



**BİR SERİ YENİ KUMARİN TEMELLİ SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ,  
SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN VE ANYON/KATYON  
ALGILAMA KAPASİTELERİNİN DENEYSEL VE TEORİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Ayşe SUNGUR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KASIM 2024**

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ayşe SUNGUR

11/11/2024

BİR SERİ YENİ KUMARİN TEMELLİ SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ,  
SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN VE ANYON/KATYON ALGILAMA  
KAPASİTELERİNİN DENEYSEL VE TEORİK OLARAK İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Ayşe SUNGUR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2024

ÖZET

Kumarin temelli bileşikler farklı alanlarda kullanıma sahip olabilecek yeni ve özgün bileşiklerin tasarlanmasında yoğun olarak kullanılan heteroaromatik bileşiklerdir. Büyük stok kayması göstermeleri, kuvvetli floresans olmaları ve yüksek floresans kuantum verimi göstermeleri gibi üstün fotofiziksel özellikleri nedeniyle kumarin türevleri çeşitli floresan problemlerin ideal iskelet yapısını oluşturmada tercih edilmektedir. Bu tez çalışmasında florofor/kromofor olarak 7-*N,N*-dietilaminokumarin ve pirimidin, 4-floro ve 2,4-diflorofenil türevlerini içeren Schiff bazları sentezlenmiş, anyon ve katyon algılama kapasiteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Bileşiklerin fotofiziksel özellikleri deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Farklı anyon ve katyonlara olan ilgileri spektrofotometrik, florimetrik,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve HRMS spektroskopisi yöntemleriyle incelenmiştir. Pirimidin içeren bileşiğin  $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{Ni}^{2+}$  katyonlarına seçicilik gösterdiği, ayrıca  $\text{CN}^-$  anyonunu floresans açma tepkisiyle ve bakır iyon kompleksi yer değiştirme mekanizmasına dayanarak tanıdığı belirlendi. Bileşiklerin temel hal yapıları Yoğunluk Fonksiyonel Kuramı (YFT) ve B3LYP yöntemi ile optimize edilmiş, ayrıca elektrostatik potansiyel haritaları (MEP), sınır molekül orbitallerinin şekilleri ve enerji farkları elde edilmiştir. Bileşiklerle anyon ve/veya katyonlar arasındaki bağlanma mekanizmaları hesapsal yöntemlerle aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Bilim Kodu : 20114

Anahtar Kelimeler : Kumarin, Schiff bazı, Hidrazon, Kemosensör, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT)

Sayfa Adedi : 57

Danışman : Prof. Dr. Ebru AKTAN

SYNTHESIS OF A SERIES OF NEW COUMARIN-BASED SCHIFF BASES,  
EXPERIMENTAL AND THEORETICAL INVESTIGATION OF THEIR  
SPECTROSCOPIC PROPERTIES AND ANION/CATION DETECTING CAPACITIES

(M. Sc. Thesis)

Ayşe SUNGUR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2024

ABSTRACT

Coumarin-based compounds are heteroaromatic compounds that are used intensively in the design of new and original compounds that can be used in different areas. Coumarin derivatives are preferred in creating the ideal skeletal structure of various fluorescent probes due to their superior photophysical properties, such as showing large stock shifts, strong fluorescence, and high fluorescence quantum yield. In this thesis study, Schiff bases containing 7-N,N-diethylaminocoumarin and pyrimidine, 4-fluoro, and 2,4-difluorophenyl derivatives as fluorophores/chromophores were synthesized, and their anion and cation sensing capacities were investigated. The synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods. The photophysical properties of the compounds were investigated experimentally and theoretically. Their affinities towards different anions and cations were investigated by spectrophotometric, fluorimetric,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, and HRMS spectroscopy methods. It was determined that the pyrimidine-containing compound showed selectivity towards  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Ni}^{2+}$  cations, and also recognized the  $\text{CN}^-$  anion based on the fluorescence turn-on response and copper ion complex displacement mechanism. The ground state structures of the compounds were optimized by Density Functional Theory (DFT) and the B3LYP method, and also electrostatic potential maps (MEP), shapes, and energy differences of frontier molecular orbitals were obtained. The bonding mechanisms between the compounds and anions and/or cations were tried to be elucidated by computational methods.

Science Code : 20114  
Key Words : Coumarin, Schiff base, Hydrazone, Chemosensor, Density Functional Theory (DFT)  
Page Number : 57  
Supervisor : Prof. Dr. Ebru AKTAN

## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca manevi desteğini her an hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Ebru AKTAN'a çok teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında sabırla bana destek olan hocam Ergin KELEŐ'e ve bütün SYNGTOM ailesine teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmalarıma FYL-2023-8760 kodlu Yüksek Lisans Projesi ile destek veren Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca yanımda olan babam Bestani AKTAŐ'a, annem Rabia AKTAŐ'a, ablalarım Tuba YERLİKAYA'ya ve Saadet KÖSE'ye sonsuz teşekkür ederim. Maddi manevi desteğini esirgemeyen eşim Muhammed Furkan SUNGUR'a ve kayınvalidem Ema SUNGUR'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemosensörler.....	3
2.2. Kumarinler .....	4
2.3. Schiff Bazları .....	6
2.4. Kumarin Temelli Schiff Bazları.....	7
2.5. Kemosensör Özelliği Olan Bileşiklerde İyonların Bağlanma Mekanizmaları....	10
2.6. Anyonlar, Katyonlar ve Kemosensörlerle Algılanmaları.....	14
3. ÇALIŞMANIN AMACI .....	19
4. DENEYSEL KISIM.....	21
4.1. Materyal ve Araçlar.....	21
4.2. Kullanılan Cihazlar .....	21
4.3. Yöntem.....	21
4.3.1. Deneysel yöntem.....	21
4.4. Hesaplamalı yöntem.....	21
5. HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ .....	23
5.1. Giriş Bileşiklerinin Sentezi .....	23

**Sayfa**

5.1.1. 7-( <i>N,N</i> -dietilamino)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonitril (1) bileşığının sentezi.....	23
5.1.2. 7-( <i>N,N</i> -dietilamino)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbaldehit (2) bileşığının sentezi.....	23
5.1.3. 2-hidrazinopirimidin (3) bileşığının sentezi.....	24
5.2. Hidrazon bileşiklerinin genel sentezi .....	24
5.2.1. 7-( <i>N,N</i> -dietilamino)-3-((2-(pirimidin-2-ilimino)metil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (1a) .....	25
5.2.2. 7-( <i>N,N</i> -dietilamino)-3-((4-florofenil)hidrazono)metil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (1b):.....	25
5.2.3. 7-( <i>N,N</i> -dietilamino)-3-((2,4diflorofenil)hidrazono)metil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (1c): .....	26
<b>6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>27</b>
6.1. Bileşiklerin Sentezine ve Yapılarına İlişkin Sonuçlar .....	27
6.1.1 Taban durum geometrisi .....	27
6.1.2 Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) haritası .....	28
6.2. Fotofiziksel Özellikler ve Uygulama Çalışmaları.....	29
6.2.1. Spektrofotometrik yöntemler ile fotofiziksel özelliklerin belirlenmesi ....	29
6.2.2. Bileşiklerin sınır molekül orbitalleri .....	32
6.2.2. Anyon ve kation etkileşim çalışmaları.....	33
6.3. Tespit limit sınırı (LOD) Değerlerinin Belirlenmesi .....	38
6.4. Sonuçlar.....	38
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>49</b>
EK-1. 1a, 1b ve 1c bileşikleri.....	50
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>57</b>

**ÇİZELGELERİN LİSTESİ**

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 6.1. 1a, 1b ve 1c bileşikleri için elde edilen deneysel ve teorik fotofiziksel değerler .....	31

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Sentezlenen bileşiklerin yapıları .....	2
Şekil 2.1. Kolorimetrik ve floresan kemosensörlerin yapımına yönelik tasarım konseptleri.....	4
Şekil 2.2. Bazı kumarin türevi ilaçlar .....	5
Şekil 2.3. OLED potansiyeli olan bazı kumarin türevleri.....	6
Şekil 2.4. Kumarin Schiff bazı 8'in kumarin halkasının lakton kısmının Cu <sup>2+</sup> iyonu ilavesinde hidrolizi.....	7
Şekil 2.5. Bileşik 9'a Cu <sup>2+</sup> ilavesinde floresans değişimi için önerilen mekanizma b) Cu <sup>2+</sup> ve S <sup>2-</sup> ilavesinde tersinir renk değişimi .....	8
Şekil 2.6. Bileşik 10'a Cu <sup>2+</sup> ve sonrasında CN <sup>-</sup> ilavesinde floresans değişimi .....	8
Şekil 2.7. F- iyonu bağlı bileşik 11'in optimize edilmiş geometrisi, HOMO-LUMO orbitallerinin şekilleri, enerjileri ve enerji farkları .....	9
Şekil 2.8. Sentezlenen komplekslerden bazılarının (12-16) X-ışınları kırınımı kristal yapıları .....	10
Şekil 2.9. Jo vd. tarafından sentezlenen julolidin temelli kemosensör 17'nin öngörülen F- ve Cu <sup>2+</sup> iyonlarını algılama mekanizmaları .....	11
Şekil 2.10. Lee vd. tarafından sentezlenen pirazin temelli kemosensör 18'in öngörülen F <sup>-</sup> ve CN <sup>-</sup> iyonlarını algılama mekanizmaları .....	12
Şekil 2.11. Kumarin hidrazon-fenol bileşiği 19'un Ag <sup>+</sup> iyonlarına olası bağlanma mekanizması. ....	12
Şekil 2.12. Wu vd. tarafından geliştirilen "turn-on" floresans sensörü 20'nin Zn <sup>2+</sup> iyonunu algılama mekanizması .....	13
Şekil 2.13. Ni <sup>2+</sup> ve bileşik 21 arasındaki olası bağlanmanın şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.14. Kumarin boyaları 22-31'in yapıları .....	14
Şekil 3.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin tasarımı.....	19
Şekil 5.1. 1 bileşiğinin sentezi .....	23
Şekil 5.2. 2 bileşiğinin sentezi .....	23
Şekil 5.3. 3 bileşiğin sentezi .....	24
Şekil 5.4. Hedef bileşikleri 1a, 1b ve 1c'nin sentez şeması.....	24

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.5. 1a bileşiğinin yapısı .....	25
Şekil 5.6. 1b bileşiğinin yapısı.....	25
Şekil 5.7. 1c bileşiğinin yapısı .....	26
Şekil 6.1. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin taban durum geometrilerinin top-çubuk modelinin önden (sol) ve yandan (sağ) görünüşü .....	28
Şekil 6.2. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin MEP yüzey haritaları.....	29
Şekil 6.3. 1a bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki normalize UV-GB (sol), floresans (sağ) spektrumları ve gün ışığında (sol) ve UV ışığı (365 nm) altında (sağ) alınan fotoğrafları.....	31
Şekil 6.4. 1b bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki normalize UV-GB (sol), floresans (sağ) spektrumları ve gün ışığında (sol) ve UV ışığı (365 nm) altında (sağ) alınan fotoğrafları .....	32
Şekil 6.5. 1c bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki normalize UV-GB (sol), floresans (sağ) spektrumları ve gün ışığında (sol) ve UV ışığı (365 nm) altında (sağ) alınan fotoğrafları.....	32
Şekil 6.6. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin HOMO ve LUMO orbitalleri .....	33
Şekil 6.7. 1a bileşiğinin DMSO içerisinde klor tuzları ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40 µM slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları .....	34
Şekil 6.8. 1b bileşiğinin DMSO içerisinde klor tuzları ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40 µM slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları. ....	34
Şekil 6.9. 1c bileşiğinin DMSO içerisinde klor tuzları ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40 µM slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları .....	35
Şekil 6.10. 1a bileşiğinin farklı anyonlarla etkileşim UV(sol) ve emisyon (sağ) grafiği.....	35
Şekil 6.11. 1b bileşiğinin farklı anyonlarla etkileşim UV(sol) ve emisyon (sağ) grafiği.....	36
Şekil 6.12. 1c bileşiğinin farklı anyonlarla etkileşim UV(sol) ve emisyon (sağ) grafiği.....	36

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 6.13. 1a bileşiğinin DMSO içerisinde $\text{Cu}^{2+}$ ile ve sonrasında $\text{CN}^-$ ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spekturumları (40 $\mu\text{M}$ slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları.....	37
Şekil 6.14. 1a bileşiğinin $\text{Cu}^{2+}$ ve sonrasında $\text{CN}^-$ iyonu ilavesinde önerilen algılama mekanizması.....	37
Şekil 6.15. 1a + $\text{Cu}^{2+}$ ve 1a + $\text{Ni}^{2+}$ yapılarının taban durum geometrileri .....	37
Şekil 6.16. 1a bileşiğinin $\text{Ni}^{2+}$ ve $\text{Cu}^{2+}$ için LOD grafikleri .....	38

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

<b>cm</b>	Santimetre
<b>Hz</b>	Hertz
<b>J</b>	Eşleşme sabiti
<b>mL</b>	Mililitre
<b>mmol</b>	Milimol
<b>nm</b>	Nanometre

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

<b>b</b>	Birli
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Kloroform
<b>ç</b>	Çoklu
<b>DMSO</b>	Dimetilsülfoksit
<b>FT-IR</b>	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
<b>HR-MS</b>	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
<b>i</b>	İkili
<b>ii</b>	İkilinin ikilisi
<b>İTK</b>	İnce tabaka kromatografisi
<b>THF</b>	Tetrahidrofuran
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>UV-GB</b>	Ultraviyole görünür bölge
<b>ü</b>	Üçlü

## 1. GİRİŞ

Anyon ve katyonlar, biyolojik, endüstriyel ve çevresel işlemlerde önemli rollere sahip olmakla birlikte, varlıkları veya fazlalıkları ölüme kadar giden ciddi çevre ve sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Dolayısıyla anyon ve katyonların belirli ortamlarda varlıklarının belirlenmesi için geliştirilen kemosensörler üzerine yapılan çalışmaların önemi ve sayısı günden güne artmaktadır.

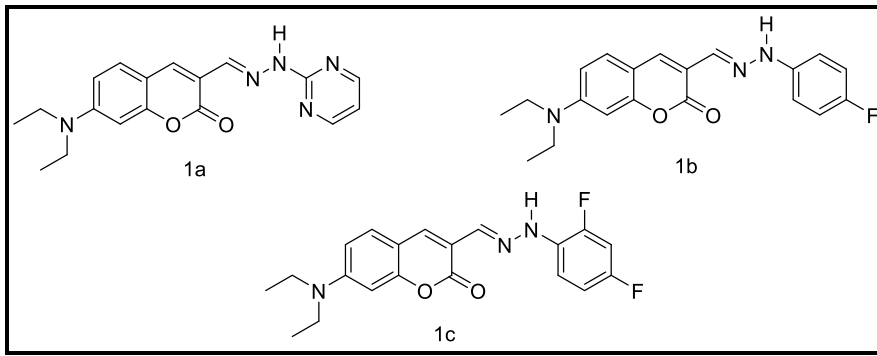
Çeşitli örneklerdeki anyon ve katyonların tespit edilmesi için farklı yöntemler geliştirilmesine rağmen en cazip yaklaşım renk değişiminin çıplak gözle tespit edilmesini sağlayan çeşitli kolorimetrik ve florimetrik kemosensörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar, düşük maliyet, yüksek hassasiyet ve kolay izlenme avantajlarına sahiptir. Kemosensörlerin pek çok çeşidi bulunmaktadır. Hem floresans hem kolorimetrik özelliğe sahip sensörler pratik ve hızlı kullanım olanağına sahip olmaları nedeniyle son yıllarda oldukça fazla çalışılmıştır.

Kemosensörün tasarımında florofora bağlı olan algılama birimi dikkatli seçilmelidir. Algılama birimi, kemosensörün seçiciliğinden ve bağlanma etkinliğinden sorumludur (Goswami vd., 2013). Benzen türevlerinin yanısıra pirimidin, piridin, kinolin, triazol, tiyazol, pirol, imidazol, triazin ve türevleri gibi farklı heterosiklik bileşikler algılama birimi olarak sıklıkla kullanılmıştır (Weng vd., 2012; Gilday vd., 2012; Goswami vd., 2013; Achelle vd., 2015; Quirke vd., 1985; Wagner vd., 2013; Schwarzer vd., 2013; Zhou vd., 2015)

Kumarin temelli bileşikler, kuvvetli floresans, yüksek floresans kuantum verimi ve fotoluminesans özellik gibi üstün fotofiziksel özellikleri ile kemosensörlerin tasarımında tercih edilen floroforlar/kromoforlardır. 7-konumunda elektron veren ve 3-konumunda elektron çeken grupların (veya sübstitüentlerin) olduğu kumarin türevleri tipik D-A (donör-akseptör) yapısındaki moleküllerin tipik bir sınıfıdır ve kuvvetli floresans özellik gösterirler (Yu vd., 2010). Floresans kumarin türevleri, lazer boyarlarına, floresans beyazlatıcılara, floresans proplara, doğrusal olmayan optik (NLO) kromoforlara ve kemosensörlere uygulanabilirler. Ayrıca, OLED lerde mavi, yeşil ve kırmızı dopantlar olarak da kullanılırlar (Mitsuya vd., 2000).

Schiff bazları ve metal kompleksleri endüstriyel amaçlar için yaygın olarak kullanılırlar ve geniş bir alanda biyolojik aktivite gösterirler. Schiff bazları, karbonil grubunun bir imin veya azometin grubu ile yerdeğiştirdiği aldehit veya keton benzeri bileşiklerdir. Schiff bazları basit sentez ve saflaştırma yöntemleri nedeniyle ligand metal kimyasında önemli bir bileşik sınıfıdır ve çeşitli metal iyonlarını algılama uygulamaları iyi bilinmektedir (Hariharan vd., 2014; Pati, 2016).

Bu tez çalışması, floresans Schiff bazı temelli algılayıcıların sentezine ve ilgili duyarlılık çalışmalarının deneysel ve teorik olarak incelenmesine dayanmaktadır. Temel amaç, hızlı, pratik, seçici, ucuz, doğrudan anyon/katyon içeren gerçek numuneler üzerinde uygulanabilir ve elde edilecek tepkinin (sinyalin) gözle ya da el tipi UV lambası gibi basit bir sistemle tespit edilebilir olduğu Schiff bazı temelli floresans boyarmaddelerin sentezi ve gerekli uygulama çalışmalarının yapılması üzerinedir. Yukarıda bahsedilen bileşiklerin bu üstün özelliklerinden dolayı, florofor/kromofor olarak 7-N,N-dietilaminokumarin ve tanıma birimi olarak pirimidin, 4-floro ve 2,4-diflorofenil türevlerini içeren Schiff bazları sentezlenmiş, anyon/katyon algılama kapasiteleri deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları Şekil 1.1.'de görülmektedir. Bileşiklerin ısıl kararlılıklarını belirlemek için termal kararlılık analizleri (TGA) yapılmış ve fotofiziksel özellikleri incelenmiştir.



Şekil 1.1. Sentezlenen bileşiklerin yapıları

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemosensörler

Bir kemosensör (moleküler sensör), tespit edilebilir bir değişiklik üretmek için belirli bir analitle etkileşime giren bir moleküldür. Kemosensörler, biyolojik ve çevresel sistemlerde çeşitli kimyasal türlerin tespiti için önemli bir öneme sahiptir (Patil vd., 2018)

Kemosensörler, elektronik veya optik sensörler olarak iki alanda incelenirler. Optik kemosensörler florimetrik ve kolorimetrik olarak iki türe ayrılırlar. Kolorimetrik kemosensörler genellikle analit ile seçici bir şekilde bağlanarak belirgin bir renk değişimi sağlayan bir reaktif kullanırlar; bu, pahalı bir ekipman kullanılmadan basit çıplak gözle uygulamalarda kullanılabilir (Gunnlaugsson vd., 2005). Florimetrik kemosensörler ise analitle etkileştiğinde oluşan floresans sinyali UV lamba altında, çıplak göz veya florimetre ile kolaylıkla gözlemlenir. Bu sinyal kemosensörün yapısında gerçekleşen fotofiziksel değişimden kaynaklanır.

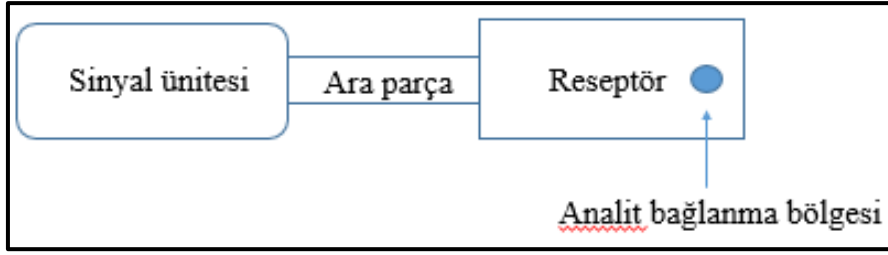
Elektronik sensörler ise iyon seçici elektrotlar, alan-etki transistörleri, elektroaktif sensörler, biyosensörler ve mikroelektrotlar olmak üzere beş türe sahiptir.

Yüksek seçicilik ve hassasiyetle anyonların ve metal iyonlarının basit, doğru ve düşük maliyetli bir şekilde tespitini sunarlar. Bir kemosensör, hidrojen bağı, elektrostatik kuvvet, metal-ligand koordinasyonu, hidrofobik ve van der Waals etkileşimi gibi benzersiz konak-misafir etkileşimi ile farklı hedef moleküllerin seçici nitel analizi için geliştirilmiştir. Metal iyon kemosensörlerinin geliştirilmesi, bir metal bağlama ünitesini sinyalleme ünitesiyle bağlamaktır. Metal iyon kemosensörleri, belirli metal iyonlarına karşı seçici olarak yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir (Wu vd., 2010)

Kemosensör bir reseptör ve sinyal iletimi (sinyalleme ünitesi) olmak üzere iki ünite içerir. Reseptör, analit ile bağlanır ve sinyal iletimi, reseptör ve analit arasındaki etkileşimi optik veya elektronik özellikler de değiştirir.

Bir kimyasal sensör esasen kimyasal bilgileri frekans, renk ve floresans gibi çeşitli optik sinyallere dönüştürmek için bir dönüştürücüden oluşur (Zhao vd., 2010). Kromojenik sistemlere gelince, çoğu florojenik prob bağlanma ve sinyalleme birimleri içerir. Analitin

bağlanma bölgesiyle etkileşimi, emilim, emisyon veya renk değişimiyle sonuçlanan sinyal iletiminde elektronik modülasyona neden olur (Figuroa vd., 2013). Kemosensör, analit bilgisi elde etmek için belirli sinyal iletim tekniklerini kullanır. Sinyal iletimi mekanizması, analitin sinyalleme kısmının  $\pi$  sisteminin bir parçası olan bir reseptörle etkileşimini içerir ve bu da tanıma olayını floresan sinyaline dönüştürür (Duke vd., 2010). Bir 'ara parça' grubu aracılığıyla bağlanan reseptör kısmı ve sinyalleme alt birimi, Şekil 2.1'de gösterildiği gibidir.



Şekil 2.1. Kolorimetrik ve floresan kemosensörlerin yapımına yönelik tasarım konseptleri

Son yıllarda naftalimid, piren, rodamin, antrokinon ve kumarin temelli kemosensörler metal iyonlarının tespiti için incelenmektedir. Floresan kemosensörler yüksek hassasiyetli içsel belirteç hızlı tepki ve gerçek zamanlı tespit yeteneklerine sahiptir (Chen vd., 2014).

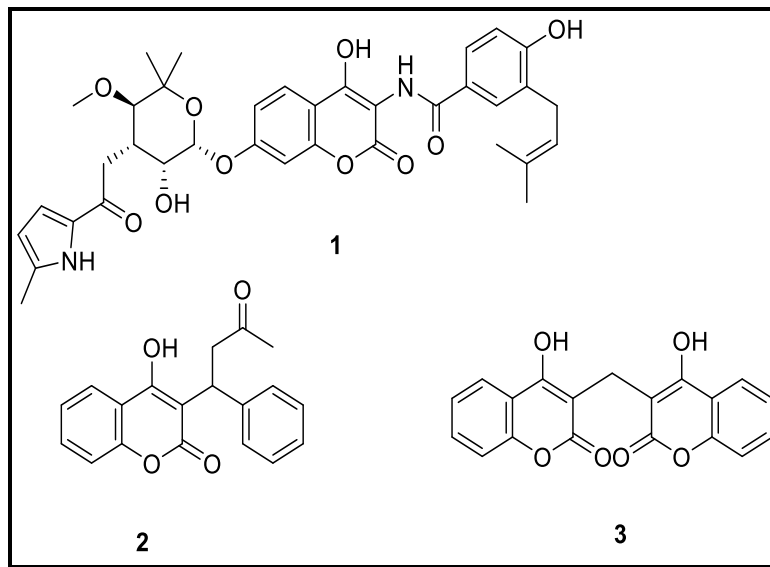
İdeal floresan kemosensörünün iki temel gereksinimi vardır. Birincisi, reseptörün ilgili hedefle en güçlü afiniteye sahip olması ve ikincisi, bazı floresan sinyallerinin çevresel girişimden kaçınması gerekirken iyi bağlanma seçiciliğine sahip olmasıdır (Xu vd., 2010).

## 2.2. Kumarinler

Benzopiran-2-on, kumarin olarak da adlandırılan bir florofordur. Doğada yaygın olarak bulunan, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olan ve toksik olmayan flavonoid sınıfındadır. En yüksek kumarin derişimleri meyvelerde, tohumlarda, köklerde ve yapraklarda bulunur. Kumarinin ilk kimyasal sentezi Perkin Reaksiyonu ile 1868 yılında yapılmıştır (Sethna vd., 1945).

Kumarinin yüksek biyoyararlanımı, düşük toksisitesi farmakolojik aktivitesi göz önüne alındığında benzersiz farmakoforlar olarak ilaç tasarımında ve tıbbi kimyada büyük öneme sahiptir. Kumarin bileşikleri; antibakteriyel, antioksidant, antikanser, antikoagülant, steroid  $\alpha$ -redüktaz enziminin inhibisyonu, HIV-1 proteaz enziminin inhibasyonu gibi çeşitli

alanlarda biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir (Borges vd., 2005; Gebauer, 2007; Mitra vd., 1999; Spino vd., 1998; Zhao vd., 1997; Yu vd., 2003). Kumarin türevi ilaçlara örnek olarak Dikumarol, Kumadin ve Clorobiocin verilebilir (Şekil 2.2). Clorobiocin (1), bakterilerin hücre bölünmesinde görevi olan DNA giraz enzimini (topoizomeraz II) inhibe ederek etkiyen bir aminokumarin türevidir ve antibiyotik olarak kullanılır. Kumadin (2) olarak da bilinen Warfarin ise daha yaygın olarak kullanılan bir başka antikoagülandır. Dikumarol (3), K vitamininin antimetaboliti olarak etkiyen pıhtılaşma önleyici bir bileşiktir.



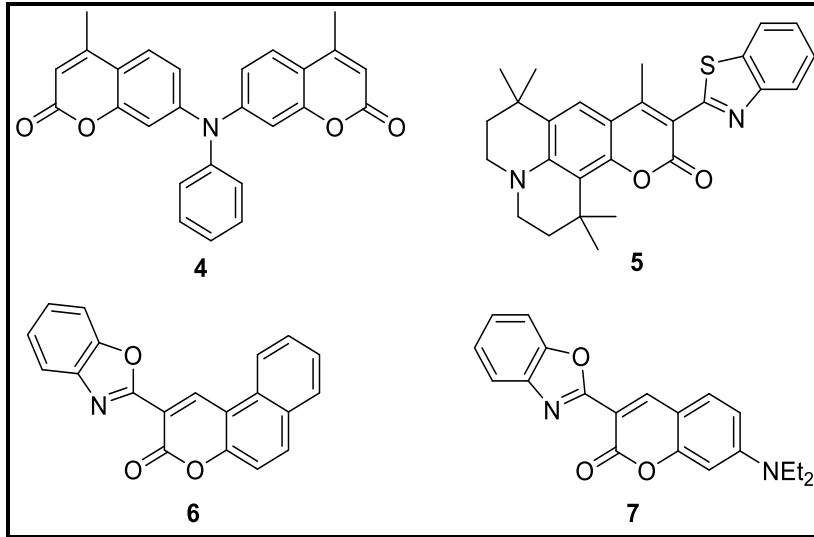
Şekil 2.2. Bazı kumarin türevi ilaçlar

1945 yılında yapılan bir araştırma sonucunda kumarin bileşiklerinin antibakteriyel özelliğe sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışma sonucunda dikumarol bileşiklerinin 10 çeşitli bakteri çeşidinin gelişimini engellediği bulunmuştur (Goth, 1945). Kumarin özellikle biyogörüntüleme uygulamalarında hızlı reaksiyona girer. Gelişmiş biyo uyumlulukları, hidrofobiklikleri ve şelasyonları nedeniyle kumarin türevleri normalde geçiş, alkali ve alkalın toprak metalleri dahil olmak üzere çeşitli metal iyonlarının tespiti için floresan prob olarak kullanılır.

Kumarin ve türevleri, ilgi çekici biyolojik ve ilaç aktivitelerinin yanısıra yüksek termal kararlılığa ve oldukça iyi optik özelliklere sahiptirler. Kumarin türevleri lazer boya olarak, floresan beyazlatıcılarda, floresans prob olarak sensör sisteminde, NLO sistemlerinde, polimerlerin renklendirmelerinde, optik kayıt ve güneş enerjisi kollektörlerinde uygulama alanı bulabilirler (Jones vd., 1985; Hiroshi vd., 1990; Fujiwara

vd., 2002; Tang vd., 1989). Bir diğ er önemli kullanım alanı ise mavi, yeş il ve kırmızı renkler için güçlendirici olarak OLED'lerde kullanımlarıdır.

Kim vd., tam renkli görüntüler ve mobil ekranlara uygulanma potansiyeline sahip OLED üzerine çalışmalar yapmış lardır. Amino metil kumarin temelli bileş ikler mavi ış ık yayan bileş ikler (4) olarak sentezlenmiş lerdir (Kim vd., 2015). Mayr vd., floresans yayıcı kumarin 545T (5) bileş iğini içeren, yeş il ış ık yayan organik diyotun fotolüminesans özelliklerini incelemiş ler ve oldukça yüksek floresans verimine sahip olduğunu belirtmiş lerdir (Ş ekil 2.3) (Mayr vd., 2014). Zhao vd., sentezledikleri benzoksazol ve kumarin temelli bileş iklerin (6 ve 7) fotolüminesans ve elektrolüminesans özelliklerini incelemiş lerdir (Zhao vd., 2012). Bileş iklerin OLED'lerde kullanım potansiyelini araşt ırılmış lardır.



Ş ekil 2.3. OLED potansiyeli olan bazı kumarin türevleri (4-7)

7-konumunda elektron veren ve 3-konumunda elektron çeken grupların olduğu kumarin türevleri tipik D-A (donör-akseptör) yapıs ındaki moleküllerin tipik bir sınıfıdır ve kuvvetli floresans özellik gösterirler (Yu vd., 2010).

### 2.3. Schiff Bazları

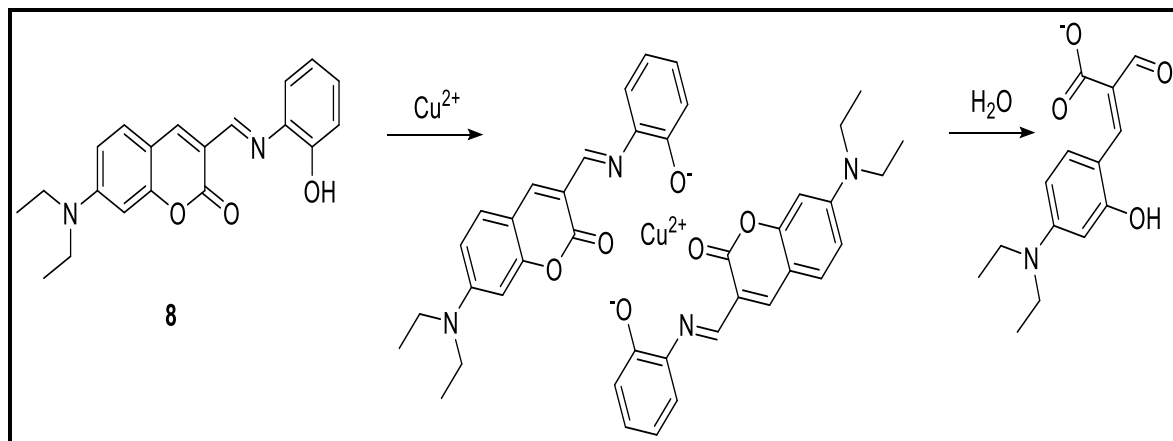
Schiff bazları, Nobel ödüllü Alman kimyager Hugo Schiff tarafından ilk kez 1864 yılında sentezlenmiş olup, aldehit ve ketonların aminlerle nükleofilik katılma tepkimesi sonucu elde edilen, karbon ve azot çifte bağı (-CH=N-) içeren bileş iklerdir (Schiff, 1869). Schiff bazı elde etmenin yollarından biri de aromatik ketonların kullanım ıdır. Bunun yanı sıra yüksek

sıcaklık, reaksiyon süresinin uzunluğu ve katalizöre gereksinim duyulur. Schiff bazı aromatik aldehitlerle de sentezlenir. Yalnız burada uygun bir çözücü ve düşük sıcaklıkta aminler reaksiyona girerler. Schiff bazları, yüksek kararlılıkları ve çoğu yaygın çözücüde uygun çözümlükleriyle karakterize edilirler (Berhanu vd., 2019; Kaf1ahmadi, vd., 2019). Uygun mimari yapısal tasarıma sahip Schiff baz bileşiklerini sentezlemek, nispeten kolay ve esnek bir hazırlama prosedürüne sahiptirler. Schiff baz ligandları, antibakteriyel ve kemosensör uygulamaları da dahil olmak üzere farklı alanlarda uygulanabilme özelliklerine sahiptirler (Chand, vd., 2018).

Hidrazonlar, C=N bağlantılı azometin bileşikleri sınıfına ve Schiff bazları kategorisine aittir. Hidrazonlar birbirine bağlı iki azot atomuna sahipken Schiff bazları, azometin grubunun azotuna doğrudan bağlı bir alkil veya aril grubuna sahiptir. Başka bir deyişle hidrazonlar, hidrazin veya hidrazidlerin Schiff bazlarıdır. Hidrazonlar, anti-inflamatuvar, anti-kanser, anti-tirozinaz, anti-konvülsan, antioksidan, anti-fungal ve antibakteriyel eğilim gibi biyolojik aktivitelerinden dolayı yoğun farmasötik kullanım alanına sahiptir.

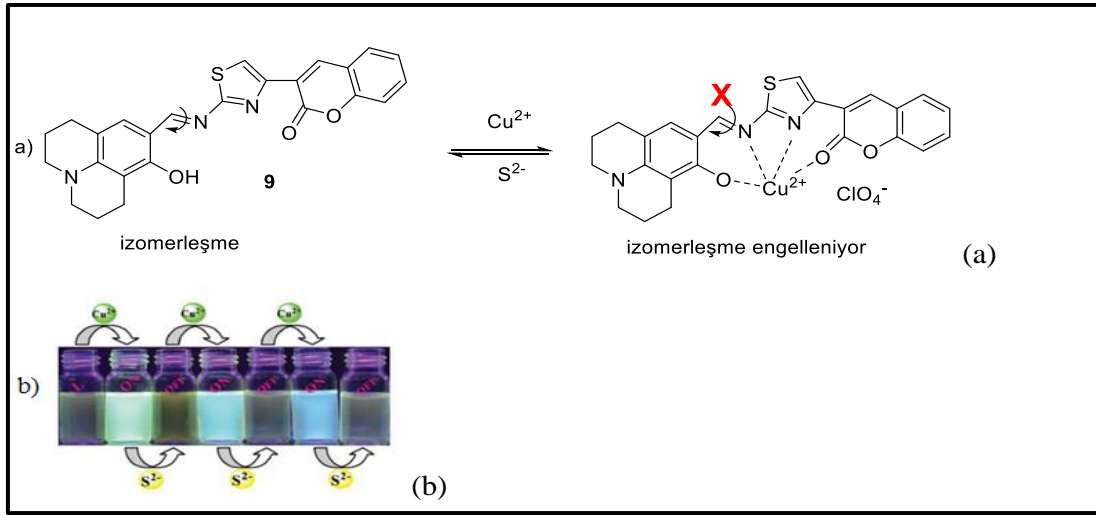
#### 2.4. Kumarin Temelli Schiff Bazları

Kumarin Schiff bazları kemosensör özelliği taşımaları nedeniyle yoğun olarak çalışılmış bileşiklerdir. Li vd.,  $\text{Cu}^{2+}$  iyonu ilavesinden sonra floresans artışı gösteren, oldukça hassas ve seçici özellikte kumarin Schiff bazı 8'i elde etmişlerdir. Bileşiğin kumarin halkasının lakton kısmının,  $\text{Cu}^{2+}$  iyonu eklendiğinde hidroliz olduğunu ve oluşan halka açılması ürününün floresans özellikte olduğunu belirlemişlerdir (Şekil 2.4) (Li vd. 2010).



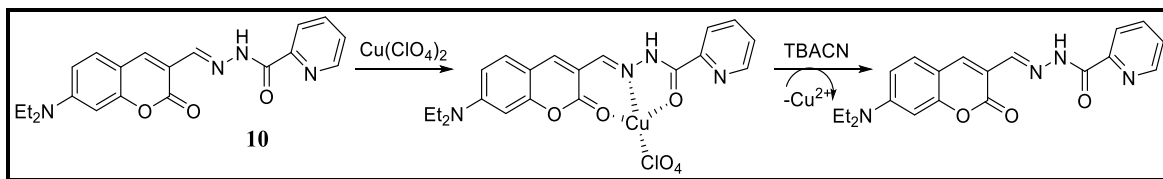
Şekil 2.4. Kumarin Schiff bazı 8'in kumarin halkasının lakton kısmının  $\text{Cu}^{2+}$  iyonu ilavesinde hidrolizi.

Mahapatra vd. sentezledikleri kumarin tiyazol halkası içeren Schiff bazı **9**'un 18 farklı kation ile etkileşim çalışmasını yapmışlar ve  $\text{Cu}^{2+}$  iyonu için floresans, absorpsiyon,  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi, ESI-MS ve gözlemledikleri renk değişimiyle kemosensör olarak kullanılabileceğini belirlemişlerdir (Mahapatra vd., 2015). Ortam pH'sının bileşiğin floresans şiddetine olan etkisini incelemişlerdir. Kemosensörler için önemli bir kriter olan tersinirlik ve yeniden kullanım için  $[\text{CuL}]$  çözeltisi üzerine  $\text{S}^{2-}$  anyonu ilave ettiklerinde açık yeşil renkli floresansın kaybolduğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.5.a). Tekrar  $\text{Cu}^{2+}$  çözeltisi ilavesinde yeniden floresans olmuştur. Tekrarlanabilirliği test etmek için bu işlemi dört kez tekrarladıklarında her  $\text{S}^{2-}$  anyonu ilavesinde floresans sönümlenmesi olmuş,  $\text{Cu}^{2+}$  anyonu ilavesinde yeniden floresans özellik geri kazanılmıştır (Şekil 2.5.b).



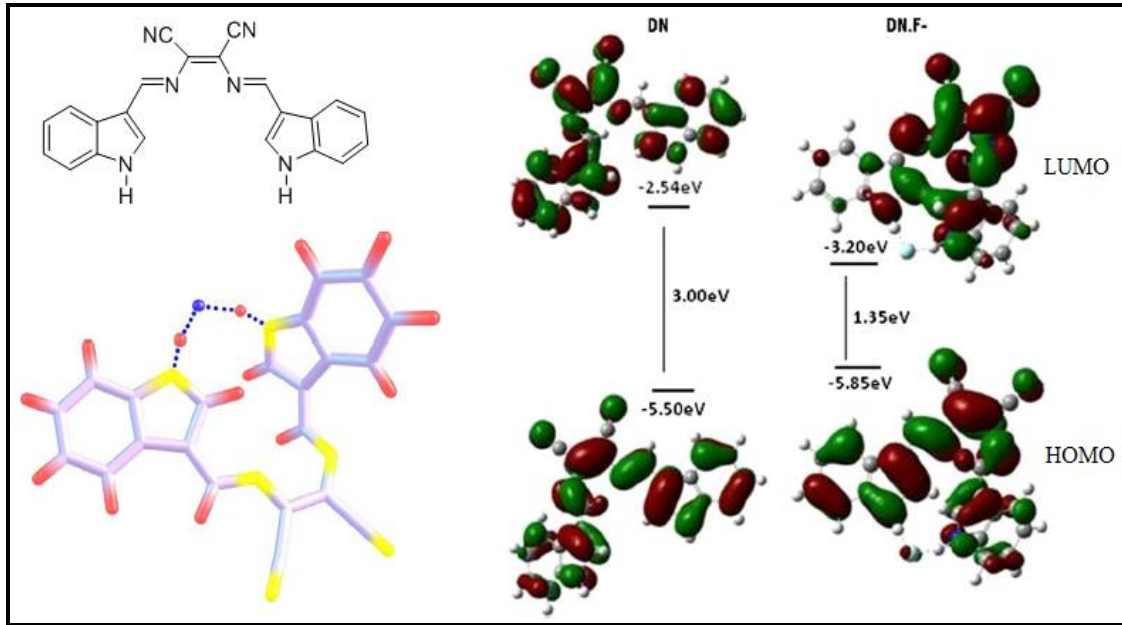
Şekil 2.5. Bileşik 9'a  $\text{Cu}^{2+}$  ilavesinde floresans değişimi için önerilen mekanizma b)  $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{S}^{2-}$  ilavesinde tersinir renk değişimi

Wang vd. piridin veya tiyofen içeren iki yeni 7-*N,N*-diethylaminokumarin temelli Schiff bazı kemosensörü **10**'u sentezlemişlerdir (Wang vd., 2016). Bileşiklerin fotofiziksel özelliklerini ve siyanür anyonlarını algılama özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 2.6). Floresans olan **10** bileşiğine  $\text{Cu}^{2+}$  tuzu eklenince floresans kaybolmakta, bunun üzerine  $\text{CN}^-$  tuzu ilavesiyle tekrar floresans özellik kazandırılmaktadır.



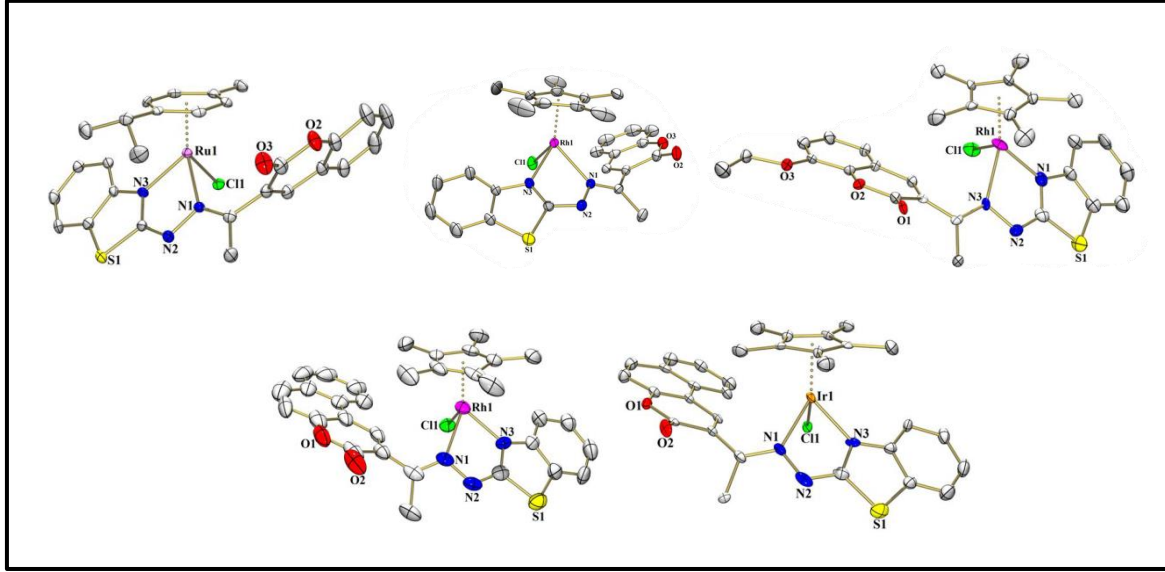
Şekil 2.6. Bileşik 10'a  $\text{Cu}^{2+}$  ve sonrasında  $\text{CN}^-$  ilavesinde floresans değişimi

Jeyanthi vd., F<sup>-</sup> anyonuna karşı seçicilik gösteren indol ve diaminomalononitril temelli bileşik 11'i sentezlemişlerdir (Jeyanthi vd., 2015). Bileşiğin DFT ve TD-DFT yöntemleriyle hesapsal çalışmalarını yapmışlar ve F<sup>-</sup> anyonunun bağlanma mekanizmasını teorik olarak da aydınlatmaya çalışmışlardır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. F<sup>-</sup> iyonu bağlı bileşik 11'in optimize edilmiş geometrisi, HOMO-LUMO orbitallerinin şekilleri, enerjileri ve enerji farkları

Dkhar vd., Knoevenagel kondensasyonu ile sentezledikleri kumarin hidrazon türevleri 12-16'yı içeren yarı sandviç rutenyum, rodyum ve iridyum komplekslerini elde etmişlerdir (Şekil 2.8) Ligandan hidrazin protonunun deprotonasyonu anyonik türlerin oluşumuna yol açarak nötr N\N şelasyon kompleksleri oluşmuştur. Bu komplekslerin yapıları spektroskopik teknikler ve X-ışını kırınımı çalışmalarıyla aydınlatılmıştır. Bileşikler için in vitro antibakteriyel çalışmalar yürütülmüş ve hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili oldukları bulunmuştur. Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ve gram negatif *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı in vitro antibakteriyel aktivite test edilmiştir. Ayrıca, sitotoksite çalışmaları Dalton asit lenfoması (DL), Ehrlich asit karsinoması (EAC) ve normal hücre hatlarına (periferik kan mononükleer hücreleri [PBMC]) karşı değerlendirilmiştir. Komplekslerin genel aktivitesinin, rodyum ve iridyum metal merkezi içeren kumarinin C-8 pozisyonunda etoksi grubu taşıyan ligandla daha iyi olduğu belirtilmiştir.



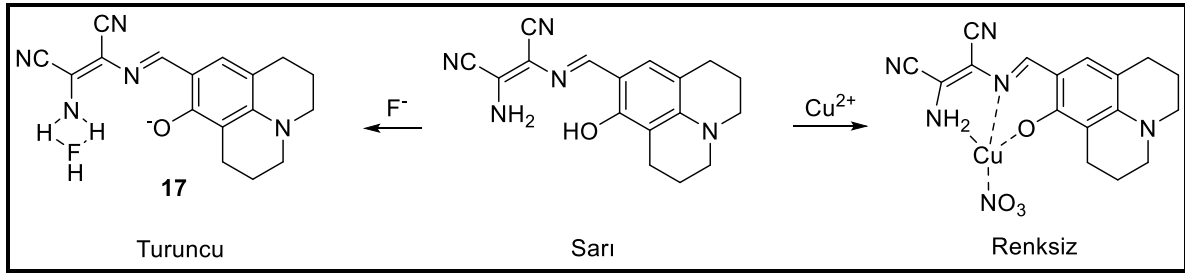
Şekil 2.8. Sentezlenen komplekslerden bazılarının (12-16) X-ışınları kırınımı kristal yapıları

## 2.5. Kemosensör Özelliği Olan Bileşiklerde İyonların Bağlanma Mekanizmaları

Yukarıdaki örneklerde de belirtildiği gibi kemosensör özelliği olan bileşiklerde anyon ve kationların bağlanma mekanizmaları da aydınlatılmaya çalışılmıştır. Kemosensörlerde analitle etkileşim neticesinde sistemde oluşan florimetrik veya kolorimetrik değişimleri açıklamada öne sürülen mekanizmalar; ışık indüklemeli elektron aktarımı (PET) (Liu vd., 2015), ışık indüklemeli yük aktarımı (ICT) (Xu, Xiao, Qian, Cui ve Cui, 2005), metal-ligand yük aktarımı (MLCT) (Kim, Konduri, ve Ye, 2002), uyarılmış hal molekül içi proton transferi (ESIPT) (Zhang, Guo, Wu ve Jiang, 2003), floresans rezonans enerji transferi (FRET) (Feng vd., 2014), bükülmüş molekül içi yük transferi (TICT) (Han vd., 2016], eksimer/eksipleks oluşumu (Nishizawa, Kato ve Teramae 1999), agregasyon uyarılmış emisyon (AIE) dur (Han vd., 2016].

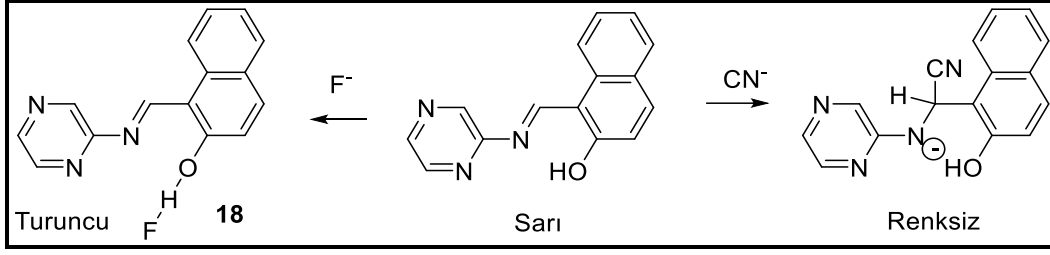
Sentezlenen kemosensörlerde mekanizma, katılma ve deprotonasyonun gerçekleştiği düşünülen bileşiklerde ICT'dir. Bu moleküllerde elektron veren ve elektron çeken grupların kullanılması bu mekanizmayı ön plana çıkartmaktadır. ICT'nin etkin şekilde sağlanabilmesi için molekülün 7 konumunda elektron veren *N,N*-diethylamino grubu mevcuttur. Jo vd.,  $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{F}^-$  iyonlarını tespit edebilen 2,3-diaminomalonitril ve julolidin temelli kemosensör 17'yi sentezlemişlerdir (Şekil 2.9) (Jo vd., 2015). 2,3-diaminomalonitril, tekli ve ikili bağlarla bağlı elektron donör ve akseptör kısımlar içeren bir organik  $\pi$  konjuge bileşiğidir (Kaloo,2013; Sheng, 2008). Molekül içi yük transferi sayesinde ilgi çekici elektronik

özellikler gösterir. Julolidin kısmı ise iyi donör özelliğine sahip bir kromofordur ve julolidin temelli kemosensörler çoğunlukla suda çözünmektedir. Makalede yazarlar bileşiğin  $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{F}^-$  iyonunu bağlama mekanizmasını önermişlerdir. Bileşiğe  $\text{F}^-$  bağlı halinin HOMO-LUMO enerji bandı (2,878 eV), bileşiğinkine göre (3,046 eV) daha düşük çıkmıştır. Bu bilgi ve Job yöntemi, ESI-MS spektroskopisi,  $^1\text{H}$  NMR ve DFT çalışmaları  $\text{F}^-$  varlığında yapıdaki fenol grubundan protonun ayrıldığını (deprotonasyon), böylece ICT geçişinin arttığını göstermiştir. Oluşan fenolat anyonu ICT geçişinde itme-çekme etkisini arttırmıştır, sarıdan turuncuya renk değişimi gözlenmiştir. Bileşik,  $\text{Cu}^{2+}$  ile kompleks oluşturmuş ve bileşiğin sarı olan rengi kaybolmuştur. UV-GB spektrumunda 450 nm de görülen pik kaybolmuş, 375 nm de yeni bir pik görülmüştür. İtme-çekme etkisi,  $\text{Cu}^{2+}$  iyonunun -OH ve -NH<sub>2</sub> gruplarıyla bağ yapması sonucu zayıflamış ve maviye kayma görülmüştür.



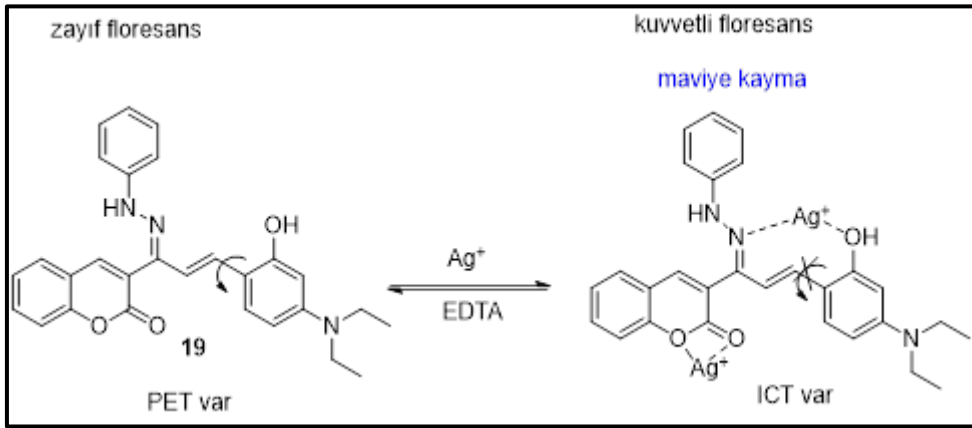
Şekil 2.9. Jo vd. tarafından sentezlenen julolidin temelli kemosensör 17'nin öngörülen  $\text{F}^-$  ve  $\text{Cu}^{2+}$  iyonlarını algılama mekanizmaları

Lee vd., sentezledikleri pirazin temelli kemosensör 18'in  $\text{F}^-$  ve  $\text{CN}^-$  iyonlarının belirlenmesi için uygun olduğunu belirtmişlerdir (Lee vd., 2015). Hem katılma tepkimesi veren hem de proton ayrılma işlemlerini sağlayabilecek bir kemosensör elde edebilmeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla yapısında protonun ayrılacağı donör grubu olarak OH fonksiyonel grubu içeren ve nükleofilik akzeptör grubu olarak da imin grubu içeren pirazin temelli bileşiği sentezlemişlerdir.  $\text{F}^-$  iyonu için algılama mekanizmasını proton ayrılma işlemi,  $\text{CN}^-$  iyonu için ise nükleofilik katılma tepkimesi olarak önermişler (Şekil 2.10) ve bu çalışmaları DFT ve TD-DFT yöntemiyle desteklemişlerdir. Bileşiğin ve anyonların bağlı olduğu türlerin geometri optimizasyonları DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile yapılmıştır. En düşük 20 singlet-singlet geçişi ise TD-DFT/B3LYP yöntemi ile hesaplanmıştır.



Şekil 2.10. Lee vd. tarafından sentezlenen pirazin temelli kemosensör 18'in öngörülen  $F^-$  ve  $CN^-$  iyonlarını algılama mekanizmaları

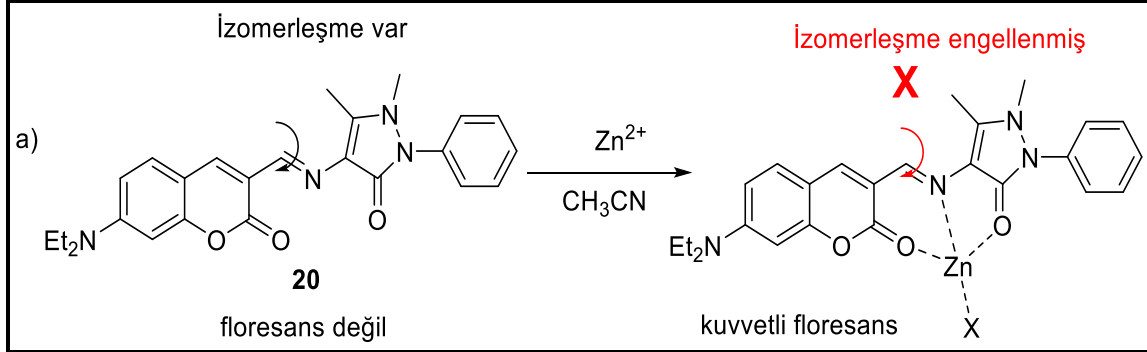
Anshmya vd., bir kumarin hidrazon-fenol bileşiğini (19) florimetri çalışmalarıyla katyon algılama çalışmaları için tasarlanmış, sentezlenmiş ve yapısını aydınlatmıştır. Bu çalışmada, kumarin temelli floresan reseptörünün, fizyolojik ortamda  $Ag^+$  iyonlarının spesifik tespiti için uygun olduğu belirlenmiştir. Bileşik,  $Ag^+$  iyonlarına bağlandıktan sonra, fotoindüklenmiş elektron transferi (PET) işlemi, karbon-karbon tek bağ dönüşünün durdurulmasıyla desteklenen molekül içi yük transferi (ICT) işlemi yoluyla engellenmiştir (Şekil 2.11). Tespit sınırı (LOD) ve kantifikasyon sınırı (LOQ) sırasıyla  $0,41 \mu M$  ve  $0,13 \mu M$  olarak bulunmuştur. Bileşik ve  $Ag^+$  katyonunun kompleksleşme oranının bağlanma stokiyometrisi 1:2 olarak belirlenmiştir.



Şekil 2.11. Kumarin hidrazon-fenol bileşiği 19'un  $Ag^+$  iyonlarına olası bağlanma mekanizması.

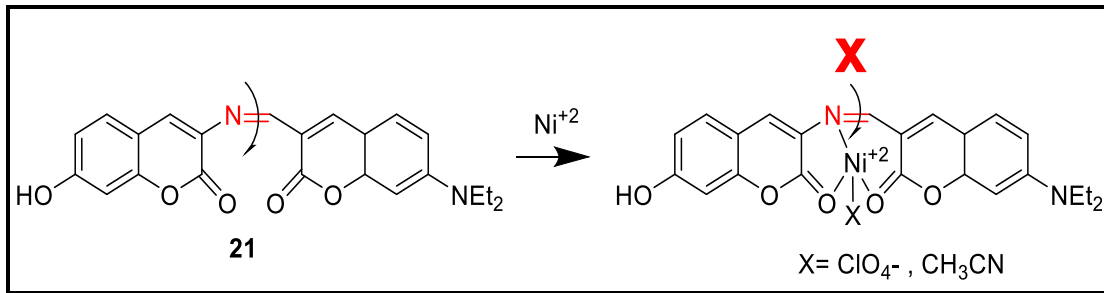
Wu vd., sulu çözültide ve yaşayan hücrelerde  $Zn^{2+}$  için yeni bir "turn-on" (analit ile floresans olmayan veya floresansı düşük olan kemosensörün etkileşimi sonrası floresansının artışı) floresans sensör 20'yi geliştirmişlerdir (Wu vd., 2012). C=N izomerleşmesinin kontrolü ile  $Zn^{2+}$  nun ayrılmasını sağlamışlardır. Önerilen algılama mekanizması (a) da C=N

izomerleşmesine dayandırılmıştır. (b) de ise moleküle eklenen metil grubu kontrollü izomerleşme sağlamaktadır (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Wu vd. tarafından geliştirilen ‘‘turn-on’’ floresans sensörü 20'nin  $Zn^{2+}$  iyonunu algılama mekanizması

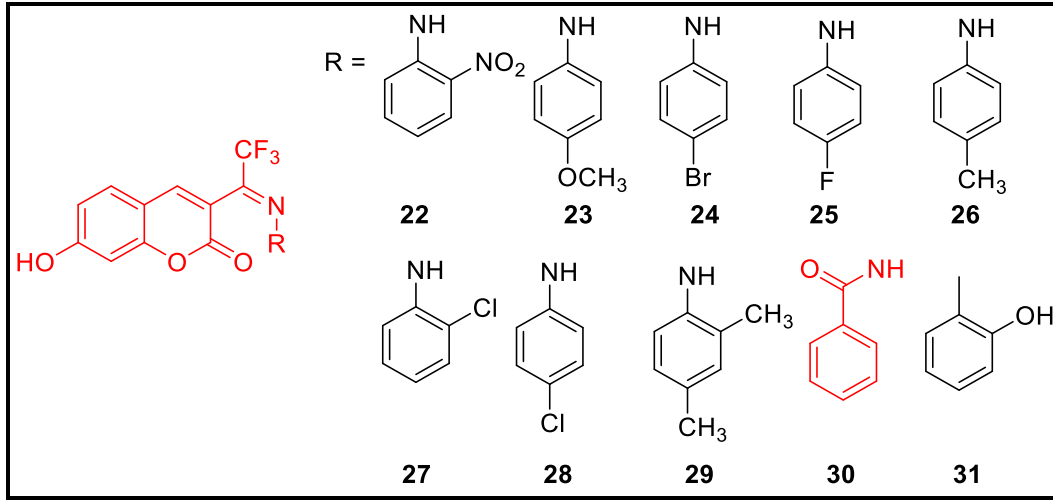
Wang vd., 7-dietilaminokumarin-3-aldehit ve 3-amino-7-hidroksikumarinden yeni bir kumarin Schiff baz bileşiği **21**'i sentezleyerek kemoselektif bir  $Ni^{2+}$  sensörü olarak davrandığını belirttiler (Şekil 2.13). Deneysel sonuçlar, bu kemosensörün  $CH_3CN$  çözeltisinde potansiyel bir  $Ni^{2+}$  kolorimetrik ve çıplak göz kemosensörü olarak kullanılabileceğini gösterdi. Kemosensörün  $CH_3CN$  çözeltisine  $Ni^{2+}$  eklenmesi, 465'ten 516 nm'ye büyük bir kırmızı kayma ile birlikte sarıdan kırmızıya hızlı bir renk değişimine neden olmuş ve diğer yaygın alkali-, alkali toprak-, geçiş- ve nadir toprak metal iyonları hiç veya minimal spektral değişikliklere neden olmuştur.



Şekil 2.13.  $Ni^{2+}$  ve bileşik 21 arasındaki olası bağlanmanın şematik gösterimi.

Li vd., 9 yeni kumarin boyası (22-31) sentezleyerek bunlardan 3-(2-Benzoil hidrazono-trifloroetil)-7-(N, N-dietilamino)kumarin'in (30)  $Cu^{2+}$  ve  $Ni^{2+}$ 'i seçici olarak tanıyabildiğini yani optik kemosensör olarak kullanılabileceğini gösterdiler (Şekil 2.14). Bu bileşiğe sulu çözeltide  $Cu^{2+}$  ve  $Ni^{2+}$  ilave edildiğinde absorpsiyon maksimumunda sırasıyla maviye kayma ve kırmızıya kayma gözlemlenirken, emisyon bandı floresan yoğunluğunda azalma

ile maviye kayma olmuştur.  $Ni^{2+}$ 'nin kademeli olarak eklenmesi, floresanda sönmeye ve absorpsiyon maksimumununun 420 nm'den 478 nm'ye batokromatik kaymasıyla sonuçlandı.  $Cu^{2+}$ 'nin kademeli olarak eklenmesiyle, 420 nm'deki absorpsiyon maksimumun yoğunluğu kademeli olarak azaldı ve 373 nm'de yeni bir e absorpsiyon maksimumu oluştu. Bu arada maksimum emisyon dalga boyu kademeli olarak 492 nm'den 471 nm'ye kaydı.



Şekil 2.14. Kumarin boyaları 22-31'in yapıları

## 2.6. Anyonlar, Katyonlar ve Kemosensörlerle Algılanmaları

Anyon ve katyonların belirlenmesi ve tanımlanması önemli bir araştırma alanıdır. İyonlar, endüstriyel ve biyolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar. Ancak önemli kullanım alanlarının yanı sıra istenmeyen derişimlere ulaşmaları canlıları tehdit edici durumlara yol açabilmektedir. İyonların tanınmasında ve belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin uzun zaman almaları, maliyetlerinin yüksek olmaları ve pahalı cihazlar gerektirmeleri nedeniyle bu yöntemlerin yerini kolorimetrik ve florometrik yöntemler almaktadır (Zhang vd., 2011; Safavi vd., 2004; Suzuki vd., 2003) Maliyetinin düşük olması, uygulama kolaylığı, çıplak gözle görülebilmeleri gibi avantajları nedeniyle anyon ve katyonların tespitinde kemosensörler sıklıkla kullanılmaktadır (Aydiner, 2019 Qi vd., 2006).

Anyonların biyolojik, çevresel kirlilik ve kimyasal önemlerinden dolayı çeşitli ortamlarda varlıklarının ve/veya düzeylerinin tespiti ve belirlenmesi dikkat çeken alanlardandır. Anyonların belirlenmesinde elektrometrik, kromatografik, titrametrik, voltometrik gibi yöntemler kullanılsa da kolorimetrik ve florometrik yöntemler uygulama kolaylığı ve maliyeti açısından avantajlı olmaları nedeniyle diğer yöntemlerden ayrılmaktadır. Bu

nedenle anyonların tespitinde kemosensörler sıklıkla kullanılmaktadır. Florür anyonu, diş ve kemik sağlığında büyük öneme sahiptir (Kaminsky, 1990; John, 2018). Günlük alınması gereken  $F^-$  miktarı 1,5-4,0 mg aralığındadır. 20 ppm üzerinde dokularda hücrel hasarlar olmakta, 50 ppm i aştığında ise ölümcül olmaktadır. Siyanür, madencilikte kullanılan ve sinir sistemine direk etki eden çok zehirli bir anyondur. İçilebilir suda maksimum siyanür miktarı Türk Standartları Enstitüsü tarafından 0,01 mg/L olarak açıklanmıştır.  $CN^-$  için birçok floresans kemosensörü geliştirilmiştir. Bu kemosensörler esas olarak hidrojen bağı, nükleofil ekleme ve metal kompleks topluluğu yer değiştirme mekanizmasına dayanmaktadır (Zelder vd., 2008; Wang vd., 2016; Gee vd., 2011). Bunlar arasında, bakır iyon yer değiştirme mekanizmasına dayanan siyanür anyonu ( $CN^-$ ) için floresan açma kemosensörleri son yıllarda önemli ilgi görmektedir (Wang, 2016).

Anyonların yanı sıra katyonlar da biyolojik ve endüstriyel öneme sahip iyonlardır. Ancak bunların da varlığı veya fazlası çevresel kirliliğe, ciddi sağlık sorunlarına yol açar. Dolayısıyla varlıklarının ve/veya düzeylerinin tespiti ve belirlenmesi önemlidir. Sentezlediğimiz bileşiklerden pirimidin içeren 1a bileşiği,  $Cu^{2+}$  ve  $Ni^{2+}$ 'yi tanıyabildiği için aşağıda bu iki metal hakkında kısa bilgi verilmiştir.

Bakır, d-blok elementleri arasında  $Cu(II)$ , insan vücudunda üçüncü en bol bulunan geçiş elementidir [Li vd., 2014]. Bakır, doğada metalik formda bulunduğu için doğrudan kullanılabilen bir metaldir. Çeşitli kimyasal tepkimelerde katalitik bir role sahiptir ve bu nedenle kimya endüstrilerinde kullanımı yaygındır [Wang vd., 2016].  $Cu(II)$  iyonunun karakteristik özelliği, paramagnetik metal merkez tarafından floresansın söndürülmesi nedeniyle floresans emisyonunda azalmaya yol açmasıdır [Noh vd., 2014].

Bakır iyonu, sinyal iletimi, bakır metaloenzimleri aracılığıyla oksijen taşınması, hücrel enerji üretimi ve protein aktivitesinin yardımcı faktörleri gibi çeşitli enzim katalizli ve redoks reaksiyonlarında bir dizi biyolojik süreçte önemli rol oynar [Barnham vd., 2004]. Bununla birlikte, insan vücudundaki düzenlenmemiş  $Cu(II)$  iyon derişiminin seviyesi, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Wilson hastalığı, Prion hastalığı ve Menkes hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi çeşitli nörodejeneratif bozukluklara yol açabilir [Welsh vd., 2008; Savelief vd., 2013; Kang vd., 2014; Vulpe vd., 1993]. Bu nedenle,  $Cu^{2+}$ 'nin biyolojik ve çevresel düzeylerde seçici olarak saptanması çok önemlidir.

Nikel, yeryüzünde en çok bulunan beşinci element olan nikel insanlar dahil olmak üzere birçok organizmadaki biyolojik süreçler için gerekli olan temel bir eser besin elementidir (Chakraborty vd., 2021; Huang vd., 2021; Muawia vd., 2024). Çeşitli geçiş metal iyonları arasında,  $Ni^{2+}$  canlı organizmalar için temel bir besindir ve solunum, metabolizma ve biyosentez gibi biyolojik süreçlerde yer almıştır (Mehri, 2020). Nikelin nükleik asitlerde, özellikle de en yüksek miktarda RNA'da bulunduğu, protein yapısında ve fonksiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Yiyecek ve içme suyuyla alınan nikelin %10'dan azının gastrointestinal sistem tarafından emildiği belirtilmiştir. Nikel vücut için az miktarlarda gerekirken, yüksek olduğunda toksik etki gösterebilir. Nikel eksikliğinin insanlarda bir sorun olduğu gösterilmemiş olmasına rağmen demir emilimin azalması gibi biyokimyasal değişikliklere neden olabildiği belirtilmiştir. Kalsiyumun iskelete dahil edilmesini bozabilir ve çinko metabolizmasının bozulmasıyla ifadesini bulan parakeratoz benzeri hasara yol açabilir. Nikel eksikliğinin özellikle karbonhidrat metabolizmasını etkilediğini tespit edilmiştir.

Farklı endüstriyel alanlarda kullanılan nikel, metale aşırı maruz kalma veya birikim yoluyla insanların sağlığını etkileyerek farklı hastalıklara yol açabilmektedir (Muawia vd., 2024). Elektrokaplama, alaşım üretimi, seramik, diş protezleri, manyetik bant, nikel-kadmiyum piller gibi farklı endüstriyel alanlarda kullanılan nikel, metale aşırı maruz kalma veya birikim yoluyla insanların sağlığını etkileyerek akciğer, karaciğer, böbrek, dalak, beyin, doku hasarı, alerji, egzama ve kanser oluşumu gibi farklı hastalıklara yol açabilen toksik bir maddedir. Nikel metalinin rafine edilme sürecinde üretilen nikel karbonil gazına maruz kalındığında akut toksisite ortaya çıkabilmektedir. Nikel ve bileşiklerine mesleki maruziyet veya nikel kaplı mücevherler Nikel alerjisi olarak bilinen alerjik dermatite neden olabilmektedir. Bu nedenle çevresel değerlendirme ve klinik analizlerde  $Ni^{2+}$ 'nin seçici olarak izlenmesine ihtiyaç vardır. Nikel, d8 elektronik konfigürasyonu nedeniyle kompleks oluşumu için daha az potansiyel reaktiviteye sahiptir. Bu nedenle diğer metalik katyonlarla karşılaştırıldığında literatürde kemosensör çalışmalarının daha az sayıda olduğu görülmektedir. Atomik absorpsiyon spektrometrisi, voltametrik teknikler, indüktif olarak eşleştirilmiş plazma-atomik emisyon spektrometrisi (ICPAES), potansiyometrik yöntemler gibi farklı enstrümental teknikler kullanılmakla birlikte bu analitik yöntemler pahalı, zaman alıcı ve kullanımları kolay değildir. Hedefe uygun şekilde katyonik veya anyonik bir analiti tanıma ve algılama için tasarlanan ve uygulanan kemosensörlerin geliştirilmesi önemlidir.

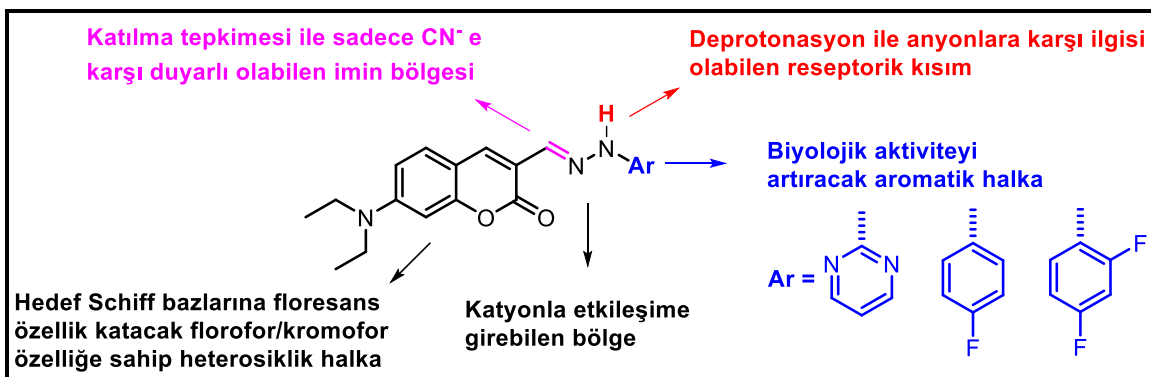
Düşük tespit aralığı olan, hızlı yanıt veren, hassas, maliyeti yüksek olmayan, seçici organik moleküllerin tasarımı gereklidir.



### 3. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu tez çalışmasının amacı, iyi bir kromofor/flofor özelliğe sahip olan kumarin bileşiği 2H-kromen-3-karbaldehiti önemli biyolojik aktiviteye sahip olan pirimidin, 4-florofenil veya 2,4-diflorofenil halkaları ile kumarin iskeletinin imin bağı üzerinden birleştirilmesi sonrasında floresans schiff bazlarının sentezlenmesi, karakterizasyonu ve anyon ve/veya katyon algılama kapasitelerinin teorik ve deneysel metotlar ile belirlenmesidir (Şekil 3.1). Tasarlanan hedef moleküllerde çeşitli anyon ve katyonlara ilgisi olacak halkalar, reseptör bölgeler ve fonksiyonel gruplar bulunmaktadır. Literatürdeki kemosensörlerin çoğunda seçicilik problemi bulunmaktadır. Sentezi tasarlanan floresans kemosensörlerden birisi olan pirimidin bileşiğinin yapısında 2 azot bulunduğu için katyonlar için gerekli olan geometrinin sağlanması kaçınılmazdır. Aynı zamanda sentezlenecek moleküllerde kumarin, pirimidin, 4-florofenil veya 2,4-diflorofenil gibi önemli farmakolojik yapıya sahip gruplar olduğu için yeni muhtemel biyolojik aktif moleküller de literatüre kazandırılmış olacaktır.

Son yıllarda yüksek etki faktörüne sahip birçok dergide floresans sensörlere ait makaleler yayımlanmaktadır (Saini vd., 2016; Hossain vd., 2015; Meng vd., 2015). Özellikle anyon ve katyonların tespitine yönelik yapılan her çalışmada hedefe olan duyarlılık artırılmaya çalışılmakta ve seçicilik probleminin çözülmesi hedeflenmektedir (Liu vd., 2005). Çünkü her gerçek numune birden fazla girişim materyelini içerir niteliktedir. Bu hususlar göz önüne alındığında floresans kemosensörler için reseptörün aktifliği üzerinde sistematik bir çalışma yapılması gerekliliği doğmuştur. Bileşiklerin fotofiziksel özelliklerinin çeşitli çözücüler içerisinde UV-GB ve floresans spektrofotometresi kullanılarak molar absorbtivite katsayıları, stok kaymaları ve kuantum verimlerinin hesaplanmıştır. Tez kapsamında sentezi planlanan bileşiklerin tasarımı Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin tasarımı



## 4. DENEYSEL KISIM

### 4.1. Materyal ve Araçlar

Bütün çözücü ve reaktifler yüksek saflıkta ve Aldrich Chemical Company (USA) firmasından, NMR spektrumlarının alınması için kullanılan DMSO-d<sub>6</sub> ve Kloroform-d<sub>1</sub> çözücüleri Merck Germany firmasından alınmıştır. Floresans ve UV-GB spektroskopisi ölçümlerinde kullanılan katyonlar klorür, anyonlar tetrabütülamonyum (TBA) tuzları olarak temin edilmiştir.

### 4.2. Kullanılan Cihazlar

Bileşiklerin sentezleri, geri soğutucu altında ısıtılarak yapılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Bruker Ultrashield Nükleer Manyetik Rezonans spektrofotometresi cihazı kullanılarak alınmıştır (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü). FT-IR spektrumlarının alınmasında Thermo Scientific Nicolet iS5 ATR cihazı kullanılmıştır (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü). Emisyon ve UV-GB absorpsiyon spektrumları HORİBA Duetta spektrofotometresi ile alınmıştır (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü). Kütle spektrumlarının alınmasında Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC-MS cihazı kullanılmıştır (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Kimya laboratuvarı). Erime noktalarının tespitinde Elektrotermal 9200 erime noktası cihazı kullanılmıştır.

### 4.3. Yöntem

#### 4.3.1. Deneysel yöntem

Tez kapsamında sentezlenen hedef bileşiklerin sentezine ilişkin sentez şeması Şekil 5.4'te verilmiştir. Giriş bileşiklerinin sentez yöntemleri ise literatürde belirtilen yöntemlerdir ve sentezlerine ilişkin sentez şemaları Şekil 5.1, Şekil 5.2. ve Şekil 5.3'te verilmiştir.

### 4.4. Hesaplamalı yöntem

Moleküler yapı analizinde, sentezlenen bileşiklerin gaz fazında DFT/B3LYP yöntemi ve 6-31G+(d,p) temel seti ile geometri optimizasyonları yapılarak en kararlı halleri belirlendi (Becke, 1993). Bunun için önce farklı konformasyonların enerjilerini gözönüne alarak en

kararlı yapıları bulmamıza olanak sağlayacak olan tarama (scan) işlemleri yapıldı. Tarama işlemlerinde HF/6-31G yöntemi kullanıldı. Geometrilere optimizasyonlarında bulunan yapının global minimuma karşılık geldiğini anlaşıldı. Bunun için titreşim frekansları hesaplanarak sıfır olduğundan emin olundu.

Sınır orbitalleri olan en yüksek enerjili dolu orbital (HOMO) ve en düşük enerjili boş orbitallerin (LUMO) şekilleri ve enerjileri, aynı hesaplama yöntemiyle DMSO içerisinde yapıldı. Absorpsiyon spektrumları ise deneysel olarak çalışılan çözücüler içerisinde Zamana Bağımlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) ile teorik olarak hesaplandı. Çözücü etkisi için IEFPCM yöntemi ile hesaplama yapılarak bileşiklerin farklı çözücüler içerisinde maksimum absorpsiyon dalga boyları, osilatör kuvvetleri, ilgili geçişler ve bu geçişlerin katkı değerleri belirlendi. Bileşiklerin Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) haritaları elde edilerek yorumlandı.

Deneysel olarak katyona ilgisi olduğu belirlenen bileşik 1a'nın,  $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{Ni}^{2+}$  katyonları ile oluşturduğu yapıların modelleme çalışmaları yapıldı ve bağlanma mekanizmaları açıklanmaya çalışıldı.

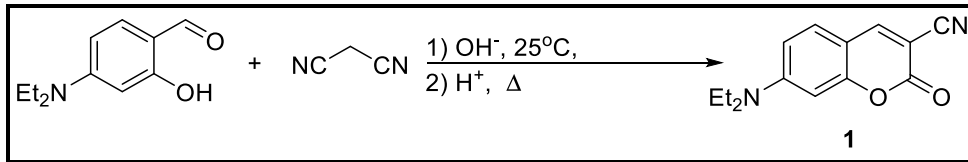
Gaussian 09 ve GaussView05 paket programları kullanıldı (Frisch ve diğerleri, 2010).

## 5. HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

### 5.1. Giriş Bileşiklerinin Sentezi

#### 5.1.1. 7-(*N,N*-dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (1) bileşiğinin sentezi

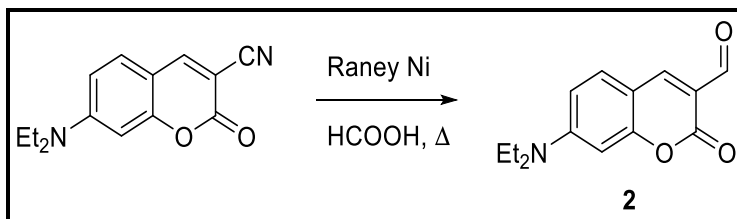
50 mL'lik balona 25 mL 0,05 M NaHCO<sub>3</sub> konuldu. Üzerine 5 mmol (0,965 g) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehit bileşiği ilave edildi. Homojen karışım elde edilinceye kadar karıştırıldı ve 10 mmol (0,660 g) malononitril eklendi. 16 saat sonra 1,25 mL derişik HCl eklenerek geri soğutucuda 90°C'de ısıtıldı ve İTK ile kontrolleri yapıldı. Oluşan katı süzüldü ve etanolla kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: %85 Erime noktası: 210-211°C; (Lit. 210-213°C). (Fringuelli vd. 2003)



Şekil 5.1. 1 bileşiğinin sentezi

#### 5.1.2. 7-(*N,N*-dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbaldehit (2) bileşiğinin sentezi

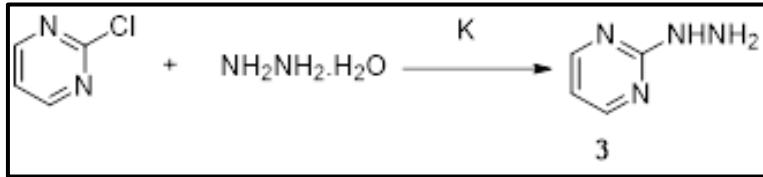
100 mL'lik balon içerisine 30 mL formik asit ve 5 mmol (1,210 g) 7-(*N,N*-dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril bileşiği eklenerek 90°C'ye kadar geri soğutucu altında ısıtıldı. Bileşik çözüldükten sonra üzerine 5 mL formik asitle muamele edilmiş 3 gram raney nikeli eklendi. Raney nikeli havayla etkileştiğinde yanıcı bir hal aldığı için bu aşama olabildiğince hızlı yapıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. Oluşan ürün selit ped ile süzüldü ve üzerinden 100 mL sıcak etil asetat geçirildi. Çöken katı süzüldü ve etanol kullanılarak kristallendirip saflaştırıldı. Verim: %72 Erime noktası: 160-163 °C; (Lit.164-165 °C). (Bochkov vd. 2017)



Şekil 5.2. 2 bileşiğinin sentezi

### 5.1.3. 2-hidrazinopirimidin (3) bileşiğinin sentezi

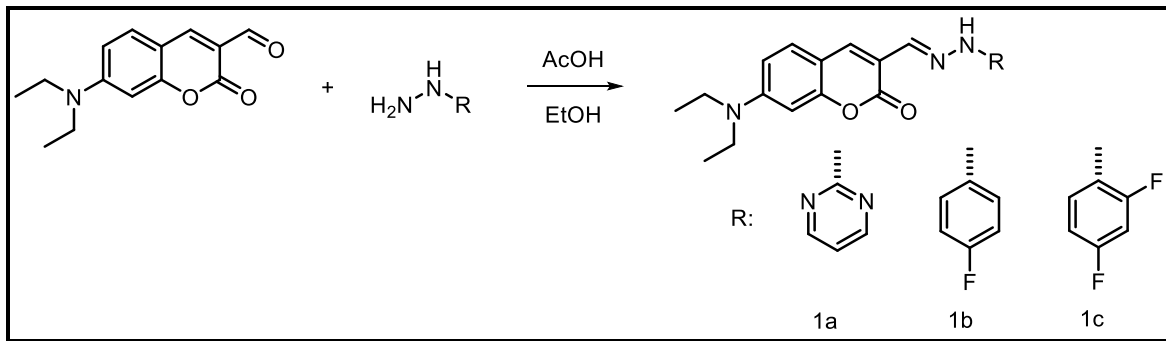
50 mL'lik bir balonda 5 mmol (573 mg) 2-kloropirimidin, 2mL hidrazinmonohidrat ve 15 mmol (576 mg) potasyum alınarak silikon yağında 100°C'da 30 dakika karıştırıldı. Uygun saflaştırma yöntemleri ile saflaştırılan maddenin erime noktasına bakıldı. (Veeraraghavan vd., 1999) (Li vd., 2014) Verim: %68 Erime noktası: 105-107°C; (Lit.108 °C).



Şekil 5.3. 3 bileşiğinin sentezi

### 5.2. Hidrazon bileşiklerinin genel sentezi

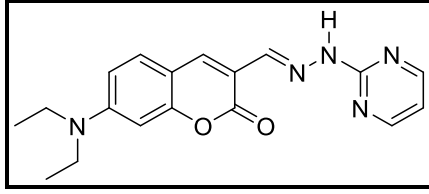
25 mL'lik balonda 20 mg 7-(N,N-dietilamino)-2-okso-2H-kromen-3-karbaldehit ve 20 mg uygun hidrazin bileşiğinin 3 mL etanoldeki çözeltisine 1 damla asetik asit damlatıldı. Karışım 15 dakika boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan katı süzüldü ve etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.4. Hedef bileşikleri 1a, 1b ve 1c'nin sentez şeması

1a, 1b ve 1c bileşiği için FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve HRMS spektrumları ve verileri EK 1'de verilmiştir.

### 5.2.1. 7-(*N,N*-dietilamino)-3-((2-(pirimidin-2-ilimino)metil)-2H-kromen-2-on (1a)



Şekil 5.5. 1a bileşiğinin yapısı

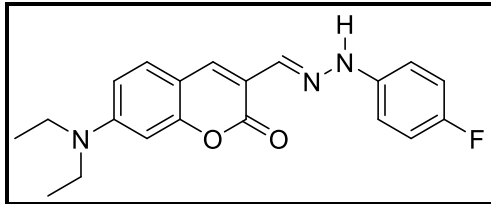
Verim: 47 mg (%72) Erime noktası: 197-199 °C.

FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3173 (N-H), 3095 (Aromatik veya vinilik C-H), 2968, 2930 (Alifatik C-H), 1705 (C=O), 1615, 1583, 1538, 1515 (C=N) (C=C), 1253 (C-O).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,29 (b, 1H); 8,46 (i,  $J = 4,7$  Hz, 2H); 8,26 (b, 1H); 8,20 (b, 1H); 7,63 (i,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 6,84 (ü,  $J = 4,8$  Hz, 1H); 6,75 (ii,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H); 6,57 (i,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,47 (d,  $J = 7,2$  Hz, 4H); 1.15 (ü,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

HRMS (TOF ES $^+$ ) ( $m/z$ ),  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  C $_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  Hesaplanan; 360,1436; Bulunan; 360,1427.

### 5.2.2. 7-(*N,N*-dietilamino)-3-((4-florofenil)hidrazono)metil)-2H-kromen-2-on (1b):



Şekil 5.6. 1b bileşiğinin yapısı

Verim: 22,3 mg (%77) Erime noktası: 227-230 °C.

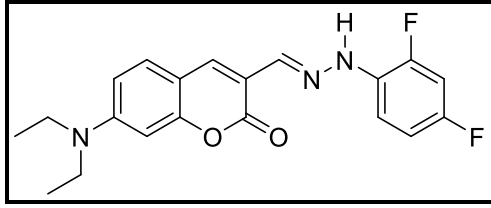
FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3289 (N-H), 3042 (Aromatik ve vinilik C-H), 2971 (Alifatik C-H) 1697 (C=O), 1611; 1590, 1538, 1503 (C=N) (C=C), 1295, 1248 (C-O).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,47 (b, 1H); 8,24 (b, 1H); 7,88 (b, 1H); 7,56 (i,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,06 (i,  $J = 6,7$  Hz, 4H); 6,74 (ii,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H); 6,56 (i,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,45 (d,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 1,14 (ü,  $J = 7,1$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$ : 161,3; 156,0; 155,4; 150,8; 142,2; 142,2; 135,5; 131,3; 130,3; 116,1; 115,9; 115,0; 113,4; 113,3; 109,9; 108,9; 96,9; 44,6; 12,8.

HRMS (TOF ES<sup>+</sup>) ( $m/z$ ),  $[\text{M} + \text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2$  Hesaplanan; 354,16178; Bulunan; 354,16699.

### 5.2.3. 7-(*N,N*-dietilamino)-3-((2,4diflorofenil)hidrazono)metil)-2H-kromen-2-on (1c):



Şekil 5.7. 1c bileşiğinin yapısı

Verim: 12,5 mg (%41) Erime noktası: 189-192 °C.

FT-IR (ATR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3337 (N-H), 3041 (Aromatik ve vinilik C-H), 2971 (Alifatik C-H), 1677 (C=O), 1623; 1595, 1538, 1507 (C=N) (C=C), 1295, 1243 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,34 (b, 1H); 8,29 (b, 2H); 8,14 (b, 1H), 7,59 – 7,50 (ç, 2H); 7,22 – 7,17 (ç, 1H); 7,04 – 6,95 (ç, 1H); 6,74 (ii,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H); 6,56 (i,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,45 (d,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 1,14 (ü,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  161,2; 156,2; 150,9; 136,3; 134,2; 130,4; 114,8; 110,0; 108,8; 96,9; 44,6; 12,8.

HRMS (TOF ES<sup>+</sup>) ( $m/z$ ),  $[\text{M} + \text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  Hesaplanan; 372,1523; Bulunan; 372,1514.

## 6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 6.1. Bileşiklerin Sentezine ve Yapılarına İlişkin Sonuçlar

Bileşiklerin FTIR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve HRMS spektrumları incelenerek elde edilen verilerin önerilen yapıları desteklediği görüldü.

1a, 1b ve 1c bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında 11,29 ppm, 10,47 ppm ve 10,34 ppm de çıkan ve 1 hidrojene ait olan tekli pikler yapılarda bulunan NH hidrojenlerine aittir. İmin hidrojenleri sırasıyla 8,26 ppm, 8,24 ppm ve 8,29 ppm de 1 hidrojene ait tekli pikler olarak görülmektedir. Kumarin halkasının 8. konumundaki hidrojenler ise 6,57 ppm, 6,56 ppm ve 6,56 ppm de çıktı. Etil gruplarındaki  $-\text{CH}_3$  hidrojenleri 1,15 ppm ve 1,14 ppm de 6 hidrojene ait ve üçlü pik verdi. 3,47 ve 3,45 ppmde dörde yarılmış olarak çıkan ve dört hidrojene ait olan pikler etil gruplarındaki  $-\text{CH}_2$  hidrojenleridir.

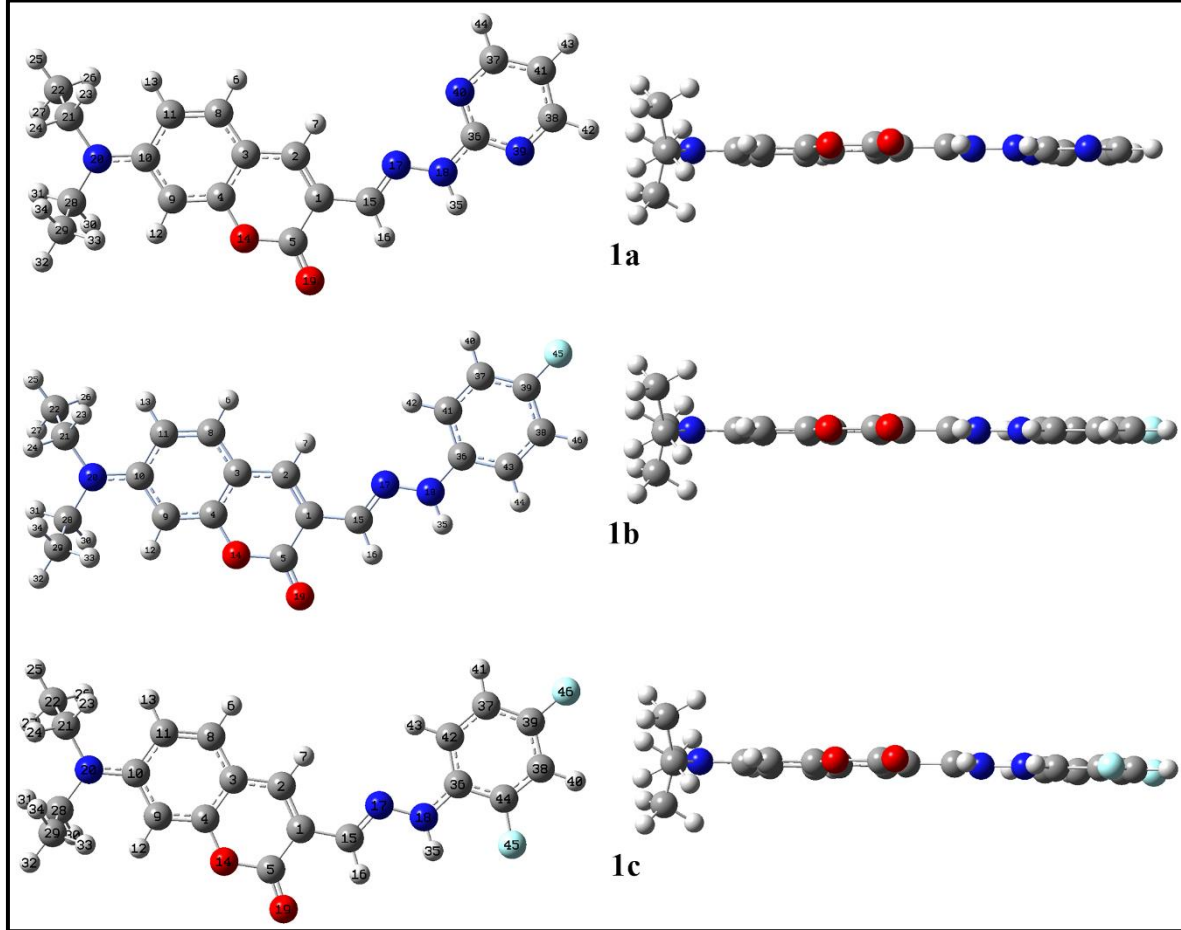
1a bileşiğinin çözünürlük sorunu nedeniyle  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu alınamadı. 1b ve 1c bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında kumarin halkasındaki karbonil grubuna ait olan C atomu sırasıyla 161,3 ppm ve 161,2 ppm de çıktı. İmin C'ü 155,4 ppm ve 156,2 ppm'de görülmektedir.

#### 6.1.1 Taban durum geometrisi

Bileşiklerin X-ışınları kırınımı sonuçları olmadığı durumlarda hesaplamalı yöntemlerle bulunan taban durum (optimize) geometrileri bileşiklerin yapıları hakkında fikir edinilmesini sağlamaktadır. Tez çalışmasında, 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin taban durum geometrilerini belirleyebilmek için önce yöntem olarak Hartree-Fock (HF) ve temel set olarak 6-31G kullanılarak tarama (scan) yapıldı. Tarama işlemi 0-360 aralığında gerçekleştirildi ve bunun için dihedral açılar etrafında 10'lik değişimler yapıldı. Potansiyel enerji yüzeyi (PES) hesaplamaları ile en kararlı konformerler belirlendi. Bu konformerler YFT / B3LYP /metodu (Becke, 1993) ve 631+G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edildi.

1a nın C35-N18-N17-C15 dihedral açısı temel alınarak tarama işlemi yapıldı, HF/6-31G yöntemi kullanıldı. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin gaz fazında elde edilen B3LYP/ 6-31+G(d,p) taban durum geometrilerinin önden ve yandan görünüşleri Şekil 6.1'de verilmiştir.

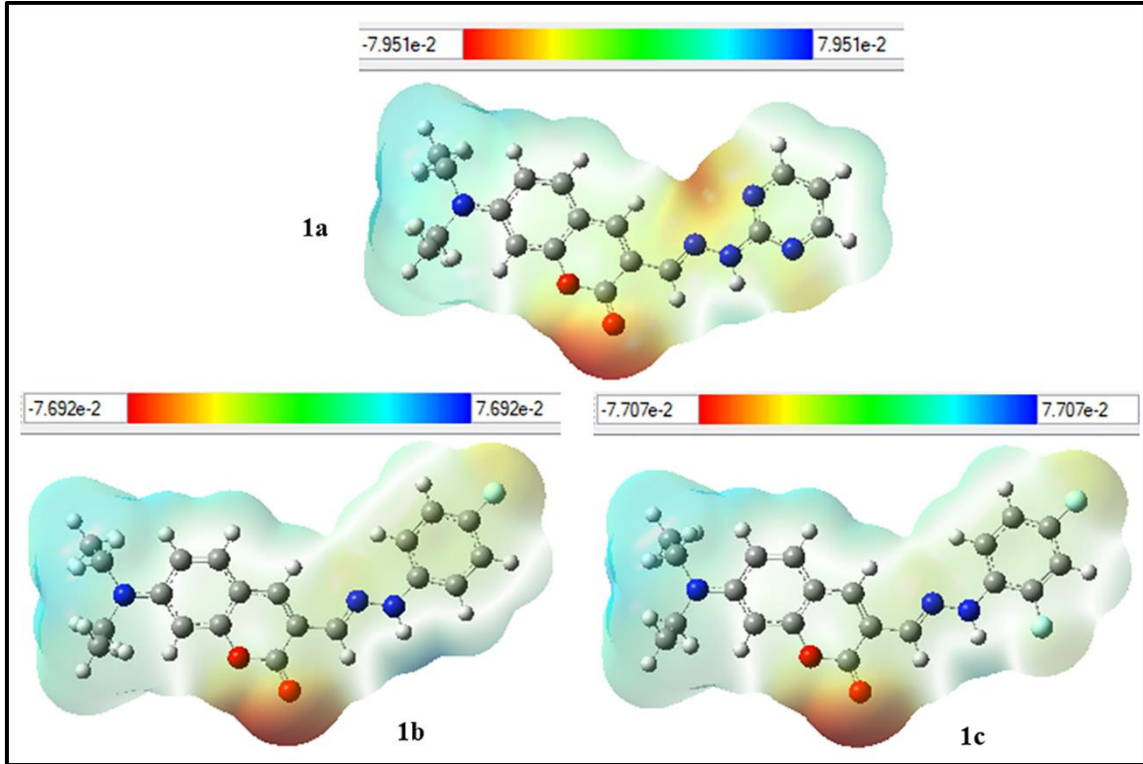
Yapıların, etil grupları dışında düzlemsel olduğu görülmektedir. C15-N17 bağ uzunluğu 1b ve 1c için 1,292 Å olarak, N17-N18 bağ uzunlukları ise sırasıyla 1,346 Å ve 1,350 Å ölçüldü. C1-15-N17-N18 dihedral açılarının ise  $-179,8^\circ$  ve  $-180,0^\circ$  olduğu belirlendi.



Şekil 6.1. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin taban durum geometrilerinin top-çubuk modelinin önden (sol) ve yandan (sağ) görünüşü

### 6.1.2 Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) haritası

1a, 1b ve 1c'nin B3LYP metodu ve 6-31+G (d,p) ile DMSO içinde IEFPCM yöntemiyle elde edilen optimize geometrilerinden görüntülenen Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) haritalarında, pozitif potansiyel bölgelerinin, hidrazin grubundaki NH hidrojen atomu üzerinde, negatif potansiyel bölgelerinin ise kumarin halkasındaki karbonil grubu oksijen atomu etrafında olduğu görülmektedir (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin MEP yüzey haritaları

## 6.2. Fotofiziksel Özellikler ve Uygulama Çalışmaları

### 6.2.1. Spektrofotometrik yöntemler ile fotofiziksel özelliklerin belirlenmesi

1a, 1b ve 1c bileşiklerinin farklı çözücülerde (DMSO, THF,  $\text{CHCl}_3$  ve DCM) elde edilen deneysel ve teorik maksimum absorpsiyon dalga boyları ( $\lambda_{\text{maks}}^{\text{abs}}$ ), maksimum emisyon dalga boyları ( $\lambda_{\text{maks}}^{\text{em}}$ ), Stokes kayması, molar absorpsiyon katsayısı ( $\epsilon$ ), quantum verimi ( $\Phi_{\text{fl}}$ ), osilatör kuvveti (f), (w) değerleri ve ilgili geçişler Çizelge 6.1'de görülmektedir.

Çözücüler Çizelge 6.1'de,  $E_T(30)$  ölçeği dikkate alınarak polarite sırasına göre sıralandı. Yukarıdan aşağıya doğru azalan polarite sıralamasına göre  $E_T(30)$  değerleri kkal/mol olacak şekilde DMSO (45,1), DCM (40,7),  $\text{CHCl}_3$  (39,1) ve THF (37,4) tabloda yer almaktadır. Bu parametre genellikle Reichardt'ın negatif solvatokromik piridinyum-N-fenolat betain boyasının uzun dalga boylu molekül içi yük transferi (CT) absorpsiyon bandının spektrofotometrik ölçüm sonucunun temel alınıp hesaplanmasıyla gerçekleştirilmiştir (Reichard, 1994).

Molar absorpsiyon katsayısının hesaplanmasında bileşiklerin farklı çözücüler içinde alınan absorpsiyon spektrumları temel alındı ve  $A=\epsilon.I.C$  formülü kullanıldı. Bu formülde; A: Absorbans;  $\epsilon$ : Molar absorpsiyon katsayısı; l: Hücrenin kalınlığı; C: Çözeltinin derişimidir.

Quantum veriminin hesaplanmasında,  $\Phi_s = [(A_r I_s n_s^2) / (A_s I_r n_r^2)] \Phi_r$  formülü kullanıldı. Bu formülde;  $\Phi$ : Kuantum verimi, A: uyarılmış dalga boyundaki absorbans, I: emisyon şiddetindeki yükseklik, s: örnek, n:örneğin ve referans standartı içeren çözücünün kırınım indeksi, r:referansdır. Referans olarak coumarin 153 bileşiğı kullanıldı.

Stokes kayması eşitlik 6.1'e göre hesaplandı.

$$\text{stok kayması} : 10^7 x \left( \frac{1}{\lambda_{ex}} - \frac{1}{\lambda_{em}} \right) \text{ cm}^{-1} \quad (6.1)$$

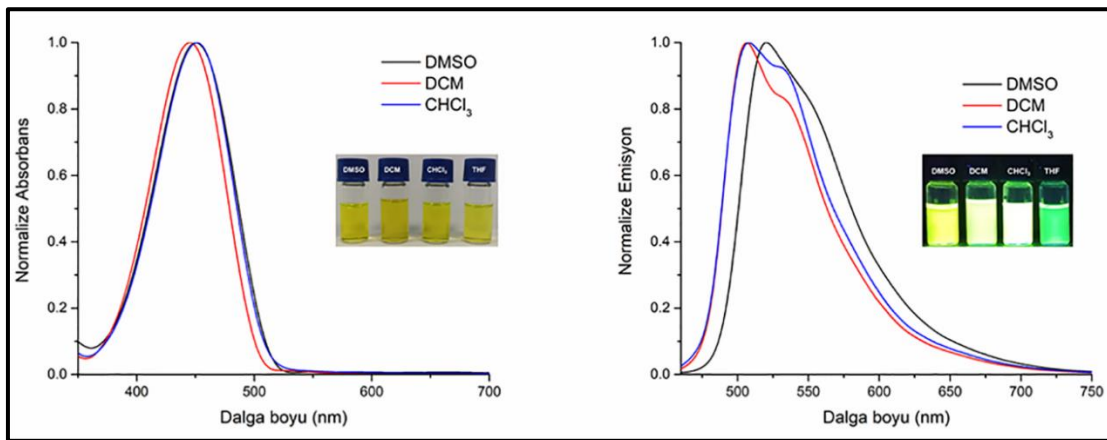
Çizelge 6.1. 1a, 1b ve 1c bileşikleri için elde edilen deneysel ve teorik fotofiziksel değerler

	Teorik				Deneysel					
	Çözücü	f	w (%)	Geçişler	$\lambda_{maks}^{abs}$	$\lambda_{maks}^{abs}$	$\lambda_{maks}^{em}$	Stokes Kayması	$\epsilon$	$\Phi_{fl}$
1a	DMSO	1,1331	98,95	H→L	453	450	520	70	1,762	0,50
	DCM	1,1393	98,98	H→L	451	445	506,536	61,91	1,040	0,66
	CHCl <sub>3</sub>	1,1480	99,01	H→L	450	450	507,531	57,81	1,252	0,34
	THF	1,1364	98,99	H→L	450	*	*	*	*	*
1b	DMSO	1,0093	99,45	H→L	480	459	557	98	0,784	0,03
	DCM	1,0032	99,47	H→L	479	452	481	29	0,847	0,42
	CHCl <sub>3</sub>	1,0093	99,49	H→L	479	441	476	35	0,881	0,37
	THF	0,9998	99,47	H→L	478	449	478	29	0,598	0,57
1c	DMSO	1,0358	99,28	H→L	475	456	561	105	0,970	0
	DCM	1,0032	99,31	H→L	473	448	514	66	0,919	0,19
	CHCl <sub>3</sub>	1,045	99,28	H→L	474	450	508	58	1,129	0,46
	THF	1,036	99,31	H→L	473	450	515	65	0,960	0,06

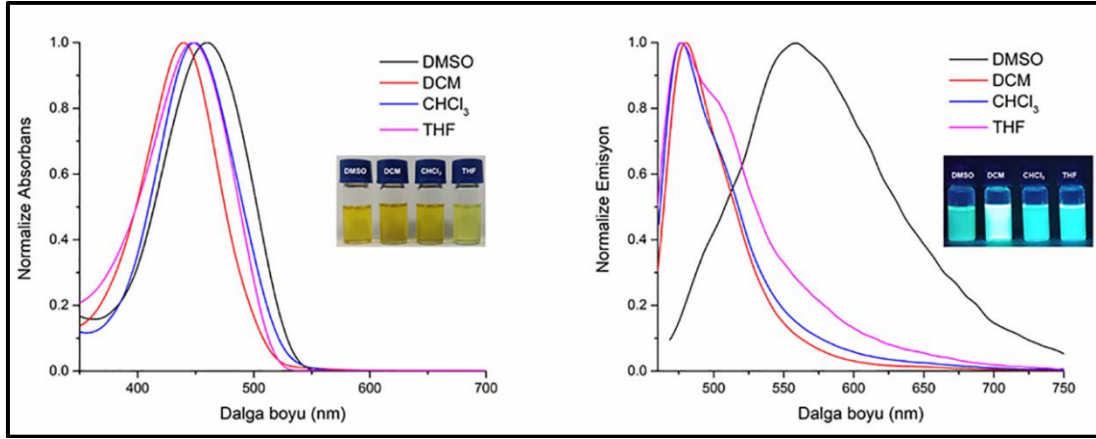
a: Referans Kumarin 153'ün kuantum verimi,  $\Phi_{fl}$  0,55'dir (Etanol içinde).

$\lambda_{maks}$  ve Stokes Kayması birimi nm olarak;  $\epsilon$  birimi  $cm^{-1}M^{-1}$  olarak verilmiştir.

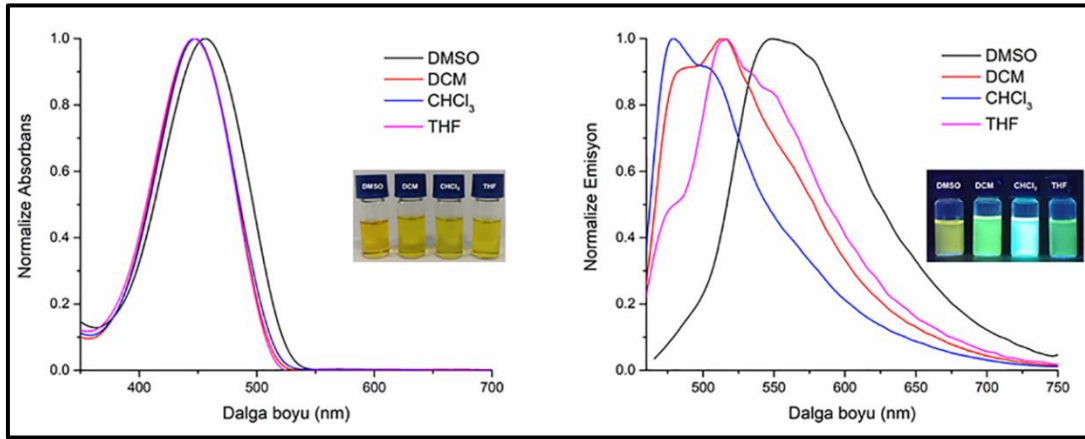
°: omuz, \*: 1a THF'de çözünmedi.



Şekil 6.3. 1a bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki normalize UV-GB (sol), floresans (sağ) spektrumları ve gün ışığında (sol) ve UV ışığı (365 nm) altında (sağ) alınan fotoğrafları



Şekil 6.4. 1b bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki normalize UV-GB (sol), floresans (sağ) spektrumları ve gün ışığında (sol) ve UV ışığı (365 nm) altında (sağ) alınan fotoğrafları



Şekil 6.5. 1c bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki normalize UV-GB (sol), floresans (sağ) spektrumları ve gün ışığında (sol) ve UV ışığı (365 nm) altında (sağ) alınan fotoğrafları

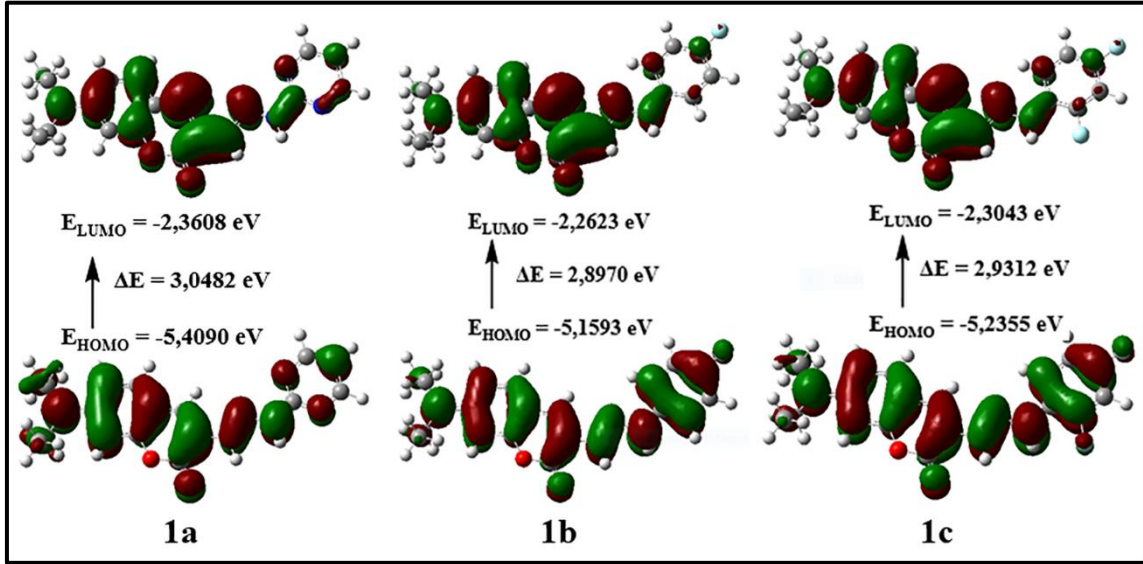
### 6.2.2. Bileşiklerin sınır molekül orbitalleri

1a, 1b ve 1c moleküllerinin sınır molekül orbitallerinin şekilleri ve enerjileri B3LYP metodu ve 6-31+G (d,p) temel seti kullanılarak DMSO içerisinde IEFPCM ile elde edildi ve Şekil 6.6'da verildi. Her üç bileşikte de HOMO, tüm molekül üzerinde lokalizedir. LUMO, etil ve fenil grupları üzerinde daha az olmak üzere tüm molekül üzerinde lokalize olmuştur. Bütün bileşiklerde HOMO'dan LUMO'ya karşılık gelen geçişler Çizelge 6.1'de görüldüğü gibi  $\lambda_{maks}$ 'lara karşılık gelen geçişlerdir.

1a için HOMO ve LUMO enerjileri ise sırasıyla -5,4090 eV ve 2,3608 eV, enerji aralığı ( $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ) ise 3,0482 eV'dur.

1b için HOMO ve LUMO enerjileri sırasıyla -5,1593 eV ve -2,2623 eV, enerji aralığı ( $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ) ise 2,8970 eV'dur.

1c için HOMO ve LUMO enerjileri ise sırasıyla -5,2355 eV ve 2,3043 eV, enerji aralığı ( $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ) ise 2,9312 eV'dur.

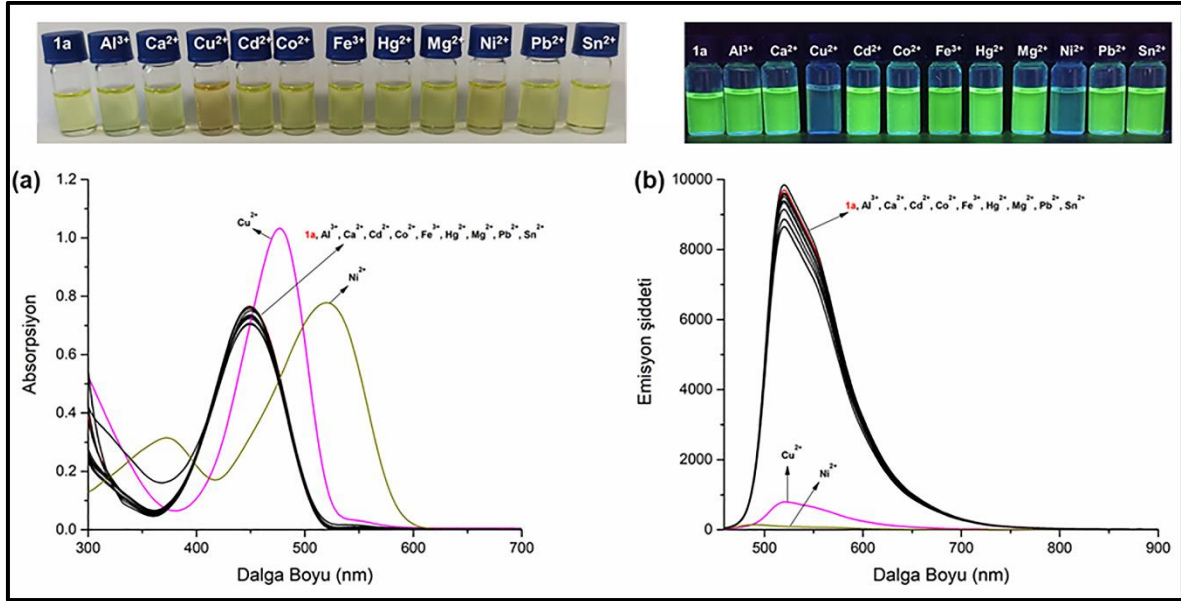


Şekil 6.6. 1a, 1b ve 1c bileşiklerinin HOMO ve LUMO orbitalleri

### 6.2.2. Anyon ve kation etkileşim çalışmaları

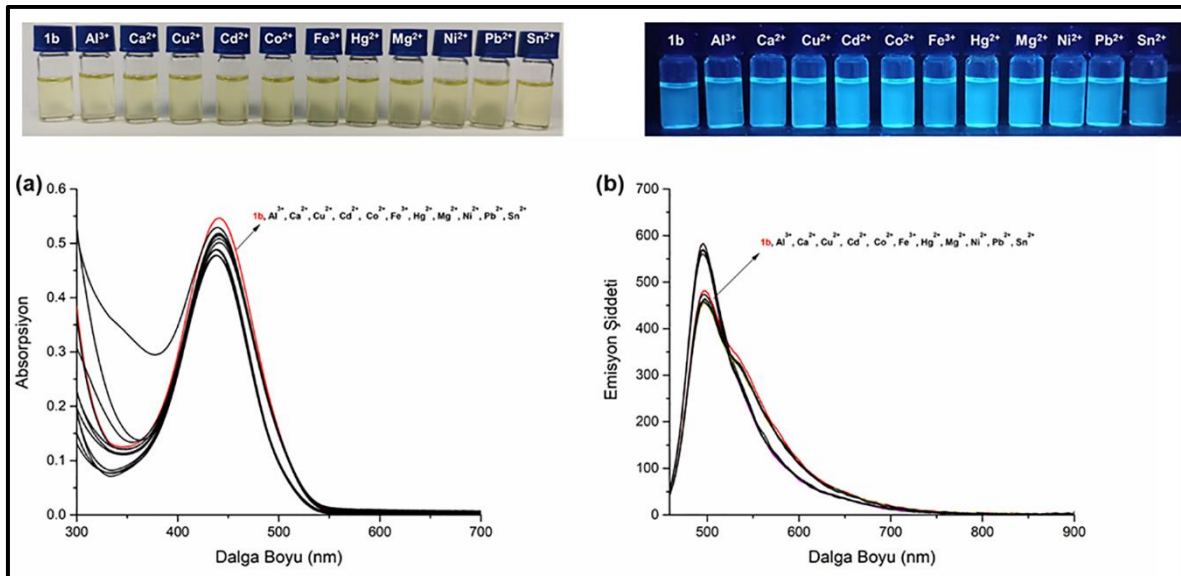
Bileşiklerin çeşitli anyonlara karşı duyarlılığa sahip olup olmadıklarını belirlemek için  $F^-$ ,  $CH_3COO^-$ ,  $CN^-$  ve  $H_2PO_4^{2-}$  anyonlarının tetrabutilamonyum tuzları ve çözücü olarak DMSO kullanıldı. Kationlara karşı duyarlılığa sahip olup olmadıklarını belirlemek için ise  $Al^{+3}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Fe^{+3}$ ,  $Hg^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$  ve  $Sn^{+2}$  kationlarının klor tuzları ve çözücü olarak DMSO kullanıldı.

1a'nın Şekil 6.7'de verilen kation etkileşim çalışmalarına ait UV-GB ve floresans spektrumlarına baktığımızda diğer kationların ilavesinde herhangi bir değişiklik olmazken,  $Ni^{+2}$  ve  $Cu^{+2}$  ilavesinin batokromik kaymaya neden olduğu görülüyor. UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğraflarda  $Ni^{+2}$  ve  $Cu^{+2}$  eklenen çözeltilerde emisyon şiddetinin azalarak floresansın sönümlendiği Şekil 6.7.b' de görülmektedir.

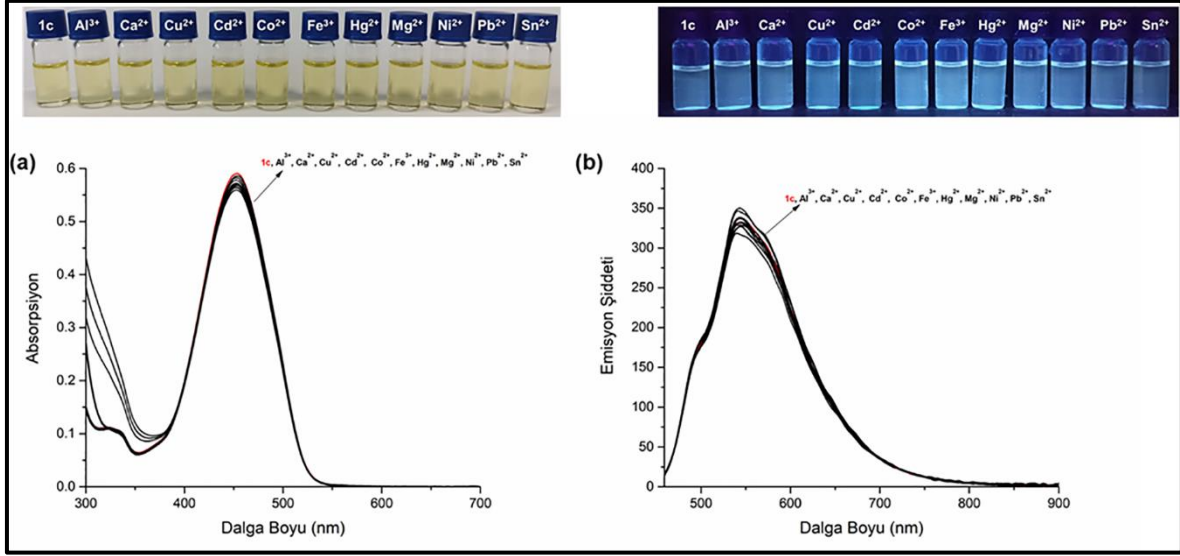


Şekil 6.7. 1a bileşiğinin DMSO içerisinde klor tuzları ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40  $\mu$ M slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları

1b ve 1c'nin katyon etkileşim çalışmalarına ait UV-GB spektrumlarına, floresans spektrumlarına ve fotoğraflara baktığımızda ise katyonların ilavesinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmektedir (Şekil 6.8 ve Şekil 6.9).

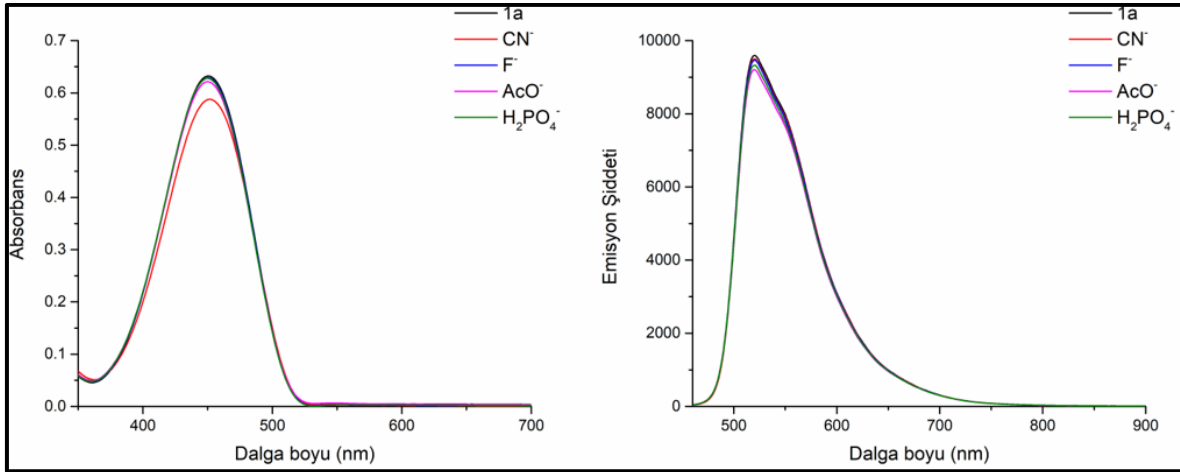


Şekil 6.8. 1b bileşiğinin DMSO içerisinde klor tuzları ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40  $\mu$ M slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları.

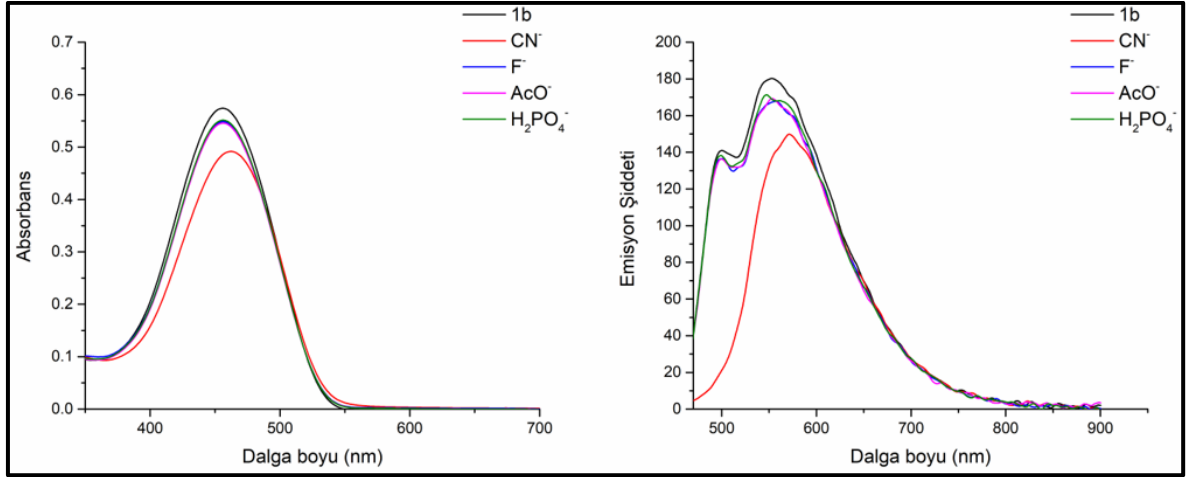


Şekil 6.9. 1c bileşiğinin DMSO içerisinde klor tuzları ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40  $\mu$ M slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları

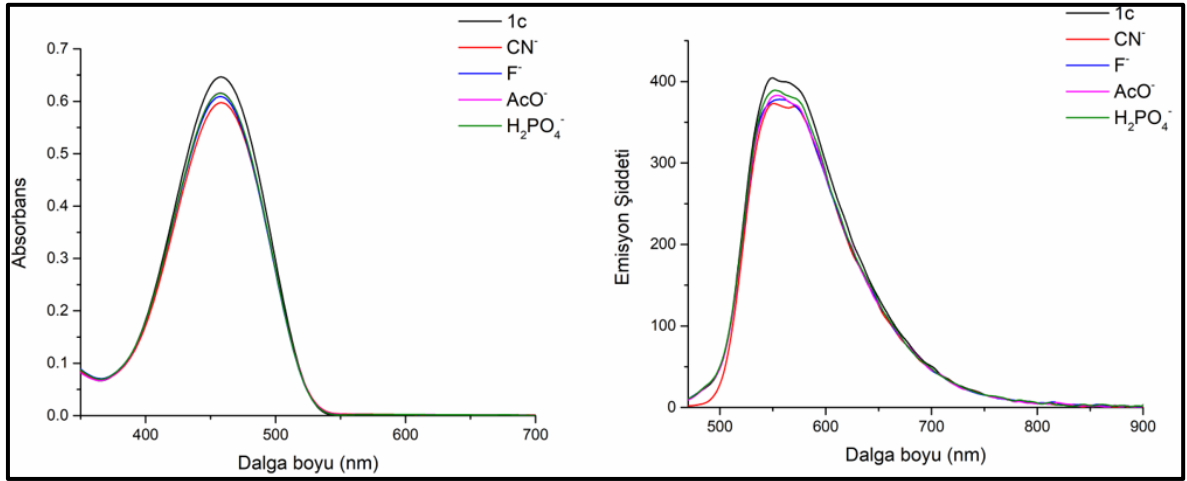
1a, 1b ve 1c bileşiklerine  $F^-$ ,  $CN^-$ ,  $AcO^-$  ve  $H_2PO_4^{2-}$  çözeltileri eklendiğinde herhangi bir renk değişimi gözlenmedi, dolayısıyla herhangi bir etkileşime girmediği belirlendi ve bileşiklerin farklı anyonlarla etkileşim UV ve emisyon grafikleri Şekil 6.10- Şekil 6.12’de verildi.



Şekil 6.10. 1a bileşiğinin farklı anyonlarla etkileşim UV(sol) ve emisyon (sağ) grafiği

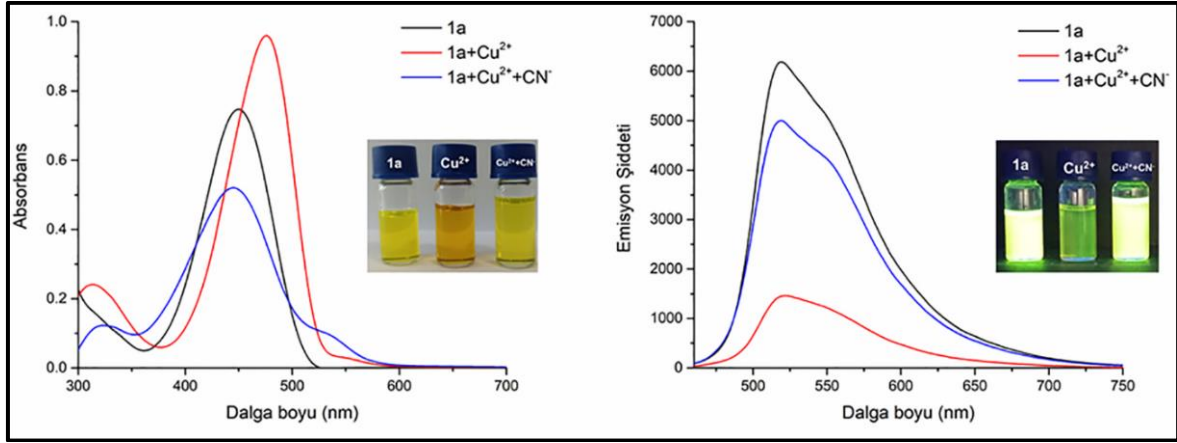


Şekil 6.11. 1b bileşiğinin farklı anyonlarla etkileşim UV(sol) ve emisyon (sağ) grafiği

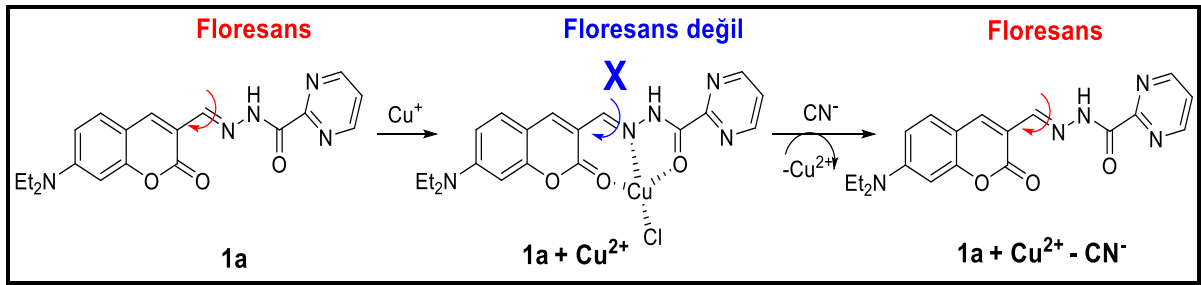


Şekil 6.12. 1c bileşiğinin farklı anyonlarla etkileşim UV(sol) ve emisyon (sağ) grafiği

Katyonların bağlanma mekanizmasını anlamak için deneysel ve teorik çalışmalar yapıldı. Şekil 6.13'de görüldüğü gibi floresans olan 1a bileşiğine  $\text{CuCl}_2$  eklendikten sonra floresans ortadan kalkmaktadır (turn-off). Ortama  $\text{CN}^-$  iyonu ilave edildiğinde ise bileşik tekrar floresans özellik kazandı. 1a, bakır iyon kompleksi yer değiştirme mekanizmasına dayalı floresans açma (turn-on) tepkisiyle siyanür anyonlarını tanıyabilmekte ve çıplak gözle sarıdan turuncuya belirgin renk değişimi gözlemlenebilmektedir (Şekil 6.14).

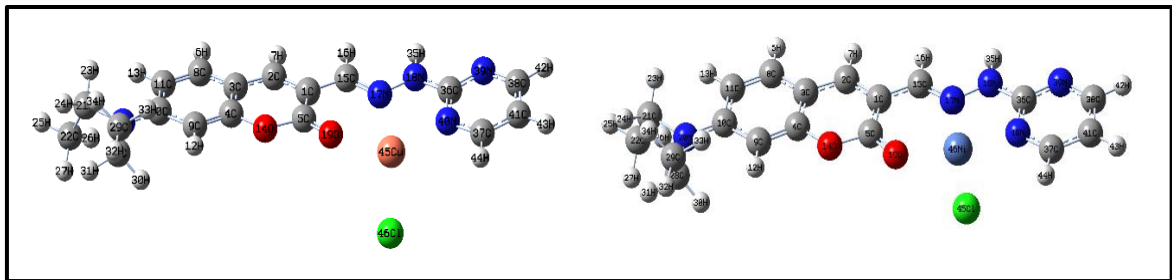


Şekil 6.13. 1a bileşiğinin DMSO içerisinde  $\text{Cu}^{2+}$  ile ve sonrasında  $\text{CN}^-$  ile etkileşimi sonucu elde edilen a) UV-GB spektrumları ve gün ışığında alınan fotoğrafları b) Floresans spektrumları (40  $\mu\text{M}$  slit ex.: 10nm; em.: 10nm) UV ışığı (365 nm) altında alınan fotoğrafları



Şekil 6.14. 1a bileşiğinin  $\text{Cu}^{2+}$  ve sonrasında  $\text{CN}^-$  iyonu ilavesinde önerilen algılama mekanizması

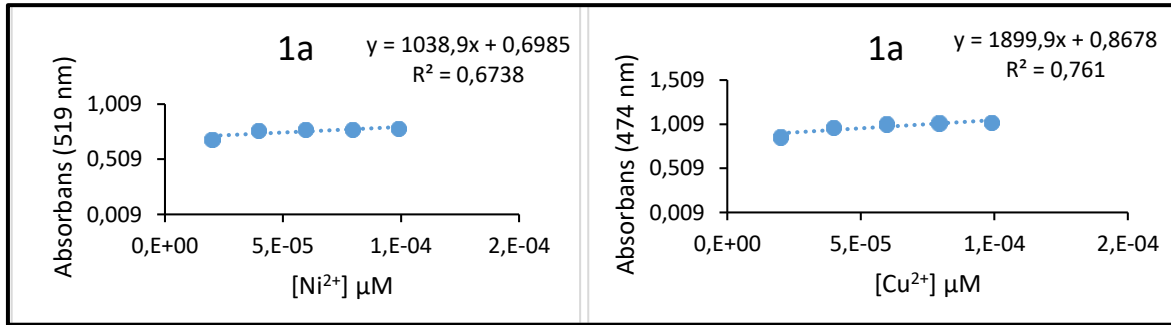
YFT / B3LYP metodu kullanılarak  $1a + \text{Cu}^{2+}$  ve  $1a + \text{Ni}^{2+}$  yapılarının taban durum geometrileri belirlendi (Şekil 6.15). Bakır ve nikel için LANL2DZ, diğer atomlar için 631+G(d,p) temel seti kullanılarak GEN yöntemi ile hesaplamalar yapıldı. Çözücü olarak DMSO, çözücü yöntemi olarak IEFPCM kullanıldı.  $\text{Cu}^{2+}$  katyonunun bozulmuş dörtüzlü geometride ve  $\text{Ni}^{2+}$  katyonunun ise kare düzlem geometride etkileşim gösterdiği belirlendi.



Şekil 6.15.  $1a + \text{Cu}^{2+}$  ve  $1a + \text{Ni}^{2+}$  yapılarının taban durum geometrileri

### 6.3. Tespit limit sınırı (LOD) Değerlerinin Belirlenmesi

Tespit limit sınırı  $LOD = 3\delta/S$  formülü kullanılarak hesaplandı: S kalibrasyon eğrisinin eğimidir ve  $\delta$  eğrinin tepkisinin standart sapmasıdır. 1a'nın  $\lambda_{abs} = 474$  nm'de absorbans değerleri  $Cu^{2+}$  derişimine ( $\mu M$ ) karşı grafiğe geçirildi (Şekil 6.16). Ayrıca, 1a'nın  $\lambda_{abs} = 519$  nm'de absorbans değerleri  $Ni^{2+}$  derişimine ( $\mu M$ ) karşı grafiğe geçirildi. LOD değeri  $Cu^{2+}$  iyonları için  $1,51 \mu M$  olarak ve  $Ni^{2+}$  iyonları için  $2,76 \mu M$  olarak elde edildi. WHO yönergelerine göre, içme suyunda izin verilen maksimum sınır  $Ni^{2+}$  için  $70,0 \mu g/L$ 'yi,  $Cu^{2+}$  için ise  $1,3 \mu g/L$ 'yi geçmemelidir.



Şekil 6.16. 1a bileşiğinin  $Ni^{2+}$  ve  $Cu^{2+}$  için LOD grafikleri

### 6.4. Sonuçlar

Tez kapsamında hidrazon temelli 3 yeni kumarin bileşiği sentezlenerek yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiklerin farklı katyon ve anyonlara olan ilgileri DMSO içerisinde incelendi ve 1a bileşiğinin  $Cu^{2+}$  ve  $Ni^{2+}$  katyonlarına ilgisi olduğu belirlendi.  $Cu^{2+}$  katyonu ilavesi ile floresans özelliği ortadan kalkan 1a bileşiği, ortama  $CN^-$  anyonu ilavesi ile tekrar floresans özelliğini kazandı. Böylece  $CN^-$  anyonu için bakır iyon kompleksi yer değiştirme mekanizmasına dayanan Schiff bazlı bir kemosensör elde edildi. Bu durum, UV-GB ve floresans spektrumları, ayrıca gün ışığında ve UV ışık (365 nm) altında fotoğrafları alınarak açıklandı. Değişikliklerin gün ışığında gözle görülebilir biçimde belirlenebildiği bir kemosensör elde edildi.

Çalışmalarımızda elde edilen deneysel sonuçların bilimsel olarak daha derinlemesine açıklanması için teorik hesaplamalara da başvuruldu. Katyonlara ilgisi olan 1a bileşiği, kemosensör olarak kullanılabilme potansiyeli olduğu için  $Cu^{2+}$  ve  $Ni^{2+}$  katyonlarına bağlanma mekanizmaları teorik hesaplamalarla da açıklanmaya çalışıldı.

Sentezlenen bileşiklerin floresans olması bu schiff bazlarının iyon algılama sistemlerinde kullanılmalarının dışında optik ve fotonik sistemlerde de kullanılma potansiyeli olduğuna işaret eder. Yapılan teorik çalışmalarla hedef bileşiklerin elektronik yapı detayları aydınlatılabilmekte ve gözlemlenen fotofiziğin hangi mekanizmalarla gerçekleştiği anlaşılmaya çalışılabilmektedir. Bu sayede hedef bileşiklerin ve benzerlerinin etki mekanizmaları hakkında çıkarımlara erişilmesi sağlanabilmekte, sonuçta tasarım-deney-kuramsal açıklama arasındaki ilişkiler net bir biçimde ortaya konulabilmektedir.



## KAYNAKLAR

- Alqasaimah, M. M., Abu-Yamin, A. A. M., Matar, S. A., Sarairah, I. A., Salman, M. M. and Al-As' ad, R. M. (2024). Synthesis and characterization of a new Schiff-base derivative as an optical nickel (II) chemosensor and its antimicrobial activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 447, 115277.
- Anshmya, S., Narmatha, G., Mani, K. S. and Nandhakumar, R. (2023). A coumarin hydrazone appended rotatable phenolic scaffold as fluorescent chemosensor for Ag<sup>+</sup> ions and its bio imaging applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 303, 123215.
- Aydiner, B. (2019). A chemodosimeter approach for selective colorimetric and fluorimetric cyanide detection using coumarin based fluorescent dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 382, 111916.
- Berhanu, A. L., Mohiuddin, I., Malik, A. K., Aulakh, J. S., Kumar, V. And Kim, K. H. (2019). A review of the applications of Schiff bases as optical chemical sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 116, 74-91.
- Bochkov, A. Y., Akchurin, I. O. and Traven, V. F. (2017). A new facile way for the preparation of 3-formylcoumarins. *Heterocyclic communications*, 23(2), 75-78.
- Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L. and Uriarte, E. (2005). Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. *Current Medicinal Chemistry*, 12(8), 887-916.
- Chakraborty, S. And Rayalu, S. (2021). Detection of nickel by chemo and fluoro sensing technologies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 245, 118915.
- Chand, S., Tyagi, M., Tyagi, P., Chandra, S. and Sharma, D. (2019). Synthesis, characterization, DFT of novel, symmetrical, N/O-donor tetradentate Schiff's base, its Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) complexes and their in-vitro human pathogenic antibacterial activity. *Egyptian Journal of Chemistry*, 62(2), 291-310.
- Chen, F., Liu, G., Shi, Y., Xi, P., Cheng, J., Hong, J. and Zeng, Z. (2014). A coumarin-derived fluorescent chemosensor for selectively detecting Cu<sup>2+</sup>: Synthesis, DFT calculations and cell imaging applications. *Talanta*, 124, 139-145.
- Chung, S. Y., Nam, S. W., Lim, J., Park, S. and Yoon, J. (2009). A highly selective cyanide sensing in water via fluorescence change and its application to in vivo imaging. *Chemical Communications*, 20, 2866-2868.
- Dkhar, L., Verma, A. K., Banothu, V., Kaminsky, W. and Kollipara, M. R. (2022). Ruthenium, rhodium, and iridium complexes featuring coumarin hydrazone derivatives: Synthesis, characterization, and preliminary investigation of their anticancer and antibacterial activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(4), e6589.

- Duke, R. M., Veale, E. B., Pfeffer, F. M., Kruger, P. E. And Gunnlaugsson, T. (2010). Colorimetric and fluorescent anion sensors: an overview of recent developments in the use of 1, 8-naphthalimide-based chemosensors. *Chemical Society Reviews*, 39(10), 3936-3953.
- Feng, L., Tong, C., He, Y., Liu, B., Wang, C., Sha, J. and Lü, C. (2014). A novel FRET-based fluorescent chemosensor of  $\beta$ -cyclodextrin derivative for TNT detection in aqueous solution. *Journal of Luminescence*, 146, 502-507.
- Fringuelli, F., Piermatti, O. and Pizzo, F. (2003). One-pot synthesis of 3-carboxycoumarins via consecutive Knoevenagel and Pinner reactions in water. *Synthesis*, 15, 2331-2334.
- Fujiwara, M., Ishida, N., Satsuki, M. And Suga, S. (2002). Investigation of blue dopant used coumarin derivatives. *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 15(2), 237-238.
- Gebauer, M. (2007). Synthesis and structure–activity relationships of novel warfarin derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(6), 2414-2420.
- Gee, H. C., Lee, C. H., Jeong, Y. H. and Jang, W. D. (2011). Highly sensitive and selective cyanide detection via Cu<sup>2+</sup> complex ligand exchange. *Chemical Communications*, 47(43), 11963-11965.
- Goswami, S., Das, A. K., Aich, K., Manna, A., Maity, S., Khanra, K. and Bhattacharyya, N. (2013). Ratiometric and absolute water-soluble fluorescent tripodal zinc sensor and its application in killing human lung cancer cells. *Analyst*, 138(16), 4593-4598.
- Goth, A. (1945). The antibacterial properties of dicumarol. *Science*, 101(2624), 383-384.
- Gunnlaugsson, T., Kruger, P. E., Jensen, P., Tierney, J., Ali, H. D. P. and Hussey, G. M. (2005). Colorimetric “naked eye” sensing of anions in aqueous solution. *The Journal of organic chemistry*, 70(26), 10875-10878.
- Han, T., Wei, W., Yuan, J., Duan, Y., Li, Y., Hu, L. and Dong, Y. (2016). Solvent-assisted self-assembly of an AIE+ TICT fluorescent Schiff base for the improved ammonia detection. *Talanta*, 150, 104-112.
- Hariharan, P. S. and Anthony, S. P. (2014). Selective fluorescence sensing of Mg<sup>2+</sup> ions by Schiff base chemosensor: effect of diamine structural rigidity and solvent. *RSC Advances*, 4(78), 41565-41571.
- Huang, P. J., Kumarasamy, K., Devendhiran, T., Chen, Y. C., Dong, T. Y. and Lin, M. C. (2021). BODIPY-based hydroxypyridyl derivative as a highly Ni<sup>2+</sup>-selective fluorescent chemosensor. *Journal of Molecular Structure*, 1246, 131281.
- Jeyanthi, D., Iniya, M., Krishnaveni, K. and Chellappa, D. (2015). Novel indole based dual responsive “turn-on” chemosensor for fluoride ion detection. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 1269-1274.
- Jo, T. G., Na, Y. J., Lee, J. J., Lee, M. M., Lee, S. Y. And Kim, C. (2015). A diaminomaleonitrile based selective colorimetric chemosensor for copper (II) and fluoride ions. *New Journal of Chemistry*, 39(4), 2580-2587.

- John, Y., David Jr, V. E. and Mmereki, D. (2018). A comparative study on removal of hazardous anions from water by adsorption: a review. *International Journal of Chemical Engineering*, 1, 3975948.
- Jones, G., Jackson, W. R., Choi, C. Y. And Bergmark, W. R. (1985). Solvent effects on emission yield and lifetime for coumarin laser dyes. Requirements for a rotatory decay mechanism. *The Journal of Physical Chemistry*, 89(2), 294-300.
- Kafi-Ahmadi, L. And Marjani, A. P. (2019). Mononuclear Schiff base complexes derived from 5-azophenylsalicylaldehyde with Co (ii), Ni (ii) ions: Synthesis, characterization, electrochemical study and antibacterial properties. *South African Journal of Chemistry*, 72, 101-107.
- Kaloo, M.A. and Sankar, J. (2013). A diaminomaleonitrile based selective colorimetric chemosensor for copper(II) and fluoride ions. *Analyst*, 138, 4760–4763.
- Kaminsky, L. S., Mahoney, M. C., Leach, J., Melius, J. And Jo Miller, M. (1990). Fluoride: benefits and risks of exposure. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1(4), 261-281.
- Kang, D. E., Lim, C. S., Kim, J. Y., Kim, E. S., Chun, H. J. And Cho, B. R. (2014). Two-photon probe for Cu<sup>2+</sup> with an internal reference: quantitative estimation of Cu<sup>2+</sup> in human tissues by two-photon microscopy. *Analytical Chemistry*, 86(11), 5353-5359.
- Kim, M. J., Konduri, R., Ye, H., MacDonnell, F. M., Puntoriero, F., Serroni, S. and Rajeshwar, K. (2002). Dinuclear ruthenium (II) polypyridyl complexes containing large, redox-active, aromatic bridging ligands: Synthesis, characterization, and intramolecular quenching of MLCT excited states. *Inorganic Chemistry*, 41(9), 2471-2476.
- Kim, S., Lee, K. J., Lee, J., Shin, H., Kay, K. Y. And Park, J. (2015). New amino methyl coumarin derivative for OLED blue emitter. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 620(1), 139-146.
- Lee, J. J., Park, G. J., Choi, Y. W., You, G. R., Kim, Y. S., Lee, S. Y. And Kim, C. (2015). Detection of multiple analytes (CN<sup>-</sup> and F<sup>-</sup>) based on a simple pyrazine-derived chemosensor in aqueous solution: experimental and theoretical approaches. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 207, 123-132.
- Li, M., Ge, H., Arrowsmith, R. L., Mirabello, V., Botchway, S. W., Zhu, W. and James, T. D. (2014). Ditopic boronic acid and imine-based naphthalimide fluorescence sensor for copper (II). *Chemical Communications*, 50(80), 11806-11809.
- Li, N., Xiang, Y. and Tong, A. (2010). Highly sensitive and selective “turn-on” fluorescent chemodosimeter for Cu<sup>2+</sup> in water via Cu<sup>2+</sup>-promoted hydrolysis of lactone moiety in coumarin. *Chemical Communications*, 46(19), 3363-3365.
- Li, Z., Zhou, Y., Yin, K., Yu, Z., Li, Y. and Ren, J. (2014). A new fluorescence “turn-on” type chemosensor for Fe<sup>3+</sup> based on naphthalimide and coumarin. *Dyes and Pigments*, 105, 7-11.

- Liu, B. And Tian, H. (2005). A ratiometric fluorescent chemosensor for fluoride ions based on a proton transfer signaling mechanism. *Journal of Materials Chemistry*, 15(27-28), 2681-2686.
- Liu, X., Yang, L., Gao, L., Chen, W., Qi, F. and Song, X. (2015). A phthalimide-based fluorescent probe for thiophenol detection in water samples and living cells with a large Stokes shift. *Tetrahedron*, 71(43), 8285-8289.
- Mayr, C., Schmidt, T. D. and Brütting, W. (2014). High-efficiency fluorescent organic light-emitting diodes enabled by triplet-triplet annihilation and horizontal emitter orientation. *Applied Physics Letters*, 105(18), 1-5.
- Mehri, A. (2020). Trace elements in human nutrition (II)—an update. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(1), 2.
- Meng, Q., Jia, H., Succar, P., Zhao, L., Zhang, R., Duan, C. and Zhang, Z. (2015). A highly selective and sensitive ON–OFF–ON fluorescence chemosensor for cysteine detection in endoplasmic reticulum. *Biosensors and Bioelectronics*, 74, 461-468.
- Mitra, A. K., De, A. and Karchaudhuri, N. (1999). Solvent-free microwave enhanced Knoevenagel condensation of ethyl cyanoacetate with aldehydes. *Synthetic Communications*, 29(16), 2731-2739.
- Mitsuya, M., Suzuki, T., Koyama, T., Shirai, H., Taniguchi, Y., Satsuki, M. and Suga, S. (2000). Bright red organic light-emitting diodes doped with a fluorescent dye. *Applied Physics Letters*, 77(20), 3272-3274.
- Nishizawa, S., Kato, Y. And Teramae, N. (1999). Fluorescence sensing of anions via intramolecular excimer formation in a pyrophosphate-induced self-assembly of a pyrene-functionalized guanidinium receptor [9]. *Journal of the American Chemical Society*, 121(40), 9463-9464.
- Noh, J. Y., Park, G. J., Na, Y. J., Jo, H. Y., Lee, S. A. And Kim, C. (2014). A colorimetric “naked-eye” Cu (II) chemosensor and pH indicator in 100% aqueous solution. *Dalton Transactions*, 43(15), 5652-5656.
- Pati, P. B. (2016). Organic chemodosimeter for cyanide: A nucleophilic approach. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 222, 374-390.
- Patil, A. and Salunke-Gawali, S. (2018). Overview of the chemosensor ligands used for selective detection of anions and metal ions (Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>). *Inorganica Chimica Acta*, 482, 99-112.
- Qi, X., Jun, E. J., Xu, L., Kim, S. J., Joong Hong, J. S., Yoon, Y. J., and Yoon, J. (2006). New BODIPY derivatives as OFF– ON fluorescent chemosensor and fluorescent chemodosimeter for Cu<sup>2+</sup>: cooperative selectivity enhancement toward Cu<sup>2+</sup>. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(7), 2881-2884.
- Reichard, C. (1994). Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators. *Chemical Reviews*, 94, 2319-2358.

- Safavi, A., Maleki, N. and Shahbaazi, H. R. (2004). Indirect determination of cyanide ion and hydrogen cyanide by adsorptive stripping voltammetry at a mercury electrode. *Analytica Chimica Acta*, 503(2), 213-221.
- Saini, A. K., Srivastava, M., Sharma, V., Mishra, V. and Mobin, S. M. (2016). A highly selective, sensitive and reversible fluorescence chemosensor for Zn<sup>2+</sup> and its cell viability. *Dalton Transactions*, 45(9), 3927-3935.
- Santos-Figueroa, L. E., Moragues, M. E., Climent, E., Agostini, A., Martínez-Máñez, R. and Sancenón, F. (2013). Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the years 2010–2011. *Chemical Society Reviews*, 42(8), 3489-3613.
- Savelieff, M. G., Lee, S., Liu, Y. and Lim, M. H. (2013). Untangling amyloid- $\beta$ , tau, and metals in Alzheimer's disease. *ACS Chemical Biology*, 8(5), 856-865.
- Schiff, H. (1869). Untersuchungen über salicinderivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 150(2), 193-200.
- Sethna, S. M., & Shah, N. M. (1945). The chemistry of coumarins. *Chemical Reviews*, 36(1), 1-62.
- Sheng, R., Wang, P., Gao, Y., Wu, Y., Liu, W., Ma, J. and Wu, S. (2008). Colorimetric test kit for Cu<sup>2+</sup> detection. *Organic Letters*, 10(21), 5015-5018.
- Spino, C., Dodier, M. And Sotheeswaran, S. (1998). Anti-HIV coumarins from *Calophyllum* seed oil. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8(24), 3475-3478.
- Srinivasan, V., Jebaratnam, D. J. and Budil, D. E. (1999). Toward enediyne mimics: methanolysis of azoesters and a bisazoester. *The Journal of Organic Chemistry*, 64(15), 5644-5649.
- Suzuki, T., Hioki, A. and Kurahashi, M. (2003). Development of a method for estimating an accurate equivalence point in nickel titration of cyanide ions. *Analytica Chimica Acta*, 476(1), 159-165.
- Tang, C. W., VanSlyke, S. A. And Chen, C. H. (1989). Electroluminescence of doped organic thin films. *Journal of Applied Physics*, 65(9), 3610-3616.
- Vulpe, C., Levinson, B., Whitney, S., Packman, S. and Gitschier, J. (1993). Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nature Genetics*, 3(1), 7-13.
- Wang, D., Zheng, J. Q., Zheng, X. J., Fang, D. C., Yuan, D. Q. and Jin, L. P. (2016). A fluorescent chemosensor for the sequential detection of copper (II) and histidine and its biological applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 228, 387-394.
- Wang, K., Ma, L., Liu, G., Cao, D., Guan, R. and Liu, Z. (2016). Two fluorescence turn-on coumarin Schiff's base chemosensors for cyanide anions. *Dyes and Pigments*, 126, 104-109.

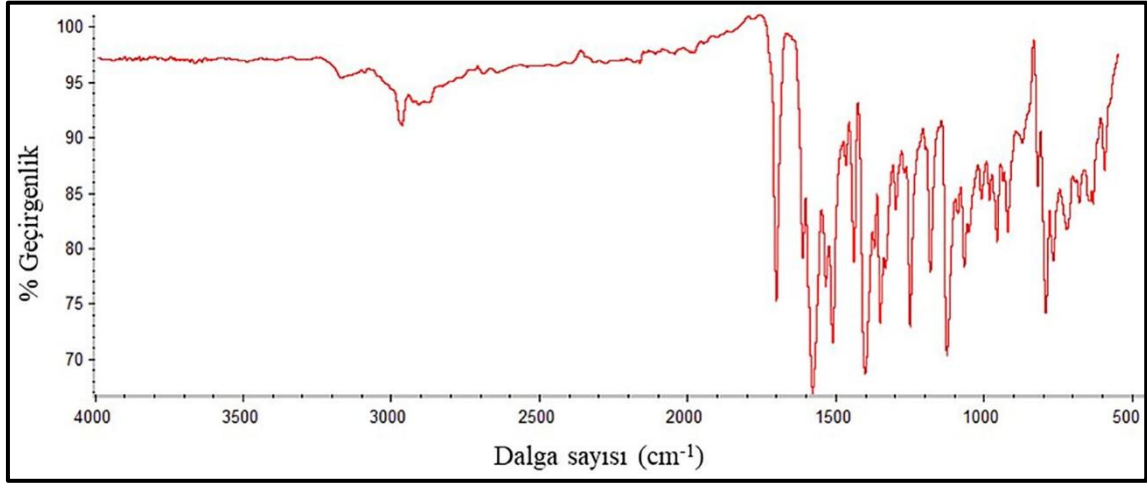
- Weng, J., Mei, Q., Ling, Q., Fan, Q. and Huang, W. (2012). A new colorimetric and fluorescent ratiometric sensor for  $\text{Hg}^{2+}$  based on 4-pyren-1-yl-pyrimidine. *Tetrahedron*, 68(14), 3129–3134.
- Wu, J., Sheng, R., Liu, W., Wang, P., Zhang, H. and Ma, J. (2012). Fluorescent sensors based on controllable conformational change for discrimination of  $\text{Zn}^{2+}$  over  $\text{Cd}^{2+}$ . *Tetrahedron*, 68(27-28), 5458-5463.
- Wu, S. P., Du, K. J. and Sung, Y. M. (2010). Colorimetric sensing of Cu (II): Cu (II) induced deprotonation of an amide responsible for color changes. *Dalton Transactions*, 39(18), 4363-4368.
- Xu, W. J., Qi, D. Q., You, J. Z., Hu, F. F., Bian, J. Y., Yang, C. X. and Huang, J. (2015). Coumarin-based 'turn-off' fluorescent chemosensor with high selectivity for  $\text{Cu}^{2+}$  in aqueous solution. *Journal of Molecular Structure*, 1091, 133-137.
- Xu, Z., Xiao, Y., Qian, X., Cui, J. and Cui, D. (2005). Ratiometric and selective fluorescent sensor for CuII based on internal charge transfer (ICT). *Organic Letters*, 7(5), 889-892.
- Xu, Z., Yoon, J. and Spring, D. R. (2010). Fluorescent chemosensors for  $\text{Zn}^{2+}$ . *Chemical Society Reviews*, 39(6), 1996-2006.
- Yu, D., Suzuki, M., Xie, L., Morris-Natschke, S. L. And Lee, K. H. (2003). Recent progress in the development of coumarin derivatives as potent anti-HIV agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(3), 322-345.
- Yu, T., Zhang, P., Zhao, Y., Zhang, H., Meng, J., Fan, D. and Dong, W. (2008). Photoluminescence and electroluminescence of a tripodal compound containing 7-diethylamino-coumarin moiety. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 41(23), 235406.
- Yu, T., Zhang, P., Zhao, Y., Zhang, H., Meng, J., Fan, D. and Qiu, Y. (2010). Synthesis, crystal structure and photo- and electro-luminescence of the coumarin derivatives with benzotriazole moiety. *Organic Electronics*, 11(1), 41-49.
- Zelder, F. H. (2008). Specific colorimetric detection of cyanide triggered by a conformational switch in vitamin B12. *Inorganic Chemistry*, 47(4), 1264-1266.
- Zhang, X., Guo, L., Wu, F. Y. and Jiang, Y. B. (2003). Development of fluorescent sensing of anions under excited-state intermolecular proton transfer signaling mechanism. *Organic Letters*, 5(15), 2667-2670.
- Zhang, Z. W., Xu, Y. B., Wang, C. H., Chen, K. B., Tong, H. W. and Liu, S. M. (2011). Direct determination of hydrogen cyanide in cigarette mainstream smoke by ion chromatography with pulsed amperometric detection. *Journal of Chromatography A*, 1218(7), 1016-1019.
- Zhao, H., Neamati, N., Hong, H., Mazumder, A., Wang, S., Sunder, S. and Burke, T. R. (1997). Coumarin-based inhibitors of HIV integrase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(2), 242-249.

- Zhao, Q., Li, F. And Huang, C. (2010). Phosphorescent chemosensors based on heavy-metal complexes. *Chemical Society Reviews*, 39(8), 3007-3030.
- Zhao, Y., Yu, T., Wu, Y., Zhang, H., Fan, D., Gan, Z. and Zhang, Y. (2012). Synthesis, photo-and electro-luminescence of 3-benzoxazol-2-yl-coumarin derivatives. *Journal of Fluorescence*, 22, 631-638.
- Zhou, C., Min, J., Liu, Z., Young, A., Deshazer, H., Gao, T. and Kallenbach, N. R. (2008). Synthesis and biological evaluation of novel 1, 3, 5-triazine derivatives as antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(4), 1308-1311.

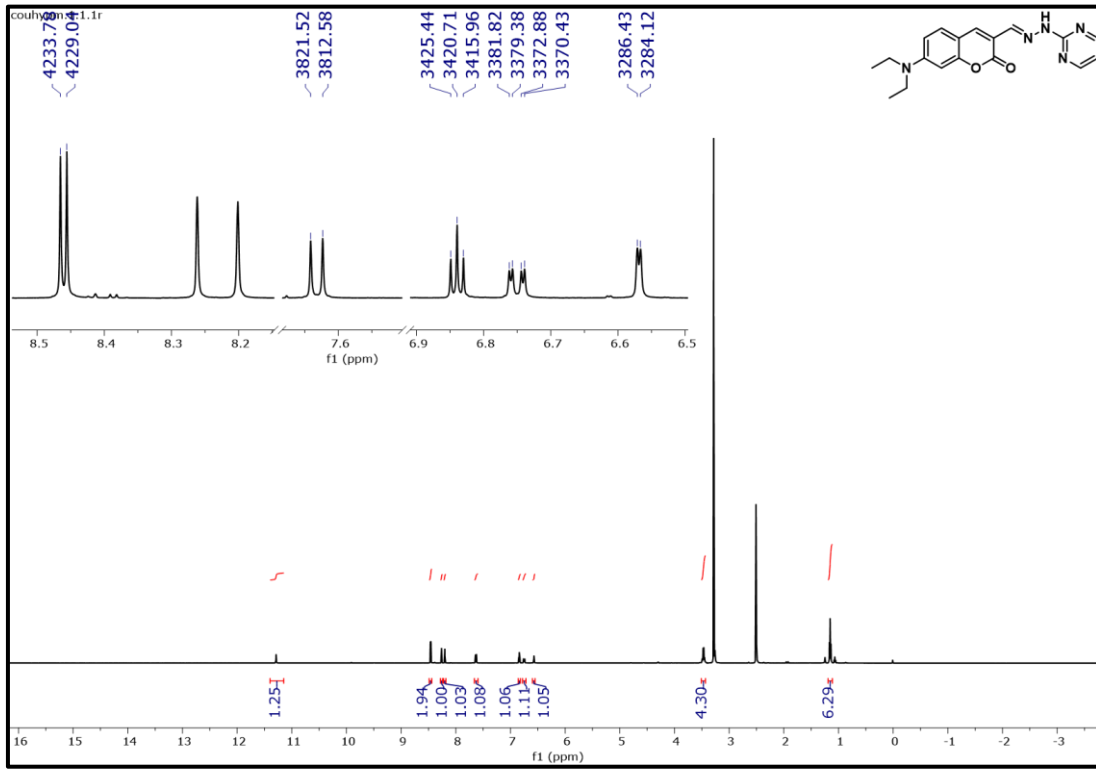


**EKLER**

EK-1. 1a, 1b ve 1c bileşikleri

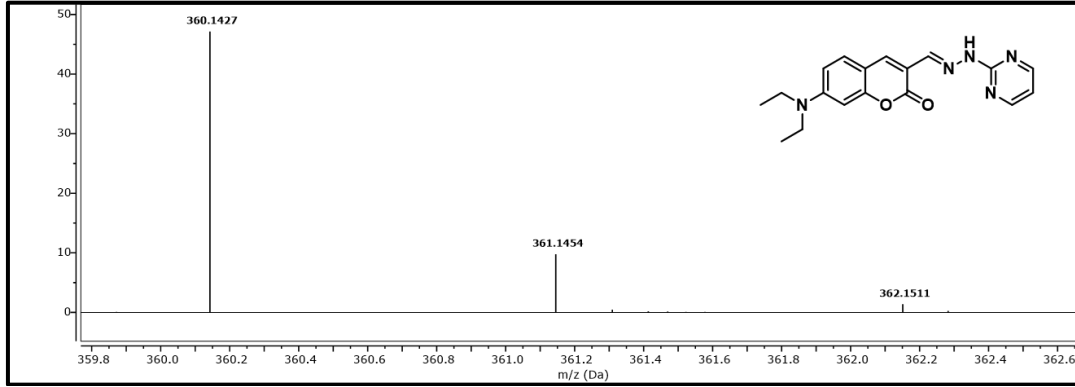


Şekil 1.1. 1a bileşiğinin FTIR spektrumu

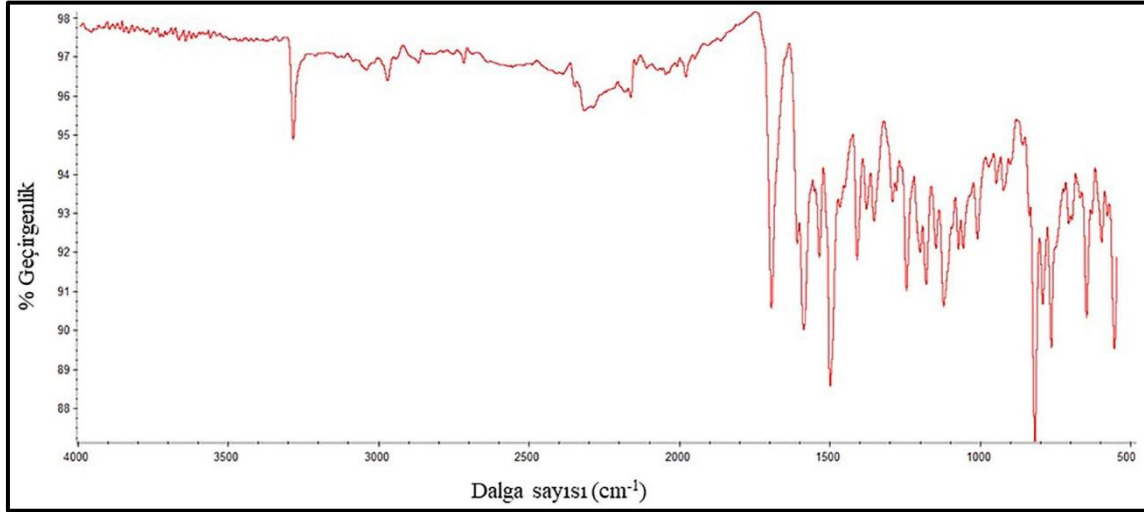


Şekil 1.2. 1a bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumu

EK-1. (devam) 1a, 1b ve 1c bileşikleri

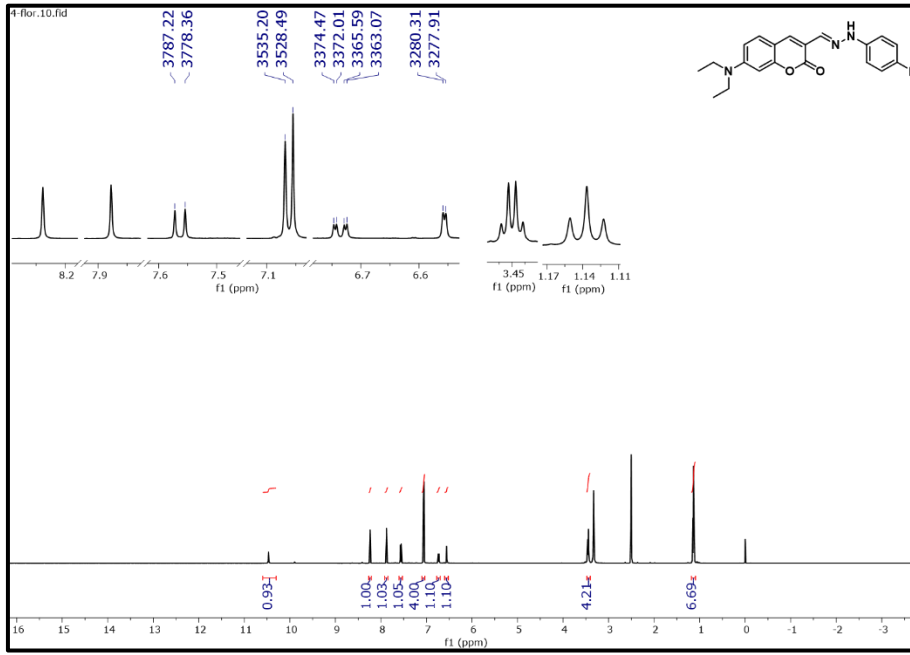
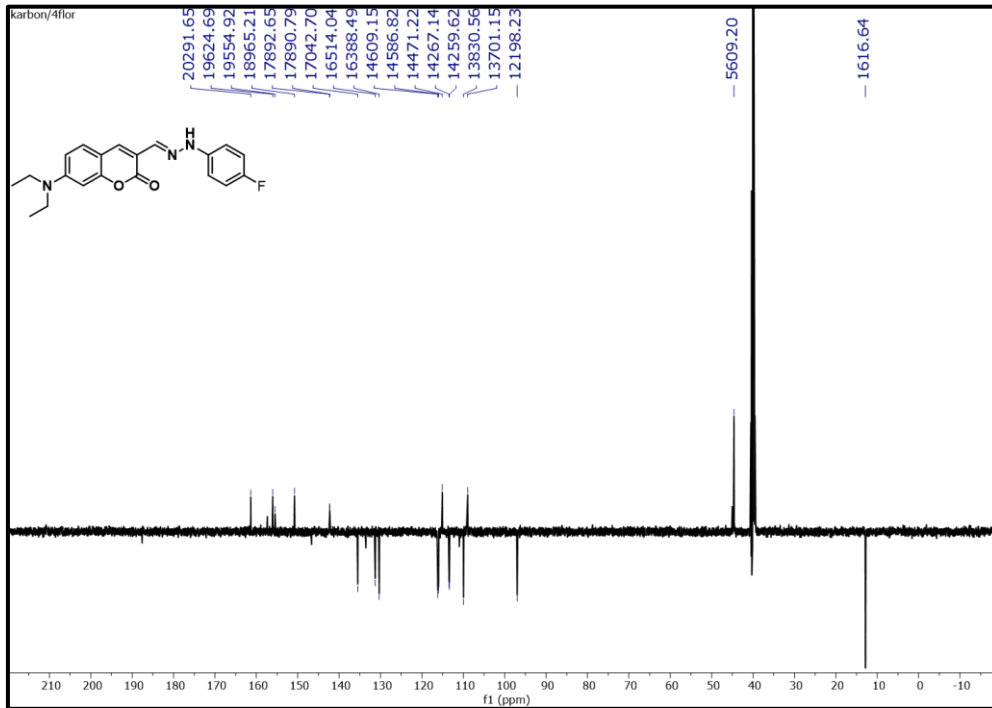


Şekil 1.3. 1a bileşiğinin HR-MS spektrumu

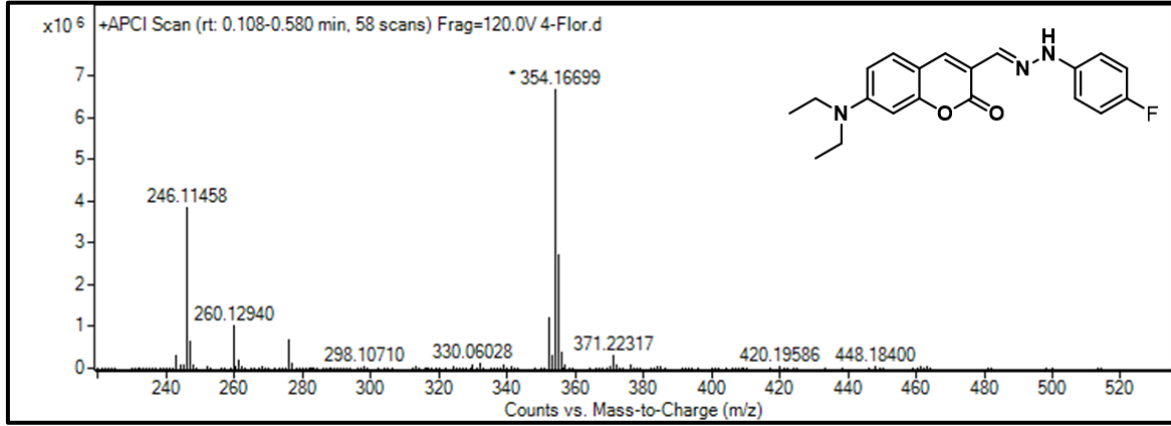


Şekil 1.4. 1b bileşiğinin FTIR spektrumu

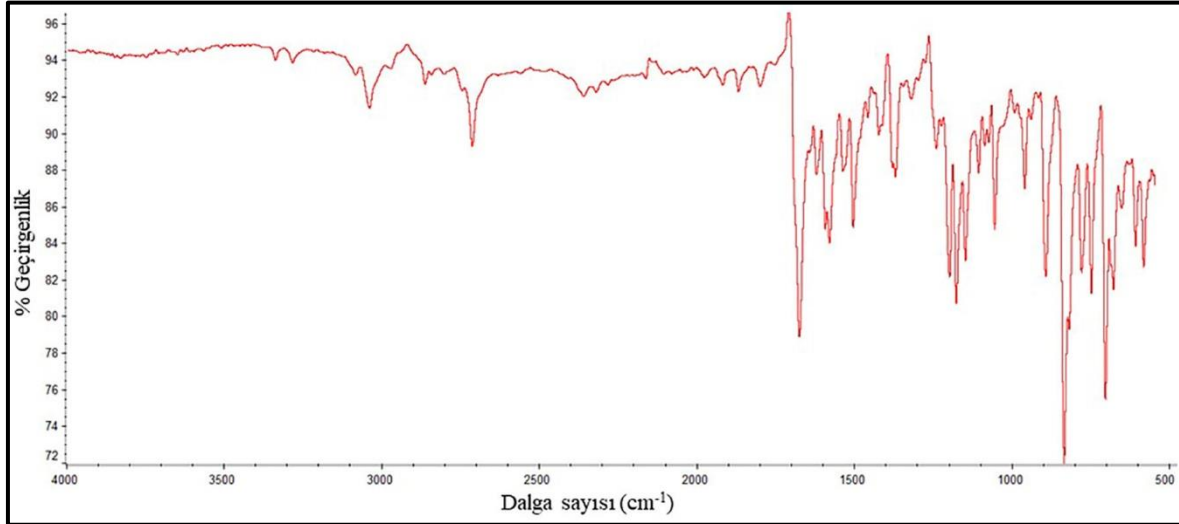
## EK-1. (devam) 1a, 1b ve 1c bileşikleri

Şekil 1.5. 1b bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumuŞekil 1.6. 1b bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C NMR spektrumu

EK-1. (devam) 1a, 1b ve 1c bileşikleri

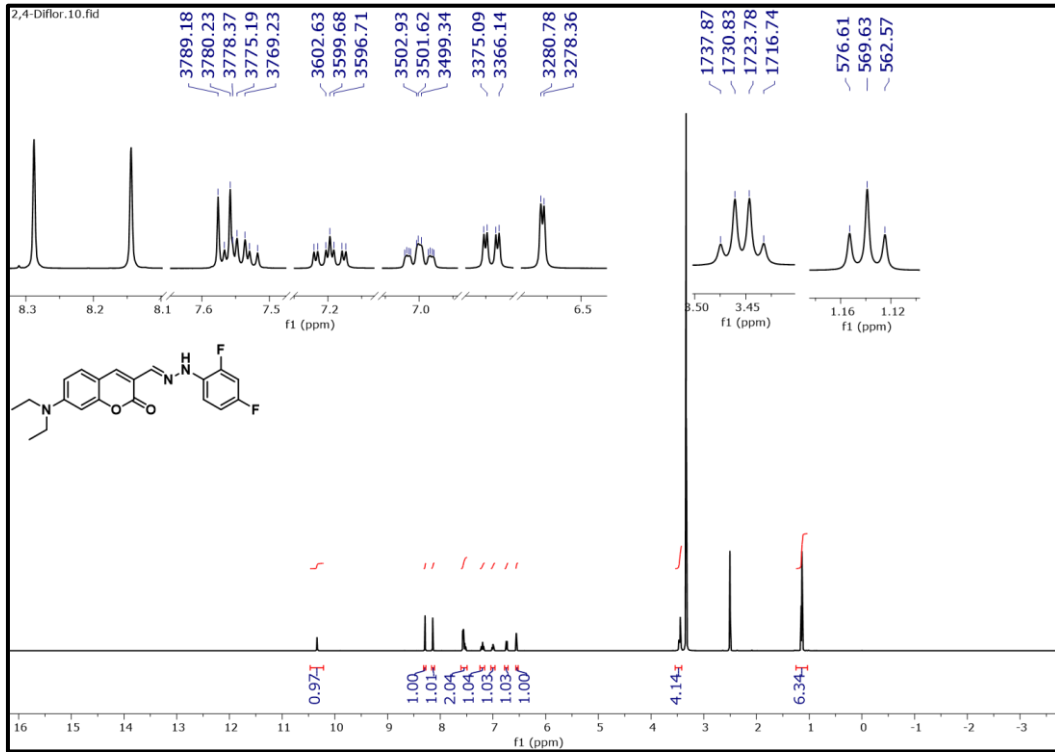
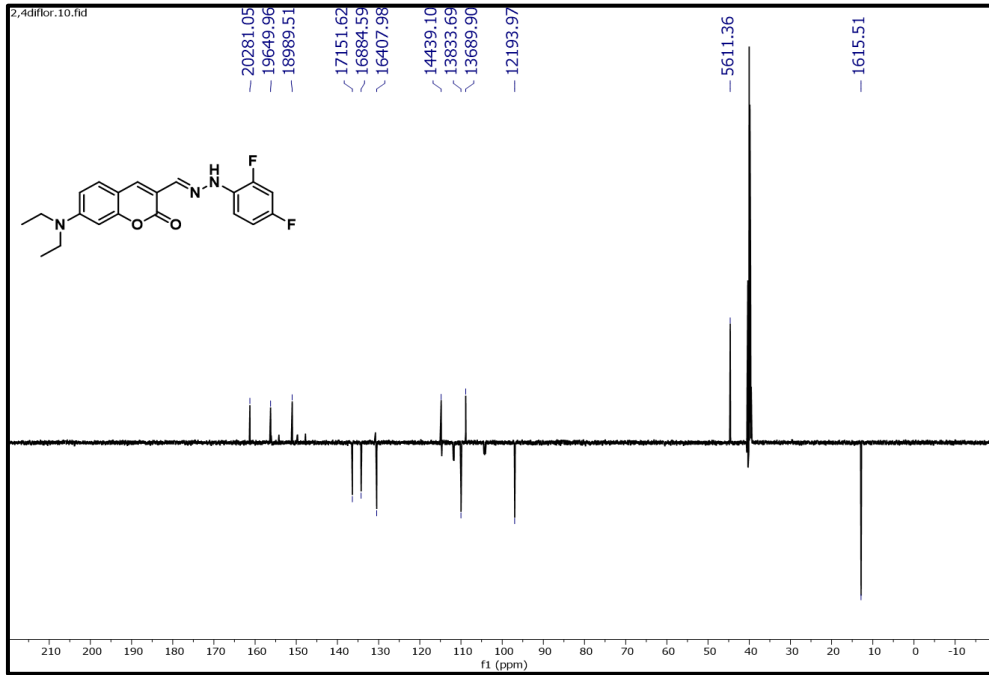


Şekil 1.7. 1b bileşiğinin HR-MS spektrumu

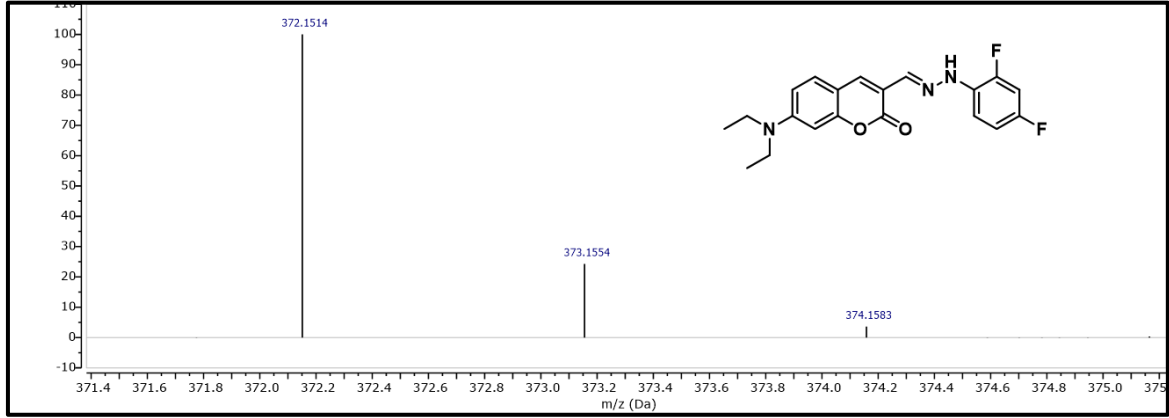


Şekil 1.8. 1c bileşiğinin FTIR spektrumu

## EK-1. (devam) 1a, 1b ve 1c bileşikleri

Şekil 1.9. 1c bileşiğinin DMSO-d6 içerisinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumuŞekil 1.10. 1c bileşiğinin DMSO-d6 içerisinde alınan <sup>13</sup>C NMR spektrumu

EK-1. (devam) 1a, 1b ve 1c bileşikleri



Şekil 1.11. 1c bileşiğinin HR-MS spektrumu





*Gazili olmak ayrıcalıktır*