

**BORONİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve MONOSAKKARİT
AFİNİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**SYNTHESIS OF BORONIC ACID DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF
MONOSACCHARIDE AFFINITIES**

SERTAN AYTAÇ

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
KİMYA Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
olarak hazırlanmıştır

2013

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **KİMYA BÖLÜMÜ ANABİLİM DALI'nda DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
Prof. Dr. Metin ZORA

Üye (Danışman) :
Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Üye :
Prof. Dr. İsmail Hakkı BOYACI

Üye :
Prof. Dr. Mehmet MUTLU

Üye :
Doç. Dr. Hülya ŞENÖZ

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından/...../..... tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunca/...../..... tarihinde kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Aileme

BORONİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve MONOSAKKARİT AFİNİTELERİNİN İNCELENMESİ

Sertan AYTAÇ

ÖZET

Karbonhidratların tanınmasında, boronik asitlerin ve modifiye edilmiş pirol bazlı boronik asit türevlerinin özel bir yeri vardır. Bu çalışmada, polipirol bazlı boronik asit türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen boronik asit türevleri, platin elektrot yüzeyinde elektrokimyasal olarak polimerize edilmiştir. Polimer filmlerin fruktoz, glukoz, galaktoz, laktoz ve sakaroza olan afiniteleri Açık Devre Potansiyel yöntemi kullanılarak incelenmiştir. 3-(1*H*-pirol-1-il) fenilboronik asit ve 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il) fenilboronik asit polimerlerinin fruktoz ve glukoz bazik ortamda afinite gösterdiği gözlemlenmiştir. Sentezlenen ürünler, ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, HR-MS, SEM ve AFM teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Boronik asit, Açık Devre Potansiyeli, Sakkarit, Glukoz, Fruktoz, Sensör, Afinite.

Danışman: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı.

Eş Danışman: Prof.Dr. İsmail Hakkı BOYACI, Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü

SYNTHESIS OF BORONIC ACID DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF MONOSACCHARIDE AFFINITIES

Sertan AYTAÇ

ABSTRACT

Boronic acids and modified pyrrole-based boronic acid derivatives have a special place on recognition of carbohydrates. The synthesis of derivatives of polypyrrole-based boronic acid was carried out in this study. Synthesized boronic acid derivatives were electrochemically polymerized on the surface of platinum electrode. The affinity of polymer films to fructose, glucose, galactose, lactose, and sucrose were analyzed by using Open Circuit Potential Method. The polymers of 3 - (1*H*-pyrrol-1-yl) phenylboronic acid and 3 - (2,5-di (thiophen-2-yl)-1*H*-pyrrol-1-yl) phenylboronic acid that show affinity to fructose and glucose in basic medium were observed.

Synthesized products were characterized by using ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, HR-MS, SEM and AFM techniques.

Key words: Boronic acids, Open Circuit Potential, Saccharide, Glucose, Fructose, Sensor, Affinity.

Supervisor: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU, Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Organic Chemistry Division.

Co-Supervisor: Prof.Dr. İsmail Hakkı BOYACI, Hacettepe University, Faculty of Food Engineering.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam süresince tavsiyelerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, tüm çalışmam boyumca bana destek veren, bilgisinden mutlak suretle yararlandığım, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU'na,

Ayrıca tez çalışmamda eş danışmanlığımı yapan, bilgisini ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, tavsiyeleriyle çalışmamı şekillendiren, kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Hakkı BOYACI'ya,

Çalışmalarım boyunca teorik ve pratik bilgisini ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, tezime büyük katkıları olan, beni daima motive eden, ayrıca dostluğu ve arkadaşlığı için, değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Barış TEMELLİ'ye,

Tez çalışmam sırasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen ve büyük katkıları olan Sayın Dr. Filiz KURALAY'a,

NMR analizlerini sabırla ve ilgiyle gerçekleştiren Merkezi Analiz Laboratuvarı uzman personelleri Sayın Beray TEMELLİ ve Esin BAYRAKÇI'ya,

IR analizlerini gerçekleştiren Araş. Gör. Halil ERDOĞAN'a,

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Organik Kimya araştırma grubumuzun değerli üyeleri Araş. Gör. Dilek IŞIK TAŞGIN, Gökçen AYDIN, Essam ALSHAHABY, Seda ÇINAR ve Araş. Gör. Efdal TEKNİKEL'e,

H.Ü. Gıda Mühendisliği Bölümünde çalıştığım süre içinde yardımcı olan grup arkadaşlarıma,

Kimya bölümündeki çok değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Ayrıca bizlere akademik çalışma imkânı sağladıkları için başta Ahi Evran Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. S.Kudret SAYLAM olmak üzere tüm üniversitemiz yönetimine,

Ahi Evran Üniversitesi'nde birlikte görev yaptığımız sürede tez çalışmalarımın tamamlanması için desteklerini ve anlayışlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ali

İhsan KARAYİĞİT'e, Kaman MYO Müdürü Sayın Doç. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Latif Onur UĞUR'a, Kaman MYO Müdür Yardımcısı Sayın Öğr. Gör. Başar ALTUNTAŞ'a, Gıda İşleme Bölüm Başkanı Sayın Öğr. Gör. Göktürk ÖZTÜRK ve Sayın Öğr. Gör. Özkan DOĞAN'a,

Bilgisayar düzenlemeleri için Sayın Öğr. Gör. Serdar KORKMAZ ve Öğr. Gör. Emre İNCE'ye ve ayrıca değerli arkadaşım Gıda Yük. Müh. Ufuk DAL'a,

Adını sayamadığım, her konuda destek veren tüm mesai arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Son olarak ve özel olarak, eğitim hayatım boyunca bir an için dahi maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Karbonhidratlar ve önemi	2
2.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (YFMS) Üretimi	5
2.3. Karbonhidratların sağlıkla ilişkisi ve tespit metotları	6
2.4. Elektroanalitik yöntemler ve sensör uygulamaları	8
2.4.1. Sensörler ve türleri	9
2.4.1.1. Kimyasal sensörler	9
2.4.1.2. Biyosensörler	10
2.4.2. Elektrokimyasal Tanımlama Teknikleri	11
2.4.2.1. Voltametrik metotlar	12
2.4.2.2. Polarografi	12
2.4.2.3. Dönüşümlü voltametri (CV)	13
2.5. Boronik asitler, önemi ve sensör olarak kullanımları	13
2.5.1. Boronik Asit ve Türevlerinin Bazı Tıbbi Uygulamaları	16
2.5.1.1. Antimikrobiyal ajan ve enzim inhibitörü olarak kullanımları	16
2.5.1.2. Lipaz inhibasyonu	16
2.5.2. Bazı Boronik asit türevleri ve çeşitli alanlardaki uygulamaları	17
3. ÇALIŞMANIN AMACI	27
4. DENEYSEL KISIM	28
4.1. Genel prosedürler	28
4.2. Boronik asit türevlerinin sentezi	29
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA	36
5.1. Fenilboronik asit bileşiklerinin sentezi	36
5.1.1. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit (37) bileşiğinin sentezi	36

5.1.2. 3-((1-(1-Feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilenamino)fenilboronik asit (44) bileşiğinin sentezi.....	37
5.1.3. 3-((1 <i>H</i> -pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (48) bileşiğinin sentezi	43
5.1.4. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit (52) bileşiğinin sentezi	47
5.1.5. 4-(di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğinin sentezi ve karakterizasyonu.....	51
5.2. Sentezlenen fenilboronik asit bileşiklerinin elektrokimyasal polimerizasyonu	53
5.2.1. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit (37) bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu	53
5.2.2. Polimer kalınlığının belirlenmesi.....	54
5.2.3. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ve Atomik Güç Mikroskopisi (AFM) incelemesi.....	56
5.2.4. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin sakkarit afinitesinin incelenmesi.....	57
5.2.5. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin farklı pH değerindeki afinitesinin belirlenmesi.....	57
5.2.6. Sakkarit elektrodunun tekrar kullanılabilirliğinin araştırılması	62
5.3. 3-((1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44)'ün elektrokimyasal olarak polimerleşmesi.....	64
5.4. 3-((1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (48) bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu	66
5.5. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit (52) bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu	67
5.5.1. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) incelemesi.....	68
5.5.2. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin bazı karbondhidratlara karşı olan afinitelerinin incelenmesi.....	69
5.6. 4-(di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğinin polimerizasyonu	72
6. SONUÇLAR	75
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Glukoz (1) ve fruktoz (2) moleküllerinin yapısı.....	3
Şekil 2. Sakaroz molekülünün yapısı.....	4
Şekil 3. Fruktoz şuruplarının üretimine ait akım şeması	5
Şekil 4. Bir gaz sensör sisteminin yapısı	10
Şekil 5. Biyosensörün çalışma mekanizması.....	11
Şekil 6. Döngüsel voltametriye ait bir tarama	13
Şekil 7. Fenilboronik asit ile diol arasındaki şematik bağlanma süreci	15
Şekil 8. Boronik asit reseptörlerinin kullanılarak sakkarit tanımlanması.....	16
Şekil 9. Bazı Biyolojik aktif boronik asit türevleri.....	16
Şekil 10. Tetrahedral boranat oluşumu ile lipaz inhibasyonu	17
Şekil 11. Bazı monoboronik asit türevleri.....	18
Şekil 12. Naftalen bazlı monoboronik asit türevleri.....	19
Şekil 13. Redüktif aminasyon ile elde edilen boronik asit türevleri	19
Şekil 14. Kiral yapıdaki Co(II) boronik asit kompleksi	20
Şekil 15. Bazı kuinolin bazlı boronik asit türevleri.....	20
Şekil 16. Bazı diboranat türevleri.....	21
Şekil 17. Bazı azo-sübstitüe fenil boronik asitler	21
Şekil 18. Naftalen bazlı monoboronik asit türevleri.....	22
Şekil 19. Diboronik asit türevleri	22
Şekil 20. Bazı monoboronik asit türevleri.....	23
Şekil 21. Aromatik boronik asit türevleri.....	23
Şekil 22. Piren boronik asitler ile 1,2 cis-diol arasında kovalent ester bağı oluşumu	24
Şekil 23. Moleküler baskılanmış polimer	25
Şekil 24. Fulleren bileşiklerinin matriks olarak kullanıldığı moleküler baskılama tekniği.....	26
Şekil 25. Boronik asit sübstütiye poli(etilenimin) matriksi	26
Şekil 26. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiği sentezi.....	36
Şekil 27. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (Çözücü: <i>d</i> ₆ -aseton).....	37

Şekil 28. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: d_6 -aseton).....	37
Şekil 29. 3-((1-(1-Feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilenamino)fenilboronik asit bileşiğinin sentezi.....	38
Şekil 30. 1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol (39) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (Çözücü: $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).....	39
Şekil 31. 1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol (39) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).....	39
Şekil 32. 1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (41) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	40
Şekil 33. 1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (41) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	41
Şekil 34. 1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (42) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	41
Şekil 35. 1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (42) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	42
Şekil 36. 3-((1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	43
Şekil 37. 3-((1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	43
Şekil 38. 3-((1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin sentezi.....	44
Şekil 39. 1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (46) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	45
Şekil 40. 1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (46) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	45
Şekil 41. 3-((1 <i>H</i> -pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (48) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: d_6 -aseton).....	46
Şekil 42. 3-((1 <i>H</i> -pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (48) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: d_6 -aseton).....	47
Şekil 43. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asitin sentezi.....	48
Şekil 44. 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandione (51) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	48

Şekil 45. 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandione (51) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	49
Şekil 46. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit (52) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	50
Şekil 47. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit (52) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).....	50
Şekil 48. 4-(Di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğinin sentezi	51
Şekil 49. 4-(di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (d_6 -aseton).....	52
Şekil 50. 4-(di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -aseton).....	52
Şekil 51. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit monomerinin elektrokimyasal polimerleşmesi	53
Şekil 52. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 10 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu.....	54
Şekil 53. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu.....	55
Şekil 54. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 50 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu.....	55
Şekil 55. Modifiye elektrodun SEM görüntüsü (50.00 K)	56
Şekil 56. Modifiye elektrodun SEM görüntüsü (100.00 K).....	56
Şekil 57. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerine ait AFM görüntüsü	56
Şekil 58. Polipirol-fenilboronik asit ve sakkaritler arasındaki etkileşim.....	58
Şekil 59. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=9'da fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği.....	59
Şekil 60. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=11'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği.....	59
Şekil 61. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=11.5'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği.....	60
Şekil 62. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği.....	61
Şekil 63. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12.5'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği.....	61

Şekil 64. 3-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12 'de Laktoz, Galaktoz ve Sakaroz molekülüne gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği	62
Şekil 65. Platin elektrodun kullanılabilirliğine ait değerler	63
Şekil 66. Modifiye platin elektrodun pH=12'de 0.5 mM derişimindeki fruktoz tespiti için tekrar kullanılabilirliği.....	64
Şekil 67. 3-((1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşğinin döngüsel voltametri tekniğı ile 10 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.....	65
Şekil 68. 3-((1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşğinin döngüsel voltametri tekniğı ile 20 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.....	65
Şekil 69. 3-((1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşğinin döngüsel voltametri tekniğı ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.....	66
Şekil 70. 3-((1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşğinin döngüsel voltametri tekniğı ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.....	67
Şekil 71. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit monomerinin elektrokimyasal polimerizasyonu	68
Şekil 72. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit'in döngüsel voltametri tekniğı ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu.....	68
Şekil 73. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin SEM görüntüsü (20.00 kV)	69
Şekil 74. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin SEM görüntüsü (30.00kV).....	69
Şekil 75. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin AFM görüntüsü	69
Şekil 76. pH=11'de fruktoz-glukoz moleüllerinin derişime artışına karşı ortalama potansiyel değişimi grafiğı	70
Şekil 77. pH=12'de fruktoz-glukoz moleüllerinin derişime artışına karşı ortalama potansiyel değişimi grafiğı	71
Şekil 78. pH=12.5'de fruktoz-glukoz moleüllerinin derişime artışına karşı ortalama potansiyel değişimi grafiğı	71
Şekil 79. pH=12.5'de sükroz-galaktoz ve laktoz moleüllerinin derişim artışına karşı ortalama potansiyel değişimi grafiğı.....	72

Şekil 80. 4-(di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 20 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı	73
Şekil 81. 4-(di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı	74



1. GİRİŞ

Karbonhidratlar yaşayan tüm canlılar için yeryüzündeki en önemli biyolojik moleküllerden biri olup insan beslenmesinde önemli bir yer tutarlar. Kan şekeri olan glukoz insan için gerekli olan enerjini önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve glukozun kandaki seviyesinin tespiti insan sağlığı açısından önemlidir. Karbonhidratlar enerji sağlamalarının yanı sıra gıdalar için de tat ve yapısal özellikler sağlayan moleküllerdir. Gıda endüstrisi açısından fruktoz şuruplarının kullanımı arzu edilen duyuşal ve tekstürel özelliklerin gıdalara kazandırılması amacıyla ayrı bir öneme sahiptir.

Fruktoz şurupları nişasta moleküllerinin hidrolizi ile elde edilmektedir. Ancak bu işlemden hidroliz ürünü olan glukoz, sonrasında enzimatik yoldan izomerizasyonla fruktoza dönüştürülmektedir. Glukoz ve fruktozun yüksek verimle birbirinden ayrılması, elde edilen şurupların fruktoz bakımından zenginleştirilmesi gıda endüstrisindeki geniş kullanım alanlarından dolayı önemlidir.

Karbonhidratların tanımlanmasında ve ayrılmasında boronik asit ve türevlerinin özel bir yeri olduğu literatürde geniş bir şekilde yer almaktadır. Boronik asitler kararlı ve tersinir diol kompleksleri oluşturabilmeleri bakımından analitik ve tıbbi amaçlar için glukoz başta olmak üzere enzimler, proteinler ve antibodiler gibi birçok biyomolekülün tanımlanmasında ve hastalıkların tespitinde aktif olarak rol üstlenmektedirler. Boronik asitler moleküler baskılama teknikleri ile karbonhidratları seçici olarak bağlayabilen moleküllerdir.

Amperometrik ve potansiyometrik yöntemlerin kullanılmasıyla elde edilen sensör nitelikteki boronik asit türevlerinin monosakkaritlerin tanımlanmasında ayrı bir yeri vardır. Floresans özelliğe sahip boronik asit türevleri de bağlanma sonrasında meydana gelen absorpsiyon değişimlerine bağlı olarak başta yine karbonhidratlar ve biyomoleküller olmak üzere birçok molekülün gerek analitik ve gerekse tıbbi alanlardaki uygulamalarında kullanılabilen ligantlar durumundadırlar.

Bu bakımdan boronik asit içeren moleküllerin sentezi ve diol kompleksi oluşturabilen moleküllerin tanımlanmasında kullanılabilişliğı son yıllarda giderek artan bir önem sergilemektedir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Karbonhidratlar ve önemi

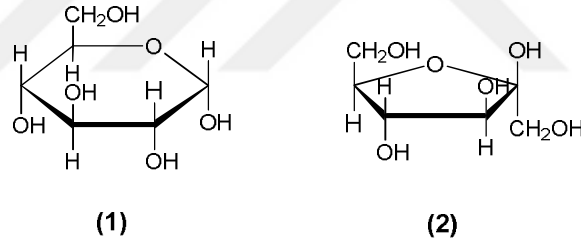
Karbonhidratlar yeryüzünde yaygın olarak bulunan organik yapıdaki moleküllerdir. Biyolojik olarak yeşil bitkiler ve algler tarafından fotosentez yoluyla karbondioksit ve sudan sentezlenmektedirler. Karbonhidratların tüm canlılara, gerek bitkisel ve hayvansal hücrelere ve gerekse mikroorganizma hücrelerine enerji sağlamalarının yanı sıra hücre için karbon kaynağı olarak da kullanılması, canlıların yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmeleri açısından bu bileşikler ayrıca önemli kılmalıdır (Saldamlı, 2007).

Karbonhidratlar insan diyetinin önemli bir kısmını teşkil etmektedir ve fotosentez yapamayan hücreler için enerji kaynağıdır. Kan şekeri olarak adlandırılan glukoz memeli hücrelerinin yaşamsal faaliyetlerini sağlayabilmeleri için gereken enerjinin kaynağı durumundadır. İnsan organizması gerek duyulan enerjinin yaklaşık olarak %50-60'ını karbonhidratlardan sağlamaktadır (Tayyar ve Çıbık, 2011). Bunun yanı sıra karbonhidratların suda çözünmeyen polimerlerinin bakterilerin ve de bitkilerin hücre çeperlerinde, hayvansal organizmaların bağ dokularında koruyucu ve yapısal işlevleri de mevcuttur. Bazı karbonhidratlar örneğin nükleik asitler gibi, canlıların spesifik fonksiyonlarını sağlayan moleküllerin yapısında da bulunmaktadırlar (Artık ve ark., 2011)

Karbonhidratlar kimyasal olarak polihidroksi aldehit veya polihidroksi keton bileşikleridirler. Genellikle formülleri $C_n(H_2O)_n$ şeklinde gösterilmektedir. Bazı karbonhidratların yapılarında azot, fosfor veya kükürt de bulunabilmektedir. Karbonhidratların yapılarında ya aldehit ya da keton olan bir karbonil grubu, bunun yanında primer ve sekonder alkol yapısında iki veya daha fazla sayıda hidroksil grubu bulunmaktadır. Karbonhidratlar glukoz ve fruktoz gibi düşük molekül ağırlığına sahip olabileceği gibi selüloz ve nişasta gibi yüksek molekül ağırlığına sahip olan polimerik bileşiklerdir. Karbonhidratlar gıdaların doğal bileşiminde enerji sağlayan bileşikler olarak bulunmakla birlikte, gıdaya tat ve tekstürel özellikler sağlamak, duyuşal özellikleri ve teknolojik kaliteyi iyileştirmek amacıyla dışarıdan da katılabilmektedir (Bilişli, 2010).

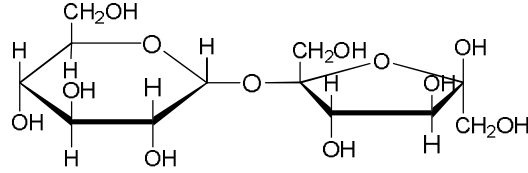
Monosakkaritler yapısal olarak karbonhidrat sınıfı bileşiklerin en basit halidirler ve hidroliz yoluyla daha küçük birimlere indirgenemezler ve basit şekerler olarak da adlandırılırlar. Glukoz (1) doğada en yaygın olarak bulunan, kan şekeri veya üzüm şekeri olarak da bilinen 6 karbon atomu taşıyan ve halkalı yapı gösteren bir monosakkarittir. Şekil 1’de molekül yapısı verilen glukoz (1) ticari olarak nişastanın enzimatik hidrolizi yolu ile üretilmektedir. Nişasta kaynağı olarak mısır, buğday ve patates gibi bitkiler nişasta eldesi için sıklıkla kullanılmaktadır.

Yaygın olarak bulunan, 5 karbon atomu içeren ve halkalı yapı gösteren diğer bir basit şeker ise meyve şekeri olarak da adlandırılan yapısı Şekil 2’de verilen Fruktoz (2) molekülüdür. Fruktoz (2) pek çok gıda maddesinde bulunan basit bir şekerdir. Bal, kiraz, ağaç çileği, böğürtlen gibi ağaç meyvelerinde ve tatlı patates, pancar, havuç, soğan gibi kök sebzelerde doğal olarak bulunur (Köksal ve Özel, 2008). Fruktoz molekülü bazik şartlar altında glukozla dönüşebilmektedir. Fruktoz glukozla oranla daha tatlı bir şeker türüdür.



Şekil 1. Glukoz (1) ve fruktoz (2) moleküllerinin yapısı.

Disakkaritler iki monosakkarit ünitesinin kovalent karakterli glikozit bağı ile bağlanması neticesinde oluşan kısa zincirli şekerlerdir. En önemli disakkaritlerden biri olan Şekil 2’de yapısı verilen sakaroz (3) ya da diğer adıyla sükroz, bir glukoz ve bir fruktoz molekülünden oluşmaktadır (Saldamlı, 2007). Sakaroz, doğal bir tatlandırıcı olup, gıda sektöründe tatlandırma amacıyla kullanılan glukoz ve fruktoz şuruplarının da temel ham maddesidir ve en önemli kaynağı şeker kamışıdır (Santana de Almeida et al., 2005). İnsan beslenmesinde çok önemli bir yere sahip olan ve bitkiler tarafından üretilen sakaroz (çay şekeri), $C_{12}H_{22}O_{11}$ kapalı formülüyle gösterilmektedir.



Şekil 2. Sakaroz molekülünün yapısı

Sakarozun hidrolizi eşit oranda fruktoz ve glukoz karışımı verir ve bu karışım invert şeker olarak adlandırılır (Sikorski, 2002). İnvirt şeker elde etmek için asidik ve enzimatik hidroliz olmak üzere sırasıyla kimyasal ve biyokimyasal olarak iki yöntemin olduğu literatürde bildirilmektedir (Santana de Almeida et al., 2005).

Ticari invert şeker geleneksel olarak invertaz adı verilen enzimlerle sükrozun hemen hemen % 50 glukoz ve % 50 fruktoza enzimatik olarak hidroliziyle elde edilir. Asidik hidrolizin enzimatik hidrolize göre daha pahalı olması, inversiyon sonrası bazı safsızlıkların oluşabilmesi vb. sebeplerden dolayı daha az tercih edilen bir yöntemdir. Fruktozun tatlılık derecesi 173, sakaroz 100 ve glukozun 69 olup, fruktozun yüksek konsantrasyonlarda elde edilebilmesi bu bakımdan önemlidir (Demirci, 2008). Glukoz, fruktoz ve düşük miktarlardaki diğer oligosakkaritlerin karışımı yüksek konsantrasyonlu fruktoz şurubu olarak bilinir ve tipik bir şurup % 42-55 arasında fruktoz içerir. Fruktozun sakaroza göre daha yüksek tatlılık derecesine ve çözünürlüğe sahip olması, gıdalarda kristalizasyon kontrolünü sağlaması, su aktivitesinin kontrolü, gıdalara sağladığı tazelik ve diğer fonksiyonel özellikleri nedeniyle glukoz ve fruktoz şuruplarının kullanımı son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır (Saldamlı, 2007).

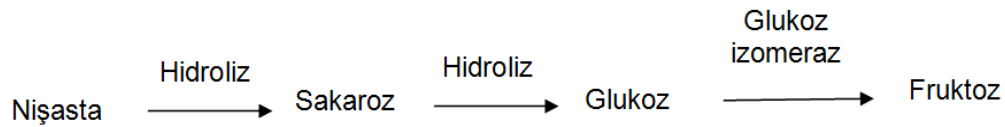
Glukoz ve fruktoz şuruplarının kullanımının temel nedenlerinden biri de yüksek tatlılık derecesine sahip olmasından dolayı düşük miktarlardaki kullanımın sağladığı ekonomiktir. İnvirt şeker tatlıcılık ve pastacılık gibi gıda kollarında ve ayrıca yüksek konsantrasyondaki fruktoz şurupları reçel, marmelat ve jöle gibi gıdalarda lezzet, aroma geliştirme ve osmotik kararlılığı sağlama amacıyla oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Borges da Silva et al., 2006). Bu amaçla fruktoz veya yüksek fruktozlu mısır şuruplarının saf olarak elde edilmesi gelişen gıda endüstrisinde özel bir öneme sahiptir. Fruktoz şuruplarının temel kullanım alanları gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır

içecekler, okolata, kek, şekerleme türleri, reel, marmelat ve jöle türü yiyeceklerdir (Korkmaz, 2008).

2.2. Yüksek Fruktozlu Mısır urubu (YFM) retimi

Yüksek fruktozlu mısır urubu (YFM) genelde mısır niastasından kimyasal ve enzimatik hidroliz teknikleri kullanılmasıyla sıvılaştırma, parçalama ve izomerizasyon aşamaları neticesinde son ürün olarak elde edilmektedir. Amiloz ve amilopektinden oluşan polimer halindeki nişasta molekülü, kendisini oluşturan basit ekerler olan glukoz ve fruktoza, ilk olarak alfa amilaz, ikinci olarak glukozamilaz ve en son olarak da glukoz izomeraz enziminin kullanılmasıyla fruktoza dönüştürülmektedir. Hidroliz aşamasında asit de kullanılabilir. Bir dizi damıtma aşamasından geçirilen karışımdan fruktoz içeriği % 42, % 55 ve % 90 olan uruplar elde edilmektedir. Genellikle, orta seviyede bir tatlılığın arzu edildiği gıdalarda % 42'lik urup, alkolsüz içecekler, dondurma ve tatlılarda % 55'lik urup ve yüksek eker tadının istendiği gıdalarda % 90'lık fruktoz urupları kullanılmaktadır (Karaoğlu, 2011).

Gıda endüstrisinde yukarıda belirtilen geniş kullanım alanlarından dolayı fruktozun zenginleştirilmesi, yüksek verimle elde edilebilmesi veya ayrılmasının sağlanması ticari açıdan önem arz etmektedir. Genel olarak fruktoz uruplarının üretimine ait akım şeması ekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Fruktoz uruplarının üretimine ait akım eması

Literatürde glukoz-fruktoz karışımlarının ayrılması ve yüksek fruktozlu mısır urupları eldesine yönelik birçok metot bildirilmiştir. Sükrozun hidroliz sonrası enzimatik isomerizasyonla glukozun fruktoza dntrldği metotların yanı sıra, yüksek konsantrasyonlarda fruktoz elde edebilmek amacıyla katyonik değişim reçineleri ile kaplanmış adsorpsiyon kolonları, ya da Ca^{2+} içeren zeolitler, alümina ve hidrotalsitler ve ters osmoz da sıklıkla kullanılmakla birlikte enzim teknolojisi

yüksek fruktozlu mısır şurubu eldesinde glukozun fruktoza isomerizasyonunda en çok tercih edilen bir metottur (Borges da Silva et al., 2006; Luz et al., 2008).

1960'larda hareketli yatak sistemleri, glukozun fruktoza dönüşümünde oldukça etkili bir yol olarak kullanılmaya başlanmıştır. Diğer bir endüstriyel uygulama ise izomerizasyon reaktörlerinin kullanılmasıdır. Glukoz bu izomerizasyonla en az % 90 saflıkta fruktoza dönüştürülür. İzomerize olmayan glukoz sistemde tekrar çevrime sokularak fruktoza dönüşüm sağlanır (Borges da Silva et al., 2006).

Fruktozu şeker karışımlarından ayırmak için sıvı membran filtrasyon sistemleri de kullanılmaktadır. Sıvı membran sistemlerinin kullanıldığı ve fruktozun diğer şeker karışımlarından ayrılmasını sağlayan sistemlerde şekerlerle kompleks oluşturabilen birçok yeni anyon, katyon, borat ve boronik asit türevleri denenmiştir (Di Luccio et al., 2000).

Diğer bir endüstriyel uygulama ise izomerizasyon reaktörlerinin kullanılması ve glukozun isomerizasyonla en az %90 saflıkta fruktoza dönüştürülmesidir (Borges da Silva et al., 2006). Fruktozu şeker karışımlarından ayırmak için sıvı membran filtrasyon sistemleri de kullanılmaktadır. Membran filtrasyon sistemlerinde şekerlerle kompleks oluşturabilen birçok yeni anyon, katyon, borat ve boronik asit türevleri denenmiştir (Di Luccio et al., 2000).

2.3. Karbonhidratların sağlıkla ilişkisi ve tespit metotları

İnsan açısından diğer önemli bir karbonhidrat ise kan şekeri olarak da bilinen glukozdur. Canlı bir organizmadaki hücreler glukoz molekülünü enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Sağlıklı bir bireyde kandaki glukoz yoğunluğu açlık halinde 70-100 mg/dL arasında olmakla birlikte kandaki glukoz seviyesi yemekten sonraki ilk saat içinde 120-140 mg/dL'ye yükselir ve kan şekeri yükseldiğinde pankreastan salgılanan insülin salınımı artarak glukozun önemli bir kısmı karaciğerde glikojene çevrilerek depolanır ve bu sayede iki saat sonra glukoz kanda normal seviyesine döner (Çiftçi ve ark., 2008).

T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Türkiye Diabet Önleme ve Kontrol Programı 2011-2014 eylem planı çerçevesinde 2011 yılında yapılan araştırmasına göre günümüzde, diyabet ve bulaşıcı olmayan kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları nedeniyle

dünyada her yıl 8-14 milyon insanın hayatını kaybettiği belirtilmektedir. Ayrıca aynı çalışmada 2009 yılı verilerine göre dünyada 285 milyon insanın diyabet hastası olduğu, 2030 yılında bu sayının 438 milyona ulaşacağı ve bunun yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artması olduğu belirtilmektedir. Kan şekeri düzeyinin tespiti ve kontrolünün sağlanması ile diyabet ve diabete bağlı karaciğer yağlanması, gözlerin hasar görmesi ve körlük, sinir sistemi rahatsızlıkları, kalp damar hastalıkları ve böbrek yetmezliği gibi ikincil hastalıklarında ortaya çıkışının geciktirilmesi veya hasarın azaltılmasının mümkün olduğu literatürde bildirilmektedir (Uludağ, 2010; Rahman et al., 2010). Bu bakımdan kandaki şeker seviyesinin belirlenmesi ve kontrolü insan sağlığı açısından önem arz etmektedir.

Canlılar için birincil enerji kaynağı olmaları ve besin değeri taşımaları bakımından ve ayrıca gıda endüstrisinde gıdaların duysal ve fizikokimyasal özelliklerini geliştirici olmalarından dolayı karbonhidratlar ve türevleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Corradini et al., 2012). Fruktoz ve diğer sakkarit türlerin tanımlanması gıda endüstrisinde ve içecekler için diğer bir önemli konudur. Günümüzde glukoz ve diğer sakkaritlerin tespitinde amperometrik ve optik-enzimatik metotlar kullanılmaktadır (Mader ve Wolfbeis, 2008).

Kısaca özetleyecek olursak sakkaritlerin tanımlanması diagnostik analizlerde ve gıda endüstrisindeki süreçlerin kontrolünün sağlanması açısından önem taşımaktadır. Bu bakımdan sakkaritlerin tanımlanmasında kullanılan moleküler tanıma sistemlerinin yüksek seçicilik ve hassasiyette olması biyoanalitik sistemler için önemlidir.

Sakkaritlerin tespitinde en yaygın kullanılan metotlar, GC, HPLC, UV-VIS ve FT-IR spektroskopisi, refraktif indeksin tespit edildiği metotlardır ve bu metotlara alternatif olarak glukoz ve fruktozun tespiti için enzimlerin kullanıldığı biosensörler de mevcuttur. Gıda ve şeker endüstrisinde ise Lane-Eynon ve Luff-Schoorl metotları da invert şeker miktarının tespit edilebilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Seçkin, 2004).

Sakkaritlerin tespitinde enzimatik, fluorometrik, SPR, kuartz kristal mikrobals (QCM), elektrokimyasal ve kromatografik metotların kullanıldığı literatürde

bildirilmiştir (Torun et al., 2009). Ancak bu metotların yanı sıra genel olarak literatür bilgileri incelendiğinde sakkaritlerin tespitinde, sakkarit moleküllerine karşı afinite gösteren floresans özellikteki kimyasal sensörlerin kullanıldığı metotların da mevcut olduğu görülmektedir.

2.4. Elektroanalitik yöntemler ve sensör uygulamaları

Elektrokimya, maddenin elektriksel enerjiyle etkileşimi neticesinde meydana gelen kimyasal değişimler ile fiziksel değişimleri inceleyen bilim dalıdır. Elektrokimya uygulama alanında büyük bir öneme sahiptir. Örneğin piller ve akümülatörler kimyasal enerjiyi elektrik enerjisine dönüştüren düzeneklerdir ve çeşitli amaçlarla elektriksel enerji kaynağı olarak günlük hayatta kullanılmaktadırlar. Bazı metallerin saf olarak elde edilmesi veya bunların yüzey kaplanmaları da elektrokimyasal yöntemlerle yapılmaktadır. Elektrokimya bilimi Volta'nın 1799 yılında elektrik pilini keşfi ile başlamaktadır. Ancak bugün elektrokimya bilimi pillerin dışında birçok amaçla da kullanılmaktadır. Elektroanalitik tekniklerle çok düşük tayin sınırlarına ulaşabilir. Bir tepkimeye ait termodinamik verilerin elde edilmesinden bir çözelti içindeki eser miktardaki metal iyonlarının tespitine, çevre sorunlarına yönelik analizlerden elektrokimyasal sentezlere kadar çok çeşitli amaçlarla elektrokimya bilimi kullanılmaktadır (Yıldız ve ark.,1997; Skoog et al., 1998; Öztürk, 2008).

Elektroanalitik yöntemler, akım, potansiyel veya yük gibi elektrokimyasal büyüklükleri ölçer ve bunların kimyasal parametrelerle olan ilişkilerini inceleyer. Elektriğin ve kimyanın birbiriyle olan etkileşiminden yararlanarak endüstriyel boyuttaki kalite kontrol işlemlerinden tıbbi analizlere kadar elektroanalitik yöntemler birçok alanda kullanılmaktadır. Elektroanalitik yöntemlerde genellikle doğru akım kullanılmakta ve bu yöntemlerde ya sabit bir potansiyeldeki akım belirlenmeye çalışılmakta ya da akım sabit bir değerde tutularak elektrokimyasal hücrenin potansiyeli belirlenmeye çalışılmaktadır. Elektroanalitik yöntemlerde iletkenliği sağlayan bir tuz çözeltisine temas eden iki elektrottan oluşan elektrokimyasal hücre sistemleri kullanılmaktadır (Aslıdağ, 2006).

Voltametri, kulometri, kronopotansiyometri, amperometri, kondüktometri gibi çok çeşitli elektroanalitik yöntemler temelde bu tür elektrolitik hücre sistemlerine dayanır. Elektroanalitik metotların hepsinde elektrot-çözelti sistemine elektriksel etki yapılarak sistemin verdiği cevap ölçülür. Genel olarak bütün elektrokimyasal

tekniklerde akım, potansiyel ve zaman parametreleri bulunur ve bu parametreler tekniğin adını belirler. Elektroanalitik yöntemler, ara yüzeyde gerçekleşen yöntemler ve tüm analiz ortamında gerçekleşen yöntemler olmak üzere iki başlıkta incelenmekte olup ara yüzey yöntemleri, elektrot yüzeyleri ve bu yüzeylere hemen bitişik olan ince çözelti tabakası arasındaki ara yüzeyde oluşan olaylara dayanmakta, tüm analiz ortamı yöntemleri ise çözeltinin tamamında oluşan olaylara dayanmaktadır. Ara yüzey yöntemlerinden biri potansiyometrik ölçümler şeklinde uygulanan voltametri tekniğidir (Çekirdek, 2005; Uyar, 2009). Çalışmada potansiyometrik ölçüm tekniklerinden olan döngüsel voltametri tekniğinden (CV) yararlanılmıştır ve bu bakımdan voltametrik metotlar hakkında kısaca bilgi verilmesine gerek duyulmuştur.

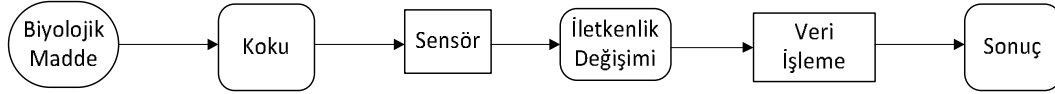
2.4.1. Sensörler ve türleri

Sensör, bir fiziksel özelliği ölçen ve kaydeden hücre olarak tanımlanmaktadır (Hilberg et al., 2005). Bir sensör fiziksel olguları elektrik sinyallerine dönüştüren cihazlar olup, mekanik duyu organları olarak da adlandırılabilirler. Sensörler termal, mekanik, kimyasal, akustik, radyoaktif sensörler ve biyosensörler olarak sınıflandırılabilirler (Abasıyanık ve ark., 2008). Biyosensörler birçok alanda kullanılmaktadır. Turnusol kağıdı ve pH metre en iyi bilinen ve en çok kullanılan sensör uygulamalarındandır (Özcan, 2008). Bunların dışında sensörler tıp alanında metabolitlerin ve insülin miktarının ölçülmesi; endüstride proses ve biyoreaktörlerin kontrolünde; çevresel denetimde hava ve su tahlillerinde; askeri ve de sivil savunma alanında kullanılmak üzere çok çeşitli amaçlar için geliştirilmiştir.

2.4.1.1. Kimyasal sensörler

Kimyasal sensörler güvenlik, endüstriyel hijyen, proses kontrol, ürün kalite kontrol, insan sağlığı ve güvenliği, emisyon ölçümleri, hidrokarbon gazlarının ölçümü, organik uçucu bileşiklerin tespiti, otomotiv endüstrisi, klinik teşhisler, ev güvenlik alarmları, oksijen gazı seviyesinin kontrolü gibi daha birçok alanda geniş bir şekilde kullanılmaktadır. 1950'lerin başlarında oksijen tespiti için elektrokimyasal gaz sensörleri kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte kişisel güvenliğe olan ilginin artmasıyla birlikte elektrokimyasal sensörlerin kullanımında ciddi artışlar meydana gelmiştir. Bugün elektrokimyasal sensörler taşınabilir ekipmanların içinde çeşitli toksik nitelikteki maddelerin tespiti için yaygın bir şekilde

kullanılmaktadırlar. Elektrokimyasal sensörler bir reaksiyon neticesinde elektrik akımı üretirler ve bu akım gaz konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak oluşur. Şekil 4’de bir gaz sensörüne ait temel çalışma sistemi verilmiştir.



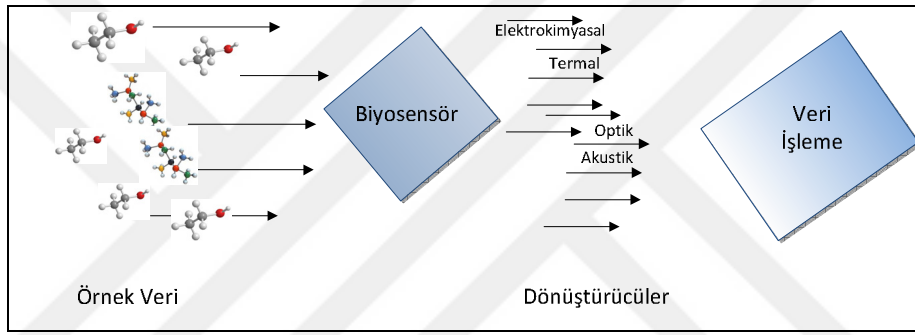
Şekil 4. Bir gaz sensör sisteminin yapısı

Kimyasal sensörlerin kimyasal veya moleküler bir hedefi vardır. Biyosensörler ise biyolojik öneme sahip biyomolekülleri veya diğer yapıları tanımlayan sensörler olarak bilinirler ve genellikle kimyasal sensörlerin alt grubu olarak tanımlanırlar. Kimyasal sensörler bir dil ya da bir burun gibi koku ya da tazelik gibi özellikleri tespit edebilirler ve bundan dolayı elektronik burun veya elektronik dil olarak da adlandırılırlar. Kimyasal sensörler çeşitli alanlarda örneğin otomotiv sektöründe hidrokarbon gazları, O₂, CO, NO₂ gibi gazların tespitinde, gıda endüstrisinde bakterilerin, kimyasalların, fungal toksinlerin, nemin ve pH'nın tespitinde, tıp ve sağlık alanında O₂, glukoz, üre, CO₂, biyomoleküller ve Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻ gibi iyonların tespitinde, su işleme teknolojisinde Cl₂, CO₂, O₂, O₃, H₂S gibi gazların ve asitliğin tespitinde, endüstriyel güvenlikte toksik gazlar, yanıcı gazlar ve O₂ seviyesinin tespitinde kullanılmaktadırlar (Stetter et al., 2003).

2.4.1.2. Biyosensörler

Biyonsörler; sıklıkla biyolojik analizler için kullanılan bir çeşit özel sensördür ve IUPAC tarafından, "kimyasal bir bileşiğe karşı verilen biyolojik yanıtı optik, termal ya da elektriksel sinyallere dönüştüren cihazlar" olarak tanımlanmaktadır. Biyosensörler teknolojik gelişmelerin paralelinde geliştirilmiş ve bugün tıp, eczacılık, gıda güvenliği, çevre kirliliği ve askeri alanlarda uygulanmak üzere birçok tipte biyosensör tasarlanmıştır. Biyosensörler de çoğu sensör gibi algılama birimi ve dönüştürücü birim olmak üzere iki birimden oluşur. Eğer reseptör (algılama birimi) biyomoleküler yapıda ise bu tür reseptörlere biyoreseptör adı verilmektedir. Dönüştürücü birimleri ise biyoreseptörün algılama anında kimyasal veya fiziksel olarak meydana gelen sinyali elektrik sinyaline dönüştüren birimlerdir. Kandaki glukoz seviyesini ölçebilen sensörler biyosensörlere örnek olarak

verilebilir. Biyoreseptör olarak genellikle biyolojik bir yapı olan enzimler kullanılmaktadır. Enzimler hedef moleküllere yüksek seçicilik ve hassasiyetle bağlanabilmektedirler. Bunun yanında biyosensörde biyoreseptör molekül olarak, antikor, protein, nükleik asitler gibi biyolojik moleküller veya hücre, doku ve mikroorganizmalar gibi canlı biyolojik sistemler kullanılmaktadır. Kimyasal bağlama yöntemi ile biyomolekül dönüştürücü yüzeyine uygun bir reaktif tarafından kovalent olarak bağlanır. Biyolojik tanıma birimleri gözlenebilir bir sinyal elde edebilmek için dönüştürücü birim arasında uygun bir bağlantı sağlanmalıdır (Otlu, 2011; Abasıyanık,2008). Bir biyosensörün çalışma mekanizması Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Biyosensörün çalışma mekanizması

2.4.2. Elektrokimyasal Tanımlama Teknikleri

Biyelektrokimya da bir tepkime genellikle ya ölçülebilir bir akım üretir (amperometrik) ya ölçülebilir bir potansiyel veya yük birikimi oluşturur (potansiyometrik) ya da ortamın iletkenlik özelliğini (kondaktometrik) değiştirir. Tepkimeler elektrot yüzeyine yakın bölgelerde tespit edilebildiği için elektrotlar elektrokimyasal biyosensörlerin etkinliği açısından önemli rol oynamaktadırlar. Elektrokimyasal sensör sistemlerinde bir referans elektrot, bir yardımcı elektrot ve bir çalışma elektrodu olmak üzere 3 elektroda ihtiyaç duyulur. Referans elektrot Ag/AgCl'den yapılır ve potansiyeli stabil tutmak için gereklidir. Karşıt elektrot, akımın çalışma elektroduna ulaşabilmesi için elektrolit çözeltisi ile bağlantı sağlar iken, çalışma elektrodu ise biyokimyasal reaksiyon için transdüksiyon elemanı (sinyal iletim elemanı) olarak görev alır. Çalışma elektrodu veya karşıt elektrot olarak platin, altın veya karbondan yapılmış iletken elektrotlar kullanılmaktadır.

Amperometrik hücreler elektrokimyasal sensörlerin bir türü olup biyokimyasal reaksiyonlarda meydana gelen oksidasyon veya redüksiyondan kaynaklanan

akımı ölçerler. Genellikle akım sabit bir potansiyel altında ölçülür ve amperometri olarak bilinir. Eğer akım değişken potansiyel altında ölçülürse voltametri olarak adlandırılır (Grieshaber et al., 2008).

Potasiyometrik hücreler elektrokimyasal bir tepkimede iyon aktivitesi hakkında bilgi sağlar. Potasiyometrik hücreler çalışma elektodu üzerinde biriken yük potansiyelini ölçer. Potasiyometrik ölçümlerde derişim ve potasiyel arasındaki ilişki Nerst eşitliğine göre hesaplanır.

2.4.2.1. Voltametrik metotlar

Voltametri, bir hücre içindeki çalışma elektrodunun stabil olduğu şartlar altında, uygulanan potansiyelin neden olduğu akımın ölçülmesinden yararlanılarak analit hakkında bilgi edinilen bir yöntemidir. Genel olarak voltametride kullanılan çalışma elektrotları yüzey alanları birkaç mm² veya daha küçük olan mikro elektrotlardır. Voltametri, çeşitli ortamlarda meydana gelen indirgenme-yükseltgenme olaylarını, yüzeydeki adsorbsiyon olaylarının aydınlatılması, moleküler oksijen tayini, farmasötik açıdan önemli türlerin tayini ve kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrot yüzeyindeki elektron aktarım mekanizması çalışmaları için yaygın olarak kullanılmaktadır (Aslıdağ, 2006; Uyar, 2009; Özcan, 2008)

Voltametride deneyler Ag/AgCl elektrot, karşıt elektrot ve çalışma elektrodundan oluşan üçlü elektrot sistemi yardımıyla bir hücrede gerçekleştirilir. Voltametride akım, çalışma elektrodu üzerinde maddelerin indirgenmesi veya yükseltgenmesi sonucunda oluşmaktadır ve indirgenmeden dolayı oluşan akım katodik akım, yükseltgenmeden dolayı oluşan akım ise anodik akım olarak bilinir (Çekirdek, 2005).

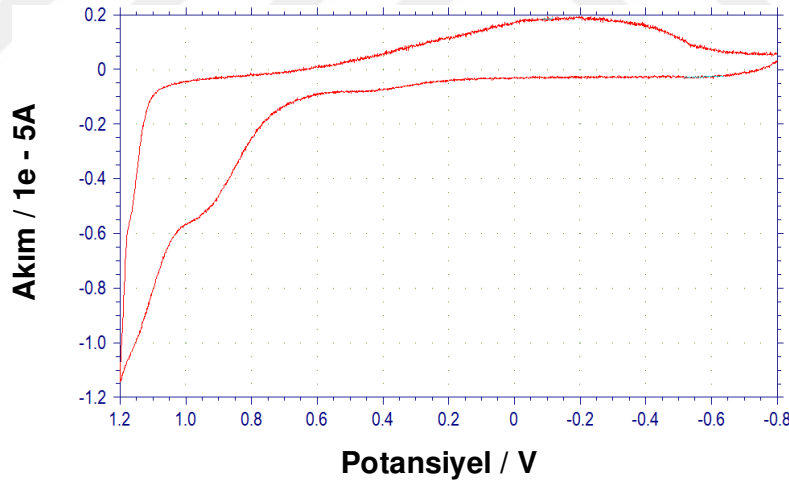
2.4.2.2. Polarografi

Polarografide çalışma elektrodu olarak damlayan civa elektrodu kullanılmaktadır. Polarogram, polarografik bir hücreye uygulanan potansiyelin fonksiyonu olarak akımın ölçülmesidir. Damlayan civa elektrodu, doğru akım kaynağının negatif ucuna bağlanır ve bu kaynağın potansiyeli, çözücünün veya destek elektrolitin indirgenmesinin bir sonucu olarak akım üstel olarak artıncaya kadar doğrusal biçimde artırılır. Damlayan civa elektrodu içeren hücredeki akım, damlama hızının frekansına karşılık gelen periyodik iniş çıkışlar gösterir. Hücreden geçen akım, bir

galvanometre ile ölçülür. Galvanometreden okunan akımın, uygulanan potansiyel ile değişimini gösteren grafiğe polarogram adı verilir (Skoog et al., 1998).

2.4.2.3. Dönüşümlü voltametri (CV)

Dönüşümlü voltametri (CV), karıştırılmayan bir çözeltideki, küçük bir durgun elektrodun akım cevabının potansiyel ile uyarılarak ölçülmesi esasına dayanır. Potansiyelin zamanla değişme hızına tarama hızı adı verilir. Döngüsel (devirli) potansiyel doğrusal olarak pik noktasına kadar artırılır ve aynı hızda başlangıç noktasına kadar düşürülür (Şekil 6). Döngüsel (devirli) voltametri, reaksiyon mekanizmaları ve yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarının incelenmesinde kullanılabilen çok önemli yöntemdir. Her iki yöndeki tarama işlemi birkaç kez tekrarlanır. Dönüşümlü voltametri tekniğinde, tarama hızı önemli parametrelerden biridir ve tarama hızı-pik akımı değişiminden faydalanılarak adsorpsiyon, difüzyon ve heterojen elektrot reaksiyonunu takip eden kimyasal reaksiyonların özellikleri incelenebilir (Gökçe, 2004; Skoog et al., 1998).



Şekil 6. Döngüsel voltametriye ait bir tarama

2.5. Boronik asitler, önemi ve sensör olarak kullanımları

Glukoz molekülünün tespiti için kullanılan kimyasal sensörlerin tasarımında boronik asitler özel bir yer tutmaktadır (Fang et al., 2004). Fenilboronik asit reseptörleri enzimlere alternatif glukoz bağlayıcılar olarak önerilmektedir. Bu molekülün özelliği enzim temelli yöntemlere göre glukoz molekülüne tamamen ve tersinir bir şekilde kovalent olarak bağlanabilmesi ve bu sayede kanda veya plazmada doğrudan ölçüm sağlayabilmesidir (Worsley et al., 2008).

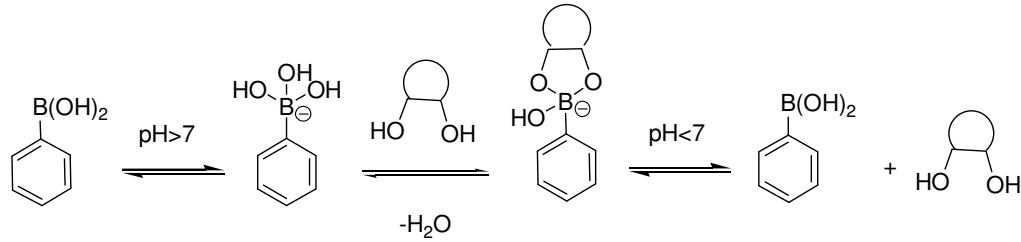
Literatür bilgileri incelendiğinde boronik asitlerin sentetik organik kimyada, biyoorganik kimyada ve tıbbi kimya alanında çok önemli roller üstlendiği ve boronik asit bileşiklerine olan ilginin giderek arttığı görülmektedir. Biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde ve boronik asitlerin kendilerinin farmasotik ajan olarak kullanılabilmesi bu ilgiyi arttırmaktadır. Boronik asitler organik kimyada Suzuki cross-coupling reaksiyonunda, Suzuki-Miyaura coupling tepkimelerinde, diollerin korunmasında, Diels-Alder tepkimelerinde, click tepkimelerinde yani Diels-Alder (DA) ve bakır katalizli azid-alkin siklo katılma (CuAAC) tepkimelerinde, aminoasitlerin asimetrik sentezinde, aldehitlerin seçici olarak indirgenmesinde, karboksilik asitlerin aktive edilmesinde, karbonil ve imin gruplarına katılma tepkimelerinde yaygın bir şekilde kullanılmalarının yanı sıra boronik asitler enzim inhibitörlerinin geliştirilmesinde, boron nötron yakalama terapisinde (BNCT), geri bildirim kontrollü ilaç taşıyıcı polimerlerde ve sakkarit sensörlerinde kullanılmıştır (Yang et al., 2010; Dai et al., 2010).

Boronik asitler 100 yıldan daha fazla bir zamandır bilinmekte olup sakkaritlerin tanımlanması için uygun bir davranış gösteren moleküllerdir. Boronik asitlerin diol etkileşimleri 1950'lere kadar henüz bilinmemekteydi (Mader ve Wolfbeis, 2008). Sakkaritlerin tanımlanmasına yönelik olarak floresans özellik gösteren boronik asit türevlerinin kullanıldığı ilk çalışma 1992 yılında Yoon ve Czarnik tarafından antresen boronik asit kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Yoon ve Czarnik, 1992).

Boronik asitin cis-1,2 ve cis-1,3 diol grubu içeren sakkaritler, ribonükleik asitler enzimler ve proteinler gibi moleküllere tersinebilir bir şekilde kovalent olarak bağlandıkları ve bu moleküllere yüksek bağlanma afinitesi gösterdikleri ve ayrıca fenilboronik asitin karbonhidratların ve glikoproteinlerin ayrılmasında ve sakkaritlerin tanınmasında tanımlama elementi olarak rol aldığı, boronat affinite kromatografisinin genellikle klinik biyokimyada diabet hastalarında glikozillenmiş hemoglobinin tanımlanmasında kullanıldığı ve böylece diol içeren bileşiklerin analizinde önemli yararlar sağladığı bildirilmektedir (Novotná et al., 2008).

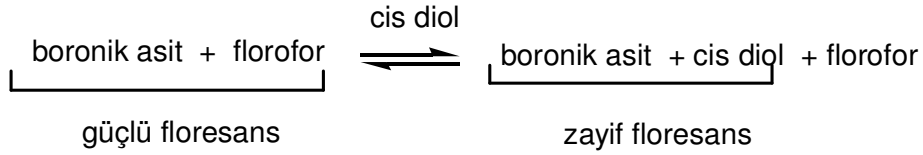
Boronik asitler, anyonik türevleri ve boronatlar karbonhidrat gibi polialkollere sulu ortamda tersinir bir şekilde bağlanabilmektedir. Monoboronik asit ve türevlerinin genellikle karbonhidratlara bağlandığı bilinmekte ve genelde fruktoz, galaktoz, mannoz ve glukoz sırasıyla değişen bir affinite göstermektedirler (Hoeg-Jensen,

2004). Boronik asit türevlerinin diol bileşikleriyle kovalent bağlı bileşikler oluşturması ve sulu sistemlerde sakkarit tanımasına yönelik çalışmalara son yıllarda büyük önem verilmiştir. Boronik asit türevlerinin monosakkaritlerle hızlı bir şekilde bağlanması ve tersinir bir denge oluşturması ve şekerleri tanımda kullanılabilir olması gibi avantajları mevcuttur (DiCesare and Lakowicz, 2002). Boronik asit türevlerinin cis diol komplekslerine bağlanmasında ortam pH'sı önemlidir. Boronik asitlerin sakkaritlerle kompleksleşmesi kararlı esterler oluşturular ve bağlanma sabitleri ortamın pH'sına, elektrolitin derişimine ve aromatik boronik asitin pKa değerine bağlıdır ve genellikle literatürde yüksek ortam pH'sına bağlı olarak diol ile boronik asit arasında yüksek bir afinite gerçekleştiği bildirilmektedir (Torun et al., 2009; Yan, 2004). Şekil 7 'de fenilboronik asit ile diol arasındaki şematik bağlanma süreci gösterilmiştir. Bağlanma sürecinde öncelikli olarak bazik ortamda tetrahedral geometrinin oluşması gerekmektedir. Tetrahedral yapıdaki boronik asitler diol yapısına sahip bileşiklerle etkileşerek boronik asit esterlerini oluşturmaktadır. Ortamın pH'sının asidik bölgeye düşürülmesiyle ester yapısı tekrar boronik asit yapısına dönüşmektedir (Mader ve Wolfbeis, 2008).



Şekil 7. Fenilboronik asit ile diol arasındaki şematik bağlanma süreci

Literatür bilgileri incelendiğinde birçok boronik asit türevi şekerleri tanıma amacıyla kullanılmış ve boronik asit türevlerinin sakkarit molekülleri ile yaptıkları kovalent bağlanmalar neticesinde oluşan komplekslerin floresans özellikleri incelenerek bağlanma kapasiteleri araştırılmıştır. Bu etkileşim sonucunda güçlü floresans etki gösteren yapı daha zayıf floresans özellik gösterir (Şekil 8). Özetle, bor içeren organik bileşikler sentetik organik kimyada önemli bir yere sahiptir ve birçok uygulama alanı mevcuttur. Boronik asit içeren polimerler örneği HIV tedavisinden obezite, diyabet ve kanser tedavisine kadar gibi birçok biyomedikal uygulamalarda da kullanılmaktadır (Cambre ve Sumerlin, 2011).

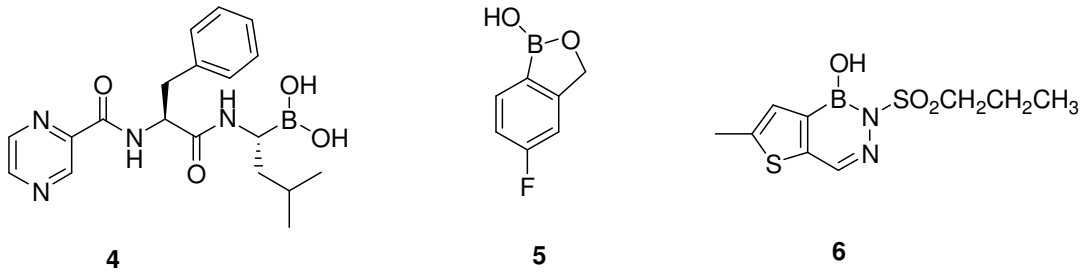


Şekil 8. Boronik asit reseptörlerinin kullanılarak sakkarit tanımlanması

2.5.1. Boronik Asit ve Türevlerinin Bazı Tıbbi Uygulamaları

2.5.1.1. Antimikrobiyal ajan ve enzim inhibitörü olarak kullanımları

Boronik asitlerin diğer bir önemli özelliği ise antimikrobiyal madde olarak kullanımlarıdır. Literatürde ilk kez Michaelis ve Becker'ın fenilboronik asitlerin mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu yüz yıldan fazla bir süre önce tespit ettiği bildirilmektedir. Aril boronik asit türevlerinin bitki yetiştirme esnasında, bazı boronik asitlerin benzodiaz 4 ve benzodioxaborol 5 türevlerinin sineklere karşı kullanıldığı, birçok boronik asit türevi ve esterinin antifungal aktivitesi olduğu, diazaborine yapısındaki thienodiazaborine 6' nin, gram-negatif bakterilere karşı kullanıldığı, ayrıca boronik asit ve türevlerinin protein redüktaz enzimini hedef alarak bakterilerdeki yağ asidi sentezini inhibe ettiğini, tüberküloza neden olan Mycobacterium tuberculosis bakterisinin direncini kırması gibi birçok tıbbi alanda uygulamalarının olduğunu bildirilmektedir (Şekil 9). (Hall, 2008).



Şekil 9. Bazı Biyolojik aktif boronik asit türevleri

2.5.1.2. Lipaz inhibasyonu

Obezite, gelişmiş ülkelerde sıklıkla görülmekle birlikte tüm dünyada artan bir eğilimi vardır. Obezite insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olan, vücut kompozisyonundaki yağ miktarının artışı olarak tanımlanan bir hastalıktır. Obezite diyabet, kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem hastalıkları başta olmak üzere,

akciğer ve kolon kanseri gibi birçok hastalığın tetikleyicisi olup ölümlere dahi sebep olabilmektedir (Ersoy ve Çakır, 2007; Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Obezite ile mücadele için yağ oranı ve kalorisi düşük beslenme önerilmekte, bazı ilaçlarla açlık hissinin kesilmesine çalışılarak gıda tüketiminin azaltılması sağlanmaya çalışılmaktadır. Yağlar sindirim sisteminde emilmeden önce hidroliz olmak zorundadırlar ve lipaz enzimi yağların hidrolizinden sorumlu olan bir enzimdir. Fenilboronik asit grupları lipaz ve proteazlar gibi hidrolizden sorumlu enzimlerini bloke etmektedir ve böylece lipidlerin sindirim sisteminde emilimlerini azaltmaktadırlar. Cambre ve Sumerlin tarafından 2011 yılında elektron çekici grupları içeren aril boronik asit bileşiğinin etkin lipaz inhibitörü olarak davrandığı (Şekil 10) ve yukarıda adı geçen yan etkilerin azaltılmasından görev aldığı bildirilmiştir.



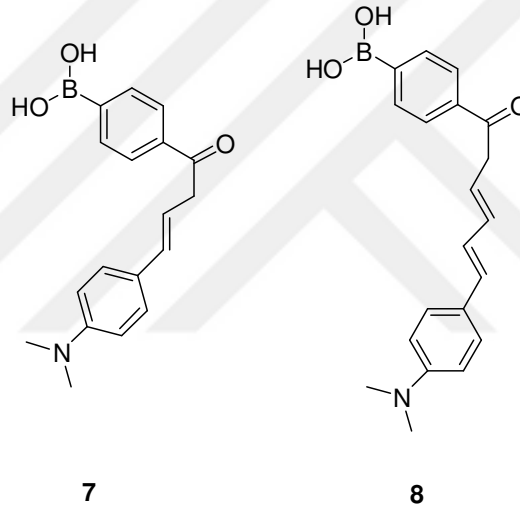
Şekil 10. Tetrahedral boranat oluşumu ile lipaz inhibasyonu

2.5.2. Bazı Boronik asit türevleri ve çeşitli alanlardaki uygulamaları

Fenilboronik asitlerin poliollerle kondense olabildikleri ve boranat esterleri oluşturdukları 1953 yılından beri bilinmektedir (Halo et al., 2009). Boronik asitler diol bileşiklerine seçici olarak bağlanabilen ligandlardır ve bunlar 1,2 ya da 1,3 diollerle tersinir bağlar oluşturabilirler. Boronik asitlerin sentezi ve boronik asit temelli floresans karbonhidrat sensörlerin tasarımı son yıllarda önemli olmuştur. Boronik asitlerin diollerle tersinir bir şekilde kovalent olarak tepkimeye girebilmesi ve 5 ya da 6'lı halkalı esterler oluşturduğu bilinmektedir (Luvino et al., 2006). Bu özelliklerinden dolayı sakkaritlerin tanınmasına ek olarak glycosylated biyomoleküllerin tanımlanmasında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Sensör uygulamaları için 3-aminofenil boronik asit metal yüzeylere kolayca immobilize edilebildiği için sıklıkla kullanılan boronik asit türevlerindendir. Diol içeren sakkarit, glikoprotein ve nükleotit gibi biyomoleküllerin tespitinde kullanılmaktadır. Bu biyomoleküllerin tanınması için SPR (surface plasmon resonance), QCM (quartz crystal microbalance), floresans ve elektrokimyasal metotlar kullanılmaktadır. Ayrıca bakterilerin hücre duvarları polisakkarit

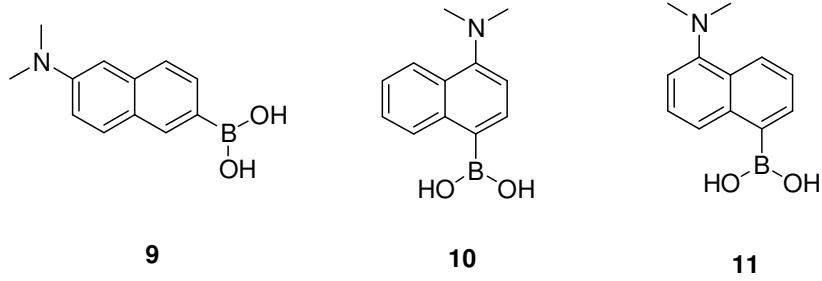
içermektedir ve 3-aminofenilboronik asit bakterilerin hücre duvarında bulunan ve diol içeren polisakkaritlere de bağlanabilmesinden dolayı toplam bakteri tespitinde de kullanılabilmekte ya da bakteriler tarafından üretilen enzimlerin tespitinde de uygulama alanı bulmuşlardır (Wannapob et al., 2010; Yagi et al., 2005).

DiCesare ve Lakowicz 2002 yılında Şekil 11’de verilen **7** ve **8** no’lu monoboronik asit türevlerini kullanarak bunların monosakkaritlerle yaptığı etkileşimi incelemişlerdir. Bu çalışmada, D-Fruktoz, D-Galaktoz ve D-Glukozun boronik asit türevlerine bağlanması pH=6.5’de incelenmiş ve D-fruktozun en fazla ilgi gösterdiği bulunmuştur.



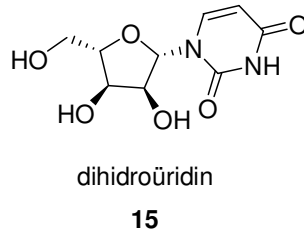
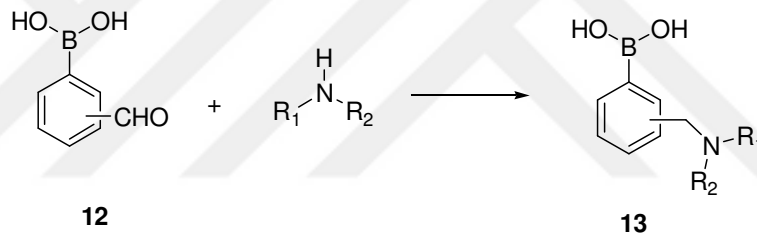
Şekil 11. Bazı monoboronik asit türevleri

2005 yılında Gao ve arkadaşları Şekil 12’de verilen **9**, **10** ve **11** no’lu floresans aktiviteye sahip, suda çözünebilir naftalen bazlı monoboronik asit bileşiklerini kullanmış ve bu bileşiklerin şekerle olan etkileşimini UV absorbansındaki değişime bağlı olarak incelemişlerdir. Bu bileşiklerin sorbitol, fruktoz, tagatose, galaktoz ve glukozu en büyük bağlanmayı gösterdiklerini bildirmişlerdir.



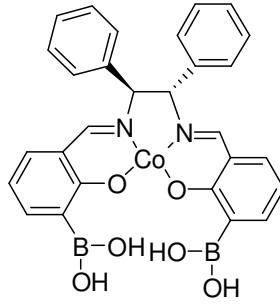
Şekil 12. Naftalen bazlı monoboronik asit türevleri

Luvino ve arkadaşları 2006 yılında formil süstitüe benzenboronik asit **7'** nin redüktif aminasyonu sonucunda **14** no'lu boronik asit türevlerinin sentezi gerçekleştirmişler (Şekil 13). Sentezi gerçekleştirilen bu boronik asit türevlerini kullanarak bakteriler veya ökaryot hücreler tarafından üretilen dihidroüridin (**15**) molekülünün tespitini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 13. Redüktif aminasyon ile elde edilen boronik asit türevleri

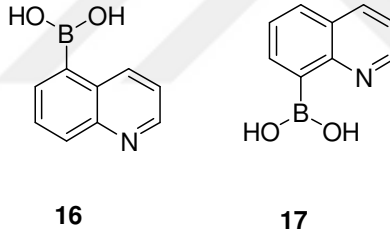
1999 yılında Mizuno ve arkadaşları Şekil 14'de verilen boronik asit grupları bağlı kiral Co(II) kompleksi **9** ile şekerlerin tanınmasına yönelik bir çalışma yapmışlardır. Yapısı verilen **9** no'lu boronik asit bileşiği ile en büyük bağlanmanın sırasıyla fruktoz, talose, ksiloz, mannoz, allose, galaktoz ve glukoz şeklinde olduğu bildirilmiştir.



15

Şekil 14. Kiral yapıdaki Co(II) boronik asit kompleksi

Yang ve arkadaşlarının 2005 yılında yeni bir tip boronik asitler olan 5-kuinolinboronik asit (**16**) ve 8-kuinolinboronik asit (**17**) ile yaptıkları şeker tanıma çalışmasında ve 5-kuinolinboronik asit (**16**)'nın önemli floresans aktiviteye sahip olduğunu ve monosakkaritlerden fruktoz, arabinoz, galaktoz ve mannoza bağlanma gösterdiğini rapor etmişlerdir (Şekil 15).

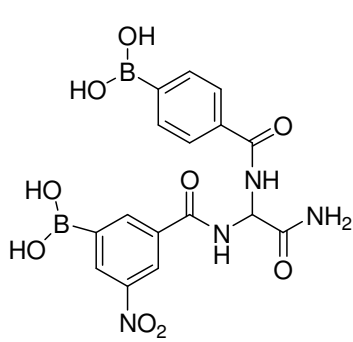


16

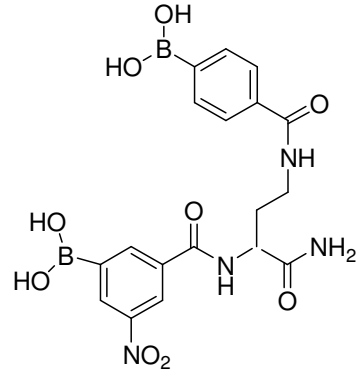
17

Şekil 15. Bazı kuinolin bazlı boronik asit türevleri

2004 yılında Hoeg-Jensen tarafından yapılan ve Şekil 16'da verilen **18** ve **19** no'lu diboranat türevlerini kullanılarak karbonhidratların tanımlandığı bir çalışmada alizarin kırmızısı, purpurin, kuinalizarin gibi boranat indikatörlerinden yararlanılmıştır. Çalışmada glukoz ve mellobioz molekülleri diboronat türevleri yardımıyla tanımlanmıştır.



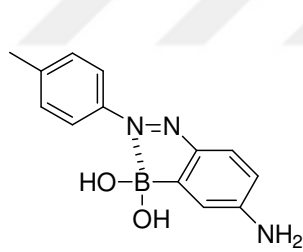
18



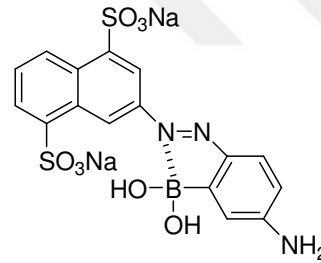
19

Şekil 16. Bazı diboranat türevleri

Azo-sübstitüe fenil boronik asit türevleri ile kolorimetrik olarak fruktoz ve glukoz tanınması 2007 yılında Egawa ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Şekil 17' de verilen **20** ve **21** no'lu bileşiklerin kullanıldığı çalışmada en büyük bağlanmanın **20** no'lu bileşikte olduğu bildirmişlerdir.



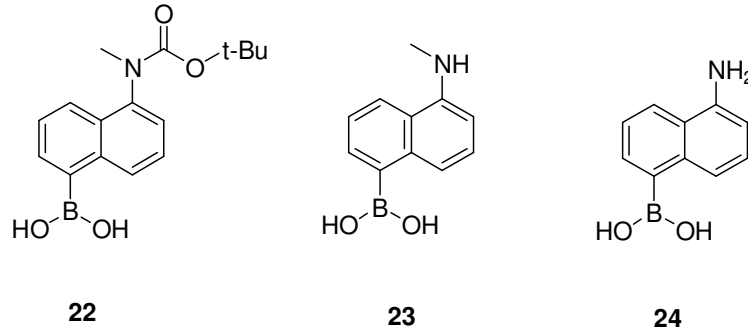
20



21

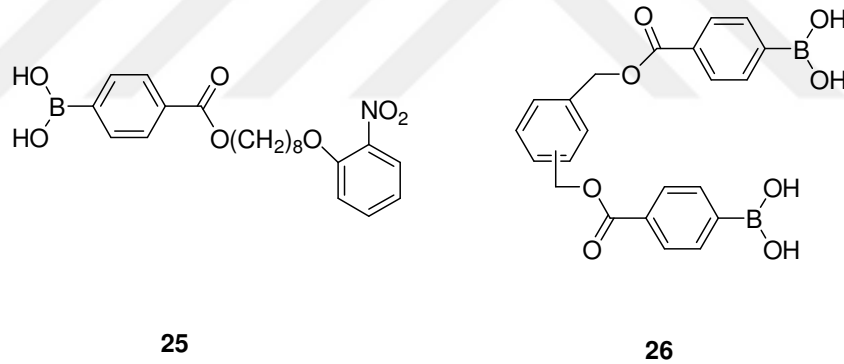
Şekil 17. Bazı azo-sübstitüe fenil boronik asitler

2006 yılında Zhang ve arkadaşları suda çözünebilir boronik asit türevlerinin floresans özelliğinden yararlanılarak sakkaritlerin tanınması amacıyla yaptıkları bir çalışmada Şekil 18'de verilen **22**, **23** ve **24** no'lu monoboronik asit türevlerini kullanmışlardır. Karbonhidratlarla monoboronik asitlerin bağlanması pH=7.4'de incelenmiş olup sorbitol, fruktoz≈tagatoz, galaktoz ve glukozla bağlanma gösterdiğini bildirmişlerdir.



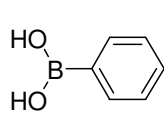
Şekil 18. Naftalen bazlı monoboronik asit türevleri

1999 yılında Gardiner ve arkadaşları ticari öneme sahip fruktoz, glukoz ve sükroz gibi şekerleri polimer destekli sıvı membran sistemi kullanarak ayırmayı başarmışlardır. Bu amaçla Şekil 19'da verilen **25** ve **26** no'lu diboronik asit türevlerinden yararlanmışlardır. Diboronik asit türevlerinin fruktoz molekülüne en büyük seçicilikle bağlandığını bildirmişlerdir.

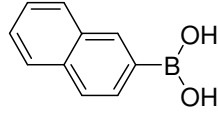


Şekil 19. Diboronik asit türevleri

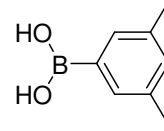
Boronik asitler şekerlerin saflaştırılmasında ve konsantre edilmesinde de kullanılabilecek nitelikteki ligantlardır. Naftalen bazlı boronik asit türevlerinin kullanıldığı bir diğer çalışma ise Griffin ve Shu tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada şeker kamışı veya üzüm kalıntısı gibi küspelerin ekstraktlarından bazik ortamda (pH=11) fruktoz, glukoz, ksiloz gibi şekerlerini izole edebilmek için Şekil 20'de verilen fenil boronik asit (**27**), naftalen-2-boronik asit (**28**) ve 3,5-dimetilfenilboronik asit (**29**) kullanılmıştır. Naftalen-2-boronik asit (**28**) ile bazik ortamda yapılan denemede fruktoz ve ksiloz şekerleri için en iyi özütlemeye sağlanmıştır.



fenilboronik asit
(27)



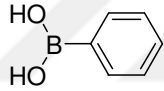
naftalen-2-boronik asit
(28)



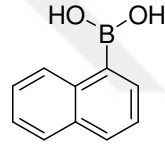
3,5-dimetilfenilboronik asit
(29)

Şekil 20. Bazı monoboronik asit türevleri

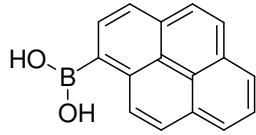
2012 yılında Stefansson ve arkadaşlarının diabetes mellitus markerlerini tespit edebilmek amacıyla Şekil 21’de verilen aromatik boronik asit türevlerinden olan fenilboronik asit (27), naftalen-1-boronik asit (30), piren-boronik asit (31) ve 9-fenantrenboronik asit (32)’yi kullanmışlardır. Yine aynı çalışmada biyomoleküler tanımlama amacıyla kullanılan boronik asitlerin cis-diol etkileşimi neticesinde fruktozamin-protein bileşiklerine (glikozillenmiş proteinlere) ester bağı oluşturarak bağlandıklarını bildirmişlerdir (Şekil 22).



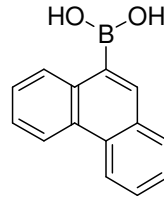
Fenilboronik asit (27)



Naftalen-boronik asit (30)

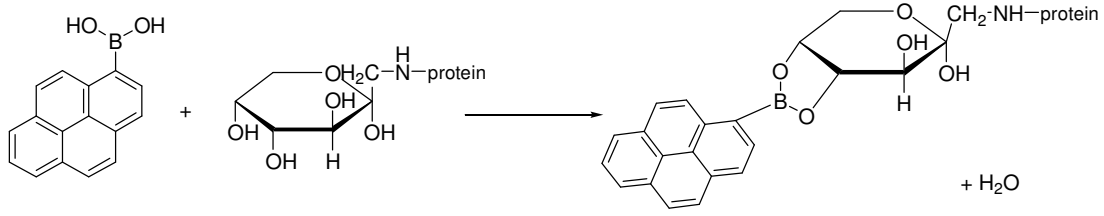


Piren-boronik asit (31)



9-Fenantrenboronik asit(32)

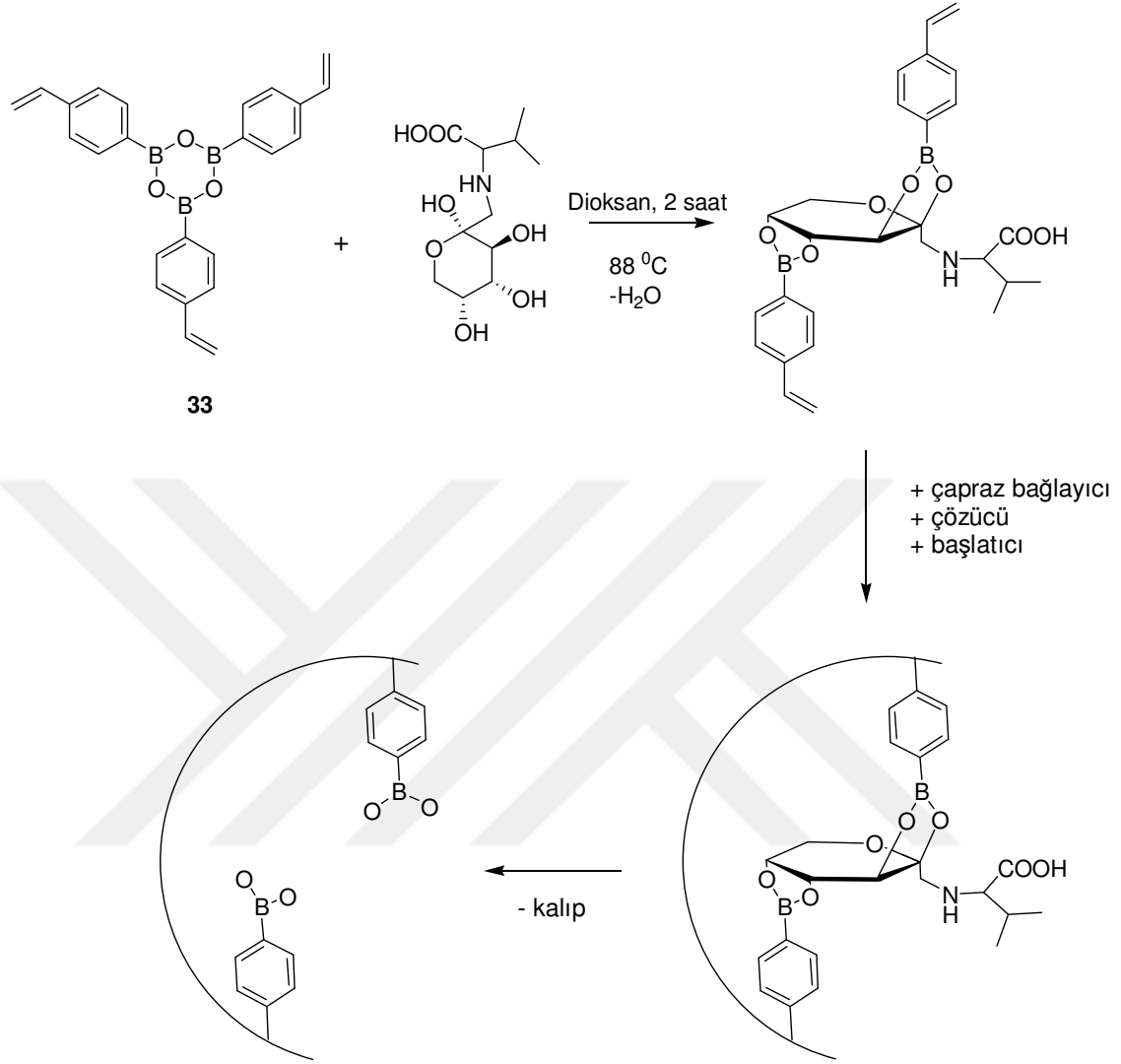
Şekil 21. Aromatik boronik asit türevleri



Şekil 22. Piren boronik asitler ile 1,2 cis-diol arasında kovalent ester bağı oluşumu.

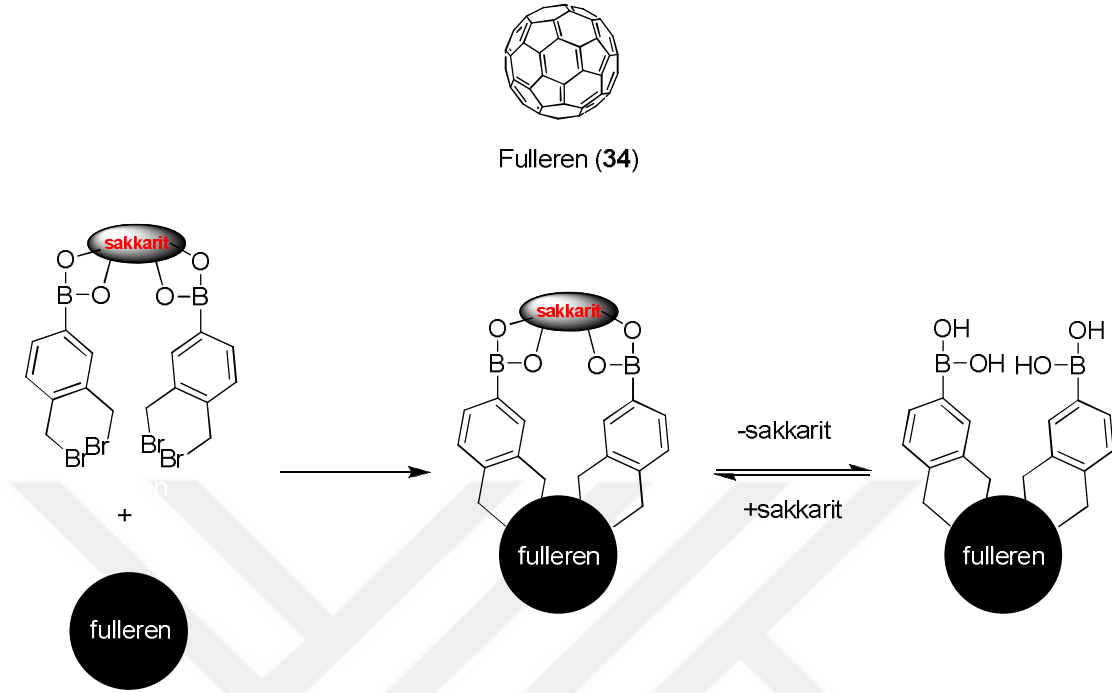
İnvert şeker, glukoz ve fruktoz şuruplarının gıda endüstrisindeki ticari önemleri dikkate alındığında ve fruktozun tek başına bahsi geçen şekerlerden daha tatlı olması nedeniyle diğer şeker gruplarından seçici olarak ayrılması özel bir öneme sahiptir. Literatür bilgileri tarandığında mono ve diboronik asit türevlerinin şeker gruplarına seçici olarak bağlanma özelliğinden genelde sadece şeker gruplarını tanımlamaya yönelik olarak uygulamaların olduğu ve moleküler baskılama tekniği (MIP) kullanılarak yapılan uygulamalarda ise şeker gruplarının birbirinden izole edildiği çalışmaların yapıldığı görülmüştür.

Moleküler baskılanmış polimerler afinite kromatografisinde ve çeşitli analitik uygulamalarda ve antibody, enzimler, proteinler ve karbonhidratlar gibi biyolojik moleküllerin tanınmasında kullanılmaktadır. Moleküler baskılanmış polimerlerin karbonhidratların ayrılması amacıyla 2007 yılında R.Rajkumar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada **33** no'lu aril boronik asit kullanılmış ve bir matriks üzerine baskılanarak fruktoz molekülü ayırt edilebilmiştir (Şekil 23).



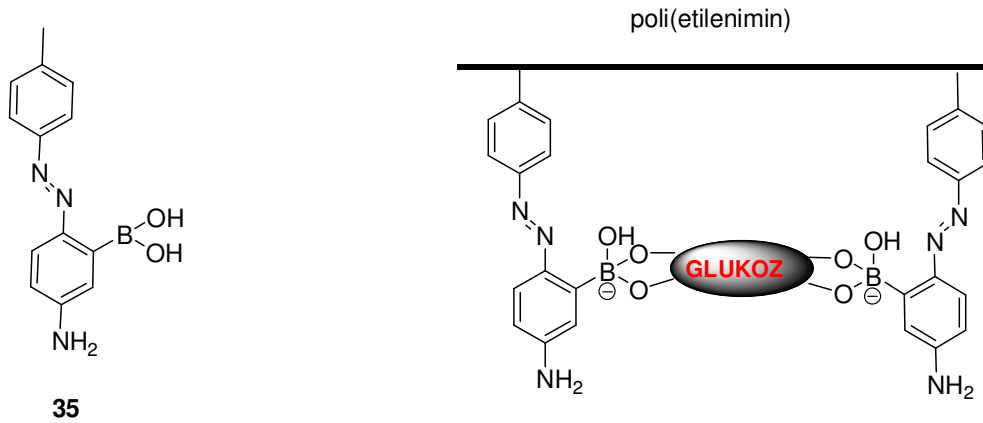
Şekil 23. Moleküler baskılanmış polimer

Moleküler baskılama tekniği moleküler tanımlamayı sağlayan tekniklerden biridir ve bu teknik kullanılarak da şeker molekülleri tanımlanabilmektedir. Bu tür bir teknik 1999 yılında Ishi-i ve arkadaşları tarafından uygulanmış ve fullerenler (**34**) matriks olarak kullanılmıştır. Hedef molekülü seçici olarak yakalamak amacıyla matriks üzerine fonksiyonel grup olarak diboronik asitler bağlanmıştır (Şekil 24).



Şekil 24. Fulleren bileşiklerinin matriks olarak kullanıldığı moleküler baskılama tekniği

2009 yılında Egawa ve arkadaşları tarafından boronik asit-azobenzen boyaları **35** Şekil 25'deki gibi poli(etilenimin) matriksi üzerine immobilize edilmiştir. Matriks üzerine immobilize edilen monoboronik asit glukoz ve fruktozu seçici olarak bağlandığı bildirilmiştir.



Şekil 25. Boronik asit sübstütiye poli(etilenimin) matriksi

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Karbonhidratlar tüm canlı hücrelerde bulunan, aktif aldehit veya keton grubu içeren, yapılarında polihidroksi alkol grubu taşıyan bileşiklerdir. Karbonhidratlar insan beslenmesindeki enerji gereksiniminin büyük bir kısmını teşkil etmeleri bakımından önemlidirler. Karbonhidratların gerek insan sağlığı açısından gerekse gıda endüstrisindeki bazı uygulamaları bakımından tespit edilmeleri oldukça önemlidir.

Bu çalışma kapsamında öncelikle bazı karbonhidrat türlerinin tespitini sağlayacak yeni tip boronik asit bazlı polimerik yapıların sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda polimerleşme tepkimelerine uygun başlangıç malzemelerini oluşturacak 2 ve 5 pozisyonları açık, pirol ve tiyofen ana yapısına sahip bileşiklerin sentezi hedef alınmıştır. Hedeflenen moleküller üzerinde bulunan pirol ve tiyofen grupları polimerleşme tepkimelerinden sorumlu iken, üzerlerinde taşıdıkları boronik asit grupları karbonhidrat bileşiklerinin tespitinde sensör görevini üstlenecek yapıları oluşturmaktadır.

Çalışmanın bir diğer amacını elde edilen boronik asit grupları içeren pirol ve tiyofen bileşiklerinin, elektrokimyasal polimerleşme tepkimelerini döngüsel voltametri tekniği kullanılarak uygun bir elektrot yüzeyinde gerçekleştirmek ve karbonhidratlar için uygun sensör yapılarını elde etmek oluşturmaktadır. Oluşturulan sensörlerin fruktoz, glukoz, galaktoz, laktoz ve sakaroza karşı duyarlılıklarını araştırmaktır.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Genel prosedürler

Çalışma sırasında kullanılan tüm kimyasallar Aldrich, Sigma, Merck, Acros ve Riedel-de Haen firmalarından temin edilmiştir. Kullanılan solventlerin saflık dereceleri yüksek olup gerekli hallerde destilasyonla ile saflaştırılmıştır. Tepkimeler sonunda elde edilen ürünler veya özütler susuz $MgSO_4$ ya da $CaCl_2$ ile kurutulmuştur. Tepkime sonunda kalan çözücüler döner buharlaştırıcı sistemi ile ortamdan uzaklaştırılmıştır ve ürünler vakum altında kurutulmuştur. Tepkimeler UV ışığı altında ince tabaka kromatografisi yöntemi ile takip edilmiş (Kieselgel 60, F₂₅₄, Merck) ve ayrıca fosfomolibdik asitin metanol içindeki çözeltisi ile veya anisaldehitin metanol ve sülfirik asit karışımı içindeki çözeltisiyle boyanarak takip edilmiştir. Elde edilen ham ürünler flaş kolon kromatografisi yöntemi ile silika jel dolgu maddesi doldurulmuş kolonlar kullanılarak (0.05-0.63 nm. 230-400 mesh ASTM, Merck) saflaştırılmıştır. Ürün yapılarını tanımlamak için ^1H NMR and ^{13}C NMR spektroskopisi yöntemleri (Bruker DPX-400, ultra shield, 400 MHz) kullanılmıştır. Spin çoklukları; t (tekli), i (ikili), ii (ikilinin ikilisi), ü (üçlü), d (dörtlü), pç (pik çokluğu), gt (geniş tekli) olarak verilmiştir. Elektrokimyasal polimerizasyonlar CH Instruments Model 660C ve CH Instruments model 730B serisi potansiyostatlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) analizi için Zeiss Evo 50 EP-SEM kullanılmıştır. pH ölçümleri EcoTec digital pH metre ile gerçekleştirilmiştir. HR-MS sonuçları Agilent TOF LC/MS 1200/6210 ile alınmıştır.

4.2. Boronik asit türevlerinin sentezi

3-(1*H*-pirol-1-il) fenilboronik asit bileşiğinin (37) sentezi: 3-aminofenilboronik asit monohidrat (100 mg, 0.646 mmol) 10 mL asetronitril içinde çift boyunlu bir balonda çözüldü. Çözeltiye 2,5-dimetoksitetrahidrofuran (0.167 mL, 1.292 mmol) eklendi ve karıştırıldı. Daha sonrasında bu çözeltiye asetik asit (0.018 mL, 0.323 mmol) eklenerek karışım 80 °C'de 6 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Tepkime UV-ışığı altında ince tabaka kromatografi (TLC) ile takip edildi. Tepkimenin tamamlanmasını takiben karışım oda sıcaklığına alınarak üzerine 5 mL su eklendi ve dietileter (2x20mL) ile özütlenip susuz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra ham ürün karışımı flaş kolon kromatografi tekniği ile silika gel dolgu maddeli kolon kullanılarak saflaştırıldı (EtOAc:hekzan, 1:6).

3-(1*H*-pirol-1-il) fenilboronik asit (37): Açık kahverengi, katı; (97 mg, ürün: % 80) erime noktası: 197–198 °C; R_f: 0.15 (EtOAc:hekzan, 1:3), ¹H NMR (400 MHz, d₆-aseton): 6.14 (gt, 2H, Pir-*H*), 7.12 (gt, 2H, Pir-*H*), 7.27 (t, 2H, BOH), 7.32 (ü, 1H, Ar-*H*, *J*= 7.2), 7.44-7.47 (pç, 1H, Ar-*H*), 7.63 (i, 1H, Ar-*H*, *J*= 7.2), 7.86 (gt, 1H, Ar-*H*); ¹³C NMR (100 MHz d₆-aseton) 110.3, 118.9, 121.7, 125.2, 128.9, 131.2, 140.1; FTIR (KBr): 3239, 1699, 1607, 1582, 1504, 1480, 1436, 1356, 1254, 1197, 1121, 1067, 1047, 932, 888, 795, 717 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) *m/z* hesaplanan: C₁₀H₁₀BNO₂ M⁺ 187.0805, bulunan: 187.0908

3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin (37) elektrokimyasal polimerizasyonu

Yüzey alanı 0,0314 cm² olan platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrodu ve karşıt elektrot olarak platin tel elektrottan oluşan üçlü elektrot sistemi kullanıldı. Her çalışmadan önce sistemden azot gazı geçirilmiştir. Monomer derişimi 1 mg/mL olacak şekilde hazırlanan 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit diklorometan/ tetrabutylamonyum perklorat (TBAP) (0.1 M) çözücü-destek elektrolit sisteminde - 0,6 ile +1,4 V arasında gerilim uygulanarak elektrokimyasal olarak platin elektrot yüzeyine kaplanmıştır.

1-(1-Feniletıl)-1*H*-pirol (39)'ün sentezi: 2,5-dimetoksitetrahidrofuran (0.204 g, 1.54 mmol), (*S*)- 1-feniletanamin (0.37 g, 3.08 mmol) ve asetik asit (2.01 g, 35 mmol) azot atmosferi altında çift boyunlu bir balon içerisinde karıştırılarak 115

°C'de 2 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Tepkime TLC ile kontrol edildi. 2 Saatlik sürenin sonunda tepkime balonuna 3 mL su ilave edildi ve tepkime sonlandırıldı. Ham ürün dietil eter (3x10mL) ile özütlendi. Susuz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü ve vakumlu buharlaştırıcı ile çözücü uzaklaştırıldı. Etil asetat: hekzan (1:20) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

1-(1-feniletil)-1*H*-pirol (39): Renksiz, yağimsı, (0.22 g ürün, % 85 verim), *R_f*: 0,87 (EtOAc:Hekzan,1:3), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (i, 3H, CH₃, *J*= 7.2), 5.23 (d, 1H, CH, *J*= 7.2), 6.18 (gt, 2H, Pir-*H*), 6.74 (gt, 2H, Pir-*H*), 7.06 (i, 2H, Ar-*H*, *J*= 8.0), 7.20-7.30 (pç, 3H, Ar-*H*); ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃) δ 22.1, 58.1, 108.0, 119.5, 125.5, 127.4, 128.7, 143.5; FTIR (KBr): 3099, 3061, 3029, 2980, 2935, 1951, 1878, 1807, 1708, 1603, 1547, 1490, 1450, 1406, 1376, 1302, 1275, 1196, 1157, 1090, 1056, 1028, 988, 944.

1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (41) ve 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (42)'in sentezi: 1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit'in sentezi literatüre göre gerçekleştirilmiştir (Unaleroğlu et al., 2006). 1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol (0.174 g, 1.016 mmol), *N,N*-dimetilformamit (0.073g, 1.016 mmol) 5 mL pentan-dietil eter (5:3) çözücü sisteminde ve azot atmosferi altında çözüldü ve 0 °C'ye soğutulduktan sonra POCl₃ (0.229 g, 1.5 mmol) eklendi ve 1.5 saat daha 0 °C'de buz banyosunda karıştırılmaya devam edildi. Sarımsı viskoz çökelek oluşmaya başladı. Sürenin sonunda oda sıcaklığına alınarak karıştırma işlemi 1 gece boyunca sürdürüldü. Oluşan sarı renkli viskoz çökelek dekantasyonla ayrıldı. Sarı renkli tuza 15 mL 4 M NaOH ilave edildi ve hemen 0 °C'ye soğutuldu. 1 saat karıştırıldıktan sonra organik faz kloroform (3x10 mL) ile özütlendi. Susuz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü ve vakumlu buharlaştırıcı ile çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün, etil asetat: hekzan (1:5) çözücü sisteminde kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı ve C-2 ve C-3 pozisyonlarındaki formilleme ürünleri izole edildi.

1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (41): Açık kahve yağimsı, (0.1331 g ürün, % 66 verim); *R_f*: 0.29 (EtOAc:Hekzan 1:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83 (i, 3H, CH₃, *J*= 7.2), 6.29 (gt, 1H, Pir-*H*), 6.59 (d, 1H, CH, *J*= 7.2), 6.99 (gt, 1H, Pir-*H*), 7.14 (gt, 1H, Pir-*H*), 7.20-7.40 (pç, 5H, Ar-*H*), 9.56 (t, 1H, C(*H*)O); ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃) δ 21.7, 55.8, 110.0, 125.4, 126.4, 127.6, 128.1, 128.6, 131.7, 142.1,

179.5; FTIR (KBr): 3428, 3120, 2979, 2928, 2807, 2730, 1660, 1522, 1492, 1403, 1261, 1217, 1261, 1067, 1028, 883 cm⁻¹.

1-(1-feniletil)-1H-pirol-3-karbaldehit (42): Açık kahve-turuncu, yağimsı, (0.056 g ürün, % 28 verim); R_f: 0.64 (EtOAc:Hekzan 1:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (i, 3H, CH₃, J= 7.2), 5.32 (d, 1H, CH, J= 7.2), 6.68 (gt, 1H, Pir-H), 6.76 (gt, 1H, Pir-H), 7.15-7.42 (pç, 5H, Ar-H), 7.42 (t, 1H, Pir-H), 9.76 (t, 1H, C(H)O); ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃) δ 21.9, 58.9, 110.1, 122.8, 125.9, 126.0, 128.2, 128.8, 129.0, 141.5, 185.6; FTIR (KBr): 3384, 3060, 2977, 2884, 1698, 1668, 1531, 1495, 1453, 1383, 1281, 1215, 1181, 1155, 1028, 913 cm⁻¹.

3-((1-(1-Feniletil)-1H-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44)' in sentezi: 1-(1-feniletil)-1H-pirol-3-karbaldehit (0.1664 g, 0.97 mmol), 3-aminofenilboronik asit (0.15 g, 0.97 mmol) ve %2 oranında p-toluensülfonik asit (0.019 g, 0.019 mmol) balonda 5 mL toluen içerisinde çözüldü, Dean-Stark aparatı eşliğinde ve 110 °C'de 4 saat geri soğutucu altında ve azot atmosferinde ısıtıldı. Tepkime TLC ile takip edildi. 4 Saat sonunda ara ürün izole edilmeden çözücüsü (toluen) vakumlu buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı ve NaBH₄'ün (0.044 g, 1.16 mmol) 10 mL metanol içerisindeki çözeltisi ilave edilerek 65 °C'de 1 saat ısıtılarak indirgendi. Tepkime 10 mL su ilave edilerek sonlandırıldı. Sulu faz dietil eter (3x10 mL) ile özütlendi. Organik fazlar toplanarak döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat:hekzan (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3-((1-(1-Feniletil)-1H-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44): Açık kahve-yağimsı, (12.6 mg ürün, % 4 verim) R_f: 0.43 (EtOAc:Hekzan 1:1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.74 (i, 3H, CH₃, J= 7.2), 4.09 (t, 1H, NH), 4.27 (t, 2H, CH₂), 5.13 (d, 1H, CH, J= 7.2), 6.10 (gt, 1H, Pir-H), 6.63 (gt, 1H, Pir-H), 6.65 (gt, 1H, Pir-H), 7.02-7.26 (pç, 9H, Ar-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 41.2, 58.5, 107.9, 116.2, 118.0, 118.1, 119.1, 119.8, 121.3, 123.8, 125.6, 127.5, 128.7, 130.0, 143.3, 148.0; FTIR (KBr): 3393, 2978, 2857, 1651, 1600, 1494, 1415, 1374, 1271, 1158, 1075, 1028, 1006 cm⁻¹; HRMS (TOF MS ES⁺) m/z hesaplanan: C₁₉H₂₁BN₂O₂ M⁺ 321.1774, bulunan: 321.1868

3-((1-(1-Feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44) bileşiğinin polimerizasyonu

Döngüsel Voltametri (CV) tekniği kullanılarak 3-((1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit monomer bileşiğinin platin elektrot yüzeyinde polimerizasyonu çalışılmıştır. Bu amaçla monomer CH₂Cl₂/tetrabutilamonyum perklorat çözücü/destek elektrolit sistemi içinde derişimi 1mg/mL olacak şekilde özölmüştür. Platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel karşıt elektrottan oluşan cam hücre içinde polimerize edilmiştir. İşlem sırasında -0.6 ile +1.4 V arasında potansiyel uygulanmış ve tarama hızı 100 mV/s olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Platin elektrot yüzeyine kaplama 30 döngü olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

1*H*-pirol-3-karbaldehit (46) sentezi: Bileşiğin sentezi literatüre göre gerçekleştirilmiştir (Carson ve Davis, 1981). Bu amaçla 1*H*-pirol-2-karbaldehit (45) (0.63 g, 6.66 mmol), 1,2-dikloroetan (5.2 mL, 66 mmol) ve TfOH (10 g.,66 mmol) bir balon içinde özölerek 80 °C'de 21 saat süreyle geri soğutucu altından ısıtıldı. Sürenin sonunda tepkime kabı soğumaya alındı ve NH₄OAc'ın (20.65 g) sudaki doygun çözeltisi ilave edildi. Organik faz ayrıldı, sulu faz 3 gün bekletildikten sonra eter ile özötlendi ve birleştirilen fazlar etil asetat:hekzan (1:1) ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırılmıştır.

1*H*-pirol-3-karbaldehit (46): Açık kahve-gri, katı; (0.23 g ürün, % 35.5 verim); e.n: 64 °C; R_f: 0.29 (EtOAc:Hekzan 1:1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69 (t, 1H, Pir-*H*), 6.86 (t, 1H, Pir-*H*), 7.47 (t, 1H, Pir-*H*), 9.48 (gt, 1H, *NH*), 9.82 (t, 1H, *CHO*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 107.5, 120.8, 126.8, 127.5, 186.2; FTIR (KBr): 3262, 3116, 2977, 2836, 2591, 1650, 1505, 1435, 1415, 1402, 1377, 1307, 1297, 1159, 1133, 1090, 1060, 970 cm⁻¹ .

3-((1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (48) bileşiğinin sentezi: 1*H*-pirol-3-karbaldehit (0.05 g, 0.526 mmol), 10 mL asetonitril içinde çözöldükten sonra 3-aminofenilboronik asit (0.162 g, 1.052 mmol) ve % 2 oranında p-toluensülfonik asit (1.8 mg, 0.0105 mmol) ilave edildi. Tepkime balonuna moleküler elek ilave edilerek 80 °C'de 6 saat süreyle azot atmosferi altında kaynatıldı. Oluşan ara ürün izole edilmeden çözücüsü uzaklaştırıldı ve NaBH₄'ün (0.040 g, 1.06 mmol)10 mL

metanol içerisindeki çözeltisi ilave edildi. 65 °C'de 1 saat süreyle geri soğutucu altında ve azot atmosferinde ısıtıldı. Tepkime 10 mL su ilave edilerek sonlandırıldı. Sulu faz dietil eter (3x10 mL) ile özütlendi. Organik fazlar toplanarak döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün doğrudan etil asetat:hekzan (1:2) çözüsü sistemiyle kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3-((1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (48): Açık kahve-yağimsı, (14.3 mg ürün, % 13 verim); R_f : 0.16 (EtOAc:Hekzan 1:1); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -aseton): 4.02 (t, 2H, CH_2), 5.97 (gt, 1H, Pir-*H*), 6.56-6.68 (pç, 3H, 2Ar-*H*, 1 Pir-*H*), 6.84 (gt, 2H, $\text{B}(\text{OH})_2$), 6.92-7.02 (pç, 2H, Ar-*H*), 7.07 (gt, 1H Pir-*H*); ^{13}C NMR (100 MHz d_6 -aseton) δ 40.95, 107.5, 114.8, 115.9, 117.7, 118.2, 121.4, 122.2, 127.9, 129.5, 148.6; FTIR (KBr): 3397, 3054, 2928, 2868, 2582, 1695, 1599, 1486, 1417, 1366, 1333, 1263, 1156, 1065, 993 cm^{-1} , HRMS (TOF MS ES^+) m/z hesaplanan: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{O}_2$ M^+ 217.1143, bulunan: 217.1181.

3-(2,5-Di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (51)'in sentezi: 3-(2,5-Di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52)'nin sentezi için öncelikli olarak 1,4-di(2-tienil)-1,4-butandion (51) bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir (Just et al., 2002; Varış, 2006). 50 mL'lik çift boyunlu bir balon içindeki AlCl_3 'ün (3.389 g, 25.42 mmol) diklorometan (15 mL) içindeki süspansiyonuna, süksünil klorürün (1mL, 9.078 mmol) diklorometan içindeki çözeltisi ve tiyofenin (2.18 mL, 27.234 mmol) diklorometan içindeki çözeltisi damla damla eklendi. Tiyofen eklenmesi sırasında oluşabilecek istenmeyen polimerleşmeyi kontrol edebilmek için tiyofenin diklorometan içindeki çözeltisinin 1 saat içinde reaksiyon ortamına damla damla eklenmesine özen gösterildi. Tiyofen eklenmesiyle birlikte oluşan koyu kırmızı-turuncu renkli karışım yaklaşık olarak 6 saat boyunca oda koşullarında karıştırıldı ve reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı buz üzerine döküldü ve üzerine 5 mL derişik HCl eklendi. Oluşan koyu yeşil-koyu mavi renkli karışım ayrıldı ve derişik NaHCO_3 çözeltisi ve sonrasında doygun tuz çözeltisi ile yıkandı. Susuz MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu yeşil-koyu mavi renkli katı etanol ile yıkandı. Ürün flaş kolon kromatografisi yöntemi (CH_2Cl_2 : Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı.

1,4-Di(2-thienil)-1,4-butandion (51): (1.018 g ürün, verim: % 45); Koyu mavi-koyu yeşil, katı; 121 -122 °C, R_f : 0.71 (EtOAc:Hekzan 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.40 (t, 4H, COCH_2), 7.15-7.16 (pç, 2H, Tiyo-*H*), 7.65-7.66 (pç, 2H, Tiyo-*H*), 7.82-7.83 (pç, 2H, Tiyo-*H*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 33.1, 128.1, 132.1, 133.7, 143.8, 191.4; FTIR (KBr): 3437, 3101, 2918, 1651, 1515, 1413, 1352, 1318, 1235, 1210, 1190, 1081, 1056, 954, 859 cm^{-1} .

3-(2,5-Di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52)'nin Sentezi: Çift boyunlu bir balon içinde 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandion (51) bileşiği (50 mg, 0.1997 mmol) toluen eklenerek çözüldü ve katalizör olarak % 10 oranında p-toluensülfonik asit (4.1 mg, 0.024 mmol) eklendi. 3-Aminofenil boronik asit (46.4 mg, 0.2995 mmol) (35) ilave edilerek argon gazı altında 110 °C'de 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Tepkime TLC ile kontrol edildi. Ham tepkime karışımı herhangi bir ön işlem yapılmadan doğrudan kolon kromatografisi yöntemi (EtOAc:Hekzan 2:5) ile ayrıldı.

3-(2,5-Di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52): Mavi-yeşil, katı; (29.7 mg, % 42 verim); E.N.: 157-158 °C; R_f : 0.70 (EtOAc:Hekzan 1:1); ^1H ;NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.54-6.55 (pç, 2H), 6.59 (gt, 2H), 6.76-6.78 (pç, 2H), 6.99-7.00 (pç, 2H), 7.47-7.55 (pç, 2H), 8.03 (gt, 1H), 8.22-8.24 (pç, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 110.1, 124.1, 124.5, 126.90, 129.0, 130.1, 132.3, 134.1, 134.3, 134.6, 134.9, 136.2, 136.7, 138.4 IR (KBr): 3417, 3211, 3101, 2923, 1651, 1602, 1486, 1433, 1344, 1240, 1197, 1080, 1047, 910, 843 cm^{-1} . HRMS (TOF MS ES^+) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BNO}_2\text{S}_2$ M^+ hesaplanan:352.0632, bulunan: 352.0597

3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52)'in polimerizasyonu

Döngüsel Voltametri (CV) tekniği kullanılarak 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52) monomer bileşiğinin platin elektrot yüzeyinde polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52) monomer bileşiğinin derişimi 1mg/1mL olacak şekilde CH_2Cl_2 /tetrabutylamonyum perklorat (TBAP) (0.1M) çözücü/destek elektrolit sistemi içinde çözülmüştür. Platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel karşıt elektrottan oluşan cam hücre içinde polimerize edilmiştir. İşlem sırasında potansiyel aralığı -0.6 ile +1.4 V arasında olacak şekilde gerilim uygulanmış ve

tarama hızı 100 mV/s olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Platin elektrot yüzeyine kaplama sayısı 30 döngü olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

4-(Di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğinin sentezi: Çift boyunlu bir balon içinde oda sıcaklığında 4-formil fenilboronik asit (**54**) üzerine (50 mg, 0.33 mmol) azot atmosferi altında pirol (2.31 mL, 33 mmol) ve 1 mL metanol ilave edildikten sonra 0.165 mmol TFA eklenerek 5 dk. karıştırıldı ve tepkime TLC ile kontrol edildi. Tepkimeyi sonlandırmak için 0.1 M NaOH çözeltisi ilave edilerek organik faz kloroform (2x20 mL) ile özütlendikten sonra susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün flaş kolon kromatografisi yöntemi ile (EtOAc:Hekzan 1:3) saflaştırıldı ve koyu sarı-turuncu renkli viskoz ürün elde edildi.

4-(Di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55): Koyu sarı-turuncu renkli, viskoz; (26.3 mg, % 30 verim); R_f: 0.46 (EtOAc:Hekzan 1:1); ¹H NMR (400 MHz, d₆-aseton): δ 5.44 (t, 1H, CH) 5.73 (gt, 2H, Pir-*H*), 5.97 (gt, 2H, Pir-*H*), 6.67 (gt, 2H, Pir-*H*), 7.19 (i, 2H, Ar-*H*, *J*= 8.0), 7.71 (i, 2H, Ar-*H*, *J*= 8.0), 9.66 (gt, 2H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, d₆-aseton) δ: 43.6, 106.0, 106.7, 116.4, 127.1, 132.5, 133.2, 133.5, 145.3; FTIR (KBr): 3379, 3100, 3043, 2962, 2510, 1691, 1608, 1560, 1510, 1407, 1341, 1307, 1259, 1182, 1092, 1026, 971 cm⁻¹. HRMS (TOF MS ES⁺) m/z C₁₅H₁₅BN₂O₂ M⁺ hesaplanan: 267.1299, bulunan: 267.1274

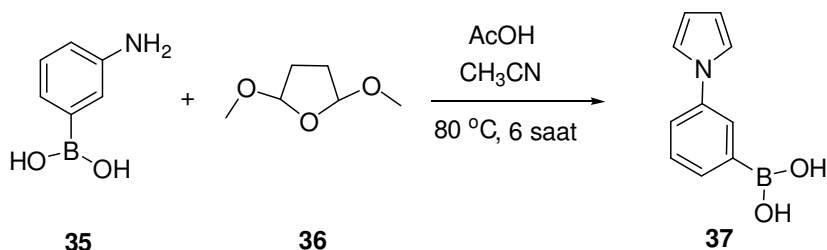
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1. Fenilboronik asit bileşiklerinin sentezi

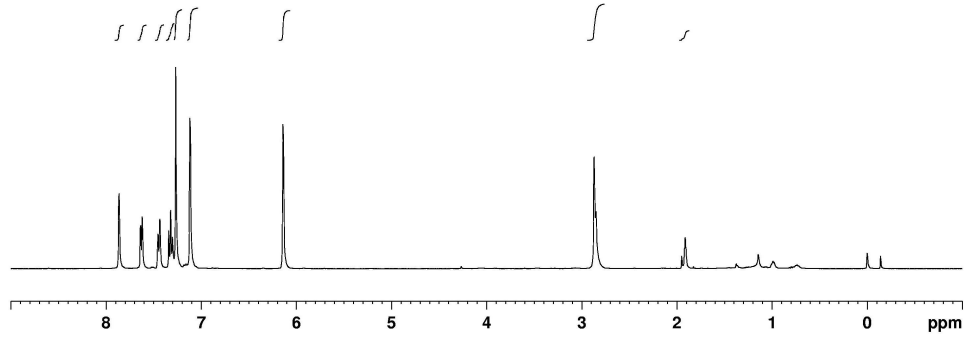
Fenilboronik asitler, diol kompleksi oluşturan bileşiklere bağlanabilen ve birçok biyolojik materyalin tanımlanabilmesine imkân sağlayan bileşiklerdir. Bu çalışmada sakkaritlerle diol kompleksi oluşturabilen farklı fenilboronik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen fenilboronik asit bileşiklerinin polimerleşebilen gruplar taşımasına özen gösterilmiştir.

5.1.1. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**37**) bileşiğinin sentezi

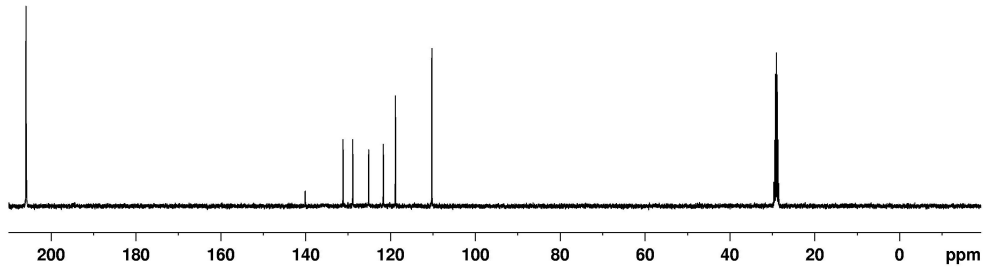
Çalışmada ilk olarak 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**37**) bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin sentezi ilk kez bu çalışmada gerçekleştirilmiştir. Pirol bazlı boronik asit türevi olan 3-(1*H*-pirol-1-il) fenilboronik asit bileşiğinin sentezi Clauson-Kaas pirol sentezi tepkimesine göre gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla 3-aminofenilboronik asit monohidrat (**35**) ve 2,5-dimetoksitetrahidrofuranın (**36**) tepkimesi sonucunda Şekil 26' da sentez planı verilen 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**37**) bileşiği açık kahverengi katı olarak % 80 verimle sentezlenmiştir. Bu bileşiğin erime noktası 197–198 °C olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bileşik spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Şekil 27'de verilen ¹ H NMR spektrumu incelendiğinde 6.14 ve 7.12 ppm'de gözlenen geniş tekli pikler pirol hidrojenlerine aittir. Bor atomuna bağlı hidroksi grupları tekli pik olarak 7.27 ppm'de gözlenmiştir. 7.32 ppm'deki üçlü pik, 7.44-7.47 ppm arasındaki çoklu pik, 7.63 ppm' deki ikili pik ve 7.86 ppm'deki geniş tekli pik aromatik halkaya ait pikler olarak belirlenmiştir. Şekil 28'de verilen ¹³C NMR spektrumunda 110.3, 118.9, 121.7, 125.2, 128.9, 131.2, 140.1 ppm'de gözlenen pikler yapıyla uyumludur.



Şekil 26. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiği sentezi



Şekil 27. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: d_6 -aseton).

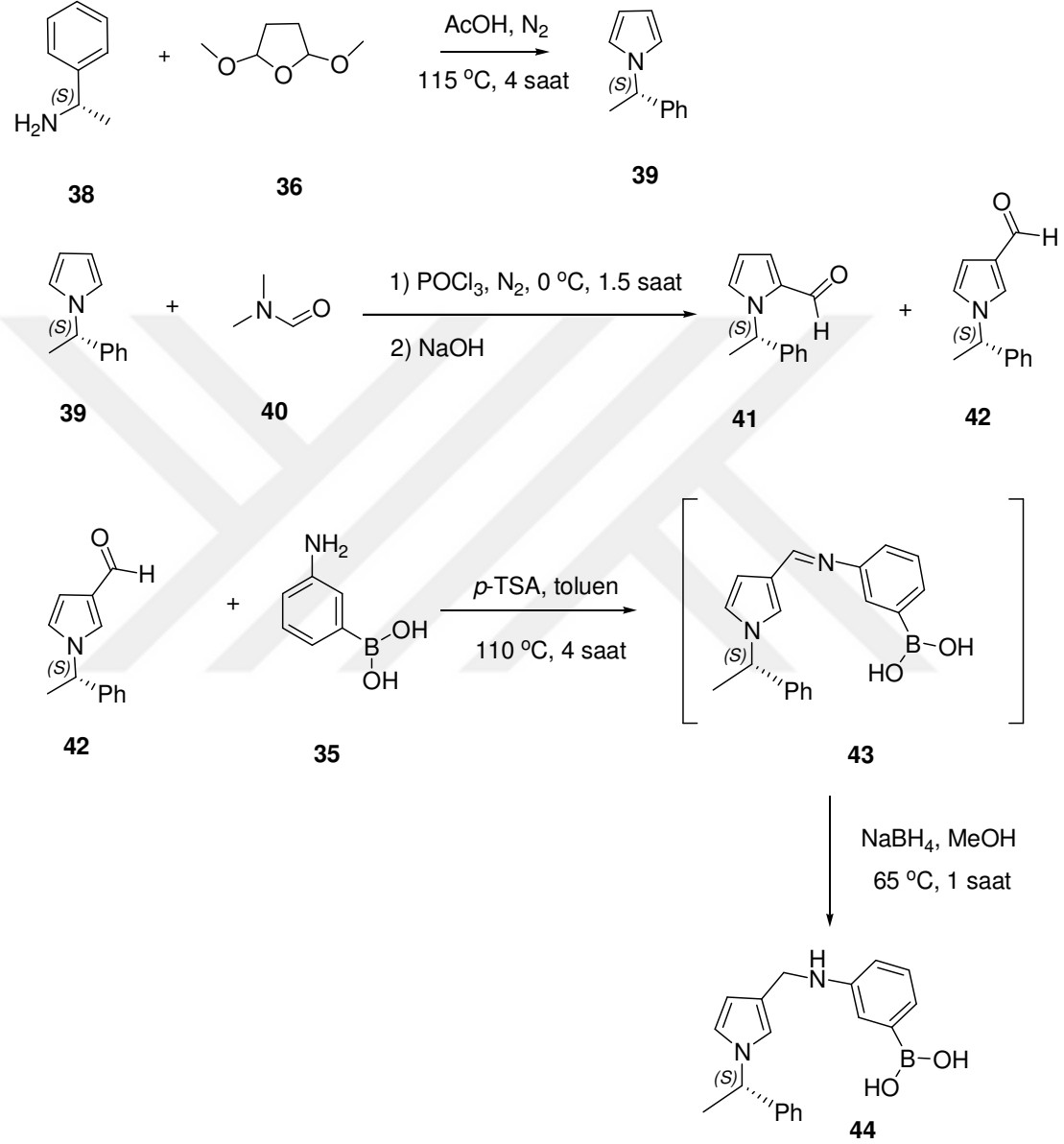


Şekil 28. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: d_6 -aseton).

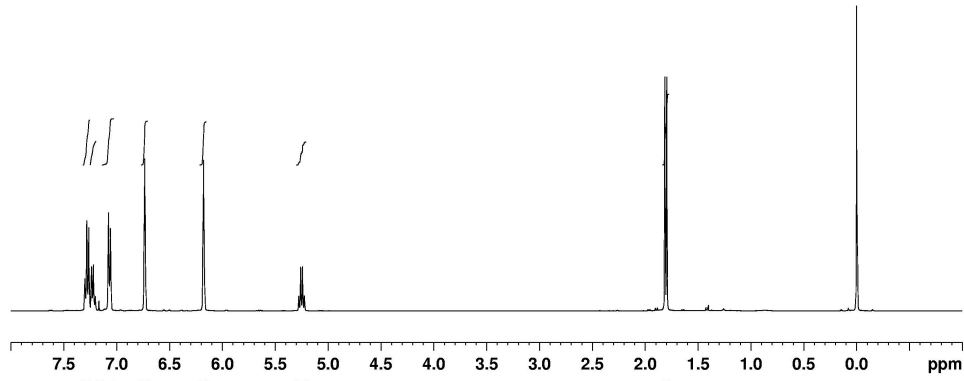
5.1.2. 3-((1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilenamino)fenilboronik asit (44) bileşiğinin sentezi

44 numaralı bileşiğin sentezi için öncelikli olarak çıkış maddesi olan 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol (**39**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 23). Bu amaçla Clauson-Kaas pirol sentez metodu kullanılarak % 85 verimle renksiz ve yağmsı 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol (**39**) bileşiği sentezlenmiştir. Bileşiğin Şekil 30'da verilen ^1H NMR spektrumunda 1.80 ppm'de gözlenen ikili pik CH_3 protonlarına aittir. 5.25 ppm'de gözlenen dörtlü pik $\text{CH}_3\text{-CH}$ protonuna aittir. Pirol halkasına ait protonlar geniş tekli olarak 6.18 ve 6.74 ppm'de gözlenmiştir. 7.06 ve 7.20 ppm'de gözlenen ikili pik ile 7.20-7.30 ppm arasındaki pik çoklukları fenil halkasına ait aromatik halka protonlarıdır. Bileşiğin Şekil 31'de verilen ^{13}C NMR spektrumunda 22.1 ppm'de gözlenen pik CH_3 karbonuna aittir. 58.1 ppm'de gözlenen pik ise CH karbonuna aittir. 108.0, 119.5 ppm'de gözlenen pikler sırasıyla pirol halkasına ait C(2) ve

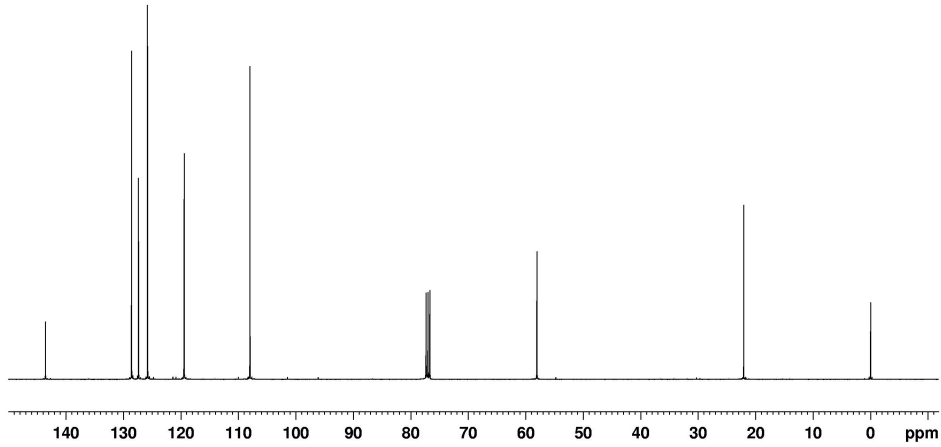
C(5) karbonlarıdır. 125.5, 127.4, 128.7 ve 143.5 ppm'deki pikler fenil halkasının karbonlarına aittir.



Şekil 29. 3-((1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilenamino)fenilboronik asit bileşiğinin sentezi.



Şekil 30. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol (**39**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (Çözücü: $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

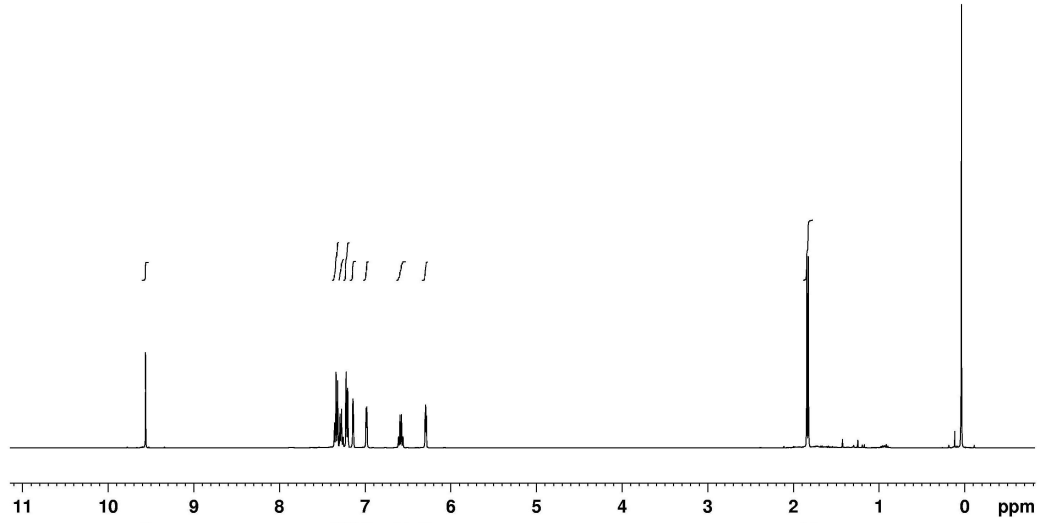


Şekil 31. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol (**39**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

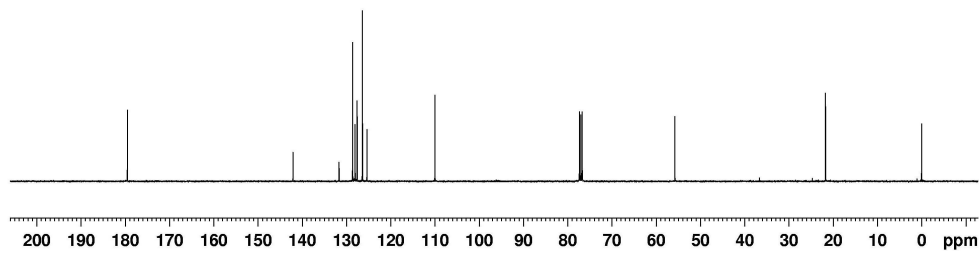
Sentezi gerçekleştirilen **39** numaralı bileşiğin formillenmesi sonrasında 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**41**) ve 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**42**) sentezlenmiştir. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**41**) ve 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**42**)'in in sentezi literatüre göre gerçekleştirilmiştir (Unaleroğlu et al., 2006). 1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol ve *N,N*-dimetilformamid'in POCl_3 katalizörlüğündeki Vilsmeier-Haack tepkimesi neticesinde sırasıyla *C*-2 ve *C*-3 pozisyonlarındaki formilleme ürünleri olan % 66 verimle açık kahverengi, yağımsı 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**41**) ve % 28 verimle açık kahve-turuncu, yağımsı 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**42**) bileşiği sentezlenmiştir. Ürünler ^1H NMR, ^{13}C NMR ve

IR teknikleri ile karakterize edilmiştir. **41** numaralı bileşiği ait ^1H NMR spektrumu Şekil 32'de ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 33'de verilmiştir.

41 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 1.83 ppm'de gözlenen ikili pik CH_3 protonlarına aittir. Pirol halkasına ait proton pikler sırasıyla 6.29, 6.99 ppm ve 7.14 ppm'de geniş tekli olarak gözlenmiştir. 6.59 ppm'deki dörtlü olarak gözlenen pik CH protonuna aittir. Fenil halkasına ait pikler 7.20-7.40 ppm'de pik çokluğu şeklinde gözlenmiştir. Aldehit grubuna ait proton ise 9.56 ppm'de gözlenmiştir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen 21.7 ppm'deki pik CH_3 , 55.8 ppm'de gözlenen pik ise CH karbonlarına aittir. Pirol halkasına ait karbonlar 110.0, 125.4, 128.1 ve 131.7 ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasına ait karbonlar ise 126.4, 127.6, 128.6 ve 142.1 ppm'de gözlenmiştir.

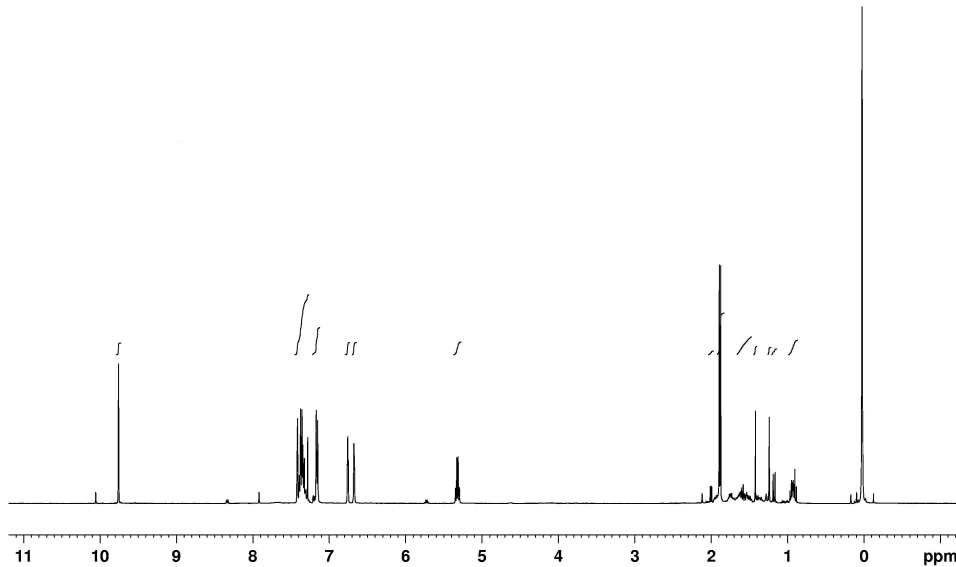


Şekil 32. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**41**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

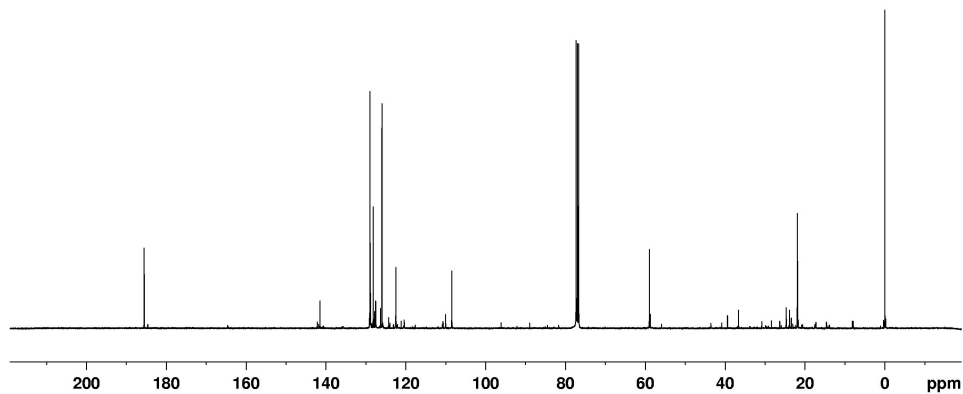


Şekil 33. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**41**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

1-(1-Feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**42**) bileşiğinin Şekil 34’de verilen ^1H NMR spektrumunda 1.88 ppm’de görülen ikili pik CH_3 protonlarına ve 5.32 ppm’deki dörtlü pik $\text{CH}_3\text{-CH}$ protonuna aittir. Pirol halkasının protonları sırasıyla 6.68, 6.76 ve 7.42 ppm’de geniş tekli olarak gözlenmiştir. 7.15-7.42 ppm aralığında gözlenen pik çokluğu benzen protonlarına aittir. 9.76 ppm’deki tekli pik ise aldehit grubundaki C(H)O hidrojen atomuna aittir. Bileşiğin Şekil 35 verilen ^{13}C NMR spektrumunda CH_3 ve CH karbonları sırasıyla 21.9 ve 58.9 ppm’de gözlenmiştir. Pirol halkasına ait karbon atomları 110.1, 122.8, 125.9 ve 128.8 ppm’de görülmüştür. 126.0, 128.2, 129.0 ve 141.5 ppm’deki pikler fenil karbonlarına aittir. 185.6 ppm’de görülen pik aldehit grubunun karbonudur. Spektral veriler yapının literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

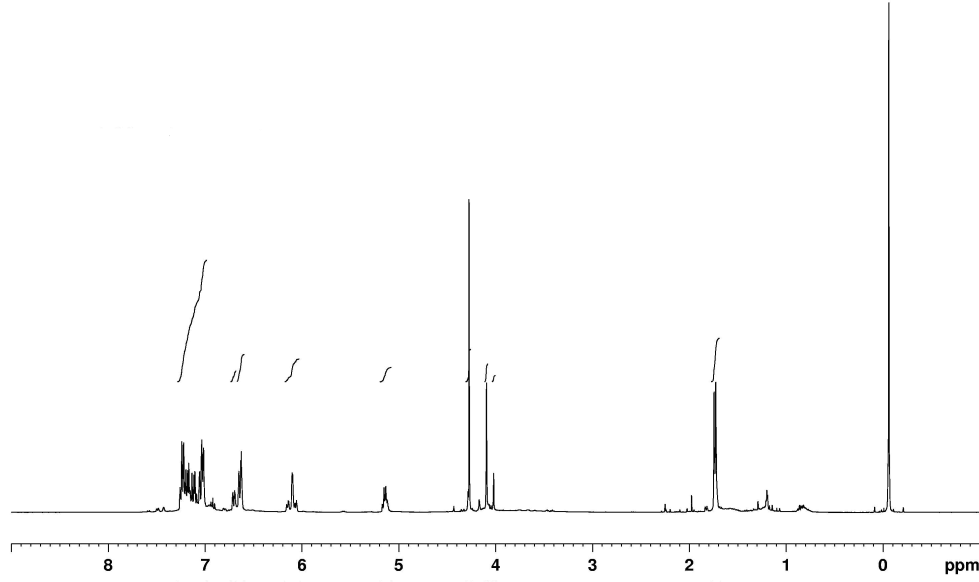


Şekil 34. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**42**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

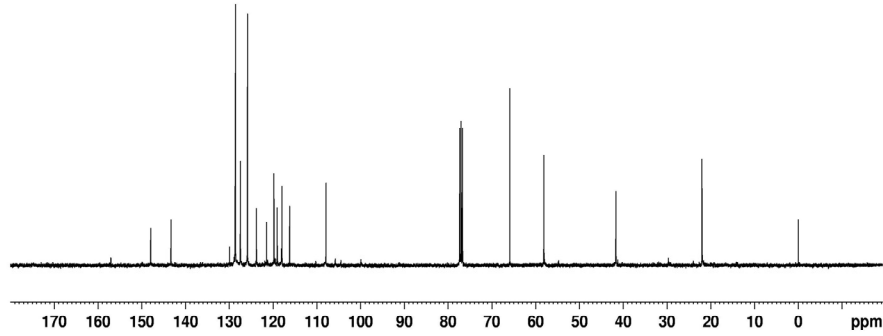


Şekil 35. 1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**42**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

42 numaralı bileşiğin 3-aminofenilboronik asit ile tepkimesi sonucu elde edilen imin yapısının izole edilmeden indirgenmesi sonucu açık kahverengi ve yağimsı olarak elde edilen **44** numaralı 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin Şekil 36'da verilen ^1H NMR spektrumunda, 1.74 ppm'de gözlenen ikili pik metil protonlarına aittir. CH_2 protonları 4.29 ppm'de tekli olarak, C-H protonları dörtlü pik olarak 5.13 ppm'de gözlenmiştir. Pirol protonları sırasıyla 6.10, 6.63 ve 6.65 ppm'de geniş tekli pik olarak gözlenmiştir. 7.02-7.26 ppm arasındaki pik çokluğu fenil halka protonlarına aittir. Şekil 37'de verilen ^{13}C NMR spektrumunda CH_3 , CH_2 ve CH karbonları 21.7, 41.2 ve 58.5 ppm'de gözlenmiştir. 107.9, 118.0, 118.1 ve 119.8 ppm'de görülen pikler pirol halkasının karbonlarına aittir. 130 ppm'deki pik boronik asit grubunun bağlı olduğu fenil halkasındaki tersiyer karbon atomunu, 143.3 ppm'deki pik CH grubuna bağlı fenil halkasının tersiyer karbon atomunu ve 148.0 ppm'deki pik amino grubuna bağlı fenil halkasının tersiyer karbon atomunu göstermektedir. Diğer pikler ise fenil halkalarına ait karbon atomlarına aittir.



Şekil 36. 3-((1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (**44**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl₃).

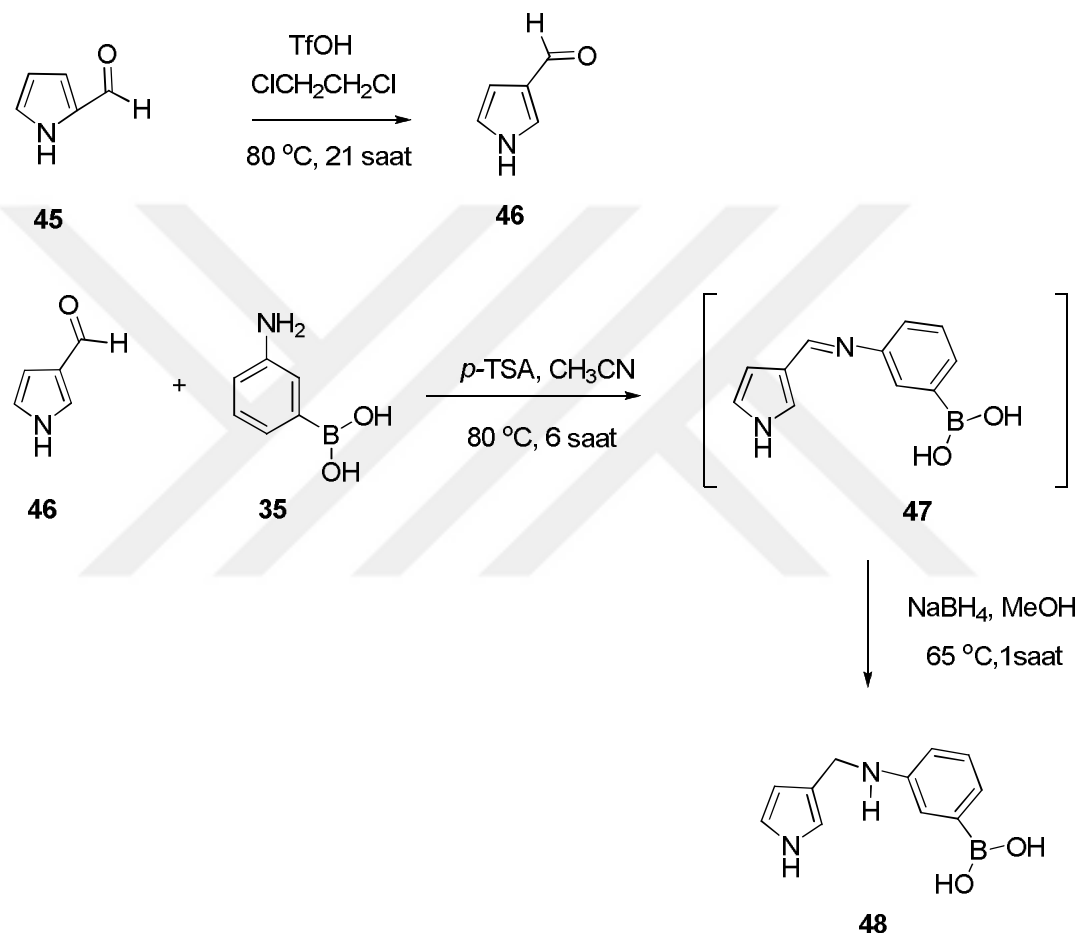


Şekil 37. 3-((1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (**44**) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl₃).

5.1.3. 3-((1*H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (**48**) bileşiğinin sentezi

Çalışmada bir başka boronik asit türevi olan 3-((1*H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (**48**)'in sentezi yapılmıştır. Sentez Şekil 38'de verilen planına göre yapılmıştır. Bu amaçla 1*H*-pirol-2-karbaldehit (**45**) bileşiği çıkış maddesi olarak kullanılmıştır. 1*H*-pirol-2-karbaldehit (**45**)'in trifilik asit katalizörlüğünde 1,2-dikloroetan çözücüsü içinde 1*H*-pirol-3-karbaldehit (**46**) bileşiğine izomerizasyonu literatüre göre gerçekleştirilmiştir (Carson ve Dams,

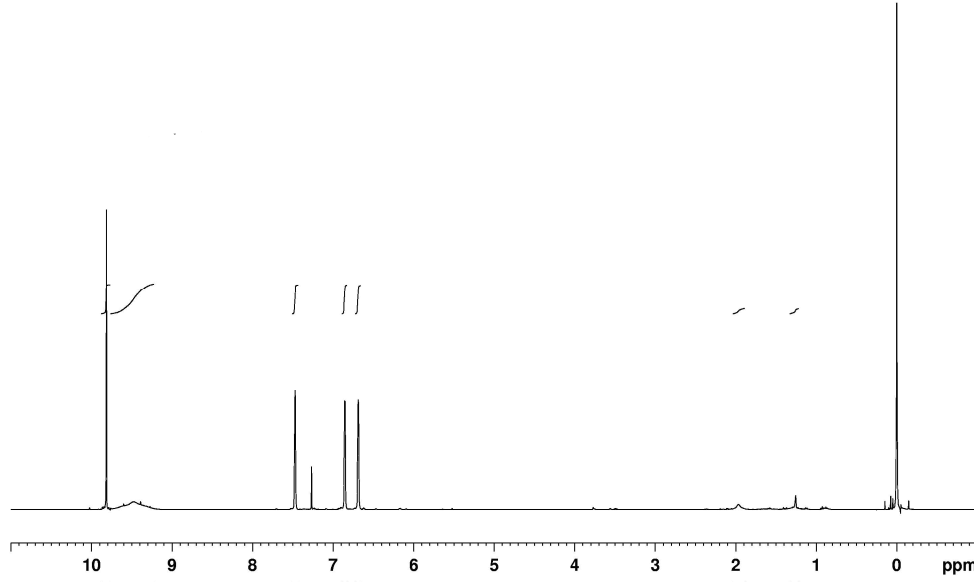
1981). Elde edilen 1*H*-pirol-3-karbaldehit (**46**) bileşiğinin 3-aminofenilboronik asit (**35**) ile olan tepkimesinden oluşan **47** numaralı (E)-3-((1*H*-pirol-3-il)metilenamino)fenilboronik asit ara ürünü izole edilmeden NaBH₄ ile indirgenerek 3-((1*H*-pirol-3 il)metilenamino)fenilboronik asit (**48**) bileşiği elde edilmiştir. Ürünler ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR teknikleri ile karakterize edilmiştir.



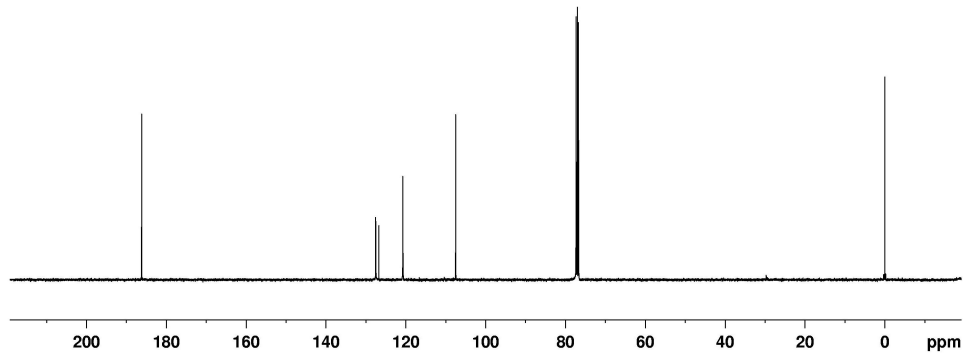
Şekil 38. 3-((1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin sentezi.

1*H*-pirol-2-karbaldehit (**45**)'in bileşiğinin trifilik asit ile 1*H*-pirol-3-karbaldehit (**46**) bileşiğine izomerizasyon tepkimesi neticesinde ürün % 35.5 verimle elde edilmiştir. Açık kahve renkli ve erime noktası 64 °C olarak tespit edilmiştir. Şekil 39'da bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu verilmiştir. Spektrumda gözlenen 6.69, 6.86 ve 7.47 ppm'deki tekli pikler pirol hidrojenlerine aittir. Pirol halkasına ait *NH* protonu 9.48 ppm'de geniş tekli pik olarak gözlenmiştir. Pirol halkasına *C*-3 pozisyonunda bağlı olan aldehit grubuna ait C(*H*)O protonu ise 9.82 ppm'de tekli pik olarak

görülmüştür. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ise Şekil 40'da verilmiştir. Spektruma göre 107.5, 120.8, 126.8 ve 127.5 ppm'deki pikler pirol halkasının karbonlarına aittir. Aldehit grubuna ait pik ise 186.2 ppm'de gözlenmiştir.

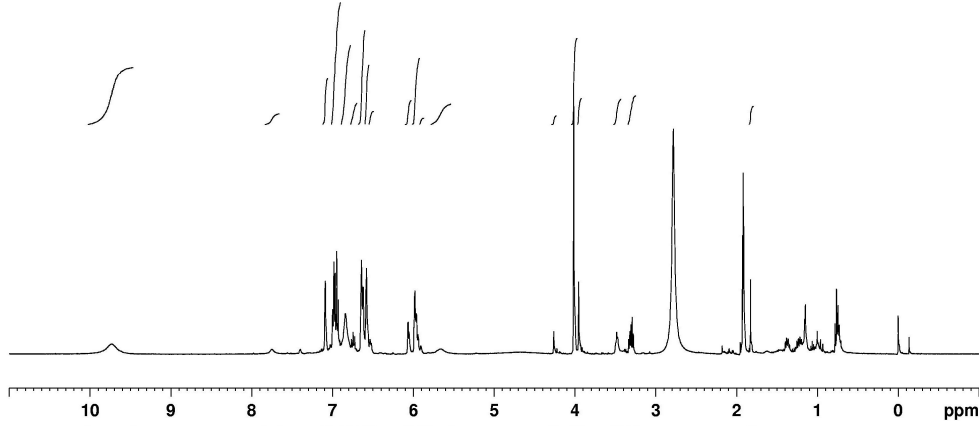


Şekil 39. 1*H*-pirol-3-karbaldehit (**46**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

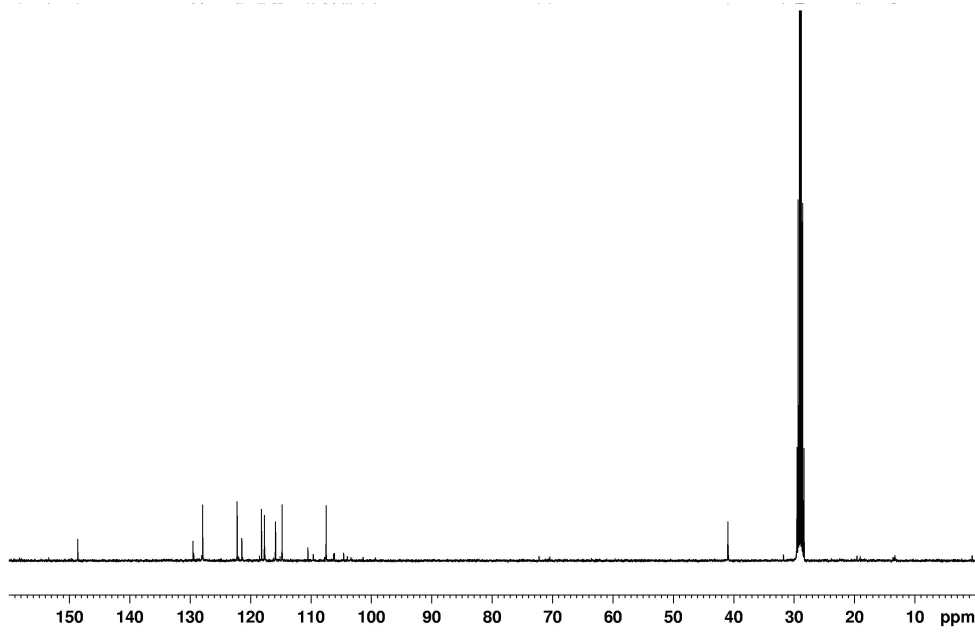


Şekil 40. 1*H*-pirol-3-karbaldehit (**46**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

Şekil 38’de verilen plana göre sentezlenen 1*H*-pirol-3-karbaldehit (**46**)’in 3-aminofenilboronik asit (**35**) ile *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde ısıtılmasından sonra oluşan ara ürün, izole edilmeden NaBH₄ ilave edilerek indirgenmiş ve 3-((1*H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (**48**) bileşiği açık kahverengi ve yağımsı olarak izole edilmiştir. 3-((1*H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (**48**) bileşiğinin Şekil 41’de verilen ¹H NMR spektrumunda 4.02 ppm’deki tekli pik CH₂NH protonlarına aittir. 5.97 ppm’de gözlenen geniş tekli pik pirol protonlarına ve 6.56-6.68 ppm aralığındaki pik çokluğu pirol protonlarından birisine ve iki adet fenil protonuna aittir. Pirol halkasının diğer protonu ise 7.07 ppm’de geniş tekli olarak gözlenmiştir. 6.84 ppm’deki geniş tekli pik ise B(OH)₂ protonlarıdır. Bileşiğin Şekil 42’de verilen ¹³C NMR spektrumunda 40.95 ppm’deki pik CH₂ karbonuna aittir. 115.9, 117.7, 118.2 ve 121.4 ppm’deki pikler pirol halkasının karbonlarına aittir. Fenil halkasına boronik asit grubunun bağlı olduğu karbon atomu 129.5 ppm’de ve fenil halkasına amino grubunun bağlı olduğu karbon atomu 148.6 ppm ‘de gözlenmiştir. 107.5, 114.8, 122.2 ve 127.9 ppm’deki pikler fenil karbonlarına aittir.



Şekil 41. 3-((1*H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (**48**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (Çözücü: *d*₆-aseton)

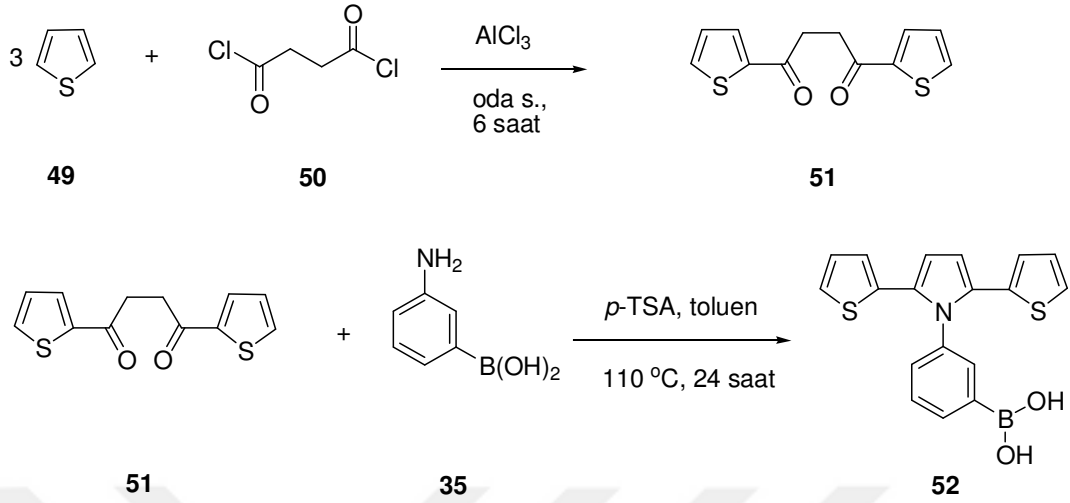


Şekil 42. 3-((1 *H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (**48**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: d_6 -aseton).

5.1.4. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 *H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**52**) bileşiğinin sentezi

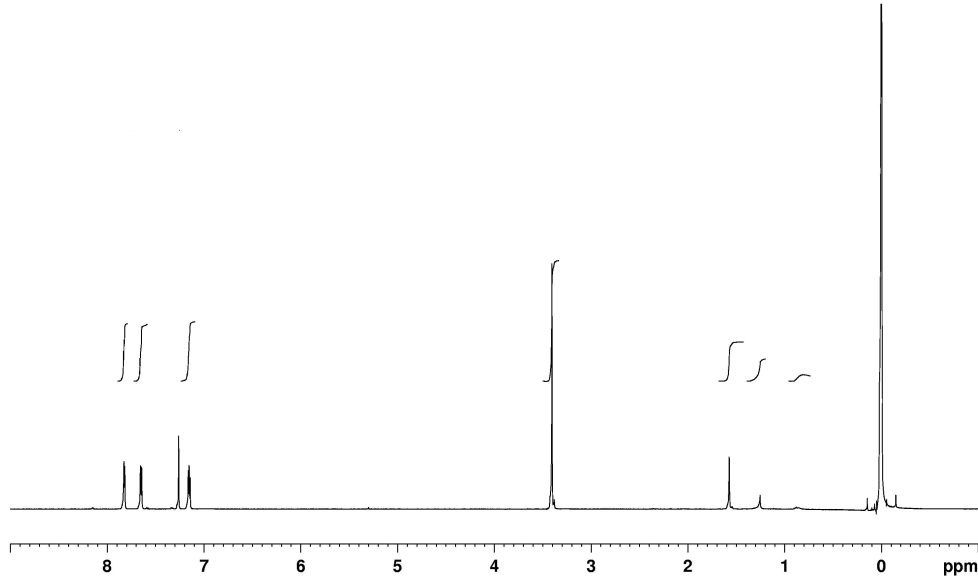
İletken polimerler polianilin, polipirol, politiyofen gibi konjuge yapıya sahiptirler ve bu türden polimerlerin kullanımı ve uygulamaları her geçen gün artmaktadır. Politiyofen literatürde elektrokimyasal olarak sentezlenmektedir (Yakuphanoglu ve Filiz, 2009). Boronik asit içeren tiyofen bileşikleri ve politiyofenin karbonhidrat tanımlanmasında kullanımını incelemek üzere literatürde olmayan yeni bir boronik asit türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1 *H*-pirol-1-il)fenilboronik asitin sentezi (**52**) aşağıda verilen sentez planına göre gerçekleştirilmiştir (Şekil 43). **52** numaralı bileşiğin sentezi için gerekli çıkış bileşiği olan 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandionun (**51**) sentezi literatürdeki yöntem kullanılarak yapılmıştır (Tuncagil et al., 2009). Tiyofen (**49**)'in süksinil klorür (**50**)'ün AlCl_3 katalizörlüğünde Friedel-Crafts tepkimesi sonucunda **51** numaralı bileşik elde edilmiştir. Ürün flaş kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmıştır. Katı, koyu mavi-koyu yeşil renkli olarak elde edilen 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandione (**51**), % 45 verimle sentezlenmiştir. Bu bileşiğin erime noktası 122-123 $^{\circ}\text{C}$ olarak tespit edilmiştir.

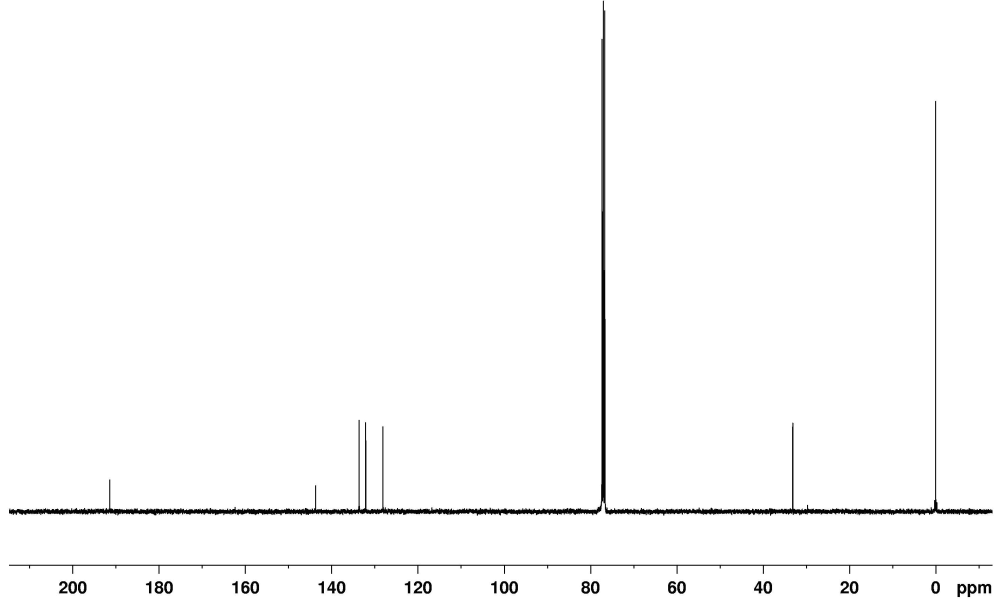


Şekil 43. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asitin sentezi

Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 3.40 ppm'de görülen 4H değerindeki tekli pik COCH_2 protonlarına aittir (Şekil 44). Tiyofen halkasına ait pikler 7.15-7.16 ppm, 7.65-7.66 ppm ve 7.82-7.83 ppm aralıklarında pik çokluğu olarak gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda görülen 33.2 ppm'deki pik CH_2 karbonuna aittir. Tiyofen halkası üzerinde bulunan karbonlar 128.2, 132.1, 133.7 ve 143.8 ppm'de rezonans vermektedir. 191.40 ppm'deki pik ise $\text{C}=\text{O}$ karbonuna aittir (Şekil 45).

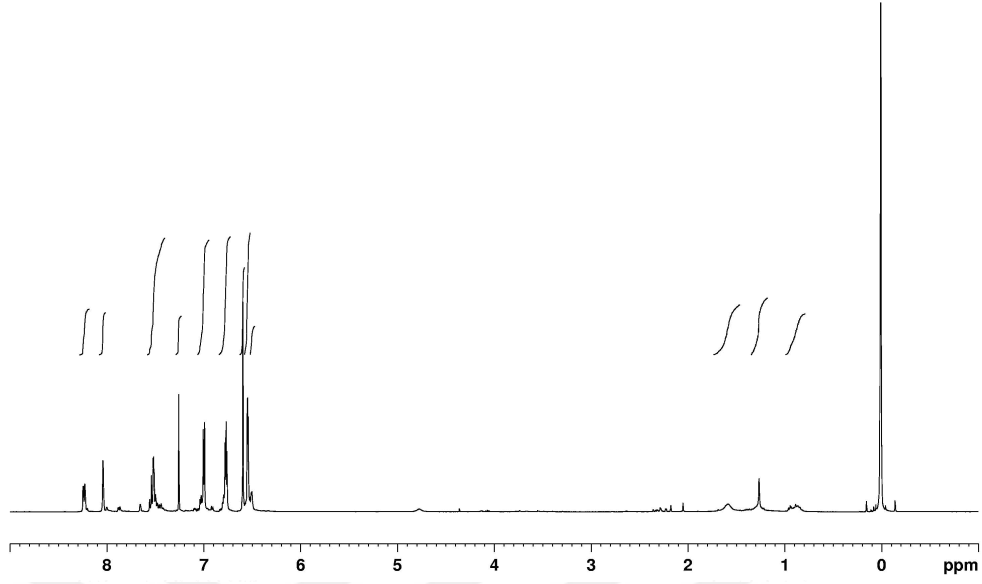


Şekil 44. 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandione (51) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

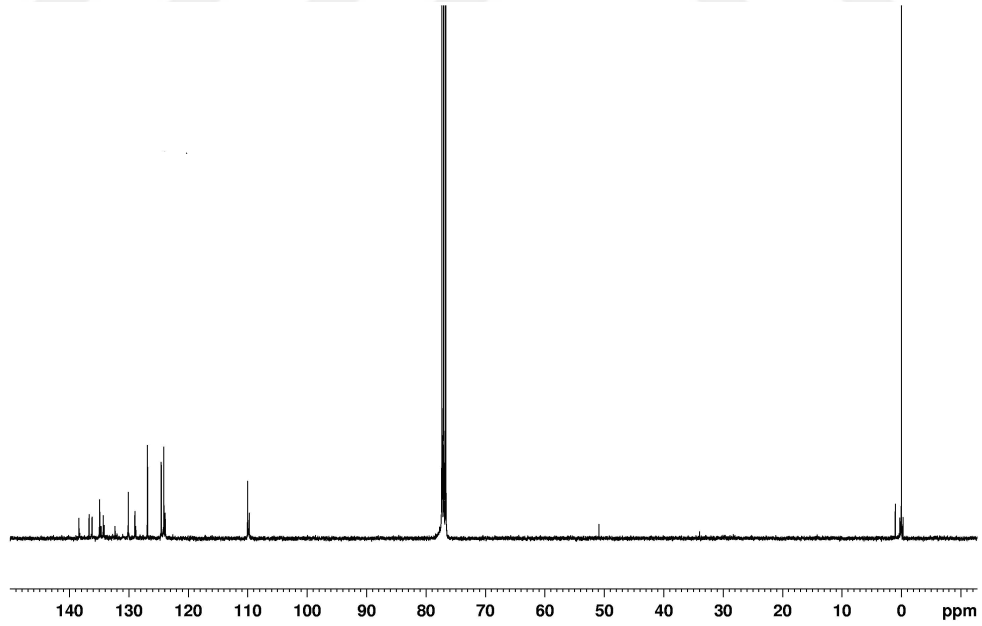


Şekil 45. 1,4-di(2-thienil)-1,4-butandione (**51**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

1,4-Di(2-thienil)-1,4-butandion bileşiği (**51**) ile 3-aminofenil boronik asidin (**35**) tepkimesi sonucu 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**52**) bileşiği mavi-yeşil tonlarında ve katı olarak % 42 verimle elde edilmiştir. Bu bileşiğin erime noktası 157-158 $^{\circ}\text{C}$ olarak tespit edilmiştir. Bileşiğin Şekil 46'da verilen ^1H NMR spektrumunda incelendiğinde integral değerlerinin proton sayısı ile uyumlu olduğu tümü aromatik bölgede bulunan protonların 6.50-8.24 ppm aralığında pik çoklukları şeklinde rezonansa girdikleri gözlenmiştir. Bileşiğin Şekil 47'deki ^{13}C NMR spektrumunda 110.1 ppm'deki karbon piki pirol halkasına ait karakteristik bir piktir. Aromatik bölgede gözlenen diğer karbonlar yapı ile uyum göstermektedir.



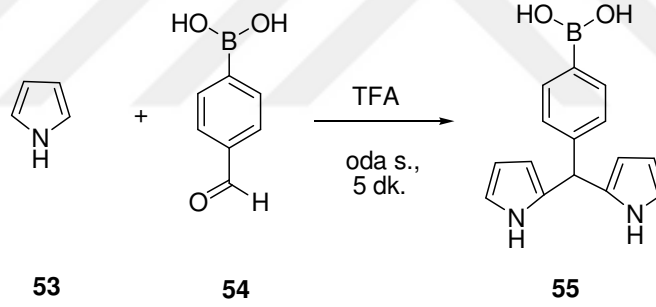
Şekil 46. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**52**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).



Şekil 47. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**52**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü: CDCl_3).

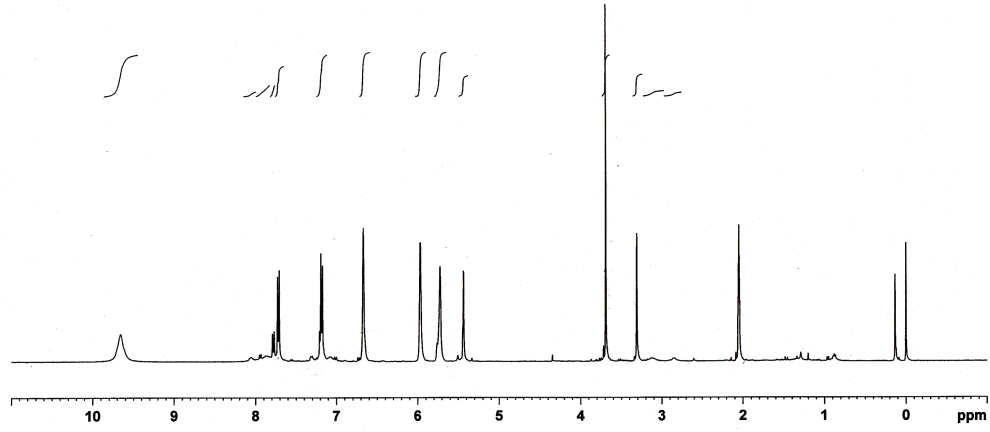
5.1.5. 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (**55**) bileşiğinin sentezi ve karakterizasyonu

Dipirometanlar fonksiyonel porfirinlerin veya porfirin benzeri yapıların ve BODIPY boyaalarının (4,4-fluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indosen ya da boron dipirometan) sentezinde kullanılan yapı taşı bileşikleridir (Rohand et al., 2007). Ayrıca 5-substitüye dipirometan bileşikleri meso-substitüye porfirin, korol ve kalikspiroller gibi bazı bileşiklerin de öncüsü durumunda olup optikte, tıpta ve farmasotik kimyada kullanılmaktadırlar (Ak et al., 2008). 4-(Di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (**55**) bileşiğinin sentezi diol kompleksi oluşturabilen boronik asit grubu ve polimerize olabilen pirol halkası içermesinden dolayı önemlidir. Bu bileşiğin sentezi Şekil 48'de verilen sentez planına göre yapılmıştır. Bu amaçla çift boyunlu bir bolon içinde oda sıcaklığında 4-formilfenilboronik asit azot atmosferi altında pirol ile TFA katalizörlüğünde tepkimeye sokulmuş ve koyu sarı-turuncu renkli ürün viskoz olarak % 30 verim ile sentezlenmiştir.

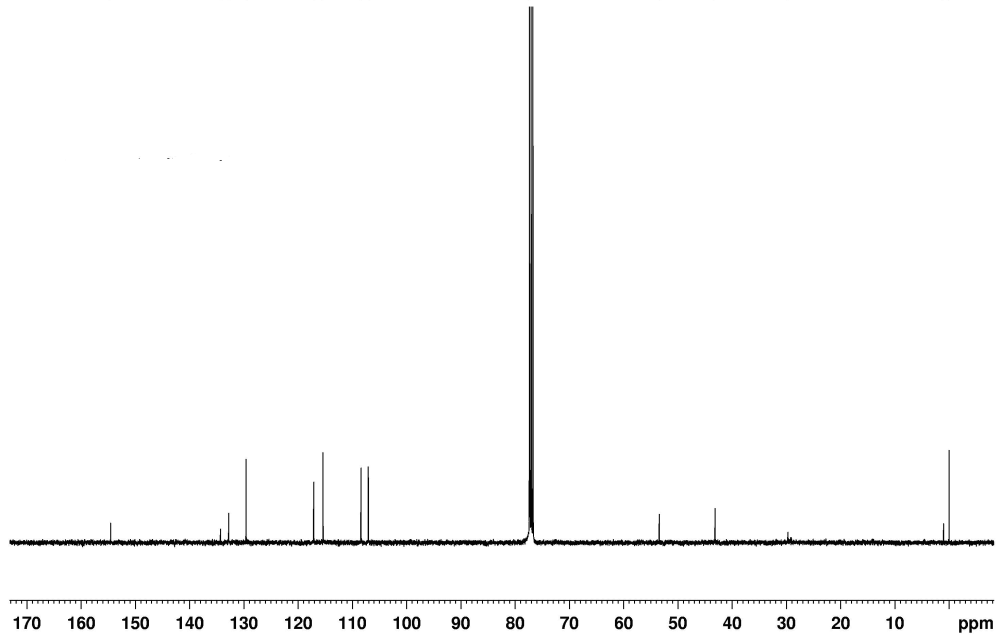


Şekil 48. 4-(Di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (**55**) bileşiğinin sentezi

Bileşiğin Şekil 49'da verilen ^1H NMR spektrumunda gözlenen 5.44 ppm'deki tekli pik *CH* protonuna aittir. 5.73, 5.97 ve 6.67 ppm'deki tekli pikler pirol protonlarına aittir. 7.19 ve 7.71 ppm'deki ikili pikler fenil halkasına ait protonlardır. Pirolün *NH* hidrojenleri 9.66 ppm'de geniş tekli pik olarak gözlenmiştir. Bileşiğin Şekil 50'de verilen ^{13}C NMR spektrumunda 43.14 ppm'deki pik *CH* karbonuna aittir. 106.0, 106.7, 116.4 ve 132.5 ppm'deki pikler pirol halkası karbonlarına aittir. Fenil halkasının karbonları 127.1, 132.5, 133.5, 145.3 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 49. 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (**55**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (*d*₆-aseton).



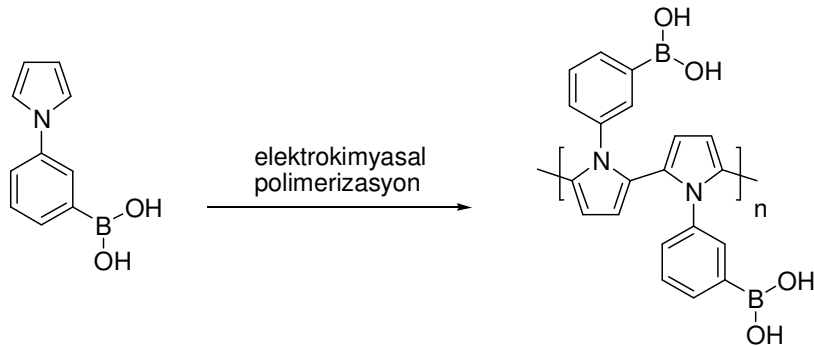
Şekil 50. 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (**55**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu (*d*₆-aseton).

5.2. Sentezlenen fenilboronik asit bileşiklerinin elektrokimyasal polimerizasyonu

Sentezi gerçekleştirilen fenilboronik asit bileşikleri **37**, **44**, **48**, **52** ve **55**'in döngüsel voltametri (CV) tekniği ile elektrokimyasal davranışları incelenmiştir. Fenilboronik asit türevlerinin platin disk elektrot yüzeyine kaplanmasıyla elde edilen polimerlerin fruktoz, glukoz ve galaktoza olan afiniteleri incelenmiştir.

5.2.1. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**37**) bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu

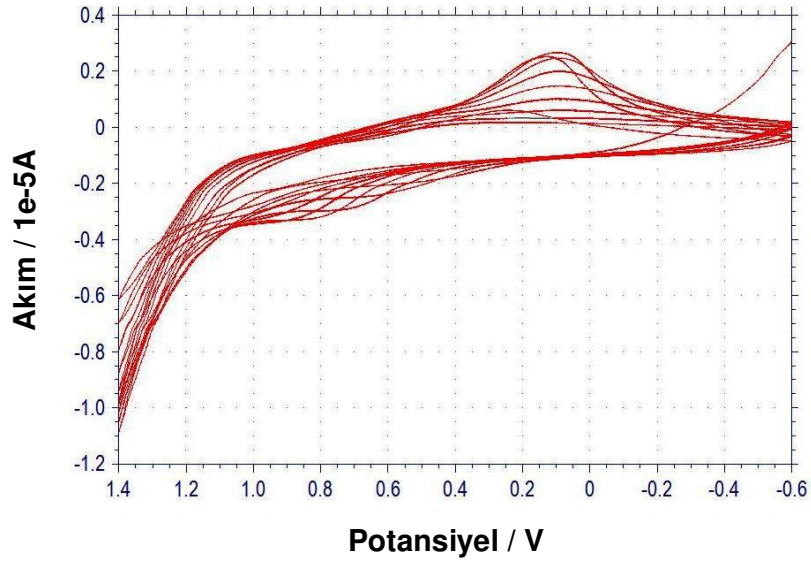
Pirol bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu literatürde yaygın olarak çalışılan bir konudur. Sentezi gerçekleştirilen 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**37**) polimerize olabilen *N*-süstitüe pirol yapısındadır ve birçok biyolojik materyal ile kararlı, tersinir cis-diol kompleksi oluşturabilen boronik asit grubu üzerinde taşınmasından dolayı da bu bileşiğin polimerizasyonu ayrıca önemlidir. Sentezi gerçekleştirilen 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiği, yüzey alanı 0,0314 cm² olan platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrodu ve karşıt elektrot olarak platin tel elektrottan oluşan üçlü elektrot sisteminin kullanıldığı döngüsel voltametri (CV) tekniği ile elektrokimyasal olarak polimerleştirilmiştir. Monomer derişimi 1 mg/mL olacak şekilde hazırlanan 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit diklorometan/tetrabutylamonyum perklorat (TBAP) (0.1 M) çözücü-destek elektrolit sisteminde -0,6 ile +1,4 V arasında elektrokimyasal olarak platin elektrot yüzeyine kaplanmıştır (Şekil 51). Her çalışmadan önce sistemden azot gazı geçirilmiştir.



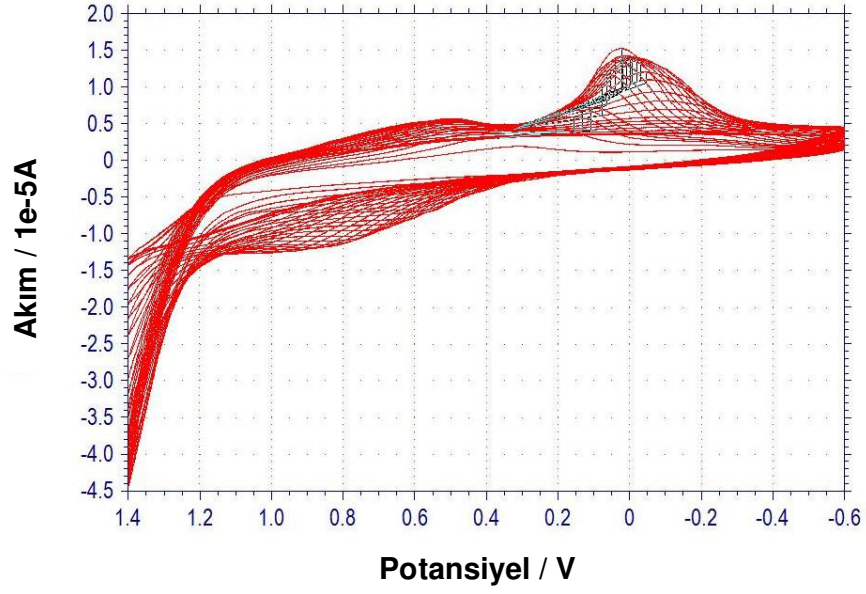
Şekil 51. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit monomerinin elektrokimyasal polimerleşmesi

5.2.2. Polimer kalınlığının belirlenmesi

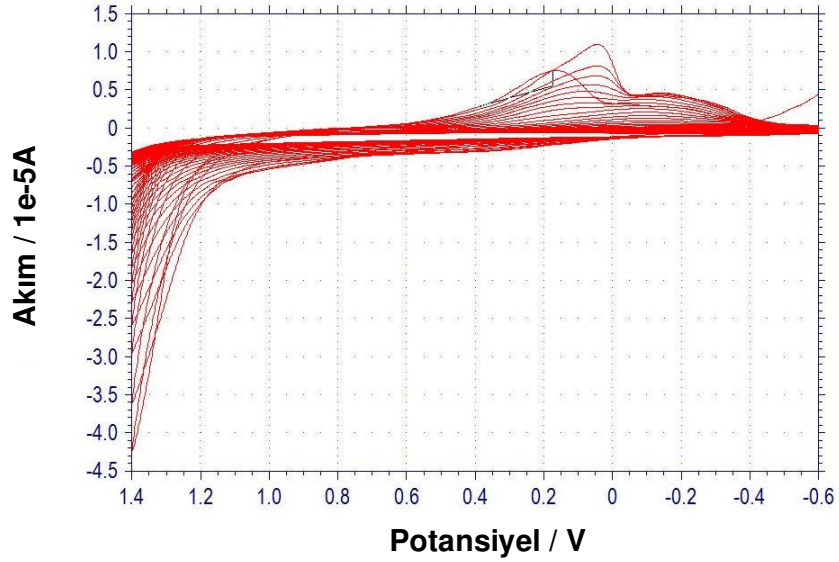
Elektrotlar farklı döngü sayılarında polimerle kaplanmıştır. Sırasıyla 10 (Şekil 52), 30 (Şekil 53) ve 50 (Şekil 54) döngü sayılarında elektrokimyasal olarak cevapları incelendiğinde, en iyi pik akımlarının 30 döngü sayısında olduğu görülmüştür (Şekil 13). 30 döngü sayısından sonra difüzyon kısıtlaması nedeniyle yükseltgenme ve indirgenme pik akımlarında farklılıklar gözlenmemiştir. Bu sebepten dolayı optimum film kalınlığının 30 döngüde olduğu gözlenmiş ve bundan sonraki çalışmalara 30 döngü ile kaplanmış elektrotlar kullanılarak devam edilmiştir.



Şekil 52. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 10 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu



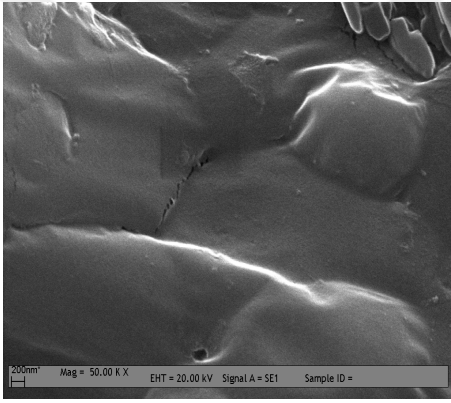
Şekil 53. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu



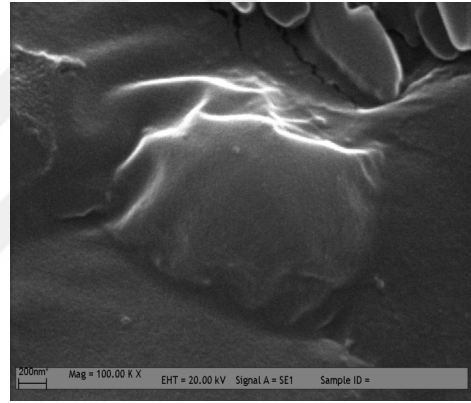
Şekil 54. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 50 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu

5.2.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Atomik Güç Mikroskopisi (AFM) incelemesi

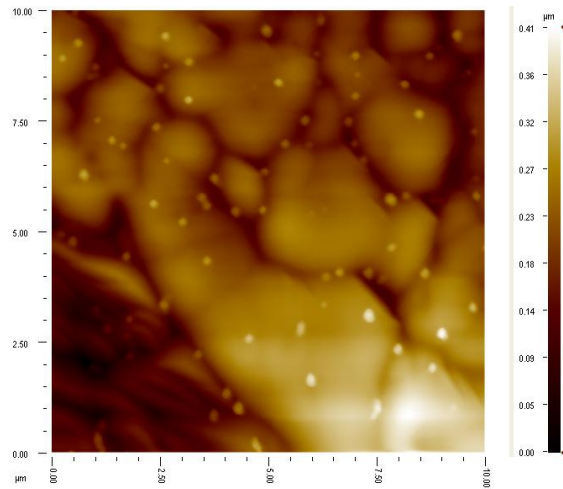
Elektrotların yüzeyi 30 döngü sayısında polimer ile kaplandıktan sonra elde edilen platin modifiye elektrotların yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskopi (SEM) tekniği ile incelenmiştir. Şekil 55 ve 56'da polimere ait SEM görüntüleri verilmiştir. Buna göre SEM görüntülerinden anlaşılabileceği üzere platin elektrot yüzeyi homojen yapıdaki film ile kaplanmıştır. Oluşan polimerin kabarcıklı yapıda olduğu görülmektedir. Yüzeyde çatlaklara, kaplanmamış bölgelere veya deliklere rastlanmamıştır. Bileşiğe ait AFM görüntüsü yapıyı desteklemektedir (Şekil 57).



Şekil 55. Modifiye elektrodun SEM görüntüsü (50.00 K)



Şekil 56. Modifiye elektrodun SEM görüntüsü (100.00 K)



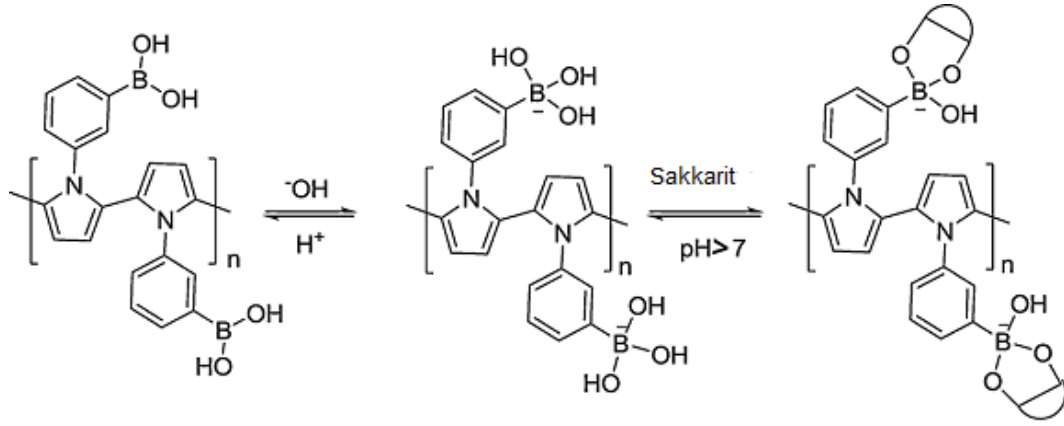
Şekil 57. 3-(1H-pirol-1-yl)fenilboronik asit polimerine ait AFM görüntüsü

5.2.4. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin sakkarit afinitesinin incelenmesi

Karbonhidratlar çok çeşitli biyolojik sistemlerde önemli roller üstlenirler. Karbonhidratların tanınması için hazırlanan sistemlerde boronik asit ve türevlerinden elde edilen bileşikler önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü bu bileşikler diollerle kararlı ve tersinir kompleksler oluşturabilmektedirler (Yang ve ark., 2005). Daha önce sentezi ve polimerizasyonu anlatılan 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asidin platin elektrot yüzeyinde polimerize edilmesiyle elde edilen modifiye platin elektrot vasıtasıyla, 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asidin polimerinin fruktoz, glukoz, galaktoz, laktoz ve sakaroz gibi karbonhidratlara karşı olan sensör özelliği incelenmiştir. Elde edilen polimerin sakkaritlere karşı olan afinitelerinin belirlenmesi amacıyla Açık Devre Potansiyeli-Zaman tekniği kullanılmıştır. Elde edilen polimerin sakkaritlere karşı olan afinitesi farklı pH değerlerinde sırasıyla pH=9.0, 11.0, 11.5, 12.0 ve 12.5 için incelenmiştir. Kullanılan monosakkaritlerin derişimi 0,1 M olacak şekilde NaHCO₃/Na₂CO₃ tampon çözeltisinde çözülmüştür. Her işlem için taze hazırlanmış karbonat tamponu ile belirtilen pH'larda cam hücre içine yerleştirilmiş gümüş referans elektrot ve polimer kaplanmış platin disk elektroda -1 ile +1 Volt arası gerilim uygulanarak sabit voltajda dengeye gelene kadar beklenmiştir. Dengeye ulaşıldıktan sonra 180 s zaman aralıklarıyla 0.01 M derişimindeki sakkarit çözeltisinden 0.02 mL hacminde eklendi ve derişim (mM) artışına karşı potansiyel değişim (V) değerleri incelenmiştir.

5.2.5. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin farklı pH değerindeki afinitesinin belirlenmesi

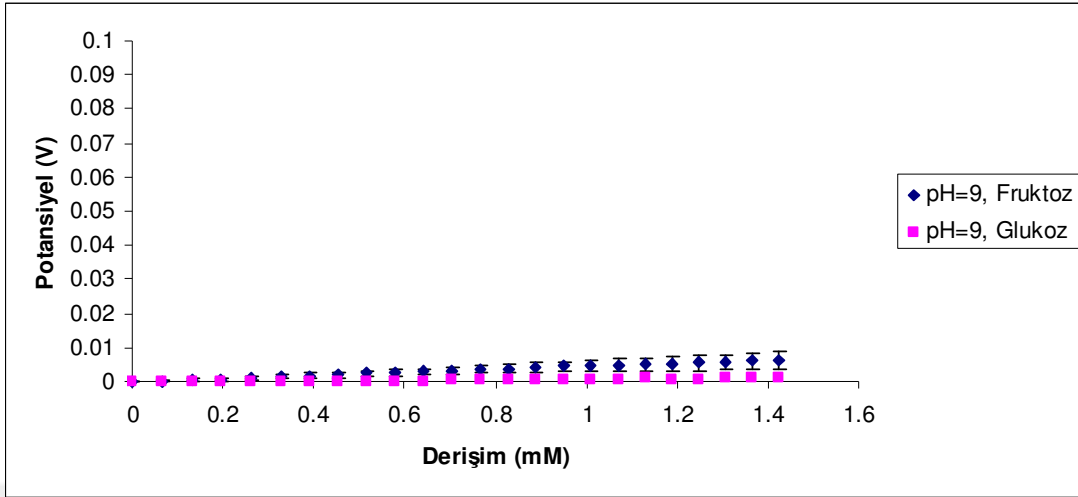
Literatür bilgileri incelendiğinde tetrahedral yapıya sahip boronik asit ve türevlerinin bazik koşullarda sakkaritlere karşı yüksek bir afinite gösterdiği bilinmektedir (Şekil 58). Yeni polipirol bazlı fenilboronik asit ile modifiye edilmiş olan platin elektrodun sakkaritlere karşı afinitesinin belirlenmesi amacıyla bazik koşullar denenmiştir. Potansiyeldeki değişimlerin polimer ile sakkaritlerin kompleksleme tepkimesi vermesi sonucunda meydana gelmektedir ve ayrıca Açık Devre Potansiyel yönteminde potansiyelde meydana gelen değişimler sakkarit konsantrasyonu artışına bağlı olarak gerçekleşmektedir.



Şekil 58. Polipirol-fenilboronik asit ve sakkaritler arasındaki etkileşim

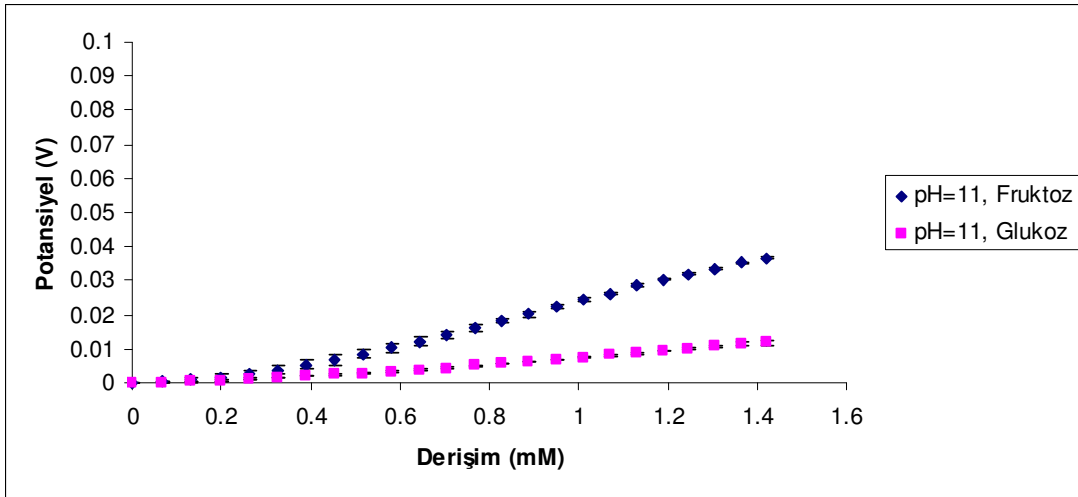
Modifiye edilmiş platin elektroda açık devre potansiyel yöntemi uygulanarak sabit voltaj değerine ulaşmasına takiben 180 s aralıklarla 0.02 mL hacminde fruktoz çözeltisinden sisteme eklenmiştir ve her bir ekleme sonrasında potansiyel değerindeki değişim kaydedilmiştir. Çalışma 3 paralel halinde gerçekleştirilmiştir ve elde edilen sonuçlar derişim (mM) artışına karşı ortalama potansiyel değişimi (V) olarak grafiğe aktarılmıştır.

Şekil 59'da verilen grafikte platin elektrot yüzeyine kaplanmış olan 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=9'da fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği afinitesi incelenmiştir. Derişim artışına karşı ortalama potansiyel değeri değişimi 1.36 mM derişimdeki fruktoz molekülü için en yüksek 0.006 V ve aynı derişimdeki glukoz molekülü için ise 0.0009 V olarak tespit edilmiştir. Aynı derişimdeki monosakkarit çözeltilerinden fruktoz molekülüne olan bağlanmanın pH=9'da glukoz molekülüne göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.



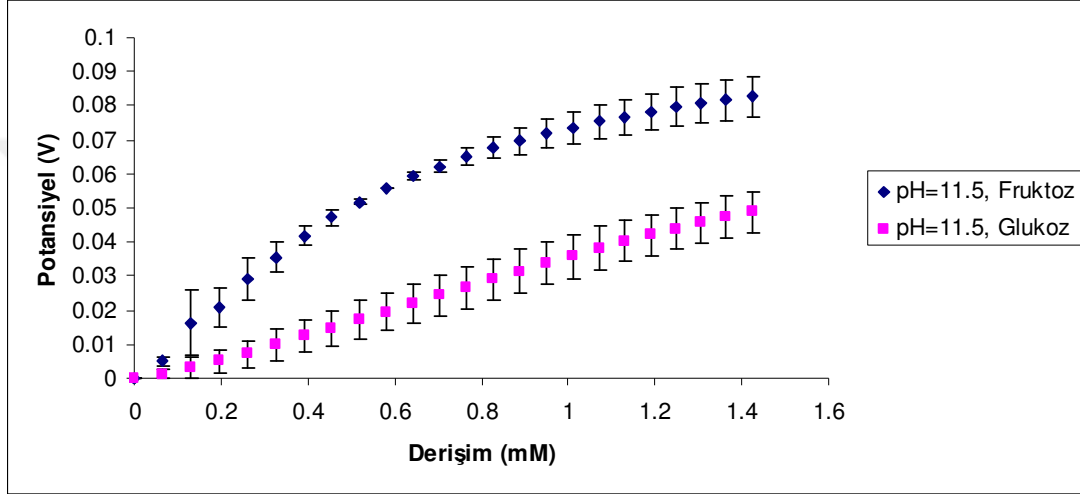
Şekil 59. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=9'da fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği

Şekil 60'da verilen grafikte 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=11'de fruktoz ve glukoz moleküllerine olan afinitesi verilmiştir. Buna göre 1.36 mM derişimindeki fruktoz ve glukoz çözeltileri için en yüksek ortalama potansiyel değeri değişimi sırasıyla 0.0352 ve 0.0113 V olarak tespit edilmiştir. 1.36 mM monosakkarit çözeltileri için pH=11'de fruktozun glukozla oranla daha seçici bağlandığı gözlenmiştir.



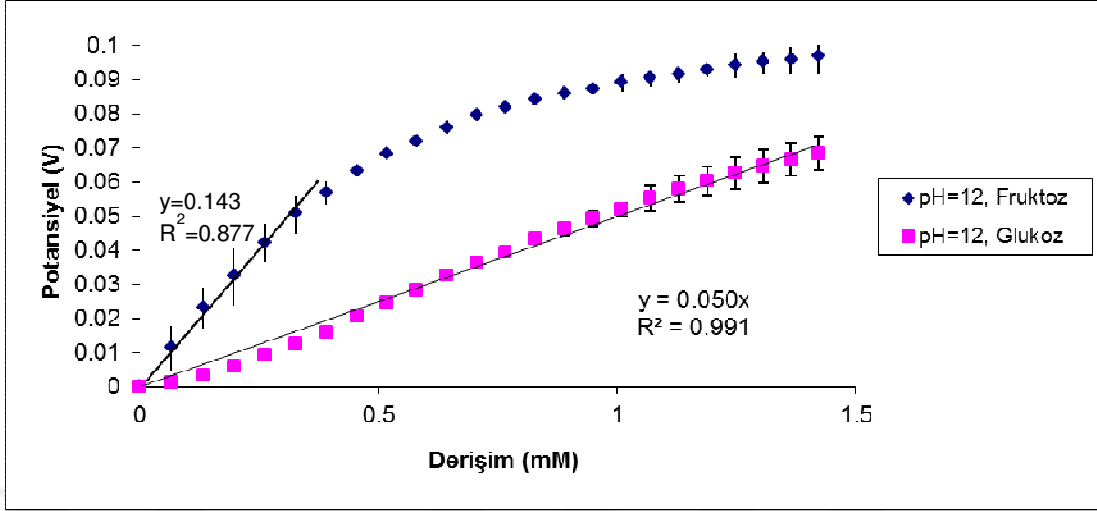
Şekil 60. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=11'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği

Şekil 61’de verilen grafik ise pH=11.5’deki afinite çalışma sonuçlarını göstermektedir. Modifiye platin elektrodun fruktoz ve glukoz karşı gösterdiği ortalama potansiyel değeri değişimleri 1.36 mM derişimde sırasıyla fruktoz ve glukoz için en yüksek 0.0816 ve 0.0474 V olarak tespit edilmiştir. pH=11.5’de fruktozun glukozla oranla daha yüksek bir ortalama potansiyel değişimi sergilediği bulunmuştur.



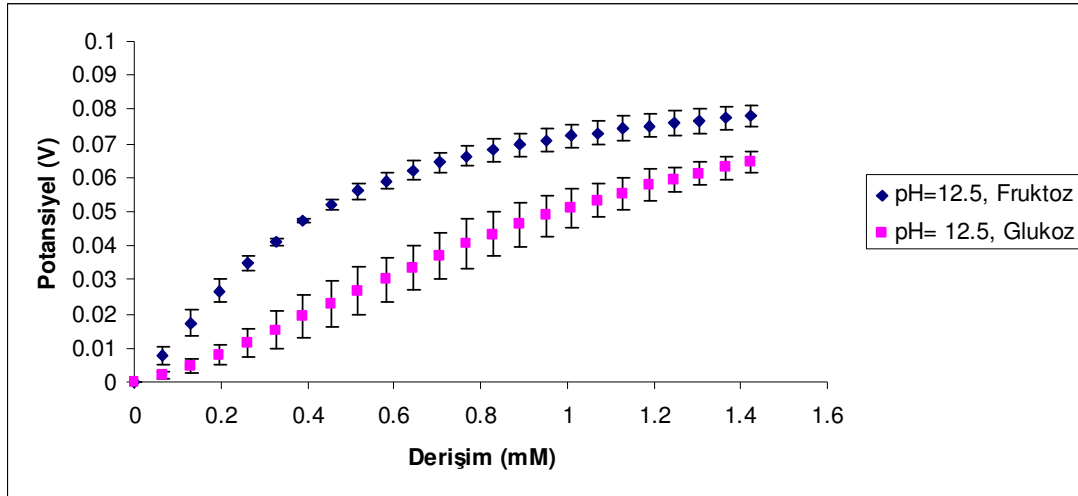
Şekil 61. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=11.5’de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği

Fruktoz ve glukoz moleküllerinin pH=12’de polimerle olan etkileşiminden elde edilen sonuçlar Şekil 62’deki grafikte verilmiştir. Buna göre 1.36 mM monosakkarit çözeltisi için ortalama en yüksek bağlanma fruktoz için 0.0957 V ve glukoz için 0.0666 V olarak belirlenmiştir. Fruktozun pH=12’de glukozla göre daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Derişim artışına karşı 0-1.4 mM glukoz derişime aralığında sensör doğrusal potansiyel artışı sağlarken fruktoz için 0.45 mM dan sonra sensör cevabı doğrusallıktan sapmıştır. Her iki şeker içinde sistemin doğrusal sonuç ürettikleri bölgelerdeki hassasiyetleri fruktoz için 0.143 V/mM glukoz için 0.050 V/mM olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda hazırlanan sensörün pH 12 de fruktoza karşı afinitesinin yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğunu ifade etmektedir.



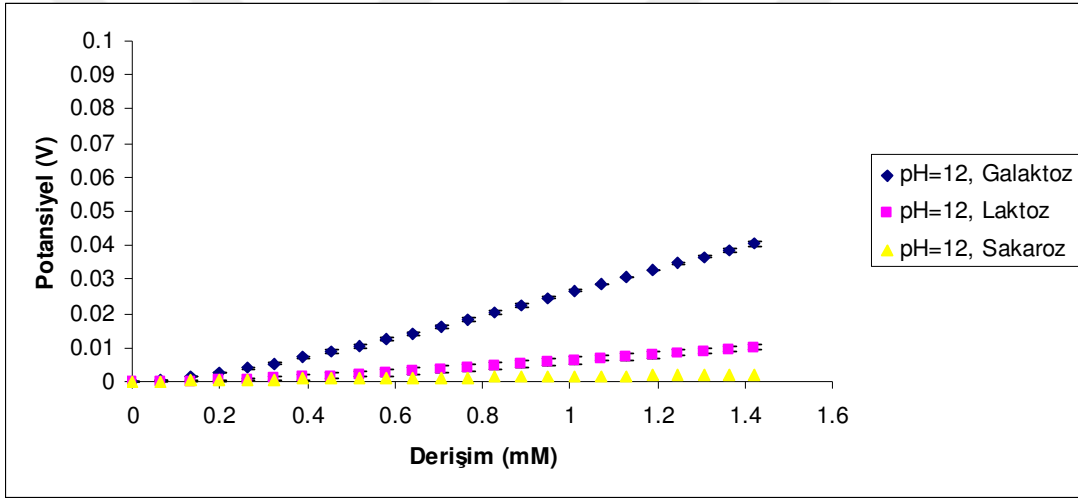
Şekil 62. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği

Afinite çalışmaları Fruktoz ve glukoz molekülleri için pH=12.5'de tekrarlanmıştır. Şekil 63'teki grafikte ise en yüksek ortalama potansiyel değişimi 1.36 mM derişimdeki fruktoz ve glukoz için sırasıyla 0.0773 ve 0.0629 V olduğu görülmektedir. Fruktozun pH=12.5'de glukozu göre daha yüksek afinite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 63. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12.5'de fruktoz ve glukoz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği.

Ortam pH'sının 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin fruktoz ve glukoza olan afinitesi üzerine doğrudan etkisinin olduğu ve her iki molekül için de en yüksek ortalama bağlanma değerlerinin pH=12'de en yüksek seviyeye çıktığı görülmüştür. Elde edilen verilere göre pH=12 değeri optimum pH olarak seçilmiş ve daha sonrasında galaktoz için, disakkarit olan laktoz ve sükroz molekülleri için de afinite çalışmaları yapılmıştır. Çalışmalar 3 paralel halinde gerçekleştirilmiş ve elde edilen değerler Şekil 64'teki grafikte verilmiştir. Buna göre 1.36 mM derişimdeki sakkarit molekülleri için en yüksek ortalama potansiyel değeri değişimi 0.0385 V ile bir monosakkarit olan galaktozda olduğu görülmüştür. Birer disakkarit olan laktoz 0.0095 V ve sükroz ise 0.002 V'luk değişim göstermişlerdir.

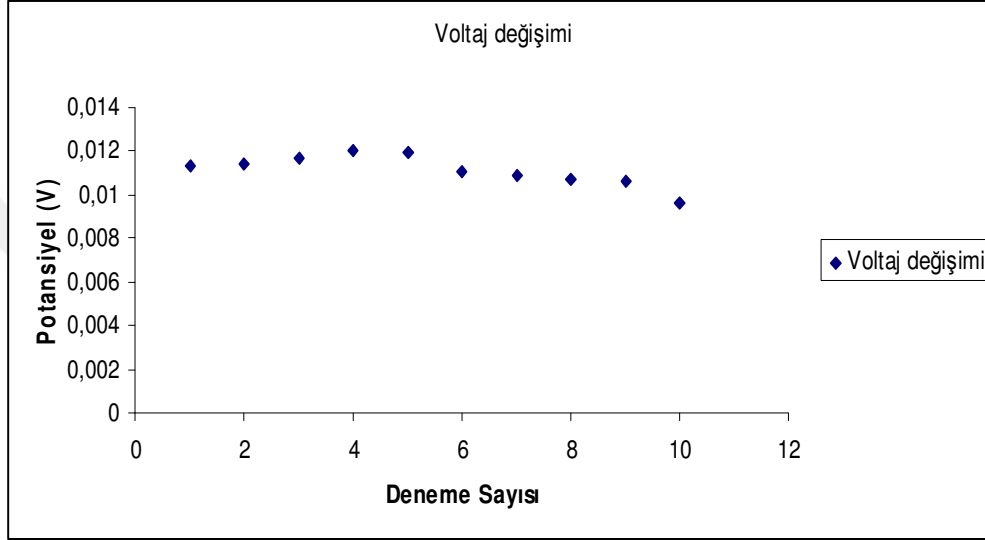


Şekil 64. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12 'de Laktoz, Galaktoz ve Sakaroz moleküllerine gösterdiği ortalama potansiyel değişim grafiği

5.2.6. Sakkarit elektrodunun tekrar kullanılabilirliğinin araştırılması

Çalışmada polipirol bazlı-fenilboronik asit polimeri ile kaplanarak modifiye edilmiş platin sakkarit elektrodunun yeniden kullanılabilirliği incelenmiştir. Bu amaçla en yüksek afinitenin gözlendiği fruktoz molekülü için optimum pH olan 12'de elektrodun kullanılabilirliği incelenmiştir. 0.01 M derişime sahip fruktoz çözeltisinden tek seferde 0.02 mL sisteme enjekte edilmiştir ve 180 s boyunca potansiyel değişimi takip edilmiştir. Daha sonrasında pH=7'de fosfat tamponu yardımıyla fruktozun polimer film yüzeyinden salınımı sağlanmıştır. Daha sonrasında aynı işlemler 10 kez tekrar edilmiş ve ortalama potansiyel değişimi 0.011 V olarak tespit edilmiştir. 10. denemeden sonra polimerin potansiyel değişim

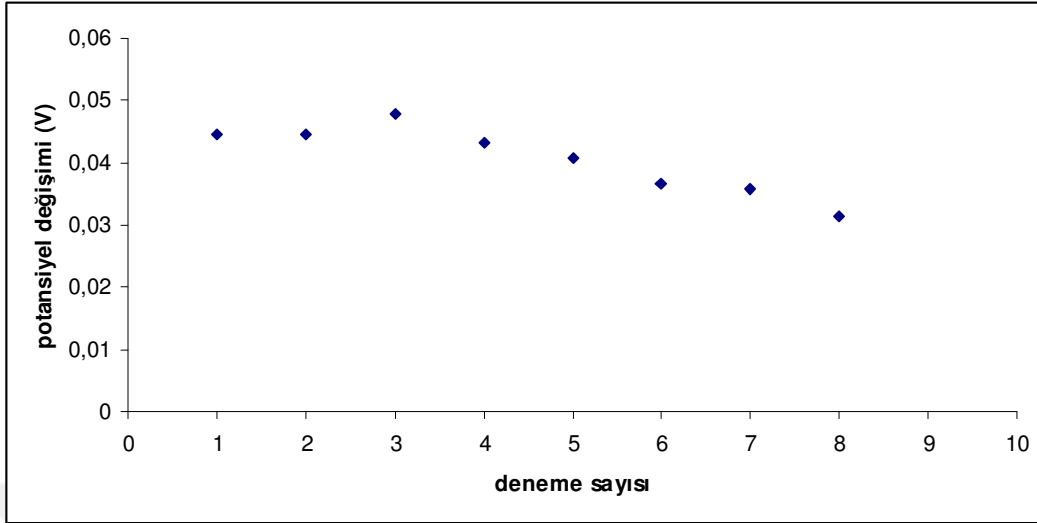
değerlerinde bazı sapmalar olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen 0,011 V ortalama potansiyel değişimi değeri polimerin pH=12'de 0.066 mM derişimindeki fruktoz bağlanmasına karşı gösterdiği potansiyel değişimi değeri olan 0.0114 V ile paralellik göstermektedir. Polimer film kaplı platin elektrodun kullanılabilirliğine ait değerler Şekil 65'teki grafikte verilmiştir.



Şekil 65. Platin elektrodun kullanılabilirliğine ait değerler

Sakkarit elektrodunun yüksek derişimde fruktoz eklenmesi ile yeniden kullanılabilirliği incelenmiş ve bu amaçla yaklaşık olarak 0.51 mM denk gelecek şekilde ortama tek enjeksiyonla 0.157 mL fruktoz çözeltisi ilave edilmiştir. 180 s boyunca potansiyeldeki değişimler kaydedilmiştir. Ekleme sonrasında polimer film yüzeyine bağlanan fruktozun fosfat tamponu yardımıyla uzaklaştırılması sağlanmıştır. Bu işlemler 8 kere tekrar edilmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 66'da özetlenmiştir.

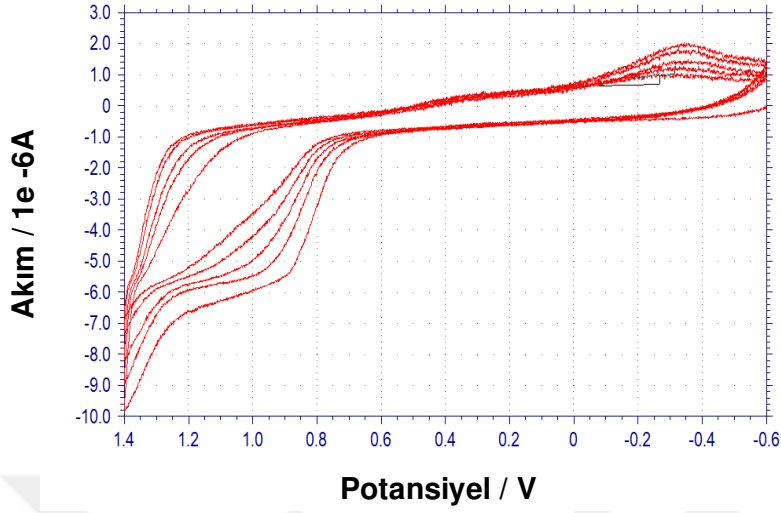
Elde edilen en yüksek değerin 0.048 V olduğu tespit edilmiştir. Daha önceki yapılan modifiye platin elektrodun tekrar kullanılabilirlik değerleri pH=12'de 0.066 mM derişimindeki fruktoz bağlanmasına karşı gösterdiği ortalama potansiyel değişimi değeri olan 0.011 V'un 0.0114 V ile paralellik göstermesine karşın, yüksek derişimde 0.51 mM' da elde edilen 0.0406 V'luk ortalama potansiyelin aynı derişimindeki ortalama potansiyel değeri olan 0.0658 V ile paralellik göstermediği tespit edilmiştir.



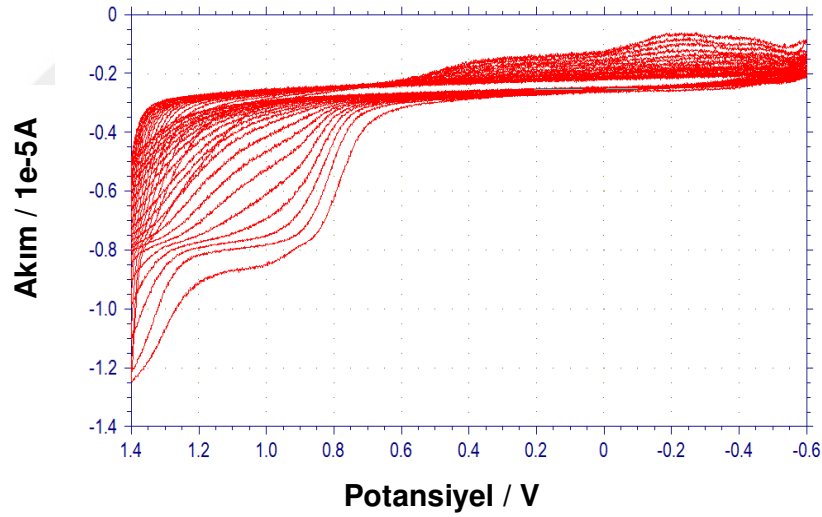
Şekil 66. Modifiye platin elektrodun pH=12’de 0.5 mM derişimindeki fruktoz tespiti için tekrar kullanılabilirliğı

5.3. 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (44)’ün elektrokimyasal olarak polimerleşmesi

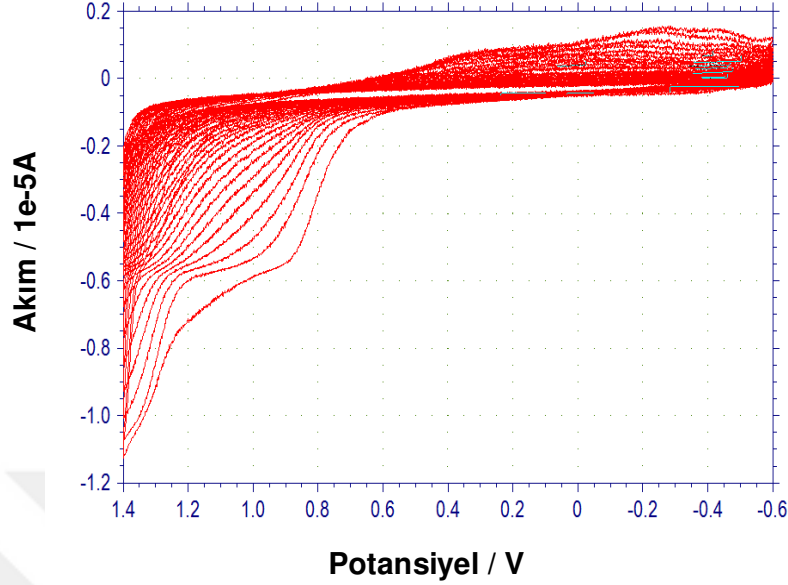
Elde edilen **44** numaralı bileşğin elektrokimyasal olarak polimerleştirilmesine çalışılmıştır. Çalışma elektrodu olarak yüzey alanı 0.0314 cm² olan platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrodu ve karşıt elektrot olarak platin tel elektrottan oluşan üçlü elektrot sistemi kullanılarak **44** numaralı 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşğinin elektrokimyasal olarak polimerleştirilmesi için monomer derişimi 1 mg/mL olacak şekilde diklorometan/ tetrabutylamonyum perklorat (TBAP) (0.1 M) çözücü-destek elektrolit sisteminde döngüsel voltametri tekniğı ile tarama hızı 100 mV/s olacak şekilde 10 döngü (Şekil 67), 20 döngü (Şekil 68) ve 30 döngü (Şekil 69) taramalar yapılmıştır. Ancak platin elektrot yüzeyinde net bir film oluşumu gözlenmemiştir (Şekil 67, Şekil 68, Şekil 69). *N*-substitüe pirol bileşğindeki metil grubunun ve fenil halkasının sterik engel oluşturduğu ve pirol halkasının belirtilen şartlarda polimerize olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca sakkaritlerle olan afinitesinin incelenmesi amacıyla NaHCO₃/Na₂CO₃ tamponunda sistemin stabil hale gelmesi ve sabit potansiyel değerine ulaşması için beklenen sürede platin elektrot yüzeyinden ince film halinde kaplanmış olan materyalin yüzeyden ayrıldığı ve bu sistemin sabit bir potansiyel değerinde dengeye ulaşmadığı gözlenmiştir. Bu bakımdan **44** no’lu bileşik ile afinite çalışmalarına devam edilmemiştir.



Şekil 67. 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 10 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.



Şekil 68. 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 20 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.

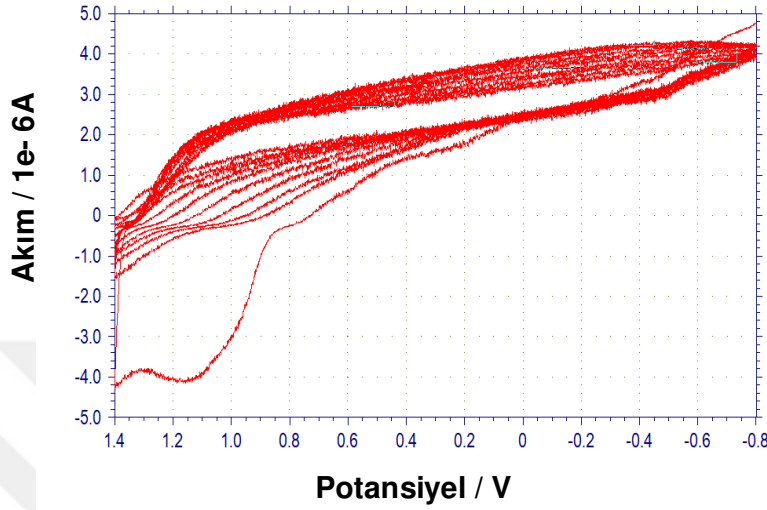


Şekil 69. 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı.

5.4. 3-((1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (48) bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu

48 numaralı bileşiğin elektrokimyasal olarak polimerleştirilmesi amacıyla daha önceki koşullarda çalışılmıştır. Çalışma elektrodu platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrodu ve karşıt elektrot olarak platin tel elektrottan oluşan üçlü elektrot sistemi kullanılmıştır. 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit (**48**) monomer bileşiğinin derişimi 1mg/mL olacak şekilde diklorometan/tetrabutylamoniyum perklorat (TBAP) (0.1 M) çözücü-destek elektrolit sisteminde çözülmüştür. Döngüsel voltametri tekniği ile tarama hızı 100 mV/s olacak şekilde taramalar yapılmıştır. 30 döngülük taramaya ait voltamogram Şekil 70'de verilmiştir. Ancak platin elektrot yüzeyinde çok belirgin bir film yapısı gözlenmemiştir. Sakkaritlerle olan afinitisinin incelenmesi amacıyla film kaplı platin elektrot $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ tamponuna konulmuştur. Açık devre potansiyel yönteminde sistemin sabit potansiyel değerine ulaşması için belirli bir süre beklenmiştir. Ancak bu süre içinde elektrot yüzeyinden ince film halinde kaplanmış olan materyalin yüzeyden ayrıldığı ve sistemin sabit bir potansiyel değerine ulaşmadığı gözlenmiştir. Bu bakımdan **48** no'lu bileşik ile afinite

çalışmalarına devam edilmemiştir. Bu durumun 3- pozisyonundan bağlı grubun pirol bileşiğinin polimerize olmasının engellediği düşünülmektedir.

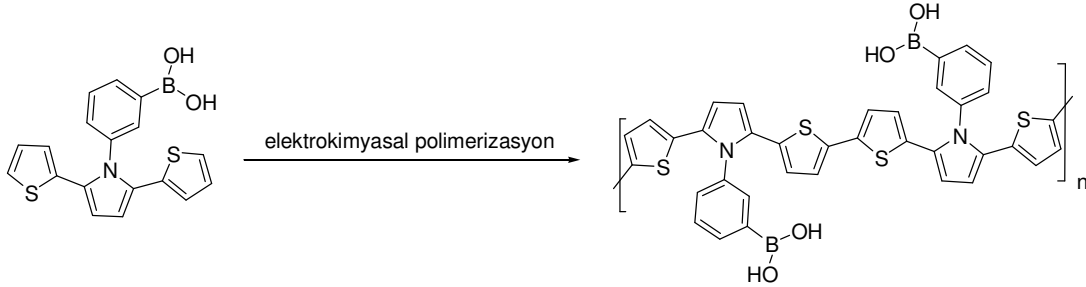


Şekil 70. 3-((1*H*-pirol-3-il)metilamino)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı

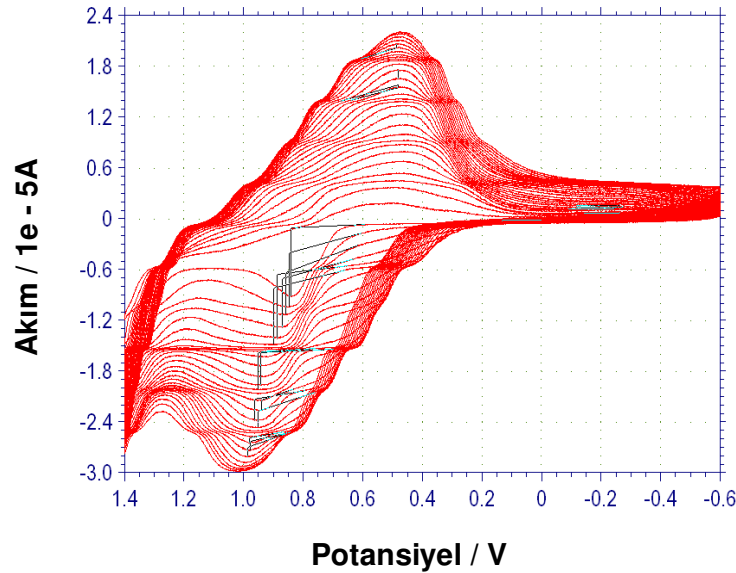
5.5. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (52) bileşiğinin elektrokimyasal polimerizasyonu

3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**52**) monomeri polimerize olabilen tiyofen halkası ve de biyolojik sistemlerin tanınmasında kullanılan aktif boronik asit ucunu içermektedir. Bu bileşiğin platin elektrot yüzeyinde polimerize edilebilmesi ve oluşan polimerin karbonhidratlar için sensör olarak kullanılabilirliğin incelenmesi önemlidir. Bu amaçla Döngüsel Voltametri (CV) tekniği kullanılarak 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit monomer bileşiğinin platin elektrot yüzeyinde polimerizasyonunun gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır ve polimerizasyon daha önce belirtilen şartlar altında gerçekleştirilmiştir. **52** numaralı bileşiğe ait polimerleşme Şekil 71'de verilmiştir. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit monomer bileşiğinin derişimi 1mg/1mL olacak şekilde CH₂Cl₂/tetrabutylamonyum perklorat (TBAP) (0.1M) çözücü/destek elektrolit sistemi içinde çözülmüştür. Platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel karşıt elektrottan oluşan cam hücre içinde polimerize edilmiştir. İşlem sırasında potansiyel aralığı -0.6 ile +1.4 V arasında olacak şekilde gerilim uygulanmış ve tarama hızı 100 mV/s olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Platin elektrot yüzeyine kaplama sayısı 30 döngü olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Elektrokimyasal

polimerizasyona ait voltamogram Şekil 72’de verilmiştir. Platin elektrod yüzeyindeki polimerin morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir ve yüzey görüntüsü Şekil 73 ve 74’te verilmiştir.



Şekil 71. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit monomerinin elektrokimyasal polimerizasyonu

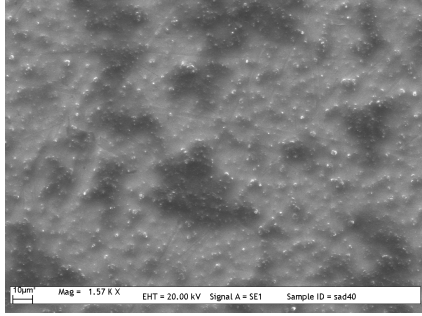


Şekil 72. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit’in döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal polimerizasyonu.

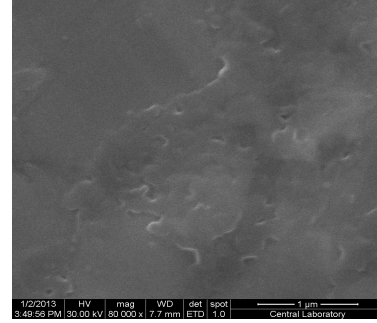
5.5.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) incelemesi

Elektrotların yüzeyi 30 döngü sayısında polimer ile kaplandıktan sonra elde edilen platin modifiye elektrotların yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskopi (SEM) tekniği ile incelenmiştir. Şekil 73 ve 74’te 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (**52**) polimerine ait SEM görüntüleri verilmiştir. Buna göre SEM görüntülerinden elde edilen polimerin oldukça pörözlü bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Yüzeyde yer yer küçük kabarcıklar mevcuttur. Elektrot yüzeyinde

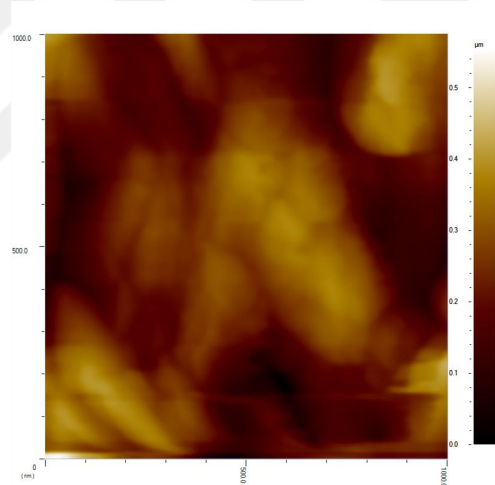
kaplanmamış bölgelere veya deliklere rastlanmamıştır. Polimere ait AFM görüntüsü Şekil 75'te verilmiştir.



Şekil 73. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin SEM görüntüsü (20.00 kV)



Şekil 74. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin SEM görüntüsü (30.00kV).

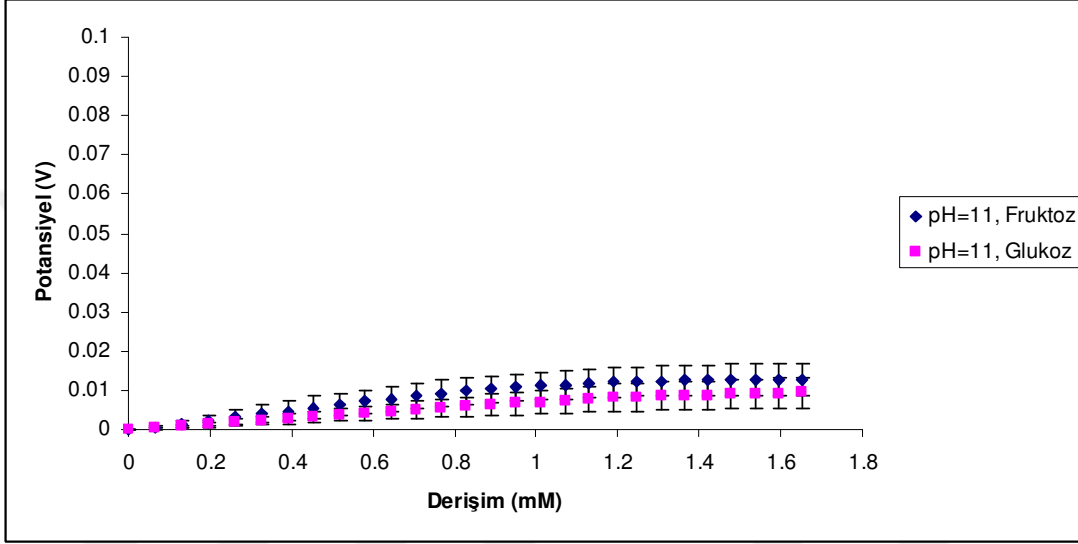


Şekil 75. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin AFM görüntüsü

5.5.2. 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin bazı karbonhidratlara karşı olan afinitelerinin incelenmesi

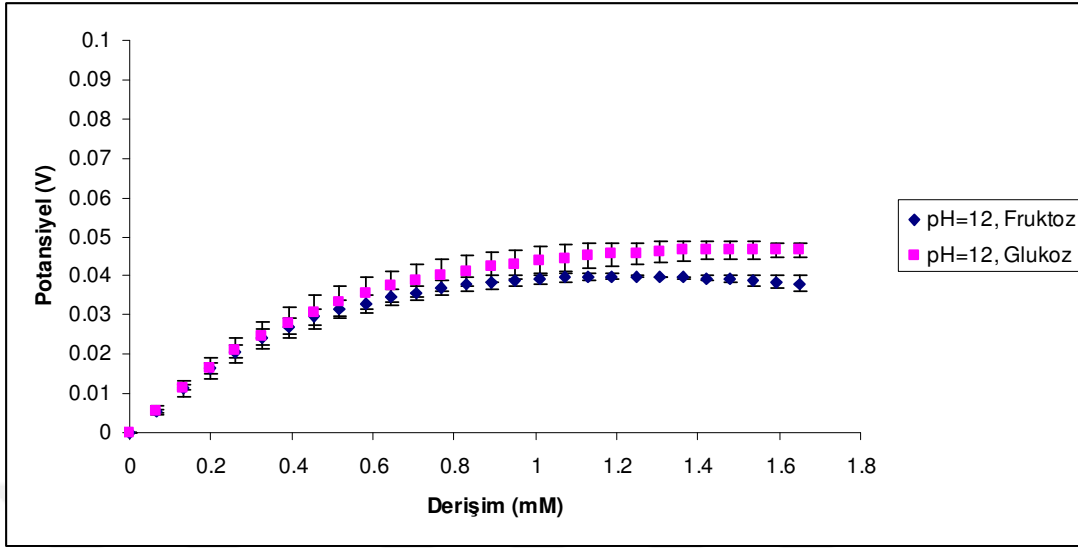
Platin disk elektrot yüzeyinde polimerize edilmiş olan 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin fruktoz, glukoz, galaktoz, laktöz ve sakaroz moleküllerine karşı olan afinitesi daha önceki çalışmalarda olduğu gibi Açık Devre Potansiyel Yöntemi ile incelenmiştir. Afinite ölçümleri Na₂CO₃/NaHCO₃ tampon çözeltisi ile pH=11, pH=12 ve pH=12.5'de gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar derişim artışına karşı potansiyeldeki ortalama değışim olarak grafiğı aktarılmıştır.

Fruktoz ve glukoz moleküllerinin pH=11'de tiyofen polimeri ile olan etkileşiminden elde edilen sonuçlar Şekilde 76'daki grafikte verilmiştir. Buna göre 1.01 mM derişimdeki fruktoz molekülün oluşturduğu potansiyel değışimi 0.011 V ve glukoz için ise 0.007 V olarak tespit edilmiştir. Fruktozun pH=11'de glukozu göre daha yüksek afinite gösterdiği grafikten görölmektedir.



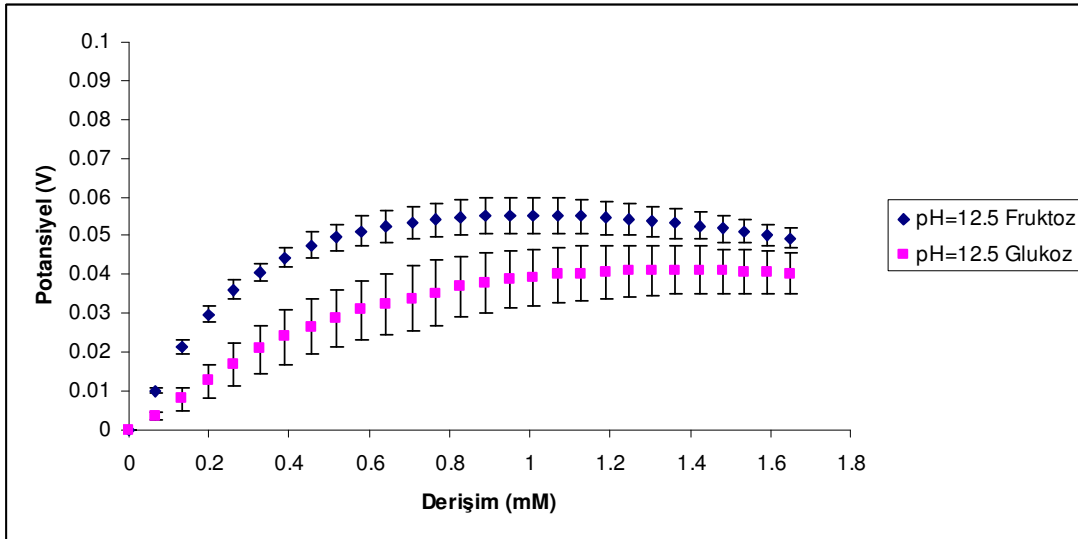
Şekil 76. pH=11'de fruktoz-glukoz moleküllerinin derişime artışına karşı ortalama potansiyel değışimi grafiğı

Şekil 77'deki grafik ise pH=12'deki fruktoz ve glukoz afinitelerini göstermektedir. 1.01 mM derişimdeki şeker çözeltilerinin oluşturduğu potansiyel değeri fruktoz için 0.039 ve glukoz için 0.043 V'tur. pH=12'de fruktoz-glukoz arasında bir önemli bir seçicilik farkı olmadığı görölmektedir.



Şekil 77. pH=12'de fruktoz-glukoz moleküllerinin derişime artışına karşı ortalama potansiyel değışimi grafiğı

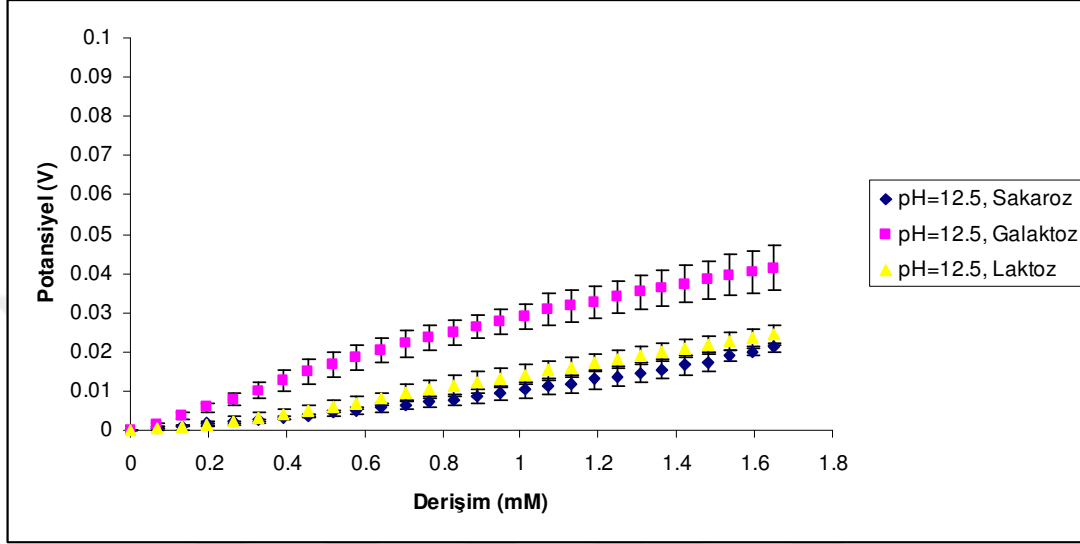
Fruktoz ve glukozu olan afinite pH=12.5'de incelenmiş ve sonuçlar Şekil 78'de verilmiştir. 1.01 mM şeker derişiminde potansiyel değeri fruktoz için 0.055 V ve glukoz için 0.039 V olduğu görülmüştür.



Şekil 78. pH=12.5'de fruktoz-glukoz moleküllerinin derişime artışına karşı ortalama potansiyel değışimi grafiğı

En belirgin ve en yüksek seçiciliğın pH=12.5 de olduğu görülmüş ve pH=12.5 optimum pH olarak seçilerek aynı işlemler galaktoz, laktoz ve sükröz için de

uygulanmıştır. Buna göre 1.01 mM derişimdeki galaktoz, laktoz ve sükroz için sırasıyla 0.029 V, 0.014 V ve 0.010 V olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar Şekil 79'da verilmiştir.



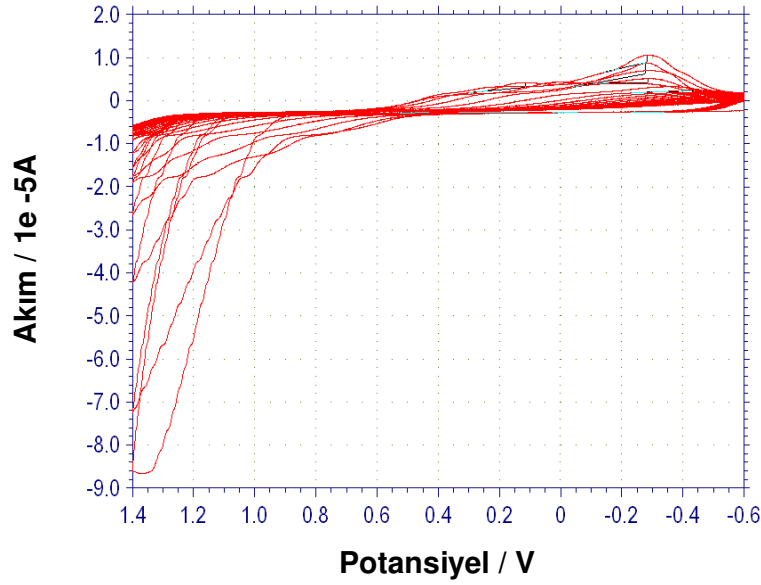
Şekil 79. pH=12.5'te sükroz-galaktoz ve laktoz moleküllerinin derişim artışına karşı ortalama potansiyel değişimi grafiği

Bu sonuçlar doğrultusunda sensörün fruktoza ve glukozu karşı afinitesinin yüksek olduğu düşükte olsa galaktoz, laktoz ve sakarozu karşı da afinite gösterdiği saptanmıştır.

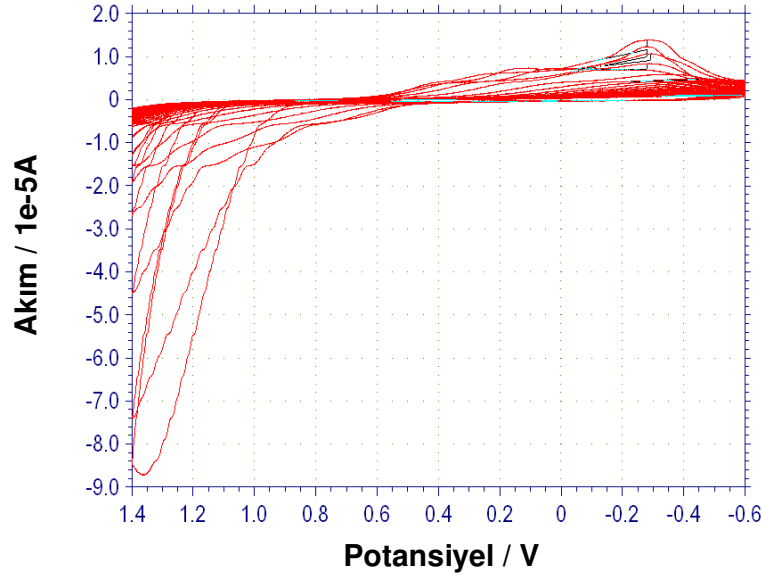
5.6. 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55) bileşiğinin polimerizasyonu

Döngüsel Voltametri (CV) tekniği kullanılarak 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (55)'in platin elektrot yüzeyinde daha önceki koşullar kullanılarak polimerizasyonu amaçlanmıştır. monomer bileşiğinin derişimi 1mg/1mL olacak şekilde CH₂Cl₂/tetrabutilamonyum perklorat (TBAP) (0.1M) çözücü/destek elektrolit sistemi içinde çözülmüştür. Platin disk elektrot, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel karşıt elektrottan oluşan cam hücre içinde polimerize edilmeye çalışılmıştır. İşlem sırasında potansiyel aralığı -0.6 ile +1.4 V arasında tarama hızı 100 mV/s olacak şekilde 20 (Şekil 80) ve 30 döngülük (Şekil 81) taramalar yapılmıştır. Döngüsel tarama sonucunda platin elektrot yüzeyi ince bir film ile kaplanmış ve elde edilen polimerin monosakkaritlerle olan afinitesi incelemek üzere

$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ tampon çözeltisi kullanılarak bazik ortamda daha önce anlatıldığı gibi stabil hale gelmesi için bir cam hücre içine yerleştirilmiştir. Platin elektroda -1V ile +1 V arasında gerilim uygulanarak sabit voltajda dengeye gelmesi beklenmiştir. Ancak bu süre zarfında $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ tampon çözeltisi içinde ince bir film olarak kaplanan polimerik yapının elektrot yüzeyinden koptuğu gözlenmiştir. Bu bakımdan sabit bir potansiyel değerine ulaşamadığından modifiye elektrodun monosakkaritlere karşı olan sensör özelliği daha önceki koşullar altında incelenememiştir.



Şekil 80. 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 20 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı



Şekil 81. 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit bileşiğinin döngüsel voltametri tekniği ile 30 döngü sayısında elektrokimyasal davranışı

4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit bileşiğinin elektrokimyasal olarak platin elektrot yüzeyinde döngüsel voltametri tekniği ile polimerize edilmeye çalışılmış ve sakkaritlere karşı sensör özelliği incelenmek istenmiştir. Ancak platin elektrot yüzeyinde elde edilen yapının bazik koşullarda 5 dk. gibi kısa bir zaman içinde yüzeyden ayrılması nedeniyle sakkaritlerle olan afinite çalışması yapılamamıştır. Elde film tabaksının yüzeyden kopması polimerleşme tepkimesinin çalışılan koşullar altında tam olarak oluşmadığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Bu çalışmada aşağıda verilen fenilboronik asit türevleri ilk kez sentezlendi ve yapıları tanımlandı.
 - 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (% 80 verim)
 - 3-((1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metilenamino)fenilboronik asit (% 4 verim)
 - 3-((1*H*-pirol-3 il)metilamino)fenilboronik asit (%13 verim)
 - 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit (% 42 verim)
 - 4-(di(1*H*-pirol-2-il)metil)fenilboronik asit (% 30 verim)
- 2) Sentezlenen fenil boronik asit bileşiklerinin döngüsel voltametri tekniği ile polimerleşmeleri incelendi. Monomer derişimi 1mg/1mL ve CH₂Cl₂/TBAP (0.1 M) çözücü destek elektrolit sistemi kullanıldığında 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit ve 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asidin en iyi polimerleştiği gözlemlendi.
- 3) Polimerlerin fruktoz, glukoz, galaktoz, laktoz ve sakaroza karşı olan ilgisi açık devre potansiyel yöntemi kullanılarak incelendi. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit ve 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerlerinin fruktoza daha fazla ilgi gösterdiği tespit edildi.
- 4) Ortam pH'sının afiniteye olan etkisi incelendi. 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12'de ve 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit polimerinin pH=12.5'de fruktoza en yüksek ilgi gösterdiği tespit edildi.
- 5) 3-(1*H*-pirol-1-il)fenilboronik asit modifiye edilmiş elektrodun tekrar kullanılabilir olduğu tespit edildi.
- 6) 3-(1*H*-pirol-1-il)Fenilboronik asit ve 3-(2,5-di(tiyofen-2-il)-1*H*-pirol-1-il)fenilboronik bileşiklerinden yapılan sensörlerin analit maddeye hızlı cevap verdiği ve geniş derişim aralıklarında ölçüm yapabildiği tespit edildi.

KAYNAKLAR

- Abasıyanık M.F., Şakalar E., Şenel M., 2008., Biyosensörlere Genel Bir Bakış Ve Biyosavunmada Kullanılan Biyosensörler., 1. Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer (KBRN'08) Kongresi., İstanbul.
- Ak M., Gancheva V., Terlemezyan L., Tanyeli C., Toppare L., 2008, Synthesis of dipyrromethane functionalized monomer and optoelectrochromic properties of its polymer., *European Polymer Journal* 44, 2567-2573.
- Altunkaynak B. Z., Özbek E., 2006, Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri., *Van Tıp Dergisi*: 13 (4)138-142.
- Artık N., Bayındırlı L., Mert İ., 2011, Karbonhidratlar, Mısır Şekeri ve Gıda Endüstrisinde Kullanımı, Türkiye Gıda ve İçecek Sanayii Dernekleri Federasyonu yayınları, ISBN 978-605-89273-2-2, Ankara, 104s.
- Bilişli A., Gıda Kimyası, Sidas Medya Ltd Şti., ISBN: 978-9944-5660-2-5, İzmir, 355 sayfa.
- Borges da Silva E.A., A.Ulson de Souza A., Guelli U. de Souza S., Rodrigues A.E., 2006., Analysis of the high-fructose syrup production using Reactive SMB technology. *Chemical Engineering Journal* 118, 167–181.
- Cambre J.N., Sumerlin B.S., 2011, Biomedical applications of boronic acid polymers., *Polymer* 52, 4631-4643.
- Campuzano S., Loaiza O.A., Pedrero M., Manuel de Villena F.J., Pingarron J.M., 2004, An integrated bienzyme glucose oxidase–fructose dehydrogenase–tetrathiafulvalene-3-mercaptopropionic acid–gold electrode for the simultaneous determination of glucose and fructose., *Bioelectrochemistry* 63, 199-206.
- Carson J.R., Davis N.M., 1981, Acid-mediated rearrangement of acylpyrroles., *J. Org. Chem.*, 46 (5), 839–843.
- Cesare N. D. and Lakowicz J.R., 2002., Chalcone-analogue fluorescent prfobes for saccharides signaling using the boronic acid group., *Tetrahedron Letters*, (43) 2615-2618.
- Cherevko S., Chung C-H, 2009, Gold nanowire array electrode for non-enzymatic voltammetric and amperometric glucose detection., *Sensors and Actuators B*, 142, 216-223.
- Corradini C., Cavazza A., Bignardi C., 2012., High-Performance Anion-Exchange Chromatography Coupled with Pulsed Electrochemical Detection as a Powerful Tool to Evaluate Carbohydrates of Food Interest: Principles and Applications., *International Journal of Carbohydrate Chemistry*, Volume 2012, Article ID 487564, 1-13 doi:10.1155/2012/487564

- Çekirdek P., 2005, Voltametik Metotlarla Ditiyofosfonat Anyonlarının Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, 2005 Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 116 sayfa.
- Çiftçi H., Akbulut G., Yıldız E., Mercanlıgil S.M., 2008, Kan Şekerini Ekileyen Besinler, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 727, ISBN : 978-975-590-243-2, Ankara, 12s.
- Dai C., Cheng Y., Cui J. and Wang B., 2010., Click Reactions and Boronic Acids: Applications, Issues, and Potential Solutions., *Molecules*, 15, 5768-5781.
- Demirci M., 20120, Gıda Kimyası , NKÜ Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Yayınları, ISBN: 975-97146-2-0, Tekirdağ, 292 sayfa.
- Di Luccio M., Smith B. D., Kida T., Borges C. P., Alves T. L. M., 2000., Separation of fructose from a mixture of sugars using supported liquid membranes., *Journal of Membrane Science* (174) 217-224.
- DiCesare N. and Lakowicz J.R., 2002., Chalcone-analogue fluorescent probes for saccharides signaling using the boronic acid group., *Tetrahedron Letters*, (43) 2615-2618.
- Egawa Y., Gotoh R., Seki T., Anzai J., 2009., Sugar response of boronic acid-substituted azobenzene dye-modified polymer., *Materials Science and Engineering C*, 29, 115–118.
- Egawa Y., Gotoh R., Niina S., Anzai J., 2007., Ortho-azo substituted phenylboronic acids for colorimetric sugar sensors., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (17) 3789–3792.
- Ersoy R., Çakır B., 2007, Obezite., *Turkish Medical Journal*, 1, 107-116.
- Erturan S., Yalvaç B., Toraman S., 1998, Polymerization of Pyrrole and Thiophene on Polyethylene Adipate Electrodes., *Tr. J. of Chemistry* 22, 161-166.
- Fahrettin Yakuphanoglu F., Şenkal B.F., 2009, Electrical conductivity and optical properties of poly(3-thiophene boronic acid) organic semiconductor., *Polymer Engineering & Science*, 49, 4, 722-726.
- Fang H., Kaur G., Wang B., 2004., Progress in Boronic Acid-Based Fluorescent Glucose Sensors., *Journal of Fluorescence*, 14, 5, 481-490.
- Gao, X., Zhang, Y. and Wang, B., 2005, A highly fluorescent water-soluble boronic acid reporter for saccharide sensing that shows ratiometric UV changes and significant fluorescence changes., *Tetrahedron*, 61, 9111-9117.
- Gardiner, S.J., Smith, B.D., Duggan, P.J., Karpa, M.J., Griffin, G.J., 1999., Selective Fructose Transport Through Supported Liquid Membranes Containing Diboronic Acid or Conjugated Monoboronic Acid -

- Quaternary Ammonium Carriers., *Tetrahedron*, 55, 2857-2864.
- Gökçe G., 2004., Trifenilformazan ve Bazı Türevlerinin Elektrokimyasal Davranışlarına Kompleks Oluşumunun Etkisinin İncelenmesi., Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü., Ankara, 98 sayfa.
- Grieshaber D., MacKenzie R., Vörös J. and Reimhult E., 2008, *Electrochemical Biosensors-Sensor Principles and Architectures.*, *Sensors*, 8, 1400-1458.
- Griffin G.J. and Shu L., 2004, solvent extraction and purification of sugars from hemicellulose hydrolysates using boronic acid carriers., *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 79, 5, 505-511.
- Hall D.G., 2005, *Boronic Acids, Structure, Properties, and Preparation Of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications.* Hall D.G (eds), WILEY-VCH, Federal Republic of Germany, pp. 1-100.
- Halo T.L., Appelbaum J., Hobert E.M., Balkin D.M. and Schepartz A., 2009, Selective Recognition of Protein Tetraserine Motifs with a Cell-Permeable, Pro-fluorescent Bis-boronic Acid., *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2) 438–439.
- Hillberg A.L., Brain K.R., Allender C.J., 2005., Molecular imprinted polymer sensors: implications for therapeutics., *Adv Drug Deliv Rev.*, 57(12):1875-1889.
- Hoeg-Jensen, T., 2004., Preparation and Screening of Diboronate Arrays for Identification of Carbohydrate Binders., *QSAR Comb.Sci.*, 23, 344-351.
- Ishii T., Iguchi R., and Shinkai S., 1999., D/L Selective Re-binding of Saccharide-Imprinted [60]Fullerene-Bisadducts Based on a Saccharide-Boronic Acid Interaction: Development of a Molecular Imprinting Technique Useful in a Homogeneous System, *Tetrahedron* 55, 3883-3892.
- Joseph R. Stetter J.R., William R. Penrose W.R., and Yao S., 2003., *Sensors, Chemical Sensors, Electrochemical Sensors, and ECS.*, *Journal of The Electrochemical Society*, 150 (2)S11-S16.
- Just P.E., Chane-Ching K.I., Laccze P.C., 2002, Synthesis of 2,5-di(thienyl)-1H-pyrrole N-Linked with conjugated bridges, *Tetrahedron*, 58(3467-3472).
- Karaoğlu M. 2011, Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 33. sayı.
- Korkmaz A., 2008, Fruktöz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit, *TAF Prev Med Bull.*, 7(4):343-346
- Köksal G., Özel H.G., 2008., *Metabolik Hastalıklarda Beslenme Sağlık Bakanlığı Yayın No: 728, ISBN : 978-975-590-244-9*, Ankara, 39 sayfa.
- Liu X-C., 2006, Boronic acids as ligand for affinity chromatography., *Chinese Journal of Chromatography*, 24,1,73-80.

- Luvino D., Smietana M. and Vasseur J-J., 2006, Selective fluorescence-based detection of dihydrouridine with boronic acids., *Tetrahedron Letters* 47,9253-9256.
- Luz D.A., Rodrigues A.K.O., Silva F.R.C., Torres A.E.B., Cavalcante Jr. C.L., Brito E.S., Azevedo D.C.S., 2008, Adsorptive separation of fructose and glucose from an Agroindustrial waste of cashew industry., *BioresourceTechnology* (99) 2455–2465.
- Mader H.S., Wolfbeis OS., 2010, Boronic acid based probes for microdetermination of saccharides and glycosylated biomolecules, *Microchim Acta.*, 162: 1–34
- Mete Aslıdağ M., 2006., Laktik Asidin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi., Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Adana, 77 sayfa.
- Mizuno T., Takeuchi, M., Shinkai, S., 1999., Sugar Sensing Using Chiral Salen-Co(II) Complexes., *Tetrahedron*, 55, 9455-9468.
- Novotná Š., Přibyl J., Skládal P., 2008, New types of protein-boronic acid conjugates, their characterization and use in analysis of glycated biomolecules., 5th international interdisciplinary meeting on bioanalysis., 24-25 November 2008, Hotel Continental, Brno, Czech Republic. p.61.
- Otlı B., Biyosensörler: Biyoreseptör Moleküller 6th International Advanced Technologies Symposium (IATS'11), 16-18 May 2011, Elazığ, Turkey
- Özcan L., 2008, Polipirol İletken Polimerlerinin Biyosensör Olarak Kullanımı., Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Eskişehir, 114 sayfa
- Öztürk F.Ö., 2008., Bazı Benzo[c]Sinnolin Türvlerinin Spektroskopik ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi., Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 160 sayfa.
- Rahman M. , Saleh Ahammad A.J.S., Jin J-H, Ahn S.J., and Lee J-J., 2010, A Comprehensive Review of Glucose Biosensors Based on Nanostructured Metal-Oxides, *Sensors*, 10(5), 4855-4886.
- Rajkumar R., Warsinke, A., Möhwald, H., Scheller, F.W., Katterle, M., 2007., Development of fructosyl valine binding polymers by covalent imprinting., *Biosensors and Bioelectronics.*, 22, 3318-3325.
- Rohand T., Eduard Dolusic E., Ngo T.H., Wouter Maes W. And Dehaen W., 2007, Efficient synthesis of aryldipyrromethanes in water and their application in the synthesis of corroles and dipyrromethenes., *ARKIVOC*, (x) 307-324.
- Saldamlı İ, 1998, Gıda Kimyası, Editör: İlbiçe SALDAMLı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.

- Santana de Almeida A.C., Costa de Araújo L., Costa A.M., Moraes de Abreu C.A., Gomes de Andrade Lima M.A., Maria de Los Angeles Perez Fernandez Pahla., 2005., Sucrose hydrolysis catalyzed by auto-immobilized invertase into intact cells of *Cladosporium cladosporioides*., Electronic Journal of Biotechnology., (8), 54-62.
- Saraoğlu H.M., 2008, Elektronik Burun Teknolojisi ve Uygulama Alanları, Akademik Bilişim, 30 Ocak - 01 Şubat, 419-427.
- Sarı B., Talu M., 1998, Electrochemical copolymerization of pyrrole and aniline., Synthetic Metals, 94, 2, 221-227.
- Seçkin, E.Z., 2004, Fluorescence Determination of monosaccharides and Catecholamines by using Dansylaminophenyl boronic acid, Yüksek Lisans Tezi ODTÜ Fen bilimleri Enstitüsü. Ankara
- Sevinc Tuncagil S., Odacı D., Yıldız E., Timur S., Toppare L., 2009, Design of a microbial sensor using conducting polymer of 4-(2,5-di(thiophen-2-yl)-1H-pyrrole-1-yl) benzenamine., Sensors and Actuators B: Chemical, 137, 1, 42-47.
- Skoog D.A., Holler F.J., Nieman T.A., 1998, 5th ed., Enstrümantal Analiz İlkeleri. Kılıç E., Köseoğlu F., Yılmaz H (eds.), Bilim Yayıncılık, ISBN: 975-55-041-6, Ankara.
- Stefansson S., Stefansson L.A., Chung S., Ko K., Kwon H.H and Ahn S.N., 2012., Evaluation of Aromatic Boronic Acids as Ligands for Measuring DiabetesMarkers on Carbon Nanotube Field-Effect Transistors., Journal of Nanotechnology, Volume 2012, 1-6.
- Sikorski Z.E., 2002, 2nd ed., Chemical and Functional Properties of Food Components., Sikorski Z.E., (eds), CRC Pres, ISBN: 1-58716-149-4.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014) ANKARA-2011, ISBN : 978 - 975- 590 - 346 – 0, Sağlık Bakanlığı Yayın No : 816.
- Tayyar M., Çıbık R., 2011, Gıda Kimyası, Dora Basım Yayın Ltd Şti., ISBN: 978-605-4118-85-4, Bursa, 219s.
- Torun Ö., Dudak F.C., Baş D., Tamer U., Boyacı İ.H., 2009., Thermodynamic analysis of the interaction between 3-aminophenylboronic acid and monosaccharides for development of biosensor., Sensors and Actuators B, 140, 597-602.
- Trivedi U.B., Lakshminarayana D., Kothari I.L., Patel P.B., Panchal C.J., 2009, Amperometric fructose biosensor based on fructose dehydrogenase enzyme., Sensors and Actuators B 136, 45-51
- Uludağ M.O., 2010, Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar (Komplikasyonlar), Türk Eczacıları Birliği Mised, Sayı 23-24, (39-44).

- Unaleroğlu C., Aydın A.E. and Demir A.S., 2006, Synthesis of novel norephedrine-based chiral ligands with multiple stereogenic centers and their application in enantioselective addition of diethylzinc to aldehyde and chalcone., *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 742–749.
- Uyar B., 2009., Rosuvastatin Kalsiyumun Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi ve Farmasötik Preparatlardan Miktar Tayini., Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Varış S., 2006, Synthesis and Elektrochromic Properties of Conducting polymers of 1-(4-Nitrophenyl)-2,5-di(2-thienyl)-1*H*-Pyrrole and their use in elektrochromic devices, Master Tesi, Orta Dogu Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara, 84s.
- Wannapob R., Kanatharana P., Limbut W., Numnuam A., Asawatreratanakul P., Thammakhet C., Thavarungkul P., 2005., Affinity sensor using 3-aminophenylboronic acid for bacteria detection., *Biosensors and Bioelectronics*, 26(2) 357-364.
- Worsley G.J., Tourniaire G.A., Medlock K.E.S., Sartain F.K., Harmer H.E., Thatcher M., Horgan A. M., Pritchard J., 2008., *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2, 2, 213-220.
- Yagi T., Wachino J., Kurokawa H., Suzuki S., Yamane K., Doi Y., Shibata N., Kato H., Shibayama K. and Arakawa Y., 2005., Practical methods using boronic acid compounds for identification of class C β -lactamase-producing *Klebsiella pneumonia* and *Escherichia coli*., *J.Clin. Microbiol.*, 43, 6, 2551- 2558.
- Yan J., 2004, Using Boronic Acid as the Recognition and Signaling Moiety for Sugar Sensing.. Doktora Tezi., North Carolina State University, 112 sayfa.
- Yang W., Gao X., Wang B., 2003., Boronic Acid Compounds as Potential Pharmaceutical Agents, *Medicinal Research Reviews.*, 23, 3, 346-368, 2003;
- Yang W., Lin L., Wang B., 2005., A new type of boronic acid fluorescent reporter compound for sugar recognition., *Tetrahedron Letters*, 46, 46, 7981-7984.
- Yıldız A., Genç Ö., Bektaş S., 1997, Enstrumental Analiz Yöntemleri, Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-64, ISBN: 975-491-028-6, Ankara, 506 sayfa.
- Yoon J, Czarnik A. W., 1992, Fluorescent chemosensors of carbohydrates. A means of chemically communicating the binding of polyols in water based on chelation-enhanced quenching. *J Am Chem Soc* 114: 5874.
- Zhang Y., Gao X., Hardcastle K., Wang B., 2006, Water-Soluble Fluorescent Boronic Acid Compounds for Saccharide Sensing: Substituent Effects on Their Fluorescence Properties., *Chemistry- A European Journal*, 12, 5, 1377–1384.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Sertan AYTAÇ
Doğum Yeri : Akhisar-MANİSA
Doğum Tarihi : 1977
Medeni Hali : Bekâr

Eğitim

Lise : 1995, Yenimahalle Yahya Kemal Beyatlı Lisesi, Ankara, TÜRKİYE.
Lisans : 2002, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Amasya Eğitim Fak. Kimya Eğitimi ABD., Amasya-TÜRKİYE.
Yüksek Lisans : 2006, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bil. Enst., Kimya ABD., Ankara-TÜRKİYE.
Doktora : 2013, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bil. Enst. Kimya ABD., Ankara-TÜRKİYE.
Yabancı Dil : İngilizce

Deneyimler

Öğretim Görevlisi, Ahi Evran Üniversitesi Kaman MYO. Gıda İşleme Bölümü, Kaman, Kırşehir-TÜRKİYE (2007- ,).