T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOR DİPİROMETEN (BODIPY) SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

HÜLYA YANIK
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2016

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOR DİPİROMETEN (BODIPY) SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

HÜLYA YANIK
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

GEBZE
2016

T.R.

GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF BORON DIPYRROMETHENE (BODIPY) SUBSTITUTED PHTHALOCYANINE

HÜLYA YANIK

A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR

PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

GEBZE

2016

GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ	**DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27/06/2016 tarih ve 2016/43 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 13/07/2016 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Hülya Yanık'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE (TEZ DANIŞMANI)	:Prof. Dr. Mahmut Durmuş
ÜYE	:Prof. Dr. Serkan Yeşilot
ÜYE	:Prof. Dr. Mustafa Bulut
ÜYE	:Doç. Dr. Devrim Atilla
ÜYE	:Doç. Dr. Gülsev Dilber

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

……/……/…… tarih ve ……/…... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Son yıllarda artan vaka sayısı nedeniyle çağımızın hastalığı olarak kabul edilen kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünerek çoğalması sonucunda ortaya çıkan tümörlerin neden olduğu bir hastalıktır. Son derece ölümcül olan bu hastalık ile mücadele için günümüzde çok farklı yöntemler uygulanmasına rağmen kesin olarak bir tedavisi henüz bulunamamıştır. Bu yöntemler arasında yan etkilerinin diğer uygulanan yöntemlere nazaran daha az olması nedeniyle fotodinamik terapi (PDT) kanser tedavisinde umut vaat eden tedavilerin başında gelmektedir.

PDT ile kanser tedavisinde kullanılabilecek uygun bileşik gruplarından birisi de bu tedavi için ikinci nesil fotosensitizerler olarak bilinen ftalosiyanin bileşikleridir. Uzun dalgaboyunda (670-720 nm) şiddetli ışık absorpsiyonu yapmaları ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle bu bileşikler PDT ile kanser tedavisinde kullanılabilecek potansiyel molekül gruplarındandır. Bu amaçla kullanılan diğer bir grup da BODIPY (bordipirometen) bileşikleridir. Genel olarak ışık toplayıcı sistemler, mantık kapıları, kimyasal algılayıcılar ve enerji transferi gibi değişik uygulamalarda kullanılan bu grup bileşikler üzerine son yıllarda yapılan modifikasyonlar sayesinde PDT'de fotosensitizer olarak kulanılabilir hale gelmiştir. Ayrıca bu bileşikler, sahip oldukları yüksek floresans özellikler sayesinde vücut içerisinde takip olanağı da sağladığı için tedavi özelliklerinin yanısıra kanser hücrelerinin teşhisi için de kullanılabilmektedir.

Bu tez çalışmasında, birçok farklı amaç için kullanılan bu iki grup bileşiğin kendi başlarına göstermiş oldukları özellikleri aynı molekül üzerinde birleştirilerek kanser hastalığının hem teşhisinde hem de tedavisinde teranostik olarak kullanılabilecek üstün özellikli fotosensitizerlerin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyanin, BODIPY, Fotodinamik Terapi, Teranostik, Singlet oksijen, Floresans.

SUMMARY

In recent years, due to increasing number of cases considered as cancer diseases of our age, resulting uncontrolled proliferation of cells in an organ or in a tissue. For fight this extremely lethal disease using different methods, although found the cure yet. Photodynamic therapy (PDT) in implemented methods for cancer treatment is one of the promising treatments due to less side effects compared to these other methods.

One of the suitable compounds can be used in cancer treatment for PDT, phthalocyanines are known as second generation photosensitizers for this treatment. These compounds are suitable for convenient to various structures as a chemical modification. Also making the intense light absorption at longer wavelenghts (670-720 nm) and ability of generate effective singlet oxygen, these compounds can be potentially used in treatment of cancer with PDT among the group of molecules. Another group that can be used for PDT are BODIPY compounds. Generally, these kind of compouns are used as light harvesting systems, logic gates, chemical sensors and the energy transfer; recent years, thanks to the modifications on this group can be used as photosensitizer for PDT. Furthermore, due to the high fluorescence properties, these compounds provide follow-up in the body as well as the therapeutic properties are used for the diagnosis of cancer cells.

In this thesis, aims is combine these two types groups of the compounds used for a variety of purposes that features they showed these collected on a single molecule in both diagnosis and treatment of the cancer as theranostic.

Keywords: Phthalocyanine, BODIPY, Photodynamic Therapy, Theranostic, Singlet Oxygen, Fluorescence.

TEŞEKKÜR

Başta, doktora eğitimimde ve akademik hayatımda desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip bilgisi ile bu çalışmanın oluşmasının yolunu açan danışmanım Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a,

Bütün çalışmam boyunca yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli arkadaşlarıma,

Akademik kariyerimin her aşamasında maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan aileme en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu çalışmayı, Öncelikli Alanlara Yönelik Doktora Bursu (2211-C), 111T066 ve 115Z030 no'lu proje kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
TABLOLAR DİZİNİ	xxv
1. GİRİŞ	1
2. FOTODİNAMİK TERAPİ	2
2.1. Fotodinamik Terapinin Tarihi	2
2.2. Fotodinamik Terapide Oksijen	4
2.2.1. Singlet Oksijen	4
2.3. Fotodinamik Terapide Işık	5
2.3.1. Işık Kaynakları	7
2.3.1.1. Lazer Işık Kaynakları	7
2.3.1.2. Işık Yayan Diyotlar (LED)	7
2.3.1.3. Filtreli Lambalar	7
2.4. Fotodinamik Terapinin Seçiciliği	8
3. FOTODİNAMİK TERAPİDE KULLANILAN FOTOSENSİTİZERLER	9
3.1. Birinci Nesil Fotosensitizerler	9
3.1.1. Hematoporfirin Türevleri	9
3.1.2. Fotofrin	9
3.2. İkinci Nesil Fotosensitizerler	10
3.2.1. Antrakinon Bileşikleri	10
3.2.2. Perilenkinon Bileşikleri	11
3.2.3. Hiperisin Bileşikleri	12
3.2.4. Ksanten Bileşikleri	12
3.2.5. Siyanin Bileşikleri	13

3.2.6. Diğer Katyonik Boyalar 14
3.2.7. 1,5- Aminolevunilik Asit (ALA) 15
3.2.8. Klorin, Klorin e6 ve Türevleri 15
3.2.9. Purpurinler 16
3.2.10. Benzoporfirin Türevleri 17
3.2.11. Teksapirinler 18
3.2.12. Bakteriyoklorofil a Türevleri 18
3.2.13. Fotosensitizer Olarak Kullanılan Ftalosiyaninler 19
3.2.13.1. Fotosens 20
3.2.13.2. Pc4 Bileşiği 20
3.2.14. BODIPY (Bor dipirometen) Bileşikleri 21
3.3. Fotosensitizerlerin Özellikleri 23
3.4. Fotosensitizerlerin Fotokimyasal Özellikleri 24
3.4.1. Singlet Oksijen Üretimi ve Kuantum Verimi 24
3.4.2. Fotobozunma Kuantum Verimi 26
3.5. Fotosensitizerlerin Fotofiziksel Özellikleri 28
3.5.1. Floresans Kuantum Verimi (Φ_F) ve Ömrü (τ_F) 28
3.5.2. Fotoindüklenmiş Elektron Transferi (PET) 29
3.5.3. Molekül İçi Yük Transferi (ICT-PCT) 31
3.5.4. Floresans Rezonans Enerji Transferi (FRET) 33
4. KONUYLA İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR ve ÇALIŞMANIN AMACI 36
5. KULLANILAN MADDE VE ALETLER 42
6. DENEYSEL KISIM 45
6.1. Sentezler 45
6.1.1. 4,4’-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (1) Bileşiğinin Sentezi 45
6.1.2. 4,4’-Difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (2) Bileşiğinin Sentezi 46
6.1.3. 4,4’-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-(4-4’’ dietil aminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (3) Bileşiğinin Sentezi 47

6.1.4. 4,4'-Difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4'' -dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Bileşiğinin Sentezi 48
6.1.5. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetra(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (5) Bileşiğinin Sentezi 49
6.1.6. 4,5-diiyodo ftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi 50
6.1.6.1. 4,5-Diiyodoftalimid Bileşiğinin Sentezi 50
6.1.6.2. 4,5-Diiyodoftalamid Bileşiğinin Sentezi 51
6.1.6.3. 4,5-Diiyodoftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi 51
6.1.7. 2,3,9,10,16,17,23,24-Okta(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (7) Bileşiğinin Sentezi 52
6.1.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(prop-2-iniloksi)fenil]-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato} çinko (II) (8) Bileşiğinin Sentezi 53
6.1.9. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietil aminofenil) etenil]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato} çinko (II) (9) Bileşiğinin Sentezi 55
6.1.10. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato] çinko (II) (10) Bileşiğinin Sentezi 57
6.1.11. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-(1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietil aminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (11) Bileşiğinin Sentezi 59
6.1.12. 4-(azidoetoksi) Ftalonitril (12) Bileşiğinin Sentezi 60
6.1.13. 4,5-Dihidroksi Ftalonitril Bileşiğinin Sentezi 61
6.1.13.1. 1,2- Dihidroksi-4,5- dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi 61
6.1.13.2. 1,2-Dibenziloksi-4,5-dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi 61
6.1.13.3. 1,2-Dibenziloksi-4,5-disiyanobenzen Bileşiğinin Sentezi 62
6.1.13.4. 4,5-Dihidroksiftalonitril Bileşiğinin Sentezi 62
6.1.14. 4,5-Di (azidoetoksi) Ftalonitril (13) Bileşiğinin Sentezi 63
6.1.14.1. 2-Azido-4-Metil Benzen Sülfonat Bileşiğinin Sentezi 63

6.1.15. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (14) Bileşiğinin Sentezi 64
6.1.16. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-[-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (15) Bileşiğinin Sentezi 65
6.1.17. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato}çinko (II) (16) Bileşiğinin Sentezi 66
6.1.18. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietil aminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (17) Bileşiğinin Sentezi 68
6.1.19. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (18) Bileşiğinin Sentezi 70
6.1.20. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3-dimetil-5,7-bis(4-4''-dietil aminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (19) Bileşiğinin Sentezi 72
7. BULGULAR 74
7.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması 75
7.1.1. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (1) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 75
7.1.2. 4,4'-Difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (2) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 80
7.1.3. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksifenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''dietil aminofenil) etenil]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (3) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 84
7.1.4. 4,4'-Difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 88

7.1.5. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetraiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (5) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 93
7.1.6. 4,5-Diiyodoftalonitril (6) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 96
7.1.7. 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktaiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (7) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 97
7.1.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-(4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato) çinko (II) (8) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 101
7.1.9. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(prop-2-iniloksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-bis-(4-4''-dietil aminofenil) etenil]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato} çinko (II) (9) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 105
7.1.10. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato] çinko (II) (10) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 108
7.1.11. 2,2,3,9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-(1,3-dimetil-5,7-bis(4-4''-dietil aminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (11) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 112
7.1.12. 4-(azidoetoksi)ftalonitril (12) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 116
7.1.13. 4,5-Di(azidoetoksi)ftalonitril (13) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 119
7.1.14. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- Tetrakis-[-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (14) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 122
7.1.15. 2,3,9,10,16,17,23, 24-Oktakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (15) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 125

7.1.16. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-(2-azidoetoksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (16) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 128
7.1.17. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{[4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietil aminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (17) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 132
7.1.18. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (18) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 136
7.1.19. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietil aminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (19) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması 140
7.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 144
7.2.1. Agregasyon Ölçümleri 144
7.2.2. Fotokimyasal Ölçümler 149
7.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri 149
7.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri 154
7.2.3. Fotofiziksel Ölçümler 158
7.2.3.1. Floresans Spektrumları 159
7.2.3.2. Floresans Ömür Ölçümleri 161
7.3. *in vitro* Hücre Çalışmaları 162
7.3.1. Fotosensitizer ile İnkübasyon 163
7.3.2. Işık ile Muamele 163
7.3.3. Fotodinamik Terapi Uygulamasından Sonra Hücre Canlılığının Belirlenmesi 163
8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA 168

KAYNAKLAR 177
ÖZGEÇMİŞ 185
EKLER 186

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar		**Açıklamalar**
ADMA	:	Tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat
ALA	:	δ-Aminolevunilik asit
BDP-MA	:	Benzoporfin türevi Monoasit-A
BODIPY	:	Bor dipirometen
Ce6	:	Klorin e6
DBU	:	1,8-Diazabisiklo [5.4.0] undek-7-ene
DCM	:	Diklorometan
DDQ	:	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon
DMF	:	Dimetilformamit
DPBF	:	1,3-Difenilisobenzofuran
FDA	:	Amerikan Federal İlaç Acentası
FRET	:	Floresans rezonans enerji transferi
HOMO	:	Yüksek enerjili molekül orbitali
HPD	:	Hematoporfirin türevi
ICT	:	Molekül içi yük transferi
LED	:	Işık yayan diyotlar
LUMO	:	Düşük enerjili molekül orbitali
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans
PDT	:	Fotodinamik terapi
PET	:	Fotoindüklenmiş elektron transferi
PPIX	:	Protoporfirin IX
RET	:	Rezonans enerji transferi
TFA	:	Trifloroasetik asit
THF	:	Tetrahidrofuran
TLC	:	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:		Sayfa
2.1:	Fotodinamik Terapinin Bileşenleri.	2
2.2:	Akridin Bileşiğinin Yapısı.	3
2.3:	Triplet Oksijen ve Singlet Oksijenin Moleküler Enerji Diyagramı.	5
2.4:	Jablonski Diyagramı.	6
3.1:	Hematoporfirin Türevi (HPD).	9
3.2:	Fotofrin.	10
3.3:	Antrakinon Bileşiği.	11
3.4:	Perilenkinon Bileşiği.	11
3.5:	Hiperisin Bileşiği.	12
3.6:	Floresein Bileşiği.	13
3.7:	Rodamin Bileşiği.	13
3.8:	Merosiyanin 540 Bileşiği.	14
3.9:	Kalkojenpirilyum Bileşiği(X veya Y=O, Se, Te).	14
3.10:	Metilen Mavisi.	15
3.11:	ALA (Soldaki) ve PPIX (Sağdaki).	15
3.12:	Klorin e6 Bileşiği.	16
3.13:	Purlitin $SnEt_2$ Bileşiği.	17
3.14:	Benzoporfirin Türevleri (Verteporfin ya da Visudyne®).	17
3.15:	Lu-Teksapirin Bileşiği.	18
3.16:	Bakteriyoklorofil a Bileşiği.	18
3.17:	Ftalosiyanin Bileşiği.	19
3.18:	Fotosens Bileşiği.	20
3.19:	Pc4 Bileşiği.	21
3.20:	BODIPY Bileşiğinin Yapısı ve Numaralandırılması.	22
3.21:	Fotodinamik Terapi için Sentezlenen Aza-BODIPY Türevleri.	22
3.22:	Çift Hedeflemeye Sahip BODIPY Bileşiği.	23
3.23:	Singlet Oksijen Üretimi.	24
3.24:	DPBF Bileşiğine Singlet Oksijenin Katılma Reaksiyonu.	25

3.25: Ftalosiyanin Bileşiğinin Singlet Oksijen ile Verdiği Bozunma Reaksiyonu. 27
3.26: Oksidatif ve İndirgenmiş PET'in Moleküler Enerji Diyagramları. 30
3.27: Fotoindüklenmiş Elektron Transferinin Şematik Gösterimi. 31
3.28: Katyonun Elektronca Zengin veya Fakir Olan Grupla Etkileşiminden Dolayı ICT Sensörün Spektral Değişimi. 32
3.29: Akseptörün Absorpsiyonu ile Donörün Emisyonunun Üst Üste Çakışmasının Spektral Gösterimi. 33
3.30: Rezonans Enerji Transferinin Şematik Gösterimi. 34
4.1: SiPc-BODIPY Konjuge Bileşikleri. 37
4.2: Fulleren Bağlı BODIPY Sübstitüe Çinko Ftalosiyanin Bileşiği. 38
4.3: Aza BODIPY-Çinko Ftalosiyanin ve Aza BODIPY-Çinko Naftalosiyanin Bileşikleri. 38
4.4: Simetrik BODIPY-ZnPc Bileşiği. 39
4.5: Değişik Sayıda BODIPY Grubu İçeren Ftalosiyanin Bileşikleri. 40
4.6. Subftalosiyanin-Aza-BODIPY Bileşiği. 40
4.7: BODIPY-Ftalosiyanin Konjuge Bileşikleri. 41
6.1: 1 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 45
6.2: 2 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 46
6.3: 3 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 47
6.4: 4 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 48
6.5: 5 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 49
6.6: 6 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 50
6.7: 7 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 52
6.8: 8 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 53
6.9: 9 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 55
6.10: 10 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 57
6.11: 11 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 59
6.12: 12 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 60
6.13: 1,2- Dihidroksi-4,5- dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi. 61
6.14: 1,2-Dibenziloksi-4,5-dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi. 61
6.15: 1,2-Dibenziloksi-4,5-disiyanobenzen Bileşiğinin Sentezi. 62
6.16: 4,5-Dihidroksiftalonitril Bileşiğinin Sentezi. 62

6.17: 2-Azido-4-Metil Benzen Sülfonat Bileşiğinin Sentezi. 63
6.18: 13 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 63
6.19: 14 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 64
6.20: 15 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 65
6.21: 16 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 66
6.22: 17 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 68
6.23: 18 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 70
6.24: 19 Numaralı Bileşiğin Sentezi. 72
7.1: 1 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 75
7.2: 1 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 75
7.3: 1 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 76
7.4: 1 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 77
7.5: 1 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 78
7.6: 1 Numaralı Bileşiğe Ait Kloroform İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 79
7.7: 2 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 80
7.8: 2 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 80
7.9: 2 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 81
7.10: 2 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 81
7.11: 2 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 82
7.12: 2 Numaralı Bileşiğe Ait THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 83
7.13: 3 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 84
7.14: 3 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 84
7.15: 3 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 85
7.16: 3 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 85
7.17: 3 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 86
7.18: 3 Numaralı Bileşiğe Ait THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 87
7.19: 4 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 88
7.20: 4 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 88
7.21: 4 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 89
7.22: 4 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 90
7.23: 4 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 91
7.24: 4 Numaralı Bileşiğin THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 92
7.25: 5 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 93

7.26: 5 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 93
7.27: 5 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 94
7.28: 5 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 94
7.29: 5 Numaralı Bileşiğin THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 95
7.30: 6 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 96
7.31: 6 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 96
7.32: 6 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 97
7.33: 7 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 97
7.34: 7 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 98
7.35: 7 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 98
7.36: 7 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 99
7.37: 7 Numaralı Bileşiğin THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 100
7.38: 8 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 101
7.39: 8 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 101
7.40: 8 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 102
7.41: 8 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 103
7.42: 8 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 104
7.43: 9 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 105
7.44: 9 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 105
7.45: 9 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 106
7.46: 9 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 106
7.47: 9 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 107
7.48: 10 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 108
7.49: 10 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 109
7.50: 10 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 109
7.51: 10 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 110
7.52: 10 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 111
7.53: 11 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 112
7.54: 11 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 113
7.55: 11 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 113
7.56: 11 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 114
7.57: 11 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 115
7.58: 12 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 116

7.59: 12 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 116
7.60: 12 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 117
7.61: 12 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 117
7.62: 12 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 118
7.63: 13 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 119
7.64: 13 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 119
7.65: 13 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 120
7.66: 13 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 120
7.67: 13 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 121
7.68: 14 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 122
7.69: 14 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 122
7.70: 14 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 123
7.71: 14 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 123
7.72: 14 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 124
7.73: 15 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 125
7.74: 15 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 125
7.75: 15 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 126
7.76: 15 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 126
7.77: 15 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 127
7.78: 16 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 128
7.79: 16 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 129
7.80: 16 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 129
7.81: 16 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 130
7.82: 16 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 131
7.83: 17 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 132
7.84: 17 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 133
7.85: 17 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 133
7.86: 17 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 134
7.87: 17 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 135
7.88: 18 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 136
7.89: 18 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 136
7.90: 18 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 137
7.91: 18 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 138

7.92: 18 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 139
7.93: 19 Numaralı Bileşiğin Yapısı. 140
7.94: 19 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu. 140
7.95: 19 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu. 141
7.96: 19 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 142
7.97: 19 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu. 143
7.98: 8 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 145
7.99: 9 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 145
7.100: 10 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 146
7.101: 11 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 146
7.102: 16 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 147
7.103: 17 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 147
7.104: 18 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 148
7.105: 19 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları. 148
7.106: Fotokimyasal Ölçüm Düzeneği. 149
7.107: DPBF Molekülünün Singlet Oksijen ile Reaksiyonu. 150
7.108: 8 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 150
7.109: 9 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 151
7.110: 10 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 151
7.111: 11 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 152

7.112: 16 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 152
7.113: 17 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 153
7.114: 18 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 153
7.115: 19 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 154
7.116: 8 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 155
7.117: 9 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 155
7.118: 10 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 156
7.119: 11 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 156
7.120: 16 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 157
7.121: 17 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 157
7.122: 18 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 158
7.123: 19 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi. 158
7.124: 8 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=655 nm). 159
7.125: 10 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=645 nm). 159
7.126: 16 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=645 nm). 160
7.127: 18 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=640 nm). 160
7.128: 8 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu. 161

7.129: 10 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu. 161
7.130: 16 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu. 162
7.131: 18 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu. 162
7.132: 8 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 164
7.133: 9 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 164
7.134: 10 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 165
7.135: 11 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 165
7.136: 16 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 166
7.137: 17 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 166
7.138: 18 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 167
7.139: 19 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği. 167
8. 1: Sentezlenen BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin (8, 10, 16, 18) Enerji Transferi Grafikleri. 170
8. 2: Sentezlenen BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin (9, 11, 17, 19) Enerji Transferi Grafikleri. 171
8.3: Sentezlenen BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Asitlendirildikten Sonraki (9, 11, 17, 19) Enerji Transferi Grafikleri. 172
8.4: 9, 11, 17 ve 19 Numaralı BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Asidik ve Nötral Ortamlardaki Floresans Spektrumları. 173
8.5: 8, 9, 10 ve 11 Numaralı BODIPY Sübstitüe Bileşiklerinin Singlet Oksijen Üretimi Karşılaştırması. 173
8.6: 16, 17, 18 ve 19 Numaralı BODIPY Sübstitüe Bileşiklerinin Singlet Oksijen Üretimi Karşılaştırması. 174

8.7: Elde Edilen Bileşiklerin HeLa Hücreleri Üzerindeki Fotodinamik Aktivitesi. 175
8.8: 8, 10, 16 ve 18 Numaralı Bileşiklerin Sonuçlarının Şematik Gösterimi. 176
8.9: 9, 11, 17 ve 19 Numaralı Bileşiklerin Sonuçlarının Şematik Gösterimi. 176

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No: **Sayfa**

5.1: Sentezlerde ve Saflaştırma İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler. 42

5.2: Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar. 44

7.1: 1 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 79

7.2: 2 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 83

7.3: 3 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 87

7.4: 4 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 92

7.5: 5 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 95

7.6: 7 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 100

7.7: 8 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 104

7.8: 9 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 108

7.9: 10 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 111

7.10: 11 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 115

7.11: 14 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 124

7.12: 15 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 127

7.13: 16 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 131

7.14: 17 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 135
7.15: 18 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 139
7.16: 19 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε). 143
8.1: Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. 169

1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde çok yaygın olan ve en fazla ölüme sebep olan hastalıklardan biri haline gelmiştir. Bu sebeple kanserin tedavisi üzerine yapılan araştırmalar da oldukça çoktur. Erken teşhiste etkili olan tedavi yöntemleri ise bilindiği üzere, kemoterapi, radyoterapi ve ameliyattır. Bu tedavi yöntemlerinin yanı sıra immunoterapi ve fotodinamik terapi de alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Fotodinamik terapi, ameliyat sırasında da kullanılabildiği gibi, fotosensitizer vücuda enjekte edilerek de uygulanabilmektedir. Fotodinamik tedavinin avantajlarından biri, hastada kemoterapi ve radyoterapideki gibi yan etkilerin oluşmamasıdır.

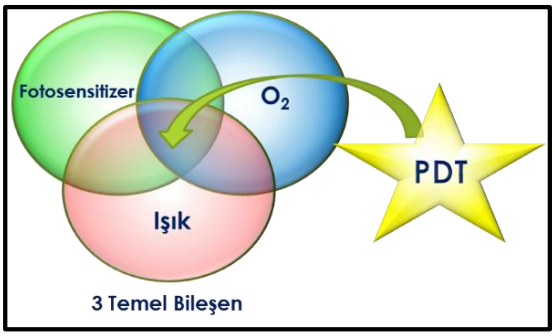
Fotodinamik terapi; ışık, oksijen ve fotosensitizer adı verilen ışığa duyarlı madde ile etkinliğini kazanır. Fotosensitizer molekülü, uygun dalga boyundaki ışıkla uyarıldığında ortamdaki moleküler oksijen singlet oksijen denilen aktif bir oksijen türüne dönüşür ve singlet oksijen de bulunduğu hücreyi öldürür.

PDT'te kullanılacak fotosensitizer molekülü, öncelikle yüksek singlet oksijen oluşturabilme yeteneğine sahip olmalı, daha sonra hücre içerisinde görüntüleme sağlayacak kadar floresans özelliği ve yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapabilme özelliğini de bünyesinde bulundurmalıdır. Ftalosiyanin bileşikleri de bu özelliklere sahip özel moleküllerdendir. BODIPY bileşikleri ise yüksek floresans özelliğine ve yüksek singlet oksijen oluşturabilme kapasitesine sahiptirler. Bu sebeple hem görüntüleme ajanı olarak hem de fotodinamik terapide fotosensitizer olarak da kullanılabilmektedir.

Bu çalışmada, hem BODIPY hem de ftalosiyanin bileşiklerini aynı molekül üzerinde bulunduran BODIPY-ftalosiyanin konjuge bileşikleri sentezlenerek fotodinamik terapi aktiviteleri incelenmiştir. Bu kapsamda sentezlenen bileşiklerin, önce fotofiziksel ve fotokimyasal incelemeleri, daha sonra *in vitro* çalışmaları yapılmıştır.

2. FOTODİNAMİK TERAPİ

Fotodinamik terapi, sarınokta hastalığı ve kötü huylu tümörlerin yayılmasını engelleyen bir çeşit tedavi yöntemidir [Pandey et al., 2000]. Fotodinamik terapi; ışık, oksijen ve fotosensitizer gibi üç ajanın birlikte oluşturduğu etkiye dayanmaktadır (Şekil 2.1). Fotodinamik terapi, fotosensitizerin uygun dalga boyunda uyarılmasıyla gerçekleşen farklı türlerde fotokimyasal reaksiyonlara dayanır.



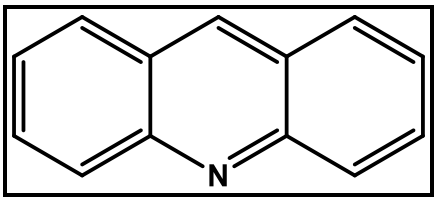
Şekil 2.1: Fotodinamik Terapinin Bileşenleri.

Fotodinamik terapi, 25 yılı aşkın süredir kanser tedavisinde kullanılmaktadır ve bir çok ülkede akciğer ve sindirim yolu kanserlerinde kullanılmak üzere Photofrin® adı verilen bir fotosensitizer kabul görmüştür. Photofrin® ile spesifik kanser tedavisi, dünya çapında (Avrupada 10 ülkede, Japonya, Kanada ve Amerika gibi ülkelerde) kabul görmüş bir tedavi şeklidir. Buna ek olarak, 1999'ların sonlarında Verteporfin [Benzoporfin türevi olan Monoasit-A (BDP-MA)] adında bir kanser ilacı, yaşa bağlı olarak gelişen sarı nokta hastalığında kullanılmak üzere İsviçre'de kabul görmüştür. Bu tedavi, Amerikan Federal İlaç Acentasında (FDA) da ayrıca onaylanmış ve kabul görmüştür. Benzer olarak, δ-aminolevunilik asit (ALA) içeren fotoporfirin bazlı fotodinamik terapi ajanı, aktinik keratoz (kötü huylu bir deri tümörü) ve kanser öncesi dermatolojik bir hastalıkta kullanılmak üzere yine FDA tarafından onaylanmıştır [Dougherty et al.,1998], [Kato et al., 1998], [Guillemin et al., 1992], [Puolakkainen et al., 1992].

2.1. Fotodinamik Terapinin Tarihi

Fotodinamik terapi, Münih Ludwig-Maximillian Üniversitesinde 1897-98 yıllarında Oscar Raab adlı bir tıp öğrencisi tarafından keşfedilmiştir. Acridin

bileşiğinin (Şekil 2.2.) fotosensitizer olarak düşük konsantrasyonlarda tek hücreli canlılar üzerinde toksisitesini inceleyerek, bu bileşiğin gün ışığında bu tek hücreli canlıları öldürdüğünü fakat karanlıkta hayatta kaldıklarını gözlemlemiştir. Bu sonuç ve daha ileri aktivite çalışmaları 1900 yılında basılmıştır, 1903 yılında von Tappeiner ve Joldbauer bu fotosensitizerin dermatolojik aktiviteleri üzerine çalışma yapmışlardır [Tappeiner et al., 1900], [Raab et al., 1900], [Tappeiner et al., 1904], [Hamblin et al., 2013].



Şekil 2.2: Akridin Bileşiğinin Yapısı.

Fotodinamik terapinin tarihinden bahsederken hematoporfirinlerden de bahsetmek gerekir. Bu bileşik ilk olarak, sülfürik asit ile kurumuş kandan demiri ayıran Scherer tarafından 1841 yılında üretilmiştir [Hader, 2003]. Bu kırmızı maddenin spektrumu ve floresans özelliği 1867 yılında Thudichum tarafından açıklanmış [Hader, 2003], hematoporfirin ismi ise 1871 yılında Hoppe-Seyler tarafından verilmiştir [Hader, 2003]. 1908-1913 yılları arasında, hematoporfirinin paramesya, eritrosit, fare, Gine domuzu ve insan üzerinde ışığa duyarlılığını ölçen birçok fotobiyolojik deney yapılmıştır [Hausmann, 1911], [Pfeifer, 1911], [Meyer-Betz, 1913]. Friedrich Meyer Betz adlı Alman doktor 14 Ocak 1912 yılında, kendine 200 mg hematoporfirini enjekte etmiştir. Ertesi gün bulutlu bir günde, bir değişim gözlenmemiş fakat Königsberg'de 16 Ocak 1912 yılında güneşli bir günde diken diken olma ve yanma gibi ışığa duyarlılık reaksiyonları göstermeye başlamıştır. Aynı zamanda vücudunun diğer bölgelerinde kızarıklık ve ödem de gözlenmiştir. Meyer Betz'in yüzünün sağ tarafı fotodinamik aktiviteye, sol tarafından daha çok maruz kalmıştır. 19 Ocakta ise, ödemi gerilemiştir ve hematoporfirin vücudundan çıkana kadar ışığa duyarlılığı birkaç hafta daha devam etmiştir [Meyer-Betz, 1913]. Modern tıpta ve güvenlik terimlerinde bu deney gözükara bir deney olarak kabul edilir (özelllikle bu kadar çok doz alımı), ama yine de, bu tip deneyler bir anda kabul edilemez olsa da, porfirinlerin fotodinamik etkisinin insan üzerindeki kanıtı olmuştur.

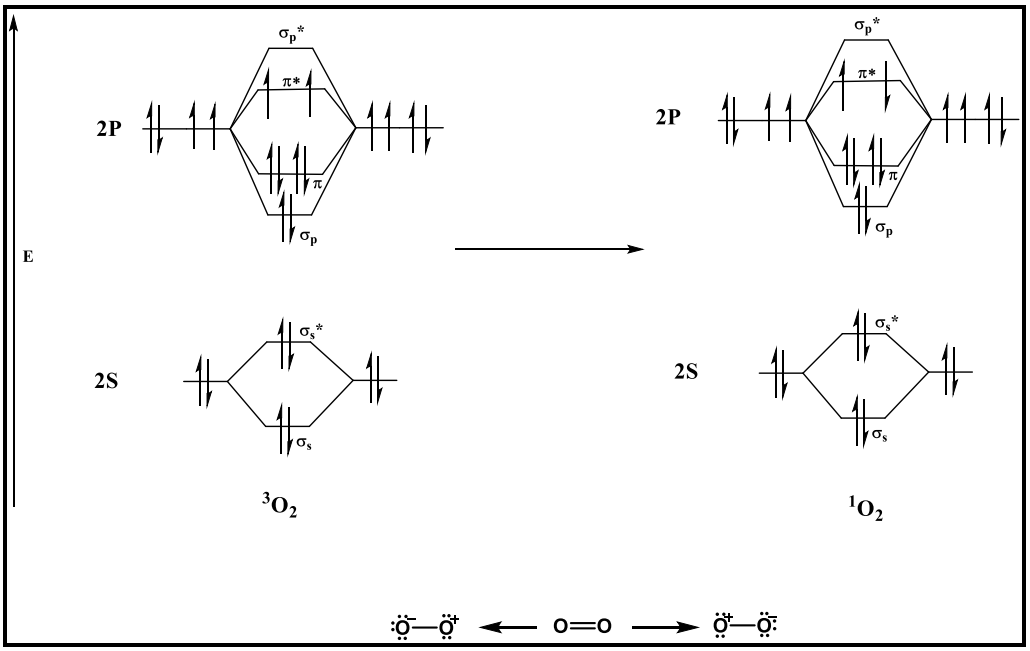
Fotodinamik terapinin modern çağı 1970'lerde, Dougherty ve çalışma arkadaşlarının, Buffalo'da Roswell Park Memorial Kanser Enstitüsünde HPD(Hematoporfirin Türevi)/Photofrin kullanılarak yapılan öncü çalışmalarıyla başlamıştır. HPD'yi izole ettiğinde, fotofrin (Photofrin)'i elde etmiştir. Bunu takip eden yıllarda ise, fotofrin Amerika'da erken dönemdeki bir akciğer kanseri ve yemek borusu kanserinde uygulanması kabul edilmiştir. Bazı ülkelerde yaklaşık 10000 hasta bu çalışma ile tedavi edilmiştir.

2.2. Fotodinamik Terapide Oksijen

2.2.1. Singlet Oksijen

Fotodinamik terapi sırasında üretilen baskın bir oksijen türü olan singlet oksijen ($^1O_2$), oksijenin yüksek reaktif olan formu olup, en dıştaki bir elektronun spininin ters yönde çevrilmesiyle oluşmaktadır. Normalde, iki eşleşmemiş elektrona sahip en düşük enerji seviyesindeki oksijen, dıştaki anti bağ orbitallerine de ayrı olarak durmaktadır. Manyetik alanın yokluğunda elektronik konfigürasyon ayırt edilemez, fakat manyetik alanda, elektronların spinleri için üç tane elektronik konfigürasyon ortaya çıkabilmektedir, iki spin de yukarı hizalanmış, iki spin aşağı hizalanmış ve biri aşağı diğeri yukarı hizalanmış halde [Gilbert and Baggord, 1991]. Bu üç olasılık sebebiyle, temel haldeki oksijen triplet hal olarak adlandırılır. Böyle valens elektron konfigürasyonuna sahip herhangi bir molekülde, triplet halden bahsedilebilir [Gilbert and Baggord, 1991], [Turro, 1991].

Singlet oksijenin aşırı reaktivitesi, π_{2p}* anti bağ orbitalinde, iki elektron eşleşmesinden kaynaklanır (Şekil 2.3.). Temel halde dıştaki elektronlar, Hund kuralına göre dağılmıştır [Gilbert and Baggort, 1991]. Tek elektronu tersine çevrilmiş uyarılmış haldeki fotosensitizer ile etkileşimi sırasında, kuantum numaraları tektir ve molekülü kararsızlaştıran anti bağ orbitallerinin eşleştirilmesine izin verir. Singlet oksijen genellikle diradikal olarak görülse de, aslında son derece polarize olan zwitter iyonudur (Şekil 2.3) [Pass, 1993].



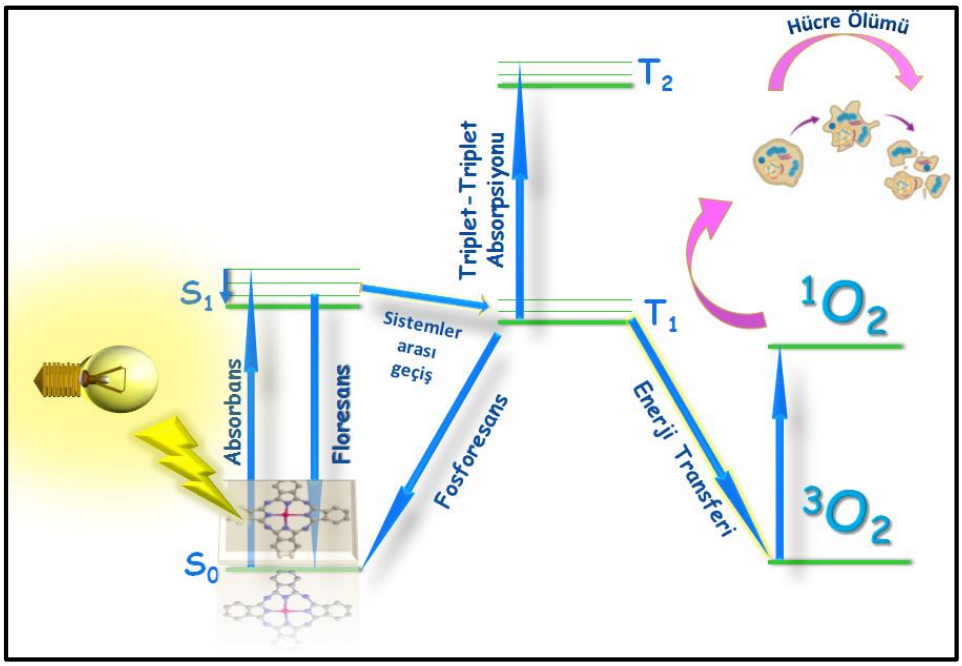
Şekil 2.3: Triplet Oksijen ve Singlet Oksijenin Moleküler Enerji Diyagramı.

Singlet oksijen çok reaktiftir ve yarılanma ömrü organik çözücülerde 10-100μs aralığındadır. Sulu çözeltisinde singlet oksijenin yarı ömrü, su molekülünde oksijen-hidrojen (O-H) gerilmesinin enerjisi uyarılmış haldeki singlet oksijenin enerjisi ile yakın olduğu için 2μs'ye kadar düşebilmektedir. Su molekülünün gerilme ve rotasyon hareketleri dolayısıyla, enerji sıcaklık olarak harcanmıştır. Singlet oksijen hızlıca reaksiyona girebildiği için, PDT'de indüklenmiş oksidatif hasar, hücre zarının kalınlığından daha büyük olmayan bölgelere lokalize olmaktadır. Fotodinamik hasar ise, çoğu hidrofobik fotosensitizer olması dolayısıyla hücrenin hidrofobik bölgelerine yakın bölgeleri hedefleyecektir.

2.3. Fotodinamik Terapide Işık

Elektromanyetik spektrumda, 400-700 nm aralığındaki görünür bölgedeki ışık PDT için uygundur. Fakat, pratikte, PDT'de kullanılan ışığın aralığı 600-900 nm'dir, hemoglobin gibi endojen molekülleri 600 nm'de kuvvetli absorpsiyona sahiptir ve böylece gelen fotonları yakalayabilmektedir [Parrish et al., 1978]. Fotonların içerdiği enerji sebebiyle 900 nm en yüksek limittir, ve singlet oksijen oluşumu için uyarması yeterli değildir. Bu limitler arasında absorpsiyon veren fotosensitizerlerin kullanımı, araştırmaların odak noktasıdır ve yüksek dalga boyundaki ışık dokuda daha derinlere ulaşabilmektedir. Işığın dalgaboyunun arttıkça derinlere nüfuz etme etkisi, δ_{eff},

absorpsiyon ve saçılma gibi optik özelliklerinin bir fonksiyonudur. Dokudaki akıcılık (yüksek dozda), d, $e^{-d/\delta eff}$, dokunun derinliği ile ilişkilidir. Genellikle, 630 nm'de derine nüfuz etme etkisi 2-3 mm civarındadır ve daha yüksek dalga boylarında (700-800 nm) 5-6 mm'ye kadar çıkabilmektedir [Svaasand and Ellingsen, 1983].



Şekil 2.4: Jablonski Diyagramı.

Fotonun fotosensitizer tarafından uyarılması, molekülün elektronik olarak uyarılmasına sebep olur. Bu uyarılmış singlet halde, S_1, molekül diğer enerji seviyelerine geçebilir (Şekil 2.4). S_0'dan S_1'ye singlet haller ve T_1'dan T_2'ye triplet haller, elektronik durum olarak ifade edilir. Molekülün enerjisi artmış S_1 hali, fotokimyaya (molekülün yapısına bağlı) ya da uzun ömürlü olan ilk triplet duruma, T_1, sistemler arası geçişi başlatır. Alternatif olarak, uyarılmış S_1 molekülü, S_0 haline döndüğünde ısı üretir veya floresans emisyonu verir. T_1 hali, sadece uzun ömürlü değil aynı zamanda S_1 enerji seviyesinden fotokimyasal reaksiyonlarda daha reaktiftir. İki farklı fotodinamik terapi reaksiyonu literatürde açıklanmıştır [Gollnick, 1968], [Schenk, 1963], [Foote, 1991]. T_1'den enerji, singlet oksijen ($^1O_2$) oluşturabilmek için triplet oksijene ($^3O_2$) (tip II reaksiyonu) veya serbest radikaller oluşturabilmesi için fotosensitizer molekülüne (elektron transferi veya tip I reaksiyonu) aktarılabilir. T_1, aynı zamanda S_0 enerji seviyesine de fosforesans ışını yayımlayarak dönebilmektedir. Singlet oksijenin ($^1O_2$) uyarılması için en az 20 kcal mol^{-1} gereklidir ki bu fotosensitizerin dalga boyunu sınırlar. Singlet oksijen, farklı hücresel bileşenler olan

DNA, protein ve lipitlerle, hücresel yapıların hasarına sebep olan foto-oksidatif reaksiyonlara sebep olur.

2.3.1. Işık Kaynakları

Fotodinamik terapide kullanılan üç tip ışık kaynağı vardır. Lazerler, LED'ler (light emitting diode), dalgaboyu belirlenmiş filtreli lambalar.

2.3.1.1. Lazer Işık Kaynakları

Lazerlerin avantajı, monokromatik (spesifik dalga boyu) özellikleridir. PDT'de ilk kullanılan lazer argon pompalı boya lazerleridir. Lazerin dalga boyu ve gücü ayarlabilse de, bu sistem pahalı, hantal ve klinik ortamda güvenilir değildir. Zamanla yerini, daha güvenilir ve taşınabilir olan frekans katlamalı ND:YAG lazerine bırakmıştır. Son zamanlarda, katı-hal diyotları, klinik olarak uygulanabilen dalgaboylarında yeterli güce sahip olmaya başlamışlardır. Farklı lazer türleri de (bakır- ya da altın buharı, darbeli diyot ve aleksandrite) kısıtlı olarak PDT'de kullanılabilmektedir.

2.3.1.2. Işık Yayan Diyotlar (LED)

LED ışık kaynakları tüketici cihazları arasında, küçük (~mm) ve tutarsız kaynaklardır. Single LED'ler, tipik olarak sadece birkaç mW güce sahiptir. Fakat, tek tek LED dizileri oluşturularak, önemli oranda güç yoğunluğu elde edilebilir ve böylece bu kaynaklar yüzeysel uygulamalarda kullanılabilir. LED kaynakları güvenilir, taşınabilir, yalnızca standart elektrik gücü gerektiren ve diyot lazerlerden daha ucuz ışık kaynaklarıdır.

2.3.1.3. Filtreli Lambalar

PDT'de, dokuya nüfuz edebilmesi için fotosensitizere uygun, optik filtreler kullanılarak dalga boyu ayarlanabilen birçok ışık kaynağı kullanılmaktadır. Yüksek parkalığa sahip arc lambaları, optik fiber demetleri ile ya da yüzey veya ameliyat sırasındaki uygulamaları için sıvı ışık havuzları ile birleştirilir. Bu lambalar, dalga

boyu ayarlama konusunda çok esnektir ve cm başına mW cinsinden etkili bir şekilde güç elde edilmektedir.

2.4. Fotodinamik Terapinin Seçiciliği

PDT'nin etkili biyolojik yanıtı için üç temel bileşen gereklidir ve bu karmaşık bir tedavi yöntemini gerektir. Tedavinin seçiciliğini artırılması aşağıdaki özelliklerinden dolayı bazı üstünlükler getirmektedir. Birincisi, tedavi edilecek bölgede fotosensitizerin lokalizasyonu; ikincisi ise, dokunun özellikle tercih edilen bölgesinin ışıklandırılmasıdır. Her ikisi de tedavinin etkisinin daha da fazla artırılması için modifiye edilebilir. Hedef dokuya fotosensitizerin seçimli olarak lokalize olması, fotosensitizerin biyokimyasal özelliklerine bağlıdır ve bu seçiciliği artıran gruplar kullanılarak ayarlanabilmektedir [Strong et al., 1994], [Hasan, 1992]. Özel olarak hücre içine lokalize olma özelliği, doğru fotosensitizer özellikleri seçilerek elde edilebilir. [Kessel et al., 1997], [Noodt et al., 1999]. Singlet oksijenin etkili bir biçimde söndürülebilmesi ya da direkt olarak etkileşim için hem enerji transferi hem de elektron transferi fotosensitizerin hedef dokuya yakın olmasını gerektirir, bu da hücre ölümü modu ile belirlenebilir [Peng et al., 1996]. Yüksek fotosensitizer konsantrasyonu ve yüksek singlet oksijen konsantrasyonuna yakın olan hücre yapısı, tercihen ışıklandırılarak hasar görür. Doğru fotosensitizerin ve iletim araçlarının eklenmesiyle, hücrenin durumunun da kendisi PDT reaksiyonları için önemlidir. Böylece, hedefleme özelliğinin de eklenmesiyle, ilave olarak tedavi spesifik hale gelir [Ortel et al., 1998].

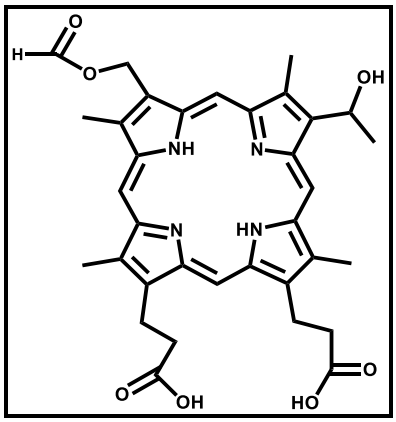
Çoğu fotosensitizer klinik olarak kullanılan dozlarda, karanlıkta toksik değildir, sadece tedavi sırasında ışıkla uyarıldığında bulunduğu bölgeye zarar verebilmektedir. Fiber optik yapıların lazerlere girmesiyle, sadece yüzeysel lezyonları tedavi etmede değil, vücuttaki karın boşluğu gibi daha kompleks yapılarda da tedavinin yapılmasını sağlayabilecektir. Hedeflenmedeki ek bir yol da, ışınlamanın zamanlamasıdır. Fotosensitizerin hedef dokuya ulaştıktan hemen sonra ışınlandırılması PDT'nin özel uygulamaları için önemlidir [Nelson et al., 1988], [Reed et al., 1989].

3. FOTODİNAMİK TERAPİDE KULLANILAN FOTOSENSİTİZERLER

3.1. Birinci Nesil Fotosensitizerler

3.1.1. Hematoporfirin Türevleri

Porfirinler, dört metilen köprüsü tarafından bağlanmış dört pentagonal pirol halkasından oluşan tetrapirolik yapılar olan heteroaromatik yapılardır (Şekil 3.1.). Oksitlendiğinde, asidik veya bazik ortamda kararlı yapıdalardır. Absorpsiyon spektrumunda gözlenen 400 nm'deki (Soret band) spesifik bandıyla karakterize edilmektedirler. Porfirinler, hemoglobin, miyoglobin ve hayvan türlerinde diğer özel proteinlere benzediği için özel moleküllerdendir.

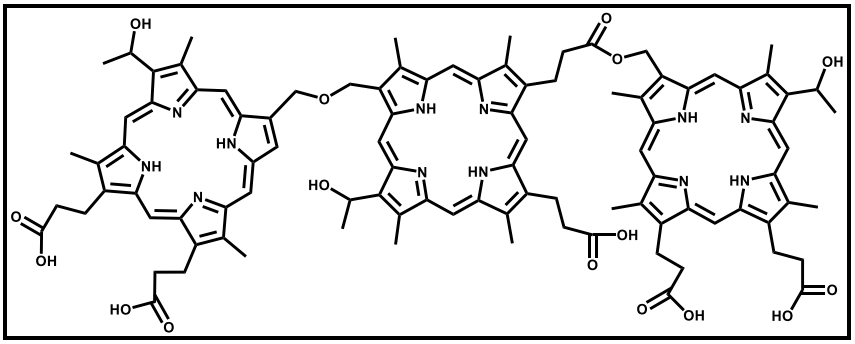


Şekil 3.1: Hematoporfirin Türevi (HPD).

Hematoporfirin türevleri ise, hematoporfirin klorhidrat'ın sülfürik asit varlığında asetik asit ile muamele edilmesiyle elde edilmektedir [Gomer and Dougherty, 1979]. Hematoporfirin (HPD), 350 ile 630 nm arası ışığı absorplayabilmektedir. İlk klinik uygulaması ise, 1982 yılında akciğer kanseri tedavisi için yapılmıştır [Hayata et al., 1982].

3.1.2. Fotofrin

Fotofrin® (Porfimer Sodyum), HPD karışımından elde edilir (Şekil 3.2.), QLT Phototherapeutics tarafından geliştirilmiştir ve Axcan Pharma adlı ilaç firması tarafından dünyanın her yerinde satışı bulunur [Hader, 2003].



Şekil 3.2: Fotofrin.

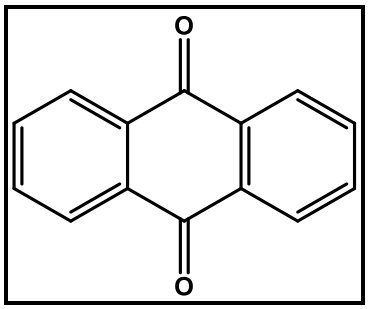
Birinci nesil fotosensitizer olan Photofrin'in tümör seçiciliği yeni nesillere göre iyi değildir. Yakın kızılötesi bölgedeki zayıf absorpsiyon bandı, kanserli dokuya nüfuz edebilmesini zorlaştırmaktadır (dokuda 1 cm derine kadar inebilmektedir) [Doiron et al., 1983], [Profio and Doiron, 1981]. Fakat fotofrinin, birkaç güvenli klinik uygulaması hala bulunmaktadır. Fotofrin ilaç piyasasına ulaşan ilk fotosensitizerdir ve spesifik klinik uygulamalar için hükümetler tarafından bazı ülkelerde kabul edilmiştir [Carruth, 1998]. 1995'te Hollanda'da yemek borusu kanseri ve lezyonların büyümesi engellenemeyen akciğer kanseri tedavisinde uygulanması kabul edilmiştir. Japonya'da 1995'te mide tümörü, yemek borusu kanserinde ve servik tümöründe uygulanması kabul edilmiştir [Prous, 1995]. Aynı uygulamalar Kanada'da, mesane kanseri ve mide tümöründe uygulanmaya başlanmış ve bunu takiben yine Japonya'da erken teşhis edilen akciğer kanserinde, mesane kanserinde, yemek borusu kanserinde ve mide kanserinin başka çeşitlerinde; Finlandiya'da ileri derecede olan akciğer kanserini hafifletmek için ve yemek borusu kanserinde; Amerika'da da yemek borusu kanserinde uygulanmak üzere kabul edilmiştir. Fotofrin aynı zamanda Almanya'da, radyoterapi ve ameliyat hiç uygulanmadan bronşiyal kanser türünde, Amerika'da ileri derecedeki akciğer kanserinde hafifletici tedavi olarak, İngiltere'de de yine hafifletici tedavi olarak yemek borusu kanserinde ve ileri derecedeki akciğer kanserinde uygulanmıştır [Hader et al., 2003].

3.2. İkinci Nesil Fotosensitizerler

3.2.1. Antrakinon Bileşikleri

Antrakinonlar, genellikle antibiyotik, güneş enerjisi toplayıcıları ve fotosensitizer olarak kullanılabilmektedirler (Şekil 3.3). Aynı zamanda solunum,

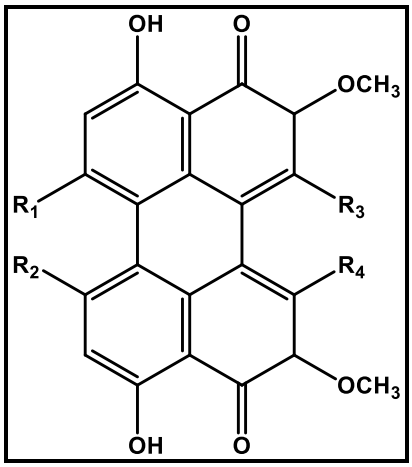
fotosentez ve enerji nakli gibi biyolojik proseslere de karışırlar. Fotobiyolojik özellikleri, yapısına, numarasına, sübstitüentlerin pozisyonuna, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağına, çözücüye ve konsantrasyonuna bağlıdır. Antrakinonların fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri, özellikle amino ve hidroksi grupları içeren sübstitüentlerinden etkilenir ve bu triplet hal kuantum verimini artırır.



Şekil 3.3: Antrakinon Bileşiği.

3.2.2. Perilenkinon Bileşikleri

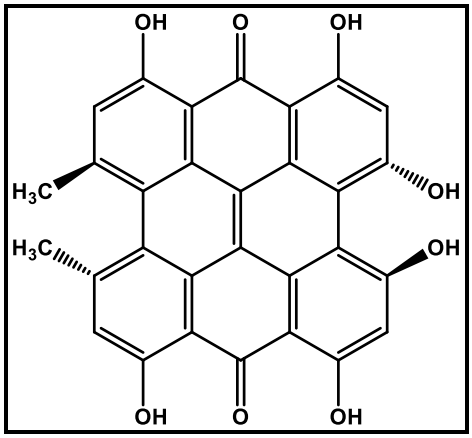
Mantarlar perilenkinon bileşiklerinin (Şekil 3.4) en zengin kaynağı olarak bilinseler de, toprak ve böceklerden de edilde edilebilmektedirler. Görünür bölgede üç tane absorpsiyon bandına ve floresans spektrumunda bir ana band ve bir de omuz bandı olarak iki adet banda sahiptir. Porfirinlerle kıyaslandığında singlet oksijen üretiminin çok etkili olduğu bilinmektedir.



Şekil 3.4: Perilenkinon Bileşiği.

3.2.3. Hiperisin Bileşikleri

Hiperisinler (Şekil 3.5) yaklaşık elli yıldır fotosensitizer olarak bilinmektedirler. Fakat bu bileşiklerin antikanser ve antivirüs özellikleri henüz incelenmeye başlanmıştır.

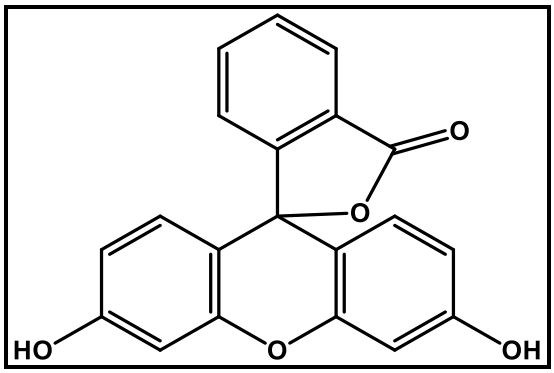


Şekil 3.5: Hiperisin Bileşiği.

3.2.4. Ksanten Bileşikleri

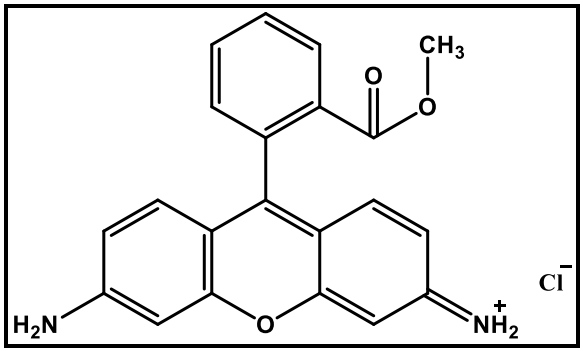
Ksanten bileşikleri, difenilmetan türevleri (pironinler) ve trifenilmetan türevleri (ftalein) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Floresein (hidroksil grup), rodamin (amino grup) ve bu iki çift (hidroksil ve amino grupları) ftaleinler arasındadır. Floresein ve rodamin bileşikleri, fotosensitizer olarak biyolojik boyalar arasına girmektedirler.

Floresein (Şekil 3.6) bileşiklerinin ve bunun türevleri olan Rose Bengal, eosin ve eritrosin bileşiklerinin, spektral, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri (özellikle singlet oksijen üretimi) çok fazla olarak çalışılmıştır. Floresein ve özellikle Rose Bengal bileşiğinin, mikroorganizmaların fotoinaktivasyonu üzerine oldukça fazla çalışma yapılmıştır.



Şekil 3.6: Floresein Bileşiği.

Rodaminler (Şekil 3.7) ise, fotosensitizer olarak kullanılan lazer boyaları olarak bilinmektedirler. Rodamin 123'ün en önemli özelliği 500 nm'de güçlü absorpsiyon yapması ve 475 nm'de verdiği omuz bandıdır. Azami floresans emisyonu belirgin floresans kuantum vermiyle birlikte 530 nm'dedir ve fototoksik etkisi ise değişkendir. Rodamin 123 bileşiği pozitif iyonlarla taşınan lipofilik bir moleküldür ve canlı hücrelerin mitokondrisinde birikmesi beklenir.



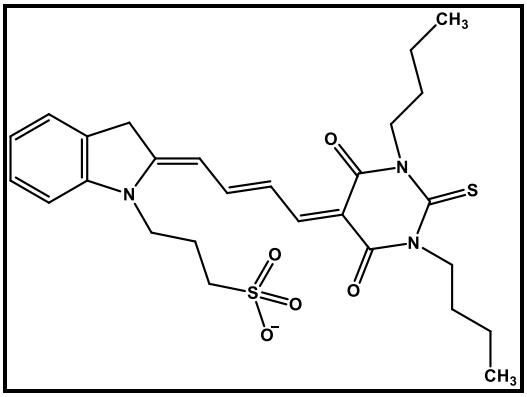
Şekil 3.7: Rodamin Bileşiği.

3.2.5. Siyanin Bileşikleri

Siyanin bileşiklerinden 1970'lerin ortalarından beri, fototerapetik ve diagnostik ajan olarak bahsedilmektedir. Kanser hücrelerine karşı olan etkinliği, onun PDT'deki aktivitesini açıklamaktadır.

Merosiyanin 540 bileşiği (Şekil 3.8), siyanin bileşikleri arasındadır. Farklı türlerde normal hücrelere ve virüslere olan benzerliği ile seçimli fototoksisite özelliği Merosiyanin 540 bileşiğinin, lösemi ve lenf kanserinde kullanılabilmesini sağlar. Fototoksisitesi, HPD gibi diğer ajanlarla kıyaslandığında oldukça önemli konuma

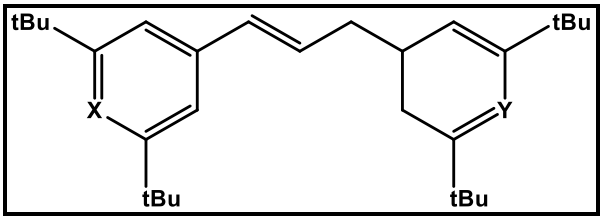
gelmiştir, fakat düşük dalga boyunda absorpsiyon yapması onun yüzeysel tümörlerde etkin olmasına olanak vermektedir.



Şekil 3.8: Merosiyanin 540 Bileşiği.

PDT'de kullanılan çoğu siyanin bileşikleri Merosiyanin 540'ın tersi olarak, hücre zarına kolayca nüfuz edebilmektedir. Kriptosiyaninler yüksek tümör seçiciliği, yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapması, karanlıkta toksik olmaması, düşük fotosensitivite gibi özellikleri sayesinde ilgi çekici fotosensitizerler arasındandır.

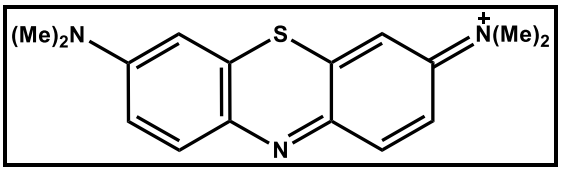
Kalkojen pirilyum boyası (Şekil 3.9), hem karanlıkta hem de ışık varlığında mitokondi hasarına sebep olmaktadır. Fotokimyasal kararsızlığına ve karanlıkta da önemli derecedeki toksisitesine rağmen, tümör seçiciliği olması PDT'de bir avantaj sağlamaktadır.



Şekil 3.9: Kalkojenpirilyum Bileşiği(X veya Y=O, Se, Te).

3.2.6. Diğer Katyonik Boyalar

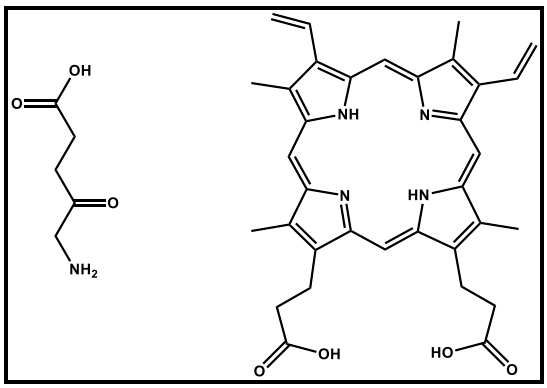
Fenonaksin, fenotiyazin (metilen mavisi) (Şekil 3.10), akridin turuncusu gibi bazı boyalar da fotosensitizer olarak kullanılmaktadır. Tiyazin boyaları ve akridinler, antiviral PDT'de kullanılan ilk ajandırlar.



Şekil 3.10: Metilen Mavisi.

3.2.7. 1,5- Aminolevunilik Asit (ALA)

5-Aminolevunilik asit, Kanada'da Quenn's Üniversitesi tarafından orjinal olarak geliştirilmiş olup, lisansı da DUSA ve Schering Plough'a aittir. ALA aslında tamamen fotosensitizer değildir fakat protoporfirin IX'un içinde enzimatik olarak dönüştürülmüş bir ön ilaçtır (Şekil 3.11).



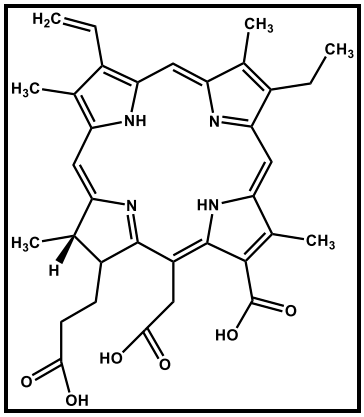
Şekil 3.11: ALA (Soldaki) ve PPIX (Sağdaki).

ALA hidrofilik moleküldür ve bu sebeple tam olarak cilde, hücre zarına ve diğer biyolojik bariyerlere nüfuz edemez [Peng et al., 1997], [Uehlinger et al., 2000]. Protoporfirin IX 630 nm'de güçlü absorpsiyon bandı verirken, ALA, dermatolojide cilt kanseri hücrelerinde tümör tedavisi için başarılıdır [Szeimies et al., 1996], [Stummer et al., 1998]. Topikal uygulamasında ise, kozmetik sonuçlarına göre mükemmel bir şekilde iyileştirici özelliği gözlenmiştir.

3.2.8. Klorin, Klorin e6 ve Türevleri

Porfirinlerin tam tersi, klorinler kırmızı ışığı absorplayarak 640 ile 700 nm arasında güçlü bir absorpsiyon bandı verir [Spikes, 1990]. Klorin bileşikleri, kloroformdan, ya bazı kimyasal reaksiyonlar ya da kloroformun modifikasyonu sonucu elde edilebilirler.

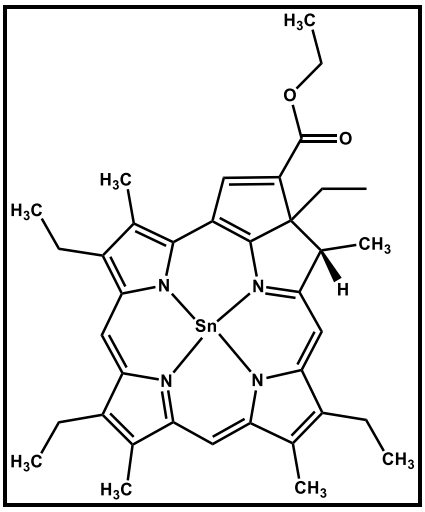
Klorinlere bir örnek de, klorofil a'nın modifikasyonu sonucu elde edilen bazen fitoklorin olarak da adlandırılan klorin e6 (Şekil 3.12)'dır. Bu hidrofilik sensitizer, fosfat tamponu solüsyonu (pH 7.4) içinde monomeriktir ve 402 nm'de güçlü bir Soret bandı ile 654 nm'de güçlü bir kırmızı band sergiler [Roder and Wabnitz, 1987]. Klorin e6 lizozomlar içerisinde yerleşir ve ışınlama sonrası hasara neden olur. Klorin e6 (Ce6) türevleri ise, diaspartil Ce6, mono-L-aspartil klorin e6, monoseril Ce6 ve diğer aminoasit türevleridir. Bunlar daha lipofilik, tümörler tarafından daha iyi muhafaza edilir ve böylece Ce6 ajanının kendisinden daha iyi bir tümör hasarına sebep olur [Molpus et al., 2000], [Del Governatore et al., 2000].



Şekil 3.12: Klorin e6 Bileşiği.

3.2.9. Purpurinler

Purpurinler 630 ile 700 nm arasında yüksek absorpsiyon bandı verirler [Spikes, 1990]. Purpurinler hem metalsiz hem de gümüş, nikel, kalay ve çinko gibi metallerle kompleks yaparak bulunabilmektedirler. Sadece, kalay (Sn) ve çinko (Zn) gibi metallerle etkilidirler. Bu kategoriyi en iyi temsil edilen ajan, Miravant Medicak Technology tarafından onkolojik, oftalmolojik ve ürolojik belirtilerde kullanılmak üzere geliştirilen Purlitin $SnEt_2$ Fotopoint, PNU-167524 (Kalay etinpurpurin diklorit)'tir (Şekil 3.13).

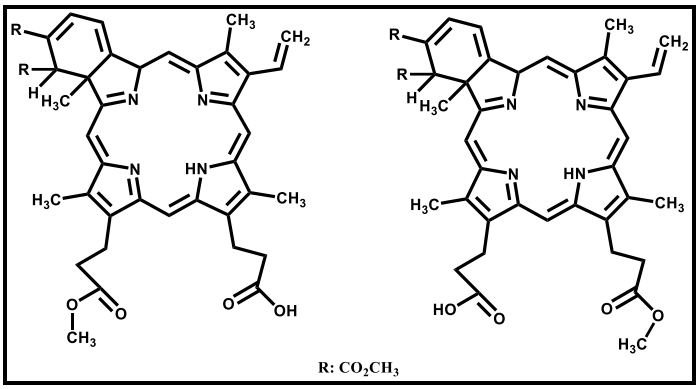


Şekil 3.13: Purlitin $SnEt_2$ Bileşiği.

3.2.10. Benzoporfirin Türevleri

Verteporfin (Visudyne®), protoporfirinlerden sentezlenmektedir. Monoasit veya diasit olarak bulunabilir fakat monoasit türevi daha aktiftir (Şekil 3.14) [Pass, 1993]. Lipofilik olma özelliği yüzünden hücre zarına girişi kolaydır [Kessel, 1989]. En önemli avantajı ise 690 nm'de güçlü absorpsiyon bandı vermeleridir ki bu durum ışığın dokuya nüfuz etmesini kolaylaştırır.

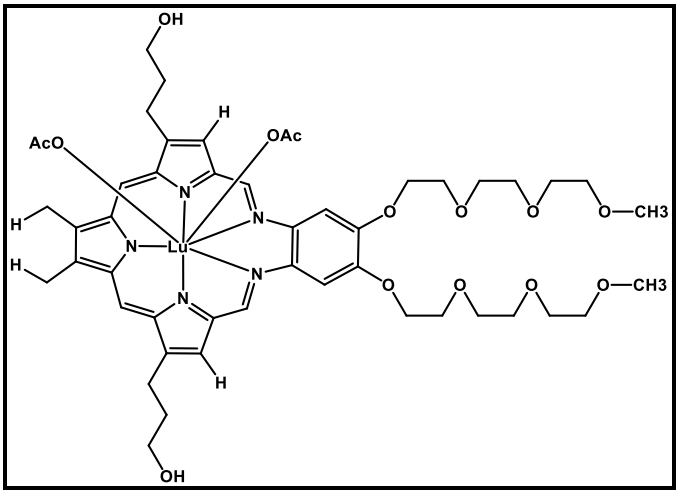
Benzo porfirin monoasit-A, ester gruplarının pozisyonunun farklanmasıyla oluşan iki izomer halinde bulunur ve bu izomerlerin fotosensitizer olarak çok az farklılığı vardır [Richter et al., 1992].



Şekil 3.14: Benzoporfirin Türevleri (Verteporfin ya da Visudyne®).

3.2.11. Teksapirinler

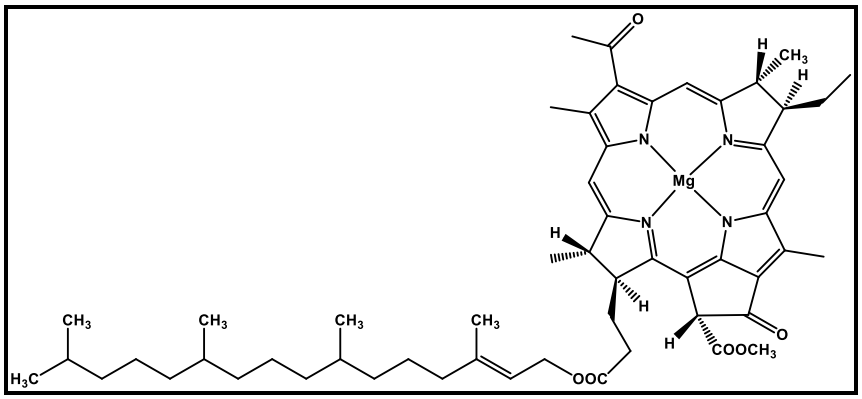
Teksapirinler (Şekil 3.15), suda çözünebilen, tümör seçiciliği olan fakat dolaşım tarafından hızla temizlenebilen, kırmızı ışığın dokuda derinlere nüfuz edebildiği sentetik porfirinlerdir. [Kostenich et al., 1997], [Yuen et al., 1997]. Bu yeni fotosensitizerler, Pharmacyclics tarafından geliştirilmiştir ve 732 nm'deki ışığı absorplayabilmektedir [Young et al., 1996].



Şekil 3.15: Lu-Teksapirin Bileşiği.

3.2.12. Bakteriyoklorofil a Türevleri

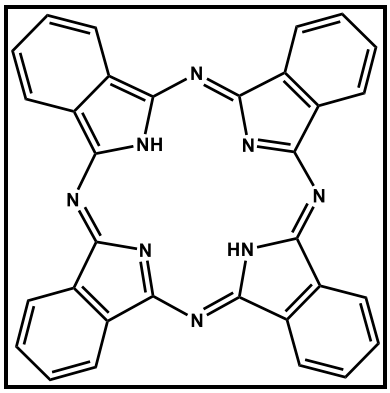
Bakteriyoklorofil a bileşiği (Şekil 3.16), 780 nm'de absorpsiyon bandı veren bir doğal pigmenttir. Bu dalga boyunda, ışığın derine nüfuz etmesi, fotofrinin 630 nm'deki dalgaboyundakinden 3 kat daha fazladır [Amato, 1993], [Doiron, 1984].



Şekil 3.16: Bakteriyoklorofil a Bileşiği.

3.2.13. Fotosensitizer Olarak Kullanılan Ftalosiyaninler

Ftalosiyaninler, günümüze kadar bir çok uygulama alanı bulmuş bileşiklerdir. Bu bileşikler, dört pirol halkasının azot atomlarıyla birleşmesinden oluşan ve ek olarak da benzo halkaları içeren sentetik porfirin türevleridir (Şekil 3.17). Sentetik modifikasyonları sayesinde, yüksek absorpsiyon dalga boyu (670-700 nm) ve yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahiptirler. Bazı ftalosiyaninler, çok güçlü fotosensitizer özellik gösterirler [Rovers et al., 2000]. Hemoglobin ve klorin a yapısına çok benzediği için biyolojik uygulamalarda kullanılma özelliğine sahiptirler.



Şekil 3.17: Ftalosiyanin Bileşiği.

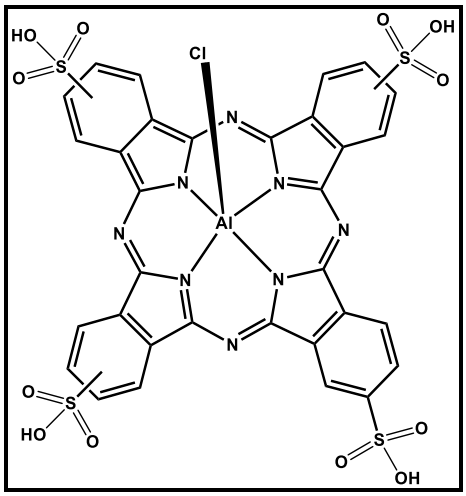
Klinik olarak kullanılan porfirinlerle karşılaştırıldığında, daha yüksek dalga boyunda ışık absorpsiyonlarından dolayı vücut içerisinde daha derine nüfuz etme özelliği göstermektedirler. Ftalosiyaninler çeşitli metallerle kompleksler oluşturduklarında kararlı yapıdadırlar ve fotofiziksel özellikleri merkez metal iyonunun türü ile değişiklik göstermektedir. Zn^{2+}, Al^{3+} ve Ga^{3+} gibi diyamanyetik yapıdaki metallerle kompleks yapan ftalosiyaninler paramanyetik yapıdakilerle kıyaslandığında, daha yüksek triplet kuantum verimine ve triplet yarı ömrüne sahiptirler. Fotodinamik etki, triplet haldeki fotosensitizer ile alt tabakadaki radikaller arasında enerji ya da elektron transferinden dolayı oluşmaktadır (Tip I). Fakat Tip II fotooksidasyonu, triplet haldeki fotosensitizer ile singlet oksijen veren moleküler oksijenini içermektedir. Zn, Al ve Ga gibi çeşitli metalli ftalosiyaninlerin singlet oksijen üretimi oldukça yüksektir [van Lier and Spikes, 1989]. Ftalosiyaninler genellikle iyi fotokimyasal kararlılık gösterirler [Rosenthal, 1991].

Sübstitüe olmayan ftalosiyaninler suda çözünür değildirler ve bu nedenle makrosiklik halkaya veya merkez metal iyonuna çeşitli grupların sübstitüsyonu bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerini etkiler.

Suda çözünür ftalosiyaninler, fizyolojik çözücülerde bile düşük konsantrasyonlarda (dimerizasyon oranı 10^5-10^8 M^{-1}) agregasyon yapar. Fakat lipofilik ortamda, deterjan veya organik solventler varlığında monomerleşirler. Sadece monomerik ftalosiyaninler fotoaktivite gösterdiği için bu özellikleri gösteren ftalosiyaninler biyolojik uygulamalar için önemlidir [Spikes, 1986].

3.2.13.1. Fotosens

$AlPcS_4$, fotosens (Şekil 3.18), 676 nm'de güçlü absorpsiyon pikine sahip olan, singlet oksijen kuantum verimi 0.38 olan, ilk olarak Rusya'da cilt, ağız, dudak, mide ve göğüs kanserinde kullanılan klinik olarak uygulamaya sahip ftalosiyanin bileşiklerindendir. Sülfonlanmış alüminyum ftalosiyaninlerin bir karışımıdır [Zimcik et al., 2008]. Fakat fotosens hastalara uygulandığında, bir kaç haftalığına ciltte ışığa karşı duyarlılık yaratmaktadır.

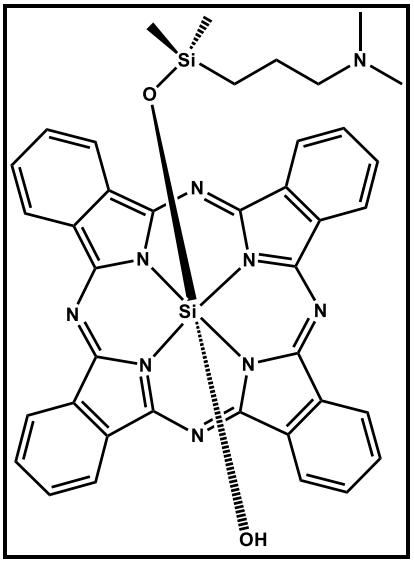


Şekil 3.18: Fotosens Bileşiği.

3.2.13.2. Pc4 Bileşiği

Pc4 bileşiği (Şekil 3.19), bir silikon (IV) ftalosiyanin türevi olup, 675 nm'de kuvvetli bir absorpsiyon bandına sahiptir. İlk olarak, Case Western Reverse Üniversitesindeki araştırıcılar tarafından keşfedilmiş ve geliştirilmiştir [He et al., 1997]. Yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapması dokuda daha derinlere nüfuz etme

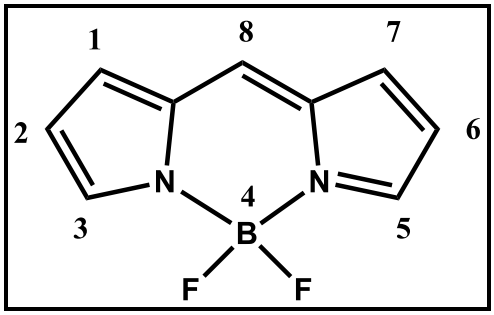
özelliği kazandırır. Yüksek molar ekstinksiyon katsayısına sahiptir ($\varepsilon = 2 \times 10^5$) ve bu özelliği onun dokuda daha derinlerde bile ışığı çok iyi absorplayacağını göstermektedir. Pc4'ün, fotofrin gibi önilaç olmaması, hastalarda kuluçka süresini azaltır. Fare ve insan hücreleri olarak lenfoid hücreleri kullanılarak yapılan deneylerde, kanser hücrelerini apoptoz ile öldürdüğü gözlenmiştir [Ahmad et al., 2000], [Ke MS et al., 2008]. Hayvan hücrelerinde yapılan *in vivo* çalışmalarında ise, tümörleri azalttığı ya da ortadan kaldırdığını gözlemlenmiştir [Colussi et al., 1999]. Kemirgenler üzerinde yapılan güvenlik testleri ise Amerikan Gıda and İlaç Acentası (FDA) tarafından onaylanıp endişe duyulacak bir durum olmadığını belirtilmiştir.



Şekil 3.19: Pc4 Bileşiği.

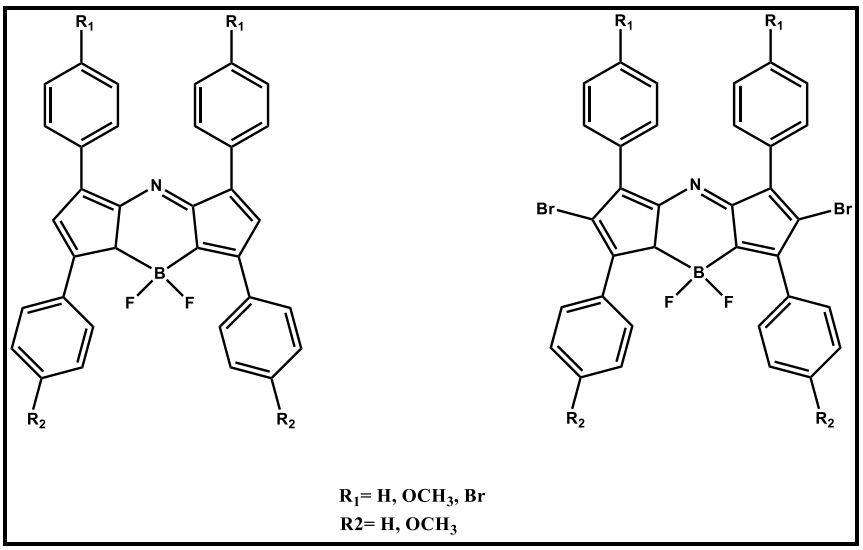
3.2.14. BODIPY (Bor dipirometen) Bileşikleri

BODIPY bileşikleri (Şekil 3.20) ilk olarak Treibs ve Kreuzer tarafından 1968 yılında keşfedilmiştir [Treibs and Kreuzer, 1968]. Son yıllarda bir çok BODIPY türevi sentezlenmiştir. Bu bileşikler, yüksek floresans kuantum verimine, dar emisyon bandına, termal ve foto kararlılığa, yüksek çözünürlüğe sahiptirler. BODIPY bileşikleri, ilk olarak floresans özellikleri ve optik özellikleri ile keşfedilmişlerdir, fakat günümüzde umut verici fotosensitizerler olarak görülmektedirler.



Şekil 3.20: BODIPY Bileşiğinin Yapısı ve Numaralandırılması.

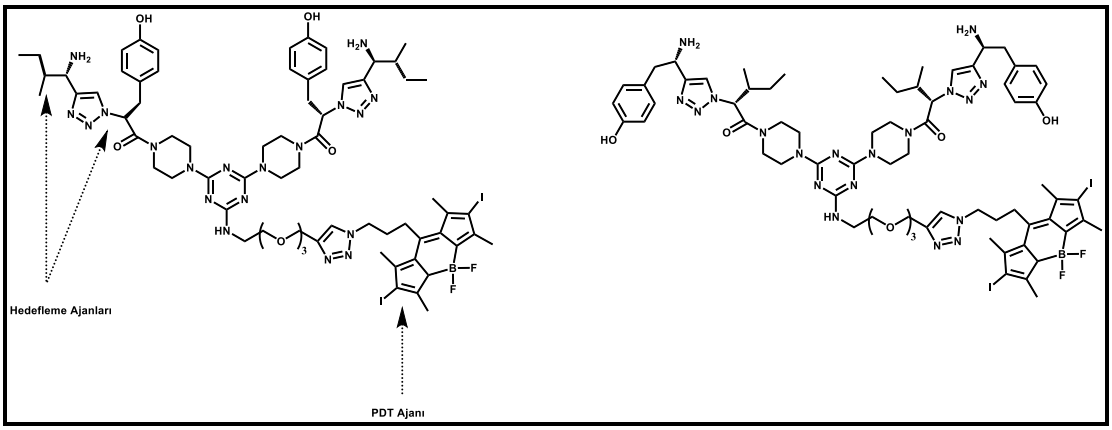
O'Shea ve çalışma arkadaşları, değişik azaboradiazaindasen bileşiklerini (Şekil 3.21) 2004 yılında fotodinamik terapide kullanılmak üzere sentezlenmişlerdir [O'Shea et al., 2004]. Sentezledikleri bileşiklerin absorpsiyonlarını 650-700 nm arasında gözlemlemişlerdir ve bu dalga boyu aralığı PDT için oldukça uygun bir aralıktır. Daha sonra, bu BODIPY türevlerini rahimağzı kanseri hücresi olan HeLa hücreleri üzerinde test etmişler ve karanlıkta toksik olmadıklarını, ancak ışık uygulandığında yüksek derecede kanser hücrelerini öldürdüklerini gözlemlemişlerdir.



Şekil 3.21: Fotodinamik Terapi için Sentezlenen Aza-BODIPY Türevleri.

Farklı olarak Burgess ve Kamkaev, hücre içindeki TrkC hücresine spesifik olan bir grup ile sübstitüe edilmiş BODIPY bileşiğini sentezleyerek PDT'de çift hedefleme yöntemini uyguladılar [Burgess and Kamkaev, 2013]. PDT ajanı olarak hücre içine kolayca girebilecek ve düşük molekül ağırlığına sahip BODIPY bileşiğini, hedefleme ajanı olarak da sitotoksik olmayan, TrkC hücrelerine özel bir grubu (IYIY ve YIYI diye adlandırdıkları) kullanarak ilk kez hedefleme ajanı kullanılan BODIPY bileşiğini

PDT‘de kullanılmak üzere sentezlemiş oldular. Şekilde görülen (Şekil 3.22) ilk bileşik yüksek fototoksisiteye sahip olup, hücre içinde lizozoma yerleşmiş olarak bulunmuştur. Hedefleme grubu içermeyen ikinci bileşik ise birinciye göre daha az sitotoksik bulunmuştur. Farelerde yapılan deneylerde ise, ilk bileşik (100 mg/kg) uygulandığında 12 gün boyunca toksik olmadığı gözlenmiş.



Şekil 3.22: Çift Hedeflemeye Sahip BODIPY Bileşiği.

3.3. Fotosensitizerlerin Özellikleri

Fotosensitizerin seçimi ve terapetik etkisi, onun temel ve uyarılmış haldeki fizikokimyasal özelliklerine, farmakokinetik ve farmakodinamik davranışlarına, hücre içindeki fotoaktivitesine bağlıdır [Ali and van Lier., 1999], [Nyman and Hynninen, 2004].

İdeal fotosensitizerlerin özellikleri aşağıda listelenmiştir:

i) Kimyasal olarak saf olmalı ve kolayca sentezlenebilir özellikte olmalıdır.
ii) Kanser hücrelerinin etkili bir şekilde öldürülebilmesi için yüksek singlet oksijen oluşturabilme yeteneğine, kuantum verimine ve yarı ömrüne sahip olmalıdır.
iii) Uzun dalga (700-900 nm) boyunda (kırmızı), güçlü absorpsiyona ve yüksek ekstinksiyon katsayısına (ε) sahip olmalıdır. Yüksek dalga boylarında, ışık dokuya daha fazla nüfuz edebilme özelliğine sahip olmaktadır. Güneş ışığına duyarlı olmaması için, 400-600 nm aralığında absorpsiyon yapmamalıdır.
iv) Yüksek triplet hal kuantum verimine ve uzun triplet yarı ömrüne sahip olabilmesi ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilmesi için fotokimyasal reaktivitesi oldukça iyi olmalıdır. Fotosensitizerin triplet enerjisi 94 kj/mol’den

(1270 nm) daha düşükse, triplet haldeki fotosensitizerden enerjisini temel haldeki oksijene aktaramaz ve böylece singlet oksijen üretimi olmaz.

v) Karanlıkta toksik olmamalı veya toksisitesi minimum olmalı, sadece ışık varlığında sitotoksititesi olmalıdır.

vi) Hedef dokuya kolayca ulaşabilmelidir.

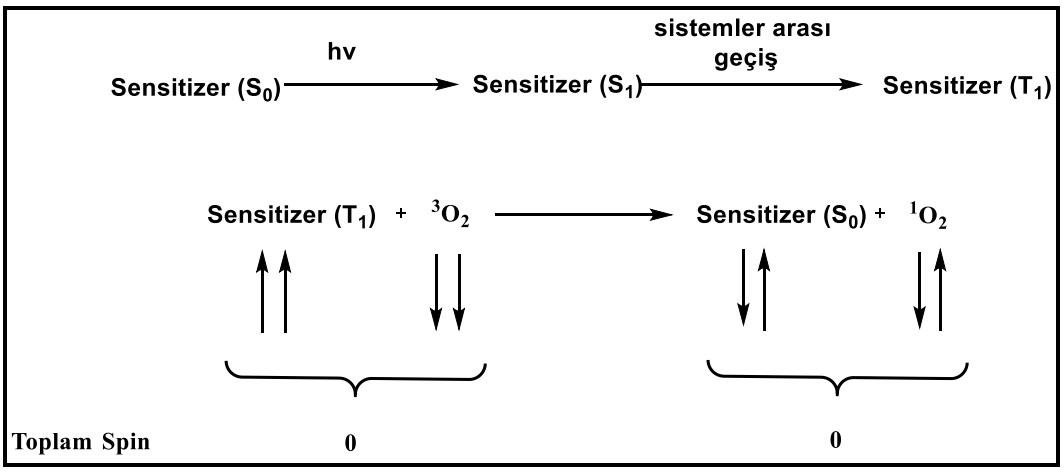
vii) Vücut tarafından kolayca atılabilmeli, bu da düşük sistemik toksisiteye sebep olmaktadır.

viii) Sonuç olarak; kolayca sentezlenebilmeli, kararlı olmalı ve vücut sıvısında da çözünebilmelidir.

3.4. Fotosensitizerlerin Fotokimyasal Özellikleri

3.4.1. Singlet Oksijen Üretimi ve Kuantum Verimi

Singlet oksijen üretimi için en önemli yol, fotodinamik terapide kullanılmak üzere olan uygun fotosensitizerden elektronik uyarılma yoluyla enerji transferidir (Şekil 3.23). Süreç aşağıda açıklanmıştır:



Şekil 3.23: Singlet Oksijen Üretimi.

Triplet haldeki elektronun enerjisi, 94 kj.mol^{-1}'den yüksek olmalıdır ki singlet oksijenin enerjisi temel halden daha yüksek olabilsin.

Singlet oksijenin sönümü iki şekilde olur:

i) Fiziksel Sönümleme:

$$^{1}O_2 + A \rightarrow {}^{kp3}O_2 + A \qquad (3.1.)$$

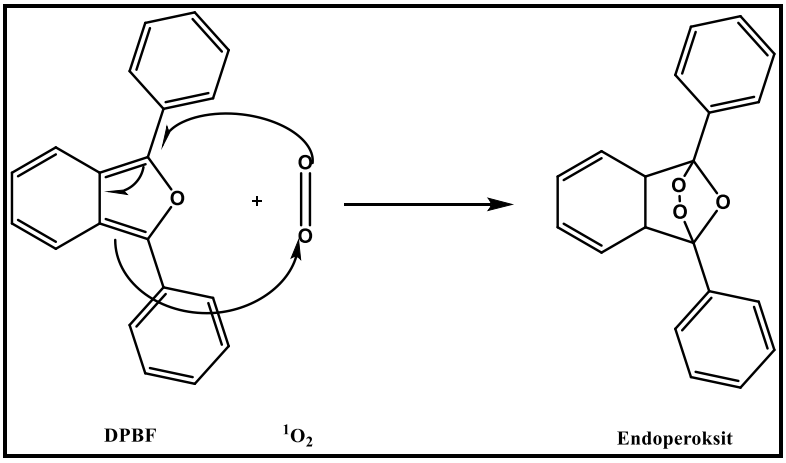
şeklindedir ve bu etkileşim, oksijen tüketimi olmaksızın veya ürün oluşumu olmaksızın singlet oksijeni etkisizleştirir. Bu olay ya söndürücünün elektronik olarak uyarılmasıyla (bimoleküler) ya da çözücünün titreşimsel olarak etkisizleştirilmesiyle (monomoleküler) oluşmaktadır.

ii) Kimyasal Sönümleme:

$$^{1}O_2 + A \rightarrow kcp \qquad (3.2)$$

şeklindedir ve söndürücü ajanla singlet oksijenin reaksiyona girmesiyle yeni bir ürün oluşur.

Singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanırken, kimyasal sönümleme uygulanır ve bunun için quencher (söndürücü) adı verilen bazı bileşikler kullanılır. Bunlar, 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF), tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat (ADMA), tiyol, keroten, askorbat ve histidin bileşikleridir. Kullanılacak söndürücü, fotosensitizerin yapısına ve kullanılacak çözücüye göre belirlenmektedir. DPBF molekülünün singlet oksijen ile olan reaksiyonu aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3.24):



Şekil 3.24: DPBF Bileşiğine Singlet Oksijenin Katılma Reaksiyonu.

Fotosensitizerlerin singlet oksijen üretimi için gerekli olan fotokimyasal özellikleri, Φ_Δ ile gösterilen singlet oksijen kuantum verimi ile belirlenir ve bu verim standart bir madde seçilerek hem bu madde hem de fotosensitizer ile söndürücünün spektral özellikleri karşılaştırılarak belirlenir. Standart madde ise numunenin spektral özelliklerine uygun yani dalgaboyuna uygun bir bölgede absorpsiyon yapan bir madde olmalıdır. Ftalosiyaninlerde standart olarak genellikle sübstitüe olmayan ZnPc kullanılır. Sübstitüe olmamış ZnPc standart olarak kullanılıp, aşağıdaki formül (3.1) kullanılarak fotosensitizerlerin singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanır:

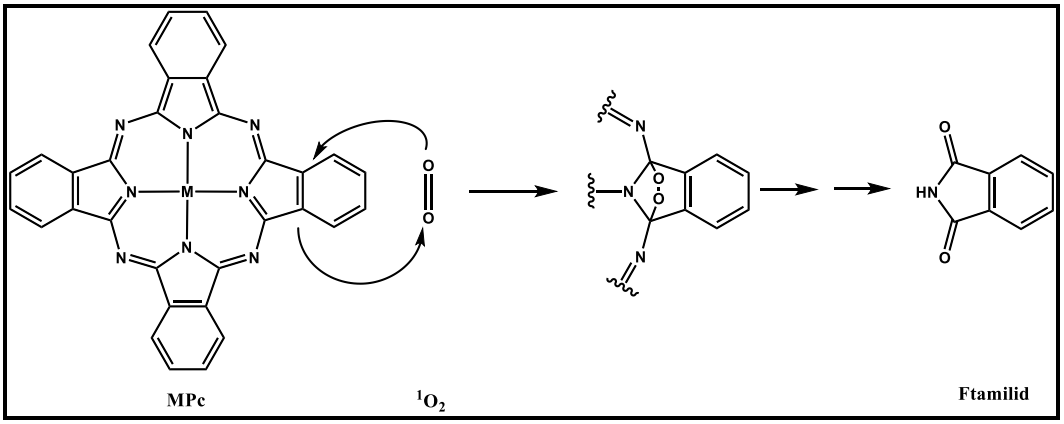
$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{std} \frac{R.I_{abs}^{std}}{R^{std}.I_{abs}} \tag{3.3}$$

Bu formülde;

- Φ_Δ: Numunenin singlet oksijen kuantum verimi,
- Φ_Δ^{std}: Standardın singlet oksijen kuantum verimi,
- R: DPBF bileşiğinin numune varlığında, ışıkla uyarıldıktan sonraki absorbansının değişimi,
- R^{std}: DPBF bileşiğinin standart varlığında, ışıkla uyarıldıktan sonraki absorbansının değişimi,
- I_{abs}: Numunenin absorpladığı ışığın miktarı,
- I_{abs}^{std}: Standardın absorpladığı ışığın miktarı.

3.4.2. Fotobozunma Kuantum Verimi

Fotobozunma fotokimyasal bir olaydır. Absorplanan ışık yani enerji, moleküllerin depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi ayrılma reaksiyonlarına neden olmaktadır. Ftalosiyaninlerin ışıkla bozunmaları sırasında singlet oksijen, ftalosiyanin halkasına katılarak depolimerizasyona uğrar ve ayrılma reaksiyonları gerçekleşir. Bu tepkime Diels-Alder tepkimesidir ve ftalosiyanin halkası dien, singlet oksijen ise dienofil gibi davranmaktadır. Şekil 3.25'te bu ayrılma reaksiyonu gösterilmiştir:



Şekil 3.25: Ftalosiyanin Bileşiğinin Singlet Oksijen ile Verdiği Bozunma Reaksiyonu.

Fotobozunma kuantum verimi Φ_d ile gösterilir ve bir kuantum enerji biriminin (bir kuantumun enerjisi h.ν çarpımına eşittir) bozunmaya uğrattığı moleküllerin sayısıdır. Yani molekülün ışığa karşı gösterdiği dayanıklılıktır. Fotobozunma kuantum verimi numunenin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimden yararlanılarak hesaplanır. Örneğin ftalosiyaninler ışıkla bozunduğu zaman Q bandlarında azalma gözlenir ve azalmanın zamana karşı grafiğinin eğiminden yararlanılarak fotobozunma kuantum verimi hesaplanabilir. Fotosensitizerlerin fotobozunma kuantum verimleri aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır:

$$\Phi_d = \frac{(C - C_0)\, V.N_A}{I_{abs} St} \tag{3.4}$$

Formülde;

- Φ_d: Numunenin fotobozunma kuantum verimi,
- C_0: Numunenin ışık uygulanmadan önceki konsantrasyonu,
- C_t: Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu,
- V: Kullanılan hacim,
- N_A: Avogadro sabiti,
- t: Işınlama zamanı,
- S: Işınlama için kullanılan UV küvetinin hacmi,
- I_{abs}: Kullanılan ışığın gücü.

3.5. Fotosensitizerlerin Fotofiziksel Özellikleri

3.5.1. Floresans Kuantum Verimi (Φ_F) ve Ömrü (τ_F)

Uyarılmış haldeki fotosensitizer (S_1), Jablonski diyagramında da açıklanıldığı gibi fotokimyasal olaylar dışında floresans ve fosforesans gibi ışınlar yayımlayarak da temel hale (S_0) dönebilmektedir. Uyarılmış singlet halden (S_1), temel hale dönme (S_0) olayı floresans, uyarılmış triplet halden (T_1) temel hale dönme (S_0) olayı da fosforesans olarak isimlendirilir. Uyarılmış triplet halden temel hale dönme ($T_1 \rightarrow S_0$) olayı yasaklı geçiştir, uyarılmış singlet halden temel hale dönme ($S_1 \rightarrow S_0$) izinli geçiştir. Birlikte yürüyen bu olaylardan birinin hızının absorplanan ışık şiddetine oranı o olay için kuantum verimi olarak tanımlanmıştır.

Sübstitüe olmamış ZnPc standart olarak alınarak floresans kuantum verimi aşağıdaki formülde verildiği gibi hesaplanır:

$$\Phi_F = \Phi_F^{std} \frac{F.A_{std.}\ \eta^2}{F_{std}.A.\ \eta_{std}^2} \tag{3.5}$$

Formülde;

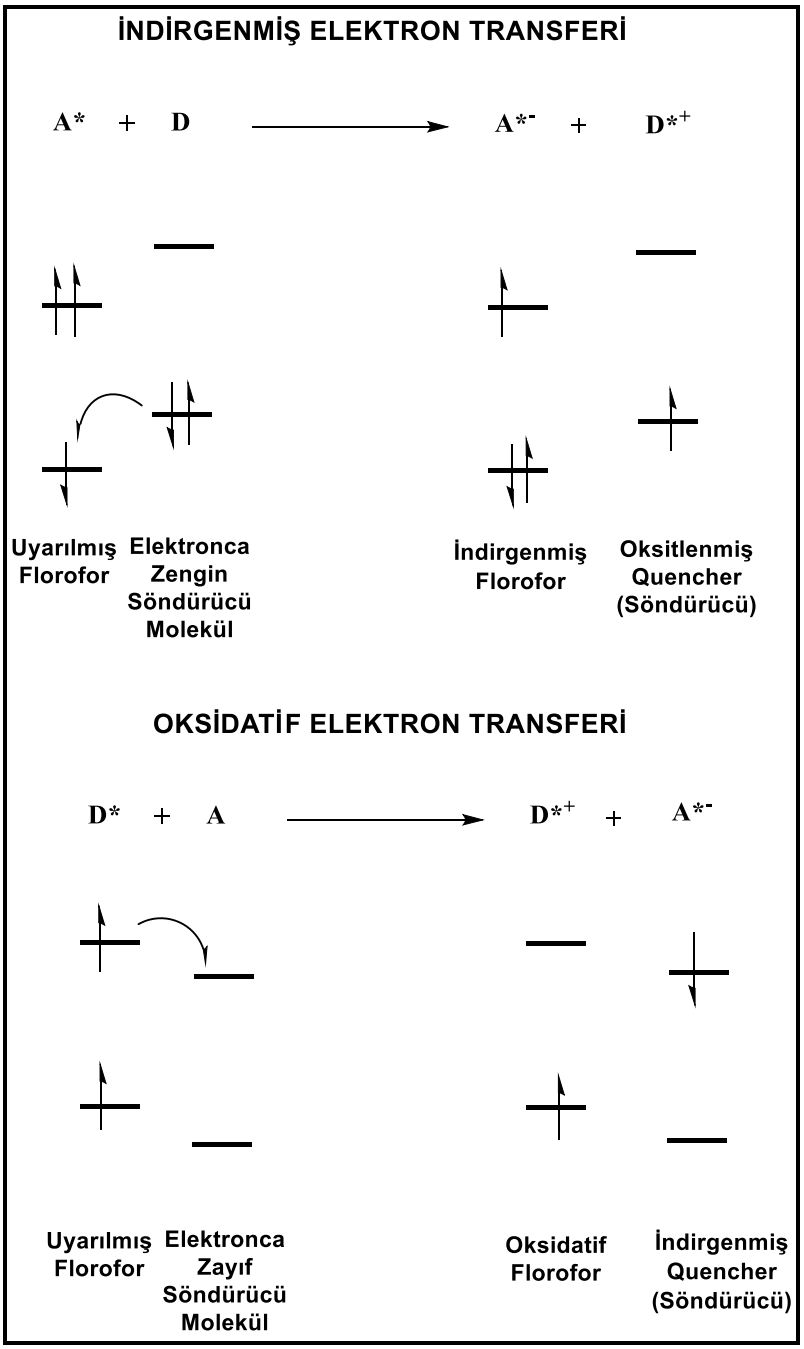
- Φ_F: Numunenin floresans kuantum verimi,
- Φ_F^{std}: Standardın floresans kuantum verimi,
- F: Numunenin floresan emisyon eğrisinin altında kalan alan,
- F_{std}: Standardın floresan emisyon eğrisinin altında kalan alan,
- A: Numunenin absorbansı,
- A_{std}: Standardın absorbansı,
- η: Numunenin çözündüğü çözücünün refraktif indisi,
- η_{std}: Standardın çözündüğü çözücünün refraktif indisi.

Uyarılmış bir molekülün yarı ömrü (lifetime, τ), başlangıç konsatrasyonunun 1/e değerine düşmesi için gereken zamandır. Moleküllerin floresans ömürleri, zaman taramalı NANOLED'e ve R928 PMT detektörüne sahip tek foton sayımı (TCSPC) methodu kullanan FLUOROLOG-3 spektroflorometre (Horiba JobinYvon, Edison, NJ) kullanılarak hesaplanmıştır.

3.5.2. Fotoindüklenmiş Elektron Transferi (PET)

Fotoindüklenmiş elektron transferi, ışıkla aktive olabilecek moleküllerin ışıkla etkileştiğinde meydana getirmiş olduğu bir elektron transferidir [Vlcek, 2002]. Bu elektron transferi fotokimyasal olaylarda ve yük transferine dayalı güneş enerjisini dönüştüren yapay cihazlarda oldukça önemlidir. Bu elektron transfer prosesi; katyon, anyon veya nötral moleküller gibi analitlere duyarlı floresan sensörlerde kullanılmaktadır. PET stratejisiyle floresans sinyali için bileşenlerin önemli fonksiyonlarının her birinin performansı, süpramoleküler yapı tarafından tanınır. Emisyon ve eksitasyon floroforun görevi olup, elektron alıcı grubun ise kompleks oluşturma ya da kompleks bozma gibi görevi vardır.

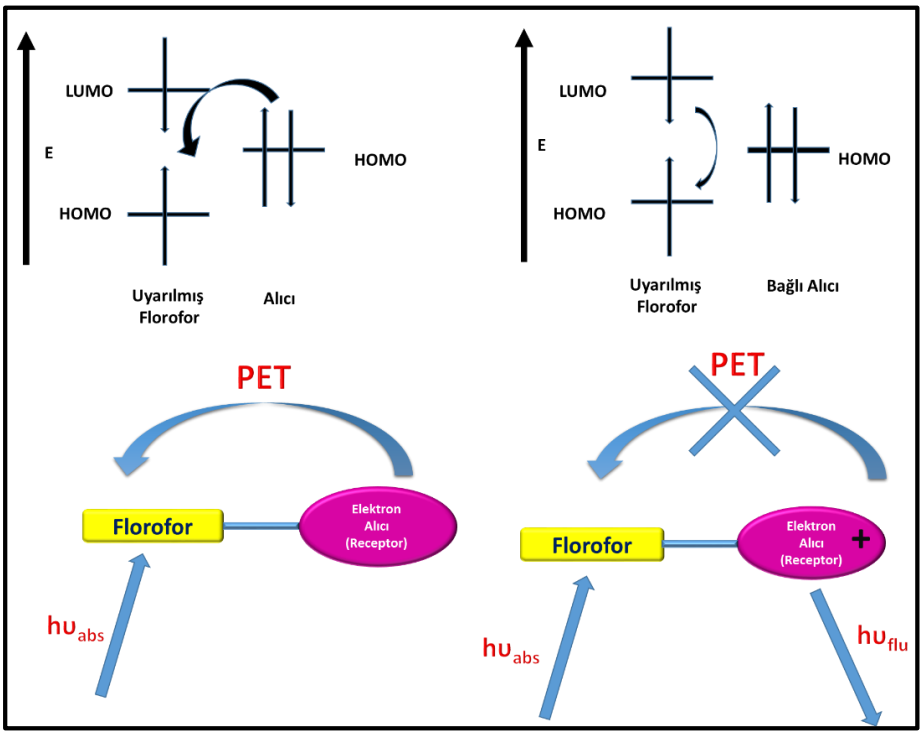
Fotoindüklenmiş elektron transferi genellikle floresansın sönümlenmesine yol açar. PET olması durumunda, uyarılmış florofor elektron alıcı veya verici olarak görev yapabilir [Kavarnos, 1993]. Uyarılmış durumda elektron transferinin yönü oksidasyon ve redüksiyon potansiyeli ile hesaplanabilir. Molekülde elektron verici olarak görev yapan birim, elektron alıcı birimi elektron ile donatılır. PET teriminden bahsedildiğinde, molekülün uyarılmış haldeki herhangi biriminin elektron alıcı veya verici olduğu kesin değildir. Bu resonans enerji transferinden (RET) tamamen farklıdır ve RET'de donör her zaman florofordur [Kavarnos, 1993]. PET'in yapısı birçok örnekle açıklanabilir. En çok rastlanan durum ise floroforun elektron alıcı olarak görev yaptığı durumdur [Kumbhakar et al., 2004]. PET sönümlemesine, uyarılmış olan florofordan söndürücü ajana doğru gerçekleşen elektron transferi sebep olur (Şekil 3.26).



Şekil 3.26: Oksidatif ve İndirgenmiş PET'in Moleküler Enerji Diyagramları.

Şekil 3.27'de PET mekanizmasının analit tarafından floroiyonoforda kontrol edilebildiğini göstermektedir. Floroforun uyarılmasıyla, dolu ve yüksek enerjili olan HOMO'dan düşük boş moleküler orbital olan LUMO'ya bir elektron transferi olur. Böylece, elektron verici (elektronca zengin) gruptan, florofora doğru bir elektron transferi olur ve uyarılmış haldeki yüksek enerjili orbitaldeki elektron temel hale dönmek isteyeceği için diğer grubun HOMO'suna transfer olarak böylece PET meydana gelmiş olur ve sonuç olarak da floresans sönümlenir. Diğer taraftan, analitin

bağlandığı florofordan daha düşük enerjili hale gelen HOMO sayesinde donörün redoks potansiyeli artar ve floresans meydana gelir. PET bazen florofordan ona bağlı olan elektronca zayıf olan gruba doğru da olabilmektedir. Bu olay, oksidatif PET olarak adlandırılır (Şekil 3.26).



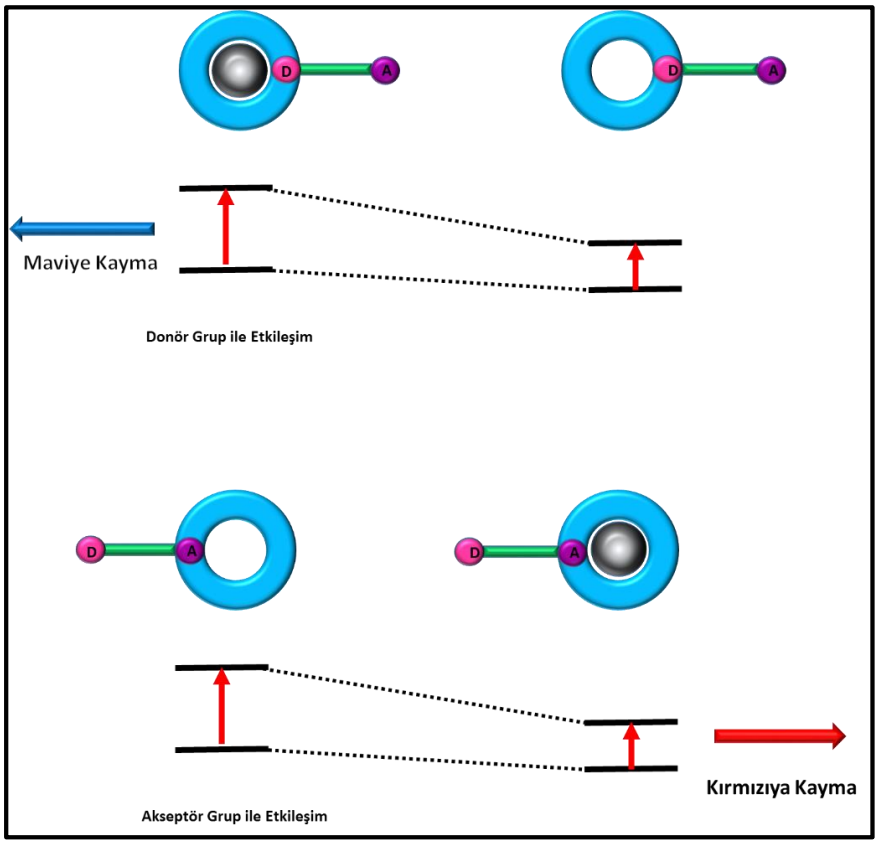
Şekil 3.27: Fotoindüklenmiş Elektron Transferinin Şematik Gösterimi.

3.5.3. Molekül İçi Yük Transferi (ICT-PCT)

Reseptör birimi ve sinyal birimi arasındaki bağlayıcı (spacer) grup ICT halinde kalkar. PET'de florofor reseptörle direk bağlı değildir. PET'in tam tersi olarak ICT'de florofor reseptörle direk bağlıdır ve orbitalleri üst üste çakışmaktadır. Böylece biri elektron yönünden zengin, diğeri ise fakir olma eğilimindedir. Uyarılma, elektron yoğunluğunun yeniden dağıtılmasına yol açar ve böylece elektron alış verişi oluşur. Donörden akseptöre doğru molekül içi yük transferi molekülün uyarılmasıyla gerçekleşir. Reseptöre bağlı olan yüklü hedef birimin uyarıldığında, enerjisi kendini emisyon olarak gösterir.

Florofora bağlı ve donör olarak görev yapan amino grupları katyon ile etkileştiğinde, elektronca zenginliği azalır. Böylece absorpsiyon spektrumunda maviye kayma ve ekstinksiyon katsayısında azalma gözlenir. Katyonla değişebilen fotofiziksel özellik yük dipol etkileşimi ile açıklanabilir. Amino grupları tamamen protonlanmış

olan uyarılmış haldeki florofor, elektronik olarak temel haldeki rezonans haline benzer. Böylece uyarılmış hal, florofor ve katyon arasındaki etkileşimden dolayı destabilize olabilmektedir. Sonuç olarak, S_0 ve S_1 arasındaki enerji seviyesi artmaktadır. Yükselen enerji seviyesi, dalgaboyunun azalmasına ve sonuç olarak maviye kayma ve istenen analitin bu şekilde sinyal vermesine sebep olur. Diğer taraftan katyon, akseptör grup (karbonil grup gibi) ile etkileşime girerse, katyon bu grubun elektron çekici özelliğini artırır. Bu nedenle, absorpsiyon spektrumunda kırmızıya kayma ve molar absorpsiyon katsayısında artma meydana gelir. Daha da fazlası, bu değişiklik yük-transfer etkileşimi olarak açıklanabilir. Prensip olarak, floresans spektrumu absorpsiyon spektrumu gibi kırmızıya kayar. Ek olarak da, kuantum verimi ve yarı ömrü gibi fotofiziksel özellikler de gözlenir. Bütün bu özellikler yüke, katyonun büyüklüğüne ve seçiciliğine bağlıdır (Şekil 3.28) [Callan et al., 2005].

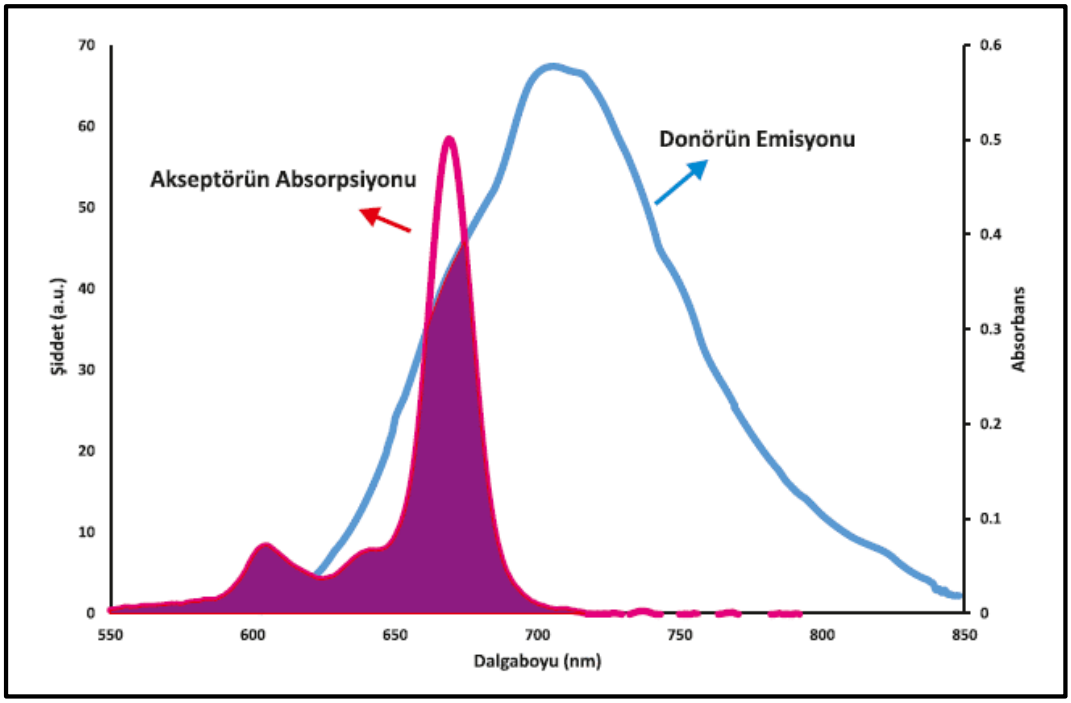


Şekil 3.28: Katyonun Elektronca Zengin veya Fakir Olan Grupla Etkileşiminden Dolayı ICT Sensörün Spektral Değişimi.

3.5.4. Floresans Rezonans Enerji Transferi (FRET)

Floresans rezonans enerji transferi (FRET) tıbbi teşhis, DNA analizi ve optik görüntüleme gibi floresans uygulamalarında kullanılmaktadır. FRET genellikle, biyolojik uygulamalarda proteinin ya da hücre zarının kalınlığını ölçmek için enerji transfer mesafeleri kullanılarak uygulanmaktadır.

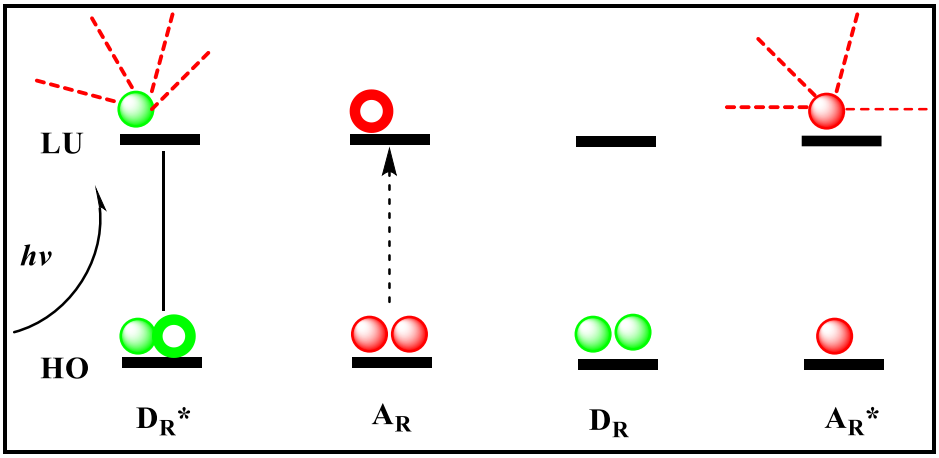
FRET, uyarılmış haldeki donör molekülü ve temel haldeki akseptör molekülü arasında meydana gelir. Donör molekül genellikle kısa dalgaboylarını yayar ve bu akseptörün absorpsiyonu ile çakışır (Şekil 3.29) [Leipzig, 1948].



Şekil 3.29: Akseptörün Absorpsiyonu ile Donörün Emisyonunun Üst Üste Çakışmasının Spektral Gösterimi.

Işık olmadan da enerji transferi meydana gelebilir ve bunun sonucu olarak da donör ve akseptör arasındaki uzun aralıklı dipol-dipol etkileşimi meydana gelir [Clegg et al., 1996]. Şekil 3.30, FRET için molekül orbital diyagramını göstermektedir. Florofor molekülü, başlangıçta HOMO'da (en yüksek enerjili moleküler orbital) 2 elektrona sahiptir. Işığın absorpsiyonu ile yüksek enerjideki bir elektron düşük enerjideki LUMO'ya geçer. Uyarılmış haldeki donör molekülünde rezonans enerji transferi (RET) meydana gelerek temel hale döner. Aynı anda akseptördeki bir elektron yüksek enerjili orbitale geçer. Bu durumda akseptör floresans olarak bir ışın yayımlayabilir. Eğer akseptör floresan değilse ısı olarak enerjisini verir. FRET

donörün yoğunluğu ile azalır ve akseptöre enerji aktarır. Akseptör floresan olsun veya olmasın, iki durumda da uyarılmış molekülün floresans şiddeti azalacaktır.



Şekil 3.30: Rezonans Enerji Transferinin Şematik Gösterimi.

Enerji transferinin oranı spektral çakışmanın derecesine, donörün kuantum verimine, donör ile akseptörün geçiş dipollerinin yönelimine, donör ve akseptör moleküllerinin uzaklığına bağlıdır. Bu uzaklık, 20 ile 60 Å aralığında olmalıdır ve Förster uzaklığı olarak adlandırılır [Leipzig, 1948]. 20 ile 90 Å aralığındaki bir uzaklığa sahip olan moleküller, biyolojik makromoleküllerdir. Bu uzaklıklar, biyomoleküllerin boyutu ve/veya çok alt birimli proteinlerin arasındaki uzaklık ile karşılaştırılabilir. Donör ile akseptör arasındaki uzaklığın değişmesiyle transferin de oranı değişmektedir. Förster Enerji Transferi aşağıdaki formüller yardımıyla hesaplanır:

$$k_{d=}4.\pi^2.H^2J_D/h \tag{3.6}$$

Denklemde;

- h: Plank sabiti,
- H: Elektronik değişim parametresi,
- J_D: Dexter spektral çakışma integrali.

$$K_{Förster} = \frac{8.8x10^{-5}k^2.\Phi_d.J_{Förster}}{n^4.\tau_D.R^6} \tag{3.7}$$

Denklemde;

- n: Çözücünün refraktif indeksi,
- Φ_D: Floresans kuantum verimi,
- τ_D: Floresans yarı ömrü,
- R: Donör ve akseptörün merkezi arasındaki uzaklık (Å),
- k_2: Oryantasyon faktörü (2/3).

$$J_{Förster} = \int F_{D(\lambda)}\, \varepsilon_{A\,(\lambda)}\, \lambda^4 . d_\lambda \tag{3.8}$$

Denklemde;

- F_D: Floresans şiddeti (Donörün),
- $\varepsilon_{A(\lambda)}$: Molar absorplama katsayısı (Akseptörün),
- λ: Dalgaboyu (nm).

4. KONUYLA İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR ve ÇALIŞMANIN AMACI

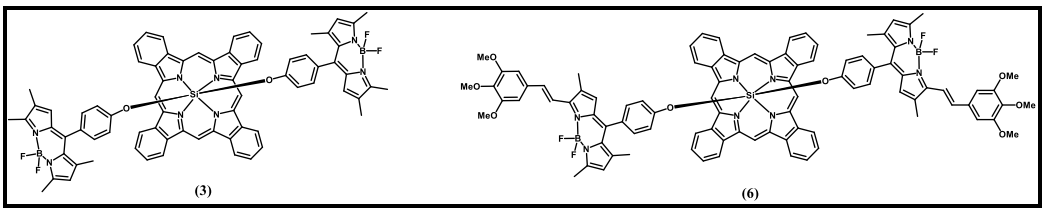
Son yıllarda, fotodinamik terapi üzerine yapılan çalışmalarda ftalosiyanin ve BODIPY bileşikleri çokça kullanılmaktadır. Ftalosiyanin bileşikleri ikinci nesil fotosensitizerler olarak bilinmektedir. Fakat günümüzde ikinci nesil fotosensitizerlerin yerini üçüncü nesil fotosensitizerler almaktadır. Bu nedenle aktifleşebilen fotosensitizerler ve hem teşhis hem de tedavi yapabilen theranostik bileşikler üzerine yapılan çalışmalar günden güne artmaktadır.

Ftalosiyanin bileşikleri yüksek dalga boyundaki ışığı absorplayabilmeleri, ışık kullanılmadığında toksik olmamaları, yüksek triplet kuantum verimlerine sahip olmaları, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve yüksek singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle fotodinamik terapide fotosensitizer olarak kullanılabilmektedirler. Patenti alınmış, klinik çalışmaları tamamlanmış ve ticari olarak bulunabilen ftalosiyanin bileşiklerinin (Photosens® ve Pc4 gibi) kanser hastaları üzerinde tedavi amaçlı kullanılması bu bileşikler üzerine yapılan araştırmaların devam etmesi için cesaret vermiştir. Bu araştırmaların günümüzdeki odak noktası, kullanılmakta olan ftalosiyanin fotosensitizerlerinin genellikle agregasyon yapmaları ve bundan dolayı PDT aktivitelerinin düşük olması sebebiyle singlet oksijen kuantum verimleri yüksek, agregasyon özellikleri düşük, vucut içerisinde kolayca görüntülenebilen yeni üçüncü nesil fotosensitizerlerin üretilmesidir [Kudrevich et al., 1997], [Bonnet, 1995].

Daha çok BODIPY kısaltması ile bilinen 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen bileşikleri, son yıllarda yüksek floresan özellikleri nedeniyle biyomoleküllerin vücut içerisinde etiketlenerek takip edilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Buna paralel olarak bu bileşiklerin fotofiziksel özellikleri ve kimyasal reaktiviteleri üzerindeki daha temel araştırmalar yapılmaya başlamıştır. BODIPY bileşikleri geniş absorpsiyon katsayısı ve yüksek floresans kuantum verimi gibi bir çok uygulama alanı için gerekli olan özelliklere sahiptirler [Monro et al., 2010], [Loudet and Burgess, 2007]. Bu özelliklerin yanı sıra BODIPY bileşikleri düşük oranlı sistemler arası geçiş, iyi çözünürlük, yüksek kimyasal kararlılık, mükemmel termal ve fotokimyasal kararlılığa sahip olmakla beraber, polarite, pH değişikliği gibi çevresel değişikliklere ve oksijen içeren ortamlara karşı oldukça dayanıklıdır [Monro et al., 2010], [Loudet and Burgess, 2007]. Daha da önemlisi bu bileşiklerin absorpsiyon ve

emisyon özellikleri BODIPY çekirdeğinde yapılacak modifikasyonlar vasıtasıyla değiştirilebilir [Monro et al., 2010; Loudet and Burgess, 2007]. BODIPY bileşiğine molekül konjügasyonunu arttıran sübstitüentler eklendiğinde, absorpsiyon ve emisyon bölgeleri daha uzun dalga boyuna kayar. Bu özellikler BODIPY bileşiklerini biyomolekül etiketlenmesi [Yogo et al., 2005], [Atilgan et al., 2006], iyon algılama [Özlem and Akkaya, 2009], [Erbas et al., 2009], [Rio et al., 2010], [Liu et al., 2008], fotodinamik terapi [Liu et al., 2009], [Liu et al., 2013] ve ışık hasat edici (light-harvesting) sistemler [Gouloumis et al., 2001], [Gouloumis et al., 2006], [Bottari et al., 2006], [Wang et al., 2013] gibi uygulamalar için mükemmel adaylar haline getirir.

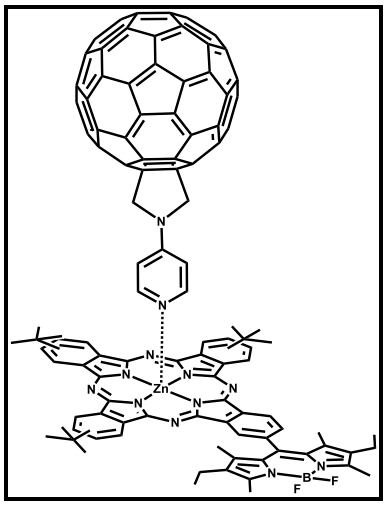
İlk BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşiği 2009 yılında Jian-Yong Liu ve arkadaşları tarafından, silisyum ftalosiyanine BODIPY bileşiğinin aksiyel olarak sübstitüe edilmesiyle elde edilmiştir. Sentezlenen bu konjuge bileşiğin fotoindüklenmiş elektron transferi özelliklerini incelenmiştir. (Şekil 4.1) [Liu et al., 2009].



Şekil 4.1: SiPc-BODIPY Konjuge Bileşikleri.

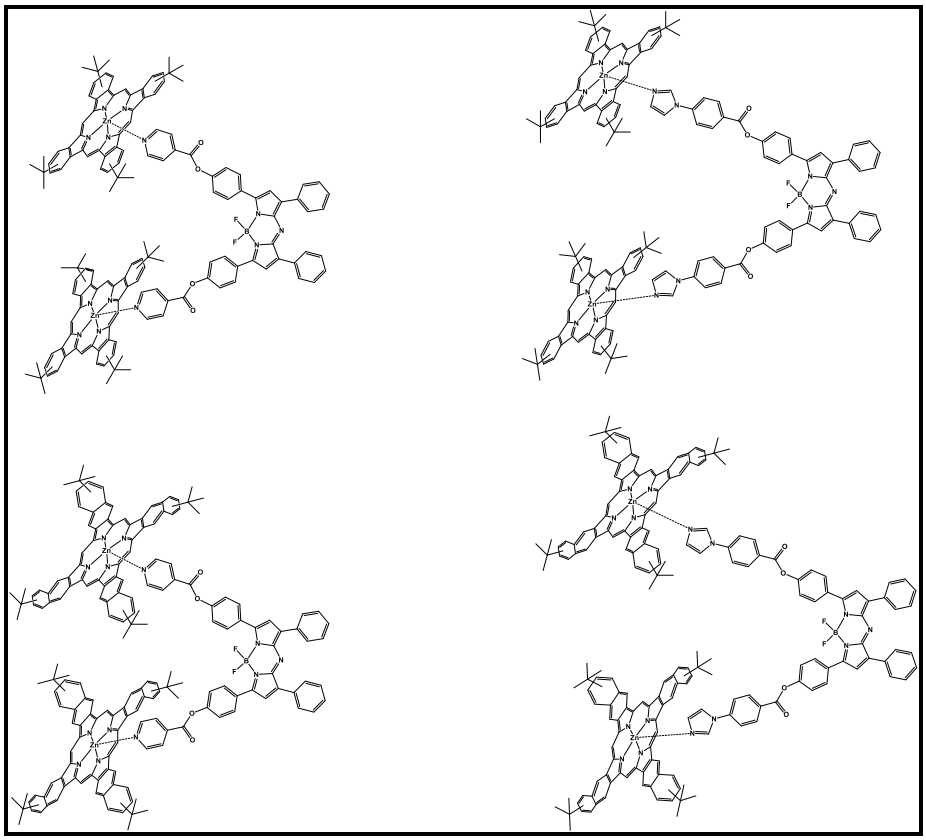
Yine aynı yıl aynı Pc-BODIPY konjuge bileşiklerinin, elektron ve enerji transferlerinin spektroskopik özelliklerini Eugeny ve çalışma arkadaşları incelemişlerdir. Bu çalışmada toluen ve DMF'te BODIPY ve ftalosiyanin kısmı arasındaki etkileşim farklı iki türdeki etkileşim sayesinde fotofiziksel özelliklerinin kuvvetli olarak etkilendiğini bulmuşlardır (Şekil 4.1) [Eugeny et al., 2009].

Daha sonraki yıl Rio ve çalışma arkadaşları, asimetrik olarak çinko ftalosiyanine doğrudan bağlı BODIPY konjuge çinko ftalosiyanini sentezlemişler ve bu bileşiğin fulleren ile etkileşimi ile meydana gelen enerji transferi özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 4.2) [Rio et al., 2010].



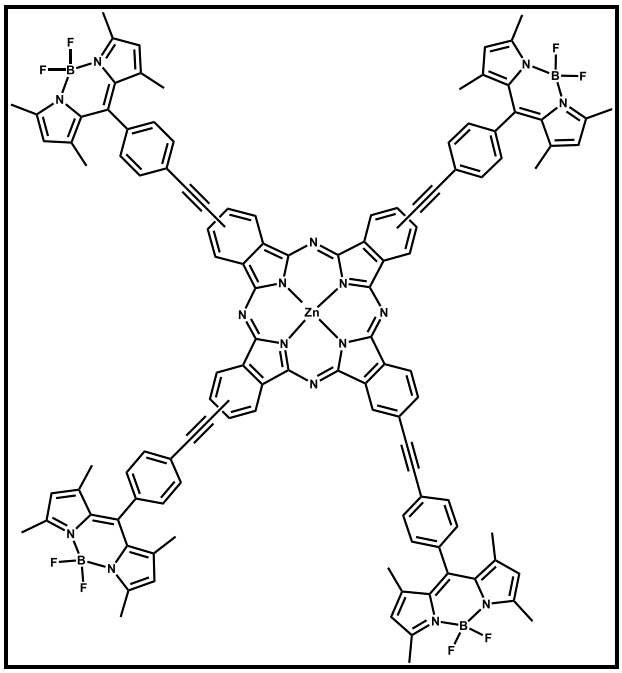
Şekil 4.2: Fulleren Bağlı BODIPY Sübstitüe Çinko Ftalosiyanin Bileşiği.

2013 yılında Bandi ve çalışma arkadaşları Aza-BODIPY-Çinko ftalosiyanin ve Aza-BODIPY-Çinko naftalosiyanin bileşiklerini sentezleyip fotoindüklenmiş elektron transferi (PET) özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 4.3) [Bandi et al., 2013].



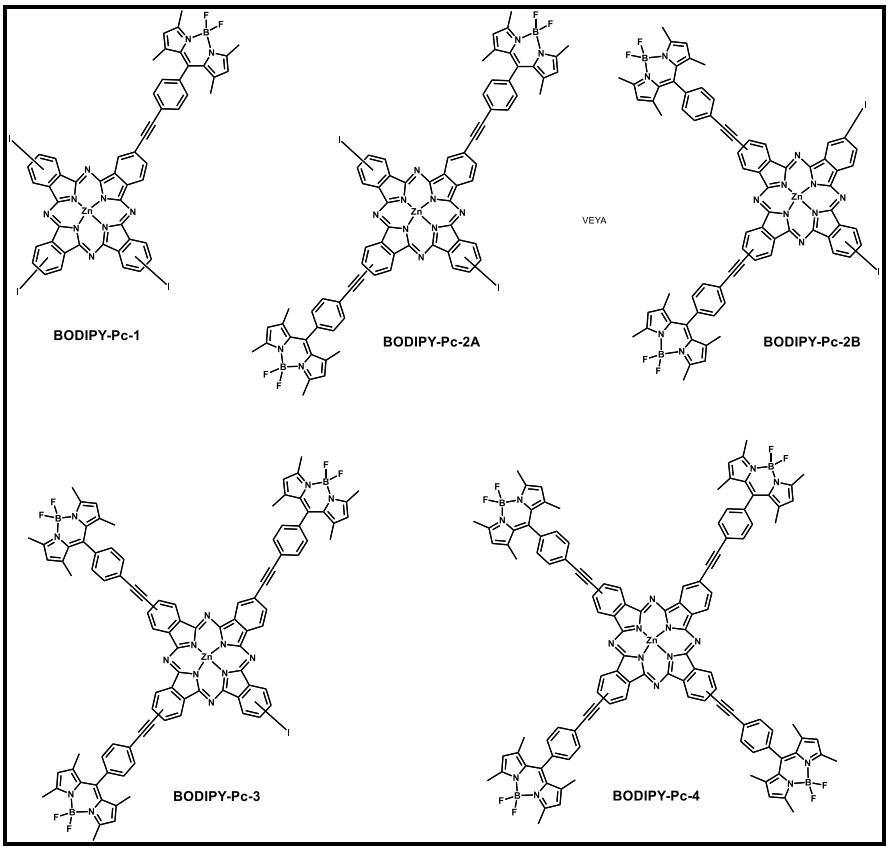
Şekil 4.3: Aza BODIPY-Çinko Ftalosiyanin ve Aza BODIPY-Çinko Naftalosiyanin Bileşikleri.

2014 yılında Göl ve arkadaşları ftalosiyanin halkası üzerinde periferal pozisyonlarda dört adet BODIPY grubu içeren ilk örnek bileşiği (Şekil 4.4) sentezlenmiştir. Yapılan bu çalışmaya göre konjugasyonun artırılması amacıyla BODIPY grupları, ftalosiyanin halkası üzerine etinil bağları vasıtasıyla sübstitüe edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada elde edilen ftalosiyanin-BODIPY bileşiğinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenerek PDT'de uygulanabilirliği ilk defa araştırılmıştır (Şekil 4.4) [Göl et al., 2014a].



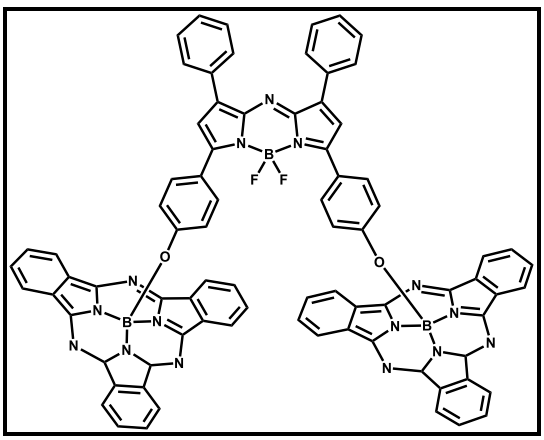
Şekil 4.4: Simetrik BODIPY-ZnPc Bileşiği.

Yine aynı grup tarafından 2014 yılında yapılan diğer bir çalışmada, değişik sayıda BODIPY grubu ftalosiyanin haklasına sübstitüe edilerek A_3B, A_2B_2, AB_3 ve B_4 olmak üzere 4 farklı ftalosiyanin-BODIPY bileşiği (Şekil 4.5) izole edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin fotofiziksel, fotokimyasal ve enerji transferi yapabilme özellikleri incelenerek PDT için uygun ajanlar oldukları raporlanmıştır [Göl et al., 2014b].



Şekil 4.5: Değişik Sayıda BODIPY Grubu İçeren Ftalosiyanin Bileşikleri.

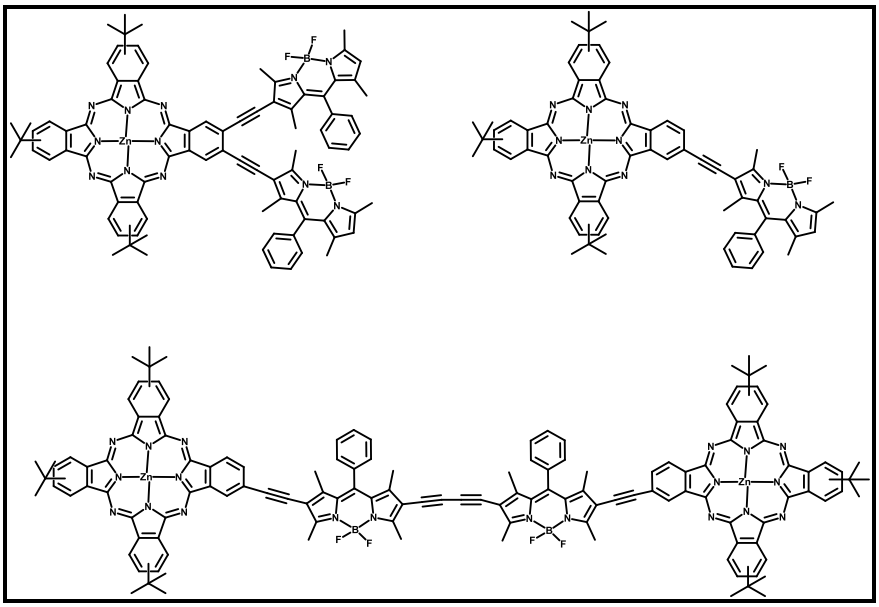
2014 yılında Gobeze ve arkadaşları aza-BODIPY bileşiğine sub ftalosiyanin bileşiğini sübstitüe ederek distiril aza-BODIPY-subPc bileşiğini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin fotokimyasal ve elektrokimyasal özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 4.6) [Gobeze et al., 2014].



Şekil 4.6. Subftalosiyanin-Aza-BODIPY Bileşiği.

2014 yılında El-Khouly ve arkadaşları Şekil 4.4'de gösterilen BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşiğinin enerji transferi özelliklerini incelemişlerdir [El-Khouly et al., 2015].

2015 yılında Osati ve arkadaşları, ftalosiyanin BODIPY konjuge bileşiklerini sentezlemişler ve sentezledikleri bu bileşiklerin spektral özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 4.7) [Osati et al., 2015].



Şekil 4.7: BODIPY-Ftalosiyanin Konjuge Bileşikleri.

Sonuç olarak yapılan literatür araştırmaları gözönüne alındığında, ftalosiyanin ve BODIPY gruplarını aynı molekül üzerinde bulunduran çok az sayıda çalışmanın mevcut olduğu ve bu çalışmalardan sadece üç tanesinde BODIPY gruplarının ftalosiyanin halkasına periferal pozisyonlardan sübstitüe edilmiş bileşikler olduğu görülmektedir. Hazırlanan tezin mevcut literatüre katkısı, sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin yanısıra kanser hücrelerine karşı *in vitro* biyolojik aktivitelerinin de araştırılmış olmasıdır. Bu sayede hedeflenen bu tezde, sadece yeni madde sentezlemek ile kalmayıp sentezlenen bileşiklerin uygulamaya aktarılmasının da yolları ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalar ile halen fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılan fotosensitizerlerin eksik yanları kapatılarak literatürde bulunmayan daha ümit vaat edici olan yeni tip üçüncü nesil fotosensitizerlerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu bakımdan bu tezin fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde çok önemli katkılarının olacağı düşünülmektedir.

5. KULLANILAN MADDE VE ALETLER

Tablo 5.1: Sentezlerde ve Saflaştırma İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler.

Adı	**CAS-No**
Amonyak	1336-21-6
Amonyum Klorür	12125-02-9
Aseton	67-64-1
Bakır Siyanür	544-92-3
Bakır Sülfat Pentahidrat	7758-99-8
Benzil Klorür	100-44-7
Bortriflorür dietileter kompleksi	109-63-7
Brom	7726-95-06
2-Bromoetanol	540-51-2
Buzlu Asetik Asit	64-19-7
Çinko asetat dihidrat	5970-45-6
1,8-Diazabisiklo [5.4.0] undek-7-ene (DBU)	6674-22-2
4-Dietilamino benzaldehit	120-21-8
4,5-Dikloroftalik asit	56962-08-4
Diklorometan	75-09-2
2,3-Dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon(DDQ)	84-58-2
2,4-Dimetilpirol	625-82-1
Dumanlı sülfürik asit	8014-95-7
Etanol	64-17-5
Formamid	75-12-7
Ftalimid	91-15-6
Hekzan	110-54-3
4-Hidroksi benzaldehit	123-08-0
4-İyodoftalonitril	69518-17-8
İyot	7553-56-2
Katekol	120-80-9
Lityum Metali	7439-93-2
Magnezyum perklorat	10034-81-8

Tablo 5.1: Devam.

Metanol	67-56-1
Nitrik Asit	7697-37-2
Pentanol	71-41-0
Piperidin	110-89-4
Piridin	110-86-1
Potasyum karbonat	584-08-7
Propargil Bromür	106-96-7
Sodyum Askorbat	134-03-2
Sodyum Azid	26628-22-8
Sodyumtiyosülfat	7772-98-7
Sülfürik Asit	7664-93-9
Tetrahidrofuran (THF)	109-99-9
Tiyonül Klorür	7719-09-7
Trietilamin	121-44-8
Trifloroasetik asit (99%)	76-05-1

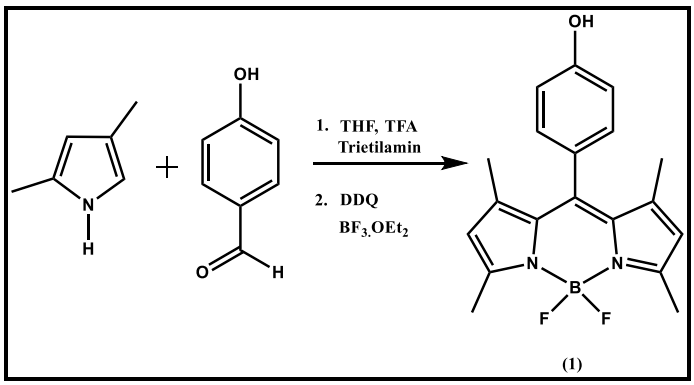
Tablo 5.2: Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar.

Adı	**Modeli**	**Bulunduğu Yer**
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker MicroTOF ESI-TOF	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	Gebze Teknik Üniversitesi
Floresans Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Gebze Teknik Üniversitesi
Zaman Korelasyonlu Single Foton Sayabilen Floresans Spektrofotometresi	Horiba JobinYvon, Edison, NJ	Gebze Teknik Üniversitesi

6. DENEYSEL KISIM

6.1. Sentezler

6.1.1. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (1) Bileşiğinin Sentezi

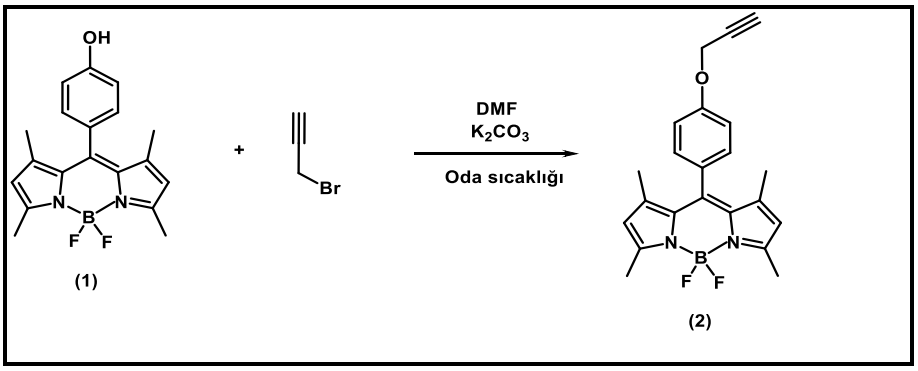


Şekil 6.1: 1 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

2,4-Dimetilpirol (0.63 g, 6.6 mmol) ve 4-hidroksibenzaldehit (0.37 g, 3.0 mmol) 90 mL THF içinde çözüldü, üzerine birkaç damla trifloroasetik asit (TFA) ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Daha sonra 120 mL THF içinde çözünmüş 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon (DDQ) (0.68 g, 3.0 mmol), reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve 4 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine trietilamin (18 mL, 0.13 mol) ilave edildikten sonra $BF_3.OEt_2$ (18 mL, 0.15 mol) buz banyosunda reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Karışım G4 filtreden süzüldü ve içerisindeki çözücü döner buharlaştırıcıda vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı diklorometanın yürütücü faz olarak kullanıldığı silikajel dolgulu (230- 400 mesh, 200 g) kolonda saflaştırıldı. Kolondan ayrılan madde diklorometan:hekzan (1:2) sisteminde kristallendirildi ve elde edilen madde turuncu-sarı renkli kristaller halinde elde edildi. Kapalı formülü $C_{19}H_{19}BF_2N_2O$ olan bileşik için analiz sonuçları literatürde verilen değerler ile uyumludur [Coşkun et al., 2005]. Erişilebilen verim % 43 (0.44 g)'dür. Erime noktası: 235^0C'de (Bozunma). UV-Vis: Kloroform, $1x10^{-5}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 503 (5.12); Floresans: $5x10^{-7}$ M (Kloroform) λ_{em}= 511 nm; FT-IR: 3466 (OH), 3042 (aromatik-CH), 2923-2853 (alifatik-CH), 1543 (C=C), 1470 (B-N); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)(500 MHz) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.60 (s, 6H), 5.11 (br, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.94-6.96 (d, J=8.59 Hz,

2H), 7.12-7.14 (d, J=8.60 Hz, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) (500 MHz) δ ppm: 14.00, 116.43, 121.44, 127.62, 129.75, 132.23, 140.19, 142.05, 143.45, 155.65, 156.54; Kütle [MALDI-TOF(+)]: 341.873 $[M+H]^+$.

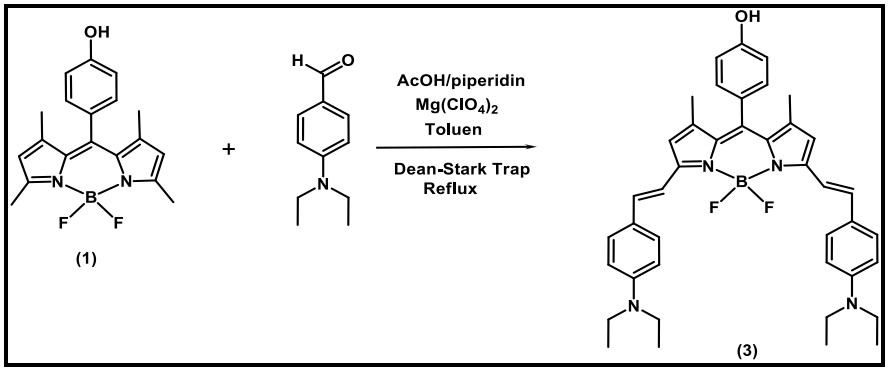
6.1.2. 4,4'-Difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (2) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.2: 2 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

200 mg (0.58 mmol) 4,4'-difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**1**) ve 161 mg (1.16 mmol) K_2CO_3 karışımı DMF içerisinde bir Schlenk tüpüne alındı. Üzerine 0.077 mL (0.703 mmol) 3-bromo-1-propin ilave edildi. Bu karışım argon atmosferi altında ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım CH_2Cl_2/H_2O ile ekstrakte edilerek DMF uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün preparatif kromatografi yardımıyla yürütücü olarak CH_2Cl_2 kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü $C_{22}H_{21}BF_2N_2O$ olan bileşik için analiz sonuçları literatürdeki değerler ile uyumludur [Atilgan et al., 2010]. Erişilebilen verim % 50 (110 mg)'dir. UV-Vis: THF, $1x10^{-5}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 500 (4.97); Floresans: (THF, $5x10^{-6}$ M) λ_{em}=510 nm; FT-IR: 3261 (C≡CH), 3058 (aromatik-CH), 2955-2860 (alifatik-CH), 1543 (C=C), 1491 (B-N); ^{1}H-NMR (500 MHz, THF-d_8) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.56 (s, 6H), 2.57 (s, 1H), 4.77-4.78 (d, J=2.44 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 7.09-7.11 (d, J=8.54 Hz, 2H), 7.20-7.22 (d, J=8.54, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) (500MHz) δ ppm: 14.52, 56.03, 75.87, 78.04, 115.63, 121.16, 128.02, 129.04, 131.49, 141.22, 142.92, 151.66, 155.37, 158.10, 14.5; Kütle [MALDI-TOF(+)]: 378.319 $[M+H]^+$, 359.299 $[M-F]^+$.

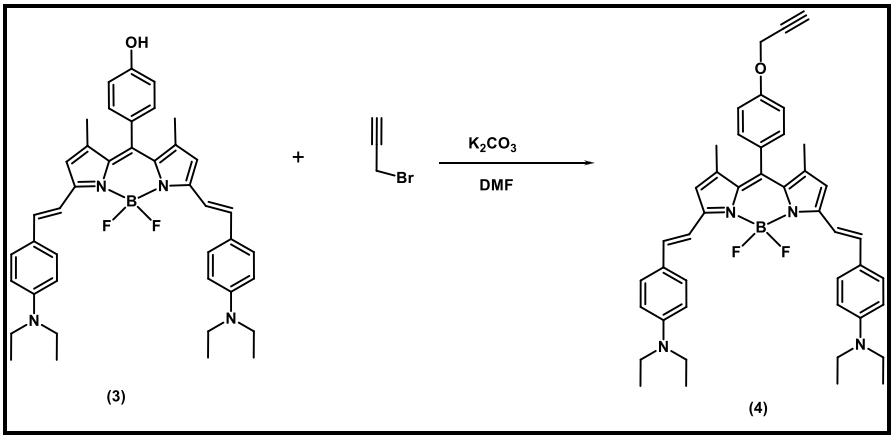
6.1.3. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-(4-4'' dietil aminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (3) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.3: 3 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

200 mg (0.58 mmol) 4,4'-difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**1**) ve 260 mg (1.46 mmol) 4-dietilaminobenzaldehit bir reaksiyon balonunda toluen içerisinde çözüldü. Üzerine katalitik miktarda $Mg(ClO_4)_2$, 1:1 oranında piperidin (1 mL) ve buzlu asetik asit (1 mL) eklenerek Dean-Stark tuzak sisteminde 4 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda toluen distillenerek uzaklaştırıldı ve madde 5:1 hekzan/etilasetat çözücü sisteminde silikajel ile doldurulmuş kolonla kabaca saflaştırıldı. Daha sonra elde edilen madde 2:1 hekzan:etilasetat çözücü sisteminde preparatif kromatografi ile saflaştırıldı. Kapalı formülü $C_{41}H_{45}BF_2N_4O$ olan madde için erişilebilen verim %22.5 (43.4 mg). UV-Vis: THF, $5x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 704 (5.38), 649 (4.99), 499 (4.77), 433 (5.06), 332 (4.98); Floresans: (Kloroform, $5x10^{-7}$) λ_{em}= 740 nm; FT-IR: 3499 (OH), 3039 (aromatik-CH), 2969-2860 (alifatik-CH), 1584 (C=C), 1454 (B-N); ^{1}H-NMR (500 MHz) (THF-d_8) δ ppm: 1.18-1.21 (t, J=7.04 Hz, 12H), 1.74 (s, 6H), 3.43-3.47 (q, J=7.00 Hz, 8H), 6.66 (s, 2H), 6.71-6.72 (d, J=8.84 Hz, 4H), 6.90-6.93 (d, J=10.74 Hz, 2H), 7.15-7.17 (d, J=8.32 Hz, 2H), 7.20-7.23 (d, J=16.15 Hz, 2H), 7.45-7.46 (d, J=8.82 Hz, 4H), 7.53-7.55 (d, J=16.21 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H); ^{13}C-NMR (500 MHz, THF-d_8) δ ppm: 13.87, 15.89, 46.00, 113.27, 116.39, 117.39, 118.41, 126.37, 128.20, 130.63, 131.77, 135.26, 137.42, 141.84, 143.86, 150.12, 154.44, 160.18; Kütle [MALDI-TOF(+)]: 659.991 $[M]^+$.

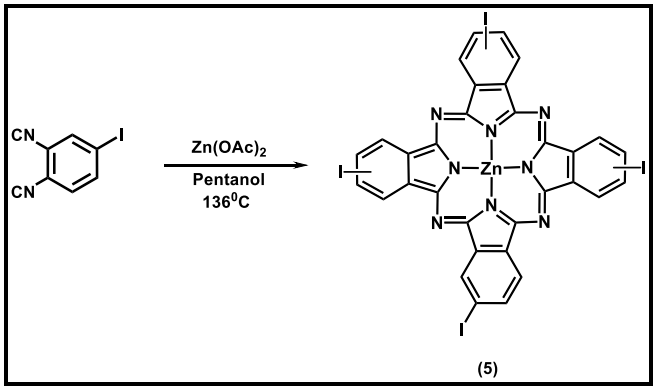
6.1.4. 4,4'-Difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.4: 4 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

60 mg (0.091 mmol) 4,4'-difloro-8-(4-hidroksi) fenil-1,7-dimetil-3,5-(4-4'' dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**3**) ve 25 mg (0.182 mmol) K_2CO_3 karışımı DMF içerisinde bir Schlenk tüpüne alındı. Üzerine 0.012 mL (0.1 mmol) 3-bromo-1-propin ilave edildi. Bu karışım argon atmosferi altında ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım diklorometan/su ile ekstrakte edilerek DMF uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün preparatif kromatografi yardımıyla yürütücü olarak CH_2Cl_2 kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü $C_{44}H_{47}BF_2N_4O$ olan bileşik için erişilebilen verim % 50 (30 mg)'dir. UV-Vis: THF, $5x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 705 (5.34), 649 (4.95), 499 (4.69), 433 (5.01), 334 (4.92); Floresans: (THF, $5x10^{-6}$ M) λ_{em}=745nm; FT-IR: 3271 (C≡CH), 3046 (aromatik-CH), 2924-2865 (alifatik-CH), 1589 (C=C), 1482 (B-N); ^{1}H-NMR (500 MHz, THF-d_8) δ ppm: 1.18-1.21 (t, J=7.04 Hz, 12H), 1.49 (s, 6H), 2.76 (s, 1H), 3.42-3.46 (q, J=7.01 Hz, 8H), 4.79-4.80 (d, J=2.36 Hz, 2H), 6.65-6.66 (d, J=5.11 Hz, 2H), 6.70-6.72 (d, J=8.82 Hz, 4H), 7.13-7.15 (d, J=8.54 Hz, 2H), 7.20-7.23 (d, J=16.19 Hz, 2H), 7.29-7.31 (d, J=8.53 Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, J=8.80 Hz, 4H), 7.49-7.52 (d, J=16.20 Hz, 2H); ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12.08, 14.71, 44.24, 55.58, 75.83, 78.08, 109.48, 111.33, 114.43, 115.87, 117.30, 124.55, 129.30, 130.08, 133.41, 135.05, 136.09, 140.64, 148.67, 153.43, 158.19; Kütle [MALDI-TOF(+)]: 696.427 $[M]^+$.

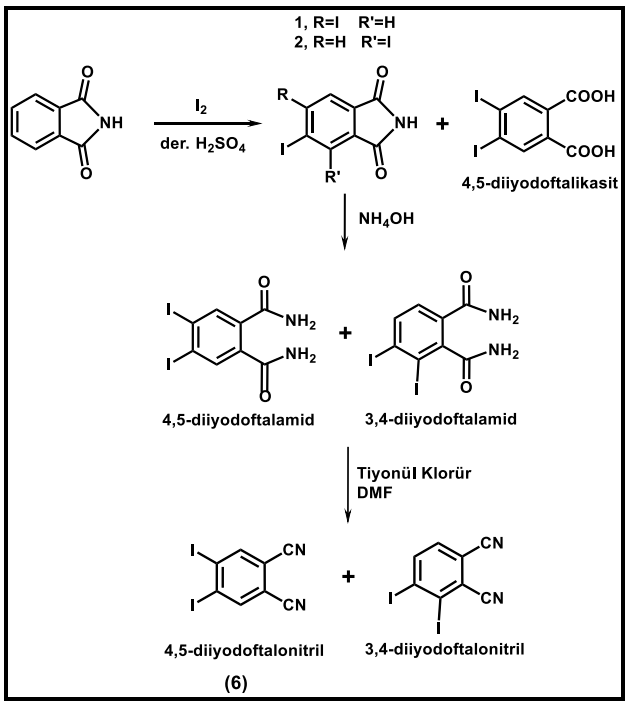
6.1.5. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetra(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (5) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.5: 5 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

100 mg (0.4 mmol) 4-iyodo ftalonitril ve 50 mg (0.18 mmol) $Zn(OAc)_2$ 136°C'de pentanol içerisinde ısıtılarak 2 saat karıştırıldı. Elde edilen mavi renkli karışım metanolde çöktürülerek temizlendi. Ele geçen mavi renkli katı maddenin spektroskopik ölçümleri literatürde verilen sonuçlar ile uygundur [Maya et al., 1998]. Kapalı formülü $C_{32}H_{12}I_4N_8Zn$ olan bileşik için erişilebilen verim % 74 (80 mg)'tür. UV/Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 675 (5.23), 608 (4.35), 354 (4.66); FT-IR: 3058 (aromatik-CH), 1594 (C=C); ^{1}H-NMR (500 MHz, THF-d_8) δ ppm: 8.41-8.42 (d, J=7.32 Hz, 4H), 8.67-8.72 (d-d, J=8.39-16.31 Hz, 4H), 9.25-9.30 (d-d, J= 10.37-17.69 Hz, 4H); Kütle [MALDI-TOF(+)]:1082.148 $[M+H]^+$.

6.1.6. 4,5-diiyodo ftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.6: 6 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

6.1.6.1. 4,5-Diiyodoftalimid Bileşiğinin Sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna konulan 14.7 g (0.1 mol) ftalimid ve 25.4 g (0.2 mol) iyot karışımının üzerine 60 mL % 30'luk dumanlı sülfürik asit eklendi. Reaksiyon karışımı 75-80°C'de 24 saat boyunca ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon 400 g buzun üzerine dökülerek sonlandırıldı. Oluşan katı çökelek filtre ile süzüldü. Bu katı madde iki kere 300 mL su ile, bir kere %2'lik K_2CO_3, son bir kere de doygun $Na_2S_2O_3$ çözeltisi ile yıkandı. Ele geçen katı madde Soxhlet yardımıyla 1 L aseton ile ekstrakte edildi. Çözücü içerisinde çöken 4,5-diiyodoftalik asit filtreden süzüldü. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Yaklaşık 15 g 4:1 oranında 3,4-diiyodo ftalimid/4,5-diiyodo ftalimid izomer karışımı ile 4,5-diiyodoftalik asit karışımı elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile yürütücü olarak önce CH_2Cl_2 ile daha sonra 6:1 diklorometan/etil asetat çözücü sistemi kullanılarak 3,4-diiyodo ftalimid/4,5-diiyodo ftalimid izomer karışımı 4,5-diiyodoftalik asitten ayrıldı. Elde edilen izomer karışımı ayrılmadan sonraki basamağa geçildi.

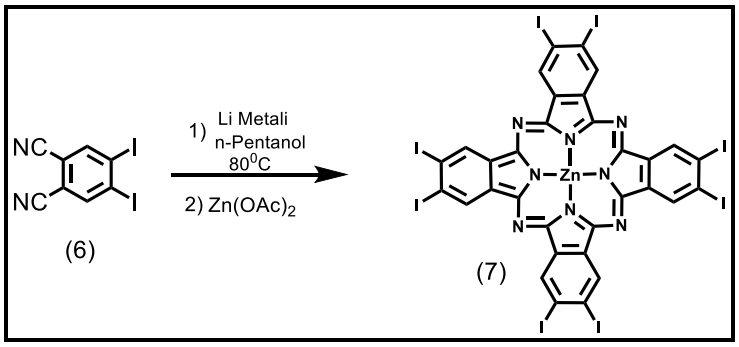
6.1.6.2. 4,5-Diiyodoftalamid Bileşiğinin Sentezi

500 mL'lik bir reaksiyon balonuna konulan 20 g (50 mmol) 3,4-diiyodo ftalimid /4,5-diiyodo ftalimid izomer karışımı ve 220 mL derişik amonyak çözeltisi ilave edildi. Bu karışım 50-60 °C'de 1.5 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan beyaz katı madde amonyaktan arındırılmak için 3 defa 200 mL buzlu su ile yıkandı. Ardından metanol ile yıkanarak reaksiyona girmeyen 4,5-diiyodo ftalimid ayrıldı. Alınan beyaz katı madde gece boyunca oda sıcaklığında kurutuldu. Elde edilen izomer karışımı ayrılmadan sonraki basamağa geçildi.

6.1.6.3. 4,5-Diiyodoftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi

250 mL'lik bir reaksiyon balonuna 80 mL kuru DMF konuldu. Reaksiyon balonu buz banyosunda argon atmosferi altında 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına 29.05 mL (40 mmol) $SOCl_2$ reaksiyon sıcaklığı 5 °C'yi geçmeyecek şekilde damla damla eklendi. İlave işlemi bittikten sonra 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda 8.3 g (20 mmol) 3,4-diiyodo ftalimid /4,5-diiyodo ftalimid izomer karışımı eklendi. Gece boyunca karışması sağlandı. Reaksiyon karışımı 600 g buza dökülerek çöktürüldü. Ele geçen katı madde bol su ile yıkandı ve kurutuldu. Sarı-beyaz madde elde edildi. Ele geçen katı madde 10:3 oranında toluen/hekzan sistemi kullanılarak preparatif kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Kapalı formülü $C_8H_3I_2N_2$ karışımı için erişilebilen toplam verim % 20 'dir. Elde edilen bulgular literatür [Terekhov et al., 1996] ile uygundur. FT-IR (cm^{-1}): 3070 (aromatik-CH), 2230 (C≡N), 1555 (C=C); ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.15 (s, 2H).

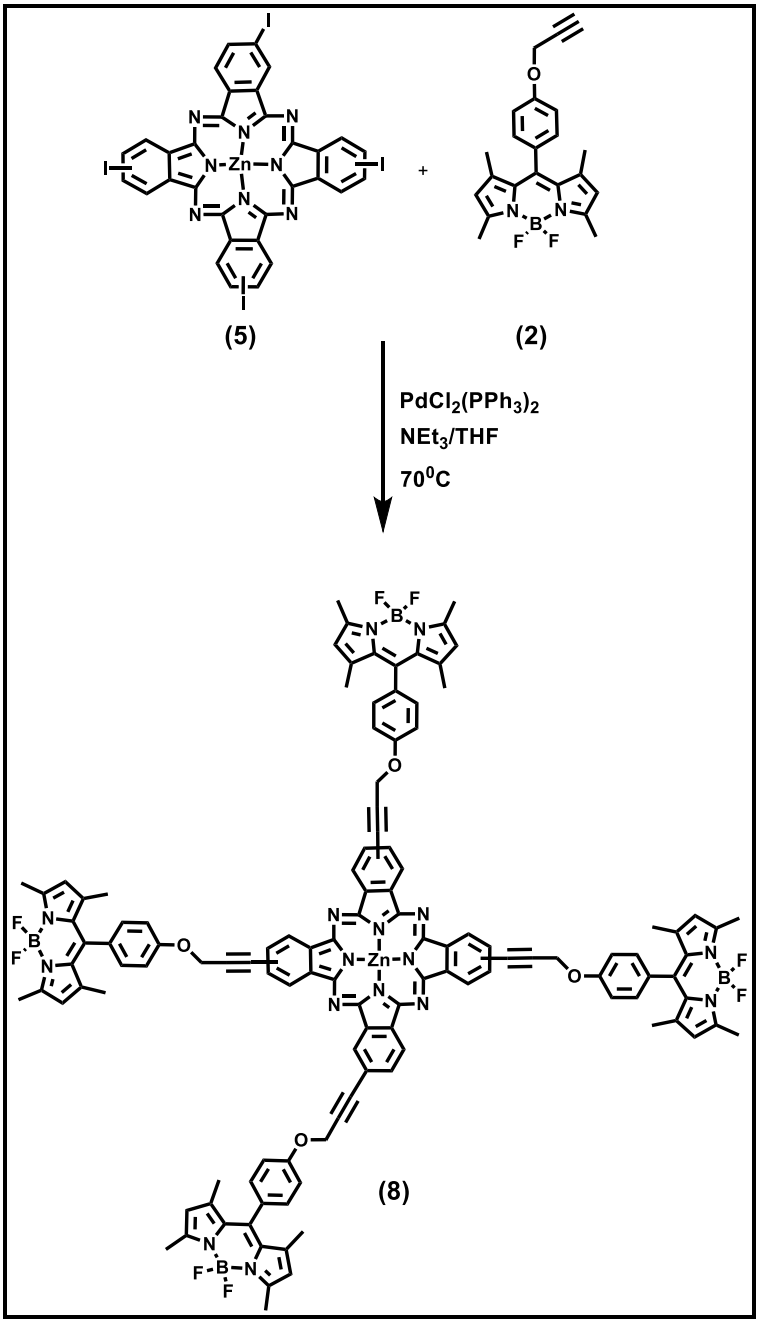
6.1.7. 2,3,9,10,16,17,23,24-Okta(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (7) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.7: 7 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

100 mg (0.26 mmol) 4,5-diiyodo ftalonitril (6) ve Li metali 80°C'de n-pentanolde ısıtılarak 4,5-diiyodoftalonitril bitene kadar karıştırıldı. Üzerine l50 mg (0.18 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilerek 3 saat daha karıştırıldı. Elde edilen madde THF yürütücü solvent olarak kullanılarak silica jel ile doldurulmuş kolonda saflaştırıldı. Kapalı formülü $C_{32}H_8N_8I_8Zn$ olan bileşik için erişilebilen verim % 69 (72 mg)'dur. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 679 (5.14), 611 (4.30), 359 (4.58); FT-IR: 3064 (aromatik-CH), 1567 (C=C); [MALDI-TOF(+)]: 1585.161 $[M]^+$, 1457.312 $[M-I]^+$, 1331.503 $[M-2I]^+$, 1205.675 $[M-3I]^+$, 1077.857 $[M-4I]^+$, 952.026 $[M-5I]^+$; ^{1}H-NMR (THF-d_8) δ ppm :8.34 (s).

6.1.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(prop-2-iniloksi)fenil]-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato} çinko (II) (8) Bileşiğinin Sentezi

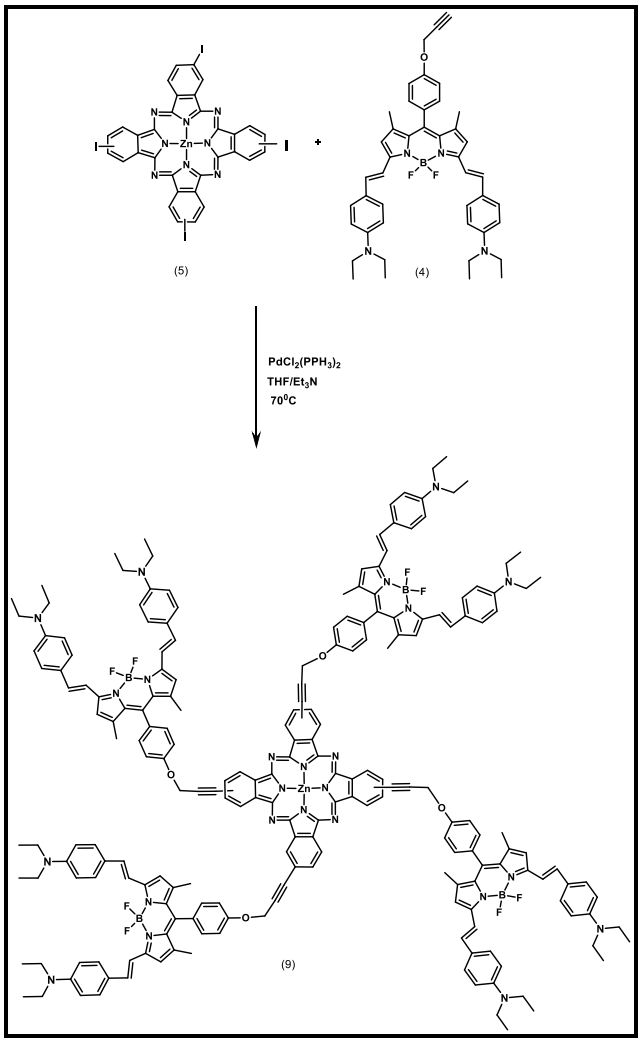


Şekil 6.8: 8 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

20 mg ($5.085.10^{-2}$ mmol) 4-difloro-8-[4-(prop-2-iniloksi)fenil]-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**) ve 5.5 mg ($5.085.10^{-3}$ mmol) 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetra(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (**5**) 5 mL THF içerisinde çözüldü. İçinden argon geçirilen çözelti üzerine 0.174 mg (0.50 μmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ve 1 mL

Et_3N eklendi. 70°C'de ve argon atmosferinde 1 gün karıştırıldıktan sonra CH_2Cl_2/ %15 lik amonyum klorür çözeltisi ile ekstrakte edilerek madde organik faza alındı. Organik faz susuz magnezyum sülfat kullanılarak kurutuldu ve süzüldükten sonra çözelti döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad Bio-Beads S-X3 beads (200–400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak diklorometan kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü $C_{122}H_{92}B_4F_8N_{16}O_4Zn$ olan bileşik için erişilebilen verim % 50 (52 mg)'dir. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 683 (5.26), 622 (4.62), 500 (5.35), 357 (4.97); FT-IR: 3046 (aromatik-CH), 2949-2854 (alifatik-CH), 1545 (C=C), 1467 (B-N); Floresans: (THF, $1x10^{-6}$ M) λ_{em}= 693nm; ^{1}H-NMR (500Hz; THF-d_8) δ ppm: 1.29-1.30 (br, 24H), 2.35 (br, 24H), 2.66-2.77 (d, 8H), 5.33 (m, 8H), 6.80-6.82 (br, 4H), 7.34-7.43 (t, 8H), 7.96-8.00 (m, 8H), 8.74-8.87 (m, 8H); Kütle (ESI-MS): 2105. 7218 $[M+Na]^+$.

6.1.9. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietilaminofenil) etenil]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato} çinko (II) (9) Bileşiğinin Sentezi

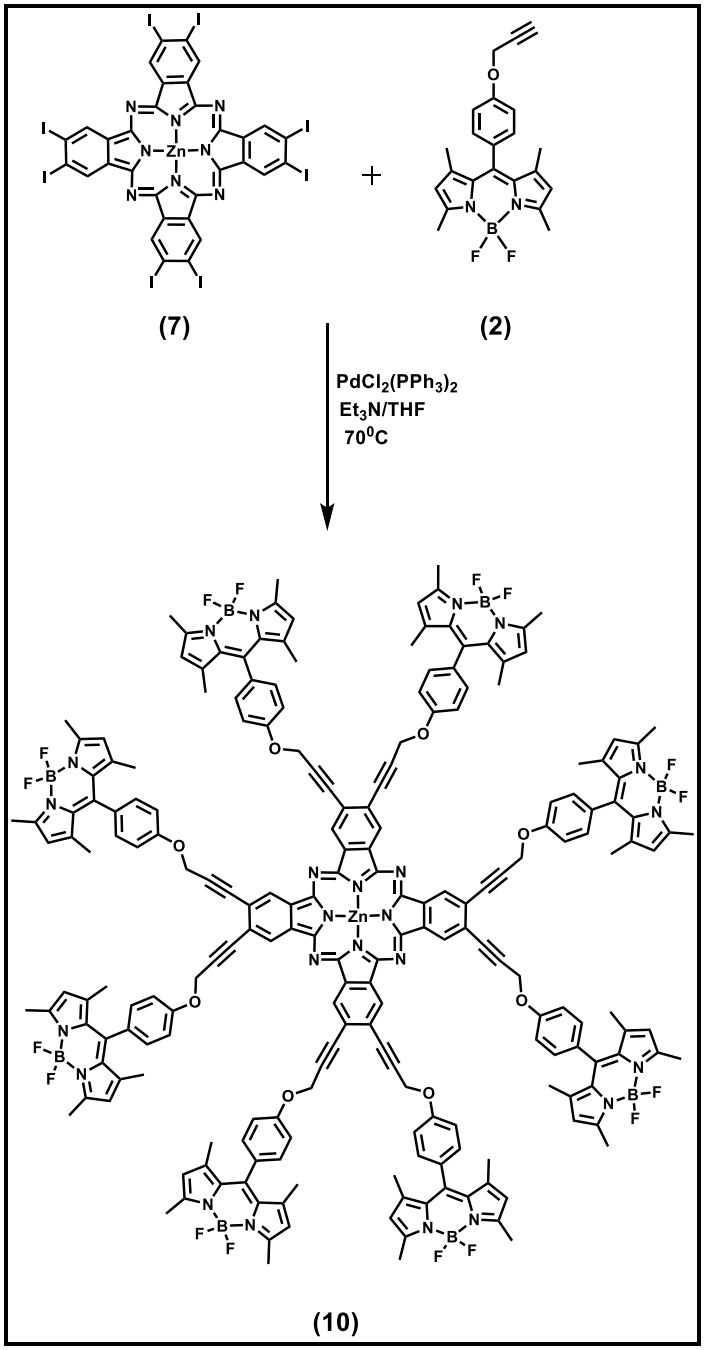


Şekil 6.9: 9 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

30 mg (0.042 mmol) 4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4'' dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**) ve 4.56 mg (0.0042 mmol) 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis-(iyodo ftalosiyaninato) çinko (II) (**5**) bir Schlenk tüpüne alındı. Üzerine 2 mL THF ve 1 mL trietilamin ilave edildi. 30 dakika argon geçirilerek karıştırıldı. Bu süre sonunda 0.59 mg (8.4 μmol) $PdCl_2(PPh_3)_2$ ilave edilerek 70°C'de ve argon atmosferinde 1 gün karıştırıldı. Bu süre sonunda madde CH_2Cl_2 ile seyreltilerek derişik NH_4Cl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad Bio-Beads S-X3 beads (200–400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak diklorometan

kullanılarak temizlendi. Kapalı formülü $C_{208}H_{196}B_4F_8N_{24}O_4Zn$ olan bileşik için erişilebilen verim % 36 (27.6 mg)'dır. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 719 (5.35), 696 (5.37), 511 (4.79), 442 (5.05), 340 (5.14); FT-IR: 3053 (aromatik-CH), 2924-2861 (alifatik-CH), 1589 (C=C), 1482 (B-N); ^{1}H-NMR (500 Hz; THF-d_8) δ ppm: 1.07 (m, 48H), 1.20 (m, 24H), 1.40 (m, 32H), 4.09-4.12 (q, 8H), 5.24 (br, 8H), 5.87-5.90 (m, 16H), 6.81-7.35 (br, 60H); MALDI-TOF(+): 3357.331 $[M]^+$.

6.1.10. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato] çinko (II) (10) Bileşiğinin Sentezi

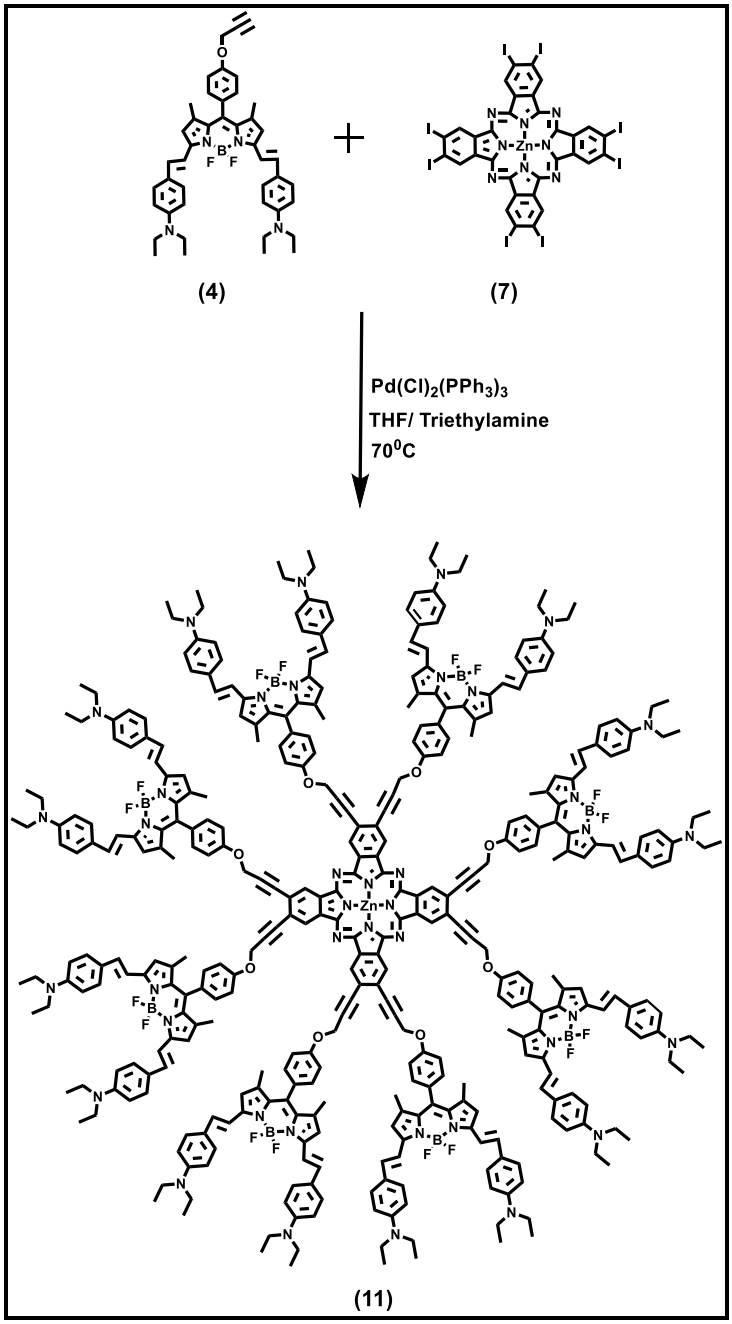


Şekil 6.10: 10 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

20 mg ($1.32x10^{-2}$ mmol) 2,3, 9,10, 16,17, 23,24-oktakis(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (**7**) ve 100 mg ($2.64x10^{-1}$ mmol) 4,4-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**) ve 1.85 mg (2.64 μmol) $PdCl_2(PPh_3)_2$ bir Schlenk tüpüne alındı. Üzerine daha önceden argon geçirilmiş 1 mL

trietilamin ve 2 mL THF eklendi ve kapalı sistemde 30 dk tekrar argon geçirildi. Reaksiyon karışımı daha önceden 70°C'ye ısıtılmış yağ banyosunda 2 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda solvent distillenerek uzaklaştırıldı Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad S-X3 beads (200–400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak diklorometan kullanılarak temizlendi. Kapalı formülü $C_{208}H_{168}B_8F_{16}N_{24}O_8Zn$ olan bileşik için erişilebilen verim % 42 (20 mg)'dir. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 681 (4.71), 502 (5.29), 352 (5.12); FT-IR: 3058 (aromatik-CH), 2956-2855 (alifatik-CH), 1542 (C=C), 1467 (B-N); ^{1}H-NMR (500 Hz; DMF-d_7) δ ppm: 1.29 (s, 96H), 2.52 (d, 16H), 6.14 (s, 16H), 7.41 (br, 32H), 7.57 (s, 8H); MALDI-TOF(+): 3587.687 $[M]^+$, 3530.552 $[M-3F]^+$, 3491.857 $[M-5F]^+$, 3472.341 $[M-6F]^+$.

6.1.11. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-(1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (11) Bileşiğinin Sentezi

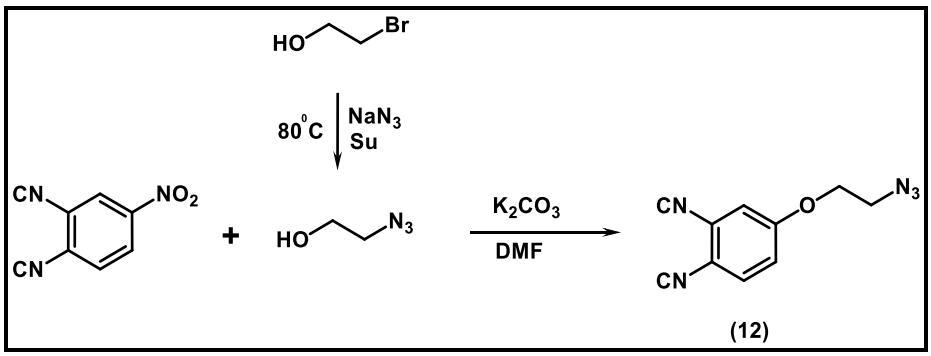


Şekil 6.11: 11 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-oktakis iyodo ftalosiyaninato çinko (II) **(7)** (14 mg, $8.97x10^{-3}$ mmol), (4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) (100 mg, $1.43x10^{-1}$ mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.2 mg, $1.79x10^{-3}$ mmol) bir Schlenk tüpüne alındı. Üzerine daha

önceden argon geçirilmiş 1 mL trietilamin ve 2 mL THF eklendi ve kapalı sistemde 30 dk tekrar argon geçirildi. Reaksiyon karışımı daha önceden 70°C'ye ısıtılmış yağ banyosunda 2 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda solvent distillenerek uzaklaştırıldı. Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad S-X3 beads (200-400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak diklorometan kullanılarak temizlendi. Ele geçen ham ürünün kapalı formülü $C_{203}H_{166}B_8F_{16}N_{24}O_8Zn$ olup verimi % 20 (24.68 mg)'dir. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 721 (5.57), 514 (5.00), 444 (5.28), 339 (5.28); FT-IR: 3058 (aromatik-CH), 2967-2845 (alifatik-CH), 1588 (C=C), 1455 (B-N); MALDI-TOF(+): 6135.804 $[M]^+$.

6.1.12. 4-(azidoetoksi) Ftalonitril (12) Bileşiğinin Sentezi



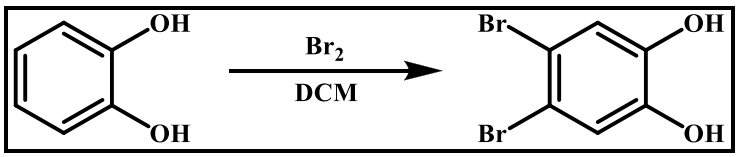
Şekil 6.12: 12 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

10 g (80 mmol) 2-bromoetanol içinde 60 mL saf su bulunan balona konuldu. Üzerine 15.6 g (240 mmol) NaN_3 eklenerek 80°C'de 24 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Dietileter ile ekstrakte edilerek ürün eter fazına alındı. Eter geri soğutucu altında distillenerek uzaklaştırıldı. Ele geçen ürünün kapalı formülü $C_2H_5N_3O$ olup verimi % 80 (5.56 g)'dir.

1g ($5.78x10^{-3}$ mol) 4-nitroftalonitril içinde 10 mL DMF bulunan bir balona alındı. Üzerine 0.977 g ($11.5.10^{-3}$ mol) 2-azidoetanol eklendi. Daha sonra 1.587 g ($11.5.10^{-3}$ mol) susuz K_2CO_3 bu karışımın üzerine porsiyonlar halinde ilave edildi. Argon atmosferinde 2 gün karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı suya damlatılarak çöktürüldü ve filtreden süzüldü. Ele geçen katı maddenin kapalı formülü $C_{10}H_7N_5O$ olup verimi % 48 (0.6 g)'dir. FT-IR: 3033 (aromatik-CH), 2966-2940 (alifatik-CH), 2227 (C≡N), 2103 (N_3), 1599 (C=C); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3.70-3.74 (d-t, J=5.24-10.24, 2H), 4.37-4.33 (d-t, J=5.24-10.49 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 8.05-8.09 (d-d, J=9.03-14.88, 1H); ESI-MS: 275 $[M+Na+K]^+$, 252 $[M+K]^+$.

6.1.13. 4,5-Dihidroksi Ftalonitril Bileşiğinin Sentezi

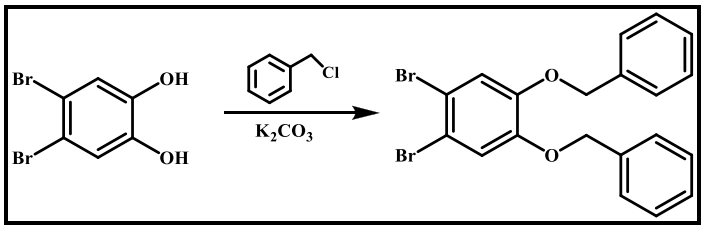
6.1.13.1. 1,2- Dihidroksi-4,5- dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.13: 1,2- Dihidroksi-4,5- dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi.

Reaksiyon balonuna 20 g (0.18 mol) katekol ve 400 mL diklorometan eklenir. Reaksiyon ortamı buz banyosunda 30 dakika soğutulur. 50 mL diklorometan'da çözünen 57.6 g (0.36 mol, 18.5 mL) brom damla damla reaksiyon ortamına eklenir. Damlatma bittikten sonra soğutma sona erdirilerek reaksiyon ortamı 1 gece oda sıcaklığında karıştırılır. Ortamdaki HBr gazı hava yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra oluşan katılar filtre ile süzülür. Süzülen katılar önce sodyum bisülfit çözeltisi daha sonrada su ile yıkanır. (100/1) diklorometan/etanol TLC sistemi ile maddenin saflığı kontrol edilir. Safsızlıkları uzaklaştırmak için diklorometan/hekzan karışımında kristallendirilir. Elde edilen katılar etüvde kurutulur. Elde edilen ürünün yapısı, erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir. [Cabezon et al., 2000].

6.1.13.2. 1,2-Dibenziloksi-4,5-dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi

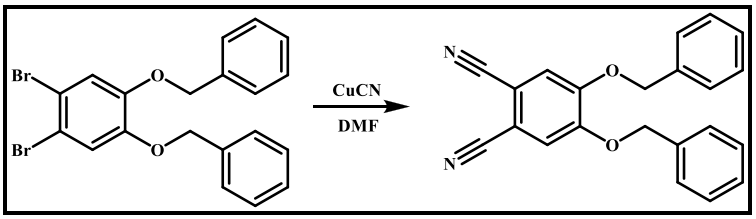


Şekil 6.14: 1,2-Dibenziloksi-4,5-dibromobenzen Bileşiğinin Sentezi.

Reaksiyon balonuna 28.8 g (0.107 mol) 1,2-Dihidroksi-4,5- dibromobenzen, 37.17 mL benzil klorür, 89.3 g kuru K_2CO_3 ve 432 mL etanol argon atmosferinde eklenir. Reaksiyon ortamı 8 saat geri soğutucu altında karıştırılır. 5:3 diklorometan/ hekzan TLC sistemi kullanılarak reaksiyon takibi yapılır. Reaksiyon sonlandırılarak reaksiyon karışımı filtre ile süzülür ve katılar etanol ile yıkanır. Elde edilen katılar 500 mL diklorometan ve 400 mL su karışımında ekstrakte edilir. Diklorometan fazının suyu Na_2SO_4 ile uzaklaştırılır. 500 mL metanol ile yıkanan katılar etüvde kurutulur.

Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [Cabezon et al., 2000].

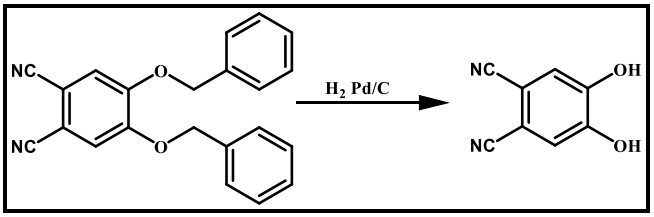
6.1.13.3. 1,2-Dibenziloksi-4,5-disiyanobenzen Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.15: 1,2-Dibenziloksi-4,5-disiyanobenzen Bileşiğinin Sentezi.

Reaksiyon balonuna 27.22 g 1,2-dibenziloksi-4,5-disiyanobenzen, 38.114 g CuCN ve 500 mL kuru DMF eklenir. Reaksiyon karışımı 21 saat argon atmosferinde geri soğutucu altında karıştırılır. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon ortamına % 25'lik 300 mL NH_4OH eklenir ve reaksiyon karışımının içinden 8 saat boyunca hava geçirilir. Reaksiyon karışımı filtre ile süzülür ve su ile yıkanarak amonyaktan uzaklaştırılır. Kirliliklerden uzaklaştırmak için madde metanolden kristallendirilir. 5:3 diklorometan/ hekzan TLC sistemi ile ürünün saflığı kontrol edilir. Elde edilen katılar etüvde kurutulur. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [Cabezon et al., 2000].

6.1.13.4. 4,5-Dihidroksiftalonitril Bileşiğinin Sentezi



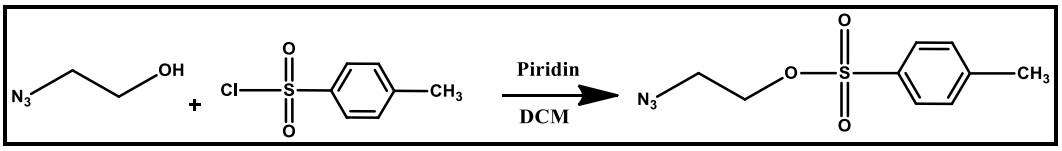
Şekil 6.16: 4,5-Dihidroksiftalonitril Bileşiğinin Sentezi.

Reaksiyon balonuna Argon atmosferinde 7 g (0.021 mol) 1,2-dibenziloksi-4,5-disiyanobenzen ve 200 mL etilasetat ilave edilir. Reaksiyon karışımı sıcak su banyosunda karıştırılır. 5-10 dakika karıştırıldıktan sonra 2.4 g % 10'luk Pd/C ve 100 ml etilasetat solüsyonu reaksiyon balonuna eklenir. Reaksiyon ortamından oda sıcaklığında 4 saat H_2 gazı geçirilir. Ortamdaki hidrojen gazını uzaklaştırmak için reaksiyon ortamına argon gazı verilerek 10 dakika daha karıştırılır. Etil asetat fazının

büyük çoğunluğu uzaklaştırıldıktan sonra, madde hekzan ilave edilerek çöktürülür. Katılar filtrelenerek hekzan ile yıkanır. 100/1 diklorometan/etanol TLC sistemi ile ürünün saflığı kontrol edilir. Elde edilen katılar vakum etüvünde kurutulur. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [Cabezon et al., 2000].

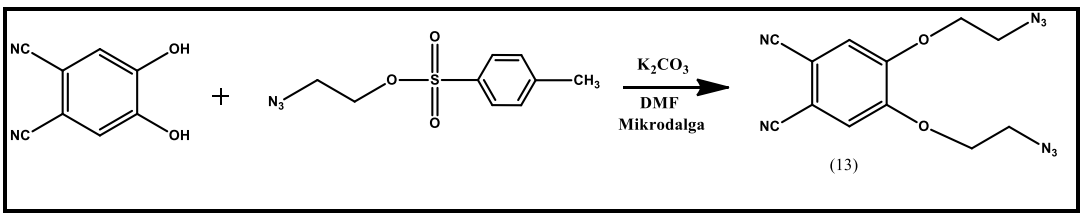
6.1.14. 4,5-Di (azidoetoksi) Ftalonitril (13) Bileşiğinin Sentezi

6.1.14.1. 2-Azido-4-Metil Benzen Sülfonat Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.17: 2-Azido-4-Metil Benzen Sülfonat Bileşiğinin Sentezi.

9 g (70 mmol) 2-azidoetanol, içinde 70 mL diklorometan bulunan bir balona konuldu. Üzerine 5.6 g (70 mmol) piridin eklenerek karışım 0°C'ye soğutuldu. 13.3 g (70 mmol) p-toluen sülfonil klorür 50 mL diklorometan içinde çözünerek soğutulan reaksiyon karışımına damla damla ilave edilir. 2 saat 0°C'de karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı %5'lik $NaHCO_3$ (3x100 mL), sonra su ile (3x100 mL) ekstrakte edilir. Piridin distillenerek uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon yapılarak 10:1 oranında hekzan/etilasetat yürütücü solvent kullanılarak temizlendi. Ele geçen ürünün kapalı formülü $C_9H_{11}N_3O_3S$ olup verimi % 85 (14.33 g) 'dır.

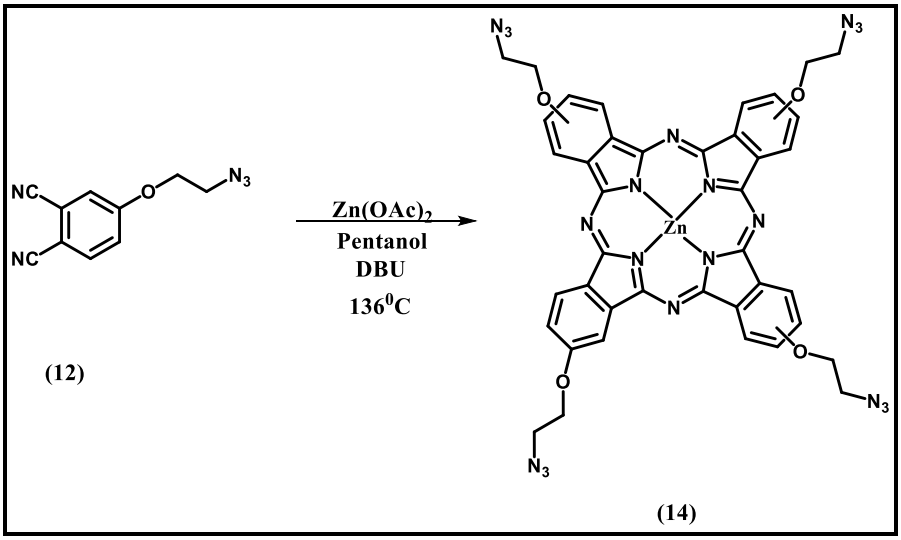


Şekil 6.18: 13 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

160.13 mg (1 mmol) 4,5- dihidroksi ftalonitril içinde 5 mL DMF bulunan bir balona alındı. Üzerine 723 mg (3 mmol) 2-azido-4-metil benzen sülfonat vea 548 mg (4 mmol) K_2CO_3 eklendi. Argon atmosferinde mikrodalgada 300W-60°C'de 1 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım su/diklorometan ile ekstrakte edilerek madde diklorometan fazına alındı. Çözücü distillenerek uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün

preparatif kromatografi ile diklorometan yürütücü çözücü olarak kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen katı maddenin kapalı formülü $C_{12}H_{10}N_8O_2$ olup verimi % 12 (120 mg)'dir. FT-IR: 3068 (aromatik-CH), 2947-2853 (alifatik-CH), 2231 (C≡N), 2092 (N_3), 1591 (C=C); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.76-3.78 (t, 4H), 4.31-4.33 (t, 4H), 7.36 (s, 2H); ESI-MS: 298.203 $[M]^+$.

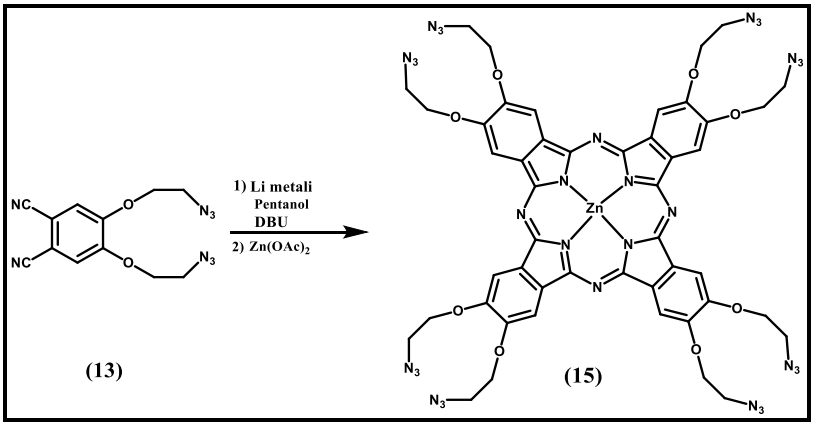
6.1.15. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (14) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.19: 14 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

250 mg (1.17 mmol) 4-(2-azidoetoksi) ftalonitril (**12**) ve 860 mg (4.69 mmol) $Zn(OAc)_2$ bir balona alındı. Üzerine pentanol ve DBU eklenerek 1 gece 136°C'de karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı suya damlatılarak çöktürüldü ve süzüldü. Madde katı olarak elde edildi. Elde edilen yeşil renkli ürün saflaştırıldı. Ele geçen katı maddenin kapalı formülü $C_{40}H_{28}N_{20}O_4Zn$ olup, verimi % 24 (64 mg)'tür. UV-Vis: DMF, $1x10^{-5}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 682, (5.28), 612 (4.57) 361 (4.94); FT-IR: 3064 (aromatik-CH), 2925-2857 (alifatik-CH), 2093 (N_3), 1604 (C=C); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3.67-3.70 (q, 8H), 4.29-4.37 (m, 8H), 7.15-7.32 (d, 4H), 7.54 (d, 4H), 7.67-8.55 (m, 4H); MALDI-TOF(+): 917.014 $[M]^+$, 889.930 $[M-N]^+$, 861.813 $[M-2N]^+$.

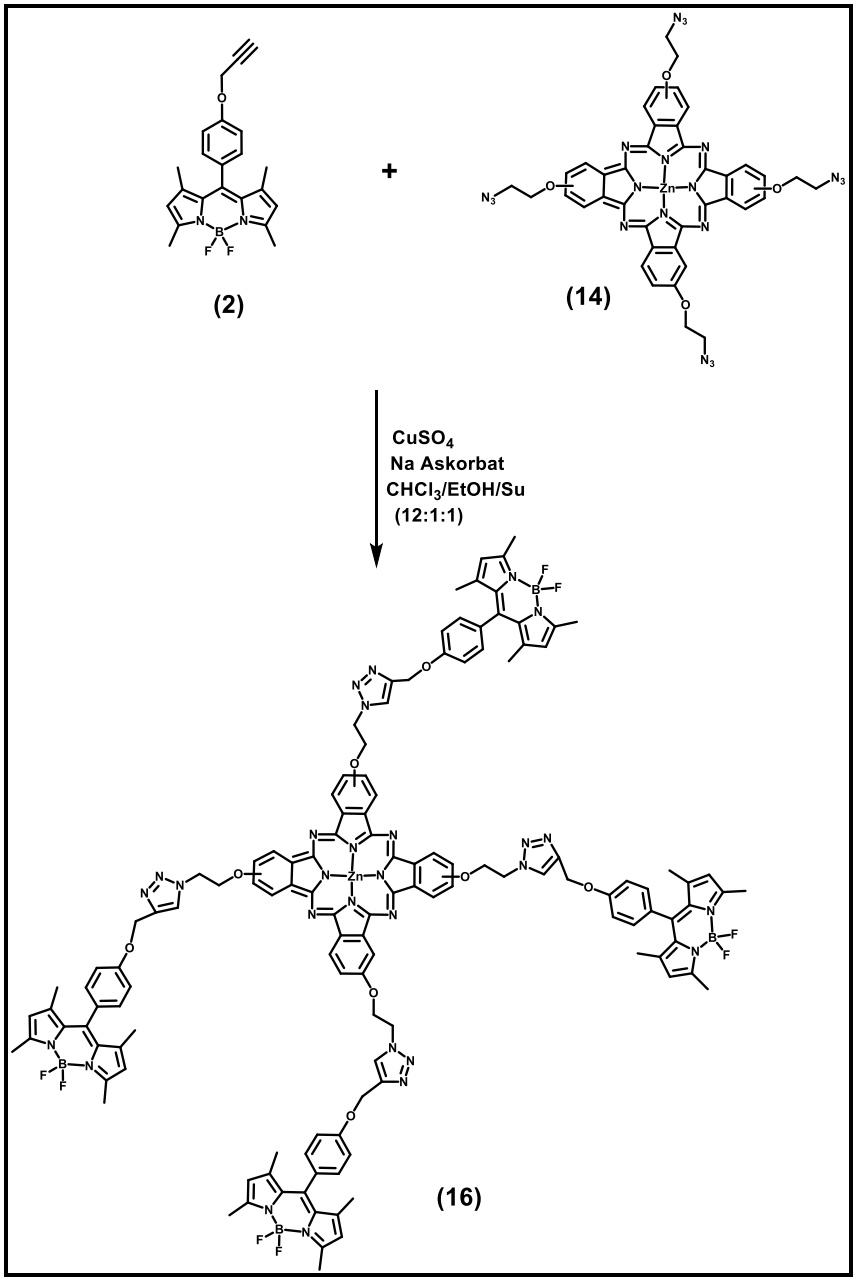
6.1.16. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-[-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (15) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.20: 15 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

200 mg ($6.71x10^{-4}$ mol) 4,5-di (2-azidoetoksi) ftalonitril (**13**) ve Li metali (1 parça) bir balona alındı. Üzerine pentanol ve DBU eklenerek 2 saat 120°C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda LiPc'nin oluştuğu UV-Vis spektrumu ile kontrol edildi (Q bandı 663 nm). Bunun üzerine karışıma 370 mg ($2.68x10^{-3}$ mol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilerek 1 saat daha 120°C'de karıştırıldı. 663 nm'de gözlenen Q bandı 673 nm'de gözlenince ZnPc'nin oluştuğu anlaşılarak reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı suya damlatılarak çöktürüldü ve süzüldü. Madde katı olarak elde edildi. Elde edilen yeşil renkli ürün diklorometan, aseton, etilasetat ve hekzan ile yıkanarak temizlendi. Ele geçen katı maddenin kapalı formülü $C_{48}H_{40}N_{32}O_8Zn$ olup verimi % 24 (50 mg)'dür. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 673 (4.81), 611 (4.74), 361 (4.65); FT-IR: 3069 (aromatik-CH), 2981-2863 (alifatik-CH), 2103 (N_3), 1586 (C=C); ^{1}H-NMR (THF-d_8): 3.9 (s, 16H), 4.25-4.26 (d, 16H), 7.32 (s, 8H); MALDI-TOF(+): 1258.579 $[M]^+$, 1216.611 $[M-N]^+$.

6.1.17. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato}çinko (II) (16) Bileşiğinin Sentezi

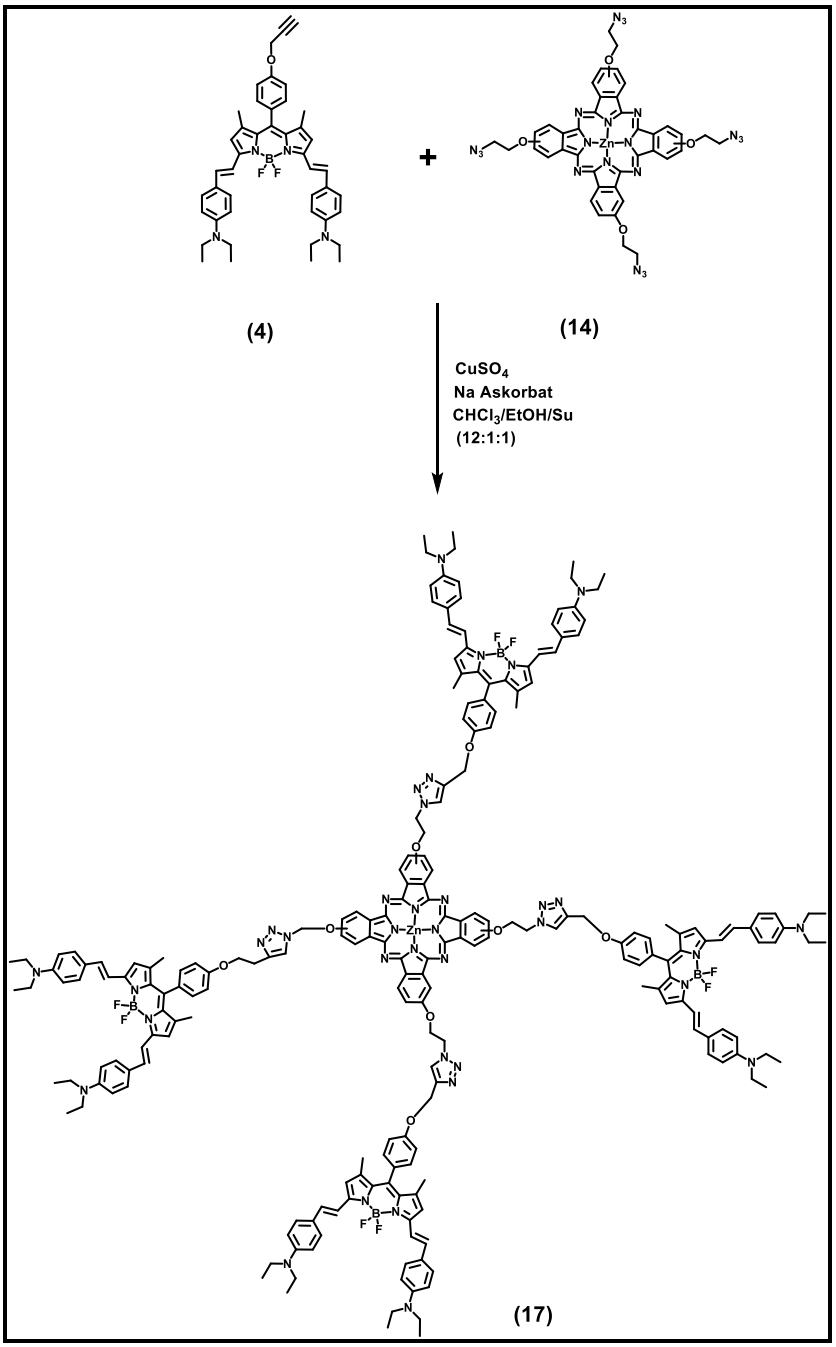


Şekil 6.21: 16 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

80 mg ($2.12x10^{-4}$ mol) 4,4-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**), 24 mg ($2.65x10^{-5}$ mol) 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (**14**), 5.29 mg ($2.12x10^{-5}$ mol) $CuSO_4.5H_2O$ ve 8.39 mg ($4.24x10^{-5}$ mol) sodyum askorbat bir balona alındı. Üzerine 2 mL 12:1:1 oranında $CHCl_3$/Etanol/H_2O çözücü karışımı ilave edilerek oda

sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. FT-IR spektrumu ile reaksiyon kontrol edildi. Spektrumda N_3 titreşimine ait pik kaybolduğunda reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı suda çöktürülerek oluşan katı madde süzüldü. Ham ürün, Biobeads (Bio-Rad S-X3 beads (200-400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü olarak CH_2Cl_2 kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen ürünün kapalı formülü $C_{132}H_{124}N_{28}O_8B_4F_8Zn$ olup verimi % 30 (20 mg)'dır. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 682 (4.99) , 501 (5.27), 353 (4.88); Floresans, DMF, $6x10^{-6}$M, nm: 518, 693; FT-IR: 3045 (aromatik-CH), 2924-2861 (alifatik-CH), 1543 (C=C), 1468 (B-N); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.23-1.26 (d, 48H), 4.96 (br, 8H), 5.12 (s, 8H), 5.32-5.36 (t, 16H), 7.26-7.30 (t, 8H), 7.73 (s, 4H), 8.65-8.67 (d, 8H), 8.87 (s, 4H), 9.21-9.22 (d, 8H); MALDI-TOF(+) m/z: 2432.073 $[M+H]^+$, 2393.266 $[M-2F]^+$.

6.1.18. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietilaminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (17) Bileşiğinin Sentezi

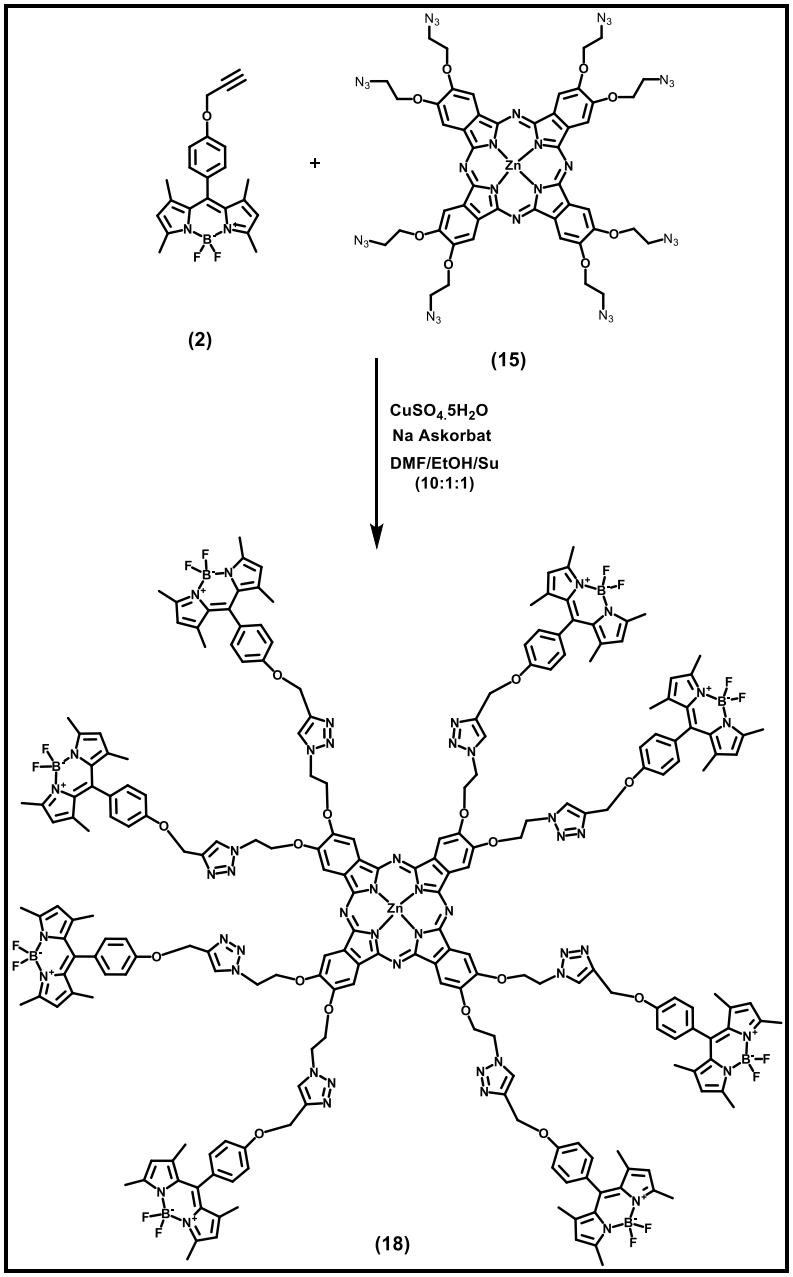


Şekil 6.22: 17 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

60 mg ($8.61x10^{-5}$ mol) 4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**), 9.86 mg ($1.076x10^{-5}$ mol) 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II)

(**14**), 2.15 mg ($8.608x10^{-6}$ mol) $CuSO_4.5H_2O$ ve 3.41 mg ($1.72x10^{-5}$ mol) sodyum askorbat bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine 12:1:1 oranında 2 mL DMF/Etanol/H_2O karışımı eklenerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. FT-IR spektrumu ile reaksiyon kontrol edildi. Spektrumda N_3 titreşimine ait pik kaybolduğunda reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı suda çöktürülerek oluşan katı madde süzüldü. Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad S-X3 beads (200-400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü solvent olarak diklorometan kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen maddenin kapalı formülü $C_{220}H_{224}N_{36}O_8B_4F_8Zn$ olup verimi % 37.5 (15 mg)'tur. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 719 (5.21), 682 (5.35), 510 (4.65), 441 (4.92), 349 (5.13); FT-IR: 3042 (aromatik-CH), 2962-2921 (alifatik-CH), 1587 (C=C), 1458 (B-N); ^{1}H-NMR (DMF-d_7): 1.15-1.18 (t, 48H), 1.28 (s, 24H), 1.43 (br, 32H), 5.08 (s, 8H), 5.25-5.44 (m, 32H), 6.71-6.73 (d, 16H), 7.32 (s, 8H), 7.35 (s, 16H), 7.40 (s, 4H), 7.49 (s, 8H), 7.94 (br, 16H), 8.75-8.76 (d, 4H), 8.97 (s, 4H), 9.28-9.29 (d, 4H); MALDI-TOF(+) m/z: 3682.757 $[M-F]^+$.

6.1.19. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (18) Bileşiğinin Sentezi

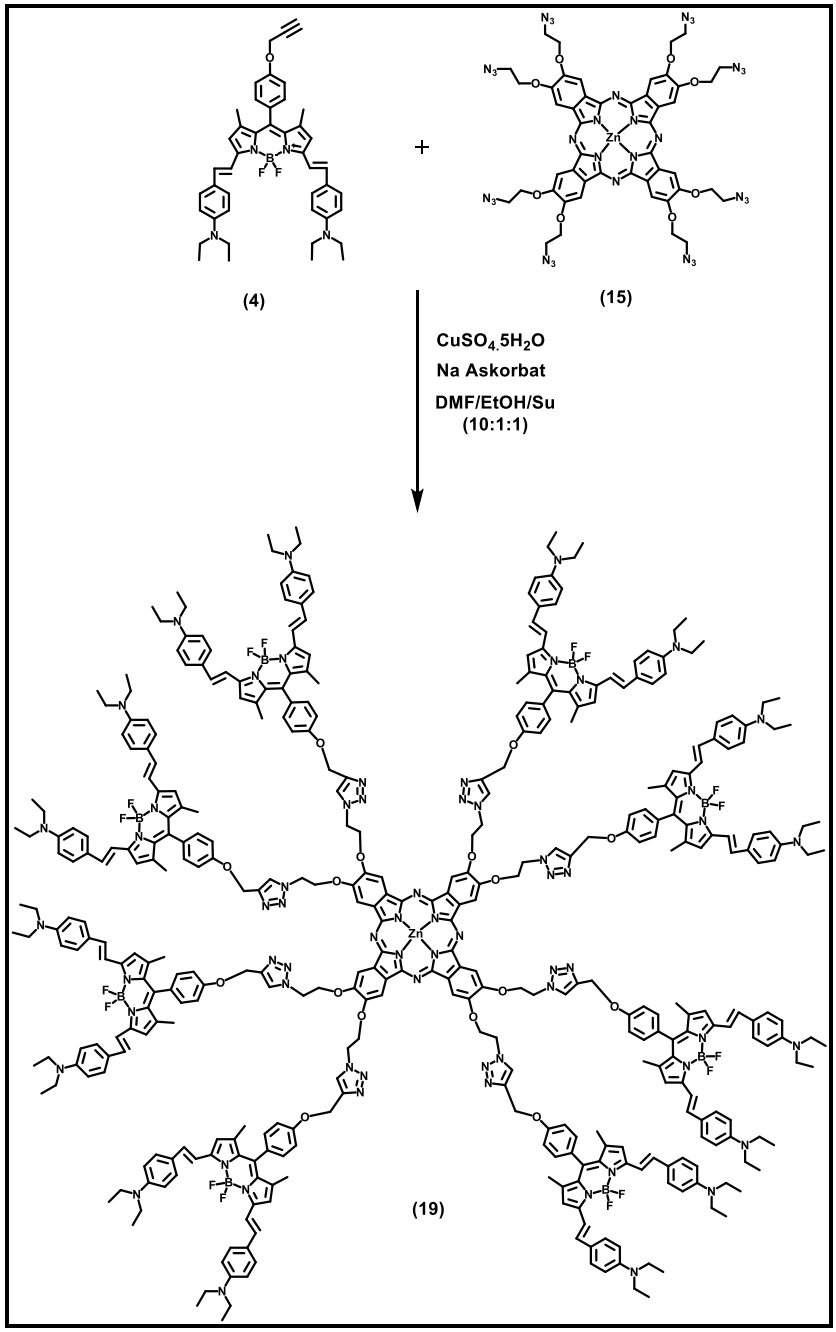


Şekil 6.23: 18 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

50 mg ($7.17x10^{-5}$ mol) 4,4-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**), 7.49 mg ($5.97x10^{-6}$ mol**)** 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-oktakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (**15**), 1.79 mg ($7.17x10^{-6}$ mol) $CuSO_4.5H_2O$ ve 2.83 mg ($1.43x10^{-5}$ mol) sodyum askorbat bir balona alındı. Üzerine 2 mL 10:1:1 oranında DMF/Etanol/H_2O çözücü karışımı ilave edilerek oda

sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. TLC ile reaksiyon kontrol edildi. Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad S-X3 beads (200-400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü solvent olarak diklorometan kullanılarak temizlendi. Ele geçen ürünün kapalı formülü $C_{224}H_{208}N_{48}O_{16}B_8F_{16}Zn$ olup verimi % 36 (9 mg)'dır. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 679 (4.65), 500 (5.52), 355 (4.84); Floresans, DMF, $6x10^{-6}$M, nm: 515, 679; FT-IR: 3028 (aromatik-CH), 2959-2868 (alifatik-CH), 1542 (C=C), 1467 (B-N); ^{1}H-NMR (DMF-d_7): 1.32-1.36 (m, 96H), 1.61-1.65 (br, 48H), 6.71 (br, 16H), 6.80-6.81 (br, 8H), 7.33 (br, 32H), 7.49 (br, 8H); MALDI-TOF(+) m/z: 4284.79 $[M]^+$.

6.1.20. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3-dimetil-5,7-bis(4-4''-dietilaminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (19) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 6.24: 19 Numaralı Bileşiğin Sentezi.

4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil) etenil) -4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**) (80 mg, 1.15x10^{-1} mmol), 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-oktakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (**15**) (12 mg, 9.58x10^{-3}

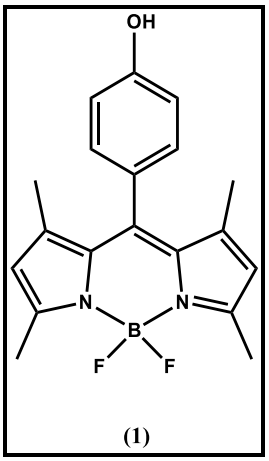
mmol), $CuSO_4.5H_2O$ (2.8 mg, $1.15x10^{-2}$ mmol ve sodyum askorbat (22 mg, $1.15x10^{-1}$ mmol) bir balona alındı. Üzerine 10:1:1 oranında 3 mL DMF/Etanol/H_2O karışımı eklenerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. FT-IR spektrumu ile reaksiyon kontrol edildi. Spektrumda N_3 titreşimine ait pik kaybolduğunda reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü distillenerek uzaklaştırıldı. Ele geçen katı madde diklorometan ile çözülerek Biobeads (Bio-Rad S-X3 beads (200-400 mesh)) ile doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak diklorometan kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen ham maddenin kapalı formülü $C_{400}H_{416}B_8F_{16}N_{64}O_{16}Zn$ olup verimi % 28 (17 mg)'dir. UV-Vis: DMF, $6x10^{-6}$ M, λ_{max} /nm (log ε): 719 (5.61), 678 (5.49), 510 (5.05), 440 (5.32), 334 (5.36); FT-IR: 3069 (aromatik-CH), 2969-2870 (alifatik-CH), 1587 (C=C gerilmesi), 1455 (B-N); MALDI-TOF (+): 6833.755 $[M+H]^+$.

7. BULGULAR

Bu çalışmada, 4'-difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**1**), 4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**), 4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)--5,7-dimetil-1,3-(4-4''dietilaminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**3**) ve 4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**) BODIPY bileşikleri sentezlenmiştir. 4,5-diiyodo ftalonitril (**6**), 4-(azidoetoksi) ftalonitril (**12**), 4,5-di (azidoetoksi) ftalonitril (**13**) bileşikleri ile bu bileşiklerle de 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetraiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (**5**), 2,3,9,10,16,17,23,24-oktaiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (**7**), 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis-(-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato) çinko (II) (**14**) ve 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-oktakis-(-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato) çinko (II) (**15**) numaralı bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen **2** ve **4** numaralı BODIPY bileşikleri ile ilk önce **5** ve **7** numaralı ftalosiyanin bileşikleri Sonogashira kenetlenme reaksiyonu ile sübstitüe edilmiş ve daha sonra **14** ve **15** numaralı ftalosiyanin bileşikleri ile Click reaksiyonu ile sübstitüe edilerek **8**, **9**, **10**, **11**, **16**, **17**, **18** ve **19** numaralı BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları UV-Vis, FT-IR, kütle ve ^{1}H-NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenerek, *in vitro* çalışmaları yapılmıştır.

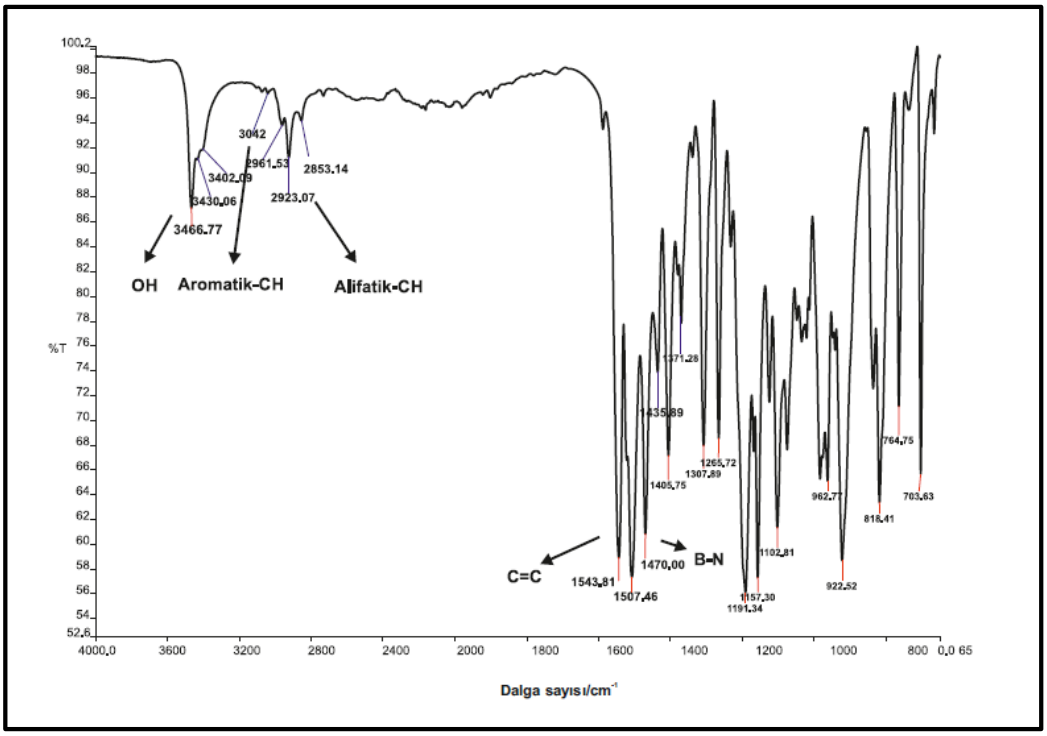
7.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

7.1.1. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (1) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



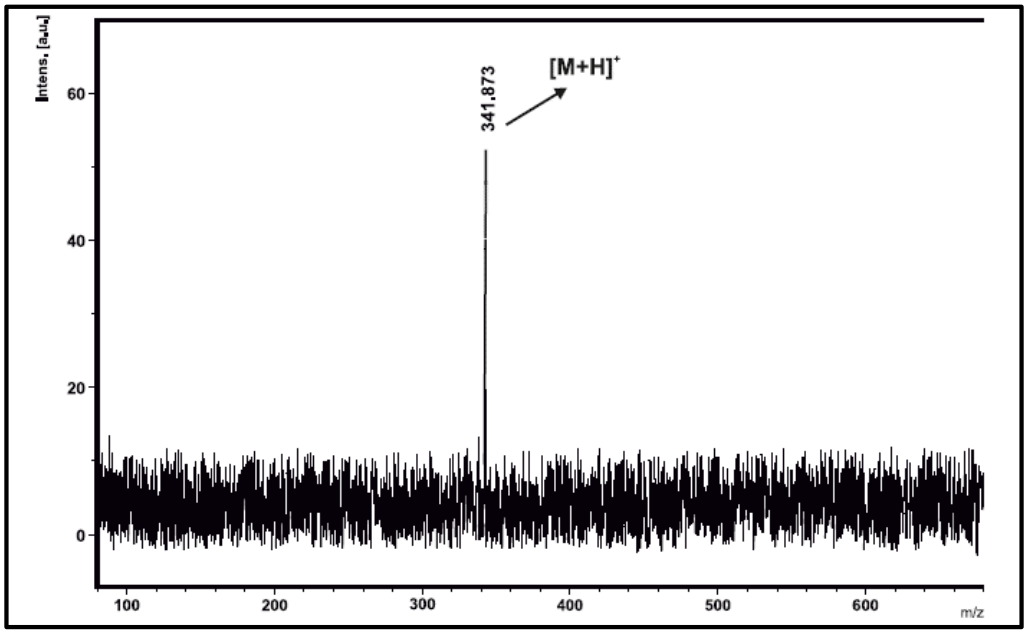
Şekil 7.1: 1 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

1 numaralı bileşiğe (Şekil 7.1) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



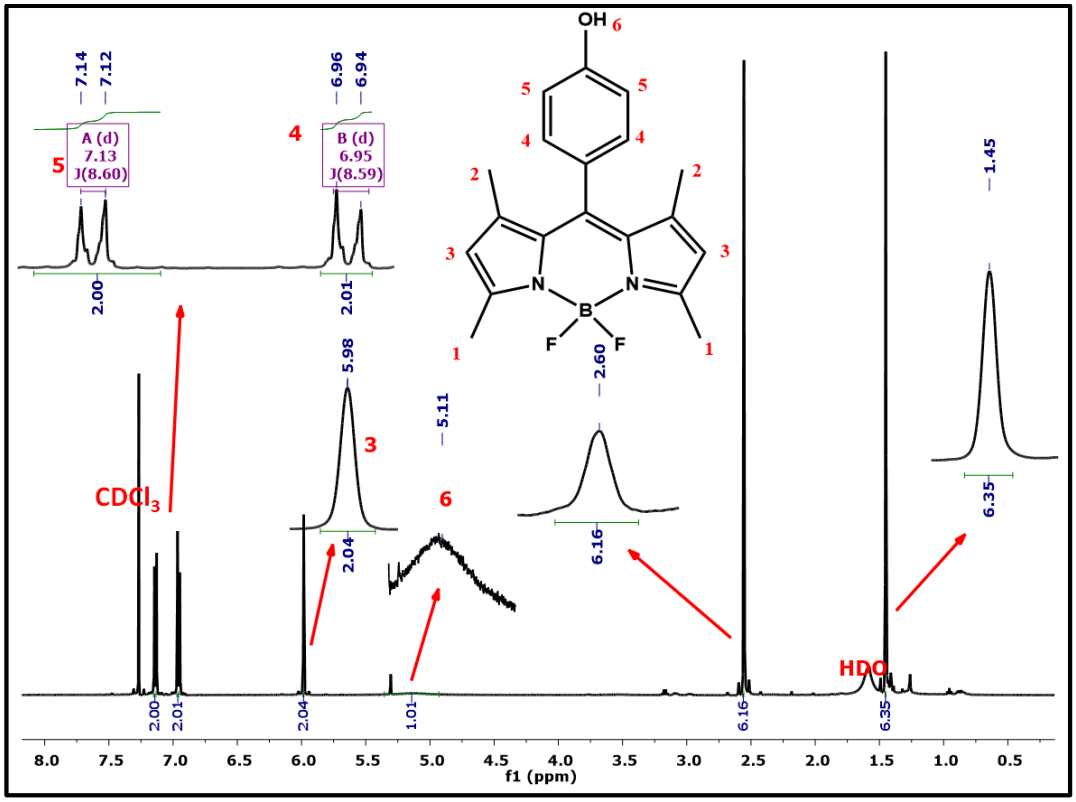
Şekil 7.2: 1 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu υ (cm^{-1}), 3466 (OH gerilmesi), 3042 (aromatik-CH gerilmesi), 2923-2853 (alifatik-CH gerilmesi), 1543 (C=C gerilmesi) ve 1470 (B-N) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.2).



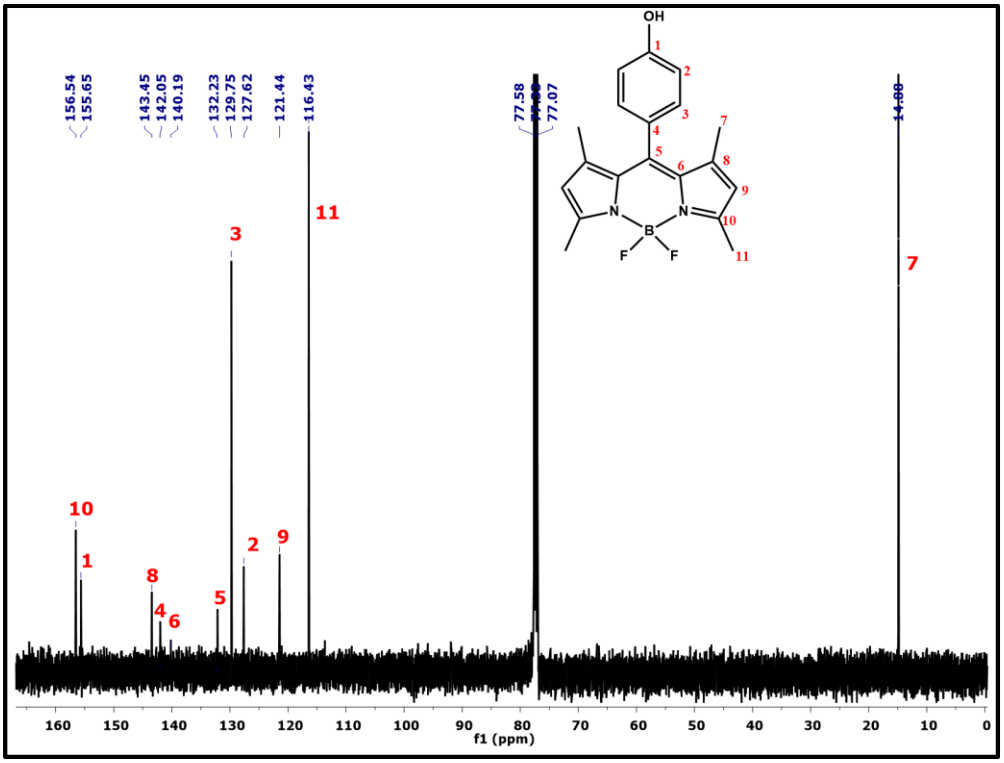
Şekil 7.3: 1 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF), 341'de gözlenen $[M+H]^+$ moleküler iyon piki beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 7.3).



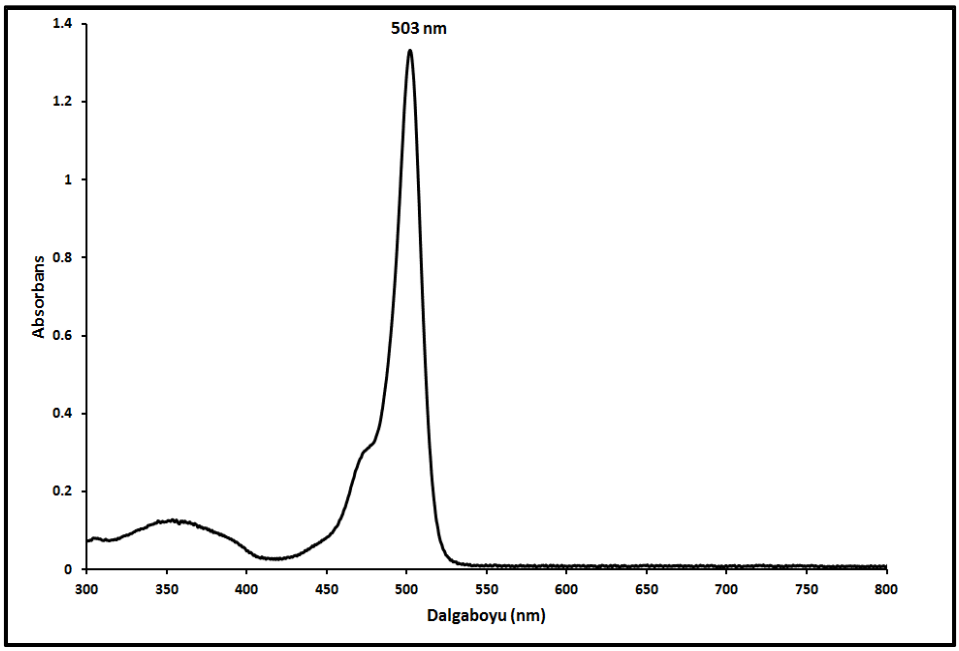
Şekil 7.4: 1 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500 MHz) δ (ppm), $CDCl_3$: 1.45 ppm'de 1 numaralı CH_3 protonlarına ait 6H'lık bir singlet pik, 2.60 ppm'de 2 numaralı CH_3 protonlarına ait 6H'lık bir singlet pik, 5.11 pmm'de OH protonuna ait 1H'lık geniş bir pik, 5.98 ppm'de pirol protonlarına ait 2H'lık bir singlet pik, 6.94-6.96 ppm'leri arası aromatik protonlar olan 4 numaralı protonlarına ait 2H'lık bir dublet (J=8.59 Hz) pik ve 7.12-7.14 ppm'leri arası aromatik protonlar olan 5 numaralı protonlarına ait 2H'lık bir dublet (J=8.60 Hz) pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **1** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.4).



Şekil 7.5: 1 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

^{13}C-NMR (500 MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 14 ppm'de 7 numaralı karbon, 116.43 ppm'de 11 numaralı N atomuna yakın olan karbon, 121.44 ppm'de 9 numaralı pirol karbonun, 127.62 ppm'de 2 numaralı aromatik karbon, 129.75 ppm'de 3 numaralı aromatik karbon, 132.23 ppm'de 5 numaralı karbon, 140.19 ppm'de 6 numaralı karbon, 142.05 ppm'de 4 numaralı karbon, 143.45 ppm'de 8 numaralı karbon, 155.65 ppm'de 1 numaralı karbon ve 156.54 ppm'de 10 numaralı karbon rezonansa gelmiştir. ^{13}C-NMR spektrumundan elde edilen bilgiler **1** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.5).



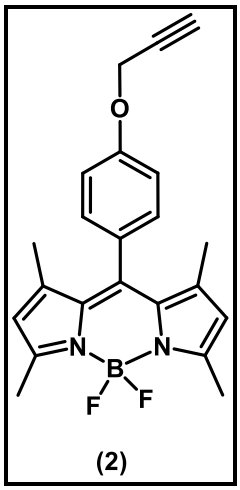
Şekil 7.6: 1 Numaralı Bileşiğe Ait Kloroform İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **1** bileşiği için kloroform içerisinde $1x10^{-5}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.6) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.1'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 503 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.1: 1 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

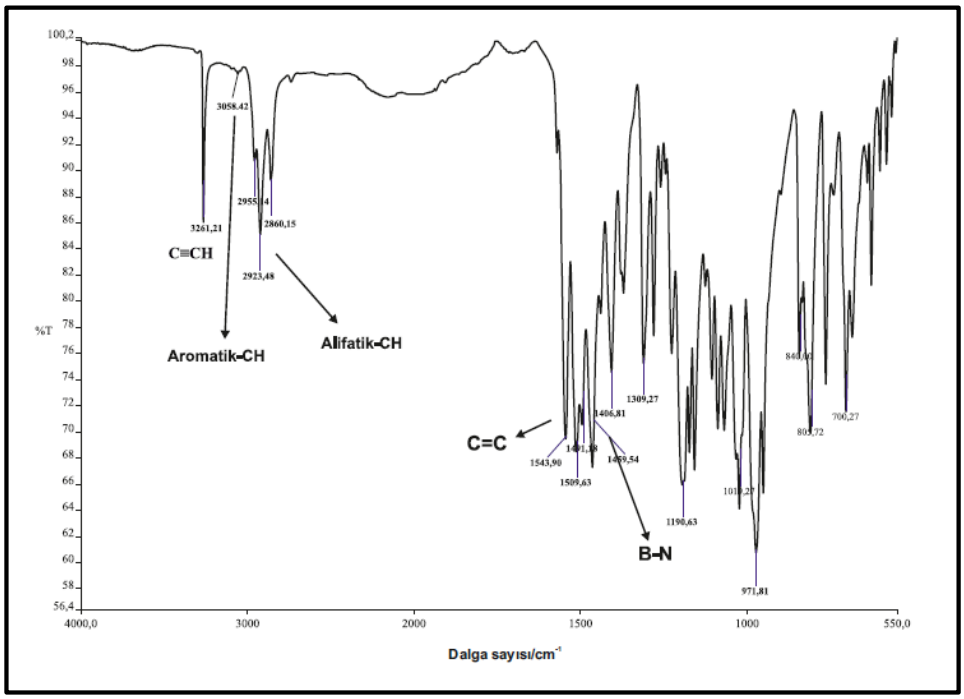
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
1	503	5.12

7.1.2. 4,4'-Difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (2) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 7.7: 2 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

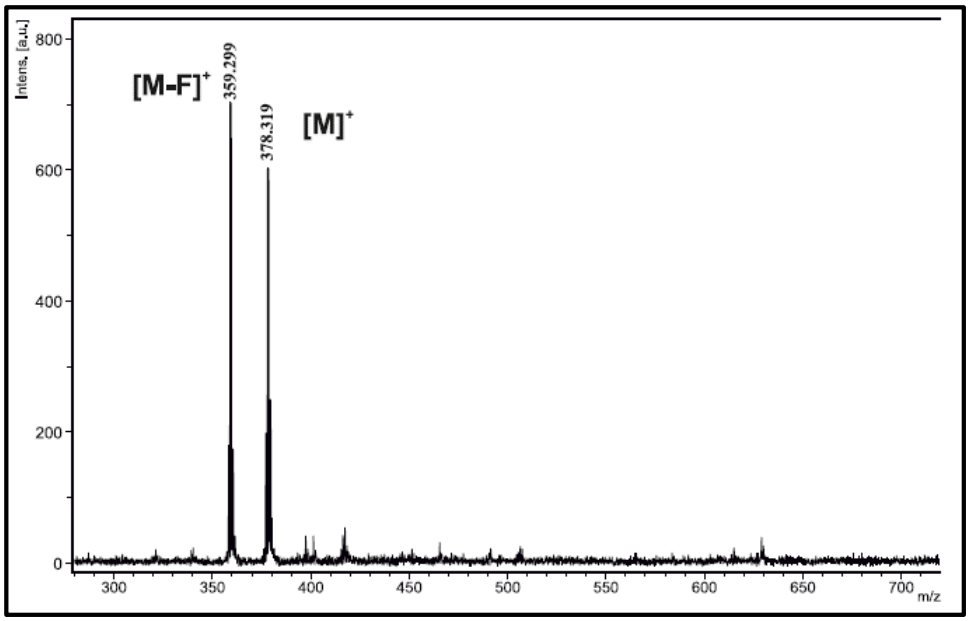
2 numaralı bileşiğe (Şekil 7.7) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



Şekil 7.8: 2 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

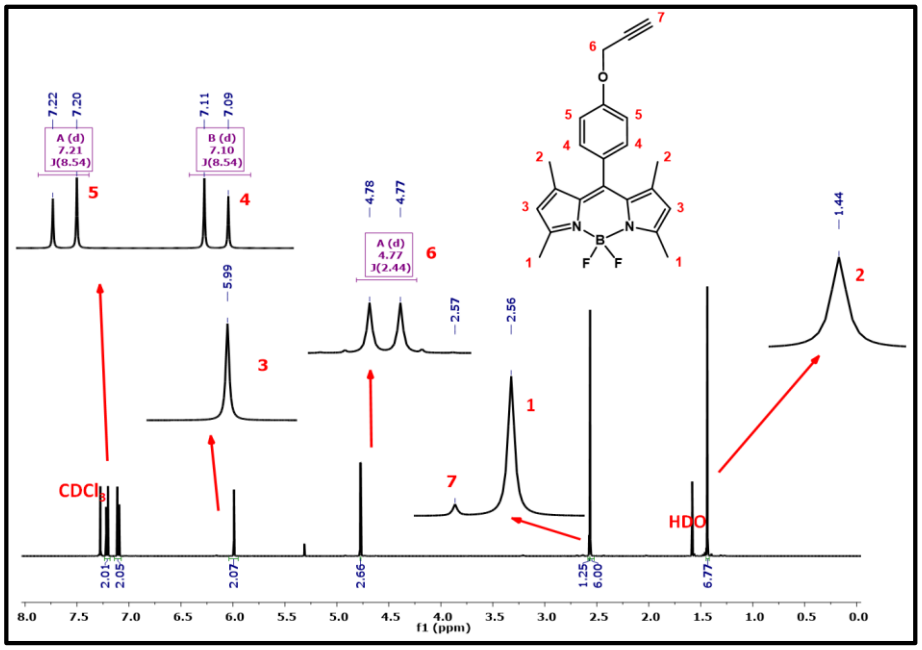
FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3261 (C≡CH gerilmesi), 3058 (aromatik-CH gerilmesi), 2955-2860 (alifatik-CH gerilmesi), 1543 (C=C gerilmesi) ve 1491 (B-N) gerilim

titreşimlerinin gözlenmesi ve OH gerilme pikinin gözlenmemesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.8).



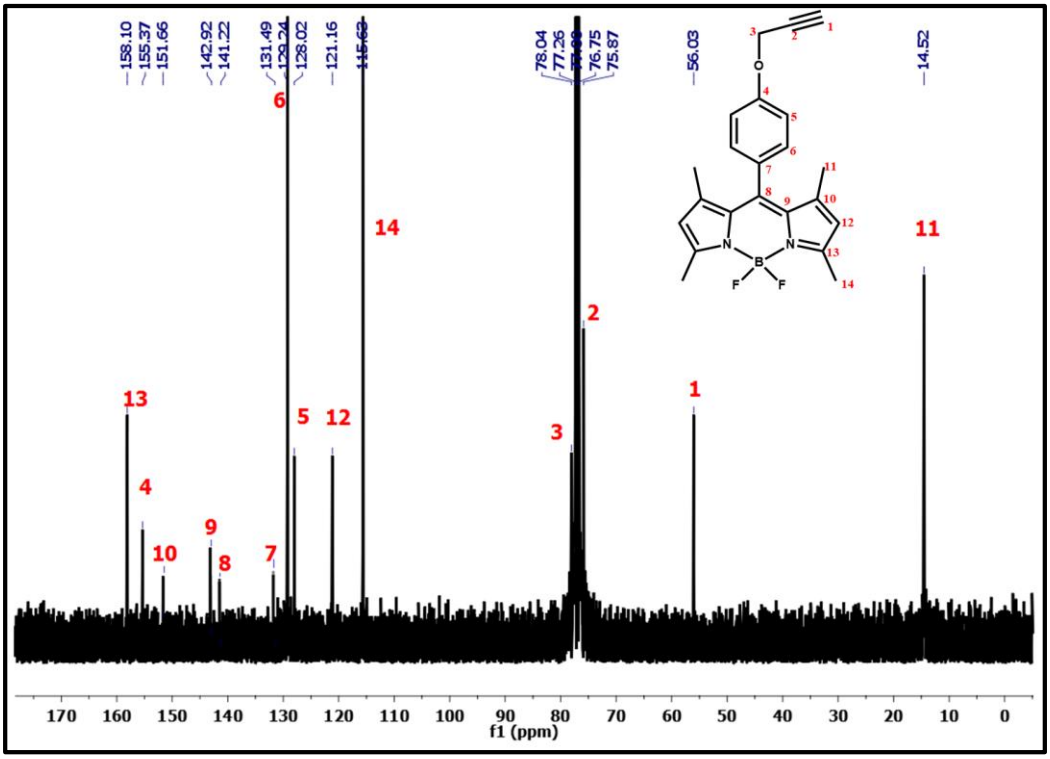
Şekil 7.9: 2 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 378.319 da gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki ve 359.299'da gözlenen $[M\text{-}F]^+$ flor kopması beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.9).



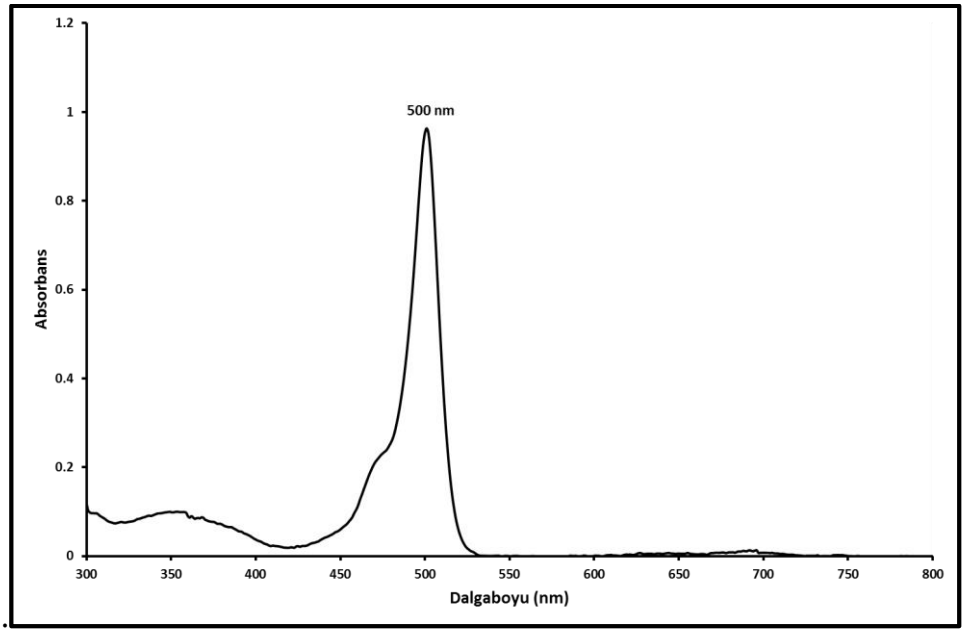
Şekil 7.10: 2 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 1.44 ppm'de 2 numaralı CH_3 protonlarına ait 6H'lık bir singlet pik, 2.56 ppm'de 1 numaralı CH_3 protonlarına ait 6H'lık bir singlet pik, 2.57 ppm'de 7 numaralı C≡CH protonuna ait 1H'lık bir singlet pik, 4.77-4.78 ppm'de 6 numaralı CH_2 protonlarına ait 2H'lık bir dublet (J=2.44 Hz) pik, 5.99 ppm'de 3 numaralı pirol protonlarına ait 2H'lık bir singlet pik, 7.09-7.11 ppm'leri arası 4 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 8.54 Hz) pik ile 7.20-7.22 ppm'leri arasında gözlenen 5 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir dublet (J=8.54 Hz) pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu bulgular **2** numaralı BODIPY bileşiğinin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.10).



Şekil 7.11: 2 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

^{13}C-NMR (500 MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 14.52 ppm'de 11 numaralı karbon, 56.03 ppm'de 1 numaralı karbon, 75.87 ppm'de 2 numaralı karbon, 78.04 ppm'de 3 numaralı karbon, 115.63 ppm'de 14 numaralı karbon, 121.16 ppm'de 12 numaralı karbon, 128.02 ppm'de 5 numaralı karbon, 129.04 ppm'de 6 numaralı karbon, 131.49 ppm'de 7 numaralı karbon, 141.22 ppm'de 8 numaralı karbon, 142.92 ppm'de 9 numaralı karbon, 151.66 ppm'de 10 numaralı karbon, 155.37 ppm'de 4 numaralı karbon ve 158.10 ppm'de 13 numaralı karbon rezonansa gelmiştir. ^{13}C-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **2** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.11).



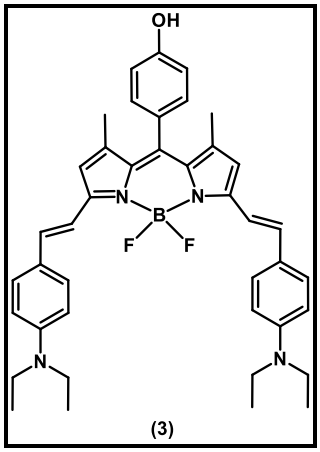
Şekil 7.12: 2 Numaralı Bileşiğe Ait THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **2** numaralı bileşiğin THF içerisinde $1x10^{-5}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.12) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.2'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 500 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.2: 2 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

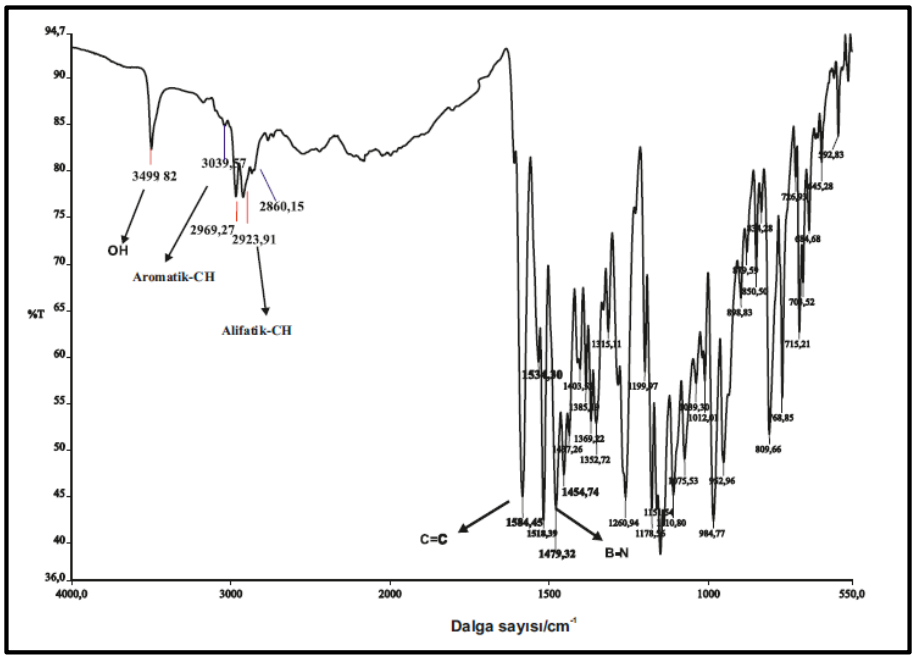
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
2	500	4.97

7.1.3. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksifenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''dietil aminofenil) etenil]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (3) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



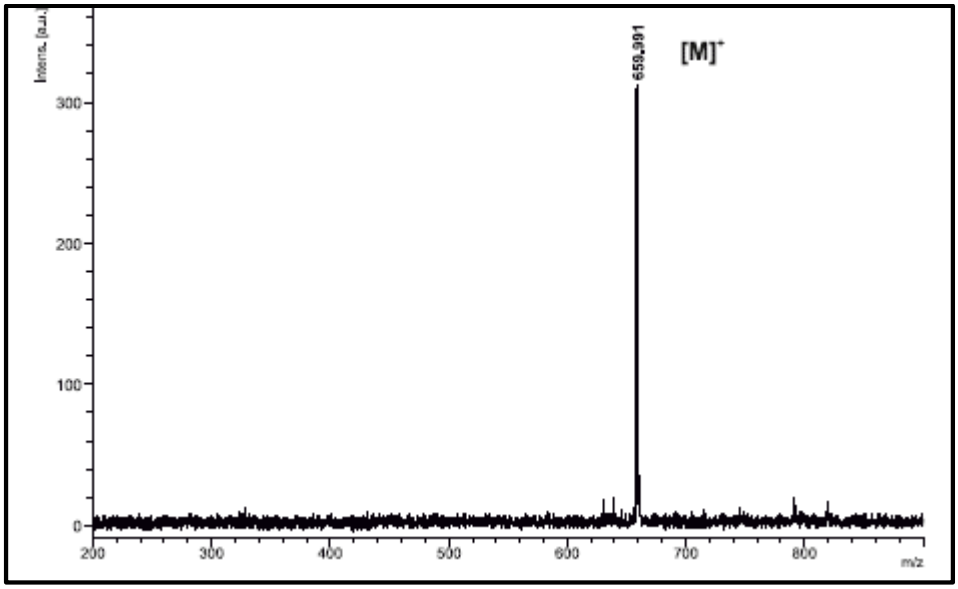
Şekil 7.13: 3 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

3 numaralı bileşiğe (Şekil 7.13) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



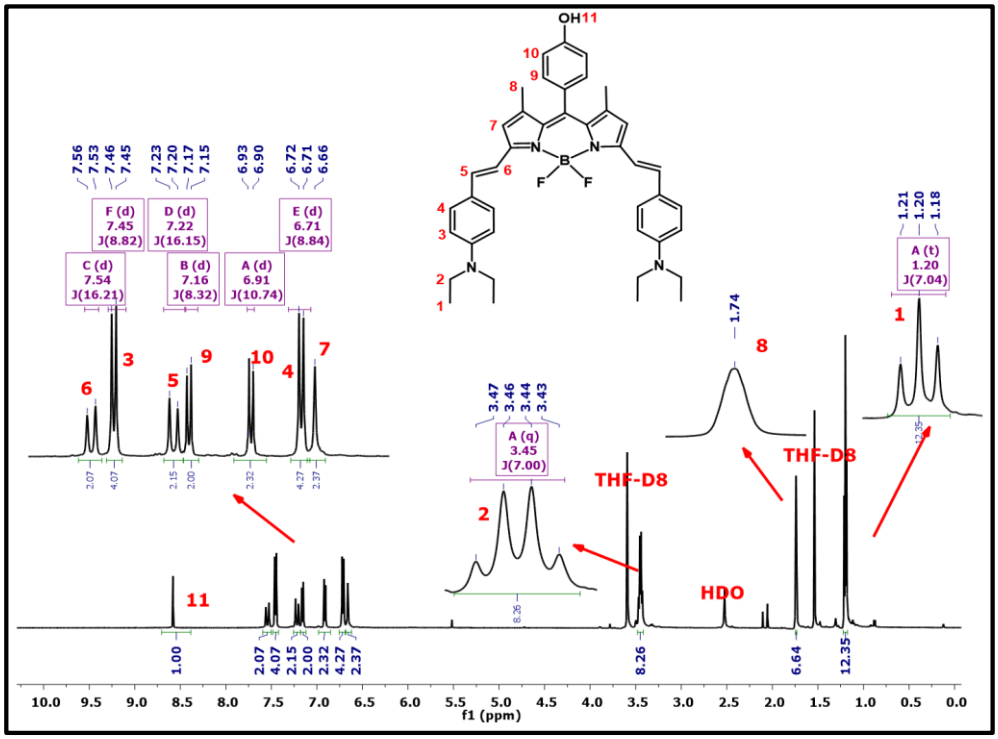
Şekil 7.14: 3 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3499 (OH gerilmesi), 3039 (aromatik-CH gerilmesi), 2969-2860 (alifatik-CH gerilmesi), 1584 (C=C gerilmesi) ve 1454 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.14).



Şekil 7.15: 3 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

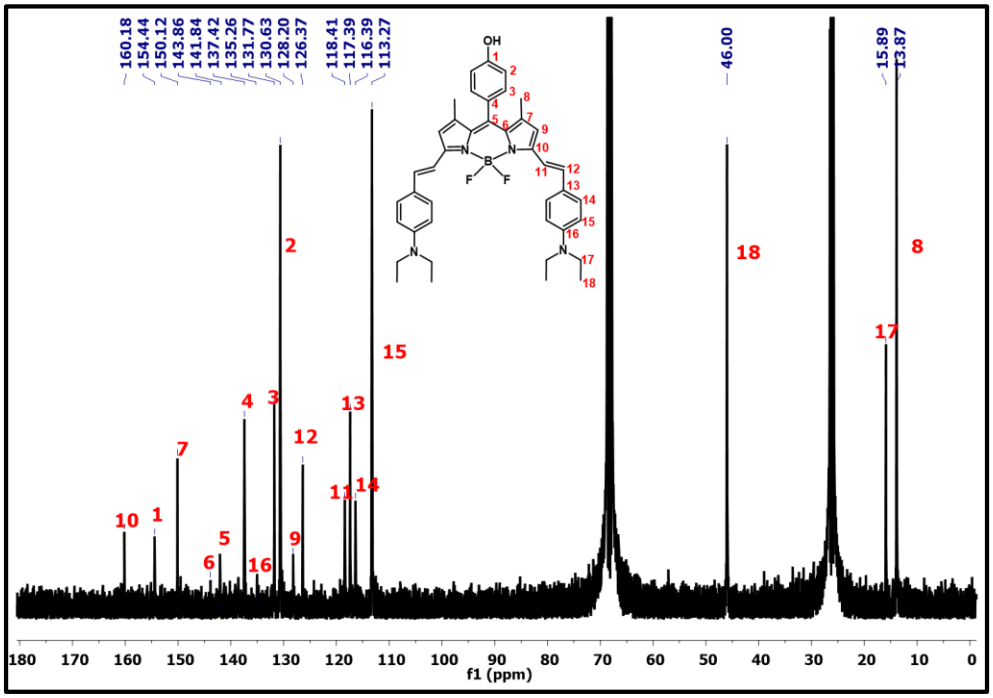
Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 659.991'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.15).



Şekil 7.16: 3 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 1.18-1.21 ppm'leri arası 1 numaralı CH_3 protonlarına ait 12H'lık bir triplet (J=7.04 Hz) pik, 1.74 ppm'de 8 numaralı CH_3 protonlarına ait 6H'lık bir singlet pik, 3.43-3.47 ppm'leri arası 2 numaralı CH_2

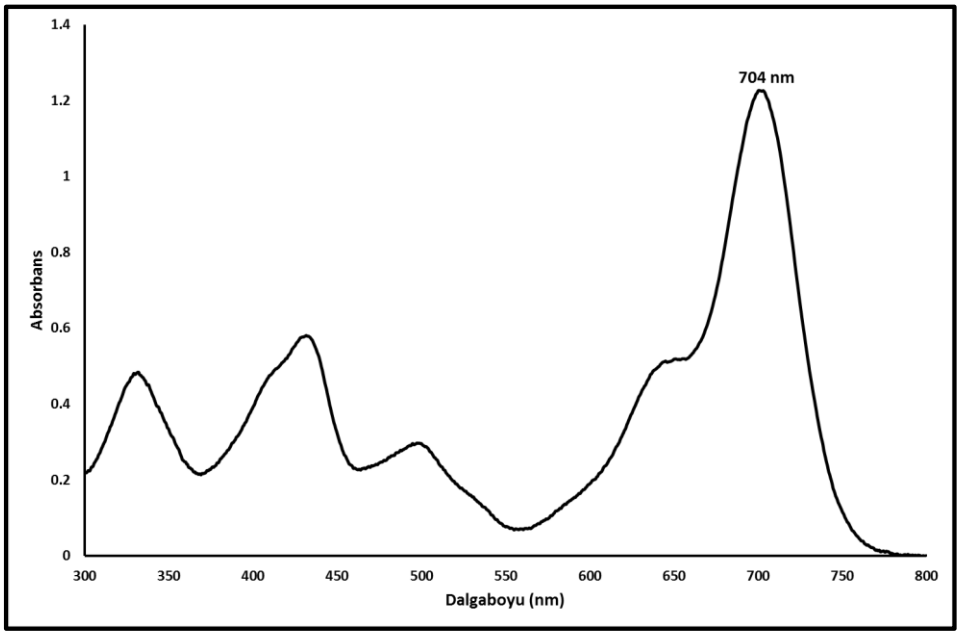
protonlarına ait 8H'lık bir kuartet (J= 7.00 Hz) pik, 6.66 ppm'de 7 numaralı pirol protonlarına ait 2H'lık bir singlet pik, 6.71-6.72 ppm'leri arası 4 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet (J=8.84 Hz) pik, 6.90-6.93 ppm'leri arası 10 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir dublet (J=10.74 Hz) pik, 7.15-7.17 ppm'leri arası 9 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 8.32 Hz) pik, 7.20-7.23 ppm'leri arası 5 numaralı protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 16.15 Hz) pik, 7.45-7.46 ppm'leri arası 3 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet (J= 8.82 Hz) pik, 7.53-7.55 ppm'leri arası 6 numaralı protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 16.21 Hz) pik ve 8.58 ppm'de 11 numaralı OH protonuna ait 1H'lık bir singlet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **3** numaralı BODIPY bileşiğinin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.16).



Şekil 7.17: 3 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

^{13}C-NMR (500 MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 13.87 ppm'de 8 numaralı karbon, 15.89 ppm'de 17 numaralı karbon, 46.00 ppm'de 18 numaralı karbon, 113.27 ppm'de 15 numaralı karbon, 116.39 ppm'de 14 numaralı karbon, 117.39 ppm'de 13 numaralı karbon, 118.41 ppm'de 11 numaralı karbon, 126.37 ppm'de 12 numaralı karbon, 128.20 ppm'de 9 numaralı karbon, 130.63 ppm'de 2 numaralı karbon, 131.77 ppm'de 3 numaralı karbon, 135.26 ppm'de 16 numaralı karbon, 137.42 ppm'de 4 numaralı karbon, 141.84 ppm'de 5 numaralı karbon, 143.86 ppm'de 6 numaralı karbon, 150.12

ppm'de 7 numaralı karbon, 154.44 ppm'de 1 numaralı karbon ve 160.18 ppm'de 10 numaralı karbon rezonansa gelmiştir. ^{13}C-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **3** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.17).



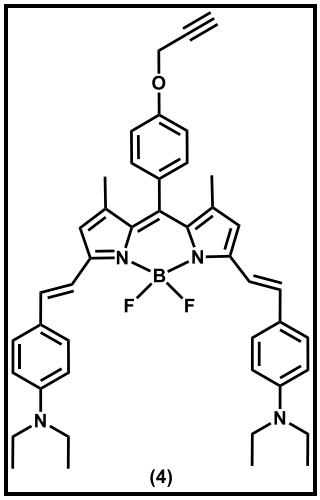
Şekil 7.18: 3 Numaralı Bileşiğe Ait THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **3** numaralı bileşiğin THF içerisinde $5x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.18) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.3'te verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 704 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.3: 3 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

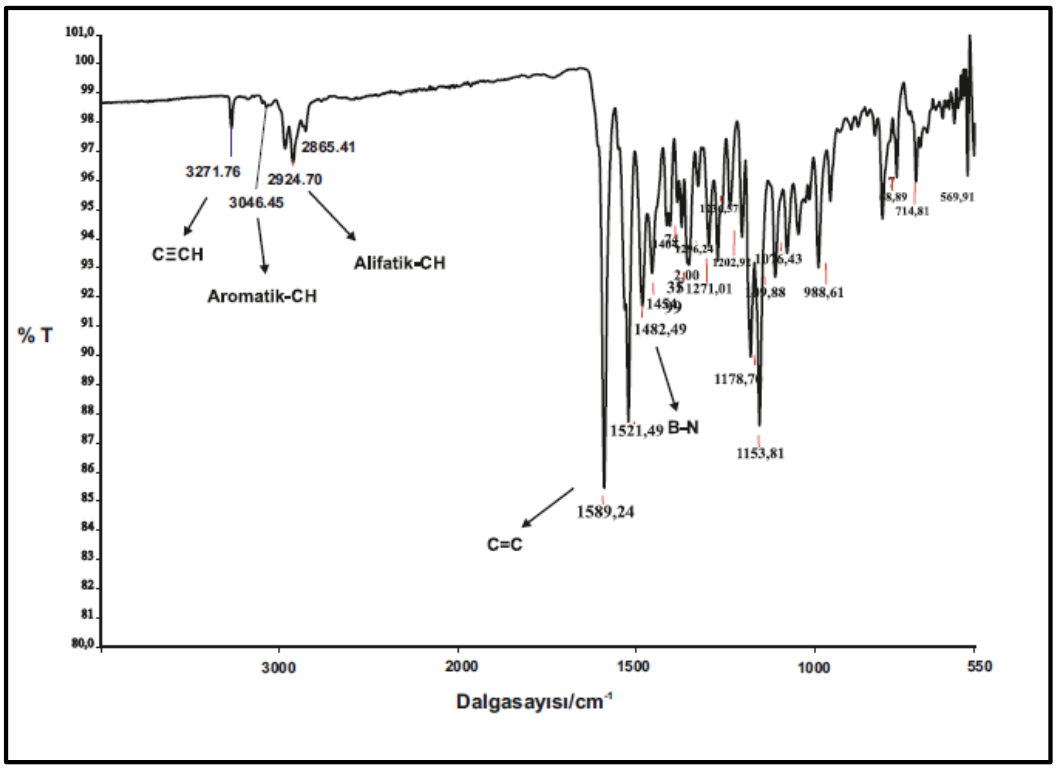
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
3	704	5.38
	649	4.99
	499	4.77
	433	5.06
	332	4.98

7.1.4. 4,4'-Difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



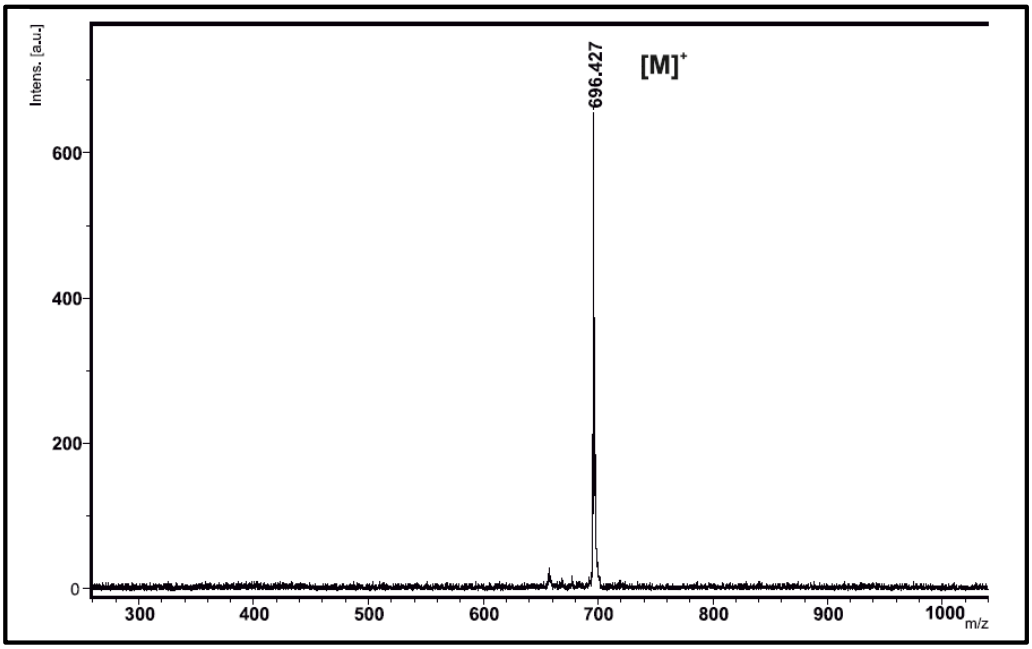
Şekil 7.19: 4 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

4 numaralı bileşiğe (Şekil 7.19) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



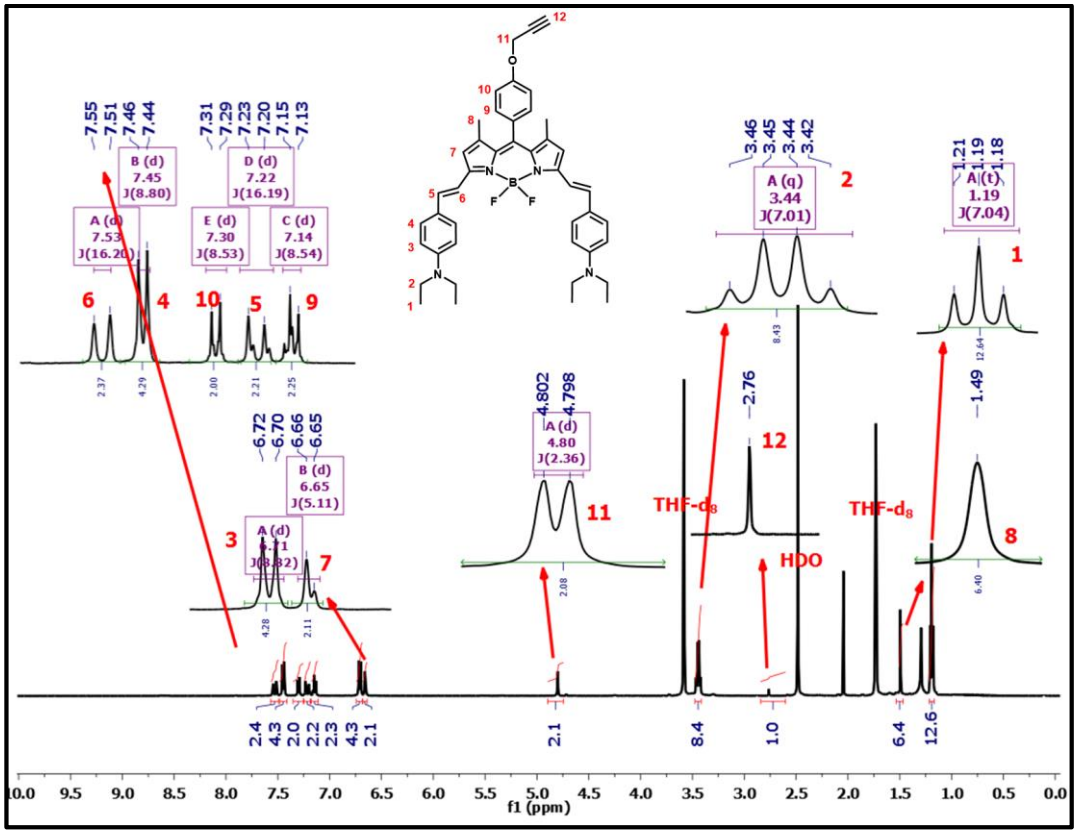
Şekil 7.20: 4 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3271 (C≡CH alkin gerilmesi), 3046 (aromatik-CH gerilmesi), 2924-2865 (alifatik-CH gerilmesi), 1589 (C=C gerilmesi) ve 1482 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.20).



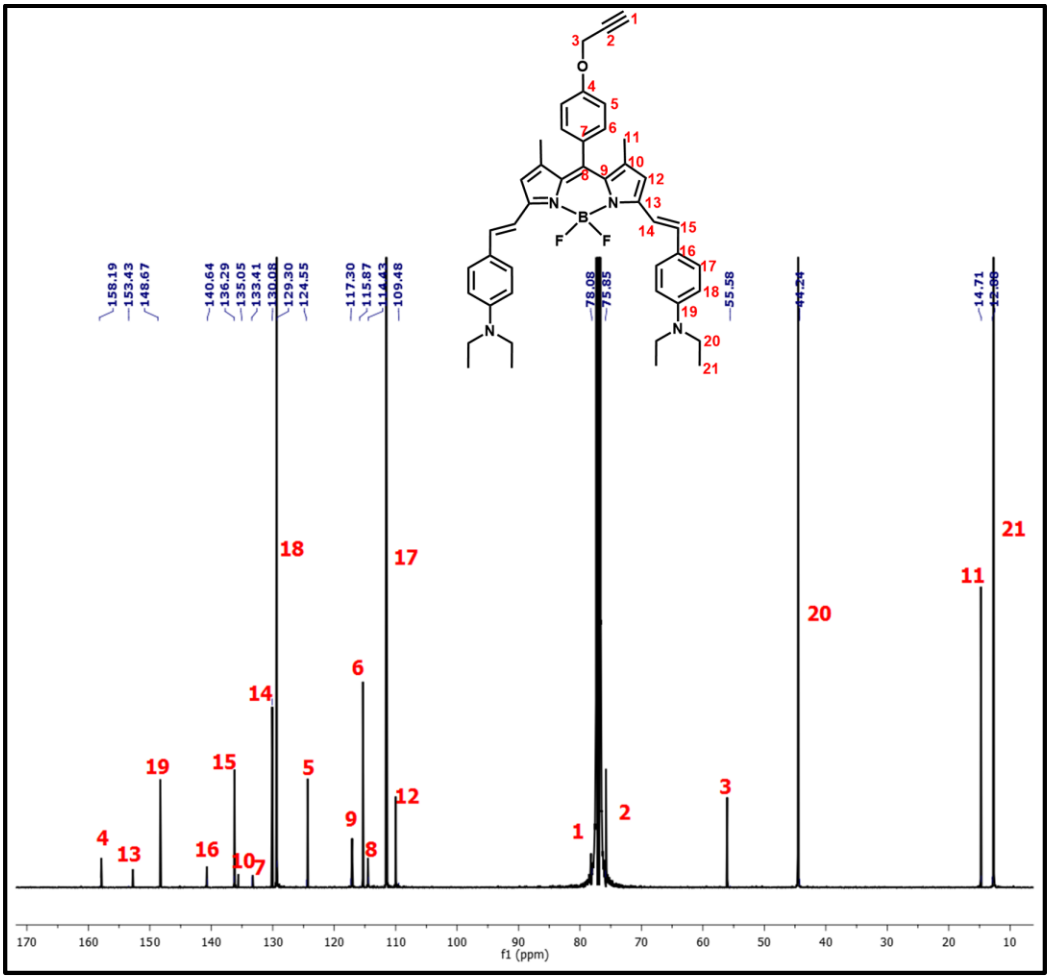
Şekil 7.21: 4 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 696.427'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.21).



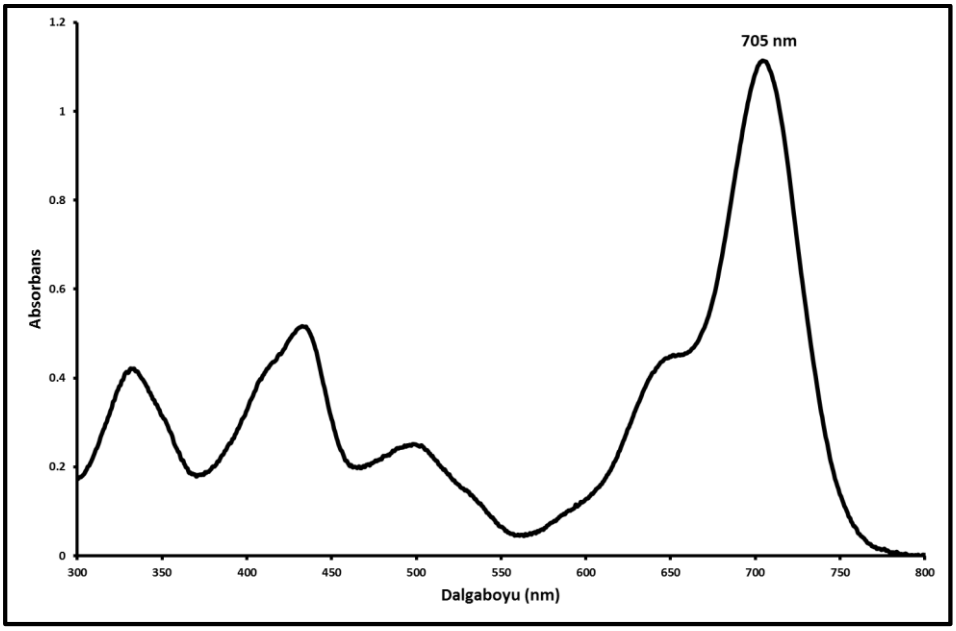
Şekil 7.22: 4 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 1.18-1.21 ppm'leri arası 1 numaralı CH_3 protonlarına ait 12H'lık bir triplet (J=7.04 Hz) pik, 1.49 ppm'de 8 numaralı CH_3 protonlarına ait 6H'lık bir singlet pik, 2.76 ppm'leri arası 12 numaralı C≡CH protonuna ait 1H'lık bir singlet pik, 3.42-3.46 ppm'leri arası 2 numaralı CH_2 protonlarına ait 8H'lık bir kuartet (J=7.01 Hz) pik, 4.79-4.80 ppm'leri arası 11 numaralı CH_2 protonlarına ait 2H'lık bir dublet (J=2.36 Hz) pik, 6.65-6.66 ppm'leri arası 7 numaralı protonlara ait 2H'lık bir dublet (j=5.11 Hz) pik, 6.70-6.72 ppm'leri arası 3 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet (J=8.82 Hz) pik, 7.13-7.15 ppm'leri arası 9 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 8.54 Hz) pik, 7.20-7.23 ppm'leri arası 5 numaralı protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 16.19 Hz) pik, 7.29-7.31 ppm'leri arası 10 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 8.53 Hz) pik, 7.44-7.46 ppm'leri arası 4 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet (J= 8.80 Hz) pik, 7.49-7.52 ppm'leri arası 6 numaralı protonlara ait 2H'lık bir dublet (J= 16.20 Hz) pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **4** numaralı BODIPY bileşiğinin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.22).



Şekil 7.23: 4 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

^{13}C-NMR (500 MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 12.08 ppm'de 21 numaralı karbon, 14.71 ppm'de 11 numaralı karbon, 44.24 ppm'de 20 numaralı karbon, 55.58 ppm'de 3 numaralı karbon, 75.83 ppm'de 2 numaralı karbon, 78.08 ppm'de 1 numaralı karbon, 109.48 ppm'de 12 numaralı karbon, 111.33 ppm'de 17 numaralı karbon, 114.43 ppm'de 8 numaralı karbon, 115.87 ppm'de 6 numaralı karbon, 117.30 ppm'de 9 numaralı karbon, 124.55 ppm'de 5 numaralı karbon, 129.30 ppm'de 18 numaralı karbon, 130.08 ppm'de 14 numaralı karbon, 133.41 ppm'de 7 numaralı karbon, 135.05 ppm'de 10 numaralı karbon, 136.09 ppm'de 15 numaralı karbon, 140.64 ppm'de 16 numaralı karbon, 148.67 ppm'de 19 numaralı karbon, 153.43 ppm'de 13 numaralı karbon, 158.19 ppm'de 4 numaralı karbon rezonansa gelmiştir. ^{13}C-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **4** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.23).



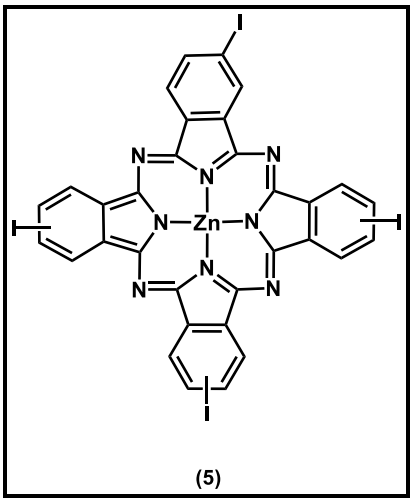
Şekil 7.24: 4 Numaralı Bileşiğin THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **4** numaralı bileşiğin THF içerisinde $5x10^{-6}$ M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.24) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.4'te verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 705 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.4: 4 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

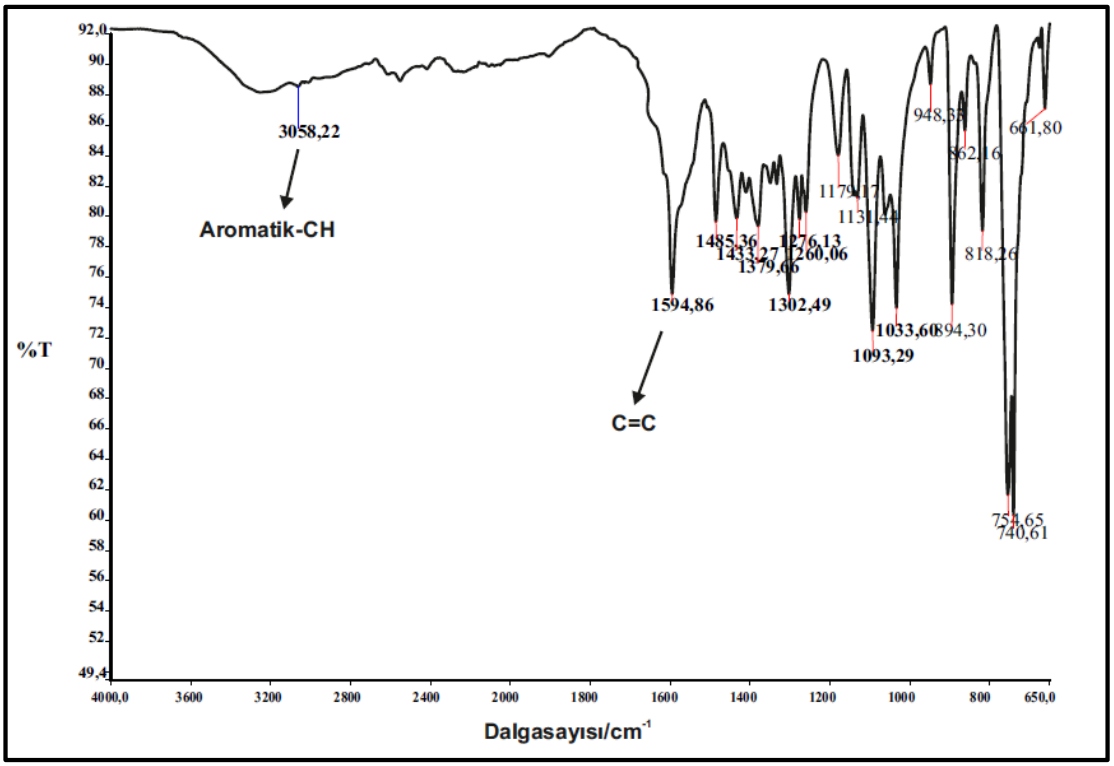
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
4	705	5.34
	649	4.95
	499	4.69
	433	5.01
	334	4.92

7.1.5. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetraiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (5) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



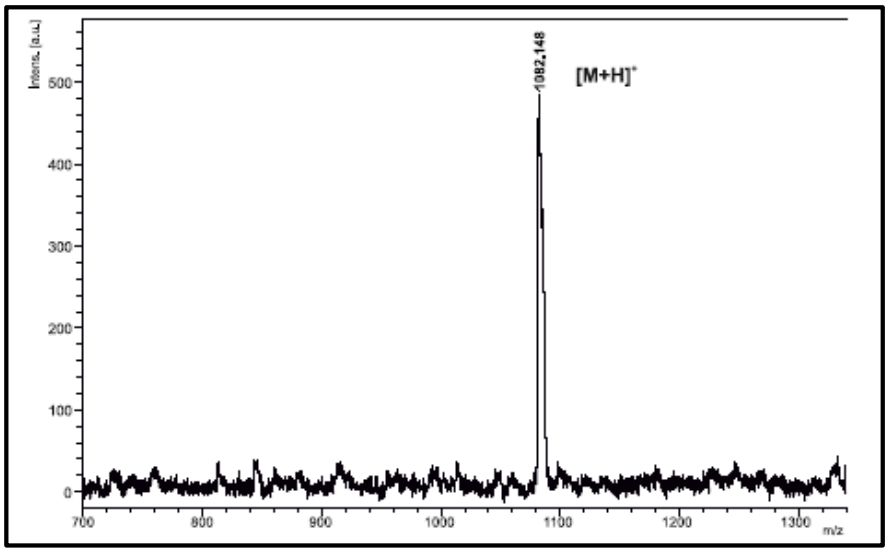
Şekil 7.25: 5 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

5 numaralı bileşiğe (Şekil 7.25) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



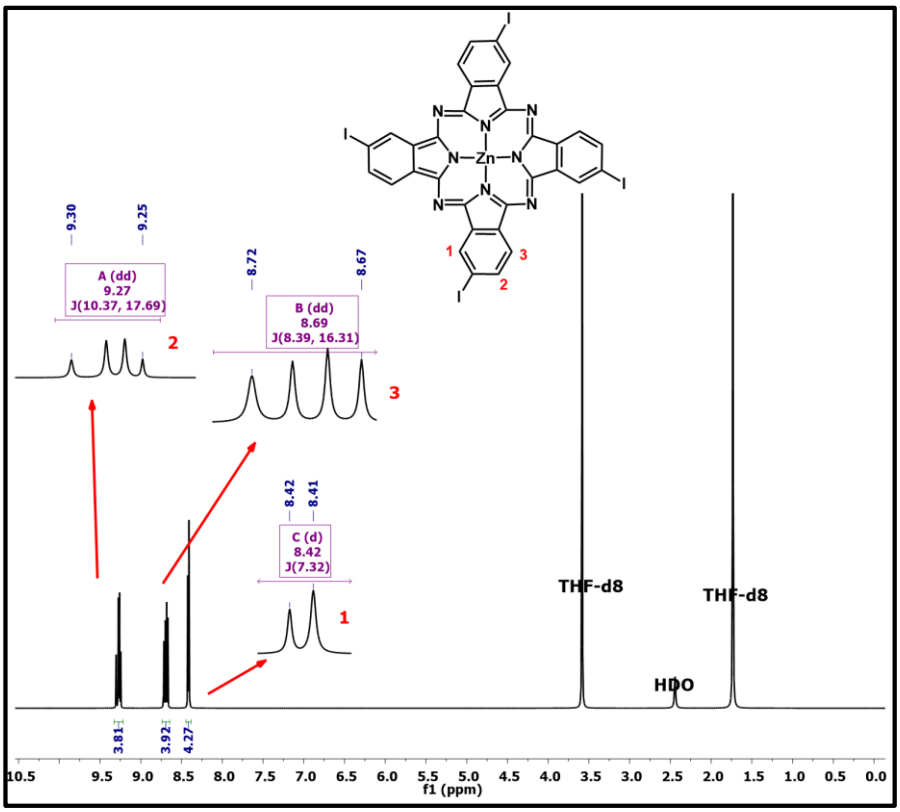
Şekil 7.26: 5 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3058 (aromatik-CH gerilmesi) ve 1594 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.26).



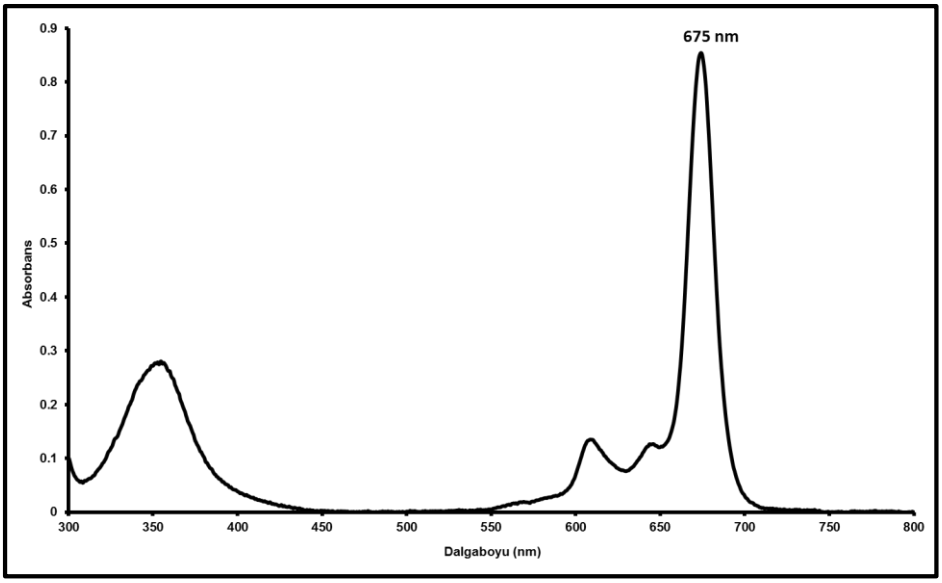
Şekil 7.27: 5 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 1082'de gözlenen $[M+H]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.27).



Şekil 7.28: 5 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 8.41-8.42 ppm'lerinde 1 numaralı aromatik protona ait 4H'lık bir dublet (J=7.32 Hz) pik, 8.67-8.72 ppm'leri arası 3 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet-dublet (J=8.39-16.31 Hz) pik ve 9.25-9.30 ppm'leri arası 2 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet-dublet (J= 10.37-17.69 Hz) pik görülmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **5** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.28).



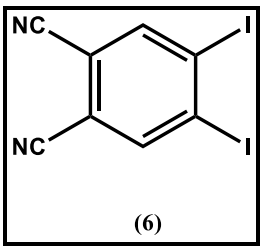
Şekil 7.29: 5 Numaralı Bileşiğin THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **5** numaralı bileşiğin THF içerisinde $6x10^{-6}$ M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.29) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.5'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 675 nm'de ftalosiyanin'e ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.5: 5 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

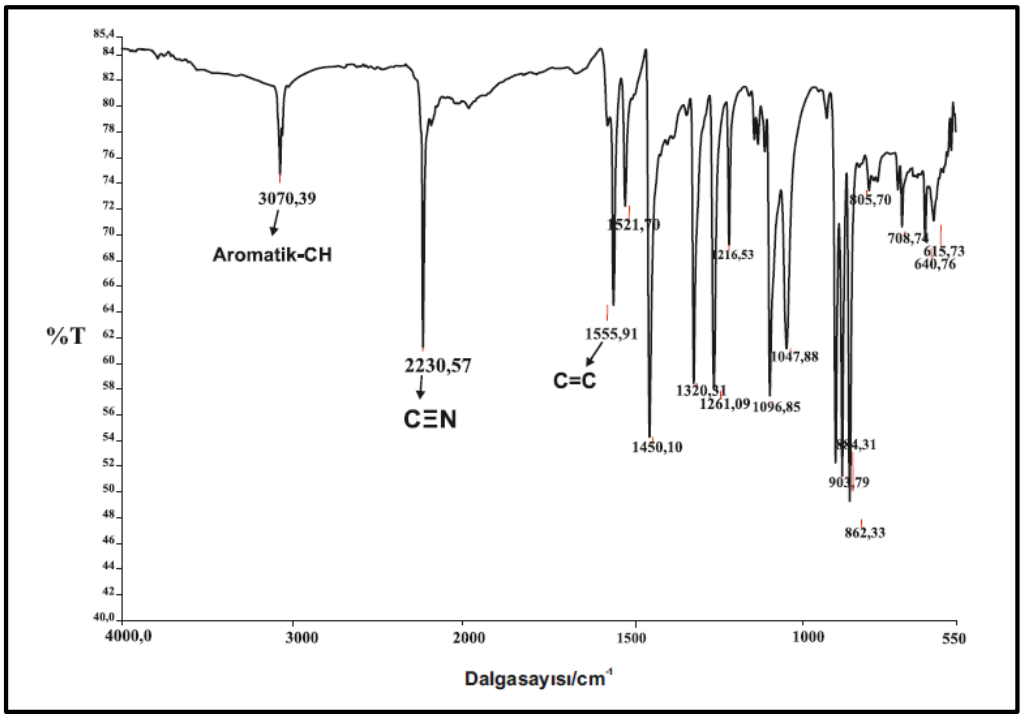
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
5	675	5.23
	608	4.35
	354	4.66

7.1.6. 4,5-Diiyodoftalonitril (6) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



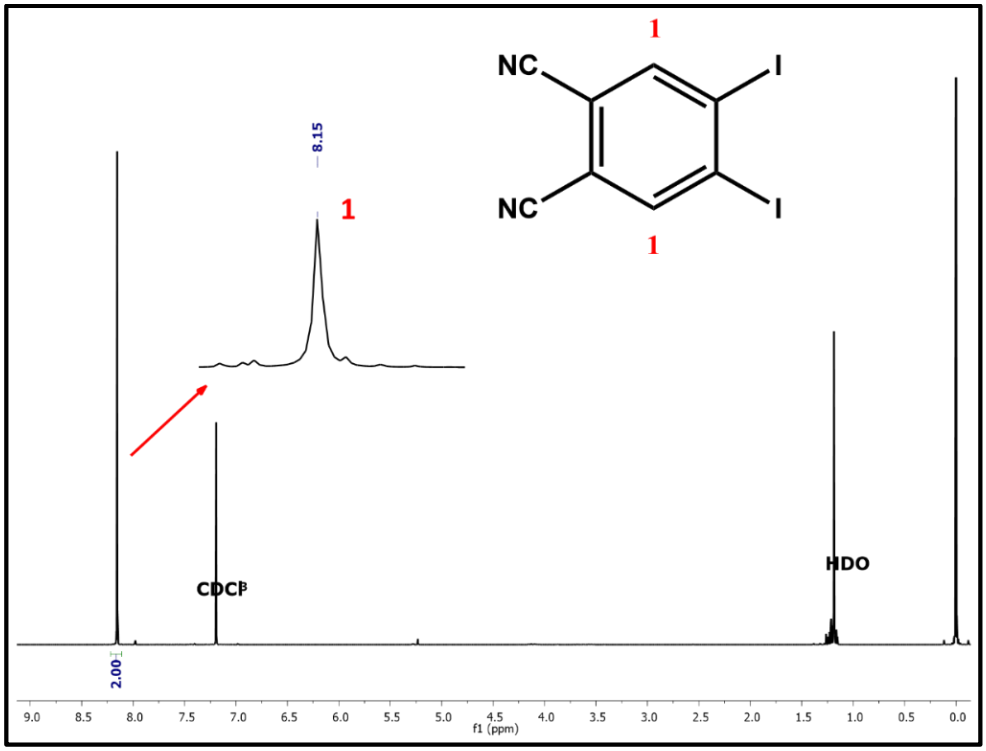
Şekil 7.30: 6 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

6 numaralı bileşiğe (Şekil 7.30) ait FT-IR ve ^{1}H-NMR spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir. Bileşik literatürde bulunduğu için diğer analizleri yapılmamıştır [Terekhov et al., 1996].



Şekil 7.31: 6 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

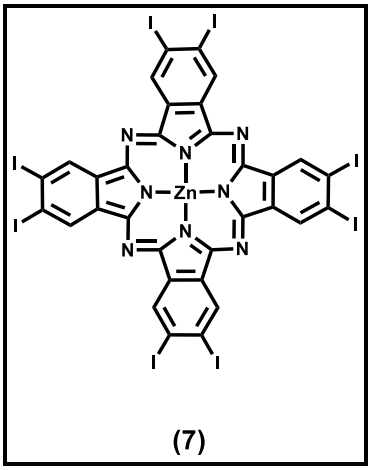
FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3070 (aromatik-CH gerilmesi), 2230 (C≡N) ve 1555 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.31).



Şekil 7.32: 6 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

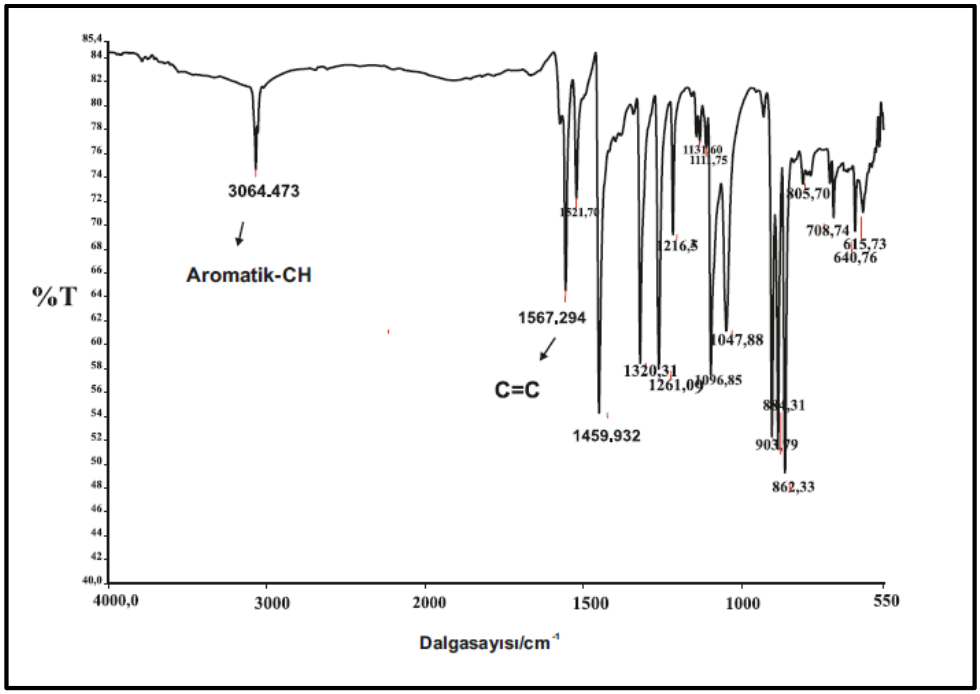
^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 8.15 ppm'de 1 numaralı H'lere ait 2H'lık tekli pik 6 numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.32).

7.1.7. 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktaiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (7) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



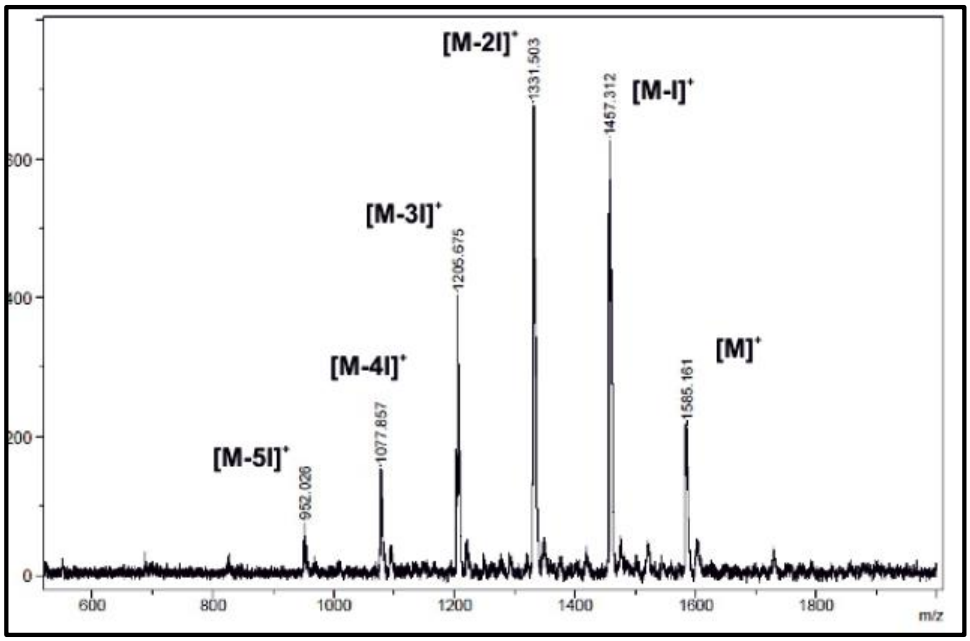
Şekil 7.33: 7 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

7 numaralı bileşiğe (Şekil 7.33) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



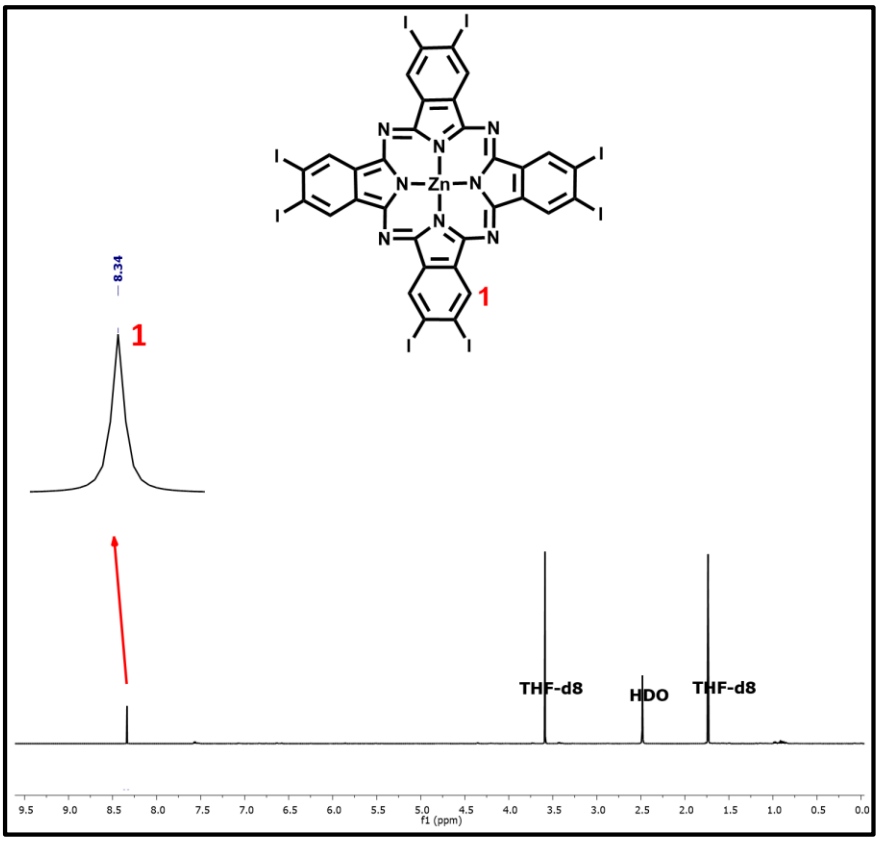
Şekil 7.34: 7 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3064 (aromatik-CH gerilmesi) ve 1567 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve C≡N gerilme piklerinin gözlenmemesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.34).



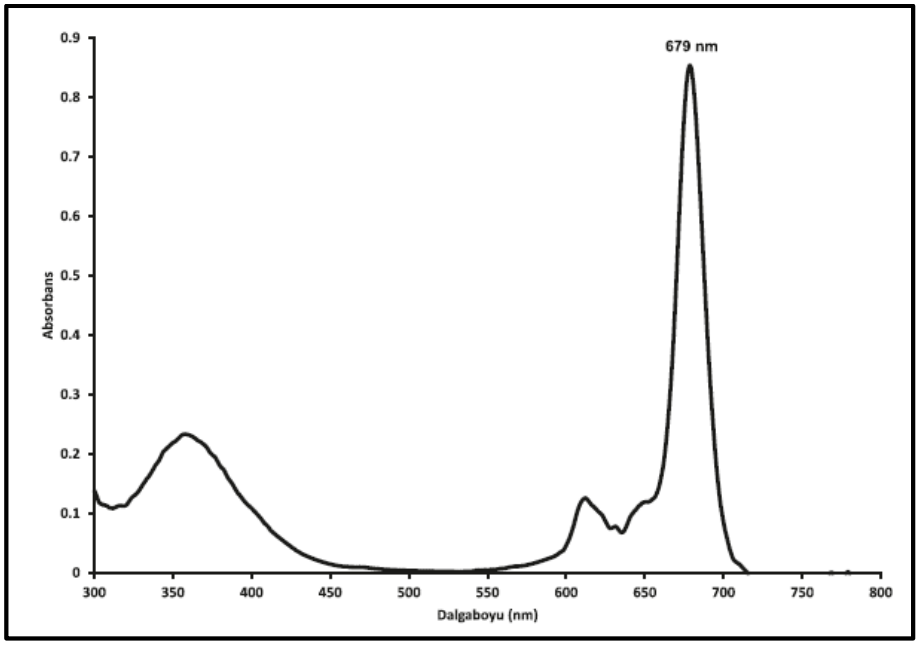
Şekil 7.35: 7 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 1585'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.35).



Şekil 7.36: 7 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 8.34 ppm'de 1 numaralı aromatik CH protonlarına ait bir singlet pik gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **7** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.36).



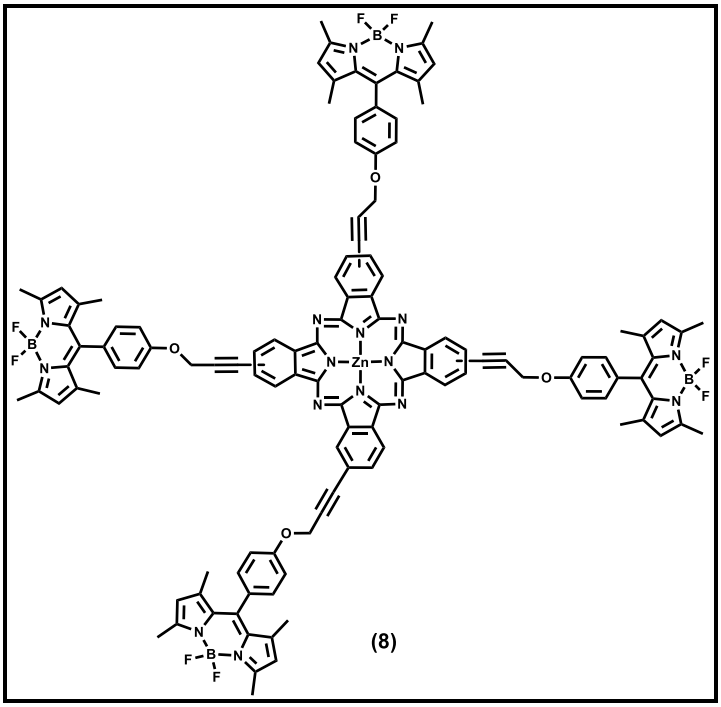
Şekil 7.37: 7 Numaralı Bileşiğin THF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **7** numaralı bileşiğin THF içerisinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.37) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.6'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 679 nm'de ftalosiyanin'e ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.6: 7 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

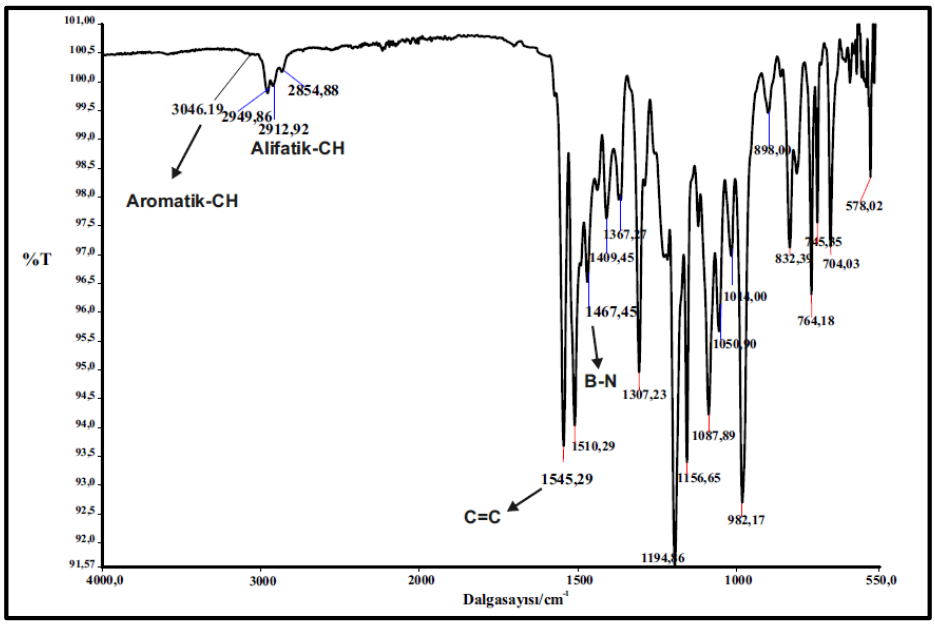
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
7	679 611 359	5.14 4.30 4.58

7.1.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-(4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato) çinko (II) (8) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



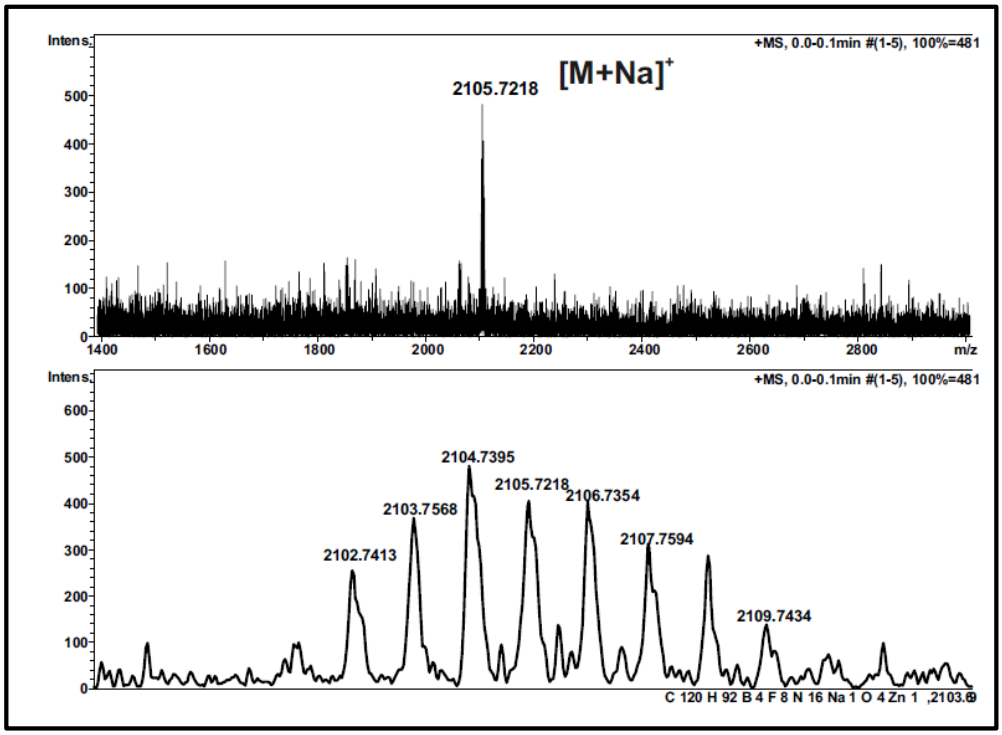
Şekil 7.38: 8 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

8 numaralı bileşiğe (Şekil 7.38) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



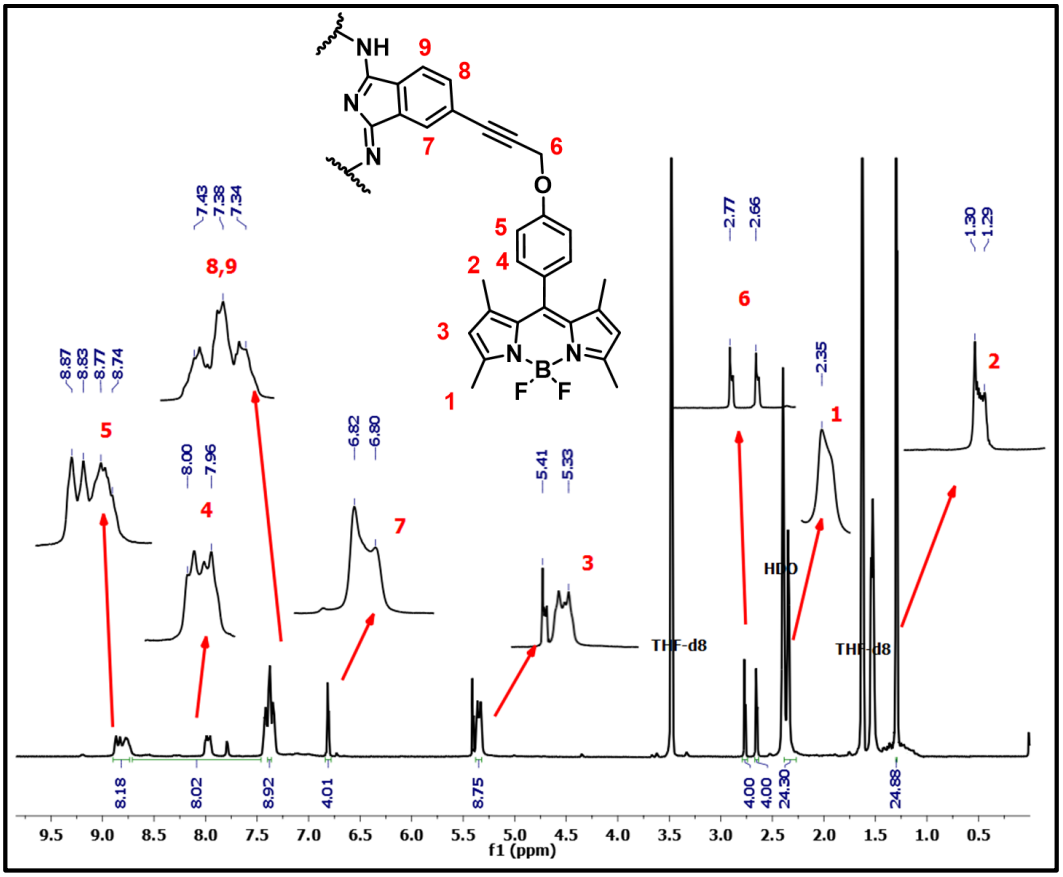
Şekil 7.39: 8 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3046 (aromatik-CH gerilmesi), 2949-2854 (alifatik-CH gerilmesi), 1545 (C=C gerilmesi) ve 1467 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.39).



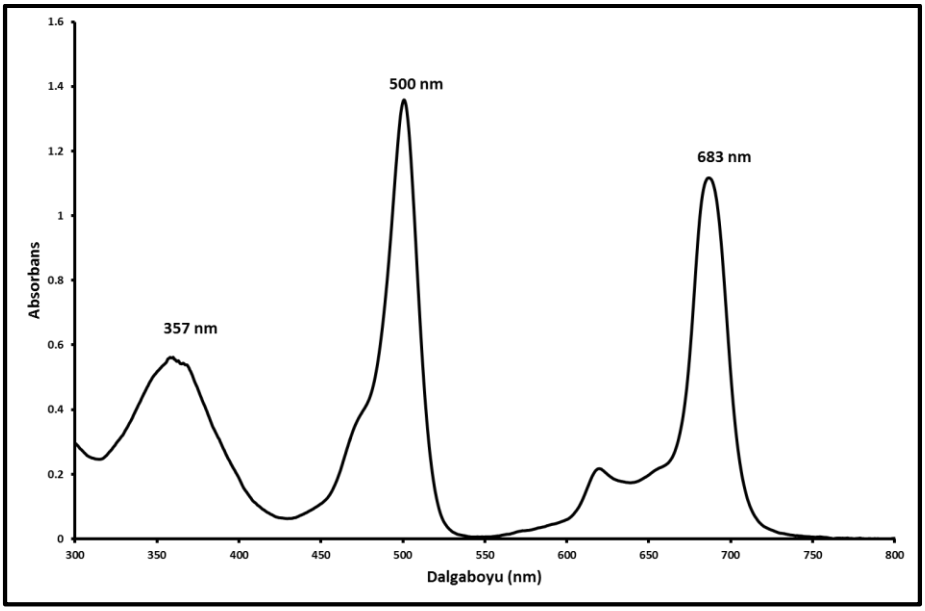
Şekil 7.40: 8 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (ESI-MS): 2105'de gözlenen $[M+Na]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.40).



Şekil 7.41: 8 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 1.29-1.30 ppm'leri arası 2 numaralı CH_3 protonlarına ait 24H'lık geniş bir pik, 2.35 ppm'de 1 numaralı CH_3 protonlarına ait 24H'lık geniş bir pik, 2.66-2.77 ppm'lerinde gözlenen 6 numaralı CH_2 protonlarına ait 8H'lık bir dublet pik, 5.33 ppm'de 3 numaralı pirol protonlarına ait 8H'lık bir multiplet pik, 6.80-6.82 ppm'leri arası 7 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık geniş bir pik, 7.34-7.43 ppm'leri arası 8 ve 9 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir triplet pik, 7.96-8.00 ppm'leri arası 4 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir multiplet pik ve 8.74-8.87 ppm'leri arası 5 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir multiplet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **8** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.41).



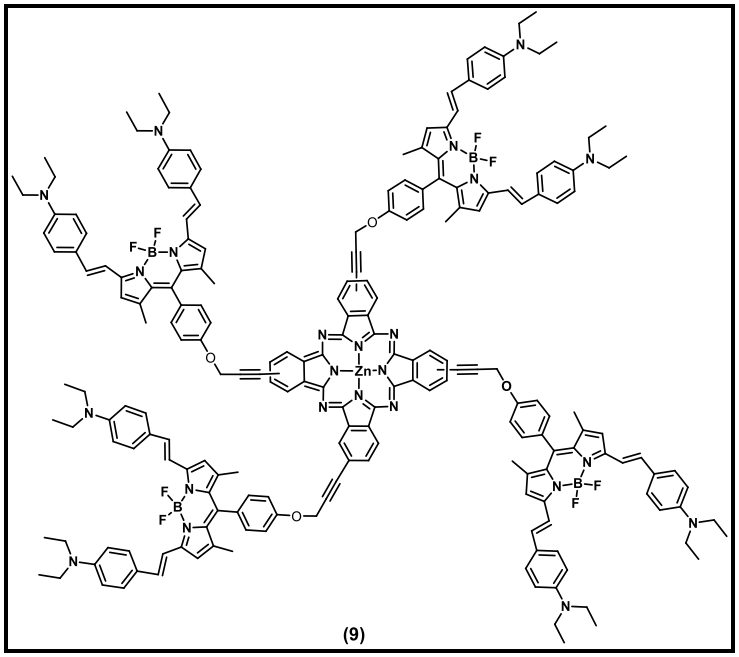
Şekil 7.42: 8 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **8** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $6x10^{-6}$ M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.42) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.7'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 683 nm'de ftalosiyanine ait band ile 500 nm'de de BODIPY'e ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 357 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.7: 8 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

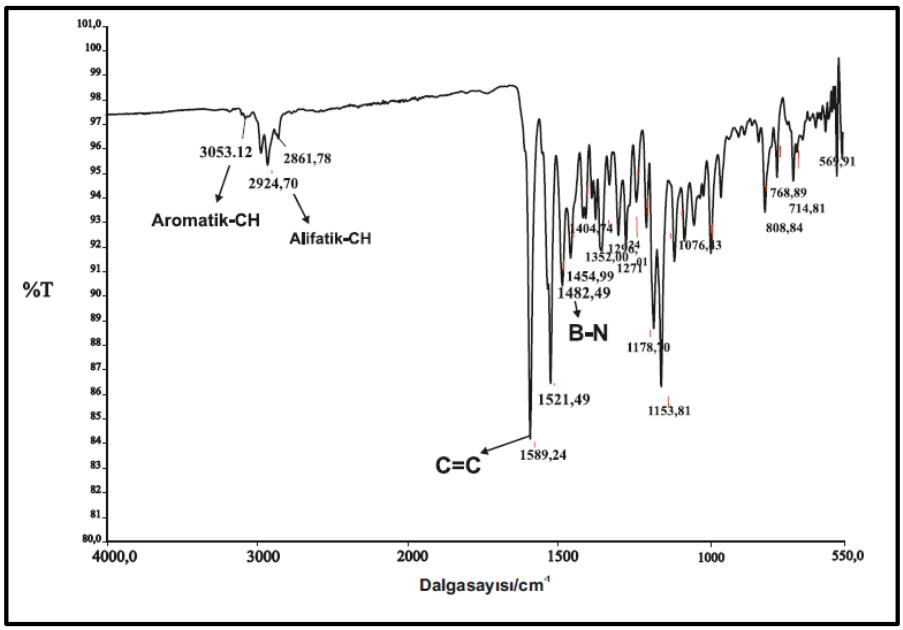
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
8	683	5.26
	500	5.35
	357	4.97

7.1.9. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(prop-2-iniloksi)-fenil-1,7-dimetil-3,5-bis-(4-4''-dietilaminofenil) etenil]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato} çinko (II) (9) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



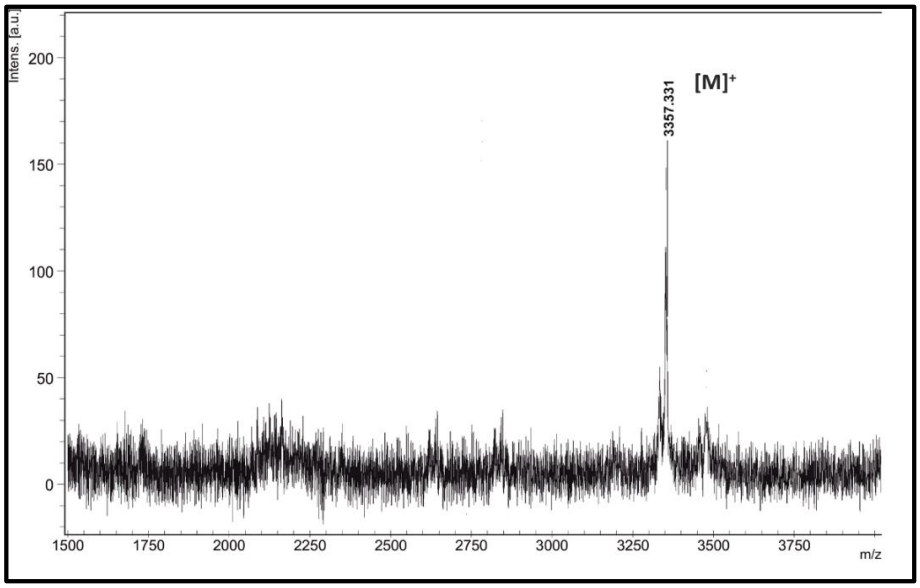
Şekil 7.43: 9 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

9 numaralı bileşiğe (Şekil 7.43) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



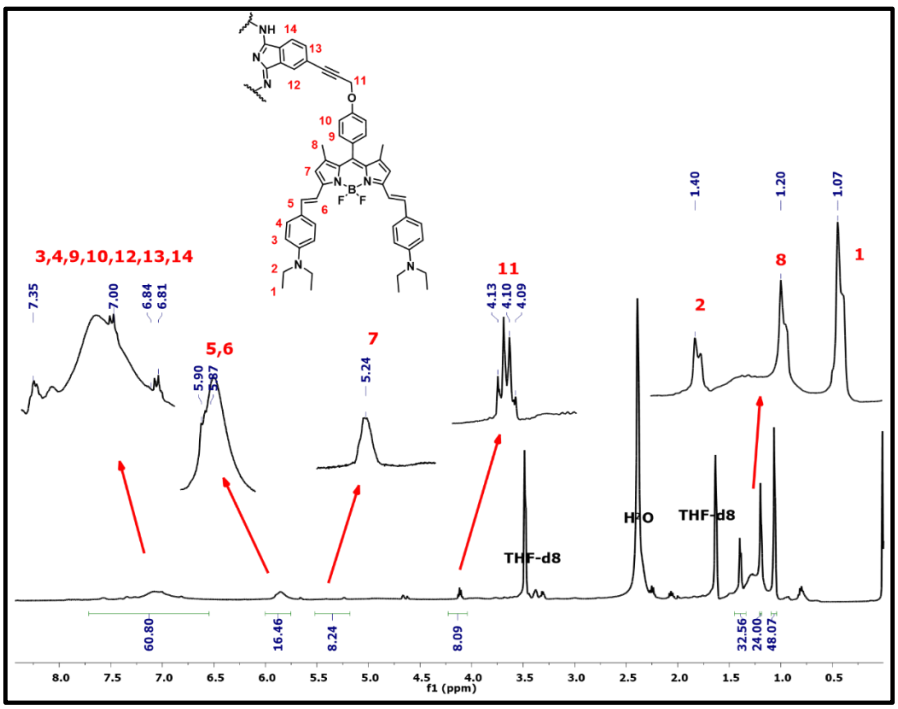
Şekil 7.44: 9 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3053 (aromatik-CH gerilmesi), 2924-2861 (alifatik-CH gerilmesi), 1589 (C=C gerilmesi) ve 1482 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.44).



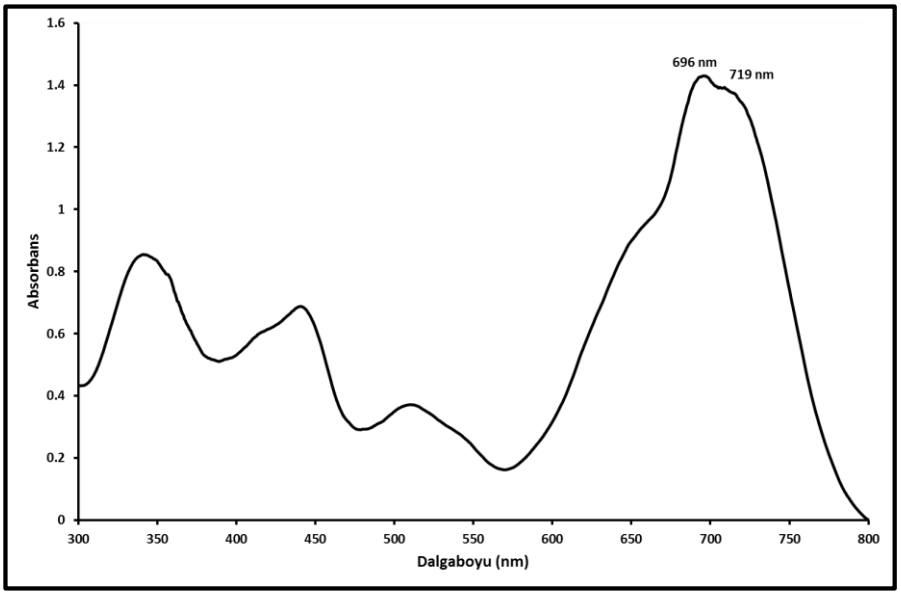
Şekil 7.45: 9 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 3357'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.45).



Şekil 7.46: 9 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 1.07 ppm'de 1 numaralı CH_3 protonlarına ait bir multiplet pik, 1.20 ppm'de 8 numaralı CH_3 protonlarına ait bir multiplet pik, 1.40 ppm'de 2 numaralı CH_2 protonlarına ait bir multiplet pik, 4.09-4.12 ppm'leri arası 11 numaralı CH_2 protonlarına ait bir kuartet pik, 5.24 ppm'de 7 numaralı pirol protonlarına ait geniş bir pik, 5.87-5.90 ppm'leri arası 5 ve 6 numaralı C=CH protonlarına ait bir multiplet pik ve 6.81-7.35 ppm'leri arası 3, 4, 9, 10, 12, 13, 14 numaralı aromatik protonlara ait geniş bir pik gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **9** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır. (Şekil 7.46).



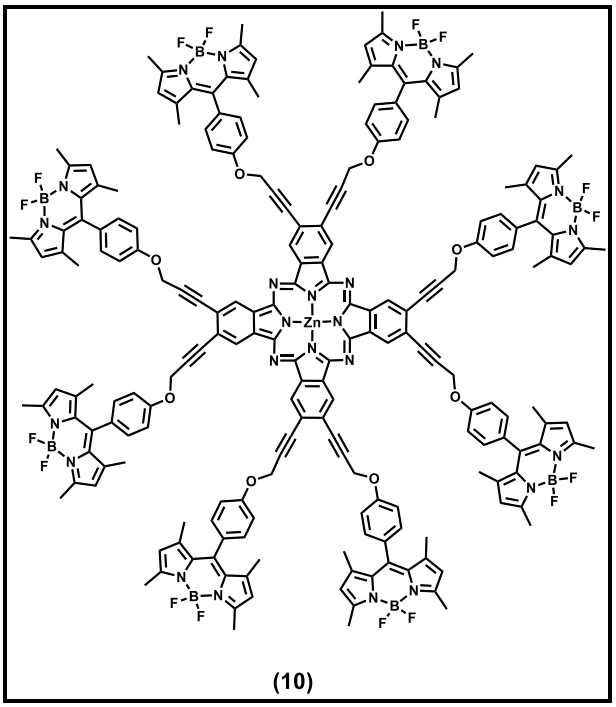
Şekil 7.47: 9 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **9** numaralı bileşiğin DMF içinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.47) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.8'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 696 nm'de ftalosiyanine ait band ile 719 nm'de de BODIPY'e ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 340 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.8: 9 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

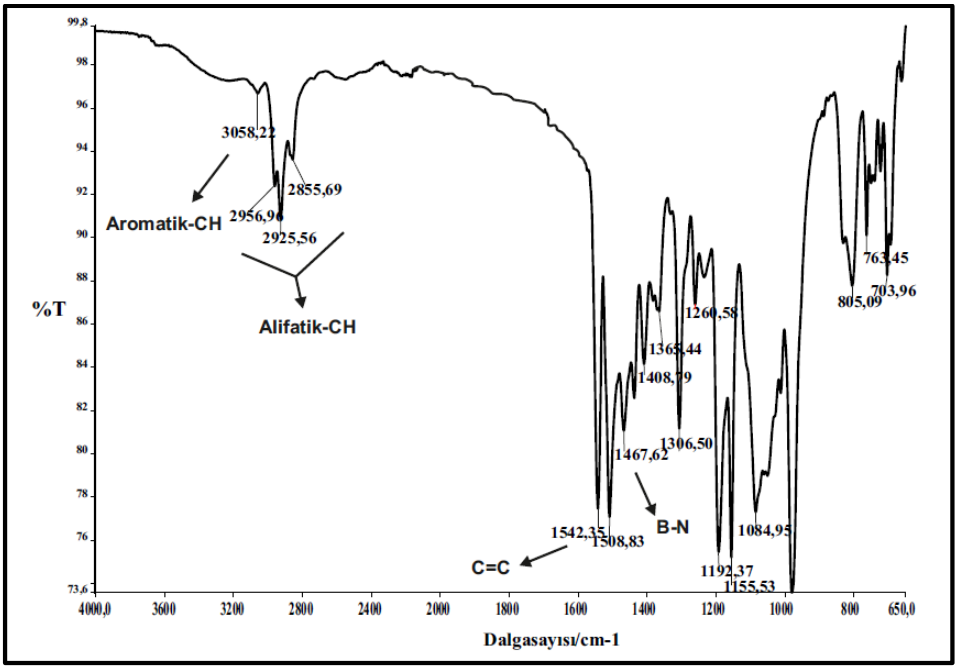
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
9	719	5.35
	696	5.37
	511	4.79
	442	5.05
	340	5.14

7.1.10. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen ftalosiyaninato] çinko (II) (10) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



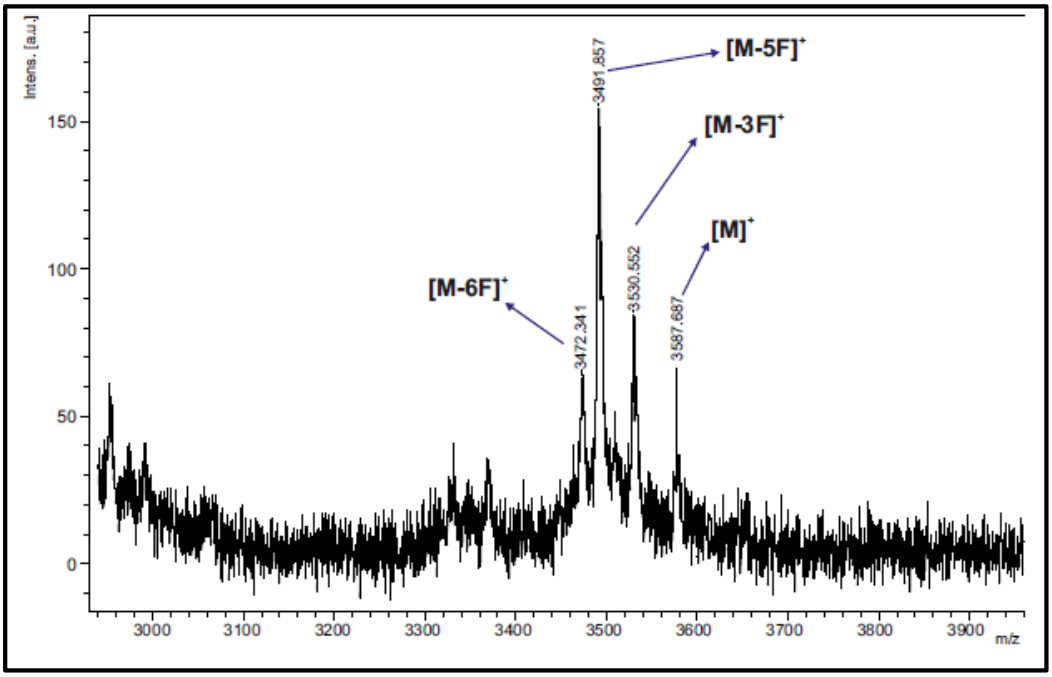
Şekil 7.48: 10 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

10 numaralı bileşiğe (Şekil 7.48) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



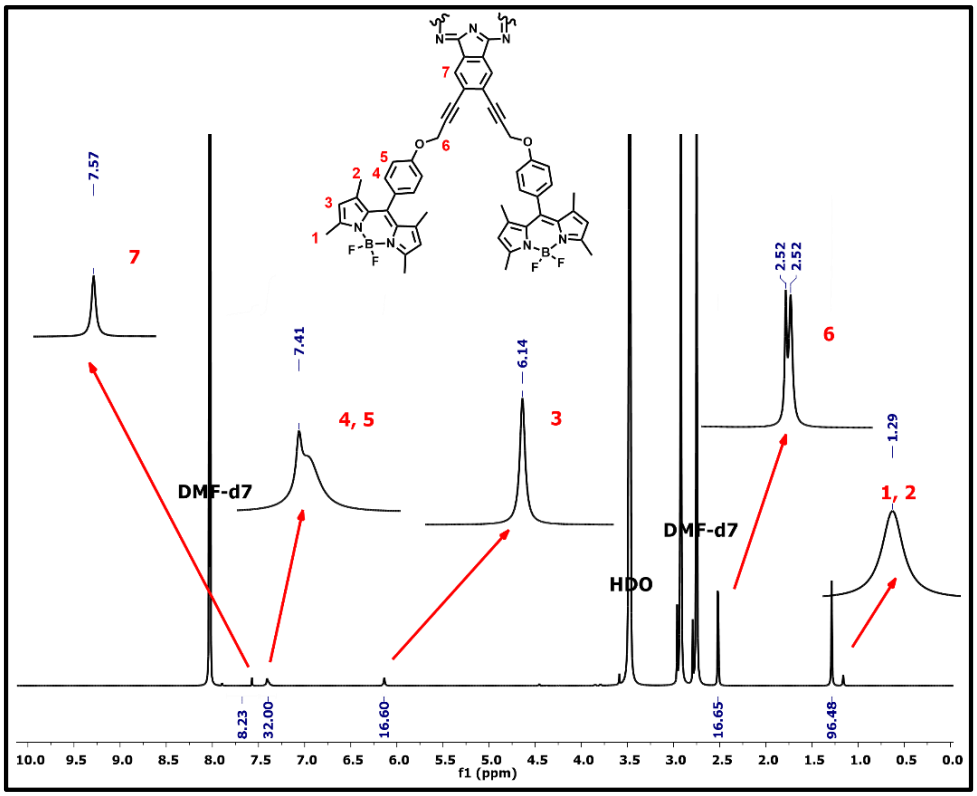
Şekil 7.49: 10 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3058 (aromatik-CH gerilmesi), 2956-2855 (alifatik-CH gerilmesi), 1542 (C=C gerilmesi) ve 1467 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.49).



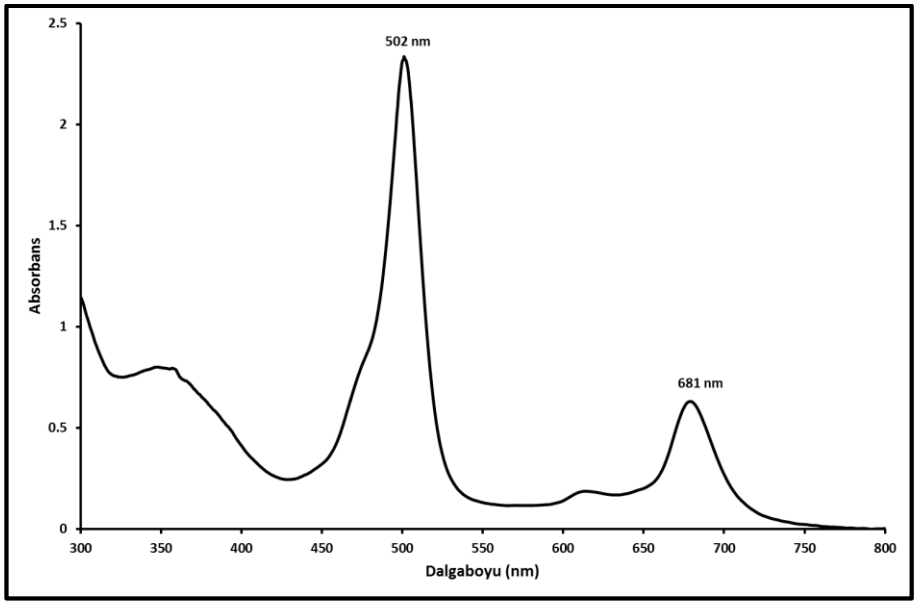
Şekil 7.50: 10 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 3587'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.50).



Şekil 7.51: 10 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMF-d_7: 1.29 ppm'de 1 ve 2 numaralı CH_3 protonlarına ait bir singlet pik, 2.52 ppm'de 6 numaralı CH_2 protonlarına ait bir dublet pik, 6.14 ppm'de 3 numaralı pirol protonlarına ait bir singlet pik, 7.41 ppm'de 4 ve 5 numaralı aromatik protonlara ait geniş bir pik, 7.57 ppm'de 7 numaralı aromatik protonlara ait bir singlet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **10** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.51).



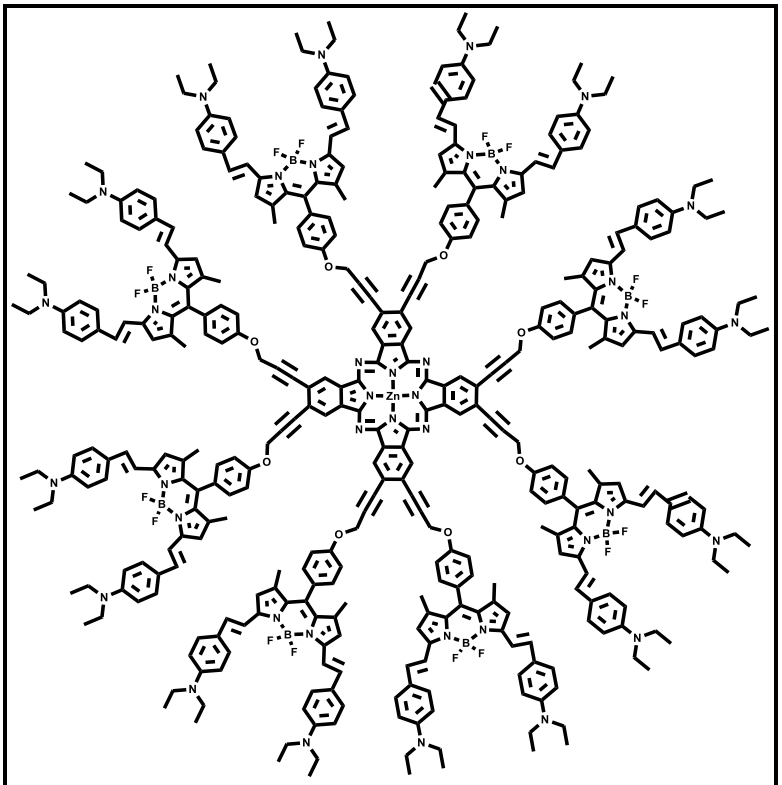
Şekil 7.52: 10 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **10** numaralı bileşiğin THF içinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.52) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.9'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 681 nm'de ftalosiyanine ve 502 nm'de bodipy'e ait band gözlenmiştir.

Tablo 7.9: 10 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

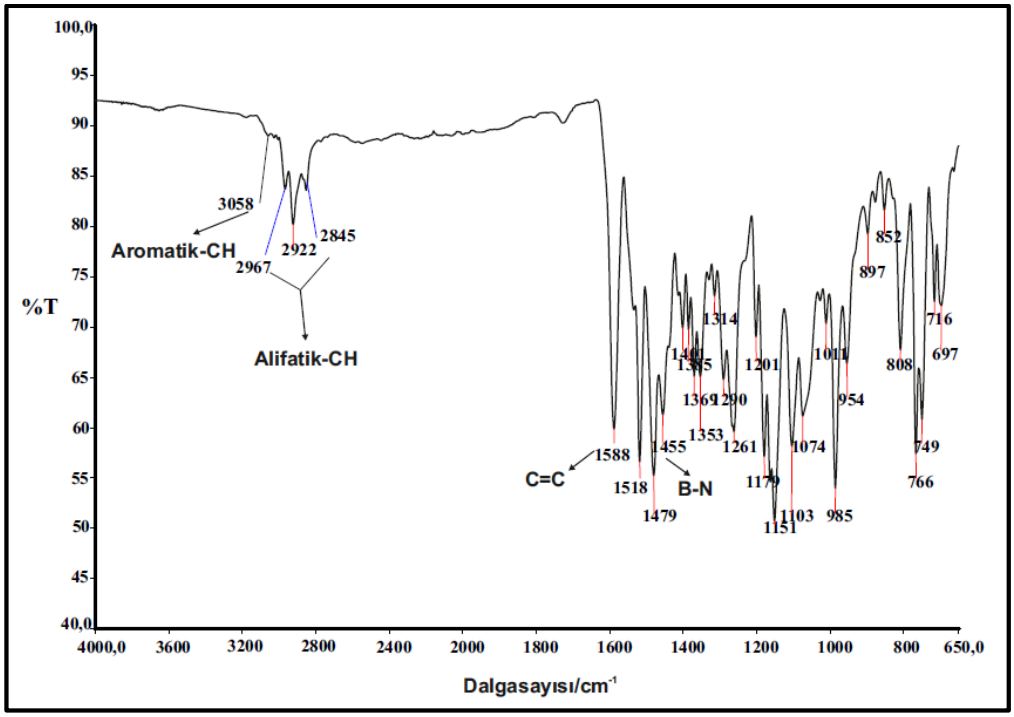
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
10	681	4.71
	502	5.29
	352	5.12

7.1.11. 2,2,3,9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-(4-prop-2-iniloksi)-fenil-(1,3-dimetil-5,7-bis(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (11) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



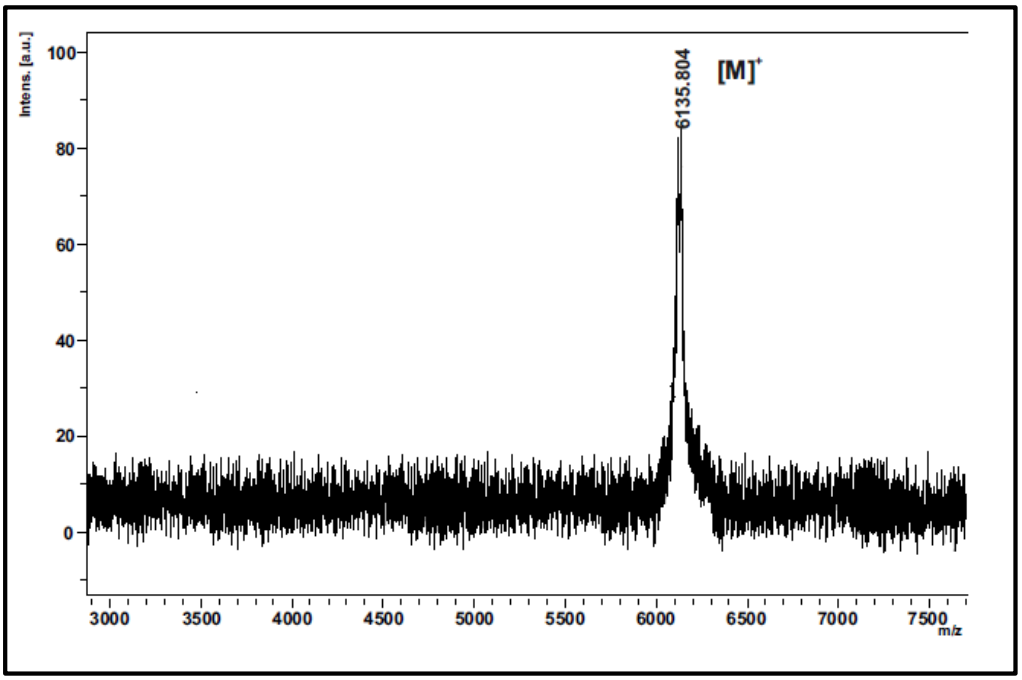
Şekil 7.53: 11 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

11 numaralı bileşiğe (Şekil 7.53) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



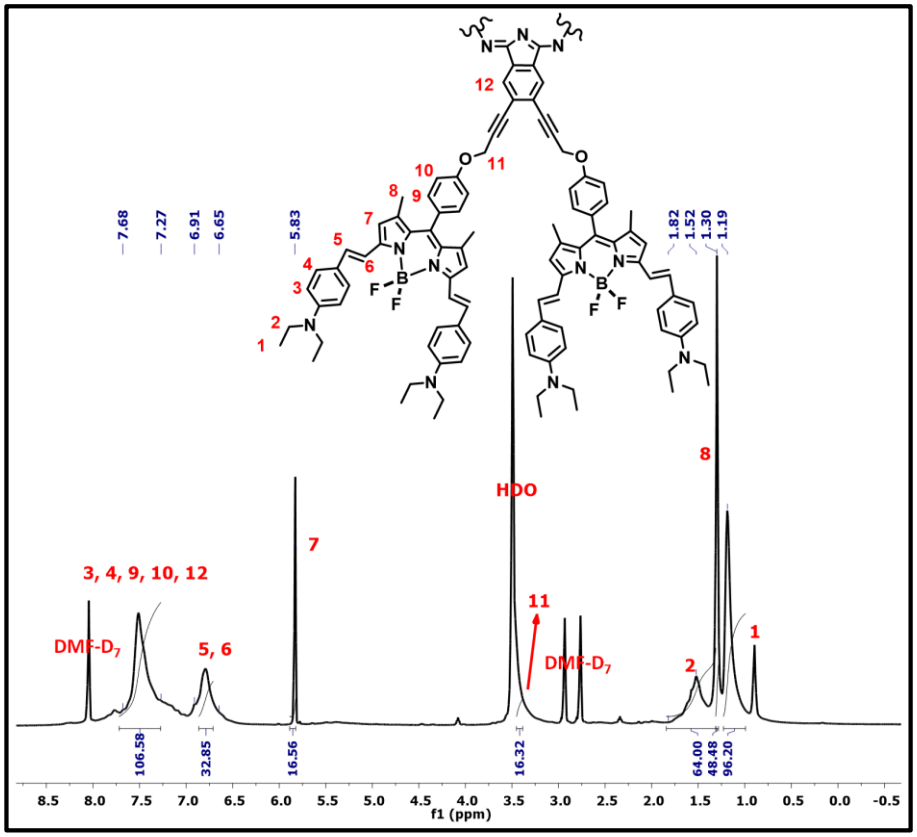
Şekil 7.54: 11 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3058 (aromatik-CH gerilmesi), 2967-2845 (alifatik-CH gerilmesi), 1588 (C=C gerilmesi) ve 1455 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.54).



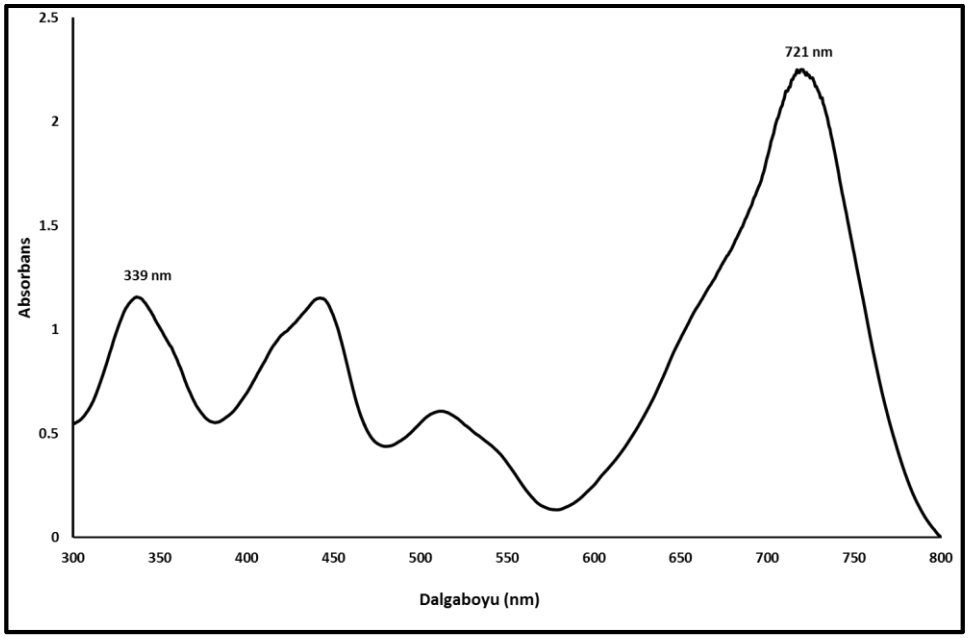
Şekil 7.55: 11 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 6135'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.55).



Şekil 7.56: 11 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMF-d_7: 1.19 ppm'de 1 numaralı CH_3 protonlarına ait bir singlet pik, 1.30 ppm'de 8 numaralı CH_3 protonlarına ait bir singlet pik, 1.52-1.82 ppm'leri arası 2 numaralı CH_2 protonlarına ait geniş bir pik, 3.48 ppm'de 11 numaralı CH2 protonlarına ait HDO piki içerisinde kalmış geniş bir pik, 5.83 ppm'de 7 numaralı pirol protonlarına ait singlet pik, 6.65 pp'de 5 ve 6 numaralı CH protonlarına ait geniş bir pik, 6.91-7.68 ppm'leri arası 3, 4, 9, 10, 12 numaralı aromatik protonlarına ait geniş bir pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **10** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.56).



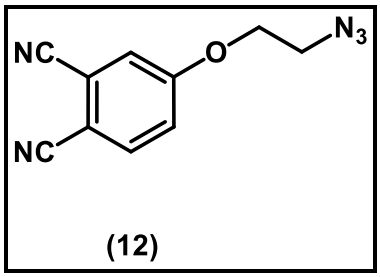
Şekil 7.57: 11 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **11** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $6x10^{-6}$ M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.57) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.10'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 721 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir, ftalosiyanine ait Q bandı ise bu bandın altında kalmıştır. Soret bandı ise 339 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.10: 11 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

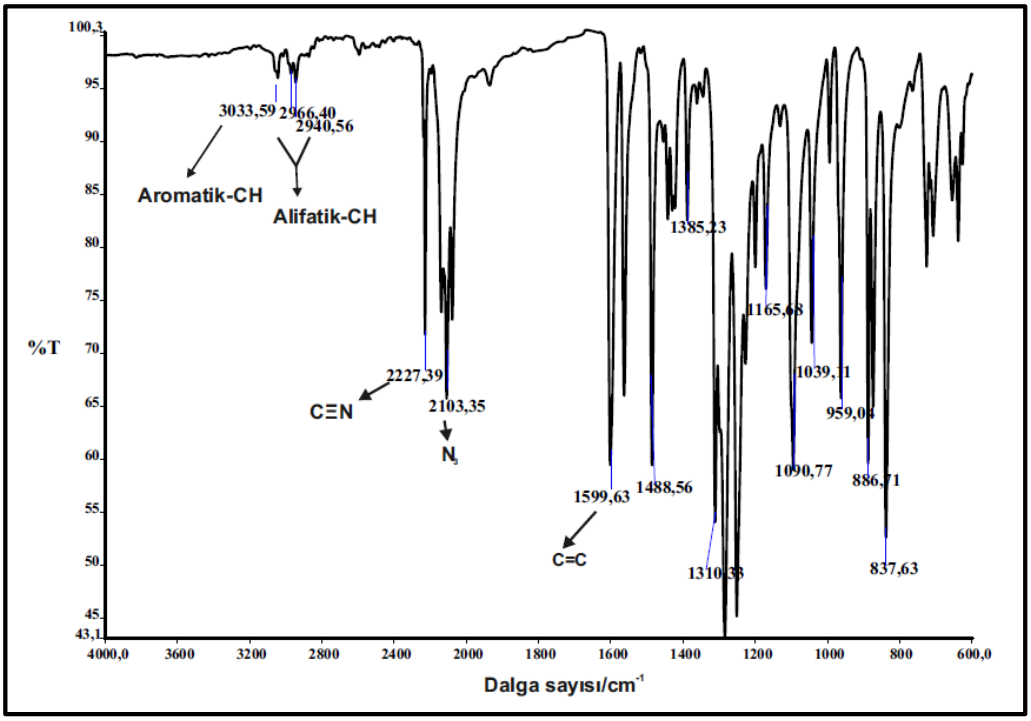
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
11	721	5.57
	514	5.00
	444	5.28
	339	5.28

7.1.12. 4-(azidoetoksi)ftalonitril (12) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



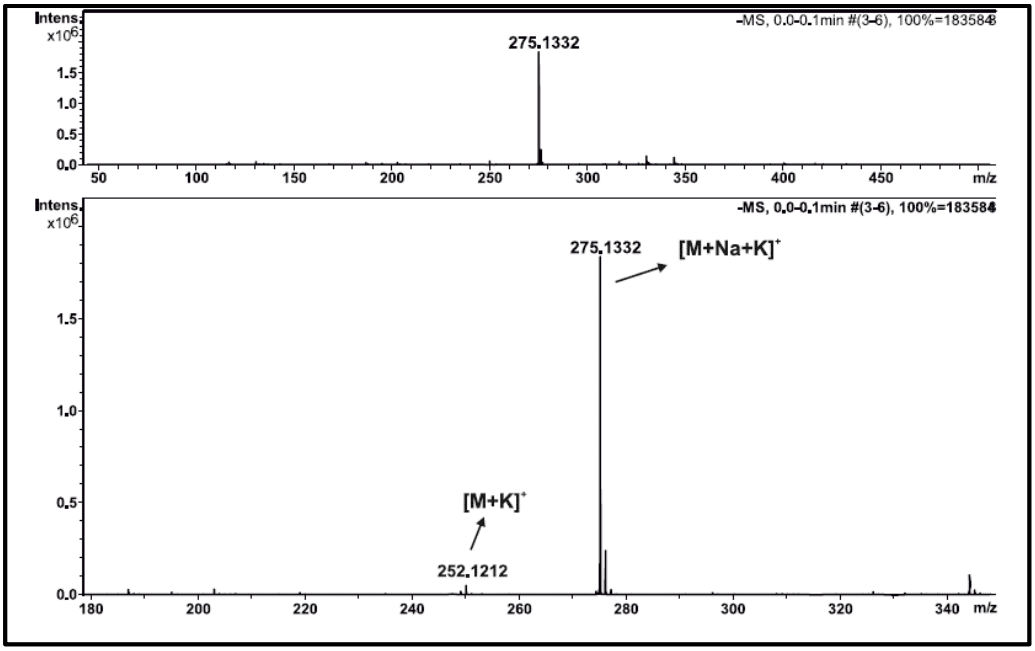
Şekil 7.58: 12 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

12 numaralı bileşiğe (Şekil 7.58) ait FT-IR, kütle ve ^{1}H-NMR spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



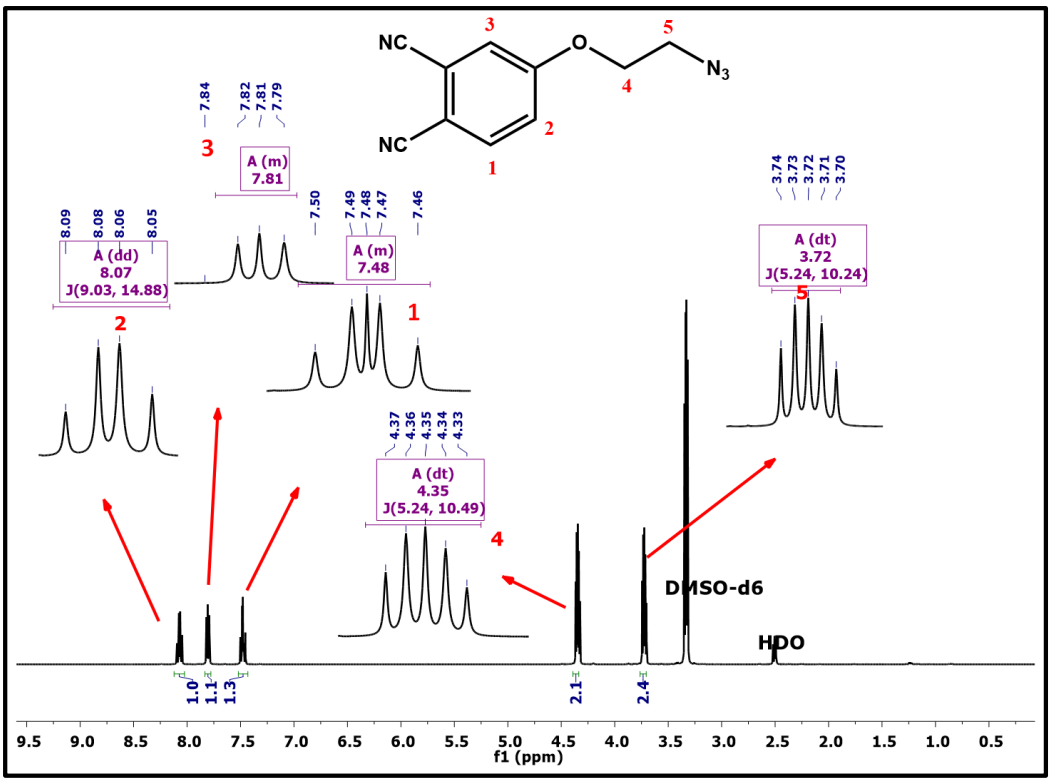
Şekil 7.59: 12 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3033 (aromatik-CH gerilmesi), 2966-2940 (alifatik-CH gerilmesi), 2227 (C≡N gerilmesi), 2103 (N_3 gerilmesi) ve 1599 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.59).



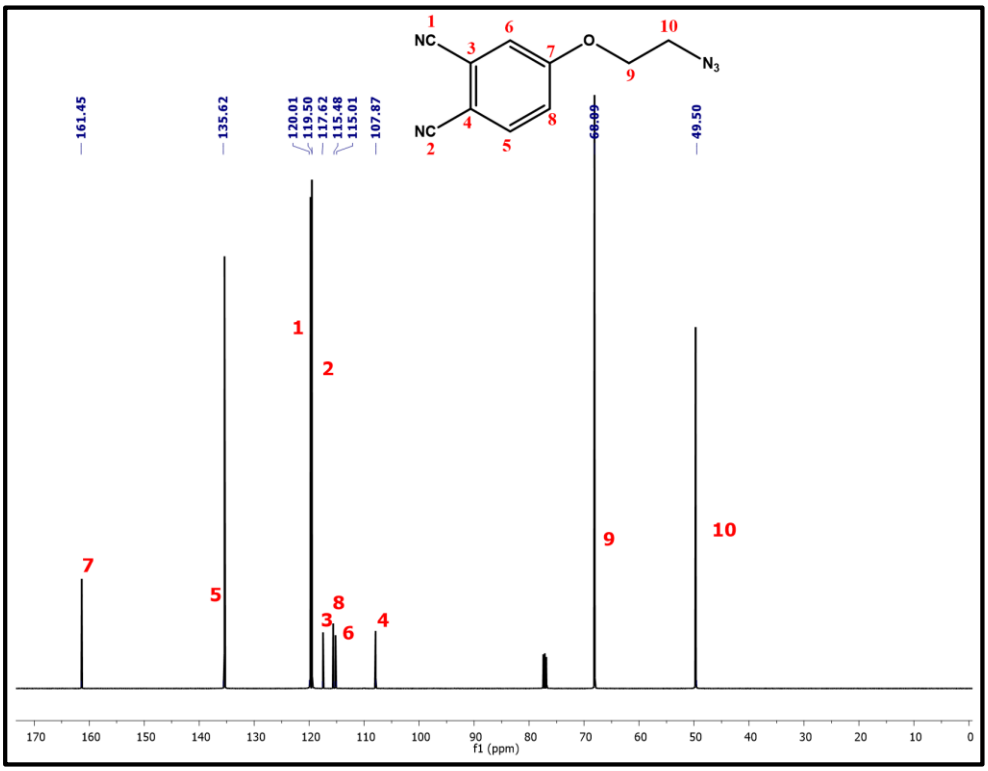
Şekil 7.60: 12 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (ESI-MS): 275'de gözlenen $[M+Na+K]^+$ moleküler iyon piki ve 252'de gözlenen $[M+K]^+$ piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.60).



Şekil 7.61: 12 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

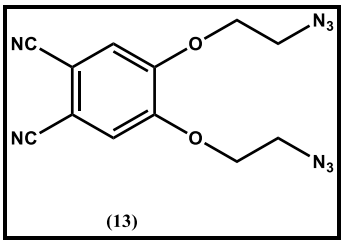
^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMSO-d_6: 3.70-3.74 ppm'leri arası 5 numaralı protonlara ait 2H'lık bir d-t pik, 4.33-4.37 ppm'leri arası 4 numaralı protonlarına ait 2H'lık bir d-t pik, 7.46-7.50 ppm'leri arası 2 numaralı aromatik protona ait 1H'lık bir multiplet pik, 7.79-7.82 ppm'leri arası 1 numaralı aromatik protona ait 1H'lık bir multiplet pik ile 8.05-8.09 ppm'leri arası 2 numaralı aromatik protona ait 1H'lık bir d-d pik gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **12** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.61).



Şekil 7.62: 12 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

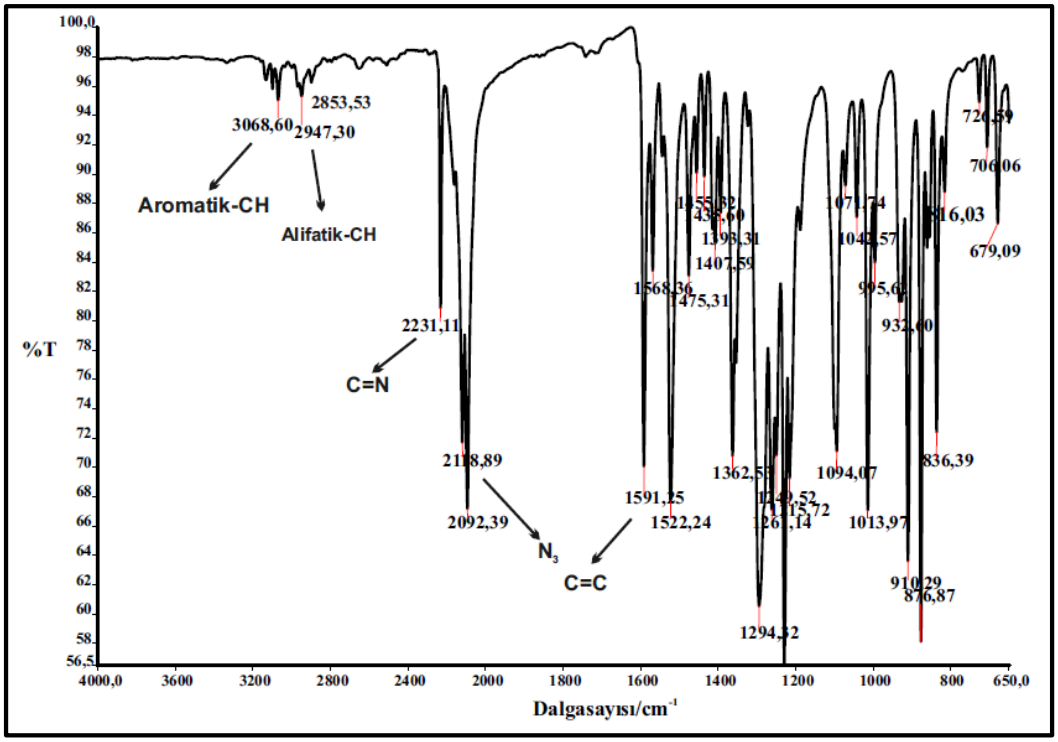
^{13}C-NMR (500 MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 49.50 ppm'de 10 numaralı karbon, 60.09 ppm'de 9 numaralı karbon, 107.87 ppm'de 4 numaralı karbon, 115.01 ppm'de 6 numaralı karbon, 115.48 ppm'de 8 numaralı karbon, 117.62 ppm'de 3 numaralı karbon, 119.50 ppm'de 2 numaralı karbon, 120.01 ppm'de 1 numaralı karbon, 135.62 ppm'de 5 numaralı karbon, 161.45 ppm'de 7 numaralı karbon rezonansa gelmiştir. ^{13}C-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **12** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.62).

7.1.13. 4,5-Di(azidoetoksi)ftalonitril (13) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



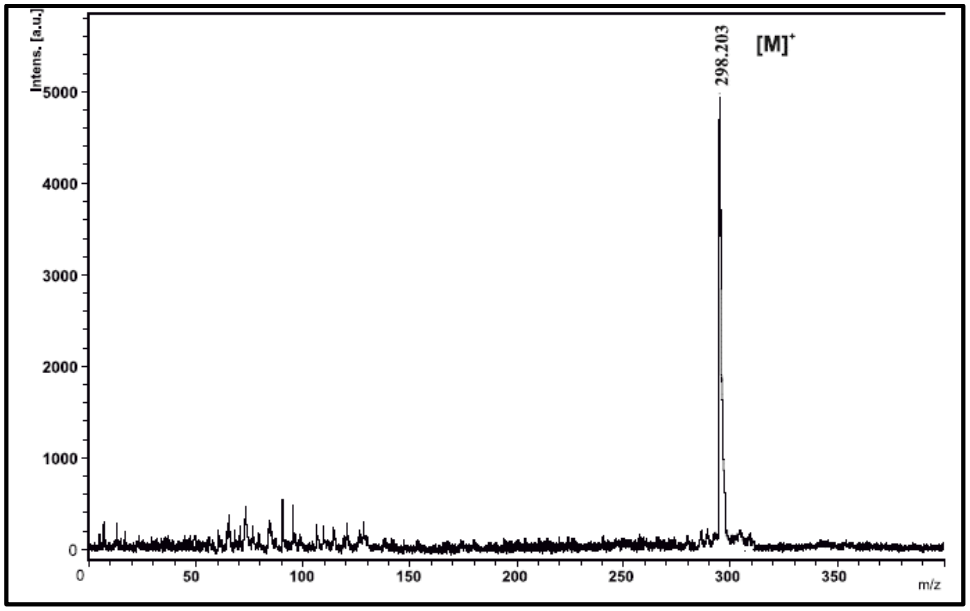
Şekil 7.63: 13 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

13 numaralı bileşiğe (Şekil 7.63) ait FT-IR, kütle ve ^{1}H-NMR spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



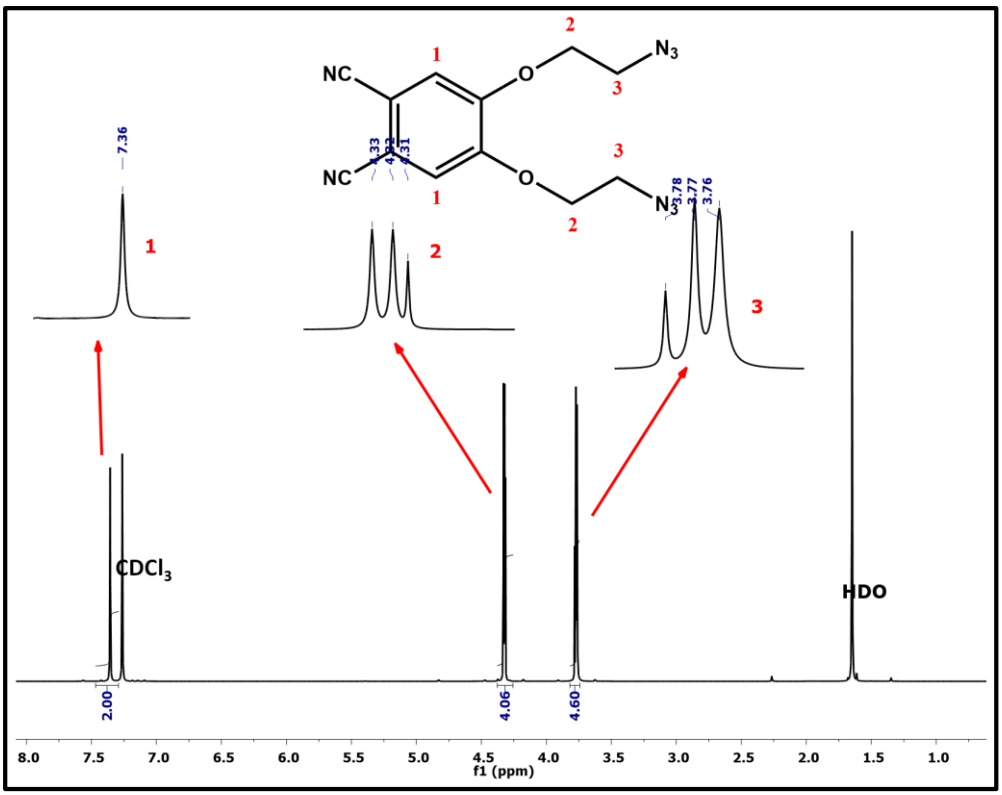
Şekil 7.64: 13 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3068 (aromatik-CH gerilmesi), 2947-2853 (alifatik-CH gerilmesi), 2231 (C≡N gerilmesi), 2092 (N_3 gerilmesi) ve 1591 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.64).



Şekil 7.65: 13 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 298'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.65).



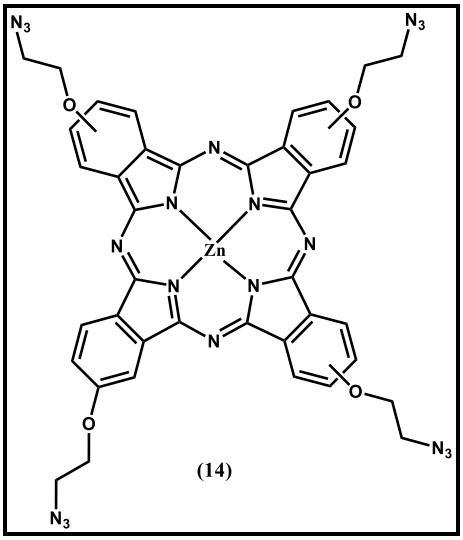
Şekil 7.66: 13 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 3.76-3.78 ppm'leri arası 3 numaralı CH_2 protonlarına ait 4H'lık bir triplet pik, 4.31-4.33 ppm'leri arası 2 numaralı CH_2 protonlarına ait 4H'lık bir triplet pik ve 7.36 ppm'deki 1 numaralı aromatik protonlara ait 2H'lık bir singlet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **13** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.66).

Şekil 7.67: 13 Numaralı Bileşiğe Ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

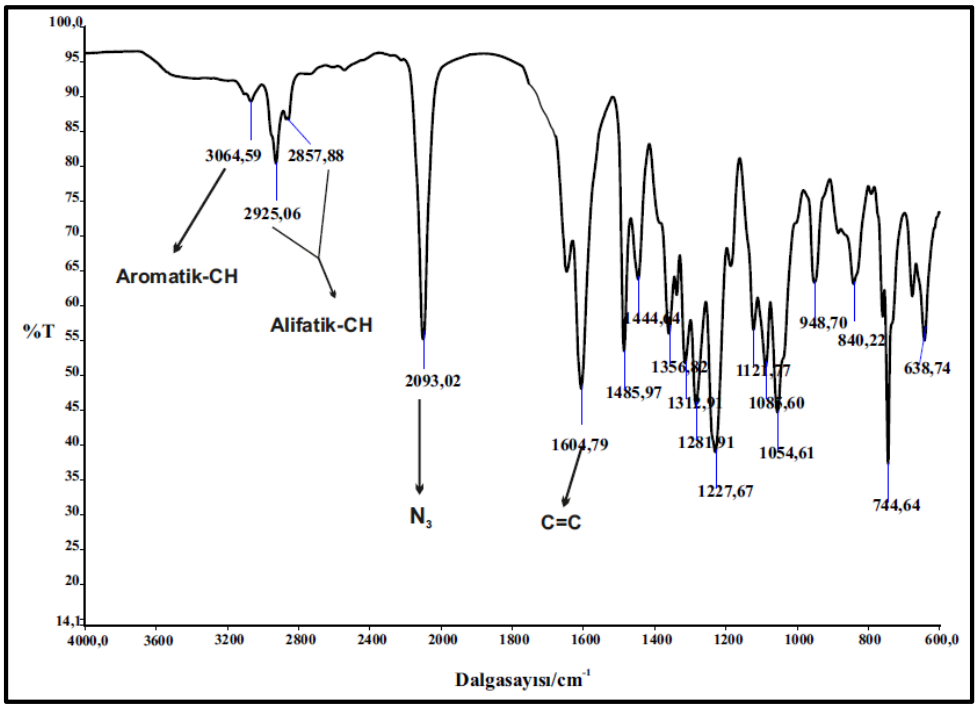
^{13}C-NMR (500 MHz) δ(ppm), $CDCl_3$: 49.50 ppm'de 6 numaralı karbon, 68.55 ppm'de 5 numaralı karbon, 115.45 ppm'de 2 numaralı karbon, 127.97 ppm'de 1 numaralı karbon, 129.82 ppm'de 3 numaralı karbon, 151.74 ppm'de 4 numaralı karbon rezonansa gelmiştir. ^{13}C-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **13** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.67).

7.1.14. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- Tetrakis-[-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (14) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 7.68: 14 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

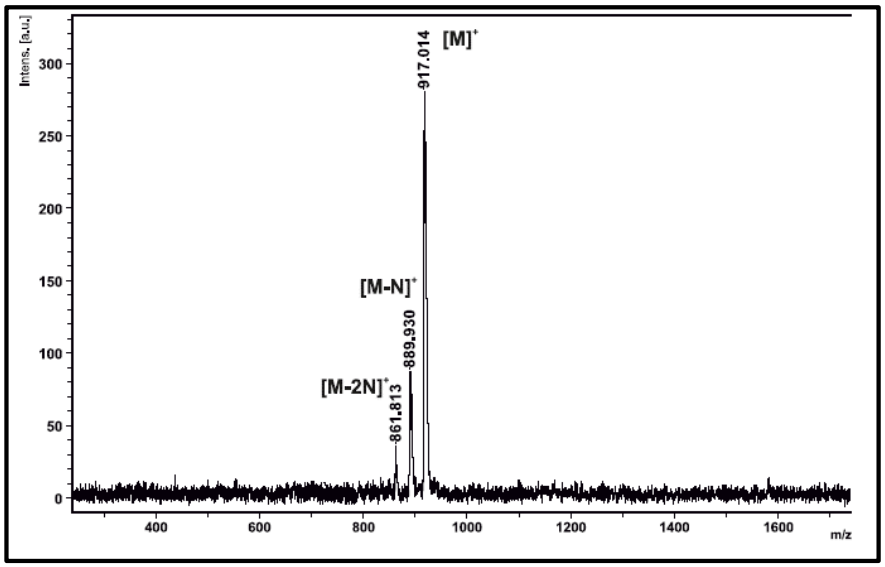
14 numaralı bileşiğe (Şekil 7.68) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



Şekil 7.69: 14 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

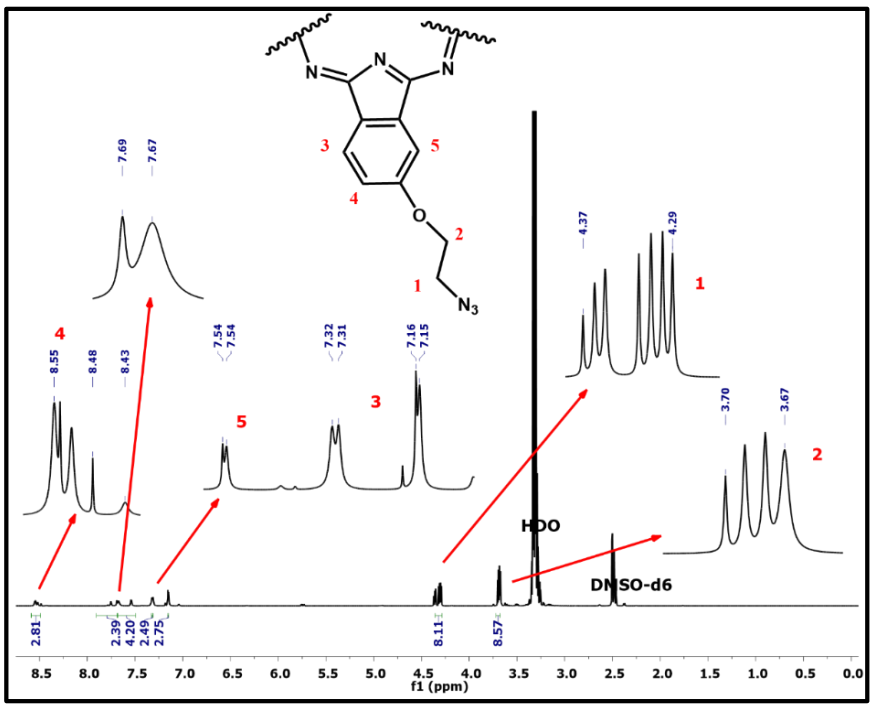
FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3064 (aromatik-CH gerilmesi), 2925-2857 (alifatik-CH gerilmesi), 2093 (N_3 gerilmesi) ve 1604 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve

C≡N gerilme piklerinin gözlenmemesi **14** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.69).



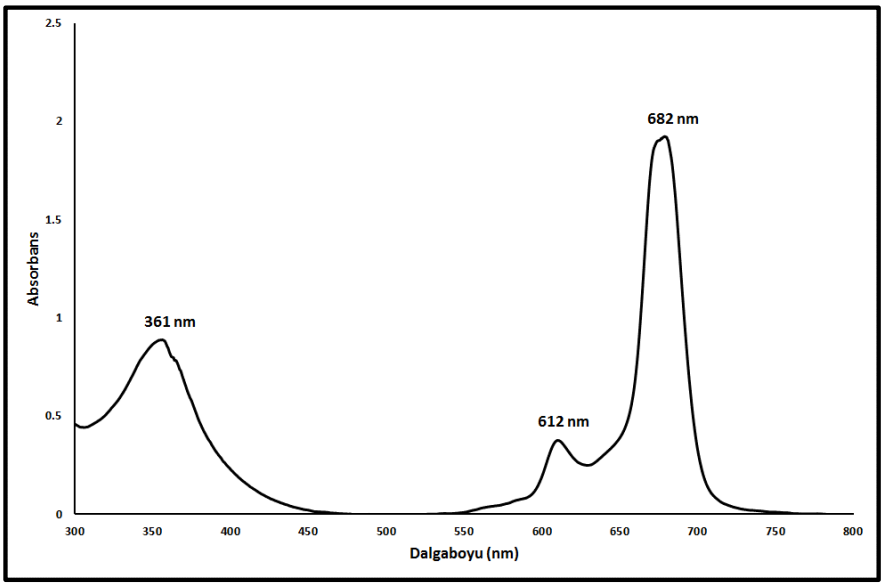
Şekil 7.70: 14 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 917'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.70).



Şekil 7.71: 14 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMSO-d_6: 3.67-3.70 ppm'leri arası 2 numaralı CH_2 protonlarına ait 8H'lık bir kuartet pik, 4.29-4.37 ppm'leri arası 1 numaralı CH_2 protonlarına ait 8H'lık bir multiplet pik, 7.15-7.32 ppm'leri arası 3 numaralı aromatik protonlarına ait 4H'lık 2 adet bir dublet pik, 7.54 ppm'de 5 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet pik ile 7.67-8.55 ppm'leri arası 4 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir multiplet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **14** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.71).



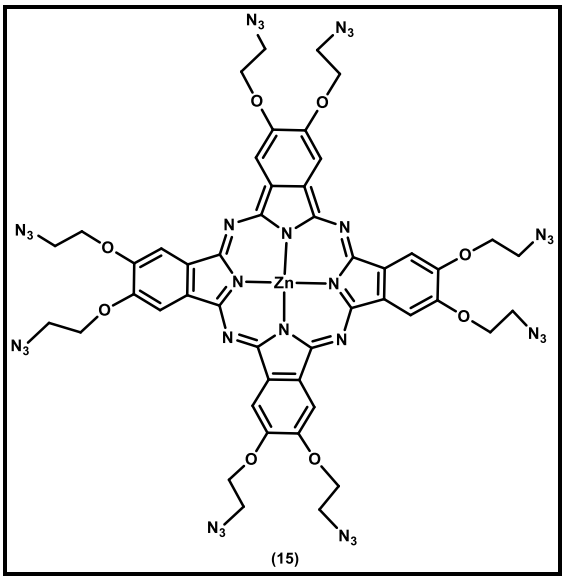
Şekil 7.72: 14 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **14** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $1x10^{-5}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.72) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.11'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 682 nm'de ftalosiyanine ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 361 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.11: 14 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

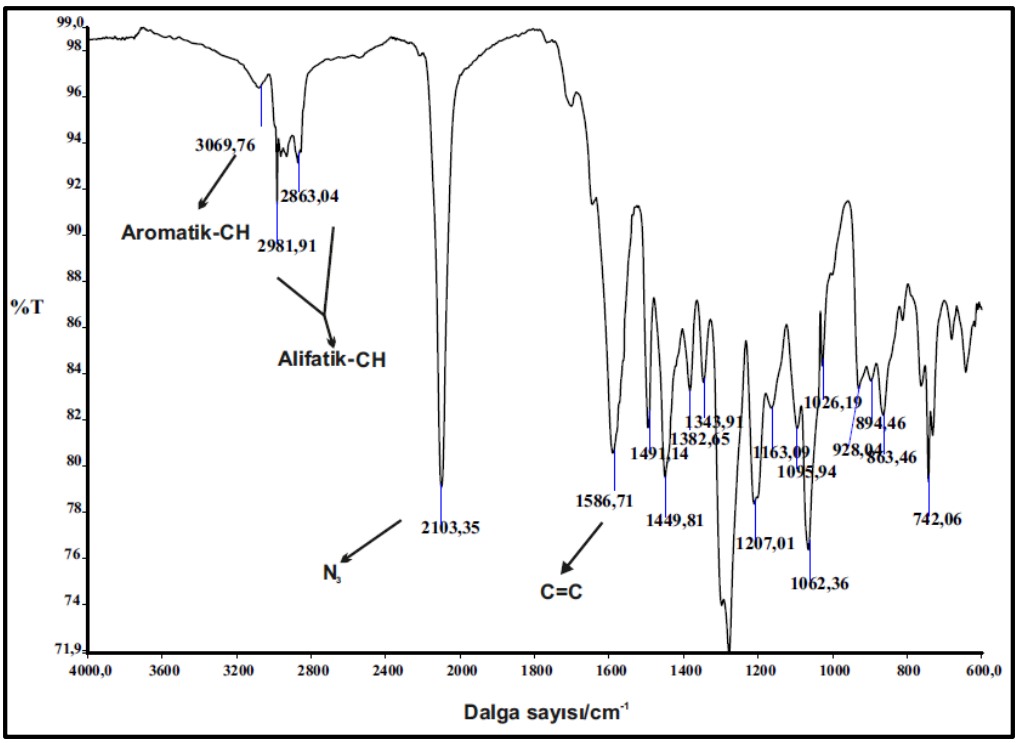
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
14	682	5.28
	612	4.57
	361	4.94

7.1.15. 2,3,9,10,16,17,23, 24-Oktakis-[(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato] çinko (II) (15) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



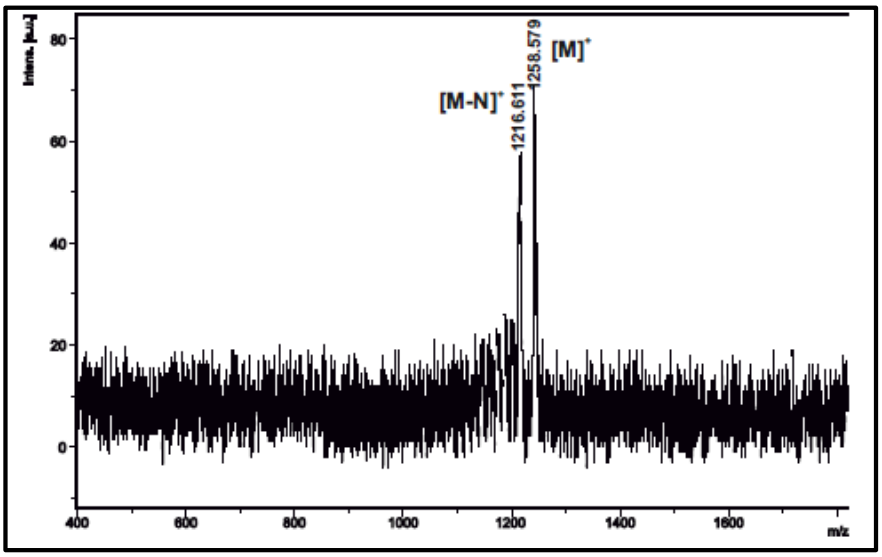
Şekil 7.73: 15 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

15 numaralı bileşiğe (Şekil 7.73) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



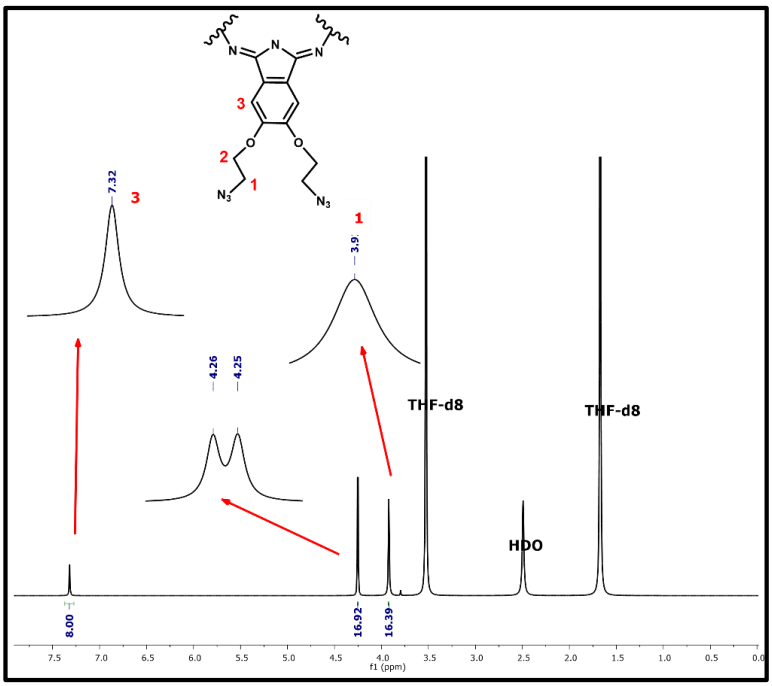
Şekil 7.74: 15 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3069 (aromatik-CH gerilmesi), 2981-2863 (alifatik-CH gerilmesi), 2103 (N_3 gerilmesi) ve 1586 (C=C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve C≡N gerilme piklerinin gözlenmemesi **15** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.74).



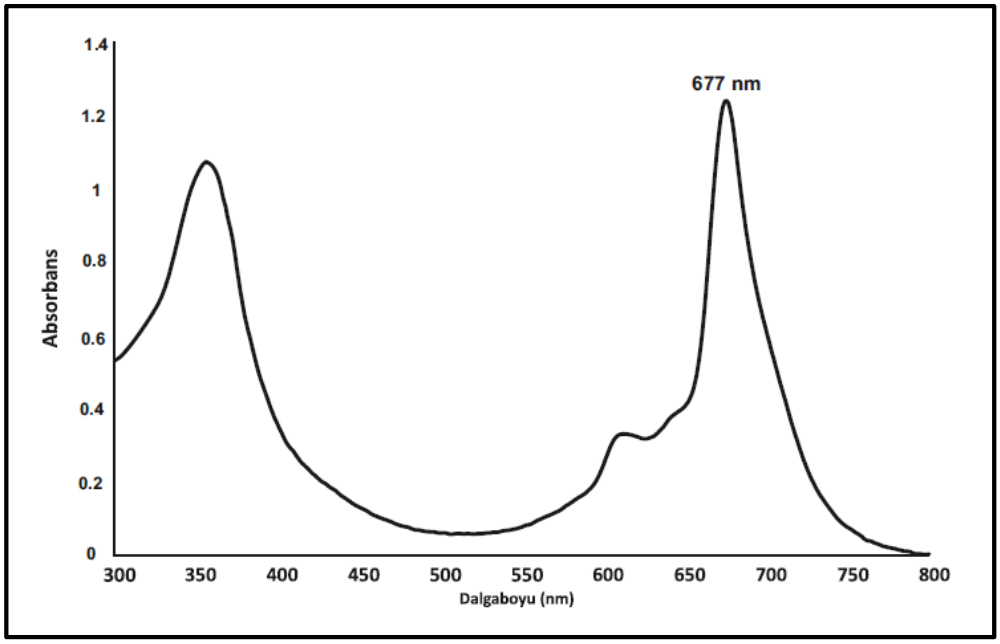
Şekil 7.75: 15 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 1258'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.75).



Şekil 7.76: 15 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), THF-d_8: 3.9 ppm'de gözlenen singlet pik N_3 grubuna yakın olan CH_2 protonlarına ait olup, H-bağı yapması sebebiyle singlet pik gözlenmiştir. 4.25-4.26 ppm'leri arasındaki O atomuna yakın CH_2 grubuna ait bir dublet pik ve 7.32 ppm'de 3 numaralı ftalosiyanine ait olan aromatik CH grubuna ait bir singlet pik gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **15** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.76).



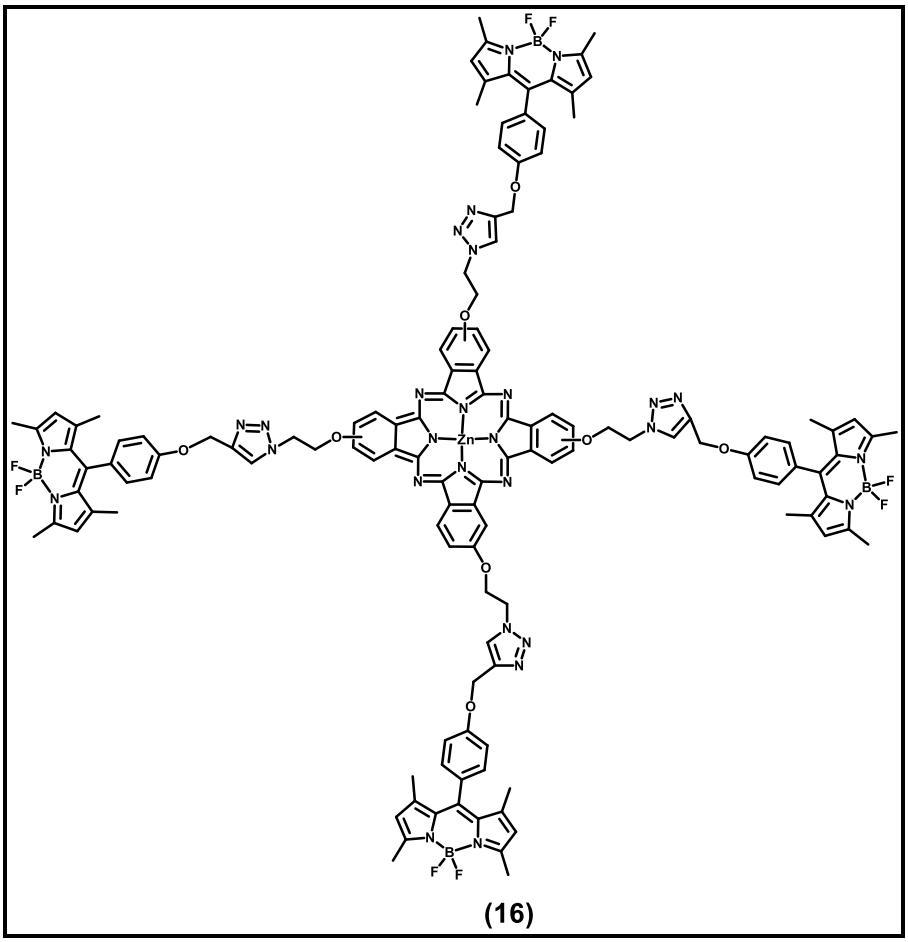
Şekil 7.77: 15 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **15** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $1x10^{-5}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.77) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.12'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 677 nm'de ftalosiyanine ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 358 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.12: 15 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

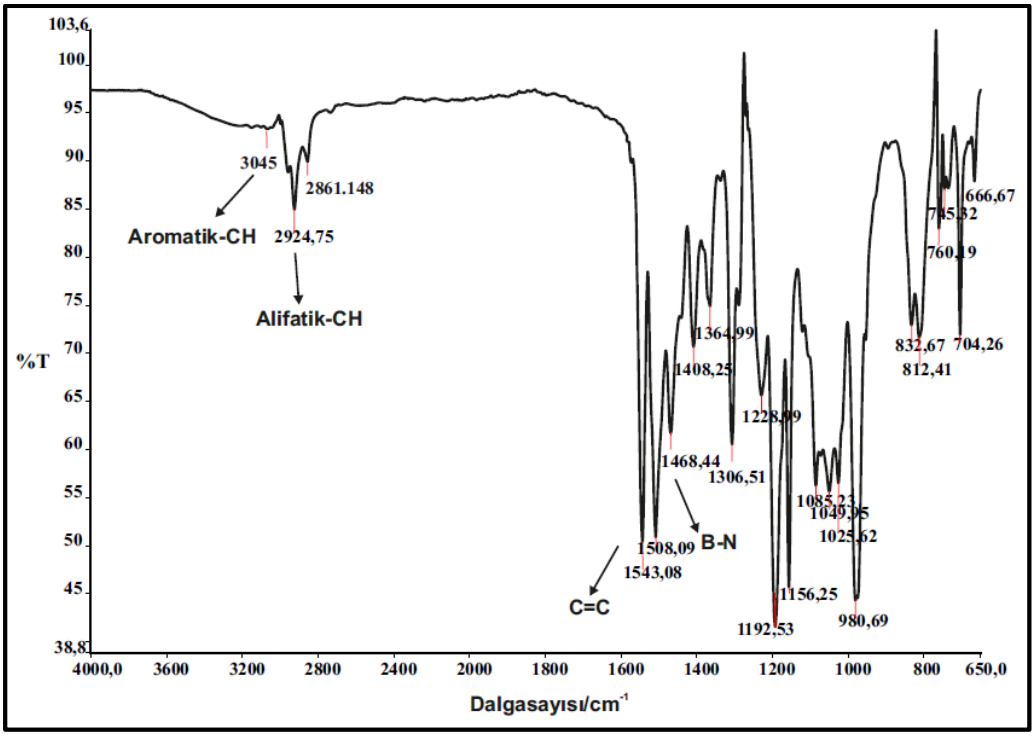
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
15	673 611 361	4.81 4.74 4.65

7.1.16. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-(2-azidoetoksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (16) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



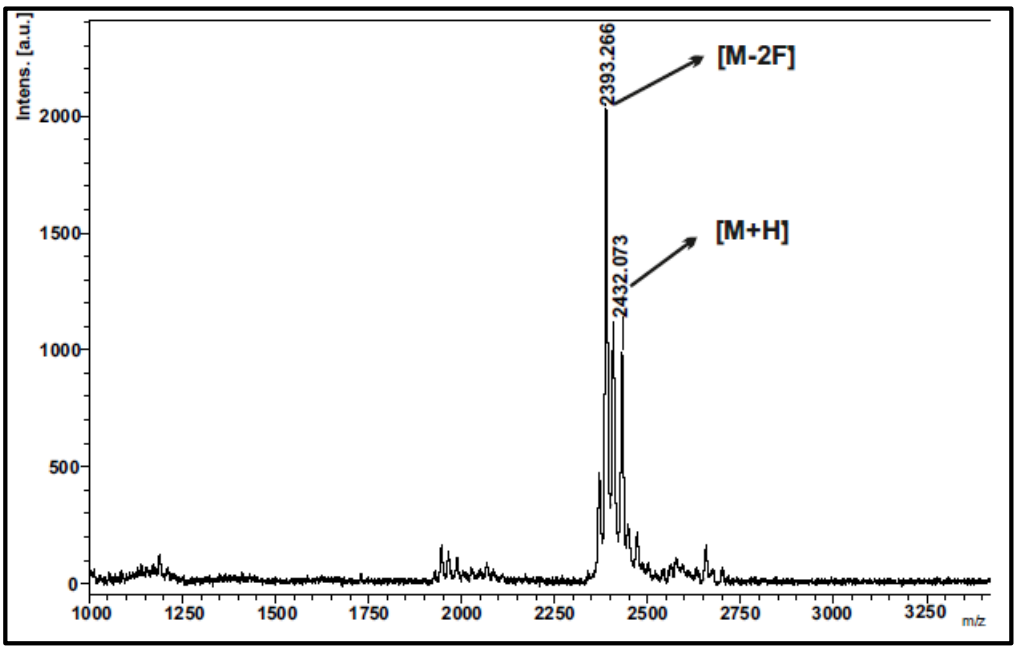
Şekil 7.78: 16 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

16 numaralı bileşiğe (Şekil 7.78) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



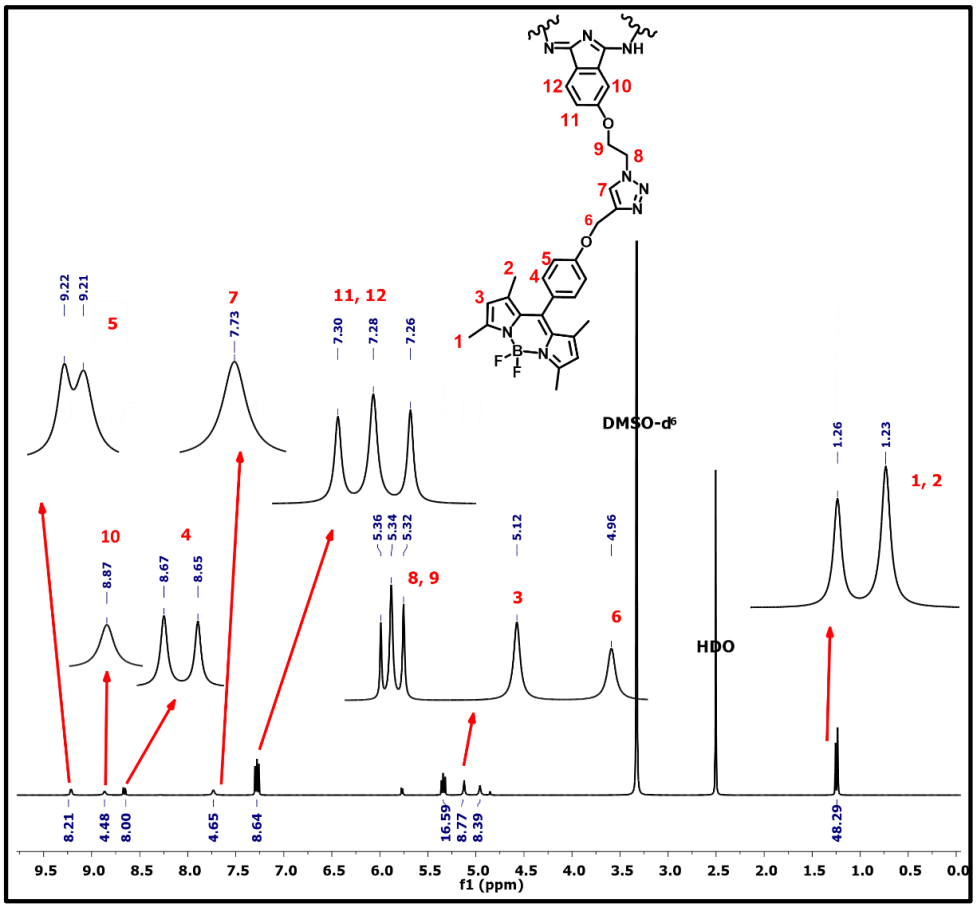
Şekil 7.79: 16 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3045 (aromatik-CH gerilmesi), 2924-2861 (alifatik-CH gerilmesi), 1543 (C=C gerilmesi), 1468 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve N_3 gerilme piklerinin gözlenmemesi **16** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.79).



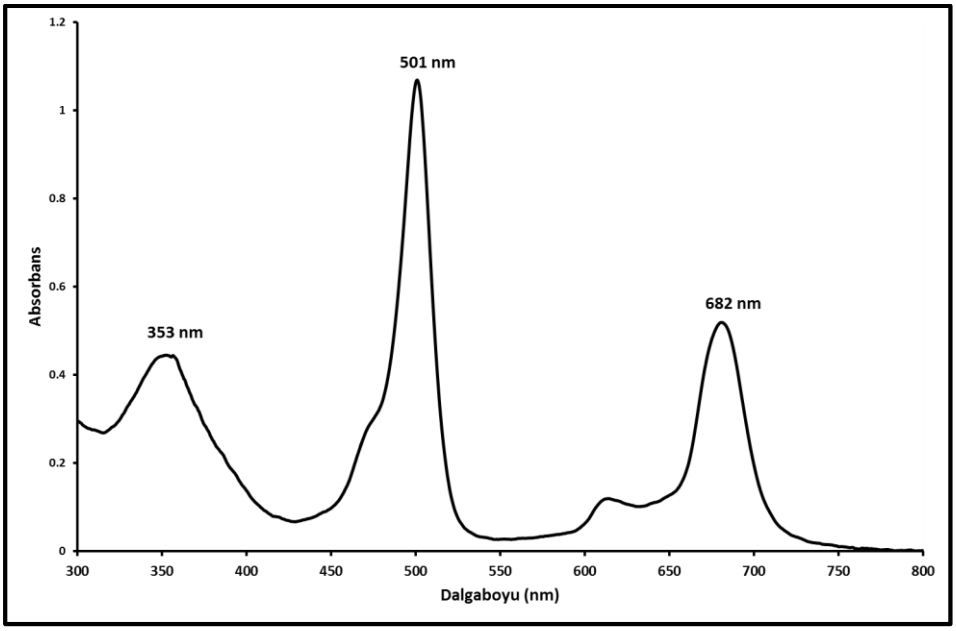
Şekil 7.80: 16 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 2432'de gözlenen $[M+H]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.80).



Şekil 7.81: 16 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMSO-d_6: 1.23-1.26 ppm'leri arası 1 ve 2 numaralı CH_3 protonlarına ait 48H'lık bir dublet pik, 4.96 ppm'de 6 numaralı CH_2 protonlarına ait 8H'lık geniş bir pik, 5.12 ppm'de 6 numaralı pirol protonlarına ait 8H'lık bir singlet pik, 5.32-5.36 ppm'leri arası 8 ve 9 numaralı CH_2 protonlarına ait 16H'lık bir triplet pik, 7.26-7.30 ppm'leri arası 11 ve 12 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir triplet pik, 7.73 ppm'de 7 numaralı triazol halkasındaki protonlara ait 4H'lık bir singlet pik, 8.65-8.67 ppm'leri arası 4 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir dublet pik, 8.87 ppm'de 10 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir singlet pik ile 9.21-9.22 ppm'leri arası 5 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir dublet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **16** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.81).



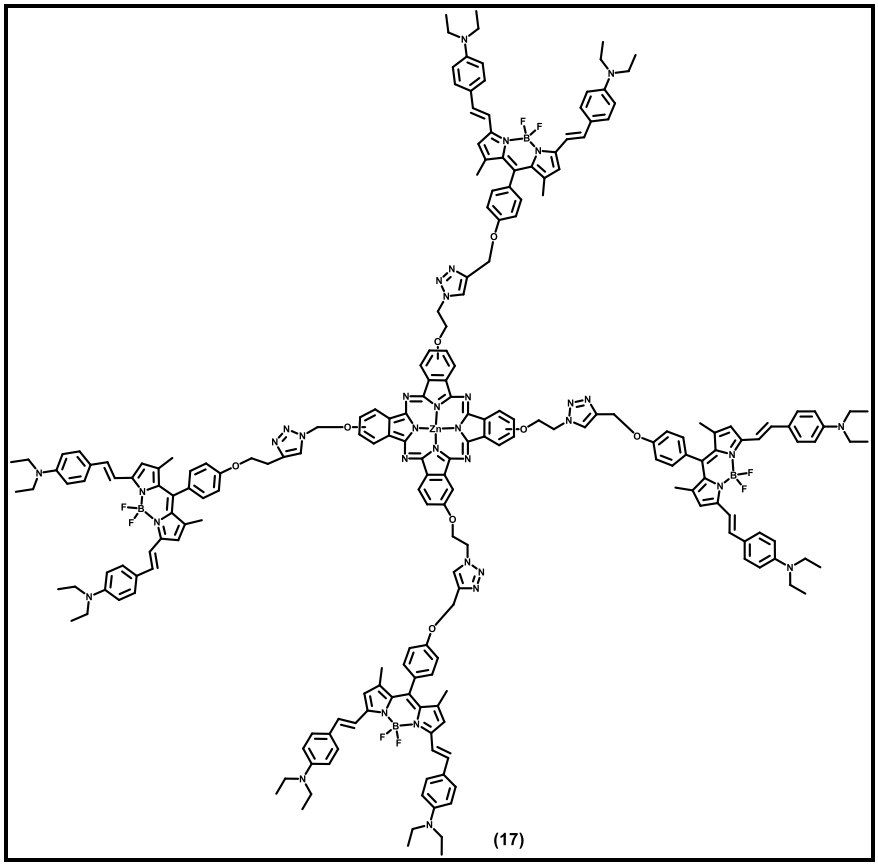
Şekil 7.82: 16 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **16** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.82) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.13'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 682 nm'de ftalosiyanine ait band ve 501 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 353 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.13: 16 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

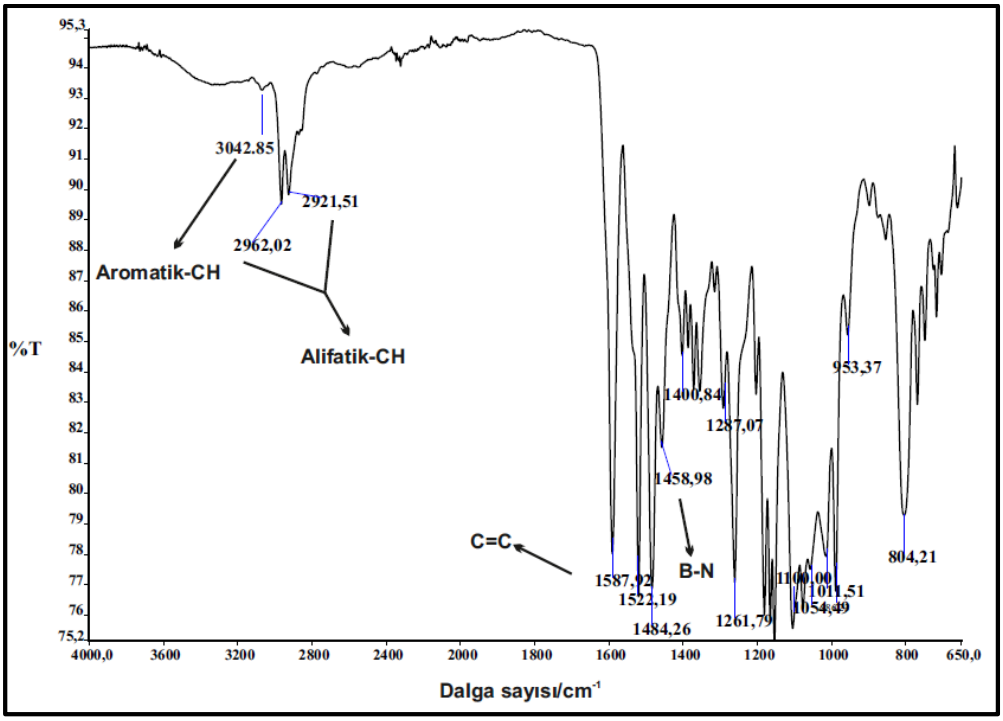
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
16	682	4.99
	501	5.27
	353	4.88

7.1.17. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis-{[4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietilaminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (17) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



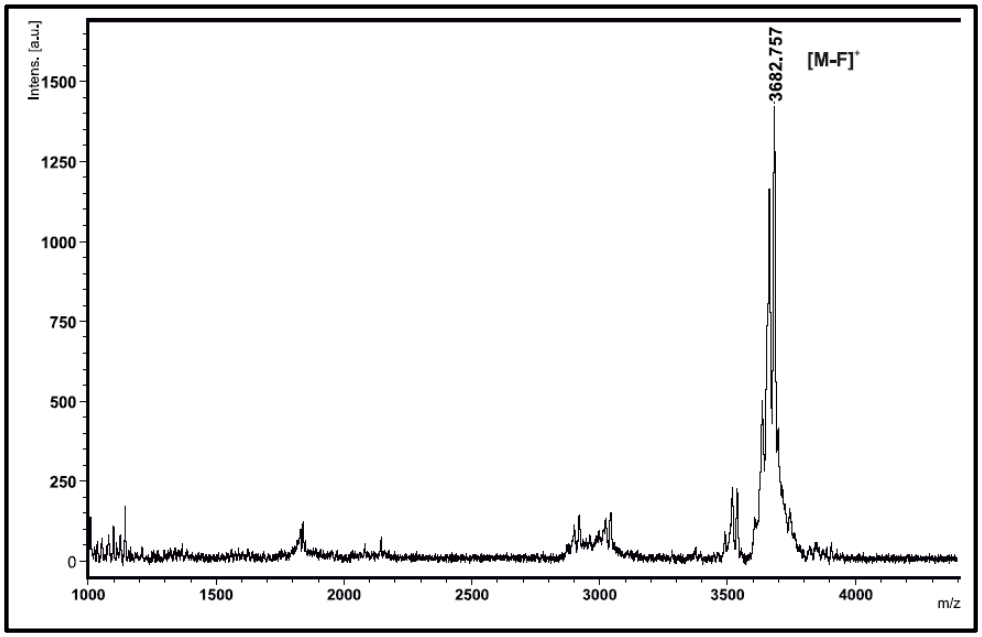
Şekil 7.83: 17 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

17 numaralı bileşiğe (Şekil 7.83) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



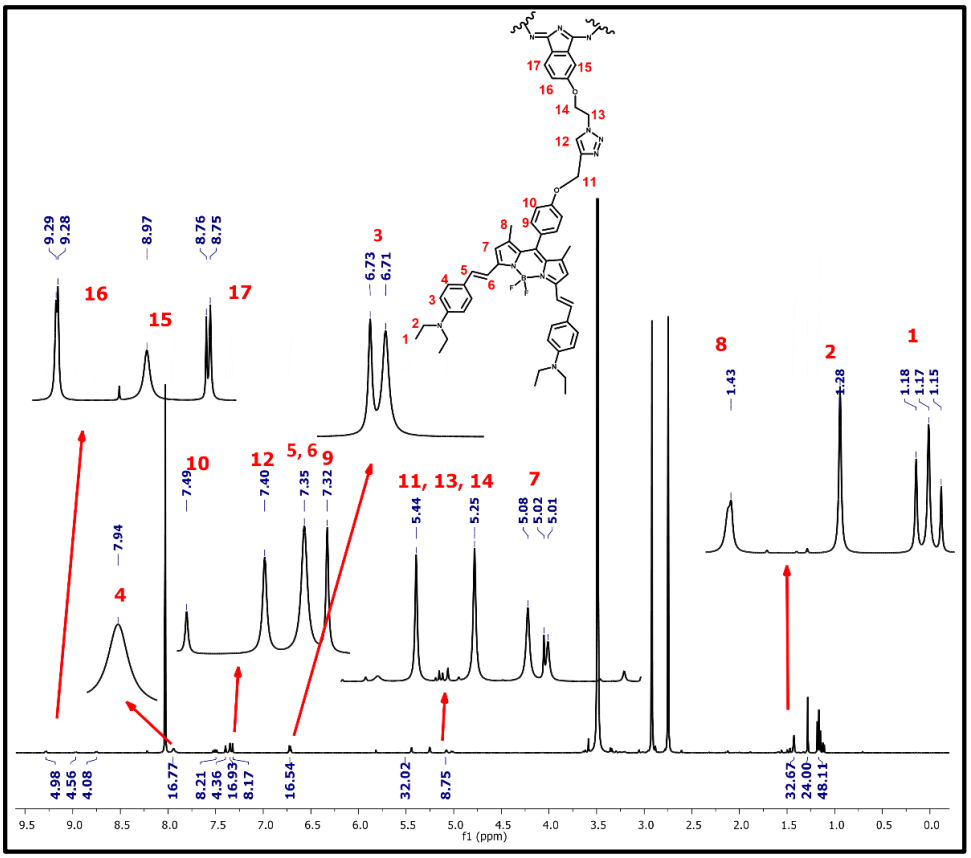
Şekil 7.84: 17 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3042 (aromatik-CH gerilmesi), 2962-2921 (alifatik-CH gerilmesi), 1587 (C=C gerilmesi), 1458 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve N_3 gerilme piklerinin gözlenmemesi **17** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.84).



Şekil 7.85: 17 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

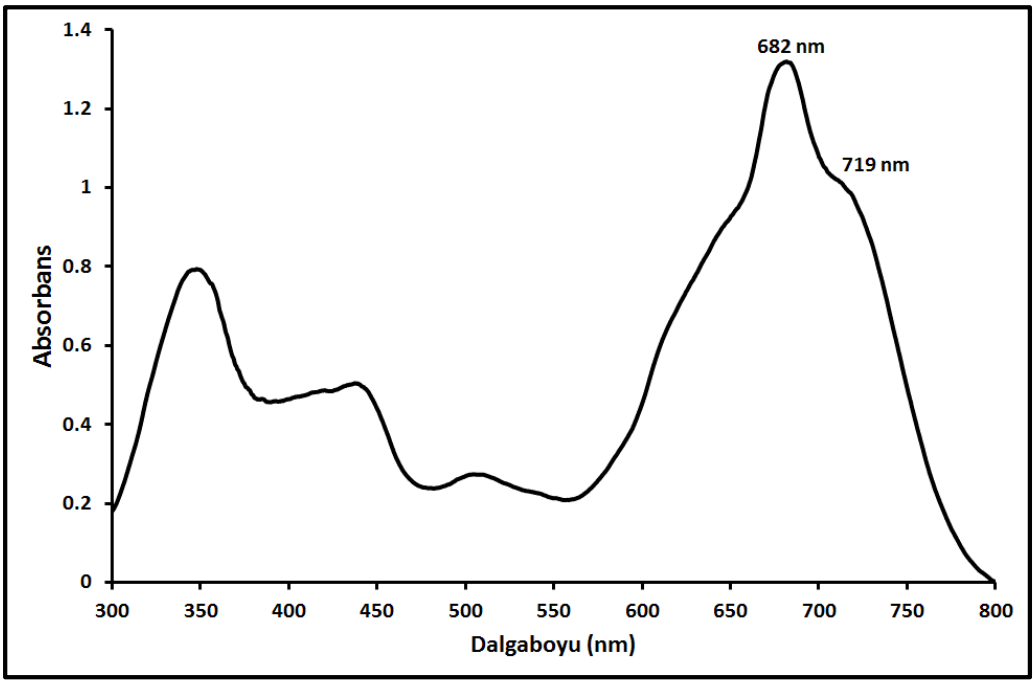
Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 3682'de gözlenen $[M-F]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.85).



Şekil 7.86: 17 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMF-d_7: 1.15-1.18 ppm'leri arası 1 numaralı CH_3 protonlarına ait 48H'lık bir triplet pik, 1.28 ppm'de 2 numaralı CH_3 protonlarına ait 24H'lık bir singlet pik, 1.43 ppm'de 8 numaralı CH_3 protonlarına ait 32H'lık geniş bir pik, 5.08 ppm'de arası 7 numaralı pirol protonlarına ait 8H'lık bir singlet pik, 5.25-5.44 ppm'leri arası 11, 13 ve 14 numaralı CH_2 protonlarına ait 32H'lık bir multiplet pik, 6.71-6.73 ppm'leri arası 3 numaralı aromatik protonlara ait 16H'lık bir dublet pik, 7.32 ppm'de 9 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir singlet pik, 7.35 ppm'de 5 ve 6 numaralı =CH protonlarına ait 16H'lık bir singlet pik, 7.40 ppm'de 12 numaralı triazol protonlarına ait 4H'lık bir singlet pik, 7.49 ppm'de 10 numaralı aromatik protonlara ait 8H'lık bir singlet pik, 7.94 ppm'de 4 numaralı aromatik protonlara ait 16H'lık geniş bir pik, 8.75-8.76 ppm'leri arası 17 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir dublet pik, 8.97 ppm'de 15 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir singlet pik ve 9.28-9.29 ppm'leri arası 16 numaralı aromatik protonlara ait 4H'lık bir

dublet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **17** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.86).



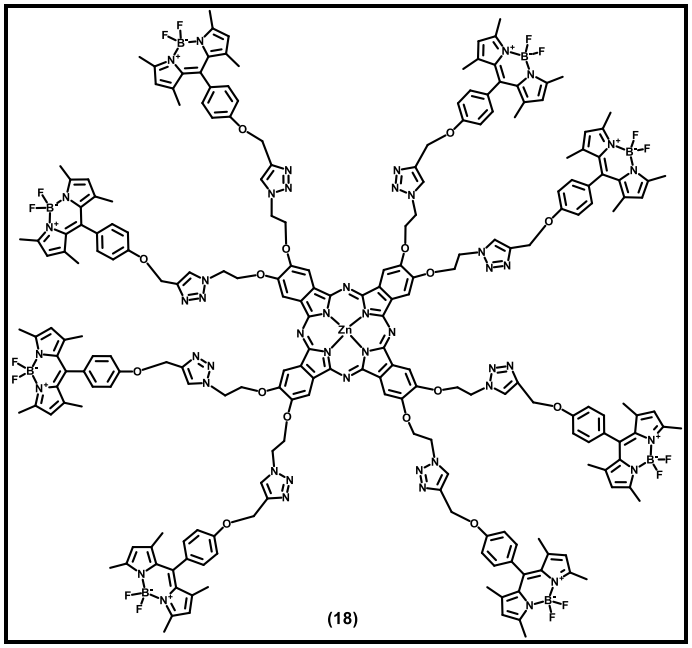
Şekil 7.87: 17 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **17** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.87) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.14'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 682 nm'de ftalosiyanine ait band ve 719 nm'de bodipy'e ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 349 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.14: 17 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

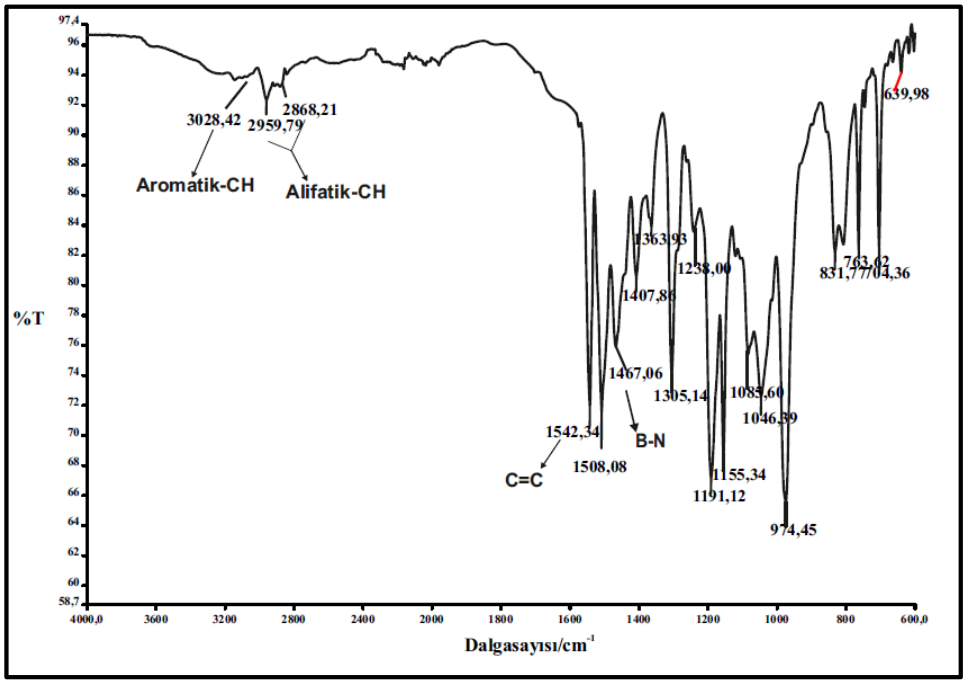
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
17	719	5.21
	682	5.35
	510	4.65
	441	4.92
	349	5.13

7.1.18. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (18) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



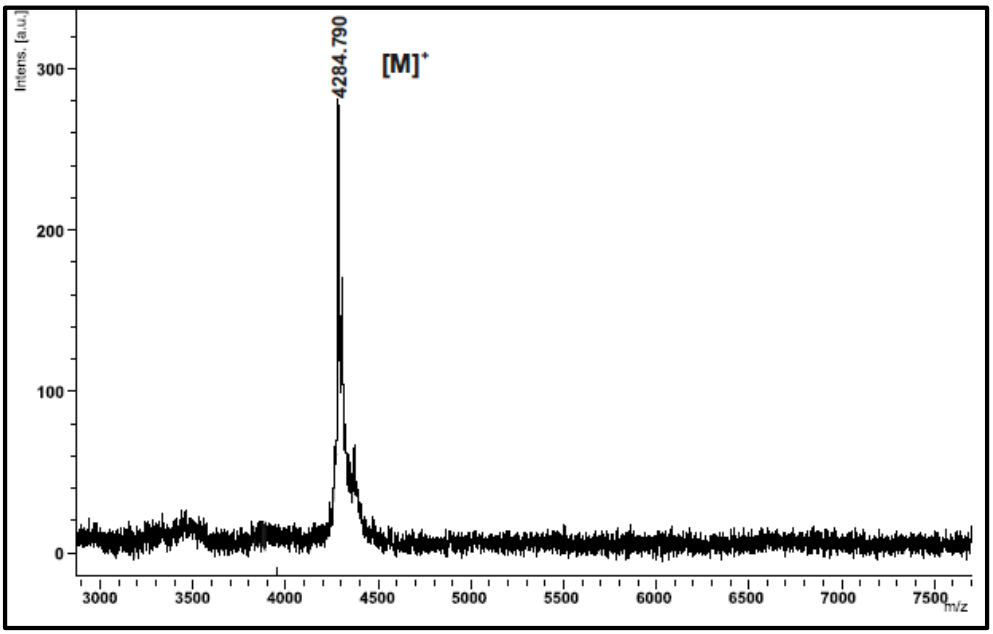
Şekil 7.88: 18 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

18 numaralı bileşiğe (Şekil 7.88) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



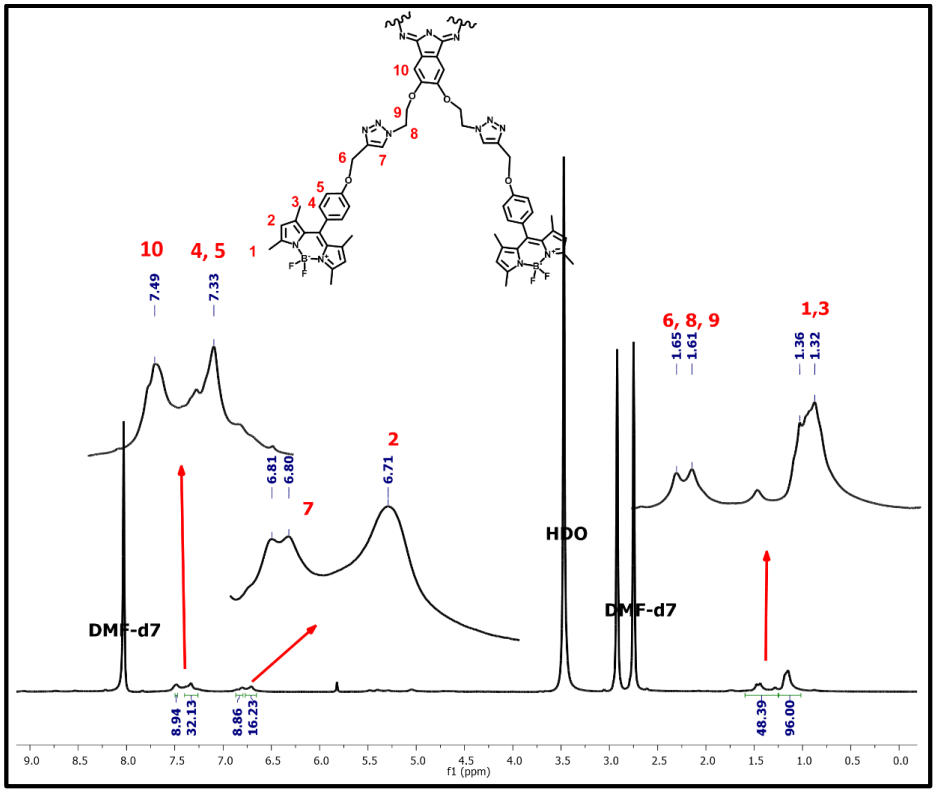
Şekil 7.89: 18 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3028 (aromatik-CH gerilmesi), 2959-2868 (alifatik-CH gerilmesi), 1542 (C=C gerilmesi), 1467 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve N_3 gerilme piklerinin gözlenmemesi **18** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.89).



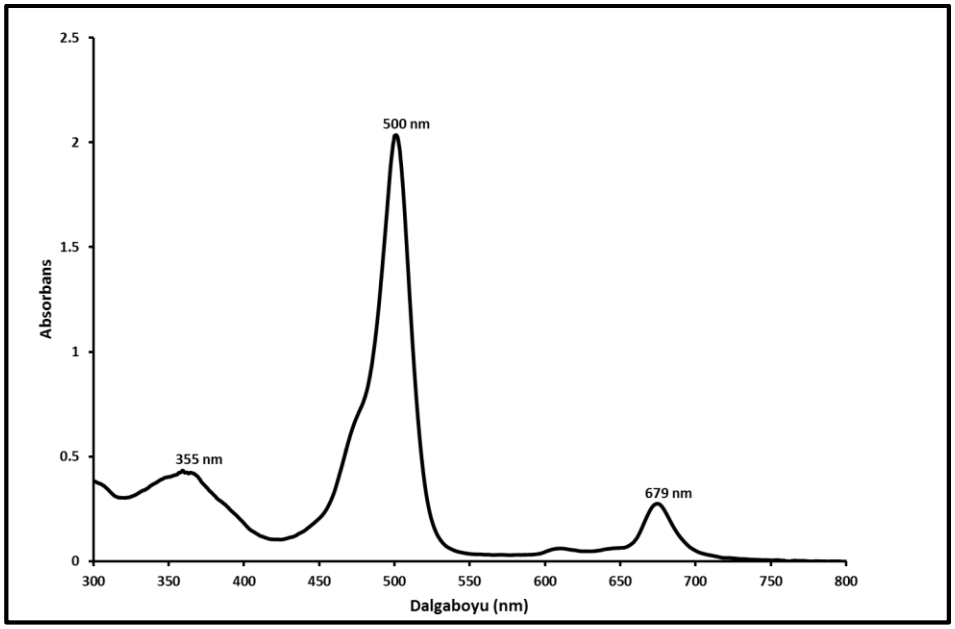
Şekil 7.90: 18 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 4284'de gözlenen $[M]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.90).



Şekil 7.91: 18 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMF-d_7: 1.32-1.36 ppm'leri arası 1 ve 3 numaralı CH_3 protonlarına ait bir multiplet pik, 1.61-1.65 ppm'leri arası 6, 8 ve 9 numaralı CH_2 protonlarına ait geniş bir pik, 6.71 ppm'de 2 numaralı pirol protonlarına ait geniş bir pik, 6.80-6.81 ppm'leri arası 7 numaralı triazol protonlarına ait geniş bir pik, 7.33 ppm'de 4 ve 5 numaralı aromatik protonlara ait geniş bir pik ve 7.49 ppm'de 10 numaralı aromatik protonlara ait geniş bir pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular **18** numaralı bileşiğin yapısı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.91).



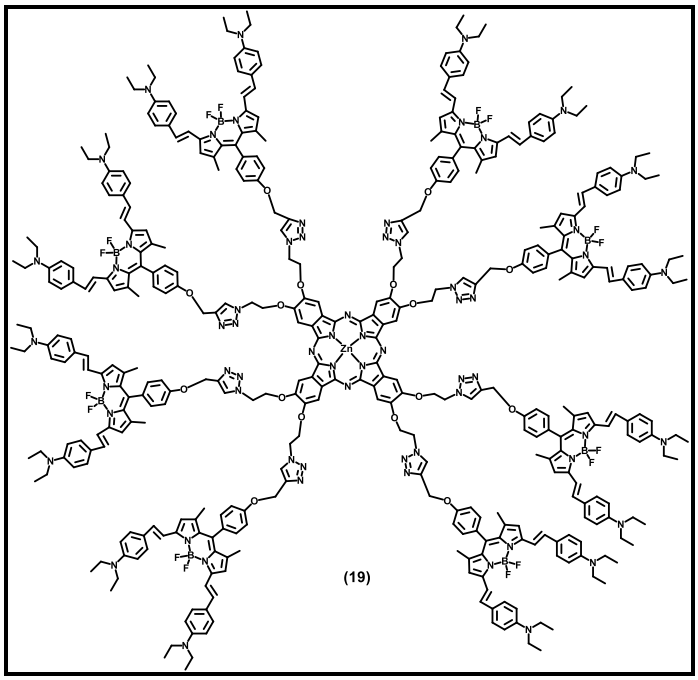
Şekil 7.92: 18 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **18** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.92) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 7.15'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 679 nm'de ftalosiyanine ait band ve 500 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 355 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.15: 18 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

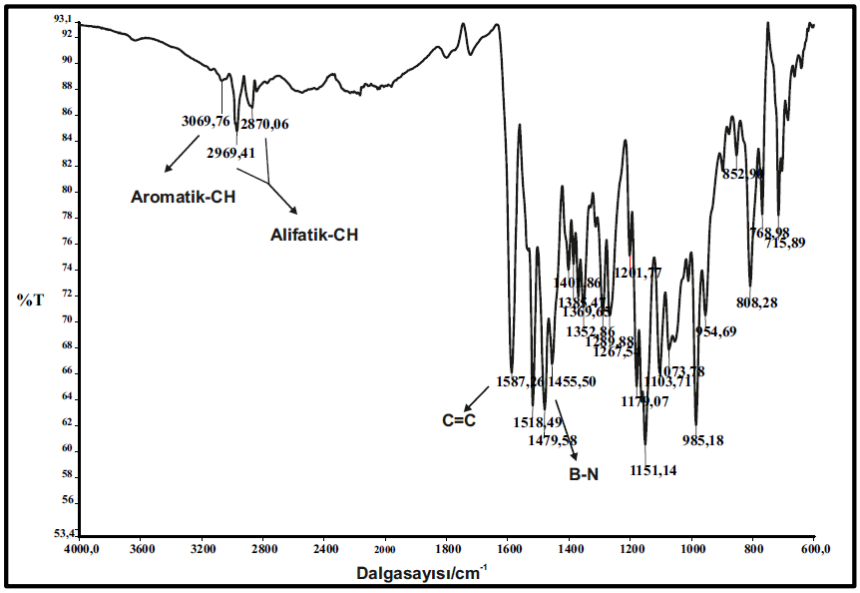
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
18	679 500 355	4.65 5.52 4.84

7.1.19. 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Oktakis-{[4,4'-difloro-8-[4-(1,2,3-triazol)-fenoksimetil-1,7-dimetil-3,5-bis(4-4''-dietilaminofenil) etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato} çinko (II) (19) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



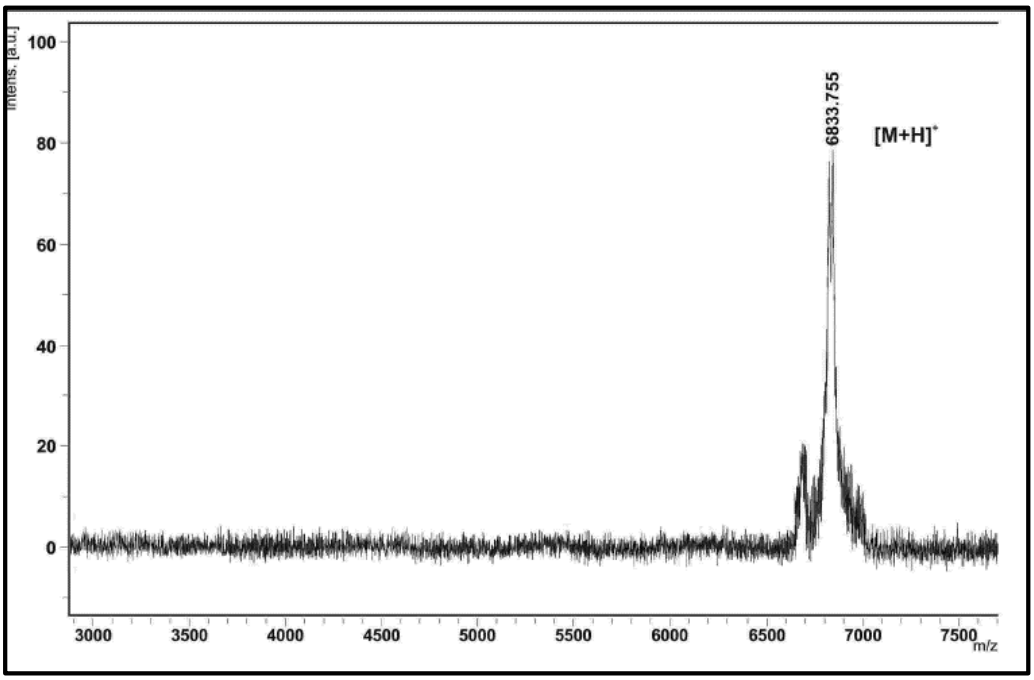
Şekil 7.93: 19 Numaralı Bileşiğin Yapısı.

19 numaralı bileşiğe (Şekil 7.93) ait FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.



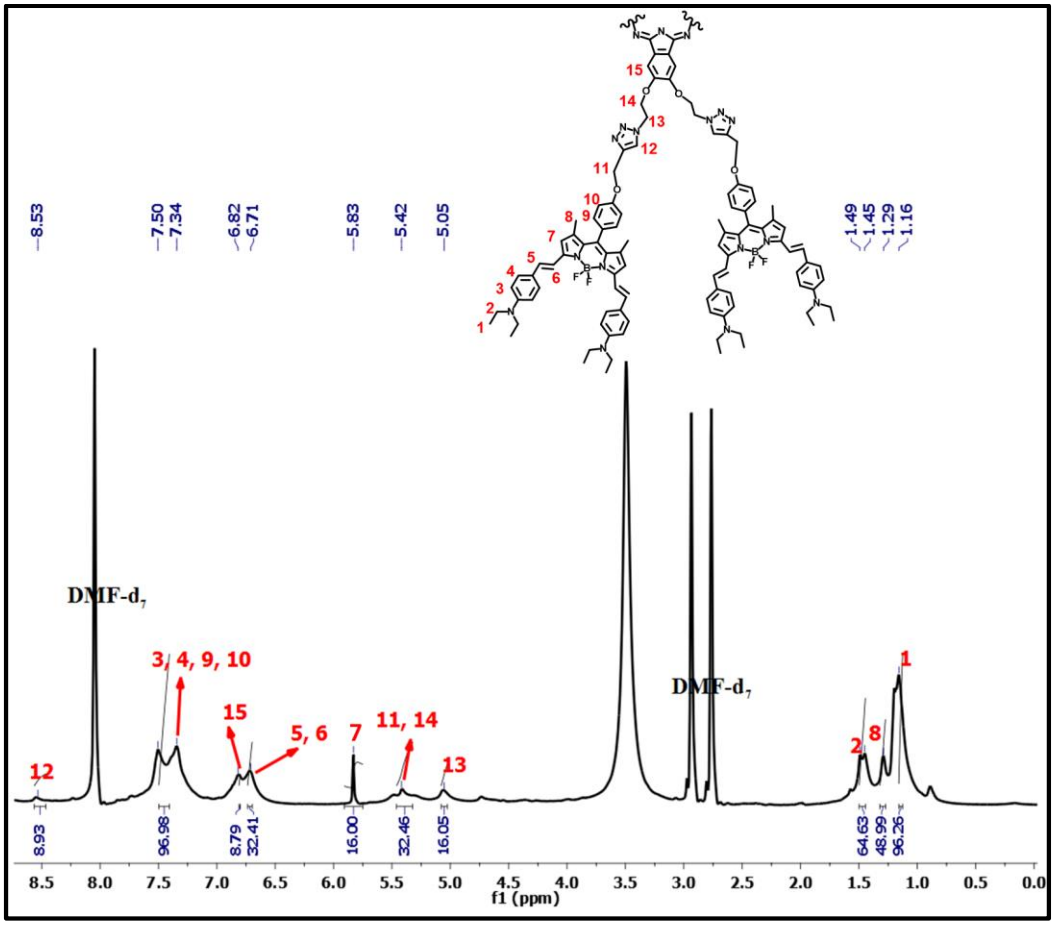
Şekil 7.94: 19 Numaralı Bileşiğe Ait FT-IR Spektrumu.

FT-IR Spektrumu: υ (cm^{-1}), 3069 (aromatik-CH gerilmesi), 2969-2870 (alifatik-CH gerilmesi), 1587 (C=C gerilmesi), 1455 (B-N gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve N_3 gerilme piklerinin gözlenmemesi **19** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 7.94).



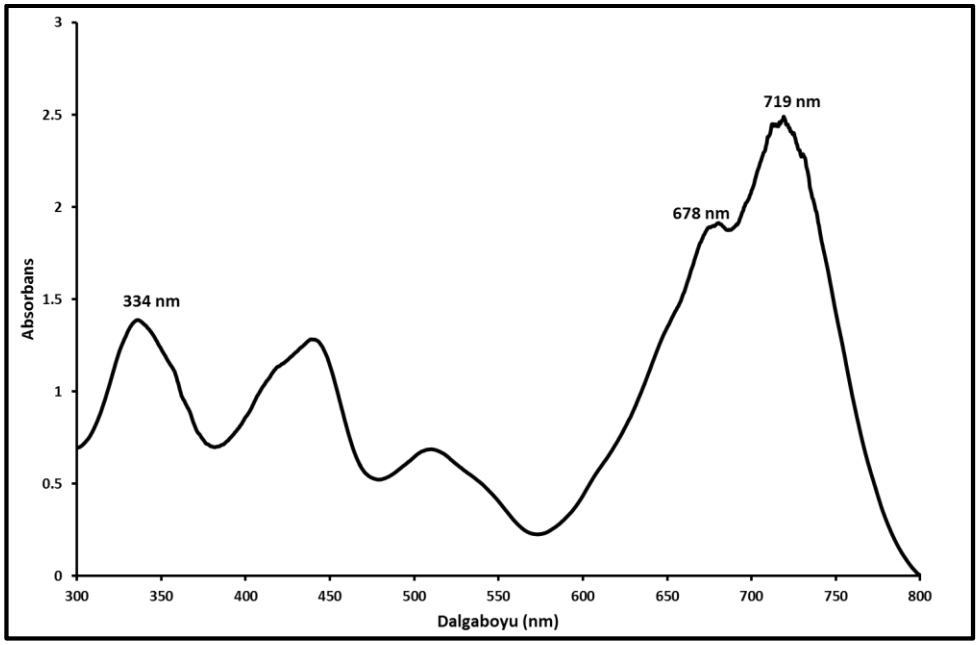
Şekil 7.95: 19 Numaralı Bileşiğe Ait Kütle Spektrumu.

Kütle Spektrumu (MALDI-TOF): 6833'de gözlenen $[M+H]^+$ moleküler iyon piki beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 7.95).



Şekil 7.96: 19 Numaralı Bileşiğe Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

^{1}H-NMR (500MHz) δ(ppm), DMF-d_7: 1.16 ppm'de 1 numaralı CH_3 protonlarına ait bir pik, 1.29 ppm'de 8 numaralı CH_3 protonlarına ait singlet pik, 1.45-1.49 ppm'leri arası 2 numaralı CH_2 protonlarına ait multiplet pik, 5.05 ppm'de 13 numaralı CH_2 protonlarına ait geniş bir pik, 5.42 ppm'de 11 ve 14 numaralı CH_2 protonlarına ait geniş bir pik, 5.83 ppm'de 7 numaralı pirol protonlarına ait singlet bir pik, 6.71 ppm'de 5 ve 6 numaralı CH protonlarına ait geniş bir pik, 6.82 ppm'de 15 numaralı aromatik protonlara ait geniş bir pik, 7.34-7.50 ppm'leri arası 3, 4, 9 ve 10 numaralı aromatik protonlara ait geniş bir pik ile 8.53 ppm'de 12 numaralı triazol protonlarına ait bir pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bulgular beklenen yapı ile uyuşmaktadır (Şekil 7.96).



Şekil 7.97: 19 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisindeki UV-Vis Spektrumu.

UV-Vis Spektrumu λ_{max} (nm): **19** numaralı bileşiğin DMF içerisinde $6x10^{-6}$M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 7.97) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (logε) tablo 6.16'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde 678 nm'de ftalosiyanine ait band ve 719 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Soret bandı ise 334 nm'de gözlenmiştir.

Tablo 7.16: 19 Numaralı Bileşiğe Ait UV-Vis Spektrumu Ölçümlerinde Gözlenen Dalgaboyları (λ_{max}) ve Ekstinksiyon Katsayıları (logε).

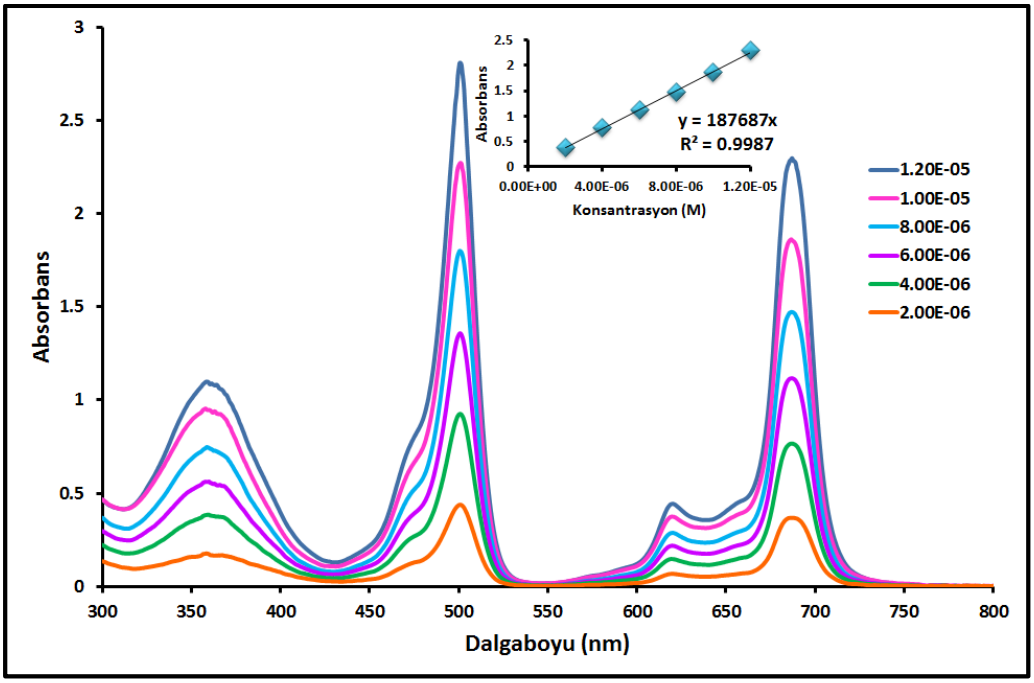
Bileşik	λ_{max} (nm)	Log ε
19	719	5.61
	678	5.49
	510	5.05
	440	5.32
	334	5.36

7.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

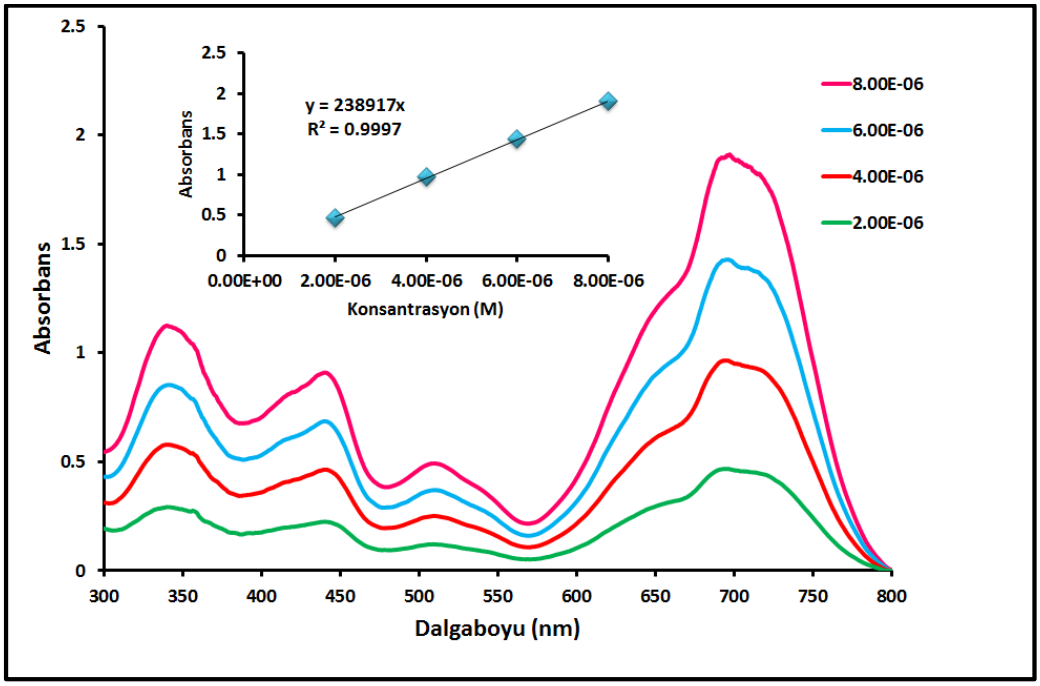
Bu çalışmada elde edilen **8**, **9**, **10**, **11**, **16**, **17**, **18** ve **19** numaralı BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra PDT ile kanser tedavisi alanında kullanılmaya ne derece uygun olduklarının tayini için bileşiklerin agregasyon, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel özellikleri arasında floresans kuantum verimleri ve ömürleri, fotokimyasal özellikleri arasında singlet oksijen kuantum verimleri ve fotobozunma kuantum verimleri bulunmaktadır. Bu özelliklerin incelenmesi ve hesaplanması sırasında UV-Vis ve floresans spektrofotometre cihazlarınından yararlanılmıştır.

7.2.1. Agregasyon Ölçümleri

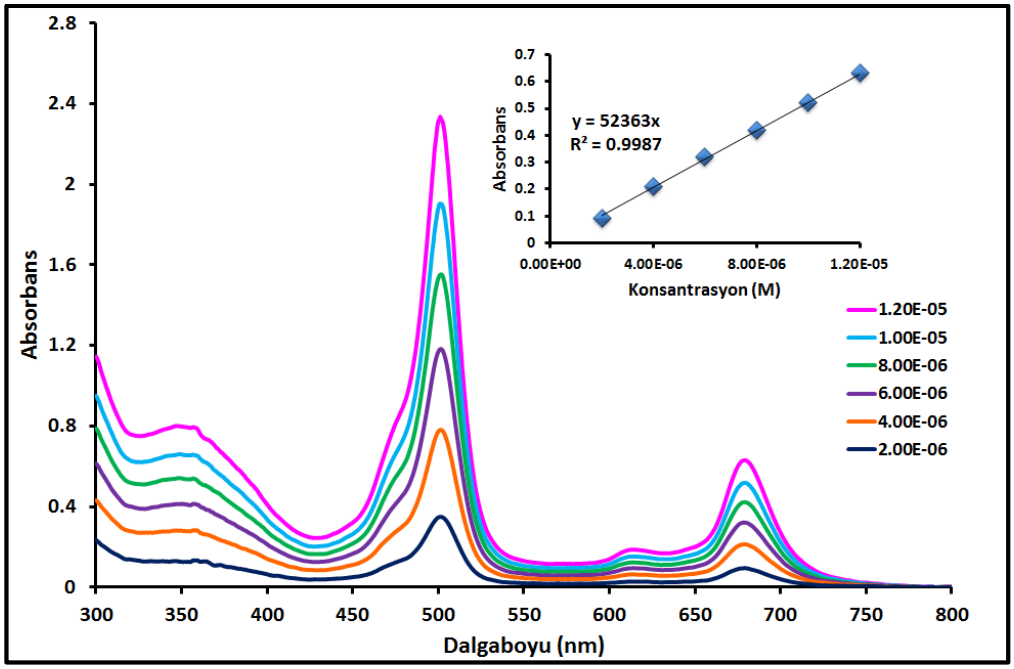
Bu çalışmada sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin DMF içerisinde değişik konsantrasyondaki (10^{-6}-10^{-5}) absorpsiyonları ölçülerek agregasyon özellikleri incelendi (Şekil 7.98-105). Elde edilen bileşiklerinin UV-Vis spektrumları DMF içerisinde 10^{-5}-10^{-6} M konsantrasyon aralığında incelendiğinde, ne dalga boylarında daha kısa dalga boyuna kayma (maviye kayma) ne de konsantrasyon arttıkça absorpsiyonda bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca maksimum dalga boyunda absorpsiyonla konsantrasyon arasında grafik çizildiğinde bu grafiğin Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmüştür. Bu nedenle bu ftalosiyanin bileşiklerinin DMF içerisinde 10^{-6}-10^{-5} konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadıkları sonucuna varılmıştır.



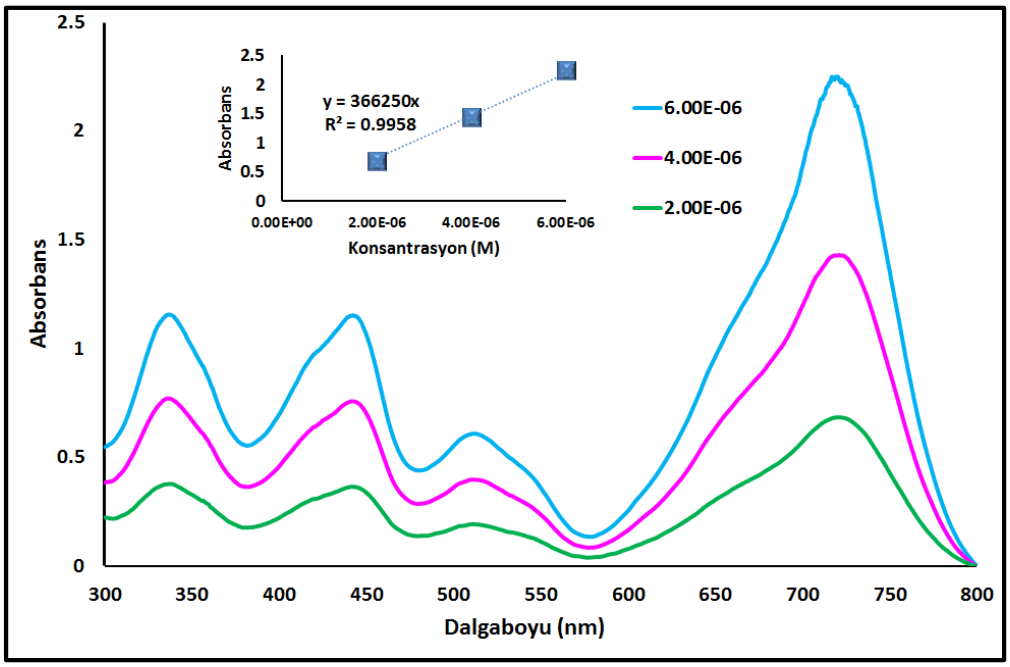
Şekil 7.98: 8 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



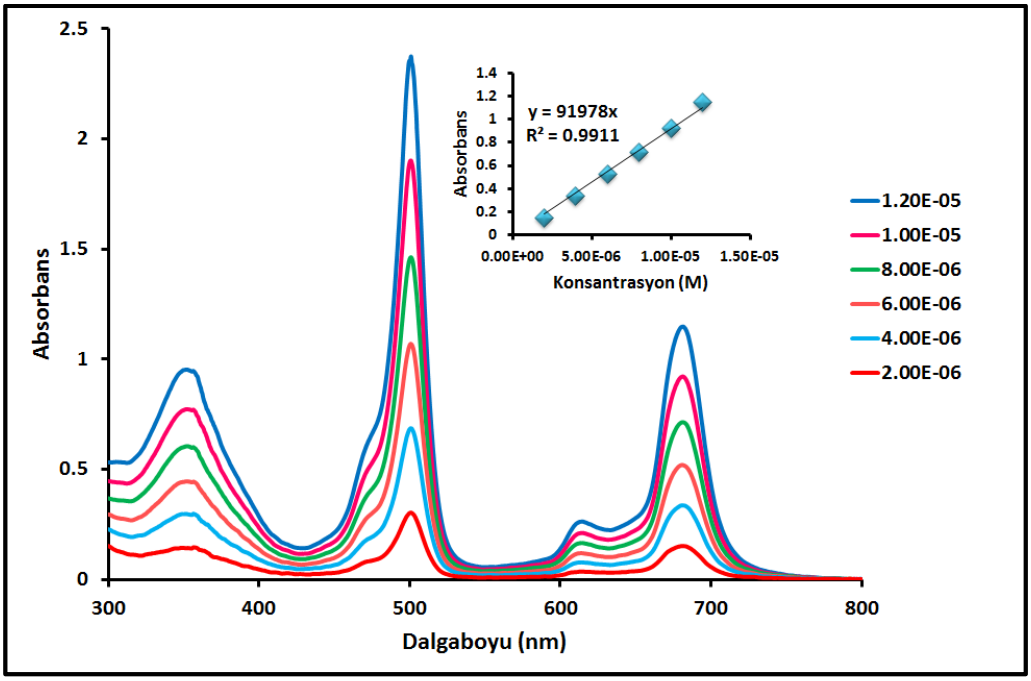
Şekil 7.99: 9 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



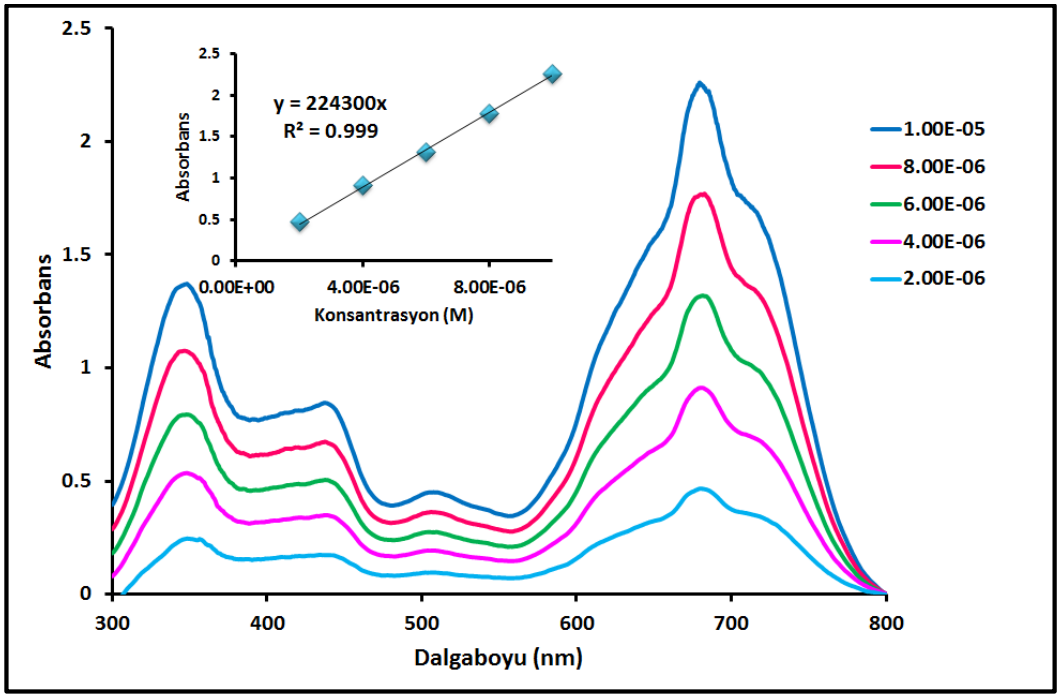
Şekil 7.100: 10 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



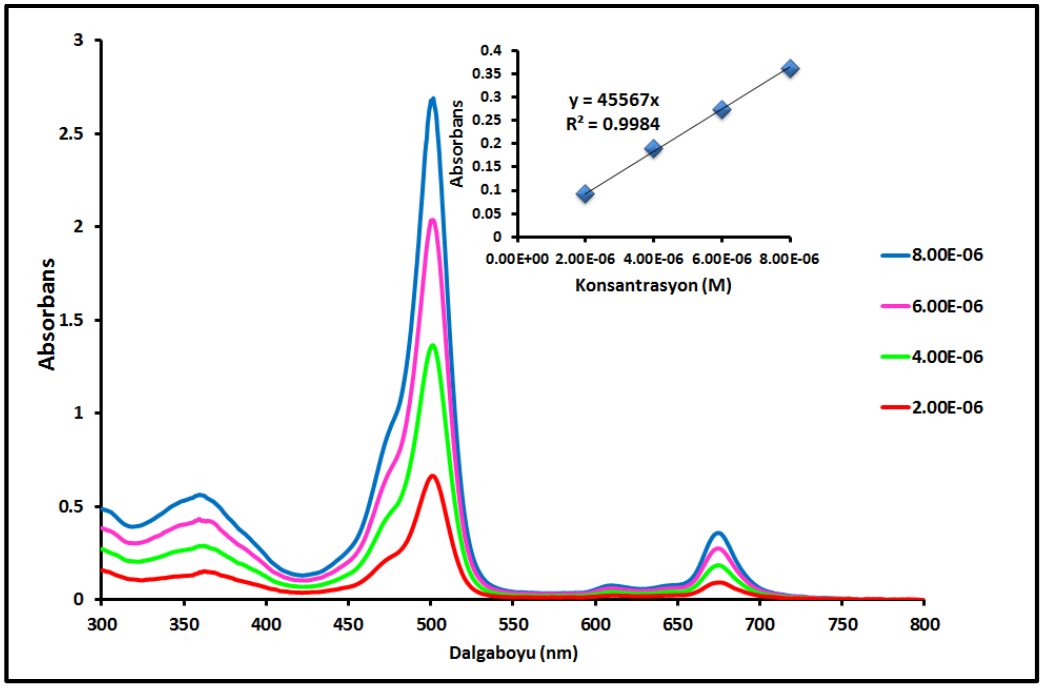
Şekil 7.101: 11 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



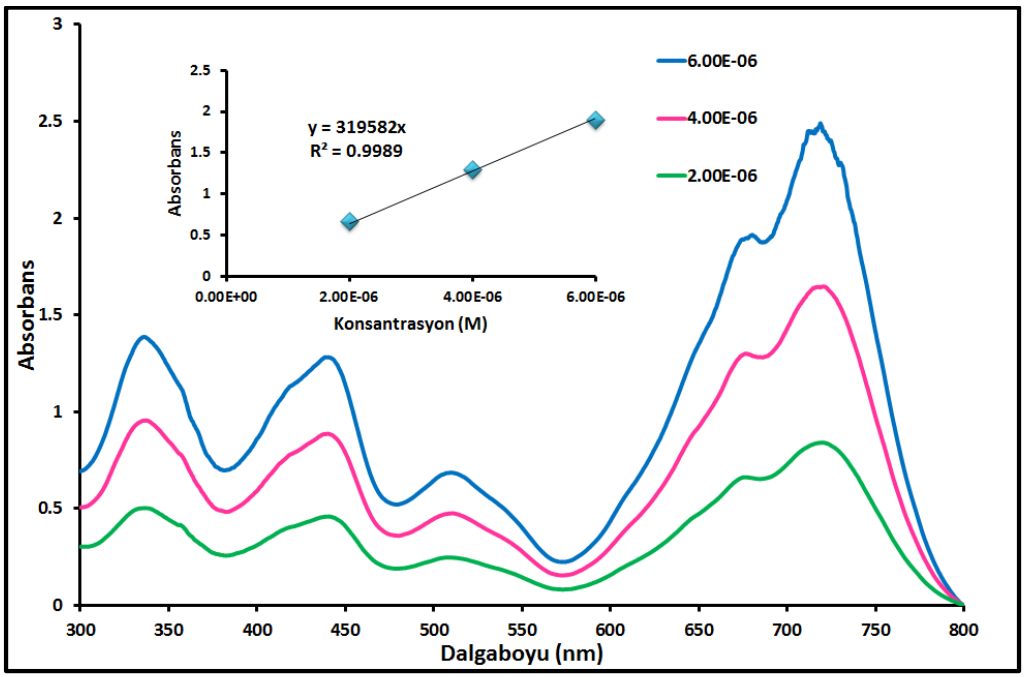
Şekil 7.102: 16 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



Şekil 7.103: 17 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



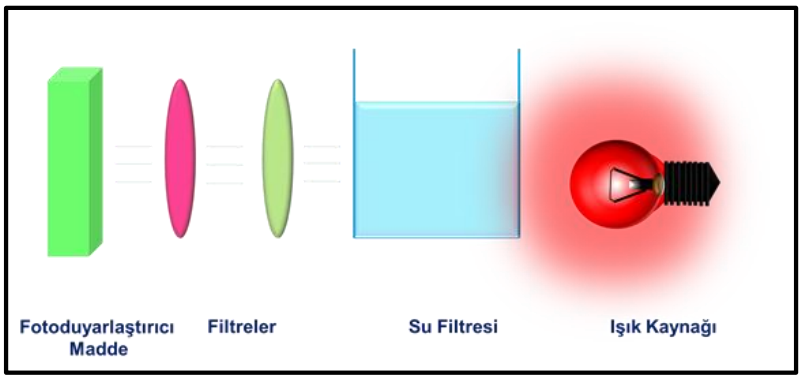
Şekil 7.104: 18 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.



Şekil 7.105: 19 Numaralı Bileşiğin DMF İçerisinde Farklı Konsantrasyonlarda Gözlenen UV-Vis Spektrumları.

7.2.2. Fotokimyasal Ölçümler

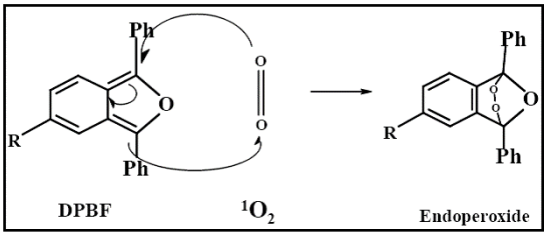
Fotokimyasal ölçümleri yapmak için şekil 7.106'te gösterilen fotokimyasal ölçüm düzeneği kullanılmıştır. Işık kaynağı olarak 300W'lık General Electric Quartz lamba, ultraviyole ve infrared radyasyonlarını filtrelemek için 600 nm'lik bir filtre ve su filtresi, ayrıca ölçümleri yapılacak bileşiklerin dalga boyuna uygun olan (ör. 670 nm) bir filtre daha kullanılmıştır.



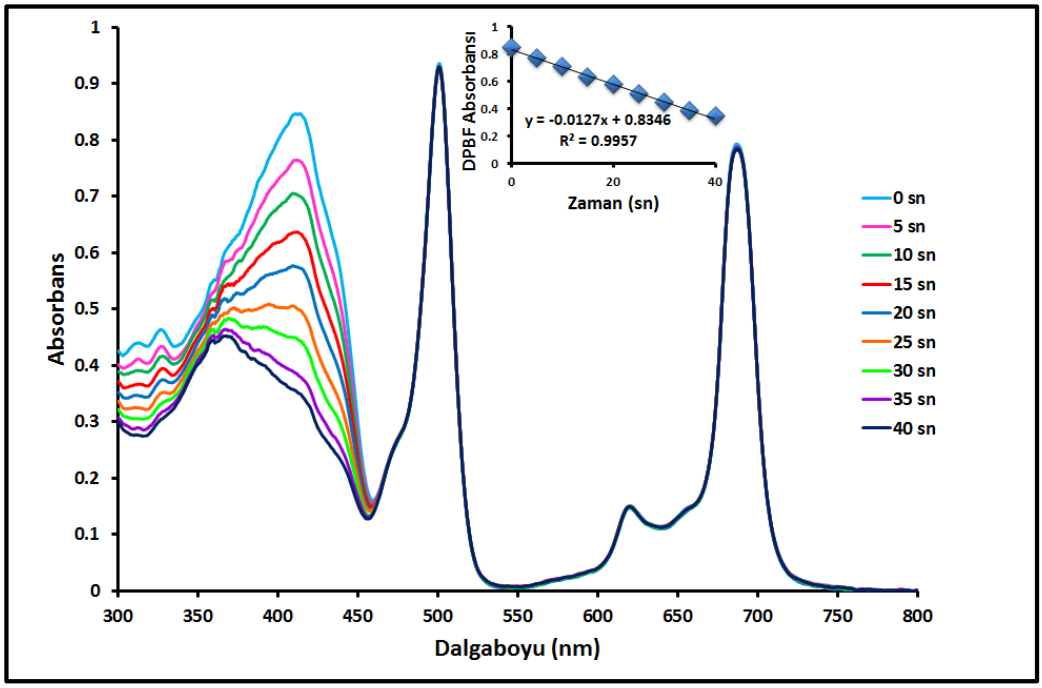
Şekil 7.106: Fotokimyasal Ölçüm Düzeneği.

7.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri

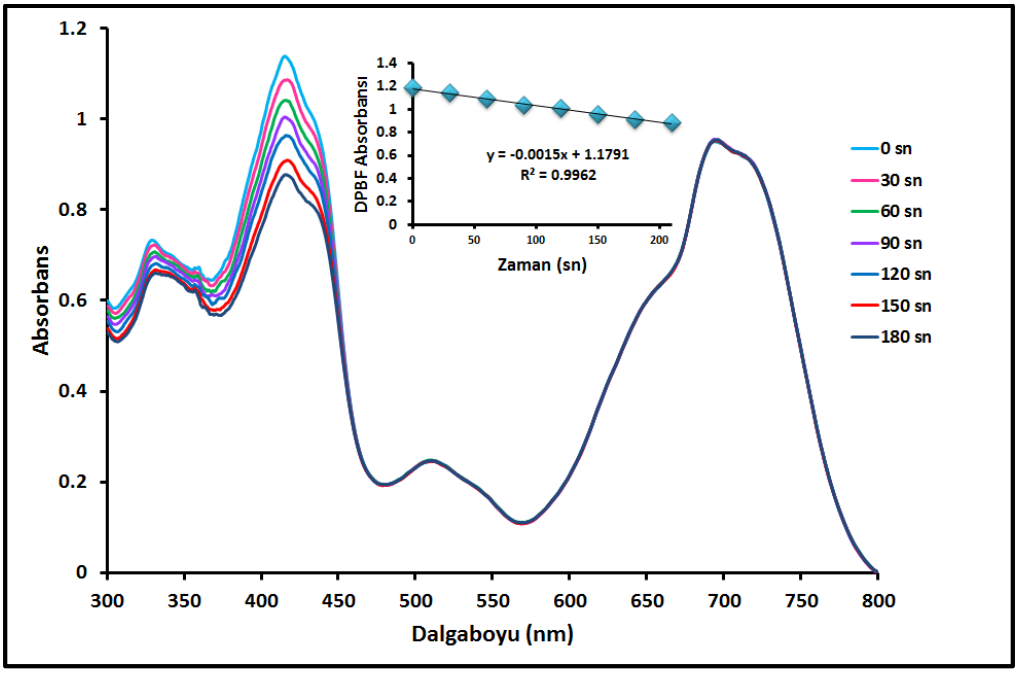
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri için, sentezlenen **8**, **9**, **10**, **11**, **16**, **17**, **18** ve **19** numaralı BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşikleri DMF içerisinde çözüldükten sonra içerisine singlet oksijen tutucu molekül olan DPBF (1,3-difenilisobenzofuran) bileşiği ilave edildi. DPBF bileşiği singlet oksijen ile reaksiyona girerek endoperoksit denilen başka bir moleküle dönüştüğü için çözelti içerisindeki DPBF absorbansı düşer ve DPBF absorbansının zamana karşı grafiğinden bileşiklerin singlet oksijen verimleri ölçülür (Şekil 7.107). DPBF bileşiğinin konsantrasyonu $3x10^{-5}$ M olarak ayarlandı. Daha sonra bu karışım 5 er saniye aralıklarla $2,115x10^{15}$ photons s^{-1} cm^{-2} şiddetindeki ışığa maruz bırakılarak UV-Vis spektrumları alındı. DPBF bileşiğine ait ~417 nm'deki absorpsiyonunun değişimi incelendi. (Şekil 7.108-115). DPBF bileşiği ışığa çok hassas olduğu için DPBF çözeltileri karanlık ortamda hazırlandı.



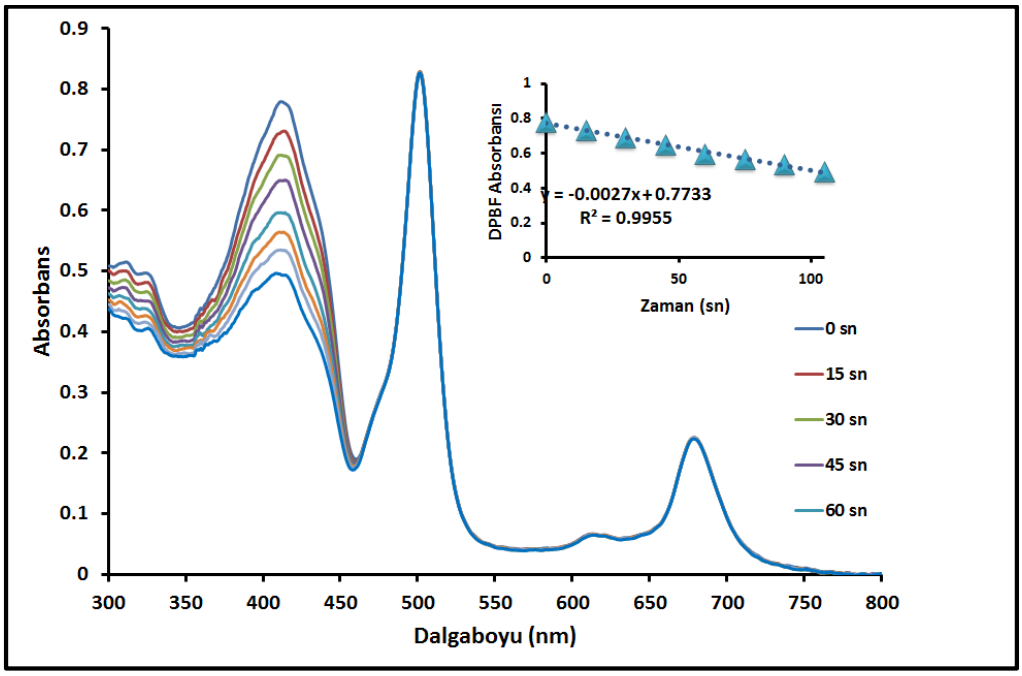
Şekil 7.107: DPBF Molekülünün Singlet Oksijen ile Reaksiyonu.



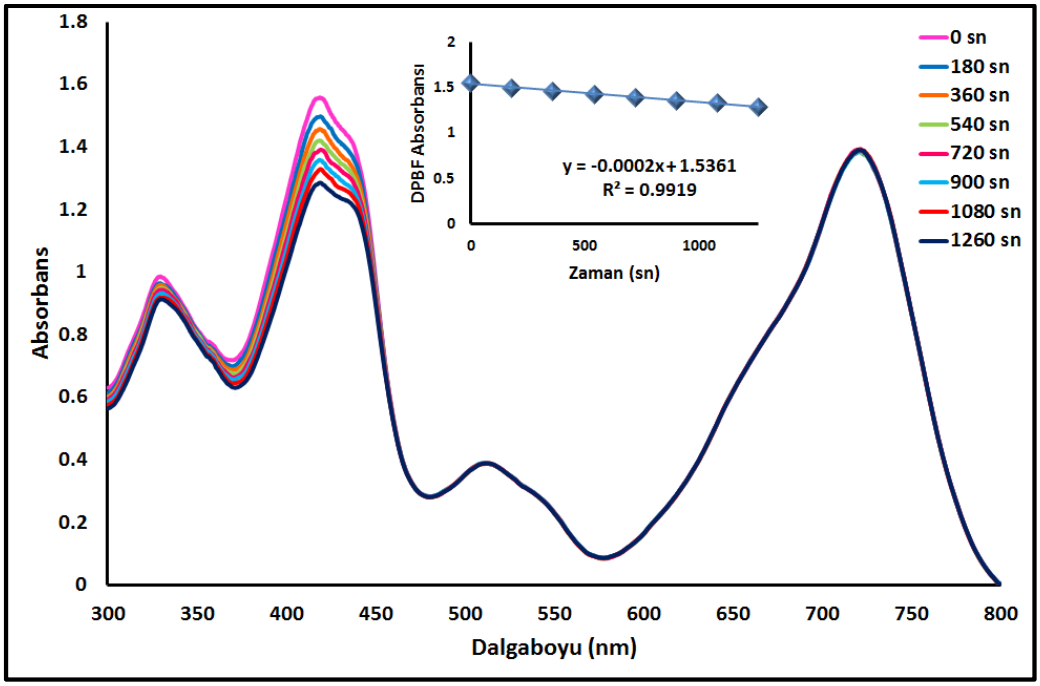
Şekil 7.108: 8 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



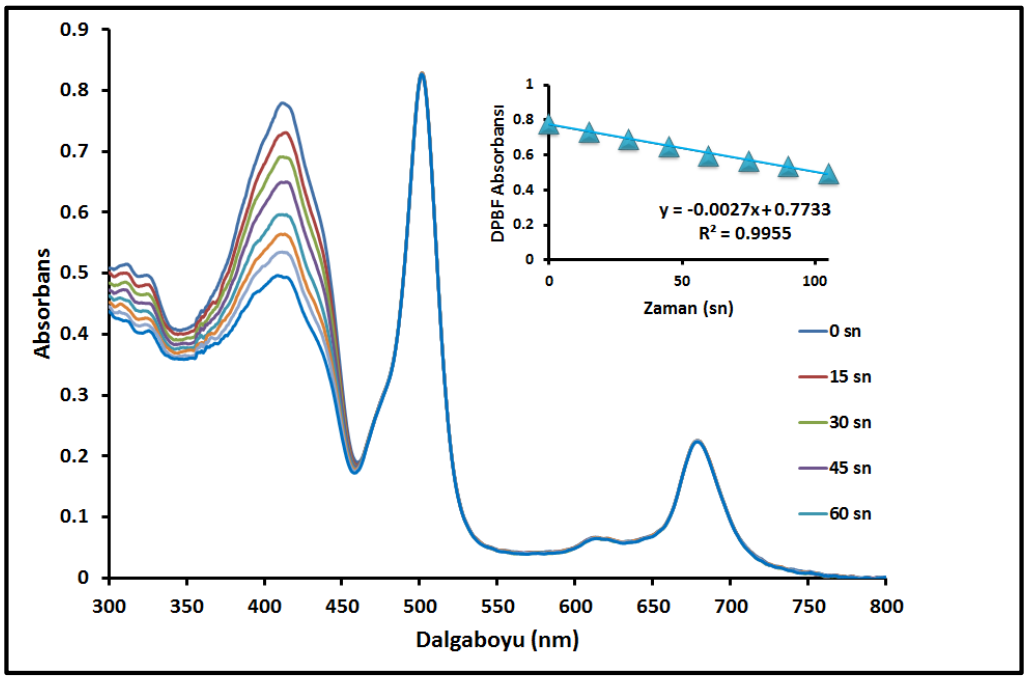
Şekil 7.109: 9 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



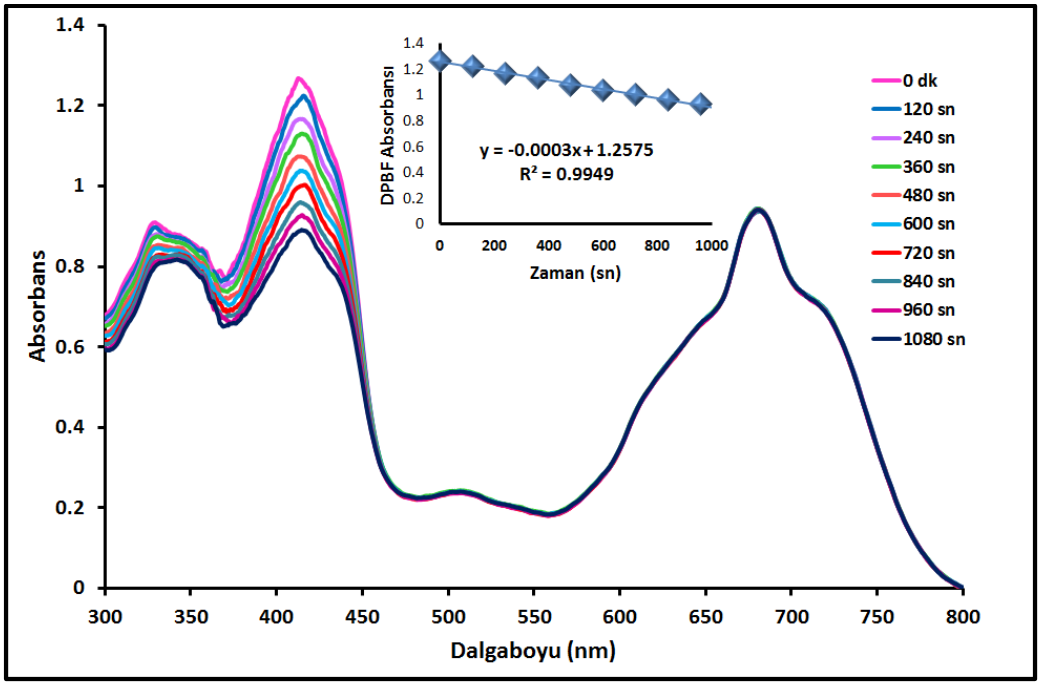
Şekil 7.110: 10 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



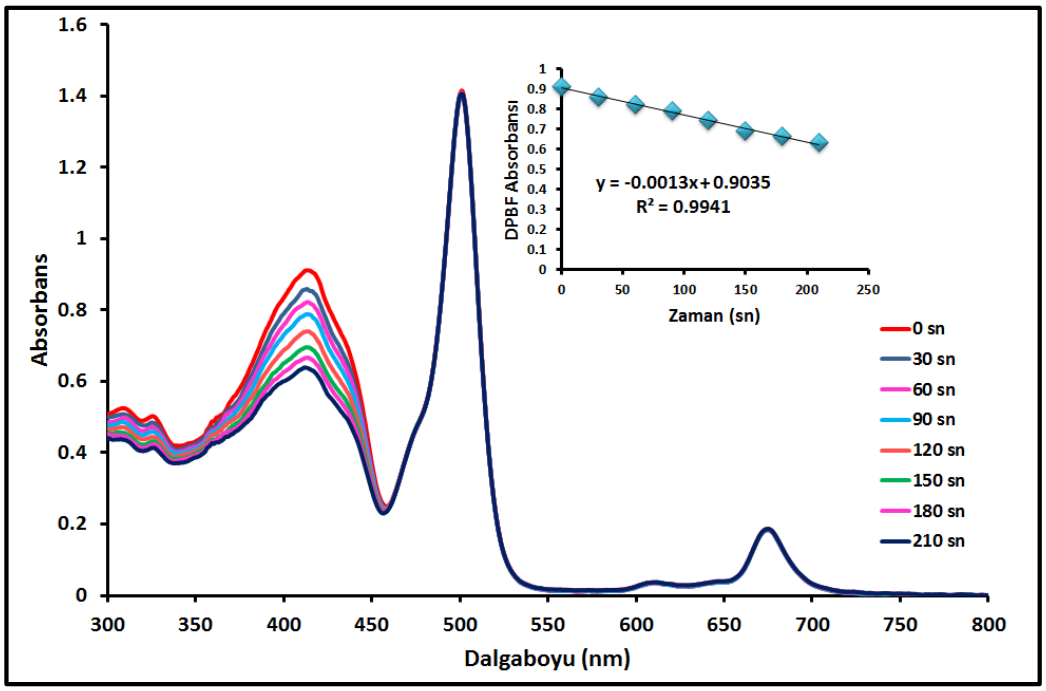
Şekil 7.111: 11 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



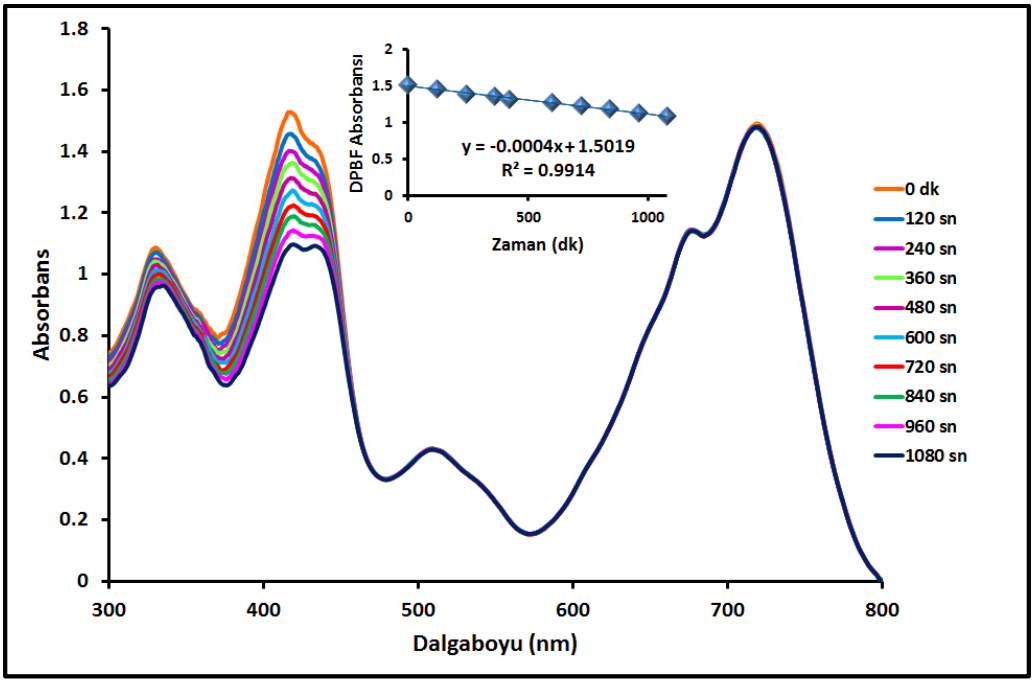
Şekil 7.112: 16 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



Şekil 7.113: 17 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



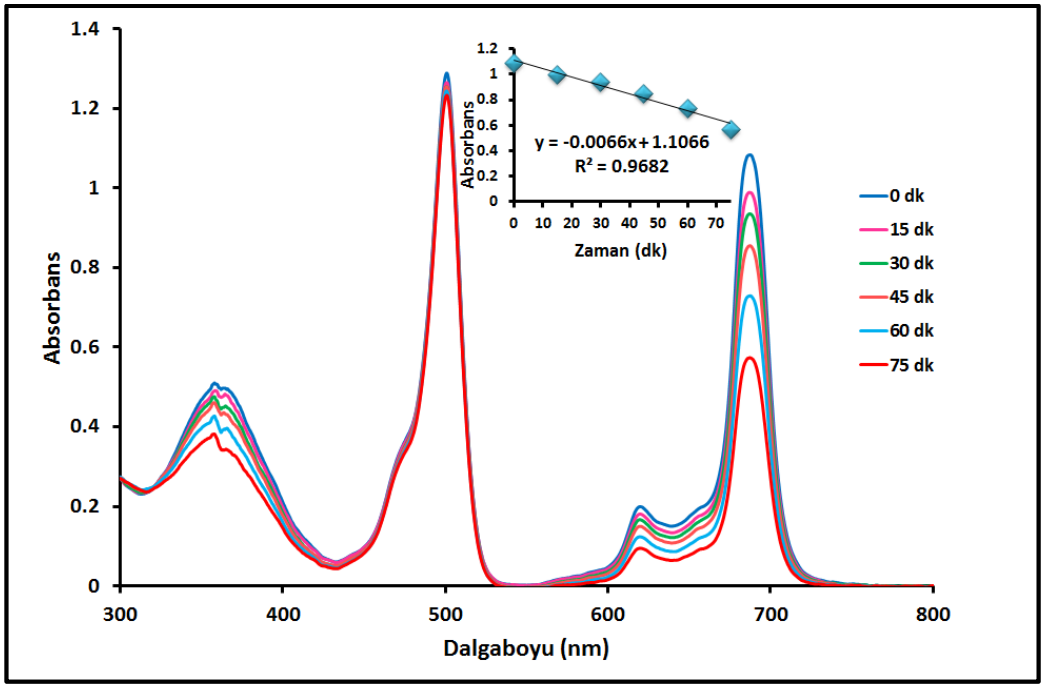
Şekil 7.114: 18 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



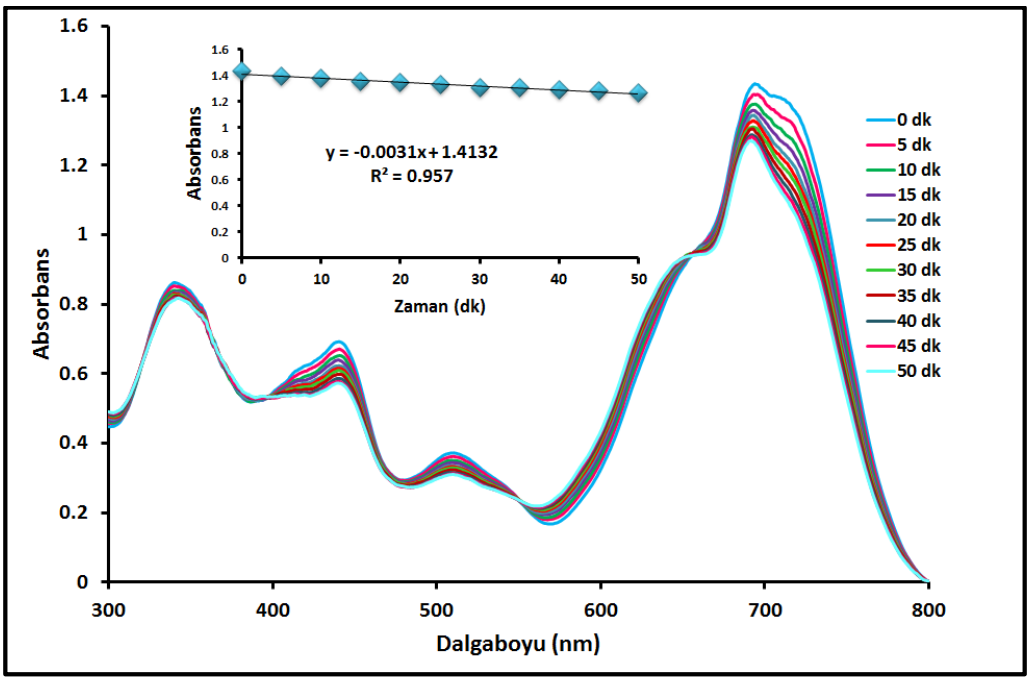
Şekil 7.115: 19 Numaralı Bileşiğin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.

7.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri

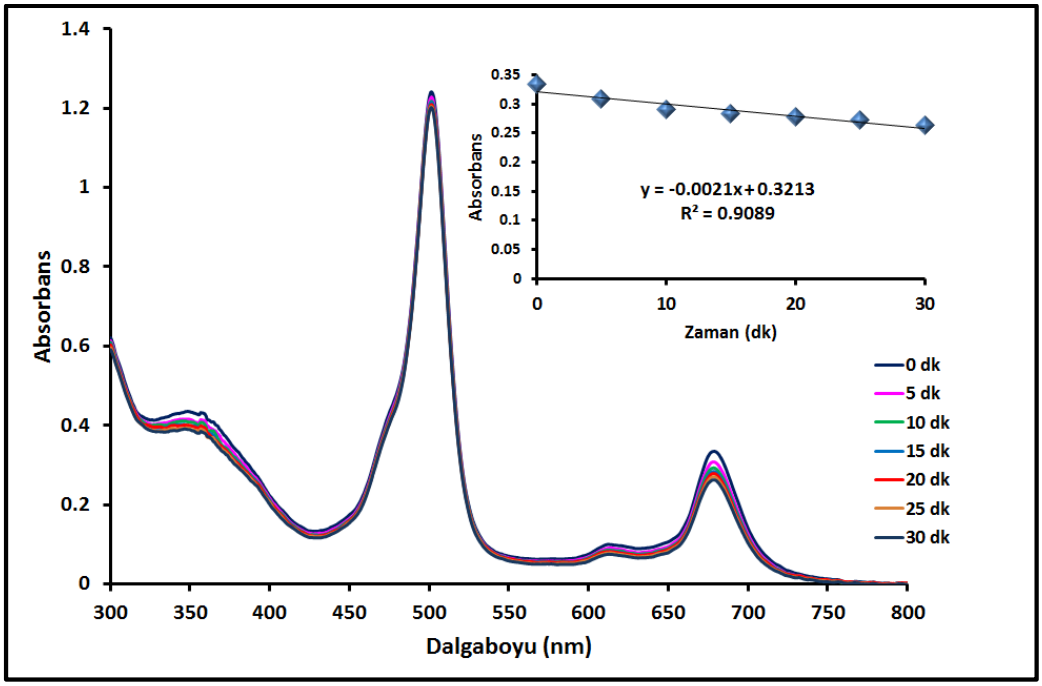
Fotobozunma kuantum verimi ölçümleri için de şekil 7.106'daki fotokimyasal ölçüm düzeneği kullanıldı. Sentezlenen BODIPY sübstitüe bileşikler DMF içerisinde çözündükten sonra belli zaman aralıklarında $7{,}05 \times 10^{15}$ photons $s^{-1}cm^{-2}$ ışığa maruz bırakılıp UV-Vis spektrumları alındı ve Q bandlarındaki değişim incelendi (Şekil 7.116-123). Bu çalışma ile ftalosiyaninlerin ışığa karşı duyarlılıkları ölçülmüş oldu.



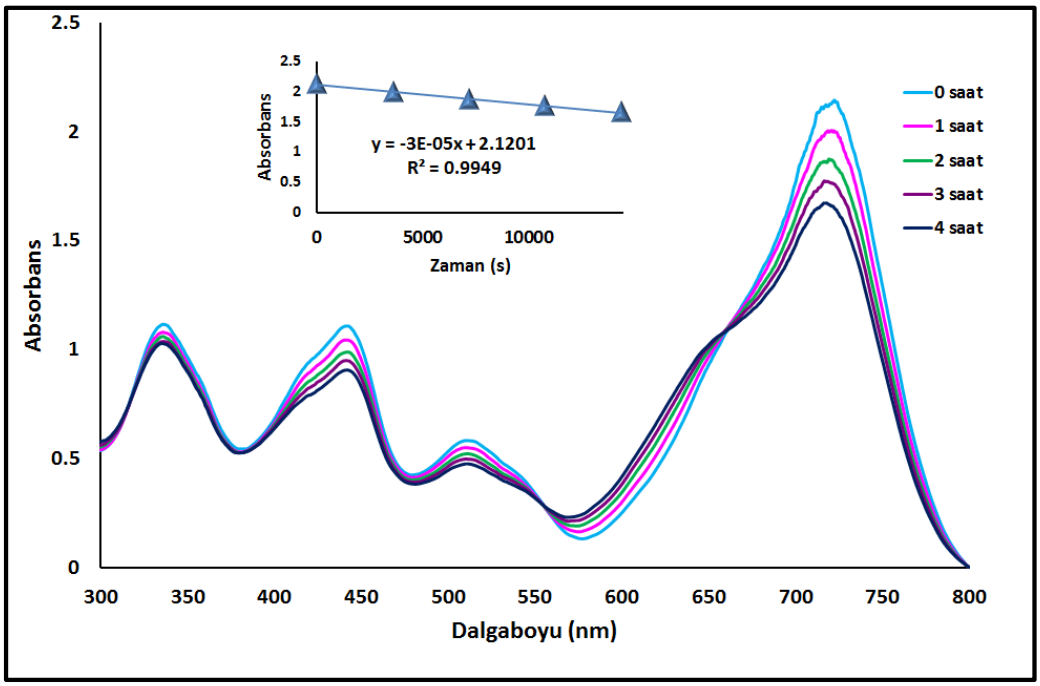
Şekil 7.116: 8 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



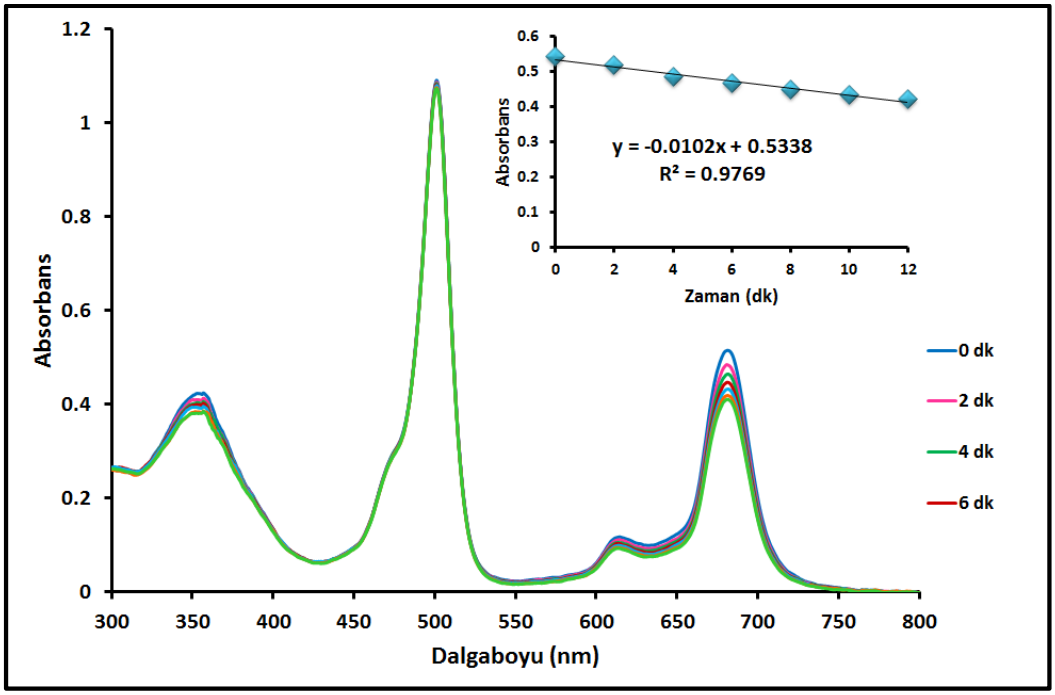
Şekil 7.117: 9 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



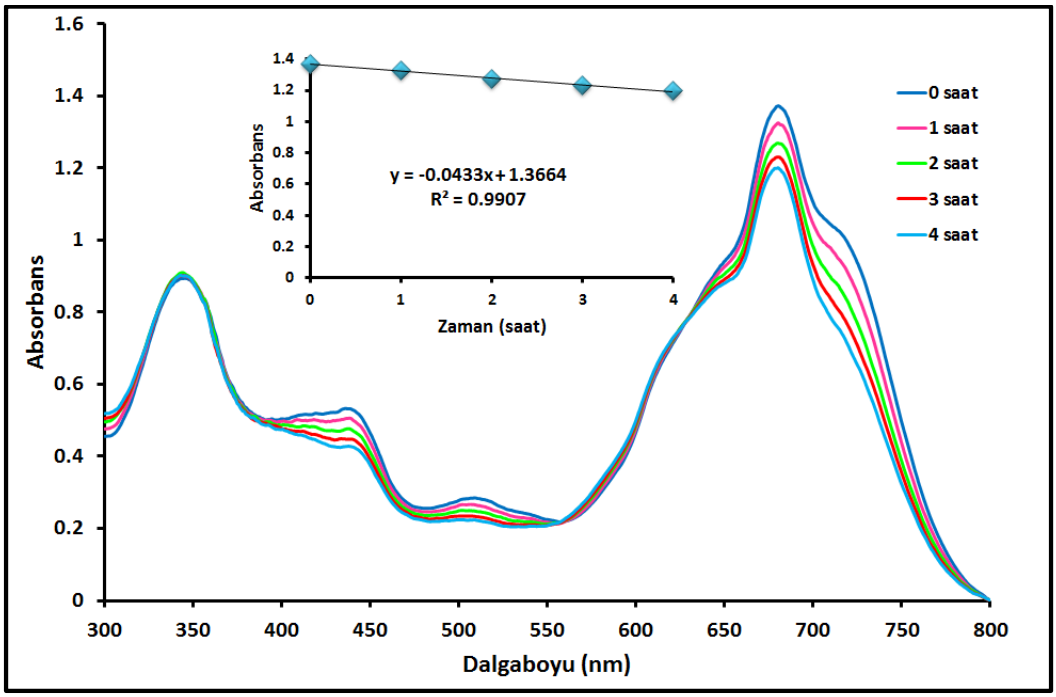
Şekil 7.118: 10 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



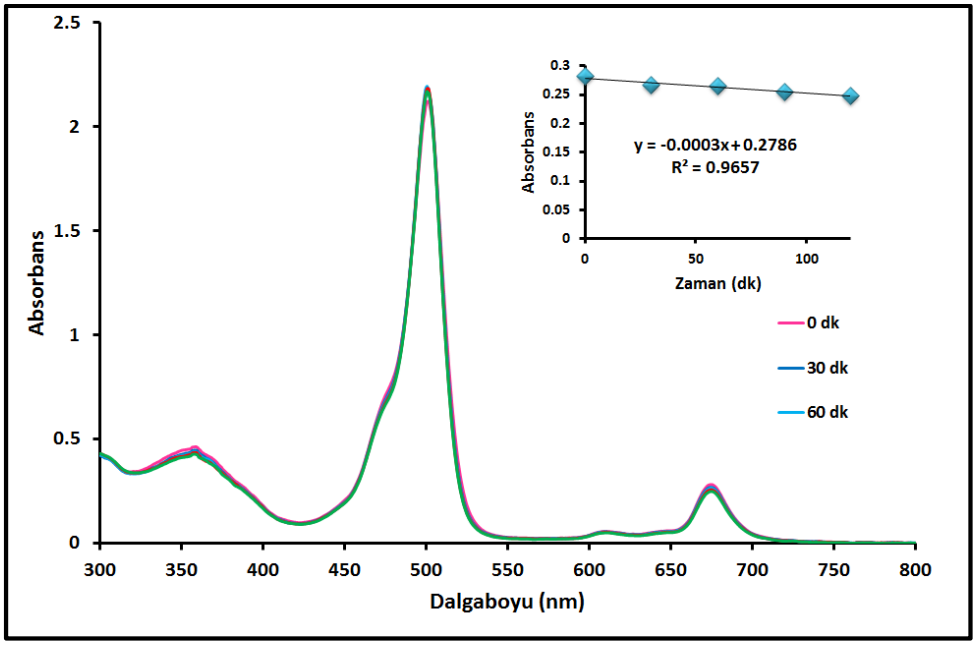
Şekil 7.119: 11 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



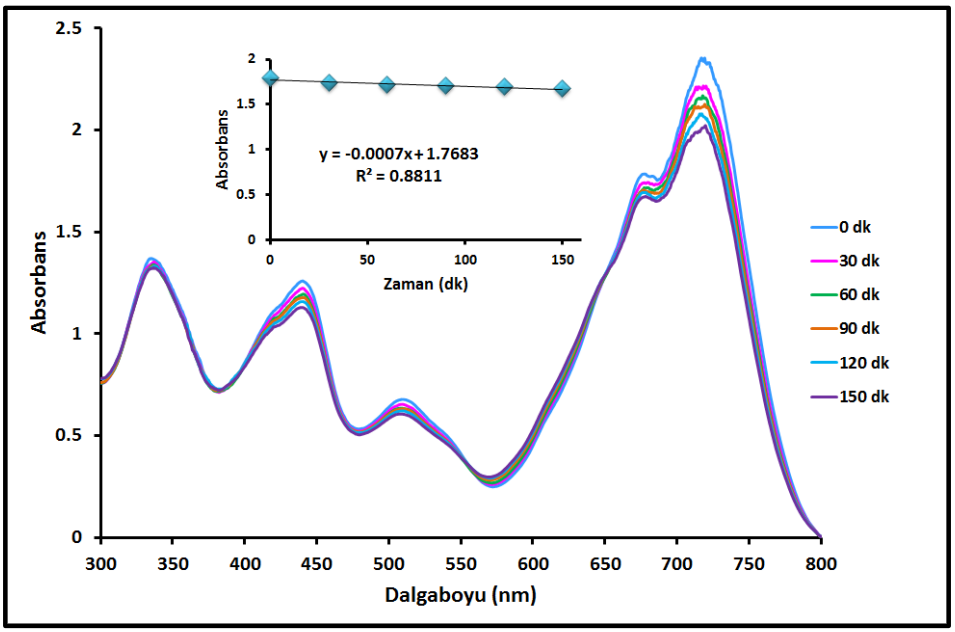
Şekil 7.120: 16 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



Şekil 7.121: 17 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



Şekil 7.122: 18 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.



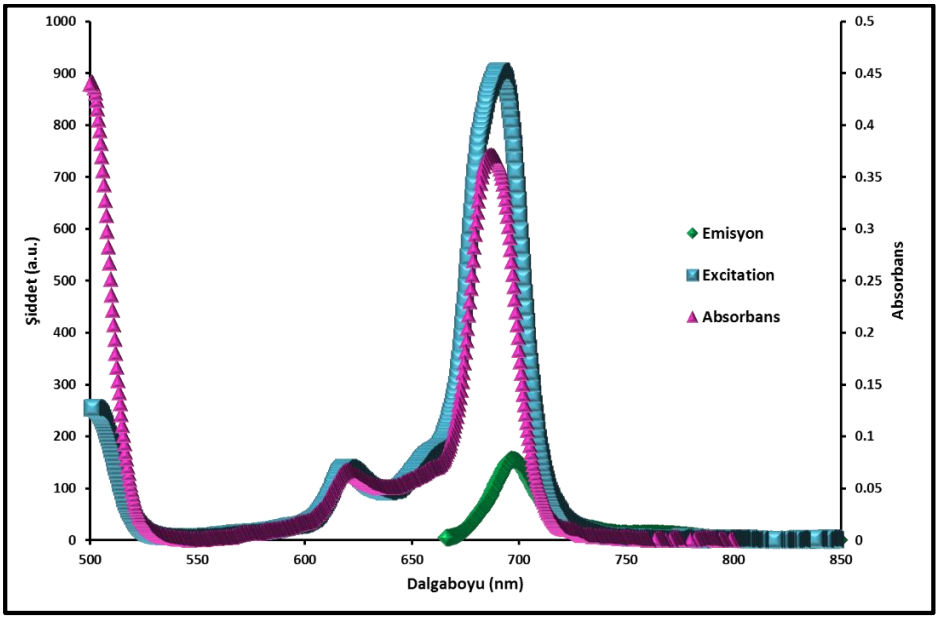
Şekil 7.123: 19 Numaralı Bileşiğin Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.

7.2.3. Fotofiziksel Ölçümler

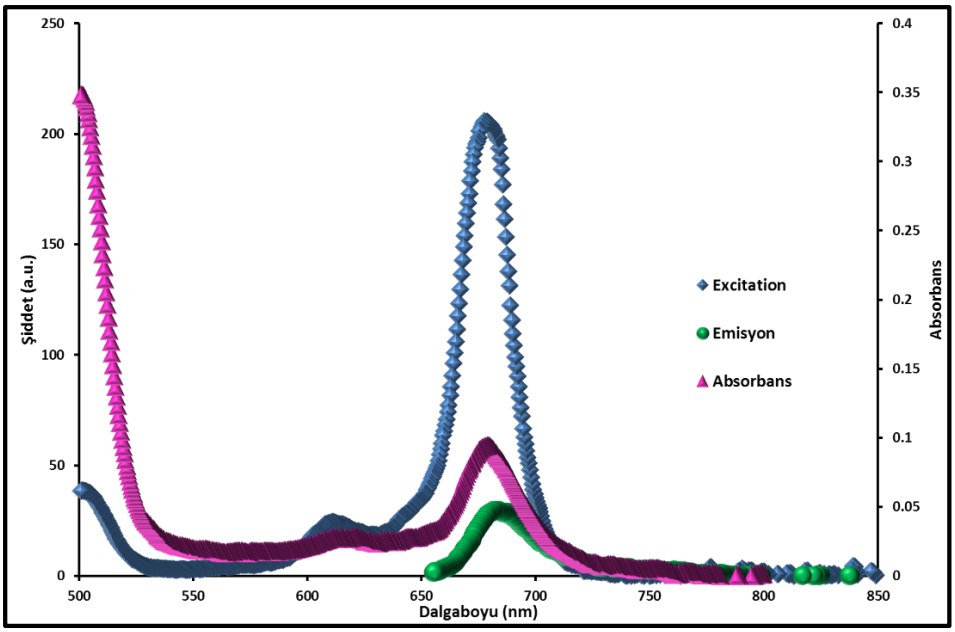
Fotofiziksel ölçümler için sentezlenen BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin floresans spektrumları alındı (Şekil 7.124-127) ve zaman bağlantılı tek foton sayabilen, NanoLED ve standart hava soğutmalı R928 PMT dedektör ekipmanlı

FLUOROLOG-3 spektroflorometre (Horiba JobinYvon, Edison, NJ) cihazında floresans ömürleri ölçüldü (Şekil 7.128-131). **8**, **10**, **16** ve **18** numaralı bileşikler floresans özellik gösterirken **9**, **11**, **17** ve **19** numaralı bileşikler göstermedi.

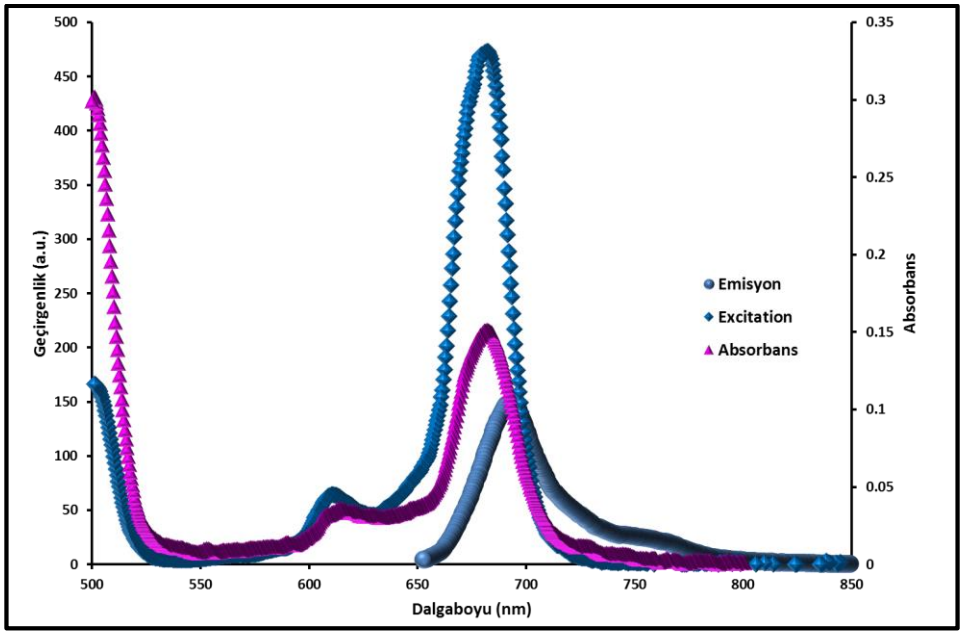
7.2.3.1. Floresans Spektrumları



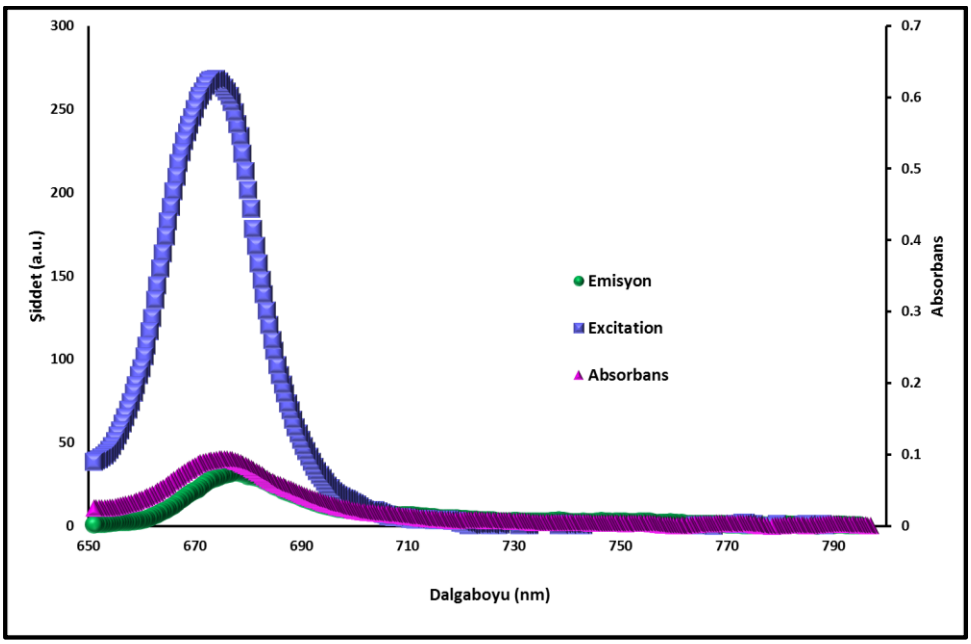
Şekil 7.124: 8 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=655 nm).



Şekil 7.125: 10 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=645 nm).

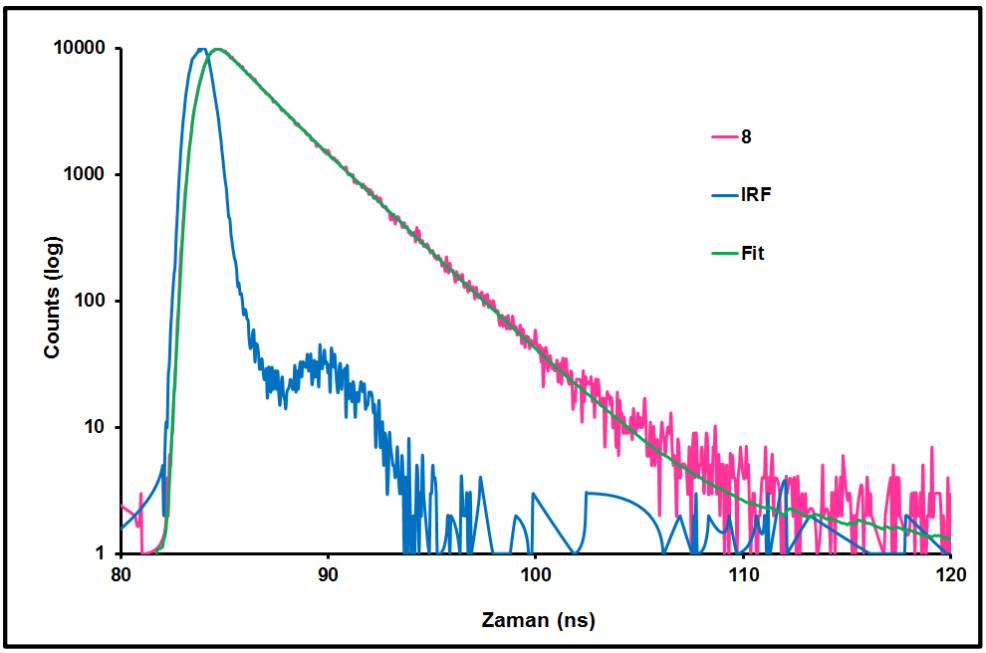


Şekil 7.126: 16 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=645 nm).

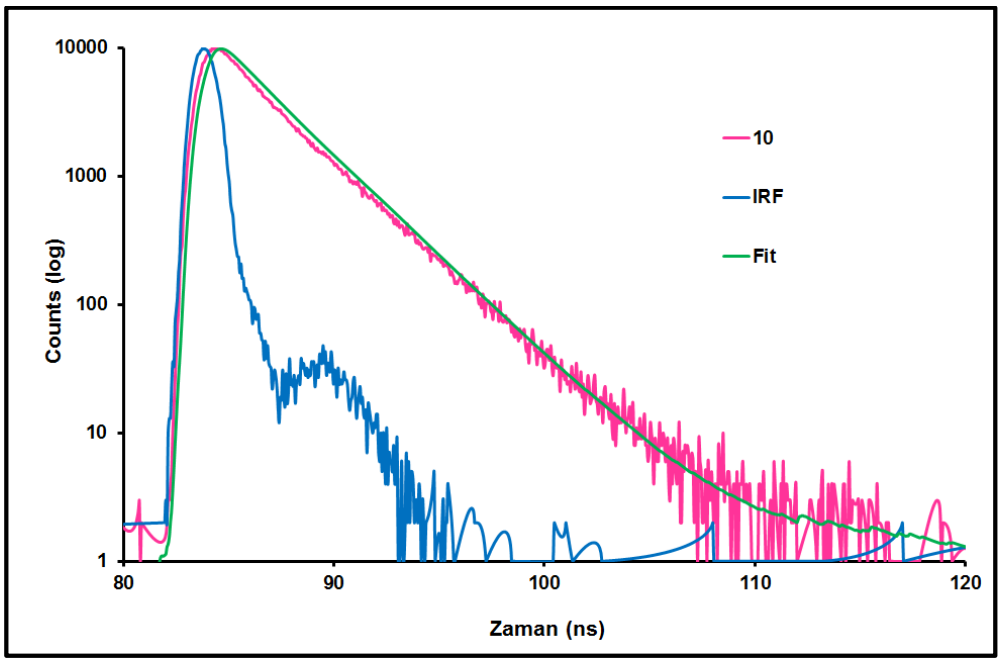


Şekil 7.127: 18 Numaralı Bileşiğin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{ex}=640 nm).

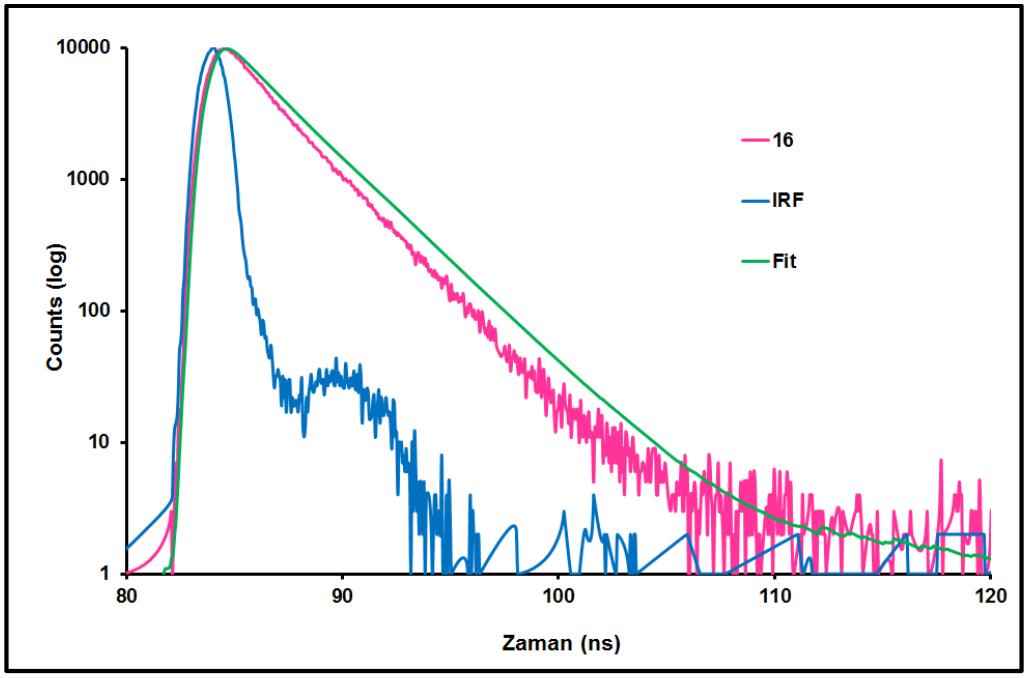
7.2.3.2. Floresans Ömür Ölçümleri



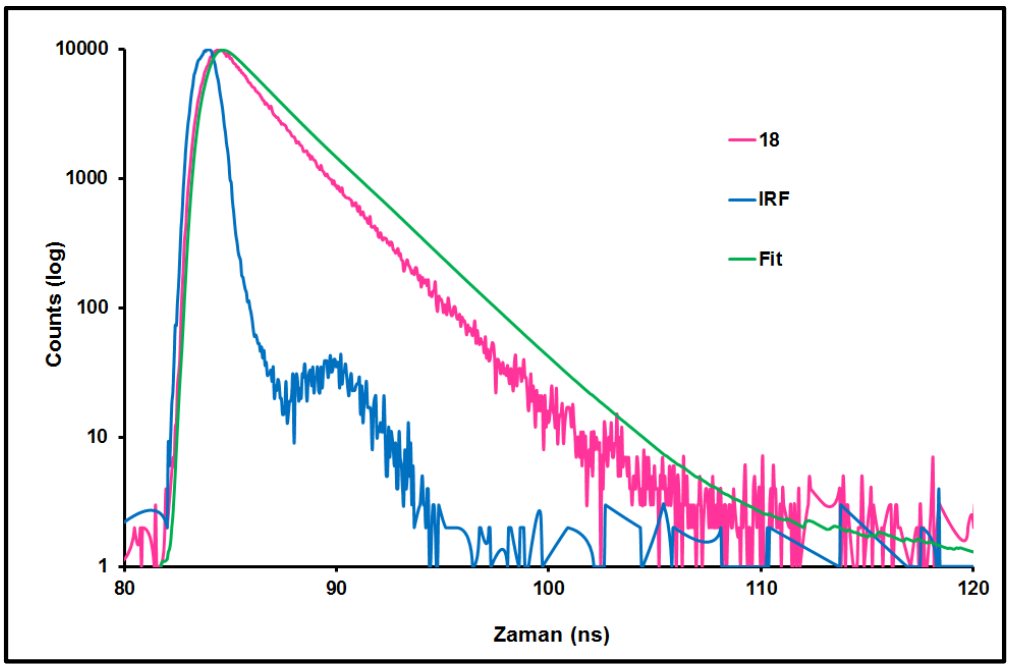
Şekil 7.128: 8 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu.



Şekil 7.129: 10 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu.



Şekil 7.130: 16 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu.



Şekil 7.131: 18 Numaralı Bileşiğin Floresans Ömür Spektrumu.

7.3. *in vitro* Hücre Çalışmaları

Sentezlenen BODIPY sübstitüe ftalosiyaninlerin *in vitro* fotodinamik terapi (PDT) uygulamaları için ticari olarak temin edilen HeLa (rahim kanseri) hücreleri elde edilen ftalosiyaninlerin değişik derişimlerdeki çözeltileri ile inkübe edildi, ardından hücreler, kullanılan fotosensitizerlerin aktivasyon dalga boyuna uygun dalga boyuna

sahip farklı enerjilerde ışığa maruz bırakıldı. PDT'nin oluşturduğu sitotoksik etki, dimetiltiyazol-karboksimetonilfenol-sülfofenil-tetrazolyum tuzu (MTS) boyasının indirgeme yöntemi kullanılarak belirlendi. Çalışmada her bir hücre serisi 4000 hücre/100 µL olacak şekilde 96 kuyucuklu plaklara ekimleri yapıldı ve hücrelerin eksponansiyel faza gelmesi için gerekli 24 saat beklendi.

7.3.1. Fotosensitizer ile İnkübasyon

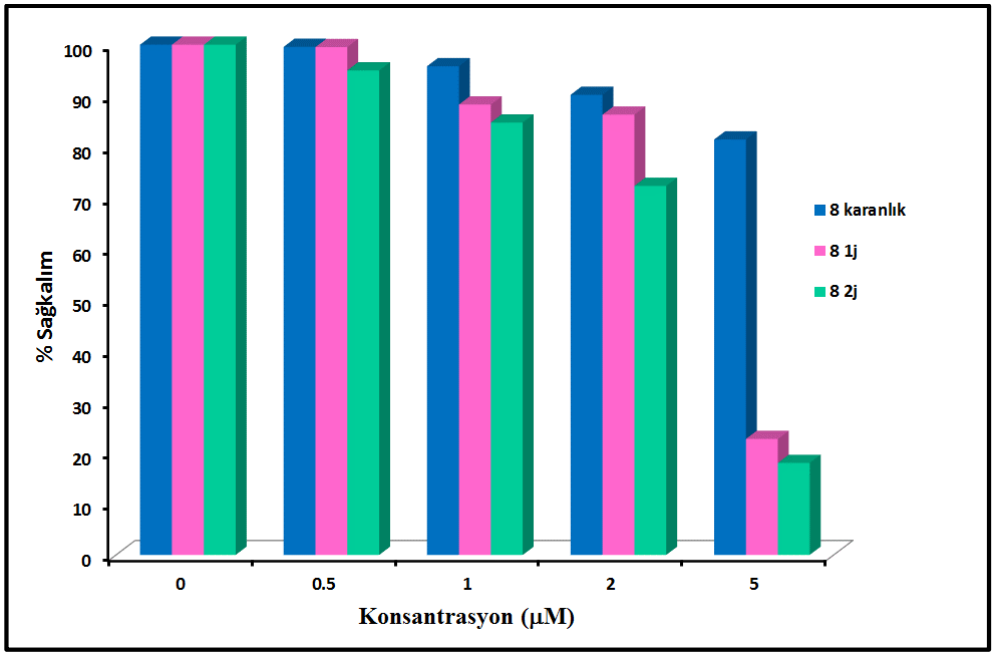
PDT uygulamalarında kullanılacak olan fotosensitizer bileşikleri değişik derişimlerde her bir kuyucuğa eklenen ve 24 saat inkübe edildi.

7.3.2. Işık ile Muamele

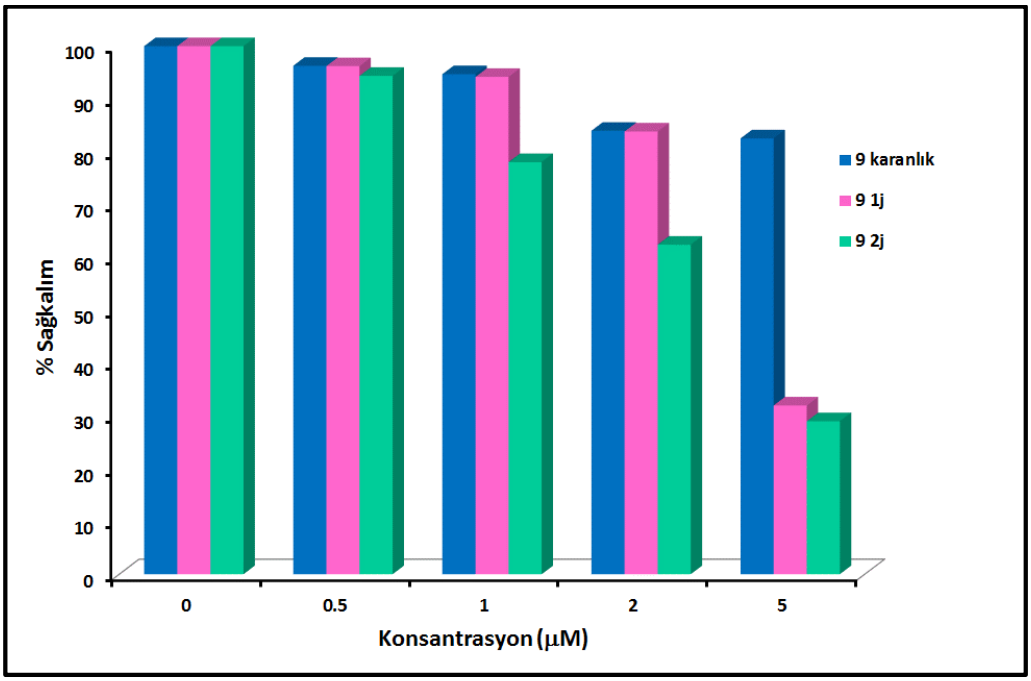
Fotosensitizer bileşiklerin inkübasyonunun ardından bunlar için karanlık toksisitesinin araştırıldığı plaklar dışındaki plaklar ayrı ayrı 0.5 J, 1.0 J ve 2.0 J enerjilere sahip ışığa maruz bırakıldı. Işık kaynağı olarak LumaCare Model LC-122'nin kullanılan uygulamalarda, her bir fotosensitizer için fotosensitizerin aktivasyon dalga boyuna uygunluk gösteren fiber optik prop (Fiber Optic Probe-FOP) kullanıldı. Farklı enerjilerdeki ışığa maruz bırakılan hücreler 24 saat boyunca, 37°C'de inkübe edildi.

7.3.3. Fotodinamik Terapi Uygulamasından Sonra Hücre Canlılığının Belirlenmesi

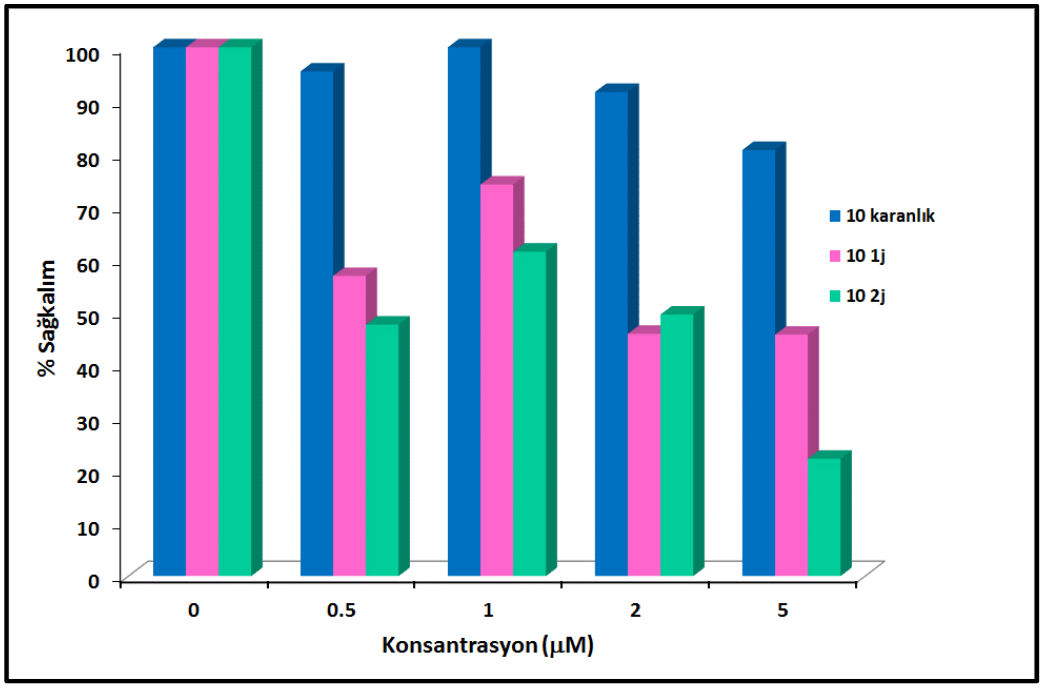
Işık uygulanan hücrelerin 24 saat inkübasyonunu takiben hücrelerin proliferasyonları MTS yöntemi ile tespit edildi. Bu yöntem prolifere hücrelerde bir tetrazolyum bileşiği olan MTS'in renkli formazan ürününe dönüşmesi ve bu renk reaksiyonunun spektrofotometrik yöntemle tespiti esasına dayanır. Bu yönteme göre sağ kalan hücrelerin absorbans değerleri yüksek, ölen hücrelerin ise düşük çıkar. Absorbans değerlerinden yola çıkılarak hücre sağ-kalım eğrileri saptandı ve IC50 değerleri tespit edildi. Bunun için 96 kuyulu plağın hücre ekimi yapılan her bir kuyusuna 20 µL MTS eklendi ve plaklar 37°C'de 2 saat inkübe edildi. 2 saat sonunda oluşan rengin yoğunluğu, Multiskan™ FC Microplate Photometer cihazında spektroskopik olarak belirlendi (Şekil 7.132-139).



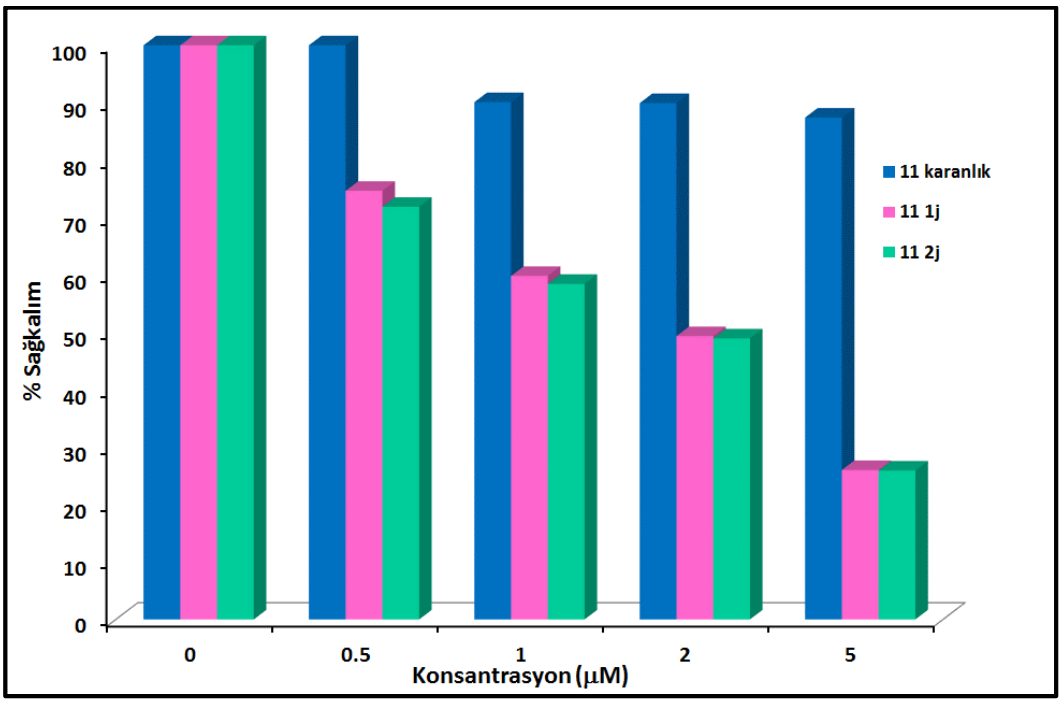
Şekil 7.132: 8 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



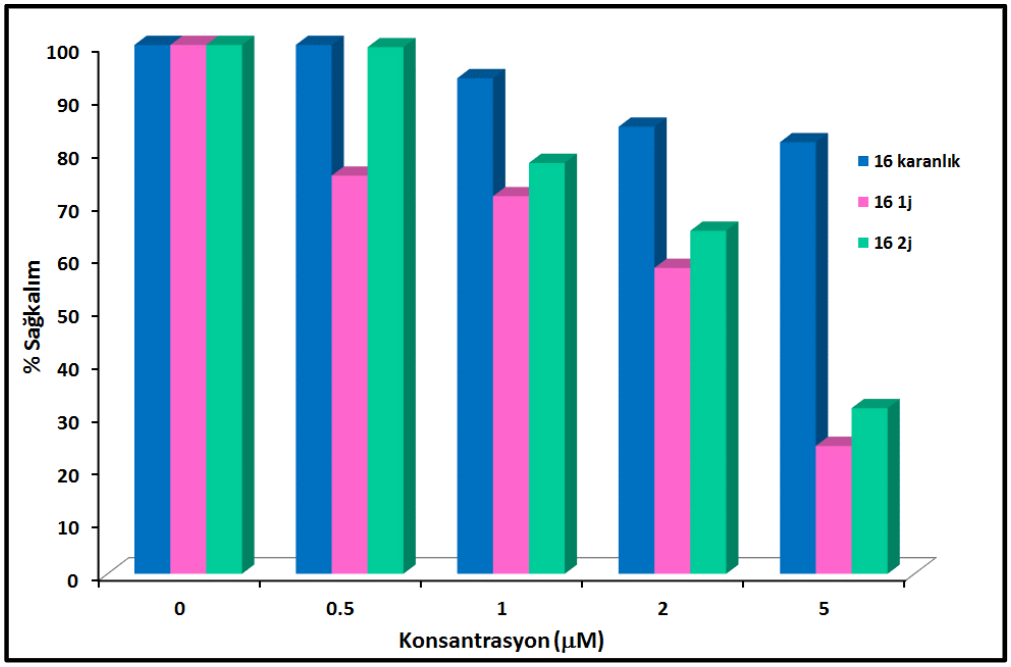
Şekil 7.133: 9 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



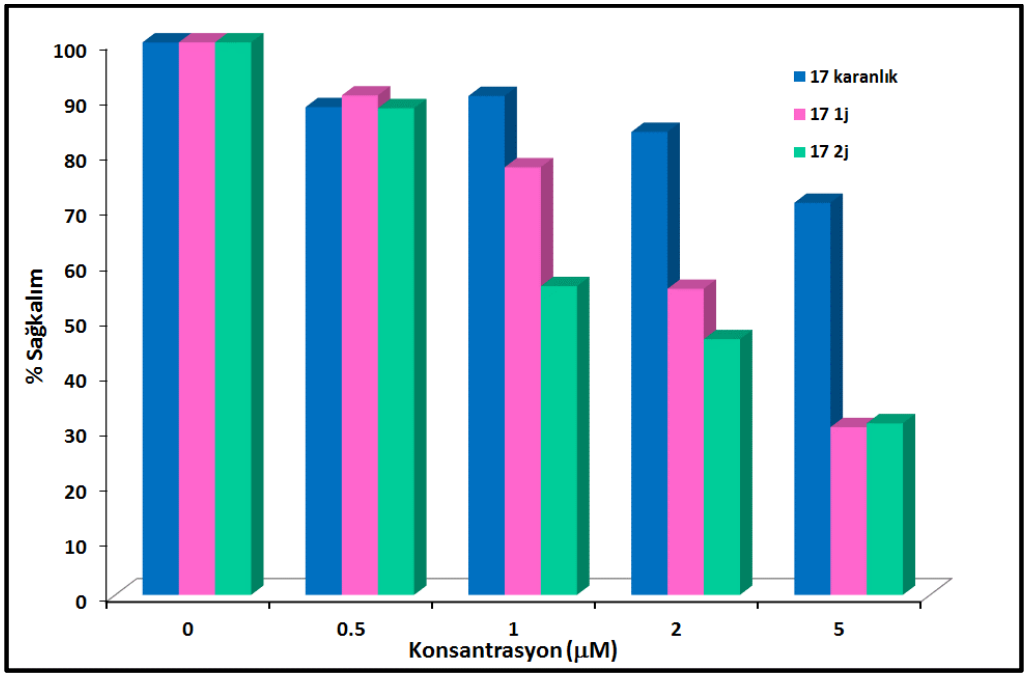
Şekil 7.134: 10 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



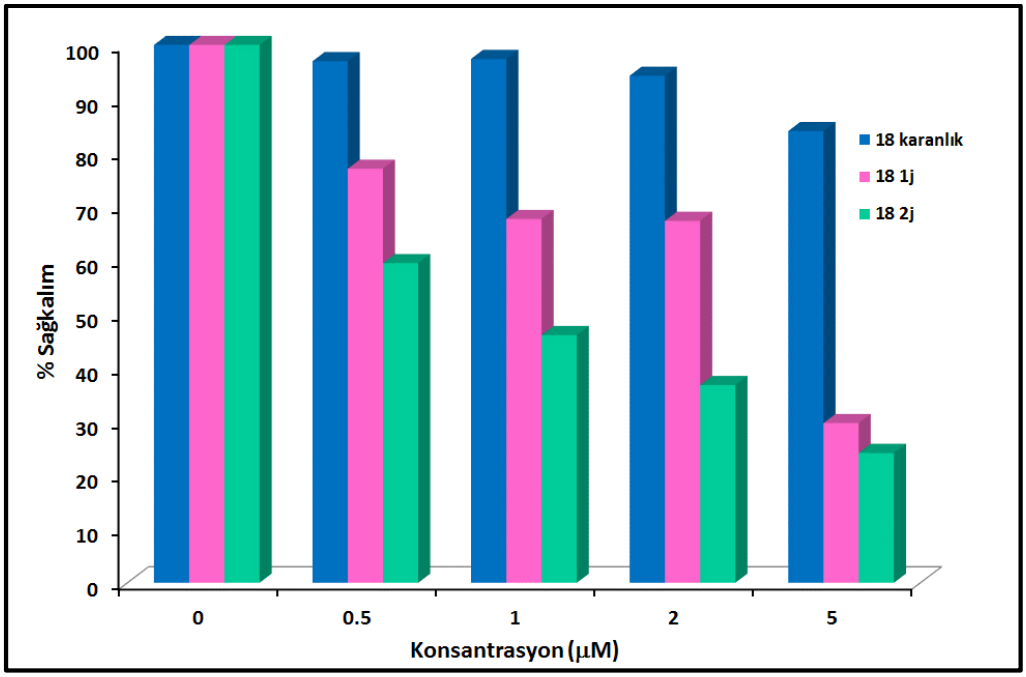
Şekil 7.135: 11 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



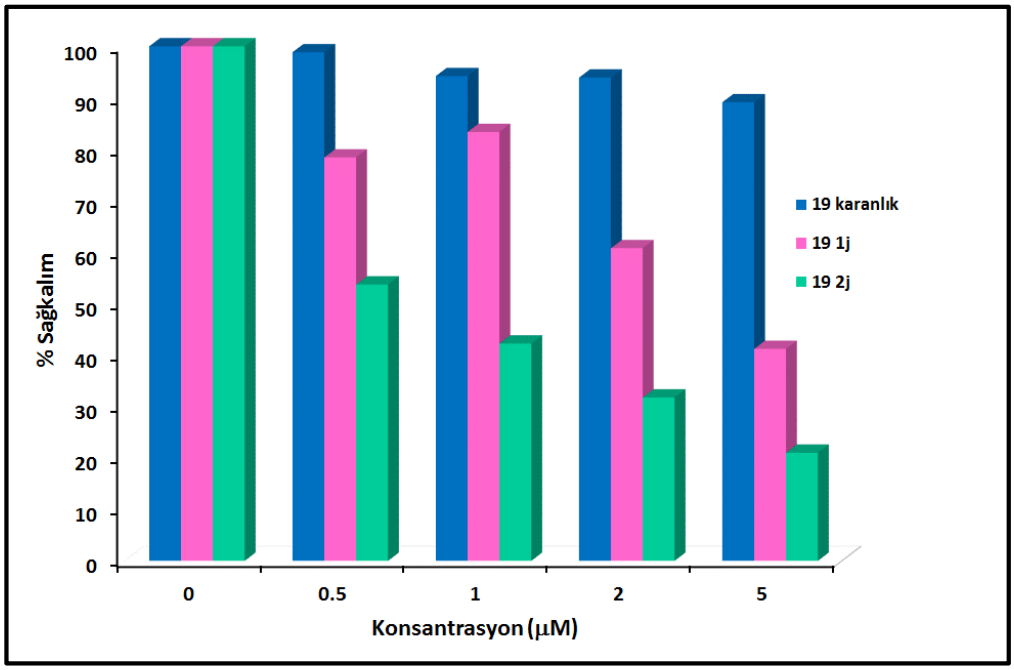
Şekil 7.136: 16 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



Şekil 7.137: 17 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



Şekil 7.138: 18 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.



Şekil 7.139: 19 Numaralı Bileşiğin HeLa Hücre Serisinde Konsantrasyona Karşı % Sağkalım Grafiği.

8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

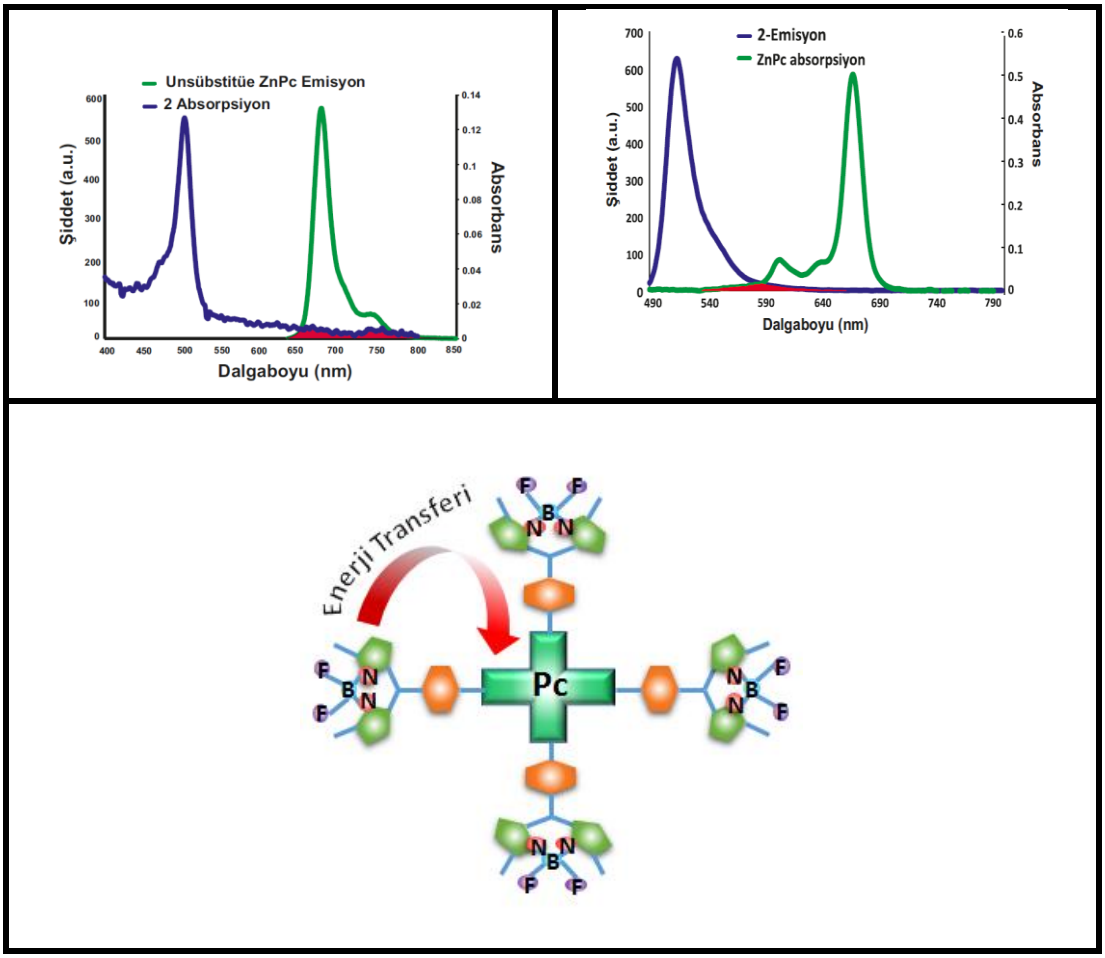
Bu tez kapsamında ilk olarak; 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetraiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (**5**) ve 2,3,9,10,16,17,23,24-oktaiyodo ftalosiyaninato çinko (II) (**7**) bileşiklerine, 4,4'-difloro-8-(4-oksietinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**) ve 4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilaminofenil)etenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**) bileşikleri bakır kullanmadan (copper-free) sonogashira coupling reaksiyonu yöntemiyle sübstitüe edilmiştir. İkinci olarak, 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis-(-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato) çinko (II) (**14**) ve 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-oktakis-(-(2-azidoetoksi) ftalosiyaninato) çinko (II) (**15**) bileşiklerine yine 4,4'-difloro-8-(4-oksietinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**2**) ve 4,4'-difloro-8-(4-(prop-2-iniloksi)fenil)-1,7-dimetil-3,5-(4-4''-dietilamino fenil) etenil) -4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**) bileşikleri bu sefer click reaksiyonu ile sübstitüe edilmiştir. Sonuç olarak **8**, **9**, **10**, **11**, **16**, **17**, **18** ve **19** numaralı BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları FT-IR, kütle, ^{1}H-NMR ve UV-Vis spektroskopileri ile aydınlatılmış, fotodinamik terapide kullanılmaya uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla önce fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş ve daha sonra *in vitro* hücre çalışmaları yapılmıştır.

Tablo 8.1: Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi.

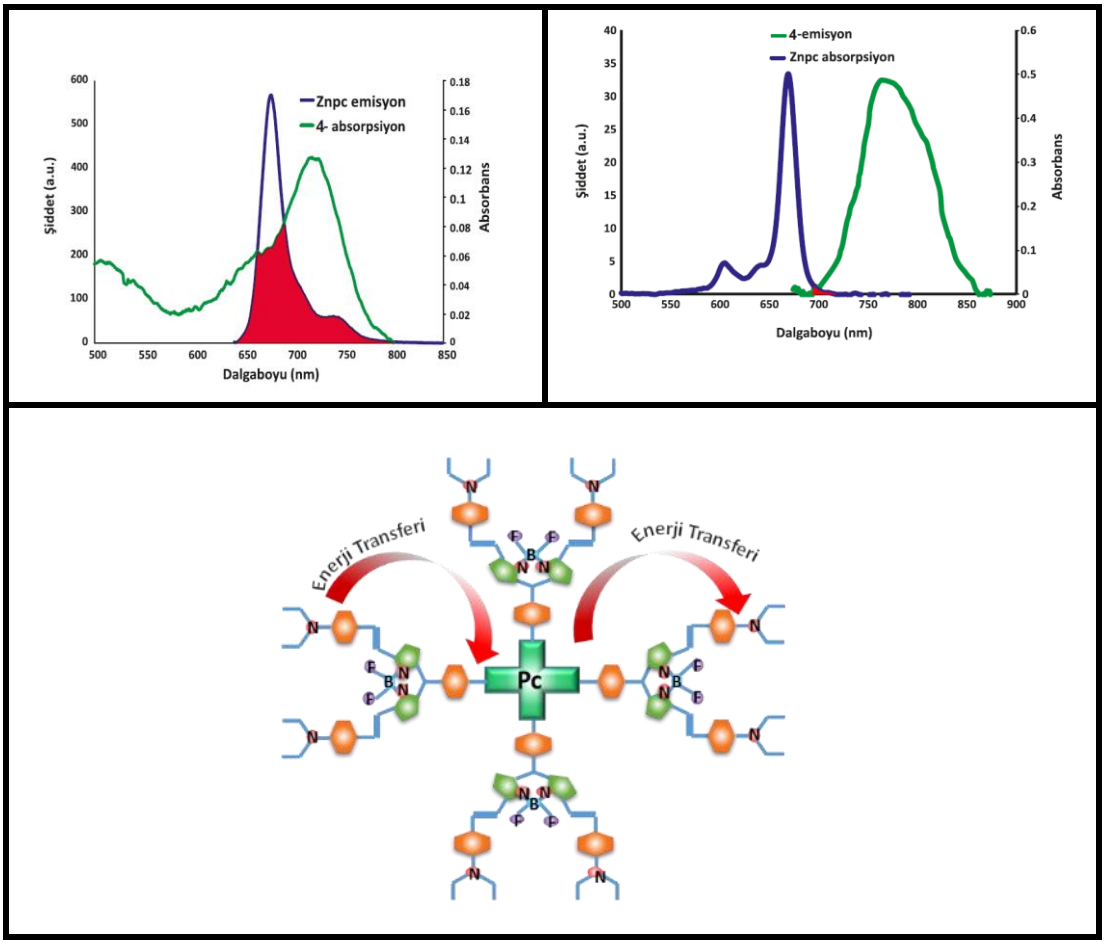
Madde	Q Bandı (nm)	Φ_Δ	Φ_d	Φ_F	τ_F (ns)
8	687	0.57	$1.48x10^{-3}$	0.20	$2.96x10^{-9}$
9	720, 696	0.08	$3.8x10^{-4}$	~0	-
10	681	0.16	$2.64x10^{-3}$	0.04	$2.93x10^{-9}$
11	720	0.005	$2.05x10^{-6}$	~0	-
16	685	0.16	$4.76x10^{-3}$	0.19	$2.40x10^{-9}$
17	720, 683	0.008	$5.79x10^{-3}$	~0	-
18	679	0.08	$4.79x10^{-3}$	0.37	$2.45x10^{-9}$
19	722, 678	0.02	$6.35x10^{-5}$	~0	-

Bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, singlet oksijen tutucu molekül olan DPBF varlığında UV-Vis spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür. (Tablo 8.1) Bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri karşılaştırıldığında; **8**, **10**, **16** ve **18** numaralı ftalosiyaninlerin kuantum verimlerinin diğerlerine nazaran daha yüksek olduğu ve **9**, **11**, **17** ve **19** numaralı bileşiklerinin düşük olduğu gözlenmektedir. Bu durumu BODIPY ve ftalosiyanin halkası arasındaki enerji transferinden (FRET) açıklayabiliriz [Lacowicz, 1999]. **2** numaralı BODIPY bileşiği ve sübstitüe olmayan ZnPc'nin absorpsiyon ve emisyon grafikleri karşılaştırıldığında **8**, **10**, **16** ve **18** numaralı bileşiklerde, BODIPY ve ftalosiyanin halkası arasında enerji transferi olmadığından singlet oksijen kuantum verimleri ve floresans kuantum verimleri daha yüksektir. **9**, **11**, **17** ve **19** numaralı bileşiklerde ise BODIPY ve ftalosiyanin halkası arasında enerji transferi gözlenmektedir. BODIPY grubu hem alıcı (akseptör) hem verici (donör) durumundadır, ftalosiyanin halkası da BODIPY halkasına benzer özellik göstermektedir. Sonuç olarak iki grup arasında sürekli olarak bir enerji transferi (FRET) olduğundan hem singlet oksijen kuantum verimleri hem de floresans kuantum verimleri düşüktür. Fakat bu bileşikler amino grupları üzerinden asitlendirildiğinde yüksek floresans özellik göstermektedirler. Bunun sebebi de **4** numaralı BODIPY bileşiğinin dietilamino grupları ile BODIPY ana grubu arasındaki fotoindüklenmiş elektron transferi (PET)'dir [Coşkun et al., 2005]. Amino grupları gibi elektronca zengin gruplar içeren floroforlar, elektronalıcı (akseptör) olarak görev yaparlar. Bu

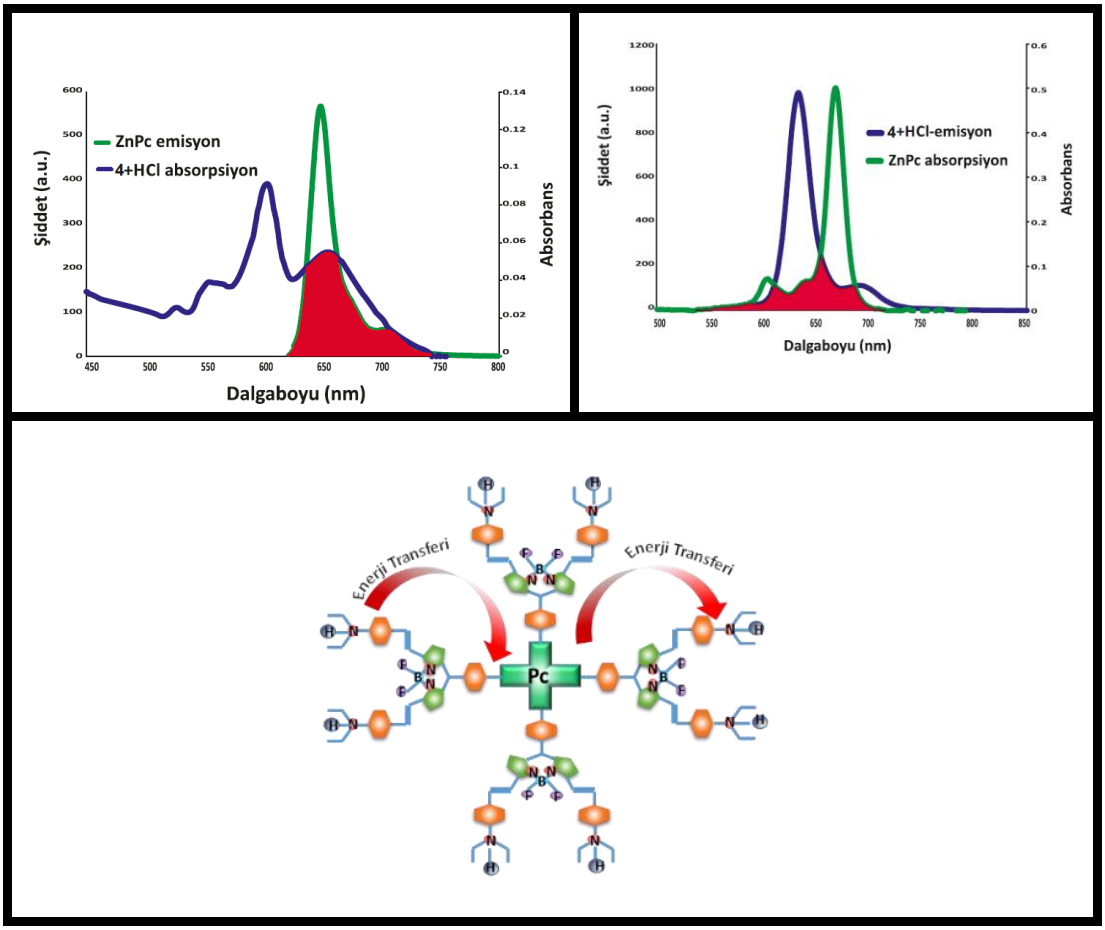
durumda BODIPY ana halkası elektron verici, dietilamino grupları ise elektron alıcı olarak görev yaptığından dolayı floresans sönümlenmesine yol açmıştır (Şekil 8.1-3).



Şekil 8.1: Sentezlenen BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin (8, 10, 16, 18) Enerji Transferi Grafikleri.

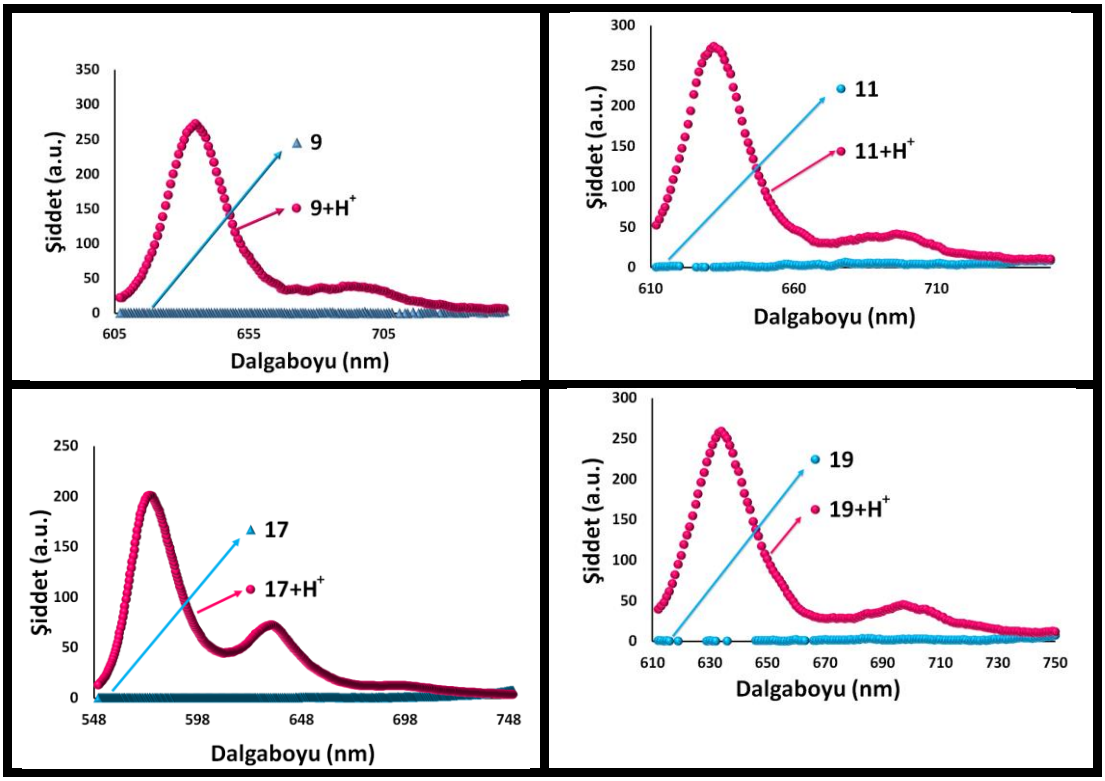


Şekil 8. 2: Sentezlenen BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin (9, 11, 17, 19) Enerji Transferi Grafikleri.

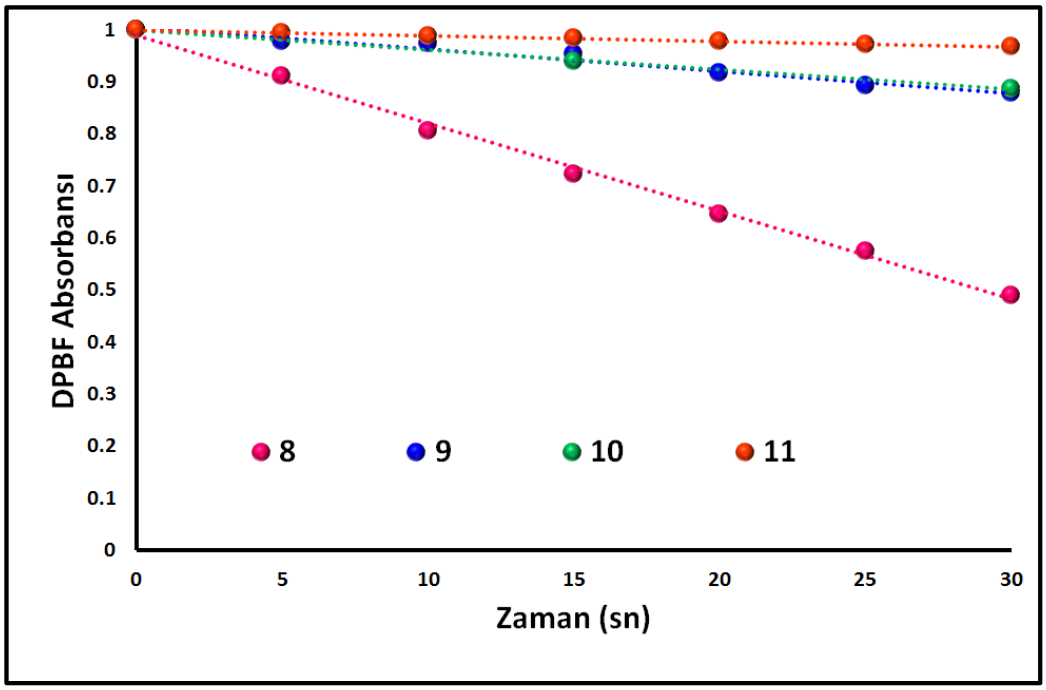


Şekil 8. 3: Sentezlenen BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Asitlendirildikten Sonraki (9, 11, 17, 19) Enerji Transferi Grafikleri.

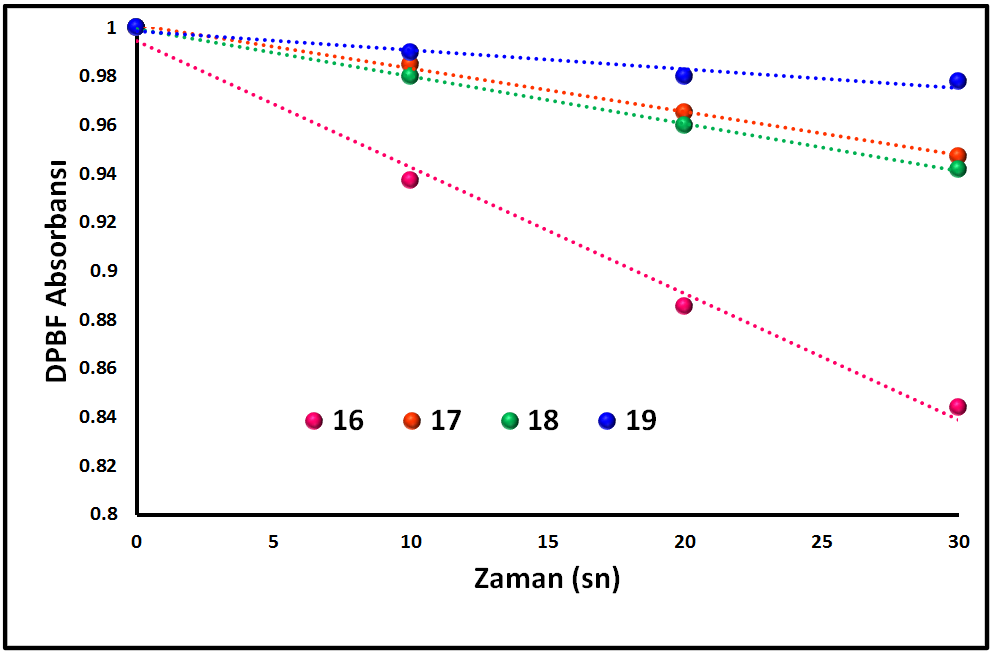
9, **11**, **17** ve **19** numaralı bileşikler asitlendirildiğinde, BODIPY halkası üzerine Knoevenagel reaksiyonu ile sübstitüe olmuş dietilaminobenzaldehitin amino grupları protonlanarak elektron verici hale geçmiş ve BODIPY halkasına doğru bir elektron geçişi mümkün olmuştur. Bu şekilde de BODIPY grupları üzerindeki PET, asidik ortamda ortadan kalkarak floresans şiddetinin artmasına sebep olmuştur (Şekil 8.4). Kanser hücrelerinin çeperlerinin normal hücrelere göre daha asidik olduğu bilinmektedir. Bu özellik de bu bileşiklerin kanserin teşhisinde de önemli rol oynayabileceğini göstermiştir.



Şekil 8.4: 9, 11, 17 ve 19 Numaralı BODIPY Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Asidik ve Nötral Ortamlardaki Floresans Spektrumları.

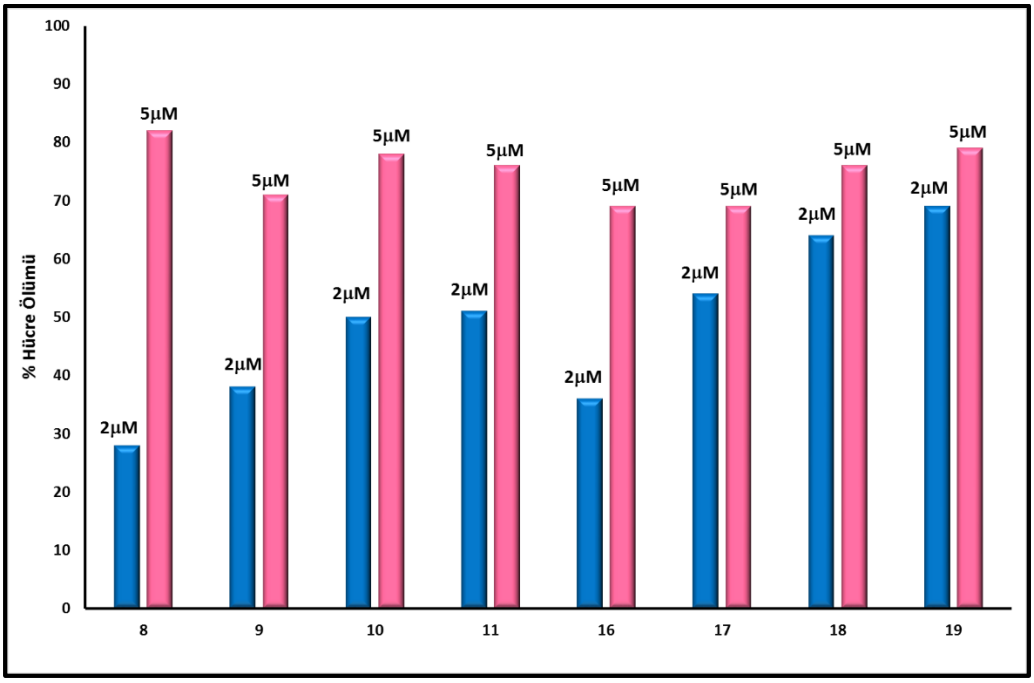


Şekil 8.5: 8, 9, 10 ve 11 Numaralı BODIPY Sübstitüe Bileşiklerinin Singlet Oksijen Üretimi Karşılaştırması.



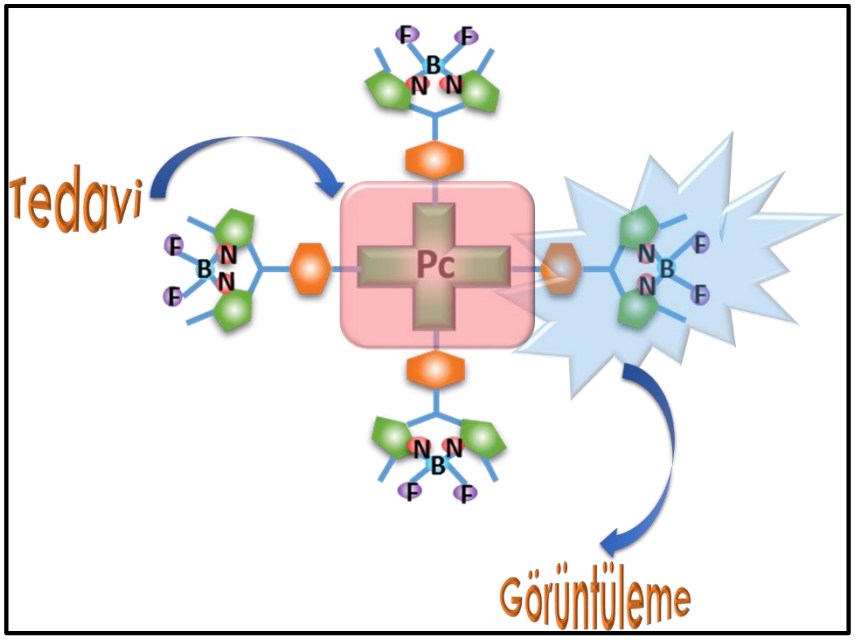
Şekil 8.6: 16, 17, 18 ve 19 Numaralı BODIPY Sübstitüe Bileşiklerinin Singlet Oksijen Üretimi Karşılaştırması.

Sentezlenen BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri karşılaştırıldığında, **8** numaralı bileşiğin singlet oksijen üretiminin en yüksek olduğunu ve bunu takiben **9** ve **16** numaralı bileşiklerin singlet oksijen üretiminin diğerlerine göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 8.5-6). **2** numaralı BODIPY bileşikleri ile sübstitüe edilmiş olan ftalosiyanin bileşiklerinin (**8**, **10**, **16** ve **18**) enerji transferi oranları **4** numaralı BODIPY bileşiğiyle sübstitüe edilmiş ftalosiyaninlerin (**9**, **11**, **17** ve **19**) enerji transferi oranlarınınkinden daha düşüktür. Şekil 7.121-123'te gösterilen enerji transferi grafiklerinden de anlaşıldığı üzere **8**, **10**, **16** ve **18** numaralı BODIPY sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinde BODIPY gruplarından ftalosiyanin halkasına doğru bir enerji transferi olmaktadır. **9**, **11**, **17** ve **19** bileşiklerinde ise hem BODIPY gruplarından ftalosiyanin halkasına, hem de ftalosiyanin halkasından BODIPY gruplarına doğru enerji transferi gerçekleştiğinden birbirlerini sönümleyerek singlet oksijen oluşumunu engellemektedir. Singlet oksijenlerinin düşük olma sebebini ise iki grup arasında gerçekleşen FRET olarak açıklayabiliriz.

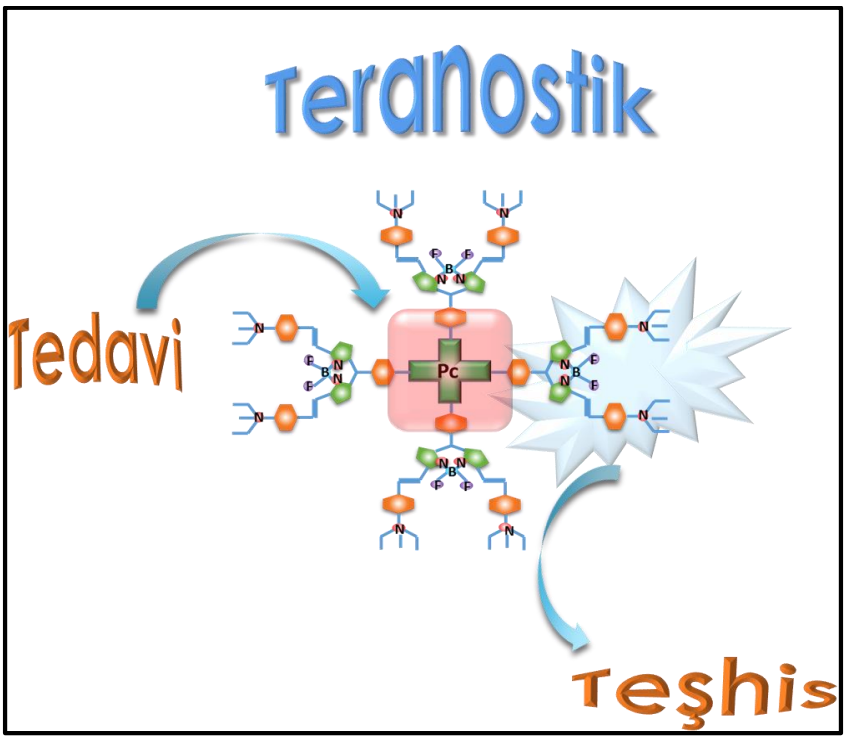


Şekil 8. 7: Elde Edilen Bileşiklerin HeLa Hücreleri Üzerindeki Fotodinamik Aktivitesi.

Bu bileşiklerin HeLa hücreleri ile *in vitro* çalışmaları yapıldığında, bileşiklerin çok benzer özellikler gösterdikleri görülmüştür. **8** numaralı bileşik 5µM'da % 82 oranında kanser hücresini öldürürken; **9** numaralı bileşik % 71, **10** numaralı bileşik % 78, **11** numaralı bileşik % 76, **16** numaralı bileşik % 69, **17** numaralı bileşik % 69, **18** numaralı bileşik % 76 ve **19** numaralı bileşik de % 79 oranında kanser hücresini öldürmüştür. Hücre çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında, sentezlenen bileşiklerin fotodinamik aktivitesi yüksek olan bileşikler oldukları görülmüştür (Şekil 8.7).



Şekil 8.8: 8, 10, 16 ve 18 Numaralı Bileşiklerin Sonuçlarının Şematik Gösterimi.



Şekil 8.9: 9, 11, 17 ve 19 Numaralı Bileşiklerin Sonuçlarının Şematik Gösterimi.

Sonuç olarak, hem singlet oksijen üretimlerine hem de *in vitro* çalışmalarına bakıldığında, sentezlenen **8**, **10**, **16** ve **18** numaralı bileşiklerin hem görüntüleme hem de tedavi amacını aynı anda içeren fotodinamik terapi ajanı olabilecekleri; **9**, **11**, **17** ve **19** numaralı bileşiklerin de teşhis ve tedavi yani teranostik amaçlı kullanılabilecek potansiyel fotodinamik terapi ajanı adayı olabilecekleri gözlemlenmiştir (Şekil 8.8-9).

KAYNAKLAR

Ahmad N., Gupta S., Feyes D. K., Muktar H., (2000), "Involvement of fas (APO-1/CD-95) during photodynamic-therapy-mediated apoptosis in human epidermoid carcinoma cells", Journal of Investigative Dermatology, 115 (6), 1041-1046.

Ali H., van Lier J. E., (1999), "Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers", Chemical Reviews, 99 (9), 2379-2381.

Amato I., (1993), "Cancer Therapy. Hope for a magic bullet that moves at the speed of light", Science, 262 (5130), 32-33.

Atilgan S., Ekmekci Z., Dogan A. L., Guc D., Akkaya E. U., (2006), "Water soluble Distyryl-boradiazaindacenes as Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy", Chemical Communications, 13 (42), 4398-4400.

Atilgan S., Ozdemir T., Akkaya E. U., (2010), "Selective Hg(II) Sensing with Improved Stokes Shift by Coupling the Internal Charge Transfer Process to Excitation Energy Transfer", Organic Letters, 12 (21), 4792-4795.

Bandi V., El-Khouly M. E., Nesterov V. N., Karr P. A., Fukuzumi S., D'Souza F., (2013), "Self-Assembled via Metal−Ligand Coordination AzaBODIPY−Zinc Phthalocyanine and AzaBODIPY−Zinc Naphthalocyanine Conjugates: Synthesis, Structure, and Photoinduced Electron Transfer", The Journal of Physical Chemistry C, 117 (11), 5638-5649.

Hader D. P., Jori G., (2003), "Photodynamic Therapy (Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences)", 2th Edition, Royal Society of Chemistry.

Bonnett R., (1995), "Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy", Chemical Society Reviews, 24 (1), 19-33.

Bottari G., Díaz D. D., Torres T., (2006), "Alkynyl-substituted phthalocyanines: versatile building blocks for molecular materials synthesis", Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 10 (9), 1083-1100.

Cabezon B., Quesada E., Esperanza S., Torres T., (2000), "Synthesis of Crowned Triazolephthalocyanines", European Journal of Organic Chemistry, 2000 (15), 2767-2775.

Callan, J. F., de Silva A. P., Magri D. C., (2005), "Luminescent sensors and switches in the early 21st century", Tetrahedron, 61 (36), 8551-8588.

Carruth J.A., (1998), "Clinical applications of photodynamic therapy", International Journal of Clinical Practice, 52 (1), 39-42.

Clegg R. M., (1996), “Fluorescence resonance energy transfer. in: Fluorescence imaging spectroscopy and microscopy chemical analysis series” Vol: 137, John Wiley & Sons.

Colussi V. C., Feyes D. K., Mulvihill J. W., Li Y. S., Kenney M. E., Elmets C. A., Oleinick N. L., Mukhtar H., (1999), “Phthalocyanine (Pc 4) photodynamic therapy of human OVCAR-3 tumor xenografts”, Photochemistry and Photobiology, 69 (2), 236-241.

Coşkun A., Deniz E., Akkaya E. U., (2005), “Effective PET and ICT Switching of Boradiazaindacene Emission: A Unimolecular, Emission-Mode, Molecular Half-Subtractor with Reconfigurable Logic Gates”, Organic Letters, 7 (23), 5187-5189.

Del Governatore M., Hamblin M.R., Piccinini E.E., Ugolini G., Hasan T., (2000), “Targeted photodestruction of human colon cancer cells using charged 1A chlorin e6 immunoconjugates”, British Journal of Cancer, 82 (1), 56-64.

Doiron D. R., Svaasand L. O., Profio A. E., (1983), “Light dosimetry in tissue: application to photoradiation therapy”, Advances in Experimental Medicine and Biology, 160, 63-76.

Doiron D. R., (1984), “Photophysics and instrumentation for porphyrin detection and activation”, In: D. R. Doiron, C. J. Gomer, Editors, “Porphyrin Localization and Treatment of Tumors”, Liss.

Dougherty T.J., (1996), “A brief history of clinical photodynamic therapy development at Roswell Park Cancer Institute”, Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery, 14 (5), 219-221.

Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q., (1998), “Photodynamic therapy”, Journal of the National Cancer Institute, 90 (12), 889-905.

El-Khouly M. E., Göl C., El-Hendawya M. M., Yeşilot S., Durmuş M., (2015), “Energy-transfer studies on phthalocyanine–BODIPY light harvesting pentad by laser flash photolysis”, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 19 (1-3), 261-269.

Erbas S., Gorgulu A., Kocakusakogullari M., Akkaya E. U., (2009), “Non-covalent functionalized SWNTs as delivery agents for novel Bodipy-based potential PDT sensitizers”, Chemical Communications, 33, 4956-4958.

Ermilov E. A., Liu J. Y., Ng D. K. P., Röder B., (2009), “Spectroscopic study of electron and energy transfer in novel silicon phthalocyanine-boron dipyrromethene triads”, Physical Chemistry Chemical Physics, 11 (30), 6430–6440.

Foote C. S., (1991), “Definition of type I and type II photosensitized oxidation” Photochemistry and Photobiology, 54 (5), 659.

Förster Th., (1948), “Zwischen Moleculare Energie Wanderung und Fluoreszenz”, Annalen der Physik (Leipzig), 2, 55-75.

Gilbert, A., Baggort, J., (1991), “Essentials of Molecular Photochemistry”, 1st Edition, Wiley-Blackwell.

Gobeze H. B., Bandi V., D’Souza F., (2014), “Bis(subphthalocyanine)–azaBODIPY triad for ultrafast photochemical processes”, Physical Chemistry Chemical Physics, 16 (35), 18720-18728.

Gollnick K., (1968), “Type II photooxygenation reactions in solution”, Advances in Photochemistry, 6, 1-122.

Gomer C. J., Dougherty T. J., (1979), “Determination of [^{3}H]- and [^{14}C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue”, Cancer Research, 39 (1), 146-151.

Gorman A., Killoran J., O'Shea C., Kenna T., Gallagher W. M., O'Shea D. F., (2004), “In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy”, Journal of the American Chemical Society, 126 (34), 10619-10631.

Gouloumis A., Gonza´ez-Rodrıguez D., Vazquez P., Torres T., Liu S., Echegoyen L., Ramey J., Hug G. L., Guldi D. M., (2006), “Control Over Charge Separation in Phthalocyanine-Anthraquinone Conjugates as a Function of the Aggregation Status”, Journal of the American Chemical Society, 128 (39), 12674-12684.

Gouloumis A., Liu S., Vázquez P., Echegoyen L., Torres T., (2001), “Strong intramolecular electronic interactions in an anthraquinone bridged bis-ethenylphthalocyaninatozinc(II) triad”, Chemical Communications, 5, 399-400.

Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), “A first archetype of boron dipyrromethene phthalocyanine pentad dye: design, synthesis, and photophysical and photochemical properties”, Dalton Transactions, 43, 7561-7569.

Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), “Novel zinc(II) phthalocyanine conjugates bearing different numbers of BODIPY and iodine groups as substituents on the periphery”, Dyes and Pigments, 111, 81-90.

Guillemin F.; Feintrenie X.; Lignon D., (1992), “Photodynamic therapy of bronchogenic cancer”, Revue de Pneumologie Clinique, 48 (3), 111-114.

Hamblin M. R., Huang Y., (2013), “Handbook of photomedicine”, 1st Edition, CRC Press.

Hausmann W., (1911), ”Die sensibilisierende Wirkung des hamatoporphyrins”, Biochemische Zeitschrift, 30, 276-316.

Hayata Y., Kato H., Konaka C., Ono J., Takizawa N., (1982), “Hematoporphyrin derivative and laser photoirradiation in the treatment of lung cancer”, Chest, 81 (3), 269-277.

He J., Larkin H. E , Li Y., Rihter B. S., Zaidi S., Rodgers M., Mukhtar H., Kenney M. E., Oleinick N. L., (1997), "The synthesis, photophysical and photobiological properties and in vitro structure-activity relationships of a set of silicon phthalocyanine PDT photosensitizers", Photochemistry and Photobiology, 65 (3), 581-586.

Hooper N., Beeching L. J., Dyke J. M., Morris A., Ogden J. S., (2002), "A Study of the Thermal Decomposition of 2-Azidoethanol and 2-Azidoethyl Acetate by Ultraviolet Photoelectron Spectroscopy and Matrix Isolation Infrared Spectroscopy", The Journal of Physical Chemistry A, 106 (42), 9968-9975.

Kamkaew A., Burgess K., (2013), "Double-Targeting Using a TrkC Ligand Conjugated to Dipyrrometheneboron Difluoride (BODIPY) Based Photodynamic Therapy (PDT) Agent", Journal of Medical Chemistry, 56 (19), 7608-7614.

Kato H., (1998), "Photodynamic therapy for lung cancer-a review of 19 years experience", Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 42, (2), 96-99.

Kavarnos G. J., (1993), "Fundamentals of photoinduced electron transfer", 1st Edition, Weinheim /VCH Publishers.

Ke M. S., Xue L., Feyes D., Azizuddin K., Baron E. D., McCormick T. S., Mukhtar H., Panneerselvam A., Schluchter M. D., Cooper K. D., Oleinick N. L., Stevens S. R., (2008), "Apoptosis mechanisms related to the increased sensitivity of Jurkat T-cells vs A431 epidermoid cells to photodynamic therapy with the phthalocyanine Pc 4". Photochemistry and Photobiology, 84 (2), 407-414.

Kessel D., (1989), "In vitro photosensitization with a benzoporphyrin derivative", Photochemistry and Photobiology, 49 (5), 579-582.

Kessel D., Luo Y., Deng Y., Chang C. K., (1997), "The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy", Photochemistry and Photobiology, 65 (3), 422-426.

Kostenich G., Orenstein A., Roitman L., Malik Z., Ehrenberg B., (1997), "In vivo photodynamic therapy with the new near-IR absorbing water soluble photosensitizer lutetium texaphyrin and a high intensity pulsed light delivery system", Journal of Photochemistry and Photobiology B, 39 (1), 36-42.

Kudrevich S., Brasseur N., La Madeline C., Gilbert S., van Lier J. E., (1997), "Syntheses and photodynamic activities of novel trisulfonated zinc phthalocyanine derivatives", Journal of Medicinal Chemistry, 40 (24), 3897-3904.

Kumbhakar M., Nath S., Rath M. C., Mukherjee T., Pal H., (2004), "Electron transfer interaction of dihydroxyquinones with amine quenchers: dependence of the quenching kinetics on the aliphatic and aromatic nature of the amine donors", Photochemistry and Photobiology, 74 (1), 1-10.

Lakowicz J. P., (1999), "Principles of fluorescence spectroscopy" 3rd Edition, Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Liu J. Y., Yeung H. S., Xu W., Li X., Ng D. K. P., (2008), “Highly Efficient Energy Transfer in Subphthalocyanine-BODIPY Conjugates”, Organic Letters, 10 (23), 5421-5424.

Liu J. Y., Ermilov E. A., Röder B., Ng D. K. P., (2009), “Switching the Photo-induced Energy and Electron-transfer Processes in BODIPY–phthalocyanine Conjugates”, Chemical Communications, 28 (12), 1517-1519.

Liu J. Y., Huang Y., Menting R., Röder B., Ermilov E.A., Ng D.K.P., (2013), “A Boron Dipyrromethene-phthalocyanine pentad as an artificial photosynthetic model”, Chemical Communications, 49 (29), 2998-3000.

Loudet A., Burgess K., (2007), “BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties”, Chemical Reviews, 107 (11), 4891-4932.

Maya E. M.; Haisch P.; Vazguez P.; Torres T., (1998), “Synthesis and Characterization of Tetraethynylphthalocyanines”, Tetrahedron, 54 (17), 4397-4404.

Meyer-Betz F., (1913), “Untersuchungen uber die Biologische (photodynamische) Wirkung des hamatoporphyrins und anderer Derivative des Blut-und Gallenfarbstoffs”, Deutsches Archiv fur Klinische Medizin, 112, 476-503.

Molpus K. L., Hamblin M. R., Rivzi I., Hasan T., (2000), “Intraperitoneal photoimmunotherapy of ovarian carcinoma xenografts in nude mice using charged photoimmunoconjugates”, Gynecologic Oncology, 76 (3), 397-404.

Monro S., Scott J., Chouai A., Lincoln R., Zong R., Thummel R. P., McFarland S. A., (2010), “Photobiological Activity of Ru(II) Dyads Based on (Pyren-1-yl)ethynyl Derivatives of 1,10-Phenanthroline”, Inorganic Chemistry, 49 (6), 2889-2900.

Nelson J.S., Liaw L.H., Orenstein A., Roberts W.G., Berns M.W., (1988), “Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin and phthalocyanine”, Journal of the National Cancer Institute, 80 (20), 1599-1605.

Noodt B. B., Berg K., Stokke T., Peng Q., Nesland J.M., (1999), “Different apoptotic pathways are induced from various intracellular sites by tetraphenylporphyrins and light”, British Journal of Cancer, 79 (1),72-81.

Nyman E. S., Hynninen P. H., (2004), “Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy”, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 73 (1-2), 1-3.

O. Raab, (1900) “Ueber die Wirkung Fluorescierenden Stoffe auf Infusorien”, Zeitschrift für Biologie., (39), 524-546.

Ortel B., Chen N., Brissette J., Dotto G. P., Maytin E., Hasan T., (1998), “Differentiation-specific increase in ALA-induced protoporphyrin IX accumulation in primary mouse keratinocytes”, British Journal of Cancer, 77 (11), 1744-1751.

Osati S., Ali H., van Lier J. E., (2015), “Synthesis and spectral properties of phthalocyanine-BODIPY conjugates”, Tetrahedron Letters, 56 (16), 2049-2053.

Özlem S., Akkaya E. U., (2009), “Thinking Outside the Silicon Box: Molecular AND Logic As an Additional Layer of Selectivity in Singlet Oxygen Generation for Photodynamic Therapy”, Journal of the American Chemical Society, 131 (1), 48-49.

Pandey R. K.; Zhang G.; Kadish K. M., Smith K. M., Guilard R., (2000), “Porphyrin Handbook”, Volume 6, Academic Press.

Parrish J. A., Anderson R. R., Urbach F., Pitts D., (1978), “Optical properties of the Skin and Eyes. UV-A: Biological Effects of Ultraviolet Radiation with Emphasis on Human Responses to Longwave Ultraviolet”, 1st Edition, Plenum Press.

Pass H. I., (1993), “Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use”, Journal of the National Cancer Institute, 85 (6), 443-456.

Peng Q., Moan J., Nesland J. M., (1996), “Correlation of subcellular and intratumoral photosensitizer localization with ultrastructural features after photodynamic therapy”, Ultrastructural Pathology, 20 (2), 109-129.

Peng Q., Berg K., Moan J., Kongshaug M., Nesland J. M., (1997), “5-aminolevulinic acid based photodynamic therapy: principles and experimental research” Photochemistry and Photobiology, 65 (2), 235-251.

Pfeifer H., (1911), “Der Nachweis photodynamischer Wirkungen fluorescierenden Stoffe am lebenden Warmbluter”, In: E. Abderhaldan, Editor, “Handbuch der Biochemischen”, 4th Edition, Urban&Schwarzenberg.

Profio A. E., Doiron D. R., (1981), “Dosimetry considerations in phototherapy”, Medical Physics, 8 (2), 190-196.

Prous J. R., (1995), “This year’s new drugs (Overview)”, Drug News Perspect, 8, 24-37.

Puolakkainen P., Schroder T., (1992), “Photodynamic therapy of gastrointestinal tumors: a review, Digestive Diseases, (10), 53-60.

Richter A. M., Jain A. K., Canaan A. J., Waterfield E., Sternberg E. D., Levy J. G., (1992). “Photosensitizing efficiency of two regioisomers of the benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA)”, Biochemical Pharmacology, (43), 2349-2358.

Reed M. W., Mullins A. P., Anderson G. L., Miller F. N., Wieman T. J., (1989), “The effect of photodynamic therapy on tumor oxygenation”, Surgery, 106 (1), 94-99.

Rio Y., Seitz W., Gouloumis A., Vazquez P., Sessler J. L., Guldi D. M., Torres T., (2010), “A Panchromatic Supramolecular Fullerene-Based Donor-Acceptor Assembly Derived from a Peripherally Substituted Bodipy-Zinc Phthalocyanine Dyad”, Chemistry - A European Journal, 16 (6), 1929-1940.

Roder B., Wabnitz H., (1987), “Time-resolved fluorescence spectroscopy of hematoporphyrin, mesoporphyrin, pheophorbide a and chlorine e6 in ethanol and aqueous solution”, Journal of Photochemistry and Photobiology B, 1 (1), 103-113.

Rosenthal I., (1991), “Phthalocyanines as photodynamic sensitizers”, Photochemistry and Photobiology, 53 (6), 859-870.

Rovers J.P., Saarnack A. E., de Jode M., Sterenborg H. J., Terpstra O. T., Grahn M. F., (2000), “Biodistribution an bioactivity of terapegylated meta-tetra(hydroxypheny1) chlorin in a rat liver tumor model”, Photochemistry and Photobiology, 71 (2), 210-217.

Schenk G. O., (1963), “Photosensitization”, Ind. Eng. Chem., 55, 40-43.

Spikes J. D., (1990), “Chlorins as photosensitizers in biology and medicine”, Journal of Photochemistry and Photobiology B, 6 (3), 259-274.

Spikes J. E., (1986), “Yearly review: phthalocyanines as photosensitizers in biological systems and for the photodynamic therapy of tumors. Photochemistry and Photobiology, 43 (6), 691-699.

Strong L., Yarmush D. M., Yarmush M. L., (1994), “Antibody-targeted photolysis. Photophysical, biochemical, and pharmacokinetic properties of antibacterial conjugates”, Annals of the New York Academy of Sciences, 745 (30), 297-320.

Stummer W., Stocker S., Wagner S., Stepp H., Fritsch C., Goetz C., Goetz A. E., Kiefmann R., Reulen D. H. J., (1998), “Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence”, Neurosurgery, 42 (3), 518-526.

Svaasand L. O., Ellingsen R., (1983), “Optical properties of human brain”, Photochemistry and Photobiology, 38 (3), 293-299.

Szeimies R.M., Calzavara-Pinton P., Karrer S., Ortel B., Landthaler M., (1996), “Topical photodynamic therapy in dermatology”, Journal of Photochemistry and Photobiology B, 36, 213-219.

Terekhov D. S., Nolan K. J. M., McArthur C. R., Leznoff C. C:, (1996), “Synthesis of 2,3,9,10,16,17,23,24-Octaalkynylphthalocyanines and the Effects of Concentration and Temperature on Their ^{1}H NMR Spectra”, The Journal of Organic Chemistry, 61, 3034-3040.

Treibs, A.; Kreuzer, F. H., (1968), “Difluorboryl-Komplexe von Di- and tripyrylmethenen”, "Justus Liebigs Annalen der Chemie, 718, 208-223.

Turro, N. J., (1991), “Modern Molecular Photochemistry”, 2nd Edition, University Science Books.

Uehlinger P., Zellweger M., Wagnikres G., Juillerat-Jeanneret L., Van den Bergh H., N. Lange, (2000), “5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cells”, Journal of Photochemistry and Photobiology B, 54 (1), 72-80.

Van Lier J. E., Spikes J. D., (1989), Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use, In: T. J. Dougherty, G. Bock, S. Harnett, Editors, “CIBA foundation Symposium 146”, Wiley.

Vlcek, A., (2002), “Highlights of the spectroscopy, photochemistry and electrochemistry of $[M(CO)_4(\alpha\text{-diimine})]$ complexes”, Coordination Chemistry Review, 230 (1-2), 225-242.

Von Tappeiner H., (1900), “Ueber die Wirkung fluorescierenden Stoffe auf Infusiorien nach Versuchen von O. Raab”, Munchener Medizinische Wochenschrift, (47), 5-7.

Von Tappeiner H., Jodlbauer A., (1904), “Uber die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme”, Deutsches Archiv fur Klinische Medizin, (80), 427-487.

Wang J., Stachon T., Eppig T., Langenbucher A., Seitz B, Szentmáry N., (2013), “Impact of photodynamic inactivation (PDI) using the photosensitizer chlorin e6 on viability, apoptosis, and proliferation of human corneal endothelial cells”, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 251 (4), 1199-1204.

Winkelman J., (1961), “Intracellular localization of ‘hematoporphyrin’ in a transplanted tumor”, Journal of National Cancer Institute, 27, 1369-1377.

Yogo T., Urano Y., Ishitsuka Y., Maniwa F., Nagano T., (2005), “Highly Efficient and Photostable Photosensitizer Based on BODIPY Chromophore”, Journal of the American Chemical Society, 127 (35), 12162-12163.

Young S. W., Woodburn K. W., Wright, M. Mody T. D., Fan Q., Sessler J. L., Dow W. C., Miller R.A., (1996), “Lutetium texaphyrin (PCI-0123): a near-infrared, water-soluble photosensitizer”, Photochemistry and Photobiology, 63 (6), 892-897.

Yuen A. R., Panella T. J., Wieman T. K., Julius C., Panjehpour M., Taber S., Fingar V., Horning S.J., Miller R.A., Young S. W., Renischier M.F., (1997), Phase I trial of photodynamic therapy with lutetium texaphyrin (LU-TEX)”, Proceedings, annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 16, 768-769.

Zimcik P., Miletin M., (2008), “Photodynamic Therapy”, In: A. R. Lang, Editor, “Dyes and Pigments: New Research”, Nova Science Publishers.

ÖZGEÇMİŞ

Hülya Yanık 1982 yılında Kocaeli ilinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kocaeli'de tamamlamıştır. 2004 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun olmuştur. Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimini 2010 yılında tamamlayarak, aynı yıl doktora eğitimine Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında başladı. 2007-2009 yılları arasında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında, TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG) tarafından desteklenen 107T832 no'lu ve 2010-2013 yılları arasında 111T066 no'lu Tübitak projelerinde bursiyer araştırmacı olarak çalışmıştır.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

Yanık H., Göksel M., Yeşilot S., Durmuş M., (2016), "Novel phthalocyanine-BODIPY conjugates and their photophysical and photochemical properties.", Tetrahedron Letters, 57, 2922-2926.