



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TİYOL BAĞLI KALİKS[4]AREN
MODİFİYELİ QCM SENSÖRLERİN
BİYOANALİT ALGILAMA
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Merve AKPINAR

YÜKSEK LİSANS

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalını

**ARALIK-2017
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Merve AKPINAR tarafından hazırlanan “Tiyol Bağlı Kaliks[4]aren Modifiyeli QCM Sensörlerin Biyoanalit Algılma Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 22/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK

Danışman

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

Üye

Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ

İmza

.....
.....
.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
FBE Müdürü

Bu tez çalışması S. Ü. BAP koordinatörlüğü tarafından 17201035 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Merve AKPINAR

Tarih: 22.12.17



ÖZET

YÜKSEK LİSANS

TİYOL BAĞLI KALİKS[4]AREN MODİFİYELİ QCM SENSÖRLERİN BİYOANALİT ALGILAMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Merve AKPINAR

**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2017, 112 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK

Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ

Bu çalışma, kiral kaliks[4]aren türevleri kaplı QCM sensörlerin hazırlanması ve askorbik asit izomerleri için algılama özelliklerinin incelenmesini içermektedir. Bu amaçla, QCM kristallerine kaplanan kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlenerek yapıları, FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle incelendi. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevlerinin kloroform içerisinde çözeltide bekletme yöntemi kullanılarak QCM yüzeyinde ince filmler oluşturuldu. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin, D- ve L-askorbik asit izomerlerine karşı algılama özellikleri incelendi. Kiral ayırım değerlerine bakıldığında kiral kaliks[4]arenler arasında en iyi ayırımı sağlayan algılayıcı malzemenin kiral kaliks[4]aren **10b** ve **6c** olduğu görüldü. Böylece, kiral kaliks[4]aren türevlerinden hangisinin hangi askorbik asit enantiyomerine karşı algılamada daha ilgili olduğu belirlendi. Algılama sürecinde, QCM yüzeyinde analitler ve kiral kaliks[4]aren türevleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin önemli bir rol oynadığı ve Schiff bazı ile türevlendirilen kiral kaliks[4]arenlerin en etkili algılama materyalleri olduğu sonucuna varıldı. Sensör tepkilerinin algılama limiti (LOD), duyarlılık ve zaman sabitleri, her iki yaklaşımla (kiral ayırım ve stokiometrik oran) belirtilen biyosensör-biyoanalit çiftleri için farklı analit konsantrasyonlarında çalışılarak hesaplandı. Algılama sürecinde gerçekleşen biyosorpsiyon prosesinin Langmuir ve Freundlich izotermine uygunluğu değerlendirildi. En etkin biyosensör-biyoanalit çiftleri için kaliks[4]aren içeriği ve kaplama tekniği değiştirilerek kiral ayırım bakımından sonuçlar değerlendirildi. Yapılan farklı kaplama yöntemleri üzerinde oluşturulan etkili QCM biyosensör filmlerin temas açıları ölçüldü ve AFM görüntüleri alındı. Biyosensörlerin biyoanalitlere karşı tekrarlanılabilirlik testleri gerçekleştirilerek biyosensörlerin kararlılıkları belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Askorbik asit, kiral kaliksaren, sensor, biyoanalit, kuartz kristal mikroterazi.

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF BIOANALYTE SENSING PROPERTIES BY THIOL BONDED CALIX[4]ARENE MODIFIED QCM SENSORS

Merve AKPINAR

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMICAL ENGINEERING**

Advisor: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2017, 112 Pages

Jury

**Prof. Dr. Mustafa TABAKCI
Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK
Assoc. Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ**

This study includes the preparation of chiral calix[4]arene derivative coated QCM sensor and their using in sensing studies of ascorbic acid isomers. For this aim, various chiral calix[4]arene derivatives (**6a**, **6b**, **6c**, **6d** and **10a**, **10b**, **10c** and **10d**) were synthesized and their structures were characterized by some characterization techniques such as FTIR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. These chiral calix[4]arene derivatives were dissolved in chloroform and were coated to obtain thin films on QCM crystal surfaces by soaking method. Thus, it was obtained chiral calix[4]arene derivative coated QCM sensors and it was investigated their sensing properties towards D- and L-ascorbic acid derivatives. Chiral calix[4]arenes **10b** and **6c** were obtained most effective sensing materials in chiral discrimination of ascorbic acid isomers. Herein, it was concluded that hydrogen bond interactions between analytes and chiral calix[4]arene molecules on QCM surface played an important role and Schiff base functionalized chiral calix[4]arene was most effective sensing materials in sensing process. Limit of detection (LOD), sensitivity and time constants of sensor responses were calculated by studying at different analyte concentrations for biosensor-bioanalyte pairs which specified by both approach (chiral discrimination and stoichiometric ratio). Sensing progress was evaluated in terms of biosorption by Langmuir and Freundlich isotherms. The results of the chiral discrimination were examined by varying the calix[4]arene dosage and the coating technique for efficient biosensor-bioanalyte pairs. The contact angles and AFM images of efficient QCM biosensor films preparing by using different coating methods were evaluated. The stability of the biosensors was determined by repeatability tests of biosensors against bioanalytes.

Keywords: Ascorbic acid, chiral calixarene, sensor, bioanalyte, quartz crystal microbalance.

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans sürecimde, bütün tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan, soru ve sorunlarımı çözümsüz bırakmayan, çalışmalarına yön vererek beni cesaretlendiren ve her daim desteğini yanımda hissettiren çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'ya,

Tez çalışmalarımın sentez ve özellikle NMR karakterizasyonunda ve sentezlerimde bana yardım eden değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serkan ERDEMİR'e,

Bilimsel bilgi desteğini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Begüm TABAKCI'ya,

Laboratuvar çalışmalarında bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Arş. Gör. Farabi TEMEL'e,

Laboratuvar ortamında çalıştığım değerli çalışma arkadaşlarım Egemen ÖZÇELİK ve Numan YÜKSEL'e,

Hayatımda ve çalışmalarımın her anında beni gönülden destekleyen, manevi desteğini eksik etmeyen Muhammet SARIBEL'e,

Katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (17201035 no'lu proje) ve TÜBİTAK'a (115Z249 no'lu proje),

Son olarak bugünlere ulaşmamı sağlayan, her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen babam Yusuf AKPINAR, annem Seher AKPINAR, ablam Sevim ÜNSAL, eniştem Birtan ÜNSAL ve kardeşim Tolgahan AKPINAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

.

Merve AKPINAR
KONYA-2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
Şekiller Listesi	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sensörler	3
2.1.1.Sensörlerin uygulama alanları	4
2.2. Biyosensörler	5
2.2.1. Biyosensörlerin tanımı	5
2.2.2. Biyosensörlerin tarihsel gelişimi	5
2.2.3. Biyosensörlerin yapısı ve temel bileşenleri	7
2.2.5. Biyosensörlerin uygulama alanları	11
2.2.6. Biyosensörlerde aranan özellikler.....	12
2.2.7. Biyosensörlerde seçiciliğin hayati rolü	13
2.2.8. Biyosensörlerin avantajları ve dezavantajları	14
2.3. Piezoelektrik ve Kuartz Kristaller	14
2.3.1. Piezoelektrik etki	15
2.3.2. Kuartz kristaller	15
2.4. Kuartz Kristal Mükroterazi (QCM)	17
2.5. Supramoleküler Kimya	19
2.6. Kaliksarenler	22
2.6.1. Kaliksarenlerin bölgeleri ve konformasyonları	23
2.6.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması.....	24
2.7. Askorbik Asit.....	25

2.7.1. AA'nın insan sağığı için önemi	26
2.7.2. AA'nın kullanım alanları	27
2.8. Kiralite	27
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI	30
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	45
4.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	45
4.2. Kiral Kaliksaren Temelli Bileşiklerin Sentezi.....	45
4.2.1. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin fenolik oksijen üzerinden (lower rim) eldesi	45
4.2.2. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin <i>p</i> -pozisyonu (upper rim) üzerinden eldesi	53
4.3. Askorbik Asit Algılama Çalışmaları.....	57
4.3.1. Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörlerin hazırlanması.....	57
4.3.2. QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi	58
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	60
5.1. Fenolik Hidroksi Tarafından Fonksiyonlandırılan Kiral Kaliksaren Türevlerinin L-AA ve D-AA Algılanma Çalışmaları	60
5.1.1 Etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi.....	66
5.1.2. Kiral ayırım değerlerine göre etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi.....	67
5.1.3. Algılama çalışmalarının biyosorpsiyon bakımından değerlendirilmesi	70
5.1.4. Algılayıcı film miktarının kiral ayırım üzerine etkisi	72
5.1.5. Kaplama yöntemlerinin kiral ayırım üzerine etkisi	73
5.1.6. Tekrarlanabilirlik	76
5.2. Para Pozisyonundan Fonksiyonlandırılan Kiral Kaliksaren Türevlerinin L-AA ve D-AA Algılanma Çalışmaları.....	77
5.2.1 Etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi	83
5.2.2. Kiral ayırım değerlerine göre etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi.....	83
5.2.3. Algılama çalışmalarının biyosorpsiyon bakımından değerlendirilmesi	86
5.2.4. Algılayıcı film miktarının kiral ayırım üzerine etkisi	88

5.2.5. Kaplama yöntemlerinin kiral ayırım üzerine etkisi	89
5.2.6. Tekrarlanabilirlik	91
6. SONUÇLAR.....	93
6.1. Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin algılama çalışmaları.....	93
6.2. Schiff bazı fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin algılama çalışmaları.....	94
KAYNAKLAR	96



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sensörlerin genel gösterimi	3
Şekil 2.2. Clark enzim elektrodu ile glikoz tayinin şematik diyagramı (Clark ve ark, 1962).	6
Şekil 2.4. Biyosensörlerin sınıflandırılması.....	11
Şekil 2.5. α -kuartz ve β -kuartz formu.....	15
Şekil 2.6. (a) Mikro-makine kuartz rezonatörünün 3D şematik diyagramı, (b) (a) 'da kesikli çizgi boyunca rezonatörün kesit görünüşü.	16
Şekil 2.7.a) Farklı kesimler için kuartz rezonatörün rezonans frekansında değişim. Şekilden görülebileceği gibi, oda sıcaklığında ortam sıcaklığında minimum sıcaklık değişimi AT ve GT kesimlerinde görülmektedir. b) Bir AT-cut kuartz kristalinin sıcaklığa (x-ekseni) göre frekansı (y-ekseni) AT-kesimine göre farklı kesme açılarının bir fonksiyonu olarak değişimi (a).	17
Şekil 2.8. Çeşitli supramolekül örnekleri (Cram 1994).....	21
Şekil 2.9. <i>p-ter</i> bütikaliks[4]arenin sentezi.....	22
Şekil 2.10. Kaliksaren yapısının bölgesel olarak sınıflandırılması.....	23
Şekil 2.11. Kaliks[4]arenlerin konformasyonları	23
Şekil 2.12. Kaliksarenlerin farklı şekillerde türevlendirilmesi	24
Şekil 2.13. Kiralitenin şematik gösterimi	29
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan kaliksaren moleküllerinin yapısı (Zhou ve ark, 1997). 30	
Şekil 3.2. Peptit-antikor etkileşiminin gösterimi (Drouvalakis ve ark 2008).	30
Şekil 3.3. Protein kinazın algılanması için hazırlanan film ve sonuçların gösterimi (Xu ve ark 2012).	31
Şekil 3.4. E-coli ile antikorların etkileşimi (Jiang ve ark 2011).	31
Şekil 3.5. QCM tabanlı elektronik burun sistemi ve diyabetli hasta nefesi algılama düzeneği (Saraoğlu 2009).	31
Şekil 3.6. Amino asit türevlerinin amino asit oksidaz enzimi ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünler (Inaba ve ark 2003).	32
Şekil 3.7. Amino asit algılanmasında kullanılan farklı konformasyondaki kalikscrown eterler (Amiri 2012).	32
Şekil 3.8. L- ve D-triptofana karşı polimerik biyosensörün frekans tepkileri (Liu ve ark 2006).	33

Şekil 3.9. Dopaminin algılanmasında kullanılan kaliksaren türevi (Snejdarkova ve ark 2010).	33
Şekil 3.10. Kalixcrownlu ve kalixcrownsuz çiplerin moleküler algılamada düzen farkı (Oh ve ark 2005).	33
Şekil 3.11. Kalixcrown kaplı altın kuartza proteinin immobilizasyonu (Lee ve ark 2013).	34
Şekil 3.12. Karboksilik asit türevli kaliksaren (Hassen ve ark 2007).	34
Şekil 3.13. Adsorpsiyon çalışmasında kullanılan amino asit türevleri (Oshima ve ark 2009).	35
Şekil 3.14. Amino asit ve kiral amin ekstraksiyonunda kullanılan kiral kaliksaren türevleri (Tabakci ve ark 2005).	35
Şekil 3.15. Amino asit ekstraksiyonunda kullanılan üç amino alkol grubu içeren kiral kaliksaren türevleri (Erdemir ve ark 2007).	36
Şekil 3.16. K ⁺ seçimli sensör kaplama malzemesi olan altın yüzeyine immobilize edilmiş bir kaliks[4]crown-5 türevi (Chen ve ark 2008).	36
Şekil 3.17. C-PPy filmine ait zaman-frekans grafikleri (Lien ve ark 2010).	37
Şekil 3.18. C-PPy filmine ait konsantrasyon grafiği (Lien ve ark 2010).	37
Şekil 3.19. SH-modifiye probun altın yüzeye bağlanması (Diltemiz, 2006).	37
Şekil 3.20. a)Döngüsel potansiyel tarama profili, b)Elde edilen akım-potansiyel eğrileri (Diltemiz, 2006).	38
Şekil 3.21.a) AA'nın eklenmesiyle CdTe kuantum noktalarının floresansının söndürülmesi için şematik tasarım, b) Optik sensörün floresans spektrumu (farklı AA konsantrasyonu) (Rezaei ve ark 2017).	38
Şekil 3.22.a) pH 6.0'da 0.1 M PBS'nin DPV eğrileri, (b) $1.2 \cdot 10^{-4}$ M AA'nın, (c) $2.0 \cdot 10^{-5}$ M AA'nın Epi ve (d) $2.0 \cdot 10^{-5}$ M Epi + $1.2 \cdot 10^{-4}$ * Au TMBH üzerinde 10^{-4} M AA PV eğrileri (Zohreh ve ark 2017).	39
Şekil 3.23. Sensör üretimini ve elektrokimyasal algılamayı gösteren şema (Komal 2017).	40
Şekil 3.24. Hapten-JUG çiftinin şematik gösterimi (Wang ve ark 2015).	41
Şekil 3.25. AO- amPA5-RGO reseptörü olarak kullanılan AP'nin algılanması için floresan yaklaşım (Zhao ve ark, 2017).	42
Şekil 3.26. AP / amPA5 kompleksinin moleküler yerleştirme ile iki farklı moleküler şekli (Zhao ve ark, 2017).	43

Şekil 3.27. EFTAG CPE'de izoproterenolün elektrokatalitik oksidasyonu (Beitollahi ve ark 2017).	43
Şekil 3.28. a) Farklı tarama hızlarındaki parasetamolün 0.1 M PBS’de kaydedilen ERG / GCE'nin voltamogramları b) Tarama hızlarının kareköküne karşı anodik ve katodik pik akımlarının çizimleri (Adhikari ve ark 2015).	44
Şekil 4.1. Fenolik oksijenlerden kiral kaliks[4]aren eldesi için sentetik şema.	46
Şekil 4.2. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren bileşikleri için hazırlanan sentetik şema.	53
Şekil 4.3. QCM sensör sistemine ait hücre ekipmanları	57
Şekil 4.4. Kiral amin algılama çalışmalarında kullanılan QCM sistemi	58
Şekil 4.5. Deneylerde kullanılan QCM ölçüm düzeneği	59
Şekil 5.1. Algılama çalışmalarında kullanılan askorbik asit enantiyomerleri.	60
Şekil 5.2. Kiral kaliks[4]aren türevi 6a (R).	61
Şekil 5.3. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 1000µM L-AA'ya karşı frekans cevabı	61
Şekil 5.4. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	61
Şekil 5.5. Kiral kaliks[4]aren türevi 6b (S).	62
Şekil 5.6. Kiral kaliks[4]aren 6b modifiyeli QCM sensörün 1000 µML-AA'ya karşı frekans cevabı	62
Şekil 5.7. Kiral kaliks[4]aren 6b modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	63
Şekil 5.8. Kiral kaliks[4]aren türevi 6c (R).	63
Şekil 5.9. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 1000 µML-AA'ya karşı frekans cevabı	64
Şekil 5.10. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	64
Şekil 5.11. Kiral kaliks[4]aren türevi 6d (S).	65
Şekil 5.12. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 1000µM L-AA'ya karşı frekans cevabı	65
Şekil 5.13. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	66
Şekil 5.14. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün farklı L-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	68

Şekil 5.15. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün farklı D-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	68
Şekil 5.16 6c modifiyeli QCM biyosensörün farklı konsantrasyonlardaki askorbik asit izomerlerine karşı tepkilerinin regresyon grafiği.....	69
Şekil 5.17. Askorbik asit konsantrasyonun kirale ayırma değeri üzerine etkisi.....	69
Şekil 5.18. 6c modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Langmuir izotermi.	70
Şekil 5.19. 6c modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Freundlich izotermi.	71
Şekil 5.20. Algılayıcı film (6c) miktarının kirale ayırma üzerine etkisi	73
Şekil 5.21. Kaplama çeşidinin 6c modifiyeli QCM sensöründeki kirale ayırma üzerine etkisi.....	74
Şekil 5.22. a) QCM boş kristal yüzeyi, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek kaplama, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan biyosensörlerin temas açısı görüntüleri.....	75
Şekil 5.23. a) QCM boş kristalinin, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan QCM biyosensörlerin AFM görüntüleri.....	75
Şekil 5.24. 6c modifiyeli QCM biyosensörün D-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.	76
Şekil 5.25. 6c modifiyeli QCM biyosensörün L-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.	77
Şekil 5.26. Kiral kaliks[4]aren türevi 10a (R).	77
Şekil 5.27. Kiral kaliks[4]aren10a modifiyeli QCM sensörün 1000 µM-AA'ya karşı frekans cevabı	78
Şekil 5.28.Kiral kaliks[4]aren10a modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	78
Şekil 5.29. Kiral kaliks[4]aren türevi 10b (S).....	79
Şekil 5.30. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün 1000 µM L-AA'ya karşı frekans cevabı	79
Şekil 5.31. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	79
Şekil 5.32. Kiral kaliks[4]aren türevi 10c (R).	80

Şekil 5.33. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 1000µM L-AA'ya karşı frekans cevabı	80
Şekil 5.34. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	81
Şekil 5.35. Kiral kaliks[4]aren türevi 10d (S).....	81
Şekil 5.36. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün 1000µM L-AA'ya karşı frekans cevabı	82
Şekil 5.37. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı	82
Şekil 5.38. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı L-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	84
Şekil 5.39. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı D-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	84
Şekil 5.40. 10b modifiyeli QCM biyosensörün farklı konsantrasyonlardaki askorbik asit izomerlerine karşı tepkilerinin regresyon grafiği.....	85
Şekil 5.41. Askorbik asit konsantrasyonun kiral ayırım değeri üzerine etkisi.....	85
Şekil 5.41. 10b modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Langmuir izotermi.	86
Şekil 5.42. 10b modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Freundlich izotermi.	87
Şekil 5.43. Algılayıcı film (10b) miktarının kiral ayırım üzerine etkisi	88
Şekil 5.44. Kaplama çeşidinin 10b modifiyeli QCM sensöründeki kiral ayırım üzerine etkisi.....	89
Şekil 5.45.a) QCM boş kristal yüzeyi, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek kaplama, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan biyosensörlerin temas açısı görüntüleri.....	90
Şekil 5.46. a) QCM boş kristalinin, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan QCM biyosensörlerin AFM görüntüleri.....	91
Şekil 5.47. 10b modifiyeli QCM biyosensörün D-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.....	92
Şekil 5.48. 10b modifiyeli QCM biyosensörün L-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.	92

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Çevirici türleri ve çalışma prensibi.....	9
Tablo 2.2.Uyumlu reseptör - çevirici bileşenleri ve günümüzdeki durumları (Lewenstam ve ark 1991)	10
Tablo 2.3. Biyosensörlerin kullanım alanları ve uygulama örnekleri (Sarıboğa 2008)..	12
Tablo 2.4. Supramoleküler etkileşimler ile geliştirilen kimyasal yapılar (Manners 2004)	20
Tablo 2.5. Askorbik asit'e ait genel bilgiler	26
Tablo 3.1. $1,0 \times 10^{-8}$ mol L ⁻¹ AA varlığında potansiyel hata türünün girişim çalışması (Rezaei ve ark 2017).	39
Tablo 3.2. İnsan kan serumunda Epi tayini için Au-TMBH SAM elektrodunun uygulanması (Zohreh ve ark 2017).	40
Tablo 5.1. Kiral kaliks[4]aren (6a-6d) modifiyeli QCM sensörlerin seçilmiş askorbik asit türevlerine karşı tepkileri (frekans değişimleri, Δf)	66
Tablo 5.2. Modifiye QCM biyosensörlerin askorbik asit türevlerine karşı kiral ayırım değerleri (α).	67
Tablo 5.3. 6c modifiyeli QCM biyosensörün D ve L askorbik asit türevleri için LOD, S ve τ değerleri.	70
Tablo 5.4. Langmuir ve Freundlich izotermine ait parametreler.....	71
Tablo 5.5. RL sabiti değerlendirme tablosu.....	72
Tablo 5.6. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli (10a-d) QCM sensörlerin seçilmiş askorbik asit türevlerine karşı tepkileri (frekans değişimleri, Δf)	83
Tablo 5.7. Modifiyeli QCM(10a-d) biyosensörlerin askorbik asit türevlerine karşı kiral ayırım değerleri (α).	83
Tablo 5.8. 10b modifiyeli QCM biyosensörün D ve L askorbik asit türevleri için LOD, S ve τ değerleri.	86
Tablo 5.9. Langmuir ve Freundlich izotermine ait parametreler.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μM : mikromolar

μL : mikrolitre

$^{\circ}\text{C}$: derece santigrat

Kısaltmalar

AlCl_3 : Alüminyum klorür

FT-IR : Fourier transform infrared spectroscopy (fourier dönüşüm kızılötesi spektroskopisi)

HCl : Hidroklorik asit

İTK : İnce tabaka kromatografisi

K_2CO_3 : Potasyum karbonat

KOH : Potasyum hidroksit

MgSO_4 : Magnezyum sülfat

NMR : Nükleer manyetik ezonans

QCM : Quartz crystal microbalance (kuartz kristal mikroterazi)

R-FEA : R-(+)-1-feniletilamin

R-FPA : R-(+)-2-fenil-1-propilamin

S-FEA : S-(-)-1-feniletilamin

S-FPA : S-(-)-2-fenil-1-propilamin

TFA : Trifloroasetik asit

AA : Askorbik asit

L-AA : L-askorbik asit

D-AA : D-askorbik asit

1. GİRİŞ

Biyosensörler biyolojik yapıdaki malzemeler ile fizikokimyasal analiz yöntemlerinin biraraya getirilmesi ile oluşan analitik sistemlerdir. Biyosensörlerde, biyolojik sistemin yüksek spesifik özelliği ile fiziksel analiz sisteminin tayin duyarlılığı birleştirilmiştir. Biyoorganik molekül ve bazı inorganik moleküllerin analizinde kullanılabilmesi için çok sayıda biyosensör geliştirilmiştir. Son yıllarda biyosensörler, en fazla sağlık alanında olmak üzere; çevresel analizlerde, askeri sahada, gıda, farmasötik ve kimya endüstrilerinde kullanılmaktadır (Kökbaş 2013).

Biyosensörler temelde; analitin biyosensör yüzeyindeki biyobileşen (biyolojik tanımlama bölgesi) ile etkileşmesi sonucu dönüştürücü yüzeyinde analit miktarıyla orantılı bir şekilde sinyal oluşumu ve bu sinyalin verdiği yanıtın ölçüm cihazına iletilmesi ilkesine dayanır. Biyosensörlerde biyobileşen olarak enzimler, mikroorganizmalar, bitkisel ve hayvansal dokular, reseptörler, antikorlar ve nükleik asitler kullanılabilir. Analiz edilecek moleküle uygun olarak bir biyobileşen ve analitin dönüşümü sonucunda oluşan elektrokimyasal, optik, akustik ya da gravimetrik tepkiyi elektriksel sinyale dönüştürebilen uygun bir dönüştürücü seçilmelidir. Dönüştürücü ve biyobileşenler fiziksel ya da kimyasal yollarla birbirlerine kolaylıkla bağlanabilmektedir. (Kökbaş 2013).

Biyosensör uygulamalı çalışmaların birçoğunda, biyolojik analitin biyokimyasal madde ile etkileşiminin belirlenmesi ya da tayininde elektrokimyasal, termal, kalorimetrik, optik ve akustik temelli sensörler kullanılmaktadır (Corcuera ve Cavalieri 2003). Akustik dönüştürücülerden olan kuartz kristal mikroterazi (QCM) sisteminin bilimsel çalışmalarda kullanımı giderek artmaktadır. QCM sistemi, biyolojik analit ile biyokimyasal malzeme arasındaki ilişkiden kaynaklı nanogramlık kütle değişimlerini algılamayı kolaylaştırılan bir sistemdir (Lee ve ark. 2003). QCM, algılayıcı kimyasal film tabakası ile kaplanmış elektrotların oluşturduğu, elektriksel enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren elektromekanik bir rezonatördür. QCM sensörler piezoelektrik ilkesine bağlı olarak çalışmaktadırlar.

Algılayıcı madde olarak makromolekül yapıların kullanılabilirliği konusundaki çalışmalara az da olsa rastlanılmaktadır. Bu makromoleküllerden biri olan kaliksarenlerin kullanımı da yok denecek kadar azdır. Kolay sentezlenmesi, düşük maliyetli olması ve farklı uygulama alanlarında kullanılabilmesi nedeniyle supramoleküler bir bileşik olan kaliksarenler hakkında son zamanlarda pek çok çalışma yapılmış olsa da, biyosensör üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Kaliksarenlerin kolaylıkla türevlendirilmesi kullanım alanlarını genişletmektedir. Kaliksarenlerin türevlendirme yolu ile, algılanması hedeflenen biyoanalit molekülüyle iyi bir etkileşim yapabilecek duruma getirilebilmesi ve QCM yüzeyine kolaylıkla kaplanabilmeleri onların QCM biyosensör olarak hazırlamada algılayıcı madde olarak kullanılabileceklerine işaret etmektedir.

Dolayısıyla bu çalışmada kükürt atomları içeren farklı yapıdaki kiral kaliks[4]aren türevlerinin QCM yüzeylerine algılayıcı malzeme olarak kaplamak üzere sentezlenmesi ve böylece hazırlanan yeni modifiye QCM sensörleri, biyolojik önemi bilinen askorbik asit izomerlerinin algılanma ve kiral ayırım çalışmalarında kullanarak kaliks[4]aren kaplı etkili ve seçimli QCM biyosensörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



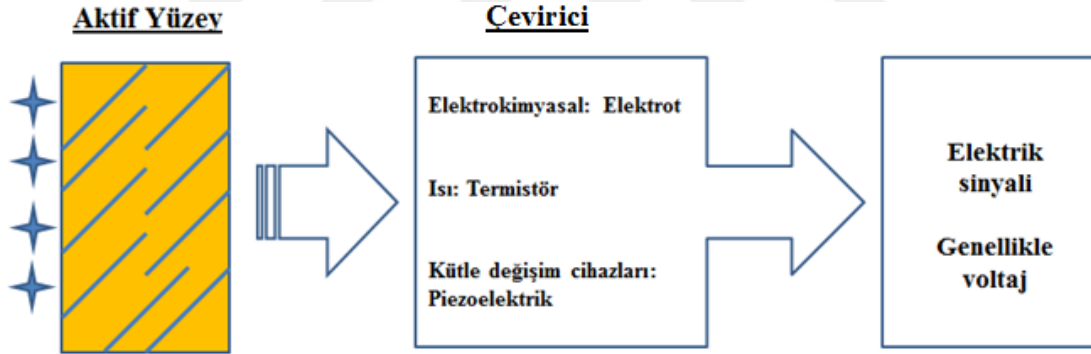
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sensörler

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte her geçen gün yeni özelliklere, yüksek seçiciliğe ve hassasiyete sahip yöntem ve cihazlara olan ihtiyaç artmaktadır. İhtiyaç duyulan bu yöntemlerin başında da bu özelliklere sahip sensörlerin bulunması gelmektedir. Sensörler fiziksel olarak ölçtüğü değeri sinyale dönüştürerek elektronik bir cihaz tarafından izlenebilen modern analitik cihazlara verilen genel addır.

Analiz edilecek olan madde ile aktif yüzey bileşeninin seçimli şekilde etkileşime girmesi sonucu oluşan sinyalin iletilmesini sağlayan bir iletici sistemle birleştirilmesi ve ölçüm sistemleri ile kombinasyonları sonucu sensörler oluşturulur (Wang 1997) .

Şekil 2.1’ de herhangi bir sensörün genel yapısı gösterilmiştir. Örneğin, cıvalı bir termometrede kalibrasyonu yapılmış bir cam tüp içerisinde bulunan cıvanın genleşmesi ile sıcaklık değeri ölçülerek, sensör olarak kullanılan termočiftler tarafından kullanıcıya bir voltmetre yardımı ile çıkış voltajına dönüştürülmektedir.



Şekil 2.1. Sensörlerin genel gösterimi (Gültekin 2009).

Sensörlerin amacı, giren bilginin miktarına yanıt olarak çıkış sinyalini üretmektir. Çıkış sinyali de genel olarak elektriksel, dijital voltaj pulsu veya giren bilgi miktarının değerinin frekansını ölçen titreşen voltajlar halinde olabilir. Bir numune için herhangi bir analizde kullanılabilecek sensörlerin uygunluğunu belirlemede numunenin yapısında bulunan kimyasal girişimler, sıcaklık ve basınç gibi fiziksel parametreler etkilidir. Bu yüzden sensörlerin hepsi ideal bir sensör kavramından az ya da çok olarak sapmaktadır. Örneğin verilen bir numune matriksinde var olan belirli bir analit malzemeyi saptamak için çok yüksek bir performansa sahip sensör farklı basınç, sıcaklık veya kimyasal girişim vb. gibi durumlarda aynı analiti saptamak için uygun bir sensör özelliğine sahip olamayabilir (Gültekin 2009).

2.1.1.Sensörlerin uygulama alanları

Sensörler gün geçtikçe hayatımızı kolaylaştıran her bir cihazın içerisine entegre edilmiş halde önümüze sunulmaktadır. Buna örnek olarak; telefonlardaki, dizüstü bilgisayarlardaki ve tabletlerdeki dokunmatik ekranlar ve ışık algılayıcı düzenekler verilebilir. Bunun yanı sıra sensörler; savunma, robotik ekipmanlar, otomotiv, makineler, uzay bilimi, tıp, ilaç, gıda ve üretim gibi alanlarda son yıllarda sıkça kullanılmaya başlamıştır. Sensörler ile kütleli debi, hacimsel debi, uzunluk, ağırlık miktarı, alan, sıcaklık, pH ölçümleri, ısı akısı, voltaj-akım-direnç değişimleri, frekans, faz, oksidasyon/redüksiyon miktarı, reaksiyon hızları vb. kalitatif ve kantitatif analizler rahatlıkla yapılmakta ve gelişmektedir (Anonim 2017).

Sensörler konusu kimya alanının uzun yıllardır ilgisini çekmektedir. Buna örnek olarak asit-baz ayırt etmede kullanılan turnusol kağıdı verilebilir. Ortamın pH değerine göre farklı renkler alan turnusol kağıdı sensör kavramını anlamamızda yardımcı olmaktadır. Turnusol kağıdı ile hassas olmayan bir nitel analiz yapılabilir. Ayrıca turnusol kağıdının gelişim süreci sensörlerin gelişimi konusunda da bize yardımcı olacaktır. pH ölçümlerinin daha hassas hale getirilmesi için ilerleyen süreçlerde pH kağıtları piyasaya sürülmüştür. pH kağıtları üzerinde çeşitli indikatörler bulunduğu için, çözeltinin pH değerine göre farklı oranlarda renk değişimleri gözlemlenmektedir. Bu durum sayesinde standart bir skala ile pH kağıdında oluşan renk yoğunluğuna göre çözeltinin pH değeri hesaplanabilmektedir. pH kağıtlarından sonra ise piyasaya daha hassas analizler yapabilen pHmetreler sürülmüştür. pHmetreler elektrot yardımıyla çözeltideki hidrojen konsantrasyonunu hesaplayıp elektriksel yanıtı (voltaj değişimi) dönüştürmektedir. Bu şekilde çözelti pH'ı ölçülerek, ortamın asitlik-bazikliği yüksek bir duyarlılıkla ölçülebilmektedir (Stetter ve ark 2003).

2.2. Biyosensörler

2.2.1. Biyosensörlerin tanımı

Canlılar yaşadıkları ortamlardaki küçük veya büyük değişiklikleri çok hızlı bir şekilde algılayıp bulundukları ortamda canlılık faaliyetlerini sürdürebilmek için bu değişimlere adapte olmaya çalışırlar. Canlıların ortamdaki bu değişiklikleri algılama sistemleri biyosensörlerin in vitro (hücre dışı) kullanımının temel dayanaklarını oluşturmaktadır.

Canlılar sanılanın aksine eşsiz bir duyarlılık(algılama) yeteneğine sahiptirler. Örneğin, balina ve köpek balıklarının koku alma duyuları, insanları koku alma duyularından 100.000 kat daha duyarlıdır. Kelebekler eşlerinin yaydığı ufacık bir kokuyu dahi hissetme duyarlılığına sahiptir. Aynı şekilde algiler de zehirli maddelere karşı çok duyarlıdır ve algıladığında onlara karşı savunmaya geçmektedirler. Canlıların bu uyarıları algılamasını sağlayan biyolojik madde/malzemelerin analiz sistemleri ile kombinasyonu ile birlikte biyosensörler ortaya çıkmıştır.

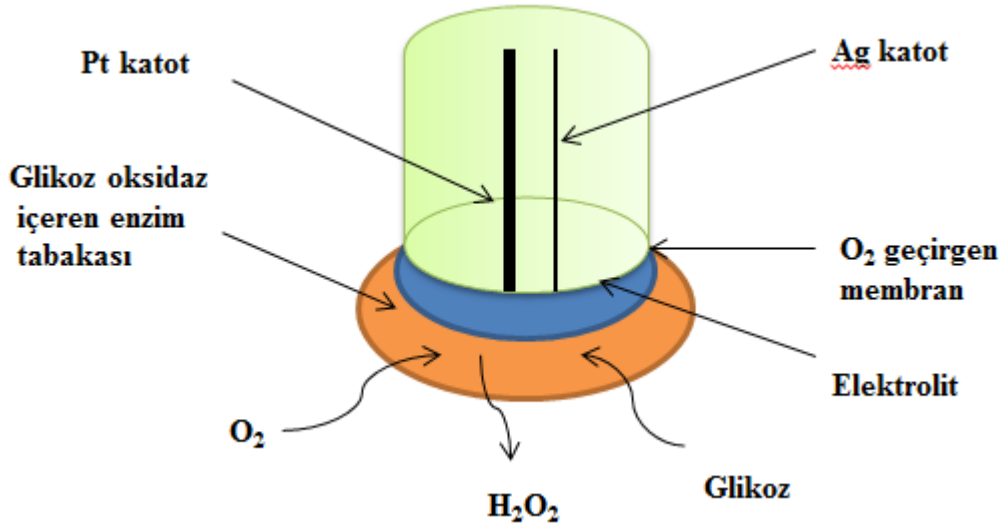
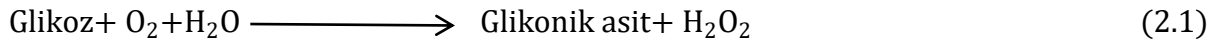
Biyosensörler, genel olarak disiplinlerarası birçok bilim alanlarından yararlanarak, analizi yapılacak madde ile biyolojik moleküllerin veya biyoaktif malzemenin seçicilik özellikleri ile etkileşime girmesi sonucu oluşan sinyalleri ileten bir iletici sistem yardımıyla birleştirilmesi ve bunların bir ölçüm sistemi kombinasyonu ile oluşan biyoanalitik cihazlara verilen genel bir addır. Biyosensörler biyokomponent(reseptör)'ler ile fiziksel komponent(dönüştürücü)'lerden oluşurlar (Stetter ve ark 2003).

2.2.2. Biyosensörlerin tarihsel gelişimi

Biyosensör teknolojisinin tarihsel geçmişine göz atıldığında ilk biyosensör çalışmalarının 1950'li yıllarda Amerika'daki Cincinnati Hastanesinde L.C. Clark'ın tarafından yapıldığı bilinmektedir. L.C. Clark, hastanede ameliyat yaptığı esnada kanda bulunan O₂ miktarını bir elektrot ile izlemesiyle ilk biyosensör çalışmalarına başlanılmıştır. Ardından 1962 yılına gelindiğinde, Clark ve Lyons tarafından glikoz elektrodu hazırlamasıyla başlayan biyosensör çalışmalarına devam edilmiştir (Clark 1962).

1967 yılında ise, Updike ve Hick tarafından glikoz tayinine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışma da glikoz oksidaz enzim elektrotları enzim sensörleri konusunda ilk örnekleri oluşturmaktadır (Updike 1967).

Clark ve Lyons tarafından 1962 yılında kanda bulunan glikoz düzeyi, glikoz oksidaz enzimi ile O_2 elektrotu birleştirilerek ölçülmüştür. Kullanılan bu sistem enzimin yüksek spesifikliğini ve elektrotların tayin duyarlılığını birleştirerek geniş bir yelpazede uygulama alanı açmasına yol açmıştır. Clark ve Lyons'un 1962 yılındaki bu çalışmasında, glikoz oksidaz içeren enzim tabakası bir oksijen geçirgen membran sandviç içerisinde tutularak (Şekil 2.2). -0.7 V'de polarize halde bulunan platin katot varlığında, maddeyle enzimin etkileşimi sonucu peroksit bileşiği ortaya çıkmıştır. Yapılan bu çalışmadaki temel hedef maddesi glikozdu. Glikoz oksidaz katalizörü ile oksidasyon reaksiyonu katalize edilmiş ve reaksiyonu (Denklem 2.1 ve 2.2.) aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 2.2. Clark enzim elektrodu ile glikoz tayinin şematik diyagramı (Clark ve ark, 1962).

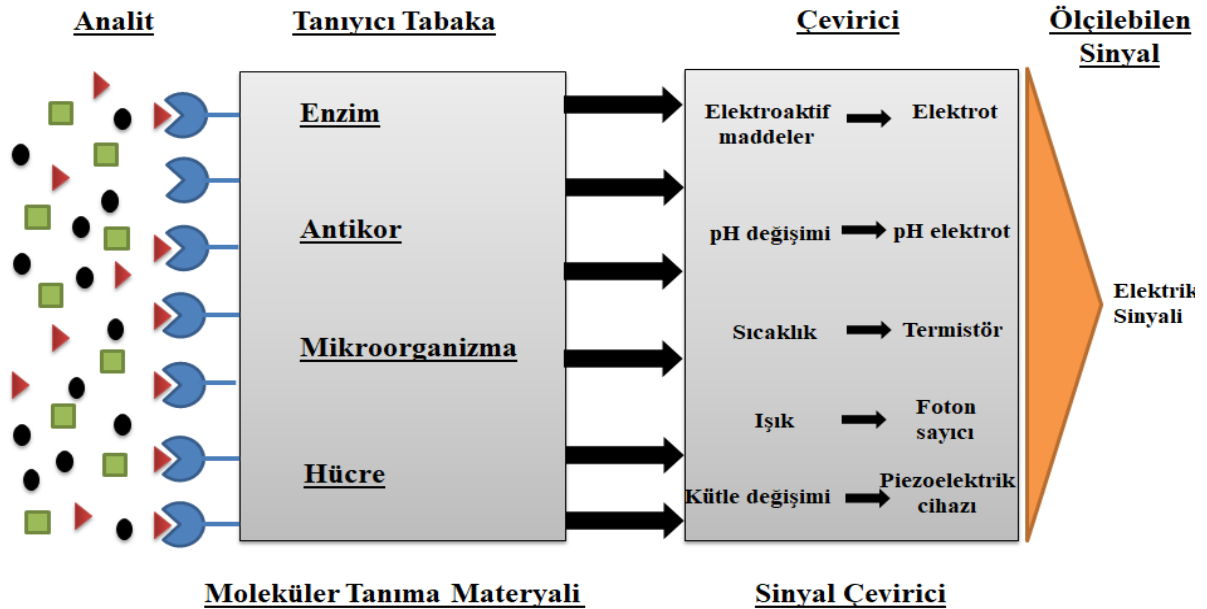
Platin elektrot ve gümüş elektrot arasına gerilim uygulanarak oksijen indirgenir. İndirgenen oksijen konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde elektrik akımı ölçülebilmektedir. Akımdaki azalma ise glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde değişmektedir. Elektrotlar oksijen geçirgen polietilen gibi bir membran ile kaplanır ve enzim tabakası oksijen geçirgen membran üzerine yerleştirilir. Burada ikinci bir asetat gibi ikinci bir membran ile sabitlenir. Biyosensörlerin bu şekilde kullanımlarındaki en büyük avantajlarından bazıları, çok basit bir kullanımının olmaları ve cevap sürelerinin çok kısa olmalarıdır.

Biyosensör teknolojilerinin geliştirilmesindeki bir başka önemli çalışma ise Guilbault ve Montalvo tarafından 1969 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada ise, biyoaktif molekülün diyaliz membranının arkasında bulunan temel sensör etrafında tutulan potansiyometrik üre elektrodur. Potansiyometrik üre elektrotuna sahip biyosensörler birinci nesil biyosensör olarak adlandırılır (Guilbault 1969). İkinci nesil biyosensörler ise biyoalgılama materyalinin sabitleştirilmesi (immobilizasyonu), transdüser ara yüzey/birimlerinin değiştirilmesi ile elde edilebilmektedir (Scheller ve ark 1991). Dönüştürücü yüzeyleri veya biyoalgılama materyalleri kimyasallarla ile de modifiye edilebilmektedir. Üçüncü nesil biyosensörlerde biyomolekül, yüzey plazmon rezonans biyosensörlerde olduğu gibi biyoalgılama materyalinin dahili bir parçası haline gelir. Bugüne kadar binlerce farklı madde için biyosensör uygulamaları yapılmasına karşın bunların yalnızca birkaçı ticari olarak üretilmeye devam etmektedir (Mutlu 2011).

2.2.3. Biyosensörlerin yapısı ve temel bileşenleri

Biyosensörler;

- ✓ tanıyıcı tabaka (biyokomponentler),
- ✓ çevirici ve
- ✓ elektronik bölüm olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Biyosensörlerin genel tasarımı (Ziğal 2012).

2.2.3.1. Tanıyıcı tabaka (Biyokomponentler)

Tanıyıcı tabaka, algılanacak olan analit ile seçimli ve tersinir bir şekilde reaksiyona giren ve algılanacak analitin konsantrasyonu ile doğru orantılı şekilde sinyaller üreten biyolojik ajanlar tarafından oluşmaktadır. Tanıyıcı tabakada bulunan biyolojik tanıyıcı ajan kendine özgü olan ajanı tanıyarak anahtar-kilit modeli gibi etkileşime girmektedirler. Etkileşim sonucunda sinyal çevirici sisteminde uygun çevirici ile sinyale dönüşmektedir. Biyosensör teknolojilerinin geliştirilmesinde en önemli noktalar, biyosensörün biyolojik tanıma işleminin hassasiyet duyarlılığı ve biyosensörün hedef kimyasala özgü olmasıdır. Enzim biyoreseptörleri yüksek spesifiklik özelliğinden dolayı en yaygın kullanılan biyoreseptörlerdir.

Tanıyıcı tabakadaki biyoajanlar; biyoaffinite ve biyokatalitik ajanlar olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. DNA parçaları ve glikoproteinlerin moleküler bazda tanımlanmasında antikör, hormon reseptörü, DNA, lektin gibi biyoaffinite ajanları kullanılmaktadır. Referaktif indeks değerleri, sistemin ışık absorplama miktarını, elektriksel yük vb. fizikokimyasal parametrelerini değiştirmektedir. Bu değişimler uygun sensörler ile algılanabilmektedir. Saf enzimler, organeller, mikroorganizmalar, hayvansal ve bitkisel dokular ise biyokatalitik ajan olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar analit madde yapısı üzerinde moleküler değişimlere neden olmaktadır. Ayrıca bu moleküler değişimler sonucunda biyokatalitik ajanlar ortamda azalan veya artan madde miktarını takip ederler (Zigal 2012).

2.2.3.2. Çeviriciler

Çeviriciler, analit ile biyoajan arasında gerçekleşen reaksiyonu ölçülebilir herhangi bir fiziksel sinyale dönüştürürler. Biyoreseptörlerin biyokimyasal reaksiyonunun özelliğine göre çeviriciler kullanılır. Bir sensörde en önemli bileşenler tanıyıcı tabaka ve sinyal seviyesi ve gürültü oranı için kritik öneme sahip çeviricilerdir. Tablo 2.1’de mevcut çevirici türleri ve çalışma prensipleri hakkında bilgiler gösterilmiştir (IUPAC 1991), (IUPAC 1999).

Tablo 2.1. Çevirici türleri ve çalışma prensibi (IUPAC 1991).

Çevirici	Çalışma Prensibi
Elektrokimyasal sensörler	Analit ile çeviricilerdeki elektrot arasında meydana gelen etkileşim sonucu oluşan elektrik sinyallerinin ölçümü esasına dayanır.
❖ Potansiyometrik	Çalışma ve referans elektrotların potansiyel farkı temeline dayanmaktadır. Elektrot potansiyeli ise analitin derişimini tanımlamaktadır.
❖ Amperometrik	Belli bir potansiyeldeki akım şiddeti değerinin ölçümü esasına dayanmaktadır.
❖ Voltametrik	Empedans, kapasitans ya da iletkenlik değerlerinin değişiminin ölçülmesi esasına dayanmaktadır.
Optik Sensörler	Analit ile biyoajanın reaksiyonu sonucu oluşan kimyasal, fizikokimyasal vb. bir değişimin ölçümü esasına dayanmaktadır. Madde derişimi optik sensörlerde çok önemlidir.
❖ Absorbans	Absorbans, geçirgen bir ortamda ölçülerek, analitin kendisinin veya biyoajan ile reaksiyonu sonucu uygun belirteçlerle absorplama yeteneğinin ölçülmesi esasına dayanır.
❖ Reflektans	Geçirgen olmayan bir ortamda bir immobilize belirteç yardımıyla ölçülmesi esasına dayanır.
❖ Luminesans	Kimyasal reaksiyon sonucu yayılan ışığın ölçülmesi esasına dayanmaktadır.
❖ Floresans	Işınlamadan sonucu ortaya çıkan pozitif emisyon etkisi ölçümü esasına dayanmaktadır.
❖ Kırılma indisi	Çözelti bileşenindeki değişimin sonucu ölçülmektedir.
Termal Sensörler	Analitin içerisinde bulunduğu bir kimyasal reaksiyonun ısı etkilerinin ölçümüne dayanmaktadır.
Kütle hassaslı sensörler	Kütle hassaslı sensörler, yüzeydeki kütle değişiminde destek materyalindeki özelliğın değişimi esasına dayanır. Kütle değişimi ise analitin birikmesi sonucu oluşur.
Piezoelektrik sensörler	Kuartz osilatör plakasında, mevcut analitin kütesinin osilatörde birikmesi sonucu frekans değişiminin ölçümüne dayanır.
Elektriksel sensörler	Analit ile biyoajanın etkileşimi sonucunda elektriksel özellikler değişmektedir. Bu sinyallerin yükselmesine neden olmaktadır.

Reseptör ve çeviricilerin bir çok değişik şekilde kombinasyonu teorikte mümkündür. Ancak bu kombinasyonlar sonucu herhangi bir elektrik sinyali meydana gelmezse biyosensör çalışmamaktadır. Örneğin; çevirici olarak bir piezoelektrik sensör kullanılması durumunda; analit kütleinde değişme olmayıp frekans değişimi gözlenmez ise, biyosensör çalışmaz. Uyumlu reseptör-çevirici bileşimleri ve günümüzdeki durumları Tablo 2.2’de verilmektedir.

Tablo 2.2. Uyumlu reseptör - çevirici bileşimleri ve günümüzdeki durumları (Lewenstam ve ark 1991)

Çevirici	RESEPTÖRLER					
	Enzimler	Mikroorganizmalar	Antikorlar	Doku kesiti	Nükleik asitler	Kimyasal reseptörler
Elektrotlar						
a)Amperometrik	•••	••	••	••	•	
b)Potansiyometrik	•••	••	••	••	•	•
Transistörler	••			•		
Termistörler	•			•		
Optik fiberler	•			•		
Piezoelektrik	•			•	•	
Kristaller						

(•) Araştırma aşaması

(••) Araştırma ve prototip geliştirme aşaması

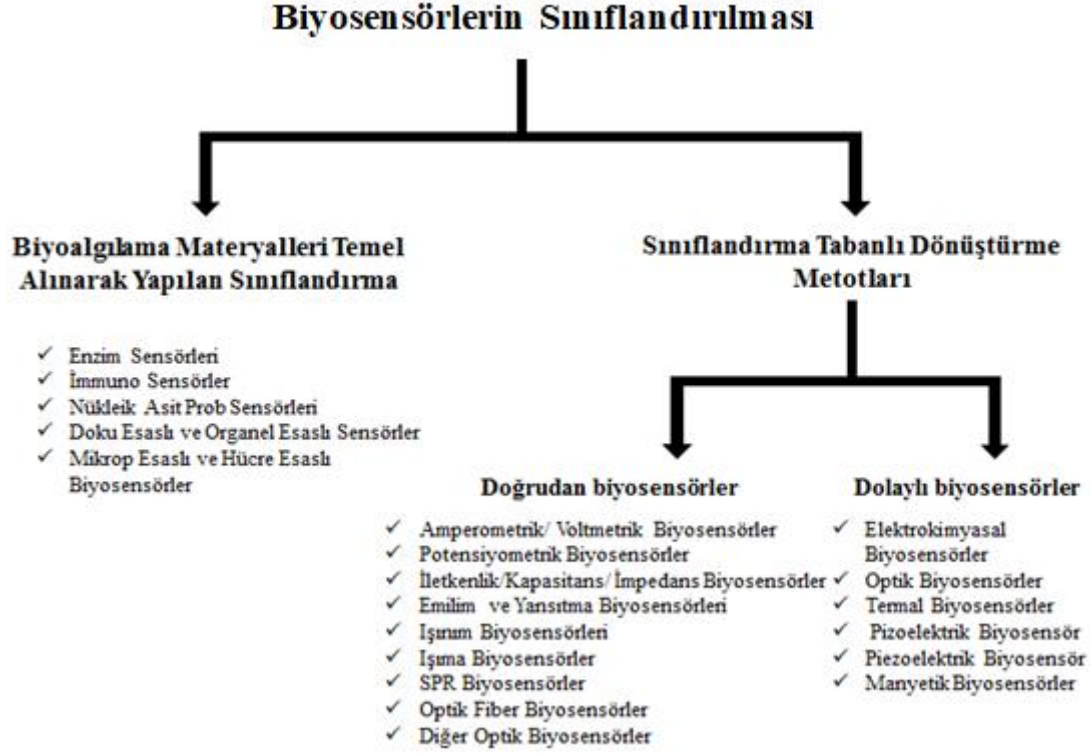
(•••) Araştırma ve ticari üretim aşaması

2.2.3.3.Elektronik bölüm

Elektronik bölüm, çevirici sistem tarafından oluşturulan sinyallerin görüntülenmesi veya görüntülerin depolanması amacıyla kullanılan bölümdür. Oluşan fiziksel sinyaller herhangi bir işlem yapılmaksızın uygun bir ekranda(voltmetre vb.) görüntülenebildiği gibi sinyaller veri aktarım kartları ile bilgisayar ortamına aktarılarak istenilen çevrimler, hesaplamalar ve görüntülemeler yapılabilmektedir (Ziğal 2012).

2.2.4. Biyosensörlerin sınıflandırılması

Biyosensörlerin biyolojilama materyalleri ve sınıflandırma tabanlı dönüştürme metotları temel alınarak yapılan sınıflandırma Şekil 2.4.’te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Biyosensörlerin sınıflandırılması

2.2.5. Biyosensörlerin uygulama alanları

Günümüzde biyosensörler; tıp, tarım, fizik, kimya, biyoloji, eczacılık, çevre kirliliği, savunma, robotik vb. alanların otomasyon ve kalite kontrol uygulamalarında kullanılmaktadır.

Biyosensörlerin başlıca uygulama alanları şu şekilde sıralanabilir:

- ✓ biyomedikal sektör,
- ✓ proses kontrolü,
- ✓ ilaç,
- ✓ kandaki glikoz tayini,
- ✓ klinik diyagnostik,
- ✓ tarla tarımı,
- ✓ çevre kirliliği ve kontrolü,
- ✓ su arıtım teknolojileri,
- ✓ savunma sanayii,
- ✓ robotik sanayii,
- ✓ sıvıların analizi,
- ✓ tarım endüstrisi,

- ✓ maden işletmelerinde toksik gaz analizleri,
- ✓ gıda endüstrisi.

Biyosensörlerin kullanım alanları ve uygulamaları ise Tablo 2.3’de gösterilmiştir (Sarıboğa 2008).

Tablo 2.3. Biyosensörlerin kullanım alanları ve uygulama örnekleri (Sarıboğa 2008).

Kullanım Alanı	Uygulamaları
Halk Sağlığı	❖ Kanseri, tümör gibi ölümcül hastalıkların tedavisinde kullanılan kontrol ilaçlarının takibi ❖ Kandaki glikoz ve hormon seviyelerinin analizi
Çevre	❖ Toprak ve su analizleri ❖ Endüstri firmalarının çevreye verdiği etkilerin kontrolü
Ziraat	❖ Tahıllarda oluşan hastalıklar ve doğaya zarar veren pestisit tayini
Gıda Kontrolü	❖ Gıdaların tazelik kontrolü ❖ Meyve glukoz içeriğinin belirlenmesi ❖ Hastalık yapan mikroorganizmaların (E.coli) belirlenmesi
İşlem kontrolü	❖ Fermantasyon gibi işlemlerin incelenmesi
Mikrobiyoloji	❖ Bakteri ve virüs analizleri

Biyosensörlerin son yıllardaki bu gelişimiyle birlikte, görme, işitme, tat, koku gibi algılama mekanizmaları ideal bir biyosensör olarak görülmekte ve araştırmacılar bunların yapay olarak üretilmesi konusunda uzun soluklu çalışmalara yönelmektedir.

Biyosensörler Tablo 2.3’te belirtilen uygulama alanları haricinde, vitaminler, anti-biyotikler, ilaçlar gibi organik maddeler, belirli anorganik bileşik yanında olan enzim tayini, virüs tayini ve mikroorganizmaların tayininde kullanılmaktadır. Bunların dışında biyolojik oksijen ihtiyacı, toksisite ve mutajenite testlerinde de başarı ile uygulanmaktadır (Lewenstam ve ark 1991).

2.2.6. Biyosensörlerde aranan özellikler

İdeal bir biyosensörde genellikle aşağıda açıklaması yapılan beş kriter aranır.

Seçicilik: Biyosensör seçiciliğini sağlayan biyoajan ile tayin edilecek analit maddenin arasında yüksek seçicilikte olan bir etkileşim meydana gelir. Bu özellik, biyosensörleri diğer sensörlere göre avantajlı kılmaktadır (Özden 1994).

Kararlılık: Kararlılık biyosensörler için dezavantaj olarak yorumlanmaktadır. Biyoajanlar biyolojik kökenli maddelerdir. Üç boyutlu yapılarını korudukları sürece biyolojik sistemdeki fonksiyonlarını sürdürülebilirler (Özden 1994).

Duyarlılık: Cihazın analitteki değişime (konsantrasyon) birebir cevap vermesi demektir. (Özden 1994).

Cevap Süresi: Biyosensörlerin cevap süresi biyosensörün türüne göre birkaç saniyeden birkaç saat mertebesine kadar değişiklik gösterebilmektedir. Cevap süresinin kısa olması biyosensör için avantaj olarak yorumlanmaktadır (Özden 1994).

Doğrusallık: Doğrusallık bir biyosensörde aranan önemli özelliklerden birisidir. Ölçülecek analit maddenin derişimi ile sinyali ölçülecek maddenin ortamdaki derişimi ile alınan cevabın (voltaj, akım miktarı, kütle, optik yoğunluk, renk vb değişimleri) arasındaki ilişkinin doğrusal olarak değişmesi gerekir. Başka bir ifadeyle biyosensörler doğrusal oldukları değişim aralığında kalibre edildiklerinden ancak bu bölgeye sonuç verirler. Doğrusallık, biyoajan türü, çevirici ve elektronik bölümlerin yapısı ve tüm elemanların uyumu ile ilgilidir (Özden 1994).

2.2.7. Biyosensörlerde seçiciliğin hayati rolü

Bazen spesifiklik olarak adlandırılan seçicilik, sensörün hedef analite spesifik olarak cevap verme yeteneğidir.

Etiketsiz tüm sensörlerin en büyük zorluklarından biridir. Sensörün aktif yüzeyi, spesifik olmayan bağlamadan daha yüksek spesifikasyon sağlamak için geliştirilmiyorsa, çıkış sinyali belirsizlik taşıır ve bu, yetersiz biyo-algılama performansı ile sonuçlanır.

Örnek olarak, kan serumunda tipik olarak 70 mg /mL toplam protein içeriği mevcuttur. Prostat kanseri vakalarında, kan serumunda tespit edilecek prostata özgü antijen (PSA), birkaç ng / mL'dir, yani - 10.000'de 1'i bulgudur. Bu kontrast korkunç; Ancak, şans eseri samanlıkta iğne bulmak için geliştirilmiş birtakım stratejiler vardır. İstenmeyen moleküllerin aktif biyo-algılama alanına yapışmasından kaynaklanan spesifik olmayan bağlanma, aktif biyo-algılama alanının etrafında bloke edici maddelerin kaplanmasıyla engellenebilir.

Bu maddeler, algılama alanına spesifik olarak bağlanmayan molekülleri adsorbe edebilir [seçicilik klasörü]. Sığır serum antijeni (BSA) ve somon serumu DNA literatürde iyi

bilinen örneklerdir. Bir diğer strateji, müdahaleli proteinlerden insan kanının arındırılmasıdır (Şeker 2005).

2.2.8. Biyosensörlerin avantajları ve dezavantajları

- ✓ Biyosensörlerdeki biyoaktif bileşenin kararlı olması ve spesifik olması biyosensörlerin en büyük avantajlarından biridir. Biyoaktif bileşenin kararlı yapıda olması analizlerin sağlıklı yürütmesine olanak verdiği için, biyosensöre ekonomik fayda sağlar.
- ✓ Biyosensörlerdeki temel reaksiyonun dış etkilere kaynaklı fiziksel parametrelerden çok az etkilenmesi beklenmektedir. Fiziksel parametreler ne kadar az değişirse, analizler o kadar sağlıklı yürümektedir.
- ✓ Biyosensörlerde seçici, doğru, duyarlı ve tekrarlanabilir cevaplar olması gerekmektedir. Özellikle cevapların doğruluk değerinin yüksek olması beklenmektedir. Cevap süresinin ise kısa olması en önemli faktörlerden birisi arasında yer almaktadır.
- ✓ Biyosensörlerde algılayıcı sistemlerin biyoyumlu ve küçük olması gerekmektedir. Biyoyumlu yapıların ve küçük sistemlerin *in vivo* ölçümlerde kullanmanın önemli avantajları bulunmaktadır.
- ✓ Ölçüm modülünün çok geniş çapta farklı alanlarda kullanılabilmesi için ucuz ve taşınabilir modülde olması gerekmektedir.
- ✓ Biyosensörlerin üretimi büyük miktarlarda, seri ve oldukça düşük maliyette olmaktadır.
- ✓ Tek kullanımlık biyosensörler kullanıcılara kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.
- ✓ Mevcut biyosensörlerinin tamamının bu özelliklerin tamamına sahip olması beklenemez. Ancak cevapların doğruluğu, duyarlılığı ve tekrarlanabilir olması beklenen özellikler arasındadır. Bunlar haricinde kalan fiziksel parametrelerdeki değişiklikler biyosensörlerin dezavantajları olarak önümüze çıkmaktadır (Şeker 2005).

2.3. Piezoelektrik ve Kuartz Kristaller

2.3.1. Piezoelektrik etki

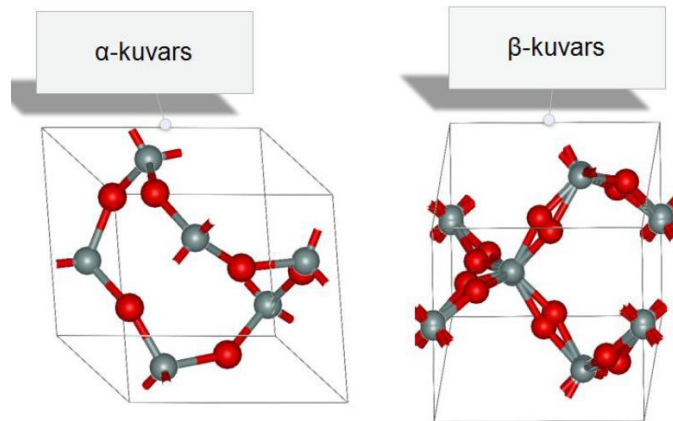
Piezoelektrik kavramı Paul Jacques ve Pierre Curie tarafından ilk kez 1980'li yılların başlarında tanımlanmıştır. Piezoelektrik Yunanca'dan türetilmiştir. Yunanca'da 'piezein' terimi bastırmak anlamındadır. Piezoelektrik etki ise, yüzey üzerine mekanik bir basınç uygulanması ile kristal, seramik gibi malzemelerin şeklini değiştirmesi veya elektriksel bir gerilimin oluşması anlamına gelmektedir.

Paul Jacques ve Pierre Curie'ye göre piezoelektrik; kristal bir tür üzerine bir ağırlık konulduğunda ya da sahip oldukları eksenler boyunca sıkıştırıldıklarında, kristal yüzeyleri arasında gerilim farkları oluşacaktır. Bu etkiye piezoelektrik etki denilmektedir. Piezoelektrik etkinin bulunmasından 1 sene sonra tersine piezoelektrik etki bulunmuştur (Anonim 2017).

2.3.2. Kuartz kristaller

Kuartz silikon ve oksijen olmak üzere iki elementten oluşan monokristaldır. Bileşiğin kimyasal formülü SiO_2 'dir ve dünyadaki en yaygın bileşikler arasında yer almaktadır. Kuartz kristaller piezoelektrik özelliğe sahiptirler. Kuartz kristallerin çoğu kimyasal çözücülere karşı kararlı olduğu için çözünmemektedirler. Ayrıca kuartz kristaller kristal yapısını çok yüksek sıcaklıklara kadar koruyabilmektedirler.

Kuartz kristallerin doğada iki formu bulunmaktadır. Bunlar α -kuartz ve β -kuartzdır (Şekil 2.5.). 573°C sıcaklığa ulaşıldığında α -kuartz kristaller β -kuartz kristallere dönüşmektedirler. Doğada var olup görebildiğimiz tüm kuartzlar α -kuartz kristallerdir. 573°C sıcaklığa kadar α -kuartz kristaller piezoelektrik özelliğini kaybetmeden kararlı bir şekilde kalabilmektedir (Faccio 1995).



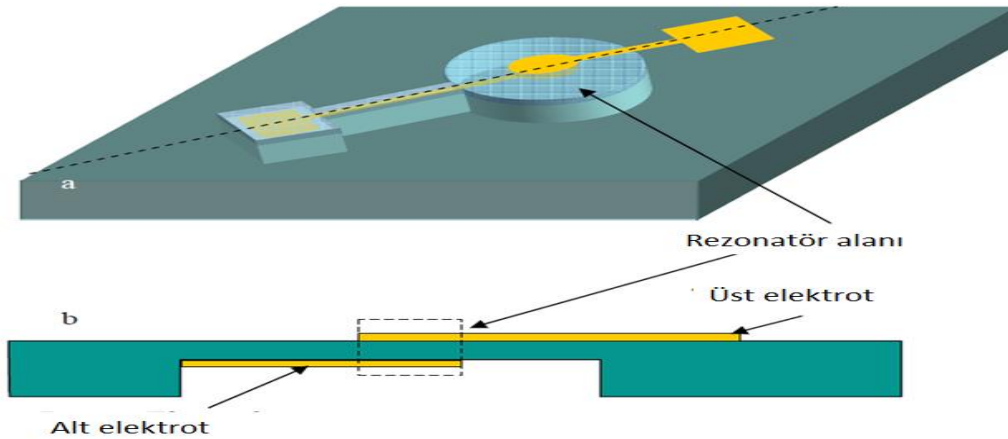
Şekil 2.5. α -kuartz ve β -kuartz formu (Faccio 1995).

Piezoelektrik sensör uygulamalarında α -kuartz kristaller kararlı yapıda olmasından ve suda çözünmemesinden dolayı tercih edilmektedirler.

Kuartz kristaller piezoelektrik dedektör özelliği kazanabilmesi için belirli bir açıyla kesilir. Kesme tabakası ile kristal formda bulunan yapının karakteristik düzlemiyle arasında bulunan açı AT ve BT kesmelerde farklıdır. AT kesme kristaller diğerlerine göre çok daha kararlıdır ve sıcaklık katsayıları $1 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$ 'tır.

AT- kesim kuartz kristaller, piezoelektrik sensör uygulamalarında kesim tipleri içinde sıcaklık değişimlerine karşı kararlı olmasından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir. Bu kesim tüm standart kuartz kristallerin kesimlerinde kullanılır.

Şekil 2.6'da açıklanan kuartz kristalinin AT-kesimi, kuartz kristalini z-ekseninden 35° açıyla keserek elde edilir. Rezonans kristalin bir referans frekans kaynağı olarak işlev gördüğü uygulamalar için, kuartz kristallerinin en yaygın olarak kullanılan kesimlerinden birisidir. AT-kesim kuartz kristalinin verimli kullanılmasının temel nedeni, mükemmel frekans kararlılığı ve yüksek kalite (Q-) faktörüdür. Tek kristal AT-kesim kuartz malzeme özellikleri zaman, sıcaklık ve diğer çevresel değişikliklerle son derece kararlıdır ve aynı zamanda tekrarlanabilir. Kuartzın akustik kaybı ya da iç sürtünmesi çok düşüktür ve doğrudan kuartz rezonatörün en önemli özelliklerinden biri, onun son derece yüksek Q faktörüne sahip olmasıdır.



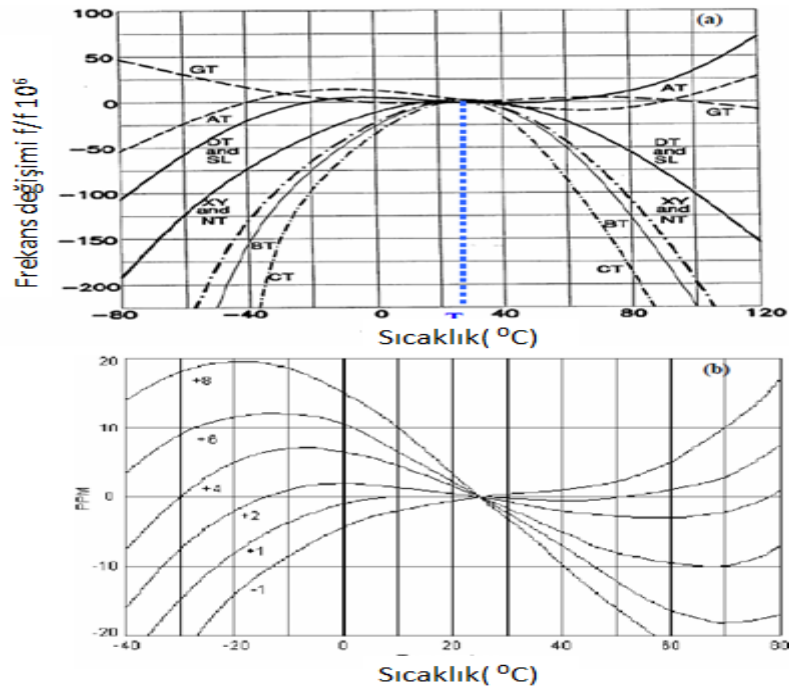
Şekil 2.6. (a) Mikro-makine kuartz rezonatörünün 3D şematik diyagramı, (b) (a) 'da kesikli çizgi boyunca rezonatörün kesit görünüşü (Faccio 1995).

AT-kesim kuartz rezonatörün ikinci önemli özelliği sıcaklık değişimine karşı kararlı olmasıdır. Şekil 2.7.a,'da kuartzın farklı kesimleri için sıcaklık ile rezonans frekansındaki değişim gösterilmektedir. AT kesim, oda sıcaklığında sıcaklığın bir fonksiyonu olarak rezonans frekansında minimum değişiklik göstermektedir. Şekil 2.7.b'de, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak AT-kesim kuartz açılarının rezonans frekansındaki değişimi gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü gibi, geniş bir sıcaklık aralığında sabit bir frekans (10

ppm/°C'nin altında) üretilebilir. Bir kuartz kristalin frekansının sıcaklığa bağımlılığı, aşağıdaki denklemle ifade edilebilir (Denklem 2.3).

$$\frac{\Delta f_0}{f_0} = a(T - T_{inf}) + b(T - T_{inf})^2 + c(T - T_{inf})^3 \quad (2.3)$$

Burada, Δf_0 , sıcaklık değişiminden dolayı frekanstaki değişimdir, f_0 , rezonans frekansıdır, a , b ve c , frekansın birinci, ikinci ve üçüncü derece sıcaklık katsayılarıdır; T , ortam sıcaklığıdır ve T_{inf} , eğilme sıcaklığıdır. Ayrıca, Şekil 3.7.'de, oda sıcaklığı 25°C olan kuartz rezonatörün bükülme sıcaklığı gösterilmektedir. Temel olarak ısı ile rezonans frekansının üçüncü düzey varyasyonu ile sonuçlanan sıcaklığa duyarsız AT-kesim kuartz için, frekansın birinci ve ikinci dereceden sıcaklık katsayıları birbirini iptal eder. Bunun ana nedeni eğilme noktası çevresinde sıcaklığın bağımsız frekans özellikleridir. Kuartz rezonatörün üçüncü temel özelliği, mekanik özelliklerinin kararlılığı ile ilgilidir.



Şekil 2.7.a) Farklı kesimler için kuartz rezonatörün rezonans frekansında değişim. b) Bir AT kesim kuartz kristalinin sıcaklığa (x-ekseni) göre frekansı (y-ekseni) (Faccio 1995).

2.4. Kuartz Kristal Mükroterazi (QCM)

İki yüzünde üst üste gelecek şekilde metal elektrotlara sahip bir disk şeklinde AT-kesilmiş kuartz kristali, genellikle bir kuartz kristal mikroterazi (QCM) olarak kullanılır.

Uygun frekanslı bir doğru akım alanı, QCM'nin elektrotlarına uygulandığında, onun rezonans frekansında rezonans yapar (Denklem (2.4));

$$f_0 = \frac{\sqrt{\mu_q / \rho_q}}{2t_q} \quad (2.4)$$

Burada, f_0 , kuartz kristalin rezonans frekansı, μ_q kuartz kristalin kayma modülüdür ($2.947 \times 10^{11} \text{ g cm}^{-1} \text{ s}^{-2}$), ρ_q kuartz kristalinin yoğunluğudur (2.648 g cm^{-3}) ve T_q , kuartz kristalin kalınlığıdır. Bir QCM'nin rezonans frekansı, elektrotlarının birindeki kütle değiştiğinde değişime uğrar. 1959'da Sauerbrey, frekanstaki değişim ile bağlı kütlenin değişimi arasında doğru orantılı bir ilişki türetmiştir (Denklem 2.5) (Sauerbrey 1959).

$$\Delta f = -S_c \frac{\Delta m}{A} \quad (2.5)$$

Burada A , QCM'nin örtüşen elektronlarının alanıdır, Δf , elektrotlardan birinin üzerindeki kütle artışı ile rezonatörün rezonans frekansındaki değişimi, S_c , Sauerbrey sabiti ve Δm , QCM elektrodunun üstündeki kütle değişimidir.

Denklem 2.5'te negatif işaret, QCM'nin elektrotlarına kütle eklenince rezonans frekansının azaldığını göstermektedir.

Denklem 2.6, Sauerbrey eşitliği göstermektedir (Sauerbrey 1959).

$$\Delta m = -\frac{A \sqrt{\rho_q \mu_q}}{2f_0^2} \Delta f \quad (2.6)$$

Sauerbrey eşitliğinde;

Δm : Kristal malzeme yüzeyindeki kütle değişim miktarı (g),

A : Kristal malzeme yüzeyindeki filmin etkin alanı (cm^2)

ρ_q : Kuartz kristal malzemenin yoğunluğu ($2,648 \text{ g/cm}^3$)

μ_q : Kuartz kristal malzemenin yüzey gerilim değeri ($2,947 \times 10^{11} \text{ dyne/cm}^2$)

Δf : Kristal malzeme yüzeyindeki kütle değişimine bağlı olarak frekans değişim değeri (Hz)

f_0 : Kuartz kristal malzemenin temel frekansı (Hz)'dir.

2.5. Supramoleküler Kimya

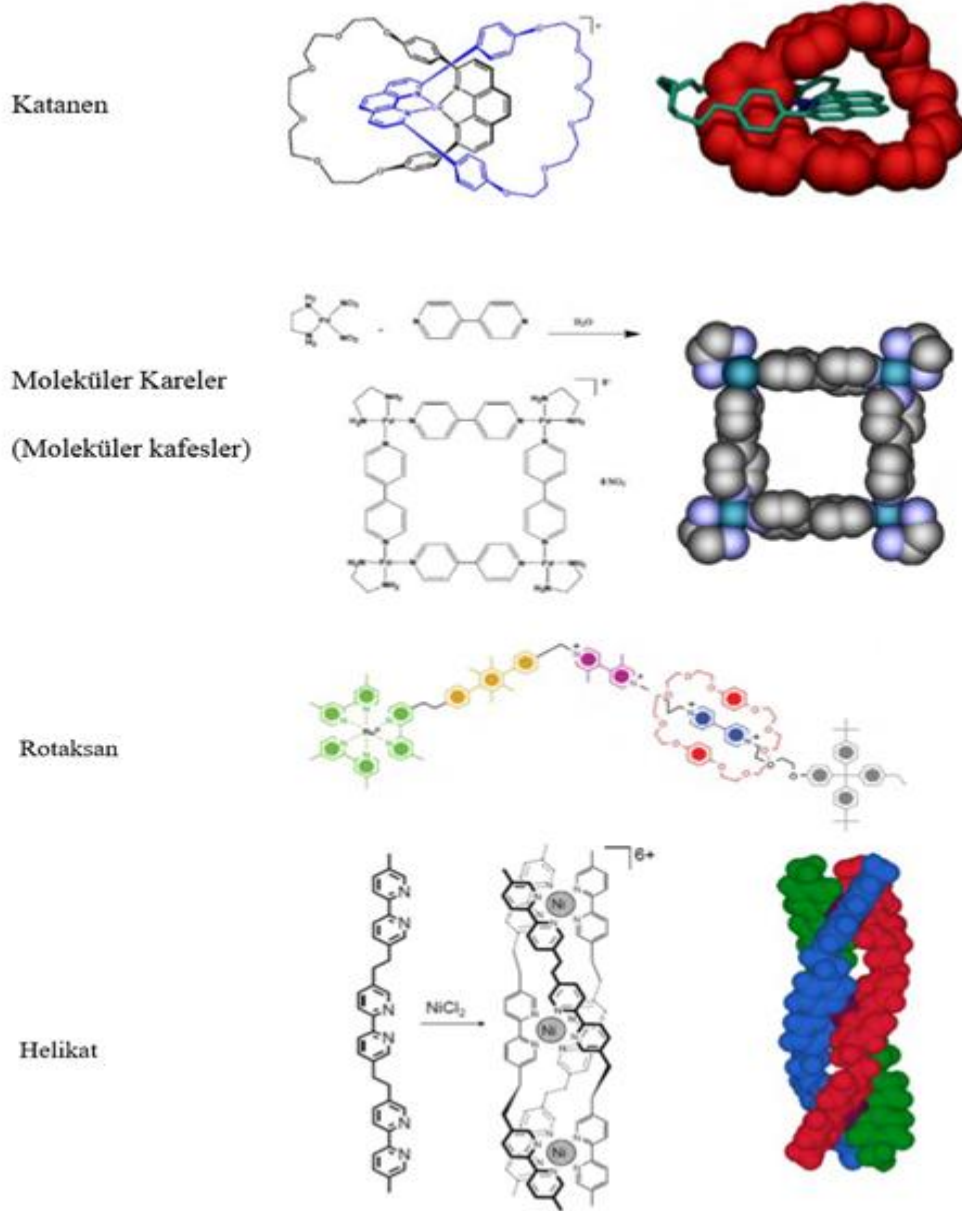
Supramoleküler kimya, Jean Marie'nin 1987 yılında moleküler düzenleme ve molekül içi bağ kimyası olarak tanımladığı ve Nobel ödülü alan çalışmasına verilen addır (Lehn 1995). Molekül ötesi kimya olarak bilinen supramoleküler kimya, kovalent bağ içermeyen bağlanmaların ve metal-karbon bağlı bileşiklerin organometalik kimyası ile ilişkilendirilmektedir (Lehn 2007).

Supramoleküler kimya, günümüzde kimyasal çalışmaların bulunduğu alanlar arasında en güçlü ve en hızlı büyüyen alanlardan birisidir. Supramoleküler kimya, multidisipliner alanlarda çalışan fizikçiler, inorganik ve katı faz kimyacı ve biyokimyacıların güçlü iş birliği içinde çalışmalarına olanak sağlamıştır (Lehn 2007). Pek çok disiplinin ve disiplinler arası çalışmanın nedeni supramoleküler yapıların hazırlanmasındaki çeşitliliğe dayanmaktadır. Bu hazırlama yöntemlerinden kuvvetli yönlendirilmiş hidrojen bağları, π - π etkileşimleri ve metal koordinasyonları gibi birkaç tanesi uygulama kolaylığı ve elde edilen yapıların kararlılıkları nedeni ile ön plana çıkmaktadır (Brunsveld ve ark 2001). Supramoleküler bileşiklerin estetik olarak güzel şekilleri, direk bağlanmayla kurulan moleküler modelleme, ev sahibi (host) molekülün deneysel davranışı ve supramoleküler kompleksler bu alana olan ilgiyi arttırmış ve bu alanın genişlemesini sağlamıştır. Son yirmibeş yılda supramoleküler kimya alanındaki hızlı büyüme kimyasal sistemlerin çeşitlenmesine yol açmıştır. Supramoleküler etkileşimler kullanılarak pek çok sentetik yapı literatüre kazandırılmıştır (Şekil 2.8.) (Archer 2001). Bu yapılar Tablo 2.4'te özetlenmiştir (Manners 2004). Özellikle supramoleküler fotokimya alanında çalışanlar, supramolekülleri "herbir molekülün kovalent veya kovalent olmayan komple düzenlenmeye bireysel olarak kattığı özellikleri olan molekül" olarak tanımlarlar. Sonuç olarak kovalent molekülün tümünü içeren, örneğin kromofor bir grup, ara ünite (spacer) ve redoks merkezi içeren molekül supramoleküller olarak düşünülebilir (Hornig ve ark 2010). Çünkü kromofor grup ve redoks merkezi ışığı absorplayabilir veya yükseltgenme durumunu değiştirebilir. Benzer şekilde son çalışmalar geniş moleküllere veya moleküler düzene karşı kendiliğinden düzenlenmenin sentetik yollarla gelişimi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu sistemler sıklıkla bağların çeşitliliğini kullanan kendiliğinden düzenlenmelerde, bir kısmı kovalent olmayan molekülde (örneğin hidrojen bağları) ve bir kısmı kovalent molekülde (metal-ligant etkileşimleri) görülür. Supramoleküler kimya alanı, kökenini ev sahibi-misafir kimyası (host-guest) olarak adlandırılan alandan alır (Abd-El-Aziz 2007)

Tablo 2.4. Supramoleküler etkileşimler ile geliştirilen kimyasal yapılar (Manners 2004)

Supramoleküler etkileşim türü	Açıklama
Evsahibi-misafir (host-guest) etkileşimi ile kurulan yapılar	Belirli bir yapıya sahip olan moleküllerin moleküler arası etkileşimlerle düzenli kompleksler oluşturmalarıdır.
Dıştan kilitli moleküller	Knot, rotaksan ve katanenler gibi tuzaklı veya fiziksel olarak kitli moleküllerdir.
Langmuir Blodgett filmleri	Yüzey aktif moleküller arasında hidrofobik (lipofilik) etkileşimlerle elde edilen 2 veya 3 boyutlu yapılarıdır
Kendiliğinden düzenlenebilen Membranlar	Terminal grup moleküllerin yüzey etkileşimlerinden tek tabakalı kendiliğinden düzenlenebilir membranlardır.
Supramoleküler sıvı kristaller	Mezozjenik moleküllerle sıvı kristal hal elde edilmesidir.
Polimerik miseller	Çözeltide moleküler arası veya molekül içi etkileşimlerle polimerlerin kapalı organizasyonudur.
Mikrofaz yapılar	İç içe mikro yapı oluşturmuş çözünmez karakterli polimerik karışımların kopolimerlerin molekül içi ve moleküler arası etkileşimlerle ayrılmış mikrofazları oluşturmalarıdır.
İç içe jeller	Bir arada kurulmuş üç boyutlu, çapraz bağlı polimerik ağ yapılarıdır.
Alternatif absorpsiyon membranlar	İki veya daha fazla bileşen için yarışmalı absorpsiyon yapabilecek tabakalı yapılarıdır.
Dendritik sistemler	Çok fonksiyonlu bir merkez atomdan düzenli olarak dallanmış küresel yapılarıdır.
Biyolojik Moleküller	Proteinler, nükleik asitler ve DNA gibi kenliğinden düzenlenebilen üç boyutlu yapılarıdır

Ev sahibi-misafir (host-guest) kimyası terimini açıklamak için en basit algıyla supramoleküler kimya, kovalent olmayan bağlar veya kompleksleşme olayı olarak düşünürsek tanımlanmalıdır. Bu bağlamda genelde bir host molekülün guest bir diğer moleküle host-guest kompleksi veya bir supramoleküler yapı oluşturmak için bağlandığını düşünebiliriz (Abd-El-Aziz 2007). Genelde host molekül geniş bir moleküldür veya kümeleşmiş bir enzim veya sentetik siklik bileşik gibi ölçülebilir bir üstünlüğü, merkez boşluk veya oyuğu olan moleküldür. Şekil 2.8’de supramoleküllere ait örnekler gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Çeşitli supramolekül örnekleri (Cram 1994)

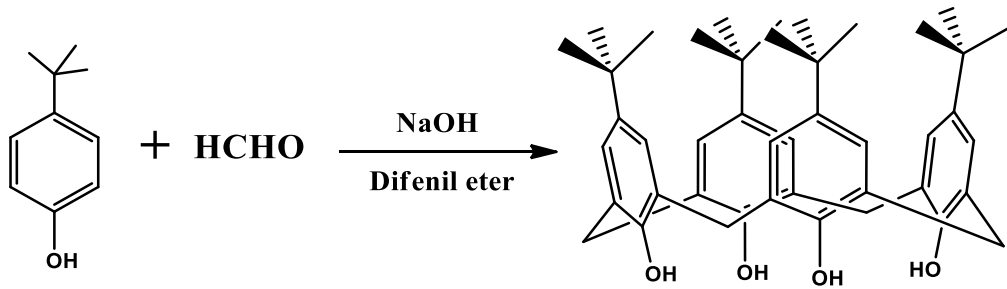
Guest atom ise tek atomlu bir katyon, basit inorganik bir anyon veya hormon gibi daha karışık bir molekül olabilir (Cram 1994). Supramoleküler kimyada, host molekül; moleküler hâkimiyeti belirleyen, yakınsak bağların yerini belirleyen molekül olarak tanımlanır (Örneğin Lewis bazik dönör atomları, hidrojen bağlı dönör atomlar gibi). Guest ise ıraksak, yeni ayrılmış bağların yerini belirleyen olarak tanımlanır (Örneğin, küresel, Lewis asidik katyonu veya hidrojen bağlı akseptör hidrojen anyonu gibi). Host-guest kompleksi Donald Cram tarafından 1986'da tanımlanmıştır (Cram 1994).

Kompleksler, elektrostatik etkileşimlerle kusursuz bir şekilde bağlı olan iki veya daha fazla molekülün veya iyonların birarada tutunmasıyla oluşur (Abd-El-Aziz 2007). Moleküler

kompleksler genelde birbirlerine hidrojen bağlarıyla, iyon etkileşimleriyle, π - π -etkileşimleriyle, metal-ligant etkileşimleriyle, van der Waals çekim kuvvetleriyle, çözücünün kendi içinde düzenlenmesi ve oluşup bozulan kovalent bağlarla (geçiş halleri) tutunurlar (Lehn 2007). Yüksek yapısal organizasyon genelde sadece çoklu bağlar aracılığıyla oluşturulur. Yüksek yapısal moleküler kompleks en az bir host ve en az bir guest bileşenden oluşur. Bir ev host-guest bağlanması host ve guest bileşenin bağlarının bütünleyici stereoelektronik düzenlenmesini gerektirir. Host bileşen komplekse yakın olan organik molekül veya iyon olarak tanımlanır. Guest bileşen ise komplekse uzak olan molekül veya iyondur (Cram 1994).

2.6. Kaliksarenler

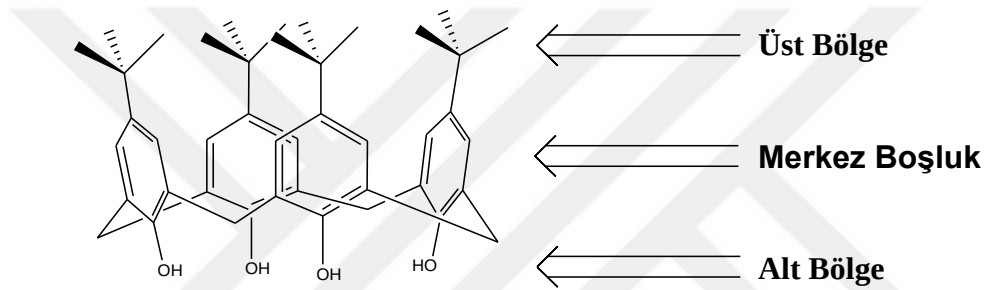
1872 yılında bilim insanı olan Adolph von Baeyer tarafından reçine formunda katran yapının *p*-ter-bütilfenol ile bazik şartlar altında formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluştuğunu keşfetmiştir (Baeyer 1872). Daha sonraki yıllarda Zinke ve Ziegler adlı bilim insanları, Bayer'in gerçekleştirmiş olduğu bu reaksiyon sonucu oluşan yapının 300°C'da bozunduğunu tespit etmişlerdir (Zinke ve Ziegler 1944). Cornforth ve ark. (1955), ise 20. yy. ikinci başlarında bu reaksiyonunu yeniden detaylı bir şekilde ele almışlar ve bu reçine formundaki katran yapının gerçekte siklik oligomer karışımı olduğunu belirlemişlerdir (Cornforth ve ark 1955). Gutsche ve ark. (1990) elde edilen bu siklik oligomer yapıyı karakterize ettiklerinde, *p*-ter-bütilfenol ve formaldehitin kondenzasyon reaksiyonu sonucu meydana gelen siklik tetramer, siklik hekzamer ve siklik oktamerden oluştuğunu belirlemişlerdir (Gutsche ve Muthukrishnan 1978). Ardından bu tetramer (Gutsche ve Iqbal 1990), hekzamer (Gutsche ve Iqbal 1990) ve oktamer (Gutsche ve Iqbal 1990) moleküllerin ayrı ayrı sentezleme metotları denemişlerdir. Şekil 2.9.'da *p*-ter-bütilkaliks[4]aren'in sentez şeması gösterilmiştir.



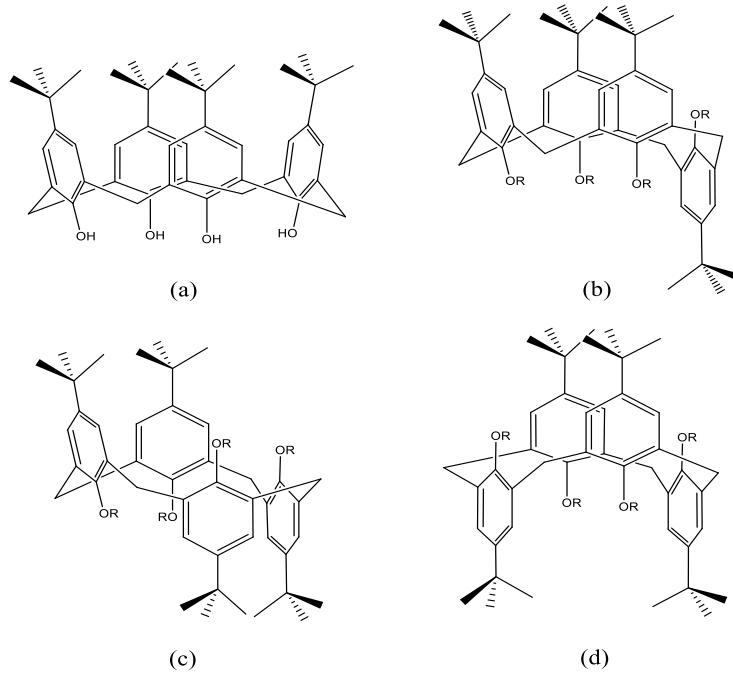
Şekil 2.9. *p*-ter Bütilkaliks[4]arenin sentezi (Gutsche ve Iqbal 1990)

2.6.1. Kaliksarenlerin bölgeleri ve konformasyonları

Kaliksarenler üç bölgeden meydana gelmektedir; üst bölge(upper rim), alt bölge (lower rim) ve merkez boşluğu (annulus) (Şekil 2.10). Şekil 2.11’de ise, Ar-CH₂-Ar bağları üzerinde kaliksarenlerin dönme etkisinden dolayı dört farklı konformasyon şekli görülmektedir. Bu konformasyon şekilleri koni, kısmi koni, 1,2-karşılıklı, 1,3-karşılıklı olarak bilinmektedirler. Bu konformasyon şekilleri arasında termodinamik açıdan optimum kararlılıkta olan şeklin koni konformasyonu olduğu bilinmektedir. Bunun sebebi, fenolik birimlerin dönmesinin engellenmesidir. Bunu sağlayan ise fenolik hidroksi yapılar arasında oluşan molekül içi hidrojen bağlarıdır (Morzherin ve ark 1993).



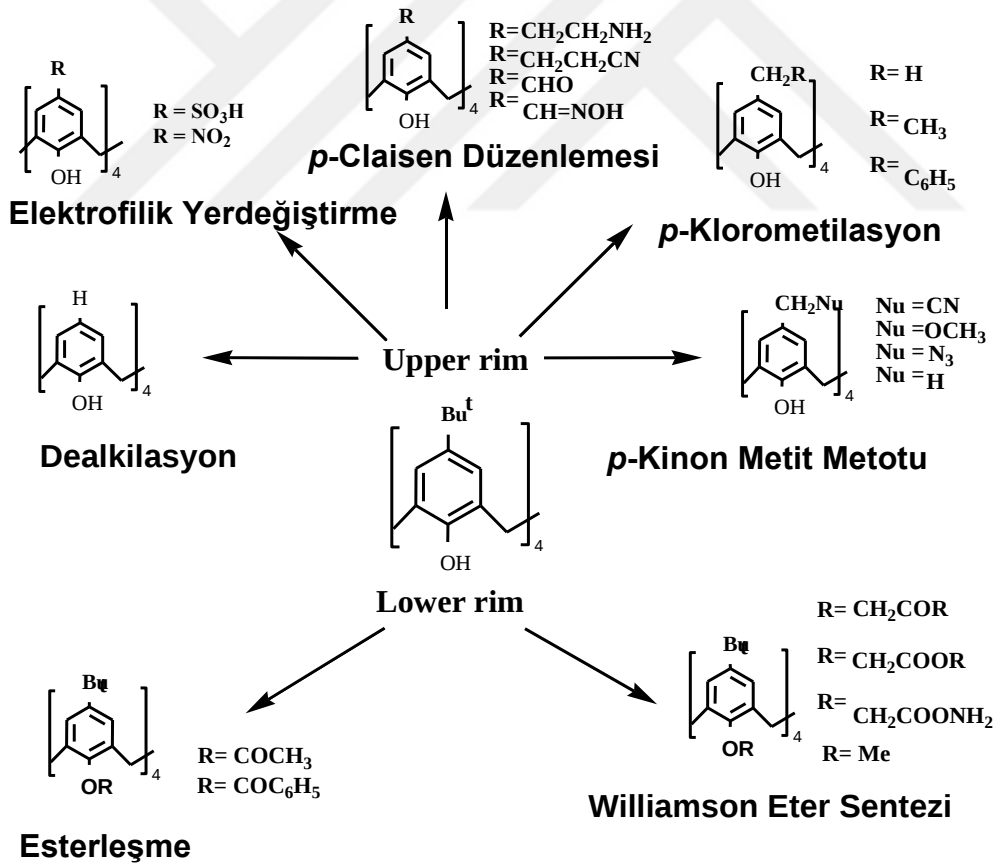
Şekil 2.10. Kaliksaren yapısının bölgesel olarak sınıflandırılması (Morzherin ve ark 1993).



Şekil 2.11. Kaliks[4]arenlerin konformasyonları (Morzherin ve ark 1993).

2.6.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

Supramoleküler kimya çok hızlı bir şekilde gelişmeye devam etmektedir. Bu gelişim ile beraber, molekül içi boşluğu olan makrosiklik moleküllerin türevlendirilmesi, sentezi ve tasarlanması konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların büyük bir bölümü üst ve alt bölgelerinden kaliks[4]aren moleküllerinin kiral aminlerle türevlendirilmesi olmuştur. Kaliksarenler farklı fonksiyonel yapılardan meydana gelen host moleküllerin sentezinde kullanılmaktadır. Kaliksaren moleküllerinin alt ve üst bölgelerinden türevlendirilmesi konusunda birçok araştırma çalışmaları bulunmaktadır. Kaliksaren molekülleri diğer moleküller ile değerlendirildiğinde, anyonlar, katyonlar ve nötral moleküllere karşı iyi bir host molekülü olarak kullanılabilir. Bunlara örnek olarak, fenolik grupların p-pozisyonunda (upper rim) iki veya daha fazla fonksiyonel grup bulunduran kaliksarenlerin sentezinde farklı metotlar geliştirilmiştir (Erdemir, 2006) (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Kaliksarenlerin farklı şekillerde türevlendirilmesi (Erdemir, 2006).

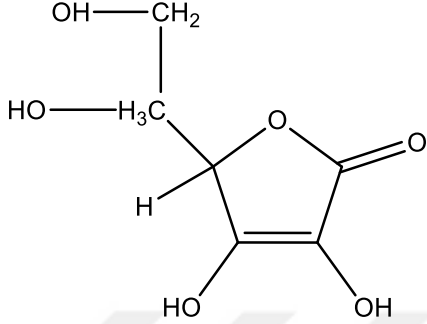
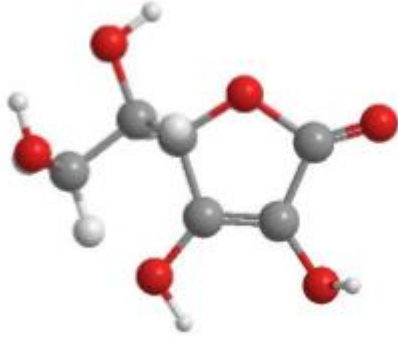
2.7. Askorbik Asit

C vitamini olarak bilinen askorbik asitin IUPAC adı (5R)-[(1S)-1,2-dihidroksietil]-3,4-dihidroksifuran-2(5H)'dir. Askorbik asitin (AA) kimyasal yapısı, diğer altı karbonlu monosakkaritlere benzeyen bir ketolaktondur (Tablo 2.5.). Askorbik asidin kimyasal olarak ışığı sola döndüren enantiyomerine 'C vitamini' denilmektedir ve insan kan plazmasında AA yaklaşık 0,1 mmol L⁻¹ düzeyinde bulunmaktadır (Thiagaraja ve Chen 2007).

AA üzerindeki ilk bilimsel çalışmalar 1907'de yılında Holst ve Frolich adındaki iki araştırmacı sayesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarında AA'nın öncelikle yeşil sebze ve meyveler olmak üzere çeşitli besin maddelerinde gözlenen iskorbüt hastalığını önleyici etkilerinin olduğunu belirlenmiştir. 1912 yılında ise, C.Funk, iskorbüt hastalığının besinlerde bulunan bir maddenin eksikliği sonucu ortaya çıktığını tespit etmiştir. Besinlerde eksik bulunan bu maddeye antiskorbutik vitamin adını verilmiştir. 1920 yılına gelindiğinde ise, Drummond yapmış olduğu çalışmalarda antiskorbutik vitamini için Vitamin C adını kullanmıştır. 1918-1929 yılları arasında Zilva ve arkadaşlarının antiskorbutik vitamini üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında limondan saf olarak AA izole ederek, belirleyici bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerini belirlemişlerdir (Xu ve ark. 2007).

1928 yılında Szent-Gyorki adrenal bezlerinden, portakal ve lahana üzerine yaptığı çalışmalarında AA'yı ayırmayı başarmıştır. Ancak Szent-Gyorki 1932 yılına kadar AA'nın antiskorbutik vitamini olduğunu anlayamamıştır. 1932 yılından itibaren Tillmans, Vedder, Nelson, Harris ve Von Vargha gibi önde gelen araştırmacılar yapmış oldukları çalışmalarıyla vitaminin kimliğinin belirlenmesinde önemli yol katetmişlerdir. Ardından glikozdan AA sentezi gerçekleştirilip, AA ismi araştırmacı Szent-Gyorki'e ithafen verilmiştir. L – Ksiloaskorbik asidin günümüzde yaygın olarak kullanılan isimleri, AA ve C vitamini. Askorbik asit keşfinden bu yana değişik adlandırılmalarda bulunulmuştur. Bunlar; cevitamik asit, antiskorbutik vitamin, heksuronik asit, skorbutamin ve redoxon olarak da adlandırılmaktadırlar (Selimoğlu, 2013).

Tablo 2.5. Askorbik asite ait genel bilgiler (Needs, 1985)

Molekül Adı:	Askorbik Asit
Kapalı Formülü:	$C_6H_8O_6$
Açık formülü:	Vitamin C, 3-Keto-L gulofuranolakton; 3-Okzo-L gulofuranolakton
Açık formülü:	
3D görüntüsü:	
Molekül Ağırlığı:	176,12 g/mol
Erime Noktası:	189 °C
Yoğunluğu:	1.65 g/cm ³

2.7.1. AA'nın insan sağlığı için önemi

Askorbik asitin canlı metabolizmasında kolajen üretimi, doku onarımı ve alyuvarların işlemesine kadar çeşitli görevleri vardır. AA'nı (C vitamini) aşırı eksikliğinde ortaya çıkan hastalığa iskorbüt adı verilir. İskorbüt hastalığının farklı belirtileri bulunmaktadır. Bunlar, halsizlik, dişeti kanamaları, ciltte morluklar, eklemlerde ağrı sıkça görülen belirtilerindendir. C vitaminin aşırı eksikliğinde oluşan iskorbüt hastalığı günde 50-100 mg C vitamini alınarak tedavi edilebilmektedir (Karasakal 2007).

Beyin fonksiyonları, yağ asidi metabolizması, enfeksiyona duyarlılık ve yorgunluk hissi üzerinde C vitamininin etkileri vardır. Metal iyonlarının geçişi ile ilişkisi, indirgeyici

özelliği ve serbest oksijenin radikal türevleri ile reaksiyonu biyolojik fonksiyonlarının temelini oluşturur. L – Askorbik asit eksikliği, dalaktan diğer dokulara demir aktarımının yavaşlamasına sebep olur. Demir yükleme tedavisinde ek olarak L- Askorbik asit kullanımı demirin vücut depolarından diğer dokulara aktarılmasını arttırmaktadır. Bu sebep ile anemi tedavisinde AA önemli bir vitamindir (Kutlu 2012).

DNA'ya zarar veren serbest radikalleri indirgemekte, katarakta neden olan oksidanları etkisiz hale getirmekte ve hücrel faaliyet bozukluklarını önlemekte C vitaminin önemli etkileri vardır. Ayrıca AA ve E vitamini ikili olarak tokoferoksil adı verilen serbest radikali vücutta etkisiz hale getirmekte ve vücuda zarar veren süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH) radikalleri ile reaksiyona girerek onların etkilerini azaltmaktadır.

C vitamini özellikle turuncgillerde, çeşitli sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunur. Buna karşılık, hayvansal ürünlerde sadece süt ve ciğerde, düşük düzeyde bulunmaktadır (Menevşeoğlu 2012).

2.7.2. AA'nın kullanım alanları

Askorbik asit (AA), genellikle pH kontrolü amacıyla bir asit düzenleyici olarak kullanılmasına rağmen, gıda ürünlerinde asidik bir tat vermektedir. Bira endüstrisinde antioksidan olarak kullanılan AA; bulanıklığı engelleyerek biranın raf ömrünü iyileştirmekte, et endüstrisinde rengin sürdürülmesi ile ilgili olarak koruyucu görev yapmakta iken, fırıncılık endüstrisinde geliştirici ajan olarak, meyve pulp ve sularında ise renk solmasının önlenmesinde kullanılmaktadır. Bunun dışında AA, tereyağı, donmuş yumurta ürünleri, toz ve konsantre süt, donmuş patates vb ürünlerde. bunlara benzer görevler yapabilmektedir.

Sodyum askorbat ve potasyum askorbat olmak üzere iki adet tuzu olan askorbik asit, özellikle konserve veya şişelenmiş ürünler gibi tepe boşluğu olan ürünlerde oksijen tutucu olarak kullanılmaktadır (Menevşeoğlu 2012).

2.8. Kiralite

Stereoizomerler, atomları aynı sırayla, ancak farklı bir geometriyle bağlı olan bileşiklerdir. Enantiyomerler ve diastereomerler olmak üzere iki tür stereoizomer vardır. Birbirlerinin enantiyomerleri olan iki bileşik aynı fiziksel özelliklere sahiptir, ancak polarize ışığı döndürdükleri yönde ve diğer bileşiklerin farklı optik izomerleri ile nasıl etkileşime

girdikleri farklıdır. Doğada, amino asitler (akiral olan glisin hariç) gibi kiral biyolojik bileşiklerin yalnızca bir enantiomeri yaygın olarak mevcuttur. Sonuç olarak, bir bileşiğin farklı enantiyomerleri, önemli ölçüde farklı biyolojik etkilere sahip olabilmektedir.

Diastereomerler, bir yansıma ile ilişkili olmayan stereoizomerlerdir. Bunlar ne ayna görüntüleri ne de üst üste binilebilir nitelikte değildirler. Bunlara cis-/trans- veya E-Z izomerleri ve enantiyomerik olmayan optik izomerler dahildir. Enantiyomerlerin aksine, diastereomerlerin nadiren aynı fiziksel özellikleri vardır. Enantiyomerik çiftlerin varlığı, kiralite olarak bilinmekte ve molekülleri, enantiyomer olarak mevcut olanlara kiral moleküller denilmektedir. Temel olarak, kiralite terimi, ayna görüntüleri ile örtüşmeyen nesnelerin tanımıdır (Şekil 2.13.). Eğer bir molekül ayna imgesiyle örtüşmüyorsa, bu moleküllere kiral moleküller denir. (Zahawi 2011)

Kiral moleküllerin, içinden geçen düzlemi polarize monokromatik ışığın polarizasyon düzlemini döndürme özelliği vardır. Bu duruma optik aktivite denir. Sağ el ile sol el arasındaki fark evrensel olarak bilinir ve gözlemlenmesi kolaydır, birçok enantiyomer çifti konvansiyonel olarak D- ve L-enantiyomerleridir. Son on yılda kiral moleküller üstün optik özelliklerinden dolayı araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Kiralite, kiral katalizör, biyosensör ve benzeri tasarım için temel özellikler arasında yerini almaya başlamıştır. Dahası, bu moleküllerin enantiyoseçici ayırma, lineer olmayan optikler ve dairesel polarizatörler alanında potansiyel bir uygulaması bulunmaktadır (Zahawi 2011)

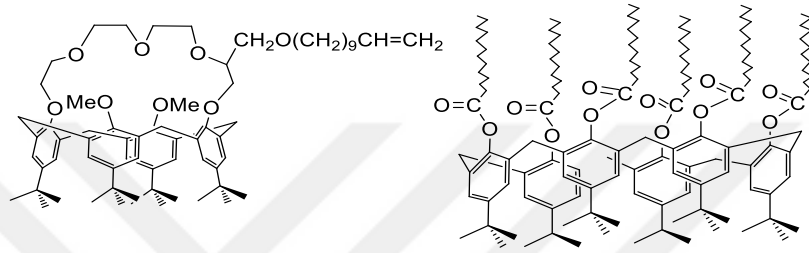
Kiralite kavramı ayrıca biyosensörlerin uygulanmasıyla da incelenebilmektedir. Biyosensörlerde, biyoreseptör olarak kullanılan bir enzim, enzim ve elektrot yüzeyi arasında doğrudan elektron transferine izin vermeyen bir yapıya sahiptir. DNA veya proteinler gibi kendiliğinden birleştirilmiş supramoleküler yapılar, sarmal virüsler, bütün mozaikleri, bakteriler, deniz kabukları, salyangoz veya bitkiler gibi makroskopik canlı sistemler gibi farklı mikroorganizma türleri gibi nano ölçekli biyomakromoleküller olarak listelenmektedir. Kiralitenin bu safhaları arasında, moleküler ve supramoleküler düzeyde kiralite çekici bir olgu olması şiddetli bir şekilde multidisipliner araştırmalarla ilişkilidir. Kimya, fizik, biyoloji, tıp malzemeleri, nano-bilim, ilaçların ve fonksiyonel moleküllerin moleküler ve supramoleküler kiral tasarımı, sayısız faydalı tıbbi uygulamayı vaat etmektedir. Ayrıca supramoleküler yapılar, ayarlanabilir boyut şekli ve biyoaktif yapılarına bağlı olarak, kiral tanıma, kiral algılama temelinde büyük potansiyel uygulamalar içeren önemli kiral yapılardır (Hatip 2016).



Şekil 2.13. Kiralitenin şematik gösterimi (Hatip 2016).

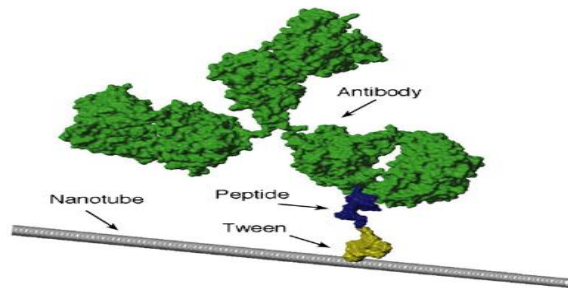
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Son yıllarda kaliksarenlerin üstün özelliklerinin ortaya çıkması, onların sensör özelliklerinin de araştırılmasına ve gelişen teknoloji ile biyosensör sistemleri konusunda yeni gelişmelerine yol açmıştır. Bu çalışmaların öncülerinden birisi, Zhou ve ark. (1997) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sıvı ortamda kaliksaren türevi olmak üzere (Şekil 3.1.) olmak üzere altı çeşit madde farklı amin türevlerinin tanınmasında QCM kristalleri için kaplama malzemesi olarak kullanılmıştır.



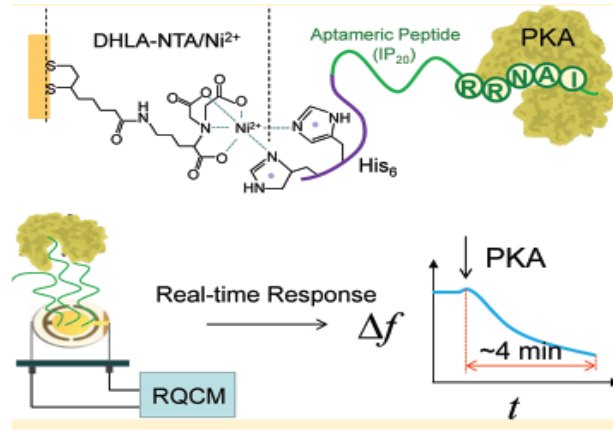
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan kaliksaren moleküllerinin yapısı (Zhou ve ark, 1997)

QCM' in biyosensör uygulamaları konusunda yapılan bir çalışmada, insan serumunu doğrudan tahlil etmek için karbon nanotüp temelli bir immunosensör geliştirmişlerdir. Eklem iltihabı (RA) özel peptidi, tek duvarlı karbon nanotüp ile fonksiyonlandırılmış ve QCM kristali üzerine immobilize edilmiştir. Nanotüp temelli sensörleri incelemek için RA'lı bir hastadan alınan serum kullanılmış ve QCM ile antikor bağlanması tespit edilmiştir (Şekil 3.2.) (Drouvalakis ve ark 2008).



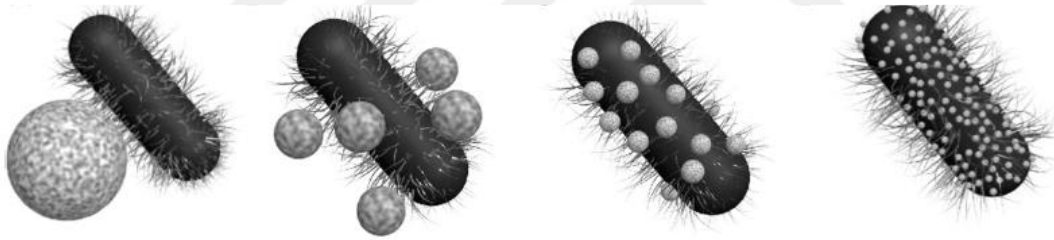
Şekil 3.2. Peptit-antikor etkileşiminin gösterimi (Drouvalakis ve ark 2008).

QCM kullanılarak yapılan diğer bir biyosensör çalışmasında, protein kinazın tek seferde tespit edilmesi için aptamer fonksiyonlu QCM sensörleri kullanılmıştır (Şekil 3.3.). Protein kinazın algılanması 10 dakikadan az bir sürede gerçekleşmiştir (Xu ve ark 2012).



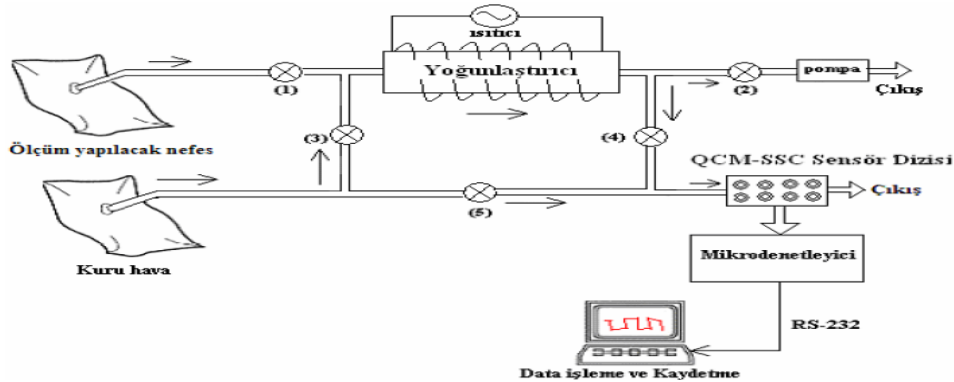
Şekil 3.3. Protein kinazın algılanması için hazırlanan film ve sonuçların gösterimi (Xu ve ark 2012).

E-coli bakterisinin algılanmasında QCM immunosensör içinde farklı boyutlarda yapıları (mıknatıs, silika ve polimer) araştırılmıştır. Mikro ve nano yapıdaki bu yapılar ile E-coli antikoru birleştirilmiştir. Şekil 3.4.'te görüldüğü üzere, E-coli hücrelerinin, elektrot üzerine immobilize olan antikorlar tarafından yakalandığı tespit edilmiştir (Jiang ve ark 2011).



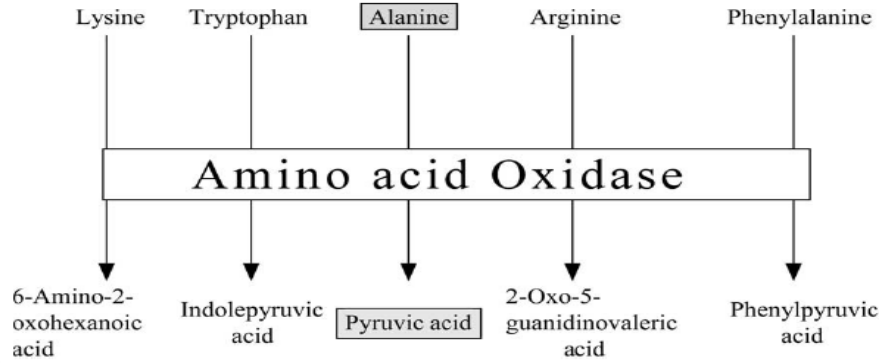
Şekil 3.4. E-coli ile antikorların etkileşimi (Jiang ve ark 2011).

Gerçekleştirilen bir TÜBİTAK projesinde, QCM tabanlı elektronik burun sistemi kullanarak (Şekil 3.5.) diyabet hastalarının nefesindeki asetona karşı sensör dizisinin vermiş olduğu tepkiler kullanılarak kan şekeri değerinin belirlenmesi açıklanmıştır (Saraoğlu 2009).



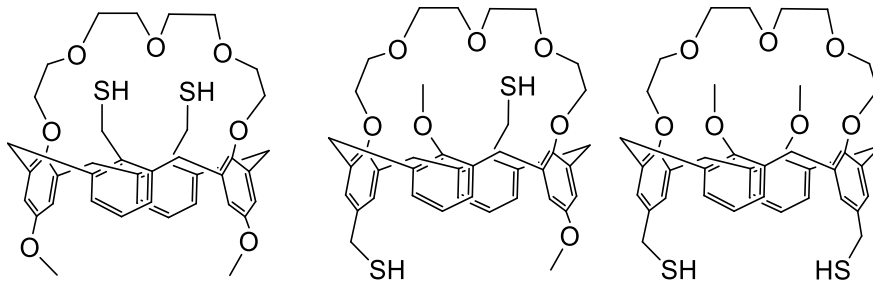
Şekil 3.5. QCM tabanlı elektronik burun sistemi ve diyabetli hasta nefesi algılama düzeneği (Saraoğlu 2009).

Aminoasitlerin algılanması konusunda yapılan bir çalışmada ise, amino asit türevlerinden, pürivik asitin sadece D- ve L-alanin amino asitlerden meydana geldiği Şekil 3.6.'da gösterilmiştir. D- ve L-alaninin algılanması amperometrik metotla gerçekleştirilmiştir (Inaba ve ark 2003)



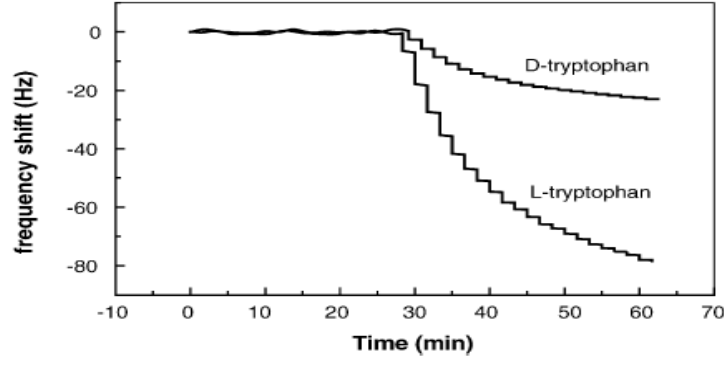
Şekil 3.6. Amino asit türevlerinin amino asit oksidaz enzimi ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünler (Inaba ve ark 2003).

Kaliksarenlerin bir başka türevi olan kalikscrown eterler ile amino asit algılama konusunda yapılan çalışmalardan birisinde, UV-Vis spektrofotometrik titrasyon ile 3 farklı konformasyona sahip kalikscrown eter (Şekil 3.7.) ve amino asitler arasındaki komplekslerin birleşme denge sabitleri belirlenmiştir (Amiri 2012).



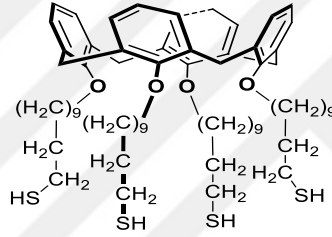
Şekil 3.7. Amino asit algılanmasında kullanılan farklı konformasyondaki kalikscrown eterler (Amiri 2012).

QCM kullanılan bir polimerik biyosensör uygulamasında, moleküler baskılama tekniği kullanılarak, L- ve D-triptofanın (aminoasit türevi) enantiyoseçimli olarak algılanması sağlanmıştır. Çalışmada L-triptofanın D- triptofana göre daha iyi algılandığı bulunmuş (Şekil 3.8.) ve ayrıca moleküler baskılama tekniğinin getirmiş olduğu avantaj da ortaya çıkmıştır (Liu ve ark 2006).



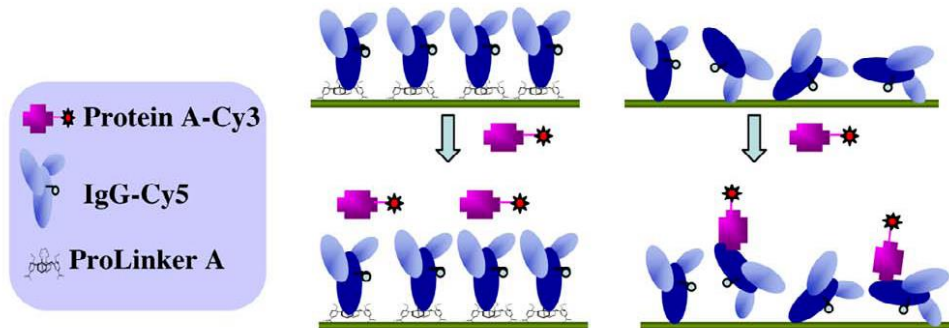
Şekil 3.8. L- ve D-triptofana karşı polimerik biyosensörün frekans tepkileri (Liu ve ark 2006).

Kaliksaren (Şekil 3.9.) temelli biyolojik sensör ile ilgili bir çalışmada, QCM algılama tekniği kullanılarak dopaminin algılanması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada önceki dopamin algılama çalışmalarına nazaran çok daha verimli bir sensör geliştirilmiş ve 20 nM olan dopamin algılama limiti 50 pM seviyesine düşürülmüştür (Snejdarkova ve ark 2010).



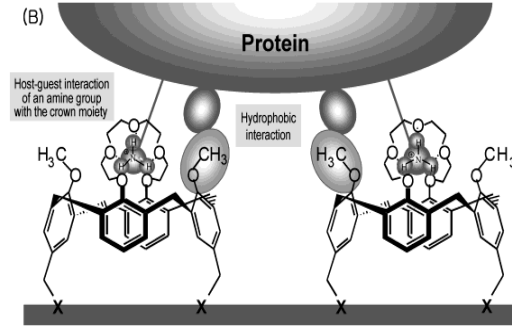
Şekil 3.9. Dopaminin algılanmasında kullanılan kaliksaren türevi (Snejdarkova ve ark 2010).

Kaliksarenlerin protein immobilizasyonu konusundaki bir çalışmada, kalikscrown türevlerini kullanarak mikroçipler hazırlanmış ve mikroçiplere protein immobilizasyonu sağlanılarak (Şekil 3.10.) prostat spesifik antijenine karşı tepkileri floresans şiddetleri ölçülerek tespit edilmiştir (Oh ve ark 2005).



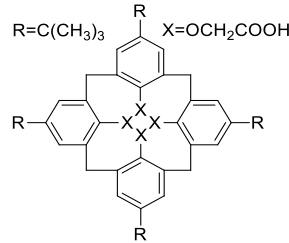
Şekil 3.10. Kalikscrownlu ve kalikscrownsuz çiplerin moleküler algılamada düzen farkı (Oh ve ark 2005).

Kaliksarenlerin kullanıldığı bir çalışmada, kalikscrown türevleri kullanılarak hazırlanmış olan protein çiplere protein immobilizasyonu (Şekil 3.11.) gerçekleştirilip protein-protein etkileşimleri QCM metodunun yanı sıra floresans şiddeti ölçülerek de incelenmiştir (Lee ve ark 2013).



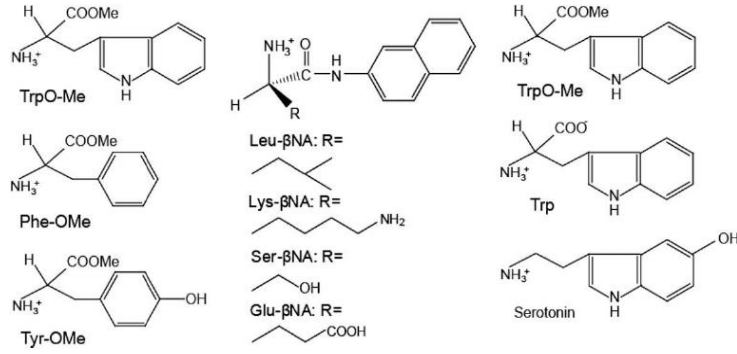
Şekil 3.11. Kalikscrown kaplı altın kuartza proteinin immobilizasyonu (Lee ve ark 2013).

Kaliksarenlerin kullanıldığı amino asit çalışmalarından bir diğerinde , elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) kullanılarak bazı amino asit türevleri ve kaliksaren temelli moleküller arasındaki kompleks oluşum kabiliyetleri incelenmiştir. Kaliksaren molekülleri arasında karboksilik asit ile fonksiyonlandırılmış olan türev (Şekil 3.12.), en iyi hassasiyeti göstererek, 1×10^{-3} M arjinin ve 6×10^{-3} M lisinin algılanması sağlanmıştır (Hassen ve ark 2007).



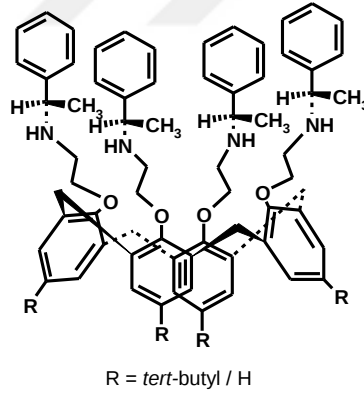
Şekil 3.12. Karboksilik asit türevli kaliksaren (Hassen ve ark 2007).

Karboksilik asit ile türevlendirilmiş kaliksaren moleküllerini amino asit türevlerinin (Şekil 3.13.) adsorpsiyonu çalışmasında kullanmışlardır. Bu çalışmada adsorpsiyon değerlerinin belirlenmesinde UV-Vis. spektrofotometresi ile HPLC sistemlerini kullanılmıştır. Araştırmacılar kaliks[6]aren ve kaliks[8]aren türevlerinin kaliks[4]aren türevine göre adsosiyondadaha verimli olduğunu göstermişlerdir (Oshima ve ark 2009).



Şekil 3.13. Adsorpsiyon çalışmasında kullanılan amino asit türevleri (Oshima ve ark 2009).

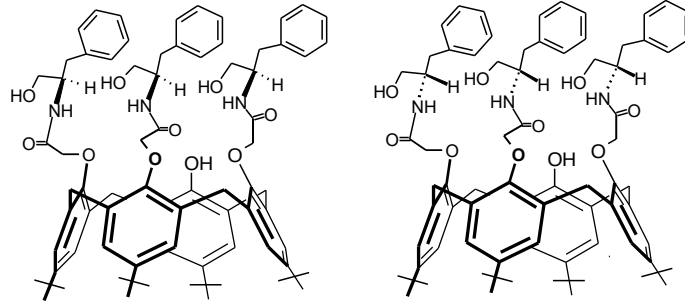
Yaptıkları bir çalışmada kiral α -aminler ve α -amino asitler için sıvı faz ekstraksiyon ajanı olarak (S)-(1)-feniletilamin fonksiyonel grubu bulunduran yeni kiral kaliksaren türevlerini (Şekil 3.14.) sentezlenmişler ve bu bileşiklerin L-fenilalanin metil esteri hidroklorür, D-fenilalanin metil esteri hidroklorür, L-alanin metil esteri hidroklorür, D-alanin metil esteri hidroklorür α -amino asitlerinin ve (R)-(+)-1-feniletilamin (S)-(-)-1-feniletilamin kiral α -aminlerinin ekstraksiyon özelliklerini incelemişlerdir. Sonuç olarak *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiğinin *p-H*-kaliks[4]arene göre daha iyi bir ön organizasyon ile kullanılan amino asitlere karşı daha yüksek bir ekstraksiyon özelliği gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (Tabakci ve ark 2005).



Şekil 3.14. Amino asit ve kiral amin ekstraksiyonunda kullanılan kiral kaliksaren türevleri (Tabakci ve ark 2005).

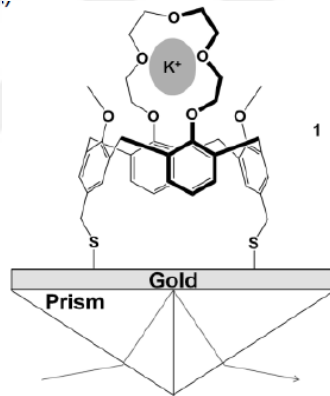
Kaliks[4]arenin L- ve D-fenilalaninol ile türevlendirilerek üç amino alkol birimi içeren kiral kaliks[4]arenlerin (Şekil 3.15.) sentezi ve amino asit ekstraksiyon özelliği incelenmiştir. Deneylerde, D-alanin metil ester hidroklorür, L-alanin metil ester hidroklorür, D-fenilalanin metil ester hidroklorür, L-fenilalanin metil ester hidroklorür, D-triptofan metil ester hidroklorür ve L-triptofan metil ester hidroklorür amino asit metil ester grupları incelenmiştir. Araştırmacılar, kaliks[4]aren türevlerinin çoklu H-bağları yaparak incelenen aminoasit

türevleri ile iyi bir kompleksleme kabiliyeti gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (Erdemir ve ark 2007).



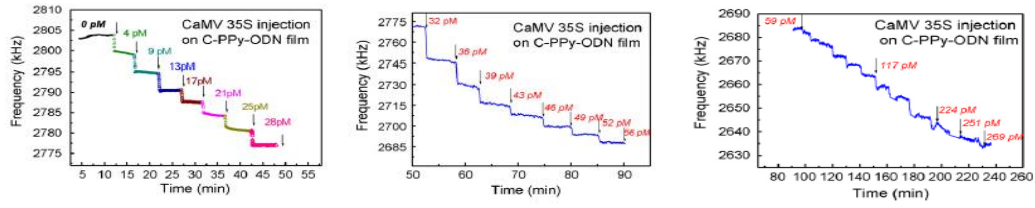
Şekil 3.15. Amino asit ekstraksiyonunda kullanılan üç amino alkol grubu içeren kiral kaliksaren türevleri (Erdemir ve ark 2007).

Yapılan bir başka çalışmada ise, tiyol türevli bir kaliks[4]crown-5 bileşiği altın yüzeyine immobilize edilerek (Şekil 3.16.) K^+ seçimli bir sensör geliştirilmiştir (Chen ve ark 2008).

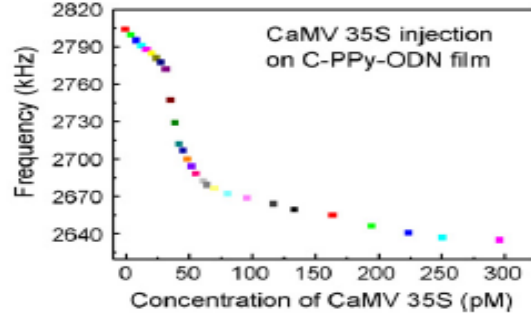


Şekil 3.16. K^+ seçimli sensör kaplama malzemesi olan altın yüzeyine immobilize edilmiş bir kaliks[4]crown-5 türevi (Chen ve ark 2008).

Çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) esaslı genetiği değiştirilmiş organizma (GDO) için DNA'nın elektrokimyasal algılanmasını açıklayan doplu polipirolün (polipirol) DNA hibridizasyonu QCM ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ile incelenmiştir. MWCNT-polipirol DNA sisteminin davranışı ile ilgili Faradaysal yük aktarma direnci (RCT) sinyalindeki değişimin, DNA tamamlayıcı hedef konsantrasyonu ile doğru orantılı değiştiği belirlenmiştir. QCM ve EIS verileri; elektrokimyasal MWCNT-PPy filmlerinin, son derece hassas olduğunu göstermiştir. Prensip olarak, bu sistemin, DNA biyosensör yapısı ve aynı zamanda protein için de uygun olduğu sonuçlara bakılarak anlaşılmıştır (Lien ve ark 2010).

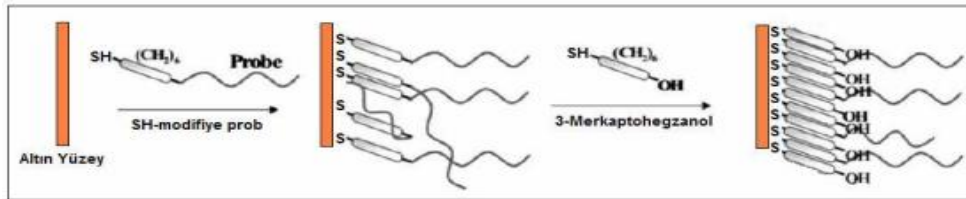


Şekil 3.17. C-PPy filmine ait zaman-frekans grafikleri (Lien ve ark 2010).

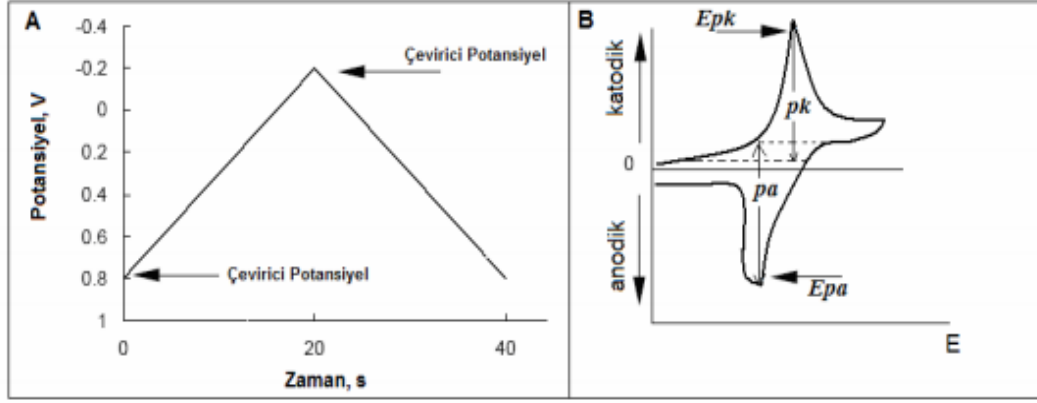


Şekil 3.18. C-PPy filmine ait konsantrasyon grafiği (Lien ve ark 2010).

Bir doktora çalışmasında QCM kullanılarak altın yüzeyine farklı iki şekilde ss-DNA bağlayarak biyosensör tasarlanmıştır. İlk yöntemde SH-modifiyeli ss-DNA, ikinci yöntemde ise değişik kimyasal bağlama ajanları kullanılarak yüzey kaplandıktan sonra ss-DNA bağlanmıştır (Şekil 3.19). İkinci yöntemle gerçekleştirilen çalışma neticesinde DNA hibridizasyonu gerçekleştirilmiştir. Hibridizasyon aşamaları gerçek zamanlı olarak izlenerek, hastalık ön teşhisi, bakteri ve virüs tespiti gibi çalışmalarda, QCM'in yüksek hassasiyete sahip bir sistem olduğu belirlenmiştir. İlk çalışmada, madde-DNA etkileşim süresi ve madde derişimi arttıkça guanin yükseltgenme sinyalinin düştüğü gözlemlenmiştir (Şekil 3.20). Sonuç olarak yapılan birinci çalışmada, DNA ile etkileşen voltametrik özellikli birçok maddenin kemoterapi uygulamalarında kullanılabileceği görülmüştür (Diltemiz, 2006)

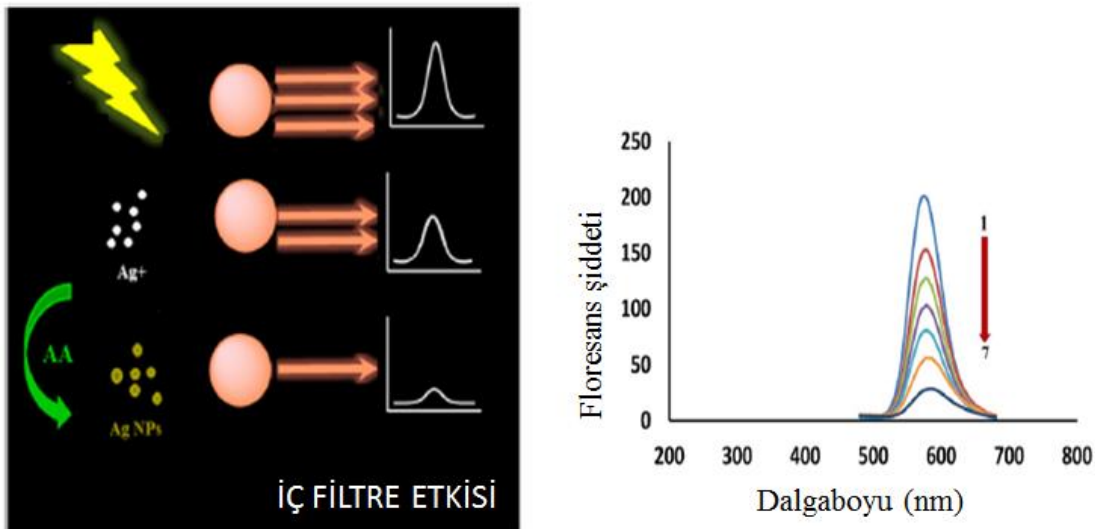


Şekil 3.19. SH-modifiye probun altın yüzeye bağlanması (Diltemiz, 2006)



Şekil 3.20. a)Döngüsel potansiyel tarama profili, b)Elde edilen akım-potansiyel eğrileri (Diltemiz, 2006)

Eser miktarda askorbik asit (AA) tespiti için duyarlı bir biyosensör yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada kolloidal gümüş nanoparçacıkları (SNP), bir indirgeme ajanı olarak AA varlığında gümüş iyonunun kimyasal indirgemesi ile başarılı bir şekilde üretilmiştir. Üretilen gümüş nanoparçacıklar, UV-vis, dinamik ışık saçılması (DLS), zeta potansiyeli ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile karakterize edilmiştir. SNPlar, bir iç filtre etkisi (IFE) yoluyla CdTe kuantum noktaları için güçlü bir floresans söndürücü olarak görev yapmıştır. SNP'lerin emisyon bandı tamamen QD'lerin emisyon ve uyarım bantlarını kapsamıştır. Bu nedenle, floresans sinyalindeki azalmanın, $0.2-88.0 \text{ ng mL}^{-1}$ doğrusal aralığında AA konsantrasyonuna ve 0.02 ng mL^{-1} algılama limitine bağlı olduğu görülmüştür (Şekil 3.21.). 1.8 ve 8.8 ng mL^{-1} AA'nın saptanması için sırasıyla % 2.3 ve % 2.8'lik ($n = 5$) standart sapmalar elde edilmiştir (Rezaei ve ark 2017).

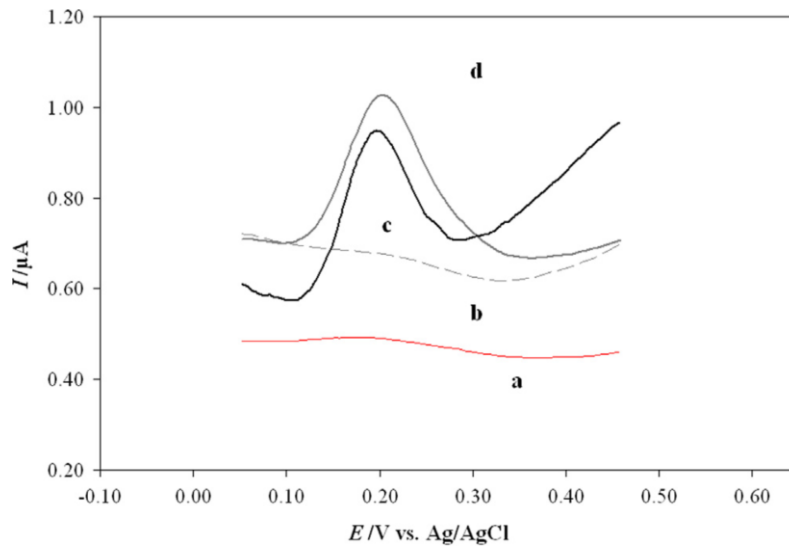


Şekil 3.21.a) AA'nın eklenmesiyle CdTe kuantum noktalarının floresansının söndürülmesi için şematik tasarım, b) Optik sensörün floresans spektrumu (farklı AA konsantrasyonu) (Rezaei ve ark 2017).

Tablo 3.1. $1,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹ AA varlığında potansiyel hata türünün girişim çalışması (Rezaei ve ark 2017).

Potansiyel olarak karışan türler	
Glikoz	100
Cl ⁻	50
Mg ²⁺ , SO ₄ ⁻	35
Üre	20
K ⁺ , Br ⁻	18
Ca ²⁺	15
NO ₃ ⁻	10
Dopamin, Cu ²⁺	8

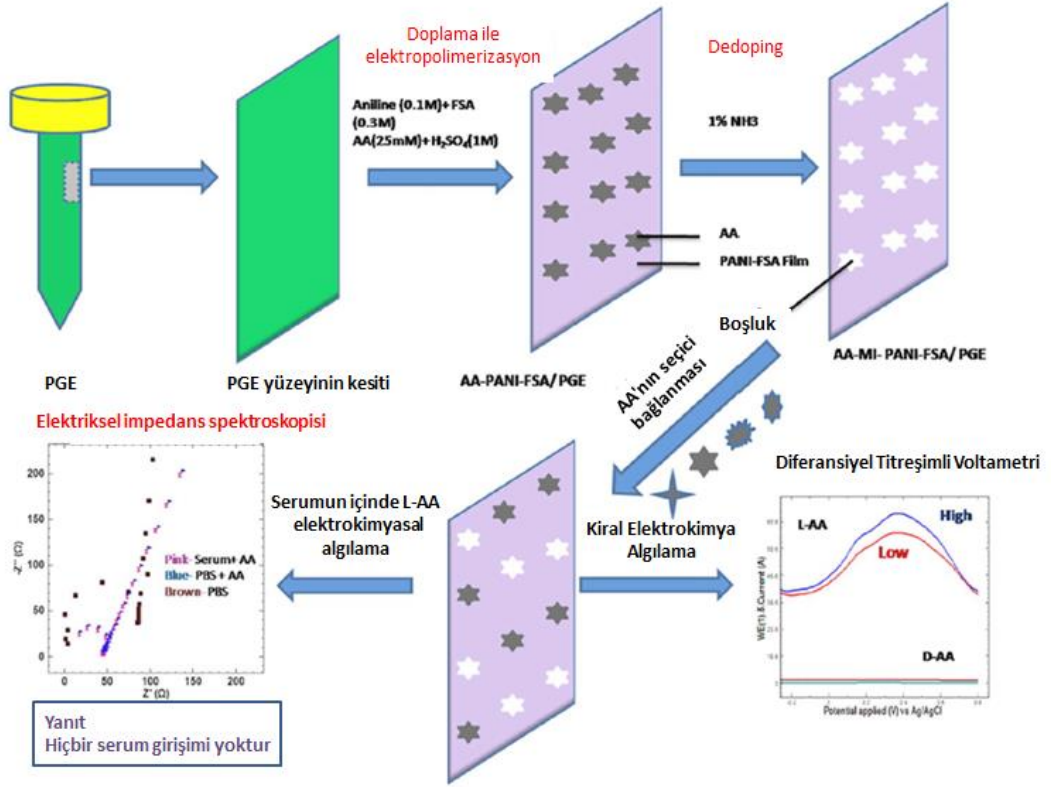
Askorbik asit (AA) varlığında epinefrin (Epi) tayini için yeni bir elektrokimyasal sensör oluşturmuşlardır. Au TMBH kendiliğinden bir araya getirilmiş tek tabaka modifiye elektrodun karakterizasyonu (TMBH SAM-ME), [Fe (CN)]redoks çiftini kullanarak döngüsel voltametri (CV) ile araştırılmıştır (Şekil 3.22). Epi'nin modifiye edilmiş elektrot'da oksidasyonu, voltametrik yöntemlerle araştırılmış ve transfer katsayısı (a), iyonik değişim akım yoğunluğu (io), katalitik hız sabiti (kh) ve difüzyon katsayısı (D) değerleri hesaplanmıştır. Bu modifiye edilmiş elektrodun avantajları, TMBH SAM-ME yüzeyinde Epi'nin oksidasyon ürünlerine karşı tekrarlanabilirliği, kararlılığı ve antikirlenme etkisi olmuştur (Zohreh ve ark, 2017). Ayrıca Tablo 3.2'de insan kan serumundaki Epi tayini için Au-TMBH SAM elektrodunun uygulanmasına ait veriler gösterilmiştir (Zohreh ve ark 2017).



Şekil 3.22.a) pH 6.0'da 0.1 M PBS'nin DPV eğrileri, (b) $1.2 \cdot 10^{-4}$ M AA'nın, (c) $2.0 \cdot 10^{-5}$ M AA'nın Epi ve (d) $2.0 \cdot 10^{-5}$ M Epi + $1.2 \cdot 10^{-4}$ M Au TMBH üzerinde 10^{-4} M AA PV eğrileri (Zohreh ve ark 2017).

Tablo 3.2. İnsan kan serumunda Epi tayini için Au-TMBH SAM elektrodunun uygulanması (Zohreh ve ark 2017).

Numune	Eklenen (μM)	Tespit edilen(μM)	Geri kazanma (%)
Serum	0.00	-	-
	1.96	2.01	102.55
	1.92	1.87	97.39

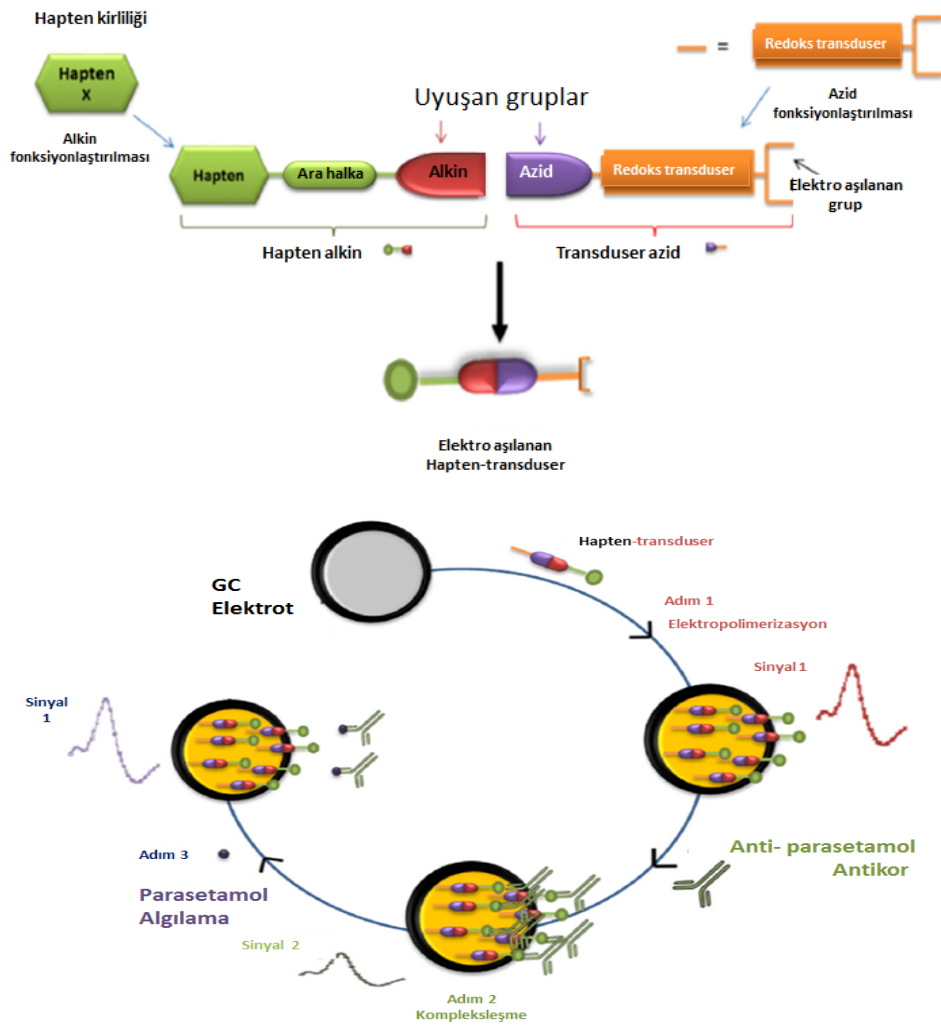


Şekil 3.23. Sensör üretimini ve elektrokimyasal algılamayı gösteren şema (Komal 2017).

Kiral elektrokimyasal sensör ile yapılan bir çalışmada, tabaka olarak L-askorbik asit kullanılarak elektro-kaynaklı moleküler olarak baskılanmış polimer esaslı ultra-ince film ile geliştirilmiş ve sensörün biyolojik verimliliği analiz edilmiştir. Kiral seçici sensörün serumdaki performansı, döngüsel voltametri, diferansiyel titreşimli voltametri ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi kullanılarak sulu ve serum örneklerinde L-askorbik asitle baskılanmış polianilin ferrosen sülfonik asit kalem grafit elektrodunun elektrokimyasal tepkisinin karşılaştırmalı bir çalışması yürütülerek değerlendirilmiştir. Sensör, çözeltilerde oldukça yüksek serum oranlarında eşit konsantrasyonlarda L-askorbik asidin sulu ve serum çözeltilerinde benzer elektrokimyasal tepkiler göstermiştir (Şekil 3.23.). Kompleks biyolojik ortamda çok yönlü etkileşime karşı mükemmel etki göstermiş ve dolayısıyla klinik uygulamalarda değerini doğrulamıştır. Yüzey morfolojileri, kiral sensörün taramalı elektron

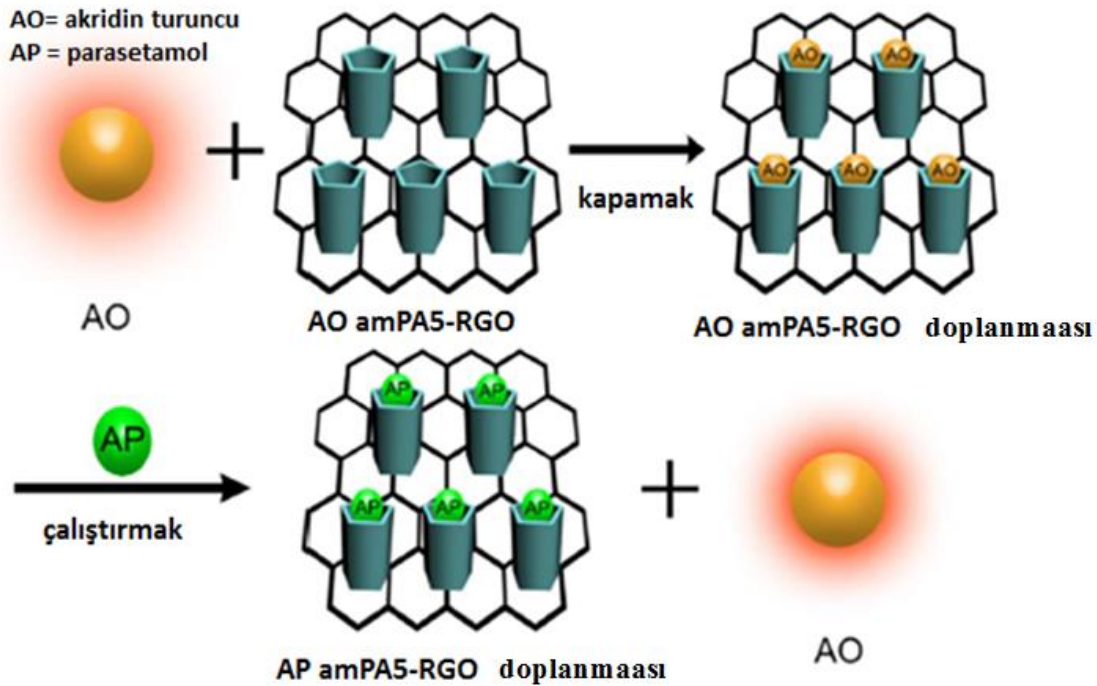
mikroskobu (L-askorbik asitin de-dopinginden önce ve sonra) ile karakterize edilmiş ve boş, baskılanmamış elektrot ile karşılaştırılmıştır. Elektrokimyasal empedans spektroskopisi tekniği ile nicel 1 μ M'lik bir tespit limiti L-askorbik asit ölçmek için moleküler olarak baskılanmış bir elektrot kullanılmıştır. Böylece biyomedikal alanlarda büyük bir öneme sahip, basit, hızlı ve düşük maliyete sahip bir sensör geliştirmiştir (Komal 2017).

Kalıcı farmasötik mikro-kirleticilerin elektrokimyasal olarak izlenmesi için yapılan bir çalışmada, genel ve çok yönlü bir metodoloji önerilmiştir. Sunulan sistemde, elektroaktif ve elektropolimerleşmiş bir hapten (tespit edilecek kirleticinin mimetik molekülü) ve hapten veya kirleticiyi moleküle bağlayan spesifik bir antikor temel alınmıştır (Şekil 3.24.). Parasetamol uygulanan bu elektrokimyasal immüno sensör, bir karışımda yapısal analoglara (aspirin, BPA ve piperazin) karşı çok düşük bir tespit limiti 10pM ($S / N = 3$) ve çok yüksek bir seçiciliğe sahip olduğu bulunmuştur (Wang ve ark 2015).

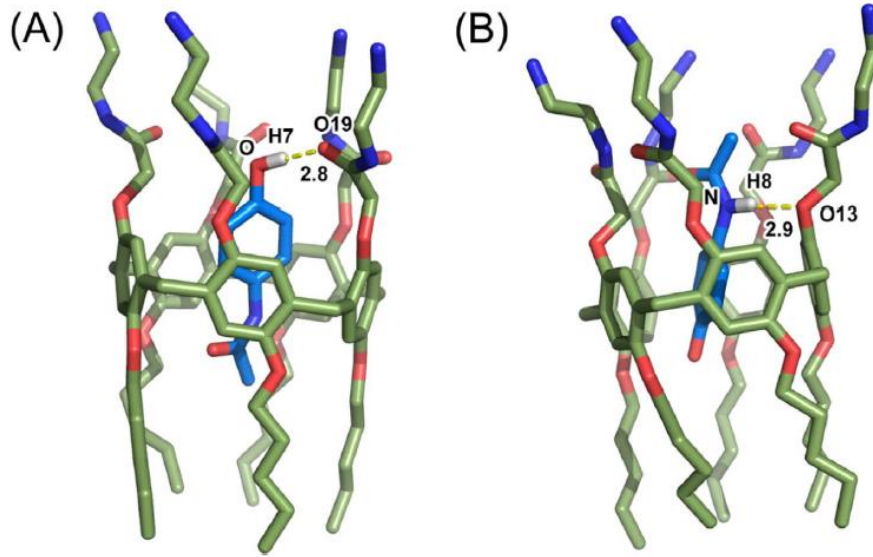


Şekil 3.24. Hapten-JUG çiftinin şematik gösterimi (Wang ve ark 2015).

Amfifilik pillar[5]aren (amPA5) ve sinyal sondası (akridin turuncu, AO)/hedef molekül (parasetamol, AP) arasındaki rekabetçi bir konak-konuk etkileşimine dayanan bir çalışmada duyarlı ve seçici bir yaklaşımı, amPA5 ile işlevselleştirilmiş indirgenmiş grafit oksit (AmPA5-RGO) bir reseptör olarak kullanılmıştır. Host-guest etkileşimi nedeniyle, AO ve AP molekülleri her ikisi de moleküllerin büyüklüğüne ve amPA5'in boşluğuna göre amPA5 ile 1:1 konuk-konak kompleksi oluşturacak şekilde amPA5'in hidrofobik iç boşluğuna girebildiği görülmüştür (Şekil 3.25.). Ancak AP, AO'dan daha fazla amPA5 ile etkileşime girdiğinden, AP'yi konak-konuk rekabeti ile tespit edilmişlerdir. Bu yöntem kullanılarak 0.05 μM (S/N= 3) düşük algılama limiti ve AP için 0,1-4,0 μM ve 4,0 32 μM doğrusal yanıt aralığı elde edilmiştir. AO- amPA5-RGO reseptörü olarak kullanılan AP'nin algılanması için flüoresan yaklaşım Şekil 3.26'da gösterilmiştir. Diğer yöntemlerden daha düşük algılama limiti ve daha geniş doğrusal aralık vardır. Bu nedenle, serum örneklerinde AP'yi tespit etmek için başarıyla kullanılmış ve u gelecek uygulamalar için umut verici olduğu düşünülmüştür (Zhao ve ark, 2017).

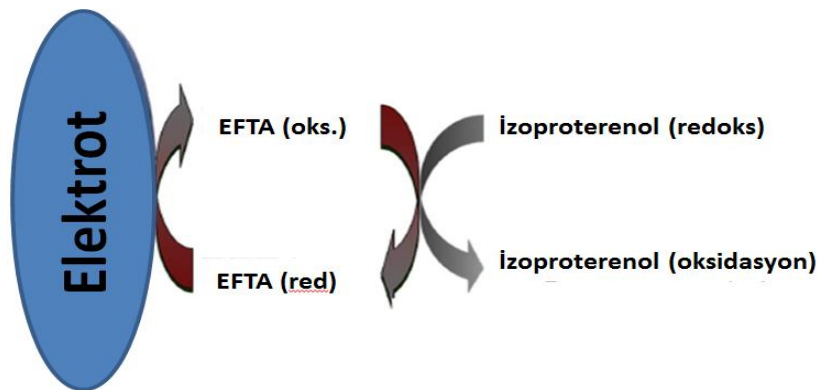


Şekil 3.25. AO- amPA5-RGO reseptörü olarak kullanılan AP'nin algılanması için floresan yaklaşım (Zhao ve ark, 2017).



Şekil 3.26. AP / amPA5 kompleksinin moleküler yerleştirme ile iki farklı moleküler şekli (Zhao ve ark, 2017).

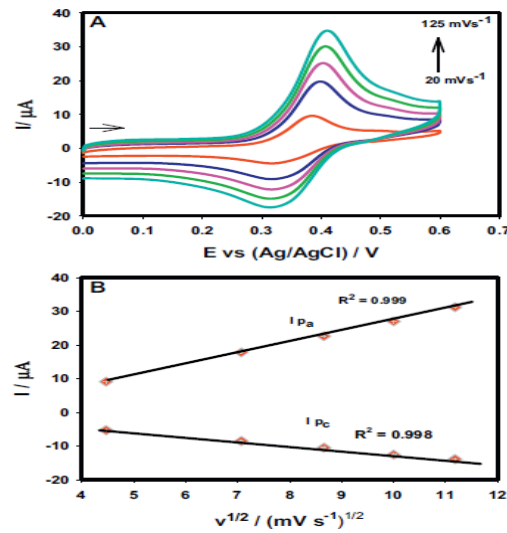
Grafen ve etil 2- (4-ferrosenil- [1,2,3] triazol-1-il) asetat (EFTA) ile modifiye edilmiş oldukça hassas ve seçici bir elektrokimyasal karbon pasta elektrodu (CPE) (EFTAG-CPE) ile yapılan bir çalışmada eşzamanlı izoproterenol, parasetamol, triptofan ve teofilin tayini için kullanılmışlardır. Elektrotun, fosfat tampon çözeltisi (pH = 7.0) içindeki farklı analitlerin oksidasyonlarında yüksek elektrokatalitik etkinlikler gözlenlenmiştir. İzoproterenol ve parasetamol arasında 0.190 V, izoproterenol ve triptofan arasında 0.510 V ve izoproterenol ve teofilin arasında 0.750 V olan iyi çözülen oksidasyon pikleri sağlanmıştır. Oksidasyon akımı, 0.1 ila 40.0 V ve 40.0 ila 600.0 μ M aralığında izoproterenol konsantrasyonu ile doğrudan doğruya orantılı olarak bulunmuştur ve bu analit için SWV analizleri ile 0.034 μ M (S/N = 3) EFTAG-CPE'ye dayalı tespit sınırı (3 sn) gözlemlenmiştir. Elektrotun, gerçek numuneler içinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Beitollahi ve ark 2017).



Şekil 3.27. EFTAG CPE'de izoproterenolün elektrokatalitik oksidasyonu (Beitollahi ve ark 2017).

Grafene dayalı yapılan bir çalışmada, aynı anda elektrokimyasal olarak indirgenmiş ve camsı bir karbon elektrota (GCE) bırakılan parasetamolün hassas algılanması için yüksek

performanslı bir elektrokimyasal sensör üzerinde çalışılmıştır. Elektrokimyasal olarak indirgenmiş grafenin (ERG) parasetamolün oksidasyonuna karşı elektrokatalitik özellikleri döngüsel voltametri (CV), diferansiyel titreşim voltametri (DPV) ve kronoamperometri ile analiz edilmiştir (Şekil 3.28). Karşılaştırma için, çeşitli ERG/GCE'ler, ERG'nin miktarını optimize etmek için farklı elektroforez döngüleri hazırlanmış. Deneysel sonuçlar, optimize edilmiş ERG/GCE'nin parasetamolün elektrokimyasal oksidasyonunda güçlü bir etkinliğe sahip olduğunu ve bunun tespiti için son derece hassas bir elektrokimyasal sensör geliştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmada, parasetamolün saptanması için elde edilen geniş doğrusal algılama aralığı, kalite kontrol açısından ve hepatotoksitenin belirlenmesiyle ilgili olarak, parasetamol için klinik laboratuvarlarda farmasötikler için gelecek vaat eden bir algılama tekniği olduğu görülmüştür (Adhikari ve ark 2015).



Şekil 3.28. a) Farklı tarama hızlarındaki parasetamolün 0.1 M PBS’de kaydedilen ERG / GCE’nin voltamogramları b) Tarama hızlarının kareköküne karşı anodik ve katodik pik akımlarının çizimleri (Adhikari ve ark 2015).

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Askorbik asit algılama çalışmalarında, kiral kaliks[4]aren bileşikleri ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin askorbik asite karşı vermiş olduğu tepkileri ölçmek için, QCM cihazı (Stanford Research Systems–QCM200) kullanılmıştır. QCM cihazında kullanılan sensör kristalleri salınımlarını 5 MHz da gerçekleştirmektedir. QCM kristallerinin yoğunluğu ve kesme modülü (shear modulus- μ) sırasıyla $2,648 \text{ g/cm}^3$, $2,947 \times 10^{11} \text{ g cm}^{-1} \text{ s}^{-2}$ 'dir.

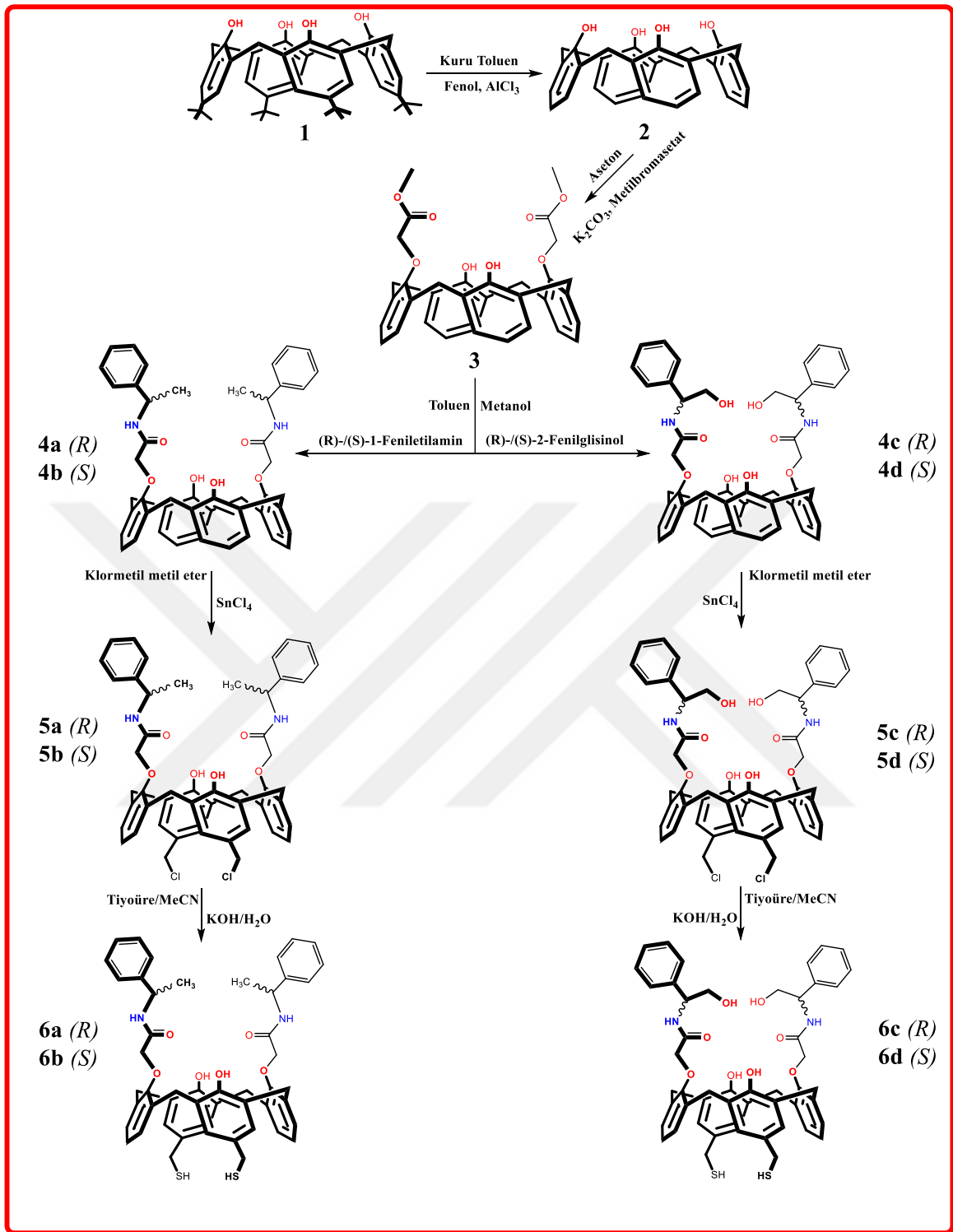
Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyon işlemi için NMR spektrumları Varian marka 400 MHz spektrofotometre cihazından alındı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değeri (δ) ppm cinsinden verildi. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevlerinin erime noktası tayinleri için Gallenkamp marka cihaz kullanıldı. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum 100 spektrofotometresinden alındı. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), silika jel (SiO_2 , Merck 60 F₂₅₄) ile kaplanmış alüminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Sentez işlemlerinde kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich, Fluka ve Acros firmalarından alındı.

4.2. Kiral Kaliksaren Temelli Bileşiklerin Sentezi

Askorbik asit algılama amaçlı olarak sentezlenecek olan kiral kaliks[4]aren bileşiklerin sentezleri, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterildiği gibi kaliksarenin türevlendirilebilme özelliklerinden yola çıkılarak fenolik oksijen (lower rim) ve *p*-pozisyonu (upper rim) üzerinden türevlendirilmek üzere iki ayrı şema halinde gerçekleştirildi. Tez çalışmalarında sentezlenen bileşiklerden bazıları literatürdeki metotlara göre, diğerleri ise yeni geliştirilen metotlara göre sentezlendi.

4.2.1. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin fenolik oksijen üzerinden (lower rim) eldesi

Kaliksarenler, halkalı yapıda olması kolaylıkla türevlendirilebilmesi ve farklı büyüklükte molekül boşluğu oluşturabilmesi nedeniyle farklı alanlarda kullanılabilirler (Böhmer 1995). Kiral kaliks[4]aren türevleri elde etmek için kaliks[4]aren bileşiğinin halkalı yapısından yararlanarak ve fenolik oksijenler üzerinden, kiral aminler ile türevlendirme yapılarak Şekil 4.1'e göre sentezler gerçekleştirildi.

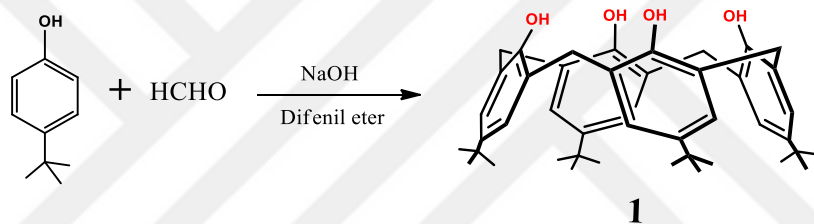


Şekil 4.1. Fenolik oksijenler üzerinden kiral kaliks[4]aren eldesi için sentetik şema.

4.2.1.1. 15,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren (1)

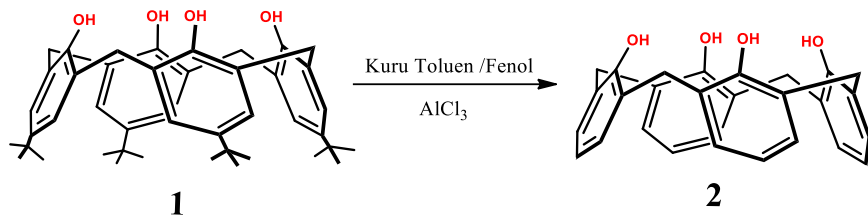
1 L'lik bir balona, 100 g (0,67 mol) *p-ter*-bütilfenol, 62,30 mL (0,83 mol) %37'lik formaldehit ve 1,20 g (0,03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı, banyonun (yağ banyosu)

sıcaklığı 110-120°C’da sabit tutularak ksilol başlığı takılı geri soğutucu sisteminde, azot gazı altında 1,5-2 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı viskoz bir haldeyken önce turuncu renge, sonra da sarı bir katı hale dönüşür. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur, 800–1000 mL difenileter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Azot girişi ve ksilol başlığı takılarak balon ısıtılır ve suyun ortamdan uzaklaştırılması, karışımın berraklaşması gerçekleştirilir. Daha sonra reaksiyon karışımı 1 L etil asetat eklenerek bir saat karıştırılır ve çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan çökelek süzülüp, iki kez 100 mL etil asetat, 200 mL asetik asit ve saf su ile yıkanır. %62 verimle elde edilen 66,5 g katı madde, toluen içinde yeniden kristallendirilerek 61,6 g parlak, beyaz kristaller halinde *p-ter*-bütilkaliks[4]aren **1** elde edilir (Gutsche ve Iqbal 1990). E.n.: 344°C (Lit., 344-346°C). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20 (s, 36H, But), 3,45 (d, 4H, ArCH₂Ar), 4,25 (d, 4H, ArCH₂Ar), 7,05 (s, 8H, ArH), 10,35 (s, 4H, OH).



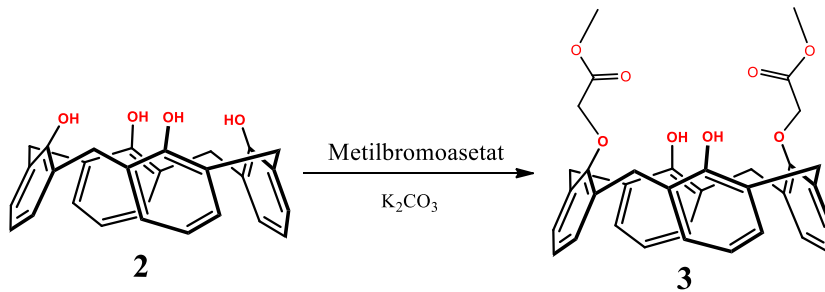
4.2.1.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksi kaliks[4]aren (**2**)

52,4 g (70,71 mmol) **1** nolu bileşik, 675 mL kuru toluende çözülür ve üzerine 32 g (340 mmol) fenol ilave edilir. 76 g (570 mmol) AlCl₃ üç eşit parça halinde 15 dk ara ile ilave edilir. Son AlCl₃ eklendikten sonra dört saat oda sıcaklığında azot atmosferinde karıştırılır. Dört saat sonunda buz banyosu içerisindeki balona 0,2 M HCl ilave edilir. Organik ve sulu faz ayrılır. Ayrılan organik faz nötralleştirilir, MgSO₄ ile kurutulur. Oluşan sarı çözelti vakum altında çözücüsü uzaklaştırılır ve üzerine 500 mL metanol ilave edilir. Çöken bej renkli madde süzülür, kloroform–metanol karışımında kristallendirilir ve %78 verimle beyaz kristaller halinde kaliks[4]aren **2** elde edilir (Tabakci 2006). E.n.: 313°C (Lit., 314°C). ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4,23 (d, 4H, ArCH₂Ar), 4,23 (d, 4H, ArCH₂Ar), 6,67 (t, 4H, J=7,44, ArH), 7,45 (d, 8H, J=7,56 Hz, ArH), 10,16 (s, 4H, OH).



4.2.1.3. 25,27-dimetoksikarbonil metoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3)

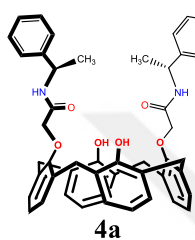
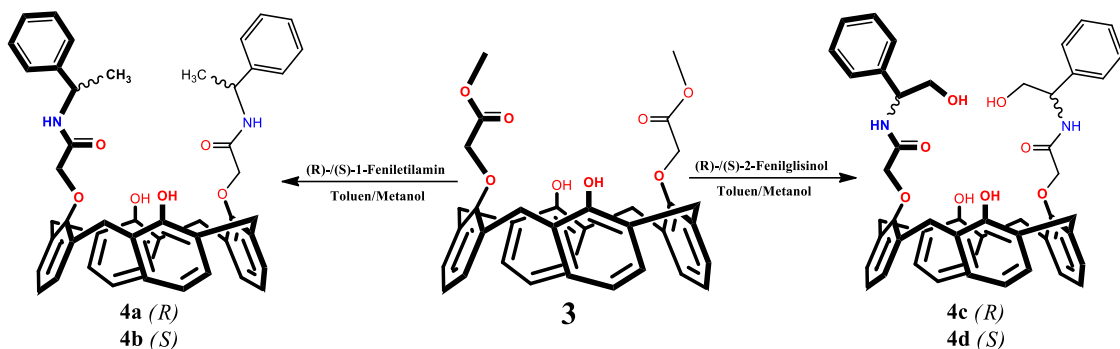
5,0 g (9,43 mmol) 2 numaralı bileşik ve 2,60 g (18,86 mmol) K_2CO_3 200 mL kuru asetonun içinde bir saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra 30 dk süreyle 2,19 mL (18,86 mmol) metilbromoasetat damla damla eklenir ve 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon sonunda, çözücünün bir kısmı distile edilir ve sırasıyla seyreltik HCl çözeltisi içinde çöktürülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen ürün diklorometan/hekzan çözücü sisteminde kristallendirilir ve %75 verimle 5,02 g 3 numaralı bileşik elde edilir (Collins ve ark 1991). E.n.: 206°C. IR: 3430 cm^{-1} (OH), 1755 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,39 (d, $J=13,3$, 4H, ArCH_2Ar), 3,87 (s, 6H, OCH_3), 4,46 (d, $J=13,3$, 4H, ArCH_2Ar), 4,75 (s, 4H, OCH_2), 6,65 (t, $J=7,6$, 2H, ArH), 6,73 (t, $J=7,6$, 2H, ArH), 6,89 (d, $J=7,6$, 4H, ArH), 7,02 (d, $J=7,6$, 4H, ArH), 7,52 (s, 2H, ArOH).



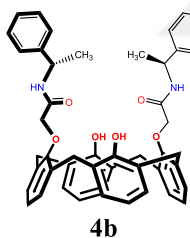
4.2.1.4. 25,27-diamido-26,28-dihidroksi kiral kaliks[4]aren türevleri (4a-4d)

2,27 g (4,0 mmol) bileşik 3'ün 20 mL toluendeki çözeltisi hazırlanır ve üzerine toluen:metanol (1:2) içerisinde 20 mmol (R)-/(S)-1-feniletilamin (4a ve 4b için), ya da (R)-/(S)-2-fenilglisinol (4c ve 4d için) çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılır ve daha sonra reflüks edilir. İTK ile reaksiyon takibi yapılır. Reaksiyon sonunda karışımdan çözücüler vakumda uzaklaştırılır. Oluşan ürün metanol ile bir

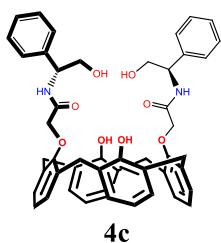
kaç kez muamele edilerek lower rim fonksiyonlu kiral kaliks[4]aren amit türevleri **4(a-d)** elde edilir (Kocabas ve ark 2006, Kocabas ve ark 2008).



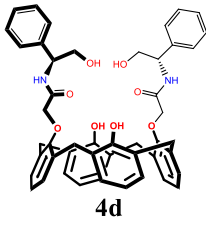
4a; verim %72, E.n.: 239-241°C; FT-IR: 1669 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,18 (d, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,17-7,30 (m, 10H, Ph), 7,06-7,15 (m, 4H, ArH), 6,84-6,93 (m, 4H, ArH), 6,70-6,82 (m, 4H, ArH), 5,20 (p, 2H, NHCHCH_3), 4,66 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,2$ Hz), 4,28 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,2$ Hz), 4,07 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 4,03 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,50 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,35 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 1,67 (d, 6H, CHCH_3).



4b; verim %75, E.n.: 238-242°C; FT-IR: 1669 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,18 (d, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,18-7,28 (m, 10H, Ph), 7,08-7,12 (m, 4H, ArH), 6,86-6,91 (m, 4H, ArH), 6,73-6,80 (m, 4H, ArH), 5,20 (p, 2H, NHCHCH_3), 4,64 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,2$ Hz), 4,28 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,2$ Hz), 4,06 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 4,03 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,50 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,35 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 1,66 (d, 6H, CHCH_3).



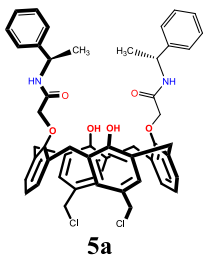
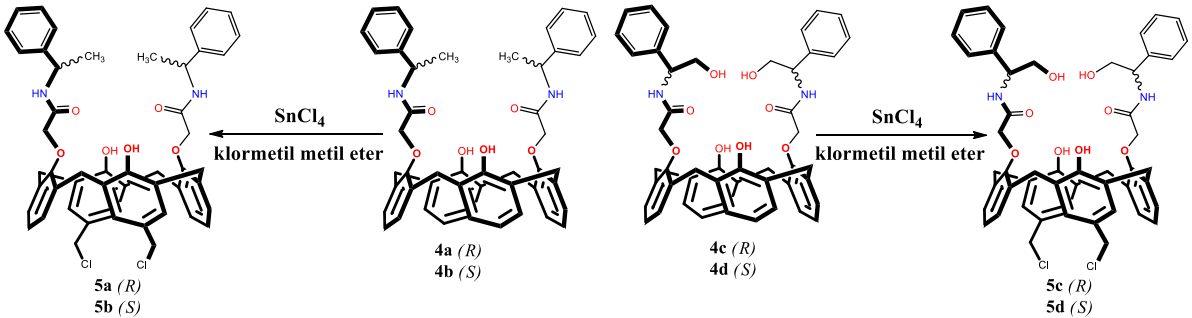
4c; verim %82, E.n.: 156-157°C; FT-IR: 1660 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,55 (d, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,27-7,30 (m, 4H, Ph), 7,08-7,14 (m, 10H, ArH, Ph), 6,84-6,90 (m, 4H, ArH), 6,76 (t, 2H, ArH), 6,72 (t, 2H, ArH), 5,24-5,29 (m, 2H, NHCHCH_2), 4,98 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,0$ Hz), 4,30 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 4,17 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,0$ Hz), 4,07 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,95 (dd, 2H, H_a , CH_2OH), 3,85 (dd, 2H, H_b , CH_2OH), 3,52 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,34 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz).



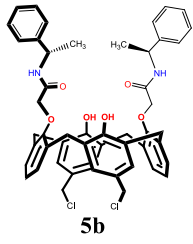
4d; verim %81, E.n.: 155-158 °C; FT-IR: 1660 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,55 (d, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,27-7,29 (m, 4H, Ph), 7,07-7,13 (m, 10H, ArH, Ph), 6,86-6,91 (m, 4H, ArH), 6,73-6,77 (m, 4H, ArH), 5,24-5,29 (m, 2H, NHCHCH₂), 4,97 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,0 Hz), 4,29 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 4,17 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,0 Hz), 4,06 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 3,95 (dd, 2H, H_a, CH₂OH), 3,85 (dd, 2H, H_b, CH₂OH), 3,53 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 3,35 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz).

4.2.1.5. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevlerinin klormetilasyonu (5a-5d)

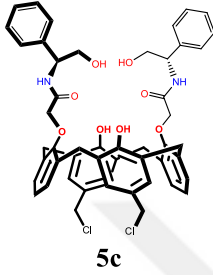
100 mL kloroform içerisinde klormetil metil eter (37,0 mmol) ve SnCl₄ (17,0 mmol) - 10°C da ilave edilerek karıştırılır. Daha sonra bu karışım üzerine 20 mL kloroform da çözünmüş olan **4(a-d)** bileşikleri (1,0 mmol) damla damla ilave edilir ve reaksiyon oda sıcaklığında 50 dk karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 2x50 mL distile su ile ekstraksiyon yapılır. Başlangıçta pembe renkli olan karışım ekstraksiyon sonrası renksiz olur. Organik faz ayrılarak MgSO₄ ile kurutulur. Çözücü vakum altında uzaklaştırılır ve kalan kısım heksan ile muamele edildiğinde klormetil uçlu kiral kaliks[4]aren amit türevleri, **5(a-d)**, beyaz katı olarak elde edilir.



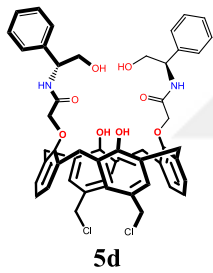
5a; verim %60, E.n.: 141-143°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,03 (d, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 10H, Ph), 7,12 (s, 4H, ArH), 6,92-6,95 (m, 4H, ArH), 6,84 (t, 2H, ArH), 5,18 (p, 2H, NHCHCH₃), 4,62 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,4 Hz), 4,52 (s, 4H, CH₂Cl), 4,27 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,4 Hz), 4,01 (dd, 4H, ArCH₂Ar, *J*=2,5 Hz, *J*=13,1 Hz), 3,49 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 3,35 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 1,65 (d, 6H, CHCH₃).



5b; verim %64, E.n.: 140-142°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,03 (d, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,19-7,25 (m, 10H, Ph), 7,12 (s, 4H, ArH), 6,92-6,95 (m, 4H, ArH), 6,84 (t, 2H, ArH), 5,18 (p, 2H, NHCHCH_3), 4,62 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 4,52 (s, 4H, CH_2Cl), 4,27 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 4,01 (dd, 4H, ArCH_2Ar , $J=2,5$ Hz, $J=13,1$ Hz), 3,49 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,36 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 1,64 (d, 6H, CHCH_3).



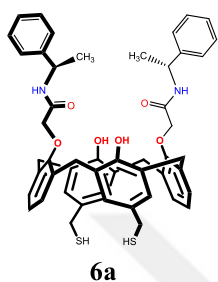
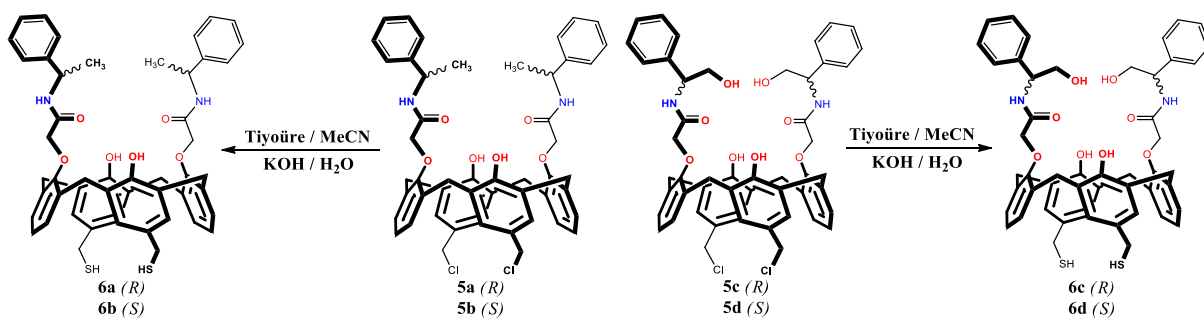
5c; verim %65, En: 236-238°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,79 (d, 2H), 7,27-7,30 (m, 4H, Ph), 7,20 (s, 2H), 7,07 (d, 2H, Ph), 6,89-6,93 (m, 8H, ArH, Ph), 6,72-6,80 (m, 6H, ArH, Ph), 5,66-5,71 (m, 2H, NHCHCH_2), 5,11 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 4,93 (s, 2H, CH_2OH), 4,52 (s, 4H, CH_2Cl), 4,33 (dd, 2H, H_a , CH_2OH), 4,22 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 3,95 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,80-3,84 (m, 4H, ArCH_2Ar , CH_2OH (H_b)), 3,55 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,02 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz).



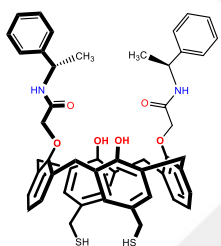
5d; verim %63, E.n.: 234-236°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,80 (d, 2H), 7,25-7,27 (m, 4H, Ph), 7,21 (s, 2H), 7,07 (d, 2H, Ph), 6,89-6,93 (m, 8H, ArH, Ph), 6,72-6,81 (m, 6H, ArH, Ph), 5,66-5,72 (m, 2H, NHCHCH_2), 5,11 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 4,93 (s, 2H, CH_2OH), 4,52 (s, 4H, CH_2Cl), 4,33 (dd, 2H, H_a , CH_2OH), 4,22 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 3,94 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,80-3,84 (m, 4H, ArCH_2Ar , CH_2OH (H_b)), 3,55 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 3,02 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz).

4.2.1.6. 5,17-ditiyol-25,27-diamido-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren türevleri (6a-6d)

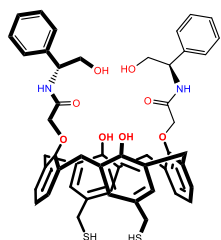
Bileşik **5(a-d)** (1,0 mmol) ve tiyoüre (10,0 mmol) 40 mL asetonitril içerisinde karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon İTK ile takip edilir. Reaksiyon tamamlandığında, çözücü vakum altında tamamen uzaklaştırılır. Geride kalan katı kısım 30 mL distile su ile çözünür ve üzerine KOH (20,0 mmol) ilave edilir. Karışım 2 saat karıştırılarak kaynatılır. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen karışım 1,0 M HCl ve 2x40 mL CHCl_3 ile ekstrakte edilip, organik faz ayrılarak MgSO_4 ile kurutulur. Organik fazın uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı kısım heksan:diklorometan ile kristallendirilerek tiyol uçlu kiral kaliks[4]aren türevleri **6(a-d)** elde edilir.



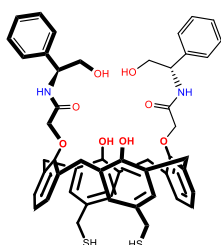
6a; verim %55, E.n.: 204-206°C (bozunma); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,12 (d, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,05-7,25 (m, 14H, Ph), 6,90-6,95 (m, 4H, ArH), 6,80 (t, 2H, ArH), 5,13-5,22 (m, 2H, NHCHCH₃), 4,68 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,3 Hz), 4,26 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,3 Hz), 3,95-4,08 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3,49-3,58 (m, 6H, CH₂SH, ArCH₂Ar), 3,34 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 1,63-1,68 (m, 6H, CHCH₃).



6b; verim %57, E.n.: 201-203°C; ¹H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,13 (d, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,05-7,25 (m, 14H, Ph), 6,88-6,95 (m, 4H, ArH), 6,79 (t, 2H, ArH), 5,15 (brs, 2H, NHCHCH₃), 4,58-4,68 (m, 2H, OCH₂), 4,25 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,3 Hz), 3,94-4,08 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3,48-3,57 (m, 6H, CH₂SH, ArCH₂Ar), 3,34 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 1,62 (d, 6H, CHCH₃).



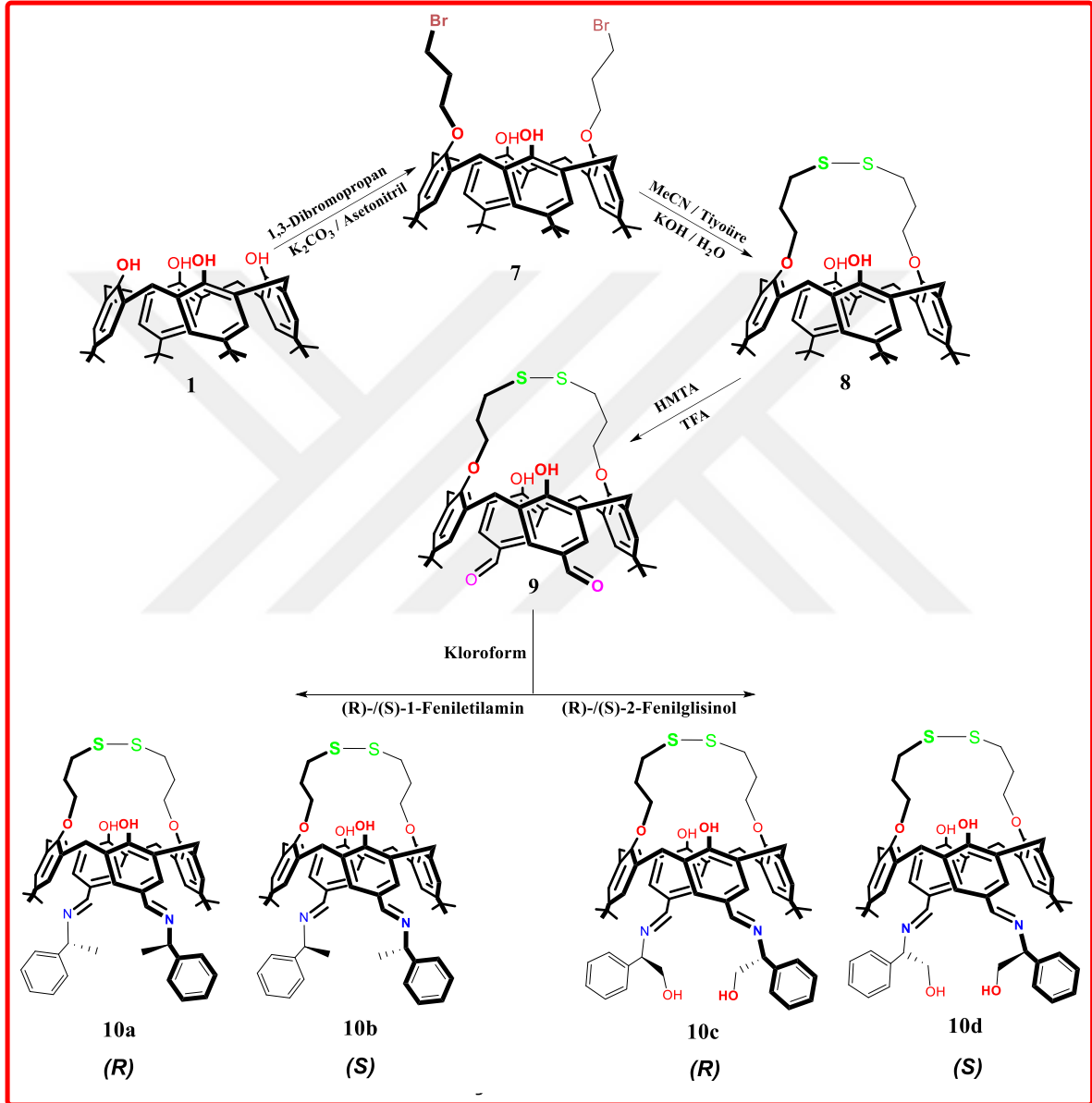
6c; verim %55, E.n.: 310 °C (bozunma); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,82 (d, 2H), 6,66-7,30 (m, 20H, ArH, Ph), 5,66 (brs, 2H, NHCHCH₂), 5,07-5,16 (m, 2H, OCH₂), 4,91 (s, 2H, CH₂OH), 4,14-4,33 (m, 4H, OCH₂, CH₂OH (H_a)), 3,73-4,05 (m, 6H, ArCH₂Ar, CH₂OH (H_b)), 3,56 (brs, 4H, CH₂SH), 3,03 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 2,01 (brs, 2H, SH).



6d; verim % 55, E.n.: 310°C (bozunma); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,80 (d, 2H), 6,65-7,31 (m, 20H, ArH, Ph), 5,66 (brs, 2H, NHCHCH₂), 5,10 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,4 Hz), 4,91 (s, 2H, CH₂OH), 4,13-4,34 (m, 4H, OCH₂, CH₂OH (H_a)), 3,74-4,05 (m, 6H, ArCH₂Ar, CH₂OH (H_b)), 3,55 (brs, 4H, CH₂SH), 3,02 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 2,01 (brs, 2H, SH).

4.2.2. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin *p*-pozisyonu (upper rim) üzerinden eldesi

Kiral Kaliks[4]aren türevleri elde etmek için ayrıca kaliks[4]aren bileşiğinin halkalı yapısından yararlanarak ve *p*-pozisyonu üzerinden kiral aminlerle türevlendirme yapılarak Şekil 4.2'ye göre sentezler gerçekleştirildi.

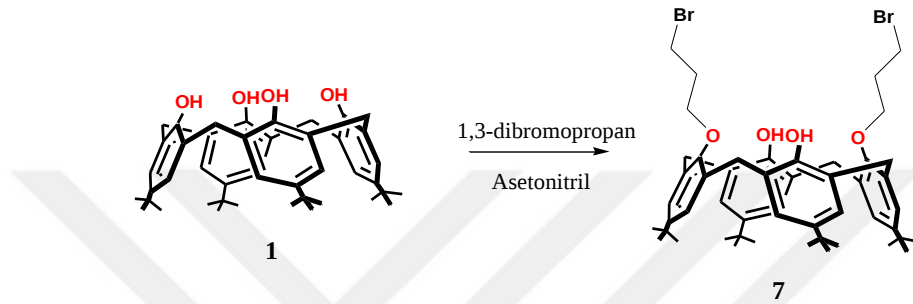


Şekil 4.2. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren bileşikleri için hazırlanan sentetik şema.

4.2.2.1. 5, 11, 17, 23-Tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (7)

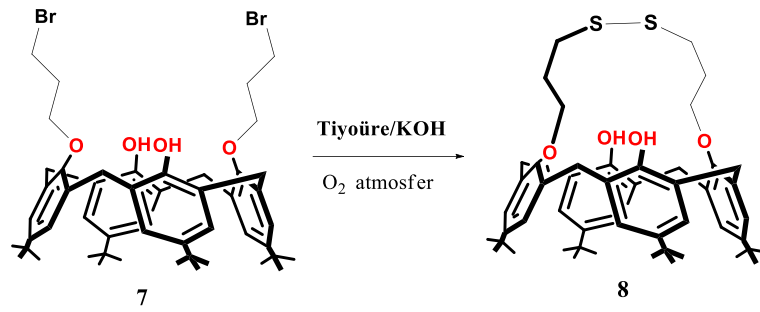
1,0 g (1,54 mmol) *p-ter*-Bütikaliks[4]aren, 0,53 g (3,85 mmol) K₂CO₃, 1,56 mL (15,4 mmol) 1,3-dibromopropan, 100 mL kuru asetonitril içerisinde 24 saat karıştırılarak kaynatılır.

Reaksiyon sonrası çözücünün büyük kısmı vakum altında uzaklaştırılır ve kalan katı kısım 1 M HCl ile etkileştirilir. Daha sonra ortama katının çözünmesi için diklorometan eklenir ve ekstraksiyon işlemi yapılır. Organik faz ayrılarak MgSO₄ ile kurutulur. Karışım süzöldükten sonra ürün (7) saf olarak elde edilir. Verim %90, e.n. 291°C (Lit., 288-290°C) (Li ve ark., 1999), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.71 (s, 2H), 7.03 (s, 4H, ArH), 6.87 (s, 4H, ArH), 4.25 (d, 4H, J= 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.10 (t, 4H, OCH₂), 4.01 (t, 4H, CH₂Br), 3.33 (d, 4H, J= 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 2.51 (p, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 1.26 (s, 18H, But), 1.01 (s, 18H, But). Elde edilen veriler, literatür verileriyle doğrulandı.



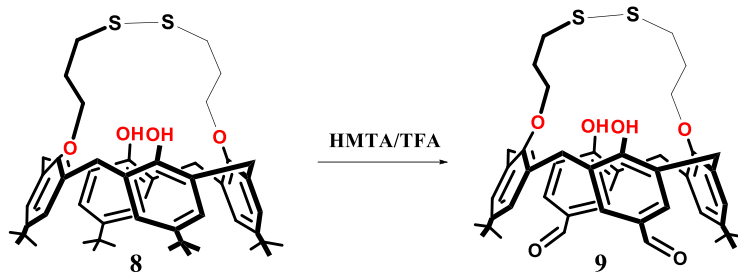
4.2.2.2. 5, 11, 17, 23–tetra-*ter*-Bütil-25, 27–bis (3-disülfitepropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (8)

1,0 g (1,12 mmol) bileşik 7 ve 0,85 g (11,20 mmol) tiyoüre 100 mL kuru asetonitril içerisinde 24 saat karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen karışım üzerine 20 mL distile suda çözünmüş 0,89 g (22,40 mmol) KOH çözeltisi ilave edilir ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon sonrası çözücünün büyük kısmı vakum altında uzaklaştırılır ve kalan kısım 1,0 M HCl ile nötr hale getirilir. Karışım 2x40 mL diklorometan ile ekstrakte edilir. Organik faz ayrılarak MgSO₄ ile kurutulur. Organik fazın tamamen uzaklaştırılması ile kaliks[4]aren disülfite türevi (8) saf olarak elde edilir. Verim %80, e.n. 190-192°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.45 (s, 2H), 7.05 (s, 4H, ArH), 7.03 (s, 4H, ArH), 4.25 (d, 4H, J= 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.11 (t, 4H, OCH₂), 3.45 (m, 4H, CH₂S), 3.39 (d, 4H, J= 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 2.40 (brs, 4H, OCH₂CH₂CH₂S), 1.26 (s, 18H, But), 1.15 (s, 18H, But), ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 28.43 (OCH₂CH₂CH₂S), 30.51 (ArCH₂Ar), 31.18, 31.68 (C(CH₃)), 32.38 (OCH₂CH₂CH₂S), 33.83, 34.19 (C(CH₃)), 74.65 (OCH₂CH₂CH₂S), 125.41 (ArC-*m*), 125.86 (ArC-*o*), 127.18 (ArC-*m*), 133.00 (ArC-*o*), 141.71, 147.38 (ArC-*p*), 149.33, 150.82 (ArC-O).



4.2.2.3. 5, 17–dialdehit–11, 23-di-*ter*-Bütil-25, 27-bis(3-disülfítpropoksi)-26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (9)

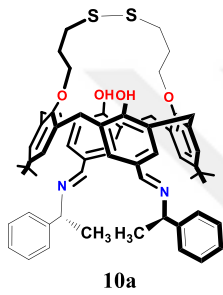
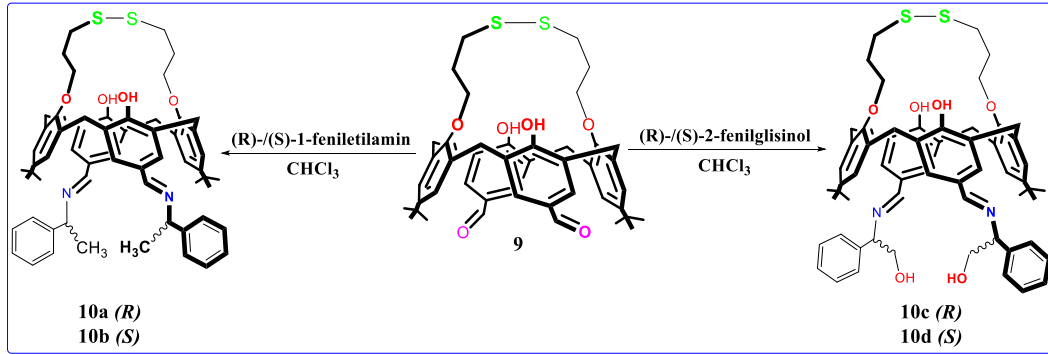
1,0 g (1,26 mmol) bileşik 8, 7,06 g (50,4 mmol) HMTA (hekzametilentetramin) ilave edilerek 50 mL TFA (trifloroasetik asit) içerisinde 40 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Bu süre sonunda karışım oda sıcaklığına getirilerek asitli su ile çöktürme yapılır. Oluşan katı kısım süzülerek su ile yıkanır. Elde edilen ürün (9), vakum altında kurutulur. Verim %70, e.n. 182°C (Chawla ve ark., 2006), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.77 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 7.63 (s, 4H, ArH), 7.04 (s, 4H, ArH), 4.22 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 4.14 (t, 4H, OCH_2), 3.53 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 3.41 (t, 4H, CH_2S), 2.42 (brs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.11 (s, 18H, But), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 28.40 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 30.50 (ArCH_2Ar), 31.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 31.87 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 34.33 (CCH_3), 75.04 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 126.39 (ArC-*m*), 128.49, 128.90 (ArC-*o*), 131.02 (ArC-*m*), 131.72, 148.60 (ArC-*p*), 149.09, 159.50 (ArC-O), 190.94 ($\text{C}=\text{O}$).



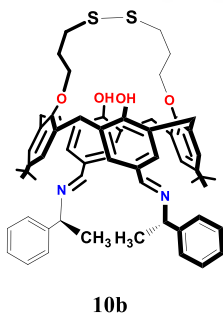
4.2.2.4 5,17-dialdehit-11,23-di-*ter*-Bütil-25,27-bis (3-disülfítpropoksi)-26,28 dihidroksi kaliks[4]aren (10a-10d)

0,5 g (0,68 mmol) 9 numaralı bileşik ve kiral amin türevleri (3,38 mmol) MgSO_4 içeren 40 mL kloroformda 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Süre tamamlandıktan sonra MgSO_4 süzülerek karışımdan ayrılır. Kalan kloroform vakum altında

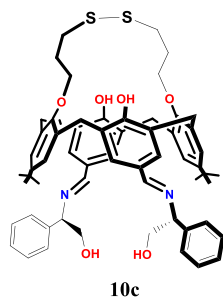
uzaklaştırılır, elde edilen katı **10a** ve **10b** için diklorometan/hekzan sisteminde ve **10c** ve **10d** için ise diklorometan/metanol sisteminde kristallendirilir.



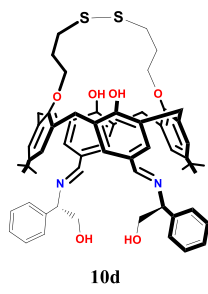
10a; verim %62; E.n.:159-161°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 2H), 8,16 (s, 2H), 7,58 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, ArH), 7,19-7,40 (m, 15H, ArH, Ph), 7,10 (d, 1H, $J=2,34$ Hz, ArH), 7,05 (d, 1H, $J=2,34$ Hz, ArH), 4,46 (q, 2H, CHCH_3), 4,24 (d, 2H, $J=12,5$ Hz, ArCH_2Ar), 4,19 (d, 2H, $J=12,5$ Hz, ArCH_2Ar), 4,12 (t, 4H, OCH_2), 3,48 (d, 4H, $J=13,1$ Hz, ArCH_2Ar), 3,41 (brs, 4H, CH_2S), 2,41 (brs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,57 (d, 6H, CHCH_3), 1,14 (s, 18H, But).



10b; verim %61; E.n.:163-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,58 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, ArH), 7,19-7,40 (m, 15H, ArH, Ph), 7,10 (d, 1H, $J=2,34$ Hz, ArH), 7,05 (d, 1H, $J=2,34$ Hz, ArH), 4,46 (q, 2H, CHCH_3), 4,23 (d, 2H, $J=12,5$ Hz, ArCH_2Ar), 4,18 (d, 2H, $J=12,5$ Hz, ArCH_2Ar), 4,12 (t, 4H, OCH_2), 3,47 (d, 4H, $J=13,1$ Hz, ArCH_2Ar), 3,42 (brs, 4H, CH_2S), 2,40 (brs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,56 (d, 6H, CHCH_3), 1,13 (s, 18H, But).



10c; verim %58; E.n.:190-192°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (s, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,62 (d, 1H, $J=1,76$ Hz, ArH), 7,22-7,44 (m, 13H, ArH, Ph), 7,09 (brs, 3H, ArH, Ph), 7,03 (d, 1H, $J=2,15$ Hz, ArH), 4,42 (dd, 2H, CHCH_2OH), 4,27 (d, 2H, $J=13,1$ Hz, ArCH_2Ar), 4,18 (d, 2H, $J=13,1$ Hz, ArCH_2Ar), 4,12 (t, 4H, OCH_2), 3,86-3,96 (m, 4H, CH_2OH), 3,49 (dd, 4H, $J=13,1, 5,6$ Hz, ArCH_2Ar), 3,41 (brs, 4H, CH_2S), 2,43 (brs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0,98-1,26 (m, 18H, But).

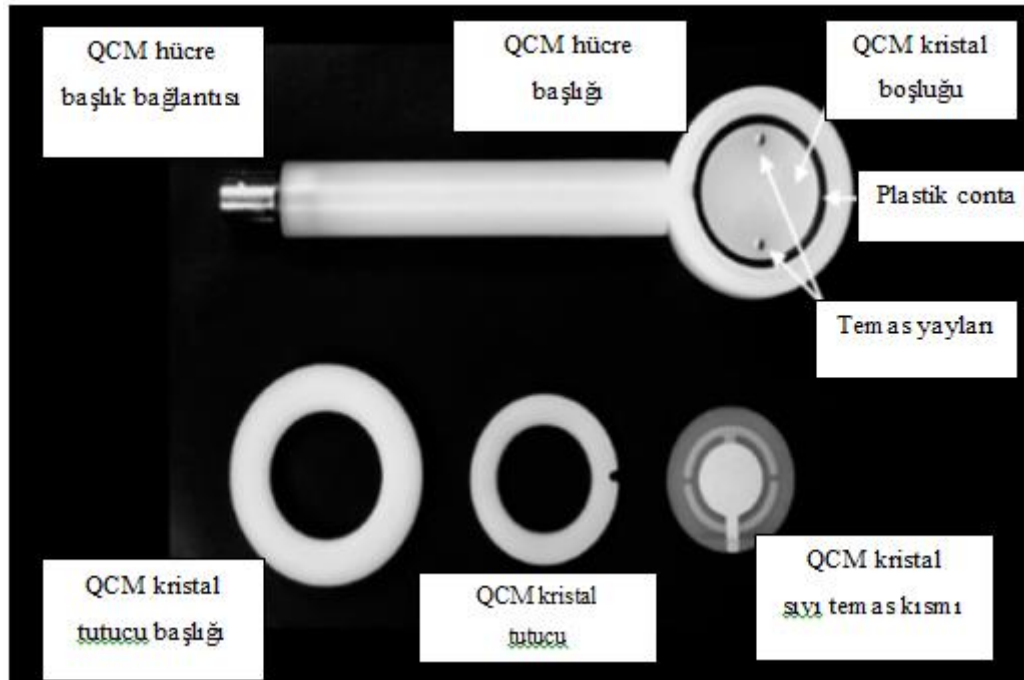


10d; verim %57; E.n.:188-190°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (s, 2H), 8,21 (s, 2H), 7,62 (d, 1H, $J=1,76$ Hz, ArH), 7,21-7,43 (m, 13H, ArH, Ph), 7,09 (brs, 3H, ArH, Ph), 7,01 (d, 1H, $J=2,15$ Hz, ArH), 4,42 (dd, 2H, CHCH_2OH), 4,27 (d, 2H, $J=13,1$ Hz, ArCH_2Ar), 4,18 (d, 2H, $J=13,1$ Hz, ArCH_2Ar), 4,13 (t, 4H, OCH_2), 3,87-3,96 (m, 4H, CH_2OH), 3,48 (dd, 4H, $J=13,1, 5,6$ Hz, ArCH_2Ar), 3,41 (brs, 4H, CH_2S), 2,42 (brs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0,97-1,25 (m, 18H, But).

4.3. Askorbik Asit Algılama Çalışmaları

4.3.1. Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörlerin hazırlanması

Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörleri hazırlanmadan önce QCM kristallerinin temizlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, QCM kristalleri ultrasonik banyo içerisinde 5 dk kloroform ile temizlendi. Daha sonra saf su ve etanol ile yıkandı, yüksek saflıktaki azot gazı ile kurutuldu. Temizlenen QCM kristallerinin temel frekans değerlerinin ölçülmesi için Şekil 4.3'te gösterilen QCM sensör sistemine yerleştirildi.



Şekil 4.3. QCM sensör sistemine ait hücre ekipmanları

Temizlenen ve temel frekans değeri ölçülen QCM kristallerine kiral kaliks[4]aren türevlerinin immobilizasyon işlemi için sentezlenen türevlerin kloroformda 1 mM'lık

çözeltileri hazırlandı. Çözeltide bekletme (soaking) metodu kullanılarak sensör filmleri elde edildi. Bunun için öncelikle bir beher içine 3 mL kloroform, 3 μ L kiral kaliks[4]aren türevi eklendi ve çözelti ortamına QCM kristali yerleştirildi. Elde edilen çözeltilerdeki kloroformun bir gün bekletilerek tamamen uzaklaşmasıyla kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörler elde edildi. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin QCM kristali üzerine kaplanmasından dolayı meydana gelen kütle değişiminin Hertz birimi cinsinden ölçülebilmesi için QCM kristali yeniden sisteme takılarak frekans ölçümü yapıldı. Temel frekans değeri ile son ölçülen değer arasındaki fark, Hertz olarak QCM kristaline immobilize olan kiral kaliks[4]aren türevinin kütlesi olarak kaydedildi.

4.3.2. QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi

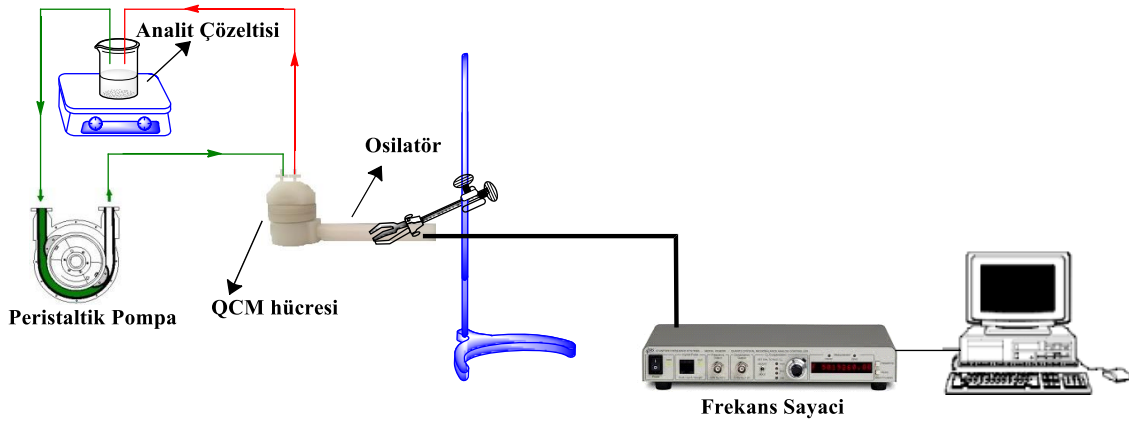
Askorbik asit algılama çalışmaları için Şekil 4.4'te gösterilen QCM sistemi kullanıldı. QCM sisteminin bilgisayar bağlantısı sağlandıktan sonra alınan sinyaller bilgisayar yardımıyla kaydedildi. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli her bir QCM sensör filmi oluşturulurken filmlerin kaplama öncesi ve sonrasında Hertz cinsinden frekans değerleri okunarak kaydedildi. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler frekans ölçümleri tamamlandıktan sonra, sıvı temaslı sistemde (flow-cell) çalışmak üzere, QCM sisteminin akış hücresine yerleştirildi.



Şekil 4.4. Kiral amin algılama çalışmalarında kullanılan QCM sistemi

Algılama çalışmaları, kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensör yüzeyi ile kiral amin çözeltisinin etkileşebileceği şekilde gerçekleştirildi. Şekil 4.5'te deneylerde kullanılan QCM ölçüm düzeneğinde görüldüğü gibi QCM akış hücresine kiral amin çözeltileri peristaltik

pompa yardımıyla gönderildi. Sistemden öncelikle saf su geçirilerek sistemin kararlı hale gelmesi sağlandı.



Şekil 4.5. Deneylerde kullanılan QCM ölçüm düzeneği

Kararlı hale gelen sisteme belirli konsantrasyonda hazırlanan askorbik asit çözeltisinin verilmesi ile algılama sonucunda frekansta meydana gelen değişimler bilgisayar yardımıyla kaydedildi. Algılama sonucunda QCM sisteminin çalışma prensibi olan Eşitlik 1’de verilen Sauerbrey denklemi ile uyumlu şekilde, frekans değişikliği olduğu görüldü.

$$\Delta m = - \frac{A \sqrt{\rho_q \mu_q}}{2f_0^2} \Delta f \quad (1)$$

Sauerbrey Eşitliğinde;

Δm : Kristal yüzeyindeki kütle değişimini (g),

A: Kristal yüzeyindeki filmin etkin olarak kullanılan alanını (cm^2)

ρ_q : Kuartz kristalin yoğunluğunu ($2,648 \text{ g/cm}^3$)

μ_q : Kuartz kristalin yüzey gerilimini ($2,947 \times 10^{11} \text{ dyne/cm}^2$)

Δf : Kristal yüzeyindeki kütle değişimine bağlı olarak frekans değişimini (Hz)

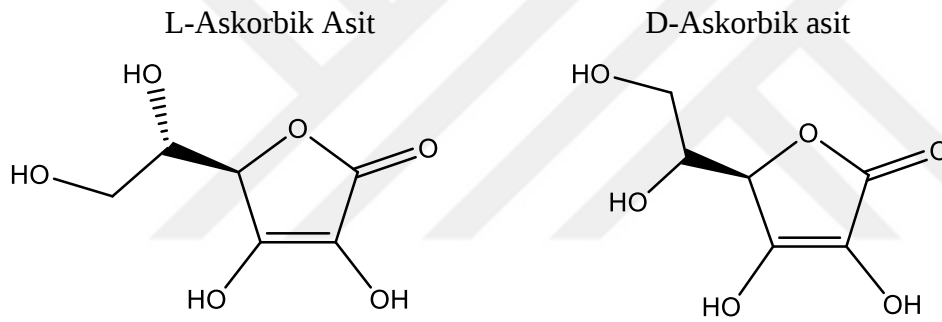
f_0 : Kuartz kristalin temel frekansını (Hz) ifade etmektedir.

Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler kullanılarak askorbik asit algılama çalışmaları sonucunda, film yüzeyinde tutulan analit miktarının belirlenmesi için Sauerbrey denklemi kullanıldı. Bu değerlerden yola çıkarak kütleli adsorpsiyon verileri (Δm) de hesaplanarak stokiyometrik oran (SO), dağılım katsayısı (DK), algılama sınırı (LOD) ve zaman sabiti (τ) parametreleri incelendi.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

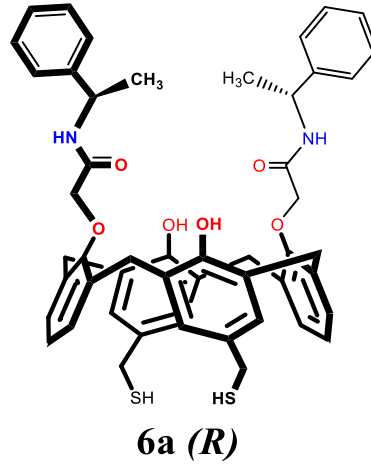
5.1. Fenolik Hidroksi Tarafından Fonksiyonlandırılan Kiral Kaliksaren Türevlerinin L-AA ve D-AA Algılama Çalışmaları

Tezin bu aşamasında, sentezlenen farklı yapıdaki kiral kaliks[4]aren türevleri QCM kristal yüzeyine kaplanarak kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler hazırlanmıştır. Daha sonra askorbik asit izomerlerinin algılama çalışmaları incelenip, hazırlanmış olan çözelti yardımıyla oluşan frekans değişimine karşı değerleri gözlemlenmiştir. Algılama süreci bittikten sonra sensör yüzeyinde adsorbe olmuş askorbik asit izomerleri sistemden saf su geçirilerek desorbe edilmiştir. Bu şekilde adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri aralıksız gerçekleştirilmiştir. Algılama çalışmalarında kullanılan L-AA ve D-AA'nın açık formülleri Şekil 5.1'de gösterilmiştir.

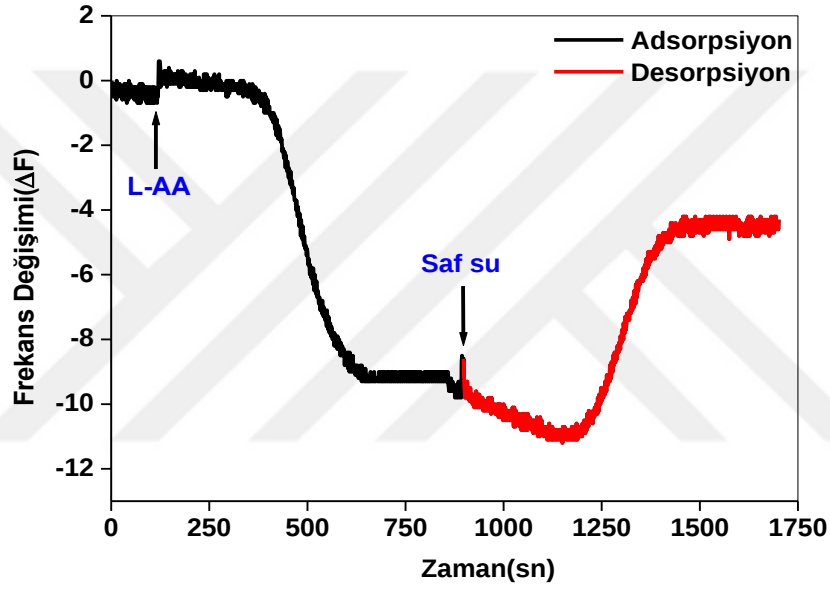


Şekil 5.1. Algılama çalışmalarında kullanılan askorbik asit enantiyomerleri.

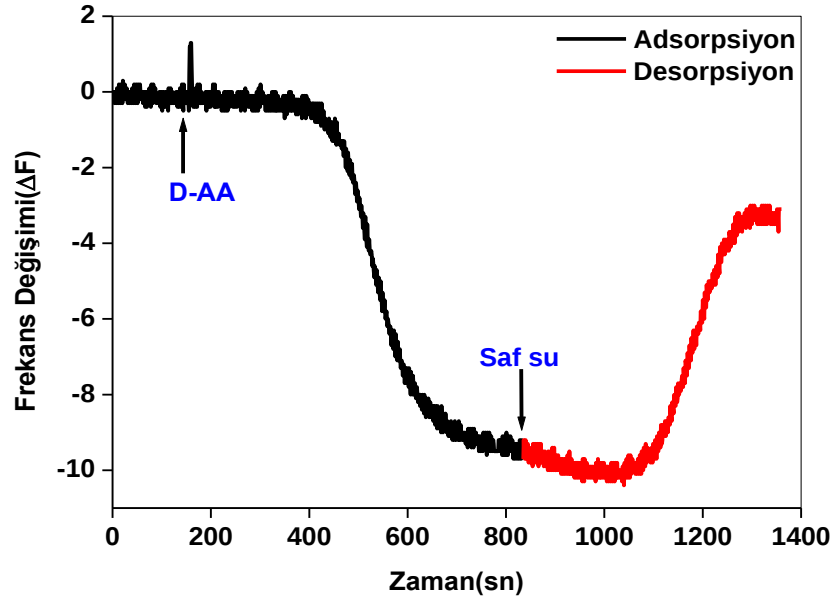
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **6a** bileşiği, fenolik-OH grupları üzerinden (R)-1-feniletilamin ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiral kaliks[4]aren amit türevidir (Şekil 5.2.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır.) 136 Hz olarak ölçülmüştür. **6a** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.3'de, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.4'te verilmiştir.



Şekil 5.2. Kiral kaliks[4]aren türevi 6a (R).

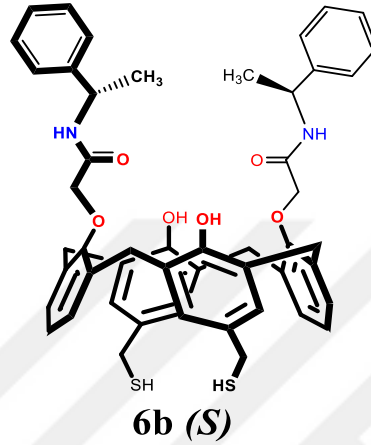


Şekil 5.3. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M L-AA'ya karşı frekans cevabı

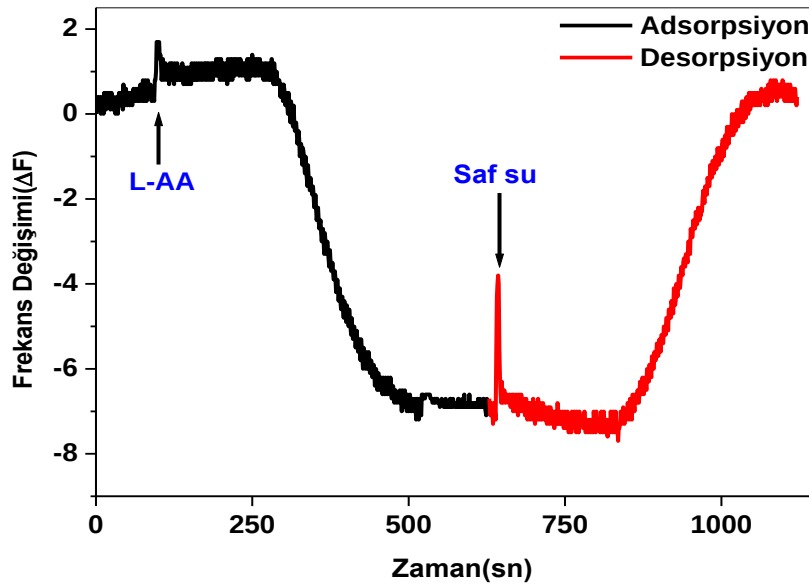


Şekil 5.4. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M D-AA'ya karşı frekans cevabı

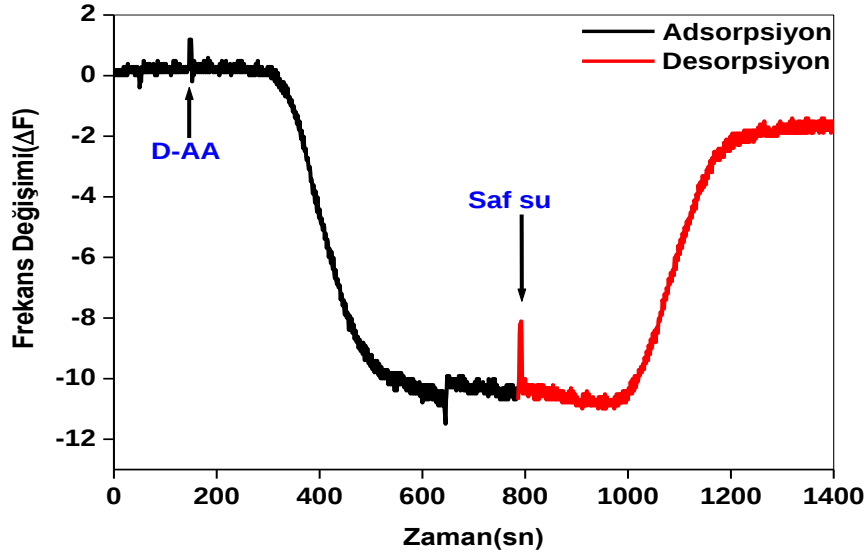
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **6b** bileşiği, fenolik-OH grupları üzerinden (S)-1-feniletilamin ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiral kaliks[4]aren amit türevidir (Şekil 5.5.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır.) 119 Hz olarak ölçülmüştür. **6b** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.6'da, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.7'de verilmiştir.



Şekil 5.5. Kiral kaliks[4]aren türevi **6b** (S).

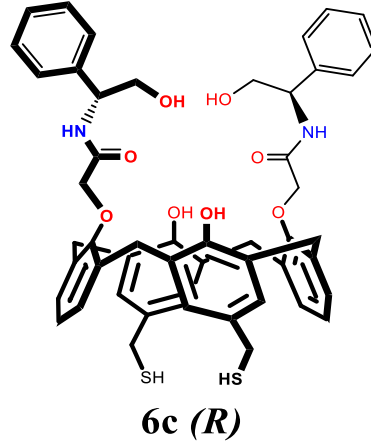


Şekil 5.6. Kiral kaliks[4]aren **6b** modifiyeli QCM sensörün 1000 μ ML-AA'ya karşı frekans cevabı

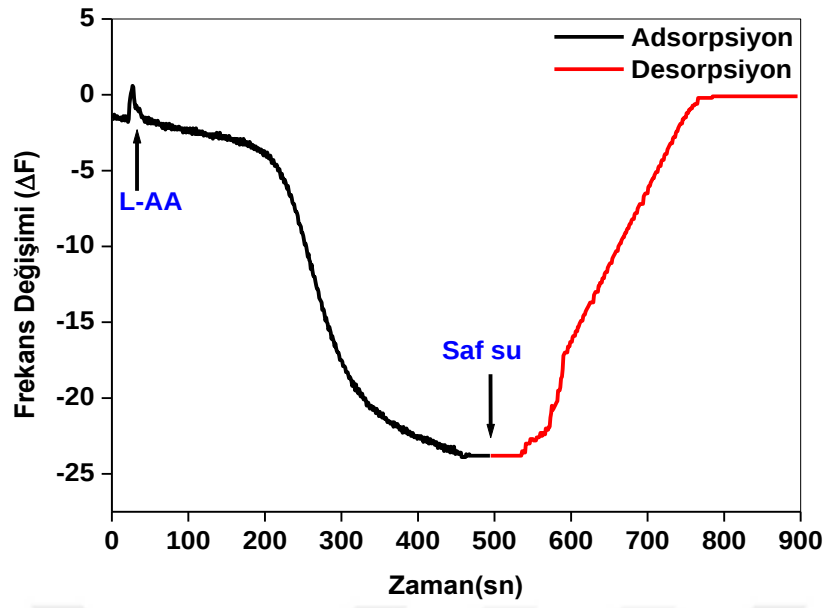


Şekil 5.7. Kiral kaliks[4]aren **6b** modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M D-AA'ya karşı frekans cevabı

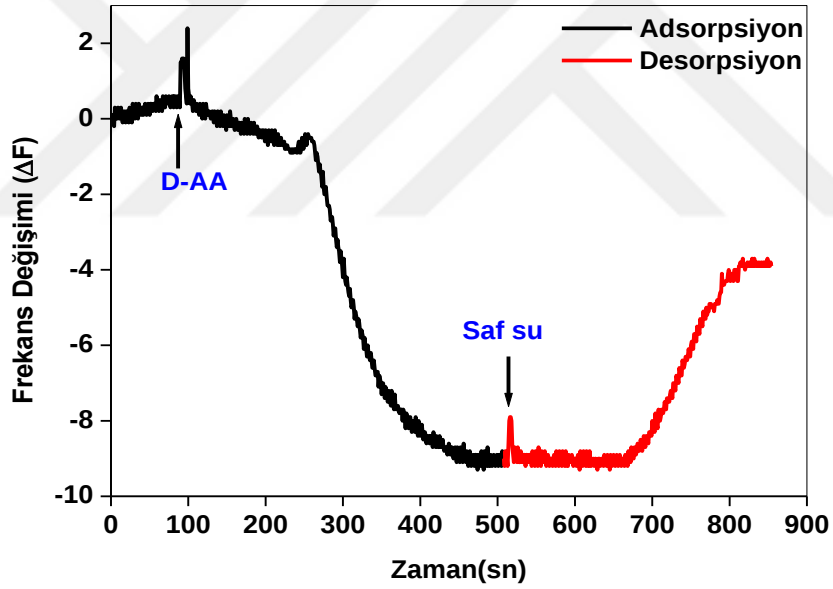
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **6c** bileşiği, fenolik-OH grupları üzerinden (R)-2-fenilglisinol ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kirali kaliks[4]aren amir türevidir (Şekil 5.8.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır). 138 Hz olarak ölçülmüştür. **6c** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.9'da, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.10'da verilmiştir.



Şekil 5.8. Kiral kaliks[4]aren türevi **6c** (R).

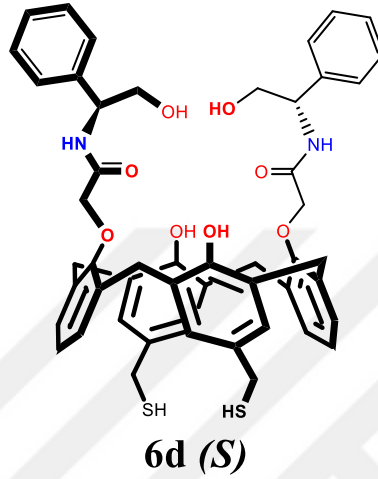


Şekil 5.9. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 1000 μ ML-AA'ya karşı frekans cevabı

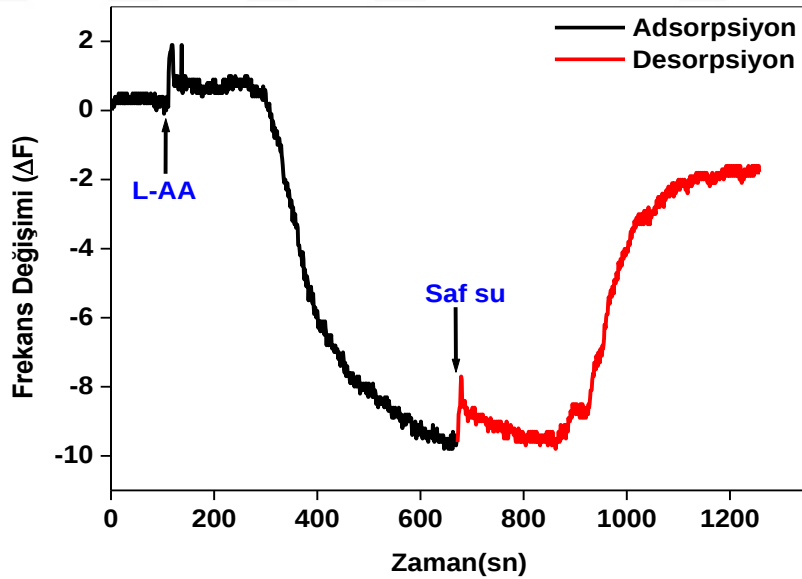


Şekil 5.10. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M D-AA'ya karşı frekans cevabı

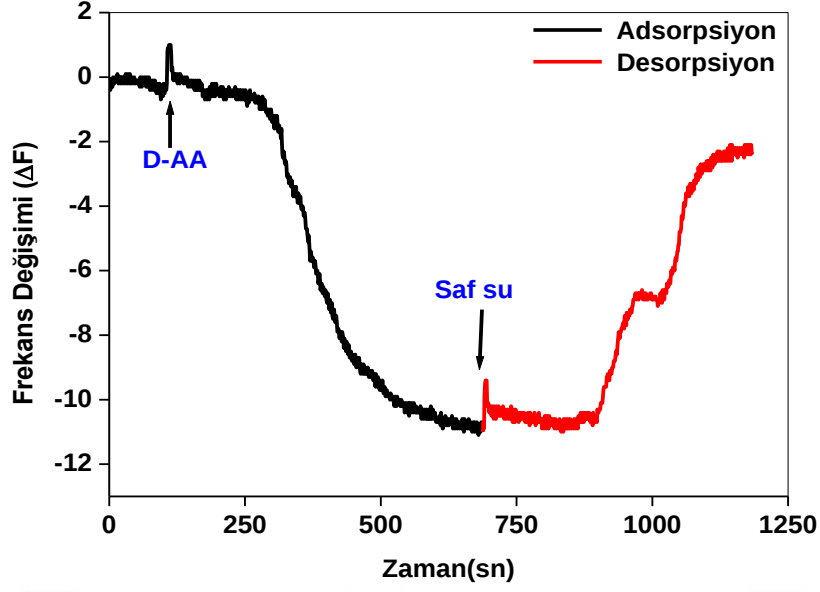
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **6d** bileşiği, fenolik-OH grupları üzerinden (S)-2-fenilglisinol ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiral kaliks[4]aren amit türevidir (Şekil 5.11.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır). 128 Hz olarak ölçülmüştür. **6d** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.12'de, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.13'de verilmiştir.



Şekil 5.11. Kiral kaliks[4]aren türevi **6d** (S).



Şekil 5.12. Kiral kaliks[4]aren **6d** modifiyeli QCM sensörün 1000µM L-AA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 5.13. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M D-AA'ya karşı frekans cevabı

Böylece yukarıda özellikleri verilen kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin seçilmiş L ve D-askorbik asite karşı tepkileri, toplu olarak Tablo 5.1’de verilmiştir. Sonuçlar, tüm kiralkaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin seçilmiş askorbik asitler için farklı, ama belirli oranlarda algılama özelliklerinin olduğunu ve böylece biyosensör olarak değerlendirilebileceklerini ortaya çıkarmıştır.

Tablo 5.1. Kiral kaliks[4]aren (6a-6d) modifiyeli QCM sensörlerin seçilmiş askorbik asit türevlerine karşı tepkileri (frekans değişimleri, Δf)

Algılayıcı Film	Askorbik Asit Türevleri
	D -/L-
6a (R)	11,5/9,7
6b (S)	10,9/8,4
6c (R)	10,5/10,1
6d (S)	12,5/22,2

5.1.1 Etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi

Tablo 5.1’ de verilen kiralkaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörler ile askorbik asit türevleri arasındaki algılama sonuçları değerlendirildiğinde en etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerini belirlemek için öncelikle kiral yapıya sahip bu biyoanalit türevlerinin farklı

algılanma özelliklerine göre kiral ayırım değerleri (α) hesaplanmış ve en yüksek değerdeki ayırımların gerçekleştiği biyosensör-biyoanalit çiftleri belirlenmiştir.

5.1.2. Kiral ayırım değerlerine göre etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi

Çoğu kiral bileşikler gibi, askorbik asitler de enantiyomerik karışımlar halinde bulunabilmektedir. Bilindiği gibi enantiyomerlerden biri tedavi edici özellik gösterirken, diğer enantiyomer istenilen tedavi edici özelliği sergilememekte hatta sağlık açısından daha kötü sonuçlara neden olabilmektedir (Izake 2007). Bu nedenle, askorbik asitlerin enantiyomerik ayırımları sağlık açısından analizler için çok önem arz etmekte ve dolayısıyla birçok çalışmada kiral ayırımların gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir. Kiral ayırım değerleri (α) ise Eşitlik 5.1'e göre hesaplanabilmektedir.

$$\alpha = \left| 1 - \frac{\Delta f_D}{\Delta f_L} \right| \quad (5.1)$$

Bu eşitlikte Δf_D , D-izomerlerin, Δf_L , ise L-izomerlerine karşı tepkilerini göstermektedir. Böylece, kiralkaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörlerin, askorbik asit türevlerine karşı kiral ayırım değerleri Eşitlik 5.1'e göre hesaplanmış ve Tablo 5.2 verilmiştir.

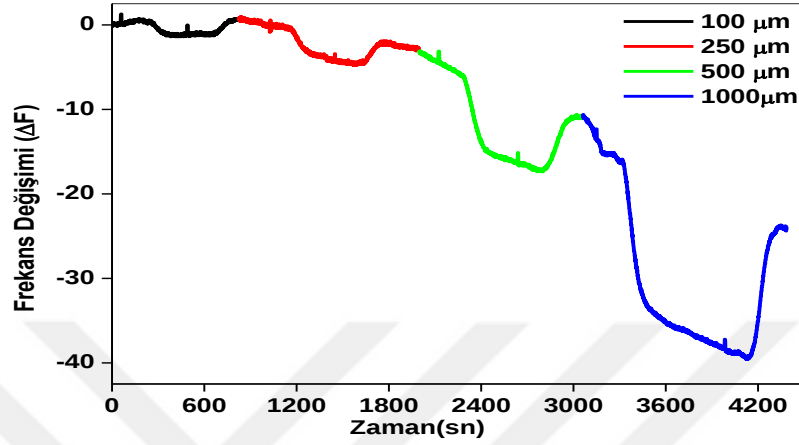
Tablo 5.2. Modifiye QCM biyosensörlerin askorbik asit türevlerine karşı kiral ayırım değerleri (α).

Algılayıcı Film	Askorbik Asit Türevleri
	D -/L-
6a	0,08
6b	0,24
6c	0,44
6d	0,10

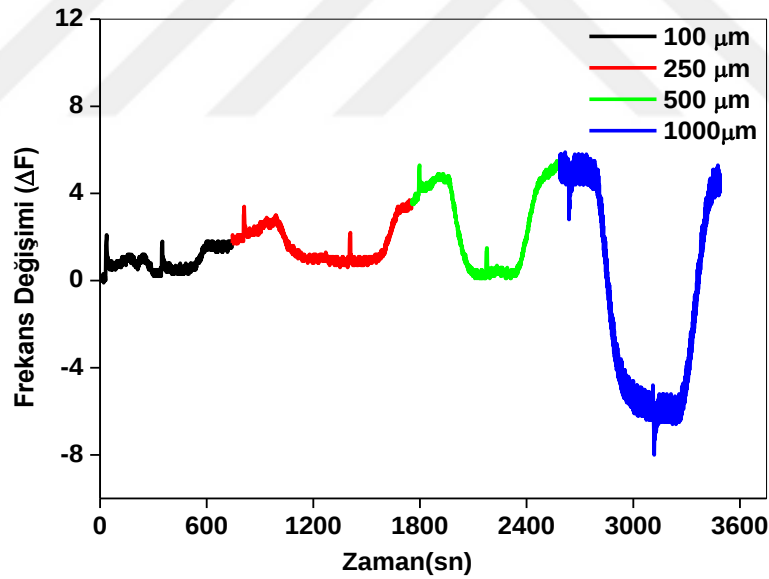
Tablo 5.2'ye bakıldığında fonksiyonlandırılmış kiral kaliks[4]aren sensör filmleri ile askorbik asit izomerleri arasındaki kiral ayırımlar, askorbik asit türevlerinde önemli ölçüde gerçekleşmiştir. Bu tabloya göre her iki askorbik asit türevi için en yüksek kiral ayırım değerine sahip olan kiral kaliks[4]aren **6c**, sensör kaplama malzemesi olarak seçilmiştir ve bundan sonraki çalışmalarda L-AA ve D-AA izomerleri için **6c** kaplı biyosensör kullanılmıştır.

Yapılan çalışmanın devamının ilk aşamasında Şekil 5.1'de kiral ayırımın gözlendiği askorbik asit izomerlerinin farklı konsantrasyonlarındaki algılama çalışmaları gerçekleştirilmiş, **6c** filminin farklı analit konsantrasyonlarına karşı vermiş olduğu frekans

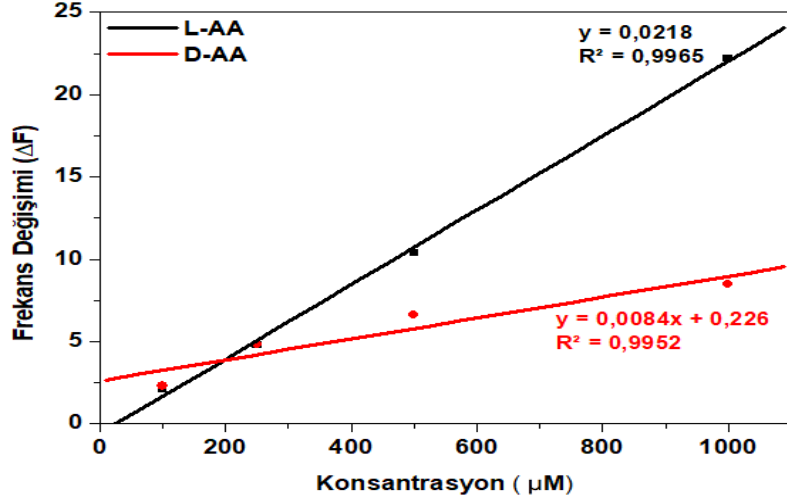
değeri Şekil 5.14 ve 5.15'te verilmiştir. Buna göre konsantrasyon artışıyla tepki değerlerinin de lineer olarak arttığı gözlenmiştir. Şekil 5.16'ya bakıldığında ise askorbik asit izomerlerinin konsantrasyonlarındaki artışın 50-1000 μM aralığında lineer bir şekilde kiral ayırım değerlerini artırdığı görülmüştür ($R^2=0.993$; $y=0,0019x+0,613$) (Şekil 5.17).



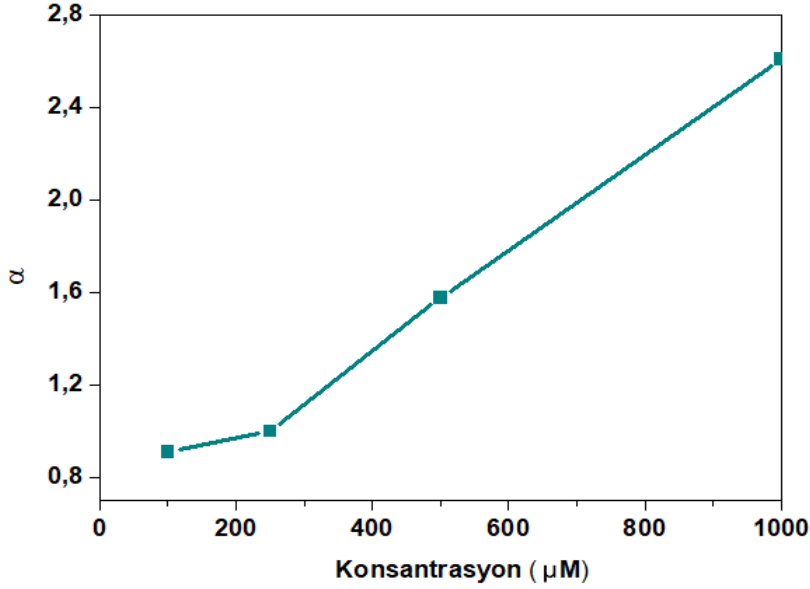
Şekil 5.14. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörünün farklı L-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



Şekil 5.15. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörünün farklı D-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



Şekil 5.16 6c modifiyeli QCM biyosensörün farklı konsantrasyonlardaki askorbik asit izomerlerine karşı tepkilerinin regresyon grafiği.



Şekil 5.17. Askorbik asit konsantrasyonunun kiral ayırım değeri üzerine etkisi

Sauerbrey denklemine göre, sensör film yüzeyinde adsorbe olmuş analitlerin sebep olduğu kütle değişimi, frekans değişimi ile doğru orantılıdır. Bundan dolayı, sensör yüzeyinin hassasiyeti 1 μM'lık analite karşı verdiği frekans değişimi (Hz) ile ölçülmektedir (Koshets 2009). Hassasiyet (S) değeri, analitin farklı konsantrasyonlarına karşı biyosensörde görülen frekans değişimleri ile çizilen grafiğin eğiminden hesaplanabilmektedir (Hz/μM). Tablo 5.3'te 6c modifiyeli QCM biyosensörün biyoanalit hassasiyetleri verilmiştir.

Biyoanalitlerin düşük konsantrasyonlarda algılanması önem arz etmektedir. Bu yüzden, D-AA ve L-AA konsantrasyonlarına karşı frekans değerlerine ait regresyon verilerinin lineer kısımları ile Excel-regresyon özelliğinden yararlanılarak LOD değerleri

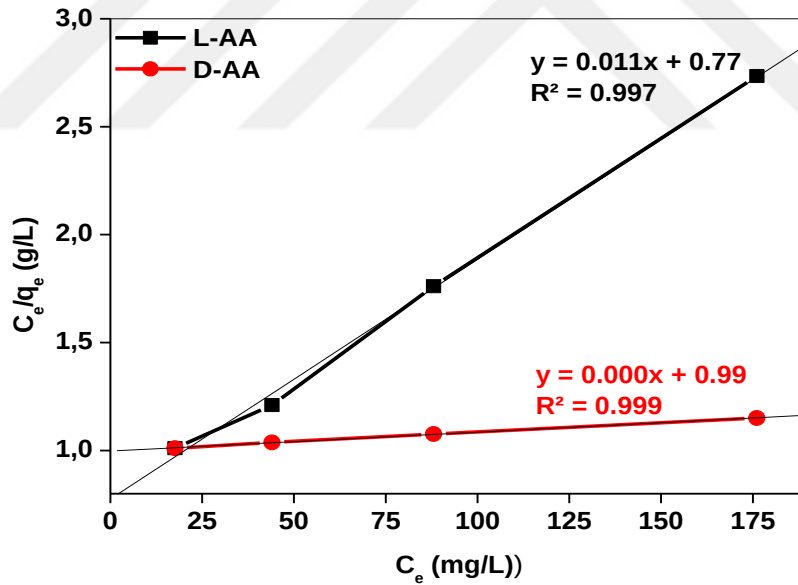
belirlenmiştir (Tablo 5.3.). Ayrıca Tablo 5.3.'te grafiklerin lineerleştirilip eksponansiyel fonksiyona frekans değerlerinin yerleştirilmesi ile τ (zaman sabiti) değerleri (biyosorpsiyon (τ_{bis}) hesaplanmıştır (sadece 1000 μM 'lık askorbik asit) (Temel 2017).

Tablo 5.3. 6c modifiyeli QCM biyosensörün D ve L askorbik asit türevleri için LOD, S ve τ değerleri.

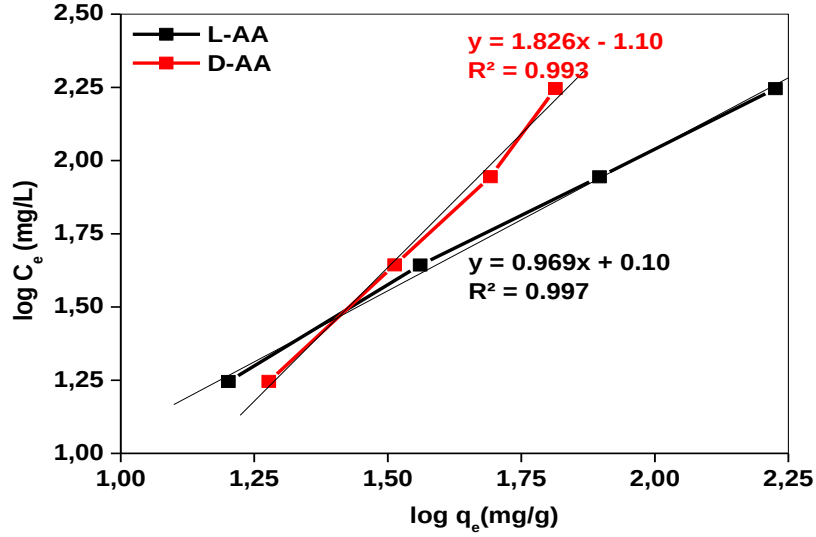
Askorbik Asit	LOD (μM)	S (Hz/ μM)	τ_{bis} (s)
D-/L-	8.58/2.14	0.008/0.021	111.9/64.9

5.1.3. Algılama çalışmalarının biyosorpsiyon bakımından değerlendirilmesi

Biyoanalitlerin algılanma çalışmaları, biyosensörün biyoanalit tarafından adsorpsiyonu anlamına gelmektedir. Biyosensörün adsorpsiyon özelliğini araştırmak için, 6c modifiyeli QCM biyosensör ile farklı konsantrasyonlardaki askorbik asit çalışmalarından yararlanılarak Langmuir ve Freundlich izotermi Şekil 5.18 ve Şekil 5.19'da çizilmiştir (Atkins ve ark., 2010).



Şekil 5.18. 6c modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Langmuir izotermi (Atkins ve ark., 2010).



Şekil 5.19. 6c modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Freundlich izotermi (Atkins ve ark., 2010).

Tablo 5.4. Langmuir ve Freundlich izotermine ait parametreler (Atkins ve ark., 2010).

Askorbik Asit Türevleri	Langmuir				Freundlich		
	q_0 (mmol/g)	b (L/mmol)	R^2	R_L	K_f	n	R^2
D-AA	0.512	0,580	0,998	$0 < R_L < 1$	4.083	1.837	0,993
L- AA	6.474	2.521	0,999	$0 < R_L < 1$	0.796	0.972	0,997

Şekil 5.18'deki Langmuir izoterminden q_0 ve b değerleri hesaplanarak Tablo 5.5'te verilmiştir. b değerlerinin küçük olması, adsorbent malzemesinin biyosorpsiyon özelliğinin, düşük konsantrasyonlarda çok iyi olmadığını göstermektedir. Ayrıca q_0 değerlerinin büyük olması ise, adsorbent malzemesinin geniş bir yüzey alanına sahip olduğu için biyosorpsiyon özelliğinin çok iyi olduğunu göstermektedir. Tablo 5.5'te boyutsuz R_L değerlerine göre izoterm tipleri gösterilmiştir. Bu değerler doğrultusunda R_L değerinin 0 ile 1 arasında değerler alması biyosorpsiyon özelliğinin Langmuir izotermine elverişli olduğunu göstermektedir.

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_0} \quad (5.2)$$

Bu eşitlikte, b , Langmuir sabitini, C_0 ise maddenin çözeltideki başlangıç konsantrasyonunu ifade etmektedir.

Tablo 5.5. R_L sabiti değerlendirme tablosu (Atkins ve ark., 2010).

R_L Değerleri	İzoterm Tipi
$R_L > 1$	Elverişli Olmayan
$R_L = 1$	Lineer
$1 > R_L > 0$	Elverişli
$R_L = 0$	Tersinmez

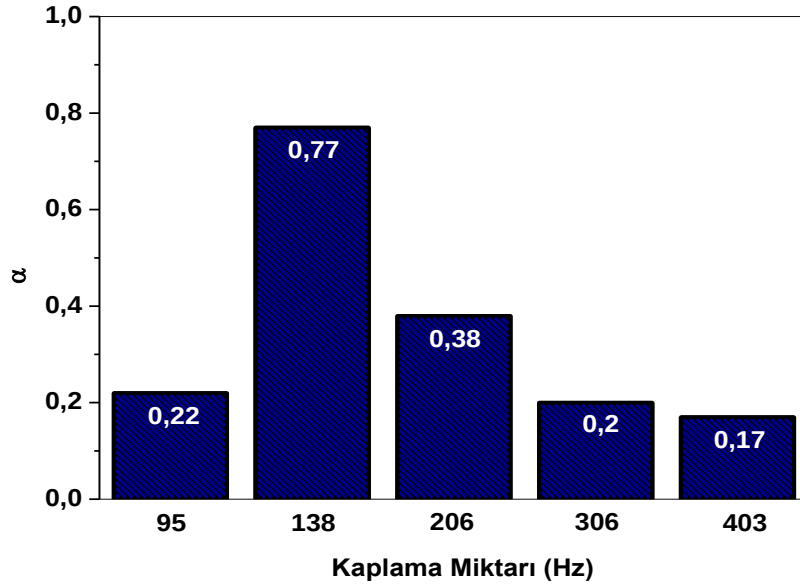
Böylece askorbik asitin boyutsuz R_L değerinin Eşitlik 5.2'ye göre $1 > R_L > 0$ olarak hesaplanması askorbik asit biyosorpsiyon özelliğinin Langmuir için elverişli olduğuna işaret etmiştir.

Tablo 5.4'te Şekil 5.19'daki Freundlich izotermelerinden faydalanılarak K_f ve n değerleri hesaplanmıştır. Freundlich izotermine doğrusallığa yaklaşması (regresyon değerinin 1'e yaklaşması) ve n değerinin 1'den büyük olması, adsorbent malzemesinin biyosorpsiyon özelliğinin Freundlich izotermine uygun olduğunu göstermiştir.

Ayrıca Tablo 5.4'te verilen n değerinin $1/n$ değerlerine dönüştürülmesiyle yüzeyin homojen olup olmadığı incelenmiştir. Bu değer 1'e çok yakın olması adsorbent malzemesinin yüzeyinin homojen olduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak her iki izoterm eğrileri incelendiğinde, askorbik asit izomerlerinin biyosorpsiyon özelliğinin her iki izoterme de uyduğu görülmüştür.

5.1.4. Algılayıcı film miktarının kiral ayırım üzerine etkisi

AA algılama çalışmalarında genel olarak kaliks[4]arenin p -pozisyonundan kiral amin türevleri ile türevlendirilmiş bileşiklerin algılamasında kiral kaliks[4]aren **6c** modifiyeli QCM biyosensör, AA için hem kiral ayırım bakımından hem de stokiyometrik oran bakımından etkili olmuştur. Sensör yüzeyine kaplanan kaliks[4]aren miktarının algılamaya etkisini incelemek için kiral kaliks[4]aren **6c** modifiyeli QCM sensörler hazırlanmıştır. Hazırlanan sensörlerin kaplama miktarları 95Hz, 138 Hz, 206 Hz, 306 Hz ve 403Hz elde edilmiştir. Böylece farklı miktarlarda **6c** modifiyeli QCM biyosensörlerin askorbik asit izomerleri için algılama çalışmaları yapılmıştır. Kaplama miktarının belli kalınlığa geldiğinde doygunluğa ulaştığı ve hatta kiral ayırımın sensör film kalınlığı arttıkça azaldığı sonucuna varılmıştır.



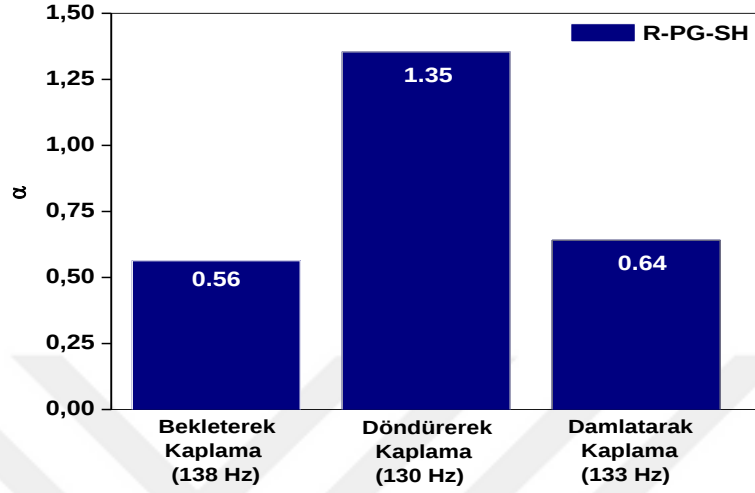
Şekil 5.20. Algılayıcı film (6c) miktarının kiral ayırım üzerine etkisi

Şekil 5.20'ye bakıldığında, en yüksek kiral ayırımların 138 Hz'lik **6c** içeriğine sahip biyosensör tarafından gerçekleştiği anlaşılmıştır. Başka bir deyişle kaliks[4]aren **6c** içerikleri (95, 138, 206, 306 ve 403 Hz) arttıkça kiral ayırım değerlerinin önce arttığı, daha sonra giderek azaldığı görülmüştür. Bu durumun, kaliks[4]aren **6c** moleküllerinin biyosensör yüzeyinde miktarlarının artması nedeniyle birbiri üzerlerine yayılarak katmanlar oluşturması dolayısıyla üst katmanda bulunan kaliksaren moleküllerinin alt kısımdaki kaliksaren moleküllerinin amino asit molekülleri ile etkileşebilmesine engel olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

5.1.5. Kaplama yöntemlerinin kiral ayırım üzerine etkisi

Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerinin hazırlamasında kullanılan kaplama yönteminin askorbik asit ayırımı üzerine etkisini incelemek için, çözeltide bekletme yöntemi (soaking), döndürerek kaplama (spin coating) ve damlatılarak kaplama (drop casting) yöntemleri uygulanmıştır. İlk olarak, çözeltide bekletme yöntemi ile hazırlanan 138 Hz'lik kaliks[4]aren **6c** modifiyeli QCM biyosensörü hazırlanmıştır. Döndürerek kaplama yöntemi ile, kloroformda hazırlanmış 1 mM kaliks[4]aren **6c** çözeltisinden 100 µL kullanılarak 1000 rpm dönüş hızı ve 30 sn süre ile kaplama gerçekleştirilmiş ve 130 Hz'lik kaliks[4]aren **6c** modifiyeli QCM biyosensörü hazırlanmıştır. Damlatılarak kaplama yöntemi ile ise, kloroformda hazırlanmış 1 mM kaliks[4]aren **6c** çözeltisinden 20 µL kullanılarak kaplama yapılmış ve biyosensörün oluşması için kaplama 60°C'da etüvde 30 dk. bekletilerek

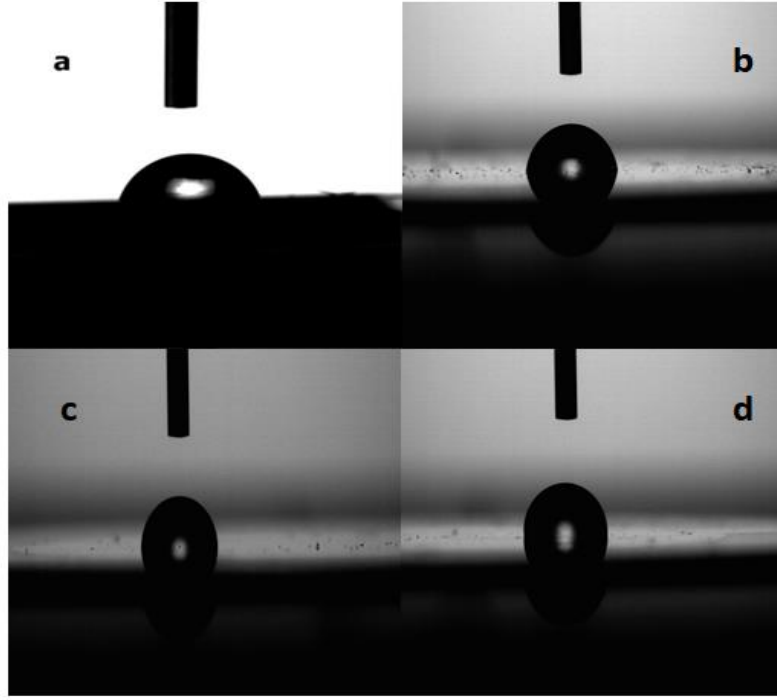
çözücünün buharlaşması sağlanmıştır. Böylece 133 Hz'lik kaliks[4]aren **6c** modifiyeli QCM biyosensörü hazırlanmıştır. Yöntemlerin birbirleriyle sağlıklı kıyaslanabilmesi için biyosensörlerin kaliks[4]aren miktarlarının birbirine yakın değerlerde olmasına özellikle dikkat edilmiştir.



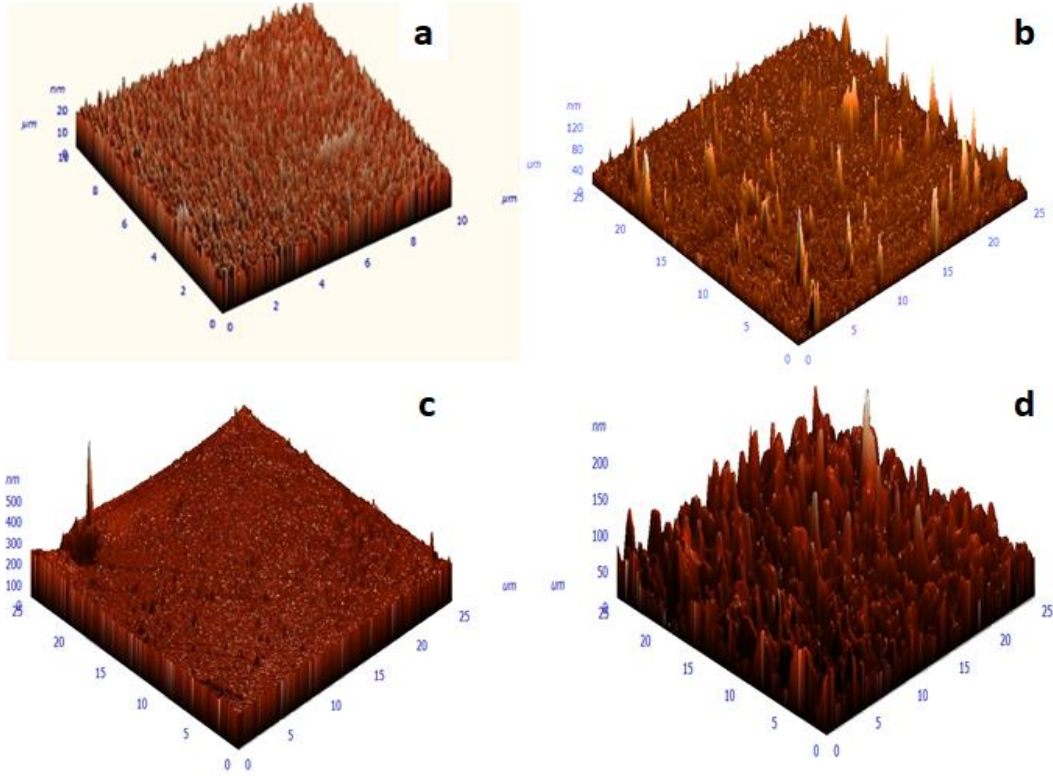
Şekil 5.21. Kaplama çeşidinin **6c** modifiyeli QCM sensöründeki kiral ayırım üzerine etkisi

Hazırlanan **6c** modifiyeli QCM sensörleri ile yapılan çalışma sonucunda kaplama çeşidi kıyaslanmak için kiral ayırım sabiti değerlerine bakılarak en iyi kaplama çeşidi olarak döndürerek (spin) kaplama yönteminin, bu kaplama çeşidi ve algılanmış olan analit için en iyi olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi döndürerek (spin) kaplama yönteminde malzemenin daha düzgün bir yüzeye sahip olmasıdır.

Hazırlanan QCM biyosensörlerin yüzeylerine **6c** modifiyeli kiral kaliks[4]arenin kaplandığını kanıtlamak amacıyla biyosensör yüzeylerinin temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.22). QCM kristalinin kaplamadan önceki (Şekil 5.22a), çözeltide bekletme yöntemi ile kaplandıktan sonraki (Şekil 5.22b), döndürerek kaplamadan sonraki (Şekil 5.22c) ve damlatılarak kaplamadan sonraki (Şekil 5.22d) biyosensör yüzeylerinin temas açısı değerleri sırasıyla 68°, 84,9°, 94,8° ve 84,5° olarak ölçülmüştür. Bilindiği üzere, yüzeyler temas açısına göre, hidrofilik ($\theta < 90^\circ$), hidrofobik ($\theta > 90^\circ$) şeklinde sınıflandırılabilir (Yuan 2013). QCM kristali kaliks[4]aren **6c** bileşiği ile modifiye edildiğinde temas açısı değerlerinin artması ile yüzeyin hidrofilik özelliğinin azaldığı anlaşılmıştır. Kaplama yöntemleri değiştirilerek hazırlanan QCM biyosensörlerin temas açısı ölçümleri karşılaştırıldığında, damlatılarak kaplama yöntemi ile algılayıcı malzemenin QCM kristal yüzeyine düzensiz bir dağılım sergilerken, çözeltide bekletme yöntemi ile daha düzenli bir şekilde dağıldığı anlaşılmıştır.



Şekil 5.22. a) QCM boş kristal yüzeyi, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek kaplama, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan biyosensörlerin temas açısı görüntüleri.

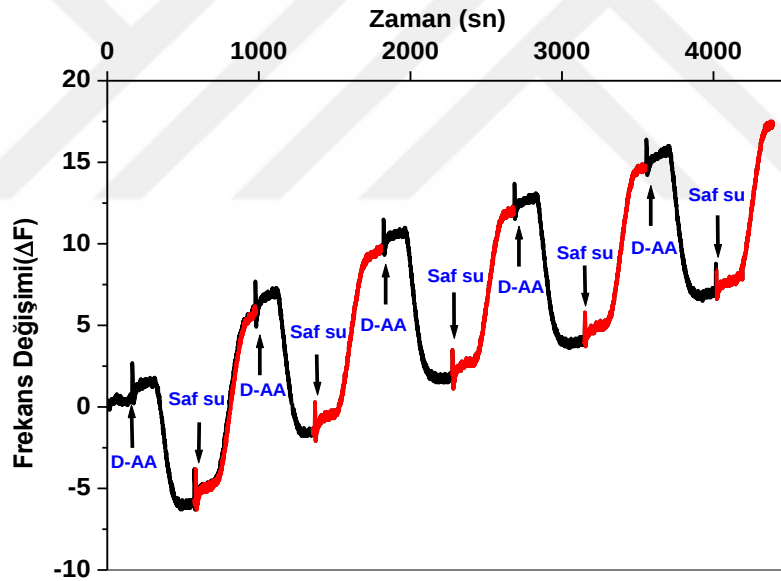


Şekil 5.23. a) QCM boş kristalinin, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan QCM biyosensörlerin AFM görüntüleri.

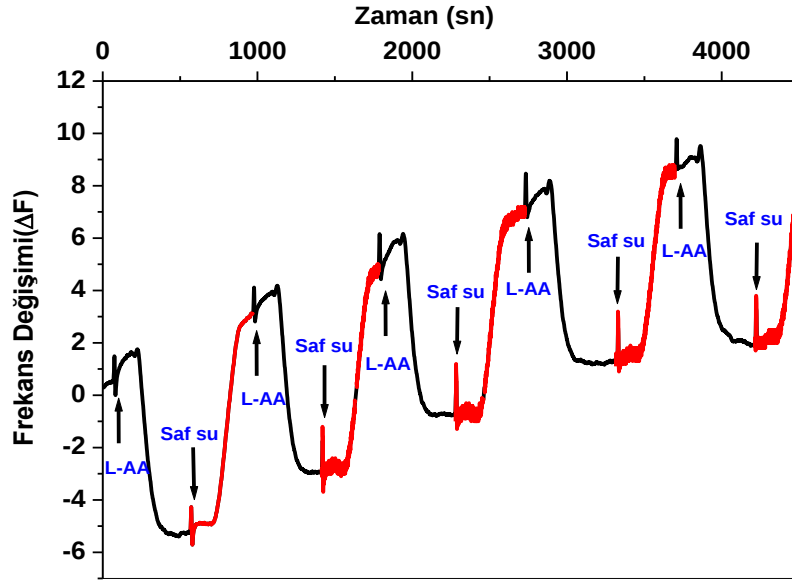
5.1.6. Tekrarlanabilirlik

Biyosensörlerde aranan en önemli özelliklerden birisi tekrarlanabilirlik çalışmalarıdır. Tezin bu aşamasında bekletme yöntemi ile 110 Hz'lık **6c** modifiyeli QCM biyosensör hazırlanarak 1000 μM 'lık L-AA ve D-AA için tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Tekrarlanabilirlik çalışmaları, sensör çalışır durumdayken analitin arka arkaya en az dört kez biyosorpsiyon yoluyla algılanması ve saf su ile desorpsiyonun sağlanması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.24 ve 5.25'te verilen sonuçlardan da anlaşıldığı gibi, kiral kaliks[4]aren **6c** modifiyeli QCM biyosensörün L-AA ve D-AA izomerlerine karşı her denemede hemen hemen aynı frekans cevapları verdiği gözlenmiştir. Bu durum, çözeltide bekletme yöntemi ile hazırlanmış **6c** modifiyeli QCM biyosensörün arka arkaya yapılan algılama çalışmaları için tekrarlanabilir sonuçlar vermesinin yanı sıra rejenarasyonun saf su ile kolay bir şekilde gerçekleştirildiği görülmüştür.



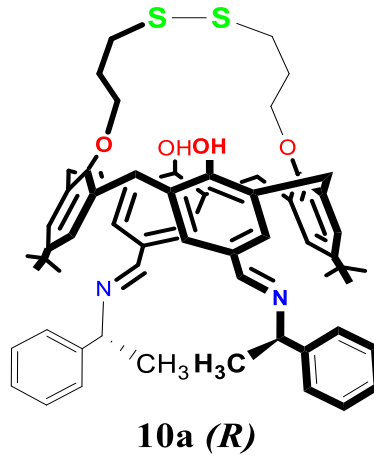
Şekil 5.24. **6c** modifiyeli QCM biyosensörün D-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.



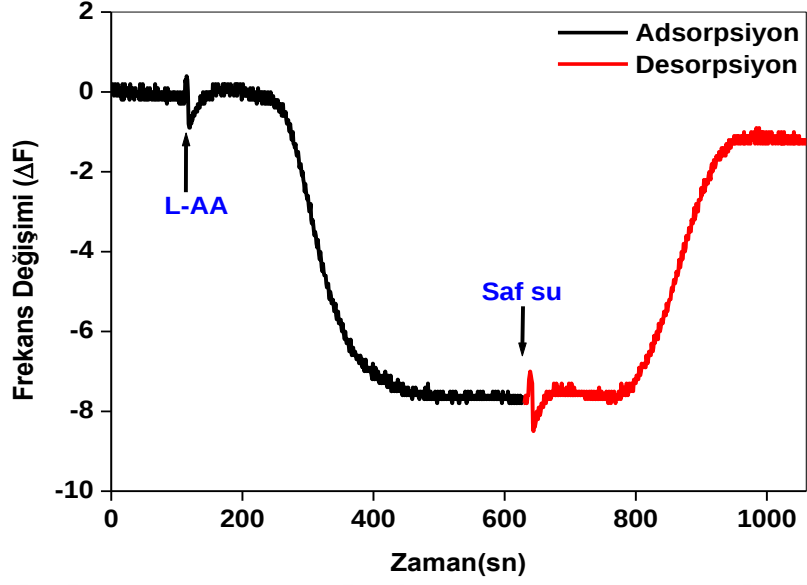
Şekil 5.25. 6c modifiyeli QCM biyosensörün L-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.

5.2. Para Pozisyonundan Fonksiyonlandırılan Kiral Kaliksaren Türevlerinin L-AA ve D-AA Algılanma Çalışmaları

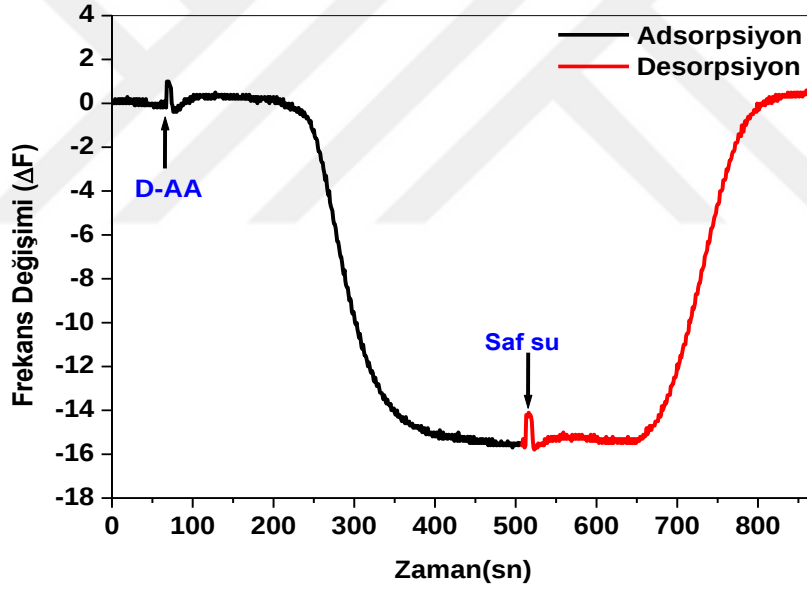
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **10a** bileşiği, *p*-pozisyonu üzerinden (R)-1-feniletilamin ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiral kaliks[4]aren amit türevidir (Şekil 5.26.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır). 138 Hz olarak ölçülmüştür. **10a** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.27'de, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.28'de verilmiştir.



Şekil 5.26. Kiral kaliks[4]aren türevi **10a** (R).

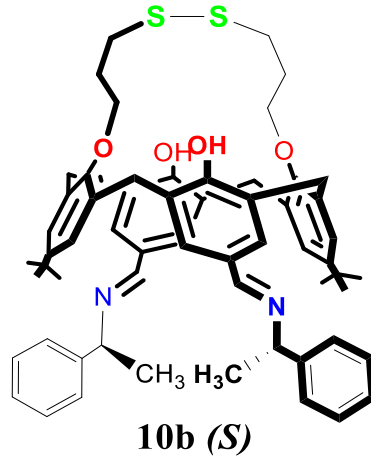


Şekil 5.27. Kiral kaliks[4]aren**10a** modifiyeli QCM sensörün 1000 µML-AA'ya karşı frekans cevabı

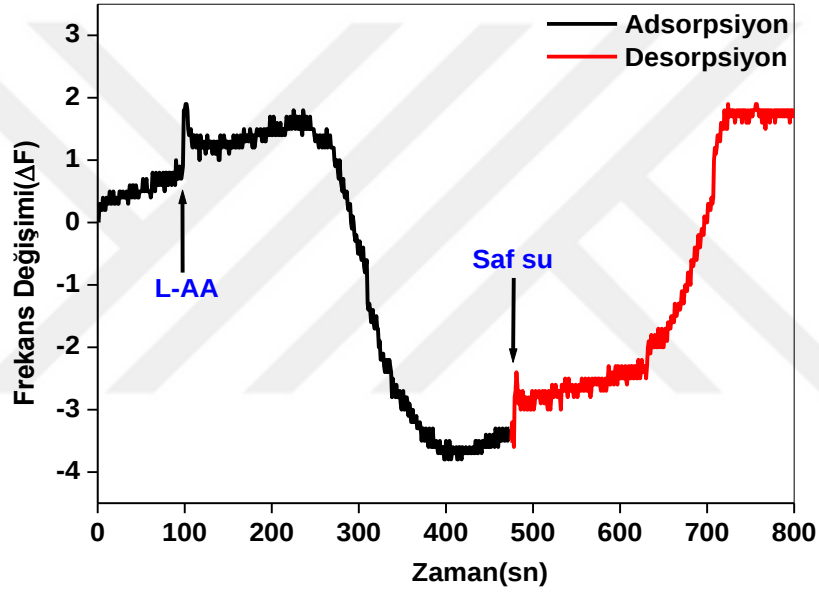


Şekil 5.28. Kiral kaliks[4]aren**10a** modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı

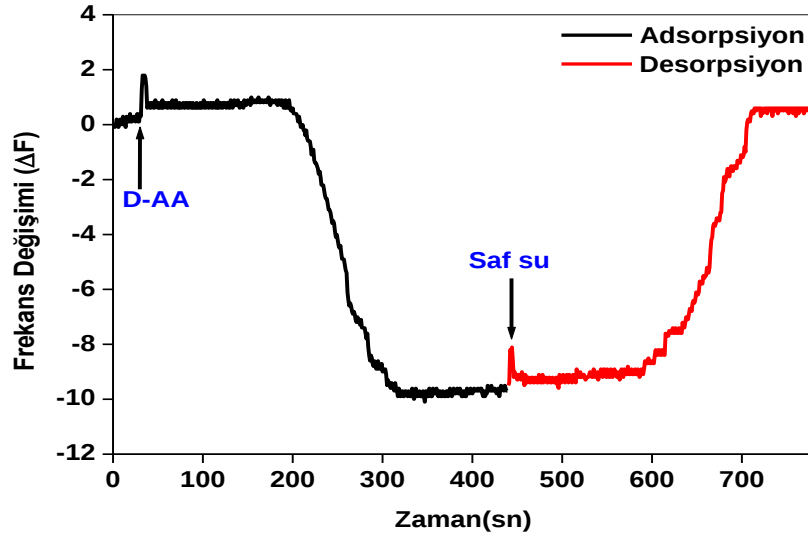
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **10b** bileşiği, *p*-pozisyonu üzerinden (S)-1-feniletilamin ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiralkaliks[4]arenSchiff bazı türevidir (Şekil 5.29.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır.) 137 Hz olarak ölçülmüştür. **10b** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.30'da, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.31'de verilmiştir.



Şekil 5.29. Kiral kaliks[4]aren türevi **10b (S)**.

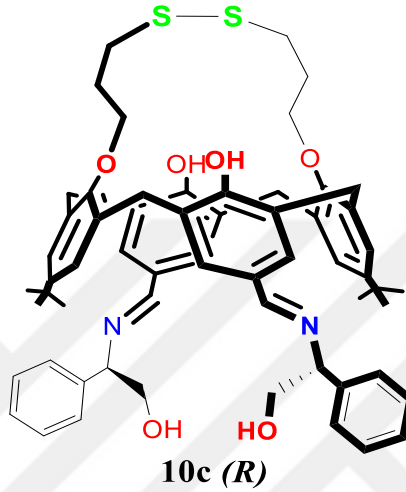


Şekil 5.30. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M L-AA'ya karşı frekans cevabı

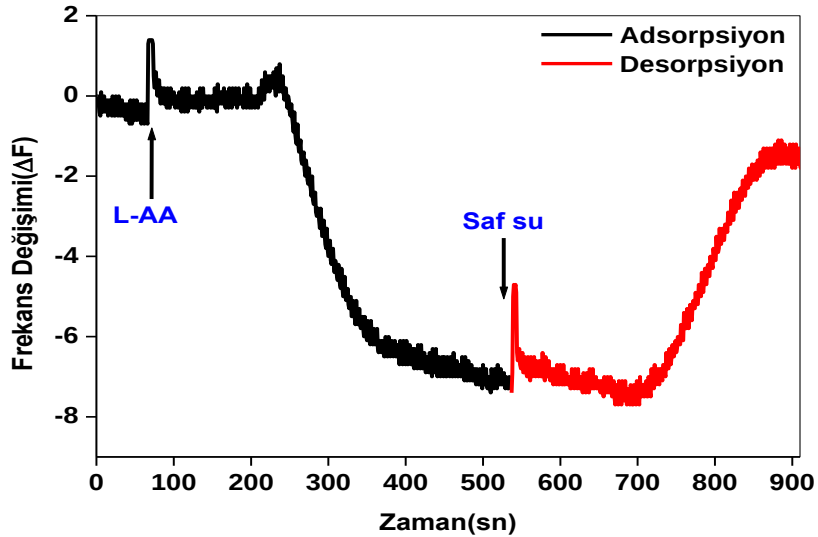


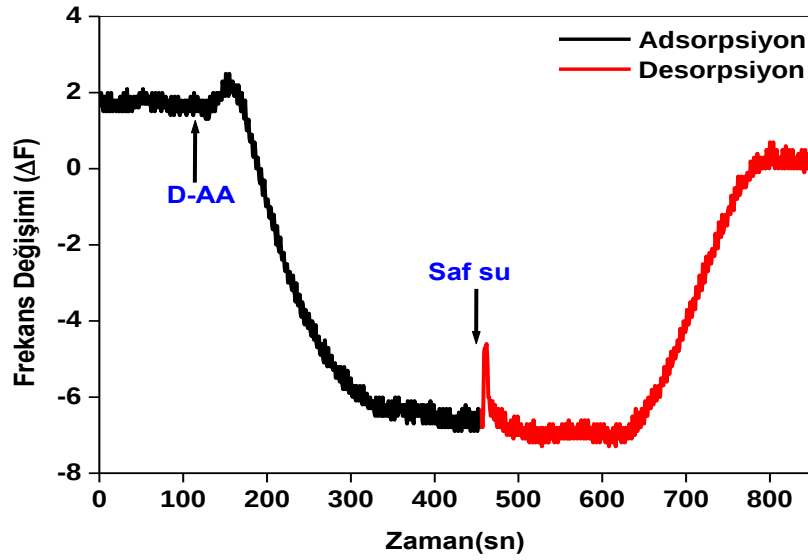
Şekil 5.31. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M D-AA'ya karşı frekans cevabı

Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **10c** bileşiği, *p*-pozisyonu üzerinden (R)-2-fenilglisinol ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiral kaliks[4]aren Schiff bazı türevidir (Şekil 5.32.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır). 139 Hz olarak ölçülmüştür. **10c** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.33'de, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.34'te verilmiştir.



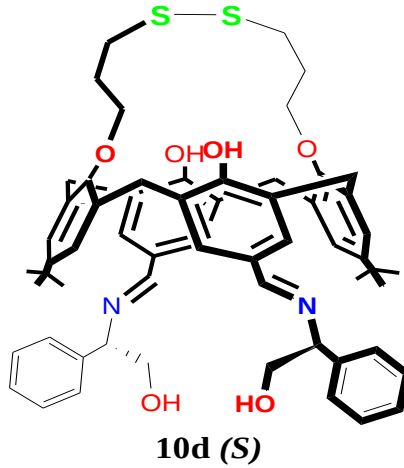
Şekil 5.32. Kiral kaliks[4]aren türevi **10c** (R).



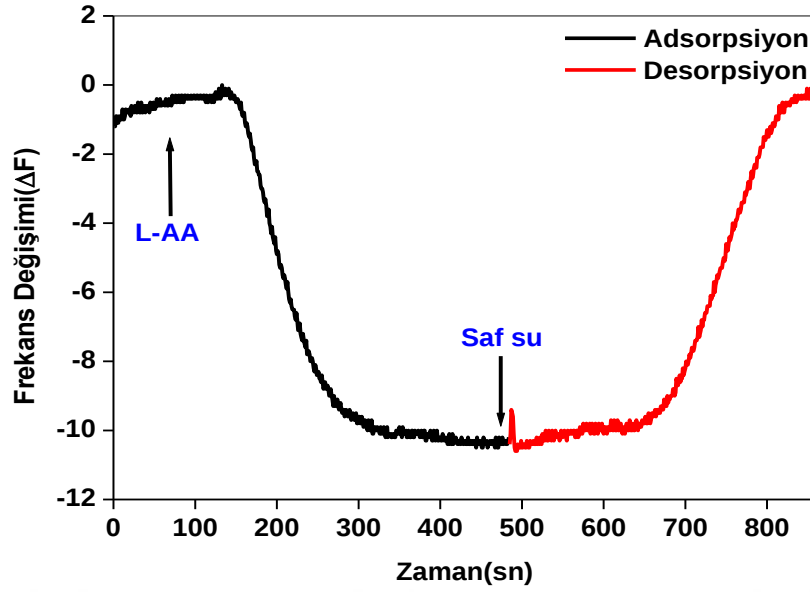


Şekil 5.34. Kiral kaliks[4]aren **10c** modifiyeli QCM sensörün 1000µM D-AA'ya karşı frekans cevabı

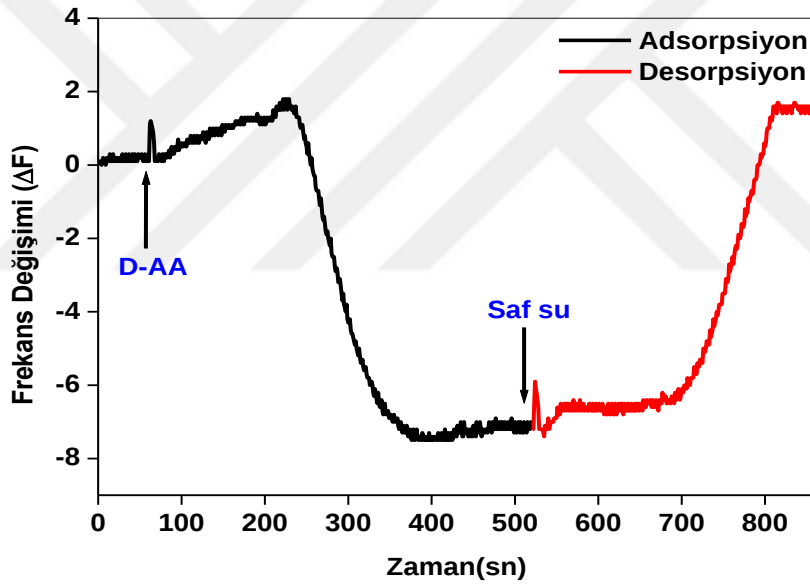
Algılayıcı malzeme olarak kullanılan **10d** bileşiği, *p*-pozisyonu üzerinden (S)-2-fenilglisinol ile türevlendirilerek elde edilmiş bir kiralykaliks[4]aren Schiff bazı türevidir (Şekil 5.35.). Bu bileşik ile oluşturulan kaplama sonrasında QCM kristalinde meydana gelen frekans değişimi (bu değişime yüzeyde oluşturulan film kütlesi sebep olmaktadır). 127 Hz olarak ölçülmüştür. **10d** numaralı bileşiğin L-AA'ya karşı algılama değerleri Şekil 5.36'da, D-AA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 5.37'de verilmiştir.



Şekil 5.35. Kiral kaliks[4]aren türevi **10d** (S).



Şekil 5.36. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M L-AA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 5.37. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün 1000 μ M D-AA'ya karşı frekans cevabı

Böylece yukarıda özellikleri verilen kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin seçilmiş L ve D-askorbik asite karşı tepkileri, toplu olarak Tablo 5.6'da verilmiştir. Sonuçlar, tüm kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin seçilmiş askorbik asitler için farklı, ama belirli oranlarda algılama özelliklerinin olduğunu ve böylece biyosensör olarak değerlendirilebileceklerini ortaya çıkarmıştır.

Tablo 5.6. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli (10a-d) QCM sensörlerin seçilmiş askorbik asit türevlerine karşı tepkileri (frekans değişimleri, Δf)

Algılayıcı Film	Askorbik Asit Türevleri
	D-/L-
10a (R)	16,4-9,1
10b (S)	10,9-4,9
10c (R)	9,1-8,6
10d (S)	9,3- 10,2

5.2.1 Etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi

Tablo 5.6’da verilen kiralkaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörler ile askorbik asit türevleri arasındaki algılama sonuçları değerlendirildiğinde en etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerini belirlemek için öncelikle kiral yapıya sahip bu biyoanalit türevlerinin farklı algılanma özelliklerine göre kiral ayırım değerleri (α) hesaplanmış ve en yüksek değerdeki ayırımların gerçekleştiği biyosensör-biyoanalit çiftleri belirlenmiştir.

5.2.2. Kiral ayırım değerlerine göre etkin biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi

$$\alpha = \left| 1 - \frac{\Delta f_D}{\Delta f_L} \right| \quad (5.1)$$

Kiralkaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörlerin, askorbik asit türevlerine karşı kiral ayırım değerleri Eşitlik (5.1)'e göre hesaplanmış ve Tablo 5.7’de verilmiştir.

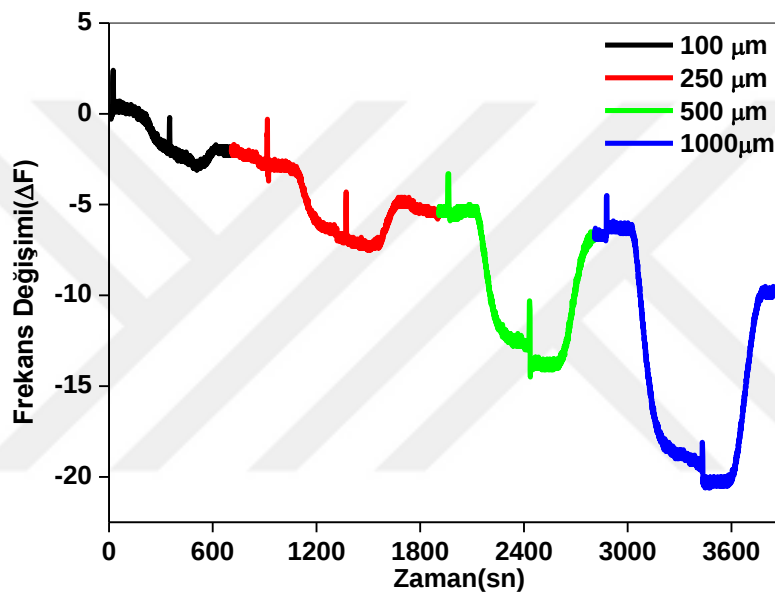
Tablo 5.7. Modifiyeli QCM(10a-d) biyosensörlerin askorbik asit türevlerine karşı kiral ayırım değerleri (α).

Algılayıcı film	D-/L-AA
10a	0,48
10b	0,55
10c	0,14
10d	0,10

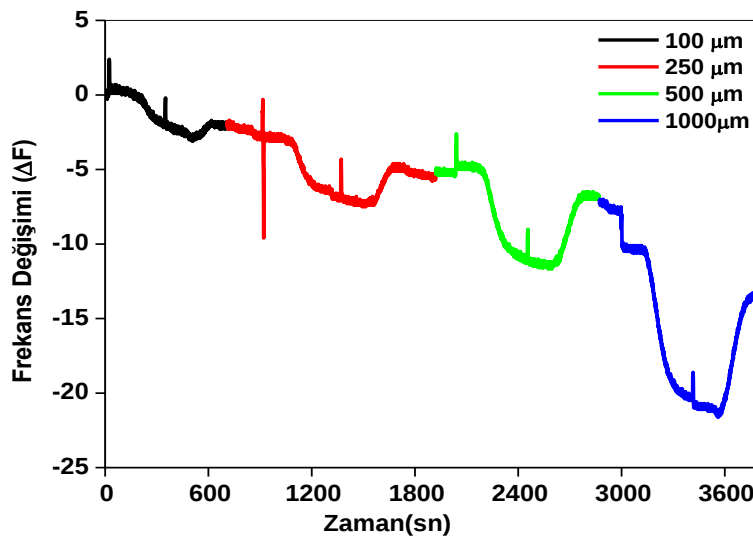
Tablo 5.7'ye bakıldığında fonksiyonlandırılmış kiral kaliks[4]aren sensör filmleri ile askorbik asit izomerleri arasındaki kiral ayırımlar, askorbik asit türevlerinde önemli ölçüde gerçekleşmiştir. Bu tabloya göre her iki askorbik asit türevi için en yüksek kiral ayırım değerine sahip olan kiralkaliks[4]aren **10b** sensör kaplama malzemesi olarak seçilmiştir ve

bundan sonraki çalışmalarda L-AA ve D-AA izomerleri için **10b** kaplı biyosensör kullanılmıştır.

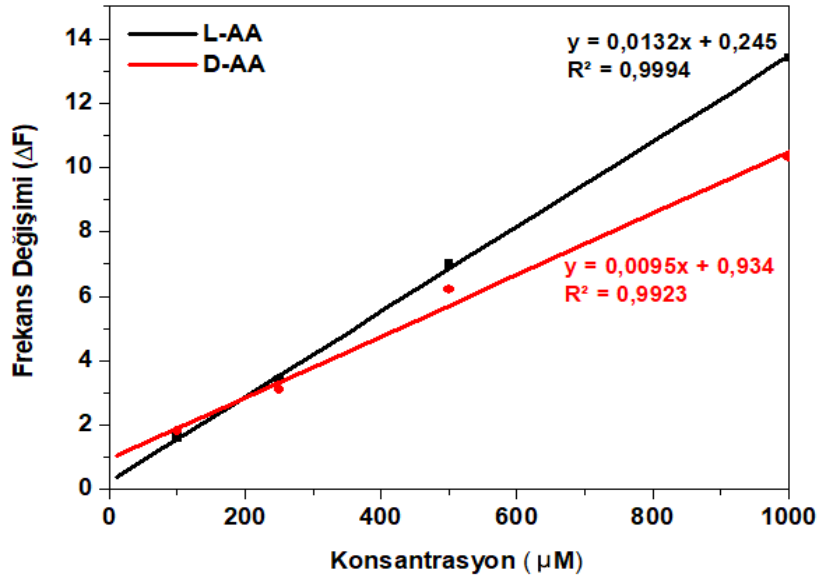
Yapılan çalışmanın devamının ilk aşamasında Şekil 5.2’de kiral ayrımın gözlendiği askorbik asit izomerlerinin farklı konsantrasyonlarındaki algılama çalışmaları gerçekleştirilmiş, **10b** filminin farklı analit konsantrasyonlarına karşı vermiş olduğu frekans değerleri Şekil 5.38 ve 5.39’da verilmiştir. Buna göre konsantrasyon artışıyla tepki değerlerinin de lineer olarak arttığı gözlenmiştir. Şekil 5.40’a bakıldığında ise askorbik asit izomerlerinin konsantrasyonlarındaki artışın 50-1000 μM aralığında lineer bir şekilde kiral ayrım değerlerini artırdığı görülmüştür (Şekil 5.41).



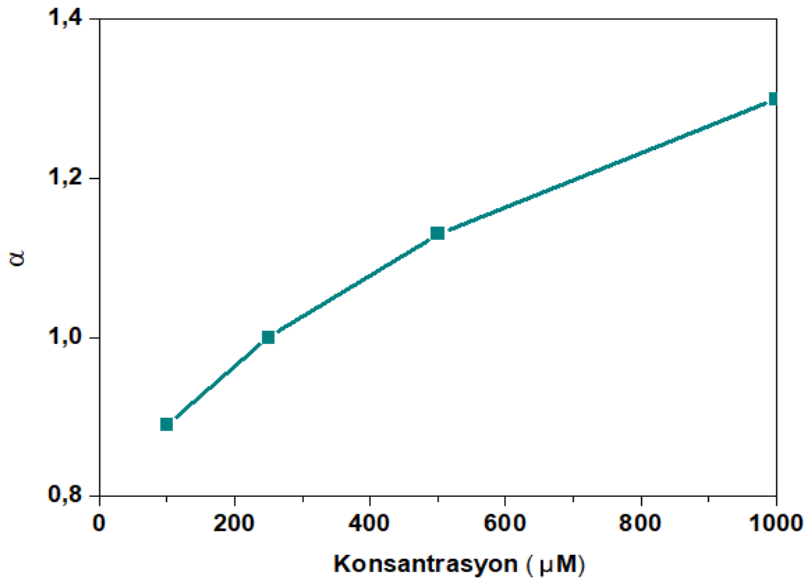
Şekil 5.38. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün farklı L-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



Şekil 5.39. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün farklı D-AA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



Şekil 5.40. 10b modifiyeli QCM biyosensörün farklı konsantrasyonlardaki askorbik asit izomerlerine karşı tepkilerinin regresyon grafiği.



Şekil 5.41. Askorbik asit konsantrasyonunun kiral ayırım değeri üzerine etkisi.

Sauerbrey denkleminde göre hassasiyet (S) değeri, analitin farklı konsantrasyonlarına karşı biyosensörde görülen frekans değişimleri ile çizilen grafiğin eğiminden hesaplanmaktadır (Hz/μM). Tablo 5.8'de 10b modifiyeli QCM biyosensörün biyoanalit hassasiyetleri verilmiştir.

Biyoanalitlerin düşük konsantrasyonlarda algılanması önem arz etmektedir. Bu yüzden, D-AA ve L-AA konsantrasyonlarına karşı frekans değerlerine ait regresyon

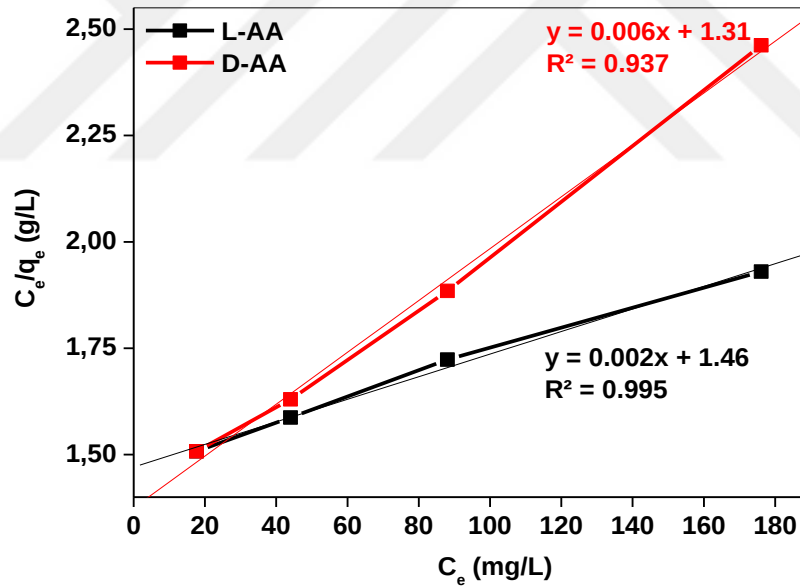
verilerinin lineer kısımları ile Excel-regresyon özelliğinden yararlanılarak LOD değerleri belirlenmiştir (Tablo 5.8.). Ayrıca Tablo 5.8’de grafiklerin lineerleştirilip eksponansiyel fonksiyona frekans değerlerinin yerleştirilmesi ile τ (zaman sabiti) değerleri (biyosorpsiyon (τ_{bis}) hesaplanmıştır (sadece 1000 μM 'lık askorbik asit) (Temel 2017).

Tablo 5.8. 10b modifiyeli QCM biyosensörün D ve L askorbik asit türevleri için LOD, S ve τ değerleri.

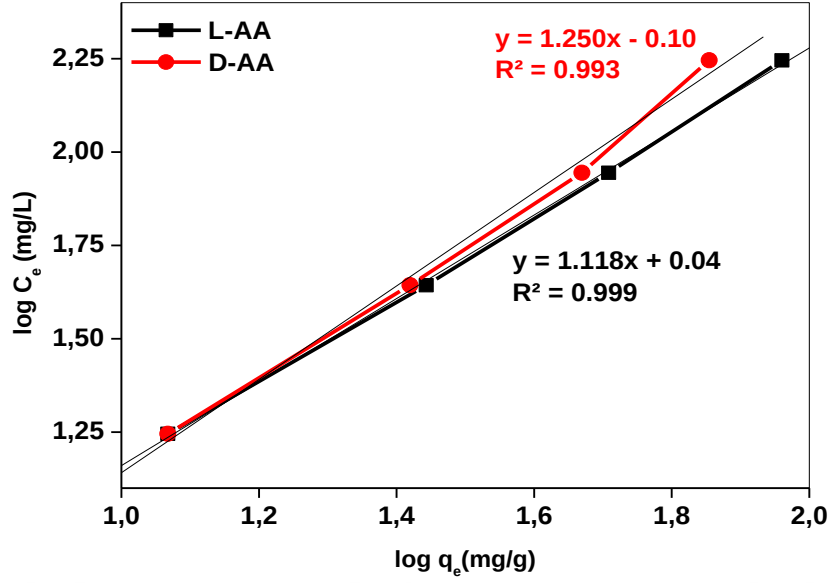
Askorbik Asit	LOD (μM)	S (Hz/ μM)	τ_{bis} (s)
D-/L-AA	2.35-0.81	0.009-0.013	72.98-53.85

5.2.3. Algılama çalışmalarının biyosorpsiyon bakımından değerlendirilmesi

Biyoanalitlerin algılanma çalışmaları, biyosensörün biyoanalit tarafından adsorpsiyonu anlamına gelmektedir. Biyosensörün adsorpsiyon özelliğini araştırmak için, **10b** modifiyeli QCM biyosensör ile farklı konsantrasyonlardaki askorbik asit çalışmalarından yararlanılarak Langmuir ve Freundlich izotermi Şekil 5.41-42’de çizilmiştir (Atkins ve ark., 2010).



Şekil 5.41. 10b modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Langmuir izotermi (Atkins ve ark., 2010).



Şekil 5.42. 10b modifiyeli QCM sensörün askorbik asit izomerleri için biyosorpsiyonlarına ait Freundlich izotermeleri (Atkins ve ark., 2010).

Tablo 5.9. Langmuir ve Freundlich izotermelerine ait parametreler (Atkins ve ark., 2010).

AA	Langmuir				Freundlich		
	q_0 (mmol/g)	b (L/mmol)	R^2	R_L	K_f	n	R^2
D-AA	0.932	0,781	0,998	$0 < R_L < 1$	4.083	1.837	0,998
L- AA	2.139	0.318	0,998	$0 < R_L < 1$	0.919	1.119	0,999

Şekil 5.41'deki Langmuir izotermelerinden q_0 ve b değerleri hesaplanarak Tablo 5.9'da verilmiştir. b değerlerinin küçük olması, adsorbent malzemesinin biyosorpsiyon özelliğinin, düşük konsantrasyonlarda çok iyi olmadığını göstermektedir. Ayrıca q_0 değerlerinin büyük olması ise, adsorbent malzemesinin geniş bir yüzey alanına sahip olduğu için biyosorpsiyon özelliğinin çok iyi olduğunu göstermektedir (Atkins ve ark., 2010).

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_0} \quad (5.2)$$

Böylece askorbik asitin boyutsuz R_L değerinin Eşitlik 5.2'ye göre hesaplanarak askorbik asit biyosorpsiyon özelliğinin Langmuir için elverişli olduğu sonucuna varılmıştır.

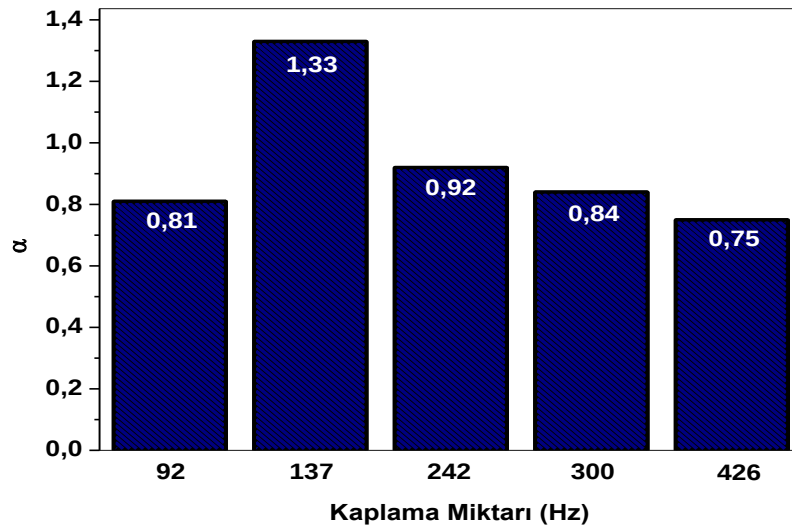
Tablo 5.9'da Şekil 5.42'deki Freundlich izotermelerinden faydalanılarak K_f ve n değerleri hesaplanmıştır. Freundlich izoterminin doğrusallığa yaklaşması (regresyon değerinin

1'e yaklaşması) ve n değerinin 1'den büyük olması, adsorbent malzemesinin biyosorpsiyon özelliğinin Freundlich izotermine uygun olduğunu göstermiştir.

Ayrıca Tablo 5.9'da verilen n değerinin $1/n$ değerlerine dönüştürülmesiyle yüzeyin homojen olup olmadığı incelenmiştir. Bu değer 1'e çok yakın olması adsorbent malzemesinin yüzeyinin homojen olduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak her iki izoterm eğrileri incelendiğinde, askorbik asit izomerlerinin biyosorpsiyon özelliğinin her iki izoterme de uyduğu anlaşılmıştır.

5.2.4. Algılayıcı film miktarının kiral ayırım üzerine etkisi

Askorbik asit algılama çalışmalarında genel olarak kaliks[4]arenin p -pozisyonundan kiral amin türevleri ile türevlendirilmiş bileşiklerin algılamasında kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM biyosensör, askorbik asit için hem kiral ayırım bakımından hem de stokiyometrik oran bakımından etkili olmuştur. Sensör yüzeyine kaplanan kaliks[4]aren miktarının algılamaya etkisini incelemek için kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörler hazırlanmıştır. Hazırlanan sensörlerin kaplama miktarları 92 Hz, 137 Hz, 242 Hz, 300 Hz ve 426 Hz olarak elde edilmiştir. Böylece farklı miktarlarda **10b** modifiyeli QCM biyosensörlerin askorbik asit izomerleri için algılama çalışmaları yapılmıştır. Kaplama miktarının belli kalınlığa geldiğinde doygunluğa ulaştığı ve hatta kiral ayırımın sensör film kalınlığı arttıkça azaldığı sonucuna varılmıştır.



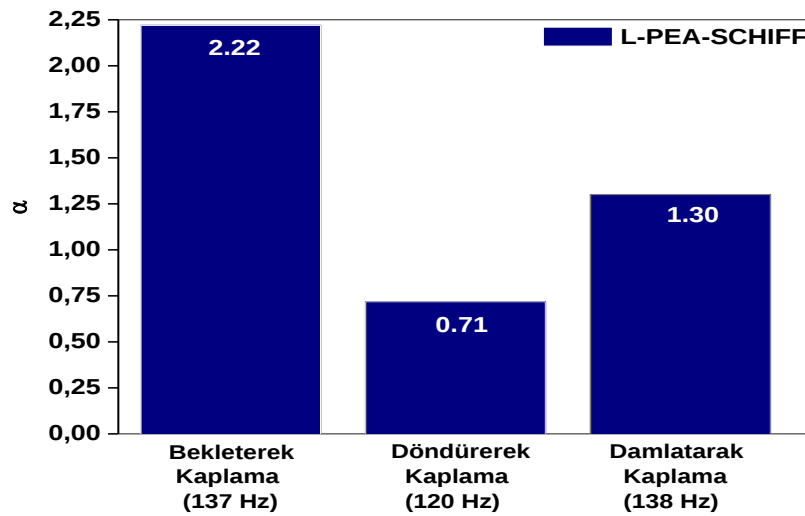
Şekil 5.43. Algılayıcı film (**10b**) miktarının kiral ayırım üzerine etkisi

Şekil 5.43'e bakıldığında, en yüksek kiral ayırımların 137 Hz'lik **10b** içeriğine sahip biyosensör tarafından gerçekleştiği anlaşılmıştır. Başka bir deyişle kaliks[4]aren **10b** içerikleri (92, 137, 242, 300 ve 426 Hz) arttıkça kiral ayırım değerlerinin önce arttığı, daha sonra

giderek azaldığı görülmüştür. Bu durumun, kaliks[4]aren **10b** moleküllerinin biyosensör yüzeyinde miktarlarının artması nedeniyle birbiri üzerlerine yayılarak katmanlar oluşturması dolayısıyla üst katmanda bulunan kaliksaren moleküllerinin alt kısımdaki kaliksaren moleküllerinin amino asit molekülleri ile etkileşebilmesine engel olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

5.2.5. Kaplama yöntemlerinin kiral ayırım üzerine etkisi

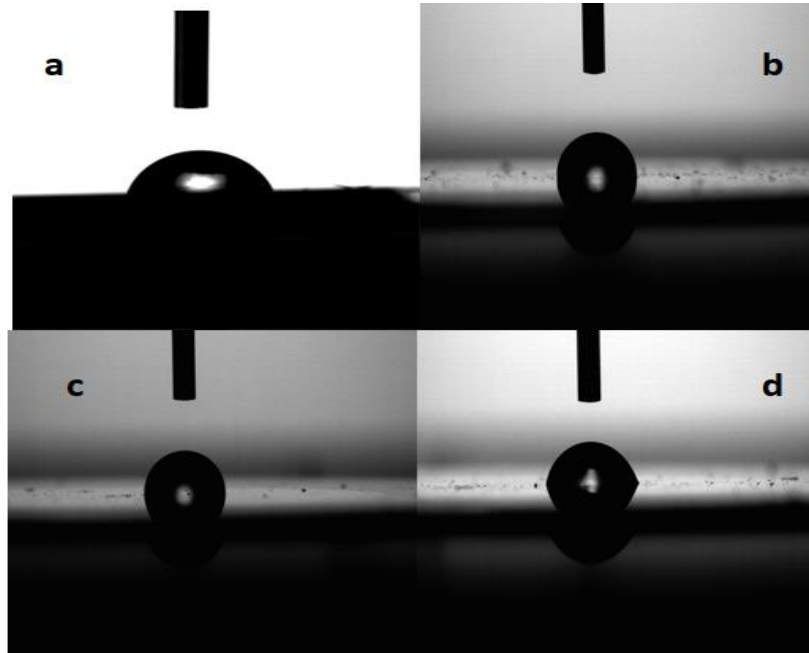
Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerinin hazırlamasında kullanılan kaplama çeşidinin askorbik asit ayırımı üzerine etkisini incelemek için, çözeltide bekletme yöntemi (soaking), döndürerek kaplama (spin coating) ve damlatılarak kaplama (drop casting) yöntemleri uygulanmıştır. İlk olarak, çözeltide bekletme yöntemi ile hazırlanan 137 Hz'lik kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM biyosensörü hazırlanmıştır. Döndürerek kaplama yöntemi ile, kloroformda hazırlanmış 1 mM kaliks[4]aren **10b** çözeltisinden 100 µL kullanılarak 1000 rpm dönüş hızı ve 30 sn süre ile kaplama gerçekleştirilmiş ve 120 Hz'lik kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM biyosensörü hazırlanmıştır. Damlatılarak kaplama yöntemi ile ise, kloroformda hazırlanmış 1 mM kaliks[4]aren **10b** çözeltisinden 20 µL kullanılarak kaplama yapılmış ve biyosensörün oluşması için kaplama 60°C'da etüvde 30 dk. bekletilerek çözücünün buharlaşması sağlanmıştır. Böylece 138 Hz'lik kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM biyosensörü hazırlanmıştır. Yöntemlerin birbirleriyle sağlıklı kıyaslanabilmesi için biyosensörlerin kaliks[4]aren miktarlarının birbirine yakın değerlerde olmasına özellikle dikkat edilmiştir.



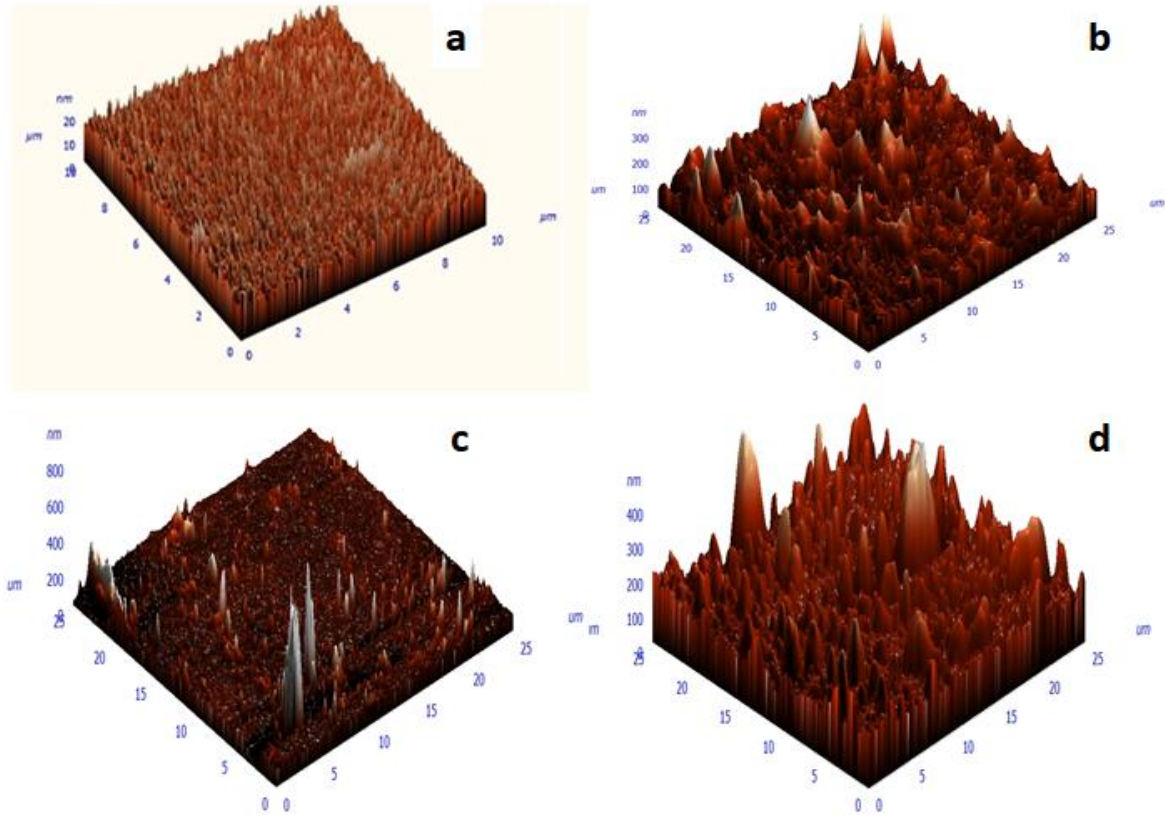
Şekil 5.44. Kaplama çeşidinin **10b** modifiyeli QCM sensöründeki kiral ayırım üzerine etkisi

Hazırlanan **10b** modifiyeli QCM sensörleri ile yapılan çalışma sonucunda kaplama çeşidi kıyaslanmak için kiral ayırım sabiti değerlerine bakılarak en iyi kaplama çeşidi olarak bekleterek (soaking) kaplama yönteminin, bu kaplama çeşidi ve algılanmış olan analit için en iyi olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni ise rastgele kaplanmış olan kaplama malzemesinin daha düzgün bir yüzey oluşturmastır.

Tekrardan hazırlanan QCM biyosensörlerin yüzeylerine **10b** modifiyeli kiral kaliks[4]arenin kaplandığını kanıtlamak amacıyla biyosensör yüzeylerinin temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.45). QCM kristalinin kaplamadan önceki (Şekil 5.45a), çözeltide bekletme yöntemi ile kaplandıktan sonraki (Şekil 5.45b), döndürerek kaplamadan sonraki (Şekil 5.45c) ve damlatılarak kaplamadan sonraki (Şekil 5.45d) biyosensör yüzeylerinin temas açısı değerleri sırasıyla 68° , $85,9^\circ$, $89,6^\circ$ ve $75,3^\circ$ olarak ölçülmüştür. Bilindiği üzere, yüzeyler temas açılarına göre, hidrofilik ($\theta < 90^\circ$), hidrofobik ($\theta > 90^\circ$) şeklinde sınıflandırılabilir (Yuan 2013). QCM kristali kaliks[4]aren **10b** bileşiği ile modifiye edildiğinde temas açısı değerlerinin artması ile yüzeyin hidrofilik özelliğinin azaldığı anlaşılmıştır. Kaplama yöntemleri değiştirilerek hazırlanan QCM biyosensörlerin temas açısı ölçümleri karşılaştırıldığında, damlatılarak kaplama yöntemi ile algılayıcı malzemenin QCM kristal yüzeyine düzensiz bir dağılım sergilerken, çözeltide bekletme yöntemi ile daha düzenli bir şekilde dağıldığı anlaşılmıştır.



Şekil 5.45.a) QCM boş kristal yüzeyi, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek kaplama, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan biyosensörlerin temas açısı görüntüleri.

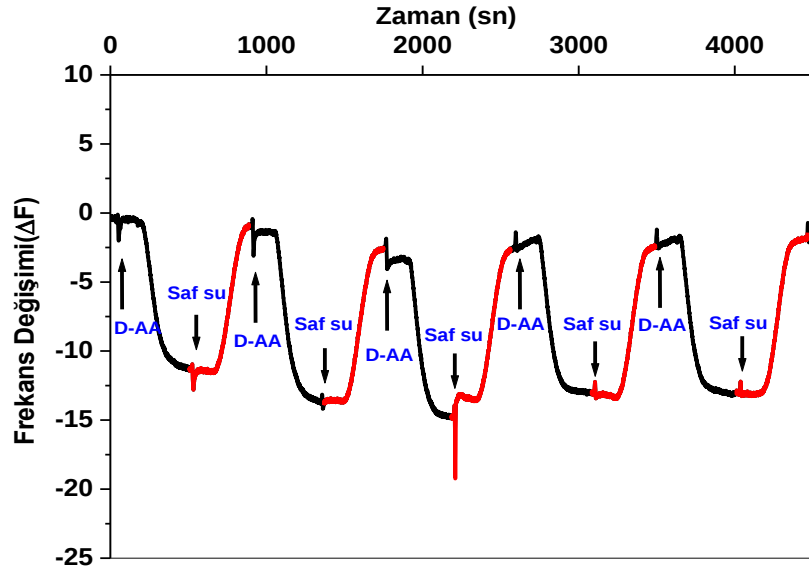


Şekil 5.46. a) QCM boş kristalinin, b) çözeltide bekletme, c) döndürerek, d) damlatılarak kaplama yöntemleri ile hazırlanan QCM biyosensörlerin AFM görüntüleri.

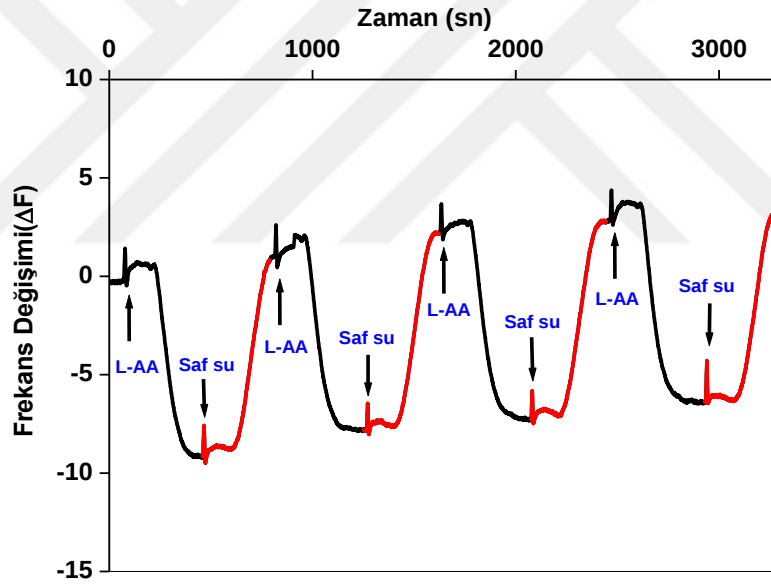
5.2.6. Tekrarlanabilirlik

Biyosensörlerde aranan en önemli özelliklerden birisi tekrarlanabilirlik çalışmalarıdır. Bekletme yöntemi ile 137 Hz'lık **10b** modifiyeli QCM biyosensör hazırlanarak 1000 μM 'lık L-AA ve D-AA için tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Tekrarlanabilirlik çalışmaları, sensör çalışır durumdayken analitin arka arkaya en az dört kez biyosorpsiyon yoluyla algılanması ve saf su ile desorpsiyonun sağlanması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.47 ve 5.48'de verilen sonuçlardan da anlaşıldığı gibi, kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM biyosensörün L-AA ve D-AA izomerlerine karşı her denemede hemen hemen aynı frekans cevapları verdiği gözlenmiştir. Bu durum, çözeltide bekletme yöntemi ile hazırlanmış **10b** modifiyeli QCM biyosensörün arka arkaya yapılan algılama çalışmaları için tekrarlanabilir sonuçlar vermesinin yanı sıra rejenarasyonun saf su ile kolay bir şekilde gerçekleştirildiği görülmüştür.



Şekil 5.47. 10b modifiyeli QCM biyosensörün D-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.



Şekil 5.48. 10b modifiyeli QCM biyosensörün L-AA izomeri için tekrarlanabilirlik testi.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada kaliks[4]aren yapısının iki farklı bölgesinden (fenolik-O- tarafından ve *p*-köşesinden) kiral fonksiyonel grupları olan kiral kaliks[4]aren türevleri QCM sensör yüzeyine kaplanarak elde edilen modifiye QCM sensörler, D- ve L-askorbik asit izomerlerinin algılanması ve kiral ayrımında kullanılmıştır. Her iki taraftan fonksiyonlandırma ile elde edilen kiral kaliks[4]arenlerin algılayıcı malzeme olarak kullanımı ile elde edilen sonuçlar aşağıda ayrı ayrı verilmiştir.

6.1. Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin algılama çalışmaları

Bu çalışmanın birinci kısmında, fenolik hidroksil gruplarından kiral fonksiyonel gruplar ile türevlendirilen kiral kaliks[4]aren türevleri (**6a**, **6b**, **6c** ve **6d**) sentezlendi ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevleri çözeltide bekletme yöntemi ile QCM kristal yüzeyine kaplayarak modifiye QCM sensörler hazırlandı. Hazırlanan sıvı temaslı QCM sistemi biyoanalitlerin (L-AA ve D-AA) algılama çalışmalarında biyosensör olarak kullanıldı. Kiral kaliks[4]aren türevleri ile modifiye edilmiş olan QCM sensörlerin biyoanalitlere (L-AA ve D-AA) karşı algılanma özellikleri, QCM sistemindeki sensör frekansları ölçülerek belirlendi. Buna göre:

- ✓ Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörlerin askorbik asit izomerleri(D-AA/L-AA) karşı frekans tepkileri, kiral ayrım bakımından incelendiğinde, **6c** modifiyeli QCM biyosensörün her iki izomere karşı iyi bir kiral ayrım sağladığı görüldü.
- ✓ Farklı konsantrasyon çalışmaları ile LOD değerleri, kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörlerin hassasiyet değerleri ve biyosorpsiyon değerleri, ve zaman sabitleri hesaplandı. Bunun sonucunda hassas ve hızlı bir algılama sağlandığı anlaşıldı.
- ✓ Kiral ayrımın en iyi olduğu biyosensör-biyoanalit çiftinin biyosorpsiyonlarının Langmuir ve Freundlich izotermelerinin her ikisine de uygun olduğu görüldü.
- ✓ Biyosensörlerin yüzeyine kaplanan film kütlesinin kiral ayrım üzerinde önemli bir etkisi olduğu görüldü.
- ✓ Biyosensörlerin yüzeyinde biriken film kütlesinin uygulanılan kaplama çeşidiyle kiral ayrım bakımından nasıl etkileneceği üzerine çalışmalar yapıldı ve belirli bir kaplama miktarı sonunda kiral ayrımın maksimuma ulaştığı ve sonrasında kiral ayrımın azaldığı gözlemlendi.

- ✓ Hazırlanan kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin temas açısı değerleri sensör yüzeyine kaliksaren moleküllerinin kaplandığını doğruladı.
- ✓ Tekrarlanabilirlik testleri, en az 5 denemeden sonra bile sensörün algılama özelliğini koruduğunu gösterdi.

6.2. Schiff bazı fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin algılama çalışmaları

Bu çalışmanın ikinci kısmında ise *p*-pozisyonlarından kiral fonksiyonel gruplar ile türevlendirilen kiral kaliks[4]aren türevleri (**10a-d**) sentezlendi ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevleri çözeltide bekletme yöntemi ile QCM kristal yüzeyine kaplanarak modifiye QCM sensörler hazırlandı. Hazırlanan sıvı temaslı QCM sistemi biyoanalit (L-AA ve D-AA) algılama çalışmalarında biyosensör olarak kullanıldı. Kiral kaliks[4]aren türevleri ile modifiye edilmiş olan QCM sensörlerin biyoanalitlere (L-AA ve D-AA) karşı algılanma özellikleri, QCM sistemindeki sensör frekansları ölçülerek belirlendi. Buna göre:

- ✓ Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörlerin L-AA ve D-AA 'ya karşı frekans tepkileri, kiral ayırım bakımından incelendiğinde, kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM biyosensörün biyoanalitlere (L-AA ve D-AA 'ya) karşı iyi bir kiral ayırım sağladığı görülmüştür.
- ✓ Belirlenen biyosensör-biyoanalit çifti için konsantrasyon çalışması ile LOD değerleri, kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM biyosensörlerin hassasiyet değerleri ve biyosorpsiyon değerleri, ve zaman sabitleri de hesaplandı. Bunun sonucunda hassas ve hızlı bir algılama sağlandığı anlaşıldı.
- ✓ Kiral ayırımın en iyi olduğu biyosensör-biyoanalit çiftinin biyosorpsiyonlarının Langmuir ve Freundlich izotermelerinin her ikisine de uygun olduğu görüldü.
- ✓ Biyosensörlerin yüzeyinde biriken film kütlesinin uygulanan kaplama çeşidiyle kiral ayırım bakımından nasıl etkileneceği üstünde çalışmalar yapıldı ve belirli bir kaplama miktarı sonunda kiral ayırımın maksimuma ulaştığı ve sonrasında kiral ayırımın azaldığı gözlemlendi.
- ✓ Hazırlanan kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin temas açısı değerleri sensör yüzeyine kaliksaren moleküllerinin kaplandığını doğruladı.
- ✓ Tekrarlanabilirlik testleri, en az 5 denemeden sonra bile sensörün algılama özelliğini koruduğunu gösterdi.

Sonuç olarak, bu çalışmada kaliks[4]aren iskeletinin hem üst bölgesinden hem de alt bölgesinden fonksiyonlandırma yapılarak sentezlenen farklı yapıdaki kiral kaliks[4]aren türevleri, QCM yüzeyine kaplanarak hazırlanan modifiye yeni QCM biyosensörlerin askorbik asit izomerlerini algılama ve kiral ayırım çalışmaları başarıyla gerçekleştirildi. Böylece, bu çalışmanın hem sentezlenen yeni kiral kaliks[4]aren bileşiklerini askorbik asit izomerlerini algılama çalışmaları açısından, hem de kaliksaren türevlerinin uygulamaları ve özellikle de sensör çalışmaları için önemli katkılar sağlaması beklenmektedir. Kaliksarenlerin kolay türevlendirilebilme özelliklerinden dolayı ve bu şekilde etkili bir sensör malzemesi olarak kullanılabilirlikleri değerlendirilerek ayrıca kolon dolgu maddesi olarak da kromatografik çalışmalarda enantiyomer karışımlarının ayrılmasında kullanılabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abd-El-Aziz ASM, I., 2007. *Frontiers in Metal-containing Polymers*, Hoboken, NJ Wiley, p.
- Adhikari BR, Govindhan M, Chen AC, 2015. Sensitive Detection of Acetaminophen with Graphene-Based Electrochemical Sensor. *Electrochim Acta*, 162, 198-204.
- Amiri AC, E. Y. , 2012. Complexation of calix[4]crown-5-ether with α -amino acids and their molecular recognition via UV/Vis Spectroscopy. *World Applied Sciences Journal* 17 (5), 658-65.
2017. Eriřim. Eriřim adresi, <http://www.vankim.com/urunler/anti-oksidanlar/askorbik-asit-c-vitamini>.
- Anonim, 2017. Eriřim tarihi 28.06.2017. Eriřim adresi, http://elektroteknoloji.com/Elektrik_Elektronik/Teknik_Yazilar/Endustriyel_Sensorler_Nedir_Uygulama_Alanlari_Nelerdir.html.
- Archer RD, 2001. *Inorganic and Organometallic Polymers*, Weinheim, Wiley-VCH, p.
- Baeyer A, 1872. Ueber die Verbindungen der Aldehyde mit den Phenolen und aromatischen Kohlenwasserstoffen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 5, 2, 1094-100.
- Beitollahi H, Movlaee K, Ganjali MR, Norouzi P, 2017. A sensitive graphene and ethyl 2-(4-ferrocenyl-[1,2,3]triazol-1-yl) acetate modified carbon paste electrode for the concurrent determination of isoproterenol, acetaminophen, tryptophan and theophylline in human biological fluids. *J Electroanal Chem*, 799, 576-82.
- Böhmer V, 1995. Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34, 7, 713-45.
- Brunsveld L, Folmer BJB, Meijer EW, Sijbesma RP, 2001. Supramolecular polymers. *Chem Rev*, 101, 12, 4071-97.
- Chawla HM, Pant N, Srivastava B, Upreti S, 2006. Convenient direct synthesis of bisformylated calix 4 arenes via ipso substitution. *Org. Lett.*, 8, 11, 2237-40.
- Chen HX, Gal YS, Kim SH, Choi HJ, Oh MC, Lee J, Koh K, 2008. Potassium ion sensing using a self-assembled calix[4]crown monolayer by surface plasmon resonance. *Sensor Actuat B-Chem*, 133, 2, 577-81.
- Clark LC, Lyons, C., 1962. Electrode System for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery. . *Ann. NY Acad. Sci.* , 102, 29-45.
- Collins EM, McKervey MA, Madigan E, Moran MB, Owens M, Ferguson G, Harris SJ, 1991. Chemically modified calix[4]arenes. Regioselective synthesis of 1,3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray crystal structure of a diphenol-dinitrile. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 12, 3137.
- Cornforth JW, Hart PDA, Nicholls GA, Rees RJW, Stock JA, 1955.,. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 10, 1, 73-86.
- Cram DJC, J.M., 1994. *Container Molecules and their Guests*. Great Britain: Royal Society of Chemistry.
- Drouvalakis KA, Bangsaruntip S, Hueber W, Kozar LG, Utz PJ, Dai HJ, 2008. Peptide-coated nanotube-based biosensor for the detection of disease-specific autoantibodies in human serum. *Biosens Bioelectron*, 23, 10, 1413-21.
- Erdemir S, Tabakci M, Yilmaz M, 2007. Synthesis and amino acid extraction abilities of chiral calix[4]arene triamides containing amino alcohol units. *J Incl Phenom Macro*, 59, 3-4, 197-202.
- Faccio MFG, Mancini F. ve Di Rosa, P., 1995. Resonating quartz sensors. *Sensors for Domestic Applications*, 71-86.
- Guilbault GG, and J. Montalvo, 1969. Urea-specific enzyme electrode. *JACS*, 91 2164-569.
- Gutsche CD, Iqbal M, 1990. p-tert-BUTYLCALIX[4]ARENE. *Organic Syntheses*, 68, 234-7.

- Gutsche CD, Iqbal M, 1990. p-tert-BUTYLCALIX[6]ARENE. *Organic Syntheses*, 68, 238-42.
- Gutsche CD, Iqbal M, 1990. p-tert-BUTYLCALIX[8]ARENE. *Organic Syntheses*, 68, 243-6.
- Gutsche CD, Muthukrishnan R, 1978. Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 43, 25, 4905-6.
- Gültekin A, 2009. Sentetik reseptörlere dayalı nano algılama sistemleri, Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi.
- Hassen WM, Martelet C, Davis F, Higson SPJ, Abdelghani A, Helali S, Jaffrezic-Renault N, 2007. Calix[4]arene based molecules for amino-acid detection. *Sensor Actuat B-Chem*, 124, 1, 38-45.
- Hatip M, 2016. Supramolecular Chiral Self- Assembled Peptide Nanostructures, Bilkent University.
- Hornig S, Manners I, Newkome GR, Schubert US, 2010. Metal-Containing and Metallo-Supramolecular Polymers and Materials. *Macromol Rapid Comm*, 31, 9-10, 771-.
- Inaba Y, Mizukami K, Harnada-Sato N, Kobayashi T, Imada C, Watanabe E, 2003. Development of a D-alanine sensor for the monitoring of a fermentation using the improved selectivity by the combination of D-amino acid oxidase and pyruvate oxidase. *Biosens Bioelectron*, 19, 5, 423-31.
- IUPAC, 1991. *Pure Appl Chem*, 63:1247–1250.
- IUPAC, 1999. *Pure Appl Chem*, 71, 2333–2348.
- Izake EL, 2007. Chiral discrimination and enantioselective analysis of drugs: an overview,. *J Pharm Sci*, 96 (7), 1659-76.
- Jiang XS, Wang RH, Wang Y, Su XL, Ying YB, Wang JP, Li YB, 2011. Evaluation of different micro/nanobeads used as amplifiers in QCM immunosensor for more sensitive detection of E. coli O157:H7. *Biosens Bioelectron*, 29, 1, 23-8.
- Karasakal A, 2007. Kuşburnu bitkisinde spektrofotometrik yöntemle askorbik asit tayini,. 67-8.
- Kocabas E, Durmaz M, Alpaydin S, Sirit A, Yilmaz M, 2008. Chiral mono and diamide derivatives of calix[4]arene for enantiomeric recognition of chiral amines. *Chirality*, 20, 1, 26-34.
- Kocabas E, Karakucuk A, Sirit A, Yilmaz M, 2006. Synthesis of new chiral calix[4]arene diamide derivatives for liquid phase extraction of α -amino acid methyl esters. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 10, 1514-20.
- Komal SA, Shrivastava, 2017. Chiral analysis of ascorbic acid in bovine serum using ultrathin molecular imprinted polyaniline/graphite electrode. *J Electroanal Chem*, 795, 103-9.
- Koshets IA, Kazantseva, Z. I., Belyaev, A. E. ve Kalchenko, V. I., 2009. Sensitivity of resorcinarene films towards aliphatic alcohols. *Sensitivity of resorcinarene films towards aliphatic alcohols*, 140 (1), 104-8.
- Kökbaş U, Kayrın, L., Tuli, A. , 2013. Biyosensörler ve Tıpta Kullanım Alanları. *Archives Medical Review Journal*, 22, 4, 499-513.
- Kutlu D, 2012 Renkli materyallerde askorbik asidin spektrofotometrik yöntemiyle tayini. 157, 20.
- Lee HG, Seo J, Choi KS, 2013. Synthesis and Color Modulation of an Unsymmetrical Calix[4]-bis-crown Incorporating p-Nitro-azobenzene as a Chromoionophoric Mixed Receptor. *B Korean Chem Soc*, 34, 5, 1543-6.
- Lehn JM, 1995. *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives*, Weinheim, WileyVCH, p.

- Lehn JM, 2007. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. *Chem Soc Rev*, 36, 2, 151-60.
- Lewenstam A, Majzurawska M, Hulanicki A, 1991. Application of Ion-Selective Electrodes in Clinical Analysis. *Electroanal*, 3, 8, 727-34.
- Li Z-T, Ji G-Z, Zhao C-X, Yuan S-D, Ding H, Huang C, Du A-L, Wei M, 1999. Self-Assembling Calix[4]arene [2]Catenanes. Preorganization, Conformation, Selectivity, and Efficiency. *The Journal of Organic Chemistry*, 64, 10, 3572-84.
- Lien TTN, Lam TD, An VTH, Hoang TV, Quang DT, Khieu DQ, Tsukahara T, Lee YH, Kim JS, 2010. Multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs)-doped polypyrrole DNA biosensor for label-free detection of genetically modified organisms by QCM and EIS. *Talanta*, 80, 3, 1164-9.
- Liu F, Liu X, Ng SC, Chan HSO, 2006. Enantioselective molecular imprinting polymer coated QCM for the recognition of L-tryptophan. *Sensor Actuat B-Chem*, 113, 1, 234-40.
- Manners I, 2004. *Synthetic Metal-containing Polymers*, Weinheim, Wiley-VCH, p.
- Menevşeoğlu A, 2012. Çilek suyu konsantresi üretim aşamalarında ve depolama sürecinde polifenoller, askorbik asit ve antioksidan aktivitedeki değişimler., 70 : 9-10.
- Morzherin Y, Rudkevich DM, Verboom W, Reinhoudt DN, 1993. Chlorosulfonylated Calix[4]Arenes - Precursors for Neutral Anion Receptors with a Selectivity for Hydrogen Sulfate. *J Org Chem*, 58, 26, 7602-5.
- Mutlu M, ;Boyaci, I.H, 2011. Amperometric Biosensor in Food Processing, Safety, and Quality Control, in *Biosensor in Food Processing, Safety, and Quality Control*. CRC Press.
- Oh SW, Moon JD, Lim HJ, Park SY, Kim T, Park J, Han MH, Snyder M, Choi EY, 2005. Calixarene derivative as a tool for highly sensitive detection and oriented immobilization of proteins in a microarray format through noncovalent molecular interaction. *Faseb J*, 19, 8, 1335-+.
- Oshima T, Saisho R, Ohe K, Baba Y, Ohto K, 2009. Adsorption of amino acid derivatives on calixarene carboxylic acid impregnated resins. *React Funct Polym*, 69, 2, 105-10.
- Özden M, 1994. Polipirol-Glikoz Oksidaz Biyosensörün Hazırlanması ve Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu. İnönü Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı.
- Rezaei B, Shahshahanipour M, Ensafi AA, 2017. In situ production of silver nanoparticles for high sensitive detection of ascorbic acid via inner filter effect. *Mat Sci Eng C-Mater*, 71, 663-8.
- Saraoğlu HM, Ebeoğlu, M. A., Özmen,, (2009). QCM-SSC Gaz Sensör Dizisi Kullanarak Tıbbi Uygulamalar İçin Tanı Sistemi Tasarımı Tübitak Projesi.
- Sarıboğa B, 2008. Fenilketonüri(PKU) Teşhisinde Potansiyometrik Biyosensörlerin Geliştirilmesi, Doktora Tezi Ondokuz Mayıs Üniversitesi
- Saurerbrey G, 1959. The use of quartz oscillators for weighing thin layers and for microweighing. *Phys*, 155, 206–22.
- Scheller FW, Hintsche R, Pfeiffer D, Schubert F, Riedel K, Kindervater R, 1991. Biosensors - Fundamentals, Applications and Trends. *Sensor Actuat B-Chem*, 4, 1-2, 197-206.
- Snejdarkova M, Poturnayova A, Rybar P, Lhotak P, Himl M, Flidrova K, Hianik T, 2010. High sensitive calixarene-based sensor for detection of dopamine by electrochemical and acoustic method. *Bioelectrochemistry*, 80, 1, 55-61.
- Stetter JR, Penrose WR, Yao S, 2003. Sensors, chemical sensors, electrochemical sensors, and ECS. *J Electrochem Soc*, 150, 2, S11-S6.
- Şeker Ş, 2005. Piezoelektrik Kuartz Kristal Mikrobaleans Sistemine Dayalı Glikonik Asit Biyosensörünün Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi

- Tabakci M, 2006. Toksik Anyon ve Katyonların Kaliksarenler Kullanılarak Nanofiltrasyon ve Adsorpsiyon Teknikleriyle Giderilmesi, Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Tabakci M, Tabakci B, Yilmaz M, 2005. Design and synthesis of new chiral calix[4]arenes as liquid phase extraction agents for alpha-amino acid methylesters and chiral alpha-amines. *J Incl Phenom Macro*, 53, 1-2, 51-6.
- Temel F, Özçelik, E., Türe, A. G. ve Tabakcı, M., 2017. Sensing abilities of functionalized calix[4]arene coated QCM sensors towards volatile organic compounds in aqueous media. *Applied Surface Science*, 412, 238-51.
- Updike SJ, Hicks, G. P., , 1967. The Enzyme Electrode. *Nature*, 214, 986-8.
- Wang J, 1997. Remote electrochemical sensors for monitoring inorganic and organic pollutants. *Trends Anal. Chem*, 16, 84-8.
- Wang ZH, Mi TJ, Beier RC, Zhang HY, Sheng YJ, Shi WM, Zhang SX, Shen JZ, 2015. Hapten synthesis, monoclonal antibody production and development of a competitive indirect enzyme-linked immunosorbent assay for erythromycin in milk. *Food Chem*, 171, 98-107.
- Xu XH, Zhou J, Liu X, Nie Z, Qing M, Guo ML, Yao SZ, 2012. Aptameric Peptide for One-Step Detection of Protein Kinase. *Anal Chem*, 84, 11, 4746-53.
- Yuan YL, T. R.,, 2013. Contact Angle and Wetting Properties, In: *Surface Science Techniques*,. *Surface Science Techniques*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg,, p. 3-34.
- Zahawi M, 2011. *Electrochemical Chiral Biosensors*, Durham University.
- Ziğal N, 2012. Nanolif Kaplı Kuvaes Kristal Mikroterazi Yüzeyler İle Kütle Hassas Biyosensörlerin Performansının Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi.
- Zinke A, Ziegler E, 1944. Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 77, 3-4, 264-72.
- Zohreh M, Ghoreishi SM, Behpour M, Mohammadhassan M, 2017. Applied electrochemical biosensor based on covalently self assembled monolayer at gold surface for determination of epinephrine in the presence of Ascorbic acid. *Arab J Chem*, 10, S657-S64.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Merve AKPINAR
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : ANKARA – 25 Mayıs 1991
Telefon : 05078098595
Faks : -
e-mail : mhndis_mrvakpnr@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Mareşal Fevzi Çakmak Lisesi/Malatya	2009
Üniversite	: İnönü Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü, Malatya	2013
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi Kimya Mühendisliği, Konya	-

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2014	Koçaklar Hidrolik Makine Tarım ve Yapı Sanayi A.Ş.	AR-GE Mühendisi

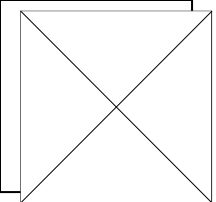
UZMANLIK ALANI: Supramoleküler Kimya, Kaliksaren, Sensörler, Kimyasal Sensörler, Biyosensörler, HPLC, Adsorpsiyon.

YABANCI DİLLER: İngilizce.

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

- **Merve Akpınar**, Egemen Özçelik, Farabi Temel, Mustafa Tabakcı, 2016, “Aromatik Yapıdaki Uçucu Organic Bileşiklerin Farklı Kaliksaren Türevleri Kaplı QCM Sensöründe Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 12. *Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi*, İzmir
- **Merve Akpınar**, Farabi Temel, Egemen Özçelik, Mustafa Tabakcı, 2016, “Farklı Kaliksaren Türevleri ile Kaplanmış QCM Sensöründe Toluen Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 12. *Ulusal Kimya Mühendisliği*, İzmir.



- **Merve Akpınar**, F. Temel, E. Özcelik, M. Tabakcı, 2016, “ Sensing Studies of a Amine Functionalized Calixarene Derivative Coated QCM Biosensor in Aqueous Solution”, Poster Sunumu, 3. *International Congress on Biosensor*, Ankara.
- **Merve Akpınar**, Farabi Temel, Egemen Özcelik, Mustafa Tabakci, "Bromopropyl Functionalized Calixarene as Sensitive Coating Material For QCM Sensors: Investigation of Toluene Sensing Properties", Poster Sunumu, *ChemCYS2016 – Chemistry Conference for Young Scientists*, Blankenberge, Belçika
- **Merve Akpınar**, M. Tabakci, F. Temel, **E. Özcelik**, I. Senkul, “ Detection of *p*-Nitrophenol by Modified QCM Sensor with Bromopropyl Functionalized Calix[4]arene”, Sözlü Sunum, *PANIC-2017 – PhoBiA Annual Nanophotonics International Conference*, Wrocław, Polonya.
- **Merve Akpınar**, Farabi Temel, Begum Tabakcı, Serkan Eedemir, Mustafa Tabakcı, Chiral Discrimination Properties Of Chiral Calix[4]arene Derivatives For Ascorbic Acid, 2017, Adana.