



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BİYOSENSÖR UYGULAMALARINA
YÖNELİK SPIRO TABANLI KONJUGE
POLİMERLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Sema TUGAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Mayıs-2026
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Sema TUGAY tarafından hazırlanan “Biyosensör Uygulamalarına Yönelik Spiro Tabanlı Konjuge Polimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 20/05/2026 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliğiyle Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Saniye SÖYLEMEZ

.....

Danışman

Doç. Dr. Serdal KAYA

.....

Üye

Prof. Dr. Saniye SÖYLEMEZ

.....

Üye

Doç. Dr. Raşit ÇALIŞKAN

.....

Üye

Doç. Dr. Serdal KAYA

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Havvanur UÇBEYİAY
FBE Müdürü

Bu tez çalışması COST Aksiyonu CA21165 “Personalized medicine in chronic kidney disease: improved outcome based on Big Data (PerMediK)” TÜBİTAK tarafından 123S187 nolu proje ile desteklenmiştir. *

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

Sema TUGAY

Tarih: 20/05/2026

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOSENSÖR UYGULAMALARINA YÖNELİK SİRO TABANLI KONJUGE POLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Sema TUGAY

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman: Doç. Dr. Serdal KAYA

2026, 80 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Serdal KAYA
Prof. Dr. Saniye SÖYLEMEZ
Doç. Dr. Raşit ÇALIŞKAN

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ülkemizde ve dünyada giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Düşük farkındalık nedeniyle hastalık çoğu zaman geç evrede tanılanmakta, bu durum yaşam kalitesini düşürürken diyaliz ve böbrek nakli gibi yüksek maliyetli tedaviler nedeniyle sağlık sistemine de ciddi yük oluşturmaktadır. Bu nedenle, KBH'nin erken ve hızlı tespitine yönelik ekonomik, kullanıcı dostu ve gelecekte giyilebilir sistemlere entegre edilebilecek sensör teknolojilerine ihtiyaç vardır. Bu kapsamda, laboratuvar testlerine alternatif olarak geliştirilen "Point-of-Care" (POC) platformlar; kısa analiz süresi, kullanım kolaylığı ve uzman personel gereksinimini azaltmaları sayesinde yerinde tanı uygulamaları için önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda bu tez kapsamında ilk defa, iki farklı fonksiyonel gruba sahip olan (aldehit ve karboksilik asit) floresans özellik gösteren spiro yapılı konjuge polimerler Suzuki kenetlenme reaksiyonu kullanılarak sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Elde edilen yapıların, kronik böbrek hastalığının erken tanısında önemli biyobelirteçler olan KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) ve NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) tespitine yönelik elektrokimyasal/optik sensör uygulamalarında değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyosensörler, İmmünosensörler, Konjuge Polimerler, Kronik Böbrek Hastalığı, Spiro Polimerler, Suzuki Kenetlenme Tepkimeleri

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SPIRO-BASED CONJUGATED POLYMERS FOR BIOSENSOR APPLICATIONS

Sema TUGAY

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY THE DEGREE OF MASTER OF
SCIENCE IN CHEMISTRY**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Serdal KAYA

2026, 80 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Serdal KAYA

Prof. Dr. Saniye SÖYLEMEZ

Assoc. Prof. Dr. Raşit ÇALIŞKAN

Chronic kidney disease (CKD) is an increasingly significant public health problem both in our country and worldwide. Due to low awareness, the disease is often diagnosed at advanced stages, which not only reduces quality of life but also places a substantial economic burden on healthcare systems through high-cost treatments such as dialysis and kidney transplantation. Therefore, there is a need for cost-effective, user-friendly sensor technologies that can enable early and rapid detection of CKD and be integrated into wearable systems in the future. In this context, “Point-of-Care” (POC) platforms, developed as alternatives to laboratory-based tests, offer significant potential for on-site diagnostic applications due to their short analysis time, ease of use, and reduced requirement for specialized personnel.

Within this scope, for the first time in this thesis, fluorescent spiro-structured conjugated polymers bearing two different functional groups (aldehyde and carboxylic acid) were synthesized and characterized via the Suzuki coupling reaction. The obtained structures are intended to be evaluated in electrochemical and optical sensor applications for the detection of key biomarkers of chronic kidney disease, namely KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) and NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), which are important for early diagnosis.

Keywords: Biosensors, Immunosensors, Spiro Polymers, Conjugated Polymers, Chronic Kidney Disease, Suzuki Coupling Reactions

ÖNSÖZ

“Biyosensör Uygulamalarına Yönelik Spiro Tabanlı Konjuge Polimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışmamda kronik böbrek hastalığının erken tanı, tedavi ve takibine imkân verecek şekilde geliştirilecek olan optik ve elektrokimyasal temelli biyosensörlerde kullanılmak üzere spiro tabanlı konjuge polimerlerin sentezi ve karakterizasyonu hedeflenmiştir.

Çalışmalarımın her adımında vaktini bana ayıran ve akademik tecrübeleriyle beni yönlendiren saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Serdal KAYA hocama çok teşekkür ediyorum.

Çalışmalarımı gerçekleştirdiğim Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne, Gıda ve İlaç temasında bulunan hocalarıma ve laboratuvarıda birlikte çalıştığım arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Gerçekleştirilen çalışmalar, COST Aksiyonu CA21165 “Personalized Medicine in Chronic Kidney Disease: Improved Outcome Based on Big Data (PerMediK)” ve TÜBİTAK tarafından desteklenen 123S187 numaralı proje kapsamında yürütülmüştür. Projenin yürütücüsü Prof. Dr. Suna Timur’a, sensör çalışmalarına katkılarından dolayı Prof. Dr. Saniye Söylemez ve ekibine, ayrıca spiro polimerlerin tasarımındaki değerli desteklerinden ötürü Dr. Şevki Can Cevher’e teşekkür ederim. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK’a da ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

“Biyosensör Uygulamalarına Yönelik Spiro Tabanlı Konjuge Polimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu” isimli bu tez çalışması, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı (2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı) kapsamında desteklenmiştir. Bu desteklerinden dolayı TÜBİTAK BİDEB’e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili annem Fatma SARIKAYA’ya ve sevgili kardeşlerim Tuba ve Havva Nur’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak gerek akademik gerekse tez çalışmalarımın oluşması bu zorlu süreci yılmadan sürdüren ve karşılaşılan tüm engellerin üstesinden gelme iradesini gösteren kendime, sabrım ve çabam için çok teşekkür ederim.

Sema TUGAY
KONYA-2026

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	19
2.1. Spiro Bileşik Temelli ve Literatürde Yer Alan Örnek Kenetlenme Reaksiyonu Çalışmaları	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1. Kullanılan Materyaller ve Uygulanan Teknikler	26
3.2. Aldehit Türevli Spiro Yapılı Konjuge Polimerin Sentez Şeması	27
3.2.1. 2,7-Dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diol sentezi (34).....	27
3.2.2. 3-(4-Bromobütoksi)benzaldehit sentezi (37)	28
3.2.3. 3,3'-(((2,7-Dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diil)bis(oksi))bis(bütan-4,1-diil))bis(oksi))dibenzaldehit sentezi (38)	28
3.2.4. Aldehit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentezi (40).....	29
3.3. Karboksilik Asit Türevli Spiro Yapılı Konjuge Polimerin Sentez Şeması.....	30
3.3.1. Dietil 2,2'-((2,7-dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diil)bis(oksi))diasetat sentezi (42)	30
3.3.2. 2,2'-((2,7-dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diil)bis(oksi))diasetik asit sentezi (43).....	31
3.3.3. Karboksilik asit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentezi (44)	32
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMALAR	33
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	41
5.1 Sonuçlar	41
5.2. Öneriler	41
KAYNAKLAR	43
EKLER	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri ve GFH oranı	2
Şekil 1.2. Ülkelere göre diyaliz ve böbrek nakli tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığı prevalansı	3
Şekil 1.3. Biyosensörlerin temel elemanları	3
Şekil 1.4. Tipik bir biyosensör örneği	5
Şekil 1.5. Bazı iletken polimerlerin genel yapısı	6
Şekil 1.6. Pirolün oksidatif polimerizasyon mekanizması	7
Şekil 1.7. Pirol için detaylı bir oksidatif polimerizasyon mekanizması	8
Şekil 1.8. Literatürde yer alan önemli konjuge yapılar	9
Şekil 1.9. Konjuge polimerler ve Spiro yapıli konjuge polimerlerin yapısal farklılıkları	10
Şekil 1.10. Spiro yapıların ortagonal geometrisi	10
Şekil 1.11. Spiro temelli konjuge bir sistem örneği	11
Şekil 1.12. C-C kenetlenme reaksiyonları için genel bir mekanizma	12
Şekil 1.13. Literatürde en çok kullanılan kenetlenme reaksiyonları ve şartları	13
Şekil 1.14. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu için genel bir şema.....	15
Şekil 1.15. Suzuki kenetlenme reaksiyonlarında kullanılan önemli organoboran yapıları	16
Şekil 1.16. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu mekanizması	17
Şekil 1.17. Suzuki kenetlenmesinin kullanıldığı onaylanmış ilaç örnekleri.....	17
Şekil 2.1. Song ve ekibinin sentez çalışması	19
Şekil 2.2. Sun ve ekibinin sentez çalışması	20
Şekil 2.3. Meena ve Jacob ekibinin sentez çalışması	20
Şekil 2.4. Spiro OMeTAD yapısı	21
Şekil 2.5. Sigl ve ekibinin sentez çalışması.....	21
Şekil 2.6. McDowell ve ekibinin sentez çalışması	22
Şekil 2.7. Huang ve ekibinin sentez çalışması.....	22
Şekil 2.8. Devendar ve ekibinin sentez çalışması.....	23
Şekil 2.9. Rose ve ekibinin sentez çalışması	23
Şekil 2.10. Shin ve ekibinin sentez çalışması.....	24
Şekil 2.11. He ve ekibinin sentez çalışması.....	24
Şekil 3.1. Aldehit türevli spiro yapıli konjuge polimer için sentez rotası	27
Şekil 3.2. 34 numaralı molekül.....	27
Şekil 3.3. 37 numaralı molekül.....	29
Şekil 3.4. 38 numaralı molekül.....	27
Şekil 3.5. 40 numaralı polimer	30
Şekil 3.6. Karboksilik asit türevli spiro yapıli konjuge polimerin sentez rotası.....	31
Şekil 3.7. 42 numaralı molekül.....	32
Şekil 3.8. 43 numaralı molekül.....	33
Şekil 3.9. 44 numaralı polimer	33
Şekil 4.1. 34 numaralı molekülün sentez şeması.....	35
Şekil 4.2. 37 numaralı molekülün sentez şeması.....	35
Şekil 4.3. 38 numaralı molekülün sentez şeması.....	36
Şekil 4.4. 40 numaralı polimerin sentez şeması	37
Şekil 4.5. 43 numaralı molekül için gerçekleşmeyen sentez şeması	38
Şekil 4.6. 42 numaralı molekülün sentez şeması.....	38
Şekil 4.7. 43 numaralı molekül için gerçekleşmeyen hidroliz şeması.....	39
Şekil 4.8. 43 numaralı molekül için sentez şeması.....	39
Şekil 4.9. 44 numaralı polimerin sentez şeması	40

Şekil 4.10. 40 numaralı polimerin ^1H -NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.11. 44 numaralı polimerin ^1H -NMR spektrumu.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

SİMGELER

dk	Dakika
Hz	Hertz
m²	Metrekare
mg	Miligram
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
nm	Nanometre
sa.	Saat

KISALTMALAR

¹H-NMR	Proton NMR
¹³C-NMR	Karbon NMR
BUN	Kan Üre Nitrojeni
C-C	Karbon-Karbon
CDCl₃	Döterokloroform
CHCl₃	Kloroform
DMF	Dimetilformamid
DMSO-d₆	Döterodimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Et₂O	Dietil eter
Et₃N	Trietilamin
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etil alkol
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
GC-MS	Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrometrisi
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
H₂	Hidrojen Gazı
HCl	Hidroklorik asit
HOMO	En Yüksek Dolu Orbital
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
K₂CO₃	Potasyum Karbonat
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDOQI	Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi
KOH	Potasyum Hidroksit
LUMO	En Düşük Boş Orbital
MeOH	Metil Alkol
MgSO₄	Magnezyum sülfat
N₂	Azot gazı
NaOH	Sodyum Hidroksit
NKF	Ulusal Böbrek Vakfı
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

Pd₂(dba)₃	Tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum(0)
Pd(OAc)₂	Paladyum(II) asetat
Pd(PPh₃)₄	Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0)
PLED	Polimer Işık Yayan Diyot
ppm	Milyonda Bir
PTSA	Para-Toluensülfonik Asit
SCr	Serum Kreatinin
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan

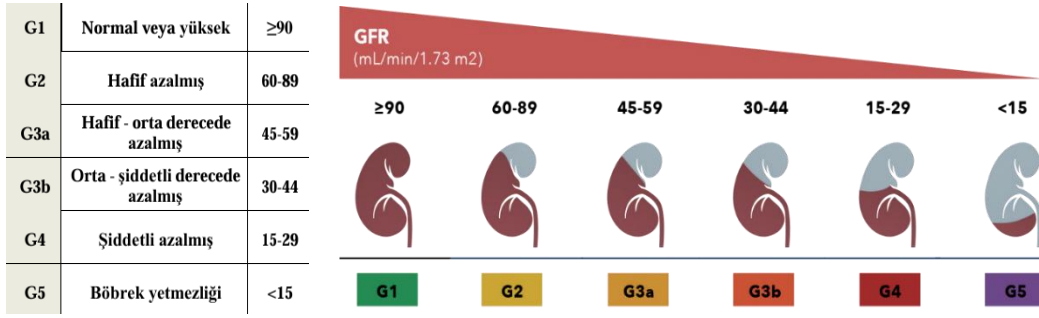
1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) artan görülme oranı, yaygınlığı, kötü sonuçları ve yüksek maliyeti sebebiyle dünya genelinde görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olan, erken ölüm gibi olumsuz sonuçlanabilen bir halk sağlığı problemi olarak da bilinir (Levey vd., 2005). Tüm dünyada KBH'nin en çok görüleme nedenleri arasında nefrotik ya da böbrekteki iltihabi hastalıklar, enfeksiyonlar, kalıtsal bozukluklar, diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi sorunlar yer almaktadır (Charles ve Ferris, 2020). KBH, ölüm başta olmak üzere hastanın yaşam kalitesini düşürerek son derece olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Aynı zamanda ülkelerin sağlık sistemleri üzerinde de oldukça ağır bir etkisi bulunmaktadır.

Hastalığın erken evrelerinde semptomlar genellikle belirgin olmadığından, hastalık son dönem böbrek yetmezliği evresine kadar hızla ilerlemektedir; ancak bazı kişilerde böbrek fonksiyonlarının doğrudan bozulmuş olmasından kaynaklı birtakım genel semptomlar görülebilmektedir. Böbreklerin atılması gerekli zararlı maddeleri vücuttan uzaklaştıramaması ve bu maddelerin kanda birikmesiyle halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kaşıntı gibi şikâyetleri de beraberinde getirebilmektedir (Gök, 2024). Yapılan çalışmalar doğrultusunda kronik böbrek hastalığına olan farkındalığın dünya genelinde %10'un altında olduğu, ülkemizde ise bu oranın çok daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025). Düşük farkındalık sebebi hastalığın son evreye kadar ilerlemesine sebep olabilirken, erken evrelerdeki önlenabilirlik ve takip edilebilirliğine olanak vermemektedir. Uluslararası klinik uygulamaların geliştirilmesi ve uygulanması için böbrek hastalığının basit bir tanımı ve sınıflandırılması da bu sebeple oldukça önemlidir (Levin vd., 2008).

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarında ya da glomerüler filtrasyon hızında önemli bir azalma olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreklerin süzme kabiliyetini gösteren önemli bir test olarak bilinmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının 3 aydan daha uzun bir sürede 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması böbrekte yapısal veya işlevsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Ammirati, 2020).

Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan kılavuza göre kronik böbrek hastalığı 5 evre altında incelenebilmektedir (Şekil 1.1) (Levey vd., 2003).



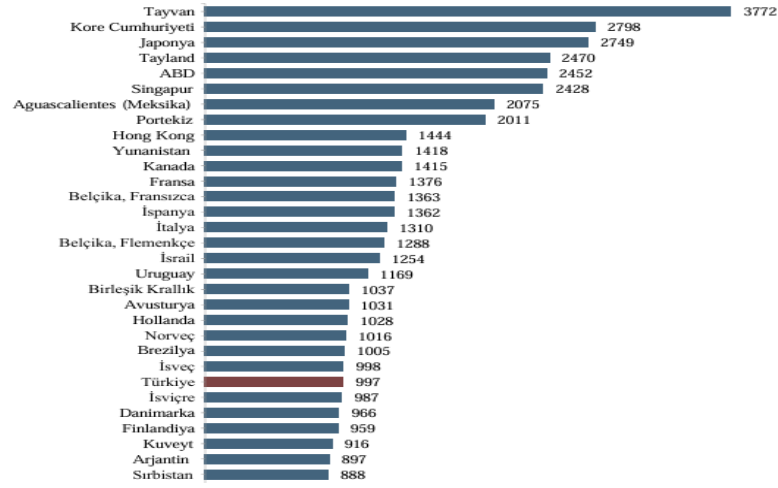
Şekil 1.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri ve GFH oranı

Buna göre; 1. Evre böbrek yetmezliğinde hafif böbrek hasarı vardır ve genellikle böbrek yetmezliğiyle ilgili belirti yoktur. GFH oranı 90'dan fazla olabilir. 2. Evre böbrek yetmezliğinde hafif böbrek hasarı vardır ve genellikle böbrek yetmezliğinin belirtileri gözükmemektedir. GFH oranları 60 ila 89 arasındadır. 3. Evre böbrek yetmezliğinde böbreklerde orta derecede hasar vardır. GFH oranı 30-59 arasında olabilir. 3. Evre böbrek yetmezliğinde belirtiler ortaya çıkabilir 4. Evre böbrek yetmezliğinde böbreklerde orta veya ciddi derecede hasar vardır. 3. Evre böbrek yetmezliğinde görülen belirtiler ve sorunlar burada görülebilir. GFH oranı 15-30 arasındadır. 5. Evre böbrek yetmezliğinde ise böbreklerde ciddi hasar vardır. Böbrekler neredeyse çalışamaz duruma gelmiştir. GFH oranı 15'ten düşüktür. 5. Evre böbrek yetmezliği olan bir hasta hayatta kalabilmek için diyaliz tedavisi veya böbrek nakli olmalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en önemli tanı aracıdır, ancak tek başına yeterli değildir. İlaveten, böbrek fonksiyon bozukluğunu izlemek için kullanılan geleneksel biyobelirteçler serum kreatinin (SCr) ve kan üre nitrojenidir (BUN), ama bu belirteçler diğer sistemler veya organlardan da etkilenebilecekleri için yeterince güvenli değildirler (Rysz vd., 2017). Geleneksel biyobelirteç seviyelerinin yalnızca önemli ölçüde onarılamaz böbrek hasarı meydana geldiğinde yükselmesi, kronik böbrek hastalığının hızlı tanısı için uygun olmadıklarını gösteren başka bir dezavantajdır (Beker vd., 2018).

Küresel bir halk sağlığı sorunu olan KBH, sadece hasta yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp diyaliz ve böbrek nakli gibi yüksek maliyetli tedaviler nedeniyle sağlık bütçeleri üzerinde ağır bir ekonomik baskı oluşturmaktadır (Bommer, 2002). Veriler, dünya genelinde tedavi gören hasta sayısının 2030 yılına kadar 5,5 milyona ulaşacağını öngörürken; güncel analizler hastalığın görülme prevalansının son on yılda

yaklaşık iki kat arttığını göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025). Ülkelere göre diyaliz ve böbrek nakli tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığı prevalansı verilmiştir (Şekil 1.2). Bu tablo, özellikle gelişmekte olan ülkeler için sürdürülebilir olmaktan çıkmıştır. Bu nedenle, KBH'nin hızlı ve erken tespiti için ekonomik ve hasta refahını sağlayacak sensör sistemlerinin gelişmesine son derece gereksinim vardır.



Şekil 1.2. Ülkelere göre diyaliz ve böbrek nakli tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığı prevalansı (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2025)

Biyosensörler biyolojik sistemler ile kombine edilmiş sensör sistemlerinin bütünüdür. Biyosensör, kimyasal veya biyolojik bir etkiyi tespit etme amacıyla biyolojik materyali uygun platformla birleştiren ve dönüştüren bir cihaz olarak nitelendirilebilir (Alhadrami, 2018). Biyosensörler üç ana bölümden oluşurlar. Bunlar; biyolojik bir tanıma elemanı (biyoreseptör), bir dönüştürücü ve bir sinyal işlemcisidir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Biyosensörlerin temel elemanları

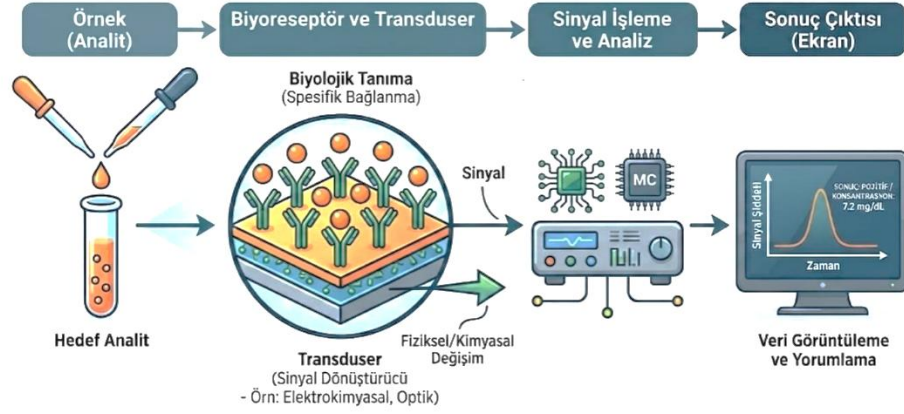
Biyolojik materyaller bir hücre, antikor veya nükleik asit olabilmektedir. Dönüştürücü ise hedef analit ile biyolojik algılayıcı arasındaki etkileşime bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel cevabı ölçülebilir bir sinyale dönüştürmektedir. Son olarak, bir sinyal işlemcisi sinyali toplar, güçlendirir ve gösterir (Davis vd., 1995).

Biyosensörler, genellikle biyolojik tanıma elemanına (biyoreseptör) ve dönüştürücü sistemine göre 2 başlık altında sınıflandırılır (Purohit vd., 2020).

Biyosensörler, kullanılan biyolojik tanıma elemanına göre; enzimlerin kilit-anahatar modeline dayanan enzimatik, proteinlerin yapısal değişimini izleyen protein temelli veya antijen-antikor etkileşimini kullanan immünosensörler olarak sınıflandırılabilir (Alhadrami, 2018; Nguyen vd., 2019). Ayrıca nükleik asitlerin yüksek afinitesinden yararlanan aptasensörler ile hücrelerin metabolik tepkilerini ölçen hücre biyosensörleri de yüksek seçicilikleri nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (Healy vd., 2007; Purohit vd., 2020). Bu sistemlerin ortak özelliği, seçici tanıma olayını dönüştürücü birimi aracılığıyla ölçülebilir bir sinyale aktarmalarıdır.

Biyosensörler, dönüştürücülerine göre ise elektrokimyasal, optik, termal ve kütleyle duyarlı sensörler olmak üzere 4 kategori altında incelenebilmektedirler.

Biyosensörler, sinyal dönüşüm mekanizmalarına göre temelde dört ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olan elektrokimyasal biyosensörler; düşük maliyetleri ve yüksek hassasiyetleri ile öne çıkmakta, ölçüm tekniğine göre amperometrik, potansiyometrik, voltametrik ve kondüktometrik olarak sınıflandırılmaktadır (M. U. Ahmed vd., 2008). Bir diğer önemli grup olan optik sensörler, ışığın özelliklerindeki değişimleri (floresans, SPR, kolorimetrik) izleyerek yüksek hızda tespit imkânı sunarken (Malmqvist, 1993); kütleyle duyarlı sensörler yüzeydeki ağırlık değişimlerini, termal sensörler ise reaksiyon sırasında oluşan sıcaklık farklarını ölçerek analit tespiti gerçekleştirmektedir (Vigneshvar vd., 2016). Tipik bir biyosensör örneği aşağıda verilmiştir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Tipik bir biyosensör örneği

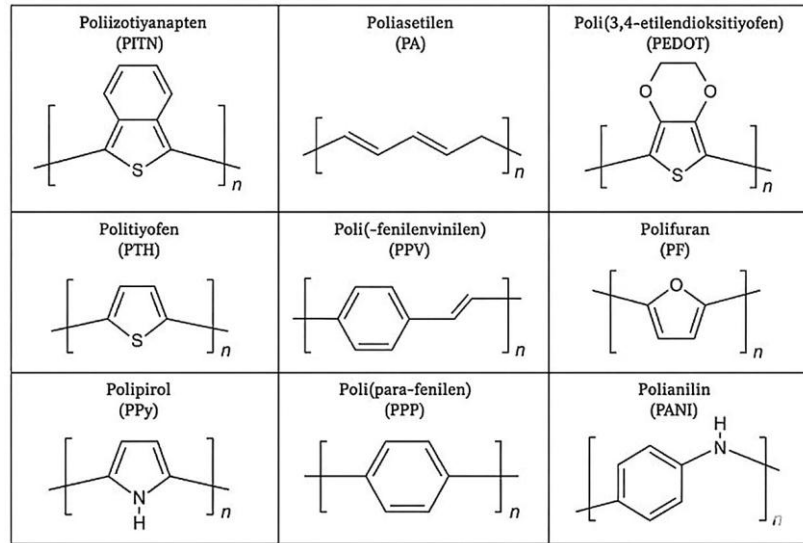
Biyosensörler; geleneksel laboratuvar yöntemlerine kıyasla sundukları hız, düşük maliyet ve kullanım kolaylığı gibi avantajlar sayesinde ilaç keşfi, savunma, gıda güvenliği ve çevre izleme gibi oldukça geniş bir uygulama alanına sahiptir (Bolllella ve Katz, 2020). Gıda endüstrisinde patojen tespiti ve kalite kontrol süreçlerinde yaygın olarak kullanılan bu sistemler, çevre uygulamalarında ağır metallerin ve kirliliğin izlenmesinde, savunma sanayisinde ise biyolojik ajanların gerçek zamanlı tanımlanmasında kritik rol oynamaktadır (Gooding, 2006; Mehrotra, 2016). Ancak biyosensörlerin en etkin ve önemli kullanım alanı tıp ve sağlık sektörüdür. Diyabet yönetiminden kanser araştırmalarına kadar geniş bir yelpazede erken teşhis imkânı sunan bu cihazlar, özellikle kronik hastalıkların takibinde modern tıbbın vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (Haleem vd., 2021; Rodriguezmozaz vd., 2005).

Biyosensörlerin hassasiyetini belirleyen en kritik bileşen, biyolojik etkileşimi elektriksel veriye dönüştüren dönüştürücü (transducer) birimidir. Bu noktada iletken polimerler, yüksek elektriksel iletkenlikleri, biyouyumlu yapıları ve hızlı sinyal aktarımını sağlayan konjuge π -sistemleri sayesinde ideal bir matris sunmaktadır (Das ve Prusty, 2012).

Polimerler genel olarak mükemmel yalıtkanlık özellikleri nedeniyle elektrik ve elektronik endüstrisinde koruyucu kaplama materyalleri olarak kullanılmışlardır. Ancak 20. Yüzyılın son çeyreğinde yapılan çalışmalar, bu materyallerin sadece yapısal birer birim olmadığını, aynı zamanda metallerin elektriksel özelliklerini taşıyabileceğini göstermiştir (Qiu vd., 2020). İletken polimerler, plastiklerin hafiflik, esneklik ve kolay

işlenebilirlik gibi avantajlarını metallerin elektriksel iletkenliği ile birleştiren özgün bir malzeme sınıfı olarak karşımıza çıkmaktadır.

İletken polimerlerin modern tarihi, 1970’li yılların başında Hideki Shirakawa’nın laboratuvarında poliasetilen sentezi sırasında yaşanan teknik bir rastlantı ile başlamıştır (Müllen ve Scherf, 2023). Katalizör miktarındaki bir hata sonucu elde edilen metalik görünümlü polimer filmi polimer biliminde yeni bir sayfa açmıştır. 1977 yılında Shirakawa, Alan J. Heeger ve Alan MacDiarmid tarafından gerçekleştirilen ortak çalışmalar sonucunda, poliasetilenin iyot buharı ile muamele edildiğinde (doping) iletkenliğinin milyarlarca kat arttığı ispatlanmıştır (Poddar vd., 2021). Bu çığır açan keşif, 2000 yılında bu üç bilim insanına Nobel Kimya Ödülü’nü kazandırmıştır. Tipik iletken polimerler arasında poliasetilen (PA), polianilin (PANI), polipirol (PPy), politiyofen (PTH), poli(para-fenilen) (PPP), poli(-fenilenvinilen) (PPV) ve polifuran (PF) bulunmaktadır (K ve Rout, 2021). Bazı iletken polimerlerin genel yapısı Şekil 1.5’te verilmiştir.



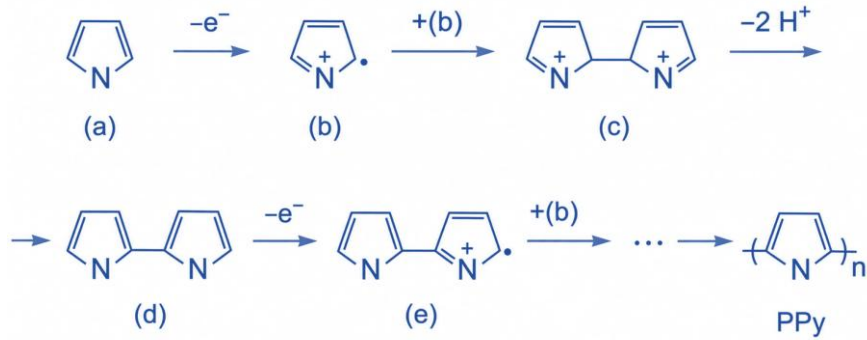
Şekil 1.5. Bazı iletken polimerlerin genel yapısı

İletken polimerler ana zinciri boyunca uzanan konjuge bir yapıya sahiptirler. Bu yapılarda karbon atomları sp^2 hibritleşmesi yaparak tekli ve çiftli bağların ardışık olarak dizilmesini sağlar (Nezakati vd., 2018). Bu dizilim sonucunda oluşan delokalize elektron sistemi yük taşıyıcıların zincir boyunca hareket etmesine olanak tanır

İletken polimerlerin sentezlenmesi için tek bir yöntem bulunmamaktadır. İletken polimerler; kimyasal polimerizasyon, elektrokimyasal polimerizasyon, fotokimyasal

polimerizasyon, metatez polimerizasyonu, emülsiyon polimerizasyonu, katılma polimerizasyonu, katı faz polimerizasyonu, plazma polimerizasyonu ve piroliz polimerizasyonu gibi farklı yöntemlerle sentezlenebilmektedirler (Kumar ve Sharma, 1998). Ancak en çok tercih edilen yöntemler kimyasal polimerizasyon ve elektrokimyasal polimerizasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

İletken polimerler, monomerlerin oksidasyonu yoluyla kimyasal olarak sentezlenir (Awuzie, 2017). Kimyasal oksidatif polimerizasyonu, monomerlerin bir oksitleyici ajan yardımıyla radikal katyonlara dönüştürülmesi ve bu radikallerin birleşerek zincir oluşturması prensibine dayanmaktadır (Malinauskas, 2001). Şekil 1.6'da pirol için oksidatif bir polimerizasyon mekanizması verilmiştir.

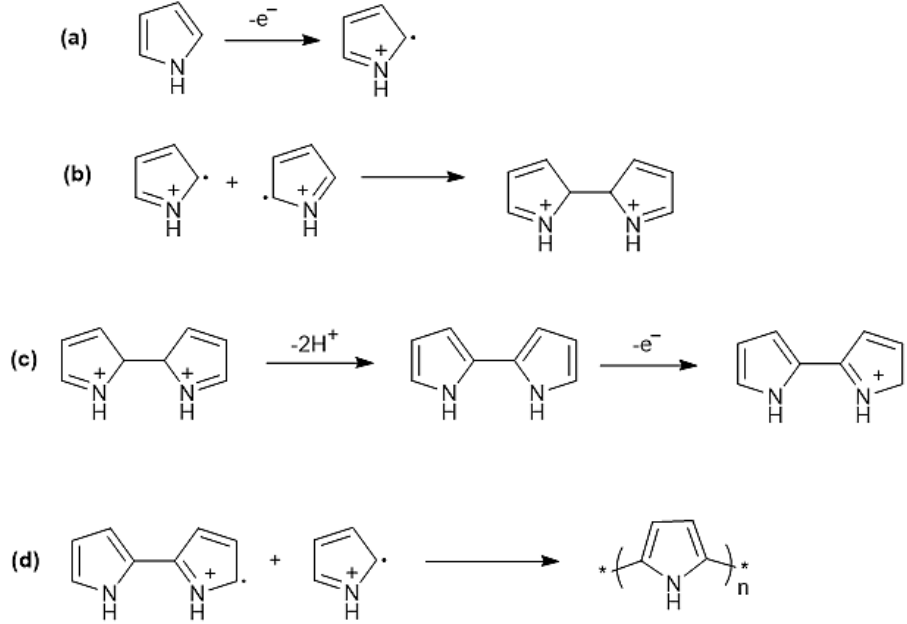


Şekil 1.6. Pirolün oksidatif polimerizasyon mekanizması (Malinauskas, 2001)

Polimerizasyon perspektifinden bakıldığında, ilk adım bir radikal katyonun oluşmasıyla sonuçlanan monomer oksidasyonunu içermektedir (a). Polipirol (PPy) için detaylı olarak bakılırsa (Şekil 1.7); başlama (initiation) basamağında nötr pirol molekülü ortama eklenen bir oksitleyici madde ile etkileşime girer. Bilinen oksitleyici maddeler arasında potasyum dikromat ($K_2Cr_2O_7$), amonyum persülfat ($(NH_4)_2S_2O_8$), hidrojen peroksit (H_2O_2) vb. oksitleme ajanları yer almaktadır (Campos vd., 1999). Oksitleyici madde, pirol molekülünden bir elektron (e^-) kopararak onu yükseltir; kendisi ise indirgenir. Bunun sonucunda elektron kaybeden pirol, kararsız ve oldukça reaktif olan bir radikal katyonunu oluşturur.

Bu radikal katyon daha sonra başka bir monomer ile veya radikal katyonla reaksiyona girerek bir dimer oluşumuna (b) neden olmaktadır (Idumah vd., 2021). Polimerleşme mekanizmasının yayılma basamağını (propagation) oluşturan ikinci adımda ise oluşan dimer ortamdaki radikal katyonlar ile tekrar reaksiyona girerek bir

elektron daha kaybeder ve dimer radikal katyonuna dönüşür (c). Böylelikle monomerler (veya diğer radikal katyonlar) sürekli olarak eklenmeye devam eder. Reaksiyon bu şekilde zincirleme olarak ilerler ve polimer zinciri hızla büyür (d). (Boutry vd., 2013).



Şekil 1.7. Piyol için detaylı bir oksidatif polimerizasyon mekanizması (Boutry, 2013)

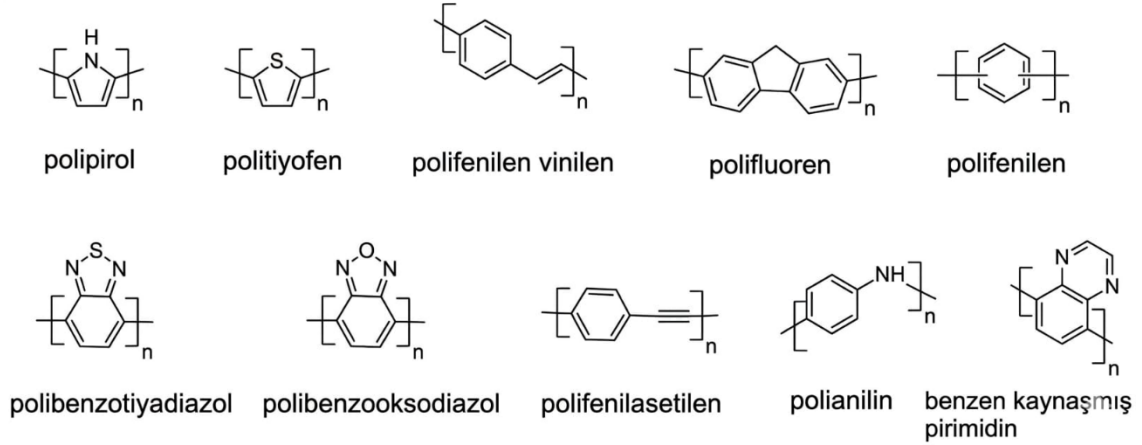
Sürecin son aşaması olan sonlanma (termination) basamağında polimer zincirinin büyümesi durur. Bu basamakla birlikte polimer zinciri nötr ve kararlı bir yapıya kavuşarak nihai formunu kazanır. Bu teknikle birçok konjuge polimer sınıflarının sentezlenmesi mümkündür (Kumar ve Sharma, 1998).

Konjuge polimerler üstün elektrokimyasal ve spektroskopik özellikleri sebebiyle malzeme kimyası alanında çok fazla merak uyandırmıştır (Pecher ve Mecking, 2010). Konjuge polimerlerin en temel yapısal özelliği ana zincirleri boyunca birbirini takip eden tek ve çift bağ dizilimine sahip olmalarıdır. Konjuge polimerler, polimer zinciri boyunca konjuge π elektronları içerir ve bu sistemler benzersiz elektrokimyasal ve optik özellikler sergilerler. Literatürde "pi (π) konjugasyonu" olarak adlandırılan bu durum karbon atomlarının orbitallerinin yan yana örtüşmesini sağlayarak elektronların tüm zincir boyunca serbestçe hareket edebildiği delokalize bir sistem oluşturmaktadır (Guo vd., 2013). Bu delokalize sistem, polimerlerin benzersiz elektriksel yük taşıma yeteneğinin de en önemli sebebidir. Konjuge polimerler kimyasal ve fiziksel özelliklerinden

kaynaklanan çeşitlilikleri sebebiyle büyük ilgi görerek yıllardır çeşitli alanlarda yer almakta ve kullanılmaktadırlar (AlSalhi vd., 2011).

Konjuge özellik gösteren polimer malzemelerin optik karakteri, moleküler orbital seviyeleri olan HOMO (en yüksek dolu orbital) ve LUMO (en düşük boş orbital) arasındaki enerji farkı, yani "bant aralığı" ile doğrudan ilişkilidir (Coghi ve Coluccini, 2024). Bant aralığının sentetik yöntemlerle ayarlanabilmesi sayesinde, konjuge polimerlerin ışığı soğurma ve yayma spektrumları görünür bölgeden yakın kızılötesi bölgeye kadar geniş bir aralıkta kontrol edilebilmektedir. Bu ayarlanabilirlik sayesinde konjuge sistemler ilaç çalışmalarından güneş pillerine kadar çok geniş bir alanda kullanılmaktadır (Buskes ve Blanco, 2020).

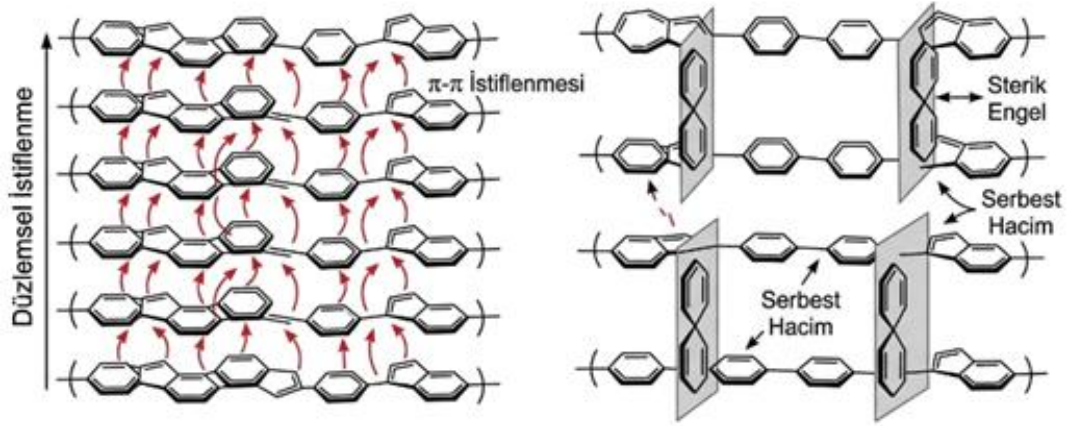
Konjuge polimerler, iskeletleri boyunca uzanan kesintisiz p-orbital örtüşmeleri sayesinde kazandıkları eşsiz opto-elektronik özellikler nedeniyle modern malzeme biliminin en önemli araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır (Coghi ve Coluccini, 2024). Literatürde yer alan önemli konjuge yapılar Şekil 1.8’de sunulmuştur.



Şekil 1.8. Literatürde yer alan önemli konjuge yapılar (Coghi ve Colluccini, 2020)

Ancak geleneksel çizgisel konjuge polimerlerin büyük bir çoğunluğu, yapısal geometrileri gereği düzlemsel bir karaktere sahiptir. Bu düzlemsellik, polimer zincirlerinin katı fazda veya yoğun çözeltilerde birbirine çok yakın istiflenmesine ve güçlü π - π etkileşimlerinin oluşmasına yol açmaktadır (Şekil 1.9). Literatürde "agregasyon oluşumu" olarak tanımlanan bu durum, malzemenin çözünürlüğünü ciddi oranda kısıtlamakta, floresan kuantum verimini düşürmekte ve hedef moleküllerin polimer

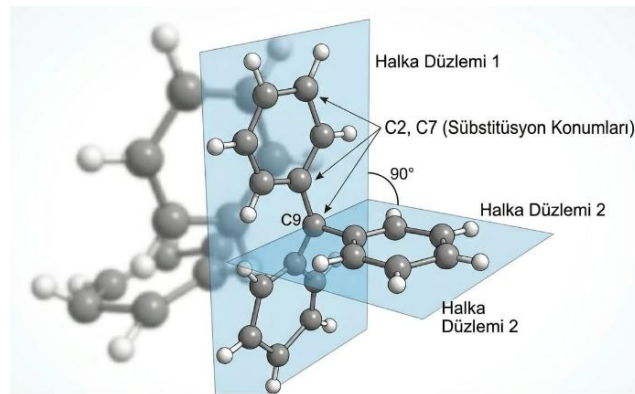
zincirlerine erişimini zorlaştırarak sensör performansını olumsuz etkilemektedir (Qiu vd., 2020).



Şekil 1.9. Konjuge polimerler ve Spiro yapıli konjuge polimerlerin yapısal farklılıkları

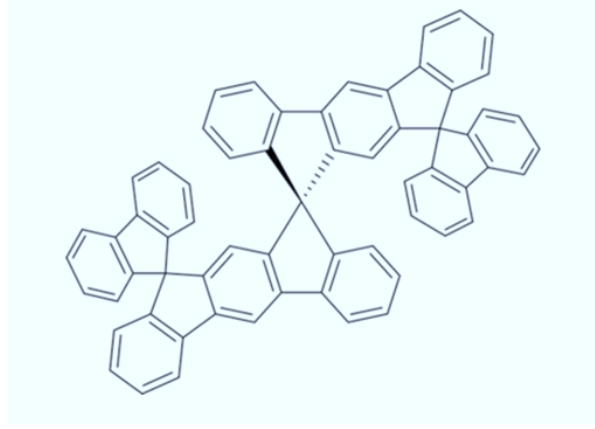
Söz konusu sınırlamaları aşmak ve daha kararlı, işlenebilir polimerik yapılar elde etmek amacıyla, konjuge sistemlere üç boyutlu mimari özellikler kazandıran spiro-merkezli türevlere geçiş yapılmıştır.

Konjuge polimerler, elektrik iletebilen ve ışık yayabilen plastik benzeri malzemelerdir. Ancak bu polimer zincirleri, yapıları gereği birbirine çok yakın durduklarında birbirlerine istiflenerek özelliklerini kaybederler. Bu noktada spiro-yapılı bileşikler, sahip oldukları dikey (orthogonal) ve sert geometri sayesinde zincirlerin birbirine aşırı yaklaşmasını engelleyen bir bariyer görevi görürler (Liu vd., 2021). Spiro yapıların ortogonal geometrisi Şekil 1.10’da gösterilmiştir.



Şekil 1.10. Spiro yapıların ortogonal geometrisi

Spiro birimi, birbirine dik iki halkadan oluşan 3 boyutlu bir yapıdır. Bu dik yapı polimer zincirleri arasında bir engel oluşturarak agregasyonu önler. Bu 3D yapısal özellik, malzemenin hem çözünürlüğünü artırır hem de optik performansının korunmasını sağlar (Song vd., 2008). Spiro temelli konjuge bir sistem örneği aşağıda yer almaktadır (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. Spiro temelli konjuge bir sistem örneği (Liu ve ark.,2020).

Spiro yapıları konjuge polimerler, düşük maliyetli üretim imkânları, mekanik esneklikleri ve biyoyumlu doğaları ile modern malzeme biliminde vazgeçilmez bir yere sahiptir. Böylece, malzemenin hem termal kararlılığı artırılmakta hem de polimer zincirleri arasında serbest hacimler yaratılarak çözücü ve analit moleküllerinin yapıya nüfuz etmesi kolaylaştırılmaktadır (Wu vd., 2002). Sonuç olarak, spiro mimarisi, polimerin performansını ve işlenebilirliğini artıran en temel yapısal stratejidir (Rajasekar, 2022).

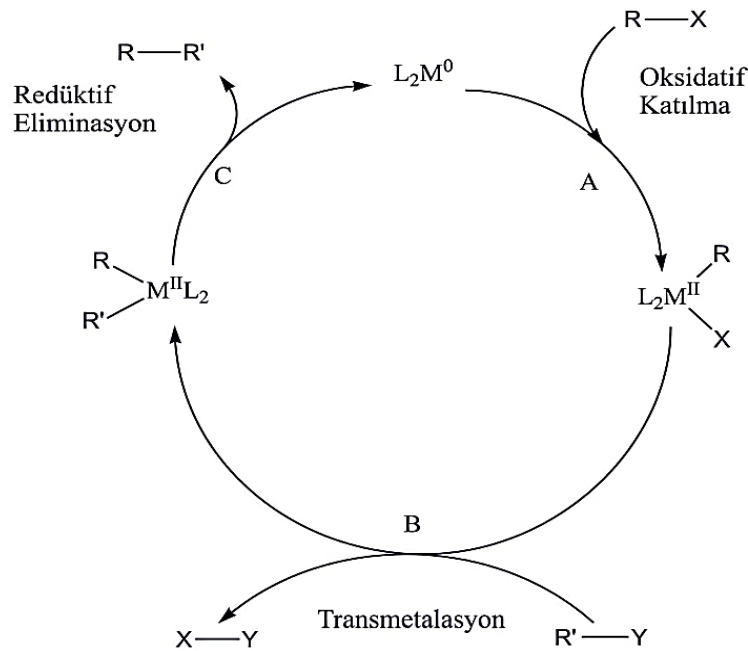
Geleneksel düzlemsel konjuge sistemlerden spiro tabanlı sistemlere geçiş, biyosensör teknolojilerinde ihtiyaç duyulan yüksek seçicilik ve optik kararlılık standartlarına ulaşılmasında kritik bir dönüm noktasını temsil etmektedir (Saragi vd., 2007).

Spiro-konjuge polimerlerin bu özgün 3D mimarisini sentezleyebilmek, aromatik halkalar arasında doğrudan ve dayanıklı bağlar kurmayı gerektirir. Bu noktada modern polimer kimyasının en güçlü araçları olan paladyum (Pd) katalizörlü C-C kenetlenme reaksiyonları sentez sürecinin temel yapı taşını oluşturmaktadır.

Son yıllarda, paladyum, nikel, bakır ve rutenyum gibi metaller ile katalize edilen çapraz bağlama reaksiyonları birçok alanda kullanılmaktadır (L. Budarin vd., 2010).

Organik kimyada kenetlenme reaksiyonları özellikle ilaçlar, polimerler ve ileri malzemelerin geliştirilmesinin temelini oluşturan çok çeşitli alanları kapsamaktadır. Bu katalitik sistemler, ağır olmayan koşullar altında çeşitli karbon-karbon veya karbon-heteroatom bağlarının oluşumunu sağlayarak klasik yöntemlere kıyasla hem reaksiyon süresini hem de atık oluşumunu önemli ölçüde azaltmaktadır (Ayogu vd., 2025). Suzuki-Miyaura, Heck, Negishi, Stille ve Sonogashira kenetlenmesi bu reaksiyonlar arasında en çok bilinenlerdir. Organik sentezlerde geçiş metal katalizinin gelişimi modern kimyanın en önemli dönemlerinden birini temsil etmektedir. Bu alan organometalik komplekslerin keşfi ile 20. Yüzyılın ortalarına doğru şekillenmeye başlamıştır (Regar vd., 2025). 1960'larda Heck reaksiyonunun keşfi, sonrasında 1970'ler ve 1980'lerde Suzuki-Miyaura ve Negishi birleşmeleri, kimyagerlerin büyük hassasiyet ve verimlilik ile C-C bağları oluşturmaya olanak tanımıştır (Yin ve Liebscher, 2007). 2010 Nobel Kimya Ödülü'nün Heck, Suzuki ve Negishi'ye verilmesi de bu reaksiyonların küresel önemini ve organik senteze olan derin etkisini vurgulamıştır.

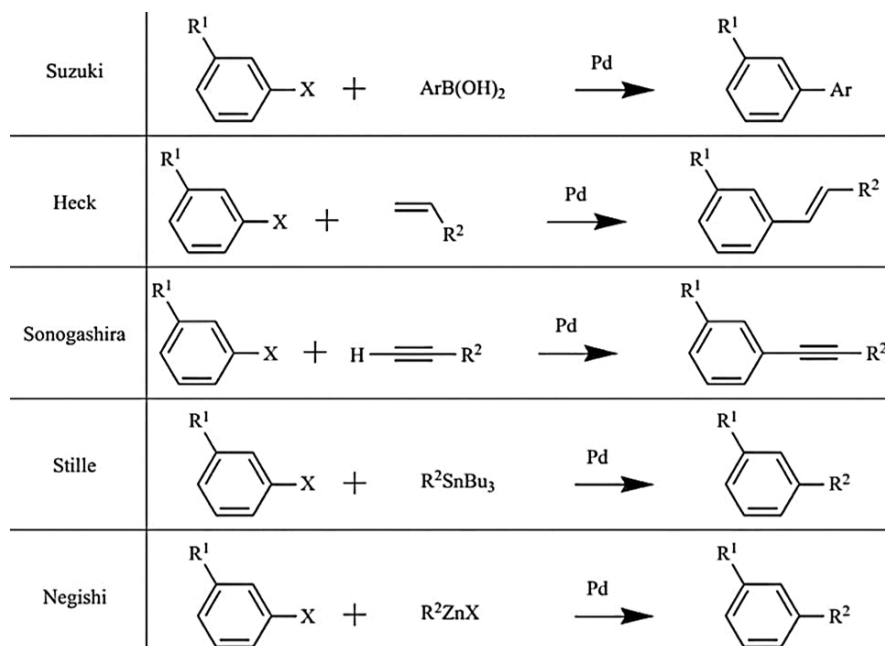
Kenetlenme reaksiyonlarının temel mekanizması genel olarak bir dizi oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyon basamaklarını içermektedir (García-Melchor vd., 2013). Kenetlenme reaksiyonları için genel bir mekanizma Şekil 1.12'de verilmiştir.



Şekil 1.12. C-C Kenetlenme reaksiyonları için genel bir mekanizma

Oksidatif katılma basamağında bir geçiş metal kompleksi (örneğin Pd), bir σ -bağına girerek oksidasyon durumunu ve koordinasyon sayısını artırır ve aril halojenürler veya alkil halojenürler gibi substratları aktive eder. Bu basamakta, organik grubun heteroatom ile olan bağı kopmaktadır ve metalin yükseltgenme basamağı iki birim artarak metalle yeni bağlar oluşmaktadır (Kozlowski, 2017). Transmetalasyon basamağı ise çapraz kenetlenme reaksiyonlarının şüphesiz ki en karakteristik ve karmaşık basamağı olarak bilinir. Bu basamakta, bir organometalik reaktif (örneğin Suzuki için, $R-B(OH)_2$) ile oksidatif katılma basamağından gelen ($R-L_2M^{II}-X$) kompleksi etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda organometalik reaktifteki organik grup (R'), metal kompleksine geçer. Bu basamak ile metalin oksidasyon durumu korunurken yeni bir metal-karbon bağı oluşur (Hansmann vd., 2013). Katalitik döngüyü tamamlamak için transmetalasyon işleminden sonra indirgeyici bir eliminasyon adımı gereklidir. Bu basamağa redüktif eliminasyon ismi verilmiştir. Bu basamakta metal üzerindeki iki ligand birleşerek ürünü serbest bırakır ve aktif katalizör daha düşük bir oksidasyon ile yeniden oluşur. Böylelikle döngü tamamlanarak yeni C-C bağı $R-R'$ arasında oluşmuştur (Vigalok, 2015).

Suzuki-Miyaura, Heck, Negishi, Stille ve Sonogashira kenetlenmeleri, bu reaksiyonların arasında en çok bilinen ve tercih edilen reaksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Literatürde en çok kullanılan kenetlenme reaksiyonları ve şartları (Burdarin ve ark., 2010)

Mizoroki-Heck reaksiyonu bir aril veya vinil halojenürün, bir baz varlığında ve paladyum (Pd) katalizörü eşliğinde alkenlerle girdiği kenetlenme tepkimesi olarak bilinmektedir. 1970'lerin başında keşfedilen bu yöntemi diğer C-C yeni bağ oluşum reaksiyonlarından farklı kılan durum organometalik reaktiflere ihtiyaç duymadan doğrudan karbon-karbon bağı kurabilmesidir. Reaksiyonun temel mekanizması, aktif Pd(0) türüne aril halojenürün oksidatif katılması, ardından alkenin yapıya dahil olduğu bir insersiyon basamağı, sonrasında yeni çift bağı oluşturduğu beta-hidrit eliminasyonu ve katalizörün döngüye geri döndüğü redüktif eliminasyon aşamalarından oluşur (Jutand, 2009). Özellikle ilaç ve malzeme bilimi gibi alanlarda karmaşık organik moleküllerin sentezinde anahtar bir rol oynayan Heck reaksiyonu, genellikle yüksek verimli olmasıyla tercih sebebidir.

Negishi kenetleme reaksiyonu, organohalojenürlerin ve organoçinko bileşiklerinin paladyum veya nikel katalizörleri varlığında kenetlenmesini içeren bir diğer kenetleme reaksiyonudur. Organik kimyadan farmasötik kimyaya kadar oldukça geniş bir alanda kullanılmaktadırlar. Negishi reaksiyonlarının temelini oluşturan organoçinko bileşikleri, yüksek fonksiyonel grup toleransı ve kolay erişilebilirlikleri nedeniyle tercih edilmektedir (Muzammil vd., 2024). Diğer kenetlenme reaksiyonlarında olduğu gibi, Negishi'nin de temel mekanizması bir dizi oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyon basamaklarını içermektedir.

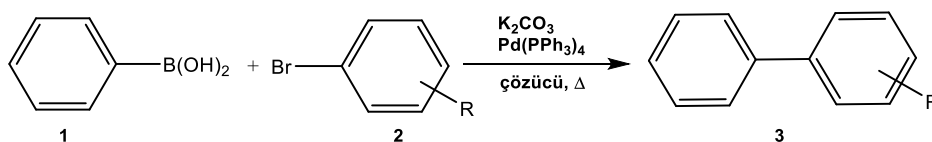
Sonogashira kenetlenmesi ise, terminal (uç) alkinlerin aril veya alkenil halojenürler ile paladyum katalizörlüğünde gerçekleşen bir diğer önemli çapraz kenetlenme reaksiyonudur (Bakherad, 2013). Bu reaksiyonun temeli Heck ve Cassar tarafından atılmış olsa da Sonogashira ve Hagihara bakır(I) iyodür (CuI) kullanarak reaksiyonun hızını ve verimini oda sıcaklığında bile gerçekleştirecek şekilde artırmıştır. Sonogashira reaksiyonunun genel olarak bir Pd-katalizli döngü ve bir Cu-katalizli döngünün birleşimi ile ilerlediği varsayılmaktadır (Wang ve Gao, 2014).

Stille kenetlenmesi, organik kimyada karbon-karbon (C-C) bağları oluşturmak için kullanılan bir diğer paladyum katalizli çapraz bağlanma reaksiyonudur. Suzuki ile birlikte Stille kenetlenmesi de özellikle yüksek fonksiyonel grup toleransı ve ılımlı reaksiyon koşulları sebebiyle organik ve polimer sentezi için vazgeçilmez bir yöntemdir (Espinet ve Echavarren, 2004). Stille kenetlenme reaksiyonu bir organokalay bileşiği (organostannane) ile bir organik halojenür arasındaki reaksiyonu içermektedir.

Literatürde Heck, Stille ve Negishi gibi oldukça etkili C-C kenetlenme reaksiyonları tanımlanmış olsa da, bor türevlerinin yüksek kararlılığı ve düşük toksisitesi

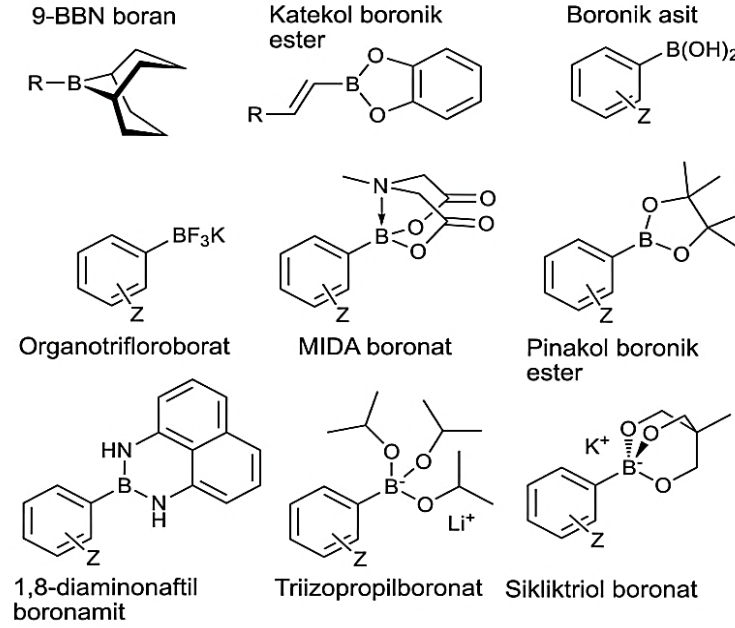
gibi avantajları sebebiyle Suzuki-Miyaura reaksiyonu polimerik yapıların sentezinde en çok tercih edilen yöntemlerden biri olarak bilinmektedir (Lennox ve Lloyd-Jones, 2014). Ayrıca Suzuki reaksiyonları oldukça seçicidir; bu durum karmaşık moleküllerin veya özellikle spiro yapılı ve yüksek molekül ağırlıklı konjuge polimerlerin sentezinde büyük bir esneklik sağlamaktadır.

Organik kimyada karbon-karbon (C-C) bağ oluşumunda bu alanın öncülerinden olan Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimeleri tartışmasız en çok başvurulan yöntemlerin başında gelmektedir (Bautista vd., 2021). 2010 Nobel Kimya Ödülü'nü kazanan bu yöntem bir organoboron bileşiği ile bir organik halojenürün paladyum (Pd) katalizörü eşliğinde, bir bazın yardımıyla bir araya getirilmesine dayanmaktadır. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu için genel bir şema aşağıda verilmiştir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu için genel bir şema

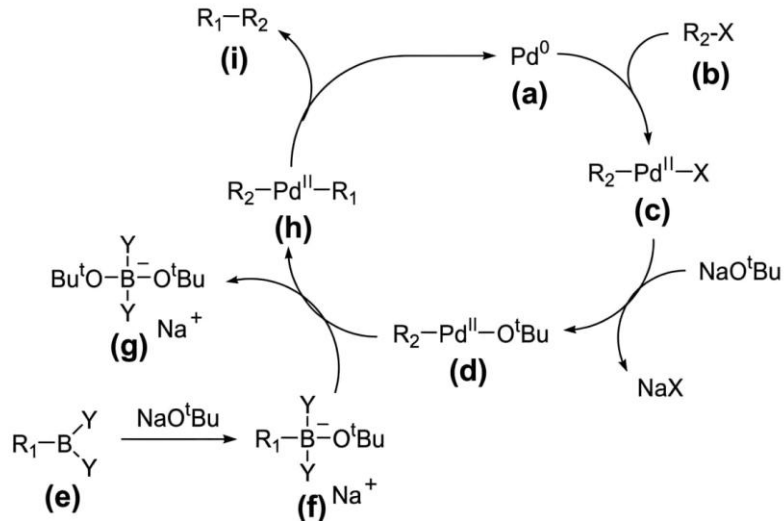
Paladyum katalizli Suzuki çapraz bağlama reaksiyonları, C-C tekli bağ oluşumu için en güçlü ve en uygulanabilir yöntemler arasında yer almaktadır (C. Li vd., 2020). Reaksiyonlar genellikle 60–80 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilmekte ve birçoğu yüksek verim ile sonuçlanmaktadır. Heck, Stille vb. diğer çapraz bağlama reaksiyonlarının mevcut olmasına rağmen, daha hafif reaksiyon koşulları, çeşitli borik asitlerin ticari olarak bulunabilirliği ve diğer organometalik reaktifler ile karşılaştırıldığında daha kararlı ve güvenli yapıda olması gibi daha avantajlı durumları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler (D'Alterio vd., 2021). Literatürde yer alan, Suzuki kenetlenme reaksiyonlarında kullanılan önemli organoboran yapıları Şekil 1.15'te yer almaktadır.



Şekil 1.15. Suzuki kenetlenme reaksiyonlarında kullanılan önemli organoboran yapıları
(Lennox ve Lloyd-Jones, 2014)

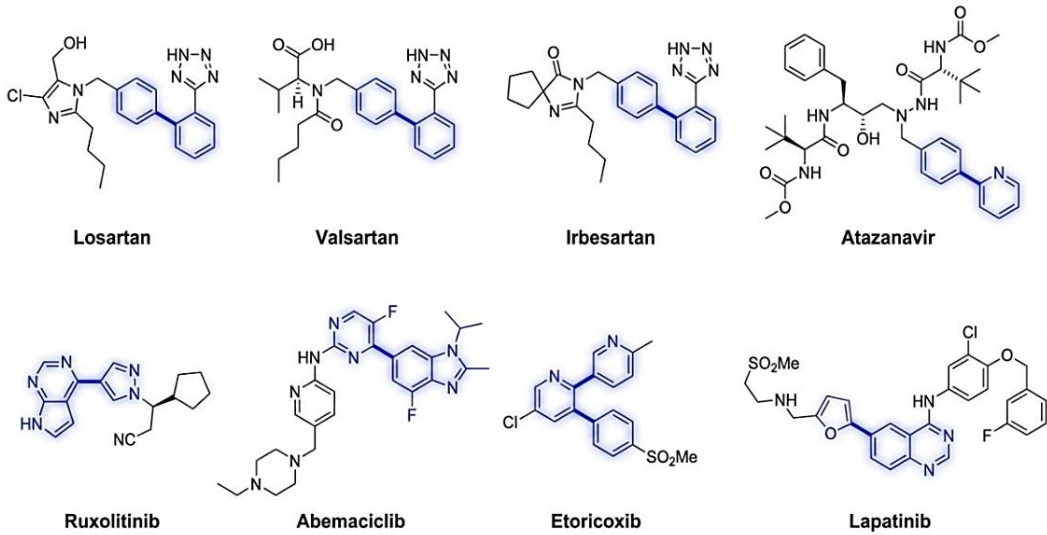
Suzuki reaksiyonunun temel ve en basit mekanizmasında da diğer kenetlenme reaksiyonlarında da olduğu gibi 3 temel basamak bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla oksidatif katılma, transmetalasyon ve redüktif eliminasyondur (D'Alterio vd., 2021).

Mekanizmanın ilk adımı, organopaladyum türünü (c) oluşturmak için paladyumun alkil halojenüre (mekanizmada (b) olarak belirtilmiştir) oksidatif katılmasını içerir. Bu katılma ile $Pd^0 - Pd^{II}$ olarak yükseltgenmektedir. Bu eklemenin sonucunda bir organopaladyum türü oluşmuştur. İkinci adımda, reaksiyona bir baz eklenmesi (mekanizmada baz olarak *t*-BuONa örneği verilmiştir) transmetalasyon yoluyla ara ürünü (d) verir ve borat kompleksi (f) ile yeni bir organopalladyum türü (h) oluşur. Bu basamak ile paladyumun oksidasyon durumu korunurken yeni bir paladyum-karbon bağı oluşmuştur. İstenen ürün (i) daha sonra indirgeyici eliminasyonla elde edilir ve katalizör (paladyum) reaksiyon döngüsüne geri kazandırılır. Böylece R_2 ile R_1 arasında yeni bir C-C tekli bağ oluşmuş olur (Ahmed vd., 2023; Devendar vd., 2018). Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonunun temel mekanizması Şekil 1.16'da yer almaktadır.



Şekil 1.16. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu mekanizması

Suzuki reaksiyonları, biyoaktif moleküllerin, tarım kimyasallarının ve ilaçların geliştirilmesi için son derece önemlidir. Ayrıca nanoteknoloji alanında yenilikçi, elektronik veya optik özelliklere sahip yeni organik malzemelerin oluşturulmasında da sıklıkla kullanılmaktadırlar. Şekil 1.17’de Suzuki–Miyaura kenetlenmesinin kullanıldığı onaylanmış ilaç örneklerine yer verilmiştir.



Şekil 1.17. Suzuki kenetlenmesinin kullanıldığı onaylanmış ilaç örnekleri (Buskes ve Blanco, 2020)

Araştırmanın amacı

Bu çalışmada, kronik böbrek hastalığının erken tanı, tedavi ve takibine imkân verecek şekilde geliştirilecek olan optik ve elektrokimyasal temelli biyosensörlerde kullanılmak üzere ilk defa, iki farklı fonksiyonel gruba sahip olan (aldehit ve karboksilik asit) spiro yapıları konjuge polimerler “Suzuki Kenetlenme Reaksiyonu” şartları kullanılarak sentezlenerek karakterize edildikten sonra hedef sensörlerde uygulanabilirliği araştırılacaktır.

Araştırmanın önemi

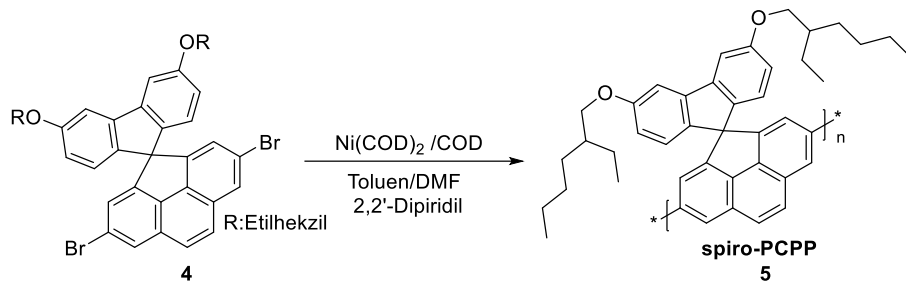
Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarında ya da glomerüler filtrasyon hızında önemli bir azalma olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu 2010 yılı verilerine göre ise tüm dünyada yaklaşık 2,5 milyon kişi diyaliz veya böbrek nakli tedavileri ile yaşamını sürdürmektedir. Bu sayının 2030 yılında 5,5 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen kronik böbrek hasarının (KBH), erken evrelerinde semptomlar genellikle belirgin olmadığından hastalık son dönem böbrek yetmezliği evresine kadar hızla ilerlemektedir. Bu açıdan düşünüldüğünde de yakın gelecekte ülkelerin sağlık bütçelerini önemli ölçüde zorlayan oldukça maliyetli ve ekonomik bir yük ortaya çıkaracağı düşünülmektedir. Bu nedenle, kronik böbrek hastalığının hızlı ve erken tespiti için ekonomik ve hasta refahını sağlayacak sensör sistemlerinin geliştirilmesine son derece gereksinim vardır.

Bu çalışma kapsamında sentezi hedeflenen spiro yapıları konjuge polimerlerin ilk kez hem elektrokimyasal hem de optik sensör sistemlerinin modifikasyonunda kullanılması hedeflenmiştir. Ek olarak, spiro yapıları iki farklı konjuge π sistemi içeren halkalı yapının birleşmesiyle oluştuğundan üstün optik ve elektrokimyasal özelliklere sahiptirler. Bu durum sensör sistemlerinin işlevine pozitif bir etki katarak kronik böbrek hastalığının hızlı ve erken teşhisine, dolayısıyla da tedavi ve takibine dolaylı imkân vermesi açısından da önem kazanmaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

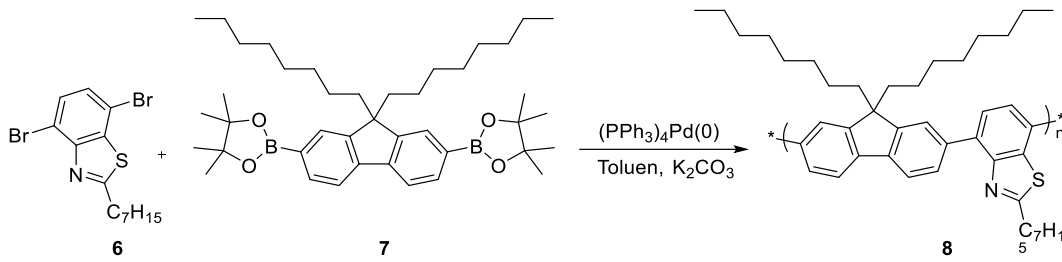
Bu bölümde, literatürde yer alan spiro temelli kenetlenme reaksiyonu odaklı güncel çalışmalar sistematik bir yaklaşımla incelenmiş ve öncü araştırmalardan örnekler sunulmuştur. Bu sayede mevcut tezin bilimsel altyapısı güçlendirilirken, elde edilen veriler ışığında çalışmanın literatürdeki özgün değeri ve önemi ortaya konmuştur.

2.1. Spiro Bileşik Temelli ve Literatürde Yer Alan Örnek Kenetlenme Reaksiyonu Çalışmaları



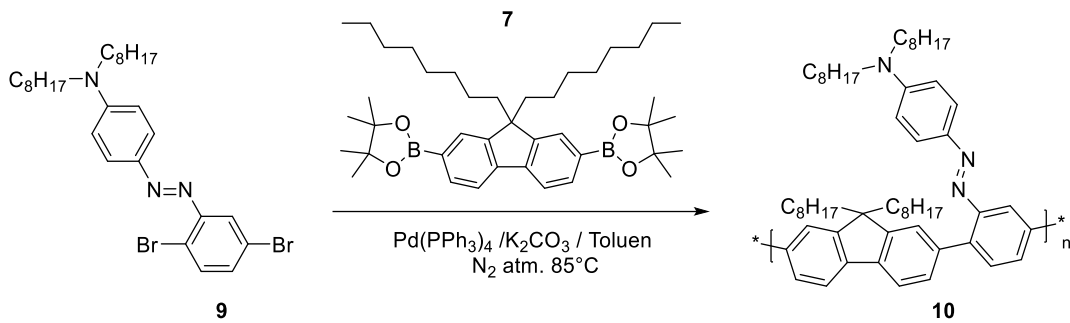
Şekil 2.1. Song ve ekibinin sentez çalışması

Song ve ekibi, Yamamoto polimerizasyonu yöntemiyle fluoren temelli, spiro yapılı konjuge bir polimer sentezlemiş ve karakterize etmiştir (Şekil 2.1). Yapılan analizler sonucunda bu yapının yüksek çözünürlüğe ve termal kararlılığa sahip olduğu rapor edilmiştir. Optik özellikleri bakımından incelendiğinde ise saf mavi ışık yayarken, katı film formunda 463 nm civarında gökyüzü mavisi bir elektrolüminesans verdiği belirlenmiştir. Ayrıca ekip bu yapının daha kararlı olan mavi ışık yayan diyotların (LED) geliştirilmesi için umut verici olduğundan da bahsetmiştir (Song vd., 2008).



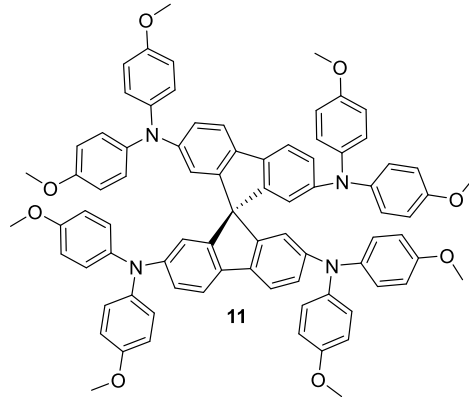
Şekil 2.2. Sun ve ekibinin sentez çalışması

Sun ve ekibi fluorene ve benzotiyazol birimlerini içeren PF-BTz adlı yeni bir konjuge polimer tasarlamışlardır. Reaksiyon için oldukça kararlı yapıda olan borat-pinakol esteri, Pd katalizörü ve baz olarak da K_2CO_3 kullanılmıştır (Şekil 2.2). Suzuki-Miyaura şartları altında sentezlenen bu yapı, polimer ışıık yayan diyotlarda (PLED) kullanılmak üzere tasarlanmış olup mavi bir emisyonu ve termal stabiliteye sahip olduğu raporlanarak literatüre kazandırılmıştır (Sun vd., 2019).



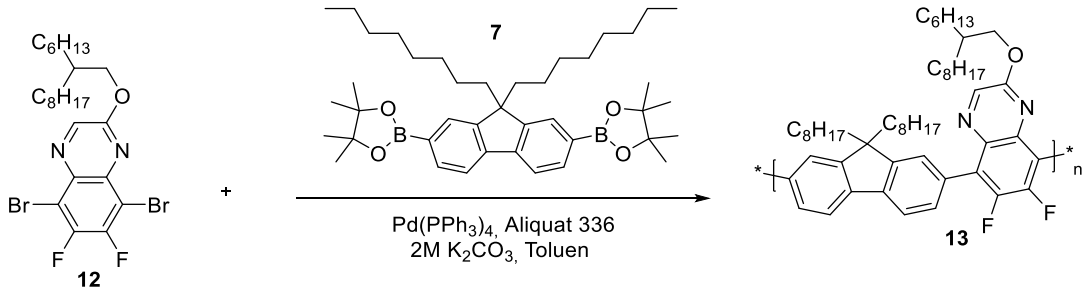
Şekil 2.3. Meena ve Jacob ekibinin sentez çalışması

Meena ve Jacob tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise, bir veya iki azo-grubu içeren Dibrom grubu ile işlevselleştirilmiş olarak tasarlanan bir dizi spiro yapı konjuge polimer Suzuki-Miyaura kenetlenme metodu ile sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Şekil 2.3). Bu yapının yüksek molekül ağırlığına ve yüksek termal kararlılığına sahip olduğu yapılan analizler sonucunda belirlenmiştir. Ek olarak, bu çalışmada yan zincirinde azo-bağı bulunduran polimerlerin anizotropik özellikleri ile ışığa duyarlı davranışlarının birleştirilebildiği takdirde sensörler, bilgi depolama cihazları gibi alanlarda uygulama alanı bulabileceği belirtilmektedir (Meena ve Jacob, 2023).



Şekil 2.4. Spiro OMeTAD yapısı

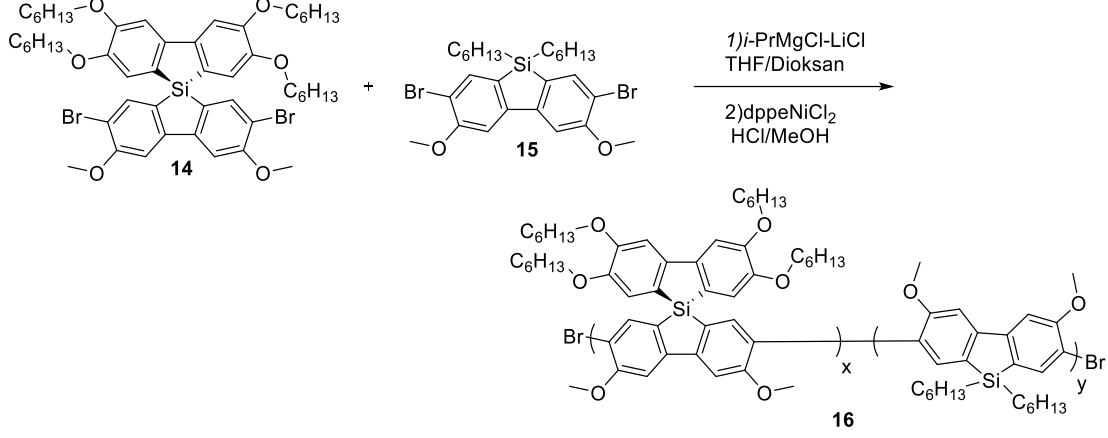
Spiro-OMeTAD isimli malzeme katmanının perovskit güneş panellerinin kalbi sayıldığı bilinmektedir (Şekil 2.4). Ancak bu malzemenin içine eklenen katkı maddelerinin zamanla nem çekmesi ve hücre ömrünün kısılması gibi sorunlar bu teknolojinin önündeki en büyük engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Shen ve ekibi tarafından yapılan bu çalışma mevcut sorunu aşmak için yürütülen yeni nesil katkı maddesi tasarımları ile alternatif spiro yapıları türevlerinin geliştirilmesi gibi konuları kapsamlı bir şekilde ele almaktadır (Shen vd., 2022).



Şekil 2.5. Sigl ve ekibinin sentez çalışması

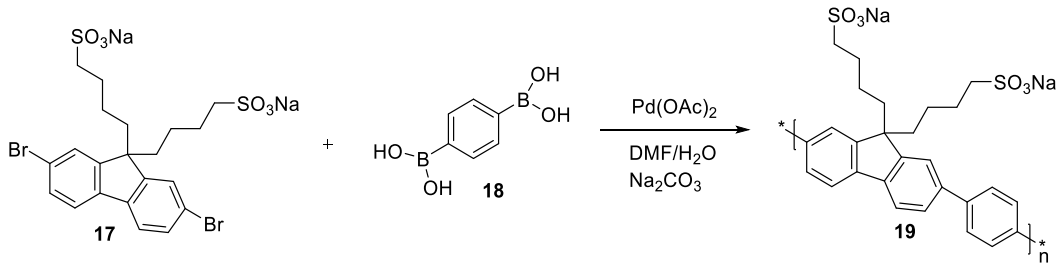
Sigl ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, PFQ10 adlı yeni bir kopolimerin sentezi, karakterizasyonu ve uygulama alanları ele alınmıştır. Araştırmacılar, kinoksalin ve fluoren türevli yapı taşlarını Suzuki-Miyaura reaksiyonu kullanarak birleştirmiştir (Şekil 2.5). Bu polimerin parlak mavi bir emisyon sergilediği ve polimer ışık yayan diyotlarda (PLED) materyal olarak kullanıldığında ise cihazın mavi-yeşil elektrolüminesans yaydığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışma, kinoksalin tabanlı

kopolimerlerin ışık yayan cihazlar için oldukça umut verici adaylar olduğunu kanıtlamaktadır (Sigl vd., 2023).



Şekil 2.6. McDowell ve ekibinin sentez çalışması

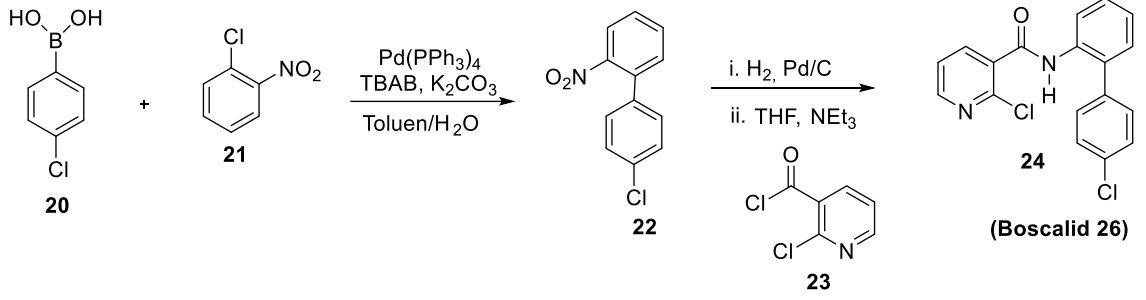
McDowell ve ekibi, Si merkezli spiro yapıları bir kopolimer sentezlemiştir, bu yapı optikçe incelenmiştir (Şekil 2.6). Bu araştırma kapsamında sentezlenen ve PHSSF-co-PDHSF olarak adlandırılan yeni kopolimer, katı formda iken parlak bir mavi ışık yayma kapasitesine ve üstün termal kararlılığa sahiptir. Ayrıca çalışmanın en önemli bulgusu, spiro yapının agregasyonu önlemesi ile mavi PLED’lerde sıkça rastlanan renk kayması ve verim düşüklüğü gibi sorunları minimize etmesi olmuştur (McDowell vd., 2015).



Şekil 2.7. Huang ve ekibinin sentez çalışması

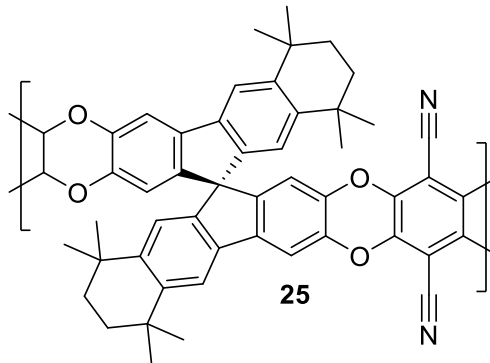
Huang ve ekibi 2005 yılında yaptığı çalışmada, Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu şartlarını kullanarak karbon merkezli ve suda çözünebilen bir polifluoren olan poli(9,9-bis(40 sülfonatobütil)fluoren-ko-alt-1,4-fenilen) sodyum tuzu (PFS)

sentezlemişlerdir (Şekil 2.7). Anyonik yapıda olan bu polifluorenin parlak mavi fotoluminesans gösterdiği ve fotoluminesansın biyolojik olarak aktif bir boya tarafından yüksek oranda söndürülebileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu çalışma ultra yüksek verimliliğe ve hızlı tepkiye sahip yeni biyosensörler için fırsatlar yarattığı ifade edilmiştir (Huang vd., 2005).



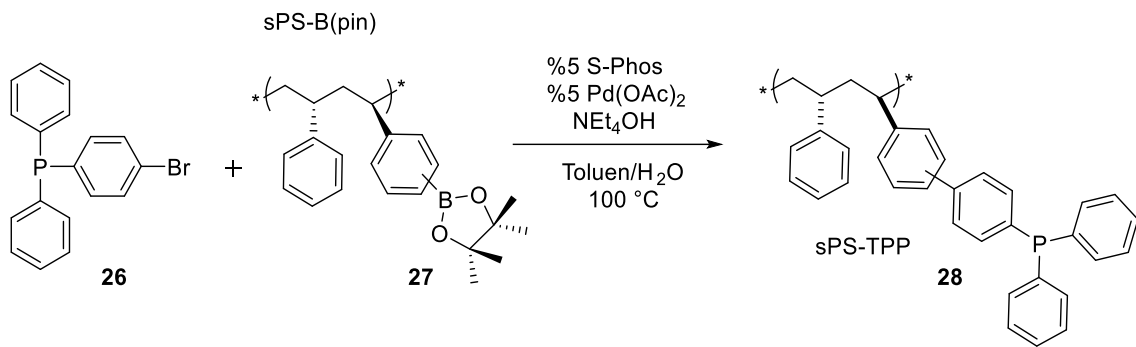
Şekil 2.8. Devendar ve ekibinin sentez çalışması

Son otuz yılda yenilikçi, yeni tarım kimyasallarının keşfinde ve geliştirilmesinde çapraz bağlama reaksiyonları büyük önem arz etmektedir. Devendar ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışma, tarımsal kimya için Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonlarının da yer aldığı geniş bir çerçeve sunmaktadır (Şekil 2.8). Bu çalışma içerisinde Boscalid 26 adlı bir fungisit (mantar öldürücü) ticari sentezinde Suzuki kenetlenme tepkimesi şartları kullanılmış olup, bu sentez yöntemlerinin daha verimli endüstriyel yollar açtığını, sürdürülebilir bitki koruması için yeni etki mekanizmalarına sahip yeni nesil pestisitlere de öncülük ettiği vurgulanmıştır (Devendar vd., 2018).



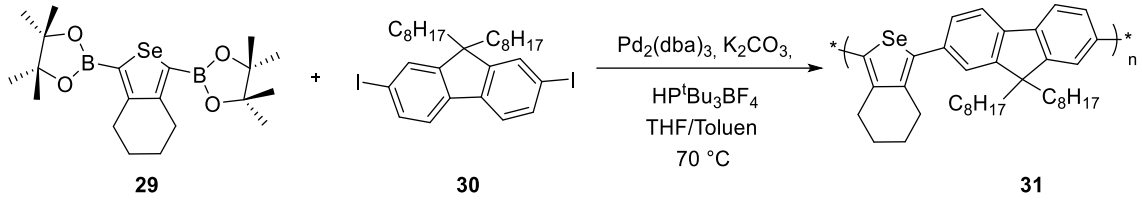
Şekil 2.9. Rose ve ekibinin sentez çalışması

Ian Rose ve ekibinin yaptığı bu çalışma, gaz ayrıştırma filtreleri (membranlar) için süper geçirgen olarak adlandırılan özel bir konjuge polimeri konu almaktadır. Araştırmacılar PIM-TMN-Trip adını verdikleri yeni bir polimer tasarlamışlardır (Şekil 2.9). Bu polimerin en önemli özelliği, spiro yapıdan dolayı atom zincirlerinin birbirine dağınık bir şekilde paketlenmesidir ve bu sayede özellikle fabrika bacalarından CO₂ yakalanması gibi çeşitli çevre projelerinde mevcut filtrelerden çok daha hızlı ve pratik bir çözüm sunmaktadır (Rose vd., 2017).



Şekil 2.10. Shin ve ekibinin sentez çalışması

Literatürde homojen katalizörlerin etkinliği ile heterojen katalizörlerin geri kazanım kolaylığını birleştiren stratejiler son yıllarda oldukça popüler konular olarak karşımıza çıkmaktadır. Shin ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, sindiyotaktik polistiren (sPS) destekli yeni bir homojen katalizör sistemi geliştirilmiş olup bu sistemin sentezi için Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu şartları kullanılmıştır (Şekil 2.10). Sentezlenen bu sPS-TTP adlı destek yapısına paladyum (Pd) eklendiği zaman ortaya çıkan yeni kompleksin çok etkili bir katalizör haline geldiği ve çöktürme yöntemiyle %99 verimle geri kazanıldığı, aynı zamanda aktivitesini kaybetmeden defalarca kullanılabildiği ekip tarafından rapor edilmiştir (Shin vd., 2009).



Şekil 2.11. He ve ekibinin sentez çalışması

He ve arkadaşları, metalsiklik (metallacycle) transfer kimyasını Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme yöntemiyle birleştirmiş ve yeni nesil konjuge polimerler sentezlemişlerdir (Şekil 2.11). Bu yenilikçi yaklaşım sayesinde polimer iskeletine kükürt (S), selenyum (Se) ve tellür (Te) gibi farklı heteroatomlar yerleştirilerek optoelektronik özelliklerin hassas bir şekilde ayarlanabildiğini göstererek incelemiştir (He vd., 2013).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

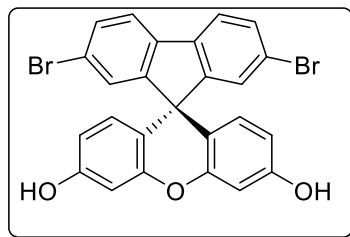
Bu bölümde, tezin deneysel aşamalarında kullanılan kimyasal maddeler, cihazlar ve uygulanan sentez protokolleri detaylandırılmıştır. Araştırma kapsamında gerçekleştirilen spiro yapıli monomerlerin sentezi, bu yapıların Suzuki kenetlenme reaksiyonu ile polimerizasyon süreçleri ve elde edilen ürünlerin saflaştırılması için başvuruilan kromatografik teknikler açıklanmıştır. Ayrıca, sentezlenen yapıların spektroskopik karakterizasyon yöntemlerine ve analiz koşullarına dair teknik detaylar da bu bölümün içeriğini oluşturmaktadır.

3.1. Kullanılan Materyaller ve Uygulanan Teknikler

Sentez çalışmalarında kullanılan kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich ve ACROS firmalarından satın alınıp herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. Sentezlerin takibi ince tabaka kromatografisi ile (İTK) gerçekleştirilmiştir. Kullanılan ince tabaka kromatografisi Merck'ten satın alınan Kieselgel F-254'tür. İTK sonuçları ultraviyole lambada 254 nm ve 366 nm dalga boylarında ışıklarla gözlemlenmiştir. Sentez çalışmalarında elde edilen ürünlerin saflaştırılmasında ekstraksiyon, kristallendirme ve kolon kromatografisi kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde 230-400 mesh kalınlığında silika jel kullanılmıştır. Kolon ile yapılan saflaştırma işlemlerinde çözücü olarak teknik etil asetat ve hekzan kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemlerinde diklorometan ve etil asetat kullanılmıştır.

Karakterizasyonda ise Bruker Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) cihazı kullanılmıştır. NMR spektroskopisi için hazırlanan numuneler $CDCl_3$ ve $DMSO-d_6$ içerisinde, iç standart olarak TMS kullanılarak kaydedilmiştir. Kimyasal kaymalar (δ), milyonda bir birim (ppm) cinsinden ifade edilmiştir. Spin yarılmaları; singlet (s), dublet (d), dubletin dubleti (dd), triplet (t) ve multipler (m) olarak belirtilmiş ve etkileşim sabitleri (J) ise Hertz (Hz) cinsinden rapor edilmiştir. Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR), Thermo Scientific Nicolet iS10 ATR FT-IR spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir. Bant pozisyonları dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) verileri, elektrosprey iyonizasyon (EI) tekniğı uygulanarak Agilent Technologies 6224 TOF LC/MS-T1200 serisi cihazı ile kaydedilmiştir. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi

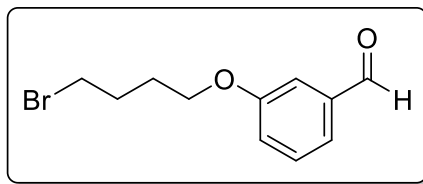
kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen ürün dietil eter (Et₂O) ile yıkandı ve beyaz bir katı olarak elde edildi (1,24 g, 2,38 mmol, %80). 34 numaralı molekül Şekil 3.2’de yer almıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 158,1, 157,6, 151,7, 137,8, 131,6, 128,7, 128,3, 123,3, 122,1, 113,4, 112,4, 103,3, 53,4.



Şekil 3.2. 34 numaralı molekül

3.2.2. 3-(4-Bromobütoksi)benzaldehit sentezi (37)

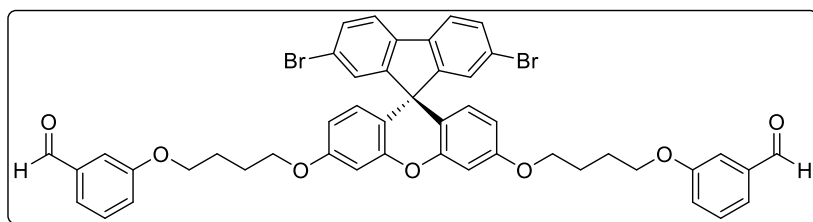
3-Hidroksibenzaldehit (**35**) (0,48 g, 4 mmol), 10 mL susuz N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde çözüldü ve N₂ atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma potasyum karbonat (K₂CO₃) (0,82 g, 6 mmol) eklendi ve oluşan süspansiyon oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Ardından, 1,4-dibromobütan (**36**) (1,0 mL, 8 mmol) damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra katı K₂CO₃ süzülerek uzaklaştırıldı ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı, EtOAc (3 × 15 mL) ile ekstrakte edildi; birleştirilen organik fazlar doymuş tuzlu su (brine) ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat (MgSO₄) ile kurutuldu, süzüldü ve düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, elüent olarak Hekzan/EtOAc (5:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırılan bileşik, sarı renkli sıvı bir ürün olarak elde edildi (720 mg, 2,80 mmol, %70). 37 numaralı molekül Şekil 3.3’te yer almıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,29 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191,8, 159,3, 137,7, 130,0, 123,2, 121,5, 112,9, 67,1, 33,6, 29,4, 27,7.



Şekil 3.3. 37 numaralı molekül

3.2.3. 3,3'-((((2,7-Dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diil)bis(oksi))bis(bütan-4,1-diil))bis(oksi))dibenzaldehit sentezi (38)

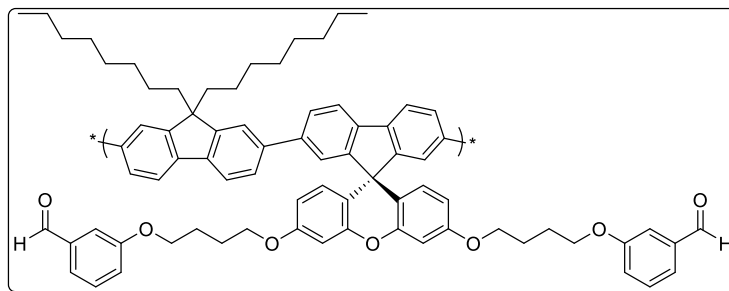
34 numaralı bileşik (0,10 g, 0,2 mmol), 10 mL susuz N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde çözüldü ve N₂ atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma K₂CO₃ (0,16 g, 1,16 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Ardından 3-(4-bromobütoksi)benzaldehit (**37**) (70 µL, 0,38 mmol) damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve reaksiyon karışımı 24 saat boyunca geri soğutma (reflüks) sıcaklığında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve fazla K₂CO₃ süzülerek uzaklaştırıldı, kalan çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı EtOAc (3 × 15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuzlu su (brine) ile yıkandı, susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı, elde edilen katı ham ürün hekzan ile yıkandı ve yüksek vakum altında kurutularak 7 numaralı bileşik, kahverengi katı bir formda elde edildi (140 mg, %80). 38 numaralı molekül Şekil 3.4'te yer almıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 4H), 7,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dt, *J* = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,96 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,92 (qd, *J* = 4,6, 2,4 Hz, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192,2, 159,6, 159,2, 157,0, 151,9, 137,8, 137,5, 131,2, 130,1, 129,0, 128,7, 123,5, 122,4, 121,9, 121,4, 115,0, 112,8, 111,3, 101,9, 67,8, 67,6, 53,5, 25,9, 25,8. HRMS (C₄₇H₃₈Br₂O₇) [M+Na]⁺ için Hesaplanan: 895,0882; Bulunan: 895,0524; Fark: 1,42 ppm.



Şekil 3.4. 38 numaralı molekül

3.2.4. Aldehit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentezi (40)

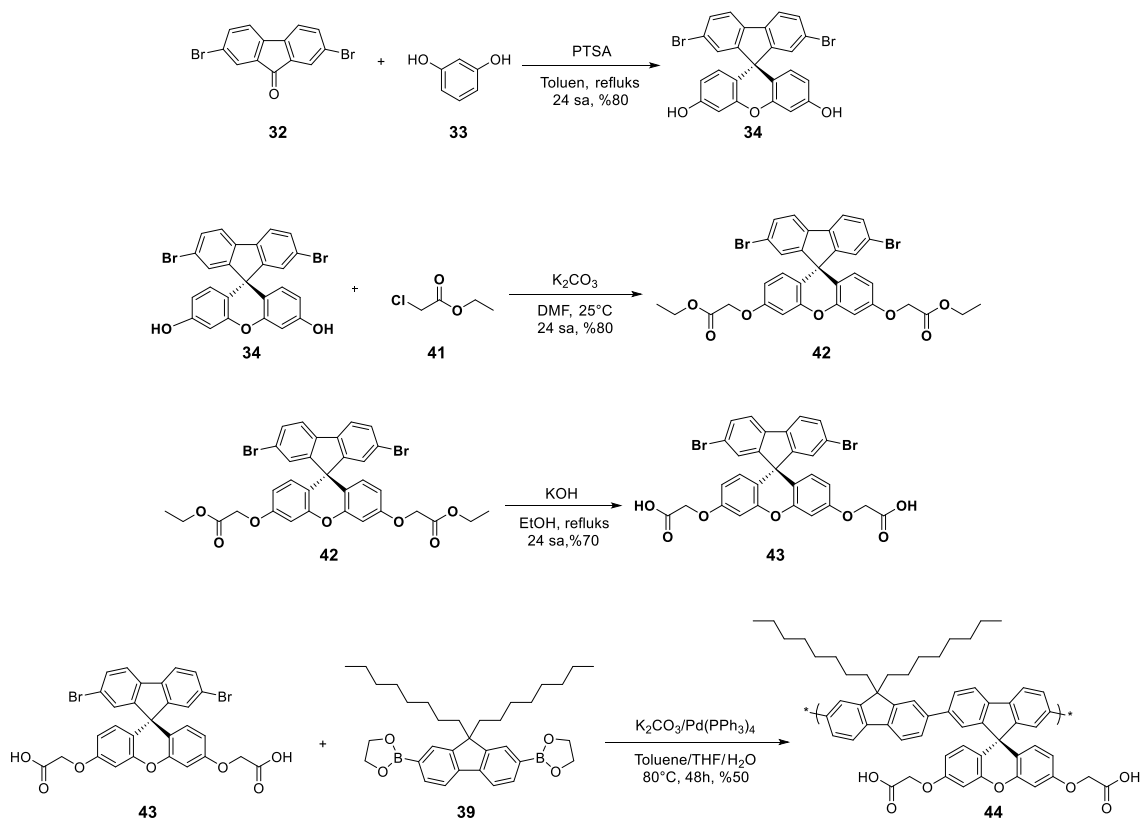
38 numaralı bileşik (0,47 g, 0,5 mmol), 20 mL THF içerisinde çözüldü. Sonrasında **39** numaralı bileşiğin (0,30 g, 0,55 mmol) 5 mL toluen içerisindeki çözeltisi karışıma dikkatlice eklendi. Ardından, sulu K_2CO_3 çözeltisi (2,0 M, 10 mL) ilave edildi ve oluşan iki fazlı (bifazik) sistem 30 dakika boyunca N_2 atm. altında karıştırıldı. Karışıma Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (0,01 g, 0,008 mmol) katalizörü eklendi ve reaksiyon N_2 atmosferi altında, 48 saat boyunca 80 °C'de ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüler düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham polimeri çöktürmek için EtOAc (15 mL) eklendi. Oluşan çökelek oda sıcaklığında süzülerek toplandı ve vakum altında kurutuldu. Kalıntı safsızlıklar, kloroform ($CHCl_3$) ile Soxhlet ekstraksiyonu yapılarak uzaklaştırıldı, polimer toplandı ve metanol (MeOH) içerisinde yeniden çöktürülerek kahverengimsi katı bir ürün olarak elde edildi (490 mg, %50). 40 numaralı polimer Şekil 3.5'te yer almıştır. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,87 (s, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 1H), 7,88 – 7,72 (m, 2H), 7,67 – 7,51 (m, 4H), 7,45 – 7,27 (m, 10H), 7,10 – 6,94 (m, 3H), 6,71 (bs, 2H), 6,43 – 6,20 (m, 4H), 3,98 (d, $J = 16,0$ Hz, 4H), 1,91 (bs, 12H), 1,55 (bs, 14H), 0,95 (bs, 18H), 0,76 (m, 6H), 0,54 (bs, 3H). **IR** (ATR, cm^{-1}) 2922, 2851, 1696, 1630, 1593, 1250, 811.



Şekil 3.5. 40 numaralı polimer

3.3. Karboksilik Asit Türevli Spiro Yapılı Konjuge Polimerin Sentez Şeması

Karboksilik asit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentezi için de 4 basamaklı bir sentez rotası kullanılmıştır (Şekil 3.6).

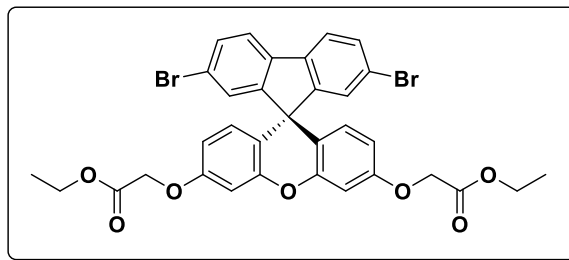


Şekil 3.6. Karboksilik asit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentez rotası

3.3.1. Dietil 2,2'-((2,7-dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diil)bis(oksi))diasetat sentezi (42)

Önceki basamakta elde edilen **34** numaralı bileşik (0,1 g, 0,2 mmol) dikkatli bir şekilde tartıldı ve 10 mL susuz N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde çözüldü. Ardından reaksiyon ortamına 0,16 g K_2CO_3 (1,16 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Sonrasında Etil-2-kloroasetat (**41**) (48 μ L, 0,46 mmol) reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, fazla K_2CO_3 süzülerek uzaklaştırıldı ve kalan çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı EtOAc (3 $\times$ 15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuzlu su (brine) ile yıkandı, susuz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. 11 numaralı bileşik, katı ve beyaz formda elde edilmiştir (106 mg, %80). 42 numaralı molekül Şekil 3.7'de yer almıştır. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,1

Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,6, 158,0, 156,7, 151,8, 137,5, 131,3, 129,0, 128,9, 122,4, 121,4, 116,2, 111,3, 102,5, 65,5, 61,5, 53,4, 14,2. IR (ATR, cm^{-1}) 2977, 2931, 1753, 1626, 1607, 1274, 1200, 806. HRMS ($\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_5$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ için Hesaplanan: 714,9939; Bulunan: 716,9858; Fark: 1,02 ppm.

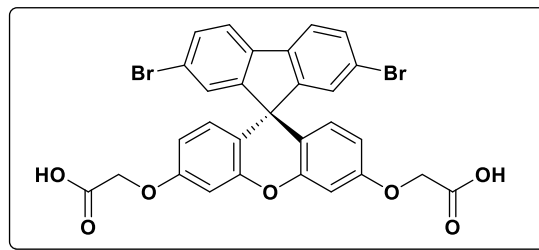


Şekil 3.7. 42 numaralı molekül

3.3.2. 2,2'-((2,7-dibromospiro[floren-9,9'-ksanten]-3',6'-diil)bis(oksi))diasetik asit sentezi (43)

42 numaralı bileşik (0,1 g, 0,14 mmol) 10 mL etanol (EtOH) içerisinde çözüldü. Sonrasında KOH katısı (0,04 g, 0,72 mmol) 10 mL saf su içinde iyice çözüldükten sonra reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 24 saat boyunca reflux edildi. İTK kontrolü yapıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve etanol düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ardından ortama %10'luk HCl çözeltisi damla damla eklendi ve pH 3-4 ayarı yapıldı. Çöken maddeler süzüldü ve saf su ile yıkandı. Çökelti gece boyunca etüvde kurutuldu. 12 numaralı hidroliz ürünü beyaz katı formda elde edilmiştir (64 mg, %70). 43 numaralı molekül Şekil 3.8'de yer almıştır.

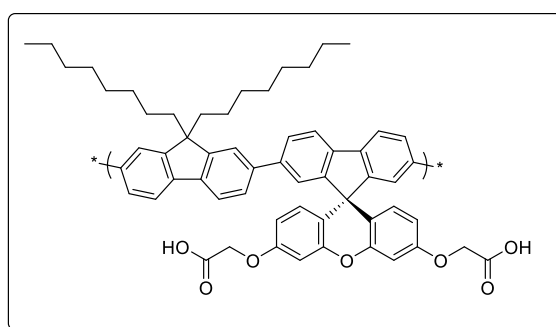
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,2$, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,8$, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170,4, 158,4, 157,2, 151,6, 137,8, 131,8, 128,7, 128,3, 123,4, 122,2, 115,4, 111,9, 102,6, 65,1, 53,3. IR (ATR, cm^{-1}) 3560, 3104, 2916, 1750, 1631, 1572, 1215, 801. HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_7$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ için Hesaplanan: 636,9497; Bulunan: 637,1039; Fark: 1,15 ppm.



Şekil 3.8. 43 numaralı molekül

3.3.3. Karboksilik asit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentezi (44)

43 numaralı bileşik (0,2 g, 0,3 mmol), 20 mL THF içerisinde çözüldü. Sonrasında 39 numaralı bileşiğin (0,17 g, 0,31 mmol), 5 mL toluen içerisindeki çözeltisi karışıma dikkatlice eklendi. Ardından, sulu K_2CO_3 çözeltisi (2,0 M, 10 mL) ilave edildi ve oluşan iki fazlı (bifazik) sistem 30 dakika boyunca N_2 atm. altında karıştırıldı. Karışıma Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (0,01 g, 0,008 mmol) katalizörü eklendi ve reaksiyon N_2 atmosferi altında, 48 saat boyunca $80^\circ C$ 'de ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüler düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ardından %10'luk HCl çözeltisi damla damla eklendi ve çökelekler oluştu. Oluşan çökelekler süzülerek toplandı, metanol (MeOH) ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu. Kalıntı safsızlıklar, kloroform ($CHCl_3$) ile Soxhlet ekstraksiyonu yapılarak uzaklaştırıldı, polimer toplandı ve metanol (MeOH) içerisinde yeniden çöktürülerek kahverengimsi katı bir ürün olarak elde edildi (135 mg, %50). 44 numaralı polimer Şekil 3.9'da yer almıştır. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 – 7,27 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 30,1$ Hz, 2H), 7,02 – 6,72 (m, 1H), 6,54 (bs, 1H), 6,37 – 5,82 (m, 2H), 4,48 (d, $J = 49,5$ Hz, 2H), 0,69 (d, $J = 15,5$ Hz, 4H), 0,48 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 0,43 (bs, 1H), 0,41 (bs, 1H). IR (ATR, cm^{-1}) 3256, 2925, 2853, 1734, 1608, 1457, 1258, 810.

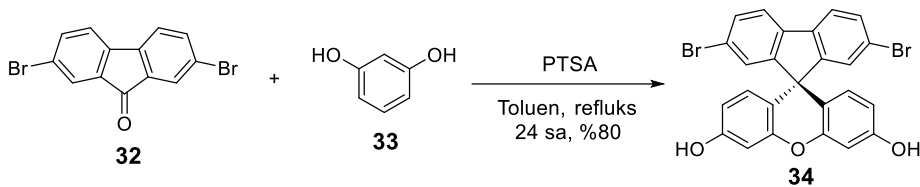


Şekil 3.9. 44 numaralı polimer

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMALAR

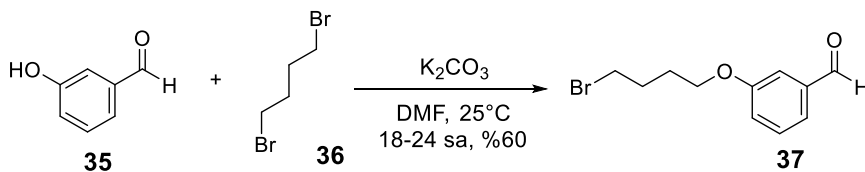
Kronik böbrek hastalığı, erken evrelerinde tespiti oldukça zor olan ve tedavisi için uygulanması gereken yöntemler bakımından devlet bütçelerini ekonomik olarak bir hayli kötü etkileyen halk sağlığı sorunudur. Tıpkı diğer hastalıklarda olduğu gibi, kronik böbrek hastalığının da erken teşhis, tedavi ve takibine imkân verecek şekilde geliştirilecek sensör sistemlerine ihtiyacı büyük önem taşımaktadır. Biyosensörlerin işlemci birimi tarafından veriye dönüştürülen sinyaller ilgili hastalıkla ilişkilendirilen parametrelerin miktarını belirleyerek hızlı, hassas ve çoğu zaman düşük maliyetli bir şekilde analiz edilmesine imkân tanımaktadırlar. Bu noktada hem optik hem de elektriksel özellikleri bir arada barındıran konjuge polimerler yeni nesil biyosensörler için popüler bir çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde konjuge polimerler için çok sayıda çalışma olsa da yapısı ve avantajları bakımından spiro yapıli konjuge polimerlerin sentezi ve karakterizasyonuna çok rastlanmamıştır. Bu çalışma kapsamında kronik böbrek hastalığının teşhis, takip ve tedavisine imkân verecek şekilde geliştirilmesi hedeflenen biyosensör sistemlerinde immobilizasyon işlemi için spiro yapıli konjuge polimerlerin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda aldehit ve karboksilik asit türevli iki adet spiro yapıli konjuge polimerin sentez çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla ilgili moleküllerin sentezi adına 6 basamaklı bir sentez rotası hedeflenmiştir.

İlk basamak, hedeflenen spiro yapıli konjuge polimerler için temel bir basamak görevindedir. Literatürde yer alan bu basamakta brom bağıli fluoren türevi (**32**) ile resorsinol (**33**) katalitik olarak PTSA eşliğinde ve 24 saat boyunca toluenin refluks koşullarında bir kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur (Yuan vd., 2021; Zhou vd., 2015). Saflaştırma işleminin ardından hedef molekül (**34**) %80 verim ile sentezlenmiştir (Şekil 4.1). Yapı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri ile karakterize edilmiştir. ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında, **34** numaralı yapının simetri özelliğinden dolayı aromatik bölgede 12 integrale sahip 6 farklı proton ve yapıdaki fenolik -OH'ın 9,9 ppm de rezonans olması yapının oluştuğunu göstermektedir. Ek olarak, ¹³C-NMR spektrumunda yine simetriden dolayı 13 farklı sinyal görmemiz ve spiro karbonun kuartern bir karbon olması sebebiyle 53,4 ppm'deki nispeten küçük sinyali yapının oluştuğunun en net kanıtıdır.



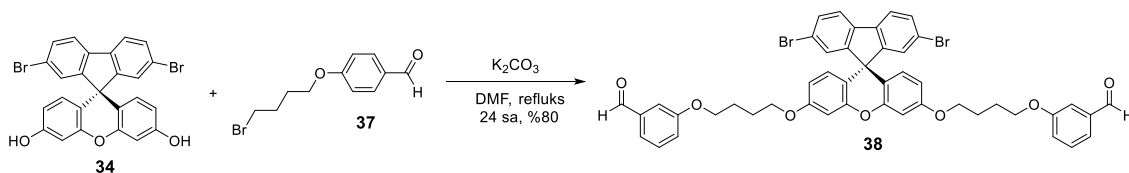
Şekil 4.1. 34 numaralı molekülün sentez şeması

Bir diğer basamak olarak **37** numaralı bileşiğin sentezi, aldehit türevli spiro yapıli konjuge polimerin oluşturulması adına hedeflenmiştir. Çünkü bu basamak ile yapının hem aldehit fonksiyonel grubuna hem de daha esnek olması amacıyla zincirlere sahip olması düşünülmüştür. Yine literatürde örneklerine rastladığımız bu basamak bir sübstitüsyon reaksiyonu olup, 3-hidroksibenzaldehit (**35**) yapısında bulunan -OH'nin protonu baz (K_2CO_3) yardımıyla koparılacak ve yerine **36** numaralı 1,4-dibromobütanın takılması ile elde edilmiştir (Niknam vd., 2018; Zhou vd., 2008). Yapılan çalışmada reaksiyon DMF varlığında ve oda sıcaklığında, 18-24 saat aralığında reaksiyona tabi tutulmuştur. İTK takibinin ardından reaksiyon sonlandırılarak gerekli saflaştırma işlemlerinin ardından hedef molekül (**37**) %70 verim ile sentezlenmiştir (Şekil 4.2). NMR ile analiz edilmiştir. 1H -NMR spektrumundaki 9,75 ppm'deki singlet pik, yapıdaki aldehit sinyali. Alifatik bölgede yer alan ve toplamda 8 integrale sahip, 2 adet triplet ve 2 adet multiplet yarılmalarda yapıdaki zincirlerin bir kanıtıdır. Ayrıca oksijene bağlı aromatik karbonun (Ar-O) 159,3 ppm'de, oksijene bağlı alifatik karbonun ise (-CH₂-O-) 67,1 ppm'de rezonans olması sübstitüsyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Ek olarak, ^{13}C -NMR spektrumunda açıkça görülen 11 adet karbonun sinyalleri ile 191,8 ppm'de rezonans olan karbonil karbonunun varlığı da bunu ispat niteliğindedir.



Şekil 4.2. 37 numaralı molekülün sentez şeması

Bir diğer basamakta ise önceden sentezlenen **34** numaralı spiro yapıli ksanten türevi ile **37** numaralı zincirli yapıdaki benzaldehit türevi molekülün iki uçlu süstitüsyon reaksiyonu amaçlanmaktadır. Literatürde yer almayan bu molekül bir baz eşliğinde (K_2CO_3), 24 saat ve DMF'in refluks koşullarında reaksiyona tabi tutulmuştur (El-Khouly vd., 2006). İTK kontrollerinin ardından reaksiyon sonlandırılmış ve reaksiyon ürünü hekzan ile yıkanarak kurumaya bırakılmıştır. Molekül %70 verim ile sentezlenmiştir (Şekil 4.3). Tüm işlemlerin ardından NMR ve MALDI-TOF analizleri yapılmıştır. 1H -NMR spektrumuna bakıldığında, önceki basamakta 9,75 ppm'de rezonans olan aldehit pikinin 9,89 ppm'e kadar aşağı alana kayması ve yapının simetrisinin anlaşılması molekülün oluştuğunun bir kanıtıdır. Ek olarak HRMS analizinde kütle, ($C_{47}H_{38}Br_2O_7$) $[M+Na]^+$ için Hesaplanan: 895,0882; Bulunan: 895,0524; Fark: 1,42 ppm olarak doğrulanmıştır.

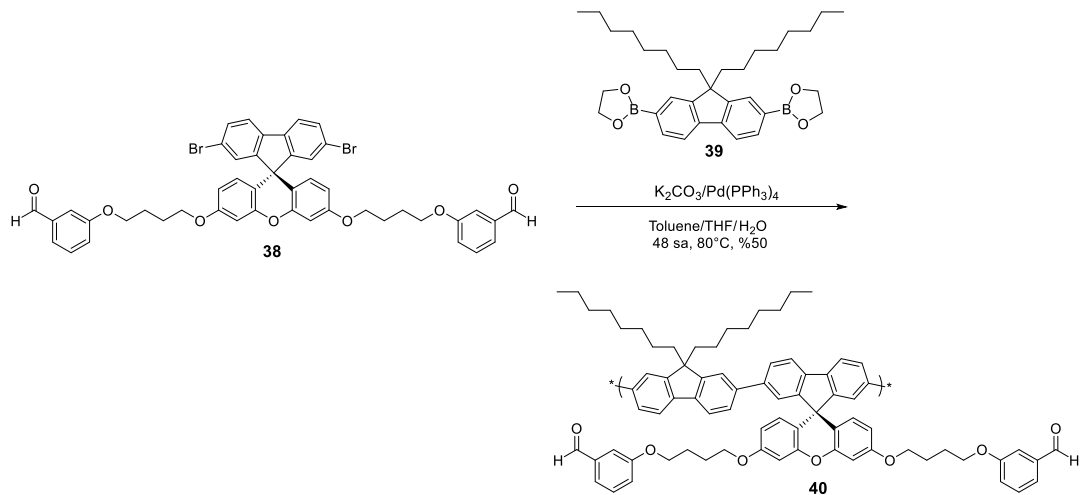


Şekil 4.3. 38 numaralı molekülün sentez şeması

Aldehit türevli konjuge polimerin sentezleneceği bu basamakta ise **38** numaralı aldehit türevli molekül ile **39** numaralı boronik asit pinakol ester yapısının $Pd(PPh_3)_4$ katalizörü eşliğinde Suzuki metodu ile kenetlenmesi hedeflenmiştir. Suzuki kenetlenme reaksiyonu koşullarında sentezi hedeflenen bu yapı için baz olarak K_2CO_3 ve çözücü olarak da 3'lü toluen, THF ve H_2O sistemi kullanılmıştır (Sigl vd., 2023; Sun vd., 2019). 48 saat boyunca 80 °C'de reaksiyona tabi tutulmuş ve polimerizasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği İTK ile UV lamba yardımıyla kontrol edilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. Sonrasında toluen ve THF düşük basınç altında uzaklaştırılmış ve EtOAc eklenerek polimer çöktürülmüştür. Ham polimerde mevcut bulunan çeşitli safsızlıklar Soxhlet ekstraksiyonu ile sırasıyla hekzan, aseton ve metanolden geçirilip uzaklaştırılmıştır. Saf polimer kloroform içerisinde toplanarak kurumaya bırakıldı. Polimer %50 verim ile sentezlenmiştir (Şekil 4.4). Ardından FT-IR ve NMR analizleri yapılarak karakterize edildi.

1H -NMR spektrumunda özellikle aromatik ve alifatik bölgelerde oldukça yayvan piklerin varlığı ve bu polimerin karakteristik piklerinden olan 9,87 ppm'deki aldehit

sinyali, polimerin fonksiyonel uç gruplarının korunduğunu ve biyosensör uygulamaları için gerekli olan bağlanma bölgelerinin aktif olduğunu kanıtlar nitelikte olduğu değerlendirilmiştir. Yapının çözünürlüğünü arttıran alkil zincirleri alifatik bölgedeki 0,5-2,0 ppm arasındaki yoğun piklerle ve spiro merkez ile eterik yapıdaki fenil halkalarını bağlayan köprüler ise yaklaşık 3,98 ppm'de rezonans olan protonlar ile temsil edilmektedir. FT-IR spektrumuna baktığımızda ise bu yapı için parmak izi denebilecek pikler bulunmaktadır. Özellikle 1696 cm^{-1} de gözlenen şiddetli karbonil bandı (C=O) aldehit uç gruplarını, 2922 ve 2851 cm^{-1} 'deki pikler ise floren birimlerine bağlı alifatik zincirleri temsil etmektedir. Ayrıca 1256 ve 1285 cm^{-1} 'deki eterik C-O-C gerilmeleri yan kolların spiro merkeze bağlılığını göstermektedir.

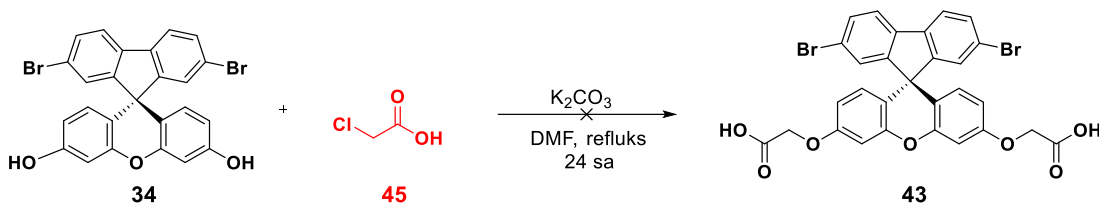


Şekil 4.4. 40 numaralı polimerin sentez şeması

Aldehit türevli spiro yapıları konjuge polimerin başarıyla sentezlenmesinin ardından bir diğer hedefimiz olan karboksilik asit türevli konjuge polimerin sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

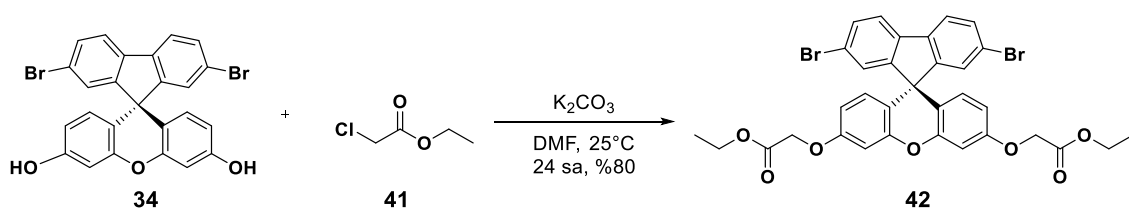
Konjuge polimerin sentezi için öncelikle **34** numaralı spiro fluoren yapısı ile **45** numaralı kloroasetik asitin K_2CO_3 ile DMF'in reflux koşullarında 24 saatlik bir reaksiyonu hedeflenmiştir. Bu reaksiyonun sonucunda fenolik -OH'lardaki protonlarının kopmasıyla kloroasetik asitin yapıya süstitüe olması beklenmekteydi. Ancak 24 saatin ardından yapılan İTK kontrolleri sonucunda yeni bir ürün oluşmadığı görülmüştür (Şekil 4.5). Bu durumun sterik engelden ve asit-baz çatışmasından dolayı kloroasetik asitin deprotone olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun üzerine yeni bir sentez rotası oluşturulmuştur. Bu sentez rotasına göre karboksilik asidi oluşturmak için 2 aşamalı

bir yolun izlenmesi tasarlanmıştır. İlk aşamada **34** numaralı molekül önce etil kloroasetat (**41**) ile esterleşme reaksiyonuna tabi tutulacak, ardından oluşacak olan ester molekülü hidrolize uğrayarak karboksilik asit formuna dönüştürülmesi planlanmıştır (J. Li vd., 2023).



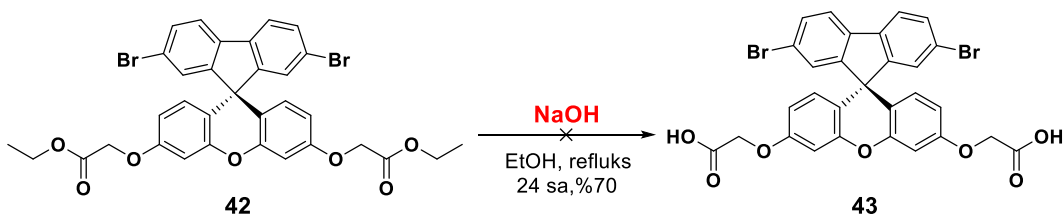
Şekil 4.5. 43 numaralı molekül için gerçekleşmeyen sentez şeması

34 numaralı spirofluorene yapısını ester formuna dönüştürmek için **41** numaralı etil kloroasetat ile bir sübstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Hedeflerimiz doğrultusunda **34** ile **41** numaralı moleküller DMF eşliğinde ve K_2CO_3 varlığında, 1 gece oda şartlarında reaksiyona tabi tutulmuştur (Xia vd., 2010). İTK kontrollerinin ardından gerekli sonlandırma işlemlerinin de yapılmasının ardından **42** numaralı ester türevi molekül %80 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.6). **42** numaralı ester molekülü için yapılan NMR, FT-IR ve MALDI-TOF analizleri de yapıyı doğrular niteliktedir. 1H -NMR spektrumuna bakıldığında, fenol oksijeni ile esterin karbonil grubu arasında kalan $-CH_2$ protonlarının 4,53 ppm'deki 2H integrale sahip singlet piki yapının oluştuğunu doğrulayan işaretlerden birisidir. Bunun yanı sıra 4,21 ppm'deki kuartet ile 1,24'teki triplet pik çifti tipik bir ester sinylidir. ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında ise 168,6 ppm'deki C rezonansı, doğrudan ester karboniline ait olarak karşımıza çıkmaktadır. FT-IR'da 1753 cm^{-1} piki doğrudan ester karbonil ($C=O$) grubunun gerilmesidir. 1274 ve 1200 cm^{-1} pikleri ise, yapıdaki ester ve eter C-O bağlarının varlığındandır. Ek olarak HRMS analizinde kütle, $(C_{33}H_{26}Br_2O_5) [M+Na]^+$ için Hesaplanan: 714,9939; Bulunan: 716,9858; Fark: 1,02 ppm olarak doğrulanmıştır.

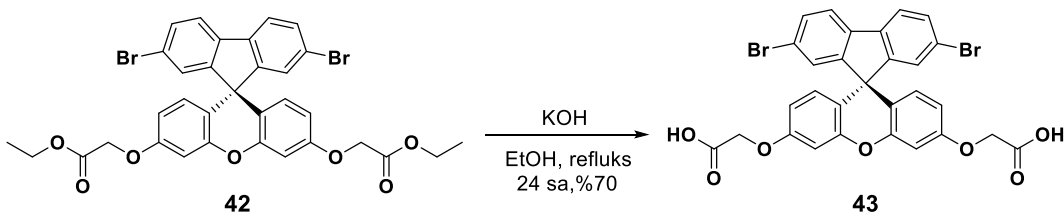


Şekil 4.6. 42 numaralı molekülün sentez şeması

42 numaralı esterin molekülünün başarılı bir şekilde sentezlenmesinin ardından **42** numaralı ester molekülünün bazik hidrolizi hedeflenmiştir (Şekil 4.7). NaOH ile 24 saat boyunca etanolün reflux koşullarında reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Mirk ve Waldvogel, 2004). Ancak yapılan kontrollerin ardından reaksiyon balonunda herhangi bir değişim gözlenmemiş ve ortamda yalnızca esterin olması da bu reaksiyonun gerçekleşmediğini göstermiştir. Bunun üzerine hem etanoldeki çözünürlüğü daha iyi olan hem de daha iyi bir nükleofilik etkiye sahip olan KOH ile bu reaksiyonun tekrar denenmesine karar verilmiştir.



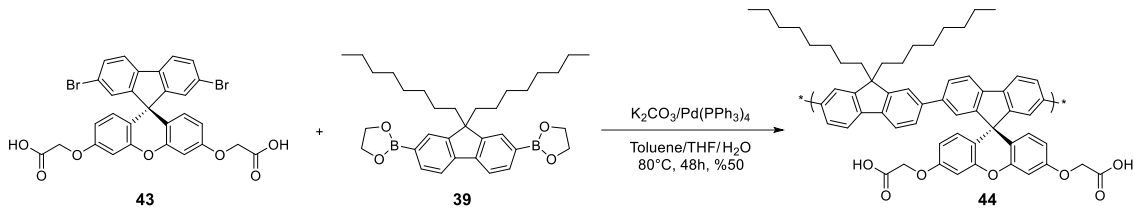
Şekil 4.7. 43 numaralı molekül için gerçekleşmeyen hidroliz şeması



Şekil 4.8. 43 numaralı molekül için sentez şeması

Bu reaksiyon aynı şartlarda ancak bu sefer KOH kullanılarak tekrar edilmiş olup başarılı bir şekilde hidroliz ile sonuçlanmıştır (Şekil 4.8). **43** numaralı karboksilik asit türevi %70 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. İTK kontrollerinde **42** numaralı ester molekülünden daha aşağı bölgede bir spot gözlenmesi aslında hidrolizi kanıtlar nitelikte olduğu düşünülerek ilgili ürün olan **43** numaralı asit türevi molekül için FT-IR, NMR ve MALDI-TOF analizleri yapılarak doğrulanmıştır. ^1H -NMR spektrumunda yer alan 13,13'ppm deki yayvan singlet pik -COOH protonuna aittir. Bunun yanı sıra, esterin proton NMR spektrumunda yer alan 4,21 (kuartet)-1,24 (triplet) sinyallerinin kaybolması, etil gruplarının tamamen koptuğunu ve hidrolizin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini kanıtlar nitelikte olduğu değerlendirilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise, 179,4 ppm asit

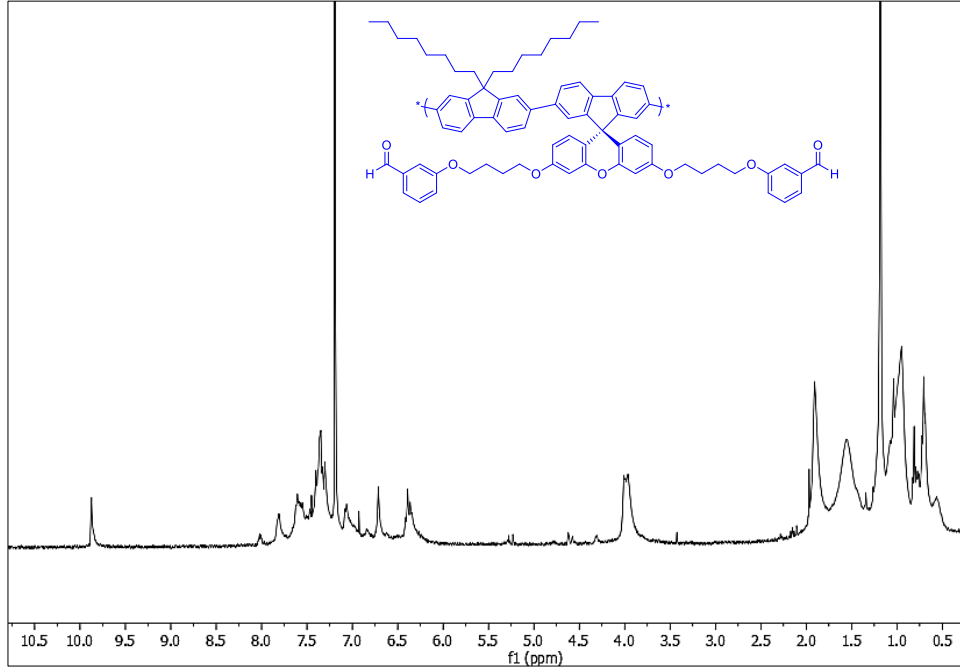
karbonilinin karbonudur. Ve yine esterin etil gruplarına ait 61,5 ve 14,2 ppm'deki karbon sinyalleri doğal olarak spektrumda bulunmamaktadır. FT-IR analizine bakıldığında ise, 3104 cm^{-1} yayvan piki doğrudan asitlerin karakteristik -OH gerilmelerine aittir ve 1750 cm^{-1} asit karboniline aittir. Ek olarak HRMS analizinde kütle, $(\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_7)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ için Hesaplanan: 636,9497; Bulunan: 637,1039; Fark: 1,15 ppm olarak doğrulanmıştır.



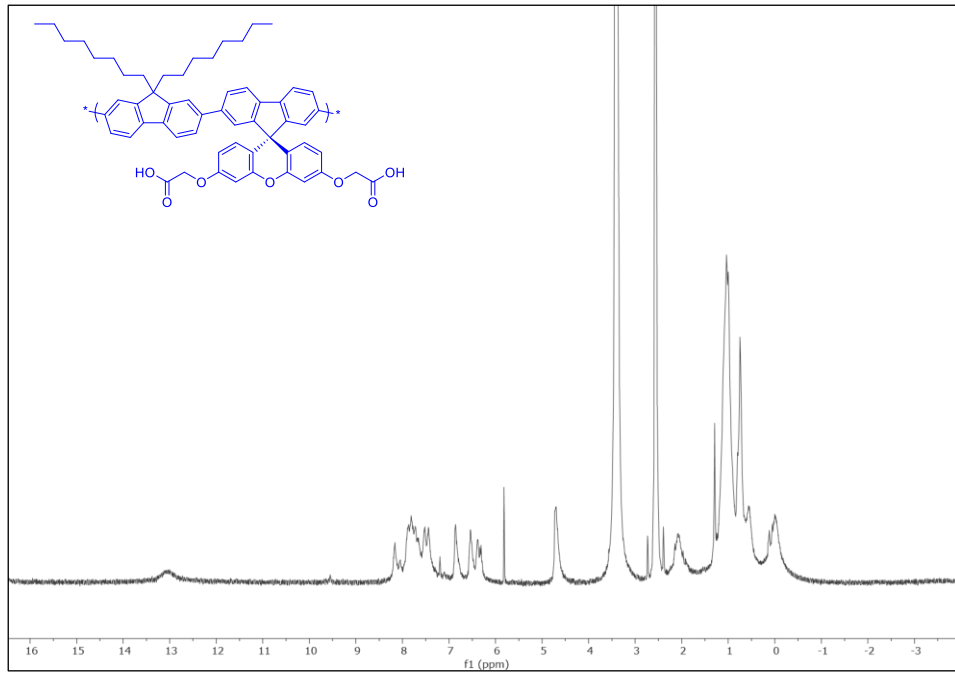
Şekil 4.9. 44 numaralı polimerin sentez şeması

Karboksilik asit türevli spiro yapılı konjuge polimerin sentezi bu basamakla hedeflenmiştir. Önceden sentezlenen ve analizleri yapılan **43** numaralı karboksilik asit molekülü literatüre uygun olarak Suzuki kenetlenme reaksiyonu şartlarında polimerleştirilmesi hedeflenmiştir (Şekil 4.9). Bunun için **39** numaralı boronik asit pinokol ester türevi ile reaksiyona tabi tutulmuştur. Bu reaksiyon için baz olarak K_2CO_3 , katalizör olarak ise $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ kullanılmıştır. Toluene-THF- H_2O faz sisteminde, N_2 atmosferinde, 80 $^\circ\text{C}$ 'de ve 48 saat boyunca reaksiyona tabi tutulmuştur (Cho vd., 2007; Tseng vd., 2005). Polimerizasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği İTK ile UV lamba yardımıyla kontrol edilmiştir. Reaksiyon sonlandırılınca toluen ve THF düşük basınç altında uzaklaştırılmış ve ortam pH'ı %10'luk HCl çözeltisinin damla damla eklenmesiyle ayarlanmış ve bileşik çöktürülmüştür. Çöken katı madde önce süzüldü, ardından safsızlıkların giderilmesi amacıyla Soxhlet ekstraksiyonu sırasıyla hekzan, aseton ve metanol kullanılarak yapılmıştır. Saf polimer kurumaya bırakılarak sonrasında FT-IR ve NMR analizleri yapılarak karakterize edilmiştir. ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında piklerin yayvanlaşması ile alifatik ve aromatik bölgedeki yoğunlaşma yapının oluştuğuna dair bilgi vermektedir. 12,78 ppm'deki yayvan singlet pik -COOH protonu olduğu, 4,48 ppm'deki sinyal ise oksijene komşu olan -CH₂ protonları olduğu değerlendirilmiştir. FT-IR analizine bakıldığında ise, 3256 cm^{-1} 'de geniş OH bandı karboksilik asit gruplarının varlığını nitelemekte olduğu değerlendirilmiştir. 1734 cm^{-1} 'de ise karboksilik asit grubunun karbonil (C=O) gerilmesi görülmektedir. Ayrıca asit monomerinde (**43**) 1750 cm^{-1} civarında olan bu bandın 1734 cm^{-1} 'e kadar kayması polimerik bir çevreye

geçildiğini göstermektedir. 2925 ve 2853 cm^{-1} pikler ise, yapıdaki uzun alkil zincirlerini (C-H gerilmeleri) gösteren şiddetli piklerdir. İlgili polimerlerin ^1H -NMR spektrumları Şekil 4.10'da ve Şekil 4.11'de sunulmuştur.



Şekil 4.10. 40 numaralı polimerin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.11. 44 numaralı polimerin ^1H -NMR spektrumu

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, spiro yapılı özgün konjuge polimerlerin sentezi ve karakterizasyonu sunulmuştur. Deneysel aşamalarda elde edilen tüm veriler, kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Tezin bu son bölümünde ise yürütülen çalışmaların temel çıktıları ile literatüre sağladığı katkılar özetlenmiş ve bu alanda yapılabilecek gelecek çalışmalar için öneriler sunulmuştur.

5.1 Sonuçlar

Bu tez çalışması kapsamında literatürde yer almayan, aldehit ve karboksilik asit türevli iki adet spiro yapılı konjuge polimer başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Elde edilen spiro yapılı konjuge polimerler, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen kronik böbrek hastalığının erken teşhisine imkân verecek şekilde geliştirilen biyosensörlerde immobilizasyon platformu olarak kullanılmıştır.

Yapılan araştırmalar doğrultusunda konjuge polimerlerin spiro yapılı konjuge polimerlere göre daha yaygın olduğu, ancak ortogonal yapıya sahip olan spiro yapıların çeşitli durumlarda daha avantajlı konumda olduğu görülmüştür. Ayrıca aldehit ve karboksilik asit fonksiyonel gruplarının yapıya ekstra reaktivite ve çözünürlük katması, biyosensör uygulamalarında bağlanma ve film kalitesi açısından önem teşkil etmektedir.

Bu çalışmanın sentez rotasında öncelikle **34** numaralı spiro fluoren halkası sentezlenmiş ardından çeşitli sübstitüsyon reaksiyonları ile hareket kazandıran zincirler ve aldehit fonksiyonel grubu yapıya kazandırılmıştır. Elde edilen **38** numaralı molekül sonrasında Suzuki-Miyaura Kenetlenme reaksiyonu şartlarında polimerleştirilmiş ve çeşitli analizler ile karakterize edilmiştir. Aynı spiro fluoren halkası (**34**), bu sefer asit türevi molekülü oluşturmak üzere önce sübstitüsyon reaksiyonuna uğrayarak ester formunu kazanmış (**42**) ardından hidrolize uğrayarak karboksilik asit monomerini (**43**) oluşturmuştur. Elde edilen **43** numaralı molekül de sonrasında Suzuki-Miyaura Kenetlenme reaksiyonu şartlarında polimerleştirilmiş ve karakterize edilmiştir.

5.2. Öneriler

Bu çalışma, ilgili projenin başlangıç aşamasını oluşturmakta olup, sentezlenen spiro yapılı konjuge polimerlerin temel tasarım ve karakterizasyonuna odaklanmıştır.

Elde edilen sonuçlar, bu yapıların yalnızca sentez ve yapısal özellikler açısından değil, aynı zamanda sensör uygulamaları açısından da kullanılabilir olduğunu göstermiştir.

Her ne kadar bu tez kapsamında sensör performans çalışmaları detaylandırılmamış olsa da yapılan ön çalışmalar bu polimerlerin elektrokimyasal ve optik sensör platformlarında biyobelirteç tespitine uygun potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda KİM-1 ve NGAL gibi kronik böbrek hastalığı biyobelirteçlerine yönelik immünosensör uygulamalarında değerlendirilmesi önerilmektedir.

Ayrıca, bu yapıların farklı nanomalzemelerle hibrit sistemler oluşturularak sensör performanslarının artırılması ve giyilebilir/taşınabilir “Point-of-Care” platformlara entegrasyonu, klinik uygulamalar açısından önemli bir araştırma alanı olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, A., Mushtaq, I., ve Chinnam, S. (2023). Suzuki–Miyaura cross-couplings for alkyl boron reagent: Recent developments a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00520-1>
- Ahmed, M. U., Hossain, M. M., ve Tamiya, E. (2008). Electrochemical Biosensors for Medical and Food Applications. *Electroanalysis*, 20(6), 616–626. <https://doi.org/10.1002/elan.200704121>
- Alhadrami, H. A. (2018). Biosensors: Classifications, medical applications, and future prospective. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 65(3), 497–508. <https://doi.org/10.1002/bab.1621>
- AlSalhi, M. S., Alam, J., Dass, L. A., ve Raja, M. (2011). Recent Advances in Conjugated Polymers for Light Emitting Devices. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(3), 2036–2054. <https://doi.org/10.3390/ijms12032036>
- Ammirati, A. L. (2020). Chronic Kidney Disease. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66(1), 3–9. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
- Awuzie, C. I. (2017). Conducting Polymers: Materials Today. *Proceedings*, 4(4), 5721–5726. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2017.06.036>
- Ayogu, J. I., Elahi, N., ve Zeinalipour-Yazdi, C. D. (2025). Emerging Trends in Palladium Nanoparticles: Sustainable Approaches for Enhanced Cross-Coupling Catalysis. *Catalysts*, 15(2), 181. <https://doi.org/10.3390/catal15020181>
- Bakherad, M. (2013). Recent progress and current applications of Sonogashira coupling reaction in water. *Applied Organometallic Chemistry*, 27(3), 125–140. <https://doi.org/10.1002/aoc.2931>
- Bautista, M. V., Varni, A. J., Ayuso-Carrillo, J., Carson, M. C., ve Noonan, K. J. T. (2021). Pairing Suzuki-Miyaura cross-coupling and catalyst transfer polymerization. *Polymer Chemistry*, 12(10), 1404–1414. <https://doi.org/10.1039/D0PY01507E>
- Beker, B. M., Corleto, M. G., Fieiras, C., ve Musso, C. G. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers: Their characteristics, utility and concerns. *International Urology and Nephrology*, 50(4), 705–713. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>
- Bollella, P., ve Katz, E. (2020). Biosensors: Recent Advances and Future Challenges. *Sensors*, 20(22), 6645. <https://doi.org/10.3390/s20226645>
- Bommer, J. (2002). Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(11), 8–12. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.8
- Boutry, C. M., Gerber-Hörler, I., ve Hierold, C. (2013). Electrically conducting biodegradable polymer composites (polylactide-polypyrrole and

- polycaprolactone-polypyrrole) for passive resonant circuits. *Polymer Engineering & Science*, 53(6), 1196–1208. <https://doi.org/10.1002/pen.23373>
- Buskes, M. J., ve Blanco, M.-J. (2020). Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development. *Molecules*, 25(15), 3493. <https://doi.org/10.3390/molecules25153493>
- Campos, T. L. A., Kersting, D. F., ve Ferreira, C. A. (1999). Chemical synthesis of polyaniline using sulphanilic acid as dopant agent into the reactional medium. *Surface and Coatings Technology*, 122(1), 3–5. [https://doi.org/10.1016/S0257-8972\(99\)00399-0](https://doi.org/10.1016/S0257-8972(99)00399-0)
- Charles, C., ve Ferris, A. H. (2020). Chronic Kidney Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 47(4), 585–595. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>
- Cho, S. Y., Grimsdale, A. C., Jones, D. J., Watkins, S. E., ve Holmes, A. B. (2007). Polyfluorenes without Monoalkylfluorene Defects. *Journal of the American Chemical Society*, 129(39), 11910–11911. <https://doi.org/10.1021/ja074634i>
- Coghi, P., ve Coluccini, C. (2024). Literature Review on Conjugated Polymers as Light-Sensitive Materials for Photovoltaic and Light-Emitting Devices in Photonic Biomaterial Applications. *Polymers*, 16(10), 1407. <https://doi.org/10.3390/polym16101407>
- D’Alterio, M. C., Casals-Cruañas, È., Tzouras, N. V., Talarico, G., Nolan, S. P., ve Poater, A. (2021). Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Chemistry A European Journal*, 27(54), 13481–13493. <https://doi.org/10.1002/chem.202101880>
- Das, T. K., ve Prusty, S. (2012). Review on Conducting Polymers and Their Applications. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 51(14), 1487–1500. <https://doi.org/10.1080/03602559.2012.710697>
- Davis, J., Huw Vaughan, D., ve Cardosi, M. F. (1995). Elements of biosensor construction. *Enzyme and Microbial Technology*, 17(12), 1030–1035. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(95\)00013-5](https://doi.org/10.1016/0141-0229(95)00013-5)
- Devendar, P., Qu, R.-Y., Kang, W.-M., He, B., ve Yang, G.-F. (2018). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(34), 8914–8934. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03792>
- El-Khouly, M. E., Hasegawa, J., Momotake, A., Sasaki, M., Araki, Y., Ito, O., ve Arai, T. (2006). Intramolecular photoinduced processes of newly synthesized dual zinc porphyrin-fullerene triad with flexible linkers. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 10(12), 1380–1391. <https://doi.org/10.1142/S1088424606000752>
- Espinet, P., ve Echavarren, A. M. (2004). The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(36), 4704–4734. <https://doi.org/10.1002/anie.200300638>

- García-Melchor, M., Braga, A. A. C., Lledós, A., Ujaque, G., ve Maseras, F. (2013). Computational Perspective on Pd-Catalyzed C–C Cross-Coupling Reaction Mechanisms. *Accounts of Chemical Research*, 46(11), 2626–2634. <https://doi.org/10.1021/ar400080r>
- Gooding, J. J. (2006). Biosensor technology for detecting biological warfare agents: Recent progress and future trends. *Analytica Chimica Acta*, 559(2), 137–151. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.12.020>
- Gök, E. (2024). *Kronik böbrek hastalığı farkındalığı: Birinci basamakta kesitsel bir çalışma* (Tez No. 905454) [Tıpta uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Guo, X., Baumgarten, M., ve Müllen, K. (2013). Designing π -conjugated polymers for organic electronics. *Progress in Polymer Science*, 38(12), 1832–1908. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.09.005>
- Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., Suman, R., ve Rab, S. (2021). Biosensors applications in medical field: A brief review. *Sensors International*, 2(2), 100–101. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2021.100100>
- Hansmann, M. M., Pernpointner, M., Döpp, R., ve Hashmi, A. S. K. (2013). A Theoretical DFT-Based and Experimental Study of the Transmetalation Step in Au/Pd-Mediated Cross-Coupling Reactions. *Chemistry A European Journal*, 19(45), 15290–15303. <https://doi.org/10.1002/chem.201301840>
- He, G., Kang, L., Torres Delgado, W., Shynkaruk, O., Ferguson, M. J., McDonald, R., ve Rivard, E. (2013). The Marriage of Metallacycle Transfer Chemistry with Suzuki–Miyaura Cross-Coupling To Give Main Group Element-Containing Conjugated Polymers. *Journal of the American Chemical Society*, 135(14), 5360–5363. <https://doi.org/10.1021/ja402242z>
- Healy, D. A., Hayes, C. J., Leonard, P., McKenna, L., ve O’Kennedy, R. (2007). Biosensor developments: Application to prostate-specific antigen detection. *Trends in Biotechnology*, 25(3), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2007.01.004>
- Huang, F., Wang, X., Wang, D., Yang, W., ve Cao, Y. (2005). Synthesis and properties of a novel water-soluble anionic polyfluorenes for highly sensitive biosensors. *Polymer*, 46(25), 12010–12015. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.10.034>
- Idumah, C. I., Ezeani, E. O., ve Nwuzor, I. C. (2021). A review: Advancements in conductive polymers nanocomposites. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 60(7), 756–783. <https://doi.org/10.1080/25740881.2020.1850783>
- Jutand, A. (2009). Mechanisms of the Mizoroki–Heck Reaction. M. Oestreich (Ed.), *The Mizoroki–Heck Reaction* (s. 1-50). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470716076.ch1>
- K, N., ve Rout, C. S. (2021). Conducting polymers: A comprehensive review on recent advances in synthesis, properties and applications. *RSC Advances*, 11(10), 5659–5697. <https://doi.org/10.1039/D0RA07800J>

- Kozłowski, M. C. (2017). Oxidative Coupling in Complexity Building Transforms. *Accounts of Chemical Research*, 50(3), 638–643. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00637>
- Kumar, D., ve Sharma, R. C. (1998). Advances in conductive polymers. *European Polymer Journal*, 34(8), 1053–1060. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(97\)00204-8](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(97)00204-8)
- L. Budarin, V., S. Shuttleworth, P., H. Clark, J., ve Luque, R. (2010). Industrial Applications of C-C Coupling Reactions. *Current Organic Synthesis*, 7(6), 614–627. <https://doi.org/10.2174/157017910794328529>
- Lennox, A. J. J., ve Lloyd-Jones, G. C. (2014). Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling. *Chem. Soc. Rev.*, 43(1), 412–443. <https://doi.org/10.1039/C3CS60197H>
- Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., Hogg, R. J., Perrone, R. D., Lau, J., ve Eknoyan, G. (2003). National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine*, 139(2), 137–147. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
- Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., Zeeuw, D. D. E., Hostetter, T. H., Lameire, N., ve Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 67(6), 2089–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>
- Levin, A., Hemmelgarn, B., Culleton, B., Tobe, S., McFarlane, P., Ruzicka, M., Burns, K., Manns, B., White, C., Madore, F., Moist, L., Klarenbach, S., Barrett, B., Foley, R., Jindal, K., Senior, P., Pannu, N., Shurraw, S., Akbari, A. (2008). Guidelines for the management of chronic kidney disease. *Canadian Medical Association Journal*, 179(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080351>
- Li, C., Wang, Y., Zou, Y., Zhang, X., Dong, H., ve Hu, W. (2020). Two-Dimensional Conjugated Polymer Synthesized by Interfacial Suzuki Reaction: Towards Electronic Device Applications. *Angewandte Chemie*, 132(24), 9489–9493. <https://doi.org/10.1002/ange.202002644>
- Li, J., Fan, P., Liu, Y., Zhao, Y., Shi, C., Zhou, S., ve Qiu, H. (2023). Design, synthesis, and antiproliferative activity of novel 1,2,4-triazole-chalcone compounds. *Heterocyclic Communications*, 29(1), 202–206. <https://doi.org/10.1515/hc-2022-0165>
- Liu, S., Xia, D., ve Baumgarten, M. (2021). Rigidly Fused Spiro-Conjugated π -Systems. *ChemPlusChem*, 86(1), 36–48. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000467>
- Malinauskas, A. (2001). Chemical deposition of conducting polymers. *Polymer*, 42(9), 3957–3972. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00800-4](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00800-4)

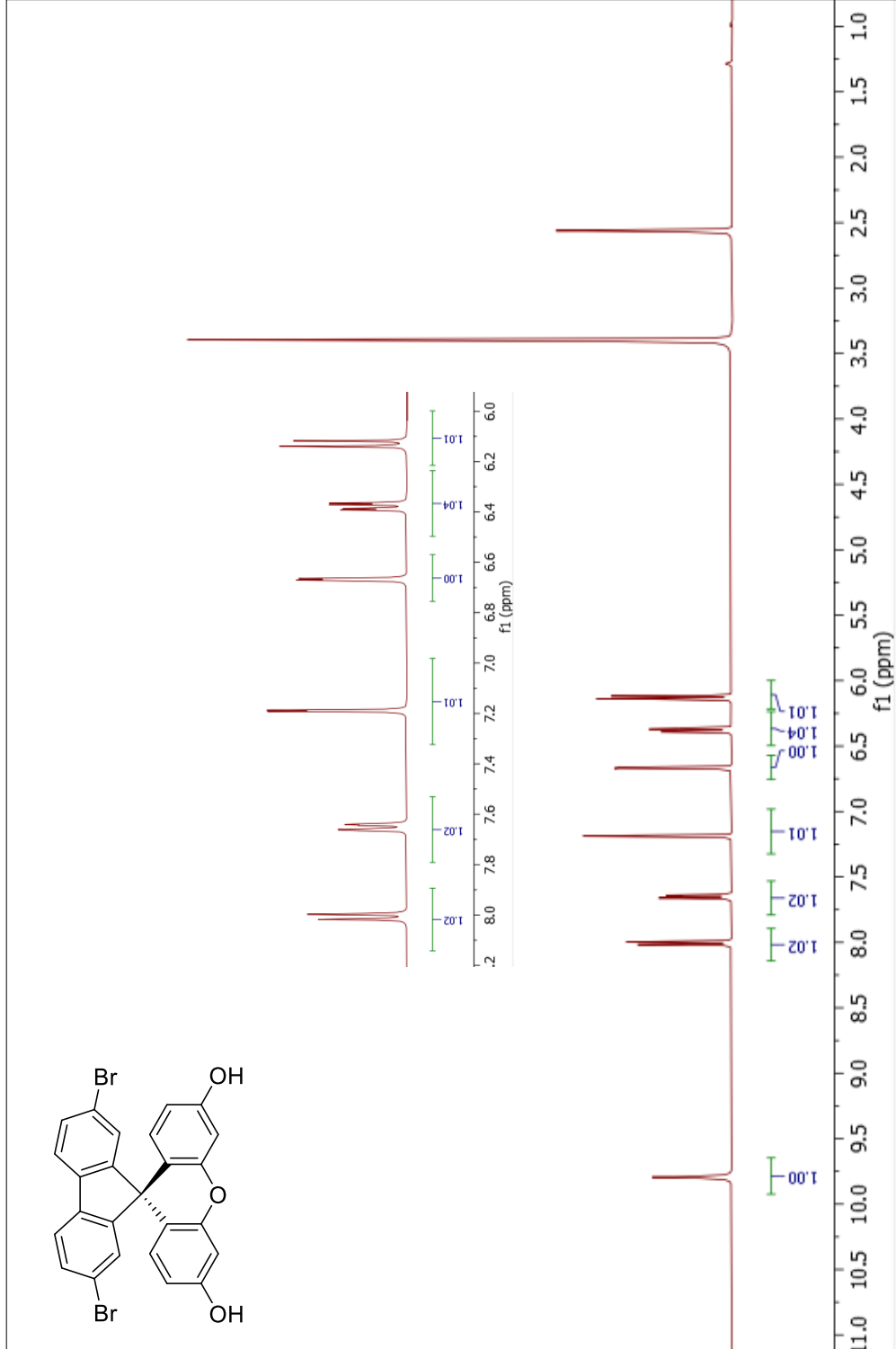
- Malmqvist, M. (1993). Biospecific interaction analysis using biosensor technology. *Nature*, 361(6408), 186–187. <https://doi.org/10.1038/361186a0>
- McDowell, J. J., Gao, D., Seferos, D. S., ve Ozin, G. (2015). Synthesis of poly(spirosilabifluorene) copolymers and their improved stability in blue emitting polymer LEDs over non-spiro analogs. *Polymer Chemistry*, 6(20), 3781–3789. <https://doi.org/10.1039/C4PY01418A>
- Meena, S., ve Jacob, J. (2023). Design of conjugated materials with side chain azo-linkages. *Macromolecular Research*, 31(12), 1135–1149. <https://doi.org/10.1007/s13233-023-00195-w>
- Mehrotra, P. (2016). Biosensors and their applications – A review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6(2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002>
- Mirk, D., ve Waldvogel, S. R. (2004). Mild and reliable cleavage sequence for phenoxy acetates. *Tetrahedron Letters*, 45(42), 7911–7914. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.08.147>
- Muzammil, Zahoor, A. F., Parveen, B., Javed, S., Akhtar, R., ve Tabassum, S. (2024). Recent developments in the chemistry of Negishi coupling: A review. *Chemical Papers*, 78(6), 3399–3430. <https://doi.org/10.1007/s11696-024-03369-7>
- Müllen, K., ve Scherf, U. (2023). Conjugated Polymers: Where We Come From, Where We Stand, and Where We Might Go. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 224(3), 220–337. <https://doi.org/10.1002/macp.202200337>
- Nezakati, T., Seifalian, A., Tan, A., ve Seifalian, A. M. (2018). Conductive Polymers: Opportunities and Challenges in Biomedical Applications. *Chemical Reviews*, 118(14), 6766–6843. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00275>
- Nguyen, H. H., Lee, S. H., Lee, U. J., Fermin, C. D., ve Kim, M. (2019). Immobilized Enzymes in Biosensor Applications. *Materials*, 12(1), 121. <https://doi.org/10.3390/ma12010121>
- Niknam, E., Panahi, F., Daneshgar, F., Bahrami, F., ve Khalafi-Nezhad, A. (2018). Metal–Organic Framework MIL-101(Cr) as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Clean Synthesis of Benzoazoles. *ACS Omega*, 3(12), 17135–17144. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02309>
- Pecher, J., ve Mecking, S. (2010). Nanoparticles of Conjugated Polymers. *Chemical Reviews*, 110(10), 6260–6279. <https://doi.org/10.1021/cr100132y>
- Poddar, A. K., Patel, S. S., ve Patel, H. D. (2021). Synthesis, characterization and applications of conductive polymers: A brief review. *Polymers for Advanced Technologies*, 32(12), 4616–4641. <https://doi.org/10.1002/pat.5483>
- Purohit, B., Vernekar, P. R., Shetti, N. P., ve Chandra, P. (2020). Biosensor nanoengineering: Design, operation, and implementation for biomolecular analysis. *Sensors International*, 1(2), 100–140. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100040>

- Qiu, Z., Hammer, B. A. G., ve Müllen, K. (2020). Conjugated polymers – Problems and promises. *Progress in Polymer Science*, 100, 101179. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101179>
- Rajasekar, M. (2022). Spirobifluorene derivatives and their biomaterial applications: Current trends. *Journal of Molecular Structure*, 1255, 132406. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132406>
- Regar, A., Verma, R., Kher, K., ve Baroliya, P. K. (2025). Palladium-Catalyzed Cross-Electrophile Coupling: A Strategy for C-C Bond Formation between Two Electrophiles. *European Journal of Organic Chemistry*, 28(34), 2025–2027. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202500507>
- Rodriguezmozaz, S., Alda, M., Marco, M., ve Barcelo, D. (2005). Biosensors for environmental monitoring a global perspective. *Talanta*, 65(2), 291–297. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(04\)00381-9](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(04)00381-9)
- Rose, I., Bezzu, C. G., Carta, M., Comesaña-Gándara, B., Lasseuguette, E., Ferrari, M. C., Bernardo, P., Clarizia, G., Fuoco, A., Jansen, J. C., Hart, K. E., Liyana-Arachchi, T. P., Colina, C. M., ve McKeown, N. B. (2017). Polymer ultrapermeability from the inefficient packing of 2D chains. *Nature Materials*, 16(9), 932–937. <https://doi.org/10.1038/nmat4939>
- Rysz, J., Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Jabłonowski, Z., ve Ciałkowska-Rysz, A. (2017). Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1702. <https://doi.org/10.3390/ijms18081702>
- Saragi, T. P. I., Spehr, T., Siebert, A., Fuhrmann-Lieker, T., ve Salbeck, J. (2007). Spiro Compounds for Organic Optoelectronics. *Chemical Reviews*, 107(4), 1011–1065. <https://doi.org/10.1021/cr0501341>
- Shen, Y., Deng, K., ve Li, L. (2022). Spiro-OMeTAD-Based Hole Transport Layer Engineering toward Stable Perovskite Solar Cells. *Small Methods*, 6(11), 2200757. <https://doi.org/10.1002/smt.202200757>
- Shin, J., Bertoia, J., Czerwinski, K. R., ve Bae, C. (2009). A new homogeneous polymer support based on syndiotactic polystyrene and its application in palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions. *Green Chemistry*, 11(10), 1576. <https://doi.org/10.1039/b913060h>
- Sigl, M., Rath, T., Schlemmer, B., Fürk, P., ve Trimmel, G. (2023). Synthesis of a fluorene and quinoxaline-based co-polymer for organic electronics. *Monatshefte Für Chemie-Chemical Monthly*, 154(5), 543–551. <https://doi.org/10.1007/s00706-022-03030-7>
- Song, S., Jin, Y., Kim, J., Park, S. H., Kim, S. H., Lee, K., ve Suh, H. (2008). A novel conjugated polymer based on cyclopenta[def]phenanthrene backbone with spiro group. *Polymer*, 49(26), 5643–5649. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.10.012>

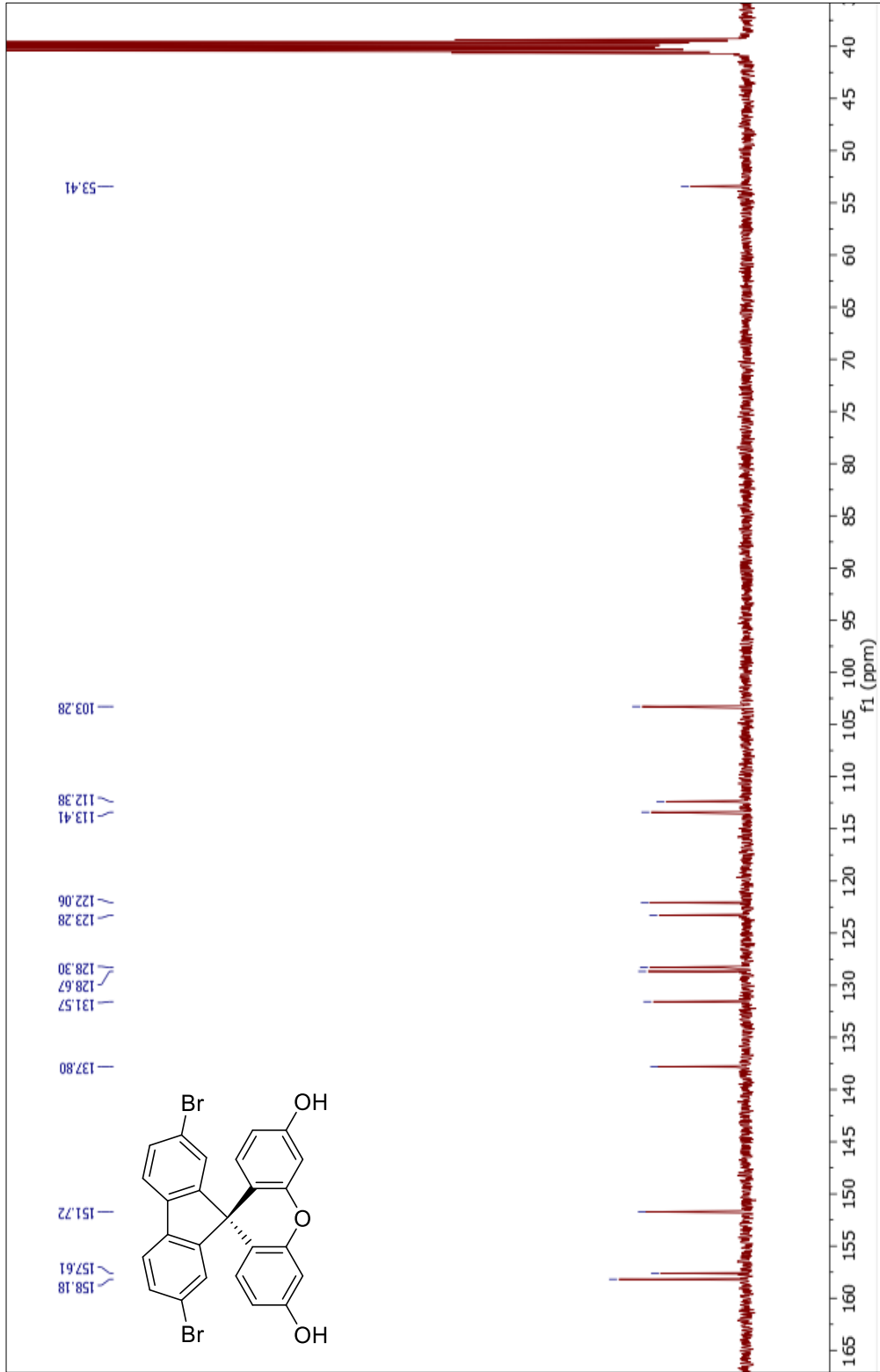
- Sun, J., Cai, P., Zhang, X., Liang, A., Zhang, L., ve Chen, J. (2019). Synthesis, characterization and device application of a novel blue-emitting copolymer incorporating fluorene and benzothiazole backbone units. *Optical Materials*, 98, 109443. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2019.109443>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2025, Mayıs 13). *Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı 2025-2030*. <https://hsgm.saglik.gov.tr/media/attachments/2025/05/13/turkiye-bobrek-hastaliklari-Onleme-ve-kontrol-programi-2025-2030.pdf>
- Tseng, Y.-H., Shih, P.-I., Chien, C.-H., Dixit, A. K., Shu, C.-F., Liu, Y.-H., ve Lee, G.-H. (2005). Stable Organic Blue-Light-Emitting Devices Prepared from Poly[spiro(fluorene-9,9'-xanthene)]. *Macromolecules*, 38(24), 10055–10060. <https://doi.org/10.1021/ma051798f>
- Vigalok, A. (2015). Electrophilic Halogenation–Reductive Elimination Chemistry of Organopalladium and -Platinum Complexes. *Accounts of Chemical Research*, 48(2), 238–247. <https://doi.org/10.1021/ar500325x>
- Vigneshvar, S., Sudhakumari, C. C., Senthilkumaran, B., ve Prakash, H. (2016). Recent Advances in Biosensor Technology for Potential Applications – An Overview. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 4, 150043 <https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00011>
- Wang, D., ve Gao, S. (2014). Sonogashira coupling in natural product synthesis. *Org. Chem. Front.*, 1(5), 556–566. <https://doi.org/10.1039/C3QO00086A>
- Wu, F.-I., Dodda, R., Reddy, D. S., ve Shu, C.-F. (2002). Synthesis and characterization of spiro-linked poly(terfluorene): A blue-emitting polymer with controlled conjugated length. *Journal of Materials Chemistry*, 12(10), 2893–2897. <https://doi.org/10.1039/b205334a>
- Yin, ve Liebscher, J. (2007). Carbon–Carbon Coupling Reactions Catalyzed by Heterogeneous Palladium Catalysts. *Chemical Reviews*, 107(1), 133–173. <https://doi.org/10.1021/cr0505674>
- Yuan, H., Wei, Y., Xie, L., ve Huang, W. (2021). One-Pot Synthesis of Spiro[fluorene-9,9'-xanthene] Derivatives. *Chinese Journal of Chemistry*, 39(3), 701–709. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202000518>
- Zhou, Y., Song, Y., Liu, Y., ve Qu, J. (2015). A convenient one-pot preparation of spiro[fluorene-9,9'-xanthene]-3',6'-diol derivatives. *Arkivoc*, 2015(5), 99–109. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.980>
- Zhou, Y., Zhao, Y., O' Boyle, K. M., ve Murphy, P. V. (2008). Hybrid angiogenesis inhibitors: Synthesis and biological evaluation of bifunctional compounds based on 1-deoxynojirimycin and aryl-1,2,3-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(3), 954–958. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.034>

EKLER

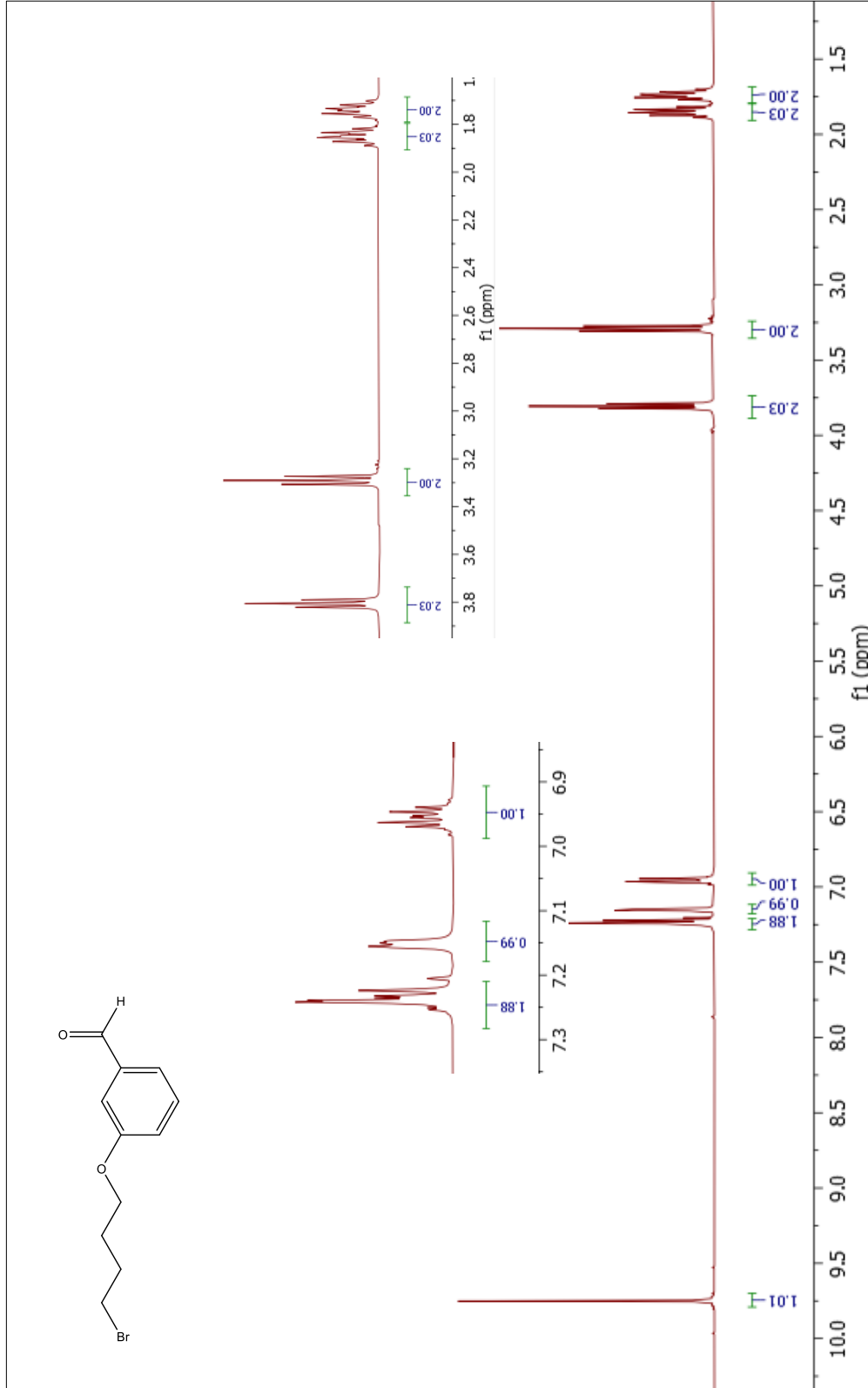
EK-1 34 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde ¹H-NMR spektrumu



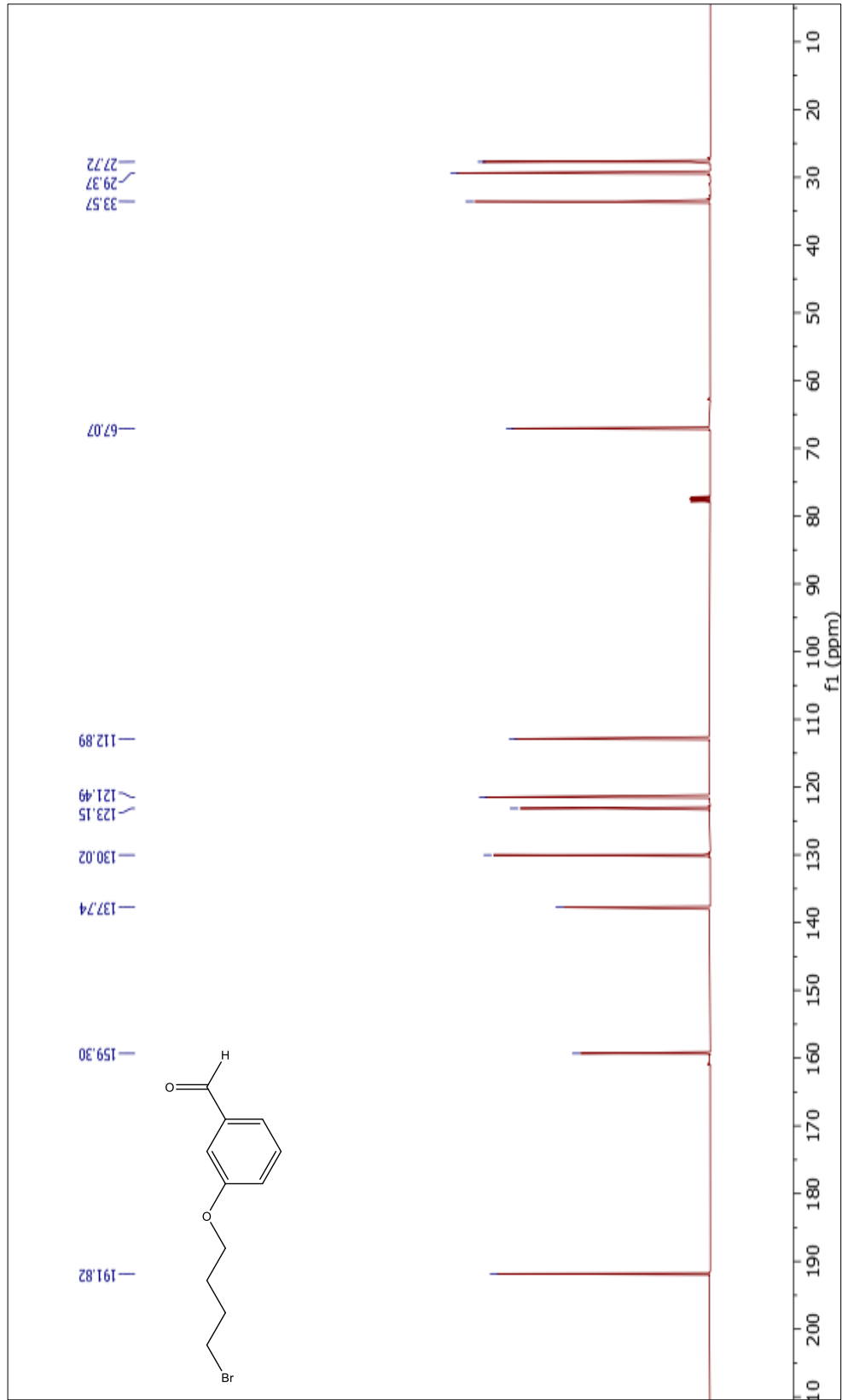
EK-2 34 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde ¹³C-NMR spektrumu



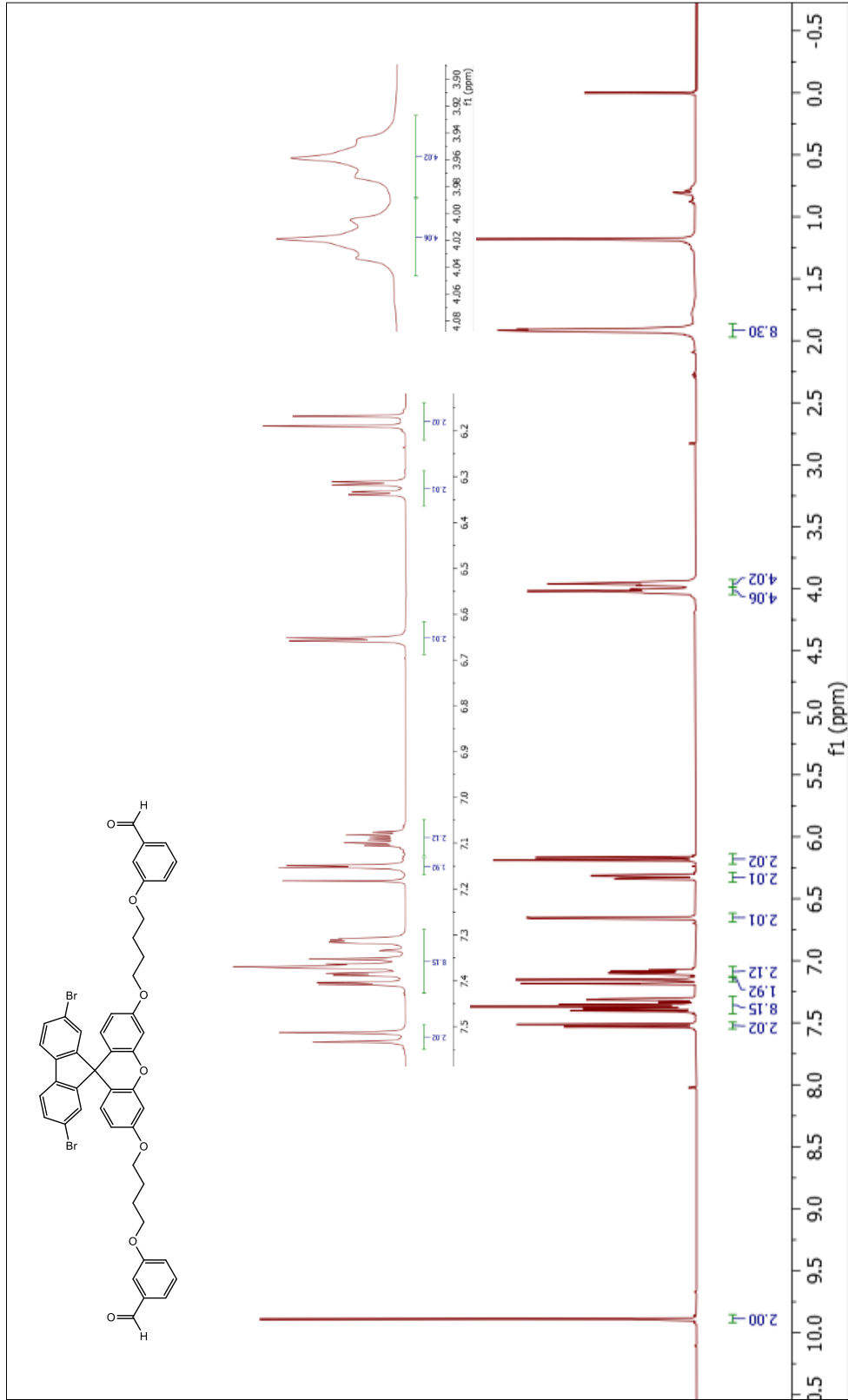
EK-3 37 numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde ^1H -NMR Spektrumu



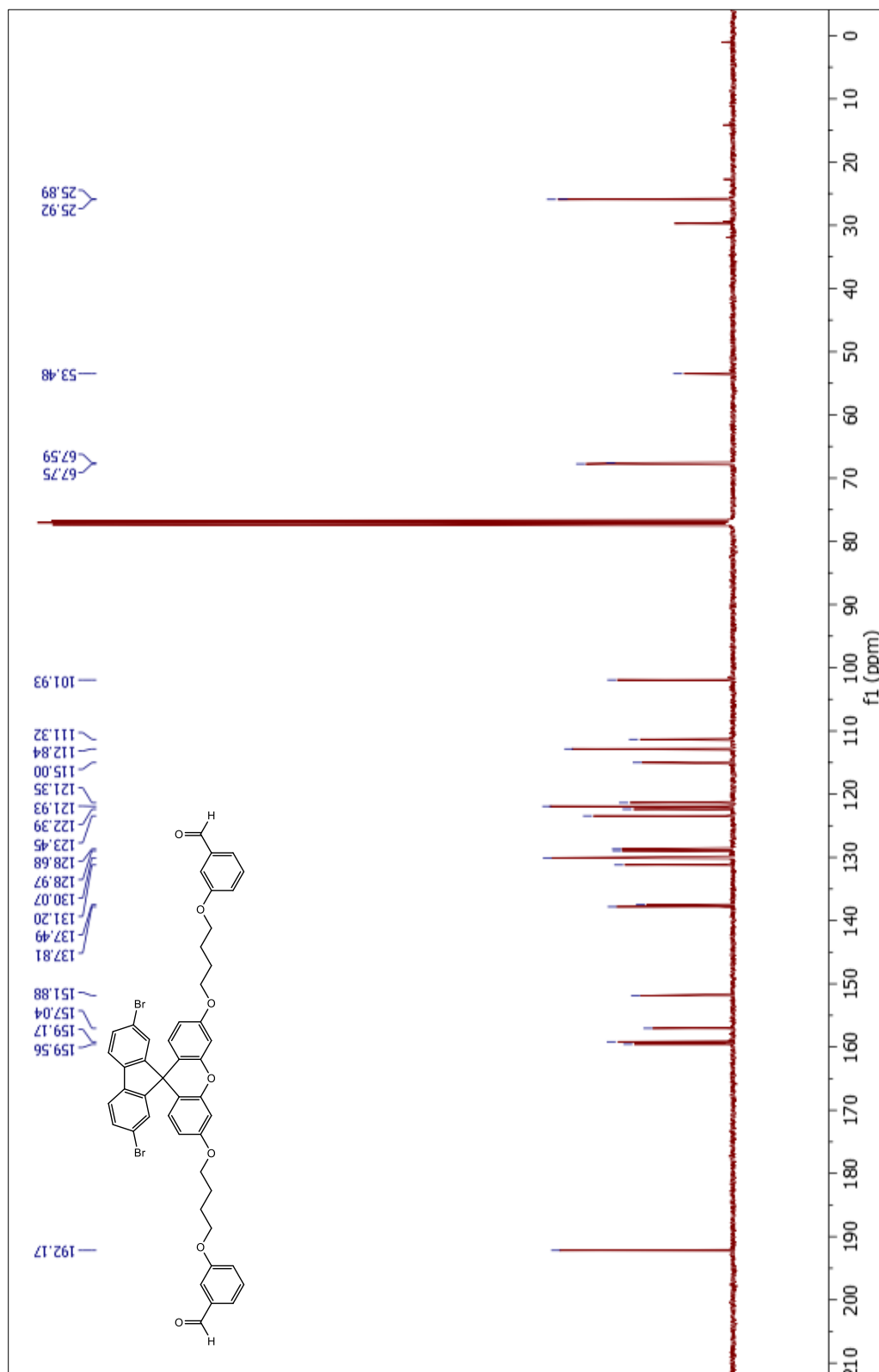
EK-4 37 numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde ^{13}C -NMR Spektrumu



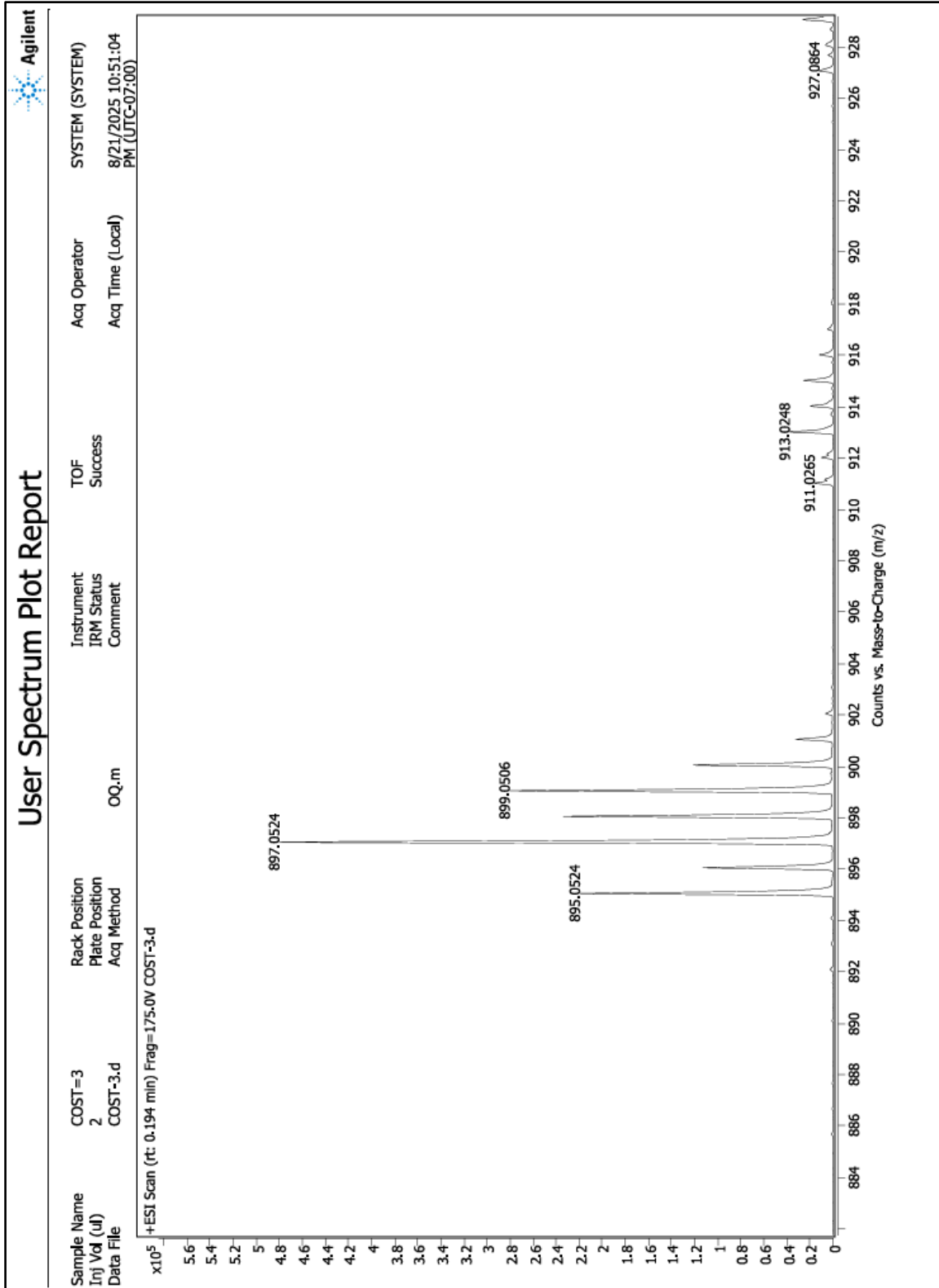
EK-5 38 numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde ^1H -NMR Spektrumu

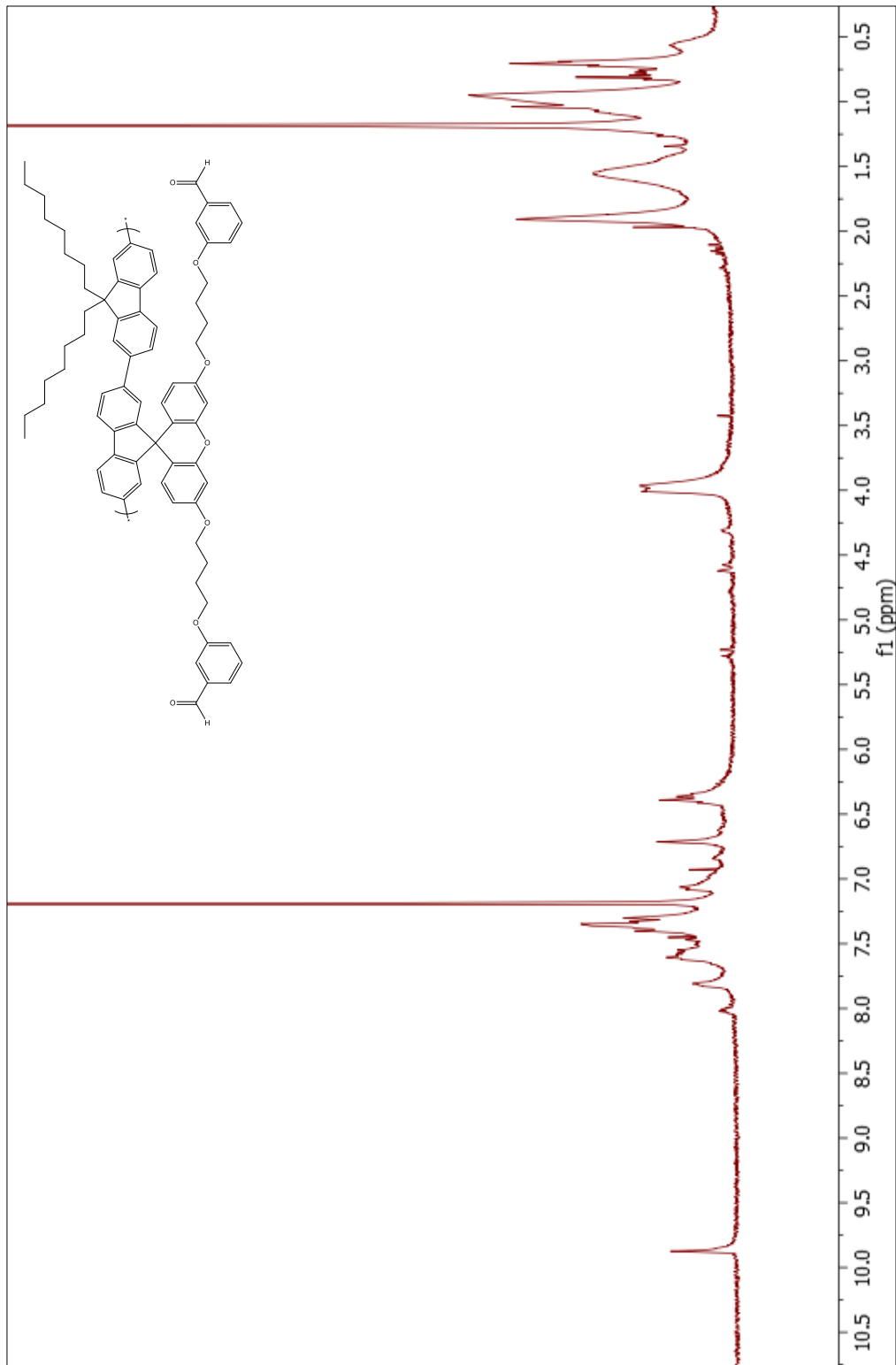


EK-6 38 numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde ^{13}C -NMR spektrumu

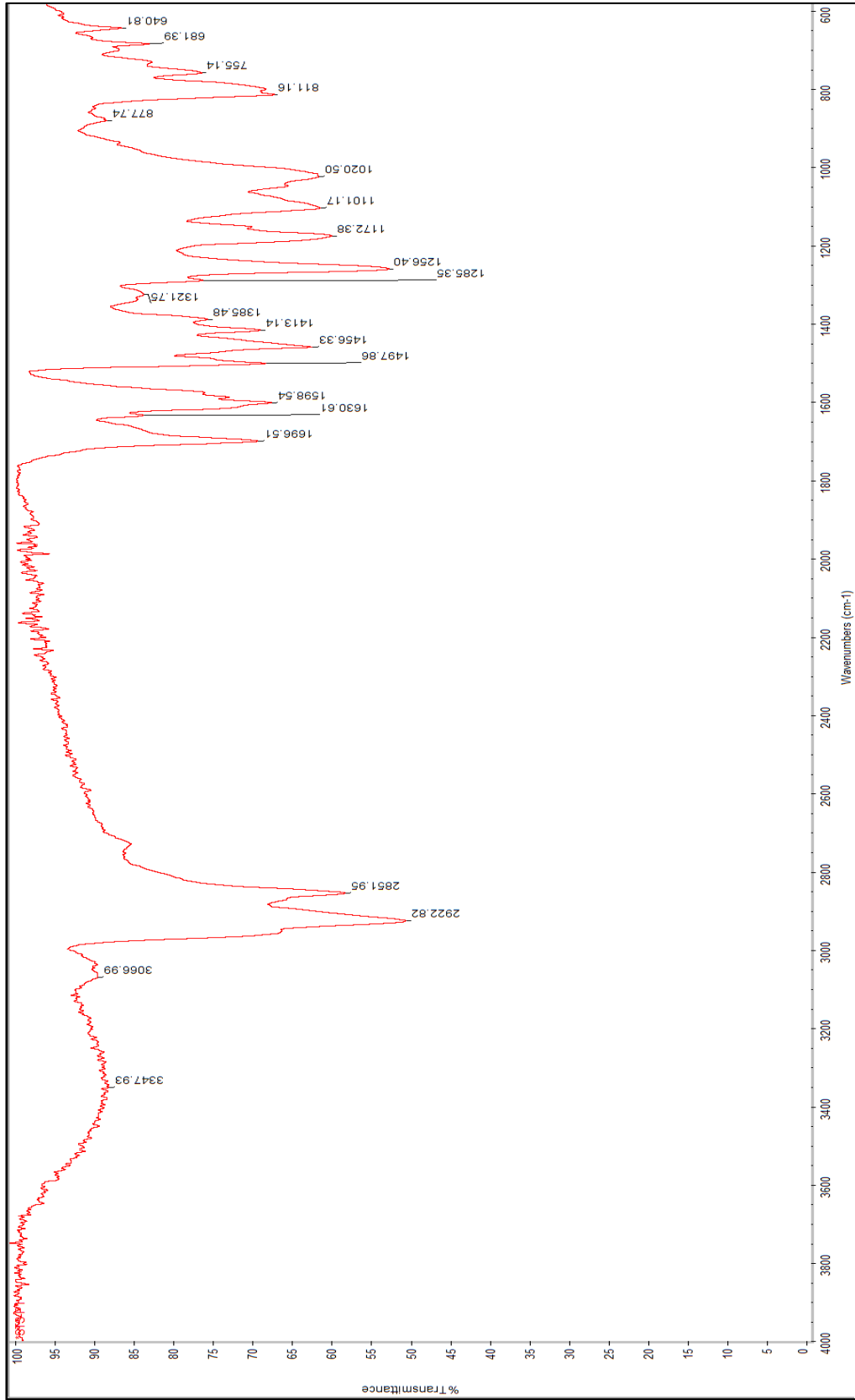


EK-7 38 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu

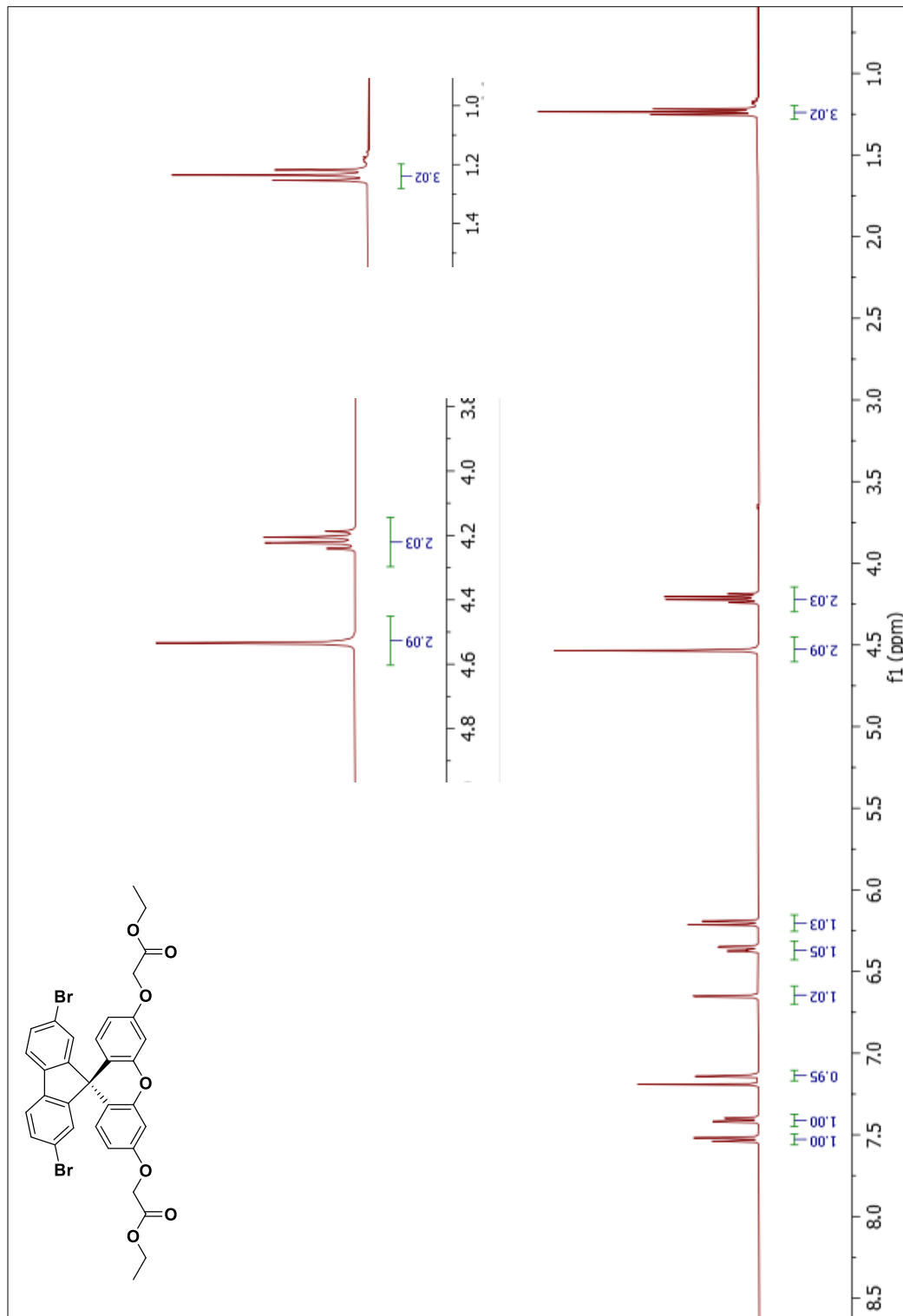


EK-8 40 numaralı polimerin CDCl_3 içerisinde ^1H -NMR spektrumu

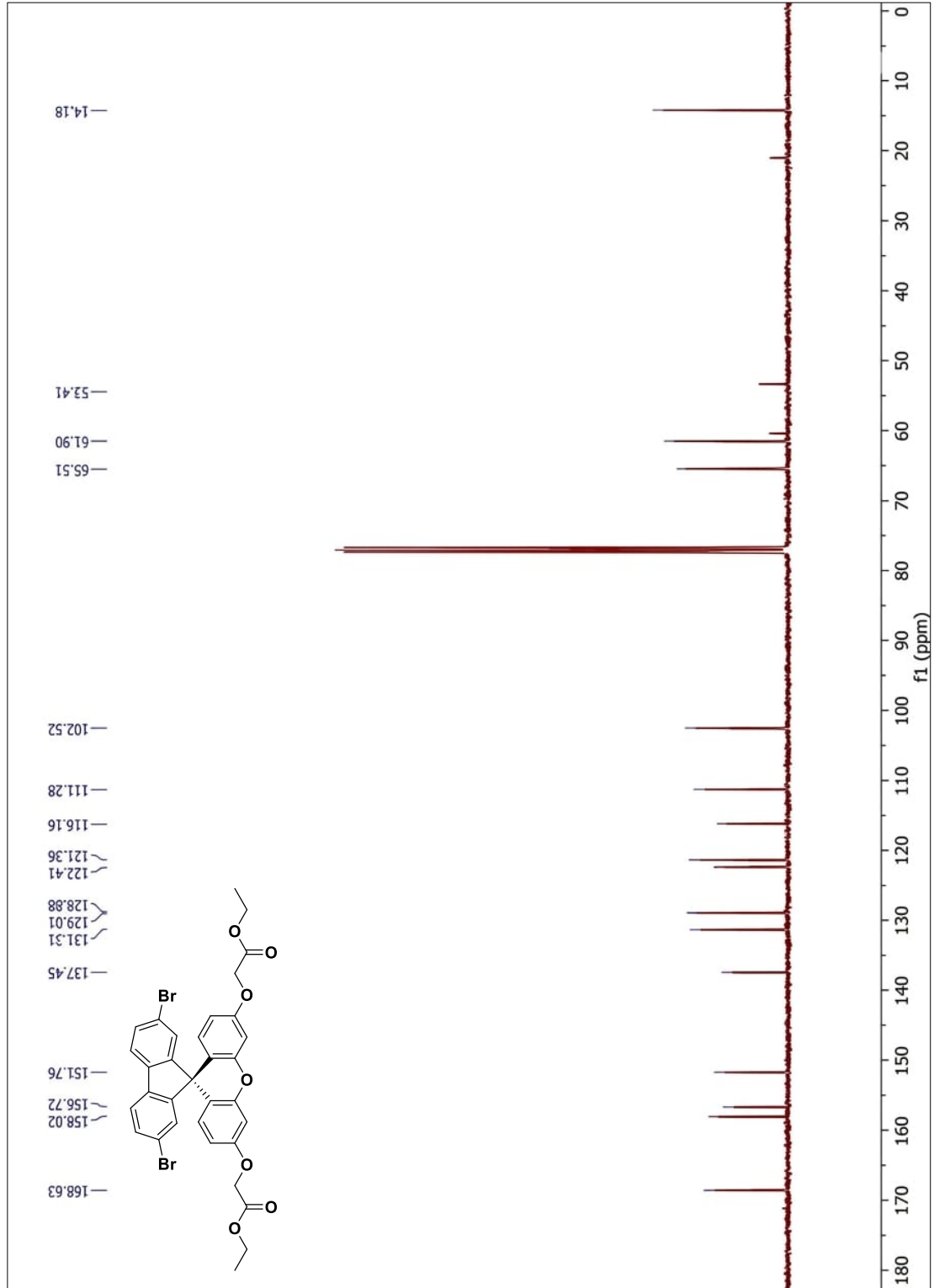
EK-9 40 numaralı polimerin FT-IR spektrumu



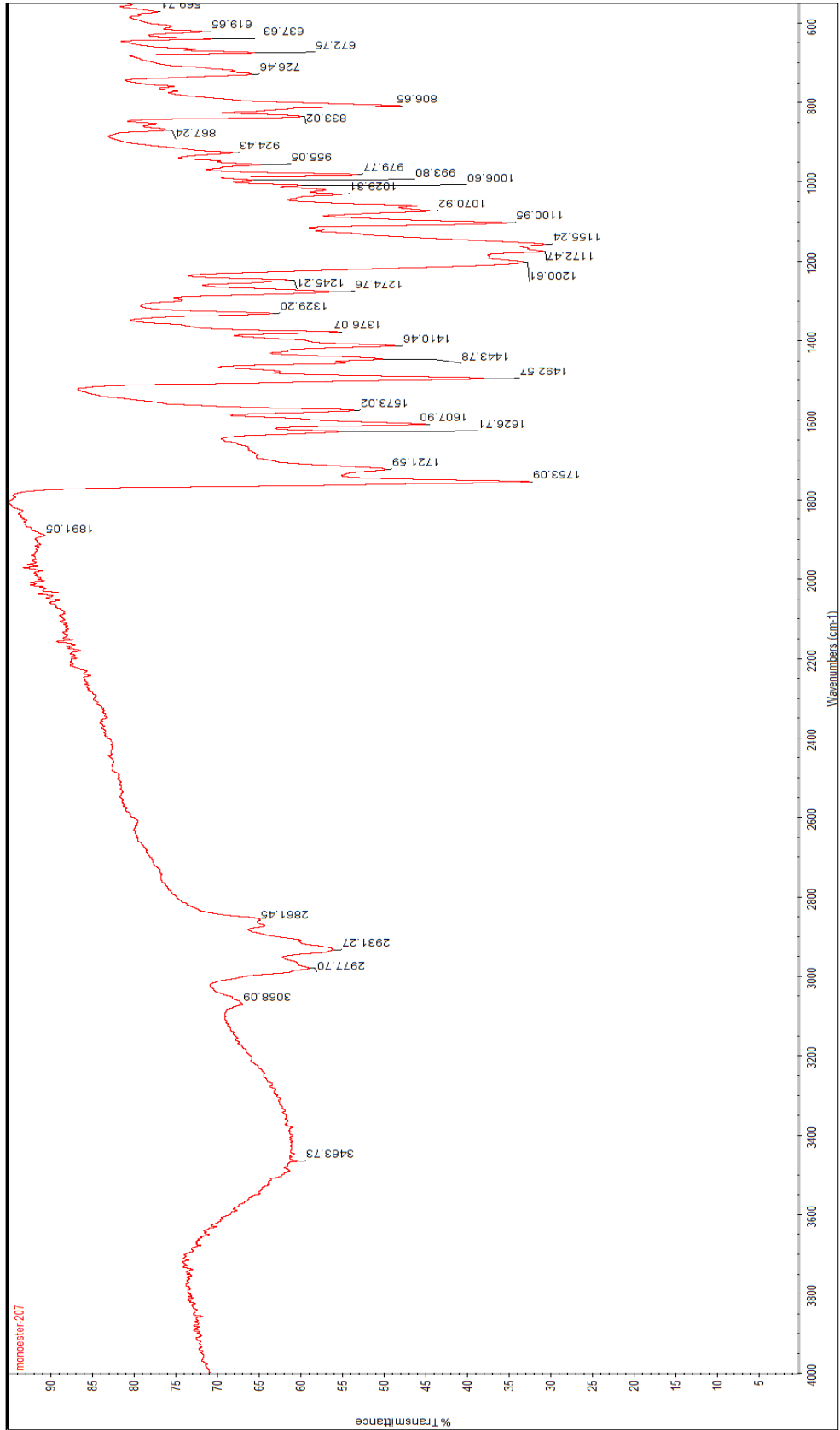
EK-10 42 numaralı bileşiğin CDCl_3 içerisinde ^1H -NMR Spektrumu



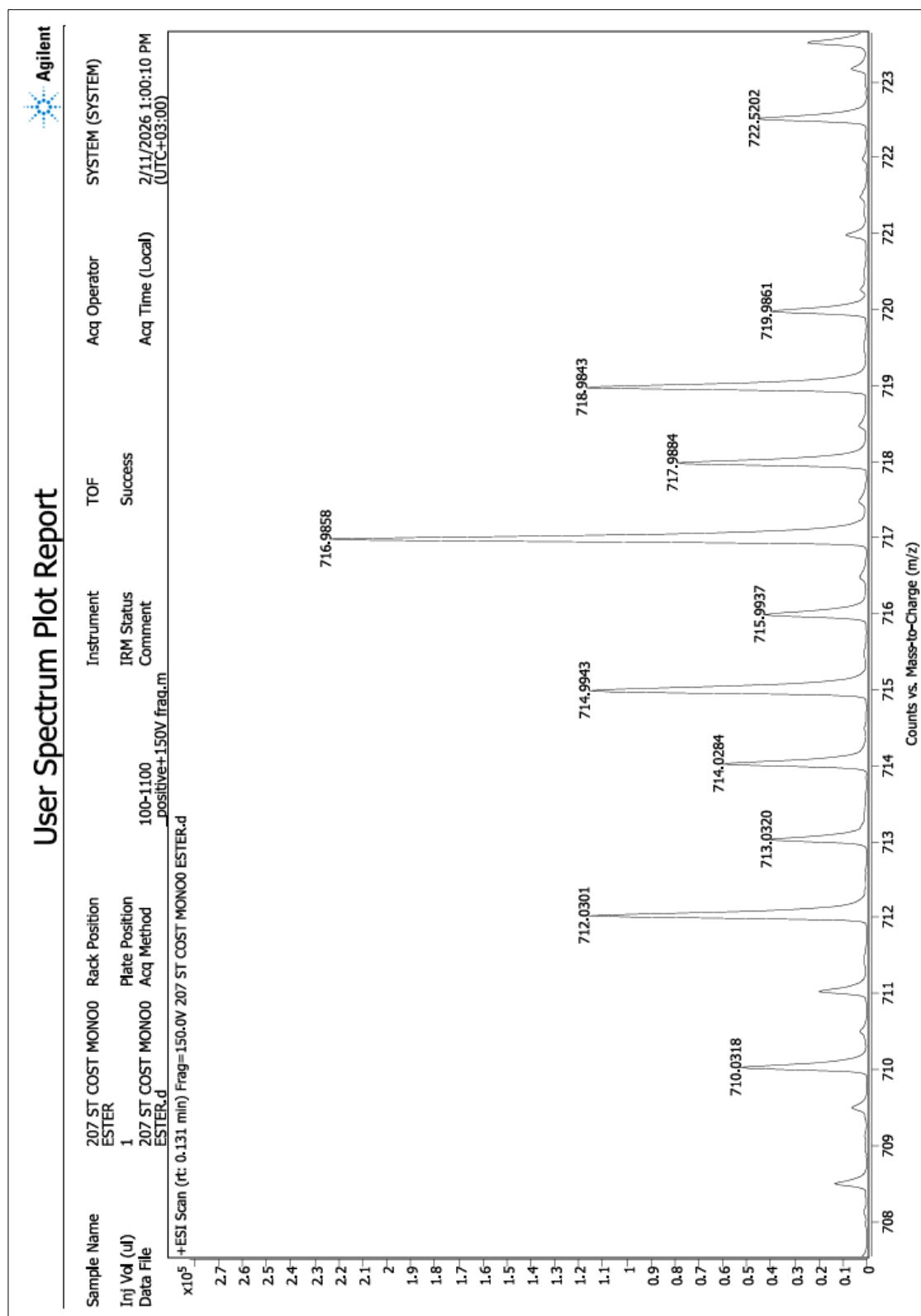
EK-11 42 numaralı bileşiğin CDCl₃ içerisinde ¹³C-NMR Spektrumu



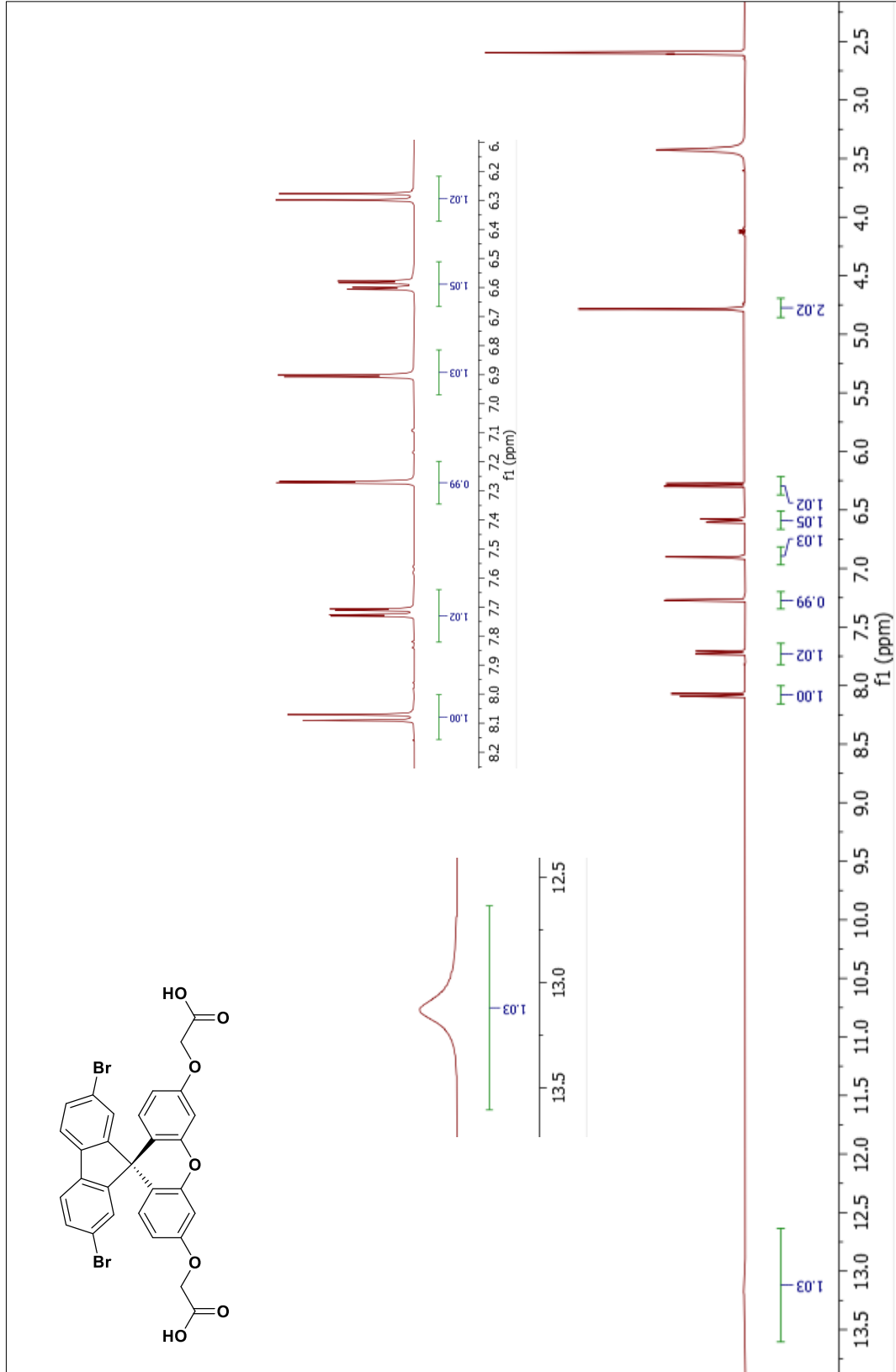
EK-12 42 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



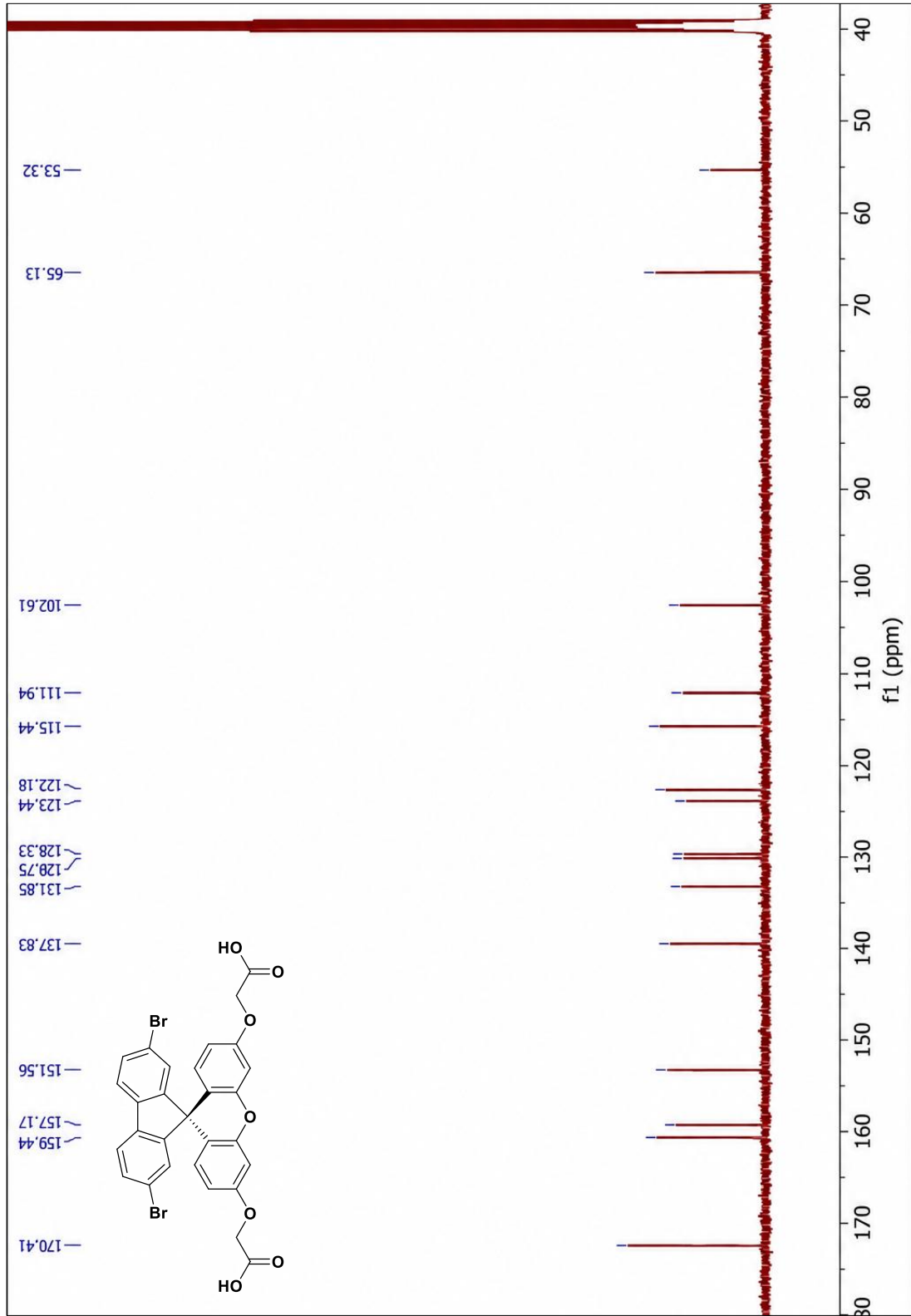
EK-13 42 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



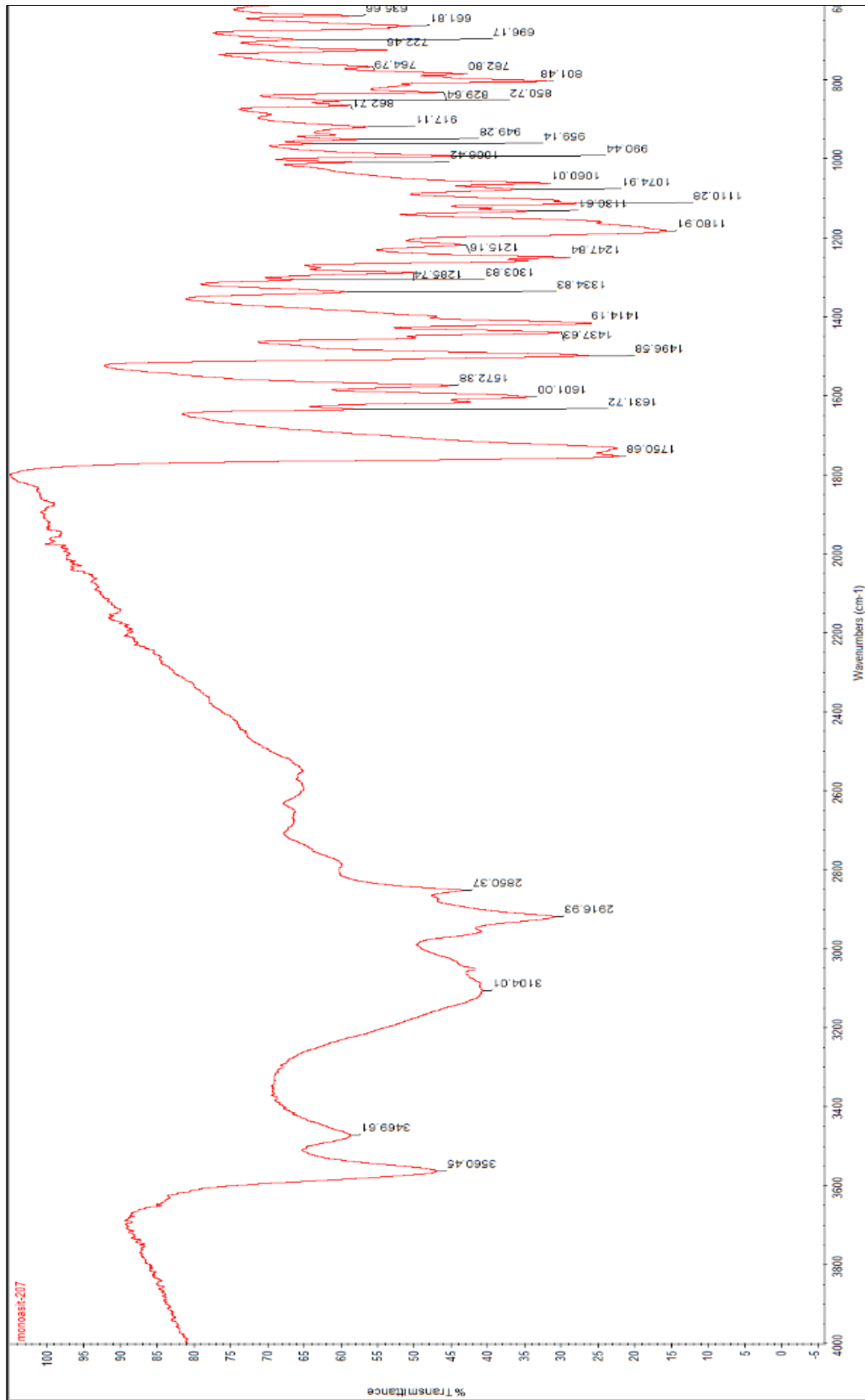
EK-14 43 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde ¹H-NMR spektrumu



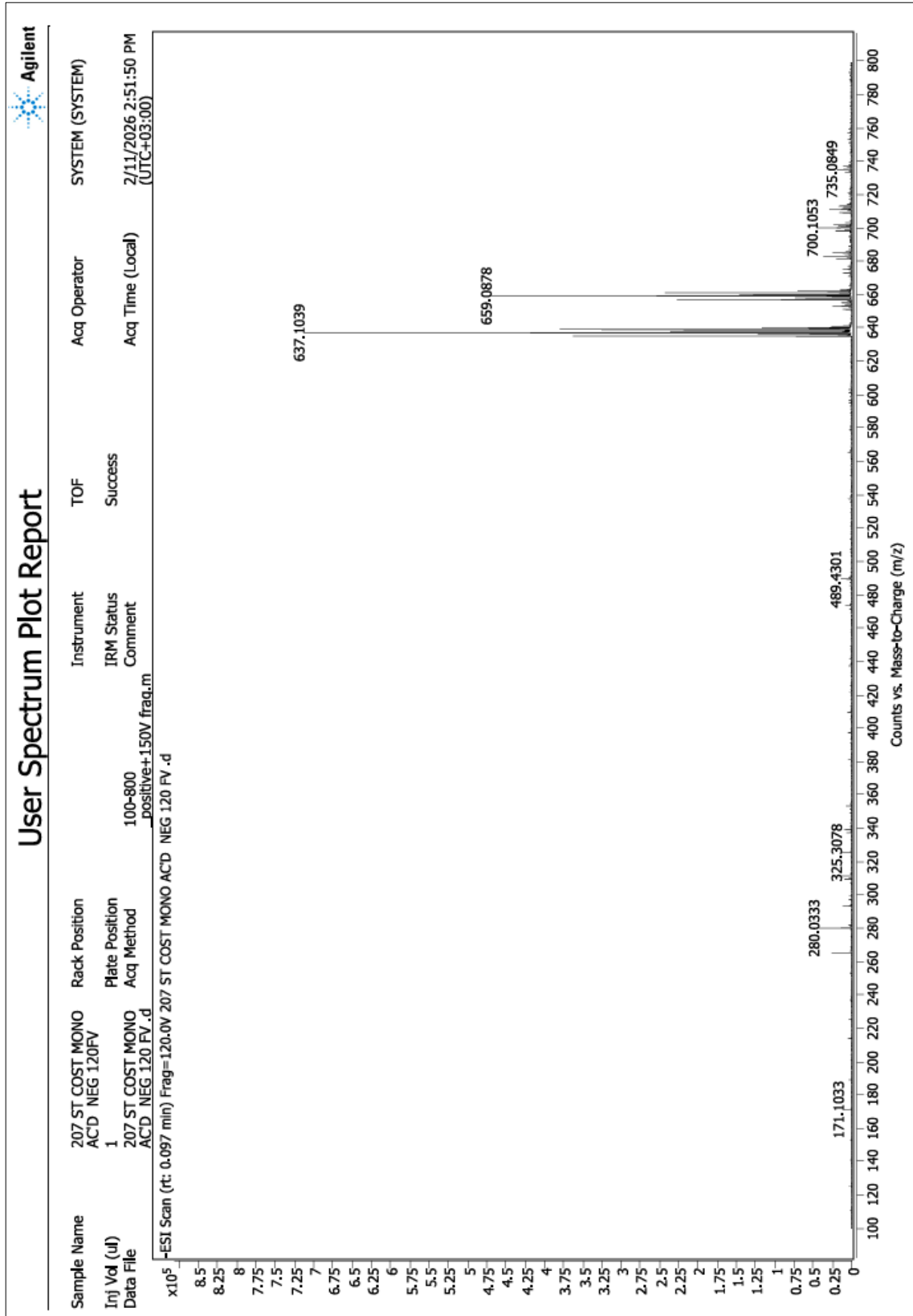
EK-15 43 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde ¹³C-NMR spektrumu



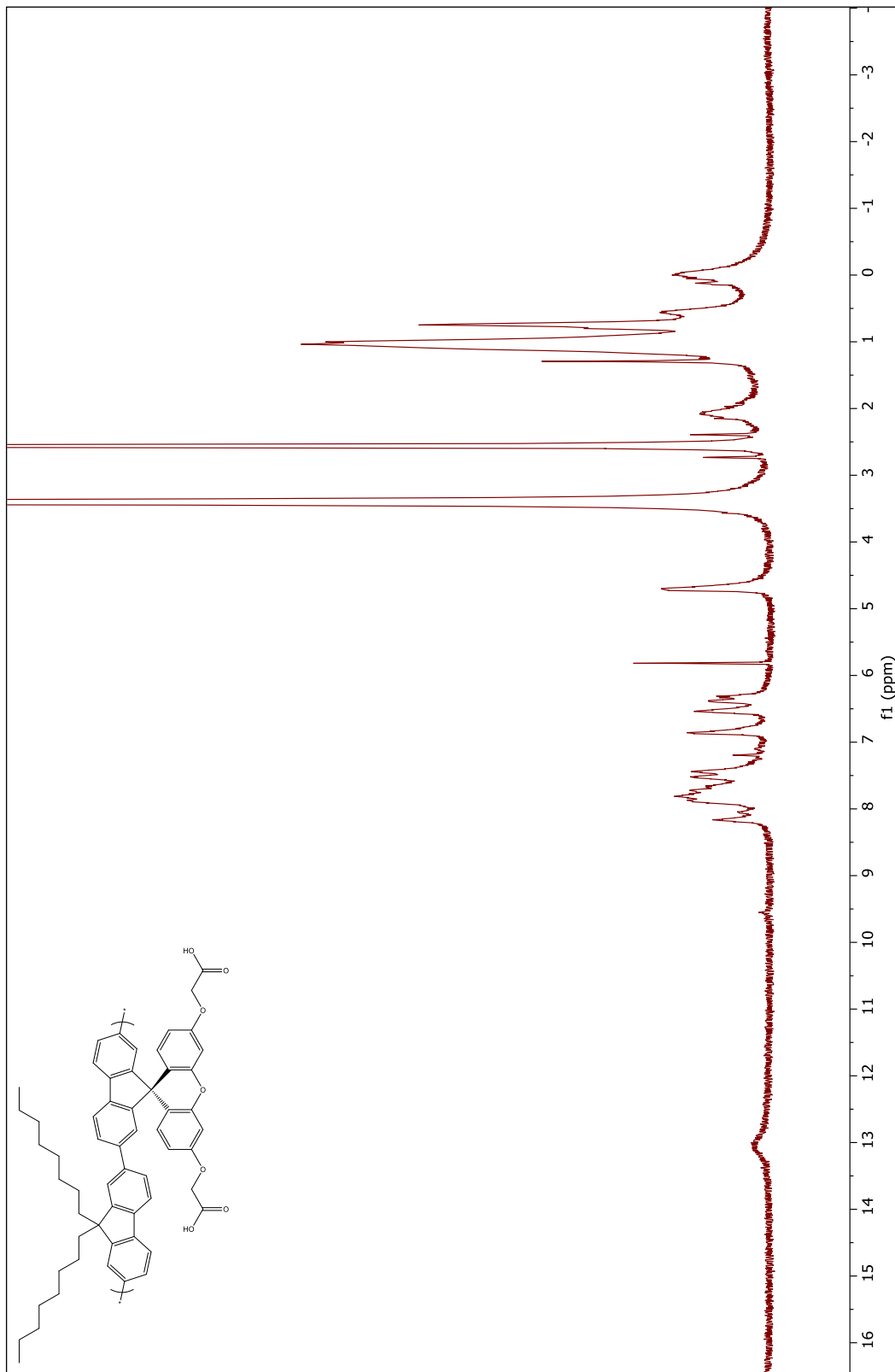
EK-16 43 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



EK-17 43 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



EK-18 44 numaralı polimerin DMSO-d₆ içerisinde ¹H-NMR spektrumu



EK-19 44 numaralı polimerin FT-IR spektrumu

