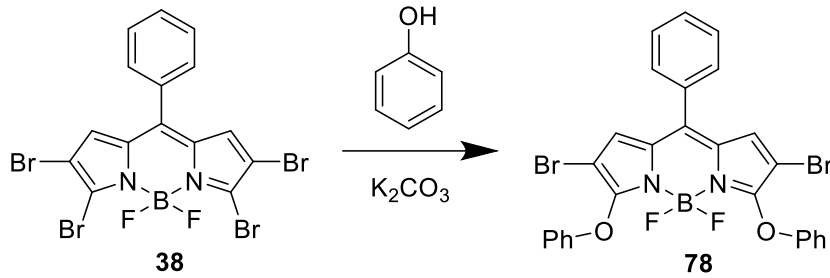
Şekil 5.3'te verilen florosein, kumarin, rodamin B, piren ve BODIPY yapıları; hücre görüntüleme, anyon/kasyon ve pH sensörü, fotodinamik terapi ve boya duyarlı güneş hücreleri alanında floresans özelliklerine bağlı değişimle farklı analitlerin tespiti ve nicelendirilmesine yönelik birçok alanda kullanılmıştır [76].



Şekil 5.3. Farklı uygulama alanlarında kullanılan bazı temel boyar maddeler.

Bu yapılar arasında BODIPY, yüksek absorpsiyon ve emisyon şiddeti göstermesi, kolay fonksiyonlandırılabilir olması, yüksek kimyasal ve foto kararlılığı nedeniyle farklı alanlarda uygulanabilir özelliktedir. Bu özellikler nedeniyle fenol ve aminin tanınması ve nicelendirmesi amaçlı yapılan bu çalışmada BODIPY floroforu temel yapı olarak seçildi.

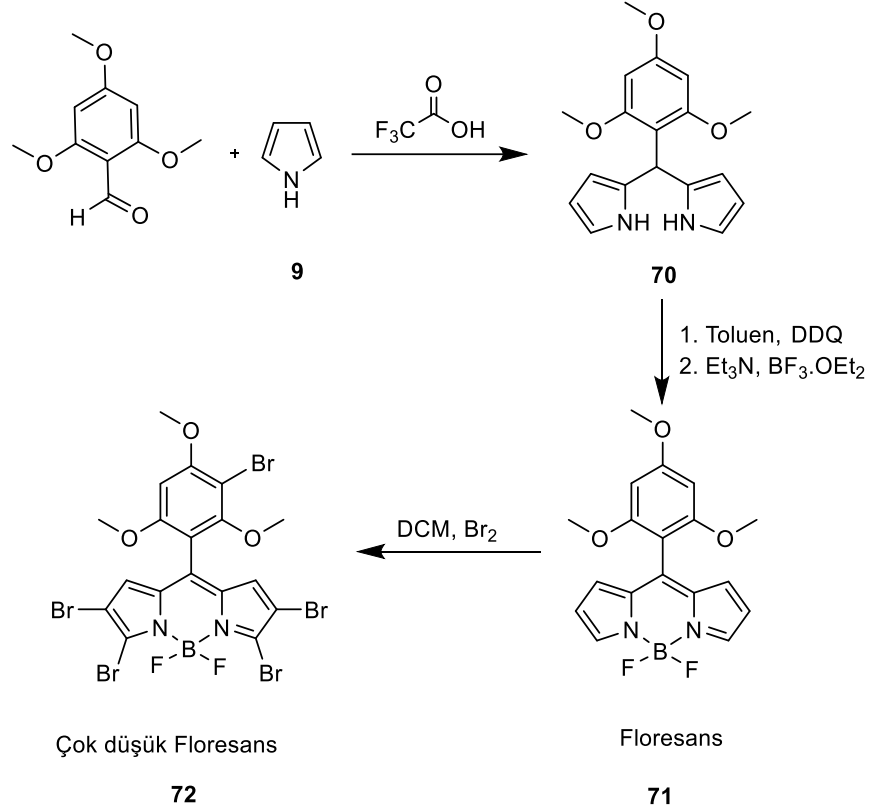
Literatür bilgimize göre yapılan çalışmalarda tek bir florofor yapısının fenol ve amini tanıtmaya yönelik olarak kullanımıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır. Daha önce yapılan çalışmada 2,3,5,6-tetrabromo-8-fenil-BODIPY'nin (**38**) aminlerin farkedilmesinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Aynı yapının fenol bileşiklerinin tanınmasındaki kullanılabilirliğini araştırmak için **38** no.lu yapı sentezlendi. Yapının ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları literatür ile uyumludur (Şekil Ek 1, sayfa 75) [66]. Yapılan ilk çalışmalarda 5x10⁻⁶ M derişimdeki **38** no.lu bileşimin asetonitril içindeki çözeltisine çok az miktarda deiyonize su içinde çözünmüş fenol ilave edildi ancak fotofiziksel değişim gözlenmedi. Fenolün iyonlaşmasını sağlamak amacıyla aynı işlemler bazik ortamda denendi. Bu işlem sonucu floresans şiddetinde belirli oranlarda değişim olmakla birlikte bu değişimlerin derişim ile orantılı olmadığı gözlendi. **38** no.lu yapının fenol ile etkileşimini göstermek için bu bileşimin fazla miktarda fenol ile tepkimesi sonucu **78** no.lu ürün izole edildi (Şekil 5.4). Literatürde bulunan bileşimin ¹H NMR spektrumu alındı [77]. Spektrumda, 7.50-7.48 ppm, 7.30-7.26 ppm ve 7.11-7.04 ppm arasında fenil hidrojenleri ve 6.86 ppm'de pirolün γ hidrojenleri gözlendi (Şekil Ek 7, sayfa 81). Ancak **38** no.lu bileşik ile yapılan sensör çalışmalarında düzenli ve tekrarlanabilen sonuçların olmaması nedeniyle, bu bileşimin fenol sensörü olarak kullanımının uygun olmadığı sonucuna varıldı.



Şekil 5.4. 2,3,5,6-tetrabromo-8-fenil-BODIPY'nin fenol ile tepkimesi.

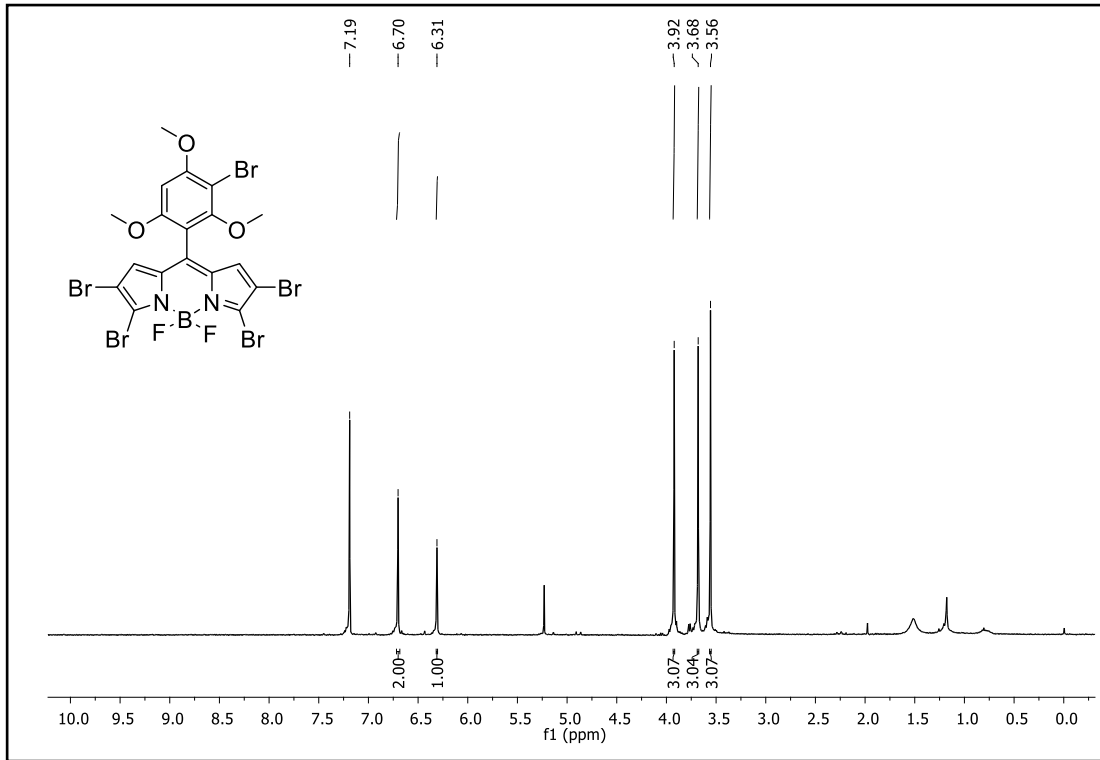
Çalışmanın amacına uygun olarak fenol ve amin bileşiklerinin ayırt edilebilmesini sağlamak amacıyla yeni sensör yapısı olarak **72** no.lu BODIPY bileşiminin Şekil 5.5'te verilen sentez planı hazırlandı. Bu doğrultuda, pirol ile 2,4,6-trimetoksibenzaldehitin, triflorasetik asit (TFA) varlığında oda sıcaklığındaki tepkimesi sonucunda dipirometan türevi **70**, %59 verimle elde edildi. **70** no.lu yapının toluen içerisinde DDQ ile yükseltgenmesinden sonra tepkime ortamına sırasıyla Et₃N ve BF₃.OEt₂ ilave edildi. Kompleksleşme ürünü olan BODIPY **71**, %54 verimle elde edildi. **71**'in bromlanması ile hedef ürün **72**, %39 verimle

oluşt. Sentezleri gerçekleştirilen bu bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

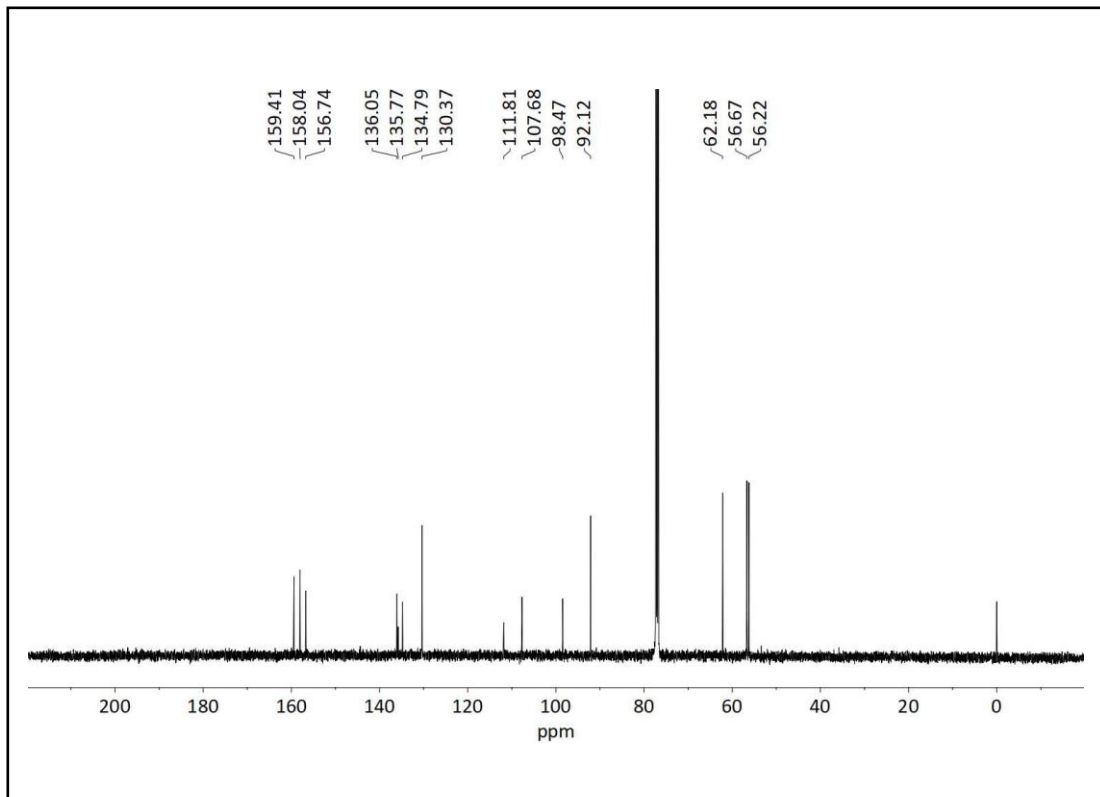


Şekil 5.5. **72** no.lu bileşiğin sentez planı.

Literatürde bulunmayan **72** no.lu BODIPY bileşiğinin Şekil 5.6'da verilen ^1H NMR spektrumunda 6.70 ppm'deki tekli sinyal γ -protonlarını, 6.31 ppm'deki tekli sinyal ise fenil protonunu göstermektedir. Metoksilere ait protonlar 3.92, 3.68 ve 3.56 ppm'de tekli pikler olarak görülmektedir. Şekil 5.7'de verilen ^{13}C NMR spektrumunda, 159.4, 158.0, 156.7'de metoksilerin bağlı olduğu fenil karbonları, 136.0-92.1 ppm aralığında fenil, pirol ve *meso* karbon atomlarının pikleri, 62.2, 56.7 ve 56.2 ppm'de metoksi karbonların pikleri gözlenmektedir. HRMS'de ölçülen 774.6663 değeri, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BBr}_5\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ yapısı için için hesaplanan 774.6683 değeri ile uyumludur (Şekil Ek 10, sayfa 82).



Şekil 5.6. **72** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

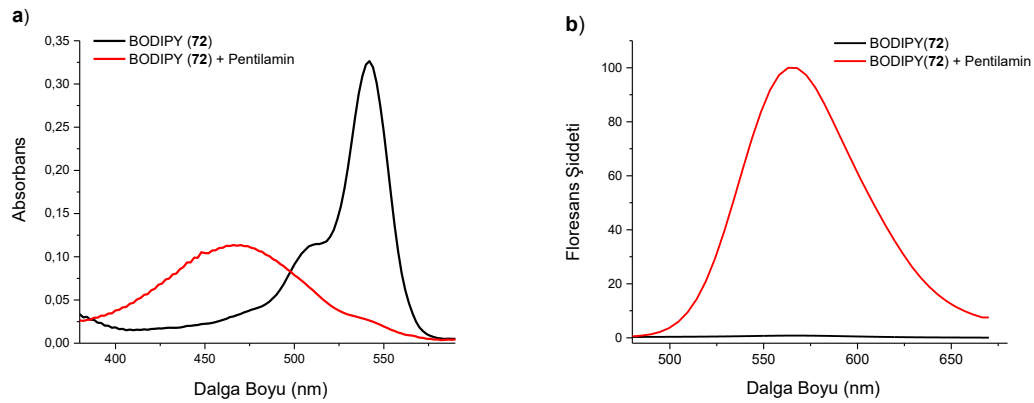


Şekil 5.7. **72** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

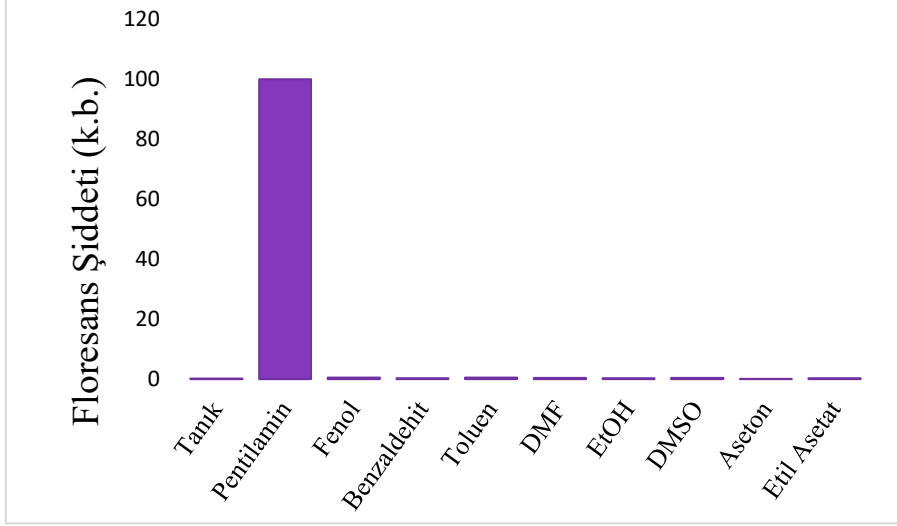
5.2. 72 no.lu Bileşğin Sensör Çalışmaları

Fenol ve aminleri tanımayaya yönelik olarak tasarlanan **72** no.lu BODIPY bileşiği ile sensör çalışmaları gerçekleştirildi. **72** no.lu bileşik asetonitril içinde 540 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon bandına sahiptir ve 570 nm’de oldukça düşük şiddette ($\phi_f = 0.07 \times 10^{-3}$) floresans göstermektedir. Bu bileşğin fotofiziksel davranışını değerlendirmek amacıyla asetonitril içindeki çözeltilerine çeşitli türler eklenerek meydana gelen değişimler incelendi. Çalışılan bileşikler, pentilamin, benzaldehit, toluen, dimetilformamit (DMF), etanol, dimetil sülfoksit (DMSO), aseton ve etil asetat’tır.

Pentilamin eklenmesi sonrası bileşiğe ait 540 nm’deki absorpsiyon bandı kayboldu ve yaklaşık 468 nm’de geniş yeni bir absorpsiyon bandı oluştu (Şekil 5.8 a). Amin ilavesi sonrası çözeltinin 562 nm’de ölçülen floresans şiddetinde yaklaşık 100 katlık bir artış gözlemlendi (Şekil 5.8 b). Test edilen diğer türler fotofiziksel özellikler üzerinde bir değişime neden olmadı (Şekil 5.9).



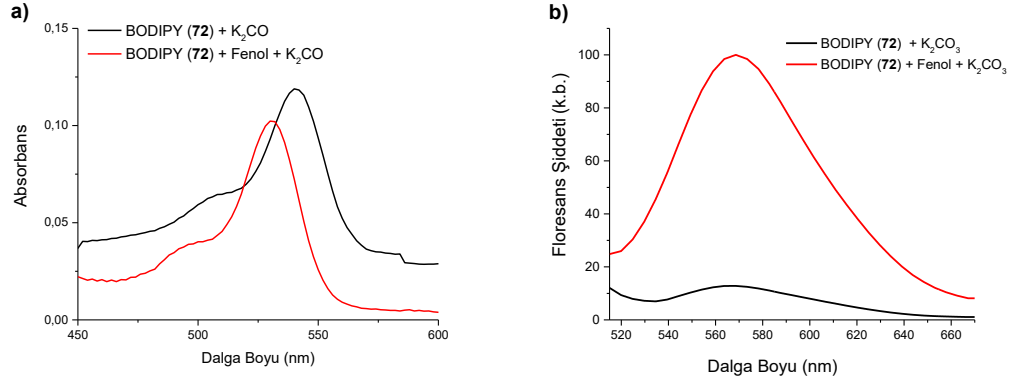
Şekil 5.8. **a)** **72** no.lu floroforun pentilamin ile etkileşimi sonucu oluşan absorbans spektrumu. **b)** **72** no.lu floroforun pentilamin ile etkileşimi sonucu artan floresans spektrumu.



Şekil 5.9. **72** no.lu yapıya eklenen farklı türler sonucu elde edilen floresans şiddetleri.

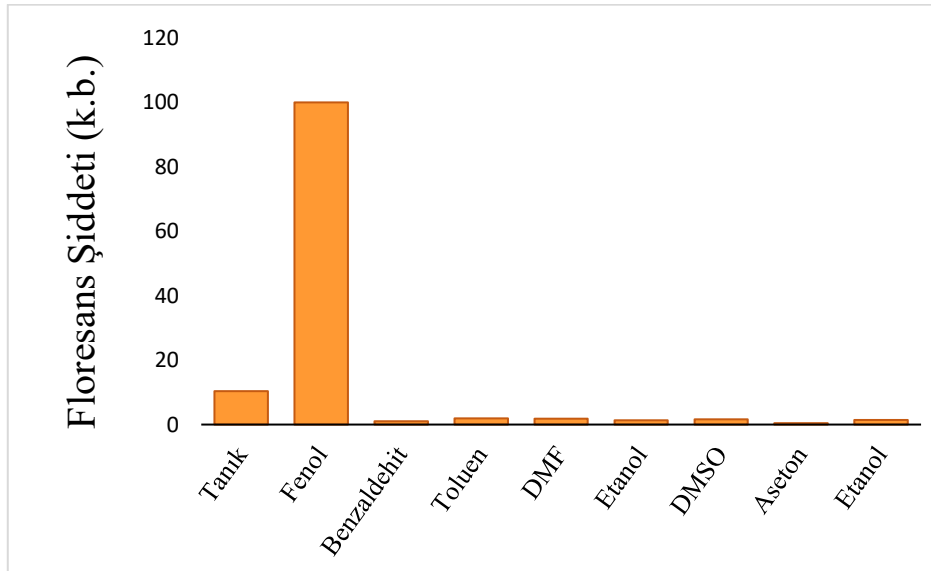
Literatürde, floresan özellik gösteren BODIPY çekirdeğinin α - konumuna amin yapısının ilavesiyle floresans özelliğinin sönmüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır [31, 24, 66]. Çok düşük floresans özellik gösteren **72** no.lu yapıya amin ilavesi ise yapının “Turn-on” sistemi gibi çalışmasını sağlamıştır.

Bu bileşiğin fenol bileşikleri için uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, az miktarda K_2CO_3 içeren asetonitril ortamına benzaldehit, toluen, dimetilformamit (DMF), etanol, dimetil sülfoksit (DMSO), aseton ve etil asetat gibi farklı bileşikler ilave edilmiştir. Fenol ilavesiyle bileşiğe ait 540 nm'deki özgün absorpsiyon bandı yaklaşık olarak 10 nm maviye kayarak (hipsokromik etki) 530 nm'de gözlemlendi (Şekil 5.10 a). Fenol ilavesi, 568 nm'deki ölçülen çözeltinin floresans şiddetinde yaklaşık 10 katlık bir artışa neden oldu (Şekil 5.10 b).



Şekil 5.10. **a)** 72 no.lu floroforun karbonatlı ortamda fenol ile etkileşimi sonucu oluşan absorbans spektrumu. **b)** 72 no.lu floroforun karbonatlı ortamda fenol ile etkileşimi sonucu artan floresans spektrumu.

Şekil 5.11'de verilen floresans grafiğinde, tanık çözeltiliye kıyasla diğer bileşiklerin belirgin bir etkisi gözlenmemiş, yalnızca fenol ilavesiyle floresans şiddetinde yaklaşık 10 katlık bir artış meydana gelmiştir. Bu sonuç, bileşiğin K_2CO_3 içeren ortamda fenolik yapıları seçici şekilde tanımlayabildiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 5.11. K_2CO_3 ile hazırlanmış 72 no.lu yapıya eklenen farklı türler sonucu elde edilen floresans şiddetleri.

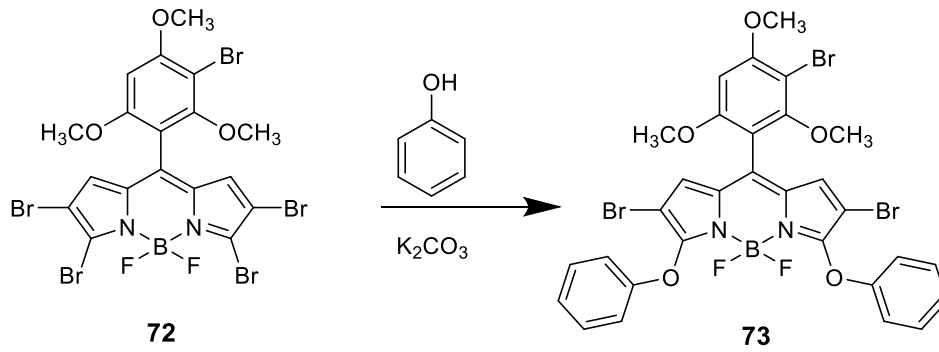
Elde edilen bulgular, **72** no.lu bileşiğin K_2CO_3 içermeyen ortamda aminlere karşı, K_2CO_3 içeren ortamda ise fenollere karşı kemosensör olarak yanıt verdiğini göstermiştir. Bu durum, söz konusu bileşiğin amin ve fenolleri birbirinden ayırt edebilen seçici bir kimyasal sensör sistemi olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Farklı sübstitüentler içeren fenollerin tanınması ve farklılaştırılması üzerine de çalışıldı. Bu kapsamda 4-klorofenol, 4-nitrofenol, 2-iyodofenol, 1-naftol, 2-naftol, rezorsinol, 4-hidroksibenzaldehit ve bisfenol A kullanıldı. **72** no.lu bileşiğin 5×10^{-6} M derişimdeki asetonitril içerisindeki çözeltisine, 3 mg K_2CO_3 ilave edilmiş asetonitrildeki fenollerin 1 M'lık çözeltileri ilave edildi. Tablo 5.2.'de bu eklemeler sonucu ölçülen absorpsiyon/emisyon maksimumları ve floresans şiddetleri verilmektedir. Absorpsiyon ve emisyon maksimumları sırasıyla 530-542 nm ve 553-578 nm aralıklarında değişmektedir. Bu değerler, BODIPY **72**'nin absorpsiyon ve emisyon maksimumlarıyla aynıdır ya da çok küçük farklılıklar göstermektedir. Çalışılan tüm fenollerin çözeltiliye ilavesi sonrası floresans şiddetlerinde artışlar gözlemlendi. Bu artışlar 4-hidroksibenzaldehit, 2-iyodofenol ve bisfenol A için 3 kat olurken, 1-naftol, 2-naftol, 4-nitrofenol, 4-klorofenol ve fenol için yaklaşık 30 kat olmuştur. **72** no.lu bileşiğin fenollerin ilavesi sonrasındaki floresans şiddetindeki artış ile fenolik bileşiklerin varlığı tespit edilebilmektedir (Şekil Ek 19, sayfa 87).

Tablo 5.2. **72** no.lu bileşiğin fenol ilavesi sonrası absorpsiyon/floresans dalga boyu ve floresans şiddetindeki değişimleri.

Eklenen Fenol	$\lambda_{\max, \text{Abs}}$	$\lambda_{\max, \text{Em}}$	Floresans şiddeti (k.b)
Tanık	540 nm	568 nm	1700
Fenol	530 nm	568 nm	19000
1-Naftol	542 nm	578 nm	5200
2-Naftol	542 nm	568 nm	8500
4-klorofenol	530 nm	568 nm	34000
4-nitrofenol	530 nm	568 nm	23000
4-hidroksibenzaldehit	530 nm	563 nm	2200
Rezorsinol	532 nm	554 nm	5400
2- iyodofenol	534 nm	563 nm	3100
Bisfenol A	534 nm	563 nm	2500

72 no.lu BODIPY'nin fenol ile tepkimesi sonucu oluşan yapının tanımlanması için K_2CO_3 içeren asetonitril içindeki çözeltisine fenol eklenerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan ürün izole edildi ve Şekil 5.12'de verilen **73** no.lu bileşiğin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. **72**'nin yapısındaki α -bromların fenol ile aromatik yer değiştirme tepkimesi sonucu **73** no.lu yapının oluştuğu gösterildi.



Şekil 5.12. **73** no.lu bileşiğin sentezi.

72 no.lu bileşiğin fenol ile tepkimesinin gösterilmesi sonucunda, bu yapının fenol türlerinin farklılaştırılması için kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla 4-klorofenol kullanılarak titrasyon çalışması yapıldı. Ancak artan derişimlerde ilave edilen 4-klorofenol'a karşı düzenli değişim göstermediği tespit edildi (Şekil Ek 18, sayfa 87). 72 no.lu BODIPY bileşiği fenollerin varlığını tespit etmekte kullanılabilir özelliktedir.

72 no.lu bileşiğin Şekil 5.9'da verilen grafiği sadece pentilamin ilavesi sonrasında floresans şiddetinde önemli değişim (100 kat) olduğunu göstermektedir. Çalışmanın devamında 72 no.lu bileşiğin çeşitli aminlerin nitel ve nicel olarak tanınması çalışıldı. Bu amaçla, 72 no.lu bileşiğin asetonitril içinde 5×10^{-6} M derişimdeki çözeltilerine, heksilamin, benzilamin, izopropilamin, pentilamin, dietilamin, piperidin, morfolin, trietilamin ve tripropilamin ilave edildi ve çözeltilerin absorpsiyon ve floresans spektrumları alındı (Tablo 5.3). Aminlerin ilavesinden sonra 72 no.lu bileşiğin 540 nm'deki absorpsiyon bandının kaybolduğu ve 406-512 nm arasında yeni absorpsiyon bantlarının ortaya çıktığı görüldü. Floresans spektrumunda ise başlangıçta 562 nm'de düşük şiddetli bir emisyon veren 72 no.lu bileşik, eklenen amin türüne bağlı olarak 483-646 nm aralığında artan bir floresans şiddetiyle emisyon vermiştir (Şekil Ek 23, sayfa 89).

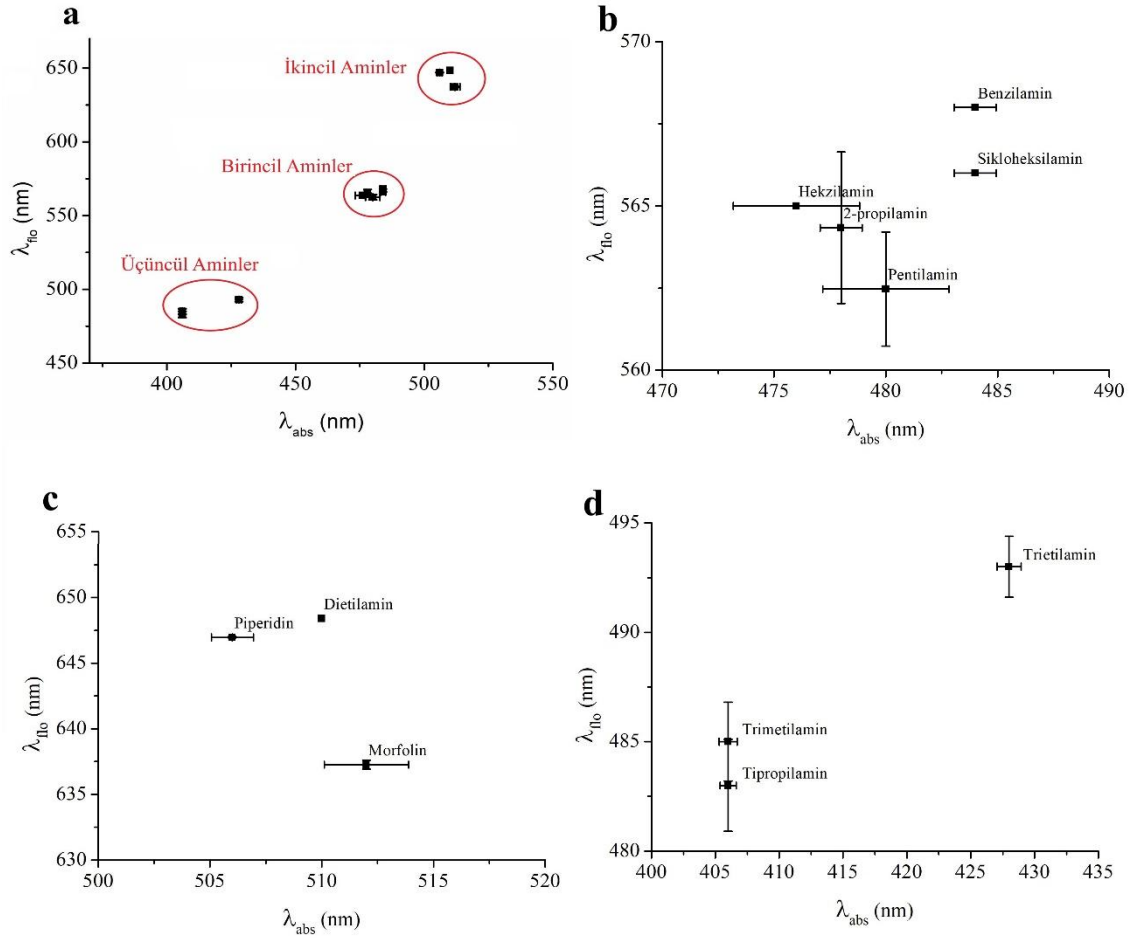
Tablo 5.3'te verilen absorpsiyon ve emisyon değerleri, kullanılan aminin türüne (birincil, ikinci veya üçüncül) göre kümeleşmeler göstermektedir. Bu verilerin daha iyi görselleştirilmesi amacıyla Şekil 5.13'te verilen **a** grafiğinde x eksenine göre 406-428 nm, 476-484 nm ve 510-512 nm'de aralıklarında oluşan kümeler sırasıyla, üçüncül, birincil ve ikincil aminleri göstermektedir. **b**, **c** ve **d** grafiklerinde bu kümelerin daha geniş aralıklardaki çizilmiş halleri verilmiştir.

Birincil aminlerin verildiği **b** grafiği incelendiğinde birincil aminlerin absorpsiyon ve emisyon maksimumlarının farkları nedeniyle ve aynı absorpsiyon değerindeki benzilamin ve sikloheksilamin ($\lambda_{max}=484$ nm) ise floresans şiddetlerin farklı olması sonucu birincil aminlerin farklılaştırılmasının mümkün olduğu görülmektedir (Şekil Ek 20, sayfa 88). Grafik **c**'de ikincil aminlerin farklı absorpsiyon ve floresans maksimumları yapıların kolaylıkla tanınmasını ve ayırt edilmesini sağlamaktadır (Şekil Ek 21, sayfa 88). Grafik **d**'de ise üçüncül aminlerden trietilamin, diğer üçüncül aminlerden (trimetilamin ve tripropilamin) farklı absorpsiyon ve floresans dalga boyları ile farklılaştırılabilmektedir (Şekil Ek 22, sayfa 89).

Bu sonuçlar, geliştirilen **72** no.lu BODIPY bileşiğinin yalnızca amin sınıfları arasında değil, aynı sınıf içindeki amin türlerini çoğu için de seçici biçimde ayırt edebileceğini göstermiştir.

Tablo 5.3. **72** no.lu bileşiğe eklenen aminlerin yeni absorpsiyon ve emisyon değerleri.

Amin	$\lambda_{\max}(\text{abs})$	$\lambda_{\max}(\text{emisyon})$
Pentilamin	480	562
Heksilamin	476	564
İzopropilamin	478	565
Sikloheksilamin	484	566
Benzilamin	484	568
Morfolin	512	637
Piperidin	506	647
Dietilamin	510	648
Trimetilamin	406	485
Trietilamin	428	493
Tripropilamin	406	483

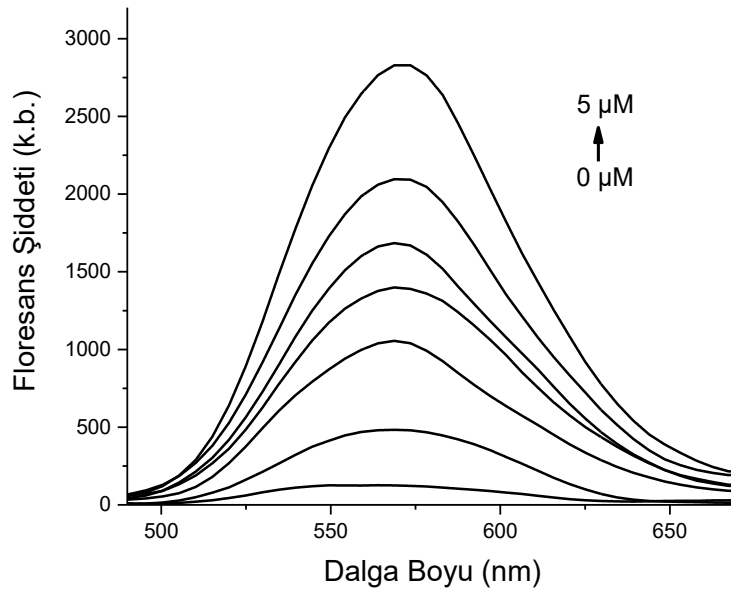


Şekil 5.13. **a)** Aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği. **b)** Birincil aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği. **c)** İkincil aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği. **d)** Üçüncül aminlerin absorpsiyon ve floresans grafiği.

Ardından 72 no.lu bileşiğin, amin ve fenollerin nicelendirme çalışmasında kullanılabilirliği araştırıldı. Pentilamin ile yapılan çalışmada, analit derişiminin artmasıyla floroforun floresans şiddetinde düzenli artışlar meydana geldi (Şekil 5.14). Bu sonuç, geliştirilen sensörün amin varlığına karşı “turn-on” tipi bir yanıt verdiğini ve bu yönüyle, çoğunlukla söndürme mekanizmasına (turn-off) dayalı çalışan klasik BODIPY tabanlı sensörlerden ayrıldığına ortaya koymaktadır.

Floresans artışı (turn-on) prensibine dayanan sensörler, girişimlere karşı daha dayanıklı olmaları nedeniyle önemli bir avantaja sahiptir; bu da sistemi daha kararlı, seçici ve uygulanabilir bir hale getirdiği için geliştirilen sensörü bu alanda önemli bir yenilik haline getirmektedir.

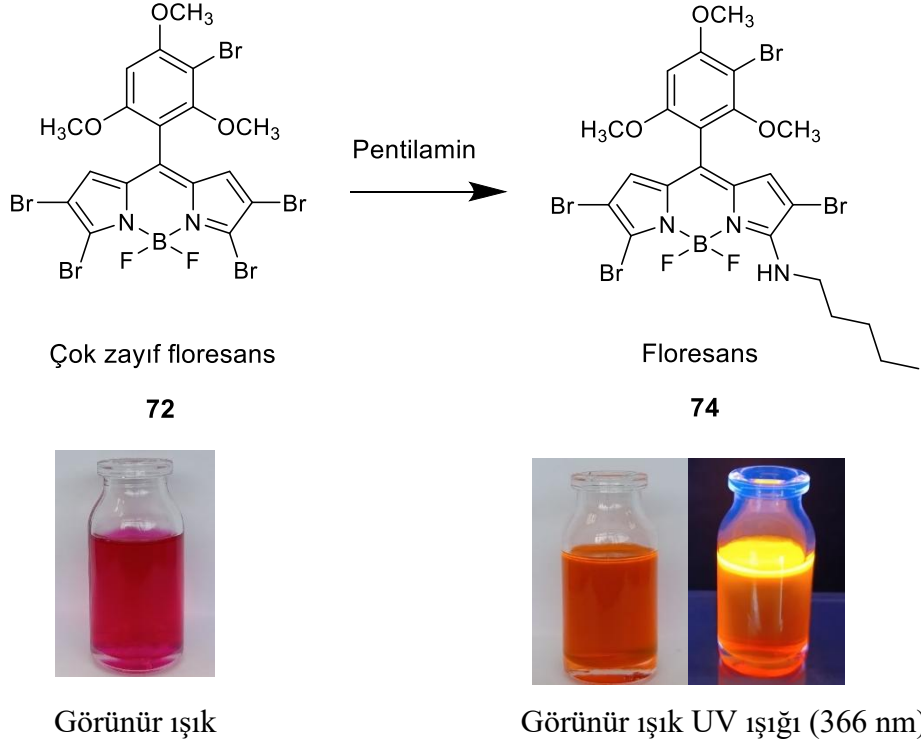
72 no.lu sensörün pentilamin bileşiği ile tespit sınırı çalışması yapıldı. Çalışma 72 no.lu bileşiğin asetonitril içindeki 5×10^{-6} M çözeltisi ile pentilamin'in asetonitrildeki 5×10^{-5} M çözeltisi kullanılarak yapıldı. Şekil 5.14'te verilen titrasyon çalışması sonucunda, pentilamin için tespit sınırı 19 nM olarak belirlendi. Sistemin doğrusal çalışma aralığı ise 0.063-1.5 μ M arasında bulundu. Bu değer, florimetrik olarak kullanılan ve Tablo 2.2'de yer alan (Sayfa 36) literatür örnekleriyle karşılaştırıldığında, algılama limitinin oldukça düşük olduğunu ve sensörün yüksek hassasiyetle çalıştığını ortaya koymaktadır (Şekil Ek 17, sayfa 86).



Şekil 5.14. 72 no.lu yapının farklı eşdeğerliklerdeki pentilamin ile etkileşimi sonucu değişen floresans şiddeti.

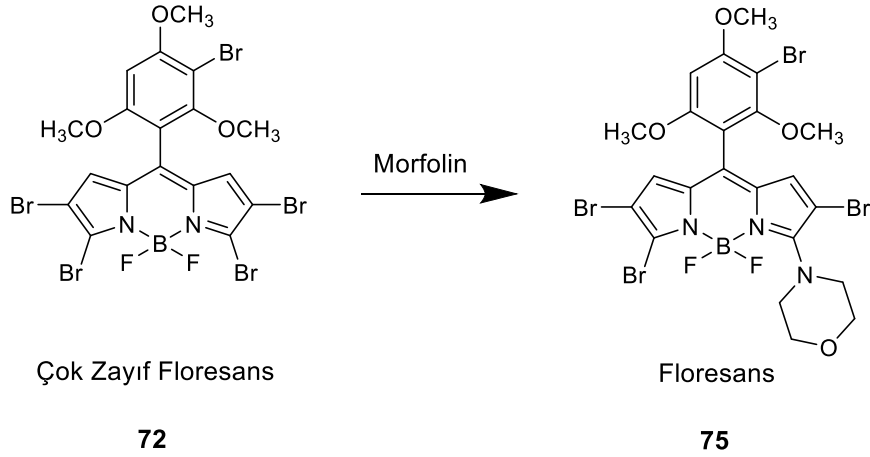
Aminlerin 72 no.lu bileşik ile tepkimesi sonucu oluşan yapıların belirlenebilmesi amacıyla, ürünler sentezlenip izole edildi. Bu doğrultuda öncelikli olarak birincil amin olarak pentilamin ile çalışıldı. 72 no.lu bileşiğin asetonitril içindeki çözeltilerine 2 eşdeğer miktarda pentilamin ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime İTK ile takip edildi ve tepkime beş dakika içerisinde tamamlandı. Oluşan ürün kromatotron kullanılarak izole edildi. Elde edilen 74 no.lu ürünün yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleri kullanarak aydınlatıldı. ^1H NMR'da 6.76 ve 6.12 ppm'de pirolün γ -protonları, 6.30 ppm'de fenilin protonu, 3.90, 3.65 ve 3.52 ppm'deki tekli pikler ise metoksilere aittir. 3.87-3.81, 1.70-1.63, 1.40-1.30 ppm'deki pik çoklukları CH_2 protonlarını ve 0.87 ppm'deki üçlü pik

CH₃ protonlarının sinyallerini göstermektedir. ¹³C NMR spektrumu yapı ile uyumludur (Şekil Ek 5, sayfa 79). Yapılan HRMS analizi sonucu (hesaplanan: 781.8469[M+Na]⁺, bulunan: 781.8512[M+Na]⁺) **74** no.lu BODIPY yapısının oluştuğunu göstermektedir (Şekil Ek 12, sayfa 83).



Şekil 5.15. **74** no.lu bileşiğin sentezi.

İkincil aminlerle olan çalışmada morfolin kullanıldı. **72** no.lu bileşiğin asetonitril içindeki çözeltisine 4 eşdeğer morfolin ilave edildi ve çözelti oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Çözücünün uçurulması sonrası Şekil 5.15'te verilen tepkimedeki **75** no.lu BODIPY türeviden elde edildi. Ürünün yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. ¹H NMR spektrumunda, 6.81, 6.22 ve 6.31 ppm'deki pikler sırasıyla pirolün γ -protonları ve fenil protonuna aittir. 3.67 ve 3.54 ppm'deki tekli pikler 2 metoksi protonlarını göstermektedir. Diğer metoksi ve morfolinin protonları 3.91 ppm'de geniş tekli, 3.87-3.82 arasındaki pik çokluğu olarak sinyal vermektedir. Bileşiğin ¹³C NMR spektrumu yapı ile uyumludur (Şekil Ek 6, sayfa 80). **75** no.lu bileşiğin [M+Na]⁺ için bulunan (759.8323) HRMS sonucu, hesaplanan [M+Na]⁺ değerini (759.8286) desteklemektedir. Yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları **75** no.lu bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil Ek 13, sayfa 83).



Görünür ışık

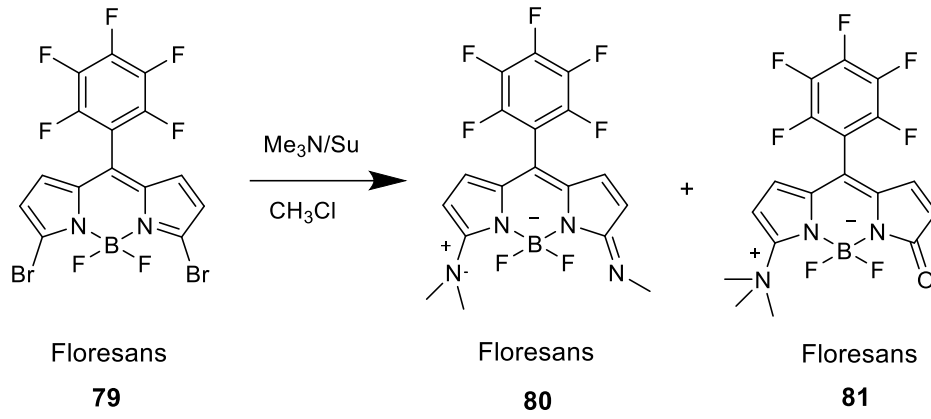


Görünür ışık UV ışığı (366 nm)

Şekil 5.16. **75** no.lu bileşiğin sentezi.

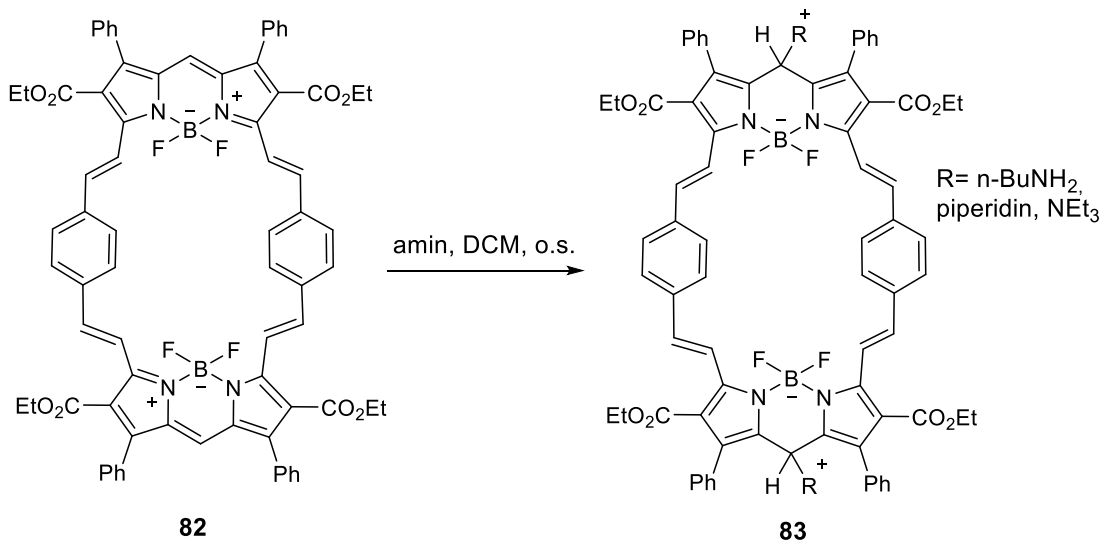
Bu şekil 5.15 ve 5.16’da verilen tepkime ürünleri literatürde α -halojenli BODIPY bileşiklerinin aminlerle verdikleri nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri sonucu oluştuğu bilinen yapılarla uyumludur [77].

Literatürde Sankar ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada **79** no.lu bileşikten, trimetilamin kullanılarak canlı hücreleri görüntülemek amacıyla suda çözünebilen iyonik özellikte, geniş Stokes kayması olan zwitter iyon yapısındaki BODIPY türevleri olan **80**, **81** no.lu bileşikler sentezlemiştir (Şekil 5.17) [78]. BODIPY bileşikleri, birincil ve ikincil aminlerle olan tepkimeleri sonucu sadece bir α -bromla aromatik yer değiştirme tepkimesi vermektedir. Sankar ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, trimetilaminin kullanılması durumunda, her iki α -brom grubunun da aromatik yer değiştirme tepkimesine girdiği ve sonuçta floresans özellik gösteren yeni iyonik yapıların oluştuğu gösterilmiştir. Tepkimede öncelikle zwitter iyon **80**’in oluştuğu ve sonrasında iminin bir kısmının ortamdaki H₂O ile keto yapısına dönüştüğü gösterilmiştir.



Şekil 5.17. Zwitter iyon sentezi.

Yuriy V. Zatsikha ve çalışma grubu tarafından Şekil 5.18’de verilen *p*-divinilbenzen köprüleriyle bağlanmış iki BODIPY çekirdeğinden oluşan **82** no.lu makrosiklik yapı sentezlemiştir [79]. Düzlemsel olmayan bu yapıda titreşim hareketleri yüksektir ve bu durum uyarılmış haldeki molekülün enerjisini floresan emisyon yerine titreşimsel (ısı) yolla boşaltmasına neden olduğundan bu makrohalkalı yapı floresan değildir.



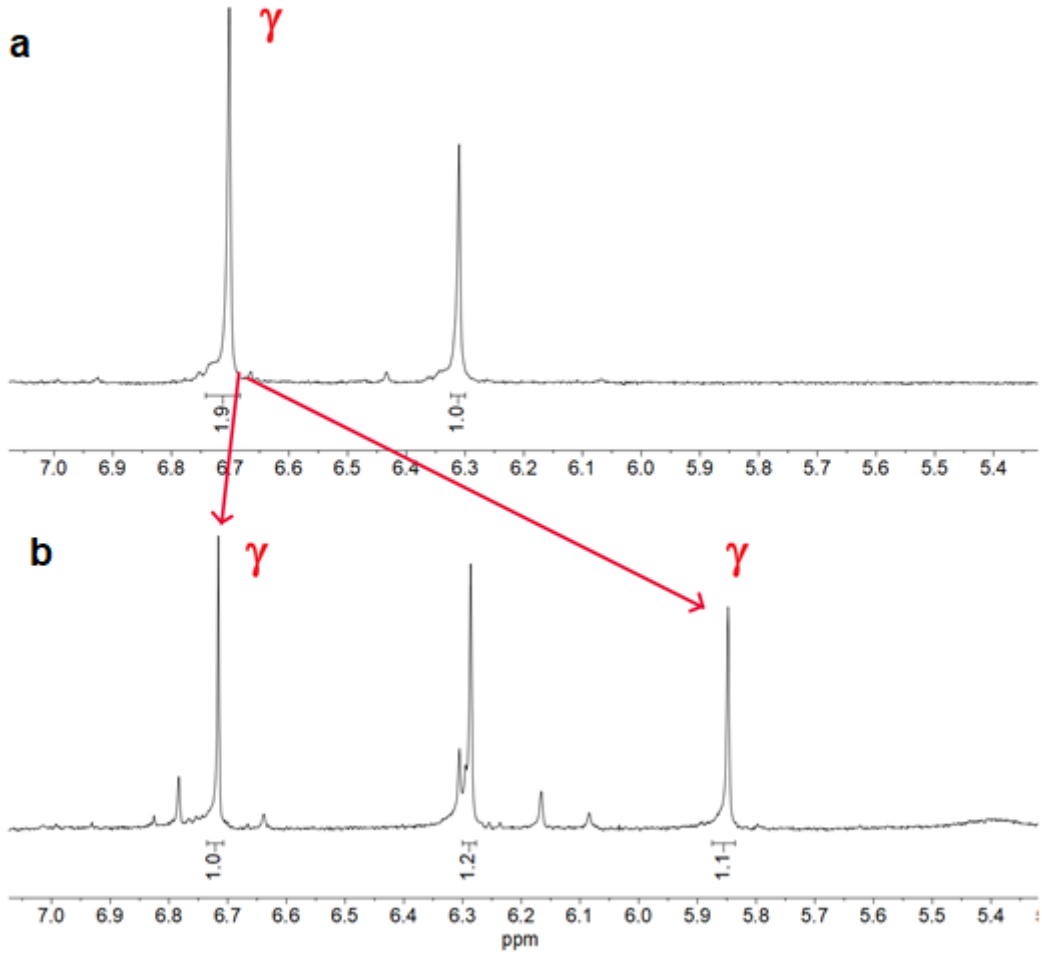
Şekil 5.18. BODIPY bileşiklerinde *meso*-karbona amin katılma tepkimesi.

Bu makrohalka yapı, aminler ve siyanür gibi nükleofillere karşı yüksek reaktivite göstermektedir. Şekil 5.18’de verilen tepkimede **82** no.lu makrohalkalı yapıya amin katılması sonucu **83** no.lu bileşik elde edilmiştir. Bu tepkimede nükleofillerin BODIPY çekirdeğinin *meso* karbonuna katılması sonucunda makrohalka yapı floresan özellik kazanır.

Tez kapsamında yapılan çalışmada, kullanılan primer ve sekonder aminlerin veya fenollerin **72** no.lu bileşiğin *meso* karbonuna katıldığına dair herhangi bir gözlem yapılmamıştır. Bu sonuç, α -konumunda brom atomu bulunması durumunda BODIPY çekirdeğinin seçimli olarak α -karbon üzerinden aromatik nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verdiğini göstermektedir.

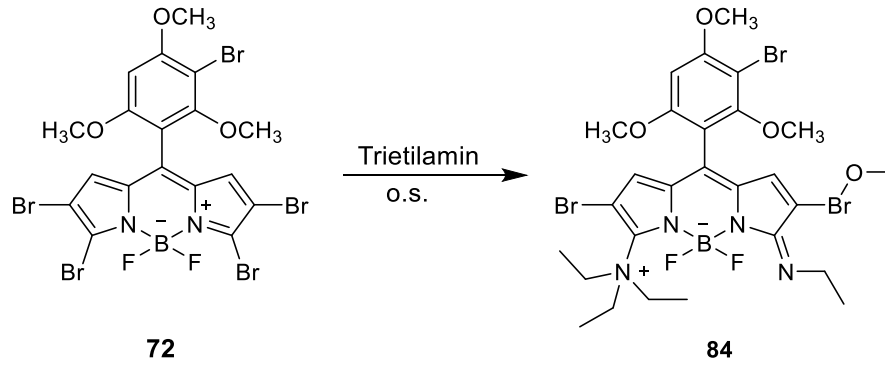
BODIPY **72**'nin üçüncül aminlerle tepkimesi sonucu oluşan bileşiğin yapısını tespit etmek için trietilamin seçildi. Asetonitril içinde çözülmüş BODIPY **72**'nin üzerine 500 μ L trietilamin eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı ve İTK ile takip edildi. Çok düşük miktarda çıkış maddesi kullanıldığı için ürün izolasyonu sonucu NMR spektrumları alınamadı. Bunun yerine **72** no.lu bileşiğin $CDCl_3$ içindeki çözeltisine trietilamin eklenerek doğrudan NMR analizi yapılması planlandı. Şekil 5.19'da verilen NMR titrasyonunda **a**'da **72** no.lu yapıda kimyasal çevreler aynı olan γ -protonları 6.70 ppm'de, fenil protonunda 6.30 ppm'de tekli pik olarak sinyal vermektedir.

Ortama trietil amin ilavesi sonrası alınan **b** spektrumunda kimyasal çevreleri farklı olan γ -protonları 1:1 oranında tekli pikler olarak 6.72 ve 5.85 ppm'de gözlenmektedir. 6.29 ppm'deki pik fenil protonunu göstermektedir. Bu titrasyon sonucu elde edilen çözelti asetonitril içinde seyreltilerek fotofiziksel özellikleri incelendi. UV-görünür bölge spektrumunda 540 nm'de absorpsiyon bandı olan **72** no.lu BODIPY'nin bandının kaybolduğu ve 428 nm'de Zwitter iyon formuna karşılık gelen yeni bir absorpsiyon bandının ortaya çıktığı gözlemlendi (Şekil Ek 22, sayfa 89).



Şekil 5.19. **72** no.lu BODIPY bileşiğinin trietilamin ile ^1H NMR titrasyonu. **a)** Bileşiğin ^1H NMR spektrumu, **b)** Titrasyon sonrası ^1H NMR spektrumu.

Tepkime sonucu oluşan yapının tanımlanması için tepkime ortamından alınan örneğin HRMS analizi yapıldı. Şekil Ek 8’de verilen HRMS analizinde **84** no.lu bileşik için m/z [$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BBr}_3\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}$) $^-$] değeri 767.0596’dır. Tepkimede oluşması beklenen **84** no.lu bileşiğin CH_3OH varlığında hesaplanan negatif iyon kütleleri 767.0249’dur. HRMS analizi sonucu, ölçülen temel pikin kütleleri ve piklerin dağılımı Şekil 5.20’de verilen tepkimeye göre **84** no.lu zwitter iyonun oluştuğunu göstermiştir (Şekil Ek 14, sayfa 84).



Görünür ışık



Görünür ışık UV ışığı (366 nm)

Şekil 5.20. **84** no.lu Zwitter iyon sentezi.

Bu çalışmada oluşan **84** no.lu yapı, Sankar ve grubu tarafından yapılan çalışmada sentezlenen Zwitter iyon yapısıyla uyumludur [77]. Üçüncül aminlerin kullanılması durumunda da tepkimenin *meso* karbonuna katılma şeklinde olmadığı her iki α -bromla nükleofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi verdiği gösterildi.

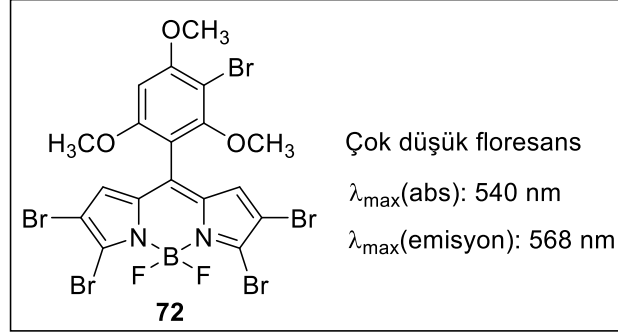
72 no.lu floroforun fotofiziksel özelliği fotoindüklü elektron transferi (photoinduced electron transfer, PET) mekanizması ile açıklanabilir. Bu mekanizma kapsamında, BODIPY çekirdeği ile konjüge olmayan *meso*-fenil üzerindeki elektron veren metoksilerin bu grubun HOMO enerji seviyesini yükseltme yönünde değiştirmesi mümkün olmaktadır. Bunun sonucunda molekül uyarıldığında BODIPY'nin boşalan HOMO'suna, *meso*'daki metoksi substitüye fenilin HOMO'sundan bir elektron aktarılır. Bu süreç sonucunda uyarılmış elektron floresans yayımı yapmadığı için bileşiğin floresans şiddeti ciddi şekilde azalır.

72 no.lu floroforun amin ve fenollerle olan tepkimeleri sonucu α -bromun yer değiştirmesiyle yeni yapılar elde edilmiştir (Şekil 5.12, 15, 16). Floroforun bu tepkimelere karşı gösterdiği fotofiziksel tepkiler floresans özelliğinin artması olarak tespit edilmiştir. **72** no.lu floroforun fotofiziksel özelliği fotoindüklü elektron transferi (photoinduced electron transfer, PET) mekanizması ile açıklanırken, floroforun α -brom atomlarının fenol veya aminler ile yer

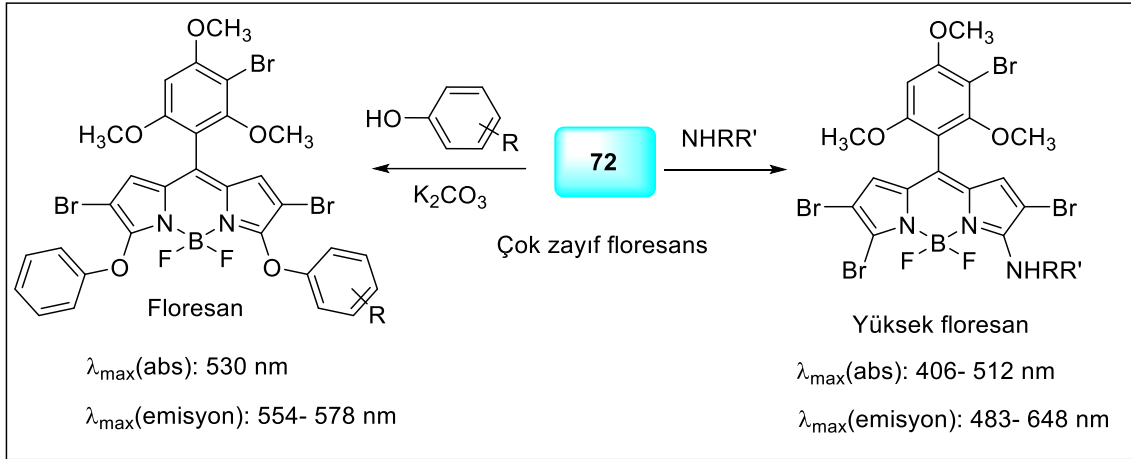
değiştirmesi durumunda ise oluşan yapılar güçlü floresans özelliğindedir. Yeni yapılarıdaki bu fotofiziksel değişim var olan PET mekanizmasının baskılandığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Yapılan çalışmada, BODIPY floroforunun sahip olduğu üstün fotofiziksel özellikleri kullanılarak, amin ve fenol bileşiklerinin farklılaştırılmasını sağlayan yeni bir floresan sensör sistemi geliştirildi. Bu kapsamda literatürde mevcut olmayan, α -konumundan bromlanmış BODIPY **72** sentezlendi.

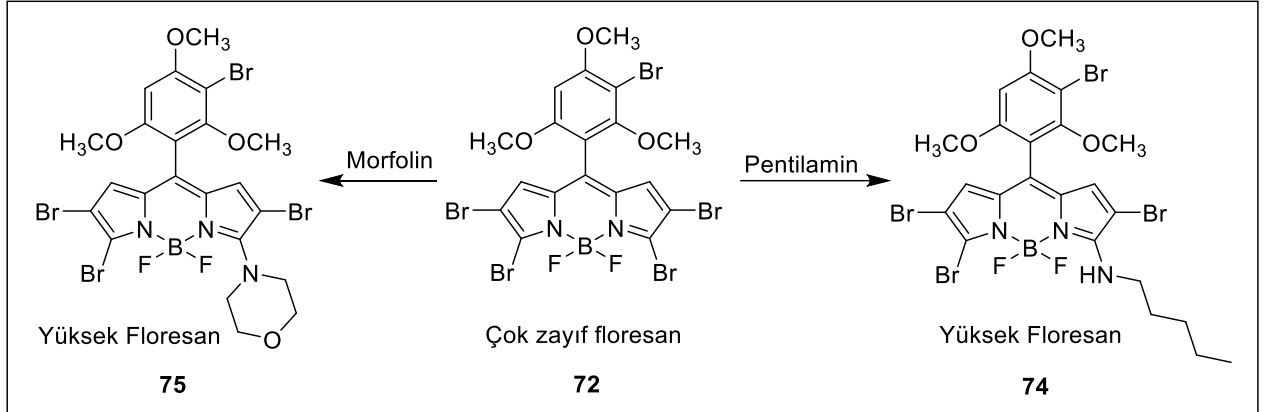


Çalışılması hedeflenen fenoller ve aminlerle özgün etkileşim verecek şekilde modifiye edilen **72** no.lu bu yapı ile çalışıldı. Amin ve fenol yapıları, **72** no.lu bileşiğin K₂CO₃ varlığında fenollerle, K₂CO₃ olmadığı ortamda ise amin bileşikleriyle etkileşimi sonucu değişen fotofiziksel özelliklerine göre farklıdırıldı.

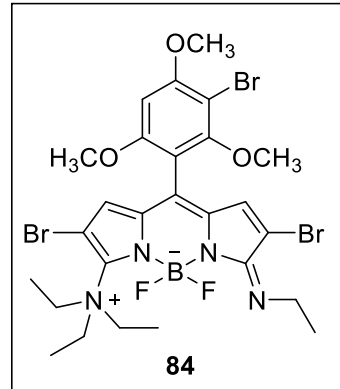


72 no.lu BODIPY, α -bromlar üzerinden nükleofilik aromatik yer değiştirme tepkimesiyle oluşan fenol veya amin substitüye yapılara bağlı olarak farklı fotofiziksel özellikleri olan yeni BODIPY türevlerini oluşturmaktadır.

72 no.lu bileşiğin, birincil, ikincil ve üçüncül aminler ve çeşitli fenolik bileşiklerle de sensör çalışmaları gerçekleştirildi; sistemin farklı analit türlerine verdiği fotofiziksel tepkiler UV-Vis absorpsiyon ve floresans spektroskopisi ile ayrıntılı olarak incelendi.



BODIPY bileşiğinin pentilamin ve morfolin ile tepkimesiyle 74 ve 75 no.lu bileşiklerin oluştuğu tespit edildi. BODIPY 72'nin tersiyer aminlerle tepkimesi sonucu ise 84 no.lu Zwitter iyon yapısı oluştu.



Çalışmada α -konumundaki brom atomunun amin ve fenollerle yer değiştirmesi sonucu “turn-on” tipi çalışan kimyasal sensör geliştirildi. Bu çalışma literatürde BODIPY temelli floresans fenol sensörünün olmaması açısından öne çıkmaktadır. BODIPY 72, bir amin sensörü olarak kullanıldığında, absorpsiyon ve floresans dalga boylarındaki farklara göre birincil, ikincil ve üçüncül aminler ayrı ayrı kümeler oluşturmaktadır. Bu kümeler içindeki aminler ise absorpsiyon veya emisyon maksimumlarına göre farklıdır. Pentilamin ile yapılan titrasyon çalışmaları sonucunda 19 nM düzeyinde düşük bir tespit sınırı (LOD) elde edildi. Tüm yapılar, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS) teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

7. KAYNAKLAR

- [1] B. Valeur, M. N. Berberan-Santos, *Molecular fluorescence: principles and applications*, Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA, Chapter 3, **2012**.
- [2] Principles of Fluorescence Spectroscopy, Third Edition, J. R. Lakowicz (Ed), Springer, Boston, **2006**.
- [3] D. Escudero, Accounts of Chemical Research, 49 (**2016**) 1816.
- [4] A.P. de Silva, T.S. Moody, G.D. Wright, Analyst, 134 (**2009**) 2385.
- [5] N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, Chemical Society Reviews, 41 (**2012**) 1130.
- [6] Z. Hejrian Nezhad, A. Bazmandegan-Shamili, S. Saeednia, M. R. Moghadam, Analytical Letters, 58 (**2024**) 125.
- [7] T. Sprenger, T. Schwarze, H. Müller, E. Sperlich, A. Kelling, H. J. Holdt, J. Paul, M. Nazaré, V. M. Riano, ChemPhotoChem, 7 (**2022**) e202200270.
- [8] C. S. Wijesooriya, J. A. Peterson, P. Shrestha, E. J. Gehrman, A. H. Winter, E. A. Smith, Angewandte Chemie International Edition, 57 (**2018**) 12867.
- [9] A. Treibs, F.H. Kreuzer, Justus Liebigs Annalen der Chemie, 718 (**1968**) 208.
- [10] T. E. Wood, A. Thompson, Chemical Reviews, 107 (**2007**) 1831.
- [11] A. Loudet, K. Burgess, Chemical Reviews 107 (**2007**) 4891.
- [12] T. Sawazaki, Y. Shimizu, K. Oisaki, Y. Sohma, M. Kanai, Organic Letters, 20 (**2018**) 7767.
- [13] T. Rohand, E. Dolusic, T.H. Ngo, W. Maes, W. Dehaen, Arkivoc, (**2007**) 307.
- [14] R.W. Wagner, J.S. Lindsey, Pure and Applied Chemistry 68 (**1996**) 1373.
- [15] I.V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, L. Yu, D.F. Bocian, J.S. Lindsey, D. Holten, Journal of The American Chemical Society, 126 (**2004**) 2664.
- [16] V. Leen, Synthesis and application of reactive BODIPY dyes, Doctoral Thesis, Katholieke Universiteit Faculty of Science, Leuven, **2010**.
- [17] Z. Li, E. Mintzer, R. Bittman, The Journal of Organic Chemistry, 71 (**2006**) 1718.
- [18] J.-S. Lee, H.K. Kim, S. Feng, M. Vendrell, Y.-T. Chang, Chemical Communications, 47 (**2011**) 2339.

- [19] K. Burgess, A. Loudet, *Chemical. Reviews*, 107 (2007) 4891.
- [20] S. Shimizu, N. Watanabe, T. Kataoka, T. Shoji, N. Abe, S. Morishita, H. Ichimura, *Pyridine and Pyridine Derivatives*, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim, 2000.
- [21] E. U. Akkaya, E. Deniz, G. C. Isbasar, Ö. A. Bozdemir, L. T. Yildirim, A. Siemiarczuk, *Organic letters*, 10 (2008) 3401.
- [22] F. Sozmen, S. Kolemen, H.-O. Kumada, M. Ono, H. Saji, E. U. Akkaya, *RSC Advances*, 4 (2014) 51032.
- [23] M. Gorbe, A. M. Costero, F. Sancenon, R. Martinez-Manez, R. Ballesteros-Cillero, L. E. Ochando, K. Chulvi, R. Gotor, S. Gil, *Dyes and Pigments*, 160 (2019) 198.
- [24] L. Jiao, W. Pang, J. Zhou, Y. Wei, X. Mu, G. Bai, E. Hao, *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (2011) 9988.
- [25] H. Lu, Q. Wang, L. Gai, Z. Li, Y. Deng, X. Xiao, G. Lai, Z. Shen, *Chemistry–A European Journal*, 18 (2012) 7852.
- [26] L. Wang, J. W. Wang, , A. J. Cui, X. X. Cai, Y. Wan, Q. Chen, M. Y. He, W. Zhang *RSC advances*, 3 (2013) 9219.
- [27] Y. Cakmak, E. U. Akkaya, *Organic letters*, 11 (2009) 85.
- [28] T. Rohand, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *European Journal of Organic Chemistry* 20 (2006) 4658.
- [29] L. Jiao, W. Pang, J. Zhou, Y. Wei, X. Mu, G. Bai, E. Hao *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (2011) 9988.
- [30] T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (2005) 12162.
- [31] T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Chemical Communications*, 3 (2006) 266.
- [32] L. Jiao, W. Pang, J. Zhou, Y. Wei, X. Mu, G. Bai, E. Hao, *Organic Letters*, 17 (2015) 4632.
- [33] S. S. Erdem, R. E. Parlar, V. Akgül Obeidin, U. Şahin, *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 57 (2017) 119.

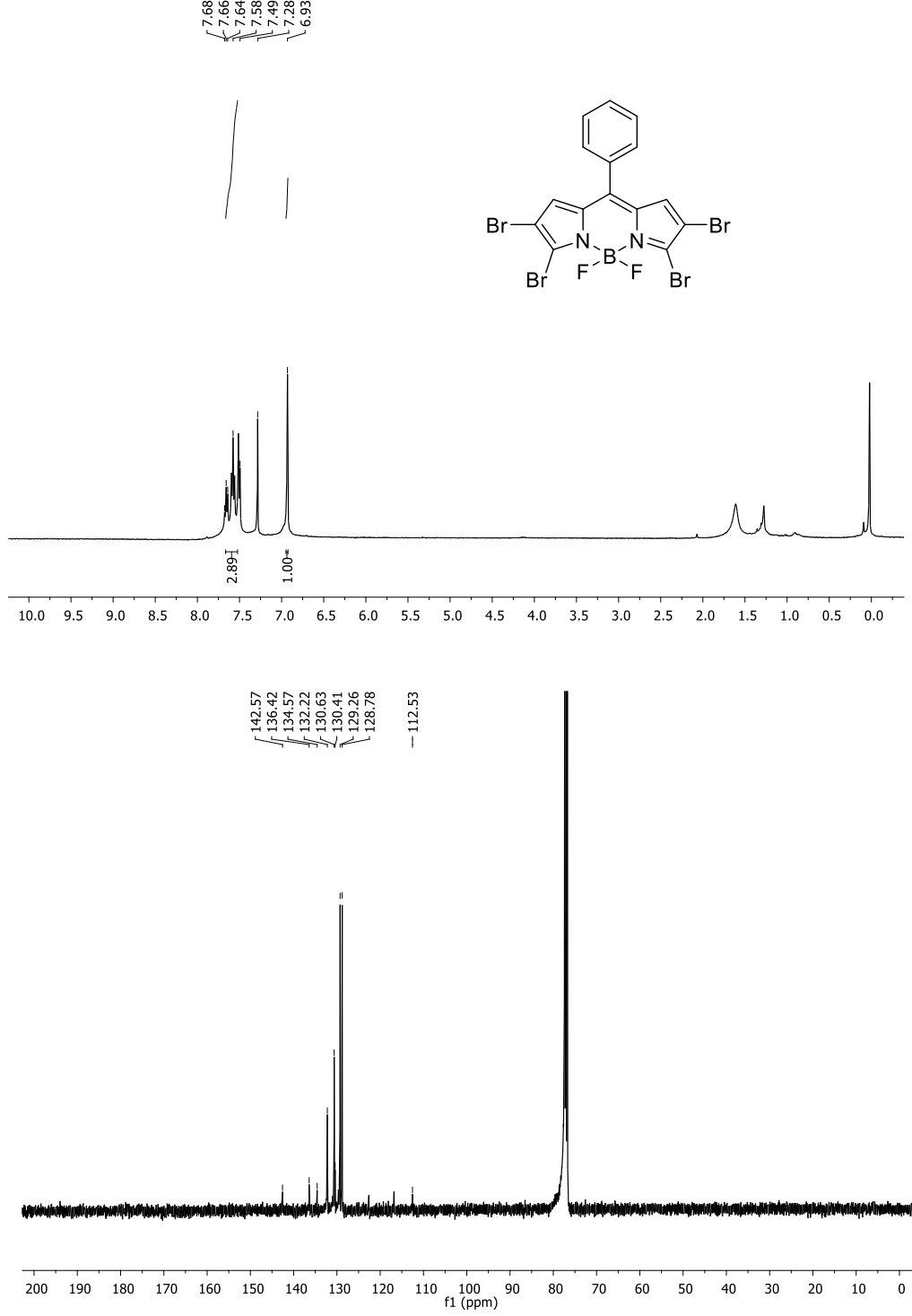
- [34] B. L. Carpenter, X. Situ, F. Scholle, J. Bartelmess, W. W. Weare, R. A. Ghiladi, *Molecules*, 20 (2015) 10604.
- [35] T. Mishchenko, I. Balalaeva, A. Gorokhova, M. Vedunova, D. V. Krysko, *Cell Death and Disease*, 13 (2022) 1.
- [36] H. Gang, L. Huang, Z. Li, Y. Zhao, Y. Zhang, S. Wu, J. Zhao, *Journal of American Chemical Society* 138 (2016) 14586.
- [37] B. O'regan, M. Grätzel, *Nature*, 353 (1991) 737.
- [38] S. Kolemen, Y. Cakmak, S. Erten-Ela, Y. Altay, J. Brendel, M. Thelakkat, E.U. Akkaya, *Organic Letters*, 12 (2010) 3812.
- [39] B. M. Squeo, L. Ganzer, T. Virgili, M. Pasini, *Molecules*, 26 (2020) 153.
- [40] S. P. Singh, T. Gayathri, *European Journal of Organic Chemistry*, 22 (2014) 4689.
- [41] A. Burghart, L. H. Thoresen, J. Chen, K. Burgess, F. Bergström, L. B. Å. Johansson, *Chemical Communications*, 22 (2000) 2203.
- [42] C. W. Wan, A. Burghart, J. Chen, F. Bergström, L. B. Å. Johansson, M. F. Wolford, K. Burgess, *Chemistry—A European Journal*, 22 (2003) 4430.
- [43] Y. Urano, D. Asanuma, Y. Hama, Y. Koyama, T. Barrett, M. Kamiya, T. Nagano, T. Watanabe, A. Hasegawa, P. L. Choyke, H. Kobayashi, *Nature Medicine*, 15 (2009) 104.
- [44] L. Y. Niu, Y. S. Guan, Y. Z. Chen, L. Z. Wu, C. H. Tung, Q. Z. Yang, *Journal of the American Chemical Society*, 134 (2012) 18928.
- [45] B. Sui, S. Tang, T. Liu, B. Kim, K. D. Belfield, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6 (2014) 18408.
- [46] N. Kaur, P. Kaur, K. Singh, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 229 (2016) 499.
- [47] T. T. Firozjaee, G. D. Najafpour, A. Asgari, M. Khavarpour, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 19 (2013) 173.
- [48] G. Busca, S. Berardinelli, C. Resini, L. Arrighi, *Journal of Hazardous Materials*, 160 (2008) 265.
- [49] S. Sekino, P. Ramberg, *Journal of Clinical Periodontology*, 32 (2005) 1083.
- [50] V. G. Khondabi, A. Fazlali, M. Arjomandzadegan, *Desalination and Water Treatment*, 160 (2019) 135.

- [51] S. H. Vithalkar, S. N. Rao, S. Shivastva, A. M. Sathe, *Materials Today: Proceedings*, 15 (2019) 620.
- [52] M. Tyagi, N. Kumari, S. Jagadevan, *Journal of Water Process Engineering*, 37 (2020) 101475.
- [53] H. Biglari, M. Afsharnia, V. Alipour, R. Khosravi, K. Sharafi, A. H. Mahvi, *Environmental Science and Pollution Research*, 24 (2017) 4105.
- [54] I. G. Pervova, I. A. Klepalova, I. N. Lipunov, Recycling Phenolic wastewater from Phenol-formaldehyde Resin production. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 666(4)042032, 2021.
- [55] Z. Aslam, P. Alam, R. Islam, A. H. , Khan, H. Samaraweera, A. Hussain, T. I. Zargar, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, (2024) 105517.
- [56] E. Emerson, *The Journal of Organic Chemistry*, 8 (1943) 417.
- [57] J. He, W. H. Lin, K. N. Wei, M. X. Yang, Z. H. Pu , Z. Tao, X. Xiao, *Dyes and Pigments*, 217 (2023) 111403.
- [58] G. Das, B. Garai, T. Prakasam, F. Benyettou, S. Varghese, S. K. Sharma, F. Gandara, R. Pasricha, M. Baias, R. Jagannathan, N. Saleh, M. Elhabiri, M. A. Olson, A. Trabolsi, *Nature Communications*, 13 (2022) 3904.
- [59] T. Lavizzari, M. T. Veciana-Nogués, O. Weingart, S. Bover-Cid, A. Mariné-Font, M. C. Vidal-Carou, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55 (2007) 9514.
- [60] Z. Li, S. Hou, H. Zhang, Q. Song, S. Wang, H. Guo, *Advanced Agrochem*, 2 (2023) 79.
- [61] L. Wang, X. Ran, H. Tang, D. Cao, *Dyes and Pigments*, 194 (2021) 109634.
- [62] E. Tunca, E. Teknikel, C. Unaleroglu, *ChemistrySelect*, 9 (2024) e202304490.
- [63] M. Gao, S. Li, Y. Lin, Y. Geng, X. Ling, L. Wang, A. Qin, B. Z. Tang, *Acs Sensors*, 1 (2016) 179.
- [64] X. Yang, B. Feng, X. He, F. Li, Y. Ding, J. Fei, *Microchimica Acta*, 180 (2013) 935.
- [65] R. Roy, N. R. Sajeev, V. Sharma, A. L. Koner, *ACS Applied materials & Interfaces*, 11 (2019) 47207.
- [66] E. Teknikel, C. Unaleroglu, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 422 (2022) 113549.

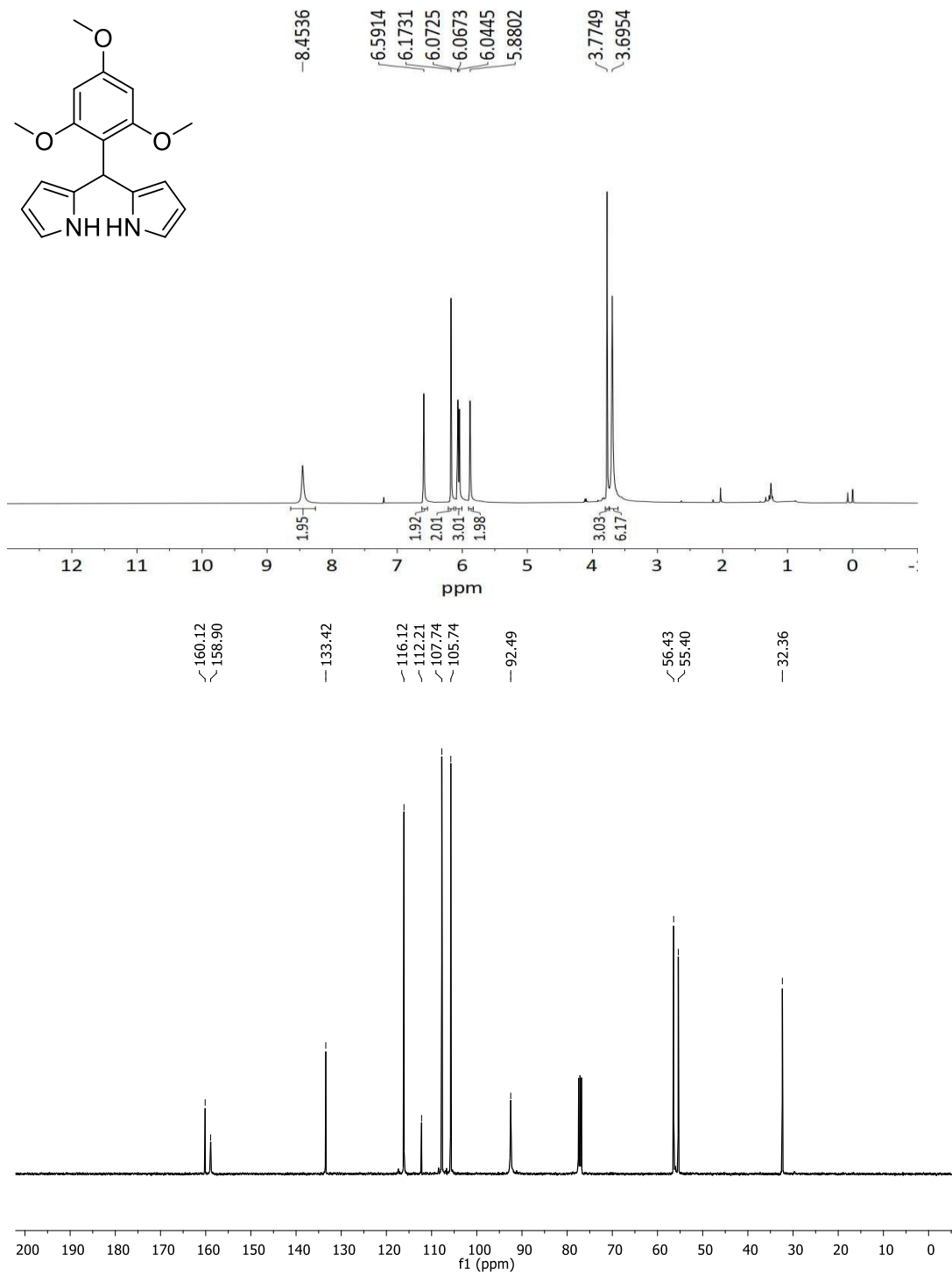
- [67] D. Wilkinson, D. Taylor, N. B. McKeown, G. Cooke, *RSC Applied Polymers* 3 (2025) 701.
- [68] P. Alam, N. L. Leung, H. Su, Z. Qiu, R. T. Kwok, J. W. Lam, B. Z. Tang, *Chemistry—A European Journal*, 23 (2017) 14911.
- [69] H. Ye, Y. Ke, W. Li, B. Zhu, L. Jiang, X. Hu, L. Zeng, *Analytica Chimica Acta*, 1254 (2023) 341125.
- [70] M. E. Milanesio, F. S. Morán, E. I. Yslas, M. G. Alvarez, V. Rivarola, E. N. Durantini, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9 (2001) 1943.
- [71] W. Hu, Y. Lin, X. F. Zhang, M. Feng, S. Zhao, J. Zhang, *Dyes and Pigments*, 164 (2019) 139.
- [72] Z. H. Jiang, X. Zhang, J. Jin, S. Jiang, F. Y. Bai, Y. H. Xing, *Inorganic Chemistry*, 63 (2024) 14559.
- [73] J. Zhu, H. Jiang, W. Wang, *Journal of Hazardous Materials*, 460 (2023) 132418.
- [74] R. S. Alkasir, M. Ornatska, S. Andreescu, *Analytical chemistry*, 84 (2012) 9729.
- [75] S. Jeon, T. I. Kim, H. Jin, U. Lee, J. Bae, J. Bouffard, Y. Kim, *Journal of the American Chemical Society*, 142 (2020) 9231.
- [76] K. M. Bardon, S. Selfridge, D. S. Adams, R. A. Minns, R. Pawle, T. C. Adams, L. Takiff, *ACS Omega*, 3 (2018) 13195.
- [77] J. L. Belmonte-Vázquez, E. Avellanal-Zaballa, E. Enríquez-Palacios, L. Cerdán, I. Esnal, J. Bañuelos, I.L. Arbeloa, E. Peña-Cabrera, *The Journal of Organic Chemistry*, 84 (2019) 2523.
- [78] A. R. Sekhar, M. A. Kaloo, J. Sankar, *Chemistry—An Asian Journal*, 9 (2014) 2422.
- [79] Y. V. Zatsikha, B. R. Schrage, T. S. Blesener, L. A. Harrison, C. J. Ziegler, V. N. Nemykin, *Chemistry—A European Journal*, 28 (2022) e202201261.

EKLER

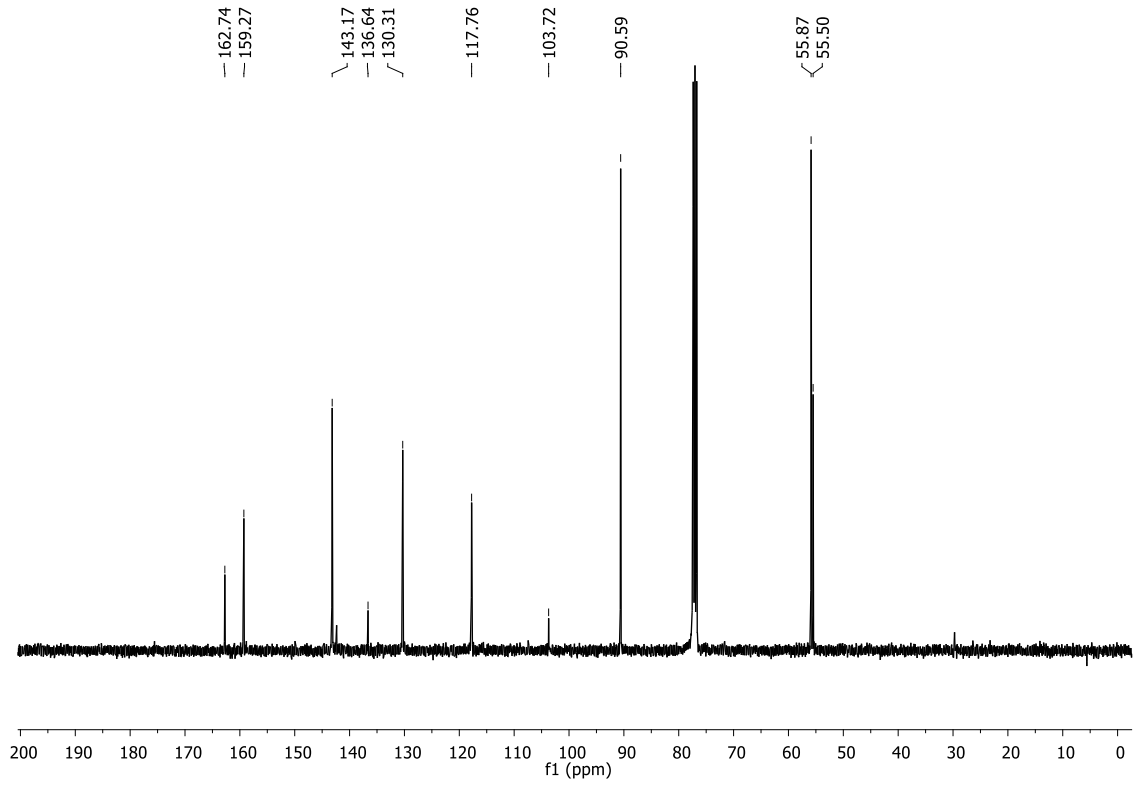
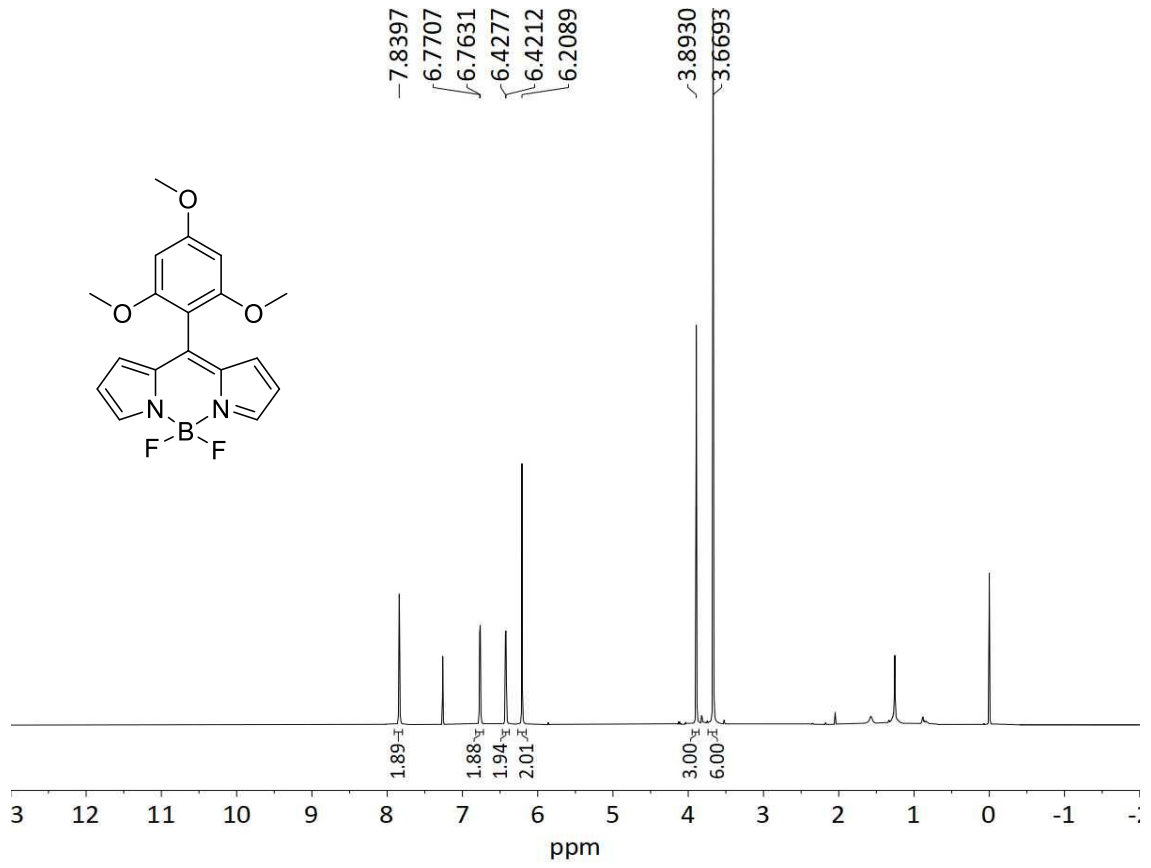
NMR Spektrumları



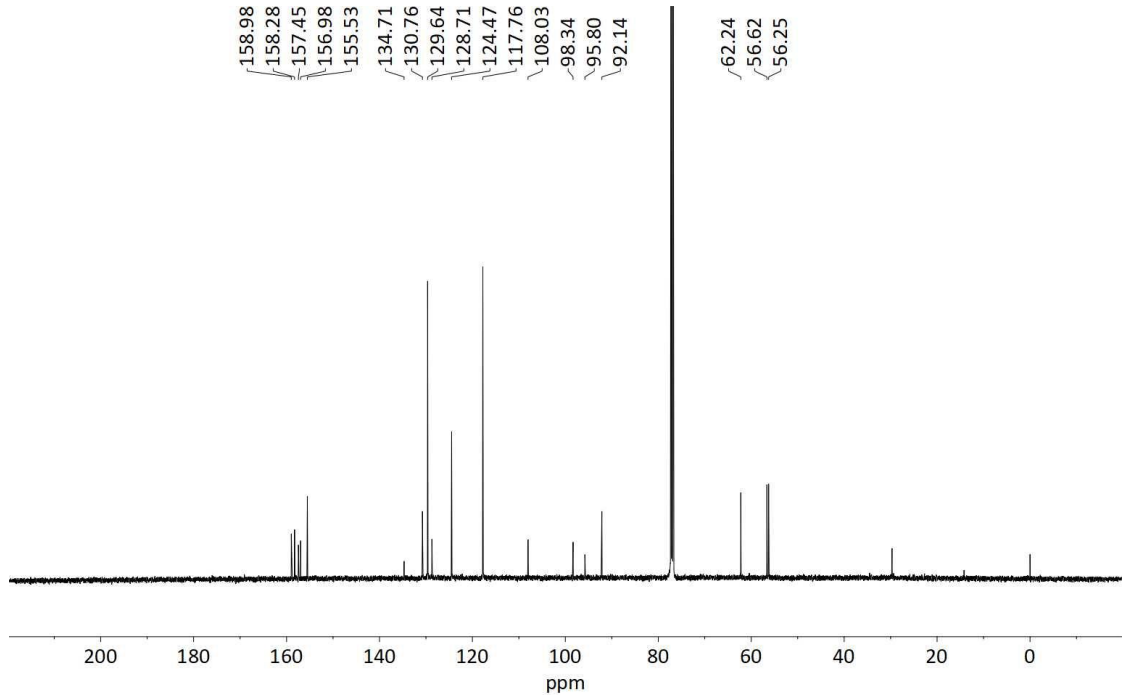
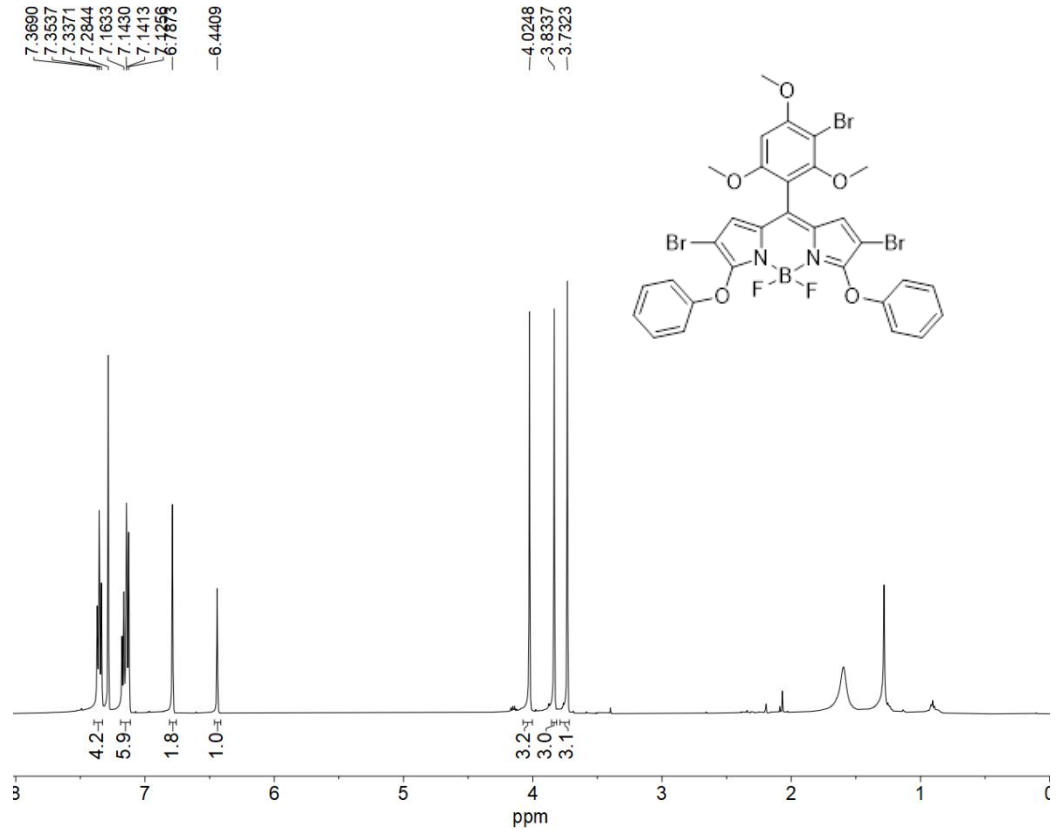
Şekil Ek 1. 38 no.lu bileşimin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları (CDCl₃).



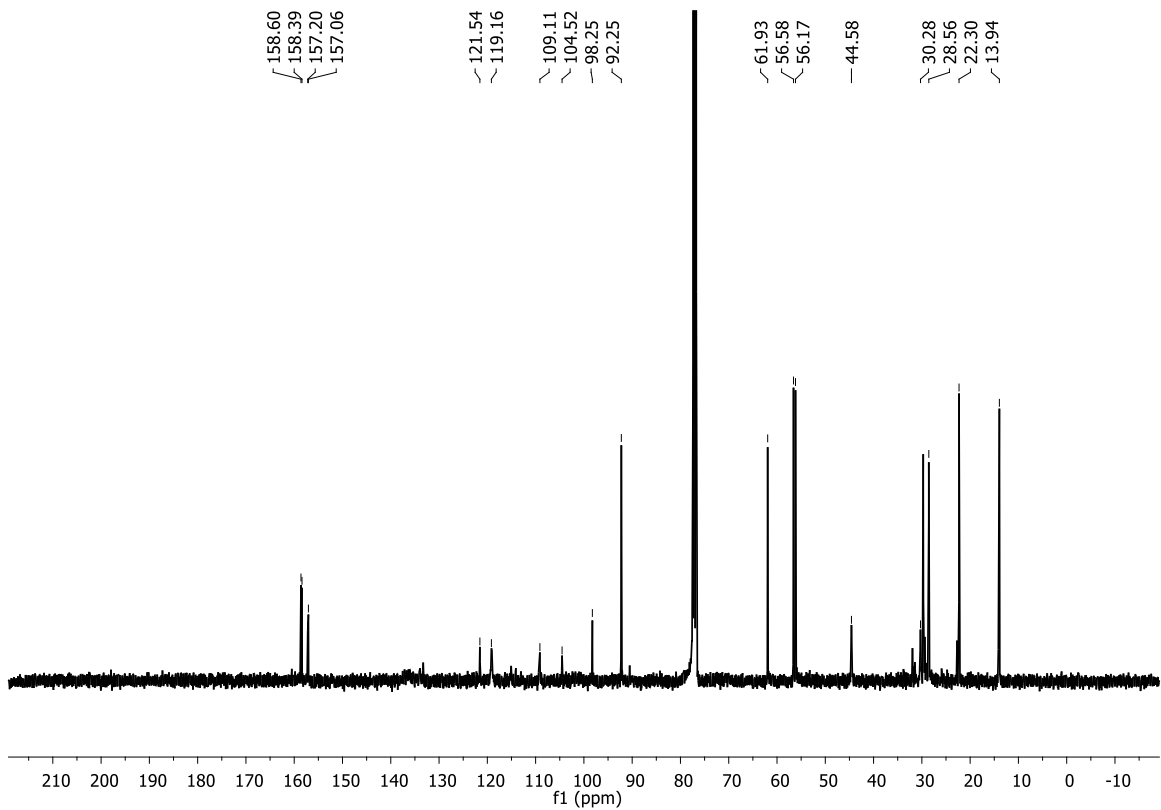
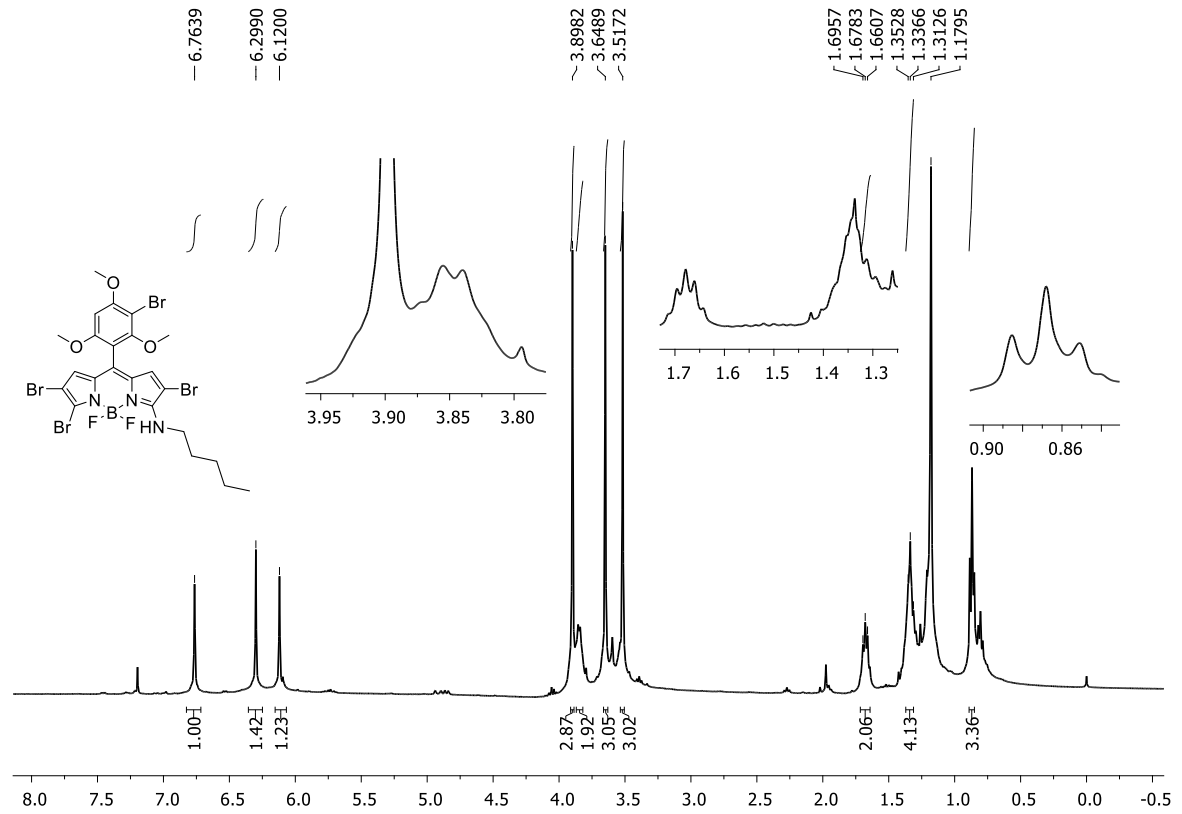
Şekil Ek 2. 70 no.lu bileşimin ¹H NMR ve ¹³C NMR (CDCl₃) spektrumları.



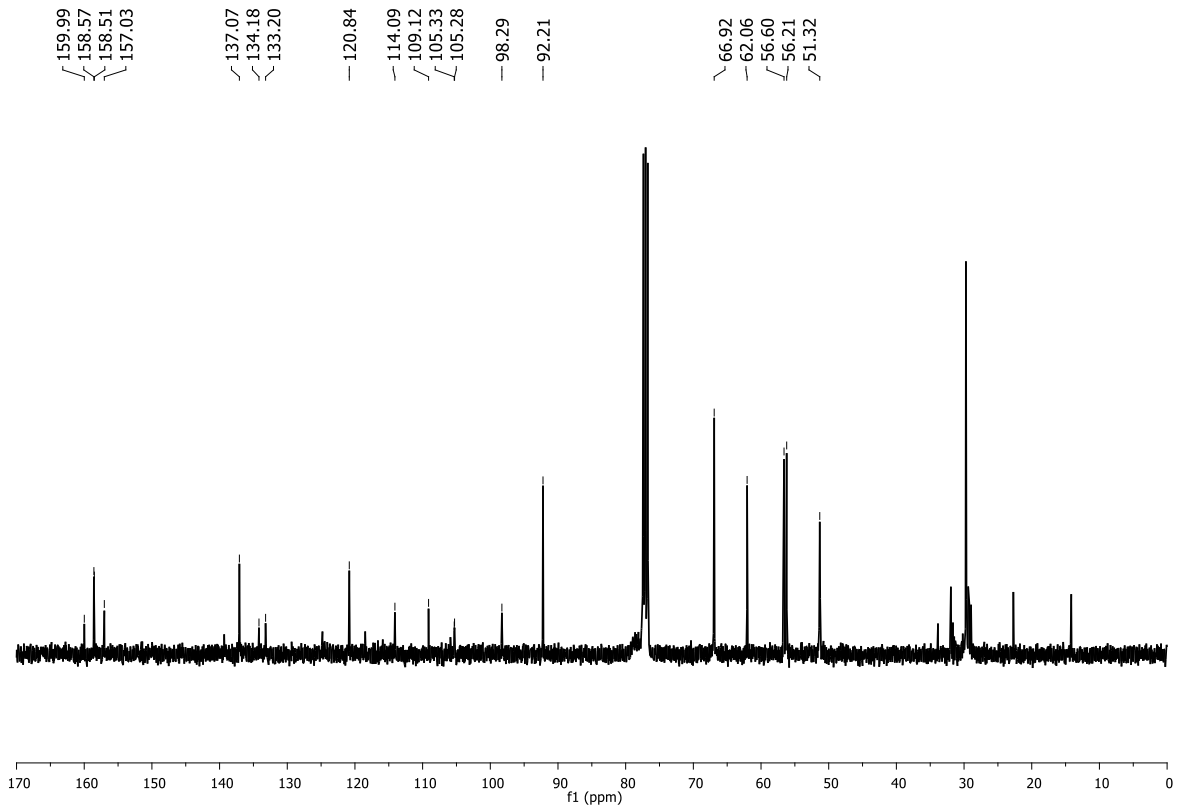
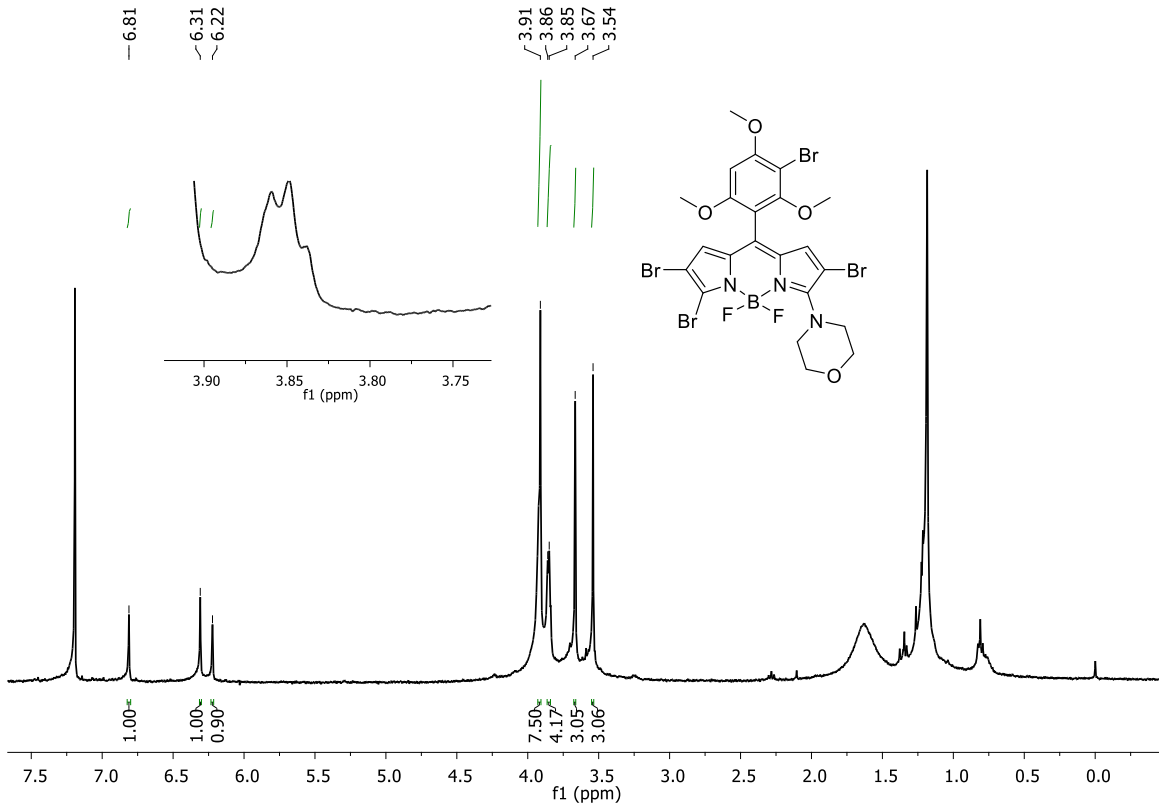
Şekil Ek 3. 71 no.lu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları (CDCl₃).



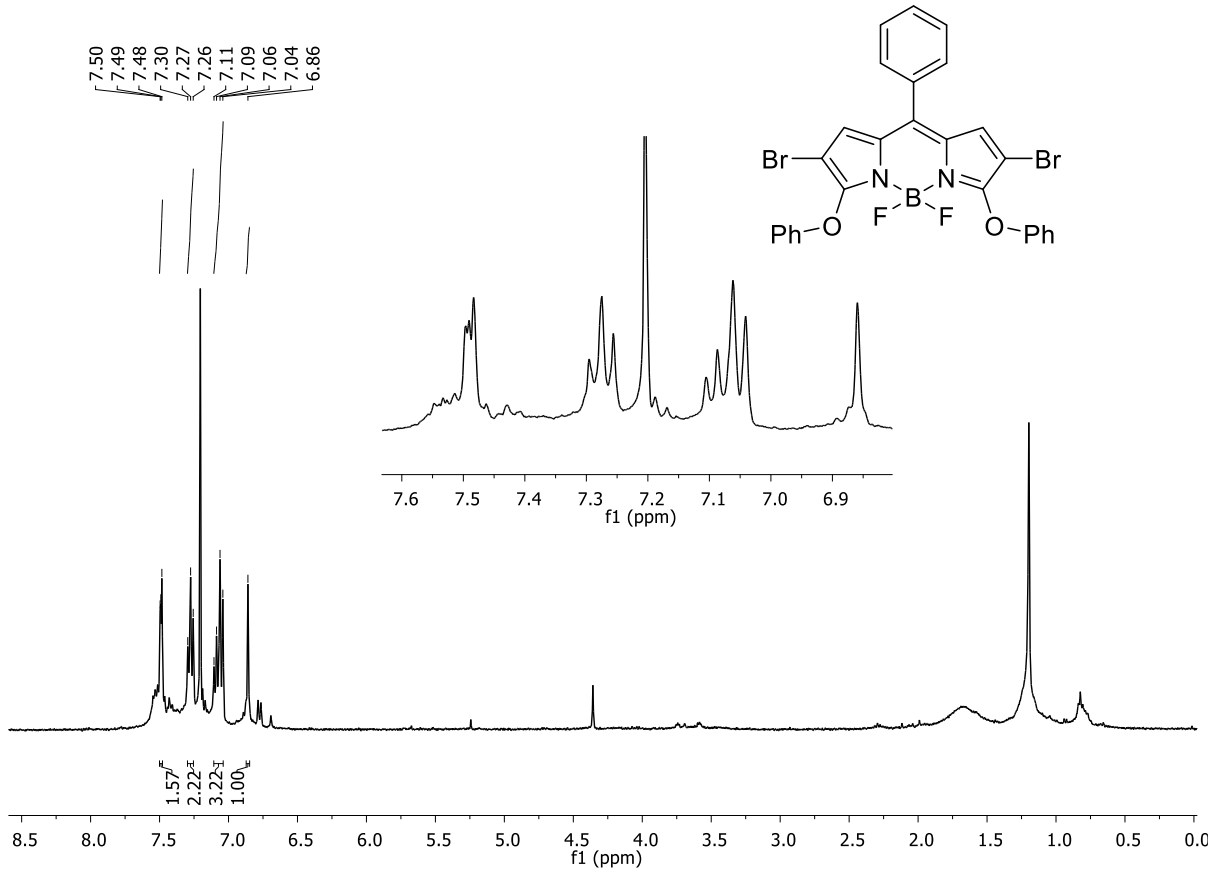
Şekil Ek 4. 73 no.lu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları (CDCl₃).



Şekil Ek 5. 74 no.lu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (CDCl_3).

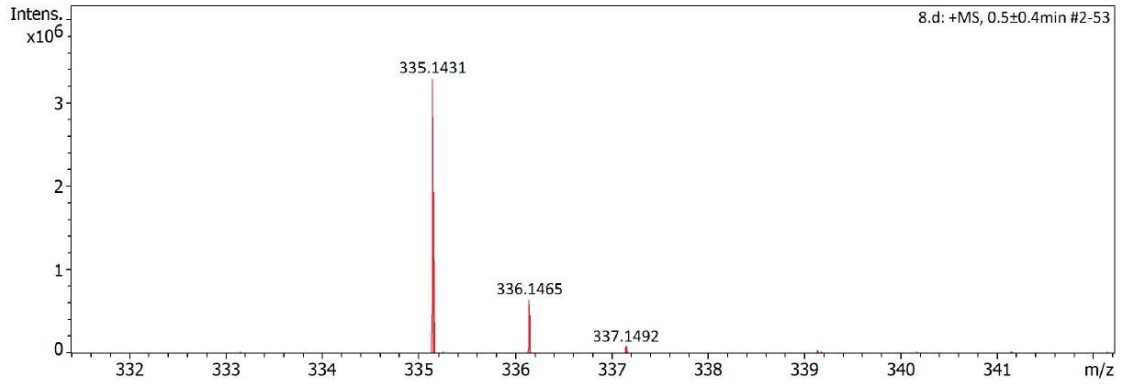


Şekil Ek 6. 75 no.lu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (CDCl_3). ^1H NMR'da 0.5-1.8 ppm, ^{13}C NMR'da 10-35 ppm aralığı çözücü pikleri.

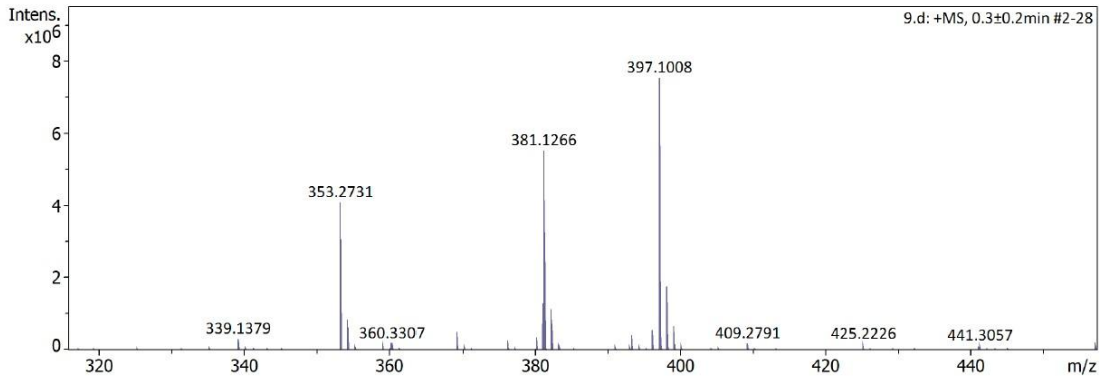


Şekil Ek 7. 78 no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

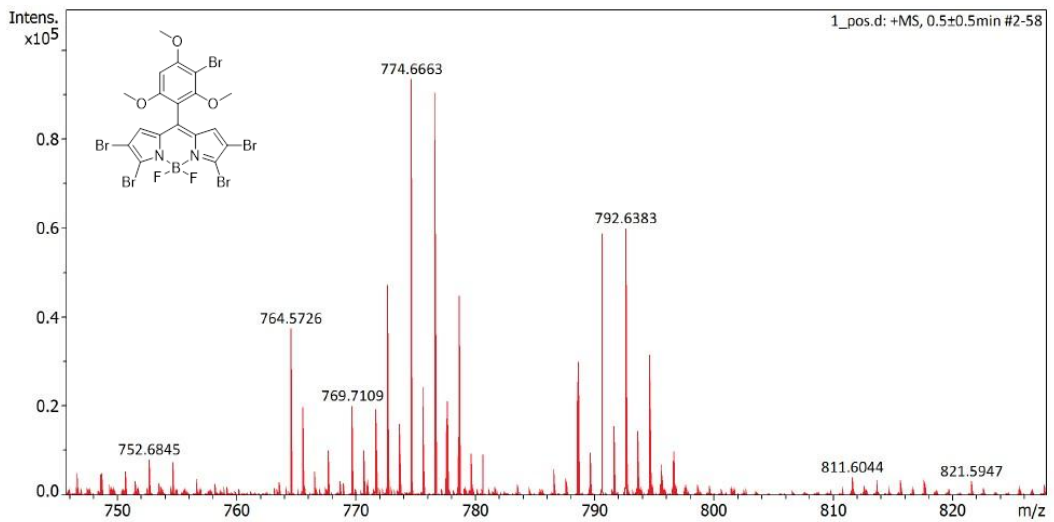
HRMS Analizleri



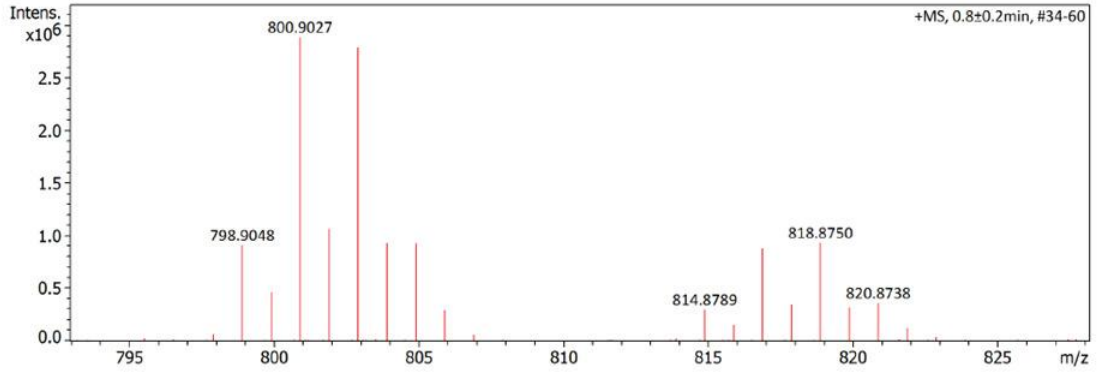
Şekil Ek 8. 70 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.



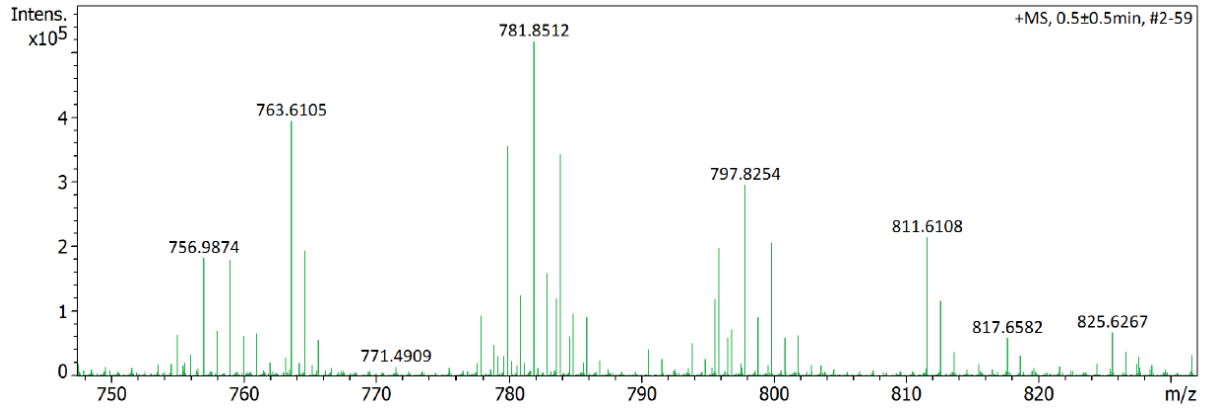
Şekil Ek 9. 71 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.



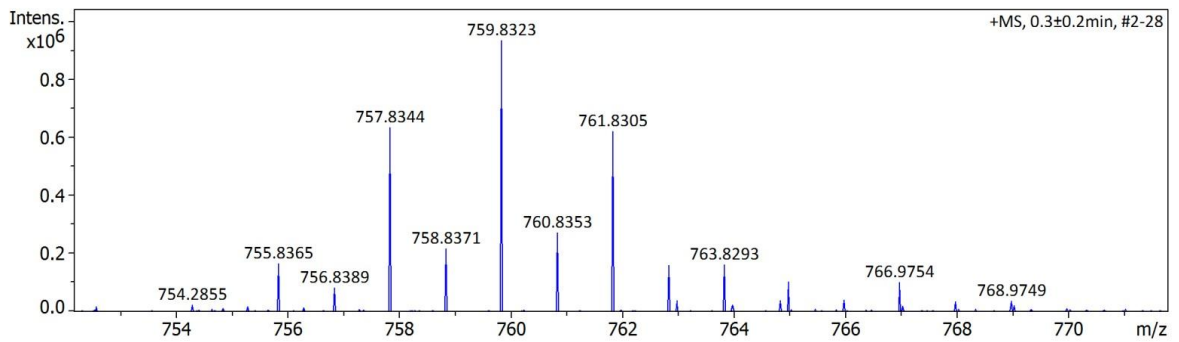
Şekil Ek 10. 72 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.



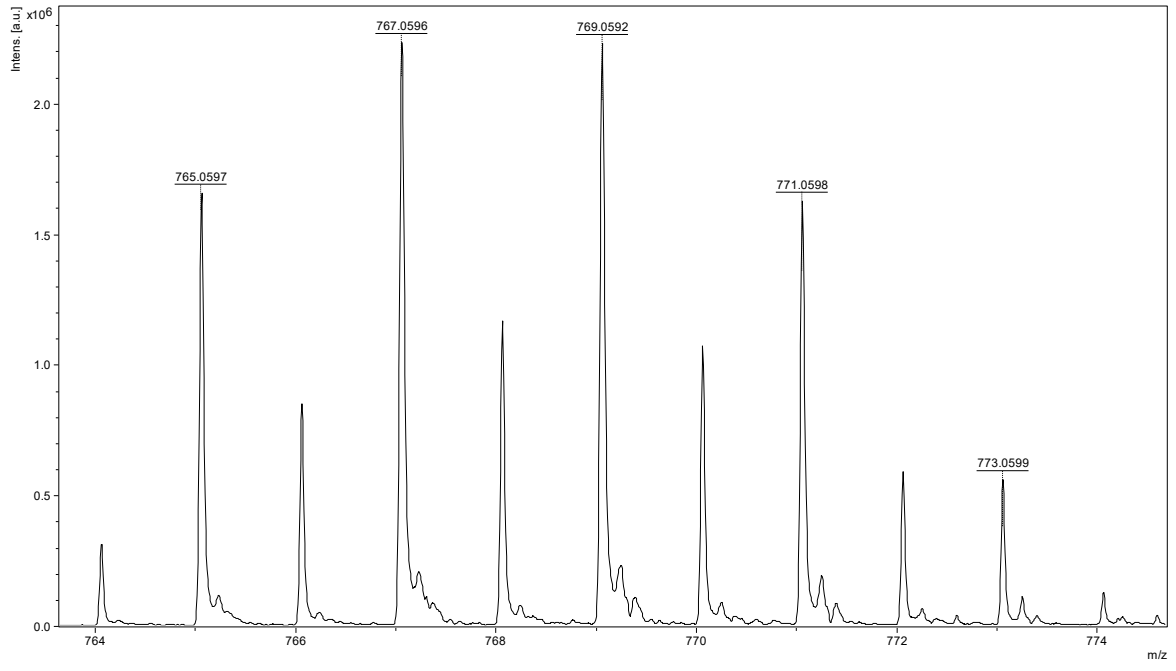
Şekil Ek 11. 73 no.lu bileşiğin ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektrumu.



Şekil Ek 12. 74 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.

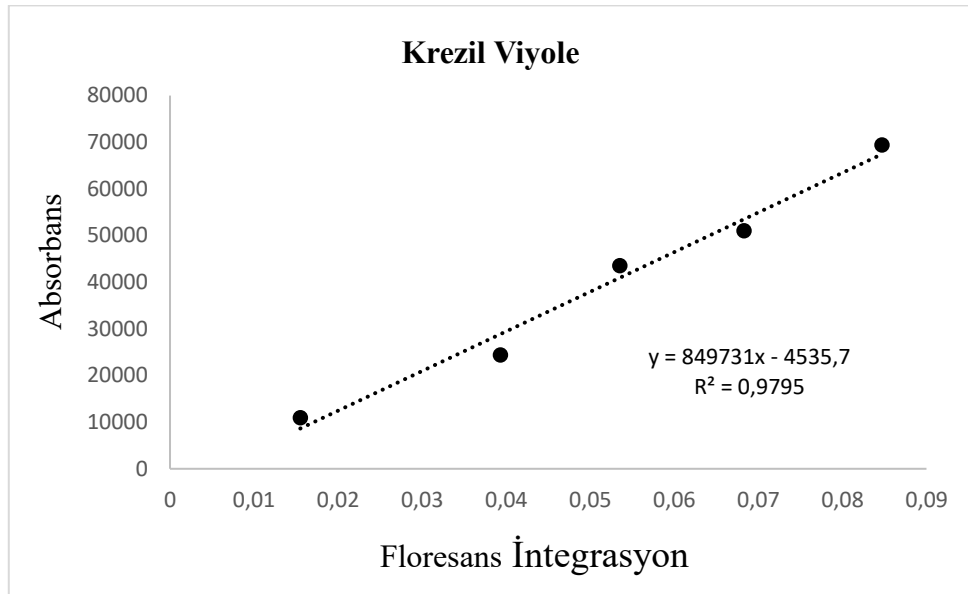
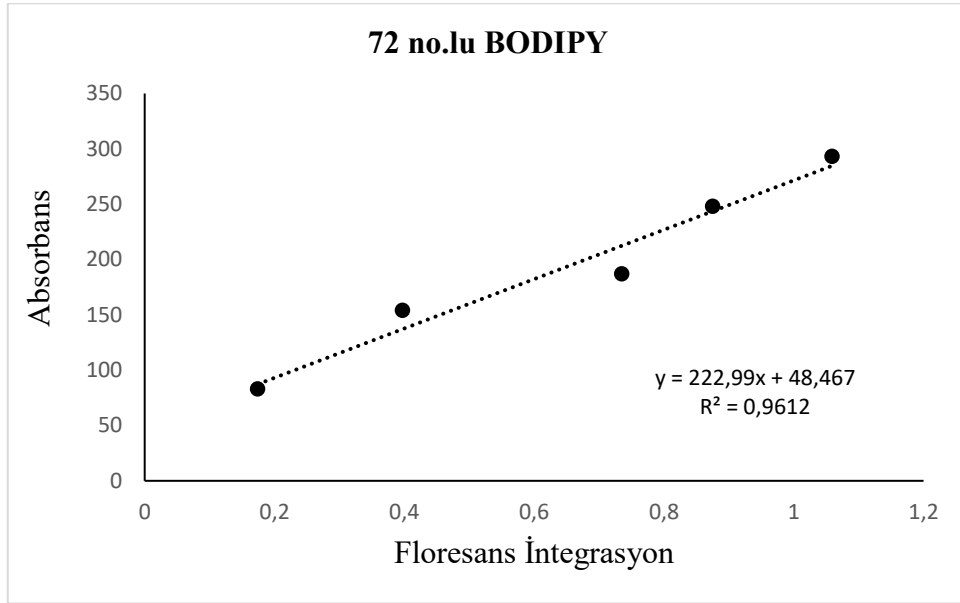


Şekil Ek 13. 75 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.

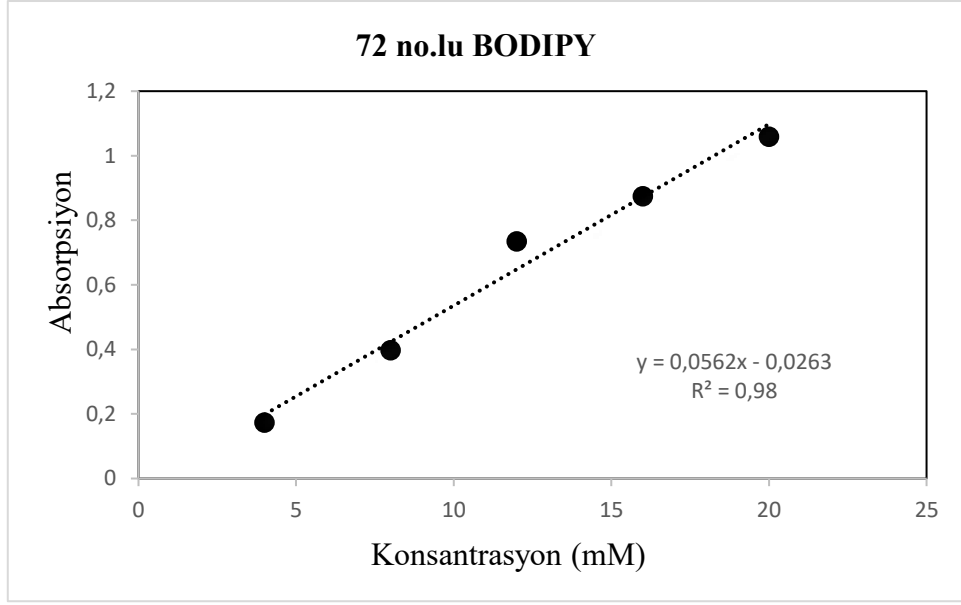


Şekil Ek 14. 84 no.lu bileşiğin HRMS spektrumu.

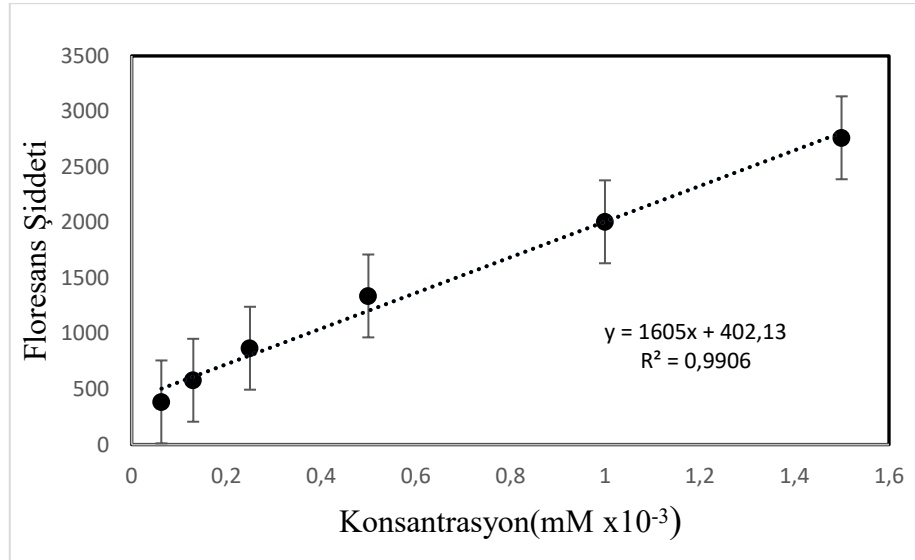
Grafikler



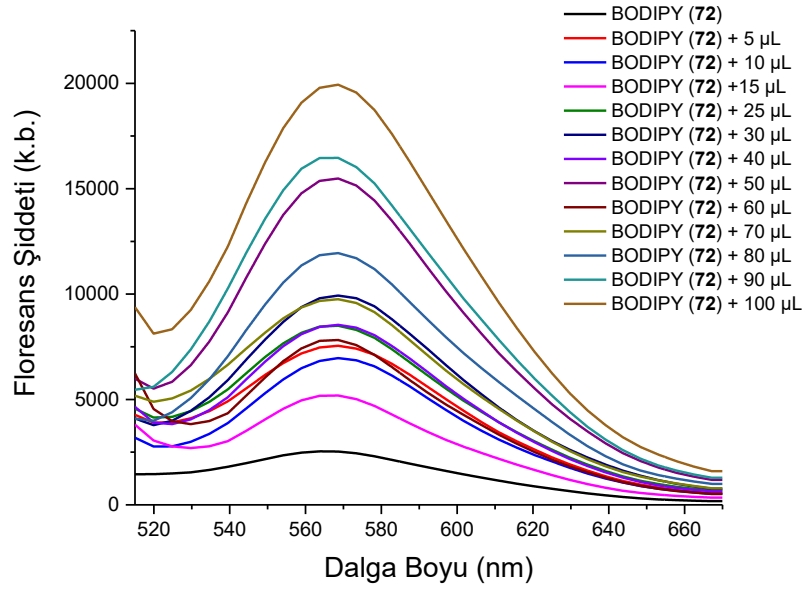
Şekil Ek 15. 72 no.lu BODIPY bileşiğinin Floresans Kuantum verimi kalibrasyon eğrileri.



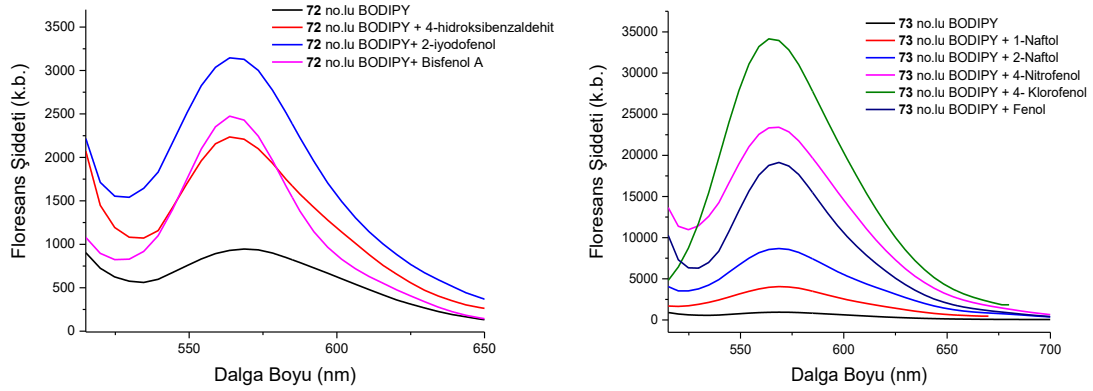
Şekil Ek 16. 72 no.lu BODIPY'nin molar absorpsiyon katsayısı kalibrasyon eğrisi.



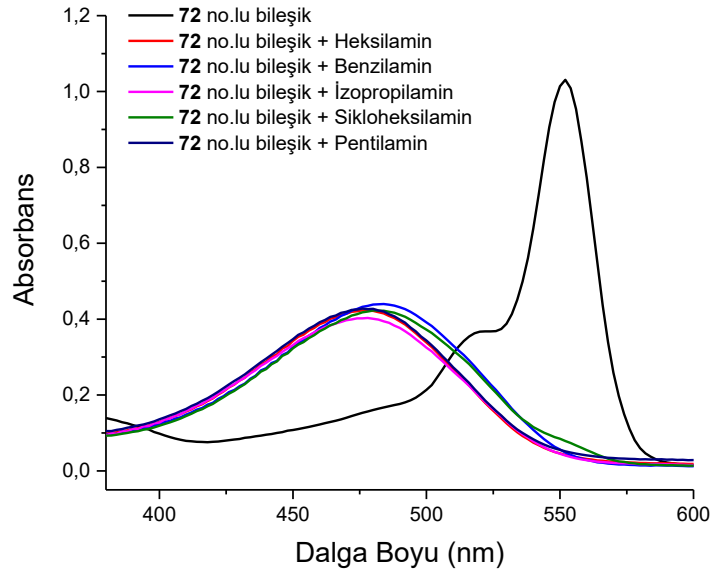
Şekil Ek 17. 72. No.lu BODIPY bileşiğinin pentilamin ile farklı eşdeğerlikte etkileşimi sonucu floresans şiddetindeki değişimleri ve standart sapmaları.



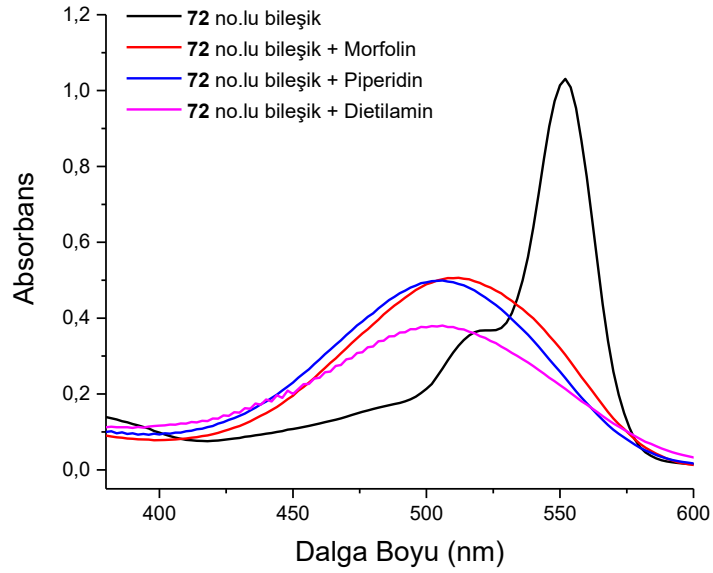
Şekil Ek 18. 72 no.lu BODIPY ile 4-klorofenol bileşiğinin titrasyon çalışması.



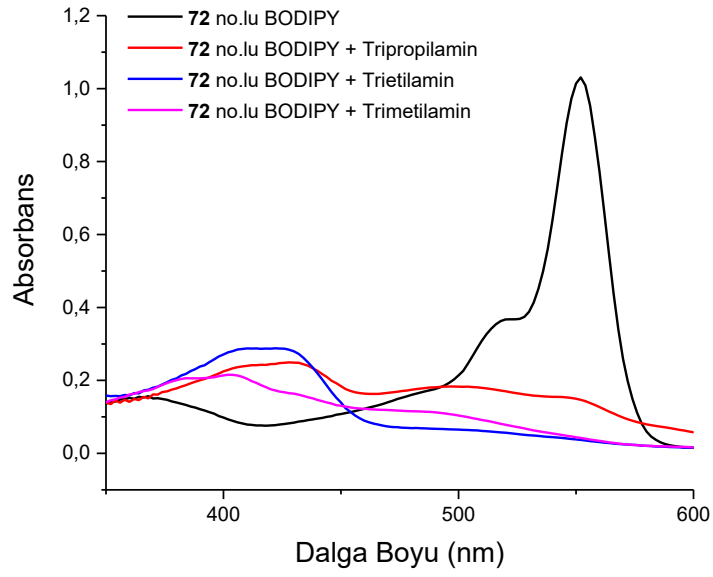
Şekil Ek 19. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen fenolik bileşiklerin florimetrik ölçümleri.



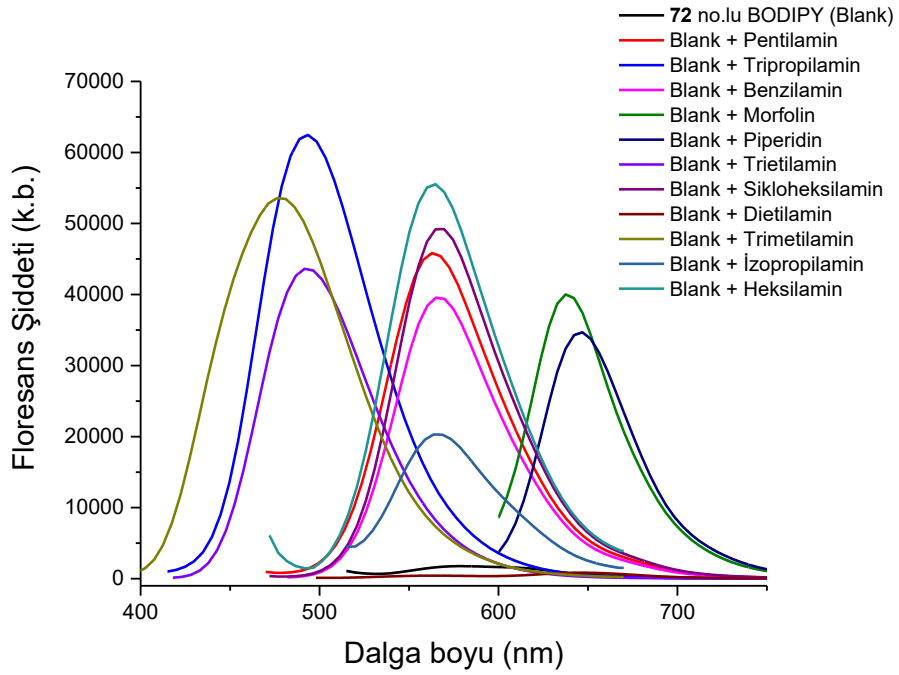
Şekil Ek 20. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen birincil aminlerin absorpsiyon spektrumu.



Şekil Ek 21. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen ikincil aminlerin absorpsiyon spektrumu.



Şekil Ek 22. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen üçüncül aminlerin absorpsiyon spektrumu.



Şekil Ek 23. 72 no.lu BODIPY çözeltisine eklenen amin bileşiklerinin florimetrik ölçümleri.