

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONJUGE 7,8-DİOKSA[6]HELİSENLERİN SENTEZİ VE FLORESANS
ÖZELLİKLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burcu YEĞİNER

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

OCAK 2014

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONJUGE 7,8-DIOKSA[6]HELİSENLERİN SENTEZİ VE FLORESANS
ÖZELLİKLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Burcu YEĞİNER
(509111006)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Naciye TALINLI

OCAK 2014

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509111006 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Burcu YEĞİNER**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**KONJUGE 7,8-DIOKSA[6]HELİSENLERİN SENTEZİ VE FLORESANS ÖZELLİKLERİ**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Naciye TALINLI

İstanbul Teknik Üniversitesi

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ahmet AKAR

İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Keriman GÜNAYDIN

İstanbul Üniversitesi

Teslim Tarihi : 16 Aralık 2013
Savunma Tarihi : 23 Ocak 2014

Hayat arkadaşına ve aileme,

ÖNSÖZ

İlk olarak çalışmam süresince bana rehberlik eden, her konuda yardımcı olan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Naciye Talınlı'ya, deneysel çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Dr. İ.Volkan Kumbaracı'ya, laboratuarda birlikte çalıştığım ve bana yardımcı olan sevgili arkadaşım Hande Gündüz'e teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren ve her zaman desteklerini gördüğüm annem Nurcan Karaca, babam Ali Karaca ve ağabeyim İlker Karaca'ya teşekkür ederim.

Son olarak, desteğini, inancını ve sevgisini her zaman hissettiğim, her türlü problemime çare bulmaya çalışan, ne zaman ihtiyacım olsa yanımda olan, her halimi benimle paylaşan sevgili hayat arkadaşım Yusuf Yeğiner'e herşey için sonsuz teşekkür ederim...

Aralık 2013

Burcu YEĞİNER
Kimyager

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1 Floroforlar	3
2.1.1 Doğal floroforlar	5
2.1.1.1 Lusiferin	5
2.1.1.2 Yeşil floresans protein(GFP)	5
2.1.1.3 Pikobiliprotein.....	6
2.1.1.4 Klorofil.....	7
2.1.2 Sentetik floroforlar	7
2.1.2.1 Küçük organik moleküller	7
Coumarin türevleri	10
Benzoksadiazol, akridon, akridin türevleri	11
Poliaromatik bileşikler	12
Floresein türevleri	12
Rodamin türevleri	13
2.1.2.2 Polimer floresans moleküller	13
2.1.2.3 Birçok bileşen içeren sistemler	13
Sentetik proteinler	13
Bağışçı- kabul edici sistemler, metal kompleksleri ve dendrimerler	14
2.2 Floresans Spektroskopisi.....	17
2.2.1 Floresans spektroskopisi teorisi	17
2.2.2 Floresans spektroskopisi prensipleri, elektronik geçişler	19
2.2.3 Floresansı etkileyen faktörler.....	21
2.2.3.1 Yapısal faktörler.....	21
Elektron verici gruplar	22
Elektron çekici gruplar.....	22
Heterosiklik bileşikler	23
pi- elektron sistemi uzunluğu.....	24
Ağır atom etkisi.....	25
2.2.3.2 Sıcaklık	25
2.3 Friedel Craft Reaksiyonları	25
2.3.1 Friedel craft alkilleme reaksiyonları	25
2.3.2 Friedel craft açilleme reaksiyonları.....	26

2.3.2.1 Friedel craft açılleme reaksiyonlarının sentetik uygulamaları	27
2.4 Asetalleşme Reaksiyonları ve Asetaller	28
2.4.1 Asit ortamda asetalleşme reaksiyonu	28
2.4.2 Bazik ortamda asetalleşme reaksiyonu	30
2.4.3 Metal katalizör ile asetalleşme reaksiyonu	30
2.4.4 Halkalı asetaller.....	31
2.5 Heck Reaksiyonları	31
2.5.1 Heck reaksiyonu koşulları.....	32
2.5.2 Bazik ortamda asetalleşme reaksiyonu	32
2.6 Naftofuranonaftofuran ve Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	34
3. DENEYSEL KISIM	37
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.2 Kullanılan Cihaz ve Teknikler	37
3.2.1 İnce tabaka kromatografisi	37
3.2.3 FT-IR spektrofotometresi	38
3.2.4 Nükleer manyetik rezonans.....	38
3.2.5 Erime noktası tayini	38
3.2.6 GC-MS	38
3.2.7 Spektroflorometre.....	38
3.3 Naftofuranofuran Bileşiklerinin Sentezi	38
3.3.1 Genel yöntem 1	38
3.3.2 7a,14c-dihidronafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi.....	39
3.3.3 2,13-Dihidroksi-7a,14c-dihidronafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d] furan sentezi	39
3.3.4 7a,14c-dihidro-3,12-dibromonafto[2,1b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2d]furan sentezi.....	40
3.3.5 3,12-dibenzoxy 7a,14c-dihidronafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d] furan sentezi	40
3.4 Helisen Yapısında Naftofuranofuran Bileşiklerinin Türevlerinin Sentezi	41
3.4.1 Genel yöntem 2	41
3.4.2 Nafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi	41
3.4.3 3,12-Dibromo-nafto6,9-Dihidroksi-nafto[2,1b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2 d]furan sentezi	41
3.4.4 Sentezlenen bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları.....	42
3.5 Konjuge Naftofuranonaftofuran Yapılarının Sentezi	42
3.5.1 3-((E)-3,3-diethoxyprop-1-en-1-yl)-12-((Z)-3,3-diethoxyprop-1-en-1-yl)- 7a,14c-dihydronaphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi	42
3.5.2 (2E,2'E)-dimethyl3,3'-(7a,14c-dihydronaphtho[2,1- b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan-3,12-diyl)bis(2-methylacrylate) Sentezi ..	42
3.5.3 (2E,2'E)-dimethyl3,3'-(naphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan- 3,12-diyl)bis(2-methylacrylate) sentezi	43
3.5.4 3,12-bis((E)-3-(2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazono)propyl)-7a,14c- dihydronaphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi	43
4. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	65

KISALTMALAR

H-NMR	: H-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
C-NMR	: C-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT- IR	: Infrared Spektroskopisi
MS	: Kütle Spektroskopisi
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
DMF	: Dimetil formamid
UV	: Ultraviyole
NBS	: N-Bromsuksinimid

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 : Değişik alanlarda floresan problemler tarafından sağlanan bilgiler.....	4
Çizelge 2.2 : Organik floroforların ait olduğu kimyasal aileler.....	8
Çizelge 4.1 : Elde edilen naftofuranofuran moleküllerinin $\lambda_{\text{abs.max}}$ (nm), ϵ_{max} ($\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$), λ_{emisyon} (nm) ve floresans intensite değerleri.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Türevlendirilmiş naftofuranonaftofuran bileşikleri.....	1
Şekil 2.1 : Lusiferin Molekülü.....	5
Şekil 2.2 : GFP kromoforunun tautomerik formları	6
Şekil 2.3 : Sistin aminoasitine bağlanmış pikobiliprotein.. ..	6
Şekil 2.4 : Klorofil-a yapısı	7
Şekil 2.5 : Geleneksel taslak floroforlar.	8
Şekil 2.6 : 1,2-dihidropirololo[3,4-b]indolizin-3- türevleri sentezi	9
Şekil 2.7 : AMC, AMCA coumarin tipi florofor taslakları	10
Şekil 2.8 : İyileştirilmiş fotokimyasal özellikleri olan hidroksicoumarin yapısı.....	10
Şekil 2.9 : Suzuki, Sonagoshira, Heck reaksiyonlarıyla sentezlenen coumarin türevleri	11
Şekil 2.10 : N1- Metil spermin konjuge bileşiği	12
Şekil 2.11 : Dansil klorür bileşiği	12
Şekil 2.12 : Floresın izotiyosyanat molekülü.	12
Şekil 2.13 : Rodamin 101 molekülü	13
Şekil 2.14 : BINOL-Terpiridin-Cu(II) kompleksi sentezi	15
Şekil 2.15 : Enantioselektif floresans sensörü (S)-1, (S)-2, and (S)-3 jenerasyon 0-2 (G0-G2) dendrimerlerin Sonagoshira reaksiyonu ile fenilen, etinil bazlı dendronlardan yola çıkarak sentezi.....	16
Şekil 2.16 : Elektronik geçişler.....	18
Şekil 2.17 : Formaldehitin moleküler orbitallerinin enerji seviyeleri.....	20
Şekil 2.18 : Elektron çekici gruba sahip aromatik yapılar.....	22
Şekil 2.19 : Heterosiklik bileşikler.. ..	23
Şekil 2.20 : Yüksek kuantum verimine sahip heterosiklik bileşikler	24
Şekil 2.21 : Dibenzofuran ve dibenzotiyofen yapıları	24
Şekil 2.22 : Yüksek konjugasyona sahip aromatik bileşikler	24
Şekil 2.23 : Friedel Craft reaksiyonu genel eşitliği	25
Şekil 2.24 : Friedel Craft reaksiyonu farklı reaktanları.	26
Şekil 2.25 : Alkol ve asit karışımının kullanıldığı Friedel Craft reaksiyonu.....	26
Şekil 2.26 : Friedel Craft açılme reaksiyonu	26
Şekil 2.27 : Karboksilik asit anhidriti ile açılme reaksiyonu.....	26
Şekil 2.28 : Friedel Craft alkilleme ile meydana gelen yan ürünler	27
Şekil 2.29 : Friedel Craft açılme reaksiyonu sonucu tek ürün oluşumu	27
Şekil 2.30 : Ketonun indirgenmesi	27
Şekil 2.31 : Friedel Craft açılme reaksiyonu ile halka kapanma reaksiyonu.....	28
Şekil 2.32 : Asetalleşmenin oluşumu.....	28
Şekil 2.33 : Asit katalizörlü asetalleşme mekanizması.....	29
Şekil 2.34 : Asimetrik asetal oluşumu	29
Şekil 2.35 : Trans asetalleşme reaksiyonu	29
Şekil 2.36 : Altın/ kiral bronsted asit katalizörlü asetalleşme	30

Şekil 2.37 : cis- bileşik bisiklik asetal eldesi	30
Şekil 2.38 : Uç alkenin metal katalizörlüğünde asetalleşmesi	31
Şekil 2.39 : Halkalı asetaller	31
Şekil 2.40 : Berkelik asit	31
Şekil 2.41 : Molekül içi asetalleşme	32
Şekil 2.42 : Piridinyum tuzu katalizörlü asetalleşme reaksiyonu	32
Şekil 2.43 : Heck reaksiyonu genel şeması	32
Şekil 2.44 : Heck reaksiyonunda kullanılan bazlar	32
Şekil 2.46 : n Bu ₄ NCl'nin Heck reaksiyonu verimine etkisi	33
Şekil 2.47 : Heck reaksiyonlarında gümüş tuzları	34
Şekil 2.48 : Gümüş tuzları ile alken izomerizasyonunun azalması	34
Şekil 2.49 : Naftofuronofuran ve türevi bileşikler	34
Şekil 2.50 : 5 numaralı bileşiğin reaksiyon mekanizması	35
Şekil 2.51 : Dihidroksinaftelen ve dialdehitden oluşan dimerik ürünler	36
Şekil 4.1 : Floresans ölçümleri yapılan (1-6) numaralı naftofuranonaftofuran Molekülleri	45
Şekil 4.2 : Sentezlenen 1-6 numaralı bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları	47
Şekil 4.3 : Dehidrojene olmuş, (4) numaralı yapının 3-boyutlu modeli	48
Şekil 4.4 : Dehidrojene olmamış, (1) numaralı yapının 3-boyutlu modeli	48
Şekil 4.5 : (5) numaralı bileşikten yola çıkılarak sentezlenen konjuge bileşikler	49
Şekil 4.6 : (1) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 4.7 : (2) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 4.8 : (2) numaralı ürüne ait ¹³ C-NMR spektrumu	51
Şekil 4.9 : (2) numaralı ürüne ait FT-IR spektrumu	51
Şekil 4.10 : (3) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.11 : (4) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.12 : (4) numaralı bileşiğe ait GC-MS yarılmaları	53
Şekil 4.13 : (5) numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 4.14 : (6) numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 4.15 : (6) numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	55
Şekil 4.16 : (7) numaralı bileşiğin sentezi ve reaksiyon sonucu oluşan yan ürün (11)	56
Şekil 4.17 : (7) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 4.18 : (8) numaralı bileşiğin sentezi	57
Şekil 4.19 : (8) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	57
Şekil 4.20 : (9) numaralı bileşiğin reaksiyon sonucu preparatif TLC plakasındaki renkli zonları	57
Şekil 4.21 : (9) numaralı bileşiğin sentezi	58
Şekil 4.22 : (11) numaralı bileşiğin (10) numaralı aldehitten yola çıkılarak eldesi	58
Şekil 4.23 : (11) numaralı ürüne ait ¹ H-NMR spektrumu	59
Şekil 4.24 : (11) numaralı ürüne ait FT-IR spektrumu	59

KONJUGE 7,8-DIOKSA[6]HELİSENLERİN SENTEZİ VE FLORESANS ÖZELLİKLERİ

ÖZET

Son yıllarda floresans moleküller; biyoetiketleme, enzim substratı, çevresel indikatör, hücre organellerinin işaretlenmesi, hastalık tanıları, organik ışın yayan diyotlar gibi birçok yaygın kullanım alanı bularak kimya, biyoloji, fizik, ve tıp bilimlerinin ayrılmaz bir parçası olmuştur

Florofor molekülleri genel olarak; doğal floroforlar, sentetik floroforlar gibi 2 farklı kategoride sınıflandırılabilir. Sentetik floroforlar küçük organik bileşikler, polimer temelli bileşikler ve birden çok bileşen içeren sistemler olarak sınıflandırılır. Paladyum katalizörlüğünde oluşan Heck reaksiyonu ile C-C bağı oluşturularak sentetik bir florofor olan coumarin taslağının(3-oxo-3H piran) türevlendirildiği birçok araştırma mevcuttur. Heck reaksiyonları değişik reaktif gruplarla (boronik asit, alken, alkin) uyumlu olduğundan yararlı bir yol sağlar. Bauerle ve arkadaşları 3-bromocoumarin yapısını kullanarak Suzuki, Sonagoshira, Heck reaksiyonları ile 151 boyadan oluşan bir floresan molekül kütüphanesi oluşturduklar. Elde edilen floresan moleküllerin farklı fotofiziksel özellikler (floresans kuantum verimi, absorpsiyon ve emisyon dalgaboyları) sergilediğini gözlemlediler.

Floresansı etkileyen yapısal faktörler elektron verici gruplar, elektron çekici gruplar, pi elektron sistemi uzunluğu, heterosiklik bileşikler, ağır atomlar olarak bilinmektedir.

Bu çalışmada Heck reaksiyonu vasıtasıyla türevlendirme yapabilmek amacıyla brom içeren bir 7a,14c-dihidro-3,12-dibromonafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan bileşiği sentezlenmiştir, ardından bu bileşik akrolein dietil asetal, metil metakrilat gibi bileşikler kullanılarak türevlendirilmiştir. Ayrıca değişik naftofuranofuran türevleri sentezlenip NBS ile reaksiyonları sonucu konjuge hale getirilmiş ve floresans özellikleri ölçülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda UV-vis bölgede maksimum floresan emisyonu yapan organik moleküller sentezlenmiş ve konjugasyonları artırılarak fotokimyasal özelliklerinin değişimi incelenmiştir. Konjugasyonun floresan yoğunluğu(intensity) üzerindeki etkisi molekül yapısının ne gibi değişiklikler getirdiği incelenmiştir. Sentezlenen 6 adet naftofuranofuran bileşiğinin absorpsiyon ve emisyon spektrumları alınmış ve molar absorpsiyon katsayıları (ϵ_{\max} ($\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$)) hesaplanmıştır. ($A = \epsilon \times b \times c$) Molar absorpsiyon katsayısı, belli bir dalgaboyunda florofor tarafından absorbe edilen ışık miktarıdır; sentezlenen dehidrojene edilmiş naftofuranofuran moleküllerinin ϵ değerleri doymuş moleküllere nispeten daha küçüktür, yani ışık absorplama kapasiteleri daha düşüktür.

Dehidrojene olmuş naftofuranofuran türevlerinin absorpsiyon ve emisyon dalga boyları kırmızı bölgeye kaymaktadır. Konjuge (doymamış) naftofuranofuran türevlerinin yaymış olduğu floresans emisyonu yoğunluğu (intensity) doymuş moleküllere nispeten oldukça yüksektir, bu da daha yüksek kuantum verimi ile ilişkilendirilebilir.

Moleküler yapı, floresans spektrumunun dalgaboyu pozisyonunu ve şeklini belirlemede önemli rol oynar. Planar olmayan moleküller genelde yapısız absorpsiyon ve floresans spektrumuna sahipken planar ve rijit moleküller (yüksek simetri grubuna sahip) iyi çözünürlüklü titreşim bantlarına sahiptir. Sıklıkla planar olmayan bir molekülün daha planar ve rijit bir moleküle dönüşümü kuantum verimindeki artışla ilişkilendirilir. Planar moleküller daha düşük bir Stoke's kaymasına sahiptir.

Dehidrojene olmuş moleküllerin üç boyutlu yapılarına bakıldığında planarlığa daha yakın oldukları görülmektedir, ayrıca yapı boyunca uzanan aralıksız bir konjugasyon oluşmuştur, bu orbitallerin örtüşmesi için daha iyi bir yöntem sağladığından floresans yoğunluğunu (intensity) artırmış olabilir.

SYNTHESIS of CONJUGATED 7,8-DIOXA[6]HELICENES and FLUORESCENCE PROPERTIES

SUMMARY

Recently, fluorescent molecules have become an inseparable part of chemistry, biology, physics and medical sciences by having a wide range of application; especially in the fields of biolabelling, enzyme substrate, environmental indicator, marking of cell organelles, diagnosis of diseases, organic light emitting diodes.

Generally, fluorophore molecules can be classified as natural fluorophores and synthetic fluorophores. Synthetic fluorophores can be categorized as small organic molecules, polymer based compounds, and multicomponent systems. There are a lot of investigations concerning to designing new fluorophores suitable to a definite target and to improve the brightness, stability and quantum efficiency. There are experiments to derivatize the synthetic fluorophore coumarin(3-oxo-3H pyran) forming C-C bonds to the base molecule by paladyum catalyzed Heck reaction. For the reason of the fact that Heck reactions are suitable with different reactive groups such as boronic acid, alkene, alkyne; it provides a useful route. Bauerle and friends of him have created a fluorescent molecule library that contains 151 dyes by using the structure of 3-bromocoumarin and Suzuki, Sonagoshira, Heck reactions as C-C coupling methods. They observed that the fluorescent molecules they obtained, exhibited different photophysical properties (fluorescence quantum yield, absorbance and emission wavelengths).

Heck reaction is the paladyum catalyzed arylation of the olefins with aryl halide in basic conditions. Heck conditions is widely used in organic synthesis in order to bind olefinic groups to aromatic molecules. There are a lot of conditions found to increase the yield and rate of heck reaction. For example; while tetraalkyl amonium salt and insoluble base combination (Jeffrey conditions) increase reaction rate, the reaction occurs at lower temperatures. The explanation proposed about the increased rate is; paladium complexes make coordination with halide ions and become more stable to decompose.

Park and friends of him have synthesized new derivatizable fluorescent molecules by using 1,2-dihydropyrrolo[3,4-b]indolizin-3- structure, in a multistep reactions. Derivatives of this molecule was synthesized with the absorption wavelength (298-440) and emission wavelength (298-440). As starting material different α,β -unsaturated aldehydes and pyridine derivatives were used and azomethyne ylides were obtained, following that obtained compounds were subjected to 1,3- dipolar cycloaddition.

Fluorescence synthetic polymers are excellent sources for the application of environmental sensors, because they are stable in harsh environments. Additionally, for the reason of the fact that they can be prepared as solid material or membrane, their integration to fiber optic and detection systems make them suitable.

Fluorescence conjugated polymers show increased signals. Dordick and friends prepared homo and copolymer probes for the detection of metal ions that are harmful to environment. They used peroxidase catalyzed oxidative polymerization method and unified 5 phenolic monomer (p-cresol, p-phenylphenol, p-methoxyphenol, p-hydroxyphenylacetic acid and p-hydroxy benzoic acid) and they incubated the final polymers in Fe^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} solutions, they showed the detection capacity of homo and copolymers were significantly different.

Two or more fluorescent molecules or particles absorbing light that have similar excited states can exchange energies because of long range dipole dipole relationship. Donor molecules can absorb light and acceptor molecule can accept this light with or without emission. This phenomena is known Förster resonance energy transfer and find application field in sensing technology, and it is necessary to use two fluorescent molecules, donor and acceptor [28-29]. FRET, can occur in the case of the distance between them is 1-10 nm and the emission spectrum of donor molecule and absorption spectrum of acceptor molecule is in same region. FRET sensing system generally needs labelling with two fluorescent molecule, but in lucky cases fluorescence part of molecule to be labelled can be used one of the partners of FRET.

Molecule-based fluorescent sensors are generally composed of a fluorophore and a binding site, and are incorporated with a signaling mode for the fluorophore in response to the event at the binding sites. A number of fluorescent signaling modes, such as quenching, enhancement, excimers, exciplexes, lifetimes, and anisotropy, are available for sensing. Fluorescence efficiency can be correlated with many structural features of chemicals including δ - δ^* and n - δ^* transitions, structural rigidity, noncovalent interactions (e.g., hydrogen bonds, δ - δ interactions, and hydrophilic and hydrophobic interactions), intra or intermolecular energy transfers, and photoinduced electron transfers. These allow the development of fluorescent sensors with very diverse structures as well as specific responses for substrate detection.

Structural factors influencing the fluorescence are electron donating groups, electron withdrawing groups, pi electron system length, heterocyclic compounds, heavy atoms; in addition solvent and temperature affects the fluorescence. Molecular structure plays an important role in determining the wavelength position of fluorescence spectrum. Generally, while nonplanar molecules have structureless absorption and fluorescence spectrum, planar and rigid molecules (with high symmetry group) have well-resolved vibrational bands. Often, transformation of a nonplanar molecule to a more planar and rigid form is related to increase in quantum efficiency, also planar molecules have a lower Stoke's shift.

When molecule is excited the relaxation can occur with a lot of processes and fluorescence is one of them that results light emission. Following absorption, a lot of vibrational levels of excited state is populated. After that, relaxation occurs to the

lowest vibrational level of the excited state(vibrational relaxation).Relaxation from the lowest vibrational level to ground level can occur via several steps.

- 1.External conversion
- 2.Intersystem crossing
- 3.Phosphorescence
- 4.Fluorescence
- 5.Internal conversion

The processes that compete with fluorescence are; excited state isomerization, photoionization, photodissociation, acid- base equation. Fluorescence intensity decreases with excited state complex formation. Quantum efficiency is the proportion of the emitting molecules to excited molecules.

In this study, 7a,14c-dihydro-3,12-dibromonafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan compound was synthesized in order to derivatize by Heck reaction from the reactive brom part of molecule, then this compound was derivatized by coupling with acrolein diethyl acetal an methyl methacrylate. Additionally, different naftofuranonaftofuran molecules were synthesized and dehydrogenated as a result of the reaction with NBS, fluorescence properties of them (intensity, absorbance emission wavelength) were measured.

Condensation reactions of naphthol compounds and dialdehydes results naftofuranaftofuran and dioxocin type compounds. By using glyoxal and 2- naphthol and dihidroxinaphthalenes naftofurafuran type compounds were obtained. 2moles of 2- naphthol and 1 mole of dialdehyde give friedel crafts alkylation, following that intramolecular acetalization occurs and naftofuranofuran is obtained.

As a side product of the reaction of 7a,14c-dihydro-3,12-dibromonafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan (No:3) and acrolein diethyl acetal an aldehyde was obtained and aldehyde was made a schiff base by using 2,4-dinitrophenylhydrazine and an imine was obtained.

As a result in this study, organic molecules making maximum fluorescence emission in UV-vis region were synthesized, conjugation of molecules were increased by dehydrogenation and finally the changes in photophysical properties were investigated. The effect of conjugation on fluorescence intensity, what changes molecule structure brings on fluorescence were discussed. Absorption and emission spectrums of 6 different naftofuranofuran compounds were recorded, molar absorptivity coefficient (ϵ_{\max} ($\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$)) was calculated. ($A=\epsilon \times b \times c$) Molar absorptivity coefficient is the quantity of light that is absorbed by fluorophore in a definite wavelength, the values of ϵ in dehydrogenated molecules is smaller compared to saturated molecules that is the capacity of light absorption is smaller.

Absorption and emission wavelengths of dehydrogenated naftofuranaftofurans shifts to red region (bathochromic shift). The reason of the situation is the low energy π - π^* transitions is populated in conjugated systems.

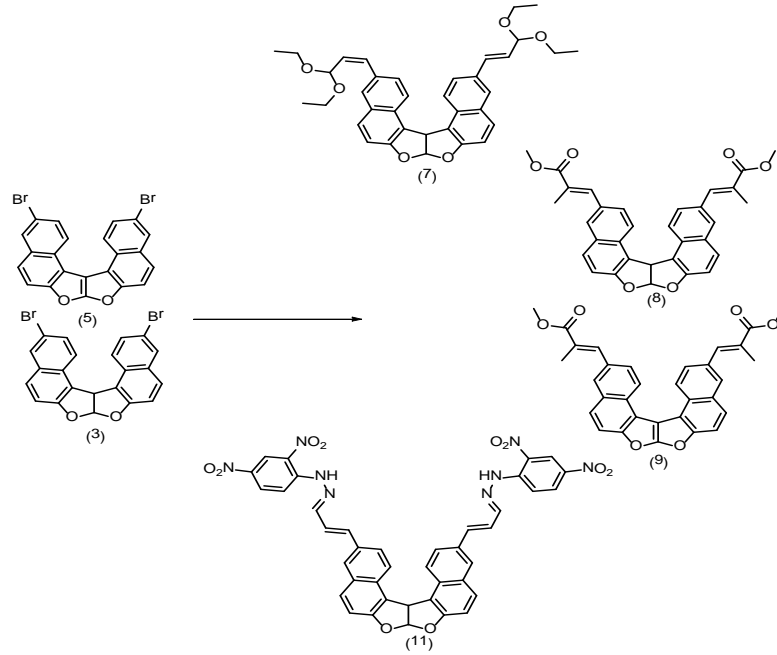
Molecular structure plays a major role in determining the shape and wavelength position of the fluorescence spectra and fluorescence parameters of aromatic molecules. Nonplanar molecules usually have structureless absorption and fluorescence spectra, while planar and rigid molecules of the high-symmetry group

show absorption and fluorescence spectra with well-resolved vibrational bands. Sometimes the absorption and fluorescence spectra of a planar and rigid compound show a similar structural pattern and display mirror symmetry. Very often, transition from a nonplanar molecule to a similar but more planar and rigid molecule is accompanied by an increase in quantum yield of fluorescence.

The fluorescence emission intensity of unsaturated (dehydrogenated) naftofuranofurans is significantly higher compared to saturated counterparts, this result can be related to higher quantum efficiency. By looking at the three dimensional structures of dehydrogenated molecules in Chem-bio-draw program, it can be seen that these molecules are closer to planarity than saturated counterparts. However uninterrupted conjugation lying along the molecules can also provide good orbital overlap, these reasons might have increased fluorescence intensity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilindiği gibi canlı organizmalardaki en önemli moleküller heterosiklik bileşiklerdir ve hayati öneme sahiptirler. Polisiklik aromatik bileşiklerden olan naftalen türevleri biyomoleküller için floresans prob olarak kullanılmaktadırlar. Floresans özelliklerini iyileştirmek amacıyla yeşil floresans proteininin benzofuran grubuna sahip türevleri sentezlenmektedir. Naftofuranonaftofuran tipi bileşikler benzofuran grubuna sahiptir ve biyolojik aktivite göstermesinin yanında floresans özellikleri de bilinmektedir. Bu özelliklerinden dolayı bu yapılar birçok alanda kullanılmaktadır; biyomoleküllerin görselleştirilmesi, proteinlerin etiketlenmesi gibi alanlarda kullanılabileceği öngörülmüştür.



Şekil 1.1 : Elde edilecek türevlendirilmiş naftofuranonaftofuran bileşikleri.

Heck reaksiyonu vasıtasıyla türevlendirme yapabilmek için brom içeren 1 ve 3 numaralı naftofuranonaftofuran bileşikleri sentezlenecektir. Elde edilecek 1 ve 3 numaralı naftofuranonaftofuran bileşiği akrolein dietil asetal, metil metakrilat gibi bileşikler kullanılarak türevlendirilecektir(Şekil 1.1). Ayrıca değişik naftofuranonaftofuran türevleri sentezlenip NBS ile reaksiyonları sonucu konjuge hale getirilecek ve floresans özellikleri ölçülecektir.

2. TEORİK KISIM

2.1 Floroforlar

Son yıllarda floresans moleküller; biyoetiketleme, enzim substratı, çevresel indikatör, hücre organellerinin işaretlenmesi, hastalık tanıları, organik ışın yayan diyotlar gibi birçok yaygın kullanım alanı bularak kimya, biyoloji, fizik, ve tıp bilimlerinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Bilindiği gibi floresans; maddenin ışık ya da diğer elektromanyetik dalga şeklindeki enerjiyi absorbe ederek elektronlarını uyarılmış elektronik enerji seviyesine çıkardıktan sonra temel hale dönerken yaydığı emisyonudur. Florofor; küçük molekülün ya da proteinin floresans yapan bileşenidir.

İlk olarak 1961 yılında Dr. Frank Johnson Kanada sahilinde yaşayan bir denizanası türünün biyoluminesans özelliğini araştırırken, Ca^{+2} varlığında mavi ışık yayan maddeyi izole etmeyi başardı ve 'aequorin' olarak adlandırdı. Saflaştırma esnasında ekstraktta yeşil floresans proteini (GFP) farkettiler. Aequorin mavi ışık yaydığı halde denizanası türünün yaydığı ışık yeşildi, Ca^{+2} varlığında tetiklenen aequorin emisyonunun GFP tarafından absorbe edildiği ve etkin bir enerji transferi için moleküllerin direk olarak bağ kurmasının gerektiği keşfedildi[1].

İlerleyen yıllarda biyoluminesans özellik gösteren ve farklı yapılarda fotoproteinler içeren sölentereler, tek hücreli canlılar, denizde yaşayan 'polychaeta' kurtları gibi birçok tür keşfedildi[2].

Doğal olarak bulunan floresans bileşikler, araştırmacıların doğal molekülleri taklit ederek reaktif gruplar içeren ve bu gruplar sayesinde birçok biyomoleküle (protein, nükleotid, şeker, DNA) bağlanıp vücudun karmaşık mekanizmasını anlayabilmemizi sağlayan sentetik floresans bileşikler geliştirmesine ilham kaynağı oldular.

Çizelge 2.1 : Değişik alanlarda floresans problemler tarafından sağlanan bilgiler[3].

Sistemler	Sağlanan bilgiler
Polimerler	Polimer zincirinin dinamiği, mikroviskozite, faz ayrımı, polimer ağları arasında türlerin difüzyonu, polimerleşmenin görüntülenmesi, degradasyon, karışabilirlik
Katı yüzeyler	Kolloit silikanın yüzey doğası, zeolitler, killer, silika jeller, alumina; rijitlik, polarite, yüzey modifikasyonu
Yüzeyaktif solüsyonlar	Kritik misel konsantrasyonu, reaktanların parçacıklar arasında dağılımı, yüzey özellikleri ve polarite, yüzey aktif solüsyonların dinamiği, dağılım katsayıları, faz geçişleri, ilave maddelerin etkisi
Biyolojik zarlar	Akışkanlık, lipid-protein ilişkileri, erişilebilirlik, yapısal değişimler, kompleksler ve bağ kurma, enerji bağlantılı ve ışık etkili değişimler, protein lokasyonları, ilave madde etkisi
Proteinler	Denaturasyon, bağlanma bölgeleri, erişilebilirlik, dinamik, mesafeler, konformasyonel geçişler
Nükleik Asitler	Esneklik, helix yapısı, fotoyıkım, erişilebilirlik, kanserli hücre oluşumu
Canlı hücreler	Lipid, protein, DNA, RNA ve yüzey antijenlerinin görselleştirilmesi, zar dinamikleri, zar geçirgenliği, hücre içi Ph, stoplazma(Ca, Na, Cl, proton) konsantrasyonu, enzim aktiviteleri, hücre-hücre hücre-virüs etkileşimleri, endositoz, sitotoksik aktivite

Florofor molekülleri genel olarak doğal floroforlar ve sentetik floroforlar olmak üzere 2 farklı kategoride sınıflandırılabilir.

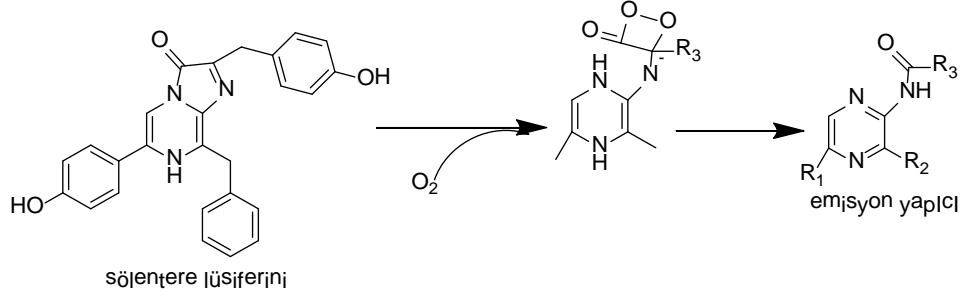
Proteinlerin amino grubuna; izotiyosyanate, klorotriazinil grubu içeren florofor türevleri; sulfhidril grubuna sahip olan protein iodoasetamido ve maleimid fonksiyonel grupları içeren florofor türevleri bağlanabilir. Bu fonksiyonel grupları olan fluoresein, rodamin, eritrosin türevleri sıklıkla kullanılır[3].

2.1.1 Doğal floroforlar

Canlı organizmalarda bulunan floresans biyomoleküller, örneğin bir mantar türünde böcekleri çekmek için, birçok böcek türünde kur yapma ve korkutma amaçlı, birçok balık türünde de kamuflaj amaçlı kullanılır[4].

2.1.1.1 Lusiferin

Biyoluminesans özelliği sağlayan sistemlerde değişik canlılardaki luciferin ve luciferaz yapıları farklı olsa da bütün sistemler kimyasal yapı olarak genellenebilir. Lusiferaz enzimleri (oksidatif enzim) moleküler oksijeni kullanarak lusiferini yükseltger, enzim bağlı peroksit ara yapısını oluşturur, bu arayapının parçalanması sonucu uyarılmış singlet seviyede ürün oluşur.

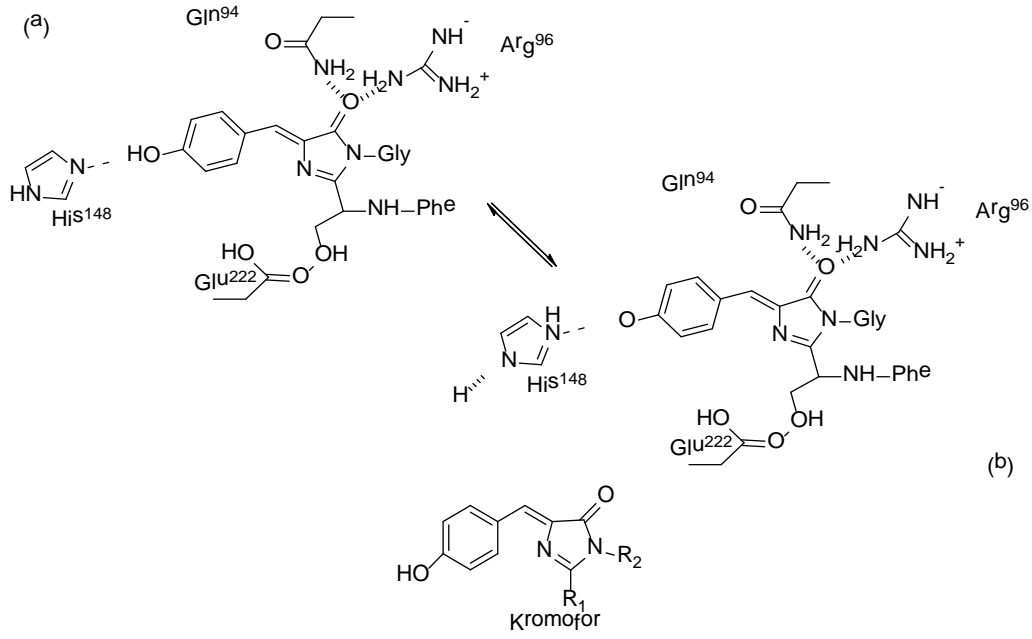


Şekil 2.1 : Lusiferin Molekülü.

2.1.1.2 GFP (Yeşil floresans protein)

Gen ekspresyonunda kullanılan yeşil floresans proteininin (GFP) harika avantajlarından biri molekülün yüksek seviyedeki kararlılığıdır ki bu, molekülün eşsiz üç boyutlu yapısından kaynaklanır[5].

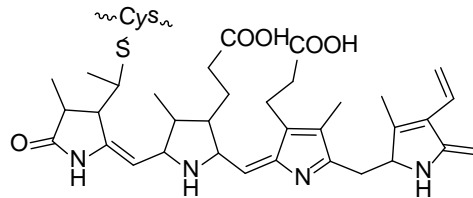
On bir beta yaprak "beta-can" in geometrik merkezinde bulunan kromoforu çevreler ve korur, öyle ki klasik floresans sönmüleyicileri olan akrilamid, moleküler oksijen ve halojenler GFP floresansına hiç etki edemez[6].



Şekil 2.2 :GFP kromoforunun tautomerik formları.

2.1.1.3 Pikobiliprotein

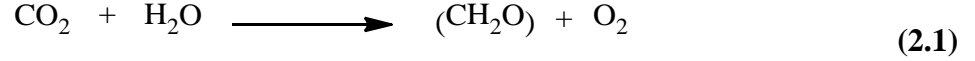
Pikobiliprotein mikroskobik tatlı su alglerinin, siyanobakterilerin duyarlarında bulunan bir pigmenttir. Bu pigmentler suda çözünür, hücre parçalanmasıyla salınma uğrar ve mavi, kırmızı ve turuncu renkli solüsyonlar üretir. Kromofor apoproteine tiyoeter bağıyla bağlanmış kimyasal olarak lineer tetrapiroldür. Duyarga pigmentleri tarafından absorbe edilen enerji son olarak reaksiyon merkezine Förster-Enerji-Transfer Mekanizmasıyla transfer edilir. Bu transfer mekanizması bağış eden (donating) ve kabul eden (acceptör) kromoforların yaklaşık 20 Angström mesafede olması ve dalga fonksiyonlarının örtüşmesiyle meydana gelebilir. Yüksek kromofor özelliğinden dolayı pikobiliproteinler hücre analizinde floresan stoplazma işaretleyicisi olarak kullanılırlar[1].



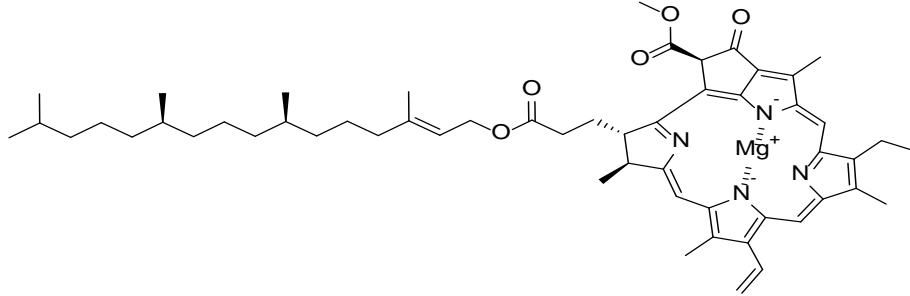
Şekil 2.3 : Sistin aminoasitine bağlanmış pikobiliprotein.

2.1.1.4 Klorofil

Klorofil, bitkiler, algler ve siyanobakterilerde bulunan, fotosentezde kritik bir rolü olan ve ışığı, elektromanyetik spektrumun mavi bölgesinde absorplayan yeşil pigmenttir. Birçok doğal maddede olduğu gibi klorofil de bir şelatır, şelatlarda merkezi bir metal iyonu büyük bir organik moleküle bağ yapmış halde bulunur. Klorofilde merkezi iyon Mg olup büyük organik molekül porfirin dir



Fotosentetik bir reaksiyonda elektronlar sudan karbondioksite transfer edilir, bu transfer klorofil sayesinde gerçekleşir. Klorofil ışığı absorbe ettiğinde klorofilin elektronu düşük enerji seviyesinden daha yüksek enerji seviyelerine uyarılır. Bu yüksek enerji seviyesindeki elektron bir diğer moleküle transfer edilir. Bu transfer zincirleme bir elektron transfer aşamasını başlatır ve karbondioksite elektron transferi ile sonlanır. Ayrıca klorofil bir başka molekülden elektron kabul edebilir. Doğal olarak bulunan birkaç değişik formu vardır ama en genel yapısı aşağıdaki klorofil a yapısıdır[[url-1](#)].



Şekil 2.4 : Klorofil-a yapısı.

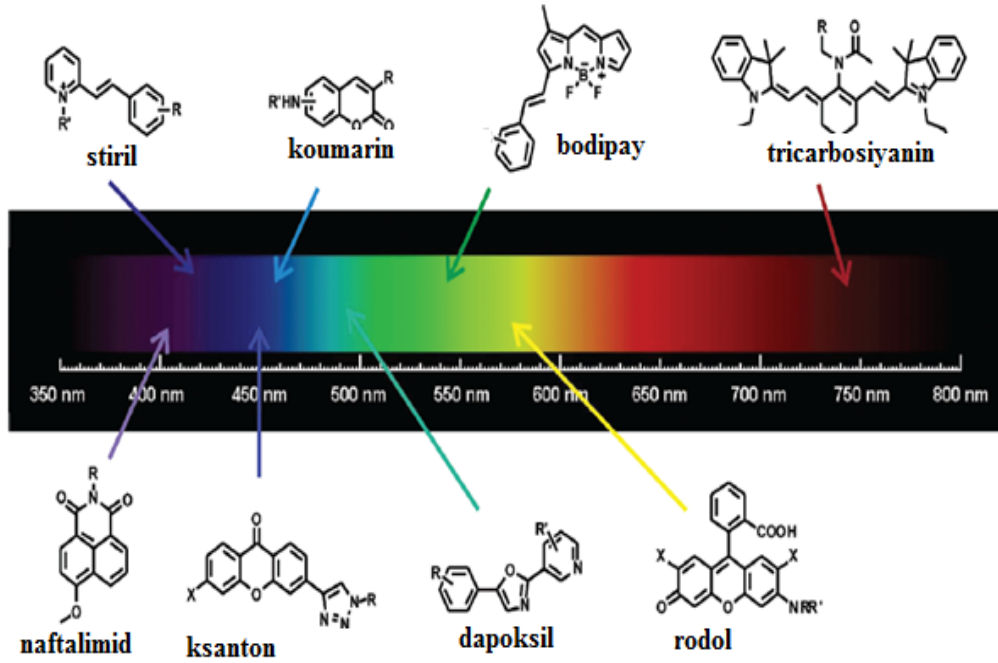
2.1.2 Sentetik floroforlar

2.1.2.1 Küçük organik moleküller

Floresans küçük moleküller in-vivo görüntüleme için floresans proteinlere bir alternatiftir. Floresein ve rodamin gibi küçük moleküller avantajlarıyla proteinlere üstünlük sağlarlar, çünkü floresans proteinlerden çok daha küçüktürler ve biyolojik sistemde daha az bozulmaya neden olurlar.

Çizelge 2.2 : Organik floroforların ait olduğu kimyasal aileler.

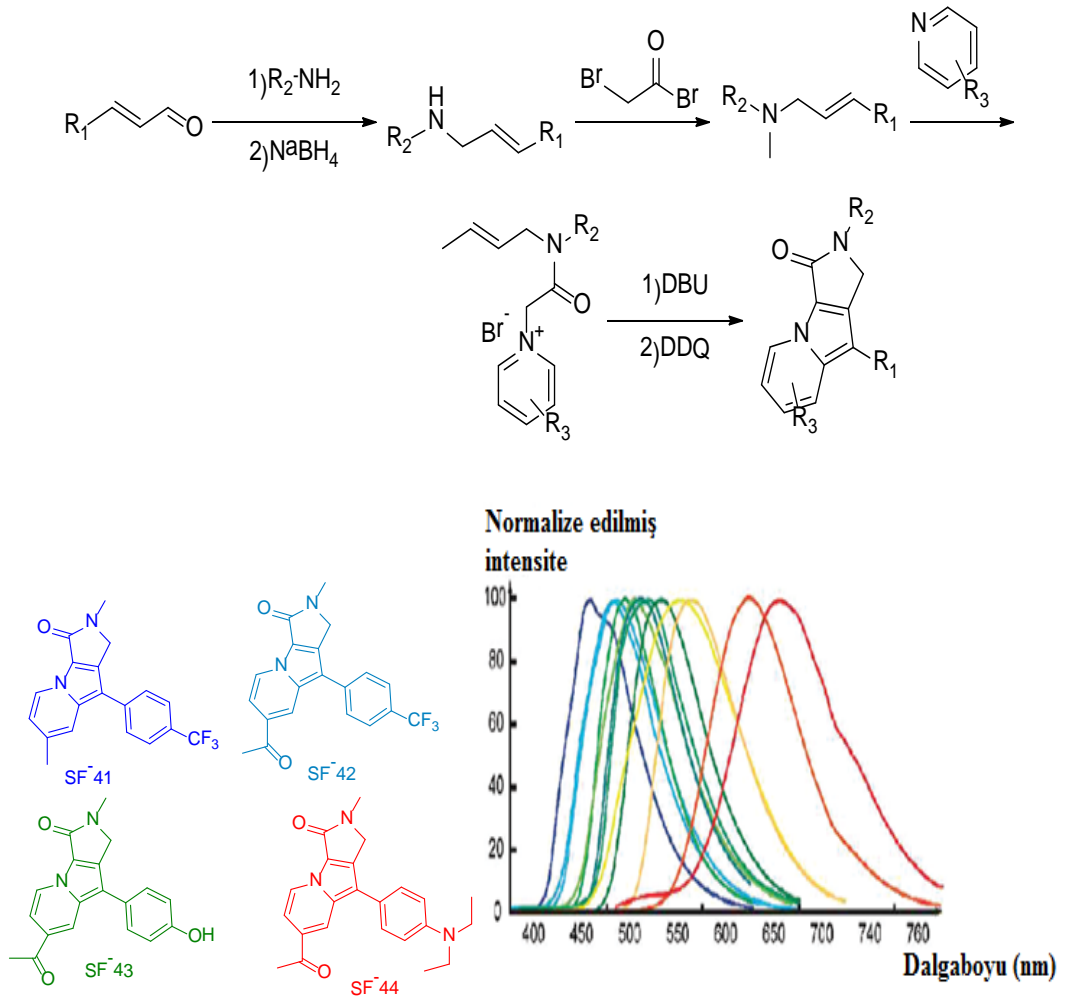
Molekül grupları	Floresans boyalar
Ksanten türevleri	Floresein, rodamin, Oregon yeşili, eosin ve Texas kırmızısı
Siyanin türevleri	Siyanin, indokarbosiyanin, oksakarbosiyanin, tiyakarbosiyanin ve merosiyanin
Naftalen türevleri	Dansil ve prodan türevleri
Oksadiazol türevleri	Piridiloksazol, nitrobenzoksadiazol ve benzoksadiazol
Piren türevleri	Şelale mavisi
Oksazin türevleri	Nil kırmızısı, Nil mavisi, kresil moru, oksazin170
Akridin türevleri	Proflavin, akridin turuncusu, akridin sarısı
Arilmetin türevleri	Auramin, kristal mor, malaçit yeşil
Tetrapirrol türevleri	Porfin, ftalosiyenin, bilirubin
Koumarin türevleri	



Şekil 2.5 : Geleneksel taslak floroforlar.

Biyolojik ve hücreSEL görüntüleme için kullanılan bazı küçük floresans moleküller biyolojik analit sensörü özellikleri kazandırmak için kimyasal olarak modifiye edilebilir[8].

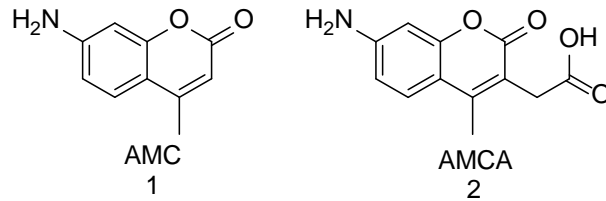
Park ve arkadaşları birçok aşamadan oluşan reaksiyonlarla 1,2-dihidropirol[3,4-b]indolizin-3- yapısını taslak olarak kullanarak yeni tüvelendirilebilir floresans moleküller sentezlemiştir. Absorbans dalgaboyları 298-440 nm arasında emisyon dalgaboyları 420-613 nm arasında değişebilen tüveleri sentezlenmiştir. Başlangıç materyali olarak farklı α,β -doymamış aldehytler ve piridin tüveleri ile azometin ylidler elde edilmiş ve daha sonra 1,3- dipolar sikloeklenme ye tabi tutulmuştur. Tüvelerden bazılarının floresans emisyon özellikleri aşağıdaki spektrumda görülmektedir(Şekil 2.6)[9].



Şekil 2.6: 1,2-dihidropirol[3,4-b]indolizin-3- tüveleri sentezi, emisyon spektrumları.

Koumarin türevleri

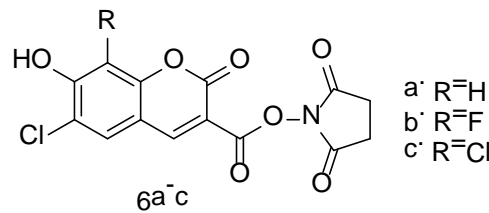
2-Oxo-2H-benzopiranol 7-aminokoumarin olarak adlandırılır ve floresans etiketleme için kullanılan heteroaromatik bileşiklerin en ilginç ve geniş sınıfını temsil eder. Organik problemler koumarin iskeletinin üzerine inşa edilir, amino asitlerin türevlendirilmesinde kullanıldığı rapor edilmiştir. 7-amino-4-metilkoumarin (AMC) 1 türevlerinin maksimum uyarılma dalga boyu 350 nm'dir, proteinlerin etiketlenmesinde UV-uyarılabilir prob olarak kullanılır[10].



Şekil 2.7 : AMC, AMCA koumarin tipi florofor taslakları.

AMCA2, 7-amino-4-metilkoumarin-3-asetik asit dar bir emisyon piki (440-460nm) ile yoğun mavi floresans yapar ve mükemmel bir fotokararlılık gösterir (Floresin ile karşılaştırıldığında, AMCA2 3 kat daha fotokararlıdır)[11].

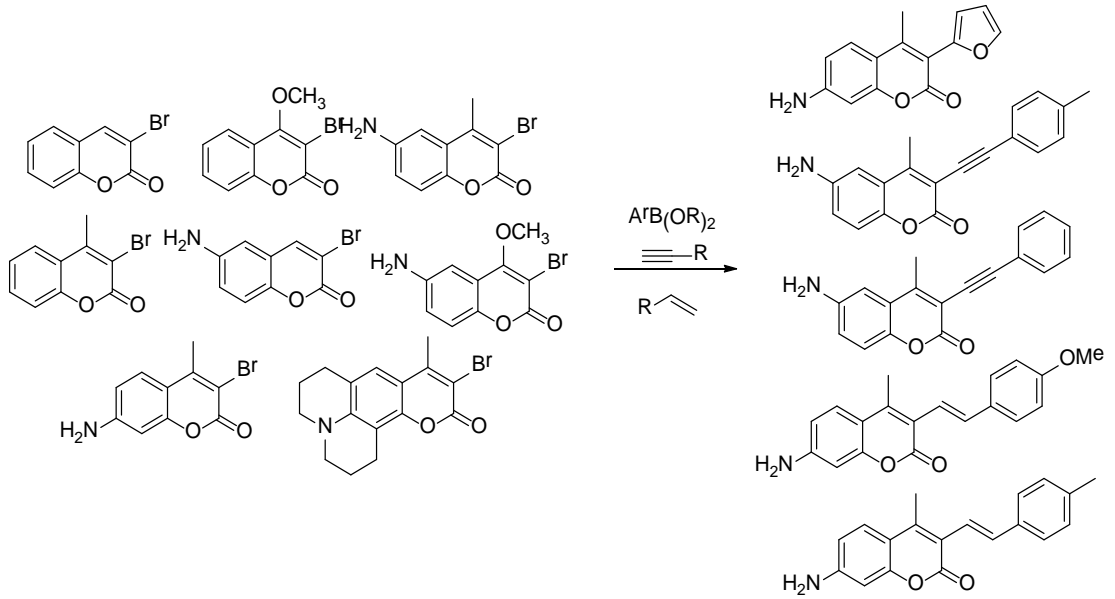
Son zamanlarda, iyileştirilmiş fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri olan, mor bölgede uyarılabilir boyalar konusu araştırılırken, 3 adet mono ve bis halojenlenmiş hidroksikoumarinler 6a-c sentezlendi ve hücre analizinde antikorlara eşlendi[12].



Şekil 2.8 : İyileştirilmiş fotokimyasal özellikleri olan hidroksikoumarin yapısı.

Paladyum katalizörlüğünde oluşan Heck reaksiyonu ile C-C bağı oluşturularak koumarin taslağı (3-okso-3H piron) türevlendirilmiştir. Heck reaksiyonları değişik reaktif gruplarla (boronik asit, alken, alkin) uyumlu olduğundan yararlı bir yol sağlar. Bauerle ve arkadaşları 3-bromokoumarin yapısını kullanarak Suzuki, Sonogoshira, Heck reaksiyonları ile 151 boyadan oluşan bir floresans molekül kütüphanesi

oluşturdular. Oluşan floresans moleküllerin farklı fotofiziksel özellikler (floresans kuantum verimi, absorbans ve emisyon dalgaboyları) sergilediğini gözlemlediler[13].



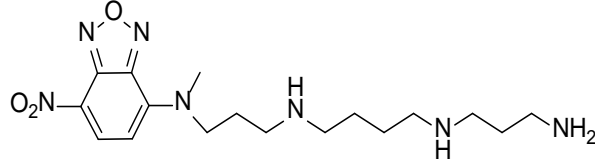
Şekil 2.9 :Suzuki, Sonagoshira, Heck reaksiyonlarıyla sentezlenen coumarin türevleri.

Benzoksadiazol, akridon ve akridin

Azotlu heterosiklik yapılar ilginçtir çünkü doğal ve doğal olmayan ürünlerin önemli bir sınıfını içerirler, birçoğu yararlı optik özellikler gösterirler, son zamanlarda biyoygulamalarda prob olarak sentezlenmiştir[14-17].

Son zamanlarda Guminishi ve arkadaşları doğal bir poliamid olan ve hücre metabolizmasında bulunan benzoksadiaksazol, fenil ksanten, bodipay floroforları ile türevlendirilmiş konjuge sipermin bileşikleri serisi sentezini rapor etti.

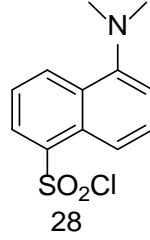
İyi bilindiği gibi, poliaminleri hücre dışındaki kaynaklardan hücre içine almak hücre içindeki az miktarı karşılayabilir. Poliaminleri hücre içine almak için poliamin transport sistemi gerçekleşir (PTS) ki birçok kanser hücresinde bu sistem hiperaktiftir. Bu problemler kullanarak hücrede ölçülen floresans, PTS aktivite etkinliğine bağlı olur. Hücredeki PTS aktivitesini belirleyebilmelerine göre, problemler karşılaştırılmış ve sonuçlara göre N1-metilsipermin-NBD konjuge bileşiğinin kanser hücrelerini belirlemede yüksek PTS aktivitesi ile en üstün olduğu bulunmuştur[18].



Şekil 2.10 : N₁- Metil spermin konjuge bileşiği.

Poliaromatik bileşikler

Polisiklik aromatik bileşikler, naftalen, antrasen, piren türevleri biyomoleküllerde floresans prob olarak yaygınca kullanılır. Amin reaktif 5(dimetilamino)naftalen-1-sulfonyl (dansil) klorür, naftalen florofor ailesindedir[19].

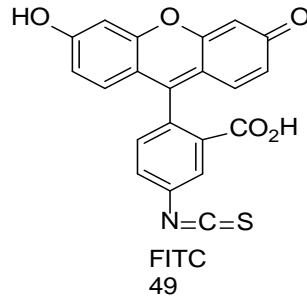


Şekil 2.11 : Dansil klorür bileşiği.

Floresin molekülleri

Ksanten boya floresin ($\lambda_{max}/\lambda_{em}$:490/512 nm, ϵ : $9.3 \times 10^4 M^{-1} cm^{-1}$, FF:0.95, suda) biyoloji ve tıp araştırmalarında en yaygın kullanılan floroforlardan biridir. Düşük fiyatı, yüksek absorpsiyon katsayısı ve quantum verimliliği gibi özelliklerinin yanında bir dezavantajı; kinon ve spirolakton formları arasında geçişten dolayı fotosönümlenmesi bazı durumlarda duyarlılığını sınırlar[20-21].

FITC 49 (floresin izotiyosiyanat), sulfhidril grubu olan sistin zinciriyle ya da peptid ve proteinlerdeki amino grubuyla reaksiyona girer[22].

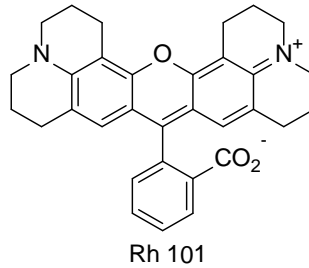


Şekil 2.12 : Floresin izotiyosiyanat molekülü.

Rodamin türevleri

Rodamin boyalar ksanten ailesine aittir, tercih edilen fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerinden dolayı önemli floroforlardır[23-24].

Rodamin boyalar uzun dalga boyu absorpsiyon ve emisyon maksimumu (450-700 nm), yüksek molar absorpsiyon katsayısı ve yüksek kuantum verimine sahiptir. Reaktif türevleri olan suksinimidil ester, maleimid, isotiosiyanat ile biyomoleküllere kovalent bağ yapmak için uygundur.



Şekil 2.13 : Rodamin 101 molekülü.

2.1.2.2 Polimer floresans moleküller

Floresans sentetik polimerler çevresel sensör uygulamaları için mükemmel bir kaynaktır, çünkü sert çevre koşullarında kararlıdır. Ayrıca katı materyal ya da zar olarak hazırlanabildikleri için fiber optik sistemlere ve dedeksiyon sistemlerine integrasyonu polimerleri mükemmel yapar. Floresans konjuge polimerler artırılmış bir sinyal gösterirler. Dordick ve arkadaşları çevresel etkileri olan metal iyonlar için homo ve kopolimer probler hazırladılar. Yazarlar peroksidaz katalizörlü oksidatif polimerizasyon yöntemini kullanarak 5 fenolik monomeri (p-kresol, p-fenilfenol, p-metoksifenol, p-hidroksifenilasetik asit ve p-hidroksi benzoik asit) birleştirdi, sonuçta oluşan polimerleri Fe^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , çözeltilerinde inkübe ettiler ve homo ve kopolimerlerin algılama kapasitelerinin oldukça farklı olduğunu kanıtladılar[25].

2.1.2.3 Birden çok bileşen içeren sistemler

Sentetik proteinler

GFP (yeşil floresans protein)'nin klonlanmasının keşfinden sonra birçok daha parlak ve değişik renklere GFP çeşidi geliştirildi ve bugün birçoğu laboratuvarlarda

kullanılmaktadır, bazıları eGFP (artırılmış yeşil floresans protein), YFP (sarı floresans protein), CFP (siyan floresans protein). GFP yi proteinlere bağlamak ve mitokondri ya da golgi gibi organellere yönlendirmek oldukça kolaydır[25].

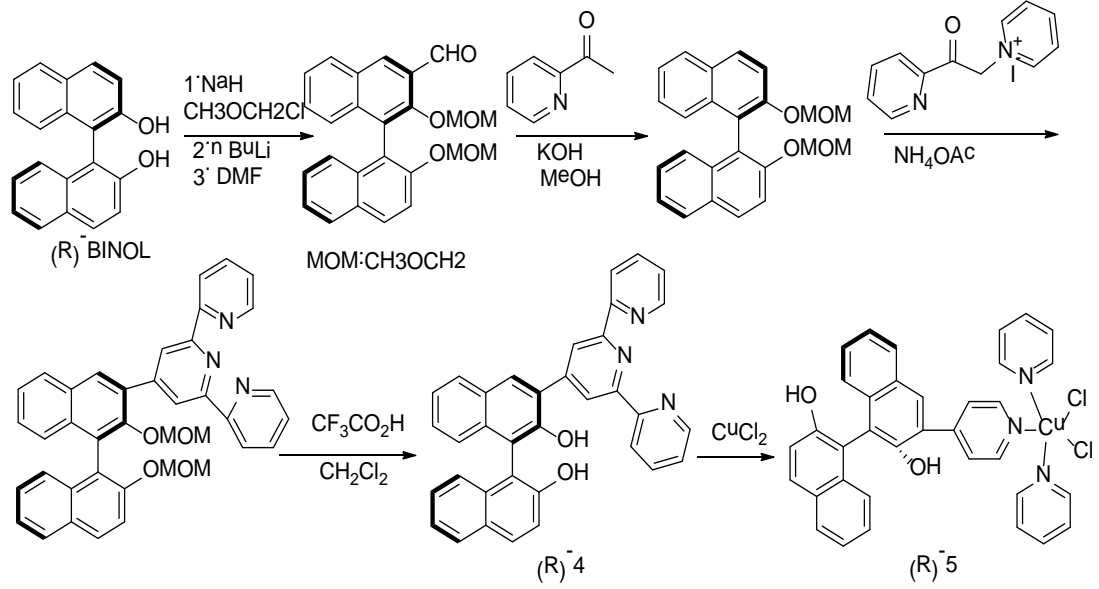
Bağışçı- kabul edici sistemler, metal kompleksleri ve dendrimerler

Benzer uyarılmış enerji seviyeleri olan iki veya daha çok boya molekülü ya da ışığı absorbe eden parçacıklar aralarındaki uzun-mesafe dipol-dipol rezonans ilişkileri sayesinde enerjilerini değiştirebilirler. Donör molekül ışığı absorbe edebilir ve diğer kabul edici molekül (acceptör), bu enerjiyi emisyon yapmak için ya da yapmaksızın kabul edebilir. Bu fenomen Förster rezonans enerji transferi olarak adlandırılır ve sensör teknolojisinde kullanım alanı bulur, bağışçı- kabul edici (donor- acceptor) iki boya molekülü kullanmayı gerektirir[26-27]. FRET, bağışçı molekülün emisyon spektrumunun kabul edici molekülün absorpsiyon spektrumu ile örtüşmesi ve aralarındaki mesafenin 1-10 nm olmasıyla gerçekleşebilir. FRET sensör sistemi genelde iki boya molekülü ile etiketlemeye ihtiyaç duyar fakat şanslı durumlarda etiketlenecek molekülün floresans grubu FRET'in partnerlerinden biri olarak kullanılabilir. Enerji transferi floresans yapan ya da floresans yapmayan bir kabul edici molekül kullanılarak gerçekleşebilir. Floresans kabul ediciye doğru olan enerji transferi daha popülerdir[28].

Son yıllarda floresans moleküllerin kiral organik moleküllerin enantioselektif tanınmasında kullanılması büyük ilgi görmüştür. BINOL molekülleri tanımlama, asimetrik sentez gibi alanlarda uygulama bulan önemli kiral moleküllerdir.[31] BINOL molekülü aminoalkoller için enantioselektif floresans artırıcı sensör sentezinde başlangıç materyali olarak kullanılır ve BINOL-Terpiridin-Cu(II) kompleksi elde edilir. BINOL molekülü 1.(R) ve (S)-BINOL saf enantiyomerlerinin kararlı bir konfigürasyonunda olması, 2.BINOL molekülünün yapısının 2-, 3-, 4-, 5-, 6- pozisyonlarında türevlendirilebilir olması 3.Yapısal modifikasyonla BINOL molekülünün floresans özelliklerinin değiştirilebilir olması gibi avantajlarından dolayı tercih edilen bir moleküldür.

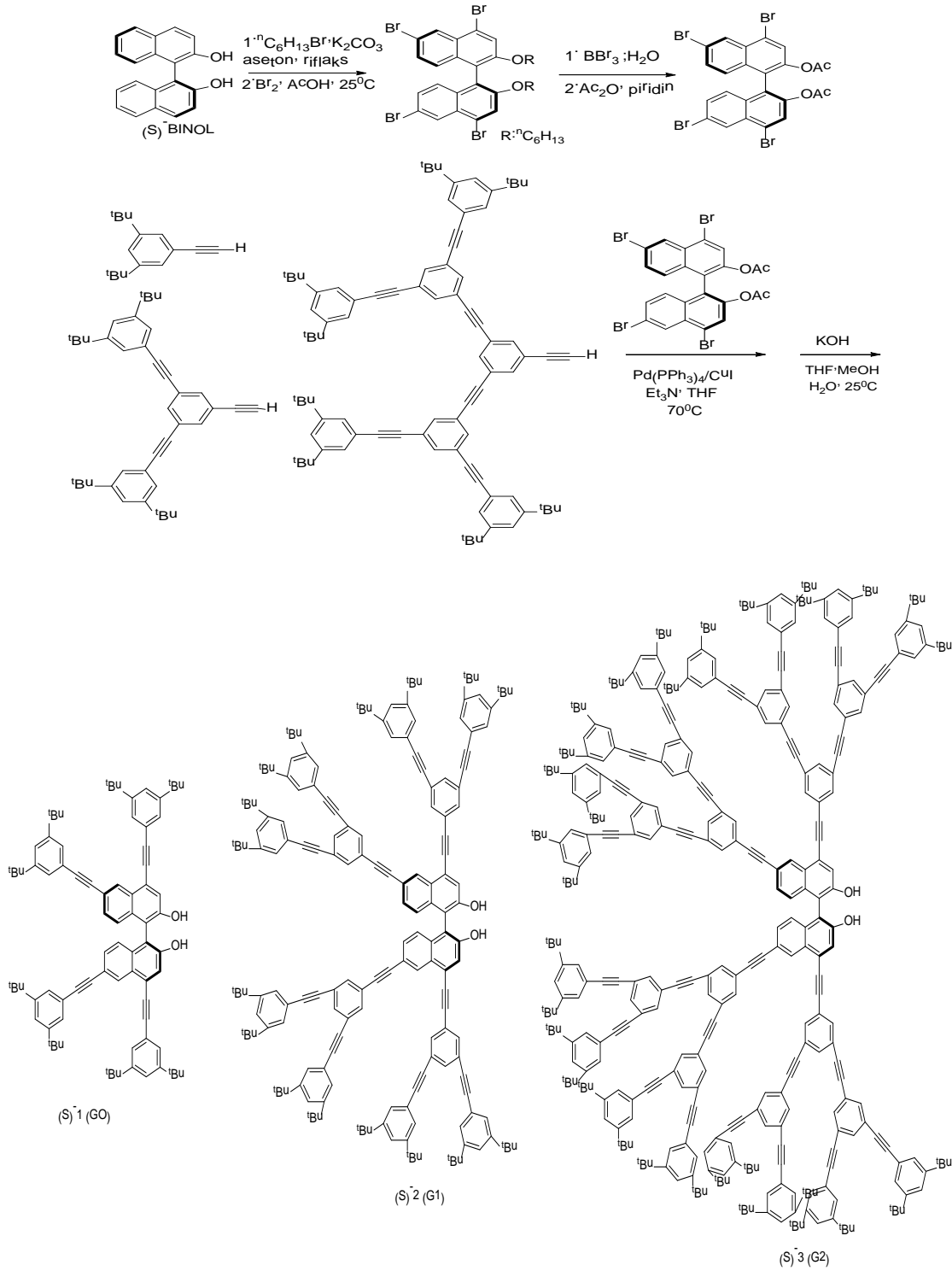
BINOL ve türevlerinin floresansı amin ve aminoalkoller ile genelde sönmülenebilir. Aminoalkoller varlığında floresans artışı gösteren bir floresans sensör hazırlamak için BINOL-terpyridine (R)-4 bileşiği elde edildi. (R)-4 ün floresansı $\lambda=396$ nm

$\lambda_{exc}=289$ nm'dir ve Cu(II) iyonu ile koordinasyonu sonucu neredeyse tamamen sönmülenir ve liganttan metale enerji ya da elektron transferi ile (R)-5 formu oluşur [30].



Şekil 2.14 : BINOL-terpiridin-Cu(II) kompleksi sentezi.

1992 de, Iwanek ve Mattay BINOL'ün floresansının kiral aminlerle enantiyosektif olarak sönmülenebileceğini rapor etmiştir[31]. BINOL'ün aminlerle sönmülenmesi uyarılmış hidrojen bağlı kompleksler oluşturması ve uyarılmış seviyeli proton transfer kompleksleri oluşturmasından kaynaklanabilir. Dendrimerler ışığı absorbe eden dallanmış bileşenleriyle intramoleküler enerji transferi sayesinde BINOL'ün amino alkol varlığındaki floresans cevabını artırabilir[32]. Böylece dendrimer BINOL yapıları sinyal artırımı için kullanılır.

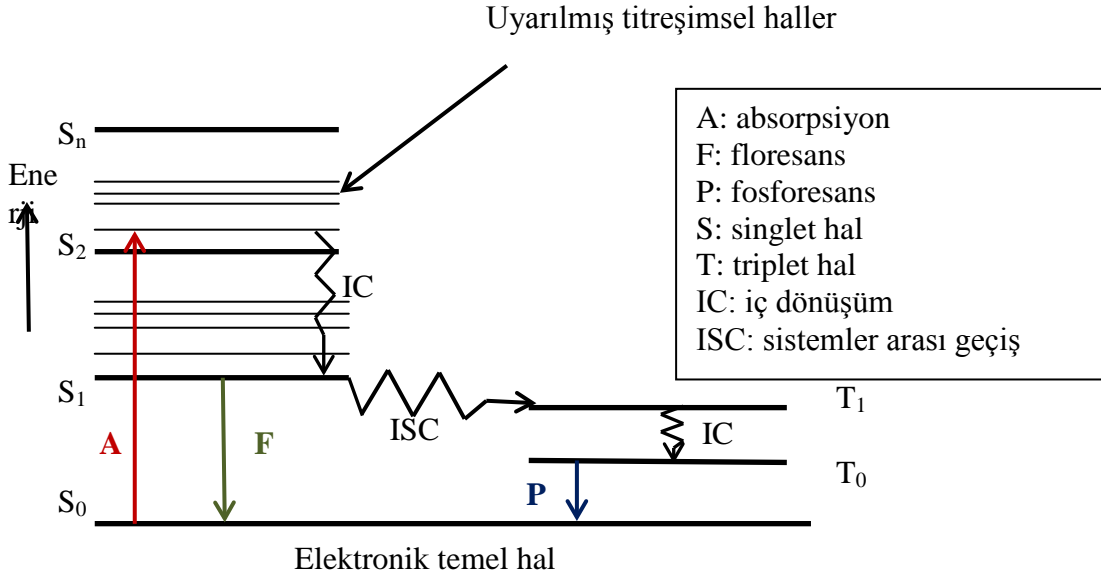


Şekil 2.15 : Enantioselektif floresans sensörü (S)-1, (S)-2, ve (S)-3 jenerasyon 0-2 (G0-G2) dendrimerlerinin Sonogoshira reaksiyonu ile fenilen, etinil bazlı dendronlardan yola çıkarak sentezi.

2.2 Floresans Spektroskopisi

2.2.1 Floresans spektroskopisi teorisi

Uygun dalgaboylu ışık molekül tarafından absorbe edildiğinde (ekzitasyon), molekülün elektronik durumu temel enerji seviyesinden uyarılmış enerji seviyesinin birçok titreşimsel seviyesine değişebilir. Uyarılmış elektronik seviye genellikle birinci uyarılmış singlet seviyesidir, S1. Radyasyon ile uyarılma sonucu molekülün enerjisini ortama radyasyon olarak yayma olayı fotoluminesans ya da lüminesans olarak adlandırılır. Luminesans uyarılmış enerji seviyesinin durumuna göre iki şekilde olabilir: floresans veya fosforesans. Floresans, ışık ile uyarılan bir organik molekülün birinci uyarılmış singlet durumdan ışığa yayma olayıdır. Singlet uyarılmış durumdan singlet temel hale geçerken zıt yönelimli elektronların yönelimlerini değiştirmeleri gerekmezken, triplet durumda bu zorunludur. Pauli dışarlama ilkesine göre aynı spin yönelimine sahip iki elektronun bir arada bulunması yasaklanmıştır. Triplet durumda elektronlar 'çiftlenmemiştir' yani aynı spin yönelimine sahiptir. Triplet seviyeden yapılan ışımalar fosforesans olarak adlandırılır. Floresans ve fosforesans mekanizması ilk kez Alexander Jablonski tarafından önerilen enerji seviyeleri diyagramı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre elektronların hareketi çekirdekten çok daha hızlıdır. Elektronun uyarılma ile birlikte antibağ moleküler orbitaline geçişi 10^{-15} saniyede gerçekleşir, moleküler titreşim ile kıyaslandığında oldukça hızlıdır (10^{-10} , 10^{-12} s). Bu gözlem Franck-Condon yasasının temelini oluşturur. Molekül uyarılmış hale o kadar hızlı geçer ki çekirdek koordinatları değişmez. Oluşan hal Franck-Condon hali olarak adlandırılır ve dik bir geçiş vardır. Singlet uyarılmış halin en düşük seviyesinden emisyon 10^{-9} saniyede gerçekleşir. Bu seviye ilk absorpsiyon haline göre yarı kararlı bir durum sergiler. Bu yarı kararlı durum uyarılmış denge hali olarak düşünülür ve Franck-Condor uyarılmış hali olarak adlandırılır[33].



Şekil 2.16 : Elektronik geçişler.

Molekül bir kez uyarılmış seviyeye çıktığında durulma birçok proses ile gerçekleşebilir ve floresans bu proseslerden biridir ki ışık salınımıyla sonuçlanır. Absorpsiyonu takiben, uyarılmış düzeyin birçok titreşimsel seviyesi oluşur. Daha sonra daha yüksek titreşimsel seviyedeki moleküller uyarılmış düzeyin en düşük titreşimsel enerji seviyesine durulur (titreşimsel durulma- vibrational relaxation). En düşük titreşimsel seviyeden temel seviyeye durulma olurken birçok proses gerçekleşebilir. En önemli yollar:

1. Çarpışmsal durulma- dış dönüşüm(external conversion): ışımsız durulma
2. Sistemler arası geçiş(intersystem crossing 10^{-9} s): singlet halin enerji düzeyi triplet hal ile örtüşürse uyarılmış singlet seviyedeki molekül uyarılmış triplet seviyeye geçebilir.
3. Fosforesans: Molekülün uyarılmış triplet seviyeden singlet temel seviyeye geçerken ışık emisyonu yapmasıdır. Klasik olarak yasaklanmış bir geçiş olduğundan triplet seviye uzun bir ömre sahiptir ve fosforesans hızı yavaştır. (10^{-2} to 100 s).
4. Floresans: Molekülün uyarılmış singlet seviyeden temel singlet seviyeye geçerken ışık emisyonu yapmasıdır. Floresans kısa bir yaşam ömrüne sahiptir (10^{-8} s), bu nedenle birçok molekülde çarpışmsal durulma, sistemler arası geçiş ve fosforesans ile yarışabilir. Floresans enerjisi absorpsiyon enerjisinden daima küçüktür, bu yüzden yayılan ışığın dalga boyu absorbe edilen dalga boyundan daha uzundur.

5. İç Dönüşüm(internal conversion): Temel ve uyarılmış elektronik seviyeleri arasında meydana gelen direk titreşimsel eşleşmedir ve hızlı bir prosestir.(10^{-12} s) Floresansla yarışabilen diğer prosesler, uyarılmış seviye izomerizasyonu, fotoiyonizasyon, fotoayırılma, asit-baz dengesidir. Floresans intensitesi ışık yayan molekülün temel seviyede ya da uyarılmış seviyede kompleks oluşturmasıyla azalır ya da yok olur(quenching). Kuantum verimliliği ışığa yayan molekül sayısının ekzite edilen molekül sayısına oranıdır[34].

Floresans yayılımının üç önemli karakteristik özelliği vardır:

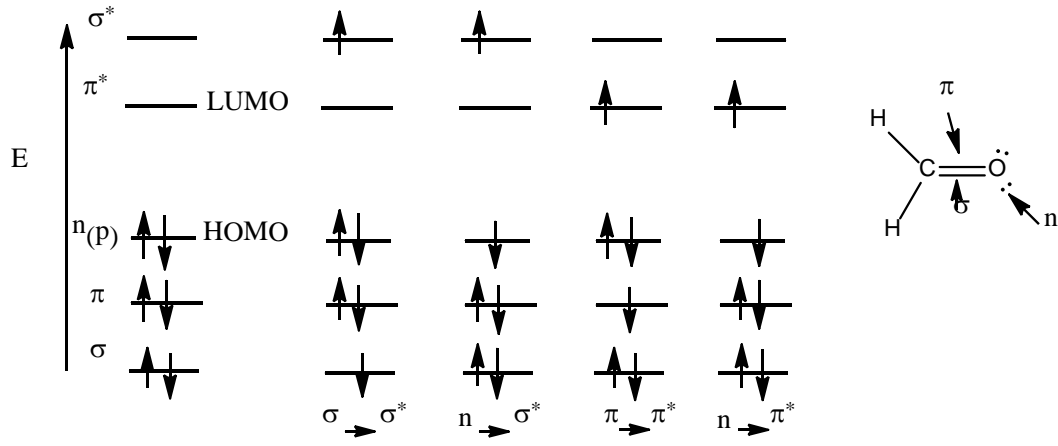
- 1.Stoke's kayması floroforun uyarma enerjisinden daha düşük bir enerji ile yayılım vermesidir.
- 2.Floresans spektrumu absorbanın ayna görüntüsüdür.
- 3.Floroforun enerjisinin bir kısmını hızlı bir şekilde ortama aktararak S1e inmesi nedeniyle oluşan emisyon spektrumunun dalga boyu uyarma dalga boyundan bağımsızdır.

2.2.2 Floresans spektroskopisi prensipleri, elektronik geçişler

Bir elektronik geçiş, elektronun temel haldeki molekülün bir orbitalinden işgal edilmemiş bir orbitaline uyarılmasıdır. s moleküler orbitali iki s atomik orbitalinin birleşmesiyle, ya da bir s bir p atomik orbitalinin birleşmesiyle, ya da iki p atomik orbitalinin lineer birleşmesiyle meydana gelebilir.

p moleküler orbitali iki p atomik orbitalinin lateral olarak örtüşmesiyle oluşur ve oluşan bağa π bağı denir. Örneğin: etilen $H_2C=CH_2$, iki karbon atomu bir p ve bir s orbitali ile bağlıdır. Uygun enerjideki bir fotonun absorbe edilmesiyle π elektronlarından biri π^* antibağ orbitaline uyarılır. Bu geçiş $\pi-\pi^*$ geçişi olarak adlandırılır. s elektronunun uyarılması daha fazla enerjili bir foton gerektirir. Molekül ayrıca N, O gibi heteroatomlardaki bağ yapmayan elektronlara da sahip olabilir. Bunlara n moleküler orbitalleri denir. Bir bağ yapmayan elektronun antibağ orbitaline uyarılması n- π^* diye gösterilir. Bu geçişlerin enerjisi aşağıdaki sıralamadaki gibidir.

$$. n \pi^* < \pi \pi^* < n \sigma^* < \sigma \pi^* < \sigma \sigma^*$$



Şekil 2.17 : Formaldehitin moleküler orbitallerinin enerji seviyeleri.

Formaldehitte uyarılma sonucunda oksijen atomunun bir elektronu, yarısı karbon yarısı oksijen atomunda lokalize olmuş π^* orbitaline geçer. $n-\pi^*$ uyarılmış seviye yük transfer karakterine sahiptir, bu dipol momentteki 2 D'lik artış ile görülebilir.

Absorpsiyon ve floresans spektroskopisinde iki önemli tipte orbital vardır; HOMO, LUMO. Formaldehitte HOMO:n LUMO: π^* orbitalleridir.

Genel olarak temel enerji seviyesinde yapısındaki bütün elektronları çiftleşmiş halde bulunan moleküller floresans veya fosforesans yapar. Moleküler floresans genelde molekülde

yoldur. Eğer floresans yayma ile deaktivasyon işlemleri radyasyonsuz yola göre daha hızlı gerçekleşiyorsa floresans yayar. Radyasyonsuz yol daha hızlı ise ışık yayma ya çok azdır ya da gerçekleşmez.

Eğer uyarılmış singlet hal nispeten dayanıksızsa molekül temel duruma genellikle radyasyon yaymaksızın döner. Temel duruma dönmenin dışında uyarılmış veya temel durumların çeşitli titreşim seviyelerinden en düşük seviyeye inişlerde ya da bir uyarılmış singlet halden bir başkasına veya uyarılmış triplet hale geçişlerde de enerji kayıpları olmaktadır[34].

Radyasyon yaymaksızın ortaya çıkan başka enerji kaybı durumları şunlardır:

1. Titreşimsel dinlenme (vibrational relaxation : VR)
2. iç dönüşüm (internal conversion: IC)
3. Sistemler arası geçiş (intersystem crossing : ISC)
4. Enerji transferi (energy transfer)

2.2.3 Floresansı etkileyen faktörler

Bir bileşiğin floresans gösterip göstermemesi ve floresans ışını şiddeti hem molekül yapısı hem de kimyasal çevreye bağlı olmaktadır[34].

2.2.3.1 Yapısal faktörler

Bir molekülün floresans gösterebilmesi için ilk koşul UV veya görünür alandaki radyasyonun absorblanmasıdır. Bu absorblama ne kadar kuvvetli olursa yayılan floresansın şiddeti de o kadar kuvvetli olur. En düşük enerjili elektronik geçişleri $\pi-\pi^*$ olan moleküllerin hem E değerleri hem de floresans etkinlikleri yüksek olmaktadır.

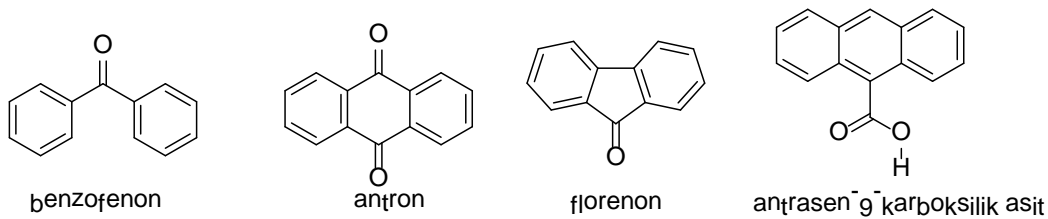
Basit alifatik yapılu bileşikler absorpladıkları enerjiyi ışın yaymaksızın harcarlar ve floresans yapmazlar. Ketonlar , aldehitler, karboksilli asitler, amidler, esterler gibi π bağlı heteroatom içeren ve en düşük enerjili geçişleri $n-p^*$ olan bileşikler genellikle absorpladıkları enerjiyi iç dönüşüm şeklinde harcarlar ve az floresans gösterirler. Polienler ve aromatik bileşikler ile bunların türevleri ise floresans gösteren bileşiklerdir. Özellikle düzlemsel ve katı yapıda olanların floresans etkinliği en yüksektir.

Elektron verici gruplar

Benzen molekülü zayıf floresans gösteren bir moleküldür. Benzen halkasının substitüsyonu bağlanan gruba göre floresansı olumlu ya da olumsuz yönde etkiler. Örneğin orto ve para yönlendiriciler olan -OH, -NH₂, -NHR, -NRR', -OR gibi elektron verici gruplar floresansı ya artırır ya da etkileri olmaz. Elektron verici gruplar molar absorpsiyon katsayısını artırır ve absorpsiyon ve emisyon spektrumunda bir kaymaya neden olur. Ayrıca bu aromatik hidrokarbonların spektrumu geniş ve keskin olmayan bir yapıya sahiptir. Planar aromatik amin ve fenollerde önemli derecede molekül içi yük transferi gerçekleşir bu spektrumdaki geniş olma keskin olmama gibi özellikleri açıklamaktadır. Ayrıca -OR substituenti içeren aromatik halkalar koplamlılık özelliğinden ayrılırlar, -OH içeren aromatik halkalar neredeyse tamamen koplamlardır. Ayrıca amin ve fenollerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları pH bağımlıdır.

Elektron çekici gruplar

Aromatik karbonil bileşiklerinin floresans özellikleri karmaşık ve tahmin edilmesi zordur. Birçok aromatik aldehit (benzofenon, antron) düşük enerjili n-p* uyarılmış seviyeye sahiptir, bu yüzden düşük kuantum verimi gösterirler. Bu yüzden sistemler arası geçiş yaparlar (benzofenon için sistemler arası geçiş verimlilik:1)



Şekil 2.18 : Elektron çekici gruba sahip aromatik yapılar.

Aromatik molekül karboksil grubuna sahip olduğunda konformasyonel değişikliklerden kaynaklanan fotofiziksel etkiler gözlenebilir. Örneğin antrasen-9-karboksilik asit titreşimsel bantlardan kaynaklanan geniş floresans spektrumuna sahipken, konjuge bazının absorpsiyon ve floresans spektrumu değişiklik gösterir (antrasene benzer). Asidik ve bazik formlar arasında floresans spektrumundaki fark, karboksilat COO⁻ grubunun konformasyonu ile açıklanabilir.

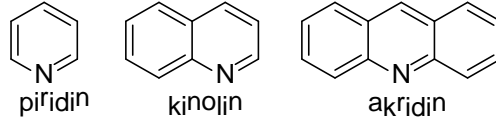
COO⁻ grubu halkaya neredeyse dik konumdadır, böylelikle antrasenin π sistemi çok çok az bozular. COOH karboksilik grubu halkayla aynı düzlemde (coplanar) gibidir, gerçekleşen etkileşim π - π^* geçişine molekül içi yük transferi karakteri sağlar. Yük transfer floresans bantları genelde geniş ve yapısızdır (keskin değil).

Genelde -NO₂ substitüentine sahip aromatik hidrokarbonların floresansı algılanamaz. Düşük enerjili n - π^* geçişi sistemler arası geçişi açıklar (nitronaftalen için sistemler arası geçiş kuantum verimi oda sıcaklığında benzende 0,83tür). -NO₂ nin güçlü elektron çekici karakteri uyarılmış seviyedeki hale yük transfer karakteri sağlar. Ayrıca birçok nitroaromatik fotodegradasyona uğrar.

COOH, -NO, -RCO, -CHO, -N=N, -I, -Br, -Cl gibi elektron çekici, meta yönlendirici gruplar floresansı azaltıcı etki gösterirler.

Heterosiklik bileşikler

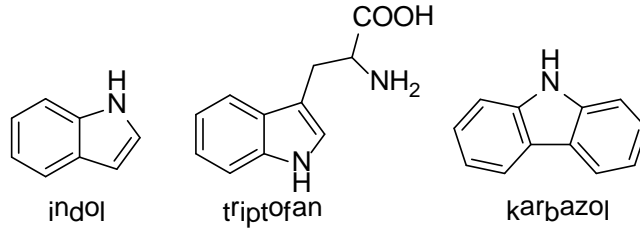
Bir veya daha fazla heterosiklik nitrojen içeren azaren bileşikleri (piridin, kinolin, akridin) düşük enerjili n - π^* geçişlerine sahiptir ki bu düşük kuantum verimine yol açar.



Şekil 2.19 : Heterosiklik bileşikler.

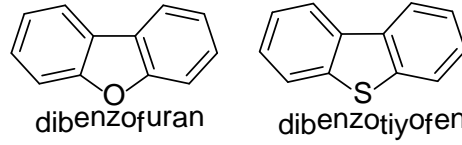
Bununla birlikte bu bileşiklerin floresans karakteristiği solvente bağlıdır. Alkol gibi protik solventlerde nitrojen atomu ve solvent molekülü arasında hidrojen bağı kurulabilir. Bu olay düşük enerjili n - π^* ve π - π^* seviyelerinin değişimine yol açar en düşük enerjili geçiş π - π^* geçişi olur ve protik solventlerde kuantum verimi artar.

Heterosiklik bir yapıda, nitrojen karbon atomlarına tek bağla bağlı olduğunda (indol, karbazol), bağ yapmamış elektronları içeren geçişler π - π^* geçişlerine benzer özelliklere sahiptir. Bağ yapmamış elektronların orbitali halka düzlemine dik halde bulunur. Bitişindeki karbon atomlarının π orbitallerinin örtüşmesini sağlar. Karbazol ve indolün yüksek kuantum verimi bu şekilde açıklanır.



Şekil 2.20 : Yüksek kuantum verimine sahip heterosiklik bileşikler.

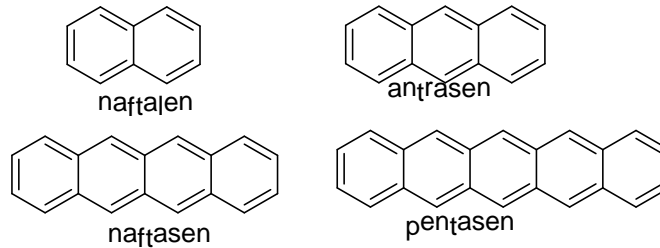
Benzer olay oksijen ve sülfür içeren dibenzofuran ve dibenzotiyofen yapılarının yüksek kuantum verimini açıklar.



Şekil 2.21 : Dibenzofuran ve dibenzotiyofen yapıları.

π -elektron sistemi uzunluğu

Birçok floresan bileşik aromattir ve ayrıca yüksek oranda doymamışlık içeren bazı alifatik bileşikler de floresans özellik gösterir. Genel olarak π elektron sistemi uzunluğundaki artış (konjugasyon derecesi) absorpsiyon ve floresans dalga boyunu uzun dalga boylarına kaydırır ve floresans kuantum verimini artırır. Lineer aromatik hidrokarbonlar olan naftalen, antrasen, naftasen, pentasen sırayla UV, mavi, yeşil ve kırmızı bölgede floresans yaparlar. Aromatik hidrokarbonların en düşük enerjili geçişi π - π^* geçişidir ki bu yüksek molar absorpsiyon katsayısı ve yüksek kuantum verimi ile karakterize edilir. π - sistemine bir heteroatom dahil olduğunda n - π^* geçişi en düşük enerjili geçiş olabilir bu geçişler π - π^* geçişlerinden en az 10^2 kat küçük molar absorpsiyon katsayısı ile karakterize edilir.



Şekil 2.22 : Yüksek konjugasyona sahip aromatik bileşikler.

Ağır atom etkisi

Genelde Br, I gibi ağır atom substitüente sahip aromatik moleküller sistemler arasındaki geçiş olasılığının artışından dolayı floresans azalmasına neden olur. Aslında sistemler arası geçiş spin-orbit eşleşmesiyle artar ve etkinliği Z^4 'e bağlıdır. (Z:atomik numara)

2.2.3.2 Sıcaklık

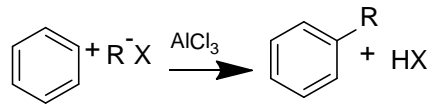
Genel olarak, sıcaklık artışı kuantum verimliliğinde ve yaşam ömründe bir azalışa neden olur, çünkü sıcaklığa bağlı radyasyonsuz geçişler (solvent molekülleri ile çarpışma, molekül içi titreşimler ve dönmeler) yüksek sıcaklıkta çok daha etkindir[35].

2.3 Friedel Craft Reaksiyonları

1877'de Fransız kimyacı Charles Friedel ve arkadaşı James M. Crafts alkilbenzen (ArR) ve açılbenzen (ArCOR) hazırlamak için yeni metodlar keşfettiler. Bu reaksiyonlar şimdi Friedel-Crafts alkilleme ve açilleme reaksiyonları olarak adlandırılır.

2.3.1 Friedel-crafts alkilleme reaksiyonu

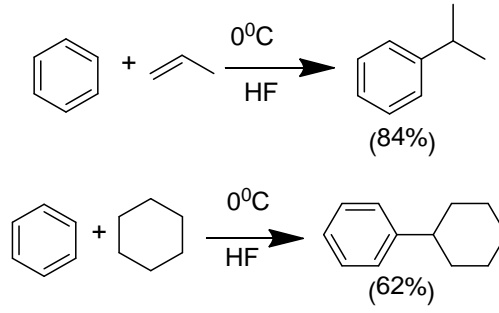
Friedel- Crafts alkilleme reaksiyonu için genel bir eşitlik aşağıdaki gibi yazılabilir.



Şekil 2.23 : Friedel Craft reaksiyonu genel eşitliği.

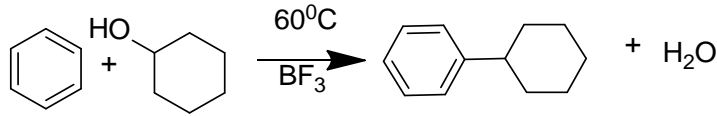
Reaksiyon mekanizması ilk aşamada karbokasyon oluşumu ile başlar, ikinci aşamada karbokasyon elektrofil olarak davranarak benzen halkasına arenyum iyonu oluşturmak için saldırır. Üçüncü aşamada arenyum iyonu bir proton kaybederek izopropilbenzeni oluşturur.

Friedel- Crafts alkilasyonları alkil halojenür ve alüminyum clorür ile sınırlanamaz. Karbokasyon oluşturabilen birçok reaktan çifti kullanılabilir Alken ve asit karışımı kullanılabilir



Şekil 2.24 : Friedel Craft reaksiyonu farklı reaktanları.

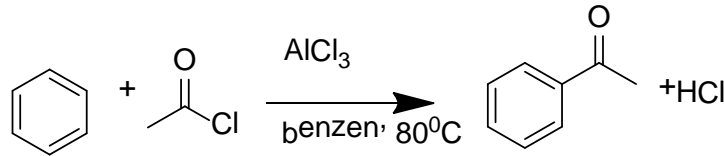
Alkol ve asit karışımı kullanılabilir.



Şekil 2.25 : Alkol ve asit karışımının kullanıldığı Friedel Craft reaksiyonu.

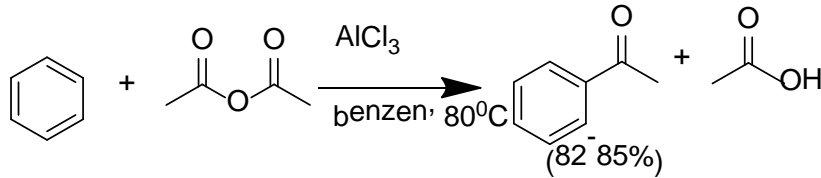
2.3.2 Friedel-crafts açilleme reaksiyonu

Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu aromatik halkaya bir açil grubu bağlamak için etkili bir yoldur. Reaksiyon, genellikle aromatik bileşik ve açil halojenür varlığında gerçekleşir. Aromatik bileşiğin çok reaktif olmadığı durumlarda Lewis asiti kullanımı gerektirir (AlCl_3 gibi).



Şekil 2.26 : Friedel Craft açilleme reaksiyonu.

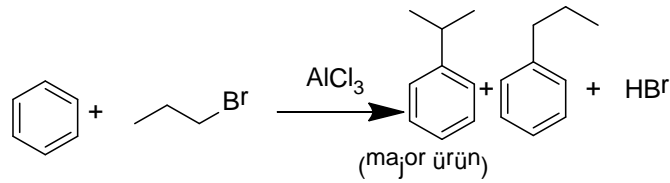
Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu karboksilik asit anhidriti kullanılarak gerçekleştirilebilir.



Şekil 2.27 : Karboksilik asit anhidriti ile açilleme reaksiyonu.

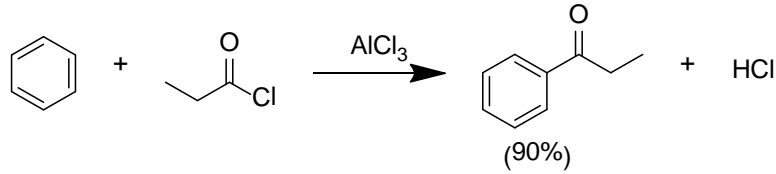
2.3.3 Friedel- crafts açilleme reaksiyonlarının sentetik uygulamaları

Açilyum iyonu rezonans yapılarıyla kararlı hale geldiğinden birçok diğer karbokatyondan daha kararlıdır. Yeniden yönlene olmadığı için Friedel- Crafts açilleme reaksiyonları ve ardından karbonil grubunun CH_2 ye indirgenmesi dallanmamış alkil benzen eldesi için Friedel- Crafts alkilleme reaksiyonundan daha iyi bir rota sağlar. Örneğin, propilbenzen sentezinde Friedel-Craft alkilleme yolu seçildiğinde yeniden yönlene meydana gelir ve ağırlıklı ürün izopropilbenzen olur.



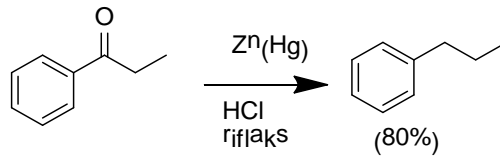
Şekil 2.28 : Friedel Craft alkilleme ile meydana gelen yan ürünler.

Benzenin propanoil klorür ile Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu yeniden yönlene olmamış mükemmel verimde bir karbon zincirli keton üretir.



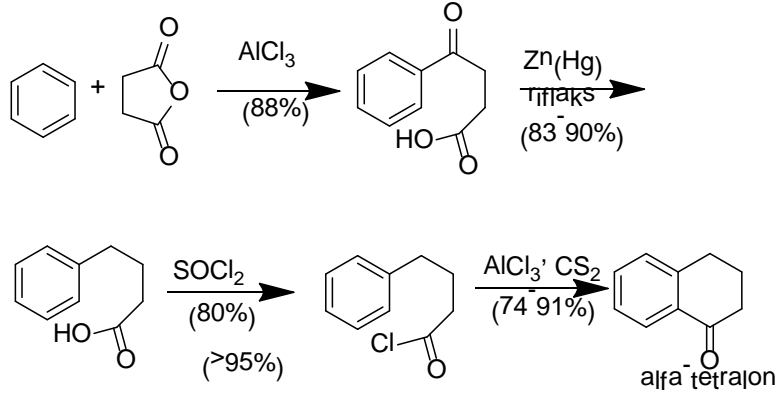
Şekil 2.29 : Friedel Craft açilleme reaksiyonu sonucu tek ürün oluşumu.

Bu keton propil benzene birçok metotla indirgenebilir, genel bir metot Clemenson indirgenmesidir, ketonu amalgam çinko ve hidroklorik asit ile riflaks etmeye dayanır



Şekil 2.30 : Ketonun indirgenmesi.

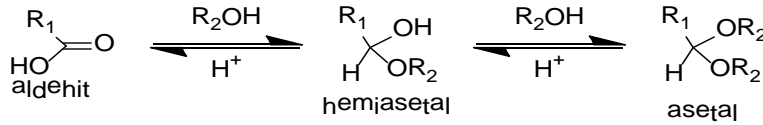
Friedel- Crafts açilleme reaksiyonlarından siklik anhidritler kullanıldığı zaman açilleme aromatik bileşiğe yeni bir halka katılmasını sağlar[36].



Şekil 2.31 : Friedel Craft açilleme reaksiyonu ile halka kapanma reaksiyonu.

2.4 Asetalleşme Reaksiyonları ve Asetaller

Asetaller iki adet –OR grubu içeren fonksiyonel gruplardır. Merkezi karbon atomu dört bağa sahiptir yani doymuş ve tetrahedral geometriye sahiptir. Asetaller keton aldehit gibi karbonil bileşiklerinden oluşur ve tekrar bu bileşikleri oluşturmak için tersinir tepkimeye girebilir. Asetal oluşumu hemiasetalin –OH grubunun protonlandıktan sonra H₂O olarak ayrılması ile meydana gelir. Oluşan karbokasyon iyonuna saldıran alkol bir protonunu kaybettikten sonra asetale oluşturur.



Şekil 2.32 : Asetalleşmenin oluşumu.

Asetaller hemiasetallere kıyaslandığında daha kararlıdır ama oluşumları tersinir bir tepkimedir. Asetaller organik sentez sırasında karbonil ya da diol grubu içeren bileşikler koruyucu grup olarak kullanılırlar, bazlar tarafından hidrolize olmaya ve indirgeyici ve yükseltgeyici birçok maddeye karşı kararlıdır[37].

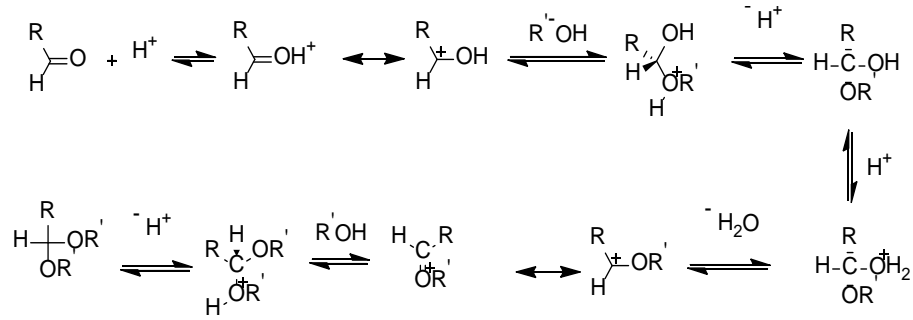
2.4.1 Asit ortamda asetalleşme reaksiyonu

Asetalleşme tersinir bir tepkime olduğundan reaksiyon sırasında açığa çıkan suyu ortamdan uzaklaştırmak için Dean-Stark aparatı kullanılabilir aksi halde ürün hidrolize olup hemiasetal formuna dönebilir. Bu durumu önlemek için alkol kaynağı olarak ortoester kullanılabilir, böylece reaksiyon sırasında açığa çıkan su ortoestere

hidrolize etmek için kullanılır ve reaksiyonda kullanılmak üzere daha fazla alkol üretilebilir[37].

Verimi artırmak için kullanılan çeşitli yöntemlerden bazıları alkol fazlasında çalışmak, suyu fiziksel yöntemle uzaklaştırmak yada su ile hemen reaksiyona girerek suyu tutabilen maddeleri reaksiyon ortamına katmaktır. Eğer yüksek sıcaklıkta asetalleşme gerekiyorsa magnezyum sülfat, kalsiyum sülfat gibi bir kurutucu kullanılabilir.

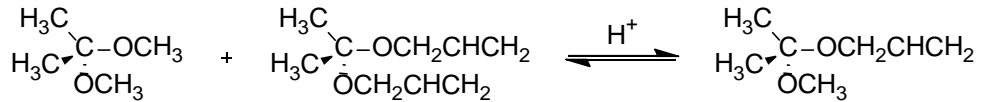
Asit katalizörlüğünde gerçekleşen asetalleşme mekanizması görüldüğü gibidir



Şekil 2.33 : Asit katalizörlü asetalleşme mekanizması.

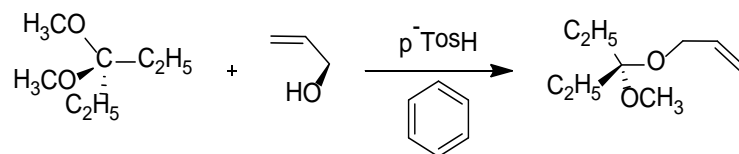
Elektron çekici gruplar asetal oluşumunu artırırken, elektron verici gruplar asetal oluşumunu azaltır. Aldehitlerin kullanıldığı reaksiyonlarda CaCl_2 , FeCl_3 , ZnCl_2 , NH_4Cl , SnCl_4 gibi zayıf asitler katalizör olarak kullanırken, ketonlarda ise H_2SO_4 , HNO_3 gibi daha kuvvetli asitleri kullanmak reaksiyonu gerçekleştirir[38].

Asit katalizörlüğünde karbonil bileşiğinden oluşmuş simetrik asetaller eşdeğer miktarlarda karıştırılırsa asetal değişimi olur ve asimetrik asetal elde edilir[39].



Şekil 2.34 : Asimetrik asetal oluşumu.

Asimetrik asetal elde etmenin diğer bir yöntemi de, bir asetal ile başka bir hidroksil bileşiğini karıştırarak alkol değişimi ile trans asetalleşme reaksiyonu gerçekleştirmektir[40].



Şekil 2.35 : Trans asetalleşme reaksiyonu.

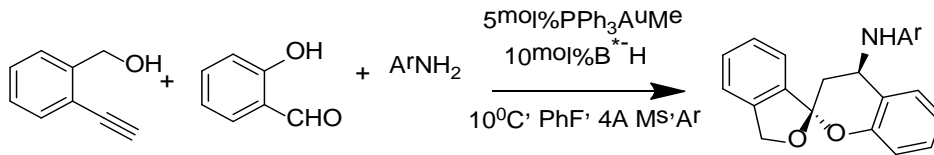
2.4.2 Baz katalizörlüğünde asetalleşme reaksiyonu

Karbonil grubunun kuvvetli elektrofilik özellik gösterdiği aldehit veya ketonlar bazik ortamda asetal oluşturabilirler. Bazik ortamda α -halo karbonil bileşikleri kullanılarak α -hidroksi asetaller elde edilebilir[41].

2.4.3 Metal katalizör ile asetalleşme reaksiyonu

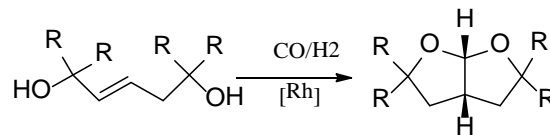
Aktif kömüre emdirilmiş rodyum, iridyum, platin veya palladyum katalizör olarak kullanılarak, karbonil bileşiği ve diolden asetaller elde edilebilir. Doymamış aldehitlerin asetalleşmesi için kuvvetli katalizörler, doymuş aldehitlerin asetalleşmesi içinse daha zayıf katalizörler kullanılabilir[41].

Altın/kiral bronsted asit katalizörleri ve değişik reaksiyon koşulları denenerek salisilaldehit, anilin, ve alkinol reaksiyonu sonucu yüksek verim ve stereoseçicilikte aromatik spiroasetaller elde edilmiştir[42].



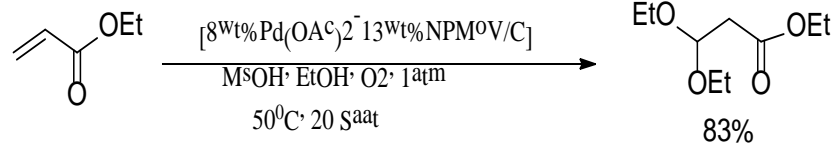
Şekil 2.36 : Altın/ kiral bronsted asit katalizörlü asetalleşme.

Alkendiollerin rodyum katalizörlüğünde asetalizasyon reaksiyonu sonucu perhidrofuro[2,3b] furanlar oluşur. Birleşik polisiklik asetaller birçok doğal üründe bulunur. Bisiklik asetal olan tetrahidrofuro[2,3b]furan'ın alifatik benzoanillenmiş formlarının biyolojik aktiviteleri bilinir. Oksabisiklik yapılarıdaki furo[2,3b]furan iskeleti diterpenlerde antibakteriyel olarak, aflatoxinde bulunur. Bu bisiklik asetallere giden yolda dihidroksi aldehit oluşumundan sonra asetalleşme gerçekleşip cis-bileşik(fused) bisiklik asetaller oluşur[43].



Şekil 2.37 : cis- bileşik bisiklik asetal eldesi.

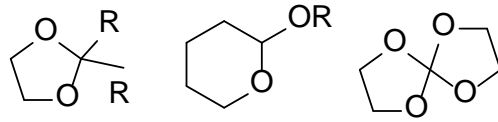
Etil akrilat ve akrilonitril gibi uç alkenlerin alkollerle O₂ atmosferinde asetalleşmesi Pd(OAc)₂ ve NPMoV(molibdovanadofosfat) ile aktive edilmiş karbon ile sağlanabilmektedir. CH₃SO₃H asit olarak kullanılmaktadır[44].



Şekil 2.38 : Uç alkenin metal katalizörlüğünde asetalleşmesi.

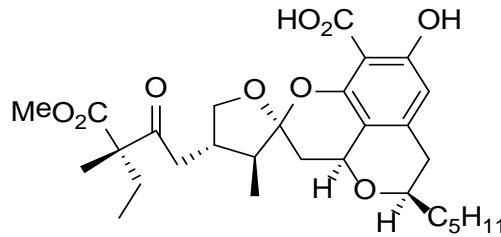
2.4.4 Halkalı asetaller

Halkalı asetaller 3 gruba ayrılır. Her iki oksijen atomunu aynı halkada taşıyan asetaller, oksijen atomlarından birini halka içinde taşıyan asetaller ve iki oksijen atomunu da ayrı halkalarda taşıyan asetaller.



Şekil 2.39 : Halkalı asetaller.

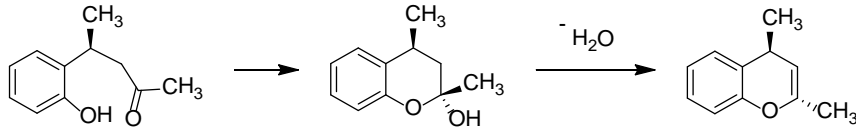
Spiroasetal bileşeni birçok doğal üründe biyoaktiviteye katkıda bulunur ve ilaç keşfinde taslak sunar. Ayrıca spiroasetaller birçok biyolojik olarak aktif bileşiğin sentezinde bir temel olarak kullanılırlar, örneğin berkelik asit ovaryum kanserinin etkilerine karşı kullanılır[45]



Şekil 2.40 : Berkelik asit.

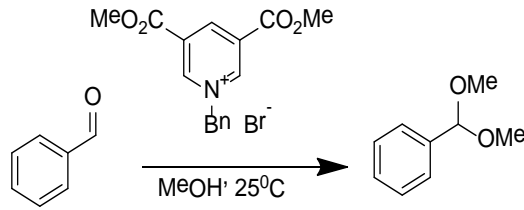
Moleküller arası asetalleşme olabildiği gibi molekül içi asetalleşme de olabilir. Bir molekülde hem hidroksil grubu hem de karbonil grubu varsa ve molekülün stereokimyası uygun ise molekül içi asetalleşme olabilir.

Fenolik hidroksil grubu içeren aldehit veya ketonlardan molekül içi asetalleşme yolu ile kroman türü bileşikler elde edilir[46].



Şekil 2.41 : Molekül içi asetalleşme.

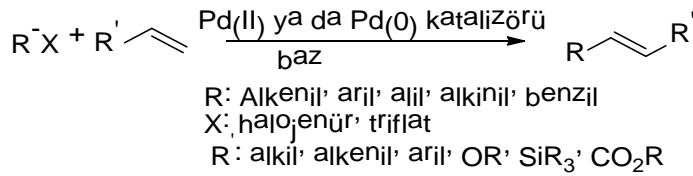
Basit piridinyum tuzu türevleri aldehit ve ketonlar için düşük sıcaklıklarda yüksek etkinlikte bir asetalizasyon reaksiyonu sağlar. Piridinyum tuzu (aprotik) benzaldehit dimetilasetal oluşumunu protik Bronsted asidi katalizörlerinden daha iyi sağlar[47].



Şekil 2.42 : Piridinyum tuzu katalizörlü asetalleşme reaksiyonu.

2.5 Heck Reaksiyonu

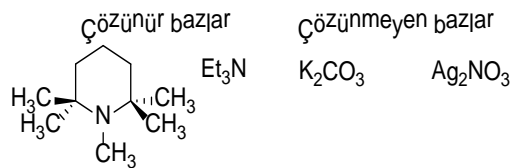
Heck reaksiyonu olefinlerin aril halojenür ile paladyum katalizörlüğünde ve bazik koşullarda arillenmesidir. Organik sentezde olefinik grupları aromatik moleküllere bağlamak için yaygın olarak kullanılan bir reaksiyondur.



Şekil 2.44 : Heck reaksiyonu genel şeması.

2.5.1 Heck reaksiyonu koşulları

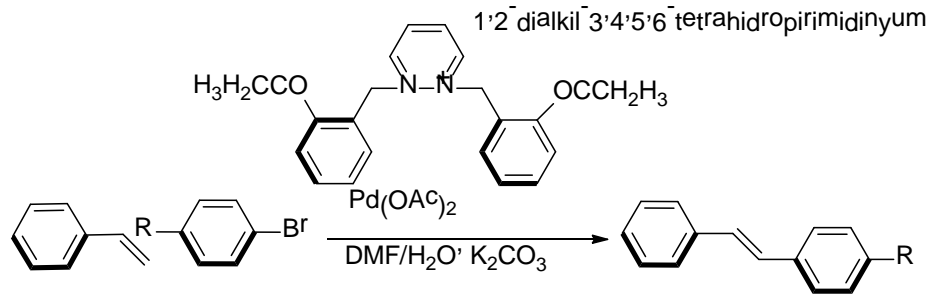
Genel olarak Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, ligand olarak fosfin, aprotik solvent olarak değişen polariteliğe solventler toluen, THF, DMF kullanılır; baz olarak çözünür ve çözünmeyen bazlar kullanılabilir[48-50].



Şekil 2.45 : Heck reaksiyonunda kullanılan bazlar.

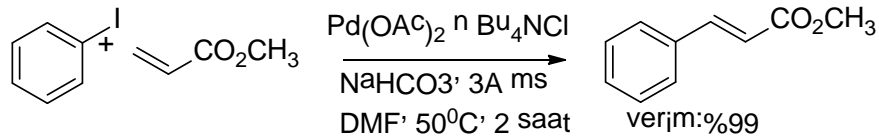
Paladyum katalizörü için, fosfin, karben, amin, tiyolat gibi birçok ligand keşfedilmiştir. Son zamanlarda Gibson, kiral liganda sahip paladyum komplekslerinin asimetrik Heck reaksiyonu için uygun katalizörler olduğunu göstermiştir[51]. Heck reaksiyonları genelde yüksek sıcaklıklarda gerçekleşir (110-180°C). N-heterosiklik karbenlerin yüksek termal kapasitesi oksijen ve neme karşı kararlılığı bu kompleksleri Heck reaksiyonu için uygun yapar. Pd-NHC komplekslerinin aril bromür ile Heck reaksiyonlarında ilk uygulamaları Hermann tarafından rapor edilmiştir[52]. O zamandan beri tek dişli ve çift dişli NHC ligantları Pd katalizörlü Heck reaksiyonlarında iyi bir aktivite göstermiştir.

Daha etkili paladyum katalizörü bulmak için 1,2-dialkil-3,4,5,6-tetrahidropirimidinyum serisi hazırlanmıştır(Şekil 2.46), paladyum kaynağı olarak Pd(OAc)₂ ve karben kompleksi, baz olarak K₂CO₃ kullanılarak aril bromür ve fenil stirenin DMF/Su daki reaksiyonu 80 °C'de dört saatte %99 verimle gerçekleşmiştir[53].



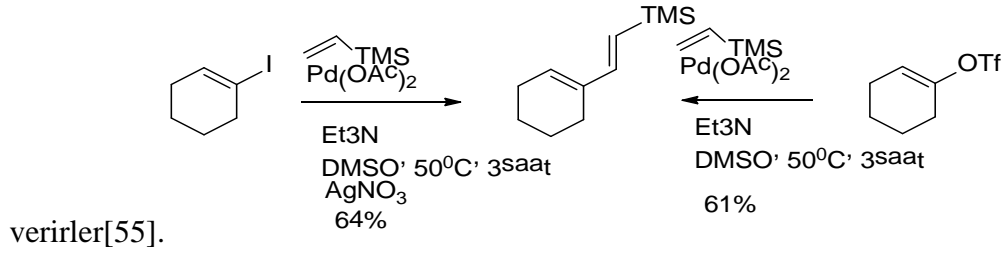
Şekil 2.46 : 1,2-dialkil-3,4,5,6-tetrahidropirimidinyum ligandı ile Heck Reaksiyonu.

Heck reaksiyonu hızını ve verimini artırmak için farklı koşullar bulunmuştur.Örneğin tetraalkilamonyum tuzu ve çözünmeyen baz kombinasyonu (Jeffrey koşulları-Şekil 2.47) reaksiyon hızını artırırken reaksiyonun daha düşük sıcaklıkta gerçekleşmesini sağlar. Reaksiyon hızı artışı için öne sürülen açıklama, paladyum komplekslerinin halojen iyonlarıyla koordine olarak bozunmaya daha dirençli hale gelmesidir[54].



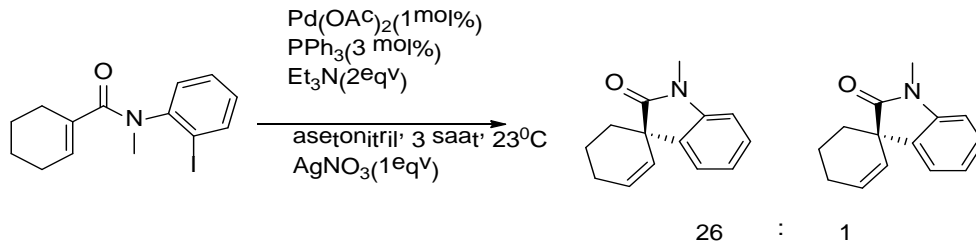
Şekil 2.47 : n Bu₄NCl'nin Heck reaksiyonu verimine etkisi.

Aril ve vinil triflatların alken ile Heck reaksiyonuna paralel olarak aril halojenürler gümüş tuzları ile kullanıldığında aynı ürünü



Şekil 2.48 : Heck reaksiyonlarında gümüş tuzları.

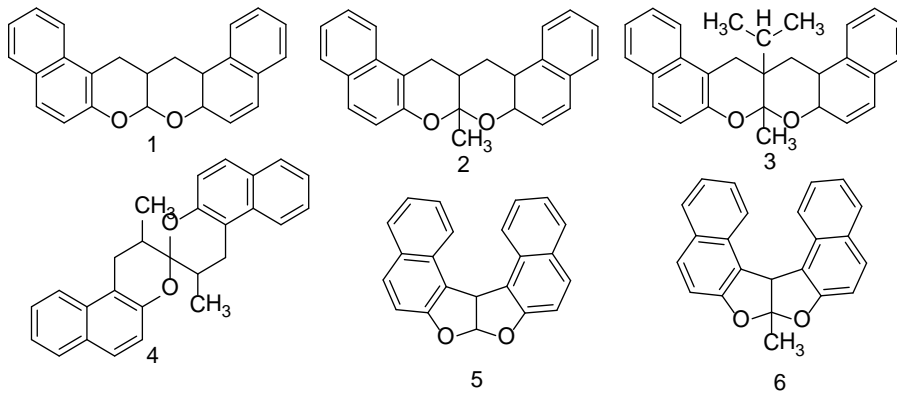
Tersinir beta-hidrür eliminasyonu alken izomerizasyonuna yol açabilir bunu önlemek için gümüş tuzları kullanılabilir, gümüş tuzları izomerleşmeyi minimuma indirir[56].



Şekil 2.48 : Gümüş tuzları ile alken izomerizasyonunun azalması.

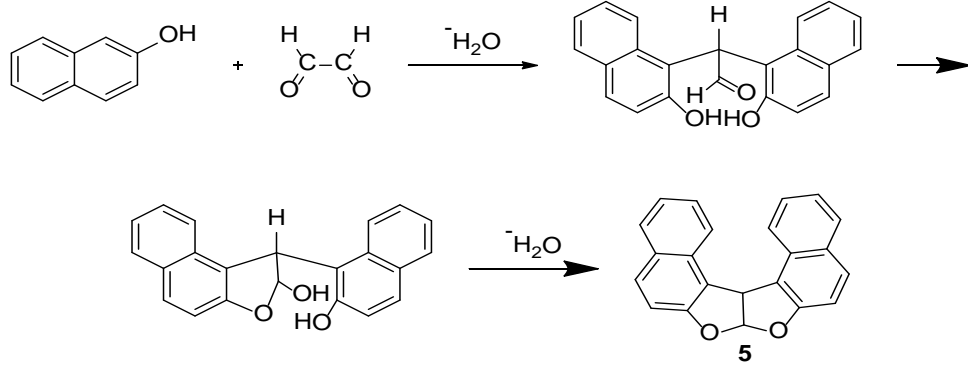
2.6 Naftofuranonaftofuran ve Türevi Bileşiklerin Sentezi

Dialdehitler ve naftol bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilen bileşikler naftofuranofuran ve dioxocin tipi bileşiklerdir. Glioksal ve 2-naftol yada dihidroksinaftalenler kullanılarak naftofuranofuran (5) tipi bileşiler elde edilmiştir.



Şekil 2.49 : Naftofuranofuran ve türevi bileşikler.

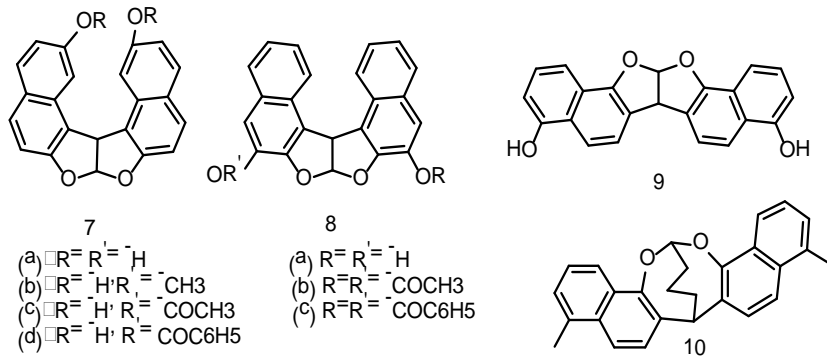
Glioksal bis-sodyum–hidrejen–sülfat'ın 2-naftol ile hafif asit varlığında kondenzasyon reaksiyonu sonucu naftofuranofuran (**5**) bileşiği oluşur[57]. İki mol 2-naftol ve bir mol karbonil grubu dialdehitin Friedel- Crafts alkilasyon reaksiyonu ve ardından molekül içi asetalleşme ile naftofuranofuran elde edilir.



Şekil 2.50 : 5 numaralı bileşiğin reaksiyon mekanizması.

Dihidroksinaftalenler ve dialdehitler arasında oluşan kondenzasyon reaksiyonları sonucu hidroksil gruplarının pozisyonuna bağlı olarak dimerik ve polimerik ürünler oluşmuştur. 2,7- Dihidroksinaftalen ile glioksalın reaksiyona reaksiyonu sonucu **7a** numaralı bileşik elde edilmiştir. 2,3-Dihidroksinaftalen benzer özellikler göstererek glioksal ile reaksiyonu sonucu dimerik **8a** ürünü oluşmuştur. Ayrıca malonaldehit ve glutaraldehit ile reaksiyonu sonucu polimerik ürünler elde edilmiştir[58].

2,6 ve 2,5- hidroksinaftalenlerin glioksal ile reaksiyonu sonucu sadece polimerik ürünler elde edilmiştir[59]. Kondenzasyon polimerizasyonunu önlemek için kullanılan monometileter türevleri 1,5-dihidroksinaftalen ile hazırlanan kondenzasyon reaksiyonu sonucu **9** ve **10** dimerik ürünleri kolayca üretilmiştir. Ayrıca, metoksi (**7c** ve **8b**) ve benzoksi (**7d** ve **8c**) türevleri de **7a** ve **8a** bileşiklerinin metilasyon, asetilasyon ve benzilasyonu ile hazırlanmıştır. **8a** bileşiğindeki iki hidroksil grubu türevlenebilir iken **7a** bileşiğinin içeriğindeki iki hidroksil grubu sadece uygun türevlere dönüşebilmektedir. Bunun nedeni iki naftol halkasının yol açtığı sterik engeli olabilmektedir. Bu durum glioksal ve 2-hidroksi-7-metoksinaftalenin reaksiyona girmesi sonucu hiçbir ürün elde edilemeyişi ile kanıtlanıp desteklenmektedir.



Şekil 2.51: Dihidroksinaftalen ve dialdehitden oluşan dimerik ürünler.

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,7-Dihidroksinaftalen (Fluka)

2,3-Dihidroksinaftalen (Fluka)

6-bromo-2-hidroksinaftalen (Fluka)

Metil metakrilat

Akrolein dietil asetal

2,4-dinitrofenilhidrazin

Paladyum asetat

Tersiyer bütül amonyum tuzu

Glioksalbis(sodyumhidrojensülfat) (Aldrich)

N-Bromosüksinimid (Meck)

Etanol (J.T.Baker)

Eter (Lab-Scan)

Petrol Eteri (Lab-Scan)

Kloroform (J.T.Baker)

Piridin

Dimetil formamid

Dimetil Sülfoksit (Lab-Scan)

Formik Asit (J.T.Baker)

Karbontetraklorür (Merck)

d₁-Kloroform (Merck)

3.2 Kullanılan Cihaz ve Teknikler

3.2.1 İnce tabaka kromatografisi

Reaksiyon ilerleyişini kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Sentezler süresince reaksiyon ortamındaki değişimler, oluşan ürünlerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile, değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. 2.25 mm kalınlığında 245 nm floresans indikatörlü silikajel tabakalar kullanılmıştır. UV ışık altında ürünlere ait lekeler çeşitli renklerde gözlenmiştir. Ayrıca oluşan ürünlerin saflaştırılmasında TLC kullanılmıştır.

3.2.3 FT-IR spektrofotometresi

FT-IR spektrumları Perkin-Elmer FT-IR Spektrum One B spektrometre cihazıyla katı ve sıvı halde kaydedilmiştir.

3.2.4 NMR spektrofotometresi

¹H-NMR spektrumları İTÜ’de bulunan Bruker AC250 (250.133 MHz) cihazda, döteryo CDCl₃ çözücüsü içinde kimyasal kaymalar Si(CH₃)₄ iç standardına göre δ(ppm) cinsinden kaydedilmiştir. ¹³C-NMR spektrumları ise üniversitemizde bulunan ARIAN (300 MHz) döteryo CDCl₃ çözücüsü içinde kaydedilmiştir.

3.2.5 Erime noktası tayini

Erime noktası tayinleri İTÜ’de bulunan Büchi Melting Point B-540 cihazında yapılmıştır.

3.2.6 GC-MS

3.2.7 Spektroflorometre

UV ölçümleri için HITACHI U-0080D kullanıldı. Floresans ölçümleri için HITACHI F-4500 Fluorescence Spectrophotometer kullanıldı. Emisyon spektrumları 1cm’lik hücrelerde, oda sıcaklığında, çözücü olarak kloroform kullanılarak alınmıştır.

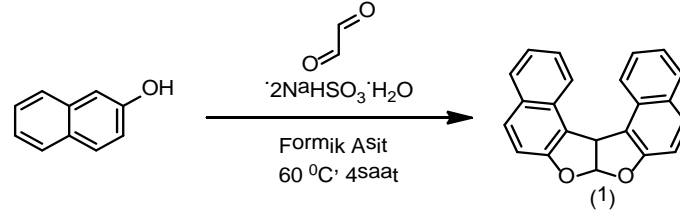
3.3 Naftofuranofuran Bileşiklerinin Sentezi

3.3.1 Genel yöntem 1

a) 2 mol-g Naftol bileşiği %98'lik formik asit içinde çözülür ve 50-60 °C'a ısıtılır. Çözünme gerçekleştikten sonra 1 mol-g glioksalbis (sodyum hidrojen sülfat) bileşiği bu çözeltiliye eklenir ve karışım 50-60 °C sıcaklıkta 4 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon sona erdikten sonra reaksiyon karışımı bol suya dökülür ve çökme işlemi gözlenip beklendikten sonra ürün süzülür. Nötralleşinceye kadar su ile yıkanır. Reaksiyona girmemiş naftolü uzaklaştırmak amacıyla suda kaynatılır. Naftol türevleri suda çözünürken ürünler çözünmeden kalır ve süzülüp kurutulup saflaştırılır.

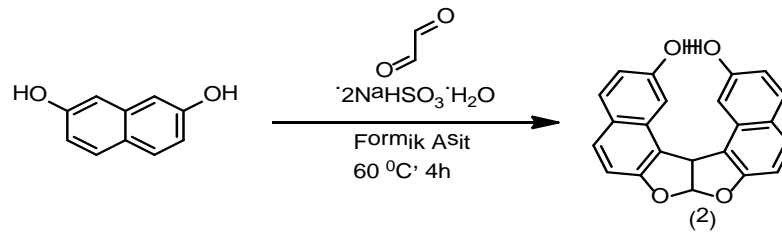
b) KOH suya eklenir ve 15 dakika boyunca N₂ gazı geçirildikten sonra 6-bromo-2-naftol bileşiği eklenerek ısı altında ve karıştırılarak çözülür. Elde edilen naftolat solüsyonu %40 glioksal solüsyonunun üstüne karıştırılarak, 45 dakika içinde damla damla ilave edilir. Karışım bir gece sonunda süzülür elde edilen kahverengi katılar su ile yıkanır. Katı dietil eterde çözülür ve derişik sülfirik asit karıştırılarak damla damla eklenir. Bir gece beklendikten sonra oluşan beyaz katılar su, metanol ve eter ile yıkanır.

3.3.2 7a,14c-dihidronafto[1',2':4,5]furo[3.2-d]furan sentezi



5 gr (0,030 mol) 2-hidroksinaftalen, 3,99 gr (0,015 mol) glioksalbis[sodyumhidrojensülfat] ve 50 ml formik asit içinde genel yöntem 1a koşullarında reaksiyon gerçekleşir. Ürün suda kaynatılarak saflaştırılır. ¹H-NMR (CDCl₃) : 6.8-7.4 (m, 12H, Ar), 7.15 (d, 1H, asetalik), 5.6 (d, 1H, CH).

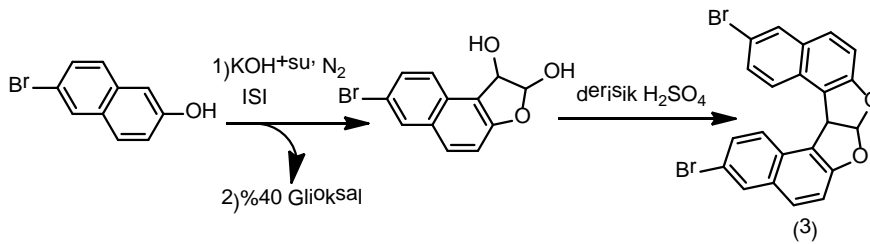
3.3.3 2,13-Dihidroksi-7a,14c-dihidronafto[1',2':4,5]furo[3.2-d]furan sentezi



5 gr (0,030 mol) 2-hidroksinaftalen, 3,99 gr (0,015 mol) glioksalbis[sodyumhidrojensülfat] ve 50 ml formik asit içinde genel yöntem 1a

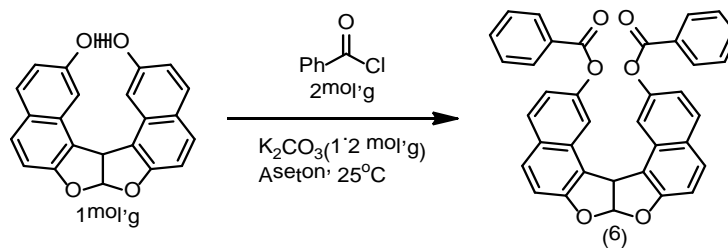
koşullarında reaksiyon gerçekleşir. Ürün suda kaynatılarak saflaştırılır. Ürünün E.N : 295⁰ C (bozularak). Verim: 78% ¹H-NMR (CDCl₃) : 9.9 (s, 2H, -OH), 6.8-7.8 (m, 10H, Ar), 7.2 (d, 1H, asetalik), 5.5 (d, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 156.7 (C-OCH), 156.6 (C-OH), 108.9, 106.3(alifatik), 48.9(alifatik). FT-IR (cm⁻¹) : 3318, 1634, 1256, 1191, 1053.

3.3.4 7a, 14c-dihidro-3,12-dibromonafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi



2.69g KOH 100 ml suya eklenir ve 15 dakika boyunca N₂ gazı geçirildikten sonra 10.48g 6-bromo-2-naftol bileşiği eklenerek ısı altında ve karıştırılarak çözülür. Elde edilen naftolat solüsyonu 31ml (%40) glioksal solüsyonunun üstüne karıştırılarak, 45 dakika içinde damla damla ilave edilir. Karışım bir gece sonunda süzülür elde edilen kahverengi katılar su ile yıkanır. Katı dietil eterde çözülür ve 15ml derişik sülfirik asit karıştırılarak damla damla eklenir. Bir gece beklendikten sonra oluşan beyaz katılar su, metanol ve eter ile yıkanır. Verim: %59 Ürünün E.N : 200⁰C üstü (süblimleşme) ¹H-NMR (CDCl₃) : 5.96 (d, 1H, J:5.87 Hz) , 7.32-7.36 (m, 3H), 7.68 (dd, 2H, J:9.1, 1.6 Hz.), 7.87 (d, 2H, J:8.9Hz), 8.16 (d, 2H, 1.6 Hz.), 8.40 (d, 2H, J:8.7 Hz.)

3.3.5 3,12-Dibenzoxy-7a,14c-dihidro-nafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi



40 ml aseton ve 0,25 g K₂CO₃ karıştırılır ve (2) numaralı 0,51 g naftofuranofuran bileşiğinin üzerine eklenir. Bu karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırıldıktan sonra

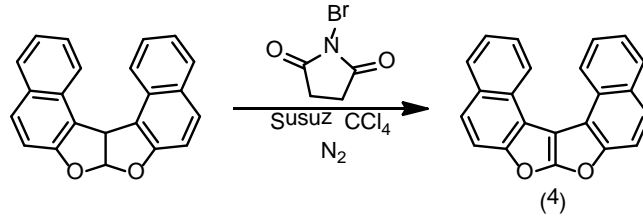
0,35 ml benzoiklorür eklenir. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat devam ettirildikten sonra, çöken kısım süzülür, aseton uçurulur ve asetonunda çözünen kısım etil asetatda çözülür oluşan mor çöküntüler saf halde elde edilir.

3.4 Helisen Yapısında Naftofuranofuran Bileşiklerinin Türevlerinin Sentezi

3.4.1 Genel yöntem 2

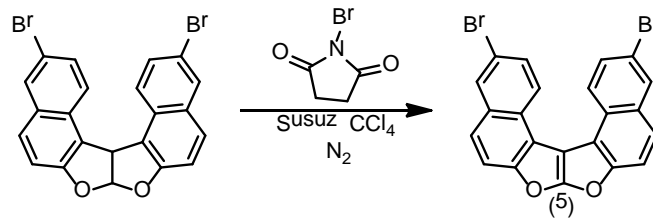
Güneş ışığı altında 1 mol-g naftofuranofuran bileşiği 100 ml kurutulmuş ve saflaştırılmış karbondioklorür içinde çözülür ve 76⁰C'a ısıtılır. Çözünme gerçekleştikten sonra 1 mol-g N-Bromosüksinimid bileşiği bu çözeltiliye eklenir. Reaksiyon 2 gün süreyle reflux altında devam ettirilir. Reaksiyon sona erdikten sonra çözeltili süzülür. Ürün uygun çözücü sistemi ile kristallendirilerek saflaştırılır.

3.4.2 Nafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3.2-d]furan sentezi [27]



5 gr (0,02 mol) (1) nolu naftofuranofuran bileşiği, 3,56 gr (0,02 mol) N-Bromosüksinimid ve 100 ml susuz karbondioklorür içinde, reaksiyon genel yöntem 2 koşulları altında gerçekleştirilir. Ürünün E.N :244-246⁰C

3.4.3 3,12-Dibromo-nafto6,9-Dihidroksi-nafto[2,1-b]nafto[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi [27]



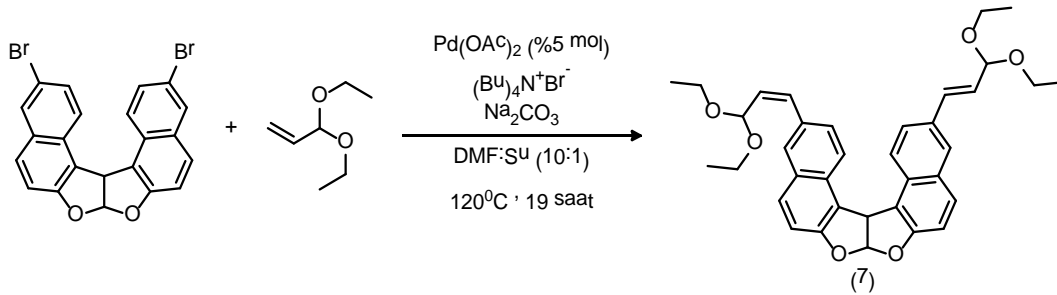
5 gr (0,011 mol) (3) nolu naftofuranofuran bileşiği, 2 gr (0,011 mol) N-Bromosüksinimid ve 100 ml susuz karbondioklorür içinde, reaksiyon genel yöntem 2 koşulları altında gerçekleştirilir. Ürünün E.N : 244-246⁰C

3.4.4 Sentezlenen bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları

Bileşiklerin UV-Vis absorpsiyon spektrumları kloroformdaki çözeltilerinden ölçülmüştür. Hazırlanan herbir bileşiğin kloroformdaki çözeltisi, karşılaştırma yapabilmek için hemen hemen aynı molaritededir. Tüm bileşiklerin emisyon spektrumları aynı konsantrasyonda oda sıcaklığında ölçülmüştür. Uyarma dalgaboyu olarak UV spektrumunda görülen maksimum noktaları seçilmiştir.

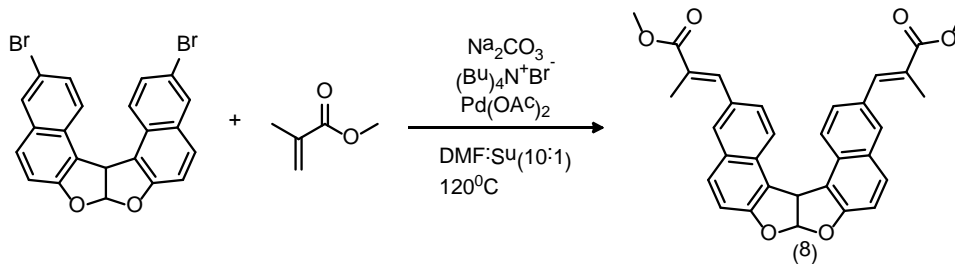
3.5. Konjuge Naftofuranonaftofuran Yapılarının Sentezi

3.5.1 3-((E)-3,3-diethoxyprop-1-en-1-yl)-12-((Z)-3,3-diethoxyprop-1-en-1-yl)-7a,14c-dihydronaphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan sentezi



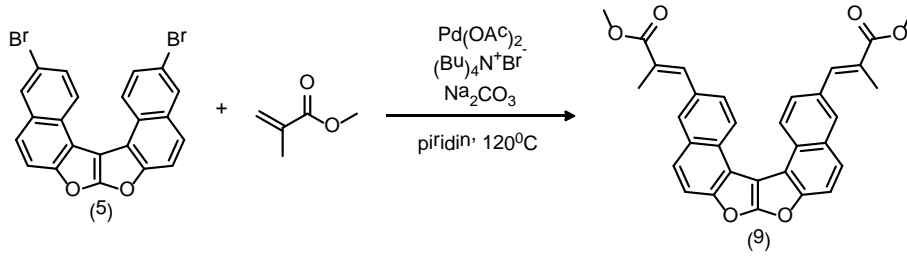
N₂ atmosferinde DMF:Su(35ml:3,5 ml), 0,45 g Na₂CO₃, 2,14 g (Bu)₄N⁺Br⁻ 20 dakika boyunca karıştırılır. 0,78 g (3) numaralı naftofuranonaftofuran bileşiği, 1 ml akrolein dietil asetal bileşiği eklenir ve 15 dakika karıştırılır. Son olarak 0,019 g Pd(OAc)₂ eklenir ve reaksiyon 120⁰C'de 19 saat devam ettirilir. Reaksiyon sonunda oluşan siyah çöküntü süzülür. Süzüntü etil asetat ve su ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazları birleştirilir. 3:7 etil asetat:hegzan çözücü sistemi kullanılarak preparatif kromatografisi ayırım yöntemi uygulanır. Plakadan kazınan zonlar saf halde elde edilir.

3.5.2 (2E,2'E)-dimethyl3,3'-(7a,14c-dihydronaphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan-3,12-diyl)bis(2-methylacrylate) sentezi



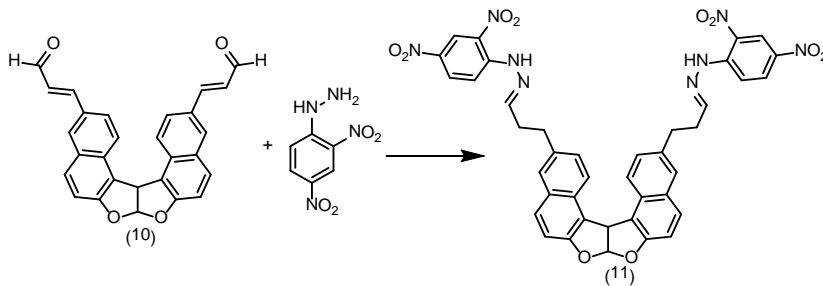
N_2 atmosferinde DMF:Su (35ml:3,5 ml), 0,35 g Na_2CO_3 , 0,42 g $(Bu)_4N^+Br^-$ 20 dakika boyunca karıştırılır. 0,61 g (3) numaralı naftofuranonaftofuran bileşiği, 0,56 ml metil metakrilat bileşiği eklenir ve 15 dakika karıştırılır. Son olarak 0,019 g $Pd(OAc)_2$ eklenir ve reaksiyon $120^{\circ}C$ 'de 19 saat devam ettirilir. Reaksiyon sonunda oluşan kahverengi çöküntü süzülür. Süzüntü etil asetat ve su ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazları birleştirilir. 2:8 etil asetat:hegzan çözücü sistemi plakalar üstünde iki kez yürütülerek preparatif kromatografisi ayırım yöntemi uygulanır. Plakadan kazınan zonlar saf halde elde edilir.

3.5.3 (2E,2'E)-dimethyl3,3'-(naphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan-3,12-diyl)bis(2-methylacrylate) sentezi



N_2 atmosferinde 50 ml piridin, 0,00053 g Na_2CO_3 , 0,000322 g $(Bu)_4N^+Br^-$ 20 dakika boyunca karıştırılır. 0,057 g (3) numaralı naftofuranofuran bileşiği, 0,0137 ml metil metakrilat bileşiği eklenir ve 15 dakika karıştırılır. Son olarak 0,000225 g $Pd(OAc)_2$ eklenir ve reaksiyon $140^{\circ}C$ 'de 17 saat devam ettirilir. Reaksiyon sonunda oluşan siyah çöküntü süzülür. Süzüntü su ile karıştırılarak piridinden uzaklaştırılır. Etil asetat ve su ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazları birleştirilir. 3:7 etil asetat:hegzan çözücü sistemi kullanılarak preparatif kromatografisi ayırım yöntemi uygulanır. Plakadan kazınan zonlar saf halde elde edilir.

3.5.4 3,12-bis((E)-3-(2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazono)propyl)-7a,14c-dihydronaphtho[2,1-b]naphtho[1',2':4,5]furo[3,2-d]furan Sentezi

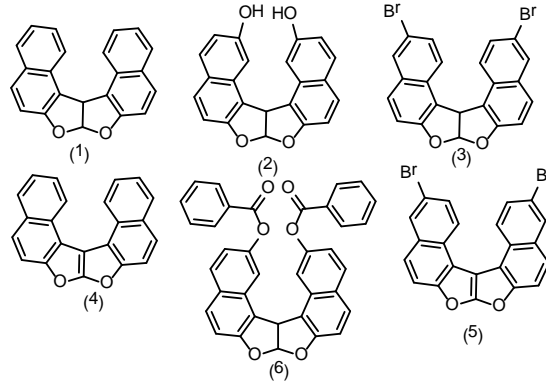


2,4 g 2,4-dinitro fenil hidrazin 16 ml HCl içinde çözülür ve su ile 100 ml ye tamamlanır. Hazırlanan bu ayıraç çözeltisinden 1,1 ml alınıp 5 ml etanolde çözülmüş aldehit bileşiği eklenir ve şiddetle çalkalanır. Oluşan jelimsi tabakanın üstündeki çözünen kısım alınırdır, bu fazda zamanla çöken katılar etil asetat eklenerek çözünen kısım toplanır.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Uzun dalga boyu absorpsiyon ve emisyonu, yüksek molar absorptivite, yüksek kuantum verimliliği, fotosönümlenmeye direnç, pH duyarlılığı, yüksek Stoke's kayması floresans boyalarda istenen özelliklerdir. Biyomoleküllerin görselleştirilmesi için kullanılan floresans boyalar, ilgilenilen moleküle ya kovalent bağla bağlanır ya da kovalent olmayan bağ ile bağlanır.

Bu çalışmada UV-vis bölgede maksimum floresans emisyonu yapan organik moleküller sentezlendi ve ayrıca dehidrojenasyon reaksiyonu ile konjugasyonları artırılarak fotokimyasal özelliklerinin değişimini incelendi. Konjugasyonun ve molekül şeklinin floresans yoğunluğu (intensity), absorpsiyon ve emisyon dalgaboyları üzerindeki etkisi incelendi. Sentezlenen 6 adet naftofuranofuran bileşiğinin (1-6) absorpsiyon ve emisyon spektrumları alındı ve molar absorpsiyon katsayıları (ϵ_{\max} ($\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$)) hesaplandı ($A = \epsilon \times b \times c$).



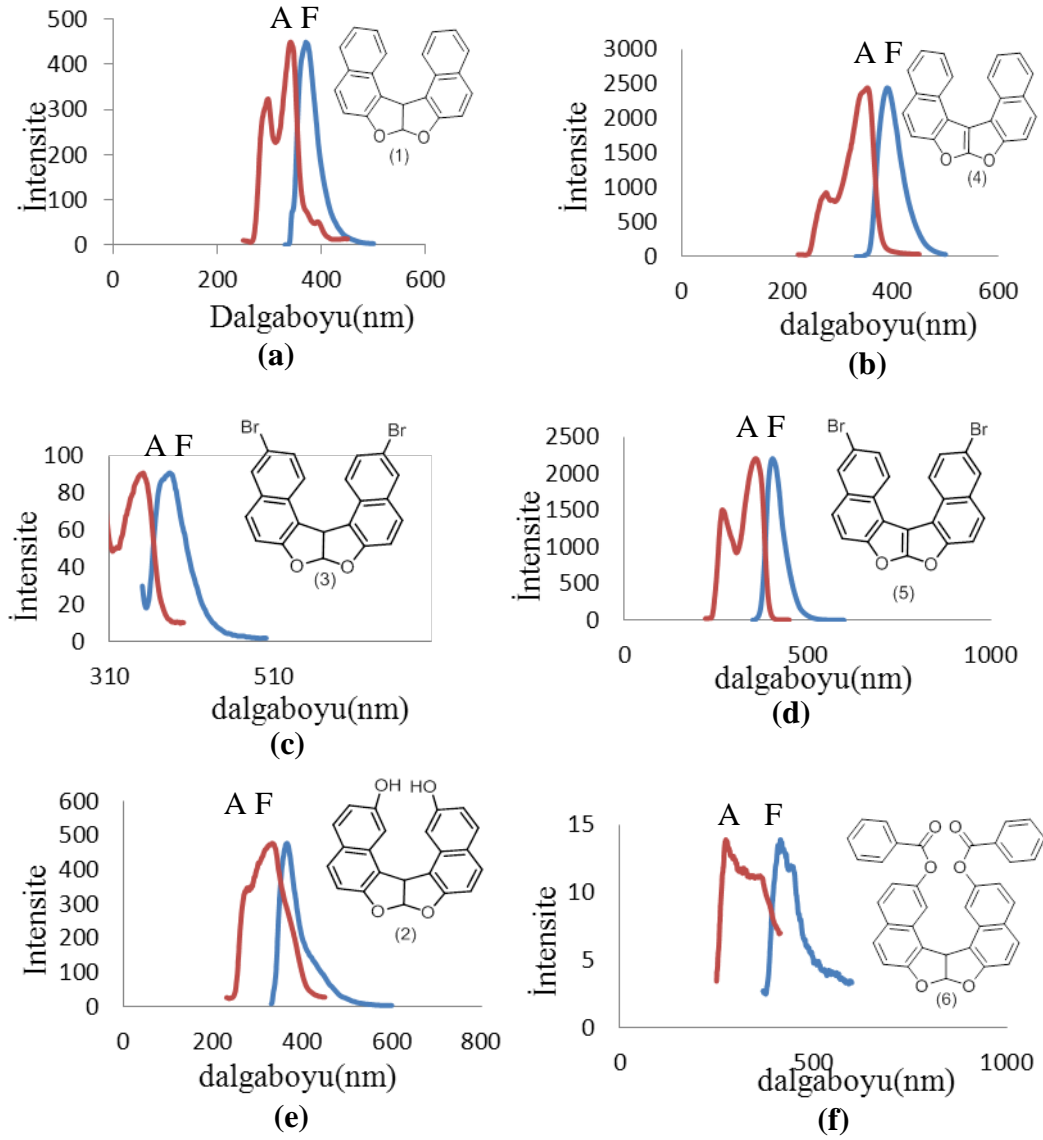
Şekil 4.1 : Floresans ölçümleri yapılan (1-6) numaralı naftofuranonaftofuran molekülleri.

Sentezlenen (1) numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu 6.09×10^{-5} M kloroformdaki çözeltisinden ölçülmüştür. $\lambda_{\text{abs.max}}$ (nm): 341 nm, ϵ : $18514.1 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$, λ_{emisyon} (nm): 370 nm'dir. (4) numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu 6.15×10^{-5} M kloroformdaki çözeltisinden ölçülmüştür. $\lambda_{\text{abs.max}}$ (nm):: 352 nm, ϵ : $15824.6 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$, λ_{emisyon} (nm):

389 nm'dir. (3) numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu 4.25×10^{-5} M kloroformdaki çözeltilisinden ölçülmüştür. $\lambda_{\text{abs.max}}(\text{nm})$: 351 nm, ϵ : $28912 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$, $\lambda_{\text{emisyon}}(\text{nm})$: 383 nm'dir. (5) numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu 4.3×10^{-5} M kloroformdaki çözeltilisinden ölçülmüştür. $\lambda_{\text{abs.max}}(\text{nm})$: 366 nm, ϵ : $22376.4 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$, $\lambda_{\text{emisyon}}(\text{nm})$: 405 nm'dir. (2) numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu 5.06×10^{-5} M kloroformdaki çözeltilisinden ölçülmüştür. $\lambda_{\text{abs.max}}(\text{nm})$: 334 nm, ϵ : $33513.3 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$, $\lambda_{\text{emisyon}}(\text{nm})$: 365 nm'dir. (6) numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu $5. \times 10^{-5}$ M kloroformdaki çözeltilisinden ölçülmüştür. $\lambda_{\text{abs.max}}(\text{nm})$: 334nm ϵ : $32097.8 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$, $\lambda_{\text{emisyon}}(\text{nm})$: 427 nm'dir.

Çizelge 4.1 : Elde edilen naftofuranonaftofuran moleküllerinin $\lambda_{\text{abs.max}}(\text{nm})$, $\epsilon_{\text{max}}(\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$, $\lambda_{\text{emisyon}}(\text{nm})$ ve floresans intensite değerleri

Bileşikler	$\lambda_{\text{abs.max}}(\text{nm})$	$\epsilon_{\text{max}}(\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$	$\lambda_{\text{emisyon}}(\text{nm})$	Floresans İntensitesi
(1) (4)	341	18514.1	370	449.2
(2)	352	15824.6	389	2443
(3)	351	28912.9	383	90.79
(5)	366	22376.4	405	2203
(2)	334	33513.3	365	477.1
(6)	363	32097.8	427	13.89

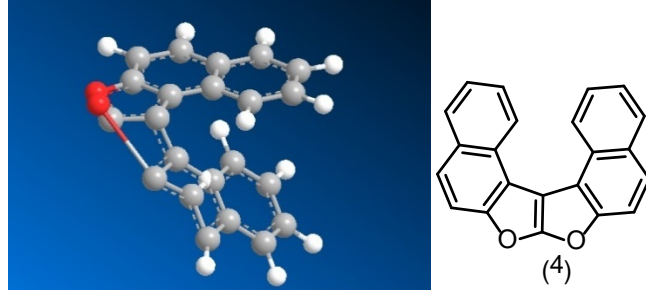


Şekil 4.2: Sentezlenen (1-6) numaralı bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları sırası ile (a-f).

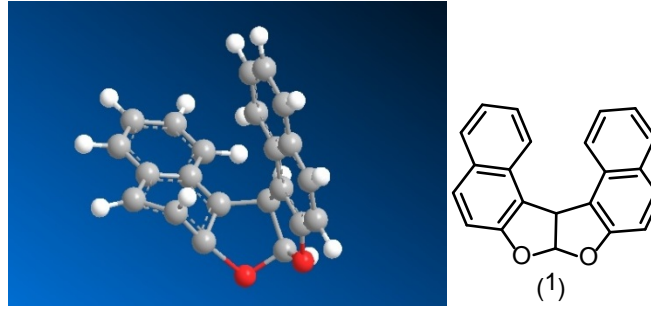
Molar absorpsiyon katsayısı, belli bir dalgaboyunda florofor tarafından absorbe edilen ışık miktarıdır; sentezlenen doymamış naftofuranofuran moleküllerinin (4,5) ϵ değerleri doymuş moleküllere (1,3) nispeten daha küçüktür, yani ışık absorplama kapasiteleri daha düşüktür.

Dehidrojene olmuş naftofuranofuran türevlerinin absorpsiyon ve emisyon dalga boyları kırmızı bölgeye kaymaktadır. Konjuge (doymamış) naftofuranofuran türevlerinin (4,5), yaymış olduğu floresans emisyonu yoğunluğu (intensity) doymuş moleküllere (1,3) nispeten oldukça yüksektir, bu da daha yüksek kuantum verimi ile ilişkilendirilebilir. Genel olarak π elektron sistemi uzunluğundaki artış (konjugasyon derecesi) dehidrojene olmuş bileşiklerde absorpsiyon ve floresans dalga boyunu uzun dalga boylarına kaydırmış ve floresans intensitesini artırmıştır. Dehidrojene olmuş

moleküllerin üç boyutlu yapılarına bakıldığında planarlığa daha yakın oldukları görülmektedir ve ayrıca yapı boyunca uzanan aralıksız bir konjugasyon oluşmuştur, bu orbitallerin örtüşmesi için daha iyi bir yöntem sağladığından floresans yoğunluğunu (intensity) artırmış olabilir.



Şekil 4.3: Dehidrojene olmuş, (4) numaralı yapının 3-boyutlu modeli.



Şekil 4.4: Dehidrojene olmamış, (1) numaralı yapının 3-boyutlu modeli.

Moleküler yapı floresans spektrumunun dalgaboyu değerini ve şeklini belirlemede önemli rol oynar. Planar olmayan moleküller genelde yapısız absorpsiyon ve floresans spektrumuna sahipken planar ve rijit moleküller (yüksek simetri grubuna sahip) iyi çözünürlüklü titreşim bantlarına sahiptir. Sıklıkla planar olmayan bir molekülün daha planar ve rijit bir moleküle dönüşümü kuantum verimindeki artışla ilişkilendirilir. Planar moleküller daha düşük bir Stoke's kaymasına sahiptir[60].

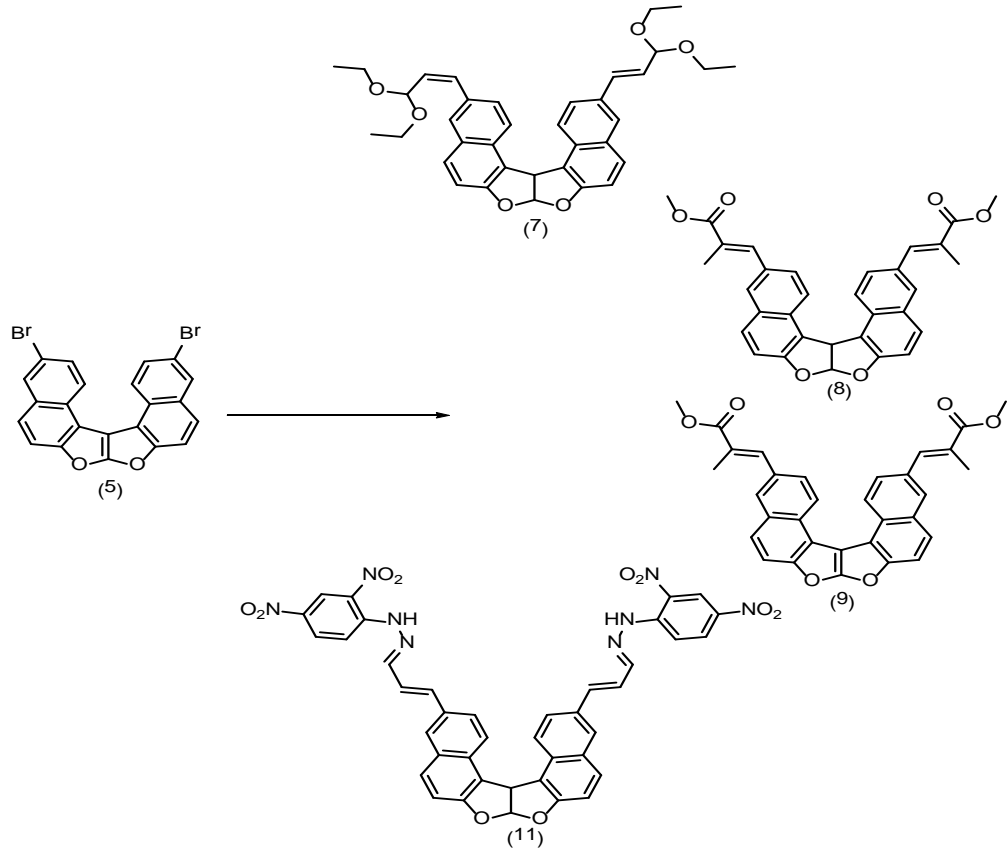
(2) numaralı bileşik (1) numaralı bileşik ile kıyaslandığında floresans intensitesinde hafif bir artış gözlenmektedir, orto ve para yönlendirici olan -OH elektron verici grubu floresansı artırmıştır ve ayrıca molar absorpsiyon katsayısında artışa neden olmuştur. Absorpsiyon spektrumu geniş, keskin olmayan yapıya sahiptir. Elektron verici grup olan -OH absorpsiyon ve emisyon dalga boyunu sola kaydırmıştır.

(6) numaralı bileşiğin floresan intensitesi oldukça düşüktür, nedeni π bağlı heteroatom içermesi (oksijen) ve en düşük enerjili geçişinin n- π^* olması dolayısıyla absorpladığı enerjiyi iç dönüşüm şeklinde harcamasıdır, bu yüzden düşük kuantum

verimi göstermiş olabilir. Ester grubunun elektron çekici karakteri uyarılmış seviyedeki hale yük transfer karakteri sağlamış olabilir ve yük transfer floresans bantları genelde geniş ve yapısızdır. Elektron çekici, meta yönlendirici olan grup floresansı azaltıcı etki göstermiştir.

(3) numaralı bileşiğin floresans intensitesi (1) numaralı naftofuranofurana göre önemli derecede azalmıştır sebebi ağır atom olan bromun sistemler arası geçişi artırmasıdır, buna karşın (3) numaralı molekül dehidrojene olup (5) numaralı bileşik elde edildiğinde floresans intensitesi oldukça artmıştır.

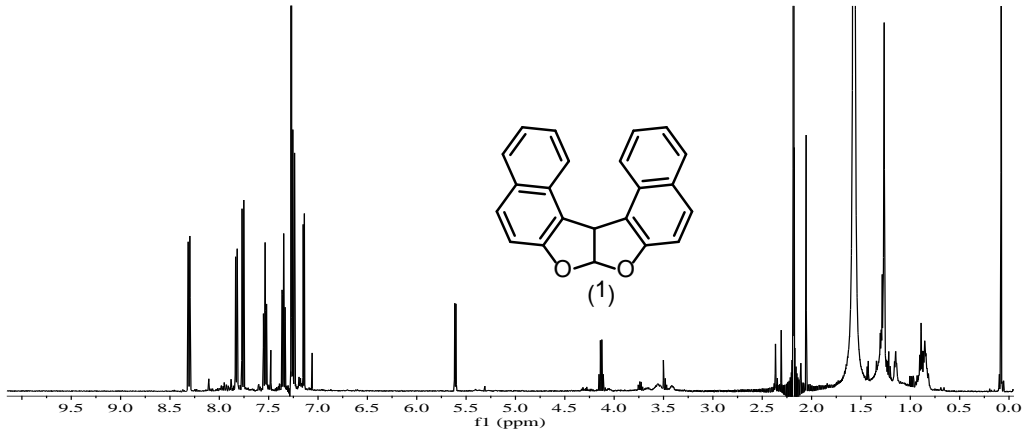
Konjugasyonu artırmak amacıyla, (5) numaralı bileşik Heck reaksiyonu ile türevlendirilmiş ve 7,8,9,11 numaralı bileşikler elde edilmiştir.(Şekil 4.5) Ürünler saflaştırılmaya çalışılmış fakat saf halde elde edilememiştir, bu yüzden de floresans özellikleri ölçülememiştir.



Şekil 4.5 : (5) numaralı bileşikten yola çıkılarak sentezlenen konjuge bileşikler.

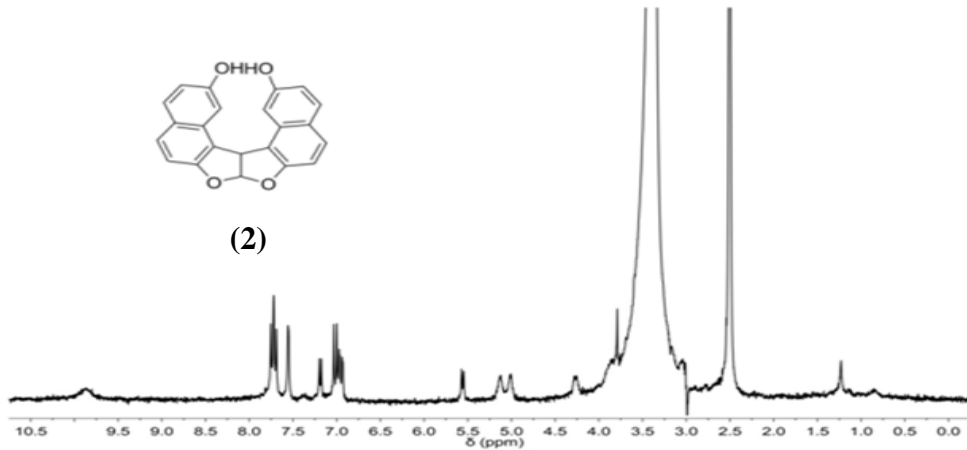
Sentezlenen bileşiklerin yapı analizleri

Elde edilen (1) numaralı bileşiğe ait ^1H - NMR spektrumunda alifatik furan karbonuna ait CH protonu 5.6 ppm (*doublet*, $J:5.87$ Hz.), asetalik proton 7.15 ppm (*doublet*, $J:5.87$ Hz.) ile karakterize edilmektedir. Yapıya ait aromatik hidrojenler 7.2-8.4 ppm arasında görülmektedir

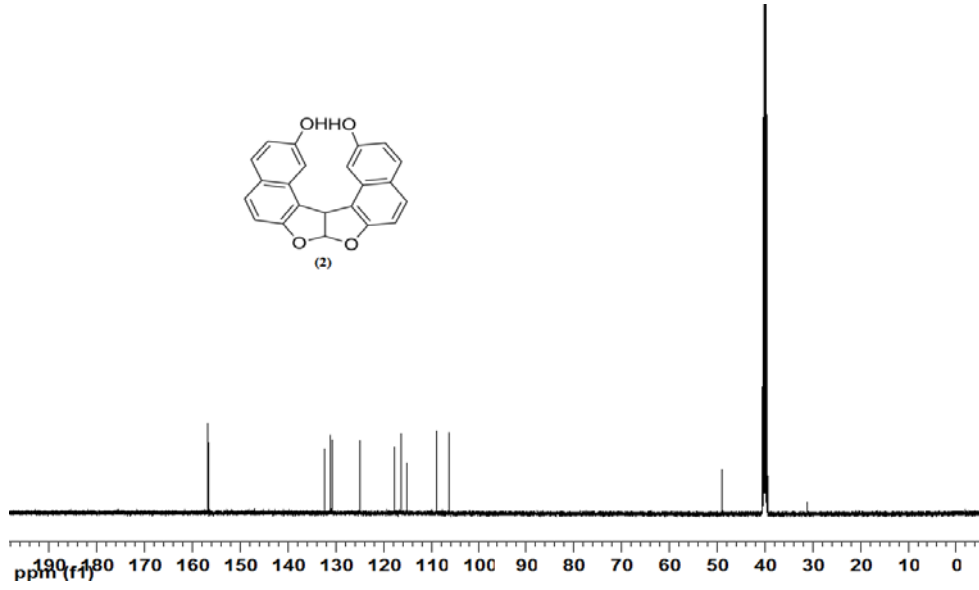


Şekil 4.6 : (1) numaralı ürüne ait ^1H -NMR spektrumu.

Elde edilen (2) numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumunda alifatik furan karbonuna ait CH protonu 5.5 ppm (*doublet*, $J:5.87$ Hz.), asetalik CH protonu 7.2 ppm (*doublet*, $J:5.87$ Hz.) karakteristik yarılımları görülmüştür. $-\text{OH}$ grubunun H pikleri yaklaşık 9.8ppm civarında gözlenmektedir

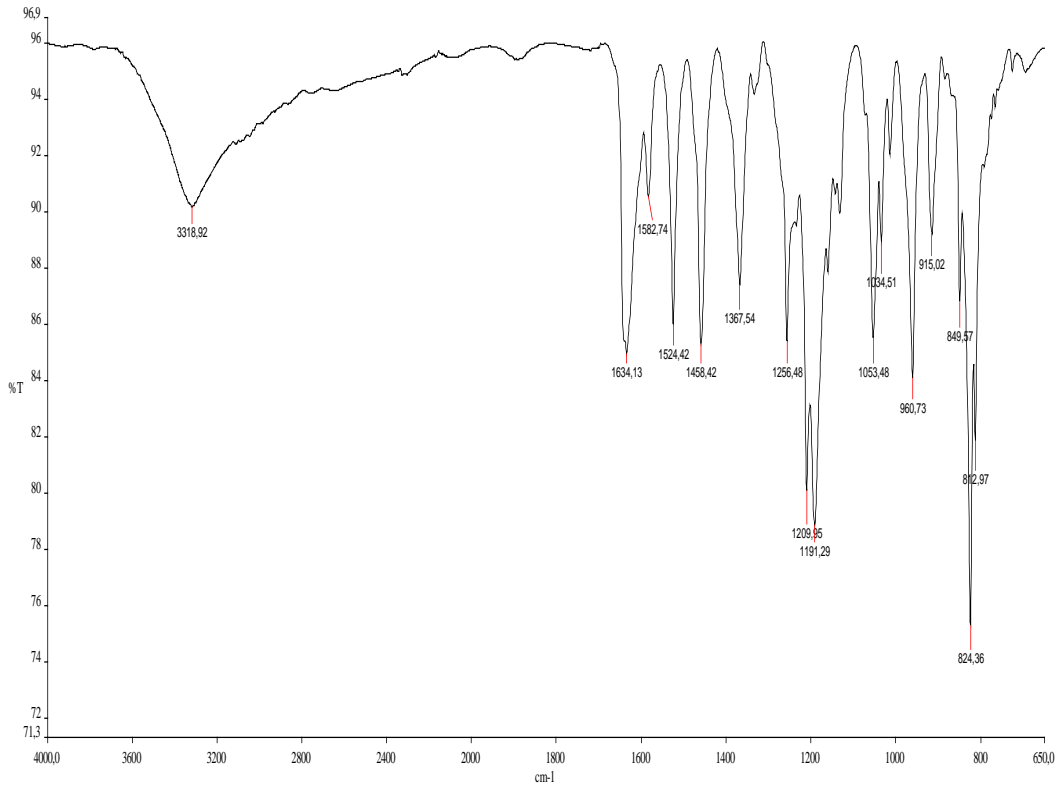


Şekil 4.7 : (2) numaralı ürüne ait ^1H -NMR spektrumu.



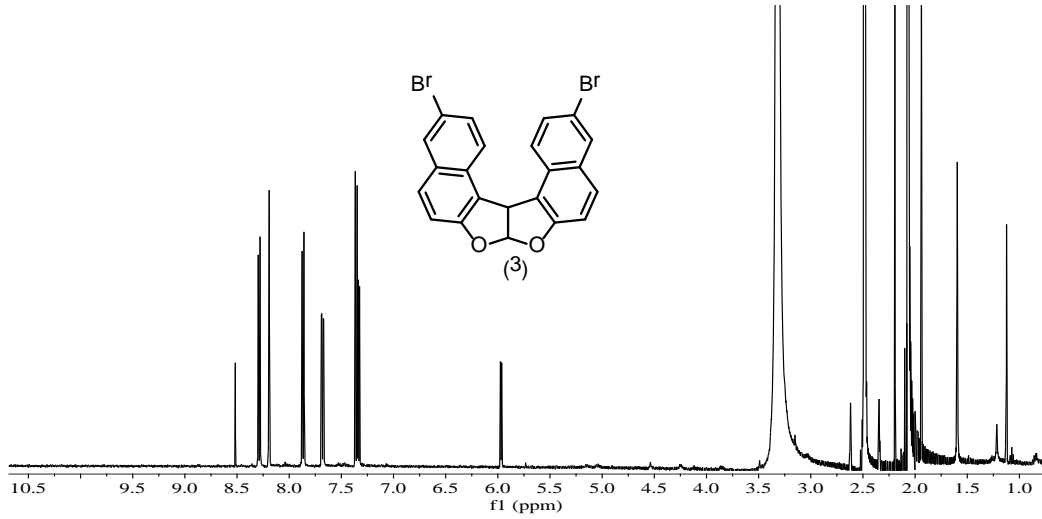
Şekil 4.8 : (2) numaralı ürüne ait ^{13}C -NMR spektrumu.

Elde edilen (2) numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.3). 3318 cm^{-1} civarında görülen geniş OH bandı, 1256 cm^{-1} deki asetalik yapı olduğunu gösteren band ve 1634 cm^{-1} deki aromatiklik yapıyı işaret eden band şekilde görülmektedir. $675\text{-}850\text{ cm}^{-1}$ civarındaki keskin pikler aromatik hidrojenlerin varlığını kanıtlamaktadır.



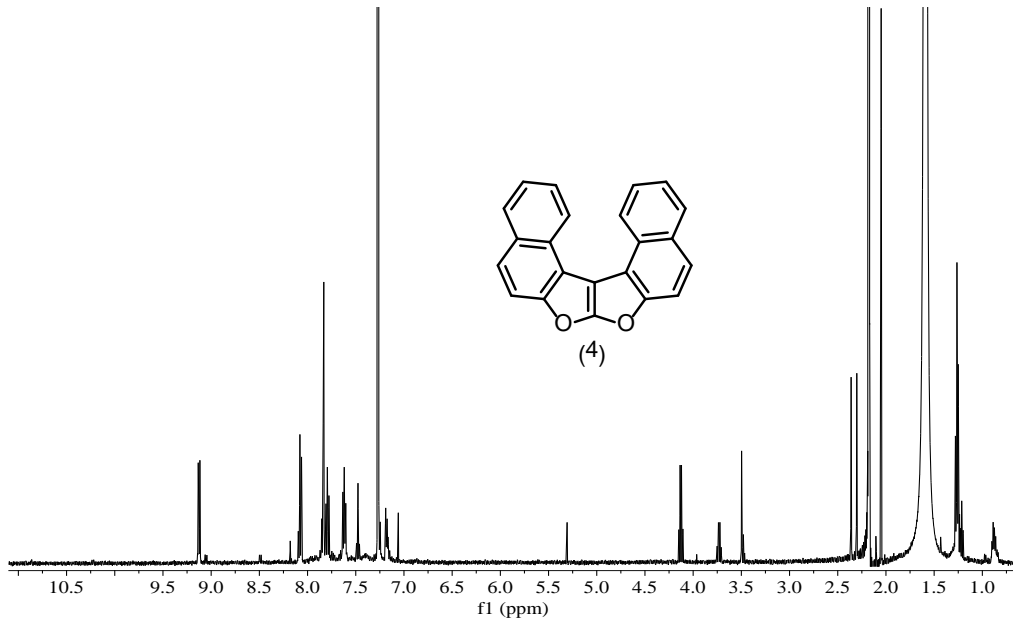
Şekil 4.9 : (2) numaralı ürüne ait FT-IR spektrumu.

Elde edilen(3) numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alifatik furan karbonuna ait CH 5.96 ppm(*dublet*) ve asetalik CH protonu 7.33ppm(*dublet*) J:5.87 Hz yarımla göstererek yapının varlığını kanıtlar niteliktedir.Yapıya ait aromatik hidrojenler 7.2-8.4 ppm arasında görülmektedir.



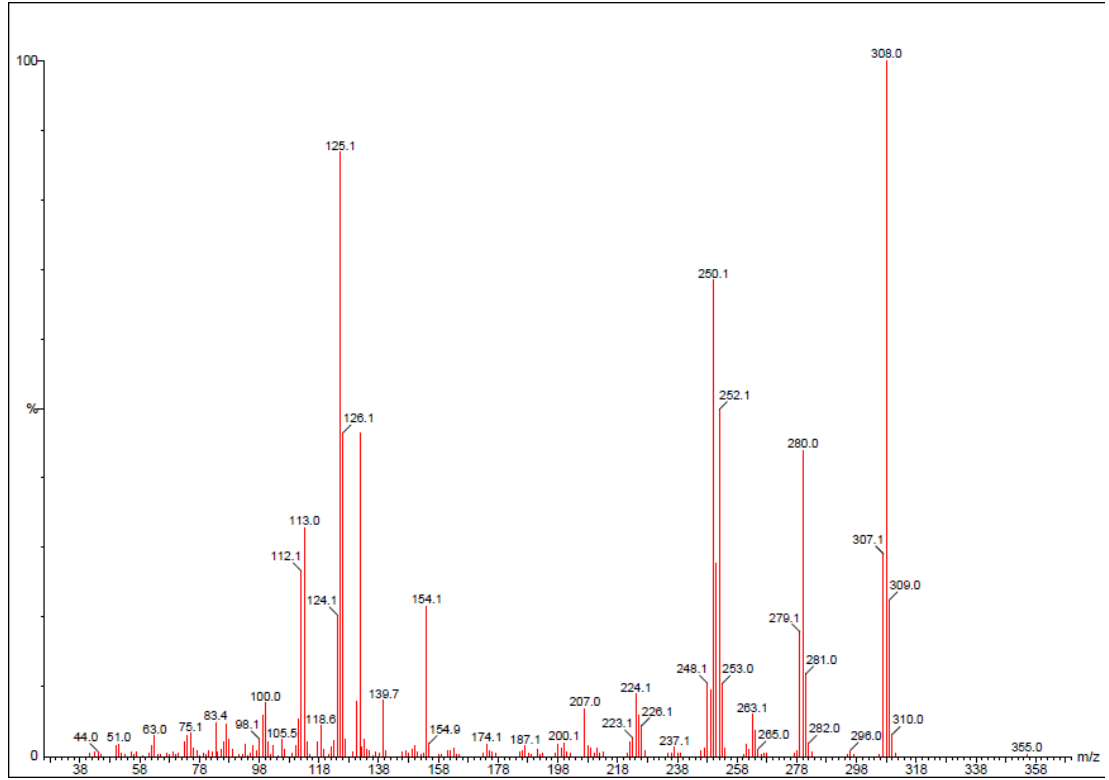
Şekil 4.10 : (3) numaralı ürüne ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Elde edilen (4) numaralı bileşiğe ait H-NMR spektrumunda (1) numaralı naftofuranofuran bileşiğinde görülen 5.6ppm ve 7.15ppm de dublet yarımla gösteren proton pikleri yok olmuştur.Bu , (1) numaralı bileşiğin furan halkaları arasındaki furanofuran CH hidrojeni ve asetalik CH hidrojeni dehidrojenasyon sonucu yok olduğunu kanıtlar niteliktedir.



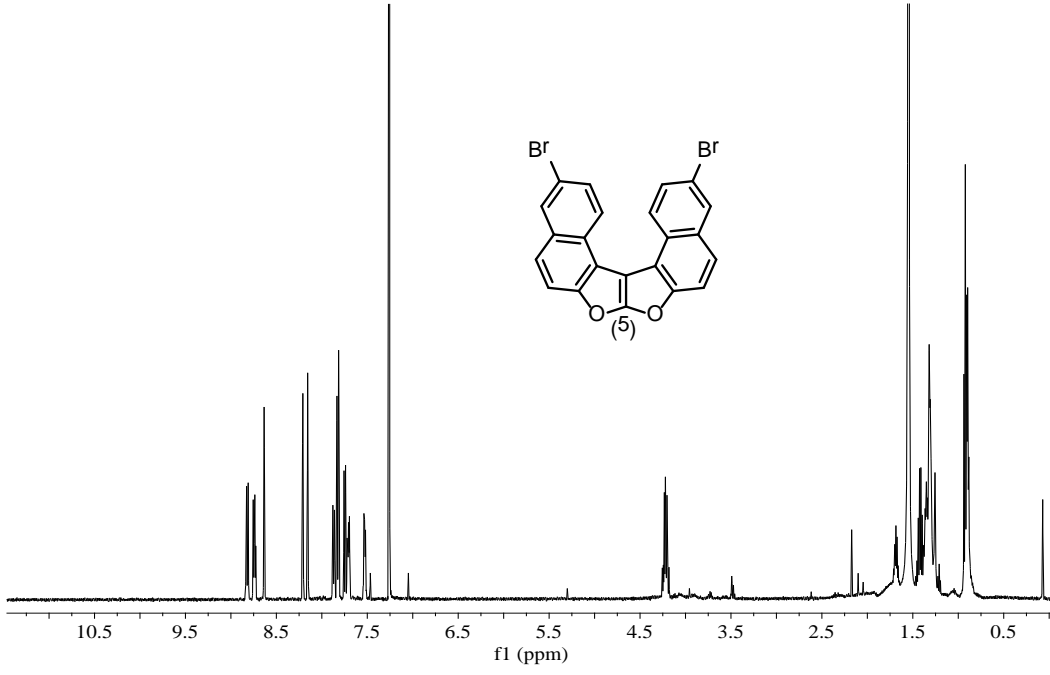
Şekil 4.11 : (4) numaralı ürüne ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

4 numaralı bileşğin GC-MS analizi yapılmıştır. Molekül ağırlığı olan 308 m/e oranı spektrumdan görülmektedir.



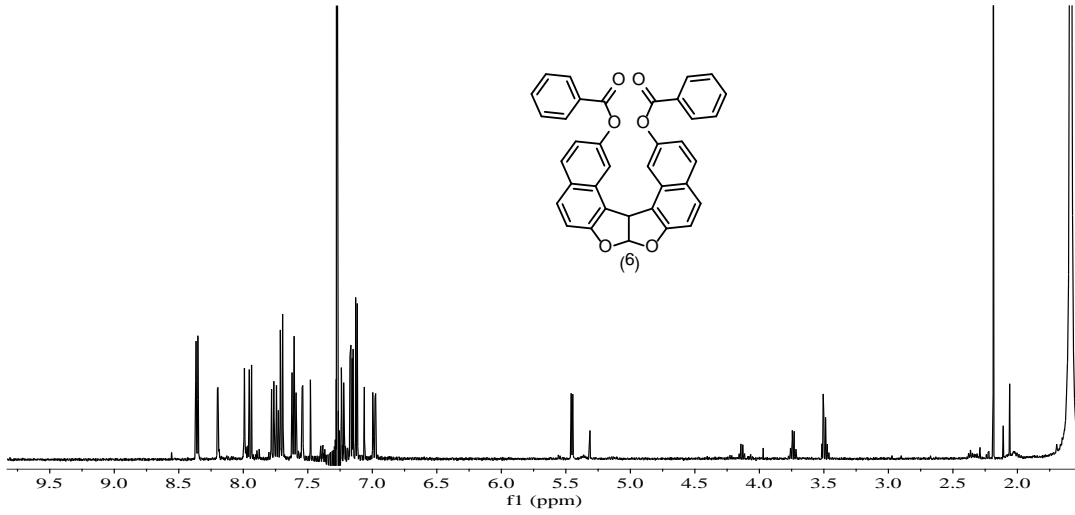
Şekil 4.12 : (4) numaralı bileşiğe ait GC-MS yarılmaları.

Elde edilen (5) numaralı bileşiğe ait H-NMR spektrumunda (3) numaralı doymuş furan halkası içeren naftofuranofuran bileşiğinde görülen 5.96ppm ve 7.33ppm de doublet yarıma gösteren proton pikleri yok olmuştur. Bu, (3) numaralı bileşğin furan halkaları arasındaki furanofuran CH hidrojeni ve asetalik CH hidrojeninin dehidrojenasyon sonucu yok olduğunu kanıtlar niteliktedir. Reaksiyon sonucu (5) numaralı bileşğin ciddi çözünürlük sorunu olduğundan, başlangıç bileşiği olan reaksiyona girmemiş (3) numaralı bileşikten saflaştırılması kristallendirme ile oldukça zor sağlanmıştır. 7.5-9 ppm arasındaki pikler aromatik yapıyı kanıtlamaktadır.



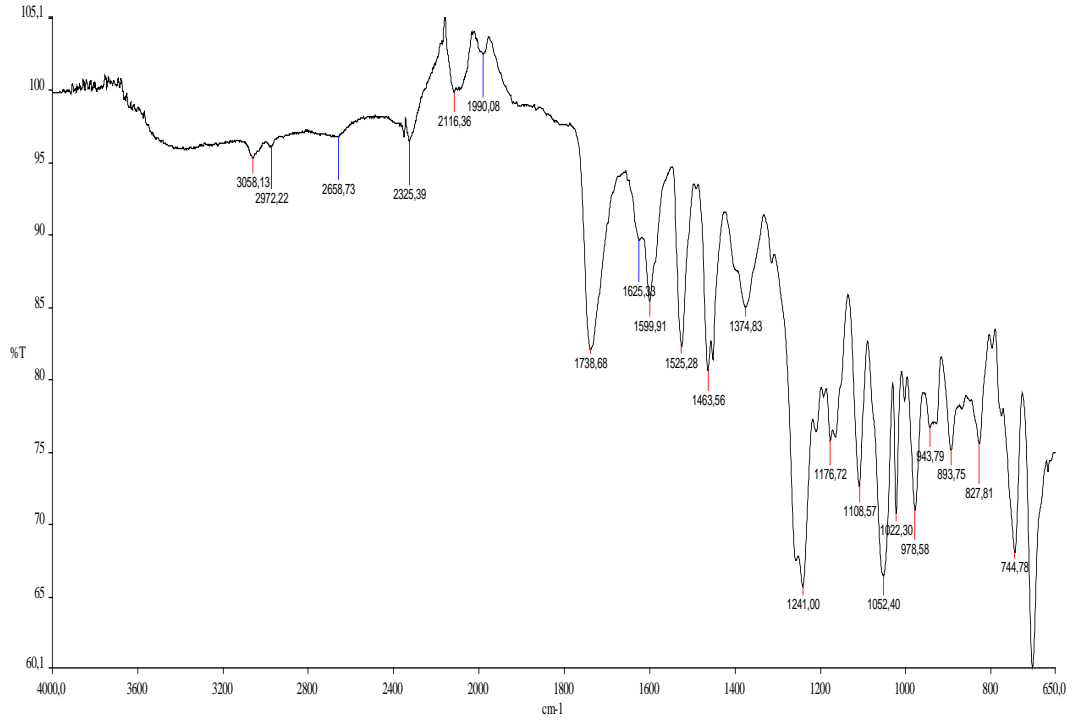
Şekil 4.13 : (5) numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Elde edilen (6) numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda furanofuran CH protonu 5,4 ppm(dublet) asetalik CH protonu 7.15 ppm(dublet) görülmektedir. Aromatik bölgeye benzoil grubundaki benzen halkaları dahil olduğu için aromatik bölge daha karışık bir hal almıştır



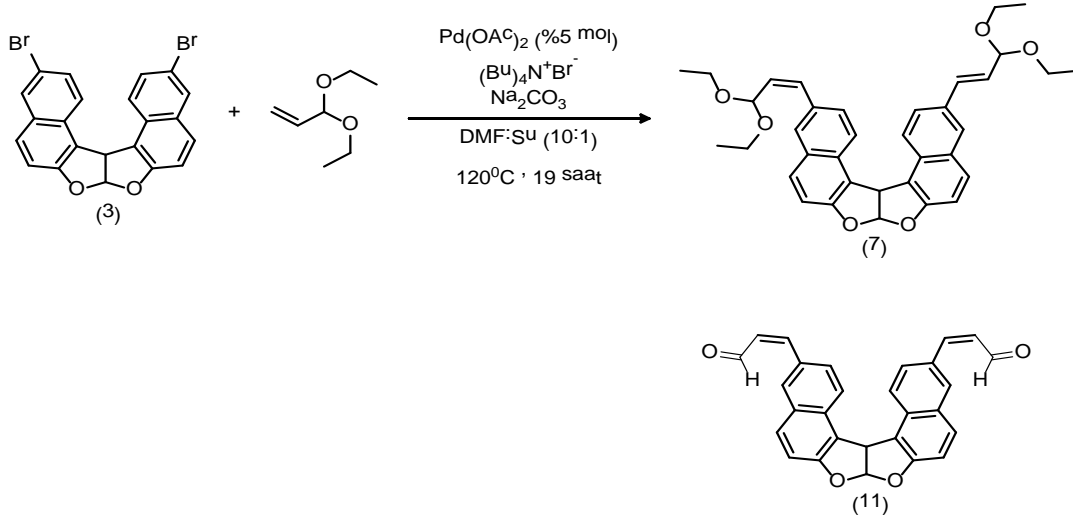
Şekil 4.14 : (6) numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

6 numaralı bileşiğe ait IR spektrumunda 1241 cm^{-1} de görülen asetalik titreşim bandı , 1738 cm^{-1} de görülen güçlü karbonil C=O gerilim bandı yapının oluşumunu kanıtlar.

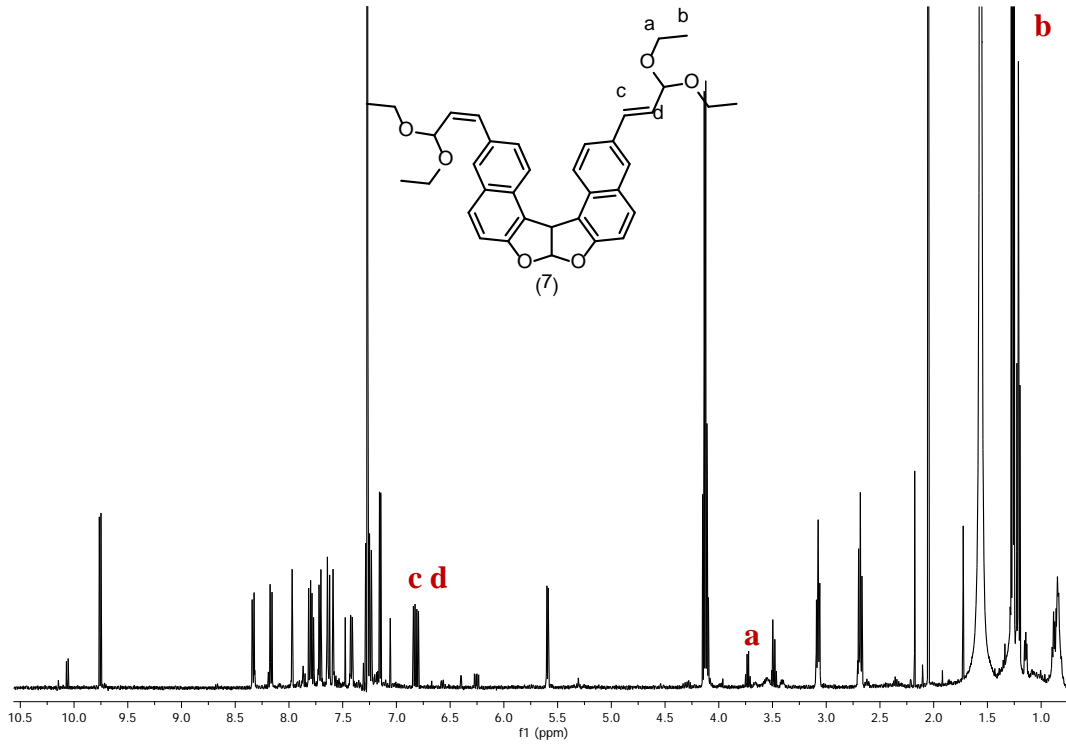


Şekil 4.15 : (6) numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

Elde edilen (7) numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda furanofuran karbonuna ait CH protonu 5.6 ppm(dublet), asetal karbonuna ait proton 7.15(dublet) gözlenmektedir. Quartet yarıma gösteren a protonları (3.75 ppm), triplet yarıma gösteren b protonları(1.15ppm) H-alan oranlarına göre oluşmuştur. 6.7 - 6.8 ppm'de dublet yarıma gösteren alkenik c - d protonları yapı oluşumunu kanıtlar. Yapı preparatif kromatografisi ile tam olarak saf elde edilememiştir. NMR spektrumu gösteriyor ki ADEA halkaya katılmış ve ayrıca yan ürün olarak Friedel-Crafts alkimleme mekanizmasıyla aldehit(11) oluşmuştur. (9.75-dublet) aldehit varlığını kanıtlar.



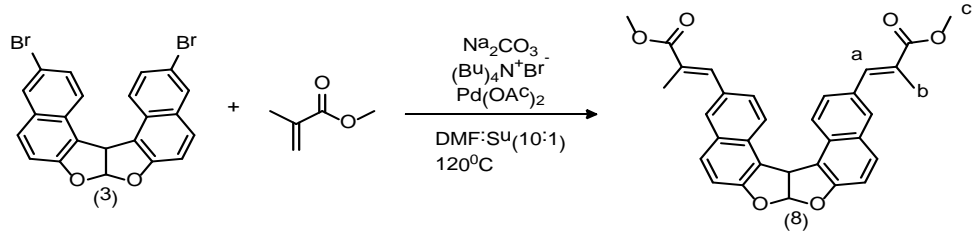
Şekil 4.16 : (7) numaralı bileşiğin sentezi ve reaksiyon sonucu oluşan yan ürün (11).



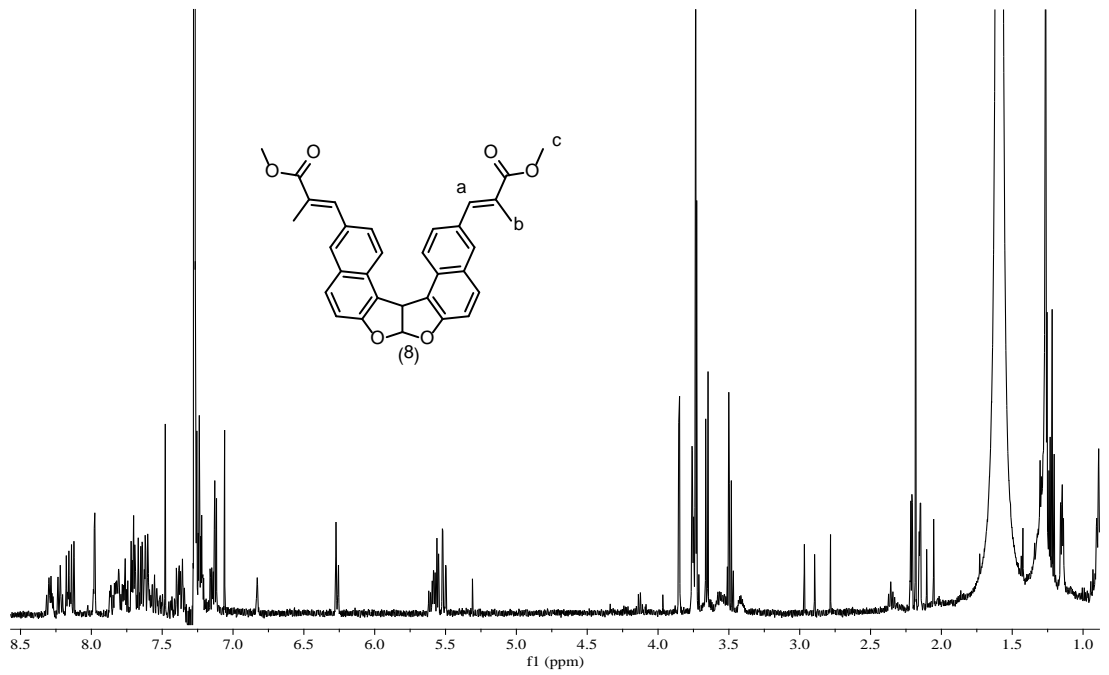
Şekil 4.17 : (7) numaralı ürüne ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Elde edilen (8) numaralı bileşik preparatif kromatografisi ile tam olarak saf elde edilememiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5.5ppm ve 7.2 ppm de furan karbonlarına ait dublet yarıma hidrojenler, 2.12 ppmdeki singlet b protonu, 7.48ppmdeki singlet a protonu, 3.73 ppmdeki singlet c protonu ve bunların hidrojen alan oranlarına bakarak yapının oluştuğunu söyleyebiliriz. Yapıda çeşitlilik olduğunu; halkanın tek tarafına katılma, halkanın çift tarafına katılma ürünü oluştuğunu furan protonlarının

(5,5 ve 7,2 ppm civarında) birden fazla yanyana aynı J:5.87 Hz. İle yarılmaları açıklar.



Şekil 4.18 : (8) numaralı bileşiğin sentezi.

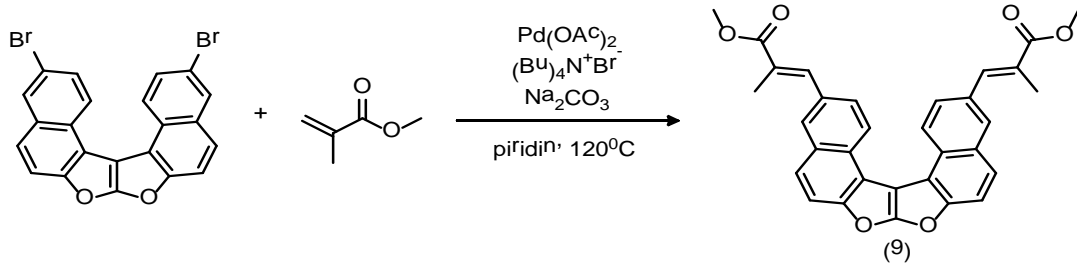


Şekil 4.19 : (8) numaralı ürüne ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Elde edilen (9) numaralı bileşik preparatif kromatografisi ile tam olarak saf elde edilememiştir. Preparatif kromatografisinde yürüdükten sonra farklı spotların yaptığı farklı renklerdeki floresans fotoğraflanmıştır.

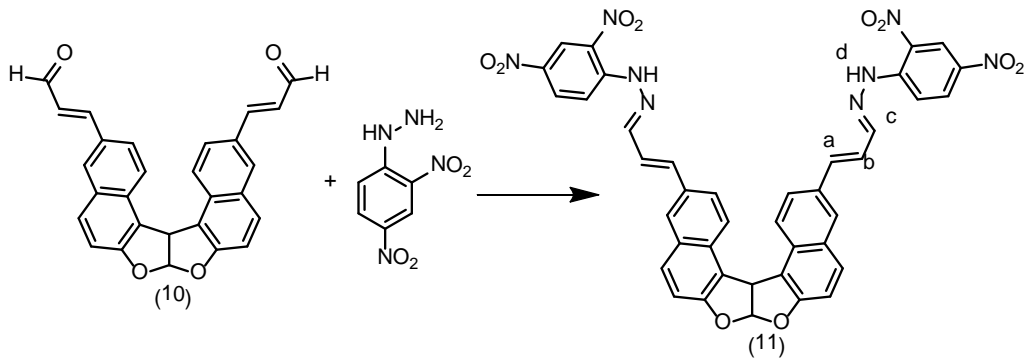


Şekil 4.20 : (9) numaralı bileşiğin reaksiyon sonucu preparatif TLC plakasındaki renkli zonları.



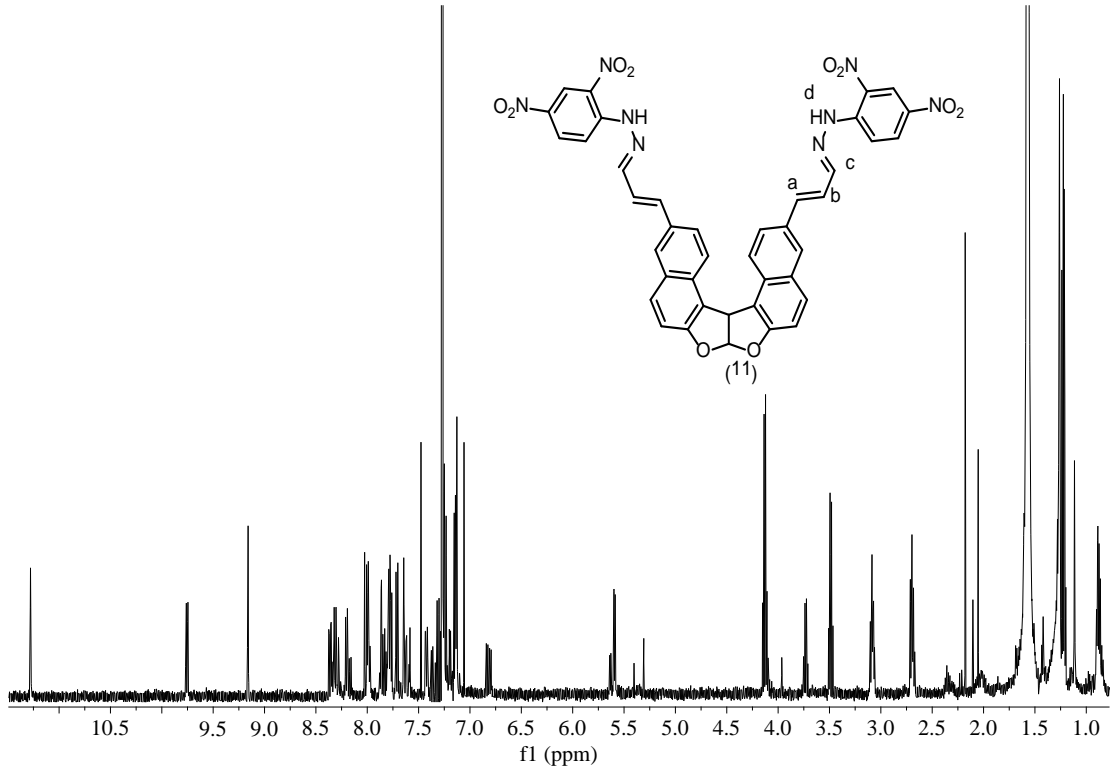
Şekil 4.21 : (9) numaralı bileşiğin sentezi.

ADEA ve (3) numaralı bileşiğin reaksiyonu sonucu oluşan yan ürün aldehit bileşiği(10) 2,4-dinitrofenilhidrazin kullanılarak konjugasyonu artırmak amacıyla heck reaksiyonu koşullarında shiff bazı yapılmıştır(11)



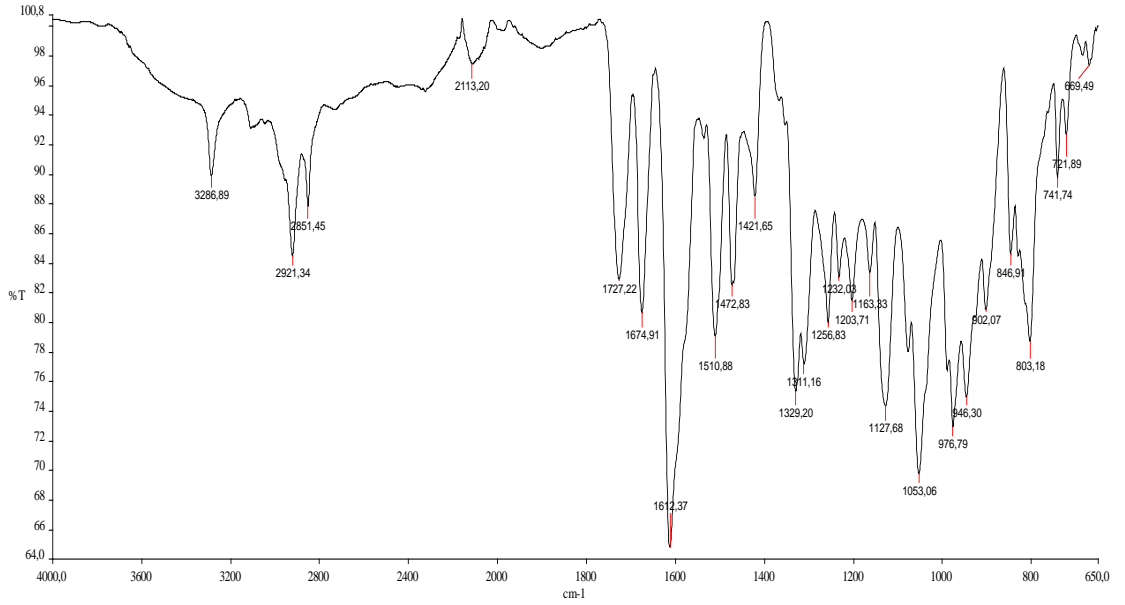
Şekil 4.22 : (11) numaralı bileşiğin (10) numaralı aldehitten yola çıkılarak eldesi.

Elde edilen (11) numaralı bileşik(imin) tam olarak saflaştırılamamıştır.Yapıya ait ¹H-NMR spektrumu 5,6ppm ve 7.2 ppm civarlarında dublet yarılma gösteren ve aynı J:5.87 Hz ile yarılan üç farklı proton olduğunu gösterir; bu bileşikler aldehit yapısı halkanın her iki tarafına katılma yapan imin yapısı ve halkanın tek tarafına katılma yapan imin yapısı olabilir.a ve b alkenik protonları 6.7 ve 6.8 ppm'de dublet yarılma göstermiştir.c protonu 7.3 ppm'de b protonu(kardeş proton) ile aynı J:7.8 Hz ile yarılmaktadır ki bu yapının oluştuğunu gösterir niteliktedir.d protonu 7 ppm de singlet olarak gözlenmektedir.



Şekil 4.23 : (11) numaralı ürüne ait ¹H-NMR spektrumu.

Elde edilen (11) numaralı bileşiğin IR spektrumundaki 1674cm^{-1} $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{R}$ gerilim bandı 3286cm^{-1} deki N-H titreşimi yapının varlığını gösterir.



Şekil 4.24 : (11) numaralı ürüne ait FT-IR spektrumu.

Sonuç olarak;

Sentezlenen doymamış naftofuranonaftofuran moleküllerinin molar absorpsiyon katsayıları doymuş moleküllere nispeten daha küçüktür, yani ışık absorplama kapasiteleri daha düşüktür. Bunun yanında konjuge (doymamış) naftofuranonaftofuran türevlerinin yaymış olduğu floresans emisyonu yoğunluğu (intensity) doymuş moleküllere nispeten oldukça yüksektir, bu da daha yüksek kuantum verimi ile ilişkilendirilebilir.

Dehidrojene olmuş naftofuranofuran türevlerinin absorpsiyon ve emisyon dalga boyları kırmızı bölgeye doğru kaymaktadır. (Bathochromic kayma)

Dehidrojene olmuş moleküllerin üç boyutlu yapılarına bakıldığında planarlığa daha yakın moleküller oldukları görülmektedir ve yapı boyunca uzanan aralıksız bir konjugasyon oluşmuştur, bu π orbitallerin örtüşmesi için daha iyi bir yöntem sağladığından floresans yoğunluğunu (intensity) artırmıştır. Çalışmada konjugasyonu ve dolayısıyla quantum verimini artırmak amacıyla metil metakrilat ve akrolein dietil asetal ile türevlendirilmiş naftofuranonaftofuran molekülleri sentezlendi, sentezlenen bu yeni yapıların kuantum veriminin daha yüksek olacağı umulmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Hastings, J. W., ve Morin, J. G.** (1969). Comparative biochemistry of calcium-activated photoproteins from the ctenophore, *Mnemiopsis* and the coelenterates. *Aequorea, Obelia, Pelagia* and *Renilla*. *Biol. Bull.* 137:402
- [2] **Shimomura O.** (1984). Bioluminescence in the sea: photoprotein systems. *Symp. Soc. Exp. Biol.* **39**:351–372.
- [3] **Valeur B.** (2001). *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Wiley-VCH
- [4] **Sebeok, T. A.** (1980). Bioluminescence and communication. In *How Animals Communicate*, Indiana University Press, Bloomington
- [5] **Ormo, M., Cubitt, A., Kallio, K., Gross, L., Tsien, R. Y. ve Remington, S. J.** (1996). Crystal structure of the *Aequorea victoria* green fluorescent protein. *Science* 273:1392–1395
- [6] **Rao, B. D. N., Kemple, M. D. ve Prendergast, F. G.** (1980). Proton nuclear magnetic resonance and fluorescence spectroscopic studies of segmental mobility in aequorin and a green fluorescent protein from *Aequorea forskalea*. *Biophys. J.* **32**:630–63
- [7] **Vendrell, M., Ha, H. H., Lee, S. C., Chang, Y. T., Toy, P., Lam, Y., Eds.** (2011). In *Solid-Phase Organic Synthesis: Concepts, Strategies, and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany
- [8] **Gosh A.** (2011). *Letters to a Young Chemist*, John Wiley & Sons, New Jersey
- [9] **Vendrell M., Zhai D., Er J.C., Chang Y.T*** Combinatorial Strategies in Fluorescent Probe Development ACS
- [10] **Demchenko A.** (2010). *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology Fundamentals and Molecular Design* Volume, Springer Series
- [11] **Lavis LD, Raines RT.** (2008). Bright ideas for chemical biology. *ACS Chem Biol* **3**:142–155
- [12] **Abrams B, Diwu Z, Guryev O.** (2009). 3-Carboxy-6-chloro-7-hydroxycoumarin: a highly fluorescent, water-soluble violet-excitable dye for cell analysis. *Anal Biochem* **386**:262–269
- [13] **Vendrell M., Zhai D., Er J.C., Chang Y.T*** Combinatorial Strategies in Fluorescent Probe Development ACS
- [14] **Wang M, Gao M, Miller KD.** (2009). Simple synthesis of carbon-11 labeled styryl dyes as new potential PET RNA-specific, living cell imaging probes. *Eur J Med Chem* **44**: 2300–2306

- [15] **Wen-Chen Z, Ling-Jun L, Xian-En Z.** (2008). Application of 2-(11H-benzo[a]carbazol-11-yl) ethyl carbonochloridate as a precolumn derivatization reagent of amino acid by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Chin J Anal Chem* **36**:1071–1076
- [16] **Sugimoto T, Itagaki K, Irie K.** (2008). Design and physicochemical properties of new fluorescent ligands of protein kinase C isozymes focused on CH/p interaction. *Bioorg Med Chem* **16**:650–657
- [17] **Wang S, Wang X, ShiWet.** (2008). Detection of local polarity and conformational changes at the active site of rabbit muscle creatine kinase with a new arginine-specific fluorescent probe. *Biochim Biophys Acta* **1784**:415–422
- [18] **Guminski Y, Grousseau M, Cugnasse S.** (2009). Synthesis of conjugated spermine derivatives with 7-nitrobenzoxadiazole (NBD), rhodamine and bodipy as new fluorescent probes for the polyamine transport system. *Bioorg Med Chem Lett* **19**:2474–2477
- [19] **Weber G.** (1952). Polarization of the fluorescence of macromolecules II. Fluorescent con-jugates of ovalbumin and bovine serum albumin. *Biochem J* **51**:155–167
- [20] **Song A-M, Zhang J-H, Zhang M-H.** (2000). Spectral properties and structure of fluorescein and its alkyl derivatives in micelles. *Colloids Surf A* **167**:253–262
- [21] **Orndorff WR, Hemmer AJ.** (1927). Fluorescein and some of its derivatives. *J Am Chem Soc* **49**:1272–
- [22] **Boturyn D, Coll J-L, Garanger E.** (2004). Template assembled cyclopeptides as multi-meric system for integrin targeting and endocytosis. *J Am Chem Soc* **126**:5730–5739
- [23] **He J, Ritalahti KM, Yang KL.** (2003). Detoxification of vinyl chloride to ethene coupled to growth of an anaerobic bacterium. *Nature* **424**:62–65
- [24] **Georgi A, Mottola-Hartshorn C, Warner A.** (1990). Detection of individual fluorescently labeled reovirions in living cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**:6579–6583.
- [25] **Vendrell M., Zhai D., Er J.C., Chang Y.T*** Combinatorial Strategies in Fluorescent Probe Development *ACS*
- [26] **Clegg RM Wang X.F., Herman B.** (1996). Fluorescence resonance energy transfer Fluorescence imaging spectroscopy and microscopy. John Wiley, New York, pp 179–252
- [27] **Selvin PR,** 2000. The renaissance of fluorescence resonance energy transfer.
- [28] **Hildebrandt N, Charbonniere LJ, Lohmannsroben HG.** (2007). Time-resolved analysis of a highly sensitive forster resonance energy transfer immunoassay using terbium complexes as donors and quantum dots as acceptors *Nat Struct Biol* **7**:730–734

- [29] **Dietrich, B., Lehn, J.-M., Simon, J.** (1974). Chiral Macrobicyclic and Macrotricyclic Ligands. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 406–407
- [30] **Devadoss, C., Bharathi, P., Moore, J. S.** (1996). Energy Transfer in Dendritic Macromolecules: Molecular Size Effects and the Role of an Energy Gradient. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9635–9644.
- [31] **Iwanek, W., Mattay, J.** (1992). Ground-State and Excited-State Association – Chiral recognition between 2,20-Dihydroxy-1,10-binaphthyl and Amines. *J. Photochem. Photobiol., A*, **67**, 209–226.
- [32] **Devadoss, C., Bharathi, P., Moore, J. S.** (1996). Energy Transfer in Dendritic Macromolecules: Molecular Size Effects and the Role of an Energy Gradient. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9635–9644.
- [33] **Lakowicz, R.** (1986). Principles of Fluorescence Spectroscopy, Plenum Press, New York and London.
- [34] **Reilly J.O.** (1975). *J. Chem. Ed.*, **52**, 610, Skoog, Holler ve Crouch. Chapter 15.
- [35] **Valeur B.** (2001). Molecular Fluorescence: Principles and Applications. Wiley-VCH Verlag GmbH, 20-60
- [36] **Solomons T.W.G, Frihyle C.B.**, organic chemistry, 9th Ed. , United states
- [37] **IUPAC** (1997). *Compendium of Chemical Terminology*, 2. ed. ("Gold Book")
- [38] **Meskens, F. A., J.** (1981). Methods for the Preparation of Acetals From Alcohols or Oxiranes and Carbonyl Compounds, *Synthesis*, 501-522.
- [39] **Moedritzer, K. ve Van Wazer, J. R.** (1965). Scrambling Equilibria on Carbon II: Alkoxy Group Exchange Reactions in Acetals and Ortho Formates, *J. Org. Chem.*, **30**, 3925-3926
- [40] **Howard, W. L. ve Lorette, N. B.** (1978). Preparation of Ketals from 2,2-Dimethoxypropane, *J. Org. Chem.*, **43**, 3417-3420.
- [41] **Anderson, L. C. ve Pinnick, H. W.** (1978). Preparation of Carboxylic Acids from Protected Aldehydes, *J. Org. Chem.*, **43**, 3417-34220.
- [42] **Hua Wu, Yu-Ping He, and Liu-Zhu Gong*** Direct Access to Enantioenriched Spiroacetals through Asymmetric Relay Catalytic Three-Component Reaction, *ACS*
- [43] **Rafael Roggenbuck, Andreas Schmidt, ve Peter Eilbracht*** Synthesis of Furo[2,3*b*]furans and Furo[2,3*b*]pyrans via Rhodium Catalyzed Tandem Hydroformylation/Acetalization, *organic letters*
- [44] **Arata Kishi, Satoshi Sakaguchi, ve Yasutaka Ishii** Acetalization of Alkenes Catalyzed by Pd(OAc)₂/NPMoV Supported on Activated Carbon under a Dioxygen Atmosphere, *organic letters*
- [45] **Hua Wu, Yu-Ping He, ve Liu-Zhu Gong** Direct Access to Enantioenriched Spiroacetals through Asymmetric Relay Catalytic Three-Component Reaction, *ACS*
- [46] **Vernon, H. G. ve Victor, M.** (1984). Thermoplastic Polymers with Increased Heat Resistance, Ger. Offen. DE, CA (101), 172365.

- [47] **Barbara Procuranti ve Stephen J. Connon**, Unexpected catalysis: aprotic pyridinium ions as active and recyclable Brønsted acid catalysts in protic media , *organic letters*
- [48] **Sakoda, K.; Mihara, J.; Ichikawa, J.** (2005). Heck-type 5-endo-trig cyclization promoted by vinylic fluorines: Synthesis of 5-fluoro-3H-pyrroles. *Chem. Commun.* , 4684–4686.
- [49] **Dounay, A.B.; Overman, L.E.; Wroblewski, A.D.** (2005). Sequential catalytic asymmetric Heck–iminium ion cyclization: Enantioselective total synthesis of the *Strychnos* alkaloid minfiensine. *J. Am. Chem. Soc.* , **127**, 10186–10187.
- [50] **De Meijere, A.; Meyer, F.E.** (1995). Fine feathers make fine birds: The Heck reaction in modern garb. *Angew. Chem. Int. Ed.* **33**, 2379–2411.
- [51] **Gibson, S.E.; Ibrahim, H.; Pasquier, C.; Swamy, V.M.** (2004). Novel planar chiral diphosphines and their application in asymmetric hydrogenations and asymmetric Heck reactions. *Tetrahedron-Asymmetry* **15**, 465–473.
- [52] **Herrmann, W.A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G.R.J.** (1995). Metal complexes of N-heterocyclic carbenes - A new structural principle for catalysts in homogeneous catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 2371–2374.
- [53] **Yaşar S., Özcan E., Gürbüz N.** Palladium-Catalyzed Heck Coupling Reaction of Aryl Bromides in Aqueous Media Using Tetrahydropyrimidinium Salts as Carbene ligands
- [54] **Jeffrey, T.** (1996). *Tetrahedron* , **52** 10113-10130
- [55] **Karabelas, K.; Hallberg, A.** (1988). *J. Org. Chem.*, **53**, 4909-4914
- [56] **Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L.E.** (1987). *J. Org. Chem.*, **52**, 4133-4135.
- [57] **Akar, A., Talınlı, N. ve Tunca, A. A.** (1995). *Tetrahedron Letters*, **51**, 2109.
- [58] **Akar, A., Talınlı, N. ve Tunca, A. A.** (1995). *Tetrahedron Letters*, **51**, 2109.
- [59] **Acuner Tunca, A.; Sirkecioğlu, O.; Talınlı, N.; Akar, A.**; unpublished results
- [60] **Nijegorodov N.I ve Downey W.S.** (1994). The Influence of Planarity and Rigidity on the Absorption and Fluorescence Parameters and Intersystem Crossing Rate Constant in Aromatic Molecules *J. Phys. Chem.*, **98**
- Url-1** < <http://scifun.chem.wisc.edu/chemweek/chlrphyl/chlrphyl.html> > , alındığı tarih: 05.10.2013

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Burcu YEĞİNER
Doğum Yeri ve Tarihi: Çanakkale, 27 Kasım 1988
Adres: Cumhuriyet Mah. Köroğlu Sok. Tarabyaüstü/İstanbul
E-Posta: burcukaraca_09@hotmail.com
Lisans: İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Kimya Bölümü
2011
Yüksek Lisans : İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü 2013

Yayınlar:

Preparation and Fluorescent Properties of Substituted 7,8- Dioxa[6]Helicenes, Burcu Karaca¹, Volkan Kumbaracı², Naciye Talınlı³, Istanbul Technical University, Department of Chemistry, 34469, Istanbul, Turkey, IUPAC World Chemistry Congress,2013.

Synthesis of Fluorescent Core-Shell Silica Nanoparticles and Biological Applications in Lung Cells, Burcu Karaca*, Serdar Özçelik, İzmir Institute of Technology, Faculty of Science, Department of Chemistry, Urla 35430, İzmir, 2011.