



**FLORESANS PROB TAŞIYAN OKSAZOLON
BORONİK ASİTLERİN SENTEZİ
VE BİYOKONJUGATLARI**

Yüksek Lisans Tezi

Fatma DUMAN

Eskişehir 2019

**FLORESANS PROB TAŞIYAN OKSAZOLON BORONİK ASİTLERİN
SENTEZİ VE BİYOKONJUGATLARI**

Fatma DUMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Deniz HÜR

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2019

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen 1605F350 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Fatma DUMAN'ın “**Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin Sentezi ve Biyokonjugatları**” başlıklı tezi 20.08.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi değerlendirilerek kabul edilmiştir.

<u>Jüri Üyeleri</u>	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (TezDanışmanı) :	Prof. Dr. Deniz HÜR	
Üye :	Prof. Dr. Filiz YILMAZ	
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Handan Can Sakarya	

Prof. Dr. Murat Tanışlı

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

FLORESANS PROB TAŞIYAN OKSAZOLON BORONİK ASİTLERİN SENTEZİ VE BİYOKONJUGATLARI

Fatma DUMAN

Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Prof. Dr. Deniz HÜR

Bor periyodik tabloda özel bir yere sahiptir. Karbon ile aynı periyotta bulunur fakat bir elektronu azdır. Bu nedenle organik kimya ve tıp kimyasında önemli olan karbon ile yapısal özellikler açısından birçok benzerlik göstermektedir. Boronik asit bileşenlerinin farmasötik maddeler olarak kullanımı, benzersiz elektronik ve fizikokimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Floresans moleküller; tıp, fizik, kimya ve biyoloji alanlarında biyoetiketleme, enzim substratı, hücre organellerinin işaretlenmesi, hastalık tanıları, organik ışık yayan diyotlar gibi birçok kullanım alanı bularak bu bilimlerin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Bu yüzden çok sayıda ve çok çeşitli karakteristik özelliklere sahip fotolüminesans problemlerin olduğu bildirilmiştir. Floresans problemler, analitik algılama ve optik görüntüleme için yüksek hassasiyete sahip olmaları, hızlı tepki göstermeleri ve teknik basitliği nedeniyle özellikle sensör çalışmaları için dikkat çekmektedir.

Bu tez çalışmasında biyomoleküllerin *cis*-diolleriyle etkileşime girebilen düşük toksisiteli fenilboronik aside, oksazolon iskelet yapısı ve floresans prob eklenerek konjuge organik yapılar sentezlenmiştir. Yapılan bu çalışmada; 4-boronobenzoik asitten ilk olarak 4-(klorokarbonilfenil) boronik asit elde edilmiş ve glisin ile reaksiyonundan (4-bromobenzoil) glisin elde edilmiştir. Elde edilen bu malzemenin floresans aldehitler ile reaksiyonu sonunda biyosensör olarak kullanılabilecek floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu türevlerin NMR, Floresans ve UV-Vis Spektroskopi analizleri yapılmış ve sialik asit, hemaglutinin ile olan etkileşimlerinin analizleri floresans spektroskopisi kullanarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Floresans prob, Boronik Asit, Oksazolon

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOCONJUGATS OF OXAZOLONE BORONIC ACIDS CARRYING FLUORESCENCE PROBE

Fatma DUMAN

Department of Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Sciences, August 2019

Supervisor: Prof. Dr. Deniz HÜR

Boron has special place in the periodic table. It is found in the same period as carbon, but is less than one electron. Therefore, organic chemistry and medical chemistry are important in terms of structural properties of carbon and shows many similarities. The use of boronic acid components as pharmaceutical ingredients is due to its unique electronic and physicochemical properties.

Fluorescence molecules have been an integral part of chemistry, biology, physics and medicine by finding many common fields such as bio labeling, enzyme substrate, marking of cell organelles, disease diagnosis and organic light emitting diodes. Therefore, it has been reported that there are many photo luminescence probes with a wide variety of characteristic properties. Fluorescence probes are particularly important for sensor studies due to their high sensitivity for analytical detection and optical imaging, rapid response time and technical simplicity.

In this thesis, conjugated organic structures were synthesized by adding oxazolone skeletal structure and fluorescence probe to the low toxicity phenyl boronic acid, which can interact with cis-diol of biomolecules. In this study; 4-(chlorocarbonylphenyl) boronic acid was obtained from 4-borono benzoic acid and (4-boronobenzoyl) glycine was obtained from reaction with glycine. The reaction of this resulting material with fluorescence aldehydes give oxazolone boronic acid derivatives carrying a fluorescence probe which can eventually be used as a biosensor. NMR, Fluorescence and UV-Vis spectroscopy analyses of these synthesized derivatives were performed and analysis of their interaction with sialic acid and hemagglutinin was investigated using fluorescence spectroscopy.

Keywords: Fluorescence probe, Boronic Acid, Oxazolone

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Fatma DUMAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bilgi birikiminden ve tecrübesinden yararlandığım, ilgisi ve yardımlarıyla yanımda olup bana yol gösteren, hoşgörü ve anlayışla yaklaşan her zaman beni destekleyen danışman hocam Prof. Dr. Deniz HÜR'e

Deneyisel çalışmalarım esnasında teorik ve pratik her türlü konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Prof. Dr. Rıdvan Say'a, Prof. Dr. Arzu ERSÖZ'e

Floresans spektroskopisi ve UV-Vis spektroskopisi çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Özlem KARATAŞ'a, Özlem ŞENTÜRK'e, Sevgi DAĞDAŞ'a, Kardelen ECEVİT'e ve Semre KÖSE'ye

Manevi destekleriyle her zaman yanımda olan ilgi, sevgi ve güvenlerini her zaman hissettiğim ve bana güvenen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Fatma DUMAN

2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ	1
2.TEORİK BİLGİ	3
2.1. Borun Genel Yapısı ve Özellikleri	3
2.2. Boronik Asitlerin Yapısı ve Özellikleri	6
2.2.1. Boronik Asitlerin Elde Edilme Yöntemleri	9
2.2.2. Boronik Asitlerin Kullanım Alanları	14
2.3. Floresans Maddelerin Yapısı ve Özellikleri	16
2.3.1. Floresans Maddelerin Kullanım Alanları	18
2.4. Boronik Asitlerin Sialik Asit ile Olan Etkileşimleri	20
2.5. Oksazolon Moleküllerinin Yapısı ve Genel Özellikleri	24
2.5.1. Oksazolonların Kullanım Alanları	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1. Materyal	27
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	27
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	27
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asit Türevlerinin Sentezi	28
3.2.1.1. 4-borono benzoik Asitten (4-(klorokarbonil) fenil) boronik Asit Sentezi	30

3.2.1.2. (4-(klorokarbonil) fenil) boronik asitten 2-(4-boronobenzil) glisin Sentezi	30
3.2.1.3. Antrasen-9-karbaldehit Sentezi	31
3.2.1.4. 2-(4-borobobenzil) glisin ile Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin (4a-d) Genel Sentezi	30
4. BULGULAR	34
4.1. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin UV-Vis Analizleri	34
4.2. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin NMR Analizleri	38
4.3. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin Floresans Analizleri	38
4.4. Floresans Prob Taşıyan Boronik Asitlerin Sialik Asit ve Hemaglutinin ile Etkileşimlerinin Floresans Analizleri	42
4.4.1. pH Farklılığının Etkisi	42
4.4.2. Piren Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri	45
4.4.3. Floren Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri	48
4.4.4. Akridin Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri	50
4.4.5. Antrasen Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri	53
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	56
KAYNAKLAR	65
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Bor elementinin amorf katı hali	4
Şekil 2.2.	Borun kristal yapısı	4
Şekil 2.3.	Dünya bor madeni rezervleri	6
Şekil 2.4.	Organabor bileşikleri	6
Şekil 2.5.	Boronik asitlerin su içerisindeki iyonlaşma dengeleri	9
Şekil 2.6.	Organometalik aril bileşikleriyle boronik asit sentezi	10
Şekil 2.7.	Aril silanlar ile aril boronik asit sentezi	10
Şekil 2.8.	Bazı aril diboronik asitler	11
Şekil 2.9.	3- ve 4-piridil boronik asit sentezi	11
Şekil 2.10.	Pirol-2-boronik asit sentezi	12
Şekil 2.11.	Alkanil boronik asit sentezi	12
Şekil 2.12.	Transmetalleme yöntemleri	12
Şekil 2.13.	Alkenil boronik asitlerin (esterlerin) alken metatez sentezi	13
Şekil 2.14.	Alkil boronik asitlerin (esterlerin) stereo seçici hazırlama yöntemleri	14
Şekil 2.15.	Boronik asitlerin genel kullanım alanları	15
Şekil 2.16.	Jablonski Diyagramı	16
Şekil 2.17.	Singlet ve triplet hal	17
Şekil 2.18.	Floresans olmayan maddelere örnekler (sırasıyla piridin, furan, tiyofen ve pirol)	18
Şekil 2.19.	Floresans prob bulunan proteinlerin uygulama alanları	19
Şekil 2.20.	Floresans sensörlerin kullanım alanları	20
Şekil 2.21.	Bir diol ile fenilboronik asitin çeşitli bağlanma dengeleri	21
Şekil 2.22.	Sialik asidin genel yapısı	22
Şekil 2.23.	Sialik aside bağlanmak için tasarlanmış olan boronolektin	23
Şekil 2.24.	Sialik asidin influenza virüsü ile olan etkileşimi	24
Şekil 2.25.	Oksazolon iskelet yapısı	24
Şekil 2.26.	Oksazolonların genel reaksiyon mekanizması	25
Şekil 3.1.	Oksazolon boronik asitlerin sentezi için genel reaksiyon şeması ...	28
Şekil 3.2.	Antrasen-9-Karbaldehit sentezi	31

Şekil 4.1.	Piren-1-karbaldehit (kırmızı) ve piren oksazolon boronik asit (siyah) UV-Vis spektrumu	34
Şekil 4.2.	Floren-2-karbaldehit (kırmızı) ve floren oksazolon boronik asit (siyah) UV-Vis spektrumu	35
Şekil 4.3.	Akridin-9-karbaldehit (kırmızı) ve akridin oksazolon boronik asit (siyah) UV-Vis Spektrumu	36
Şekil 4.4.	Antrasen-9-karbaldehit (kırmızı) ve Antrasen oksazolon boronik asit (siyah) UV-Vis spektrumu	37
Şekil 4.5.	Piren oksazolon boronik asit (4a) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)	38
Şekil 4.6.	Piren-1-karbaldehit floresans uyarılma spektrumu (0-800 nm)	38
Şekil 4.7.	Floren oksazolon boronik asit (4b) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)	39
Şekil 4.8.	Floren-2-karbaldehit floresans tarama spektrumu (0-800 nm)	39
Şekil 4.9.	Akridin oksazolon boronik asit (4c) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)	40
Şekil 4.10.	Akridin-9-karbaldehit floresans tarama spektrumu (0-800 nm)	40
Şekil 4.11.	Antrasen oksazolon boronik asit (4d) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)	41
Şekil 4.12.	Antrasen-9-karbaldehit floresans tarama spektrumu (0-800 nm) ...	41
Şekil 4.13.	Piren oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)	43
Şekil 4.14.	Floren oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)	44
Şekil 4.15.	Akridin oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)	44
Şekil 4.16.	Antrasen oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)	45
Şekil 4.17.	pH 10'da Piren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 486 nm'deki floresans spektrumları	46

Şekil 4.18.	pH 7'de Piren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 486 nm'deki floresans spektrumları	46
Şekil 4.19.	pH 4'de Piren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 486 nm'deki floresans spektrumları	47
Şekil 4.20.	pH 10'da Floren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 406 nm'deki floresans spektrumları	48
Şekil 4.21.	pH 7'de Floren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 406 nm'deki floresans spektrumları	49
Şekil 4.22.	pH 4'de Floren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 406 nm'deki floresans spektrumları	49
Şekil 4.23.	pH 10'da Akridin oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 335 nm'deki floresans spektrumları	51
Şekil 4.24.	pH 7'de Akridin oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 335 nm'deki floresans spektrumları	51
Şekil 4.25.	pH 4'de Akridin oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileştirisi sonucunda 335 nm'deki floresans spektrumları	52
Şekil 4.26.	pH 10'da Antrasen oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 380 nm'deki floresans spektrumları	53

- Şekil 4.27.** pH 7’de Antrasen oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 380 nm’deki floresans spektrumları 54
- Şekil 4.28.** pH 4’de Antrasen oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 380 nm’deki floresans spektrumları 55



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1.	Bor elementinin özellikleri	5
Tablo 2.2.	Bazı Boronik asitlerin iyonlaşma sabitleri (pKa)	9
Tablo 3.1.	Sentezde kullanılan floresans aldehirler ve elde edilen ürünler	29
Tablo 4.1.	Piren-1-karbaldehit ve piren oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorbans değerleri	34
Tablo 4.2.	Floren-2-karbaldehit ve floren oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorbans değerleri	35
Tablo 4.3.	Akridin-9-karbaldehit ve akridin oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorbans değerleri	36
Tablo 4.4.	Antrasen-9-karbaldehit ve antrasen oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorbans değerleri	37
Tablo 4.5.	Floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin floresans spektrum verileri.....	42
Tablo 4.6.	Piren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10'da etkileşimlerinin floresans sonuçları	46
Tablo 4.7.	Piren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	47
Tablo 4.8.	Piren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	47
Tablo 4.9.	Floren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10'da etkileşimlerinin floresans sonuçları	48
Tablo 4.10.	Floren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	49
Tablo 4.11.	Floren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	50
Tablo 4.12.	Akridin oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10'da etkileşimlerinin floresans sonuçları	51
Tablo 4.13.	Akridin oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	52
Tablo 4.14.	Akridin oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	53

Tablo 4.15. Antrasen oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10'da etkileşimlerinin floresans sonuçları	54
Tablo 4.16. Antrasen oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	54
Tablo 4.17. Antrasen oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4'de etkileşimlerinin floresans sonuçları	55
Tablo 5.1. Floresans prob taşıyan boronik asit türevlerinin sialik asit ve hemaglutinin ile olan etkileşimlerinin floresans şiddetlerinin sonuçları	61



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
B	:	Bor
BNCT	:	Bor Nötron Tedavisi
C	:	Karbon
-CH ₂	:	Metilen grubu
-COOH	:	Karboksil grubu
CuI	:	Bakır(I) İyodür
DMF	:	N,N-Dimetilformamit
EtOH	:	Etanol
FDA	:	Amerika Birleşik Devletleri'nin Sağlık Bakanlığı'na bağlı; gıda, diyet eklentileri, ilaç, biyolojik medikal ürünler, kan ürünleri, medikal araçlar, radyasyon yayan aletler, veteriner aletleri ve kozmetiklerden sorumlu bürosu
GC	:	Gaz Kromatografisi
GC-MS	:	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
HA	:	Hemaglutinin
HPLC	:	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
N	:	Azot
NaAc	:	Sodyum Asetat
ng	:	Nanogram
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NO ₂	:	Nitro Grubu
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	:	Bis(trifenilfosfin) Paladyum(II) Klorür
POCl ₃	:	Fosforil Klorür
ppm	:	Milyonda bir
SA	:	Sialik Asit
THF	:	Tetrahidrofuran

UV-Vis : Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektroskopisi

μL : Mikro Litre



1.GİRİŞ

Bor minerallerinin hammadde olarak kullanıldığı pek çok sektör vardır. Dünyada bilimsel ve teknolojik gelişmelerin getirdiği çağdaş uygulamalara bakıldığında bor ürünlerinin 200'den fazlası alternatifsiz olmak üzere 250'den fazla malzemede kullanıldığını görülmektedir. Ülkemizin sahip olduğu bor yataklarının zenginliği düşünüldüğünde bunun son derece stratejik, önemli ve hayati bir kaynak olarak değerlendirilmesi gerekmektedir [1].

Bor (B), hayatımızın pek çok alanında olan ve oldukça nadir bulunan bir elementtir. Bunun nedeni elektron yapısı ve periyodik tabloda karbona olan yakınlığıdır. Örneğin; bor içeren moleküllerin elektrofilik ve trigonal düzlemsel yapıları karbokasyonların izoelektronik analoglarıdır. Yüksek reaktiviteleri anyonik tetrahedral bileşikler oluşturmak için ilave bağ oluşumuna izin verir. Doğada, borun kovalent olarak oksijen atomlarına bağlandığı moleküller vardır. Bunlar, boronik asitler ve boratlardır. Sadece alkoller veya fenoller ile değil aynı zamanda dioller, polioller ve polisakkaritler ile de reaksiyona girerler [2].

Son zamanlarda boronik asit bileşiklerine olan ilgi artmıştır. Bu ilgi biyolojik açıdan aktif bileşiklerin sentezinde boronik asitlerin öneminden ve boronik asitlerin farmasotik ajanlar olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Boronik asitler tıbbi kimya alanında, Suzuki çapraz bağlama reaksiyonlarında, diollerin korunmasında, Diels-Alder reaksiyonlarında, aminoasitlerin asimetrik sentezinde, aldehytlerin indirgenmesinde, karboksilik asitlerin aktivasyonunda ve organik sentezlerde kullanılan önemli ara maddelerdir [3].

Oksazolonlar, boronik asitler gibi tıbbi kimyada ve organik kimyada kullanılmaktadır. Oksazolonların, yapısal birim olarak biyolojik aktif doğal ürünlerin yanısıra önemli ve çok çeşitli kullanışlı sentetik ara maddeler olduğu bilinmektedir. Oksazolonlar, analjezik, antienflamatuar, anti-depresan, anti-kanser, antimikrobiyal, anti-diyabetik ve anti-obezite gibi çeşitli biyolojik aktif ilaçların üretiminde çok önemli rol oynamaktadır [4].

Floresans spektroskopisi, floresans görüntüleme ve floresans problemleri moleküler biyoloji, biyofizik, biyokimya, klinik tanı ve analitik çevre kimyası dahil olmak üzere modern tıp bilimi gibi birçok alanda kullanılan vazgeçilmez araçlardır [5]. Analizlerde bir sinyal olarak floresans kullanımı ilk kez 1980'lerin başında Tsien ve arkadaşlarının kalsiyum floresans göstergelerinin sentezi ile başlamıştır [6]. Floresans algılama, sensörün uygun şekilde tasarlanması koşuluyla, yüksek hassasiyet ve seçicilik ile analitlerin tespiti için mükemmel bir yöntemdir. Floresans problemleri; glutamat, asetilkolin, glisin, aspartat ve dopamin de dahil olmak üzere çok sayıda biyomolekül için başarılı bir şekilde geliştirilmiştir. Floresans, doğrudan hücre kimyasını incelemek ve fonksiyonunu izlemek için yararlıdır [7].

Boronik asitleri kullanarak ilk floresan esaslı sakkarit sensörü, 1992'de Yoon ve Czarnik tarafından geliştirilmiştir [8]. Daha sonra, boronik asit bazlı sakkarit reseptörünün tasarımının mükemmel bir örneği Lakowicz ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [9]. En önemli keşifler arasında Shinkai ve arkadaşları tarafından bulunan antrasene dayalı floresans reportör sistemi bulunmaktadır [10]. Bu çalışmalardan sonra floresans prob taşıyan birçok boronik asit türevi sentezlenmiştir [11,12].

Yapılan bu tez çalışmasında literatürdeki floresansa dayalı sistemler örnek alınmış ve boronik asit ile floresans prob oksazolon köprüsüyle bağlanarak özgün boronik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu türevlerin sialik asit ve hemaglutinin ile olan etkileşimleri incelenerek sensör olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

2.TEORİK BİLGİ

2.1. Borun Genel Yapısı ve Özellikleri

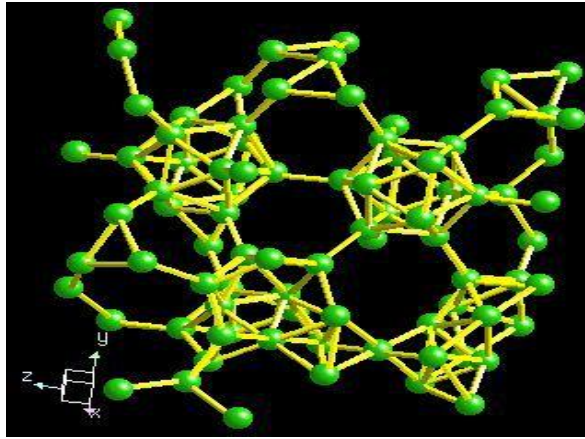
Bor, ilk defa 1808 yılında Gay-Lussac ve Jacques Thenard ile Sir Humphry Davy tarafından bor oksidin potasyum ile ısıtılmasıyla elde edilmiş bir elementtir. Yer kabuğunda 51. sırada yaygın olarak bulunan bu element, boratlar ve borosilikatlar halinde yer alır. Periyodik cetvelin 3A grubunda bulunup metal olmayan tek element bor elementidir. Bor elementinin erime sıcaklığı 2300°C iken kaynama sıcaklığı ise 4000°C'dir. En çok karbon ve silisyum elementlerine benzemektedir ve oksijene karşı bağlanma ilgisi oldukça yüksektir. Atom numarası 5, atom ağırlığı ise 10,81'dir [13]. Borun doğal olarak bulunan iki tane kararlı izotopu (^{11}B %80,1 ve ^{10}B %19,9) var iken kütle sayısı 6-21 arasında değişen kısa ömürlü 14 farklı radyoizotopu bulunmaktadır. Borun dünya üzerinde saf olarak bulunması çok nadirdir. Pauling ölçeğine göre elektronegatifliği hidrojen'den daha düşüktür. Çoğunlukla, kararlı kovalent bağlı moleküler oluşturma yeteneğinden ötürü karbon ile karşılaştırılır. Bor, doğada genellikle borik asit veya borat formunda bulunur. Bununla birlikte, organobor bileşikleri sentetik olarak elde edilebilir ve bu bileşikler çok çeşitli organik sentezlerde kullanılır [14].

Bor madeni beyaz bir kaya şeklinde olup, çok sert, ısıya dayanıklı ve doğada serbest element olarak bulunmayan tuz bileşenleri şeklinde bulunan bir elementtir. Amorf bir toz halinde iken ise rengi koyu kahverengidir. Ancak çok gevrek ve sert yapılı monoklinik kristal halinin rengi sarımsı kahverengidir. Elmaştan sonra doğada bulunan en sert elementtir [15]. Kristal bor, amorf bordan daha sert olduğu ve kırılma kırılma bakımından daha dayanıklı olduğu için daha çok tercih edilir [16].



Şekil 2.1. Bor elementinin amorf katı hali [16]

Bor elementi doğada serbest halde bulunmaz, biri amorf (Şekil 2.1) diğer altısı kristal polimorf (Şekil 2.2) olmak üzere çeşitli allotropik yapılarda bulunur. En çok çalışılan polimorf yapıları alfa ve beta rombohedral formlarıdır. Sıcaklık bu polimorf yapılarını etkilemektedir. Alfa rombohedral yapı 1200°C 'nin üzerinde bozunur ve 1500°C 'de beta rombohedral form oluşur. Amorf yapı 1000°C 'nin üzerinde beta rombohedrala dönüşür ve her türlü saf bor erime noktasının üzerinde ısıtılıp tekrar kristalleştirildiğinde beta rombohedral form yapısı oluşur [17].



Şekil 2.2. Borun kristal yapısı [13]

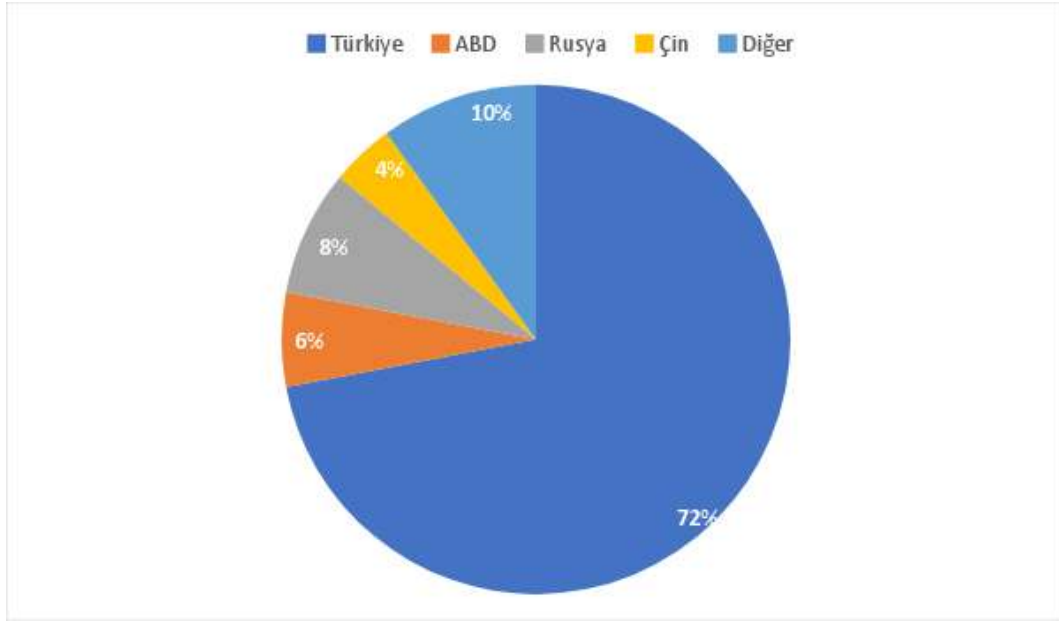
Elementel yapıdaki bor, oda koşullarında karardır ve 800°C ve üstündeki sıcaklıklarda yükseltgenerek farklı oksitler oluşturur. Sulu ortamda çözünmeyen bor, kaynatıldığında oksitlerine çok az dönüşerek çözünürlüğü artar. Bor, nitrik asit dışındaki mineral asitlerine karşı oldukça karardır. Bor oksitleri veya elementel bor, 1250°C - 1600°C gibi sıcaklıklarda ve havasız ortamda kömür tozu gibi karbonlu bileşiklerle işlem uygulandığında bor karbüre dönüşür. Elmaştan sonra bilinen en sert malzeme olan kübik

bor nitrürü oluşturmak için yüksek basınç ve yüksek sıcaklık gerekir. Bor elementi yanıcıdır ve alevlenme sıcaklığı yüksektir. Buna ek olarak yanma sonucuna kullanılabilecek katı madde vermesi ve çevreyi kirletecek emisyon açığa çıkarmaması gibi özelliklere sahip olmasından dolayı katı yakıt hücresi olarak kullanılmaktadır [16].

Tablo 2.1. Bor elementinin özellikleri

Özellik	Değeri
Atom Numarası	5
Elektron Dizilimi	$1s^2 2s^2 2p^1$
Atom Kütlesi (g/mol)	10,811
Yoğunluk (g/cm ³)	2,34
Molar Hacim (cm ³)	4,39
Ergime Noktası (°C)	2190±20
Kaynama Noktası (°C)	3660
Knoop Sertliği (HK)	2100-2580
Mohs Sertliği (elmas-15)	9,3
Vicker Sertliği (MN m ⁻²)	49000
Entalpi (kJ/mol)	50,2
Kristal Yapı	Rombohedral
Oksidasyon Sayısı	3
İyonlaşma Enerjisi (kJ/mol)	800,6

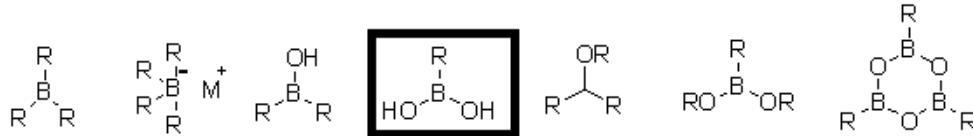
Dünyadaki bor üretiminin %85'ini Türkiye ve ABD gerçekleştirmektedir. Bu üretimi gerçekleştirilen bor bileşikleri arasında; bor oksit, fluoboratlar, boratlar metaboratlar, bor nitrür, bor karbür, borik asit esterleri ve akil/aril boranlar bulunmaktadır. Bu nedenle ülkemizde bu değerli elementin bileşiklerinin üretilmesi için daha fazla çalışmaların ve araştırmaların yapılması giderek önem kazanmaktadır [18].



Şekil 2.3. Dünya bor madeni rezervleri [19]

2.2. Boronik Asitlerin Yapısı ve Özellikleri

Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü'nün verilerine göre %72'lik bir bor rezervine sahip olan ülkemizde bor ve bor türevi bileşiklerin uygulamaları zamanla artmaktadır. Bu bor bileşiklerinden biri de boronik asitlerdir.



Şekil 2.4. Organabor bileşikler

Boronik asit türleri farklı oksidasyon basamaklarından dolayı biyolojik uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır. Bunun nedeni ise kolaylıkla sp^2 - sp^3 formlarına dönüşebilmeleri, diol içeren bileşiklerle güçlü koordinasyona girmeleri, Lewis asiti olmaları ve nötron bombardımanı altında çok iyi davranış sergileyebilmeleridir. Yapısal olarak boronik asitler, bor atomlarındaki kalan valansları doldurmak için, bir alkil yerine geçen (örneğin C-B bağı gibi) ve iki adet hidroksil grubuna sahip üç değerlikli organik bileşiklerdir. Sadece 6 valens (değerlik) elektron ve iki elektron eksikliğinin sonucu ile sp^2 hibritleşmiş bir bor atomu bir boş p orbitali içermektedir. Bu düşük enerjili orbital, üçgensel bir düzlemsel geometriye uyumlu ortogonal yapıya sahiptir [16].

Boronik asitler, karboksilik asitlerin aksine doğada bulunmazlar. Bu abiyotik bileşikler, boraksın karbondioksit ile asitlendirilmesiyle üretilen borik asit gibi birincil bor kaynaklarından sentetik olarak üretilmişlerdir. Boronik asit türevlerinin başlıca ön maddeleri olan borat esterleri, borik asidin alkoller ile olan dehidrasyonu ile elde edilirler [20].

Boronik asitler ilk olarak 1860 yılında Frankland tarafından bulunmuş ve izole edilmiştir. Dietil çinkonun, trietil borat ile olan reaksiyonu sonucunda havaya oldukça duyarlı trietilboran elde edilmiş ve ortamdaki hava ile yavaş yavaş oksidasyonu sonucunda etil boronik asit oluşmuştur [20].

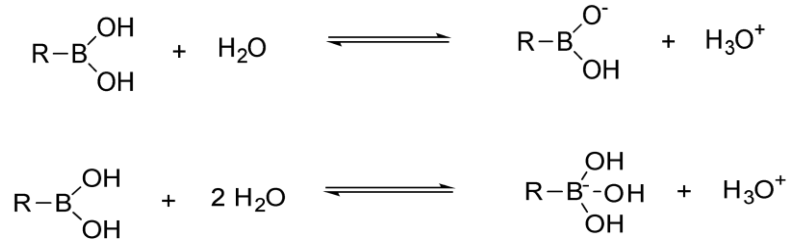
Boron ilk yükseltgenme ürünü borik asit, ikinci yükseltgenme ürünü boronik asittir. Boronların atmosferik oksidasyona olan kararlılıkları, ikinci oksidasyonundan elde edilen boronik asitlerinkine göre oldukça kuvvetlidir [2]. Kuru boronik asitler havada hızla su alarak boronik anhidrit oluşturdıkları için NMR veya HPLC ile analiz edilebilirler. Bu tür zorluklar nedeniyle boronik asitler genellikle esterleri halinde saflaştırılır ve kullanılırlar. Boronik asit esterleri, saflaştırılmaları ve yapı analizlerindeki kolaylıkları nedeniyle tercih edilirler. Boronik esterler, boronik anhidritlere dönüşmezler ve organik çözücülerde çok iyi çözünürler. Hafif organik Lewis asitlerine olan benzerlikleri, düşük reaktiviteleri, kararlılıkları ve kullanım kolaylıkları nedeni ile boronik asitler oldukça önemli sentetik ara ürünlerdir. Dahası, düşük toksisiteleri ve çevre dostu borik aside son derece kolay dönüşmeleri nedeniyle, boronik asitler “yeşil” bileşikler olarak kabul edilebilir. Son 20 yıl içinde boronik asitlerin kimya alanında birinci sınıf sentetik ara madde olarak kullanımı önemli bir şekilde artmıştır [20].

Çoğu boronik asit, beyaz kristal katılar halinde bulunur. Bu katılar, özel tedbirler olmadan havada işlenebilirler. Boronik asitler, oda sıcaklığında kimyasal olarak kararlıdır ve birçoğu uzun raf ömrüne sahiptir. Yüksek sıcaklıklarda bile borik aside dönüşme eğiliminde değildirler. Bununla birlikte, atmosferik oksidasyonu ve oksitlenmeyi en aza indirmek için inert atmosfer altında depolanmalıdırlar. Boronik asitler, su sıkıştırma ajanı ortak buharlaştırma ile ya da yüksek vakum ile kurutulduğunda, üçlü boroksinler gibi halkalı ve doğrusal oligometrik anhidritlerini oluşturmaktadırlar. Diğer taraftan, boronik asitler sentetik ara ürünler olarak kullanıldığından bu durum genellikle önemsizdir. Suzuki çapraz bağlama reaksiyonu da dahil olmak üzere en önemli

reaksiyonlarının çoğu, hidratlı durumdan bağımsız olarak devam eder. Bununla birlikte anhidrit oluşumu, analiz ve karakterizasyon çalışmalarını zorlaştırabilir. Dahası, havaya maruz kaldıklarında boronik asitlerin kuru örnekleri hızla ayrışabilir ve boronik anhidritler, otoksidasyon işleminin başlatıcıları olarak önerilir. Bu nedenle, boronik asitleri genellikle biraz nemli bir durumda depolamak daha iyidir. Yüzeysel dehidrasyonlarından dolayı, boronik asitler, bir derece güvenilirmez erime noktaları verme eğilimindedir. Bu rahatsızlık ve anhidrit oluşumu ile ilişkili yukarıda bahsedilen diğer problemler, boronik asitlerin yerine kullanılan boronik esterlerin popülerliğini büyük ölçüde açıklamaktadır. Boronik asitlerin Lewis asitliği ve hidrojen bağı yapma kabiliyeti ile hidroksil grupları, bu bileşiklerin çoğuna polar bir karakter kazandırmaktadır. Birçok boronik asidin hem nötr suda hem de polar organik çözücülerde kısmen çözünürlüğü genellikle izolasyon ve saflaştırma çalışmalarını zorlaştırır [20].

Tıptaki uygulamaları ile kanıtlandığı üzere, çoğu boronik asit, diğer organik bileşiklerle karşılaştırıldığında belirli bir toksite oluşturmaz. Küçük yapıdaki boronik asitlerin sudaki çözünürlüğü düşük toksite seviyeleri gösterir ve böbrek tarafından büyük oranda değişmeden atılırlar. Daha büyük yapıda olan boronik asitlerse yağda çözünür ve orta düzeyde toksiktir. Boronik asitler özel bir çevresel tehdit oluşturmazlar. Hava ve sulu ortamındaki tüm boronik asitlerin en önemli özelliği, oksidasyon ile yavaş yavaş borik asitlere dönüşmeleridir [20].

Değerlik elektronlarındaki eksikliği nedeniyle, boronik asitler boş bir p orbitaline sahiptirler. Bu özellik, onlara temel molekülleri koordine edebilen hafif organik Lewis asitlere benzer eşsiz bir özellikler kazandırır. Bu yüzden sonuçta oluşan tetrahedral yapı karbon benzeri bir konfigürasyon kazanır. Bunun sonucunda boronik asitlerde iki hidroksil bulunmasına rağmen Bronsted asidi yerine daha çok Lewis asidi gibi davranırlar [20].



Şekil 2.5. Boronik asitlerin su içerisindeki iyonlaşma dengesi

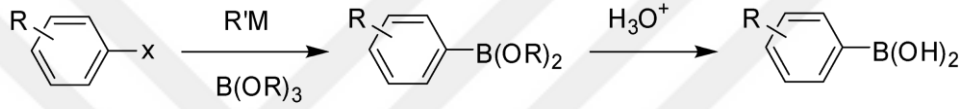
Tablo 2.2. Bazı Boronik asitlerin iyonlaşma sabitleri (pK_a)

Boronik asit, RB(OH) ₂	pK _a
Borik asit, B(OH) ₃	9.0
Metil boronik asit	10.4
Fenil boronik asit	8.9
3,5-Diklorofenil	7.4
3,5Bis(trifluorometil)fenil	7.2
3-Metoksifenil	8.7
4-Metoksifenil	9.3
4-Karboksifenil	8.4
2-Nitrofenil	9.2
4-Nitrofenil	7.1
4-Bromofenil	8.6
4-Fluorofenil	9.1
2-Metilfenil	9.7
3-Metilfenil	9.0
4-Metilfenil	9.3
3,5-Dimetil fenil	9.1
3-Metoksikarbonil-5-nitrofenil	6.9
3-Piridil	4.0,8.2
8-Kinolinil	4.0,10
2-(R ¹ R ² NCH ₂) fenil	5.2-5.8

2.2.1. Boronik Asitlerin Elde Edilme Yöntemleri

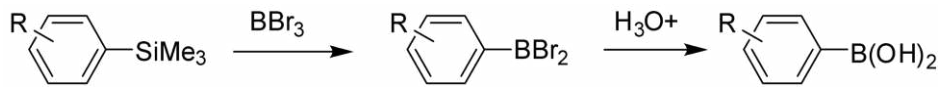
Sentetik ara madde olarak kullanılan boronik asitlerin önemi giderek arttığı için yüksek verim ve kolaylık sağlamak amacıyla yeni yöntemler geliştirilmiştir ve hala

geliştirilmektedir. Özellikle sübstitüent bağlanmış aril boronik asitlerin sentezlerine olan ilgi zamanla artmıştır. Artan popüleritesi ve bunların hazırlanması için uygun yöntemlerin iyileştirilmesi sonucunda birçok fonksiyonlanmış boronik asit türevi, ticari kaynaklardan temin edilebilir hale gelmiştir. Aril boronik asitler boronik asitlerin en çok ilgi çeken sınıfıdır. Özellikle tıbbi kimya alanında farmasötik ilaçların yapısında bulunan biarillerin sentezlenmesi için çapraz bağlayıcı olarak rol oynamaları bunun en önemli nedenidir. Aril boronik asitleri elde etmek için birçok yöntem kullanılabilir. Boratlar ile aracı aril metalin elektrofilik bağlanması ilk kullanılan yöntem olup, muhtemelen halen en ucuz ve en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Düşük sıcaklıkta bir borat ester ile organometalik bileşiğin reaksiyonunu içerir.



Şekil 2.6. Organometalik aril bileşikleriyle boronik asit sentezi

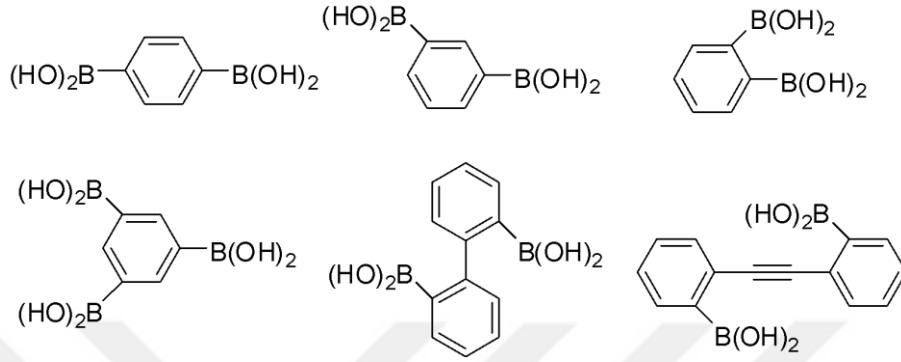
Aromatik boronik asitlerin hazırlanması için en eski yöntemlerden bir diğeri de diaril civa bileşikler ile bor triklorür arasındaki reaksiyondur. Organometalik civa bileşiklerinin zararları nedeniyle bu eski yöntem yaygın değildir. Bu açıdan, trialkilaril silanlar ve stannanlar daha uygundur ve her ikisi de boron tribromür gibi sert bir bor halojenür ile verimli bir şekilde transmetalleştirilebilir. Bu reaksiyon için görünen termodinamik enerji, substratların ilgili B-Br ve Si (Sn) -C bağlarına kıyasla, ürünün B-C ve Si (Sn) -Br bağlarının daha yüksek kararlılığa sahip olmasıdır. Bu yöntemi kullanarak, nispeten basit arilboronik asitler, arilboron dibromür ürünü hidrolize etmek için sulu asidik bir işleme tabi tutarak hazırlanabilir [20].



Şekil 2.7. Aril silanlar ile aril boronik asit sentezi

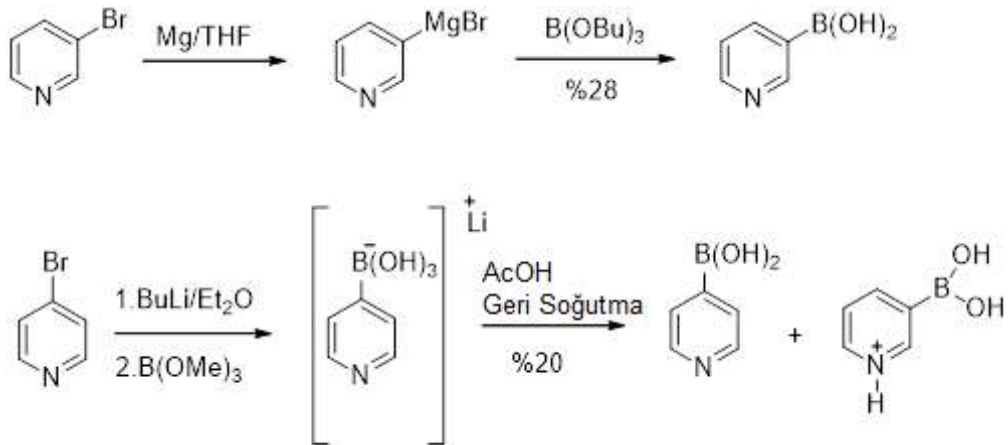
Aril boronik asitler için yukarıdaki reaksiyonlar gibi birçok farklı elde etme reaksiyonu yazılabilir.

Boronik asitlerin bir diğer sınıfı da diboronik asitlerdir. Benzen diboronik asidin üç türevinin elde edilişi bildirilmiştir [21]. 1,4- ve 1,3-benzendiboronik asitlerin ve ilgili dibromürlerin hazırlanışı iyi tarif edilmişken orto izomerin sentezi iyi bir şekilde tarif edilememiştir. Diğer mono ve polisiklik aromatik diboronik asitler tarif edilmiştir.

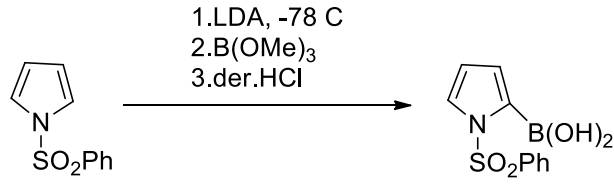


Şekil 2.8. Bazı aril diboronik asitler

Heterosiklik aromatik boronik asitler, özellikle piridinil, pirrolil, indolil, tienil, furil türevleri, doğal ürün sentezi ve tıbbi kimya için çapraz bağlayıcı ara ürünleridir. Genellikle aril boronik asitler benzer yöntemlerle sentezlenirler. Heterosiklik boronik asitleri sentezlemek için kullanılan yöntemler sürekli geliştirilmektedir [20].

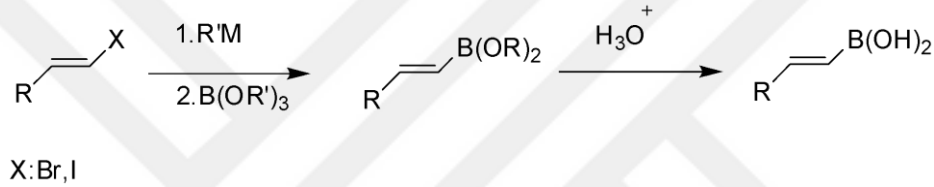


Şekil 2.9. 3- ve 4- piridil boronik asit sentezi



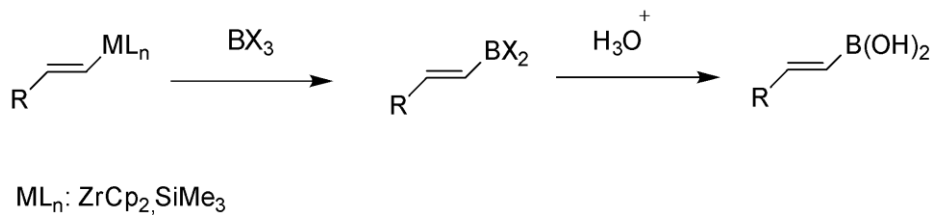
Şekil 2.10. *Pirol-2-boronik asit sentezi*

Alkenil boronik asitler, son derece yararlı sentetik ürünlerin bir diğer sınıfını oluşturlar. Alkenil boronik asitleri elde etmek için birçok yöntem vardır. Boratlar ile alkenil metalin elektrofilik yer değiştirme yöntemi de bu elde edilme yöntemlerinden birisidir. Aril boronik asitlere benzer şekilde sentezlenirler. Genellikle alkil bromürler ve iyodürler Bütil lityum (n-BuLi) ve trialkil borat ile sıralı bir şekilde reaksiyona girer.



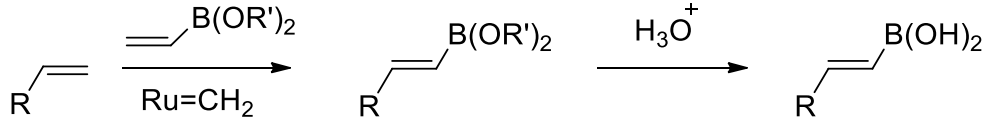
Şekil 2.11. *Alkenil boronik asit sentezi*

Alkenil boronik asitleri elde etmek için kullanılan bir diğer yöntem de transmetalleme yöntemleridir. Son zamanlarda izomerik olarak dörtlü sübstitüe edilmiş saf alkenil boronik esterler, dikloroboranın pinakol ile esterleştirilmesinin ardından bu yaklaşım ile sentezlenmiştir. Ayrıca trans-Alkenilboronik asitler, terminal alkinlerin hidro-sürkülasyonundan elde edilen Zirkonosan ara ürünlerinden sentezlenebilir [20].



Şekil 2.12. *Transmetalleme yöntemleri*

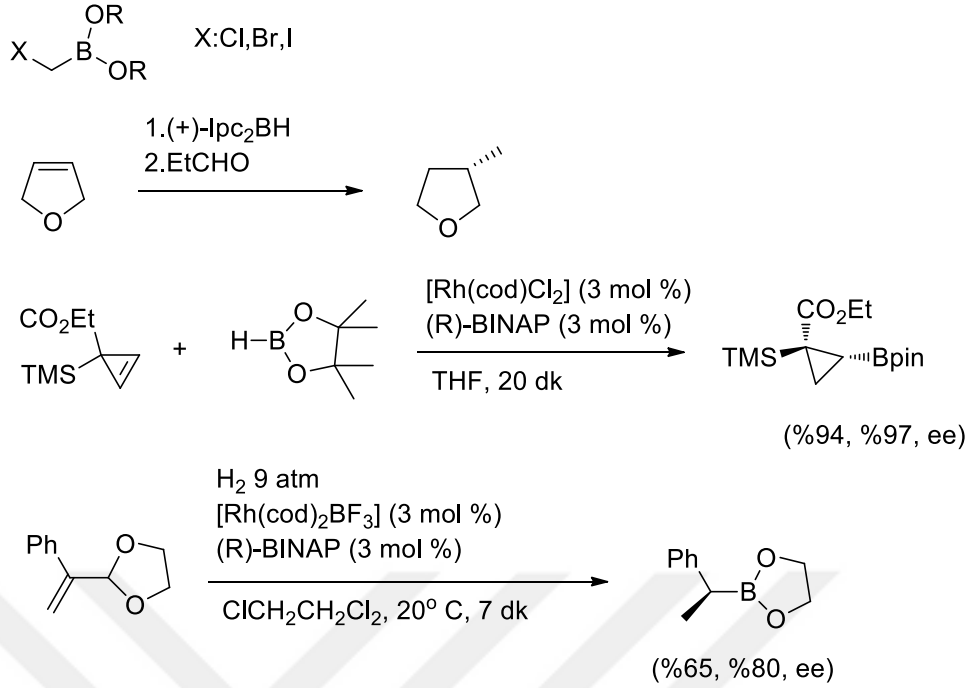
Son zamanlarda, alken metatez için etkin katalizörlerin gelişimi alkenil boronik asitlerin sentezi için de yeni fırsatlar yaratmıştır. Örneğin, Grubbs ve Morrill, (E) -1-alkenilboronik ester ürününü yüksek seçicilikte elde etmek için rutenyum metali ile katalize etmişler ve sonunda bileşiklerin terminal alkenler ile çapraz metatezden geçtiğini keşfetmişlerdir [22].



Şekil 2.13. Alkenil boronik asitlerin (esterlerin) alken metatez sentezi

Yapıları benzer olan aril ve alkaniller gibi alkinilboronik asitler de magnezyum veya lityum asetilidlerin borat esterleri ile yer değiştirilmesinden elde edilebilir. Örneğin, Matteson ve Peacock etinilmagnezyum bromür ile metil borattan dibütil asetilenboronatu elde etmiştir [23]. C-B bağı nötr asidik hidrolitik çözücülerde kararlıdır. Fakat sodyum bikarbonat çözeltisinde hidrolize olur. Brown ve çalışma arkadaşları organolityum ile olan çalışmalarını alkinilboronik esterlerin elde edilmesi için doğru şekilde uygulamışlar ve bu çalışmaları ile oldukça geniş bir kullanım alanı sağlamışlardır [24].

Aril ve alkenilboronik asitlerle karşılaştırıldığında, alkil boronik asitleri ve esterleri, alkollerin oksidasyonu için sentetik ara maddeleri olarak sınırlı kullanım alanı bulmuşlardır. Bunun nedeni kısmen raf ömürlerinin kısa olmasıdır. Buna ek olarak, paladyum gibi geçiş metali katalizörleri ile bunların transmetalleşmenin, doymamış ve aromatik boronik asit türevlerine kıyasla daha zor olduğu kabul edilmektedir. Alkil boronik asitler ve esterler, organomagnezyum ve organolityum ara ürünlerinin boratlarla tepkimesi sonucunda sentezlenebilir. Örneğin, metil boronik esterler metil lityum ve triizopropil boratın tepkimesi kullanılarak elde edilir [20].



Şekil 2.14. Alkil boronik asitlerin (esterlerin) stereo seçici hazırlama yöntemleri

Boronik asitlerin ve bunlarının esterlerinin yukarıdaki yöntemler dışında birçok elde edilme yöntemleri vardır [20].

2.2.2. Boronik Asitlerin Kullanım Alanları

Bor içeren organik bileşikler, sentetik organik kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Boronik asitler; sentetik, organik, malzeme, tıbbi kimyada, katalizlemede ve ayrıca biyokimyada çok önemlidir.

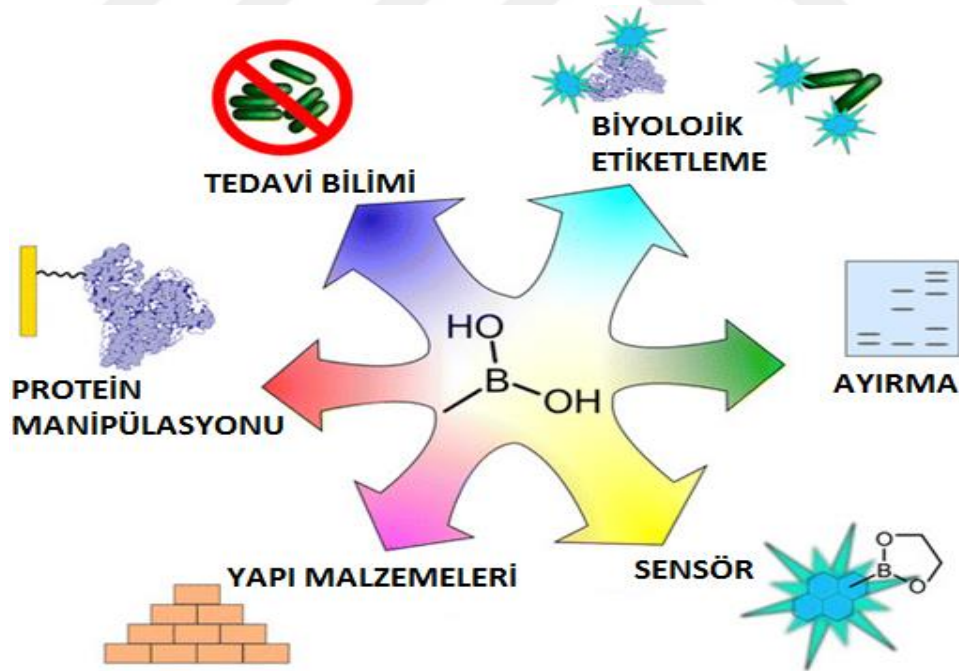
Boronik asitler; Suzuki-Miyaura eşleşme [25], bir heteroatom içeren fonksiyonel grup ile aromatik işlevselleştirme [26], diollerin korunması [27], Diels-Alder reaksiyonları [28], asimetrik amino asitlerin sentezi [29], aldehytlerin seçimli indirgenmesi [30], karbonsilik asit aktivasyonu [31], boronik asitlerin geçiş metal-katalize asimetrik eşlenik eklemeleri [32], ayrıca karbonil ve imin türevleri [33] ve organik kimyada [34] kullanılır.

Malzeme kimyasında boronik asitler; kristal mühendisliği [35], geri dönüşüm özellikli polimerlerin oluşumu [36], benzersiz mimari moleküller oluşturma [37], işlevselleştirilmiş nano yapılar [38], glikosilatlı ürünlerin ayrılması ve saflaştırılması [39] ve kontrollü salınım sistemlerinde (glukoz) [40] önemlidir.

Biyolojik kimyada boronik asitler, karbonhidratlar [41], amino asitler [42], amino alkoller [43], siyanürler [44], florürler [44], α -hidroksi asitler [46] için sensör tasarımı ve sentezi için yaygın olarak kullanılan yapılardır. Tıbbi kimyada boronik asitler, bor nötron yakalama terapisinde (BNCT) [47], hidrolik enzimlerin inhibitörlerin hazırlanması, çekirdek algılama inhibisyonu [48], antifungal ajan geliştirme [49] ve diğer enzimlerin inhibisyonu [50] için önemlidir. Biyolojik açıdan aktif boronik asitler arasında bulunan bortezomib FDA onaylı bir anti kanser ajanıdır [51].

Biyokimyada boronik asitler; peroksitlerin tanınması ve algılanmasında [52], protein içindeki tetra-serin motifinin tanınması ve algılanmasında [53], hücre-yüzey karbonhidrat biyo işaretleyici [54], boronik asit modifiye aptamerler olarak [55] ve çeşitli algılama ve saflaştırma uygulamaları için boronik asit modifiye proteinlerin [56] geliştirilmesinde kullanılır.

Boronik asitlerin önemi nedeniyle, yapısal çeşitliliğini arttırmanın yollarını bulma ve bunları diğer alanlarla ilişkilendirme konusunda son yıllarda büyük bir ilgi vardır.

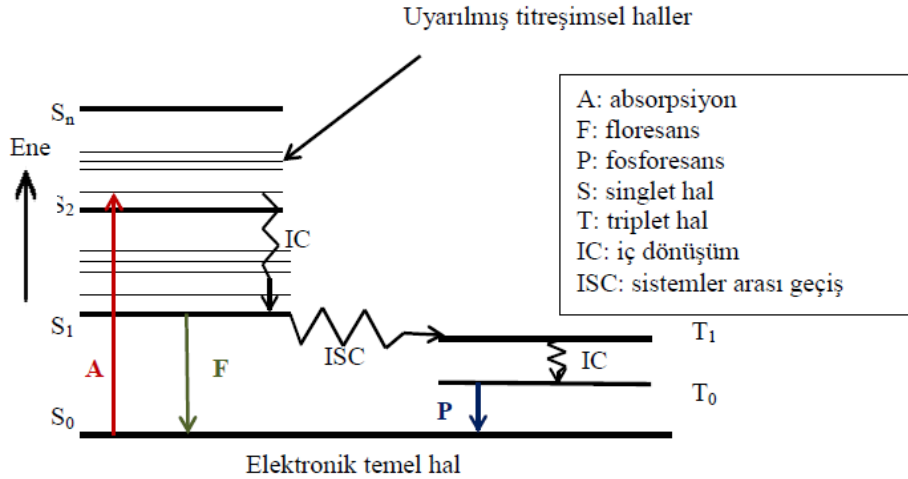


Şekil 2.15. Boronik asitlerin genel kullanım alanları [57]

2.3. Floresans Maddelerin Yapısı ve Özellikleri

Bir atom veya molekülde elektronların en düşük enerjili orbitallere yerleşmesi ile atom veya molekülün temel enerji düzeyi veya temel hali oluşurken elektronların daha üst enerji düzeylerine yerleşmesi ile atom veya molekülün uyarılmış hali oluşmaktadır. Uyarılmış bir atom veya molekül kararlı değildir ve bu yüzden fazla enerjisini vererek temel hale dönmek ister. Atom veya molekül temel enerji düzeyine dönerken fazla enerjisinin bir kısmını veya tümünü ışık şeklinde verebilir. Bunun sonucunda sistemden bir ışık emisyonu gözlenir. Bu ışık emisyonu genel olarak lüminesans olarak adlandırılır. Lüminesans uyarılma esnasında kullanılan enerjinin kaynağına göre sınıflandırılır. Enerji kaynağı olarak ultraviyole (UV) veya görünür bölgeden bir ışıma kullanılırsa gözlenen lüminesans, fotolüminesans olarak adlandırılır. Fotolüminesans ise lüminesans gerçekleşme olayının süresine bağlı olarak floresans ve fosforesans olmak üzere ikiye ayrılır [58].

Floresans ve fosforesans mekanizması enerji seviyeleri diyagramı ile ilk olarak Alexander Jablonski tarafından açıklanmıştır. Jablonski diyagramı Şekil 2.16'te gösterilmiştir.



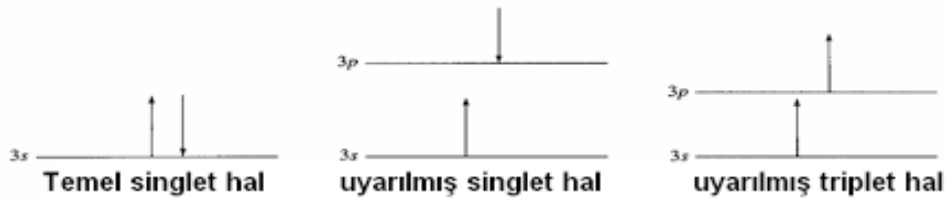
Şekil 2.16. Jablonski Diyagramı [58]

Şekil 2.16 gösterilen diyagramda elektronik enerji seviyeleri S_0 , S_1 , S_2 ve S_n olarak adlandırılmıştır. Bunlar sırasıyla temel, birinci, ikinci ve n. elektronik enerji

seviyeleridir. Bunlar elektronik enerji seviyelerindeki her bir basamak titreşim enerji seviyelerini göstermektedir.

Uyarılmış molekülün yüksek enerji seviyesinin düşük titreşim basamağından, bir alt elektronik enerji seviyesine ait yüksek titreşim basamağına geçişine iç dönüş denmektedir. Uyarılan moleküllerin triplet enerji seviyesinden temel enerji seviyesine dönerken yaptıkları ışımaya ise fosforesans denilmektedir.

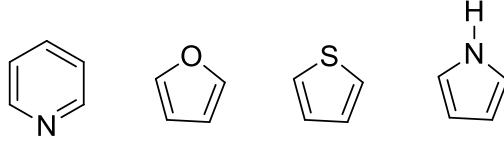
Molekül tarafından ışık absorblandıktan sonra temel enerji seviyesindeki elektronlarda üst enerji seviyelerine geçişler olur. Uyarılan elektronların singlet halinin en düşük titreşim seviyesinden temel enerji seviyesine geçişinde yaydığı enerjiye floresans denilmektedir [58].



Şekil 2.17. Singlet ve triplet hal

En iyi lüminesans π bağları olan moleküllerde dahası düşük enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine sahip aromatik halkalı moleküllerde görülür. Aromatik halkaların haricinde yapısında konjuge çift bağ içeren yapılar da floresans özellik göstermektedir. Bunlara karbonil grubu içeren moleküller örnek olarak verilebilir. Moleküllerin kararlı aromatik özellik göstermesi floresans özelliğini arttırmaktadır. Şelat komplekslerinin oluşumu kararlılığı arttıran bir durumdur. Moleküllerde kararlılık arttığı zaman iç dönüşüm zor olmakta ve ışımasız olarak enerji kaybı riski azalmaktadır. Sıcaklık artığında moleküllerin çarpışması arttıracığından floresans özelliği de artmaktadır. Çözücülerin viskozite etkisinin sıcaklıkla ters orantılı olduğu bilinmektedir. Bu da viskozite arttığında çarpışma oranını azaltacağından floresans özelliği de azalmaktadır. Aynı zamanda numune hazırlanırken kullanılacak olan çözücüler de floresansı etkilemektedir. Özellikle polar çözücüler kullanıldığında floresans artmaktadır. Bunun nedeni ise polar çözücü varlığında $n \rightarrow \pi^*$ geçişindeki enerji farkının artmasıdır. Asidik veya bazik substituentleri içeren bir aromatik bileşiğin floresansı genellikle pH'a bağlıdır. Bu tür moleküllerin çözücü ortamında bileşiğin iyonlaşmış ve iyonlaşmamış halleri için floresans özelliği fark

etmektedir. Fakat bazı heterosiklik aromatik halkalar floresans özelliği göstermezler. Bunlara örnek olarak piridin, furan, pirol ve tiyofen verilebilir [59,60].



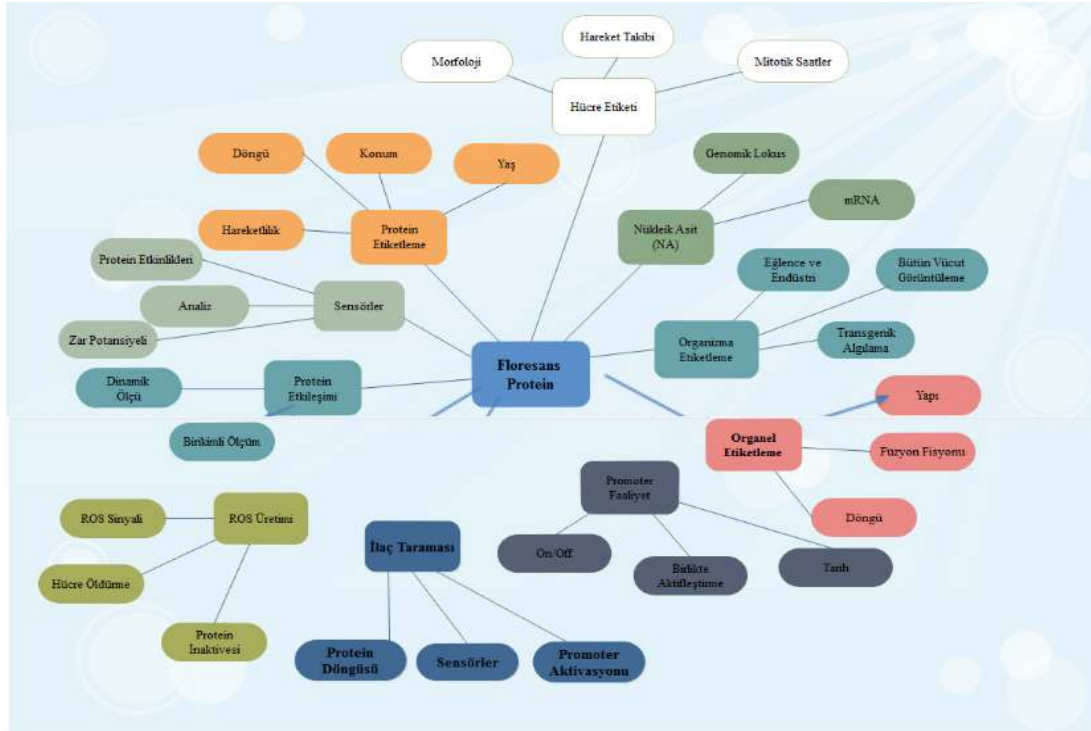
Şekil 2.18. Floresans olmayan bazı maddeler (Sırasıyla piridin, furan, tiyofen ve pirol)

Şekil 2.18’de gösterilen moleküller ve bunlara benzer moleküllerde floresans özelliğinin görülme-yişinin sebebi düşük $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine sahip olmalarıdır. Bu geçişlerin hızlı olması uyarılmış molekülün triplet haline geçirerek floresans özelliği göstermesini engellemektedir. $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 200-700 nm arasındaki spektral bölgede absorpsiyon yaptıklarından UV-Vis spektroskopisinde ve floresans spektroskopisinde en çok karşılaşılan geçişlerdir.

2.3.1. Floresans Maddelerin Kullanım Alanları

Floresans malzemeler, pratik uygulamalarda ve bilimsel keşiflerde önemli olup her zaman araştırma ve geliştirmenin merkezinde yer almıştır. Özellikle son on yılda fotoelektrik cihazlar, sensörler ve biyolojik alanlardaki yenilikçi uygulamalar nedeniyle floresans spektroskopisine ve floresans malzemelere olan ilgi giderek artmaktadır [61].

Floresans organik polimerler, patlayıcı algılama, temiz enerji teknolojileri ve biyolojik algılama sistemleri dahil olmak üzere geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Araştırma laboratuvarları organik floresan polimerler hakkında son yıllarda yoğun olarak çalışmaktadır. Patlayıcılar ve biyolojik analitler de dahil olmak üzere bazı analitlerin tespiti için kullanılmışlardır. Birleşik polimerler, organik ışık yayan diyotların; OLED konjuge polimerler ise organik fotovotaik alanında (OPVs), geniş ve temiz enerji teknolojileri gelişiminde ve üretiminde kullanılmaktadır [62].

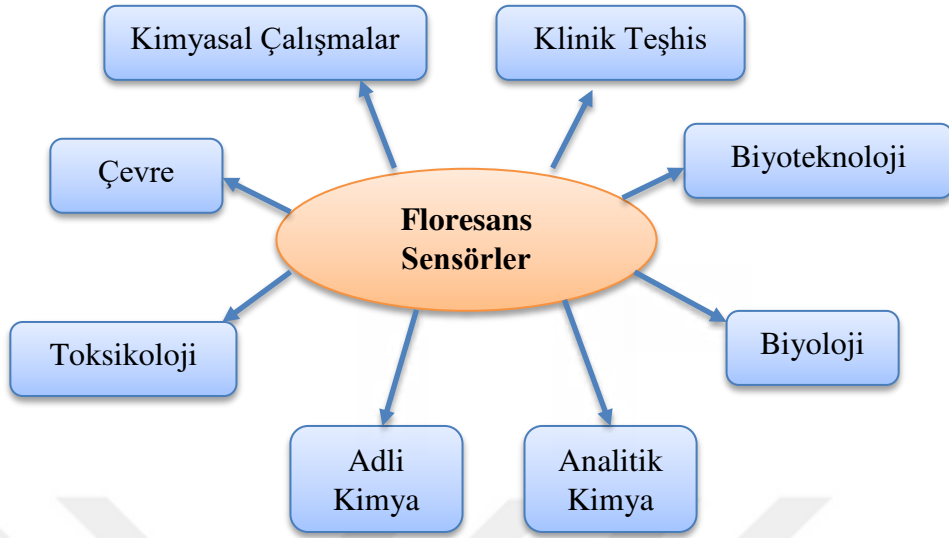


Floresans malzemeler biyokimya ve tıbbi kimyada protein yapısı [63], protein antikor değişimleri [64], proteinlerdeki ve membranlardaki enzim konfigürasyonu [65], membranların dinamiği ve yapısı [66], membranlardaki geçirgenlik ve iyon iletimi [67], nükleik asitlerin yapısı ve dinamiği [68,69], fotosentez mekanizması [70] ve fotodinamik [71] terapinin belirlenmesinde kullanılır. Şekil 2.19’da floresans proteinin kullanım alanları gösterilmiştir.

Farmakolojide biyolojik sistemlerin ilaçlar ile etkileşimini belirlemede [72] ve anestezi [73] araştırmalarında kullanılır.

Fotofizik [74] ve fotokimyada, uyarılmış bölgelerin karakterizasyonunda, molekül içi serbest proton transferi tayininde [75], karışımların yapısı ve karışımların reaksiyon kinetiğini belirlemede [76], elektron transferinde [77], proton transferinde [78], hidrojen bağlanmasında [79] difüzyon [80] moleküllerin dönme dinamiğini belirlemede [81], çözücü-çözünen etkileşimlerinde [82] ve yüzey çalışmalarında [83] kullanılır. Petrol araştırmalarında ham petrol karakterizasyonu için kullanılırlar [84].

Analitik kimyada, maddelerin kompleks yapılarının tanı ve çözümlenmesinde [85], sensör olarak (Şekil 2.20) [86] ve miktar tayininde [87] kullanılırlar.



Şekil 2.20. Floresans sensörlerin kullanım alanları

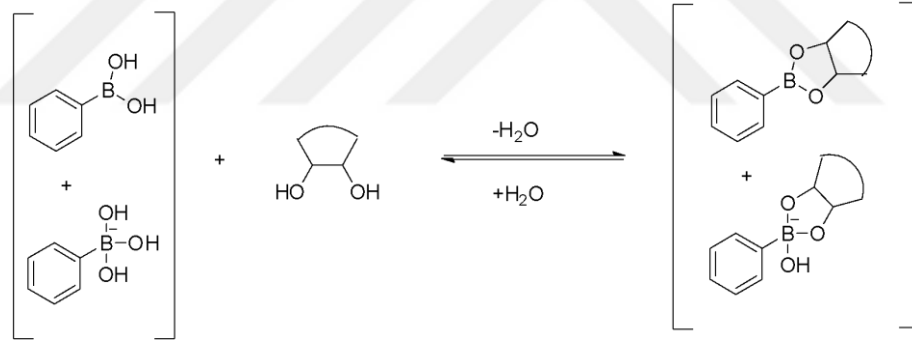
Floresans bileşikler çevresel araştırmalarda toksitenin araştırılmasında ve tanımlanmasında kullanılırlar [88].

2.4. Boronik Asitlerin Sialik Asit ile Olan Etkileşimleri

Karbonhidratlar olarak da bilinen sakkaritler, doğada en çok bulunan organik bileşiklerdir. Organizmanın vazgeçilmez bir parçası olan karbonhidratlar, çeşitli biyolojik olaylara doğrudan katılır veya dolaylı olarak düzenlerler. Glukoz ve multimerleri organizmanın hayatta kalması için temel enerji sağlarken, başka bir monosakkarit, riboz veya 2-deoksiriboz, genetik materyal olarak nükleozitlerin yapı birimlerinden biri olarak işlev görür. Glikoprotein ve glikolipidin α -glikozidik bağlar yoluyla indirgenmeyen uçlarına bağlanan sialik asit ailesinin önemli bir üyesi olan N-asetilneuraminik asit (Neu5Ac), hücreler arasındaki sinyal iletimini ve bağışıklık yanıtını etkili bir şekilde düzenler. Hücre zarında meydana gelen anormal glikozilasyon süreçleri üzerine yapılan araştırmalar, kanserin üretimini ve metastazını anlamada önemli ölçüde katkıda bulunur, ayrıca tümörlerin erken teşhisi ve aşıların geliştirilmesi için temel oluşturur. Yaşam bilimleri alanında sakkaritlerin ve türevlerinin önemi, ilgili araştırmalarda büyük ilgi çekmiştir ve sakkaritlerin nitel ve nicel tespiti için ihtiyaçlar bir dizi moleküler tanımlama sistemi doğurmuştur. Bu yönüyle, supramoleküler kimyanın temeli olarak moleküler

tanıma, konağın ve konuğun spesifik bağlanmasına ve daha sonra sinyal çıkışına karşılık gelir. Sinyallerin kaynakları çeşitlidir; bunların arasında, floresans tespiti, düşük maliyeti, mükemmel hassasiyeti ve in situ tespit potansiyelinden dolayı en çok kullanılan yöntemdir. Sakkaritler için floresans sensörlerin tasarımı, yüksek özgüllükle geleneksel “kilit-anahtar” moduna uygundur ve sistemlerin, sadece belirli bir analit için güçlü bir tepki göstermesi beklenirken, diğer maddeler için zayıf geri bildirimler beklenir [89].

Boronik asitler, bazik koşullar altında beş veya altı üyeli bir halkalı ester oluşturmak üzere glikoproteinlerin 1,2 ve 1,3-cis-dihidroksi grupları ile tersinir bir şekilde etkileşir. Halkalı ester asidik koşullar altında ayrışabilir. Bu tersine çevrilebilir reaksiyon, glikoproteinlerdeki şeker zincirlerinin yapısını değiştirmez. Son yıllarda, seçici ayırma ve glikoproteinlerin zenginleştirilmesi için geliştirilen boronik asit fonksiyonelleştirilmiş materyaller, afinite kromatografisi materyalleri, nanopartiküller, manyetik boncuklar, mezoporöz materyaller ve mikropalakalar daha çok dikkat çekmektedir [89].

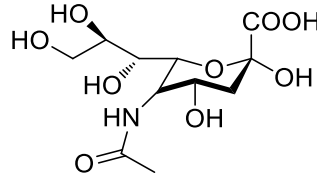


Şekil 2.21. Bir diol ile fenilboronik asitin çeşitli bağlanma dengeleri

Sialik asit (SA) (Şekil 2.22) adı ilk kez 1957’de Gottschalk, Klenk ve Blix tarafından belirtilmiştir. Sialik asitler (örn., Neu5Ac), doğada yaygın olarak bulunur ve memeli hücre yüzeyleri için her yerde bulunan önemli karbonhidratlardır. Hücre içi membranlarının yüzeyinde ve hücre yüzeyindeki sialoglikokonjugatta bulunurlar. Birçok nöraminik asit türevi olmasına rağmen insanlarda en yaygın olan N-asetil nöraminik asit (NANA veya Neu5Ac), en bilinen adıyla sialik asittir [90].

Negatif yüklü 9 karbonlu monosakkarit olan sialik asidin 5. karbonundaki amino grubunun asetillenmiş hali N-asetil nöraminik asit olarak adlandırılır. Asimetrik karbon içerdiği için optikçe aktif [91] olan sialik asidin pKa değeri 2,6 molekül ağırlığı ise 309

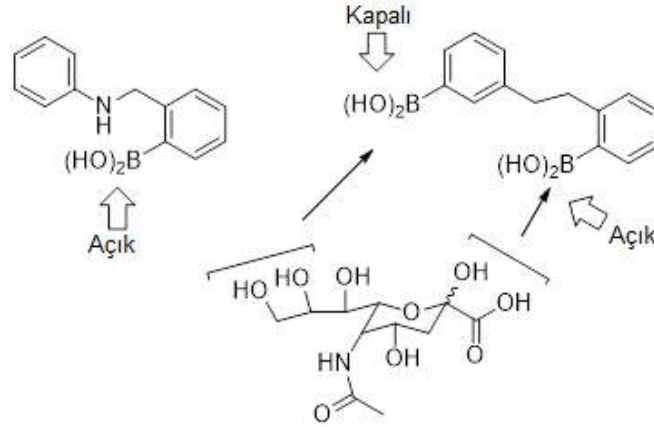
g/mol'dür. Glikolipidlerin ve glikoproteinlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgenmiş uçlarına bir α -glikozidik bağ ile bağlanmıştır [92].



Şekil 2.22. Sialik asidin moleküler formülü

Sialik asit vücutta gerçekleşen birçok olayda görev alır. Yer aldığı biyolojik olaylarda çoğunlukla bağlandığı moleküle göre çeşitli fonksiyonlarda görev yapar. Sialik asidin hücre membranlarının ve glikoproteinlerinin yapılarının korunması, hücre-hücre etkileşimleri, membran geçirgenliği, membran reseptörlerinde bağlayıcı molekül görevi, kan glikoproteinlerinin görev ve yapılarındaki etkisi, konakçı-patojen etkileşimlerinde tanınmayı belirleyici etkisi gibi birçok görevi vardır [93].

Hücre duvarında ve hücre içinde pek çok görevi olduğu için bu molekülün belirlenmesi son yıllarda önem kazanmıştır. Bir örnek içinde serbest sialik asidin geliştirilmiş floresans malzeme ile analizi, anormal sialik asit seviyelerini içeren malignitelerin ve diğer hastalıkların daha iyi tespit edilmesini sağlayabilir. Biyolojik numunelerde serbest sialik asidi tanımlamasında kullanılan çoğu yöntem, örnek saflaştırma adımlarının kullanılmasını gerektirir. Diğer biyolojik bileşenlere göre sialik aside benzersiz tepki veren bir florofor geliştirerek, bu monosakkaritin biyolojik numunelerde doğrudan ölçümü mümkün hale gelebilir. Birçok hücre yüzeyi karbonhidratında tetrasakkaritin bir parçası olan sialik asit için birçok boronik asit esaslı sensör tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sialik asitler diboronat reseptörü ile hedeflenebilecek genişletilmiş bir gliserol yan zinciri ve anomerik α -hidroksi asit olmak üzere iki benzersiz yapısal özelliğe sahiptir. [94].

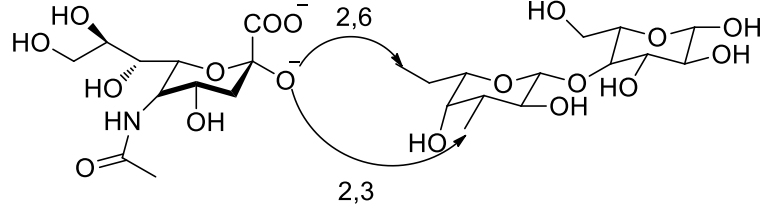


Şekil 2.23. Sialik aside bağlanmak için tasarlanmış boronolektin

Viral bağlanma proteini, solunum virüsü enfeksiyonunun replikasyonunu, dökülmesini ve bulaşmasını düzenleyen kritik molekül belirleyicileri arasındadır. Dolayısıyla, spesifik konakçılarda ve dokularda hücrel reseptörlerin varlığı veya yokluğu, konakçının viral enfeksiyona, virüsün çoğaldığı dokulara ve hücre tiplerine viral bulaşma yoluna duyarlı olup olmadığını belirleyen faktörlerden biridir. İnfluenza virüsleri için, viral bağlanma proteinin hemagglutinin (HA), reseptörler olarak sialik asit içeren molekülleri bağladığı ve kullandığı uzun süredir bilinmektedir. İnfluenza virüsünün yapısında HA ve nöraminidaz (NA) olarak adlandırılan zarf glikoproteinleri bulunur [95]. İnfluenza virüsleri Ortomiksoviridae ailesinden olup, zarflı ve tek zincirli RNA virüsleridir. İnsanlarda, kuşlarda ve birçok memelide hastalığa neden olmaktadır. 20. yüzyıl boyunca üç defa pandemik influenza salgını gerçekleşmiş ve milyonlarca insan hayatını kaybetmiştir. 1918-1919 yılları arasında “İspanyol Gribi” olarak bilinen pandemide dünya genelinde yaklaşık 100 milyon insan hayatını kaybetmiştir [96]. İnfluenza virüsü HA molekülünün ucunda bulunan reseptör bölge aracılığıyla konak hücre yüzeyindeki sialik aside bağlanır ve böylece tutunma gerçekleşir [97].

Viral proteinlerin enfeksiyon, replikasyon süreçlerini nasıl desteklediklerini ve belirli bir konakta başarılı bir şekilde tutunması yanı sıra, yeni türlerin yayılmalarına izin vermek için yapmaları gereken değişiklikleri hala tam olarak anlaşılmamıştır. İnfluenza A için, HA viral yaşam döngüsünde iki fonksiyona sahiptir. İlk olarak virüsü hücreye bağlar. Virüsün hücreye alınmasından sonra viral genom bölümlerinin salınmasına izin veren viral ve endozomal membranların füzyonuna aracılık eder. HA'nın SA'nın α -hidroksi asit grubuna bağlandığı bilinmektedir. HA hücre yüzeyinde bulunan SA reseptörlerine kuşlarda α -2,3-konjuge ve insanda α -2,6-konjuge şeklinde bağlandığı da

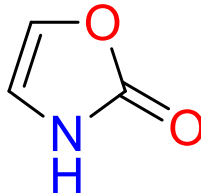
birçok çalışmada gösterilmiştir [95, 98]. Şekil 2.24’de sialik asit ile hemaglutinin nasıl bağlandığı gösterilmektedir.



Şekil 2.24. Sialik asidin Hemaglutinin ile etkileşimi

2.5. Oksazolon Moleküllerin Yapısı ve Genel Özellikleri

Oksazolonlar, oksijen ve azot içeren beş üyeli heterosiklik yapılarıdır. Biyolojik olarak aktif birçok bileşiğin sentezinde ve sentezlenen ilaçlarda önemli bir farmakofordur. Oksazolonlar 1883’ten beri birçok farklı yöntem ile sentezlenmektedir. Tıbbi kimya alanında azot, kükürt ve oksijen içeren 5 ve 6 üyeli heterosiklik yapılar önemli rol oynarlar. Oksazolonlar bu beş üyeli bileşiklerden biridir. Oksazolonlar üç izomerik formu olan yapılarıdır ve bu formlardan birinin konumu karbonil grubunun konumuna göre diğer iki konumunun ise çift bağ konumuna göre olan yapılarıdır (Şekil 2.25) [99].



Şekil 2.25. Oksazolon iskelet yapısı

Oksazolonlar ilk defa 1883 yılında asetik anhidrit içerisinde benzaldehit ve hippürik asit ile sentezlenmiştir. Oksazolonun doğru yapısı ilk kez Friedrich Gustav Carl Emil Erlenmeyer tarafından 1893 yılında bulunmuştur [100].

N-asetil glisin ile benzaldehitin asetik anhidrit ve sodyum asetat ile reaksiyonile sentezlenmiştir. Daha sonra bu reaksiyona Erlenmeyer Azlactone sentezi adı verilmiştir. Literatürde birçok oksazolon sentez reaksiyonu vardır; fakat en yaygın olarak kullanılanı Erlenmeyer Azlactone sentezidir. Bileşik, asetik anhidrit ve karbodiimidler gibi bir dehidrasyon ajanı varlığında glisin ucunun halka kapatmasıyla sentezlenir. Reaksiyonun

genel mekanizması Şekil 2.26'da gösterilmiştir. Daha iyi bir verim için farklı katalizörlerin örneğin; çinko oksit, antimon pentaflorür, dodeca tungstofosforik asit, samaryum katalizörleri, rutenyum klorür ve farklı çözücüler; kloroform, metanol, etanol ve DMF'in kullanılabileceği rapor edilmiştir [100].



Şekil 2.26. Oksazolonların genel reaksiyon mekanizması

Oksazolon aktivitesinde fonksiyonel grubun C-4 ve C-2 pozisyonunda yer alması önemlidir.

2.5.1. Oksazolonların Kullanım Alanları

Oksazolonlar, çeşitli biyolojik olarak aktif doğal ürünlerin yapısal alt birimleri olduklarından ve değerli sentetik ve farmasötik öncüler olduklarından, heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Ayrıca, peptidleri taklit edebilirler ve enzim inhibitörleri olarak da kullanılabilirler. Oksazolonların çeşitli analoglarının anti-inflamatuar, antidiüretik hemo düzenleyici, antimikrobiyal oldukları ve kan trombosit agregasyonunu inhibe ettikleri bildirilmiştir [101]. Anti-deprasan ve analjezikler gibi çeşitli ilaçların üretiminde önemli rol oynarlar ve aynı zamanda pestisitler, boyalar, floresans ajanlar, tekstil yardımcı maddeleri ve plastiklerde de kullanılır. Bazı doğal olarak oluşan bileşikler, çekirdeğinde oksazolonlama sistemine sahiptirler [102] ve faydalı biyolojik özellikleri vardır. Oksazolonların süstitüe edilmiş çeşitli türevleri kapsamlı olarak incelenmiş çeşitli kimyasal reaksiyonlara ve geniş biyolojik aktivite spektrumlarına sahip oldukları bulunmuştur [103]. Tıbbi kimyada oksazol türevleri terapatik uygulamalarıyla çok iyi bilinmektedir. Oksazol, oksaprozin, sülfametoksazol ve trimetoprim gibi çeşitli ilaçlarda baz olarak bulunur [104]. Oksazolonlar, amino asitler, amino alkoller, tiamin, amidler, peptitler [105] ve çok fonksiyonlu bileşikler de dahil olmak üzere birçok organik molekülün sentezinde önemli rol oynamaktadır. Benzoksazolonu da içeren birçok doğal

ve sentetik oksazolonlar [106] antimikrobiyal, antianjüberik, antikonvulsan, anti-inflamatuar [107], antitümör, kimerik antagonistik, anti-HIV21, sedatif ve kandiyotonik aktivite gibi önemli biyolojik aktivite gösterirler [108,109]. Oksazolonlar, çeşitli alkaloid iskeletlerin, immünomodülatörlerin, biyosensörlerin ve proteinlerin ışığa duyarlı kompozisyonlarının cihazların yapılmasında sinon olarak kullanılırlar [109]. Aynı zamanda oksazolonlar fotofizik ve fotokimyasal olarak umut verici aktiviteler göstermişlerdir. Bu nedenle elektron fotoreseptörleri ve doğrusal olmayan optik malzemeler gibi yarı iletken cihazlarda kullanılırlar [110]. Penisilin yapısına bağlı oksazolonlar literatürde incelenmiştir [111].

Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmada boronik asit ve floresans moleküllerin oksazolon köprüsüyle konjuge olduğu yeni floresans boronik asitlerin sentezi gerçekleştirilmiş, bu bileşiklerin genel bilgilerde özellikleri ve önemi anlatılan sialik asit için sensör özellikleri incelenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit sentezi için kullanılan 4-boronobenzoik asit, glisin, 9-bromo antrasen, piren-1-karbaldehit, floren-2-karbaldehit ve akridin-9-karbaldehit Sigma firmasından temin edilmiştir. Sodyum sülfat Merck firmasından temin edilmiştir. Sodyum hidroksit (NaOH) ve EtOH Riedel-de Haen firmasından temin edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan çözücüler DMF Fluka, Diklorometan, THF, Hekzan, 1,2-diklorobenzen, Asetik Anhidrit ve Etil asetat Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Ayrıca kolon kromatografisinde kullanılan Silikajel Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Saf su Thermo Scientific firmasından alınan saf su cihazından elde edilmiş olup iletkenliği 18 mohm/cm'dir. Sentez çalışmaları esnasında yüksek saflıkta azot gazı kullanılmıştır.

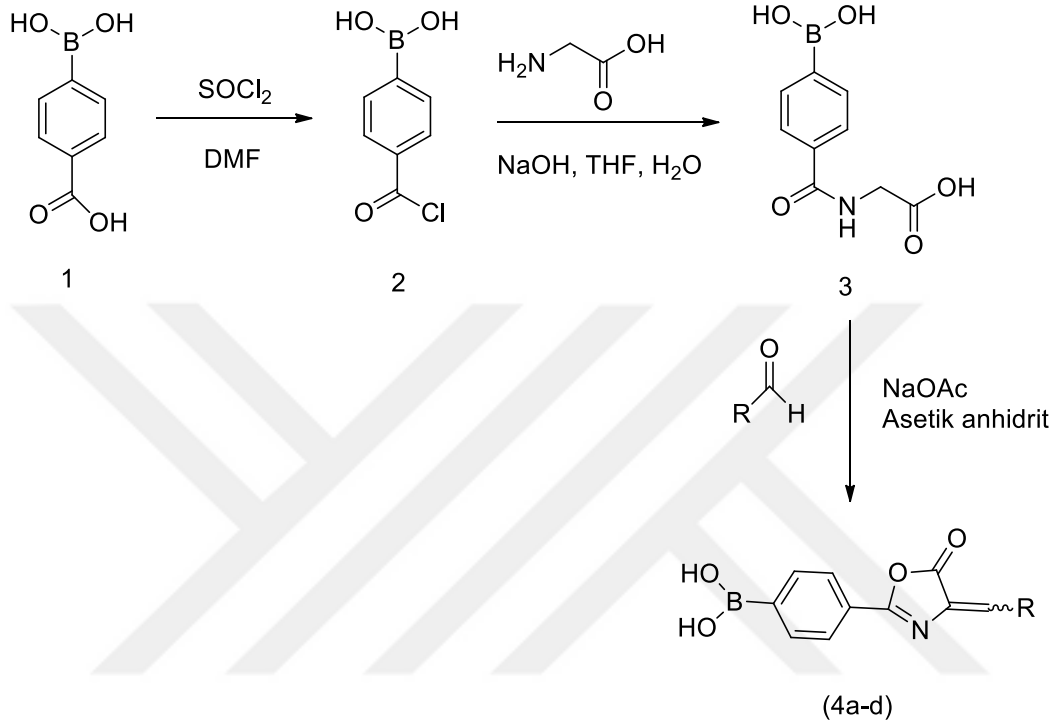
Ayrıca quartz floresans küveti Hellma Analytics firmasından temin edilerek, mikro pipet ve pipet uçları gibi malzemeler de çalışmalarda kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada sentezlenen floresans prob taşıyan oksazolon boronik asitlerin karakterizasyonunda JEOL ECZ 500R marka NMR cihazı, Shimadzu UV-2450 UV-Vis spektrofotometresi ve floresans ölçümlerinde Varian Cary Eclipse marka spektrofluorometre cihazı kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

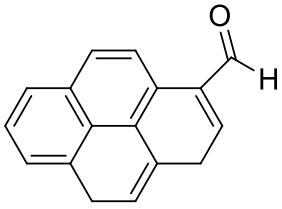
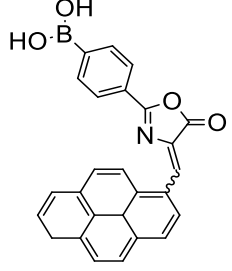
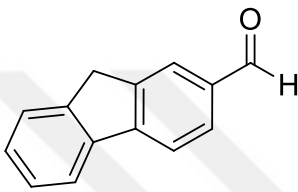
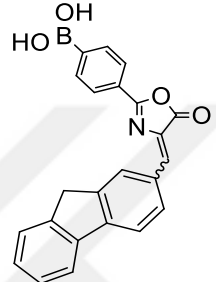
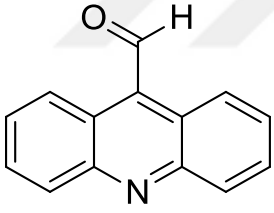
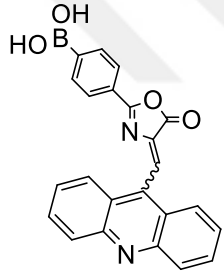
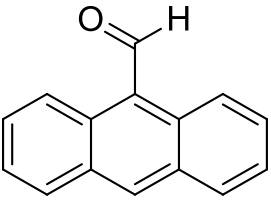
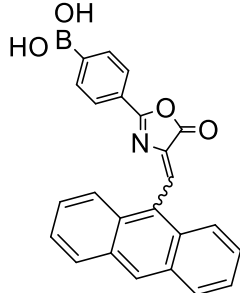
3.2.1. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asit Türevlerinin Sentezi



Şekil 3.1. Floresans prob taşıyan oksazolon Boronik asitlerin genel sentezi

Bu tez çalışmasının genel sentez şeması Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Ayrıca sentezde kullanılan R grupları ve sentezlenen ürünler Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Reaksiyonda kullanılan R grupları ve sonucunda oluşan molekül yapıları

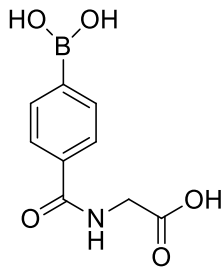
Aldehitler (R-CHO)	Floresans Oksazolon Boronik Asitler (4a-d)
 Piren-1-karbaldehit	 (4-(4-((3a¹,6-dihidropiren-1-il)metilen)-5-okso-4,5-dihidroksazol-2-il) fenil) boronik asit 4a
 Floren-2-karbaldehit	 (4-(4-((9H-floren-2-il)metilen)-5-okso-4,5-dihidroksazol-2-il) fenil) boronik asit 4b
 Akridin-9-karbaldehit	 (4-(4-((akridin-9-il)metilen)-5-okso-4,5-dihidroksazol-2-il) fenil) boronik asit 4c
 Antrasen-9-karbaldehit	 (4-(4-((antrasen-9-il)metilen)-5-okso-4,5-dihidroksazol-2-il) fenil) boronik asit 4d

3.2.1.1. 4-boronobenzoik asitten (4-(klorokarbonil)fenil) boronik asit sentezi (2)

1g (6.02 mmol, 1 eşdeğer) 4-boronobenzoik asit üzerine geri soğutucu düzeneğinde 0.44 mL SOCl₂ (6.05 mmol, 1 eşdeğer) eklenir. Daha sonra 2-3 damla DMF eklenerek reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra üzerine dikloro metan eklenir ve çözücü uzaklaştırılır. Bu işleme ortamda kalan fazla SOCl₂ uzaklaştırılana kadar devam edilir. Bu işlemin sonunda %92 verim ile (4-(klorokarbonil)fenil) boronik asit elde edilir. Oluşan ürün bir sonraki basamakta saflaştırılmadan kullanılır.

3.2.1.2. [4-(klorokarbonil)fenil] boronik asitten 2-(4-boronobenzoil) glisin sentezi (3)

1.03 g (5.55 mmol, 1 eşdeğer) [4-(klorokarbonil)fenil] boronik asit THF’de çözülür. Glisin (5.55 mmol, 1 eşdeğer) 1M NaOH çözeltisinde çözülür. Boronik asit, glisin çözeltisinin üzerine yavaş yavaş eklenerek [4-(klorokarbonil)fenil] boronik asit tükeninceye kadar reaksiyon karışımı karıştırılmaya devam edilir. Reaksiyon tamamlandığında THF vakum altında uzaklaştırılır. Kalan katı etil asetat ile çözülür ve su ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra su fazı pH=2-3’e asitlendirilir. Asitlendirilen su fazı yeniden etil asetat ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz kuru Na₂SO₄ ile kurutularak organik çözücü vakum altında uzaklaştırılır.

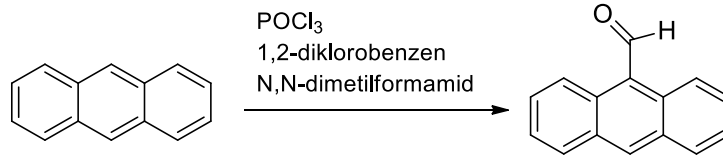


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS), δ: 12.65 (s, yayvan, 1H, -COOH), 8.83 (t, J= 5.78 Hz, 1H, Amit-NH), 8.21 (s, yayvan, 2H, -B(OH)₂), 7.88 (d, J= 8.01 Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (d, J= 8.03 Hz, 2H, Ar-H), 3.95 (d, J= 5.90 Hz, 2H, -CH₂-COOH) ppm, ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, TMS), δ: 41.7, 126.5, 128.5, 134.4, 135.4, 167.0, 171.8 ppm.

3.2.1.3. Antrasen-9-karbaldehit Sentezi

4.17 mL N,N-Dimetilformamit, 2.7 mL POCl₃ ve 4.5 mL o-diklorobenzen karıştırılır. Bu karışımın üzerine 3 g antrasen eklenir ve 90-95°C sıcaklıkta karıştırılır. 20

dakika sonra çözelti koyu kırmızı renk alır ve 2 saat daha karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışım oda sıcaklığına soğutulur. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon karışımının üzerine hazırlanan NaAc çözeltisi (31 g NaAc+ 56 mL H₂O) eklenir. Daha sonra CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapılarak organik faz bir yerde toplanır. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen malzeme kolonda saflaştırılır. Reaksiyon Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

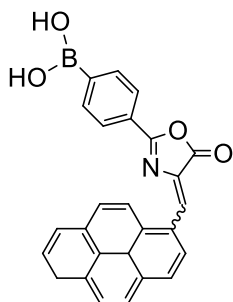


Şekil 3.2. Antrasen-9-karbaldehit sentezi

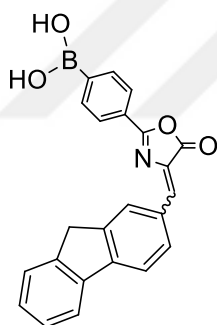
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS), δ: 11.5 (s, 1H, COH), 9.0 (d, 2H, J=9 Hz, Ar-H), 8.7 (s, 1H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, J=8.48 Hz, Ar-H), 7.7 (ddd, 2H, J=1.14, 2.12, 1.12 Hz, Ar-H), 7.57 (t, 2H, J=7.35 Hz, Ar-H) ppm ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, TMS), δ: 192.99, 132.14, 131.10, 129.30, 129.13, 127.22, 125.70, 124.76, 123.56 ppm

3.2.1.4. 2-(4-boronobenzoil) glisin ile Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin (4a-d) Genel sentezi (4)

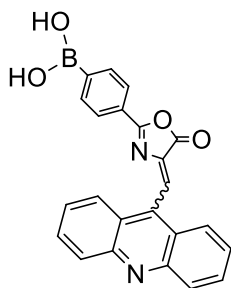
0.5g (2.23 mmol, 1 eşdeğer) 2-(4-boronobenzil) glisin, (2.23 mmol, 1eşdeğer) floresans aldehit (RCHO) ve 0.18g (2.23 mmol, 1eşdeğer) NaOAc tartılıp 50 ml’lik iki boyunlu balona koyularak, geri soğutucu altında 0.63 ml asetik anhidrit eklenir. Reaksiyon karışımı 1 saat geri soğutucu düzeneğinde kaynatılır. Reaksiyon bitip ürün soğuduktan sonra üzerine etanol eklenir ve 1 gün buzdolabında bekletilir. 1 gün sonra ürün vakumda süzülür. Asetik asit kokusu gidinceye kadar etanol ile yıkanır. Üründeki safsızlıklar 1:10 etil asetat-heksan çözeltisinde çözülür, dekantasyon ile uzaklaştırılır ve kalan katı kurutulur.



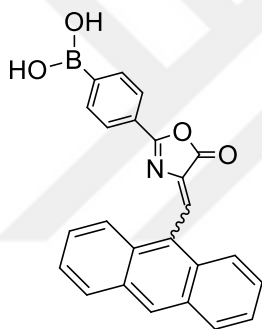
4a E.n.326.5-332° C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 9.55 (d, 1H, Piren, $J=8.66$ Hz), 8.76 (t, 1H, Piren, $J=16.95$ Hz), 8.5-8.3(s, yayvan, 2H, $-\text{B}(\text{OH})_2$), 8.45 (d, 1H, Piren, $J=10.08$ Hz), 8.4 (d, 1H, Piren, $J=5.77$ Hz), 8.37 (s, 1H, CH), 8.33 (d, 1H, Piren, $J=4.69$ Hz), 8.27 (d, 1H, Piren, $J=11.75$ Hz), 8.25 (d, 2H, Piren, $J=7.37$ Hz), 8.15 (d, 2H, $J=14.42$ Hz), 8.05 (d, 2H, $J=13.98$ Hz), 8.05(d, 1H, Piren, $J=13.98$ Hz) ppm, ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 123.18, 123.81, 124.27, 125.69, 126.49, 127.24, 127.27, 127.67, 128.04, 128.39, 129.47, 130.31, 130.36, 130.42, 131.34, 132.12, 132.41, 134.81, 137.37, 138.26, 161.11, 167.49 ppm.



4b E.n.318-322° C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 8.57 (s, 1H, CH), 8.35 (t, 2H, $J=8$ Hz, Floren), 8.15 (d, 2H, $J=7.98$ Hz, Ar-H), 8.07 (d, 2H, $J=7.89$ Hz, Ar-H), 8.05 (ddd, 2H, $J=7.99, 7.37$ Hz, Floren), 7.65 (d, 1H, $J=7.16$ Hz, Floren), 7.45 (dd, 2H, $J=7.74, 5.01, 5.41$ Hz, Floren), 4.0 (s, 2H, Floren, CH_2) ppm, ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 121.02, 125.84, 126.80, 127.25, 127.54, 129.32, 132.03, 132.51, 132.71, 135.21, 140.68, 144.74, 144.84, 163.19, 167.5 ppm.



4c E.n.230-235° C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 9.3 (s, yayvan, 2H, -B(OH) $_2$), 8.25 (s, 1H, CH), 8.2 (d, 2H, J = 5.52 Hz, Akridin), 8.15 (d, 2H, J = 5.46 Hz, Akridin), 7.88 (t, 2H, J =6.97 Hz, Akridin), 7.83 (d, 2H, J =8.07 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 2H, J = 8.04 Hz, Ar-H), 7.6 (t, 2H, J =6.5 Hz, Akridin) ppm, ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 121.72, 123.14, 124.27, 126.49, 126.95, 127.61, 127.85, 127.99, 130.54, 134.81, 138.26, 141.86, 149.44, 160.35, 166.43 ppm.

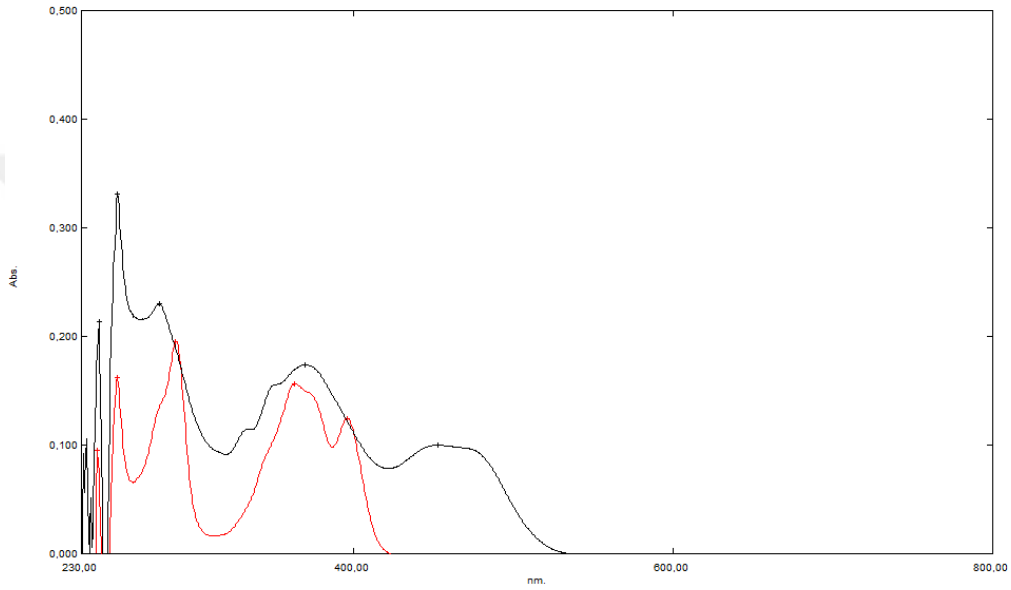


4d E.n.323-327° C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 8.77 (s, 1H, Antrasen), 8.3 (d, 2H, J =11.08 Hz, Antrasen), 8.3 (d, 1H, J =11.08 Hz, CH), 8.2 (s, yayvan, 2H, B(OH) $_2$), 8.17 (d, 2H, J =8.61 Hz, Antrasen), 7.9 (d, 2H, J =7.98 Hz, Ar-H), 7.83 (d, 2H, J =8.02 Hz, Ar-H), 7.6 (m, 4H, Antrasen) ppm, ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS), δ : 126.20, 126.62, 126.71, 127.00, 127.18, 127.24, 127.50, 129.14, 129.48, 129.62, 129.81, 131.29, 135.09, 138.35, 164.22, 166.31 ppm.

4. BULGULAR

4.1. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin UV-Vis Analizleri

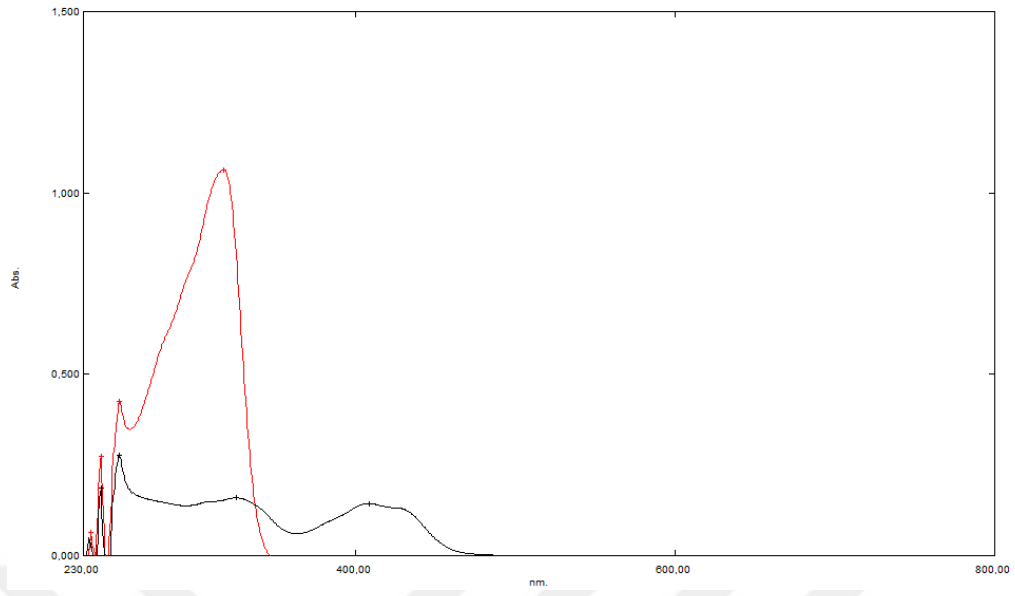
Bu çalışmada sentezlenen floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin her birinin ve bu sentezde kullanılan aldehitlerinin her birinin UV-Vis spektrumu alınmıştır. Bu analiz için her bir maddenin 5 ppm'lik çözeltileri hazırlanmıştır. UV-Vis Spektroskopi sonuçları aşağıdaki şekil ve tablolarda gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Piren-1-karbaldehit (kırmızı) ve Piren oksazolon boronik asit (siyah) bileşiklerinin UV-Vis spektrumu

Tablo 4.1. Piren-1-karbaldehit ve piren oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorban değerleri

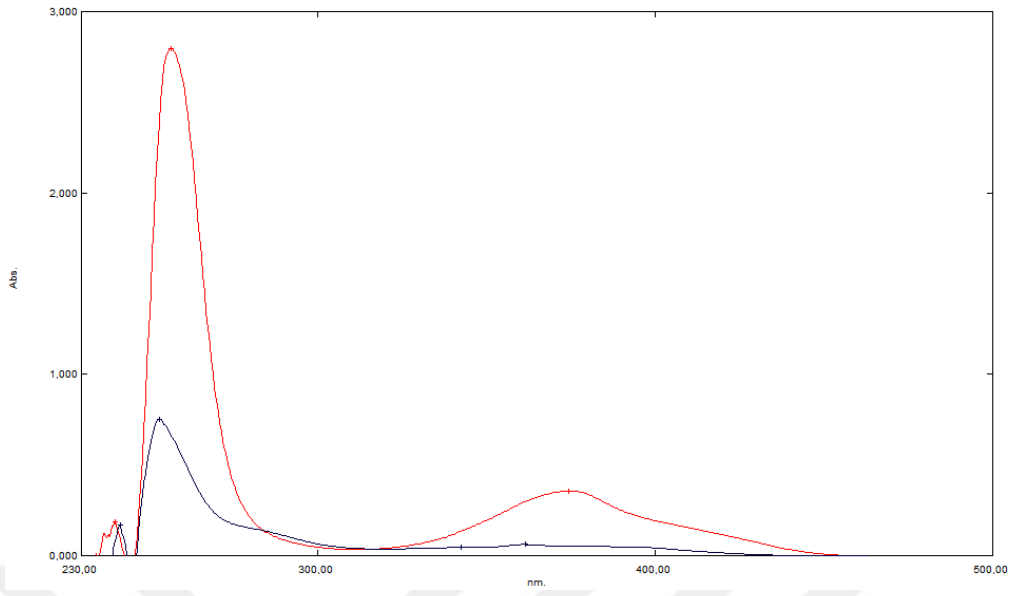
Molekül	Dalgaboyu (nm) $\lambda_{\max}$	Maksimum Absorbans
Piren-1-karbaldehit	289	0.195
Piren Oksazolon Boronik Asit (4a)	252.50	0.331



Şekil 4.2. Floren-2-karbaldehit (kırmızı) ve Floren oksazolon boronik asit (siyah) bileşiklerinin UV-Vis spektrumu

Tablo 4.2. Floren-2-karbaldehit ve Floren oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorbans değerleri

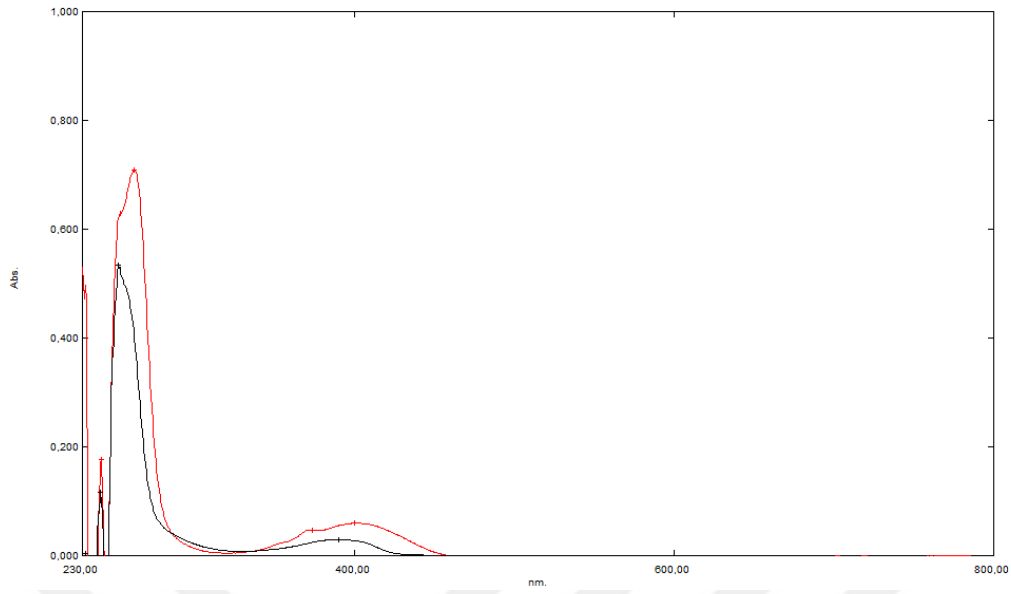
Molekül	Dalgaboyu (nm) $\lambda_{\max}$	Maksimum Absorbans
Floren-2-karbaldehit	317.50	1.064
Floren Oksazolon Boronik Asit (4b)	252.50	0.277



Şekil 4.3. Akridin-9-karbaldehit (kırmızı) ve Akridin oksazolon boronik asit (siyah) bileşiklerinin UV-Vis spektrumu

Tablo 4.3. Akridin-9-karbaldehit ve Akridin oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorban değerleri

Molekül	Dalgaboyu (nm) $\lambda_{\max}$	Maksimum Absorbans
Akridin-9-karbaldehit	257	2.798
Akridin Oksazolon Boronik Asit (4c)	253	0.751



Şekil 4.4. Antrasen-9-karbaldehit (kırmızı) ve Antrasen oksazolon boronik asit (siyah) bileşiklerinin UV-Vis spektrumu

Tablo 4.4. Antrasen-9-karbaldehit ve Antrasen oksazolon boronik asidin UV-Vis spektrum absorbans değerleri

Molekül	Dalgaboyu (nm) $\lambda_{\max}$	Maksimum Absorbans
Antrasen-9-karbaldehit	265.50	0.709
Antrasen Oksazolon Boronik Asit (4d)	252.50	0.534

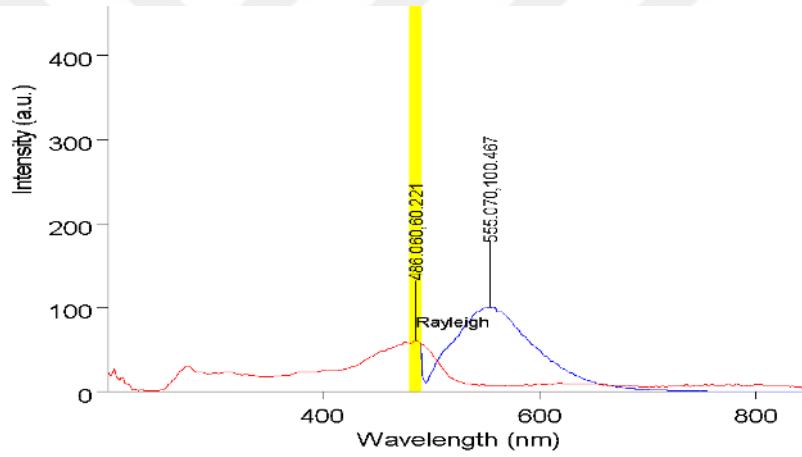
Bu ölçümlere bakarak sentezde kullanılan aldehitler ile oksazolon boronik asitlerin UV-Vis spektrumlarının farklı olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen türevlerin piklerinin aldehitlerin piklerine göre daha yayvan olduğu ve aldehitler ile türevlerin dalgaboyları ve maksimum absorbans değerlerinin de farklı olduğu görülmüştür.

4.2. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin NMR Analizleri

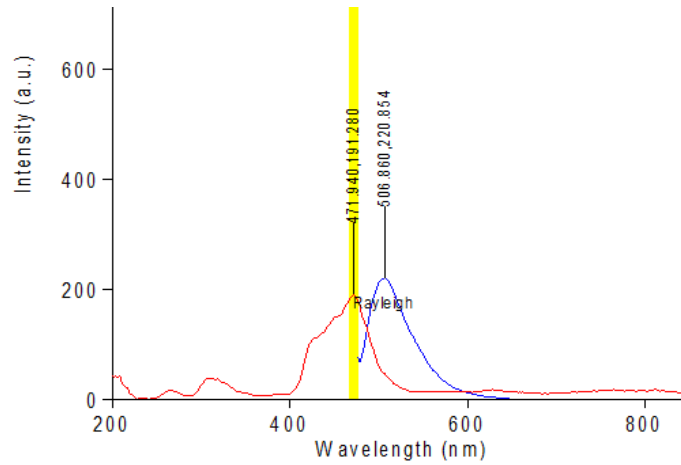
Sentezlenen 2-(4-boronobenzil) glisin, Antrasen-9-karbkarbaldehit ve floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar ekler kısmında mevcuttur.

4.3. Floresans Prob Taşıyan Oksazolon Boronik Asitlerin Floresans Analizleri

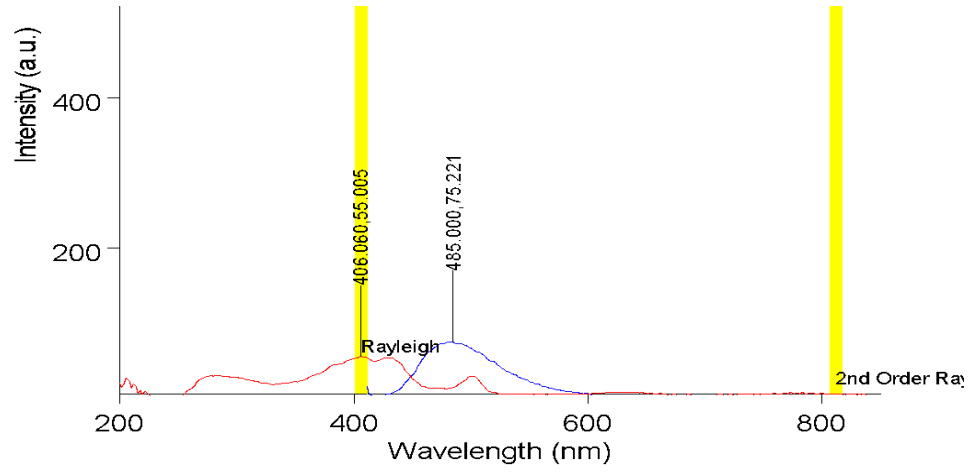
Sentezlenen floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin ve bunları sentezlerken kullanılan aldehitlerinin her birinin DMSO içinde 1 ppm'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Daha sonra her bir türevin genel floresans taraması yapılmıştır. Böylece her bir türev için uyarılma dalgaboyları ve uyarılma şiddetleri bulunmuştur. Sentezlenen türevlerin ve aldehitlerin floresans spektrumları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



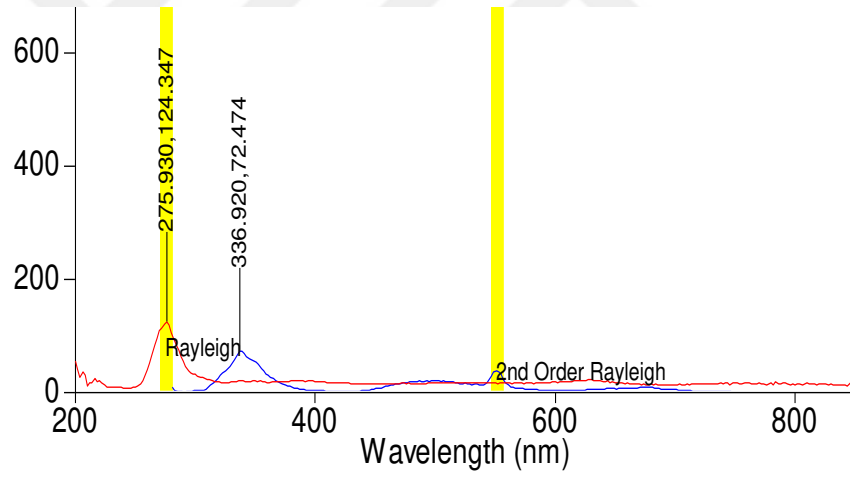
Şekil 4.5. Piren oksazolon boronik asit (4a) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)



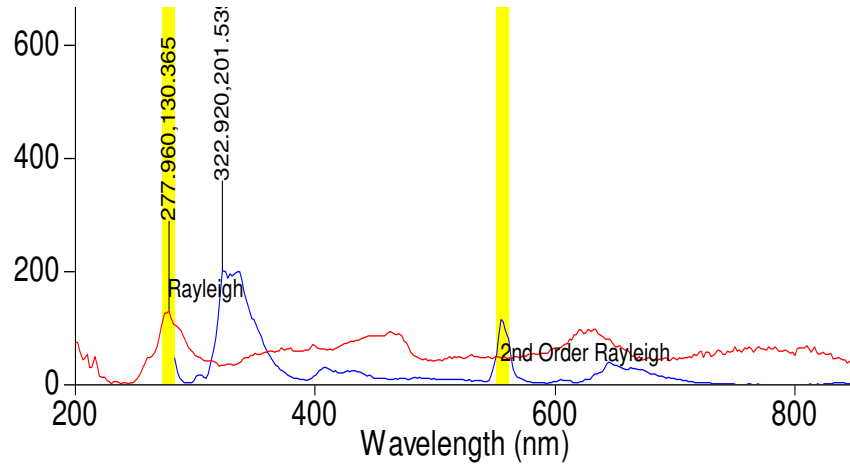
Şekil 4.6. Piren-1-karbaldehit floresans tarama spektrumu (0-800 nm)



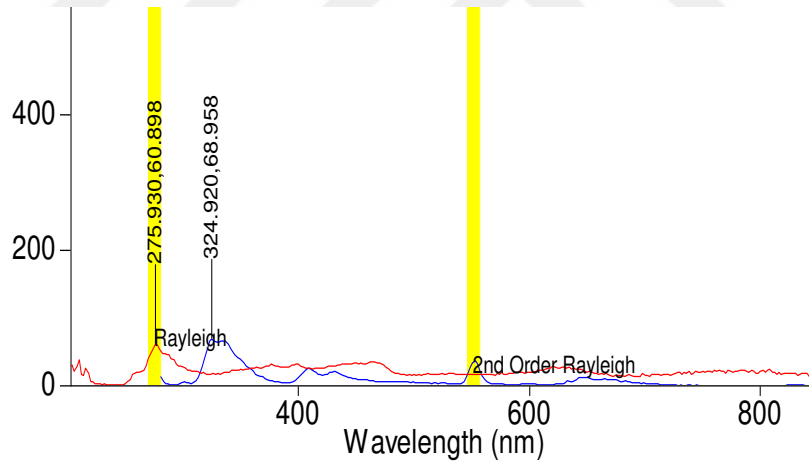
Şekil 4.7. Floren oksazolon boronik asit (4b) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)



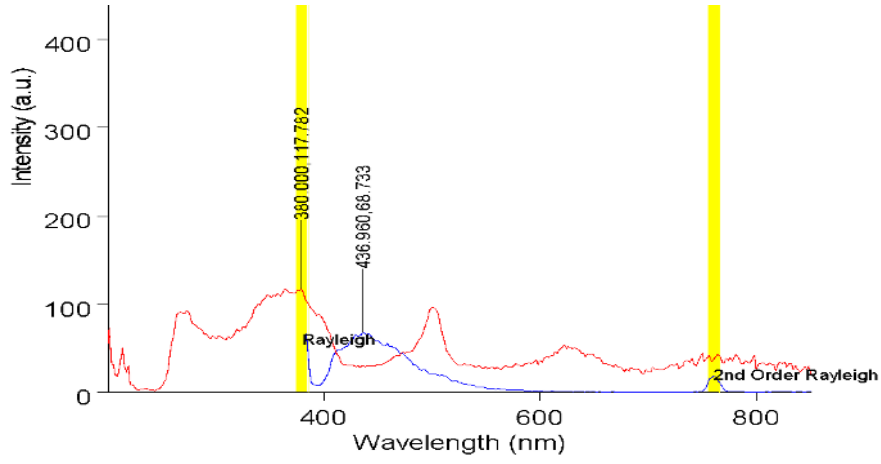
Şekil 4.8. Floren-2-karbaldehit floresans tarama spektrumu (0-800 nm)



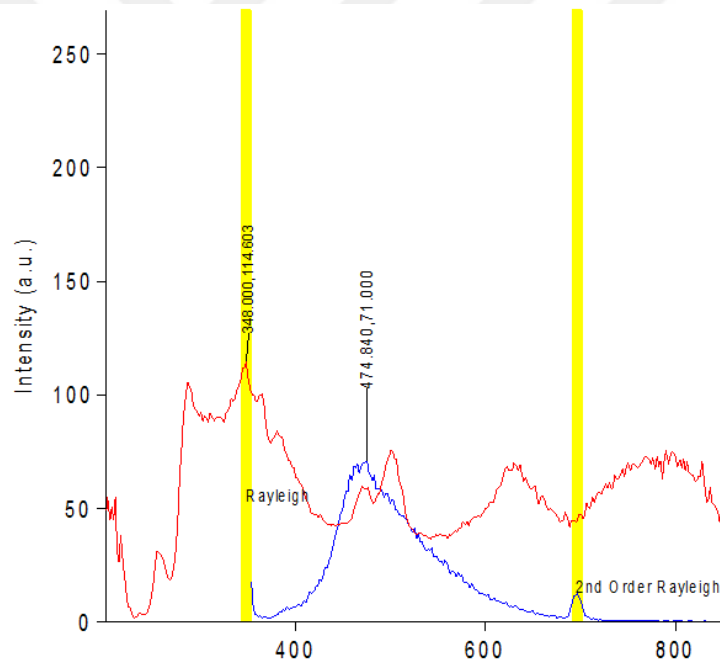
Şekil 4.9. Akridin oksazolon boronik asit (4c) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)



Şekil 4.10. Akridin-9-karbaldehit genel tarama spektrumu (0-800 nm)



Şekil 4.11. Antrasen oksazolon boronik asit (4d) floresans tarama spektrumu (0-800 nm)



Şekil 4.12. Antrasen-9-karbaldehit floresans tarama spektrumu (0-800 nm)

Tablo 4.5. Floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin floresans spektrumu verileri

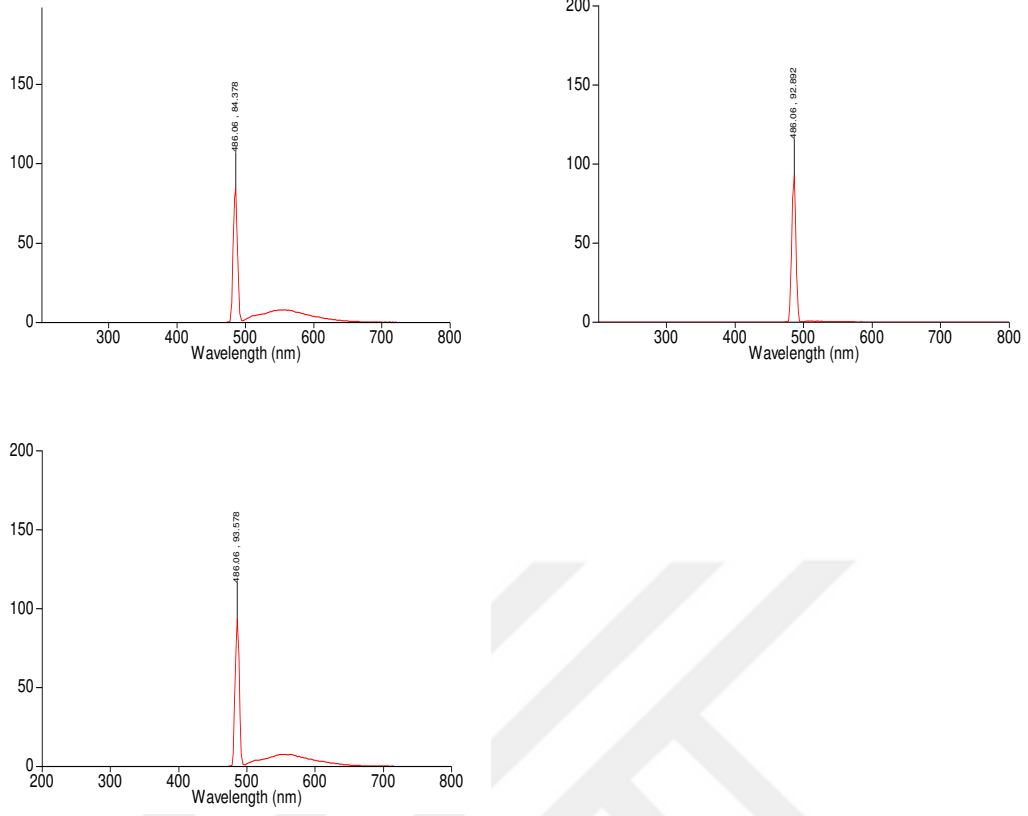
Madde	Floresans Değerleri	
	Uyarılma(nm)	Yayınım(nm)
Piren-1-karbaldehit	471.940	506.860
Piren oksazolon boronik asit(4a)	480.060	555.070
Floren-2-karbaldehit	275.930	336.920
Floren oksazolon boronik asit(4b)	406.060	485.000
Akridin-9-karbaldehit	275.930	324.920
Akridin oksazolon boronik asit(4c)	227.960	322.920
Antrasen-9-karbaldehit	348.000	474.840
Atrasen oksazolon boronik asit(4d)	380.000	436.960

4.4. Floresans Prob Taşıyan Boronik Asitlerin Sialik Asit ve Hemaglutinin ile Etkileşimlerinin Floresans Analizleri

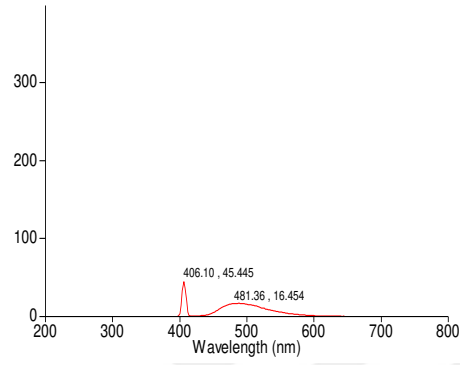
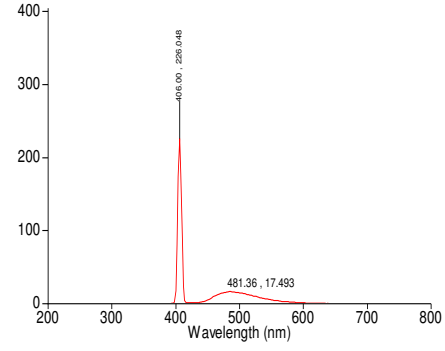
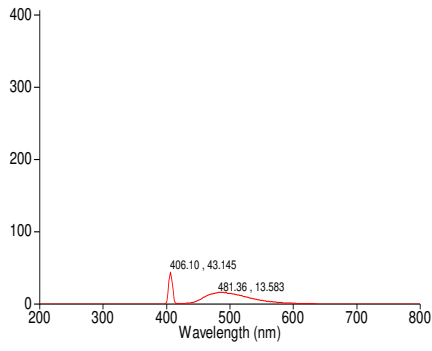
Floresans prob taşıyan oksazolon türevlerinin sialik asit ve hemaglutinin ile olan etkileşimleri floresans spektrumu değişimleri incelenmiştir. Türevlerin DMSO içinde 1 ppm'lik sırasıyla pH 4, 7 ve 10 olmak üzere çözeltileri hazırlanmıştır. Sialik asit ve hemaglutinininde DMSO içinde 1'er ppm'lik çözeltileri hazırlanmıştır.

4.4.1. pH Farklılığının Etkisi

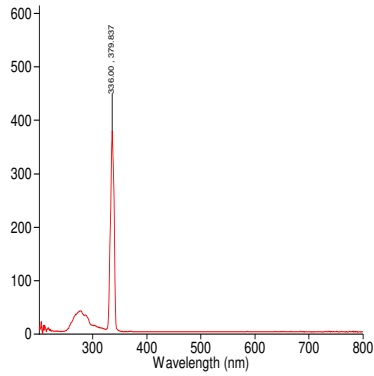
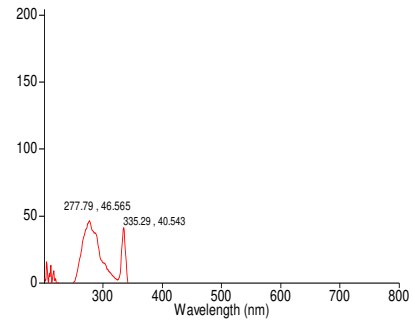
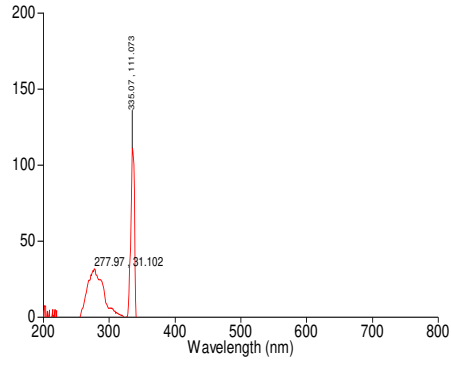
Floresans prob taşıyan boronik asit türevlerinin sırasıyla pH 4, 7 ve 10 olmak üzere 3 farklı pH'ta 5'er mL çözeltileri hazırlanarak floresans değerleri ölçülmüştür. Sentezlenen türevlerin farklı pH'larda floresans şiddetlerindeki değişimleri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



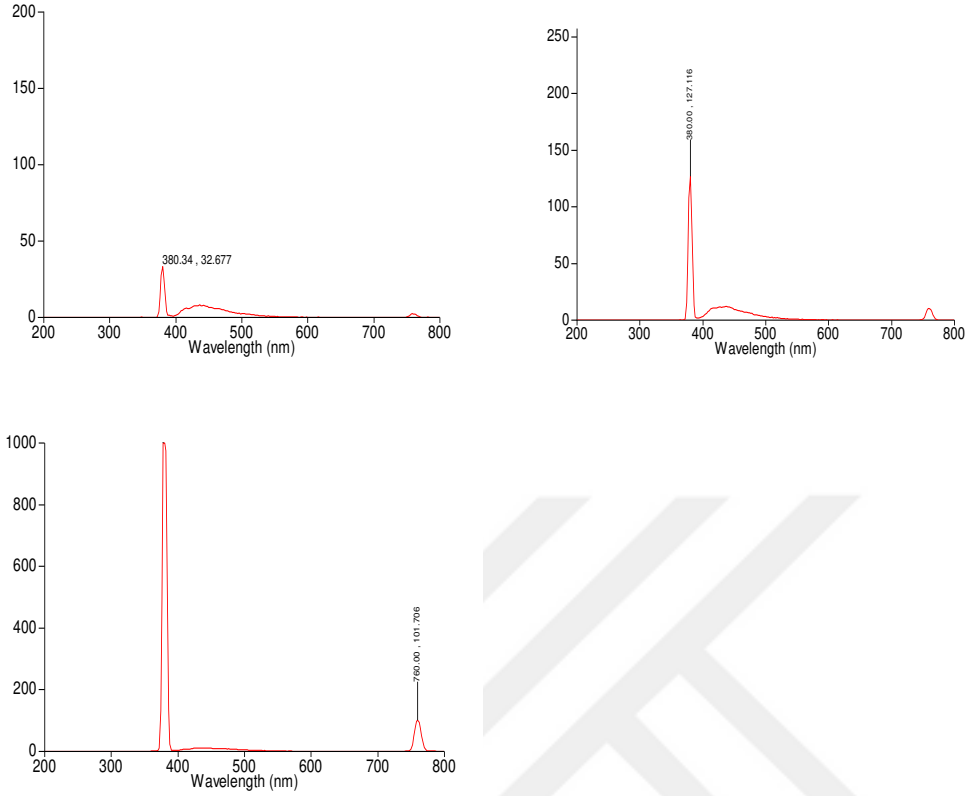
Şekil 4.13. Piren oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)



Şekil 4.14. Floren oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)



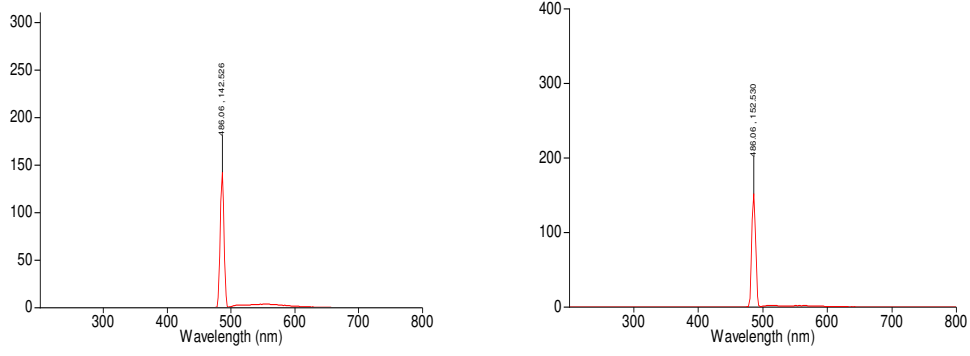
Şekil 4.15. Akridin oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)



Şekil 4.16. Antrasen oksazolon boronik asidin floresans spektrumları (sırasıyla pH 10, 7 ve 4)

4.4.2. Piren Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin İle Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri

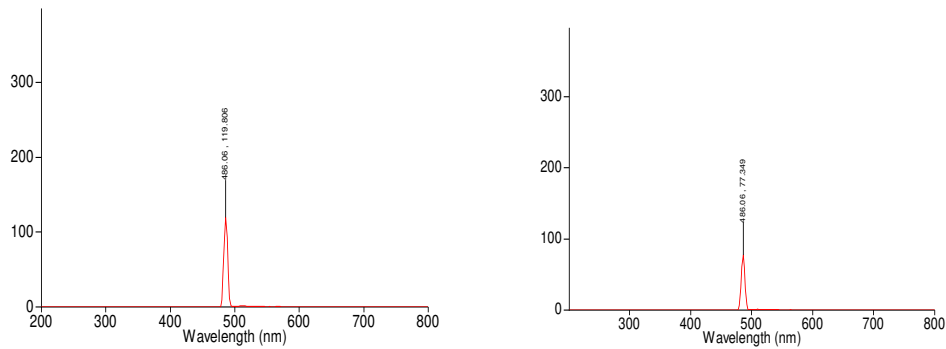
Sentezlenen piren oksazolon boronik asidin 1 ppm'lik pH 4, 7 ve 10 çözeltileri hazırlanıp floresansları ölçülerek 3'er mL alınıp her birinin üzerine 1 ppm'lik 3'er mL sialik asit eklenmiştir. 2 gün karıştırıldıktan sonra yeniden floresans değerleri ölçülmüştür. Son olarak floresans değerleri ölçülen bu çözeltiler üzerine 3'er mL hemaglutinin eklenmiş ve 2 gün karıştırıldıktan sonra floresans değerleri ölçülmüştür. Bu floresans ölçümleri Şekil 4.17, 4.18 ve 4.19'da ve Tablo 4.6, 4.7 ve 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.17. *pH 10’da Piren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 486 nm’deki floresans spektrumları*

Tablo 4.6. *Piren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10’da etkileşimlerinin floresans sonuçları*

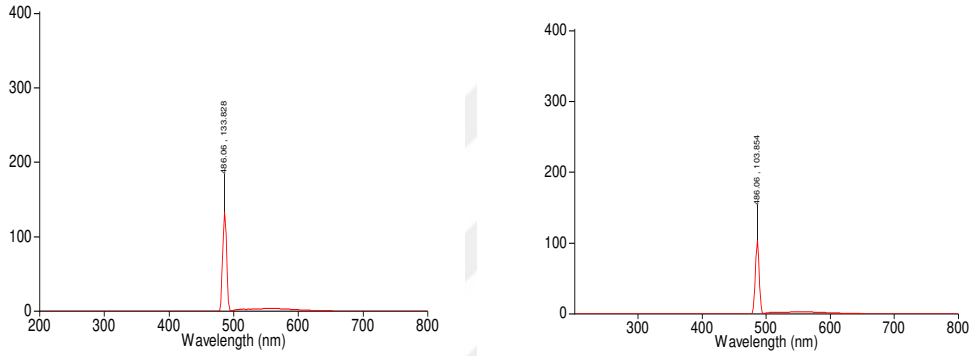
	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4a	486.06	84.378
4a +Sialik asit	486.06	142.526
4a + Sialik asit + Hemaglutinin	486.06	152.520



Şekil 4.18. *pH 7’de Piren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 486 nm’deki floresans spektrumları*

Tablo 4.7. Piren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4a	486.06	92.892
4a +Sialik asit	486.06	119.806
4a + Sialik asit + Hemaglutinin	486.06	77.349



Şekil 4.19. pH 4’de Piren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 486 nm’deki floresans spektrumları

Tablo 4.8. Piren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

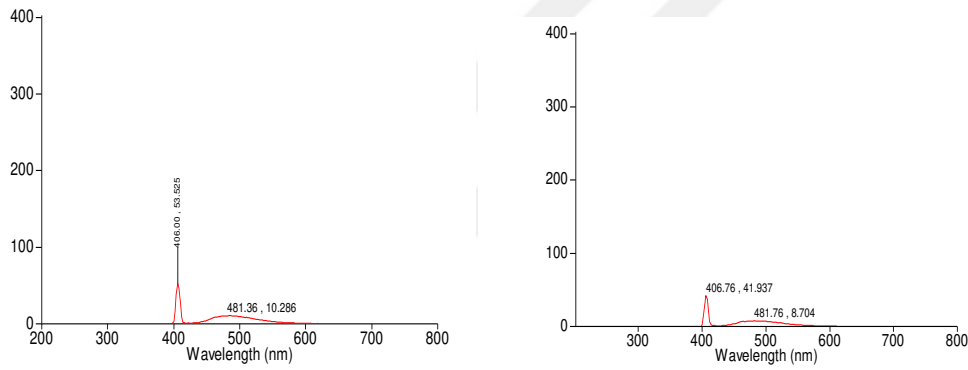
	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4a	486.06	93.578
4a +Sialik asit	486.06	133.828
4a + Sialik asit + Hemaglutinin	486.06	103.854

Piren oksazolon boronik asit ile sialik asit ve hemaglutinin arasındaki etkileşim sonunda uyarılma şiddetlerinin değiştiği görülmüştür. pH 10’da uyarılma şiddetinin sialik

asit + hemaglutinin eklendiğinde arttığı fakat pH 7’de ve pH 4’te uyarılma şiddetlerinin sialik asit ile olan etkileşiminde arttığı, hemaglutinin ilavesiyle azaldığı görülmüştür.

4.4.3. Floren Antrasen Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri

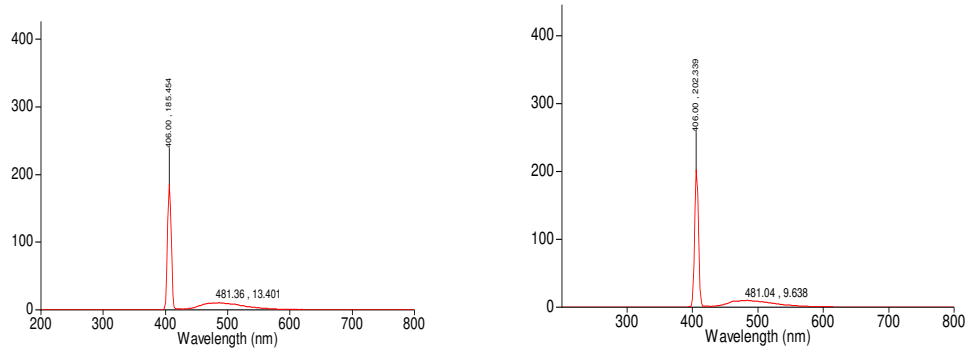
Sentezlenen Floren oksazolon boronik asidin 1 ppm’lik pH 4, 7 ve 10 çözeltileri hazırlanıp floresansları ölçüldükten sonra 3’er mL alınıp her bir çözeltinin üzerine 1ppm’lik 3’er mL sialik asit eklenmiştir. 2 gün karıştırıldıktan sonra yeniden floresans değerleri ölçülmüştür. Son olarak floresans değerleri ölçülen bu çözeltiler üzerine 3’er mL hemaglutinin eklenmiş ve 2 gün karıştırıldıktan sonra floresans değerleri ölçülmüştür. Bu floresans ölçümleri Şekil 4.20, 4.21 ve 4.22’de ve Tablo 4.9, 4.10 ve 4.11’de gösterilmiştir.



Şekil 4.20. pH 10’da Floren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 406 nm’deki floresans spektrumları

Tablo 4.9. Floren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10’da etkileşimlerinin floresans sonuçları

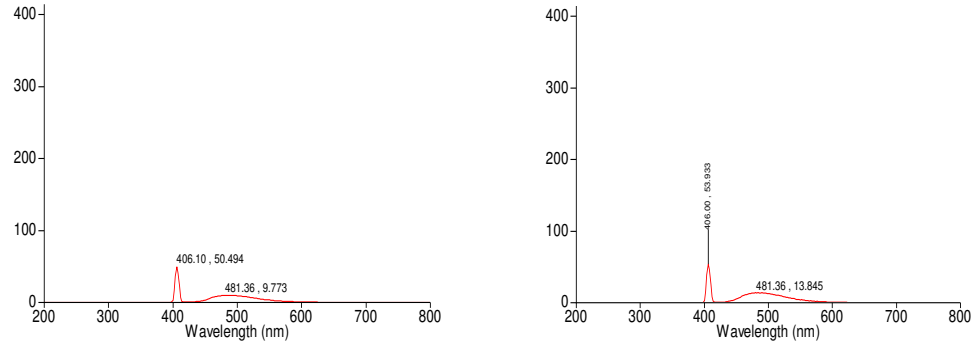
	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4b	406.10	43.145
4b +Sialik asit	406.00	53.525
4b + Sialik asit + Hemaglutinin	406.76	41.937



Şekil 4.21. pH 7’de Floren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 406 nm’deki floresans spektrumları

Tablo 4.10. Floren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4b	406	226.048
4b +Sialik asit	406	185.454
4b + Sialik asit + Hemaglutinin	406	202.339



Şekil 4.22. pH 4’de Floren oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 406 nm’deki floresans spektrumları

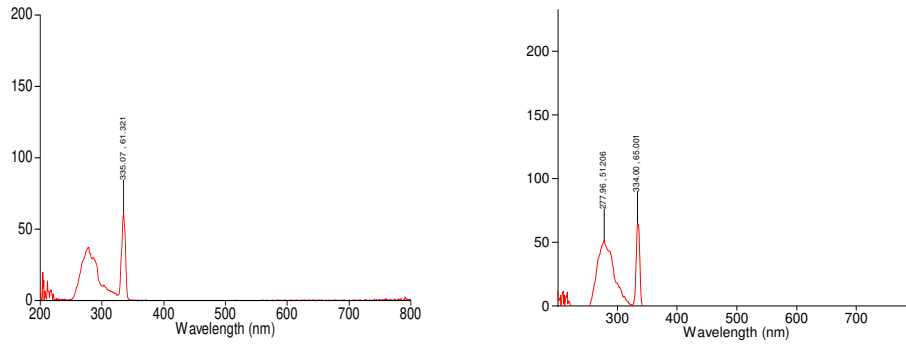
Tablo 4.11. Floren oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4b	406.10	45.455
4b +Sialik asit	406.10	50.494
4b + Sialik asit + Hemaglutinin	406.00	53.933

Floren oksazolon boronik asit ile sialik asit ve hemaglutinin etkileşimleri incelendiğinde floresanslarının uyarılma şiddetlerinin değiştiği görülmüştür. pH 10 ve pH 4’de floresans şiddetlerinin çok değişmediği, pH 7’de ise sialik asit ile olan etkileşiminde şiddetin azaldığı fakat hemaglutinin ilavesiyle şiddetin yeniden arttığı görülmüştür.

4.4.4. Akridin Antrasen Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri

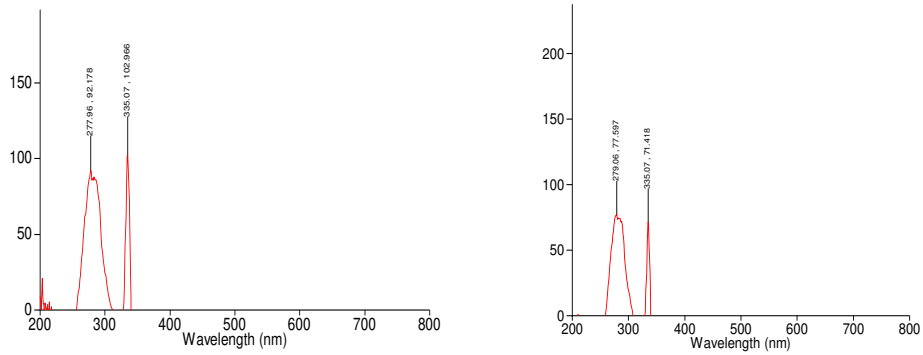
Sentezlenen Akridin oksazolon boronik asidin 1ppm’lik pH 4, 7 ve 10 hazırlanıp floresansları ölçülen çözeltilerinden 3’er mL alınıp her bir çözeltinin üzerine 3’er mL sialik asit eklenmiştir. 2 gün karıştırıldıktan sonra yeniden floresans değerleri ölçülmüştür. Son olarak floresans değerleri ölçülen bu çözeltiler üzerine 3’er mL hemaglutinin eklenmiş ve 2 gün karıştırıldıktan sonra floresans değerleri ölçülmüştür. Bu floresans ölçümleri Şekil 4.23, 4.24 ve 4.25’de ve Tablo 4.12, 4.13 ve 4.14’de gösterilmiştir.



Şekil 4.23. pH 10'da Akridin oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 335 nm'deki floresans spektrumları

Tablo 4.12. Akridin oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10'da etkileşimlerinin floresans sonuçları

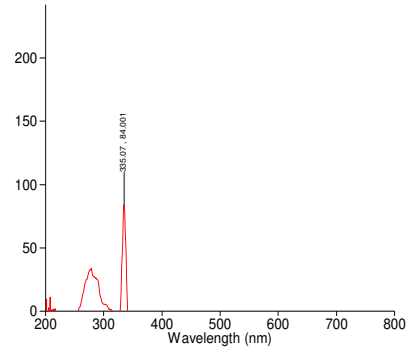
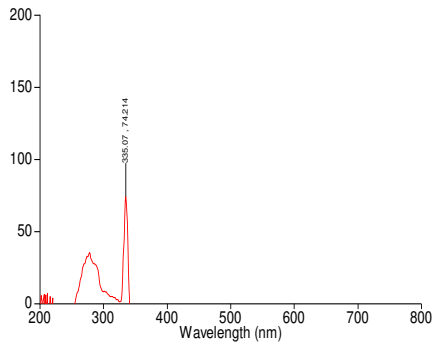
	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4c	335.07	111.073
4c +Sialik asit	335.07	61.321
4c + Sialik asit + Hemaglutinin	277.96	51.206
	334.00	65.001



Şekil 4.24. pH 7'de Akridin oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 335 nm'deki floresans spektrumları

Tablo 4.13. Akridin oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4c	277.79	46.565
	335.29	40.543
4c +Sialik asit	277.98	92.178
	335.07	102.966
4c +Sialik asit + Hemaglutinin	279.06	77.597
	335.07	71.418



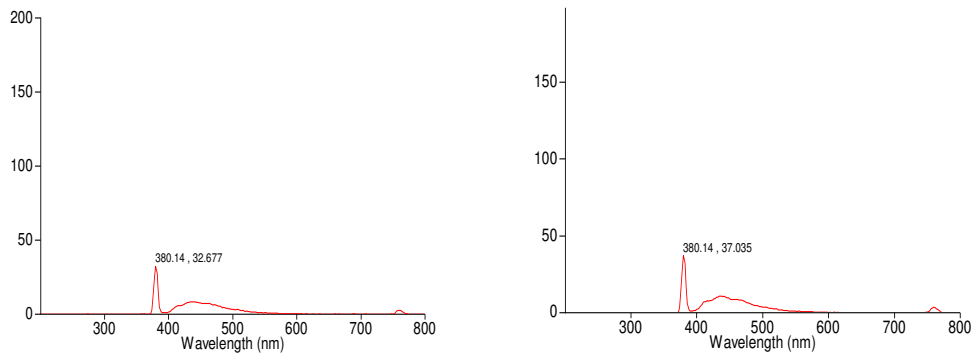
Şekil 4.25. pH 4’de Akridin oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileştirisi sonucunda 335 nm’deki floresans spektrumları

Tablo 4.14. Akridin oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4c	336.00	379.837
4c +Sialik asit	335.07	74.214
4c +Sialik asit + Hemaglutinin	335.07	84.001

4.4.5. Antrasen Oksazolon Boronik Asidin NANA ve NANA-Hemaglutinin ile Olan Etkileşimlerinin Floresans Analizleri

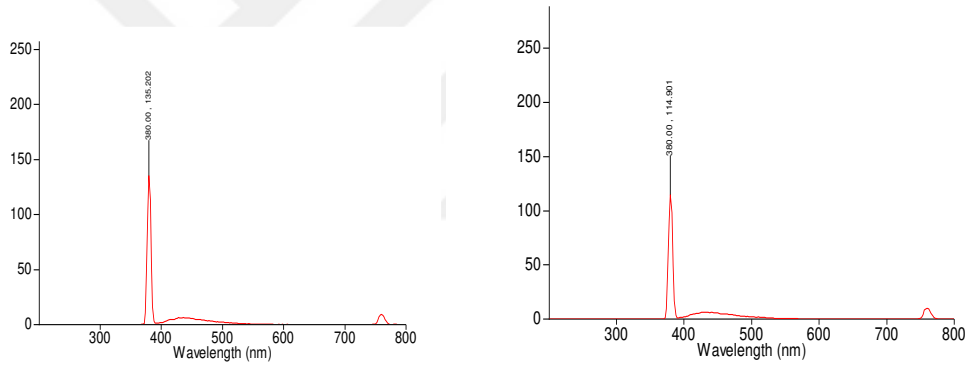
Sentezlenen Antrasen oksazolon boronik asidin 1 ppm’lik pH 4, 7 ve 10 çözeltileri hazırlanıp floresansları ölçüldükten sonra 3’er mL alınıp her bir çözeltinin üzerine 1ppm’lik 3’er mL sialik asit eklenmiştir. 2 gün karıştırıldıktan sonra yeniden floresans değerleri ölçülmüştür. Son olarak floresans değerleri ölçülen bu çözeltiler üzerine 3’er mL hemaglutinin eklenmiş ve 2 gün karıştırıldıktan sonra floresans değerleri ölçülmüştür. Bu floresans ölçümleri Şekil 4.26, 4.27 ve 4.28’de ve Tablo 4.15, 4.16 ve 4.17’de gösterilmiştir.



Şekil 4.26. pH 10’da Antrasen oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 380 nm’deki floresans spektrumları

Tablo 4.15. Antrasen oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 10'da etkileşimlerinin floresans sonuçları

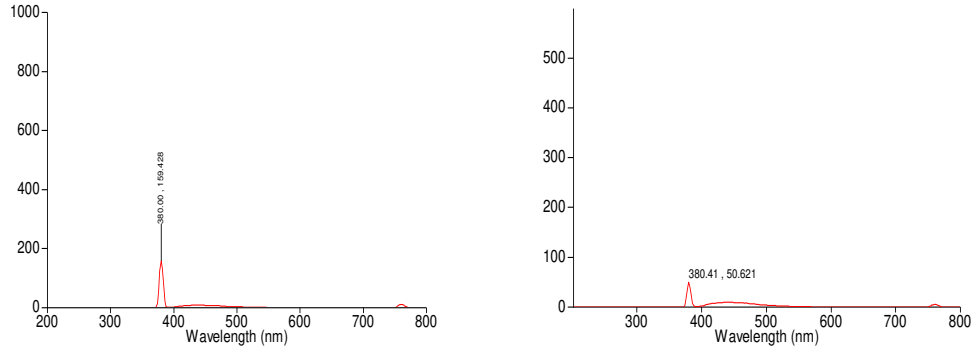
	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4d	380.34	32.677
4d +Sialik asit	380.35	32.677
4d + Sialik asit + Hemaglutinin	380.34	37.035



Şekil 4.27. pH 7'de Antrasen oksazolon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 380 nm'deki floresans spektrumları

Tablo 4.16. Antrasen oksazolon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 7'de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4d	380.00	127.116
4d +Sialik asit	380.00	135.202
4d + Sialik asit + Hemaglutinin	380.00	114.901



Şekil 4.28. pH 4’de Antrasen oksazon boronik asit, sialik asit ve sialik asit + hemaglutinin ile etkileşmesi sonucunda 380 nm’deki floresans spektrumları

Tablo 4.17. Antrasen oksazon boronik asidin sialik asit ve hemaglutinin ile pH 4’de etkileşimlerinin floresans sonuçları

	Uyarılma Dalgaboyu(nm)	Uyarılma Şiddeti
4d	378.00	999.854
4d +Sialik asit	380.00	159.428
4d + Sialik asit + Hemaglutinin	380.00	50.621

Antrasen oksazon boronik asit ile sialik asit ve hemaglutinin etkileşimleri incelendiğinden uyarılma şiddetinin değiştiği görülmüştür. pH 10’da floresans şiddetinin çok az olduğu ve etkileşimlerden sonra şiddetin neredeyse değişmediği, pH 7’de ise floresans şiddetinin çok az değiştiği görülmüştür. pH 4’de uyarılma şiddetinin sialik asit ile olan etkileşiminde floresans şiddetinin %84 oranında azaldığı, hemaglutinin eklendiğinde de floresans şiddetinin azalmaya devam ettiği görülmüştür.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada; üç basamaklı bir reaksiyonla floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevleri sentezlenmiştir. İlk aşamada 4-boronobenzoik asitten [4-(klorokarbonil)fenil] boronik asit elde edilmiştir. İkinci aşamada ise elde edilen madde ile glisinin reaksiyonundan 2-(4-boronobenzoil) glisin elde edilmiştir. Son aşamada ise 2-(4-boronobenzoil) glisin ile akridin, piren, antrasen ve floren aldehitlerinin reaksiyonları sonunda biyosensör olarak kullanılabilen oksazolon boronik asit türevleri sentezlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada kullanılan antrasen-9-karbaldehit tek aşamada sentezlenerek elde edilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen bütün giriş, ara ve son ürünler için gerekli literatür araştırması yapılmış ve en uygun koşullar elde edilecek şekilde yöntemler uygulanarak en yüksek verimle saf ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bu dört farklı floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin foto fiziksel özellikleri floresans spektroskopisi ve UV-Vis spektroskopisi analizleri ile yapı tayin analizleri ise NMR spektroskopisi ile yapılmıştır.

Bu ölçümlere bakarak sentezde kullanılan aldehitler ile oksazolon boronik asitlerin UV-Vis spektrumlarının farklı olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen türevlerde $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri arttığı için türevlerin piklerinin aldehitlerin piklerine göre daha yayvan olması, aynı zamanda aldehitler ile türevlerin dalga boyları ve maksimum absorptans değerlerinin de farklı olması bu sentezlerin gerçekleştiği göstermektedir.

Sentezlenen 2-(4-boronobenzoil) glisinin, antrasen-9-karbaldehit ve oksazolon boronik asit türevlerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır.

2-(4-boronobenzoil) glisinine ait ^1H NMR spektrumunda, 12.65 ppm'de görülen yayvan sinyal glisinin karboksilik asit ($-\text{COOH}$) grubuna aittir. 8.83 ppm'de kaydedilen triplet sinyal amit (NH) grubuna aittir. Bu sinyal komşu karbon üzerindeki iki proton tarafından yarılmıştır. 8.21 ppm'de görülen yayvan iki protonluk sinyal boronik asit fonksiyonuna aittir. Sırasıyla 7.88 ve 7.83 ppm'de görülen ikişer protonluk iki dublet sinyal p-disübsitite benzenin karakteristik aromatik sinyalleridir. Son olarak 3.95 ppm'de kaydedilen dublet sinyal amin ve karboksi fonksiyonları arasında kalan metilen ($-\text{CH}_2$)

protonlarına aittir ve komşusundaki amit proton tarafından ikiye yarılmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda ise COOH grubuna ait pik 171.79 ppm'de, C=O grubuna ait pik 166.96, aromatik halkaya ait C pikleri 135.45, 134.44, 128.50, 126.55 ppm'de ve glisin grubuna ait CH_2 'nin C piki 41.67 ppm'de görülmüştür.

Antrasen-9-karbaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 11.5 ppm'de görülen sinyal -CHO grubuna aittir. 9.0 ppm'de görülen dublet sinyal H_b 'ye aittir. Bu sinyal komşu protonu H_c tarafından yarılmıştır. 8.7 ppm'de görülen singlet sinyal H_f 'ye aittir. Bu protonun etrafında komşu protonu olmadığı için sinyali yarılmamıştır. 8.07 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyal H_e 'e aittir. Bu sinyal komşu protonu H_d tarafından yarılmıştır. 7.7 ppm'de görülen ddd sinyal H_c 'ye aittir. Bu sinyal komşu protonları H_d , H_e tarafından triplete yarıp daha sonra uzak etkileşime neden olan H_b protonları tarafından dublete yarılmıştır. Son olarak 7.57 ppm'de görülen triplet sinyal H_d 'ye aittir. Bu sinyal antrasen halkası üzerinde bulunan komşu protonları H_c ve H_e tarafından yarılmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda C=O grubuna ait C piki 192.99 ppm ve antrasene ait aromatik C pikleri 132.14-123.56 ppm aralığında olduğu görülmüştür. ^1H NMR spektrumunda görülen 11.5 ppm de görülen singlet -CHO piki ve ^{13}C NMR spektrumunda C=O grubuna ait C piki bu sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.

4a türevine ait ^1H NMR spektrumunda 9.55 ppm'de görülen dublet sinyal piren aromatik protonu olan H_e 'ye aittir. Bu proton komşu protonu olan H_f tarafından yarılmıştır. 8.76 ppm'de görülen triplet sinyal piren halkasında bulunan H_j protonuna aittir. Bu proton komşu H_k ve H_i protonları tarafından yarılmıştır. 8.5-8.3 ppm aralığında görülen yayvan sinyal boronik asit fonksiyonunda ki iki protona aittir. Ayrıca sırasıyla 8.45, 8.4, 8.33, 8.27 ve 8.25 ppm değerlerinde görülen dublet sinyaller piren halkasındaki sırasıyla H_m , H_l , H_g , H_i , H_k ve H_h protonlarına aittir. Bu protonlar komşu protonları tarafından yarılmıştır. 8.37 ppm'de singlet sinyal oksazolon iskeleti ile piren arasında bulunan metilen (-CH) grubuna aittir. Sırasıyla 8.15 ve 8.05 ppm'de görülen ikişer protonluk iki dublet sinyal p-disüstitüe benzenin karakteristik aromatik sinyalleridir. Son olarak yine 8.05 ppm'de görülen dublet sinyal H_f protonuna aittir. Bu proton komşu H_e tarafından yarılmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda ise oksazolon halkasında bulunan C=O grubuna ait C piki 167.49 ppm'de, oksazolon halkasında bulunan N=C grubuna ait piki 161.11 ppm'de, oksazolon halkası ile piren arasında kalan metilen grubuna ait C pikleri

137.37, 128.04 ve fenil boronik asit ve pirene ait aromatik C pikleri 138.26-123.18 ppm aralığında olduğu görülmüştür.

4b türevine ait ^1H NMR spektrumunda, 8.55 ppm'de görülen singlet sinyal oksazolon iskeleti ile piren arasında bulunan metilen (-CH) grubuna aittir. 8.4 ppm'de görülen singlet sinyal H_e protonuna aittir. 8.35 ppm'de görülen dublet sinyal H_j protonuna aittir. Bu sinyal komşu H_i protonu tarafından yarılmıştır. 8.15 ve 8.07 ppm görülen ikişer protonluk iki dublet sinyal p-disüstitüe benzenin karakteristik aromatik sinyalleridir. 8.05 ppm'de görülen dd sinyal H_g protonlarına aittir. Bu sinyal komşu H_h protonları tarafından ilk olarak dublet yarılmış daha sonra uzaktan etkileşime neden olan yine H_h protonları tarafından dublet yarılmıştır. 7.65 ppm'de görülen dublet sinyal H_i protonuna aittir. Bu sinyal komşu H_j protonu tarafından yarılmıştır. 7.45 ppm'de görülen ddd sinyal H_h protonuna aittir. Bu sinyal komşu H_g ve birbirleri ile etkileşimlerinden dolayı ilk olarak triplet, daha sonra H_g protonları ile olan uzak etkileşimlerinden dolayı dublet yarılmıştır. Son olarak 4.0 ppm'de görülen singlet sinyal floren halkasında bulunan $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir. ^{13}C NMR spektrumunda ise oksazolon halkasında bulunan $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait C piki 167.5 ppm'de, oksazolon halkasında bulunan $\text{N}=\text{C}$ grubuna ait piki 163.19 ppm'de, oksazolon halkası ile floren arasında kalan metilen grubuna ait C pikleri 132.38, 127.54 ve fenil boronik asit ve florene ait aromatik C pikleri 144.84-121.02 ppm aralığında olduğu görülmüştür.

4c türevinin ^1H NMR spektrumunda 9.3 ppm'de görülen yayvan sinyal boronik asit fonksiyonuna aittir. 8.25 ppm'de görülen singlet sinyal oksazolon iskeleti ile piren arasında bulunan metilen grubuna aittir. 8.2 ppm'de görülen dublet sinyal akridin halkasındaki H_e protonlarına aittir. Bu sinyal komşu H_f protonları tarafından yarılmıştır. 8.15 ppm'de görülen dublet sinyal akridin halkasındaki H_h protonlarına aittir. Bu sinyal komşu H_g protonları tarafından yarılmıştır. 7.88 ppm'de görülen triplet sinyal akridin halkasındaki H_f protonlarına aittir. Bu sinyal komşu protonları H_e ve H_g tarafından yarılmıştır. Sırasıyla 7.83 ve 7.75 ppm'de görülen ikişer protonluk iki dublet sinyal p-disüstitüe benzenin karakteristik aromatik sinyalleridir. Son olarak 7.6 ppm'de görülen triplet sinyal akridin halkasındaki H_g protonlarına aittir. Bu proton komşu H_f ve H_h protonları tarafından yarılmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda ise oksazolon halkasında bulunan $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait C piki 166.43 ppm'de, oksazolon halkasında bulunan $\text{N}=\text{C}$ grubuna ait C piki 160.35 ppm'de, oksazolon halkası ile akridin arasında kalan metilen

grubuna ait C pikleri 141.86, 121.72 ve fenil boronik asit ve akridine ait aromatik C pikleri 149.44-123.14 ppm aralığında olduğu görülmüştür.

4d türevinin ^1H NMR spektrumunda 8.77 ppm'de görülen singlet sinyal H_i protonuna aittir. Bu sinyal etrafında etkileşime uğrayabileceği proton olmadığı için yarılmamıştır. 8.3 ppm'de görülen dublet sinyal oksazolon iskeleti ile piren arasında bulunan metilen (-CH) grubuna aittir. Bu sinyal H_e protonu ile uzak etkileşiminden dolayı yarılmıştır. 8.3 ppm'de görülen dublet sinyal H_e protonlarına aittir. Bu sinyal H_f protonları tarafından yarılmıştır. 8.2 ppm'de görülen yayvan iki protonluk sinyal boronik asit fonksiyonuna aittir. 8.17 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyal H_h 'ye aittir. Bu sinyal komşu H_g protonları tarafından yarılmıştır. Sırasıyla 7.9 ve 7.83 ppm'de görülen ikişer protonluk iki dublet sinyal p-disüstitüe benzenin karakteristik aromatik sinyalleridir. Son olarak 7.6 ppm'de görülen multipler sinyal dört protonluk H_f ve H_g protonlarına aittir. Bu sinyal komşu H_e , H_h ve birbirleri ile olan etkileşimleri yüzünden çoklu yarılmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda ise oksazolon halkasında bulunan C=O grubuna ait C piki 167.49 ppm'de, oksazolon halkasında bulunan N=C grubuna ait piki 161.11 ppm'de, oksazolon halkası ile antrasen arasında kalan metilen grubuna ait C pikleri 138.35, 127.50 ve fenil boronik asit ve antrasene ait aromatik C pikleri 135.09-126.20 ppm aralığında olduğu görülmüştür.

İlk olarak 4-boronobenzoik asit yapısındaki hidroksi grubuyla iyi bir çıkıcı grup olan Cl yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu ürün saflaştırılmadan glisin ile reaksiyonu gerçekleştirilerek reaksiyon sonunda elde edilen ürünün NMR spektrum sonuçlarına bakıldığında glisinin ucunda bulunan NH_2 'e komşu CH_2 'ye ait protonların dublet yarılmaması bu reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Bu ürün yine saflaştırılmadan floresans aldehytler ile reaksiyona sokularak sentezlenmek istenen floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevleri elde edilmiştir. Bu türevlerin sentezlerinin gerçekleştiği NMR spektrumları analizleri ile anlaşılmaktadır. Türevlerin (4a-d) ^1H NMR spektrumları incelendiğinde 2-(4-boronobenzoil) glisin ^1H NMR spektrumunda bulunan -COOH grubuna ait singlet protonun ve -NH grubuna ait triplet protonun görülmemesi türevlerin sentezlendiğini göstermektedir. Aynı zamanda türevlerin ^1H NMR spektrumlarında 8.2-9.0 ppm arasında görülen oksazolon iskeleti ve floresans prob aralarında bulunan metilen grubuna ait singlet protonu da bu sentezlerin

gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca kullanılan aldehitlere ait –CHO sinyallerinin de spektrumlarda görülmemesi diğer bir kanıttır.

Floresans spektrumları incelendiğinde aldehitler ile türevlerin farklı dalgaboylarında uyarma verdiği görülmüştür. Ayrıca sialik asit ve hemaglutinin ile olan etkileşimlerinde floresans şiddetlerinin değiştiği, uyarılma dalgaboylarının ise değişmediği görülmüştür.

Boronik asit-diol etkileşimlerinin pH'a bağlı olduğunu gösteren ve sialik asit ile olan etkileşimlerinin de pH ile değişebildiğini gösteren birçok çalışma vardır [112]. Sialik asitlerin, her ikisi de boronik asit grubuna bağlanabilen bir gliserol yan zinciri ve bir anomerik α -hidroksi asit grubu içerdiği bölüm 2.3.2'de anlatılmıştır. Aynı zamanda sialik asidin monoboratlar ile olan etkileşimleri hakkındaki önceki çalışmalarda pH azaldıkça boronik asit kısmının gliserol kuyruğundan anomerik merkeze kaydığını gösteren çalışmalar vardır [90]. Diğer bir çalışmada pH 2-8 arasında ise boronik asidin sialik asidin α -hidroksi grubuna bağlandığı, pH>8 ise gliserol yan zincirine bağlandığı NMR spektroskopisi ile tespit edilmiştir [113]. Hemaglutinin sialik asit ile özel olarak bağlandığı bölüm 2.3.2'de anlatılmıştır. Bu bağlanmaların; kuşlarda α -2,3 ve insanlarda α -2,6 glikozit bağları şeklinde olduğu da bilinmektedir [114]. Bu çalışmalardan yola çıkılarak sentezlenen boronik asit türevlerinin sialik asit ve sialik asidin hemaglutinin ile olan etkileşimlerinin floresans şiddetlerindeki değişimini incelemek için farklı pH'larda çözeltiler hazırlanmıştır. Çalışma için pH değerleri 4, 7 ve 10 olarak seçilmiştir. Buradaki amaç sentezlenen türevlerin asidik, nötr ve bazik ortamlarda nasıl değiştiğini ve dioller ile etkileşimlerinin nasıl farklılık gösterdiğini floresans şiddetlerinin değişimlerinden yararlanarak incelemektir. Aşağıdaki tabloda sentezlenen türevler ile biyokonjugatlarının etkileşimlerinin floresans şiddetlerindeki sonuçları verilmiştir.

Tablo 5.1. Floresans prob taşıyan boronik asit türevlerinin sialik asit ve hemaglutinin ile olan etkileşimlerinin floresans şiddetlerinin sonuçları

		pH 4	pH 7	pH 10
Piren oksazolon boronik asit (4a)	4a	93.578	92.892	84.378
	4a+SA	133.828	119.806	142.526
	4a+SA+HA	103.854	77.349	152.520
Floren oksazolon boronik asit (4b)	4b	45.455	226.048	43.145
	4b+ SA	50.494	185.454	53.525
	4b+SA+HA	53.933	202.239	41.937
Akridin oksazolon boronik asit (4c)	4c	379.837	40.543	111.073
	4c+ SA	74.214	102.966	61.321
	4c+SA+HA	65.001	71.418	84.001
Antrasen oksazolon boronik asit (4d)	4d	999.854	127.116	32.677
	4d+ SA	159.428	135.202	32.677
	4d+SA+HA	50.61	114.901	37.035

Yapılan çalışmalar sonunda 4a türevinin sialik asit ile olan etkileşimlerinde pH 4, 7 ve 10'da floresans şiddetlerinin arttığı görülmüştür. Hemaglutinin ile olan etkileşimlerin de ise pH 4 ve 7'de floresans şiddetinin azaldığı fakat pH 10'da arttığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre pH 4 ve 7'de boronik asidin sialik asidin α -hidroksi grubuyla bağlanıp, hemaglutinin ile olan etkileşiminden sonra floresans probun ayrıldığı söylenebilir. pH 10'da sialik asidin gliserol ucuna bağlandığında floresans şiddetinin arttığı görülmüştür. Hemaglutinin ile sialik asidin pH 10'da etkileşime girmediği bu yüzden floresans şiddetinin artmaya devam ettiği söylenebilir.

4b türevinin sialik asit ile olan etkileşiminden sonra pH 4 ve 10'da floresans şiddetinin arttığı fakat bu artışların çok fazla olmadığı yani sialik asit ile 4b türevinin etkileşiminin bu pH değerleri için sınırlı olduğu düşünülebilir. pH 7'de ise sialik asidin α -hidroksi grubuna bağlandığında floresans şiddetinin azaldığı görülmüştür. Hemaglutinin ile olan etkileşimlerinde ise pH 4'de şiddetin arttığı fakat bu artışın çok fazla olmadığı, pH 10'da azaldığı fakat bu azalmanın çok az olduğu ve pH 7'de floresans şiddetinin arttığı yani bağlandığı uçtan ayrıldığı söylenebilir.

4c türevinin sialik asit olan ile etkileşimlerinde pH 4 ve 10'da floresans şiddetinin azaldığı, pH 7'de ise floresans şiddetinin arttığı görülmüştür. pH 4'de α -hidroksi grubuna bağlandığında floresans şiddetinin azaldığı, pH 10'da ise sialik asidin gliserol ucuna bağlanarak floresans şiddetinin azaldığı görülmüştür. pH 7'de α -hidroksi grubuna bağlandığında floresans şiddetinin arttığı görülmüştür. Hemaglutinin ile olan etkileşimlerinde ise pH 4 ve 7'de floresansın azaldığı, pH 10'da arttığı görülmüştür. pH 4'de herhangi bir etkileşim olmadığı için floresans şiddetinin azaldığı, pH 7'de ise α -hidroksi grubuna bağlanan prob ayrıldığı için floresans şiddetinin azaldığı ve pH 10'da gliserol ucuna bağlı prob ayrıldığı için şiddetin arttığı düşünülebilir.

4 d türevinde pH 4'de floresans şiddetinin azaldığı, pH 7'de arttığı ve pH 10'da şiddetin değişmediği yani herhangi bir etkileşimin olmadığı görülmüştür. 4 d türevi pH 4'de sialik asidin α -hidroksi grubuna bağlandığında floresans şiddetinin azaldığı, pH 7'de ise yine sialik asidin α -hidroksi grubuna bağlandığında floresans şiddetinin arttığı görülmüştür. pH 10'da herhangi bir etkileşimin olmadığı floresans şiddetinin değişmemesinden anlaşılmaktadır. Hemaglutinin ile olan etkileşimlerinde pH 4 ve 7'de şiddetin azaldığı, pH 10'da ise floresans şiddetinin çok az arttığı görülmüştür. pH 4'de floresans probun sialik asitten ayrılmadığı için floresans şiddetinin azalmaya devam ettiği ve pH 7'de probun sialik asitten ayrıldığı için floresans şiddetinin azalmış olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmalar sonunda en büyük floresans şiddet değişiminin pH 4'de Antrasen oksazolon boronik asit ile sialik asit arasında olduğu ve bu etkileşimler sonunda floresans şiddetinin %95 oranında sönümlendiği görülmüştür. Ayrıca pH 7'de yapılan çalışmalarda, sialik asit ile türevlerin birbiri ile bağlanıp daha sonra sialik asidin

hemaglutinin ile olan etkileşimlerinden dolayı sialik asitten ayrıldığı floresans şiddetlerinin değişimlerinden anlaşılmaktadır.

Boronik asitler ve monosakkaritler arasındaki etkileşimler hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen, boronik asitler ve glikoproteinler arasındaki etkileşimler hakkında yapılan çalışmalar çok azdır. Dahası, bu sınırlı çalışmalar yüzey-immobilize boronik asitlerin etkileşim analizi üzerine olduğu için, spesifik olmayan adsorpsiyon ve sterioik engelleme söz konusu olabilir. Biyolojik sıvılardaki serbest sialik asit seviyelerinin doğrudan floresan ölçümü, analiz zamanını iyileştirecek ve numune hazırlama için gerekli olan zamanı ortadan kaldıracaktır. Bu çalışmalar sonunda sentezlenen floresans prob taşıyan oksazolon boronik asit türevlerinin; hücreler, virüsler ve mikroorganizmalar gibi biyolojik zarlar üzerinde bulunan sialik asitlerin diğer biyolojik karbonhidratlar ile olan etkileşimlerini spesifik bir tanıma alanı olarak çalışılabileceğini göstermektedir.

Yapılan bu çalışmanın diğer çalışmalardan en büyük farkı fenilboronik asit-oksazolon köprüsü oluşturulup konjugasyon arttırılarak, floresans özellikli, raf ömrü uzun yeni türevlerin sentezlenmesidir. Ayrıca, konjugasyonun artması floresans şiddetini artırdığı için türevler 1 ppm ve 10 ppm aralığında kullanıldığında bile floresans değerleri ölçülebilmiştir.

Sonuç olarak sentezlenen bu yeni türevlerin influenza virüsünün tanımlanmasını sağlamasının yanısıra, hücre içinde meydana gelen sialik asit miktarının değişimini göstererek kanser, metastaz ya da tümörde erken teşhis çalışmalarına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] TÜBİTAK (2003). Bor Raporu
- [2] Yuji, K., Ryuhei N. and Tony D. J. (2015). Hierarchical supramolecules and organization using boronic acid building blocks. *Chem. Commun.*, 51, 2005-2020
- [3] Wenqian Y., Xingming G., Binghe W. (2003). Boronic Acid Compounds as Potential Pharmaceutical Agents. *Medicinal Research Reviews*, 23 (3), 346-368
- [4] Isha T., Raghav M., Priyanka, Neeraj K. S., Keshari K. J. (2011). Oxazole: The molecule of diverse biological and medicinal significance. *Journal of Pharmacy Research*, 4 (9), 2975-2980
- [5] Alexander P. D. (2010). Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology I.
- [6] Grzegorz, G., Martin, P. and Roger, Y. T. (1985). A New Generation of Ca²⁺ Indicators with Greatly Improved Fluorescence Properties. *The Journal Of Biological Chemistry*, 260 (6), 3440-3450
- [7] Xiaolong, S. and Tony, D. J. (2015). Glucose Sensing in Supramolecular Chemistry. *Chem. Rev.*, 115, 8001–8037
- [8] Juyonung, Y. And Anthony, W. C. (1992). Fluorescent Chemosensors of Carbohydrates. A Means of Chemically Communicating the Binding of Polyols in Water Based on Chelation-Enhanced Quenching. *J. Am. Chem. SOC.*, 114, 5874-5815
- [9] Nicolas D. and Joseph R. L. (2001). Spectral Properties of Fluorophores Combining the Boronic Acid Group with Electron Donor or Withdrawing Groups. Implication in the Development of Fluorescence Probes for Saccharides. *J. Phys. Chem. A.*, 105, 6834-6840
- [10] Tony D. J., K. R. A. Samankumara, S., Ritsuko, I., and Seiji, S. (1995). Novel Saccharide-Photoinduced Electron Transfer Sensors Based on the Interaction of Boronic Acid and Amine. *J. Am. Chem. SOC.*, 117, 8982-8987

- [11] Susumu A., Michael L. B., Chan S. O., and Tony D. J. (2002). A Modular Fluorescence Intramolecular Energy Transfer Saccharide Sensor. *Org. Lett.*, 4 (24), 4249-4251
- [12] Xingming G., Yanling Z., and Binghe W., (2003). New Boronic Acid Fluorescent Reporter Compounds. 2. A Naphthalene-Based On-Off Sensor Functional at Physiological pH. *Org. Lett.*, 5 (24), 4615-4618
- [13] A.M. Kılıç (2004). Bor Madeninin Türkiye Aksından Önemi ve Gelecekteki Yeri. *II. Uluslararası Bor Sempozyumu*, 23-25 Eylül Eskişehir Türkiye
- [14] Anthony R. M., Jean-Jacques V., and Michael S., (2013). Boron and nucleic acid chemistries: merging the best of both worlds. *Chem. Soc. Rev.*, 42, 5684-5713
- [15] Soner D., (2011). Eti Maden Müdürlüğü Kırka Bor İşletmesi Bor Endüstri Atıklarında Eser Elementlerin Tayini ve Lityumun Kazanılması. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 13, 13-20
- [16] Caner D., (2006). *Bor Minerallerinin Enerji Kaynağı Olarak Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Konya.
- [17] Emre Ö., (2011). *Çeşitli Bor Minerallerinden Hidrofobik ve Nanoyapılı Çinko Borat Üretim Yöntemlerinin Geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [18] G. Sümer (2004). Bor Bileşikleri. *II. Uluslararası Bor Sempozyumu*, 23-25 Eylül Eskişehir Türkiye
- [19] Türkiye Yatırım Destek ve Tanıtım Ajansı. (2010). Türkiye Madencilik Sektörü Raporu. Ajansı, Türkiye Cumhuriyeti başbakanlık Türkiye Yatırım Destek ve Tanıtım Ajansı
- [20] Dennis G. H., (2011). Boronic Acids Volume 2 Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Material, Volume 2
- [21] Kyoko N., Masanori Y., and Hidemasa T., (1994). A Chiral Lewis Acid with Two "Metal" Centers: Cooperative Binding of Two Amine Molecules to a Chiral Diboronic Ester. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 (23/24), 2452-2454

- [22] Christie, M. and Robert, H. G., (2003). Synthesis of Functionalized Vinyl Boronates via Ruthenium-Catalyzed Olefin Cross-Metathesis and Subsequent Conversion to Vinyl Halides. *J. Org. Chem.*, 68, 6031-6034
- [23] D.S. Matteson, Kenneth P., (1962). Dibutyl Acetyleneboronate: Preparation and Some Additions of Free Radicals. Department of Chemistry, Washington State University, Pullman, Washington September
- [24] Özgen, Ö. P. (2013). Organobor Bileşikleri ve Organik Sentezdeki Kullanımları. *Journal of Engineering and Natural Sciences Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, Sigma 31, 477-494
- [25] Miyaura, N.; Suzuki, (1995). A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.*, 95, 2457-2483
- [26] Quach, T.D., Batey, R.A. (2003). Ligand- and Base-free Copper (II)-catalyzed C-N Bond Formation: Cross-coupling Reactions of Organoboron Compounds with Aliphatic Amines and Anilines. *Org. Lett.*, 5 (23), 4397-4400
- [27] Ferrier, R.J. (1978). Carbohydrate Boronates. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 35, 31-80
- [28] Loh, T.P., Wang, R.B., Sim, K.Y. (1996). Chiral Tartrate-derived Dioxaborolidine: A Simple and Practical Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 37 (17), 2989-2992
- [29] Petasis, N.A., Zavialov, I.A. (1997). A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 445-446
- [30] Yu, H., Wang, B. (2001). Phenylboronic Acids Facilitated Selective Reduction of Aldehydes by Tributyltin Hydride. *Synth. Commun.*, 31(17), 2719-2725
- [31] Ishihara, K., Ohara, S., Yamamoto, H. (1996). 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst. *J. Org. Chem.*, 61, 4196-4197
- [32] Sakuma, S., Sakai, M., Itooka, R., Miyaura, N. (2000). Asymmetric Conjugate 1,4-addition of Arylboronic Acids to Alpha, beta-unsaturated Esters Catalyzed by Rhodium(I)/(S)-binap. *J. Org. Chem.*, 65, 5951-5955

- [33] Takezawa, A., Yamaguchi, K., Ohmura, T., Yamamoto, Y., Miyaura, N. (2002). Inter- and Intramolecular Additions of 1-alkenylboronic Acids or Esters to Aldehydes and Ketones Catalyzed by Rhodium(I) Complexes in Basic, Aqueous Solutions. *Synlett*, 10, 1733-1735
- [34] Currie, G.S., Drew, M.G.B., Harwood, L.M., Hughes, D.J., Luke, R.W.A., Vickers, R.J. (2000). Chirally Templated Boronic Acid Mannich Reaction in the Synthesis of Optically Active α -Amino Acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2982–2990
- [35] Aakeroy, C.B., Salmon, D.J. (2005). Building Co-crystals with Molecular Sense and Supramolecular Sensibility. *CrystEngComm*, 7(72), 439–448
- [36] Niu, W.J., Rambo, B., Smith, M.D., Lavigne, J.J. (2005). Substituent Effects on the Structure and Supramolecular Assembly of Bis(Dioxaborole)s. *Chem. Commun.*, 5166–5168
- [37] Pedireddi, V.R., Seethalekshmi, N. (2004). Boronic Acids in the Design and Synthesis of Supramolecular Assemblies. *Tetrahedron Letters*, 45, 1903–1906
- [38] Cannizzo, C., Amigoni-Gerbier, S., Larpent, C. (2005). Boronic Acid-functionalized Nanoparticles: Synthesis by Microemulsion Polymerization and Application as a Re-usable Optical Nanosensor for Carbohydrates. *Polymer*, 46, 1269–1276
- [39] Middle, F.A., Bannister, A., Bellingham, A.J., Dean, P.D.G. (1983). Separation of Glycosylated Hemoglobins using Immobilized Phenylboronic acid. Effect of Ligand Concentration, Column Operating Conditions, and Comparison with Ion Exchange and Isoelectric Focusing. *Biochem. J.*, 209, 771-779
- [40] Kitano, S., Koyama, Y., Kataoka, K., Okano, T., Sakurai, Y. A. (1992). Novel Drug Delivery System Utilizing a Glucose Responsive Polymer Complex between Poly(Vinyl Alcohol) and Poly(NVinyl-2-pyrrolidone) with a Phenylboronic Acid Moiety. *Journal of Controlled Release* Volume 19, Issues 1–3, 161-170
- [41] Yoon, J., Czarnik, A.W. (1992). Fluorescent Chemosensors of Carbohydrates. A Means of Chemically Communicating the Binding of

- Polyols in Water Based on Chelation-Enhanced Quenching. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 5874-5875
- [42] Smith, B.D., Gardiner, S.J., Munro, T.A., Paugam, M.F., Riggs, J.A. (1998). Facilitated Transport of Carbohydrates, Catecholamines, and Amino Acids Through Liquid and Plasticized Organic Membranes. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* 32, 121–131
- [43] Aharoni, R., Bronstheyn, M., Jabbour, A., Zaks, B., Srebnik, M., Steinberg, D. (2008). Oxazaborolidine Derivatives Inducing Autoinducer-2 Signal Transduction in *Vibrio Harveyi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 1596–1604
- [44] Badugu, R., Lakowicz, J.R., Geddes, C.D. (2005). Cyanide-Sensitive Fluorescent Probes. *Dyes and Pigments* 64, 49-55
- [45] Cooper, C.R., Spencer, N., James, T.D. (1998). Selective Fluorescence Detection of Fluoride Using Boronic Acids. *Chem. Commun.*, 1365-1366
- [46] Zhu, L., Zhong, Z., Anslyn, E.V. (2005). Guidelines in Implementing Enantioselective IndicatorDisplacement Assays for α -Hydroxycarboxylates and Diols. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 4260-4269
- [47] Soloway, A.H., Tjarks, W., Barnum, B.A., Rong, F.G., Barth, R.F., Codogni, I.M., Wilson, J.G. (1998). The Chemistry of Neutron Capture Therapy. *Chem. Rev.*, 98, 1515–1562
- [48] Ni, N., Li, M., Wang, J., Wang, B. (2009). Inhibitors and Antagonists of Bacterial Quorum Sensing. *Med. Res. Rev.*, 29 (1), 65-124
- [49] Baker, S.J., Akama, T., Zhang, Y.K., Sauro, V., Pandit, C., Singh, R., Kully, M., Khan, J., Plattner, J.J., Benkovic, S.J., Lee, V., Maples, K.R. (2006). Identification of a Novel Boron-containing Antibacterial Agent (AN0128) with Anti-inflammatory Activity, for the Potential Treatment of Cutaneous Diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 5963–5967
- [50] Jin, S., Cheng, Y.F., Reid, S., Li, M.Y., Wang, B.H. (2010). Carbohydrate Recognition by Boronolactins, Small Molecules, and Lectins. *Med Res Rev.*, 30 (2), 171–257
- [51] Adams, J., Kauffman, M. (2004). Development of the Proteasome Inhihitor Veleade((TM)) (Bortezomib). *Cancer Investigation*, 22 (2), 304–311

- [52] Dickinson, B.C., Chang, C.J. (2008). A Targetable Fluorescent Probe for Imaging Hydrogen Peroxide in the Mitochondria of Living Cells. *J Am Chem Soc.*, 130 (30), 9638–9639
- [53] Halo, T.L., Appelbaum, J., Hobert, E.M., Balkin, D.M., Schepartz, A. (2009). Selective Recognition of Protein Tetraserine Motifs with a Cell-permeable, Pro-fluorescent Bis-boronic Acid. *J Am Chem Soc.*, 131 (2), 438–439
- [54] Berube, M., Dowlut, M., Hall, D.G. (2008). Benzoboroxoles as Efficient Glycopyranoside-binding Agents in Physiological Conditions: Structure and Selectivity of Complex Formation. *J. Org. Chem.*, 73, 6471–6479
- [55] Yang, X.C., Dai, C.F., Dayan, A., Molina, C., Wang, B.H. (2010). Boronic Acid-modified DNA that Changes Fluorescent Properties upon Carbohydrate Binding. *Chem. Commun.*, 46, 1073–1075
- [56] Liu, C.C., Mack, A.V., Tsao, M.-L., Mills, J.H., Lee, H.S., Choe, H., Farzan, M., Schultz, P., Smidere, V.V. (2008). Protein Evolution with an Expanded Genetic Code. *PNAS*, 105 (46), 17688–17693
- [57] Karel, L., Petr, S. and Tony, D J. (2014). Boronic acids for sensing and other applications- a mini-review of papers published in 2013. *Lacina et al. Chemistry Central Journal*, 8, 60
- [58] Burcu, Y. (2014). Konjuge 7,8-Dioksa[6]Helisenlerin Sentezi ve Floresans Özellikleri. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- [59] Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A. (1998). *Enstrümantal Analiz İlkeleri* (E. Kılıç, F. Köseoğlu, H. Yılmaz, Çev.). Ankara: Bilim Yayıncılık, (Orijinal çalışma basım tarihi 1971)
- [60] Murat, Y. (2010). Floresans Grup İçeren İyonik Sıvıların Sentezleri. Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir
- [61] Seth, C. R., Sean, J. E., and Casey, B. M., (2015). Fluorescent thiophene-based materials and their outlook for emissive applications. *Chem. Commun.*, 51, 4528
- [62] Teresa, M. and Mindy, L., (2013). Synthesis of a fluorescent conjugated polymer in the undergraduate organic teaching laboratory. *J. Chem. Educ.*, 90 (10), 1376-1379

- [63] Divya, W. N. & Yadav, P. (2017). Protein Folding using Fluorescence Spectroscopy. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR)*, 3 (2), 785-788
- [64] Richard, N. D., Ammasi, P. and Fred S., (2001). Fluorescence Resonance Energy Transfer Microscopy of Localized Protein Interactions in the Living Cell Nucleus. *Methods*, 25, 4–18
- [65] Arthur E. J. (2005). Fluorescence Approaches for Determining Protein Conformations, Interactions and Mechanisms at Membranes. *Traffic*, 6, 1078–1092
- [66] Justin W. T. (2012). Mapping membrane protein structure with fluorescence. *Curr Opin Struct Biol.*, 22, 507–513
- [67] Gerd, P. B., Anders, L. B. M., Kim, A. K., Alexander, S., Ian, M. M., Jan, K. S. and Thomas P. J. (2007). Specific Aquaporins Facilitate the Diffusion of Hydrogen Peroxide across Membranes. *The Journal Of Biological Chemistry*, 282 (2), 1183–1192
- [68] David, P. M. (1996). Fluorescence studies of DNA and RNA structure and Dynamics. *Current Opinion in Structural Biology*, 6, 322-326
- [69] L. Marcus, W. (2010). Fluorescent nucleic acid base analogues. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 43, 159–183
- [70] Karel, R., Julie, S. and Milos, B., (2008). Chlorophyll fluorescence: A wonderful tool to study plant physiology and plant stress. *Plant Cell Compartments Selected Topics*, 41-104
- [71] Wolfgang, B., Christoph, A. and Rolf-Markus, S. (2003). Fluorescence Diagnosis and Photodynamic Therapy in Dermatology. *Med. Laser Appl.* 18, 47–56
- [72] R. Pignatello, T. Musumeci, L. Basile, C. Carbone, G. Puglisi (2011). Biomembrane Models And Drug-Biomembrane Interaction Studies: Involvement In Drug Design And Development. *J Pharm Bioallied Sci.*, 3(1), 4–14.
- [73] Huping, H., Maoxin, W. (2001). Mechanism of Anesthetic Action: Oxygen Pathway Perturbation Hypothesis. *Published in Medical Hypotheses*, 57 (5), 619-627

- [74] Taekjip, H. and Philip, T. (2012). Photophysics of Fluorescence Probes for Single Molecule Biophysics and Super-Resolution Imaging. *Annu Rev Phys Chem.*, 63, 595–617
- [75] D. S. English, W. Zhang, G. A. Kraus, and J. W. Petrich (1997). Excited-State Photophysics of Hypericin and Its Hexamethoxy Analog: Intramolecular Proton Transfer as a Nonradiative Process in Hypericin. *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (13), 2980–2986
- [76] Jayaraman, J. and Venugopal, T. and Marimuthu, V. P. & Kanagarathinam, S. (2011). Displacement Reaction Using Ibuprofen in a Mixture of Bioactive Imidazole Derivative and Bovine Serum Albumin—a Fluorescence Quenching Study. *J Fluoresc*, 21, 1825–1830
- [77] Stefan, F., Weijuan, N. and Binghe, W. (2003). Study of the Mechanism of Electron-Transfer Quenching by Boron-Nitrogen Adducts in Fluorescent Sensors. *J. Phys. Chem. B*, 107, 12942-12948
- [78] Dorothea, P., Luca, G., Pierre, M., Ralph, G., Clemens, F. K., Ali, H. and Gabriele, S. K. S. (2016). Proton Transfer and Structure-Specific Fluorescence in Hydrogen Bond-Rich Protein Structures. *J. Am. Chem. Soc.*, 138 (9), 3046–3057
- [79] Isaac, G. A., Douglas, W. C., Tao, C., David, B. S., Emma, Q. W. and Christopher, J. A. (2016). Intramolecular Hydrogen-Bonding Effects on the Fluorescence of PRODAN Derivatives. *J. Phys. Chem. A*, 120 (20), 3518–3523
- [80] Laure, W., Herve, R., Didier, M. and Pierre-Francois, L. (2005). Fluorescence Correlation Spectroscopy Diffusion Laws to Probe the Submicron Cell Membrane Organization. *Biophysical Journal* Volume 89 (6), 4029-4042
- [81] John, F. B., Yujie, S., Margot, E. Q., Joseph, N. F. and Yale, E. G. (2012). Orientation and Rotational Motions of Single Molecules by Polarized Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy (polTIRFM). *Cold Spring Harb Protoc.*

- [82] Kotni, S., G. Krishnamurthy, G., Snigdha, G. and Anunay, S. (2013). A fluorescence study of the solute–solvent interactions of aminochalcones in a roomtemperature ionic liquid. *Pure Appl. Chem.*, 85 (7), 1451–1463
- [83] Fang, Y., Danfeng, Y. and Wolfgang, K. (2003). Surface Plasmon Field-Enhanced Fluorescence Spectroscopy Studies of the Interaction between an Antibody and Its Surface-Coupled Antigen. *Anal. Chem.*, 75, 2610-2617
- [84] Juliana, S. and Eduardo, L. and Lilia, C. C. and Roberto, G. (2009). Application of Fluorescence to the Study of Crude Petroleum. *JFluoresc*, 21, 859–864
- [85] Jimin, P. K., Zhiwei, X., Michael, C., Zhiwen, L. and Jian, Y. (2017). Citrate-based fluorescent materials for low-cost chloride sensing in the diagnosis of cystic fibrosis. *Chem. Sci.*, 8, 550–558
- [86] Edward, A. L. and Carsten, S. (2011). Principles for designing fluorescent sensors and reporters. *Nature Chemical Biolog* 7, 480–483
- [87] Nicholas, H. (2009). Quantification and its Applications in Fluorescent Microscopy Imaging. *Traffic*, 10, 951–961
- [88] Michael, F. And Carl-Fredrik, M. (2010). Fluorescent cell-based sensing approaches for toxicity testing. *Anal Bioanal Chem*, 398, 181–191
- [89] Xiao-tai, Z., Guang-jian, L., Zhang-wei, N., Guo-wen, X. (2017). Boronic acid-based chemical sensors for saccharides. *Carbohydrate Research*, 452, 129-148
- [90] C. Traving and R. Schauer (1998). Structure, function and metabolism of sialic acids. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.*, 54, 1330–1349
- [91] Waters, P.J., Lewry, E., Pennock, A.C. (1992). Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical applications and limitations. *Ann. Clin. Biochem.*, 29, 625-637
- [92] Schauer, R. (1982). Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* 40, 131-234
- [93] Pönniö, M., Alho, H., Nikkari, S.T., Olsson, U., Rydberg, U., Sillanauakee, P. (1999). Serum sialic acid in a random sample of the general population. *Clin. Chem.*, 45, 1842-1849

- [94] Stephan, M. L., Milton, J. K. and Todd, A. H. (2009). Boronolactin with divergent fluorescent response specific for free sialic acid. *Chem. Commun.*, 7 (17), 2278–2280
- [95] Adolfo García-Sastre (2010). Influenza Virus Receptor Specificity. *The American Journal of Pathology*, 176 (4), 1584-1585
- [96] Ron, A. M. F., Vincent, M., Anders, W., Theo, M. B., Sander, H., Derek, S., Guus, F. R., Björn, O. and Albert, D. M. E. O. (2005). Characterization of a Novel Influenza A Virus Hemagglutinin Subtype (H16) Obtained from Black-Headed Gulls. *Journal Of Virology*, 79 (5), 2814–2822
- [97] Choung, U. K., Willard, L., Matthew, A. W., Hongtao, L., Lijun, Z., S. Swaminathan, Norbert, B., Ming, S. C., Dirk, B. M., Chun, Y. T., W. Graeme, L. and Raymond, C. S. (1997). Influenza Neuraminidase Inhibitors Possessing a Novel Hydrophobic Interaction in the Enzyme Active Site: Design, Synthesis, and Structural Analysis of Carbocyclic Sialic Acid Analogues with Potent Anti-Influenza Activity. *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 681-690
- [98] Santiago, Di L., Andreas, H. and Caroline M. M. (2016). Modulation of the pH Stability of Influenza Virus Hemagglutinin: A Host Cell Adaptation Strategy. *Biophysical Journal*, 110, 2293–2301
- [99] Ahmad, M. T., Samieh, F. and Hooshang, H. (2008). Dodecatungstophosphoric Acid (H₃PW₁₂O₄₀), Samarium and Ruthenium (III) Chloride Catalyzed Synthesis of Unsaturated 2-Phenyl-5(4H)-oxazolone Derivatives under Solvent-free Conditions. *Molecules*, 13, 3246-3252
- [100] Niraj, S., Janmajoy, B., Nomi, S. and Deepak, C. (2015). A Review On Oxazolone, It's Method Of Synthesis And Biological Activity. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Science*, 2 (3), 964-987
- [101] Dundappa, S. D., A. V. Raghu, and Guru, S. G. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of novel linearly fused 5-substituted- 7-acetyl-2,6-dimethyloxazolo[4,5-f]indoles. *Indian Journal of Chemistry*, 46 B, 690-693
- [102] Sepehr, S., Chengzhi, Z., Edmund, J. M., Sonja, K., Jennifer, C. R., Khalid, D. B., Ross, D. and Adnan M. M. M. (2000). 2,4,5-Trisubstituted Imidazoles:

- Novel Nontoxic Modulators of P-glycoprotein Mediated Multidrug Resistance. Part 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (23), 2599-2601
- [103] Christopher, F. C., Nigei, J. L. and Kevin, T. N. (1998). An Efficient Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles from N-(2-Oxo)-amides. *Tetrahedron Letters*, 39 (49), 8939-8942
- [104] Tejani, S., Sanoski, C., (2009). *Davis' Pocket Clinical Drug Reference*. F. A. Davis Company, 266
- [105] Palcut, M., (2009). Spectral properties of novel 1,3-oxazol-5(4H)-ones with substituted benzylidene and phenyl rings. *Acta Chimica Slovenica*, 56, 362–368.
- [106] Schnurch, M., Hammerle, J. and Stanetty, P. (2010) Product class: benzoxazoles and other annulated oxazoles. In *Science of Synthesis Updates*, by Georg Thieme Verlag, 154
- [107] Desai, N. C., Bhavsar, A. M. and Baldaniya, B. B. (2009). Synthesis and antimicrobial activity of 6 imidazolinone derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71, 90-94.
- [108] Abdel-Aty A. S. (2009). Pesticidal effects of some imidazolidine and oxazolone derivatives. *World Journal of Agricultural Sciences*, 5, 105-113.
- [109] Siddiqui, I. R., Singh, P. K., Srivastava, V. and Singh, J. (2010). Facile synthesis of acyclic analogues of carbocyclic nucleoside as potential anti-HIV prodrug. *Indian Journal of Chemistry*, 49 B, 512-520
- [110] Prof. L. N. Sharada, Y., Aparna, M., Saba, S. N. T. Sunitha, Lakshmi, V. (2015). A Review on Reactions and Applications of Oxazolones. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 5 (6), 2250-3153
- [111] Ernst B. C. N. (1946). The chemical structure of the penicillins. Nobel Lecture
- [112] Jun, Y., Greg, S., Susan, D. and Binghe, W. (2004). The relationship among pK_a, pH, and binding constants in the interactions between boronic acids and diols it is not as simple as it appears. *Tetrahedron* 60, 11205–11209

- [113] Kristina, D., Luca, F. and Joop, A. P. (2005). Molecular Recognition of Sialic Acid End Groups by Phenylboronates. *Chem. Eur. J.*, 11, 4010 – 4018
- [114] Li, Q., John, C. K., Vivien, G. D., Ruixue, W., Guozhong, J., Robert, E. C. and Jeffery, K. T. (2009). Role of Sialic Acid Binding Specificity of the 1918 Influenza Virus Hemagglutinin Protein in Virulence and Pathogenesis for Mice. *Journal of Virology*, 83 (8), 3754–3761



EKLER

Ek-1 2-(4-boronobenzil) glisine ait ^1H -NMR spektrumu

Ek-2 2-(4-boronobenzil) glisine ait ^{13}C -NMR spektrumu

Ek-3 4a bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Ek-4 4a bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Ek-5 4b bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Ek-6 4b bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Ek-7 4c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Ek-8 4c bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

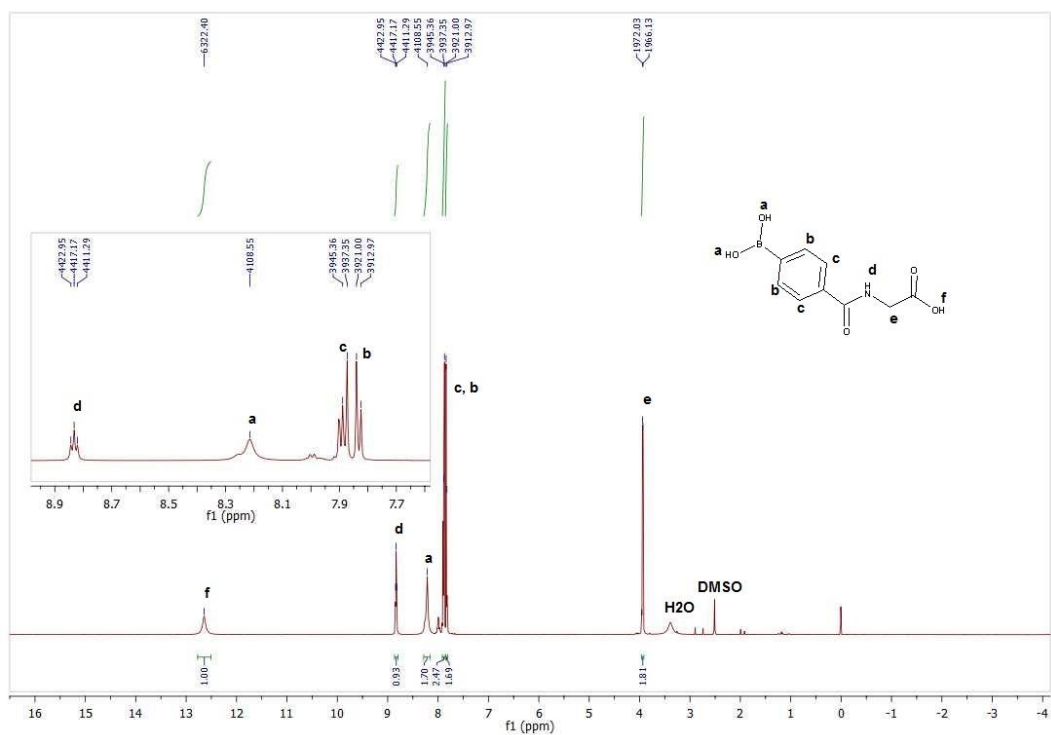
Ek-9 4d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Ek-10 4d bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

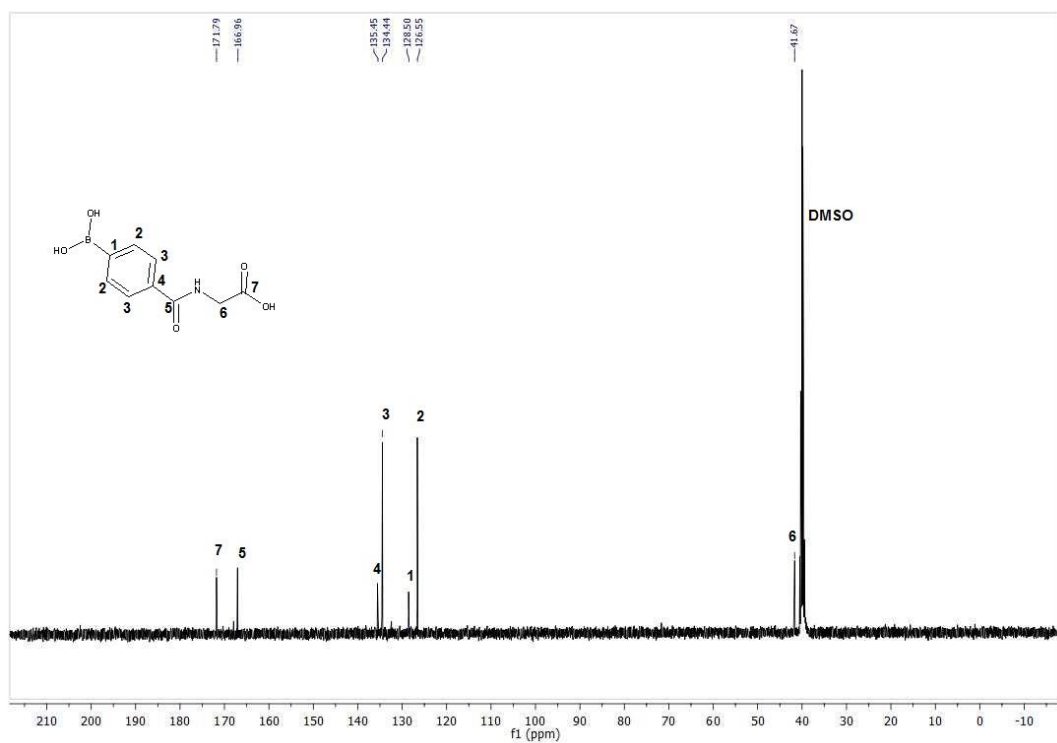
Ek-11 Antrasen-9-Aldehite ait ^1H -NMR spektrumu

Ek-12 Antrasen-9-Aldehite ait ^{13}C -NMR spektrumu

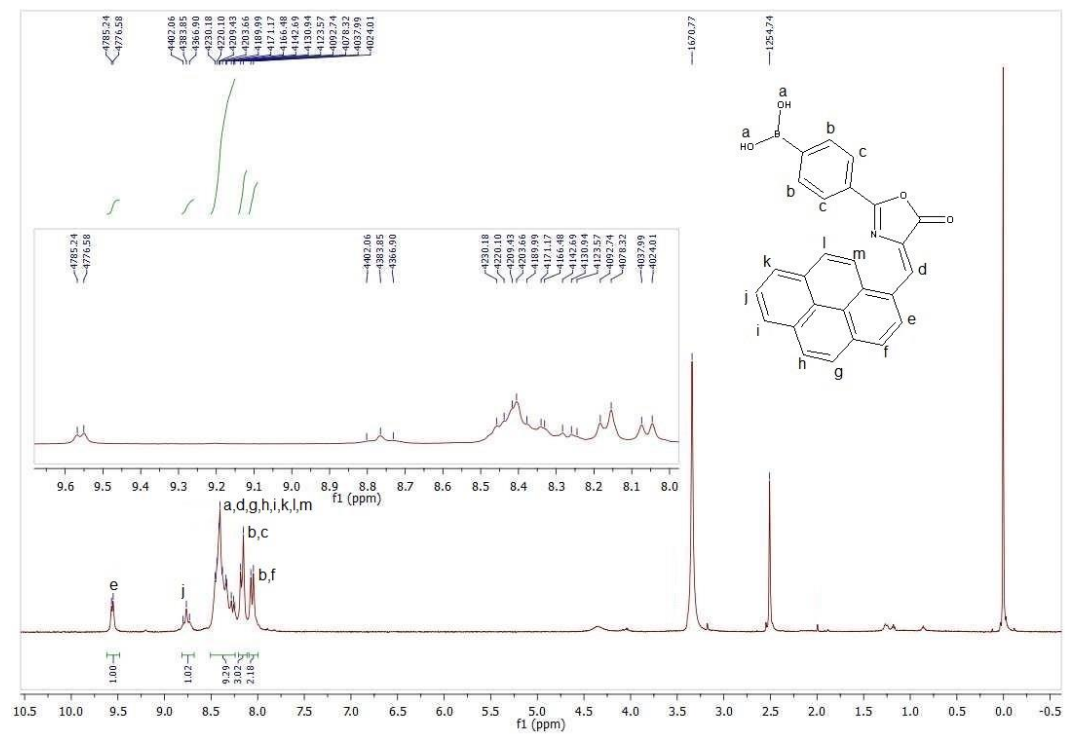
Ek-1 2-(4-boronobenzil) glisine ait ^1H -NMR spektrumu



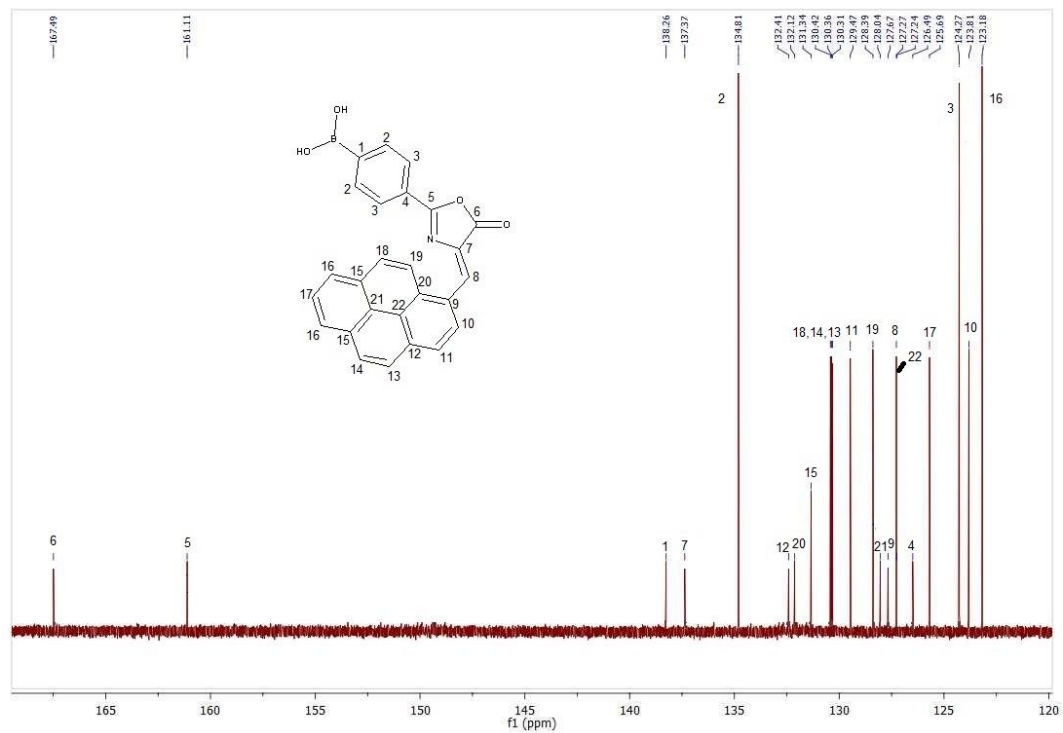
Ek-2 2-(4-boronobenzil) glisine ait ^{13}C -NMR spektrumu



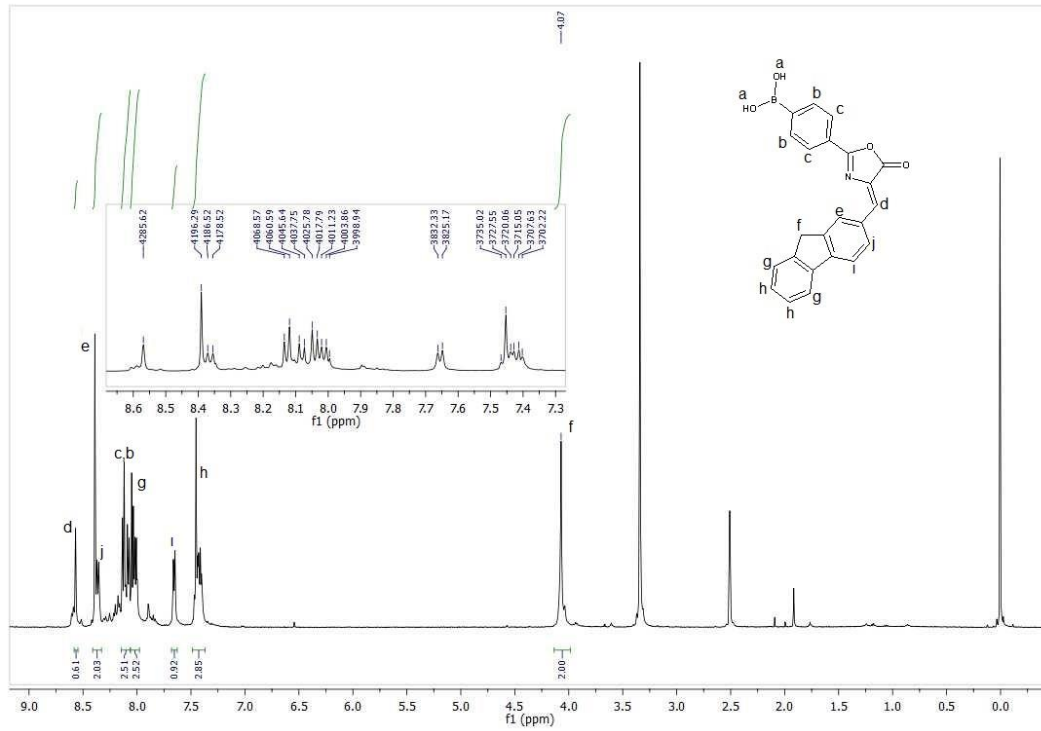
Ek-3 4a bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



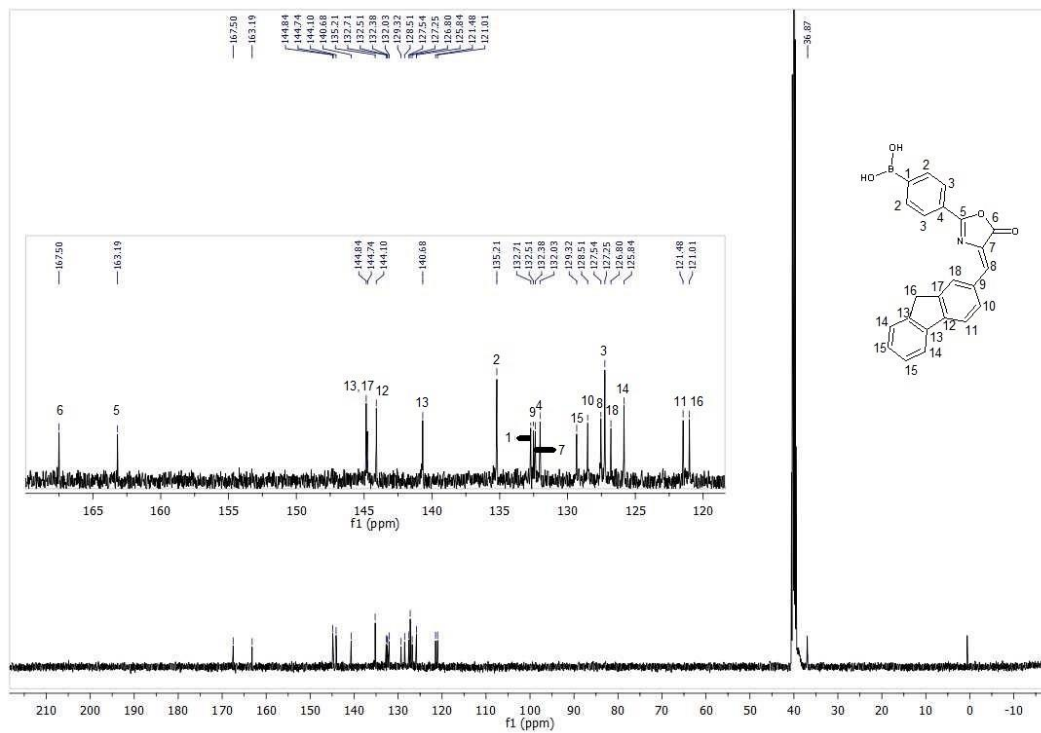
Ek-4 4a bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



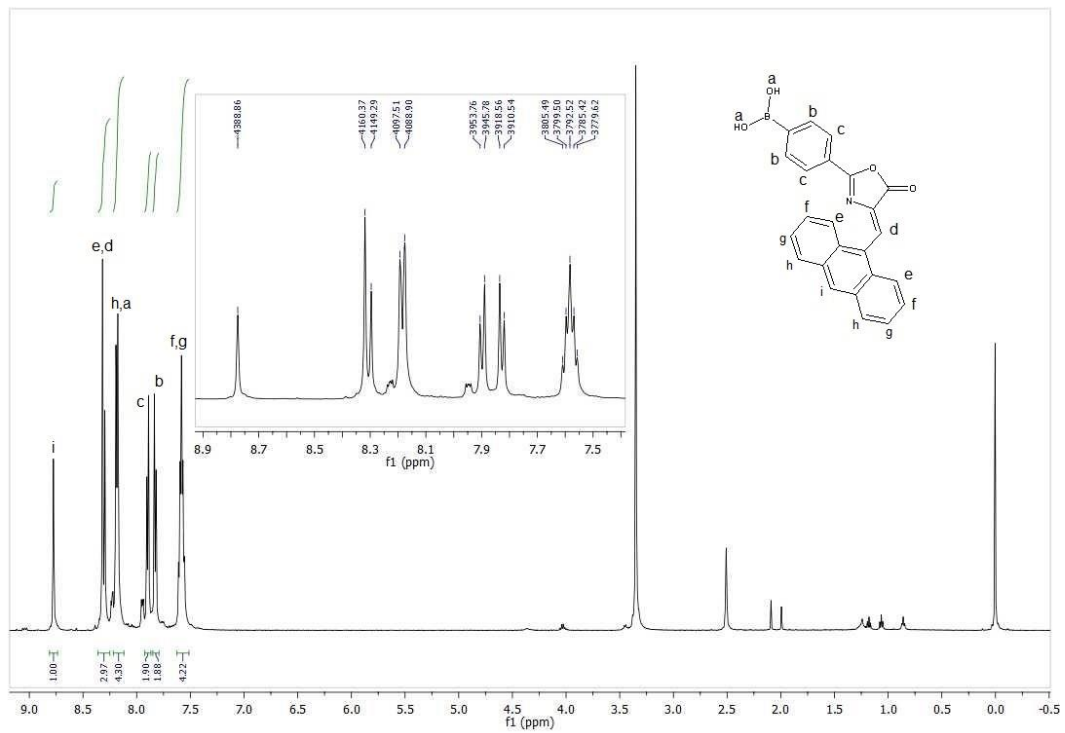
Ek-5 4b bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



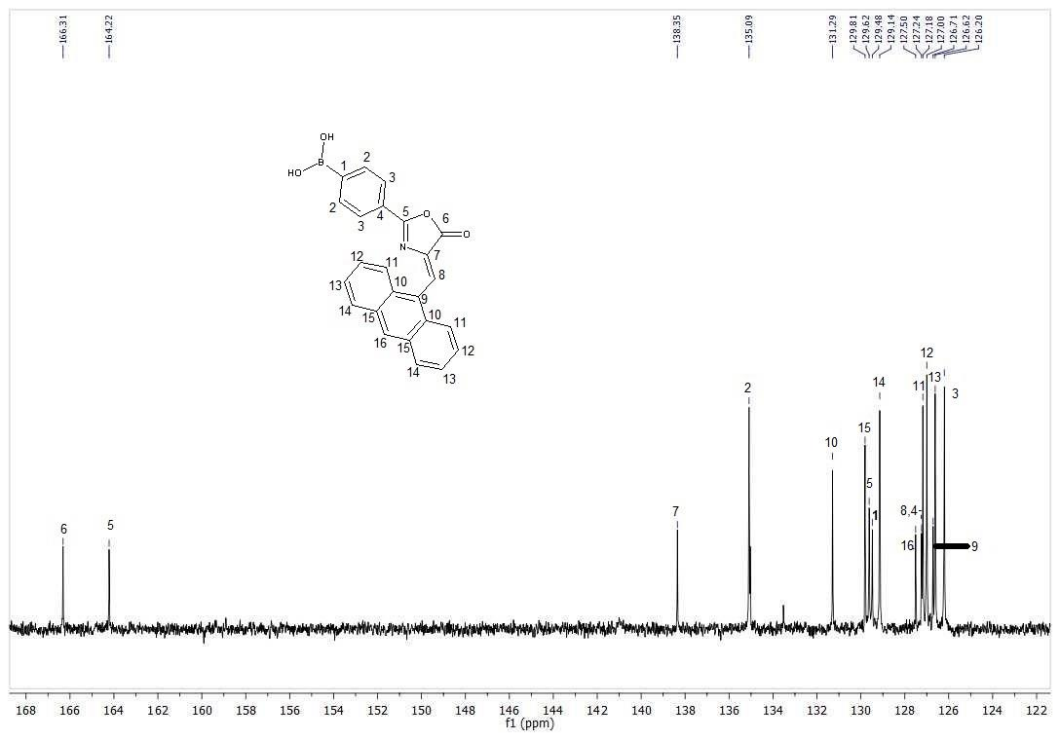
Ek-6 4b bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



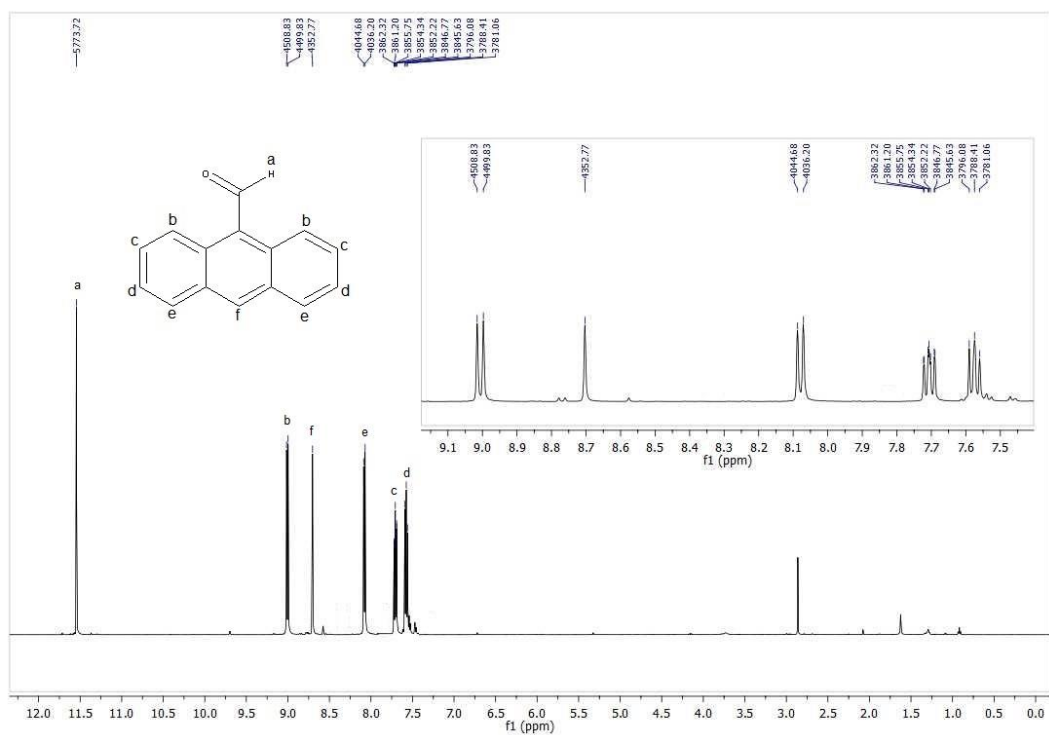
Ek-9 4d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



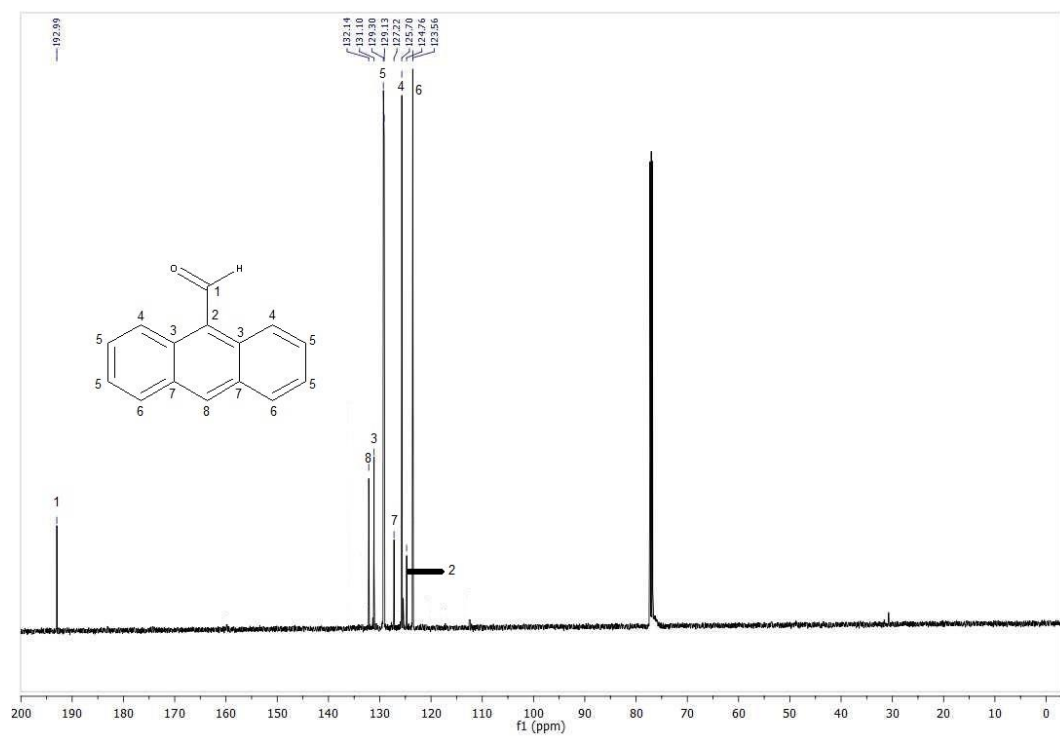
Ek-10 4d bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Ek-11 Antrasen-9-Aldehite ait ^1H -NMR spektrumu



Ek-12 Antrasen-9-Aldehite ait ^{13}C -NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma DUMAN
Yabancı Dil : İngilizce
Doğum Yeri ve Yılı : Eskişehir / 1991
E-Posta : fatmaduman@eskisehir.edu.tr

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2014, Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya
- Safa Tarım AR-Ge Merkezi 2017-Hala çalışıyor

Yayınları:

- Deniz H., Mehmet G. S., Sibel E.D., Fatma D., Arzu E. and Rıdvan S., (2018). 3D Micropatterned all Flexible Microfluidic Platform for Microwave Assisted Flow Organic Synthesis (MAFOS). ChemPlusChem, 83, 42-46

Kuruluş Üyelikleri:

- 2014, Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Kulübü, Eskişehir