

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

ASİMETRİK AMFİFİLİK ÇİNKO
FTALOSİYANİNLER

Muzaffer KÖÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE

2011

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

ASİMETRİK AMFİFİLİK ÇİNKO
FTALOSİYANİNLER

Muzaffer KÖÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Fabienne DUMOULİN

GEBZE

2011



YÜKSEK LİSANS TEZİ JÜRİ ONAY SAYFASI

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 2011 tarih ve 20 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 11/07/2011 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Musafer KÖG'in tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Yrd. Doç. Dr. Fabienne Dumoulin *F. Dumoulin*

ÜYE

: Doç. Dr. Devrim ATILTA *D. Atilla*

ÜYE

: Doç. Dr. Ümit SALAN *U. Salan*

ONAY

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../20... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

TEZİN BAŞLIĞI: ASİMETRİK AMFİFİLİK ÇİNKO FTALOSİYANİNLER

YAZAR ADI: MUZAFFER KÖÇ

Ftalosiyanın bileşikleri yüksek dalga boyunda (yakın IR) absorpsiyon yapmaları, yüksek triplet kuantum verimleri, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılabilecek hedef moleküllerdir.

Fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılacak fotosensitizerlerin amfifilik özellikte olması hem hücre alımı hem de sudaki çözünürlüğü açısından oldukça önemlidir. Bu özellik ftalosiyanın makrosiklik halkasına hidrofilik ve hidrofobik sübstitüentler takılarak elde edilebilir.

Di adjacent (aynı tarafta) sülfonat sübstitüentli alimünyum ftalosiyanın bileşiklerinin bilinen yüksek PDT etkisi, ftalosiyanın amfifilitesine bağlanmaktadır ve bu moleküllerin amfifilik dengesinin çeşitliliğiyle AB₃ tipi asimetrik ftalosiyanın türevlerinin dizayn ve sentezine yol açmaktadır [Cauchon et al. 2005].

Diğer taraftan, grubumuz çalışmaları tetranonperiferal Zn(II) ftalosiyanınin fotodinamik potansiyelini açığa çıkardı [Zorlu et al. 2009].

Yüksek lisans tezi için sentezlenen moleküller, çeşitli uzunluk ve pozisyonda bir alkoksi zincir içeren ve nonperiferal pozisyonlarda üç gliserol birimi içeren AB₃ tipi Zn(II) ftalosiyanınlerdir. Bu tez kapsamında altı bileşik sentezlenmiş ve yapıları tamamen karakterize edilmiştir.

SUMMARY

**TITLE OF THESIS: ASYMMETRICAL AMPHIPHILIC ZINC
PHTHALOCYANINES**

AUTHOR: MUZAFFER KÖÇ

Due to their absorption in the NIR region, their high triplet quantum yield and lifetimes, and their efficient generation of singlet oxygen, phthalocyanine derivatives are suitable photosensitisers for the PDT of cancer.

The amphiphilic character of potential photosensitisers and water-solubility designed for PDT applications is crucial, especially for an efficient cell uptake. In the case of phthalocyanines, this is provided by the concomitant substitution of the macrocycle with hydrophilic and hydrophobic substituents.

The known high PDT efficiency of the adjacent disulfonated aluminum phthalocyanine was attributed to its amphiphilicity and lead to the design and synthesis of AB₃ type asymmetric phthalocyanine derivatives, with variations of the amphiphilic balance of the molecules [Cauchon et al. 2005].

On another hand, works from our group evidenced the photodynamic potential of tetranonperipheral glycerol Zn(II) phthalocyanine [Zorlu et al. 2009].

The molecules designed for the master thesis are Zn(II) phthalocyanines of AB₃ type, with three glycerol units in non peripheral position and an alkoxy chain of various length and position. In this thesis six compounds have been prepared and their structures fully characterized.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında, bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, gerekli olan her türlü imkânı sağlayan tez danışmanım, değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Fabienne DUMOULİN'e teşekkür ederim.

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümündeki gerektiği her anda deneyim ve düşüncelerini sunan değerli hocalarım Prof. Dr. Vefa AHSEN'e, Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e, ayrıca çalışmalarım süresince bana anlayış gösteren ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Akademik kariyerimin her aşamasında maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime en içten dileklerle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEMALAR DİZİNİ	xvi
SPEKTRUMLAR DİZİNİ	xvii
 1. GİRİŞ	 1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Fotodinamik Terapi	3
2.1.1. Tarihsel Gelişimi	4
2.1.2. Fotodinamik Terapi Mekanizması	5
2.1.3. PDT Uygulamaları İçin Kullanılan Fotosensitizer	8
2.1.3.1. Fotodinamik Terapide İdeal Bir Fotosensitizer İçin Gereken Özellikler	8
2.1.3.2. Birinci Nesil Fotosensitizerler (Hematoporfirin ve Photofrin)	9
2.1.3.3. İkinci Nesil Fotosensitizerler	12
2.1.3.4. Üçüncü Nesil Fotosensitizerler	13
2.1.3.5. Diğer fotosensitizerler	14
2.1.3.6. Klinikte kullanılan fotosensitizerler	15
2.2. Ftalosiyanınların Kuramsal Temelleri	15
2.2.1. Ftalosiyanınların Tanımı ve Tarihçesi	15
2.2.2. Ftalosiyanınların Adlandırılması	17
2.2.3. Ftalosiyanınların Numaralandırılması	18
2.2.4. Ftalosiyanınlarında Genel Süstitüsyon Şekilleri	18
2.2.5. Ftalosiyanınların Genel Sentez metodları	20

2.2.5.1. Başlangıç Ftalonitrillerin Sentez Metodları	20
2.2.5.2. Simetrik Ftalosiyenin Sentez Metodları	21
2.2.5.3. AB ₃ Asimetrik Ftalosiyenin Sentez Metodları	22
2.2.5.3.1. AB ₃ Asimetrik Ftalosiyenin İstatistiksel Metodla Sentez Yöntemleri	23
2.2.5.3.2. Asimetrik AB ₃ Ftalosiyenin Sentezi İçin Selektif SubPcs Metodu	25
2.2.6. Ftalosiyenin Özellikleri	26
2.2.6.1. Agregasyon Özellikleri	26
2.2.6.1.1. Ftalosiyenin Yapısından Kaynaklanan Agregasyon Etkileri	28
2.2.6.1.2. Agregasyona Sebeb Olan Dış Etkileri	29
2.2.6.2. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri	30
2.2.6.2.1. UV Absorbsiyon Özellikleri	30
2.2.6.2.2. Singlet/Triplet Uyarılmış Durumların Jablonski Diyagramı ile Tanımı	32
2.2.6.2.3. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü	33
2.2.6.2.4. Singlet Oksijen Oluşumu	34
2.2.6.2.5. Işıkla Bozunma Prosesi	35
2.2.7. Ftalosiyenin Uygulama Alanları	37
3. HEDEFLenen MOLEKÜLLERİN TASARIMI	38
3.1. Sülfonat Süstitüe Ftalosiyenler Üzerinde PDT Aktivitesi İçin Amfifilik Karakterin Önemi	39
3.1.1. Sülfonat Süstitüe Fftalosiyenlerin Tarihsel Gelişimi	39
3.1.2. Amfifilik Sülfonat Süstitüe Ftalosiyenlerin Bu Tez Çalışması İçin Katkıda Bulunduğu Sonuçlar	42
3.2. Gliserol Ftalosiyenlerle İlgili Yapılan Çalışmalar	42
3.2.1. Grubumuz Tarafından Konuyla İlgili Yapılan Çalışmalar	42
3.2.2. Hidrofilik Gliserol Süstitüe Fftalosiyenlerin Bu Tez Çalışması İçin Katkıda Bulunduğu Sonuçlar	44
3.3. Hedef Moleküllerin Tasarımı	45
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	47
4.1. Sentez Stratejisi	47
4.2. Sentez Ve Karakterizasyonu	51

4.2.1. Ftalonitrillerin Sentezi ve Karakterizasyonu	51
4.2.1.1. Sentez	51
4.2.1.2. FT-IR Karakterizasyonu	55
4.2.1.3. Kütle Karakterizasyonu	57
4.2.1.4. NMR Karakterizasyonu	59
4.2.2. Koruma gruplu (Solketal) Sübstitüe Alkoksi Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu	63
4.2.2.1. Sentez	63
4.2.2.2. FT-IR Karakterizasyonu	66
4.2.2.3. Kütle Karakterizasyonları	67
4.2.2.4. NMR Karakterizasyonları	69
4.2.2.5. UV-Vis Karakterizasyonu	72
5. DENEYSEL KISIM	76
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Numaralandırılması	76
5.2. Kullanılan Madde ve Aletler	79
5.3. Başlangıç Maddelerinin (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) ve Yeni Maddelerin (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) Sentezi	81
5.3.1. 3-Nitroftalimid (1) sentezi	81
5.3.2. 3-Nitroftalamid (2) sentezi	82
5.3.3. 3-Nitroftalonitril (3) sentezi	83
5.3.4. 4-Nitroftalimid (4) sentezi	84
5.3.5. 4-Nitroftalamid (5) sentezi	84
5.3.6. 4-Nitroftalonitril (6) sentezi	85
5.3.7. 3-((2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-yl)metoksi)ftalonitril (7) Sentezi	86
5.3.8. 4-(hekziloksi)-1,2-disiyanobenzen (8) Sentezi	87
5.3.9. 4-(dodesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (9) Sentezi	88
5.3.10. 4-(hekzadesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (10) Sentezi	89
5.3.11. 3-(hekziloksi)-1,2-disiyanobenzen (11) Sentezi	90
5.3.12. 3-(dodesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (12) Sentezi	91
5.3.13. 3-(hekzadesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (13) Sentezi	92
5.3.14. 14 Numaralı bileşiğin sentezi	93
5.3.15. 15 Numaralı bileşiğin sentezi	94
5.3.16. 16 Numaralı bileşiğin sentezi	95

5.3.17. 17 Numaralı bileşiğin sentezi	96
5.3.18. 18 Numaralı bileşiğin sentezi	98
5.3.19. 19 Numaralı bileşiğin sentezi	99
6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILARI VE SPEKTRUMLARI	101
6.1. 8 Bileşiğine Ait Spektrumlar	101
6.2. 9 Bileşiğine Ait Spektrumlar	103
6.3. 10 Bileşiğine Ait Spektrumlar	105
6.4. 11 Bileşiğine Ait Spektrumlar	107
6.5. 12 Bileşiğine Ait Spektrumlar	109
6.6. 13 Bileşiğine Ait Spektrumlar	111
6.7. 14 Bileşiğine Ait Spektrumlar	113
6.8. 15 Bileşiğine Ait Spektrumlar	115
6.9. 16 Bileşiğine Ait Spektrumlar	117
6.10. 17 Bileşiğine Ait Spektrumlar	119
6.11. 18 Bileşiğine Ait Spektrumlar	121
6.12. 19 Bileşiğine Ait Spektrumlar	123
7. SONUÇ	125
KAYNAKLAR DİZİNİ	127
ÖZGEÇMİŞ	130

SİMGELER VE KISALTMALAR

Pc	Ftalosiyanin
PcH ₂	Metalsiz ftalosiyenin
PcM	Metalli ftalosiyenin
SubPc	Subftalosiyenin
DMAE	Dimetilaminoetanol
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Eşleşmemiş Moleküler orbital)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En Yüksek Eşleşmemiş Moleküler Orbital)
UV/Vis.	Ultraviyole/Visible
FT-IR	Fourier Transform Infrared
ES	Electron Spray
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
DMF	Dimetilformamit
EtOH	Etanol
ISC	Intersystem Crossing (Sistemler Arası Geçiş)
DMSO	Dimetilsülfoksit
DCM	Diklorometan
LD90 / LD50	Lethal Dose
HT-29	Human Colon Adenocarcinoma
ΦF	Floresans Kuantum Verimi
ΦΔ	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
Φd	Fotobozunma Kuantum Verimi
τF	Floresans Ömrü (lifetime)
PDT	Fotodinamik Terapi
IC	Internal Conversion (İç Dönüşüm)
EC	External Conversion (Dış Dönüşüm)
NIR	Near Infrared Region (Yakın Infrared Bölgesi)
A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
IR	Infrared Region (Infrared Bölgesi)
FDA	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Yönetimi)
HpD	Hematoporphyrin

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. PDT İçin Gerekli Üç Önemli Parametre	3
2.2. Fotodinamik Terapinin Tarihsel Gelişimi	5
2.3. Jablonski Diyagramı	7
2.4. Porfirin Sodyum Yapısı	9
2.5. Eter ve Ester Bağlı Oligomerlerden Oluşan Photofrin® Yapısı	10
2.6. Hematoporfirinin Yapısı	11
2.7. Tetrafenilporfirin (TPP) ve Tetrasülfolanmış Porfirinin (TPPS ₄) Yapısı	11
2.8. Foscan, AlPcS ₃ ve AlPcS ₄ Yapısı	13
2.9. Fotodinamik Terapide Kullanılan Diğer Fotosensitizerler	14
2.10. Metalsiz (a), Metalli (b) Ftalosiyanın	16
2.11. Ftalosiyanınların Adlandırılması	17
2.12. Ftalosiyanınların Numaralandırılması	18
2.13. Metal Kompleksli Ftalosiyanınlar	22
2.14. AB ₃ Asimetrik Ftalosiyanınlar	22
2.15. İki Farklı Ftalonitrille Elde Edilebilen Altı Farklı Ftalosiyanın Sentezi	23
2.16. H ve J Agregatlar	27
2.17. Taç Eter Süstitüe Ftalosiyanın Monomeri (a), Dimeri (b), Trimeri (c), Oligomeri(d)'nin UV-Vis Spektrumları	28
2.18. PcH ₂ 'nin Kloroformda (11.10 ⁻⁶ M) Farklı Sıcaklıklarda Elektronik Absorpsiyon Spektrumu	29
2.19. Metalli ve Metalsiz Ftalosiyanınların Absorpsiyon Spektrumu	30
2.20. Jablonski Diyagramı	32
2.21. Kuantum Verimi Matematiksel Formülü	33
2.22. Singlet Oksijen Oluşum Reaksiyonları	35
3.1. Sülfonat Ftalosiyanınların Tarihsel Gelişimi	39
3.2. van Lier ve Arkadaşları Tarafından Gerçekleştirilen Çalışmalar	40
3.3. Periferel ve non periferel tetra gliserol ve galaktoz süstitüe ftalosiyanınlar	42
3.4. Galaktoz, Periferel ve Nonperiferel Gliserol Tetra Süstitüe Ftalosiyanınların Elektronik Absorpsiyon Spektrumları ve HT-29 Hücreleri Üzerindeki	

Fotodinamik Etkileri	44
3.5. Hedef Molekül Tasarımına Fikir Veren Çalışmalar ve Tasarımı	45
3.6. Çalışmanın Ana Hedef Sentezi Olan Gliserol Alkoksi Sübstitüe Ftalosiyaninler	46
3.7. Hedef Molekül Yapısı	47
4.1. Tek Basamakta İstatistiksel Asimetrik Ftalosiyanin Sentezi	48
4.2. İki Basamakta Subftalosiyanin Yöntemiyle AB ₃ Ftalosiyanin Sentezi	49
4.3. Sentez Stratejisi	50
4.4. Periferel ve Nonperiferel Alkoksi Ftalonitrillerdeki Erime Noktalarının Zincir Uzunlukları İle Değişimi	54
4.5. 8 (üstteki) ve 11 (alttaki) Numaralı Bileşiğin FT-IR Spektrumu	55
4.6. 11 ve 13 numaralı Alkoksi Ftalonitrillerin FT-IR Spektrumlarının Karşılaştırılması	56
4.7. 10 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	57
4.8. 8 , 9 ve 10 Numaralı Periferel Alkoksi Ftalonitrillerin ¹ H NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması	60
4.9. Altı Karbonlu Periferel ve Nonperiferel Alkoksi Ftalonitrillerin ¹ H NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması	61
4.10. 8 , 11 ve 13 Numaralı Alkoksi Ftalonitrillerin ¹³ C NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması	62
4.11. Periferel ve Nonperiferel Solketal Sübstitüe Alkoksi Ftalosiyaninler	63
4.12. 14 Bileşiğin FT-IR Spektrumu	66
4.13. 8 ve 14 Numaralı Bileşiklerinin FT-IR Karşılaştırılması	67
4.14. 16 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	68
4.15. 14 ve 17 Numaralı Solketal Sübstitüe Ftalosiyaninlerin ¹³ C NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması	69
4.16. 14 ve 17 Numaralı Solketal Sübstitüe Ftalosiyaninlerin ¹³ C NMR Spektrumlarının (aromatik bölgesi) Karşılaştırılması	70
4.17. 14 ve 17 Numaralı Solketal Sübstitüe Ftalosiyaninlerin ¹³ C NMR Spektrumlarının (yüksek alanda) Karşılaştırılması	70
4.18. 14 ve 17 Numaralı Solketal Sübstitüe Ftalosiyaninlerin ¹ H NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması	71
4.19. Tüm ftalosiyanin Bileşiklerinin DMSO İçerisinde 4.10-6 M	73

Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları

4.20. 14 ve 17 Bileşiklerinin DMSO İçerisinde 4.10^{-6} M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları	74
4.21. 15 ve 18 Bileşiklerinin DMSO İçerisinde 4.10^{-6} M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları.	74
4.22. 16 ve 19 Bileşiklerinin DMSO İçerisinde 4.10^{-6} M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları	75

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Klinik PDT Uygulamalarında Kullanılan Fotosensitizerler	15
2.2.1. Ürün Karışımlarının İstatiksel Metotla Hesaplanan Nisbi Miktarları	25
3.1. Alkinil Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Hücre Alımı ve LD ₅₀ LD ₉₀ Değerleri	41
4.1. Alkoksü Sübstitüe Ftalonitrillerin Verim Değerleri	53
4.2. Alkoksü Sübstitüe Ftalonitrillerin Erime Noktaları Değerleri	53
4.3. Ftalonitril Bileşikleri (8, 9 ve 10) İçin Hesaplanan ve Bulunan Molekül İyon Pikleri	58
4.4. Asimetrik Solketal Sübstitüe Alkoksü Ftalosiyeninlerin Verim Değerleri	65
4.5. Periferik ve Nonperiferik Solketal Sübstitüe Alkoksü Ftalosiyenin Bileşiklerinin Kütle Değerleri	68
4.6. Tüm Solketal Sübstitüe Ftalosiyenin Bileşiklerinin DMSO İçerisinde Dalgaboyu (nm), log ε Değerleri	73
5.1. Sentezlerde, Ayırma ve Saflaştırma İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	79
5.2. Yapı Aydınlatma ve Sentez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar	80

ŞEMALAR DİZİNİ

<u>Sema</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ftalosiyenin Genel Süstitüsyon Şekilleri	19
2.2. Ftalonitrillerin Genel Sentez Metodları	21
2.3. Ftalosiyenin Sentez Metodları	21
2.4. Subftalosiyenin Kullanarak Asimetrik Pc Sentezi	26
2.5. Pc Bileşiğinin Fotobozunması (Photodegradation)	36
4.1. Periferel Süstitüe Ftalonitril (4, 5, 6) ve Alkoksil Ftalonitril (8, 9, 10) Sentezleri.	51
4.2. Nonperiferel Süstitüe Ftalonitril (1, 2, 3), Solketal Ftalonitril (7) ve Alkoksil Ftalonitrillerin (11, 12, 13) Sentezleri.	52
4.3. Spektrumları Yorumlarken Göz önünde Bulundurulan Parametreler	59
4.4. Asimetrik Ftalosiyenin İstatistiksel Metod ile Sentezi	64
4.5. Solketal Süstitüe Ftalosiyenin UV-Vis Spektrumlarının Yorumlanmasında Dikkat Edilecek Hususlar	72

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

<u>Spektrum</u>	<u>Sayfa</u>
6.1. 8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	101
6.2. 8 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	101
6.3. 8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	102
6.4. 8 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	102
6.5. 9 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	103
6.6. 9 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	103
6.7. 9 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	104
6.8. 9 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	104
6.9. 10 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	105
6.10. 10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	105
6.11. 10 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	106
6.12. 10 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	106
6.13. 11 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	107
6.14. 11 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	107
6.15. 11 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	108
6.16. 11 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	108
6.17. 12 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	109
6.18. 12 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	109
6.19. 12 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	110
6.20. 12 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrum	110
6.21. 13 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	111
6.22. 13 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu Spektrumu	111
6.23. 13 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	112
6.24. 13 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	112
6.25. 14 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	113
6.26. 14 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	113
6.27. 14 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	114
6.28. 14 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	114
6.29. 14 Bileşiğinin DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen	

UV-Vis Spektrumu	114
6.30. 15 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	115
6.31. 15 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	115
6.32. 15 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	116
6.33. 15 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	116
6.34. 15 Bileşiğinin DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen	
UV-Vis Spektrumu	116
6.35. 16 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	117
6.36. 16 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	117
6.37. 16 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR	118
6.38. 16 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR	118
6.39. 16 Bileşiğinin DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen	
UV-Vis Spektrumu	118
6.40. 17 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	119
6.41. 17 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	119
6.42. 17 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR	120
6.43. 17 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR	120
6.44. 17 Bileşiğinin DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen	
UV-Vis Spektrumu	120
6.45. 18 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	121
6.46. 18 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	121
6.47. 18 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	122
6.48. 18 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	122
6.49. 18 Bileşiğinin DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen	
UV-Vis Spektrumu	122
6.50. 19 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu	123
6.51. 19 Numaralı Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	123
6.52. 19 Numaralı Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu	124
6.53. 19 Numaralı Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	124
6.54. 19 Bileşiğinin DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen	
UV-Vis Spektrumu	124

1. GİRİŞ

Günümüzde insanoğlunun karşı karşıya kaldığı en önemli sağlık problemlerinden birisi olan kanser, iç ve/veya dış etkenler sonucu farklılaşan hücrelerin kontrolsüzce çoğalması ile oluşmaktadır. Farklılaşmış hücrelerin oluşturduğu tümör kötü huylu ise tedaviden sonuç alınamaması halinde ölüm ile sonuçlanmaktadır. Her yıl yüz binlerce insan kanser nedeniyle hayatlarını kaybetmektedir. Günümüzde kanser tedavisinde ameliyat, kemoterapi ve ışın tedavisi olmak üzere üç temel tedavi yöntemi uygulanmaktadır. 1960'ların başında şekillenmeye başlayan Fotodinamik Terapi (PDT) yöntemi yan etkileri, uzun, ağrılı iyileşme süreçleri ve nüksetme riski taşıyan bu yöntemlere alternatif olarak geliştirilmiştir.

PDT yöntemi yan etkileri nispeten daha az olan kanser tedavi yöntemidir. PDT yöntemi, belirli bir dalga boyundaki ışığa duyarlı malzemelerin (fotosensitizer) tümörlü dokuda birikmesi ve fotosensitizerin uygun ışık ile uyarılarak tümörü yok etmesi ilkesine dayanmaktadır. Işıkla uyarılan fotosensitizer tepkimeler sonucunda aşırı reaktif ve toksik singlet oksijen açığa çıkarır. Singlet oksijen çevre dokulara zarar vermeden yalnızca biriktiği bölgedeki normal olmayan hücrelerin ölmesini sağlar.

PDT, A.B.D, Almanya, Japonya, İngiltere, Fransa, Hollanda, Kanada gibi birçok ülke sağlık kurumu tarafından birçok kanser tedavi uygulamaları için onaylanmıştır. PDT 1960'ların başında şekillenmeye başlamış, 1980'lerin başında Amerikan Yiyecek ve İlaç Kurulu'nun (Food and Drug Administration (FDA)) hematoporphyrin (HpD) türevi olan Photofrin isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesiyle birçok kanserin tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır [Zheng, 2005], [Partice, 2003], [Prasad, 2003].

PDT'de ışığa duyarlı malzemeler (fotosensitizer) olarak kullanılan bileşiklerden bir tanesi de ftalosiyanın bileşikleridir. Yüksek dalga boyunda (near IR) absorpsiyon yapmaları, yüksek triplet kuantum verimleri, triplet halde kalma

sürelerinin uzun olması ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle ftalosiyanin bileşikler PDT ile kanser tedavisinde kullanılabilecek hedef moleküllerdir [Rousseau et al. 1990].

Fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılan ideal bir fotosensitizlerin başlıca özelliklerinden biri amfifilik karaktere sahip olmalarıdır. Bu aranan özellikler ftalosiyaninler için makrosiklik halkaya hidrofilik ve hidrofobik grupların süstitüe edilmesiyle kazanılabilir. Ftalosiyanin grubumuz tarafından araştırmalarda solketal ve gliserol süstitüe gruplar nonperferal pozisyonlarında kullanıldığında ftalosiyanin halkasında hidrofilik karakterin arttığı görülmüştür.

Van der Lier tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise di adjacent türevinin ftalosiyanin bileşiğine amfifilik özellik kazandırmasının fark edilmesiyle, makrosiklik halka üzerinde amfifilik dengeyi yapı aktivite ilişkisi bakımından araştırmak için yeni AB₃ asimetrik ftalosiyanin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu sentezlerde farklı zincir uzunluğundaki alkil gruplar kullanılmıştır. Bu şekilde alkil gruplar kullanıldığında amfifilik karakterin arttığı gözlemlenmiştir.

Bu tez kapsamında ise “hedef molekül olarak” amfifilik AB₃ alkoksi süstitüe solketal ftalosiyanin türevleri incelenecektir. Alkoksi gruplar hidrofobik, solketal gruplar ise hidrofilik süstitüent olarak tasarlanmıştır. Solketal ve alkoksi süstitüentler kullanarak sentezini gerçekleştirdiğimiz AB₃ asimetrik ftalosiyanin bileşiklerinin, başta PDT’de fotosensitizer olmak üzere diğer biyomedikal alanlarda kullanılabiliirliği amaçlanmıştır.

Sentezlenen ürünler uygun yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra kütle spektrometresi, ¹³C NMR, ¹H NMR, FT-IR ve UV-Vis spektrofotometresi teknikleri ile incelendiler. Elde edilen sonuçlarla sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları aydınlatıldı ve özellikleri belirlendi.

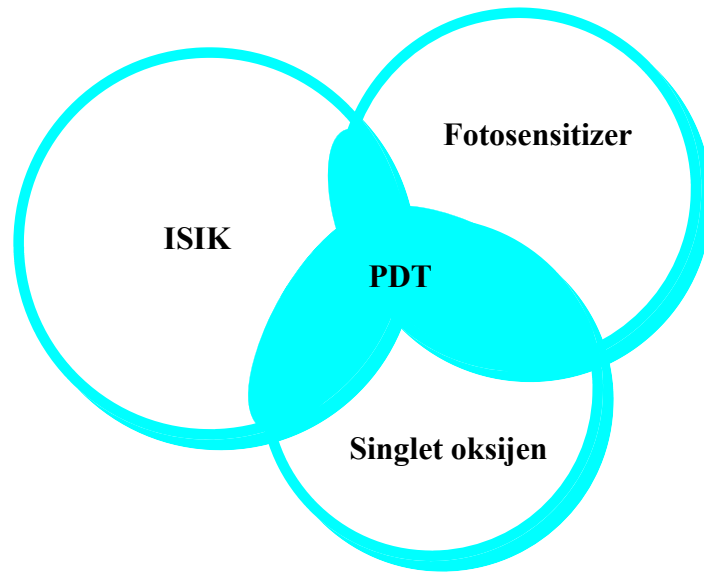
2. KURAMSAL TEMELLER

Bu bölümde fotodinamik terapi, kimya ve uygulama konularıyla bağlantılı olarak anlatılmıştır.

2.1. Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (PDT) klinikteki olumlu sonuçları, yan etkilerinin yok denecek kadar az olması ve uygulanabilirliğinin kolaylığı ile kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye alternatif bir kanser tedavisi yöntemidir.

PDT kanser tedavisi için bir seçenek sunmaktadır. Seçici olarak tümörün dokusunu yok eden, fotosensitizer olarak adlandırılan bir ilacın ve ışığın kombinasyonunu kullanır (Şekil 2.1) [Josefsen and Boyle, 2008].



Şekil 2.1. PDT İçin Gerekli Üç Önemli Parametre

Işık enerjisini termal bıçak oluşturmak için kullanan lazer ameliyatından farklı olarak ışık tarafından aktive edilen fotosensitizer, singlet oksijen (sitotoksik bir ajan) oluşturan bir kimyasal reaksiyona uğrar. İdeal bir fotosensitizer tümör dokusunun etrafına yerleşir, normal dokuya toksik olmaz, ışıkla aktive edildiğinde hem tümöre hem de tümör içeren normal dokulara yoğun bir şekilde nüfuz eder ve sitotoksik ajan üretiminde fotokimyasal olarak etkindir. Ne ışık ne de fotosensitizer

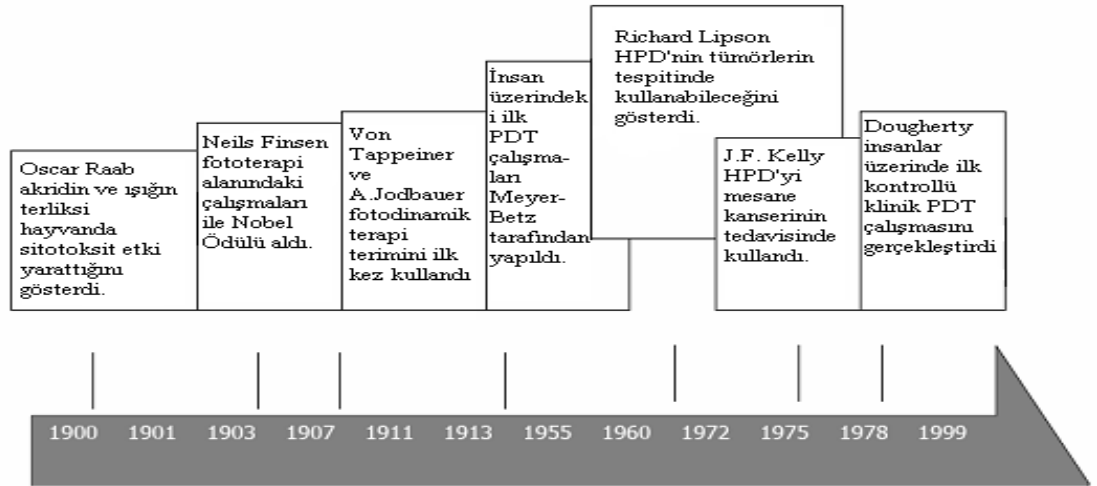
tek başına bir sitotoksik tür oluşturmaz. Bu nedenle ışık, fotosensitizer ve singlet oksijen PDT için olmazsa olmaz parametrelerdir.

2.1.1. Tarihsel Gelişimi

Ultraviyole (UV), görünür ya da görünüre yakın bölgedeki ışığın tedavi edici olarak kullanılır ve tüm uygulamalar fototerapi olarak adlandırılır.

Güneş ışığının sağlık üzerindeki etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Herodotus (M.Ö. 6. yy.) güneş ışığının kemik gelişimi üzerindeki etkisinden bahsederken, Hippocrates (M.Ö. 460-370) güneş ışığının kronik hastalıklar üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu savunmuştur. 19. yüzyılın sonlarında Finsen, kırmızı ışık kullanılarak çiçek hastalığını tedavi etmeyi başarmış, ayrıca kırmızı ışığın sivilcelerin cerahat toplamasını engellediğini göstermiştir. Güneşten elde ettiği UV ışığı kullanarak lupus vulgaris (deri tüberkülozu)'i tedavi etmeyi başaran Finsen, bu çalışmasıyla Nobel Ödülü almıştır. Günümüzden 100 yıl önce ışık ile bazı kimyasalların birlikte kullanımının hücre ölümünü tetiklediği görülmüştür. 1900 yılında Oscar Raab, akridinin uygun dalga boyunda ışığın maruz bırakılmış terliksi hayvanlarda methal etki yarattığını görmüştür [Tappeiner, 1900], [Raab, 1900].

1903 yılında ise von Tappeiner ve Jesionek cilt tümörlerini topikal olarak uygulanmış eosin ve beyaz ışık kullanarak tedavi etmeyi başarmışlardır (Şekil 2.2). Işık, ışığa duyarlı bir madde ve oksijen varlığında gerçekleşen kimyasal reaksiyonları ifade etmek üzere fotodinamik etki terimini ilk defa kullanan da von Tappeiner olmuştur [Jesionek et al.1905] .



Şekil 2.2. Fotodinamik Terapinin Tarihsel Gelişimi [Dolmans et al. 2003].

2.1.2. Fotodinamik Terapi Mekanizması

Fotodinamik Terapi, üç temel şeye gereksinim duyar. Bunlar fotosensitizer (PS), ışık ve oksijen olarak kabul edilir. PDT'nin temeli uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan PS tarafından başlatılan bazı fotokimyasal reaksiyonlardır. PDT sonucunda etkili bir biyolojik cevabın oluşabilmesi için serbest radikaller ve $^1O_2$ 'ye, dolayısıyla da oksijen (O_2)'ye ihtiyaç duyulur.

Jablonski diagramı incelendiğinde, Bir kromofor (Psen) ışık enerjisinden bir foton absorpsiyonu gerçekleştirirse, bir elektron kısa zaman aralığında yüksek enerjili moleküler orbitale (S_n) uyarılır. (S_n) moleküler orbital birçok titreşimsel alt moleküler orbitaller (S_n') içerir. Uyarılmış bir Psen alt moleküler orbitallere hızla enerji kaybederek internal conversion (IC) vasıtasıyla döner. Sonra çok hızlı bir şekilde temel enerji durumuna (S_0) yerleşir. Bu olay floresans (S_1-S_0) olayı olarak tanımlanır. Singlet uyarılmış durum (S_1) yaşam ömrü (10^{-9} - 10^{-6} s) dir.

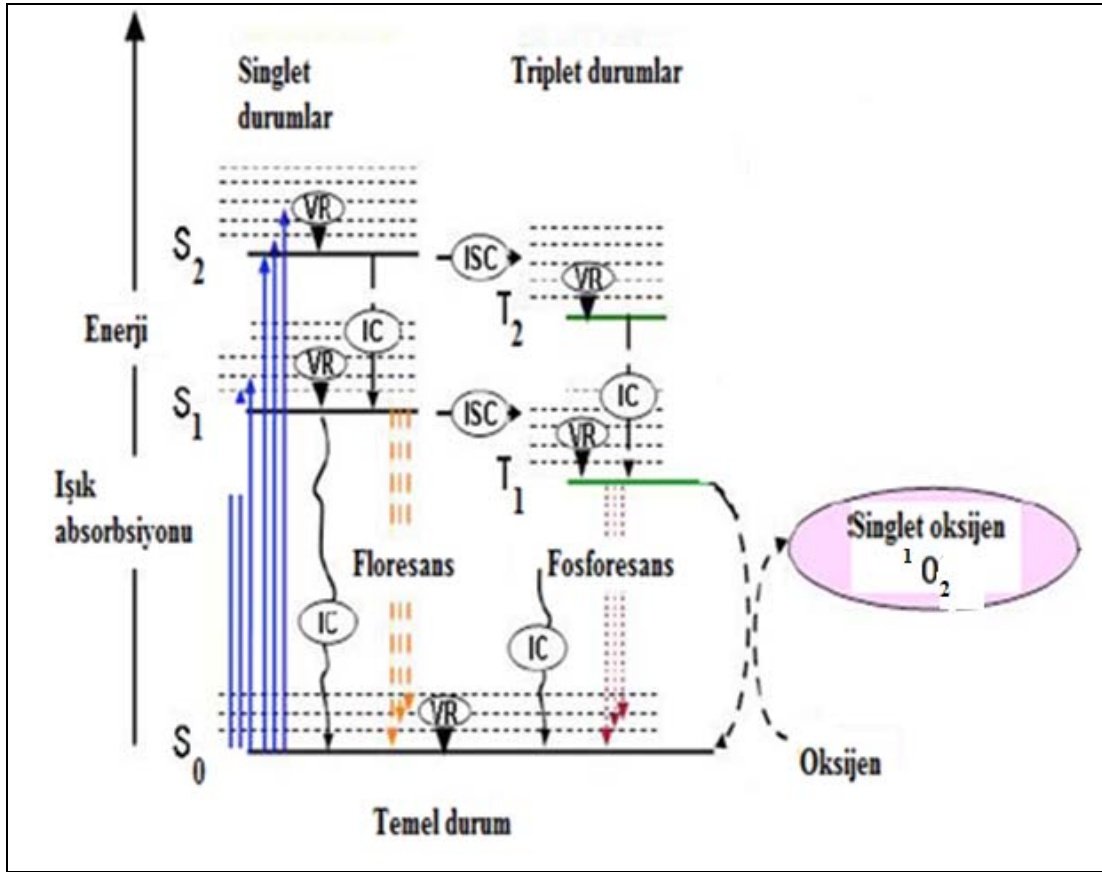
Bunun yanısıra bir singlet uyarılmış durum elektronu spin değiştirerek daha düşük enerjili ilk triplet uyarılmış (T_1) durumuna intersistem crossing (ISC) aracılığıyla geçebilir. Bu uyarılmış elektron ise tekrar ikinci bir spin değişimi

yaparak temel enerji düzeyine (S_0) iner. Bu olaya da fosforesans ($T_1.S_0$) denir [Josefsen and Boyle, 2008].

Molekölün ısı veya floresans oluşumu ile temel hale dönmesi, nanosaniyeler ile ifade edilebilecek kısa zamanlı bir olaydır. Potansiyel bir PS ise absorbe ettiği enerjiyi daha uzun bir süre (mikro ya da milisaniye düzeyinde) korumalıdır. Böyle bir molekülde uyarılmış elektron, dönüş yönünü (spin) değiştirir. Elektronun dönüş yönünü değiştirmesi sistemler arası geçiş ISC (intersystem crossing) olarak adlandırılır. Uyarılmış haldeki PS için ise üçlü durum (triplet state) halindedir denir. Üçlü durumdaki PS, enerjisini bir substrat moleküle transfer edebilir ve böylelikle temel hale dönebilir. Kuantum mekaniğine göre, doğrudan ışık enerjisiyle uyarılamayacak olan substrat molekül (genellikle oksijen), PS tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Başka bir deyişle PS, ışık enerjisini oksijene transfer eder ve sonunda yağ ve protein gibi hücre içi yapılara hasar veren ROS (reactive oxygen species) oluşumuna neden olan bir katalizör gibi çalışır. Bu olaylar sonunda temel hale dönen PS, yeni bir fotonu absorbe etmeye hazırdır ancak çoğunlukla ROS tarafından değişime ya da yıkıma uğrar. PS ve ROS etkileşimi sonucu bazı fotokimyasal ürünler oluşabileceği gibi PS'in ışığa karşı hassaslığını kaybetmesi ya da floresansta azalma (photobleaching) mümkündür.

ROS oluşumu elektron transferi reaksiyonları (Tip I reaksiyonları) ya da enerji transfer reaksiyonları (Tip II reaksiyonları) ile gerçekleşebilir (Şekil 2.3). Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki PS'nin sahip olduğu hidrojen atomunu, hücrel bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidroksi ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler oluşturur. PDT'de kullanılan pek çok PS ise etkisini çoğunlukla bir ROS olan $^1O_2$ üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki PS enerjisini doğrudan moleküler oksijene (O_2) verir ve $^1O_2$ oluşmasına neden olur. O_2 'nin elektronik olarak uyarılmış hali olan $^1O_2$, biyomolekülleri oksitleyerek hücrel hasara neden olur [Josefsen and Boyle, 2008].

Işıkla etkileşen bir fotosensitizer enerjisini moleküler oksijene iletir. Moleküler oksijen ise aldığı enerji ile singlet oksijene uyarılır ve böylece tümör hücrelerine öldürücü etki yaparak fotodinamik etki gerçekleştirilir.



Şekil 2.3. Jablonski Diyagramı [Verhille et al. 2010].

2.1.3. Fotodinamik Terapi İçin Kullanılan Fotosensitizerler

2.1.3.1. Fotodinamik Terapide İdeal Bir Fotosensitizer İçin Gereken Özellikler

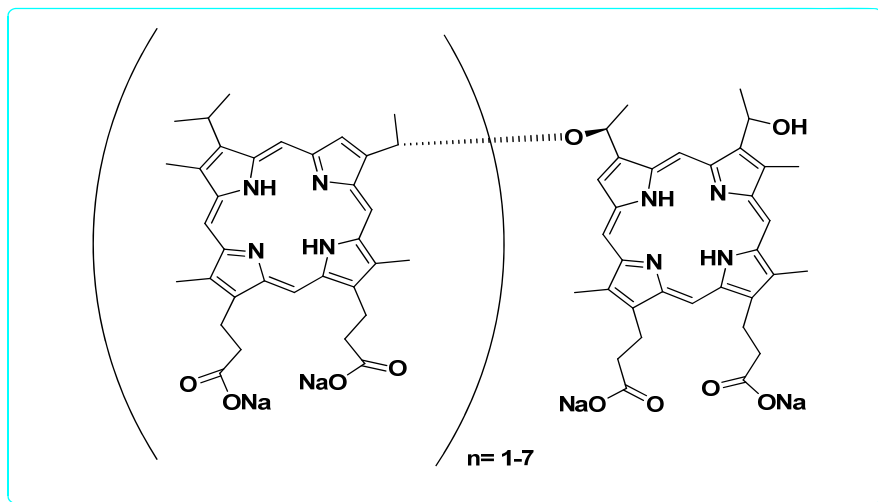
İdeal bir fotosensitizerin PDT’de kullanılabilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir: (Bu sıralama [Josefsen and Boyle, 2008]’e göre listelenmiştir).

1. Kırmızı ve yakın kırmızı ötesi elektromanyetik spektrumda (600-850 nm) güçlü absorpsiyon vermesi gerekir. Bu şekilde ışık daha derin içteki dokular tarafından nüfuz edilebilir.
2. Singlet oksijen ve diğer ROS üretimlerinde etkili olmalıdır.
3. Uygun fotofiziksel karakteristik özelliklere sahip olmalıdır.
4. Triplet durum yüksek kuantum verimi $\phi_T \geq 0.5$ olmalıdır; örnek hematoporfirin için $\phi_T = 0.83$, $\phi_T = 0.65$ olarak ölçülmüştür. Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanan kuantum verimi genellikle 1’den küçüktür.
5. Singlet oksijen kuantum verimi, teorik olarak oluşan singlet oksijen mol sayısının absorplanan fotonun mol sayısına oranıdır. Singlet oksijen kuantum verimi $\phi_\Delta \geq 0.5$ olmalıdır.
6. Yüksek triplet durum enerjisi $E \geq 94$ KJ/mol olmalıdır.
7. Hastalıklı hedef dokuya daha büyük yerleşim sergilemesi gerekir.
8. Tümörlü hücre ölümünden sonra vücuttan hızlı bir şekilde temizlenir atılır olmalıdır.
9. Bilinen ve sabit bir bileşim ile en iyi karakterize edilebilmelidir.
10. Kısa ve yüksek verimli, fazla miktarda reaksiyonlarda bile kolay dönüşebilen sentetik bir rotaya sahip olmalıdır.
11. Basit ve kararlı bir ilaç formulasyonuna sahip olmalıdır.

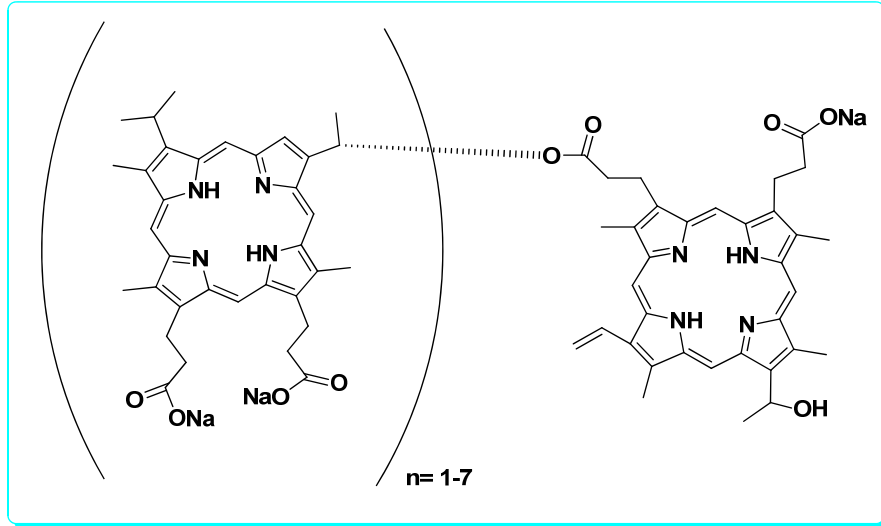
2.1.3.2. Birinci Nesil Fotosensitizerler (Hematoporfirin (Hp) ve Photofrin)

Farklı fotosensitizer bileşikler olmasına rağmen metilen blue rose bengal ve acridin gibi bileşikler PDT için singlet oksijen genaratorü olarak bilinir. Bu fotosensitizerlerin büyük çoğunluğu siklik tetrapirolikler ve yapısal türevleridir. Bunlar özellikle porfirin, klorin, bakterioklorin, gelişmiş porfirin ve ftalosiyanın türevleridir.

Porfirinler PDT fotosensitizerlerin ilk jenerasyonudur. PDT’de kullanılan ilk sensitizer hematomporfirin türevi ve onun saflaştırılmış fraksiyonu olan Photofrin ilacıdır (Şekil 2.4). Hematomporfirin türevleri (HpD), oligomer ve dimer karışımının bir kompleksini vermek üzere sülfirik asit ve asetik asit karışımları ile hematomporfirinin muamelesi ile oluşturulur. Oluşan karışım hematomporfirinin ester, eter içeren dimerik ve oligomerik fraksiyonun yanı sıra protoporfirin (Pp) hidroksietilvinildötöroporfirin (HVD) içermektedir (Şekil 2.5). Hematomporfirin türevlerinin % 45’i monomerik/dimerik ve % 55’i ise oligomerik bileşendir. Hp türevlerinin aktif bileşenlerinin ya dihematomporfineter ya da dihematomporfirinester (DHE) olduğuna inanılmaktadır. Bu fraksiyonun kısmen saflaştırılmasıyla porfirin sodyum veya photoprin olarak adlandırılan klinik PDT’de kullanılan ilk ticari ilaç elde edilmektedir [Sharman et al. 1999].

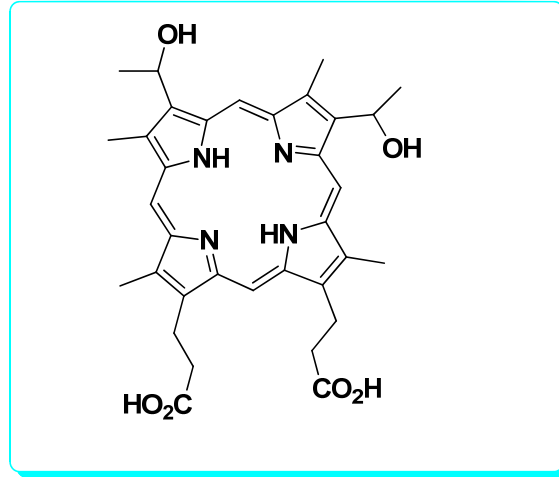


Şekil 2.4. Porfirin Sodyum Yapısı



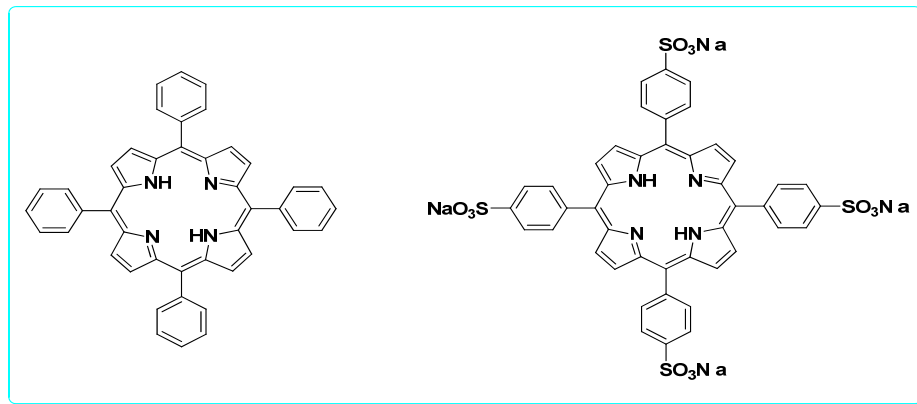
Şekil 2.5. Eter ve Ester Bağlı Oligomerlerden Oluşan Photofrin® Yapısı

Porfirinler ideal özelliklerinin yanında bazı dezavantajlara sahiptir. Tedavide düşük toksisiteye sahip HpD (Şekil 2.6.), tümör kütesinde seçici olarak kalıcılık göstermesine rağmen porfirinlerin komplekslerinin bir karışımından ibarettir. Bu bileşim farklı preparasyonlar ve depolama süresi ile çeşitlidir. Komplekslerin karışımı ile klinik olarak yapılan çalışmanın dezavantajı farklı çevrelerde biyolojik etkiyi değiştiren farklı büyüklüklerde HpD'nin agregasyonu olabilir. Diğer bir dezavantajı ise HpD'nin kırmızı ışığı zayıf olarak absorblamasıdır. İlave bir zorluk da PDT için HpD alan hastaların gün ışığına karşı olan fotosensitif reaksiyonlardan acı çekmeleridir. Nedeni ise deride kabul edilebilir bir miktarda fotosensitizerin kalması ve HpD tarafından görünür ışığın çoğunu soğurmasıdır [Bellnier and Dougherty, 1996], [Sternberg et al. 1998].



Şekil 2.6. Hematoporfirin (HpD) Yapısı [Bellnier and Dougherty, 1996], [Sternberg et al. 1998].

Tetrafenilporfirin (TPP) 660 nm de absorpsiyona sahip, çözünürlük problemi dışında etkin singlet oksijen üretir. Bunların absorpsiyonu 20-25 nm kırmızıya kaymış, izomerler arasındaki fotosensitivite ve etkiye büyük farklılıklar olmuştur. TPP'nin sülfolanmasıyla elde edilen tetrafenilsülfolanmış porfirinler de (TPPS₄) mükemmel bir şekilde singlet oksijen üretmektedir. Suda iyi çözünmesinden dolayı etkili bir şekilde tümörlere yerleşir. Sülfonasyon derecesi yerleşme yerini ve tercih edilen taşıyıcı plasma proteinini etkiler. Mono- ve di-sülfonatların düşük yoğunluktaki lipoproteinlere (LDL) ve yüksek yoğunluktaki lipoproteinlere (HLD) bağlı oldukları, tri ve tetra sülfonatlar ise albümin proteinlerini tercih ettikleri bulunmuştur [Kessel et al. 1987], [Sema et al. 1981] (Şekil 2.7).

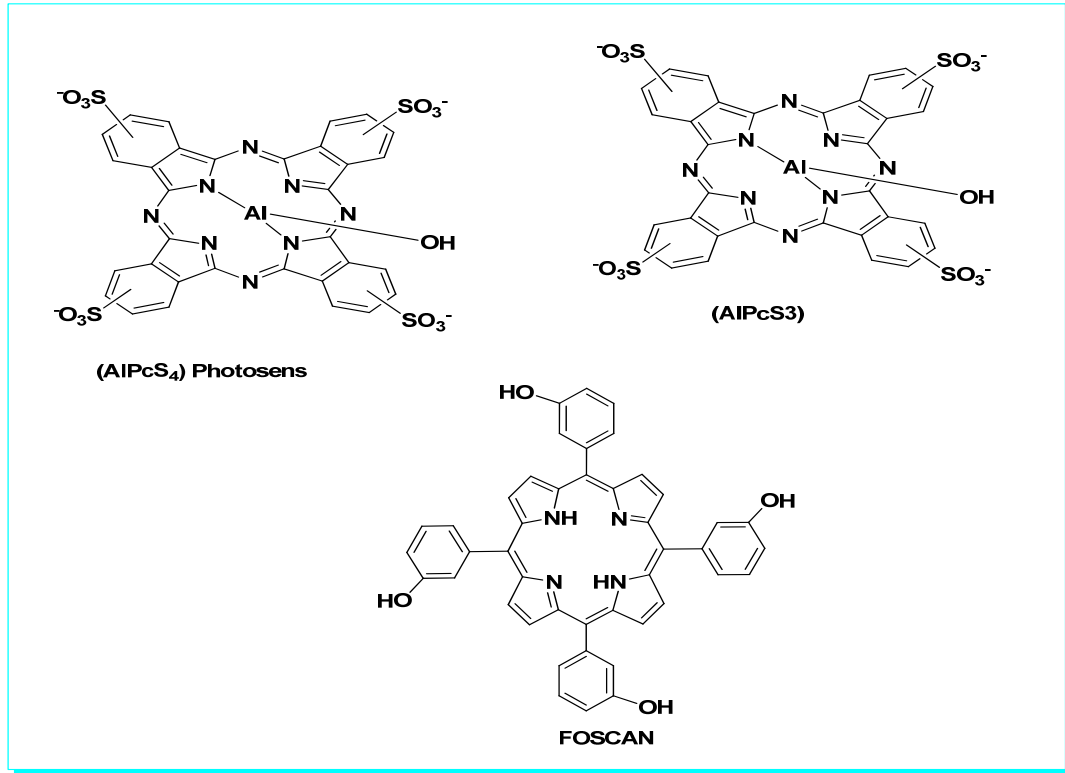


Şekil 2.7. Tetrafenilporfirin (TPP) ve Tetrasülfolanmış Porfirinin Yapısı (TPPS₄) [Kessel et al. 1987], [Sema et al. 1981].

2.1.3.3. İkinci Nesil Fotosensitizerler

Birinci nesil fotosensitizer hematoporfirin ve fotofirinlerin 630nm de zayıf absorpsiyon vermesi ve deri hassasiyeti olması gibi büyük major dezavantajlara sahip olması fotosensitizerlerin daha geniş tedavi uygulamalarında kullanılmasını düşürmüştür. Ama birinci nesil fotosensitizerlerin bu dezavantajlarını azaltmak için 2. nesil fotosensitizerlerin gelişimi başladı ve PDT'nin gelişimine olanak sağladı. İkinci ve üçüncü nesil fotosensitizerlerin hedeflenen dokuya (tümör dokusu v.b.) karşı seçici olması, yüksek dalga boyunda absorpsiyona sahip olması; böylelikle daha derinlerde olması, yüksek dalga boyunda molar absorpsiyonunun yüksek olması özellikleri ile PDT uygulamaları için kullanışlıdır [Atilla et al. 2007].

Yeni fotosensitizerler bu şekilde daha önceki dezavantajları ortadan kaldırmak için yapılmakta ve bu yönde çalışmalar devam etmektedir. İkinci nesil fotosensitizerler modifiye edilmiş porfirinler, klorinler, bakterioklorinler, ftalosiyeninler, naftalosiyeninler ve purpirinlerdir. Klinik PDT uygulamalarında kullanılan fotosensitizerler (5- Aminolaevunic asid (ala), Verteporfirin, Purlytin, Foscan (Şekil 2.8), Lute, Atmpn, Çinko Pc, Naftalosiyenin olarak örnek verilebilir (Tablo 2.1). Fotosensitizerin biyolojik dağılımı, hücreye alınımı ve etkinliği hidrofilik grupların sayısına bağlıdır. Alüminyum ftalosiyenin serilerinde ise, iki sülfonat grubuna sahip $AlPcS_2$ $AlPcS_3$ 'den daha iyi alınımlı ve fototoksikite göstermektedir. Üç sülfonat gruplu $AlPcS_3$, dört sülfonat gruplu $AlPcS_4$ 'den daha iyi alınımlı ve fototoksikite gösterirler [Josefsen and Boyle, 2008], [Boyle et al. 1992]. (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Foscan, AlPcS₃ ve AlPcS₄ Yapısı[Josefsen and Boyle, 2008], [Boyle et al. 1992].

2.1.3.4. Üçüncü Nesil Fotosensitizerler

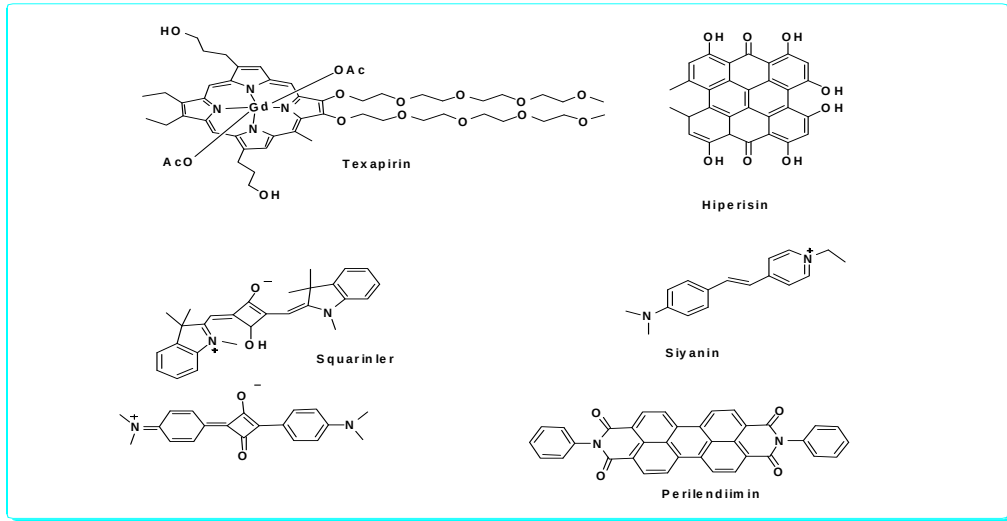
Birçok fotosensitizerin damar içi taşımını direkt olarak kan akımına taşınmasını sağlayan fizyolojik PH'da ve sulu ortamda çok az çözünürlüğü vardır. Bu sebeble fotosensitizerleri hastalıklı hücre içine taşımayı sağlayacak bir taşıma modeli olsaydı avantajlı olabilirdi.

Son zamanlardaki çalışmalar fotosensitizerlerin hücre içi alımını sağlamak için daha seçici ve spesifik sistemlerin dizaynı üzerinde olmaktadır. Potansiyel taşıyıcı araçlar olarak lipozom ve nanopartiküllerden yağ su emülsiyonlara kadar böyle birçok taşıma sistemi önerildi. Bu sistemlerin kullanımıyla PDT'nin bir sonucu olarak terepatik etkiyi artırabilir olmasına rağmen, taşıyıcı sistem singlet oksijen verimini kazara azaltabilir. Singlet oksijen taşıyıcı sistem dışına dağılıbilir. Bundan

dolayı hedeflenen singlet oksijen verimi elde edilemeyebilir. Taşıyıcı sistemin boyutu yeterince büyük olmalı ve tamamen fizyolojik araçta çözünmemelidir. Uyarılan ve tekrar uyarılan orandaki ışık tamamen absorbe edilmemeli ve ışık dağıtıcı önemli olmalıdır. Bu şekilde singlet oksijen verimi ister istemez azalır ve bu problemi ortadan kaldıracak alternatif taşıma sistemi bulunmalıdır. Vücutta bulunan antikorlar gibi alternatif taşıma sistemi olarak biyolojik aktif moleküllere doğrudan bağlanacak yeni üçüncü nesil fotosensitizerin tasarımı yapılması gerekir [Josefsen and Boyle, 2008].

2.1.3.5. Diğer Fotosensitizerler

Siyanin boyaları, hiperisin, squarinler, texapirinler, ksantanlar, perilendiimin boyaları fotodinamik terapide kullanılan diğer fotosensitizerlerdendir [Yükrük, 2005], [Killoran et al. 2002], [Wittmershaus et al. 2001], [Yogo et al. 2005] (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Fotodinamik Terapide Kullanılan Diğer Fotosensitizerler [Yükrük, 2005], [Killoran et al. 2002], [Wittmershaus et al. 2001], [Yogo et al. 2005].

2.1.3.6. Klinikte Kullanılan Fotosensitizerler

Tıbbi uygulamalarda son yıllarda birçok fotosensitizer kullanılmaktadır. Bunlar Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Klinik PDT Uygulamalarında Kullanılan Fotosensitizerler [Allison et al. 2004].

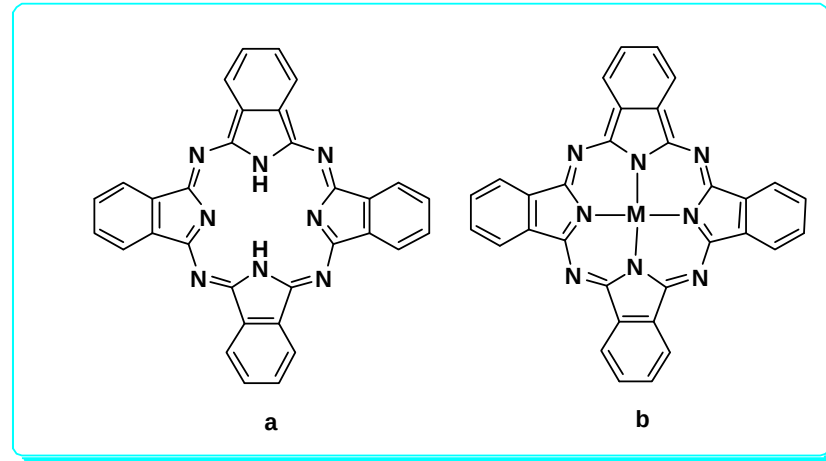
Table 1 Klinik PDT’de Kullanılan Fotosensitizerler			
platformu	ilaç adı	etken madde	üretici
Porphyrin	Photofrin®	HpD	Axcan Pharma, Inc.
Porphyrin	Levulan®	ALA	DUSA Pharmaceuticals, Inc.
Porphyrin	Metvix®	M-ALA	PhotoCure ASA
Porphyrin	Visudyne®	Vertiporfin	Novartis Pharmaceuticals
Texaphyrin	Antrin®	Lutexaphyrin	Pharmacylics
Chlorin	Foscan®	Temoporfin	Biolitec Pharma Ltd.
Chlorin	LS11	Talaporfin	Light Science
Chlorin	Photochlor	HPPH	RPCI
Dye	Photosens®	Phthalocyanine	General Physics Institute

2.2. Ftalosiyaninlerin Kuramsal Temelleri

2.2.1. Ftalosiyaninlerin Tanımı ve Tarihçesi

Son yıllarda kimya araştırmalarında önemli bir yer edinen ftalosiyaninler tetraazatetrabenzoporfirinler olarak adlandırılırlar. Ftalosiyaninlerin orijinal adı Yunanca’daki mineral yağı anlamındaki naphta ve koyu mavi anlamındaki cyanine kelimelerinin bileşiminden oluşmaktadır. Ftalosiyaninler ilk kez 1907’de Braun ve Tcherniac tarafından, South Metropolitan Gaz Company (Londra)’de asetik asit ve ftalimit’den orto-siyanobenzamid sentezi sırasında tesadüfen koyu renkli çözünmeyen bir yan ürün olarak elde edilmiştir [Braun and Tcherniac, 1907]. Aynı şekilde 1927 yılında Diesbach ve Von Der Weid tarafından o-dibromobenzenin piridinli ortamda bakır (I) siyanürle 200°C’de ısıtılması sırasında mavi renkli bir yan ürün olarak %23 verimle ftalosiyanin bileşiğini elde etmişler fakat yapısını aydınlatamamışlardır [Moser et al. 1983; De Diesbach and Weid, 1927].

Diesbach ve von der Weid sentezledikleri bu ftalosiyenin alkalilere, sülfürik aside ve ışığa karşı son derece dayanıklı olduğunu gözlemlediler. 1929–1933 yılları arasında Linstead ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar sonucunda ftalosiyenin yapısı aydınlatılmıştır [Linstead, 1934]. Ftalosiyeninler (Pc), 18 π -elektron sistemli düzlemsel makro halkalardır ve dört iminoizindolin biriminin kondenzasyonundan meydana gelirler (Şekil 2.10). Ftalosiyenin ligandı metallerin hemen hepsiyle koordine edilebilir. Kare düzlem ftalosiyenin halkasının koordinasyon sayısı dördtür. Ftalosiyeninlerin daha yüksek bir koordinasyon sayısını tercih eden metallerle birleşmesi karepiramit, tetrahedral ya da oktahedral yapılarla sonuçlanır.



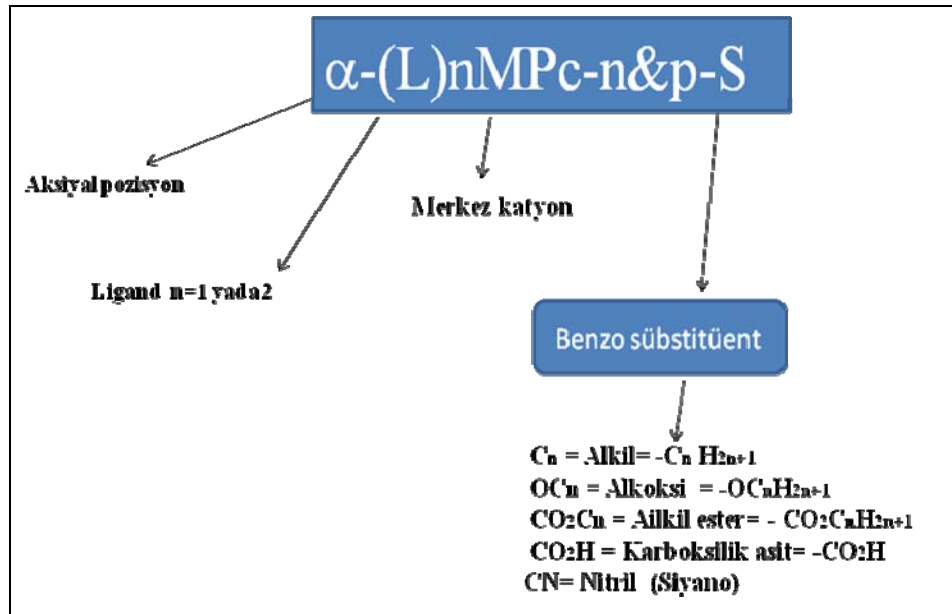
Şekil 2.10 Metalsız (a), Metalli (b) Ftalosiyenin

2.2.2. Ftalosiyeninlerin Adlandırılması

Ftalosiyeninlerin adlandırılması yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlere bağlı olarak adlandırmalar kolaylıkla yapılabilir (Şekil 2.11).

Bunları şöyle sınıflandırabiliriz:

1. Ftalosiyeninlerin süstitüe gruplarının okta veya tetra pozisyonlarında olduklarına bakılmalıdır.
2. Süstitüe grupların periferal veya non periferal pozisyonlarında olup olmadıklarına bakılmalıdır.
3. Metal barındıran bir yapıda ki ftalosiyenin eğer ligand varsa adlandırmada göz önünde bulundurulmalıdır



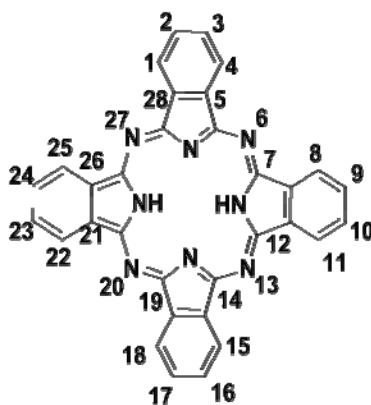
Şekil 2.11. Ftalosiyeninlerin Adlandırılması

2.2.3. Ftalosiyaninlerin Numaralandırılması

Ftalosiyaninleri adlandırma yaparken süstitüentlerin makrosiklik halkanın kaç no'lu karbonuna bağlandığını bilmek gerekir. Bu şekilde süstitüentlerin periferel, nonperiferel, tetra veya okta gibi süstitüent sayısını bilmemiz daha kolaylaşacaktır Şekil (2.12).

Süstitüentlerin numarası ve pozisyonları

tp =tetra periferel =2, 9 (10),16(17),23(24)
tnp =tetra nonperiferel =1 .8(11),15(18),22(25)
op =okta periferel =2,3,9,10,16,17,23,24
onp =okta nonperiferel =1,4,8,11,15,18,22,25

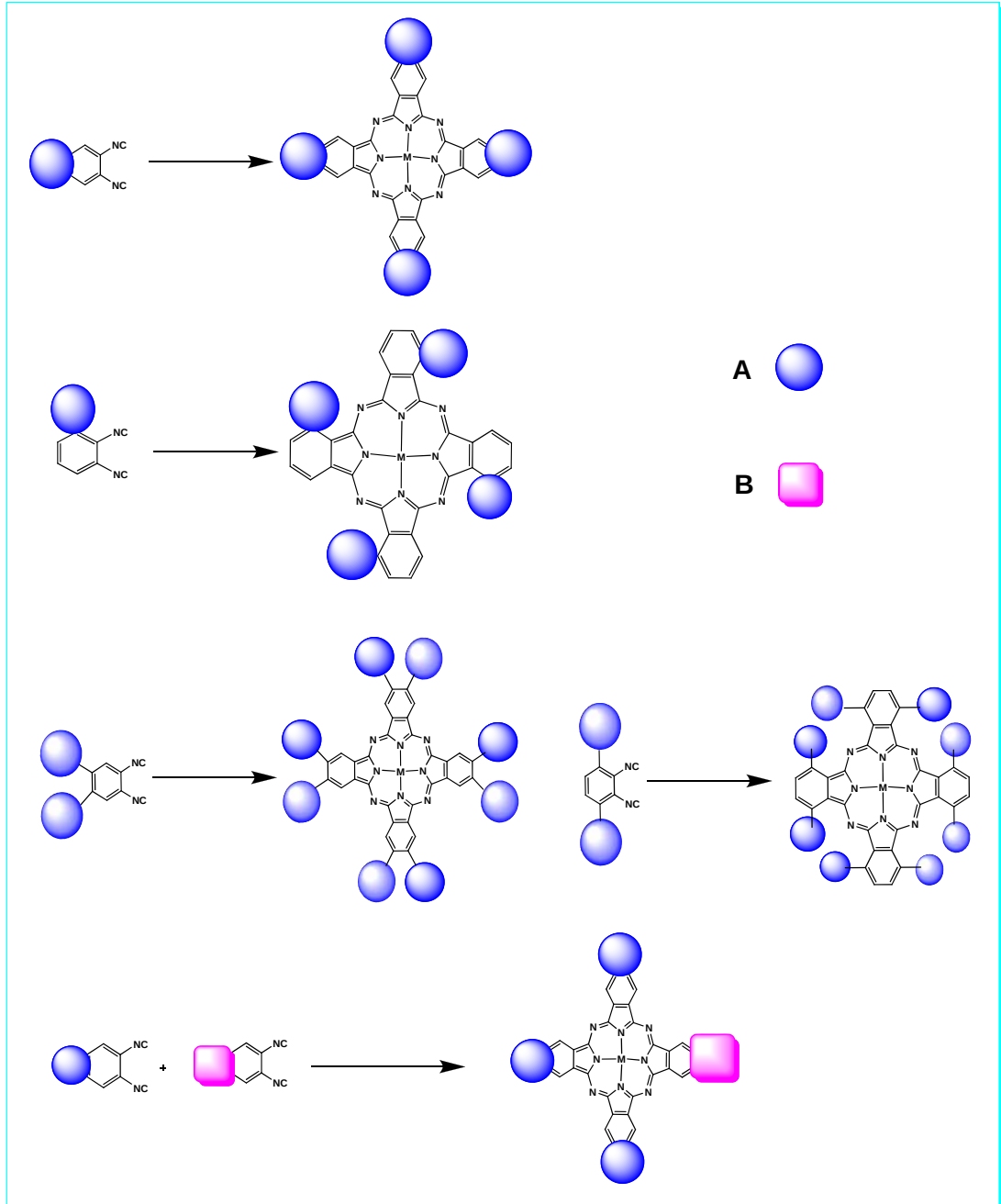


Şekil 2.12. Ftalosiyaninlerin Numaralandırılması

2.2.4. Ftalosiyaninlerin Genel Süstitüsyon Şekilleri

Ftalosiyanin sentezleri gerçekleştirilirken öncelikle istenilen makrosiklik halkanın pozisyonu, tetra, okta süstitüent sayısı ve nonperiferel ve periferel pozisyonları dikkate alınır ve uygun başlangıç ftalonitriller seçilerek sentezler gerçekleştirilir. En çok kullanılan başlangıç ftalonitriller; 3-nitroftalonitril, 4-

nitroftalonitril, 4,5-dikloroftalonitril kullanılarak simetrik, asimetrik, periferel ve nonperiferel, tetra ve okta süstitüe ftalosiyeninler sentezlenebilir (Şema 2.1).



Şema 2.1. Ftalosiyeninlerin Genel Süstitüsyon Şekilleri

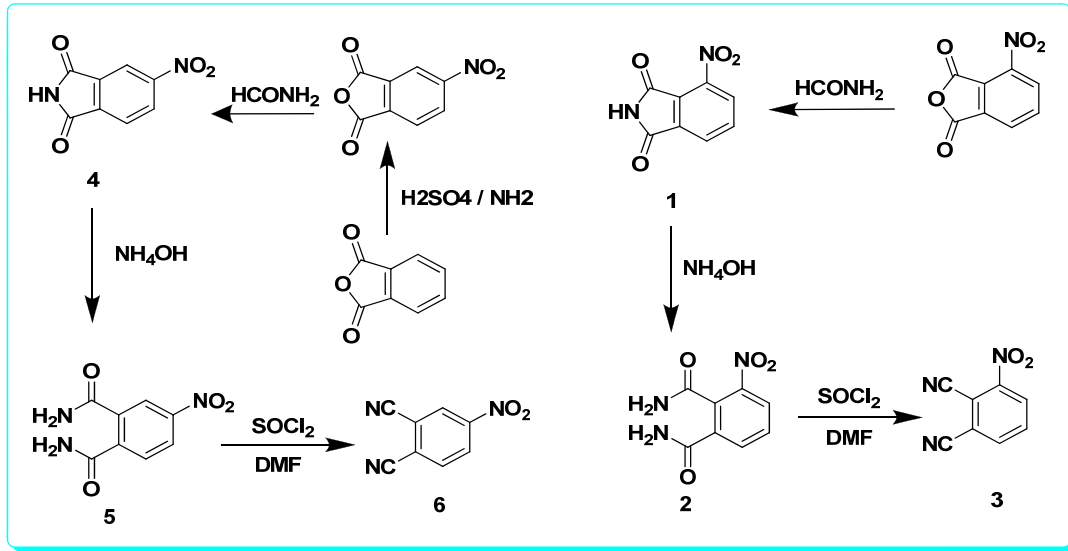
2.2.5. Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Metodları

Genel olarak ftalosiyanin bileşikleri ftalik asit, ftalik anhidrit, o-siyanobenzamid, ftalonitril, iziiminiindolin ya da 1,2-dibromobenzen türevlerinin yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içinde veya doğrudan ısıtmasıyla elde edilirler. Ftalosiyaninlerin periyodik tablodaki hemen her metalle kompleksleri sentezlenebilir. Örneğin bir metal tuzu varlığında ve genellikle yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içerisinde kullanılan metalin ftalosiyanin türevi elde edilir.

Ftalosiyaninlerin halka oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat bununla ilgili birçok mekanizma sunulmuştur. Ftalosiyaninler süstitüe gruplara göre simetrik, asimetrik ve yarı simetrik yapılara dönüştürülebilir. Bu sentezlerde ise süstitüe grupların miktarlarında istenen yapıya göre değişiklik yapılarak sağlanır.

2.2.5.1. Başlangıç Ftalonitrillerin Sentez Metodları

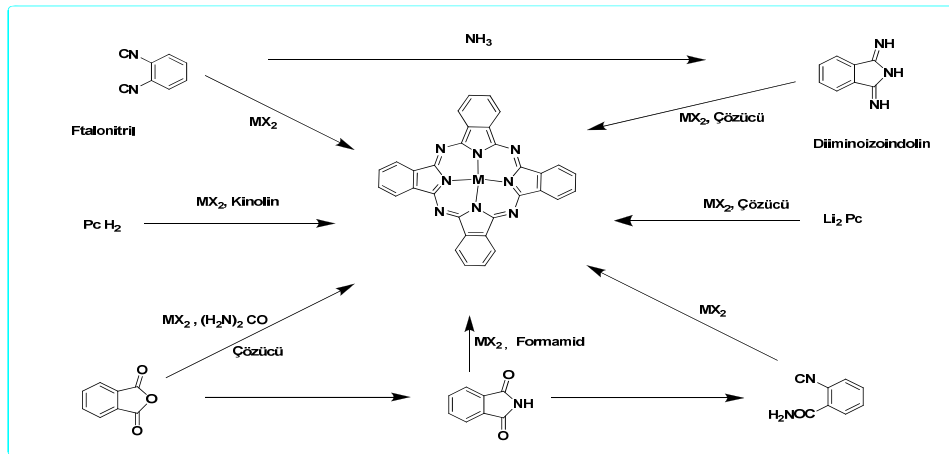
Ftalonitriller iki $-CN$ grubu içeren aromatik bileşiklerdir. Ftalosiyaninlerin sentezinde kullanımıyla daha da önem kazanmıştır. Ftalosiyaninlerin sentezleri için gerekli başlangıç ftalonitriller olarak 3-nitroftalonitril, 4-nitroftalonitrilin genel sentez metodları Şema 2.2’de verilmiştir.



Şema 2.2. Ftalonitrillerin Genel Sentez Metodları

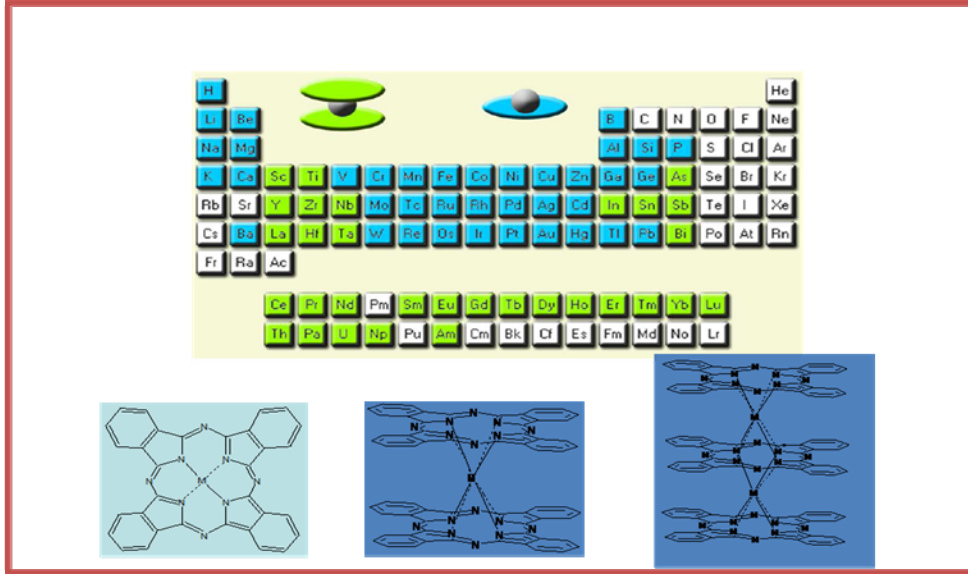
2.2.5.2. Simetrik Ftalosiyanın Sentez Metodları

Simetrik ftalosiyanın elde edilirken öncelikle seçilecek fonksiyonel grubu belirlemek gerekir. Bu belirlenen fonksiyonel grup ftalonitril ile süstitüe edilmesi gerekir. Bu süstitüe ftalonitril daha sonra bilinen tetramerizasyon metodu kullanılarak simetrik ftalosiyanın elde edilir (Şema 2.3).



Şema 2.3. Ftalosiyanın Sentez Metodları

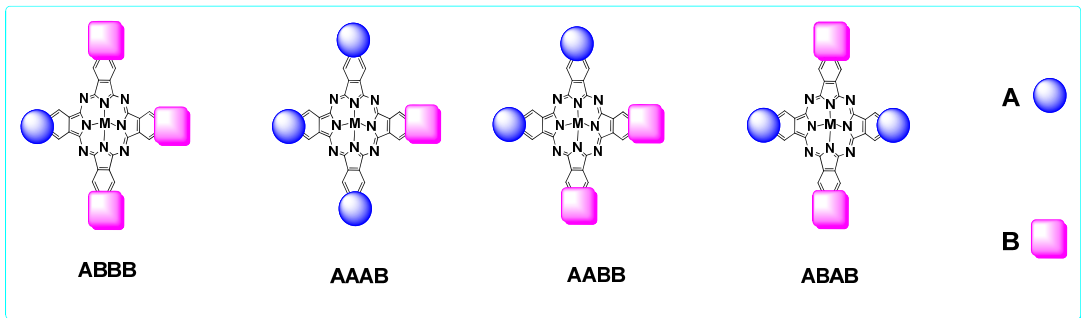
Bununla beraber makrosiklik halkanın merkezine metal iyonları bağlayarak kompleks yapı oluşturulabilir (Şekil 2.13). Periyodik cetvelde hemen hemen bütün metaller ftalosiyanın halkasına bağlanabilmektedir.



Şekil 2.13. Metal Kompleksli Ftalosiyanimler

2.2.5.3. AB₃ Asimetrik Ftalosiyanimlerin Sentez Metodları

Asimetrik ftalosiyanimler düzensiz olarak süstitüe olmuş bileşiklerdir. Genel olarak üç tip kabul edilir. Bunlar AAAB, ABAB ve ABBB adlandırılır (Şekil 2.14).

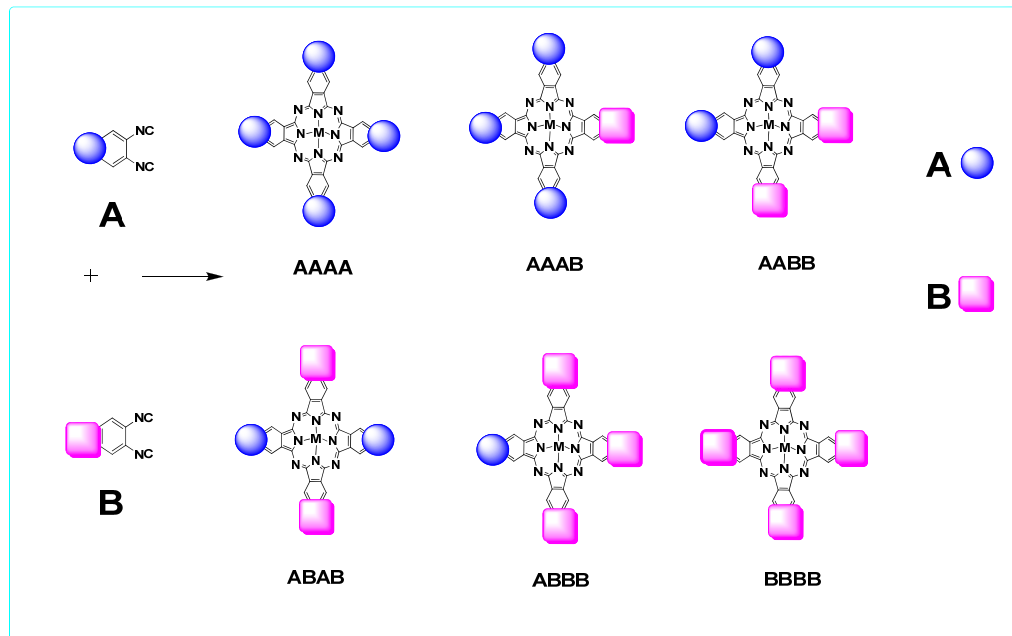


Şekil 2.14. AB₃ Asimetrik Ftalosiyanimler

Asimetrik ftalosiyaninlerin sentezlerinde ftalonitril veya diiminoizindolin karışımının tetramerizasyon metodu kullanılır. Asimetrik ftalosiyaninlerin son yıllarda uygulama alanları giderek gelişmektedir. Fotodinamik terapi uygulamalarında amfifilik karakter kazandırmak için moleküle istenilen hidrofilik ve hidrofobik süstitüe gruplar takılabilmektedir. Yarı simetrik yapılar ise asimetrik yapılar olarak kabul edilmektedir.

2.2.5.3.1. AB₃ Asimetrik Ftalosiyaninlerin İstatistiksel Metodla Sentez Yöntemleri

Asimetrik ftalosiyanin sentezinde kullanılan en yaygın yol ftalonitril veya diiminoizindolin karışımının siklotetramerizasyonudur. Teorik olarak iki farklı ftalonitril'den altı farklı ftalosiyanin oluşur. Başlangıç maddelerinin miktarları kontrol edilerek istenen asimetrik ftalosiyanin verimi artırılabilir. Bununla birlikte pratikte ftalonitril karışımının reaksiyonu önemli miktarlarda en az iki ftalosiyanin verir. İstenen ftalosiyanin bunların arasından kromatografik yöntemle ayrılır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. İki Farklı Ftalonitrille Elde Edilebilen Altı Farklı Ftalosiyanin Sentezi

İki farklı ftalonitrilin kombinasyonu ile yüksek fonksiyonelliğe sahip ftalosiyanın elde etmek mümkündür. Prensip A ve B gibi iki farklı ftalonitril kullanılarak istatistiksel olarak altı farklı ftalosiyanın elde edilir.

A ve **B**'deki istatistiksel sentezde iki nitril arasındaki oran değiştirilerek elde edilen her izomerin miktarı değiştirilebilir. Böylelikle istenilen izomer iyi bir verimle elde edilebilir. Aşağıda bu altı izomerin ürün karışımlarının tahmini nispi oranları, **A** ve **B** nin çeşitli stokiyometri ile basit bir model farz edilerek bütün adımlarda eşit kinetiğe sahip olduğu düşünülerek anlatılmıştır.

Dinitril A ve B nin arasındaki oran 1:1 (%50) ise elde edilme olasılıkları AA, AB ve BA için yaklaşık $(0.5)^2 = 0.25$. Bununla birlikte AB ile BA nın aynı katkıyı sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü A ve B nin iki yerde iki permütasyonu vardır. Ayrıca belirlenmiş altı Pc nin olasılığı $(0.5)^4 = 0.0625$. Bu sayı permütasyon sayısı ile çarpılmalıdır. Bu basit modelde template, sterik, elektronik etki ve reaksiyon sırasında dinitrillerin oranlarında reaksiyon boyunca meydana gelen değişiklik dikkate alınmamıştır.

Tablo (2.2.1)'de verilen örnekte permütasyon sayılarıyla ve ürünlerin tahmini oranları farklı reaksiyonların stokiyometrisi Cook modelinde verildiği gibi kullanılmıştır. Tabloda istatistiksel metottan tahmini oranların belirlenmesi açık bir şekilde ifade edilmiştir. Buradaki bilgilere dayanarak arzu edilen ftalosiyanın miktarı belirlenerek A ve B nin konsantrasyonu değiştirilerek farklı oranlarda ürün izomerlerini elde etmek mümkündür [McKeown et al. 1990].

Burada 3:1 oranında A ve B dinitrilleri kullanarak istenilen AAAB ürünü yaklaşık olarak % 42 lik verimle elde edilebilir [Pawlowski and Hanack, 1980], [Jung, 2000].

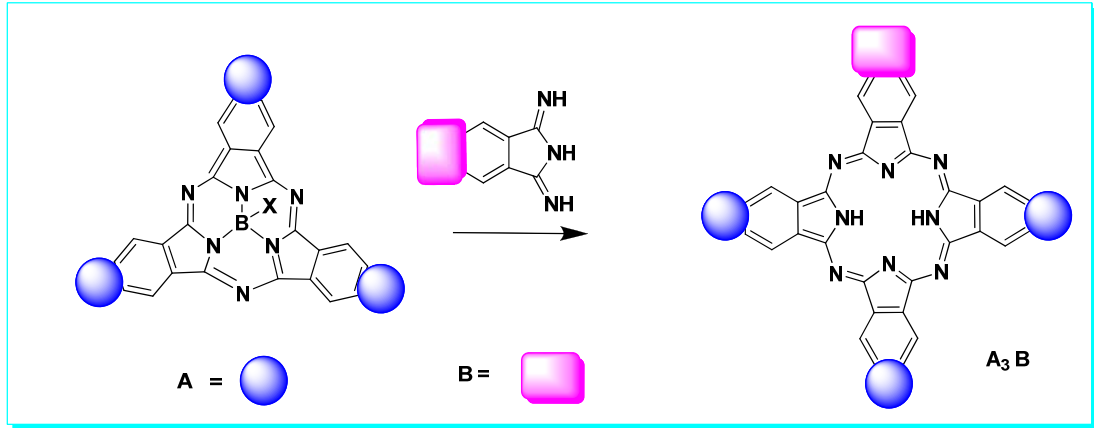
Tablo 2.2.1. Ürün Karışımlarının İstatistiksel Metotla Hesaplanan Nisbi Miktarları

A:B	(AAAA)	(AAAB)	(ABAB)	(AABB)	(ABBB)	(BBBB)
1:1	6.25	25	12.5	25	25	6.25
3:1	31.6	42.2	7.0	14.1	4.7	0.4
9:1	65.6	29.2	1.6	3.2	0.4	0.01
permütasyon	1	4	2	4	4	1

2.2.5.3.2. Asimetrik AB₃ Ftalosiyanın Sentezi İçin Selektif SubPcs Metodu

Subftalosiyanınlar (SubPc) ftalosiyanınların en düşük homologlarıdır. Bor merkezi etrafında üç diiminoizindolin halkası içerirler. Düzlemsel olmayan koni şekli, 14- π elektronlu aromatik merkezli yapısı, kimyasal ve fiziksel özellikleri bu bileşiği çekici kılmıştır. Bu bileşikler sadece bor türevleriyle bilinir.

Simetrik ftalosiyanınlar ftalonitril ve diiminoizindolin siklotetramerizasyon reaksiyonuyla kolayca elde edilebildiği halde simetrik olmayan A₃B yapısında süstitüe ftalosiyanın elde etmek oldukça güçtür. Subftalosiyanınlerde halka genişletme reaksiyonu en iyi sentez yönteminden biridir. Bu Kobayashi tarafından A₃B şeklindeki simetrik olmayan süstitüe ftalosiyanın elde etmek için tasarlanmıştır [Kobayashi et al. 1990] (Şema 2.4).



Şema 2.4. Subftalosiyanin Kullanarak Asimetrik Pc Sentezi [Kobayashi et al. 1990].

A_3 1,3-diiminoizoidolin türevleri ile reaksiyonu sonucunda A_3B ftalosiyanin elde edilir. Bu metodun pek çok avantajı vardır:

1. Yüksek verim
2. Seçicilik
3. Yan ürün olmadan kolay saflaştırma.

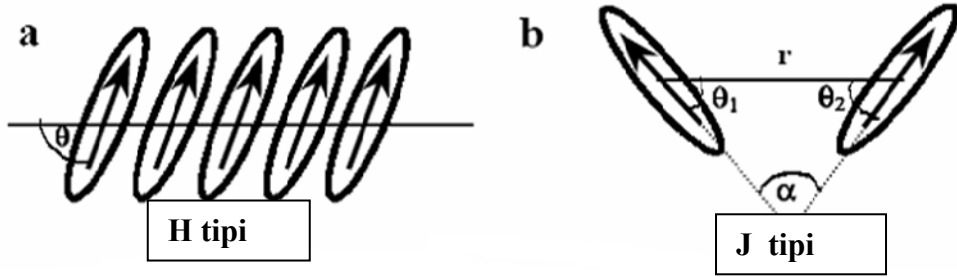
2.2.6. Ftalosiyaninlerin özellikleri

Ftalosiyaninler makrosiklik bileşikler olarak kimyada geniş bir uygulama alanı bulduğu için fiziksel ve kimyasal özellikleri bu bakımdan önemli ve gerekli hale gelmiştir.

2.2.6.1. Agregasyon Özellikleri

Agregasyon, aynı tip atomların veya moleküllerin bir sıvı içerisinde bir araya gelip moleküller arası çekim kuvvetlerinden dolayı (nonkovalent bağlarla veya kimyasal bağlarla) kümelenmeleridir. Bu kümelere agregat adı verilir. Moleküler agregatlar çözücü içerisinde monomerlere göre farklı absorpsiyon spektrumları verirler. Soğurma bandlarında meydana gelen bu kaymalara bakılarak agregatların nasıl düzenlendiği tahmin edilebilir.

Moleküllerin yan yana dizilmesiyle oluşturduğu agregatlara **J tipi**, yüz yüze (karşılıklı) dizilmesiyle oluşturduğu agregatlara ise **H tipi** agregatlar adı verilir (Şekil 2.16).

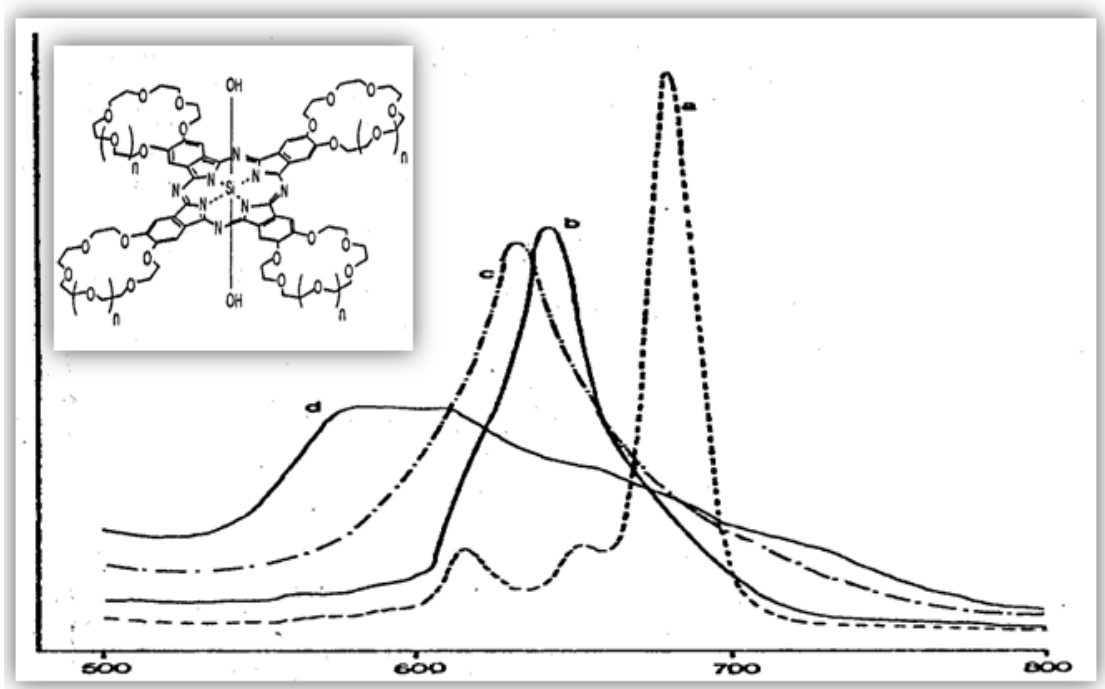


Şekil 2.16. H ve J Agregatlar

Ftalosiyanın en çarpıcı özelliklerinden biri olan agregasyon; iki veya daha fazla ftalosiyanın halkasının moleküler arası çekim kuvvetlerinden dolayı üst üste veya yan yana istiflenmesi sonucu oluşur. Ftalosiyanın sahip oldukları yapısal özelliklerinden, çözündükleri çözücünün özelliğinden ve diğer faktörlere bağlı olarak dimer ya da poligomer formlarının bir karışımı halinde bulunabilirler. Bu olay agregasyon olarak adlandırılabilir. Ftalosiyanın agregasyonuna etki eden faktörlerin başında çözücünün etkisi, derişimin etkisi, ftalosiyanın metalli veya metallsiz oluşu ve makrosiklik birim içeren ftalosiyanın için çözelti ortamına ilave edilen alkali ya da toprak alkali metal tuzları yer alır.

2.2.6.1.1. Ftalosiyenin Yapısından Kaynaklanan Agregasyon Etkileri

Süstitüentlerin Etkisi: Hidrofobik gruplarla süstitüe olmuş ftalosiyeninler su içerisinde dimer oluşturmaya oldukça meyillidirler ve büyük hidrofobik iskeletin sulu ortamla temas etmekten kaçınma eğiliminin bir sonucu olarak daha yüksek sıralanmış kümeler oluştururlar. Makrosiklik halkaları süstitüent olarak içeren ftalosiyeninler için çözelti ortamına ilave edilen alkali ve toprak alkali metal tuzlarının içerdikleri metal katyonunun iyon çaplarının makrosiklik kaviteye uygunluğu oranında agregasyon özellikleri değişir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Taç Eter Süstitüe Ftalosiyenin Monomeri (a), Dimeri(b), Trimeri(c), Oligomeri(d)'nin UV-Vis Spektrumları

Ftalosiyeninler genellikle su içerisinde çözüldüklerinde agregasyon yapmaktadırlar. Agregasyon PDT fotosensitizerları için ciddi bir problemdir. Hem suda hemde yağda çözünürlüğü azalacağı için hedef dokuya ulaşımı zorlaşır ve singlet oksijen kuantum verimi azalır. Agregasyon yapı analizleri için problem teşkil etmektedir. Agregasyon UV-Vis spektrumlarında absorpsiyon pikinin daha kısa dalga

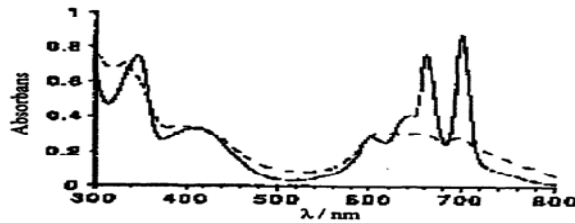
boyuna kaymasına (maviye kayma (hipokromizm)) ve genişlemesine yol açar. ^1H NMR spektrumlarında ise agregasyon sonucu daha yayvan pikler meydana gelir ve eşleşmeler gözlenemez. Çözelti içindeki Pc'lerin absorpsiyon spektrumları iki ana bant içerir. 350 nm civarında Soret bandı (B bandı) ve 670 nm civarında Q bandı oluşturur.

Q bandı Derişime, sıcaklığa veya çözelti içerisine eklenen (kosolvent, tuz, surfaktant, asit/baz) kimyasala bağlı olarak farklılıklar gösterir. Ftalosiyanınlerde agregasyonun varlığı en kolay elektronik spektrumlarda Q bandının değişimiyle gözlenir.

2.2.6.1.2. Agregasyona Sebebi Olan Dış Etkiler

Ftalosiyanın moleküllerinin agregasyonuna etki eden başlıca etkenler; çözücü etkisi, derişimin etkisi, merkez iyonun etkisi, sıcaklığın etkisi olarak sıralanabilir. Çözücü etkisi incelendiğinde çözelti içindeki Pc'lerin absorpsiyon spektrumları iki ana bant içerir. 350 nm civarında Soret bandı (B bandı) ve 670 nm civarında Q bandıdır. Ftalosiyanınlerin agregasyonuna çözücünün etkisi oldukça fazladır. Kullanılan çözücünün polar karakteri (solvasyon gücü) arttıkça ya da dielektrik sabiti büyüdükçe agregasyon artar. Polar çözücüler kullanılarak alınan UV-Vis spektrumunda monomer yapıli ftalosiyanınlerin 675 nm'deki piklerinin şiddeti azalır ve maviye kayma olur.

Diğer bir agregasyona etki eden parametre ise sıcaklıktır. Agregasyon ve sıcaklık ters orantılı olarak değişmektedir (Şekil 2.18).



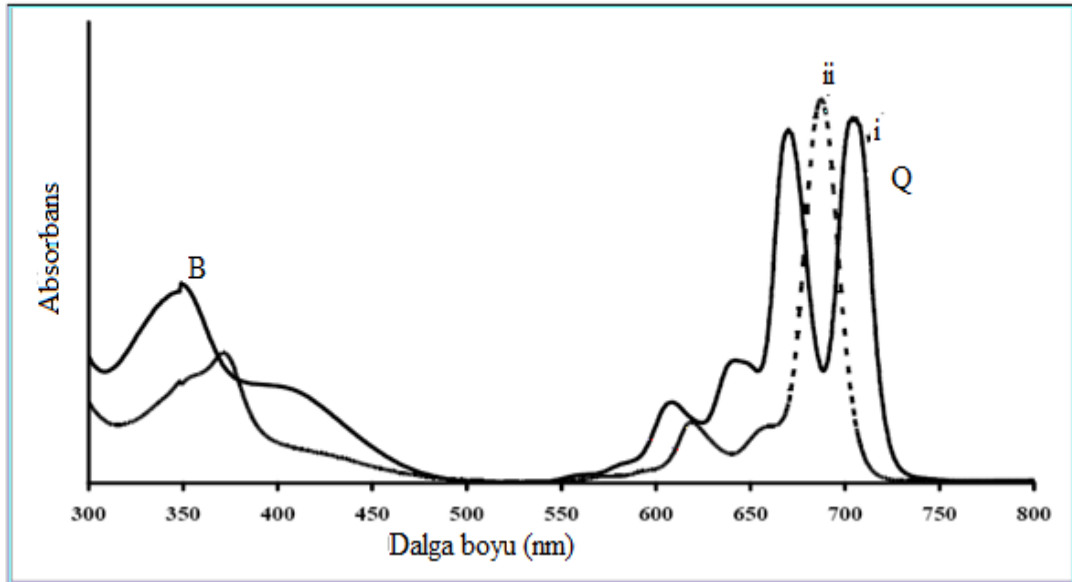
Şekil 2.18. PcH_2 'nin Kloroformda (11.10^{-6} M) Farklı Sıcaklıklarda Elektronik Absorpsiyon Spektrumu

2.2.6.2. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

2.2.6.2.1. UV Absorbsiyon Özellikleri

Porfirinler ve ftalosiyaninler, konjuge π -elektron sistemi içeren ve kuvvetli aromatik özellik gösteren makrosiklik bileşiklerdir. Ftalosiyaninlerin π -elektronca zengin olmaları nedeniyle ultraviyole ve görünür bölgede $\pi \rightarrow \pi^*$ veya $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen karakteristik absorpsiyon pikleri verirler. Bu özellikleri ile UV Vis spektrometresi ile kolayca karakterize edilebilirler. Boyar madde olarak kullanılabilen bu bileşiklerin, renk derinlikleri bu özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Metalli Pc'ler absorpsiyon spektrumlarında Soret bandı (B bandı) ve Q bandı olmak üzere iki karakteristik bant içerir. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri olan Q (~ 670 nm) bantları ftalosiyaninlerin metalli veya metallsiz oldukları hakkında bilgi verirler. B (Soret) bantları ise 420-320 nm civarında gözlenir ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelir. Metallsiz ftalosiyaninler eşit çift bant verirken, metallo ftalosiyaninler tek ve daha şiddetli bir bant verirler (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Metalli ve Metallsiz Ftalosiyaninlerin Absorbsiyon Spektrumu

Bunun nedeni metalli ftalosiyaninlerden metallsiz ftalosiyaninlere geçişte simetri azalması (D_{4h} 'dan D_{2h} 'a geçiş) ve LUMO'da dejenerasyon olarak açıklanır. Metalli ftalosiyaninlerde ise 650–750 nm'de tek bir Q bandı vardır ve bu da HOMO→LUMO geçişine tekabül eder. Q bandı metal iyonu ve çözücülere göre farklılık gösterebilirler.

Metallsiz ftalosiyaninlerde kavitede bulunan H atomları molekülün simetrisini D_{4h} 'dan D_{2h} 'a indirger. Bu simetri azalması, LUMO (e_g) orbitalinin dejenerasyonuna yol açarak orbitalin farklı enerjide iki izinli geçiş (allowed trasition) yapmasına neden olur. Böylece Q bandı ikiye yarılr.

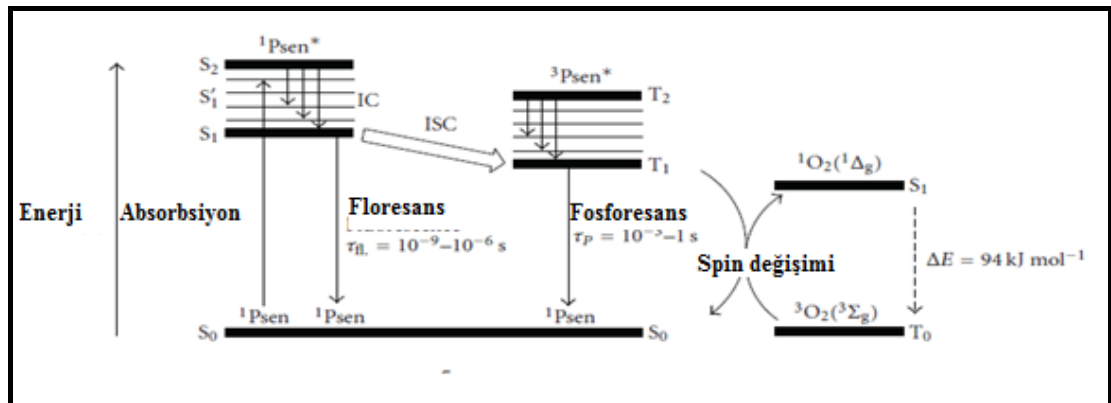
Simetrik süstitüe metalli ftalosiyaninler gibi D_{4h} simetrisine sahip makro moleküllerde tek bir Q ve B bandı gözlenmektedir. Q ve B bandları en yüksek ve onun yanındaki en yüksek enerjili seviyeden LUMO'ya geçiş ile olur. Metallsiz ftalosiyaninlerde D_{4h} simetrisi D_{2h} simetrisine dönüştüğünde Q bandında açık bir şekilde Q_x - Q_y şeklinde yarıлма gözlenir. Bunun nedeni metalli ftalosiyaninlerden metallsiz ftalosiyaninlere geçişte simetri azalması (D_{4h} 'dan D_{2h} 'a geçiş) ve LUMO da dejenerasyon olarak açıklanır.

Aynı şekilde merkez konumundan simetrik olmayan substitüe ftalosiyaninlerin görünür bölge spektrumunda da yarıлма Q bandında gözlenmektedir. Bunun nedenin simetrinin D_{4h} dan C_{2v} (B tipi) ye dönüşmesiyle makro halkanın merkezinin daha düşük simetriye sahip olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Benzer etkiler A tipi C_{2v} simetrisindeki porfirazinlerde de gözlenmektedir. Ayrıca porfirazinler oldukça geniş Q bandı göstermektedir. Bu ortaklanmamış elektron çifti taşıyan kükürt atomlarının $n-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumlarında gözlenen diğer karakteristik bandlar ise N, L ve C bandlarıdır. Bunlar yüksek enerjili $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişleri olup, 300 nm 'nin altında gözlenirler.

2.2.6.2.2. Singlet/Triplet Uyarılmış Durumların Jablonski Diyagramı ile Tanımı

Işığın madde ile etkileşimi sırasında ortaya çıkan fiziksel süreçler ise fotofizik olarak tanımlanır. Aktivasyon enerjisinin ısıtılan sistemdeki moleküller arası çarpışmalardan sağlandığı kimyasal olaylara termal tepkime, ışık absorpsiyonundan sağlanana ise fotokimyasal tepkime denir. Moleküllerin dönme, titreşim ve elektronik enerji düzeylerinden birinin yükselmesine ya da radikal oluşumuna yol açan aktivasyon enerjisi ışık absorpsiyonundan sağlanmaktadır. Bir molekülün ışık soğurma yeteneği onun yapısındaki atomik çekirdek etrafında elektronların yerleşimine bağlıdır. Böylece molekül tarafından bir foton soğurulduğunda bir elektron daha yüksek enerji seviyeli bir orbitale geçer. Bir foton soğurmuş molekül uyarılmış durumdadır ve kararlı değildir.

Moleküllerin ışıkla etkileşimleri sonucunda uyarılmaları ve bu uyarılmanın hangi yolla sonlandığı en açık şekilde Jablonski diyagramı kullanılarak açıklanabilir [Lee et al. 2005] (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Jablonski Diyagramı [Lee et al. 2005].

Jablonski diyagramı, bir molekülün elektronik enerji seviyelerinin bağlı konumlarının basitleştirilmiş bir şeklidir. Temel enerji seviyesindeki (S_0) bir molekül ışığı absorbladığında uyarılmış singlet hale (S_1) geçer. Uyarılan molekül etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır ve enerjisini ışın yaymadan verirken,

titreşim seviyelerini basamak basamak inerek elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyelerine düşer. Fakat çevredeki moleküller, molekülü temel enerji seviyesine getirmek için gerekli daha büyük enerjiyi sağlayamayabilirler. Bu nedenle elektronik uyarılmış molekül kendiliğinden ışın yaymak için yeterli ömür kazanır ve kalan fazla enerjiyi ışın olarak yayar. Bu olaya floresans denir. Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1 e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrar ve triplet hale geçer. Uyarılmış triplet hale geçen molekül fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında ya titreşim enerjisine dönüştürerek T_2 seviyesine çıkar ya da ışıma ile kaybederek temel hale döner. Bu olaya da fosforesans denir. Üçüncü bir yol ise üzerindeki enerjiyi $^3O_2$ molekülüne vererek $^1O_2$ (singlet oksijen) oluşturur.

2.2.6.2.3. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü

Absorplanan ışık kimyasal olaylar yanında floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylara, moleküller arası enerji aktarımına ve benzeri çok sayıda olaya neden olmaktadır. Basit olarak, birlikte yürüyen bu olaylardan birinin hızının absorplanan ışık şiddetine oranı o olay için kuantum verimi olarak tanımlanmıştır. Fotokimyasal tepkimeler için kuantum verimi tepkime hızının absorplanan ışık şiddetine oranı olarak bilinir.

Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanan kuantum verimi genellikle 1'den küçüktür (Şekil 2.21).

$$\Phi_F = \Phi_{F(Std)} \frac{F_{Std} \cdot A_{Std} \cdot n^2}{F \cdot A \cdot n^2_{Std}}$$

$$\Phi_F = \tau_F / \tau_0$$

Şekil 2.21. Kuantum Verimi Matematiksel Formülü

Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri (lifetime)

τ_0 : Numunenin doğal radiatif ömürleri (Natural radiative lifetime).

Floresans kuantum verimi ölçümlerinde, çinko ftalosiyanın (ZnPc) standart olarak alınır.

Bu formülde; Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

$\Phi_{F(st)}$: Standart bileşiğin floresans kuantum verimi

F: Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

$F_{(Std)}$: Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

A : Numunenin absorbansı.

A_{Std} : Standart bileşiğin absorbansı.

η : Numunenin çözöldüğü çözücünün refraktif indisi

η_{Std} : Standart bileşiğin çözöldüğü çözücünün refraktif indisi

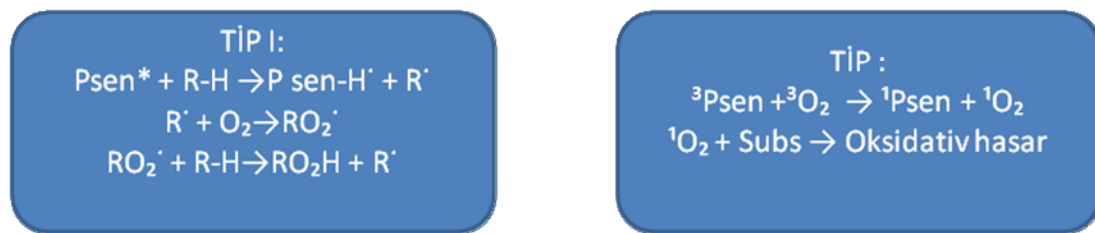
Uyarılmış bir molekülün ömrü (lifetime, τ) başlangıç konsantrasyonunun 1/e değerine düşmesi için gereken zamandır. Floresans ömürleri (lifetimes), floresans kuantum verimi ve doğal radiatif ömürleri yardımı ile aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir (Şekil 2.21).

2.2.6.2.4. Singlet Oksijen Oluşumu

Singlet oksijen oluşumu fotokimyasal bir olay olmakla beraber, sonraki aşamada doku hasarı ile sonuçlanıyorsa bu fotodinamik oluşumu meydana getirir.

O_2 molekülü UV, görünür bölge ve IR'de bir seri absorpsiyon bantları gösterir. Moleküler O_2 'in veya oksijenli organik molekülün direk ışıqla uyarımında singlet O_2 oluşur fakat düşük verimli olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı

zordur. Uyarmanın dolaylı bir yolu da ışığa duyarlı bir madde (fotosensitizer) ile yapılan reaksiyondur. Işığa duyarlı O₂ reaksiyonları söndürmenin doğasına bağlı olarak Tip 1 ve Tip 2 olarak ayrılır. Uyarılmış fotosensitizerin moleküler oksijen ile söndürülmesi (Tip 2 reaksiyonları) ya enerji transferi yoluyla singlet ¹O₂ oluşumu ile ya da elektron transferi yoluyla anyonik süperoksit radikali (O₂⁻) oluşumu (Tip 1 reaksiyonları) ile ilerler. PDT’ de Tip II reaksiyonları istenilen reaksiyonlardır [Lo et al. 2007], (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Singlet Oksijen Oluşum Reaksiyonları [Lo et al. 2007].

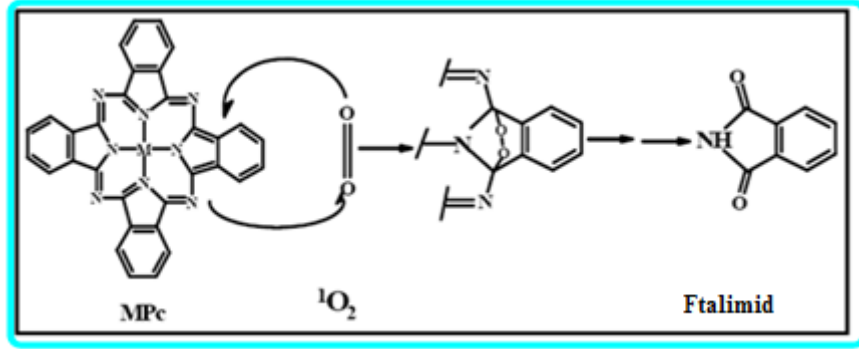
Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer.

2.2.6.2.5. Işıkla Bozunma Prosesi (Photodegradation)

Işığın bazı kimyasal türler tarafından absorpsiyonuyla meydana gelen tepkimeler fotokimyasal tepkimeler olarak adlandırılır. Fotokimyasal işlemin ilk adımı ışığın bir fotokimyasal enerji biriminin (kuantum) bir molekülü aktiflemesidir. Bir kuantumun enerjisi $h \cdot \nu$ çarpımına eşittir. h : $6,62 \cdot 10^{-27}$ erg. s (Plank sabiti) , ν ; absorplanan ışığın frekansı olup s^{-1} birimindedir.

Fotobozunma da fotokimyasal bir olaydır. Absorbe edilen ışık yani enerji, moleküller arasına yerleşerek depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi ayrılma reaksiyonlarına neden olur. Bununla birlikte, karboniller, karboksiller, peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi kromoforik gruplar da oluşur. Kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına yeteri derecede bağlanan özel gruplardır.

Ftalosiyeninlerin fotobozunmaları sırasında singlet oksijen ftalosiyenin halkasına katılarak depolimerizasyona uğrar ve ayrılma reaksiyonları gerçekleşir. Ftalosiyenlerde meydana gelen bu ayrılma reaksiyonu bir Diels-Alder tepkimesidir. Reaksiyonun mekanizmasına bakılacak olursa (Şema 2.5) Pc halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davranır.



Şema 2.5. Pc Bileşiğinin Fotobozunması (Photodegradation).

Fotobozunma reaksiyonlarını etkileyen en önemli iki faktör kullanılan çözücüler ve bozunmaya uğrayan molekülün sahip olduğu süstitüentlerin elektronik yapılarıdır. Örneğin yapısında elektron verici süstitüenler içeren ftalosiyenler kolayca yükseltgenibildiklerinden (singlet oksijen ile) kuvvetli fotobozunma reaksiyonu gösterirler. Süstitüentlerin elektron çekici olması durumunda ftalosiyenin halkasının oksidasyonu oldukça zordur ve düşük fotobozunma reaksiyonu gösterirler.

2.2.7. Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları

Ftalosiyeninler birçok önemli alanda kullanılmaktadır. Imperial Chemical Industries çalışanları ilk bulunuş yıllarında ftalosiyenin çok üstün pigment (boyar madde) özelliği olduğunun hemen farkına varmışlardır. Monastral Blue (Manastır Mavisi) ticari ismiyle bakır ftalosiyenin ilk kez 1935 yılında endüstriyel olarak üretilmeye başlanmıştır.

Günümüzde ftalosiyeninler, yazıcı mürekkebi, boya, plastik ve tekstilde renklendirici olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda elektriksel iletkenlik, katalitik aktivite, elektrokromik özellik gibi değişik özelliklerin tespit edilmesi ftalosiyenlere yeni uygulama alanları açmıştır. Malzeme biliminde de uygulamaları bulunan ftalosiyeninler [Hanack M. and Lang M, 1995], [Davies et al. 1996], non lineer optik malzeme olarak [Nalwa et al. 1996; Simon et al. 1989], sıvı kristal olarak [Van der Pol et al. 1989; Engel et al. 1993], moleküler yarı iletken olarak [Simon et al. 1985], elektrofotografide [Gregory, 1991], optik veri depolamada [Kuder, 1998], yakıt hücrelerinde [Wöhrle and Meissner, 1993], fotoelektrokimyasal hücrelerde [Lever et al. 1986], fotovoltaiik hücrelerde [Schlettwein et al. 1991; Wöhrle et al. 1991], gaz sensör cihazlarda algılayıcı olarak [Takano et al. 1984], elektrokromik madde olarak [Law, 1993] ve fotodinamik terapide fotosensitizer olarak [Battenberg et al. 1996] ilgi çekmekte ve araştırılmaktadır.

Bununla beraber günümüz sağlık sorunlarının en başında gelen kanser tedavisinde fotodinamik terapi yöntemlerinin uygulamalarında fotosensitizer olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalar ftalosiyeninlerin önemini artırmış ve giderek üzerindeki çalışmaların hızlanmasına olanak sağlamıştır.

3. HEDEFLLENEN MOLEKÜLLERİN TASARIMI

Bu tez çalışmasının ikinci bölümde bahsedildiği gibi ftalosiyaninler ikinci nesil fotosensitizerlerdir.

Grubumuz tarafından PDT'ye yönelik suda çözünen noniyonik ftalosiyaninler sentezlenmekte ve bu çalışmalar devam etmektedir. Daha önce hidrofilik karaktere sahip koruma gruplu ve gliserol süstitüe ftalosiyanin sentezleri yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular yapı-aktivite ilişkisi bakımından olumlu sonuçlar doğurmuştur [Zorlu et al. 2009]. Bu tez çalışmasında bu bulgular değerlendirilerek molekül tasarımına katkıda bulunmuştur.

İdeal bir fotosensitizer için gerekli özelliklerden biride amfifilik karakterdir. Bununla ilgili son yıllarda van Lier ve arkadaşları tarafından çalışmalar yapılmış ve fotodinamik açıdan amfifilik özellik kazandırılarak sentezlenen fotosensitizerlerde yine yapı-aktivite ilişkileri araştırılmıştır [Cauchon et al. 2005]. Elde edilen sonuçlar bu tez çalışmasına ışık tutmuş molekül tasarımına fikir olarak katkıda bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında kısaca aşağıda belirtilen iki çalışmadan yola çıkıldı.

1. Amfifilik alkinil süstitüe çinko sülfonat ftalosiyaninlerin sentezi, yapı ve PDT etkisi ilişkisi [Cauchon et al. 2005].
2. Hidrofilik gliserol süstitüe ftalosiyaninlerin sentezi ve PDT aktivitesi [Zorlu et al. 2009].

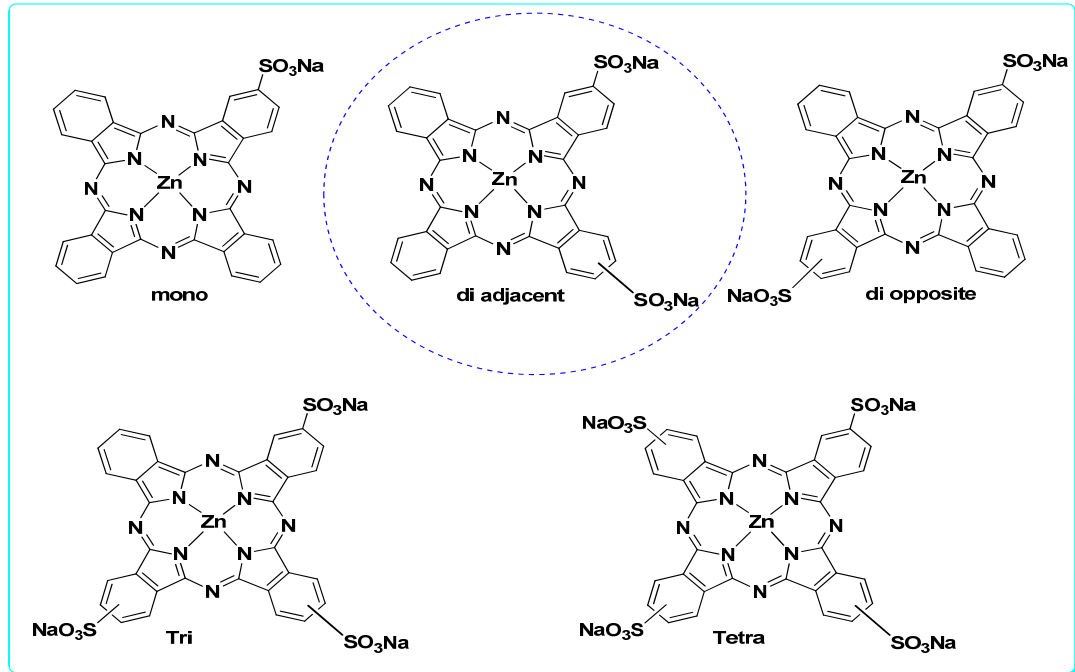
Bu çalışmalar incelenip hedef molekül olarak amfifilik alkil süstitüe gliserol ftalosiyaninlerin tasarımı yapıldı.

3.1. Sülfonat Sübstütü Ftalosiyanin Üzerinde PDT Aktivitesi İçin Amfifilik Karakterin Önemi

3.1.1. Sülfonat Sübstütü Fftalosiyaninlerin Tarihsel Gelişimi

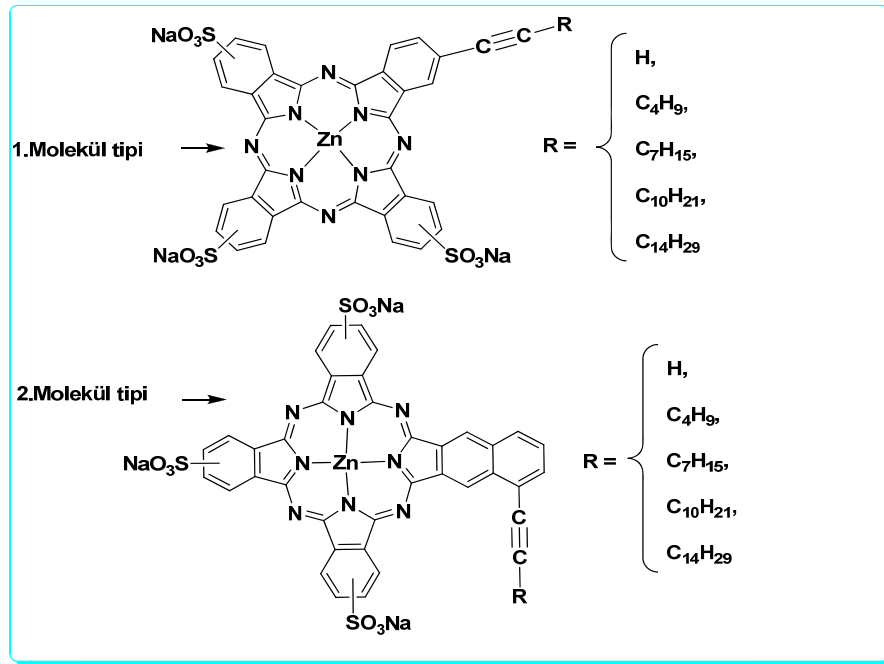
1980 lerde sülfonat sübstütü fталosiyaninlerin senteziyle başlayan sülfotalosiyaninlerin sentezi daha sonraki yıllarda van Lier ve arkadaşları tarafından devam ettirildi.

İlk olarak PDT amaçlı suda çözünen sülfonat sübstütü çinko fталosiyanin sentezi düşünüldü. Mono, di, tri, tetra sülfonat fталosiyaninler sentezlendi. Bu çalışmalar sonucunda di adjacent türevinin diğer türevlere kıyasla PDT bakımından daha etkili olduğu farkedildi. Bunun nedeninin ise di adjacent türevinin diğer türevlere kıyasla daha amfifilik olduğu düşünüldü [Ali et al. 1988] (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sülfonat Fталosiyaninlerin Tarihsel Gelişimi [Ali et al. 1988].

Bu çalışmalar sonrasında sülfonat ftalosiyanın PDT açısından önemli bir amfifilik özellik göstermesi sebebiyle AB₃ asimetrik sülfonat sübtitüe ftalosiyanın (ZnPcS_{2a}) molekülü tasarımı yapıldı. Amfifilik molekül tasarımları için sülfonat gruplar baz alındı ve makrosiklik halkaya uzun alkinil zincir grupları sübtitüe edilmesi düşünüldü. İlk önce birinci molekül tipi olarak tasalanan molekül sentezleri gerçekleştirilirken daha sonraki yıllarda ikinci molekül tipi tasarımı yapılarak sentezlere devam edildi (Şekil 3.2) [Cauchon et al. 2005], [van Lier et al. 2009].



Şekil 3.2. Van Lier ve Arkadaşları Tarafından Gerçekleştirilen Çalışmalar [Cauchon et al. 2005], [van Lier et al. 2009].

Birinci gruptaki çalışmada ise amfifilik karaktere sahip sülfonat sübtitüe çinko ftalosiyanınların sentezi gerçekleştirildi [Cauchon et al. 2005]. Bu çalışmada hidrofilik kısmı sülfonat gruplar oluştururken, hidrofobik kısmı ise alkil grupları temsil etti (Şekil 3.2). Altı ve dokuz karbonlu alkil gruplarının suda daha az agregasyona sahip oldukları belirlendi.

Biyolojik çalışmalar sonucunda ise hücre alımının daha yüksek olduğu mitokondri membranda güçlü lokalizasyonları meydana geldiği belirtildi. Bununla beraber 4 saat ve 24 saat içindeki LD₅₀ (bir kimyasalın öldürücü etkisinin test edildiği canlı organizma popülasyonunda %50 oranında tepkiye neden olması

beklenen doz) ve LD₉₀ (bir kimyasalın öldürücü etkisinin test edildiği canlı organizma populasyonunda %90 oranında tepkiye neden olması beklenen doz) değerlerini hesaplandı (Tablo 3.1). Bu durumun fotodinamik potansiyellerinin artırdığı görülmüştür. Alkinil gruplarının sülfonat grubu içeren ftalosiyaninlerde ideal bir amfifilik özellik taşıdığı vurgulanmıştır.

Tablo 3.1. Alkinil Süstitüe Ftalosiyaninlerin Hücre Alımı ve LD₅₀ LD₉₀ Değerleri (Şekil.3.2 deki birinci molekül tipi), [Cauchon et al. 2005].

sensitizer	1 h			24 h		
	cell uptake ^a	LD ₅₀ ^b	LD ₉₀ ^b	cell uptake ^a	LD ₅₀ ^b	LD ₉₀ ^b
ZnPcS ₂₄	0.16 ± 0.04	0.5	1.0	1.75 ± 0.06	0.2	0.6
ZnPcS ₃	0.05 ± 0.01	8.0	26.0	0.94 ± 0.02	2.4	4.1
ZnPcS ₃ C ₉	0.12 ± 0.01	7.0	20.0	1.75 ± 0.15	3.1	4.2
ZnPcS ₃ C ₆	0.24 ± 0.03	1.0	2.0	2.81 ± 0.07	1.4	1.9
ZnPcS ₃ C ₃	0.97 ± 0.25	0.5	1.5	3.34 ± 0.10	0.6	1.8
ZnPcS ₃ C ₁₂	0.28 ± 0.13	3.0	7.0	1.49 ± 0.10	1.8	5.0
ZnPcS ₃ C ₁₆	0.45 ± 0.05	>37.0	>37.0	0.92 ± 0.05	4.0	7.5

İkinci molekül tipi olarak yapılan çalışmada ise yeni amfifilik alkinil süstitüe trisülfonat çinko ftalosiyaninler sentezlendi. Genel olarak burada ki amaç daha önce sentezlenen sülfotalosiyaninlere benzer şekilde PDT için amfifilik AB₃ sülfonat ftalosiyanin sentezlemek ve biyomedikal açıdan farklı alanda test etmektir. Daha önce sentezlenen [Cauchon et al. 2005] alkil sülfotalosiyaninlerden farkı makrosiklik halkaya fazladan bir benzen takılması oldu. Yine benzer şekilde farklı alkinil zincir uzunluğunda süstitüentler kullanılarak porfirazin sentezi gerçekleştirildi [van Lier et al. 2009], (Şekil 3.2). Bu moleküllerin retinal subretinal edema tedavisindeki etkileri araştırıldı. Hekzinil süstitüe porfirazin molekülünün PDT potansiyeli bakımından daha etkili olduğu görüldü. Uzun dalgaboyunda ve daha az bir doz da retinal subretinal edema tedavisindeki istenilen başarısı gözlemlendi.

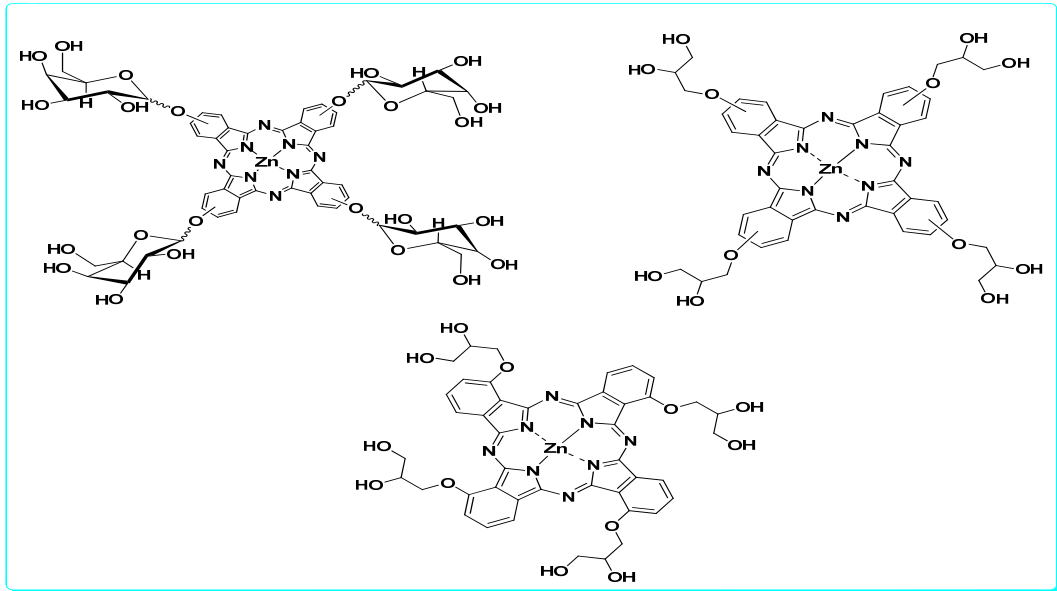
3.1.2. Amfifilik Sülfonat Süstitüe Fftalosiyaninlerin Bu Tez Çalışması İçin Katkıda Bulunduğu Sonuçlar

Tüm bu yapılan çalışmalar sonrasında alkinil süstitüe grupların sülfotalosiyaninlerin amfifilik özelliğini artırdığı iki farklı tasarlanan ftalosiyanin üzerinde ispatlanmıştır. Bununla beraber yapı-aktivite açısından bakıldığında farklı zincir uzunluğundaki alkinil gruplar arasında amfifilik bir denge olduğu farkedilmiştir (Tablo 3.1). Bu tez çalışmasında ise amfifilik molekül sentezi için alkil gruplar kullanmaya karar verilmiştir..

3.2. Gliserol ftalosiyaninlerle ilgili yapılan çalışmalar

3.2.1. Grubumuz Tarafından Konuyla İlgili Yapılan Çalışmalar

Ftalosiyanin grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada, fotodinamik terapi amaçlı galaktoz, periferel gliserol ve non periferel gliserol tetra süstitüe simetrik ftalosiyaninlerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3, [Zorlu et al. 2009].



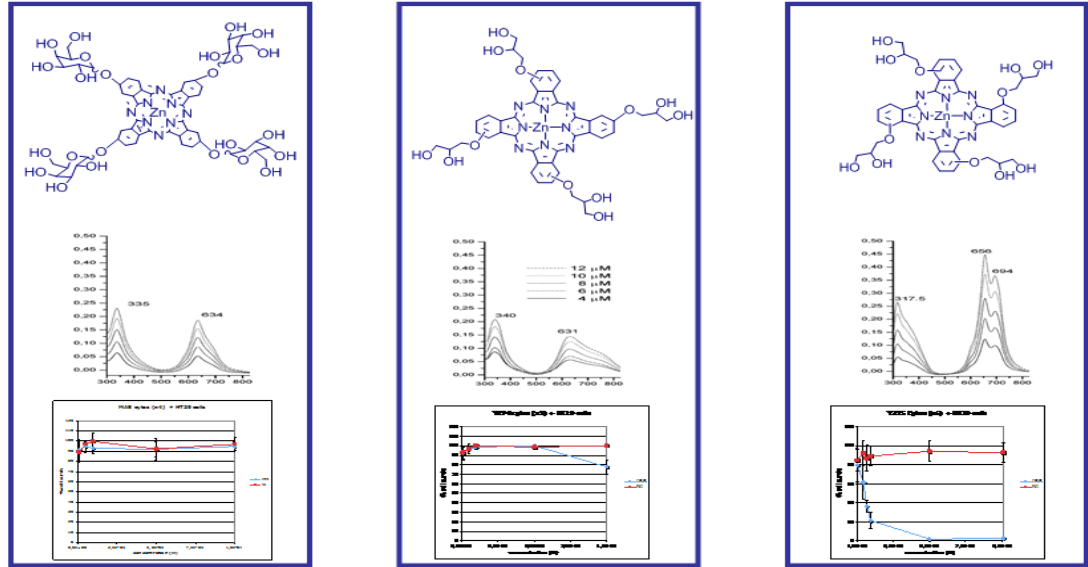
Şekil 3.3. Periferel ve Nonperiferel Tetra Gliserol ve Galaktoz Süstitüe Ftalosiyaninler [Zorlu et al. 2009].

Galaktoz, periferel gliserol ve non periferel gliserol tetra süstitüe ftalosiyaninlerin sentezleri gerçekleştirildikten sonra spektroskopik ve fotodinamik

özellikleri incelenmiştir. Non perifer al gliserol süstitüe ftalosiyenin molekülünde agregasyonun en az görüldüğü tespit edilmiştir. Bunun sebebinin süstitüentlerin makrosiklik halkaya bağlandığı pozisyondan kaynaklandığı vurgulanmıştır.

UV absorbsiyon spektrumunda sudaki ölçümlerde en yüksek absorbans nonperifer al gliserol süstitüe ftalosiyaninde görülmektedir (Şekil 3.4). Galaktoz ve perifer al gliserol ftalosiyaninlerin sırasıyla 634 nm, 631 nm de Q bandları oluşturduları ve birbirlerine benzer büyük ölçüde agregasyon gösterdikleri görülmüştür. Bu iki bileşiğe kıyasla nonperifer al gliserol ftalosiyanin bileşiğinin Q bandı 694 nm de daha uzun dalga boyunda absorbsiyon yapmıştır. Bununla beraber bu moleküller arasında en düşük agregasyon nonperifer al süstitüe ftalosiyaninde görülmüştür.

PDT etki bakımından incelendiğinde Galaktoz ve perifer al gliserol ftalosiyaninler de 100 mikromolar da gözüken ekstinksiyon değeri; nonperifer al gliserol ftalosiyaninde daha düşük konsantrasyonda 35 mikromolar da artış göstermiştir. HT-29 hücreleri üzerinde fotodinamik ve hücre içi alımı özellikleri incelenmiştir ve fotodinamik aktivite sırasının perifer al galaktoz ftalosiyanin < perifer al gliserol ftalosiyanin < gliserol nonperifer al ftalosiyanin olarak görülmüştür. Sonuç olarak nonperifer al pozisyonlarda gliserol süstitüe ftalosiyaninlerin PDT potansiyelinin diğ er ftalosiyaninlere göre daha yüksek olduğı saptanmıştır.



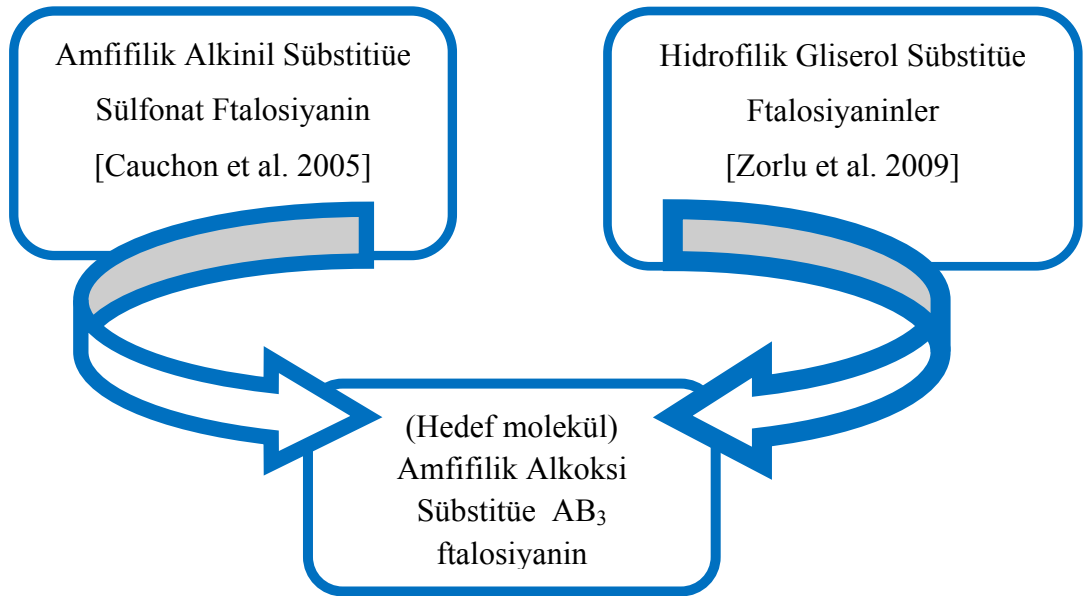
Şekil 3.4. Galaktoz, Periferel ve Nonperiferel Gliserol Tetra Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Elektronik Absorbsyon Spektrumları ve HT-29 Hücreleri Üzerindeki Fotodinamik Etkileri [Zorlu et al. 2009].

3.2.2. Hidrofilik Gliserol Sübstitüe Fftalosiyeninlerin Bu Tez Çalışması İçin Katkıda Bulunduğu Sonuçlar

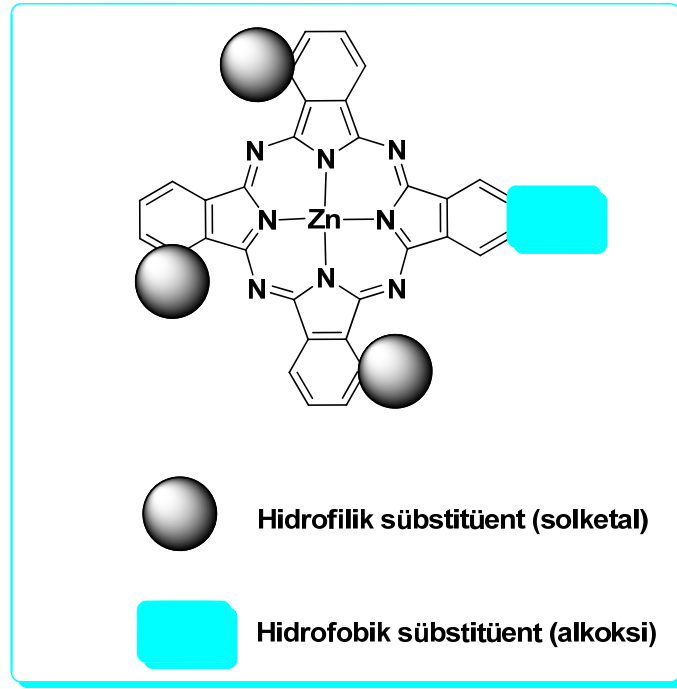
Gliserol tetra sübstitüe ftalosiyeninler içerisinde nonperiferel pozisyonlarının fototoksiste ve fotofiziksel özellikler bakımından olumlu sonuçlar doğurduğu görülmüştür. Yapı-aktivite ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda elde edilen bu bulgular ışığında non periferel pozisyonları kullanarak gliserol sübstitüe ftalosiyeninler sentezlemeye karar verildi.

3.3. Hedef Moleküllerin Tasarımı

Bu tez çalışmasında gliserol süstitüe alkoksi ftalosiyeninlerin kullanılan gruplar amaca yönelik olarak tasarlanmıştır. Amfifilik gruplara gereksinim duyulan ana hedef sentezinde iki farklı süstitüent grup seçilmiştir (Şekil 3.5). AB₃ Alkinil süstitüe sülfonat ftalosiyeninlerin yüksek amfifililiteye sahip olmaları ve non periferel pozisyonlarında tetra gliserol süstitüe ftalosiyeninlerin hem hidrofilik hemde PDT potansiyelinin yüksek olduğu belirlendiği için tez çalışmasında bu iki çalışmadan yola çıkılarak ana hedef molekül tasarlanmıştır.



Şekil 3.5. Hedef Molekül Tasarımına Fikir Veren Çalışmalar ve Tasarımı



Şekil 3.6. Çalışmanın Ana Hedef Sentezi Olan Gliserol Alkoksi Sübstitüe Ftalosiyanınlar

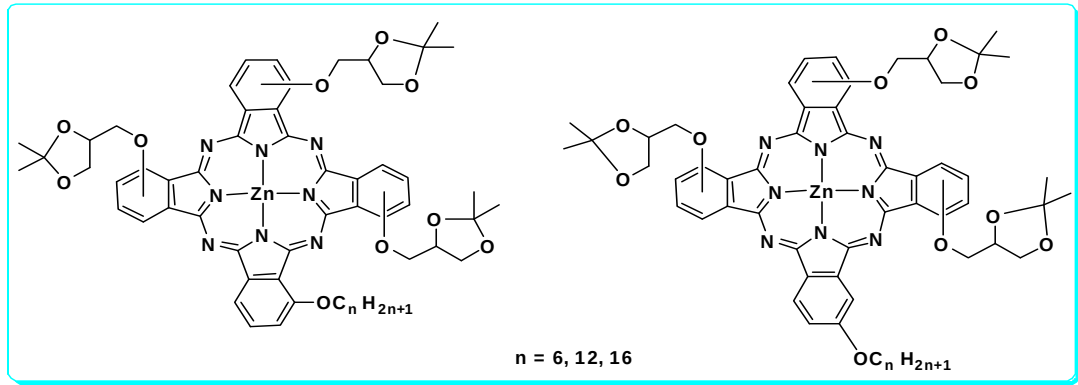
Gliserol grupları hidrofilik kısım, alkoksi grupları ise hidrofobik kısım olarak belirlenirken iki farklı parametre dikkate alınmıştır.

Hidrofobik gruplar için esas alınan parametreler:

1. Alkoksi sübstitüentlerin zincir uzunluğu
2. Alkoksi sübstitüentlerin pozisyonları

Bunlardan biri alkoksi sübstitüentlerin zincir uzunluğu, ikincisi ise sübstitüent pozisyonu dikkate alınmıştır. Alkoksi zincir uzunluğu yapı-aktivite açısından başlangıç olarak altı, oniki ve onaltı karbon uzunluğunda periferel ve nonperiferel pozisyonlarda düşünülürken, gliserol sübstitüentlerin ise nonperiferel pozisyonları tercih edilmiştir.

Yüksek lisans çalışması kapsamında üç tanesi periferel diğer üç tanesinde nonperiferel alkoksi sübstitüe olmak üzere AB₃ koruma (solketal) gruplu ftalosiyanın sentezlemeye karar verilmiştir (Şekil 3.6 ve Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Hedef Molekül yapısı

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentez Stratejisi

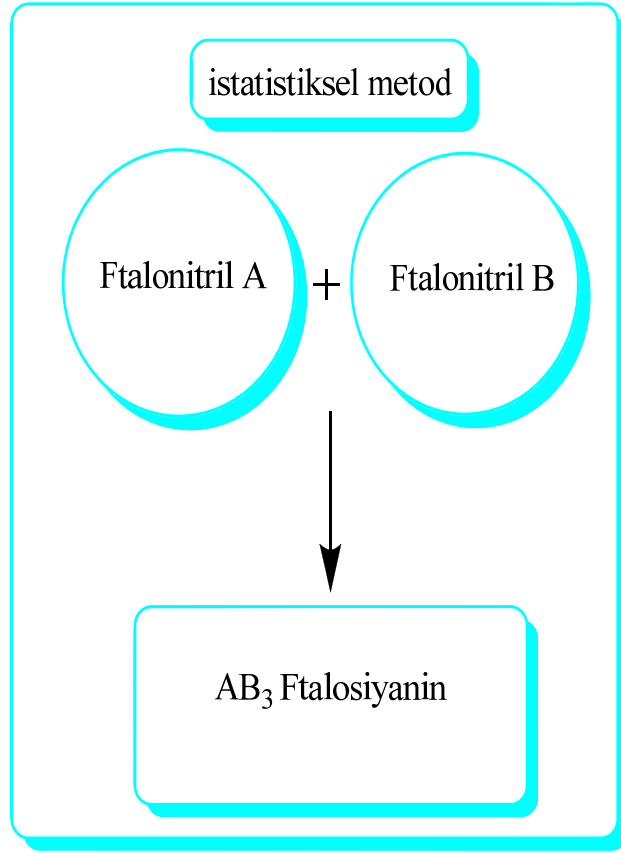
Bu kısımda öncelikle sentez stratejisi iki başlıkta sunuldu. İlk olarak koruma gruplu ftalosiyeninler için sentez stratejisi geliştirildi. İstatistiksel metot ve subftalosiyenin metodu arasında seçim yapılarak hedef moleküllere ulaşmak için gereken sentez basamakları belirlendi.

Subftalosiyenin metodu ve istatistiksel metod seçimi

Asimetrik AB₃ ftalosiyeninlerin sentezi genel olarak iki farklı yol izlenerek yapılabilir. Bunlardan biri istatistiksel metod ile diğeri ise subftalosiyenin sentezi üzerinden gerçekleştirilebilir.

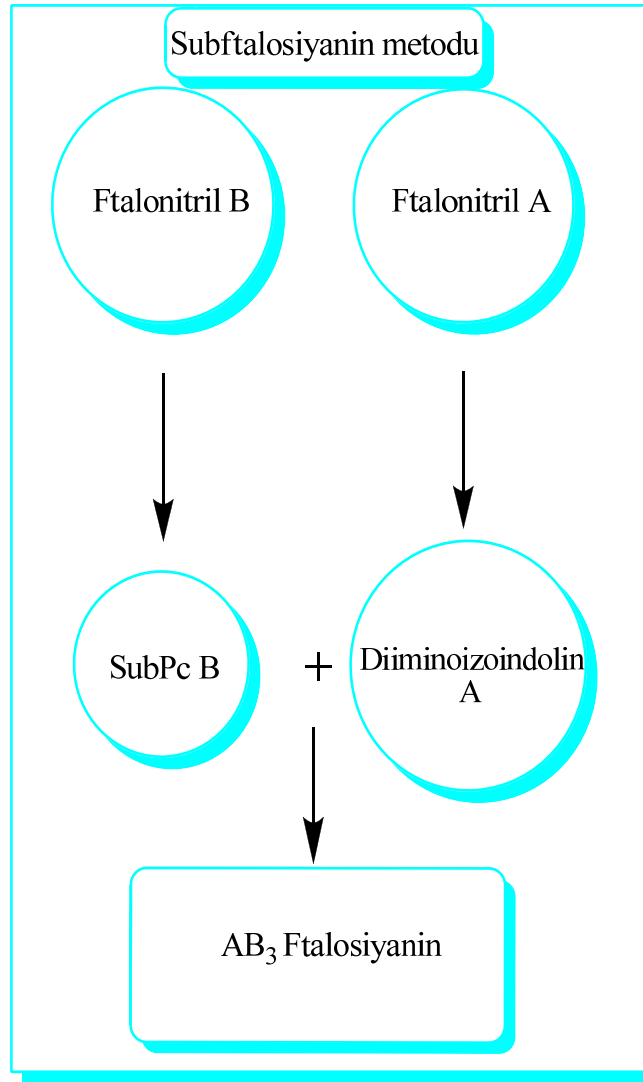
Bu çalışmada ise istatistiksel metodla asimetrik ftalosiyenin sentezleri gerçekleştirmeye karar verildi. Bunun nedenlerinden biri alkoksi ftalonitirillerin kolay sentezlerinin olacağı tahmin edildi. Diğeri ise istatistiksel metodla tek basamakta asimetrik sentezi gerçekleştirilebileceği düşünüldü (Şekil 4.1).

Subftalosiyanin üzerinden bu reaksiyonlar olsaydı iki basamakta oluşacaktı. Bu metot hem uzun zaman alabilir hemde saflaştırma işlemleri zorlaşabilirdi.



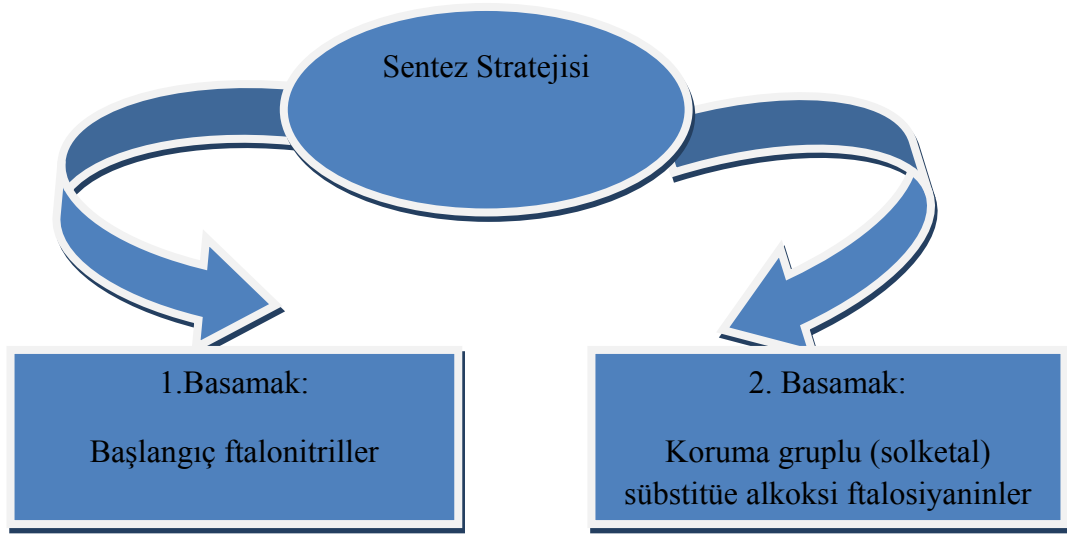
Şekil 4.1. Tek Basamakta İstatistiksel Asimetrik Ftalosiyanin Sentezi

Subftalosiyanin yöntemiyle asimetrik ftalosiyaninlerin sentezini gerçekleştirmek genelde iki basamakta gerçekleşmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. İki Basamakta Subftalosiyenin Yöntemiyle AB₃ Ftalosiyenin Sentezi

Bu tez çalışmasında istatistiksel metodla sentezleri gerçekleştirmeye karar verildi. Tasarlanan moleküllerin sentezleri iki ayrı basamakta gerçekleşeceği düşünüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Sentez Stratejisi

- İlk basamakta ftalonitriller: solketal ftalonitril, periferel ve nonperiferel alkoksi ftalonitrillerin sentezi planlandı.
- Daha sonra ikinci basamakta solketal süstitüe asimetrik ftalosiyeninlerin sentezleri ilk basamakta sentezlenen ftalonitrillerden istatistiksel metolla sentezlenebileceği düşünöldü.

4.2. Sentez Ve Karakterizasyon

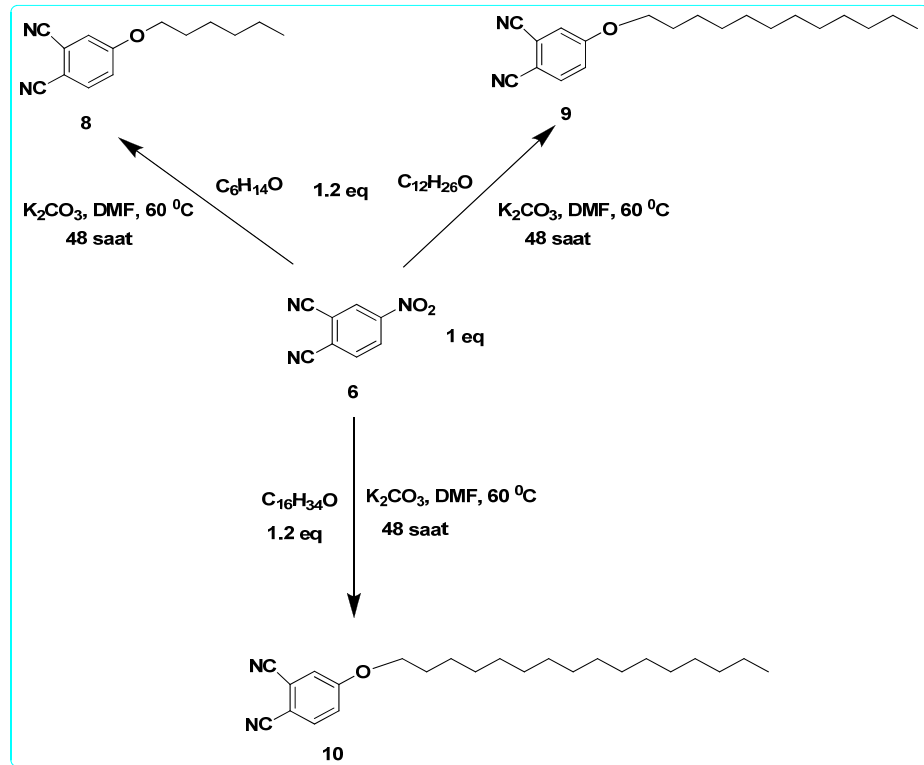
4.2.1. Ftalonitrillerin Sentez Ve Karakterizasyonu

4.2.1.1. Sentez

Ftalonitril sentezlerini gerçekleştirirken periferel pozisyonları ve non periferel pozisyonları içeren ftalonitriller iki ayrı sentez paketi planlanarak gerçekleştirildi:

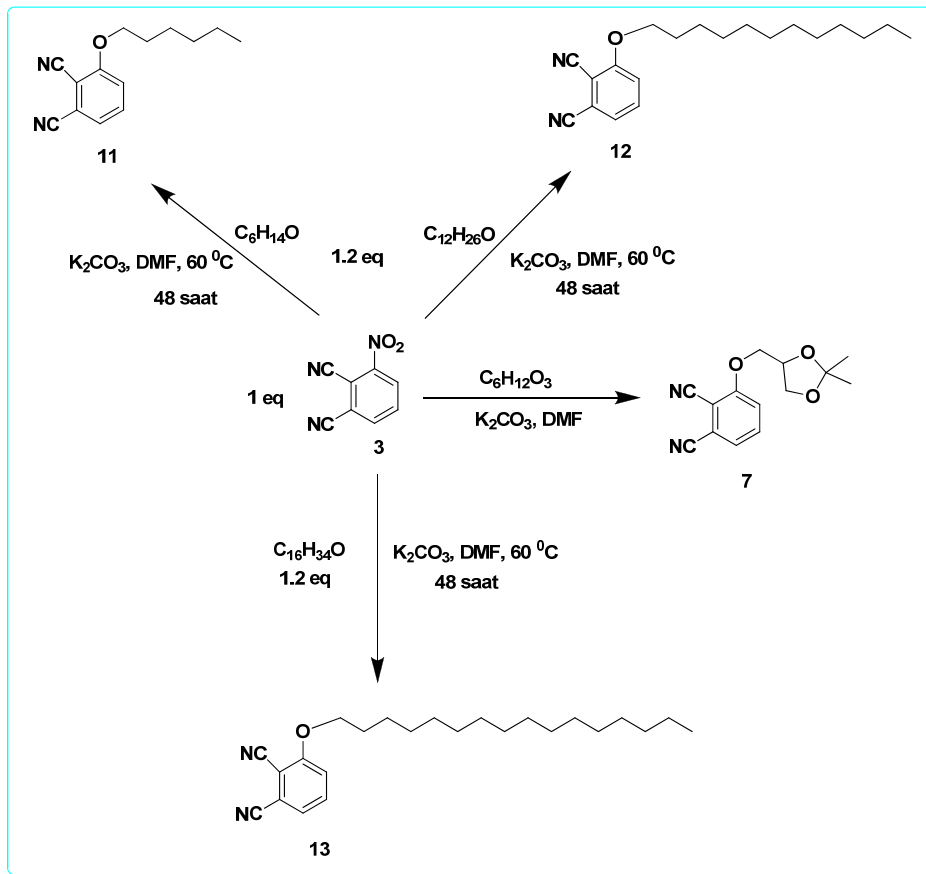
- Periferel pozisyonunda süstitüsyonlar
- Nonperiferel pozisyonunda süstitüsyonlar

Birinci sentez paketinde periferel pozisyonlarında süstitüe olacak ftalonitril ve alkoksi ftalonitril (4, 5, 6, 8, 9, 10) sentezleri gerçekleştirildi (Şema 4.1).



Şema 4.1. Periferel Süstitüe Alkoksi Ftalonitril (8, 9, 10) Sentezleri.

İkinci sentez paketinde ise non periferel pozisyonlarında süstitüe olacak ftalonitril (1, 2, 3), solketal ftalonitril (7) ve alkoksi ftalonitrillerin (11, 12, 13) sentezleri gerçekleştirildi (Şema 4.2).



Şema 4.2. Nonperiferel Süstitüe Solketal Ftalonitril (7) ve Alkoksi Ftalonitrillerin (11, 12, 13) Sentezleri.

Alkoksi ftalonitrillerin saflaştırma işlemleri suda çöktürüldükten sonra kolon kromatografisinde diklormetan yürütücü fazı kullanılarak gerçekleştirildi. Alkoksi zincir uzunluğu arttıkça suda çökme miktarlarının arttığı gözlenmiştir.

Hem üç farklı zincir uzunluğu hemde iki farklı pozisyonlardaki değişikliklerle yapılan sentez denemeleri sonucunda elde edilen alkoksi ftalonitrillerdeki verimler Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Elde edilen bulgularda periferel alkoksi süstitüe ftalonitrillerdeki verimler yaklaşık aynı yüzdelerde gerçekleştiği görülmüştür.

Tablo 4.1. Alkoksü Süstitüe Ftalonitrillerin Verim Değerleri

C_nH_{2n+1} (n)	Süstitüent pozisyonu	Ftalonitril numarası	Verim (%)
6	Periferal	8	54
	Nonperiferal	11	17
12	Periferal	9	59
	Nonperiferal	12	18
16	Periferal	10	59
	Nonperiferal	13	16

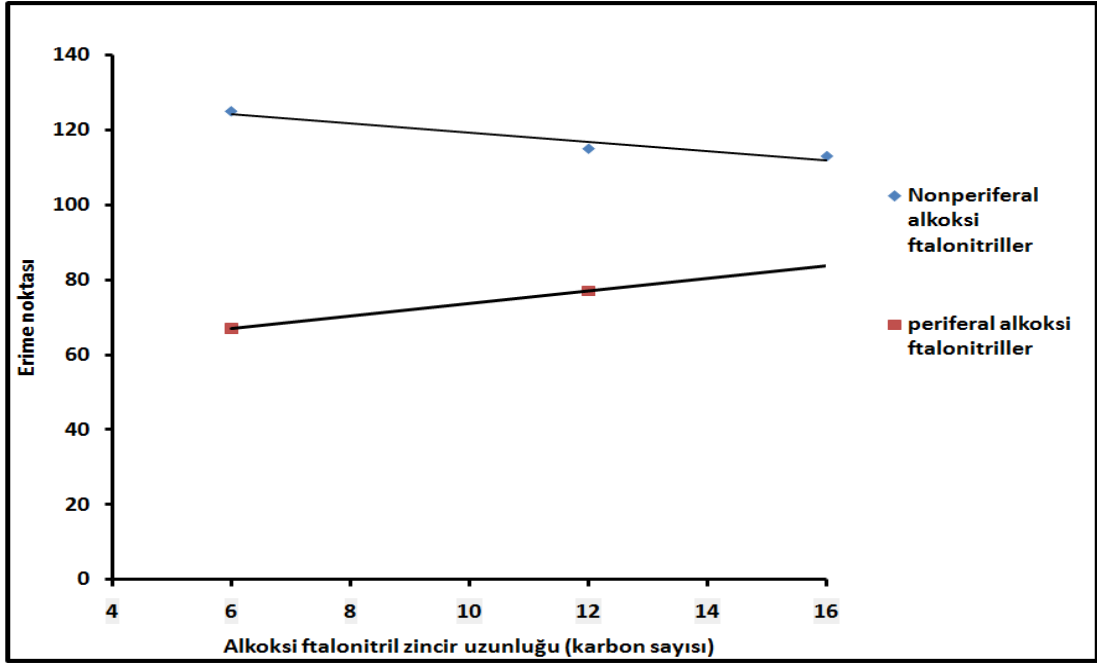
o

Alkoksü ftalonitrillerin erime noktaları karşılaştırılınca non periferal pozisyonların periferal pozisyonundaki moleküllere kıyasla daha yüksek erime noktalarının olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Alkoksü Süstitüe Ftalonitrillerin Erime Noktaları Değerleri

C_nH_{2n+1} (n)	Süstitüent Pozisyonu	Ftalonitril Numarası	Erime Noktası ($^{\circ}C$)	Erime Noktası Referansları
6	Periferal	8	(viskoz sıvı)	–
	Nonperiferal	11	125-128 $^{\circ}C$	110-111 $^{\circ}C$ [Kobayashi et al. 2009]
12	Periferal	9	67-69 $^{\circ}C$	Verilmedi [Zhenglong et al. 2008]
	Nonperiferal	12	115-117 $^{\circ}C$	Verilmedi [Berneth et al. Eur.Pat. Appl, 2004]
16	Periferal	10	77-81 $^{\circ}C$	Verilmedi [Kim Y-K et al. 2008]
	Nonperiferal	13	113-115 $^{\circ}C$	Yok (Yeni molekül)

Periferal alkoksi ftalosiyenlerde zincir uzunluğu arttıkça erime noktalarının arttığı görülürken, nonperiferal pozisyonlarında ise zincir uzunluğu arttıkça erime noktalarında azalma olduğu görülmüştür (Şekil 4.4).



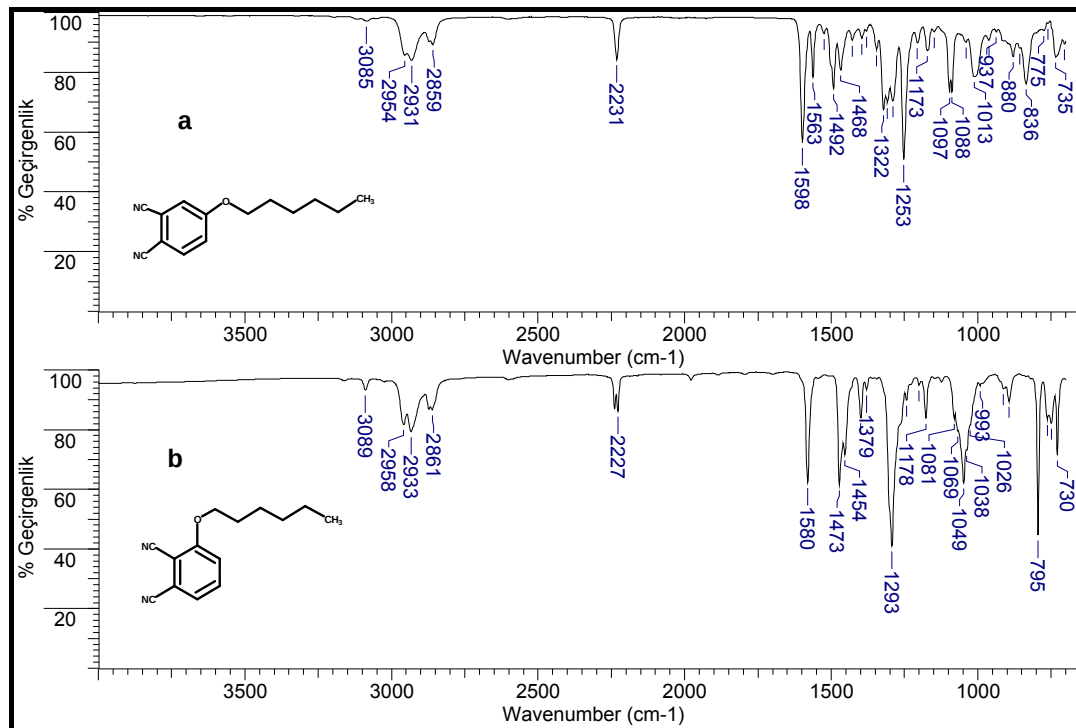
Şekil 4.4. Periferal ve Nonperiferal Alkoksi Ftalonitrillerdeki Erime Noktalarının Zincir Uzunlukları İle Değişimi (altı karbon periferal alkoksi ftalonitril viskoz sıvı olduğu için dahil edilmemiştir.)

Sentezlenen alkoksi ftalonitrillerin FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektroskopisi ve kütle (ESI) ile karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir ve yapıları aydınlatılmıştır. Tümü, spektrumlar kısmında verilmiştir.

4.2.1.2. FT-IR Karakterizasyonu

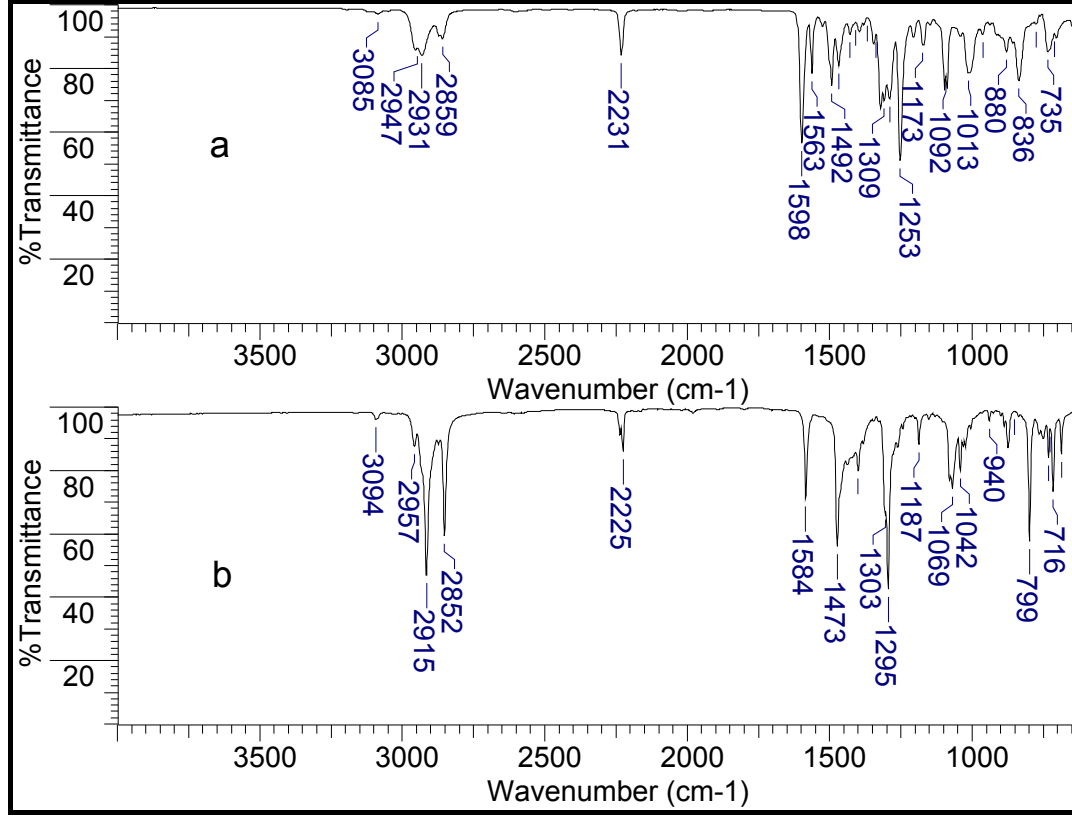
Periferal alkoksi süstitüe ftalonitril bileşiklerin (**8**, **9** ve **10**) yapıları ve nonperiferal Alkoksi süstitüe ftalonitril bileşiklerin (**11**, **12** ve **13**) yapıları FT-IR spektrometresi ölçümlerinden elde edilen bilgilerle aydınlatıldı. Tüm alkoksi ftalonitrillerin bileşiklerinin FT-IR spektrumları spektrumlar bölümünde verilmiştir.

Örnek olarak **8** bileşiğinin ve **11** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 2231 cm^{-1} deki keskin pik $\text{-C}\equiv\text{N}$ gerilmesi, $2872\text{-}2954\text{ cm}^{-1}$ alifatik -C-H gerilmesi, 3085 cm^{-1} aromatik -C-H gerilmesi, 1598 cm^{-1} -C=C- gerilmesine ait pikler gözlemlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. **8** (a) ve **11** (b) Numaralı Bileşiğin FT-IR Spektrumu

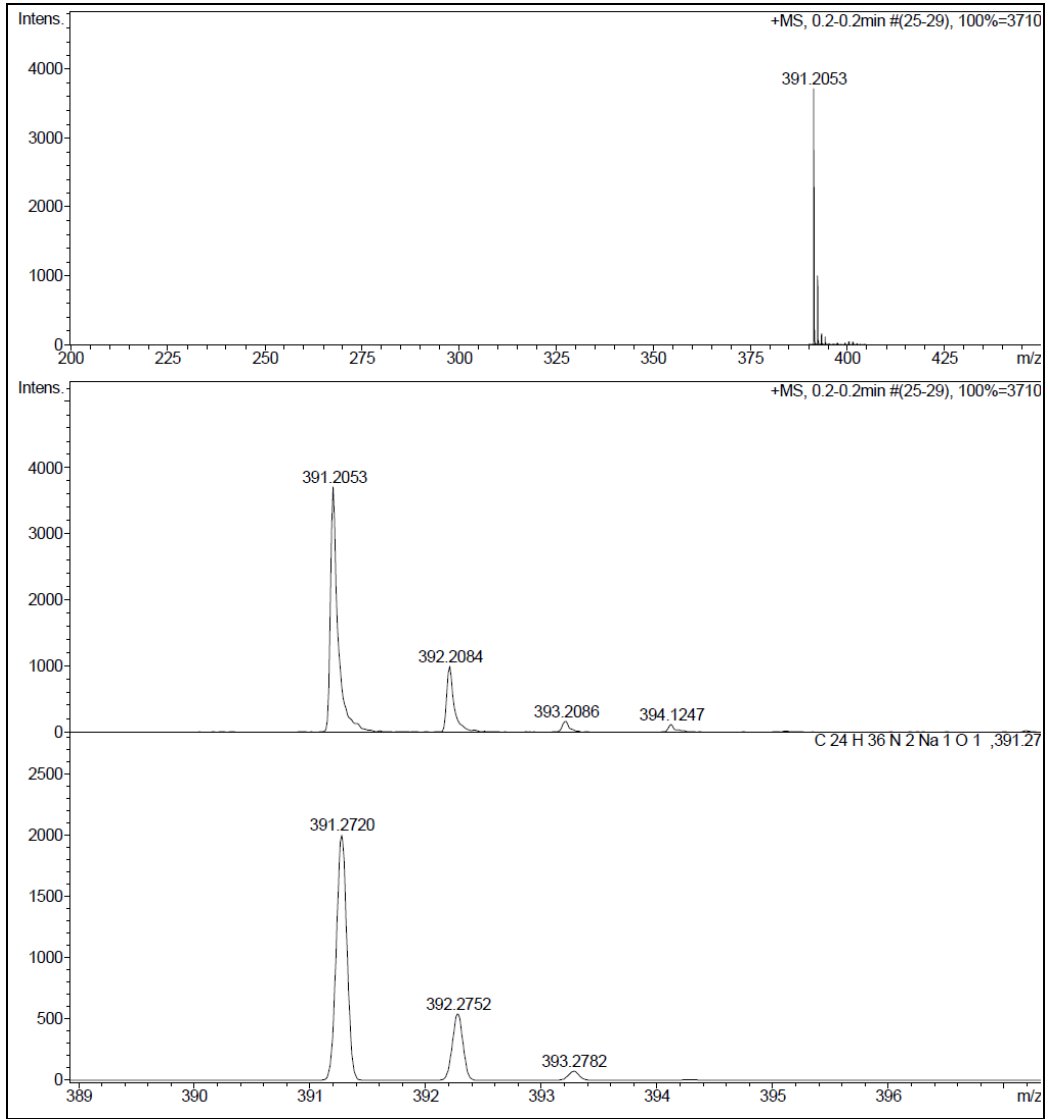
Alkoksi ftalonitrillerin FT-IR Spektrumlarını incelediğimiz zaman zincir uzunluğu arttıkça geçirgenlik şiddetinin arttığı görülmüştür (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 11 (a) ve 13 (b) Numaralı Alkoksi Ftalonitrillerin FT-IR Spektrumlarının Karşılaştırılması

4.2.1.3. Kütle Karakterizasyonu

Tüm alkoksi süstitüe Ftalonitril bileşiklerinin (**8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**) ESI-MS tekniği ile alınmış kütle spektrumunda, bileşiklere ait hesaplanan ve bulunan değerler Na^+ fazlasıyla hesaplanarak verilmiştir (Tablo 4.3). **10** bileşiğinin kütle spektrumu aşağıda verilmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. 10 Numaralı Bileşiğinin Kütle Spektrumu

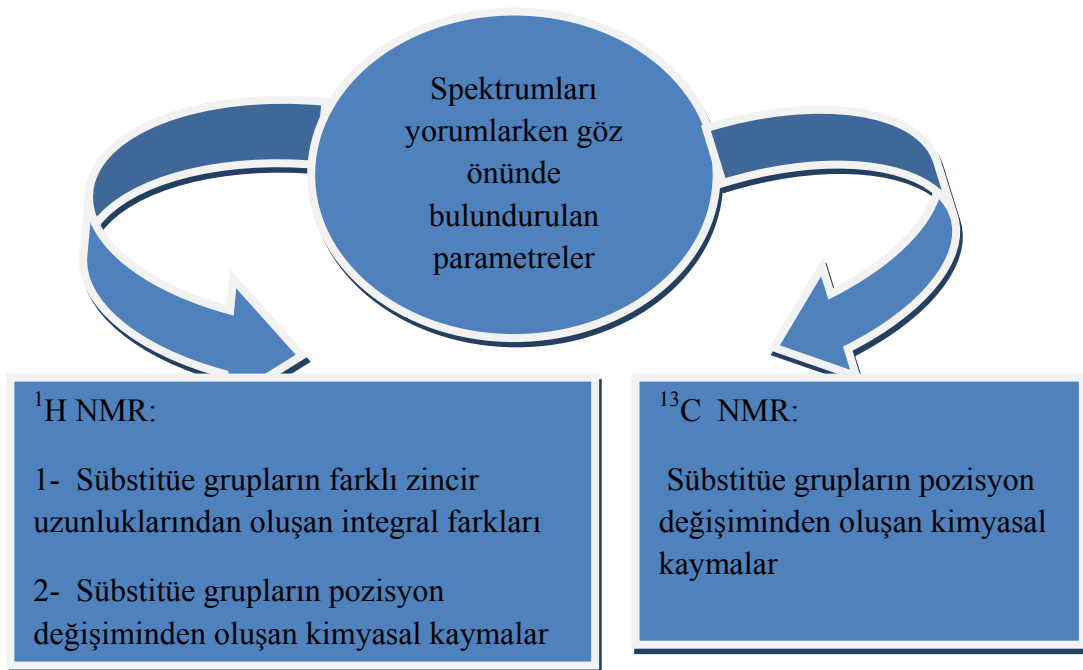
Tablo 4.3. Ftalonitril Bileşikleri (**8**, **9** ve **10**) ve (**11**, **12** ve **13**) İçin Hesaplanan ve Bulunan Molekül İyon Pikleri

Bileşik	Molekül Formülü	Hesaplanan $[M]^+$ m/z	Bulunan $[M+Na]^+$ m/z
8	$C_{14}H_{16}N_2O$	228.29	251.11
9	$C_{20}H_{28}N_2O$	312.45	335.17
10	$C_{24}H_{36}N_2O$	368.56	391.20
11	$C_{14}H_{16}N_2O$	228.29	251.13
12	$C_{20}H_{28}N_2O$	312.45	335.17
13	$C_{24}H_{36}N_2O$	368.56	391.20

Sentezlenen toplam altı periferal ve non periferal sübstitüe ftalonitrillerin kütle spektroskopisinde istenen molekül iyon pikleri görülmüştür. **8**, **9**, **11**, **12** ve **13** numaralı ftalonitrillerin kütle spektrumları spektrumlar kısmında verilmiştir.

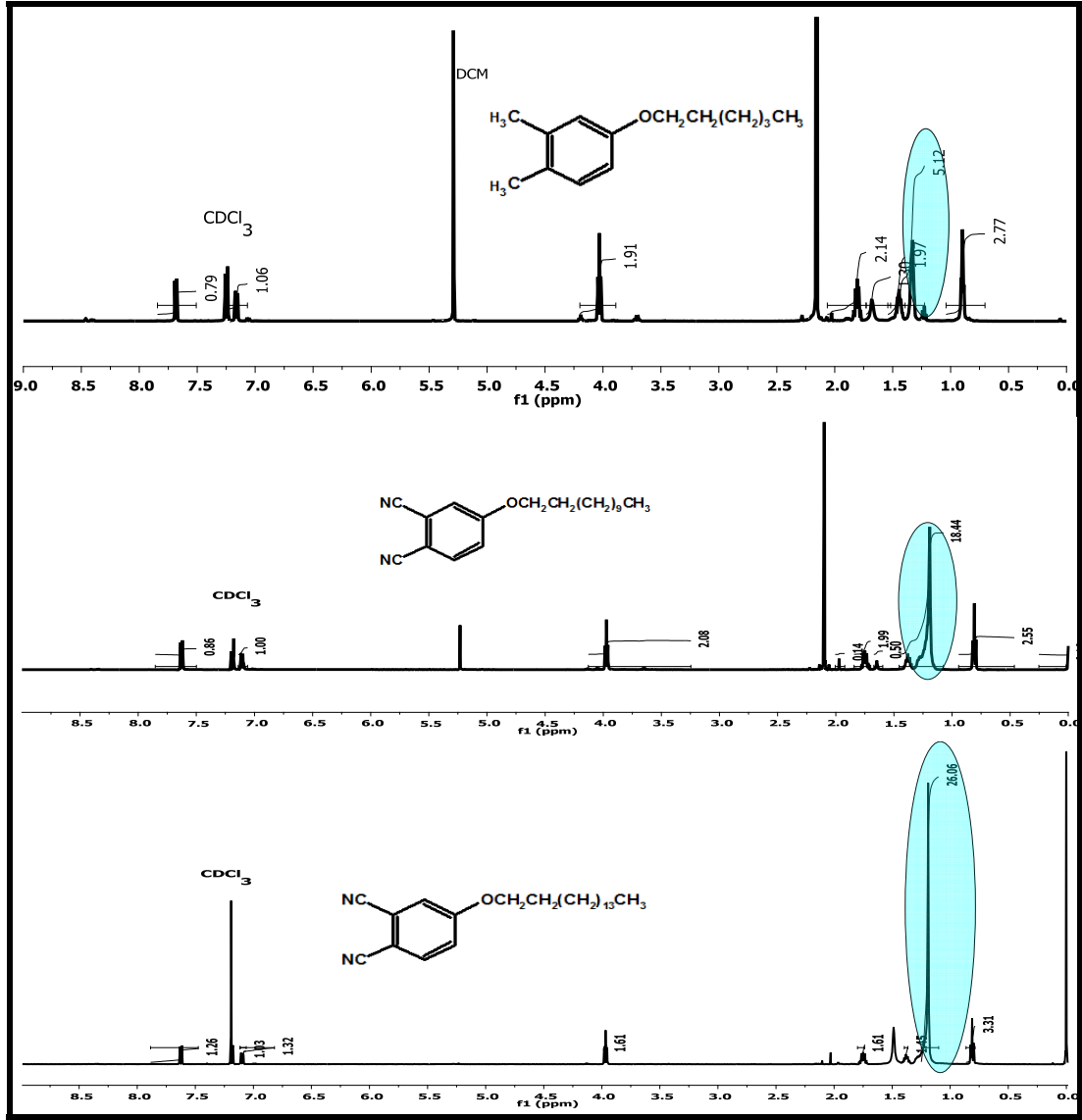
4.2.1.4. NMR Karakterizasyonları

Bu çalışmada bütün alkoksi süstitüe ftalonitrillerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile karakterizasyonu yapıldı. NMR spektrumları yorumlanırken iki parametre göz önünde bulunduruldu. Bunlardan birincisinde ^{13}C NMR spektrumlarında süstitüent pozisyonlarına göre karakterize edildi. İkinci parametre de ise ^1H NMR spektrumlarında süstitüent gruplarında zincir uzunlukları dikkate alınarak karakterize işlemi gerçekleştirildi (Şema 4.3).



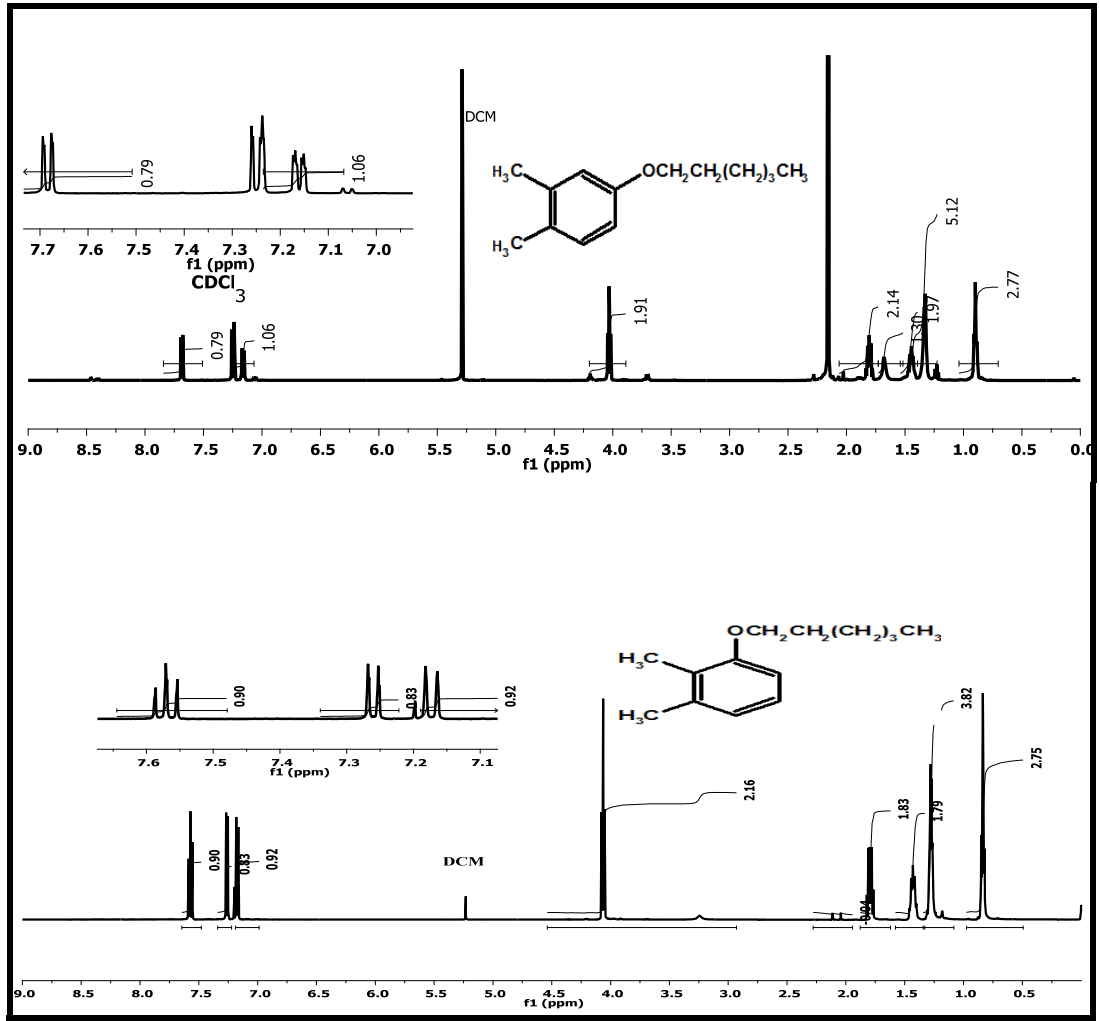
Şema 4.3. Spektrumları Yorumlarken Göz önünde Bulundurulan Parametreler

Periferal alkoksi süstitüe ftalonitrillerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde süstitüe grupların zincir uzunluğu değişikçe $-\text{CH}_2$ piklerinde artış meydana geldiği gözlenmiştir (Şekil 4.8). Örneğin altı karbon zincir uzunluğundaki süstitüentin $-\text{CH}_2$ piklerindeki integral değeri yaklaşık 6 proton iken, oniki karbonlu süstitüentte bu değer 18 proton olarak görülmüştür. Onaltı karbonlu süstitüentte ise bu değer 26 proton olarak belirlenmiştir. Burada eşit miktarlarda alınan numuelerin integralleri karşılaştırılmamıştır.



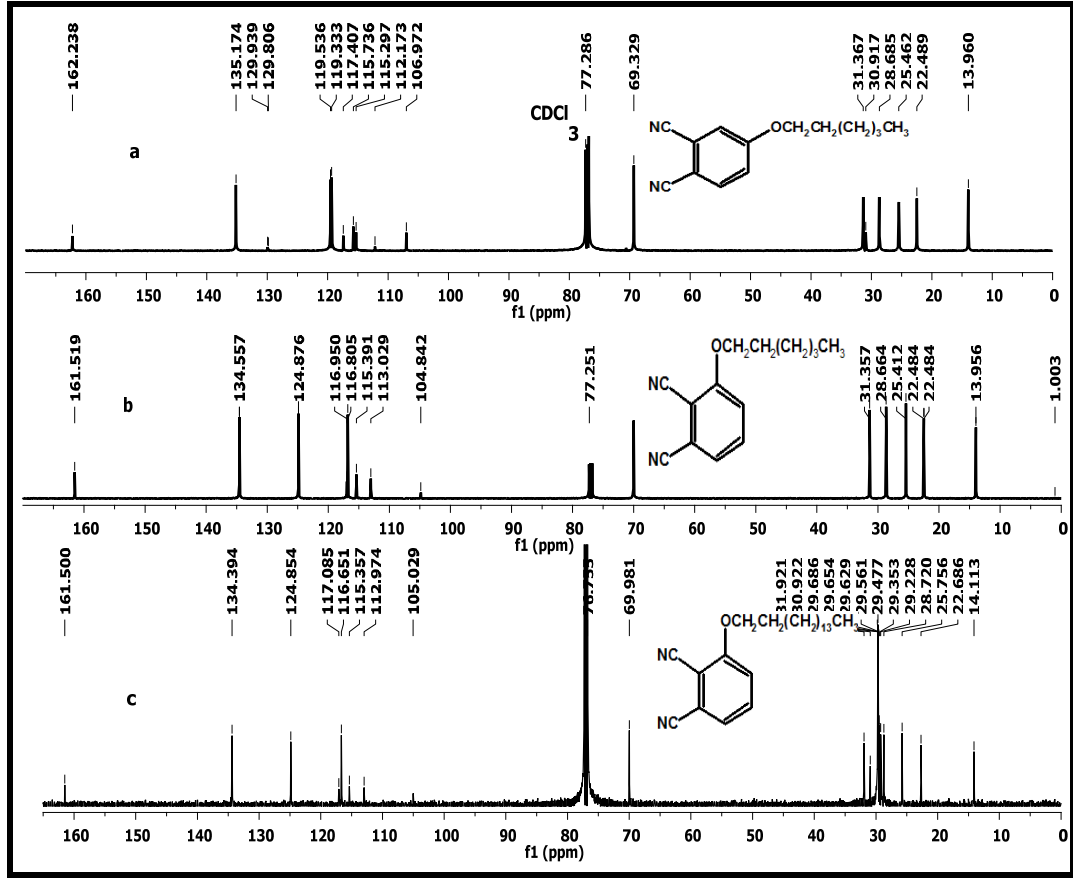
Şekil 4.8. (8), (9) ve (10) Numaralı Periferel Alkoksi Ftalonitrillerin ^1H NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması

Altı karbonlu perferel ve non-periferel alkoksi ftalonitrillerin ^1H NMR spktrumlarında pozisyon değişikliğinden dolayı aromatik bölgedeki protonlar hem farklı yarılmalara göstermiş hemde farklı kimyasal kaymalar meydana gelmiştir (Şekil 4.9). Örneğin süstitüent pozisyonu dört nolu karbondaki aromatik protonlar yukarı alana doğru sırasıyla dublet, singlet, dublet olarak yarılmalara meydana getirirken, üç nolu karbondaki aromatik karbonlar yukarı alana doğru sırasıyla triplet, dublet, dublet olarak yarılmalara meydana getirir ve yukarı alana doğru kimyasal kaymalar gözlenmiştir.



Şekil 4.9. Altı Karbonlu Periferel ve Nonperiferel Alkoksiftalonitrillerin ^1H NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması

Ftalonitrillerdeki hem karbon zincir uzunluğu hemde pozisyon etkisini göstermek amacıyla altı karbon periferel ve non periferel ftalonitril ile onaltı karbonlu nonperiferel ftalonitrilin ^{13}C NMR spektrumları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hem pozisyon hemde zincir uzunluğu değişikliğinde meydana gelen kimyasal kaymalar gözlemlenmiştir (Şekil 4.10).



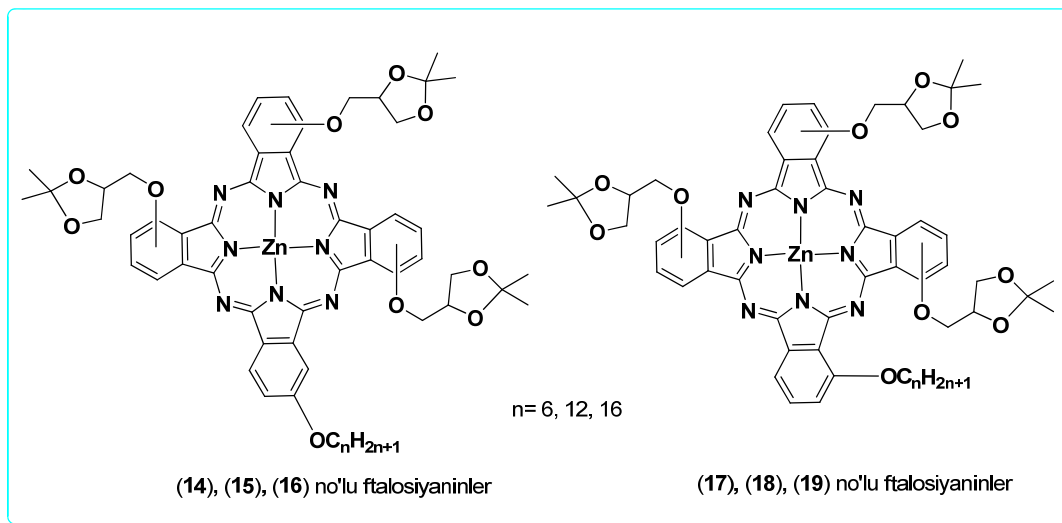
Şekil 4.10. (8), (11) ve (13) Numaralı Alkoksi Ftalonitrillerin ¹³C NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması

4.2.2. Koruma Gruplu (Solketal) Sübstitüe Alkoksi Ftalosiyeninlerin Sentezi Ve Karakterizasyonu

Hedeflenen molekül tasarımı kısmında belirtildiği gibi gliserol sübstitüe ftalosiyeninlerin sentezi için gerekli toplam altı tane koruma (solketal) gruplu ftalosiyenin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen periferel ve nonperiferel koruma gruplu alkoksi ftalosiyeninlerin FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle (MALDI-TOF) spektroskopisiyle karakterizasyonları yapılarak yapıları aydınlatıldı.

4.2.2.1. Sentez

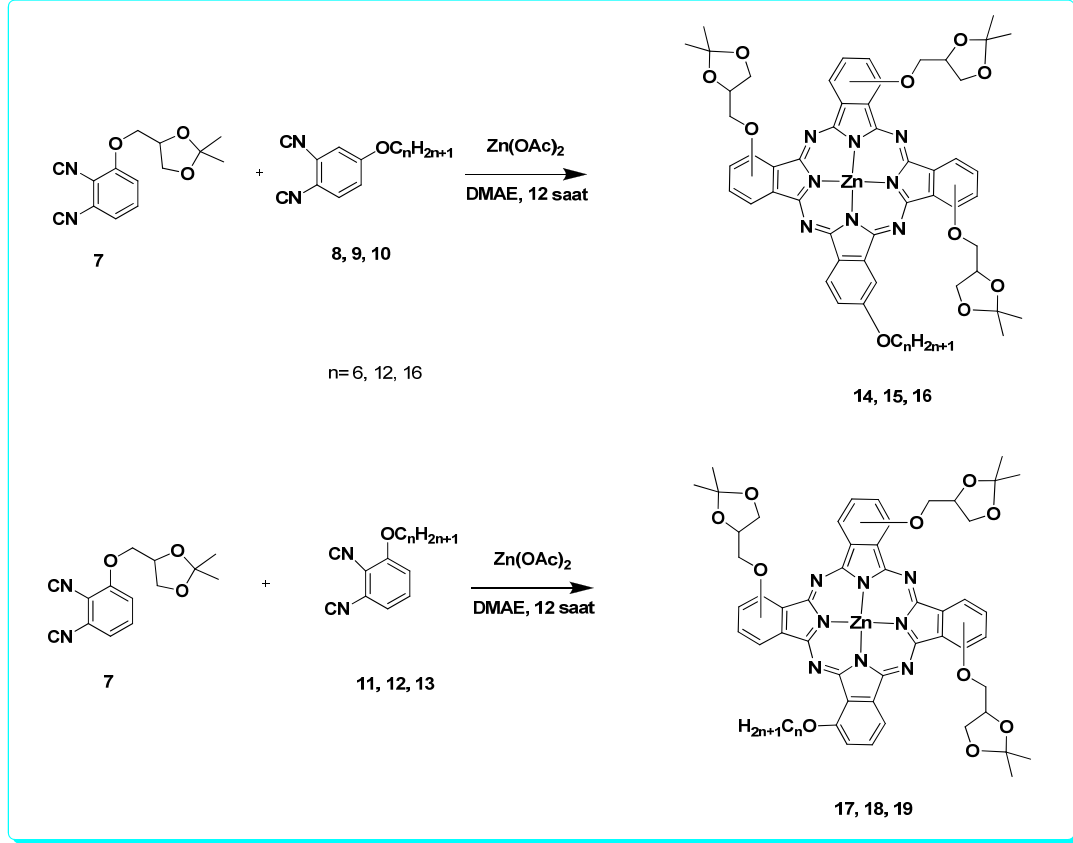
Asimetrik altı adet solketal alkoksi ftalosiyenin (14, 15, 16, 17, 18, 19) sentezleri tek aşamada gerçekleştirilmiştir. Periferel ve non periferel pozisyonlarında alkoksi sübstitüentler kullanılarak asimetrik ftalosiyeninler elde edilmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Periferel ve Nonperiferel Solketal Sübstitüe Alkoksi Ftalosiyeninler

Asimetrik ftalosiyeninlerin sentezlerinde ise (1/10) istatistiksel metod kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şema 4.4). Sentezde alkoksi sübstitüe ftalonitril (1 eq), solketal sübstitüe ftalonitril ise (10 eq) oranında alınarak gerçekleştirilmiştir.

Amaç AB₃ ftalosiyenin verimini yükseltmektir. Sentez sonucunda simetrik, yarı simetrik ve hedeflenen asimetrik ftalosiyeninler elde edilmiştir.



Şema 4.4. Asimetrik Ftalosiyeninlerin İstatistiksel Metot ile Sentezi

Asimetrik ftalosiyeninlerin sentezlerinin çok düşük verimlerde gerçekleştiği görülmüştür (Tablo 4.4). Bunun nedeni solketal ve alkoksi süstitüent grupların makrosiklik halkada oluşturduğu sterik engel olarak düşünüldü. Kobayashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da alkoksi grup süstitüent içeren ftalosiyeninlerin verimlerinin düşük olduğu görülmüştür [Kobayashi, 2001].

Tablo 4.4. Asimetrik Solketal Süstitüe Alkoksî Ftalosiyaninlerin Verim Değerleri

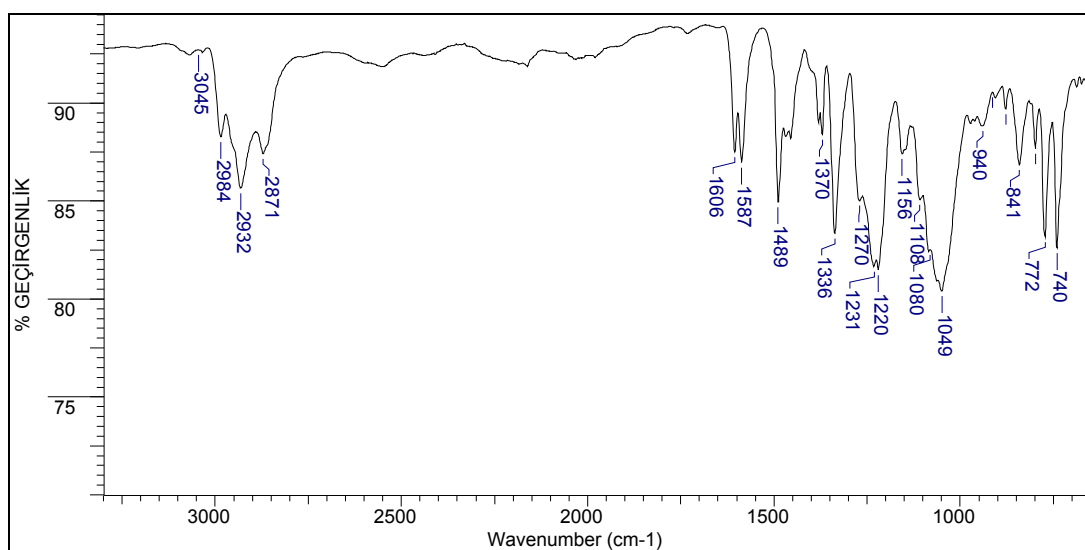
Alkoksî (C_nH_{2n+1}) Süstitüent Zincir Uzunluğu n	Süstitüent Pozisyonu	Ftalosiyanin Numarası	Verim %
6	Periferal	14	4
	Nonperiferal	17	9
12	Periferal	15	11
	Nonperiferal	18	8
16	Periferal	16	8
	Nonperiferal	19	21

Daha önce ftalosiyaninler kısmında bahsedildiği gibi istatistiksel AB₃ sentezi için % 42.2' lik verim elde edilme ihtimali teorik olarak hesaplanmıştı (Tablo 2.2). Bu tez çalışmasında ise yapılan AB₃ solketal süstitüe ftalosiyaninler için alkoksî ftalonitril 1 eq, solketal nitril 10 eq alındığında verim % 4-21 arasında bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda verimlerin düşük olması sebebiyle ileride makale çalışması için verimlerin artırılması düşünülmektedir.

Solketal süstitüe alkoksî ftalosiyanin bileşiklerinin (**14**, **15**, **16**, **17**, **18** ve **19**) yapıları kütle spektroskopisi, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopisi ölçümlerinden elde edilen bilgilerle aydınlatıldı.

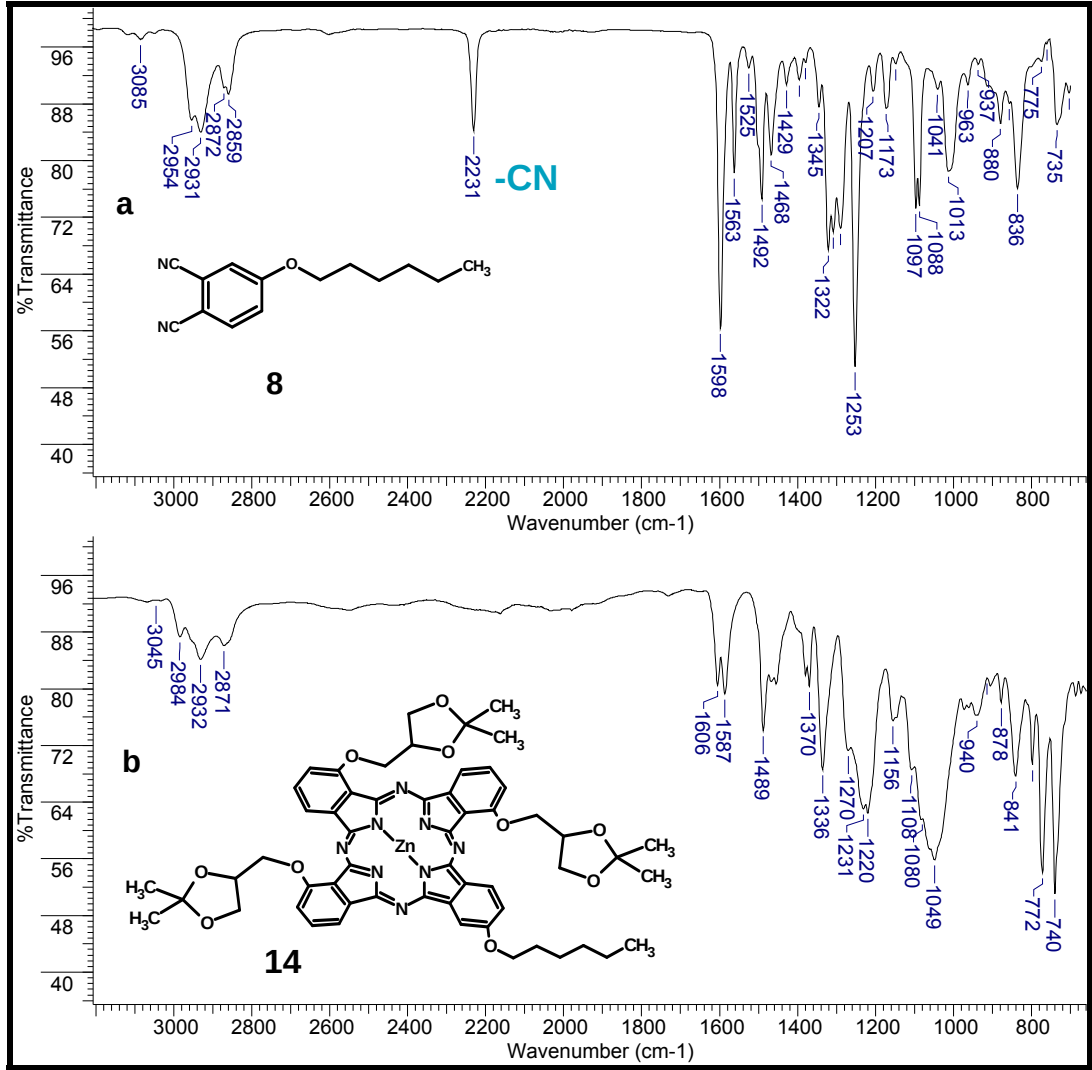
4.2.2.2. FT-IR Karakterizasyonları

14 bileşiğinin FT-IR spektrumunda, 2871-2932 cm^{-1} alifatik $-\text{C}-\text{H}$ gerilmesi, 3089 cm^{-1} aromatik $-\text{C}-\text{H}$ gerilmesi, 1587 cm^{-1} aromatik $-\text{C}=\text{C}-$ gerilmesine ait pikler gözlemlendi (Şekil 4.12). Ayrıca **15**, **16**, **17**, **18** ve **19** numaralı solketal süstitüe alkoksi ftalosiyanin bileşiklerinin içinde benzer FT-IR spektrumları gözlemlenmiştir ve spektrumlar kısmında verilmiştir.



Şekil 4.12. **14** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

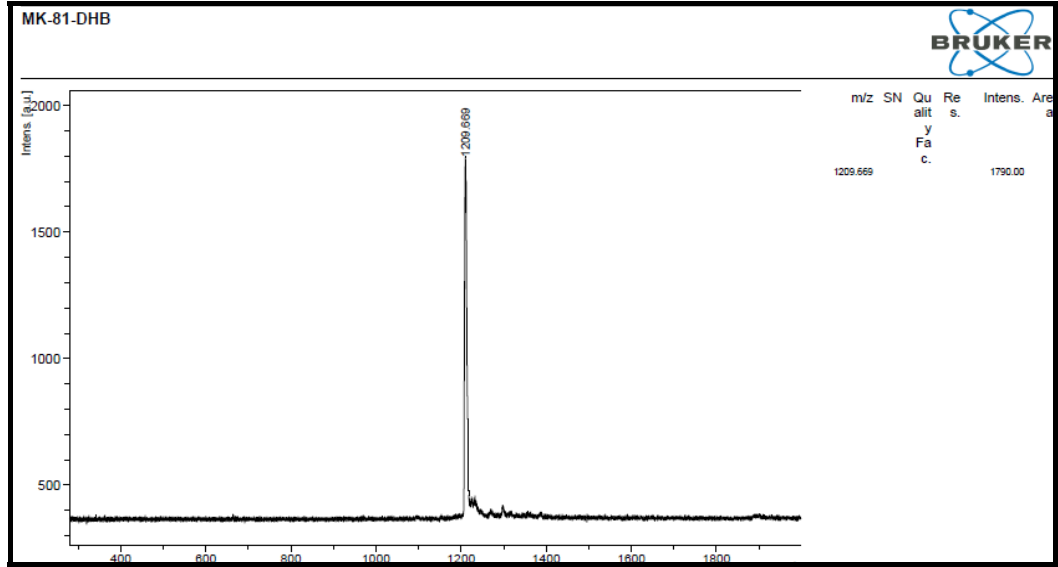
Solketal süstitüe alkoksi ftalosiyanin bileşiklerinin alkoksi ftalonitrillerle FT-IR karşılaştırılması yapıldığında 2230 cm^{-1} de görülen nitril pikinin ftalosiyanin oluştuğunda kaybolduğu görülmüştür. Ayrıca 1700 cm^{-1} de Pc içerisinde sıklıkla ayrılmadan kalan imid safsızlığına ait $-\text{C}=\text{O}-$ piki gözlenmemiştir. Örnek olarak, **8** ve **14** numaralı bileşiklerin FT-IR karşılaştırılması yapılmıştır (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. 8 ve 14 Numaralı Bileşiklerinin FT-IR Karşılaştırılması

4.2.2.3. Kütle Karakterizasyonları

Solketal süstitüe alkoksi ftalosiyanın bileşiklerinin (**14**, **15**, **16**, **17**, **18** ve **19**) MALDI-TOF tekniği ile alınmış kütle spektrumunda, bileşiklere ait hesaplanan ve bulunan değerler Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Örnek olarak **16** numaralı bileşiğin kütle spektrumu aşağıda verilmiştir (Şekil 4.14). Diğer bileşiklerin kütle spektrumları ise spektrumlar kısmında verilmiştir.



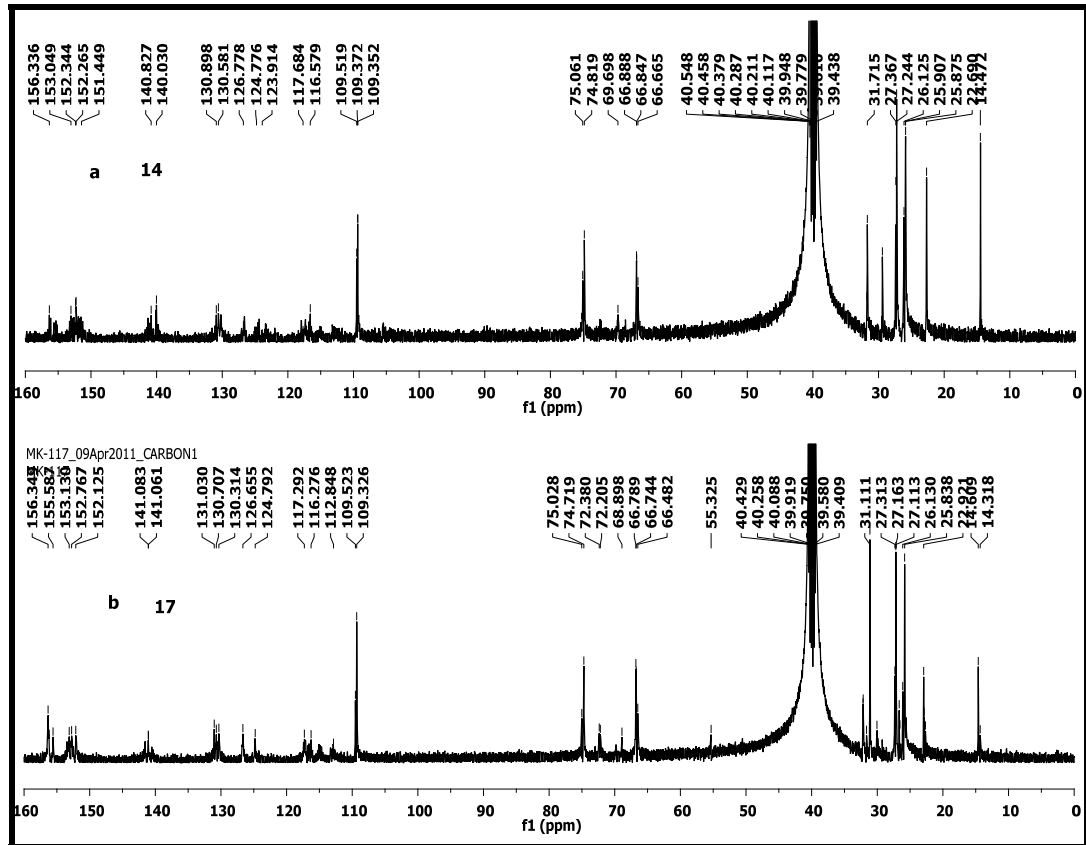
Şekil 4.14. 16 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Bileşik	Molekül Formülü	Hesaplanan $[M]^+$ m/z	Bulunan $[M+H]^+$ m/z
14	$C_{56}H_{58}N_8O_{10}Zn$	1068.52	1068.90
15	$C_{62}H_{70}N_8O_{10}Zn$	1152.68	1153.43
16	$C_{66}H_{78}N_8O_{10}Zn$	1208.78	1209.66
17	$C_{56}H_{58}N_8O_{10}Zn$	1068.52	1068.84
18	$C_{62}H_{70}N_8O_{10}Zn$	1152.68	1153.45
19	$C_{66}H_{78}N_8O_{10}Zn$	1208.78	1209.48

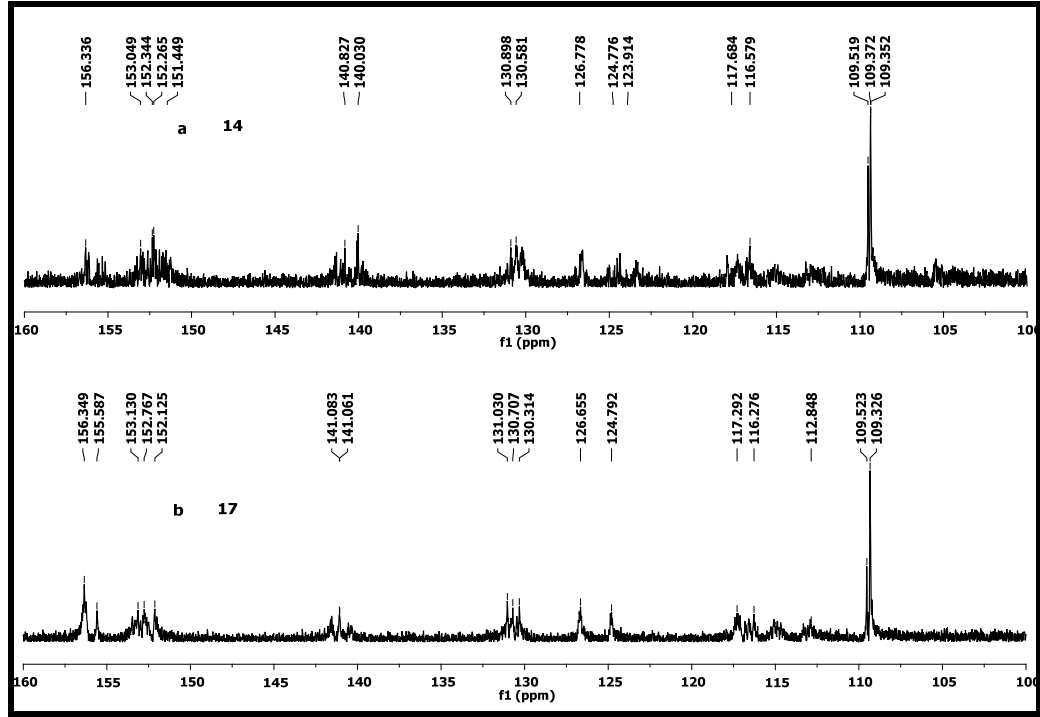
Tablo 4.5. Periferel ve Nonperiferel Solketal Süstitüe Alkoksî Ftalosiyânin Bileşiklerinin Kütle Değerleri

4.2.2.4. NMR Karakterizasyonları

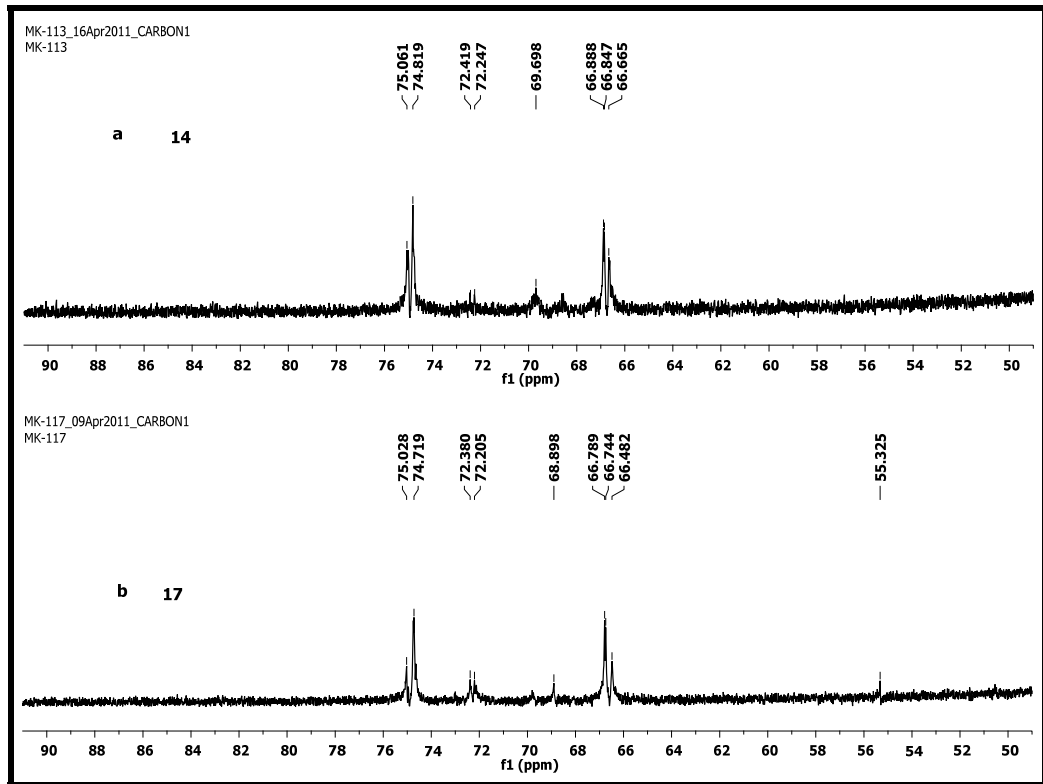
Solketal süstitüe alkoksi ftalosiyanın bileşiklerinin (**14**, **15**, **16**, **17**, **18** ve **19**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları iç referans olarak TMS'nin kullanıldığı 298 $^\circ\text{K}$ 'de d_6 -DMSO solventinde alınmıştır. Bilindiği gibi tetrasüstitüe ftalosiyanınlar dört farklı yapı izomerinden oluşmuştur. Bu sebeple hem ^1H NMR hem de ^{13}C NMR spektrumlarında bazı pikler üst üste çıkmış olarak gözlemlenmiştir. Tüm ftalosiyanınların ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları spektrumlar kısmında verilmiştir. Daha önceki ftalonitrillerin ^{13}C NMR karakterizasyonunda bahsedildiği gibi ftalosiyanınların süstitüent pozisyon değişikliği ve karbon zincir uzunluğu dikkate alınarak karşılaştırmalar yapıldı. Örnek olarak **14**, **17** numaralı solketal süstitüe ftalosiyanınların ^{13}C NMR spektrumları karşılaştırıldı (Şekil 4.15), (Şekil 4.16), (Şekil 4.17). Burada süstitüent pozisyonundan kaynaklanan kimyasal kaymalar aromatik bölgede görülmüştür.



Şekil 4.15. **14** ve **17** Numaralı Solketal Süstitüe Ftalosiyanınların ^{13}C NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması



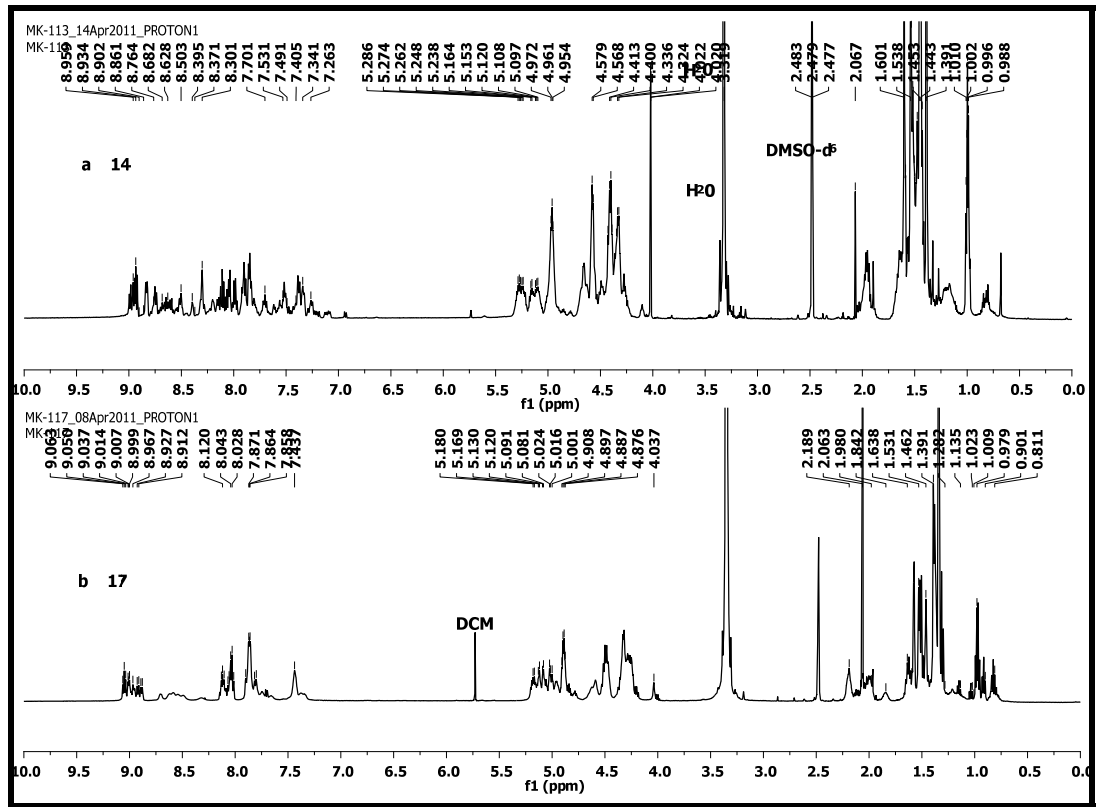
Şekil 4.16. 14 ve 17 Numaralı Solketal Süstitüe Ftalosiyeninlerin ^{13}C NMR Spektrumlarının (aromatik bölgesi) Karşılaştırılması



Şekil 4.17. 14 ve 17 Numaralı Solketal Süstitüe Ftalosiyeninlerin ^{13}C NMR Spektrumlarının (yüksek alanda) Karşılaştırılması

Solketal sübstütüe alkoksi ftalosiyenin bileşiklerinin (**14**, **15**, **16**, **17**, **18** ve **19**) ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, 6.9 ile 9.15 ppm arasında ftalosiyenin makrohalkasındaki aromatik protonlara ait pik çokluğu gözlenmiştir. 4.23 ile 5.31 ppm arasında gözlenen pik çoklukları solketal grubunda bulunan alifatik $-\text{CH}$ protonlarına ait pik çokluğu bulunmaktadır. 1.44 ile 1.63 ppm de gözlenen pikler ise asetal kısmındaki alifatik $-\text{CH}_3$ protonlarına ait pikler gözlenmiştir Alkoksi sübstütüentlerde ise $-\text{OCH}_2$ deki protonlar 4.5-4.6 ppm arasında, $-\text{CH}_2$ deki protonlar 4.5 ppm de ve $-\text{CH}_3$ de ki protonlar 1.3 ppm'de pik çokluğu olduğu gözlenmiştir.

Örnek olarak **14**, **17** numaralı solketal sübstütüe ftalosiyeninlerin ^1H NMR spektrumlarının karşılaştırılması yapılarak sübstütüent pozisyon değişikliği sonucunda kimyasal kaymalar gözlenmiştir (Şekil 4.18).

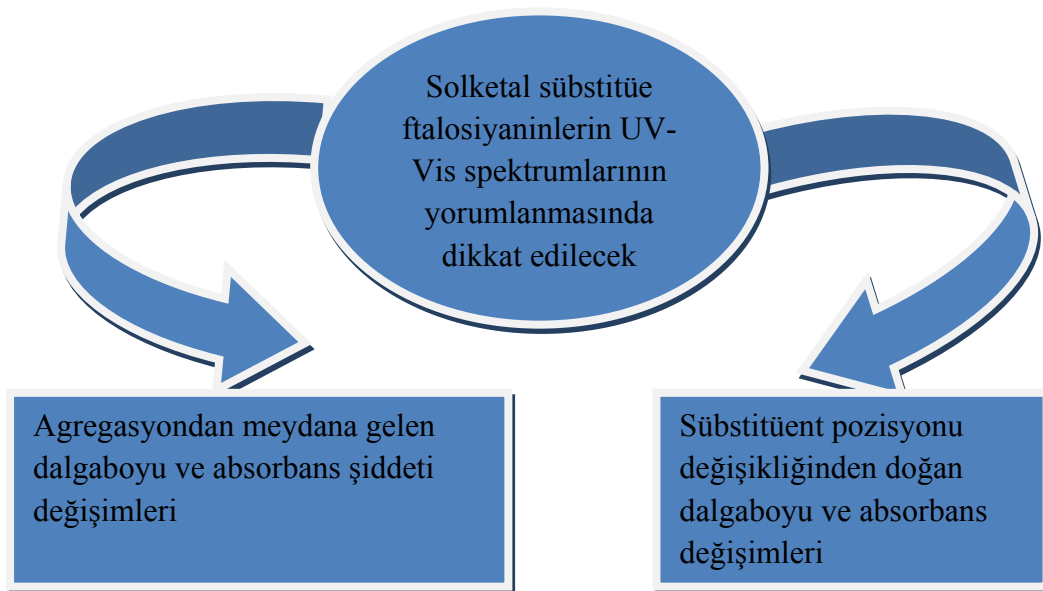


Şekil 4.18. **14** ve **17** Numaralı Solketal Sübstütüe Ftalosiyeninlerin ^1H NMR Spektrumlarının Karşılaştırılması

4.2.2.5. UV-Vis Karakterizasyonu

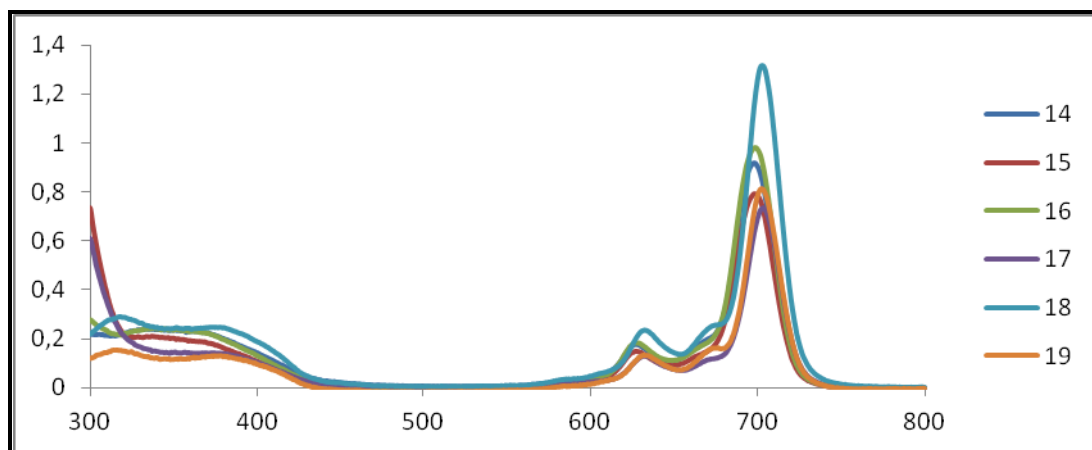
Periferal ve nonperiferal olmak üzere toplam altı solketal süstitüe ftalosiyaninlerin (14, 15, 16, 17, 18 ve 19) DMSO içerisinde 4.10^{-6} M konsantrasyonda elektronik absorpsiyon spektrumu alınmıştır ve bu spektrumlar incelenip maksimum dalga boylarına karşılık gelen ekstinksiyon katsayıları hesaplanmıştır (Tablo 4.6).

Solketal süstitüe ftalosiyaninlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelenirken iki parametre göz önünde bulunduruldu (Şema 4.5).



Şema 4.5. Solketal Süstitüe Ftalosiyaninlerin UV-Vis Spektrumlarının Yorumlanmasında Dikkat Edilecek Hususlar

Tüm Ftalosiyanin Bileşiklerinin UV-Vis Spektrumları: UV- Vis Ölçümleri bakımından iki farklı pozisyonda süstitüe olmuş toplam altı ftalosiyanin bileşiği kıyaslandığında non-periferal ftalosiyanin bileşiğinin (18) diğer ftalosiyanin bileşiklerine (14, 15, 16, 17 ve 19) göre yaklaşık 3 nm daha yüksek dalga boyunda (kırmızıya kayma) absorpsiyon yaptığı görüldü (Şekil 4.19.). Bu farklılık süstitüentin pozisyonundan kaynaklanmaktadır. Asimetrik ftalosiyanin molekülleri DMSO içinde agregasyona uğramadığı, monomerik davranış gösterdiği gözlenmiştir.

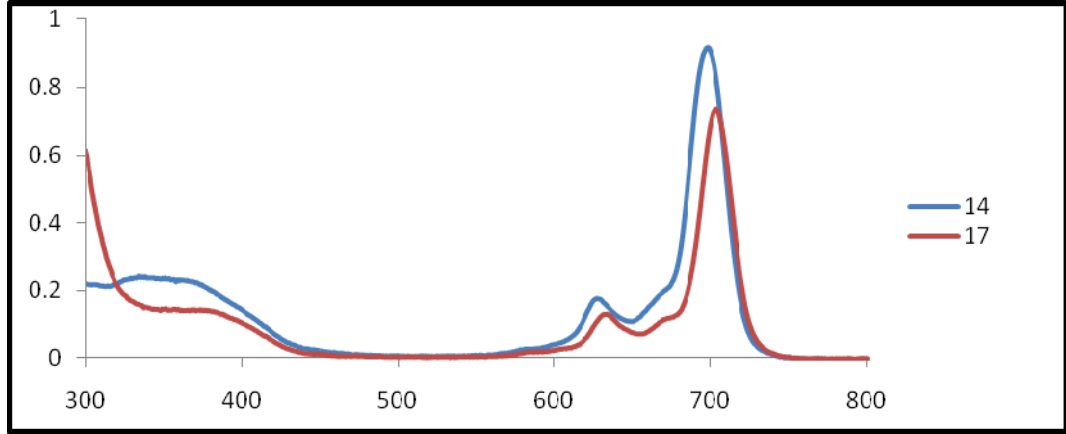


Şekil 4.19. Tüm ftalosiyenin Bileşiklerinin DMSO İçerisinde 4.10^{-6} M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları.

Tablo 4.6. Tüm solketal süstitüe ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO İçerisinde Dalgaboyu (nm), $\log \epsilon$ Değerleri

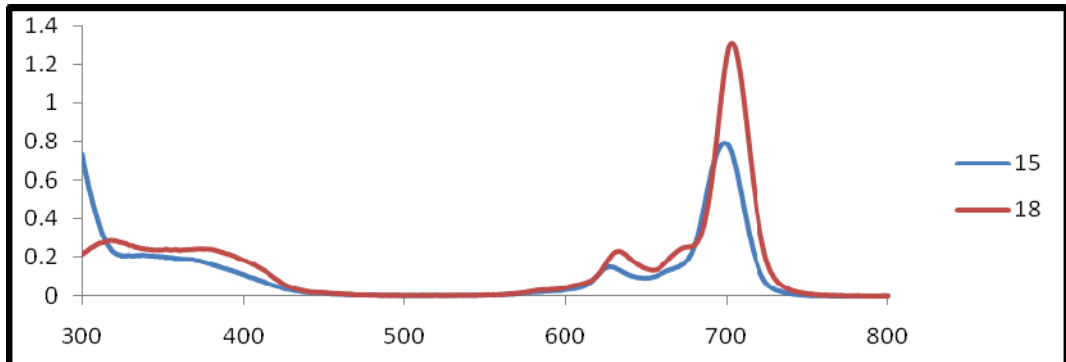
C_nH_{2n+1} (n)	Süstitüent Pozisyonu	Ftalosiyenin Numarası	Dalgaboyu (nm), $\log \epsilon$ (DMSO)
6	Periferal	14	700 (5.23), 630 (4.49), 350 (4.55)
6	Nonperiferal	17	704 (5.26), 636 (4.49), 380 (4.51), 320 (4.518)
12	Periferal	15	700 (5.32), 630 (4.60), 350 (4.71)
12	Nonperiferal	18	704 (5.41), 677 (4.67), 636 (4.61), 380 (4.62), 320 (4.63)
16	Periferal	16	701 (5.24), 630 (4.51), 350 (4.59)
16	Nonperiferal	19	704 (5.27), 677 (4.61), 636 (4.52), 380 (4.55), 320 (4.56)

14 ve 17 Bileşiklerinin UV-Vis Spektrumu: UV- Vis Ölçümleri bakımından iki farklı pozisyonda süstitüe olmuş ftalosiyanin bileşikleri kıyaslandığında non-periferal ftalosiyanin bileşiğinin (17) periferal ftalosiyanin bileşiğine (14) göre yaklaşık 4 nm daha yüksek dalga boyunda (kırmızıya kayma) absorpsiyon yaptığı görüldü (Şekil 4.20.). Bu farklılık süstitüentin pozisyonundan kaynaklanmaktadır.



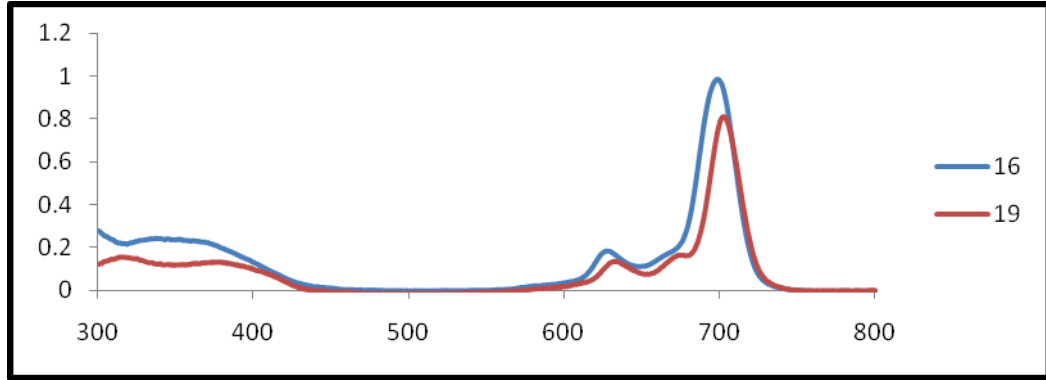
Şekil 4.20. 14 ve 17 Bileşiklerinin DMSO İçerisinde $4 \cdot 10^{-6}$ M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları.

15 ve 18 Bileşiklerinin UV-Vis Spektrumu: UV- Vis Ölçümleri bakımından iki farklı pozisyonda süstitüe olmuş ftalosiyanin bileşikleri kıyaslandığında non-periferal (18) ftalosiyanin bileşiğinin periferal (15) ftalosiyanin bileşiğine göre yaklaşık 4 nm daha yüksek dalga boyunda (kırmızıya kayma) absorpsiyon yaptığı görüldü (Şekil 4.21.). Bu farklılık süstitüentin pozisyonundan kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.21. 15 ve 18 Bileşiklerinin DMSO İçerisinde $4 \cdot 10^{-6}$ M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları.

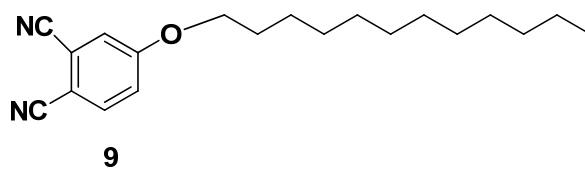
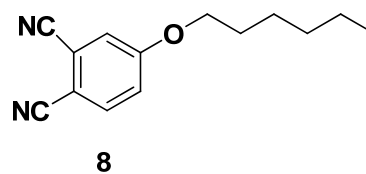
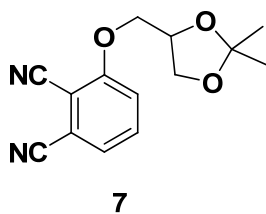
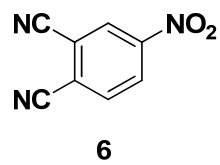
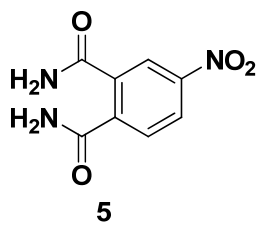
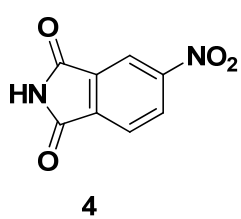
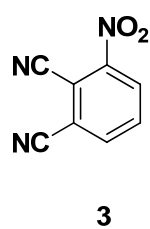
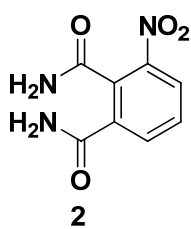
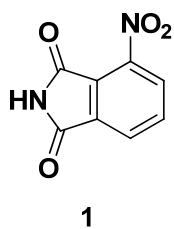
16 ve 19 Bileşiklerinin UV-Vis Spektrumu: UV- Vis Ölçümleri bakımından iki farklı pozisyonda süstitüe olmuş ftalosiyanın bileşikleri kıyaslandığında non-periferal (**19**) ftalosiyanın bileşiğinin periferal (**16**) ftalosiyanın bileşiğine göre daha yüksek dalga boyunda (kırmızıya kayma) absorpsiyon yaptığı görüldü (Şekil 4.22.). Bu farklılık süstitüentin pozisyonundan kaynaklanmaktadır.

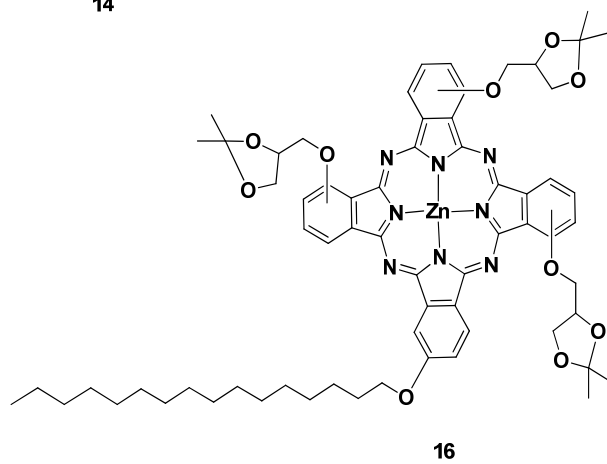
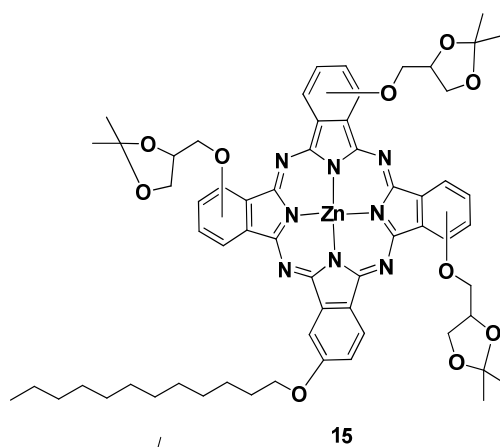
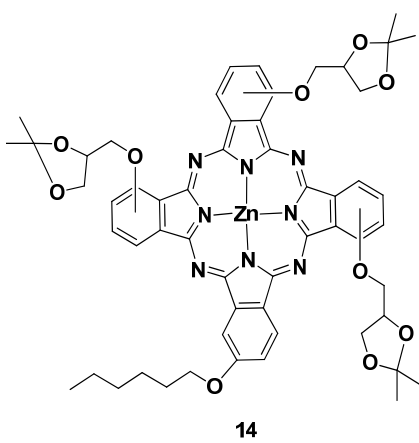
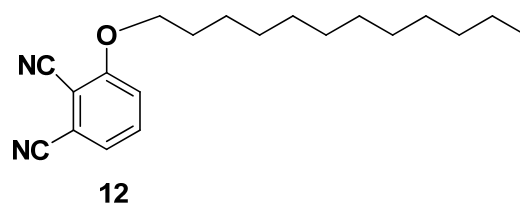
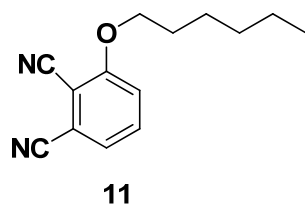
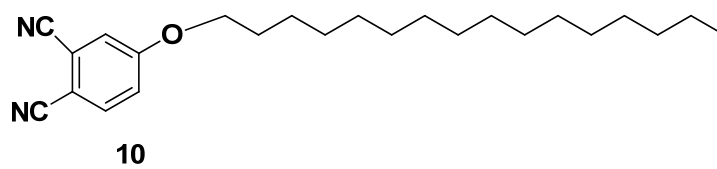


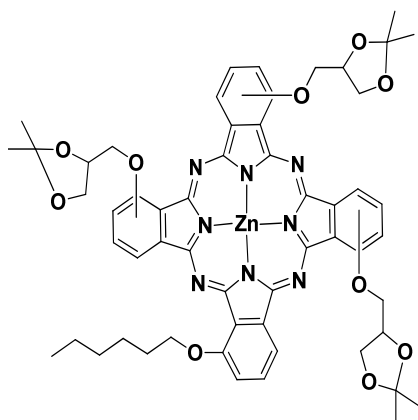
Şekil 4.22. 16 ve 19 Bileşiklerinin DMSO İçerisinde $4 \cdot 10^{-6}$ M Konsantrasyonunda Alınan UV-Vis Spektrumları.

5. DENEYSEL KISIM

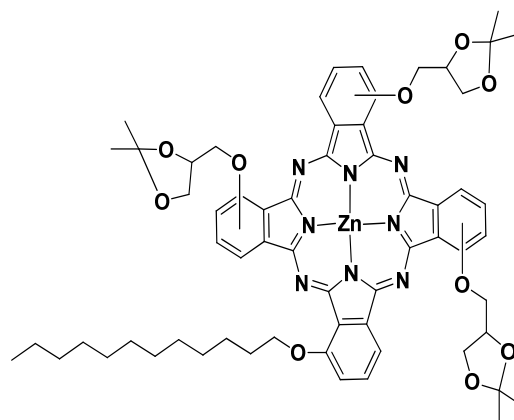
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Numaralandırılması



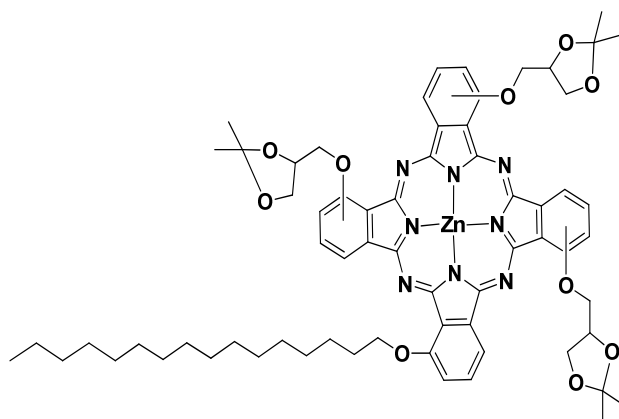




17



18



19

5.2. Kullanılan Madde ve Aletler

Tablo 5.1 Sentezlerde, Ayırma ve Saflaştırma İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

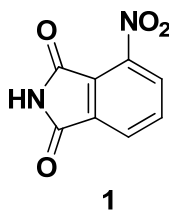
Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özelliği
3-Nitroftalik anhidrit	Fluka	73780	Sentez için
Formamid	Merck	1.04008	Ekstra saf
DMF	Merck	1.03053	Saf
Tiyonil klorür	Fluka	88952	Saf
%98'lik H ₂ SO ₄	Merck	1.00748	Sentez için
Ftalimid	Fluka	79780	Saf
NaHCO ₃	Fluka	71630	Saf
Solketal	Merck	820506	Sentez için
NaOH	Merck	1.06462	Saf pallet
Na ₂ SO ₄	Merck	1.06645	Susuz, Ekstra saf
K ₂ CO ₃	Riedel-de Haen	12611	Susuz
Zn(CH ₃ COO) ₂	Merck	1.08800	Susuz, Ekstra saf
DMAE	Merck	8.03237	Sentez için
Aseton			Teknik
Etanol			Teknik
n-hekzan			Teknik
Diklorometan			Teknik
Etil asetat			Teknik
%30'lik NH ₄ OH			Teknik
HCl	Ak Kimya A.Ş.		Teknik
Aseton			Teknik
1-Hekzanol	Merck	Sentez için	1-Hekzanol
1-dodecanol	Merck	Sentez için	1-dodecanol
1-hekzadecanol	Merck	Sentez için	1-hekzadecanol
1-Hekzanol	Merck	Sentez için	1-Hekzanol
1-dodecanol	Merck	Sentez için	1-dodecanol

Tablo 5.2. Yapı Aydınlatma ve Sentez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	GYTE
FT-IR Spektrofotometresi	Bio-Rad FTS 175C	GYTE
NMR Spektrometresi	Varian 500 MHz	GYTE
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF	GYTE
	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	GYTE
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimidzu 2001 UVPc	GYTE

5.3. Başlangıç Maddelerinin (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) ve Yeni Maddelerin (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) Sentezi

5.3.1. 3-Nitroftalimid (1) Sentezi



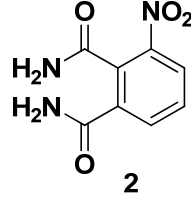
3-nitroftalik anhidrit (22.2 g, 115 mmol) ve formamid (35 mL) içerisinde geri soğutucu altında üç saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi bittikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan çökelti G3 filtreden süzüldü ve ele geçen katı madde saf suyla yıkandı. Elde edilen sarı renkli katı madde vakumda P₂O₅ üzerinde kurutuldu. 39.2 g, verim % 92.

Sarı katı

C₈H₄N₂O₄, MW: 192.13 g/mol

E.N. : 201-203 °C, literatür de bulunan değer 203 °C [Braun and Tcherniac, 1907]

5.3.2. 3-Nitroftalamid (2) Sentezi



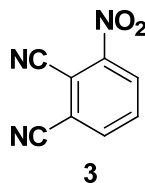
3-nitroftalimid (1) (23.6 g, 0.123 mol) %25'lik NH_4OH (60 mL) çözeltisinde karıştırıldı. Sarı-kahverengi reaksiyon karışımı karıştırılarak yavaşça 45°C ye ısıtıldı ve 5 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım G3 filtreden süzüldü ve katı madde soğuk su ile yıkandı. Elde edilen beyaz renkli katı madde 110°C 'de kurutuldu. 17.4 g, verim %76.

Beyaz katı

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$, MW: 209.16 g/mol

E.N. : $218-223^\circ\text{C}$ literatür de bulunan değer $219-223^\circ\text{C}$ [George and Snow, 1995]

5.3.3. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi



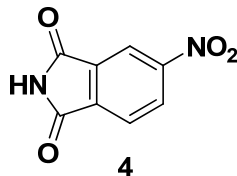
250 mL'lik üç boyunlu reaksiyon balonu içerisine argon atmosferi altında DMF (40 mL) konuldu. Reaksiyon balonu buz banyosu üzerine yerleştirilerek 0 °C ye soğutuldu. Reaksiyon karışımı üzerine tiyonil klorür (25 mL) reaksiyon karışımı sıcaklığı 5°C yi geçmeyecek şekilde yavaş yavaş ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım üzerine 3-nitroftalamid (**2**) (7.01g, 0.033 mol) sıcaklık 5 °C yi geçmeyecek şekilde yavaş yavaş ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 160 g buz üzerine yavaş yavaş döküldü. Buzlar tamamen eridikten sonra oluşan katı madde G3 filtreden süzüldü. Ele geçen katı madde önce %5' lik NaHCO₃ çözeltisiyle, daha sonra bol soğuk su ile yıkandı. Elde edilen açık sarı renkli katı madde etüvde 65 °C' de kurutuldu. 17.4 g, verim %72.

Açık sarı katı

C₈H₇N₃O₄, MW: 209.16 g/mol

E.N. : 163 -165 °C, literatür de bulunan değer 140 °C [George and Snow, 1995] .

5.3.4. 4-Nitroftalimid (4) Sentezi



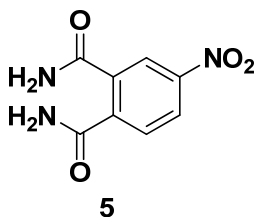
H₂SO₄ (400 mL) ve HNO₃ (100 mL) karışımı buz banyosunda soğutularak ftalimid (80 g, 554 mmol) küçük miktarlar halinde sıcaklık 10-15 °C'yi geçmeyecek şekilde 1-1.5 saat içinde katıldı. Karışım 35 °C'ye ısıtıldıktan sonra 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve yaklaşık 1 kg buzlu suya dökülerek çöktürüldü. Çökelti süzildükten sonra, soğuk suyla yıkandı ve etanolde kristallendirildi. Parlak sarı renkli kristaller vakum altında süzüldü, soğuk etil alkolle yıkandı. Vakum etüvünde 60 °C'de kurutuldu. 94.5 g, verim % 88

Sarı kristal

C₈H₄N₂O₄, MW: 192.13 g/mol

E.N. : 197 -199 °C, literatür de bulunan değer 194 -195 °C [Young and Onyebuagu, 1990]

5.3.5. 4-Nitroftalamid (5) Sentezi



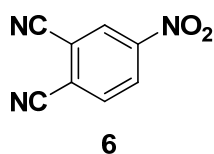
4-nitroftalimid (4) (5 g, 0.026 mol) %25'lik NH₄OH (35 mL) içinde 24 saat karıştırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve saf suyla nötral oluncaya kadar yıkandı. Beyaz çökelti THF (150 mL) de 50 °C de karıştırıldı ve süzüldü. Beyaz renkli 4-nitroftalamit (5) vakum etüvünde 60 °C'de kurutuldu. 6.95 g, verim %55.

Beyaz katı

$C_8H_7N_3O_4$, MW: 209.16 g/mol

E. N. : 198 -199 °C, literatür de bulunan değer 197 °C [Young and Onyebuagu, 1990]

5.3.6. 4-Nitroftalonitril (6) Sentezi



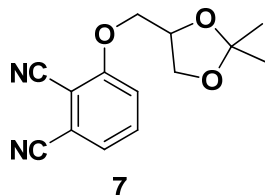
Kuru DMF (250 mL) üç boyunlu bir balonda argon gazı altında buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu ve tiyonil klorür (28.4 mL) yavaş yavaş eklendi ve 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 4-nitroftalamit (**5**) (19.6 g) sıcaklık 5 °C yi geçmeyecek şekilde azar azar ilave edildi. 45 dakika buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra 500 g buzlu suya döküldü. Çökelti süzüldü ve önce suyla, sonra sodyum bikarbonat (250 mL, %5) çözeltisiyle, son olarak yine suyla yıkandı. EtOH kullanılarak kristallendirildi. 60 °C'deki vakum etüvünde kurutuldu. 28.5 g, verim % 98

$C_8H_3N_3O_2$, MW: 173.13 g/mol

E. N. : 138 -141 °C, literatür de bulunan değer 141 °C [Young and Onyebuagu, 1990]

5.3.7. 3-((2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-yl)metoksi)ftalonitril (7)

Sentezi



100 mL 'lik reaksiyon balonu içerisine solketal (4.95 g, 37.5 mmol, 1.2 eq), 3-nitroftalonitril (**3**) (6.5 g, 37.5 mmol, 1 eq), K₂CO₃ (34 g) ve kuru DMF (30 mL) konuldu. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek 3 gün oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı soğuk suda çöktürüldü ve oluşan katı filtre ile ayrıldı ve su ile yıkandı. Beyaz katı görünümünde olan (**7**) bileşiği % 67 verimle 6.5 g elde edildi.

Beyaz katı

C₁₄H₁₄N₂O₃,

MW: 258.27 g/mol.

E. N. : 125–126 °C, [Zorlu et al, 2009]

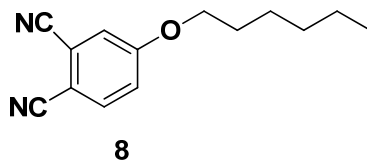
ESI-MS: Hesaplanan (C₁₄H₁₄N₂O₃) [M+Na]⁺ 281.1 m/z,

Bulunan [M+Na]⁺ 281.1 m/z.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.66 (t, 1H, J= 8.0 Hz, Ar), 7.40 (d, 1H, J= 8.0 Hz, Ar), 7.32 (d, 1H, J= 8.0 Hz, Ar), 4.52 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 160.88, 134.48, 125.61, 117.13, 117.11, 115.15, 112.69, 110.05, 105.27, 73.35, 69.71, 66.37, 26.67, 25.24

5.3.8. 4-(hekziloksi)-1,2-disiyanobenzen (8) Sentezi



4-nitroftalonitril (**5**) (1.02 g, 5.89 mmol, 1 eq) ve hekzanol (722 mg , 7.075 mmol, 0.88 mL, 1.2 eq) 25 mL lik balona alındı. Argon atmosferi altında, K_2CO_3 (2.6 g, 23.56 mmol, 4 eq) ve DMF (15 mL) eklendi. 60 °C’de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü. Filtreden süzöldü ve silikajel dolgulu kolonda DCM çözücü sistemi kullanılarak viskoz sarı renkli bileşik (**8**) elde edildi. 728 mg, verim % 54.

Viskoz sarı

$C_{14}H_{16}N_2O$, MW: 228.13 g/mol

ESI-MS: Hesaplanan ($C_{14}H_{16}N_2O$) $[M+Na]^+$ 251.13 m/z,

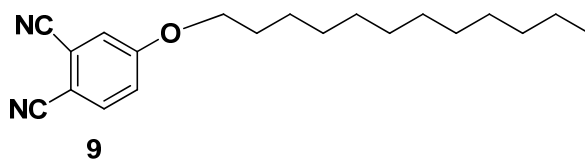
Bulunan ($C_{14}H_{16}N_2O$) $[M+Na]^+$ 251.1133 m/z

FT-IR (cm^{-1}) (3085, 2931, 2861, 2233, 1601, 1490, 1317, 1255, 1099, 1011, 841)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.694 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, 1H) (Ar), 4.03 ($-OCH_2$, 2H), 1.86 ($-CH_2$ 2H), 1.327 ($-CH_2$, 6H), 0.89 ($-CH_3$, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 207.01, 162.23, 135.16, 129.86, 119.42 (117.39, 115.74, 115.30, 106.96, 80.03 – 75.09, 69.33, 34.55 – 29.91, 28.63, 25.27 – 24.30, 22.49, 13.96.

5.3.9. 4-(dodesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (9) Sentezi



4-nitroftalonitril (**5**) (1 g, 5.78 mmol, 1 eq) ve dodekanol (1.29 g, 6.94 mmol, 1.56 mL, 1.2 eq) 250 mL lik balona konur, K_2CO_3 (7.97 g, 23.56 mol, 4 eq) ve DMF (15 mL) 60 °C’de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü. Filtreden süzüldü ve silikajel dolgululu kolonda DCM çözücü sistemi kullanılarak beyaz renkli bileşik (**9**) elde edildi. 1.071 g, verim % 59, [Cadiou C. et al. 1999, %30].

Beyaz katı

$C_{20}H_{28}N_2O$, MW: 312.45 g/mol

E. N. : 67-69 °C

ESI-MS: Hesaplanan ($C_{20}H_{28}N_2O$) $[M+Na]^+$ 335.45 m/z,

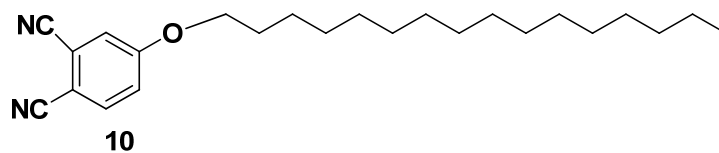
Bulunan $[M+Na]^+$ ($C_{20}H_{28}N_2O$) 335.1745 m/z

FT-IR: cm^{-1} (3099, 2922, 2856, 2234, 1606, 1476, 1307, 1249, 1098, 1022, 835)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.619 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, 1H) (Ar), 3.97 ($-OCH_2$, 2H), 1.75 ($-CH_2$, 2H) 1.64 (CH_2 , 2H) 1.193 ($-CH_2$, 16H), 0.80 ($-CH_3$, 3H).

^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 206.91, 162.23, 135.15, 119.42, 115.51, 106.95, 84.37 – 71.65, 69.33, 31.88, 30.90, 29.86 – 29.51, 29.49, 29.31, 29.21, 28.73, 25.79, 22.66, 0.99.

5.3.10. 4-(hekzadesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (10) Sentezi



(5) (1.07 g, 6.185 mmol, 1 eq) ve hekzadekanol (1.8 g, 7.42 mmol, 2.2 mL, 1.2 eq) 250 mL lik balona konuldu. K_2CO_3 (3.41 g, 24.74 mmol, 4 eq) ve DMF (15 mL) 60 °C de 1 gün karıştırıldı Reaksiyon karışımı suya döküldü. Filtreden süzöldü ve silikajel dolgululu kolonda DCM çözücü sistemi kullanılarak beyaz renkli katı bileşik (10) elde edildi. 1.34 g, verim % 59, [Kim Y-K et al. 2008, %79].

Beyaz katı

$C_{24}H_{36}N_2O$, MW: 368.56 g/mol

E. N. : 77-81 °C

ESI-MS: : Hesaplanan ($C_{24}H_{36}N_2O$) $[M+Na]^+$ 391.56 m/z,

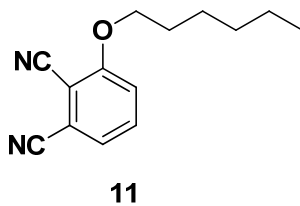
Bulunan ($C_{24}H_{36}N_2O$) $[M+Na]^+$ 391.2053 m/z

FT-IR: cm^{-1} (2917, 2853, 2234, 1606, 1475, 1313, 1253, 1098, 1017, 874)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.63 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H) (Ar), 3.96 (-OCH₂, 2H), 1.73 (-CH₂ 2H) 1.48 (CH₂, 2H) 1.193 (-CH₂, 24H), 0.81 (-CH₃, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 207,42 – 203,76, 161,93, 135,08, 121.17 – 119.60, 117.41, 115.57, 106.98, 81.52 – 76.29, 69.33, 31.41, 124.8, 30.92, 30.14 – 29.42, 29.34, 29.17 – 28.87, 28.74, 25.80, 22.68, 14.10.

5.3.11. 3-(hekziloksi)-1,2-disiyanobenzen (11) Sentezi



3-nitroftalonitril (**3**) (8.43 g, 48.7 mmol, 1 eq) ve hekzanol (5.9 g, 58.47 mmol, 7.3 mL, 1.2 eq) 250 mL lik balona konuldu. K_2CO_3 (26,8 g, 194,8 mmol, 4 eq) ve DMF (120 mL) 60 °C de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü. Filtreden süzöldü ve silikajel dolgulı kolonda DCM çözücü sistemi kullanılarak beyaz renkli katı bileşik (**11**) elde edildi. 1.9 g, verim % 17.

Beyaz katı

$C_{14}H_{16}N_2O$, MW: 228.13 g/mol

E. N. :125 -128 °C

ESI-MS: Hesaplanan ($C_{14}H_{16}N_2O$) $[M+Na]^+$ 251.1155 m/z,

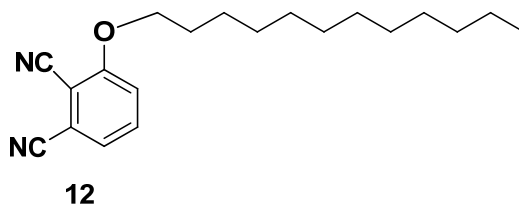
Bulunan $[M+Na]^+$ 251.1301 m/z

FT-IR: cm^{-1} (3093, 2957, 2926, 2870, 2242, 1583, 1474, 1288, 1052, 796)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.569 (t, 1H), 7.251 (d, 1H), 7.23 (d, 1H) (Ar), 4.05 ($-OCH_2$, 2H), 1.81 ($-CH_2$ 2H), 1.28 ($-CH_2$, 6H), 0.835 ($-CH_3$, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 161.52, 134.56, 124.87, 116.73, 113.03, 77.07, 70.01, 31.39, 28.47, 25.42, 22.48, 13.71.

5.3.12. 3-(dodesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (12) Sentezi



3 (3 g, 17.34 mmol, 1 eq) ve dodekanol (3.87 g, 20.8 mmol, 4.68 mL, 1.2 eq) 250 mL lik balona konuldu. K_2CO_3 (9.57 g, 69.34 mmol, 4 eq) ve DMF (45 mL) eklenerek 60 °C’de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü. Filtreden süzüldü ve silikajel dolgulu kolonda DCM çözücü sistemi kullanılarak bileşik (**12**) elde edildi. 961 mg, verim % 18.

Gri katı

$C_{20}H_{28}N_2O$, MW: 312.45 g/mol

E. N. : 115-117 °C

ESI-MS: Hesaplanan($C_{20}H_{28}N_2O$) $[M+Na]^+$ 335.45 m/z,

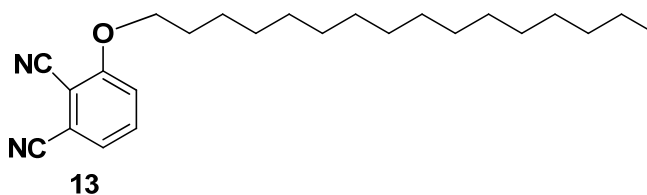
Bulunan($C_{20}H_{28}N_2O$) $[M+Na]^+$ 335.1758 m/z

FT-IR: cm^{-1} (3092, 2962, 2323, 2235, 1586, 1472, 1421, 1291, 1071, 874, 800)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.63 (t, 1H), 7.349 (d, 1H), 7.239 (d, 1H) (Ar), 4.134 (-OCH₂, 2H), 1.88 (-CH₂, 2H) 1.504 (CH₂, 2H) 1.276 (-CH₂, 16H), 0.893 (-CH₃, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 161.50, 134.39, 124.85, 116.8, 115.36, 112.97, 80.93 – 75.09, 69.98, 31.90, 29.62, 29.61, 29.55, 29.47, 29.33, 29.22, 28.72, 25.75.

5.3.13. 3-(hekzadesiloksi)-1,2-disiyanobenzen (13) Sentezi



(**3**) (2 g, 11.56 mmol, 1 eq) ve hekzadekanol (3.36 g, 13.87 mmol, 4.10 mL, 1.2 eq) 250 mL lik balona konuldu. K_2CO_3 (6.38 g, 46.24 mol, 4 eq) ve DMF (20 mL) ilave edilerek 60 °C'de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü. Filtreden süzöldü ve silikajel dolgululu kolonda DCM çözücü sistemi kullanılarak istenilen bileşik saf olarak elde edildi. 745 mg, verim % 16.

Sarı katı

$C_{24}H_{36}N_2O$, MW: 368.56 g/mol

E. N. : 113-115 °C

ESI-MS: Hesaplanan ($C_{24}H_{36}N_2O$) $[M+Na]^+$ 391.56 m/z,

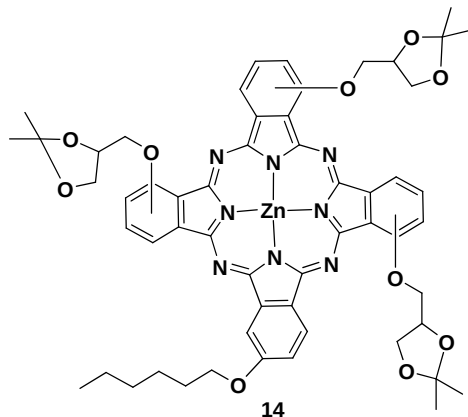
Bulunan ($C_{24}H_{36}N_2O$) $[M+Na]^+$ 391.2085 m/z

FT-IR: cm^{-1} (3092, 2956, 2918, 2850, 2235, 1586, 1468, 1296, 1066, 800)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.548 (t, 1H), 7.267 (d, 1H), 7.156 (d, 1H) (Ar), 4.51 (-OCH₂, 2H), 1.797 (-CH₂ 2H) 1.421 (-CH₂, 2H) 1.188 (-CH₂, 24H), 0.809 (-CH₃, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 161.50, 134.39, 124.85, 116.53, 112.97, 109.73 – 100.45, 77.27, 69.78, 29.69, 29.65, 29.63, 29.56, 29.48, 29.35, 29.23, 28.72, 13.83.

5.3.14. 14 Numaralı Bileşiğin Sentezi



8 (0.25 g, 1.95 mmol, 1eq) ve **7** (2.83 g, 10.95 mmol, 10 eq) 25 mL lik balona konuldu. $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (0.93 g, 60.23 mmol) ve DMAE (5 mL) ilave edilerek argon atmosferi altında 140 °C’de geri soğutucu altında 1 gün süreyle kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve filtre edildi. Oluşan katılar DCM ile çözülerek hekzan üzerine yavaş yavaş damlatılarak çöktürüldü. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Silikajel dolgululu kolonda (1/1 Etilasetat-Hekzan) çözücü sistemi kullanılarak (**8**) numaralı bileşik saf olarak elde edildi. 35 mg, verim % 4.

$\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$, MW: 1068.52 g/mol

MALDI-TOF-MS: Hesaplanan ($\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1069.52 m/z,

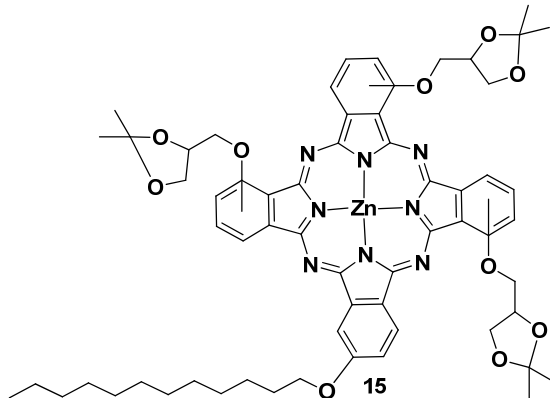
Bulunan ($\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1068.9 m/z.

^1H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 9.10-6.98 (12H, Ar), 4.02-5.28 (15H, 3 - CH_2CHCH_2 ; 2H, - OCH_2), 1.39- 1.65 (18H, 6 CH_3), 1.002-1.30 (- CH_2 , 8H), 0.99 (3H, CH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 207,62, 160,86, 160,80, 156,34, 152.34, 152.27, 152.07, 140.83, 140.03, 139.80, 134.92, 131.89, 130.98, 130.90, 130.65, 130.58, 126.37, 124.26, 122.41, 116.62, 111.74, 109.52, 109.37, 109.35, 75.06, 74.82, 74.75, 74.48, 66.89, 66.66, 66.51, 40.55, 40.46, 40.38, 40.29, 40.21, 40.12, 39.95, 39.78, 39.61, 39.44, 31.72, 31.68, 31.40, 29.41, 29.24, 27.24, 26.12, 25.91, 25.88, 22.69, 21.92, 14.47, 14.28.

UV-vis, λ_{max} nm (log ϵ): (DMSO), 700 (5.23), 630 (4.49), 350 (4.55).

5.3.15. 15 Numaralı Bileşiğin Sentezi



9 (0.255 g, 0.813 mmol, 1 eq) ve **7** (2.1 g, 8.14 mmol, 10 eq) 25 mL lik balona kondu, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (0.68 g, 4.48 mmol) ve DMAE (10 mL) eklendi. Argon atmosferi altında 140 °C'de geri soğutucu altında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve filtre edildi. Oluşan katılar DCM ile çözülerek hekzan üzerine yavaş yavaş damlatılarak çöktürüldü. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Silikajel dolgulu kolonda çözücü sistemi (1/1 Etilasetat-Hekzan) kullanılarak istenilen bileşik saf olarak elde edildi. 106 mg, verim %11

$\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$, MW: 1152.68 g/mol

Maldi-TOF-MS: Hesaplanan ($\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1153.68 m/z,

Bulunan ($\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1153.431 m/z.

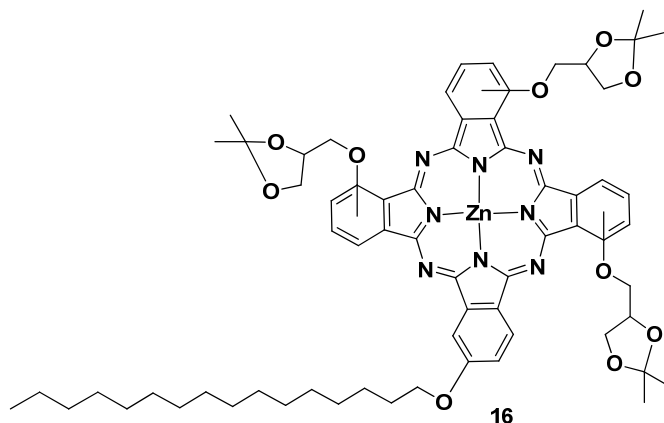
^1H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 9.10-6.98 (12H, Ar), 4.02-5.28 (m, 15H, 3 - CH_2CHCH_2 ; 2H, $-\text{OCH}_2$), 1.39-1.65 (18H, 6 CH_3), 1.002-1.30 ($-\text{CH}_2$, 20H).0.99 (3H, CH_3 , alkoksi).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 207.00, 160.65, 160.60, 160.55, 160.27, 156.29, 156.11, 155.52, 155.16, 152.99, 152.74, 152.56, 152.29, 152.16, 152.00, 151.54, 126.66, 125.04, 123.15, 117.70, 117.27, 116.56, 109.49, 109.47, 109.37,

109.35, 109.17, 104.96, 75.04, 74.82, 72.30, 69.85, 68.35, 66.91, 66.67, 66.51, 63.14, 60.38, 55.84, 40.22, 31.08, 29.20, 28.31, 26.46, 24.96, 21.60, 14.30.

UV-Vis, $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): (DMSO), 700 (5.32), 630 (4.60), 350 (4.54)

5.3.16. 16 Numaralı Bileşiğin Sentezi



10 (100 mg, 0,272 mmol, 1 eq) ve **7** (700 mg, 2.72 mmol, 10 eq) 25 mL lik balona kondu. $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (0.23 g, 1.49 mmol) ve DMAE (10 mL) ilave edildi. Argon atmosferi altında 140 °C de geri soğutucu altında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve filtre edildi. Oluşan katılar DCM ile çözülerek hekzan üzerine yavaş yavaş damlatılarak çöktürüldü. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Silikajel dolgulı kolonda çözücü sistemi (1/1 Etilasetat-Hekzan) kullanılarak istenilen bileşik saf olarak elde edildi. 26 mg, verim %8

$\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$, MW: 1208.78 g/mol

Maldi-TOF-MS: Hesaplanan ($\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1209.78 m/z,

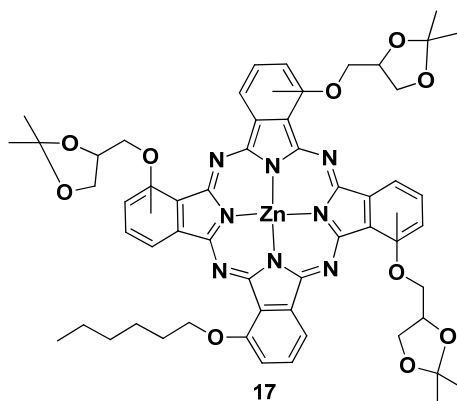
Bulunan ($\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1209.669 m/z.

^1H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 9.10-6.98 (12H, Ar), 4.02-5.28 (15H, 3 - CH_2CHCH_2 ; 2H, - OCH_2), 1.39-1.65 (18H, 6 CH_3), 1.002-1.30 (- CH_2 , 28H), 0.99 (3H, CH_3).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 207.39, 157.08, 156.04, 155.67, 155.30, 154.98, 152.53, 150.80, 140.77, 140.41, 140.00, 130.01, 125.82, 124.46, 123.42, 122.67, 117.13, 114.35, 112.26, 105.69, 105.01, 75.15, 75.04, 74.82, 68.55, 66.91, 66.76, 66.67, 56.07, 41.94, 40.49, 40.39, 40.31, 40.22, 40.15, 40.05, 39.88, 39.72, 39.55, 39.37, 31.77, 31.13, 31.09, 31.07, 29.59, 29.54, 29.51, 29.45, 29.39, 29.20, 29.07, 27.33, 27.23, 27.16, 26.26, 26.19, 26.10, 26.08, 25.88, 25.84, 22.55, 15.06, 14.35, 10.94.

UV-Vis, $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): (DMSO), 701 (5.24), 630 (4.51), 350 (4.59).

5.3.17. 17 Numaralı Bileşiğin Sentezi



11 (80 mg, 0.35 mmol, 1eq) ve **7** (905 mg, 3.5 mmol, 10 eq) 25 mL lik balona kondu, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (352 mg, 1.925 mmol) ve DMAE (4 mL) ilave edildi. Argon atmosferi altında 140 °C’de geri soğutucu altında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve filtre edildi. Oluşan katılar DCM ile çözülerek hekzan üzerine yavaş yavaş damlatılarak çöktürüldü. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Silikajel dolgulu kolonda (1/1 Etilasetat-Hekzan) çözücü sistemi kullanılarak istenilen bileşik saf olarak elde edildi. 32 mg, verim %9.

$\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{10} \text{Zn}$, MW: 1068.52 g/mol

Maldi-TOF-MS: Hesaplanan ($\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{10} \text{Zn}$) 1068,52 m/z,

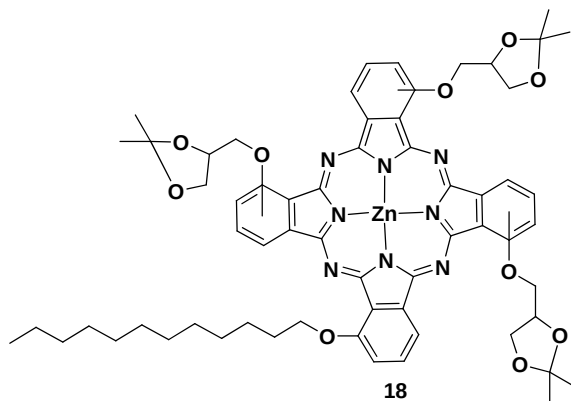
Bulunan ($\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{10} \text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1068.841 m/z.

¹H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 9.10-6.98 (12H, Ar), 4.02-5.28 (15H, 3 -CH₂CHCH₂; 2H, -OCH₂), 1.39-1.65 (18H, 6 CH₃), 1.02-1.30 (-CH₂, 8H), 0.99 (3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 206.97, 156.35, 156.00, 155.59, 153.13, 152.77, 152.63, 152.13, 140.72, 131.03, 130.71, 130.31, 127.62, 126.66, 126.36, 124.79, 123.92, 117.29, 116.61, 116.28, 115.71, 109.52, 109.33, 108.99, 75.03, 74.72, 74.15, 72.38, 66.79, 66.74, 66.48, 66.18, 40.52, 40.43, 40.35, 40.26, 40.18, 40.09, 39.92, 39.75, 39.58, 39.41, 32.25, 32.18, 32.15, 31.11, 30.04, 27.99, 27.31, 27.26, 27.16, 27.11, 26.65, 26.54, 26.48, 26.13, 26.08, 25.84, 22.92, 22.85, 22.65, 19.75, 14.61, 14.32.

UV-Vis, λ_{max} nm (log ϵ): (DMSO), 704 (5.26), 636 (4.49), 380 (4.510). 320 (4.518).

5.3.18. 18 Numaralı Bileşiğin Sentezi



12 (250 mg, 0.800 mmol, 1eq) ve **7** (2.66 mg, 8 mmol, 10 eq) 25 ml balona konuldu. Üzerine Zn(OAc)₂ (805 mg, 4.4 mmol) ve DMAE (5 mL) ilave edildi. Argon atmosferinde 140 °C’de geri soğutucu altında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve filtre edildi. Oluşan katılar DCM ile çözülerek hekzan üzerine yavaş yavaş damlatılarak çöktürüldü. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Silikajel dolgulu kolonda (1/1 Etilasetat-Hekzan) çözücü sistemi kullanılarak istenilen bileşik saf olarak elde edildi. 71 mg, verim % 8.

C₆₂H₇₀N₈O₁₀Zn, MW: 1152.68 g/mol

Maldi-TOF-MS: Hesaplanan (C₆₂H₇₀N₈O₁₀Zn) [M+H]⁺ 1153.68 m/z,

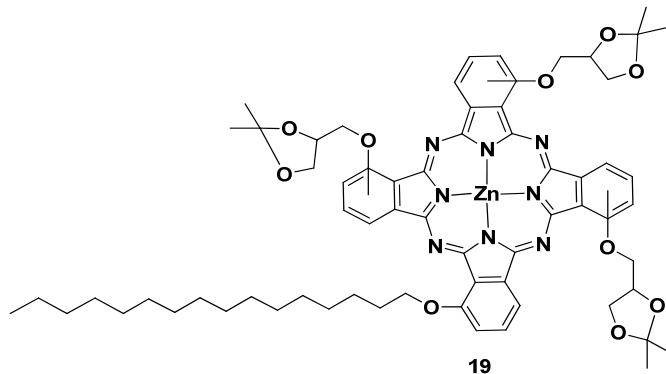
Bulunan (C₆₂H₇₀N₈O₁₀Zn) [M+H]⁺ 1153.431 m/z.

¹H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 9.10-6.98 (12H, Ar), 4.02-5.28 (15H, 3 - CH₂CHCH₂; 2H, -OCH₂), 1.39-1.65 (18H, 6 CH₃), 1.02-1.27 (-CH₂, 20H), 0.99 (3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 8.97, 8.89, 8.83, 7.99, 7.99, 7.90, 7.89, 7.82, 7.80, 7.68, 7.67, 7.63, 7.62, 7.56, 7.31, 7.29, 7.27, 7.16, 7.14, 7.11, 7.09, 5.22, 2.14, 2.13, 2.06, 2.01, 1.97, 1.90, 1.79, 1.77, 1.76, 1.58, 1.56, 1.54, 1.49, 1.47, 1.40, 1.40, 1.39, 1.38, 1.37, 1.36, 1.35, 1.32, 1.31, 1.09, 1.08, 1.07, 1.04, 0.99, 0.98, 0.72, 0.71, 0.69, 0.69, 0.68, 0.6.

UV-Vis, λ_{max} nm (log ε): (DMSO), 704 (5.41), 677 (4.67), 636 (4.613), 380 (4.618), 320 (4.63).

5.3.19. 19 Numaralı Bileşiğin Sentezi



13 (80 mg, 0.217 mmol, 1eq) ve **7** (560.8 mg, 2.17 mmol, 10 eq) 25 mL lik balona konuldu, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (218.4 mg, 1.1935 mmol) ve DMAE (4 mL) ilave edildi. Argon atmosferi altında 140°C 'de geri soğutucu altında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve filtre edildi. Oluşan katılar DCM ile çözülerek hekzan üzerine yavaş yavaş damlatılarak çöktürüldü. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Silikajel dolgulu kolonda (1/1 Etilasetat-Hekzan) çözücü sistemi kullanılarak istenilen bileşik saf olarak elde edildi. 55 mg, verim % 21.

$\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$, MW: 1208.78 g/mol

Maldi-TOF-MS: Hesaplanan ($\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1209.78 m/z,

Bulunan ($\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Zn}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1209.48 m/z.

^1H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 9.10-6.98 (12H, Ar), 4.02-5.28 (15H, 3 - CH_2CHCH_2), 2H, - OCH_2), 1.39-1.65 (18H, 6 CH_3), 1.03-1.3 (- CH_2 , 28H), 0.99 (3H, CH_3).

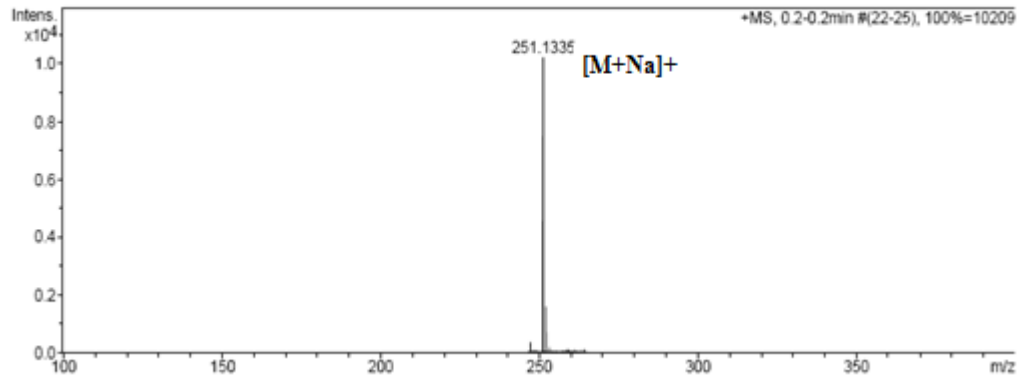
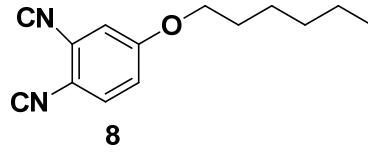
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 207.28, 206.94, 156.72, 155.67, 154.62, 136.59, 135.55, 134.86, 120.28, 119.91, 117.51, 116.75, 115.52, 109.55, 109.29, 108.83, 75.15, 74.78, 74.10, 74.04, 70.66, 69.91, 69.74, 56.47, 56.06, 55.23, 40.77, 40.45, 40.36, 40.28, 40.19, 40.11, 40.02, 39.85, 39.68, 39.51, 39.34, 31.68, 31.01,

30.55, 30.40, 30.24, 30.09, 29.93, 29.78, 29.41, 29.26, 29.09, 27.26, 27.09, 26.78, 26.07, 25.90, 25.75, 22.48, 22.40, 14.39, 14.28.

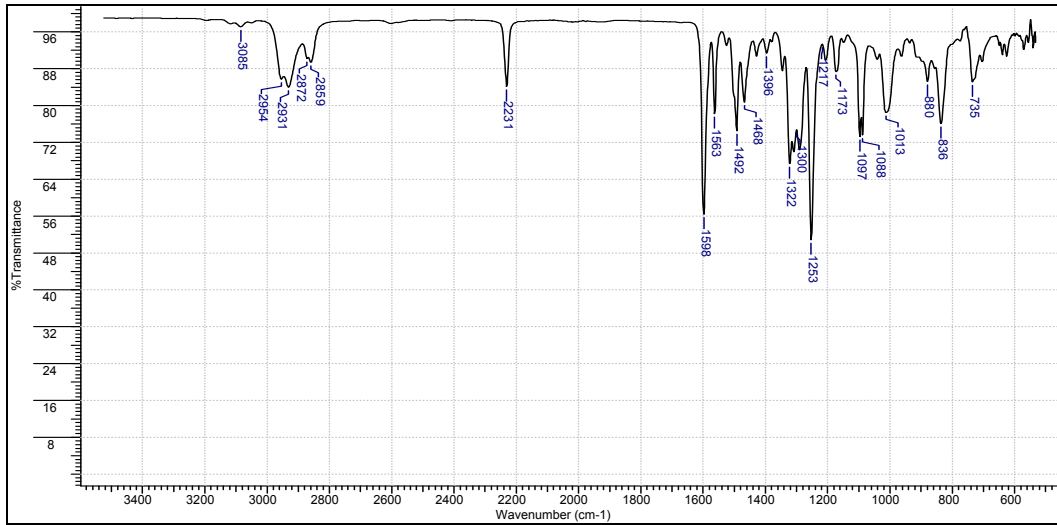
UV-vis, λ_{max} nm (log ϵ): (DMSO), 704 (5.27), 677 (4.61), 636 (4.516), 380 (4.553), 320 (4.56).

6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILARI VE SPEKTRUMLARI

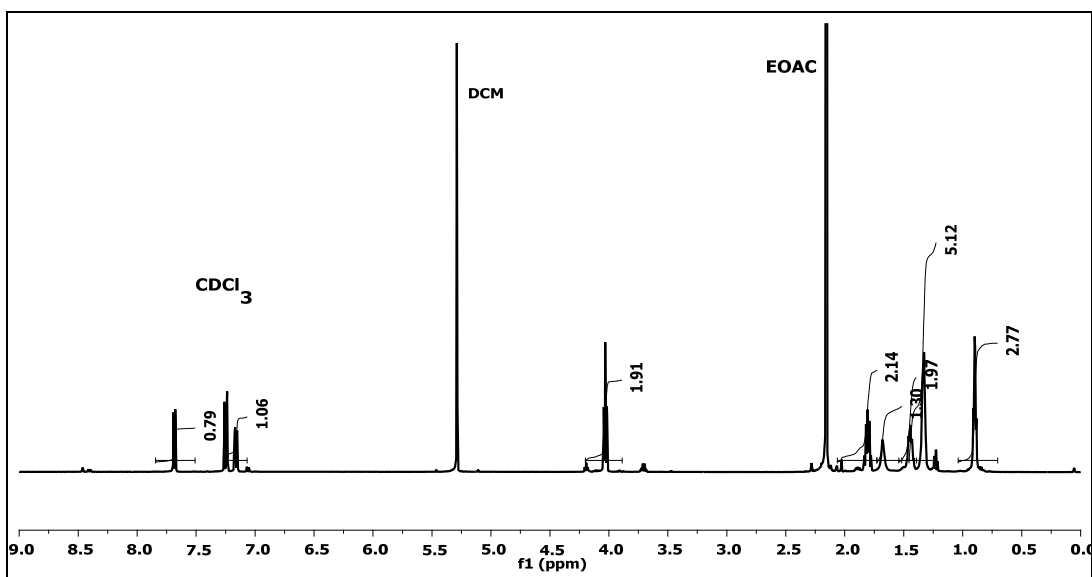
6.1. 8 Bileşiğine Ait Spektrumlar



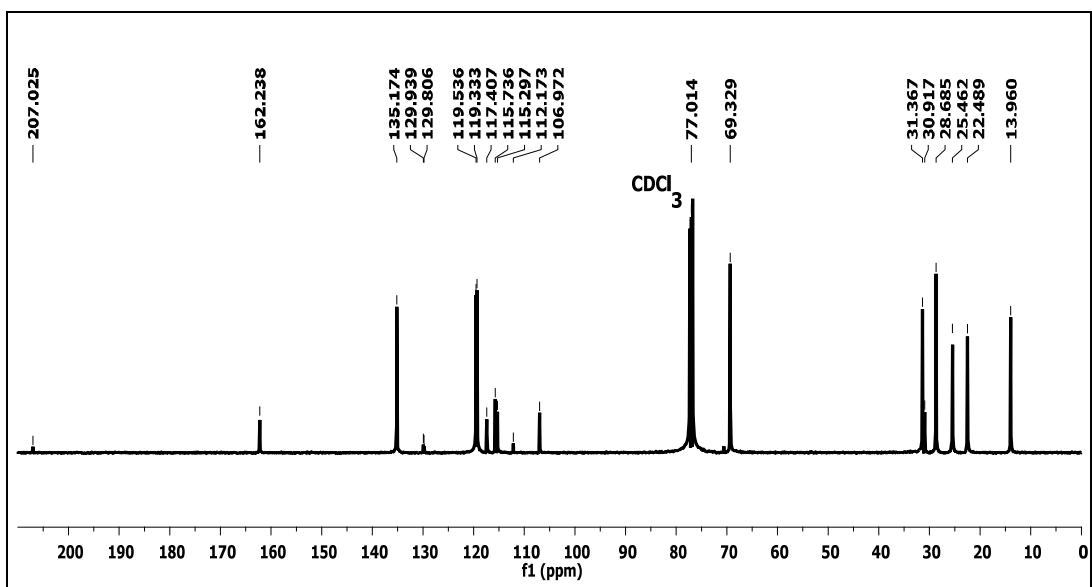
Spektrum 6.1. 8 Bileşiğine Ait Kütle (ESI) Spektrumu



Spektrum 6.2. 8 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu

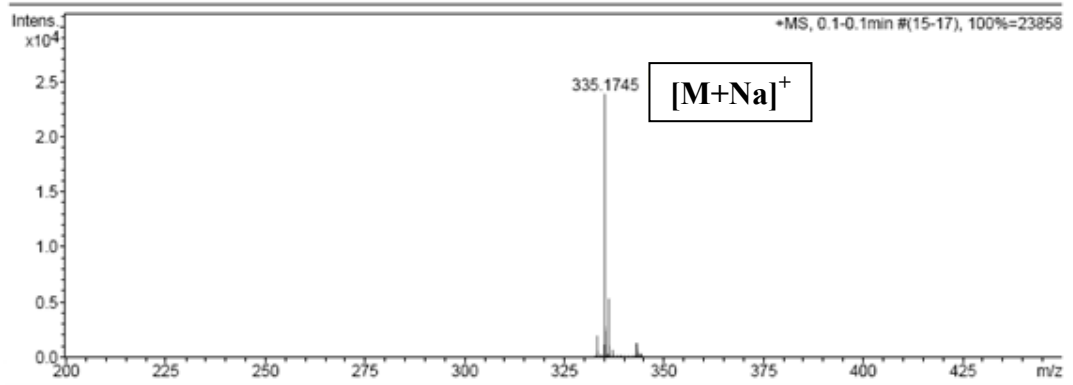
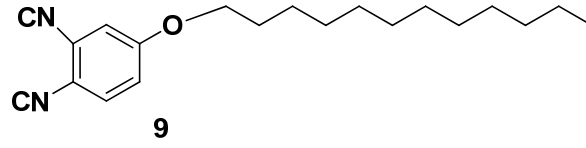


Spektrum 6.3. 8 Bileşiğine Ait ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

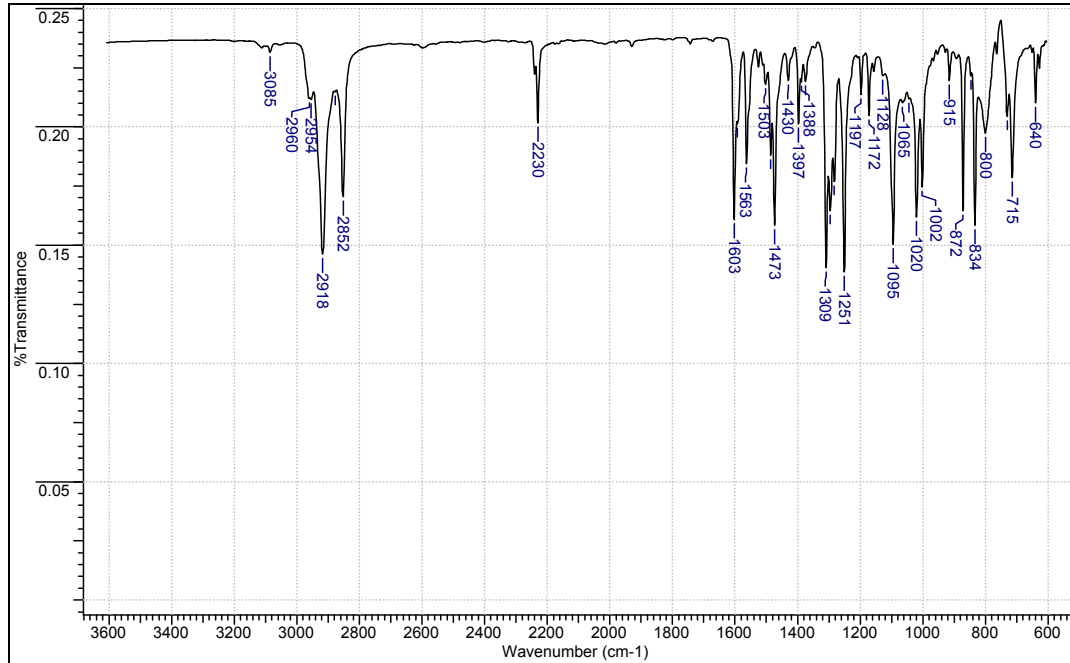


Spektrum 6.4. 8 Bileşiğine Ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

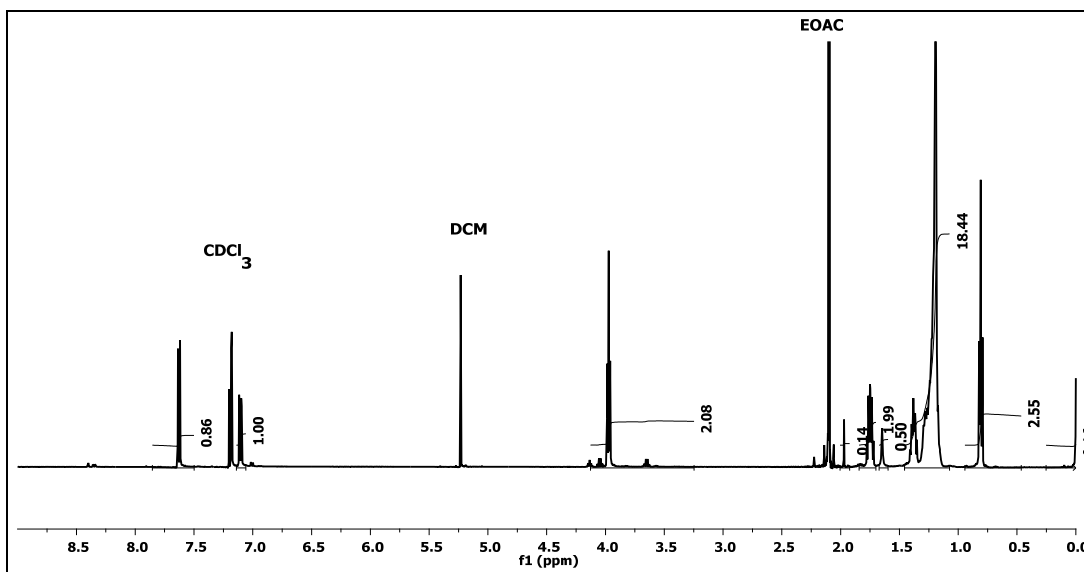
6.2. 9 Bileşiğine Ait Spektrumlar



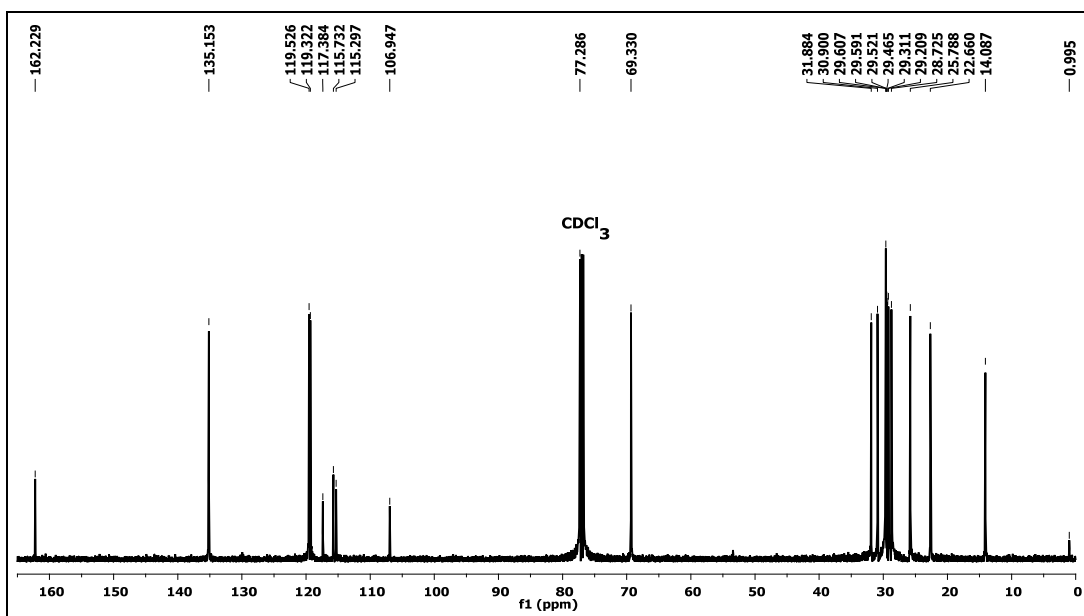
Spektrum 6.5. 9 Bileşiğine Ait Kütle (ESI) Spektrumu



Spektrum 6.6. 9 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu

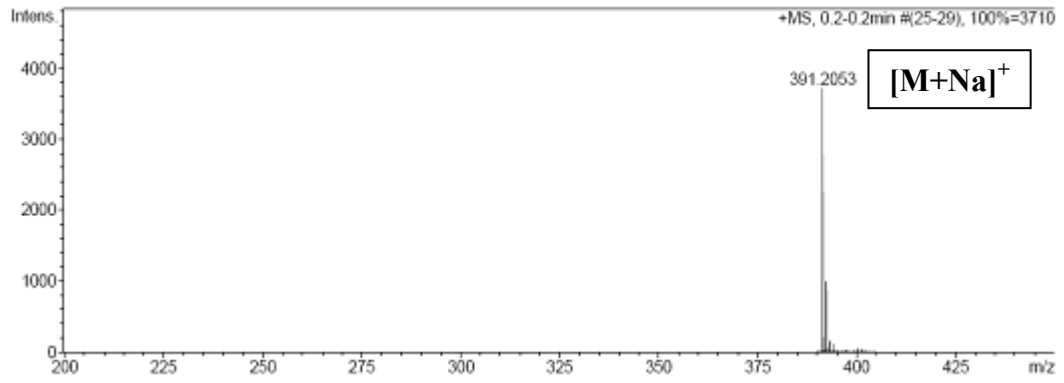
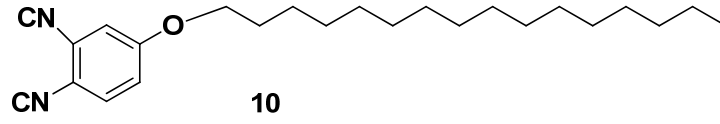


Spektrum 6.7. 9 Bileşiğine Ait ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

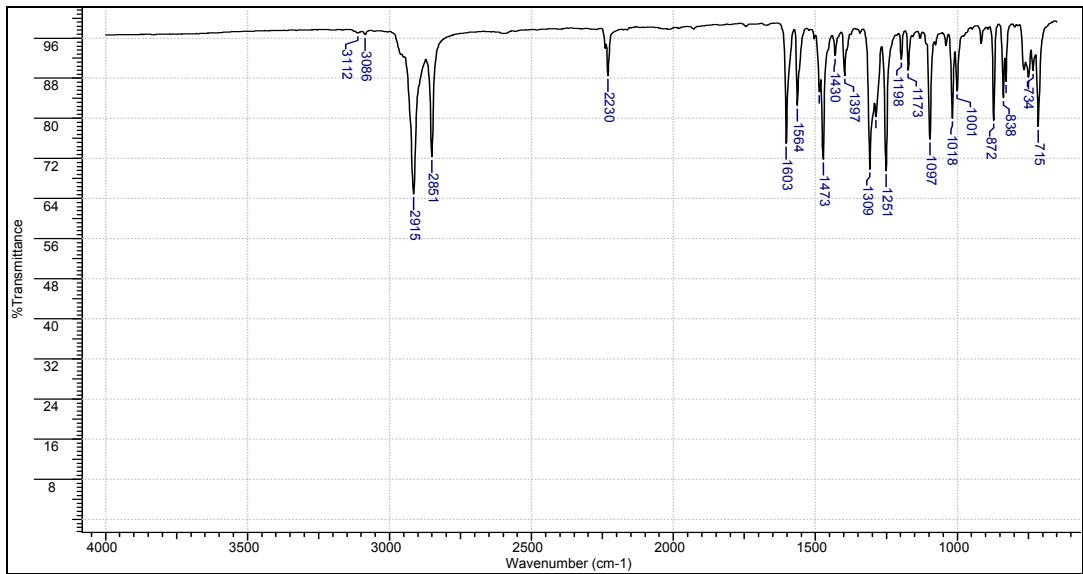


Spektrum 6.8. 9 Bileşiğine Ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

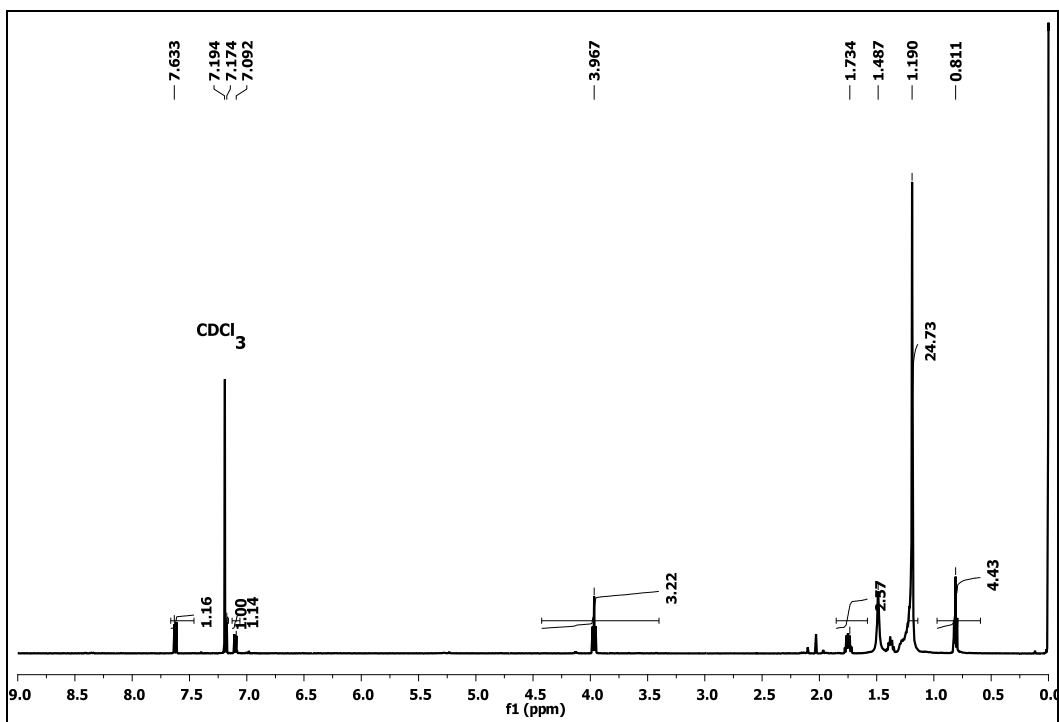
6.3. 10 Bileşğine Ait Spektrumlar



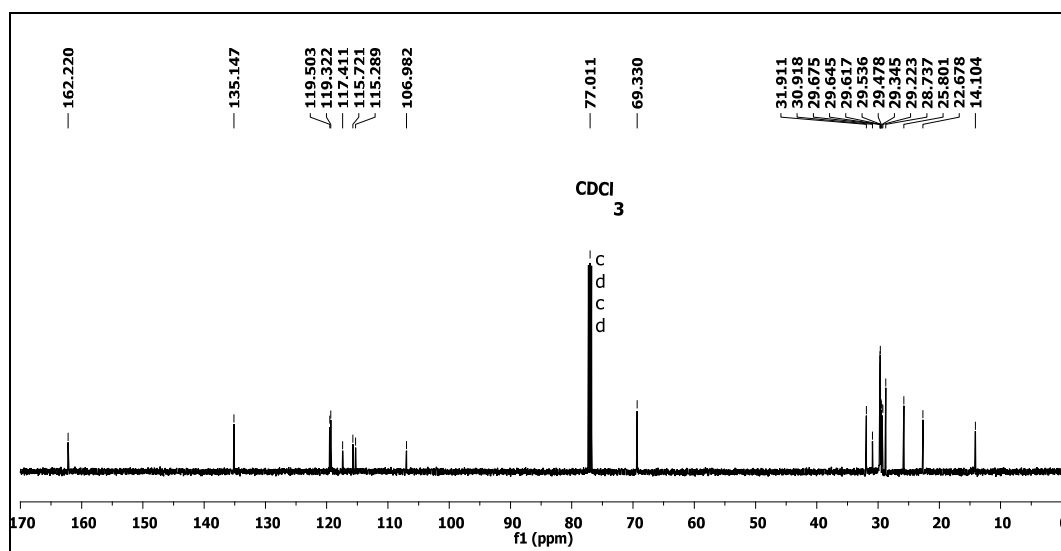
Spektrum 6.9. 10 Bileşğine Ait Kütle (ESI) Spektrumu



Spektrum 6.10. 10 Bileşğine Ait FT-IR Spektrumu

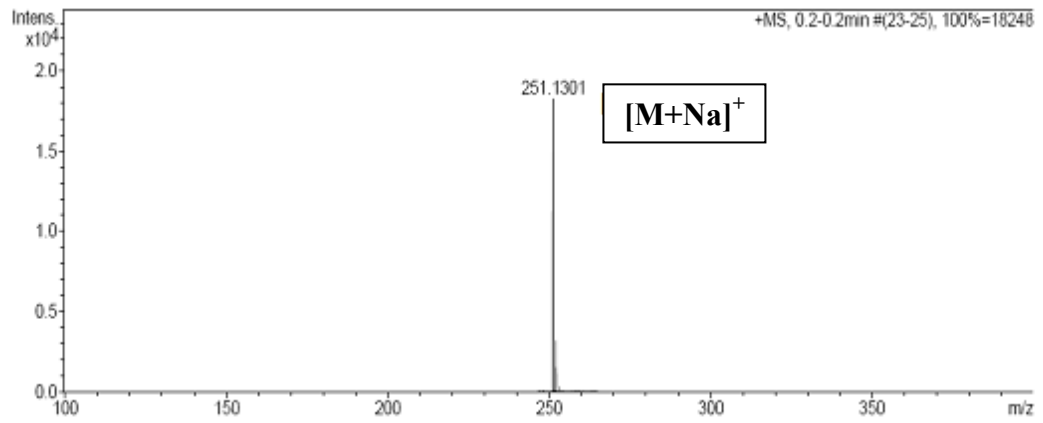
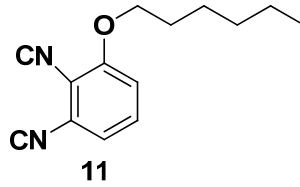


Spektrum 6.11. 10 Bileşiğine Ait ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

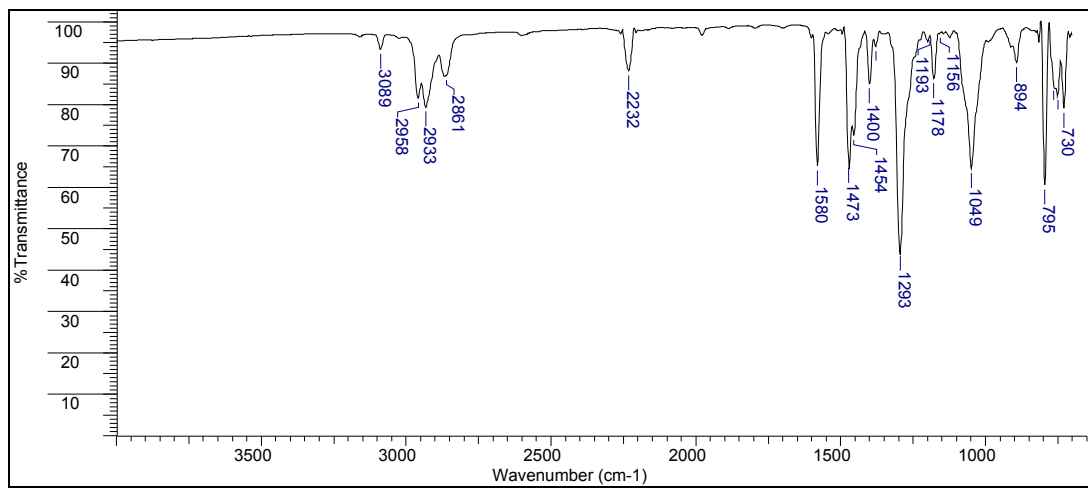


Spektrum 6.12. 10 Bileşiğine Ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

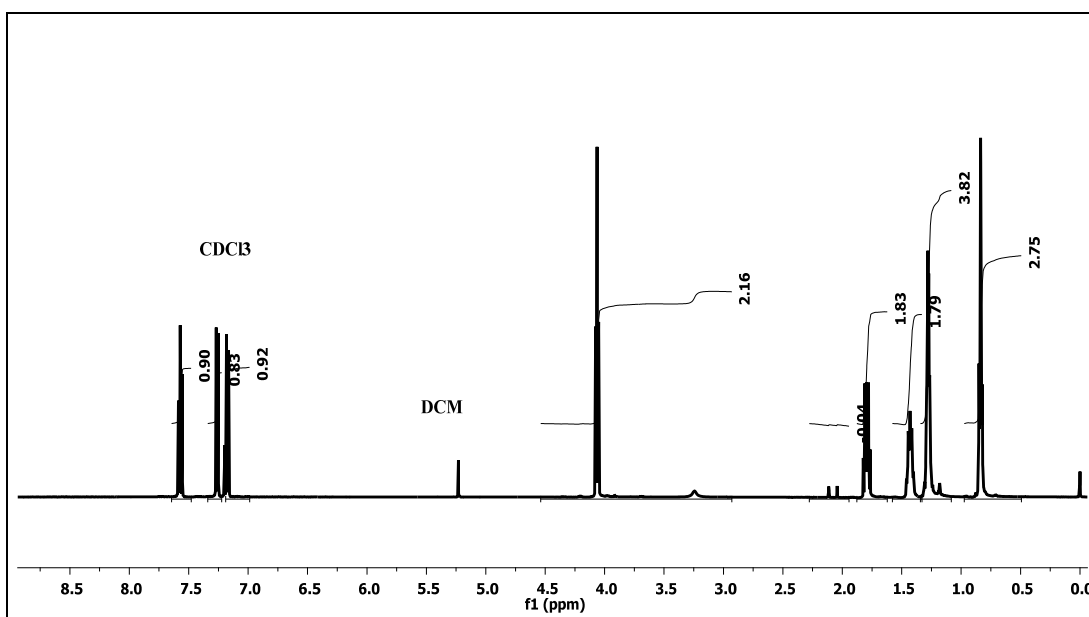
6.4. 11 Bileşiğine Ait Spektrumlar



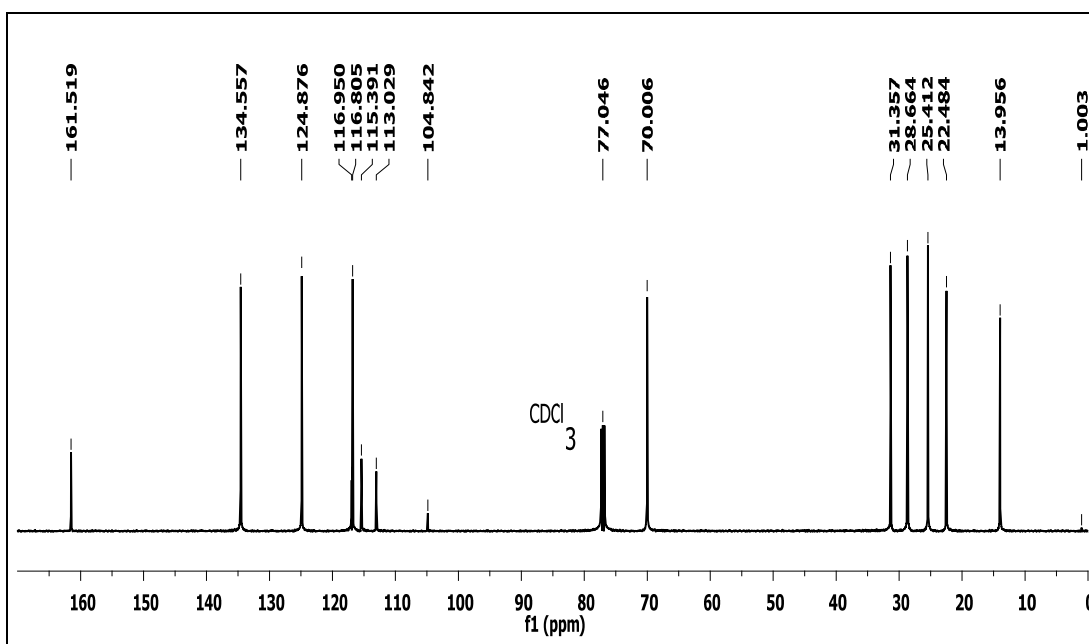
Spektrum 6.13. 11 Bileşiğine Ait Kütle (ESI) Spektrumu



Spektrum 6.14. 11 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu

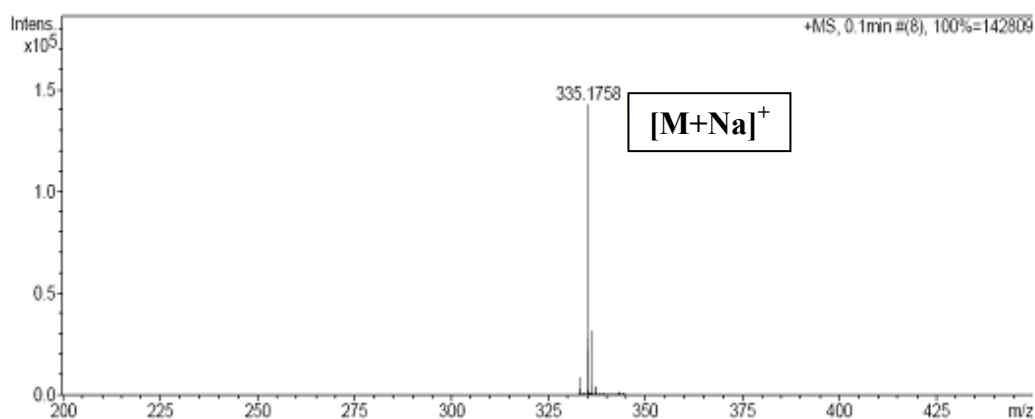
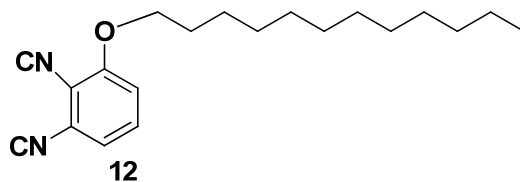


Spektrum 6.15. 11 Bileşiğine Ait ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

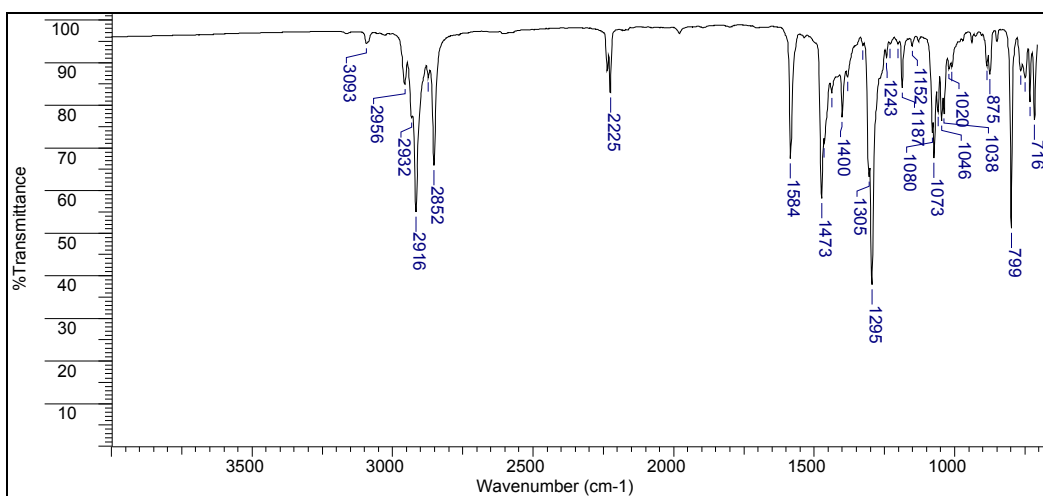


Spektrum 6.16. 11 Bileşiğine Ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

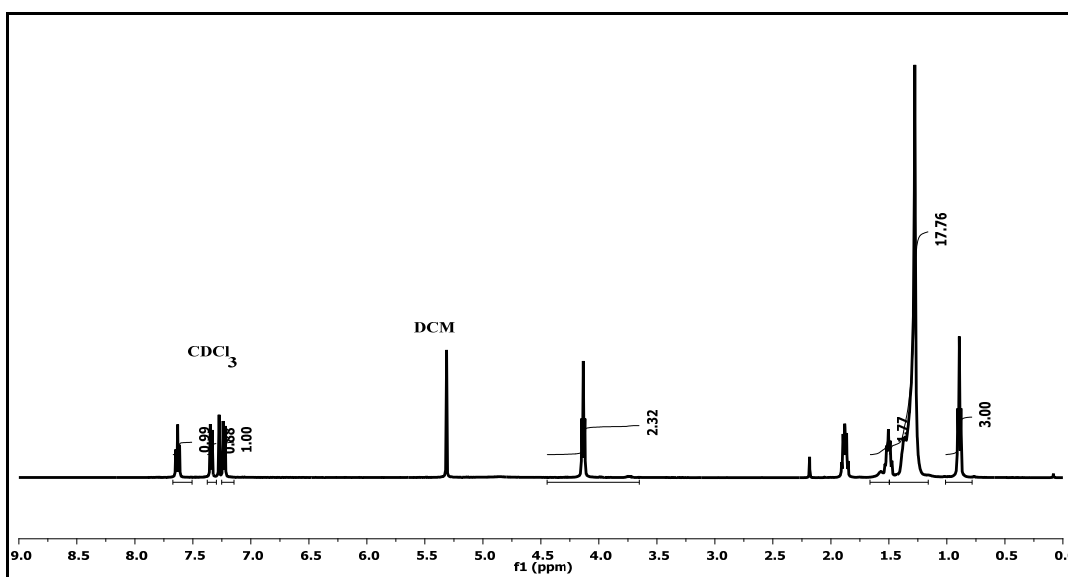
6.5. 12 Bileşiğine Ait Spektrumlar



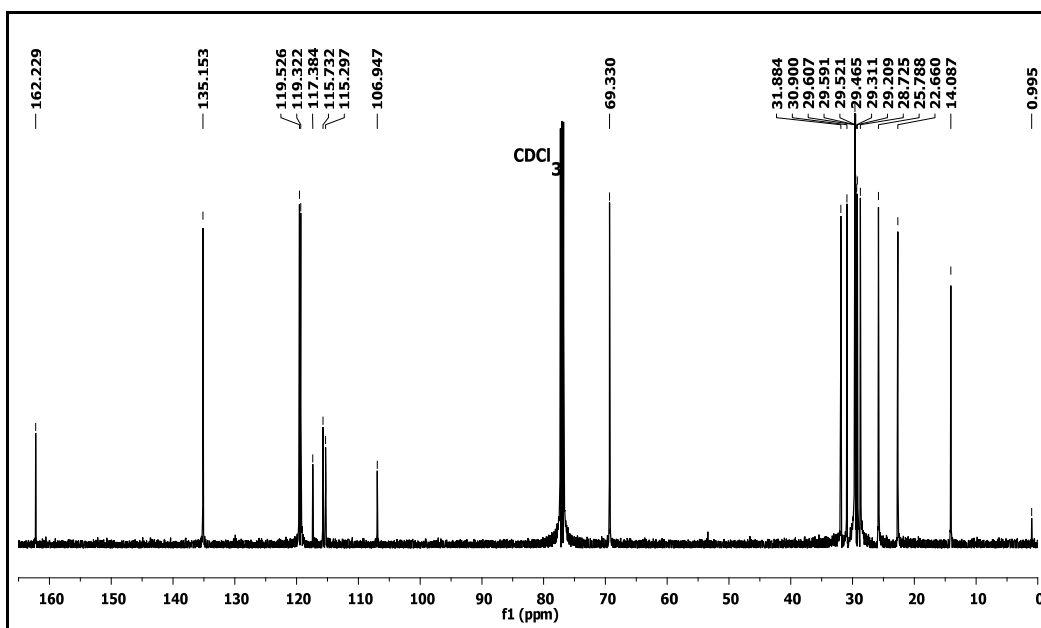
Spektrum 6.17. 12 Bileşiğine Ait Kütle (ESI) Spektrumu



Spektrum 6.18. 12 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu

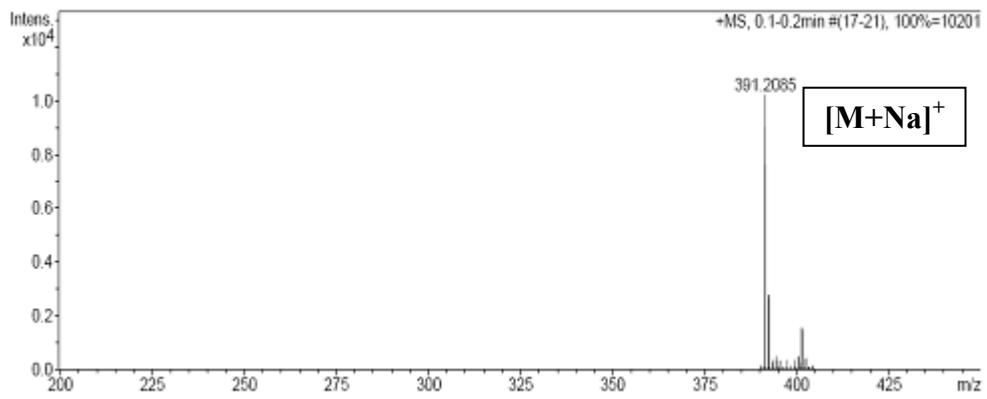
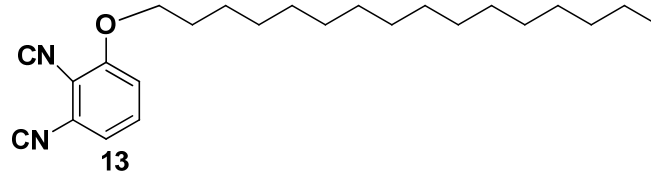


Spektrum 6.19. 12 Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

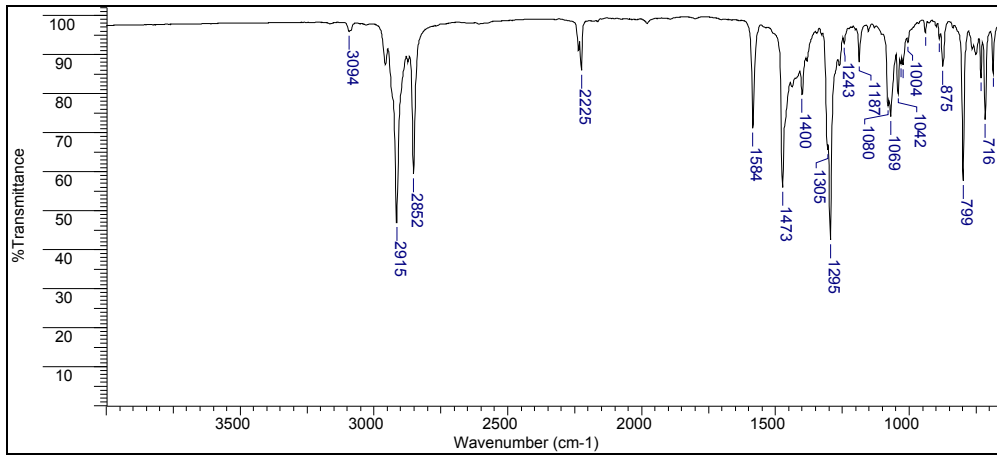


Spektrum 6.20. 12 Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

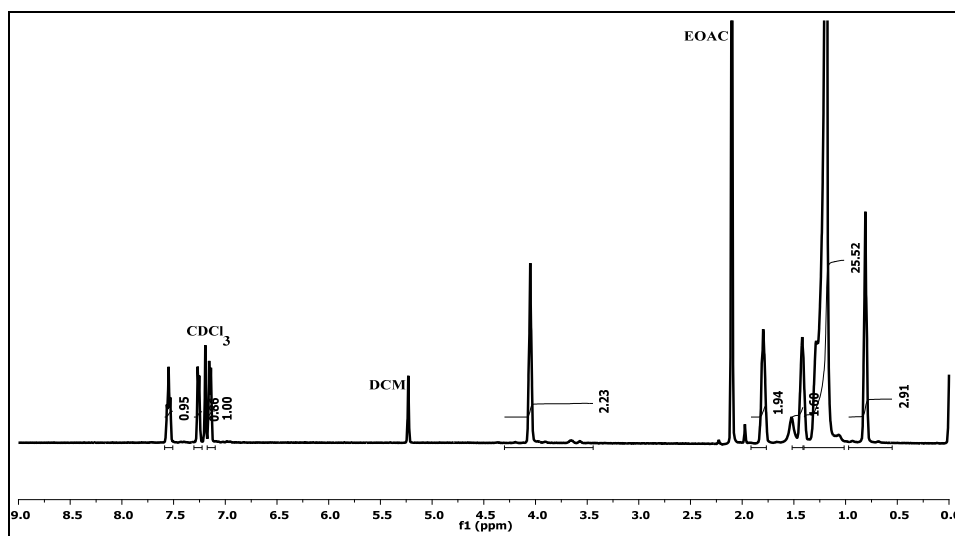
6.6. 13 Bileşiğine Ait Spektrumlar



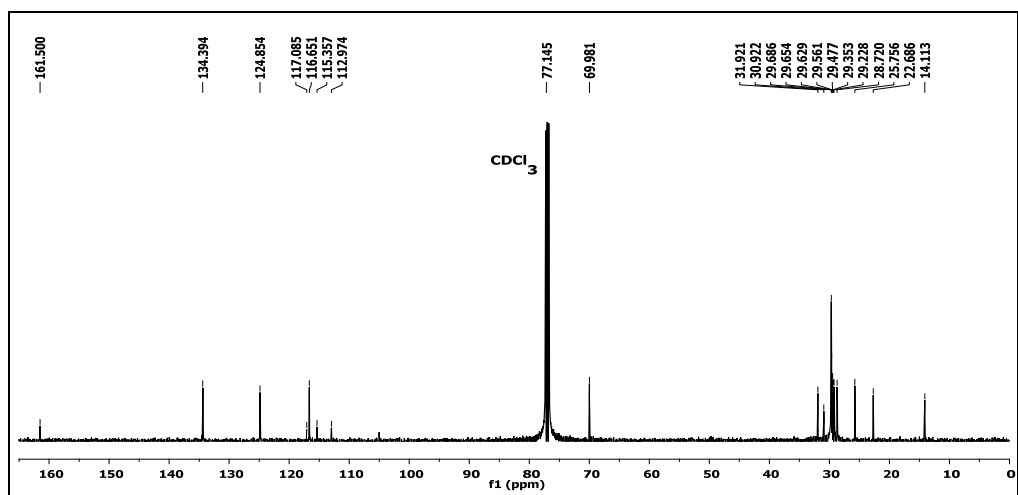
Spektrum 6.21. 13 Bileşiğine Ait Kütle (ESI) Spektrumu



Spektrum 6.22. 13 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu

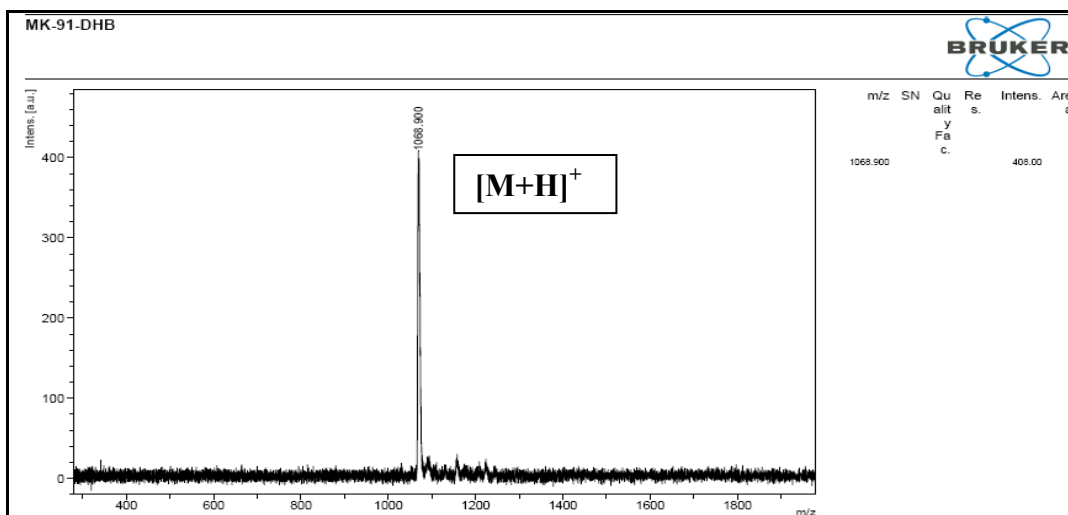
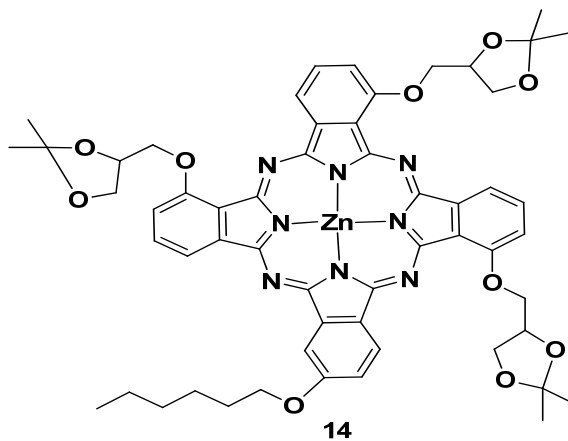


Spektrum 6.23. 13 Bileşiğine Ait ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

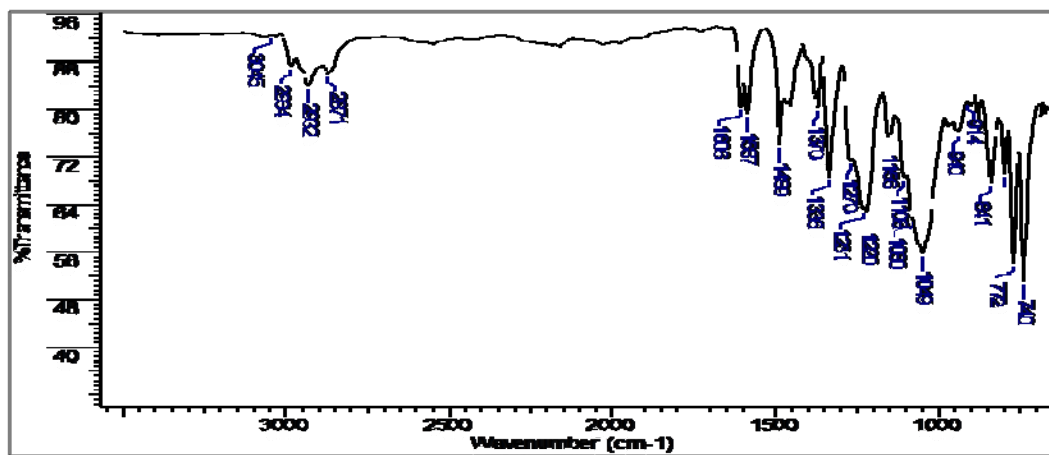


Spektrum 6.24. 13 Bileşiğine Ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

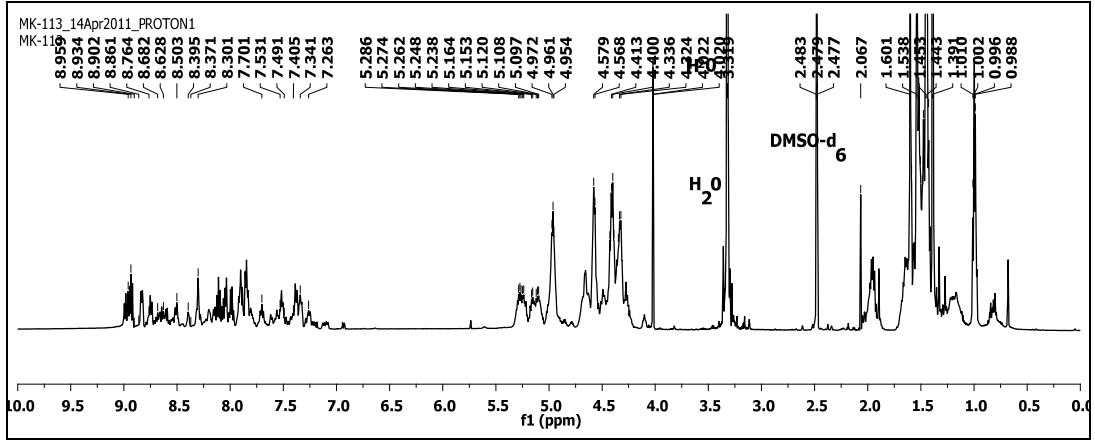
6.7. 14 Bileşiğine Ait Spektrumlar



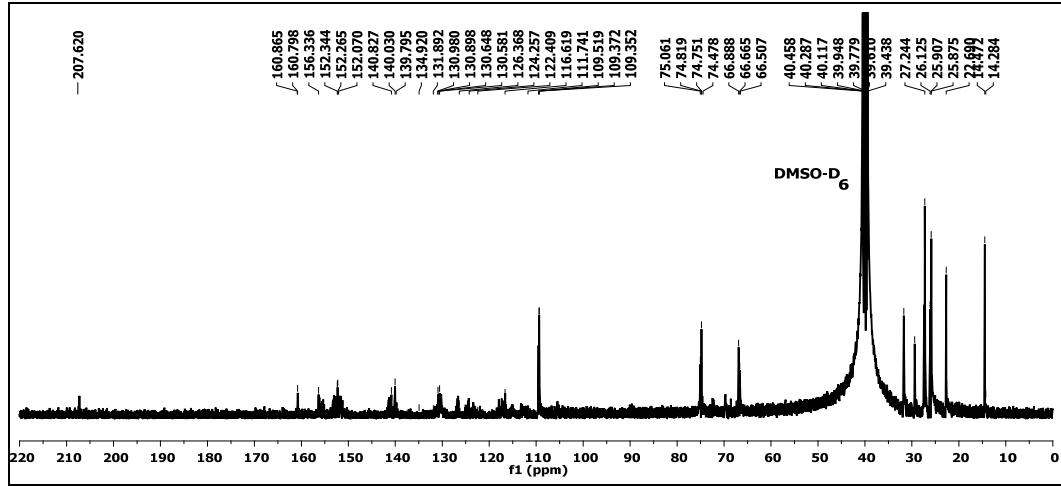
Spektrum 6.25. 14 Bileşiğine Ait Kütle (MALDI, DHB) Spektrumu



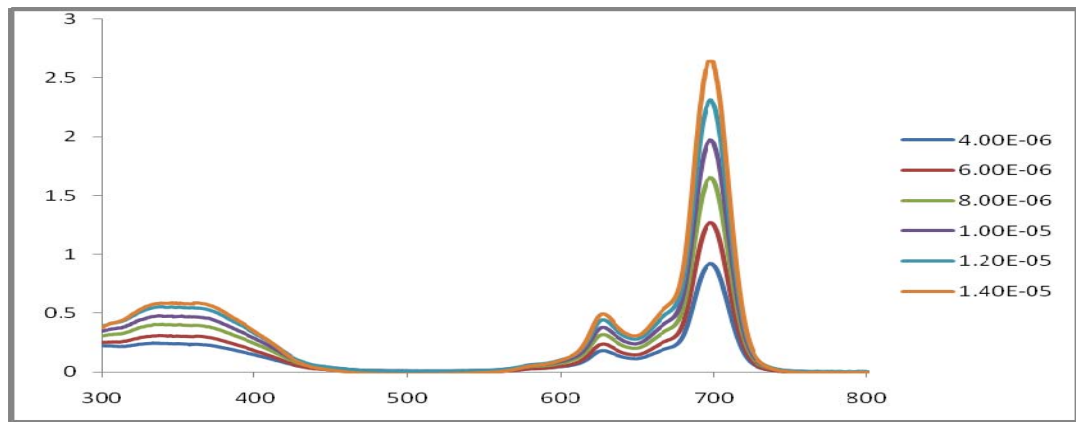
Spektrum 6.26. 14 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 6.27. 14 Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

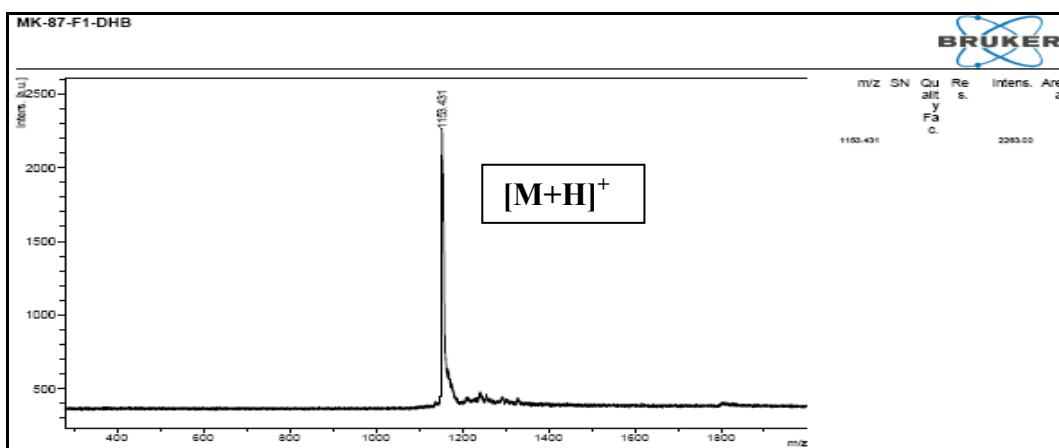
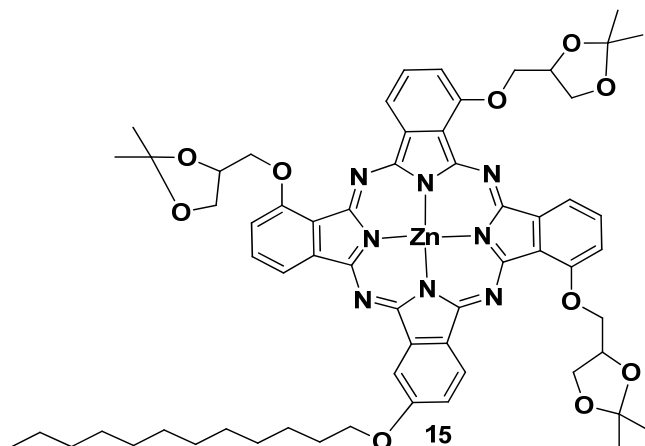


Spektrum 6.28. 14 Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

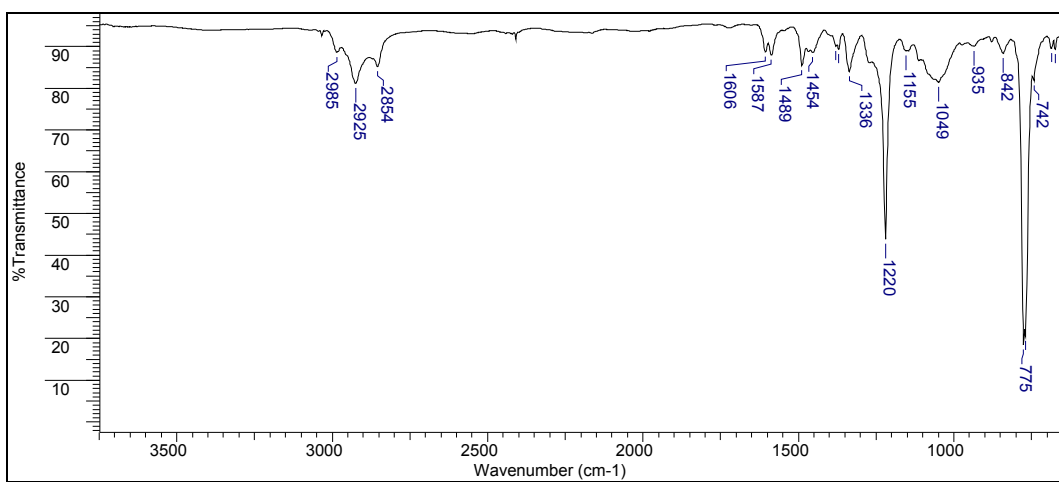


Spektrum 6.29. 14 Bileşiğine Ait DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Alınan UV-Vis Spektrumu

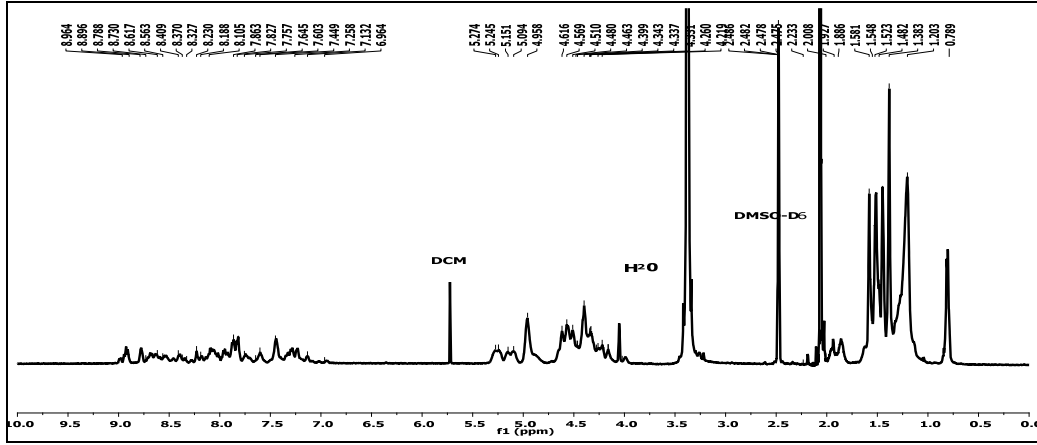
6.8. 15 Bileşiğine Ait Spektrumlar



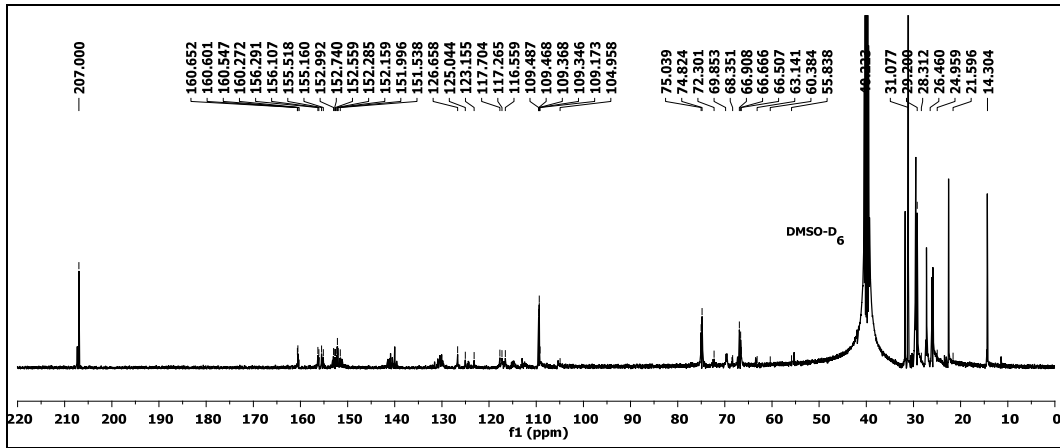
Spektrum 6.30. 15 Bileşiğine Ait Kütle (MALDI, DHB) Spektrumu



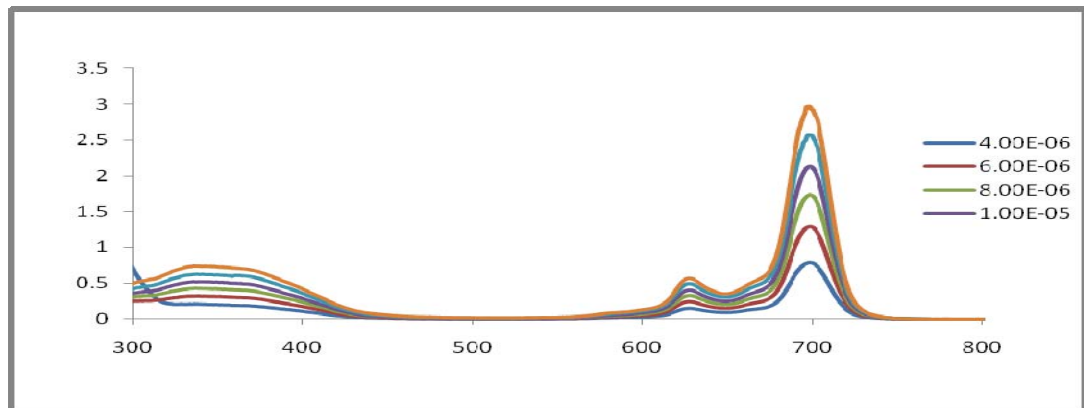
Spektrum 6.31. 15 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 6.32. 15 Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

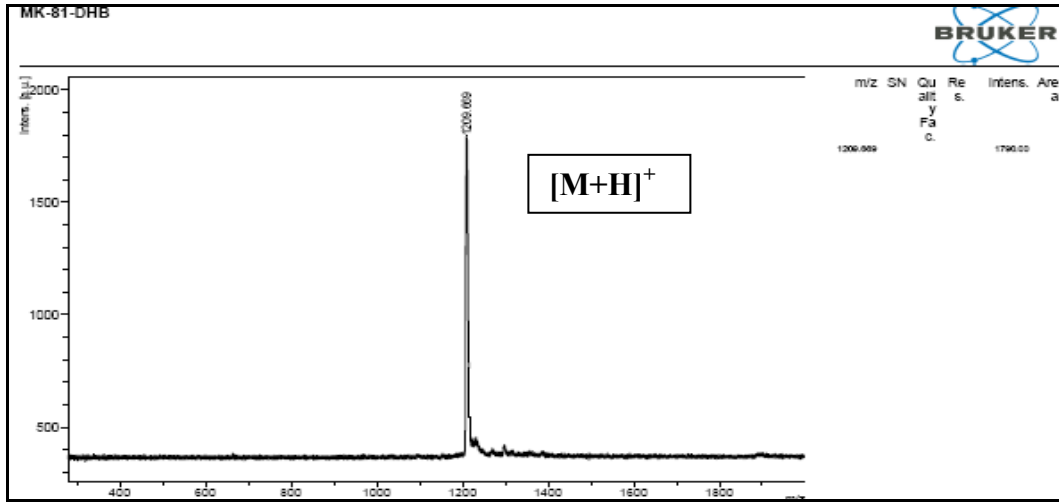
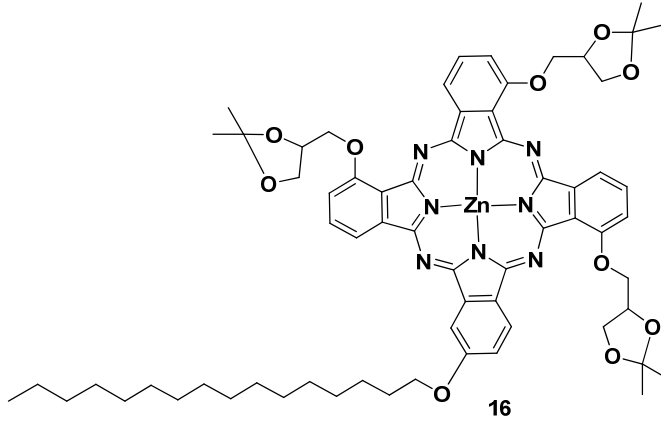


Spektrum 6.33. 15 Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

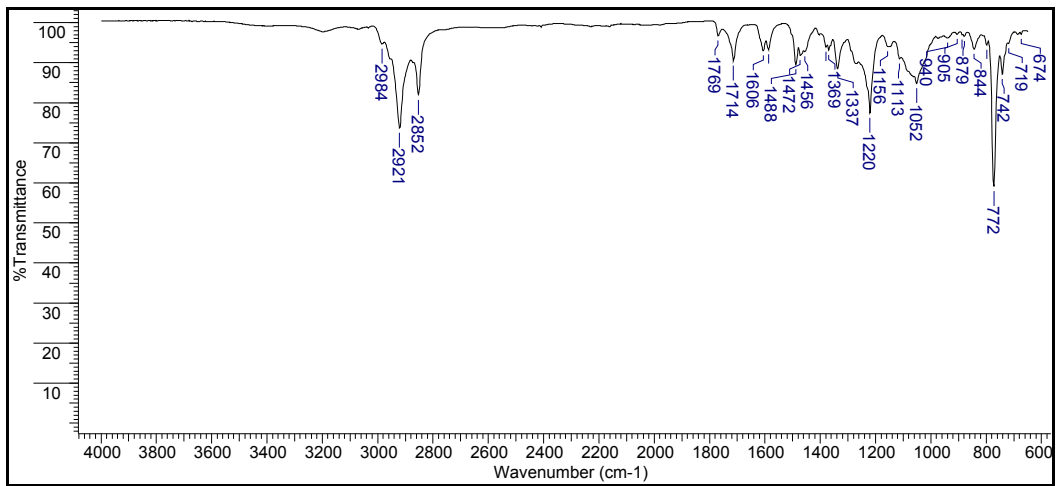


Spektrum 6.34. 15 Bileşiğine Ait DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Alınan UV-Vis Spektrumu

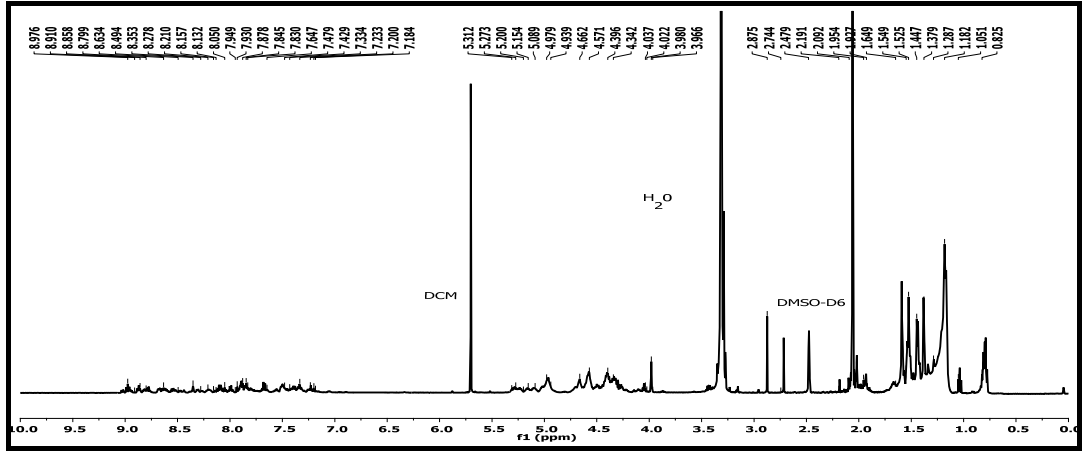
6.9. 16 Bileşiğine Ait Spektrumlar



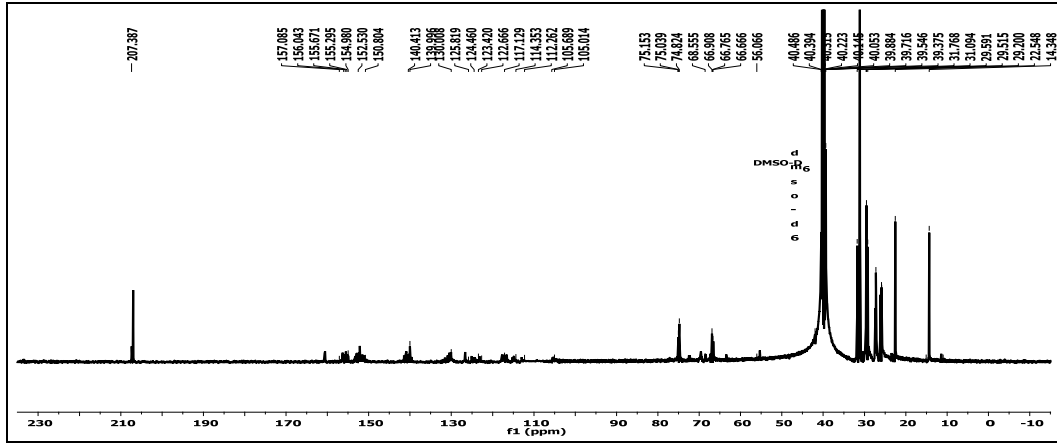
Spektrum 6.35. 16 Bileşiğine Ait Kütle (MALDI, DHB) Spektrumu



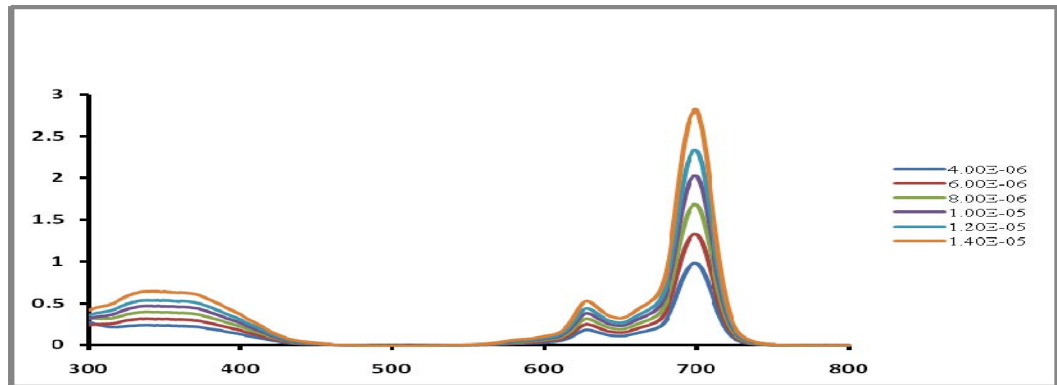
Spektrum 6.36. 16 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 6.37. 16 Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

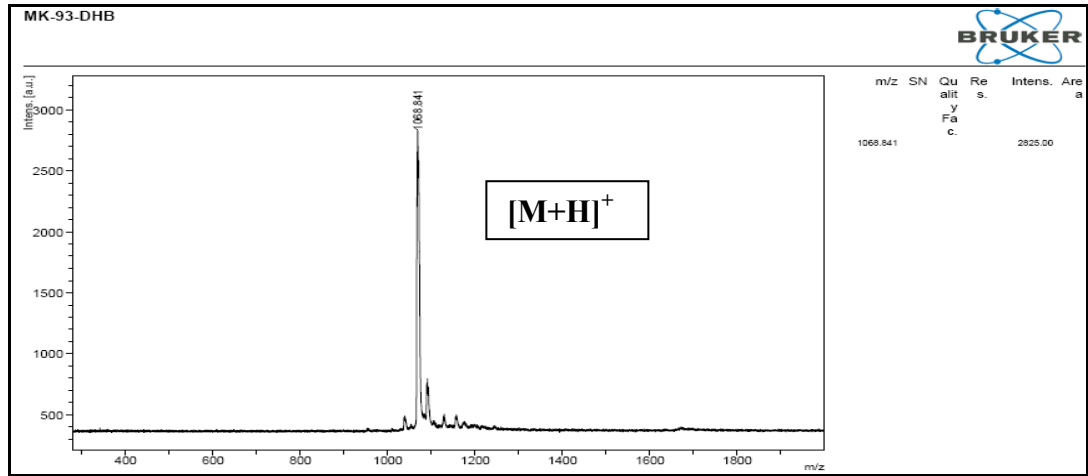
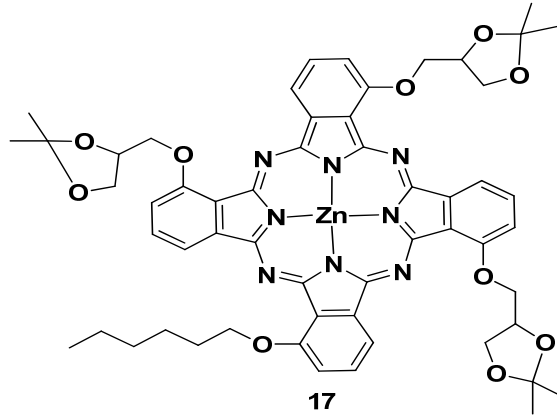


Spektrum 6.38. 16 Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

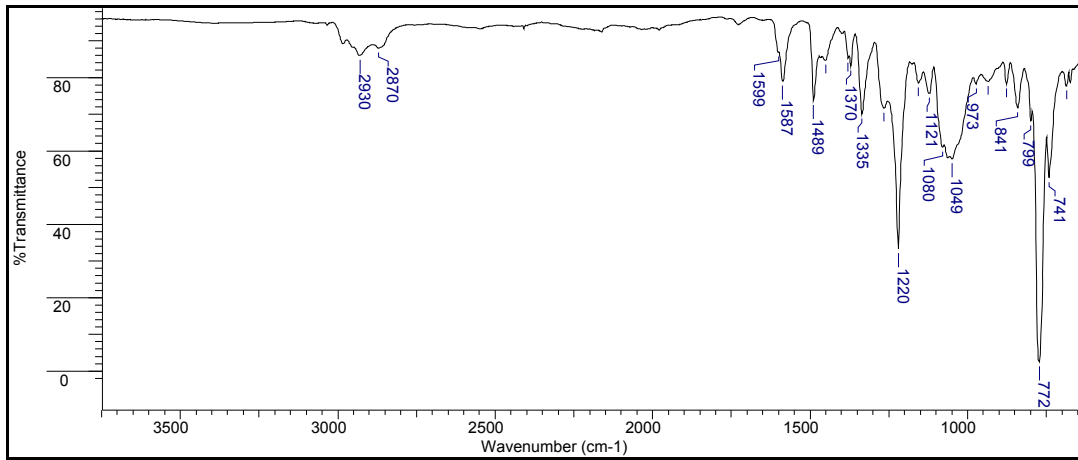


Spektrum 6.39. 16 Bileşiğine Ait DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Alınan UV-Vis Spektrumu

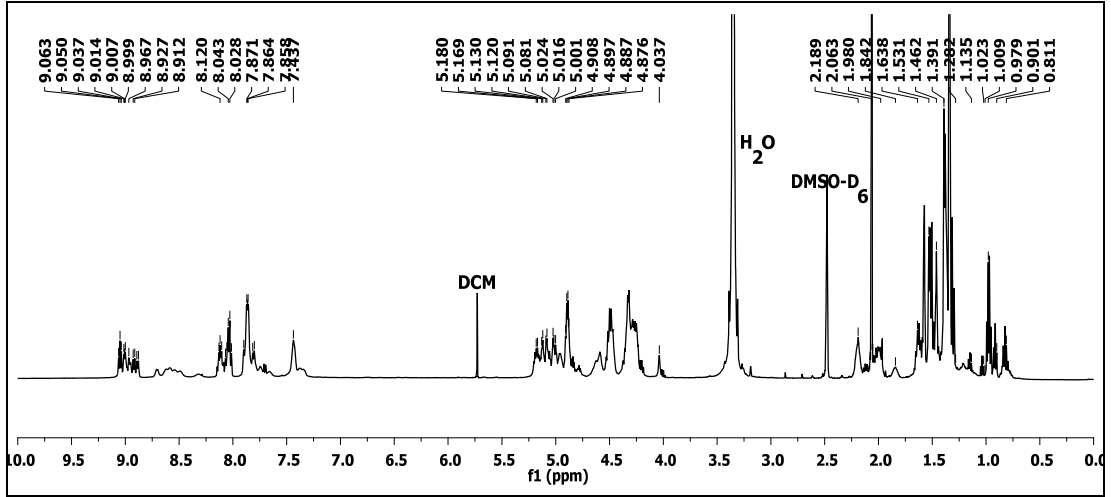
6.10. 17 Bileşiğine Ait Spektrumlar



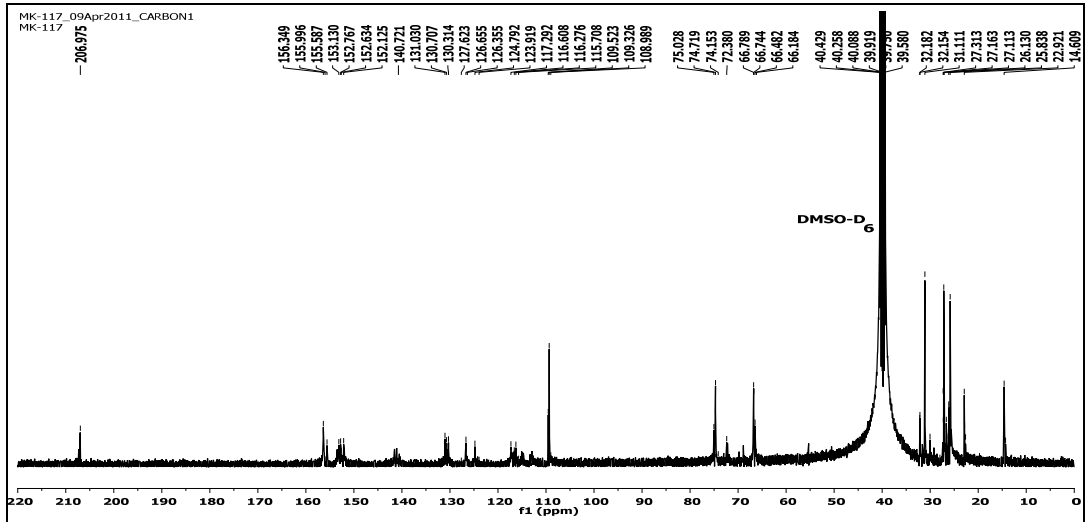
Spektrum 6.40. 17 Bileşiğine Ait Kütle (MALDI, DHB) Spektrumu



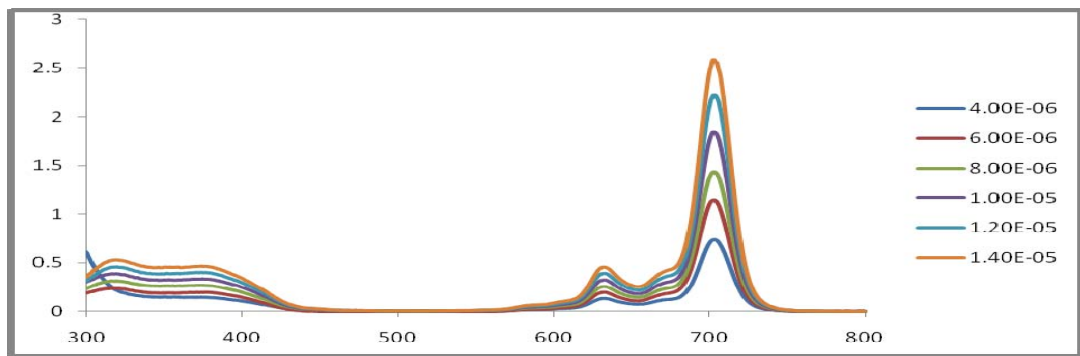
Spektrum 6.41. 17 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 6.42. 17 Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

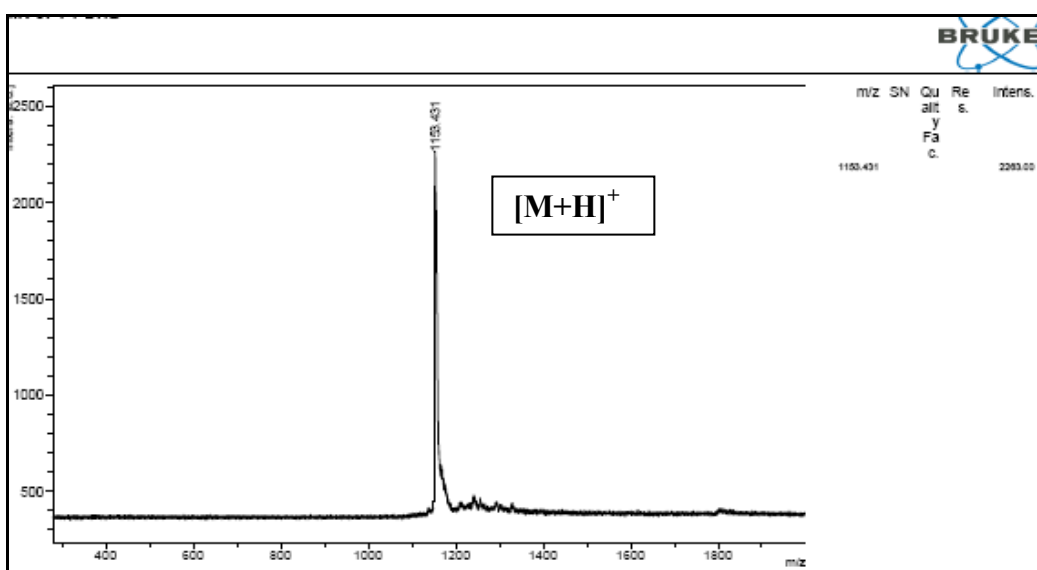
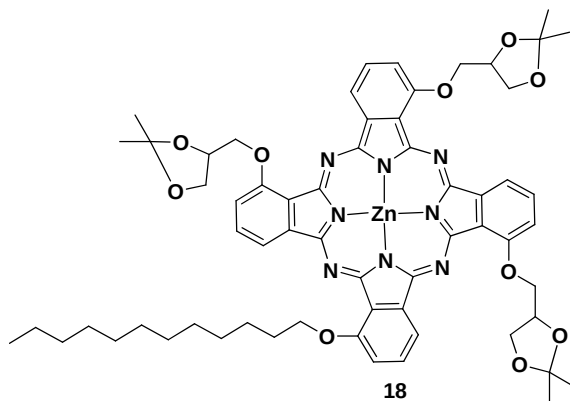


Spektrum 6.43. 17 Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

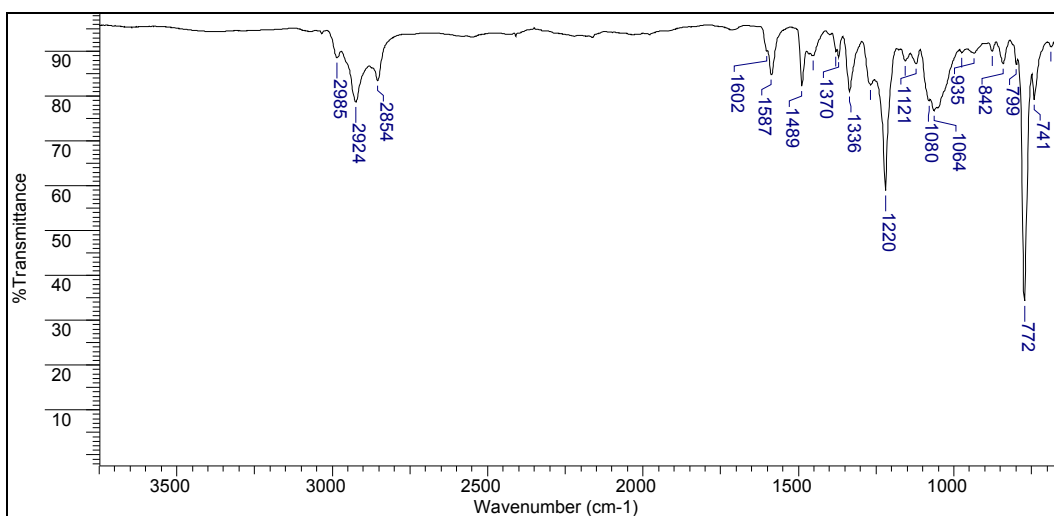


Spektrum 6.44. 17 Bileşiğine Ait DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Alınan UV-Vis Spektrumu

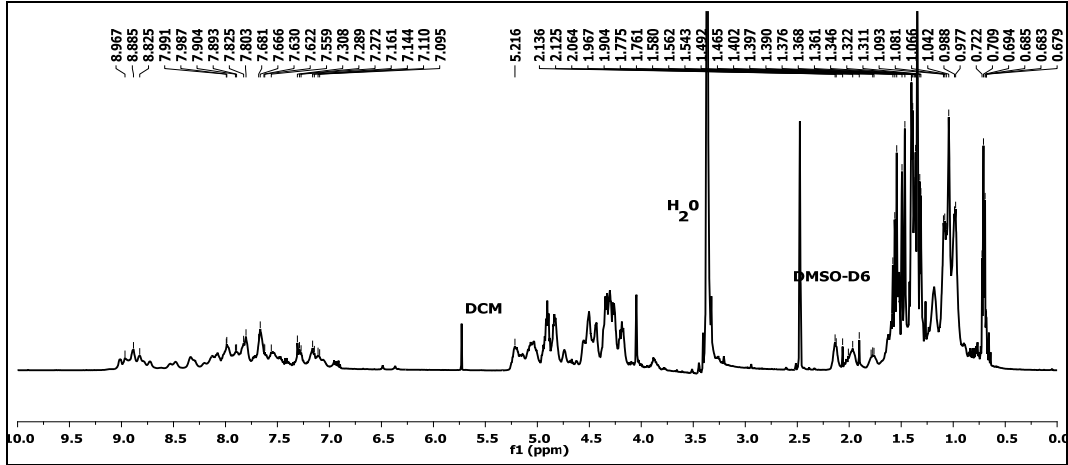
6.11. 18 Bileşiğine Ait Spektrumlar



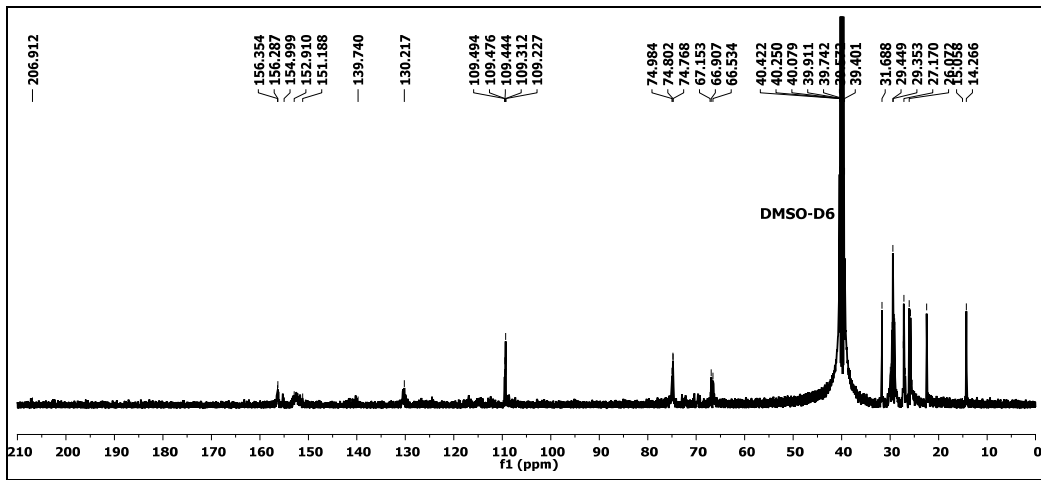
Spektrum 6.45. 18 Bileşiğine Ait Kütle (MALDI, DHB) Spektrumu



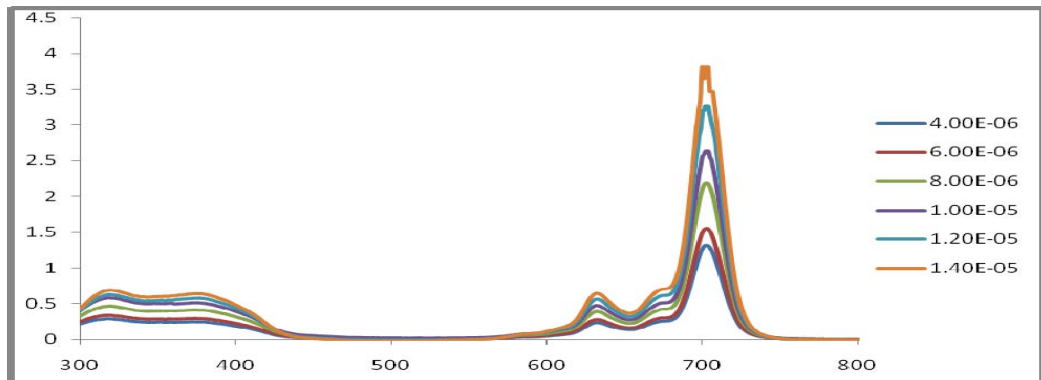
Spektrum 6.46. 18 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 6.47. 18 Bileşiğine Ait ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

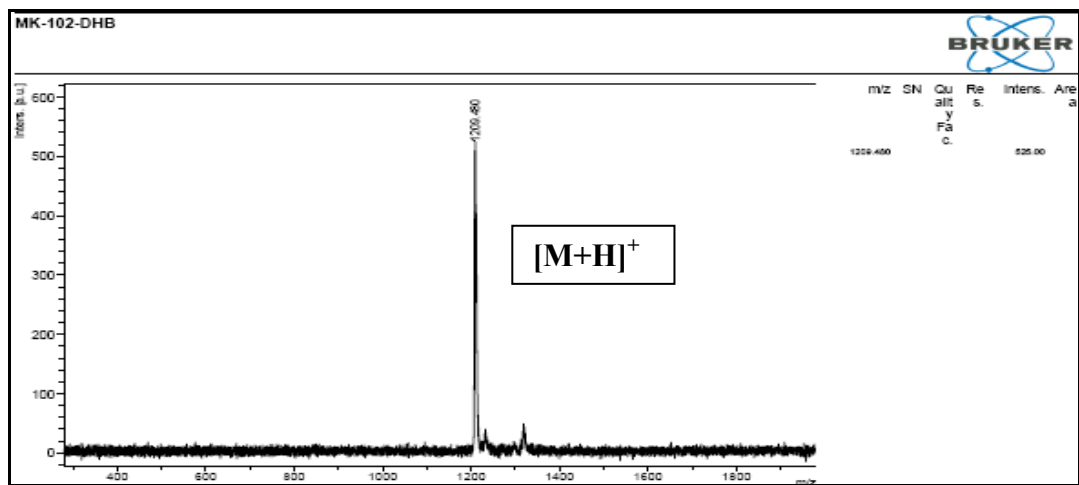
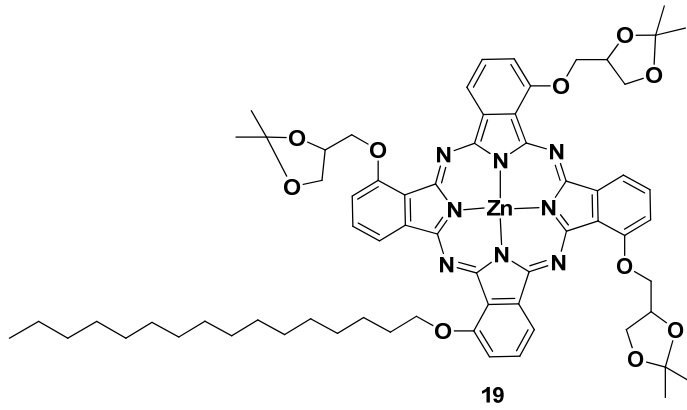


Spektrum 6.48. 18 Bileşiğine Ait ¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

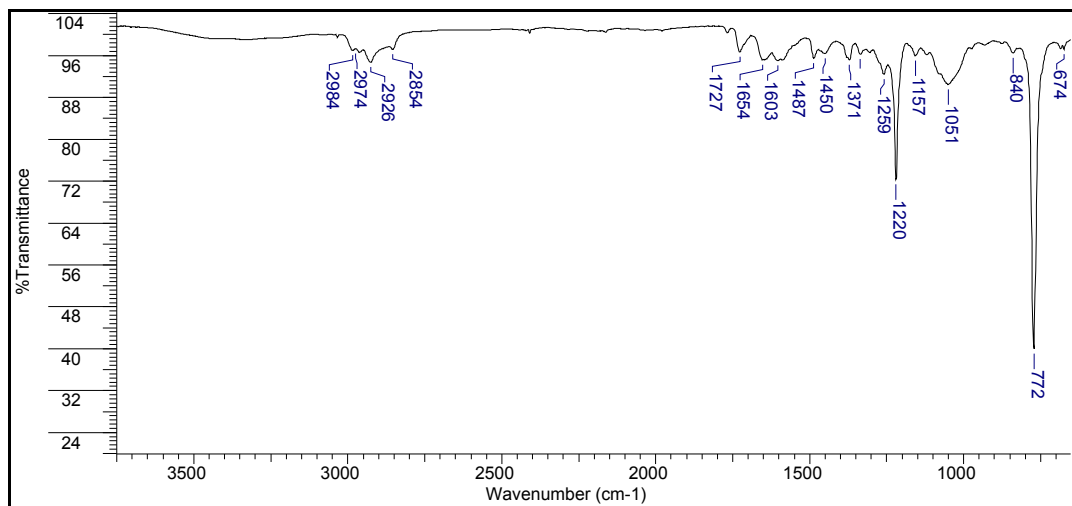


Spektrum 6.49. 18 Bileşiğine Ait DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Alınan UV-Vis Spektrumu

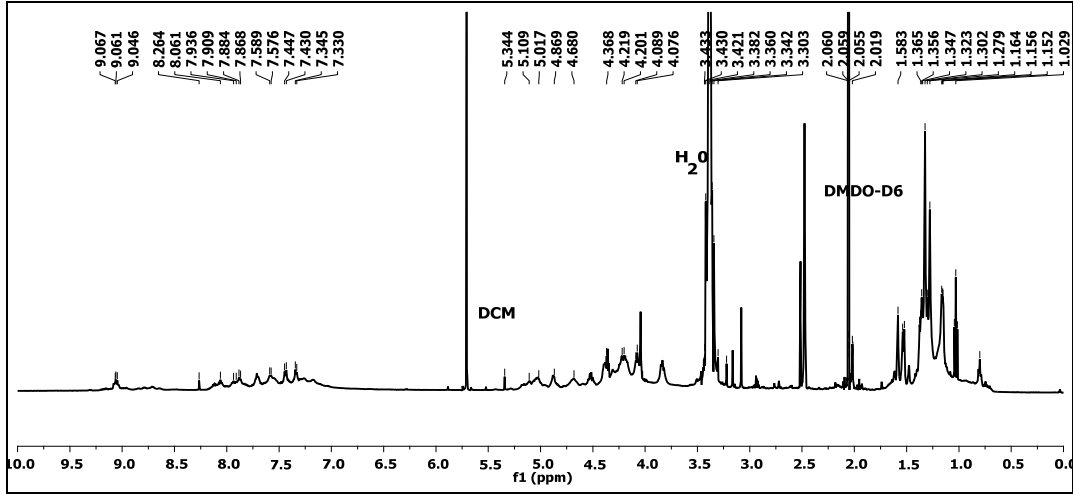
6.12. 19 Bileşiğine Ait Spektrumlar



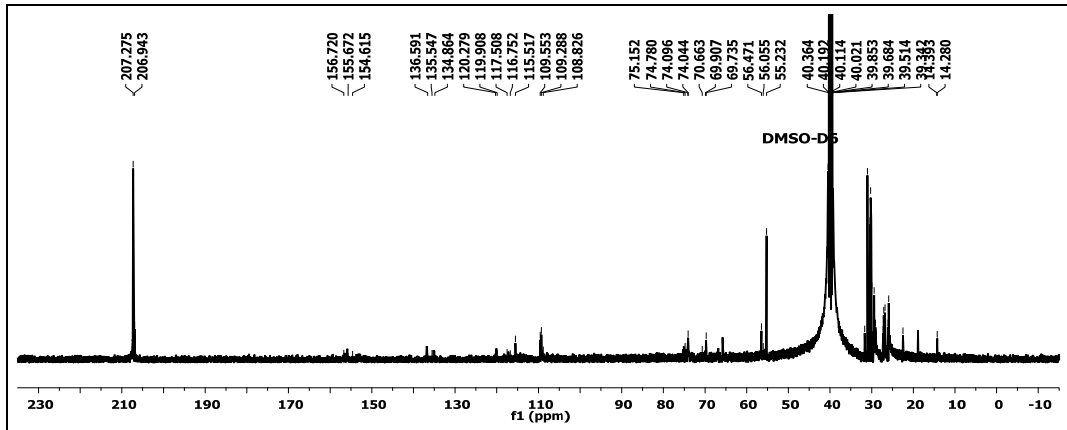
Spektrum 6.50. 19 Bileşiğine Ait Kütle (MALDI, DHB) Spektrumu



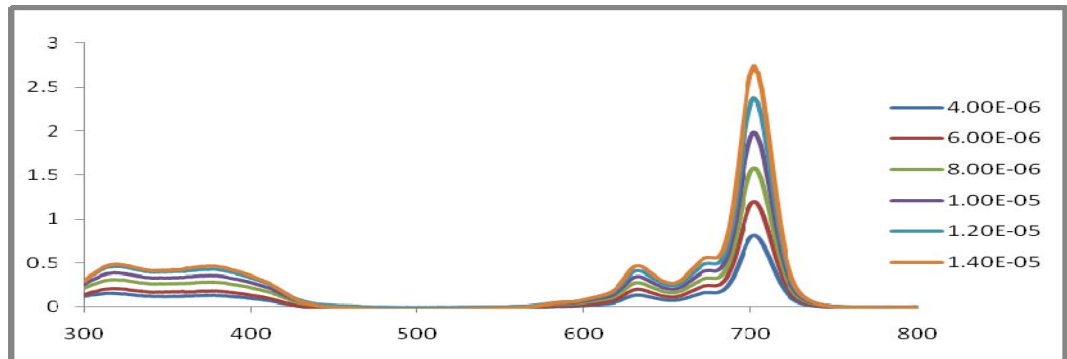
Spektrum 6.51. 19 Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 6.52. 19 Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Spektrum 6.53. 19 Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Spektrum 6.54. 19 Bileşiğine Ait DMSO İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Alınan UV-Vis Spektrumu

7. SONUÇ

Fotodinamik terapi amacıyla ftalosiyanın sentezlerinin gerçekleştirildiği yayınlar incelendi. Bu yayınlarda sentezlenen asimetrik AB₃ tipi alkinil sübstitüe sülfonat ftalosiyanınların amfifilik karakterde olduğu dikkate alındı. Çalışma grubumuzun yaptığı araştırmada ise tetranonperiferal sübstitüe gliserol ftalosiyanınin yüksek PDT potansiyeline sahip olduğu ispatlandı. Bu iki çalışmalardan yola çıkarak yeni amfifilik AB₃ asimetrik ftalosiyanın sentezlerine karar verilmiştir. Yeni 6 tane solketal sübstitüe alkoksi AB₃ tipi ftalosiyanınler tasarlanmış ve bu bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Hedeflenen ftalosiyanınlere ulaşmak için gerekli başlangıç ftalonitrillerin için hem üç farklı zincir uzunluğu hemde iki farklı pozisyonlardaki değişiklikler yapılması düşünüldü. Bu kriterler dikkate alınarak bir solketal sübstitüe ftalonitril (**7**) ve altı tane alkoksi ftalonitril (**8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**) elde edilmiştir. Elde edilen bulgularda periferal alkoksi sübstitüe ftalonitrillerdeki verimler yaklaşık aynı yüzdelerde gerçekleştiği görülmüştür. Sentezlenen alkoksi ftalonitrillerin FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle (ESI) karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir ve yapıları aydınlatılmıştır.

Asimetrik altı adet solketal alkoksi ftalosiyanın (**14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**) sentezleri tek aşamada gerçekleştirilmiştir. Periferal ve non periferal pozisyonlarında alkoksi sübstitüentler kullanılarak asimetrik ftalosiyanınler elde edilmiştir Asimetrik ftalosiyanınlerin sentezlerinde (1eq/10eq) istatistiksel metod kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ftalosiyanınlerde verimler % 4 ve % 21 arasında değişmektedir.

Solketal sübstitüe alkoksi ftalosiyanın bileşiklerinin (**14**, **15**, **16**, **17**, **18** ve **19**) yapıları kütle spektrometresi, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR ölçümlerinden elde edilen bilgilerle aydınlatılmıştır.

UV- Vis ölçümleri bakımından iki farklı pozisyonda sübstitüe olmuş toplam altı ftalosiyanın bileşiği kıyaslandığında non-periferal (**18**) ftalosiyanın bileşiğinin diğer ftalosiyanın bileşiklerine göre yaklaşık 3 nm daha yüksek dalga boyunda (kırmızıya kayma) absorpsiyon yaptığı görülmüştür. Bu farklılık sübstitüentin pozisyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Tüm asimetrik ftalosiyanın

molekülleri DMSO içinde agregasyona uğramadığı, monomerik davranış gösterdiği gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında elde edilen solketal süstitüe alkoksi ftalosiyeninler, daha sonra asit hidroliz yöntemleri ile gliserol süstitüe alkoksi ftalosiyenlere dönüştürülebilirler. Bu şekilde PDT uygulamaları için daha amfifilik ftalosiyeninlerin eldesi gerçekleştirilmiş olacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- 1- Ali H., Langlois R., Wagner JR., Brasseur N., Paquette B., van Lier J.E. *Photochem Photobiol.* 47, 713-717, 1988.
- 2- Allison Ron R., Gordon H D., Rosa C., Xin-Hua H., Carter JH.C., Sibata H.C. *Photod. and Photod. Ther.* 1, 27-42, 2004.
- 3- Atilla D., Durmuş M., Yılmaz Ö., Gürek A. G., Ahsen V., Nyokong T., *Eur. J. Inorg. Chem.* 3573, 2007.
- 4- Battenberg A., Breidt V.F., Vahrenkamp H. *Sensors and Actuators B.* 30, 29, 1996.
- 5- Bellnier D. A and Dougherty T. J. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 14, 311-314, 1996.
- 6- Berneth H., Bruder F., Hagen R., Hassenrueck K., Kostromine S., Krueger Christa M., Meyer-Friedrichsen T., Stawitz J., Oser R., Falkner O. (Bayer Chemicals AG, Germany). *Eur. Pat. Appl.* (2004), 6 pp. CODEN: EPXXDW EP 1424323 A1 20.040.602
- 7- Boyle R. W., Paquette B., van Lier J. E. *Br. J. Cancer.* 65, 813- 817, 1992.
- 8- Braun A. and Tcherniac J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 40, 2709, 1907.
- 9- Cadiou C., Pondaven A., Leher M., Jehan P., Guenot P. *J. Org. Chem.* 64, 9046-9050, 1999.
- 10- Cauchon N., Tian H., Langlois R., La Madeleine C., Martin S., Ali H., Hunting D., van Lier J. E. *Bioconjug. Chem.* 16, 80-89, 2005.
- 11- Davies J.E.D., MacNicol D.D., Vögtle F., *Comp. Sup. Chem.*; Atwood, Pergamon: Oxford. 9, 283, 1996.
- 12- De Diesbach H. and von der Weid E. *Helv. Chim. Acta.* 10, 886, 1927.
- 13- Dolmans D., Fukurama D., Jain R.K. *Nature Reviews Cancer.* 3, 380-387, 2003.
- 14- Engel M.K., Bassoul P., Bosio L., Lehmann H., Hanack M., Simon J., *Liq. Crys.* 15, 709, 1993.
- 15- George R.D. and Snow A.W. *J. Heterocyclic Chem.* 32, 495, 1995.
- 16- Gregory P., *High Technology Applications of Organic Colorants*; Plenum, New York. 7, 59, 1991.
- 17- Hanack M. and Lang M., *Chemtracts.* 8, 131, 1995.
- 18- Jesionek A. and Tappeiner von H., *Arch. Klin. Med.* 82, 223, 1905.
- 19- Josefsen L.B. and Boyle R.W. *Metal -Based Drugs.* 24, 10.1155, 276109, 2008.
- 20- Jung R., *PhD Thesis*, Univ. Tübingen, Germany, 2000.

- 21-Karolin, J., Johansson L. B. A., Strandberg L., Ny T. *J. Am. Chem. Soc.* 116, 7801- 7806, 1994.
- 22-Kessel D., Thompson P., Saatio K., Nantwi K. D. *Photochem. Photobiol.* 45, 787-790, 1987.
- 23-Killoran J., Allen L., Gallapher J. F., Gallapher W. M., O'Shea D. F. *Chem. Commun.* 1862-1863, 2002.
- 24-Kim Y-K., Kang H-J., Jang Y-W., Lee S-B., Lee S-M., Jung K-S., Lee J-K., Kim M-R. *Int. J. Mol. Sci.* 9, 2745-2756, 2008.
- 25-Kobayashi N., Kondo R., Nakajima S. I., Osa T., *J. Am. Chem. Soc.* 112, 9640-9641, 1990.
- 26-Kobayashi N., *Coord. Chem. Reviews.* 219–221, 2001.
- 27-Kobayashi N., Narita F., Ishii K., Muranaka A. *Chem. Eur. J.* 15, 10173-10181, 2009.
- 28-Kuder J.E., *J. of Imaging Sci.* 32, 51, 1998.
- 29-Law K.-Y., *Chem. Rev.* 93, 449, 1993.
- 30-Lee PPS., Lo PC., Chan EYM., Fong WP., Ko W-H., Ng DKP. *Tetrahedron Lett.* 46, 1551-1554, 2005.
- 31-Lever A.B.P., Hempstead M.R., Leznoff C.C., Liu W., Melnik M., Nevin W.A., Seymour P. *Pure Appl. Chem.* 58, 1467, 1986.
- 32-Linstead R.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1016, 1934.
- 33-Lo P-C., Leung SCH., Chan EYM., Fong W-P., Ko W-H., Ng DKP. *Photodiag Photodyn Ther.* 4, 117-123, 2007.
- 34-McKeown N. B., Chambrier I., Cook M. J. *J. Chem. Soc.* 1, 1169-1177, 1990.
- 35-Moser F.H., Thomas A.L. *The Phthalocyanines, Man. and App.* CRC. Vol. II, Boca Raton: Florida, 1983.
- 36-Nalwa H.S., Shirk J.S., Leznoff C.C., Lever A.B.P., *Phthalocyanines: Properties and App.*; Eds.; VCH: New York. 4, 79, 1996.
- 37-Partice T., *The Royal Society Chem.* Cambridge, UK, Vol. 2, 2003.
- 38-Pawlowski G. and Hanack M. *Synthesis.* 287-289, 1980.
- 39-Prasad P. N., “*Introduction to Biophotonics*,” John Wiley and Sons, Inc., NJ, Canada, 2003.
- 40-Raab O., Ueber die Wirkung Fluorescierenden Stoffe auf Infusorien. *Z. Biol.* 39, 524-546, 1900.

- 41- Rousseau J., Langlois R., Ali H., Van Lier J. E. *J. Photochem. Photobiol.* 6, 121, 1990.
- 42- Sema A. F., Kennedy J. C., Blakeslee D., Robertson D. M. *Can. J. Neurol. Sci.* 8, 105-114, 1981.
- 43- Simon J. and Andre J. -J. *Molecular Semiconductors*; Lehn, J.M.; Rees, C.W., Eds.; Chapter 3, Springer: Berlin. 73, 1985.
- 44- Simon J., Bassoul P., Norvez S., *New J. Chem.* 13, 13, 1989.
- 45- Sternberg E. D., Dolphin D., Bruckner C. *Tetrahedron* . 54, 4151- 4202, 1998.
- 46- Sharman W. M., Allen C. M., van Lier J. E. *Drug Discovery Today*. 4, 507-517, 1999.
- 47- Takano S., Enokida T., Kambata A. *Chem. Lett.* 2037, 1984.
- 48- Tappeiner v.H., Ueber die Wirkung fluorescierenden Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab. *Munch Med. Wochenschr.* 5, 47, 1900.
- 49- Van der Pol J.F., Neeleman E., Zwikker J.W., Nolte R.J.M., Drenth W., Aerts J., Visser R., Picken S.J., *Liq. Crys.* 6, 577, 1989.
- 50- van Lier J. E., Tian H., Ali H., Cauchon N., Hassessian H. M. *J. Med. Chem.* 52, 4107-4110, 2009.
- 51- Verhille M. P. C., Vanderesse R., Brault D., Barberi-Heyob M. and C. Frochot. *Current Med. Chem.* 17, 2010.
- 52- Wittmershaus B. P., Skibicki J. J., McLafferty J. B., Zhang Y. Z., Swan S. J. *Fluoresc.* 11, 119- 128, 2001.
- 53- Wöhrle D. and Meissner D. *Adv. Mater.*, 3, 129, 1991.
- 54- Wöhrle D., Shopova M., Müller S., Milev A.D., Mantareva V.N., Krastev K.K., *Photochem. Photobiol. B.* 21, 155, 1993.
- 55- Yükrük F., *PhD thesis*, METU, 2005.
- 56- Yogo T., Urano Y., Ishitsuka Y., Maniwa F., Nagano T., *J. Am. Chem. Soc.* 127, 12162-12163, 2005.
- 57- Young J.G. and Onyebuagu W. *J. Org. Chem.* 55, 2155, 1990.
- 58- Zorlu Y., Ermeydan A.M., Dumoulin F., Ahsen V., Savoie H., Boyle R. W. *Photochem. Photobiol. Sci.* 8, 312-318, 2009.
- 59- Zheng H., *Cancer Res. Treat.* 4, 283-293, 2005.
- 60- Zhenglong Y., Hongting P., Junjie Y., Decheng W., Yongsheng L. *Chem. Ph. Lett.* 465, 73-77, 2008.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Erzurum’da doğan Muzaffer Köç, ilk, orta ve lise eğitimini Erzurum’da tamamlamıştır. 2004 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden mezun olup, 2008 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlamıştır.