T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BODIPY SUBSTiTÜE SİKLOTRİFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE SİNGLET OKSİJEN ÜRETİM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ZEYNEP CEBESOY
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2016

T.C
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BODIPY SUBSTİTÜE SİKLOTRİFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE SİNGLET OKSİJEN ÜRETİM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ZEYNEP CEBESOY
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ
II. DANIŞMANI
DOÇ. DR. ESRA TANRIVERDİ EÇİK

GEBZE
2016

T.R.

GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

SYNTHESIS OF BODIPY SUBSTITUE CYCLOTRIPHOSPHAZENE COMPOUNDS AND MEASURE THE SINGLET OXYGEN GENERATING CAPASITY

ZEYNEP CEBESOY

A THESIS SUMMITTED FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR

PROF. DR. GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ

II. THESIS SUPERVISOR

DOÇ. DR. ESRA TANRIVERDİ EÇİK

GEBZE

2016

GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ	**YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02/11/2016 tarih ve 2016/70 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 14/11/2016 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Zeynep CEBESOY'un tez çalışması KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE
(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ

ÜYE : Prof. Dr. Adem KILIÇ

ÜYE : Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Klinik uygulamalardan sanayi uygulamalarına çok geniş bir kullanım alanına sahip olan singlet oksijenin, üretimi ve fotokimyası oldukça önemlidir. Hazırlanan tez çalışması kapsamında fotoduyarlaştırıcı adayı yeni moleküllerin hazırlanması ve singlet oksijen üretim kapasitelerinin belirlenmesi hedeflendi. Bu hedef doğrultusunda, ilk olarak florofor olarak tercih edilen BODIPY bileşikleri (5, 6) ve molekül dizaynında platform olarak kullanılacak olan siklotrifosfazen bileşiği (8) sentezlendi. Siklotrifosfazen çekirdeği (8) ile BODIPY bileşiklerinin (5, 6) reaksiyonu sonucu hedef molekül olarak tasarlanan dendrimerik yapıdaki siklotrifosfazen-BODIPY bileşikleri (9, 10) elde edildi. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları (1-10) kütle spektrometresi, ^{1}H, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektroskopisi yöntemlerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı ve siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin (9, 10) fotofiziksel özellikleri UV-vis ve floresans spektrofotometreleri ile incelendi.

Dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin singlet oksijen üretim kapasiteleri oksijen tutucu bileşik olan 1,3-difenilisobenzofuran kullanılarak belirlendi. Ayrıca bu bileşiklerin kimyasal kararlılıkları ve ışık altındaki kararlılıkları da incelendi. Dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin singlet oksijen üretme kapasiteleri iyi bir singlet oksijen üreticisi olarak bilinen metilen mavisi ile kıyaslandığında tez kapsamında hazırlanan bileşiklerin, yüksek singlet oksijen üretme kapasitesine sahip bileşikler olduğu görüldü. Dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşikleri, fotodinamik terapide kullanılma potansiyeline sahip yeni fotoduyarlaştırıcılar olarak önerildi.

Anahtar Kelimeler: Siklotrifosfazen, BODIPY, Singlet Oksijen, Floresans, Fotoduyarlaştırıcı.

SUMMARY

Singlet oxygen has a very wide range of uses such as clinical and industrial applications. Therefore singlet oxygen generating and its photochemistry is quite important. The first aim of this thesis was to prepare the first novel dendrimeric cyclotriphosphazene-BODIPY compounds as the photosensitizer candidate, explain the structural qualities and determine the capacity of their singlet oxygen generation. Firstly, BODIPY compounds (5, 6) as the fluorophore and cyclotriposphazene compound (8) as the molecular design of the platform were synthesized. Cyclotriphosphazene core (8) reacted with BODIPY compounds (5, 6) and as a result dendrimeric cyclotriphosphazene-BODIPY compounds (9, 10) were obtained. Synthesized all of the compounds (1, 10) were analyzed by the mass spectrometry, ^{1}H, ^{13}C NMR and ^{31}P NMR spectroscopy. Additionally, fluorescence properties of these compounds (9, 10) were investigated by using UV-vis and fluorescence spectrophotometer.

Singlet oxygen generation capacities of novel dendrimeric cyclotriphosphazene-BODIPY compounds (9, 10) were performed using the trap molecule 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) investigated. Appropriate chemical and photo degradation by light irradiation of these compounds were evaluated. The targeted compounds showed respectable singlet oxygen quantum yields when compared to that of methylene blue. We propose that cyclotriphosphazene-BODIPY compounds are efficient generators of singlet oxygen and potential photosensitizers for photodynamic therapy.

Key Words: Cyclophosphazene, BODIPY Dye, Singlet Oxygen, Fluorescence, Photosensitizer.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince her türlü bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, her konuda destek ve ilgisini gördüğüm, her zaman örnek aldığım ve almaya da devam edeceğim çok Değerli Hocam Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ' ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Projesinde çalıştığım süre içinde her türlü hoşgörüsünü benden esirgemeyen, gerek çalışmalarım gerekse tez yazım aşamasında her türlü bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, gerektiği her anda yardımlarını sunan, gerekli tüm imkan ve olanakları sağlayan, ikinci tez danışmanım Saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK'e çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince her türlü ilgi ve desteği için Sayın Hocam Prof. Dr. Adem KILIÇ'a, yüksek lisans yapma kararı vermemde ve bu okulu seçmemde etkili olan Makine Mühendisliği Bölüm Başkanı Prof. Dr. Mehmet Ali ARSLAN'a çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım süresince her türlü yardımını benden esirgemeyen Dr. Elif ŞENKUYTU' ya, Anorganik Kimya Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi yüksek lisans öğrenimim süresince de beni her konuda destekleyen, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama ve ablama sabırları ve anlayışları için şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen 114Z445 numaralı TÜBİTAK Projesine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vii
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER	2
2.1. Siklofosfazenler	2
2.1.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)	2
2.1.2. Trimer'in Elektronik yapısı	3
2.1.3. Siklofosfazenlerin Alkoller ile Reaksiyonları	4
2.1.4. Fosfazen Türevlerinin Uygulama Alanları	6
2.1.4.1. Sıvı kristal	6
2.1.4.2. Tıbbi Uygulama Alanları	6
2.1.4.3. Metal Sensör	7
2.1.4.4. Organik ışık yayan diotlar (OLED)	7
2.2. Fotodinamik Terapi	8
2.2.1. Fotodinamik Terapinin Mekanizması ve Bileşenleri	10
2.2.1.1. Singlet Oksijen ve Oluşum Mekanizması	10
2.2.1.2. PDT Ve Işık	11
2.2.1.3. PDT Ve Fotoduyarlaştırıcı Ajanlar	11
2.3. BODIPY Boyalar	13
2.3.1. BODIPY Bileşiklerinin Uygulama Alanları	16
2.3.1.1. BODIPY Bileşiklerinde Enerji Transferi	16
2.3.1.2. Güneş Pilleri	17
2.3.1.3. Kemosensör	17

2.3.1.4. BODIPY Türevi Fotoduyarlaştırıcı Ajanlar 18
3. MATERYAL ve YÖNTEM 20
3.1.Laboratuar İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler 20
3.2. Tez Kapsamında Kullanılan Cihazlar 22
3.3. Genel İşlemler 23
3.3.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen'in Saflaştırılması 23
3.3.2. TLC İncelemeleri için Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanması 23
3.4. Deneysel Çalışmalar 23
3.4.1. 4-Hidroksibenzaldehit ile 1,4-Dibromobütan'ın Reaksiyonu 24
3.4.2. 1 Bileşiği ile Sodyum Azür'ün Reaksiyonu 25
3.4.3. 2 Bileşiği ile 2,4-Dimetilpirol'ün Reaksiyonu 26
3.4.4. 3 Bileşiğinin İyotlama Reaksiyonu 27
3.4.5. 4 Bileşiği ile 4-Metoksibenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu 28
3.4.6. 4 Bileşiği ile 4-Bromobenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu 29
3.4.7. Trimerin Proparjil Alkol ile (1:6) Mol Oranında Reaksiyonu 30
3.4.8. 5 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ''Click'' Reaksiyon 31
3.4.9. 6 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ''Click'' Reaksiyonu 33
3.5. Bulgular 35
3.5.1. 1 Bileşiğinin Yapı Analizi 35
3.5.2. 2 Bileşiğinin Yapı Analizi 36
3.5.3. 3 Bileşiğinin Yapı Analizi 38
3.5.4. 4 Bileşiğinin Yapı Analizi 41
3.5.5. 5 Bileşiğinin Yapı Analizi 43
3.5.6. 6 Bileşiğinin Yapı Analizi 46
3.5.7. 7 Bileşiğinin Yapı Analizi 48
3.5.8. 8 Bileşiğinin Yapı Analizi 50
3.5.9. 9 Bileşiğinin Yapı Analizi 53
3.5.10. 10 Bileşiğinin Yapı Analizi 56
3.6. Dendirimerik BODIPY Türevi Siklotrifosfazen Bileşiklerinin (9, 10) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 59
3.6.1. 9 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi 59
3.6.2. 10 bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi 61

3.6.3. Fotokimyasal Özelliklerin İncelenmesi 62
3.6.3.1. 9 Bileşiğinin Singlet Oksijen Ölçüm Deneyi 63
3.6.3.2. 9 Bileşiğinin Fotokararlılık Deneyi 64
3.6.3.3. 10 Bileşiğinin Singlet Oksijen Ölçüm Deneyi 65
3.6.3.4. 10 Bileşiğinin Fotokararlılık Deneyi 66
3.6.3.5. Metilen Mavisi İçin Singlet Oksijen Deneyi 67
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA 69

KAYNAKLAR 71
ÖZGEÇMİŞ 75
EKLER 76

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar		**Açıklamalar**
µl	:	Mikrolitre
°C	:	Celcius Cinsinden Sıcaklık Birimi
δ	:	Kimyasal Kayma
^{13}C	:	Karbon atomunun 13 Kütle Numaralı İzotopu
^{1}H	:	Hidrojen Atomunun 1 Kütle Numaralı İzotopu
^{31}P	:	Fosfor Atomunun 31 Kütle Numaralı İzotopu
nm	:	Nanometre
Hz	:	Hertz
mg	:	Miligram
M^+	:	Moleküler İyon
j	:	Eşleşme Sabiti
µM	:	Mikromolar
mmol	:	Milimol
NaH	:	Sodyum Hidrür
BODIPY	:	Bordipirometen
$CDCl_3$	:	Dötero Kloroform
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DCM	:	Diklorometan
DPBF	:	Difenilisobenzofuran
E.N	:	Erime Noktası
GTU	:	Gebze Teknik Üniversitesi
MALDI-TOF	:	Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
NMR	:	Nükleer Magnetik Rezonans
PDT	:	Fotodinamik Terapi
TEG	:	Trietilglikol
THF		Tedrahidrofuran
TLC	:	İnce Tabaka Kromotografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:		Sayfa
2.1:	Halkalı trimer ve halkalı tetramer yapısı.	2
2.2:	Non-geminal di-, tri-, tetra- substitüe ürünlerin yer değiştirme reaksiyonları.	4
2.3:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin difonksiyonlu gruplarla oluşturduğu bileşik tipleri.	5
2.4:	Sıvı kristal bileşik.	6
2.5:	Hekzakis (aziridino) siklotrifosfazatrien bileşiği.	6
2.6:	OLED adayı Bodipy substitüe siklotrifosfazen bileşikleri.	8
2.7:	Fotodinamik Terapi (PDT) klinik uygulanışı.	8
2.8:	Literatürde bulunan bazı fotoduyarlaştırıcı ajanlar a) Aminolevulinik Asit b) Naftalosiyanin c) Ftalosiyanin.	10
2.9:	Fotodinamik Terapide Sitotoksisite reaksiyonları.	11
2.10:	BODIPY çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması.	13
2.11:	1, 7- pozisyonu substitüe olmuş ve 1, 7- pozisyonu substitüe olmamış BODIPY bileşikleri.	14
2.12:	Sülfalanmış BODIPY bileşikleri.	14
2.13:	Diiyodo ve Dibromo ile fonksiyonlandırılmış BODIPY bileşikleri.	14
2.14:	3- ve 5 pozisyonlarında substitüe olmuş BODIPY türevleri.	15
2.15:	3- ve 5 pozisyonlarında Knoevenagel reaksiyonuyla substitüe olmuş mono ve di- substitüe BODIPY bileşikleri.	15
2.16:	Tetra- BODIPY- perilendiimid ışık hasat sistemi.	16
2.17:	Güneş pillerinde kullanılmak üzere tasarlanan BODIPY temelli fotoduyarlaştırıcı.	17
2.18:	BODIPY temelli CN^- iyonuna duyarlı kemosensör.	18
2.19:	BODIPY türevi fotoduyarlaştırıcı ajanlar.	19
3.1:	4-Hidroksibenzaldehit ile 1,4-Dibromobütan'ın Reaksiyonu.	24
3.2:	1 Bileşiği ile Sodyum Azür'ün Reaksiyonu.	25
3.3:	2 Bileşiği ile 2,4-Dimetilpirol'ün Reaksiyonu.	26
3.4:	3 Bileşiğinin İyotlama Reaksiyonu.	27

3.5:	4 Bileşiği ile 4-Metoksibenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu.	28
3.6:	4 Bileşiği ile 4-Bromobenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu.	29
3.7:	Trimerin Proparjil Alkol ile (1:6) Mol Oranında Reaksiyonu.	30
3.8:	5 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ''Click'' Reaksiyonu.	31
3.9:	6 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ''Click'' Reaksiyonu.	33
3.10:	1 Bileşiğinin yapısı.	35
3.11:	1 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.	35
3.12:	1 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.	36
3.13:	2 Bileşiğinin yapısı.	36
3.14:	2 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.	37
3.15:	2 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.	38
3.16:	3 Bileşiğinin yapısı.	38
3.17:	3 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.	39
3.18:	3 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.	40
3.19:	3 Bileşiğinin kütle spektrumu.	40
3.20:	4 Bileşiğinin yapısı.	41
3.21:	4 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.	41
3.22:	4 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.	42
3.23:	4 Bileşiğinin kütle spektrumu.	43
3.24:	5 Bileşiğinin yapısı.	43
3.25:	5 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.	44
3.26:	5 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.	45
3.27:	5 Bileşiğinin kütle spektrumu.	45
3.28:	6 Bileşiğinin yapısı.	46
3.29:	6 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.	46
3.30:	6 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.	47
3.31:	6 Bileşiğinin kütle spektrumu.	48
3.32:	7 Bileşiğinin yapısı.	48
3.33:	7 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu ve proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	49
3.34:	7 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu.	49

3.35: 8 Bileşiğinin yapısı. 50
3.36: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu ve proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 51
3.37: 8 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu. 51
3.38: 8 Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu. 52
3.39: 8 Bileşiğin kütle spektrumu. 52
3.40: 9 Bileşiğin yapısı. 53
3.41: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 54
3.42: 9 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu. 55
3.43: 9 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu. 55
3.44: 10 Bileşiğinin yapısı. 56
3.45: 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 57
3.46: 10 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu. 57
3.47: 10 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu. 58
3.48: 9 Bileşiğinin (0.5 μM) DCM içerisindeki UV-Vis spektrumu. 59
3.49: 9 Bileşiğinin (0.5 μM) DCM içerisindeki floresans spektrumu. 60
3.50: 9 Bileşiğinin 2-0.4 μM aralığında absorbans değişim spektrumu ve 9 Bileşiğinin konsantrasyonuna bağlı absorbans değişim grafiği. 60
3.51: 10 Bileşiğinin (0.5 μM) DCM içerisindeki UV-Vis spektrumu. 61
3.52: 10 Bileşiğinin (0.5 μM) DCM içerisindeki floresans spektrumu. 61
3.53: 10 Bileşiğinin 2-0.4 μM aralığında absorbans değişim spektrumu ve 10 Bileşiğinin konsanstrasyona bağlı absorbans değişim grafiği. 62
3.54: Singlet oksijen varlığında DPBF molekülünün yapısındaki bozulma. 62
3.55: Fotokimyasal ölçüm düzeneği. 63
3.56: DPBF'nin 9 Bileşiği (0.5 μM) varlığında absorbans değişim grafiği ve DPBF'nin 414 nm'de zamana karşı absorbans düşüş grafiği. 64
3.57: 9 Bileşiğinin fotokararlılık için (0.5 μM) DCM içerisinde 300 W quartz lamba altındaki absorbans değişimi. 65
3.59: DPBF'nin 10 Bileşiği (0.5 μM) varlığında absorrbans düşüş değişim grafiği ve DPBF'nin 414 nm'de zamana karşı absorbans düşüş grafiği. 66

3.60: 10 Bileşiğinin fotokararlılık için (0.5 μM) DCM içerisinde 300 W quartz lamba altındaki absorbans değişimi. 67

3.61: DPBF'nin metilen mavisi (4 μM) varlığında absorbans değişim grafiği ve DPBF'nin 414'de zamana karşı absorbans düşüş grafiği. 68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No:		Sayfa
3.1:	Sentez, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.	18
3.2:	Laboratuvar işlemlerinde ve yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar.	19

1. GİRİŞ

Sürekli genişleyen multi-disipliner bilim dünyasında floresans boyalar, araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. BODIPY boyalar, günümüzde floresans organik boyalar arasında önemi hızla artan bileşiklerdir. Yüksek floresans kuantum verimlerine ve dar emisyon bantlarına sahip olmaları, termal ve foto kararlılıkları, iyi çözünürlükleri ve çeşitli pozisyonlardan kolay fonksiyonlandırılabilmeleri, BODIPY bileşiklerini diğer boya bileşiklerinden üstün kılmaktadır.

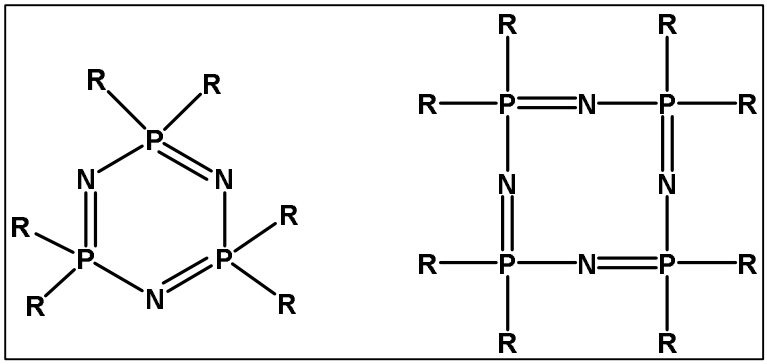
İnorganik halka sistemlerinin önemli bir sınıfını oluşturan siklofosfazenler, azot ve fosfor atomlarının sıralı bir şekilde bağlanmasıyla oluşurlar. Siklofosfazen bileşikleri substitüe olan gruplara bağlı olarak anti-tümör, antibakteriyel ve antimikrobiyal ajan, sıvı kristal, alev geciktirici gibi uygulama alanlarına sahiptirler. Siklofosfazen halkasının farklı ligantlarla kolay substitüe olabilmesi, oluşan yeni molekülerin kararlı ve çözünür olmaları gibi özellikleri ve aktiviteleri nedeniyle önemli teknolojik uygulamalarda kullanılabilirlikleri görülmüştür.

Bu tez kapsamında; BODIPY substitüe siklotrifosfazen bileşiklerinin hazırlanması ve singlet oksijen üretme kapasitelerinin belirlenmesi hedeflendi. Bu amaç doğrultusunda, BODIPY bileşikleri (5, 6), sentezlendi. Bu bileşikler, singlet oksijen üretime katkısından dolayı 2, 6- pozisyonundan iyotla substitüe edilen ve absorbans bantlarının daha uzun dalga boyuna kaymalarını sağlamak amacıyla 3, 5-pozisyonlarından fonksiyonlandırılan bileşiklerdir. BODIPY molekülünün 3, 5-pozisyonunda metil grupları bulunduğunda molekülün absorbsiyon yapacağı dalga boyu 480-560 nm iken, farklı aromatik gruplarla fonksiyonlandırıldıklarında absorpsiyon dalga boyu aralığı 600-800 nm olmaktadır. Triazol halkalarının biyo uyumluluğu artırıcı etkisinden dolayı, BODIPY molekülleri (5, 6) ile siklofosfazen çekirdeği (8) arasında ‘‘click’’ reaksiyonu gerçekleştirildi ve –hekza BODIPY molekülünün substitüe olduğu dendrimerik BODIPY türevi siklofosfazen bileşikleri (9, 10) elde edildi. Elde edilen yeni bileşiklerin (5, 6 ve 9, 10) fotofiziksel özellikleri UV-vis ve floresans spektrofotometreleri ile incelendi. Bu yapıların singlet oksijen üretme kapasiteleri kimyasal metot (singlet oksijen tutucu bileşik olan 1,3-difenilisobenfuran) kullanılarak tayin edildi.

2. KURAMSAL BİLGİLER

2.1. Siklofosfazenler

Siklofosfazenler, fosfor ve azot atomlarının sıralı bir şekilde bağlanmasıyla oluşan inorganik halka sistemleridir. P=N çifte bağı içerdiklerinden dolayı anorganik karakter taşırlarken organik çözücülerde çözündüklerinden dolayı da organik karakter taşırlar. En çok çalışılan fosfazen bileşikleri halkalı trimer, halkalı tetramerdir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Halkalı trimer ve halkalı tetramer yapısı.

Halkalı trimer ve halkalı tetramer beyaz kristal yapıda bileşikler olup atmosferik oksijene karşı kararlıdırlar [1].

2.1.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)

Fosforpentaklorür ile amonyağın reaksiyonundan elde edilen ilk fosfazen bileşiği olan klorofosfazenler $(NPCl_2)_n$, Wöhler ve Liebeg tarafından sentezlenmiştir. O yıllardaki imkanların yetersiz olmasından dolayı sentezlenen bu bileşiğin yapısı açıklanamamıştır. Daha sonra Gerhardt, Gladstone, Laurent, Holmes ve Wichelhaus, buhar yoğunluğu ölçümlerini kullanarak; bu bileşiğin fosfazen $(NPCl_2)_3$ şeklinde olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Fosfazen kimyasının büyümesi ise 19. Yüzyılın sonlarına doğru gerçekleşmiştir [2].

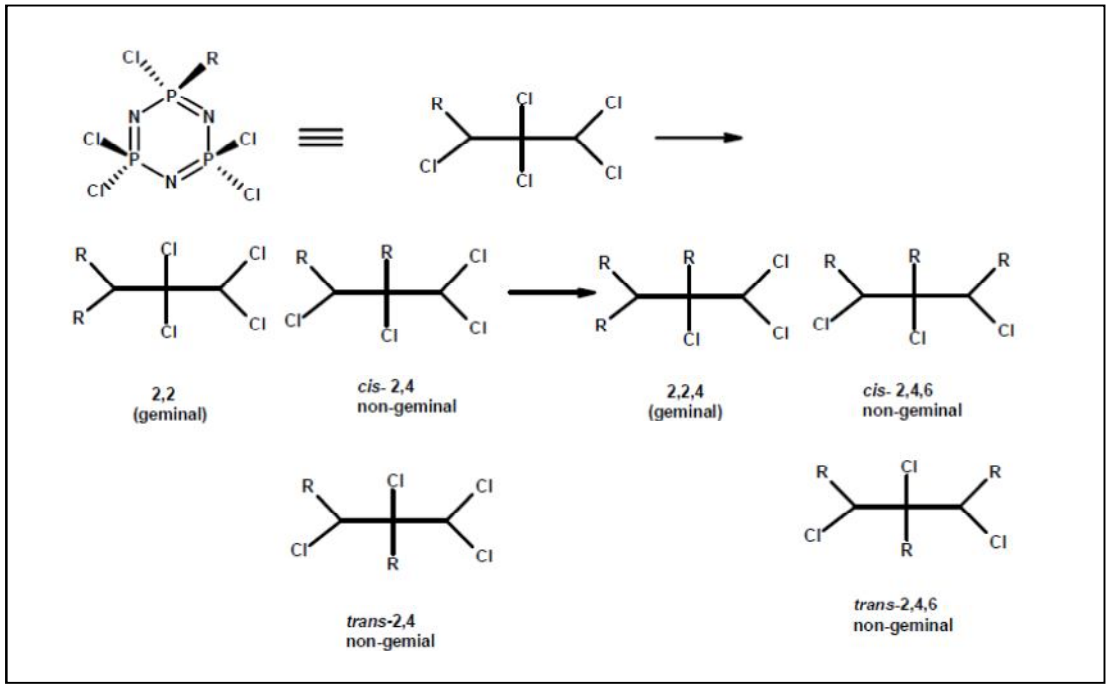
2.1.2. Trimer'in Elektronik yapısı

Trimer halkasındaki P-N bağı, fosfor ve azot atomlarının ardışık bağlanmalarıyla oluşmuştur. Bu yapı önceleri fosforun 4s veya 4p modeli ve dπ-pπ modeli, zwitterionik modeli kullanılarak açıklanmaya çalışılmıştır. Halkadaki her bir fosfor atomunun değerlik elektronlarından dördünü bağ yapmakta kullandığı, bir elektronunu da bağ yapmamış olarak bulundurduğu, her bir azot atomunun ise, iki değerlik elektronunu bağ yapmakta kullandığı, geri kalan elektronların ikisi orbitalde ortaklanmamış elektron çifti olarak bulundurduğu ve bir elektronu da bağ yapmamış olarak bulundurduğu kabul edilmekteydi. Halkalı yapıda π bağı meydana getiren fosfor ve azottaki bağ yapmamış elektronların etkileştiği düşünülmekteydi. Halkadaki fosfor atomuna ait d orbitallerinin P-N bağının oluşumunda önemli rol oynadığı, elektron delokalizasyonunun d ve p orbitallerinin uygun simetride örtüşmemesinden dolayı sağlanamadığı ve bu yüzden trimer halkasının aromatik özellik gösteremeyeceği düşünülmekteydi. Trimer'in elektronik yapısını açıklamak için kullanılan dπ-pπ modeli uzun yıllar kabul edilmiştir.

2005 yılında Chaplin ve araştırma grubu tarafından yapılan çalışmada, fosfazen halkasındaki P-N bağı yeniden incelenmiş ve d orbitallerinin bağa katkısının oldukça az olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, fosfor atomu içeren bileşiklerin ve bazı siklofosfazen bileşiklerinin delokalizasyon göstergeleri ve bağ uzunlukları değişik programlar kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışma kapsamında P-X (X=Cl, F, $O_2C_6H_4$) bağının kovalent karakter gösterdiği, fosfor atomundan azot atomuna bir yük transferinin olduğu, P-N bağının çoğunlukla iyonik karakter gösterdiği yapılan hesaplamalarla desteklenmiştir. Çekirdek bağımsız kimyasal kayma parametreleri (NICS) kullanılarak benzen halkasındaki elektron delokalizasyonu hesaplanabilmektedir. Aynı şekilde, fosfazen halkasına sadece –F, -Cl, -$O_2C_6H_4$ gibi elektron çekici gruplar bağlı olduğunda yapılan NICS ölçümleri neticesinde halkada zayıf da olsa bir delokalizasyonun olduğundan bahsedilmiştir [3].

2.1.3. Siklofosfazenlerin Alkoller ile Reaksiyonları

Siklofosfazenlerin mono ve difonksiyonlu alkoller ile yer değiştirme reaksiyonları kolaylıkla gerçekleşir. Siklofosfazenler aromatik ve alifatik monofonksiyonlu alkoller ile çoğunlukla non-geminal ürün vermeyi tercih ederler (Şekil 2.2). Genel olarak non-geminal di-, tri-, tetra- sübstitüe ürünlerin yer değiştirme reaksiyonları sonucunda *cis-, trans-* geometrik izomerler oluşur [4].



Şekil 2.2: Non-geminal di-, tri-, tetra- sübstitüe ürünlerin yer değiştirme reaksiyonları.

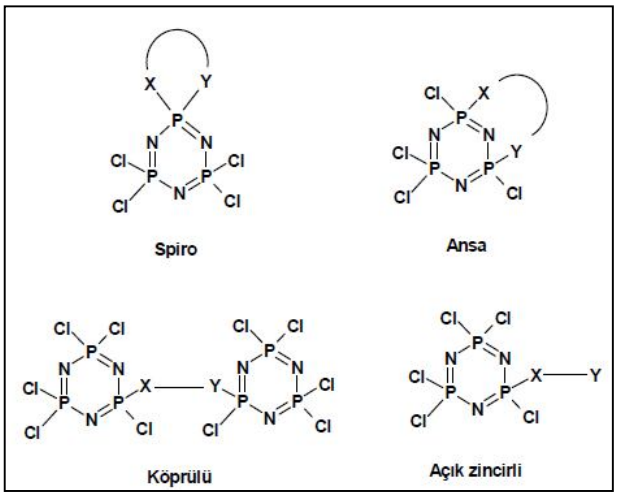
Siklofosfazenlerin aromatik alkollerle olan reaksiyonları genel olarak "Fenoliz Reaksiyonları" olarak adlandırılır. Alkoliz reaksiyonlarında fenollerin veya serbest alkollerin sodyum tuzları hazırlanır ve reaksiyon ortamında sodyum klorür oluşur. Serbest fenol veya alkol kullanıldığı zamanlarda reaksiyonun aktifliğini arttırmak ve ortamdaki hidrojen halojenürleri tutmak için potasyum karbonat veya trietilamin kullanılır. Alkoliz reaksiyonlarında kullanılan fenol veya alkol bileşiğinin –OH grubu sayısına bağlı olarak farklı fosfazen türevlerini elde etmek mümkündür [5].

Siklofosfazenlerin alkollerle olan reaksiyonlarının şeması aşağıdaki gibidir (2.1).

$$2n\ ROH + \left[NPX_2 \right]_n \longrightarrow \left[NP(OR)_2 \right]_n + 2n\ HX \qquad (2.1)$$

Siklofosfazenler difonksiyonlu alkoller ile dört farklı yapıda ürün vermeyi tercih ederler. Bunlar spiro, ansa, açık zincir ve köprülü yapılardır [6] (Şekil 2.3).

- **Spiro:** İki uç da aynı fosfor atomuna bağlanır.
- **Ansa:** iki uç da aynı molekülde farklı fosfor atomlarına bağlanır.
- **Açık zincir yapısı:** Sadece bir grup fosfor atomuna bağlanır, diğer uç serbest kalır.
- **Köprülü:** İki uç da farklı moleküllerdeki birer fosfor atomlarına bağlanırlar.



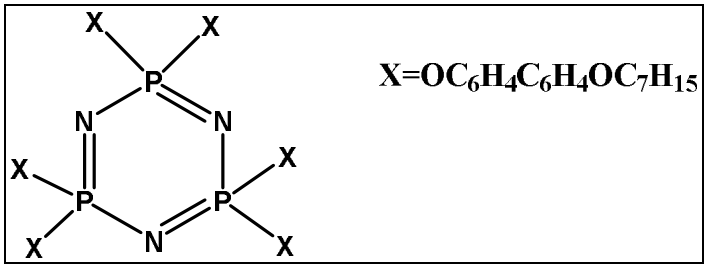
Şekil 2.3: Hekzaklorosiklotrifosfazenin difonksiyonlu gruplarla oluşturduğu bileşik tipleri.

Bu ürünlerin oluşumu ve seçiciliğe çözücü, sıcaklık baz nükleofilin türü ve zincir uzunluğu gibi birçok faktöre bağlıdır. Kısa zincirli dioller (1,2-etandiol, 1,3-propandiol) THF içerisinde baskın ürün olarak spiro ürün vermeyi tercih ederken, tetraetilenglikol halkası baskın ürün olarak ansa vermeyi tercih eder. Dialkolün alifatik zinciri uzadıkça açık zincir ve köprülü ürün verme olasılığı artar [7].

2.1.4. Fosfazen Türevlerinin Uygulama Alanları

2.1.4.1. Sıvı kristal

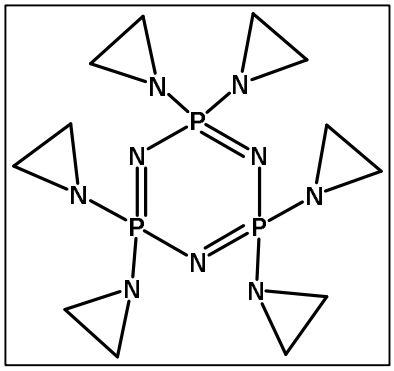
Bazı fosfazen türevleri, sıvı kristal özelliği gösterdikleri için telefonlar, ofis ekipmanları, otomobil ön tablosu yapımı gibi endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. Sıvı kristal aralığı, 440-455 K olan hekzakis-4-(4-heptiloksi)-bifenoksi siklotrifosfazen (Şekil 2.4) sıvı kristal özelliği gösteren siklofosfazenlere örnek olarak verilebilir [8].



Şekil 2.4: Sıvı kristal bileşik.

2.1.4.2. Tıbbi Uygulama Alanları

Bazı siklofosfazen türevlerinin tümör hücrelerinin gelişimini durdurduğu ve oluşumunu önlediği gözlenmiştir [9] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Hekzakis (aziridino) siklotrifosfazatrien bileşiği.

Sitotoksik aktivite gösteren spermin türevi siklotrifosfazen bileşikleri HT-29 (insan ve kolon hücresi)' ne karsı in vitro çalışmaları gerçekleştirilmiş ve iyileştirici olumlu sonuçlar alınmıştır. Ayrıca bazı fosfazen bileşiklerinin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere ve onların mantar türevlerine karşı antibakteriyel aktivite özellikleri incelenmiştir [10].

2.1.4.3. Metal Sensör

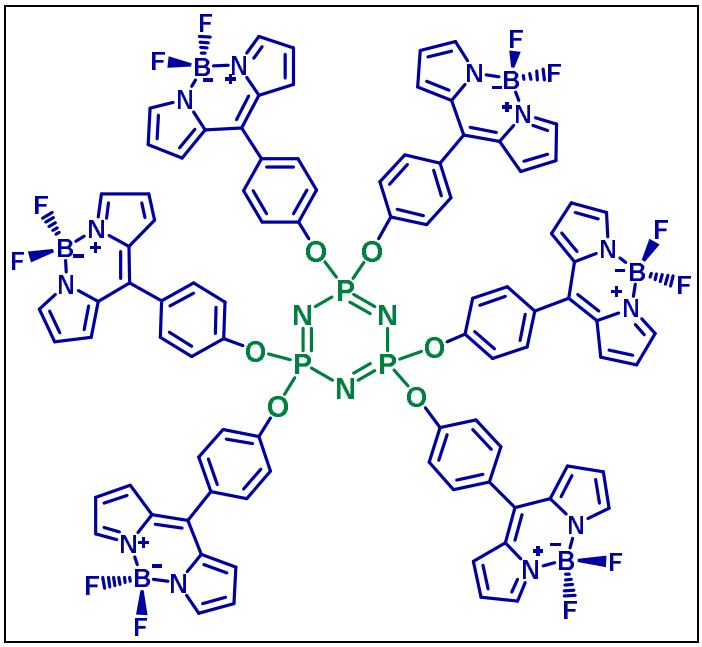
Biyolojik sistemlerde en çok bulunan geçiş metalleri Fe, Zn ve Cu atomlarıdır. Metal iyonlarının dokudaki fizyolojik rolünü açıklamak için birçok floresans iyon sensör geliştirilmiştir [11].

Ayrıca Fe ve Zn iyonları hepatit ve kanser hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle Fe^{+3} iyonları canlı organizmalarda gerçekleşen oksijen ve elektron transfer mekanizmasında katalizör olarak görev almaktadır. Fakat Fe^{+3} iyonlarının yüksek konsantrasyonu toksik özellik göstererek Parkinson ve Alzheimer hastalıklarına sebep olmaktadır. Yapılan çalışmada Fe^{+3} iyonlarını hassas bir şekilde ölçen Rodamin substitüe siklotrifosfazen bileşiği sentezlenmiş ve başlangıçta renksiz olan Rodamin türevi ortama Fe^{+3} iyonları eklendiğinde renk aldığı ve böylece bu yapının Fe^{+3} iyonlarına karşı sensör özelliği gösterdiği görülmüştür [12].

Yapılan bir başka çalışmada Floreniliden köprülü 2-naftilamin sübstitüe siklotrifosfazen türevlerinin floresans kemosensör davranış göstermesiyle birlikte Fe^{+3} ve Cu^{+2}, iyonlarına karşı yüksek seçiciliğe sahip olduğu görülmüştür [13].

2.1.4.4. Organik ışık yayan diotlar (OLED)

Floresans özellik gösteren BODIPY bileşiğinin hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğine bağlanmasıyla oluşan dendrimerik yapının (Şekil 2.6) fotofiziksel özelliklerinin incelendiği bir çalışmada; bu tür bileşiklerin biyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve tıbbı görüntüleme gibi uygulama alanlarına sahip olabileceği belirtilmiştir [14].

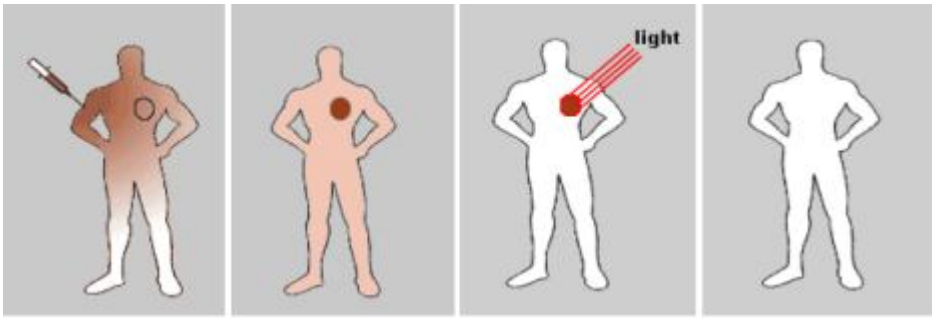


Şekil 2.6: OLED adayı Bodipy substitüe siklotrifosfazen bileşiği.

2.2. Fotodinamik Terapi

Işık, çeşitli hastalıkların tedavisinde çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Fakat kanser tedavilerinde ışığa duyarlı ilaç ile kullanımı son yıllarda artış göstermektedir [15].

Fotodinamik Terapi (PDT) kanser tedavisi için alternatif bir yöntemdir. Fotodinamik Terapide (PDT), ışığa duyarlı ilacın (fotosensitizer) hastaya verilmesi ve bu ilacın tümörlü dokuda birikmesinin ardından, belirli dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörün yok edilmesi prensibine dayanır [16], [17] (Şekil 2.7).

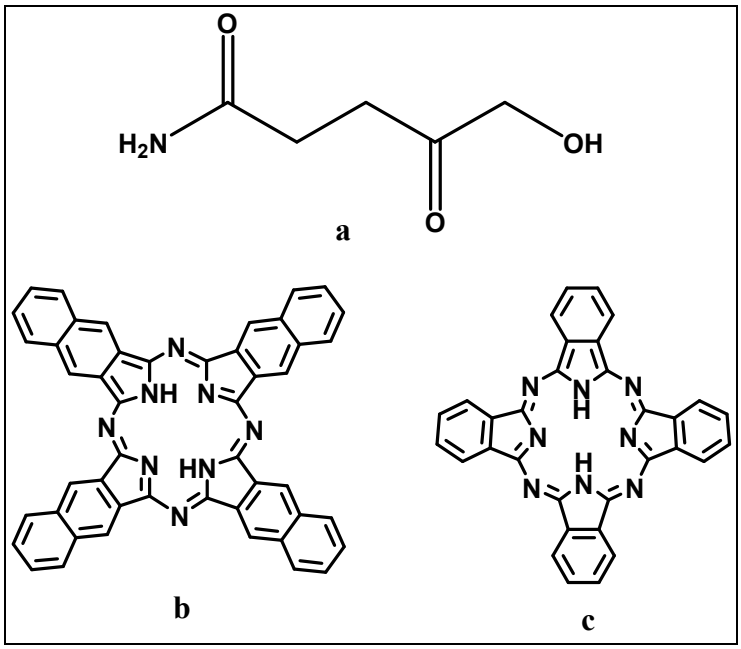


Şekil 2.7: Fotodinamik Terapi (PDT) klinik uygulanışı.

Fotodinamik Terapi (PDT), üç yapının kombinasyonuna dayalıdır. Bunlar; fotoduyarlaştırıcı ajan, ışık ve singlet oksijendir. Fotodinamik Terapi (PDT) için öncelikle, tümör hücrelerini görünen ışığa duyarlı hale getiren bir fotoduyarlaştırıcıya ihtiyaç vardır. Tümörlü bölgede biriken bu kimyasal, dalga boyu 600-800 nm arasında olan kırmızı ışıkla uyarıldığında, son derece toksik olan singlet oksijen ($^1O_2$) açığa çıkarır. Hedef dokudaki ömrü çok kısa olan singlet oksijen ile çevre dokulara zarar vermeden tümörlü hücrelerin ölümü sağlanır [18].

Fotodinamik Terapide ilk deneysel çalışmalar ‘‘Oscar Raab’’ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmasında Akridin boyasının sıtma hastalığı üzerindeki etkisini incelemiş, fotoduyarlaştırıcı ajan olarak kullanılan akridin boyasının bakteri üzerinde etki gösterebilmesi için belirli dalga boyunda ışık ile uyarılması gerektiğini gözlemlemiştir. Tüm bu çalışmalardan sonra ortaya çıkarılan ilk fotoduyarlaştırıcı ajan ‘Eozin’ olmuştur. Bu maddenin klinik çalışmaları ‘Tappeiner ve Jesionek’ tarafından yapılmıştır. Oksijenin fotoaktif molekülerde toksik özellik göstermesinin mekanizması 1979 yılında elektron spin rezonans teknolojisiyle çözülmüştür. Singlet oksijen olarak bilinen bu oksijenin diğer oksijene göre daha toksik olduğu görülmüstür [19].

Fotodinamik Terapi (PDT) klinik alanındaki ilk çalışmalar 1978 yılında ‘Roswell Park Cancer’ enstitüsü tarafından yapılmıştır. Klinik olarak PDT’ de kullanılan ilk ışığa duyarlı madde 1980 yılında bulunan Fotofrindir. Fotofrinin birçok kanser türünde iyileştirici etkisi olduğu kadar, oldukca ciddi yan etkileri de gözlenmiştir [20]. Fotofrin dışında literatürde birçok fotoduyarlastırıcı ajan bulunmaktadır. Bunlar Aminolevulinik asit, Naftalosiyanin ve Ftalosiyanin gibi bileşiklerdir.



Şekil 2.8: Literatürde bulunan bazı fotoduyarlaştırıcı ajanlar a) Aminolevulinik Asit, b) Naftalosiyanin c) Ftalosiyanin.

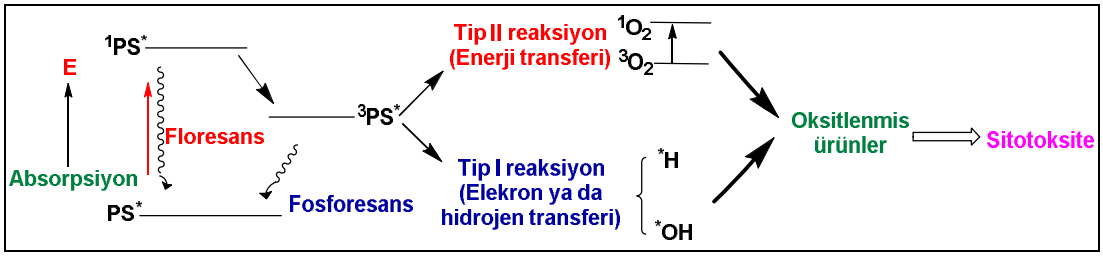
2.2.1. Fotodinamik Terapinin Mekanizması ve Bileşenleri

Fotodinamik Terapi uygulamalarının başarısı singlet oksijen varlığına, belli dalga boyundaki ışığa ve hedef molekülü etkileyecek fotoduyarlaştırıcı ajanın varlığına bağlıdır.

2.2.1.1. Singlet Oksijen ve Oluşum Mekanizması

Fotodinamik Terapi (PDT)'nin mekanizması basit olarak fotoduyarlaştırıcının ışık ile aktivasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerinin esansiyel hücre bileşenlerini geri dönüşümsüz biçimde okside ederek doku hasarı ve nekrozu oluşturmasına dayanır. Bu olay şöyle gerçekleşir: Öncelikle fotoduyarlaştırıcı, 600-800 nm arasındaki dalga boyunda bir ışık ile uyarılır. Fotoduyarlaştırıcı ajan gelen ışığı absorplar ve temel singlet halden (^{1}PS), uyarılmış singlet hale (^{1}PS*) geçer. Uyarılmış singlet halden floresans ile temel singlet hale dönebilir ya da üçlü enerji durumu dediğimiz Triplet hale (^{3}PS*) geçebilir. Triplet hal (^{3}PS*) Fotodinamk Terapi (PDT) için önemli reaksiyonların gerçekleştiği yerdir. Triplet haldeki fotoduyarlaştırıcı ajanın oksijen varlığında Tip 1 ve Tip 2 denilen 2 farklı reaksiyonu gözlenir. Tip 1 de uyarılmış haldeki fotoduyarlaştırıcının hidrojen atomunu hücresel

bir moleküle aktarmasıyla reaktif özelliği fazla olan radikaller ortaya çıkar, bunlar oksijenle reaksiyona girerek oksitlenmiş ürünleri oluşturur. Tip 2 reaksiyonunda ise moleküler oksijene enerji transferi ile singlet oksijen oluşur. Klinik PDT'de daha çok hakim olan Tip 2 reaksiyonudur [21]. Tümörlü hücreleri yok etmenin 3 yolu vardır; i) Direkt hücre ölümü (Apoptozis, Nekrozis). ii) PDT etkisiyle hücre ölümü. iii) Antitümör ilaç etkisiyle hücre ölümü [22].



Şekil 2.9: Fotodinamik Terapide Sitotoksisite reaksiyonları.

2.2.1.2. PDT Ve Işık

PDT' de kırmızı veya kızılötesi denilen uzun dalga boyundaki ışık kullanılır. Fotodinamik Terapi (PDT)'de kullanılan ışığın dalga boyu ile ışığın doku içine ulaşabildiği derinlik birbirleriyle orantılır. Ancak dalga boyuyla birlikte ışığın diğer hücreler ve mikroyapılar tarafından (Hemoglobin ve su gibi) absorbe edilmesi ışığın dokunun derinliklerine girmesini engellemektedir. Hemoglobinin 425, 544, 577 nm gibi dalga boylarında ışığı absorplaması sonucu doku geçirgenliğinin azalmasına sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca 800 nm'nin üzerinde, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters orantılı olduğundan, singlet oksijen oluşumuna yetecek kadar foton enerjisi ortaya çıkartamaz. Bu nedenle PDT uygulamaları için en uygun dalga boyunun 600-800 nm arasında olması gerektiği belirlenmiş ve bu aralığa terapatik pencere denmiştir [23].

2.2.1.3. PDT Ve Fotoduyarlaştırıcı Ajanlar

İdeal bir fotodinamik ajanın biyokararlı, hedef dokuya karşı seçici, terapatik pencerede güçlü absorpsiyon pikine sahip, singlet oksijen üretebilme kapasitesi yüksek ve ayrıca karanlık ortamda toksik özellik göstermemesi gerekmektedir [24].

2.2.1.3.1. Birinci Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Porfirin temelli fotoduyarlaştırıcılar birinci nesil fotoduyarlaştırıcı ajan olarak bilinir. PDT'de ilk kullanılan fotoduyarlaştırıcı ajan Hemotoporfirin türevi olan, yutak akciğer, mesane ve mide kanserlerinin tedavisinde kullanılmış olan Fotofrin'dir [25]. Porfirin temelli bu ajanların, doku içine çok iyi nüfuz edememesi ve hedeflenen dokuya karsı seçici olmaması nedeniyle PDT uygulamaları için kullanımı sınırlıdır [26].

2.2.1.3.2. İkinci Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Klorofil temelli fotoduyarlaştırıcılar ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı ajan olarak bilinirler. Birinci nesil fotoduyarlaştırıcıların dezavantajları ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı ajanların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. İkinci nesil fotoduyarlaştırıcılar 650 nm ve üzerindeki ışığı absorplayabilen, kimyasal olarak saf olan ve cilt hassasiyeti düşük olan yapılardır. Bunlar; klorin ve bakterioklorin türevleri (doğal kaynaklardan), Sentetik klorin, Ftalosiyaninler (Pc), Benzoporfirin türevi, Aminolaevulinik asit (ALA) gibi bileşiklerdir. Bu bileşiklerin fotodinamik terapi için karakteristik özellikleri vardır. En önemli karakteristik özellikleri ise iyi singlet oksijen üretebilme kapasitesine sahip olmalarıdır. İkinci nesil fotoduyarlaştırıcıların ışıkla hızla bozunmaları ve PDT etkisini azaltmaları ise en büyük dezavantajlarıdır [27].

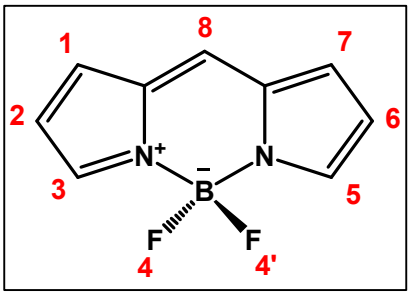
2.2.1.3.3. Yeni Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Birinci ve ikinci nesil fotoduyarlaştırıcıların dezavantajları yeni nesil fotoduyarlaştırıcı ajanların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. BODIPY boyalar en çok ilgi gören yeni nesil fotoduyarlaştırıcılardır. BODIPY boyar maddelerinin fotokararlılıkları, yüksek kuantum verimleri, hedef dokuya karşı seçici olmaları onları diğer fotoduyarlaştırıcılardan ayıran en önemli özellikleridir [28], [29].

2.3. BODIPY Boyalar

4,4'-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (BODIPY), günümüzde organik boyalar arasında önemi hızla artan bileşikleridir. İlk kez 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından sentezlenen bu boyar maddeler; yüksek floresans kuantum verimine sahip olmaları, iyi çözünürlükleri ve kararlı olmaları bu bileşikleri diğer boyar maddelerinden ayıran en önemli özelliklerdir. BODIPY Boyalar son zamanlarda birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır [30]- [32].

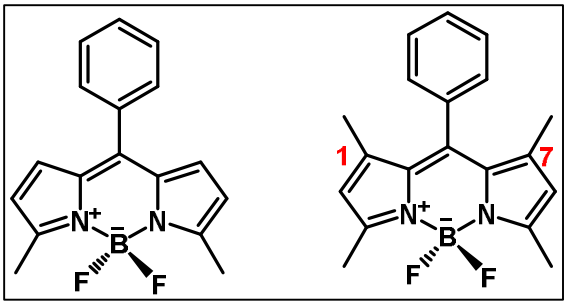
BODIPY çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.10: BODIPY çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması.

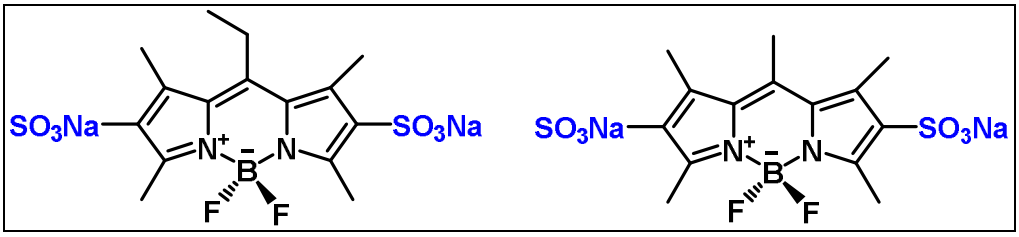
BODIPY çekirdeğinin çeşitli pozisyonlarda kolaylıkla fonksiyonlandırılabilmesi onların çeşitli alanlarda kullanımını sağlamaktadır. Aril grupların mezo pozisyonunda (8), bağlanması absorpsiyon ve emisyon bantlarında çok az bir etki yapmasına rağmen, 1, 7- pozisyonlarında substitue olmuş BODIPY türevlerinin kuantum verimleri substitue olmamış BODIPY türevlerinden daha yüksektir. Çünkü 1, 7- pozisyonlarına bağlanan gruplar fenil halkasının hareketini engellemektedir [33].

1, 7- pozisyonunda substitüe olmuş BODIPY bileşiğinin kuantum verimi 0.65, substitüe olmamış BODIPY bileşiğinin kuantum verimi ise 0.19 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 2.11).



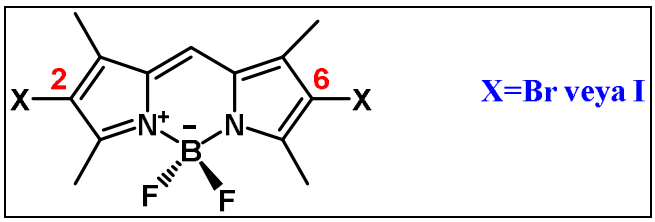
Şekil 2.11: 1, 7- pozisyonu substitüe olmuş ve 1, 7- pozisyonu substitüe olmamış BODIPY bileşikleri.

BODIPY bileşiklerinin 2, 6- pozisyonlarında elektrofilik substitüsyon reaksiyonu ile sülfalama yapılabilir (Şekil 2.12). Sülfalama, klorosülfonik asit ile (-78°C) sıcaklıkta gerçekleştirilir. Sülfalanmış BODIPY bileşiklerinin sudaki çözünürlükleri BODIPY çekirdeğine göre daha fazladır [34].



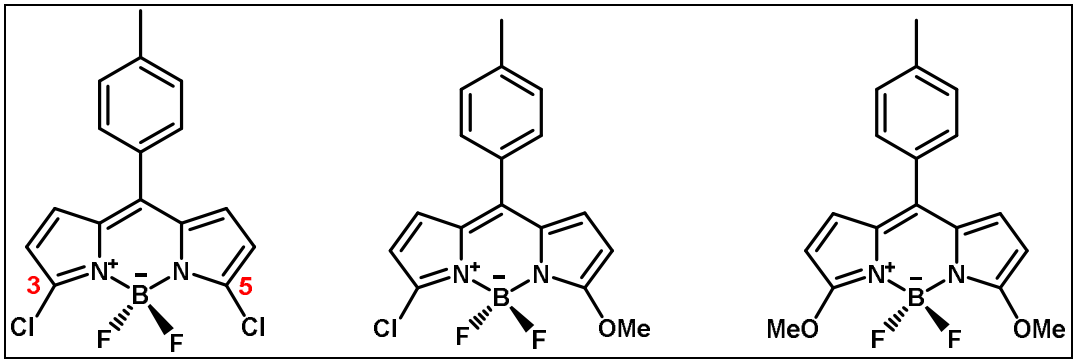
Şekil 2.12: Sülfalanmış BODIPY bileşikleri.

Halojenasyon reaksiyonları ile BODIPY bileşiği 2, 6- pozisyonlarından iyot veya brom gibi ağır atomlarla reaksiyon verebilir (Şekil 2.13) Bu tür BODIPY bileşiklerinin absorpsiyon ve floresans spektrumlarının kırmızıya kaydığı görülür [35].



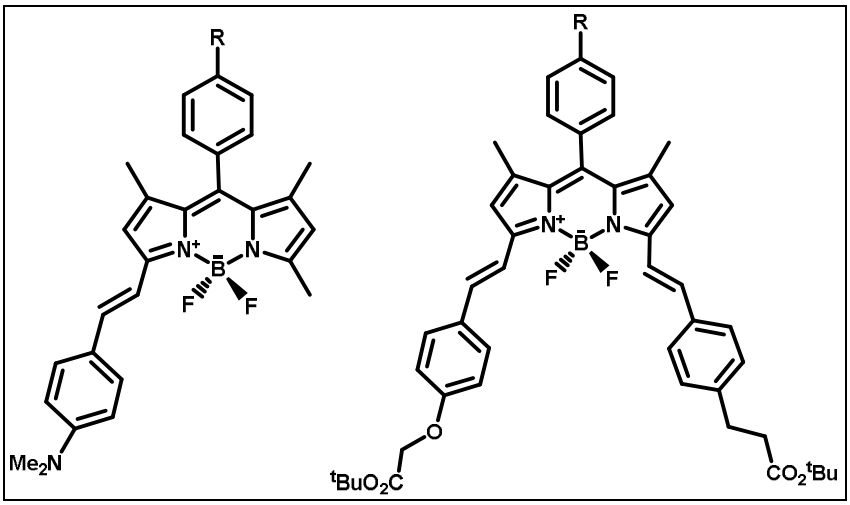
Şekil 2.13: Diiyodo ve dibromo ile fonksiyonlanmış BODIPY bileşikleri.

BODIPY türevlerinin 3- ve 5- pozisyonlarının absorpsiyon, emisyon dalga boyu ve floresans kuantum verimleri üzerinde önemli bir etkisi vardır (Şekil 2.14) Substitüe olmuş elektron verici tiyoalkoksit veya amino gruplarının dalga boyunu kırmızıya kaydırdığı gözlenmiştir [36].



Şekil 2.14: 3- ve 5 pozisyonlarında substitüe olmuş BODIPY türevleri.

BODIPY türevlerinin 3- ve 5- pozisyonlarındaki metil grupları Knoevenagel reaksiyonları vermeleri için yeterince asidiktir. Aromatik aldehitler ile mono ve di substitüe BODIPY türevleri elde edilebilir (Şekil 2.15). Aynı zamanda BODIPY türevlerinin 3- ve 5- pozisyonları, metal katalizli reaksiyonlardan Suzuki, Sonogashira, Stile, Heck tipi coupling reaksiyonlar da verebilmektedir. Böylece uzayan konjugasyonla absorpsiyon ve emisyon dalga boyunun arttığı gözlenmiştir [37]- [39].



Şekil 2.15: 3- ve 5 pozisyonlarında Knoevenagel reaksiyonuyla substitüe olmuş mono- ve di substitüe BODIPY bileşikleri.

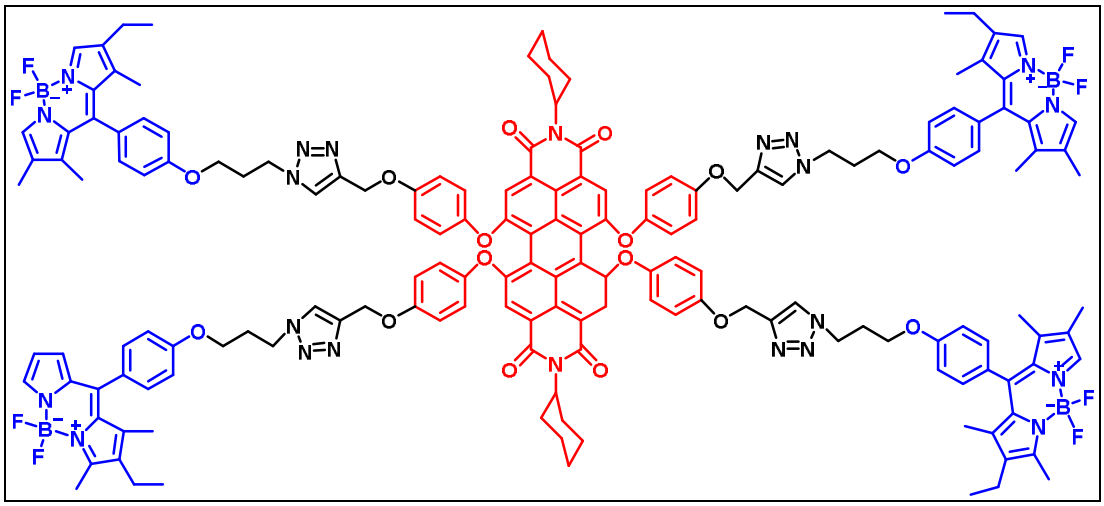
2.3.1. BODIPY Bileşiklerinin Uygulama Alanları

BODIPY Boyar bileşiklerinin; yüksek floresans kuantum verimleri dar emisyon bantları, termal ve fotokararlıkları, iyi çözünürlükleri ve çeşitli pozisyonlardan kolayca fonksiyonlandırılabilmeleri onları diğer organik floresans bileşiklerden üstün kılmaktadır. BODIPY bileşiklerinin enerji transfer ajanı, kemosensör, lazer boya, güneş pilleri ve fotodinamik ajanı gibi birçok uygulama alanı mevcuttur [40], [41].

2.3.1.1. BODIPY Bileşiklerinde Enerji Transferi

Enerji transfer kasetleri; donör ve akseptör denilen iki floresans biriminden oluşan, aynı moleküle bağlı yapılardır. Donör, uyarılmış atom veya molekülü ifade ederken akseptör ise uyarılma enerjisinin aktarıldığı atom veya moleküllerdir.

Akkaya ve çalışma grubu tarafından tasarlanan ışık hasat edici sistemin çekirdeğinde akseptör olarak bir perilendiimid grubu uçlarında ise dört adet BODIPY grubu bulunmaktadır (Şekil 2.16). Yapılan bu çalışmada uç BODIPY'lerden perilendiimid'e enerji transferi olduğu ve BODIPY gruplarının sistemin floresans şiddetini arttırdığı görülmüştür [42], [43].



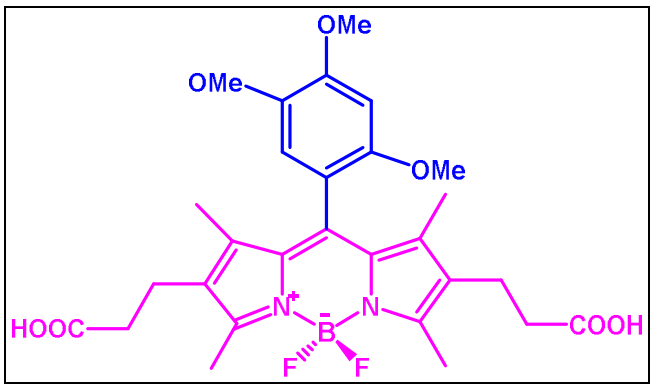
Şekil 2.16: Tetra- BODIPY – perilendiimid ışık hasat sistemi.

BODIPY bileşiklerinin donör olarak kullanıldığı bir başka çalışmada ise; enerji transferinin çinko porfirin türevinden BODIPY bileşiğine ve oradan da Fulleren'e doğru gerçekleştiği gösterilmiştir [44].

2.3.1.2. Güneş Pilleri

Çevre dostu ve yenilenebilir enerji kaynakları arasında bulunan güneş pilleri günümüzde önemli bir yere sahiptir.

Fukuzumi ve çalışma arkadaşları tarafından ilk kez güneş pillerinde kullanılmak üzere BODIPY temelli fotoduyarlaştırıcı ajan tasarlamıştır. Tasarlanan bu molekülde mezo (8) pozisyonuna 2, 4, 5 trimetoksi fenil grubu bulunmaktadır. (Şekil 2.17). Bu grup donör (elektron verici) olarak davranırken BODIPY koru ise akseptör (eletron alıcı) olarak davranmış ve donörden akseptöre doğru elektron transferi olduğu görülmüştür [45].



Şekil 2.17: Güneş pillerinde kullanmak üzere tasarlanan BODIPY temelli fotoduyarlaştırıcı.

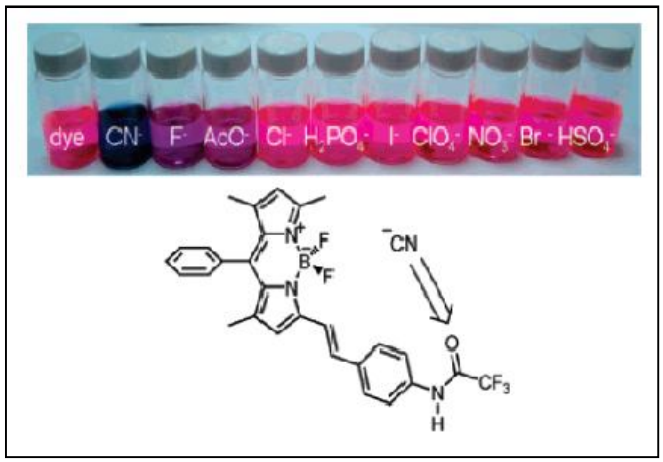
2.3.1.3. Kemosensör

İyon ve moleküllere duyarlı kemosensörlerin gelişimi kimyada ve biyoteknolojide oldukça önemlidir. Günümüzde BODIPY türevi kemosensör adayı birçok çalışma mevcuttur.

Akkaya ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada yakın kızıl ötesinde emisyona sahip, suda çözünür, çinko iyonuna duyarlı BODIPY temelli kemosensör geliştirilmiştir [46].

Yapılan bir başka çalışmada ise CN^- iyonuna hassas floresans prob geliştirilmiştir. Bu bileşiğin CN^- iyonuyla etkileşmeden önceki ve sonraki absorpsiyon ve emisyon spektrumları incelendiğinde çok büyük fark olduğu gözlenmiştir. Ayrıca başlangıçta kırmızı renkte olan BODIPY türevinin CN^- iyonuyla etkileşmesi sonucu mavi renge döndüğü görülmüştür (Şekil 2.18). Aynı zamanda geliştirilen bu yeni probun mikromolar konsantrasyondaki CN^- iyonlarına karşı hassasiyeti dikkat çekmiştir [47].

Yapılan başka çalışmalarda Hg^{+2}, F^-, Cu^{+2}, Fe^{+3} iyonlarına karşı duyarlı BODIPY temelli kemosensörler de geliştirilmiştir [48]-[51].

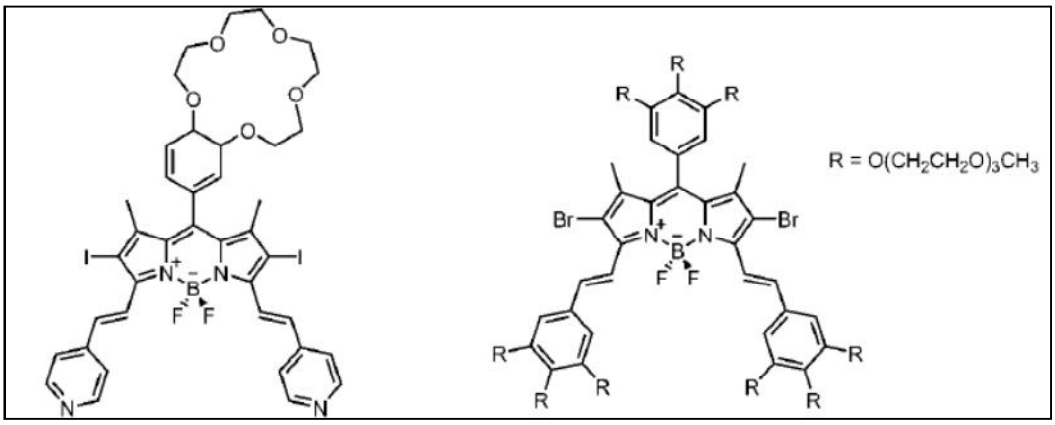


Şekil 2.18: BODIPY temelli CN^- iyonuna duyarlı kemosensör.

2.3.1.4. BODIPY Türevi Fotoduyarlaştırıcı Ajanlar

BODIPY bileşiklerinin keskin floresans emisyonuna sahip olmaları, yüksek kuantum verimlilikleri, fotokararlılıkları, terapatik pencerede (600-800 nm arasında olan) güçlü absorpsiyon pikine sahip olmaları ve singlet oksijen üretim kapasitelerinin yüksek olmaları nedeniyle fotodinamik terapi ajanı olma yolunda birçok bilim insanının dikkatini çekmiştir.

2, 6- pozisyonunda ağır atom taşıyan ve yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip ilk PDT adayı diiyodo BODIPY bileşiği Nagano ve araştırma grubunca incelenmiştir [52].



Şekil 2.19: Bodipy türevi fotoduyarlaştırıcı ajanlar.

Akkaya ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada ise ilk kez suda çözülebilen BODIPY temelli fotoduyarlaştırıcı ajan hazırlanmıştır (Şekil 2.19) Molekülün dalga boyunu kırmızıya kaydırmak ve sudaki çözünürlüğü arttırmak için ise 3, 5- pozisyonları TEG grupları ile fonksiyonlandırılmış ve tasarlanan yeni fotoduyarlaştırıcının hücre uygulamalarında olumlu sonuçlar alınmıştır [53]. Başka bir çalışmada ise, singlet oksijen üretim oranının ortamın pH ile ilgili olduğu belirtilmiş ve singlet oksijen üretiminin ortamdaki Na^+ ve H^+ iyonlarının konsantrasyonlarının yüksek olduğu durumlarda gerçekleştiği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada hücreye (hastalıklı hücreye) karşı seçici fotoduyarlaştırıcı ajanın en etkili örneği gösterilmiştir. [54].

Yapılan başka bir çalışmada ise ağır atom taşımayan ortagonal BODIPY türevleri sentezlenmiştir ayrıca etkili singlet oksijen üretebilen PDT adayı bu bileşiklerin hücredeki uygulamaları başarıyla gösterilmiştir [55].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1.Laboratuar İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1: Sentez, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.

Adı	Üretici firma	Katalog No	Özelliği
Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)	Aldrich	23,028-6	Sentez
Trietilamin	Merck	8.08352	Sentez
Asetonitril	Merck	1.00030	Sentez
Dietileter	Merck	1.00926	Sentez
Trifloroasetikasit	Merck	8.08260	Sentez
Etilasetat	-	-	Teknik
n-Hekzan	-	-	Teknik
Diklorometan	Merck	1.06050	Sentez
Dimetilsülfoksit	Merck	1.02931	Sentez
Etanol	Merck	1.00986	Sentez
Benzen	Merck	1.01782	Sentez
Asetik asit	Sigma	27225	Sentez
Tedrahidrofuran	Aldrich	108114	Sentez
Metanol	Merck	1.06007	Sentez
Ninhidrin	Merck	1.06762	TLC analiz için
İyodikasit	Sigma-Aldrich	221929	Sentez
Sodyum L-askorbat	Sigma- Aldrich	A7631	Sentez

Tablo 3.1: Devamı

4-hidroksibenzaldehit	Merck	8.04536	Sentez
Potasyum karbonat	Sigma-Aldrich	P5833	Sentez
[18]-Crown-6	Merck	8.11684	Sentez
1,4-dibromobütan	Merck	8.03275	Sentez
Sodyum sülfat	-	-	Sentez
Sodyum azidür	Merck	8.022335	Sentez
2,4-dimetilpirol	Aldrich	390836	Sentez
İyot	Sigma- Aldrich	207772	Sentez
Sodyum sülfat	-	-	Sentez
Bakır sülfat	Sigma- Aldrich	209198	Sentez
Sodyum hidrür	Merck	814552	Sentez
Sodyum tiyosülfat	-	-	Sentez
4-metoksibenzaldehit	Merck	8.222314	Sentez
piperidin	Merck	8.22299	Sentez
4-bromobenzaldehit	Merck	8.04146	Sentez
Bor triflorür dietileterat	Merck	8.01647	Sentez
silikajel	Merck	107734	Analiz
Dötero kloroform ($CDCl_3$)	Merck	113420	NMR analiz
p-kloranil	Merck	8.02361	Sentez

3.2. Tez Kapsamında Kullanılan Cihazlar

Laboratuar çalışmalarında ve elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazlar Tablo 3.2'de özetlemiştir.

Tablo 3.2: Laboratuvar işlemlerinde ve yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Etüv	Memmert UNB 500	GTÜ
Döner Buharlaştırıcı	Heidolph	GTÜ
Erime Noktası Tayin Cihazı	Stuart SMP 3	GTÜ
NMR Spektrometresi	Varian INOVA 500 MHz	GTÜ
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	GTÜ
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standart	GTÜ
UV-Visible Spektrometresi	Schimadzu 2001 UVPc	GTÜ
Floresans Spektrometresi	Varian Cary Eclipse	GTÜ

3.3. Genel İşlemler

Bütün reaksiyonlar, kullanılan kimyasal maddelerin havanın oksijen ve neminden etkilenmesini önlemek amacı ile kuru argon (inert ortam) atmosferinde yapıldı. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler, ince tabaka ve kolon kromotografisi teknikleri kullanılarak ayrıldı ve uygun saflaştırma yöntemleri kullanılarak saflaştırıldı.

Bileşiklerin ^{31}P NMR ölçümlerinde dış standart olarak %85 H_3PO_4, ^{1}H NMR ölçümlerinde iç standart olarak TMS kullanıldı. NMR ölçümleri için bileşikler $CDCl_3$'de çözüldü.

3.3.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen'in Saflaştırılması

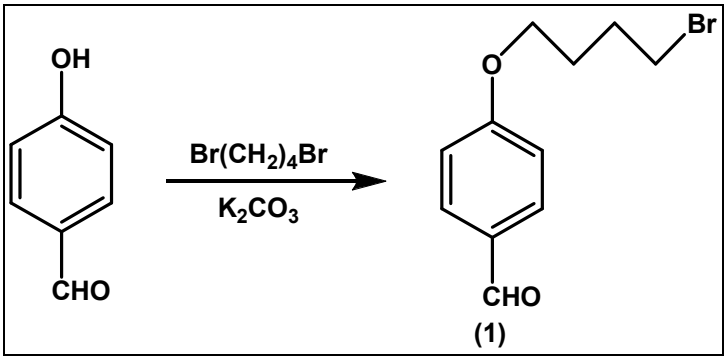
Hekzaklorosiklotrifosfazen, hekzanda fraksiyonlu kristallendirme yöntemiyle kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra reaksiyonlarda kullanıldı.

3.3.2. TLC İncelemeleri için Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanması

Ninhidrin (0.60 g), 2-propanol (190.0 ml) ve asetik asitten (10.0 ml) oluşan bir çözücü karışımında, oda sıcaklığında magnetik karıştırıcıda karıştırılarak çözüldü. Elde edilen ninhidrin çözeltisi TLC analizlerinde belirteç olarak kullanıldı.

3.4. Deneysel Çalışmalar

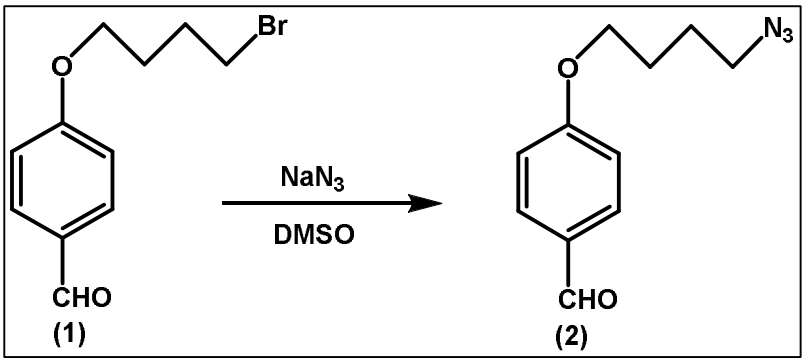
3.4.1. 4-Hidroksibenzaldehit ile 1,4-Dibromobütan'ın Reaksiyonu



Şekil 3.1: 4-Hidroksibenzaldehit ile 1,4-Dibromobütan'ın Reaksiyonu

4-Hidroksibenzaldehit (2.0 g, 16.4 mmol) asetonitril'de (50.0 mL) çözüldü ve ortama sırasıyla 1,4-dibromobütan (5.90 mL, 49.2 mmol), potasyum karbonat (2.30 g, 32.8 mmol) ve [18]-Crown-6 (1 kristal) ilave edildi. Reaksiyon karışımı reaksiyondan alınan örneklerin TLC ile kontrol edilmesiyle, 55 ^{o}C de 18 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzüldü ve çözücüsü kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Ortamdaki safsızlıklardan kurtulmak için *n*-hekzan-etilasetat (5:1) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (230-400 mesh) dolgulu kolonda 1 Bileşiği (3.0 g, 71 %, yağımsı ürün) saf olarak izole edildi.

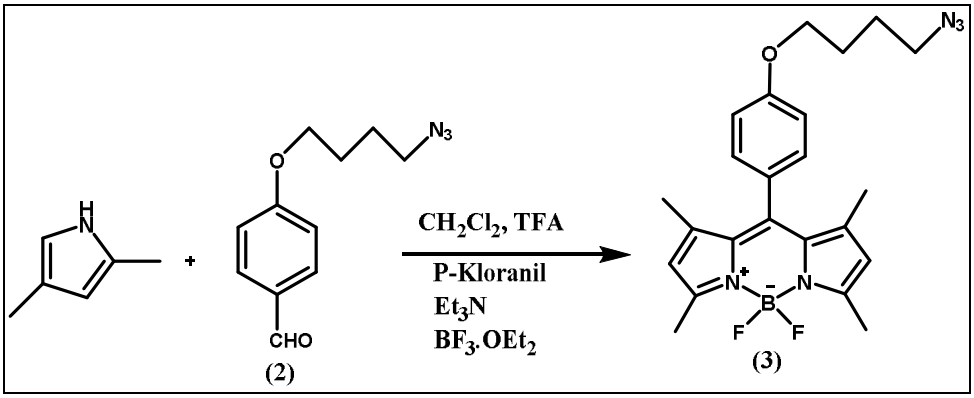
3.4.2. 1 Bileşiği ile Sodyum Azür'ün Reaksiyonu



Şekil 3.2: 1 Bileşiği ile Sodyum Azür'ün Reaksiyonu

1 Bileşiği (3.0 g, 11.7 mmol) DMSO'da (15.0 mL) çözüldükten sonra reaksiyon ortamına sodyum azür (1.52 g, 23.4 mmol) ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla 65 ^{o}C 12 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra su:dietil eter sisteminde ekstraksiyon yapıldı ve organik faz susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. 2 Bileşiği (2.0 g, 78 %, yağımsı ürün) saf olarak izole edildi.

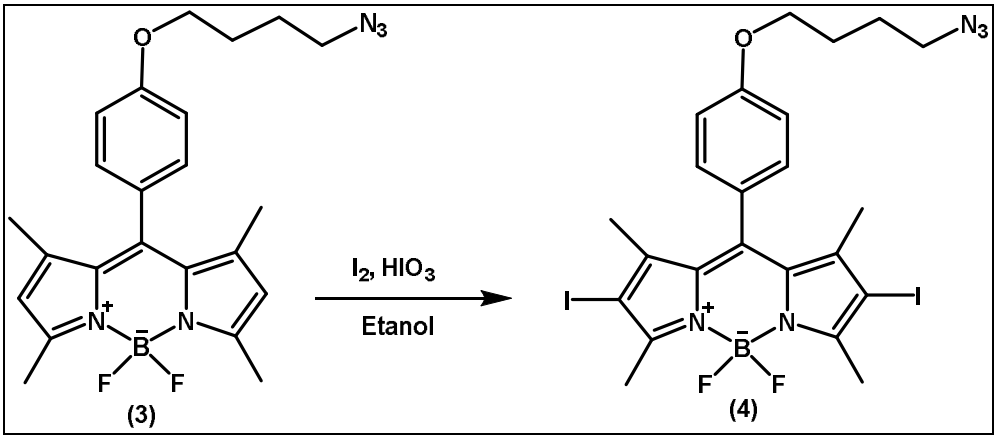
3.4.3. 2 Bileşiği ile 2,4-Dimetil Pirol'ün Reaksiyonu



Şekil 3.3: 2 Bileşiği ile 2,4-Dimetil Pirol'ün Reaksiyonu.

1 L'lik yuvarlak dipli reaksiyon balon içindeki 300.0 mL DCM'den 15 dakika argon gazı geçirildi ve ortama sırasıyla 2 bileşiği (0.48 g, 2.2 mmol) ve 2,4-dimetilpirol (0.50 mL, 4.8 mmol) ilave edildi. Trifloroasetik asitin iki damlası ilave edildikten sonra reaksiyon argon atmosferinde TLC ile takip edilerek 12 saat oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyon ortamına önce parakloranil (0.54 g, 2.2 mmol) 30 dakika sonra, sırasıyla trietilamin (5.0 mL) ve $BF_3.OEt_2$ (5.0 mL) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, reaksiyondan alınan örneklerin TLC ile kontrol edilmesiyle, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üç kez diklorometan:su sistemine ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından, *n*-hekzan-diklorometan (1:2) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (230- 400 mesh) dolgulu kolonda 3 Bileşiği (310.0 mg, 33 %, e.n. 97 ^{o}C) saf olarak izole edildi.

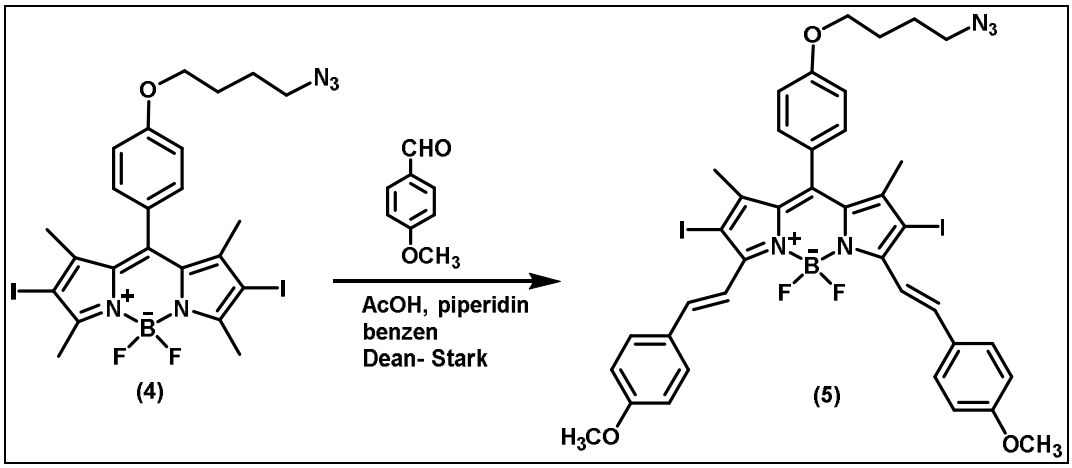
3.4.4. 3 Bileşiğinin İyotlama Reaksiyonu



Şekil 3.4: 3 Bileşiğinin İyotlama Reaksiyonu

3 Bileşiği (305.0 mg, 0.70 mmol) 250 mL'lik yuvarlak dipli reaksiyon balon içindeki 110.0 mL etanolde çözüldü. Ortama iyot (443.0 mg, 1.74 mmol) ve 1.0 mL saf suda çözünmüş iyodik asit (271.0 mg, 1.54 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, reaksiyondan alınan örneklerin TLC ile kontrol edilmesiyle 1.5 saat 40 ^{o}C karıştırıldı. Soğutulan reaksiyon ortamına sodyum tiyosülfat ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 3 kez (Sodyumtiyosülfat/su:Diklorometan) sisteminde ektraksiyon yapıldı. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından, *n*-hekzan-diklorometan (1:1) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (230-400 mesh) dolgulu kolonda 4 Bileşiği (274.0 mg, 53 %, e.n. 150 ^{o}C) saf olarak izole edildi.

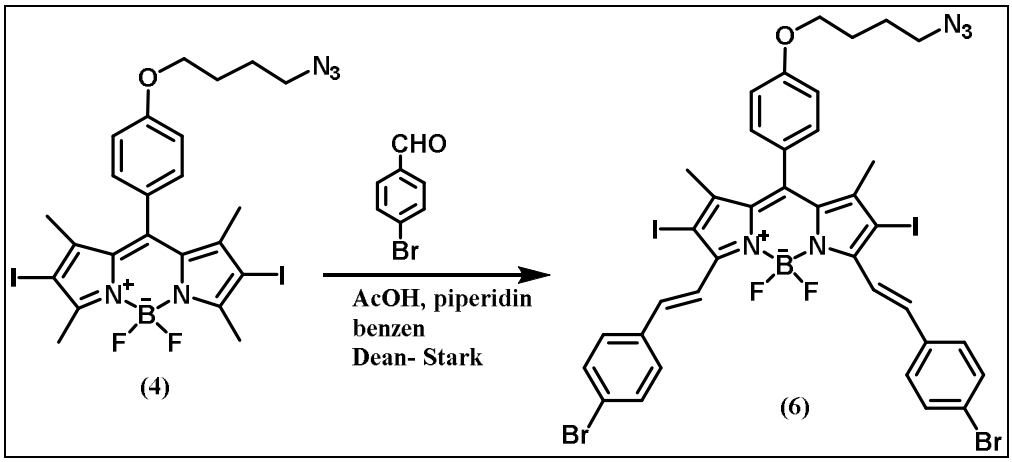
3.4.5. 4 Bileşiği ile 4-Metoksibenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu



Şekil 3.5: 4 Bileşiği ile 4-Metoksi Benzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu

4 Bileşiği (150.0 mg, 0.22 mmol) 100 mL'lik yuvarlak dipli reaksiyon balon içerisindeki benzende (30.0 mL) çözülerek ortama 4-metoksibenzaldehit (74.0 mg, 0.54 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamına sırasıyla 300 µl piperidin ve 300 µl asetikasit ilave edildi. Reaksiyon karışımı 90 ^{o}C de geri soğutucu altında ısıtıldı. Açığa çıkan su Dean-Stark tuzağı ile tutuldu. Reaksiyondan alınan örneklerin TLC ile kontrol edilerek reaksiyon 2 saat karıştırıldı. Diklorometan:su sisteminde ekstraksiyon yapıldıktan sonra, diklorometan döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından, *n*-hekzan-diklorometan (1:2) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (230-400 mesh) dolgulu kolonda 5 bileşiği (100.0 mg, 35 %, e.n. 198 ^{o}C) saf olarak izole edildi.

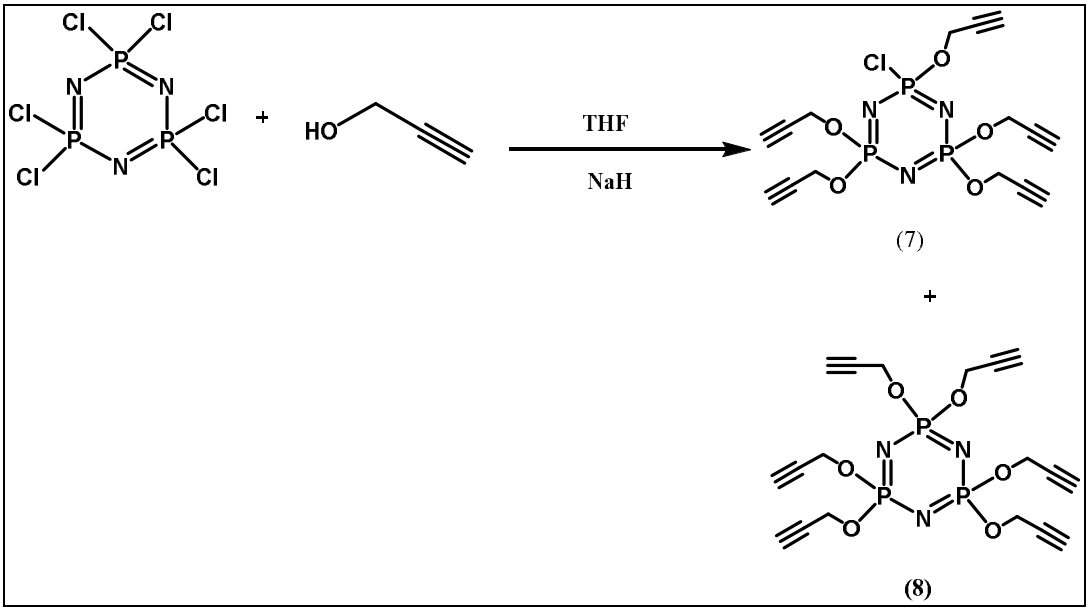
3.4.6. 4 Bileşiği ile 4-Bromobenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu



Şekil 3.6: 4 Bileşiği ile 4-Bromobenzaldehit'in Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu

4 Bileşiği (150.0 mg, 0.22 mmol) 100 mL'lik yuvarlak dipli reaksiyon balon içindeki benzende (30.0 mL) çözüldü ve 4-bromo benzaldehit (101.7 mg, 0.55 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamına sırasıyla 300 µl piperidin ve 300 µl asetikasit ilave edildi. Reaksiyon karışımı 90 ^{o}C de geri soğutucu altında ısıtıldı. Açığa çıkan su Dean-Stark tuzağı ile tutuldu. Reaksiyondan alınan örnekler TLC ile kontrol edilerek reaksiyon 2 saat karıştırıldı. Diklorometan:su sisteminde ekstraksiyon yapıldıktan sonra, diklorometan döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından, *n*-hekzan-diklorometan (1:2) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (230- 400 mesh) dolgulu kolonda 6 Bileşiği (90.0 mg, 40.4 %, e.n. > 250 ^{o}C) saf olarak izole edildi.

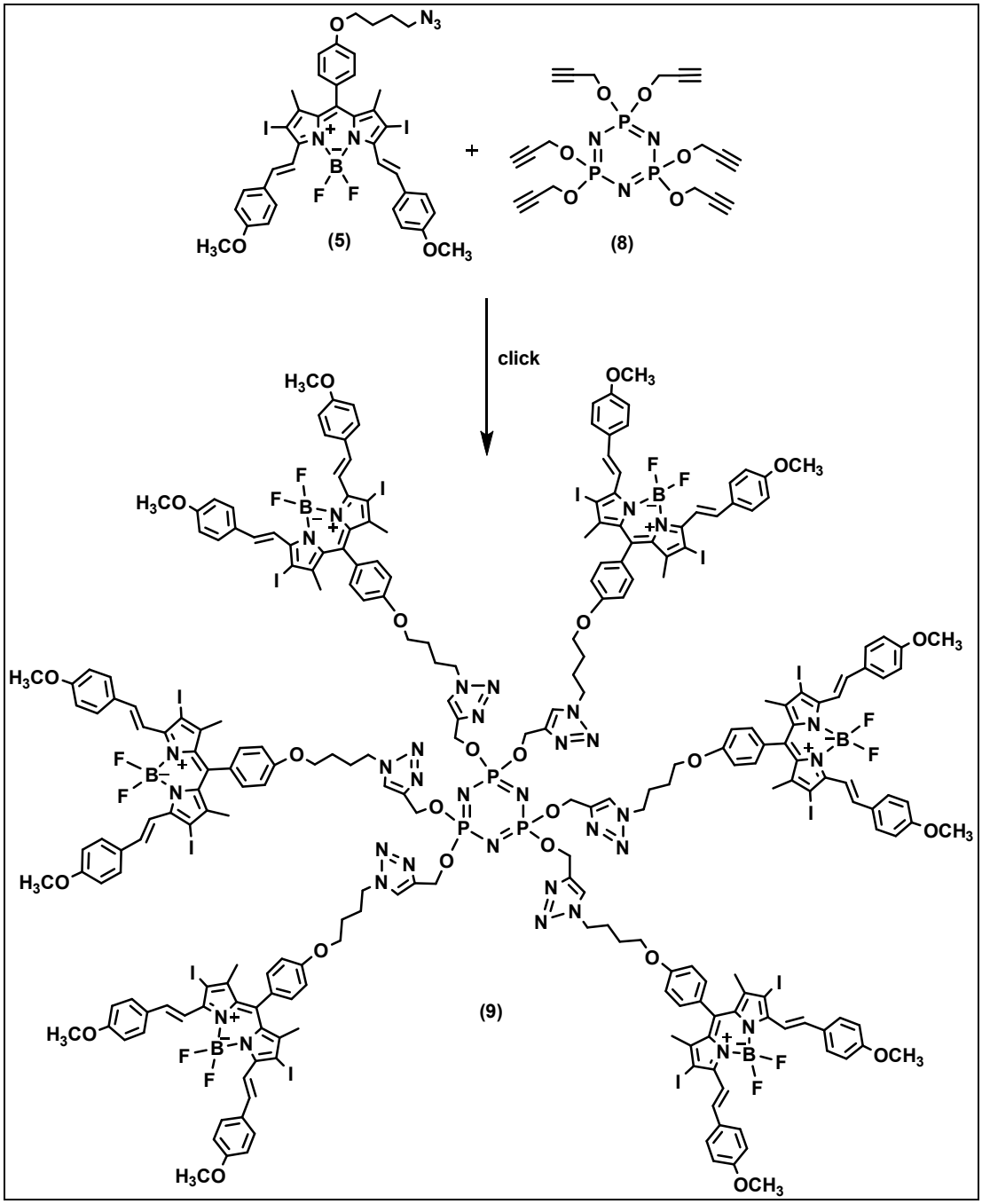
3.4.7. Trimerin Proparjil Alkol ile (1:6) Mol Oranında Reaksiyonu



Şekil 3.7: Trimerin Proparjil Alkol ile (1:6) Mol Oranında Reaksiyonu

Proparjil alkol (2.90 g, 51.72 mmol), 20.0 mL kuru tetrahidrofuranda, argon atmosferinde 250 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna argon atmosferinde çözüldü ve ortama 30.0 mL kuru tetrahidrofuran içinde NaH (2.07 g, 51.72 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamı buz banyosu ile -5 ^{o}C'ye kadar soğutuldu. Reaksiyon ortamına 30.0 mL THF içindeki trimer (3.0 g, 8.62 mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 20 dakika boyunca reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 3 saat oda sıcaklığında mağnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek sodyum klorür tuzları ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (THF), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından *n*-hekzan-diklorometan (5:2) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (70-230 mesh, 110 g) dolgulu kolonda (3.5, 90 cm) 7 Bileşiği (0.27 g, 7 %, yağımsı), ve 8 Bileşiği (2.82 g, 70 %, yağımsı) izole edildi.

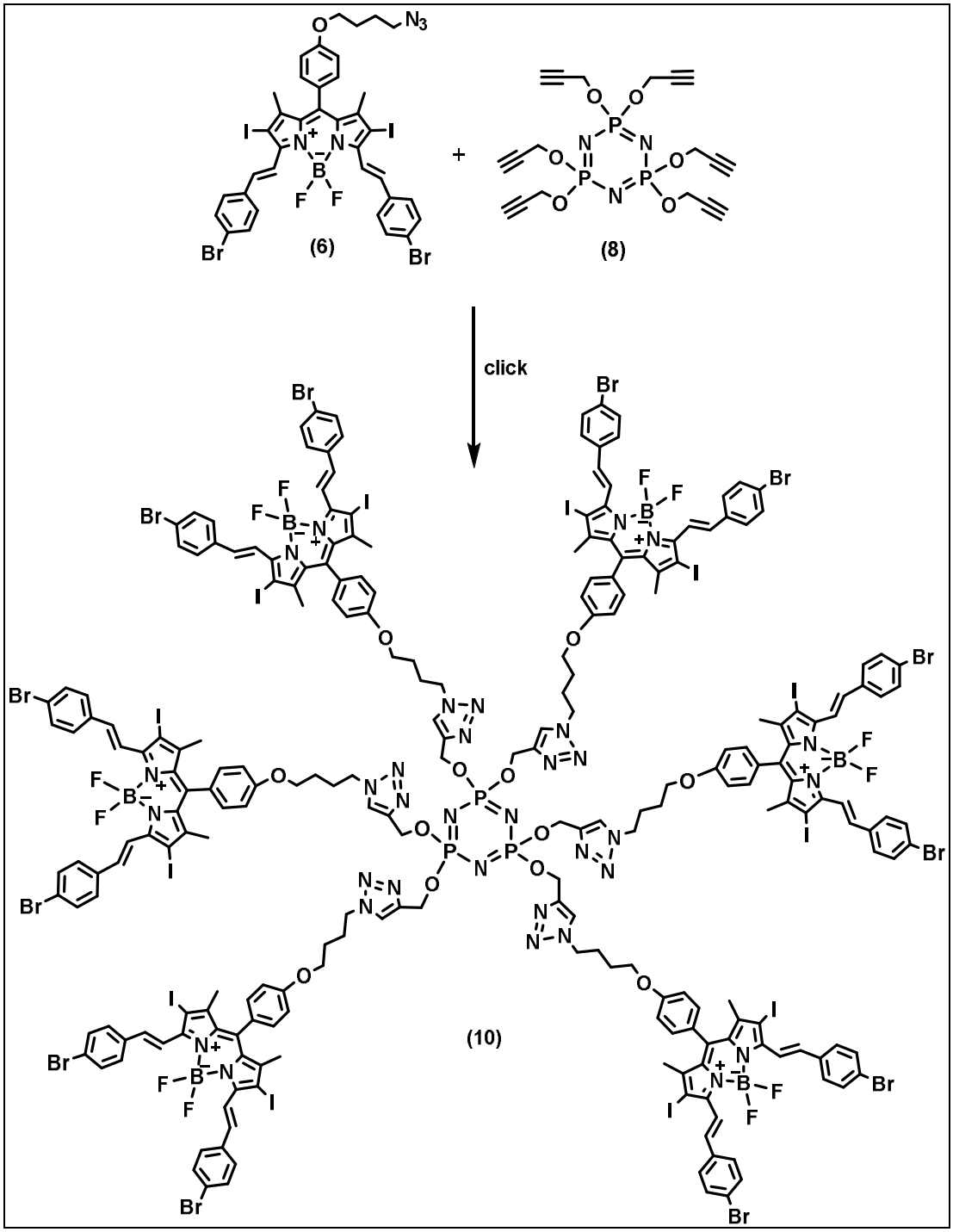
3.4.8. 5 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ‘‘Click’’ Reaksiyonu



Şekil 3.8: 5 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ‘‘Click’’ Reaksiyonu.

5 Bileşiği (150.0 mg, 0.162 mmol) 2.0 mL diklorometan içerisinde çözüldü. Ortama 1.0 mL metanol ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına 0.50 mL su içerisinde çözülmüş bakırsülfat ve 0.50 mL su içerisinde çözülmüş sodyum L-askorbat ilave edildi. Reaksiyon ortamı dengeye geldiğinde ortama 2 damla trietilamin ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına 2.0 mL diklorometan içindeki 8 Bileşiği (12.56 mg, 0.027 mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 5 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 2 gün oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzüldü. Reaksiyon ortamı sodyumsülfat ile kurutuldu ve çözücüsü kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından diklorometan:metanol (100:5) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel dolgulu kolondan 9 Bileşiği (0.035 g, 21,6 %, e.n. 238 ^{o}C) izole edildi.

3.4.9. 6 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ‘‘Click’’ Reaksiyonu

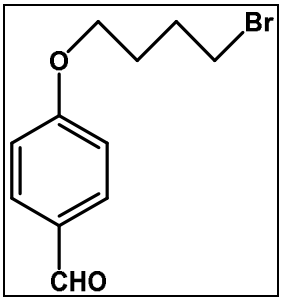


Şekil 3.9: 6 Bileşiğinin 8 Bileşiği ile ‘‘Click’’ Reaksiyonu

6 Bileşiği (150.0 mg, 0.147 mmol) 2.0 mL diklorometan içerisinde çözüldü. Ortama 1.0 mL metanol ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına 0.50 mL su içerisinde çözülmüş bakırsülfat ve 0.50 mL su içerisinde çözülmüş sodyum L-askorbat ilave edildi. Reaksiyon ortamı dengeye geldiğinde ortama 2 damla trietilamin ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına 2.0 mL diklorometan içindeki bileşik 8 Bileşiği (11.35 mg, 0.024 mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 5 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 2 gün oda sıcaklığında mağnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzüldü. Reaksiyon ortamı sodyumsülfat ile kurutuldu ve çözücüsü kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımından diklorometan:metanol (100:5) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel dolgulu kolondan 10 Bileşiği (0.038 g, 24,1 %, e.n. 254 ^{o}C) izole edildi.

3.5. Bulgular

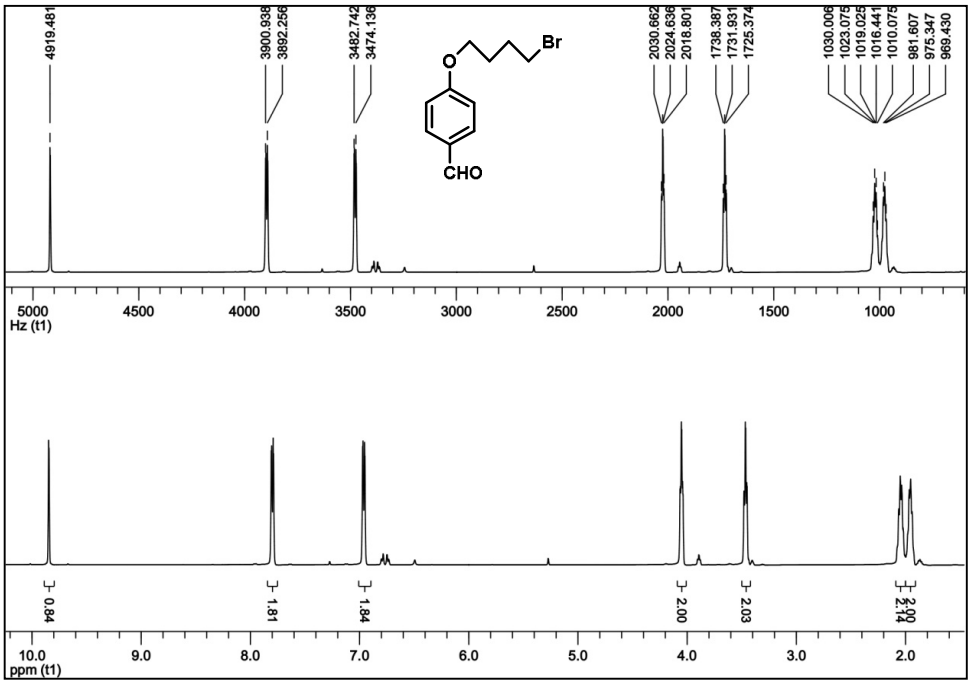
3.5.1. 1 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.10: 1 Bileşiğinin yapısı.

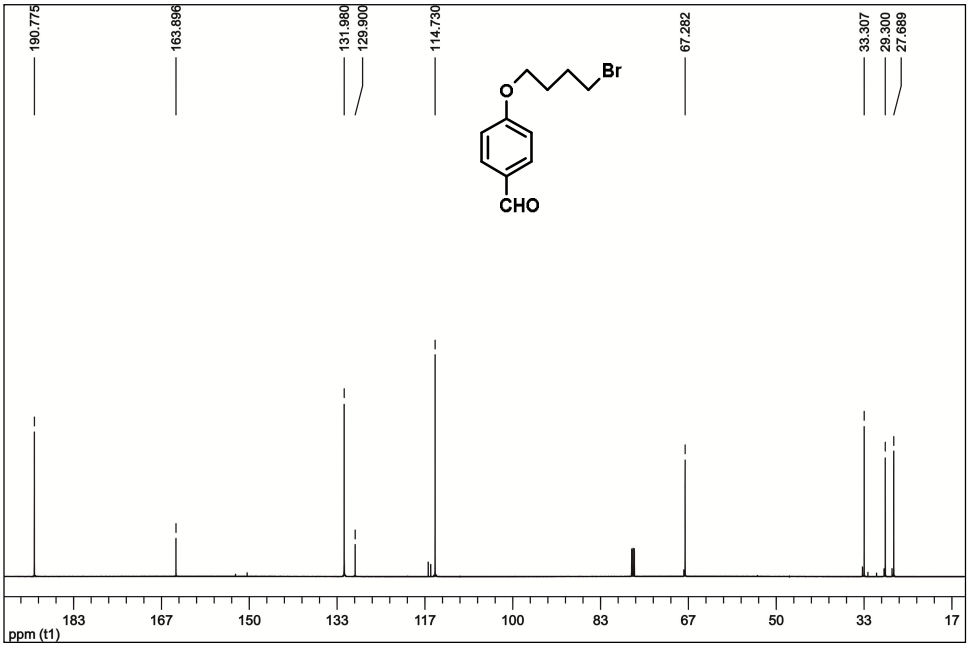
1 Bileşiğine ait ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

(^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 9.83 (s, 1H, CHO), 7.80 (d, 2H, Ar-H, *J*= 8.70 Hz), 6.94 (d, 2H, Ar-H, *J*= 8.70), 4.03 (t, 2H, OCH_2, *J*= 5.70 Hz), 3.5 (t, 2H, CH_2Br, *J*= 6.40 Hz), 2.03 (m, 2H, CH_2), 1.92 (m, 2H, CH_2) (Şekil 3.11).



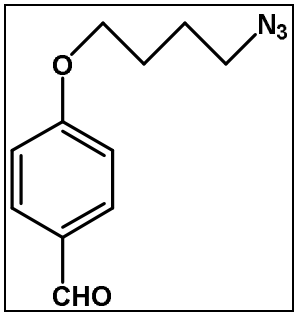
Şekil 3.11: 1 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

(^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 190.78 (CHO), 163.89, 131.98, 129.90, 114.73 (Ar-C), 67.28 (OCH_2), 33.31 (CH_2Br), 29.30, 27.68 (CH_2) (Şekil 3.12).



Şekil 3.12: 1 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

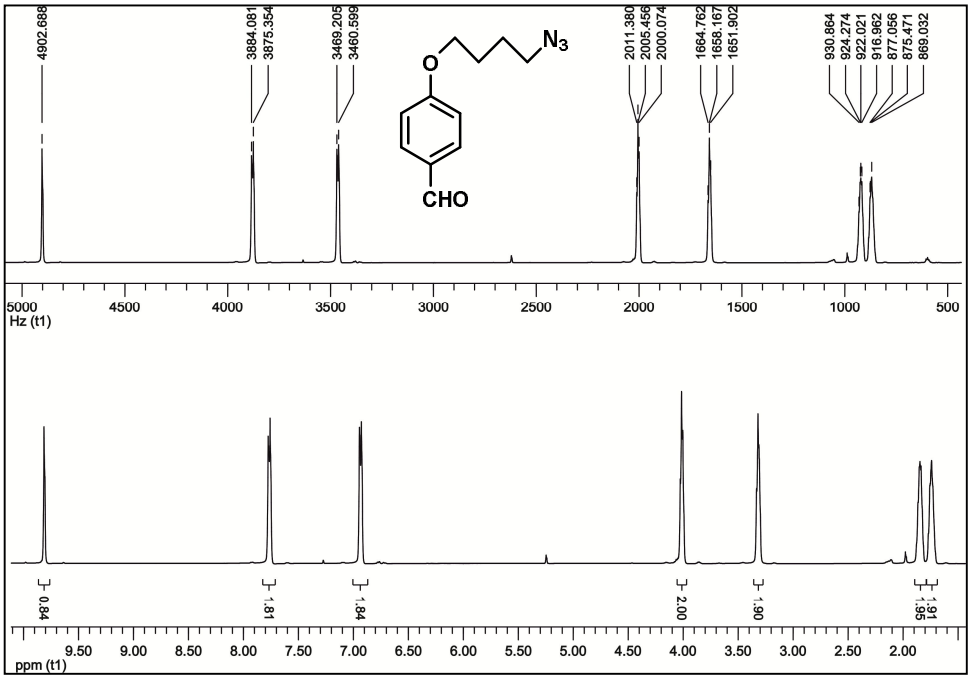
3.5.2. 2 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.13: 2 Bileşiğinin yapısı.

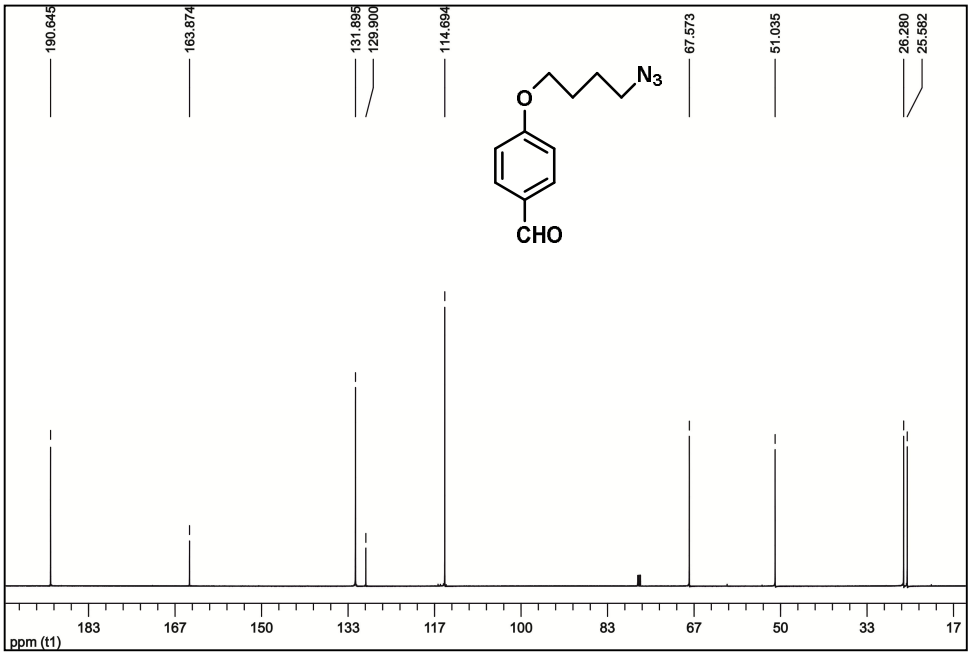
2 Bileşiğine ait ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

(^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 9.82 (s, 1H, CHO), 7.83 (d, 2H, Ar-H, *J*= 8.70 Hz), 6.94 (d, 2H, Ar-H, *J*= 8.70), 4.0 (t, 2H, OCH_2, *J*= 5.70 Hz), 3.36 (t, 2H, CH_2N_3, *J*= 6.40 Hz), 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.76 (m, 2H, CH_2) (Şekil 3.14).



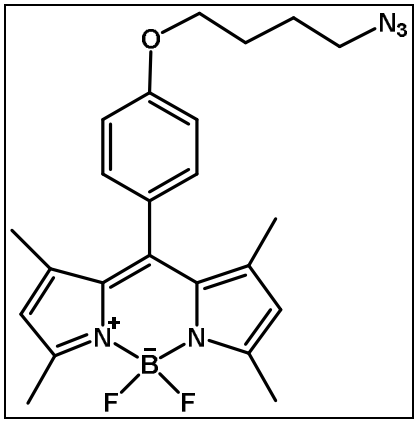
Şekil 3.14: 2 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

(^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 190.65 (CHO), 163.87 (Ar-C), 131.90 (Ar-C), 129.90 (Ar-C), 114.69 (Ar-C), 67.57 (OCH_2), 51.04 (CH_2N_3), 26.28, 25.58 (CH_2) (Şekil 3.15).



Şekil 3.15: 2 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

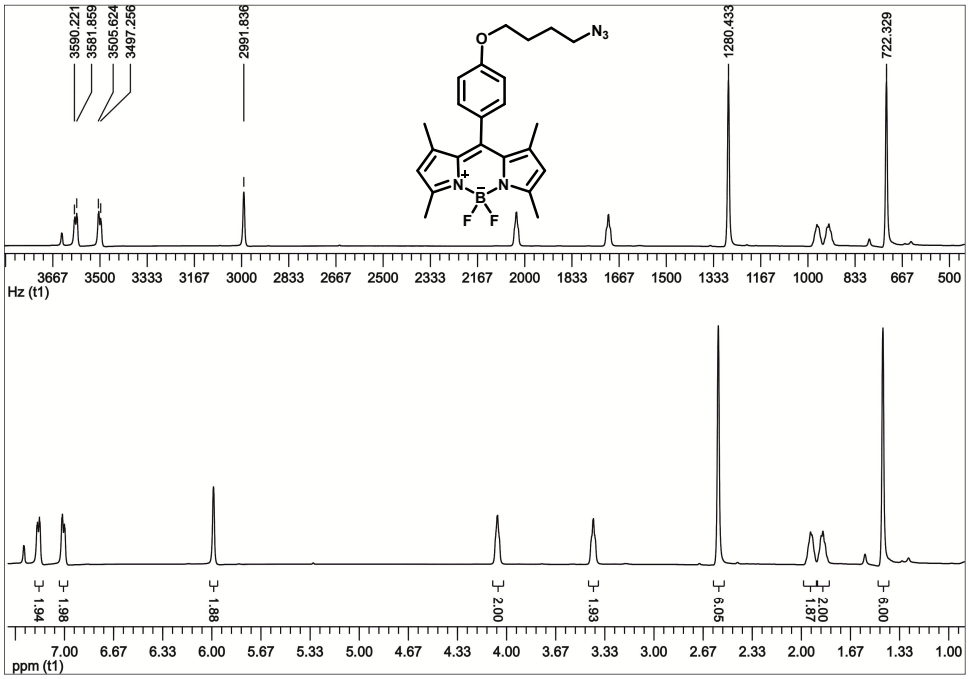
3.5.3. 3 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.16: 3 Bileşiğinin yapısı.

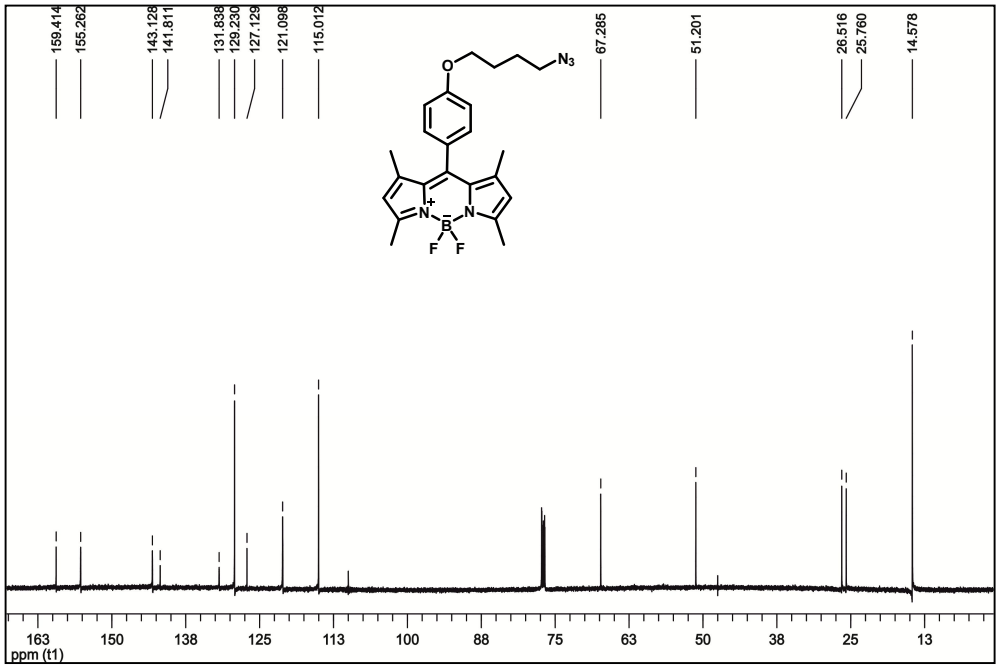
3 Bileşiğine ait kütle spektrometresi, ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

(^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.23 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.40 Hz), 7.0 (d, 2H, Ar-H, *J*= 8.40 Hz), 6.0 (s, 2H, Ar-H), 4.14 (m, 2H, OCH_2), 3.46 (m, 2H, NCH_2), 2.67 (s, 6H, Alt CH_3), 1.93 (m, 2H, CH_2), 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.43 (s, 6H, Üst CH_3) (Şekil 3.17).



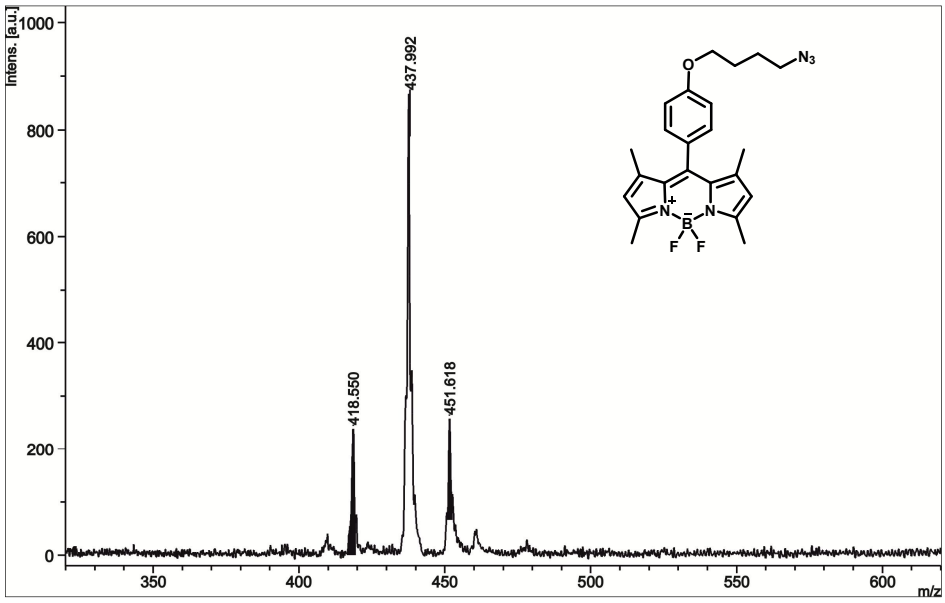
Şekil 3.17: 3 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

(^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 159.41 (Ar-C), 155.26 (Ar-C), 143.13 (Ar-C), 141.81 (Ar-C), 131.84 (Ar-C), 129.23 (Ar-C), 127.13 (Ar-C), 121.09 (Ar-C), 115.01 (Ar-C), 67.29 (OCH_2), 51.20 (CH_2N_3), 26.52 (CH_2), 25.76 (CH_2), 14.58 (CH_3) (Şekil 3.18).



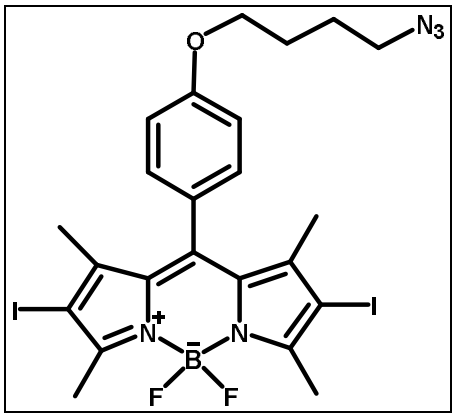
Şekil 3.18: 3 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

3 Bileşiğinin Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma (MALDI) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki 437.99 m/z (%100) olarak görülmektedir ve beklenen değerle (437.29) uyum göstermektedir (Şekil 3.19).



Şekil 3.19: 3 Bileşiğinin kütle spektrumu.

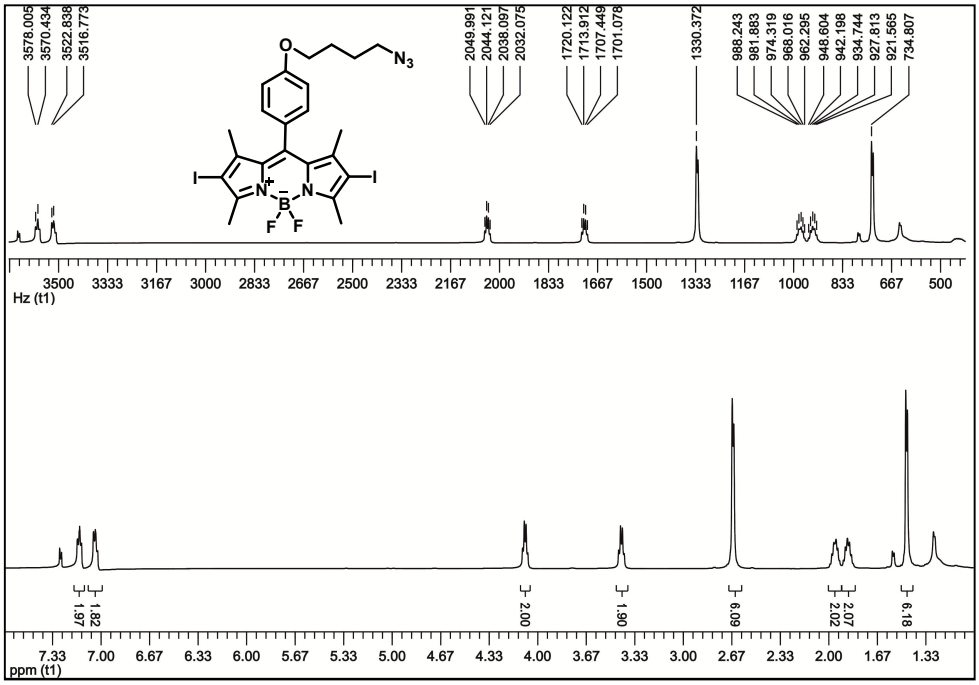
3.5.4. 4 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.20: 4 Bileşiğinin yapısı.

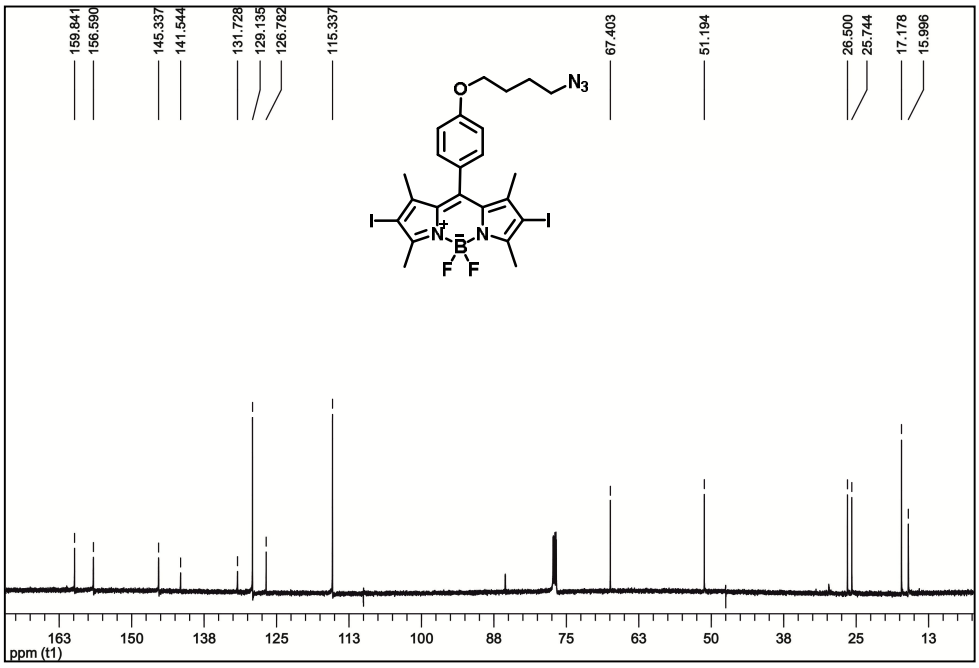
4 Bileşiğine ait kütle spektrometresi, ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

(^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.13 (d, 2H, Ar-H, *J*=7.60 Hz), 7.0 (d, 2H, Ar-H, *J*=7.60 Hz), 4.16 (dd, 2H, OCH_2, *J*=6.0 Hz), 3.44 (dd, 2H, NCH_2, *J*=6.30 Hz), 2.66 (s, 6H, alt CH_3), 2.0 (m, 2H, CH_2, *J*=6.0 Hz), 1.93 (m, 2H, CH_2), 1.46 (s, 6H, üst CH_3) (Şekil 3.21).



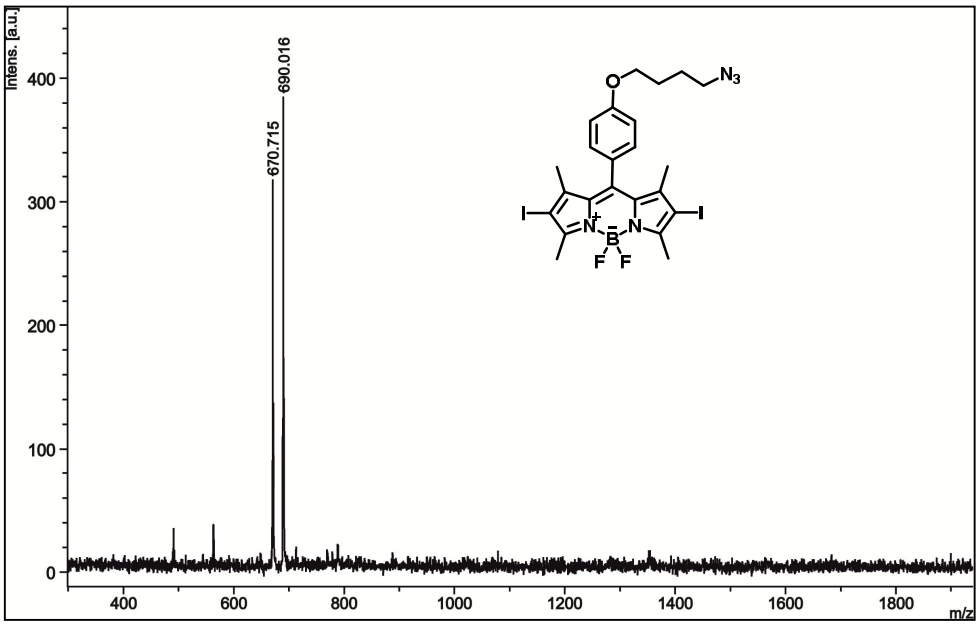
Şekil 3.21: 4 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

(^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 159.84 (Ar-C), 156.59 (Ar-C), 145.34 (Ar-C), 141.54 (Ar-C), 131.73 (Ar-C), 129.14 (Ar-C), 126.78 (Ar-C), 115.34 Ar-C), 67.40 (OCH_2) 51.19 (CH_2N_3), 26.50 (CH_2), 25.74 (CH_2), 17.18 (CH_3), 15.99 (CH_3) (Şekil 3.22).



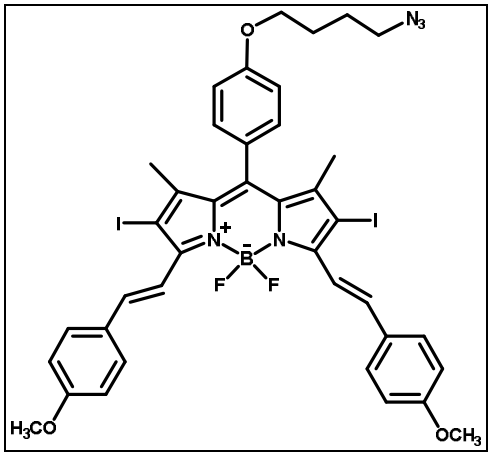
Şekil 3.22: 4 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

4 Bileşiğinin Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma (MALDI) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki 690.01 m/z (%100) olarak görülmektedir ve beklenen değerle (689.09) uyum göstermektedir (Şekil 3.23).



Şekil 3.23: 4 Bileşiğinin kütle spektrumu.

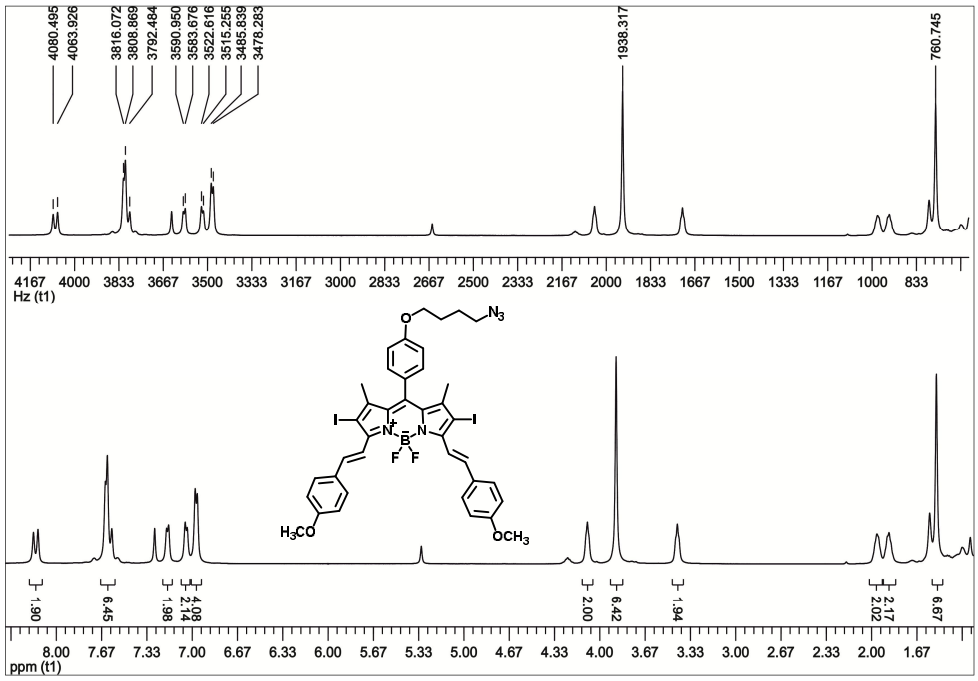
3.5.5. 5 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.24: 5 Bileşiğinin yapısı.

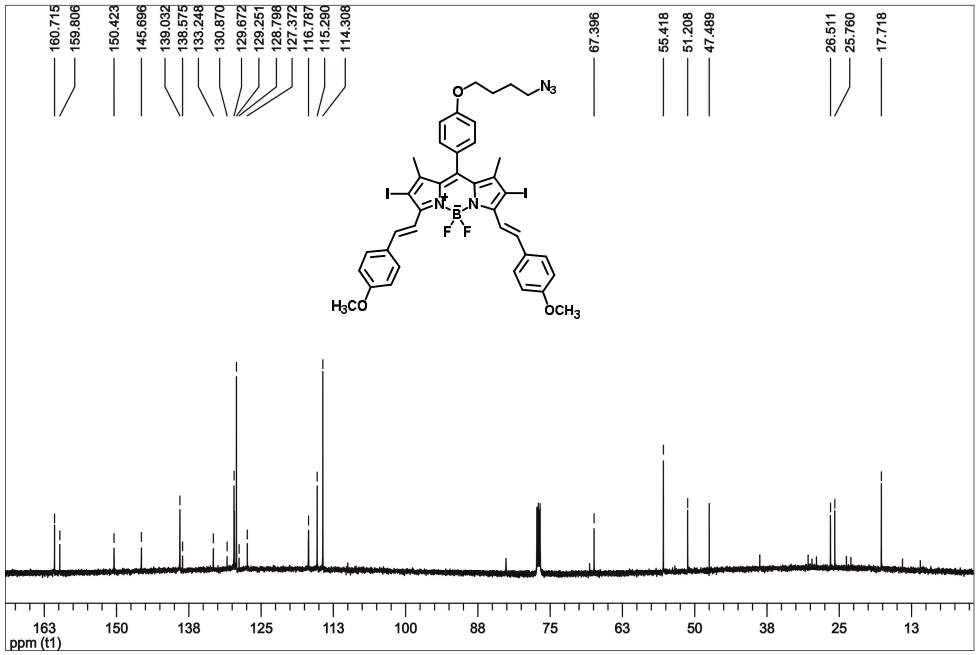
5 Bileşiğine ait kütle spektrometresi, ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

(^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.23 (d, 2H, Trans-CH, *J*=16.60 Hz), 7.76 (d, 2H, Trans-CH , *J*=16.40 Hz), 7.64 (d, 4H, Ar-CH, *J*=7.20 Hz), 7.26 (d, 2H, Ar-CH, *J*=7.30 Hz), 7.01 (d, 2H, Ar-CH, *J*=7.40 Hz), 6.93 (d, 4H, Ar-CH , *J*=7.60 Hz), 4.14 (m, 2H, OCH_2), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 3.46 (m, 2H, NCH_2), 2.0 (m, 2H, CH_2), 1.94 (m, 2H, CH_2), 1.56 (s, 6H, CH_3) (Şekil 3.25).



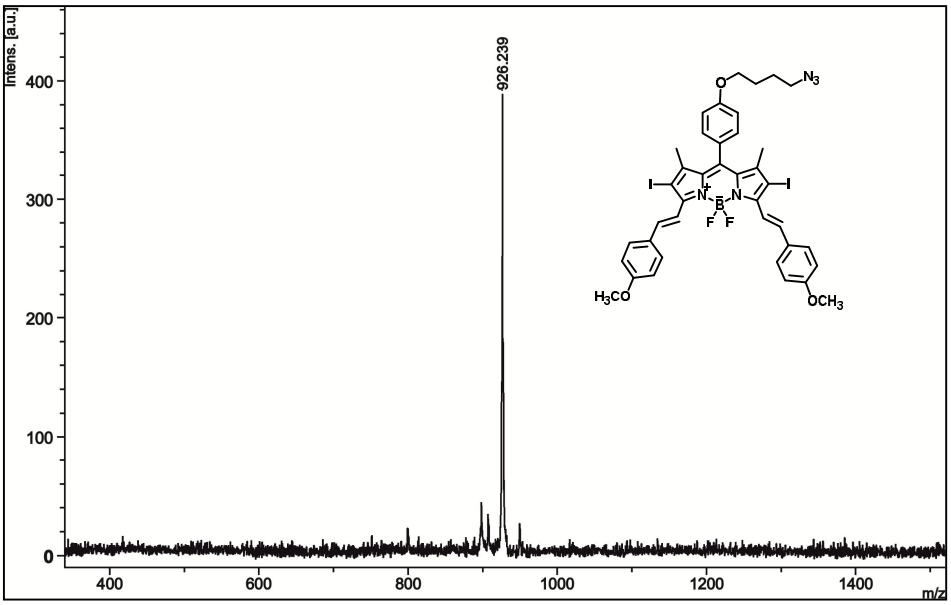
Şekil 3.25: 5 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

(^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 160.72 (Ar-C), 159.81 (Ar-C), 150.42 (Ar-C), 145.69 (Ar-C), 139.03 (Ar-C), 138.58 (Ar-C), 133.25 (Ar-C), 130.87 (Ar-C), 129.67 (Ar-C), 129.25 (Ar-C), 128.79 (Ar-C), 127.37 (Ar-C), 116.79 (Ar-C), 115.29 (Ar-C), 114.31 (Ar-C), 67.40 (OCH_2), 55.42 (OCH_3), 51.21 (OCH_3), 26.51 (CH_2), 25.76 (CH_2), 17.72 (CH_3) (Şekil 3.26).



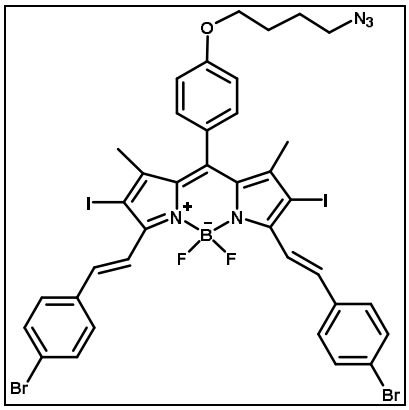
Şekil 3.26: 5 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

5 Bileşiğinin Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma (MALDI) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki 926.38 m/z (%100) olarak görülmektedir ve beklenen değerle (925.35) uyum göstermektedir (Şekil 3.27).



Şekil 3.27: 5 Bileşiğinin kütle spektrumu.

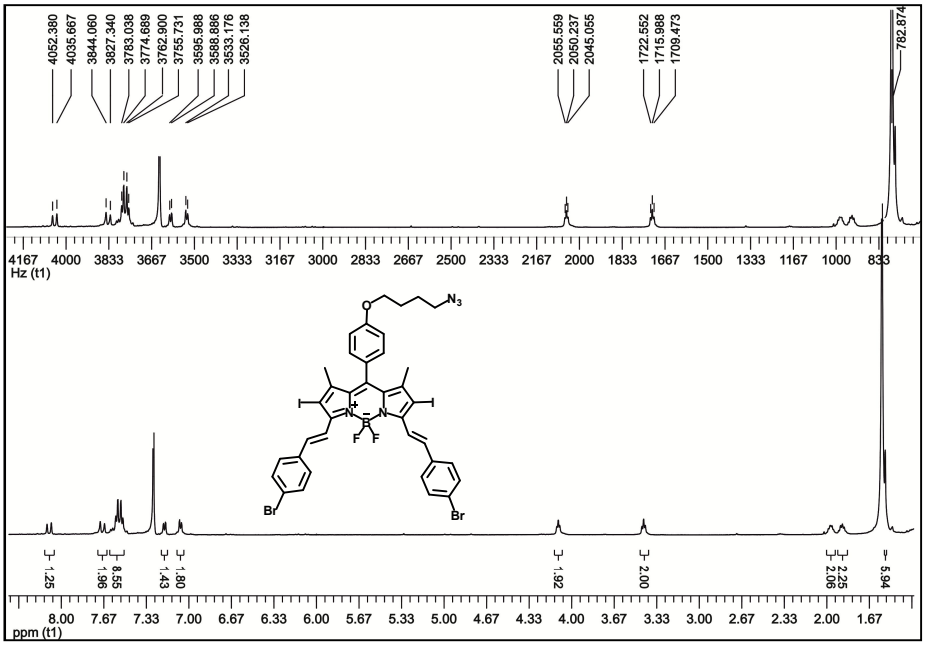
3.5.6. 6 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.28: 6 Bileşiğinin yapısı.

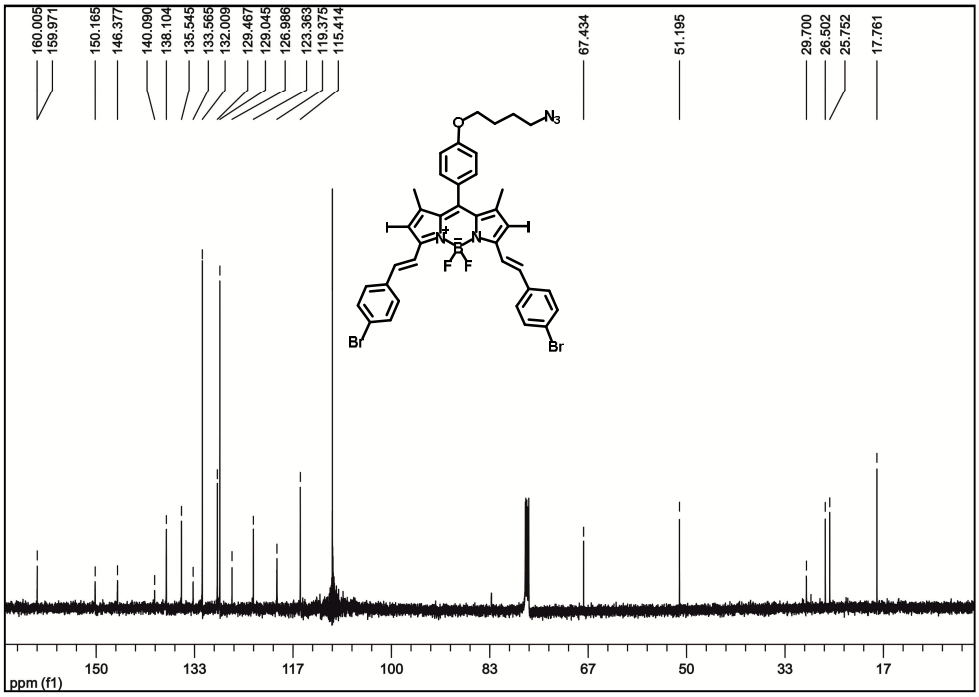
6 Bileşiğine ait kütle spektrometresi, ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.13 (d, 2H, Trans-CH, *J*=16.70 Hz), 7.76 (d, 2H, Trans-CH, Ar-CH, *J*=16.70 Hz), 7.62-7.54 (m, 8H, Ar-CH), 7.25 (d, 2H, Ar-CH, *J*=7.10 Hz), 7.16 (d, 2H, Ar-CH, *J*=7.0 Hz), 4.14 (t, 2H, OCH_2, *J*=5.30 Hz), 3.46 (t, 2H, NCH_2, *J*=6.50 Hz), 2.0 (m, 2H, CH_2), 1,95 (m, 2H, CH_2), 1.56 (s, 6H, CH_3) (Şekil 3.29).



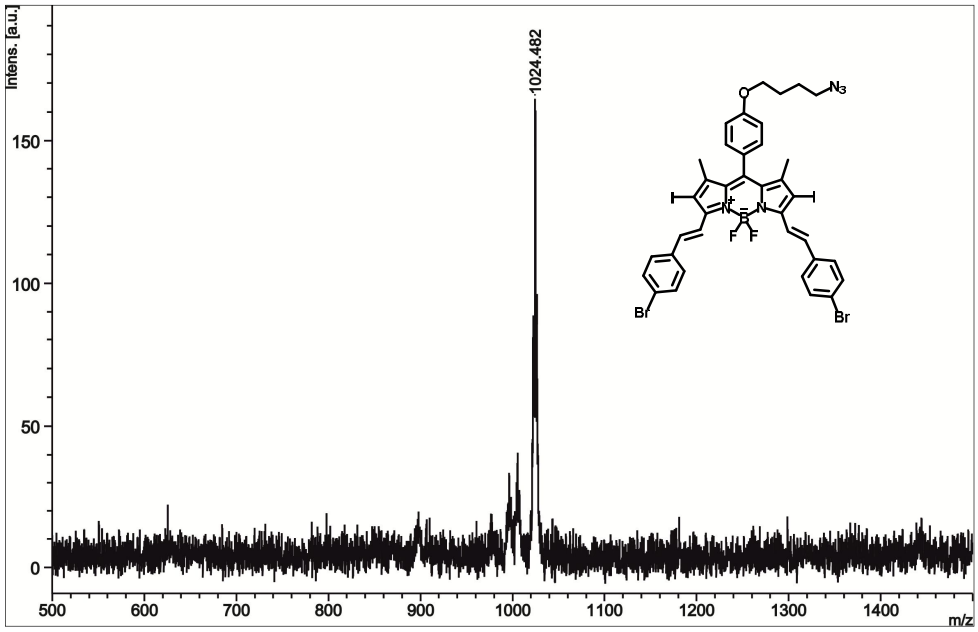
Şekil 3.29: 6 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

(^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 160.01 (Ar-CH), 159.97 (Ar-CH), 150.17 (Ar-CH), 146.38 (Ar-CH), 140.01 (Ar-CH), 138.10 (Ar-CH), 135.55 (Ar-CH), 133.59 (Ar-CH), 132.01 (Ar-CH), 129.05 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 126.98 (Ar-CH), 123.36 (Ar-CH), 119.38 (Ar-CH), 115.41 (Ar-CH), 67.43 (OCH_2), 51.20 (CH_2N_3), 26.50 (CH_2), 25.75 (CH_2), 17.76 (CH_3) (Şekil 3.30).



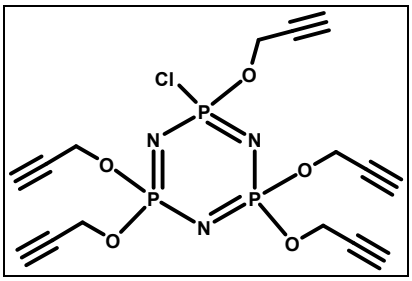
Şekil 3.30: 6 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

6 Bileşiğinin Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma (MALDI) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki 1024.48 m/z (%100) olarak görülmektedir ve beklenen değerle (1023.09) uyum göstermektedir (Şekil 3.31).



Şekil 3.31: 6 Bileşiğinin kütle spektrumu.

3.5.7. 7 Bileşiğinin Yapı Analizi

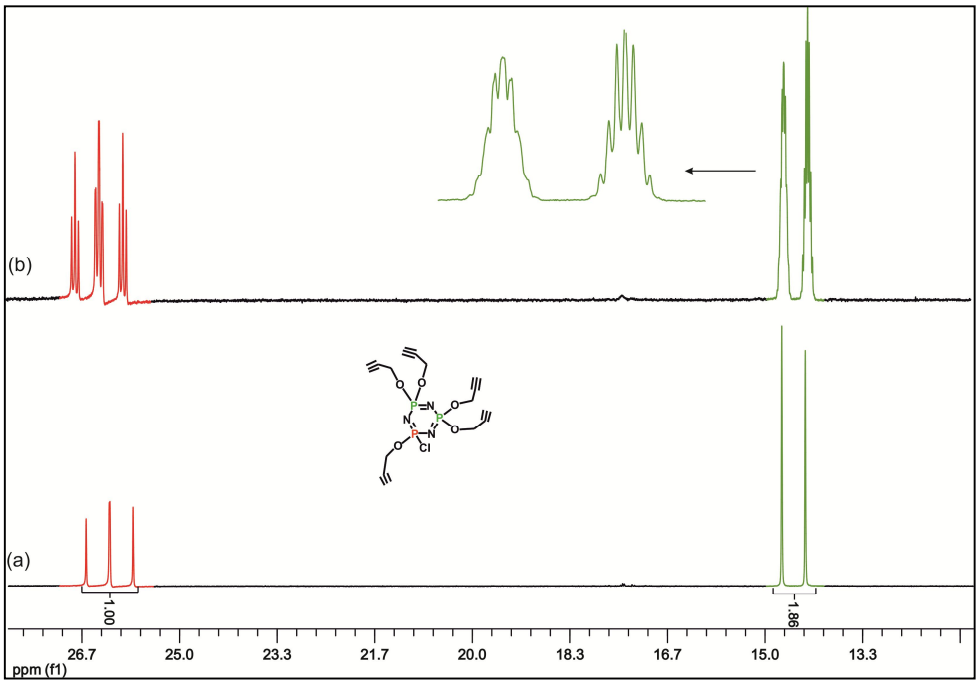


Şekil 3.32: 7 Bileşiğinin yapısı.

7 Bileşiğine ait, ^{1}H NMR, ve ^{31}P NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

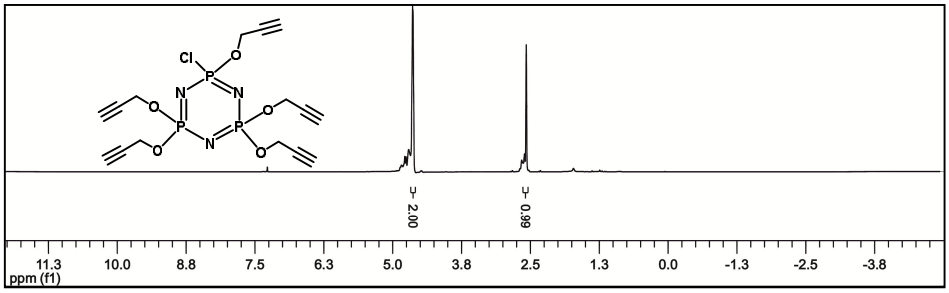
Şekil 3.33' deki 7 Bileşiğinin (dış referans H_3PO_4, $CDCl_3$, 298 ^{0}K) proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektumunda δ=26.19 ppm'de rezonansa gelmiş olan [P(Cl)(O)] grubundaki fosfor atomlarına ait pik, CH_2 protonları ile eşleşerek tekrar üçe yarılmıştır. δ=14.51 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pikler, $[P(O)_2]$ grubunda bulunan fosfor atomuna aittir ve CH_2 protonları ile eşleşmiştir.

Şekil 3.33'deki 7 Bileşiğinin (dış referans H_3PO_4, $CDCl_3$, 298 ^{0}K) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu AX_2 spin sistemindedir. δ=26.19 ppm'de [P(Cl)(O)] gruplarındaki fosfor atomlarına ait üçlü pik görülmektedir ve bu pik $[P(O)_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe ($^2J_{PNP}$ =81.21 Hz) yarılmıştır. δ=14.51 ppm'de görülen ikili pik ise $[P(O)_2]$ grubundaki fosfor atomlarına ait olup [P(Cl)(O)] grubunda bulunan fosfor atomundan dolayı ikiye ($^2J_{PNP}$=81.21 Hz) yarılmıştır. Bu spektruma ait integral değerleri 1:1.86 olup 1:2 fosfora karşılık gelmektedir.



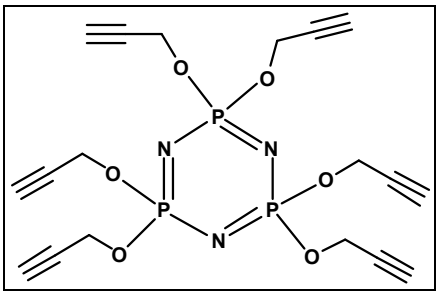
Şekil 3.33: **7** Bileşiğinin a) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu b) proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

Fosforla eşleşmiş ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.63 (çoklu pikler, 2H, OCH_2) ve 2.57 (çoklu pikler, 1H, CH) (Şekil 3.34).



Şekil 3.34: 7 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu.

3.5.8. 8 Bileşiğinin Yapı Analizi

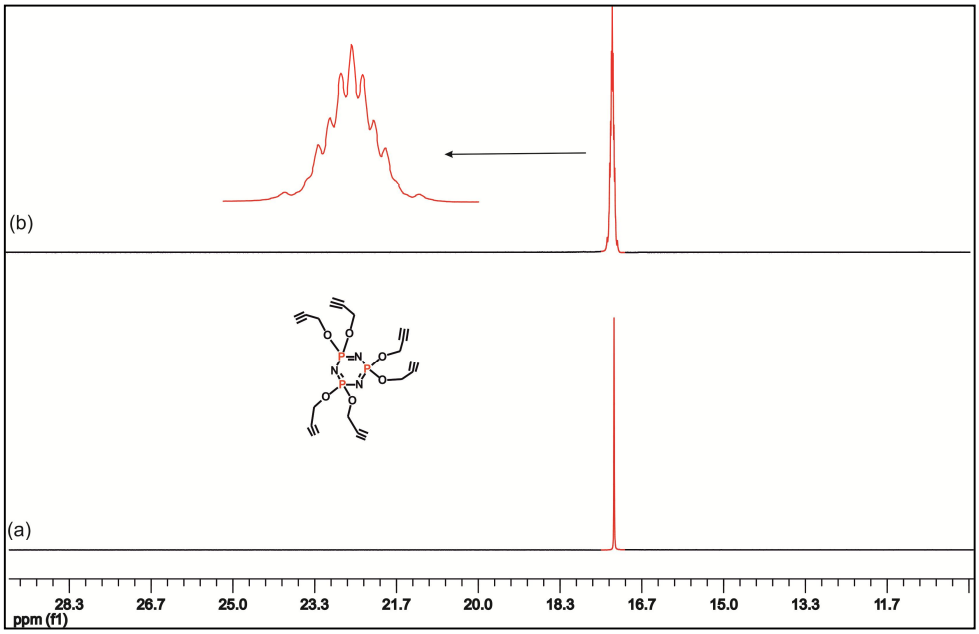


Şekil 3.35: 8 Bileşiğinin yapısı.

8 Bileşiğine ait kütle spektrometresi, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

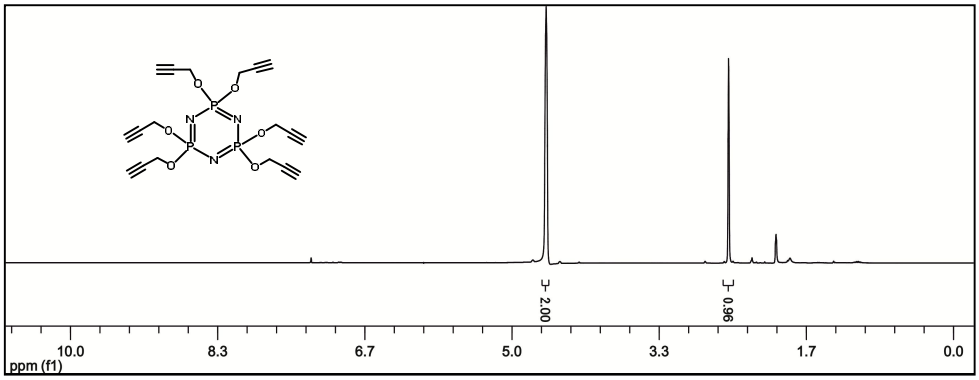
Şekil 3.36'deki 8 Bileşiğinin (dış referans H_3PO_4, $CDCl_3$, 298 ^{0}K) proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumunda, δ=17.23 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pikler, $[P(O)_2]$ grubunda bulunan fosfor atomuna aittir ve CH_2 protonları ile eşleşmiştir.

Şekil 3.36'deki 8 Bileşiğinin (dış referans H_3PO_4, $CDCl_3$, 298 ^{0}K) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektumu A_3 spin sistemindedir. δ= 17.23 ppm'de $[P(O)_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarına ait tek pik görülmektedir.



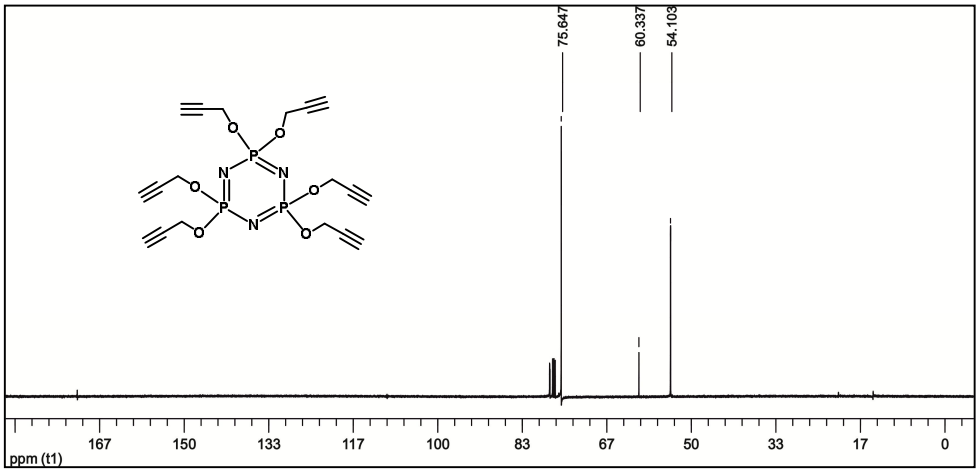
Şekil 3.36: 8 Bileşiğinin a) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu b) proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

Fosforla eşleşmiş ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.61 (çoklu pikler, 12H, OCH_2) ve 2.54 (çoklu pikler, 6H, CH) (Şekil 3.37).



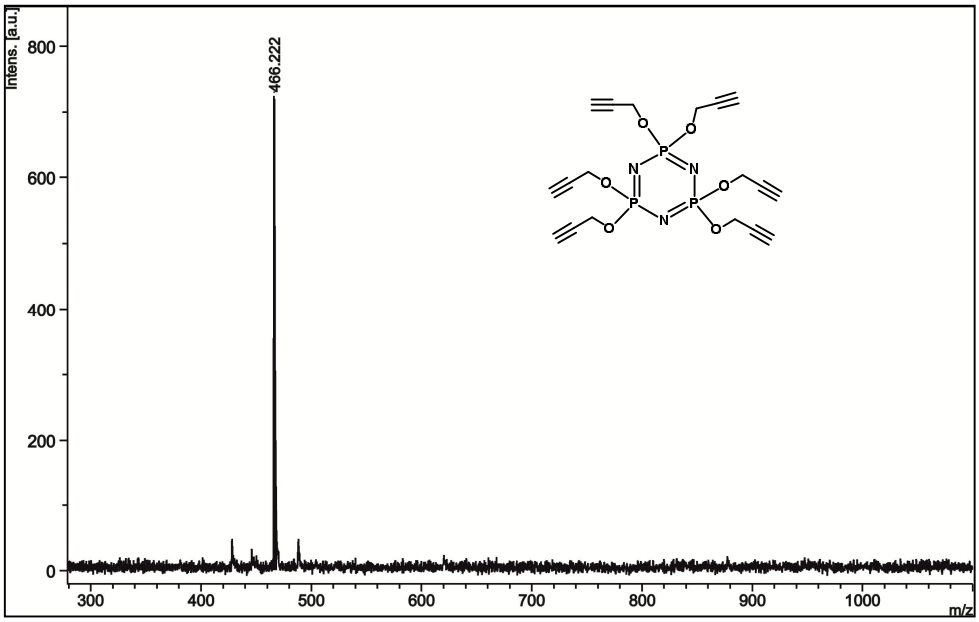
Şekil 3.37: 8 Bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 75.64 (C), 60.33 (OCH_2) ve 54.10 (CH) (Şekil 3.38).



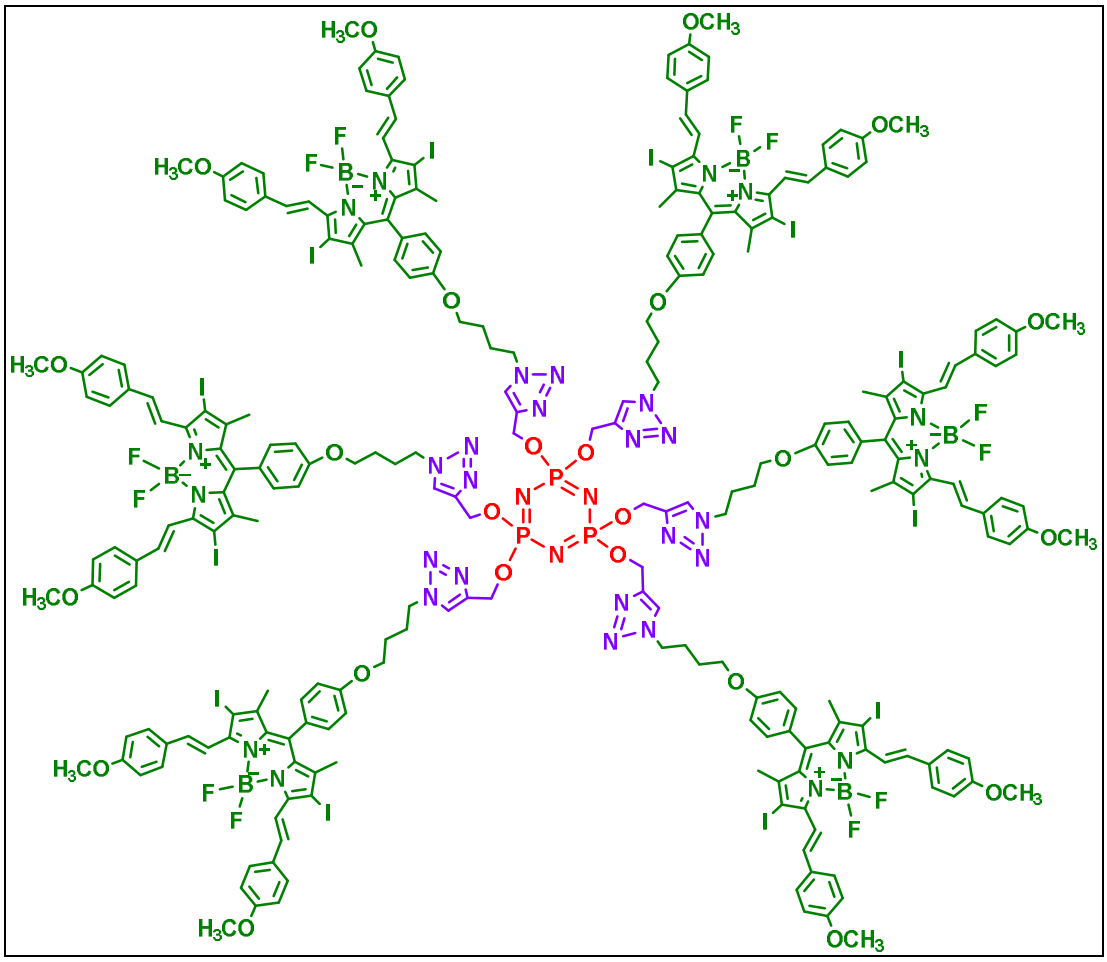
Şekil 3.38: 8 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

8 Bileşiğinin Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma (MALDI) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki 466.22 m/z (%100) olarak görülmektedir ve beklenen değerle (465.27) uyum göstermektedir (Şekil 3.39).



Şekil 3.39: 8 Bileşiğinin kütle spektrumu.

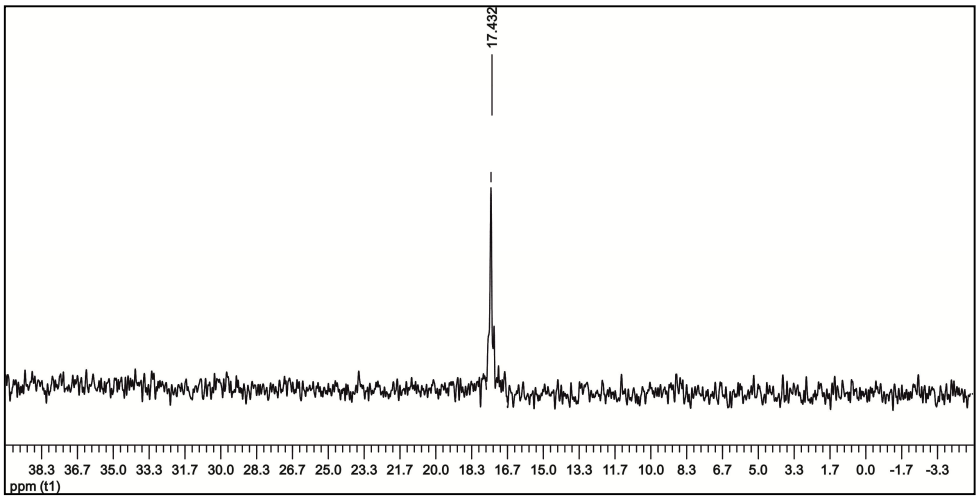
3.5.9. 9 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.40: 9 Bileşiğinin yapısı.

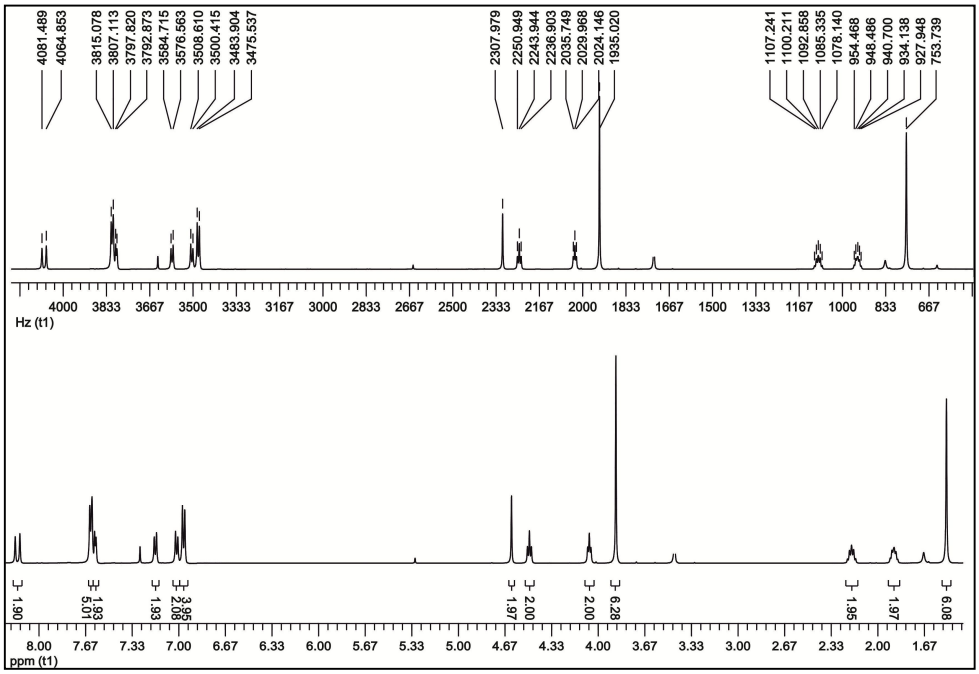
9 Bileşiğine ait ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

Şekil 3.41' deki 9 Bileşiğinin (dış referans H_3PO_4, $CDCl_3$, 298 ^{0}K) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektumu A_3 spin sistemindedir. δ= 17,43 ppm'de $[P(O)_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarına ait tek pik görülmektedir.



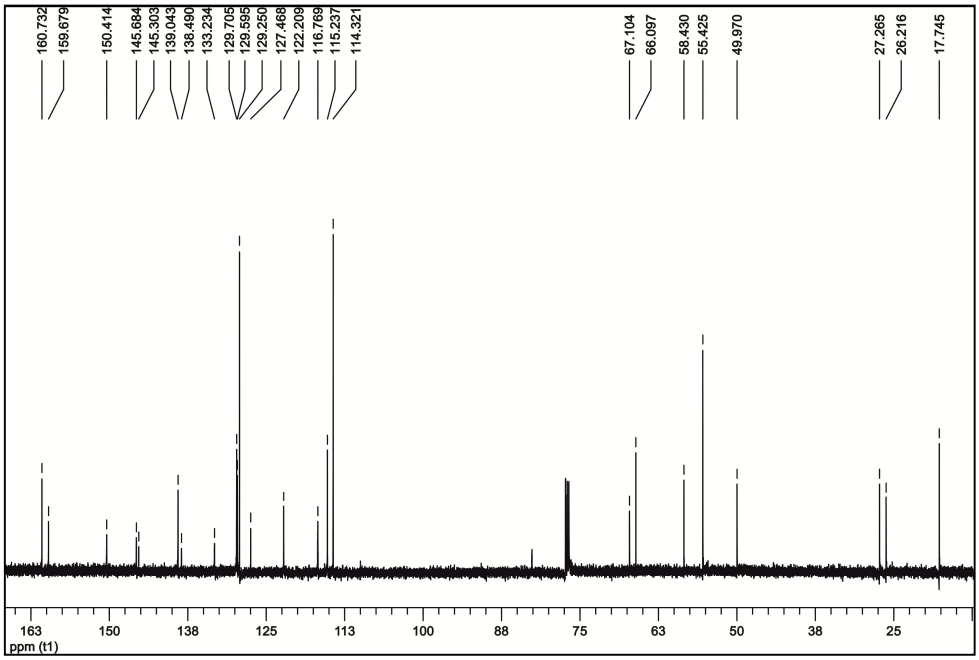
Şekil 3.41: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

Fosforla eşleşmiş ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.23 (d, 12H, Trans-CH, *J*=16.60 Hz), 7.64-7.61 (m, 24H+6H, Ar-CH, Trans-CH, NCH), 7.66 (m, 12H, Ar-CH), 7.24 (d, 12H, Ar-CH, *J*=8.20 Hz), 7.0 (d, 12H, Ar-CH, *J*=8.20 Hz), 6.96 (d, 24H, $POCH_2$, *J*=8.40 Hz), 4.66 (s, 12H, $POCH_2$), 4.52 (t, 12H, NCH_2, *J*=7.0 Hz), 4.16 (t, 12H, OCH_2, *J*=5.80 Hz), 3.91 (s, 36H, OCH_3), 2.26 (m, 12H, CH_2), 1,95 (m, 12H, CH_2), 1.54 (s, 36H, CH_3) (Şekil 3.42).



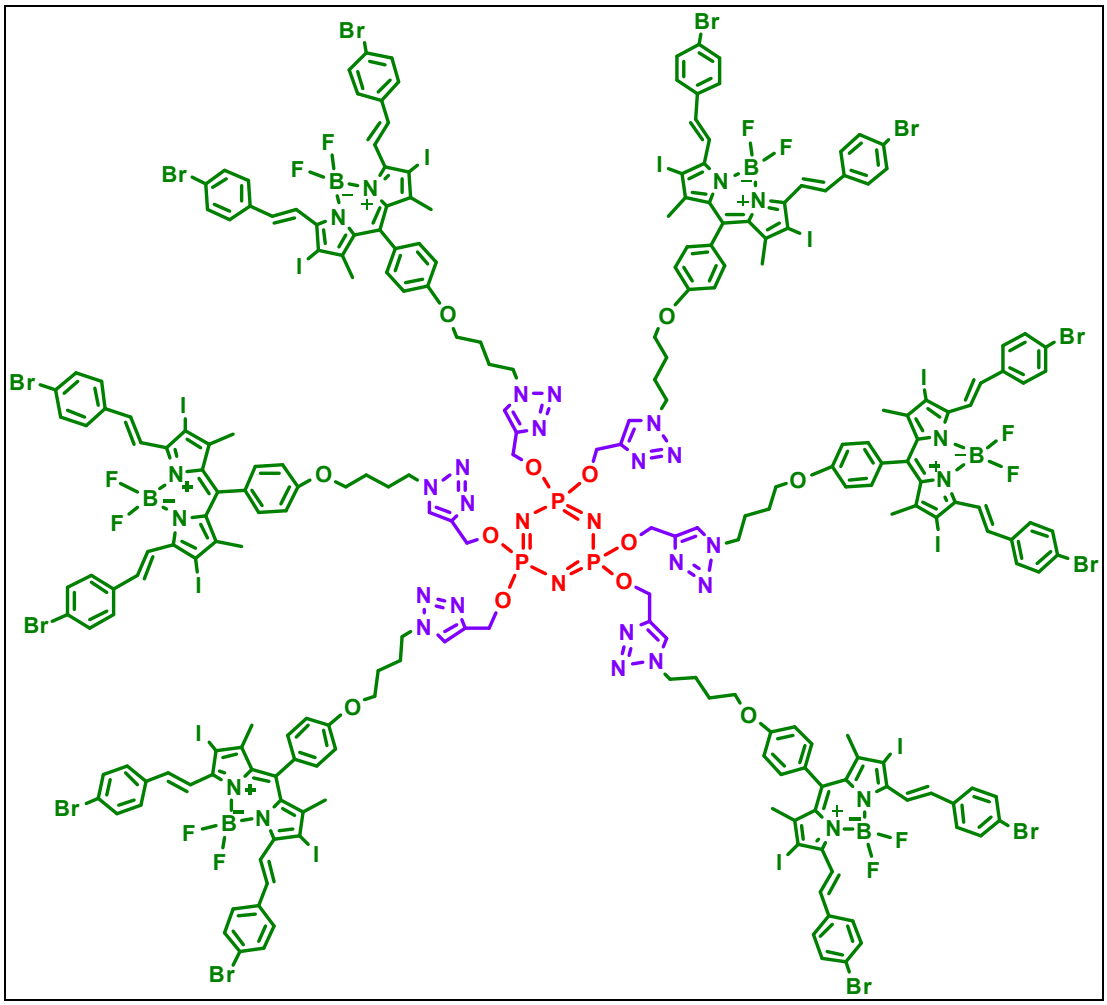
Şekil 3.42: 9 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 160.7 (Ar-CH), 159.6 (Ar-CH), 150.4 (Ar-CH), 145.7 (Ar-CH), 145.3 (Ar-CH), 145.2 (Ar-CH), 139,0 (Ar-CH), 138.5 (Ar-CH), 133.2 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 122.2 (Ar-CH), 116.8 (Ar-CH), 115.2 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 67.1 ($POCH_2$), 66.1 (NCH_2), 58.4 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 27.3 (CH_2), 26,2 (CH_2), 17.7 (CH_3) (Şekil 3.43).



Şekil 3.43: 9 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

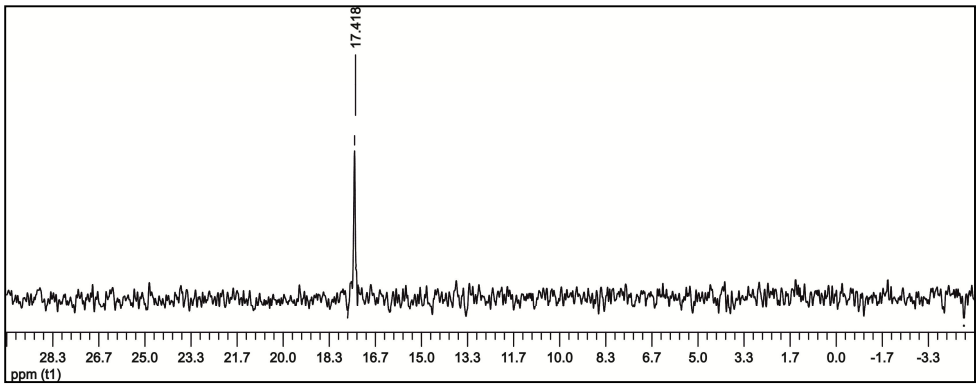
3.5.10. 10 Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 3.44: 10 Bileşiğinin yapısı.

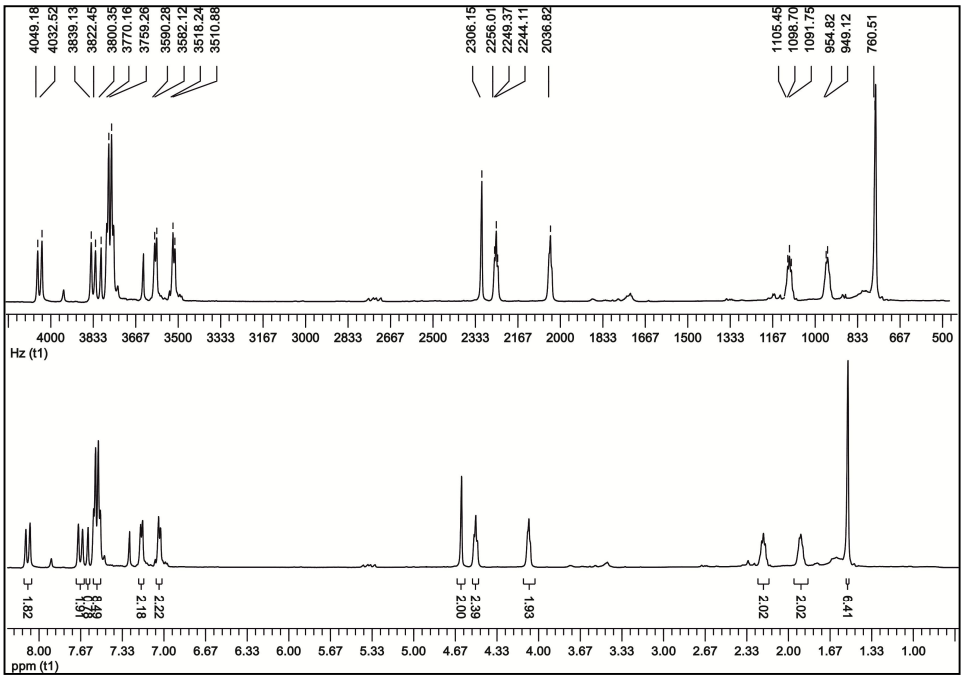
10 Bileşiğine ait ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR ölçümlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

Şekil 3.45' deki 10 Bileşiğinin (dış referans H_3PO_4, $CDCl_3$, 298 ^{0}K) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektumu A_3 spin sistemindedir. δ= 17,39 ppm'de $[P(O)_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarına ait tek pik görülmektedir.



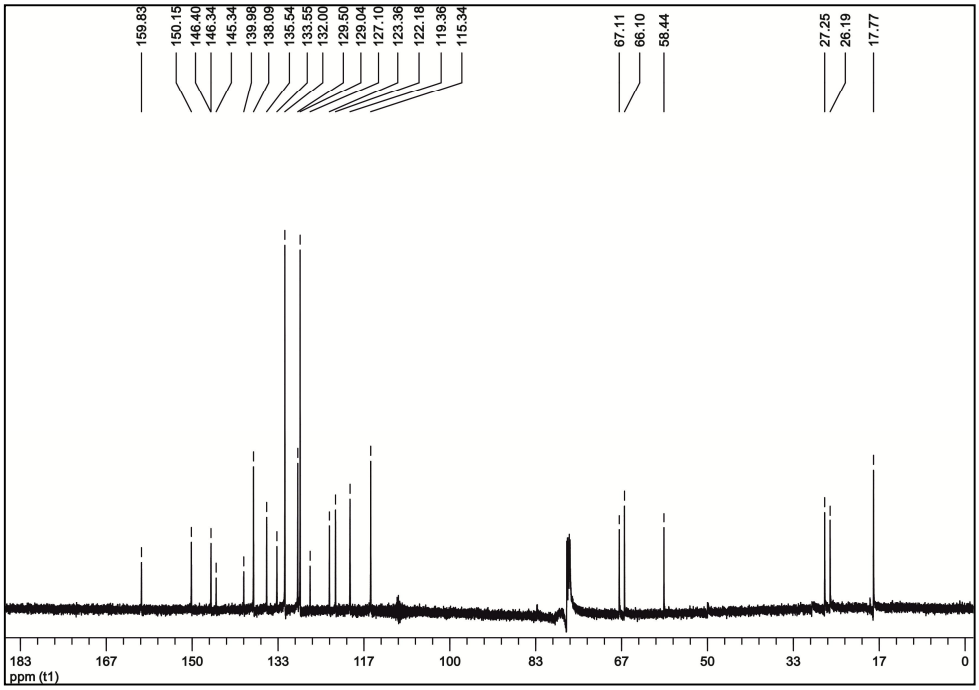
Şekil 3.45: 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

Fosforla eşleşmiş ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.13 (d, 12H, Trans-CH, *J*=16.70 Hz), 7.76 (d, 12H, Trans-CH, *J*=16.70), 7.65 (s, 6H, NCH), 7.57-7.49 (m, 48H, Ar-CH), 7.24 (d, 12H, Ar-CH, *J*=8.20 Hz), 7.0 (d, 12H, Ar-CH, *J*=8.20 Hz), 4.65 (s, 12H, $POCH_2$), 4.54 (t, 12H, NCH_2, *J*=6.0 Hz), 4.14 (m, 12H, OCH_2), 2.24-2.16 (m, 12H, CH_2), 1.94-1.86 (m, 12H, CH_2), 1.54 (s, 36H, CH_3) (Şekil 3.46).



Şekil 3.46: 10 Bileşiğinin fosfor ile eşleşmiş ^{1}H NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 159.83 (Ar-CH), 150.15 (Ar-CH), 146.40 (Ar-CH), 146.34 (Ar-CH), 145.34 (Ar-CH), 139.98 (Ar-CH), 138.09 (Ar-CH), 135.54 (Ar-CH), 133.55 (Ar-CH), 132.0 (Ar-CH), 129.50 (Ar-CH), 129.04 (Ar-CH), 127.10 (Ar-CH), 123.36 (Ar-CH), 122.18 (Ar-CH), 119.36 (Ar-CH), 115.34 (Ar-CH), 67.11 ($POCH_2$), 66.10 (NCH_2), 58.44 (OCH_2), 27.25 (CH_2), 26.19 (CH_2), 17.77 (CH_3) (Şekil 3.47).

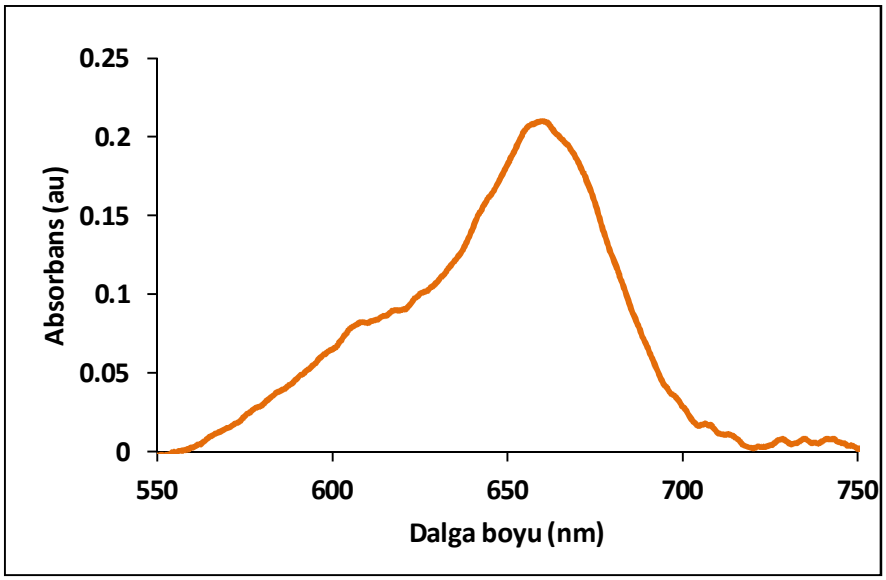


Şekil 3.47: 10 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

3.6. Dendirimerik BODIPY Türevi Siklotrifosfazen Bileşiklerinin (9, 10) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

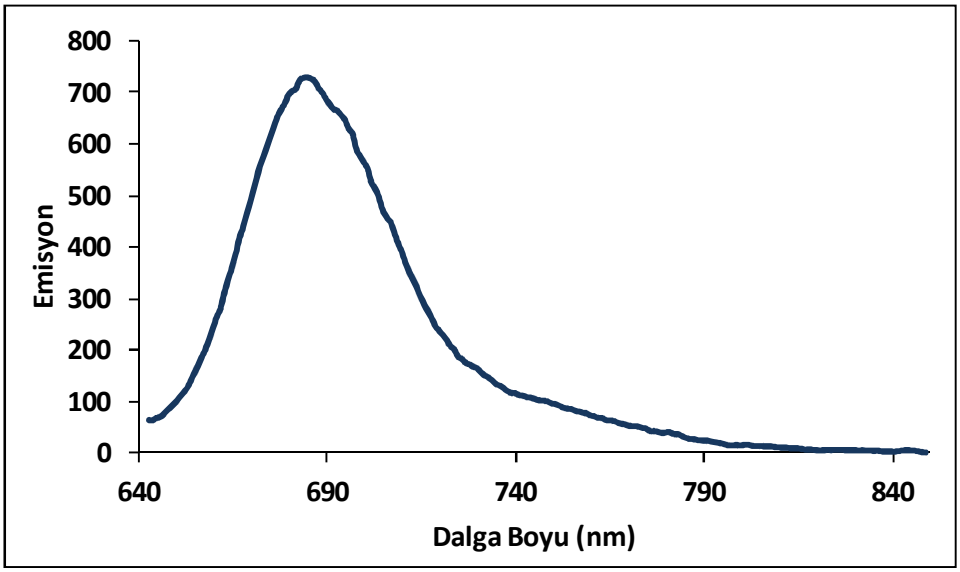
Sentezlenen dendrimerik BODIPY türevi siklotrifosfazen bileşiklerinin (**9, 10**) saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra, dendrimerik bileşiklerin (**9, 10**) fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri UV- Vis ve floresans spektrometreleri ile incelendi.

3.6.1. 9 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi



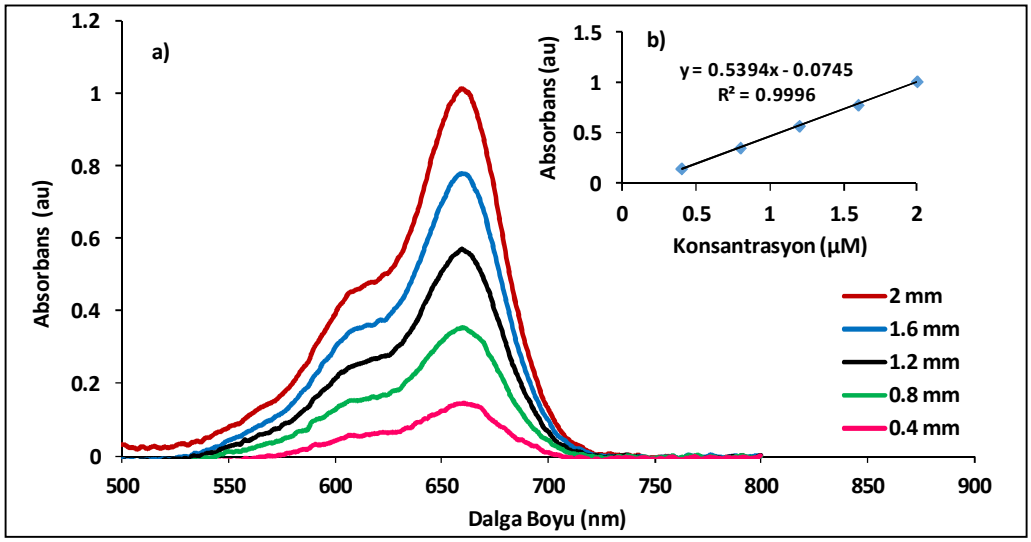
Şekil 3.48: 9 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisindeki UV- Vis spektrumu.

9 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisinde alınan UV- Vis spektrumunda maksimum absorbans değeri 660 nm olarak gözlendi (Şekil 3.48).



Şekil 3.49: 9 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisindeki floresans spektrumu.

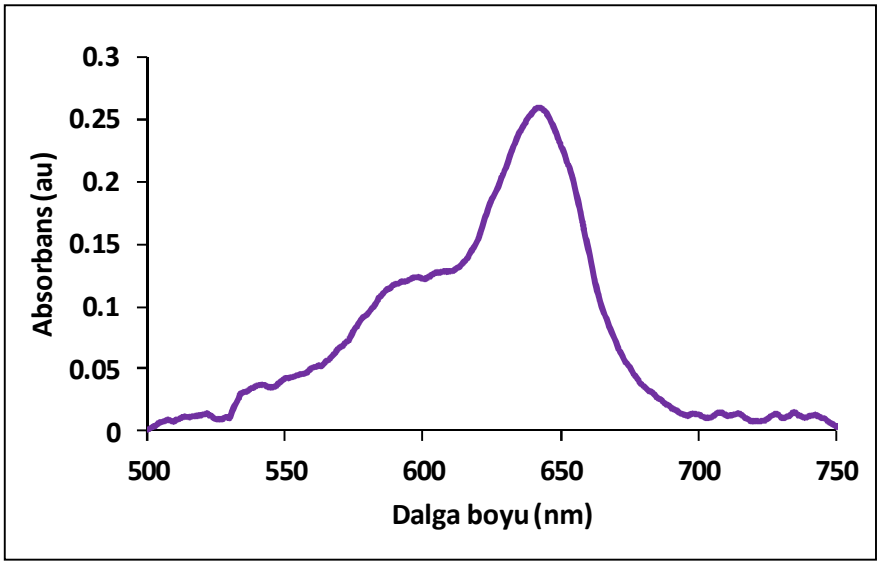
9 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisinde 640 nm'de uyarılmasıyla maksimum emisyon değeri 685 nm'de gözlendi (Şekil 3.49).



Şekil 3.50: a) 9 Bileşiğinin 2- 0.4 µM aralığında absorbans değişim spektrumu. b) 9 Bileşiğinin konsantrasyona bağlı absorbans değişim grafiği.

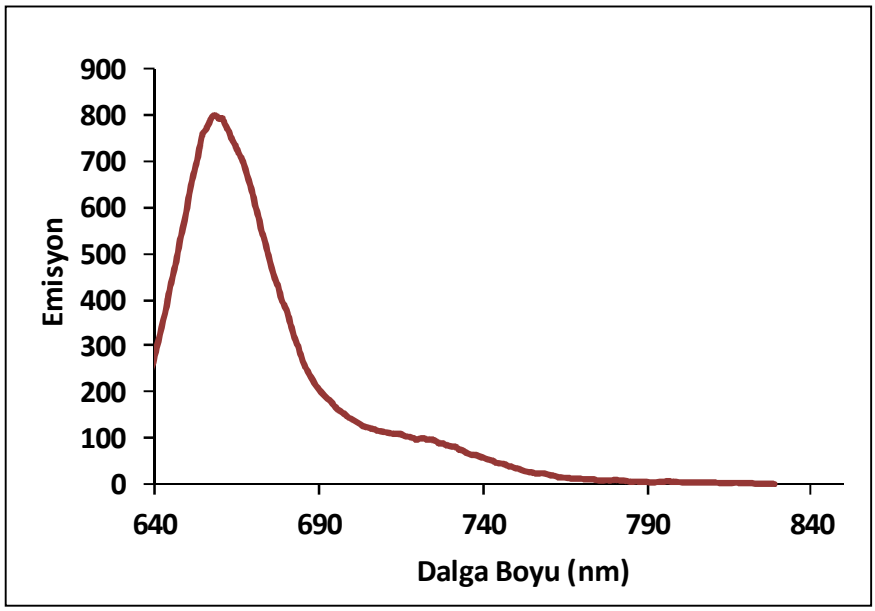
9 Bileşiğinin konsantrasyona bağlı absorbans değişim grafiğinden molar absorpsiyon katsayısı 5.4×10^{4} M^{-1} cm^{-1} olarak hesaplandı (Şekil 3.50).

3.6.2. 10 bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi



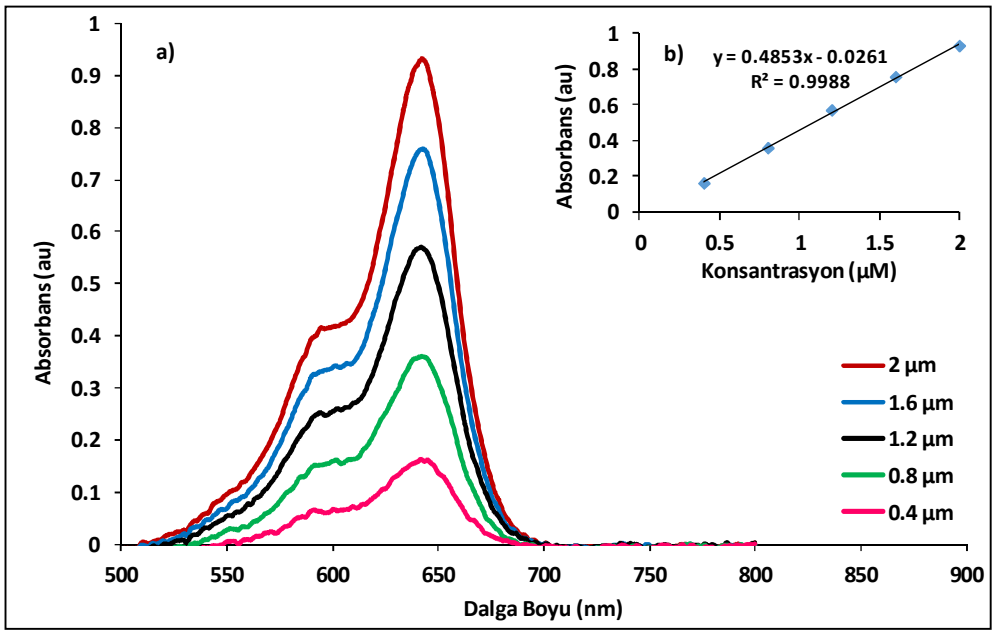
Şekil 3.51: 10 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisindeki UV- Vis spektrumu.

10 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisinde alınan UV- Vis spektrumunda maksimum absorbans değeri 642 nm olarak gözlendi (Şekil 3.51).



Şekil 3.52: 10 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisindeki floresans spektrumu.

10 Bileşiğinin (0.5 µM) DCM içerisinde 620 nm'de uyarılmasıyla maksimum emisyon değeri 660 nm'de gözlendi (Şekil 3.52).

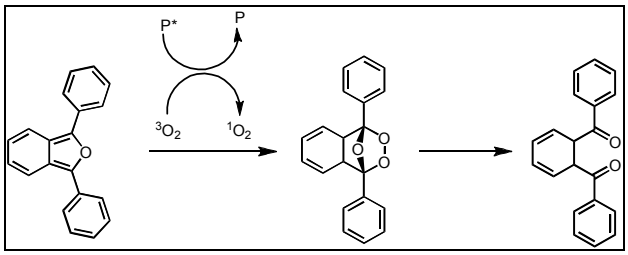


Şekil 3.53: a) 10 Bileşiğinin 2- 0.4 µM aralığında absorbans değişim spektrumu. b) 10 Bileşiğinin konsantrasyona bağlı absorbans değişim grafiği.

10 Bileşiğinin konsantrasyona bağlı absorbans değişim grafiğinden molar absorpsiyon katsayısı 4.9×10^{4} M^{-1} cm^{-1} olarak hesaplandı (Şekil 3.53).

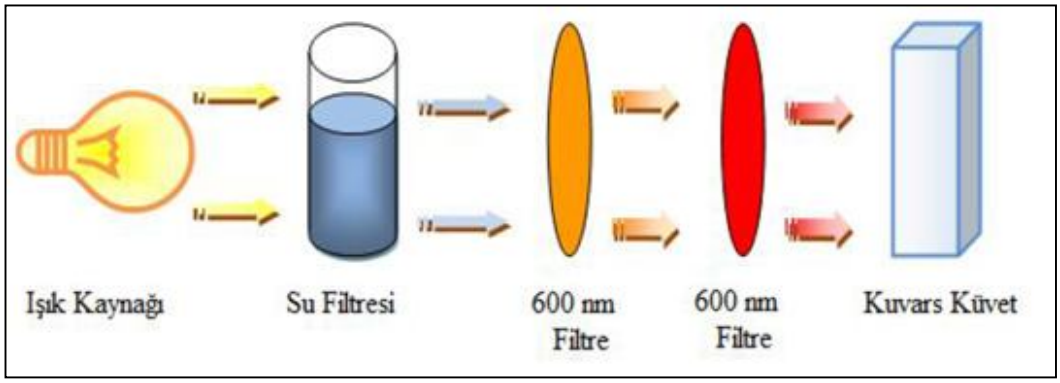
3.6.3. Fotokimyasal Özelliklerin İncelenmesi

Bir molekülün singlet oksijen üretebilme yeteneği trap molekül 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) ile takip edilebilmektedir. DPBF'nin yapısı singlet oksijen varlığında bozulmaktadır ve DPBF'ye ait absorbans düşüş spektrumundan ortamdaki singlet oksijenin varlığı tespit edilebilmektedir (Şekil 3.54).



Şekil 3.54: Singlet oksijen varlığında DPBF molekülünün yapısındaki bozulma.

Singlet oksijen ölçüm deneyi için Şekil 3.55'deki düzenek kullanıldı. Bu düzenekte 300 Watt'lık ışık kaynağı, su filtresi, ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm'lik iki filtre kullanılarak gerçekleştirildi.



Şekil 3.55: Fotokimyasal ölçüm düzeneği.

Dendrimerik bileşiklerin (**9, 10**) singlet oksijen kuantum verimleri aşağıdaki formule göre hesaplandı.

$$\Phi\,(^1O_2)^{bod} = \Phi\,(^1O_2)^{MB}\ \frac{m^{bod}.\,F^{MB}}{m^{MB}.\,F^{bod}} \qquad (3.6)$$

- **Φ ($^1O_2$)** = singlet oksijen quantum verimi (bod:bodipy, MB: metilen mavisi)
- **m** = slope değeri (excel programında, absorbansın zamana karşı çizdirilen grafiğinden bulunur)
- **F** = $1\text{-}10^{-OD}$ (**F**: absorbans düzeltme faktörü, **OD**: uyarıldığı dalga boyundaki absorbans değeri).

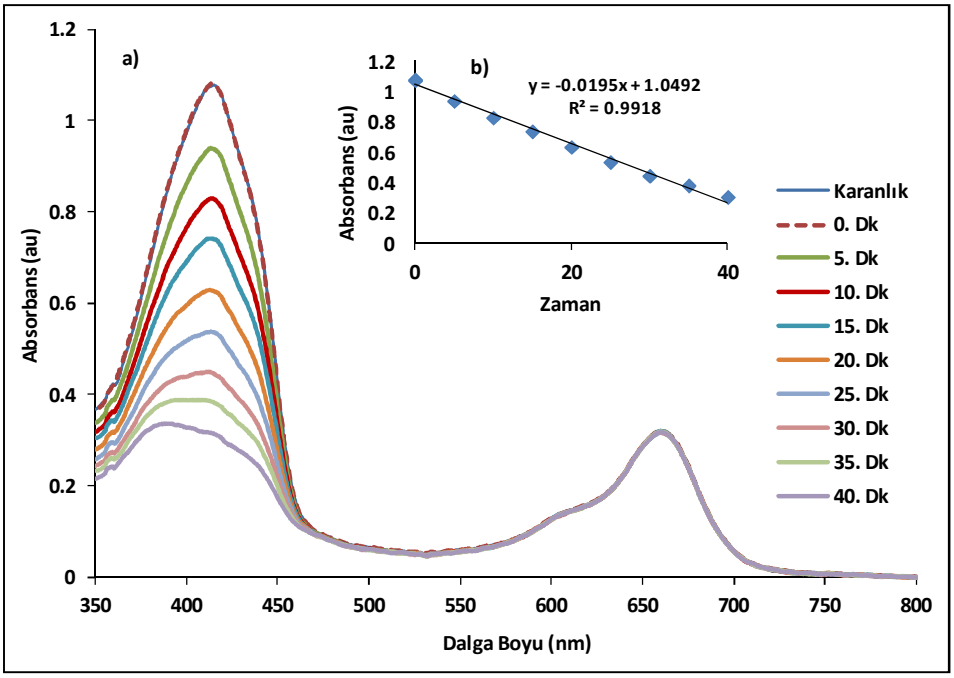
3.6.3.1. 9 Bileşiğinin Singlet Oksijen Ölçüm Deneyi

9 bileşiğinin singlet oksijen ölçüm deneyi DCM içerisinde ve DPBF varlığında incelendi. Maximum absorbans değeri 660 nm olarak bulunan **9** bileşiğinin 0.5 µM konsantrasyonda absorbans değeri yaklaşık 0.3'tür. Ölçüm küvetine absorbans değeri yaklaşık 1.1 olacak şekilde trap molekül DPBF (40 µM) ilave edildi. Ölçüm küveti 20 dakika boyunca ışıksız ortamda bekletildi ve tekrar absorbans ölçümü alındığında DPBF' ye ait 414 nm' deki absorbans değerinde bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu

ölçümle **9** bileşiğinin karanlık ortamda singlet oksijen üretemediği görüldü.Daha sonra 600 nm altı filtrelenmiş ışıkla uyarılarak her 5 saniyede bir absorbans ölçümü alındı ve her ölçümde trap molekülün absorbansının sistematik olarak azaldığı görüldü. Bu deneye 40. saniyeye kadar devam edildi. Tüm bu deney süresince **9** bileşiğinin 660 nm' deki absorbans değerinde bir değişiklik olmadığı yani **9** bileşiğinin ışık varlığında bozulmadığı görüldü.

Excel programında trap molekülünün 414 nm' deki zamana bağlı absorbans değişim grafiği çizildi ve eğim -0.0195 olarak hesaplandı (Şekil 3.56).

9 bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi (3.6)' ya göre hesaplandı ve 0.72 olarak bulundu.

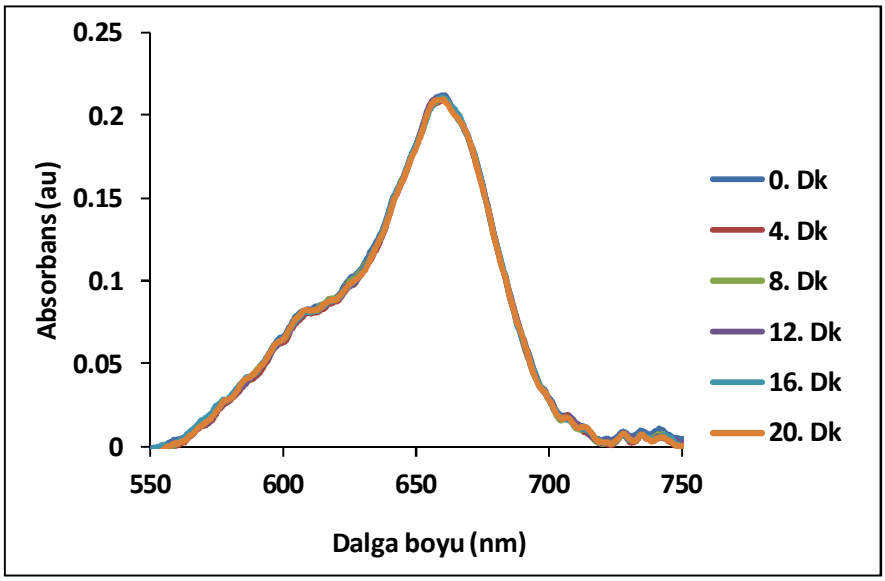


Şekil 3.56: a) DPBF'nin 9 bileşiği (0.5 µM) varlığında absorbans değişim grafiği b) DPBF'nin 414 nm'de zamana karşı absorbans düşüş grafiği.

3.6.3.2. 9 Bileşiğinin Fotokararlılık Deneyi

9 bileşiğinin (0,5 µM) DCM içerisinde ve singlet oksijen ölçüm deneyi koşulları altında fotokararlılığı incelendi. **9** bileşiği 600 nm altı filtrelenmiş ışıkla 20 dakika boyunca uyarıldı ve her 4 dakikada bir absorbans ölçümü alındı. Bu ölçümler sonunda **9** bileşiğinin 660 nm'deki absorbans değerinde herhangi bir değişiklik

olmadığı görüldü. Bu da **9** bileşiğinin singlet oksijen ölçüm deneyleri koşulları altında fotokararlı olduğunu göstermiştir (Şekil 3.57).



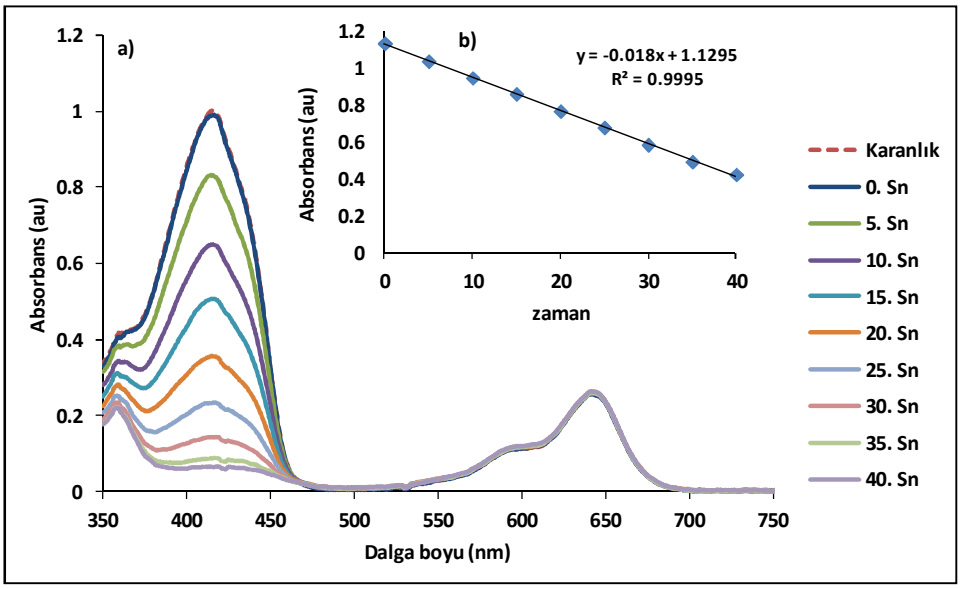
Şekil 3.57: 9 bileşiğinin fotokararlılık için (0.5 µM) DCM içerisinde 300 W quartz lamba altındaki absorbans değişimi.

3.6.3.3. 10 Bileşiğinin Singlet Oksijen Ölçüm Deneyi

10 bileşiğinin singlet oksijen ölçüm deneyi DCM içerisinde ve DPBF varlığında incelendi. Maximum absorbans değeri 642 nm olarak bulunan bileşiğinin 0.5 µM konsantrasyonda absorbans değeri yaklaşık 0.3'tür. Ölçüm küvetine absorbans değeri yaklaşık 1.1 olacak şekilde trap molekül DPBF (40 µM) ilave edildi. Ölçüm küveti 20 dakika boyunca ışıksız ortamda bekletildi ve tekrar absorbans ölçümü alındığında DPBF' ye ait 414 nm' deki absorbans değerinde bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu ölçümle **10** bileşiğinin karanlık ortamda singlet oksijen üretemediği görüldü. Daha sonra 600 nm altı filtrelenmiş ışıkla uyarılarak her 5 saniyede bir absorbans ölçümü alındı ve her ölçümde trap molekülün absorbansının sistematik olarak azaldığı görüldü. Bu deneye 40. saniyeye kadar devam edildi. Tüm bu deney süresince **10** bileşiğinin 642 nm' deki absorbans değerinde bir değişiklik olmadığı yani **10** bileşiğinin ışık varlığında bozulmadığı görüldü (Şekil 3.58).

Excel programında trap molekülünün 414 nm' deki zamana bağlı absorbans değişim grafiği çizildi ve eğim -0.018 olarak hesaplandı.

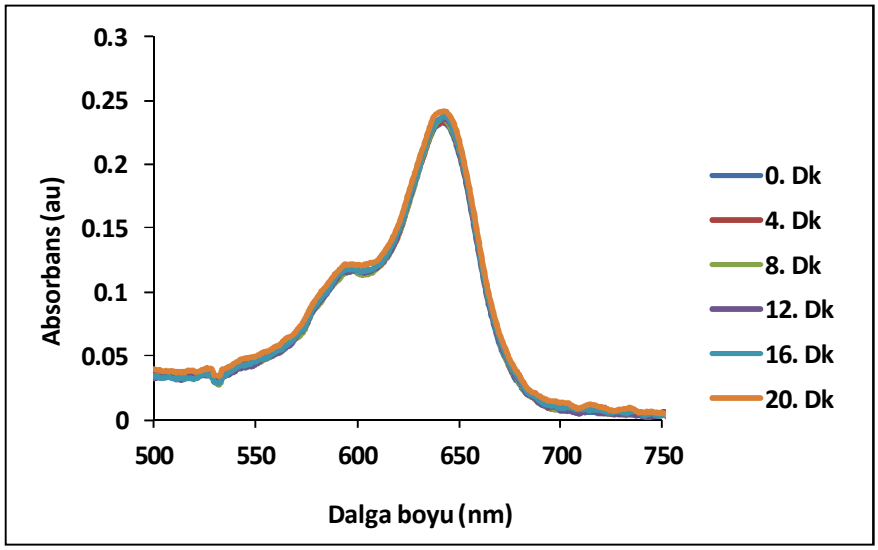
10 bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi (3.6)' ya göre hesaplandı ve 0.80 olarak bulundu.



Şekil 3.58: a) DPBF'nin 10 bileşiği (0.5 µM) varlığında absorbans değişim grafiği b) DPBF'nin 414 nm'de zamana karşı absorbans düşüş grafiği.

3.6.3.4. 10 Bileşiğinin Fotokararlılık Deneyi

10 bileşiğinin (0,5 µM) DCM içerisinde ve singlet oksijen ölçüm deneyi koşulları altında fotokararlılığı incelendi. **10** bileşiği 600 nm altı filtrelenmiş ışıkla 20 dakika boyunca uyarıldı ve her 4 dakikada bir absorbans ölçümü alındı. Bu ölçümler sonunda **10** bileşiğinin 642 nm'deki absorbans değerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu da **10** bileşiğinin singlet oksijen ölçüm deneyleri koşulları altında fotokararlı olduğunu göstermiştir (Şekil 3.59).

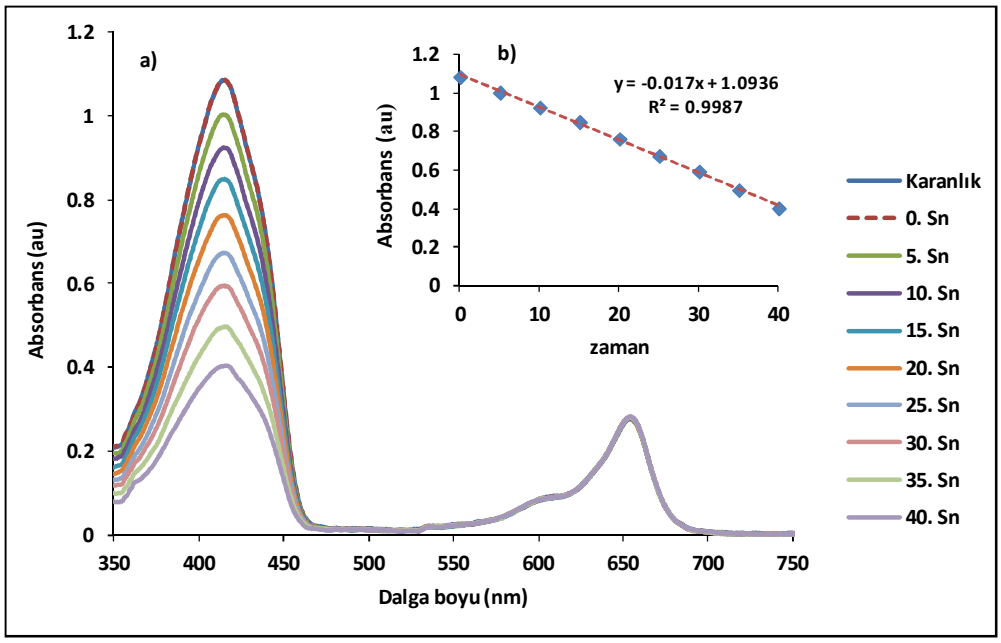


Şekil 3.59: 10 bileşiğinin fotokararlılık için (0.5 µM) DCM içerisinde 300 W quartz lamba altındaki absorbans değişimi.

3.6.3.5. Metilen Mavisi İçin Singlet Oksijen Deneyi

9 ve **10** bileşiklerinin singlet oksijen üretme kapasitesini kıyaslayabilmek için aynı ölçümler metilen mavisi için de yapıldı. Metilen mavisinin (4 µM) konsantrasyonda ve 660 nm'de absorbans değeri 0.3 olarak görüldü. Absorbansı 1.1 olarak ayarlandı trap molekül içerisine metilen mavisi (4 µM) ilave edildikten sonra absorbans değeri alındı. Daha sonra 600 nm altı filtrelenmiş ışık ile uyarılarak her 5 saniyede bir absorbans ölçümü alındı ve her seferinde trap molekülünün absorbansının sistematik olarak azaldığı görüldü. Bu deneye 40. saniyeye kadar devam edildi ve tüm bu deney süresince metilen mavisinin 660 nm'deki absorbans değerinde bir değişiklik olmadığı gözlendi.

Excel programında trap molekülünün 414 nm' deki zamana bağlı absorbans değişim grafiği çizildi ve eğim -0.017 olarak hesaplandı (Şekil 3.60).



Şekil 3.60: a) DPBF'nin metilen mavisi (4 µM) varlığında absorbans değişim grafiği b) DPBF'nin 414 nm'de zamana karşı absorbans düşüş grafiği.

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Klinik uygulamalardan sanayi uygulamalarına çok geniş bir kullanım alanına sahip olan singlet oksijenin, üretimi ve fotokimyası oldukça önemlidir. Singlet oksijenin özellikle fotodinamik terapideki rolü bilim insanlarının yoğun ilgisini çekmektedir. PDT'nin esası, tümörlü hücreleri ışığa duyarlı hale getiren bir fotoduyarlaştırıcı bileşiğin tümörlü dokuda birikmesine, ışık ile uyarıldığında ise ürettiği singlet oksijen ile tümörlü hücreyi yok etmesi ilkesine dayanır. Fotoduyarlaştırıcı ajan, ışık ve singlet oksijen PDT'nin vazgeçilmez üç bileşenidir.

Tamamlanan tez kapsamında, singlet oksijen üretebileceği öngörülen ilk foto duyarlaştırıcı adayı BODIPY substitüe siklotrifosfazen bileşiklerinin hazırlanması, yapılarının aydınlatılması ve singlet oksijen üretim kapasitelerinin belirlenmesi hedeflendi. Bu hedef doğrultusunda, ilk olarak mezo pozisyonunda azür grubu taşıyan BODIPY bileşiği (3) hazırlandı. Ağır atomların singlet oksijen üretimine katkısından dolayı BODIPY çekirdeğinin 2, 6 pozisyonları iyot ile substitue edilerek (4) bileşiği elde edildi. BODIPY molekülünün maksimum absorbans yapacağı değeri daha uzun dalga boyuna kaydırmak amacıyla, (4) bileşiği 3,5 pozisyonlarından aromatik aldehitler ile fonksiyonlandırılarak (5, 6) bileşikleri elde edildi. Ana platform olarak kullanılacak siklotrifosfazen halkası proparjil grupları ile fonksiyonlandırılarak tamamen substitue (8) bileşiği sentezlendi. Son olarak da, triazol halkalarının biyo uyumluluğu artırıcı etkisinden dolayı, BODIPY molekülleri (5, 6), siklotrifosfazen bileşiklerine (8) "click" reaksiyonu ile bağlanarak dendrimerik yapıdaki siklotrifosfazen-BODIPY bileşikleri (9, 10) hazırlandı. Uygun ayırma ve saflaştırma işlemlerinin ardından tez kapsamında elde edilen tüm bileşiklerin (1-10) yapıları kütle spektrometresi, ^{31}P, ^{1}H, ^{13}C NMR spektroskopisi yönteminden elde edilen veriler ile aydınlatıldı.

İlk kez sentezlenen dendrimerik yapıdaki siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin (9, 10) fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri UV-vis ve floresans spektrofotometreleri ile incelendi. Dendrimerik yapıdaki siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin (9, 10) maksimum absorbans değerleri sırasıyla 660 nm ve 642 nm; maksimum emisyon değerleri ise sırasıyla 685 nm, 660 nm olarak bulundu.

Dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin molar absorpsiyon katsayıları (4–6) 10^4 M^{-1} cm^{-1} olarak hesaplandı.

Singlet oksijen ölçüm deneyinde ise; 0.5 µM konsantrasyona sahip her bir dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiğinin bulunduğu ölçüm küvetine konsantrasyon değeri 40 µM olan trap molekül DPBF ilave edilerek 20 dakika boyunca ışıksız ortamda tutuldu ve tekrar absorbans ölçümü alındığında bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu ölçümle dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiğinin karanlık ortamda singlet oksijen üretemediği gösterildi.

Aynı ölçüm küveti 600 nm altı filtrelenmiş ışık ile uyarılarak her 5 saniyede bir absorbans ölçümü alındı ve her ölçüm sonrasında trap molekülün 414 nm'deki absorbans değerinin sistematik olarak azaldığı görüldü. Bu işleme 40. saniyeye kadar devam edildi. Bu da dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin ışık ile uyarıldığında singlet oksijen üretebildiğini gösterdi.

0.5 µM konsantrasyonda ve DCM içerisinde her bir dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiği trap molekül DPBF olmadan 20 dakika boyunca 600 nm altı filtrelenmiş ışıkta uyarıldı ve absorbans değerinde bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu ölçüm ile optimize edilen singlet oksijen ölçüm şartları altında dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin yapısında herhangi bir bozulma olmadığı ispatlandı.

Dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin (9, 10) singlet oksijen kuantum verimleri sırasıyla 0.72, 0.80 olarak hesaplandı. Dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri, literatürde singlet oksijen kuantum verimi 0.57 olan metilen mavisi ile kıyaslandığında iyi birer singlet oksijen üreticisi fotoduyarlaştırıcı adayı bileşikler olduğu görüldü.

Tez kapsamında elde edilen sonuçlar doğrultusunda dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin kararlı kimyasal yapıya ve ışığa dayanıklı bileşikler olduğu, karanlık ortamda singlet oksijen üretemedikleri ve sadece ışık altında singlet oksijen üretimi yapabildikleri görüldü ve dendrimerik siklotrifosfazen-BODIPY türevi bileşikler ilk kez fotodinamik terapide kullanılmaya aday fotoduyarlaştırıcı ajanlar olarak önerildi.

KAYNAKLAR

[1] Allcock H. R., (1972), "Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry", Chemical Reviews, 72 (4), 315-356.

[2] Shaw R. A., Fıtzsımmons W., Smith B. C., (1961), "The Phosphazenes (phosphonitrilic Compounds)", Department of Chemistry, Birkbeck College (University of London), Malet Street, London W.C.1, Chapter 3, 248-277.

[3] Chaplin A. B., Harrıson J. A., Dyson P. J., (2005), "Revisiting the Electronic Structure of Phosphazenes", Inorganic Chemistry, 44, 8407-8417.

[4] Allen C. W., (1991), "Regio and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes", Chemical Reviews, 91, 119-135.

[5] Sournies F., El B. A., Labarre J. F., Perly B., (1989), "An answer to the spiro versus ansa dilemma in cyclophosphazenes: Part XII. The first mega-spiro and mega-ansa species from trioxodiamines", Journal of Molecular Structure, 196, 201-206.

[6] Allcock H. R., (1963), "New Reactions of Phosphonitrilic Chloride Trimer substitution and Cleavage Reactions with Catechol and Triethylamine", Journal of the American Chemical Society, 85, 4050-4051.

[7] Beşli S., Coles J. S., Davarcı D., Davies D. B., Yüksel F., (2011), "Effect of chain length on the formation of intramolecular and intermolecular products: Reaction of diols with cyclotriphosphazene", Polyhedron, 30, 329-339.

[8] Moriya K., Mizusaki H., Kato M., Yano S., Kajiwara M., (1995), "Liquid Crystalline phase transitions in hexakis (4-(4'-heptyloxy) biphenoxy) cyclotriphosphazene", Liquid Crystal, 18, 795-800.

[9] Siwy M., Sek D., Kaczmarczyk B., Jaroszewicz I., Nasulewicz A., Pelczynska M., Nevozhay D., Opolski A., (2006), "Synthesis and in vitro antileukemic activity of some new 1,3-(oxytetraethylenoxy)cyclotriphosphazene derivatives", Journal of Medicinal Chemistry, 49, 806-810.

[10] Yıldırım T., Bilgin K., Çiftçi Y. G., Eçik T. E., Şenkuytu E., Uludağ Y., Tomak L., Kılıç A., (2012), "Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of cyclotriphosphazene compounds as anticancer agents", European Journal of Medicinal Chemistry, 52, 213-220.

[11] Santos Figueroa L. E., Moragues M. E., Climent E., Agostini A., Monez R. M, Sancenon F., (2013), "Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the year 2010-2011", Chemical Society Reviews, 42, 3489-3613.

[12] Kağıt R., Yildirim M., Ozay O., Yeşilot S., Ozay H., (2013), "Phosphazene based multicentered naked-eye fluorescent sensor with high selectivity for Fe^{+3} ions", Inorganic Chemistry, 53, 2144-2151.

[13] Şenkuytu E., Eçik T. E., Durmuş M., Çiftçi Y. G., (2015), "Monofunctional amines substituted fluorenylidene bridged cyclotriphosphazenes: Turn-off fluorescence chemosensors for Cu^{+2} and Fe^{+3} ions", Polyhedron, 101, 223-229.

[14] Rao M. R., Bolligarla R., Butcher R. J., Ravikanth M., (2010), "Hexa Boron-Dipyrromethene Cyclotriphosphazenes: Synthesis, Crystal Structure and Photophysical Properties", Inorganic Chemistry, 49, 10606-10616.

[15] Daniell M. D., Hill J. S., (1991), "A History of Photodynamic Therapy", The Amerikan Journal of Surgery, 61, 340-348.

[16] Bonnett R., (2000), "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", 1. Edition Gordon and Breach Science Publishing.

[17] Yano S., Hirohara S., Obata M., Hagiya Y., Ogura S. İ., Ikeda A., Kataoka H., Tanaka M., Joh T., (2011), "Current states and future views in photodynamic therapy", Journal of Photochemistry and Photobiology, 12, 46-67.

[18] Awuah S. G., You Y., (2012) "Boron Dipyrromethene (Bodipy) based photosensitizers for photodynamic therapy", Royal Society of Chemistry, 2, 11169-11183.

[19] Ed. Wolf K., Goldsmith L., Gilchrest B., Paller A., Leffell D., (2008), 7. Edition "New York: Mc Graw Hill" 2249-2262.

[20] Calzavara P.G., (1999), "Photodynamic Therapy: The present and the future", Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2 (suppl 2):71.

[21] Yano S., Hirohara S., Obata M., Hagiya Y., Ogura S. I., Ikeda A., Kataoka H., Tanaka M., Joh T., (2011) "Current states and future views in photodynamic therapy", Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews, 12, 46-67.

[22] Moor A., (2000), "Signaling patways in cell death and survival after photodynamic therapy", Journal of Photochemistry and Photobiology B:Biology, 57, 1-13.

[23] Sibata C. H., Colussi V. C., Oleinick N. L, Kinsella T. J., (2000), "Photodynamic therapy: A new concept in medical treatment", Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 33, 869-880.

[24] Gorman A., Killoran J., Kenna T. J., Gallagher M. W., O'Shea D. F., (2004), "In vitro demonstration of the heavy atom effect for photodynamic therapy", Journal of the Amerikan Chemical Society, 126, 10619-10631.

[25] Hangying Y., Fuyuan W., Zhiyi Z., (1999), "Photobleaching of chlorins in homogeneous and heterogeneous media", Dyes and Pigments, 43, 109-117.

[26] Castana A. P., Demidova T. N., Michael. R., Hamblin PhD., (2004) "Mechanisms in photodynamic therapy: part one- photosensitizers, photochemistry and cellular localization", Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 1, 279-293.

[27] Szacilowski K., Macyk W., Drzewiecka-Matuszek A., Brindell M., Stochel G., (2005) "Bioinorganic Photochemistry: Frontiers and mechanisms", Chemical Reviews, 105, 2647-2694.

[28] Eçik T. E., Şenkuytu E.,, Cebesoy Z., Çiftçi Y. G., (2016), "Bodipy decorated dendrimeric cyclotriphosphazene photosensitizers synthesis and efficient singlet oxygen generators", Royal Society of Chemistry, 6, 47600-47606.

[29] Szacilowski K., Macyk W., Drzewiecka-Matuszek A., Brindell M., Stochel G., (2005) "Bioinorganic Photochemistry: Frontiers and mechanisms", Chemical Reviews, 105, 2647-2694.

[30] Ulrich G., Ziessel R., Harriman A., (2008), "The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed", Angewandte Chemie International Edition, 47, 1184-1201.

[31] Aurore L., Kevin B., (2007), "Bodipy Dyes and Their Derivatives: Synthesis and Spectroscopic Properties", Chemical Reviews, 107, 4891-4932.

[32] Ziessel R., Ulrich G., Harriman A., (2007), "The Chemistry of Bodipy: A new El Dorado for fluorescence tools", New Journal of Chemistry, 31, 496-501.

[33] Louret A., Burgess K., (2007), "Bodipy Dyes and their derivatives: Synthesis and spectroscopic properties", Chemical Reviews, 107, 4891-4932.

[34] Treibs A., Kreuzer F. H., (1968), "Difluorboryl-Komplexe von Di-und tripyrrylmethenen", Justus Liebigs, European Journal of Organic Chemistry, 718, 208-223.

[35] Louret A., Burgess K., (2007), "Bodipy Dyes and their derivatives: Synthesis and spectroscopic properties", Chemical Reviews, 107, 4891-4932.

[36] Ulrich G., Ziessel R., Harriman A., (2008), "The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed", Angewandte Chemie International Edition, 47, 1184-1201.

[37] Rurack K., Kollmannsberger M., Daub J., (2001), "A highly efficient sensor molecule emitting in the near infra-red (NIR): 3,5- Distyryl- substituted difluoroboradiaza-s-indicane", New Journal of Chemistry, 25, 289-292.

[38] Yogo T., Urano Y., Ishitsuka Y., Maniwa F., Nagano T., (2005), "Highly Efficient and Photosensitizer based on Bodipy Chromophore", Journal of the American Chemical Society, 127, 12162-12163.

[39] Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., (1975), “A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines”, Tedrahedron Letters, 16, 4467-4470.

[40] Ulrich G., Ziessel R., Harriman A., (2008), “The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed”, Angewandte Chemie International Edition, 47, 1184-1201.

ÖZGEÇMİŞ

Zeynep CEBESOY 1989 yılında İstanbul/Kartal'da doğdu. 2008 yılında başladığı Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2013 yılında tamamlamasının ardından 2014 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Eğitim süresince TÜBİTAK KBAG Araştırma Projesi'nde proje asistanı olarak çalıştı.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

Eçik T. E., Şenkuytu E., Cebesoy Z., Çiftçi Y. G., (2016), "Bodipy decorated dendrimeric cyclotriphosphazene photosensitizers synthesis and efficient singlet oxygen generators", Royal Society of Chemistry, 6, 47600-47606.