



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KALİKSAREN TÜREVLİ QCM
BİYOSENSÖRLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KİRAL AMİNLER İÇİN ALGILAMA
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

EGEMEN ÖZÇELİK

YÜKSEK LİSANS

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temmuz - 2017
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Egemen ÖZÇELİK tarafından hazırlanan “Kaliksaren Türevli Qcm Biyosensörlerinin Hazırlanması Ve Kiral Aminler İçin Algılama Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 10/07/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK

Danışman

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

Üye

Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
FBE Müdürü

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 115Z249 nolu proje ve SUBAP 16401003 nolu Proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

İmza 
Egemen ÖZÇELİK

Tarih: 10.07.2017

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KALIKSAREN TÜREVLİ QCM BİYOSENSÖRLERİNİN HAZIRLANMASI VE KİRAL AMİNLER İÇİN ALGILAMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Egemen ÖZÇELİK

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2017, 88 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI
Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK
Doç. Dr. Hüseyin DEVECİ

Bu çalışma, kiral kaliks[4]aren türevleri ile kaplanmış QCM biyosensörlerin hazırlanması ve seçilmiş kiral aminler (R-(+)/S-(-)-1-feniletilamin ve R-(+)/S-(-)-2-fenil-1-propilamin) için algılama özelliklerinin incelenmesinden oluşmaktadır. Bu amaçla, öncelikle kaplama malzemesi olarak kullanılacak kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlenerek yapıları FT-IR ve ¹H-NMR yöntemleri ile aydınlatıldı. Daha sonra bu bileşiklerin çözeltide bekletme yöntemiyle QCM kristal yüzeyine kaplanması ile elde edilen modifiye QCM biyosensörlerin seçilen kiral amin türevlerine karşı algılama özellikleri incelendi. Biyosensör – biyoanalit çiftlerinin belirlenmesinde kiral ayırım ve stokiyometrik oran değerleri bakımından iki farklı yaklaşım ile değerlendirme yapıldı. Kiral ayırım bakımından yapılan değerlendirmede, 1-feniletilamin – **10b** ve 2-fenil-1-propilamin – **6a** uygun çiftler olurken, stokiyometrik oran bakımından ise, 1-feniletilamin – **10d** ve 2-fenil-1-propilamin – **10b** uygun çiftler oldu. Daha sonra belirlenen bu çiftlerle ilgili olarak farklı parametreler çalışıldı. Algılama prosesinde H-bağı etkileşiminin önemli bir rol oynamaktadır. Böylece, hazırlanan kiral kaliks[4]aren türevlerinin kiral amin algılanmasında hem kiral ayırım hem de stokiyometrik oran açısından QCM sensörler için etkili ve verimli kaplama malzemeleri oldukları sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Aminler, Kaliksaren, Kiralite, Kuvartz Kristal Mikroterazi,

ABSTRACT

MS THESIS

PREPARATION OF QCM BIOSENSORS WITH CALIXARENE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR SENSING PROPERTIES OF CHIRAL AMINES

EGEMEN ÖZÇELİK

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

Advisor: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2017, 88 Pages

Jury

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

This study contains preparation of chiral calix[4]arene coated QCM biosensors and investigation of their sensing properties of some chiral amines (R-(+)-/S-(-)-1-phenylethylamine , R-(+)-/S-(-)-2-phenyl-1-propylamine). For this aim, chiral calix[4]arene derivatives, which can be used as coating material, were synthesized and their structure was characterized by FT-IR and ¹H-NMR methods. Then, these compounds were coated on QCM crystal surfaces by soaking method. Thus, modified QCM biosensors with chiral calix[4]arene derivatives were obtained and their sensing properties were investigated towards selected chiral amine derivatives. In order to determine bioanalyte – biosensor pairs, it was evaluated two different approaches with respect to chiral discrimination and stoichiometric ratio. According to chiral discrimination, 1-phenylethylamine – **10b** and 2-phenyl-1-propylamine – **6a** were suitable pairs, while the stoichiometric ratio 1-phenylethylamine – **10d** and 2-phenyl-1-propylamine – **10b** were suitable pairs. After that, different parameters were studied. H-bond interaction played major role in sensing process. Thus, it was concluded that chiral calix[4]arene derivatives coated QCM sensors towards chiral amines were effective and efficient coating materials according to both chiral discrimination and stoichiometric ratio.

Keywords: Amines, Calixarene, Chirality, Quartz Crystal Microbalance

ÖNSÖZ

Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'nın danışmanlığında hazırlanarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Çalışmalarında bilgi ve birikimini benden esirgemeyen ve maddi ve manevi konularda bana her türlü desteği sağlayan saygı değer hocam, danışmanım Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımı gerçekleştirmem için bana laboratuvar imkanı sağlayan Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülnare AHMETLİ'ye ve Kimya Mühendisliği bölümünde görev yapan hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmayı 115Z249 nolu proje ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Kurumu (TÜBİTAK) ve BAP 16401003 nolu Proje ile destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne de teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında desteklerini esirgemeyen, Doç. Dr. Begüm TABAKCI, Doç. Dr. Serkan ERDEMİR ve desteklerinin yanında benim için bir ağabey olan Arş. Gör. Farabi TEMEL'e teşekkürlerimi sunarım. Arkadaşlarım Arş. Gör. Gülcihan GÜZEL KAYA, Numan YÜKSEL, Merve AKPINAR, İlker ŞENKUL, Miray İNKAYA ve diğer Yüksek Lisans ve Lisans öğrencilerine teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, hep benim yanımda olan babam Cafer ÖZÇELİK'e, annem Bahar ÖZÇELİK'e ve kardeşim Elif Aybüke ÖZÇELİK'e teşekkür ederim.

Egemen ÖZÇELİK
KONYA – 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kiralite ve Enantiyomerler.....	2
1.2. Aminler	3
1.2.1. Alifatik aminler	4
1.2.2. Aromatik Aminler	4
1.2.3. Biyojenik Aminler	4
1.2.4. Aminlerin fiziksel özellikleri	5
1.2.5. Aminlerin Kullanım Alanları	5
1.3. Biyosensörler	5
1.4. Kuvartz Kristal Mikroterazi (QCM)	8
1.5. Kaliksarenler	9
1.5.1. Kaliksarenlerin bölgeleri ve konformasyonları	9
1.5.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması.....	11
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	12
3. MATERYAL VE METOT	21
3.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	21
3.2. Kiral Kaliksaren Temelli Bileşiklerin Sentezi	21
3.2.1. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin fenolik oksijen üzerinden (lower rim) eldesi (Şema-1)	21
3.2.1.1. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren (1)	22
3.2.1.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksi kaliks[4]aren (2).....	23
3.2.1.3. 25,27-dimetoksikarbonil metoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3)..	24
3.2.1.4. 25,27-diamido-26,28-dihidroksi kiral kaliks[4]aren türevleri (4a-4d) .	24
3.2.1.5. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevlerinin klormetilasyonu (5a-5d)	26
3.2.1.6. 5,17-ditiyol-25,27-diamido-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren türevleri (6a-6d)	27
3.2.2. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin <i>p</i> -pozisyonu (upper rim) üzerinden eldesi (Şema-2)	29
3.2.2.1. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (7)	30

3.2.2.2. 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -Bütül-25,27-bis(3-disülfıtpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (8)	30
3.2.2.3. 5,17-dialdehit-11,23-di- <i>ter</i> -Bütül-25,27-bis(3-disülfıtpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (9)	31
3.3. Kiral Amin Algılama Çalışmaları	33
3.3.1. Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörlerin hazırlanması.....	33
3.3.2. QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi	34
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37
4.1. Kiral Kaliks[4]aren Temelli Bileşiklerin Sentezi.....	37
4.2. Kiral Amin Algılama Çalışmaları	45
4.2.1. Bileşik 6a ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları .	47
4.2.2. Bileşik 6b ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları .	49
4.2.3. Bileşik 6c ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları .	51
4.2.4. Bileşik 6d ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları .	53
4.2.5. Bileşik 10a ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları	55
4.2.6. Bileşik 10b ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları	57
4.2.7. Bileşik 10c ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları	59
4.2.8. Bileşik 10d ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları	61
4.2.9. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensör-kiral amin çiftlerinin belirlenmesi.....	63
4.2.9.1. Kiral ayırım oranlarına göre biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi.....	64
4.2.9.2. Stokiyometrik oran değerlerine göre biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi.....	70
4.2.10. QCM sensör yüzeyindeki kiral kaliks[4]aren içeriğinin algılama üzerine etkisi	75
4.2.11. Kaplama yönteminin kiral amin algılama üzerine etkisi.....	76
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Kiral moleküllerin ayna görüntüsü	2
Şekil 1.2. Talidomid yapısı	3
Şekil 1.3. Farklı amin yapılarının gösterimi	4
Şekil 1.4. Bazı aromatik aminler	4
Şekil 1.5. Bir biyosensör mekanizması örneği ve sinyali	7
Şekil 1.6. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]aren'in sentezi	9
Şekil 1.7. Kaliksaren yapısının bölgesel olarak sınıflandırılması	10
Şekil 1.8. Kaliks[4]arenlerin konformasyonları	10
Şekil 1.9. Kaliksarenlerin farklı fonksiyonlandırılması	11
Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan asidik fonksiyonlu polimer malzemenin sentezi	12
Şekil 2.2. Çalışmada kullanılan hint yağı yapısı	13
Şekil 2.3. Dodesilamin hidroklorür algılama sonuçları	13
Şekil 2.4. Çalışmada kullanılan algılayıcı bileşikler	14
Şekil 2.5. Çalışmada kullanılan kaliksaren bileşiği ve kanser hücresinin algılanması ...	14
Şekil 2.6. Çalışmada kullanılan analitler	15
Şekil 2.7. Çalışmada kullanılan bileşiklerin analitlerle etkileşimi	15
Şekil 2.8. Çalışmada kullanılan sensör sistemi	16
Şekil 2.9. Farklı konsantrasyonlardaki amin türevlerinin algılanma özellikleri	16
Şekil 2.10. Host ve fenilalaninol komplekslerinin çözeltilerinin renk değişimleri	17
Şekil 2.11. Çalışmada kullanılan kirale kaliks[4]aren bileşiği	17
Şekil 2.12. Kaliksaren bileşiklerinin altın nanopartiküle immobilizasyonu ve algılama mekanizması	18
Şekil 2.13. Chen ve ark. yaptığı çalışma	18
Şekil 2.14. Çalışmada kullanılan kaliks[4]-crown eter bileşiği	19
Şekil 2.15. Kaliksaren bileşiğinin AuNP üzerine immobilizasyonu	19
Şekil 2.16. Kaliksaren modifiyeli montmorillonit elektrot yapısı	20
Şekil 2.17. Kaliksaren modifiyeli gümüş nanopartikül gösterimi	20
Şekil 3.1. Fenolik oksijenlerden kirale kaliks[4]aren eldesi için sentetik şema (Şema-1)	22
Şekil 3.2. Sentezlenen Kirale Kaliks[4]aren bileşikleri için hazırlanan Şema-2	29
Şekil 3.3. QCM sensör sistemine ait hücre ekipmanları	33
Şekil 3.4. Kirale amin algılama çalışmalarında kullanılan QCM sistemi	34
Şekil 3.5. Deneylerde kullanılan QCM ölçüm düzeneği	35
Şekil 4.1. Bileşik 3 için ¹ H-NMR analizi	38
Şekil 4.2. Bileşik 3 ve 4(a-d) için FTIR Spektrumları	38
Şekil 4.3. Bileşik 4a (D-izomer) ve 4b (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 4.4. Bileşik 4c (D-izomer) ve 4d (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 4.5. Bileşik 5a (D-izomer) ve 5b (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	40
Şekil 4.6. Bileşik 5c (D-izomer) ve 5d (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	40
Şekil 4.7. Bileşik 6a (D-izomer) ve 6b (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 4.8. Bileşik 6c (D-izomer) ve 6d (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 4.9. Bileşik 7 için ¹ H-NMR spektrumu	42
Şekil 4.10. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin tiyol ve disülfid (8) bileşiklerinin ¹ H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması	43
Şekil 4.11. Bileşik 9 için FT-IR Spektrumu	44
Şekil 4.12. Bileşik 9 için ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 4.13. Bileşik 10a (D-izomer) ve 10b (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 4.14. Bileşik 10c (D-izomer) ve 10d (L-izomer) için ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 4.15. Çalışmada kullanılan kirale amin türevleri	46
Şekil 4.16. Kirale kaliks[4]aren 6a bileşiği	47

Şekil 4.17. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	47
Şekil 4.18. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	48
Şekil 4.19. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	48
Şekil 4.20. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	48
Şekil 4.21. Kiral kaliks[4]aren 6b bileşiği	49
Şekil 4.22. Kiral kaliks[4]aren 6b modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	49
Şekil 4.23. Kiral kaliks[4]aren 6b modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	50
Şekil 4.24. Kiral kaliks[4]aren 6b modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	50
Şekil 4.25. Kiral kaliks[4]aren 6b modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	50
Şekil 4.26. Kiral kaliks[4]aren 6c bileşiği	51
Şekil 4.27. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	51
Şekil 4.28. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	52
Şekil 4.29. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	52
Şekil 4.30. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	52
Şekil 4.31. Kiral kaliks[4]aren 6d bileşiği	53
Şekil 4.32. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	53
Şekil 4.33. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	54
Şekil 4.34. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	54
Şekil 4.35. Kiral kaliks[4]aren 6d modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	54
Şekil 4.36. Kiral kaliks[4]aren 10a bileşiği	55
Şekil 4.37. Kiral kaliks[4]aren 10a modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	55
Şekil 4.38. Kiral kaliks[4]aren 10a modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	56
Şekil 4.39. Kiral kaliks[4]aren 10a modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	56
Şekil 4.40. Kiral kaliks[4]aren 10a modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	56
Şekil 4.41. Kiral kaliks[4]aren 10b bileşiği	57
Şekil 4.42. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	57
Şekil 4.43. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	58

Şekil 4.44. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	58
Şekil 4.45. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	58
Şekil 4.46. Kiral kaliks[4]aren 10c bileşiği	59
Şekil 4.47. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	59
Şekil 4.48. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	60
Şekil 4.49. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	60
Şekil 4.50. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	60
Şekil 4.51. Kiral kaliks[4]aren 10d bileşiği	61
Şekil 4.52. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı	61
Şekil 4.53. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FEA'ya karşı frekans cevabı	62
Şekil 4.54. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FPA'ya karşı frekans cevabı	62
Şekil 4.55. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün 200 µM S-FPA'ya karşı frekans cevabı	62
Şekil 4.56. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı R-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	66
Şekil 4.57. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı S-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	66
Şekil 4.58. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörünün farklı R-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	67
Şekil 4.59. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörünün farklı S-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	67
Şekil 4.60. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FEA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği..	68
Şekil 4.61. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FPA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği..	68
Şekil 4.62. FEA konsantrasyonun kiral ayırım oranı üzerine etkisi	69
Şekil 4.63. FPA konsantrasyonun kiral ayırım oranı üzerine etkisi	69
Şekil 4.64. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün farklı R-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	71
Şekil 4.65. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörün farklı R-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	71
Şekil 4.66. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FEA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği..	72
Şekil 4.67. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı R-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	72
Şekil 4.68. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı S-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları	73
Şekil 4.69. Kiral kaliks[4]aren 10d modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FPA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği..	73
Şekil 4.70. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörlerin kaplama miktarlarına göre kiral ayırım değerleri	75

Şekil 4.71. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörlerin kaplama miktarlarına göre frekans değişimleri..... 76



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.1. Farklı biyosensör türleri.....	7
Çizelge 4.1. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin 200 μ M kiral amin türevlerine karşı frekans cevapları (Δ Hz).....	63
Çizelge 4.2. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler ile kiral amin türevleri arasındaki K değerleri.....	64
Çizelge 4.3. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin kiral amin izomerlerine karşı α değerleri.....	65
Çizelge 4.4. Biyosensör-biyoanalit çiftleri ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilen parametre sonuçları.....	70
Çizelge 4.5. Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörleri ile kiral amin türevleri arasındaki S.O. değerleri.....	70
Çizelge 4.6. Biyosensör-biyoanalit çiftleri ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilen parametre sonuçları.....	74



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μM : mikromolar
 μL : mikrolitre
 $^{\circ}\text{C}$: derece santigrat

Kısaltmalar

AlCl_3 : Alüminyum Klorür
FT-IR : Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi)
HCl : Hidroklorik Asit
İTK : İnce Tabaka Kromatografisi
 K_2CO_3 : Potasyum Karbonat
KOH : Potasyum Hidroksit
 MgSO_4 : Magnezyum Sülfat
NMR : Nükleer Manyetik Rezonans
QCM : Quartz Crystal Microbalance (Kuvartz Kristal Mikroterazi)
R-FEA : R-(+)-1-Feniletülin
R-FPA : R-(+)-2-Fenil-1-propilamin
S-FEA : S-(-)-1-Feniletülin
S-FPA : S-(-)-2-Fenil-1-propilamin
TFA : Trifloroasetik asit

1. GİRİŞ

Aminler; insan, hayvan, bitki ve mikroorganizmaların metabolizmalarında bulunan düşük molekül kütleli organik bazlardır. Aminler, insan vücudunda sinir sisteminde ve kan basıncının kontrolünde önemli metabolik fonksiyonlara sahiptirler. Ayrıca aminler, tarım, farmasötik, boya üretimi ve gıda işleme endüstrisinde de kullanılır.

Biyosensörler; fizikokimyasal analiz sistemleri ile biyolojik algılayıcıların birleştirilmesi ile oluşan analitik sistemlerdir. Biyolojik öneme sahip moleküllerin ve inorganik moleküllerin analizinde kullanılmak amacıyla pek çok biyosensör geliştirilmiştir. Günümüzde biyosensörler, sağlık, çevre kirliliği kontrolü, askeri, gıda, farmasötik ve kimya endüstrilerinde kullanılmaktadır (Kökbaş ve ark., 2013).

Biyosensörlerin çalışma prensibi, analiz edilecek olan numunenin biyosensör yüzeyindeki biyolojik tanıma bölgesi ile etkileşime girmesi sonucunda çevirici (transducer) üzerinde analit konsantrasyonuna bağlı şekilde sinyaller oluşur, ve bu sinyaller ölçüm cihazı ile ölçülebilir değerler haline getirilir. Biyosensörlerde biyolojik tanıma bölgesinde enzimler, mikroorganizmalar, bitkisel ve hayvansal dokular, reseptörler, antikorlar ve nükleik asitler kullanılabilir. Analiz edilecek numuneye uygun bir biyolojik tanıma bölgesiyle birlikte numunenin algılanması sonucunda oluşan elektrokimyasal, optik, akustik ya da gravimetrik sinyali, elektriksel sinyale çeviren uygun bir çeviri seçilmelidir (Kökbaş ve ark., 2013).

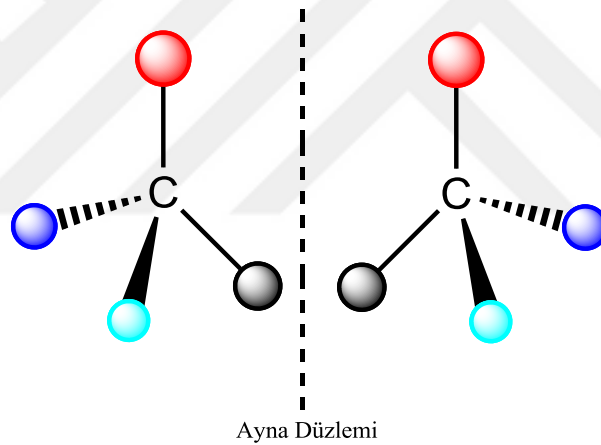
Biyosensör uygulamalarında, biyolojik öneme sahip analitlerin algılanmasında elektrokimyasal, kalorimetrik, optik, akustik temelli sistemler kullanılmaktadır (Corcuera ve Cavalieri, 2003). Akustik dönüştürücülerden biri olan QCM sisteminin literatürde kullanımı gittikçe artmaktadır. QCM sistemi; analit ile biyolojik tanıma bölgesi arasındaki etkileşimden kaynaklanan nanogramlık kütle değişimlerini bile algılamaya imkan tanıyan bir sistemdir (Lee ve ark., 2003). QCM sistemi, algılayıcı film tabakası ile kaplanmış elektrotların oluşturduğu elektriksel enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren elektromekanik bir rezonatördür. QCM sensörler piezoelektrik ilkesine dayanarak çalışırlar.

Biyolojik tanıma bölgesinde literatürde polimerik yapıların yanı sıra makromoleküllerin kullanılması az da olsa mevcuttur. Bu makromoleküller içerisinde kaliksarenlerin kullanımı oldukça azdır. Kolay sentezlenebilmesi, düşük maliyetli ve farklı uygulama alanlarına sahip olması sebebiyle kaliksarenler ile son yıllarda pek çok çalışmalar yapılmış, fakat biyosensör çalışmaları hakkında çok az çalışma vardır.

Kaliksarenlerin farklı şekilde türevlendirilebilmesi algılanması istenen biyolojik öneme sahip analitin yapısıyla etkileşebilecek hale gelmesi ve QCM kristalleri üzerinde filmin kolaylıkla oluşturulabilmesi, kaliksarenlerin biyosensör uygulamalarında kullanılacaklarını göstermektedir.

1.1. Kiralite ve Enantiyomerler

Kiral moleküller, ayna görüntüsü ile üst üste konulduğu zaman bir biri ile çakışmayan moleküllerdir. Kiral moleküllerin en önemli yapısal özelliği, sp^3 hibritleşmesi yapmış karbon atomuna dört farklı grubun bağlanmış olmasıdır. Kiral moleküller polarize ışığı sağa veya sola döndürebilen, optikçe aktif moleküllerdir. Kiral moleküller, molekül içinde simetrik düzlem içermediği için birbiriyle çakışmayan iki konformasyona sahiptir. Bu konformasyon izomerleri birbirine simetrik ve enantiyomer olarak isimlendirilirler (Süleymanoğlu Ersez, 2011).

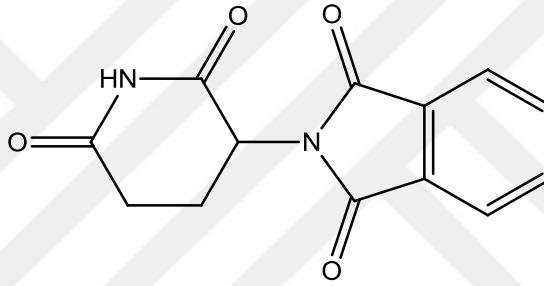


Şekil 1.1. Kiral moleküllerin ayna görüntüsü

Enantiyomerlik, sadece kiral olan bileşiklerde olur. Tüm enantiyomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynıdır. Enantiyomerler isimlendirilirken ışığı farklı yönde kırmasına göre polarize ışığı saat yönünde çevirirse dekstrotatori (+), saat yönünün tersinde çevirirse levorotatori (-) olarak isimlendirilir. Cahn-Ingold-Prelog (CIP) adlandırma sistemine göre ise kiral moleküllerin konformasyonlarında saat yönünde R (rektus), saat yönünün tersinde ise S (sinister) olarak isimlendirilir. Enantiyomerler doğada karışımlar halinde bulunmaktadır. 50:50 karışımı rasemik olarak isimlendirilir. Optikçe aktif değildirler (Süleymanoğlu Ersez, 2011).

Kiralite yaşamın her anında bulunan bir tanımdır. İnsan vücudu, amino asitler, şekerler, DNA gibi yapılar kiral yapıdadır. Kiral moleküller kiralitenin önemini

oluşturmaktadır. Moleküllerin kiralitesi kimyasal reaksiyonları da etkilemektedir. Enantiyomerik yapı nedeniyle kiralite insan sağlığı için ilaçlarda kendini göstermektedir. Günümüzde bir çok ilaç enantiyomerlerin rasemik karışımı şeklinde satılmaktadır. İlaç etken maddesinde kiralitenin önemini anlatmak için verilebilecek en önemli örnek talidomid'tir. 1963 yılından önce hamile kadınlarda bulantıları geçirmek için kullanılmaktaydı. Fakat pek çok çocukta doğum kusurlarına neden olduğu belirlenmiştir. Sebebi, talidomidin bir enantiyomerinin bulantıyı giderirken diğerinin de yan etkide bulunarak doğumların kusurlu olmasına sebep olduğu anlaşılmıştır. Bir başka örnek olarak İbuprofen verilebilir. İlacım etken maddesi S izomeridir. R izomeri zamanla S izomerine dönüşmesine rağmen, iltihapların tedavisinde etkili değildir (Ateş, 2012).



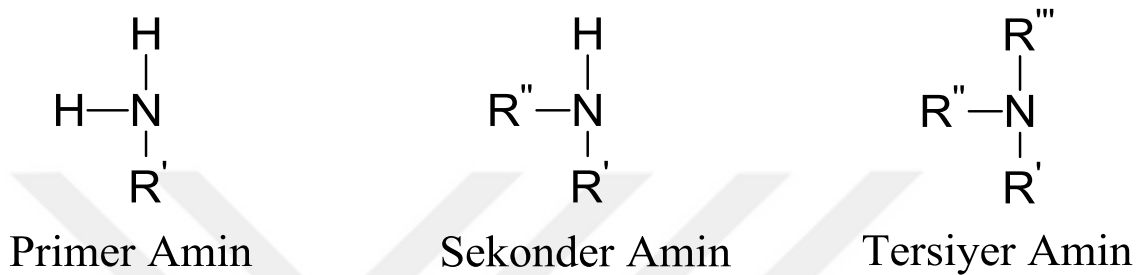
Şekil 1.2. Talidomid yapısı

1.2. Aminler

Aminler, diğer elementlerle üç tekli bağ ile sp^3 hibritleşmesi ile bağlanmış azot atomlarına sahip kimyasal bileşiklerdir. Farklı türlerde aminler olmasına rağmen, hepsinde azot atomuna sahip yapılar bulunmaktadır. Farklı yapılarıdaki aminler karakteristik olarak çürümüş balık kokusuna tanımlanmıştır. Aminler isimlendirilirken IUPAC ismine göre temel alkole göre isimlendirilir. Örneğin; Etil alkol'den (C_2H_5-OH) elde edilen etilamin yapısı ($C_2H_5-NH_2$). Doğada biyolojik öneme sahip olan ve yapısında amin bulunduran pek çok bileşik vardır. Bu bileşikler, canlıların yapıtaşı olan aminoasitlerden başlayarak, canlıların ölümünden sonra bozunması ya da çürümesi nedeniyle oluşan kötü kokulardaki moleküllere kadar yaşamın her yerinde bulunurlar. Biyolojik olarak etkin oldukları için pek çok ilacın etken maddesi olarak kullanılırlar (Aydın, 2012).

1.2.1. Alifatik aminler

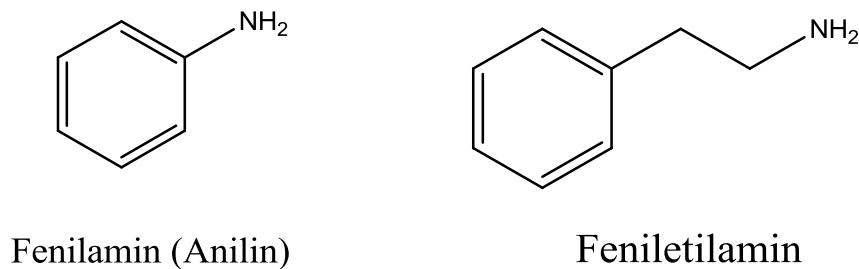
Amonyak yapısındaki hidrojen atomları organik gruplar ile yer değiştirebilirler. Aminler azot atomuna bağlı karbon sayısına göre sınıflandırılır. Amin türevleri, azot atomuna tek bir karbon atomu bağlı ise birincil (primer), iki karbon atomu bağlı ise, ikincil (sekonder) ve üç karbon atomu bağlı ise üçüncül (tersiyer) amin olarak adlandırılırlar (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Farklı amin yapılarının gösterimi

1.2.2. Aromatik Aminler

Azot atomunun aromatik halkaya bağlı olduğu aminlerdir. Aromatik halkaya bağlı gruplar amin yapısının bazlılığını azaltır. Amin grubu, elektron verici olmasından dolayı bağlı olduğu aromatik halkanın reaktivitesini arttırmaktadır.



Şekil 1.4. Bazı aromatik aminler

1.2.3. Biyojenik Aminler

Aminoasitlerin dekarboksilasyonu veya aldehit ve ketonların aminasyonu ile oluşan azotlu moleküllerdir (Aydın, 2012). İçerisinde bulunan azot sayısına göre monoamin, diamin ve poliamin olarak sınıflandırılabilir. Organizmaların metabolizmasında bulunan düşük molekül ağırlıklı organik bazlardır. Biyojenik aminler, insan vücudunda sinir sisteminde ve kan basıncının kontrolünde önemli metabolik fonksiyonlara sahiptir

(Aydın, 2012). Biyojenik aminler bileşikleri toksikolojik olarak riskli olmasının yanında, gıda kalitesinin belirlenmesinde önemli bir parametredir. Biyojenik aminler, nitriller ile reaksiyona girebilir ve kanserojen olan nitrozaminleri oluşturabildiği için kanserojen bileşikler olarak da isimlendirilebilirler (Aydın, 2006).

1.2.4. Aminlerin fiziksel özellikleri

Aminler, azot atomunun karbon atomundan daha elektronegatif olmasından ve ortaklaşmamış elektron çifti yapısından dolayı polar yapıdadır ve dipol momenti yüksektir. Bu sebeple, yapılarında –OH ve –NH grubu bulunduran bileşiklerle hidrojen bağı yapabilirler. Polar olması sebebiyle primer aminler suda çözünebilirler. Amin moleküllerinin sudaki çözünürlüğü üçüncül aminlere doğru gidildikçe azalır. Aminler kendilerine özgü ölü balık kokusuna sahiptir (Aydın, 2012).

1.2.5. Aminlerin Kullanım Alanları

Boyalarda

Birincil aromatik aminler, azoboyar madde yapımı için temel molekül olarak kullanılmaktadır. Nitröz asit ile tepkimeleri sonucu diazonyum tuzları oluşur. Azo bileşikleri renkli olduğu için boyar madde olarak boya endüstrisinde kullanılmaktadırlar.

Gaz Arıtımı

Doğal gaz hatlarından ve rafineri atıklarında bulunan karbondioksit ve hidrojen sülfür gazlarının arıtılması için kullanılır. Bacalardaki karbondioksitin arıtılması için de kullanılabilirler ve sera etkisinin önüne geçme potansiyelleri vardır.

1.3. Biyosensörler

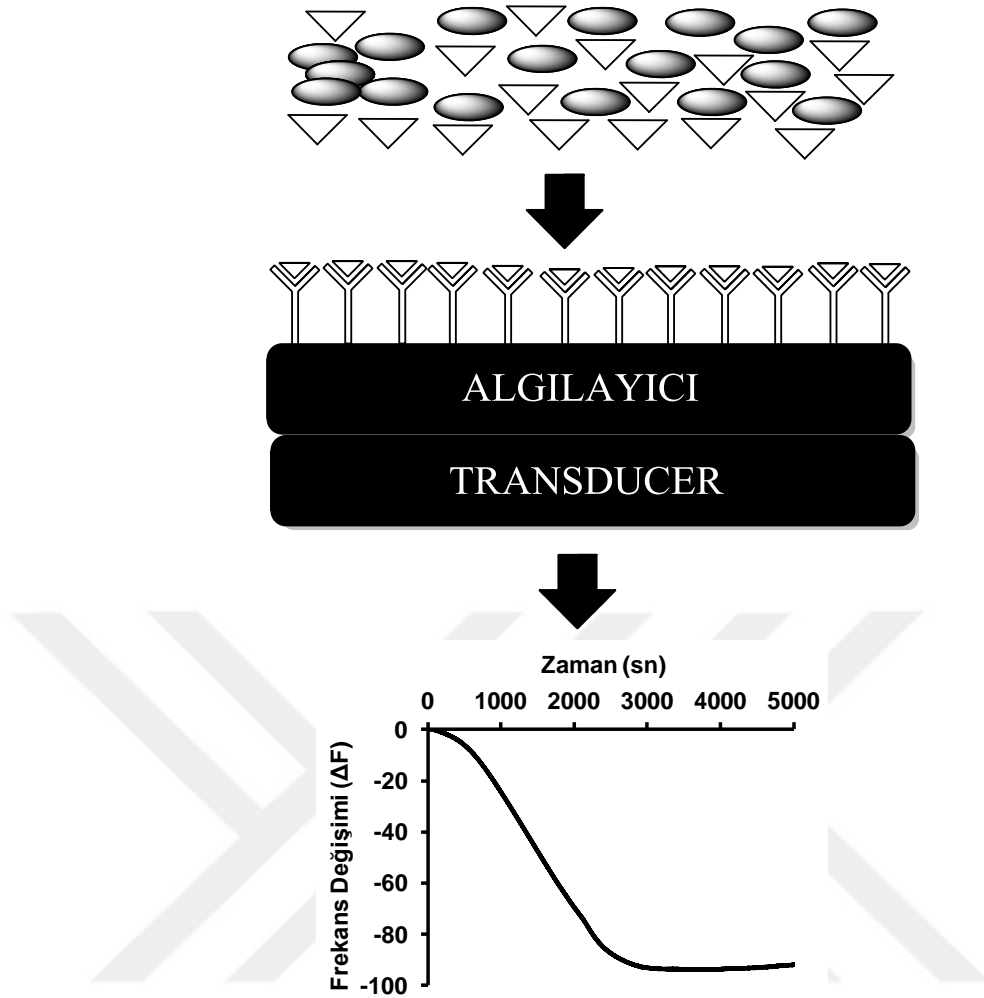
Biyosensör, biyolojik bir bileşiğin ölçümü ya da belirlenmesi veya hedef analit konsantrasyonunun ölçülmesi için kullanılan küçültülmüş analitik cihazlardır. 1960'ların ortasından bu yana, "biyosensör" terimi çalışma alanlarına ve çözülmüş problemlere göre değişiklik göstermiştir. Biyosensörler, psikoloji ve tıp alanında, biyosensörler yaşayan sistemlerin görüntülenmesinde, hamilelik testleri gibi konularda

kullanılmaktadır. Biyoteknoloji alanında biyosensör; elektriksel, termal veya optik sinyaller kullanılarak izole edilmiş enzimler, bağışıklık sistemleri, organlar, organeller ve hücreler ile ilgili gerçekleşen spesifik biyokimyasal reaksiyonlar için kullanılan cihaz olarak tanımlanmıştır (Nagel ve ark., 1992).

Biyosensörler temel olarak, algılayıcı bölüm, çevirici (transducer) ve sinyal işleme bölümü olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

- *Algılayıcı Bölüm:* Algılama bölümünde bulunan algılamayı gerçekleştirecek, hedef analit ile fiziksel, kimyasal veya biyolojik etkileşim içinde olan kısımdır.
- *Çevirici:* Etkileşme sonrasında elde edilen sonucu, analitin konsantrasyonuna göre optik, termal, elektriksel, elektrokimyasal ve kütle gibi fiziksel büyüklüklere çeviren kısımdır.
- *Sinyal İşleme:* Sinyal işleme bölümü, çevirici tarafından algılayıcı bölüm ile analit arasında gerçekleşen etkileşimler sonucu elde edilen verileri analizlerde yorumlanabilecek bir şekle dönüştüren bölümdür.

Şekil 1.5'te bir biyosensörün temel parçaları verilmiştir. Analitler, biyosensör üzerinde bulunan algılayıcı bölümle kaplı bir yüzeye üzerinden geçerler. Burada algılayıcı bileşikler, analit molekülleri ile etkileşirler ve etkileşim sonucu elde edilen büyüklükler çevirici (transducer) ile belirli bir fiziksel büyüklüğe dönüştürülerek sinyal işleme ile yorumlanabilecek sinyaller haline gelir. Biyosensörlerde algılayıcı birimler olarak enzimler, mikroorganizmalar, bitkisel ve hayvansal dokular, reseptörler, antikorlar, nükleik asitler ve sentetik reseptörler kullanılmaktadır. Kullanılan analitler, algılayıcı bölümde kullanılan bileşikler ve çevirici sistemde kullanılan teknikler Çizelge 1.1'de verilmiştir (Kökbaş ve ark., 2013).



Şekil 1.5. Bir biosensör mekanizması örneği ve sinyali

Çizelge 1.1. Farklı biosensör türleri

ANALİT	ALGILAYICI BİRİM	ÇEVİRİCİ SİSTEM
Metaller	Sentetik reseptörler	Elektrokimyasal Esaslı
Hormonlar	Enzimler	Elektrokimyasal Esaslı
Enzim	Antikorlar	Yarı iletken Esaslı
Koenzimler	Hücre	Optik Esaslı
Substrat	Doku kesitleri	Fotometri Esaslı
Aktivatör	Reseptörler	Flüorometri Esaslı
İnhibitör	Mikroorganizmalar	Flüorometri Esaslı
Antikor-Antijen	Nükleik Asitler	Piezoelektrik
Nükleik Asit	Lipidler	Kuartz Kristal Mikroterazi (QCM)
Mikroorganizmalar	Hücre Organelleri	Mikrokantileverlar

Biyosensörler; biyomedikal alanda, biyolojik proseslerin kontrolünde, bakteriyal tanımlamada, endüstriyel atık su kontrolünde, çevre koruma ve kirlilik kontrolünde ve askeri uygulamalar gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Kökbaş ve ark., 2013).

1.4. Kuvartz Kristal Mikroterazi (QCM)

Kuvartz kristal üzerindeki piezoelektrik etkiye bağlı şekilde QCM tekniğinin sinyal aktarım mekanizması ilk olarak 1880 yılında Curie kardeşler tarafından Kuvartzın üzerindeki basıncın etkisi incelenerek keşfedildi (Curie ve Curie, 1880). 1959 yılında, Sauerbrey ilk kez QCM'in sensör özelliğini kullanarak metal film kaplaması üzerinde film kalınlığını belirleme amacıyla kullanmıştır. Kuvartz kristal üzerinde meydana gelen kütle değişimi ile frekans değişimi arasındaki matematiksel ifadeyi geliştirmiştir (Sauerbrey, 1959). QCM sistemi algılayıcı bileşikler ile kaplanmış elektrotlar sayesinde analit ile bu bileşikler arasındaki etkileşimi sonucunda elde edilen verileri sinyale çeviren piezoelektrik ilkesine dayanarak çalışan sistemlerdir (Temel, 2013). Sauerbrey eşitliğinde, Kuvartz yüzeyde meydana gelen kütle değişiminin frekans değişimi ile ilgili ifade Eşitlik 1.1'de verilmiştir.

$$\Delta m = - \frac{A \sqrt{\rho_q \mu_q}}{2f_0^2} \Delta f \quad (1.1)$$

Sauerbrey Eşitliğinde;

Δm : Kristal yüzeyindeki kütle değişimini (g),

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

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

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

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

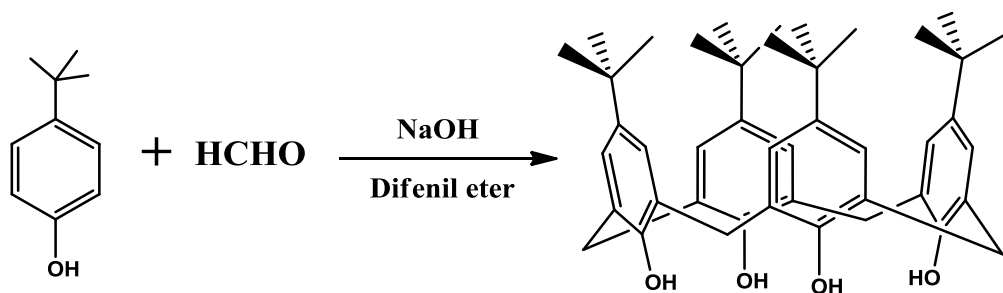
f_0 : Kuartz kristalin temel frekansını (Hz) ifade etmektedir.

QCM sistemleri öncelerinde uçucu organik bileşiklerin algılanması (Temel ve ark., 2017), karbondioksit algılanması (Mermer ve ark., 2012), karbonmonoksit algılanması (Özbek ve ark., 2015) gibi gaz algılama çalışmalarında kimyasal sensör olarak kullanılmıştır. 1980'lerde sıvı ortamlarda kullanılabilecek şekilde sıvı ortamın viskozitesi ve yoğunluğuna bağlı şekilde çalışan QCM teknolojisi geliştirilmiştir (Nomura ve Hattori, 1980; Kurosawa ve ark., 1990). Sıvı ortamda da kullanılabilen QCM sistemi son yıllarda biyosensör olarak kullanılmıştır (Fohlerová ve ark., 2012).

Sensör çalışmalarında son yıllarda polimerler ve makromoleküller algılayıcı malzeme olarak kullanılmıştır. Kaliksarenler, crown eterler ve siklodekstrinlerle birlikte önemli makromoleküllerden birisidir. Kolay sentezlenebilmesi ve sınırsız türevlendirilebilmesi nedeniyle kaliksarenler host-guest kimyasında kullanılmaktadır. Bu özellikleri dolayısıyla da sensör uygulamalarında algılama özellikleri ve seçicilik gibi çalışmalarda kullanılabilir (Temel ve ark., 2017).

1.5. Kaliksarenler

Adolph von Baeyer, 1872 yılında reçine şeklindeki katran yapının bazik koşullarda *p-ter*-bütilfenol ile formaldehit'in reaksiyonu sonucunda oluştuğunu gözlemlemiştir (Baeyer, 1872). Daha sonra Zinke ve Ziegler, Baeyer'den yetmiş yıl sonra, oluşan bu yapının 300°C'da bozunduğunu belirlemişlerdir (Zinke ve Ziegler, 1944). 1950'li yılların başlarında, Cornforth ve ark., bu reaksiyonunu yeniden incelemişler ve bu reçine yapısının aslında siklik oligomer karışımı olduğunu bulmuşlardır (Cornforth ve ark., 1955). Gutsche ve ark. oluşan bu oligomeri karakterize ettiklerinde, *p-ter*-bütilfenol ve formaldehitin kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan siklik tetramer, siklik heksamer ve siklik oktamerden oluştuğunu belirlemişlerdir (Gutsche ve Muthukrishnan, 1978). Daha sonra Gutsche ve ark. bu tetramerik (Gutsche ve Iqbal, 1990a), heksamerik (Gutsche ve Iqbal, 1990b) ve oktamerik (Gutsche ve Iqbal, 1990c) moleküller için ayrı ayrı sentez yöntemi geliştirmişlerdir.

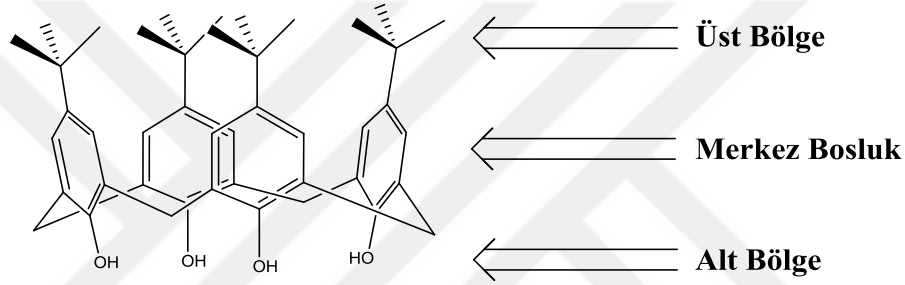


Şekil 1.6. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in sentezi

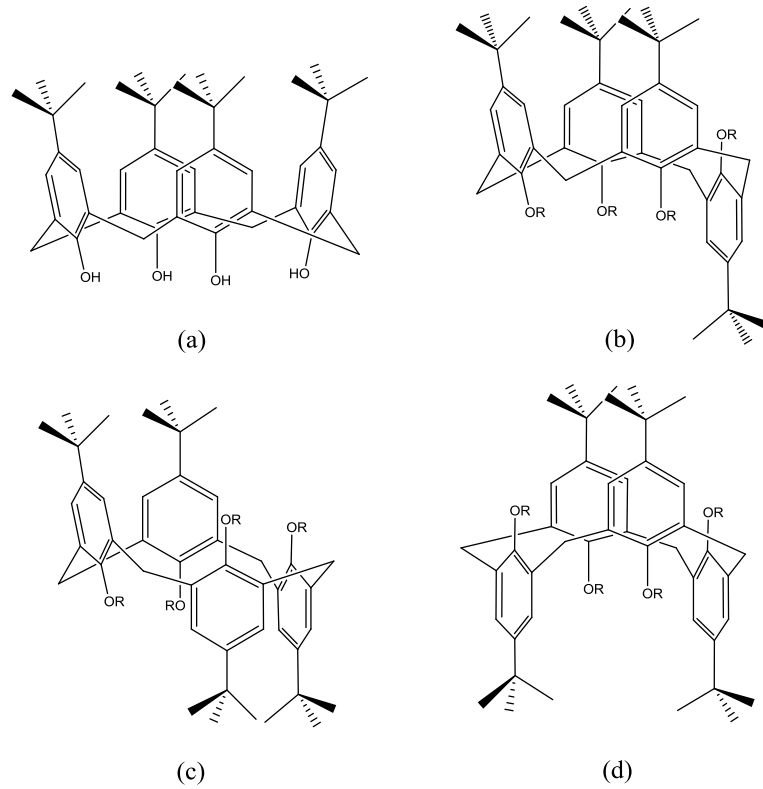
1.5.1. Kaliksarenlerin bölgeleri ve konformasyonları

Kaliksarenlerin, Şekil 1.7'da görüldüğü gibi üst (upper rim), alt (lower rim) ve merkez boşluğu (annulus) olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. Kaliksarenlerin Ar-CH₂-Ar bağları üzerinde dönmeye bağlı olarak Şekil 1.8'de de görüldüğü gibi dört

farklı konformasyonu bulunmaktadır. Bunlar koni, kısmi koni, 1,2-karşılıklı, 1,3-karşılıklı olarak bilinmektedirler. Koni konformasyonunda dört aril grubu da aynı yöne bakmaktadır. Kısmi koni konformasyonunda yapıdaki bir fenolik birim, Ar-CH₂-Ar bağları üzerinde ters dönerek, diğerlerinden farklı bir yere bakmaktadır. 1,2-karşılıklı konformasyonda komşu olan iki grup diğer gruplardan farklı yöne ve komşu olmayan iki aril konformasyonda, yapıdaki karşılıklı iki grup diğer gruplardan farklı yöne bakmaktadır. Koni konformasyonundaki kaliksaren bileşiği, termodinamik açısından en kararlı konformasyon olduğu bulunmuştur. Fenolik hidroksiller arasında oluşan molekül içi hidrojen bağı, fenolik birimlerin dönmesini engeller ve bu sebeple de koni konformasyonu en kararlı yapı haline gelir.



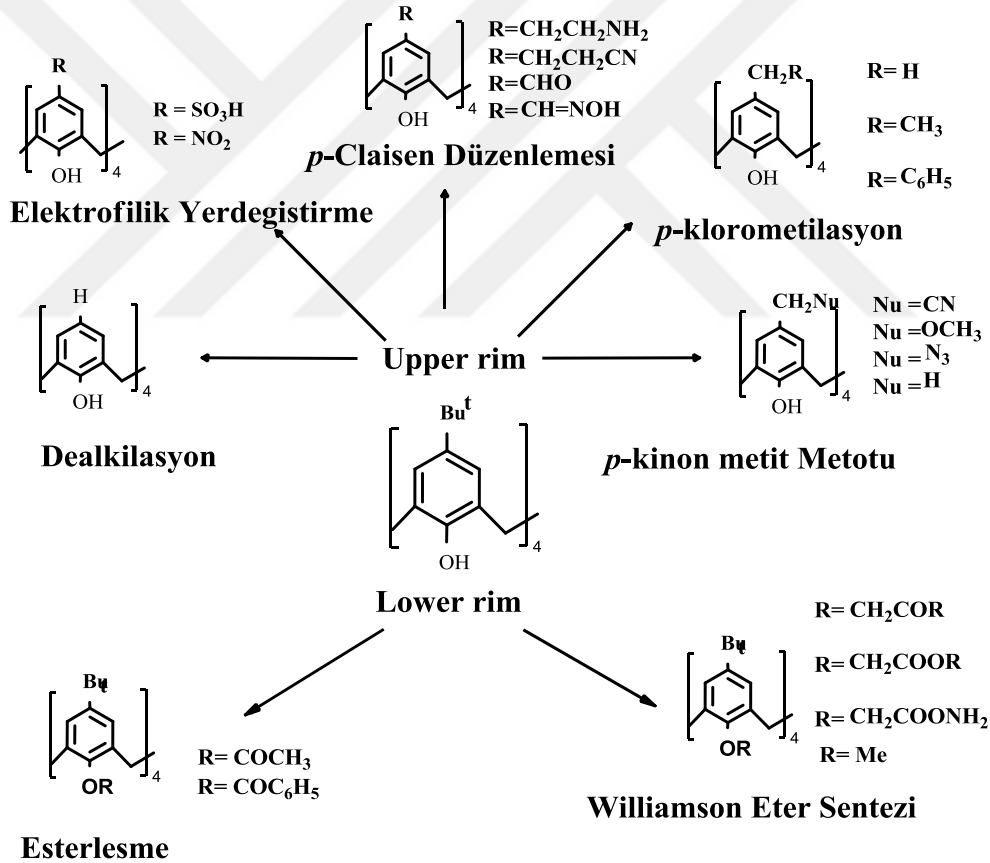
Şekil 1.7. Kaliksaren yapısının bölgesel olarak sınıflandırılması



Şekil 1.8. Kaliks[4]arenlerin konformasyonları

1.5.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

Supramoleküler kimyanın gelişmesi, molekül içi boşluğu olan makrosiklik moleküllerin fonksiyonlandırılması, sentezi ve tasarlanması konusunda birçok çalışma yapılmasını sağlamıştır. Bu çalışmaların önemli bir bölümü kaliks[4]arenin üst ve alt bölgelerinden kiral amin türevleri ile fonksiyonlandırılması olmuştur. Kaliksarenlerin potansiyel uygulama alanları ana bileşiklerin uygun modifikasyonuna bağlıdır. Kaliksarenler farklı fonksiyonel gruplara sahip host moleküllerin sentezinde kullanılmaktadır. Literatürde kaliksarenlerin alt ve üst bölgelerinden fonksiyonlandırılması ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır. Kaliksaren yapısı diğerleri ile karşılaştırıldığında, anyonlar, katyonlar ve nötral moleküllere karşı iyi bir host molekülü olarak kullanılabilir.

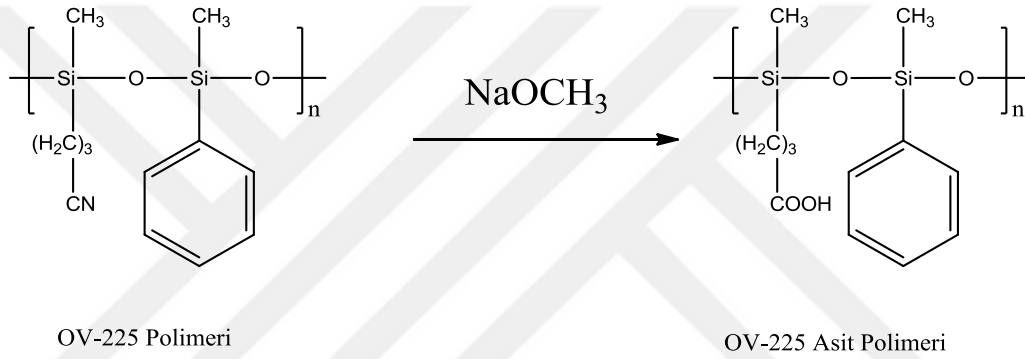


Şekil 1.9. Kaliksarenlerin farklı fonksiyonlandırılması

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

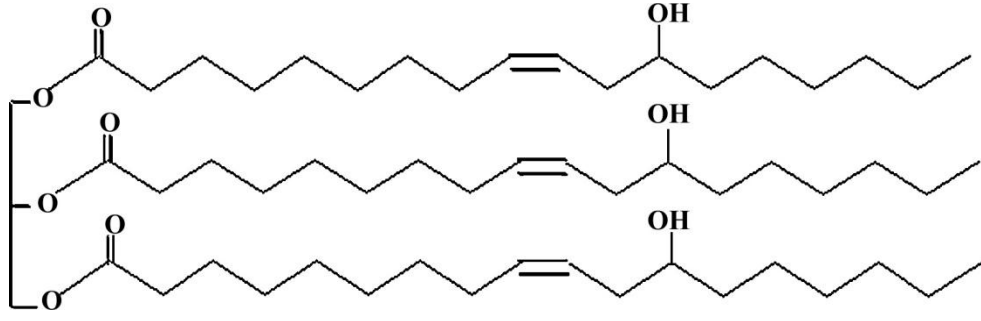
Aminlerin algılanması ile ilgili farklı metotlar kullanılmış ve farklı algılayıcı bileşikler ile çalışmalar yapılmıştır.

Zhou ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.1’de gösterilen asidik fonksiyonel grubu bulunan polisiloksan kaplı piezoelektrik sensöründe sulu ortamda organik aminlerin tespiti çalışmasını yapmışlardır. Bu çalışmada farklı pH aralıklarında çalışarak pH etkisini incelemişlerdir. Çalışmaları iki farklı çözücü ortamında gerçekleştirmişlerdir. Bunlar; 7,14 pH’a sahip tampon çözeltisi ve etanol-su karışımı (v/v : 4/96). Sırasıyla bu çözücü ortamında 10-270 ppm ve 10-250 ppm konsantrasyon aralığında çalışmışlardır (Zhou ve ark., 1997b).



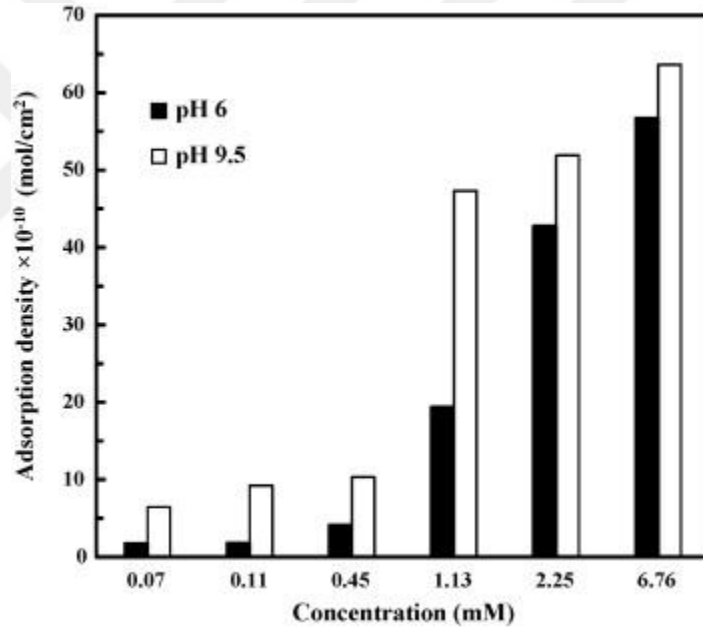
Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan asidik fonksiyonlu polimer malzemenin sentezi

Das ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.2’de gösterilen polimerik hint yağı (castor oil) temelli QCM sensörü ile alifatik aminlerin buharlarının algılanması konusunda çalışmalar yapmışlardır. Polimerik hint yağı çözeltisi içine QCM kristali daldırılıp argon ortamında 100°C’da ısıtılarak kaplama yapılmıştır. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen çalışmalarda, QCM frekansının 5-250 ppm aralığında lineer şekilde arttığını belirlemişlerdir. Metilamin, etilamin, *ter*-bütilamin, dietilamin, trietilamin ve amonyak buharlarının incelendiği bu çalışmada, hassasiyet değeri en yüksek metilamin için 0.917 Hz/ppm olarak hesaplanmıştır (Das ve ark., 2014).



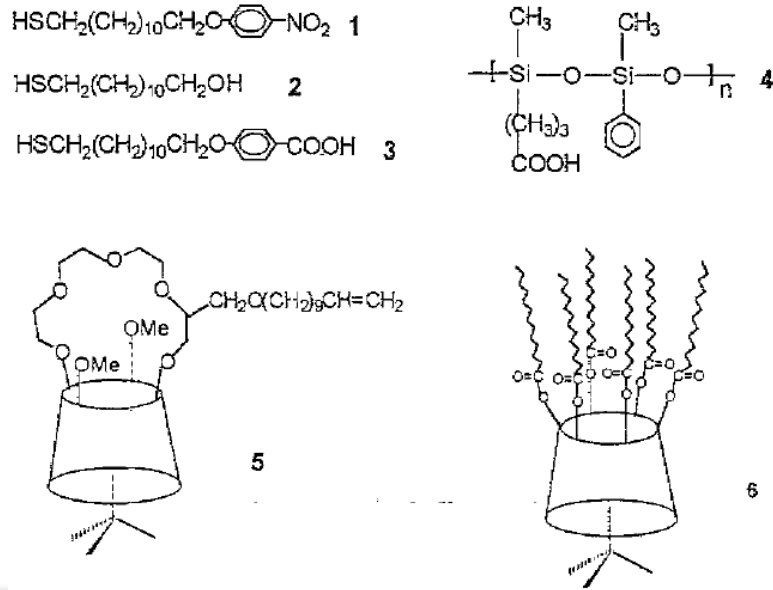
Şekil 2.2. Çalışmada kullanılan hint yağı yapısı

Kou ve ark. yaptıkları çalışmada, QCM-D tekniği kullanarak dodesilamin hidroklorür adsorpsiyon çalışmalarını incelemiştir. Şekil 2.3'te 0,07–6,76 mM konsantrasyon aralığı ve pH 6 ve 9,5 değerlerinde elde edilen adsorpsiyon yoğunluğu (mol/cm^2) değerleri için sonuçlar verilmiştir (Kou ve ark., 2010).



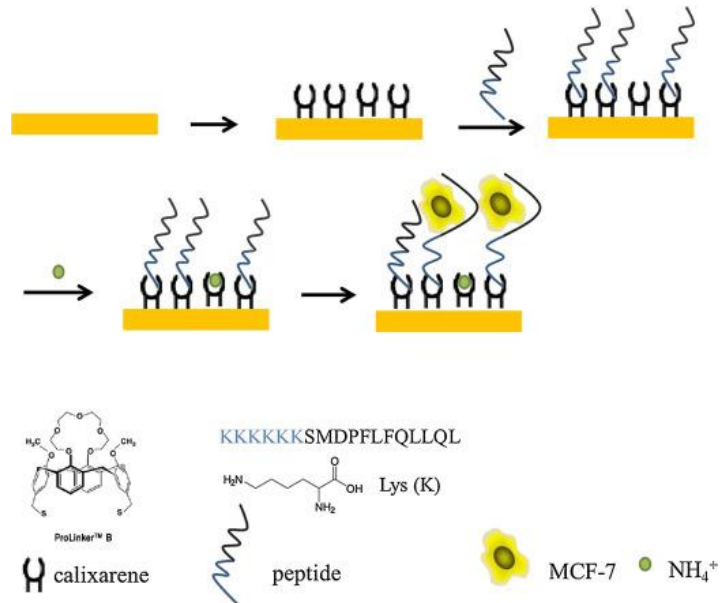
Şekil 2.3. Dodesilamin hidroklorür algılama sonuçları

Zhou ve ark. yaptıkları çalışmada Şekil 2.4'te kaliksaren türevleri ve farklı polimerlerle kaplı QCM sensörünün sıvı ortamdaki organik aminleri algılama özelliklerini incelemiştir. Tek tabakalı ve polimer kaplı QCM sensörünü farklı aminlere karşı, farklı çözelti ve pH ortamlarında denemiştir. Deneylerde çözelti ortamı olarak etanol-su karışımı, 2 mM NaH_2PO_4 - Na_2HPO_4 tampon çözeltisi (pH 7,14) ve 2mM NaAc - Hac tampon çözeltisi (pH 3,98) kullanılmıştır (Zhou ve ark., 1997a).



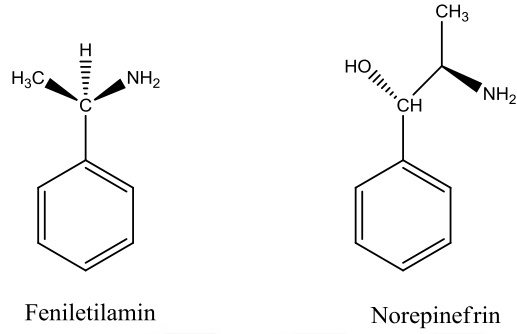
Şekil 2.4. Çalışmada kullanılan algılayıcı bileşikler

Chen ve ark. yaptıkları çalışmada, kaliks[4]aren-crown eter kaplı biyosensör ile göğüs kanser hücresi olan MCF-7'nin SPR yöntemiyle algılama özelliklerini incelemişlerdir. Şekil 2.5'te gösterilen ve tasarlanan peptit içeren tanıyıcı kısmı kaliksaren yüzeyine immobilize etmişlerdir. Tanıyıcı kısımda bulunan peptidin, hücreleri seçici ve hassas şekilde tanımladığını, minimum algılama limitinin (LOD) ise 197 hücre/mL olduğunu belirlemişlerdir (Chen ve ark., 2016).



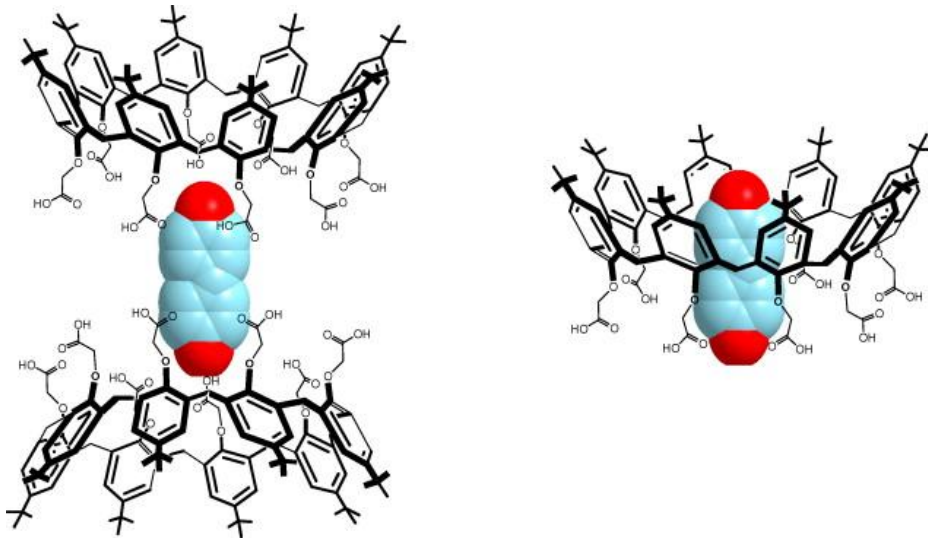
Şekil 2.5. Çalışmada kullanılan kaliksaren bileşiği ve kanser hücresinin algılanması

Grady ve ark. yaptıkları çalışmada, kiral kaliksarenlerin floresans özelliklerini kullanarak kiral aminlerin enantiyomerik karışımlarını incelemişlerdir. Bu çalışma için öncelikle üç kiral kaliksaren türevi sentezlemişler ve Şekil 2.6'da gösterilen 1-feniletilamin ve norepinefrin moleküllerinin enantiyomerleri arasındaki kiral ayırım özelliklerini incelemişlerdir (Grady ve ark., 1996).



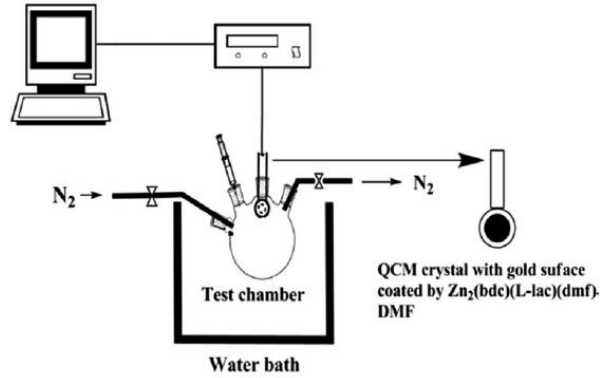
Şekil 2.6. Çalışmada kullanılan analitler

Erdemir ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.7'de gösterilen kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenin karboksilik asit ve metil ester türevlerinin kanserojenik aminlere karşı ekstraksiyon özelliklerini incelemişlerdir. Katı faz ekstraksiyon yöntemi ve kesikli adsorpsiyon işlemi gerçekleştirildikten sonra HPLC ile ölçümleri yapılmıştır. Kanserojenik aminlerin ekstraksiyonu için optimum pH değerlerinin 4, 7 ve 8,5 olduğunu gözlemlemişlerdir. Kaliks[6]aren ile kaliks[8]aren karşılaştırıldığında, ilgili analitlere karşı kaliks[8]arenin daha iyi afiniteye sahip olduğunu belirlemişlerdir (Erdemir ve ark., 2009).



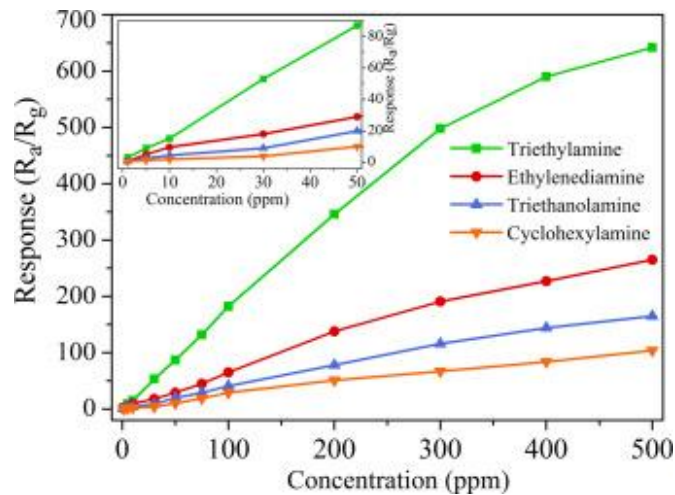
Şekil 2.7. Çalışmada kullanılan bileşiklerin analitlerle etkileşimi

Duan ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.8’de gösterilen kiral metal-organik kaplı QCM sensör sistemini kiral ayırım amacıyla kullanmışlardır. Çinko temelli yapılar ile kaplanan QCM sensörü ile, 1-naftanilettilamin ve 1-fenilettilamin moleküllerinin kiral ayırım özelliklerini incelemişlerdir. Kiral ayırım faktörünün hesaplanmasında sıcaklık ve konsantrasyon parametrelili çalışmışlardır. Sıcaklık arttıkça ayırımın azaldığını, kiral ayırım faktörlerinin ise 1-naftanilettilamin için 1,36 ve 1-fenilettilamin için 2,20 olduğunu belirlemişlerdir (Duan ve ark., 2015).



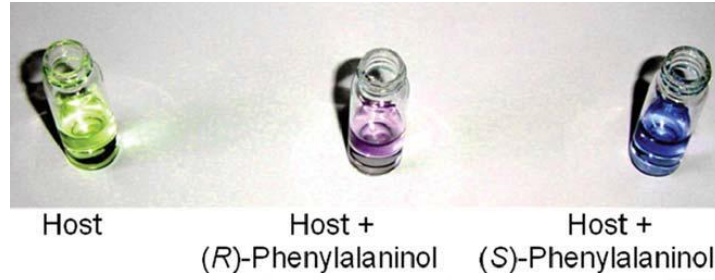
Şekil 2.8. Çalışmada kullanılan sensör sistemi

Tomer ve ark. yaptıkları çalışmada, gözenekli WO_3-SnO_2 nanohibrit yapısını kullanarak yüksek hassasiyetli ve seçimli uçucu organik amin sensörünün özelliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, organik amin türevleri olarak kullanılan trietilamin, etilendiamin, etanolamin ve sikloheksilamin kullanılmıştır. Şekil 2.9’da verilen sonuçlara göre, gözenekli nanohibrit yapı tarafından en hassas algılanan amin türevinin trietilamin olduğu gözlemlenmiştir (Tomer ve ark., 2016).



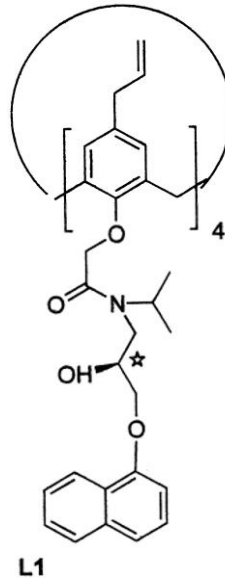
Şekil 2.9. Farklı konsantrasyonlardaki amin türevlerinin algılanma özellikleri

Cho ve ark. yaptıkları çalışmada, kiral crown eter temelli kolorimetrik kiral sensörünü, bazı amino alkol ve aminlerin enantiyomerlerinin tanımlanmasında kullanmışlardır. İncelenen amino alkol ve amin türevleri arasında en iyi algılanan molekülün fenilalaninol olduğunu belirlemişlerdir. Fenilalaninol için dağılım katsayısını (K_S/K_R) 2,51 olarak hesaplamışlardır (Cho ve ark., 2011).



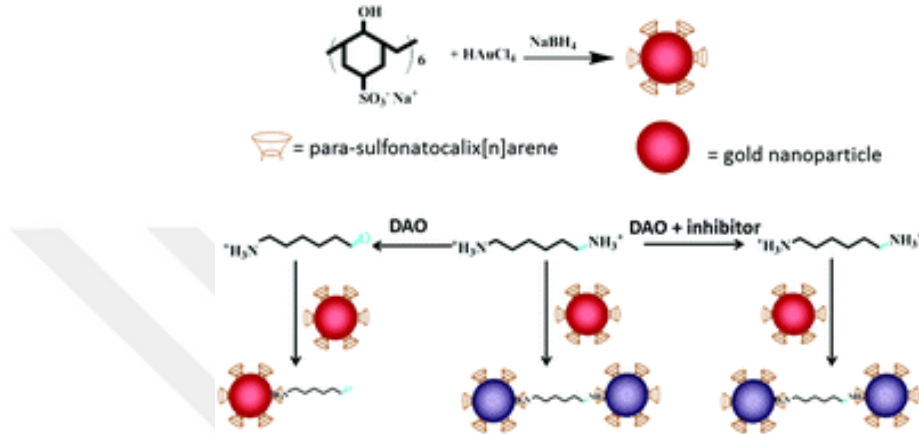
Şekil 2.10. Host ve fenilalaninol komplekslerinin çözeltilerinin renk değişimleri

Lynam ve ark. yaptıkları çalışmada, kiral kaliks[4]aren host bileşiklerinin kiral aminler için enantiyoseçici özelliklerini incelemişlerdir. Şekil 2.11'de gösterilen propanol amit ile türevlendirilmiş *p*-allilkaliks[4]aren molekülünü sentezleyerek kiral aminlerin ayırım özelliklerinde kullanmışlardır (Lynam ve ark., 2002).



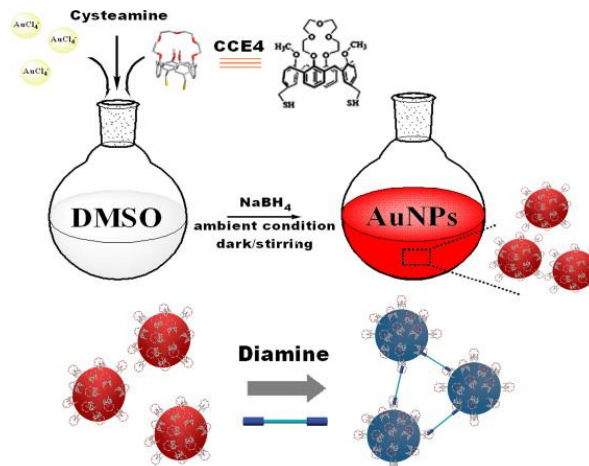
Şekil 2.11. Çalışmada kullanılan kiral kaliks[4]aren bileşiği

Wu ve ark. yaptıkları çalışmada, kaliksaren türevi ile kaplanmış altın nanopartikül ile diamin oksidaz (DAO) aktivitesi için yüksek hassasiyetli kolorimetrik sensör geliştirmişlerdir. Bu biyosensör aktivitesinin, Şekil 2.12’de gösterilen 1,6-hekzadiamin üzerindeki amin grubu ile *p*-sülfanokaliks[6]aren bileşiği arasındaki etkileşime dayandığını belirlemişlerdir. Konsantrasyon aralığı olarak 0,15-4,5 mU/mL seçilmiş ve en düşük algılama limiti ise 0,062 mU/mL olarak belirlenmiştir (Wu ve ark., 2017).



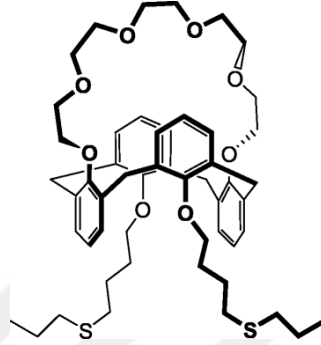
Şekil 2.12. Kaliksaren bileşiklerinin altın nanopartiküle immobilizasyonu ve algılama mekanizması

Chen ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.13’te gösterilen kaliks[4]aren türevi kaplı altın nanopartikül kullanarak alifatik diaminlerin görsel olarak algılanmasını incelemişlerdir. Hazırladıkları kaliks[4]aren crown eter kaplı altın nanopartikülü spermidin, spermin, kadaverin ve putresin gibi daimin moleküllerinin algılanmasında kullanmışlar ve yapının spermidin ve spermine karşı seçimli olduğunu belirlemişlerdir (Chen ve ark., 2015).



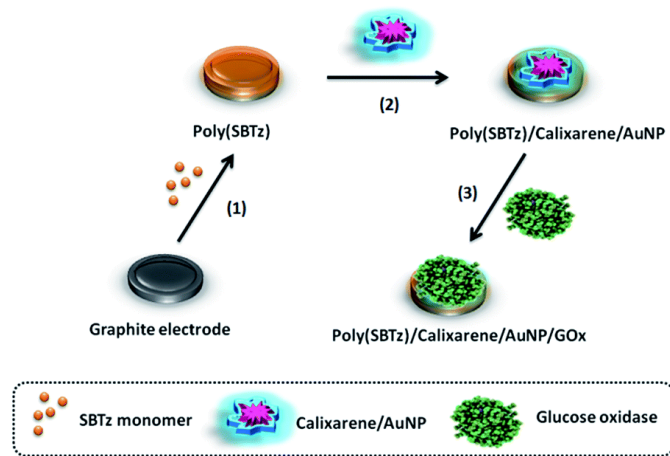
Şekil 2.13. Chen ve ark. yaptığı çalışma

Saiapina ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.14'te gösterilen kaliks[4]aren crown temelli kondüktometrik sensör ile amonyum iyonu algılama özelliklerini incelemişlerdir. Kaliks[4]aren crown bileşiğinin amonyum algılama özelliklerini, iletkenlik ölçme ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi yöntemleriyle incelemişlerdir. Geliştirmiş oldukları sensör ile 0,01-1,5 mM konsantrasyon aralığında çalışmışlar ve en düşük algılama limitini 10 μM olarak belirlemişlerdir (Saiapina ve ark., 2016).



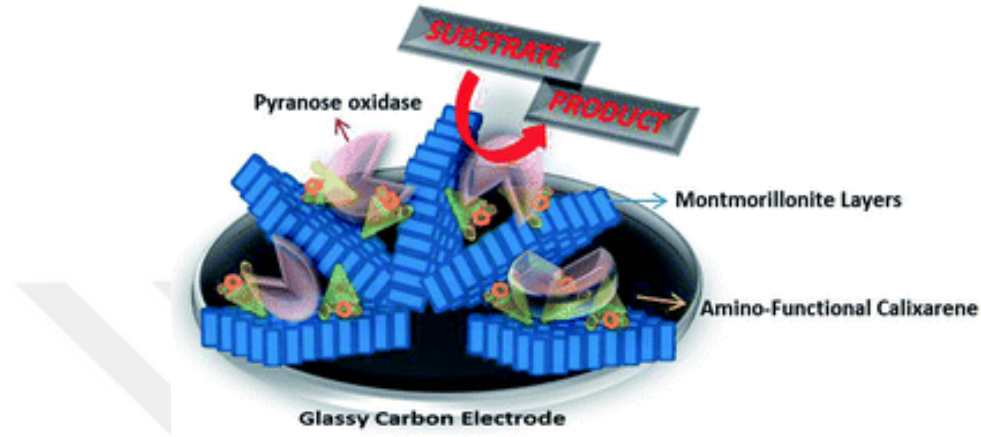
Şekil 2.14. Çalışmada kullanılan kaliks[4]-crown eter bileşiği

Gokoglan ve ark. yaptıkları çalışmada, Şekil 2.15'te gösterilen kaliksaren türevi içeren altın nanopartikülün glikoz için biyosensör özelliklerini incelemişlerdir. Kaliksaren türevinde bulunan karboksil grupları ile biyoanalitin amino grupları arasındaki etkileşimin enzim immobilizasyonunda etkili olduğunu belirlemişlerdir. Geliştirilen bu biyosensör ile yapılan glikoz algılama çalışmalarında, 0,005-0,5mM konsantrasyon aralığında çalışılmış ve en düşük algılama limiti ise 0,004 mM olarak belirlenmiştir (Gokoglan ve ark., 2015).



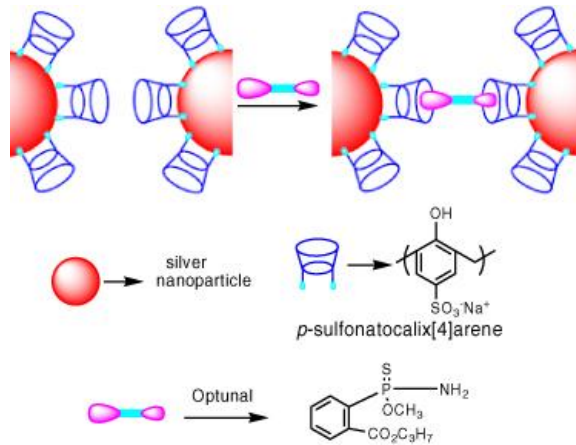
Şekil 2.15. Kaliksaren bileşiğinin AuNP üzerine immobilizasyonu

Sonmez ve ark. yaptıkları çalışmada, kaliksaren modifiyeli montmorillonit kil yapısının biyoalgılama özelliklerini incelemişlerdir. Şekil 2.16'da gösterilen Amino fonksiyonlu kaliksaren ile modifiye edilen montmorillonit yapısını albümin, glutaraldehit ve piranoz oksidaz yardımı ile elektrotta immobilize etmişlerdir. Elde edilen elektrotu ise glukoz algılama çalışmalarında kullanmışlardır (Sonmez ve ark., 2014).



Şekil 2.16. Kaliksaren modifiyeli montmorillonit elektrot yapısı

Xiong ve ark. yaptığı çalışmada, kaliksaren modifiyeli gümüş nanopartikül temelli moleküller ile sularda pestisitlerin kolorimetrik algılaması özelliklerini incelemişlerdir. Şekil 2.17'de gösterildiği gibi sentezledikleri *p*-sülfanokaliks[8]aren ve *p*-sülfanokaliks[4]aren modifiyeli gümüş nanopartiküller ile sularda farklı yapılarıdaki pestisitlerin algılanmasını incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmalar sonucunda, kaliksaren temelli biyosensörlerin optunal molekülüne karşı seçimli olduğunu belirlemişlerdir (Xiong ve Li, 2008).



Şekil 2.17. Kaliksaren modifiyeli gümüş nanopartikül gösterimi

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Kiral amin algılama çalışmalarında, kaliks[4]aren bileşikleri ile hazırlanan kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin kiral aminlere karşı vermiş olduğu tepkileri ölçmek için, QCM cihazı (Stanford Research Systems–QCM200) kullanılmıştır. QCM cihazında kullanılan sensör kristalleri salınımlarını 5 MHz da gerçekleştirmektedir. QCM kristallerinin yoğunluğu ve kesme modülü (shear modulus- μ) sırasıyla 2,648 g/cm³, 2,947×10¹¹ g cm⁻¹ s²'dir.

Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyon işlemi için NMR spektrumları Varian marka 400 MHz spektrofotometre cihazından alındı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değeri (δ) ppm cinsinden verildi. Sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevlerinin erime noktası tayinleri için Gallenkamp marka cihaz kullanıldı. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum 100 spektrofotometresinden alındı. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), silika jel (SiO₂, Merck 60 F₂₅₄) ile kaplanmış alüminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Sentez işlemlerinde kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich, Fluka ve Acros firmalarından alındı.

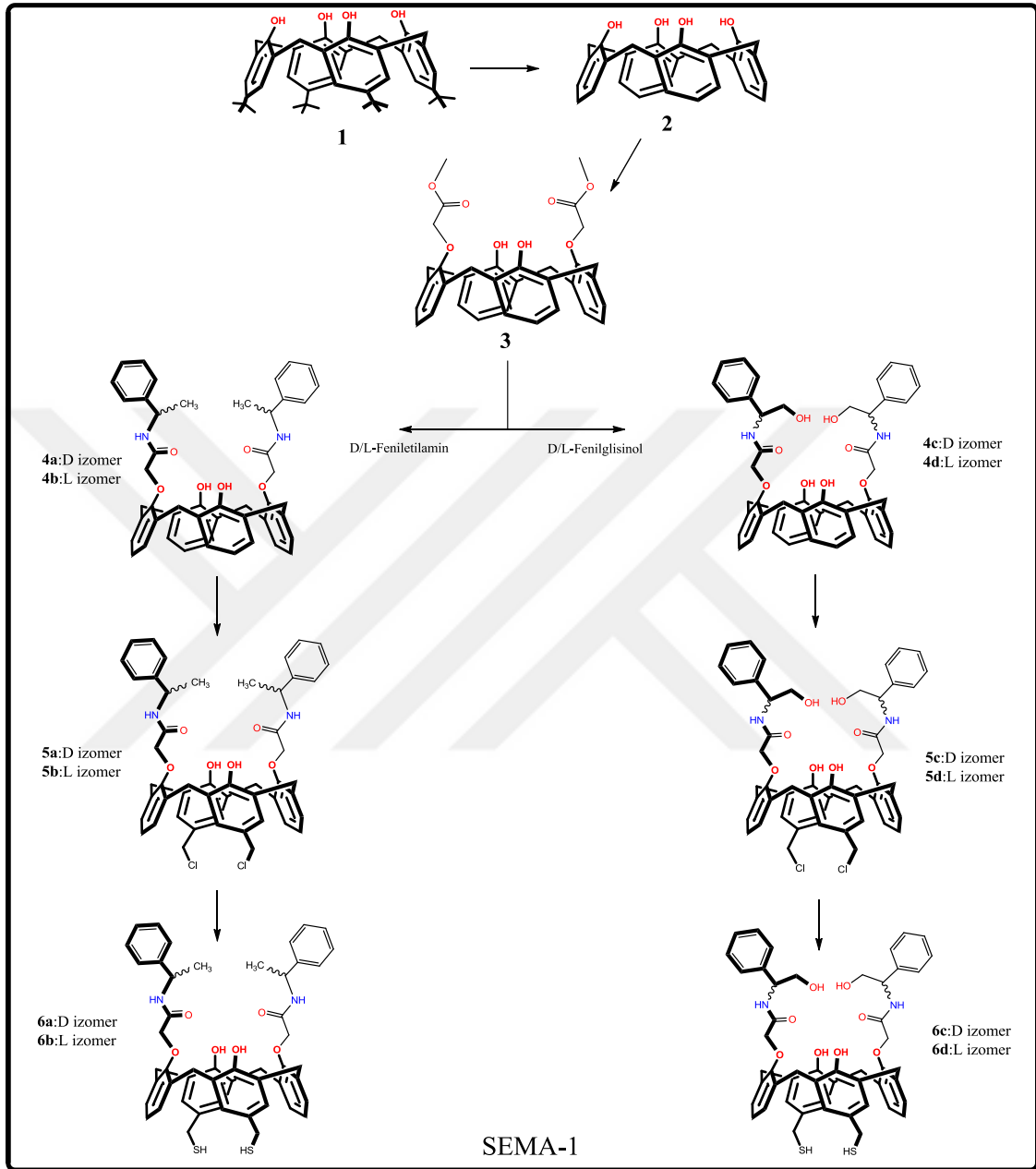
3.2. Kiral Kaliksaren Temelli Bileşiklerin Sentezi

Kiral amin algılama amaçlı olarak sentezlenecek olan kiral kaliks[4]aren bileşiklerin sentezleri, Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 de gösterildiği gibi kaliksarenin türevlendirilebilme özelliklerinden yola çıkılarak fenolik oksijen (lower rim) ve *p*-pozisyonu (upper rim) üzerinden türevlendirilmek üzere iki şema halinde gerçekleştirildi. Tez çalışmalarında sentezlenen bileşiklerden bazıları literatürdeki metotlara göre, diğerleri ise yeni geliştirilen metotlara göre sentezlendi.

3.2.1. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin fenolik oksijen üzerinden (lower rim) eldesi (Şema-1)

Kaliksarenler, halkalı yapıda olması kolaylıkla türevlendirilebilmesi ve farklı büyüklükte molekül boşluğu oluşturabilmesi nedeniyle farklı alanlarda kullanılabilirler (Böhmer, 1995). Kiral kaliks[4]aren türevleri elde etmek için

kaliks[4]aren bileşiğinin halkalı yapısından yararlanarak ve fenolik oksijenler üzerinden, kiral aminler ile türevlendirme yapılarak Şema-1'e göre sentezler gerçekleştirildi.

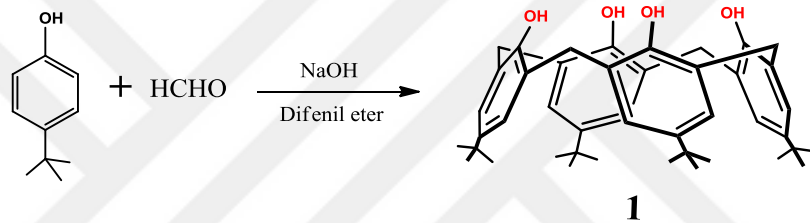


Şekil 3.1. Fenolik oksijenlerden kiral kaliks[4]aren eldesi için sentetik şema (Şema-1)

3.2.1.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren (1)

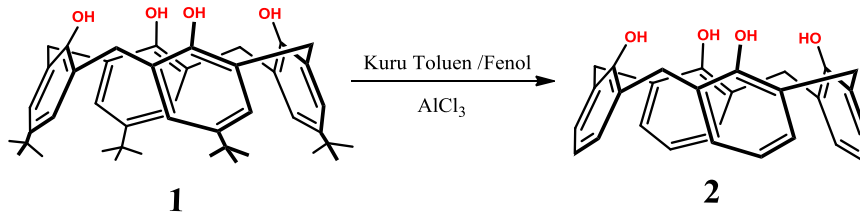
1L'lik bir balona, 100 g (0,67 mol) *p-ter*-bütilfenol, 62,30 mL (0,83 mol) %37'lik formaldehit ve 1,20 g (0,03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı, banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120°C'da sabit tutularak ksilol başlığı takılı geri soğutucu

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



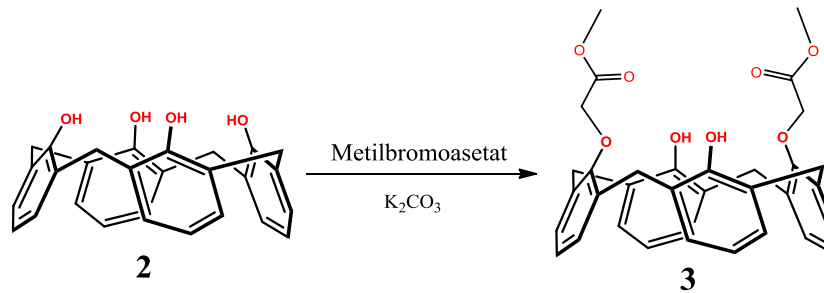
3.2.1.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksi kaliks[4]aren (2)

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



3.2.1.3. 25,27-dimetoksikarbonil metoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3)

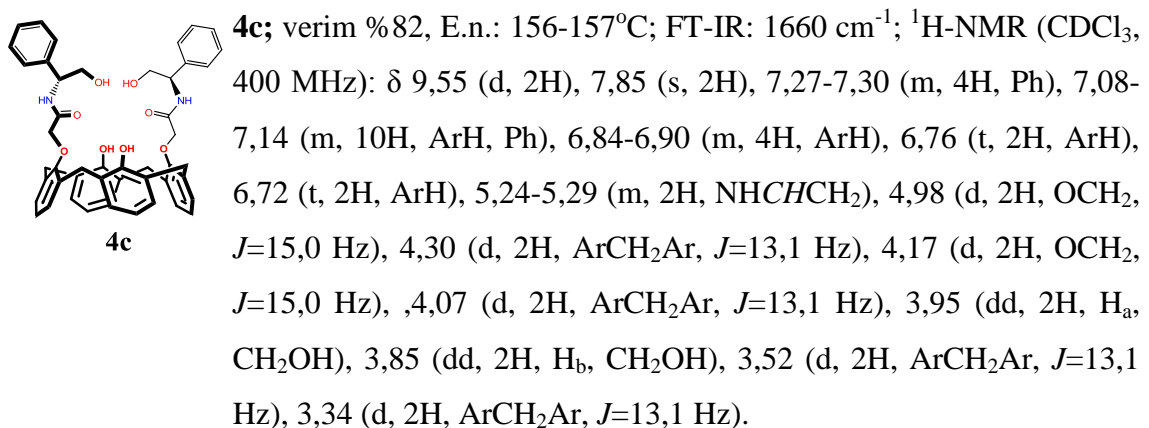
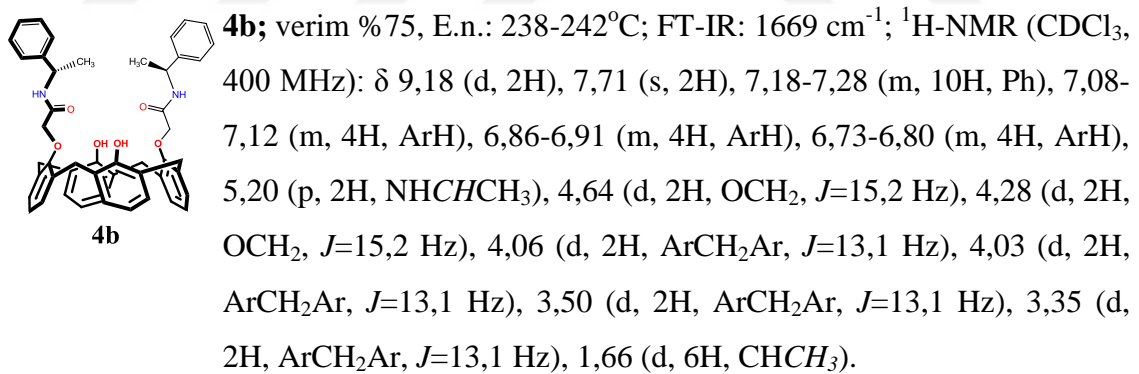
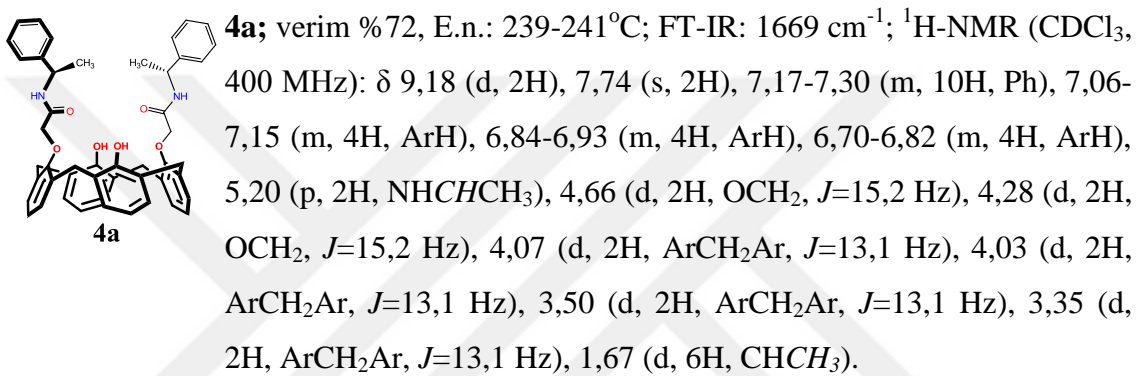
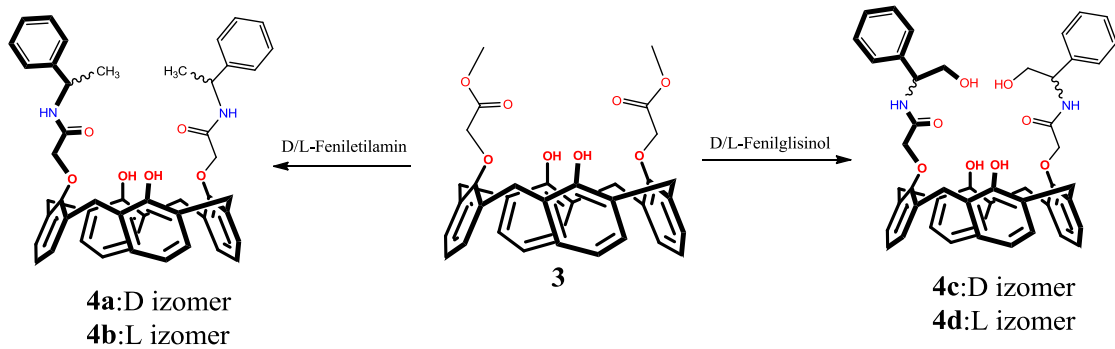
5,0 g (9,43 mmol) **2** numaralı bileşik ve 2,60 g (18,86 mmol) K_2CO_3 200 mL kuru asetonun içinde bir saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra 30 dk süreyle 2,19 mL (18,86 mmol) metilbromoasetat damla damla eklenir ve 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon sonunda, çözücünün bir kısmı distile edilir ve sırasıyla seyreltik HCl çözeltisi içinde çöktürülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen ürün diklorometan/hekzan çözücü sisteminde kristallendirilir ve %75 verimle 5,02 g **3** numaralı bileşik elde edilir (Collins ve ark., 1991). E.n.: 206°C. IR: 3430 cm^{-1} (OH), 1755 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 3,39 (d, $J=13,3$, 4H, ArCH₂Ar), 3,87 (s, 6H, OCH₃), 4,46 (d, $J=13,3$, 4H, ArCH₂Ar), 4,75 (s, 4H, OCH₂), 6,65 (t, $J=7,6$, 2H, ArH), 6,73 (t, $J=7,6$, 2H, ArH), 6,89 (d, $J=7,6$, 4H, ArH), 7,02 (d, $J=7,6$, 4H, ArH), 7,52 (s, 2H, ArOH).

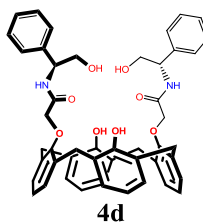


3.2.1.4. 25,27-diamido-26,28-dihidroksi kiral kaliks[4]aren türevleri (4a-4d)

2,27 g (4,0 mmol) **3** numaralı bileşiğin 20 mL toluendeki çözeltisi üzerine 1:2 oranında toluen-metanol çözeltisindeki kiral amin çözeltisi damlatılarak eklenir. Reaksiyon 30 dk boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra geri soğutucu ile kaynatılır. Reaksiyon boyunca İTK ile kontrol edilerek, başlangıç maddesi görülmeyene kadar devam ettirilir. Daha sonra reaksiyon, çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır ve

kalan katı madde metanol ile bir kaç kez yıkanarak, kiral kaliks[4]aren amit türevleri **4a**, **4b**, **4c** ve **4d** bileşikleri elde edilir (Kocabas ve ark., 2006; Kocabas ve ark., 2008).

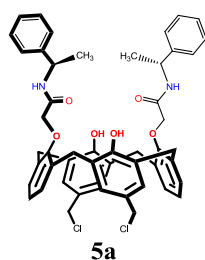
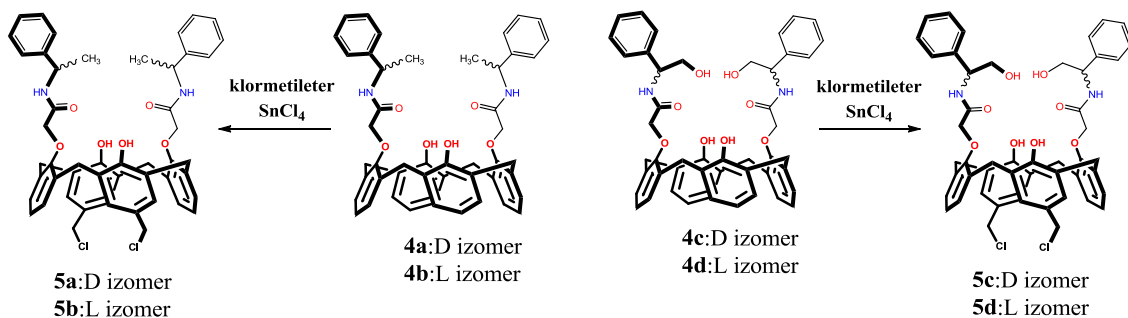




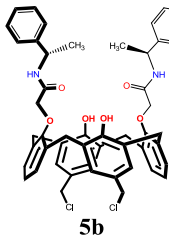
4d; verim %81, E.n.: 155-158 °C; FT-IR: 1660 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,55 (d, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,27-7,29 (m, 4H, Ph), 7,07-7,13 (m, 10H, ArH, Ph), 6,86-6,91 (m, 4H, ArH), 6,73-6,77 (m, 4H, ArH), 5,24-5,29 (m, 2H, NHCHCH₂), 4,97 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,0 Hz), 4,29 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz),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

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

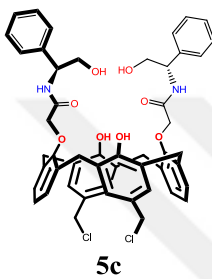
Klormetileter (37 mmol) ve SnCl₄ (17 mmol), -10°C'da 100 mL kloroform içine ilave edilerek karıştırılır. 20 mL kloroform içinde çözülmüş diamit türevi (**4a-4d**) (1 mmol) damla şeklinde çözeltiye eklenir. Diamit türevinin eklenmesi bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında 50 dk daha karıştırılır. İki kez 50 mL distile su ile ekstraksiyon yapılır, katının rengi ekstraksiyon sonrasında giderilir. Ekstraksiyon sonrası organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur, çözücü uzaklaştırılır, kalan kısım hekzan ile etkileştirildikten sonra klormetilli kiral kaliks[4]aren diamit türevleri **5a**, **5b**, **5c** ve **5d** bileşikleri katı olarak elde edilir.



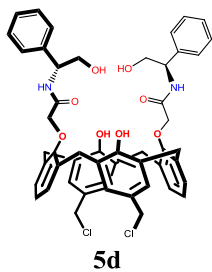
5a; verim %60, E.n.: 141-143°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,03 (d, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 10H, Ph), 7,12 (s, 4H, ArH), 6,92-6,95 (m, 4H, ArH), 6,84 (t, 2H, ArH), 5,18 (p, 2H, NHCHCH₃), 4,62 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,4 Hz), 4,52 (s, 4H, CH₂Cl), 4,27 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,4 Hz), 4,01 (dd, 4H, ArCH₂Ar,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



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



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

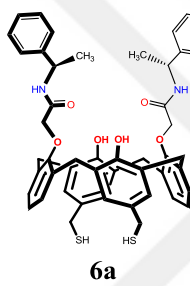
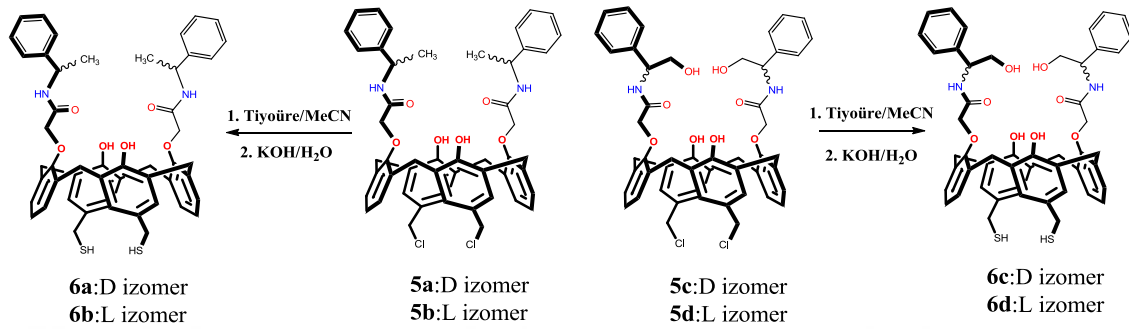


5d; verim %63, E.n.: 234-236°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,80 (d, 2H), 7,25-7,27 (m, 4H, Ph), 7,21 (s, 2H), 7,07 (d, 2H, Ph), 6,89-6,93 (m, 8H, ArH, Ph), 6,72-6,81 (m, 6H, ArH, Ph), 5,66-5,72 (m, 2H, NHCHCH_2), 5,11 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 4,93 (s, 2H, CH_2OH), 4,52 (s, 4H, CH_2Cl),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

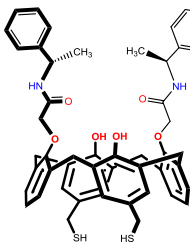
3.2.1.6. 5,17-ditiyol-25,27-diamido-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren türevleri (6a-6d)

40 mL asetonitril içerisinde **5a-5d** numaralı bileşikler (1 mmol) ve tiyoüre (10 mmol) eklenerek geri soğutucu ile reaksiyon İTK'de başlangıç maddesi görülmeyene kadar kaynatılır. Reaksiyon tamamlandığında, çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Katı kısım 30 mL distile su ile çözünür, üzerine KOH (20 mmol) eklenir. Karışım 2 saat kaynatılır, bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen karışım 1 M HCl ve iki kez 40 mL

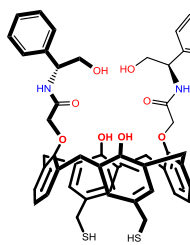
kloroform ile ekstrakte edilir, organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur. Organik fazın çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır, kalan katı hekzan:diklorometan sisteminde kristallendirilerek tiyol uçlu kiral kaliks[4]aren amit türevleri **6a**, **6b**, **6c** ve **6d** elde edilir.

**6a**

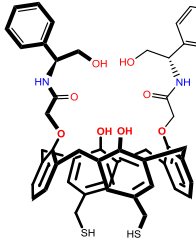
6a; verim %55, E.n.: 204-206°C (bozunma); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,12 (d, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,05-7,25 (m, 14H, Ph), 6,90-6,95 (m, 4H, ArH), 6,80 (t, 2H, ArH), 5,13-5,22 (m, 2H, NHCHCH₃), 4,68 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,3 Hz), 4,26 (d, 2H, OCH₂, *J*=15,3 Hz), 3,95-4,08 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3,49-3,58 (m, 6H,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



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



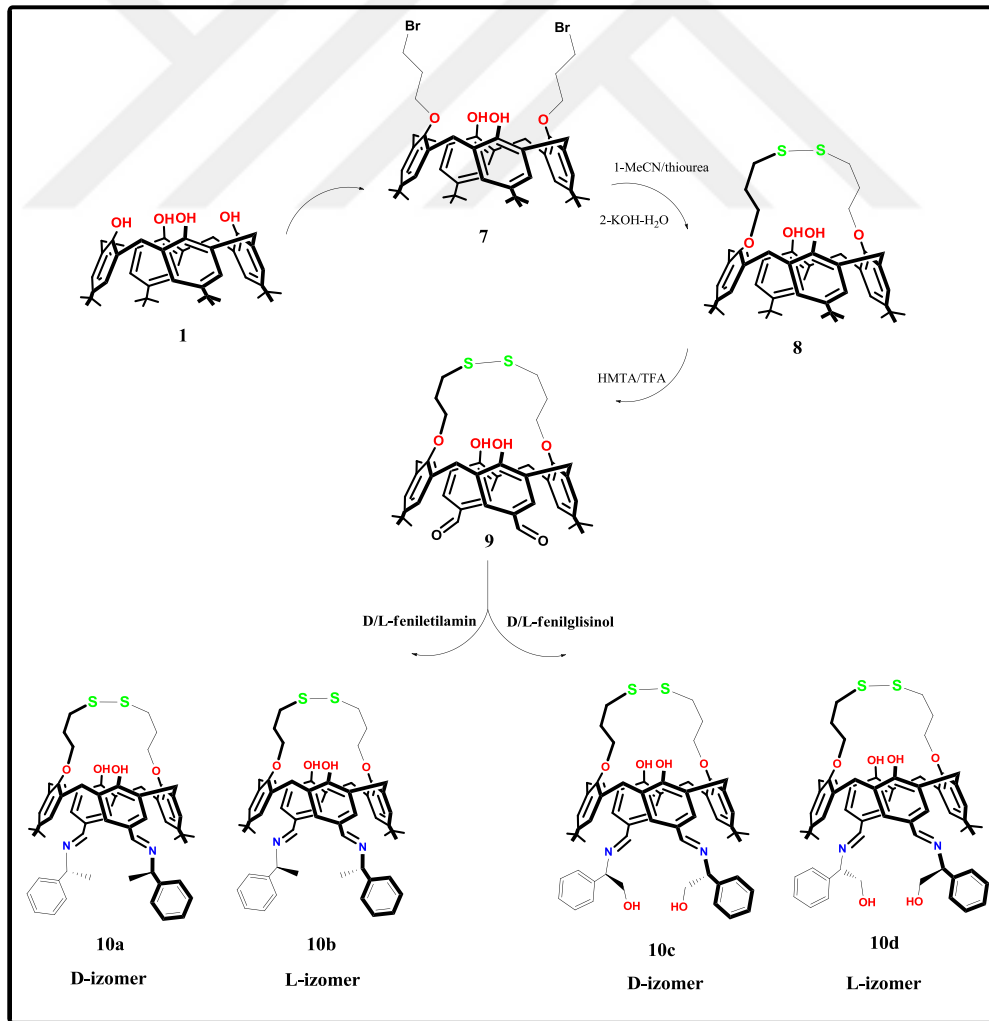
6c; verim %55, E.n.: 310 °C (bozunma); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,82 (d, 2H), 6,66-7,30 (m, 20H, ArH, Ph), 5,66 (brs, 2H, NHCHCH₂), 5,07-5,16 (m, 2H, OCH₂), 4,91 (s, 2H, CH₂OH), 4,14-4,33 (m, 4H, OCH₂, CH₂OH (H_a)), 3,73-4,05 (m, 6H, ArCH₂Ar, CH₂OH (H_b)), 3,56 (brs, 4H, CH₂SH), 3,03 (d, 2H, ArCH₂Ar,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



6d; verim % 55, E.n.: 310°C (bozunma); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,80 (d, 2H), 6,65-7,31 (m, 20H, ArH, Ph), 5,66 (brs, 2H, NHCHCH_2), 5,10 (d, 2H, OCH_2 , $J=15,4$ Hz), 4,91 (s, 2H, CH_2OH), 4,13-4,34 (m, 4H, OCH_2 , CH_2OH (H_a)), 3,74-4,05 (m, 6H, ArCH_2Ar , CH_2OH (H_b)), 3,55 (brs, 4H, CH_2SH), 3,02 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=13,1$ Hz), 2,01 (brs, 2H, SH).

3.2.2. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin *p*-pozisyonu (upper rim) üzerinden eldesi (Şema-2)

Kiral Kaliks[4]aren türevleri elde etmek için ayrıca kaliks[4]aren bileşiğinin halkalı yapısından yararlanarak ve *p*-pozisyonu üzerinden kiral aminlerle türevlendirme yapılarak Şema-2'ye göre sentezler gerçekleştirildi.



Şekil 3.2 Sentezlenen Kiral Kaliks[4]aren bileşikleri için hazırlanan Şema-2

3.2.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (7)

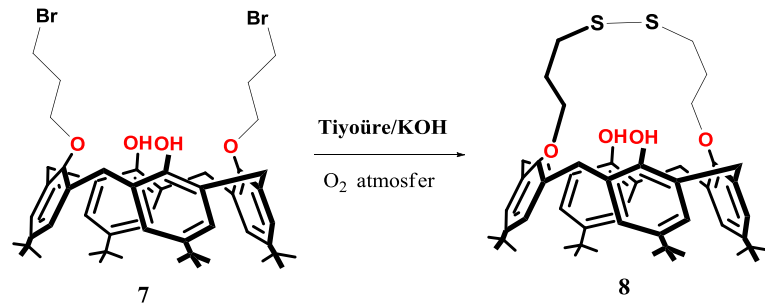
1 g (1,54 mmol) **1** nolu bileşik ile 0,53 g (3,85 mmol) K₂CO₃ ve 1,56 mL (15,4 mmol) 1,3-dibromopropan, 100 mL asetonitril içinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon tamamlandığında çözücü vakum altında uzaklaştırılır, katı diklorometan ile çözülür, 1 M HCl ile yıkanır. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Metanol ile yıkanarak reaksiyona girmeyen 1,3-dibromopropan uzaklaştırılır, katı kurutulur bileşik **7** elde edilir (Li ve ark., 1999). Verim; %90, E.n.; 291°C (Lit. 288-290°C). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (s, 2H), 7,03 (s, 4H, ArH), 6,87 (s, 4H, ArH), 4,25 (d, 4H, J=13,1 Hz, ArCH₂Ar), 4,10 (t, 4H, OCH₂), 4,01 (t, 4H, CH₂Br), 3,33 (d, 4H, J=13,1 Hz, ArCH₂Ar), 2,51 (p, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 1,26 (s, 18H, But), 1,01 (s, 18H, But).



3.2.2.2. 5,11,17,23-tetra-*ter*-Bütil-25,27-bis(3-disülfidpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (8)

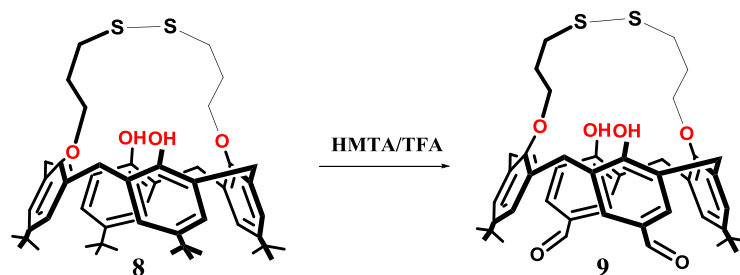
100 mL asetonitril içerisinde 1 g (1,12 mmol) **7** numaralı bileşik ve 0,85 g (11,2 mmol) tiyoüre 24 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Süresi tamamlanan reaksiyon oda sıcaklığına getirildikten sonra, 20 mL distile suda çözülmüş 22,4 mmol (0,89 g) KOH çözeltisi eklenir ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü vakum altında uzaklaştırılır, kalan katı 1 M HCl ile etkinleştirilir. Karışım 2 kez 40 mL diklorometan ile ekstrakte edilir ve sırasıyla organik faz ayrılarak MgSO₄ ile kurutulur, organik faz çözücüsü vakum altında uzaklaştırılarak, kaliks[4]aren disülfid türevi **8** saf olarak elde edilir. Verim; %80, E.n.; 190°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (s, 2H), 7,05 (s, 4H, ArH), 7,03 (s, 4H, ArH), 4,25 (d, 4H, J=13,1 Hz, ArCH₂Ar), 4,11 (t, 4H, OCH₂),

3,45 (m, 4H, CH₂S), 3,39 (d, 4H, $J=13,1$ Hz, ArCH₂Ar), 2,40 (brs, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 1,26 (s, 18H, But), 1,15 (s, 18H, But).



3.2.2.3. 5,17-dialdehit-11,23-di-*ter*-Bütül-25,27-bis(3-disülfıtpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (9)

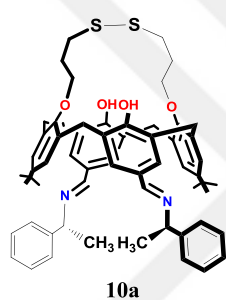
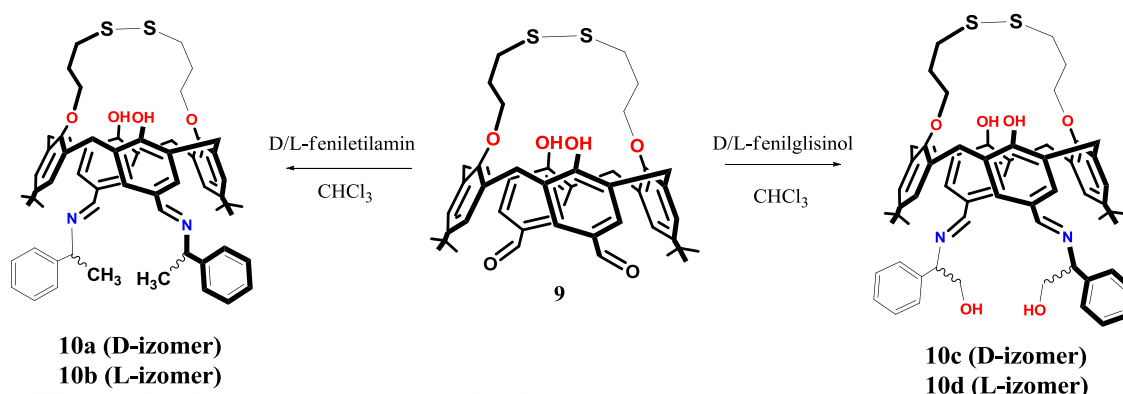
1 g (1,26 mmol) 8 numaralı bileşik, 7,06 g (50,4 mmol) heksametilentetramin (HMTA) ile 50 mL trifloroasetik asit içinde 40 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Süresi tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına getirilerek HCl çözeltisi ile çöktürülür ve çökelek saf su ile yıkanarak asitliği giderilir. Elde edilen katı vakum altında kurularak bileşik 9 elde edilir (Chawla ve ark., 2006). Verim; %70, E.n.; 182°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,77 (s, 2H), 9,47(s, 2H), 7,63 (s, 4H, ArH), 7,04 (s, 4H, ArH), 4,22 (d, 4H, $J=13,1$ Hz, ArCH₂Ar), 4,14 (t, 4H, OCH₂), 3,53 (d, 4H, $J=13,1$ Hz, ArCH₂Ar), 3,41 (t, 4H, CH₂S), 2,42 (brs, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 1,11 (s, 18H, But).



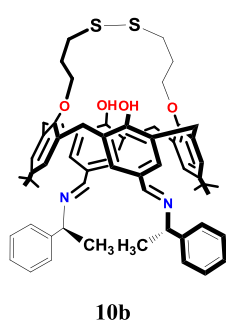
3.3.2.3 5,17-dialdehit-11,23-di-*ter*-Bütül-25,27-bis (3-disülfıtpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (10a-10d)

0,5 g (0,68 mmol) 9 numaralı bileşik ve kiral amin türevleri (3,38 mmol) MgSO₄ içeren 40 mL kloroformda 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Süre

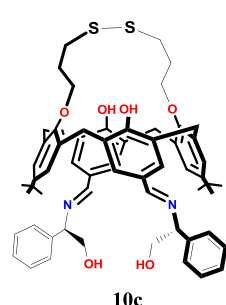
tamamlandıktan sonra $MgSO_4$ süzülerek karışımdan ayrılır. Kalan kloroform vakum altında uzaklaştırılır, elde edilen katı **10a** ve **10b** için diklorometan/hekzan sisteminde ve **10c** ve **10d** için ise diklorometan/metanol sisteminde kristallendirilir.



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

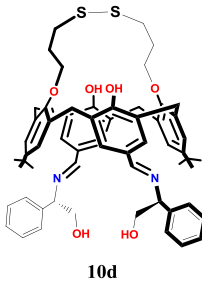


10b; verim %61; E.n.:163-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,58 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, ArH), 7,19-7,40 (m, 15H, ArH, Ph), 7,10 (d, 1H, $J=2,34$ Hz, ArH), 7,05 (d, 1H, $J=2,34$ Hz, ArH), 4,46 (q, 2H, CHCH_3), 4,23 (d, 2H, $J=12,5$ Hz, ArCH_2Ar), 4,18 (d, 2H, $J=12,5$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



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

4H, CH_2OH), 3,49 (dd, 4H, $J=13,1, 5,6$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3,41 (brs, 4H, CH_2S), 2,43 (brs, 4H, $OCH_2CH_2CH_2$), 0,98-1,26 (m, 18H, But).

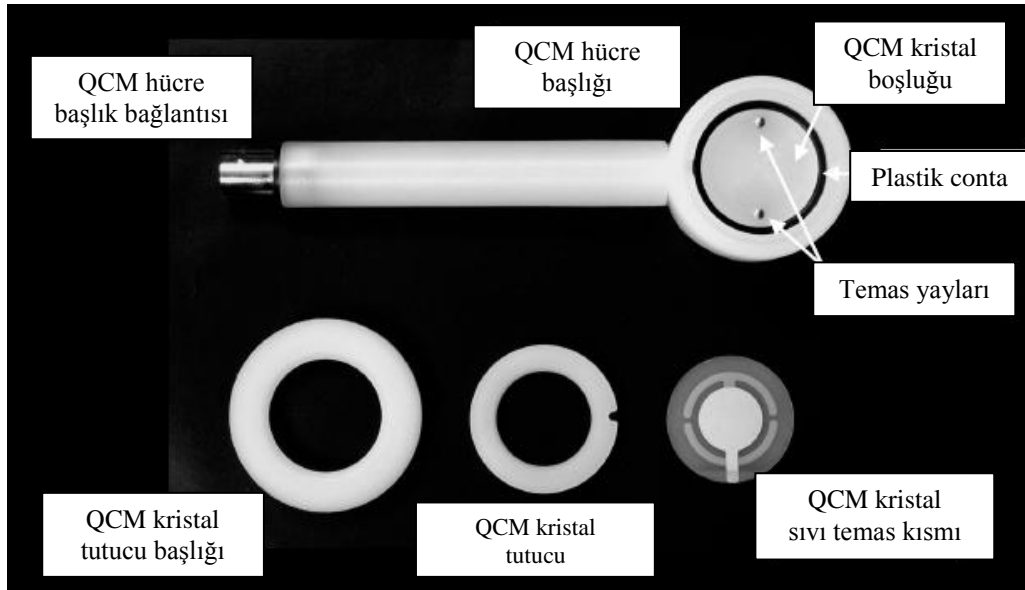


10d; verim %57; E.n.:188-190°C; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,10 (s, 2H), 8,21 (s, 2H), 7,62 (d, 1H, $J=1,76$ Hz, ArH), 7,21-7,43 (m, 13H, ArH, Ph), 7,09 (brs, 3H, ArH, Ph), 7,01 (d, 1H, $J=2,15$ Hz, ArH), 4,42 (dd, 2H, $CHCH_2OH$), 4,27 (d, 2H, $J=13,1$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4,18 (d, 2H, $J=13,1$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4,13 (t, 4H, OCH_2), 3,87-3,96 (m, 4H, CH_2OH), 3,48 (dd, 4H, $J=13,1, 5,6$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3,41 (brs, 4H, CH_2S), 2,42 (brs, 4H, $OCH_2CH_2CH_2$), 0,97-1,25 (m, 18H, But).

3.3. Kiral Amin Algılama Çalışmaları

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

Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörleri hazırlanmadan önce QCM kristallerinin temizlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, QCM kristalleri ultrasonik banyo içerisinde 5 dk kloroform ile temizlendi. Daha sonra saf su ve etanol ile yıkandı, yüksek saflıktaki azot gazı ile kurutuldu. Temizlenen QCM kristallerinin temel frekans değerlerinin ölçülmesi için Şekil 3.3'te gösterilen QCM sensör sistemine yerleştirildi.



Şekil 3.3. QCM sensör sistemine ait hücre ekipmanları

Temizlenen ve temel frekans değeri ölçülen QCM kristallerine kiral kaliks[4]aren türevlerinin immobilizasyon işlemi için sentezlenen türevlerin kloroformda 1 mM'lık çözeltileri hazırlandı. Çözeltide bekletme (soaking) metodu kullanılarak sensör filmleri elde edildi. Bunun için öncelikle bir beher içine 3 mL kloroform, 3 µL kiral kaliks[4]aren türevi eklendi ve çözelti ortamına QCM kristali yerleştirildi. Elde edilen çözeltilerdeki kloroformun bir gün bekletilerek tamamen uzaklaşmasıyla kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörler elde edildi. Kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin QCM kristali üzerine kaplanmasından dolayı meydana gelen kütle değişiminin Hertz birimi cinsinden ölçülebilmesi için QCM kristali yeniden sisteme takılarak frekans ölçümü yapıldı. Temel frekans değeri ile son ölçülen değer arasındaki fark, Hertz olarak QCM kristaline immobilize olan kiral kaliks[4]aren türevinin kütlesi olarak kaydedildi.

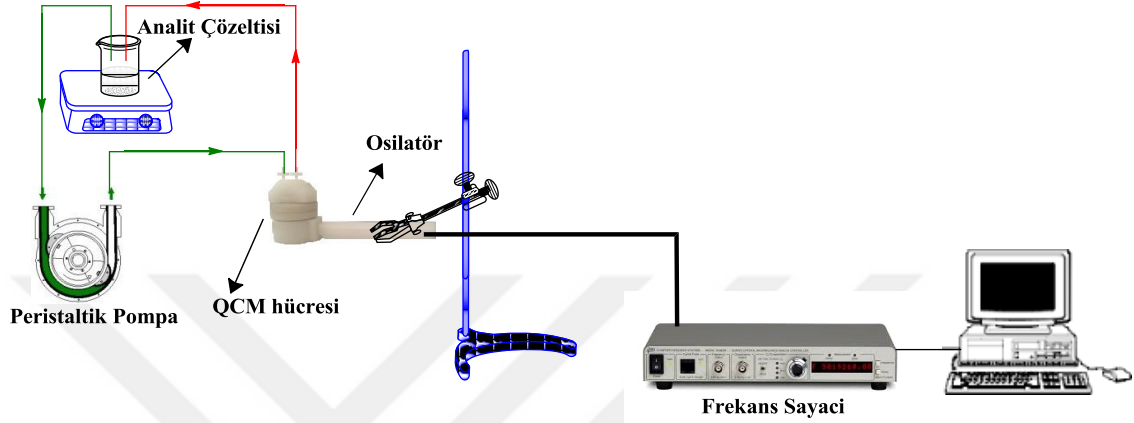
3.3.2. QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi

Kiral amin algılama çalışmaları için Şekil 3.4'te gösterilen QCM sistemi kullanıldı. QCM sisteminin bilgisayar bağlantısı sağlandıktan sonra alınan sinyaller bilgisayar yardımıyla kaydedildi. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli her bir QCM sensör filmi oluşturulurken filmlerin kaplama öncesi ve sonrasında Hertz cinsinden frekans değerleri okunarak kaydedildi. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler frekans ölçümleri tamamlandıktan sonra, sıvı temaslı sistemde (flow-cell) çalışmak üzere, QCM sisteminin akış hücresine yerleştirildi.



Şekil 3.4. Kiral amin algılama çalışmalarında kullanılan QCM sistemi

Algılama çalışmaları, kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensör yüzeyi ile kiral amin çözeltisinin etkileşebileceği şekilde gerçekleştirildi. Şekil 3.5'te deneylerde kullanılan QCM ölçüm düzeneğinde görüldüğü gibi QCM akış hücreğine kiral amin çözeltileri peristaltik pompa yardımıyla gönderildi. Sistemden öncelikle saf su geçirilerek sistemin kararlı hale gelmesi sağlandı.



Şekil 3.5. Deneylerde kullanılan QCM ölçüm düzeneği

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

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

Sauerbrey Eşitliğinde;

Δm : Kristal yüzeyindeki kütle değişimini (g),

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

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

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

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

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

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

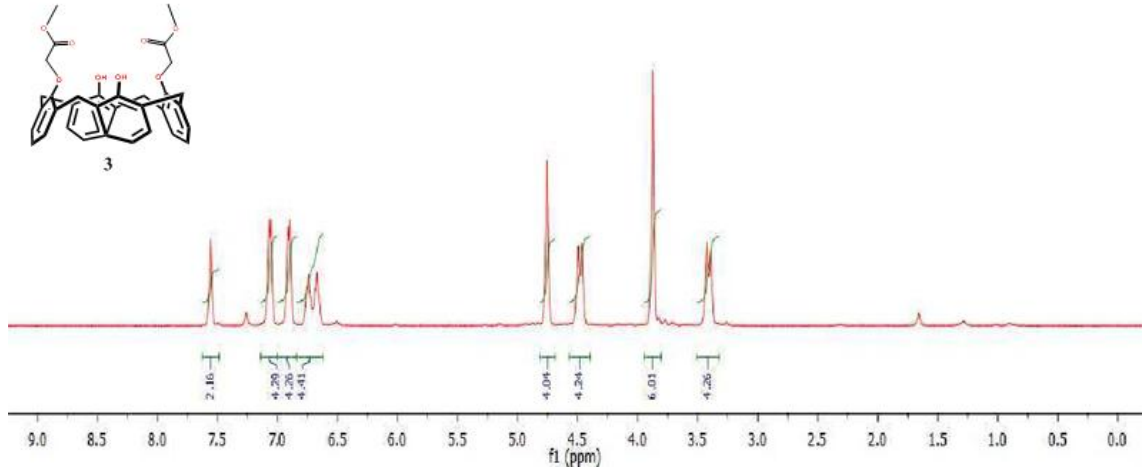


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Kiral Kaliks[4]aren Temelli Bileşiklerin Sentezi

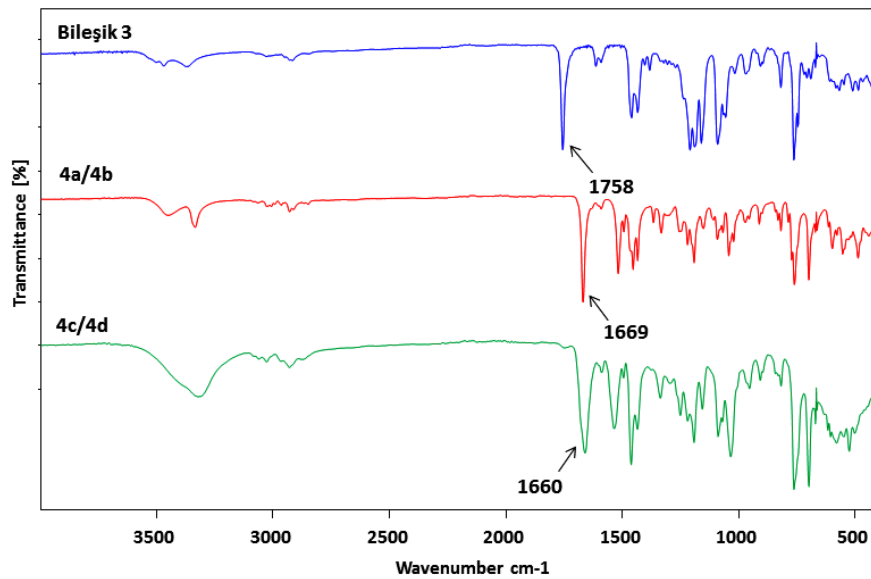
Kaliksarenler, farklı analit molekülleri ile kompleks yapabilme özelliğine sahip makrosiklik yapısı ile sensör çalışmalarında algılayıcı bileşik olarak kullanılabilirler. Bu sensör çalışmalarında algılayıcı bileşikler ile analitler arasında adsorpsiyon işlemi gerçekleşerek algılama ölçümleri yapılır (Temel, 2013). Kaliksaren, yapısı göz önüne alındığında üst ve alt bölgelerinden fonksiyonlandırma yapılarak adsorpsiyon özelliğinin geliştirilebileceği belirlenmiştir (Koshets ve ark., 2005). Böylece bu çalışmada, öncelikle farklı fonksiyonel gruplara sahip kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle doğrulandı. Daha sonra da elde edilen kiral kaliks[4]aren türevleri seçilmiş bazı kiral amin türevlerinin (R-(+)/S-(-)-1-feniletülamın ve R-(+)/S-(-)-2-fenil-1-propilamin) algılama çalışmalarında kullanıldı.

Kiral amin algılama çalışmalarında kullanılmak üzere *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin üst ve alt bölgelerinden kiral amin türevleri ile fonksiyonlandırılmış kiral kaliks[4]aren türevleri sentezi daha önce Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de verilen sentez şemalarına göre gerçekleştirildi. Böylece, öncelikle literatüre göre temel *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiği (**1**), literatüre göre sentezlendi (Gutsche ve Iqbal, 1990a). Daha sonra ise *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin *ter*-bütil gruplarının kuru toluen içinde dealkilasyonu ile kaliks[4]aren **2** bileşiği sentezlendi (Tabakci, 2006). Sentezlenen kaliks[4]aren bileşiği (**2**) ise metilbromoasetat (MBA) ile etkinleştirerek ester uçlarına sahip **3** numaralı bileşik sentezlendi (Collins ve ark., 1991). Elde edilen **3** no’lu bileşiğin yapısı ¹H-NMR ile karakterize edildi ve ilgili spektrum Şekil 4.1’de verildi.

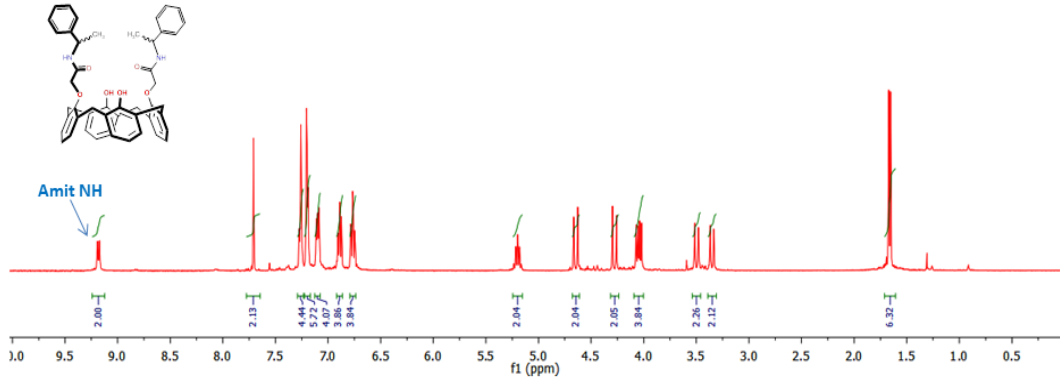


Şekil 4.1. Bileşik 3 için $^1\text{H-NMR}$ analizi

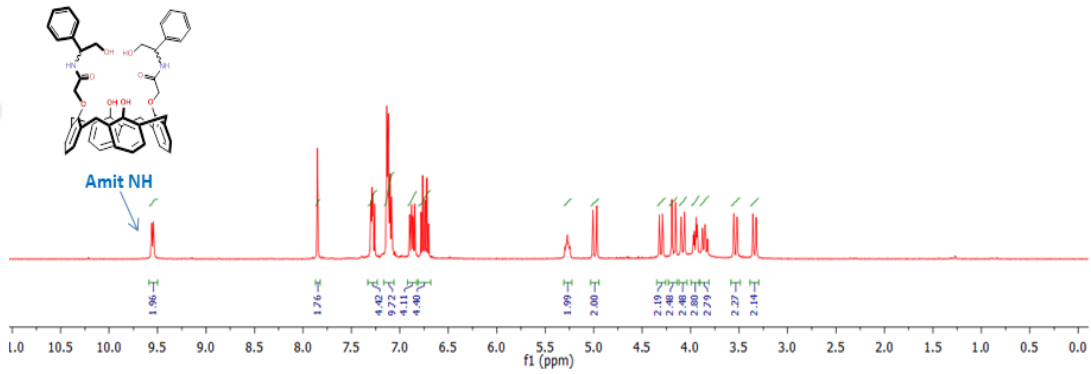
Sentezlenen 3 numaralı bileşiğin, literatür metoduna göre toluen/metanol çözücü karışımında D-/L-feniletilamin ve D-/L-fenilglisinol ile reaksiyonunu sonucunda yüksek verimde kiral amit türevleri olan 4(a-d) bileşikleri sentezlendi (Kocabas ve ark., 2006; Kocabas ve ark., 2008). Bu bileşikler, FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ ile karakterize edildi. Şekil 4.2’de verilen FT-IR analizinde 3 numaralı bileşik için 1758 cm^{-1} ’deki ester karbonil grubunun (C=O) bandı kaybolarak 4a ve 4b için 1669 cm^{-1} , 4c ve 4d için 1660 cm^{-1} de oluşan amit bantları yapıyı doğruladı. Ayrıca, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’te verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 4a ve 4b için 9,18 ppm’de, 4c ve 4d için 9,55 ppm’de amit piklerinin gözlemlenmesi bağlanmayı doğrulandı. Bilindiği gibi $^1\text{H-NMR}$ analizlerinde her hangi bir kiral ortam bulunmadığı için D- ve L- izomerlerin spektrumlarında herhangi bir farklılık oluşmamıştır.



Şekil 4.2. Bileşik 3 ve 4(a-d) için FTIR Spektrumları

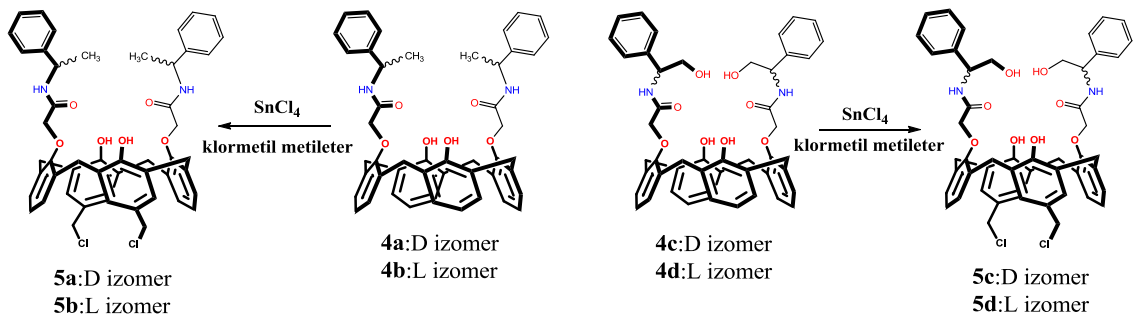


Şekil 4.3. Bileşik 4a (D-izomer) ve 4b (L-izomer) için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



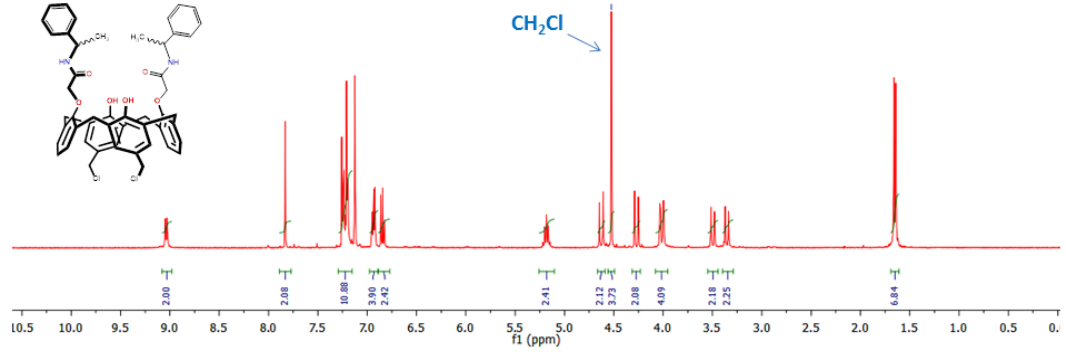
Şekil 4.4. Bileşik 4c (D-izomer) ve 4d (L-izomer) için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Kaliks[4]aren kiral amit türevleri sentezlendikten sonra bu bileşiklerin üst bölgesindeki *p*-pozisyonundan klormetilasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Bileşikler **5(a-d)**, kloroform içindeki **4(a-d)** numaralı bileşikler ile -10°C 'da klormetil metileter ve SnCl_4 'ün etkileşimi ile elde edildi. Klormetil gruplarının, sadece kaliks[4]arenin alt bölgesinde hidroksil grupları olan fenil halkalarının *p*-pozisyonundan bağlandığı $^1\text{H-NMR}$ integrasyon değerleri ile doğrulandı.

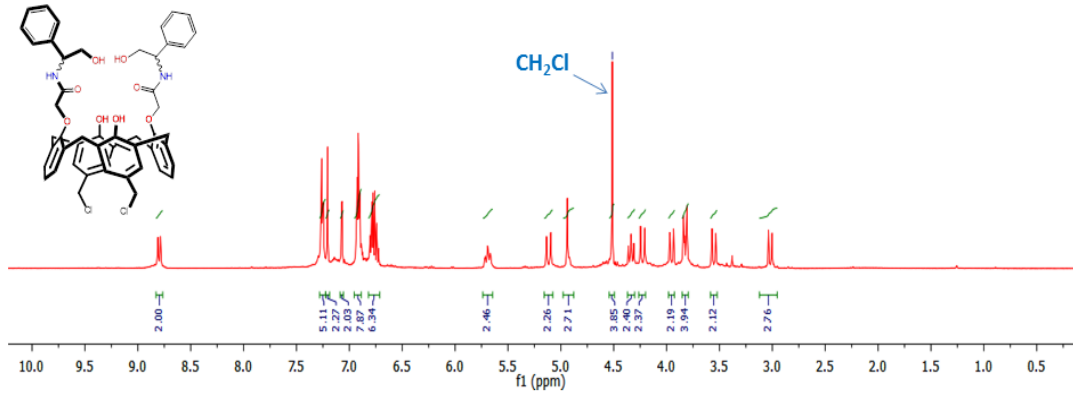


Sentezlenen kaliks[4]aren klormetil türevleri **5(a-d)** orijinal olarak ilk kez sentezlendi ve yapıları $^1\text{H-NMR}$ ile karakterize edildi. **5a** ve **5b** numaralı bileşikler için

Şekil 4.5'te $^1\text{H-NMR}$ spektrumu verilmiştir. CH_2Cl piki $^1\text{H-NMR}$ için 4,51 ppm'de görülmüştür. **5c** ve **5d** numaralı bileşikler için Şekil 4.6'da $^1\text{H-NMR}$ spektrumu verilmiştir. Bağlanmayı gösteren CH_2Cl piki $^1\text{H-NMR}$ için 4,52 ppm'de görülmüştür.

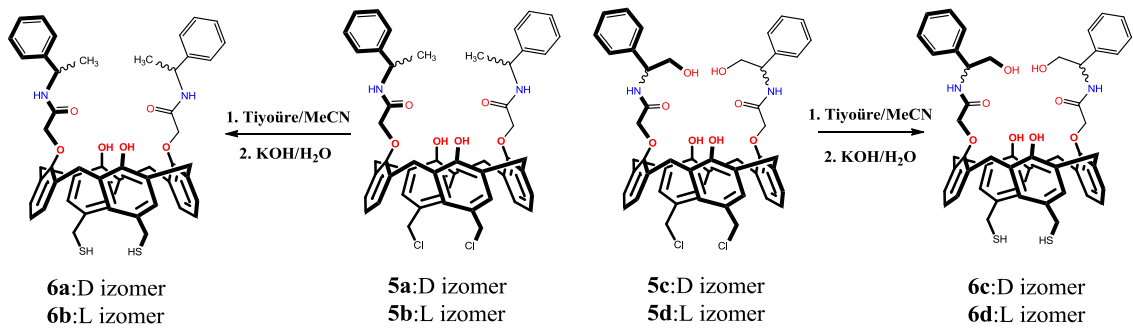


Şekil 4.5. Bileşik **5a** (D-izomer) ve **5b** (L-izomer) için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

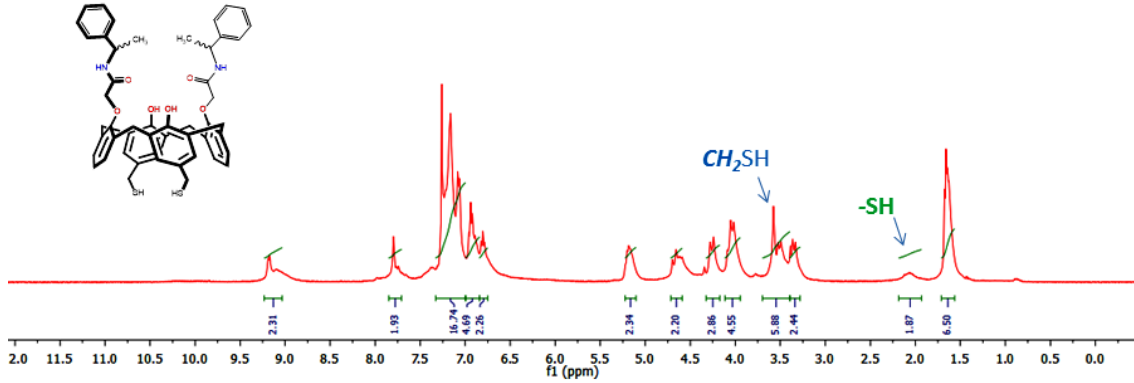


Şekil 4.6. Bileşik **5c** (D-izomer) ve **5d** (L-izomer) için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

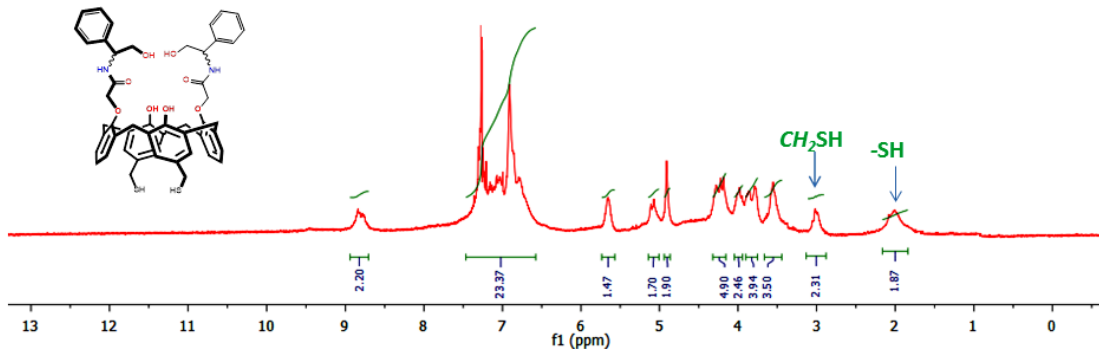
5(a-d) numaralı klormetil bağlı kirale kaliks[4]aren amit türevleri, $-\text{Cl}$ gruplarını $-\text{SH}$ gruplarına dönüştürmek için asetonitril içerisinde önce tiyoüre ile etkinleştirildi. Daha sonra da sulu ortamda KOH ile hidroliz edilerek tiyo grupları bağlı **6(a-d)** numaralı bileşikler elde edildi.



Elde edilen tiyol bağı kiral kaliks[4]aren türevlerinin **6(a-d)** yapıları $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile karakterize edildi ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumları Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de verilmiştir. Dönüşümü gösteren CH_2SH piki **6a** ve **6b** için 3,58 ppm'de gözlenirken, **5c** ve **5d** için 3,55 ppm'de görülmüştü ve yapılar doğrulanmıştır.

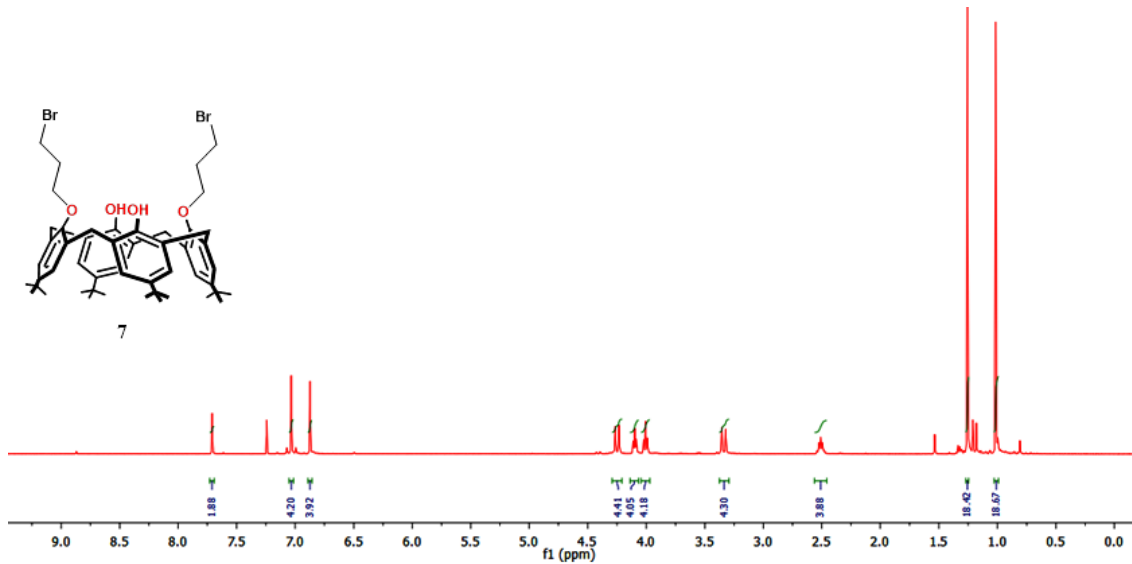


Şekil 4.7. Bileşik **6a** (D-izomer) ve **6b** (L-izomer) için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



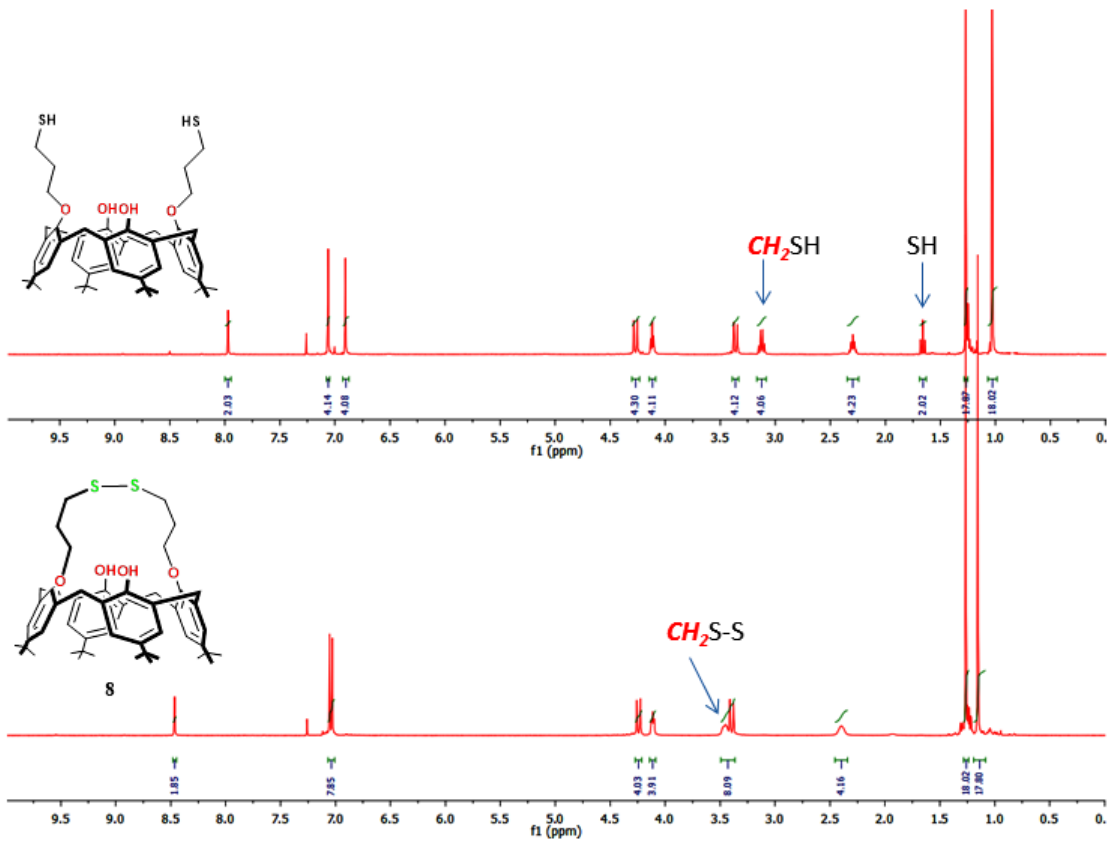
Şekil 4.8. Bileşik **6c** (D-izomer) ve **6d** (L-izomer) için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Diğer taraftan kiral kaliks[4]aren türevini kiral amin türevleri ile üst bölgeden fonksiyonlandırmak için daha önce hazırlanan **1** numaralı başlangıç *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiği literatüre göre asetonitril ortamında 1,3-dibromopropan ile etkileştirilerek **7** numaralı bileşik elde edildi (Li ve ark., 1999). Elde edilen **7** no'lu bileşiğin yapısı $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile karakterize edildi ve spektrum Şekil 4.9'da verildi.



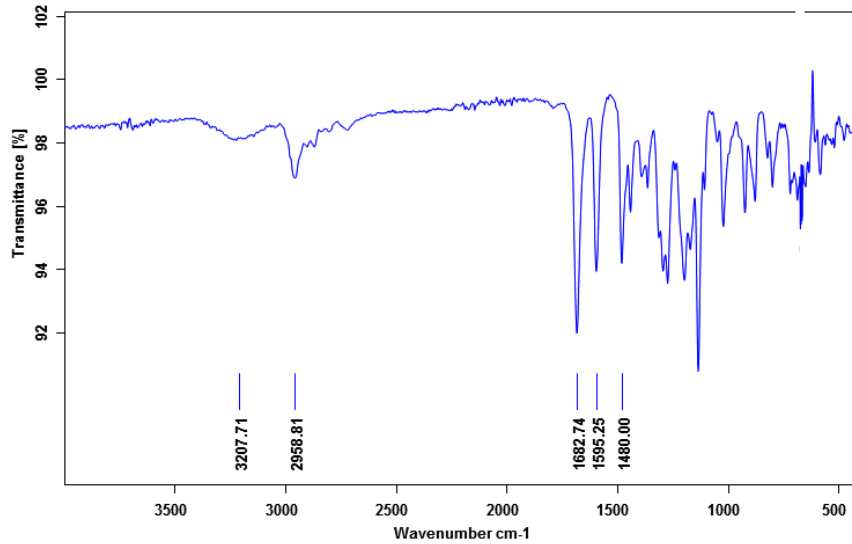
Şekil 4.9. Bileşik 7 için ¹H-NMR spektrumu

Bilindiği gibi tiyol türevlerinin sentezi için en uygun metotlardan birisi organik halojen türevlerinin tiyoüre ile olan reaksiyonlarıdır. Böylece burada gerçekleşen yer değiştirme reaksiyonundan yola çıkarak öncelikle tiyoüre tuzu oluşmakta, daha sonra oluşan tuzun bazik ortamdaki hidrolizi ile tiyol türevi elde edilmektedir. Diğer taraftan tiyol grupları hava veya hidrojen peroksit gibi yükseltgenler ile kolaylıkla disülfid türevlerine dönüşmektedir. Bu sebeple 7 numaralı bileşiğin öncelikle tiyoüre ile asetonitril ortamında reaksiyonu gerçekleştirildi ve oluşan tiyoüre türevi KOH ile hidroliz edildi. Hidroliz reaksiyonu, açık havada ve oda sıcaklığında gerçekleştirilerek 8 numaralı disülfür köprülü kaliks[4]aren bileşiği elde edildi ve yapısı ¹H-NMR analizi ile doğrulandı. Yapının doğrulanması için, reaksiyon ayrıca inert ortamda da gerçekleştirildi. Bu durumda 8 numaralı bileşikteki disülfür köprüleri yerine tiyol gruplarının oluştuğu görüldü. Şekil 4.10'da ¹H-NMR spektrumları ile yapılar gösterildi. Burada spektrum incelendiğinde açık hava (O₂) ve inert atmosferde gerçekleştirilen sentezlerde farklı ürünlerin elde edildiği görülmektedir. Özellikle *p*-ter-bütilkaliks[4]aren bileşiğinin tiyol türevinin –SH piki 1,66 ppm'de gözlenirken, *p*-ter-bütilkaliks[4]aren bileşiğinin disülfid türevinin spektrumlarında –SH piki yoktur. Kükürt atomuna bağlı olan –CH₂ gruplarının farklı yerde pikler vermesi beklenen bir durumdur. Buna göre 3,12 ppm'de –CH₂SH ve 3,45 ppm'de –CH₂-S-S- gruplarındaki hidrojenlere ait pikler görülmüştür.

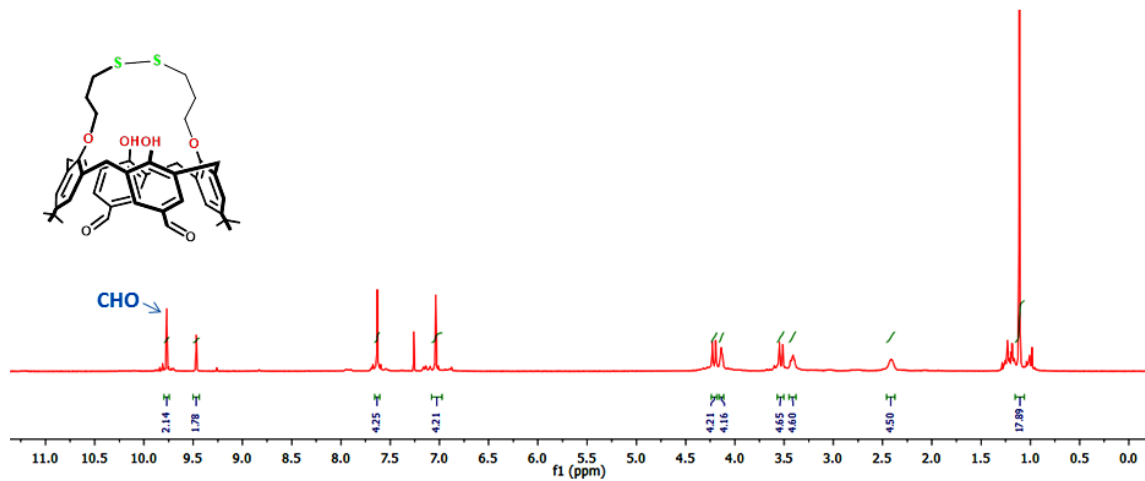


Şekil 4.10. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tiyol ve disülfid (**8**) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması

Şema-2’da belirtilen sentez sıralamasında, **8** numaralı bileşiğin bilinen Duff reaksiyonu ile HMTA (hekzametilentetraamin) ve TFA (trifloroasetik asit) kullanılarak kaliks[4]aren dialdehit türevi olan **9** numaralı bileşik literatüre göre sentezlendi (Chawla ve ark., 2006). Sentezlenen bileşik, Şekil 4.11’de verilen FT-IR spektrumunda aldehit karboniline ait bandın 1682 cm^{-1} de oluşması ve Şekil 4.12’de verilen ¹H-NMR spektrumunda **8** numaralı bileşikteki *ter*-bütil gruplarına ait pik kaybolurken $9,77\text{ ppm}$ ’de aldehit grubuna ait yeni bir pik gözlemlenmesi ile aldehit uçlu kaliks[4]aren (**9**) bileşiğini yapısı doğrulanmış oldu.

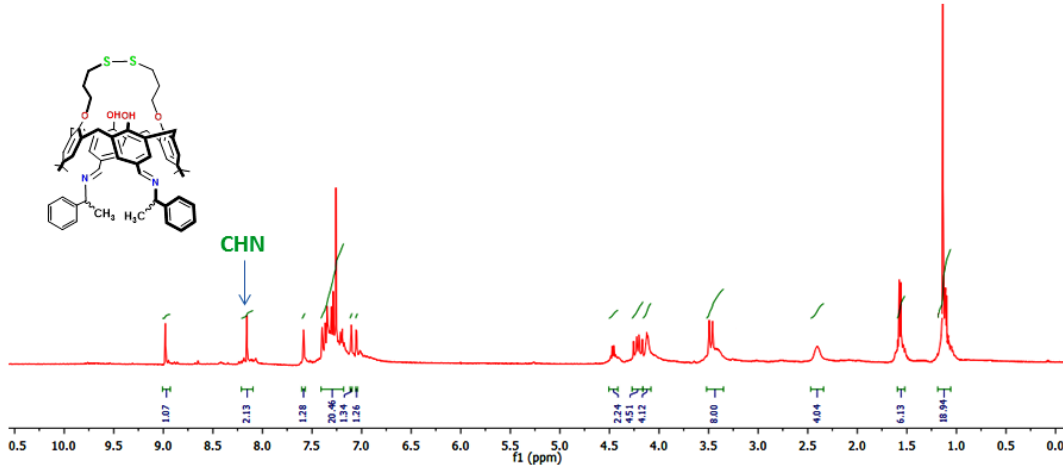


Şekil 4.11. Bileşik 9 için FT-IR Spektrumu

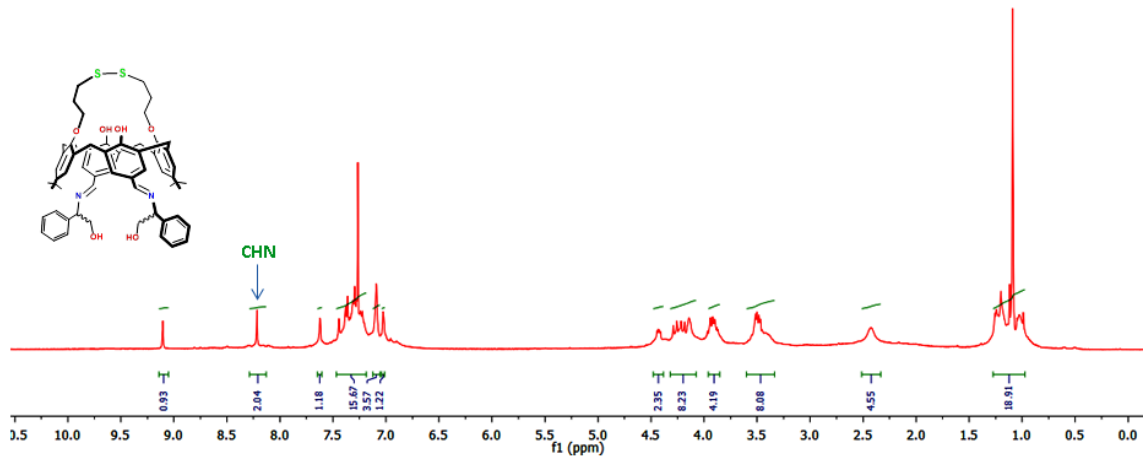


Şekil 4.12. Bileşik 9 için ¹H-NMR spektrumu

Şema-2’de gösterilen kaliks[4]aren aldehit türevi (**9**) sentezlendikten sonra kiral Schiff bazı uçlu kaliks[4]aren türevleri olan **10(a-d)** numaralı bileşikler sentezlendi. Bu amaçla reaksiyonlar, kloroform ortamında D-/L-feniletülin veya D-/L-fenilglisinol kullanılarak sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR spektrumları alınarak karakterize edildi. Spektrumlardan **9** numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumunda 9,77 ppm’de görülen aldehit pikinin kaybolduğu, Şekil 4.13’de **10a** ve **10b** için verilen ¹H-NMR spektrumunda 8,16 ppm’de, Şekil 4.14’de **10c** ve **10d** için verilen ¹H-NMR spektrumunda ise 8,25 ppm’de Schiff bazına (CH=N) ait piklerin oluşması yapıyı doğrulamaktadır. Kiral bir ortam kullanılmadığı için D- ve L-izomerlerin NMR spektrumları benzer çıkmıştır.



Şekil 4.13. Bileşik 10a (D-izomer) ve 10b (L-izomer) için ¹H-NMR spektrumu



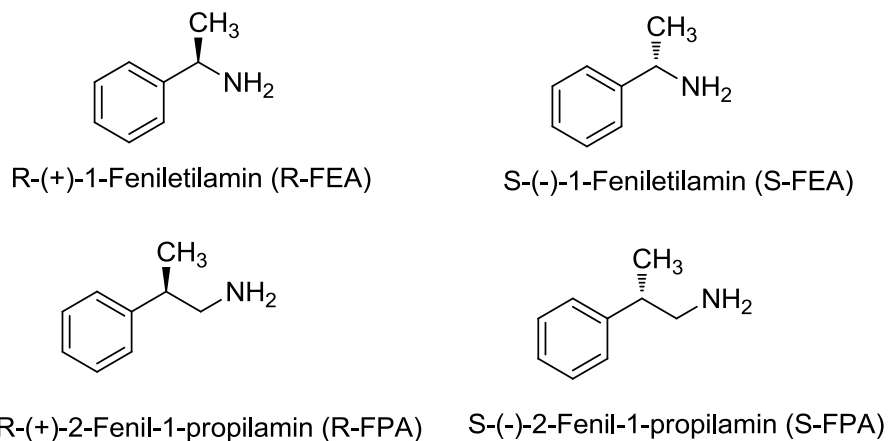
Şekil 4.14. Bileşik 10c (D-izomer) ve 10d (L-izomer) için ¹H-NMR spektrumu

4.2. Kiral Amin Algılama Çalışmaları

QCM ölçüm tekniği, algılayıcı bileşiklerin farklı analitlere karşı algılama özelliklerinin incelenmesinde kullanılan tekniklerden biridir. Adsorpsiyon işlemi, algılayıcı bileşikler analitler ile etkileştiğinde, QCM kristal yüzeyinde etkileşim sonucu meydana gelen kütle değişimiyle doğru orantılı olarak frekans değişiminin belirlenmesi prensibine dayanmaktadır. Adsorpsiyon işlemine bağlı olarak meydana gelen kütle değişimi, moleküller arası veya molekül için iyon-proton değişiminden kaynaklanabilmektedir.

Bu çalışmada, sentezlenen kirale kaliks[4]aren türevleri ile modifiye edilmiş QCM sensörlerinin kirale amin türevlerine karşı algılama özellikleri incelendi. Algılayıcı malzeme olarak kullanılan kirale kaliks[4]aren türevleriyle kaplanan modifiye QCM

sensörler, Şekil 4.15’de verilen kiral amin türevlerinin (R-(+)-/S-(-)-1-feniletilamin ve R-(+)-/S-(-)-2-fenil-1-propilamin) sulu çözeltilerine karşı çalışıldı. Öncelikle sistemin, kararlı hale gelmesi için kiral amin türevlerinin çözeltilerinin hazırlandığı saf suyun QCM akış hücresinde dolaşımı sağlandı. Böylece kararlı hale gelen kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin yüzeyinden, kiral amin çözeltisi (200µM) geçirildi. Peristaltik pompa yardımıyla verilen analit, akış hücresine ulaştığı anda, algılayıcı yüzey ile analit moleküllerinin etkileşimi sonucunda frekans değişiminin negatif yönde giderek arttığı görüldü. Bu durum, Sauerbrey denklemi incelendiğinde negatif yöndeki frekans artışının, yüzeyde meydana gelen kütle artışından kaynaklandığını göstermektedir. Adsorpsiyon işleminin tamamlanması, frekans değişiminin sabit kalmasıyla anlaşıldı. Bu andan itibaren desorpsiyon işlemi için saf su yeniden sisteme verildi. Saf suyun QCM akış hücresinin içine girmesiyle birlikte adsorpsiyon sonucu oluşan negatif yöndeki frekans değişiminin pozitif yönde artan frekans değişimine neden oldu. Bu da yine Sauerbrey denklemi incelendiğinde pozitif yöndeki frekans artışının, adsorpsiyon sonucu yüzeyde tutulan analit moleküllerinin su sayesinde yüzeyden uzaklaştığı ve böylece yüzeyde adsorpsiyon sonucu artan kütlenin desorpsiyon ile azaldığını göstermektedir. Desorpsiyon işlemine, frekans değerinin sabit kalmasına yani sistemin yeniden kararlı hale gelmesine kadar devam edildi. Kiral amin algılama çalışmalarında, adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri art arda gerçekleştirildi.

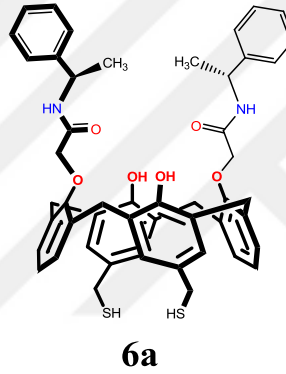


Şekil 4.15. Çalışmada kullanılan kiral amin türevleri

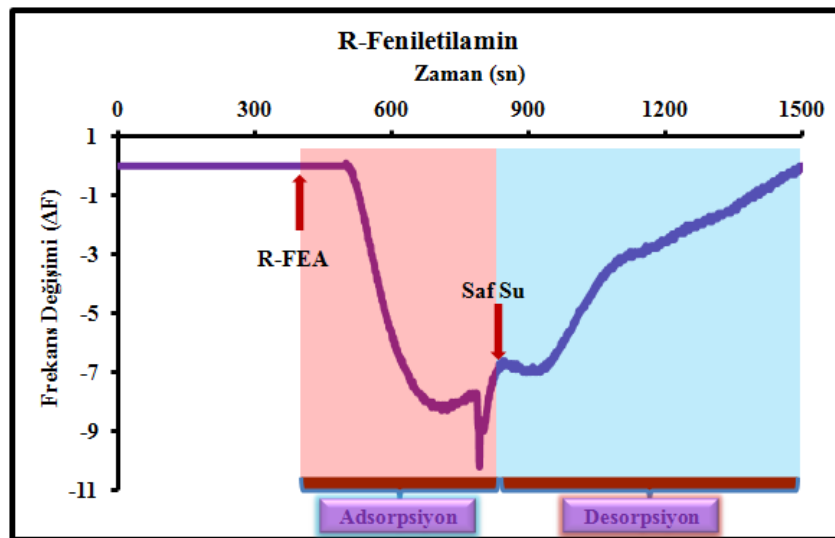
Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler kullanılarak, kiral amin türevlerine karşı yapılan algılama çalışmalarında elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verildi.

4.2.1. Bileşik 6a ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

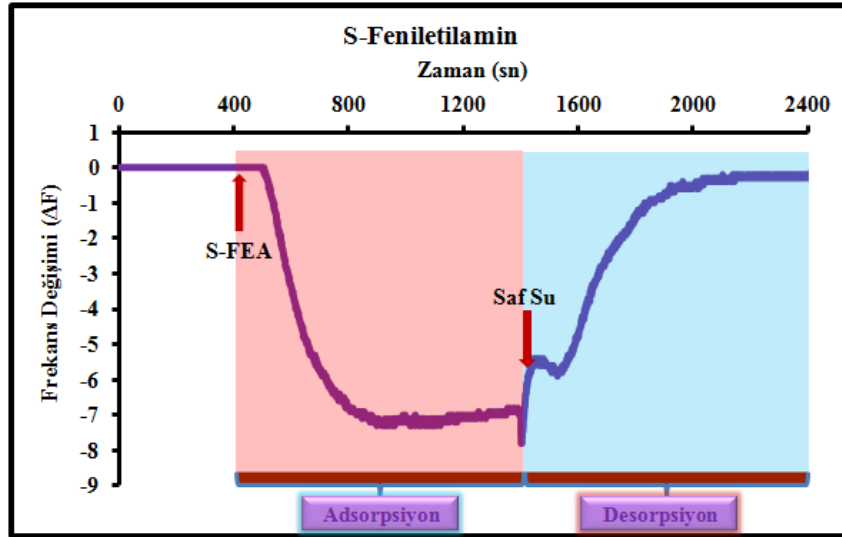
Bileşik **6a**, D-feniletilamin ile türevlendirilmiş Şekil 4.16'da gösterilen kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanmış modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 174 Hz olarak kaydedildi. **6a** numaralı bileşiğin R-(+)-1-feniletilamin'e (R-FEA) karşı algılama sonuçları Şekil 4.17'de, S-(-)-feniletilamin'e (S-FEA) karşı algılama sonuçları Şekil 4.18'de, R-(+)-2-fenil-1-propilamin'e (R-FPA) karşı algılama sonuçları Şekil 4.19'da, S-(-)-2-fenil-1-propilamin'e (S-FPA) karşı algılama sonuçları ise Şekil 4.20'de verildi.



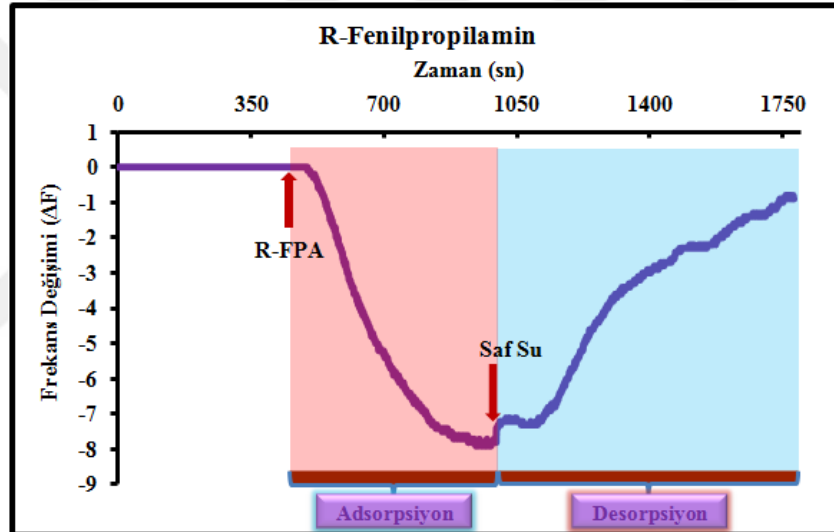
Şekil 4.16. Kiral kaliks[4]aren **6a** bileşiği



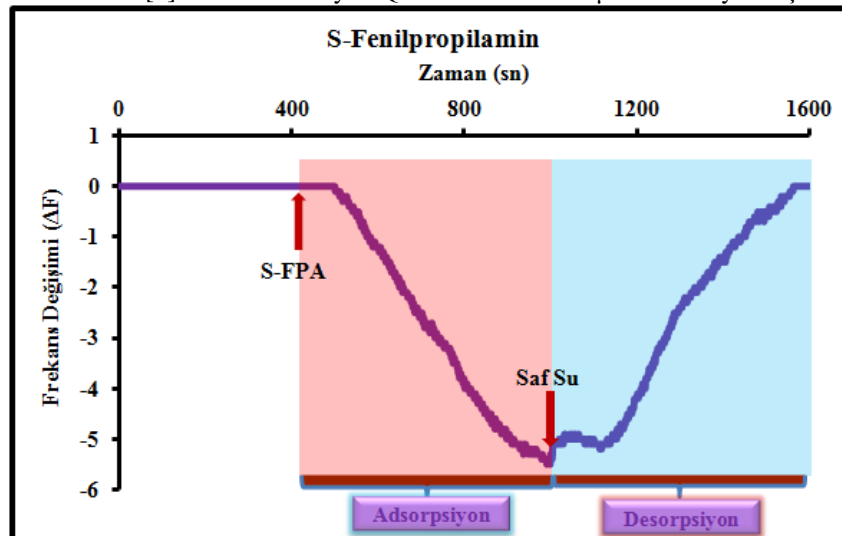
Şekil 4.17. Kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.18. Kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



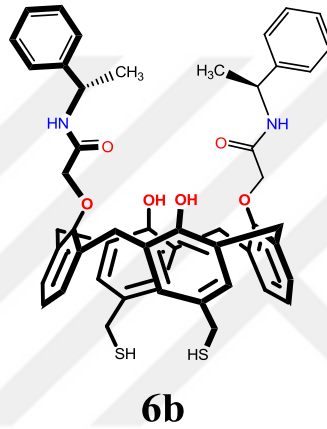
Şekil 4.19. Kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



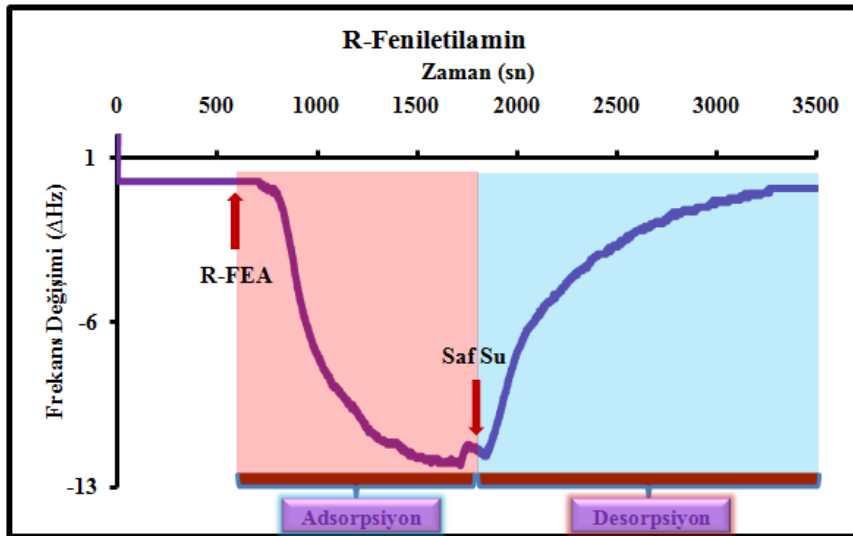
Şekil 4.20. Kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.2. Bileşik 6b ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

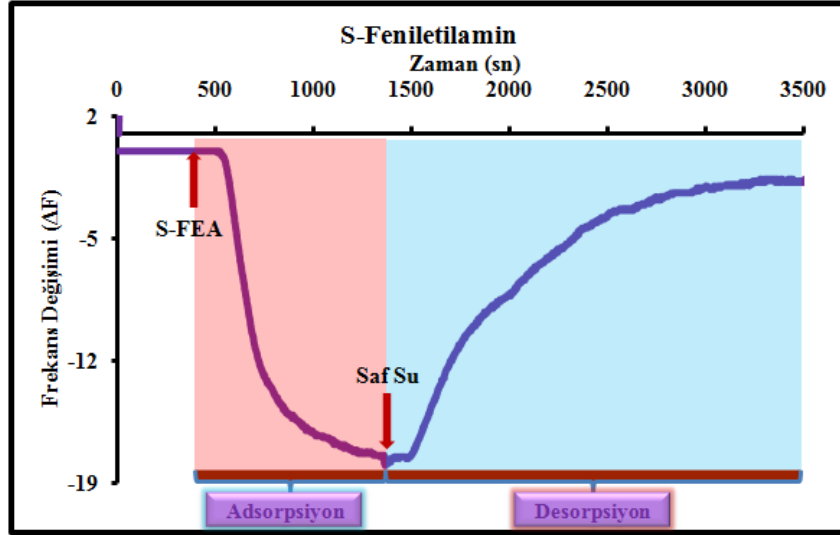
Bileşik **6b**, Şekil 4.21’de gösterilen L-feniletilamin ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanmış modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 143 Hz olarak kaydedildi. **6b** numaralı bileşiğin R-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.22’de, S-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.23’te, R-FPA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.24’te ve S-FPA’ya karşı algılama sonuçları ise Şekil 4.25’te verildi.



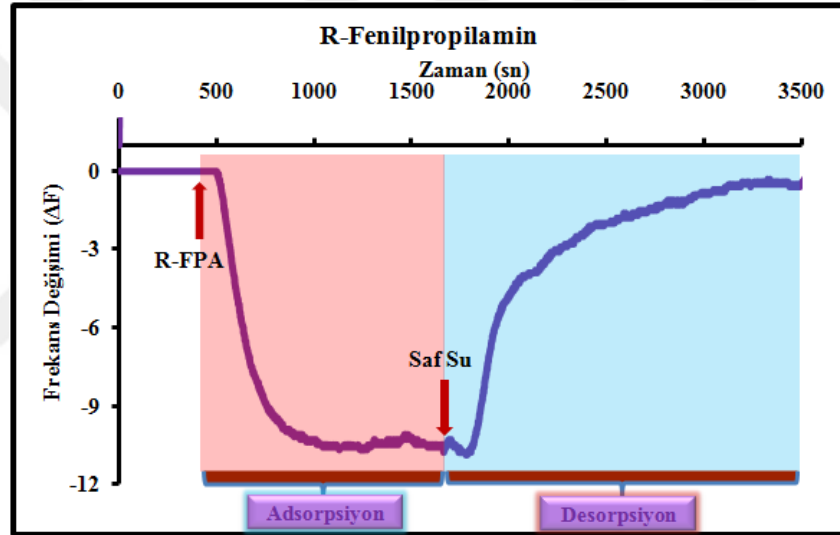
Şekil 4.21. Kiral kaliks[4]aren **6b** bileşiği



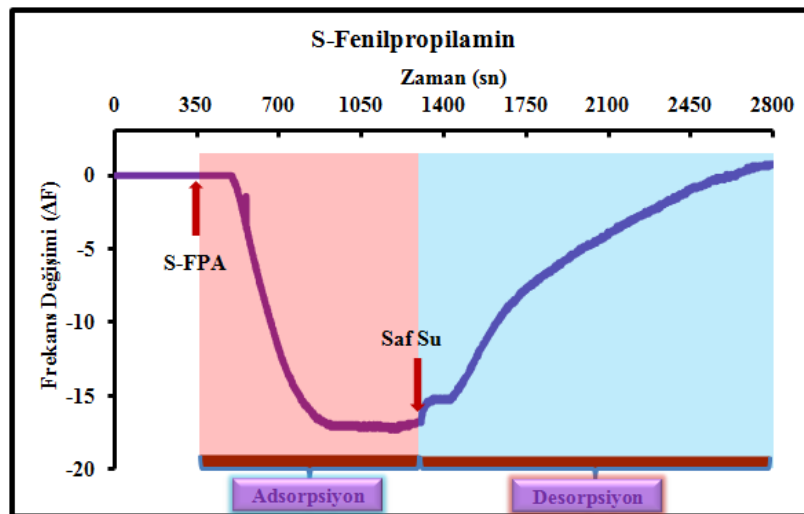
Şekil 4.22. Kiral kaliks[4]aren **6b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.23. Kiral kaliks[4]aren **6b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



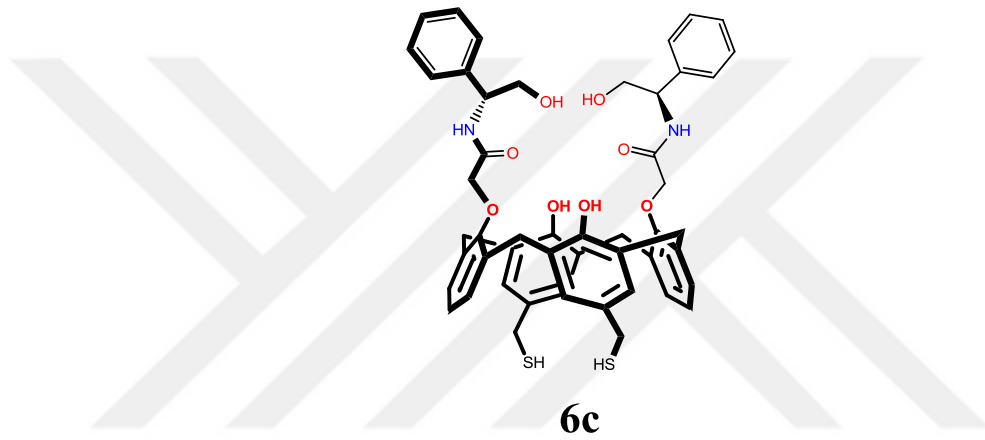
Şekil 4.24. Kiral kaliks[4]aren **6b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



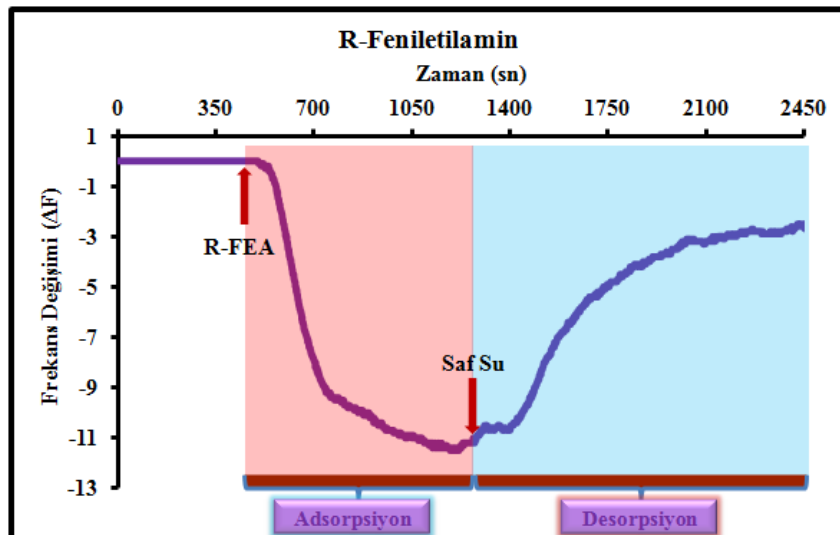
Şekil 4.25. Kiral kaliks[4]aren **6b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.3. Bileşik 6c ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

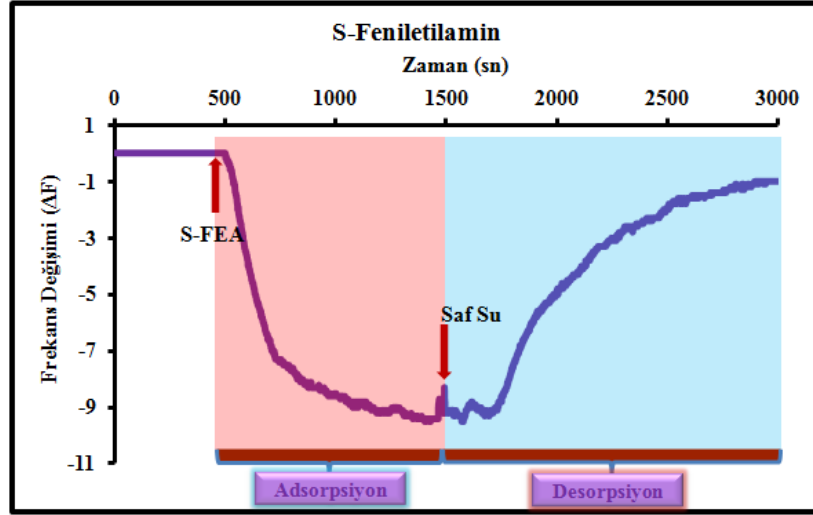
Bileşik 6c, Şekil 4.26'da gösterilen D-fenilglisinol ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanmış modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 132 Hz olarak kaydedildi. 6c numaralı bileşiğin R-FEA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.27'de, S-FEA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.28'de, R-FPA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.29'da ve S-FPA'ya karşı algılama sonuçları ise Şekil 4.30'da verildi.



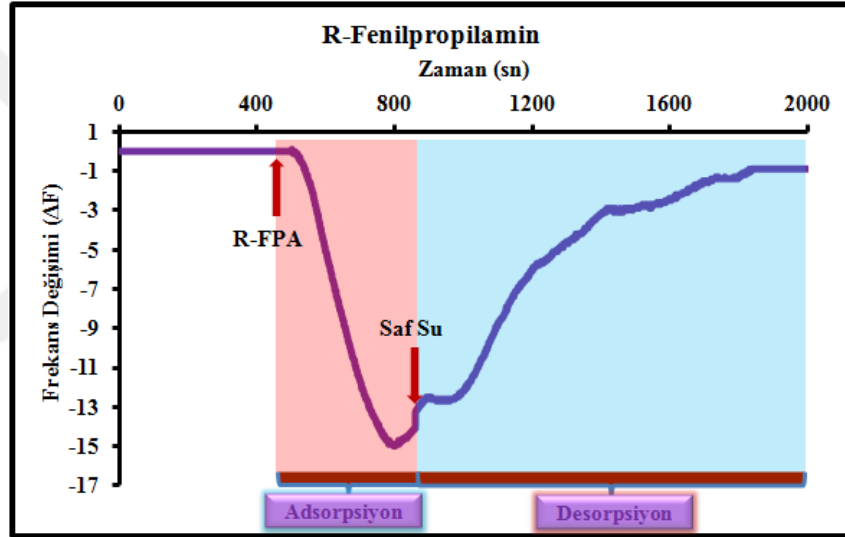
Şekil 4.26. Kiral kaliks[4]aren 6c bileşiği



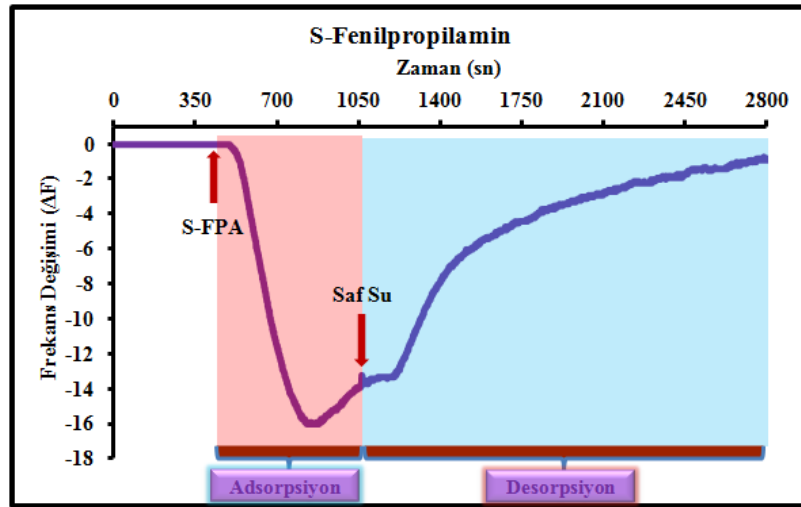
Şekil 4.27. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.28. Kiral aliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



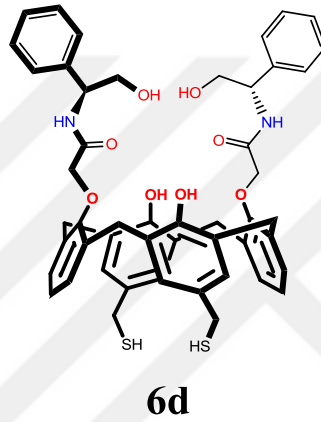
Şekil 4.29. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



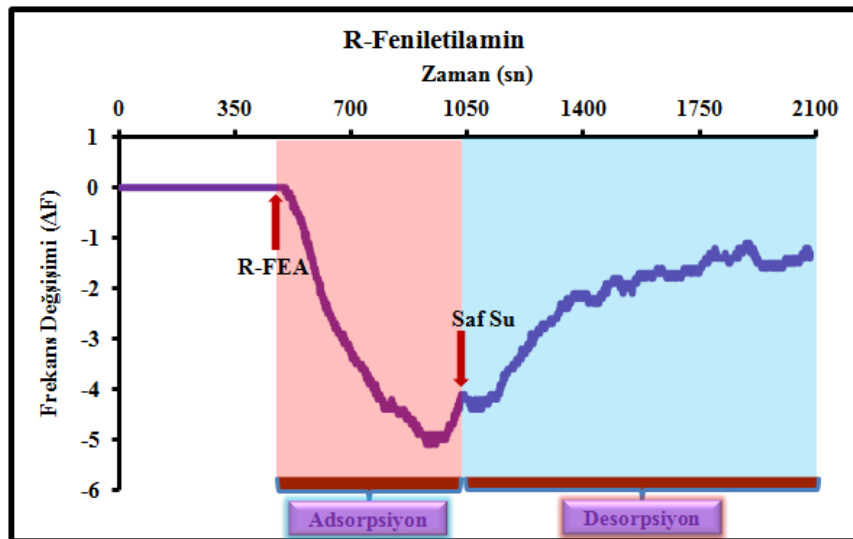
Şekil 4.30. Kiral kaliks[4]aren 6c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.4. Bileşik 6d ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

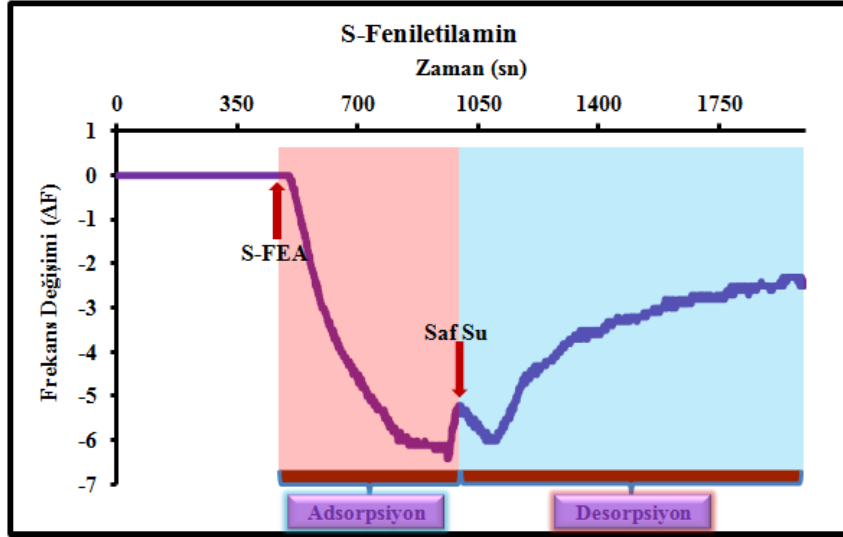
Bileşik **6d**, Şekil 4.31’de gösterilen L-fenilglisinol ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanmış modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 88 Hz olarak kaydedildi. **6d** numaralı bileşiğin R-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.32’de, S-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.33’te, R-FPA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.34’te ve S-FPA’ya karşı algılama sonuçları ise Şekil 4.35’te verildi.



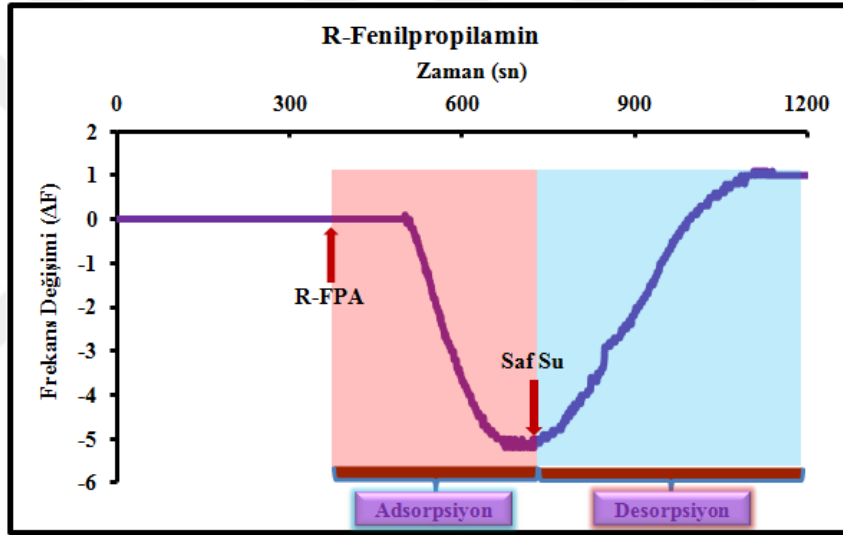
Şekil 4.31. Kiral kaliks[4]aren **6d** bileşiği



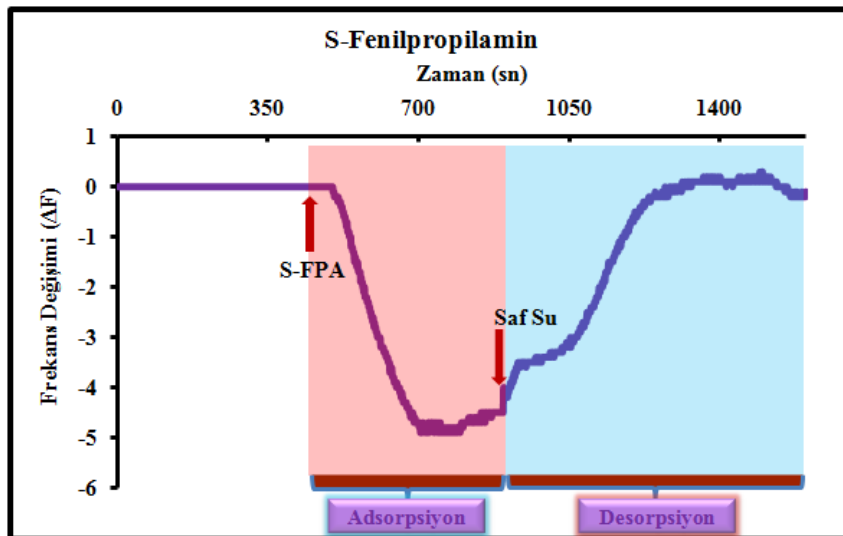
Şekil 4.32. Kiral kaliks[4]aren **6d** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.33. Kiral kaliks[4]aren **6d** modifiyeli QCM sensörün 200 μM S-FEA'ya karşı frekans cevabı



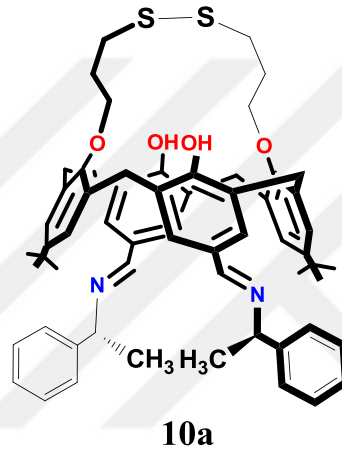
Şekil 4.34. Kiral kaliks[4]aren **6d** modifiyeli QCM sensörün 200 μM R-FPA'ya karşı frekans cevabı



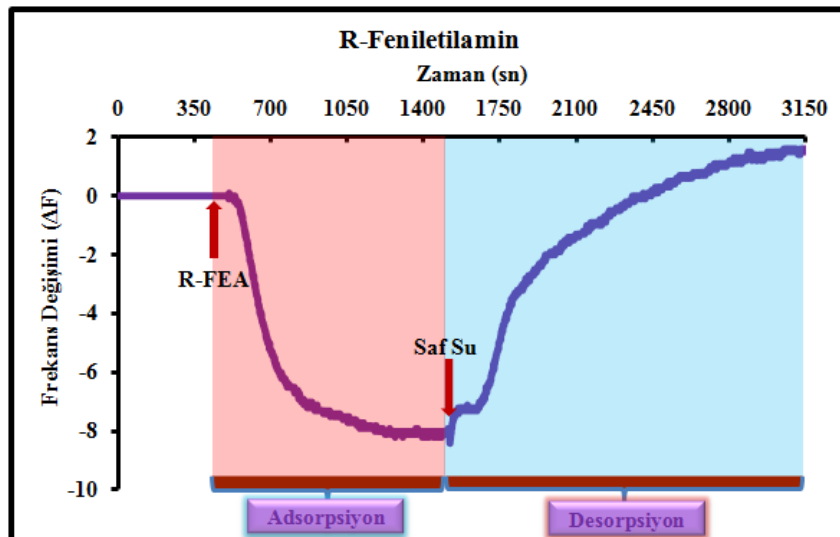
Şekil 4.35. Kiral kaliks[4]aren **6d** modifiyeli QCM sensörün 200 μM S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.5. Bileşik 10a ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

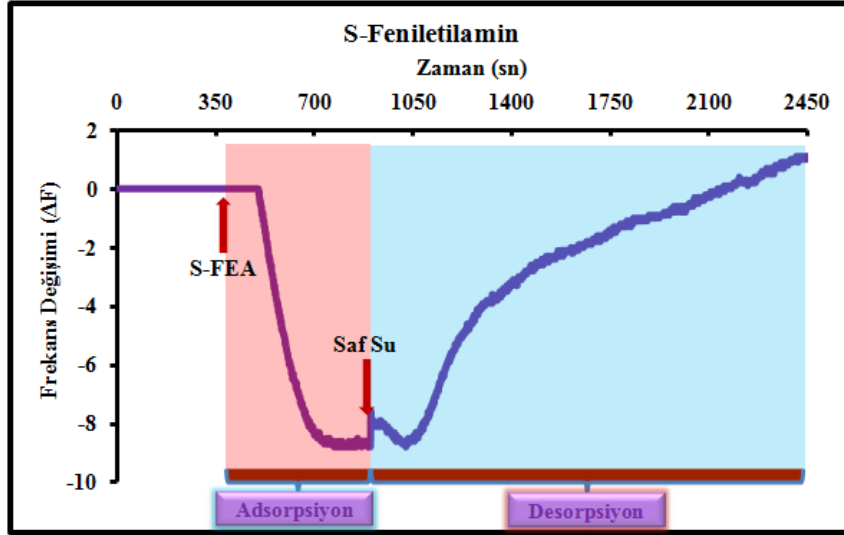
Bileşik **10a**, Şekil 4.36'da gösterilen D-feniletilamin ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanmış modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 118 Hz olarak kaydedildi. **10a** numaralı bileşiğin R-FEA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.37'de, S-FEA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.38'de, R-FPA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.39'da ve S-FPA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.40'ta verildi.



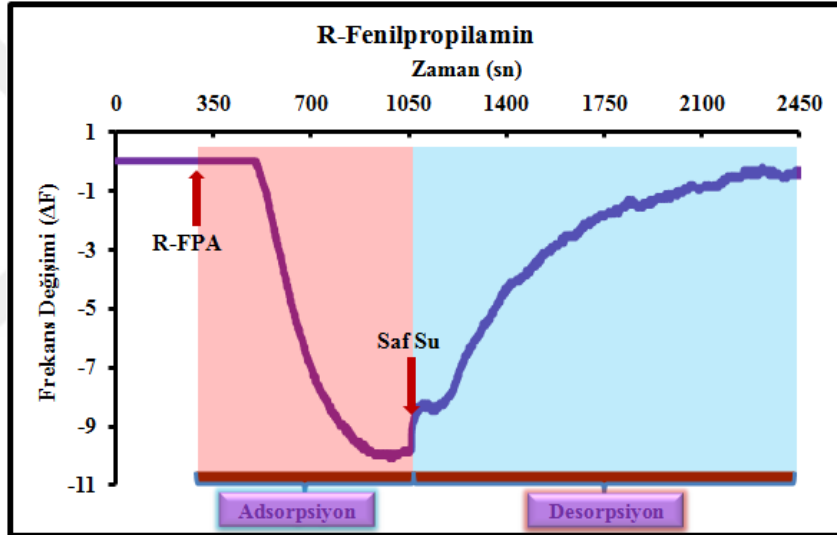
Şekil 4.36. Kiral kaliks[4]aren **10a** bileşiği



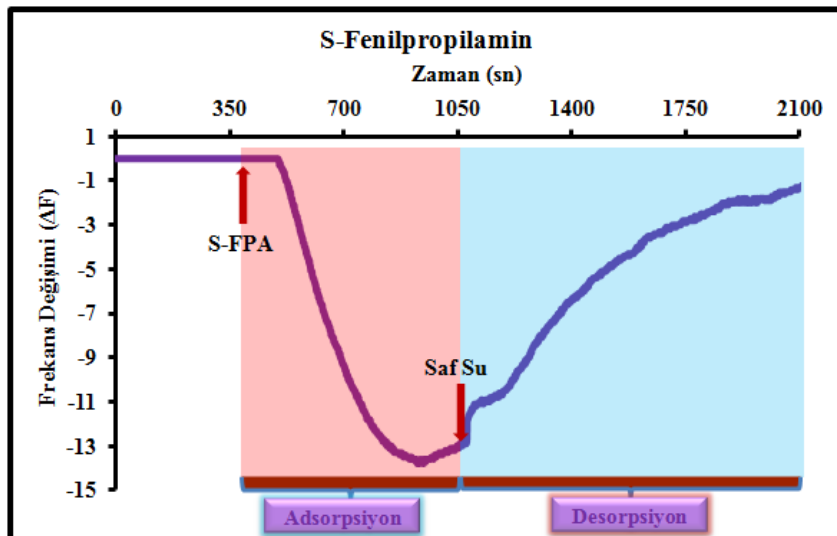
Şekil 4.37. Kiral kaliks[4]aren **10a** modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.38. Kiral kaliks[4]aren **10a** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



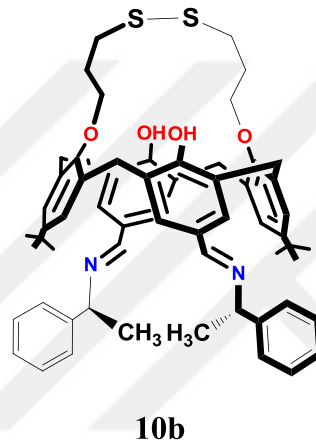
Şekil 4.39. Kiral kaliks[4]aren **10a** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



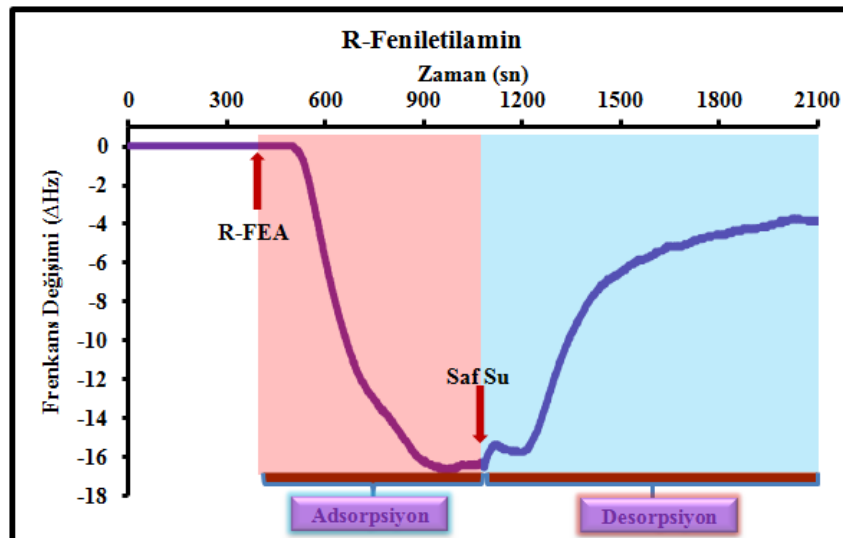
Şekil 4.40. Kiral kaliks[4]aren **10a** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.6. Bileşik 10b ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

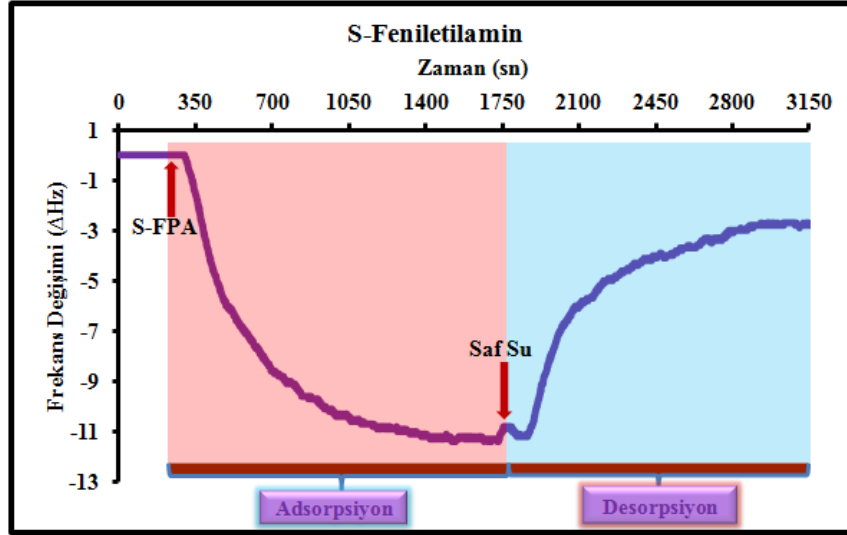
Bileşik **10b**, Şekil 4.41’de gösterilen L-feniletilamin ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanan modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 106 Hz olarak kaydedildi. **10b** numaralı bileşiğin R-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.42’de, S-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.43’de, R-FPA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.44’de ve S-FPA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.45’de verildi.



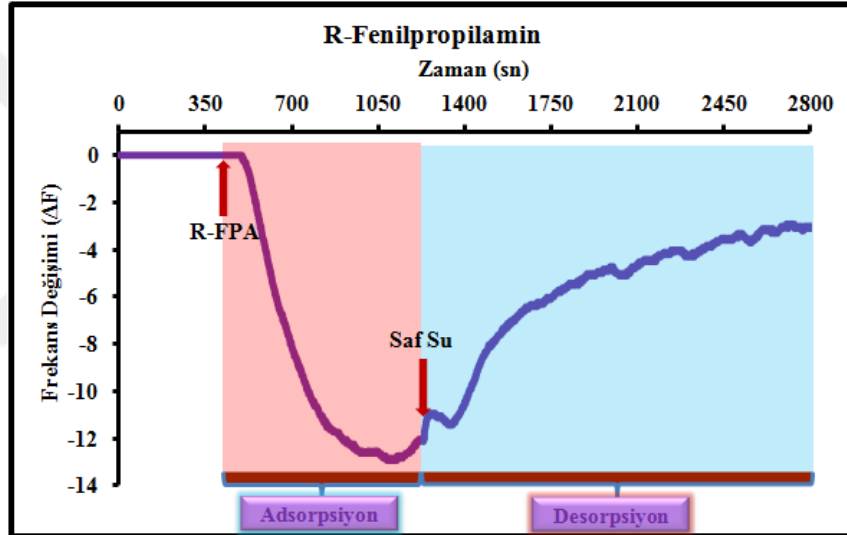
Şekil 4.41. Kiral kaliks[4]aren **10b** bileşiği



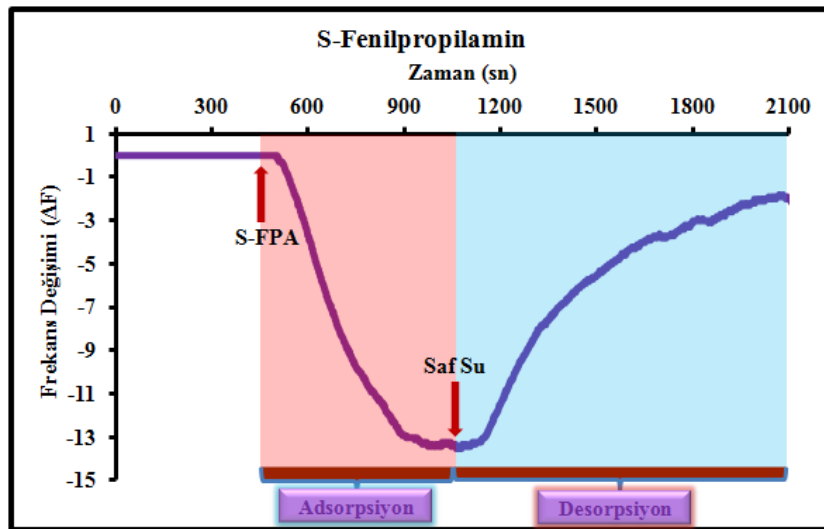
Şekil 4.42. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.43. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



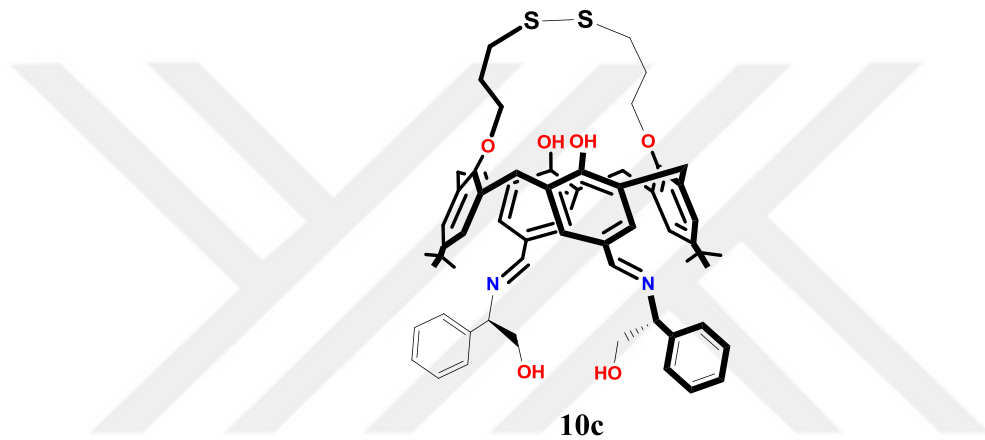
Şekil 4.44. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



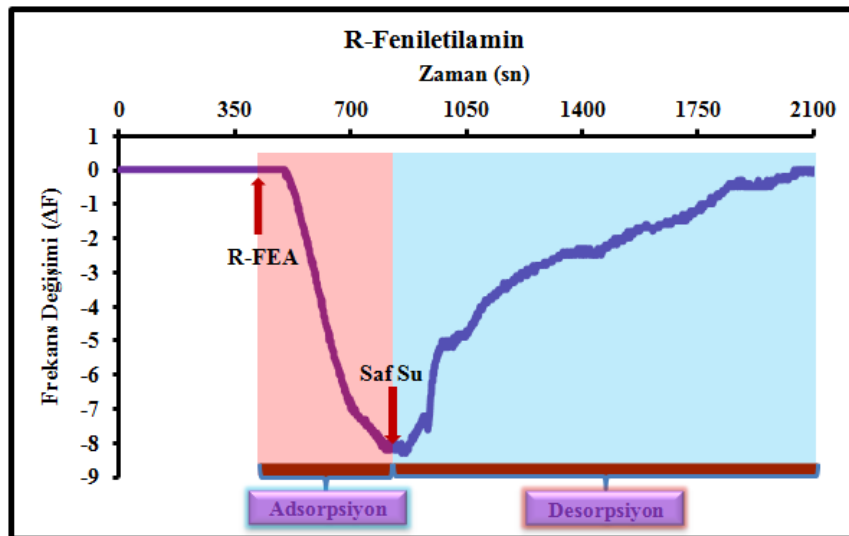
Şekil 4.45. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.7. Bileşik 10c ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

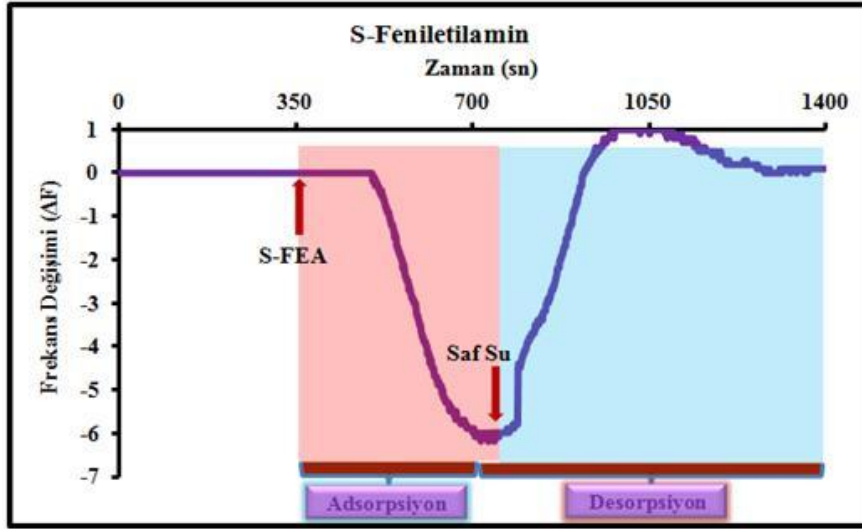
Bileşik **10c**, Şekil 4.46’da gösterilen D-fenilglisinol ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanan modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 163 Hz olarak kaydedildi. **10c** numaralı bileşiğin R-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.47’de, S-FEA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.48’de, R-FPA’ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.49’da ve S-FPA’ya karşı algılama sonuçları ise Şekil 4.50’de verildi.



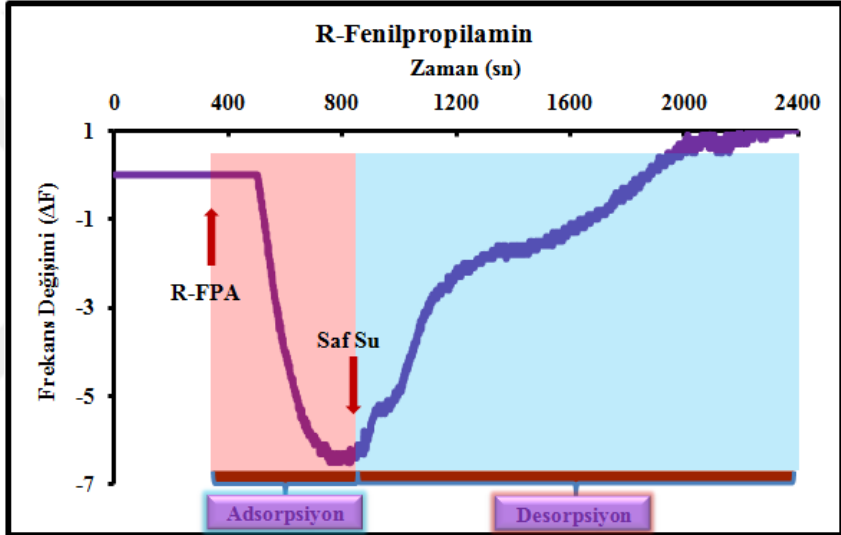
Şekil 4.46. Kiral kaliks[4]aren **10c** bileşiği



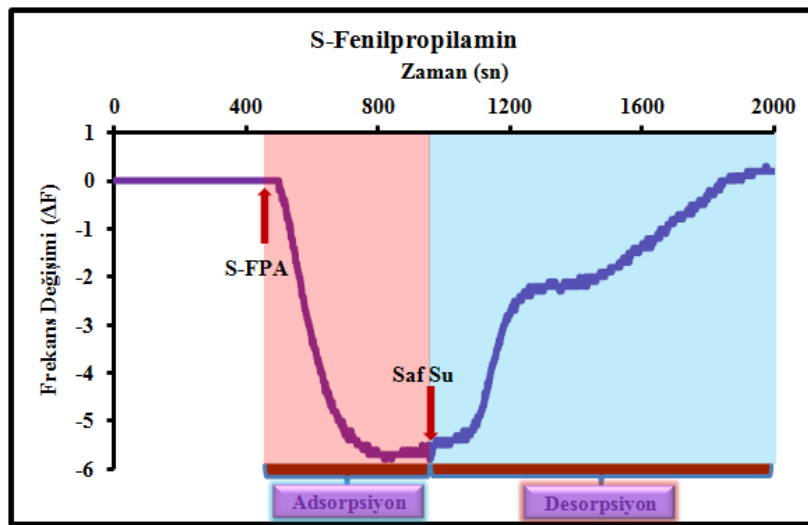
Şekil 4.47. Kiral kaliks[4]aren **10c** modifiyeli QCM sensörün 200 µM R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.48. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



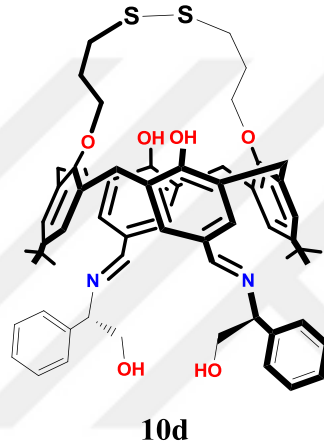
Şekil 4.49. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



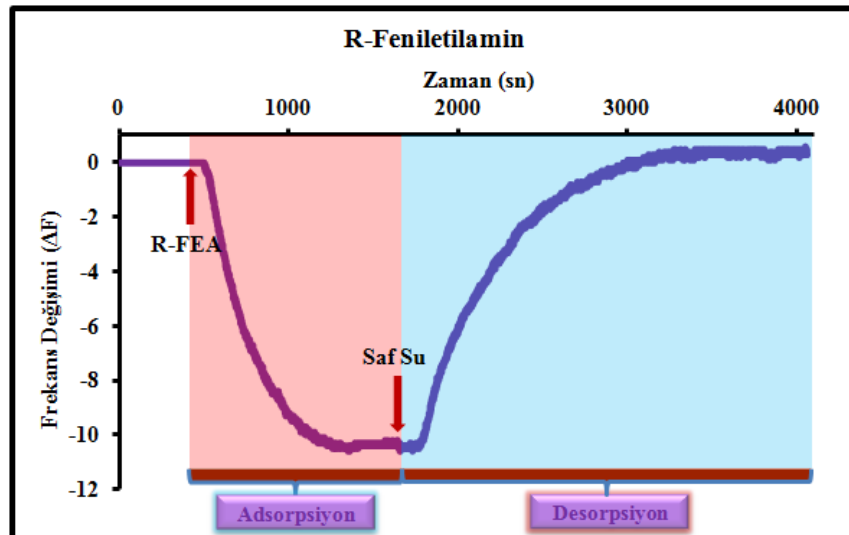
Şekil 4.50. Kiral kaliks[4]aren 10c modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.8. Bileşik 10d ile hazırlanan modifiye QCM sensörlerin algılama çalışmaları

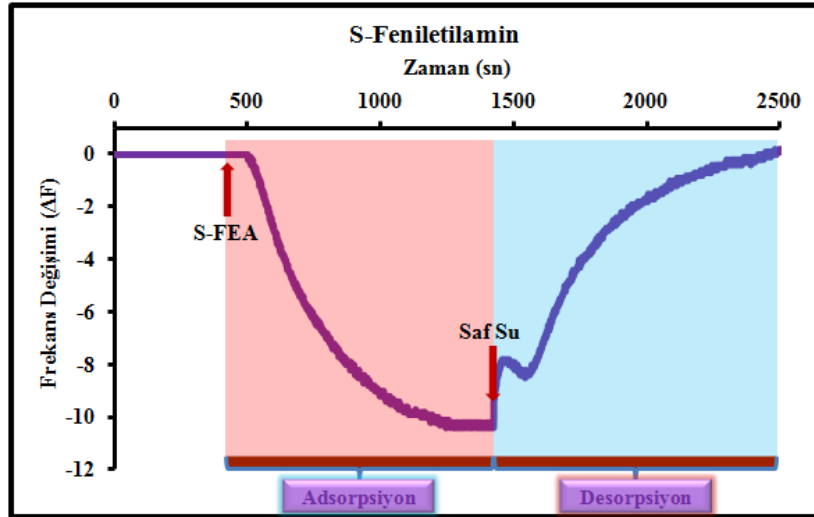
Bileşik **10d**, Şekil 4.51'de gösterilen L-fenilglisinol ile türevlendirilmiş kiral kaliks[4]aren türevidir. Bu bileşik ile kaplanan modifiye QCM sensörün kaplama frekansı 69 Hz olarak kaydedildi. **10d** numaralı bileşiğin R-FEA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.52'de, S-FEA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.53'de, R-FPA'ya karşı algılama sonuçları Şekil 4.54'de ve S-FPA'ya karşı algılama sonuçları ise Şekil 4.55'de verildi.



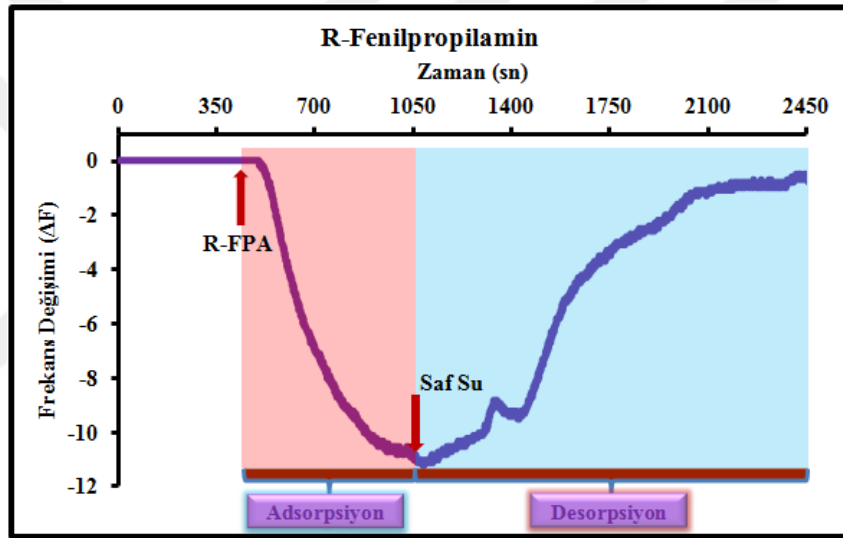
Şekil 4.51. Kiral kaliks[4]aren **10d** bileşiği



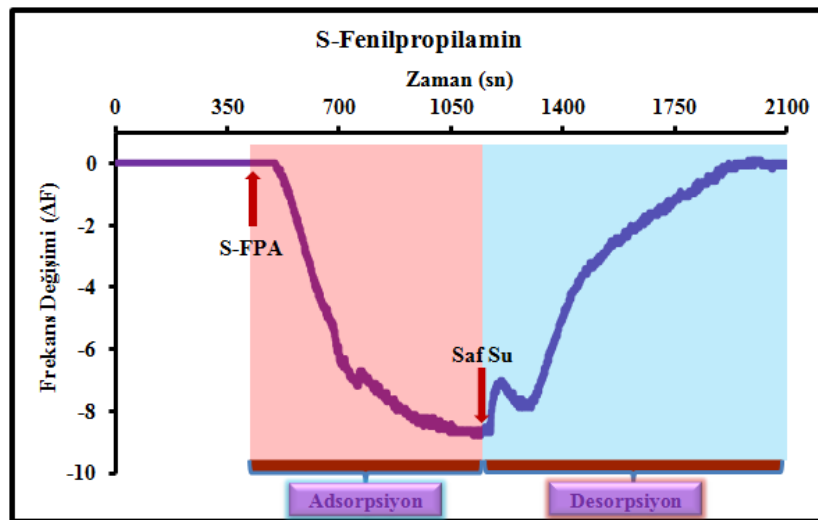
Şekil 4.52. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.53. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FEA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.54. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M R-FPA'ya karşı frekans cevabı



Şekil 4.55. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün 200 μ M S-FPA'ya karşı frekans cevabı

4.2.9. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensör-kiral amin çiftlerinin belirlenmesi

Kiral amin türevleri algılama çalışmaları sonucunda, kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörler ile kiral amin molekülleri arasında biyosensör-biyoanalit çiftleri, öncelikle enantiyomerler arasındaki kiral ayırım oranlarına bakılarak belirlendi. Belirli bir kiral ayırımın gözlenmediği durumlarda ise biyosensör-biyoanalit çiftleri arasındaki stokiyometrik oran (S.O.) değerleri karşılaştırılarak biyosensör-biyoanalit çiftleri belirlendi. Çizelge 4.1’de kiral kaliks[4]aren türevlerinin kiral aminlere karşı frekans cevapları verildi.

Çizelge 4.1. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin 200µM kiral amin türevlerine karşı frekans cevapları (ΔHz)

Kiral Kaliks[4]aren Türevleri	Kiral Amin Türevleri			
	R-FEA	S-FEA	R-FPA	S-FPA
6a	8,3	7,3	7,9	5,6
6b	13,0	17,5	12,9	13,3
6c	11,5	9,5	15,0	16,0
6d	5,1	6,2	5,2	4,9
10a	8,2	8,8	10,1	13,1
10b	15,7	11,7	18,7	18,0
10c	8,1	6,2	6,5	5,7
10d	10,9	9,6	11,1	8,8

Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler ile kiral aminler arasında gerçekleşen etkileşimler, algılayıcı yüzey tarafından tutulan analit molekülünün zamanla tutulduğu o boşluğu terk etmesi ve diğer bir analit molekülünü o boşluğa yerleşebilmesinden dolayı denge adsorpsiyonu olarak ifade edilebilir. Film yüzeyinde gerçekleşen bu denge adsorpsiyonu, analit moleküllerinin algılayıcı yüzey ile analit çözeltisi arasında dağılımı olduğu anlamına gelmektedir. Bu dağılım bir katsayı (K) ile ifade edilmektedir ve Eşitlik 4.1 ile hesaplanabilmektedir (Grate ve ark., 1988; Temel ve ark., 2017).

$$K = \frac{\Delta f_s \times \rho}{\Delta f_0 \times C} \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte, Δf_s kiral amin adsorpsiyonu sonucu meydana gelen frekans değişimini, Δf_0 kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörün kaplama frekansını, ρ (g/cm³) filmin

yoğunluğunu (100 nm film kalınlığına göre alınmıştır, film kaplama frekansına göre değişiklik göstermiştir) ve C (g/cm³) kiral amin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Kiral amin türevlerinin, kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörleri ile kiral amin çözeltileri arasındaki K değerleri Eşitlik 4.1'e göre hesaplandı ve Çizelge 4.2'de verildi.

Çizelge 4.2. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler ile kiral amin türevleri arasındaki K değerleri

Kiral Kaliks[4]aren Türevleri	Kiral Amin Türevleri			
	R-FEA	S-FEA	R-FPA	S-FPA
6a	601	529	513	363
6b	943	1269	839	865
6c	837	692	979	1044
6d	371	451	339	319
10a	597	641	659	855
10b	1134	845	1211	1165
10c	587	450	422	370
10d	791	697	722	572

4.2.9.1. Kiral ayırım oranlarına göre biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi

Enantiyomerler arasındaki kiral ayırım, son zamanlarda ilaç endüstrisinde, klinik araştırmalarında, gıda ve adli analizlerde önemli bir alan haline gelmiştir. Çoğu bileşikler, enantiyomerik rasemik karışım halinde bulunmaktadır. Enantiyomerlerden biri istenen fiziksel, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler sergilerken diğer enantiyomer yaşayan organizmalar için kimyasal ve biyokimyasal proseslerde çok farklı özellikler sergileyebilmektedir (Bodenhofer ve ark., 1997; Izake, 2007). QCM sensöründe kiral ayırım (α) oranı Eşitlik 4.2'de verildiği gibi hesaplanabilir.

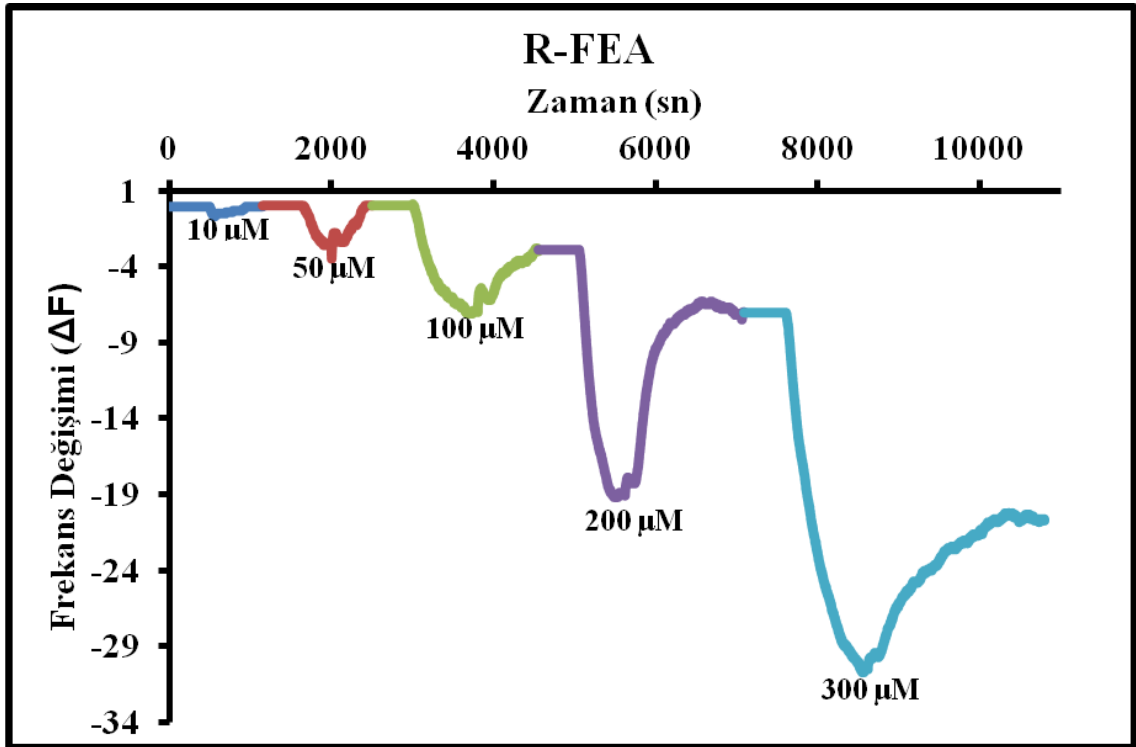
$$\alpha = \left| 1 - \frac{\Delta f_R}{\Delta f_S} \right| \quad (4.2)$$

Bu eşitlikte Δf_R , R-izomerlerine karşı frekans cevaplarını, Δf_S ise S-izomerlerine karşı frekans cevaplarını göstermektedir. Böylece kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin, kiral amin türevlerine karşı kiral ayırım oranları Eşitlik 4.2'ye göre hesaplandı ve Çizelge 4.3'de verildi.

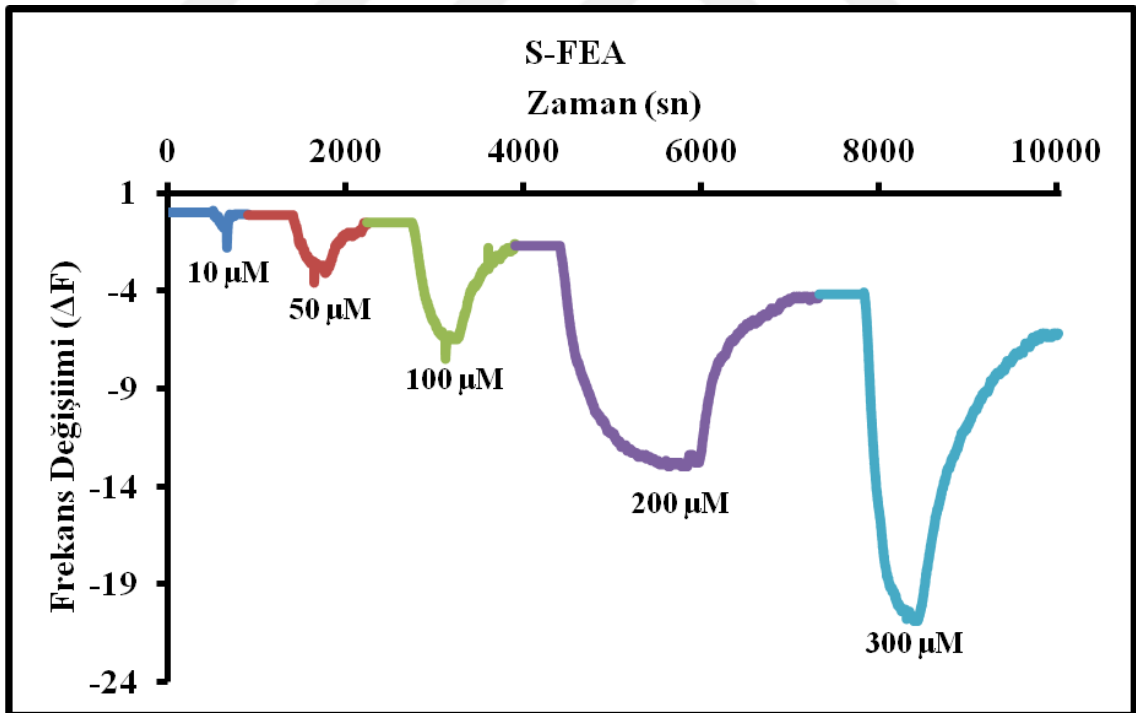
Çizelge 4.3. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin kiral amin izomerlerine karşı α değerleri

Kiral Kaliks[4]aren Türevleri	Kiral Ayrım Oranları (α)	
	1-feniletilamin	2-fenil-1-propilamin
6a	0.14	0.41
6b	0.26	0.03
6c	0.21	0.06
6d	0.18	0.06
10a	0.07	0.23
10b	0.34	0.04
10c	0.31	0.14
10d	0.14	0.26

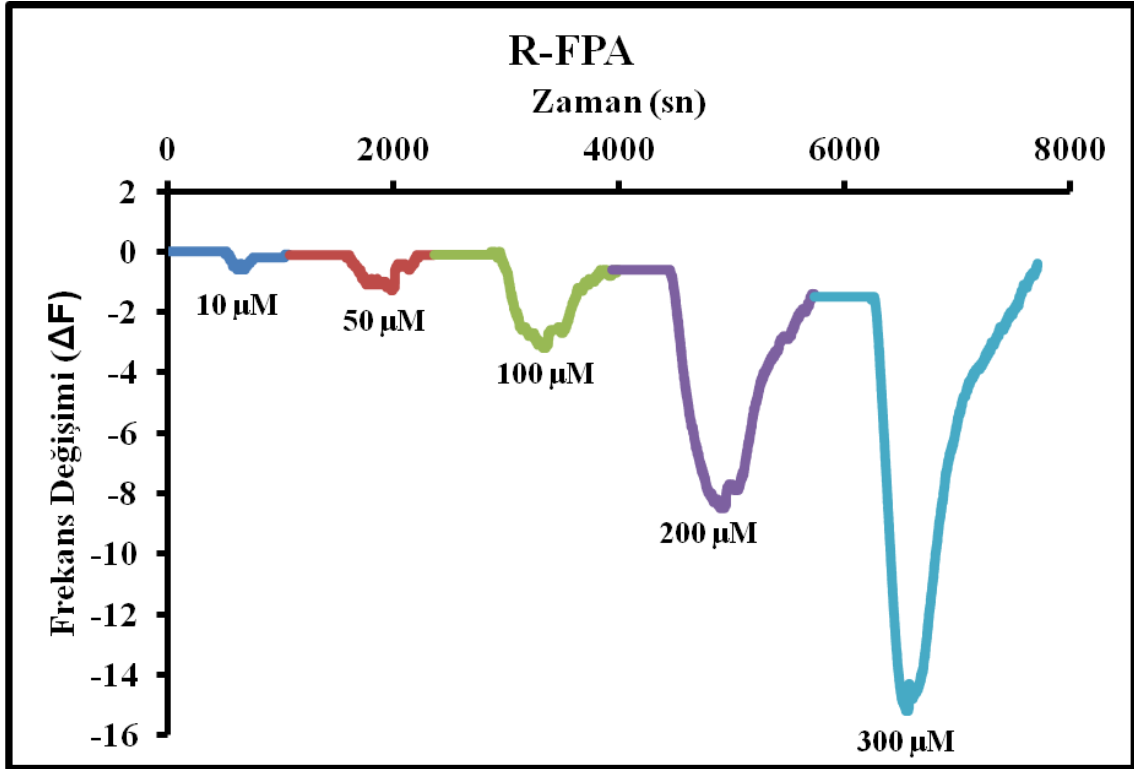
Çizelge 4.3 incelendiğinde kiral amin türevleri arasındaki en yüksek kiral ayırımın 1-feniletilamin için kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü, 2-fenil-1-propilamin için ise kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörü ile gerçekleştiği görülmektedir. Bu sonuçlara göre, biyoanalit-biyosensör çiftleri, 1-feniletilamin için kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensör ve 2-fenil-1-propilamin için kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensör olarak belirlendi. Belirlenen biyosensör-biyoanalit çiftlerinden sonra, biyosensörler kullanılarak kiral amin türevlerinin 10-300 μM aralığındaki farklı konsantrasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Konsantrasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, R-FEA için Şekil 4.56'da, S-FEA için Şekil 4.57'de, R-FPA için Şekil 4.58'de, S-FPA için ise Şekil 4.59'da verildi. Feniletilamin için farklı konsantrasyonlara karşılık frekans cevaplarının regresyon grafiği Şekil 4.60'da, 2-fenil-1-propilamin için farklı konsantrasyona karşılık frekans cevaplarının regresyon grafiği ise Şekil 4.61'de verildi. Konsantrasyon değişiminin kiral ayırım değişimine etkisini görmek için, farklı kiral amin konsantrasyon çalışmalarından elde edilen frekans cevapları kullanılarak hesaplanan kiral ayırım değerlerinin değişimi 1-feniletilamin için Şekil 4.62'de, 2-fenil-1-propilamin için ise Şekil 4.63'de verildi.



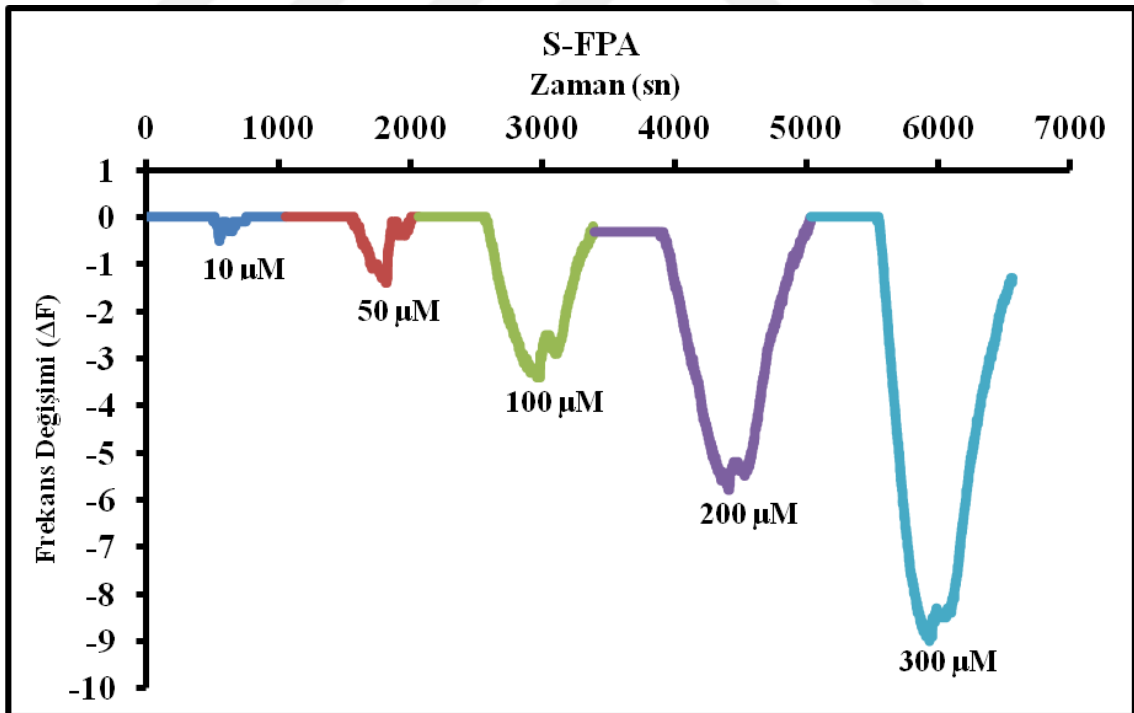
Şekil 4.56. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı R-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



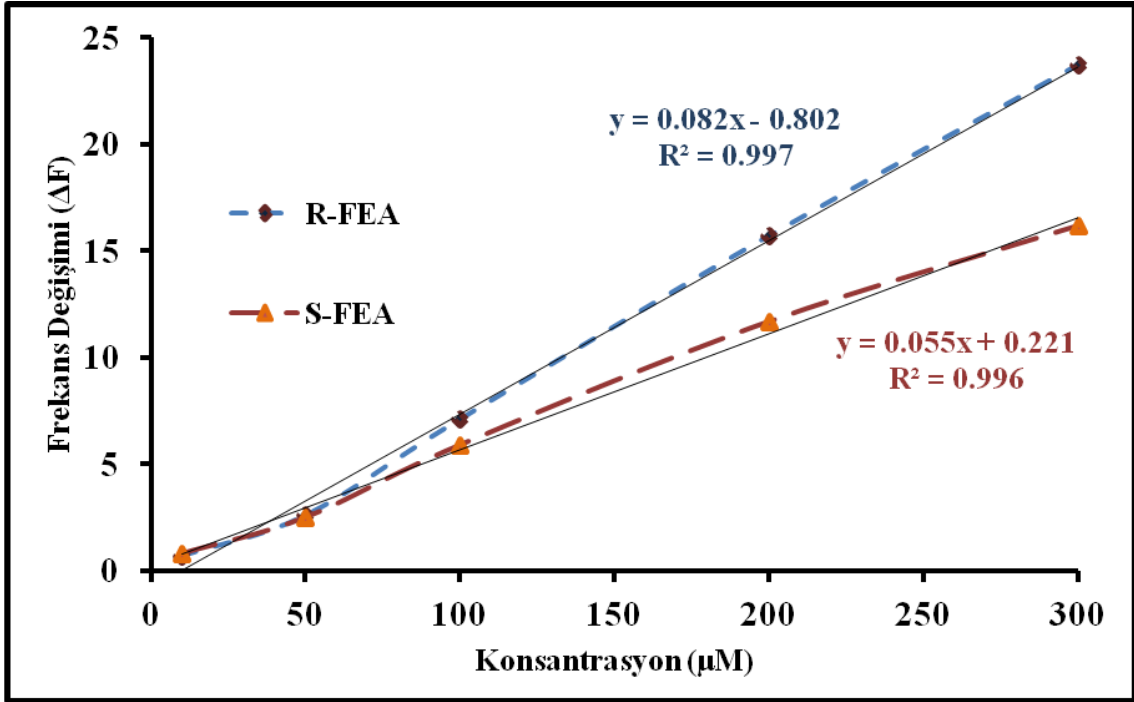
Şekil 4.57. Kiral kaliks[4]aren 10b modifiyeli QCM sensörün farklı S-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



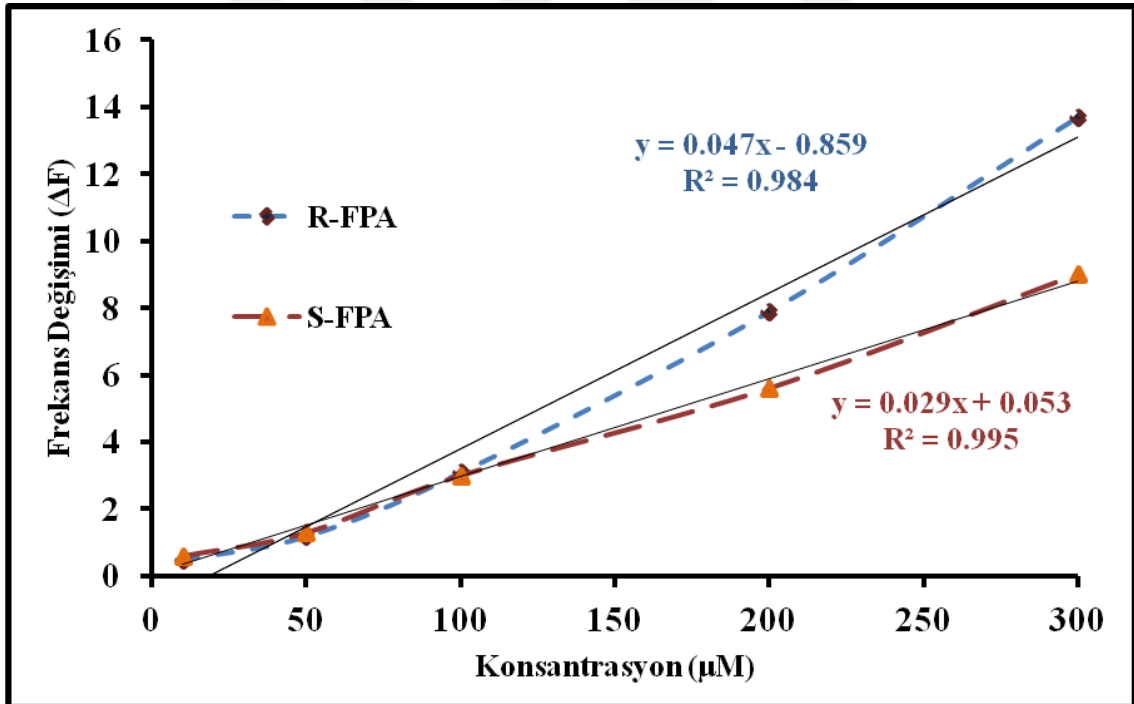
Şekil 4.58. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörünün farklı R-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



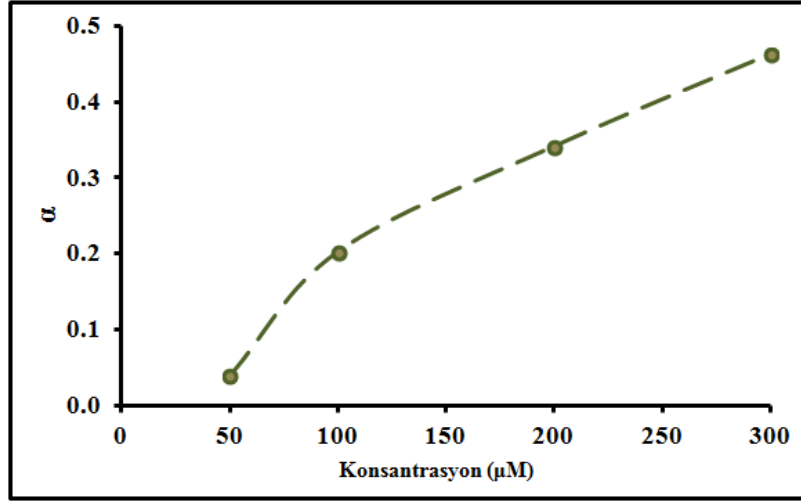
Şekil 4.59. Kiral kaliks[4]aren 6a modifiyeli QCM sensörünün farklı S-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



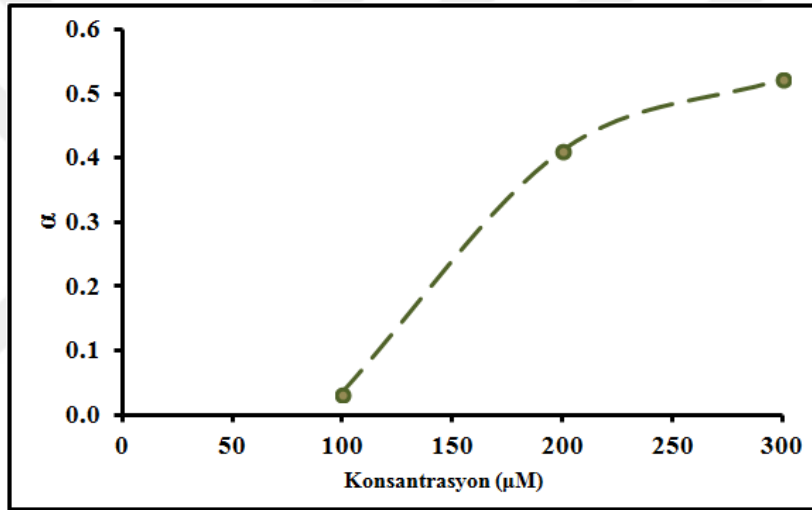
Şekil 4.60. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FEA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği



Şekil 4.61. Kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FPA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği



Şekil 4.62. FEA konsantrasyonunun kiral ayırım oranı üzerine etkisi



Şekil 4.63. FPA konsantrasyonunun kiral ayırım oranı üzerine etkisi

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde konsantrasyon artışıyla birlikte frekans cevaplarının da lineer şekilde arttığı görüldü. Şekil 4.60'a bakıldığında, kiral ayırımın 1-feniletilamin için 50-300 µM, 2-fenil-1-propilamin için ise 100-300 µM konsantrasyon aralığında arttığı görüldü. Kiral ayırım açısından belirlenen çiftlerin hassasiyet (S) değerleri, konsantrasyon grafiğinin eğimi üzerinden hesaplandı. Algılama çalışmalarından elde edilen veriler ışığında LOD değerleri ve algılamanın hızını belirlemek için kiral amin konsantrasyonlarına karşı alınan sensör cevaplarının zaman sabiti (τ) değerleri adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları için ayrı ayrı hesaplandı (Fu ve Finklea, 2003; Temel ve ark., 2017). Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4'te verildi.

Çizelge 4.4. Biyosensör-biyoanalit çiftleri ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilen parametre sonuçları

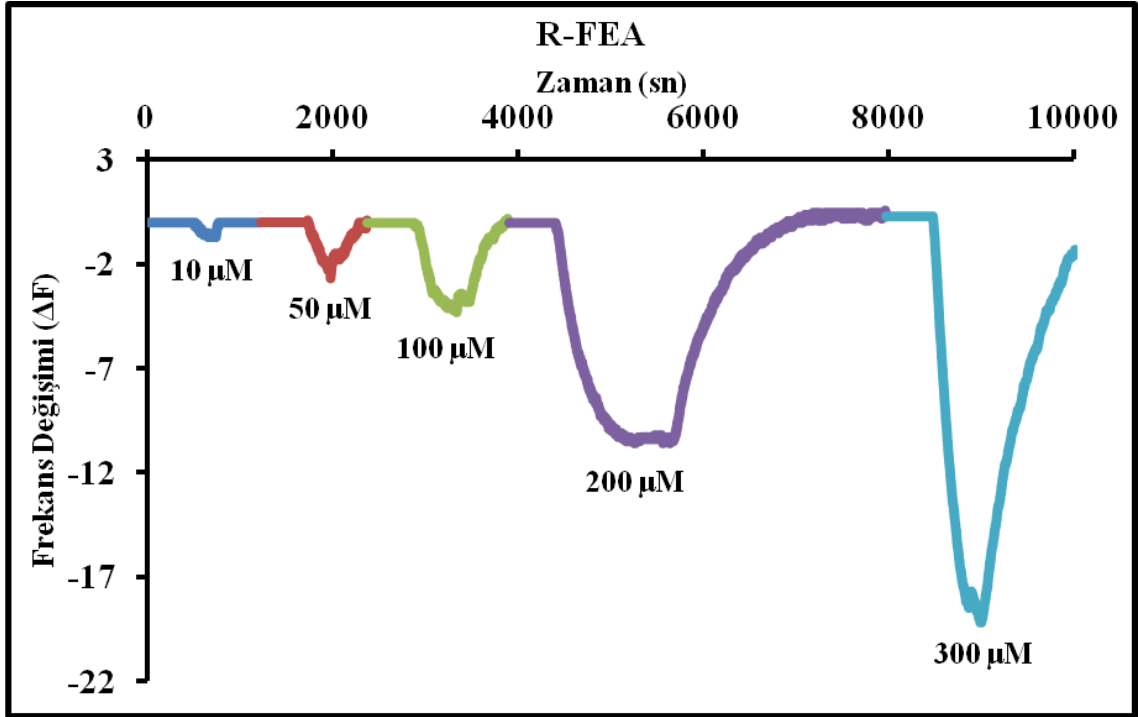
Kiral Amin Türevi	Kiral Kaliks[4]aren Türevi	LOD (μM)	S ($\text{Hz}/\mu\text{M}$)	τ_{ads}	τ_{des}
R-FEA	10b	2,7	0,082	319,2	1390,2
S-FEA	10b	2,4	0,055	197,2	921,9
R-FPA	6a	3,6	0,047	95,2	648,8
S-FPA	6a	1,3	0,029	154,5	272,5

4.2.9.2. Stokiyometrik oran değerlerine göre biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi

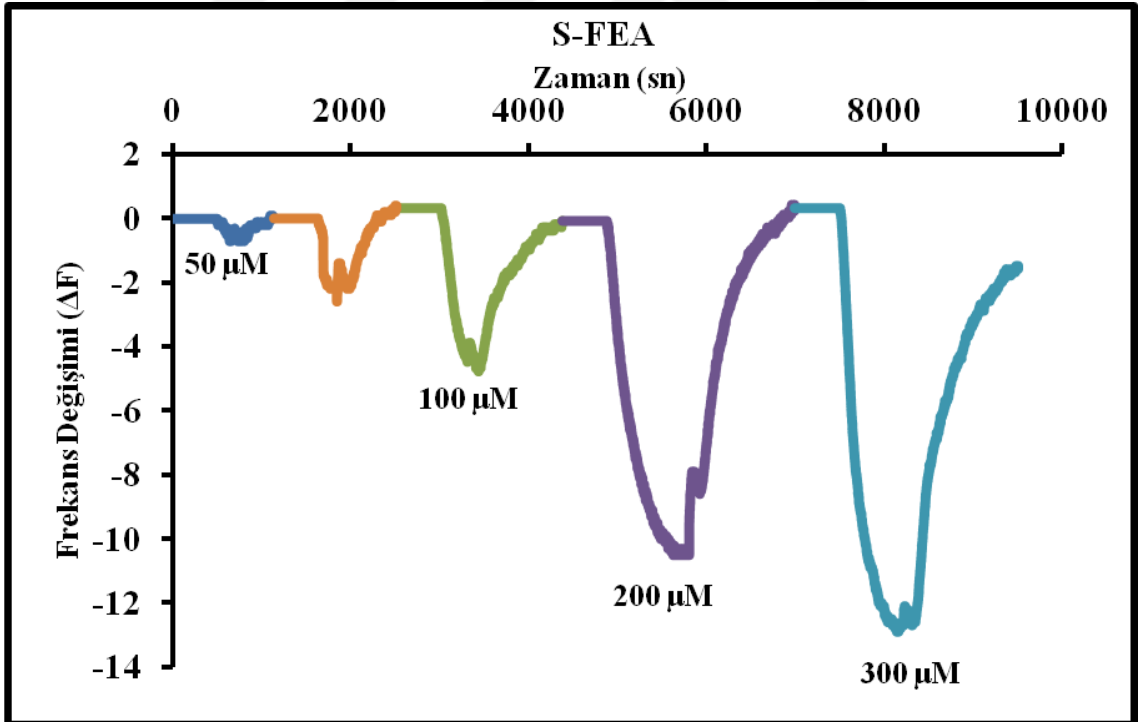
Biyosensör-biyoanalit çiftlerinin belirlenmesi, ayrıca stokiyometrik oran (S.O.) değerlerine göre de gerçekleştirildi. Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin kiral aminlere karşı frekans cevaplarından stokiyometrik oranlar hesaplandı ve Çizelge 4.5'te verildi. Hesaplanan stokiyometrik oran değerlerine göre, biyosensör-biyoanalit çiftleri olarak 1-feniletilamin için kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörü, 2-fenil-1-propilamin için ise kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü belirlendi. Belirlenen biyosensör-biyoanalit çiftlerinden sonra, biyosensörler kullanılarak kiral amin türevlerinin 10-300 μM aralığındaki farklı konsantrasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Konsantrasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, R-FEA için Şekil 4.64'te, S-FEA için Şekil 4.65'te, R-FPA için Şekil 4.66'da, S-FPA için ise Şekil 4.67'de verildi. Konsantrasyon çalışmasının regresyon grafikleri kiral FEA türevleri için Şekil 4.68'de ve kiral FPA türevleri için ise Şekil 4.69'da verildi.

Çizelge 4.5. Kiral kaliks[4]aren modifiye QCM sensörleri ile kiral amin türevleri arasındaki S.O. değerleri

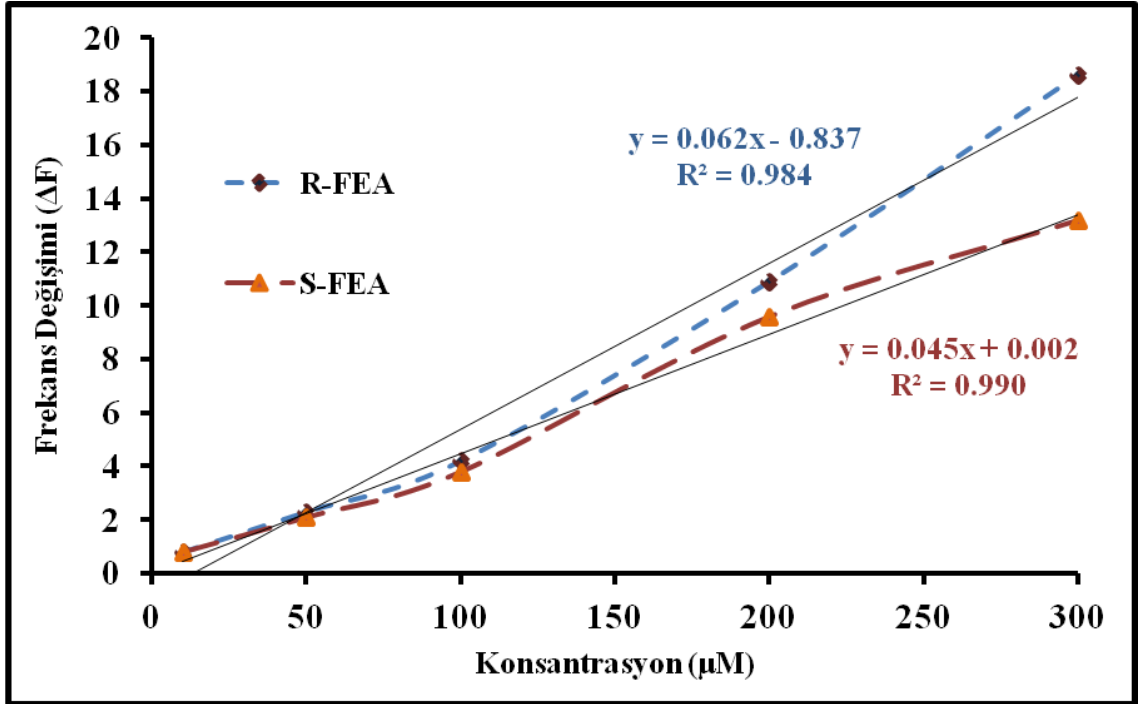
Kiral Kaliks[4]aren Türevleri	S.O. Değerleri			
	R-FEA	S-FEA	R-FPA	S-FPA
6a	0,333	0,292	0,284	0,201
6b	0,633	0,852	0,563	0,580
6c	0,627	0,518	0,733	0,782
6d	0,418	0,508	0,382	0,360
10a	0,543	0,583	0,599	0,777
10b	1,166	0,896	1,245	1,198
10c	0,428	0,289	0,290	0,254
10d	1,280	1,127	1,168	0,926



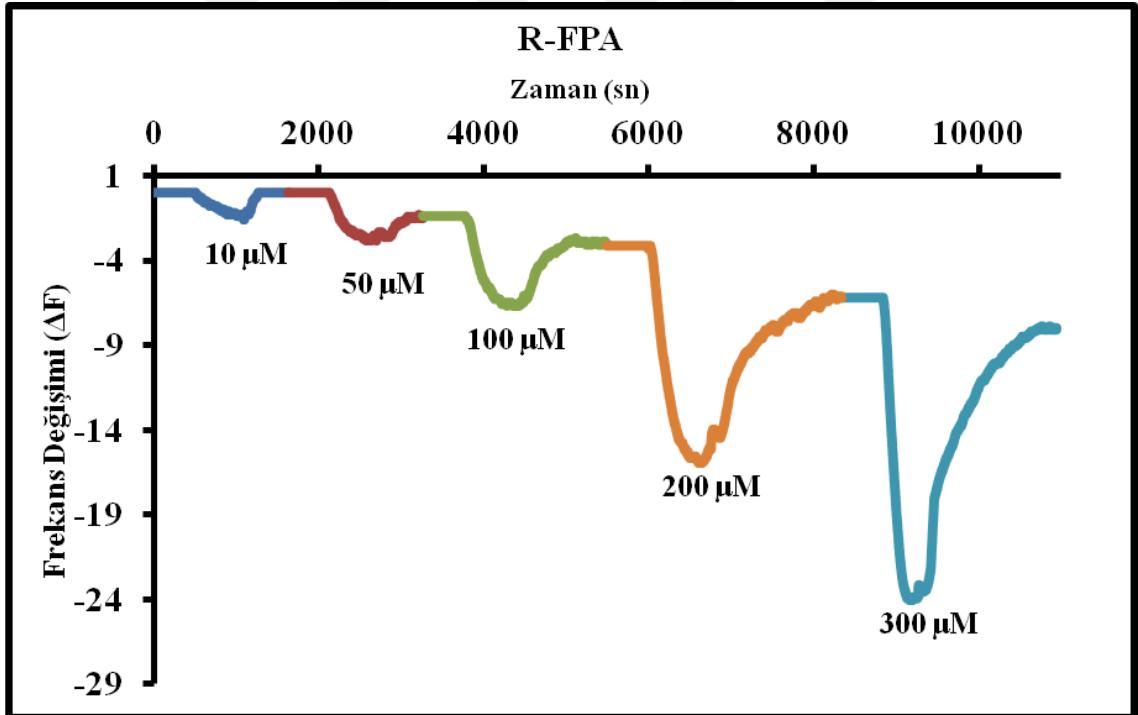
Şekil 4.64. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün farklı R-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



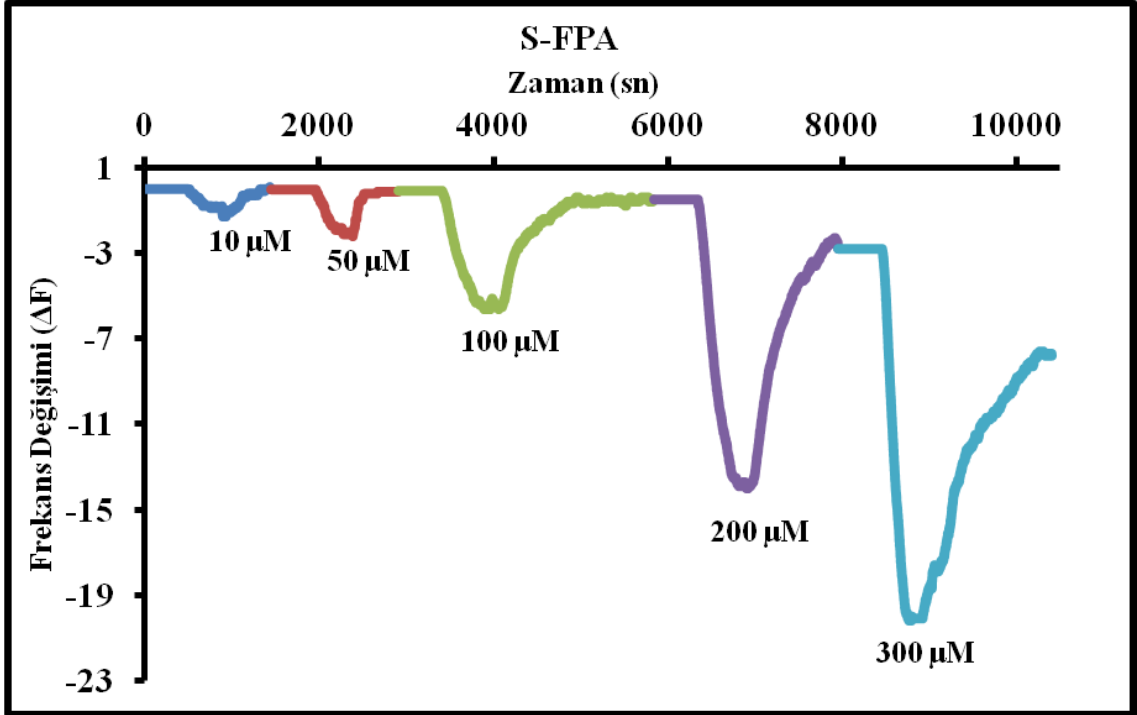
Şekil 4.65. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün farklı R-FEA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



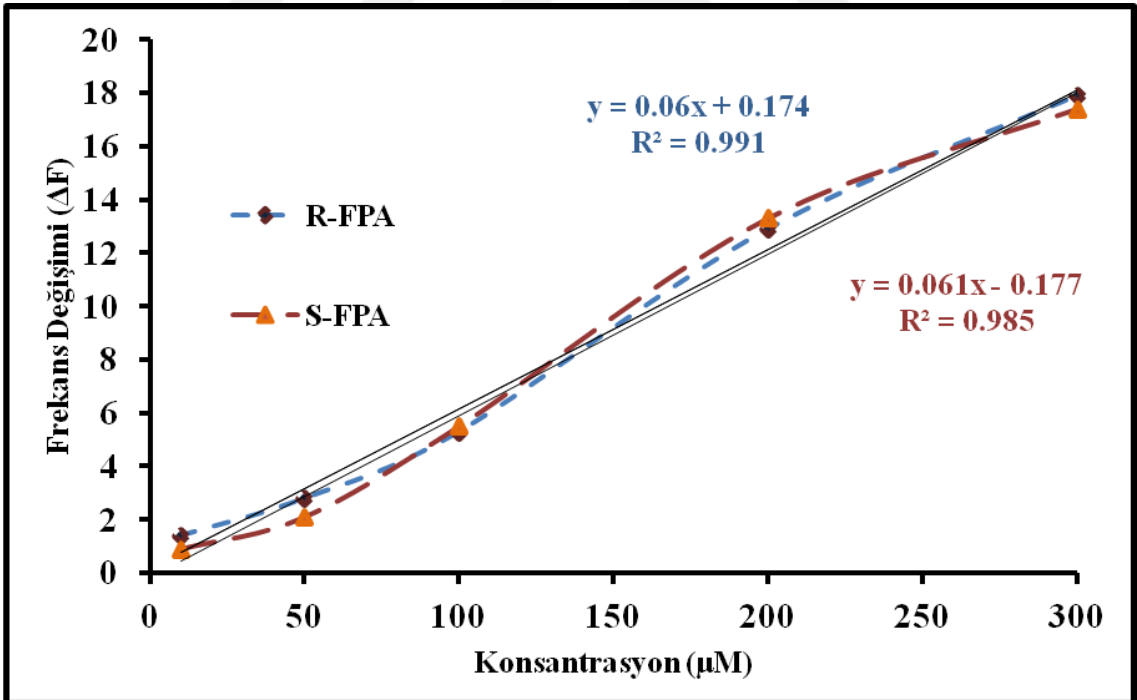
Şekil 4.66. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FEA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği



Şekil 4.67. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün farklı R-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



Şekil 4.68. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün farklı S-FPA konsantrasyonlarına karşı frekans cevapları



Şekil 4.69. Kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörünün farklı konsantrasyonlardaki FPA izomerlerine karşı frekans cevaplarının regresyon grafiği

Elde edilen grafikler incelendiğinde konsantrasyon artışıyla birlikte tepki değerlerinin de lineer şekilde arttığı fakat kiral ayrımın sadece 1-feniletilamin için 100-300 μM arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca stokiometrik oran açısından belirlenen çiftlerin de hassasiyet (S) değerleri hesaplandı. LOD ve zaman sabiti (τ) değerleri adsorpsiyon ve desorpsiyon için ayrı ayrı hesaplandı ve elde edilen değerler Çizelge 4.6'de verildi.

Çizelge 4.6. Biyosensör-biyoanalit çiftleri ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilen parametre sonuçları

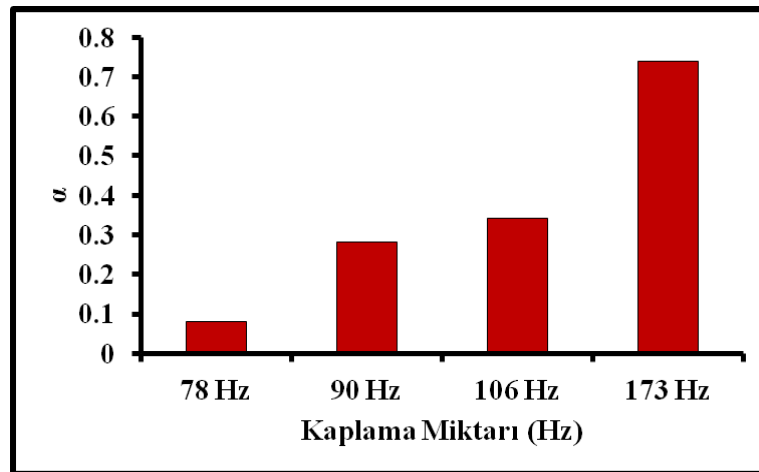
Kiral Amin Türevi	Kiral Kaliks[4]aren Türevi	LOD (μM)	S (Hz/ μM)	τ_{ads}	τ_{des}
R-FEA	10d	2,7	0,062	132,1	497,9
S-FEA	10d	2,4	0,045	176,3	433,8
R-FPA	10b	3,9	0,060	99,5	995,7
S-FPA	10b	4,9	0,061	103,4	948,1

Kiral amin algılama çalışmalarında, kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerin kiral amin türevlerine farklı oranlarda ilgisinin olmasının yanı sıra, kiral ayrım değerlerine bakıldığında kiral FEA için kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün, kiral FPA için ise kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörün etkili olduğu görüldü. Stokiometrik oran değerlerine bakıldığında ise, kiral FEA için kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörünün, kiral FPA için ise kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörünün etkili olduğu görüldü. Her iki yaklaşım birlikte değerlendirildiğinde ise kullanılan kiral kaliks[4]aren türevleri içerisinde herhangi bir bileşik tek başına ön plana çıkmasa da genel olarak **10** numaralı yani üst bölgesinden (upper rim) Schiff bazı fonksiyonlu kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin kiral amin türevlerinin algılanmasında daha etkili olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca yapılan tüm algılama çalışmalarında kaplama malzemesi ile kiral aminler arasında etkileşimlerde hidrojen bağlarının etkili olduğu düşünülmektedir.

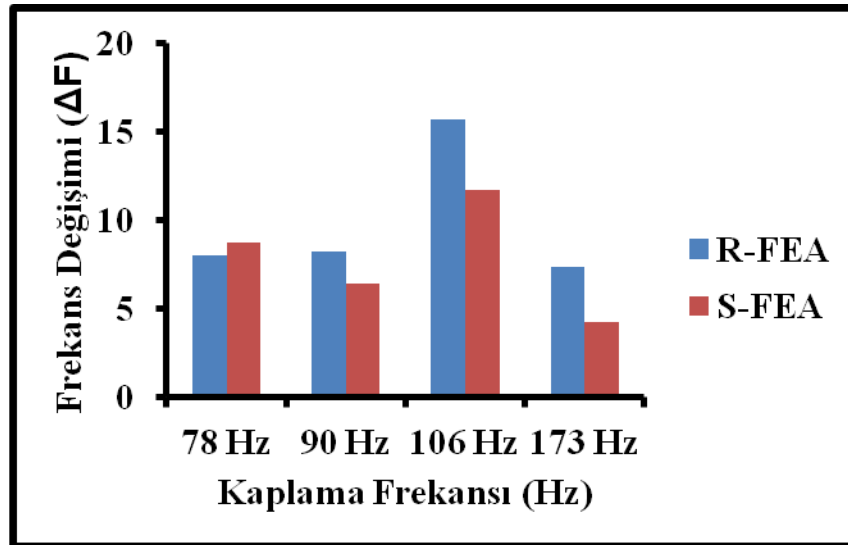
4.2.10. QCM sensör yüzeyindeki kiral kaliks[4]aren içeriğinin algılama üzerine etkisi

Kiral amin algılama çalışmalarında kaliks[4]arenin üst bölgesinden kiral amin türevleri ile türevlendirilmiş bileşiklerin genel olarak kiral amin algılamasında etkili olduğu görüldü. Bu bileşikler incelendiğinde kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün kiral FEA için hem kiral ayırım bakımından etkili olduğu hem stokiyometrik oran açısından iyi bir algılayıcı yüzey olduğu görüldü. Bu sebeple sonraki çalışmalar için biyosensör–biyoanalit çifti olarak kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü-FEA çifti seçildi.

Sensör yüzeyinde kaliks[4]aren içeriğinin algılamaya etkisini incelemek için farklı kaplama miktarlarına sahip kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörleri hazırlandı. Hazırlanan sensörlerin kaplama miktarları sırasıyla 78 Hz, 90 Hz ve 173 Hz olarak kaydedildi. Algılama çalışmalarında kaplama miktarı arttıkça kiral ayırımın da arttığı görülmektedir (Şekil 4.70). Fakat, Şekil 4.71’de görüldüğü gibi farklı kaplama miktarlarına sahip QCM sensörlerin kiral amin türevlerine karşı frekans cevapları incelendiğinde kaplama miktarının artması ile frekans tepkisinin belirli bir noktaya kadar arttığı görüldü. Bu durumun, kaplama sırasında algılayıcı moleküllerin üst üste gelerek birbirinin aktif bölgelerini kapatması dolayısıyla algılamayı azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.70. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörlerin kaplama miktarlarına göre kiral ayırım değerleri



Şekil 4.71. Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörlerin kaplama miktarlarına göre frekans değişimleri

4.2.11. Kaplama yönteminin kirale amin algılama üzerine etkisi

Kaplama türünün kirale amin algılama üzerine etkisini incelemek amacıyla önceki çalışmalarda kullanılan çözeltide bekletme yönteminin dışında, damlatarak (drop casting) ve dönerek kaplama (spin coating) yöntemleri de kullanıldı. Böylece farklı kaplama yöntemleri ile elde edilen kirale kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörler kullanılarak FEA algılama çalışmaları gerçekleştirildi. Damlatarak kaplama yöntemi kullanılarak, 195 Hz'lik film kalınlığına sahip kirale kaliks[4]aren **10b** modifiyeli bir QCM sensörü elde edildi. Daha önceki çözeltide bekletme yöntemiyle elde edilen 173 Hz'lik film kalınlığına sahip kirale kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün FEA izomerleri için kirale ayırım oranı 0,34 olarak belirlenmişti. Damlatarak kaplama yöntemiyle elde edilen 195 Hz'lik kirale kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensör için bu değer 0,19 olarak hesaplandı. İki yöntem karşılaştırıldığında, çözeltide bekletme yöntemiyle elde edilen kirale kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü yüzeyinde **10b** moleküllerinin damlatarak kaplama yöntemine göre daha düzgün ve homojen dağılmış bir yüzey oluşturduğu, damlatarak kaplama yönteminde ise algılayıcı bileşiklerin üst üste gelmesinden dolayı algılayıcı moleküllerin birbirinin aktif bölgelerini kapattığı düşünülmektedir.

Diğer bir kaplama türü olan dönerek kaplama yöntemi ile 72 Hz'lik film kalınlığına sahip kirale kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü elde edildi. Daha önce çözeltide bekletme yöntemiyle elde edilen 78 Hz'lik kirale kaliks[4]aren **10b**

modifiyeli QCM sensörün FEA izomerleri için kiral ayırım oranı 0,08 olarak daha önce belirlenmişti. Dönerek kaplama yöntemiyle elde edilen 72 Hz'lik kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü için bu değer 0,15 olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre kaplama yöntemleri karşılaştırıldığında dönerek kaplama yönteminin, kiral ayırım konusunda çözümlerde bekletme yöntemine göre daha etkili olduğu görüldü.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, öncelikle hem alt bölgelerinden hem üst bölgelerinden kiral uçları olan kiral kaliks[4]aren türevleri (**6a-d**, **10-a-d**) sentezlenerek yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi. Sentezlenen bu bileşikler sıvı temaslı QCM sisteminde kiral aminlerin algılanması çalışmalarında algılayıcı molekül olarak kullanıldı. Kiral kaliks[4]aren bileşikleri ile kaplanarak elde edilen modifiye QCM sensörlerin kiral amin çözeltilerine karşı algılama özellikleri, QCM sistemindeki frekans değişimleri ölçülerek belirlendi. Buna göre;

- 1) Kiral ayırım açısından incelendiğinde, FEA izomerleri için kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün, FPA izomerleri için ise kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörün etkili olduğu görüldü.
- 2) FEA izomerleri için kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörünün 200 μM 'lık çözeltideki kiral ayırım oranı 0,34 olarak hesaplandı.
- 3) FPA molekülleri için kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörünün 200 μM 'lık çözeltideki kiral ayırım oranı 0,41 olarak hesaplandı.
- 4) Stokiyometrik oranlar açısından incelendiğinde FEA izomerleri için kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün, FPA izomerleri için ise kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörünün etkili olduğu görüldü.
- 5) 200 μM R-FEA çözeltisine karşı etkili olan kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörün stokiyometrik oranı 1,280 olarak hesaplandı. 200 μM S-FEA çözeltisine karşı etkili olan kiral kaliks[4]aren **10d** modifiyeli QCM sensörünün stokiyometrik oranı ise 1,127 olarak hesaplandı.
- 6) 200 μM R-FPA çözeltisine karşı etkili olan kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün stokiyometrik oranı 1,245 olarak hesaplandı. 200 μM S-FPA çözeltisine karşı etkili olan kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörün stokiyometrik oranı ise 1,198 olarak hesaplandı.
- 7) Kiral kaliks[4]aren **10b** modifiyeli QCM sensörü ile farklı konsantrasyonlardaki FEA izomerleri için algılama çalışmaları da yapıldı. Sonuçlardan konsantrasyon artışı ile frekans cevaplarının lineer olarak arttığı hem R-FEA ($R^2=0,997$) hem de S-FEA ($R^2=0,996$) için görüldü. Ayrıca, FEA konsantrasyonu arttıkça kiral ayırımın da arttığı görüldü.
- 8) Kiral kaliks[4]aren **6a** modifiyeli QCM sensörü ile farklı konsantrasyonlardaki FPA izomerleri için algılama çalışmaları da yapıldı.

Sonuçlardan yine konsantrasyona artışı ile frekans cevaplarının lineer olarak arttığı hem R-FPA ($R^2=0,984$) hem de S-FPA ($R^2=0,995$) için görüldü. Ayrıca, FPA konsantrasyonu arttıkça kiral ayırımın da arttığı görüldü.

- 9) Algılama grafikleri incelendiğinde adsorpsiyon bölümünün zaman sabitinin, desorpsiyon bölümünün zaman sabiti değerinden çok küçük olduğu görüldü. Bu durumun kiral amin moleküllerinin kiral kaliks[4]aren molekülleriyle hidrojen bağı yoluyla etkileşimi sebebiyle desorpsiyon işlemini zorlaştırdığından kaynaklandığı sonucuna varıldı.
- 10)Kaplama miktarının etkisinin incelenmesi için farklı kalınlıklarda kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler oluşturuldu. Elde edilen sensörlerle yapılan çalışmalarda film kalınlığı arttıkça kiral ayırımın arttığı görüldü.
- 11)Kiral kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörlerinin elde edilme yöntemlerinin incelenmesi için çözeltide bekleme metodunun yanı sıra damlatarak kaplama ve dönerek kaplama metotları kullanılarak farklı kaplamalar yapıldı.
- 12) Tüm algılama çalışmaları incelendiğinde kiral amin türevleri ile üst bölgesinden fonksiyonlandırılan kaliksaren bileşiklerinin, alt bölgesinden fonksiyonlandırılan bileşiklere göre daha etkin olduğu görüldü.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışma ile kiral kaliks[4]aren bileşiklerinin kiral aminlerin algılanması ve kiral ayırımları için etkili bir sensör malzemesi olarak kullanılabilmesi ortaya çıktı. Kolay türevlendirilebilme özelliklerinden dolayı kaliksarenlerin bu şekilde sensör malzemesi olarak kullanılabilmesi değerlendirilerek ayrıca kolon dolgu maddesi olarak da kromatografik yöntemlerde enantiyomer karışımlarının ayrılmasında kullanılabilmesi düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ateş, S. M., 2012, R(+)- α -Metilbenzilamin ile Fonksiyonlandırılmış Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Diyarbakır, 77.
- Aydın, B., 2006, Mamul Gıdalarda Biyojenik Aminlerin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Zonguldak, 83.
- Aydın, R., 2012, Aminlerin Sıvı Kromatografisinde Potansiyometrik Tayinleri, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 109.
- Baeyer, A., 1872, Ueber die Verbindungen der Aldehyde mit den Phenolen und aromatischen Kohlenwasserstoffen, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 5 (2), 1094-1100.
- Bodenhofer, K., Hierlemann, A., Seemann, J., Gauglitz, G., Christian, B., Koppenhoefer, B. ve Gopel, W., 1997, Chiral discrimination in the gas phase using different transducers: Thickness shear mode resonators and reflectometric interference spectroscopy, *Analytical Chemistry*, 69 (15), 3058-3068.
- Böhmer, V., 1995, Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34 (7), 713-745.
- Chawla, H. M., Pant, N., Srivastava, B. ve Upreti, S., 2006, Convenient direct synthesis of bisformylated calix 4 arenes via ipso substitution, *Organic Letters*, 8 (11), 2237-2240.
- Chen, H., Jia, S., Qi, F., Zou, F., Hou, Y., Koh, K. ve Yin, Y., 2016, Fabrication of a simple and convenient surface plasmon resonance cytosensor based on oriented peptide on calix[4]arene crownether monolayer, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 225, 504-509.
- Chen, Y., Zhang, J., Gao, Y., Lee, J., Chen, H. ve Yin, Y., 2015, Visual determination of aliphatic diamines based on host-guest recognition of calix[4]arene derivatives capped gold nanoparticles, *Biosens Bioelectron*, 72, 306-312.
- Cho, E. N., Li, Y., Kim, H. J. ve Hyun, M. H., 2011, A colorimetric chiral sensor based on chiral crown ether for the recognition of the two enantiomers of primary amino alcohols and amines, *Chirality*, 23 (4), 349-353.

- Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Owens, M., Ferguson, G. ve Harris, S. J., 1991, Chemically modified calix[4]arenes. Regioselective synthesis of 1,3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray crystal structure of a diphenol-dinitrile, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (12), 3137.
- Corcuera, J. I. R. D. ve Cavalieri, R. P., 2003, Biosensors, In: Encyclopedia of Agricultural, Food, and Biological Engineering Eds: Heldman, D. R., p.
- Cornforth, J. W., Hart, P. D. A., Nicholls, G. A., Rees, R. J. W. ve Stock, J. A., 1955, ANTITUBERCULOUS EFFECTS OF CERTAIN SURFACE-ACTIVE POLYOXYETHYLENE ETHERS, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 10 (1), 73-86.
- Curie, J. ve Curie, P., 1880, Développement, par pression, de l'électricité polaire dans les cristaux hémihédres à faces inclinées, *Comptes rendus*, 91, 294-295.
- Das, R., Pradhan, S., Biswas, S., Sharma, P., Ghosh, A., Bandyopadhyay, R. ve Pramanik, P., 2014, Aliphatic amines vapours detection by quartz crystal microbalance sensor, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 198, 94-101.
- Duan, H.-J., Yang, C.-X. ve Yan, X.-P., 2015, Chiral metal-organic framework coated quartz crystal microbalance for chiral discrimination, *RSC Adv.*, 5 (39), 30577-30582.
- Erdemir, S., Bahadir, M. ve Yilmaz, M., 2009, Extraction of carcinogenic aromatic amines from aqueous solution using calix[n]arene derivatives as carrier, *J Hazard Mater*, 168 (2-3), 1170-1176.
- Fohlerová, Z., Turánek, J. ve Skládal, P., 2012, The cell adhesion and cytotoxicity effects of the derivate of vitamin E compared for two cell lines using a piezoelectric biosensor, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 174, 153-157.
- Fu, Y. ve Finklea, H. O., 2003, Quartz Crystal Microbalance Sensor for Organic Vapor Detection Based on Molecularly Imprinted Polymers, *Analytical Chemistry*, 75 (20), 5387-5393.
- Gokoglan, T. C., Soylemez, S., Kesik, M., Unay, H., Sayin, S., Yildiz, H. B., Cirpan, A. ve Toppare, L., 2015, A novel architecture based on a conducting polymer and

- calixarene derivative: its synthesis and biosensor construction, *RSC Adv.*, 5 (45), 35940-35947.
- Grady, T., Harris, S. J., Smyth, M. R., Diamond, D. ve Hailey, P., 1996, Determination of the Enantiomeric Composition of Chiral Amines Based on the Quenching of the Fluorescence of a Chiral Calixarene, *Analytical Chemistry*, 68 (21), 3775-3782.
- Grate, J. W., Snow, A., Ballantine, D. S., Wohltjen, H., Abraham, M. H., McGill, R. A. ve Sasson, P., 1988, Determination of partition coefficients from surface acoustic wave vapor sensor responses and correlation with gas-liquid chromatographic partition coefficients, *Analytical Chemistry*, 60 (9), 869-875.
- Gutsche, C. D. ve Muthukrishnan, R., 1978, Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols, *The Journal of Organic Chemistry*, 43 (25), 4905-4906.
- Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990a, p-tert-BUTYLCALIX[4]ARENE, *Organic Syntheses*, 68, 234-237.
- Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990b, p-tert-BUTYLCALIX[6]ARENE, *Organic Syntheses*, 68, 238-242.
- Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990c, p-tert-BUTYLCALIX[8]ARENE, *Organic Syntheses*, 68, 243-246.
- Izake, E. L., 2007, Chiral discrimination and enantioselective analysis of drugs: an overview, *J Pharm Sci*, 96 (7), 1659-1676.
- Kocabas, E., Karakucuk, A., Sirit, A. ve Yilmaz, M., 2006, Synthesis of new chiral calix[4]arene diamide derivatives for liquid phase extraction of α -amino acid methylesters, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17 (10), 1514-1520.
- Kocabas, E., Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A. ve Yilmaz, M., 2008, Chiral mono and diamide derivatives of calix[4]arene for enantiomeric recognition of chiral amines, *Chirality*, 20 (1), 26-34.
- Koshets, I. A., Kazantseva, Z. I., Shirshov, Y. M., Cherenok, S. A. ve Kalchenko, V. I., 2005, Calixarene films as sensitive coatings for QCM-based gas sensors, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 106 (1), 177-181.

- Kou, J., Tao, D. ve Xu, G., 2010, A study of adsorption of dodecylamine on quartz surface using quartz crystal microbalance with dissipation, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 368 (1-3), 75-83.
- Kökbaşı, U., Kayrın, L. ve Tuli, A., 2013, Biyosensörler ve Tıpta Kullanım Alanları, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22 (4).
- Kurosawa, S., Tawara, E., Kamo, N. ve Kobatake, Y., 1990, Oscillating frequency of piezoelectric quartz crystal in solutions, *Analytica Chimica Acta*, 230, 41-49.
- Lee, Y., Lee, E. K., Cho, Y. W., Matsui, T., Kang, I.-C., Kim, T.-S. ve Han, M. H., 2003, ProteoChip: A highly sensitive protein microarray prepared by a novel method of protein immobilization for application of protein-protein interaction studies, *PROTEOMICS*, 3 (12), 2289-2304.
- Li, Z.-T., Ji, G.-Z., Zhao, C.-X., Yuan, S.-D., Ding, H., Huang, C., Du, A.-L. ve Wei, M., 1999, Self-Assembling Calix[4]arene [2]Catenanes. Preorganization, Conformation, Selectivity, and Efficiency, *The Journal of Organic Chemistry*, 64 (10), 3572-3584.
- Lynam, C., Jennings, K., Nolan, K., Kane, P., McKervey, M. A. ve Diamond, D., 2002, Tuning and Enhancing Enantioselective Quenching of Calixarene Hosts by Chiral Guest Amines, *Analytical Chemistry*, 74 (1), 59-66.
- Mermer, Ö., Okur, S., Sümer, F., Özbek, C., Sayın, S. ve Yılmaz, M., 2012, Gas sensing properties of carbon nanotubes modified with calixarene molecules measured by QCM techniques.
- Nagel, B., Dellweg, H. ve Gierasch, L. M., 1992, Glossary for chemists of terms used in biotechnology (IUPAC Recommendations 1992). *Pure and Applied Chemistry*. 64: 143.
- Nomura, T. ve Hattori, O., 1980, Determination of micromolar concentrations of cyanide in solution with a piezoelectric detector, *Analytica Chimica Acta*, 115, 323-326.
- Özbek, C., Okur, S., Mermer, Ö., Kurt, M., Sayın, S. ve Yılmaz, M., 2015, Effect of Fe doping on the CO gas sensing of functional calixarene molecules measured with quartz crystal microbalance technique, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 215, 464-470.

- Saiapina, O. Y., Kharchenko, S. G., Vishnevskii, S. G., Pyeshkova, V. M., Kalchenko, V. I. ve Dzyadevych, S. V., 2016, Development of Conductometric Sensor Based on 25,27-Di-(5-thio-octyloxy)calix[4]arene-crown-6 for Determination of Ammonium, *Nanoscale Res Lett*, 11 (1), 105.
- Sauerbrey, G., 1959, The Use of Quartz Crystal Oscillators for Weighing Thin Layers and for Microweighing Applications, p.
- Sonmez, B., Sayin, S., Yalcinkaya, E. E., Seleci, D. A., Yildiz, H. B., Demirkol, D. O. ve Timur, S., 2014, Calixarene modified montmorillonite: a novel design for biosensing applications, *RSC Adv.*, 4 (108), 62895-62902.
- Süleymanoğlu Ersez, M., 2011, Biyoteknolojik Yöntemlerle Kiral 4-okso-tetrahidroindol Türevlerinin Sentezleri, Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 135.
- Tabakci, M., 2006, Toksik Anyon ve Katyonların Kaliksarenler Kullanılarak Nanofiltrasyon ve Adsorpsiyon Teknikleriyle Giderilmesi, Doktora tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 170.
- Temel, F., 2013, Farklı Yapıdaki Kaliksaren Türevlerinin Gaz Algılama Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 134.
- Temel, F., Ozcelik, E., Ture, A. G. ve Tabakci, M., 2017, Sensing abilities of functionalized calix[4]arene coated QCM sensors towards volatile organic compounds in aqueous media, *Applied Surface Science*, 412, 238-251.
- Tomer, V. K., Devi, S., Malik, R., Nehra, S. P. ve Duhan, S., 2016, Highly sensitive and selective volatile organic amine (VOA) sensors using mesoporous WO₃-SnO₂ nanohybrids, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 229, 321-330.
- Wu, B., Zou, F., Wang, X., Koh, K., Wang, K. ve Chen, H., 2017, The colorimetric assay of diamine oxidase activity with high sensitivity based on calixarene derivative-capped gold nanoparticles, *Anal. Methods*, 9 (14), 2153-2158.
- Xiong, D. ve Li, H., 2008, Colorimetric detection of pesticides based on calixarene modified silver nanoparticles in water, *Nanotechnology*, 19 (46), 465502.

- Zhou, X. C., Ng, S. C., Chan, H. S. O. ve Li, S. F. Y., 1997a, Detection of organic amines in liquid with chemically coated quartz crystal microbalance devices, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 42 (2), 137-144.
- Zhou, X. C., Ng, S. C., Chan, H. S. O. ve Li, S. F. Y., 1997b, Piezoelectric sensor for detection of organic amines in aqueous phase based on a polysiloxane coating incorporating acidic functional groups, *Analytica Chimica Acta*, 345 (1), 29-35.
- Zinke, A. ve Ziegler, E., 1944, Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 77 (3-4), 264-272.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Egemen ÖZÇELİK
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : ANKARA – 08.01.1991
Telefon : 05057779029
Faks : -
e-mail : egemen.ozcelik@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Ankara Çağrıbey Anadolu Lisesi, Ankara	2009
Üniversite	: Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği, Ankara	2014
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi Kimya Mühendisliği, Konya	-
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
-	-	-

UZMANLIK ALANI: -

YABANCI DİLLER: İngilizce.

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

- **Özçelik E.**, Temel F., Tabakçı M., Bardak K., Uygun S., Altıncık S., 2015, “QCM Sensöründe Kaliksaren Temelli Kaplama Malzemesinin Diklorometan Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 3. *Ulusal Kimya Mühendisliği Öğrenci Kongresi*, İstanbul.
- **Özçelik, E.**, Temel, F., Tabakçı, M., 2015, “Monitoring Sensor Properties of Calix[4]arene Coated QCM's Towards Methylene Chlorine in Aqueous Media”, Poster Sunumu, 11th *Nanoscience and Nanotechnology Conference*, Ankara.
- Tabakçı, M., Temel, F., **Özçelik, E.**, 2015, " Kaliksaren Kaplı QCM Sensörler ile Amonyak Buharı Algılanması", Poster Sunumu, 27. *Ulusal Kimya Kongresi*, Çanakkale.

- **Egemen Özçelik**, Farabi Temel, Merve Akpınar, Mustafa Tabakcı, 2016, “Aromatik Yapıdaki Uçucu Organic Bileşiklerin Farklı Kaliksaren Türevleri Kaplı QCM Sensöründe Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, *12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi*, İzmir
- Merve Akpınar, Farabi Temel, **Egemen Özçelik**, Mustafa Tabakcı, 2016, “Farklı Kaliksaren Türevleri ile Kaplanmış QCM Sensöründe Toluene Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, *12. Ulusal Kimya Mühendisliği*, İzmir.
- F. Temel, **E. Özçelik**, M. Akpınar, M. Tabakcı, 2016, “ Sensing Studies of a Amine Functionalized Calixarene Derivative Coated QCM Biosensor in Aqueous Solution”, Poster Sunumu, *3. International Congress on Biosensor*, Ankara.
- Farabi Temel, **Egemen Özçelik**, Ayşe Gul Türe, Mustafa Tabakcı, "VOCs Sensing Properties of Bromopropyl Functionalized Calixarene in Aqueous Media" *ChemCYS2016 – Chemistry Conference for Young Scientists*, Blankenberge, Belçika
- Merve Akpınar, Farabi Temel, **Egemen Özçelik**, Mustafa Tabakcı, "Bromopropyl Functionalized Calixarene as Sensitive Coating Material For QCM Sensors: Investigation of Toluene Sensing Properties", Poster Sunumu, *ChemCYS2016 – Chemistry Conference for Young Scientists*, Blankenberge, Belçika
- **Egemen Özçelik**, Farabi Temel, Ayşe Gul Türe, Mustafa Tabakcı, "Sensing Studies of Methylene Chloride in Aqueous Media by Using Different Calixarene Derivatives Coated QCM Sensors", Poster Sunumu, *ChemCYS2016 – Chemistry Conference for Young Scientists*, Blankenberge, Belçika
- Temel, F., **Özçelik, E.**, Türe, A., Tabakcı, M., 2017, “Sensing Abilities of Functionalized calix[4]arene coated QCM sensors towards volatile organic compounds in aqueous media”, *Appl. Surf. Sci.* **412**, 238-251 (2017).
- **E. Özçelik**, F. Temel, S. Erdemir, B. Tabakcı, M. Tabakcı, “Sensing Abilities of Chiral Calixarene Coated QCM Sensors Towards Chiral Amine Derivative in Aqueous Media”, Poster Sunumu, *PANIC-2017 – PhoBiA Annual Nanophotonics International Conference*, Wrocław, Polonya.

- F. Temel, **E. Ozelik**, S. Erdemir, B. Tabakci, M. Tabakci, “Detection of Amino Acid Derivatives in Aqueous Media by Chiral Calix[4]arene Coated QCM Sensors”, Sözlü Sunum, *PANIC-2017 – PhoBiA Annual Nanophotonics International Conference*, Wroclaw, Polonya.
- M. Tabakci, F. Temel, **E. Ozelik**, M. Akpınar, I. Senkul, “ Detection of *p*-Nitrophenol by Modified QCM Sensor with Bromopropyl Functionalized Calix[4]arene”, Sözlü Sunum, *PANIC-2017 – PhoBiA Annual Nanophotonics International Conference*, Wroclaw, Polonya.

