

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**KİNAZOLİN TEMELLİ KİRAL HİDRAZİN-KARBOTİYOAMİTLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, FOTOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE ENZİM
İNHİBİSYON AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

İsmail PİŞKİN

Danışman: Doc. Dr. Burcu Meryem BEŞER

TEZ JÜRİ ÜYELERİ
Doç. Dr. Mustafa ÇATIR
Doç. Dr. Tuğba BAYRAKTUTAN
Doç. Dr. Burcu Meryem BEŞER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ERZİNCAN, 2026

© 2026 [İsmail PİŞKİN]. Tüm hakları saklıdır.

Kabul ve Onay Sayfası

Doç. Dr. Burcu Meryem BEŞER danışmanlığında, İsmail PİŞKİN tarafından hazırlanan bu çalışma 17/09/2026 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği (3/3) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Mustafa ÇATIR İmza:

Üye : Doç. Dr. Tuğba BAYRAKTUTAN İmza:

Üye : Doç. Dr. Burcu Meryem BEŞER İmza:

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi Enstitü Yönetim Kurulunun / / 20.... tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kemal Volkan ÖZDOKUR
Enstitü Müdür V.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“İsmail PİŞKİN” isimli “Yüksek Lisans/ Doktora” tezım tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 17/09./2026

(İmza)

İsmail PİŞKİN

ÖZET

KINAZOLİN TEMELLİ KİRAL HİDRAZİN-KARBOTİYOAMİTLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, FOTOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE ENZİM İNHİBİSYON AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

İsmail PİŞKİN

Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doc. Dr. Burcu Meryem BEŞER

2026, 129 sayfa

Bu çalışmada, ilk olarak kiral HCT (**10a/10b**) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatürde bilinen yöntemlerle doğal aminoasit (L)-valinden başlanarak kinazolinon alkol **5a** sentezlenmiştir. **5a**'nın OH fonksiyonel grubu TBDMSCl ile korunarak **6a** elde edilmiş; **6a**'nın PhNEt₂ varlığında POCl₃ ile 4-konumundan klorlanması ve ardından NH₂NH₂·H₂O ile etkileştirilmesi sonucunda **7a** ve **8a** bileşikleri sentezlenmiştir. **8a**'nın *p*-tolil ve 4-nitrofenil izotiyosianatlarla katılma tepkimeleri sonucunda **9a-b** bileşikleri elde edilmiştir. Son olarak TBDMS grubunun TBAF ile uzaklaştırılmasıyla hedef bileşikler **10a-b** sentezlenmiştir. Bileşiklerin fotofiziksel özellikleri saf su ile katyonik CTAB ve anyonik SDS sürfaktanlarının oluşturduğu misel ortamlarında incelenmiştir. Her üç ortamda absorpsiyon bant konumlarının genel olarak sabit kalması, misel yüzey yükünün durum elektronik yapısı üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermiştir. **10a**, CTAB ortamında en yüksek kuantum verimi ($\Phi_f = 0,937$) ve 4409–5731 cm⁻¹ aralığında Stokes kayması ile güçlü ICT emisyonu sergilemiştir. SDS ortamında ICT emisyonunun konsantrasyonlarda belirginleşmesi, misel yüzey yükünün uyarılmış durum davranışını etkilediğini düşündürmüştür. **10b** ise tüm ortamlarda tek bantlı, söndürülmüş ve küçük Stokes kaymalı floresans sergilemiş; *p*-nitro grubunun söndürücü etkisinin misel yüzey yükünden bağımsız olduğu değerlendirilmiştir. 25–55 °C aralığında absorpsiyon bant konumları sabit kalırken floresans şiddetleri sıcaklığa duyarlı bulunmuştur ve bu etki **10a**'da belirgin olmuştur. HSA etkileşim çalışmalarında **10a**'nın HSA emisyonunu söndürürken eşzamanlı ICT emisyonunu güçlendirmesi FRET ile uyumlu bulunmuştur. Stern–Volmer analizi, statik ağırlıklı karma söndürme mekanizmasına işaret etmiş; K_a değerlerinin 6,28x10²–2,25x10⁵ M⁻¹, donör–akseptör mesafelerinin ise 13,33–14,24 Å aralığında olduğu belirlenmiştir. **10b**'nin HSA emisyonunu

söndürmesine karşın, söndürme ve bağlanma parametrelerinin **10a**'ya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Her iki bileşik için $\Delta H > 0$ ve $\Delta S > 0$ ile tüm sıcaklıklarda negatif ΔG değerlerinin elde edilmesi, bağlanma sürecinde hidrofobik etkileşimlerin katkısının bulunabileceğini, sürecin termodinamik açıdan elverişli olduğunu düşündürmüştür. Enzim inhibisyon çalışmalarında **10a** ve **10b** AChE, BChE ve α -glukozidaz'a karşı referans bileşiklerle karşılaştırılabilir düzeyde aktivite göstermiştir. **10b**'nin BChE inhibisyon değeri ($IC_{50} = 2.38 \mu M$) takrine ($IC_{50} = 2.27 \mu M$) yakın bulunurken, **10a**'nın α -glukozidaz inhibisyon değeri ($IC_{50} = 3.45 \mu M$) akarbozdan ($IC_{50} = 3.81 \mu M$) daha düşük bulunmuştur. Bulgular, **10a** ve **10b** bileşiklerinin nörodejeneratif ve metabolik hastalıklarla ilişkili hedeflere yönelik çoklu biyolojik aktivite açısından değerlendirilebilecek umut verici bir yapı olduğunu göstermektedir. Gelecekte yapılacak farmakokinetik, toksikolojik ve yapısal modifikasyon çalışmalarının bu bileşiklerin klinik potansiyelinin değerlendirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Floresans spektroskopisi, asimetrik sentez, organik sentez

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, PHOTOPHYSICAL PROPERTIES, AND INVESTIGATION OF ENZYME INHIBITION ACTIVITIES OF QUINAZOLINE-BASED CHIRAL HYDRAZINE-CARBOTHIOAMIDES

İsmail PİŞKİN

Master's Thesis, Erzincan Binali Yıldırım University, Institute of Science and
Technology,
Department of Chemistry

Advisor: Doç. Dr. Burcu Meryem BEŞER

2026, 129 pages

In this study, two novel chiral quinazoline-thiosemicarbazone compounds (**10a** and **10b**) were synthesized from (L)-valine via a multistep route involving hydroxyl protection, chlorination, hydrazination, isothiocyanate addition, and TBDMS deprotection. Structures were confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and IR spectroscopy. Photophysical properties were investigated in water, cationic CTAB, and anionic SDS micellar systems. Absorption band positions remained invariant across all media, indicating that micellar surface charge does not significantly perturb the ground-state electronic structure. Compound **10a** showed the highest quantum yield ($\Phi_f = 0.937$) and strong ICT emission with Stokes shifts of $4409\text{--}5731\text{ cm}^{-1}$ in CTAB. ICT emission in SDS became prominent only at higher concentrations, suggesting that micellar surface charge governs excited-state behavior. Compound **10b** exhibited quenched, single-band fluorescence with small Stokes shifts in all media, confirming that the p-nitro group suppresses ICT emission independently of micellar surface charge. Temperature-dependent studies ($25\text{--}55\text{ }^\circ\text{C}$) revealed invariant absorption band positions but temperature-sensitive fluorescence intensities, the effect being more pronounced for **10a**. In HSA interaction studies, simultaneous quenching of Trp214 emission and enhancement of ICT emission upon addition of **10a** was consistent with FRET. Stern–Volmer analysis indicated a predominantly static quenching mechanism with a dynamic contribution. Binding constants ($K_a = 6.28 \times 10^2\text{--}2.25 \times 10^5\text{ M}^{-1}$), donor–acceptor distances ($r = 13.33\text{--}14.24\text{ \AA}$), and Förster critical radii ($R_0 = 16.23\text{ \AA}$ for **10a**, $R_0 = 20.98\text{ \AA}$ for **10b**) confirmed effective energy transfer. Compound **10b** also quenched HSA emission but showed considerably lower binding and quenching parameters than **10a**. Positive ΔH and ΔS values together

with negative ΔG at all temperatures indicated hydrophobic-driven, thermodynamically favorable binding for both compounds. Enzyme inhibition assays showed that **10a** and **10b** exhibited activities against AChE, BChE, and α -glucosidase comparable to reference compounds. The BChE inhibitory potency of **10b** ($IC_{50} = 2.38 \mu M$) was close to that of tacrine ($IC_{50} = 2.27 \mu M$), while **10a** demonstrated superior α -glucosidase inhibition ($IC_{50} = 3.45 \mu M$) relative to acarbose ($IC_{50} = 3.81 \mu M$). Overall, these results demonstrate that the quinazoline-thiosemicarbazone scaffold is a promising multitarget pharmacophore for neurodegenerative and metabolic diseases, warranting further pharmacokinetic, toxicological, and structural optimization studies.

Keywords: Fluorescence spectroscopy, asymmetric synthesis, organic synthesis

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarım esnasında bana yön veren, tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen, maddi ve manevi desteğini gördüğüm çok değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Burcu Meryem BEŞER'e teşekkür ederim.

Benim şu an ki durumuma gelmem için beni yetiştiren, bana büyük emekleri olan değerli Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada kullanılan Kiral HCT bileşiklerin sentezini gerçekleştiren çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ÇATIR'a teşekkür ederim.

Enzim inhibisyon çalışmalarımın yürütülmesinde bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, Sayın Dr. Sevgi ALTIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca bana büyük destekleri olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

İsmail PİŞKİN
Eylül, 20

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	16
3. MATERYAL ve YÖNTEM	22
3.1. Kullanılacak Kimyasal Maddeler	22
3.2. Kinazolin Temelli Kiral Hidrazin Karbotiyoamitlerin Sentezi	22
3.2.1. Hidrazin-1-karbotiyoamit bileşiklerinin geriye dönük sentez analizi	32
3.2.2. 4-4'-Kinazolinon alkoller 5a 'nın sentezi.....	23
3.2.3. Kiral hidrazin karbotiyoamitlerin sentezi	24
3.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar	26
3.4. Numunelerin Hazırlanması.....	27
3.5. UV-Vis. Absorpsiyon Spektroskopisi	29
3.6. Floresans Spektroskopisi	30
3.7. Stokes Kayması	32
3.8. Kuantum Veriminin Hesaplanması	33
3.9. Floresans Yaşam Ömrünün (Lifetime) Belirlenmesi.....	34
3.10. Enerji Transferi, Kuençleşme ve Sıcaklık Parametrelerinin Belirlenmesi	34
3.11. Enzim İnhibisyon Testleri	38
3.11.1. Kolinesteraz inhibisyon testi	38
3.11.2. α -Glukozidaz inhibisyon testi.....	39
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	41
4.1. Deneyler.....	

4.1.1. Kinazolin temelli kiral hidrazin-1-karbotiyoamidlerin sentezi	41
4.1.1.1. (S)-2-Asetoksi-3-metilbütanoik asit (3a) sentezi	41
4.1.1.2. (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (4a) Sentezi....	41
4.1.1.3. (S)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on (5a) sentezi	42
4.1.1.4. (S)-2-(1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)kuinazolin-4(3H)-on (6a) sentezi	43
4.1.1.5. (S)-2-(1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)-4-klorokuinazolin (7a) sentezi	47
4.1.1.6. (S)-2-(1-((<i>tert</i> -bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)-4-hidrazinilkinazolin (8a) sentezi	44
4.1.1.7. (S)-2-[2-(1-((<i>tert</i> -bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(<i>p</i> -tolil) hidrazin-1-karbotiyoamid (9a) sentezi	45
4.1.1.8. (S)-2-[2-(1-((<i>tert</i> -bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4-nitrofenil) hidrazin-1-karbotiyoamid (9b) sentezi	45
4.1.1.9. (S)-2-[2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(<i>p</i> -tolil)hidrazin-1-karbotiyoamid (10a) sentezi	46
4.1.1.10. (S)-2-[2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (10b) sentezi	47
4.2. Kiral HCT (10a/10b) Bileşiklerinin Misel Ortamlarında Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi.....	48
4.3. 10a ve 10b Bileşiklerinin İnsan Serum Albümini (HSA) ile Etkileşiminin İncelenmesi.....	88
4.4. Kiral HCT Bileşiklerinin Enzim İnhibisyon Çalışmaları.	108
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	115
KAYNAKÇA	120
EKLER	126
EKLER-1 NMR Spektrumları	127
ÖZGEÇMİŞ	129

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Kaynak özetlerinde adı geçen bileşiklerin açık yapıları	20
Tablo 3.1. SDS ve CTAB ortamında çalışılacak konsantrasyonlar (10a / 10b)	27
Tablo 3.2. HSA ortamında çalışılacak konsantrasyonlar (10a / 10b)	28
Tablo 4.1. Su ortamında 10a 'nın fotofiziksel parametreleri	64
Tablo 4.2. Su ortamında 10b 'nin fotofiziksel parametreleri	64
Tablo 4.3. CTAB ortamında 10a 'nın fotofiziksel parametreleri	65
Tablo 4.4. CTAB ortamında 10b 'nin fotofiziksel parametreleri	65
Tablo 4.5. SDS ortamında 10a 'nın fotofiziksel parametreleri	66
Tablo 4.6. SDS ortamında 10b 'nin fotofiziksel parametreleri	66
Tablo 4.7. CTAB ortamında 10a 'nın farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri ..	84
Tablo 4.8. CTAB ortamında 10b 'nin farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri ..	84
Tablo 4.9. SDS ortamında 10a 'nın farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri	85
Tablo 4.10. SDS ortamında 10b 'nin farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri ...	85
Tablo 4.11. CTAB ortamında 10a 'nın 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri	86
Tablo 4.12. CTAB ortamında 10b 'nin 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri	86
Tablo 4.13. SDS ortamında 10a 'nın 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri	87
Tablo 4.14. SDS ortamında 10b 'nin 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri	87
Tablo 4.15. Fosfat tamponu ortamında 10a 'nın fotofiziksel parametreleri	101
Tablo 4.16. Fosfat tamponu ortamında 10b 'nin fotofiziksel parametreleri	101
Tablo 4.17. HSA ortamında 10a 'nın fotofiziksel parametreleri	102
Tablo 4.18. HSA ortamında 10b 'nin fotofiziksel parametreleri	102
Tablo 4.19. 10a ve 10b 'nin hesaplanan floresans enerji transferi parametreleri (HSA)	103
Tablo 4.20. 10a 'nın farklı sıcaklıklarda hesaplanan değerleri	106
Tablo 4.21. 10b 'nin farklı sıcaklıklarda hesaplanan değerleri	107
Tablo 4.22. 10a ve 10b için hesaplanan termodinamik parametreler	108
Tablo 4.23. Sentez moleküllerinin AChE/BChE ve α -Glukozidaz enzimleri için IC ₅₀ değerleri	109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Azot atomu içeren bazı heterohalkalı bileşikler.....	1
Şekil 1.2. Kinazolin molekülünün yapısı	2
Şekil 1.3. Kiral HCT bileşiklerinin genel yapısı	3
Şekil 1.4. Elektromanyetik radyasyonun dalga hareketi	3
Şekil 1.5. Jablonski diyagramı	4
Şekil 1.6. Monomoleküler ve bimoleküler deaktivasyon prosesleri	8
Şekil 1.7. Enerji transfer prosesinin temsili gösterimi	10
Şekil 1.8. Donör molekülünün emisyon spektrumu ile akseptör molekülünün absorpsiyon spektrumunun temsili örtüşmesi	11
Şekil 1.9. Yüzey aktif maddelerin oluşturabileceği farklı agregat yapıları.....	12
Şekil 1.10. Kullanılan surfaktantların kimyasal yapıları.....	13
Şekil 1.11. Kullanılan surfaktantların kimyasal yapıları.....	13
Şekil 3.1. Kiral HCT bileşiklerinin (10a-b) geriye dönük sentetik analizi	23
Şekil 3.2. 2-asetoksikarboksilik asitin (3a) sentezi	23
Şekil 3.3. Amit (4a) bileşiğinin sentezi.....	24
Şekil 3.4. Kinazolinon alkol (5a) bileşiğinin sentezi	24
Şekil 3.5. 4-klorokinazolin (7a) bileşiğinin sentezi	24
Şekil 3.6. Hidrazinokinazolin (8a) bileşiğinin sentezi	25
Şekil 3.7. Kiral HCT (10a-b) bileşiklerinin sentezi.	26
Şekil 3.8. Bir spektrofotometrenin şematik gösterimi.....	30
Şekil 3.9. Perkin-Elmer firmasına ait (Lambda 35 model) UV-Vis Spektrofotometre cihazı.....	30
Şekil 3.10. Genel bir spektrofotometrenin şematik gösterimi	31
Şekil 3.11. Shimadzu RF-5301 PC Spektrofotometre cihazı	32
Şekil 3.12. Stokes kaymasının temsili gösterimi.....	33
Şekil 3.13. Ellman yöntemiyle AChE için aktivite ve inhibisyon reaksiyonları.....	38
Şekil 3.14. Diyabet hastalığında kullanılan temel ilaçlar	39
Şekil 4.1. Su, CTAB ve SDS ortamlarında 10a bileşiğinin absorpsiyon spektrumları...48	
Şekil 4.2. Su, CTAB ve SDS ortamlarında 10a bileşiğinin floresans spektrumları.....49	
Şekil 4.3. Su, CTAB ve SDS ortamlarında 10b bileşiğinin absorpsiyon spektrumları...49	
Şekil 4.4. Su, CTAB ve SDS ortamlarında 10b bileşiğinin floresans spektrumları 50	
Şekil 4.5. Su ortamında 10a bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	51

Şekil 4.6. Su ortamında 10a bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	52
Şekil 4.7. Su ortamında 10b bileşiğinin absorpsiyon spektrumları.....	53
Şekil 4.8. Su ortamında 10b bileşiğinin floresans spektrumları	54
Şekil 4.9. CTAB ortamında 10a bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	55
Şekil 4.10. CTAB ortamında 10a bileşiğinin floresans spektrumları	56
Şekil 4.11. CTAB ortamında 10b bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	57
Şekil 4.12. CTAB ortamında 10b bileşiğinin floresans spektrumları	58
Şekil 4.13. SDS ortamında 10a bileşiğinin absorpsiyon spektrumları.....	59
Şekil 4.14. SDS ortamında 10a bileşiğinin floresans spektrumları.....	60
Şekil 4.15. SDS ortamında 10b bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	61
Şekil 4.16 SDS ortamında 10b bileşiğinin floresans spektrumları	62
Şekil 4.17. CTAB ortamında 10a bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrumları	68
Şekil 4.18. CTAB ortamında 10a bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları	69
Şekil 4.19. CTAB ortamında 10b bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrum- ları	70
Şekil 4.20. CTAB ortamında 10b bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları	71
Şekil 4.21. SDS ortamında 10a bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrumları	72
Şekil 4.22. SDS ortamında 10a bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları	73
Şekil 4.23. SDS ortamında 10b bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrum- ları.....	74
Şekil 4.24. SDS ortamında 10b bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları	75
Şekil 4.25. CTAB ortamında 10a bileşiğinin 45 °C'deki absorpsiyon spektru	76
Şekil 4.26. CTAB ortamında 10a bileşiğinin 45 °C'deki floresans spektrumları.....	77
Şekil 4.27. CTAB ortamında 10b bileşiğinin 45 °C'deki absorpsiyon spektrumları.....	78
Şekil 4.28. CTAB ortamında 10b bileşiğinin 45 °C'deki floresans spektrumları.....	79
Şekil 4.29. SDS ortamında 10a bileşiğinin 45 °C' deki absorpsiyon spektrumları	80
Şekil 4.30. SDS ortamında 10a bileşiğinin 45 °C' deki floresans spektrumları	81
Şekil 4.31. SDS ortamında 10b bileşiğinin 45 °C' deki absorpsiyon spektrumları	82

Şekil 4.32. SDS ortamında 10b bileşiğinin 45 °C’ deki floresans spektrumları	83
Şekil 4.33. 10a bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki absorpsiyon spektrumları.....	89
Şekil 4.34. 10a bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki floresans spektrumları	89
Şekil 4.35. 10b bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki absorpsiyon spektrumları.....	90
Şekil 4.36. 10b bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki floresans spektrumları.....	90
Şekil 4.37. 10a bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan absorpsiyon spektrumları	92
Şekil 4.38. 10a bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan floresans spektrumları	93
Şekil 4.39. 10b bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan absorpsiyon spektrumları	94
Şekil 4.40. 10b bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan floresans spektrumları.....	95
Şekil 4.41. 10a ve 10b bileşiklerinin absorpsiyon spektrumları ile HSA’nın floresans spektrumları arasındaki spektral örtüşme	96
Şekil 4.42. HSA ile 10a bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	97
Şekil 4.43. HSA ile 10a bileşiğinin floresans spektrumları	98
Şekil 4.44. HSA ile 10b bileşiğinin absorpsiyon spektrumları	99
Şekil 4.45. HSA ile 10b bileşiğinin floresans spektrumları.....	100
Şekil 4.46. HSA ile 10a bileşiğinin Stern-Volmer grafiği	104
Şekil 4.47. HSA ile 10b bileşiğinin Stern-Volmer grafiği	105
Şekil 4.48. Farklı sıcaklıklarda HSA’nın 10a bileşiği ile kuençleşme etkilerinin çift log grafiği.....	105
Şekil 4.49. Farklı sıcaklıklarda HSA’nın 10b bileşiği ile kuençleşme etkilerinin çift log grafiği.....	106
Şekil 4.50. 10a bileşiğinin AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	110
Şekil 4.51. 10b bileşiğinin AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi	111
Şekil 4.52. Takrinin AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	111
Şekil 4.53. 10a bileşiğinin BChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	112
Şekil 4.54. 10b bileşiğinin BChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi	112
Şekil 4.55. Takrinin BChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	113
Şekil 4.56. 10a bileşiğinin α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	113
Şekil 4.57. 10b bileşiğinin α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi	114
Şekil 4.58. Akarbozun α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi.....	114

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

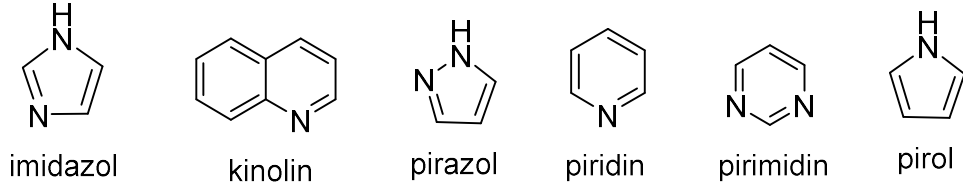
τ	Floresans Yaşam Ömür
$\langle \tau \rangle$	Floresans Yaşam Ömür Ortalaması
Φ	Floresans Kuantum Verimi
A	Absorbans
C	Konsantrasyon
D	Düzeltilmiş Floresans Spektrumu Altında Kalan Alan
E	Enerji Transfer Verimliliği
F,I	Floresans Şiddeti
J	Donör-Akseptör Örtüşme Alan İntegrali
K_{SV}	Stern-Volmer Hız Sabiti
k_T	Enerji Transfer Hızı
k_q	Bimoleküler Kuençleşme Sabiti
N	Avagadro Sayısı
OD	Optik Yoğunluk
r	Donör-Akseptör Arasındaki Uzaklık
R_0	Förster Mesafesi
S_0	Singlet Temel Hal
S_1	Birinci Singlet Uyarılmış Hal
S_2	İkinci Singlet Uyarılmış Hal
T_1	Birinci Triplet Uyarılmış Hal
ϵ	Molar Absorptivite Katsayısı
ν	Frekans

Kısaltmalar

KiralHCT	Kinazolin Temelli Kiral Hidrazin-1-Karbotiyoamid
10a	(S)-2-(2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)quinazolin-4-yl)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide
10b	(S)-2-(2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)quinazolin-4-yl)-N-(4-nitrophenyl)hydrazine-1-carbothioamide
CMC	Kritik Misel Konsantrasyonu
CTAB	Heksa Desil Trimetil Amonyum Bromür
FRET	Floresans Rezonans Enerji Transferi
HSA	İnsan Serum Albumin
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
Trp	Triptofan
AChE	Asetilkolinesteraz
BChE	Butirilkolinesteraz

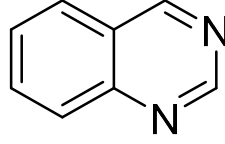
1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler, sahip oldukları yapısal çeşitlilik ve geniş kullanım alanları nedeniyle organik kimyada önemli bir yere sahiptir. Özellikle ilaç endüstrisi ve zirai kimyasalların geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaları, bu bileşiklere olan ilgiyi artırmaktadır (Connolly vd., 2005). Doğada yaygın olarak bulunan azot içeren heterohalkalı sistemler, yapılarının çeşitli kimyasal modifikasyonlara uygun olması nedeniyle sentetik ve tıbbi kimya çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir (Yang vd., 2010). Pirimidin, pirol, pirazol ve kinazolin gibi heterosiklik çekirdekler, biyolojik aktivite gösteren çok sayıda doğal ürün ve sentetik molekülün temel yapısını oluşturmaktadır (Pan vd., 2024). Bu bileşikler; antibakteriyel, antifungal, antidiyabetik ve antitümör gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle farmasötik araştırmalarda giderek artan bir ilgi görmektedir (Sivaraj vd., 2025; Pan vd., 2024).



Şekil 1.1. Azot atomu içeren bazı heterohalkalı bileşikler

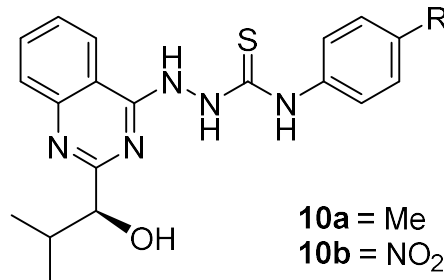
Azot içeren heterosiklik bileşikler içerisinde önemli bir yere sahip olan kinazolin türevleri, yapısal özellikleri ve geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çeken moleküler yapılardır. Kinazolinler, bir benzen halkası ile pirimidin halkasının kondenzasyonu sonucu oluşan iki halkalı moleküldür (Bonnaud vd., 2024). Kinazolin çekirdeğinin planar yapıda olması, moleküller arası π - π istiflenme (stacking) etkileşimleri ile hidrojen bağı etkileşimlerinin oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra farklı pozisyonlarda kimyasal türevlendirmeye açık yapısının olması, bu türevleri yeni nesil fonksiyonel materyal tasarımlarında ön plana çıkarmaktadır. (Kalakwade vd., 2026). Kinazolin ve türevleri yapısal farklılıkları sayesinde farklı fotofiziksel özellikler veya antikanser, antibakteriyel, antimalaryal ve antihipertansif gibi çeşitli biyolojik aktivite özellikleri kazanmaktadır (Bonnaud vd., 2024; Kushwaha vd., 2021).



Şekil 1.2. Kinazolin molekülünün yapısı

Kinazolin türevleri, aromatik bisiklik yapıları sayesinde kuantum verimi ve floresans ömrü gibi belirgin fotofiziksel özellikler sergilemektedir. Bu özellikler; moleküler iskelete bağlı sübstüentlere ve molekülün içinde bulunduğu çözücü ortamına bağlı olarak önemli farklılıklar gösterir. Literatür incelendiğinde, moleküle eklenen elektron verici gruplar ve çözücü polaritesindeki değişimlerin, molekülün ışığı absorplama özelliğini doğrudan etkilediği görülmektedir (Suresh vd., 2026). Bu bağlamda kinazolin iskeletinin yapısal modifikasyonlara olan yatkınlığı, spektroskopik özelliklerin değiştirilmesine olanak tanımaktadır. Dolayısıyla kinazolin ve türevleri, özgün fotofiziksel özelliklere sahip yeni moleküllerin tasarımında tercih edilmektedir (Mandic vd., 2023).

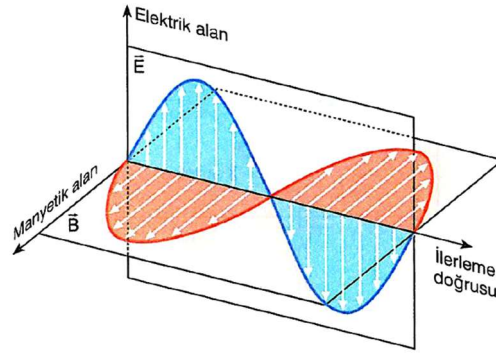
Kinazolin halkasının sunduğu yapısal avantajlar, bu çalışmanın odak noktasını oluşturan hidrazin-1-karbotiyoamitlerin sentezi için uygun bir zemin hazırlamıştır. Genel olarak $R-NH-NH-C(=S)-NH_2$ yapısına sahip olan hidrazin-1-karbotiyoamitler; aril hidrazin reaksiyonları, hidrazon reaksiyonları ve hidrazit reaksiyonları sonucunda elde edilmektedir. Literatür incelendiğinde, özellikle aril hidrazin reaksiyonları yoluyla oluşan hidrazin-1-karbotiyoamitlerin sentezine ilişkin çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, kiral amino asitlerden yola çıkılarak bilinen yöntemlerle kinazolinon alkoller sentezlenmiş; akabinde klorlama, hidrazin ile nükleofilik yer değiştirme, izotiyosiyanatlar ile kondenzasyon ve koruyucu grubun uzaklaştırılması basamakları uygulanarak hedef moleküller elde edilmiştir. Sentezlenen bu moleküllerin fotofiziksel özellikleri, absorpsiyon ve floresans spektroskopisi teknikleri kullanılarak incelenecektir. Sentezi gerçekleştirilen bu moleküllerin yapıları Şekil 1.3'te verilmiştir.



Şekil 1.3. Kiral HCT bileşiklerinin genel yapısı

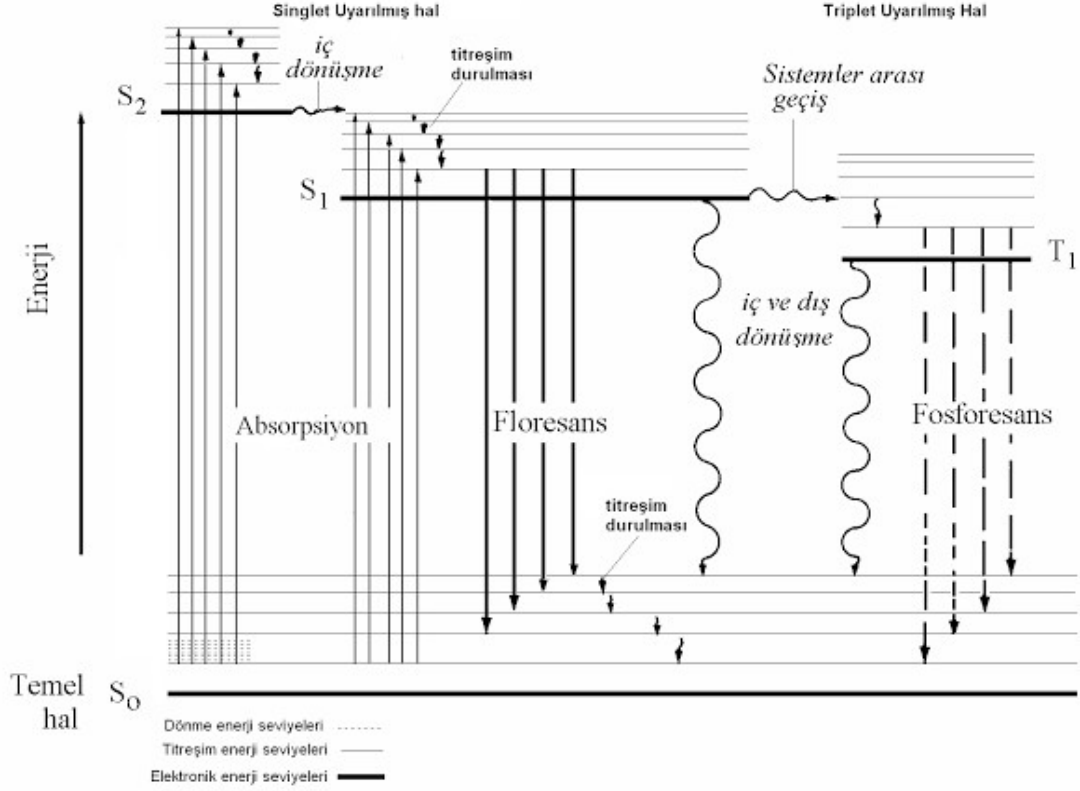
Moleküler sistemlerin davranışlarını incelemek amacıyla günümüzde yaygın biçimde spektroskopik yöntemler kullanılmaktadır. Spektroskopi; elektromanyetik radyasyonun madde ile etkileşimini fotokimyasal ve fotofiziksel süreçler çerçevesinde ele alan bilim dalıdır. Bir diğer spektroskopi tanımı ise örnekteki molekül, atom veya iyonların belirli bir enerji düzeyinden diğer bir enerji düzeyine geçişleri sırasında absorplanan ya da yayılan elektromanyetik ışımının ölçülmesi ve değerlendirilmesine dayanan bilim dalı şeklindedir (Skoog vd., 2017).

Elektromanyetik radyasyon; foton adı verilen enerji paketleri taşıyan, birbirine dik konumlanmış elektrik ve manyetik alan bileşenlerinden oluşan ve sinüzoidal biçimde yayılan bir dalgadır. Şekil 1.4'te elektromanyetik radyasyon temsili olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Elektromanyetik radyasyonun dalga hareketi

Bir molekülün ışık ile uyarılması için molekülün dipol momentini ile elektromanyetik radyasyonun elektrik alan vektörü etkileşmelidir. Bu etkileşim esnasında, temel enerji düzeyindeki değerlik elektronları yüksek enerjili bir uyarılmış elektronik seviyeye geçer. Moleküllerin elektromanyetik radyasyonla girdiği bu etkileşimler sonucunda meydana gelebilecek fotofiziksel ve fotokimyasal prosesler Şekil 1.5'te sunulan Jablonski diyagramında gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Jablonski diyagramı

Jablonski diyagramı temel haldeki bir elektronu $E=h\nu$ kadar UV-görünür bölge enerjisiyle uyarılmasından sonra gerçekleşebilecek ihtimalleri gösterir.

Absorpsiyon: Singlet temel haldeki bir elektronun bir üst enerjili seviyeye (singlet uyarılmış hal) elektronik geçişi olarak tanımlanır. Bu geçiş spektroskopik olarak müsaadeli bir geçiştir. Herhangi bir fiziksel ya da kimyasal prensibin ihlal edilmesi söz konusu değildir. Bundan dolayı bu basamak “singlet-singlet absorpsiyonu” basamağı olup, genel olarak;



denklemleriyle gösterilir ve 10^{-15} s gibi kısa sürede gerçekleşmektedir. Deneysel olarak $\epsilon_0(S_0 \rightarrow S_1)$ şeklinde ifade edilebilir. Burada S_0 singlet temel hali, S_1 birinci singlet uyarılmış hali, ϵ bir elektronik geçişin gücü hakkında bilgi veren molar absorpsiyon katsayısını ifade etmektedir.

Absorbsiyonun gerçekleşmesinin ardından uyarılmış enerji seviyelerine taşınan elektronlar, bu enerji seviyelerinde termodinamik açıdan kararsız bir yapı sergilediklerinden, fazla enerjilerini kaybederek temel enerji düzeyine dönmeleri gerekir. Bu enerjilerini kaybetme sürecindeki en hızlı mekanizma, uyarılmış türler ile çözücü molekülleri arasındaki çarpışmalar neticesinde gerçekleşen titreşimsel durulma (titreşimsel relaksasyon) prosesidir. Birçok molekül, singlet uyarılmış üst enerji seviyesinden, en düşük singlet uyarılmış enerji seviyesine kadar bu yöntemle çok kısa sürede ulaşmayı tercih eder. Uyarılmış enerji seviyesinin en alt basamağına ulaşan molekülün temel hale (S_0) dönüşü için ışımalı ya da ışımasız olmak üzere iki fotofiziksel yol mevcuttur. Işımasız geçişlerde fazla enerji çevreye ısı olarak verilir, diğer yol ise floresans ve fosforesans olarak bilinen ışımalı geçişlerdir. Floresans, singlet uyarılmış halden singlet temel hale; fosforesans ise triplet uyarılmış halden singlet temel hale gerçekleşen elektronik geçişleri ifade etmektedir.

Floresans: Temel halde bulunan bir molekülün UV-görünür bölge ışığını absorbe ederek yüksek enerji seviyelerine çıkması ve ardından uyarılma enerjisini ışıma yoluyla kaybederek temel hale geçmesi olayıdır. Bu basamak, izinli (müsaade edilen) singlet-singlet emisyonudur. Floresans süreci,

$$S_1 \rightarrow S_0 + h\nu'$$

şeklindeki bir denklemle gösterilebilir. Burada $h\nu'$, molekülün singlet temel hale dönerken dışarıya ışıma olarak verdiği enerjiyi temsil eder. Bu enerjinin büyüklüğü, aynı molekülü uyarlamak için kullanılan uyarılma enerjisinden küçüktür. Bu durum $h\nu' < h\nu$ şeklinde ifade edilir. Ancak bu iki enerjinin eşit olduğu durumlar da görülmektedir. Böyle bir molekül için $h\nu' = h\nu$ olur ve molekül absorpladığı enerjiyi hiçbir kayıp olmaksızın geri ışıma olarak verir. Bu durum **rezonans floresans** olarak adlandırılır. Floresans olayı, yaklaşık 10^{-8} saniyelik bir zaman diliminde gerçekleşmektedir.

Fosforesans: Bir molekülün triplet uyarılmış halden (T_1) singlet temel hale (S_0) ışıma yaparak geçişi sürecidir. Bu elektronik geçiş esnasında, uyarılmış enerji seviyesindeki elektron spin değiştirerek temel hale dönmek zorundadır. Bu nedenle yasaklanmış bir geçiş olarak bilinmektedir (bazı istisnalar dışında). Fosforesans olayı genel olarak,

$$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu''$$

denklemiyle ifade edilir. Söz konusu bu ışıma, müsaade edilmeyen bir geçiş olması sebebiyle diğer fotofiziksel süreçlerle kıyaslandığında çok daha uzun bir zaman diliminde gerçekleşir. Bu zaman dilimi 10^{-4} saniye ile 1 saniye aralığında değişim gösterir. Enerji düzeyleri bakımından incelendiğinde fosforesans, floresansa oranla daha düşük enerjili bir emisyon olduğundan $h\nu'' < h\nu' < h\nu$ şeklinde sıralama yapılabilir.

İç dönüşüm: Genellikle uyarılmış elektronik enerji seviyeleri arasında ($S_2 \rightarrow S_1$) titreşimsel enerji düzeyleri üzerinden gerçekleşen ışımasız bir geçiş sürecidir. Bu durum bir denklemle,

$$S_2 \rightarrow S_1 + ısı$$

şeklinde ifade edilebilir. Genel olarak bu olay, aynı elektronik enerji düzeyleri arasında gerçekleşen ışımasız bir enerji kaybı olarak tanımlanabilir. Bu olay titreşimsel relaksasyon basamağı olarak da adlandırılabilir. İç dönüşüm olayı zaman bakımından genellikle 10^{-11} ile 10^{-9} s arasında gerçekleşmektedir. Eğer iç dönüşüm olayı elektronun uyarılmış elektronik seviyeleri bir-biri ile çakışıyorsa veya birbirine yakınsa meydana gelir. Ayrıca şekil 1.5'te görüldüğü gibi, molekül singlet uyarılmış en alt seviyesinden (S_1) doğrudan singlet temel hale (S_0) ışımasız bir geçiş yapabilir. Bu elektronik geçişler de iç dönüşüm olarak adlandırılır. Bu olayın denklemi,

$$S_1 \rightarrow S_0 + ısı$$

şeklindedir. Burada molekül, temel hale dönerken fazla enerjisini çevresine ısı olarak aktarır. Bu şekilde gerçekleşen ısı transferi sistemde belirgin bir sıcaklık artışına yol açmaz, sadece moleküllerin kinetik enerjilerinde bir artışa neden olur.

Sistemler arası geçiş: Işımasız olarak gerçekleşen fotofiziksel bir süreçtir. Bu süreç, spin değişimini gerektirdiği için yasaklanmış bir geçiş türü olarak kabul edilmektedir. Çünkü molekül singlet uyarılmış halden (S_1) triplet uyarılmış hale (T_1) geçişin beraberinde bir elektron spin değişimi gerektirmektedir. Bu durumun oluşmasında moleküler yapının etkisinin önemi büyüktür. Molekül yapısındaki paramanyetik türler, halojenler ve ayrıca ağır atomlar triplet hale ge-

çışı desteklemektedir. Buna ek olarak, bazı inorganik ligantların yapılarında bulunan geçiş metalleri (Mn, Fe, Ni, Cu, Zn gibi), sistemler arası geçişlerin gerçekleşmesine olanak tanır. Bu proses,

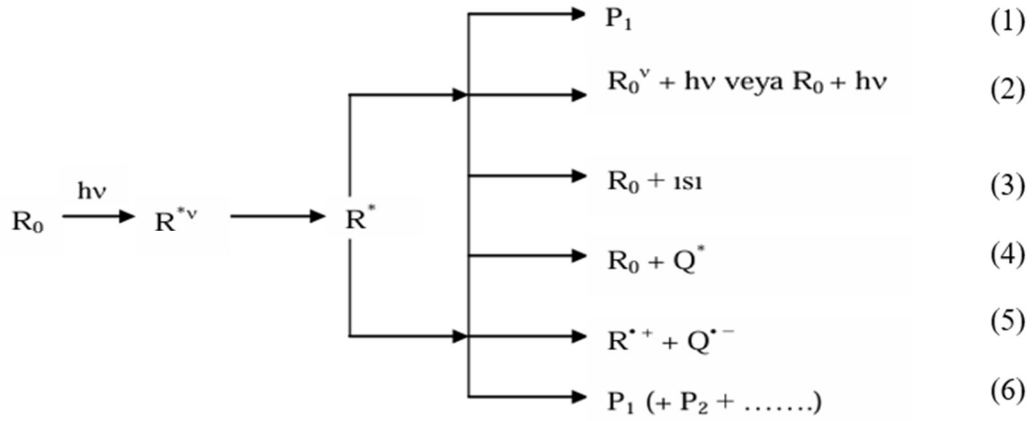


denklemleriyle gösterilir. Sistemler arası geçiş, uyarılmış haller arasındaki geçişlerin yanı sıra triplet uyarılmış halden (T_1) singlet temel hale geçişi şeklinde de gözlenebilir. Söz konusu bu geçiş, uyarılmış singlet halin titreşimsel enerji seviyeleri ile uyarılmış triplet halin titreşimsel enerji seviyelerinin çakışması durumunda gerçekleşebilir. Bu olayın denklemi,



şeklindedir. Bu basamağın gerçekleşme olasılığı $S_1 \rightarrow T_1$ basamağı ile mukayese edildiğinde çok daha düşüktür. Bu basamakta moleküller genel olarak ışımalı bir geçişle temel hale geri döner. Sistemler arası geçiş yaklaşık olarak 10^{-9} saniyede gerçekleşir (Lakowicz, 1991).

Buraya kadar, elektromanyetik radyasyonun etkisiyle meydana gelen fotofiziksel deaktivasyon mekanizmaları açıklanmıştır. Bu tür sistemlerde elektromanyetik radyasyon, fotofiziksel proseslerin yanı sıra fotokimyasal proseslere de sebep olmaktadır. Moleküler deaktivasyon sürecinde ortam tek tip molekülden oluşurken, bimoleküler deaktivasyonda hedef molekül dışında başka bir molekül daha mevcuttur. Temel halde bulunan bir R_0 molekülü $h\nu$ enerjisiyle uyarıldığında uyarılmış R^* hali oluşmaktadır. Bu molekülün (R^*) temel hale geri dönebilmesi için mümkün olan monomoleküler veya bimoleküler etkileşimler şekil 1.6.'da verilmiştir.



Şekil1.6. Monomoleküler ve bimoleküler deaktivasyon prosesleri

Monomoleküler deaktivasyon sürecinde, titreşimsel açıdan yüksek enerjiye sahip olan uyarılmış R^{*v} türü, titreşimsel relaksasyon mekanizması ile temel titreşim enerji seviyesine geçmektedir ve gerçekleşen olay titreşimsel relaksasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu basamak sonucunda oluşan R^* yapısının kararlılığı oldukça düşük olup, yaşam ömrü yaklaşık 10^{-12} saniye mertebesinde. Bu basamaktan itibaren R^* türü için altı farklı deaktivasyon prosesi bulunmaktadır. Bu proseslerden 1, 2 ve 3 numarayla belirtilen prosesler monomoleküler olarak gerçekleşmektedir. (1) Uyarılmış halde bulunan R^* türü fotokimyasal bir dönüşüm geçirerek P_1 ürününe dönüşebilir. 2. ve 3. prosesler, R^* 'ın temel hale geri dönüşünü ifade eder. (2) Bu dönüş, floresans veya fosforesans şeklinde ışımalı olarak gerçekleşebilir. (3) Uyarılmış R^* türü iç dönüşüm yoluyla ışımasız bir geçişle temel hale geçebilir. Basamaklar arasında hangisinin daha etkin olduğunu ortaya koymak için, her birine ait hız sabitlerinin ya da potansiyel enerji yüzeylerine ilişkin verilerin bilinmesi gerekmektedir.

Bimoleküler etkileşimler göz önüne alındığında, (6) ortamda R^* türüne ek olarak onunla etkileşime girebilecek başka bir tür olan Q molekülünün bulunduğu kabul edilir. R^* 'ın Q ile fotokimyasal bir reaksiyona girerek yeni bir ürüne dönüşmesi durumunda, oluşan ürün P_1 benzeri bir tür olarak değerlendirilebilir. Bu durumda tek bir ürün oluşabileceği gibi birden fazla ürün de meydana gelebilir. (5) Diğer bir proses, elektron transferi yoluyla R^* 'ın R^{*+} türüne dönüşmesi ve bu ara türün ya bir ürüne ya da başlangıçtaki yapısına geri dönmesidir. Bu süreç sonunda sistem radyasyonsuz bir geçişle temel hale ulaşır. Ayrıca elektron transferi yalnızca R^* 'dan Q 'ya değil, Q^* aracılığıyla Q 'dan R_0 'a doğru da gerçekleşebilir. Bu tür olaylar fotonla

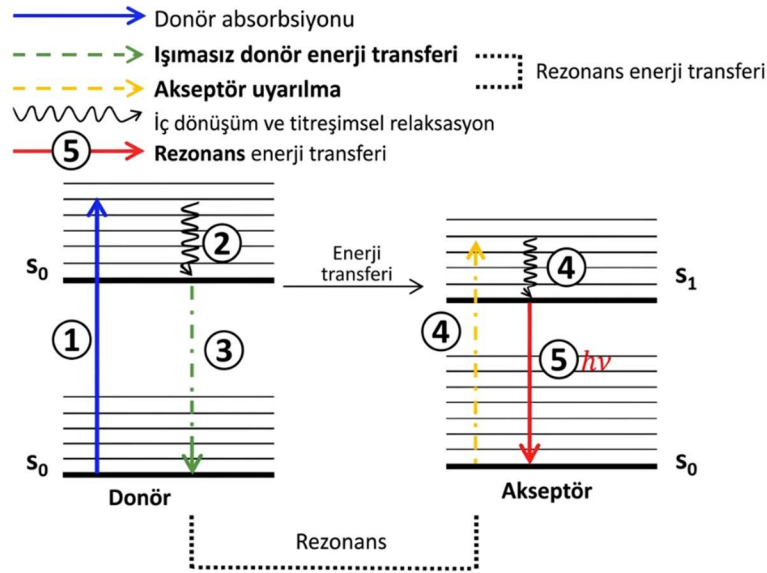
uyarılmış tek elektron transferi (photoinduced single-electron-transfer process) olarak tanımlanmaktadır. (4) R* için bir diğer olasılık ise, Q ile etkileşimi sırasında uyarılma enerjisini Q'ya transfer ederek Q* türünün oluşmasına neden olurken, kendisi temel R₀ haline döner. Bu Q*'ın oluşturulması olayına enerji transfer prosesi denmektedir. Bu süreçte enerji transferi ışıma şeklinde gözlenmeyebilir. Elektronik uyarılma enerjisinin başka bir moleküle transfer edilerek radyasyonsuz şekilde temel hale dönmesi olayı “kuençleşme (kuençleşme) veya sensitizasyon olarak adlandırılır. Bu olaya neden olan molekül ise kuençır (sönümleyici) ya da sensitizer olarak adlandırılır.

Kuençleşme olayı bimoleküler bir proses olduğundan, uyarılmış R* molekülü ile Q molekülü arasındaki etkileşim belirleyici rol oynar. Bu iki molekül arasında çarpışmalar olabileceği gibi, doğrudan temas sonucunda kompleks de oluşabilir. Lüminesans (ışıma) özelliği gösteren bir florofor, uyarılmış halde bulunduğu süre boyunca kuençır moleküle difüze olarak onunla çarpıştığında dinamik kuençleşme meydana gelir. Bu durumda florofor, herhangi bir foton yaymadan temel hale geri döner. Statik kuençleşmede ise florofor ile kuençır molekülü arasında önceden oluşmuş ve floresans özelliği göstermeyen bir kompleks oluşabilir (Lakowicz, 1991). Floresans enerji transferi Stern–Volmer modeli ve Förster yaklaşımı ile incelenir. Stern–Volmer modeli, R* ve Q moleküllerinin çözelti ortamında rastgele moleküler hareketleri sonucu karşılaşmalarına dayanmaktadır (Lakowicz, 1991). Bu tür kuençleşmede reaksiyon olasılığı, çarpışma ihtimali ile doğru orantılıdır. Dinamik kuençleşme için Stern–Volmer eşitliği şu şekildedir:

$$I_0/I = 1 + k_q \tau [Q] = 1 + K_{SV} [Q]$$

Burada I₀ ve I sırasıyla kuençırın bulunmadığı ve bulunduğu ortamlardaki floresans şiddetlerini; k_q, bimoleküler kuençleşme hız sabitini; τ, floroforun kuençır yokluğundaki uyarılmış hal ömrünü; [Q], kuençır derişimini ifade etmektedir. K_{SV} = k_q·τ Stern–Volmer sabiti olup, enerji transferinin etkinliği hakkında bilgi sağlayan önemli bir parametredir.

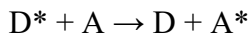
Förster yaklaşımına göre floresans enerji transferi, uyarılmış bir donör molekülün enerjisini ışıma yapmadan akseptör molekülüne aktarması şeklinde açıklanabilir (Şekil 1.7.). Bu aktarım, donör–akseptör çiftinin geometrik ve spektroskopik özelliklerine bağlı olarak dipol–dipol etkileşimi sonucu gerçekleştiği öne sürülmüştür (Förster, 1960).



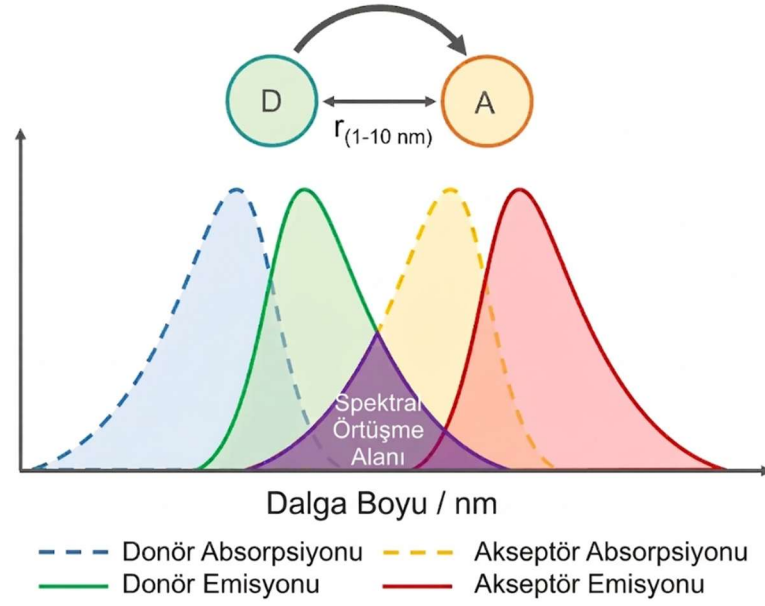
Şekil 1.7. Enerji transfer prosesinin temsili gösterimi

Moleküler sistemlerde floresans rezonans enerji transferi radyasyonsuz bir şekilde donör (D) ve akseptör (A) arasındaki dipol–dipol etkileşimi sonucunda meydana gelir. Bu nedenle enerji transferinin gerçekleşebilmesi için donör-akseptör moleküllerinin arasındaki mesafe çok önemlidir. Etkili bir enerji transferi için bu mesafenin 10 nm den küçük olması gerekmektedir (Georgiev, vd. 2023). Donör–akseptör mesafesi, özellikle biyolojik sistemler için önemli olup, proteinlerin katlanma mekanizmaları, konformasyon değişimleri ve ilaç bağlanma bölgeleri hakkında bilgi sağlar (Ariga, vd. 2017).

Elektromanyetik radyasyonun absorpsiyonu sonucu uyarılmış haldeki donör molekülü (D*) ve temel haldeki akseptör molekülü (A) arasında enerji transferi;



şeklinde gösterilen bir mekanizma ile ifade edilebilir. Enerji transferinin gerçekleşip gerçekleşmeyeceği spektroskopik olarak şekil 1.8' de gösterildiği gibi, donörün emisyon spektrumu ile akseptör molekülünün absorpsiyon spektrumunun örtüşmesine bakılarak karar verilebilir. Bu örtüşme ne kadar iyi ise enerji transferinin gerçekleşme olasılığı da o kadar artmaktadır. Donör molekülü ile akseptör molekülü arasındaki spektral örtüşme temsili olarak şekil 1.8' de gösterilmiştir.



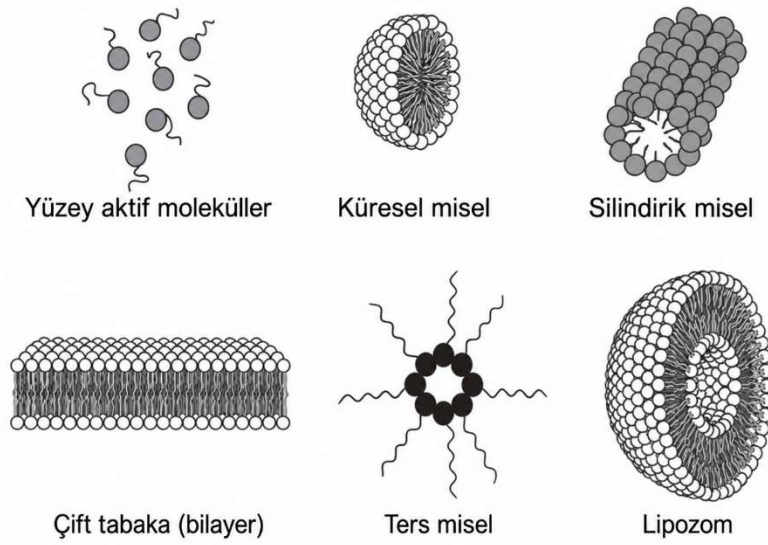
Şekil 1.8. Donör molekülünün emisyon spektrumu ile akseptör molekülünün absorpsiyon spektrumunun temsili örtüşmesi

Son yıllarda floresans özellik gösteren bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki davranışı ve bu sistemler üzerindeki fotofiziksel etkileri incelenmektedir. Canlı hücre sistemlerine alternatif olarak, daha basit ve kolay yorumlanabilir model sistemlerin kullanılması yaygın bir yaklaşımdır. Bu doğrultuda, miseller model sistem olarak seçilerek daha karmaşık sistemler hakkında bilgi elde edilebilir (Aydın, 2005).

Miselleri oluşturan yüzey aktif maddeler (surfaktantlar), yapılarında hem hidrofobik hem de hidrofilik bölümler bulunduran amfifilik bileşiklerdir. Hidrofobik bölüm çoğunlukla uzun ve esnek hidrokarbon ya da florokarbon zincirlerinden meydana gelirken, hidrofilik kısım daha küçük, polar veya iyonik baş gruplardan oluşmaktadır. Surfaktantlar, baş grubunun yük durumuna göre iyonik olmayan (noniyonik), katyonik, anyonik ve zwitteriyonik (aynı anda pozitif ve negatif yük taşıyan) türler şeklinde sınıflandırılmaktadır (Liveri, 2006).

Çözelti ortamında yüzey aktif maddelerin belirli bir derişim değerinin üzerine çıkıldığında farklı fiziksel özellikler sergilediği bilinmektedir. Bu eşik değer kritik misel konsantrasyonu (CMC) olarak adlandırılmaktadır. Kritik misel konsantrasyonu sistemdeki entropi artışı ile ilişkilidir (Liveri, 2006). Surfaktant monomerlerinin çözücü içerisindeki dağılımı dikkate alındığında, çözücü miktarını azaltarak bu kritik derişime ulaşmak mümkün değildir. Bunun yerine ortama ilave surfaktant eklenmesi gerekmektedir. Kritik misel konsantrasyonunun aşılmasıyla

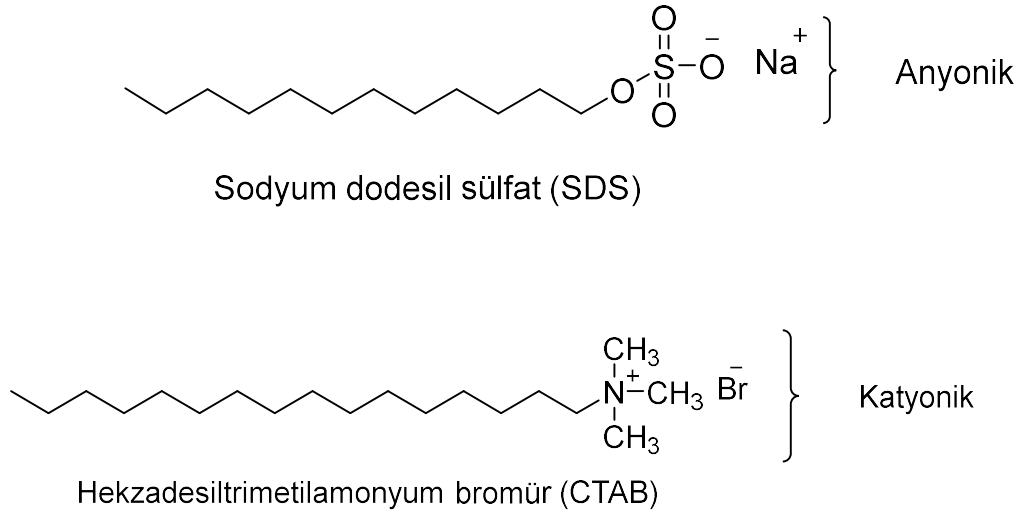
birlikte, çözeltideki parçacık yoğunluğuna bağlı olarak özellikle koligatif özelliklerde değişimler gözlenir. Surfaktantların fiziksel özelliklerindeki bu değişimlerin temel nedeni, hidrofobik kısımların içe yönelip hidrofilik baş grupların suyla temas edecek şekilde düzenlenmesi sonucu, genellikle 10–100 surfaktant molekülünden oluşan “misel” adı verilen agregatların oluşmasıdır (Aydın, 2009). Surfaktant sistemlerde misel oluşumu, belirli bir minimum sıcaklığın üzerinde gerçekleşmektedir. Krafft sıcaklığı olarak tanımlanan bu eşik değer, misel oluşumu açısından önemlidir ve misel oluşabilmesi için çözeltinin sıcaklığının bu değerin üzerinde olması gerekir. Miseller çoğunlukla küresel yapıda olmakla birlikte, elipsoidal, silindirik veya çift tabakalı (bilayer) yapılar şeklinde de oluşabilmektedir (Onganer, 1993). Bu yapılar aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1.9. Yüzey aktif maddelerin oluşturabileceği farklı agregat yapıları

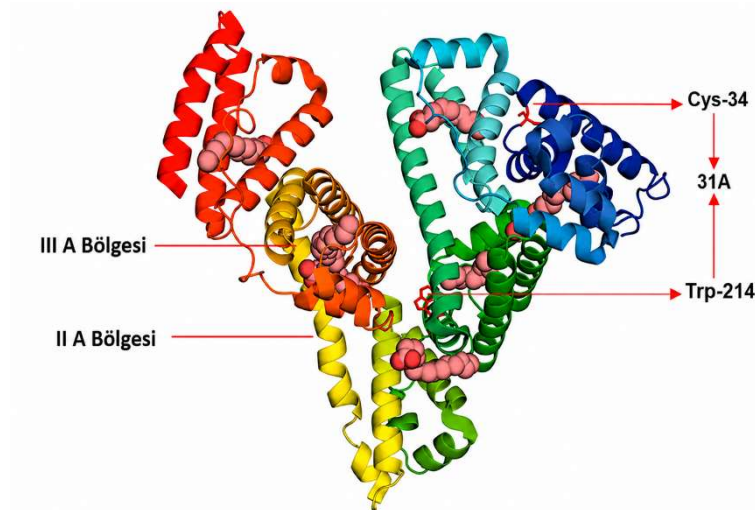
Misel sistemleri, genellikle polidispers özellik gösterir ve yapısal formları derişimle birlikte değişir. Başlangıçta küresel yapıda olan miseller, kritik misel konsantrasyonunun (CMC) aşılmasıyla birlikte giderek daha yassı bir morfoloji kazanmaktadır. Kritik misel konsantrasyonunun oldukça üzerindeki derişimlerde ise sistem, iki molekül kalınlığında düzenlenmiş lamelli yapılar oluşturmaktadır. Bu yapılarda moleküller, sulu ortamlarda hidrofilik baş grupları dışa bakacak şekilde, apolar ortamlarda ise ters yönde yönelenerek tabakalara dik bir biçimde yerleşmektedir. Bu tür miseller hücre zarı yapısına büyük benzerlik gösterirler. Bu yüzden de biyolojik sistemlerde çeşitli protein veya membranların işaretlenmesini gerçekleştirebilecek sistemlerin incelenmesinde bir model oluştururlar (Atkins, 1998; Yıldırım, 2020). Bu çalışmada hidrazin karbotiyoamit bileşiklerinin farklı yüklere sahip surfaktantlardan oluşan misel sistemlerle

etkileşimlerinin belirlenmesi için katyonik ve anyonik iki farklı surfaktant seçilmiştir. Kullanılacak olan surfaktantların yapısı şekil 1.10.'da verilmiştir.



Şekil 1.10. Kullanılan surfaktantların kimyasal yapıları

Bir diğer çalışılacak ortam ise serum albumini olarak bilinen insan serum albüminidir (HSA). İnsan ve memeli organizmalarda kan plazmasında en yüksek oranda bulunan protein olup, kandaki plazma proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra doku sıvılarında, kas ve deri dokusunda; ayrıca düşük miktarlarda gözyaşı, ter, mide sıvısı ve safra içinde de yer almaktadır. HSA'nın temsili yapısı şekil 1.11.'de gösterilmiştir;



Şekil 1.11. İnsan serum albüminin (HSA) temsili yapısı

İnsan serum albumini (HSA), 585 amino asitten oluşan, α -heliks yapı ağırlıklı ve üç ana homolog domain (I –II-III) içeren globüler bir proteindir. HSA, IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB olmak üzere altı alt domain bölgesinden oluşmakta ve bu alt yapıların belirli bir düzen içerisinde katlanmasıyla üç boyutlu konformasyonunu kazanmaktadır. Amino ve karboksil uçlarının birleşmesiyle molekülün elektron dağılımında bir değişim meydana gelir. Yaklaşık 82 Å uzunluk ve 30 Å derinlik değerlerine sahip olan HSA, yapısal olarak baş ve kuyruk bölgeleri şeklinde iki ana bölgeden oluşmaktadır. Bu bölgeler yapısal olarak baş (IA, IB, IIA) ve kuyruk (IIB, IIIA, IIIB) bölgeleri bir araya gelerek kompleks ve kalbe benzer bir yapı oluşturur. Ligand bağlanma bölgeleri özellikle IIA domaininde yer almakta olup, ilaç etkileşimleri açısından önemli bir bölgedir. Bu bölgede 214. pozisyonda yer alan tek triptofan (Trp214), floresans çalışmalarında kritik rol oynamaktadır (Ariga, vd. 2017; Cazacu ve Chilom, 2026).

HSA'nın dolaşım sisteminde yüksek miktarda bulunması ve çok sayıda farklı ligandı bağlayabilme özelliği, bu proteini ilaç geliştirme ve farmakolojik değerlendirmelerde önemli bir hedef haline getirmektedir. Bu nedenle, bir ilacın HSA ile etkileşiminin incelenmesi önem taşımaktadır. Söz konusu etkileşimlerin farmakokinetik ve farmakodinamik süreçler üzerindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, HSA bağlanma özelliklerinin aydınlatılması ilacın biyolojik davranışının değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. (Zhang, vd. 2008). HSA' nın protein yapısında bulunan triptofan kalıntıları doğal bir donör gibi davranmaktadır. HSA' da yer alan tek triptofan kalıntısı olan Trp-214, ligand bağlanması veya çevresel değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan floresans değişimlerinin kolayca izlenmesini sağlar. Bu özellik, insan serum albumini özellikle floresans rezonans enerji transferi (FRET) çalışmalarında uygun bir model sistem haline getirmektedir (Singharay, vd. 2017).

Halk arasında diyabet olarak bilinen Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin direncine bağlı hiperglisemi ile karakterize, çok bileşenli bir metabolik hastalıktır. Tip II diyabet tedavisinde temel amaç, yemek sonrası gelişen postprandiyal hiperglisemiyi kontrol altına almaktır. Bu bağlamda, ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde karbonhidrat sindirimini katalize eden α -glukozidaz enziminin inhibisyonu tedaviye yönelik önemli bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır. α -glukozidaz inhibitörleri bu enzimi rekabetçi biçimde inhibe ederek postprandiyal kan glikoz düzeyindeki yükselmeyi baskılamakta ve Tip II diyabetin yönetiminde oral antidiyabetik ajanlar olarak klinik pratikte yerini almaktadır. Alzheimer hastalığı (AH), dünya genelinde demans vakalarının yaklaşık %80'inden sorumlu olan, yaşa bağlı ilerleyici bir nörodeje-

neratif hastalıktır (Andrade-Guerrero vd., 2023). Bellek kaybı, öğrenme güçlüğü ve bilişsel gerilemeyle seyreden bu hastalığın patogeneğinde kolinerjik sistemin işlev kaybı merkezi bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle, asetilkolini (ACh) hidrolize eden AChE enziminin inhibisyonu sinapslardaki ACh düzeyini artırarak kolinerjik eksikliği kısmen telafi etmekte ve AH tedavisinde birincil farmakolojik hedef olarak kabul görmektedir (Altın vd., 2025).

Floresans spektroskopisi tekniği, hem α -glukozidaz hem de asetilkolinesteraz inhibisyon çalışmasında da yaygın biçimde başvurulan bir yöntemdir. İnhibitör molekül ile enzim arasındaki bağlanma etkileşimlerinin aydınlatılmasında, kuençleşme mekanizmasının belirlenmesinde ve termodinamik parametrelerin hesaplanmasında etkin bir biçimde kullanılmaktadır (Shi et al., 2024; Sun, 2018). Bu çalışma kapsamında, sentezlenen moleküllerin Tip II diyabet tedavisinde önemli bir hedef olan α -glukozidaz ve alzheimer hastalığının tedavisinde kritik rol oynayan asetilkolinesteraz (AChE) enzimleri üzerindeki inhibitör potansiyeli de incelenmiştir.

1.1. Amaç

Bu tez kapsamında, L- valinden yola çıkılarak kinazolin temelli kiral HCT (**10a-10b**) bileşiklerinin sentezi ve yapısal karakterizasyonu gerçekleştirilerek, floresans prob özellikleri ile ilaç adayı molekül olma potansiyellerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla sentezlenen bileşiklerin öncelikle model membran sistemleri olarak kabul edilen misel sistemler (CTAB VE SDS) içerisindeki spektroskopik ve fotofiziksel özellikleri incelenecektir. Buradan elde edilen bilgi moleküllerin hücre membranları ile etkileşimleri hakkında fikir verecektir. Ardından moleküllerin HSA ile etkileşimleri absorpsiyon ve floresans spektroskopisi teknikleri ile incelenecek ve molekül ile HSA arasındaki olası enerji transfer prosesi Stern-Volmer ve Förster kinetiğine göre tartışılacaktır. Bu çalışmanın son aşamasında kiral HCT bileşiklerinin ilaç adayı bileşik olma özellikleri (antidiyabet ve nerodejeneratif hastalıklara yönelik terapötik potansiyelleri) incelenecektir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Khairy ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, Fe(III) iyonlarının belirlenmesine yönelik olarak yeni **1a** floresans probu geliştirilmiştir. pH=5 asetat tampon ortamında gerçekleştirilen analizlerde, Fe(III) iyonu derişimindeki artışın floresans şiddetinde statik kuençleşmeye neden olduğu belirlenmiştir. Sensörün Fe(III) iyonlarıyla 1:1 oranında kompleks oluşturduğu saptanmış ve bağlanma sabiti $1,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Sensörün seçiciliği farklı metal iyonları kullanılarak incelenmiş, Fe(III) iyonunun diğer metal iyonlarına kıyasla daha belirgin bir floresans kuençleşme etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Stern–Volmer eşitliği kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisinin 2,50–150 μM aralığında doğrusal olduğu ve korelasyon katsayısının 0,9994 olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca içme suyu örnekleri üzerinde gerçekleştirilen uygulamalarda elde edilen sonuçların AAS yöntemiyle uyumlu olduğu bildirilmiştir (Khairy vd., 2022).

Gıdalarda kalite kaybına neden olan tirozinaz aktivitesinin inhibisyonuna yönelik çalışmada, suda yüksek çözünürlüğe sahip tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda sentezlenen türevler arasında en yüksek inhibitör etkinin **1b** bileşiğinde gözlemlendiği belirlenmiştir. Docking ve Cu bağlama çalışmaları sonucunda, **1b** bileşiğinin tirozinazın aktif bölgesindeki Cu iyonlarına bağlandığı ve enzim aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir (Peng, vd. 2024).

Sarkom tedavisinde kullanılabilecek yeni bileşiklerin geliştirilmesine yönelik gerçekleştirilen çalışmada, tiyosemikarbazit türevi bir ligand ile o-fenantrolin içeren metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen **1c** ligandı ve buna ait Mn(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin yapısal karakterizasyonu FT-IR, UV-Vis ve HR-MS spektroskopik yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiş, kristal yapılar XRD analiziyle incelenmiştir. Floresans çalışmalarında Mn(II) ve Co(II) içeren komplekslerin floresans söndürücü özellik gösterdiği, Ni(II) kompleksinin ise daha iyi floresans özellik sergilediği belirlenmiştir. Bileşiklerin antikanser aktiviteleri Dalton lenfoma hücre hatları üzerinde MTT, AO/EtBr ve DAPI testleri ile incelenmiştir. Yapılan analizlerde komplekslerin doza bağlı olarak kanser hücrelerinin canlılığını azalttığı ve normal hücreler üzerinde daha düşük etki gösterdiği tespit edilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda Ni(II) kompleksinin daha yüksek antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Bharty, vd. 2023).

Rahisuddin ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, **1d** bileşiği Michael katılma reaksiyonu yöntemiyle sentezlenmiş ve yapısal karakterizasyonu UV-Vis, FT-IR, ESI-MS ve NMR spektroskopik analizleriyle aydınlatılmıştır. DNA bağlanma davranışı UV-Vis titrasyonu, floresans titrasyonu, döngüsel voltametri ve EtBr ile gerçekleştirilen rekabetçi floresans yer değiştirme deneyleri kullanılarak araştırılmıştır. Fotokimyasal analizlerden elde edilen sonuçlar, bileşiğin DNA ile etkileşim içinde olduğunu göstermiştir. Bileşiğin bağlanma sabiti (K_b) $1,3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplanırken, 292 K ve 303 K sıcaklıklarında elde edilen Stern–Volmer sabiti değerleri sırasıyla $3,02 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ve $2,16 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Bu durum, Ct-DNA'nın statik kuençleşme mekanizmasına sahip olduğunu göstermektedir. (Rana vd., 2022).

Hidrazin ile salisilaldehitin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda furfuril izotiyosiyanat içeren **1e** probu sentezlenmiş ve yapısı NMR, ESI-MS ile elementel analiz yöntemleri kullanılarak doğrulanmıştır. **1e** probunun In^{3+} iyonlarına karşı floresans davranışı farklı metal katyonları varlığında incelenmiştir. In^{3+} iyonu ilavesiyle floresans emisyon şiddetinde belirgin bir artış meydana geldiği ve emisyonun 484 nm' den 444 nm' ye kaydığı belirlenmiştir. Buna karşın diğer katyonların varlığında önemli bir floresans değişimi gözlenmemiştir. **1e** probunun biyolojik sistemlerde uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla HeLa hücreleri ve zebra balık DNA' sı üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. In^{3+} iyonlarının varlığında güçlü floresans emisyonu elde edilmiştir (Yun vd., 2020).

Karbonat (CO_3^{2-}) iyonlarının belirlenmesine yönelik gerçekleştirilen çalışmada, seçici ve hassas bir algılama amacıyla sentezlenen **1f** probunun yapısal karakterizasyonu FT-IR, NMR ve MALDI-TOF MS teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Probun algılama davranışı UV-Vis ve floresans spektroskopik yöntemlerle incelenmiş olup, elde edilen bulgular **1f** probunun CO_3^{2-} iyonlarına karşı diğer anyonlara kıyasla daha yüksek seçicilik ve hassasiyet gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle CO_3^{2-} iyonlarının varlığında 498 nm'de ölçülen emisyon şiddetinde yaklaşık 13 katlık artış gözlenmiştir. Bunun yanı sıra HepG2 hücreleri üzerinde gerçekleştirilen sitotoksikite çalışmaları, probun hücre içi CO_3^{2-} iyonlarının tespitinde kullanılabileceğini göstermiştir (Elmas vd., 2021).

Benzaldehit türevi Schiff bazı temelli kemosensör **1g** bileşiği sentezlenmiştir. Ag^+ iyonlarının tayinine yönelik sensör özellikleri UV-Vis ve floresans spektroskopisi ile araştırılmış, farklı metal iyonları varlığında seçicilik çalışmaları yürütülmüştür. Elde edilen veriler, **1g** bileşiğinin

sulu ortamda Ag^+ iyonlarına karşı nanomolar düzeyde yüksek seçicilik sergilediğini göstermiştir. Floresans yaşam süreleri TCSPC yöntemi ile belirlenmiş ve 315 nm uyarma dalga boyunda uyarılarak 435 nm’de emisyon spektrumu elde edilmiştir. Ag^+ kompleks oluşumu ile birlikte kuantum veriminde ve radyatif bozunma oranında artış gözlenmiştir. Ayrıca gerçek su örneklerinde başarılı tayin sonuçları elde edilmiş, MCF-7 hücre çalışmalarında da düşük toksisite ile biyouyumluluk sergilediği belirlenmiştir (Hiremath vd., 2024).

Diyabet tedavisinde kullanılabilecek potansiyel inhibitörlerin geliştirilmesine yönelik gerçekleştirilen çalışmada, izatin bazlı yeni bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antidiyabetik aktiviteleri, α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, tüm bileşiklerin her iki enzime karşı etkili inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. α -amilaz enzimi için IC_{50} değerlerinin 5,28–38,66 μM , α -glukozidaz enzimi için ise 5,45–39,25 μM aralığında değiştiği belirlenmiştir. Çalışmada en yüksek inhibitör etkiyi **1h** bileşiği sergilediği tespit edilmiştir. Ayrıca moleküler kenetleme analizleri, bu bileşiğin enzimlerin aktif bölgesindeki aminoasitlerle güçlü etkileşimler oluşturduğunu göstermiştir (Nadeem vd., 2025).

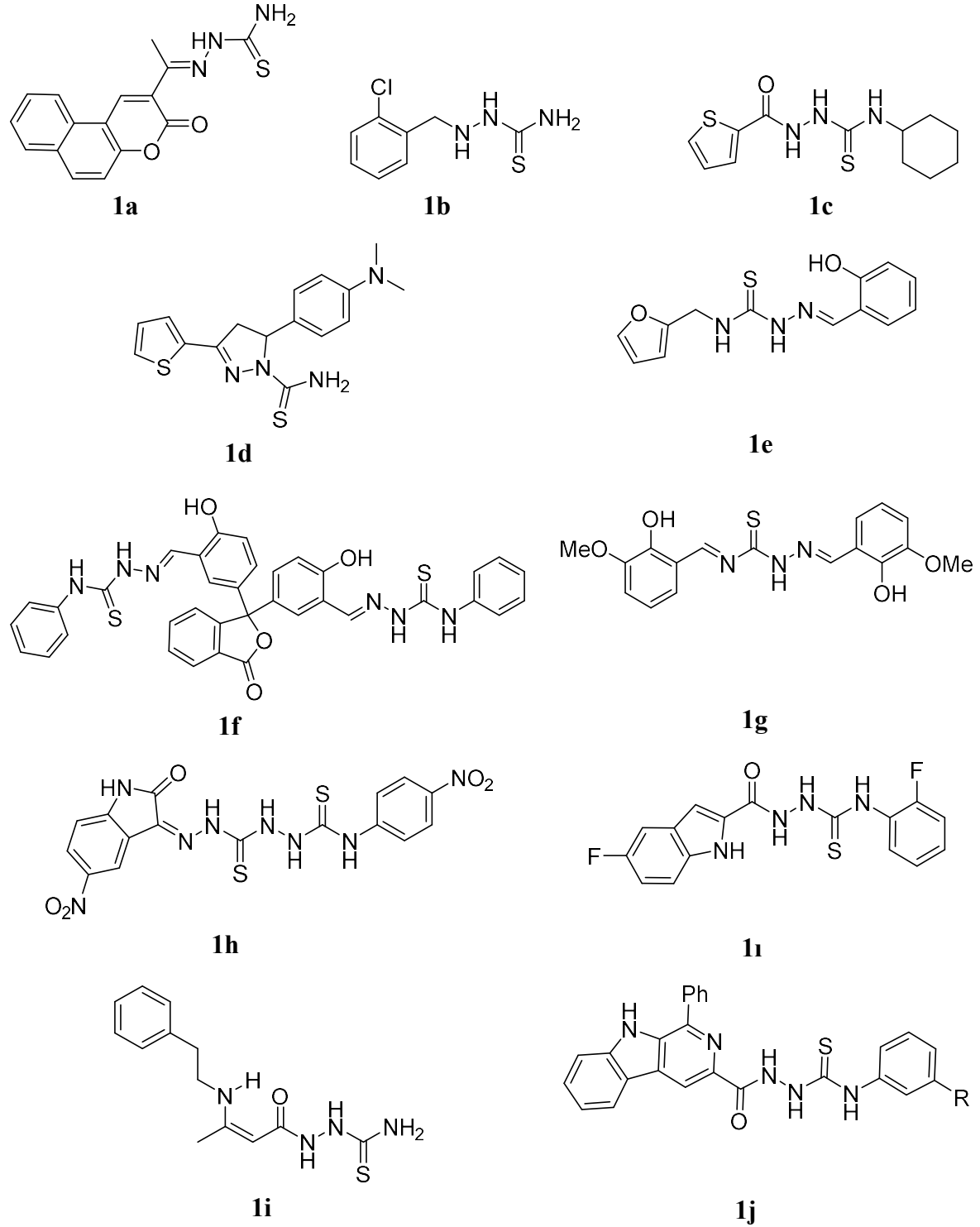
Yeni α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik gerçekleştirilen başka bir çalışmada, indol temelli tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve yapısal karakterizasyonları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, elementel analiz, HREI-MS ve UV-Vis teknikleri ile doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiş, en yüksek aktivitenin **1i** bileşiğine ait olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin α -glukozidaz için IC_{50} değeri 13,99 μM , α -amilaz için ise 13,14 μM olarak tespit edilmiştir. Enzim kinetiği analizleri sonucunda **1i** bileşiğinin α -glukozidaz üzerinde non-kompetitif, α -amilaz üzerinde ise karışık tip inhibitör davranışı sergilediği ortaya konmuştur. Moleküler kenetleme çalışmaları da bileşiklerin enzimlerin aktif bölgeleri ile güçlü etkileşimler kurduğunu desteklemiştir (Kawde vd., 2020).

Netto-Ferreira ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, β -enamino tiyosemikarbazid türevi bileşikler sentezlenmiş ve yapısal karakterizasyonları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve FT-IR spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Tirozinaz inhibisyon aktiviteleri hem deneysel hem de teorik yaklaşımlar ile incelenmiş; ayrıca insan serum albümini (HSA) ile etkileşimleri farklı floresans teknikleri ve moleküler kenetlenme (docking) analizleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, **1i** bileşiğinin $IC_{50} = 49 \mu M$ değeri ile en yüksek inhibitör

aktiviteyi sergilediğini göstermiştir. Teorik hesaplamalar bu bileşiğin Cu^{2+} iyonlarına karşı güçlü bir bağlanma eğilimi gösterdiğini ortaya koyarken, docking sonuçları bileşiğin hedef enzimin aktif bölgesine daha uygun bir yerleşim sergilediğini desteklemiştir. Floresans çalışmaları **1i** bileşiği ile HSA arasındaki etkileşimin statik kuençleşme mekanizması üzerinden gerçekleştiğini doğrulamış, üç boyutlu floresans ve dairesel dikroizm (CD) analizleri de bu etkileşimi destekler nitelikte sonuçlar vermiştir (Chaves vd., 2018).

Yeni nesil antidiabetik ajanların geliştirilmesine yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada, tiyosemikarbazit türevi β -karbolin bileşikler sentezlenmiş ve yapısal karakterizasyonları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve HRMS teknikleri ile doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz enzimine karşı inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiş ve tüm türevlerin etkili düzeyde enzim inhibisyonu gösterdiği belirlenmiştir. IC_{50} değerlerinin 2,81–12,40 μM aralığında değiştiği ve akarboza ($\text{IC}_{50} = 564,28 \mu\text{M}$) kıyasla daha yüksek inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. En yüksek inhibitör etkinliğin **1j** bileşiğine ait olduğu ve bu bileşik için IC_{50} değerinin 2,84 μM olduğu belirlenmiştir. **1-j** bileşiğinin α -glukozidaz enzimi ile etkileşimi, farklı sıcaklıklarda (301, 304 ve 310 K) gerçekleştirilen floresans kuençleşme çalışmaları ile incelenmiştir. Enzimin intrinsik floresans şiddetindeki azalma, ligand bağlanmasını göstermiş; Stern–Volmer analizlerinin tüm sıcaklıklarda doğrusal eğilim göstermesi ise tek tip bir kuençleşme mekanizmasına işaret etmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda, **1-j** bileşiğinin diyabetik farelerde açlık kan glukoz düzeylerini düşürdüğü, glukoz toleransını artırdığı ve lipid bozukluklarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Liang vd., 2024).

Tablo 2.1. Literürde bilinen bazı hidrazin-1-karbotiyoamit bileşiklerinin açık yapıları



Yapılan literatür araştırmasında tiyosemikarbazit ya da kinazolin türevi bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonun yapıldığı, bu bileşiklerin floresans özelliklerinin incelendiği ve genellikle floresan iyon sensör çalışmaları yapıldığı anlaşılmıştır. Ayrıca bu grup bileşiklerin antikanser,

antidiyabet ilaç etkinliği de incelenmiştir. Ancak, aril hidrazit ve aril hidrazon türevli HCT bileşikleri hakkında sentez ve biyoaktivite çalışmaları az da olsa mevcut iken (Tablo 2.1) aril veya heteroaril hidrazin tabanlı HCT bileşiklerinin sentezi veya biyolojik/fotofiziksel özellikleri henüz bilinmemektedir. Bu tez çalışması kapsamında kullanılan kiral HCT (kinazolin temelli hidrazin-1-karbotiyoamit) bileşiklerinin sentezi ilk kez gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin karakterizasyonundan sonra model membran sistemler olan SDS ve CTAB ortamlarındaki fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. İnsan serum albumin (HSA) ile hidrazin karbotiyoamit bileşikleri arasındaki olası enerji transferinin belirlenmesi amacıyla HSA ortamında UV-Görünür bölge ve floresans spektroskopisi yöntemleri ile bileşiklerin fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Literatüre uygun olarak bu çalışmanın son kısmında sentezlenen bileşiklerin antidiyabet, antinörodejeneratif etkileri araştırılmıştır.

,

3. MATERYAL ve YÖNTEM

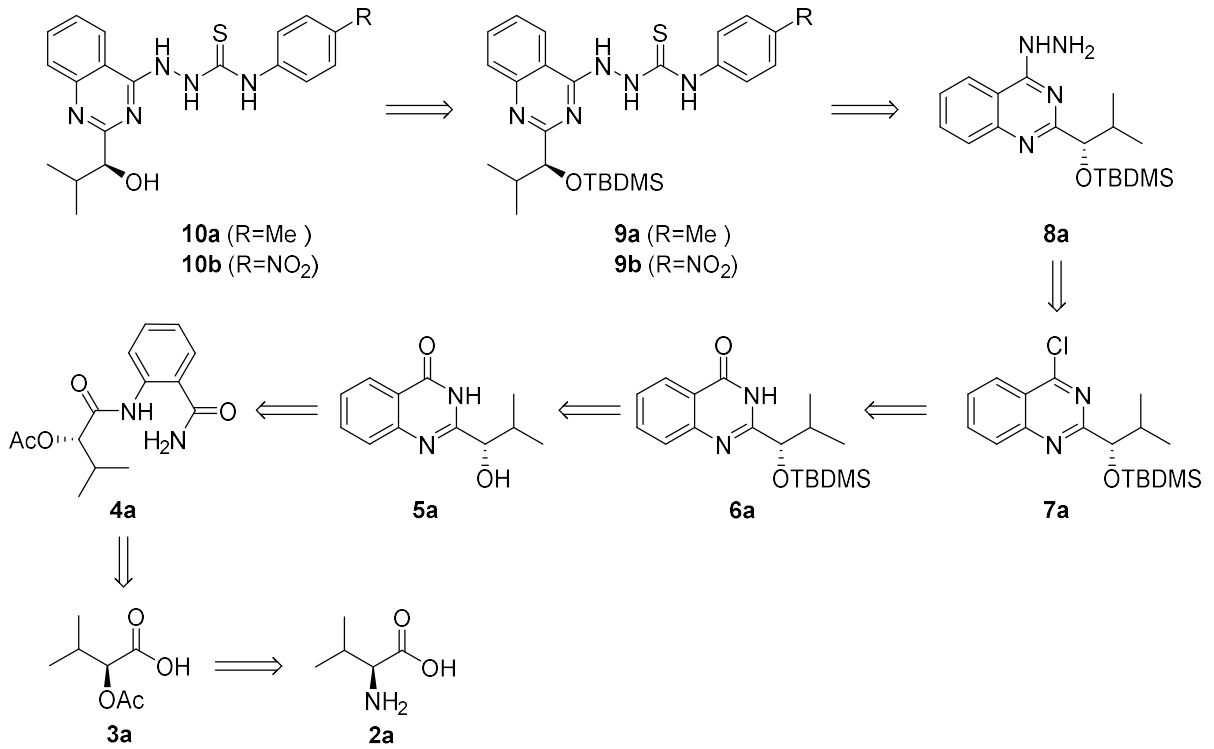
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kiral HCT (**10a/10b**) bileşiklerin sentezinde kullanılacak olan (L)-valin, antranilamit, SOCl₂, POCl₃, DMF, N,N-dieteranilin, benzen, hidrazin hidrat, *p*-tolil izotiyosiyanat, 4-nitrofenil izotiyosiyanat, Bu₄NF; surfaktant olarak kullanılacak olan Sodyum Dodesil Sülfat (SDS), Hekzadesiltrimetilamonyum bromür (CTAB), İnsan Serum Albumin (HSA); referans bileşik olarak kullanılacak olan Triptofan, 2-aminopiridin Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.2. Kinazolin Temelli Kiral Hidrazin Karbotiyoamitlerin Sentezi

3.2.1. Hidrazin-1-karbotiyoamit bileşiklerinin geriye dönük sentez analizi

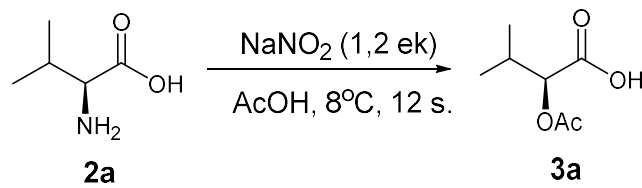
Kiral HCT bileşiklerinin (**10a-b**) geriye dönük sentetik analizi Şekil 3.1’de verilmiştir. Genel olarak bakıldığında **10a-b** bileşiklerinin sentezi dokuz basamakta gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon serisinin ilk altı basamağı literatürde bilinen yöntemlere göre gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerden **8a**, **9a-b** ve **10a-b** ilk defa literatüre kazandırılmıştır.



Şekil 3.1. Kiral HCT bileşiklerinin (**10a-b**) geriye dönük sentetik analizi

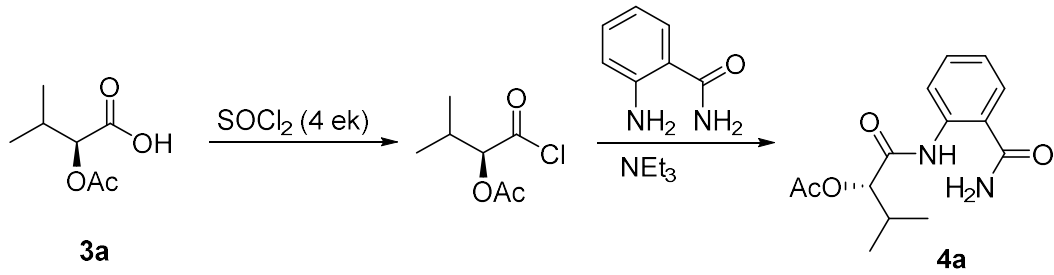
3.2.2. 4-4'-Kinazolinon alkoller **5a**'nın sentezi

Kinazolinon alkol (**5a**) bileşiğinin sentezi için (S)-valin (**2a**)'dan yola çıkıldı. Asetik asit içerisinde hazırlanan **2a** çözeltisi buz banyosunda 14 °C'ye soğutuldu ve bu çözeltiye yavaş bir şekilde sodyum nitrit (NaNO₂) ilave edilerek 2-asetoksi karboksilik asitin (**3a**) sentezi gerçekleştirildi.



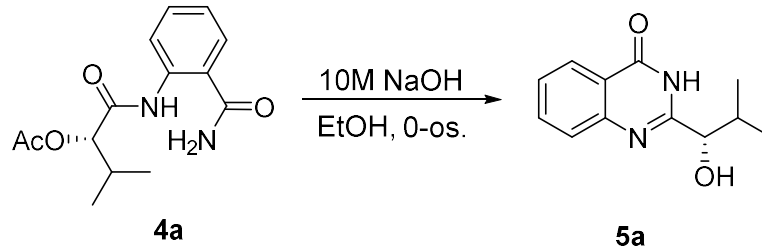
Şekil 3.2. 2-asetoksikarboksilik asitin (**3a**) sentezi

Elde edilen bileşik (**3a**) 4 ekvalent tiyonil klorür (SOCl₂) ile muamele edilerek ilgili asit klorürüne çevrildi. Asit klorürler ileri bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın trietilamin varlığında antranil amit ile kondense edilerek ilgili amit **4a** bileşiğine dönüştürüldü.



Şekil 3.3. Amit (**4a**) bileşiğinin sentezi

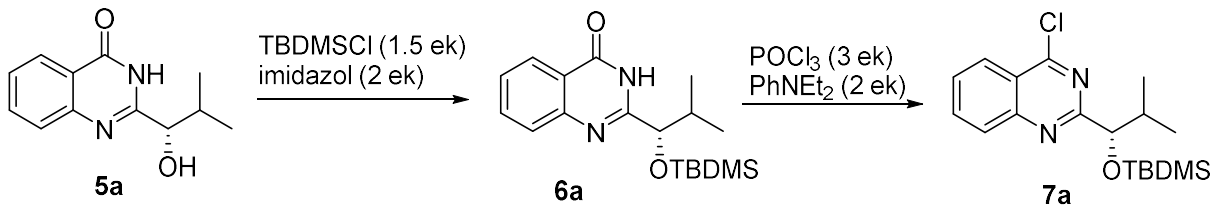
Sentezin devamında amit **4a** bileşiği 10 M NaOH ile etanol içerisinde ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra buz banyosunda soğutulup karışımın asitliği derişik HCl ile pH'sı 7'ye ayarlanmak suretiyle kinazolinon alkol **5a** bileşiği elde edildi.



Şekil 3.4. Kinazolinon alkol (**5a**) bileşiğinin sentezi

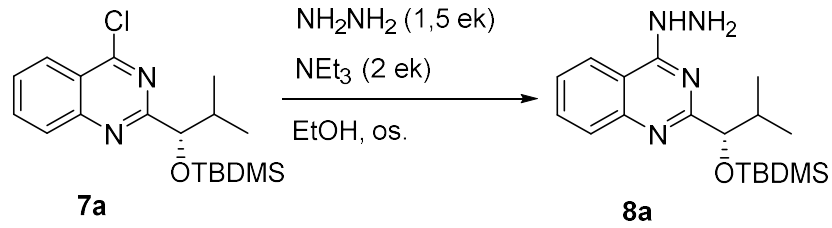
3.2.3. Kiral hidrazin karbotiyoamitlerin sentezi

Kinazolinon alkol bileşiği **5a** sentezlendikten sonra hidroksil fonksiyonel grubunun imidazol varlığında DMF çözücüsü içerisinde *tert*-butildimetilsilyum klorür (TBDMSCl) ile korunması ile **6a** bileşiği sentezlendi. Elde edilen **6a** ürünü, kısa bir silika jel kolonundan geçirilerek saflaştırılmış ve viskoz bir sıvı olarak elde edildi. Bu ürün (**6a**) benzen içerisinde 2 ekivalent *N,N*-dietil anilin ve 3 ekivalent fosforil klorür (POCl_3) ile kaynama sıcaklığında etkileştirilmesi ile 4-kloro kinazolin (**7a**)'nın sentezi gerçekleştirildi (Çatır, 2009).



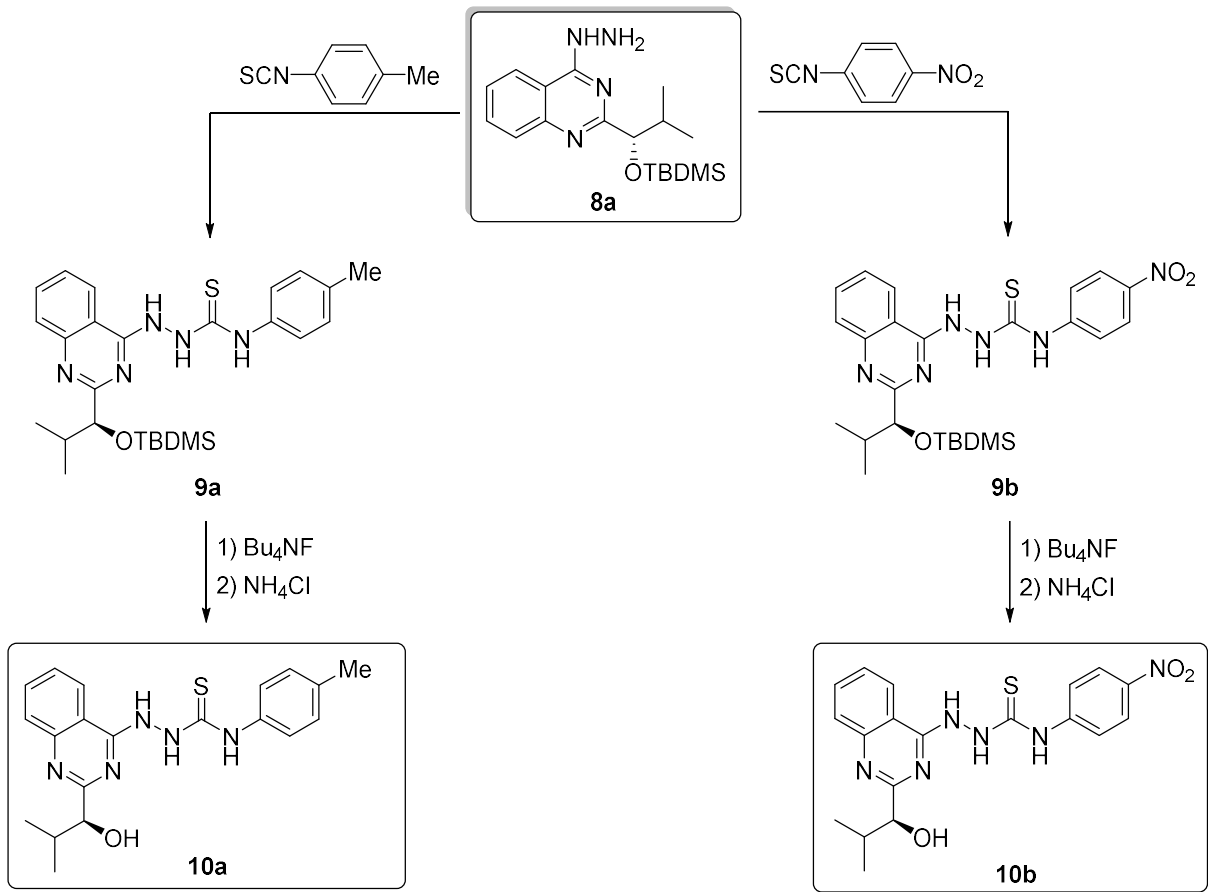
Şekil 3.5. 4-klorokinazolin (**7a**) bileşiğinin sentezi

Daha sonra 4-klorokinazolin (**7a**) bileşiği, etanol çözücüsü içerisinde ve trietilamin varlığında bileşikteki klor atomu ile hidrazinin yer değiştirme reaksiyonu sonucu 4-hidrazinokinazolin **8a** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi.



Şekil 3.6. Hidrazinokinazolin (**8a**) bileşiğinin sentezi

Sentezin serisinin devamında, 4-hidrazinokinazolin (**8a**) bileşiği asetonitril içerisinde ayrı ayrı *p*-tolil izotiyosiyanat ve 4-nitrofenil izotiyosiyanat ile ilgili hidrazin-1-karbotiyoamitlerine dönüştürülüp saflaştırıldıktan sonra, TBDMS koruyucu grubu tetra-*n*-bütilamonyum florür (Bu_4NF) ile çıkarılarak iki yeni kiral HCT bileşikleri (**10a-b**) sentezlenmiştir.



Şekil 3.7. Kiral HCT (10a-b) bileşiklerinin sentezi.

3.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Deneysel çalışmalar esnasında kullanılan aletler ve cihazlar aşağıda verilmiştir.

UV/Vis Spektrofotometre	:	Perkin Elmer Spektrofotometre (Lamda 35 model)
Spektroflorofotometre	:	Shimadzu RF-5301 PC Spektroflorometre
Saf su cihazı	:	Human Zeener Power II
Otomatik pipetler	:	LLG
Ultrasonik Banyo	:	İsolab
Vortex	:	Heidolph MultiReax
Manyetik Karıştırıcı	:	Heidolph

3.4. Numunelerin Hazırlanması

Bu çalışmada sentezi yapılan kiral HCT bileşiklerinin (**10a/10b**) $1,0 \times 10^{-3}$ M stok çözeltileri 3:1 etanol / kloroform karışımında hazırlanmıştır. Referans olarak kullanılacak 2-aminopiridin bileşiği 1,0 M H_2SO_4 çözeltisi içerisinde, Triptofan bileşiği saf suda $1,0 \times 10^{-3}$ M'lık stok çözeltileri şeklinde hazırlanmıştır. Numuneler stoktan seyreltilerek ilgili konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Misel sistemlerini hazırlamak için CTAB ve SDS surfaktantlarından sırasıyla CMC'lerinin üzerindeki konsantrasyonlar olan 1,0 mM ve 8,5 mM'lık çözeltileri hazırlanmıştır. Numuneler $5,0 \times 10^{-6}$ M' dan başlayıp $3,0 \times 10^{-5}$ mM'a kadar artan konsantrasyonlarda **10a** veya **10b** bileşiği içerecek şekilde pipetlenerek argon gazı ile kurutulmuştur. Sonrasında hazırlanan misel çözeltisi eklenerek toplam hacim 4,0 ml olacak şekilde numuneler hazırlanmıştır. Çalışılan konsantrasyonlar aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Tablo 3.1. SDS ve CTAB ortamında çalışılacak konsantrasyonlar (**10a/10b**)

	10a/10b (M)	SDS (mM)	CTAB (mM)
1	$5,0 \times 10^{-6}$	8,5	1,0
2	$6,0 \times 10^{-6}$	8,5	1,0
3	$7,0 \times 10^{-6}$	8,5	1,0
4	$8,0 \times 10^{-6}$	8,5	1,0
5	$9,0 \times 10^{-6}$	8,5	1,0
6	$1,0 \times 10^{-5}$	8,5	1,0
7	$2,0 \times 10^{-5}$	8,5	1,0
8	$3,0 \times 10^{-5}$	8,5	1,0

Hazırlanan numuneler ölçüm öncesi ultrasonik banyoda moleküllerin (**10a/10b**) ortamda tamamen çözünmeleri amacıyla 15 dk bekletilmiştir. Daha sonra her bir numune için UV ve floresans ölçümleri alınmıştır. Bu çalışma önce oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Sonraki aşamada sıcaklığa bağlı olarak fotofiziksel parametrelerdeki değişimlerin anlaşılması amacıyla sıcaklığa bağlı çalışılmıştır. Sıcaklık çalışması ile ayrıca moleküllerin termodinamik parametreleri de hesaplanmıştır.

Çalışılan bir diğer ortam İnsan Serum Albumin (HSA)'dır. HSA çözeltileri, pH = 7,4 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanmıştır. Fosfat tampon çözeltisi, 200 mL deiyonize suya 1 adet PBS tablet (sigma) ilave edilerek ultrasonik banyoda çözündürülerek hazırlanmıştır. Ardından $1,0 \times 10^{-6}$ M HSA hazırlamak için gerekli miktarda HSA tartılarak 100 mL fosfat tamponu içerisinde çözülmüştür. HSA ile kiral HCT bileşikleri arasındaki olası enerji transferi etkileşimlerinin inceleneceği çalışmalarda **10a/10b** bileşikleri için konsantrasyonlar Tablo 3.2'de verilmiştir.

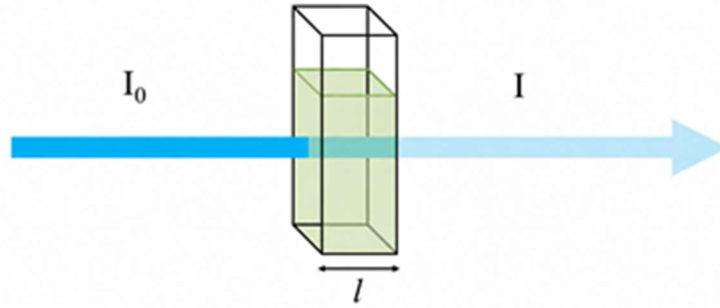
Tablo 3.2. HSA ortamında çalışılacak konsantrasyonlar (**10a/10b**)

	HSA (M)	10a/10b
1	1.10^{-6}	0
2	1.10^{-6}	5.10^{-6}
3	1.10^{-6}	6.10^{-6}
4	1.10^{-6}	7.10^{-6}
5	1.10^{-6}	8.10^{-6}
6	1.10^{-6}	9.10^{-6}
7	1.10^{-6}	1.10^{-5}
8	1.10^{-6}	2.10^{-5}
9	1.10^{-6}	3.10^{-5}

Çalışmalarda kullanılacak HSA çözeltileri her deney öncesinde taze olarak hazırlanmış olup, ilgili bileşiklerin HSA ortamındaki absorpsiyon ve floresans ölçümleri alınmıştır. İlgili bileşikler HSA çözeltisine titrasyon yöntemiyle artan miktarlarda eklenmiş ve her ekleme sonrası absorpsiyon ve floresans ölçümleri alınarak veriler kaydedilmiştir. Yapılan çalışmalar üç kez tekrar edilmiş ve sonuçların ortalaması grafiğe dönüştürülüp gerekli hesaplamalar yapılmıştır. Deneyler misel sistemlerde olduğu gibi oda sıcaklığı ve sıcaklık kontrollü olarak 25°C (298K), 35°C (308K), 45°C (318K), ve 55°C (328K) de gerçekleştirilmiştir.

3.5. UV-Görünür Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi

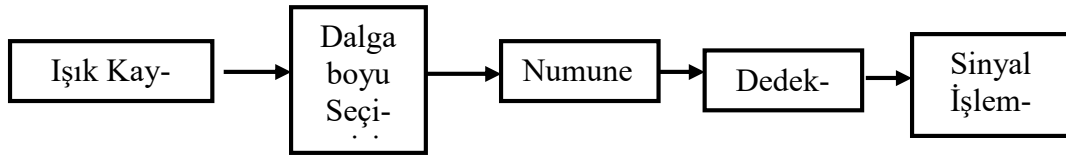
Ultraviyole ve görünür bölgede meydana gelen absorpsiyon olayının temelinde bağ elektronlarının enerji geçişleri yer almaktadır. UV ve görünür bölgede spektrofotometrik ölçümler nicel analiz çalışmalarında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bir maddenin ışığı absorplama derecesinin ölçülmesi ve buna bağlı olarak konsantrasyonun belirlenebilmesi için absorpsiyon ile konsantrasyon arasındaki ilişkinin ortaya konulması gereklidir. Monokromatik I_0 şiddetindeki bir ışık demeti, kalınlığı l cm olan bir küvetteki çözeltilerden geçerken moleküller tarafından absorplanmakta ve ışığın şiddeti azalarak I şiddetinde terk etmektedir. Işık ile madde arasındaki bu etkileşim Lambert–Beer yasası ile ifade edilmektedir.



$$\text{Absorbans (A)} = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (1)$$

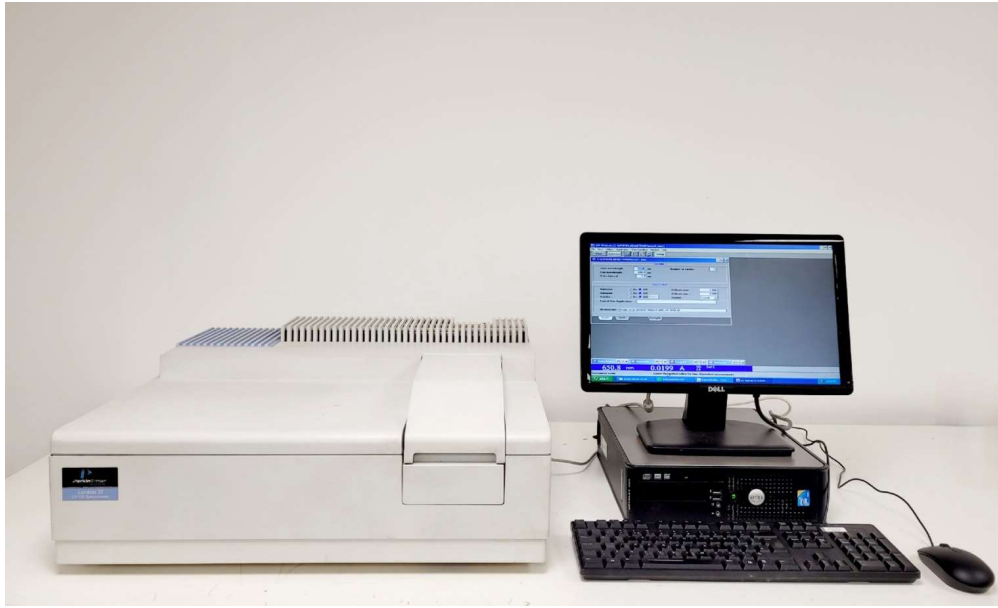
Bu denklemde, A; absorbans, I_0 ; numune üzerine gelen ışığın şiddeti, I ; numuneyi terk eden ışığın şiddeti, ϵ ; molar absorptivite katsayısı (L/mol.cm), l ; numune kabının kalınlığı (cm), c ; konsantrasyon (mol/L) olarak ifade edilmektedir.

Maddelerin ışığı absorplama davranışlarının incelenmesinde spektrofotometreler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu cihazlar genel olarak ışık kaynağı, monokromatör, numune bölmesi ve dedektör temel bileşenlerinden oluşmaktadır. UV ve görünür bölge ölçümlerinde radyasyon kaynağı olarak tungsten, hidrojen, döteryum ve ksenon lambaları gibi sürekli ışık veren kaynaklar kullanılmaktadır. Dedektör olarak genellikle fotonçoğaltıcı tüpler kullanılır. Bunlara ek olarak cihaz içerisinde ışığın yönlendirilmesi, toplanması ve ayrılması amacıyla mercek, ayna ve ışık bölücüler gibi çeşitli optik bileşenler de yer alır. Genel bir spektrofotometrenin şematik gösterimi Şekil 3.8.'de verilmiştir.



Şekil 3.8. Bir spektrofotometrenin şematik gösterimi

Bir molekülde belirli bir dalga boyu aralığında ışığın absorpsiyonundan sorumlu fonksiyonel gruplar kromofor gruplar olarak tanımlanmaktadır. Bu gruplara ait absorpsiyon bantlarının geniş yapıda olması, bantların çoğu zaman birbiriyle çakışmasına neden olmaktadır. Bu nedenle UV-görünür bölge spektroskopisi nitel analiz açısından sınırlı kullanım alanına sahiptir. Buna karşın nicel analizlerde oldukça uygun ve yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir. Bu çalışmada, 200–1100 nm dalga boyu aralığında çalışan Perkin-Elmer Lambda 35 model spektrofotometre kullanılmıştır. Cihaza ait görsel Şekil 3.9’de verilmiştir.

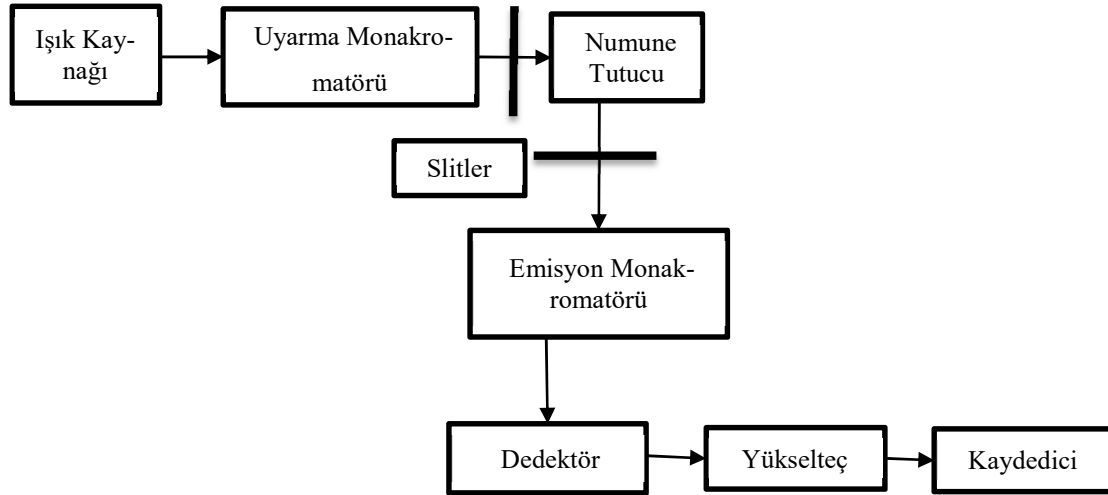


Şekil 3.9. Perkin-Elmer firmasına ait (Lambda 35 model) UV-Vis Spektrofotometre cihazı

3.6. Floresans Spektroskopisi

Floresans spektroskopisi yüksek hassasiyete sahip bir tekniktir. Emisyon spektrumu, belirli bir uyarma dalga boyunda ölçülen emisyon şiddetinin dalga boyuna göre dağılımını göstermektedir. Bu spektrumlar dalga boyu (nm) veya dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden ifade edilebilir. İdeal bir floresans cihazında kaydedilen emisyon spektrumu, emisyon monokromatörünün ayırma

gücü ve yarıklık aralığı ile belirlenen bir dalga boyu aralığı üzerine olacak şekilde her dalga boyunda yayılan foton akısını temsil etmektedir. Genel bir spektrofotometrenin şematik gösterimi Şekil 3.10’da verilmiştir.



Şekil 3.10. Genel bir spektrofotometrenin şematik gösterimi

Spektrofotometrelerde uyarma ışık kaynağı olarak çoğunlukla ksenon lambalar tercih edilmektedir. Bunun temel nedeni, bu lambaların 250 nm üzerindeki dalga boylarında yüksek şiddette ışınım sağlamasıdır. Bu cihazlar hem uyarma hem de emisyon monokromatörleri içermektedir. Her iki monokromatör de dalga boyunun otomatik olarak taranmasına imkân veren motorlu bir sistemle çalışmaktadır. Floresans şiddeti foton çoğaltıcı tüp (PMT) yardımıyla belirlenmekte ve elde edilen sinyal uygun elektronik sistemler aracılığıyla veri formatına dönüştürülmektedir. Veriler çoğunlukla spektrum şeklinde grafik olarak elde edilmekte ve dijital ortamda depolanmaktadır. Spektrofotometrede bulunan bileşenlerden biri olan shutter (kapayıcı), emisyon kanalını kapatmak veya uyarma ışığını ortadan kaldırmak amacıyla kullanılmaktadır. Beam splitter, diğer adıyla ışık ayırıcı, uyarıcı ışığın iki farklı yöne yönlendirilmesini sağlayan optik bir elemandır. Spektrofotometrik sistemlerde uyarma ve emisyon ışık yolları üzerine çeşitli filtreler yerleştirilebilmektedir. Bu filtreler, emisyon kanalında oluşan saçılmış ışığın engellenmesi veya uyarma ışığında istenmeyen dalga boylarının uzaklaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. İdeal bir spektrofotometrede elde edilen uyarma ve emisyon spektrumları, her dalga boyunda göreceli foton şiddetini göstermektedir. Bu çalışmada Shimadzu firmasına ait RF-5301 PC Spectrofluorophotometer durgun hal emisyon ölçümlerinin yapılması için kullanılmıştır. Cihaza ait spektrofotometrenin görsel Şekil 3.11’de verilmiştir.

kil

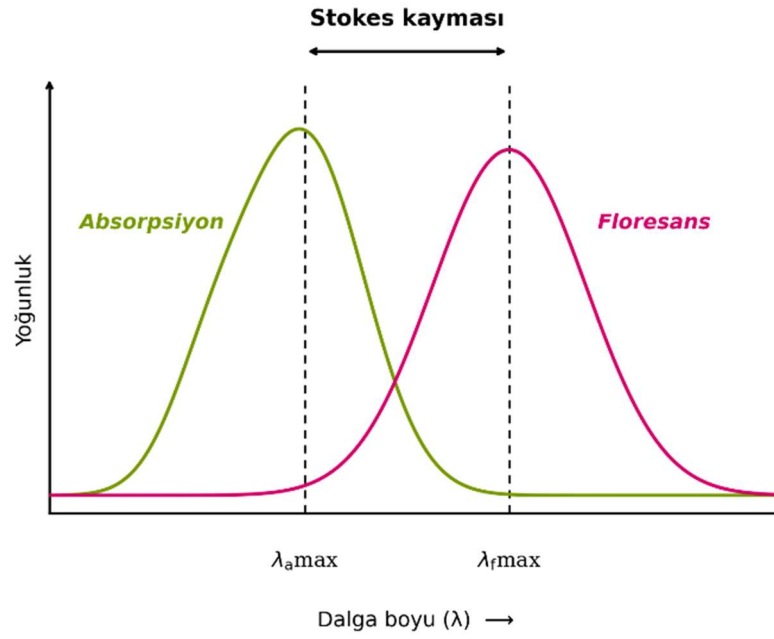


Şe-

3.11. Shimadzu RF-5301 PC Spektroflorofotometre cihazı

3.7. Stokes Kayması

Moleküllerin absorpsiyon ve floresans şiddeti; çözücü ve çözünen moleküller arasında gerçekleşen hidrojen bağı etkileşimlerine, asit–baz reaksiyonlarına ve kompleks oluşumu gibi kimyasal olaylara karşı oldukça duyarlıdır. Bu tür etkileşimler spektral kaymalara yol açabilmektedir (Aydın, 2011). Bu kaymalar literatürde Stokes kayması olarak tanımlanmaktadır. Stokes kayması, absorpsiyon maksimumu ile floresans emisyon maksimumu arasındaki farkın dalga sayısı cinsinden ifade edilmesidir. Stokes kaymasının oluşumu, molekülün ilk uyarılmış seviyesi ile emisyon yaptığı uyarılmış durum arasında gerçekleşen ışımsız enerji kaybı ile açıklanmaktadır. Stokes kayması Şekil 3.12’te şematik olarak verilmiştir.



Şekil 3.12. Stokes kaymasının temsili gösterimi

3.8. Kuantum Veriminin Hesaplanması

Floresans özellik gösteren bileşiklerin fotofiziksel davranışlarının incelenmesinde değerlendirilen en önemli parametrelerden biri floresans kuantum verimidir. Floresans kuantum verimi genel olarak, moleküller tarafından yayılan foton sayısının absorplanan foton sayısına oranı şeklinde tanımlanmaktadır. Bir floresan bileşiğin kuantum verimi; çözücü ortamı, sıcaklık, molekülün rijit yapısı, yapısında bulunan ağır metal atomları ve elektron çifti içeren atom ya da fonksiyonel gruplara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Saf sistemlerde reaksiyon gerçekleşmediği durumlarda floresans kuantum veriminin belirlenmesinde sıklıkla Parker–Rees metodu kullanılmaktadır (Valeur, 2001). Bu çalışmada floresans kuantum verimleri (Φ), Parker–Rees metoduna göre hesaplanmıştır. Bu yöntemin temel prensibi, kuantum veriminin standart bir referans bileşiğe göre belirlenmesidir. Referans olarak kullanılan bu bileşik, fotofiziksel özellikleri ayrıntılı biçimde tanımlanmış floresans özellikte bir bileşiktir. Uygun standart bileşikler literatürde yer almaktadır (Brouwer, 2011). Bu çalışmada referans bileşik olarak 2-aminopiridin ile triptofan kullanılmıştır. Parker–Rees eşitliği;

$$\Phi_s = \Phi_r \left(\frac{D_s}{D_r} \right) \left(\frac{n_s}{n_r} \right)^2 \left(\frac{1 - 10^{-OD_r}}{1 - 10^{-OD_s}} \right) \quad (2)$$

şeklinde ifade edilir. Burada, Φ_s ve Φ_r sırasıyla, numune ve referansın floresans kuantum verimi; D_s ve D_r , sırasıyla numune ve referansın düzeltilmiş floresans spektrumu altındaki alanları; n_s ve n_r sırasıyla numune ve referans çözücüsünün kırılma indisi; OD_s ve OD_r , sırasıyla numune ve referansın uyarılma dalga boyunda ölçülen optik yoğunluktur.

3.9. Floresans Yaşam Ömrünün (Lifetime) Belirlenmesi

Bir molekülün uyarılmış enerji seviyesinde, temel hale dönmeden önce geçirdiği süre floresans yaşam ömrü olarak tanımlanmaktadır. Floresans yaşam ömrü, elektronik uyarılma sonrasında gerçekleşen radyasyonlu ve radyasyonsuz geçişlere ait hız sabitlerinin toplamının tersi ile ilişkilidir. Başka bir ifadeyle, bir molekülün uyarılmış halde kalma süresi; ışımaya neden olan ve olmayan tüm enerji geçişlerinin toplam hızına bağlıdır.

$$\tau_f = \frac{1}{k_r + k_{nr}} \quad (3)$$

Floresans yaşam ömrü, moleküllerin fotofiziksel özelliklerinin anlaşılmasında önemli bilgiler sağlamaktadır. Enerji transfer hızı, söndürücü moleküllerle çarpışma sıklığı ve uyarılmış halde gerçekleşen reaksiyonların hızının belirlenmesinde önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Ayrıca floroforun bulunduğu çevre ile olan etkileşimleri hakkında da bilgi vermektedir. Floresans yaşam ömrü ölçümleri hassas deneysel yöntemler gerektirmekte olup, birçok florofor için bu değer nanosaniye mertebesinde ve ortalama yaklaşık 10 ns olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada floresans yaşam ömürleri tek foton sayma tekniği (TCSPC) esasına göre çalışan Horiba J. Yvon SPEX Fluorolog 3-2iHR cihazı ile hizmet alımı ile gerçekleştirilmiştir.

3.10. Enerji Transferi, Kuençleşme ve Sıcaklık Parametrelerinin Belirlenmesi

Enerji transferi, dinamik kuençleşme mekanizmasını açıklamak amacıyla geliştirilen ve enerji transfer etkinliği hakkında bilgi sağlayan Stern–Volmer modeli ile Förster kinetiğine göre tartışılacaktır. Stern–Volmer modeli, uyarılmış florofor molekülü (R^*) ile kuençir molekülünün (Q) çözelti ortamındaki rastgele difüzyon hareketleri sırasında birbiriyle temas etmesine dayanmaktadır (Lakowicz, 1991). Bu tür kuençleşme mekanizmasında reaksiyonun gerçekleşme olasılığı moleküller arası çarpışma olasılığı ile doğru orantılıdır. Dinamik ve statik kuençleşme süreçlerinin açıklanmasında kullanılan Stern–Volmer eşitliği aşağıda verilmiştir.

$$\frac{I_0}{I} = \frac{F_0}{F} = 1 + k_q\tau[Q] = 1 + K_{SV}[Q] \quad (4)$$

$$k_q = \frac{K_{SV}}{\tau_0} \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte F_0 (veya I_0) ve F (veya I) sırasıyla kuençır bulunmayan ve kuençır içeren ortamdaki floresans şiddetlerini; k_q bimoleküler kuençleşme sabitini; τ floroforun kuençırın bulunmadığı ortamdaki floresans yaşam ömrünü; $[Q]$ kuençırın konsantrasyonunu ifade etmektedir. $K_{SV} = k_q\tau$ bağıntısıyla tanımlanan Stern–Volmer sabiti ise enerji transferinin etkinliği hakkında önemli bilgiler vermektedir (Lakowicz, 1991).

Radyasyonlu enerji transfer mekanizmalarından biri singlet–singlet enerji transferidir. Bu tür enerji transferinde donör molekül tarafından yayılan enerji, akseptör molekül tarafından absorplanabilmektedir ve bu enerji, molekülün uyarılmasına neden olmaktadır. Bu tip enerji transferinin gerçekleşme olasılığı, spektral örtüşme integralinin büyüklüğüne bağlıdır. Spektral örtüşme integrali, donörün normalize edilmiş emisyon spektrumu ile akseptörün normalize edilmiş absorpsiyon spektrumu arasındaki örtüşme alanını ifade etmektedir. Enerji transferinin etkinliği bu örtüşme alanının büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Örtüşmenin büyüklüğü, spektrumlarda ortak bulunan bölgenin alanının hesaplanmasıyla belirlenmektedir (Lakowicz, 1991). Spektral örtüşme alanı aşağıdaki eşitlikle belirlenir.

$$J = \int f_D(\lambda)\varepsilon_A(\lambda)\lambda^4 d\lambda \quad 5)$$

Floresans enerji transfer parametreleri Förster tarafından önerilen eşitlik kullanılarak belirlenmektedir. Bu eşitlik;

$$k_T = \frac{9000(\ln 10)\kappa^2\Phi_D}{128\pi^5 n^4 N r^6 \tau_D} \int_0^\infty \frac{F_D(\tilde{\nu})\varepsilon_A(\tilde{\nu})}{\tilde{\nu}^4} d\tilde{\nu} \quad (6)$$

veya

$$k_T = (r^{-6} J \kappa^2 n^{-4} \lambda_D) \times 8,71.10^{23} s^{-1} \quad (6.1)$$

şeklinde olabilir. Förster enerji transfer eşitliğinde yer alan integral ifadesi, donör ile akseptör spektrumlarının örtüşen bölgesine ait alanın sayısal değerini temsil etmektedir. Bu integral terimi, eşitliğin düzenlenmiş formunda J ile gösterilmektedir. Denklemden Φ_D , akseptör bulunmayan ortamda donörün floresans kuantum verimini; n , ortamın kırılma indisini; N , Avogadro sayısını; r , donör ile akseptör molekülleri arasındaki uzaklığı; τ_D ise akseptörün bulunmadığı ortamda donörün floresans yaşam ömrünü ifade etmektedir. κ^2 parametresi ise donör ve akseptöre ait geçiş dipol momentlerinin göreceli yönelimini tanımlayan bir faktör olup, genellikle değeri 2/3 olarak kabul edilmektedir.

Enerji transferinde önemli parametrelerden olan enerji transfer hızı (k_T) ve enerji transfer verimliliği (E), Förster kinetiğine göre incelenmektedir. Enerji transfer hızı; spektral örtüşmenin büyüklüğüne, donör ve akseptör moleküllerinin geçiş dipol momentlerinin birbirine göre yönelimlerine, donörün kuantum verimine (Φ_D), iki molekül arasındaki uzaklığa (r) ve donörün floresans yaşam ömrüne (τ_D) bağlıdır.

Radyasyonlu enerji transferinde moleküller arası mesafe önemli bir etkiye sahiptir. Biyolojik sistemlerde enerji transferini tanımlayan önemli parametrelerden biri olan Förster mesafesi (R_0), enerji transferinin %50 etkinlikle gerçekleştiği durumda donör ile akseptör arasındaki uzaklık olarak tanımlanmaktadır. Bu R_0 mesafesi;

$$R_0^6 = 8.8 \times 10^{-25} k^2 N^{-4} \Phi J \quad (7)$$

eşitliği ile belirlenir.

Bir diğer önemli parametre olan enerji transfer verimliliği ise enerji transferinin gerçekleşme yüzdesini temsil etmektedir. Enerji transfer verimliliği aşağıdaki eşitliklerle belirlenebilir.

$$E = 1 - \frac{\tau_{DA}}{\tau_D} = 1 - \frac{I_{DA}}{I_D} \quad (8)$$

$$E = \frac{R_0^6}{R_0^6 + r^6} \quad (8.1)$$

Burada τ_D , akseptör molekülünün bulunmadığı ortamda donörün floresans yaşam ömrünü; τ_{DA} ise akseptörün bulunduğu ortamda donörün floresans yaşam ömrünü ifade etmektedir. I_{DA} ve I_D ise sırasıyla akseptör varlığında ve yokluğunda donörün floresans şiddetlerini göstermektedir.

Bu etkileşimlerin incelenmesinde kullanılan bir diğer yöntem, Stern–Volmer eşitliğinin logaritmik formudur. Bu eşitlik yardımıyla bağlanma sabiti (K) ve bağlanma sayısı (n) belirlenebilmektedir.

$$\log \frac{(F_0 - F)}{F} = \log K + \log [Q] \quad (9)$$

Eşitliğe göre $\log(F_0/F)$ 'ın $\log[Q]$ 'ya karşı çizilen grafiğinin eğiminden n ve kesim noktasından K belirlenmiştir.

Sıcaklık parametreleri, iki molekül arasındaki etkileşim kuvvetini; van der Waals, hidrojen bağı, elektrostatik ve hidrofobik etkileşimler bakımından açıklamaktadır. Bu çalışmada sıcaklık değerleri 25°C (298 K), 35°C (308 K), 45°C (318 K) ve 55°C (328 K) olarak seçilmiştir. Entalpi değişimi (ΔH^0), entropi değişimi (ΔS^0) ve Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG^0) aşağıda verilen denklemler kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\log K = - \frac{\Delta H^0}{2.303RT} + \frac{\Delta S^0}{2.303R} \quad (10)$$

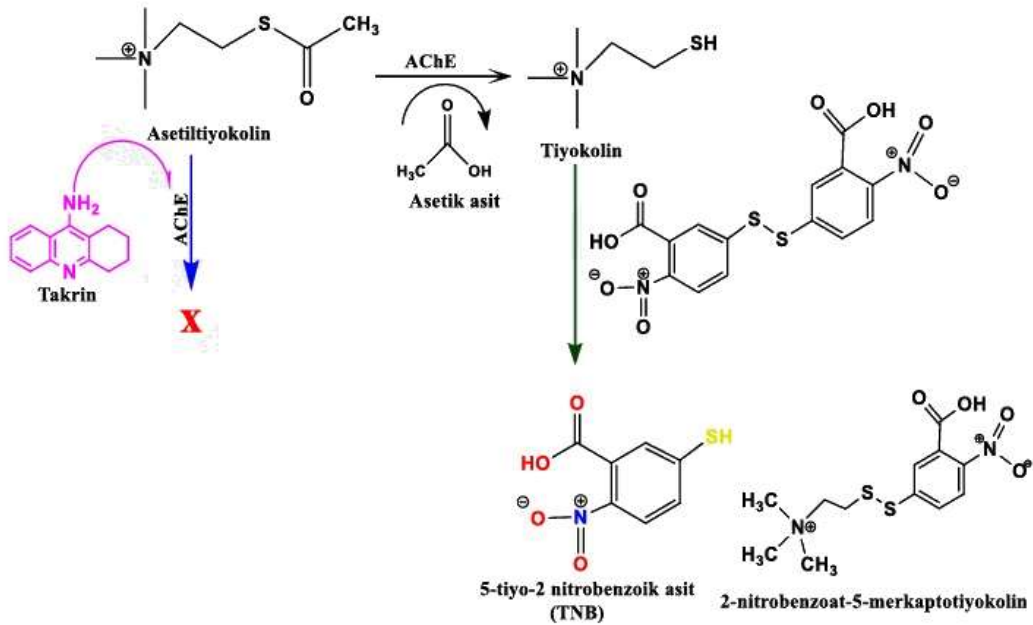
$$\Delta G^0 = \Delta H^0 + T\Delta S^0 \quad (10.1)$$

Burada logK ya karşı 1/T grafiği çizilerek eğimden ΔH^0 değeri, kesim noktasından ise ΔS^0 değeri hesaplanmıştır. Son eşitlikten yararlanılarak da ΔG^0 değeri bulunmuştur. ($R = 8,314 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)

3.11. Enzim İnhibisyon Testleri

3.11.1. Kolinesteraz inhibisyon testi

Asetilkolinesteraz (AChE), nörotransmitter bir molekül olan asetilkolinin asetat ve koline hidrolizini katalizleyen bir enzimdir. Sağlıklı bireylerde vücutta en yoğun biçimde beyinde eksprese edilmektedir. AChE enzimi, amiloid- β (A β) peptidinin birikimini destekleyerek bilişsel işlev bozukluğunun ilerlemesini hızlandırmaktadır. Bu süreçte asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimleri kilit rol oynamaktadır. AChE, sinaptik yarığa salınan asetilkolini hızla hidrolize etmekte olup bu katabolik sürecin inhibisyonu nörotransmitter düzeylerinde belirgin bir artışa yol açmaktadır (Altın et al., 2025). Bu durum Şekil 3.13’ te verilmiştir.



Şekil 3.13. Ellman yöntemiyle AChE için aktivite ve inhibisyon reaksiyonları (Altın, 2025).

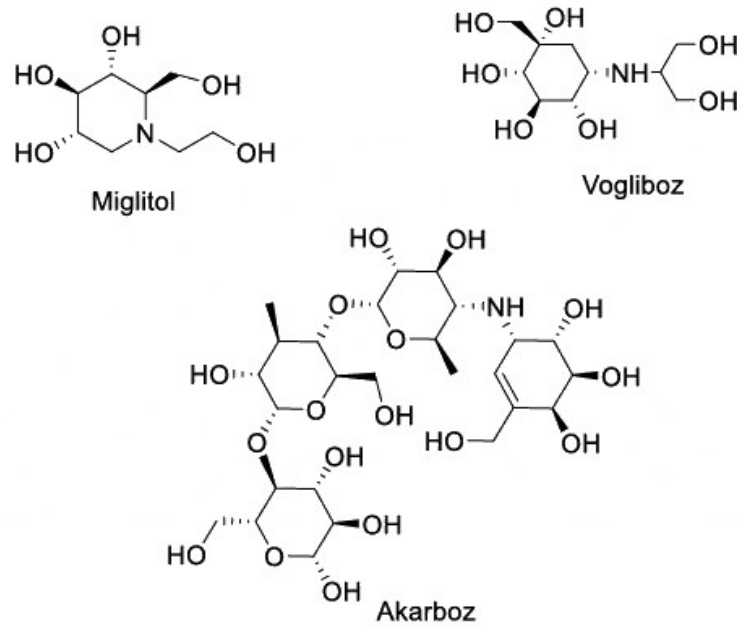
Sentezlenen maddelerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri, Ellman ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem (Ellman et al., 2013) bazı modifikasyonlar yapılarak, daha önce bildirilen protokoller temel alınarak (Işık et al., 2025) gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, AChE için asetiltiyokolin iyodür (AChI, 10 mM), BChE için ise bütiriltiyokolin iyodür (BChI, 0.5 mM) substrat olarak kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı; kontrol küvetine sırasıyla 100 μ L Tris-HCl tamponu (1 M, pH 8.0), 780 μ L distile su,

20 µL AChE veya BChE enzimi, 50 µL DTNB çözeltisi (5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit), 10 mM) ve 50 µL AChI/BChI ilave edilerek hazırlanmıştır.

Enzimatik aktiviteler, tiyo-benzokinon oluşumunun izlenmesine dayalı olarak, 412 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede ölçülmüştür. Çalışmada karşılaştırmalı değerlendirme amacıyla takrin standart inhibitör olarak kullanılmıştır.

3.11.2. α -Glukozidaz inhibisyon testi

T2D'nin yaşamı tehdit eden niteliği göz önüne alındığında hastalığın yönetiminin iyileştirilmesine yönelik etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi büyük bir öncelik taşımaktadır. Mevcut tedavi yaklaşımları arasında α -glukozidaz inhibitörleri (AGİ'ler) öne çıkmaktadır. Bu bileşikler, α -glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidratların glikoza hızlı parçalanmasını engellemekte ve böylece postprandiyal hiperglisemiye kontrol altına almaktadır (Samson vd., 2026). Şu anda klinik uygulamada kullanılan α -glukozidaz inhibitörleri arasında akarboz, miglitol ve vogliboz kullanılmaktadır (Altın et al., 2025). Aşağıda Şekil 3.14' te yaygın olarak kullanılan α -glukozidaz inhibitörleri verilmiştir.



Şekil 3.14. Diyabet hastalığında kullanılan temel ilaçlar

α -Glukozidaz enzim inhibisyonu, Tao ve ark. (2013) tarafından bildirilen yöntemine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, kontrol ölçümü için test tüplerine 730 µL saf su, 200 µL fosfat tamponu (0,1 M, pH 7,4), 20 µL enzim çözeltisi ve 50 µL p-nitrofenil-D-glukopiranosid

(p-NPG; 5 mM, pH 7,4 fosfat tamponunda hazırlanmış) eklenerek 405 nm’de absorbans ölçülmüştür. Ardından farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış sentez moleküllerinden 20-100 µL eklenmiş ve 405 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Sentez moleküllerinin inhibitör kapasitesi çeşitli konsantrasyon aralıklarında değerlendirilmiş ve IC₅₀ değerleri, aktivite yüzdesi ile inhibitör konsantrasyonu arasındaki ilişkiden elde edilen grafikler kullanılarak hesaplanmıştır (Altın et al., 2025). Akarboz pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

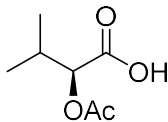
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Deneyler

4.1.1. Kinazolin temelli kiral hidrazin-1-karbotiyoamitlerin sentezi

4.1.1.1. (*S*)-2-Asetoksi-3-metilbütanoik asit (**3a**) sentezi:

(*S*)-Valin (**2a**) (1,17 g, 21,34 mmol) 25 mL asetik asit içerisinde çözüldü ve elde edilen çözelti buz banyosu kullanılarak 8 °C'ye soğutuldu. Soğutulmuş çözeltiye katı haldeki NaNO₂ (6 g, 86,96 mmol) yaklaşık 2 saat süresince çok yavaş ve kademeli olarak ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ulaşmasının ardından 24 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Süre sonunda asetik asidin büyük bölümü düşük basınç altında (50 °C, 30 mbar) uzaklaştırıldı; geriye kalan artık su ile seyreltilerek dietil eter ile ekstrakte edildi (3×30 mL). Birleştirilen organik fazlar sırasıyla su (20 mL) ve doymuş sodyum klorür çözeltisi (15 mL) ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Eter düşük basınçta (40 °C, 30 mbar) uzaklaştırılmasının ardından (*S*)-asetoksi-3-metilbütanoik asit (**3a**) renksiz yağimsı bir katı olarak elde edildi (2 g, 12,5 mmol).

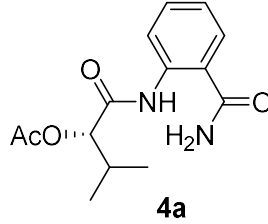


3a

4.1.1.2. (*S*)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (**4a**) Sentezi:

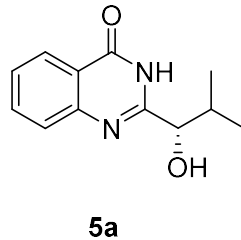
(*S*)-Asetoksi-3-metilbütanoik asit (**3a**) (2 g, 17 mmol) 100 mL'lik yuvarlak dipli balona alınarak 0 °C'ye soğutuldu. SOCl₂ (8,024 g, 68 mmol), 1 saat içerisinde yavaşça damlatılarak reaksiyon ortamına ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından fazla SOCl₂ düşük basınç altında (40 °C, 20 mbar) uzaklaştırıldı ve açıl klorür renksiz sıvı olarak elde edildi. Elde edilen ara ürün herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki reaksiyon basamağında taze olarak kullanıldı. Antranilamin (2 g, 17 mmol) ayrı bir balonda 15 mL diklorometan içerisinde süspanse edilerek üzerine piridin (2,69 g, 22,1 mmol) ilave edildi ve karışım buz banyosunda yaklaşık 0 °C'ye soğutuldu. Hazırlanan açıl klo-

rür 10 mL diklorometan içerisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla 1 saat içerisinde sürekli karıştırılan antranilamin çözeltisine yavaşça aktarıldı. İlavenin tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasıyla karışım 15 mL su ilave edilerek fazlar ayrıldı ve sulu faz 30 mL diklorometan ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulup süzüldü ve çözücü düşük basınç altında (45 °C, 20 mbar) uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün EtOH/hekzan karışımından yeniden kristallendirilerek (*S*)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (**4a**), beyaz katı olarak %84,56 verimle (4 g, 14,5 mmol) izole edildi.



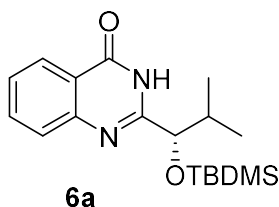
4.1.1.3. (*S*)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kuinazolin-4(3*H*)-on (**5a**) sentezi:

(*S*)-1-(2-Karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (**4a**) (4 g, 16 mmol) 50 mL'lik balonda 20 mL etanol içerisinde çözüldü ve buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Taze hazırlanmış 10 M NaOH çözeltisi (8 mL), 20 dakika içerisinde kademeli olarak reaksiyon karışımına ilave edildi. İlavenin tamamlanmasının ardından karışım oda sıcaklığına getirildi ve 1 saat süreyle karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamı tekrar 0 °C'ye soğutularak derişik HCl çözeltisi, pH metre kontrolünde ilave edilmek suretiyle pH 7'ye ayarlandı. Nötralizasyonun ardından 150 mL su eklenerek ürünün çökmesi sağlandı. Çözücülerin vakum altında süzülmesi sonrasında oluşan katı süzüldü ve (*S*)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3*H*)-on (**5a**), beyaz katı olarak %30 verimle (1 g, 4,58 mmol) izole edildi.



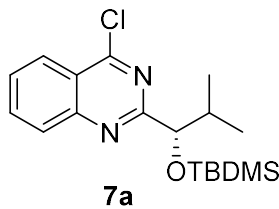
4.1.1.4. (S)-2-(1-(*tert*-butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)kuinazolin-4(3*H*)-on (6a) sentezi:

(S)-2-(1-Hidroksi-2,2-dimetilpropil)kuinazolin-4(3*H*)-on (**5a**) (1 g, 4,58 mmol) 5 mL kuru DMF içerisinde 50 mL'lik balonda çözüldü. Çözeltiye imidazol (0,391 g, 5,75 mmol) ve *t*-butildimetilsilisyum klorür (TBDMSCl) (0,69 g, 4,58 mmol) sırasıyla ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile takip edildi ve yaklaşık 4 saat sonunda dönüşümün tamamlandığı belirlendi. Reaksiyon karışımının soğutulmasının ardından petrol eteri (2×30 mL) ile ekstraksiyon gerçekleştirildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü ve çözücü evaporatör kullanılarak düşük basınç altında (20 °C, 15 mbar) uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırma uygulanmaksızın elde edilen ham ürün, (S)-2-(1-(*tert*-butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)kuinazolin-4(3*H*)-on (**6a**) olarak viskoz sıvı hâlinde izole edildi (0,850 g, 2,174 mmol, %56 verim).



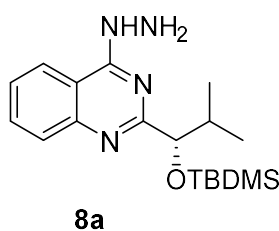
4.1.1.5. (S)-2-(1-(*tert*-butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)-4-klorokuinazolin (7a) Sentezi:

(S)-2-(1-(*tert*-Butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)kuinazolin-4(3*H*)-on (**6a**) (0,850 g, 2,174 mmol), 60 mL taze destillenmiş benzende çözüldü. Çözeltiye N,N-dietilanilin (0,500 g, 3,35 mmol) ve POCl₃ (0,997 g, 6,52 mmol) ilave edilmesinin ardından reaksiyon karışımı 4,5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sırasında açığa çıkan HCl'nin tutulması ve bazik ortamın sağlanması amacıyla N,N-dietilanilin kullanıldı. Reaksiyonun tamamlanması üzerine karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat (2 × 20 mL) ilavesiyle soğuk su (2 × 50 mL) kullanılarak ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen organik faz sırasıyla 1 M HCl (2 × 20 mL), doymuş NaHCO₃ çözeltisi (60 mL), su (50 mL) ve doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile yıkandı. Daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutulan organik faz süzüldü ve çözücü 40 °C sıcaklık ve 15 mbar basınç altında uzaklaştırıldı. Sonuç olarak (S)-2-(1-(*tert*-Butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)-4-klorokuinazolin (**7a**), kahverengi sıvı olarak %96 verimle (0,736 g, 2,097 mmol) izole edildi.



4.1.1.6. (S)-2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)-4-hidrazinilkinazolin (8a) Sentezi:

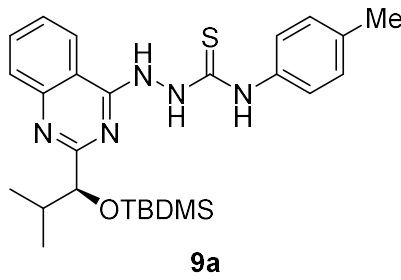
(S)-2-(1-((*tert*-Butildimetilsililoksi)-2-metilpropil)-4-klorokuinazolin (**7a**) (0,461 g, 1,313 mmol), 25 mL'lik balonda 10 mL etanol içerisinde çözüldü ve elde edilen çözelti 0 °C'ye soğutuldu. Soğutma işleminin ardından hidrazin (0,1695 g, 3,39 mmol) ve trietilamin (0,266 g, 2,626 mmol) sırasıyla reaksiyon ortamına ilave edildi. Bu basamakta trietilamin, reaksiyon sırasında oluşan HCl'nin bağlanması amacıyla kullanıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra 24 saat süreyle karıştırıldı ve reaksiyonun ilerleyişi TLC ile izlendi. Dönüşümün tamamlanmasının ardından çözücü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Geride kalan kalıntı dietil eter (2 × 20 mL) ile alındı ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi (40 mL) ile doymuş tuz çözeltisi (50 mL) kullanılarak yıkandı. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü; ardından çözücü evaporatörde 20 °C sıcaklık ve 15 mbar basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün dietil eter/petrol eteri karışımından yeniden kristallendirilerek (S)-2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)-4-hidrazinilkinazolin (**8a**), sarı renkli viskoz sıvı şeklinde %60 verimle (0,270 g, 1,095 mmol) izole edildi.



4.1.1.7. (S)-2-[2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(*p*-tolil)hidrazin-1-karbotiyoamid (8a) sentezi:

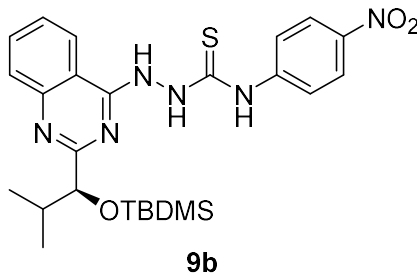
(S)-2-(1-((*tert*-Bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)-4-hidrazinilkinazolin (**8a**) (0,120 g, 0,346 mmol), 25 mL'lik balonda 5 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Çözeltiye *p*-tolil izotiyosiyanat

(0,070 g, 0,450 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edildi ve başlangıç maddesinin tamamen dönüştüğü belirlendikten sonra çözücü evaporatör kullanılarak uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi ile EtOAc eteri (5:95) elüent sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Ürünün tamamen katılaşmaması üzerine DCM/petrol eteri çözücü sistemi kullanılarak yeniden kristallendirme gerçekleştirildi. Saflaştırma işlemleri sonucunda (*S*)-2-[2-(1-((*tert*-Bütildimetilsil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(*p*-tolil)hidrazin-1-karbotiyoamid (**9a**), sarı renkli katı hâlinde %60 verimle (0,100 g, 0,201 mmol) elde edildi.



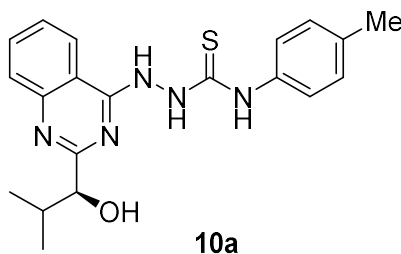
4.1.1.8. (*S*)-2-[2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4 nitrofenil) hidrazin-1-karbotiyoamid (**9b**) sentezi:

4.1.1.7'deki prosedür takip edildi. (*S*)-2-[2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil) kinazolin-4-il]-N-(*p*-tolil) hidrazin karbotiyoamid (**8a**) (0.065 g, 0.1875 mmol) ve 4-nitrobenzen-1-izotiyosiyanat (0.0405 g, 0.225 mmol) kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda (*S*)-2-[2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4 nitrofenil) hidrazin-1-karbotiyoamid (**9b**) (0.068 g, 0.13 mmol) %70 verimle elde edilmiştir.



4.1.1.9. (S)-2-[2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(p-tolil)hidrazin-1-karbotiyoamit (10a) sentezi

25 mL'lik bir balona alınan (S)-2-[2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(*p*-tolil) hidrazin-1-karbotiyoamid (**9a**) (0.092 g, 0.186 mmol) 3 mL THF içerisinde çözülerek çözelti içerisine %98'lik Bu₄NF (0.0744 g, 0.279 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karışmaya bırakıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon tamamlandığında çözücü etil asetat (2x20 mL), doymun NaHCO₃ (40 mL), ve doymun tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak (40°C, 15 mbar) (S)-2-[2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (**10a**) (0.060 g, 0.201 mmol) sarı renkli bir katı olarak %86 verimle elde edilmiştir.

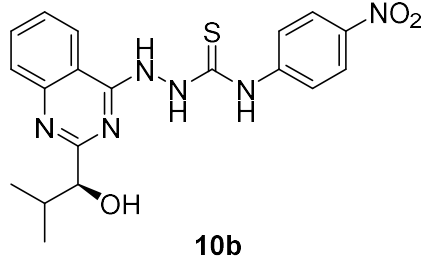


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.06 (bs 1H); 9.31 (bs 1H); 8.93 (bs 1H); 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 3 H); 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H); 7.23-7.18 (m, 3 H); 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); 4.59-4.58 (m, 1H); 2.34 (s, 3H); 1.82-1.72 (m, 1H); 1.16 (d, *J* = 8 Hz, 3 H); 0.84 (d, *J* = 8 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.6, 160.7, 144.1, 135.7, 135.6, 135.3, 131.3, 129.3, 125.8, 124.0, 123.5, 116.6, 116.0, 74.9, 33.0, 21.0, 19.5, 15.3.; IR (KBr, cm⁻¹) 3342 (O-H), 2954, 2922, 2852 (alifatik C-H), 1610 (C=N), 1589 (N-H), 1522, 1437 (aromatik C=C), 1402, 1384, 1316 (C-N, N-H), 1254 (C-O), 1183, 1141, 1114 (C-N, C-S), 1002, 938 (C-H, *p*-tolil), 835, 763 (C-H, kinazolin).

4.1.1.10. (S)-2-[2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamit (10b) sentezi

4.1.1.9'daki prosedür takip edildi. (S)-2-[2-(1-((*tert*-bütildimetilsilil)oksi)-2-metilpropil) kinazolin-4-il]-N-(4 nitrofenil) hidrazin-1-karbotiyoamid (**9b**) (0.068 g, 0.13 mmol) ve Bu₄NF

(0.0520 g, 0.195 mmol) kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda (*S*)-2-[2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4-il]-N-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamit (**10b**) (0.058 g, 0.140 mmol) %95 verimle elde edilmiştir.

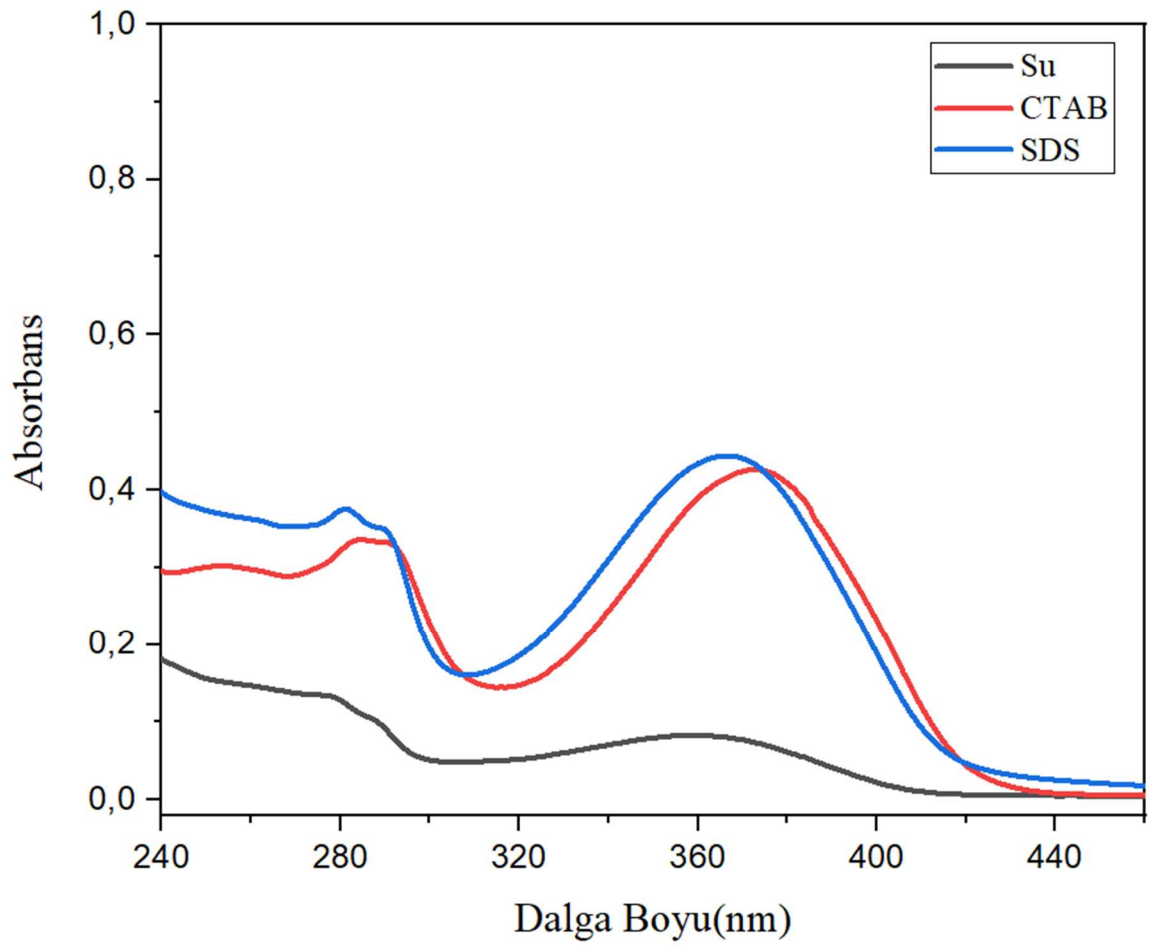


¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (bs, 1H), 10.35 (d, *J* = 29.5 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 23.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, 2H), 8.18 (d, *J* = 23.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, 2H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.20 (hept, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR:** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.1, 162.3, 146.3, 144.8, 143.4, 137.3, 132.2, 126.1, 124.8, 124.2, 123.8, 117.6, 116.4, 75.7, 33.4, 19.5, 17.1; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3726, 3246 (N-H, O-H), 2959, 2871 (alifatik C-H), 1729 (C=S), 1614, 1598 (C=N, aromatik C=C), 1571, 1522 (asimetrik NO₂), 1508, 1456, 1441 (simetrik NO₂, aromatik C=C), 1404, 1325, 1305 (C-N), 1265, 1175 (C-O), 1126, 1108, 1056 (C-N, C-S), 1003, 943 (C-H, p-nitrofenil), 892, 849, 844, 814 (C-H, kinazolin).

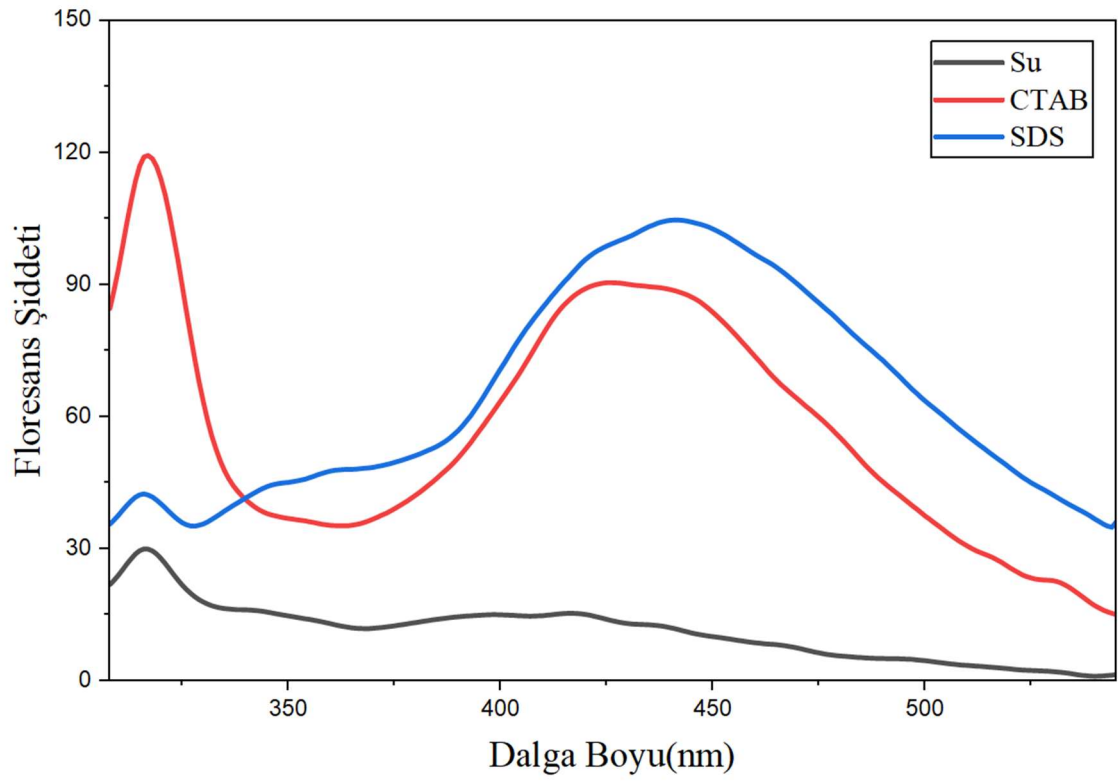
4.2. Kiral HCT (**10a/10b**) Bileşiklerinin Fotofiziksel Özelliklerinin Spektroskopik Yöntemlerle İncelenmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen kirial HCT (**10a/10b**) bileşiklerinin temel fotofiziksel özellikleri, saf su ortamının yanı sıra katyonik bir sürfaktan olan hekzadesiltrimetilamonyum bromür (CTAB) ve anyonik bir sürfaktan olan sodyum dodesil sülfat (SDS) ortamlarında incelenmiştir. Bu doğrultuda, 7×10^{-6} M - 3×10^{-5} M konsantrasyon aralığında absorpsiyon ve floresans spektrumları alınmıştır. Elde edilen veriler ışığında bileşiklerin hem su ortamındaki hem de her iki misel sistemindeki fotofiziksel davranışları ayrı ayrı incelenmiştir.

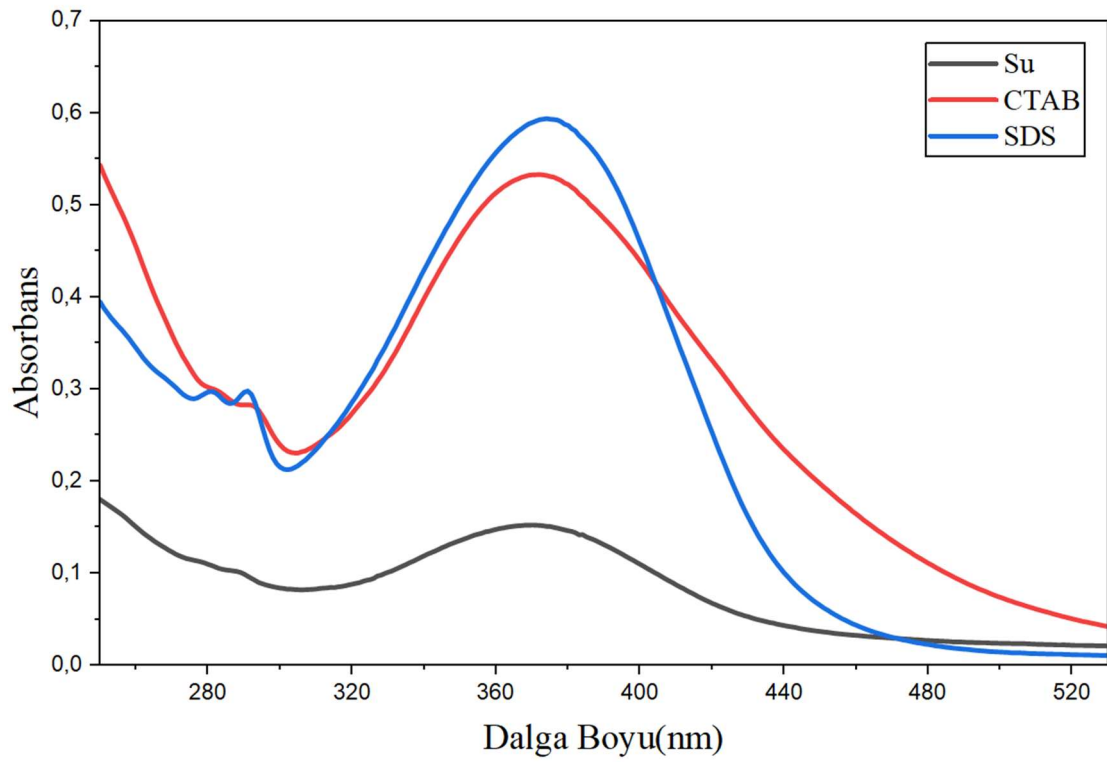
Her iki bileşiğin su, CTAB ve SDS ortamlarındaki absorpsiyon ve floresans spektrumları, $3,0 \times 10^{-5}$ M sabit konsantrasyonda alınarak Şekil 4.1-4.4'te verilmiştir.



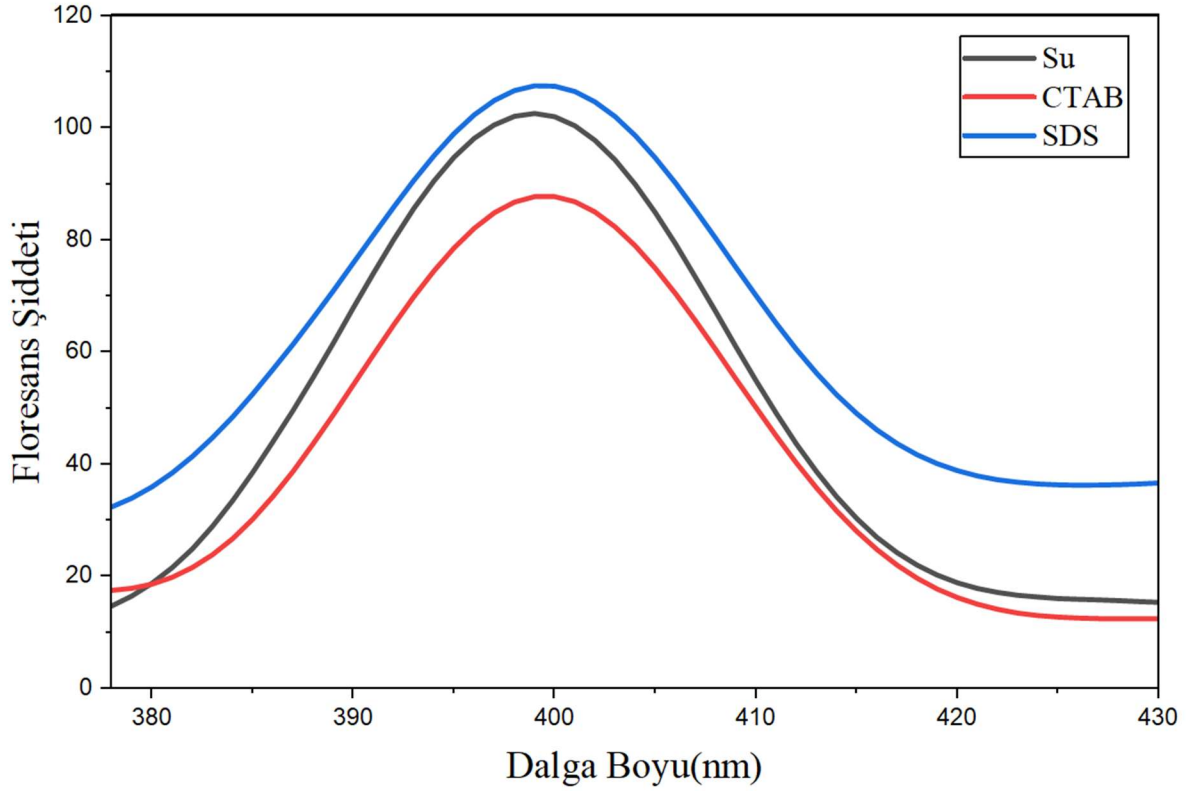
Şekil 4.1. Su, CTAB ve SDS ortamlarında **10a** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.2. Su, CTAB ve SDS ortamlarında **10a** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 300$ nm, 25 °C)

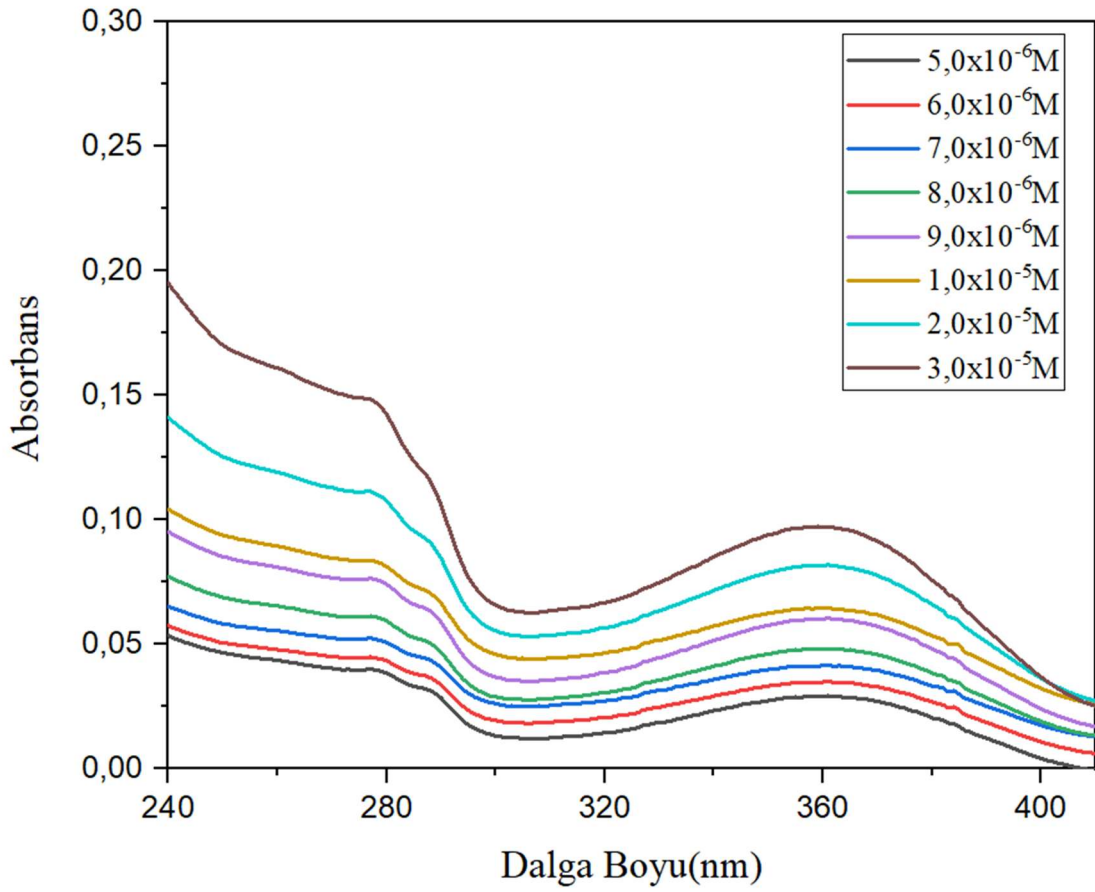


Şekil 4.3. Su, CTAB ve SDS ortamlarında **10b** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları



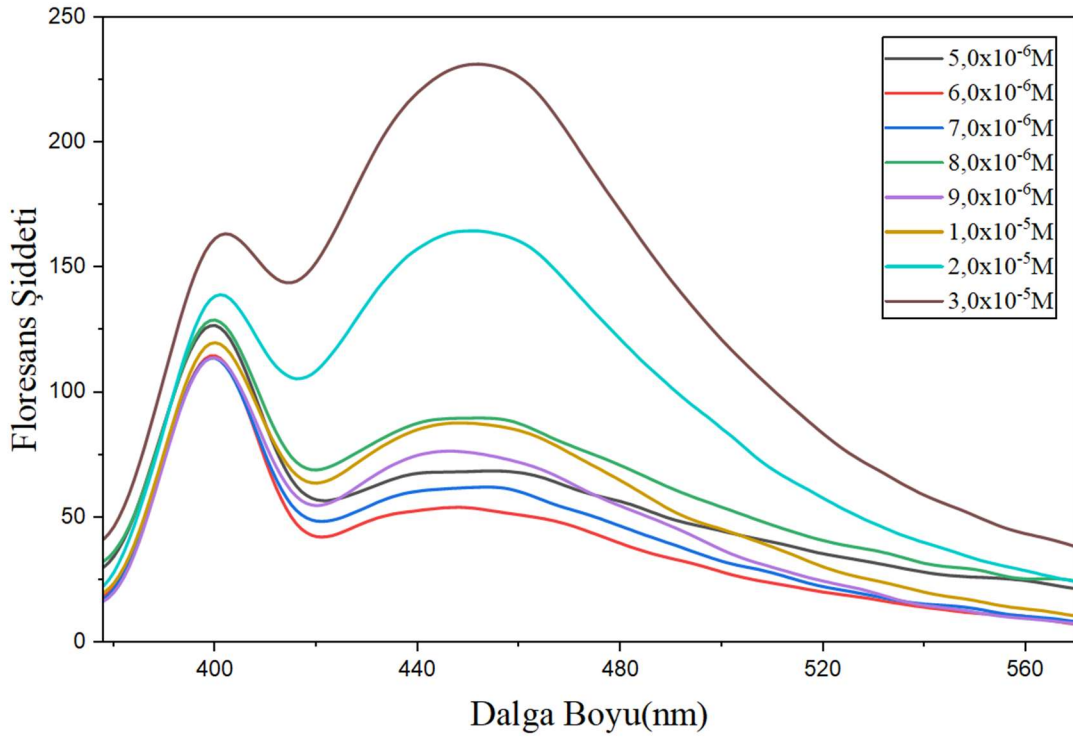
Şekil 4.4. Su, CTAB ve SDS ortamlarında **10b** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm, 25 °C)

Şekil 4.1-4.4'te verilen spektrumlar değerlendirildiğinde, **10a** ve **10b** bileşiklerinin ortam koşullarına bağlı olarak farklı spektral özellikler gösterdiği görülmektedir. Absorpsiyon spektrumlarında her iki bileşiğe ait bantların maksimum dalga boylarında su ve misel ortamları arasında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak CTAB ve SDS ortamlarında gözlemlenen absorbans değerleri, su ortamındaki değerlere kıyasla daha yüksektir. Bu sonuç, misel yapısının bileşiklerin sulu ortam içerisindeki çözünürlüğünü artırarak absorpsiyon sinyalinin daha belirgin hâle gelmesine katkı sağladığını göstermektedir. Floresans spektrumları ise bileşiklerin birbirinden farklı davranış sergilediğini ortaya koymaktadır. **10a** bileşiğinde ortamın değiştirilmesiyle emisyon profilinin de değiştiği ve misel ortamlarında floresans şiddetinin arttığı görülmektedir. **10b** bileşiğinde ise ortam değişimine rağmen düşük şiddetli ve tek bantlı emisyon özelliği korunmaktadır. **10a** ve **10b** bileşiklerinin konsantrasyon değişimine bağlı absorpsiyon ve floresans spektrumları su ortamı için sırasıyla Şekil 4.5-Şekil 4.8'de verilmiştir.



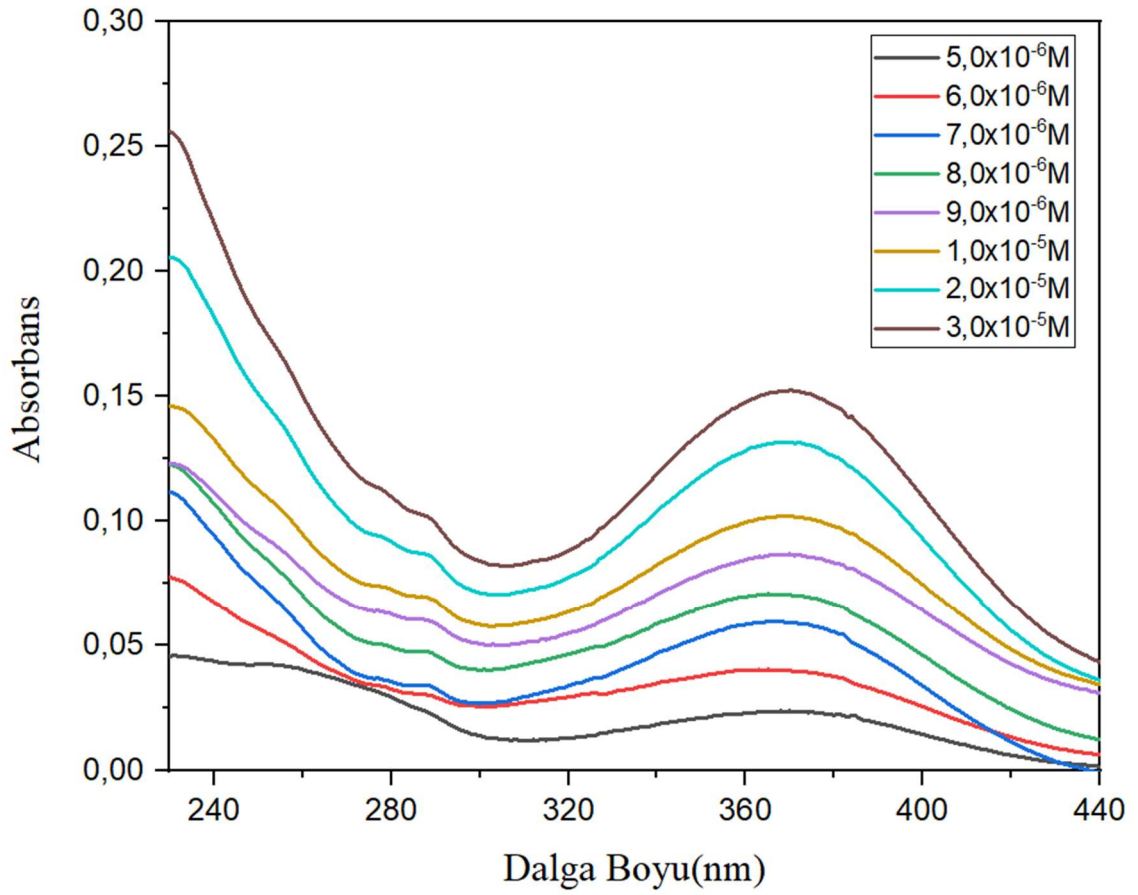
Şekil 4.5. Su ortamında **10a** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

Spektrum incelendiğinde 240–410 nm aralığında iki karakteristik absorpsiyon piki görülmektedir. 280 nm'de görülen bant, kinazolin halkasının aromatik $\pi \rightarrow \pi$ elektronik geçişleri ile açıklanırken (Silverstein ve ark., 2014), 355–365 nm aralığındaki baskın bant hidrazon-tiyosemi-karbazon konjuge sistemine ait $n \rightarrow \pi$ ve ICT (molekül içi yük transferi) karakterli geçişlerle ilişkilendirilebilir (Valeur ve Berberan-Santos, 2012). Konsantrasyon artışı ile birlikte her iki absorpsiyon bandının şiddetinde belirgin ve düzenli bir artış meydana gelmiş, böylece konsantrasyona bağlı absorpsiyon davranışının Beer–Lambert yasasıyla uyumlu olduğu görülmüştür (Skoog ve ark., 2007).



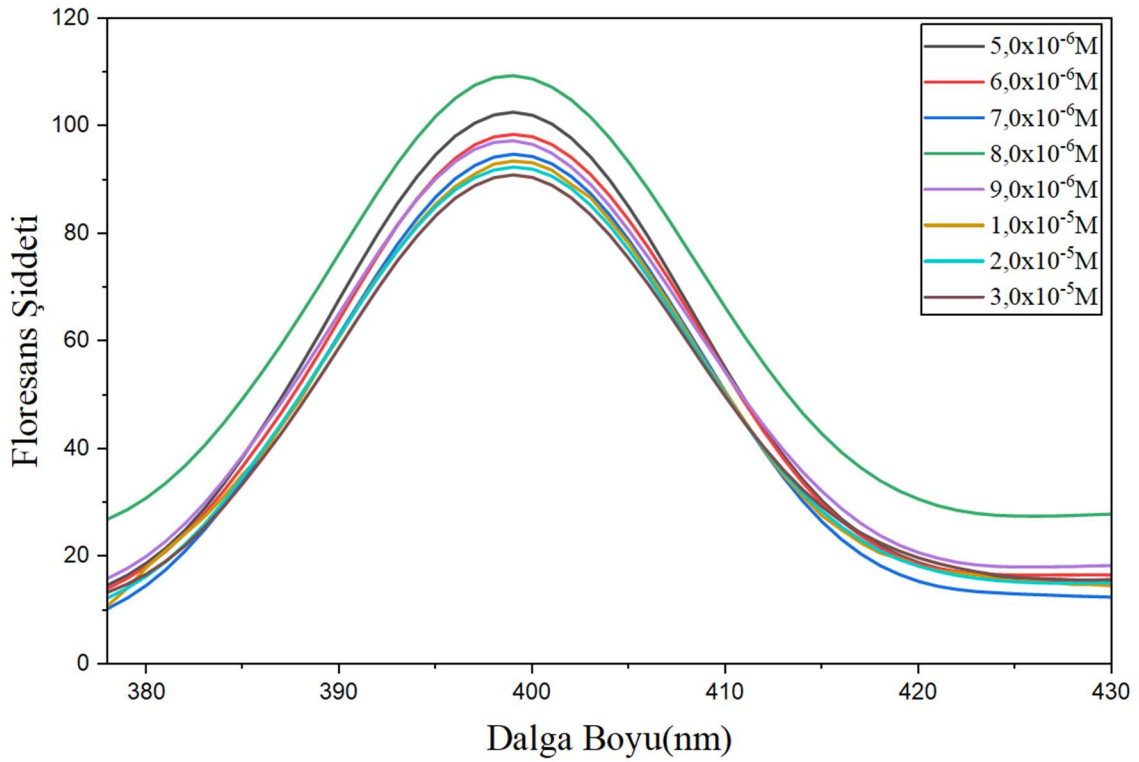
Şekil 4.6. Su ortamında **10a** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$, $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$)

Şekil 4.6’da **10a** bileşiğinin su ortamında konsantrasyona bağlı olarak kaydedilen floresans emisyon spektrumları gösterilmektedir. Spektrumlarda 445–455 nm civarında ICT karakterli emisyon bantı gözlemlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda ($5,0 \times 10^{-6}$ – $9,0 \times 10^{-6} \text{ M}$) daha düşük şiddette gözlenen bu emisyon bantı, konsantrasyonun $2,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ ve üzerine çıkarılmasıyla belirginleşmiştir. Bu değişimin, konsantrasyon artışı sonucunda moleküller arası etkileşimlerin güçlenmesi ve ICT uyarılmış durumunun göreceli olarak kararlı hâle gelmesiyle bağlantılı olduğu değerlendirilmektedir.



Şekil 4.7. Su ortamında **10b** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin su ortamındaki absorpsiyon spektrumuna bakıldığında yaklaşık 280 nm'de zayıf bir absorpsiyon bandı bulunurken, 365–370 nm bölgesinde baskın bant gözlenmiştir. **10a** ile kıyaslandığında **10b**'nin baskın bandında 5–10 nm'lik batokromik kayma gözlenmiştir. Bu durum, p-nitro grubunun güçlü elektron çekici karakterinin molekülün π -konjugasyon sistemini genişleterek absorpsiyon bandını uzun dalga boyuna kaydırmasıyla ilişkilendirilmektedir (Poronik ve ark., 2020; Brotherton ve ark., 2023).

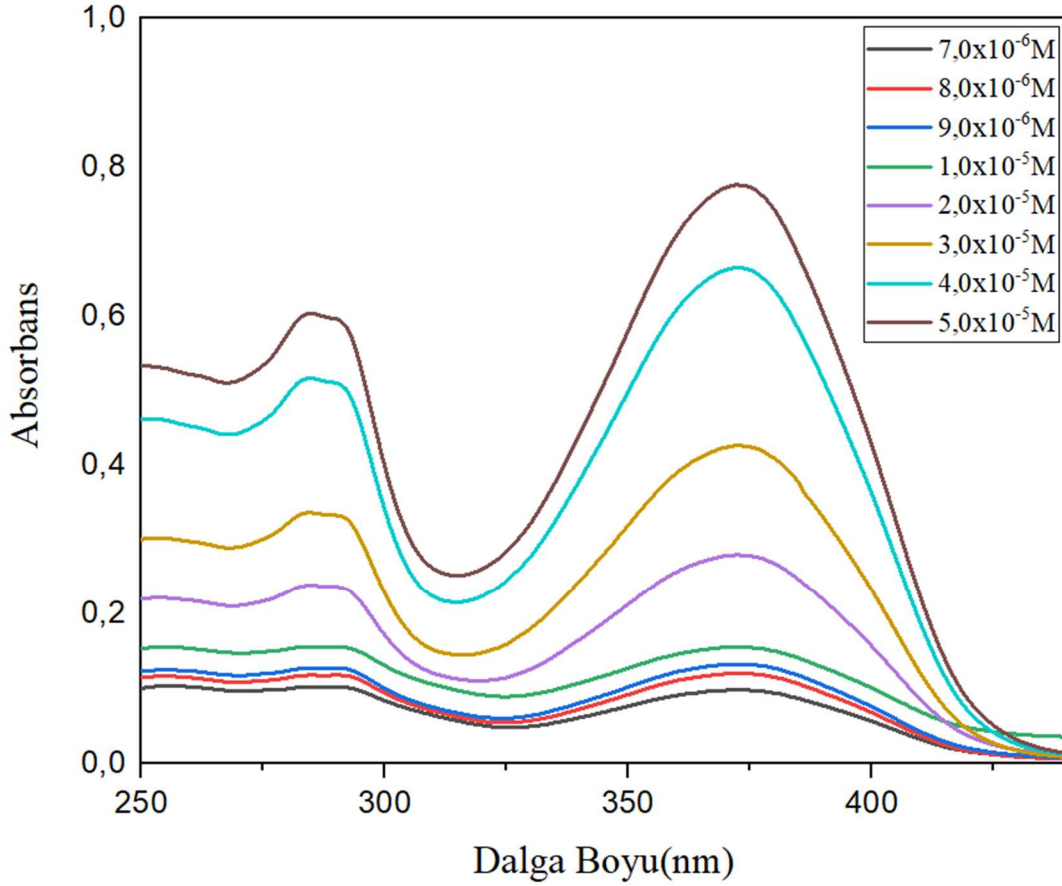


Şekil 4.8. Su ortamında **10b** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm, 25 °C)

Şekil 4.8 dikkate alındığında **10b** bileşiğinin su ortamındaki floresans emisyon spektrumları dikkate alındığında spektrumlarda yaklaşık 400 nm’de tek bir emisyon bandı gözlenmiştir. **10a** bileşiğinde görülen 445–450 nm aralığındaki ICT bandı ise **10b** bileşiğinde oluşmadığı görülmüştür. Konsantrasyon artışı ile birlikte floresans şiddetinin de azaldığı gözlemlenmiştir.

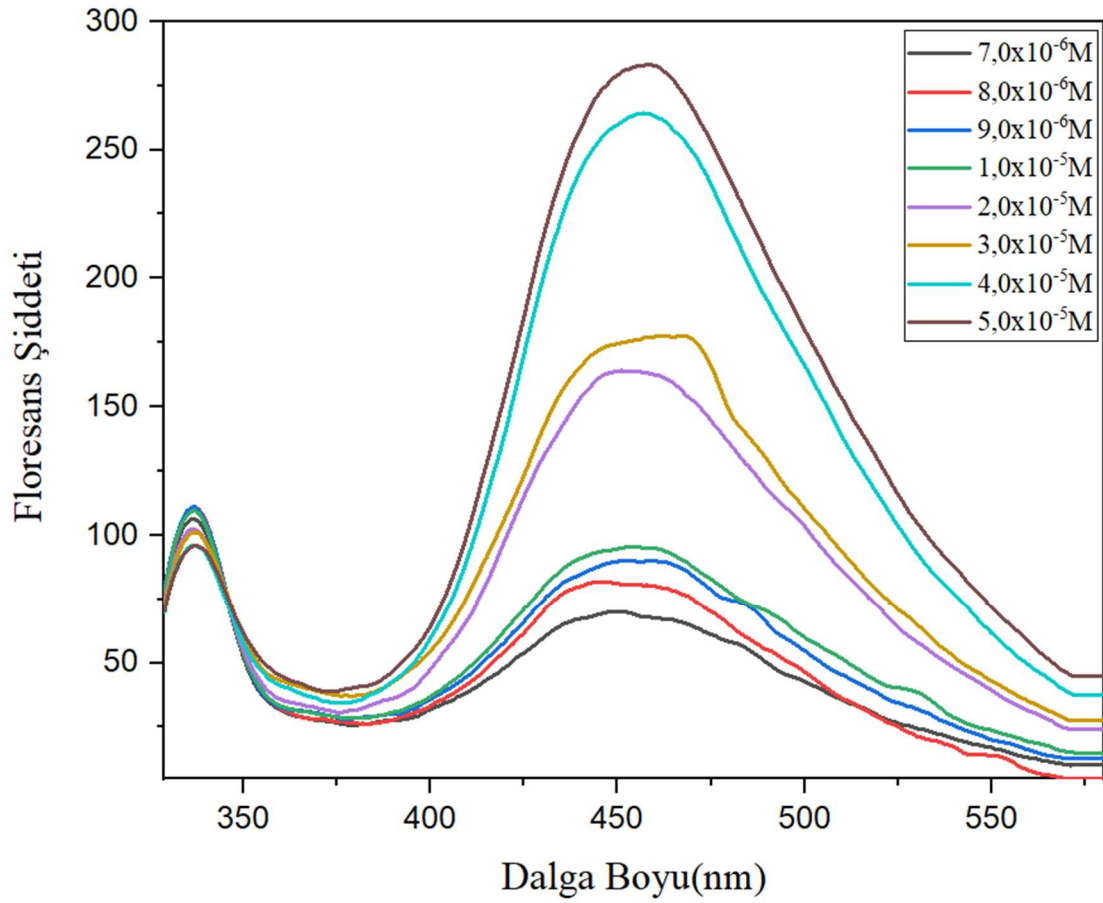
Bileşiklerin fotofiziksel özellikleri su ortamında incelendiğinde, 10a ve 10b bileşiklerinin polar yapıları nedeniyle suda belirli ölçüde çözünmeleri ve suyun herhangi bir ek bileşen içermemesi, elde edilen spektral özelliklerin doğrudan değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Su ortamında 10a bileşiğinde 400 ve 445–455 nm’de iki emisyon bandı gözlenirken, 10b bileşiğinde yalnızca 399 nm’de tek bir emisyon bandı belirlenmiş ve ICT emisyonuna rastlanmamıştır. Bu farklılık, p-metil ve p-nitro gruplarının elektronik özellikleriyle ilişkili olabilir. Özellikle nitro gruplarının elektron çekici karakterlerinin, floresansın söndürülmesine ve uyarılmış durumlarda ışımsız geçiş yollarının etkinleşmesine katkıda bulunabildiği bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2021; Poronik ve ark., 2020). Buna ilaveten bileşiklerin sınırlı çözünürlüğü, özellikle yüksek konsantrasyonlarda fotofiziksel ölçümleri sınırlandırmıştır. Bu nedenle çözünürlüğü artırmak ve farklı

mikroçevrelerin etkisini değerlendirmek amacıyla CTAB ve SDS misel sistemleri kullanılmıştır. **10a** ve **10b** bileşiklerinin misel ortamlardaki absorpsiyon ve floresans spektrumları Şekil 4.9-Şekil 4.16’da verilmiştir.



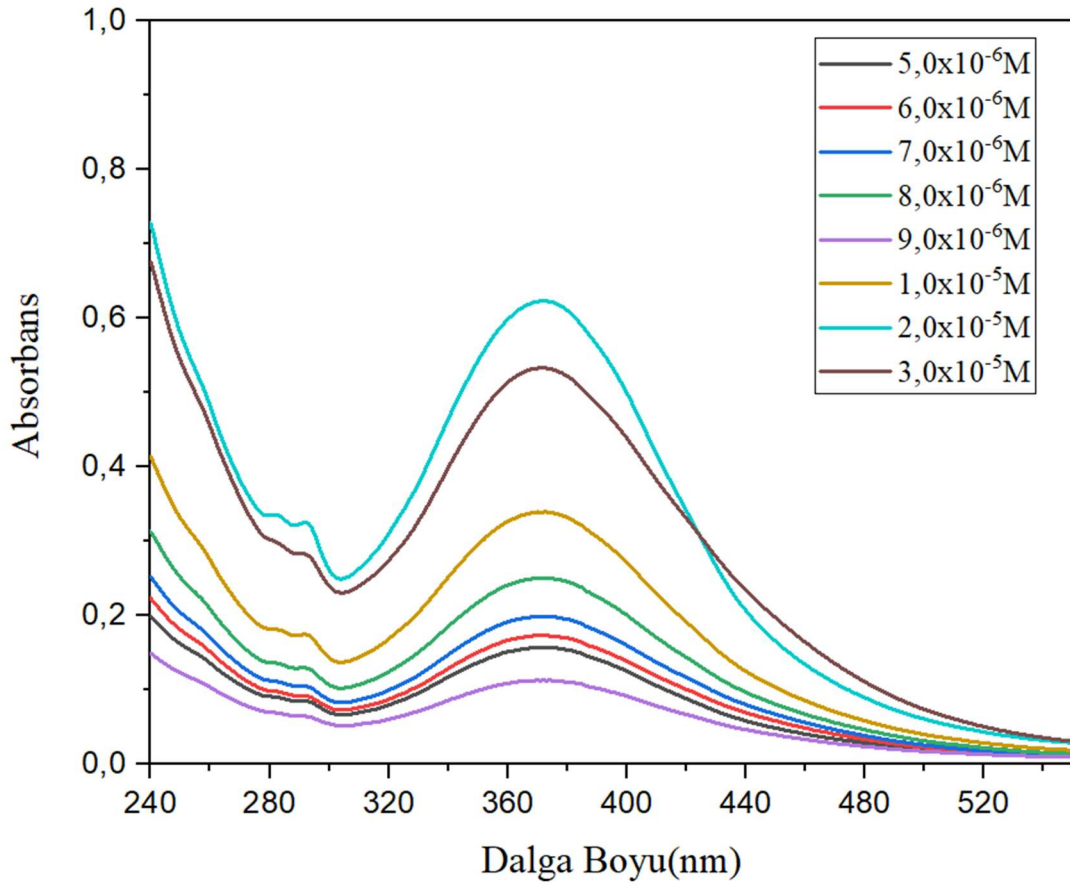
Şekil 4.9. CTAB ortamında **10a** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

10a bileşiğinin CTAB ortamında farklı konsantrasyonlarda elde edilen absorpsiyon spektrumları Şekil 4.9’de gösterilmiştir. Ölçülen spektrumlarda yaklaşık 285–290 nm ile 370–375 nm civarında iki absorpsiyon bandı gözlenmiş ve bu bantların konumlarının su ortamındaki değerlerle benzer olduğu görülmüştür. Absorbans değerlerinin konsantrasyon artışına paralel olarak artması, bileşiğin CTAB ortamında Beer–Lambert yasasıyla uyumlu bir davranış sergilediğini göstermektedir.



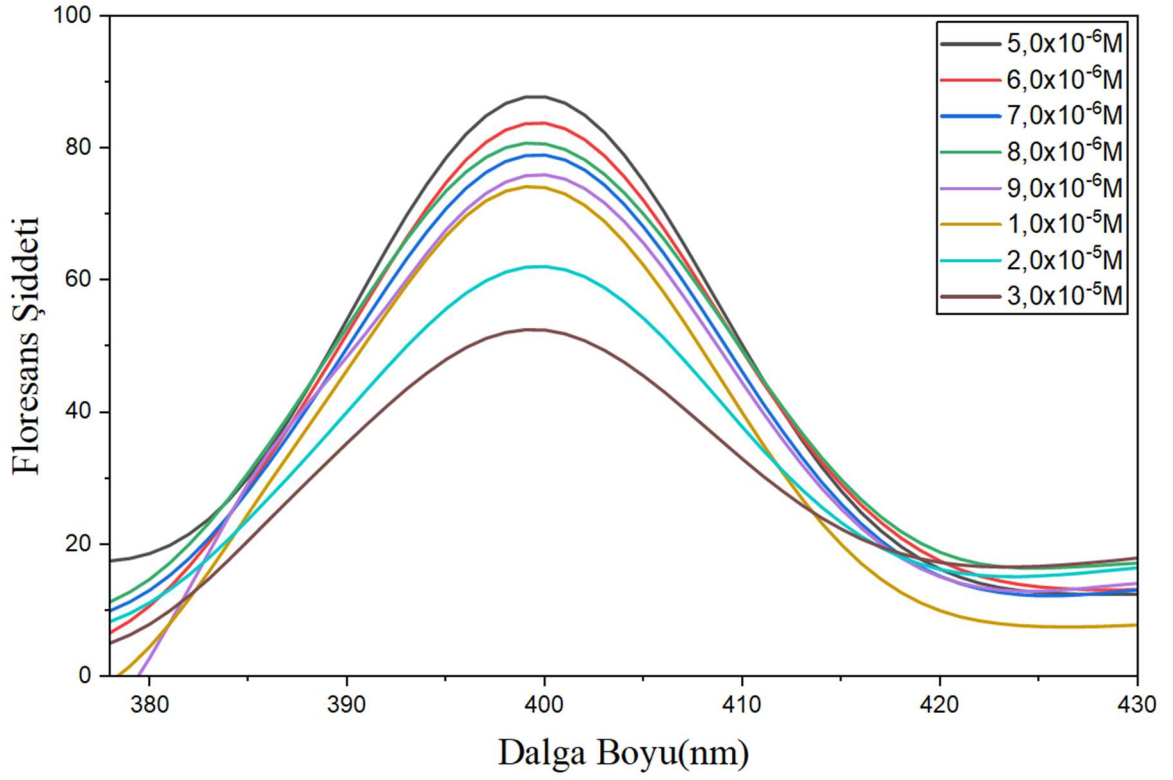
Şekil 4.10. CTAB ortamında **10a** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm, 25 °C)

Şekil 4.10’de yaklaşık 335 nm’de düşük şiddetli bir emisyon bandı ile 450–460 nm aralığında daha yüksek şiddetli ve geniş bir emisyon bandı gözlenmiştir. Konsantrasyon artışına bağlı olarak her iki emisyon bandının şiddetinde de artış meydana gelmiştir. Özellikle 450–460 nm aralığındaki baskın emisyon bandının, en yüksek konsantrasyon olan 5×10^{-5} M’de yaklaşık 280 birimlik floresans şiddetine ulaştığı görülmüştür.



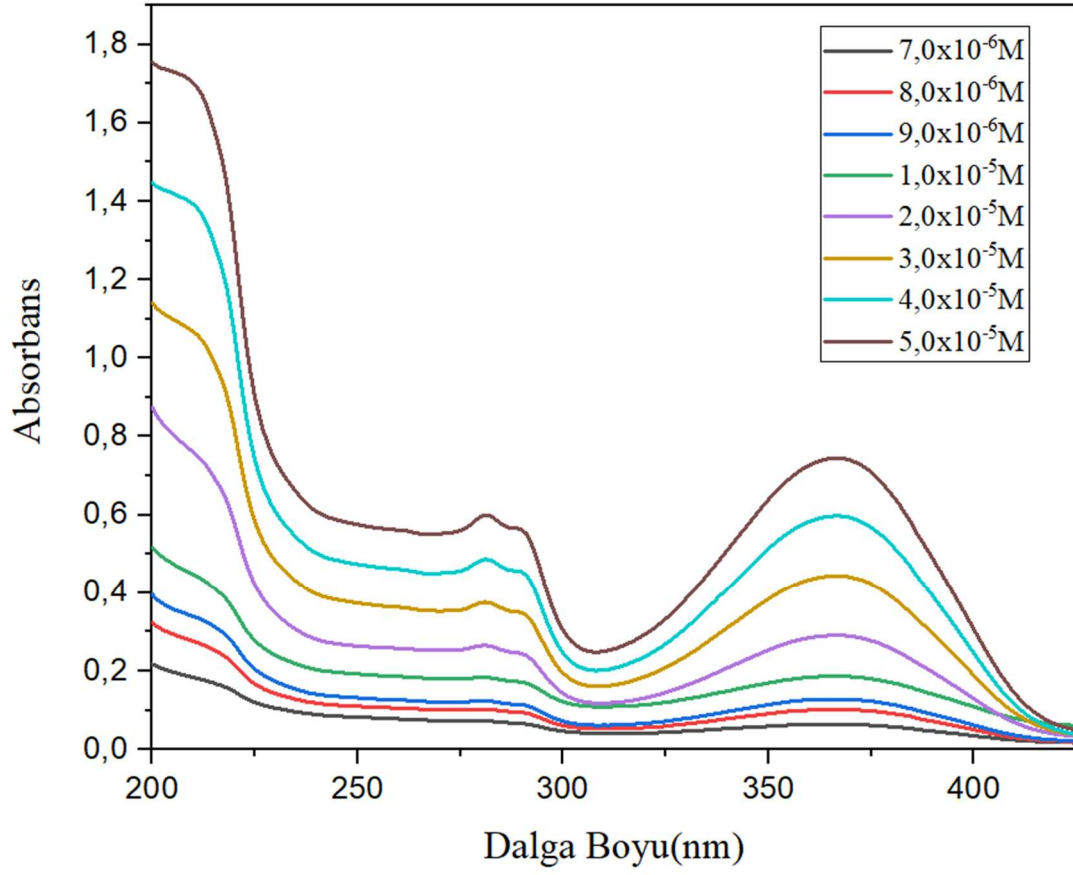
Şekil 4.11. CTAB ortamında **10b** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin absorpsiyon spektrumu Şekil 4.11’de verilmiştir. 280–300 nm aralığında düşük şiddetli absorpsiyon bantları gözlenirken, yaklaşık 370–375 nm bölgesinde belirgin bir ana absorpsiyon bandı görülmüştür. Konsantrasyonun $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ’den $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ ’ye artırılmasıyla birlikte özellikle bu ana banda ait absorbans değerinde düzenli bir artış gözlenmiştir.



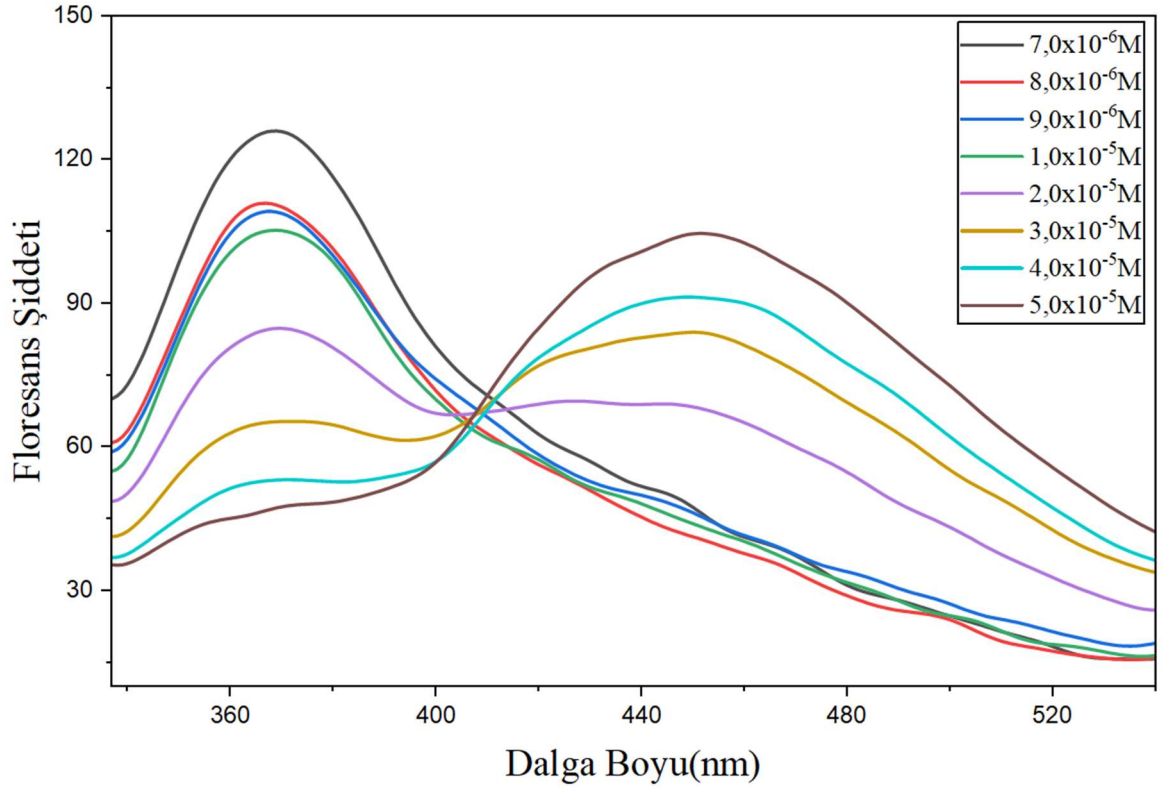
Şekil 4.12. CTAB ortamında **10b** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm, 25 °C)

Şekil 4.12’deki spektrumlar göre, **10b** bileşiğinin CTAB ortamında yaklaşık 400 nm’de tek ve dar bir emisyon bandı sergilediği görülmektedir. Bu spektrumlarda ICT kaynaklı ilave bir emisyon bandına rastlanmamıştır. Bununla birlikte, **10a** bileşiğinden farklı olarak, söz konusu zayıf emisyon bandının şiddetinde konsantrasyon artışına bağlı olarak azalma gözlenmiştir.



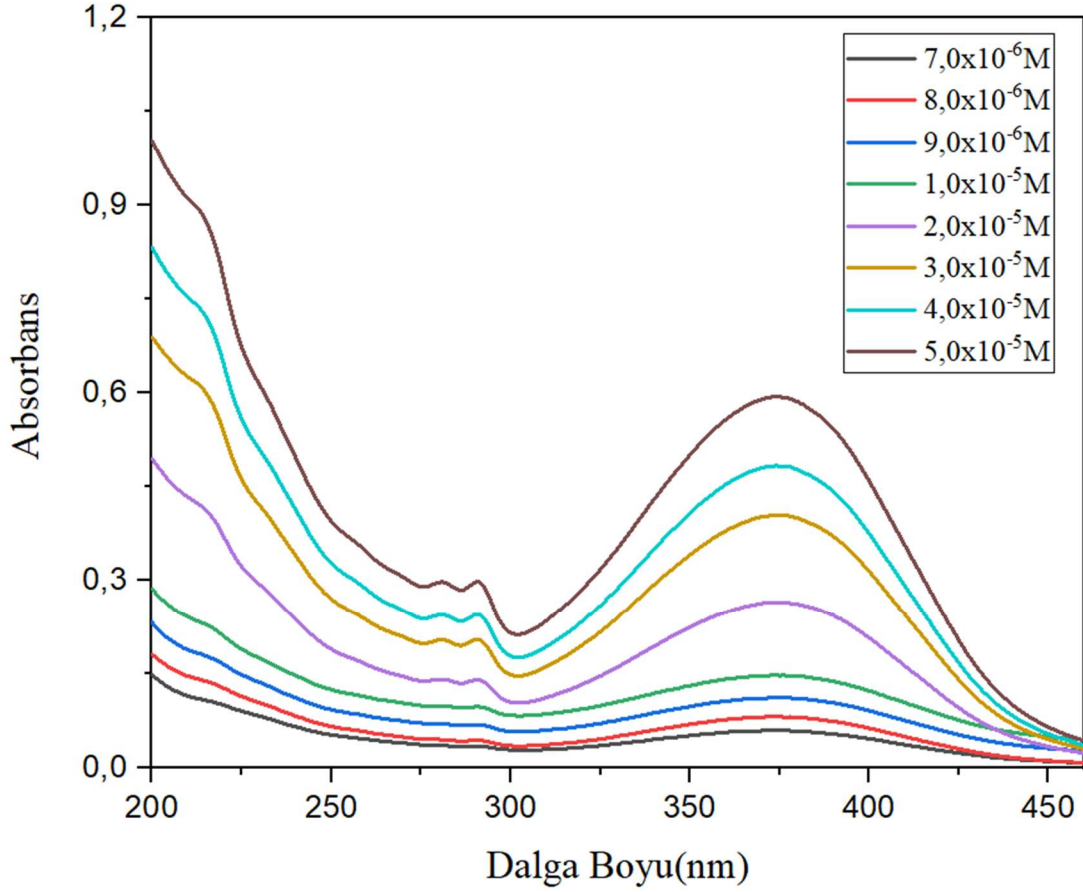
Şekil 4.13. SDS ortamında **10a** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

Şekil 4.13'deki absorpsiyon spektrumu incelendiğinde, SDS ortamında elde edilen absorpsiyon bantlarının CTAB ortamında gözlenen Şekil 4.7'deki bantlarla büyük ölçüde aynı bölgelerde yer aldığı görülmektedir. Konsantrasyonun artırılmasıyla 280–290 nm'deki bandın yanı sıra 365–370 nm bölgesindeki ana bandın absorbansında da artış gözlenmiştir.



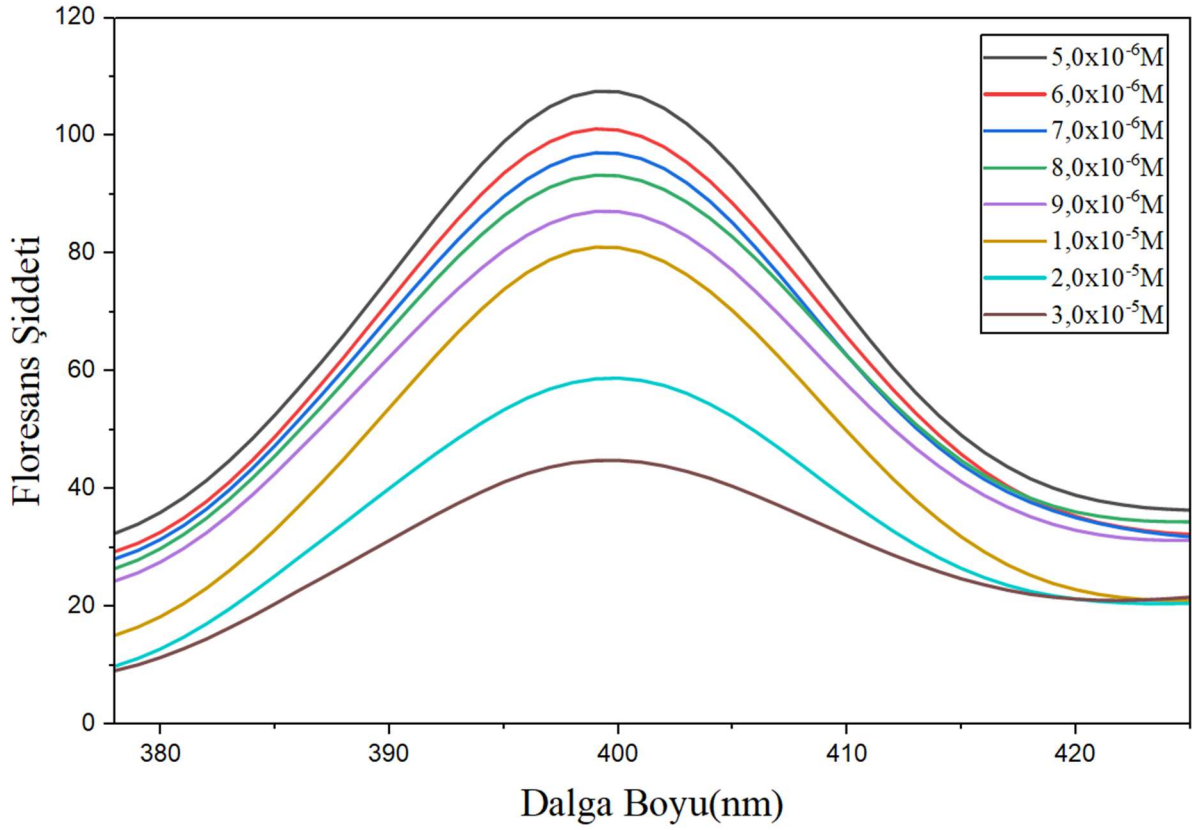
Şekil 4.14. SDS ortamında **10a** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 300 \text{ nm}$, 25°C)

SDS ortamında **10a** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumları Şekil 4.14’de verilmiştir. Spektrumlarda 365–370 nm ve 450 nm civarında iki farklı emisyon bandı gözlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda 365–370 nm’deki emisyon daha yüksek şiddete sahipken, konsantrasyonun artırılmasıyla birlikte bu emisyonun şiddeti azalmış ve 450 nm civarındaki bant baskın hâle gelmiştir. CTAB ortamındaki spektrumlarla karşılaştırıldığında, 450 nm civarındaki bandın CTAB ortamında tüm konsantrasyonlarda baskın olduğu, SDS ortamında ise yüksek konsantrasyonlarda baskınlık kazandığı görülmektedir. Bu durum, CTAB ve SDS misellerinin farklı yüzey yüklerinin molekülün uyarılmış hâlindeki yük dağılımını farklı şekilde etkileyebileceğine işaret etmektedir (Sedgwick ve ark., 2018).



Şekil 4.15. SDS ortamında **10b** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

Şekil 4.15'te verilen **10b** bileşiğine ait SDS ortamı absorpsiyon spektrumlarında, CTAB ortamı ile karşılaştırıldığında absorpsiyon bantlarının genel olarak benzer bölgelerde bulunduğu görülmektedir. Yaklaşık 374 nm'de gözlenen absorpsiyon bandı, **10a**'nın SDS ortamındaki 365–368 nm değerine kıyasla yaklaşık 6–9 nm batokromik kayma sergilemektedir.



Şekil 4.16. SDS ortamında **10b** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm, 25 °C)

Şekil 4.16'da **10b** bileşiğinin SDS ortamındaki floresans emisyon spektrumları incelendiğinde 400 nm civarında düşük şiddetli bir emisyon bandı gözlenmiştir. Konsantrasyon artışıyla birlikte floresans şiddetinin düzenli bir artış sergilemediği; yüksek konsantrasyonlarda pik şiddetinin azaldığı dikkat çekmektedir. Bu davranışın, yüksek konsantrasyonlarda moleküller arası etkileşimlerin artmasıyla gelişen agregasyonla ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. CTAB ve SDS ortamlarının karşılaştırılması, **10b** bileşiğinde gözlenen düşük emisyon şiddetinin ve konsantrasyon artışıyla meydana gelen söndürmenin her iki misel sisteminde de benzer olduğunu göstermektedir. Bu durum, p-NO₂ grubunun neden olduğu floresans söndürmenin misel yüzey yükünden önemli ölçüde etkilenmediğini düşündürmektedir (Poronik ve ark., 2020; Brotherton ve ark., 2023).

$n \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinde, azot gibi bir heteroatom üzerindeki elektron yoğunluğu uyarılma sonucunda azalış göstermektedir. Bunun sonucunda, heteroatomun hidrojen bağı oluşturma kabiliyeti de zayıflamaktadır. Hidrojen bağı etkileşimi güçlendikçe bu maviye kaymanın da arttığı gözlenmektedir (Lakowicz, 2006).

Floroforların emisyonları, genellikle absorpsiyona kıyasla daha uzun dalga boylu bölgede gerçekleşmektedir. Florofo, ışığı absorplaması sonucunda S_1 uyarılmış singlet halinin titreşimsel enerji seviyelerinden birine geçer. Bu durumda meydana gelen enerji kaybı, absorpsiyonun hemen ardından gerçekleşen dinamik süreçler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Fazla titreşim enerjisi çözücü ortamına kolaylıkla aktarılarak kaybedilir. Çözücü etkisiyle birlikte, polar çözücü molekülleri uyarılmış hali stabilize ederek emisyonun daha düşük enerjili bir bölgeye kaymasına neden olur. Çözücü polaritesi arttıķa bu etki de güçlenir; bunun sonucunda emisyon, düşük enerjili (uzun dalga boylu) bölgede gözlenir (Lakowicz, 2006).

Bu bilgiler ışığında absorpsiyon ve floresans spektrumları incelendiğinde saf su ve misel sistemlerde çözücü ortamlarının değişmesiyle hem **10a** hem de **10b** bileşikleri için absorpsiyon spektrumlarında bir değişme gözlenmezken, floresans spektrumlarında (zellikle **10a** bileşiği için) büyük stokes kaymalarının olduğu ve bununla birlikte bandın batokromik bölgeye yani düşük enerjili blgeyekaydığı belirlenmiştir.

şekil 4.5-şekil 4.16’da verilen absorpsiyon ve floresans spektrumlarından faydalanarak her bir çözücü ortamlarında **10a** ve **10b** bileşiklerinin fotofiziksel parametreleri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 4.1-4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.1. Su ortamında **10a**'nin fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
5,0x10 ⁻⁶ M	0,305	361	455	27700,83	21978,02	5722,809
6,0x10 ⁻⁶ M	0,302	361	448	27700,83	22321,43	5379,402
7,0x10 ⁻⁶ M	0,358	361	454	27700,83	22026,43	5674,399
8,0x10 ⁻⁶ M	0,345	361	452	27700,83	22123,89	5576,937
9,0x10 ⁻⁶ M	0,284	361	446	27700,83	22421,52	5279,306
1,0x10 ⁻⁵ M	0,332	361	448	27700,83	22321,43	5379,402
2,0x10 ⁻⁵ M	0,456	361	451	27700,83	22172,95	5527,882
3,0x10 ⁻⁵ M	0,447	359	452	27855,15	22123,89	5731,259

Tablo 4.2. Su ortamında **10b**'nin fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
5,0x10 ⁻⁶ M	0,125	365	399	27397,26	25062,66	2334,604
6,0x10 ⁻⁶ M	0,060	365	399	27397,26	25062,66	2334,604
7,0x10 ⁻⁶ M	0,060	365	399	27397,26	25062,66	2334,604
8,0x10 ⁻⁶ M	0,061	365	399	27397,26	25062,66	2334,604
9,0x10 ⁻⁶ M	0,053	370	399	27027,03	25062,66	1964,37
1,0x10 ⁻⁵ M	0,046	370	399	27027,03	25062,66	1964,37
2,0x10 ⁻⁵ M	0,032	370	399	27027,03	25062,66	1964,37
3,0x10 ⁻⁵ M	0,025	370	399	27027,03	25062,66	1964,37

Tablo 4.3. CTAB ortamında **10a**'nın fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
7,0x10 ⁻⁶ M	0,483	371	451	26954,18	22172,95	4781,229
8,0x10 ⁻⁶ M	0,860	372	455	26881,72	21978,02	4903,698
9,0x10 ⁻⁶ M	0,937	372	451	26881,72	22172,95	4708,771
1,0x10 ⁻⁵ M	0,898	372	463	26881,72	21598,27	5283,448
2,0x10 ⁻⁵ M	0,440	372	457	26881,72	21881,84	4999,882
3,0x10 ⁻⁵ M	0,346	373	458	26809,65	21834,06	4975,59
4,0x10 ⁻⁵ M	0,072	372	449	26881,72	22271,71	4610,006
5,0x10 ⁻⁵ M	0,071	372	445	26881,72	22471,91	4409,81

Tablo 4.4. CTAB ortamında **10b**'nin fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
7,0x10 ⁻⁶ M	0,024	372	399	26881,72	25062,66	1819,064
8,0x10 ⁻⁶ M	0,022	372	401	26881,72	24937,66	1944,065
9,0x10 ⁻⁶ M	0,016	372	400	26881,72	25000	1881,72
1,0x10 ⁻⁵ M	0,015	372	400	26881,72	25000	1881,72
2,0x10 ⁻⁵ M	0,028	372	401	26881,72	24937,66	1944,065
3,0x10 ⁻⁵ M	0,011	372	399	26881,72	25062,66	1819,064
4,0x10 ⁻⁵ M	0,005	372	400	26881,72	25000	1881,72
5,0x10 ⁻⁵ M	0,005	372	401	26881,72	24937,66	1944,065

Tablo 4.5. SDS ortamında **10a**'nın fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
7,0x10 ⁻⁶ M	0,214	365	446	27397,26	22421,52	4975,736
8,0x10 ⁻⁶ M	0,184	365	446	27397,26	22421,52	4975,736
9,0x10 ⁻⁶ M	0,161	366	446	27322,4	22421,52	4900,88
1,0x10 ⁻⁵ M	0,171	366	447	27322,4	22371,36	4951,04
2,0x10 ⁻⁵ M	0,111	367	446	27247,96	22421,52	4826,432
3,0x10 ⁻⁵ M	0,103	366	450	27322,4	22222,22	5100,182
4,0x10 ⁻⁵ M	0,092	365	449	27397,26	22271,71	5125,545
5,0x10 ⁻⁵ M	0,094	366	449	27322,4	22271,71	5050,689

Tablo 4.6. SDS ortamında **10b**'nin fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
7,0x10 ⁻⁶ M	0,047	374	401	26737,97	24937,66	1800,312
8,0x10 ⁻⁶ M	0,037	374	398	26737,97	25125,63	1612,34
9,0x10 ⁻⁶ M	0,031	374	399	26737,97	25062,66	1675,311
1,0x10 ⁻⁵ M	0,024	374	399	26737,97	25062,66	1675,311
2,0x10 ⁻⁵ M	0,011	374	398	26737,97	25125,63	1612,34
3,0x10 ⁻⁵ M	0,008	374	399	26737,97	25062,66	1675,311
4,0x10 ⁻⁵ M	0,005	374	399	26737,97	25062,66	1675,311
5,0x10 ⁻⁵ M	0,003	374	398	26737,97	25125,63	1612,34

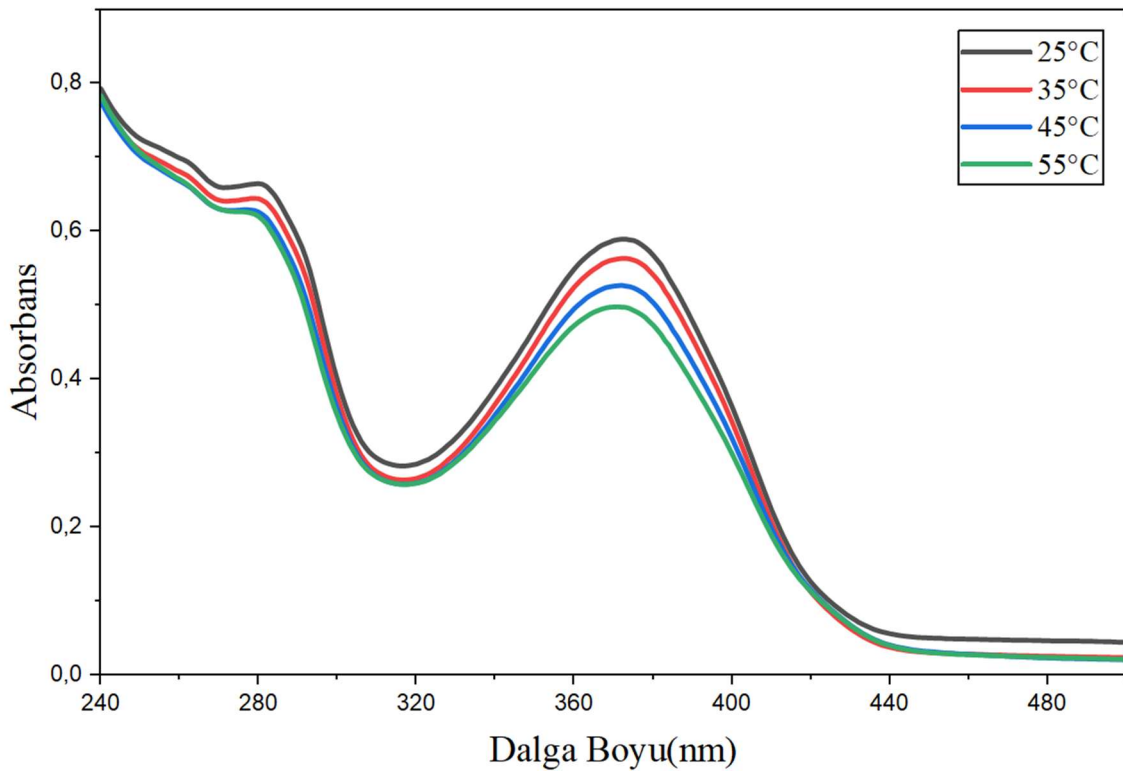
Su, CTAB ve SDS ortamlarından elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, ortam değişiminin 10a ve 10b bileşiklerinin fotofiziksel davranışları üzerinde farklı düzeylerde etkili olduğu görülmektedir. Absorpsiyon spektrumlarında her iki bileşiğe ait bant konumlarının üç ortamda da büyük ölçüde korunması, misel oluşumu ve yüzey yükünün temel durum elektronik yapısı üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, misel ortamlarında absorbans şiddetlerinin su ortamına kıyasla artması, bileşiklerin misel yapısı içerisinde farklı bir mikroçevreye geçmesi ve buna bağlı olarak dağılım özelliklerinin değişmesiyle ilişkilendirilebilir. Nitekim iyonik misellerin, çözünen moleküller için su ortamından farklı mikroçevreler oluşturduğu ve moleküllerin misel-su ara yüzeyinde konumlanabildiği bildirilmiştir [Samanta ve ark., 2011].

Floresans ve kuantum verimi sonuçları, 10a ve 10b bileşiklerinin ortam değişimine farklı yanıt verdiğini göstermektedir. 10a bileşiğinde en yüksek kuantum verimi CTAB ortamında ($\Phi_f = 0,937$) elde edilmiş, bunu su ($\Phi_f = 0,4568$) ve SDS ($\Phi_f = 0,214$) ortamları izlemiştir. CTAB ortamında ICT emisyonunun tüm konsantrasyonlarda baskın olması, SDS ortamında ise yalnızca yüksek konsantrasyonlarda belirginleşmesi, 10a'nın uyarılmış durum özelliklerinin misel mikroçevresinden etkilendiğini göstermektedir. Özellikle CTAB ortamındaki baskın ICT emisyonu, katyonik misel yüzeyinin bu uyarılmış durumu desteklediğini düşündürmektedir. SDS ortamında Stokes kayması değerleri ICT emisyon bandı (~446–450 nm) esas alınarak hesaplanmış olup tüm konsantrasyon aralığında 4826–5125 cm^{-1} aralığında bulunmuştur. Bu değerler, ICT emisyon karakterinin SDS ortamında da korunduğunu göstermektedir.

10b bileşiği ise üç ortamın tamamında tek bantlı ve düşük şiddetli floresans sergilemiş, kuantum verimi 0,126 değerinin üzerine çıkmamıştır. Bu davranış, p-nitro substitüentinin neden olduğu ışımasız söndürme süreçlerinin ortam değişiminden büyük ölçüde etkilenmediğini göstermektedir (Zhao vd., 2021). Stokes kayması değerleri de iki bileşik arasındaki fotofiziksel farklılığı desteklemektedir. **10a** bileşiğinde ICT emisyonunun gözlemlendiği ortamlarda Stokes kayması 4409–5731 cm^{-1} aralığında değişirken, **10b** bileşiğinde 1612–2334 cm^{-1} aralığında kalmıştır. **10a** bileşiğinde gözlenen daha yüksek Stokes kayması, uyarılmış durumda gerçekleşen intramoleküler yük transferiyle ilişkili olarak dipol momentindeki değişimin daha belirgin olabileceğine işaret etmektedir. ICT karakterli floroforların büyük Stokes kaymaları sergileyebildiği literatürde de bildirilmektedir (Pal ve ark., 2021). Buna karşılık **10b**'deki daha düşük değerler, daha sınırlı bir uyarılmış durum değişimiyle uyumludur. Bu sonuçlar, p-metil ve p-nitro

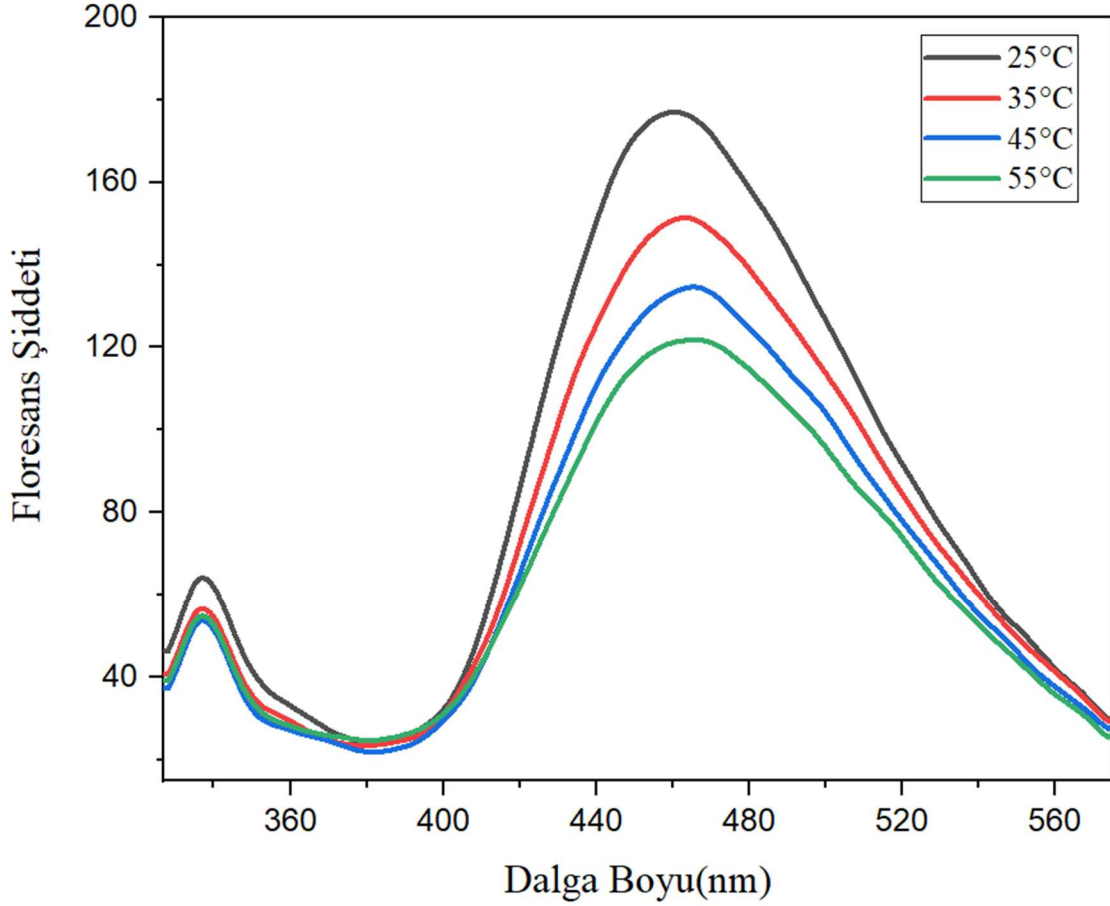
substituentlerinin bileşiklerin uyarılmış durum özellikleri ve fotofiziksel davranışları üzerinde farklı etkiler oluşturduğunu göstermektedir.

Misel ortamlarının bileşiklerin fotofiziksel özellikleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinin ardından, sıcaklık değişiminin bu özellikler üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla farklı sıcaklıklarda (25°C, 35°C, 45°C ve 55°C) ölçümler gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, konsantrasyon $1,0 \times 10^{-5} \text{M}$ 'da sabit tutularak **10a** ve **10b** bileşiklerinin CTAB ve SDS ortamlarındaki absorpsiyon ve floresans spektrumları farklı sıcaklıklarda karşılaştırılmıştır. Böylece sıcaklık değişimine bağlı olarak absorpsiyon ve emisyon bantlarının konum ve şiddetlerindeki değişimler ile floresans kuantum verimi ve Stokes kayması gibi fotofiziksel parametrelerde meydana gelen değişimler incelenerek, bileşiklerin sıcaklık ve misel mikroçevresine karşı gösterdiği duyarlılık değerlendirilmiştir. Kiral HCT bileşiklerinin CTAB ve SDS içeren misel sistemler içerisindeki farklı sıcaklıklardaki absorpsiyon ve floresans spektrumları Şekil 4.17-Şekil 4.24' te verilmiştir.



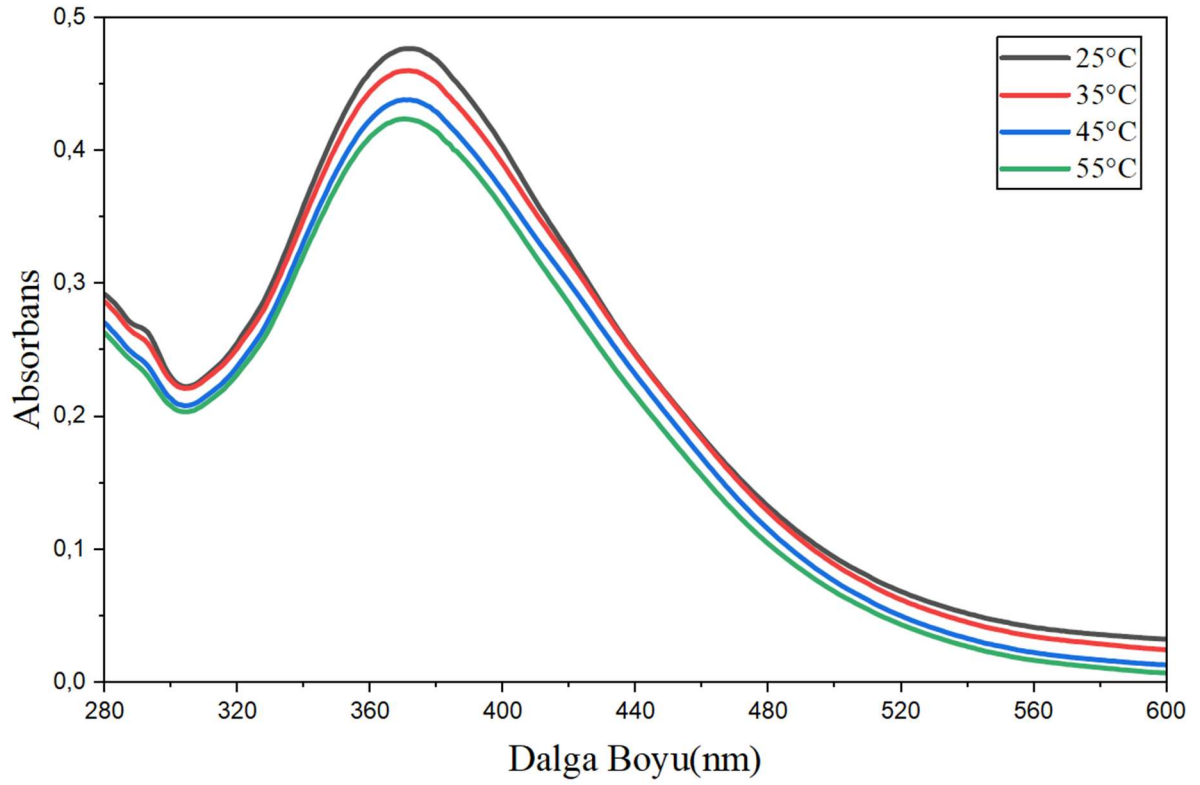
Şekil 4.17. CTAB ortamında **10a** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrumları

10a bileşiğinin CTAB ortamındaki absorpsiyon bantlarının 25–55 °C aralığında konumlarını büyük ölçüde koruduğu görülmektedir. Yaklaşık 365–370 nm bölgesindeki ana bandın şiddetindeki sınırlı azalmaya karşın pik maksimumunun değişmemesi, sıcaklık artışının temel elektronik geçiş enerjisi üzerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.



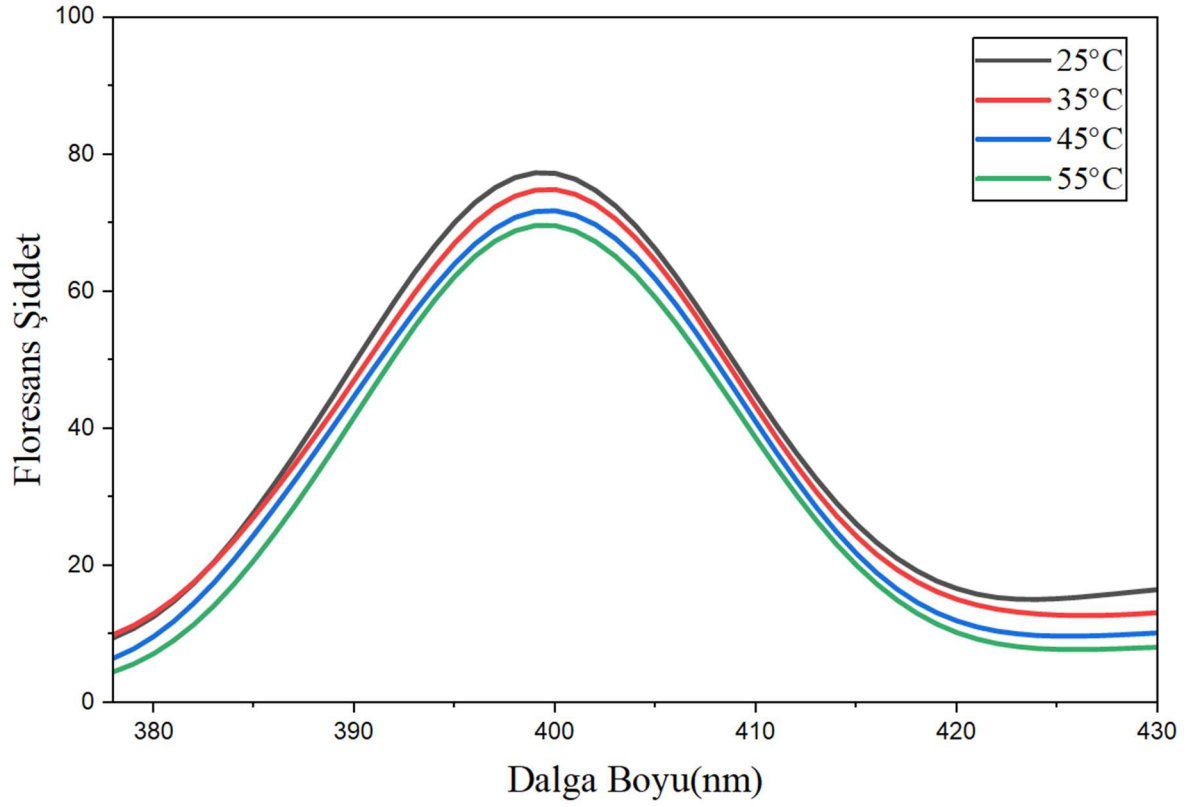
Şekil 4.18. CTAB ortamında **10a** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 300$ nm)

10a bileşiğinin CTAB ortamındaki floresans spektrumunda yaklaşık 455–465 nm aralığında belirgin bir ICT bandı gözlenmiştir. Sıcaklık artışıyla birlikte emisyon şiddetinin düzenli olarak azaldığı, buna karşın emisyon maksimumunun büyük ölçüde korunduğu görülmüştür. Bu durum, sıcaklık değişiminin emisyon türünü değiştirmekten ziyade floresans şiddeti üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.



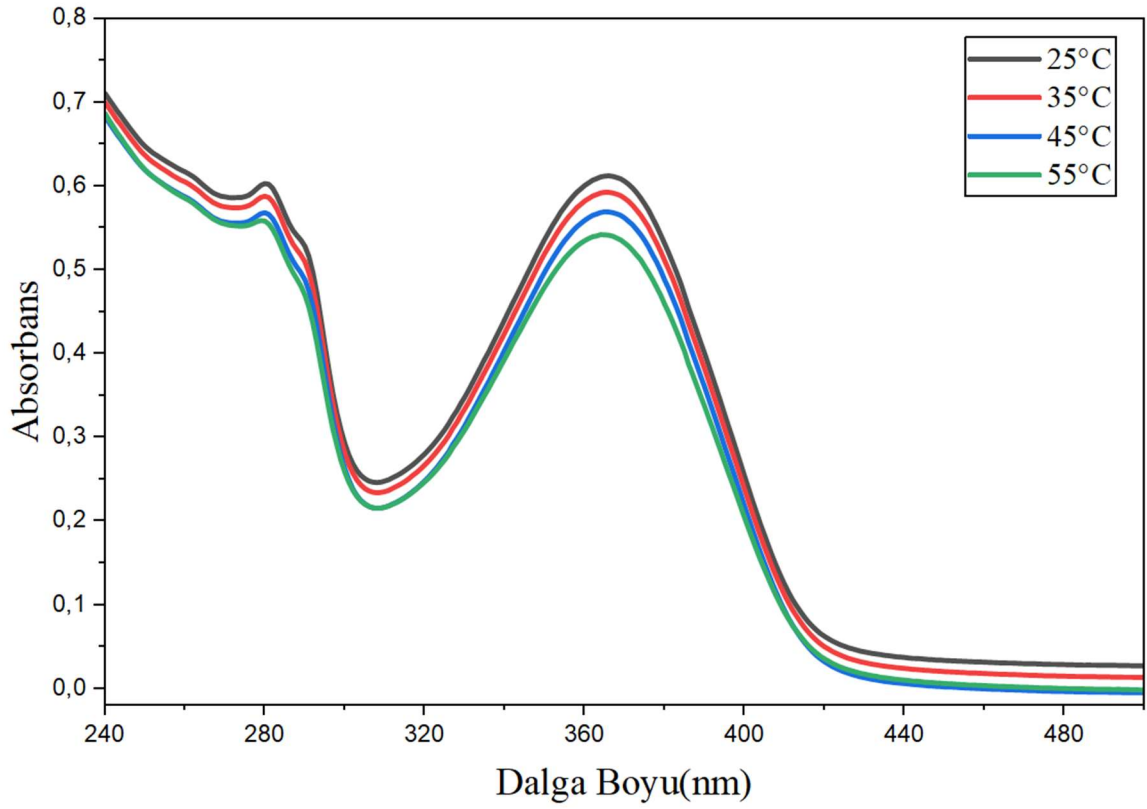
Şekil 4.19. CTAB ortamında **10b** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin CTAB ortamındaki absorpsiyon spektrumlarında yaklaşık 370 nm civarında gözlenen ana bant, sıcaklık artışı boyunca konumunu büyük ölçüde korumuştur. 25–45 °C arasındaki spektrumların birbirine yakın olması, absorpsiyon özelliklerinin bu sıcaklık aralığında önemli ölçüde değişmediğini göstermektedir. 55 °C'de gözlenen sınırlı absorbans azalması ise yüksek sıcaklıkta absorpsiyon şiddetinin bir miktar etkilenebildiğine işaret etmektedir.



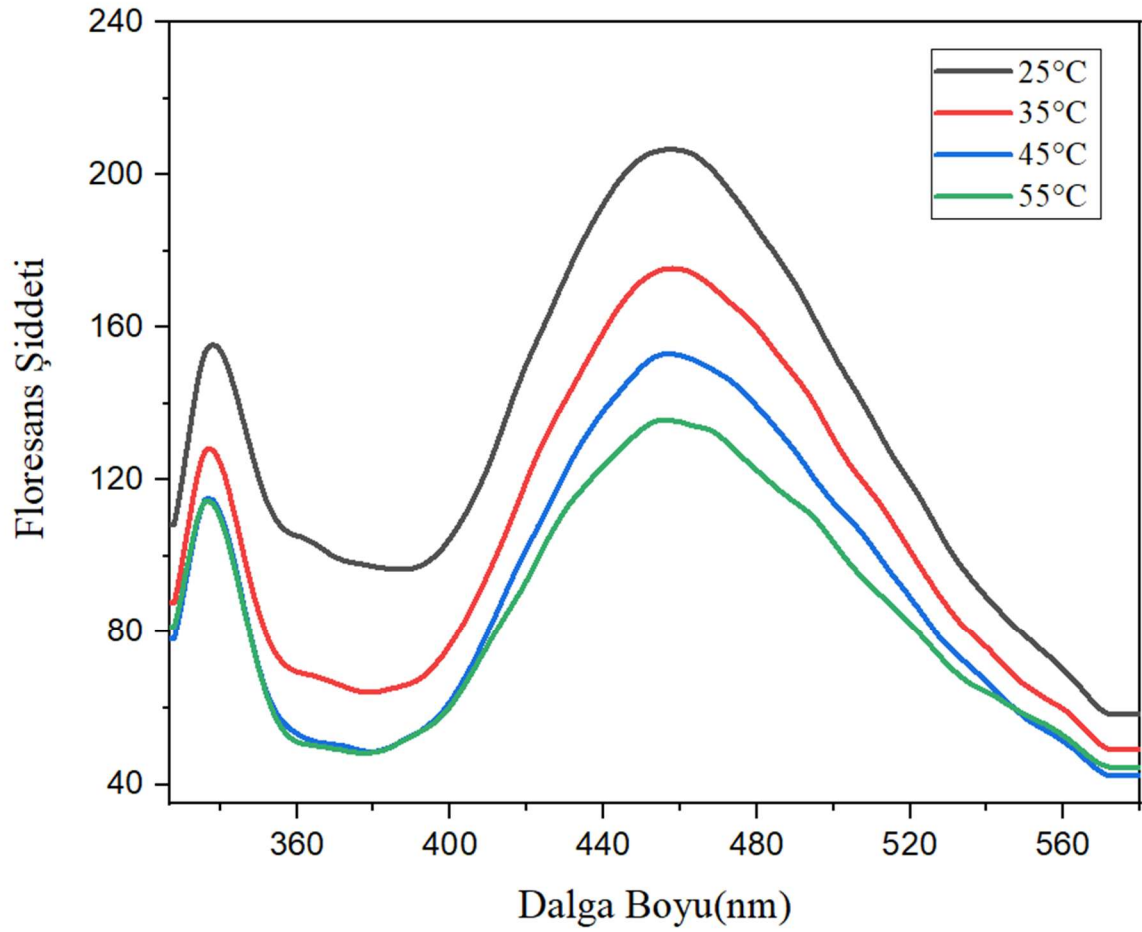
Şekil 4.20. CTAB ortamında **10b** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 285$ nm)

10b bileşiğinin CTAB ortamındaki emisyonu yaklaşık 400 nm civarında tek bant şeklinde gözlenmiş ve sıcaklık artışıyla bant konumunda belirgin bir değişim meydana gelmemiştir. Emisyon şiddetindeki azalmanın **10a**'ya kıyasla daha sınırlı olması, **10b**'nin sıcaklık değişimine karşı daha düşük duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.



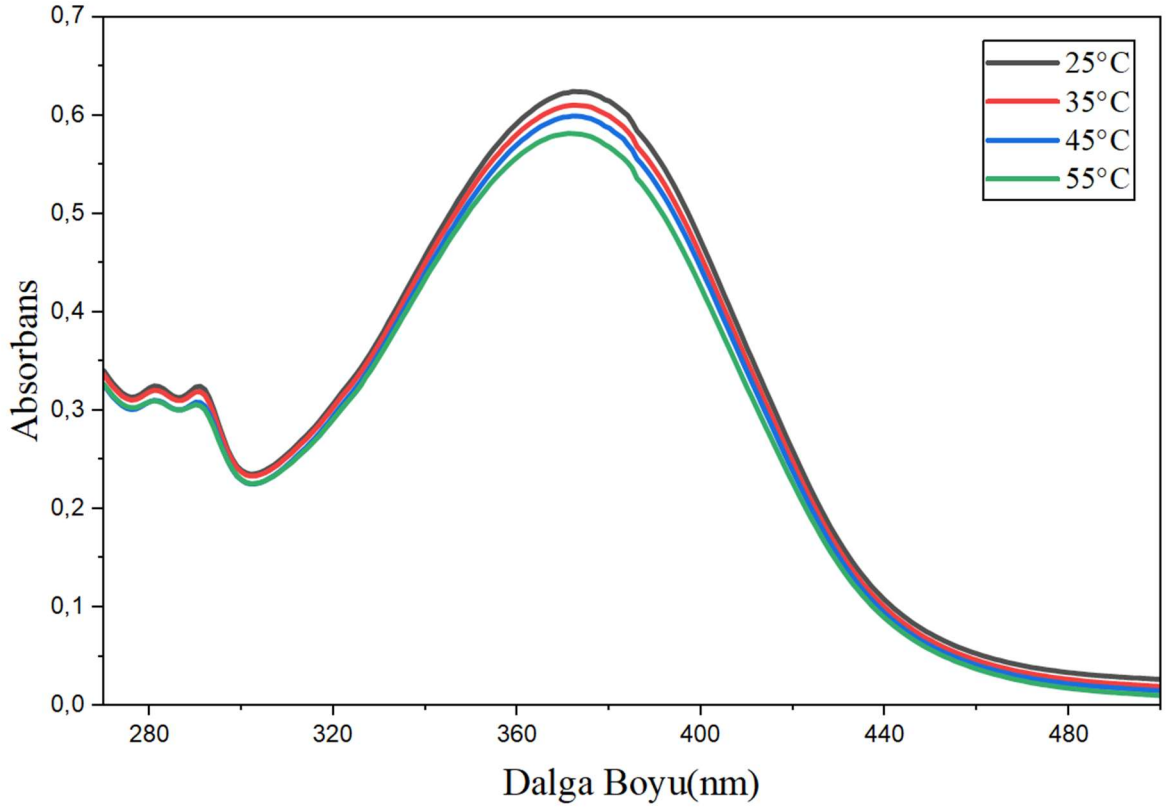
Şekil 4.21. SDS ortamında **10a** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrumları

10a bileşiğinin SDS ortamındaki absorpsiyon maksimumları sıcaklık boyunca büyük ölçüde korunmuştur. Yaklaşık 365–370 nm bölgesindeki bandın şiddeti sıcaklık artışıyla azalırken belirgin bir bant kayması gözlenmemektedir. Dolayısıyla sıcaklık etkisinin absorpsiyondan çok emisyon özelliklerinde belirginleştiği görülmektedir.



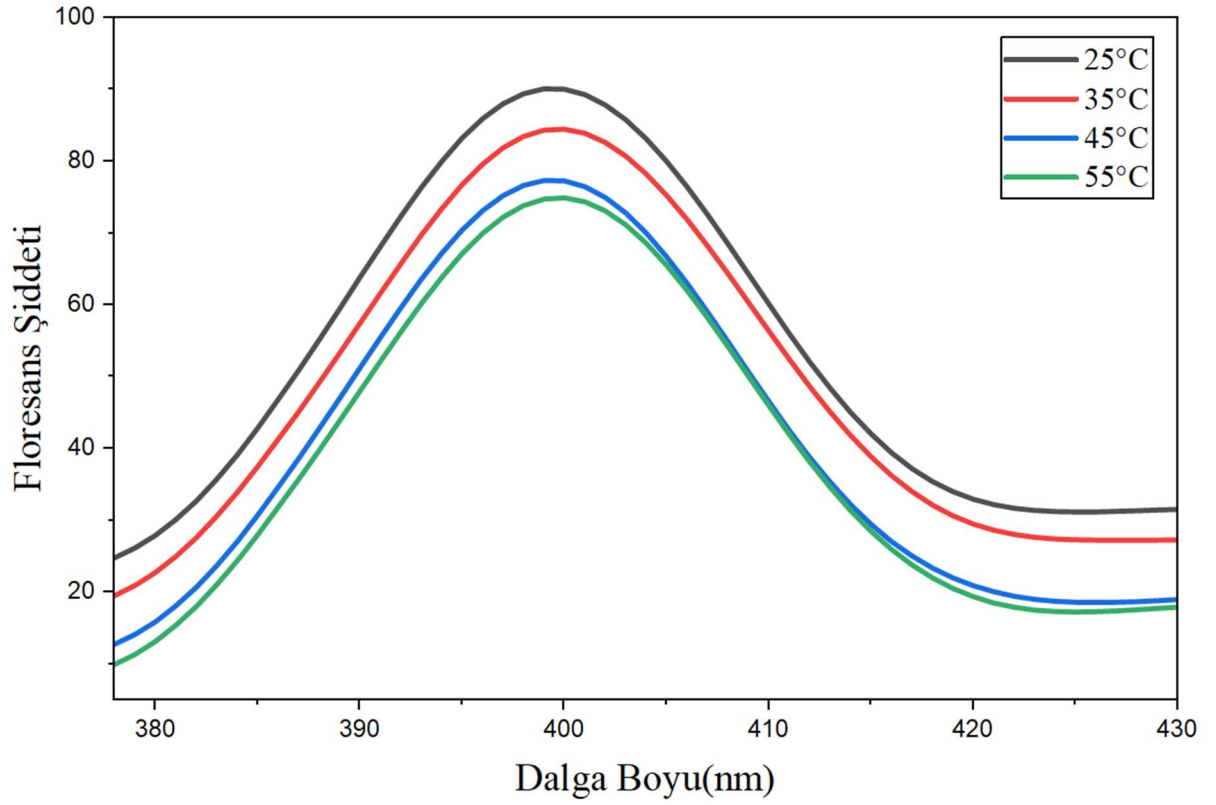
Şekil 4.22. SDS ortamında **10a** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları ($\lambda_{\text{ex}} = 300 \text{ nm}$)

10a bileşiğinin SDS ortamındaki emisyon spektrumlarında yaklaşık 460–470 nm aralığında belirgin bir bant gözlenmiştir. Sıcaklık artışıyla özellikle uzun dalga boylu emisyonun şiddetindeki azalma belirginleşirken bantların genel konumu korunmaktadır. Bu davranış, SDS mikroçevresinde **10a**'nın uyarılmış durumunun sıcaklık değişimine duyarlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.23. SDS ortamında **10b** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin SDS ortamındaki absorpsiyon bandı yaklaşık 370–375 nm aralığında gözlenmiş ve sıcaklık artışıyla esas olarak bant şiddetinde değişim meydana gelmiştir. Bant maksimumunun büyük ölçüde korunması, sıcaklık değişiminin elektronik geçişler üzerinde belirgin bir etkiye neden olmadığını göstermektedir. Bu sonuç, **10b** bileşiğinin SDS ortamında incelenen sıcaklık aralığında absorpsiyon özelliklerini büyük ölçüde koruduğunu ortaya koymaktadır.

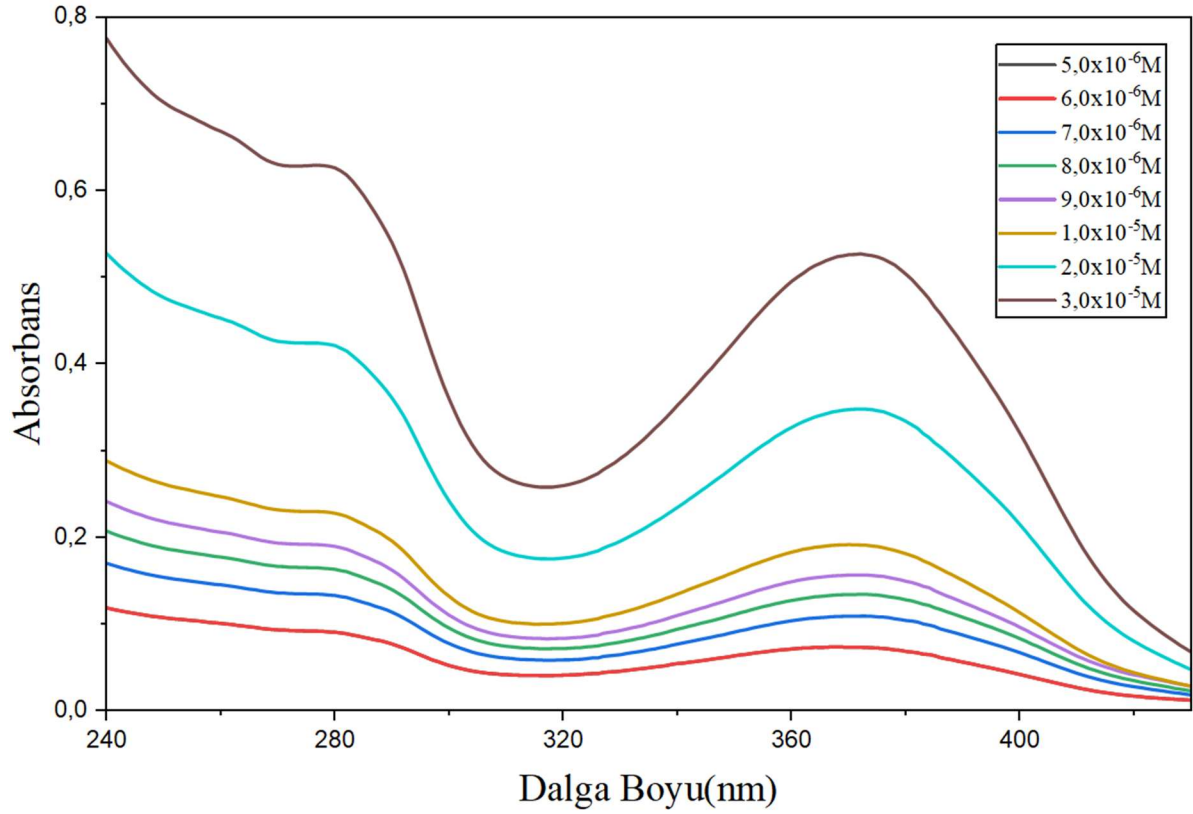


Şekil 4.24. SDS ortamında **10b** bileşiğinin farklı sıcaklıklarda alınan floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm)

10b bileşiğinin SDS ortamındaki floresans emisyonu yaklaşık 400 nm civarında tek bant olarak gözlenmiş ve sıcaklık artışıyla emisyon şiddetinde azalma meydana gelmiştir. Emisyon maksimumunun büyük ölçüde korunması, sıcaklık değişiminin emisyon karakteri üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir.

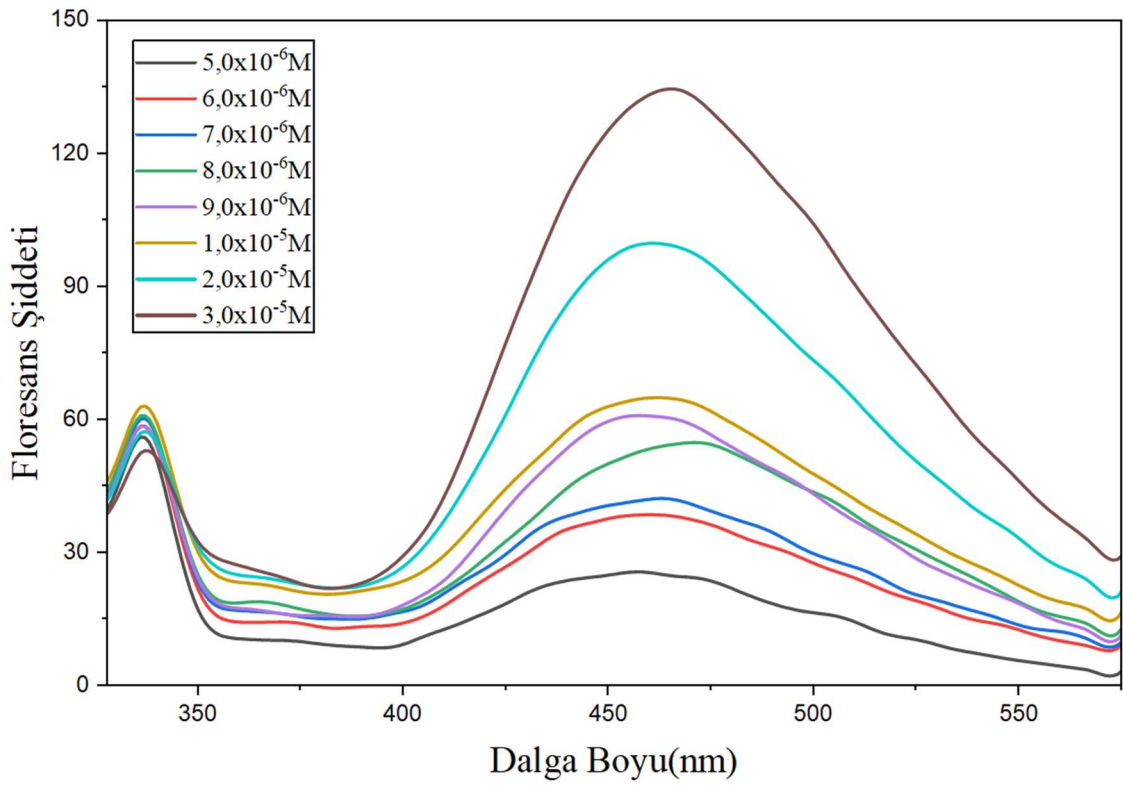
25–55 °C aralığında elde edilen spektrumlar birlikte değerlendirildiğinde, sıcaklık artışının absorpsiyon bantlarının konumu üzerinde belirgin bir değişime neden olmadığı, buna karşılık floresans şiddetinin sıcaklığa daha duyarlı olduğu görülmektedir. **10a** bileşiğinde özellikle 450 nm’de gelen emisyon bandının sıcaklık artışıyla belirgin biçimde azalması, bu bileşiğin sıcaklık değişimine **10b**'ye kıyasla daha duyarlı olduğunu göstermektedir. **10b**'de ise yaklaşık 400 nm civarındaki tek emisyon bandı büyük ölçüde korunmuştur.

Sıcaklığa bağlı değişimlerin değerlendirilmesinin ardından, konsantrasyonun floresans davranışı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla 45 °C'de elde edilen veriler üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Bu kapsamda, **10a** ve **10b** bileşiklerinin CTAB ve SDS ortamlarındaki floresans spektrumları artan konsantrasyonlarda Şekil 4.25-Şekil 4.32'de verilmiştir.



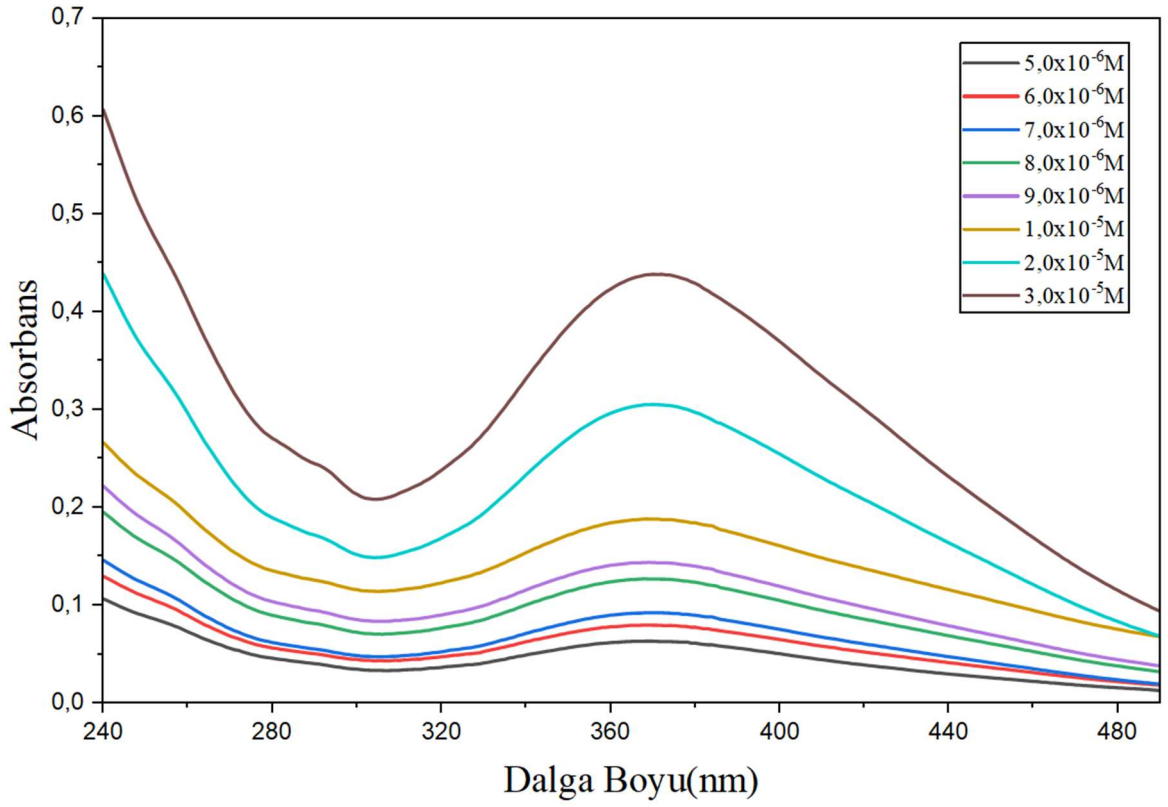
Şekil 4.25. CTAB ortamında **10a** bileşiğinin 45 °C'deki absorpsiyon spektrumları

10a bileşiğinin 45 °C'deki CTAB ortamında elde edilen absorpsiyon spektrumlarında, konsantrasyon artışıyla birlikte absorpsiyon şiddetinin düzenli olarak arttığı ve bant konumlarının büyük ölçüde korunduğu görülmektedir. En yüksek konsantrasyonda absorpsiyonun yaklaşık 0,46 değerine ulaşması, konsantrasyon artışıyla birlikte absorpsiyon şiddetinin arttığını göstermektedir.



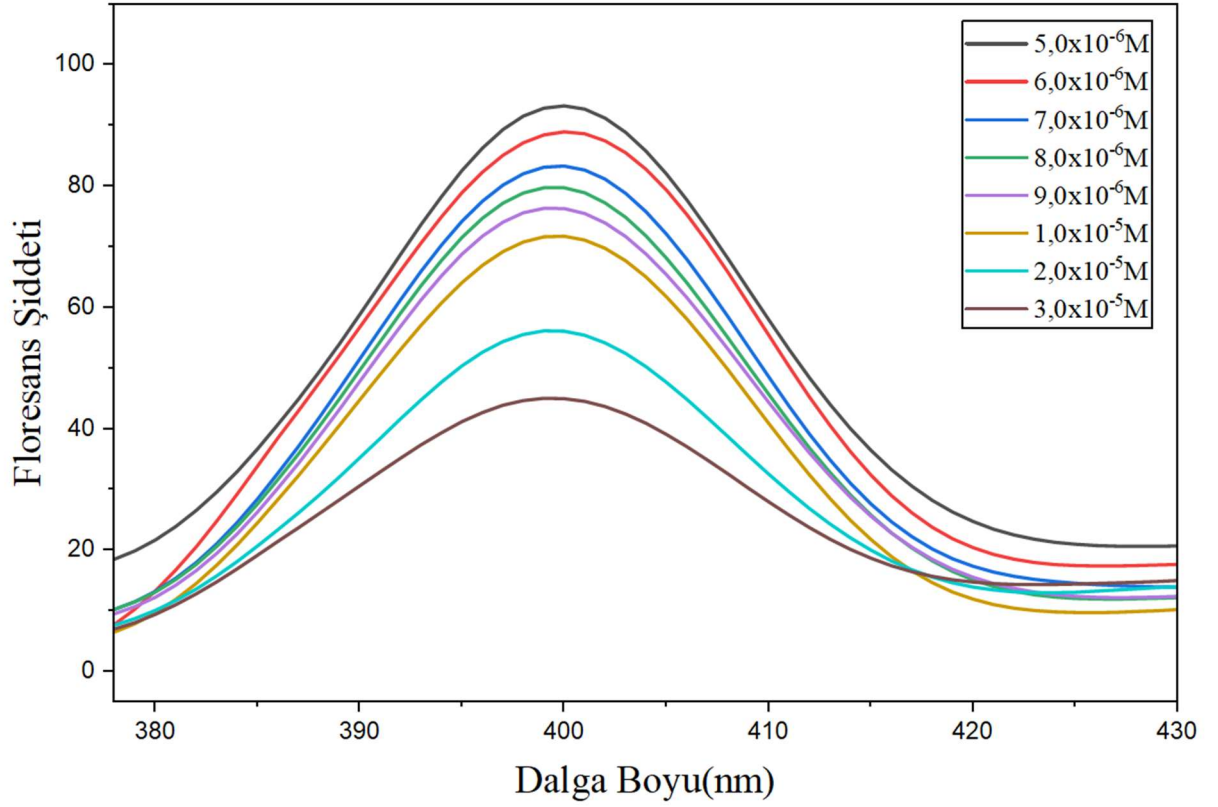
Şekil 4.26. CTAB ortamında **10a** bileşiğinin 45 °C'deki floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 300$ nm)

45°C'de **10a** bileşiğinin CTAB ortamındaki floresans spektrumlarında ICT bandı tüm konsantrasyonlarda baskın olarak gözlenmiştir. Konsantrasyon artışıyla floresans şiddetinin düzenli olarak artması, floresans şiddetinin konsantrasyona bağlı olarak yükseldiğini göstermektedir. ICT bandının tüm konsantrasyonlarda korunması, baskın emisyon karakterinin değişmediğine işaret etmektedir.



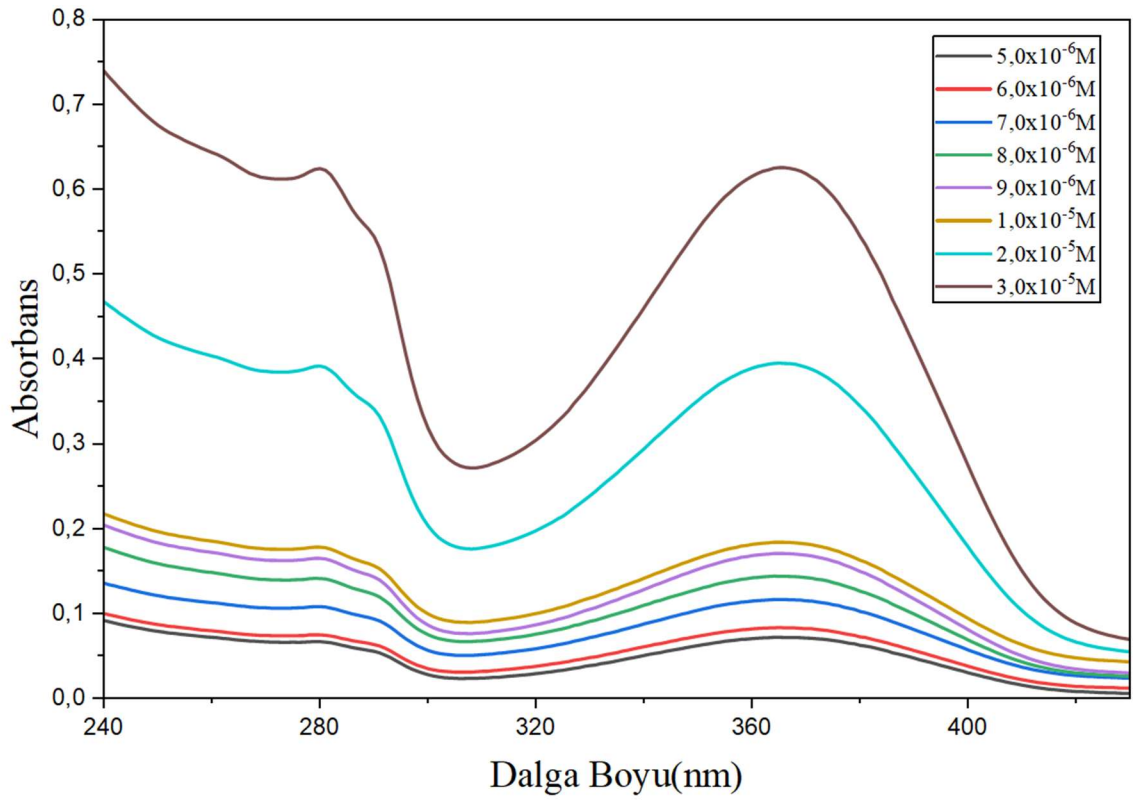
Şekil 4.27. CTAB ortamında **10b** bileşiğinin 45 °C'deki absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin 45 °C'deki CTAB ortamında elde edilen absorpsiyon spektrumlarında, konsantrasyon artışıyla absorbans şiddetinin düzenli olarak arttığı ve bant profilinin büyük ölçüde korunduğu görülmektedir. Belirgin bir bant kaymasının gözlenmemesi, konsantrasyon değişiminin absorpsiyon bantlarının konumu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.



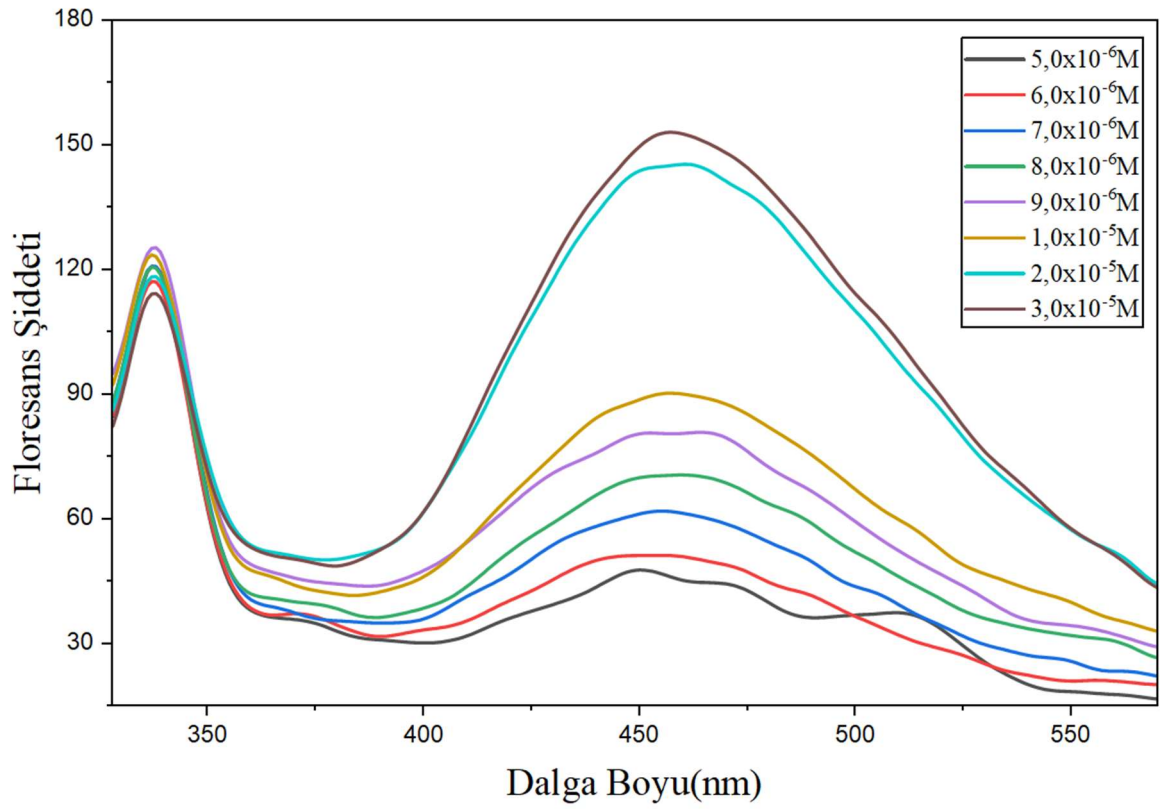
Şekil 4.28. CTAB ortamında **10b** bileşiğinin 45 °C'deki floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm)

45 °C'de **10b** bileşiğinin CTAB ortamındaki spektrumu incelendiğinde, konsantrasyon artışıyla birlikte floresans şiddetinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Buna karşılık, emisyon yaklaşık 400 nm civarında tek bant olarak korunmuştur. Bu sonuç, konsantrasyon artışının emisyon şiddetini azaltmasına rağmen baskın emisyon karakterini değiştirmediyi ve **10b**'nin p-nitro substitüentinden kaynaklanan kuençleşme eğiliminin sürdüğünü göstermektedir.



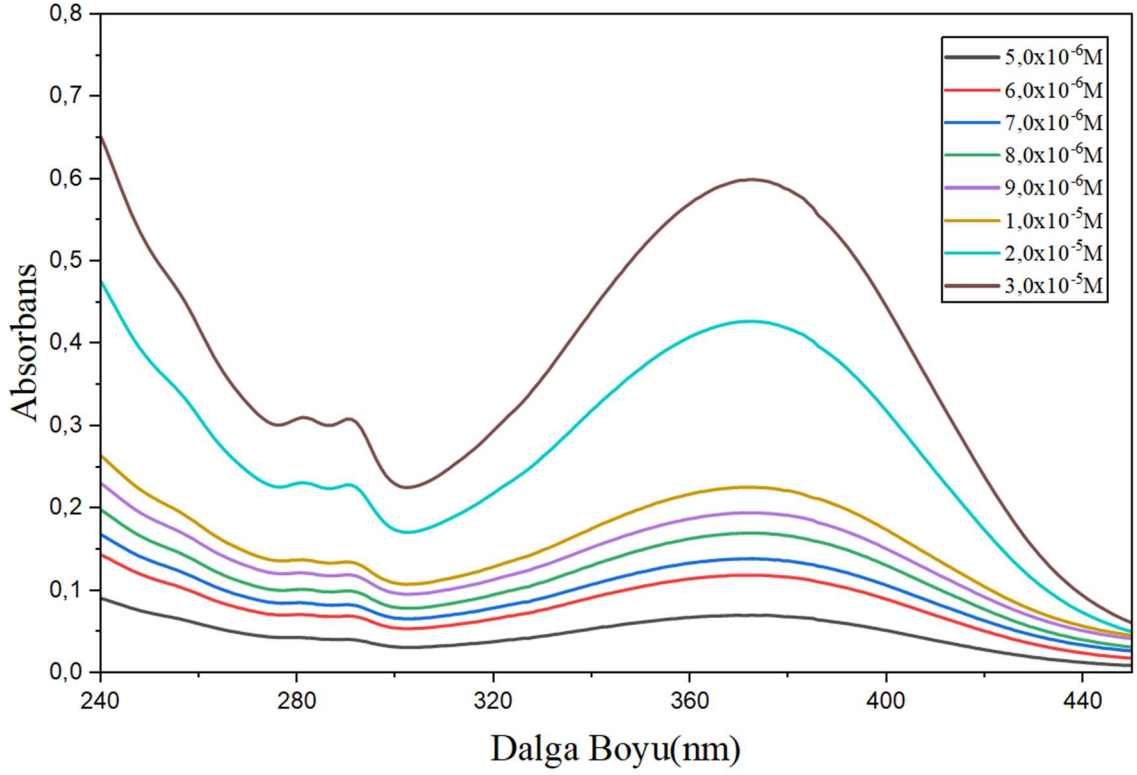
Şekil 4.29. SDS ortamında **10a** bileşiğinin 45 °C’ deki absorpsiyon spektrumları

45 °C’de **10a** bileşiğinin SDS ortamındaki absorpsiyon spektrumlarında, konsantrasyon artışıyla absorpsiyon şiddetinin düzenli olarak arttığı ve absorpsiyon bantlarının konumunu büyük ölçüde koruduğu görülmektedir. Bu durum, konsantrasyon değişiminin absorpsiyon bantlarının spektral konumu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.



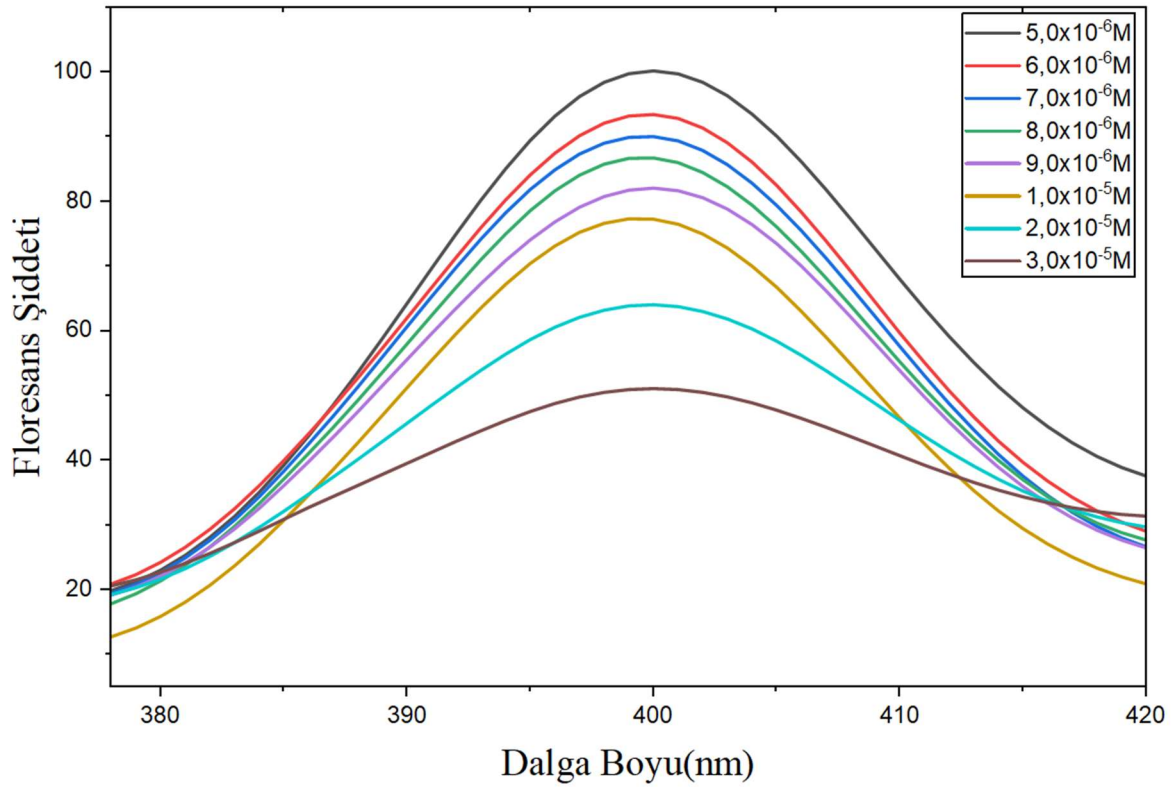
Şekil 4.30. SDS ortamında **10a** bileşiğinin 45 °C’ deki floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 300$ nm)

Şekil 4.30’daki grafik incelendiğinde SDS ortamında **10a** bileşiğinin 45 °C’deki emisyonunda, konsantrasyon artışıyla ICT bandının şiddetinin belirginleştiği gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda uzun dalga boylu emisyonun baskın hâle gelmesi, ICT karakterli floresansın konsantrasyon artışıyla güçlendiğini göstermektedir..



Şekil 4.31. SDS ortamında **10b** bileşiğinin 45 °C' deki absorpsiyon spektrumları

Şekil 4.30'daki grafik dikkate alındığında **10b** bileşiğinin 45 °C'deki SDS ortamındaki absorpsiyonunda, konsantrasyon artışıyla absorbans şiddetinin düzenli olarak arttığı ve bant konumunun büyük ölçüde korunduğu görülmektedir. Bu durum, konsantrasyon değişiminin absorpsiyon özellikleri üzerinde esas olarak şiddet değişimine neden olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.32. SDS ortamında **10b** bileşiğinin 45 °C’ deki floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 350$ nm)

10b bileşiğinin SDS ortamında 45 °C’de elde edilen emisyon spektrumları incelendiğinde, konsantrasyon artışıyla birlikte floresans şiddetinde azalma meydana geldiği görülmektedir. Emisyonun yaklaşık 400 nm civarında tek bant olarak korunması ve uzun dalga boylu belirgin bir emisyon bandı gözlenmemiştir.

45 °C’de farklı konsantrasyonlarda elde edilen spektrumlar karşılaştırıldığında, konsantrasyon artışıyla birlikte absorpsiyon ve emisyon bant şiddetlerinde azalmalar meydana geldiği görülmektedir. Bant şiddetindeki bu azalmalar, ışımalı geçişlerin azaldığını ve ışımasız geçişlerin daha baskın olduğu görülür (Lakowicz, 2006). Bununla birlikte CTAB ve SDS ortamlarının **10a** ve **10b** bileşiklerinin floresans davranışı üzerindeki etkilerinin farklı olduğu görülmektedir. **10a** bileşiğinde CTAB ortamında ICT emisyonu tüm konsantrasyonlarda baskınlığını korurken, SDS ortamında konsantrasyon artışıyla ICT emisyonunun belirginliği artmıştır. Buna karşılık **10b** bileşiğinde her iki ortamda da yaklaşık 400 nm civarındaki tek emisyon bandı korunmuş ve konsantrasyon artışıyla floresans şiddeti azalmıştır. Elde edilen sonuçların bir bütün olarak değerlendirilmesi amacıyla **10a** ve **10b** bileşiklerine ait fotofiziksel parametreler Tablo 4.7-Tablo 4.14’te verilmiştir.

Tablo 4.7. CTAB ortamında **10a**'nın farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri

Sıcaklık(°C)	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
25°C	0,465	366	456	27322,4	21929,82	5392,58
35°C	0,341	367	462	27247,96	21645,02	5602,935
45°C	0,321	367	462	27247,96	21645,02	5602,935
55°C	0,303	367	460	27247,96	21739,13	5508,826

Tablo 4.8. CTAB ortamında **10b**'nin farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri

Sıcaklık(°C)	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
25°C	0,021	370	401	27027,03	24937,66	2089,371
35°C	0,023	370	400	27027,03	25000	2027,027
45°C	0,023	370	400	27027,03	25000	2027,027
55°C	0,022	370	400	27027,03	25000	2027,027

Tablo 4.9. SDS ortamında **10a**'nın farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri

Sıcaklık(°C)	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
25°C	0,402	366	462	27322,4	21645,02	5677,383
35°C	0,190	366	456	27322,4	21929,82	5392,58
45°C	0,202	365	457	27397,26	21881,84	5515,422
55°C	0,188	365	452	27397,26	22123,89	5273,366

Tablo 4.10. SDS ortamında **10b**'nin farklı sıcaklıklardaki fotofiziksel parametreleri

Sıcaklık(°C)	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
25°C	0,016	373	400	26809,65	25000	1809,651
35°C	0,017	373	399	26809,65	25062,66	1746,995
45°C	0,018	373	399	26809,65	25062,66	1746,995
55°C	0,018	373	398	26809,65	25125,63	1684,023

Tablo 4.11. CTAB ortamında **10a**'nın 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
5,0x10 ⁻⁶ M	0,446	367	458	27247,96	21834,06	5413,895
6,0x10 ⁻⁶ M	0,354	367	463	27247,96	21598,27	5649,684
7,0x10 ⁻⁶ M	0,446	369	464	27100,27	21551,72	5548,547
8,0x10 ⁻⁶ M	0,410	367	471	27247,96	21231,42	6016,534
9,0x10 ⁻⁶ M	0,375	367	457	27247,96	21881,84	5366,118
1,0x10 ⁻⁵ M	0,321	367	462	27247,96	21645,02	5602,935
2,0x10 ⁻⁵ M	0,268	367	461	27247,96	21691,97	5555,982
3,0x10 ⁻⁵ M	0,260	367	467	27247,96	21413,28	5834,68

Tablo 4.12. CTAB ortamında **10b**'nin 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
5,0x10 ⁻⁶ M	0,057	370	400	27027,03	25000	2027,027
6,0x10 ⁻⁶ M	0,045	370	402	27027,03	24875,62	2151,405
7,0x10 ⁻⁶ M	0,037	370	399	27027,03	25062,66	1964,37
8,0x10 ⁻⁶ M	0,030	370	400	27027,03	25000	2027,027
9,0x10 ⁻⁶ M	0,027	370	400	27027,03	25000	2027,027
1,0x10 ⁻⁵ M	0,023	370	400	27027,03	25000	2027,027
2,0x10 ⁻⁵ M	0,009	370	398	27027,03	25125,63	1901,399
3,0x10 ⁻⁵ M	0,005	370	398	27027,03	25125,63	1901,399

Tablo 4.13. SDS ortamında **10a**'nın 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
5,0x10 ⁻⁶ M	0,177	365	450	27397,26	22222,22	5175,038
6,0x10 ⁻⁶ M	0,193	365	458	27397,26	21834,06	5563,199
7,0x10 ⁻⁶ M	0,233	365	456	27397,26	21929,82	5467,436
8,0x10 ⁻⁶ M	0,210	365	452	27397,26	22123,89	5273,366
9,0x10 ⁻⁶ M	0,183	365	465	27397,26	21505,38	5891,884
1,0x10 ⁻⁵ M	0,202	365	457	27397,26	21881,84	5515,422
2,0x10 ⁻⁵ M	0,203	364	462	27472,53	21645,02	5827,506
3,0x10 ⁻⁵ M	0,144	366	457	27322,4	21881,84	5440,566

Tablo 4.14. SDS ortamında **10b**'nin 45 °C'deki fotofiziksel parametreleri

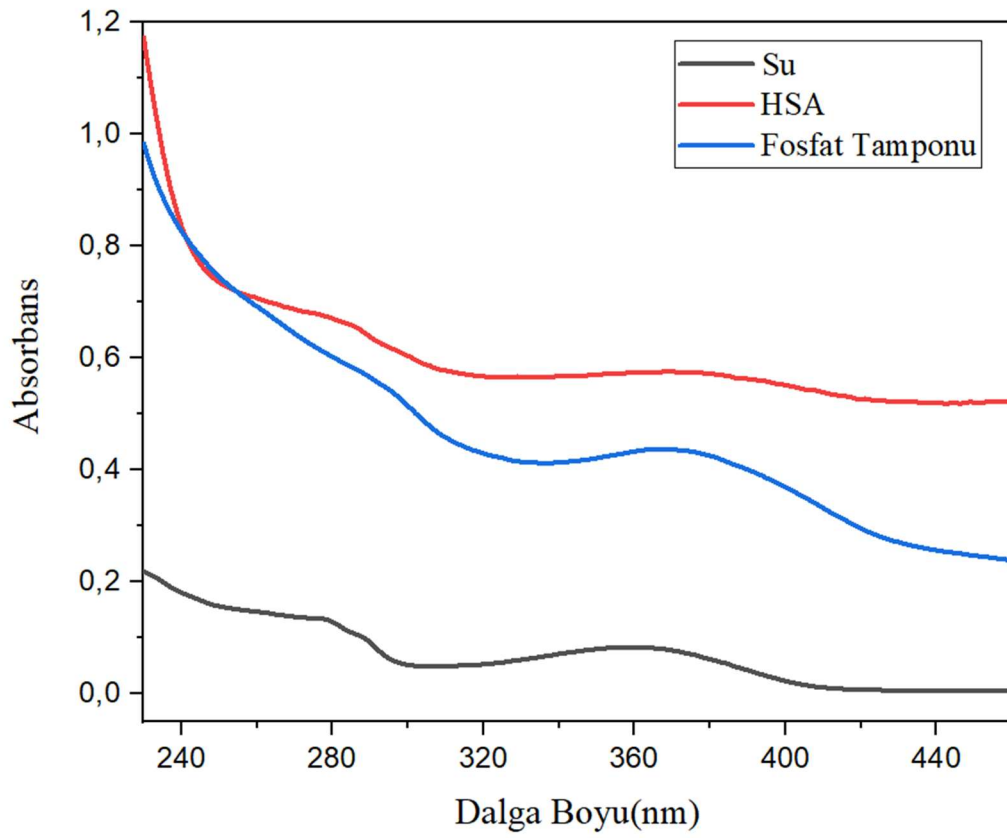
	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
5,0x10 ⁻⁶ M	0,051	373	402	26809,65	24875,62	1934,03
6,0x10 ⁻⁶ M	0,035	373	400	26809,65	25000	1809,651
7,0x10 ⁻⁶ M	0,030	373	399	26809,65	25062,66	1746,995
8,0x10 ⁻⁶ M	0,024	373	400	26809,65	25000	1809,651
9,0x10 ⁻⁶ M	0,020	373	401	26809,65	24937,66	1871,996
1,0x10 ⁻⁵ M	0,018	373	399	26809,65	25062,66	1746,995
2,0x10 ⁻⁵ M	0,007	373	400	26809,65	25000	1809,651
3,0x10 ⁻⁵ M	0,003	373	398	26809,65	25125,63	1684,023

Sıcaklık çalışmasından elde edilen absorpsiyon ve floresans spektrumları ile fotofiziksel parametreler birlikte değerlendirildiğinde, 25–55 °C aralığında sıcaklık artışının absorpsiyon bantlarının konumu üzerinde belirgin bir değişime neden olmadığı, buna karşılık floresans şiddeti ve kuantum verimi üzerinde daha belirgin etkiler oluşturduğu görülmektedir. **10a** bileşiğinde özellikle ICT emisyonunun sıcaklığa ve misel türüne bağlı olarak değişmesi, bu bileşiğin misel mikroçevresine daha duyarlı bir fotofiziksel davranış sergilediğini göstermektedir. CTAB ortamında daha yüksek kuantum verimi elde edilmesi ve ICT emisyonunun baskınlığını koruması, bu ortamın **10a**'nın uyarılmış durum özelliklerini daha fazla desteklediğini düşündürmektedir. Buna karşılık **10b** bileşiğinde yaklaşık 400 nm civarındaki tek emisyon bandının korunması ve düşük kuantum verimi, p-nitro substitüentinin söndürücü etkisinin sıcaklık ve ortam değişimlerine rağmen baskın olduğunu göstermektedir.

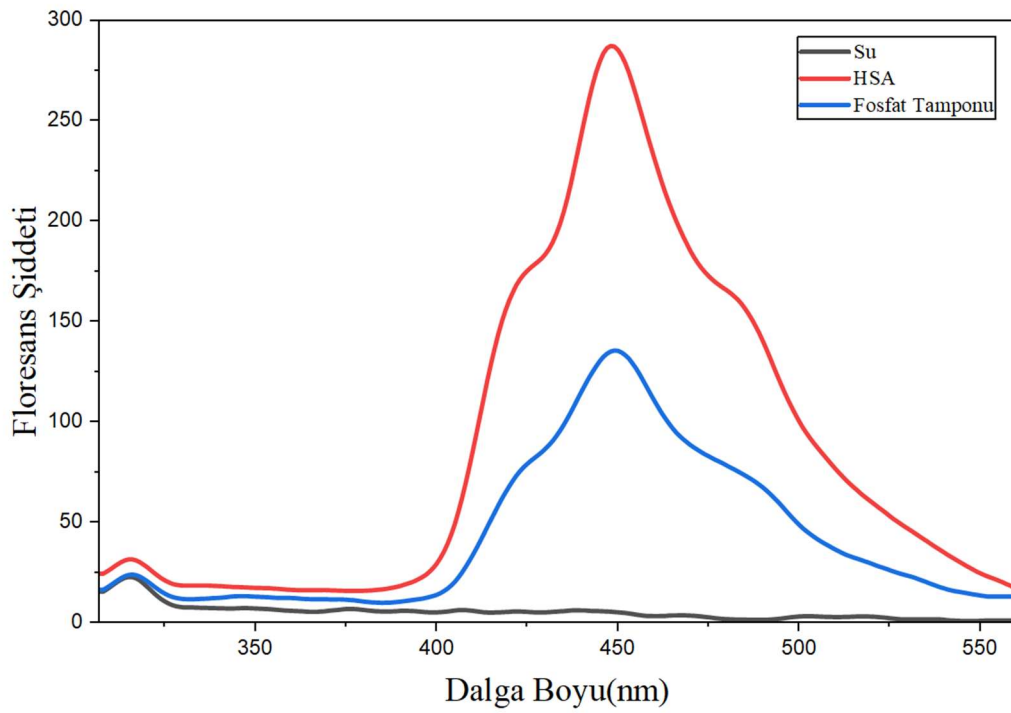
Stokes kayması değerlerinin sıcaklık artışı boyunca büyük ölçüde korunması, her iki bileşikte de emisyon karakterinin sıcaklık koşulları altında değişmediğini desteklemektedir. Bununla birlikte kuantum verimi ve Stokes kaymasındaki ortama bağlı farklılıklar, **10a** ve **10b** bileşiklerinin CTAB ve SDS misel mikroçevrelerinden farklı düzeylerde etkilendiğine işaret etmektedir. İyonik misel ortamlarının moleküllerin fotofiziksel özelliklerini değiştirebildiği literatürde de belirtilmiştir [Zayed ve Kumar, 2017]. Bu doğrultuda, özellikle **10a** bileşiğinde gözlenen fotofiziksel değişimlerin misel mikroçevresine bağlı olarak belirginleştiği, **10b** bileşiğinde ise moleküler yapının etkisinin daha baskın olduğu görülmektedir.

4.3. **10a ve 10b Bileşiklerinin İnsan Serum Albümini (HSA) ile Etkileşiminin İncelenmesi**

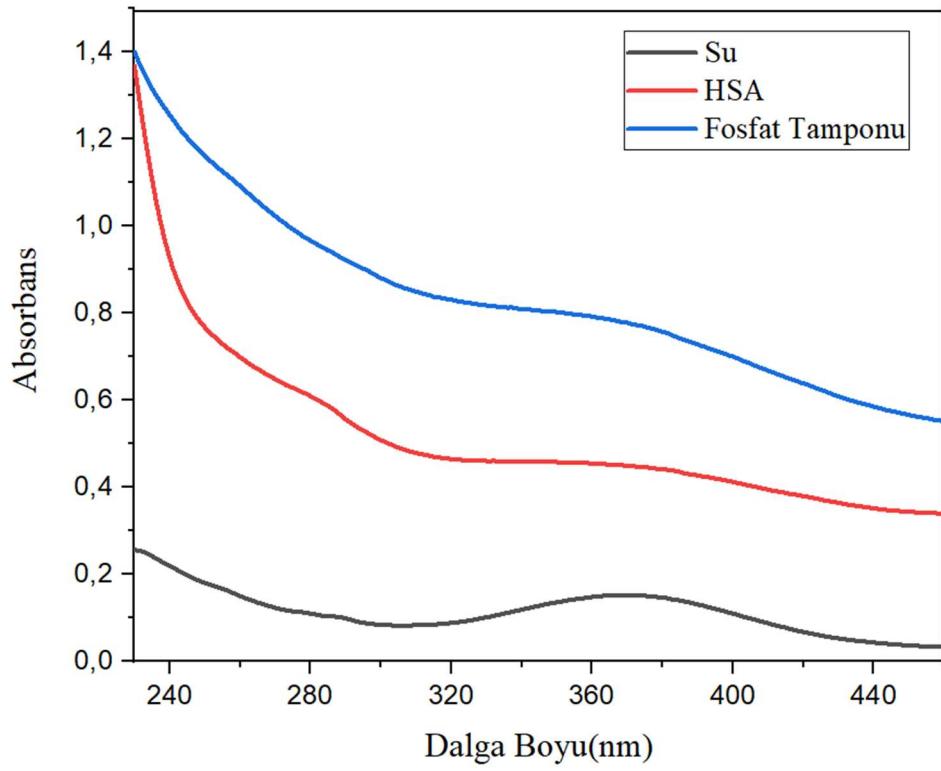
Çalışmanın başka bir aşamasında **10a** ve **10b** bileşiklerinin protein ortamındaki davranışlarının değerlendirilmesi amacıyla, insan serum albümini (HSA) ile etkileşimleri incelenmiştir. Bu kapsamda, **10a** ve **10b** bileşiklerinin HSA ile etkileşimleri absorpsiyon ve floresans spektroskopisi kullanılarak araştırılmıştır. Etkileşim çalışmalarına geçmeden önce her iki bileşiğin su ve fosfat tamponu ortamlarındaki spektral özellikleri HSA içeren ortamlarla karşılaştırılmış (**10a** için $9,0 \times 10^{-6}$ M, **10b** için $1,0 \times 10^{-5}$ M); elde edilen spektrumlar Şekil 4.33–4.36'da verilmiştir.



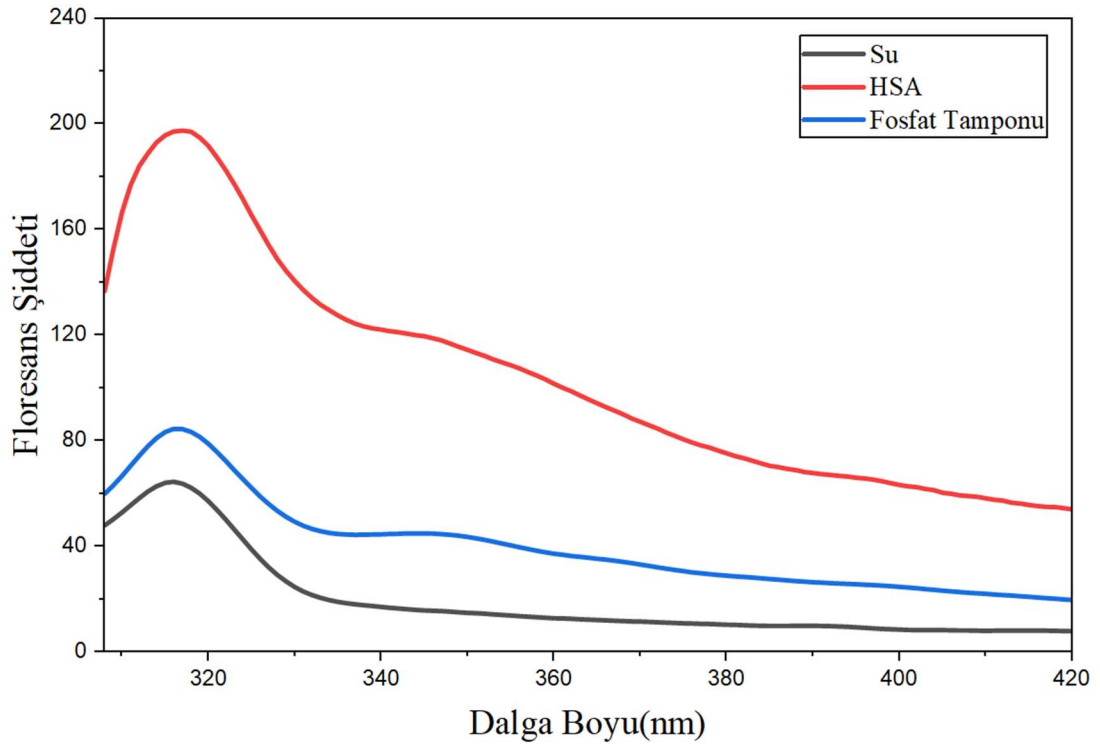
Şekil 4.33. 10a bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.34. 10a bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 285 \text{ nm}$, 25°C)



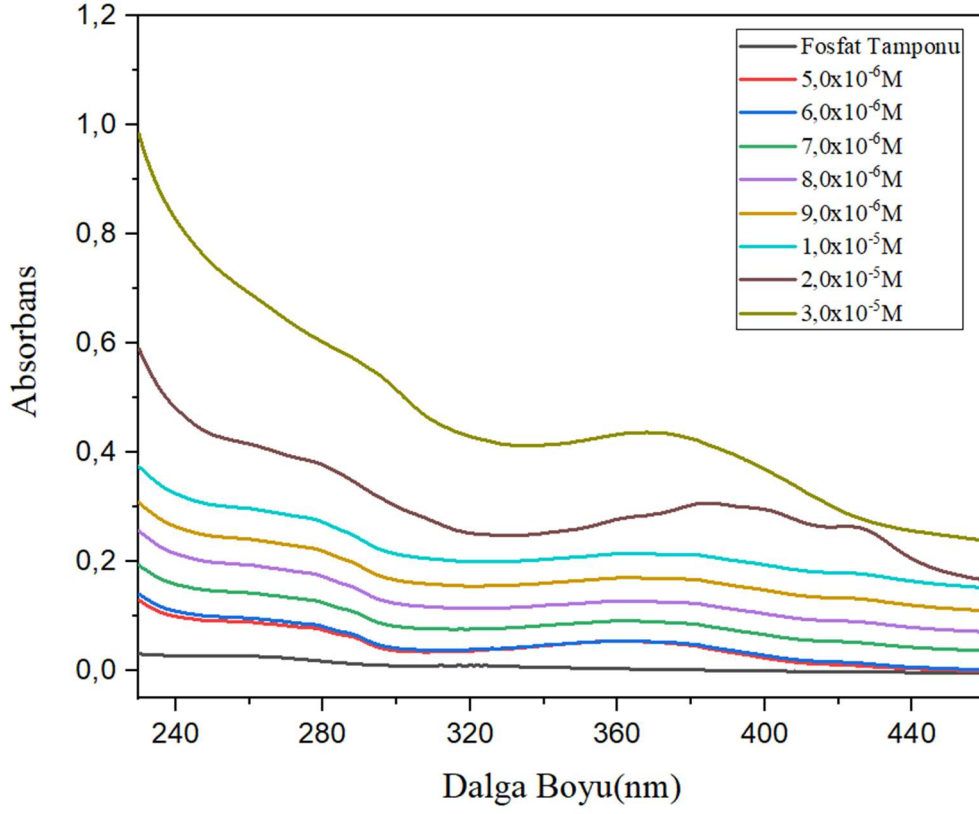
Şekil 4.35. 10b bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.36. 10b bileşiğinin saf su, HSA ve fosfat tamponu ortamlarındaki floresans spektrumları ($\lambda_{exc} = 285 \text{ nm}$, 25°C)

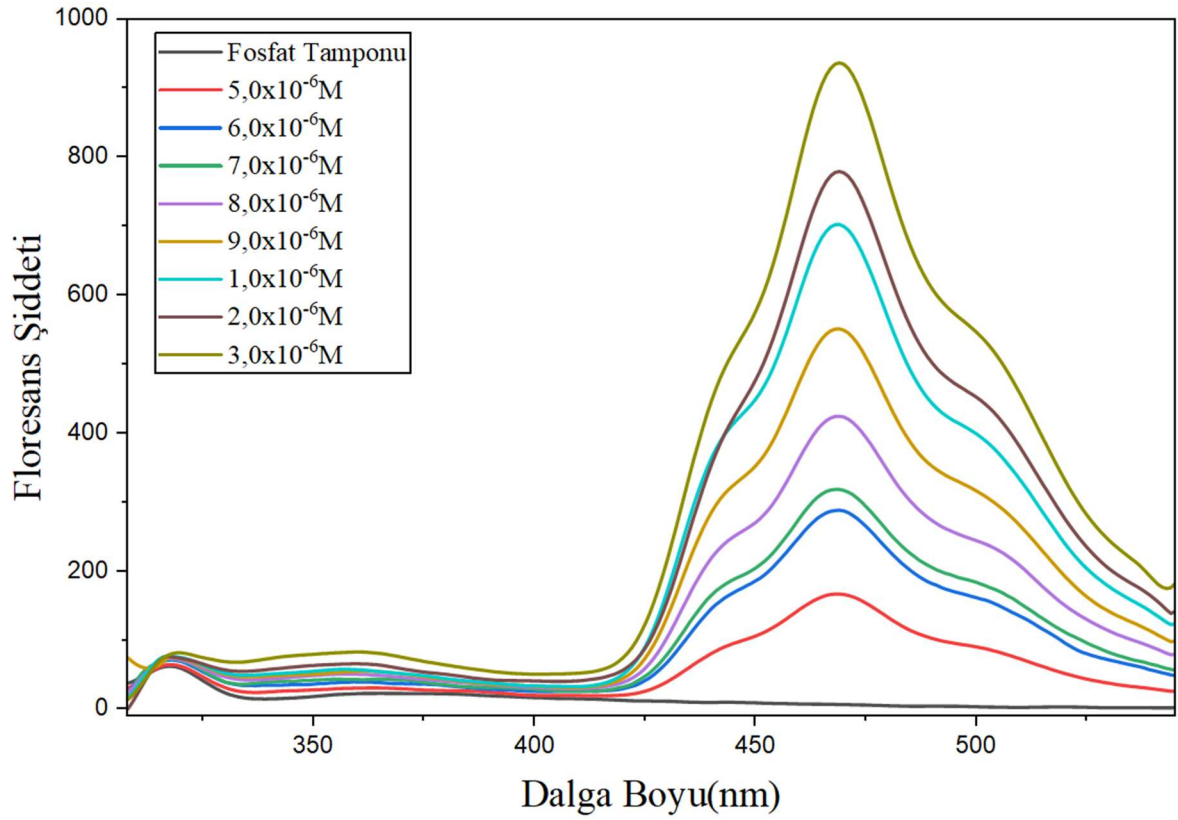
Absorpsiyon spektrumları karşılaştırıldığında, her iki bileşik için su ortamında daha düşük, fosfat tamponunda ise daha yüksek absorbans değerleri elde edilmiştir. HSA varlığında ise 300–450 nm aralığında proteine bağlı belirgin bir taban absorbansı gözlenmiş ve bu durum, bileşiklere ait absorpsiyon bantlarının doğrudan değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Floresans spektrumları incelendiğinde, **10a** bileşiğinin fosfat tamponunda yaklaşık 465–470 nm aralığında belirgin bir ICT emisyonu sergilediği, HSA varlığında ise söz konusu emisyonun şiddetinde artış meydana geldiği görülmüştür. Bu değişimin, **10a** bileşiğinin HSA ile etkileşiminin floresans özelliklerine yansımalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. **10b** bileşiğinde ise HSA ortamında yaklaşık 320 nm civarında belirgin bir emisyon bandı gözlenmiş olup, bu bandın HSA'nın intrinsik floresansına ve özellikle Trp214 kalıntısına ait olduğu görülmüştür. HSA ortamında **10b** bileşiğine ait ayrı bir floresans bandı belirgin olarak gözlenmemiştir.

Bileşiklerin HSA ile etkileşimlerinin değerlendirilmesinde temel alınacak spektral davranışların belirlenmesi amacıyla, **10a** ve **10b** bileşiklerinin fosfat tamponundaki absorpsiyon ve floresans özellikleri artan konsantrasyonlarda incelenmiştir. Konsantrasyon artışına bağlı olarak spektrumlarda meydana gelen değişimler değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.37–4.40'te verilmiştir.



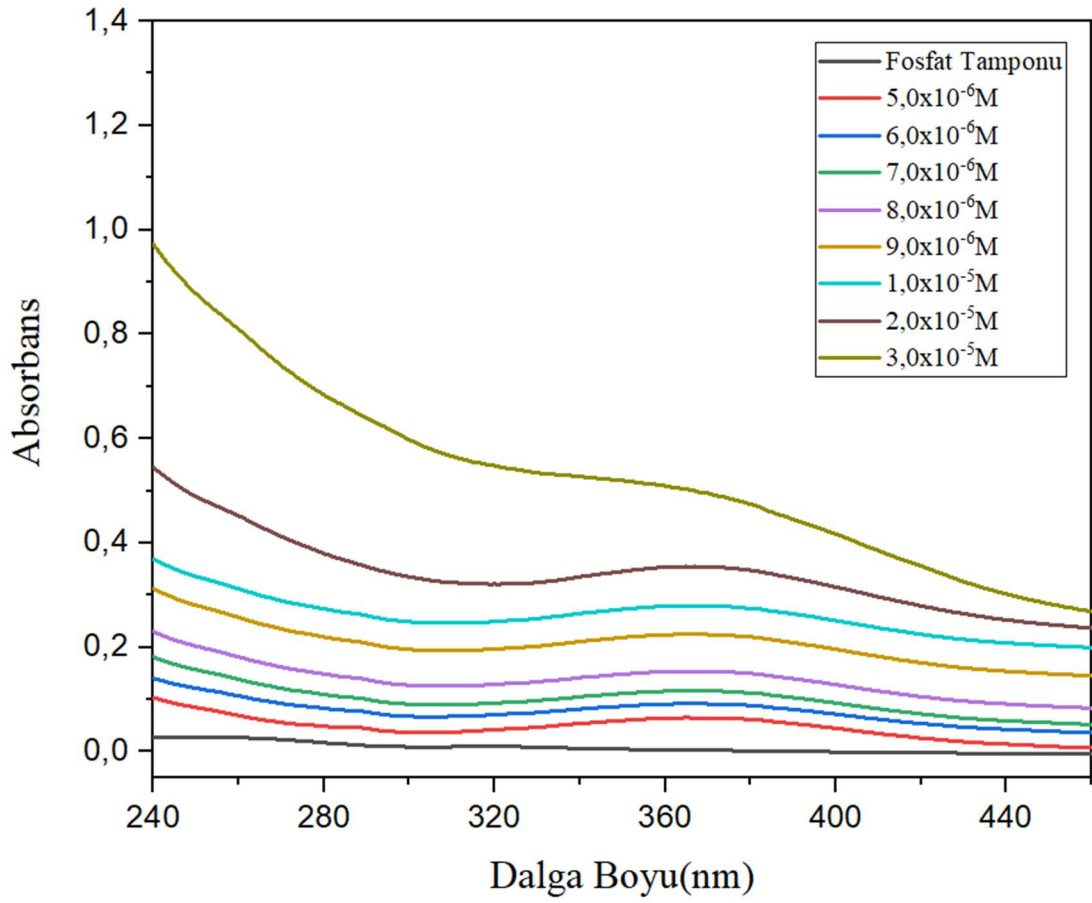
Şekil 4.37. **10a** bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan absorpsiyon spektrumları

10a bileşiğinin fosfat tamponundaki absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, yaklaşık 365 nm'de gözlenen bandın bileşik konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak düzenli şekilde yükseldiği görülmüştür. Bununla birlikte, konsantrasyon artışı boyunca bandın maksimum dalga boyunda belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Bu durum, incelenen konsantrasyon aralığında bileşiğin absorpsiyon özelliklerinin büyük ölçüde korunduğuna işaret etmektedir.



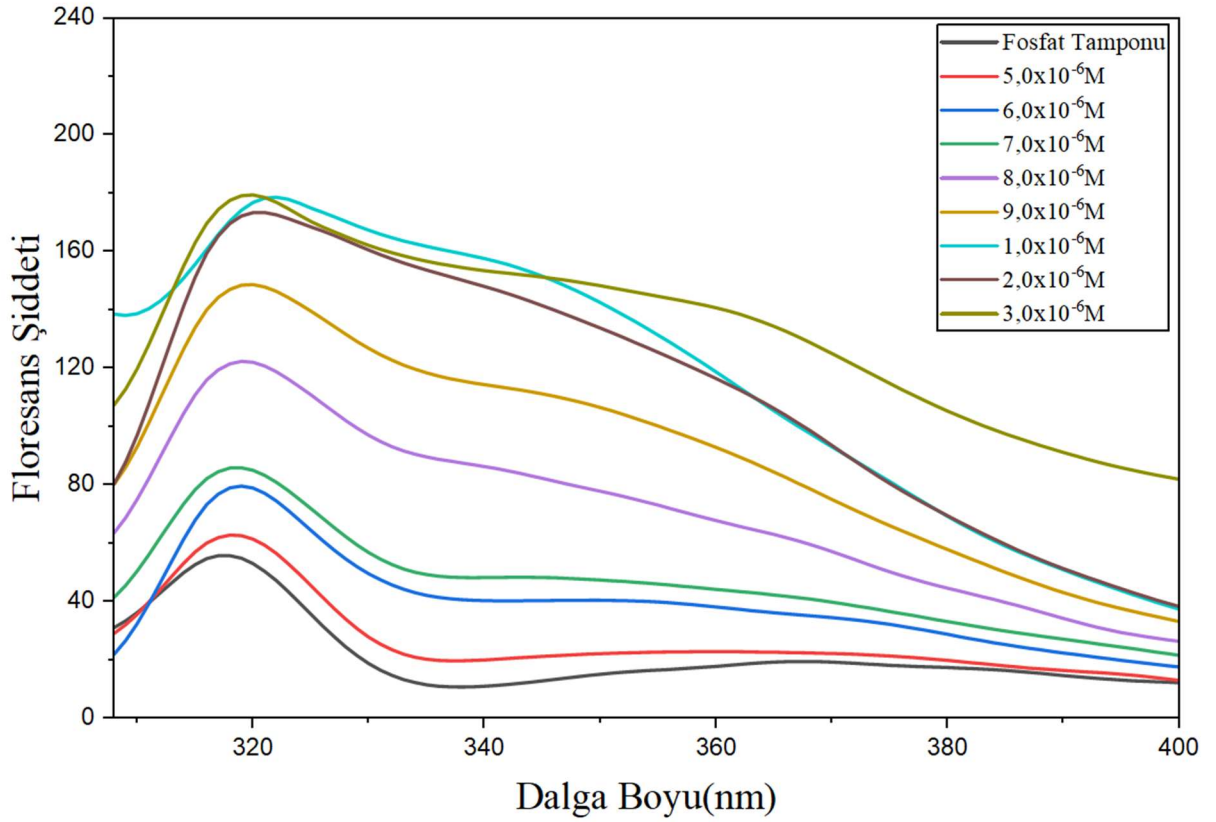
Şekil 4.38. **10a** bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 285$ nm, 25 °C)

10a bileşiğinin fosfat tamponundaki floresans spektrumlarında yaklaşık 465–470 nm aralığında belirgin bir ICT emisyonu gözlenmiştir. Bileşik konsantrasyonundaki artışla birlikte söz konusu emisyonun şiddetinde de düzenli bir artış meydana gelmiştir. Emisyon bandının konumunun konsantrasyon değişimine bağlı olarak büyük ölçüde korunması, incelenen konsantrasyon aralığında **10a** bileşiğinin floresans davranışının benzer özellik gösterdiğini düşündürmektedir.



Şekil 4.39. **10b** bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin fosfat tamponundaki absorpsiyon spektrumlarında yaklaşık 370–375 nm aralığında baskın bir bant gözlenmiştir. Bileşik konsantrasyonundaki artışla birlikte bu bandın absorbansında düzenli bir artış meydana gelmiştir. **10b**'ye ait bandın **10a**'ya göre daha uzun dalga boyunda bulunması, p-nitro substitüentinin molekülün elektronik özellikleri üzerindeki etkisiyle ilişkili bir spektral farklılık olarak değerlendirilebilir.

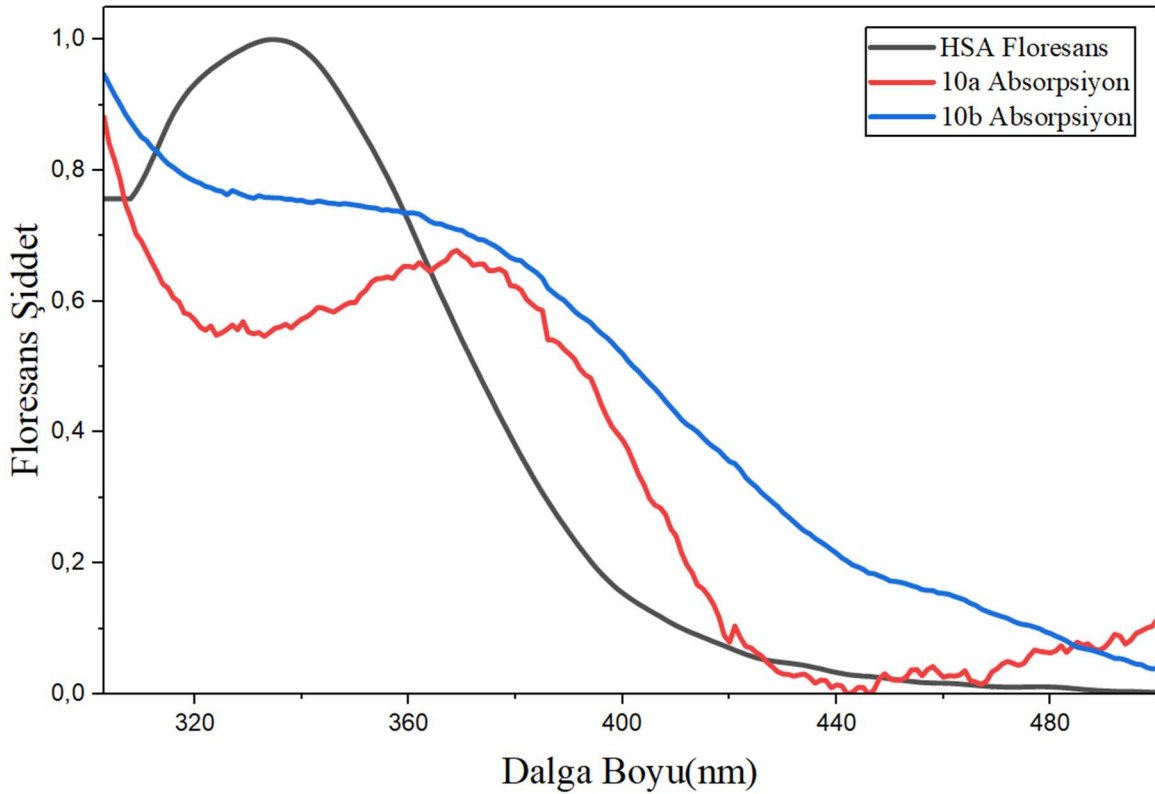


Şekil 4.40. **10b** bileşiğinin fosfat tamponu ortamında alınan floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 285$ nm, 25 °C)

Şekil 4.40'daki grafik incelendiğinde **10b** bileşiğinin fosfat tamponundaki floresans spektrumlarında yaklaşık 315–320 nm aralığında tek bir emisyon bandı gözlenmiştir. Bileşik konsantrasyonundaki artışla birlikte bu bandın şiddetinde de düzenli bir artış meydana gelmiştir. Bununla birlikte, daha uzun dalga boyu bölgesinde **10a** bileşiğinde gözlenen ICT emisyonuna benzer belirgin bir emisyon bandı ayırt gözlemlenmemiştir.

Her iki bileşik için fosfat tamponunda elde edilen absorpsiyon ve floresans spektrumlarının su ortamına kıyasla daha belirgin olması, fosfat tamponunun HSA etkileşim çalışmalarında karşılaştırma ortamı olarak kullanılmasını desteklemektedir. **10a** bileşiğinde yaklaşık 465–470 nm aralığında gözlenen ICT emisyonuna karşılık, **10b** bileşiğinde yaklaşık 320 nm civarında tek bir emisyon bandının gözlenmesi, bileşiklerin floresans özellikleri arasındaki farklılığın tampon ortamında da devam ettiğine işaret etmektedir. Gözlenen bu farklılıkların, bileşiklerin moleküler yapılarındaki değişimlerle ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir.

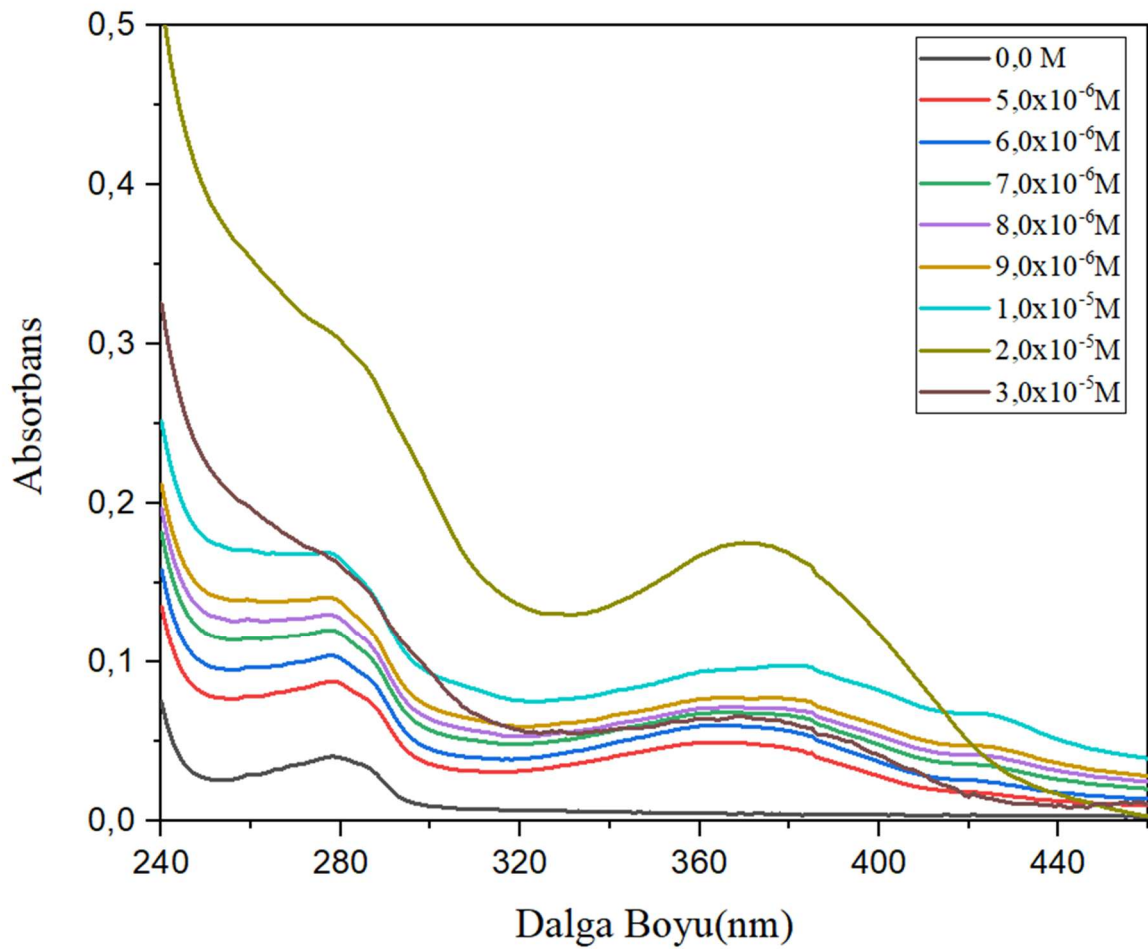
Fosfat tamponu referans ölçümlerinin ardından, floresans enerji transferi **10a** ve **10b** bileşikleri ile insan serum albümin (HSA) arasında incelenmiştir. Floresans enerji transferinde iki molekül arasında enerji transferinin gerçekleşebilmesi için öncelikle HSA'nın (donör) floresans emisyon spektrumu ile **10a** ve **10b**'nin (akseptör) absorpsiyon spektrumları arasındaki spektral örtüşme değerlendirilmiştir. Bu çalışmada donör (HSA) konsantrasyonu $1,0 \times 10^{-6} \text{M}$, akseptör (**10a**, **10b**) konsantrasyonu $5,0 \times 10^{-6} \text{M}$ ile $3,0 \times 10^{-5} \text{M}$ aralığında çalışılmıştır. Örtüşmenin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla spektrumlar normalize edilerek aynı grafik üzerinde gösterilmiştir. Spektrumlar Şekil 4.41'de verilmiştir.



Şekil 4.41. HSA ile **10a** ve **10b** bileşiklerinin spektral örtüşme grafiği

Şekil 4.41'de HSA'nın normalize edilmiş floresans emisyonu ile **10a** ve **10b** bileşiklerinin normalize edilmiş absorpsiyon spektrumları aynı grafik üzerinde karşılaştırılmıştır. HSA'nın uzun dalga boyundaki emisyon bölgesinin, her iki bileşiğin yaklaşık 365–380 nm aralığındaki absorpsiyon bantlarıyla belirli ölçüde örtüştüğü görülmektedir. Bu spektral örtüşme, HSA ile bileşikler arasındaki olası enerji transferinin incelenmesinde dikkate alınmıştır.

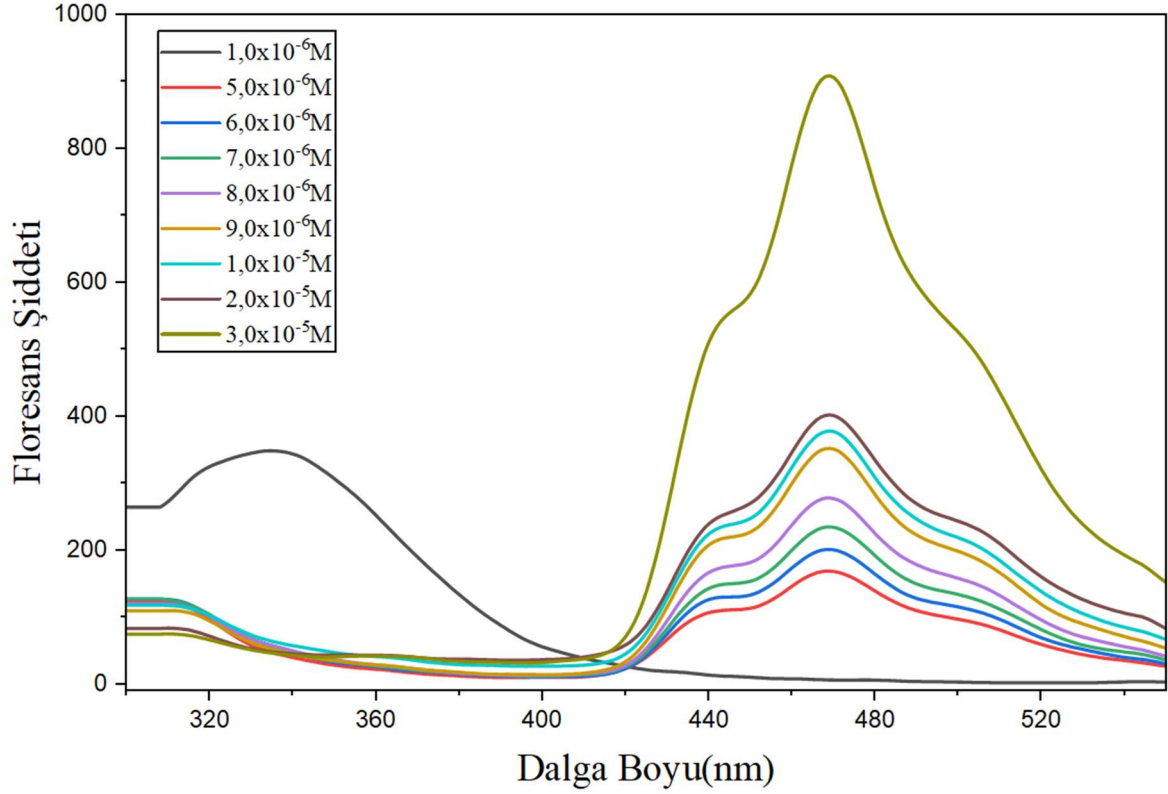
HSA ile **10a** ve **10b** bileşikleri arasındaki olası enerji transferini incelemek amacıyla gerçekleştirilen titrasyon çalışmalarında HSA donör, bileşikler ise akseptör olarak kabul edilmiştir. PBS tamponunda sabit konsantrasyonda hazırlanan HSA çözeltisine, **10a** ve **10b** bileşikleri $5,0 \times 10^{-6}$ - $3,0 \times 10^{-5}$ M artan konsantrasyonda ilave edilmiştir. Her ilave sonrasında çözeltinin homojenleşmesi ultrasonikasyon ile sağlanarak absorpsiyon ve floresans spektrumları kaydedilmiştir. Absorpsiyon ölçümleri 200–700 nm aralığında, floresans ölçümleri ise 285 nm uyarma dalga boyunda ve 300–560 nm emisyon aralığında gerçekleştirilmiştir. Slit genişlikleri **10a** için 5–10 nm ve **10b** için 10–10 nm olarak uygulanmıştır. Bu ölçümler sonucunda elde edilen spektrumlar Şekil 4.42–4.45'te verilmiştir.



Şekil 4.42. HSA ile **10a** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

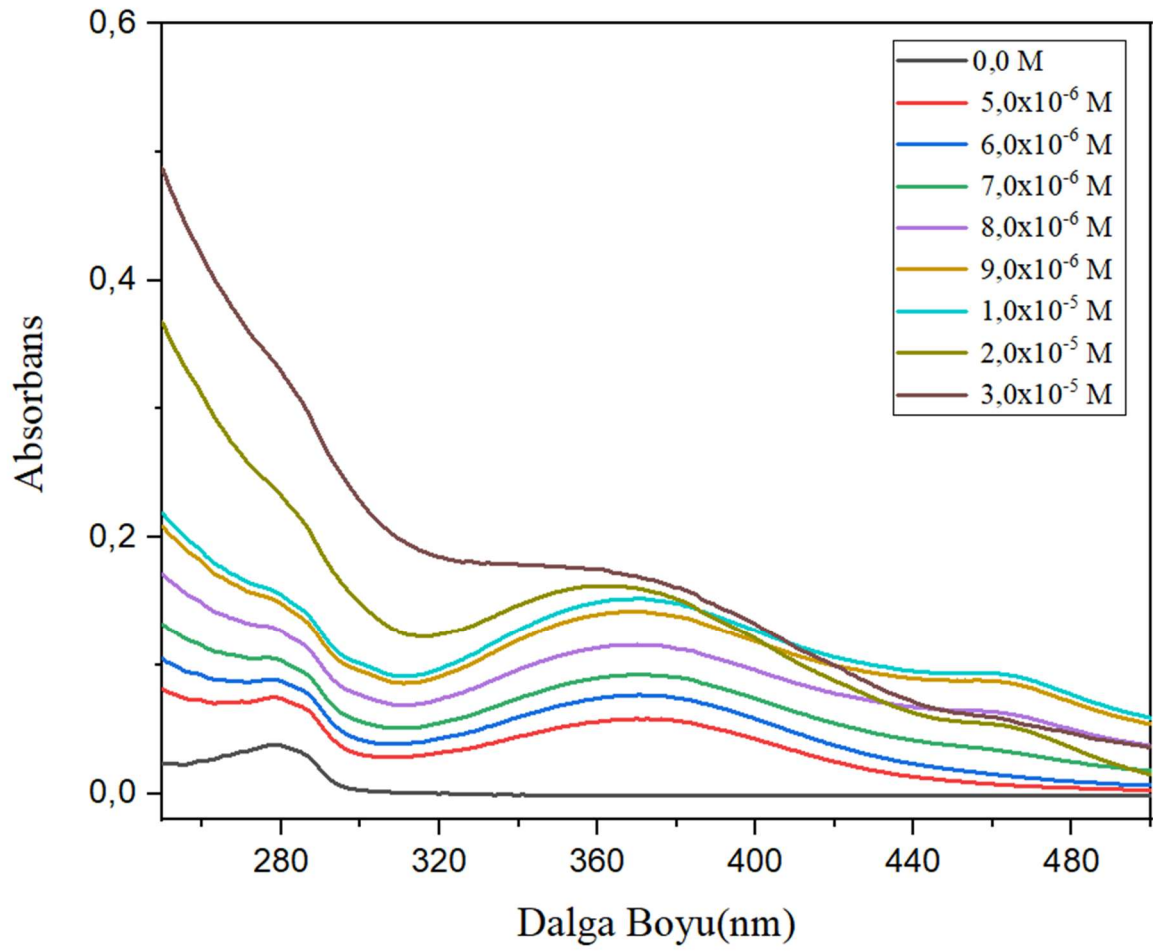
10a bileşiğinin, sabit HSA konsantrasyonunda artan konsantrasyonlarda elde edilen absorpsiyon spektrumlarında kısa dalga boyu bölgesinde belirgin bir HSA absorpsiyonu gözlenmiştir.

HSA'nın bu bölgedeki absorpsiyonu nedeniyle **10a**'ya ait bantların değerlendirilmesi belirli ölçüde güçleşmiştir. Konsantrasyon artışıyla birlikte spektrumların toplam absorbans değerlerinde artış meydana geldiği görülmüştür.



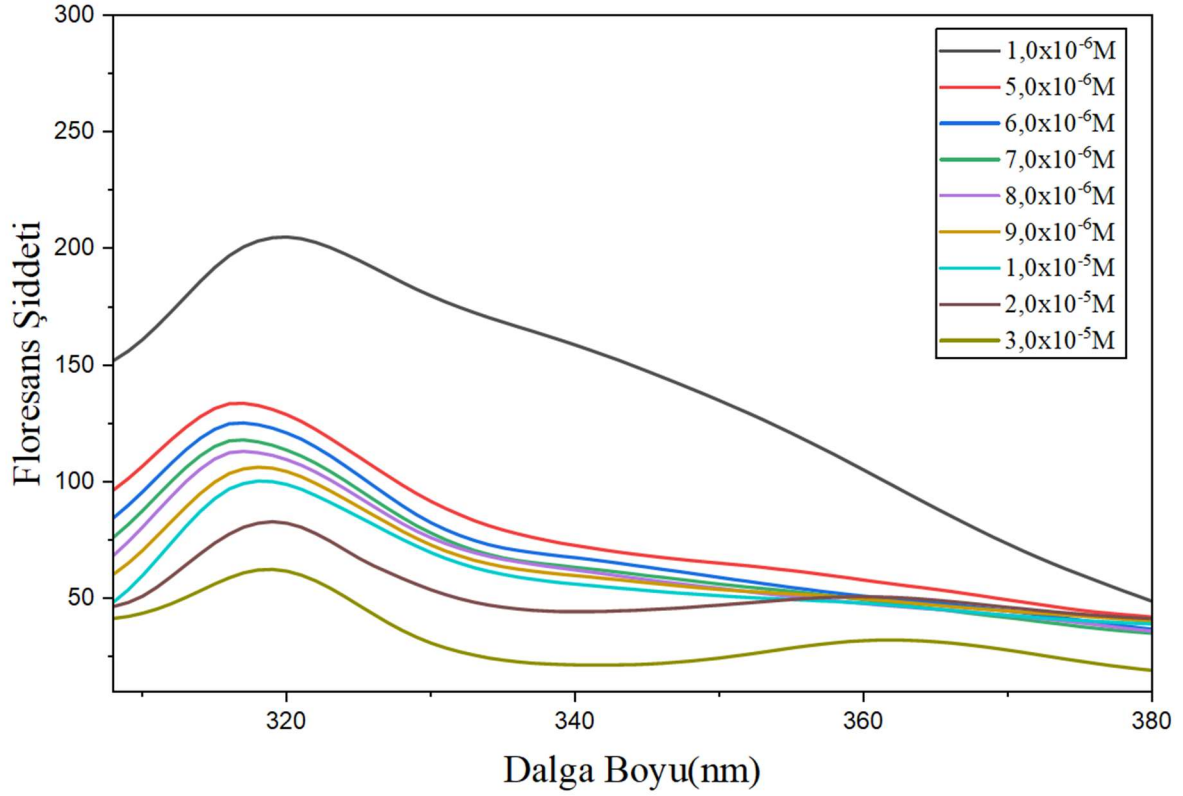
Şekil 4.43. HSA ile **10a** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{\text{ex}} = 285 \text{ nm}$, 25°C)

Şekil 4.43'te görüldüğü üzere, HSA varlığında **10a** konsantrasyonunun artırılmasıyla HSA'nın yaklaşık 335 nm'deki floresans emisyonunda kademeli bir azalma meydana gelmiştir. Buna karşılık, 465–470 nm aralığında **10a** bileşiğine ait ICT emisyonunun belirginleştiği gözlenmiştir. HSA floresansındaki değişimin Trp214 kalıntısının bulunduğu mikroçevrede meydana gelen etkileşimlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 4.44. HSA ile **10b** bileşiğinin absorpsiyon spektrumları

10b bileşiğinin HSA ortamındaki absorpsiyon spektrumlarında, kısa dalga boyu bölgesinde HSA'ya ait absorpsiyonun belirgin olduğu gözlenmiştir. Bileşik konsantrasyonunun artırılmasıyla toplam absorbans değerlerinde düzenli bir artış meydana gelmiştir. Ancak HSA absorpsiyonunun özellikle bu bölgede belirgin olması, **10b**'ye ait absorpsiyon bantlarının ayrıştırılmasını güçleştirmiştir.



Şekil 4.45. HSA ile **10b** bileşiğinin floresans spektrumları ($\lambda_{ex} = 285 \text{ nm}$, 25°C)

10b bileşiğinin HSA ortamındaki floresans spektrumlarında yaklaşık 320 nm'de tek bir emisyon bandı gözlenmiştir. Saf HSA'da en yüksek şiddete sahip olan bu bandın şiddeti, **10b** konsantrasyonunun artmasıyla düzenli olarak azalmıştır. Bant konumu konsantrasyon aralığında büyük ölçüde korunurken, yaklaşık 320 nm'den 319 nm'ye hafif bir kayma gözlenmiştir. **10a**'da gözlenen 465–470 nm aralığındaki ICT emisyonu ise **10b** için gözlenmemiştir.

10a ve **10b** bileşiklerinin fosfat tamponu ve HSA ortamlarındaki absorpsiyon bantlarının konumlarının büyük ölçüde korunduğu görülmüştür. HSA ortamında 300–450 nm aralığında HSA'ya ait absorpsiyonun belirgin olması, bileşiklere ait bantların değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Floresans spektrumlarında ise **10a** bileşiğinde 465–470 nm aralığındaki ICT emisyonu HSA varlığında belirginleşirken, **10b** bileşiğinde yaklaşık 315–320 nm'deki emisyonun HSA ortamında konsantrasyon artışıyla azaldığı gözlenmiştir. Elde edilen sonuçların bir bütün olarak değerlendirilmesi amacıyla **10a** ve **10b** bileşiklerine ait fotofiziksel parametreler Tablo 4.15-Tablo 4.18'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Fosfat tamponu ortamında **10a**'nın fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
Fosfat Tamponu	0,060	365	468	27397,26	21367,52	6029,739
5,0x10 ⁻⁶ M	0,250	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
6,0x10 ⁻⁶ M	0,420	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
7,0x10 ⁻⁶ M	0,400	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
8,0x10 ⁻⁶ M	0,430	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
9,0x10 ⁻⁶ M	0,503	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
1,0x10 ⁻⁵ M	0,575	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
2,0x10 ⁻⁵ M	0,365	368	469	27173,91	21321,96	5851,951
3,0x10 ⁻⁵ M	0,264	368	469	27173,91	21321,96	5851,951

Tablo 4.16. Fosfat tamponu ortamında **10b**'nin fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
Fosfat Tamponu	0,060	280	317	35714,29	31545,74	4168,544
5,0x10 ⁻⁶ M	0,036	280	318	35714,29	31446,54	4267,745
6,0x10 ⁻⁶ M	0,069	280	318	35714,29	31446,54	4267,745
7,0x10 ⁻⁶ M	0,046	280	319	35714,29	31347,96	4366,323
8,0x10 ⁻⁶ M	0,067	280	319	35714,29	31347,96	4366,323
9,0x10 ⁻⁶ M	0,077	280	319	35714,29	31347,96	4366,323
1,0x10 ⁻⁵ M	0,065	280	321	35714,29	31152,65	4561,638
2,0x10 ⁻⁵ M	0,051	280	321	35714,29	31152,65	4561,638
3,0x10 ⁻⁵ M	0,018	280	319	35714,29	31347,96	4366,323

Tablo 4.17. HSA ortamında **10a**'nın fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
1,0x10 ⁻⁶ M (HSA)	0,129	278	335	35971,22	29850,75	6120,477
5,0x10 ⁻⁶ M	0,393	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
6,0x10 ⁻⁶ M	0,398	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
7,0x10 ⁻⁶ M	0,410	365	468	27397,26	21367,52	6029,739
8,0x10 ⁻⁶ M	0,467	365	469	27397,26	21321,96	6075,299
9,0x10 ⁻⁶ M	0,454	365	468	27397,26	21367,52	6029,739
1,0x10 ⁻⁵ M	0,387	381	469	26246,72	21321,96	4924,758
2,0x10 ⁻⁵ M	0,170	370	469	27027,03	21321,96	5705,065
3,0x10 ⁻⁵ M	0,354	369	468	27100,27	21367,52	5732,75

Tablo 4.18. HSA ortamında **10b**'nin fotofiziksel parametreleri

	Φ_f	Λ_a (nm)	Λ_f (nm)	V_a	V_f	V_a-V_f (cm ⁻¹)
1,0X10 ⁻⁶ M (HSA)	0,129	278	320	35971,22	31250	4721,223
5,0x10 ⁻⁶ M	0,021	278	317	35971,22	31545,74	4425,482
6,0x10 ⁻⁶ M	0,020	278	317	35971,22	31545,74	4425,482
7,0x10 ⁻⁶ M	0,020	277	317	36101,08	31545,74	4555,342
8,0x10 ⁻⁶ M	0,018	277	317	36101,08	31545,74	4555,342
9,0x10 ⁻⁶ M	0,017	276	318	36231,88	31446,54	4785,343
1,0x10 ⁻⁵ M	0,018	278	318	35971,22	31446,54	4524,682
2,0x10 ⁻⁵ M	0,004	278	319	35971,22	31347,96	4623,261
3,0x10 ⁻⁵ M	0,002	278	319	35971,22	31347,96	4623,261

10a bileşiğinin fosfat tamponu ve HSA ortamlarındaki davranışı genel olarak değerlendirildiğinde, absorpsiyon özelliklerinin benzerlik gösterdiği, floresans davranışının ise ortam koşullarından etkilendiği gözlenmiştir. HSA ortamında HSA floresansındaki azalmaya eşlik eden uzun dalga boylu floresansın belirginleşmesi, bileşiğin HSA ile etkileşimiyle ilişkili olabilir. Konsantrasyon artışıyla kuantum veriminde meydana gelen düşüşün de konsantrasyona bağlı söndürme ve iç filtre etkileriyle ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.

10b bileşiğinin fosfat tamponu ve HSA ortamlarındaki fotofiziksel davranışı birlikte değerlendirildiğinde, fosfat tamponunda sınırlı floresans gösterdiği ve uzun dalga boyunda belirgin bir floresans bandı oluşturmadığı görülmüştür. HSA ortamında gözlenen floresans şiddetindeki azalmanın HSA'nın Trp214 kalıntısına ait intrinsik floresansla ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. Bu nedenle, HSA ortamında **10b**'ye özgü bir emisyon bandı belirlenememiş ve gözlenen floresans değişimi HSA ile etkileşimin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bu doğrultuda, HSA ortamında elde edilen veriler dikkate alındığında bileşiğe özgü bir emisyon bandı gözlenmediğinden HSA ortamındaki kuantum verimi ve Stokes kayması **10b**'nin bağımsız fotofiziksel özellikleri olarak yorumlanmamıştır.

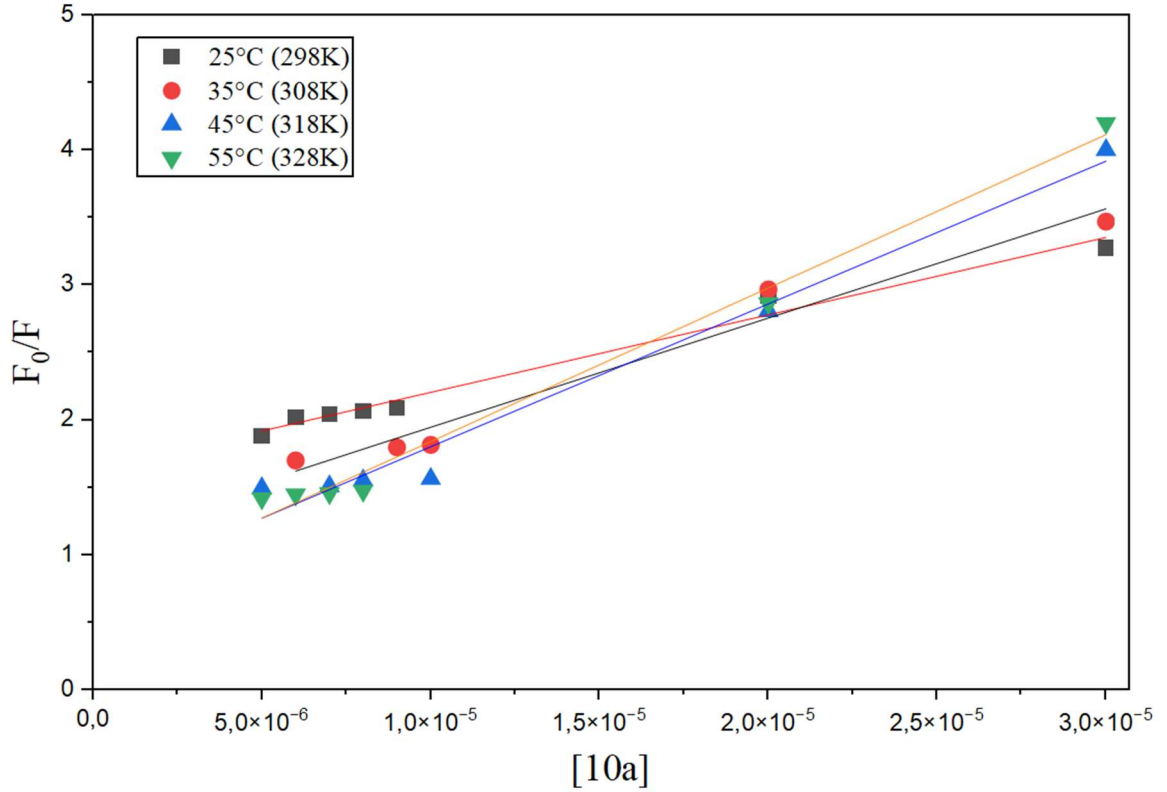
Stokes kaymaları ve kuantum verimleri hesaplamalarından sonra floresans enerji transferi parametreleri de hesaplanmıştır. Hesaplanan R_0 ve J değerleri Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19. 10a ve 10b'nin hesaplanan floresans enerji transferi parametreleri (HSA)

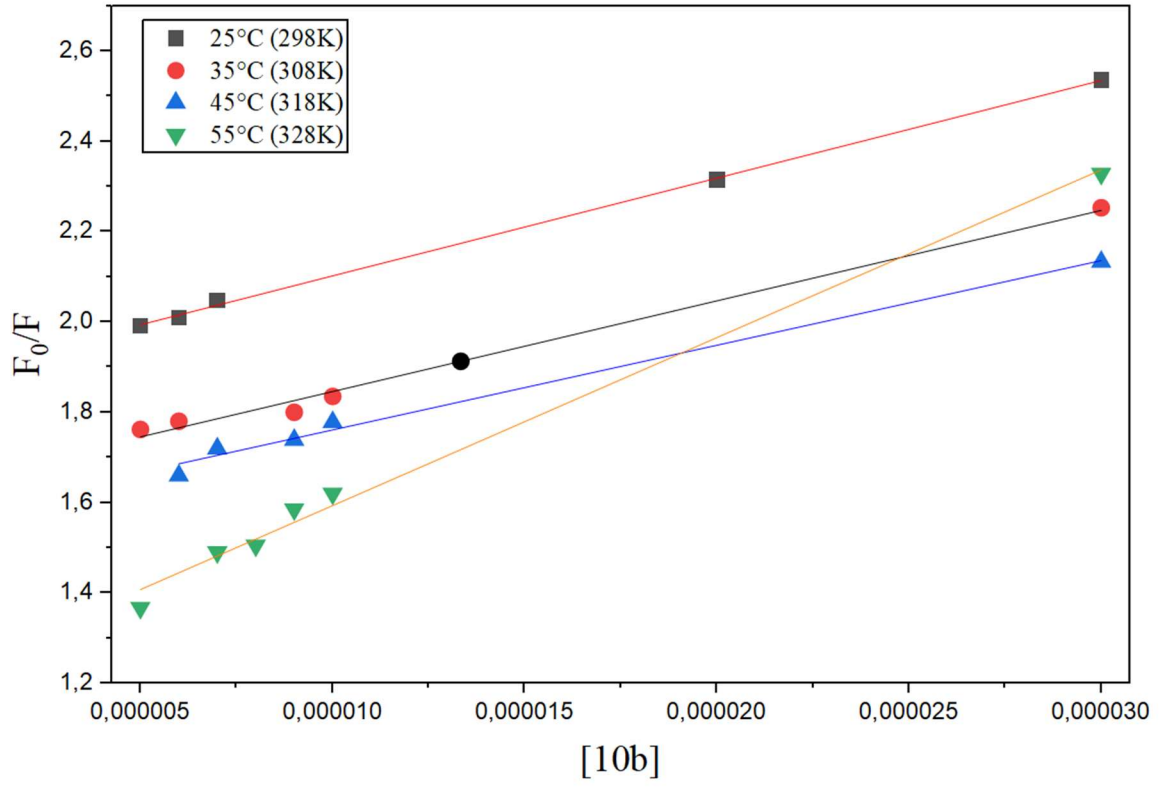
	$J \text{ (M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ nm}^4\text{)}$	$R_0 \text{ (Å)}$
10a	$5,92 \times 10^{12}$	16,23
10b	$2,76 \times 10^{13}$	20,98

Förster teorisine göre FRET'in etkinliği, donör ve akseptör arasındaki mesafenin Förster yarıçapı (R_0) ile karşılaştırılabilir olmasıyla ilişkilidir (Förster, 1959). **10a** ve **10b** için hesaplanan R_0 değerleri, her iki bileşik açısından da enerji transferinin gerçekleşebileceği bir mesafe aralığına işaret etmektedir. Bu sonuç, spektral örtüşme bulgularının FRET açısından gerekli koşullarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

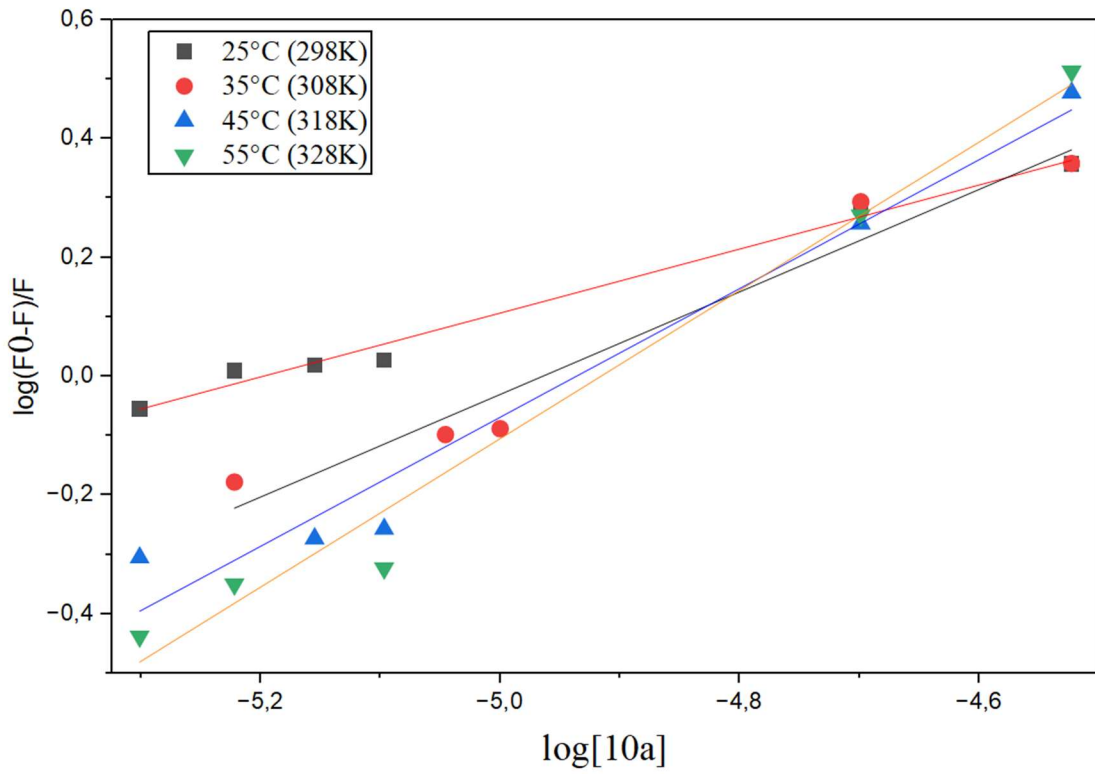
10a ve **10b** bileşiklerinin HSA ile etkileşimlerinde sıcaklığın etkisini değerlendirmek üzere floresans ölçümleri 25, 35 ve 45 °C’de gerçekleştirilmiştir. Farklı sıcaklıklarda elde edilen floresans verilerinden yararlanılarak Stern–Volmer grafikleri oluşturulmuş ve K_{SV} ve k_q değerleri hesaplanmıştır. Bağlanma sabiti (K_a) ve bağlanma bölgesi sayısı (n) ise $\log \frac{(F_0-F)}{F} - \log[Q]$ grafiklerinden elde edilmiştir. İlgili grafikler sırasıyla Şekil 4.45-4.46 ve Şekil 4.47-4.48’de verilmiştir.



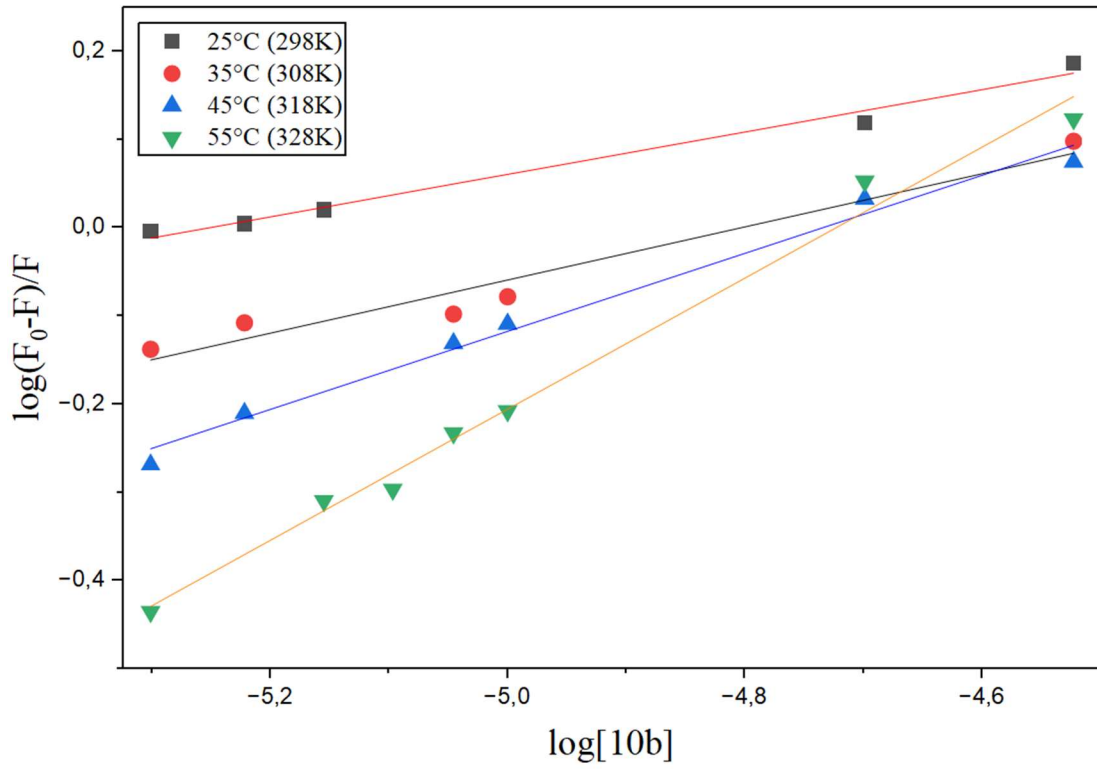
Şekil 4.46. HSA ile **10a** bileşiğinin Stern-Volmer grafiği



Şekil 4.47. HSA ile 10b bileşiğinin Stern-Volmer grafiği



Şekil 4.48. Farklı sıcaklıklarda HSA'nın 10a bileşiği ile kuençleşme etkilerinin çift log grafiği



Şekil 4.49. Farklı sıcaklıklarda HSA'nın **10b** bileşiği ile kuençleşme etkilerinin çift log grafiği

Grafiklerden elde edilen verilerden ilgili formüller yardımıyla Tablo 4.20 ve Tablo 4.21'deki parametreler elde edilmiştir. Ayrıca iki tabloda enerji transferi parametreleri de verilmiştir.

Tablo 4.20. **10a**'nın farklı sıcaklıklarda hesaplanan değerleri

Numuneler	Sıcaklık	$K_{sv}(M^{-1})$	$k_q(M^{-1}s^{-1})$	$K_a(M^{-1})$	n	E	r(Å)	R ²
HSA+ 10a	25°C	$5,73 \cdot 10^4$	$5,73 \cdot 10^{12}$	$6,28 \cdot 10^2$	0,538	0,695	14,15	0,980
HSA+ 10a	35°C	$8,09 \cdot 10^4$	$8,09 \cdot 10^{12}$	$6,07 \cdot 10^4$	0,862	0,686	14,24	0,970
HSA+ 10a	45°C	$1,05 \cdot 10^5$	$1,05 \cdot 10^{13}$	$2,25 \cdot 10^5$	1,084	0,750	13,51	0,982
HSA+ 10a	55°C	$1,71 \cdot 10^5$	$1,713 \cdot 10^{13}$	$1,33 \cdot 10^5$	1,248	0,765	13,33	0,991

Tablo 4.21. 10b'nin farklı sıcaklıklarda hesaplanan değerleri

Numune- ler	Sıcak- lık	K _{sv} (M ⁻¹)	k _q (M ⁻¹ s ⁻¹)	K _a (M ⁻¹)	n	E	r(Å)	R ²
HSA+ 10b	25°C	2,1637.10 ⁴	2,1637.10 ¹²	1,83.10	0,2402	0,606	19,52	0,992
HSA+ 10b	35°C	2,0071.10 ⁴	2,0071.10 ¹²	2,79.10	0,3010	0,557	20,19	0,992
HSA+ 10b	45°C	1,8753.10 ⁴	1,8753.10 ¹²	9,85.10	0,4422	0,540	20,42	0,991
HSA+ 10b	55°C	3,7173.10 ⁴	3,7173.10 ¹²	3,22.10 ³	0,7426	0,571	20,0	0,994

Burada HSA için hesaplanan kuençleşme sabiti oranları (k_q), HSA'nın floresans ömrü (τ_0) 10^{-8} s olarak alınmasıyla hesaplanmıştır (Yıldırım ve ark, 2022). Biyomoleküller için τ_0 genel olarak 10^{-8} alınmaktadır. Hesaplanan K_{sv} değerleri, **10a** ve **10b** bileşiklerinin HSA floresansını etkin biçimde söndürdüğünü göstermektedir. Stern–Volmer sonuçları, Förster enerji transferi analizinden elde edilen verilerle birlikte değerlendirildiğinde, HSA ile bileşikler arasındaki etkileşimde söndürme ve enerji transferi süreçlerinin rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Hesaplanan r değeri, donör ile akseptör arasındaki mesafeyi ifade etmekte olup, bu değer 8 nm'nin altında olması enerji transferinin gerçekleşebileceğine işaret eden bir kriter olarak değerlendirilmektedir (Ariga vd., 2017). n değeri bağlanma bölgesi sayısını ifade eder. Logaritmik grafiklerden elde edilen n değerleri değerlendirildiğinde, **10a** bileşiğinde sıcaklık artışıyla birlikte n değerlerinin 1'e doğru yükseldiği ve 55 °C'de 1'in üzerine çıktığı görülmektedir. Bu değişim, **10a** bileşiğinin HSA ile etkileşiminde sıcaklığa bağlı farklılıklar bulunduğunu düşündürmektedir. **10b** bileşiğinde ise n değerlerinin tüm sıcaklıklarda 1'in altında kalması, bu bileşiğin HSA ile etkileşiminin **10a**'ya göre daha sınırlı olduğunu işaret etmektedir.

Bileşiklerin bağlanma sürecinde hidrofobik, elektrostatik, Van der Waals ve hidrojen bağı etkileşimleri gibi çeşitli kovalent olmayan etkileşimler rol oynayabilmektedir. Kompleksleşme sürecinde etkili olan bu etkileşimlerin değerlendirilmesi amacıyla termodinamik parametreler hesaplanmıştır. Elde edilen ΔH° (entalpi değişimi), ΔS° (entropi değişimi) ve ΔG° (Gibbs serbest enerji değişimi) değerleri Tablo 4.21'te verilmiştir.

Tablo 4.22. 10a ve 10b için hesaplanan termodinamik parametreler

Parametre	HSA + 10a	HSA + 10b
ΔH^0 (kJ/mol)	143,916	134,760
ΔS^0 (kJ/mol·K)	0,5466	0,4702
$\Delta G^0_{25^\circ\text{C}}$ (kJ/mol)	-19,048	-5,423
$\Delta G^0_{35^\circ\text{C}}$ (kJ/mol)	-24,513	-10,125
$\Delta G^0_{45^\circ\text{C}}$ (kJ/mol)	-29,979	-14,826
$\Delta G^0_{55^\circ\text{C}}$ (kJ/mol)	-35,445	-19,528

Tablo 4.22 incelendiğinde her iki bileşik için pozitif ΔH^0 ve ΔS^0 değerlerinin elde edilmesi, bağlanma sürecinin endotermik ve entropik açıdan elverişli olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu termodinamik parametreler, protein–ligand etkileşiminde hidrofobik katkının bulunabileceğine işaret etmektedir (Ross ve Subramanian, 1981). Buna karşılık, tüm sıcaklıklarda negatif ΔG^0 değerlerinin bulunması, bağlanmanın termodinamik açıdan elverişli ve kendiliğinden gerçekleştiğini göstermektedir (Ariga vd., 2017). **10a**’nın daha negatif ΔG^0 değerlerine sahip olması, HSA’ya bağlanma eğiliminin **10b**’ye göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca sıcaklık artışıyla ΔG^0 değerlerinin daha negatif olması, Ka değerlerindeki değişimle paralellik göstermektedir.

4.3. Kiral HCT Bileşiklerinin Enzim İnhibisyon Çalışmaları

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen **10a** ve **10b** bileşiklerinin antidiyabetik ve nörodejeneratif hastalıklara yönelik potansiyel biyolojik aktiviteleri, kolinesteraz (AChE ve BChE) ve α -glukozidaz inhibisyon testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE) ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri, IC_{50} değerleri üzerinden belirlenmiştir. Sentezlenen **10a** ve **10b** bileşiklerine ait IC_{50} değerleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 4.23. Sentez moleküllerinin AChE/BChE ve α -Glukozidaz enzimleri için IC₅₀ değerleri

Örnekler	AChE		BChE		α -Glukozidaz	
	IC ₅₀ (μ M)	R ²	IC ₅₀ (μ M)	R ²	IC ₅₀ (μ M)	R ²
10a	3.09 $\pm$ 0.24	0.9984	3.59 $\pm$ 0.12	0.957	3.45 $\pm$ 0.19	0.921
10b	3.24 $\pm$ 0.16	0.9399	2.38 $\pm$ 0.17	0.9913	4.5 $\pm$ 0.57	0.8542
Takrin	2.99 $\pm$ 0.13	0.9714	2.27 $\pm$ 0.14	0.9892	-	-
Akarboz	-	-	-	-	3.81 $\pm$ 0.30	0.9705

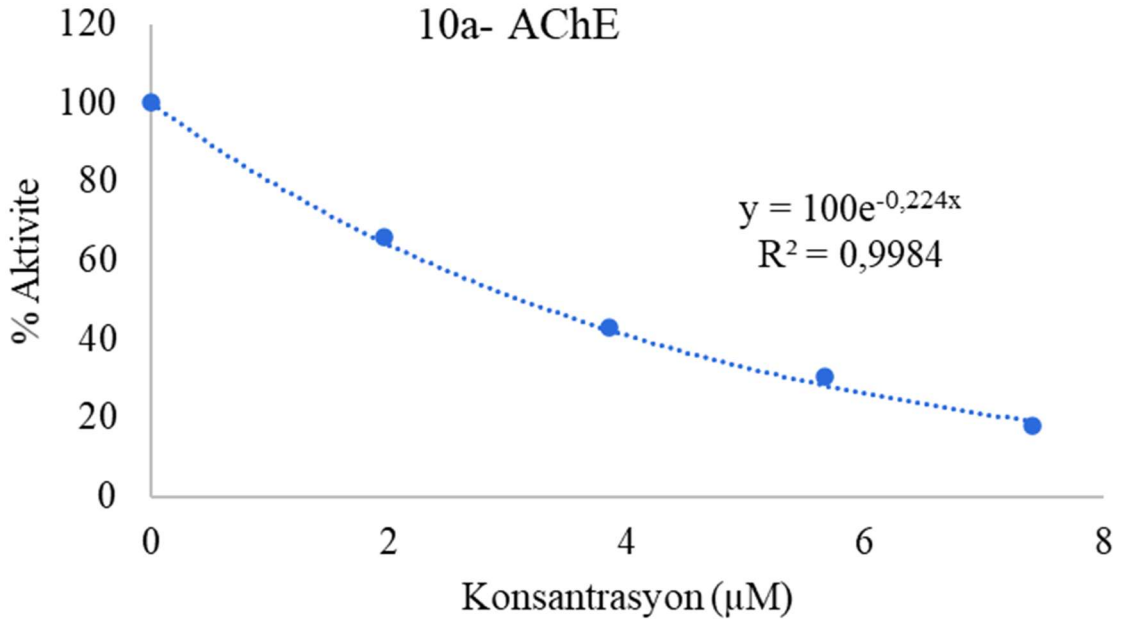
Çalışmada değerlendirilen **10a** ve **10b** türevleri, Tablo 4.23'te sunulan bulgular doğrultusunda AChE, BChE ve α -glukozidaz enzimlerine karşı dikkate değer inhibitör aktivite göstermiş ve belirgin çoklu hedefli biyolojik profilleri ile öne çıkmıştır. Özellikle kolinesteraz enzimlerine yönelik aktiviteleri bu bileşiklerin nörodejeneratif hastalıklara yönelik terapötik potansiyellerini güçlü biçimde desteklemektedir.

AChE enzimi üzerinde iki türevin de benzer düzeyde yüksek etkinlik sergilediği görülmektedir. Hem **10a** (IC₅₀ = 3.09 $\pm$ 0.24 μ M) hem de **10b** (IC₅₀ = 3.24 $\pm$ 0.16 μ M), referans inhibitör takrine (IC₅₀ = 2.99 $\pm$ 0.13 μ M) oldukça yakın inhibisyon göstermiştir. Bu sonuçlar, her iki bileşiğin de kolinerjik iletim üzerine anlamlı bir modülatör etki gösterebileceğini ve özellikle erken evre Alzheimer patofizyolojisinde hedef enzim olan AChE'ye yönelik güçlü bir farmakolojik potansiyel taşıdığını düşündürmektedir.

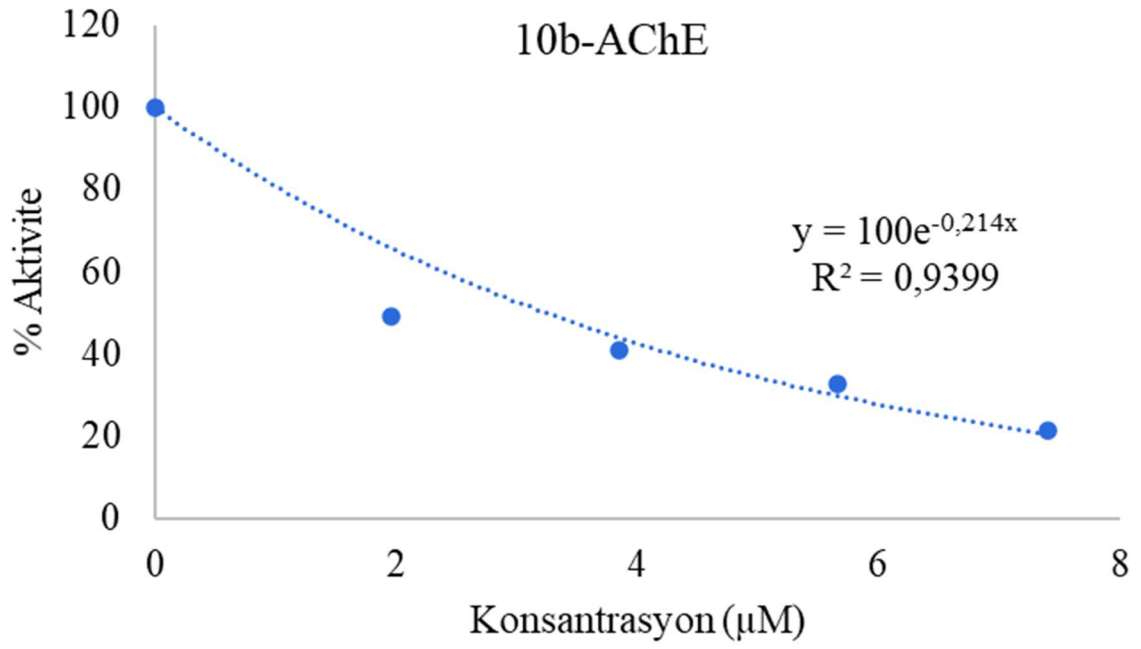
BChE inhibisyonu açısından elde edilen sonuçlar özellikle dikkat çekicidir. **10b** bileşiği, 2.38 $\pm$ 0.17 μ M'lik IC₅₀ değeriyle takrine yakın düzeyde güçlü bir inhibisyon göstermiştir. Alzheimer hastalığının ilerleyen evrelerinde BChE aktivitesinin göreceli olarak önem kazanması göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgu **10b** bileşiğinin hastalığın ileri evrelerine yönelik potansiyel bir terapötik aday olabileceğini düşündürmektedir. **10a** bileşiği ise 3.59 $\pm$ 0.12 μ M'lik IC₅₀ değeriyle **10b**'ye kıyasla daha düşük aktivite göstermekle birlikte, BChE üzerinde belirgin ve farmakolojik açıdan anlamlı bir inhibitör etki sergilemiştir.

Her iki türevin α -glukozidaz üzerindeki belirgin inhibitör aktivitesi, bu bileşiklerin glukoz metabolizmasının düzenlenmesine yönelik potansiyelini ortaya koymaktadır. **10a** bileşiği, 3.45 $\pm$ 0.19 μ M'lik IC₅₀ değeriyle standart inhibitör akarbozdan (IC₅₀ = 3.81 $\pm$ 0.30 μ M) daha güçlü

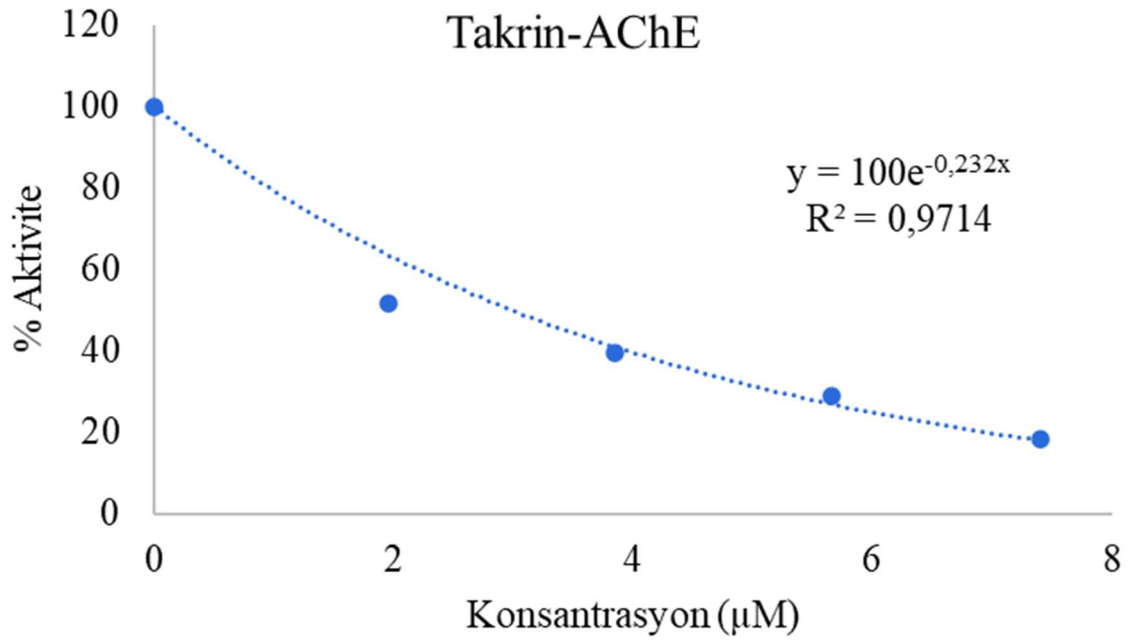
bir inhibisyon göstermiştir. Bu sonuç, **10a** bileşiğinin α -glukozidaz inhibisyonu yoluyla postprandiyal glukoz düzeylerinin kontrolüne katkı sağlayabilecek potansiyel bir antidiyabetik bileşik olduğunu düşündürmektedir. **10b** bileşiği ise $4.50 \pm 0.57 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle akarboza yakın bir inhibisyon aktivitesi sergilemiş ve α -glukozidaz hedefli antidiyabetik yaklaşımlar açısından değerlendirilebilecek potansiyel bir aday olarak öne çıkmıştır.



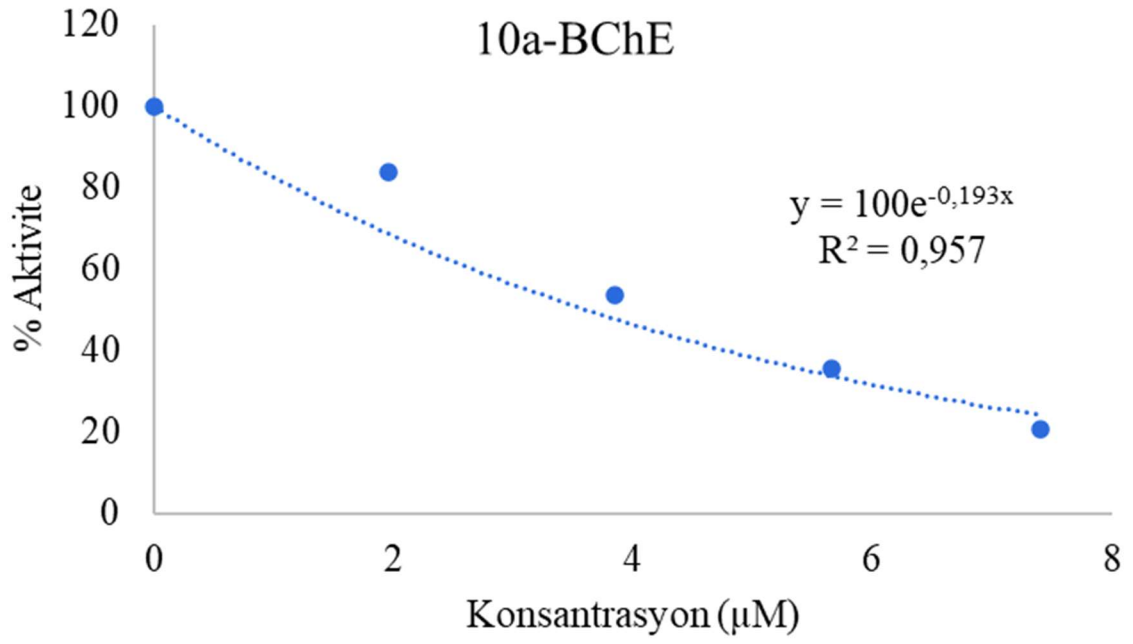
Şekil 4.50. **10a** bileşiğinin AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



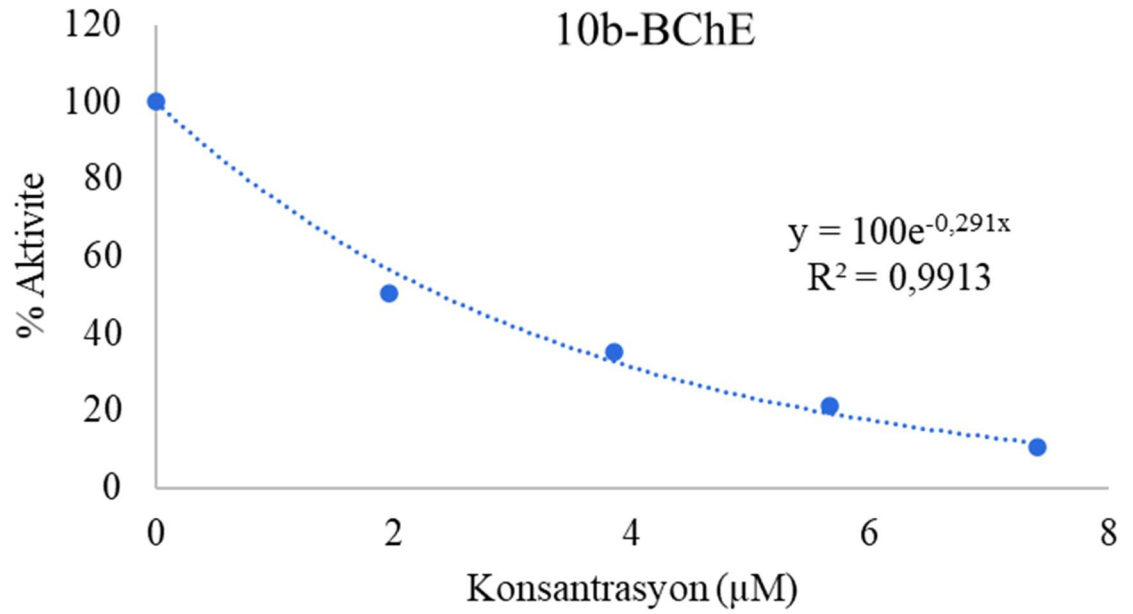
Şekil 4.51. 10b bileşiğinin AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



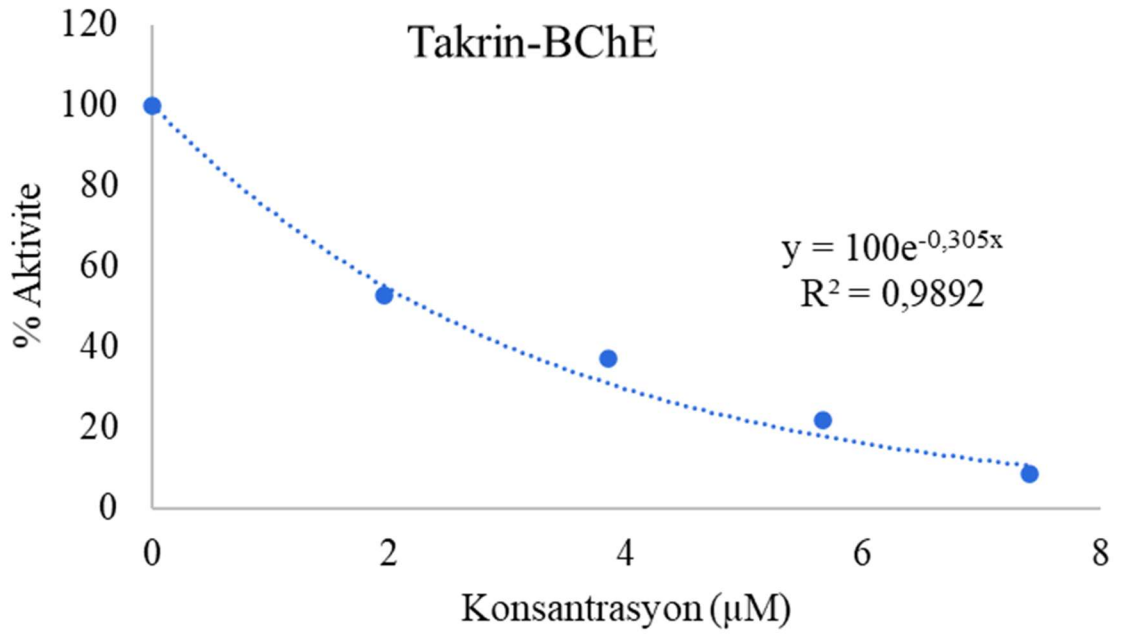
Şekil 4.52. Takrinin AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



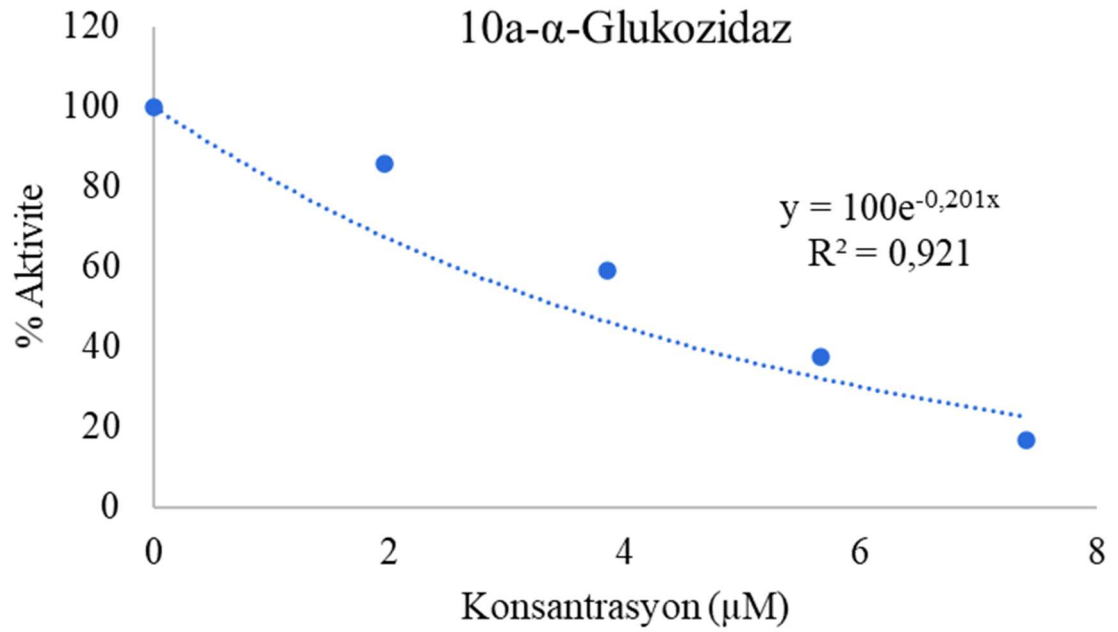
Şekil 4.53. 10a bileşiğinin BChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



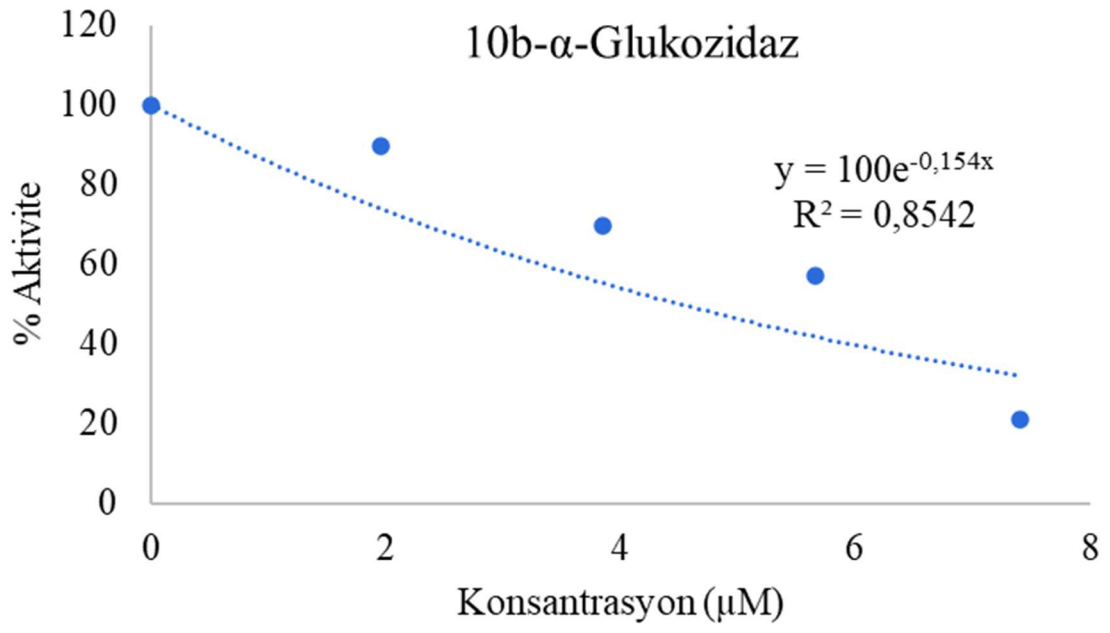
Şekil 4.54. 10b bileşiğinin BChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



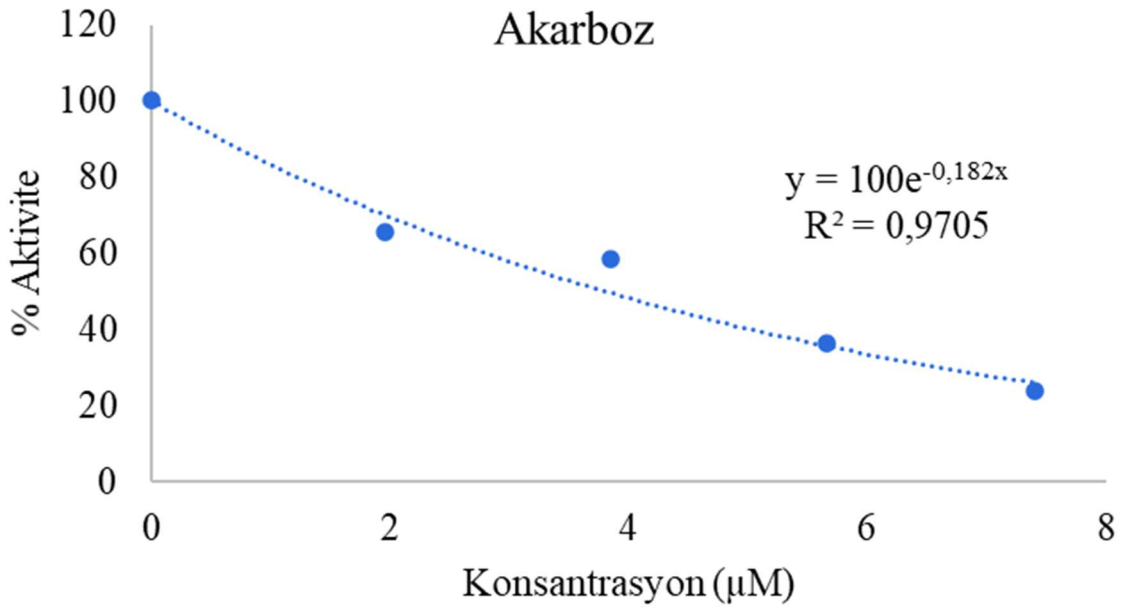
Şekil 4.55. Takrinin BChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.56. 10a bileşiğinin α-glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.57. **10b** bileşiğinin α-glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi



Şekil 4.58. Akarbozun α-glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hidrazin-1-karbotiyoamitler ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte kinazolin türevli hidrazin-karbotiyoamitler üzerine literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu boşluğun giderilmesi amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada doğal amino asitlerden yola çıkılarak kiral HCT bileşiklerinin (**10a/10b**) sentezi ve kimyasal yapılarının aydınlatılması, model membran sistemler olan CTAB ve SDS ortamlarındaki fotofiziksel özelliklerinin belirlenmesi, insan serum albümini (HSA) ile etkileşimlerinin incelenmesi ve antidiyabetik ile antinörodejenatif etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında, kiral amino asit L-valinden başlanarak 9 basamaktan oluşan bir sentez yoluyla hedef bileşikler elde edilmiştir. L-valinden (*S*)-asetoksi-3-metilbütanoik asit (**3a**), ardından (*S*)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (**4a**) sentezlenmiştir. **4a** bileşiğinin bazik ortamda (10M NaOH) halkalaşmasıyla kinazolinon alkol (**5a**) elde edilmiş ve alkol fonksiyonel grubu TBDMSCl ile korunarak **6a** bileşiğine dönüştürülmüştür. **6a** bileşiğinin POCl₃ ile 4-konumunda klorlanması sonucunda **7a** elde edilmiştir, ardından NH₂NH₂·H₂O ile gerçekleştirilen reaksiyonla **8a** sentezlenmiştir. **8a** bileşiği, *p*-tolil ve 4-nitrofenil izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak ilgili hidrazin-1-karbotiyoamitlerine (**9a-b**) dönüştürülmüştür. Son aşamada TBDMS koruma grubunun tetra-*n*-bütilamonyum florür ile uzaklaştırılmasıyla hedef kiral kinazolin alkol temelli HCT bileşikleri **10a** (%86 verim) ve **10b** (%95 verim) elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

10a ve **10b** bileşiklerinin fotofiziksel özellikleri, saf su ile katyonik CTAB ve anyonik SDS sürfaktanlarının oluşturduğu misel ortamlarında absorpsiyon ve floresans ölçümleri üzerinden sistematik olarak değerlendirilmiştir. Her üç ortamda absorpsiyon bantlarının konumlarının büyük ölçüde korunması, misel yüzey yükünün bileşiklerin temel durum elektronik yapısı üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Misel ortamlarında absorbans değerlerinin su ortamına kıyasla belirgin şekilde artması ise CTAB ve SDS misellerinin bileşiklerin sulu ortamdaki çözünürlüğünü artırarak agregasyon eğilimini azaltabileceğine ve moleküler dağılımı destekleyebileceğine işaret etmektedir.

Floresans spektrumları incelendiğinde, iki bileşiğin misel ortamlarında birbirinden farklı floresans davranışları sergilediği görülmektedir. **10a** bileşiği, katyonik CTAB misel ortamında tüm

konsantrasyon aralığında 335 nm’de zayıf bir emisyon ve 450–460 nm aralığında büyük Stokes kaymasına sahip baskın bir ICT emisyon bandı göstermiştir. En yüksek kuantum verimi CTAB ortamında elde edilmiş ($\Phi_f = 0,937$), bunu sırasıyla su ($\Phi_f = 0,448$) ve SDS ($\Phi_f = 0,214$) ortamları izlemiştir. Bu sıralama, katyonik CTAB misel ortamının ICT uyarılmış durumunu SDS ve su ortamlarına kıyasla daha etkin biçimde desteklediğini düşündürmektedir. Nitekim literatürde, benzer fotofiziksel süreçlerin mikro-ortam özelliklerinden önemli ölçüde etkilendiği bildirilmektedir. SDS ortamında ise 450–460 nm aralığındaki ICT emisyonu yalnızca yüksek konsantrasyonlarda belirgin hâle gelirken, düşük konsantrasyonlarda 365–370 nm aralığındaki lokal uyarılmış durum emisyonu baskın kalmıştır. Bu durum, misel ortamının yüzey yükünün **10a**’nın uyarılmış durum davranışını etkileyebileceğini düşündürmektedir. ICT emisyonunun gözlemlendiği sistemlerde Stokes kayması $4409\text{--}5731\text{ cm}^{-1}$ aralığında hesaplanmıştır. Elde edilen bu değerler, uyarılmış durum ile temel durum arasındaki yapısal ve elektronik farklılıkların belirgin olduğunu ve yük transferi karakterinin bulunduğunu düşündürmektedir.

10b bileşiği ise her iki misel ortamında da benzer fotofiziksel davranış sergilemiştir. 330–375 nm aralığında küçük Stokes kaymasına ve düşük şiddete sahip tek bir emisyon bandı gözlenirken, 450 nm civarında herhangi bir ICT emisyonu tespit edilmemiştir. Floresans şiddetinin her iki ortamda da konsantrasyon artışıyla birlikte azaldığı belirlenmiştir. Floresans kuantum verimi en yüksek 0,126 değerine ulaşırken, Stokes kayması değerleri $1612\text{--}2334\text{ cm}^{-1}$ gibi dar bir aralıkta kalmıştır. Elde edilen bu bulgular, p-nitrofenil grubunun fotoindüklenmiş elektron transferi ve hızlandırılmış sistemler arası geçiş mekanizmaları aracılığıyla ICT uyarılmış durumunu baskıladığını ve söz konusu söndürücü etkinin misel yüzey yükünden bağımsız biçimde korunduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin sıcaklığa bağlı fotofiziksel özelliklerini değerlendirmek amacıyla CTAB ve SDS misel ortamlarındaki absorpsiyon ve floresans spektrumları $25\text{--}55\text{ }^{\circ}\text{C}$ aralığında incelenmiştir. Her iki bileşikte de sıcaklık artışıyla absorpsiyon bantlarının konumlarında belirgin bir değişim gözlenmemiş ve batokromik veya hipsokromik kayma meydana gelmemiştir. Absorpsiyon bantlarının şiddetlerinde ise sıcaklık artışına bağlı olarak sınırlı bir azalma belirlenmiştir. Floresans spektrumlarının sıcaklığa absorpsiyon spektrumlarından daha duyarlı olduğu görülmüştür. **10a** bileşiğinde CTAB ortamındaki ICT emisyon şiddeti $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’den $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’ye doğru belirgin şekilde azalırken, SDS ortamında bu değişim daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bu farklılık, SDS misel ortamının ICT uyarılmış durumunu CTAB ortamına kıyasla daha az stabilize etme-

siyle ilişkilendirilebilir. Buna karşılık, **10b** bileşiğinin emisyon şiddetindeki sıcaklığa bağlı değişim her iki misel ortamında da **10a**'ya göre daha sınırlı olmuştur. Bu bulgu, p-nitrofenil grubunun neden olduğu söndürme etkisinin sıcaklık değişimine karşı büyük ölçüde korunabildiğini düşündürmektedir. Stokes kayması değerlerinin her iki bileşikte de 25–55 °C aralığında büyük ölçüde değişmemesi, sıcaklık artışının emisyon karakteri üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir.

HSA ile etkileşim çalışmalarında, **10a** ve **10b** bileşiklerinin artan konsantrasyonlarının sabit HSA konsantrasyonuna ($1,0 \times 10^{-6}$ M) eklenmesiyle elde edilen absorpsiyon ve floresans spektrumları dört farklı sıcaklıkta (25, 35, 45 ve 55 °C) incelenmiştir. Fosfat tamponu (pH 7,4) referans ortamında **10a** bileşiği 465–470 nm aralığında güçlü bir ICT emisyonu sergilerken, **10b** bileşiğinde 315–320 nm civarında tek bantlı ve söndürülmüş bir emisyon bandı gözlenmiştir. Elde edilen emisyon bantları, misel ortamlarında gözlenen davranışlarla uyum göstermiş ve fosfat tamponunun HSA etkileşim çalışmalarında uygun bir referans ortam olarak kullanılabilirliğini göstermiştir.

HSA Trp214 emisyonu ile bileşiklerin absorpsiyon bantları arasındaki spektral örtüşme incelendiğinde, HSA Trp214 emisyonunun her iki bileşiğin absorpsiyon bantlarıyla kısmi örtüşme sergilediğini ortaya koymuştur. Hesaplanan spektral örtüşme integrali $J = 5,92 \times 10^{12} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ nm}^4$ (**10a**) ve $J = 2,76 \times 10^{13} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ nm}^4$ (**10b**), Förster kritik mesafeleri ise $R_0 = 16,23 \text{ Å}$ (**10a**) ve $R_0 = 20,98 \text{ Å}$ (**10b**) olarak belirlenmiştir. Her iki sistem için de R_0 değerlerinin FRET'in gerçekleşebileceği mesafe aralığında bulunması, enerji transferi için gerekli ön koşulun sağlandığını göstermektedir.

10a bileşiğinin HSA ortamında Trp214 emisyonunun (335 nm) söndürülmesiyle eş zamanlı olarak 465–470 nm'deki ICT bandının şiddetinin artması, Förster rezonans enerji transferinin (FRET) karakteristik bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Stern-Volmer analizi, K_{sv} değerlerinin sıcaklıkla $5,74 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ 'den $1,71 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 'ye yükseldiğini ortaya koymuştur. Bimoleküler söndürme hız sabiti k_q 'nın difüzyon kontrollü üst sınırı büyük ölçüde aşması, söndürmenin temel durumda HSA-bileşik kompleksi oluşumuna dayalı statik mekanizmayla gerçekleştiğine güçlü kanıt oluşturmaktadır. Bununla birlikte K_{sv} 'nin sıcaklıkla artması, dinamik katkının da göz ardı edilemeyeceğini düşündürmekte ve söndürme mekanizmasının karma bir yapıda olduğuna işaret etmektedir. Bağlanma sabiti K_a değerleri sıcaklıkla $6,28 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ 'den

$2,25 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 'ye yükselmiş; hesaplanan donör-akseptör mesafesi $r = 13,33\text{-}14,24 \text{ Å}$ olarak belirlenmiştir. r değerlerinin R_0 'dan küçük olması, enerji transferinin etkin biçimde gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

10b bileşiğinin HSA ortamında Trp214 emisyonunu konsantrasyon artışıyla birlikte söndürdüğü, ancak kendisine özgü bir akseptör emisyonunun oluşmadığı gözlenmiştir. *p*-Nitro grubunun neden olduğu ışımasız söndürme mekanizmalarının, enerji transferi gerçekleşse dahi akseptör emisyonunu baskıladığı değerlendirilmektedir. Bu nedenle **10b**'nin HSA ortamındaki kuantum verimi ve Stokes kayması değerleri büyük ölçüde HSA'nın Trp214 emisyonunu yansıtmakta olup bileşiğin intrinsik fotofiziksel özellikleri olarak yorumlanmamıştır. Stern-Volmer analizi ve bağlanma parametreleri ise doğrudan HSA Trp214 söndürmesi esas alınarak hesaplanmıştır. **10b** için K_{sv} değerleri ($1,88 \times 10^4 - 3,72 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) ve K_a değerleri ($1,83 \times 10^1 - 3,22 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) **10a**'ya kıyasla belirgin biçimde düşük bulunmuş; donör-akseptör mesafesi $r = 19,52\text{-}20,42 \text{ Å}$ ile **10a**'dan daha büyük ölçülmüştür. Bu veriler, **10b**'nin HSA ile **10a**'ya kıyasla çok daha zayıf bir etkileşim kurduğunu ortaya koymaktadır.

Her iki bileşik için hesaplanan termodinamik parametreler incelendiğinde, ΔH ve ΔS değerlerinin her ikisinin de pozitif olması, protein–ligand etkileşimlerinin termodinamik yorumlanmasında yaygın olarak kullanılan yaklaşım kapsamında, bağlanma sürecinde hidrofobik etkileşimlerin önemli bir katkısının olabileceğine işaret etmektedir. Tüm sıcaklıklarda negatif ΔG değerlerinin elde edilmesi, her iki bileşik için de HSA bağlanmasının kendiliğinden gerçekleşen, termodinamik açıdan elverişli bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır. **10a** için hesaplanan ΔG değerleri ($-19,048$ ila $-35,445 \text{ kJ/mol}$), **10b**'nin değerlerinden ($-5,423$ ila $-19,528 \text{ kJ/mol}$) belirgin biçimde daha negatif bulunmuş; bu durum **10a**'nın HSA ile termodinamik açıdan daha güçlü ve kararlı bir kompleks oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın son aşamasında, **10a** ve **10b** bileşiklerinin asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE) ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon aktiviteleri değerlendirilmiştir. AChE inhibisyonu açısından **10a** ($IC_{50} = 3,09 \pm 0,24 \text{ µM}$) ve **10b** ($IC_{50} = 3,24 \pm 0,16 \text{ µM}$) bileşiklerinin referans inhibitör takrin ($IC_{50} = 2,99 \pm 0,13 \text{ µM}$) ile yakın düzeyde inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, her iki bileşiğin AChE üzerinde belirgin inhibitör aktivite sergilediğini ve kolinerjik sistemle ilişkili hedefler açısından dikkate değer bir potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. BChE inhibisyonunda **10b** bileşiği ($IC_{50} = 2,38 \pm 0,17 \text{ µM}$), takrin ($IC_{50} = 2,27 \pm 0,14 \text{ µM}$) ile oldukça yakın bir inhibisyon düzeyi göstermiştir. BChE'nin

Alzheimer hastalığının ilerleyen evrelerindeki fizyolojik rolü dikkate alındığında, bu sonuç **10b** bileşiğinin BChE inhibisyonu açısından dikkat çekici bir aktivite sergilediğine işaret etmektedir. **10a** bileşiğinin BChE üzerindeki inhibisyon aktivitesi ($IC_{50} = 3,59 \pm 0,12 \mu M$) **10b**'ye kıyasla daha düşük olmakla birlikte belirgin bir inhibitör etki göstermiştir. α -Glukozidaz inhibisyonunda ise **10a** bileşiği ($IC_{50} = 3,45 \pm 0,19 \mu M$), standart inhibitör akarbozdan ($IC_{50} = 3,81 \pm 0,30 \mu M$) daha düşük bir IC_{50} değeri sergilemiştir. **10b** bileşiğinin α -glukozidaz inhibisyon değeri ($IC_{50} = 4,50 \pm 0,57 \mu M$) ise akarboz ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur.

Elde edilen tüm bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, **10a** ve **10b** türevleri kolinesteraz ve α -glukozidaz enzimleri üzerinde gösterdikleri çok yönlü inhibisyon profili sayesinde hem nörodejeneratif hastalıklar hem de metabolik bozukluklar için çoklu hedefli terapötik stratejilerde kullanılabilecek umut verici farmakoforlar olarak öne çıkmaktadır. *p*-Metil substitüentli **10a** bileşiği, çevre duyarlı güçlü ICT emisyonu, yüksek kuantum verimi ve HSA ile etkin FRET sergilemesi sayesinde potansiyel bir floresan prob adayı niteliği taşımaktadır. *p*-Nitro substitüentli **10b** bileşiği ise zayıf ve söndürülmüş floresans profili nedeniyle fotofiziksel prob uygulamaları açısından **10a** kadar elverişli görünmemekle birlikte, BChE inhibisyonundaki belirgin aktivitesi bu bileşiği nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik farmakolojik geliştirme çalışmaları için değerli bir çıkış noktası olarak ön plana çıkarmaktadır. Özellikle **10b**'nin yüksek BChE inhibisyonu ve **10a**'nın α -glukozidaz üzerindeki belirgin üstünlüğü, bu bileşiklerin ileri düzey yapı-etki ilişkisi analizleri ve optimizasyon çalışmaları için güçlü bir başlangıç noktası sağladığını göstermektedir. Bu kapsamda gelecekte yürütülecek farmakokinetik, toksikolojik ve yapısal modifikasyon odaklı çalışmalar **10a** ve **10b** türevlerinin klinik uygulamaya yönelik potansiyelini daha kapsamlı biçimde ortaya koyacaktır.

KAYNAKÇA

- Altın, S., Işık, M., Alp, C., Dikici, E., Köksal, E., Kırboğa, K. K., ... & Khan, J. (2025). Therapeutic potential of *Laurus nobilis* extract by experimental and computational approaches. *Journal of Ethnopharmacology*, 310, 116400. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1541250>
- Andrade-Guerrero, J., Santiago-Balmaseda, A., Jeronimo-Aguilar, P., Vargas-Rodríguez, I., Cadena-Suárez, A. R., Sánchez-Garibay, C., ... & Soto-Rojas, L. O. (2023). Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3754. <https://doi.org/10.3390/ijms24043754>
- Ariga, G. G., Naik, N. P., Chimatadar, A. S., & Nandibewoor, T. S. (2017). Interactions between epinastine and human serum albumin: Investigation by fluorescence, UV–Vis, FT–IR, CD, lifetime measurement and molecular docking. *Journal of Molecular Structure*, 1137, 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.12.066>
- Aydın, B. M. (2005). *Floresans enerji transferinin misel sistemlerde incelenmesi* (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Aydın, B. M. (2011). *Pyronin Y bileşiğinin sıvı ve misel içeren ortamlardaki fotofiziksel özellikleri ve fotodinamiği* (Yayımlanmamış doktora tezi). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Bonnaud, T., Scaviner, M., Robin-le Guen, F., & Achelle, S. (2023). 4-substituted push–pull quinazoline chromophores with extended π -conjugated linker. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jhet.4768>
- Brotherton, A. R., Shibu, A., Meadows, J. C., Sayresmith, N. A., Brown, C. E., Ledezma, A. M., ... & Walter, M. G. (2023). Nitrofenil içeren tiazolotiazollarda bağlanmış solvato-flo-kromizm ve floresans söndürme yönteminin verimli organik buhar algılaması için kullanılması. *İleri Bilim*, 10(18), 2205729. <https://doi.org/10.1002/advs.202205729>
- Brouwer, A. M. (2011). Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report). *Pure & Applied Chemistry*, 83(12). <https://doi.org/10.1351/PAC-REP-10-09-31>
- Catir, M., Cakici, M., Karabuga, S., Ulukanli, S., Şahin, E., & Kilic, H. (2009). Synthesis of 4,4'-biquinazoline alcohols as chiral catalysts in enantioselective alkynylation of aldehydes with phenyl acetylene. *Tetrahedron: Asymmetry*, 20(24), 2845–2853. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.12.002>

- Cazacu, N., & Chilom, C. G. (2026). Serum albumin–ligand interactions: Experimental and computational approaches. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 195, 102007. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2026.02.007>
- Chaves, O. A., de Lima Santos, M. R., de Oliveira, M. C., Sant'Anna, C. M. R., Ferreira, R. C., Echevarria, A., & Netto-Ferreira, J. C. (2018). Synthesis, tyrosinase inhibition and transport behavior of new β -enamino thiosemicarbazide derivatives with human serum albumin. *Journal of Molecular Liquids*, 254, 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.mol-liq.2018.01.083>
- Connolly, D. J., Cusack, D., O'Sullivan, T. P., & Guiry, P. J. (2005). Synthesis of quinazolinones and quinazolines. *Tetrahedron*, 61(45), 10153–10202. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.010>
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88–95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- Elmas Karuk, Ş. N., Karagöz, A., Aydın, D., Sadi, G., & Yılmaz, İ. (2021). Fabrication and sensing properties of phenolphthalein-based colorimetric and turn-on fluorogenic probe for CO_3^{2-} detection and its living-cell imaging application. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 343, 130157. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122166>
- Förster, T. (1959). Transfer mechanisms of electronic excitation. *Discussions of the Faraday Society*, 27, 7–17.
- Hiremath, K. B., & Shivashankar, M. (2024). Selective fluorescent chemosensor: Thiosemicarbazide Schiff base derivative for Ag^+ ion detection in living cells. *Journal of Molecular Structure*, 1302, 137490. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137490>
- Işık, M., Dikici, E., Altın, S., Alp, C., Kırboğa, K. K., Köksal, E., & Beydemir, Ş. (2025). Mango (*Mangifera indica* L.) yapraklarının fenolik içeriği, antioksidan kapasitesi ve terapötik potansiyeli. *Gıda Bilimi ve Beslenme*, 13(5), e70263. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70263>
- Jaiswal, S., Yadav, L., Pandey, S. K., Chandra, S., Bharty, M. K., Prasad, L. B., & Acharya, A. (2023). Synthesis, characterizations, crystal structure and anticancer activity of Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes of N'-cyclohexyl-2-thiophene-carbonyl hydrazine carbothioamide. *Polyhedron*, 238, 116408. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2023.116408>
- Kalakwade, A., Kavalapure, R. S., Ranade, S. D., Wong, L. S., Gharge, S., & Ramu, R. (2025). Heterocyclic compounds with diverse biological activities: A review of quinazoline and

- quinazolinone derivatives. *Results in Chemistry*, 7, 102932. <https://doi.org/10.1016/j.rec-hem.2025.102932>
- Kawde, A. N., Taha, M., Alansari, R. S., Almandil, N. B., Anouar, E. H., Uddin, N., ... & Khan, K. M. (2020). Investigation of the efficacy of indole-based dual inhibitors for α -glucosidase and α -amylase enzymes: In silico, biochemical and kinetic studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 217–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijbio-mac.2020.03.090>
- Khairy, G. M., Amin, A. S., Moalla, S. M., Medhat, A., & Hassan, N. (2022). Yeni bir floresans kemosenörü kullanılarak içme suyunda Fe (III)'nin floresan belirlenmesi. *RSC ilerlemeleri*, 12(42), 27679-27686. <https://doi.org/10.1039/D2RA05144C>
- Kushwaha, N. D., Zamisa, S. J., Kushwaha, B., Sharma, A., Kayamba, F., Merugu, S. R., Ganai, A. M., Obakachi, V. A., Albericio, F., & Karpoomath, R. (2021). Synthesis, crystal structure, spectroscopic and photophysical studies of novel fluorinated quinazoline derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1240, 129951. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129951>
- Lakowicz, J. R. (1991). *Topics in Fluorescence Spectroscopy Volume 1*. Plenum Press.
- Lakowicz, J. R. (2006). *Principles of Fluorescence Spectroscopy* (3rd ed.). Springer Science.
- Liang, B., Xiao, D., Wang, S. H., & Xu, X. (2024). Novel thiosemicarbazide-based β -carboline derivatives as α -glucosidase inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 275, 116595. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116595>
- Liveri, V. T. (2006). “Controlled Synthesis of Nanoparticles in Microheterogeneous Systems”, **Springer**, New York
- Mandić, L., Ljubić, I., & Džeba, I. (2023). Time-resolved spectroscopic and computational study of the initial events in doxazosin photochemistry. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 303, 123595. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123595>
- Nadeem, M. S., Hayat, S., Zeyadi, M. A., Kazmi, I., & Ullah, H. (2025). Design, synthesis, biological and computational analysis of isatin-based bis-thiourea analogues as anti-diabetic and anti-nematode agents. *Journal of Molecular Structure*, 1323, 140698. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140698>
- Onganer, Y. (1993). “Photodynamics of merocyanine 540 in liquid and membrane systems”, Doctor of Philosophy, Texas Tech University, Graduate Faculty, Texas.

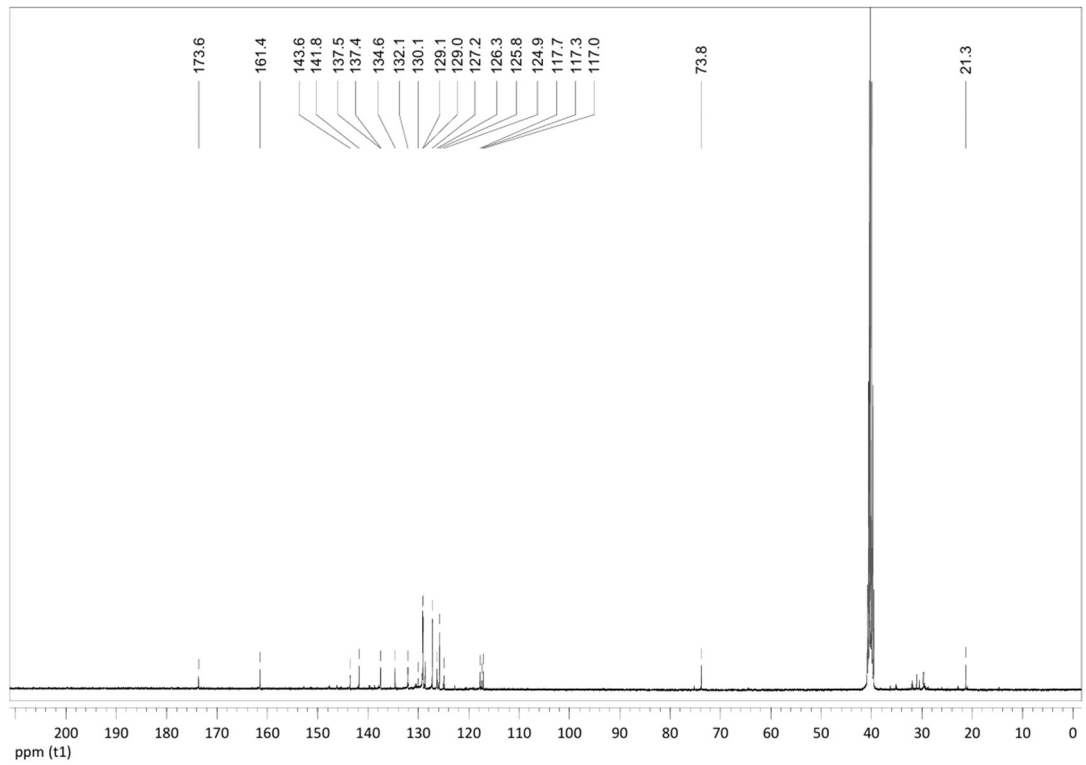
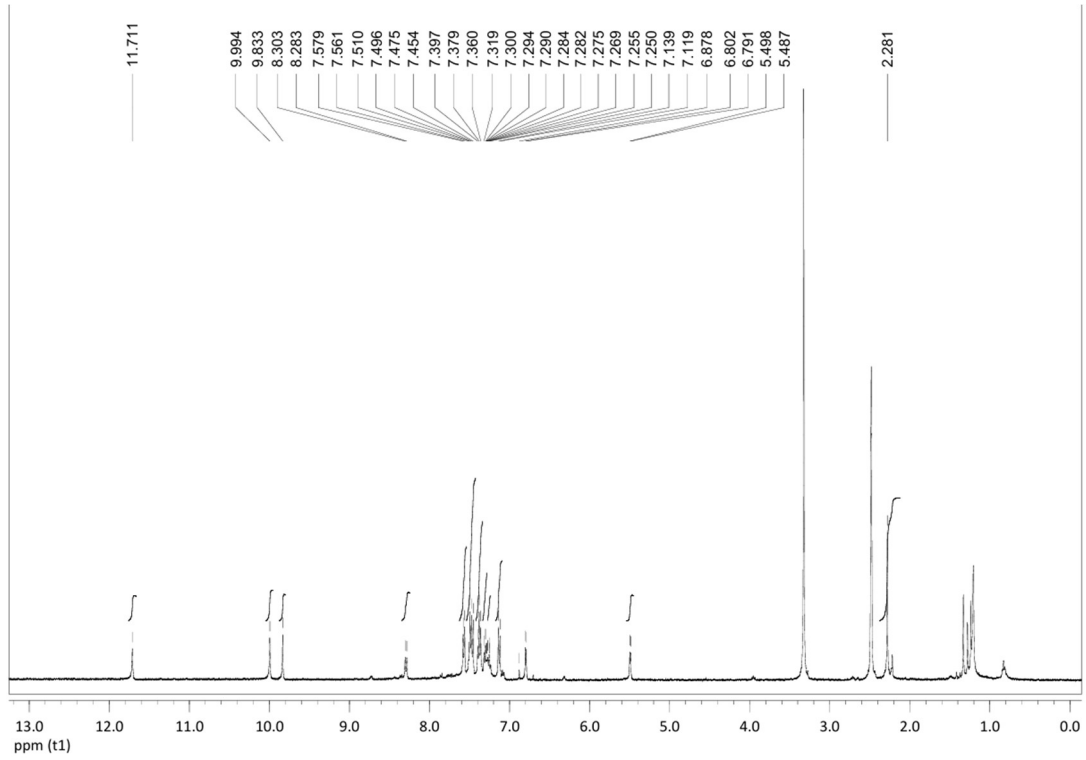
- Pal, K., Dutta, T., & Koner, A. L. (2021). An enumerated outlook of intracellular micropolarity using solvatochromic organic fluorescent probes. *ACS omega*, 6(1), 28-37. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04920>
- Pan, B., Subba Reddy, C. V., Wu, Y., & Qiu, L. (2024). Recent advances in cyclization reactions via catalytic allylic substitution for the asymmetric synthesis of heterocyclic compounds. *Tetrahedron Letters*, 141, 155071. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.155071>
- Peng, Z., Zhang, J., He, M., & Wang, G. (2024). Inhibitory activity and mechanism of thiosemicarbazide derivatives on tyrosinase and their anti-browning activity in fresh apple juice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 280, 135631. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135631>
- Poronik, Y. M., Baryshnikov, G. V., Deperasińska, I., Espinoza, E. M., Clark, J. A., Ågren, H., ... & Vullev, V. I. (2020). Deciphering the unusual fluorescence in weakly coupled bis-nitro-pyrrolo [3, 2-b] pyrroles. *Communications chemistry*, 3(1), 190. <https://doi.org/10.1038/s42004-020-00434-6>
- Rana, M., Fatima, A., Siddiqui, N., Dar, S. H., & Javed, S. (2022). 5-(4-(dimetilamino) fenil)-3-(tiofen-2-il)-pirazolin-1-karbotioamidin sentezi, tek kristal yapısı, DNA bağlanması ve antioksidan özellikleri. *Journal of Molecular Structure*, 1261, 132950. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132950>
- Ross, P. D., Subramanian, S. (1981). Thermodynamics of protein association reactions: Forces contributing to stability. *Biochemistry*, 20(11), 3096–3102. <https://doi.org/10.1021/bi00514a017>
- Samanta, A., Paul, B. K., & Guchhait, N. (2011). Studies of bio-mimetic medium of ionic and non-ionic micelles by a simple charge transfer fluorescence probe N,N-dimethylamino-naphthyl-(acrylo)-nitrile. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78(5), 1525–1534. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.01.044>
- Sedgwick, A. C., Wu, L., Han, H. H., Bull, S. D., He, X. P., James, T. D., ... & Yoon, J. (2018). Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents. *Chemical Society Reviews*, 47(23), 8842-8880. <https://doi.org/10.1039/C8CS00185E>
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., & Bryce, D. L. (2014). *Organik Bileşiklerin Spektrometrik Tanımlanması* (8th ed.). John Wiley & Sons.

- Singharoy, D., & Bhattacharya, S. C. (2017). Deciphering the fluorescence resonance energy transfer from denatured transport protein to anthracene 1,5-disulphonate in reverse micellar environment. *Journal of Molecular Structure*, 1149, 672–678. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.046>
- Sivaraj, N., Sakthivel, K., Kikushima, K., Kostić, M. D., Dohi, T., & Singh, F. V. (2025). Recent advances in unconventional synthesis of N-heterocyclic compounds: Emerging strategies and biological perspectives. *RSC Advances*, 15(42), 35509–35531. <https://doi.org/10.1039/D5RA06028A>
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2017). *Principles of instrumental Analysis*
- Sun, M., Su, M., & Sun, H. (2018). Baicalin ile asetilkolinesteraz arasındaki etkileşim özellikleri ve inhibitör aktiviteler üzerine spektroskopik araştırma. *Tıbbi Kimya Araştırmaları*, 27(6), 1589-1598. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2174-0>
- Suresh, S., Gomathi, K., Imran, P. M., Vidya, R., Poornimaa, M., Karuppasamy, R., Khan, F. R. N., & Karpoormath, R. (2025). Synthesis of functionalized quinazolines and quinazolinones: A theoretical and experimental investigation of photophysical properties and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1445, 143897. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.143897>
- Tao, Y., Zhang, Y., Cheng, Y., & Wang, Y. (2013). Dut yapraklarından α -glukozidaz inhibitörlerinin HPLC/MS ve NMR ile birleşen enzimle immobilize edilmiş manyetik boncuklar kullanılarak hızlı taraması ve tanımlanması. *Biyomedikal kromatografi*, 27(2), 148-155. <https://doi.org/10.1002/bmc.2761>
- Valeur, B., & Berberan-Santos, M. N. (2012). *Moleküler Floresans: Prensipler ve Uygulamalar* (2nd ed.).
- Yang, X. B., Liu, H. X., Fu, H., Qiao, R. Z., Jiang, Y. Y., & Zhao, Y. F. (2010). Efficient copper-catalyzed synthesis of 4-aminoquinazoline and 2,4-diaminoquinazoline derivatives. *Synlett*, 2010(1), 101–106. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218530>
- Yıldırım B., (2020) “Hidrazinlenmiş Bazı Kalkon Türevlerinin İnsan Serum Albumin Ve Model Sistemlerdeki Floresans Karakteristiği”, Yüksel Lisans Tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan
- Yildirim, B., Beşer, B. M., Çolak, N. U., Altay, A., & Yaşar, A. (2022). Fluorescence interactions of a novel chalcone derivative with membrane model systems and human serum albumin. *Biophysical Chemistry*, 290, 106879. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2022.106879>

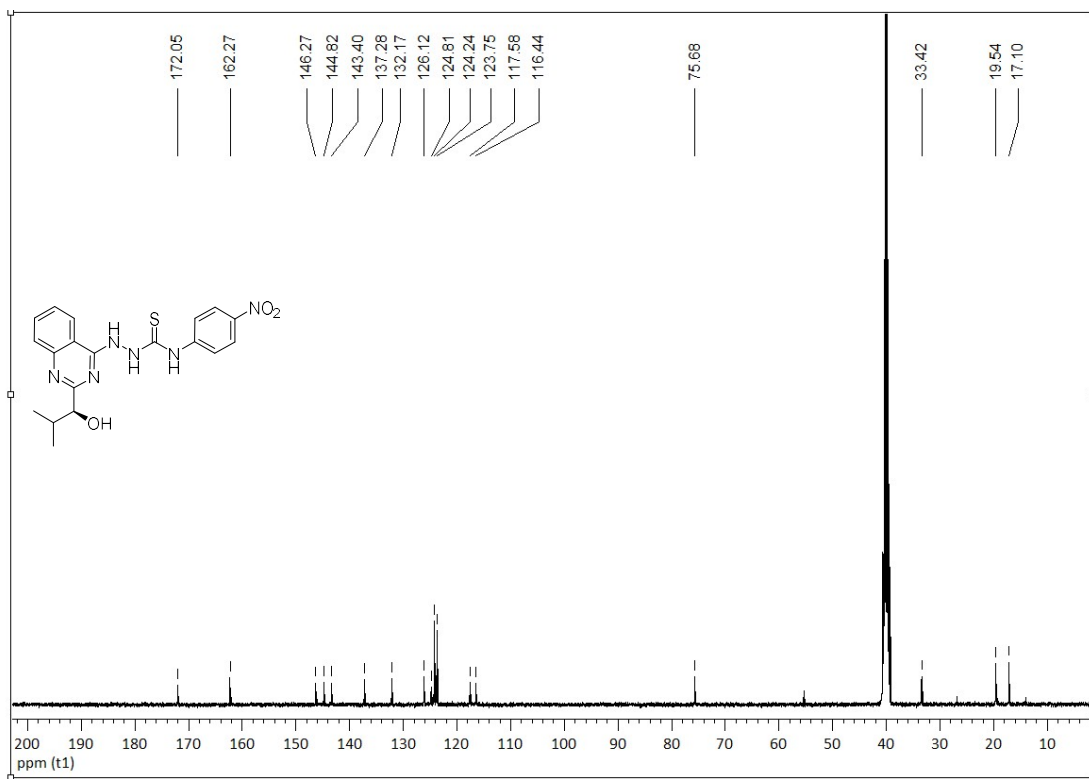
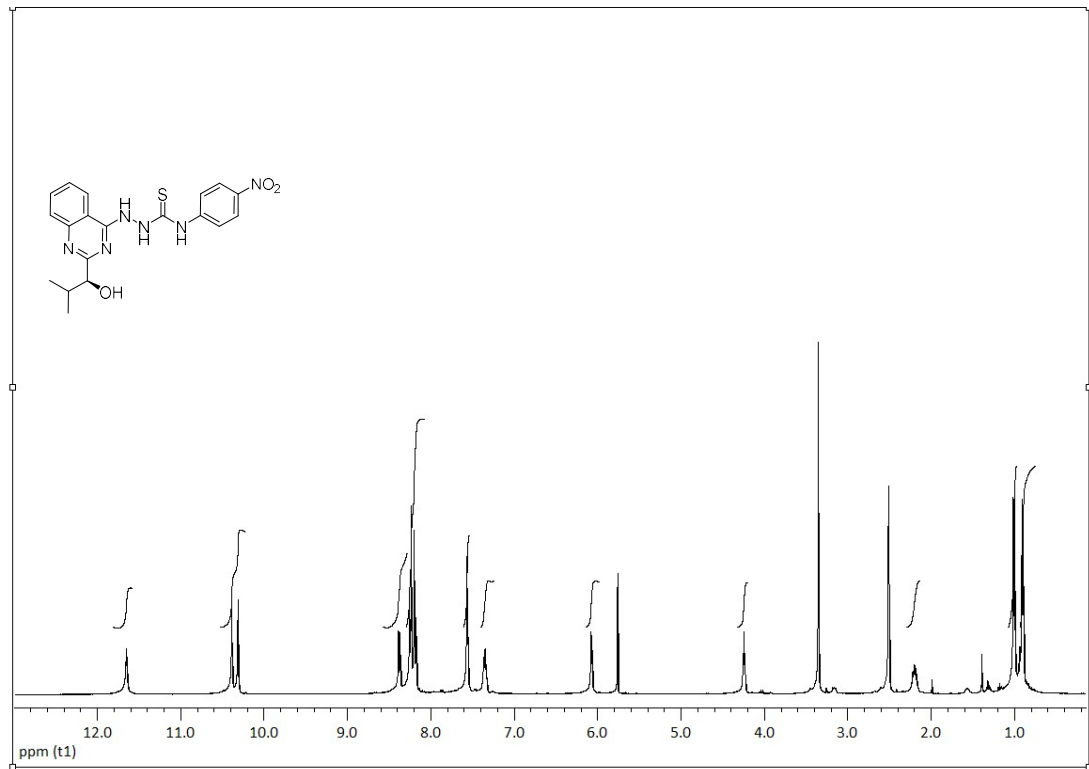
- Yun, D., Chae, J. B., So, H., Do, T. N., Kim, K. T., Yi, Y., ... & Kim, C. (2020). Ratiometric fluorescence In^{3+} sensing via In^{3+} -triggered tautomerization: Its applications to water samples, live cells and zebrafish. *Dyes and Pigments*, 183, 108704. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108704>
- Zayed, M. E. M., & Kumar, P. (2017). Spectroscopic physicochemical and photophysical investigation of biologically active 2-oxo-quinoline-3-carbonitrile derivative. *Journal of Fluorescence*, 27, 853–860. <https://doi.org/10.1007/s10895-016-2021-y>
- Zhang, G., Que, Q., Pan, J., & Guo, J. (2008). “Study of the interaction between icariin and human serum albumin by fluorescence spectroscopy”, *Journal of Molecular Structure*, 881, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2007.09.002>
- Zhao, C. X., Liu, T., Xu, M., Lin, H., & Zhang, C. J. (2021). A fundamental study on the fluorescence-quenching effect of nitro groups in tetraphenylethene AIE dyes with electron-withdrawing groups. *Chinese Chemical Letters*, 32(6), 1925–1928. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2021.02.008>

EKLER

EK-1. NMR SPEKTRUMLARI



Ek 1 Şekil 1. 10a'nın ¹H-NMR (400 MHz) ve ¹³C-NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO-d₆)



Ek 1 Şekil 2. 10b'nin ¹H-NMR (400 MHz) ve ¹³C-NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO-d₆)

ÖZGEÇMİŞ

İsmail PİŞKİN, 20 Mayıs 1996 tarihinde Amasya'nın Suluova ilçesinde doğmuştur. İlköğretim, ortaöğretim ve lise eğitimini Amasya'da tamamlamıştır. 2019 yılında Sakarya Üniversitesi Pamukova MYO Gıda Teknolojisi bölümünden mezun olmuştur. 2023 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nden mezun olmuştur. Aynı yıl Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Doç. Dr. Burcu Mer-yem BEŞER danışmanlığında yüksek lisans öğrenimine başlamıştır.