

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI İZOKİNOLİN İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN
MİKRODALGA YARDIMLI SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE FOTSENSİTİZER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Tezin Sunum Tarihi: 09/09/2013

Mesut NAMLI

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Cihan KANTAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

RİZE 2013

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI İZOKİNOLİN İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN
MİKRODALGA YARDIMLI SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE FOTOSENSİTİZER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışma, 09/09/2013 tarihinde yapılan sınav ile KİMYA Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı, Soyadı
Tez Danışmanı	: Yrd. Doç. Dr. Cihan KANTAR
Jüri Üyesi	: Prof.Dr. Kerim SERBEST
Jüri Üyesi	: Yrd.Doç.Dr. Serdar ÜLKER

İmzası

Cihan Kantar
Kerim Serbest
Serdar Ülkер

ONAY

16 / 09 / 2013

Doç. Dr. Fatih YILMAZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışması, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada bazı izokinolin içeren ftalosiyaninlerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilip, çinko ftalosiyaninlerin fotosensitizer özelliği incelenmiş ve singlet oksijen üretme kapasiteleri belirlenmiştir.

Kuşkusuz bir çalışma, sadece çalışmayı yapan kişiye ait değildir. Yapılan bir çalışmanın arkasında görünmeyen birçok etmen olabilmektedir. Bu vesile ile bu çalışmada katkısı olan görünmeyen ellere şükranlarımı arz ederim.

Tez konumu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan danışmanım Yrd. Doç. Dr. Cihan KANTAR'a şükranlarımı sunarım.

Diğer bir teşekkürümü de, tüm çalışmalarım sırasında yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ'a sunarım.

Ayrıca verdikleri derslerle tez çalışmama katkı sağlayan Doç. Dr. Fatih YILMAZ ve eğitim hayatım boyunca emeği geçen tüm hocalarıma;

FTIR spektrumlarının alınmasında Arş. Gör. Kaan KARAOĞLU'na, MS spektrumlarının alınmasında Uzm. Dr. Hakkı Türker AKÇAY'a, TG/DTA spektrumlarının alınmasında Arş. Gör. Ömer SUNGUR'a ve ayrıca Arş. Gör. Günay KAYA KANTAR, kimyager arkadaşlarım Emrah ATACI, Erman BAKİ, Hayriye AKAL, Vildan MAVİ ve Elif HACIALİOĞLU'na teşekkür ederim.

Özellikle, hayatım boyunca her zaman bana inanan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmayı, 112T657 numaralı proje ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na teşekkür ederim.

Mesut NAMLI

RİZE

2013

ÖZET

BAZI İZOKİNOLİN İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN MİKRODALGA YARDIMLI SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE FOTOSENSİTİZER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ftalosiyanimler daha çok boya ve pigment olarak kullanılmalarına rağmen son zamanlarda farklı kullanım alanlarında bu maddelere olan ilgi gittikçe artmaktadır. Suda çözünebilirlik özelliği, kan dolaşımına direkt olarak enjekte edilebilmeyi sağladığından fotodinamik terapide fotosensitizer olarak kullanılabilmesi için avantaj sağlamaktadır.

Bu çalışmada izokinolin türevleri içeren çeşitli metalofthalosiyanimlerin (Co, Ni, Cu, Zn) sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiş, kanserin fotodinamik terapisinde kullanma potansiyeli olan çinko ftalosiyanimlerin fotosensitizer özellikleri incelenmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında, eugenol'ün asidik ortamda asetonitril ile Ritter reaksiyonu sonucu halka kapanmasıyla, izokinolin bileşiği **I** sentezlendi. Daha sonra bu madde sırasıyla 4-nitro ftalonitril ve 4,5-dikloro ftalonitril ile DMF içerisinde K_2CO_3 varlığında reaksiyona sokularak (**1** ve **2**) bileşikler elde edildi.

Çalışmanın diğer kısmında ise metalli ftalosiyanimlerin (**1a-d** ve **2a-d**) mikrodalga yardımcı sentezleri gerçekleştirildi ve çinko içeren komplekslerin (**1d** ve **2d**), 120 °C'de dimetilsülfat ile reaksiyonu sonucu suda çözünebilir kuaterner ftalosiyanimler (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) elde edildi. Ftalosiyanimler etil alkol, etil asetat, aseton gibi çözücülerde yıkanarak saflaştırıldı. Mikrodalga yardımcı sentez metodu tepkime süresini azaltmakta ve ürün verimini artırmaktadır. Sentezlenen ftalosiyanimler (**1a-d** ve **2a-d**) DMF ve DMSO'da, (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) ise su, metanol, DMF ve DMSO'da çözünmektedir.

Çalışmanın son kısmında ise sentezlenen çinko ftalosiyanimlerin (**1d**, **2d**, **Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) PDT ile kanser tedavisinde kullanılma potansiyellerinin tayini için agregasyon ve fotokimyasal özellikleri DMSO içerisinde incelendi.

Elde edilen tüm bileşiklerin yapıları elementel analiz, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-Vis, MS, TG/DTA ve FT-IR spektrumları ile açıklanmıştır.

Anahtar kelimeler: Suda Çözünür Ftalosiyanim, Fotodinamik Terapi, Fotosensitizer, Agregasyon, Mikrodalga

SUMMARY

SOME PHTHALOCYANINES CONTAINING ISOQUINOLINE; MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF PHOTOSENSITIZER PROPERTIES

Although phthalocyanines are extensively used as dyestuffs and pigments, interest in these materials for more applications has grown dramatically in recent years. Water solubility feature provides an advantage due to the fact that they can be injected directly into the bloodstream to be used as photosensitizer in photodynamic therapy.

In this study, new metallophthalocyanines (Co, Ni, Cu, Zn) containing isoquinoline derivative were described. Photosensitizer properties of zinc phthalocyanines having potential use of cancer's photodynamic therapy were investigated.

Firstly, compound (**I**) was synthesized by the Ritter reaction of eugenol with acetonitrile in the acidic condition. Then this compound was reacted with 4-nitro phthalonitrile and 4,5-dichloro phthalonitrile to give compounds (**1** and **2**) in the presence of K_2CO_3 in DMF.

Secondly, metallophthalocyanines (**1a-d** and **2a-d**) were synthesized by microwave-assisted and quaternary phthalocyanines (**Q_{1d}** and **Q_{2d}**) were synthesized at 120 °C by the reaction of dimethyl-sulfate and zinc-containing complexes (**1d** and **2d**). The purification of phthalocyanines were carried out by washing solvents such as ethyl alcohol, ethyl acetate and acetone. Microwave-assisted synthesis method reduces the reaction time and increases reaction yield. Synthesized phthalocyanines (**1a-d** and **2a-d**) are soluble in DMF and DMSO and synthesized phthalocyanines (**Q_{1d}** and **Q_{2d}**) are soluble in water, methanol, DMF and DMSO.

In the last, aggregation and photochemical properties of zinc phthalocyanines (**1d**, **2d**, **Q_{1d}** and **Q_{2d}**) were investigated in DMSO.

The structures were confirmed by elemental analysis, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-VIS, TG/DTA analysis, FT-IR and mass spectra.

Keywords: Water Soluble Phthalocyanine, Photodynamic Therapy, Photosensitizer, Aggregation, Microwave

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Ftalosiyanimler.....	2
1.2.1. Ftalosiyanimlerin Adlandırılması.....	4
1.2.2. Ftalosiyanimlerin Sentez Metodları.....	5
1.2.2.1. Metalsiz Ftalosiyanimlerin Sentezi.....	5
1.2.2.2. Metalli Ftalosiyanimlerin Sentezi.....	6
1.2.2.3. Suda Çözünebilen Ftalosiyanimlerin Sentezi.....	6
1.2.2.4. Ftalosiyanimlerin Mikrodalga Yardımlı Sentezi.....	8
1.2.3. Ftalosiyanimlerin Oluşum Mekanizması.....	11
1.2.4. Ftalosiyanimlerin Saflaştırılması.....	12
1.2.5. Ftalosiyanimlerin Özellikleri.....	13
1.2.6. Ftalosiyanimlerin Spektral Özellikleri.....	14
1.2.7. Ftalosiyanimin Bileşiklerinde Agregasyon.....	16
1.2.8. Ftalosiyanimlerin Uygulama Alanları.....	21
1.2.8.1. Boya.....	21
1.2.8.2. Katalizör.....	21
1.2.8.3. Kromatografik Ayırma.....	22
1.2.8.4. Optik Veri Depolama.....	22
1.2.8.5. Kimyasal Sensör Yapımı.....	22
1.2.8.6. Elektrokromik Görüntüleme.....	23
1.2.8.7. Nükleer Kimya Uygulamaları.....	23
1.2.8.8. PDT ile Kanserin Tedavisi.....	24

1.2.8.9.	Gelecekteki Alanlar.....	24
1.3.	Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler	25
1.3.1.	Fotofiziksel Özellikler.....	26
1.3.1.1.	Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (Φ_F , τ_F)	26
1.3.2.	Fotokimyasal Özellikler	28
1.3.2.1.	Singlet Oksijen (1O_2).....	28
1.3.2.2.	Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ).....	28
1.3.2.3.	Fotobozunma (Photodegradation).....	30
1.3.2.4.	Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d).....	31
1.4.	Fotodinamik Terapi (PDT).....	33
1.4.1.	Fotodinamik Terapide Işık	34
1.4.1.1.	Dalga Boyu.....	34
1.4.1.2.	Işık Kaynakları	36
1.4.2.	Fotodinamik Terapide Fotosensitizer (PS).....	37
1.4.2.1.	Birinci Nesil Fotosensitizerler.....	37
1.4.2.2.	İkinci Nesil Fotosensitizerler	38
1.4.3.	Fotosensitizerlerin Seçiciliği	38
1.4.4.	Fotosensitizerlerin Sahip Olması Gereken Özellikler	39
1.4.5.	Fotodinamik Terapide Oksijen.....	40
1.4.5.1.	Singlet Oksijenin Elektronik Yapısı ve Ömrü.....	41
1.4.5.2.	Singlet Oksijenin Oluşumu	42
1.4.6.	Fotodinamik Terapide Fotokimyasal Olaylar	43
1.4.7.	Fotodinamik Terapi ve Hücre Ölümü	44
1.4.7.1.	Apoptozis	46
1.4.7.2.	Nekrozis	47
1.4.8.	Ftalosiyanınların Fotodinamik Terapideki Özellikleri.....	48
1.5.	Mikrodalga Teknolojisi	49
1.5.1.	Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları.....	50
1.5.1.1.	Tek-Mod Mikrodalga Cihazı.....	50
1.5.1.2.	Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı	51
1.5.2.	Organik Sentezlerde Mikrodalganın Sağladığı Yararlar	51
1.5.2.1.	Reaksiyon Hızında Artış	52
1.5.2.2.	Hızlı Isıtma Kaynağı	52

1.5.2.3.	Yüksek Verim	52
1.5.2.4.	Homojen Isıtma	52
1.5.2.5.	Seçici Isıtma	53
1.5.2.6.	Çevre Dostu Kimya	53
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR	54
2.1.	Materyal	54
2.2.	Metod	55
2.2.1.	7-Hidroksi 6-metoksi 1,3-Dimetil 3,4-Dihidroizokinolin (I)	55
2.2.2.	4-(7'-fenoksi 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril (1) ...	56
2.2.3.	4-Kloro 5-(7'-fenoksi 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril (2)	57
2.2.4.	Ftalosiyanınların Mikrodalga Yardımlı Sentezi (1a-d)	58
2.2.5.	Ftalosiyanınların Mikrodalga Yardımlı Sentezi (2a-d)	59
2.2.6.	Suda Çözünür Kuaterner Ftalosiyanın Sentezi (Q _{1d})	60
2.2.7.	Suda Çözünür Kuaterner Ftalosiyanın Sentezi (Q _{2d})	61
2.3.	Sentezlenen Ftalosiyanın Bileşiklerinin Agregasyon ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	62
2.3.1.	Agregasyon Çalışması	62
2.3.2.	Fotokimyasal Çalışmalar	63
2.3.2.1.	Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})	63
2.3.2.2.	Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)	65
3.	BULGULAR	66
3.1.	7-Hidroksi 6-Metoksi 1,3-Dimetil 3,4-Dihidroizokinolin (I)	66
3.2.	4-(7'-fenoksi 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril (1) ...	68
3.3.	4-kloro 5-(7' fenoksi, 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril	71
3.4.	Bileşik 1'den Sentezlenen Ftalosiyanınlar (1a-d)	74
3.5.	Bileşik 2'den Sentezlenen Ftalosiyanınlar (2a-d)	84
3.6.	Suda Çözünür Kuaterner Ftalosiyanın (Q _{1d})	94
3.7.	Suda Çözünür Kuaterner Ftalosiyanın (Q _{2d})	97
3.8.	Agregasyon Çalışmasının Bulguları	100
3.9.	Fotokimyasal Çalışmaların Bulguları	103
3.9.1.	Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d) Bulguları	103

3.9.2.	Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ}) Bulguları.....	105
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	106
5.	ÖNERİLER.....	113
6.	KAYNAKLAR.....	114
	ÖZGEÇMİŞ.....	120

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Berezin (1981) tarafından önerilen ftalosiyanın yapısı	3
Şekil 1.2. Hidrojen ve metalli ftalosiyanınların genel yapısı (McKeown, 1998)	3
Şekil 1.3. Ftalosiyanın halkasının numaralandırma sistemi (McKeown, 1998)	4
Şekil 1.4. Metalsiz ftalosiyanınların sentez yöntemleri	5
Şekil 1.5. Metalli ftalosiyanınların sentez yöntemleri	6
Şekil 1.6. Weber ve Busch (1965) sentezledikleri suda çözünür ftalosiyanın molekülü..	7
Şekil 1.7. Achar ve arkadaşlarının (1983) sentezlediği ftalosiyanın molekülü	7
Şekil 1.8. Roncucci ve arkadaşlarının (2000) sentezledikleri ftalosiyanın molekülü.....	8
Şekil 1.9. Ahmad Shaabani'nin 1998 yılında yaptığı çalışmadaki reaksiyon	9
Şekil 1.10. Cihan Kantar ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmadaki reaksiyon.....	10
Şekil 1.11. Özil ve Canpolat'ın (2013) sentezledikleri ftalosiyanın molekülü.....	10
Şekil 1.12. İmid-amin kondenzasyon tepkimesi	11
Şekil 1.13. Oluşan bazı ara ürünler	11
Şekil 1.14. Ftalonitrilden metalsiz ftalosiyanın oluşumu (Tomado vd., 1990)	12
Şekil 1.15. MPc (kırmızı) ve H ₂ Pc (mavi) UV/vis spektrumu (Leznoff, 1989).....	15
Şekil 1.16. MPc elektron geçişleri (a) H ₂ Pc elektron geçişleri (b) (Leznoff, 1989)	15
Şekil 1.17. Konsantrasyon artışı-agregasyon ilişkisi (Schuttle vd., 1993)	17
Şekil 1.18. H ₂ Pc (25°C) ve (50°C)'de UV/vis spektrumu (Nolte vd., 1995)	19
Şekil 1.19. Agregasyon tipleri	19
Şekil 1.20. H ve J tipi agregasyonlarda elektron geçişleri.....	20
Şekil 1.21. H ve J tipi agregatların UV/vis spektrumu	20
Şekil 1.22. Bir LuPc ₂ 'nin elektrokromik dönüşümleri	23
Şekil 1.23. Tip 1 ve Tip 2 fotokimyasal mekanizma	24
Şekil 1.24. Jablonski diyagramı	26
Şekil 1.25. Standart olarak kullanılan süstitüentsiz çinko Pc	27
Şekil 1.26. Singlet oksijen oluşumu.....	29
Şekil 1.27. Singlet oksijen ve DPBF'in katılma tepkimesi.....	29
Şekil 1.28. Ftalosiyanın bileşiğinin fotobozunması.....	31
Şekil 1.29. Işık varlığında uygulanan tedaviler (Bonnett, 2000)	33
Şekil 1.30. PDT'nin tarihsel görünümü.....	34
Şekil 1.31. PDT'de kullanılan bazı PS'lerin absorpsiyon spektrumları (Wilson, 2003).35	35

Şekil 1.32. Işığın dokuya nüfuz etme derinliğinin dalga boyu ile ilişkisi (Wilson, 2003)	36
Şekil 1.33. Fiberoptik tabanlı değişik ışık yayıcılar (Baumgartner vd., 2006).....	36
Şekil 1.34. Birinci nesil PS olan hematoporfirin'in yapısı (Bonnett, 1999).....	37
Şekil 1.35. Singlet oksijen oluşumu.....	41
Şekil 1.36. Moleküler oksijenin farklı enerji durumları	42
Şekil 1.37. Tip I ve tip II reaksiyonları.....	42
Şekil 1.38. Tip II prosesi (Moan ve Peng, 2003).....	43
Şekil 1.39. Fotoalgılayıcı (PS) ve oksijen molekülü arasında enerji transferi.....	44
Şekil 1.40. Fotodinamik terapide hastaya damar yoluyla verilen (1) ışığa-duyarlı ilaç belli bir süre sonra (24-36 saat) tümörlü dokuda birikir (2). Daha sonra uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan ilaç (3), sadece bulunduğu bölgedeki dokunun tahribatına neden olur	44
Şekil 1.41. Fotodinamik terapi yöntemiyle tümör tedavisi.....	45
Şekil 1.42. PDT'de olaylar dizini	47
Şekil 1.43. Ftalosiyanın molekülü. M: Metalin eklenebileceği bölge, L: Farklı aksiyal ligandların bağlanabileceği bölge, S ve X: Farklı yan grupların (yağda çözünen, suda çözünen gibi) bağlanabileceği bölgedir	48
Şekil 1.44. 1997-2004 yılları arasında mikrodalga yöntemi ile yapılan kimyasal sentezlere ilişkin yayın sayısındaki artış.....	49
Şekil 1.45. Sabit duran dalga deseni	50
Şekil 1.46. Bir tek-mod mikrodalga cihazı	51
Şekil 1.47. Bir çoklu-mod mikrodalga cihazı	51
Şekil 1.48. Reaksiyon kabında oluşturulan sıcaklıkların karşılaştırılması	53
Şekil 2.1. (I) Bileşiğinin sentezi.....	55
Şekil 2.2. (1) Numaralı bileşiğin sentezi.....	56
Şekil 2.3. (2) Numaralı bileşiğin sentezi.....	57
Şekil 2.4. (1a-d) Numaralı bileşiklerin sentezi	58
Şekil 2.5. (2a-d) Numaralı bileşiklerin sentezi	59
Şekil 2.6. Suda çözünen (Q_{1d}) bileşiğinin sentezi.....	60
Şekil 2.7. Suda çözünen (Q_{2d}) bileşiğinin sentezi.....	61
Şekil 2.8. Triton X-100 agregasyon üzerindeki etkisi	62
Şekil 2.9. Triton X-100	63
Şekil 2.10. Fotokimyasal ölçüm düzeneği.....	63
Şekil 2.11. Standart olarak kullanılan ftalosiyanın (A) ve DPBF bileşiği (B).....	64

Şekil 3.1. (I) Bileşiğinin FTIR spektrumu	66
Şekil 3.2. (I) Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	67
Şekil 3.3. (I) Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆)	67
Şekil 3.4. (I) Bileşiğinin kütle (MS) spektrumu	68
Şekil 3.5. (1) Numaralı bileşiğin FTIR spektrumu	69
Şekil 3.6. (1) Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	69
Şekil 3.7. (1) Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆)	70
Şekil 3.8. (1) Numaralı bileşiğin kütle (MS) spektrumu	70
Şekil 3.9. (2) Numaralı bileşiğin FTIR spektrumu	71
Şekil 3.10. (2) Numaralı bileşiğin kütle (MS) spektrumu	72
Şekil 3.11. (2) Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	72
Şekil 3.12. (2) Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆)	73
Şekil 3.13. Sentezlenen ftalosiyanınlerin (1a-d) bileşiklerinin genel şekli.....	74
Şekil 3.14. 1a Bileşiğinin FTIR spektrumu	75
Şekil 3.15. 1a Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	75
Şekil 3.16. 1a Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu	76
Şekil 3.17. 1b Bileşiğinin FTIR spektrumu	77
Şekil 3.18. 1b Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	77
Şekil 3.19. 1b Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu.....	78
Şekil 3.20. 1c Bileşiğinin FTIR spektrumu	79
Şekil 3.21. 1c Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	79
Şekil 3.22. 1c Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu	80
Şekil 3.23. 1d Bileşiğinin FTIR spektrumu	81
Şekil 3.24. 1d Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	81
Şekil 3.25. 1d Bileşiğinin MALDI-TOF MS spektrumu (DMSO).....	82
Şekil 3.26. 1d Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	82
Şekil 3.27. 1d Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu.....	83
Şekil 3.28. Sentezlenen ftalosiyanınlerin (2a-d) bileşiklerinin genel şekli.....	84
Şekil 3.29. 2a Bileşiğinin FTIR spektrumu	85
Şekil 3.30. 2a Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	85
Şekil 3.31. 2a Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu	86
Şekil 3.32. 2b Bileşiğinin FTIR spektrumu	87
Şekil 3.33. 2b Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	87

Şekil 3.34. 2b Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu.....	88
Şekil 3.35. 2c Bileşiğinin FTIR spektrumu	89
Şekil 3.36. 2c Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	89
Şekil 3.37. 2c Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu	90
Şekil 3.38. 2d Bileşiğinin FTIR spektrumu	91
Şekil 3.39. 2d Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)	91
Şekil 3.40. 2d Bileşiğinin MALDI-TOF MS spektrumu (DMSO).....	92
Şekil 3.41. 2d Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	92
Şekil 3.42. 2d Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu.....	93
Şekil 3.43. Suda çözünür kuaterner ftalosiyanın (Q _{1d}) bileşiği.....	94
Şekil 3.44. (Q _{1d}) Bileşiğinin su ve DMSO içerisindeki UV/Vis spektrumu	95
Şekil 3.45. (Q _{1d}) Bileşiğinin FTIR spektrumu	96
Şekil 3.46. (Q _{1d}) Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu	96
Şekil 3.47. Suda çözünür kuaterner ftalosiyanın (Q _{2d}) bileşiği.....	97
Şekil 3.48. (Q _{2d}) Bileşiğinin su ve DMSO içerisindeki UV/Vis spektrumu	98
Şekil 3.49. (Q _{2d}) Bileşiğinin FTIR spektrumu	99
Şekil 3.50. (Q _{2d}) Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu	99
Şekil 3.51. 1d Bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV/Vis spektrumları	100
Şekil 3.52. 2d Bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV/Vis spektrumları	100
Şekil 3.53. Q _{1d} Bileşiğinin farklı çözücülerde (10 ⁻⁵ M) gözlenen UV/Vis spektrumları	101
Şekil 3.54. Q _{2d} Bileşiğinin farklı çözücülerde (10 ⁻⁵ M) gözlenen UV/Vis spektrumları	102
Şekil 3.55. 1d Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi.....	103
Şekil 3.56. 2d Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi.....	103
Şekil 3.57. Q _{1d} Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi.....	104
Şekil 3.58. Q _{2d} Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi.....	104
Şekil 3.59. DPPF bileşiğinin ftalosiyanınların (1d, 2d, Q _{1d} , Q _{2d} ve Std) varlığında singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri için 417 nm'de alınan absorban grafik (DMSO)	105
Şekil 4.1. Bileşik (I)'nin önerilen reaksiyon mekanizması.....	107

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Onkolojide kabul görmüş PDT ilaçları.....	46
Tablo 1.2. Klasik ısıtma ve mikrodalga ile ısıtma sürelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 1.3. Klasik ve mikrodalga arasındaki verimlerin karşılaştırılması.....	52
Tablo 3.1. (Q _{1d}) Bileşiğinin UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{\max} değerleri ve molar absorplama katsayıları	95
Tablo 3.2. (Q _{2d}) Bileşiğinin UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{\max} değerleri molar absorplama katsayıları	98
Tablo 3.3. (Q _{1d}) Bileşiğinin farklı çözücüler içinde alınan UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{\max} değerleri ve molar absorplama katsayıları.....	101
Tablo 3.4. (Q _{2d}) Bileşiğinin farklı çözücüler içinde alınan UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{\max} değerleri ve molar absorplama katsayıları.....	102
Tablo 3.5. 1d, 2d, Q _{1d} ve Q _{2d} Bileşiklerine ait fotokimyasal ölçüm değerleri	105

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Semboller

$^1\text{O}_2$: Singlet oksijen
Φ_Δ	: Singlet oksijen kuantum verimi
Φ_d	: Fotobozunma kuantum verimi
Φ_F	: Floresans kuantum verimi
$^3\Sigma_g^-$: Oksijenin triplet temel hali

Kısaltmalar

DBN	: 1,8- Diazobisiklo(4,3,0)on-5-en
DBU	: 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en
DMF	: N,N-dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPBF	: 1,3-difenilisobenzofuran
FTIR	: Infrared spektrometrisi
H ₂ Pc	: Metalsiz ftalosiyenin
In-vitro	: Laboratuvar ortamındaki çalışmalar
In-vivo	: Canlı üzerindeki çalışmalar
MALDI-TOF-MS	: Matriksli lazer desorpsiyon iyonlaşmalı kütle spektrometresi
MD	: Mikrodalga
MPc	: Metalli ftalosiyenin
MS	: Kütle spektrometrisi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
QPc	: Kuaterner ftalosiyenin
Pc	: Ftalosiyenin
PDT	: Fotodinamik terapi
Ps	: Fotosensitizer
UV-Vis	: Ultraviyole-Görünür
TGA	: Termogravimetrik analiz
TMS	: Tetrametilsilan

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Yirminci yüzyılın başlarında rastlantı sonucu bulunan ve 1934 yılında açık yapısı aydınlatılan ftalosiyaninler, mavi ve yeşil renklerinden dolayı, yıllar boyu boyar madde olarak kullanılmıştır (Moser ve Thomas, 1963). Fakat son zamanlarda farklı alanlarda kullanılmak amaçlı bu maddelere olan ilgi giderek artmıştır.

Ftalosiyaninlerin, fotokopi makinalarındaki fotoiletken eleman, kimyasal sensörler, lazer boyaları, kükürtlü gaz atıkları kontrol etmek, doymuş hidrokarbonları düşük sıcaklıkta yükseltgemedde ve benzinin oktan sayısını artırmada katalizör olarak uygulamaları vardır. Ayrıca elektrokromik görüntü cihazlarında, bilgisayarların optik okunan, yazılan diskleri ve ilgili veri toplama sistemlerinde, sıvı kristal, renkli ekran uygulamalarında ve fotovoltavik hücre elemanları gibi birçok kullanım alanı vardır (Leznoff ve Lever, 1996). Son yıllarda ise kanser ve tıptaki diğer uygulamalarında fotodinamik eleman olarak kullanılma potansiyeli olan bir sürü ftalosiyanin sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

Fotodinamik Terapi (PDT), tümör tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde başlangıçta Hematoporfirin türevleri (HpD) ve Photofrin kullanılmasına rağmen, daha etkili fotosensitizerlerin kullanımına ihtiyaç duyulmuştur. Işık daha uzun dalga boylu bir absorpsiyon bandıyla kullanıldığı zaman, dokuya daha derin bir şekilde nüfuz eder (Bornett ve Martinez, 2001).

Yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapmaları, yüksek triplet kuantum verimleri, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle ftalosiyanin bileşikleri fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılacak hedef moleküllerdir (Okura, 2000). Bu bileşiklerin fotodinamik terapi özellikleri üzerine yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilmiş olan bir ftalosiyanin bileşiği olan Photosens®, fotodinamik terapi ile kanser tedavisi için klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Ftalosiyaninlerin, ikinci nesil fotosensitizerler olarak PDT’de kullanılmak üzere geliştirilmesi son yılların en çok araştırma yapılan ve çalışılan konularındandır.

Çalışmamızın amacı; mikrodalga yardımcı sentez metodu kullanılarak izokinolin türevi içeren suda çözünebilir ftalosiyanınleri sentezlemek ve fotosensitizer özelliklerini incelemektir. Literatür araştırması yapıldığında, çok sayıda suda çözünebilir ftalosiyanın bileşiği tespit edilmiştir (Uslan ve Sesalan, 2012). Ancak 3,4 dihidroizokinolin türevleri içeren suda çözünebilir ftalosiyanın bileşiklerine rastlanmamıştır. Bu tez, izokinolin türevleri içeren, suda çözünebilir ftalosiyanınlerin sentezi, karakterizasyonu ve fotosensitizer özelliklerinin incelendiği öncü çalışmalardan birisidir.

Ftalosiyanınlerin sentezinde ilk önce ftalosiyanın başlangıç maddesi olan ftalonitril bileşikleri sentezlenmiştir. İkinci aşamada bu bileşikler çeşitli çözücü ve metal tuzlarıyla etkileştirilerek ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiştir. Son aşamada ise kuaterner azot atomu içeren suda çözünebilir ftalosiyanınler sentezlenmiş ve çinko ftalosiyanınlerin agregasyon ve fotosensitizer özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, UV/Vis, TG/DTA ve elementel analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

1.2. Ftalosiyanınler

Ftalosiyanın kelimesi yunanca nafta (kaya yağı) ve siyanin (koyu mavi) terimlerinden türetilmiştir. Ftalosiyanınler dört tane pirol türevinin azo-metin bağlarıyla birbirine bağlanmasıyla oluşan 18- π elektron sistemine sahip makrosiklik bileşiklerdir. Renkleri, maviden sarımsı yeşile kadar değişebilen ftalosiyanınler (Pc), yapısal olarak porfirinlerle benzer olmalarına rağmen porfirinler gibi doğal olarak bulunmazlar.

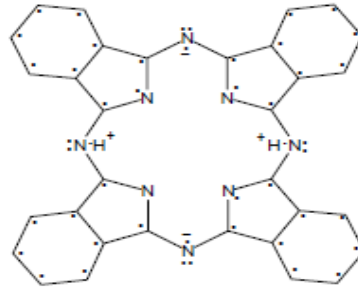
Makrosiklik bileşikler olan ftalosiyanınler kendilerine ait sentez metotları, özellikleri ve uygulama alanları ile pek çok araştırmacının dikkatlerini üzerine çekmiştir. Bunun sonucunda “ftalosiyanın kimyası” denilen bir bilim dalı oluşmuştur.

Ftalosiyanın kimyası, 1907 yılında Braun ve Tcherniac'ın asetik anhidrit ve ftalimidden o-siyanobenzamidin sentezi sırasında yan ürün olarak elde edilmesiyle başlamıştır (Braun ve Tcherniac, 1907). Ftalosiyanınlerin yapısı ise ilk defa Linstead ve arkadaşlarınca 1933 yılında aydınlatılmıştır. Linstead metallsiz ftalosiyanınin yapısını elementel analiz, kütle ve oksidatif bozunma sonuçlarını değerlendirerek aydınlatmıştır. Ayrıca Linstead yaptığı araştırmalar ile ftalosiyanınlerin dört izoiminoindolin biriminden oluşan simetrik bir makrohalka olduğunu ve kavitesine değişik metal

iyonlarını alabildiğini göstermiştir. Önerdiği bu yapının doğruluğunu ise X-ışını kırınım tekniğini kullanarak kanıtlamıştır.

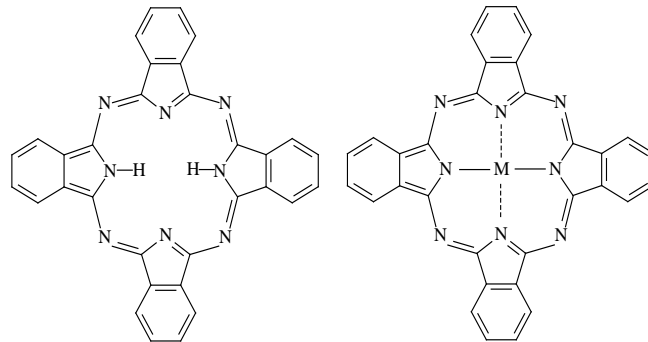
1935 yılında New York Times’da ftalosiyanınlar hakkında şunlar yazılmaktaydı. “Yüzyılın ilk mavi pigmenti keşfedildi. Pigmentin kalitesi ve üretiminin temeli bugün Imperial Chemical Industries tarafından açıklandı. Monastral Fast Blue diye adlandırılan bu bileşik yüzyılın ilk keşfedilen boyarmaddesidir.” Monastral Fast Blue bakırftalosiyanınin ticari ismidir (Cronshaw, 1942).

Ftalosiyanınin daha yeterli yapısı Berezin tarafından önerilmiştir (Berezin, 1981). Noktalar, makrohalkanın 16 π -elektronlarını ve benzen halkasının 24 π -elektronlarını göstermektedir. H_2Pc ’nin iki imino hidrojen atomunun iç iyonizasyonu ile delokalize olmuş iki elektron vardır. Bu nedenle ftalosiyanın kompleksi iyoniktir ve çoğu organik çözücülerde çözünmez.



Şekil 1.1. Berezin (1981) tarafından önerilen ftalosiyanın yapısı

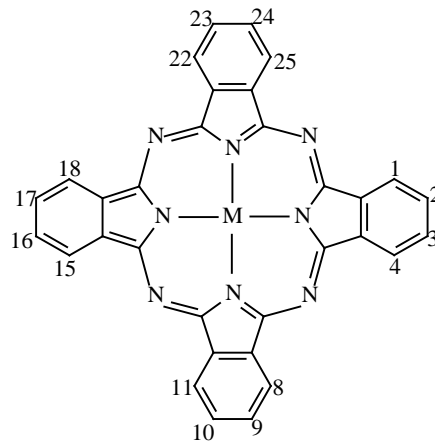
Ftalosiyanınlar düzlemsel makro moleküller olmakla beraber, konjuge π elektronlarının yapıda simetrik olarak dağılmasından dolayı aromatik özellik göstermektedir (McKeown, 1998). Merkezde iki hidrojen atomu olduğu zaman metallsiz ftalosiyanın (H_2Pc), merkezdeki hidrojenlerin yerine metal atomu geçince metalli ftalosiyanın (MPc) denilmektedir.



Şekil 1.2. Hidrojen ve metalli ftalosiyanınların genel yapısı (McKeown, 1998)

Ftalosiyenin molekülünün yapısında merkez atomun koordine kovalent bağlarla bağlı olması, ayrıca molekülün yüksek derecede aromatiklik göstermesi pek fazla rastlanılmayan kararlılığının açıklanabilmesinde önemli yer tutmuştur. Ftalosiyenler asitlere, alkalilere, neme, ısıya, ışığa ve çözücü türlerinin hepsine karşı oldukça karardır. Genellikle 500 °C üzerinde sıcaklık etkisiyle eriyerek bozunurlar (Leznoff ve Lever, 1996).

1.2.1. Ftalosiyenlerin Adlandırılması



Şekil 1.3. Ftalosiyenin halkasının numaralandırma sistemi (McKeown, 1998)

Metalsiz ftalosiyenler “serbest baz ftalosiyenler”, “dihidrojen ftalosiyenin” (H_2Pc) ya da yalnızca “ftalosiyenin” (Pc) olarak adlandırılır. Metalli ftalosiyenlerde (MPc) bulunan katyon ftalosiyeninden önce kullanılarak kısaltma yapılır “(NiPc)” gibi. Dört benzo ünitesi üzerinde makrosiklik sübsititüsyon için 16 konum bulunur. 2,3,9,10,16,17,23,24 numaralı karbon atomları çevresel “p” (periferal) konumlar ve 1,4,8,11,15,18,22,25 numaralı karbon atomları çevresel olmayan “np” (non-periferal) konumlar olarak adlandırılır (McKeown, 1998).

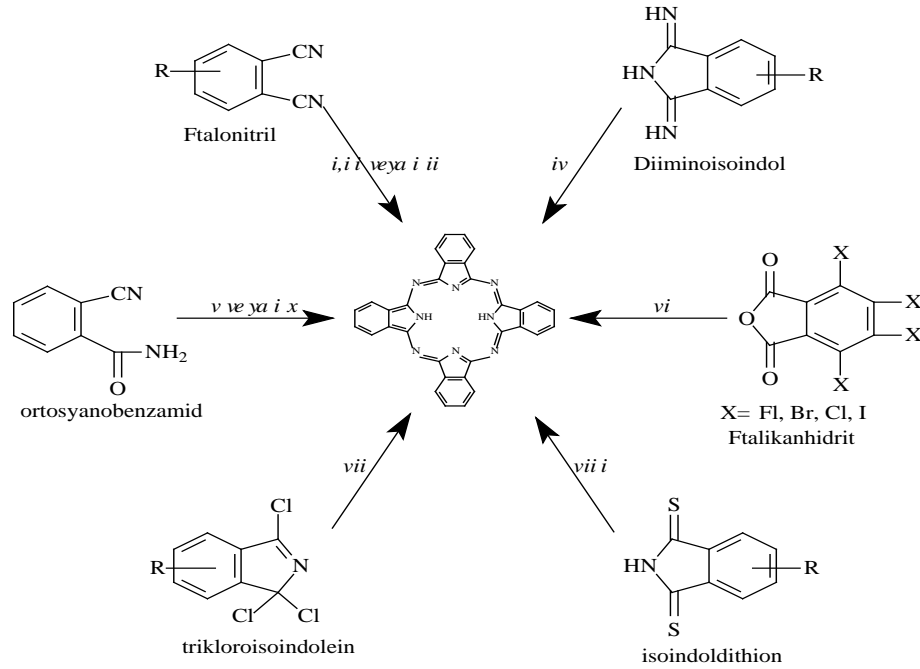
“t” kısaltması dört izomeren oluşan periferal olarak tetra-sübsititüe olmuş bir ftalosiyenini belirtir. Örneğin metalsiz tetra-terciyer-butil ftalosiyenin “ $H_2Pc-ttb$ ” olarak kısaltılır. Makro halkaya bağlanmış substitüentler kısaltılmış isimde “Pc” den sonra kullanılır. Sıvı kristal bileşik 1,4,8,11,15,18,22,25-oktaheksilftalosiyenatonikel(II) “NiPc-onp- C_6 ” olarak kısaltılır. Burada C_6 her biri altı karbon taşıyan (heksil, $-C_6H_{13}$) periferal olmayan sekiz alkil substitüentini belirtir.

Merkezdeki katyona bağlanmış herhangi bir aksel ligand “a” kısaltılmış isimde iyondan önce gösterilir (McKeown, 1998).

1.2.2. Ftalosiyaninlerin Sentez Metodları

Metalli ve metallsiz ftalosiyaninler temelde benzer şekildeki başlangıç maddeleri ile siklotetramerizasyon ve metalin template etkisi ile kolaylıkla sentezlenebilir. Metallik ve metallsiz ftalosiyaninler için genel sentez yöntemleri aşağıdaki gibidir.

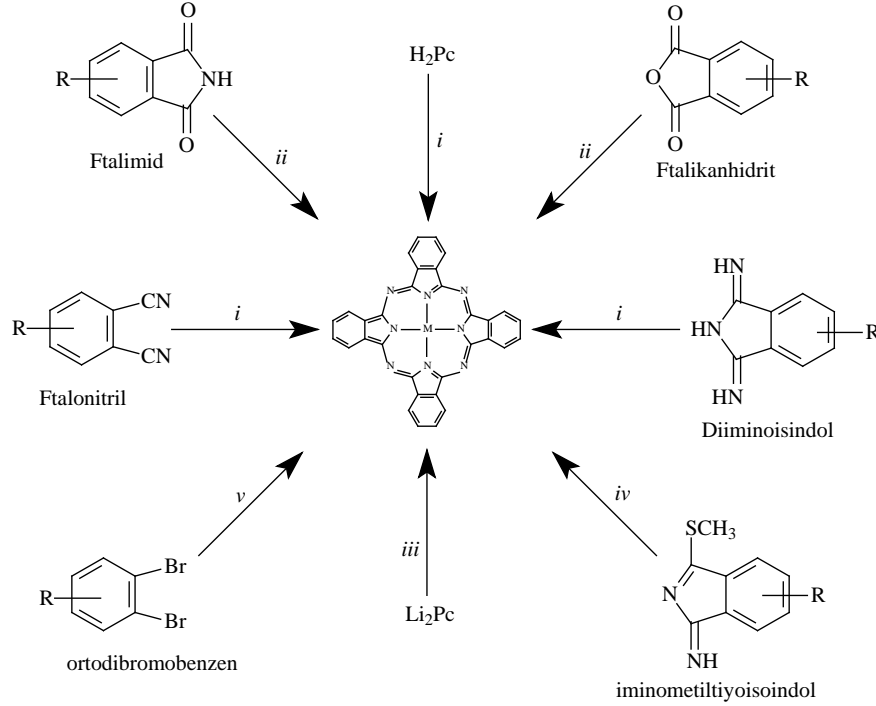
1.2.2.1. Metallsiz Ftalosiyaninlerin Sentezi



Şekil 1.4. Metallsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri

i- Li_(k) ve pentanol daha sonra sulu asidik hidroliz, *ii*-Hidrokinon beraberinde ısıtma, *iii*- 1,8- Diazobisiklo(4,3,0)on-5-en (DBN) ‘de ısıtma veya pentanolla ısıtma, *iv*- Pentanol veya DMAE içinde kaynatma, *v*- Etil alkol de kaynatma, *vi*- 1-Klornaftalin, üre, Co, 263°C veya Nitrobenzen, üre ZnCl₂ karışımında ısı, *vii*- Aynı miktarda diiminoisindol ile DMF, Hidrokinon ve TEA ısı, *viii*- Aynı miktarda diiminoisindol ile DMAE 80-90°C, *ix*- Mg, Sb, MgO ve ya MgCO₃ beraberinde 240°C de ısıtma sonra asidik hidroliz.

1.2.2.2. Metalli Ftalosiyenin Sentezi



Şekil 1.5. Metalli ftalosiyenin sentez yöntemleri

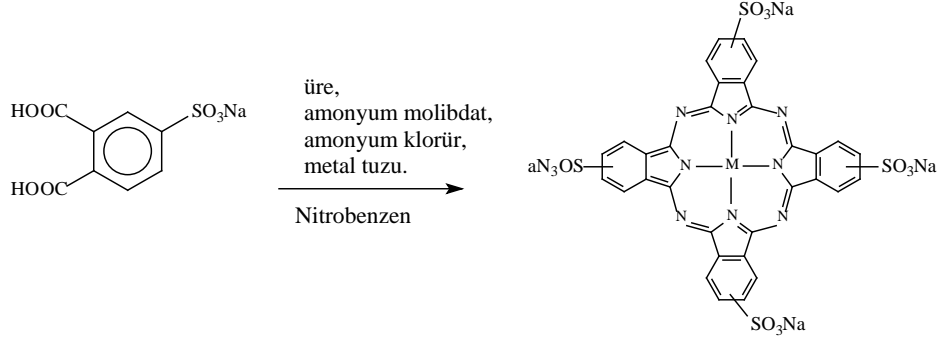
i-Çözücüler (Kinolin, Etilen glikol, DMAE), Susuz Metal tuzları, **ii-** Üre, metal tuzları, nitrobenzen veya triklorbenzen, **iii-**Metal tuzu, Etanol, **iv-** DMF, (-15,-20°C), Zn(Ac)₂, **v-** CuCN, pridin veya DMF (Sadece CuPc oluşur).

1.2.2.3. Suda Çözünebilen Ftalosiyenin Sentezi

Bir maddenin suda çözünür olması biyolojik ve tıbbi uygulamalarda kullanılabilmesi için sahip olması gereken en önemli özelliklerden birisidir. Biyolojik ve tıbbi uygulamaların çoğu sulu ortamlarda gerçekleştiği için pek çok uygulamada suda çözünür maddeler kullanılmaktadır. Suda çözünürüğün önemli olduğu alanlardan birisi de sulu ortamlardaki tepkimelerin katalizidir. Bahsedilen amaçlar için sentezlenen birçok suda çözünür ftalosiyen mevcuttur (Dumoulin vd., 2010). Literatür incelendiğinde, suda çözünür ftalosiyenler; anyonik, katyonik ve non iyonik yapıda olanlar olarak sınıflandırılmıştır.

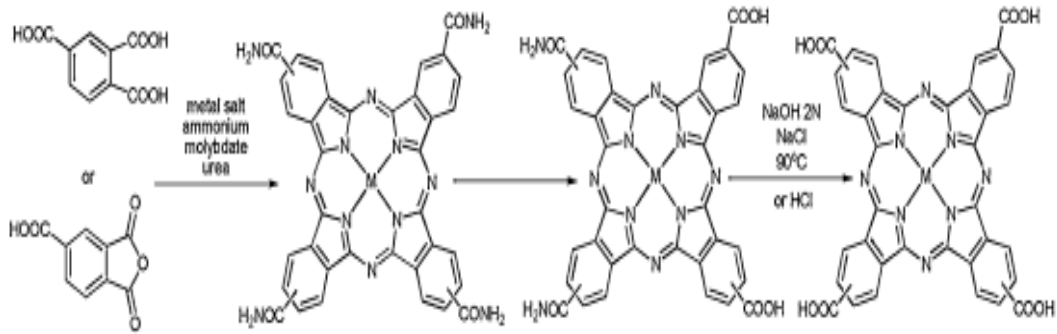
Anyonik ftalosiyenler genellikle suda çözünürlüğü sağlayan sülfonat, karboksilat ve fosfor tabanlı fonksiyonel gruplar içeren ftalosiyenlerdir. Sülfonat

içeren ftalosiyeninlerin ilk örnekleri 1950 li yıllarda Busch ve Weber'in 4-sülfo ftalik asidin, üre, amonyum molibdat, amonyum klorür ve metal tuzlarıyla beraber nitrobenzen içerisinde 180 °C de ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Weber ve Busch 1965).



Şekil 1.6. Weber ve Busch (1965) sentezledikleri suda çözünür ftalosiyenin molekülü

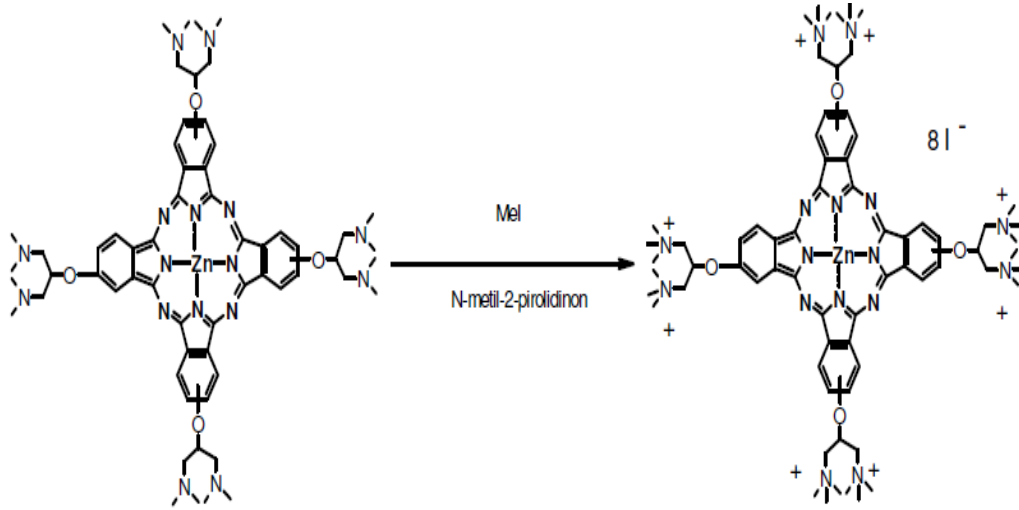
Karboksilik asit grupları içeren ftalosiyenlere örnek olarak Achar ve arkadaşları tarafından weberin yönteminden esinlenerek yaptıkları çalışma gösterilebilir (Achar vd., 1983).



Şekil 1.7. Achar ve arkadaşlarının (1983) sentezlediği ftalosiyenin molekülü

Katyonik ftalosiyenlerde ise, genellikle suda çözünürlüğü sağlayan kuartenize azot atomlarıdır. Dimetil sülfat ve metil iyodür gibi maddelerle serbest elektron çiftine sahip azot atomları kuartenize hale getirilerek ftalosiyenler iyonlaştırılır.

Roncucci ve arkadaşları tarafından, suda çözünebilir ve kuvvetli fotoalgılayıcı özellik gösteren, yeni, oktakatyonik çinko ftalosiyenin bileşiği sentezlenmiştir. Sentez için, ftalosiyenin bileşiği metil iyodür kullanılarak süstitüe grup üzerinde bulunan azot atomlarından kuaternerleştirilerek suda çözünebilirlik özelliği kazandırılmıştır (Roncucci vd., 2000).



Şekil 1.8. Roncucci ve arkadaşlarının (2000) sentezledikleri ftalosiyanın molekülü

1.2.2.4. Ftalosiyanın Mikrodalga Yardımlı Sentezi

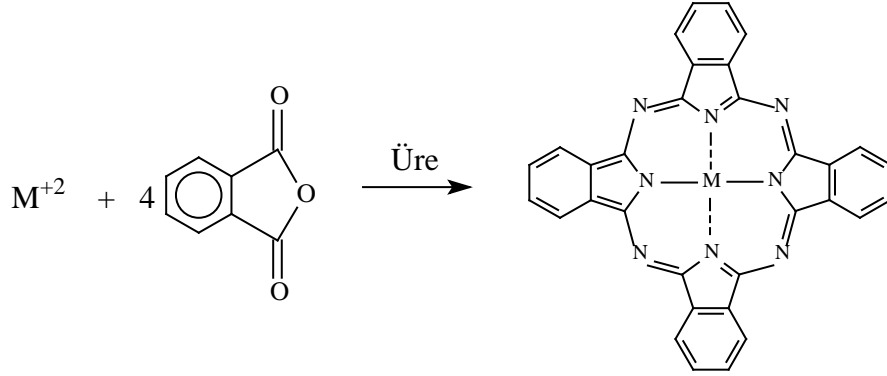
Son yıllarda ftalosiyanın bileşiklerinin bilinen klasik sentez yöntemlerinin yanı sıra yeni sentez yöntemleri geliştirmek için yapılan çalışmalar giderek hız kazanmıştır. Geliştirilen bu yeni yöntemlerle daha kolay, daha ekonomik, daha kısa sürede ve daha verimli tepkimeler geliştirmek amaçlanmaktadır. Geliştirilen bu yöntemlerin başında mikrodalga (MD) enerjisi kullanılarak yapılan tepkimeler gelmektedir. Mikrodalga enerjisi 1980'li yılların ortalarından itibaren kimyasal tepkimelerde kullanılmaya başlanmıştır. Mikrodalga enerjisi kullanılarak kimyasal tepkimeler daha kısa sürede ve verimli gerçekleştirilmektedir. Ayrıca bu tepkimeler genellikle çözücüsüz ortamda gerçekleştiğinden daha temiz şartlar altında oluşmakta ve oluşan ürünler daha kolay saflaştırılabilmektedir. Bu nedenle bu tip tepkimeler temiz kimya (Green Chemistry) sınıfına girerler.

Ftalosiyanın klasik olarak, ftalonitril, siyanobenzamid, ftalimid ve ftalik asit gibi çeşitli başlangıç maddelerinin uygun metal tuzlarının kalıp etkisi ile yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler içinde, 12–24 saat gibi uzun süreler kaynatılmasıyla elde edilmektedir. Ancak bu reaksiyonlar çok uzun zaman ve çözücü gerektirmektedir. Elde edilen ürünün verimi ve saflık derecesi de çok iyi değildir.

Bu sebeplerden dolayı, özellikle çok uzun zaman ve enerji gerektiren kimyasal reaksiyonlarda bu enerji ve zaman kaybını düşürerek verimi ve saflığı artıran bir yöntem olan mikrodalga yardımlı sentez yöntemi ftalosiyanın için kullanılmıştır ve bu alandaki çalışmalar yoğun bir ilgi görmektedir (Gedye vd., 1986; Varma, 1999).

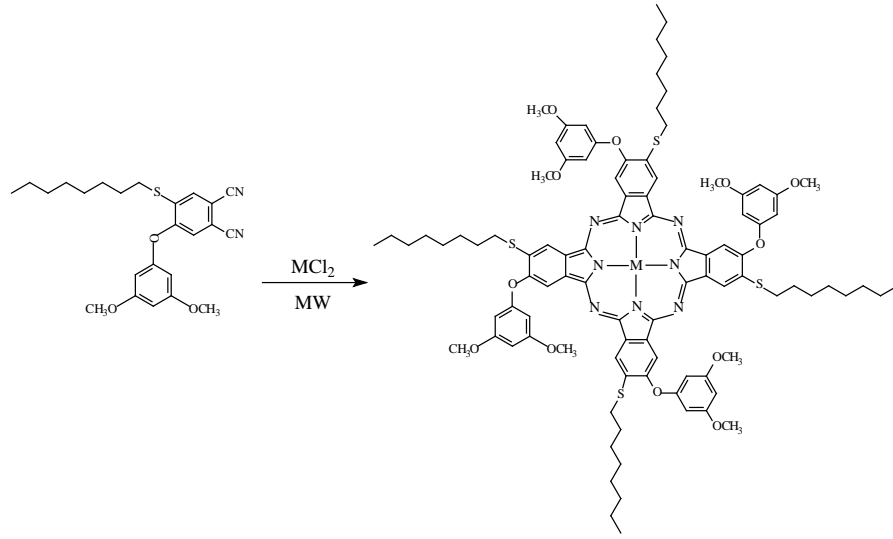
Bu alanda yapılan ilk yayınlardan biri Ahmad Shaabani'nin 1998 yılında yaptığı yayındır (Shaabani, 1998).

Bu çalışmada bakır, kobalt, nikel ve demir içeren substitüentsiz ftalosiyanınların çözücü kullanmadan (kuru ortam) mikrodalga radyasyonu yardımlı sentezi gerçekleştirilmiş ve reaksiyon zamanları büyük ölçüde düşürülmüştür. Gerçekleşen reaksiyon aşağıdaki gibidir.



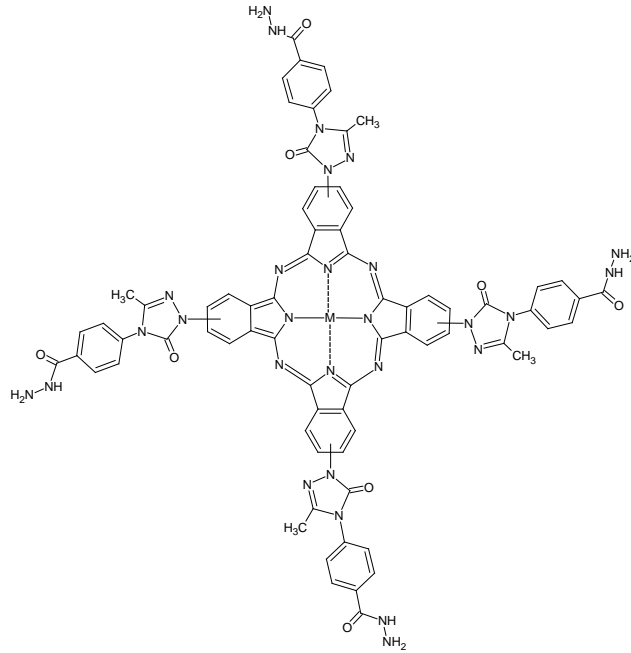
Şekil 1.9. Ahmad Shaabani'nin 1998 yılında yaptığı çalışmadaki reaksiyon

Ftalosiyanınların mikrodalga yardımlı sentezi konusunda son zamanlarda yapılan çalışmalara ülkemizden de örnekler verebiliriz. Bu çalışmaların ilkinde fenol ve tiyol gruplarını aynı anda içeren ftalonitril bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerdende farklı substitüe ftalosiyanın bileşikleri mikrodalga yardımlı sentezlenmiştir. Yapılan deneylerde reaksiyon süresi 8-10 dakika arasında ve verimler ise yaklaşık %70-80 düzeyinde gerçekleşmiştir (Kantar vd., 2008).



Şekil 1.10. Cihan kantar ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmadaki reaksiyon

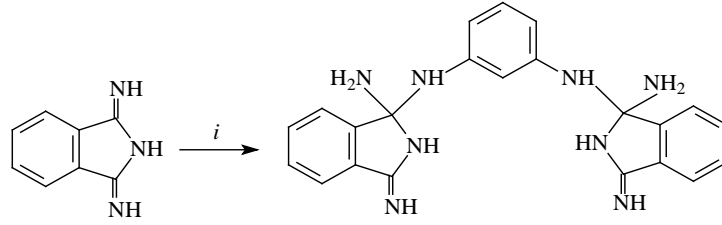
Ülkemizde yapılan diğer bir çalışma ise Musa Özil ve Mutlu Canpolat tarafından 2013 yılında yapılmıştır (Özil ve Canpolat, 2013). Bu çalışmada, triazol halkası içeren ftalosiyeninler mikrodalga yardımıyla çözücüsüz ortamlarda % 85-91 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 1.11. Özil ve Canpolat'ın (2013) sentezledikleri ftalosiyenin molekülü

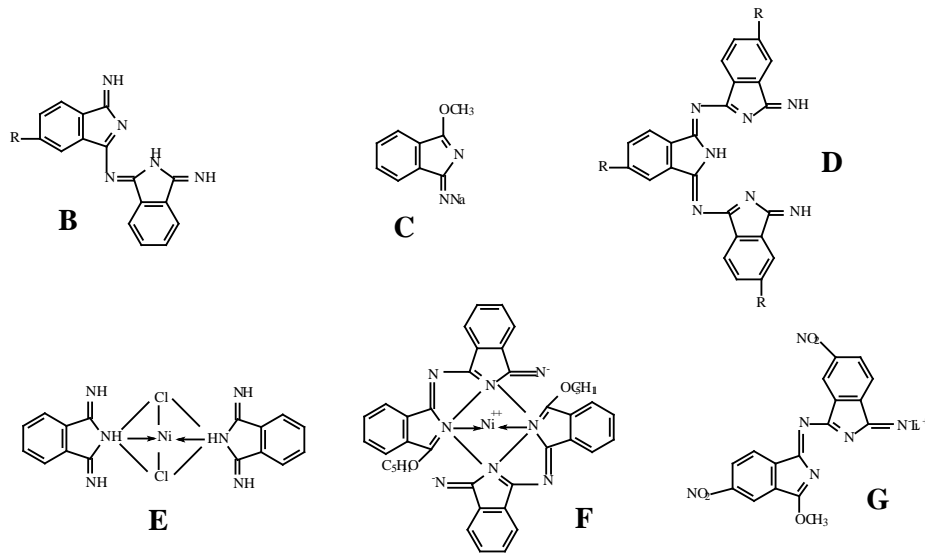
1.2.3. Ftalosiyeninlerin Oluşum Mekanizması

Ftalosiyeninlerin birçok sentez yöntemi vardır. Sentez yöntemlerinin bazılarında kararlı ara ürünler oluşabilir. Fakat sentez yollarının hiçbiri için belirgin bir tepkime mekanizması öne sürülememiştir. Şekil 1.12'deki gibi bir imid-amin kondenzasyonunda oluşan ürün bu iki bileşiğin kendi doğal yapısından kaynaklanır. Bu tepkimeye göre yeni oluşan ürün imin-amin (2:1) kondenzasyonuyla oluşturulup karakterize edilmiştir. Bu yüzden imid-imid kondenzasyonunda, belki bu şekilde olabileceği ve ftalosiyenlerinde bu yolla oluşumunun gerçekleştiği düşünülebilir (Leznoff ve Lever, 1989).



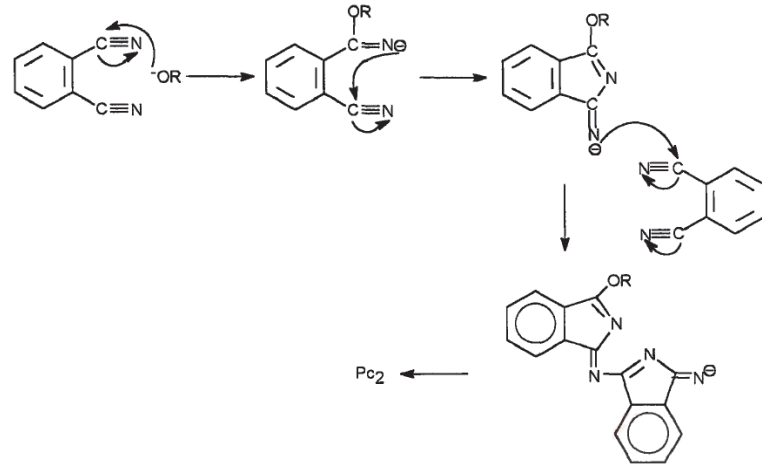
Şekil 1.12. İmid-amin kondenzasyon tepkimesi

1,3-Diiminoisoindol ve süstitüe dithioimidin karşılıklı kondenzasyonu yoluyla substitue ftalosiyenlerin sentezinde, dimerik B gibi tipik asiklik ara ürünlerin oluşumu öne sürülebilir (Şekil 1.13). Buna rağmen ara ürün olarak B ve D izole edilememiştir. Diğer bazı ara ürünler ise izole edilebilmiştir (C,E,F,G gibi) (Leznoff ve Lever, 1996).



Şekil 1.13. Oluşan bazı ara ürünler

Baumann ve Boradkin alkoksit ile metallsiz ftalosiyenin oluşumu üzerinde çalışmışlardır. Ftalonitrilin nitril grubuna nükleofilik atak yapan alkoksit anyonunun oluşturduğu, 1-alkoksi 3-iminoisindolin(II) adlı ara ürün üzerinden metallsiz ftalosiyenin elde edilmektedir. DBU ve DBN gibi kuvvetli bazlar bu mekanizmada proton alıcısı olarak davrandığı tahmin edilmektedir ve verim açısından iki kat daha etkili olduğu bulunmuştur (Tomado vd., 1990).



Şekil 1.14. Ftalonitrilden metallsiz ftalosiyenin oluşumu (Tomado vd., 1990)

1.2.4. Ftalosiyeninlerin Saflaştırılması

Ftalosiyeninler fiziksel özelliklerine bağlı olarak değişik yöntemlerle saflaştırılabilirler, bu doğrultuda ftalosiyeninlerin saflaştırılmasında kullanılan en yaygın metotlar aşağıda verilmiştir (Leznoff ve Lever, 1996)

- Derişik sülfürik asitteki çözeltilerinin su veya buz ilavesiyle çöktürülmesi yöntemiyle saflaştırma. Ancak bazı ftalosiyeninler bu yöntemle tamamen saflaştırılmazlar,
- Amino- sübstüieftalosiyeninler, konsantre HCl içinde çözelti haline getirilerek ve sulu baz çözeltileri yardımıyla yeniden çöktürmek suretiyle,
- Alümina üzerinden kolon kromatografisi sonrası çözücünün buharlaştırılması veya kristallendirme ile,
- Silikajel üzerinden kolon kromatografisinin normal, flaş veya vakum yöntemlerinden birinin uygulanmasından sonra çözücünün buharlaştırılması veya kristallendirme ile,
- Jel-permasyon yöntemiyle,

- f) Çözünürlük özellikleri az olan süstitüeftalosiyeninler çeşitli çözücülerle yıkanarak safsızlıkların çözünüp uzaklaştırılmasıyla,
- g) Çözünebilir ftalosiyeninler, çözünmeyen safsızlıklardan çeşitli çözücülerle ile ekstrakte edilmesi ve bunu takiben çözücünün uzaklaştırılması ile,
- h) Süblimasyon yöntemleri ile,
- i) İnce tabaka kromatografisi (TLC) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) teknikleri içeren diğer yöntemlerle saflaştırılabilirler.

1.2.5. Ftalosiyeninlerin Özellikleri

Ftalosiyeninlerin eldesinde aromatik o-dikarboksilli asitler yada bu asitlerin amid, imid, nitril türevleri başlangıç maddeleri olarak kullanılır. Karboksil gruplarının doymamış aromatik gruba direk bağlı olması, karboksil ve siyano gruplarını taşıyan karbon atomlarının arasında çift bağ bulunması gereklidir.

Ftalosiyenin molekülü dört izoindol ünitesinden oluşur ve oldukça gergin bir yapıdadır.

Sentezleri sırasında ortamda bulunan metal iyonu, yönlendirici (template) etkisi yaptığından metalli ftalosiyenin elde etmek için yürütülen tepkimelerde ürün verimi metalsiz ftalosiyeninlere göre daha yüksektir.

Ftalosiyeninlerin kimyasal özelliklerinde merkez atomu büyük rol oynar. Metal iyonunun çapı molekülün merkez boşluğunun çapına uygun ise molekül kararlıdır. Metalin iyon çapı 1.35 \AA olan boşluk çapından küçük yada büyük olduğunda ise metal atomları ftalosiyeninlerden kolaylıkla ayrılır.

Metalli ftalosiyeninler elektrovalent ve kovalent olmak üzere iki tiptir. Elektrovalent (Na, K metalleri gibi) ftalosiyeninler genellikle alkali ve toprak alkali metallerini bulundurur ve organik çözücülerde çözünmezler. Seyreltik anorganik asitler, sulu alkol ve su ile işleme sokma sonucu metal iyonu ayrılarak metalsiz ftalosiyenin elde edilebilir. Diğerlerinden farklı olarak lityum ftalosiyenin oda sıcaklığında alkolde çözünür ve diğer metal tuzları kullanıldığında tuzun katyonu ile Li yer değiştirir ve yeni bir ftalosiyenin oluşur.

Kovalent (Cu, Zn metalleri gibi) ftalosiyenin kompleksleri elektrovalent olanlara göre daha kararlıdır. Bazıları asal ortamda ve vakumda $400-500 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta bozunmadan süblimleşirler. Metal ile ftalosiyenin arasındaki bağın çok sağlam olması

ve bütün molekülün aromatik karakter taşıması yüzünden nitrik asit dışındaki anorganik asitlerle işleme sokulmalarıyla yapılarında herhangi bir değişiklik olmaz.

Üç yada daha yüksek değerlikli metal iyonlarıyla ftalosiyanın kompleksleri yapıldığında metalin (-2) değerliği ftalosiyanın ile karşılanırken geriye kalan bağlar ortamda bulunan uygun anyonlar tarafından doldurulur.

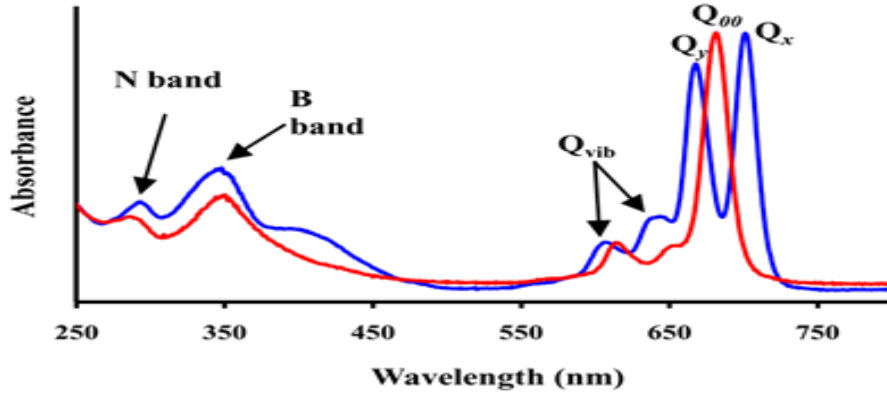
Ftalosiyanınlar genel olarak suda çözünmezler. Elektrovalent ftalosiyanınların organik çözücülerde çözünürlükleri olmamasına rağmen kovalent ftalosiyanınlar 1-kloronaftalen, kinolin gibi bazı organik çözücülerde çözünürler.

Bütün ftalosiyanınlar nitrik asit ve potasyum permanganat gibi kuvvetli oksitleyici reaktiflerle yükseltgenme ürünü olan ftalimide dönüşürler. Bakır ftalosiyanın seryum sülfatlı ortamda kolaylıkla yükseltgenir ve özellikle bakır ftalosiyanınların miktar analizlerinde kullanılır. Metalli ftalosiyanınlar oksidasyon tepkimelerinde katalizör görevi yapar. Ftalosiyanın varlığında sülfid artıklarının sülfatlara oksidasyonu tepkimeyi katalizler. Ftalosiyanınlar kolaylıkla sülfolanırlar ama nitrik asitte bozduklarından nitrolanamazlar (Leznoff ve Lever, 1996).

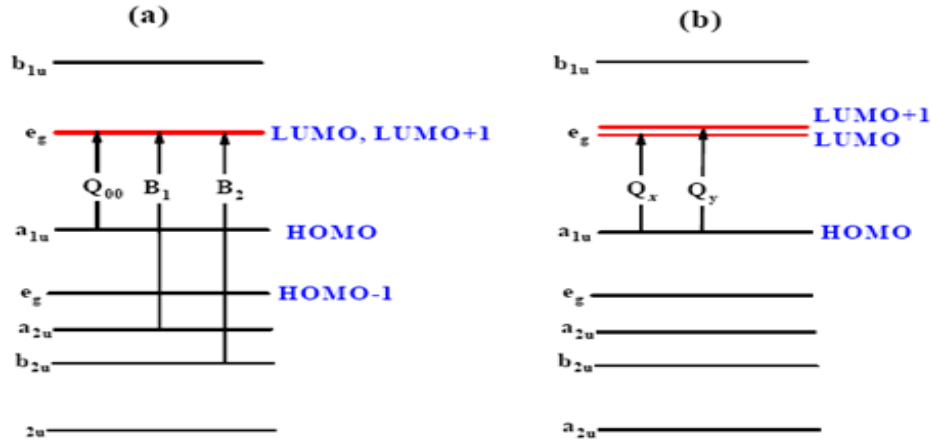
1.2.6. Ftalosiyanınların Spektral Özellikleri

Ftalosiyanınlar renkli maddeler olup görünür ve ultraviyole bölgede karakteristik absorpsiyon pikleri verirler. Ftalosiyanınların, bilinen organik çözücülerde 10^{-4} - 10^{-5} M konsantrasyonlarda yapılan UV/vis ölçümlerinde, Q bandları olarak adlandırılan şiddetli $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 600-700 nm aralığında görülmektedir. Aynı zamanda metalli ve metallsiz ftalosiyanınları ayırt etmek için de karakteristik bir bölgedir. Metallsiz ftalosiyanınlar 600-700 nm aralığında iki eşit band veririrken, metalli ftalosiyanınlar tek bir band verirler. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin şiddeti metal iyonuna göre değişir. 600 nm dolaylarındaki absorpsiyon pikleri Q bandının titreşim tonlarının sonucudur. Genellikle metalli ftalosiyanınların kloroform içinde alınan spektrumlarında 675-710 nm aralığında şiddetli bir bant, 640 nm'de bir omuz ve 610 nm'de zayıf bant gözlenir. Q bandından başka, 320-400 nm arasında da B-bandı (ya da Soret bandı) denilen absorpsiyon bandı $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanır, bileşiğin karakteristik şiddetli mavi (ya da mavimsi yeşil) renginin sonucudur. UV/vis spektrumları üzerinde çözücü konsantrasyonuna ve polaritesine bağlı olarak da farklılıklar meydana gelmektedir. Konsantrasyon yeterince düşük olduğunda ($C < 10^{-5}$ M) sadece monomer yapı olmakta ve 680-710 nm civarında görülen absorpsiyon bandının şiddeti artmaktadır. Konsantrasyon artışı agregasyonu

meydana getirdiğinden, dimer, trimer, vs. oluşumu sonucunda 600 nm civarındaki bandın şiddeti artmakta, diğeri azalmaktadır. Metanol gibi polar çözücüler kullanıldığında 680 nm civarındaki Q bandının şiddeti oldukça azalmakta 630-640 nm civarındaki omuz seklinde görülen bant, agregasyon sonucu şiddetlenmektedir (Leznoff ve Lever, 1989).



Şekil 1.15. MPc (kırmızı) ve H₂Pc (mavi) UV/vis spektrumu (Leznoff, 1989)



Şekil 1.16. MPc elektron geçişleri (a) H₂Pc elektron geçişleri (b) (Leznoff, 1989)

Ftalosiyeninler FT-IR spektrumları da detaylı olarak incelenmiştir, fakat gözlenen bandların sayısındaki fazlalık ve makrosiklik sistemin büyüklüğü tüm bandların karakterize edilmesini güçleştirir. Metalli ve metalsiz ftalosiyeninler FT-IR spektrumları çok benzerdir. Önemli bir fark ftalosiyenin iç kısmındaki –NH titreşimlerinden kaynaklanır. Metalsiz ftalosiyeninlerde 3280 cm⁻¹'de zayıf bir –NH bandı görülür (Leznoff, 1989).

Uygun çözücülerde çözünen ftalosiyanın sentezi, NMR ölçümlerinin yapılmasını mümkün kılmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında en ilginç nokta, düzlemsel yapıdaki aromatik 18 π elektron sisteminin etkisiyle, ftalosiyanın çekirdeğindeki –NH protonlarının TMS’ den daha kuvvetli alana kaymasıdır.

1.2.7. Ftalosiyanın Bileşiklerinde Agregasyon

Ftalosiyanın en çarpıcı özelliklerinden biri olan agregasyon, iki veya daha fazla ftalosiyanın halkasının moleküler arası çekim kuvvetlerinden dolayı üst üste veya yan yana istiflenmesi sonucu oluşur. Moleküllerin veya atomların bu etkileşimlerle bir araya gelerek oluşturduğu bu kümelere agregat denir.

Ftalosiyanın agregasyona uğramasına etki eden faktörler şunlardır;

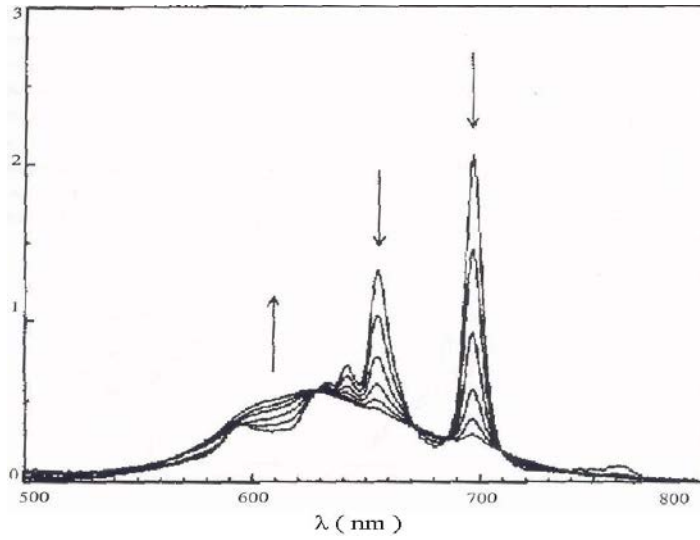
- Konsantrasyon etkisi
- Çözücü etkisi
- Faz hali (katı, sıvı, gaz)
- Merkez iyonun atom ağırlığının artması
- Sıcaklık
- Merkez iyonun aksiyal konumlarına ambidentat ligandların bağlanması

Çözelti içindeki ftalosiyanın absorpsiyon spektrumları iki ana bant içerir. 350 nm civarında B bandı ve 670 nm civarında Q bandı. Serbest baz Pc’lerde Q bandının dejenerasyonu sonucu Q bandı 655 ve 690 nm civarında iki şiddetli banda ayrılır. Bu pozisyondaki bantlara merkez metal atomunun etkisi küçüktür. Bu da geçişlerin kaynağının Pc gibi ($\pi \rightarrow \pi^*$) ligand bazlı olduğunu söyleyen teoriyi kuvvetlendirir (Gouterman, 1959). Ftalosiyanın su içerisinde dimer oluşturmaya oldukça meyillidirler ve büyük hidrofobik iskeletin sulu ortamla temas etmekten kaçınma eğiliminin bir sonucu olarak daha yüksek sıralanmış kümeler oluştururlar (Hush, 1971). Metanol, etanol, piridin ya da dimetilsülfoksit gibi çözücülerin ilave edilmesi ile ya da katyonik misel içine alarak disagregasyonun kolaylaştığı bilinmektedir (Darwent vd., 1982). Alüminyum ftalosiyanın metanol içerisindeki maksimum absorpsiyon bandı (Q bandı) 670 nm civarındadır (Reddi ve Jari, 1988). Üzerine su ilave edildiğinde ise, ikinci absorpsiyon bandı 640 nm civarında gözlenmiştir. Bu bant dimer absorpsiyonunu belirler (Henderson vd., 1984). Karsılıklı iki düzlemsel makro halkadan oluştuğuna inanılan dimerler ya yığın şeklinde ya da sarmal konformasyonda bulunabilir. Sonuç olarak dimerin Uv-Vis absorpsiyon

spektrumu monomer absorpsiyonuna bağı olarak maviye kayacaktır. Ftalosiyanın dimerlerinin absorpsiyonu kümeleşme gösteren monomerlerden daha yüksek enerjide olur ama yasaklı kırmızıya kayma hali de mevcuttur.

Hidrofilik gruplarla süstitüe olmuş ftalosiyanınler düzleme dik bir şekilde istiflenirler. Agregasyon için bu itici kuvvet hidrofobik karakterdedir ve su ile temas etmemeye meyillidir. Agregasyonun varlığı spektrokimyasal olarak absorpsiyon pikinin daha kısa dalga boyuna kayması ile gözlenir. İstiflenmiş Pc moleküllerinin disagresyonu organik çözücülerle (metanol, dimetil sülfoksit, piridin) ya da uygun konsantrasyonlarda deterjanlarla yapılabilir. Bu çözücülerde çözünmeyen ftalosiyanınler için benzen gibi çözücüler kullanılabilir (Leznoff ve Lever, 1996).

Konsantrasyon artışının agregasyona neden olduğu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis (3,7 dimetiloktoksi) ftalosiyanınin (H_2Pc) dodekan çözeltisinde farklı konsantrasyonlardaki absorpsiyon spektrumunun incelenmesi sonucu anlaşılmıştır.



Şekil 1.17. Konsantrasyon artışı-agregasyon ilişkisi (Schuttle vd., 1993)

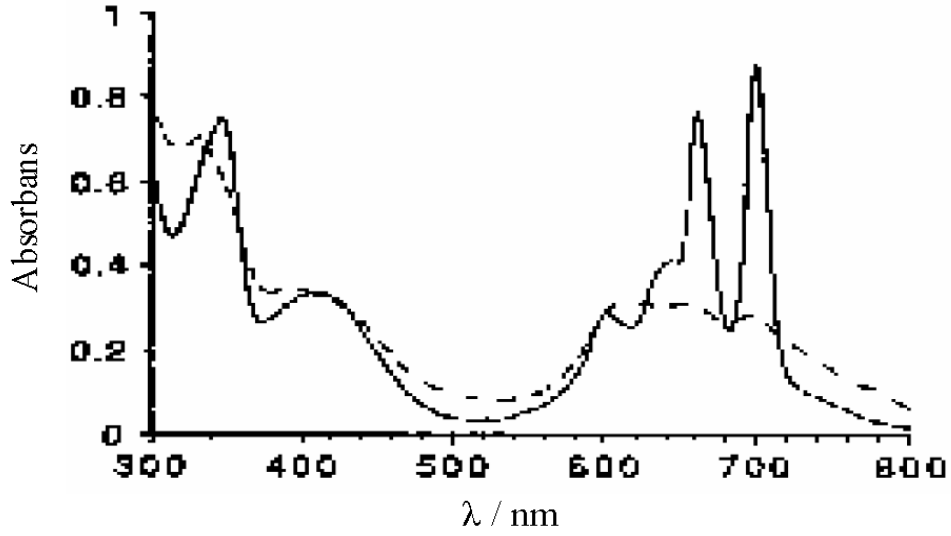
Çözücüden kaynaklanan agregasyon etkisini engellemek için dielektrik sabiti oldukça düşük olan dodekan seçilmiştir. Ftalosiyanın çözeltisinin konsantrasyonu artırıldığında 697 ve 655 nm'deki Q bandlarına ait piklerin şiddetinde azalma gözlenir. Buna karşın 620-625 nm'deki pikin şiddetinde ve yayvanlığında artış olur. Sebebi ise konsantrasyon azaldığı zaman tanecikler arasındaki perdeleme etkisinin azalmasıdır (Schuttle vd., 1993).

Kullanılan çözücünün polarlığı ya da dielektrik sabiti büyüdükçe ftalosiyanın agregasyona uğrama ihtimalleri artar. Polar çözücü kullanıldığında UV-Vis spektrumunda monomer yapılı ftalosiyanın 720 nm'deki şiddetli piklerin yoğunluğu azalır, 630 nm'deki piklerin yayvanlığı ve şiddeti artarken apolar çözücü durumunda olduğunda UV-vis spektrumunda 720 ve 670 nm'de hemen hemen aynı yükseklikte iki bant gözlenir.

Ftalosiyanın bileşiklerinin elektronik absorpsiyon spektrumu alındığında 300-400 nm arasında B bandına ait ve 600-800 nm aralığında da Q bandına ait absorpsiyon pikleri görülür. Bu piklerin şekli ve birbirine göre konumları büyük ölçüde agregasyonun derecesine bağlıdır. Konjugasyon yoksa metalsiz ftalosiyanın D_{2h} simetrisine sahiptirler. Bu da ftalosiyanın monomer halinde olduğunu gösterir. Bu durumda 670 ile 720 nm civarında iki pik gözlenir. Ayrıca bu bantların overton pikleri 610 ve 640 nm civarında daha zayıf olarak gözlenir. Konjugasyon durumunda 610 ve 640 nm civarındaki bantların pik yüksekliği artarken, 670 ve 720 nm'deki bantların pik yüksekliği azalmaktadır (Dodsworth vd., 1985).

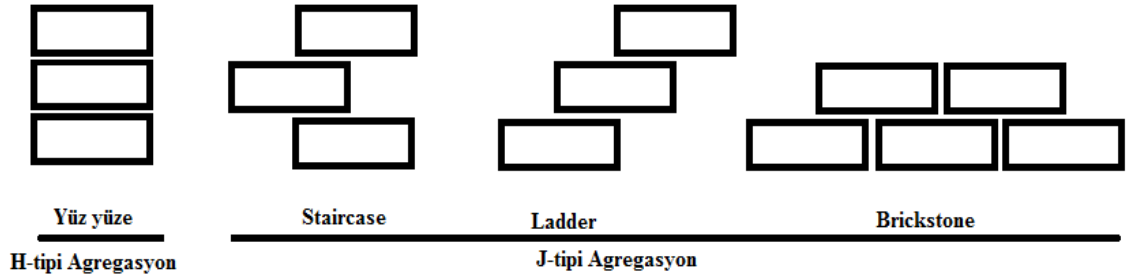
Metaloftalosiyanın genel olarak D_{4h} simetrisine sahiptirler ve dejenere olmuşlardır. Bu bileşiklerin elektronik spektrumlarında 680 nm'de şiddetli bir bant ve 640 nm civarında daha zayıf yayvan bir pik gözlenir. Bu da bize metaloftalosiyanın daha çok agregasyona eğilimli olduğunu göstermektedir (Sielcken vd., 1987).

Nolte ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise sıcaklık-agregasyon ilişkisi incelenmiştir. Metalsiz bir ftalosiyanın 25°C'deki UV-Vis spektrumunu aldıklarında yaklaşık 614 nm'de yayvan bir band gözlemlenmiştir. Bu band maddenin dimer olduğunu göstermektedir. Sıcaklık 50°C'ye çıkartıldığında UV-Vis spektrumunda yaklaşık 661 ve 700 nm'de yaklaşık aynı yükseklikte iki pik görmüşlerdir. Bu sonuç sıcaklık artırıldığında agregasyonun azaldığını ve yapının monomer forma döndüğünü göstermektedir (Nolte vd., 1995).



Şekil 1.18. H₂Pc (25°C) ve (50°C)'de UV/vis spektrumu (Nolte vd., 1995)

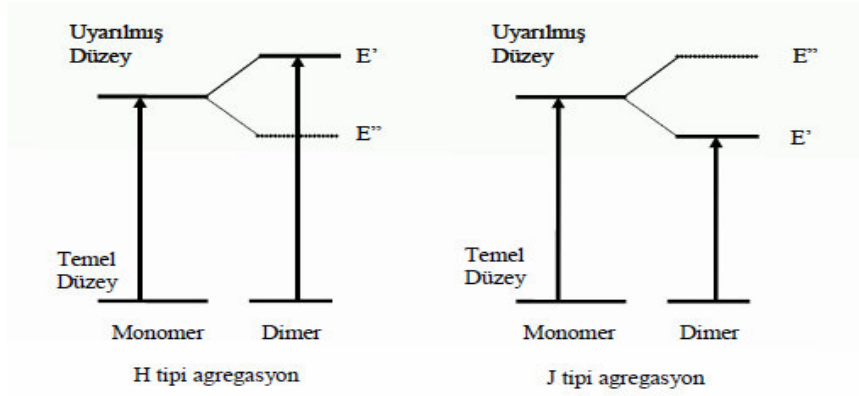
Moleküler agregatlar çözücü içerisinde monomere göre farklı absorpsiyon spektrumları verirler. Soğurma bandlarında meydana gelen bu kaymalara bakılarak agregatların nasıl düzenlendiği tahmin edilebilir. Moleküllerin yan yana dizilmesiyle oluşturduğu agregatlara **J tipi**, yüz yüze (karşılıklı) dizilmesiyle oluşturduğu agregatlara ise **H tipi** agregatlar denir.



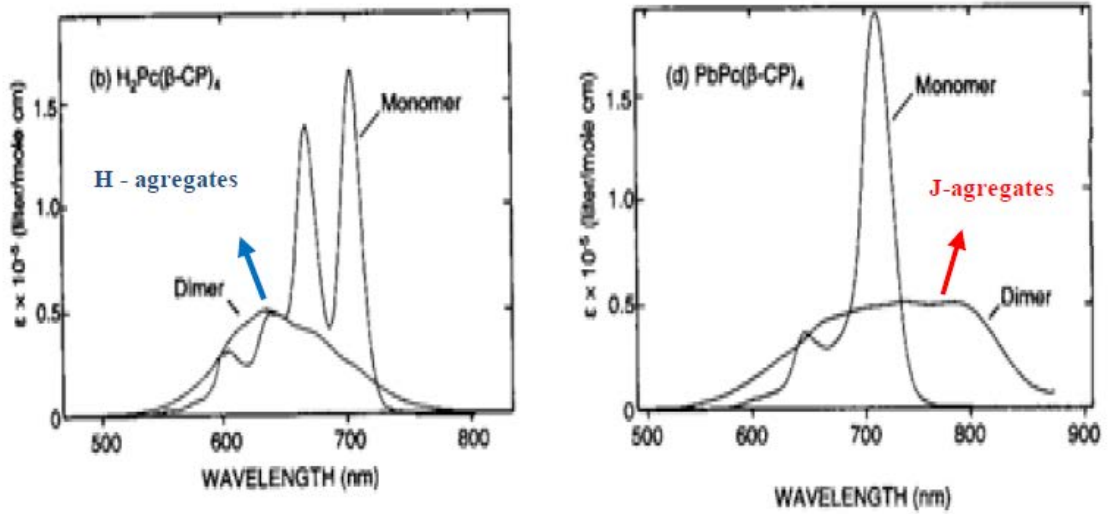
Şekil 1.19. Agregasyon tipleri

Eşleşme uyarım modeline göre birbirleriyle etkin biçimde eşleşmiş moleküller arası etkileşim sonucu uyarılmış düzey (E) dejenere olarak yarılr ve iki yeni uyarılmış düzey (E' – E'') ortaya çıkar. Agregasyon sonucu oluşan dimerik yapıların π elektron bulutlarının örtüşmesi ile LUMO orbitali yarılr. Eşleşme uyarım modeline göre H tipi agregasyonda, yarılan LUMO orbitalinden, yüksek enerjili olan (1E_u) orbitali geçiş iznil, düşük enerjili 1E_g orbitali ise geçiş yasaklıdır. Bu sebeple H tipi agregasyon görülen moleküllerde geçiş enerjisindeki artış dalga boyunda maviye kaymaya neden

olur. Düşük enerjili dejenere orbitale geçiş yasaklı olmasına rağmen azda olsa gerçekleşen elektron geçişi UV-Vis spektrumunda yayvan bir banta neden olur. Öte yandan J tipi agregasyonda H tipi agregasyonun tam tersi olarak bu defa geçiş izinli orbital düşük enerjilidir. Bu sebeple J tipi agregasyon görülen moleküllerde geçiş enerjisindeki azalma nedeniyle kırmızıya kayma gözlenir.



Şekil 1.20. H ve J tipi agregasyonlarda elektron geçişleri



Şekil 1.21. H ve J tipi agregatların UV/vis spektrumu

1.2.8. Ftalosiyenin Uygulama Alanları

Ftalosiyenin ticari anlamda kaliteli bir ürün olmaları üç faktöre dayanır. Birincisi, güzel ve parlak mavi, yeşil renklere sahip olmaları; ikincisi, olağanüstü kimyasal kararlılıklarıdır. Bakır ftalosiyenin 580 °C de süblimleşir ve derişik sülfirik asitte bozunmadan çözünür. Ayrıca bu teknik ile saflaştırma da yapılır. Üçüncü faktör ise, ışığa karşı oldukça dayanıklı olmalarıdır. Ftalosiyenin bileşiklerinin başlıca uygulama alanlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

1.2.8.1. Boya

Imperial Chemical Industries çalışanları ilk bulunuş yıllarında ftalosiyenin çok üstün pigment (boyar madde) özelliği olduğunun hemen farkına varmışlardır. Monastral Blue (Manastr Mavisi) ticari ismiyle bakır ftalosiyenin ilk kez 1935 yılında endüstriyel olarak üretilmeye başlanmıştır. Sülfirik asitten yeniden çöktürmeyle a-tipi tanecikler üretilerek bakır ftalosiyenin pigmentinin parlaklığı artırılmıştır. Bu taneciklerin daha büyük ve daha mat b-tipi taneciklere dönüşmesini önlemek üzere kararlılık sağlayıcı halojenlenmiş ftalosiyenler kullanılmıştır. Kısa süre sonra sülfolanmış ftalosiyenler olarak suda çözünür boyalar, tekstil kullanımları için kalıcı boyalar bulunmuştur (Thomas, 1990).

Mükemmel mavi ve yeşil boyar maddeler olarak ftalosiyenler tekstil dışında inkjet, dolma kalem mürekkeplerinde, plastiklerde ve metal yüzeylerinin renklendirilmesinde kullanılmaktadır. Bugün endüstrinin gittikçe artan isteklerini karşılamak üzere mavi ve yeşil boyar madde olarak yılda binlerce ton ftalosiyen üretilmektedir.

1.2.8.2. Katalizör

Özellikle redoks-aktif merkez metal iyonları bulunan ftalosiyenler birçok önemli kimyasal tepkimeyi katalizler. Birçok tepkime, tepkimeyi giren maddeler ve metalli ftalosiyenin katalizörünün çözelti fazında olduğu homojen katalitik işlemlerdir. Bununla birlikte, metalli ftalosiyenin katı fazda olduğu heterojen işlemler katalizörün geri kazanımı ve geri dönüşümünün kolaylığı nedeniyle oldukça kullanışlıdır. Üzerinde çok çalışılan katalitik sistemlerden biri maliyeti düşük yakıt hücrelerinin geliştirilmesi amacıyla oksijenin indirgenmesidir. Lever ve arkadaşları tarafından pahalı platin metal

elektrodları yerine metalli ftalosiyanın ile kaplanmış pirolitik grafitin kullanılması üzerine araştırmalar yapılmıştır (Thomas, 1990).

Ftalosiyanın bileşikleri birçok oksidasyon tepkimesini katalizler. Uygun seçilmiş metallere ftalosiyanın oluşturulduğunda oksijenin reaktifliği oldukça artar. Ham petrolün içinde bulunan ve parçalanma tepkime katalizörünü zehirleyebilen kokulu tiyollerin uzaklaştırılmasında kristal demir ya da kobalt ftalosiyanınlar heterojen yükseltgeyici katalizör olarak kullanılır. Bu işlem Merox işlemi olarak bilinir ve bu işlemin daha da iyileştirilmesinde çözünmeyen bir polimere metalli ftalosiyanın bağlanır ve silikajelden oluşan kolloid tanecikler kullanılır. Zeolit içine hapsedilmiş ftalosiyanınlar özellikle yükseltgenme tepkimeleri için çok önemlidir (Thomas, 1990).

1.2.8.3. Kromatografik Ayırma

Aromatik bileşikler ftalosiyanınlar üzerine çok iyi şekilde adsorplanırlar. Bu özellikten yararlanılarak en yaygın olarak kullanılan adsorbanlardan olan silikajelin ftalosiyanınlarla kaplanmasıyla oluşturulan sabit faz üzerinde aromatik bileşikler kromatografi yöntemiyle ayrılabilirler (Günsel, 2008).

1.2.8.4. Optik Veri Depolama

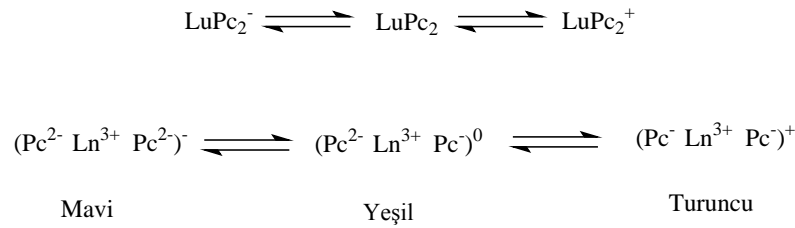
Geçen on yılda, kompakt diskler (CD) üzerine yüksek yoğunlukta optik veri depolanması bilgisayar ve müzik endüstrilerinde yeni bir kilometre taşı olmuştur. Bu alandaki araştırmalar, ucuz yarı iletken diod lazerlerinde kullanılmak üzere uygun IR absorplayan boyalar geliştirmeye odaklanmıştır (Tran, 1989). Çok iyi kimyasal kararlılıkları ve yarı iletken diod lazerleri için kanıtlanmış uygunluklarıyla ftalosiyanınlar, bir kez yazılıp çok kez okunan diskler (WORM) üzerine uzun süreli optik veri depolanmasında çok çekici malzemeler olmuşlardır. İnce film haline getirilen ftalosiyanın malzeme üzerine verilen noktasal lazer ısıtma bu malzemeyi noktasal olarak süblimleştirir. Bu şekilde ortaya çıkan delik de optik olarak fark edilerek okuma ya da yazma içi gerçekleştirilir (Moussavi vd., 1988).

1.2.8.5. Kimyasal Sensör Yapımı

Ftalosiyanınlar ve metal kompleksleri tek ya da çoklu kristal tabakalar şeklinde sensör cihazlarında kullanıldıklarında azotoksitler (NO_x) gibi gazları ve organik çözücü buharlarını algırlarlar (Zhou vd., 1996).

1.2.8.6. Elektrokromik Görüntüleme

Elektrokromizm bir elektrik alanı uygulandığında malzemenin renginin değiştiği çift yönlü işlemler için kullanılan bir terimdir. Ftalosiyanın türevlerinin redoks özellikleri oldukça ilginçtir. Elektrokromik bileşikler olarak adlandırılan bu tip maddeler görüntü panolarında ve akıllı malzeme yapımında kullanılırlar. En iyi bilinen elektrokromik ftalosiyaninler nadir toprak metallerinin (Lantanitler) bisftalosiyanin bileşikleridir. Bu komplekslerin direkt sentezleriyle genel formülü LnPc_2 olan nötral yeşil bir ürün ve genel formülü LnHPc_2 olan mavi bir ürün elde edilebilir. Bu nötral ürün LnPc_2 'nin elektrokimyasal çalışmalarında gözlenen ve indirgenme ürünü olan $[\text{Pc}^{2-}\text{Ln}^{3+}\text{Pc}^{2-}]$ anyonudur. Dianyon şeklindeki yapısı lantanit bisftalosiyanine spektral, elektrokromik, elektrokimyasal, manyetik ve yapısal birçok özellik kazandırır. Bu özellikler molekülün sandviç yapısından ve her iki ftalosiyanin halkasındaki p-elektron sistemleri arasındaki düzlemler arası etkileşimden ileri gelir. Bir LnPc_2 molekülünün elektrokromik dönüşümleri şu şekilde gösterilebilir (Moussavi, 1988).



Şekil 1.22. Bir LuPc_2 'nin elektrokromik dönüşümleri

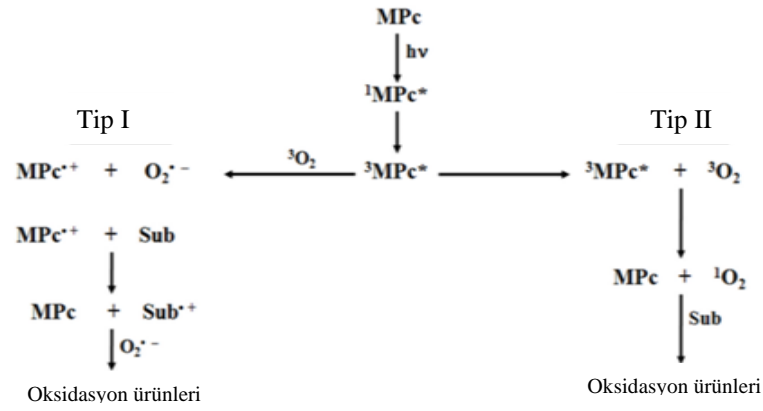
1.2.8.7. Nükleer Kimya Uygulamaları

Ftalosiyanın malzemelerinin iyonlaşma radyasyonuna karşı mükemmel kararlılığından dolayı nükleer kimyada çok sayıda kullanım alanına sahiptirler, MPc'lerin nötronlarla yayılması zenginleşmiş radyonüklidlerini üretirler (örneğin: ^{64}Cu , ^{60}Co , ^{90}Mo). Elde edilen radyonükleotidler artık Pc ile şelat oluşturmaz ve filtrasyonla reaksiyona girmemiş MPc ayrılır. Zenginleştirilmiş radyonükleotidler sulu ortamdadır. Bu 'Szilard Prosesi' olarak bilinir (Hanack vd., 1995).

Bu prosesi kullanarak çok sayıda farklı nüklidler üretmek mümkündür, fakat bu tekniğin daha başarılı olması için MPc'nin sülfirik asit içinde metal iyonunu kaybetmemesi gerekir. Çeşitli asidik ortamlar, ZnPc gibi asit etiketli MPc'lerden radyoizotopların hazırlanması için incelenmişlerdir (Kobayashi ve Lever, 1987).

1.2.8.8. PDT ile Kanserin Tedavisi

Moleküler oksijenin veya oksijenli organik molekülün direk ışıkla uyarımında singlet oksijen oluşur fakat düşük verimli olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Uyarmanın dolaylı bir yolu da ışığa duyarlı (fotosensitizer) tepkimesidir. Işığa duyarlı oksijen tepkimeleri, söndürmenin doğasına bağlı olarak Tip 1 ve Tip 2 diye ayrılır. Uyarılmış sensitizerin moleküler oksijen ile söndürülmesi (Tip 2 tepkimeleri) ya enerji transferi yoluyla singlet oksijen (1O_2) oluşumu ile ya da elektron transferi yoluyla anyonik süperoksit radikali (O_2^-) oluşumu (Tip 1 tepkimeleri) ile ilerler.



Şekil 1.23. Tip 1 ve Tip 2 fotokimyasal mekanizma

1.2.8.9. Gelecekteki Alanlar

Son zamanlarda ftalosiyenin makrohalkasına redoks aktif bölümler bağlanması üzerine çalışmalar başlamıştır. Bunlara örnek olarak ferrosen, sterik olarak engellenmiş fenoller, tetratyafulvalen verilebilir (Blower vd., 1996). Yüksek iletkenlikte molekül içi yük aktarımı sağlamak için hem elektron verici, hem de elektron çekici kovalent olarak bağlı bir sistem oldukça ilginçtir.

Detaylı ve karmaşık molekül modelleme programları arttıkça istenilen yapıda ftalosiyenin türevlerini tasarlama imkânı da artacaktır. Tek kristal düzenli hatasız ftalosiyenin filmlerin yapılmasında yeni tekniklerin araştırılması sürecektir. Bu malzemeler özellikle anizotropik iletkenlik ve fotoiletkenlik çalışmalarında yararlı olacaktır.

Ftalosiyenin ile anorganik ya da yarı iletken molekülden oluşmuş kompozit malzemelerin özellikleri ve yapımının anlaşılması fotovoltaj cihazların tasarımı için çok önemlidir. Değişken çok tabakalı yapılar gelecek için çok ilgi çekicidir. Moleküler

yarı iletken olarak C₆₀ gibi, son zamanlarda bulunmuş, elektron çekici fullerenleri bulduran kompozitler üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır (Li vd., 1994).

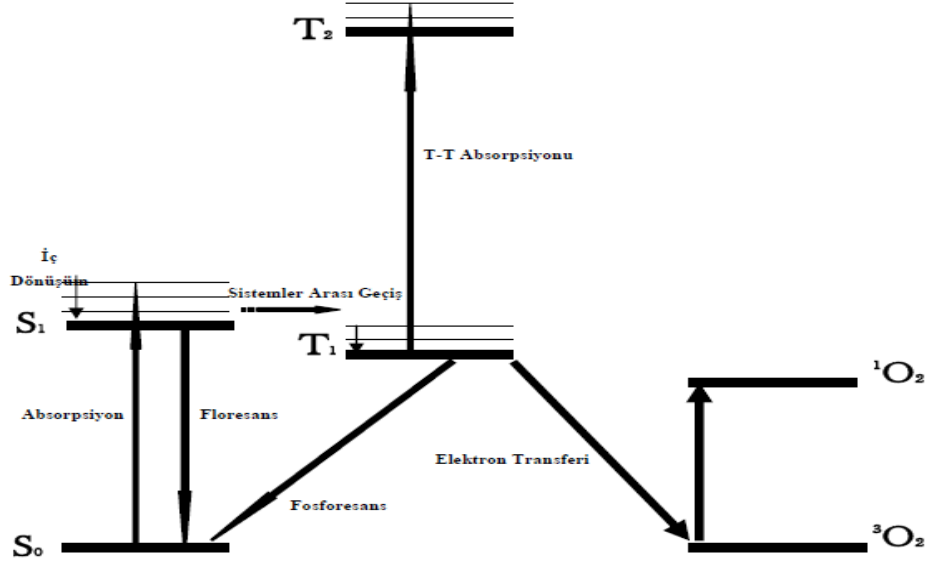
Bundan başka, ftalosiyanın malzemelerle nano-skala boyutlarında metal ya da yarı iletken parçacıkların birleşimi ilginç elektronik etkiler verir. Çok yakın geçmişte elektronik parçalar büyük bir hızla küçülmüştür. Aynı hız sürerse yakın zamanda bilgisayar işlem parçaları bir ftalosiyanın molekülü olacaktır.

1.3. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

Fotokimya, ışığın madde (atom ve bileşiklerle) ile etkileşimini inceleyen bilim dalıdır. Işığın madde ile etkileşimi sırasında ortaya çıkan fiziksel süreçler ise fotofizik olarak tanımlanır. Aktivasyon enerjisinin ısıtılan sistemdeki moleküller arası çarpışmalardan sağlandığı kimyasal olaylara termal tepkime, ışık absorpsiyonundan sağlanana ise fotokimyasal tepkime denir. Bir molekülün ışık soğurma yeteneği onun yapısındaki atomik çekirdek etrafında elektronların yerleşimine bağlıdır. Böylece molekül tarafından bir foton soğurulduğunda bir elektron daha yüksek enerji seviyeli bir orbitale kaldırılır. Bir foton soğurmuş molekül uyarılmış durumdadır ve kararlı değildir.

Moleküllerin ışıkla etkileşimleri sonucunda uyarılmaları ve bu uyarılmanın hangi yolla sonlandığı en açık şekilde Jablonski diyagramı kullanılarak açıklanabilir.

Jablonski diyagramı, bir molekülün elektronik enerji seviyelerinin bağlı konumlarının basitleştirilmiş bir şeklidir. Temel enerji seviyesindeki (S₀) bir molekül ışığı absorbladığında uyarılmış singlet hale (S₁) geçer. Uyarılan molekül etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır ve enerjisini ışın yaymadan verirken, titreşim seviyelerini basamak basamak inerek elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyelerine düşer. Fakat çevredeki moleküller, molekülü temel enerji seviyesine getirmek için gerekli daha büyük enerjiyi sağlayamayabilirler. Bu nedenle elektronik uyarılmış molekül kendiliğinden ışın yaymak için yeterli ömür kazanır ve kalan fazla enerjiyi ışın olarak yayar. Bu olaya floresans denir.



Şekil 1.24. Jablonski diyagramı

Singlet (S₁) ve triplet (T₁) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S₁ iken T₁'e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrar ve triplet hale geçer. Uyarılmış triplet hale geçen molekül fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında ya titreşim enerjisine dönüştürerek T₂ seviyesine çıkar ya da ışıma ile kaybederek temel hale döner. Bu olaya da fosforesans denir. Üçüncü bir yol ise üzerindeki enerjiyi ³O₂ molekülüne vererek ¹O₂ (singlet oksijen) oluşturur.

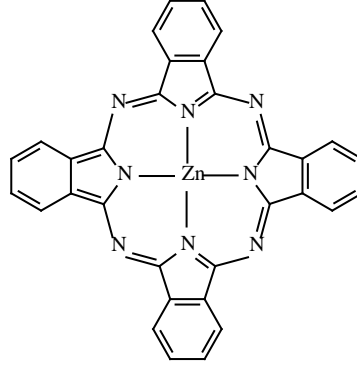
1.3.1. Fotofiziksel Özellikler

1.3.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (Φ_F , τ_F)

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

Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için yayımlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanan kuantum verimi genellikle 1'den küçüktür.

Floresans kuantum verimlerinin ölçümlerinde çinko ftalosiyanin (ZnPc) standart olarak alınır.



Şekil 1.25. Standart olarak kullanılan süstitüentsiz çinko Pc

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot \eta^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot \eta_{\text{Std}}^2} \quad (1.1)$$

Bu formülde;

Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

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

F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

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

A : Numunenin absorbansı.

A_{Std} : Standart bileşiğin absorbansı.

η : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi

η_{Std} : Standart bileşiğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi

Uyarılmış bir molekülün ömrü (lifetime, τ) başlangıç konsantrasyonunun 1/e değerine düşmesi için gereken zamandır.

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (1.2)$$

Bu formülde;

Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri (lifetime)

τ_0 : Numunenin doğal radiatif ömürleri (Natural radiative lifetime)

1.3.2. Fotokimyasal Özellikler

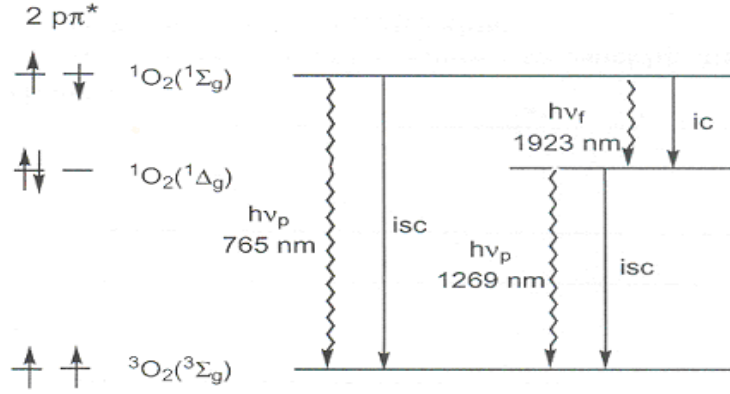
1.3.2.1. Singlet Oksijen (1O_2)

O_2 molekülü UV, görünür bölge ve IR'de bir seri absorpsiyon bantları gösterir. Moleküler O_2 'nin veya oksijenli organik molekülün direk ışıkla uyarımında singlet O_2 oluşur fakat düşük verimli olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Uyarmanın dolaylı bir yolu da ışığa duyarlı bir madde (*fotosensitizer*) ile yapılan reaksiyondur (Step, 2003).

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Bu özelliklerinden dolayı son zamanlarda singlet oksijen, hava ve su kirlenmesine neden olan kimyasal maddelerin fotobozunmasında (Wöhrle vd., 1993) ve PDT uygulamalarında geniş kullanıl alanı bulmuştur (Brown ve Truscott, 1993).

1.3.2.2. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

Bazı organik çözücülerde triplet haldeki sensitizerin oksijen tarafından söndürülmesi, enerji transferinin ilk basamağında direk olarak 1O_2 ($^1\Sigma_g$) ve 1O_2 ($^1\Delta_g$) oluşturur. Ayrıca bilinen sistemler için singlet oksijen kuantum verimi 1,7- 0,4 arasındadır.



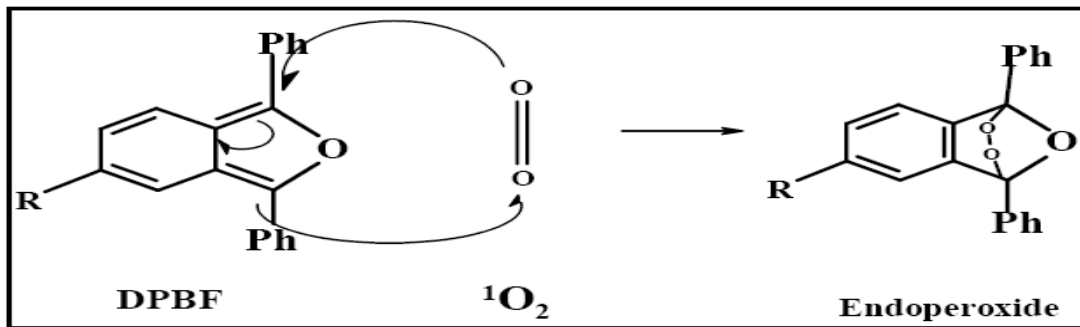
Şekil 1.26. Singlet oksijen oluşumu

Singlet oksijen iki yolla tüketilebilir:

- Oksijenin bir söndürücü tarafından fiziksel söndürülmesi
- Bir molekülün singlet oksijen tarafından yükseltgenmesi (kimyasal reaksiyon)

Singlet oksijen söndürücüsü olarak en sık kullanılan söndürücü 1,3-difenil isobenzofuran (DPBF)'dir. DPBF dışında kullanılan singlet oksijen söndürücüler arasında tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat (ADMA), tiyol, keroten, askorbat ve histidin bileşikleri yer almaktadır. Kullanılan söndürücüler molekülün yapısına, kullanılan çözücüye göre değişiklik gösterir. Örneğin DPBF suda çözünmediği için, suda çözünen fotosensitizerlerin singlet oksijen ölçümlerinde suda çözünür bir söndürücü olan ADMA kullanılır.

DPBF molekülünün singlet oksijen ile etkileşimi Şekil 1.27'de görülmektedir. Ortamda bulunan singlet oksijen DPBF molekülü ile etkileşerek bir endoperoksit türevi oluşturur. Oluşan endoperoksit türevinin ışık ile söndürülmesi sırasında meydana gelen değişim spektroskopik yöntemlerle kolayca izlenebilir.



Şekil 1.27. Singlet oksijen ve DPBF'in katılma tepkimesi

Singlet oksijen kuantum verimi bilinen bir referans madde ile söndürücünün spektral performansını karşılaştırılarak hesaplanabilir. Bunu için referans ve söndürücü için belirli derişim aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranı kullanılır. Örneğin çinko ftalosiyaninin (ZnPc) DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi DMSO (Φ_{Δ}) = 0.67'dir (Ogunsipe vd., 2003; Zhao vd., 2005). Şekil 1.25'deki ZnPc referans alınıp aşağıdaki formül kullanılarak istenilen bileşğin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanabilir.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \cdot I_{abs}^{Std}}{R^{Std} \cdot I_{abs}} \quad (1.3)$$

Bu formülde;

Φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi

Φ_{Δ}^{std} : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi (Std = süstitüe olmamış ZnPc)

R : DPBF bileşğinin numune varlığında absorbands değışimi

R_{std} : DPBF bileşğinin standart varlığında absorbands değışimi

I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı

I_{abs}^{std} : Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı

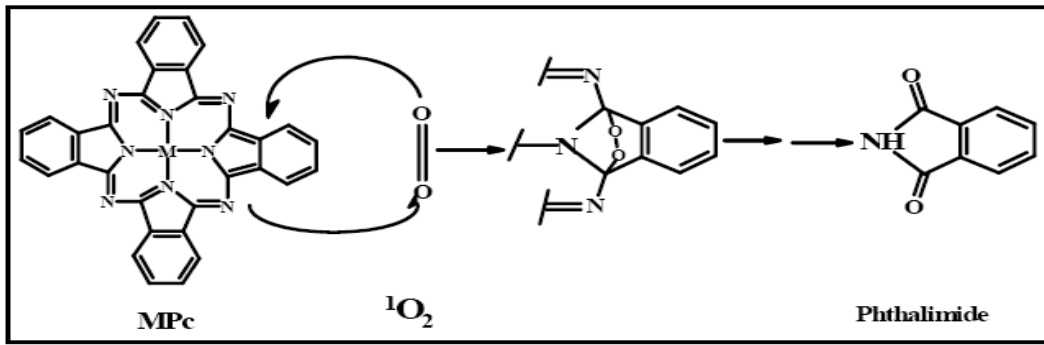
1.3.2.3. Fotobozunma

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

Fotobozunma da fotokimyasal bir olaydır. Absorblanan ışık yani enerji, moleküller arasına yerleşerek depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi ayrılma reaksiyonlarına neden olur. Bununla birlikte, karboniller, karboksiller,

peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi kromoforik gruplar da oluşur. Kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına yeteri derecede bağlanan özel gruplardır.

Ftalosiyanimlerin fotobozunmaları sırasında singlet oksijen ftalosiyanim halkasına katılarak depolimerizasyona uğrar ve ayrılma reaksiyonları gerçekleşir. Ftalosiyanimlerde meydana gelen bu ayrılma reaksiyonu bir Diels-Alder tepkimesidir. Reaksiyonun mekanizmasına bakılacak olursa (Şekil 1.28) Pc halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davranır.



Şekil 1.28. Ftalosiyanim bileşiğinin fotobozunması

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

Çözücünün etkisini inceleyecek olursak, kloroform ve diklormetan benzeri çözücülerde fotobozunma reaksiyonunun hızı oldukça yüksektir. Bunun nedeni fotobozunma sırasında oluşan C-Cl radikallerinin bozunma hızını artırmasıdır.

1.3.2.4. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)

Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), bir kuantum enerji biriminin (bir kuantumun enerjisi $h\nu$ çarpımına eşittir) depolimerizasyona uğrattığı molekül sayısıdır. Başka bir deyişle molekülün ışığa karşı gösterdiği dayanıklıktır.

Fotobozunma kuantum verimi, maddenin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimin incelenmesiyle hesaplanabilir. Ftalosiyaninlerde fotobozunma, Q bandlarında meydana gelen azalma ile gözlenir ve belirli zaman aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri kullanılarak kuantum verimleri hesaplanır.

Fotobozunma kuantum verimi aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (1.4)$$

Bu formülde;

Φ_d : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.

C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu

V : Kullanılan hacim.

N_A : Avagadro sabiti.

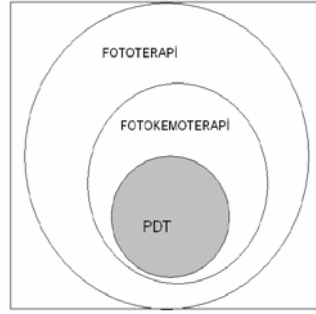
t : Işınlama zamanı.

S : Işınlama için kullanılan UV küvetinin alanı

I_{abs} : Kullanılan ışığın gücü

1.4. Fotodinamik Terapi (PDT)

Görünür bölge, ultraviyole (UV) veya yakın infrared (IR) bölgesindeki ışığın tedavi amaçlı kullanıldığı tüm uygulamalar *fototerapi* olarak adlandırılmaktadır. Yine bu bölgelerdeki ışığın ışığa duyarlı bir kemoterapotik ajan ile birlikte kullanıldığı uygulamalar *fotokemoterapi* adını alır. PDT ise fotokemoterapinin bir alt dalı olarak bilinmektedir (Bonnett, 2000).

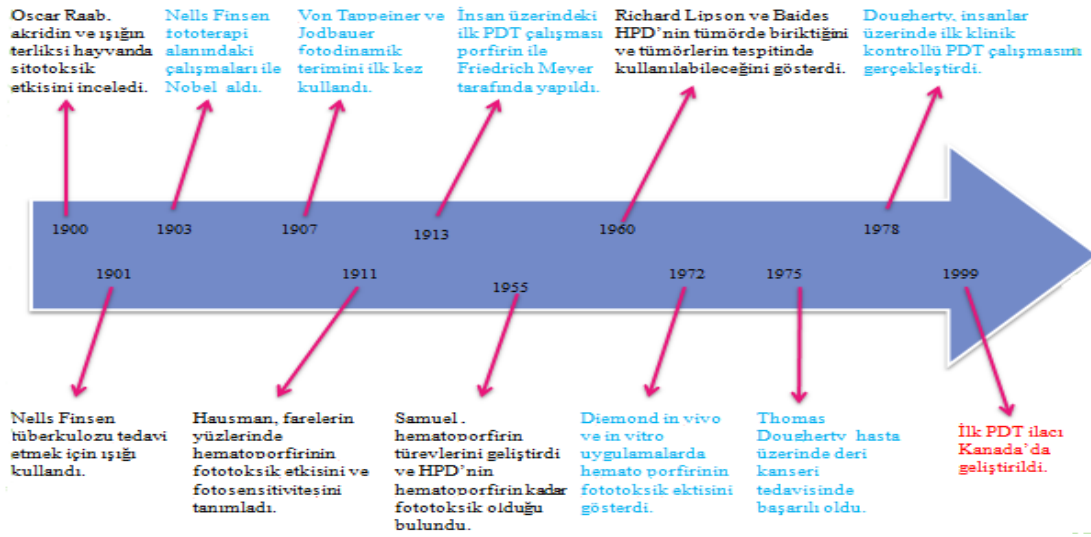


Şekil 1.29. Işık varlığında uygulanan tedaviler (Bonnett, 2000)

Onkolojide başlıca amaç, normal dokulara herhangi bir zarar vermeden hastalıklı dokuları seçmek ve yok etmektir. Kanserli tümörler günümüzde radyoterapi (radyasyon terapisi), kemoterapi ve cerrahi müdahale gibi yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu yöntemler önemli olduğu gibi olumsuz yönde bazı yan etkilere de sahiptir. Radyoterapi, tümörün yüksek şiddetteki X ışınları ile ışınlanmasını ve radyoaktif ilaçların vücuda enjekte edilmesini içermektedir. Fakat bu radyasyon türleri hem sağlıklı dokuyu öldürür hem de normal DNA ya zarar verir. Kemoterapide, sağlıklı hücrelerden ziyade kanserli hücrelere zarar veren daha etkili ilaçlar vücuda enjekte edilir. Kemoterapinin etkisi dozajın arttırılmasına bağlıdır ki, tümörlü hücreler tamamen ölsün ve hasta hayatta kalabilsin. Cerrahi müdahale ise maliyetlidir, uzun nekahet dönemleri gerektirir ve başarı oranları değişiktir.

Fotodinamik terapi (PDT) kanser tedavisi için alternatif bir yöntemdir. Seçici olarak, tümörlü dokuyu yok eden ve fotosensitizer olarak adlandırılan bir ilaç ile lazer ışığının kombinasyonunu kullanır. İdeal bir fotosensitizer, tümör dokusunun etrafına yerleşir ve normal dokulara karşı toksik değildir. Işıkla aktive edildiği zaman hem tümöre hem de tümör içeren dokulara yoğun bir şekilde nüfuz eder ve sitotoksik ajan üretiminde fotokimyasal olarak etkindir. Ne ışık ne de fotosensitizer tek başına bir

sitotoksik tür oluşturmayacağından dolayı, hem hastalıklı hem de normal doku birlikte aynı ışık dozuna maruz kalabilir (Philips, 1997). PDT nin en önemli faydaları; tedavi sonrasında, tedaviden etkilenmiş olan bölgeler normal dokuların yenilenmesiyle iyileşebilir. Eğer gerekli olursa geleneksel kanser terapileriyle birleştirilerek de kullanılabilir. Pratikte doğru tümör seçiciliği ve nekrozis'i başarabilmek çok zordur. Sitotoksikite ve tümörün yerini belirleme ile birleştirilmiş biyolojik ve fiziksel mekanizmaların bilgisini gerektirir (Bown, 1990). Son yıllarda PDT ile ilgili araştırmalarda büyük oranda artış görülmektedir.



Şekil 1.30. PDT'nin tarihsel görünümü

PDT, toksik olmayan üç ajanın kombine etkisine dayanır: Işık, fotosensitizer (PS) ve oksijen.

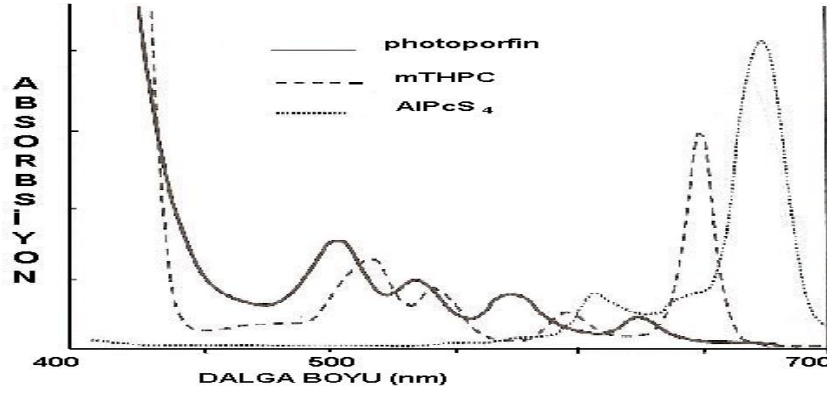
1.4.1. Fotodinamik Terapide Işık

PDT'de kırmızı ya da kızılötesi denen, gözle görünmeyen, uzun dalga boyundaki ışık kullanılır. Fotobiyolojik reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ışığın PS tarafından absorbe edilmesi, başka bir deyiş ile kullanılan ışığın dalga boyunun PS'ın absorpsiyon spektrumu ile uygunluk göstermesi gereklidir (Nowis vd., 2005).

1.4.1.1. Dalga Boyu

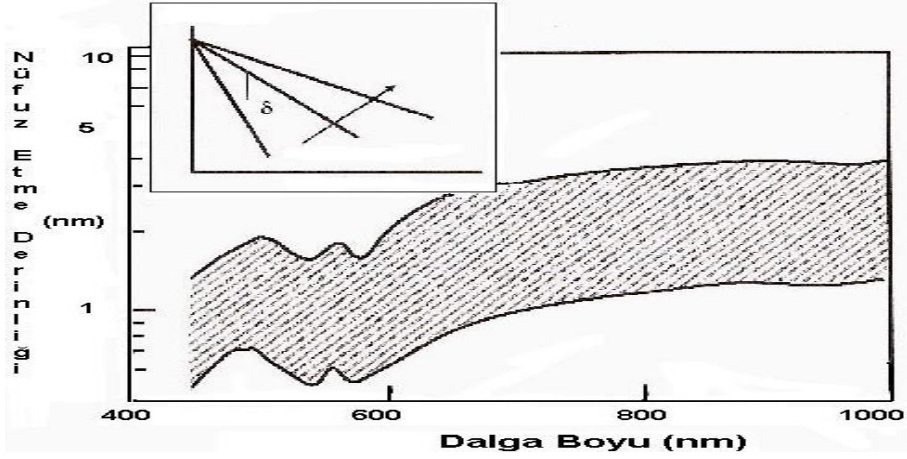
PDT'de ışık kaynağı, kullanılan PS'nin in vivo'daki aktivasyon spektrumuna uygunluk gösteren dalga boyundaki ışığı sağlamalıdır. Pek çok PS geniş bir dalga boyu

aralığında aktive olabilir ancak PS'nin maksimum absorpsiyonu veren dalga boyu ile aktive edilmesi, $^1\text{O}_2$ gibi toksik foto ürünlerin daha yüksek miktarda üretilmesine olanak tanır (Wilson, 2003).



Şekil 1.31. PDT'de kullanılan bazı PS'lerin absorpsiyon spektrumları (Wilson, 2003)

Kullanılan ışığın dalga boyu ile ışığın doku içinde ulaşabildiği derinlik (penetrasyon) ilişkilidir. Ancak dalga boyuyla birlikte, ışığın hücreler ve diğer mikroyapılar tarafından kırılması ve bazı moleküller tarafından (özellikle hemoglobin, melanin ve su) absorbe edilmesi de penetrasyonu etkiler. 630 nm civarında ışığın etkili olabildiği derinlik (penetrasyon) 2-3 mm iken, 600 nm üzerindeki dalga boyları söz konusu olduğunda hemoglobinin absorpsiyonu düştüğünden, ışığın dokuya penetrasyonu 5-6 mm'ye ulaşır. 800 nm'nin üzerinde ise, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters ilişkili olduğundan, $^1\text{O}_2$ oluşumuna yetecek foton enerjisi ortaya çıkmaz. Bu nedenle derinde yer alan, geniş çaplı kanser dokularında çalışırken, PS'nin maksimum absorpsiyon değeri ile uygunluk göstermese de uzun dalga boyundaki ışık uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Wilson, 2003).

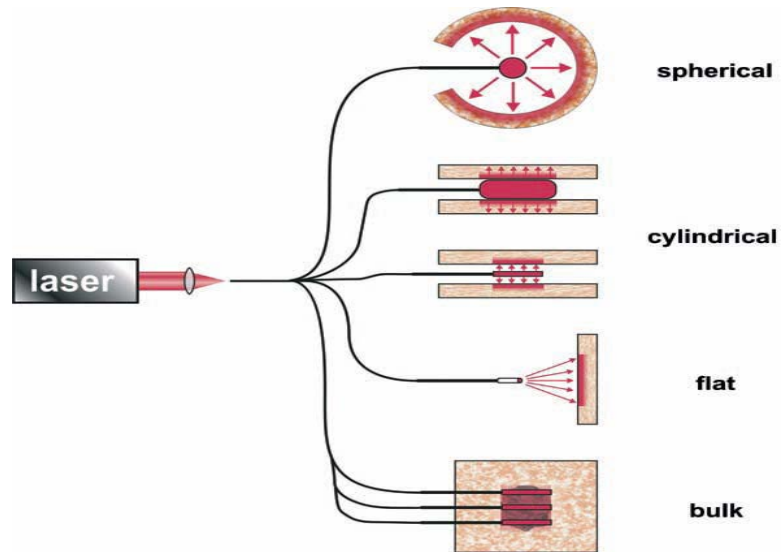


Şekil 1.32. Işığın dokuya nüfuz etme derinliğinin dalga boyu ile ilişkisi (Wilson, 2003)

1.4.1.2. Işık Kaynakları

Fotodinamik terapide, dokuya fotoalgılayıcının absorbansına uygun dalga boyunda ışık uygulanmalıdır. Endoskopik uygulamalar söz konusu olduğunda ise uygun ışık fiber optik kablolarla gönderilmelidir. Bu amaçlara en uygun lazer ışık kaynaklarıdır. Tek dezavantajları ise pahalı olmalarıdır. Buna karşın, lambalar ve LED tabanlı ışık kaynakları gibi değişik ışık kaynaklarında geliştirilmiştir.

Fotodinamik terapinin etkin olması için kullanılan ışığın hedef dokuya homojen bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Örneğin düz yüzeylerde ışığın homojen bir şekilde uygulanması kolay iken, silindirik yüzeylerde bu işlem daha zordur. Bu amaçlarla değişik geometrilere ışık yayan ışık kaynakları geliştirilmiştir (Baumgartner vd., 2006).



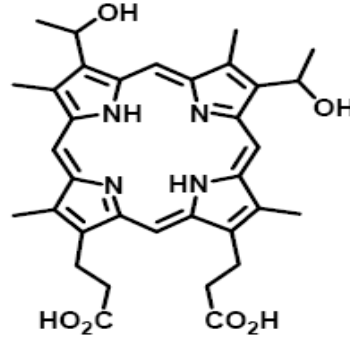
Şekil 1.33. Fiberoptik tabanlı değişik ışık yayıcılar (Baumgartner vd., 2006)

1.4.2. Fotodinamik Terapide Fotosensitizer (PS)

Fotosensitizerler'in fizikokimyasal nitelikleri, PDT'nin etkinliği konusunda belirleyicidir. Fotosensitizer demek, ışığa duyarlı demektir. Ortamdaki ışığı absorplayarak dokunun tahribatı için gerekli bir ajandır.

1.4.2.1. Birinci Nesil Fotosensitizerler

PDT de ilk olarak kullanılan fotosensitizör Hematoporfirin türevleri (HpD), 1961 yılında Lipson tarafından tanımlanmıştır ve birinci nesil fotosensitizörler olarak bilinmektedir (Lipson vd., 1961). 1960'lardan 1980'lerin başlarına kadar Hematoporfirin (Hp) ve türevleri PDT araştırmalarında fotosensitizör olarak kullanılmıştır (Bonnett, 1999).



Şekil 1.34. Birinci nesil PS olan hematoporfirin'in yapısı (Bonnett, 1999)

➤ **Avantajları**

- 1) Madde, var olan başlangıç maddelerinden tek aşamada sentezlenebilmektedir.
- 2) Klinik aktivitesi kanıtlanmıştır bu yüzden literatür kayıtlarında mevcuttur.
- 3) PDT'de kanıtlanmış ilk etkili maddedir.
- 4) Bu alanda kabul görmüş uluslar arası etkinliği bulunan ilk maddedir (Bown, 1960).

➤ **Dezavantajları**

- 1) İzomer, stereoizomer, oligomer bileşimleri ve porfirinlerin çok kompleks bir karışımıdır ve aynı özellikteki tekrarlarının sentezlenmesi çok zordur.
- 2) HpD, kanserin fotodinamik terapisinde aktif olmasına rağmen, aktivitesi yeterli değildir.
- 3) Seçici olarak tümörde konsantre olma eğilimi oldukça düşüktür.

- 4) En yüksek absorpsiyonun olduğu 630 nm’de molar absorpsiyon katsayısının düşük olması, HpD’nin yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasını gerektirir. Bununla birlikte 630 nm dalga boyundaki ışık, doku içerisinde ancak birkaç mm derinliğe kadar etki edebilir (Ethan vd., 1998).
- 5) Vücuttan uzaklaşması en az 4-6 hafta alabilir. Diğer bir deyişle bu süre zarfında vücutta fototoksik etkisi vardır (Bornett ve Martinez, 2001).

1.4.2.2. İkinci Nesil Fotosensitizerler

HpD (HematoPorfirin)’lerin dezavantajları ikinci nesil fotosensitizerlerin sentezlenmesine neden olmuştur. Son yıllarda ise bu maddeler üzerine bilim adamlarının pek çok çalışmaları ve önemli başarıları bulunmaktadır. İkinci nesil fotosensitizerler genellikle tek maddelerdir.

Bunlar:

1. Hematoporfirin türevleri ve diğer porfirin fotosensitizerleri
2. Klorin ve bakterioklorin türevleri (doğal kaynaklardan)
3. Sentetik klorin
- 4. Ftalosiyanimler (Pc)**
5. Benzoporfirin türevi
6. Aminolaevulinik asit (ALA)

1.4.3. Fotosensitizerlerin Seçiciliği

Bazı fotosensitizerlerin seçici olarak tümör dokusunda birikmesi, tümör dokusu ile normal doku arasındaki bazı fizyolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar, **1)** Tümör dokusunun normal dokudan daha büyük bir dokusal hacme sahip olması; **2)** Normal dokulardan daha fazla oranda makrofaj içermesi (Hidrofobik fotosensitizerlerin bu bölgede toplanmasını kolaylaştırır.); **3)** Tümör dokusundaki mikrodamarlarda çatlakların bulunması; **4)** Düşük lenfotik drenaja sahip olmaları; **5)** Hücre dışı pH nın normal dokulara göre daha düşük olması (düşük pH da fotosensitizerin hücre içine alınmasını kolaylaştırır); **6)** Tümörün büyük miktarlarda kollojen içermesi (porfirinler kollojene bağlanır); **7)** Tümörlü dokulardaki hücrelerin normal hücrelerden daha fazla sayıda lipoprotein reseptörlerine sahip olmasıdır (Partice, 2003).

1.4.4. Fotosensitizerlerin Sahip Olması Gereken Özellikler

Sensitizerlerin PDT kullanımını için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir:

- Maksimum absorpsiyon 600- 800 nm bölgesinde olmalıdır.

Işığın şiddeti dokudaki kromoforların absorpsiyonu veya saçılması ile azalır.

Işığın dalga boyu azaldıkça saçılma miktarı artar. Sonuç olarak optimum etki için dalga boyu aralığı 600- 800 nm'dir (kırmızı ışık). Işığın dokudaki etki derinliği de 1-3 mm arasında değişir. Fakat fotodinamik etki bu limiti aşmaktadır. $^1\text{O}_2$ üretmek için gerekli ışının dalga boyu üst sınırı $^1\text{O}_2$ üretimi için gerekli enerji ile tanımlanır. (Tek fotonlu süreç için $\lambda < 1296 \text{ nm}$, $\Delta_E > 94,1 \text{ kJmol}^{-1}$)

- 400- 600 nm. bölgesinde absorpsiyon minimum olmalıdır.

Gün ışığının spektroskopik dağılımının en fazla olduğu bu bölgede sensitizerin soğurması cildin ışığa duyarlılığını artırır ve bu da fotodinamik terapinin ciddi bir yan etkisidir. Cildin ışığa duyarlılığı hematorporfirin türevleri çıkışlı ilk nesil sensitizerlerin en büyük yan etkisidir.

- $^1\text{O}_2$ 'nin yüksek kuantum verimi olmalıdır.

Çoğu sensitizerde kuantum verimi (Φ_Δ) 0,3- 0,8 arasında değişir. Fakat bu verim (Φ_Δ) abartılmamalıdır. Zira $^1\text{O}_2$ üretimi diğer faktörlere şiddetle bağlıdır. Bunlar sensitizerin çevresindeki biopolimerlerle etkileşimi, agregasyonu, oksijen tüketimi ve yan reaksiyonlardır. Yüksek Φ_Δ istemi yeteri kadar yüksek Φ_T , $^1\text{O}_2$ oluşumu için yeterli triplet hal enerjisi ve triplet halin nispeten uzun ömürlü olmasını gerektirir.

- Fotokararlı olmalıdır. Sensitizer fotobozunmaya, $^1\text{O}_2$ tarafından yükseltgenmeye veya diğer reaktif türlerine karşı doku içinde dayanıklı olmalıdır.

- Toksik ve fototoksik olmamalıdır.

Sensitizerlerde düşük karanlık zehirliliği (nefrotoksisite, nörotoksisite, vb.) istenir. Zira ışınlamadan evvel organizmada gereksiz hasardan kaçınılmalıdır. Biyolojik materyalde, in vitro veya in vivo, sensitizerin tüm yıkıcı fotodinamik etkisine fotozehirlilik-fototoksisite denir.

- Kötü huylu dokuyu seçebilmelidir.

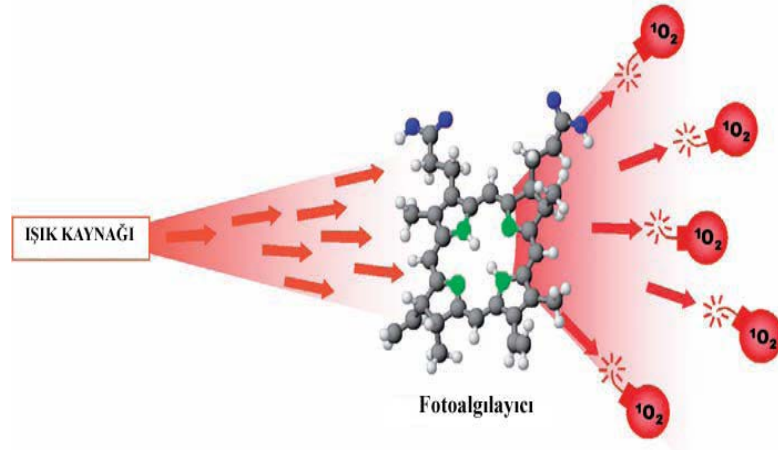
Sensitizerin kötü huylu dokuda özel olarak alıkonması sağlıklı ve kötü huylu dokularda farklı yollarla yok edilmesinin sonucudur. Sağlıklı dokuda yok edilme daha hızlıdır. Konsantrasyon farkı, sensitizer uygulanmasından birkaç saat sonra sabitlenir ve bu sensitizerin doğasına bağlıdır. Sağlıklı dokudaki sensitizerin etkili deaktivasyonu dokuyu fotodinamik hasardan korur.

- Saf madde olmalıdır.
Sensitizer-biopolimer etkileşimini tutarlı şekilde açıklanabilmesi için iyi tanımlanmış saf madde kullanılmalıdır.
- Floresans vermelidir. Fakat düşük olmalıdır.
Sensitizerin floresansı onun canlıdaki dağılımının tespitini olanaklı kılar. Sensitizerin floresans ve $^1\text{O}_2$ üretimi üzerine olan tüm fonksiyonları elde tutulabilmelidir.
- Çözünürlüğü yüksek olmalıdır.
Sensitizerin suda çözünürlüğü damardan uygulama ve hedef dokuya taşınması için önemlidir. Hidrofobik, suda çözünmeyen, sensitizerler suda çözünebilen taşıyıcılar yardımıyla taşınabilirler (Niedre vd., 2002; Koşinek vd., 2004).
İşte bu özelliklerinden dolayı ftalosiyaninler ikinci nesil fotosensitizerler olarak kullanılması üzerine birçok çalışma yapılmış ve hala daha yapılmaktadır.

1.4.5. Fotodinamik Terapide Oksijen

Pek çok çalışma PDT etkisinin oksijenle ilgili olduğunu göstermiştir. Oksijene bağımlılık, oksijenin PDT ile $^1\text{O}_2$ oluşturmamasından dolayıdır. Singlet oksijen ilk olarak 1924 yılında bulunmuş (Wasserman, 1979) ve oksijenin daha reaktif formu olarak nitelendirilmiştir. Singlet oksijen DNA, protein ve lipitler gibi birçok biyolojik molekül ile etkileşime girebilmektedir (Bribiva vd., 1997). Singlet oksijen her ortamda oluşabilmekte ve elektronik olarak uyarılmış halleri etkili bir şekilde yok etmektedir. $^1\text{O}_2$ pek çok durumda ışın tedavisinden sonra oluşmuştur birkaç hastalık prosesine ilaveten çeşitli kimyasal ve biyolojik proseslerde kullanılmıştır (Halliwell ve John, 1982).

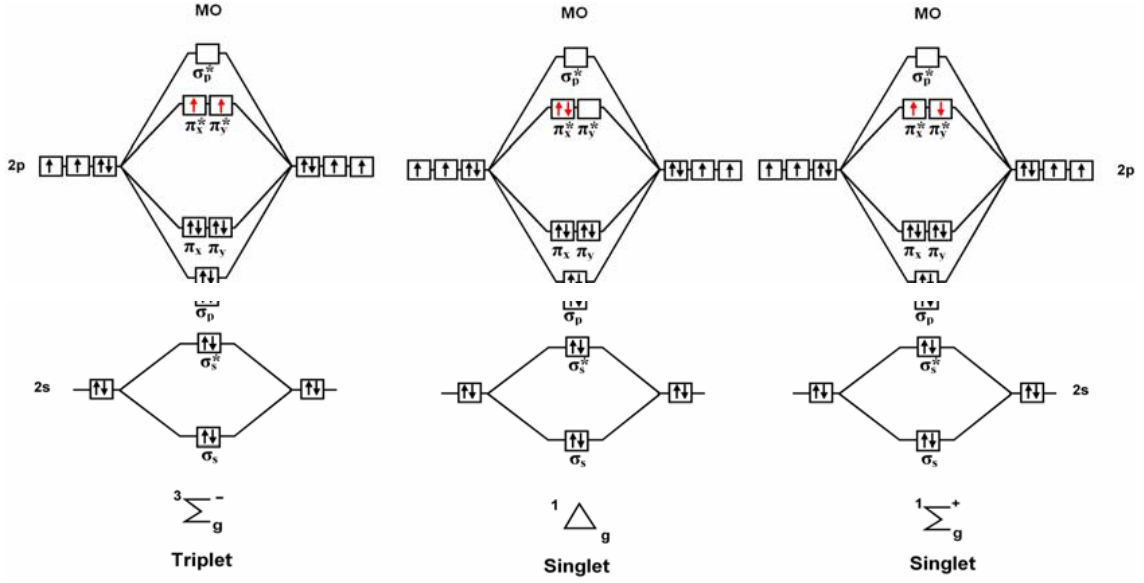
Genellikle PDT'nin etkinliği, tümörlü dokuda üretilen $^1\text{O}_2$ miktarına bağlıdır. Bu yüzden onun fiziksel ve kimyasal doğasını anlayabilmek çok önemlidir.



Şekil 1.35. Singlet oksijen oluşumu

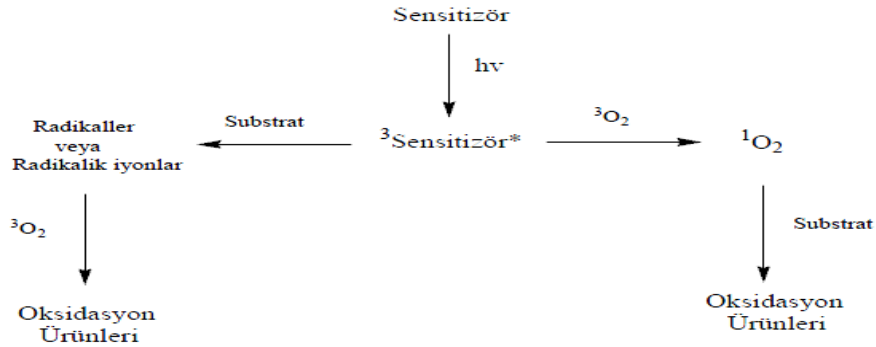
1.4.5.1. Singlet Oksijenin Elektronik Yapısı ve Ömrü

Moleküler oksijenin elektronik yapısı, moleküler orbital teorisi ile açıklanmaktadır. Oksijenin en düşük elektronik hali, en yüksek dolu orbitallerindeki çiftleşmemiş iki elektrona sahip olan triplet temel halidir ($^3\Sigma_g^-$). İki tane çiftleşmemiş elektronun yeniden düzenlenmesiyle olası iki tane singlet halde oluşabilir. $^1\Delta_g$ (birinci uyarılmış singlet hal), temel halden 23 kcal kadar daha yüksek enerjilidir ve her iki elektronda bir orbitalde çiftleşmiştir. Diğeri ise boştur Bu halin iki elektronla reaksiyon vermesi beklenir. Daha düşük enerjili olan singlet hal $^1\Sigma_g^+$ (ikinci uyarılmış singlet hal) farklı orbitallerdeki aynı spinli elektronlar olduğundan dolayı, bir elektronlu serbest radikal reaksiyonu vermesi beklenir. Çünkü çiftleşmemiş elektronları yoktur ve ne $^1\Delta_g$ ne de $^1\Sigma_g^+$ radikal değildir. 1O_2 nin her iki formun da spin sınırlandırılması kaldırılmıştır ve böylece oksitleyici özelliği büyük ölçüde artırılmıştır. (33). Singlet oksijenin $^1\Sigma_g^+$ formu, $^1\Delta_g$ formundan daha reaktif olduğundan dolayı çok kısa ömre sahiptir. $^1\Sigma_g^+$ kimyasal reaksiyon meydana gelmeden önce $^1\Delta_g$ ye dönüşür. Singlet oksijenin ömrü solventin doğasına bağlıdır.



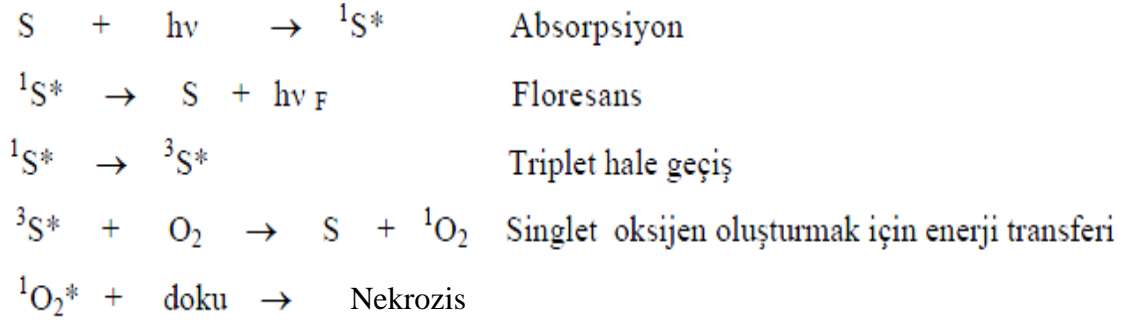
Şekil 1.36. Moleküler oksijenin farklı enerji durumları

1.4.5.2. Singlet Oksijenin Oluşumu



Şekil 1.37. Tip I ve tip II reaksiyonları

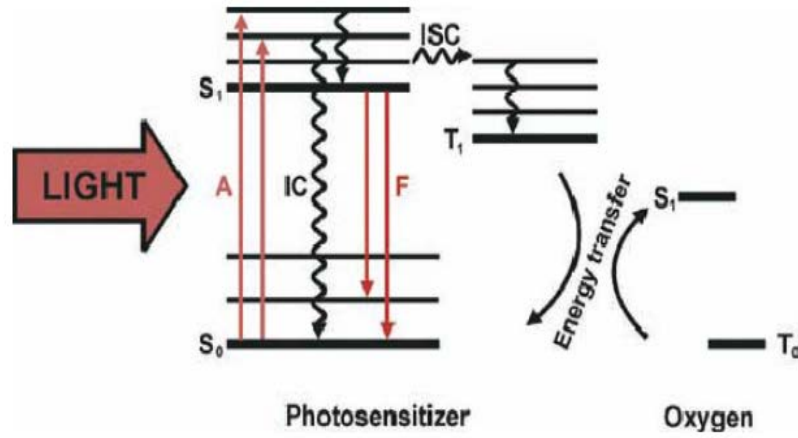
Singlet oksijen oluşumu, elektron transfer reaksiyonları (Tip I) ve enerji transfer reaksiyonları (Tip II) olarak iki şekilde meydana gelebilir. Tip I reaksiyonlarında, sonunda reaktif hidrojenperoksit ve hidrojen radikallerinin üretilmesine sebebiyet veren radikaller üretilir. PDT de kullanılan çoğu fotosensitizer ise bir reaktif oksijen türü (ROS) olan singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) vasıtasıyla, Tip II mekanizması üzerinden işlem yapmaktadır. Bu mekanizma Şekil 1.38’de detaylı olarak gösterilmiştir. Tip II prosesinde sensitizer (S) ışık enerjisini absorplayarak uyarılmış triplet hale yükselir. Daha sonra uyarılma enerjisini yakınındaki O_2 ye transfer ederek onun singlet hale geçmesini sağlar. En sonunda sensitizer temel hale geri döner (Moan ve Peng, 2003).



Şekil 1.38. Tip II prosesi (Moan ve Peng, 2003)

1.4.6. Fotodinamik Terapide Fotokimyasal Olaylar

Bir molekül elektronik olarak uyarıldığı zaman, temel hale dönüşü için birden fazla olasılık söz konusudur. Bunlardan biri fotonun geri verilmesi yani emisyon prosesidir. Floresans da denilen bu proses de, ışık yüksek enerjili düzeyden daha düşük enerjili düzeye geçmektedir. Molekülün ısı veya floresans ile temel hale dönmesi nanosaniyelerle ifade edilebilecek kadar hızlı bir prosesdir. Bir molekülün potansiyel bir fotosensitizör olabilmesi için, absorpladığı enerjiyi en azından mikro veya milisaniye düzeyinde depolayabilmesi gerekir. Bu da ancak uyarılmış olan elektronun spinini değiştirmesiyle mümkündür. Elektronun dönüş yönünü değiştirmesi sistemlerarası olarak adlandırılır. Uyarılmış haldeki fotosensitizer ise triplet haldedir denir. Triplet haldeki fotosensitizör depoladığı enerjisini bir substrat molekülüne transfer edip, yeniden temel haline dönebilir ve yeni bir foton absorplamak için hazır bulunabilir. Kuantum mekaniği kurallarına göre; direkt olarak fotonlar tarafından uyarılamayacak olan substrat molekülü (genellikle oksijen), fotosensitizer tarafından aktarılan enerjiyle uyarılmış hale geçer. Böylece fotosensitizör, ışık enerjisini oksijen molekülüne transfer eden ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna sebep olan bir katalizör görevi görmektedir. İşlem sonunda fotosensitizerler, ROS tarafından değiştirilebilir veya yıkıma uğrayabilir (Moussavi vd., 1988).

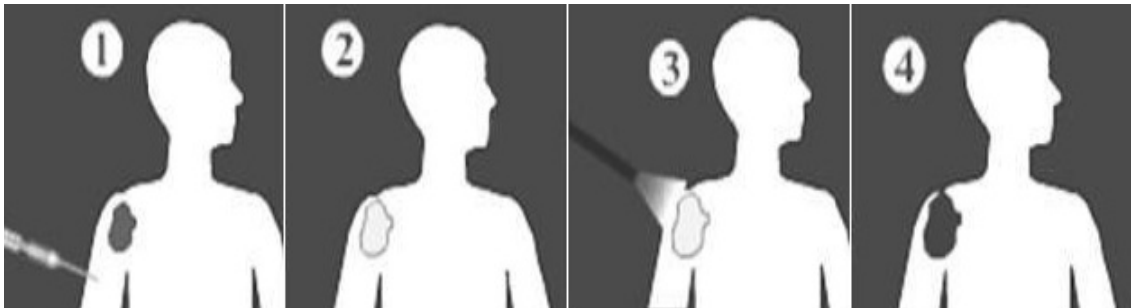


Şekil 1.39. Fotoalgılayıcı ve oksijen arasında enerji transferi (Moussavi vd., 1988)

1.4.7. Fotodinamik Terapi ve Hücre Ölümü

PDT'nin anti-tümör etkisi, doğrudan hücre ölümü, damar yapısının hasara uğraması ve spesifik olmayan bağışıklık sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır. PS'nin tümör dokusunda lokalizasyon kabiliyeti, PS'nin verilmesi ve ışınlama arasındaki zaman, tümör dokusunun özellikleri (damar sayısı ve bölgedeki bağışıklık sistemi hücrelerinin sayısı gibi), tümör yıkımının hangi yol ya da yollarla gerçekleşeceğini belirler (Johnson ve Walker, 1999). PDT, ışığa-duyarlı-ilacın (fotosensitizer) hastaya damar yoluyla verilmesini takiben bu ilacın tümörlü dokuda birikmesinin ardından, belli dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörü yok etmesi prensibine dayanır (Nalwa ve Shrisk, 1996).

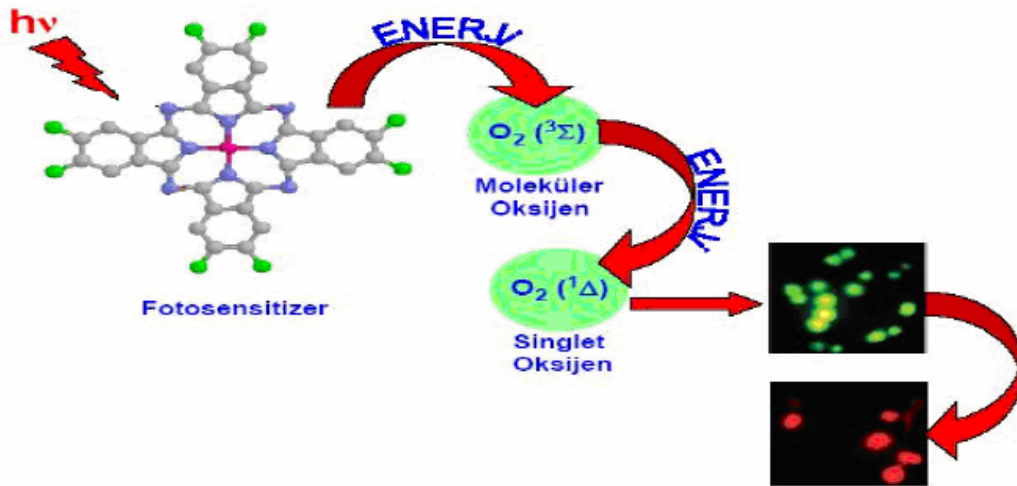
Işığa-duyarlı bu ilaçların normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda birikme ve muhafaza edilebilme eğilimleri çok daha fazladır.



Şekil 1.40. Fotodinamik terapiye hastaya damar yoluyla verilen (1) ışığa-duyarlı ilaç belli bir süre sonra (24-36 saat) tümörlü dokuda birikir (2). Daha sonra uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan ilaç (3), sadece bulunduğu bölgedeki dokunun tahribatına neden olur

Işık, normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda daha uzun süre kalabilen, ışığa duyarlı ilaç tarafından soğurulduğunda gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda, açığa çıkan aşırı reaktif, ve son derece toksik singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), sadece o bölgede nekroz oluşumuna neden olur. $^1\text{O}_2$ nin dokudaki ömrü çok kısa ($t < 5 \times 10^{-7} \text{s}$) ve lokaldir (difüzyon mesafesi=0.1 μm) (Stillman ve Nyokong, 1989). Böylelikle çevre dokuya zarar vermeden tümörlü bölgedeki hücrelerin ölmesi sağlanır. PDT'ye hücresel düzeyde verilecek yanıt iç ve dış parametrelere bağlıdır (Johnson ve Walker, 1999).

PS konsantrasyonu, ışık dozu, inkübasyon koşulları gibi faktörler dış parametreleri, hücrenin metabolik özellikleri, dokudaki oksijen düzeyi, hücrenin genotipi, hücre döngüsü fazı gibi faktörler ise iç parametreleri oluşturur. PDT'nin etki mekanizması PS'nin hücre içi lokalizasyonu ile de doğrudan ilgilidir (Plaetzer vd., 2003). Bunun nedeni PDT'de en etkin foto-ürün olan $^1\text{O}_2$ 'nin ömrünün 0,05 μs 'den daha kısa olmasıdır. Yüksek reaktif özelliğinden dolayı $^1\text{O}_2$, açığa çıktığı bölgeden itibaren sadece 0.1 μm kadar difüz edebilir. Bu nedenle PS'nin hücre içerisindeki lokalizasyonu, hangi organelin öncelikli olarak hasar göreceğini belirler. PS'lerin çoğunun çekirdek dışında lokalize olması ve $^1\text{O}_2$ 'nin kısa yaşam ömründen dolayı, PDT'nin etkisi oldukça düşüktür (Stillman ve Nyokong, 1989).



Şekil 1.41. Fotodinamik terapi yöntemiyle tümör tedavisi

Vücut sıvısına doğrudan verilebileceği için suda çözünebilen fotosensitizerler fotodinamik terapide önemli avantaj sağlamaktadır. Bu amaçla, sülfonat (Yang vd., 2001), karbonat (Vantieghema vd., 1998), fosfonat (Plaetzer vd., 2003) ve kuaternerleştirilebilen amino gruplarının (Moghissi ve Dixon, 2005) ftalosiyanın halkasına periferel ya da non-periferel olarak bağlanmaları ile suda çözünebilme özelliği gösteren ftalosiyanın bileşikleri elde etmek mümkündür.

Tablo 1-1. Onkolojide kabul görmüş PDT ilaçları

Kimyasal Adı	Ürün Adı	Kabul Tarihi	Kabul Gördüğü Ülkeler	Kullanıldığı Hastalıklar
Polihemaporfirin	Porfmer Sodyum	1995	40'dan fazla ülke	Akciğer, Mesane, Mide Kanseri
Metiltetrahidroksifenilklorin	Temoporfin	2001	AB	Bas Boyun Kanseri
5-aminolevulinik asit	Aminolevulinik	1999	ABD	Actinik Keratazis
Metil 5-aminoluvilinat	Metil aminoluvilinat	2001	Avrupa Ülkeleri	Actinik Keratazis Hücre Karsinoması

1.4.7.1. Apoptozis

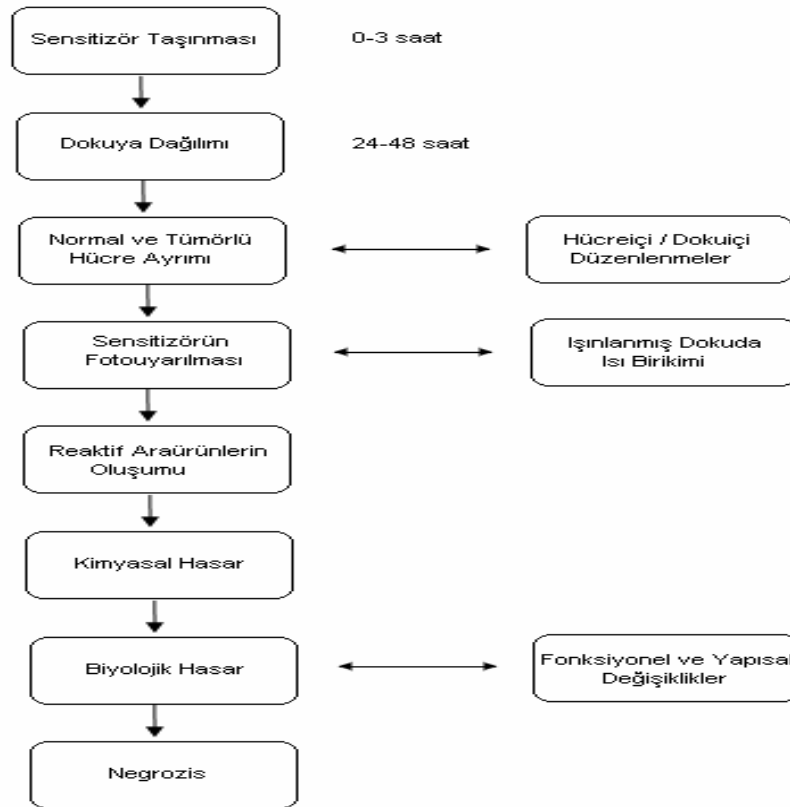
Apoptozis, diğer bir deyişle programlı hücre ölümü, hücre intiharı olarak da bilinir ve fizyolojik bir olaydır. Embriyolojik gelişim ve erişkin dokunun gelişiminin sürdürülmesinde anahtar rol oynar (Cooper 1994). Apoptozis, patolojik ya da çevreden gelen fizyolojik uyarılara karşı hücrel bir cevap olarak ortaya çıkar. Embriyonik gelişim sürecinde hücrelerin lokal olarak ortadan kaldırılmasından sorumlu olduğu ve normal hücre döngüsünde fizyolojik bir olay olduğu bilinmektedir. Apoptozis, dokuda tek tek hücrelerin azalmasıyla gözlenen bir hücre ölümüdür. Oluştığı bölgede diğer hücrelere zarar vermez ve iltihaplanmaya yol açmaz.

PDT apoptozu mitokondri ya da hücre ölüm reseptörleri aracılığı ile tetikleyebilir. Bazı proteinlerin karbonilasyonunun da, bahsedilen mekanizmaların tetiklenmesinde öncü rol oynadığı düşünülmektedir (Honig ve Rosenberg, 2000)

1.4.7.2. Nekroz

Canlı dokuda nekrozis, patolojik hücre ölümüdür ve fiziksel hasar, yüksek sıcaklık, hipoksi, yüksek basınç gibi aşırı çevresel koşullar ve UV gibi hücre dışı uyaranlar sonucu ortaya çıkabilir. Nekrozisde ilerleyen yapısal ve metabolik değişiklikler görülür; hücre şişer ve ardından hücre membranının yıkılması sonucunda sitoplazmik sıvı doku aralığına salınır. Hücrenin nekrotik atıkları, enflamatuar hücreleri dokuya çekerek dokunun parçalanmasına ve enflamasyona (iltihaplanma) sebep olur.

Nekroz dönüşü olmayan bir olaydır. Nekrozda enerji ve madde metabolizmasında düzensizlik vardır. Ayrıca, metabolik değişikliklere yapısal değişiklikler eşlik eder (Plaetzer vd., 2003; Reme vd., 1998). PDT’de yüksek enerjili ışık, yüksek konsantrasyonda fotosensitizer veya mitokondri dışına yerleşme eğiliminde olan fotosensitizerler kullanıldığında ve glukoz yetersiz ise hücre ölümü genellikle nekrozis şeklinde olmaktadır (Novis vd., 2005).

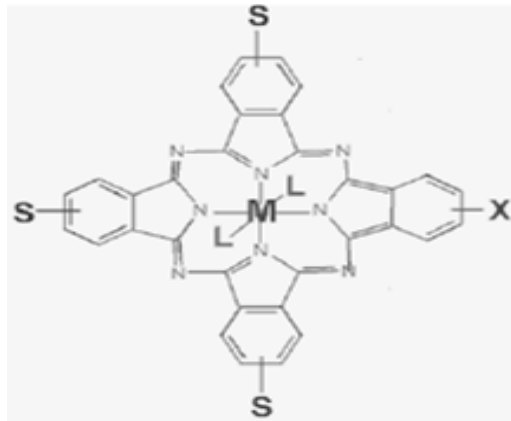


Şekil 1.42. PDT’de olaylar dizini

1.4.8. Ftalosiyaninlerin Fotodinamik Terapideki Özellikleri

Sentetik, porfirin yapıda boyalar olan, ticari anlamda pek çok alanda kullanılan Pc'lerin, ikinci nesil fotosensitizer (PS'ler) olarak PDT'de kullanılmak üzere geliştirilmesi oldukça yenidir. Pc'lerde benzen halkaları ile konjuge haldeki pirol grupları, aza nitrojenlerle birbirine bağlanmıştır. Bu kimyasal yapı, absorpsiyon spektrumunun daha uzun dalga boylarına kaymasına (genellikle 680 nm civarı) neden olur. Bu nedenle Pc'leri uyarmak için dokuda derinlere nüfuz edebilen uzun dalga boyları kullanılır. Pc'ler, uzun dalga boylarında (660-700 nm) yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahiptirler, kararlıdırlar, karanlıkta toksik özellik göstermezler ve tümör dokusunda seçici olarak birikirler (Chan vd., 1998).

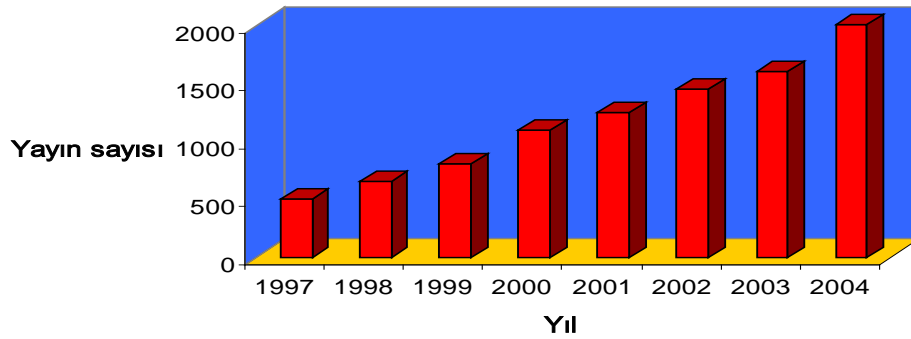
Potansiyel bir PS'nin triplet ömrü uzun olmalıdır. Bu koşul Pc'lerde, Zn ya da Al gibi bir diamanyetik atomun Pc makromolekülüne dahil edilmesiyle sağlanır. Metalsiz bileşikler ve paramagnetik Pc'ler yapılarına katılan pek çok metalle oldukça kararlı yapılar meydana getirebilirler. Katılan bir merkezi metal iyonu ayrıca Pc'nin fotofiziksel özelliklerini de değiştirir. Metal içermeyen Pc'ler ile Cu, Co ve Fe gibi paramanyetik metaller içeren Pc'lerin triplet ömürleri çok kısadır ve düşük düzeyde fototoksosite oluştururlar. Pc'ler genellikle hidrofobik yapıdadırlar ancak suda çözünebilenleri de sentezlenmiştir. Suda çözünebilen Pc'ler yapıya sülfonik asit, karboksilik asit ve amino grubu gibi yapıların eklenmesiyle mümkün olabilir (Moan ve Peng, 2003).



Şekil 1.43. Ftalosiyanin molekülü. M: Metalin eklenebileceği bölge, L: Farklı aksiyal ligandların bağlanabileceği bölge, S ve X: Farklı yan grupların (yağda çözünen, suda çözünen gibi) bağlanabileceği bölgedir

1.5. Mikrodalga Teknolojisi

1946 yılında radarla ilgili bir araştırma projesinde Dr.Percy Spencer magnetron denilen vakum tüpü üzerinde çalışırken mikrodalgayı keşfeder. Mikrodalga teknolojisinin organik kimyada kullanılması 1980'li yıllardan sonra mümkün olmuştur. Mikrodalga teknolojisinin bu yavaş gelişimi mikrodalga dielektrik ısıtma esasının anlaşılma güçlüğü, güvenlik yönü ve üretimine ilişkin kontrol eksikliğine bağlanmıştır. Her şeye rağmen 1990'ların ortasından bu yana bu yöntem kullanılarak yapılan bilimsel yayınların sayısında önemli derecede artış görülmüştür



Şekil 1.44. 1997-2004 yılları arasında mikrodalga yöntemi ile yapılan kimyasal sentezlere ilişkin yayın sayısındaki artış.

Bu artışın ana sebepleri:

1. Organik kimyada mikrodalga gereçlerinin ekonomik elverişliliği,
2. Güvenilirliği artıran çözücüsüz tekniğin gelişimi,
3. Daha kısa reaksiyon zamanına karşı olan artan bir ilginin varlığıdır.

Genellikle çoğu organik reaksiyonlar yağ banyosu, kum banyosu ve ceketli geleneksel ısı transfer cihazları kullanılarak yapılmaktadır. Ancak bu ısıtma teknikleri oldukça yavaş ısıtma sağlar. Bundan başka bölgesel aşırı ısınmadan dolayı oluşacak ürünün, reaktifin ve reaktantların bozulmasına neden olabilir. Bunun aksine mikrodalga dielektrik ısıtmada, mikrodalga enerjisi kimyasal reaktöre doğrudan ulaşır. Yani mikrodalga enerjisi reaksiyon kabının duvarlarından geçerek hem reaksiyon kabını ısıtır hem de reaktant ve çözücüyü ısıtır.

Eğer cihaz uygun bir şekilde dizayn edilmişse sıcaklık artışı numune üzerinden düzgün bir şekilde geçer. Bu nedenle daha az bozunma ürünü söz konusudur. Basınçlı

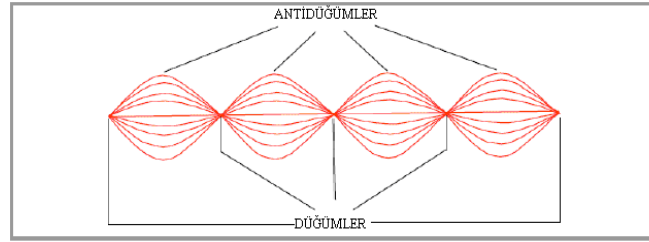
sistem varlığında sıcaklığın hızlı bir şekilde geleneksel yöntemle kullanılan çözücünün kaynama noktasından daha yüksek bir sıcaklığa ulaşılması mümkündür.

1.5.1. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları

Mikrodalga kullanımıyla gerçekleştirilen kimyasal sentezlerde pek çok öncü deneyler evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda gerçekleştirildi. Bununla birlikte, mikrodalga cihaz teknolojisindeki gelişmeler ve organik reaksiyonlar için tasarlanmış cihazların kullanımıyla araştırmalar kolaylaşmıştır. Kimyasal sentezde kullanılan mikrodalga cihazları iki kategoridedir.

1.5.1.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde bir sabit duran dalga deseninin oluşmasıdır. Sabit duran dalga deseni aynı genişliğe sahip farklı yönlere titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir.



Şekil 1.45. Sabit duran dalga deseni

Bu dalga deseni mikrodalga enerji yoğunluğunun sıfır olduğu düğümler ve mikrodalga enerjinin en büyük olduğu antidüğümlerin bir düzeninden oluşur. Mikrodalga enerji antidüğümlerde en büyük olduğundan mikrodalga ışınlamaya maruz bırakılacak maddenin (çözücü karışımı, reaktifler) magnetron'dan uzaklığı iyi ayarlanmalı ve madde anti düğümlerle etkileşecek şekilde cihaz dizayn edilmelidir.

Tek-mod mikrodalga cihazlarının belirli avantajları vardır. Bunlar bir tek-mod mikrodalga cihazı homojen enerji dağılımı sağlar. Yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olur. Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlar. Parametrelerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle kimyasal sentez uygulamaları için kolaylık sağlar. Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da

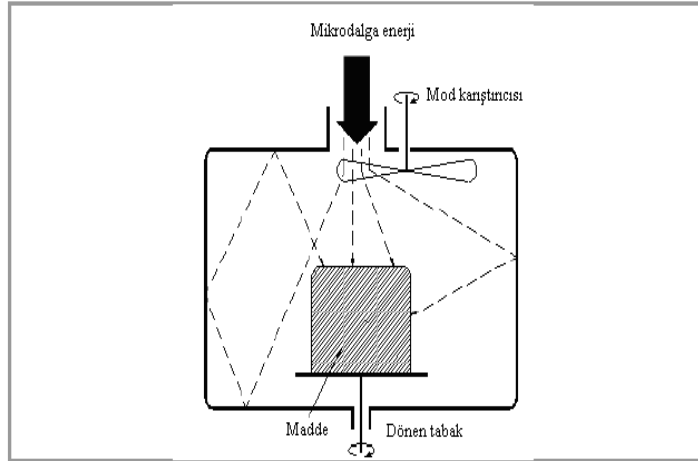
bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır. Küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlar maruz bırakılabilir.



Şekil 1.46. Bir tek-mod mikrodalga cihazı

1.5.1.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı

Alan dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemleri çoklu-mod mikrodalga cihazı olarak adlandırılır. Bir çoklu-mod mikrodalga cihazında amaç mümkün olduğu kadar ışın kaosu üretmektir. Oluşan bu kaos ne kadar büyük olursa mikrodalga ışın dağılımı o kadar yüksek olur ve cihaz içinde ısıtma etkisine maruz kalan bölge sayısı o derece artar. Şekil 1.47’de bir çoklu-mod mikrodalga sistemi görülmektedir.



Şekil 1.47. Bir çoklu-mod mikrodalga cihazı

1.5.2. Organik Sentezlerde Mikrodalğanın Sağladığı Yararlar

Mikrodalga ısıtmanın kimyasal reaksiyonlarda etkili bir ısıtma kaynağı olduğu gözlenmiştir. Mikrodalga ısıtma, hem reaksiyon hızında hem de reaksiyon veriminde artış sağlamasının yanı sıra, çözücü kullanımını da azaltarak çevre dostu bir kimya

ortaya çıkarmıştır. Mikrodalgaların organik senteze sağladığı yararlar aşağıda misallerle belirtilmiştir. Bunlar;

1.5.2.1. Reaksiyon Hızında Artış

Klasik ısıtmaya göre mikrodalga ısıtma kimyasal reaksiyonların hızını 10 ile 1000 kat arasında hızlandırabilir. Mesela floresein sentezi klasik ısıtma metotları ile yaklaşık 10 saatte gerçekleştirilirken mikrodalga ısıtmayla sadece 35 dakikada gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1-2. Klasik ısıtma ve mikrodalga ile ısıtma sürelerinin karşılaştırılması

Reaksiyon	Klasik Isıtma	Mikrodalga Isıtma
Floresein sentezi	600 dk	35 dk
Benzoin ile üre kondenzasyonu	60 dk	8 dk
Aspirin Sentezi	130 dk	1 dk

1.5.2.2. Hızlı Isıtma Kaynağı

Mikrodalga ısıtma ile ısıtma hızlı bir işlemdir ve önemli bir enerji tasarrufu sağlar. Çünkü mikrodalgalar reaksiyon kabını değil öncelikli olarak maddeyi ısıtır ve bu nedenle enerji tüketimi azdır.

1.5.2.3. Yüksek Verim

Mikrodalga ısıtma ile kimyasal reaksiyonlarda klasik ısıtma metotlarına göre daha yüksek verim elde edilir.

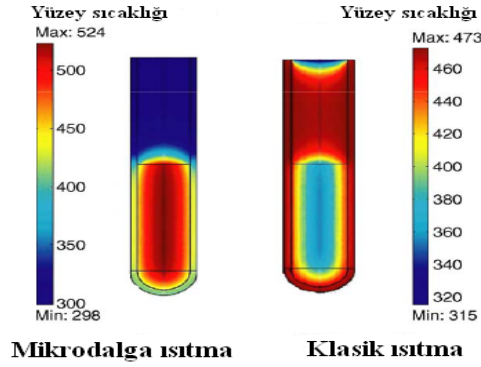
Tablo 1-3. Klasik ve mikrodalga arasındaki verimlerin karşılaştırılması

Reaksiyon	Klasik Isıtma	Mikrodalga Isıtma
Floresein sentezi	70	82
Benzoin ile üre kondenzasyonu	70	73
Aspirin Sentezi	85	92

1.5.2.4. Homojen Isıtma

Mikrodalga ısıtma klasik ısıtma metotlarından farklı olarak karışımın her tarafına homojen ısıtma sağlar. Şekil 1.48'de mikrodalga ısıtmanın klasik ısıtmaya göre

homojen bir ısıtma sağladığı görülmektedir. Klasik ısıtmada ilk önce reaksiyon kabı ısınır, sonra karışım ısınır. Bunun sonucu reaksiyon kabı ve karışım arasında daima bir sıcaklık farkı vardır. Mikrodalga ısıtma durumunda sadece çözücü ve katı parçacıklarının uyarılmasıyla karışımın homojen ısınması gerçekleşir. Bu özellik bir mikrodalga fırında herhangi bir yere reaksiyon kaplarının konulmasında kimyacılar için kolaylık sağlar



Şekil 1.48. Reaksiyon kabında oluşturulan sıcaklıkların karşılaştırılması

1.5.2.5. Seçici Isıtma

Seçici ısıtma mikrodalga ısıtma ile farklı şekilde etkileşen maddeler prensibine dayanmaktadır. Bazı maddeler mikrodalgalara karşı geçirgen iken bazıları mikrodalgaları absorblar. Bu yüzden, mikrodalgalar böyle maddelerin bir karışımını ısıtmak için kullanılabilir. Mesela kükürt buharlarının uçuculuğu yüzünden klasik ısıtma ile haftalar gerektiren metal kükürt'ün oluşumu. Açık bir tüpte kükürt'ün hızlı ısınması kükürtün pis kokulu gazlarının oluşmasıyla sonuçlanır ve bir patlama meydana gelebilir. Mikrodalga ısıtmada kükürt mikrodalgalara karşı geçirgen olduğundan sadece metal ısınır. Bunun sonucunda reaksiyon bir patlama tehlikesi olmadan mikrodalga ısıtma ile çok daha hızlı gerçekleştirilebilir.

1.5.2.6. Çevre Dostu Kimya

Mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonlar klasik ısıtma metodlarından daha çevreci ve oluşan ürünler daha saftır. Mikrodalgalar direkt olarak bileşikler ısıtır, bu yüzden kimyasal reaksiyonlarda çözücülerin kullanımı azaltılabilir ya da hiç kullanılmayabilir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

CoCl₂, NiCl₂, CuCl₂, Zn(AcO)₂, N,N-dimetilformamid, dimetil sülfoksit, kloroform, aseton, sülfirik asit, etanol, metanol, K₂CO₃, Na₂CO₃, silika jel ve dimetilsülfoksit-d₆ Merck firmasından, metansülfonik asit, 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF), dimetilsülfat, 1,8-diazabisiklo [5.4.0] undec-7-en, asetonitril, hidroklorik asit, ve MgSO₄ Sigma Aldrich firmasından, eugenol Fluka firmasından temin edilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında literatürde kayıtlı olan 4-nitroftalonitril (Young, 1990) ve 4,5-dikloroftalonitril (Wöhrle, 1993) bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin spektroskopik verilerinin literatürle uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

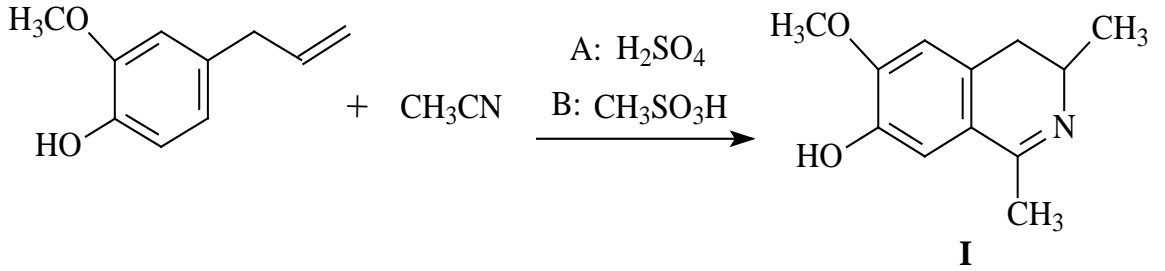
Erime Noktası Tayini	: Barnstead/Electrothermal 9100
Infrared Spektrofotometresi	: Perkin Elmer Spectrum 100
UV/Vis Spektrofotometresi	: Perkin Elmer Lambda 35
Kütle Spektrofotometresi	: 1) Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max. 2) Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS
NMR Spektrofotometresi	: Bruker 400 MHz Avance 3
Elementel Analiz	: Thermo Finnigan Flash EA 1112
TGA Cihazı	: SII EXSTAR 6000 TG/DTA 6300
Mikrodalga	: CEM Discover Tek Modlu Mikrodalga Cihazı
Işık Kaynağı	: Ack 1221 Ksenon Lamba (500 W)
Mercek	: Hoya G 58 mm filtre (550-800 nm)

2.2. Metod

2.2.1. 7-Hidroksi 6-metoksi 1,3-Dimetil 3,4-Dihidroizokinolin (I)

Yöntem A: Eugenol (6,56 g, 40 mmol) ve asetonitril (1,64 g, 40 mmol) karışımı, buz banyosu içerisinde 150 mL'lik bir beherde karışır halde bulunan 15 mL % 96'lık (H₂SO₄) sülfirik asidin içerisine kısım kısım ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra buz banyosundan çıkarılan kırmızı renkli çözelti oda sıcaklığında 15 dakika daha karıştırıldı. Ardından 200 mL buzlu suyun içerisine döküldü ve ortamın pH'ı susuz Na₂CO₃ ilavesiyle 7-8'e getirildi. Oluşan sarı renkli ürün 50 mL kloroform ile ekstrakte edildi. Elde edilen kloroform çözeltisi 100 mL su ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutulup kloroform uçuruldu. Kahverengi madde elde edildi.

Yöntem B: Yukarıda belirtilen reaktifler sülfirik asit yerine metansülfonik asit kullanılarak reaksiyona sokuldu ve aynı işlemler uygulanarak madde elde edildi (Shklyaev vd., 2011).

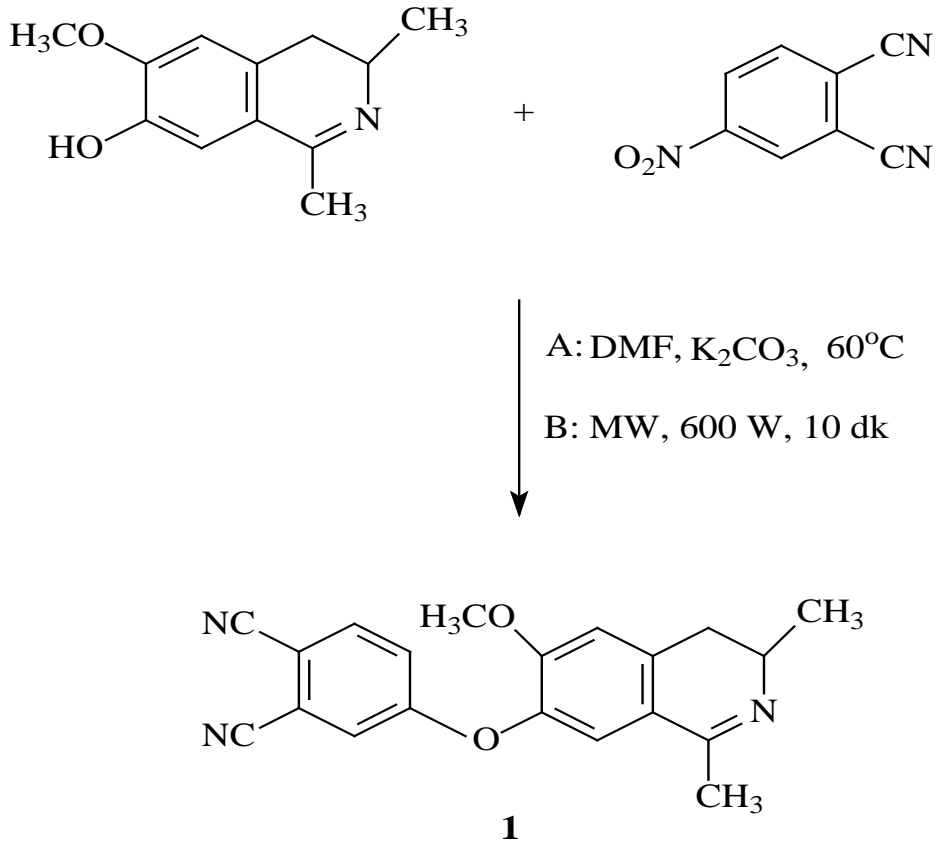


Şekil 2.1. (I) Bileşiğinin sentezi

2.2.2. 4-(7'-fenoksi 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril (1)

Bileşik I (1 g, 4,87 mmol) ve 4-nitro ftalonitril (0,84 g, 4,87 mmol) 100 mL'lik bir balona alınıp 20 mL N,N-Dimetilformamid'de çözüldü. Sıcaklık 60 °C'ye gelince K₂CO₃ (1,1 g, 7,35 mmol) çözeltinin üzerine kısım kısım ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 60 °C'de 3 gün karıştırıldıktan sonra 500 mL buzlu suyun içine döküldü ve hidroklorik asit ile asitlendirildi. Oluşan çökelek süzülüp kurutuldu. Elde edilen ürün etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

Mikrodalga yardımcı sentez yöntemi: Yukarıda belirtilen miktarlarda alınan reaktifler 100 ml'lik bir balona alındı, yaklaşık 10 mL DMF'de çözülüp 10 dakika 600 W mikrodalgaya maruz bırakıldı ve aynı saflaştırma işlemi uygulanarak madde elde edildi (Kantar vd., 2011).

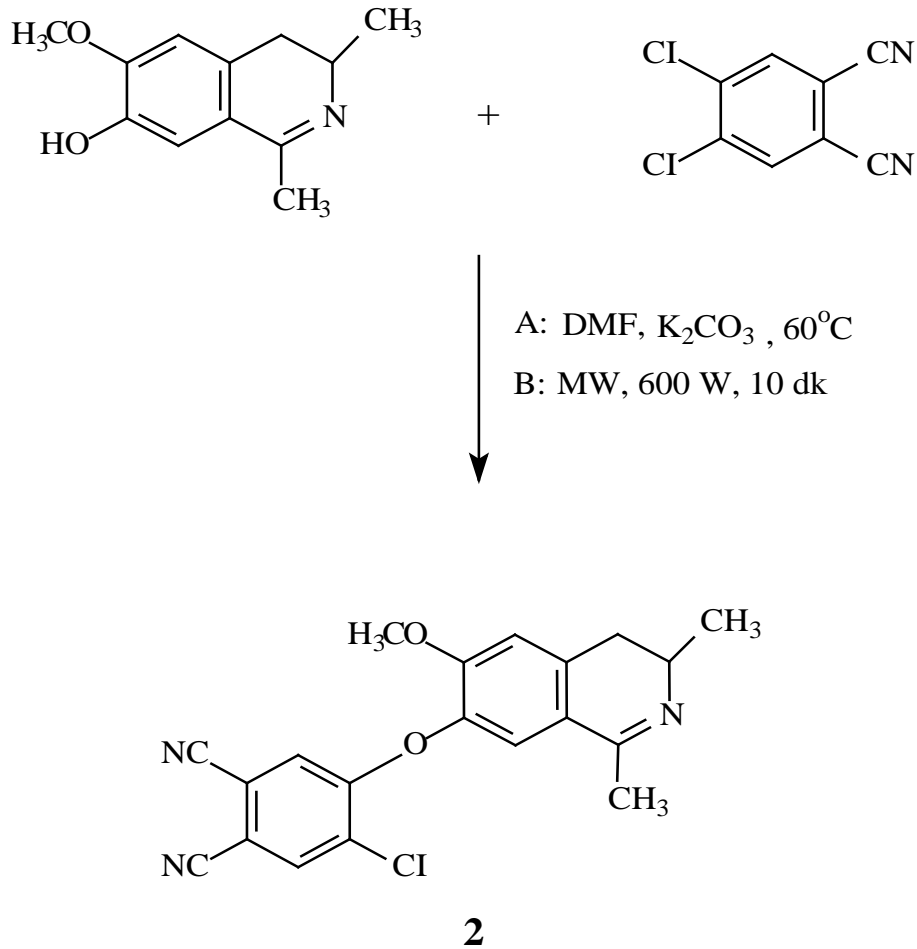


Şekil 2.2. (1) Numaralı bileşiğin sentezi

2.2.3. 4-Kloro 5-(7'-fenoksi 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril (2)

Bileşik I (1 g, 4,87 mmol) ve 4,5-dikloro ftalonitril (0,48 g, 2,5 mmol) 100 mL'lik bir balona alınıp 20 mL N,N-Dimetilformamid'de çözüldü. Sıcaklık 60 °C'ye gelince K₂CO₃ (1,1 g, 7,87 mmol) çözeltinin üzerine kısım kısım ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 60 °C'de 3 gün karıştırıldıktan sonra 500 mL buzlu suyun içine döküldü ve hidroklorik asit ile asitlendirildi. Oluşan çökelek süzülüp kurutuldu. Elde edilen ürün alkolde kristallendirildi. Kloroform/metanol (40:1) çözeltisi kullanılıp kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Mikrodalga yardımcı sentez yöntemi: Yukarıda belirtilen miktarlarda alınan reaktifler 100 ml'lik bir balona alındı, yaklaşık 10 mL DMF'de çözülüp 10 dakika 600 W mikrodalgaya maruz bırakıldı ve aynı saflaştırma işlemi uygulanarak madde elde edildi (Kantar vd., 2011).

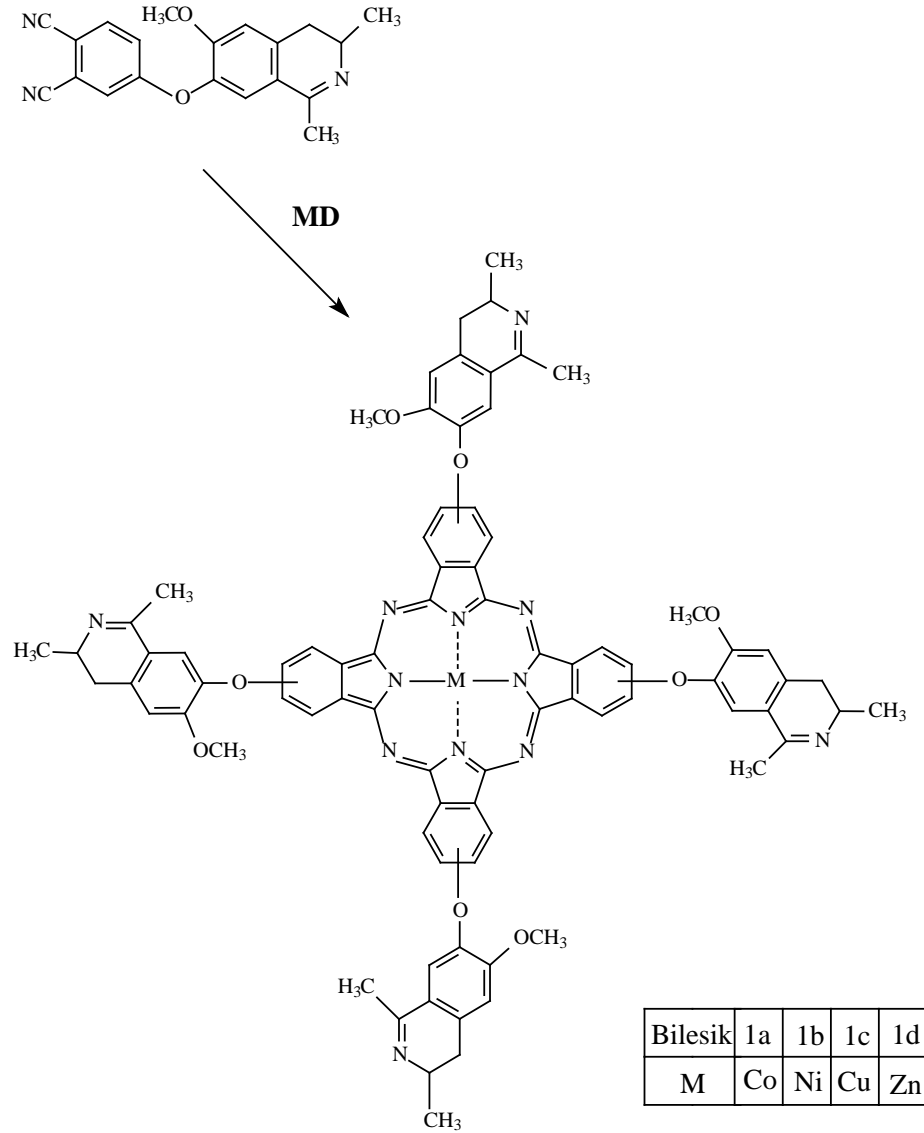


Şekil 2.3. (2) Numaralı bileşiğin sentezi

2.2.4. Ftalosiyeninlerin Mikrodalga Yardımlı Sentezi (1a-d)

Çeşitli metalleri (Co, Ni, Cu, Zn) içeren ftalosiyeninlerin sentezi için genel yöntem aşağıdaki gibi uygulanmıştır.

Bileşik 1 (100 mg, 0,3 mmol) ve metal tuzu (CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , $\text{Zn}(\text{AcO})_2$) (0,075 mmol) alınıp 35 mL'lik mikrodalga tüpüne konuldu. Daha sonra tüpün içerisine 5 mL DMF ve 2-3 damla DBU (1,8-diazabisiklo [5.4.0] undec-7-en) eklenip 10 dakika boyunca 350 W mikro dalgaya maruz bırakıldı. Oluşan yeşil renkli çözelti 250 mL buzlu suya döküldü ve ortamı nötralleştirmek için 2-3 damla HCl ilave edildi. Elde edilen yeşil renkli ürün etanol ve etil asetat (4x50 mL) kullanılarak yıkandı. Sentezlenen bütün ftalosiyeninler DMF ve DMSO'da çözünmektedir.

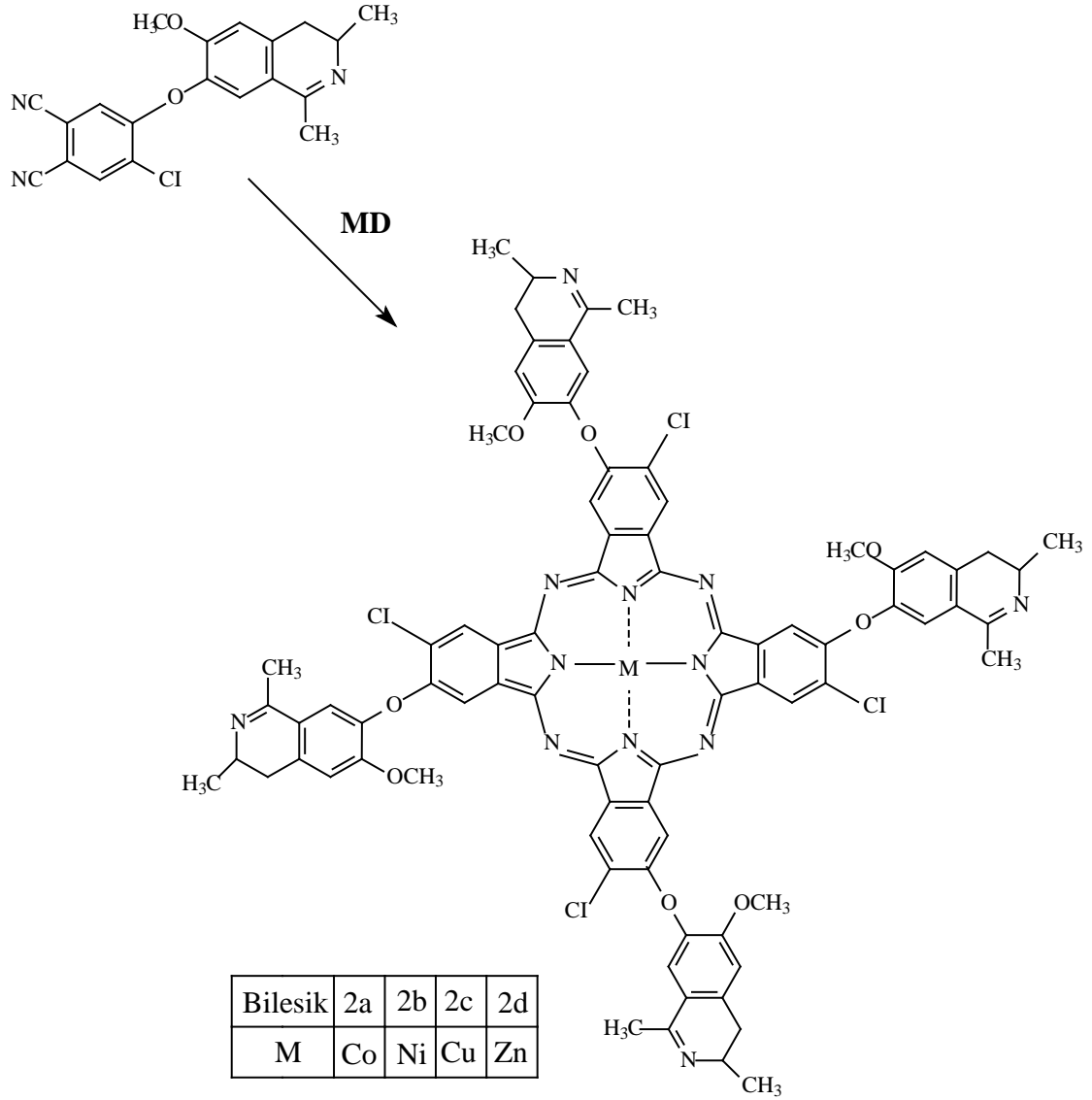


Şekil 2.4. (1a-d) Numaralı bileşiklerin sentezi

2.2.5. Ftalosiyanın Mikrodalga Yardımlı Sentezi (2a-d)

Çeşitli metalleri (Co, Ni, Cu, Zn) içeren ftalosiyanın sentezi için genel yöntem aşağıdaki gibi uygulanmıştır.

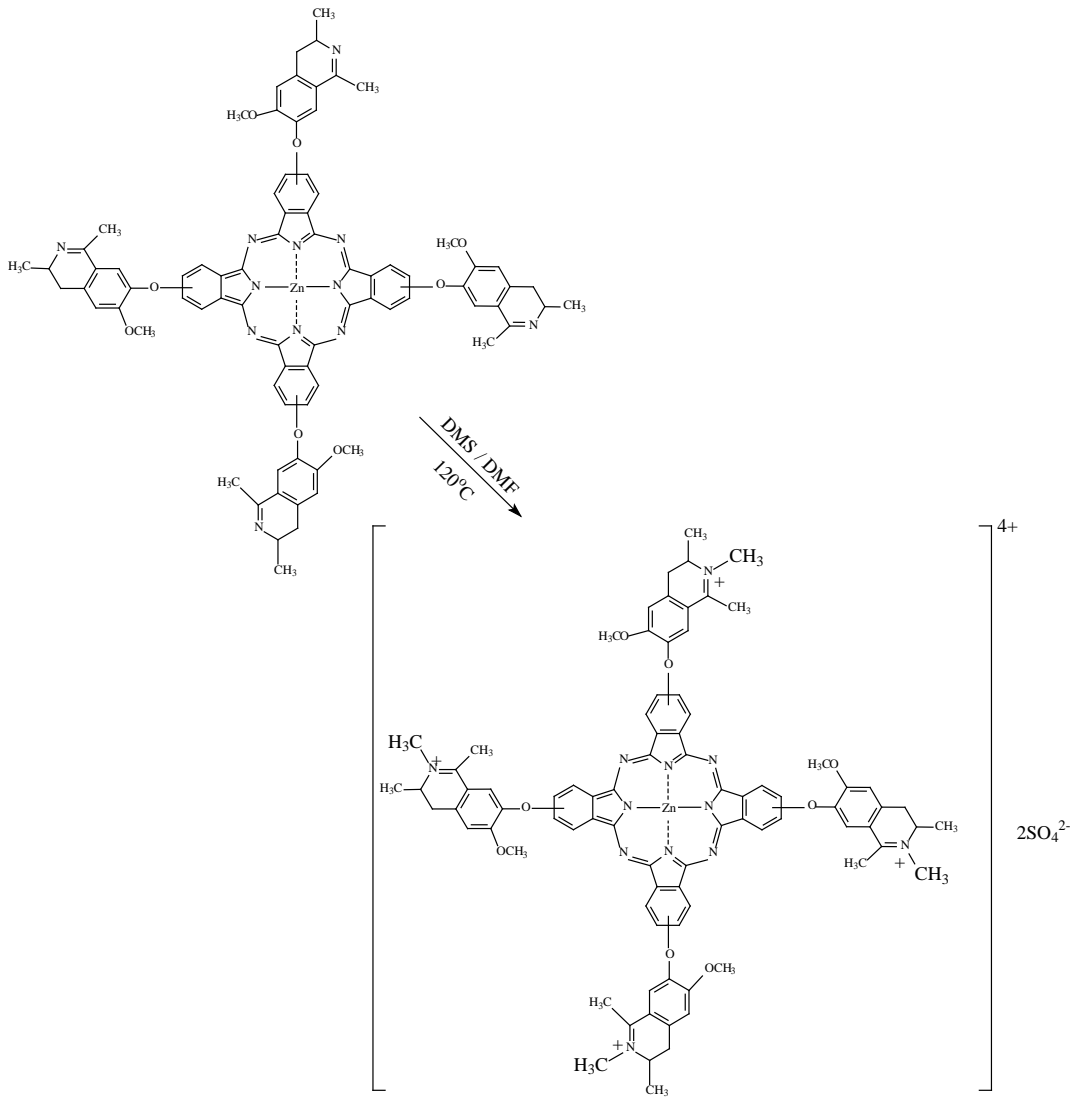
Bileşik **2** (100 mg, 0,28 mmol) ve metal tuzu (CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , $\text{Zn}(\text{AcO})_2$) (0,07 mmol) alınıp 35 mL'lik mikrodalga tüpüne konuldu. Üzerine 5 mL DMF ve 2-3 damla DBU (1,8-diazabisiklo [5.4.0] undec-7-en) eklenip 10 dakika boyunca 350 W mikro dalgaya maruz bırakıldı. Oluşan yeşil renkli çözelti 250 mL buzlu suya döküldü ve ortamı nötralleştirmek için 2-3 damla HCl ilave edildi. Elde edilen yeşil renkli ürün etanol ve etil asetat (4x50 mL) kullanılarak yıkandı. Sentezlenen bütün ftalosiyaninler DMF ve DMSO'da çözünmektedir.



Şekil 2.5. (2a-d) Numaralı bileşiklerin sentezi

2.2.6. Suda Çözünür Kuarterner Ftalosiyanın Sentezi (Q_{1d})

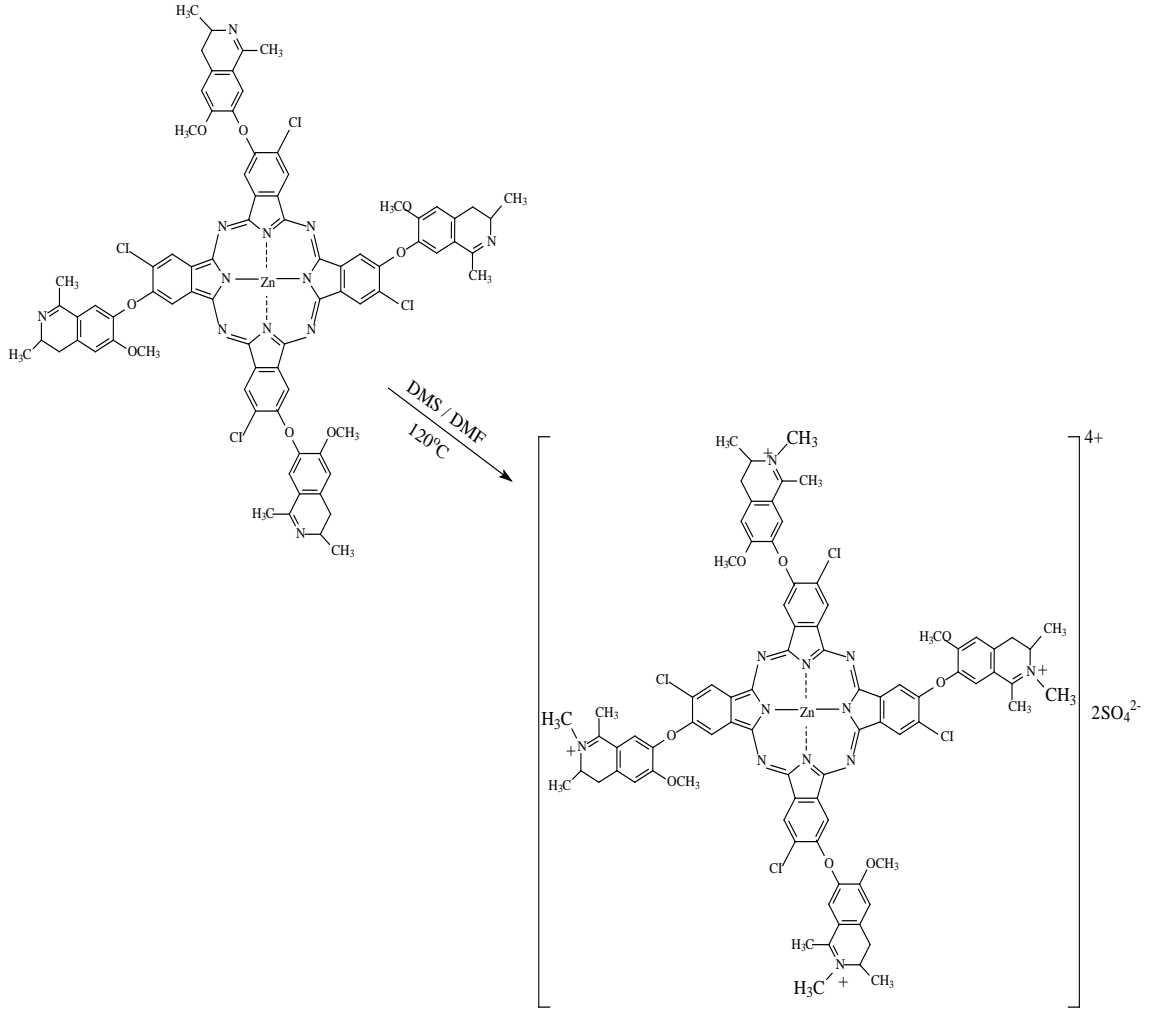
Bileşik **1d** (100 mg, 0,07 mmol) 100 mL'lik bir balona konuldu. Üzerine 10 mL DMF ilave edildi ve sıcaklık 120 °C'ye çıkarıldı. Sıcaklık 120 °C iken (0,05 mL, 0,14 mmol) DMS (dimetilsülfat) ilave edilerek geri soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve asetona dökülerek madde çöktürüldü. Elde edilen yeşil renkli ürün aseton, etil asetat ve kloroform ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen ftalosiyanın su, metanol, DMF ve DMSO'da çözünmektedir.



Şekil 2.6. Suda çözünür (Q_{1d}) bileşiğinin sentezi

2.2.7. Suda Çözünür Kuarterner Ftalosiyanın Sentezi (Q_{2d})

Bileşik **2d** (100 mg, 0,06 mmol) 100 mL'lik bir balona konuldu. Üzerine 10 mL DMF ilave edildi ve sıcaklık 120 °C'ye çıkarıldı. Sıcaklık 120 °C iken (0,03 ml, 0,12 mmol) dimetilsülfat (DMS) ilave edilerek geri soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve asetona dökülerek madde çöktürüldü. Elde edilen yeşil renkli ürün aseton, etil asetat ve kloroform ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen ftalosiyanın su, metanol, DMF ve DMSO'da çözünmektedir.



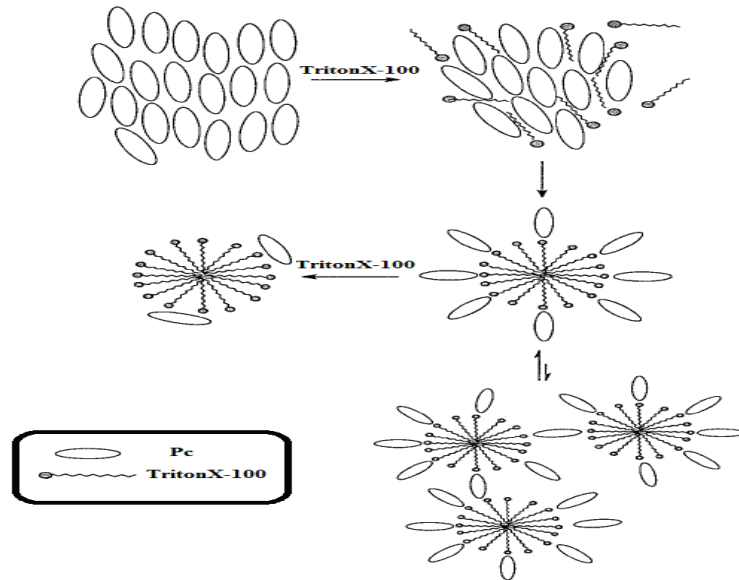
Şekil 2.7. Suda çözünür (Q_{2d}) bileşiğinin sentezi

2.3. Sentezlenen Ftalosiyenin Bileşiklerinin Agregasyon ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

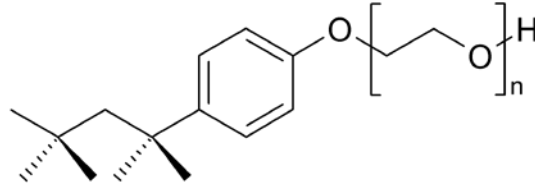
Bu çalışmada elde edilen ftalosiyenin bileşiklerinin (1d, 2d, Q_{1d}, Q_{2d}) saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra fotodinamik terapide kullanılmaya ne derece uygun olduklarının tayini için, agregasyon ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotokimyasal özellikleri arasında, singlet oksijen kuantum ve fotobozunma kuantum verimleri bulunmaktadır. Bu özelliklerin incelenmesi ve hesaplanması sırasında UV/vis spektrofotometresi kullanılmıştır.

2.3.1. Agregasyon Çalışması

Bu çalışmada sentezlenen çinko ftalosiyenin (1d ve 2d) bileşiklerinin DMSO içerisinde değişik konsantrasyondaki (10^{-4} - 10^{-6}) absorpsiyonları ölçülerek agregasyon özellikleri incelendi. Suda çözünür olan (Q_{1d} ve Q_{2d}) bileşiklerinin agregasyon özellikleri ise çözücü polaritesine bağlı olarak agregasyon derecesini anlayabilmek için farklı çözücüler içerisinde 10^{-5} M konsantrasyonda UV/vis spektrumları alınarak incelendi. Farklı çözücü olarak su, metanol ve DMSO kullanıldı. Triton X-100 sulu çözeltilerde agregasyon kırıcı bir ajan olduğundan dolayı, sulu çözeltiye Triton X-100 ilave edildi.



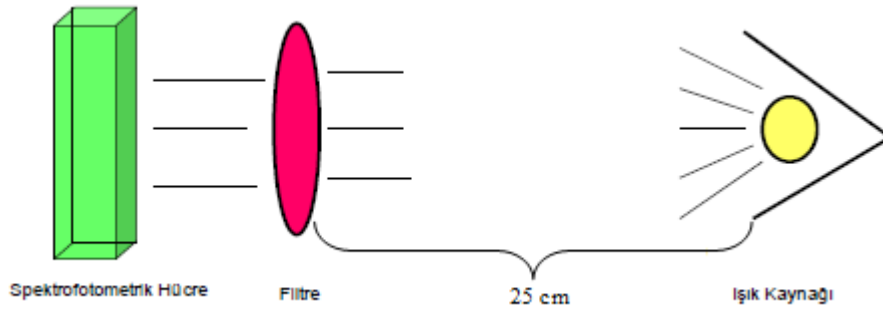
Şekil 2.8. Triton X-100 agregasyon üzerindeki etkisi



Şekil 2.9. Triton X-100

2.3.2. Fotokimyasal Çalışmalar

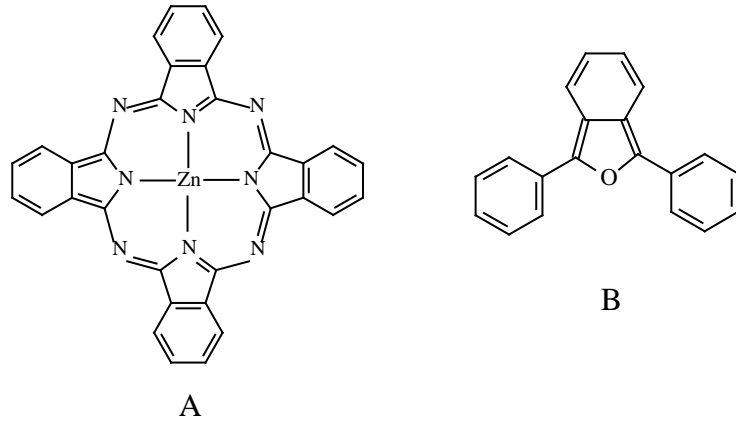
Fotokimyasal ölçümleri yapmak amacıyla aşağıdaki şekilde gösterilen düzenek kullanılmıştır. Işık kaynağı olarak 500 W'lık Ack 1221 Xenon Lamba ve ölçülecek olan ftalosiyanın bileşiği için istenilen dalga boyunda ışık elde etmek amacıyla (550-800 nm)'lik ışığı geçirebilen Hoya G 58 mm filtre kullanıldı. Deneyler lambaya 25 cm uzaklıkta gerçekleştirildi.



Şekil 2.10. Fotokimyasal ölçüm düzeneği

2.3.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})

Singlet oksijen kuantum verimleri ölçümü için; sentezlenen 1d, 2d, Q_{1d}, Q_{2d} ve standart olarak süstitüentsiz çinko ftalosiyanın (Şekil 2.11) bileşikler 10⁻⁵ M konsantrasyonda DMSO içerisinde hazırlandı. Singlet oksijen tayini için söndürücü madde olarak DPBF (1,3-difenilisobenzofuran) (Şekil 2.11) bileşiğinin 5x10⁻⁵ M DMSO çözeltisi hazırlandı. UV kuvetine 2,3 ml DPBF çözeltisi ve 0,05 ml ftalosiyanın çözeltileri kondu. Işımaya maruz bırakılmadan önce 5 dk hava geçirildi. Ardından 3,11x10¹⁵ foton s⁻¹ cm⁻² şiddetindeki ışığa maruz bırakılıp DPBF bileşiğine ait 417 nm'deki absorpsiyon değişimi 5 dk aralıklarla incelendi. DPBF bileşiği ışığa karşı çok hassas olduğu için çözeltileri karanlık ortamda hazırlandı.



Şekil 2.11. Standart olarak kullanılan ftalosiyanin (A) ve DPBF bileşiği (B)

Singlet oksijen kuantum (Φ_{Δ}) verimi aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{Std}} \frac{R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (2.1)$$

Bu förmülde;

Φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi

$\Phi_{\Delta}^{\text{std}}$: Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi (Std = süstitüe olmamış ZnPc; $\Phi_{\Delta}^{\text{std}}$: 0,67 DMSO)

R : DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbans değışimi

R_{std} : DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbans değışimi

I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı

$I_{\text{abs}}^{\text{std}}$: Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı

2.3.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)

Sentezlenen 1e, 2e, Q_{1e} ve Q_{2e} ftalosiyenin bileşikleri DMSO içerisinde çözüldükten sonra 4 dk aralıklarla $3,11 \times 10^{15}$ foton s⁻¹ cm⁻² ışığa maruz bırakılıp UV/Vis spektrumları alındı ve Q bandlarındaki değişim incelendi. Bu çalışma ile sentezlenen ftalosiyenin bileşiklerinin ışığa karşı duyarlılıkları ölçülmüş oldu.

Fotobozunma kuantum (Φ_d) verimi aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (2.2)$$

Bu formülde:

Φ_d : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.

C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu

V : Kullanılan hacim.

N_A : Avagadro sabiti.

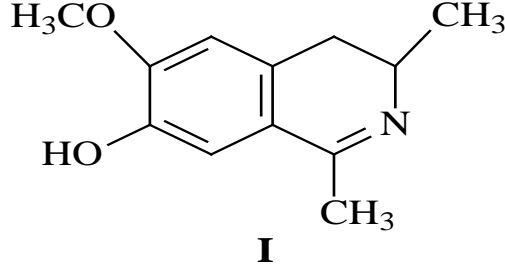
t : Işınlama zamanı.

S : Işınlama için kullanılan UV küvetinin alanı

I_{abs} : Kullanılan ışığın gücü

3. BULGULAR

3.1. 7-Hidroksi 6-Metoksi 1,3-Dimetil 3,4-Dihidroizokinolin (I)



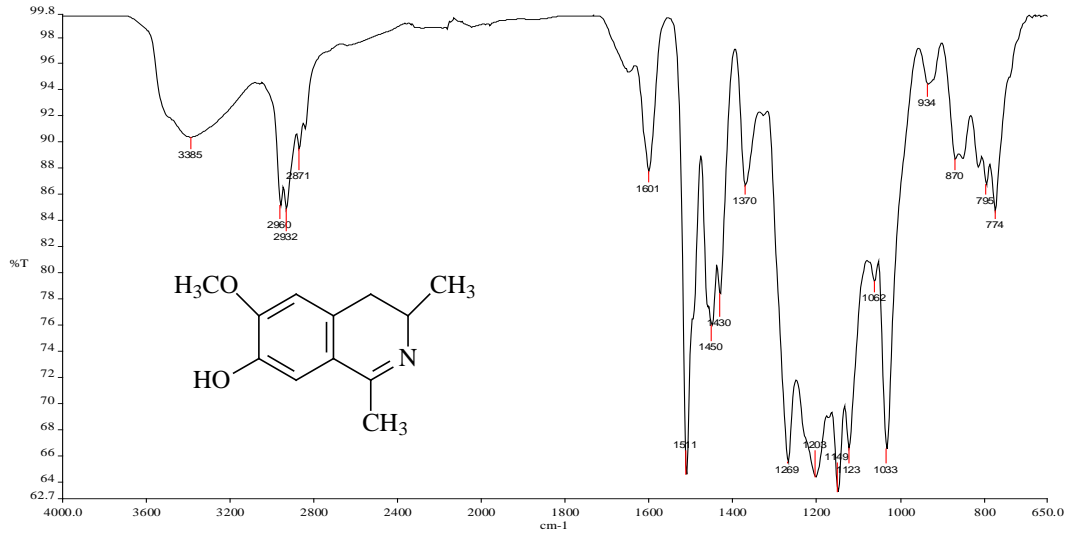
Ürün: C₁₂H₁₅NO₂ **Molekül Ağırlığı:** 205 g/mol

Renk: Kahverengi

	<u>Yöntem A</u>	<u>Yöntem B</u>
Verim:	1310 mg (%16)	2460 mg (%30)
E.N:	129-130 °C	

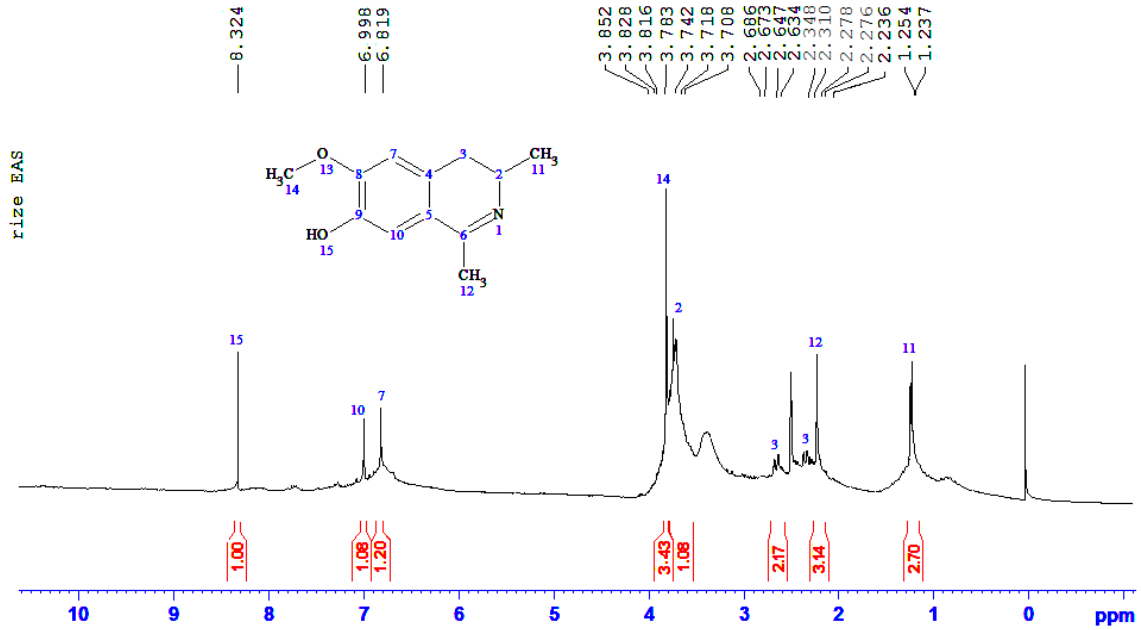
Hesaplanan : C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82

Bulunan : C, 70,29; H, 7,36; N, 6,81



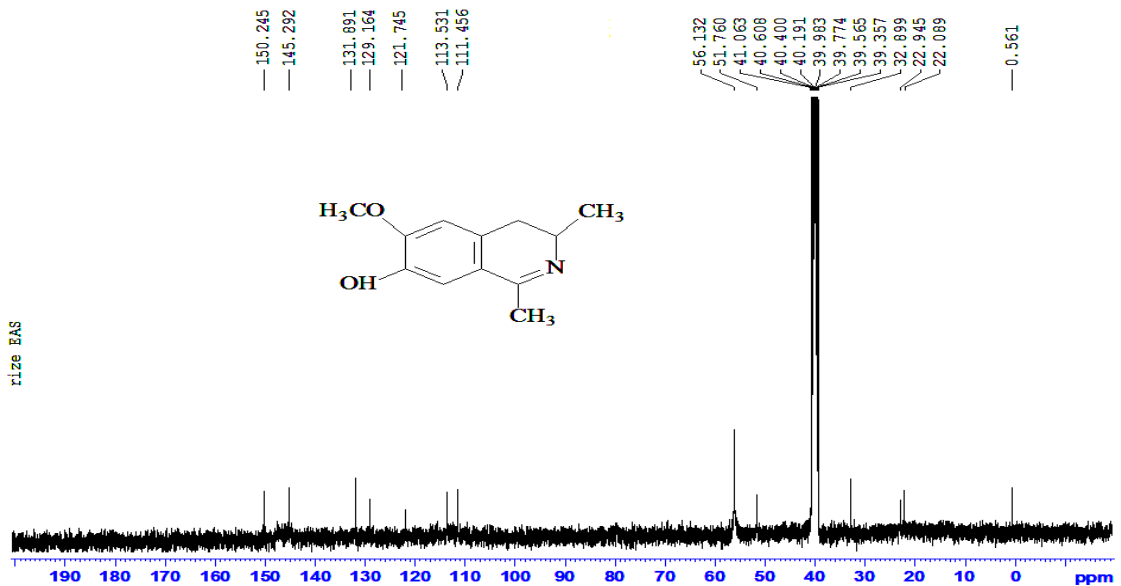
Şekil 3.1. (I) Bileşiğinin FTIR spektrumu

FTIR (v_{max}/cm⁻¹): 3385 (OH), 2960, 2932, 1601 (C=N), 1511, 1450 (C=C), 1370, 1269, 1203 (Ar-O), 1149, 1123, 1062, 1033, 934, 870, 795, 774



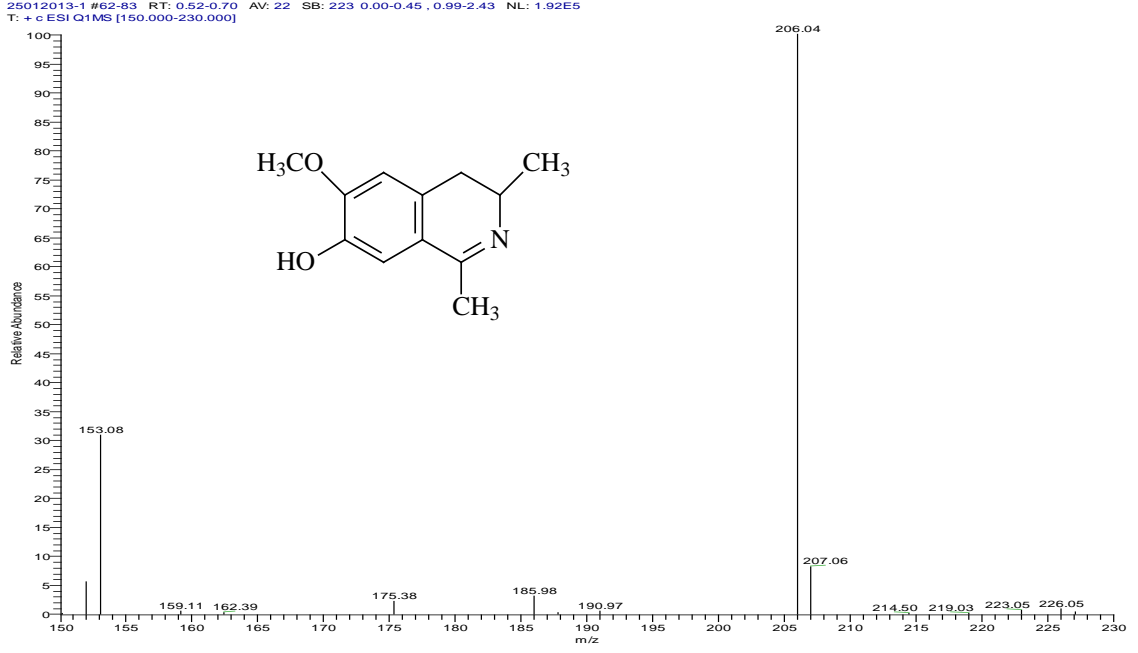
Şekil 3.2. (I) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

¹H-NMR (ppm) : 8,32 (1H, s, OH), 6,99 (1H, s, Ar-CH), 6,81 (1H, s, Ar-CH), 3,85 (3H, s, O-CH₃), 3,82-3,70 (1H, m, CH), 2,68-2,67 - 2,34-2,27 (2H, d, CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,25-1,23 (3H, d, CH₃)



Şekil 3.3. (I) Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

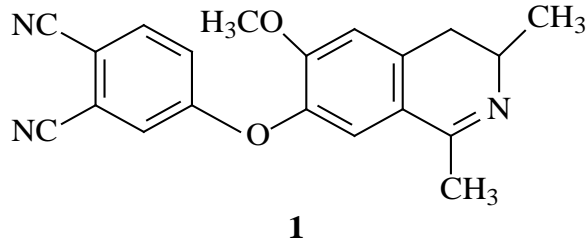
¹³C-NMR (ppm) : 150,24, 145,29, 131,89, 129,16, 121,74, 113,53, 111,45, 56,13, 51,76, 32,89, 32,94, 22,08



Şekil 3.4. (I) Bileşiğinin kütle (MS) spektrumu

MS (m/z, Metanol): 206,04 [M + H]⁺ moleküler iyon piki

3.2. 4-(7'-fenoksi 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril (1)



Ürün: C₂₀H₁₇N₃O₂ Molekül Ağırlığı: 331 g/mol

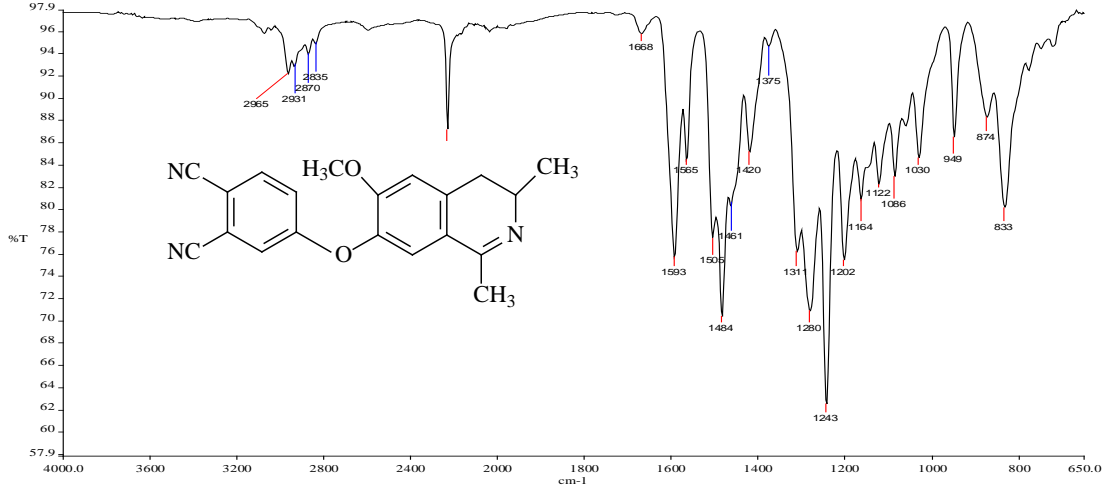
Renk: Kırmızı

	<u>Klasik</u>	<u>Mikrodalga</u>
Verim:	850 mg (%53)	1160 mg (%72)

E.N: 186-187 °C

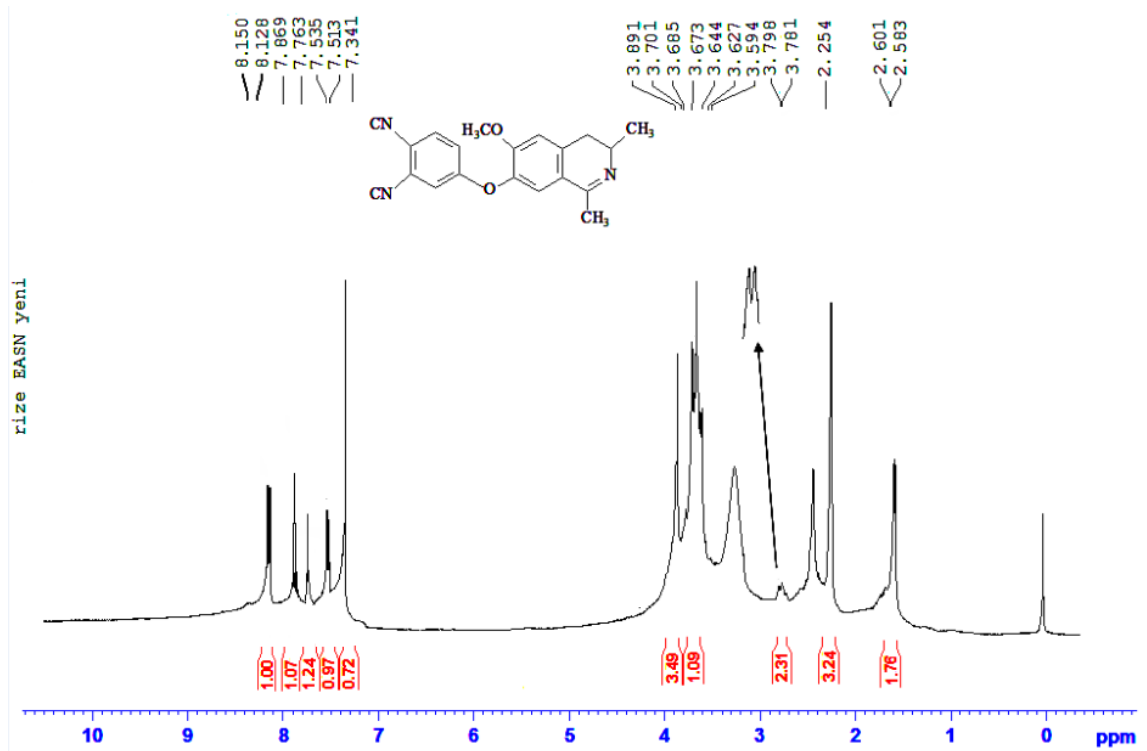
Hesaplanan : C, 72,49; H, 5,17; N, 12,68

Bulunan : C, 72,50; H, 5,16; N, 12,65



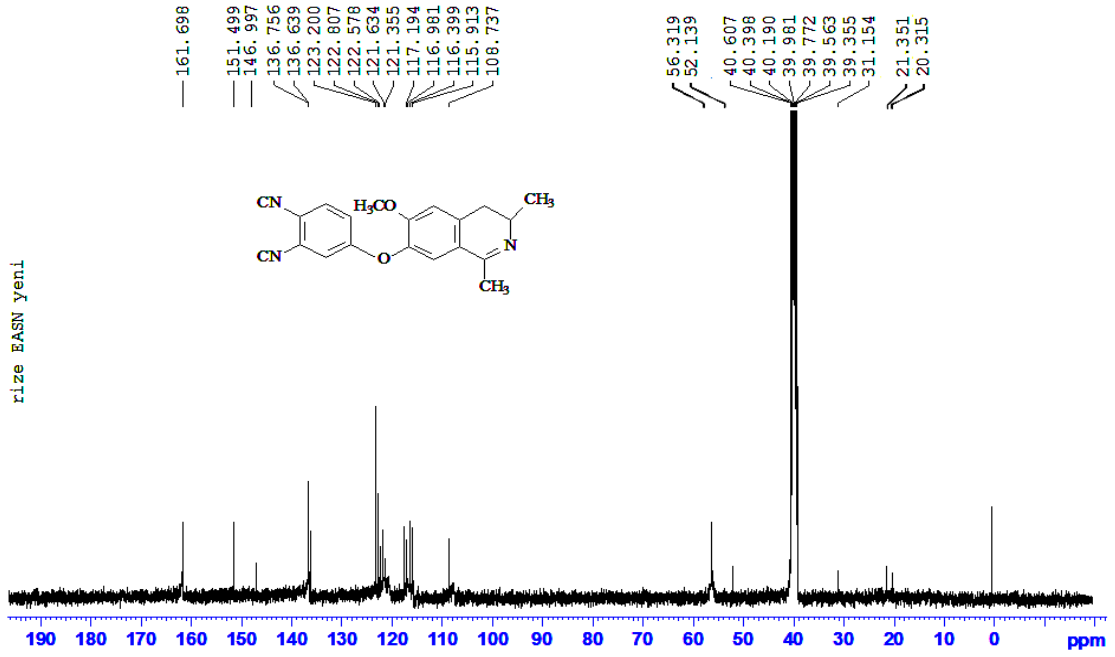
Şekil 3.5. (1) Numaralı bileşiğin FTIR spektrumu

FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2965, 2870, 2230 (CN), 1668, 1593, (C=C), 1565, 1505, 1484, 1420, 1375, 1311, 1280, 1243 (Ar-O), 1202, 1164, 1122, 1086, 1030, 949, 833



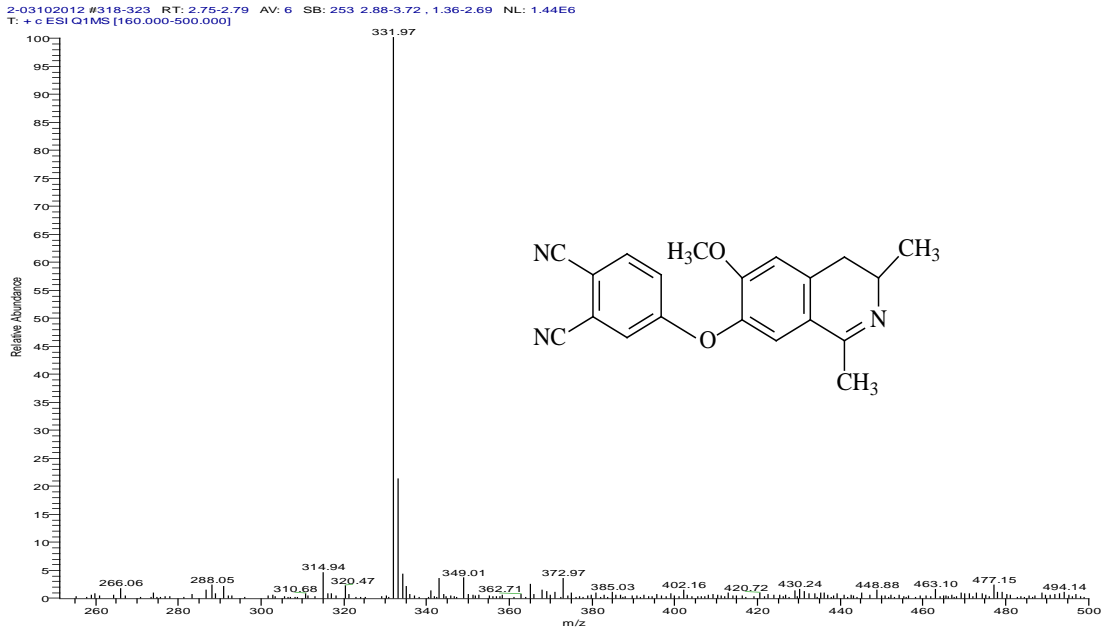
Şekil 3.6. (1) Numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) : 8,15-8,12 (1H, d, Ar-CH), 7,86 (1H, s, Ar-CH), 7,76 (1H, s, Ar-CH), 7,535-7,529 (1H, d, Ar-CH), 7,34 (1H, s, Ar-CH), 3,89 (3H, s, O-CH₃), 3,70-3,59 (1H, m, CH), 2,79-2,78 (2H, d, CH₂), 2,25 (3H, s, CH₃), 1,60-1,58 (3H, d CH₃)



Şekil 3.7. (1) Numaralı bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

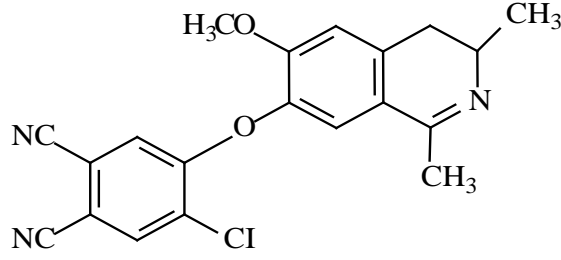
^{13}C -NMR (ppm) : 161,69, 151,49, 146,99, 136,75, 136,63, 123,20, 122,80, 121,63, 121,35, 117,19 (CN), 116,98 (CN), 116,39, 115,91, 108,73, 56,31, 52,19, 31,15, 21,35, 20,3



Şekil 3.8. (1) Numaralı bileşiğin kütle (MS) spektrumu

MS (m/z, Metanol): 331,97 $[\text{M} + \text{H}]^+$ moleküler iyon piki

3.3. 4-kloro 5-(7' fenoksi, 6-metoksi 1,3-dimetil 3,4-dihidroizokinolin) Ftalonitril



2

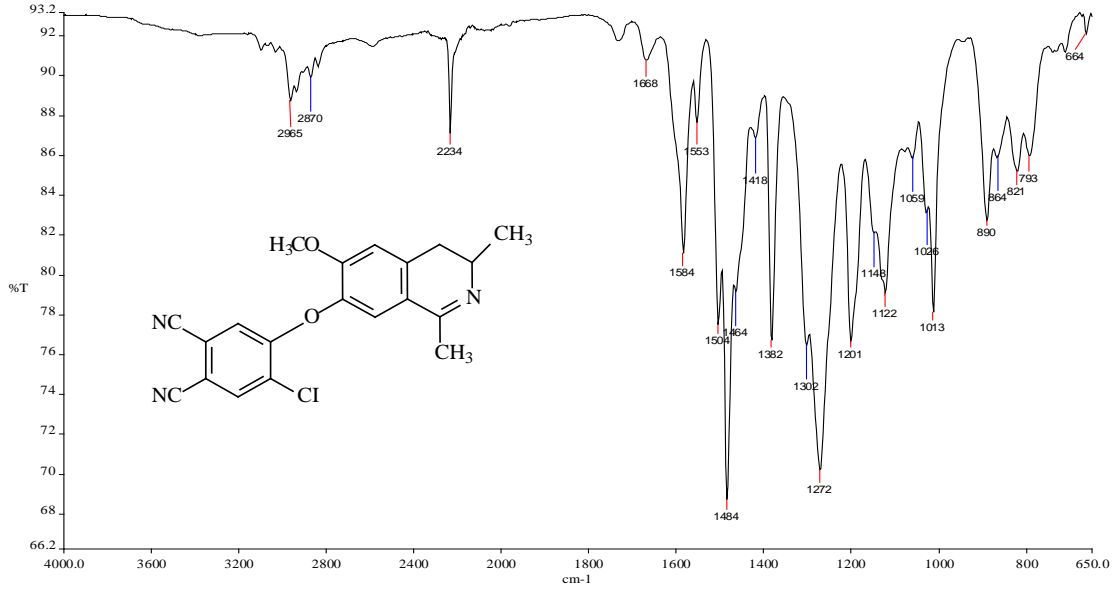
Ürün: C₂₀H₁₆N₃O₂Cl **Molekül Ağırlığı:** 365.5 g/mol

Renk: Açık Kahverengi

	<u>Klasik</u>	<u>Mikrodalga</u>
Verim:	960 mg (%54)	1230 mg (%69)
E.N:	224-225 °C	

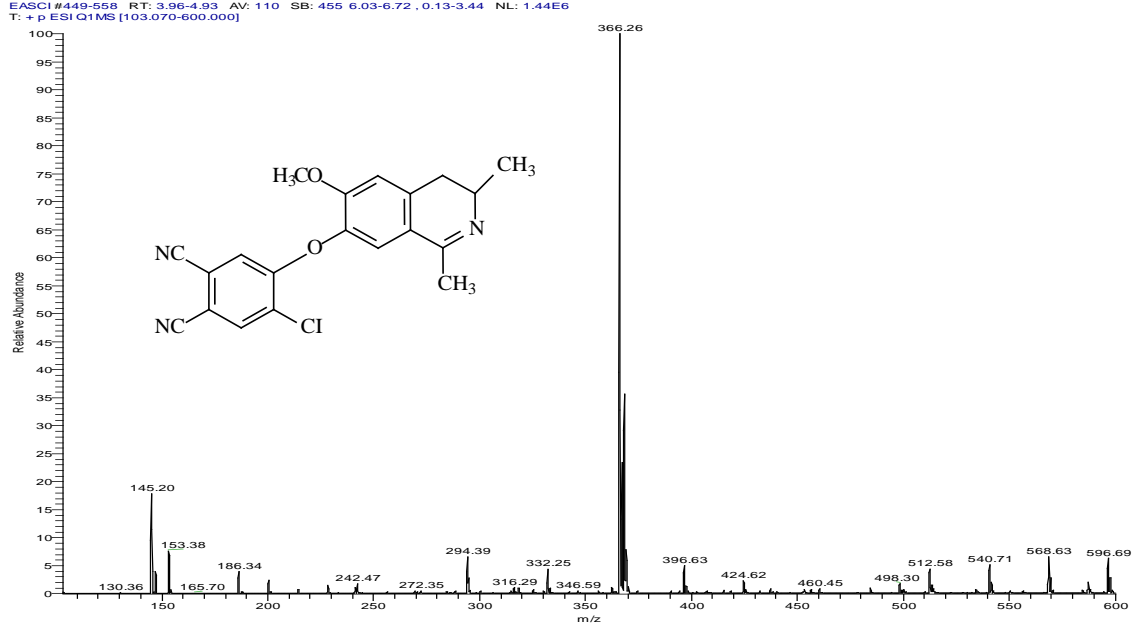
Hesaplanan : C, 65,67; H, 4,41; N, 11,49

Bulunan : C, 65,66; H, 4,40; N, 11,48



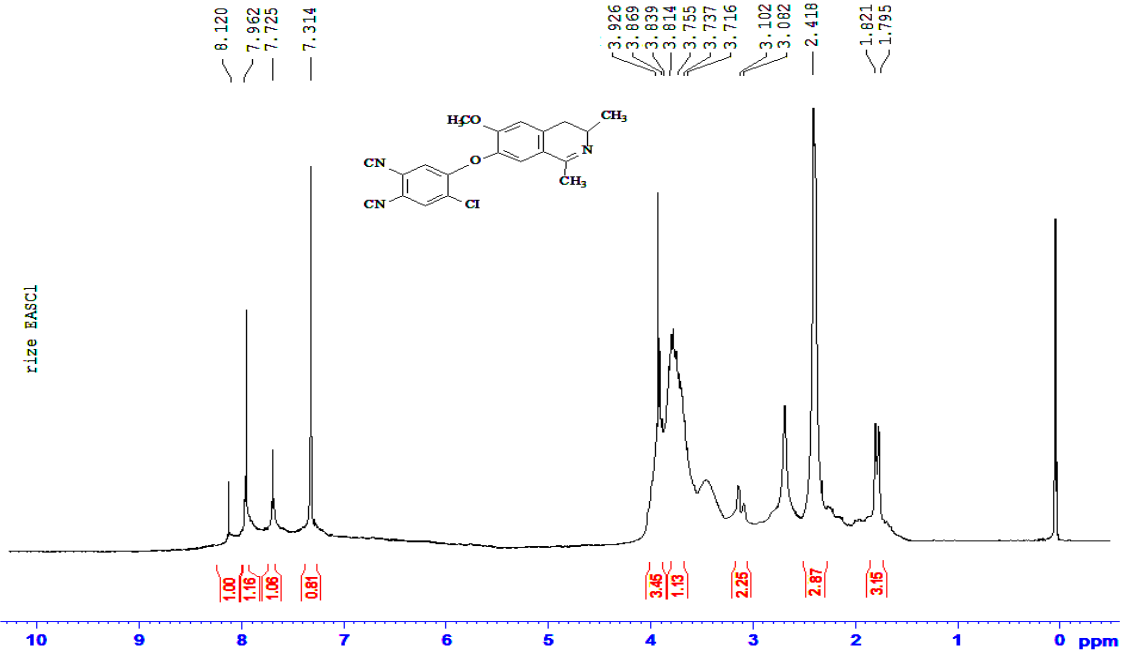
Şekil 3.9. (2) Numaralı bileşiğin FTIR spektrumu

FTIR (v_{max}/cm⁻¹): 2965, 2870, 2234 (CN), 1668, 1584 (C=C), 1553, 1504, 1484, 1418, 1382, 1302, 1272 (Ar-O), 1201, 1122, 1013, 890, 821, 793



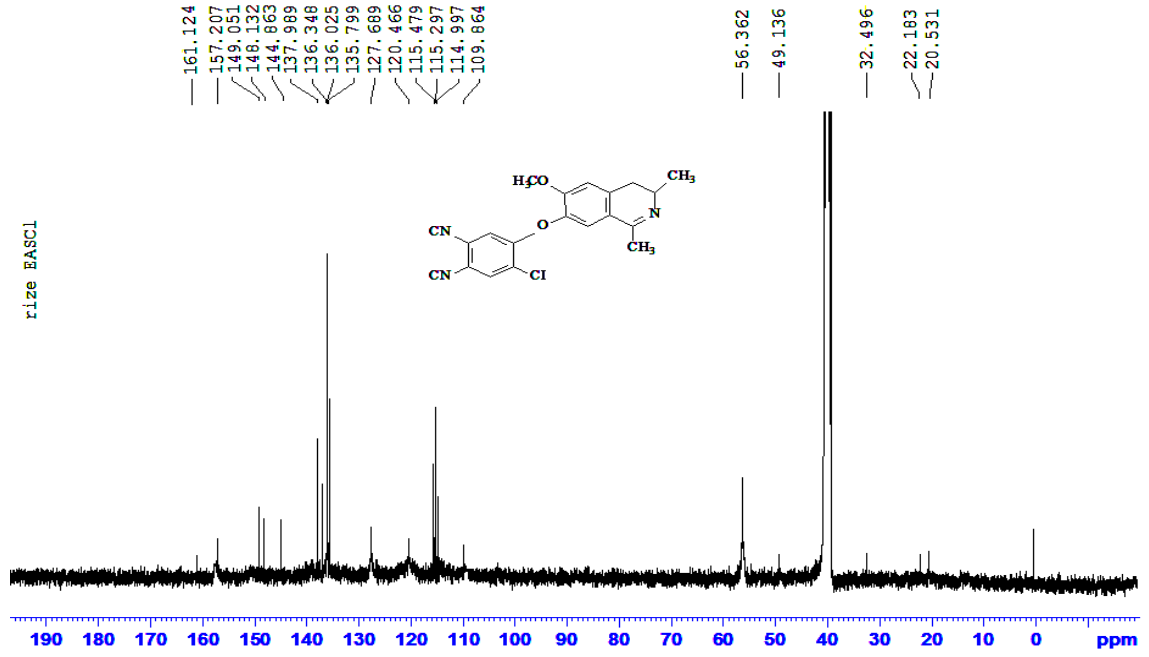
Şekil 3.10. (2) Numaralı bileşiğin kütle (MS) spektrumu

MS (m/z, Metanol): 366,26 [M + H]⁺ moleküler iyon piki



Şekil 3.11. (2) Numaralı bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

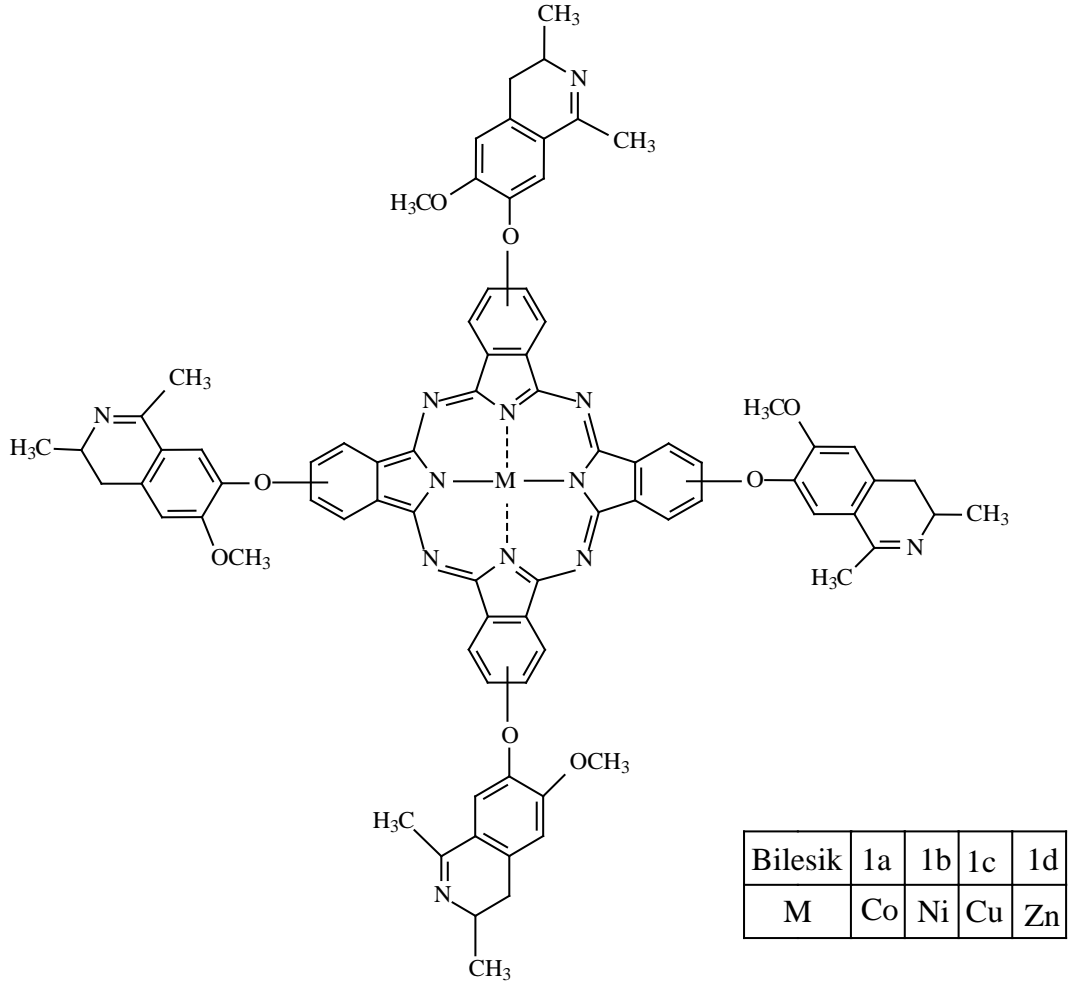
¹H-NMR (ppm) : 8,12 (1H, s, Ar-CH), 7,96 (1H, s, Ar-CH), 7,72 (1H, s, Ar-CH), 7,31 (1H, s, Ar-CH), 3,92 (3H, s, O-CH₃), 3,86-3,73 (1H, m, CH), 3,10-3,08 (2H, d, CH₂), 2,41 (3H, s, CH₃), 1,82-1,79 (3H, d CH₃)



Şekil 3.12. (2) Numaralı bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

^{13}C -NMR (ppm) : 161,12, 157,20, 149,05, 148,13, 144,86, 137,98, 136,34, 136,02, 135,78, 127,68, 120,46, 115,47 (CN), 115,29 (CN), 114,99, 109,86, 56,36, 49,13, 32,49, 22,18, 20,53

3.4. Bileşik 1'den Sentezlenen Ftalosiyaninler (1a-d)



Şekil 3.13. Sentezlenen ftalosiyaninlerin (1a-d) bileşiklerinin genel şekli

3.4.1. Kobalt ftalosiyanin (1a)

Ürün: C₈₀H₆₈N₁₂O₈Co **Molekül Ağırlığı:** 1384.4 g/mol

Renk: Koyu yeşil

Verim: 70 mg (% 67)

Hesaplanan : C, 69,40; H, 4,95; N, 12,14

Bulunan : C, 69,31; H, 4,87; N, 12,22

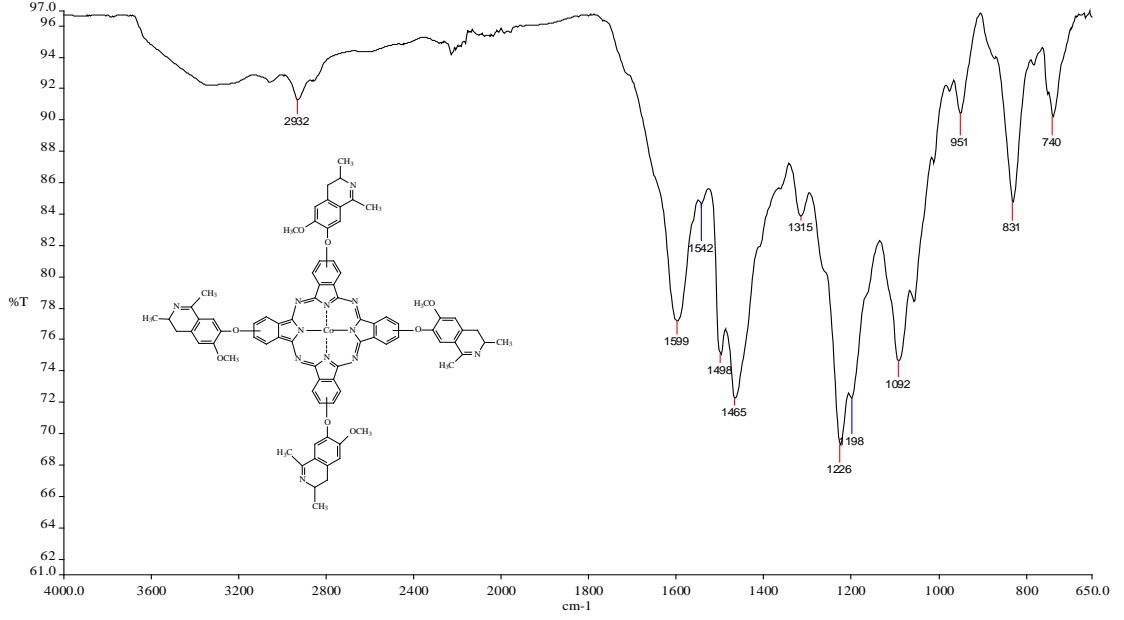
FTIR (v_{max}/cm⁻¹): 2932, 1599, 1542 (C=C), 1498, 1465, 1315, 1226 (Ar-O), 1198, 1092, 951, 831, 740

UV/Vis λ_{max}/nm (ε (1 mol⁻¹cm⁻¹.10⁴)): 331 (1.244), 601 (2.597), 666 (7.477)

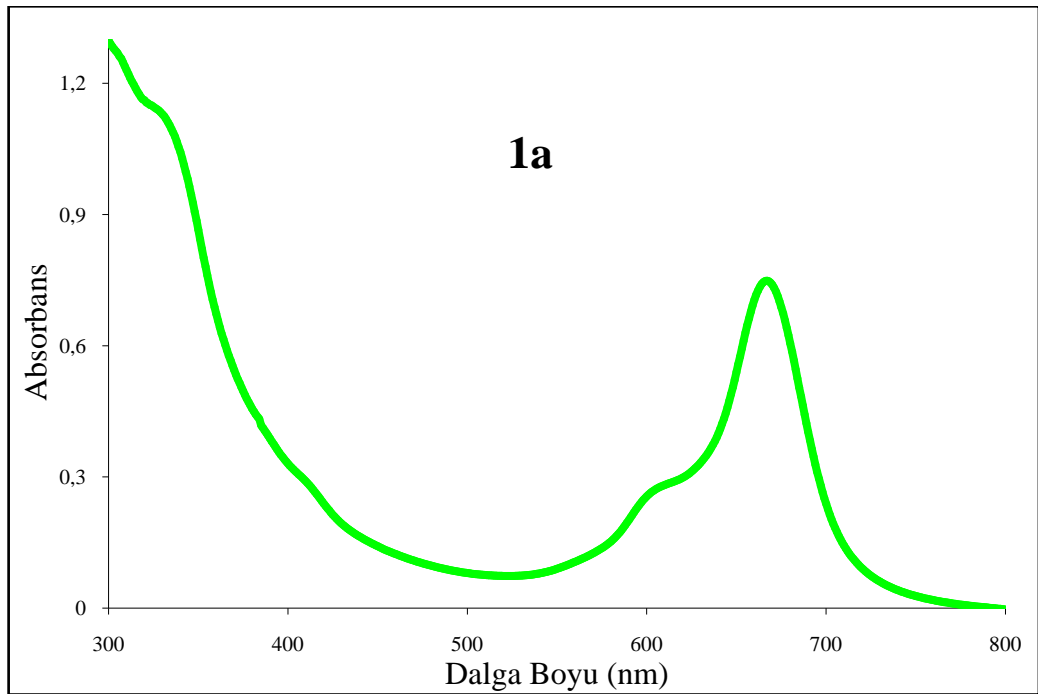
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 207-401, 401-678

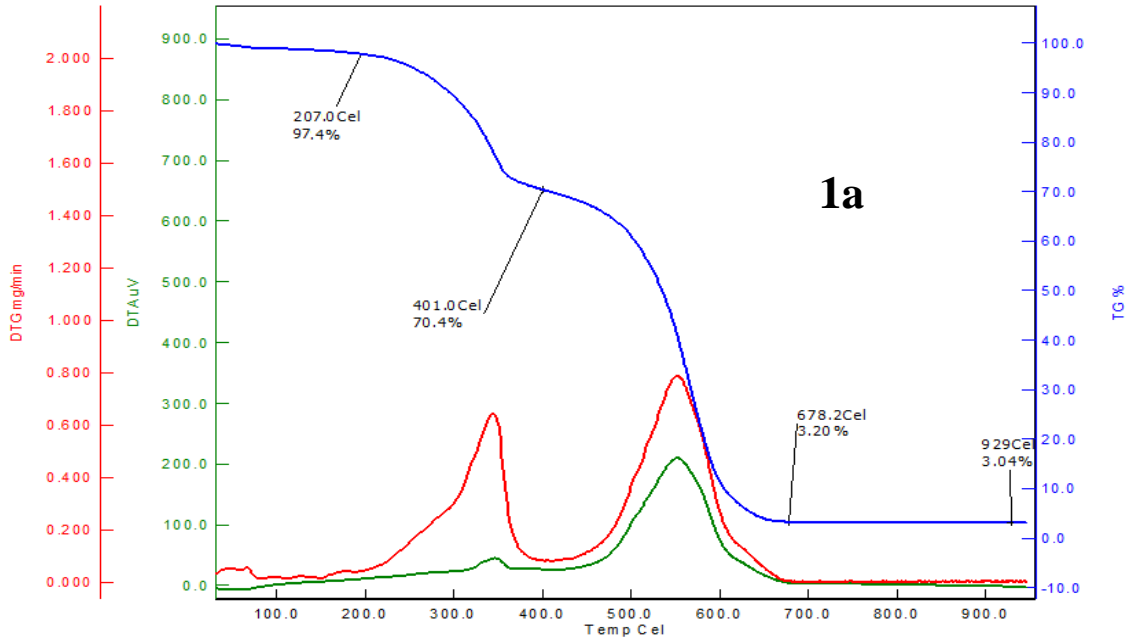
Bozunmadan kalan miktar (%): 3.04



Şekil 3.14. 1a Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.15. 1a Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.16. 1a Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.4.2. Nikel ftalosiyenin (1b)

Ürün: C₈₀H₆₈N₁₂O₈Ni **Molekül Ağırlığı:** 1384.1 g/mol

Renk: Yeşil

Verim: 55 mg (%53)

Hesaplanan : C, 69,41; H, 4,94; N, 12,14

Bulunan : C, 69,50; H, 4,16; N, 12,65

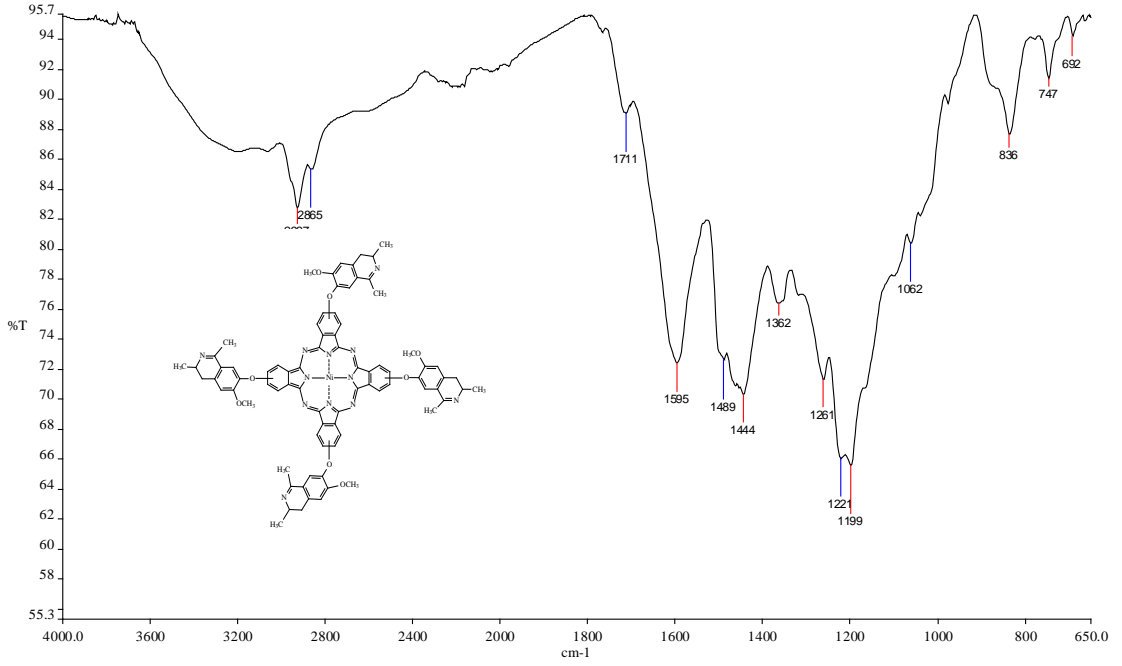
FTIR (ν_{max}/cm⁻¹): 2927, 2865, 1711, 1595 (C=C), 1489, 1444, 1362, 1261, 1221 (Ar-O), 1199, 1062, 836, 747, 692

UV/Vis λ_{max}/nm (ε (1 mol⁻¹cm⁻¹.10⁴)): 307 (10.175), 614 (1.285), 679 (2.390)

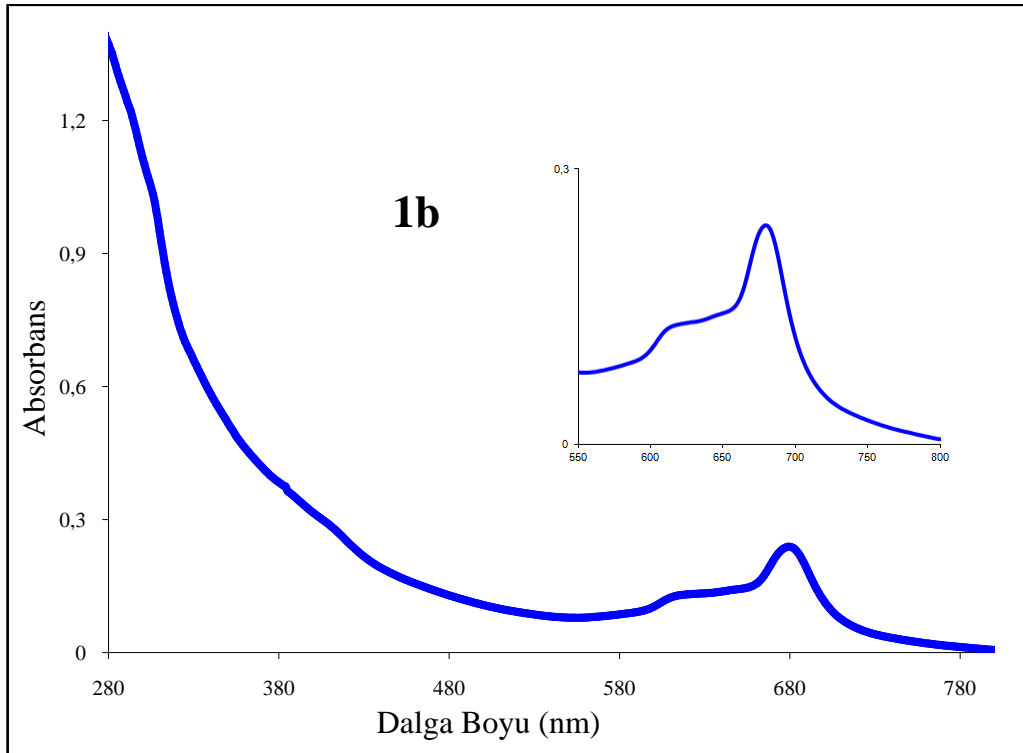
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 246-417, 417-569

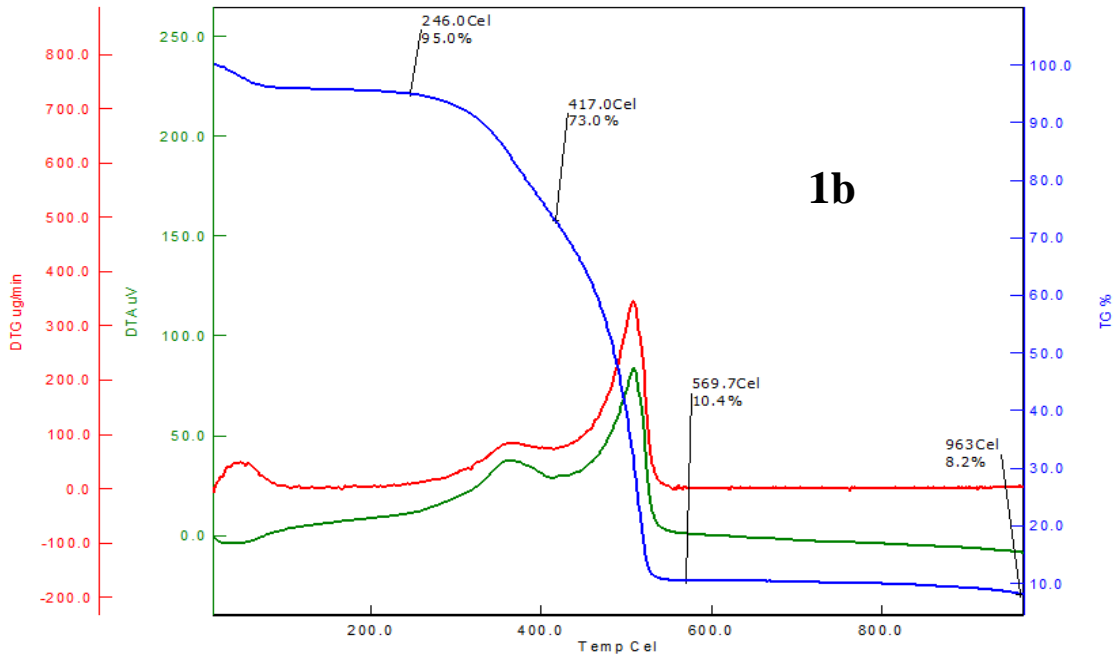
Bozunmadan kalan miktar (%): 8.2



Şekil 3.17. 1b Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.18. 1b Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.19. 1b Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.4.3. Bakır ftalosiyenin (1c)

Ürün: $C_{80}H_{68}N_{12}O_8Cu$ **Molekül Ağırlığı:** 1389 g/mol

Renk: Açık yeşil

Verim: 60 mg (%58)

Hesaplanan : C, 69,17; H, 4,93; N, 12,10

Bulunan : C, 69,35; H, 4,66; N, 12,35

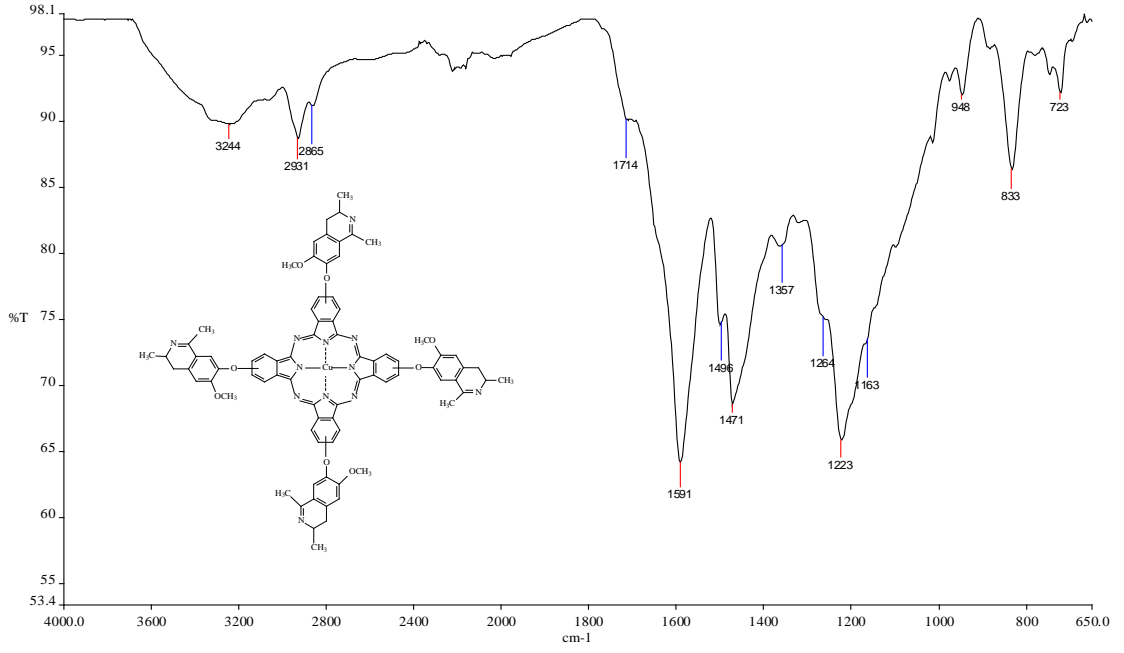
FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2931, 2865, 1714, 1591 (C=C), 1496, 1471, 1357, 1264, 1223 (Ar-O), 1163, 948, 833, 723

UV/Vis λ_{max}/nm (ϵ ($1 \text{ mol}^{-1}cm^{-1} \cdot 10^4$)): 351 (2.414), 411 (1.698), 616 (1.170), 684 (2.174)

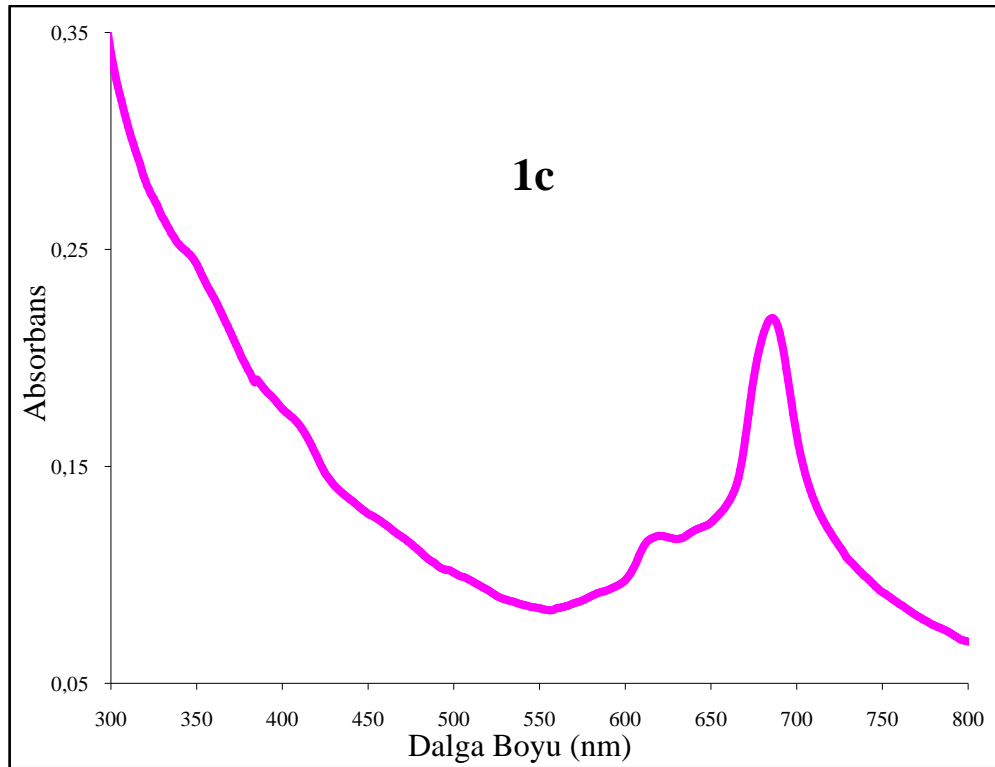
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı ($^{\circ}C$): 277-466

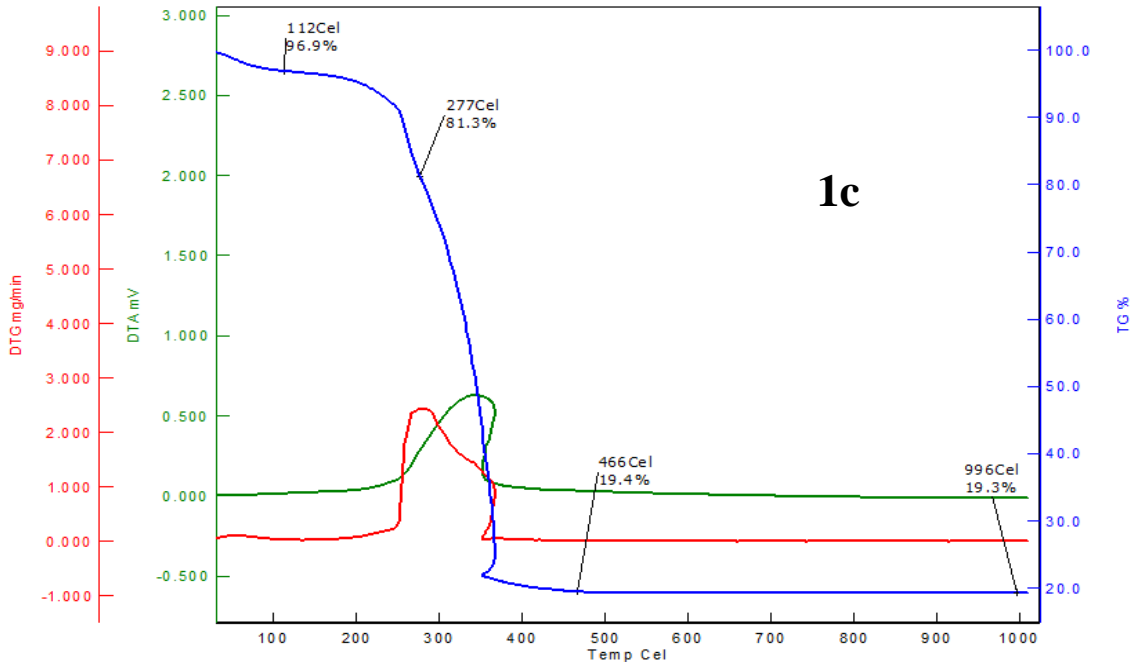
Bozunmadan kalan miktar (%): 19.3



Şekil 3.20. 1c Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.21. 1c Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.22. 1c Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.4.4. Çinko ftalosiyenin (1d)

Ürün: $C_{80}H_{68}N_{12}O_8Zn$ **Molekül Ağırlığı:** 1390.8 g/mol

Renk: Yeşil

Verim: 80 mg (%73)

Hesaplanan : C, 69,08; H, 4,92; N, 12,08

Bulunan : C, 69,26; H, 4,13; N, 12,55

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2931, 1648, 1585 (C=C), 1564, 1494, 1464, 1373, 1261, 1212 (Ar-O), 1118, 1092, 1057, 955, 828, 751

UV/Vis λ_{max}/nm (ϵ ($1 \text{ mol}^{-1}cm^{-1} \cdot 10^4$)): 348 (5.370), 615 (1.104), 684 (5.042)

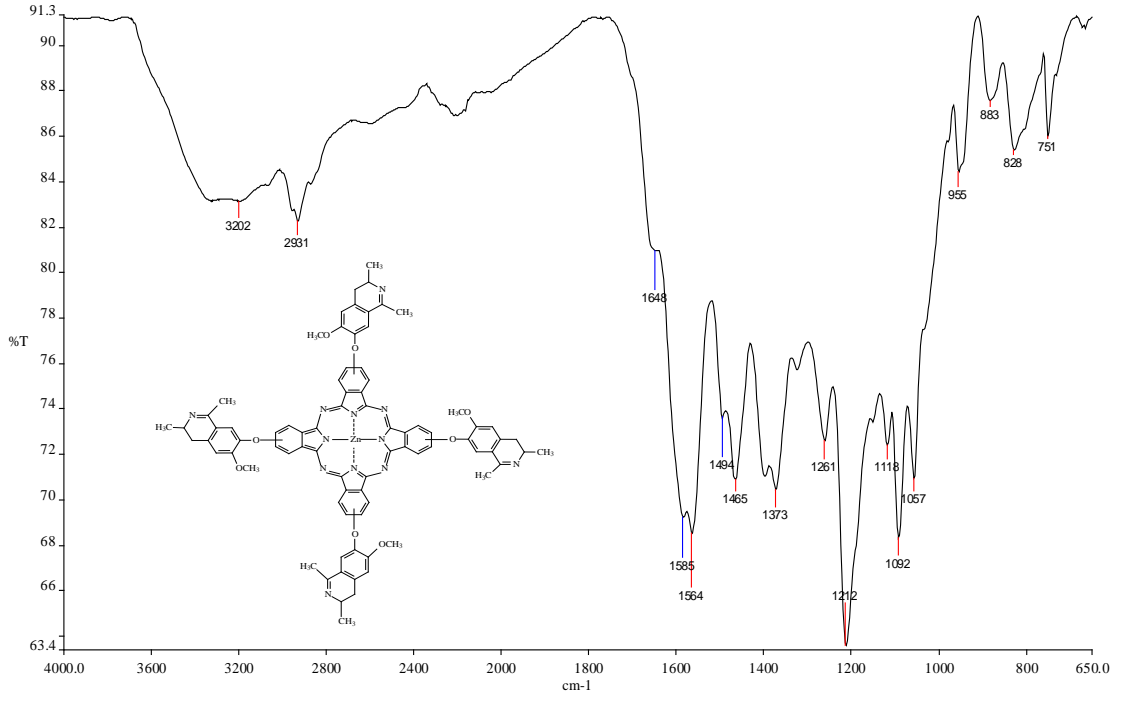
MS (m/z, DMSO): 1391.8 [M + H]⁺ moleküler iyon piki

TG/DTG/DTA :

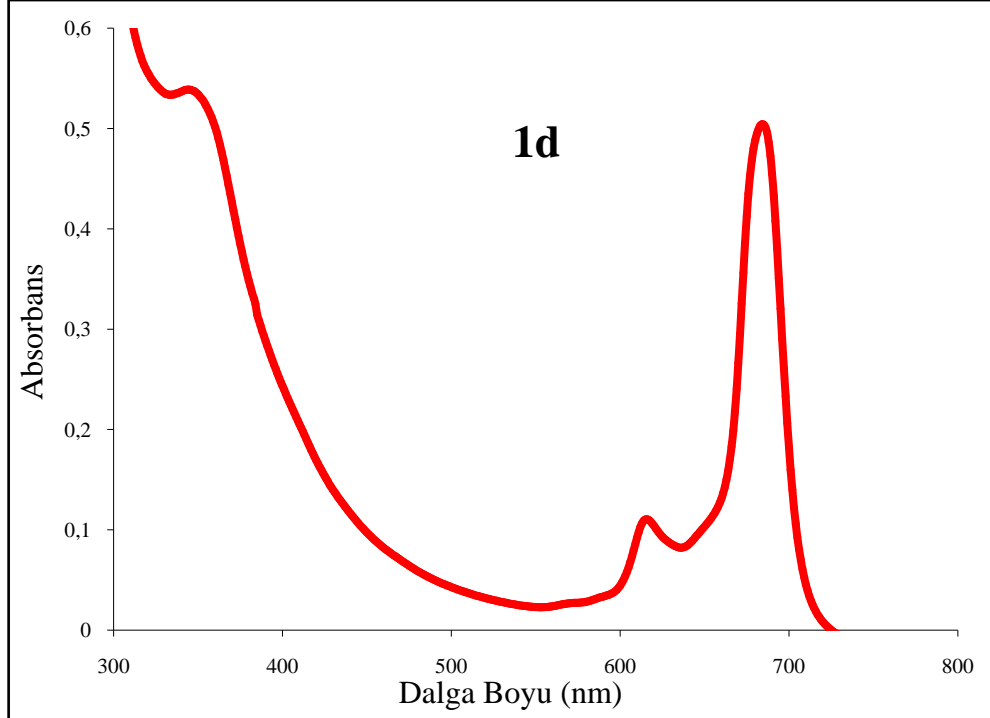
Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 290-369, 369-579

Bozunmadan kalan miktar (%): 5.2

¹H-NMR (ppm) : 7,91-7,70 (Ar-CH), 3,82 (3H, s, O-CH₃), 2,75-2,40 (2H, m, CH₂)
2,16 (3H, s, CH₃)

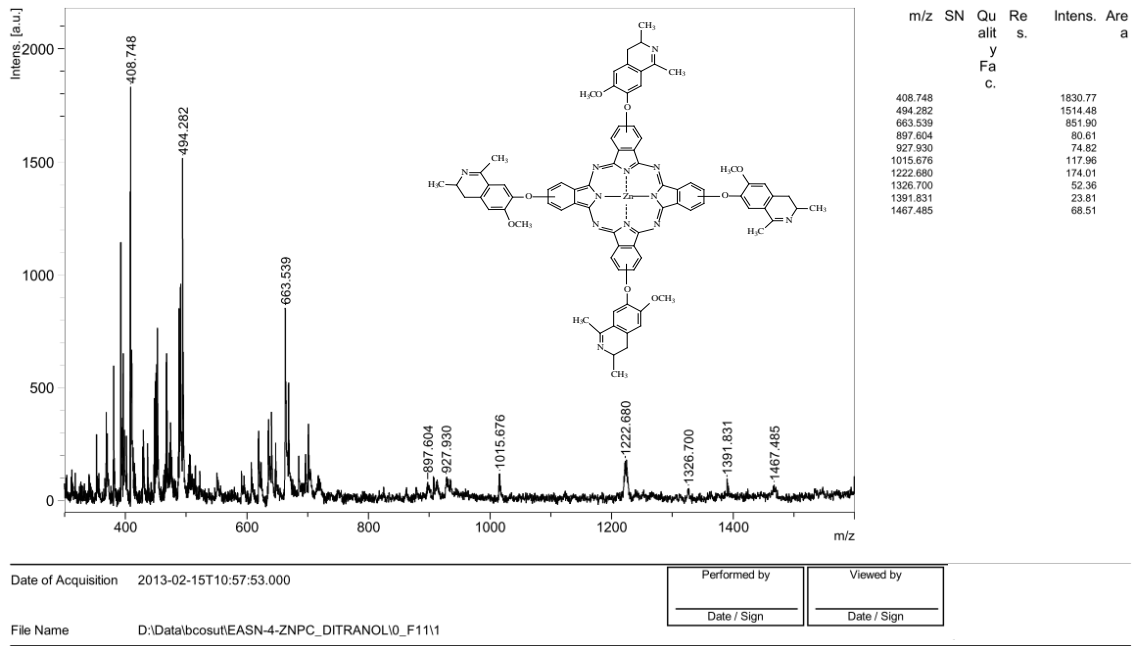


Şekil 3.23. 1d Bileşiğinin FTIR spektrumu

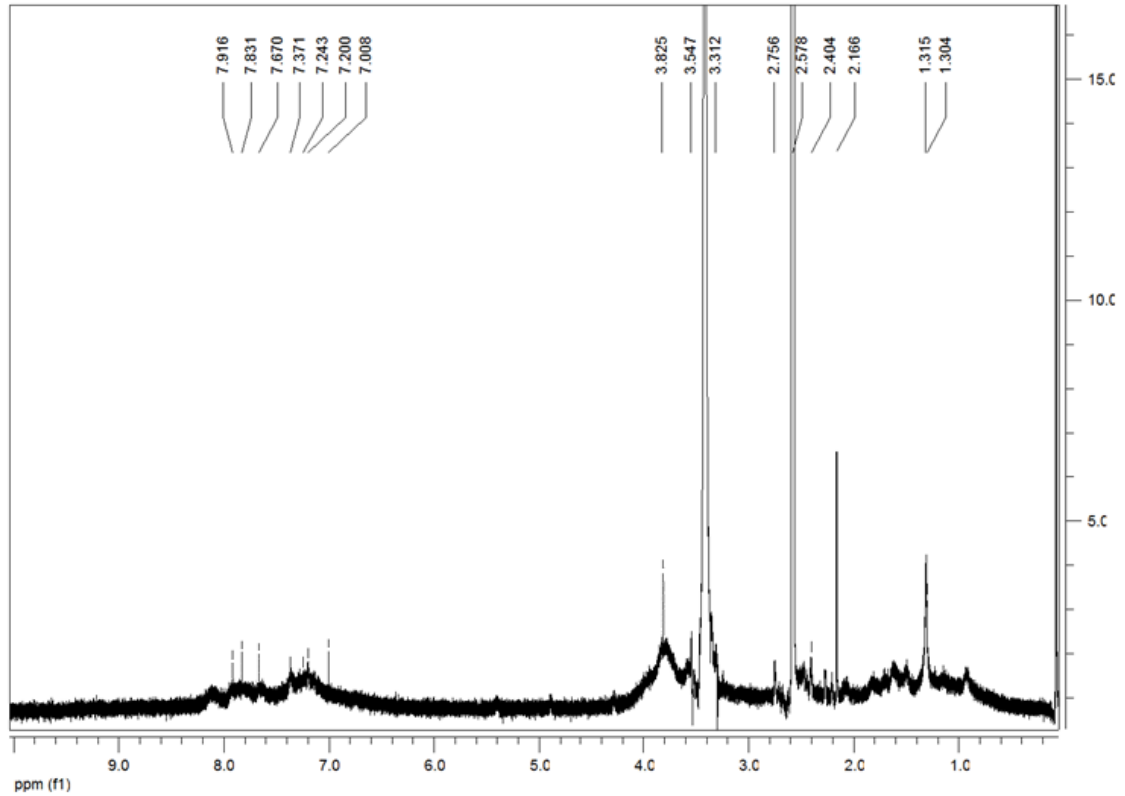


Şekil 3.24. 1d Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)

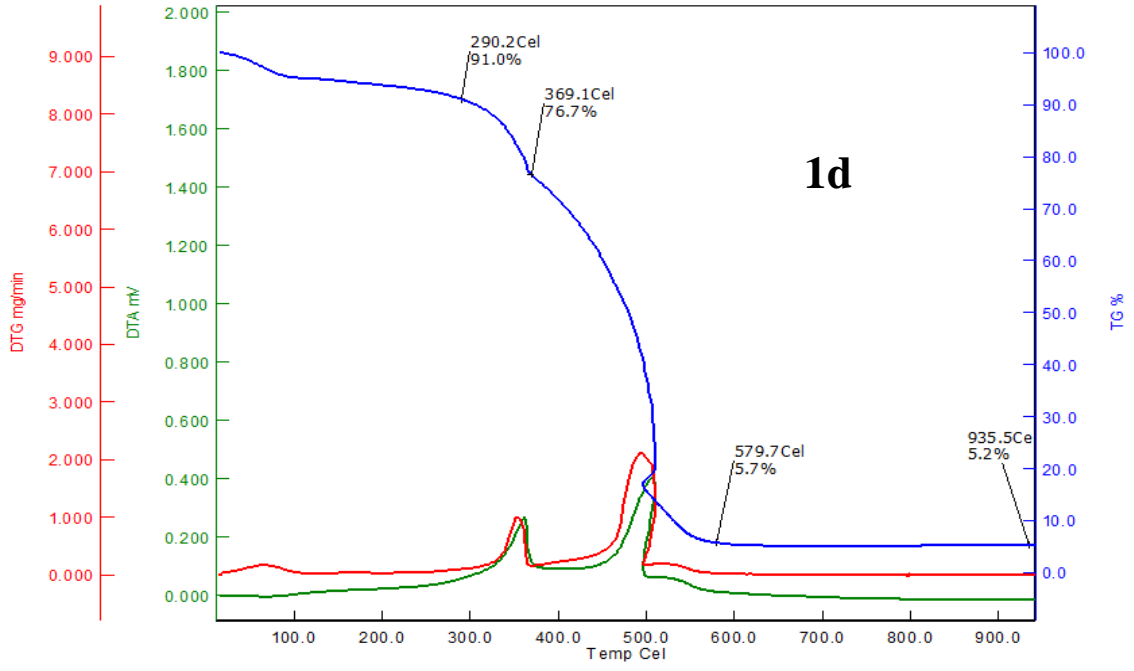
EASN-4-ZNPC_DITRANOL



Şekil 3.25. 1d Bileşiğinin MALDI-TOF MS spektrumu (DMSO)

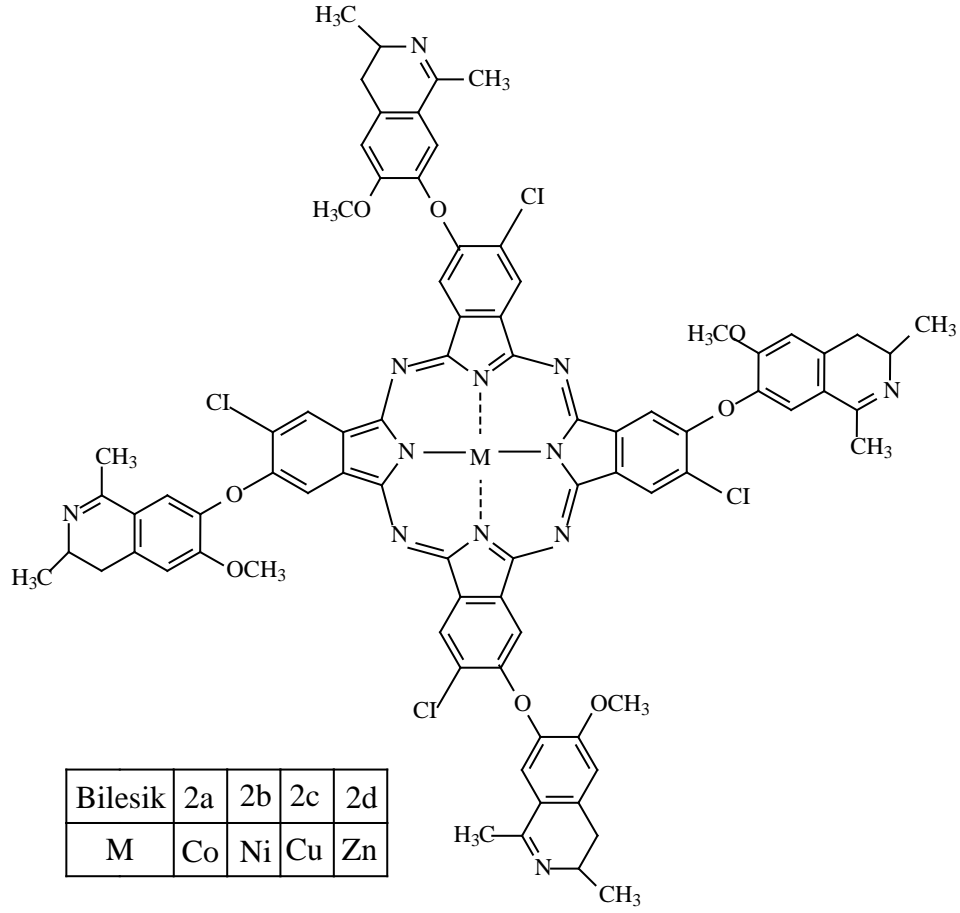


Şekil 3.26. 1d Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



Şekil 3.27. 1d Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.5. Bileşik 2'den Sentezlenen Ftalosiyaninler (2a-d)



Şekil 3.28. Sentezlenen ftalosiyaninlerin (2a-d) bileşiklerinin genel şekli

3.5.1. Kobalt ftalosiyanin (2a)

Ürün: $C_{80}H_{64}N_{12}O_8Cl_4Co$

Molekül Ağırlığı: 1522.19 g/mol

Renk: Koyu yeşil

Verim: 57 mg (%55)

Hesaplanan : C, 63,12; H, 4,23; N, 11,04

Bulunan : C, 63,18; H, 4,16; N, 11,46

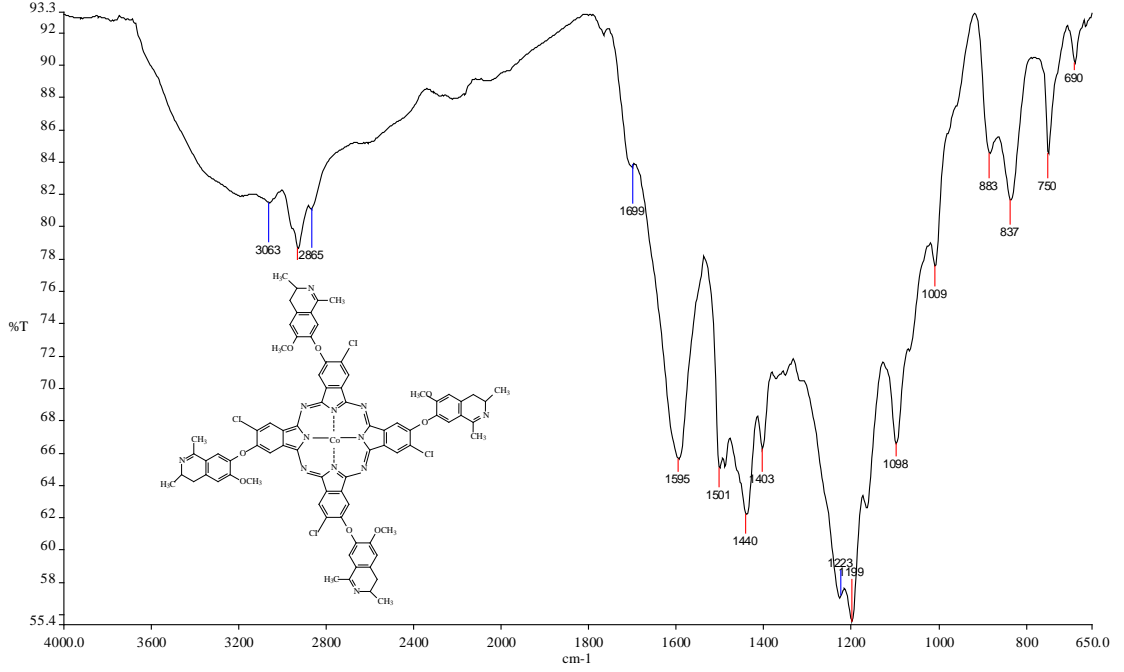
FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3063, 2930, 2865, 1699, 1595 (C=C), 1501, 1440, 1403, 1321, 1223 (Ar-O), 1199, 1098, 1009, 883, 837, 750, 690

UV/Vis λ_{max}/nm (ϵ ($1\ mol^{-1}cm^{-1}\cdot 10^4$)): 341 (6.841), 603 (1.483), 663 (4.446)

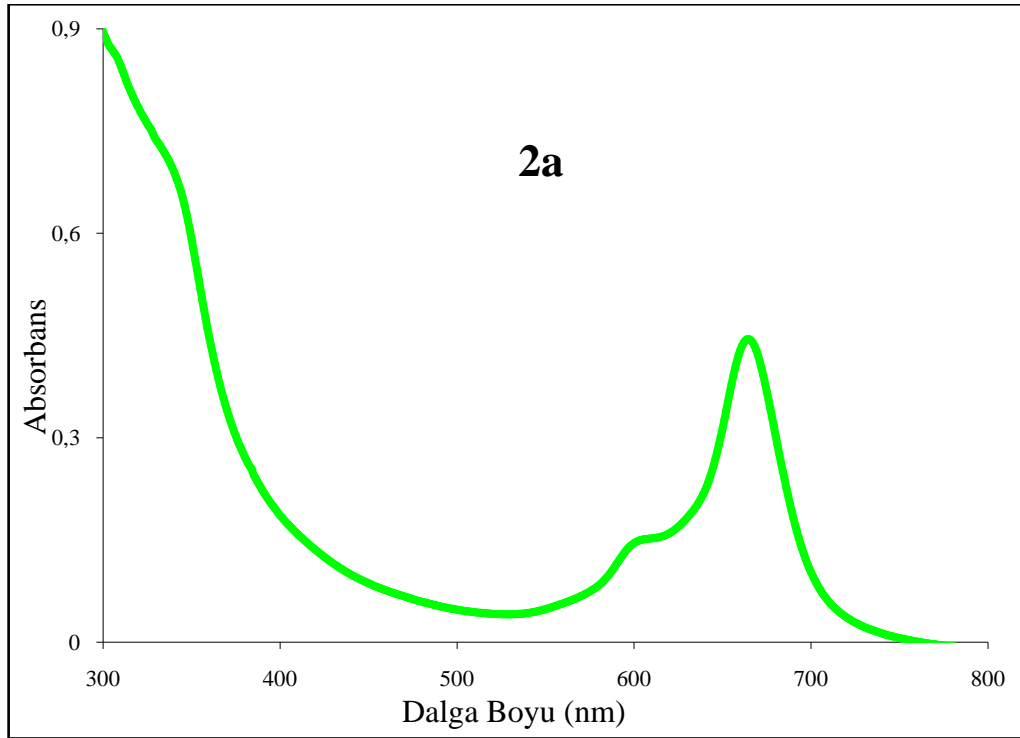
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 255-395, 395-555

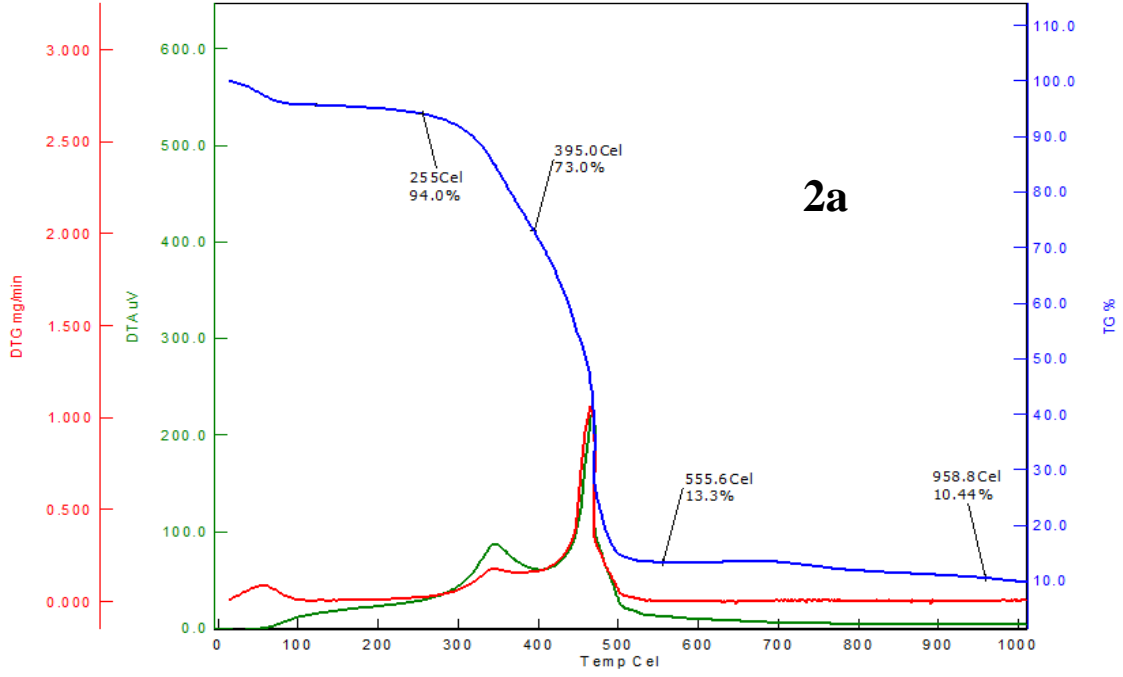
Bozunmadan kalan miktar (%): 10.44



Şekil 3.29. 2a Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.30. 2a Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.31. 2a Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.5.2. Nikel ftalosiyenin (2b)

Ürün: $C_{80}H_{64}N_{12}O_8Cl_4Ni$ **Molekül Ağırlığı:** 1521.95 g/mol

Renk: Yeşil

Verim: 66 mg (%63)

Hesaplanan : C, 63,13; H, 4,23; N, 11,04

Bulunan : C, 63,50; H, 4,11; N, 11,68

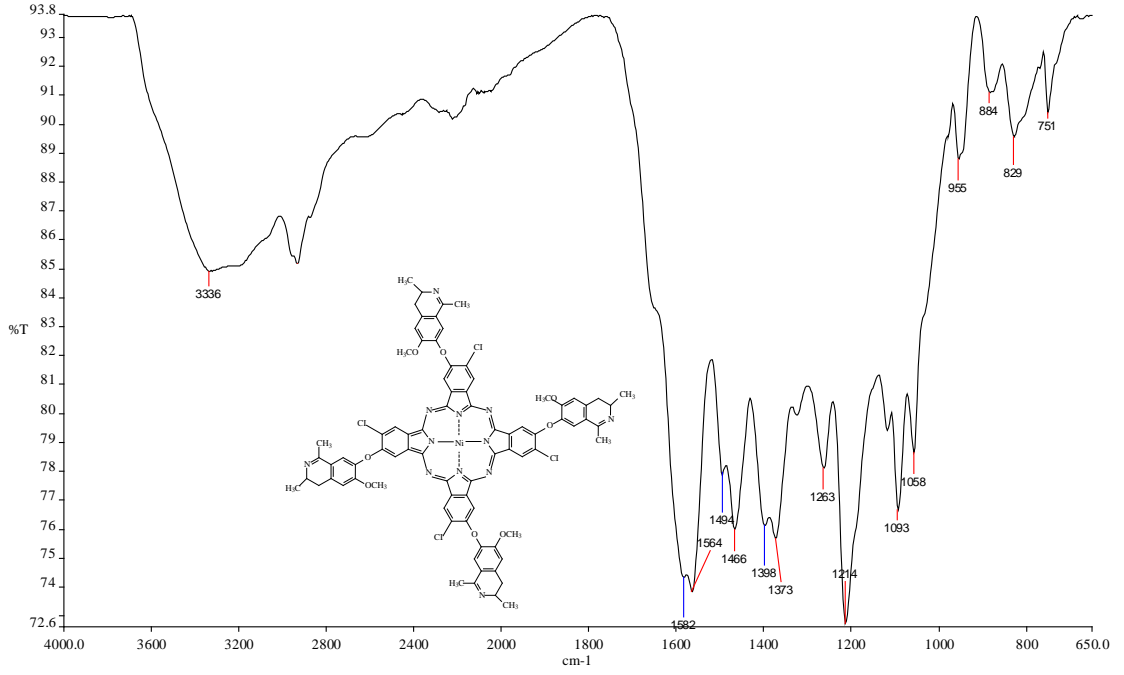
FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2933, 1608, 1582 (C=C), 1564, 1494, 1466, 1398, 1373, 1214 (Ar-O), 1093, 1058, 955, 884, 829, 751

UV/Vis λ_{max}/nm (ϵ ($1 \text{ mol}^{-1}cm^{-1} \cdot 10^4$)): 308 (14.91), 618 (1.889), 680 (3.141)

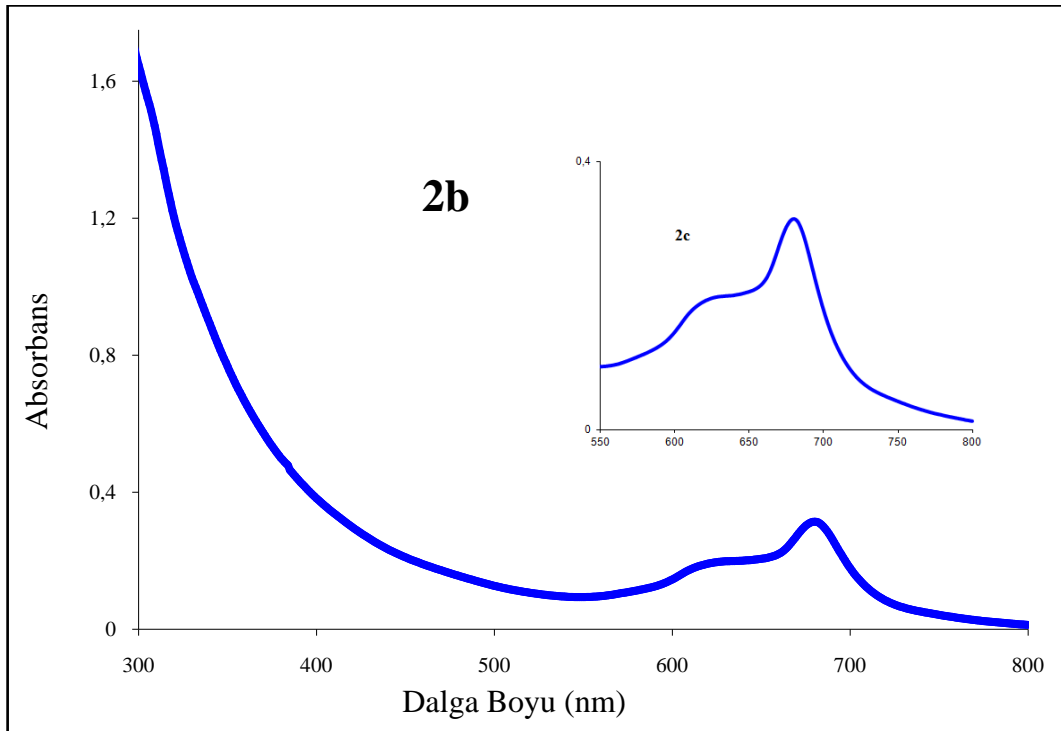
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı ($^{\circ}C$): 229-368, 368-569

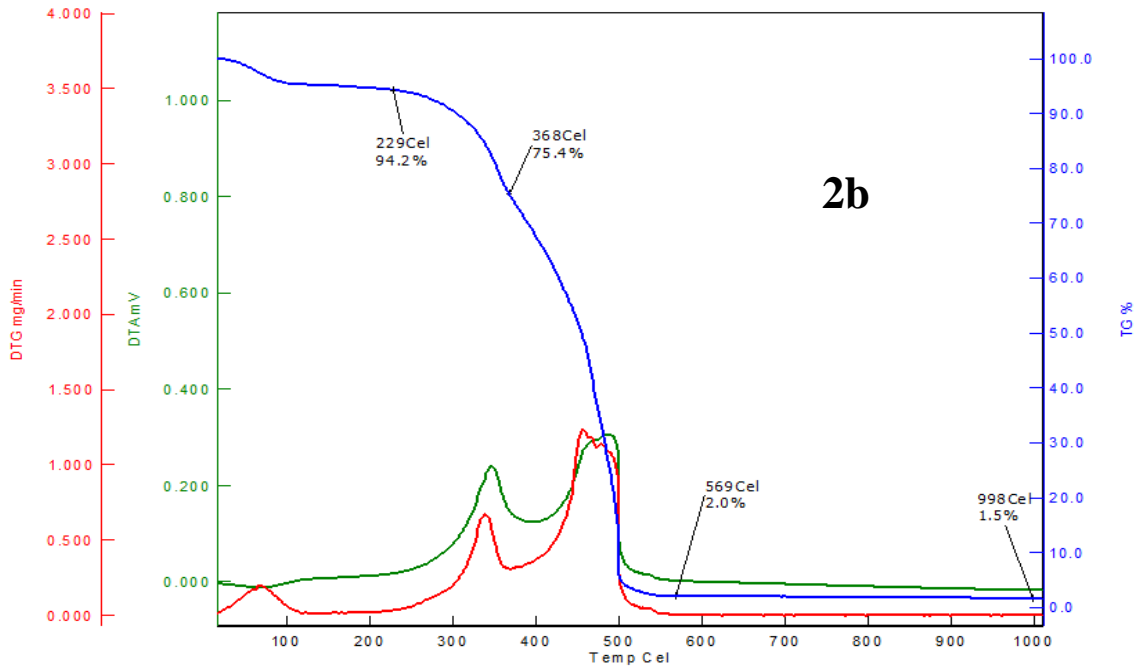
Bozunmadan kalan miktar (%): 1.5



Şekil 3.32. 2b Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.33. 2b Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.34. 2b Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.5.3. Bakır ftalosiyenin (2c)

Ürün: $C_{80}H_{64}N_{12}O_8Cl_4Cu$ **Molekül Ağırlığı:** 1526.8 g/mol

Renk: Açık yeşil

Verim: 53 mg (%51)

Hesaplanan : C, 62,93; H, 4,22; N, 11,00

Bulunan : C, 62,69; H, 4,18; N, 11,44

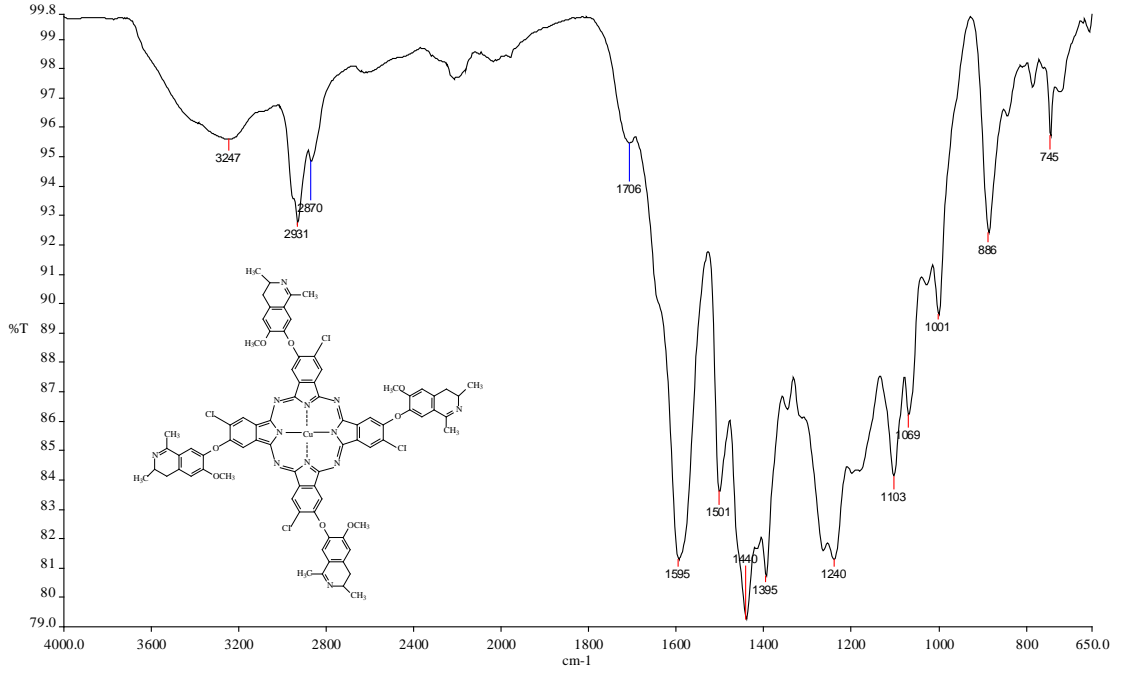
FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2931, 2870, 1706, 1595 (C=C), 1501, 1440, 1395, 1378, 1240 (Ar-O), 1103, 1069, 1001, 886, 745

UV/Vis λ_{max}/nm (ϵ ($1 \text{ mol}^{-1}cm^{-1} \cdot 10^4$)): 283 (3.29), 353 (1.37), 615 (0.506), 683 (1.27)

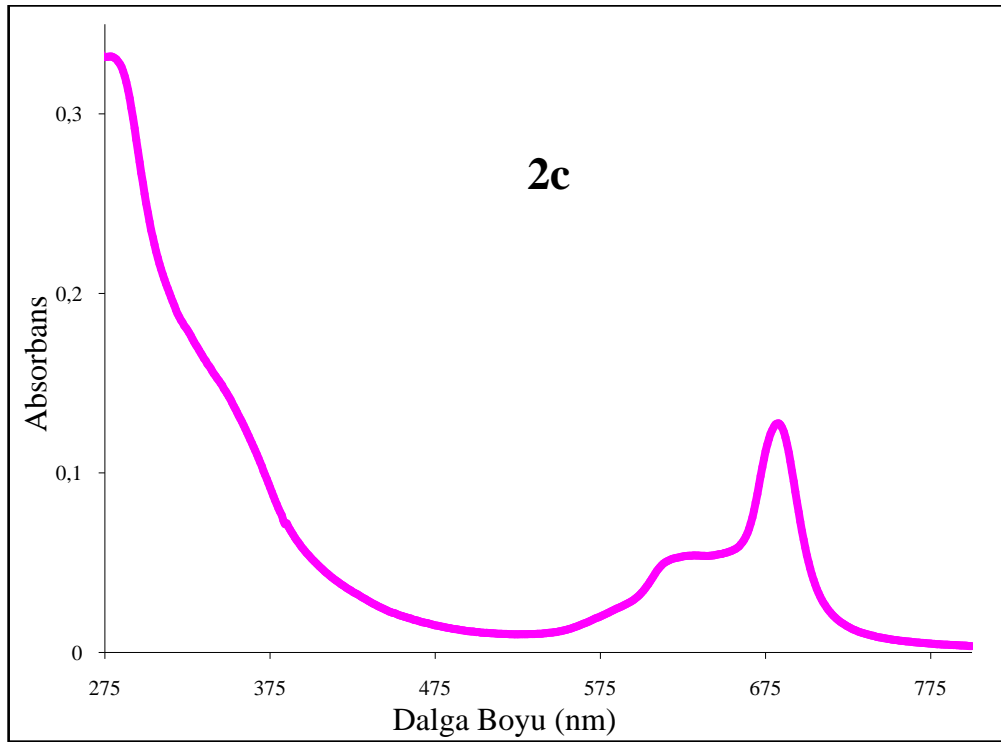
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 212-518

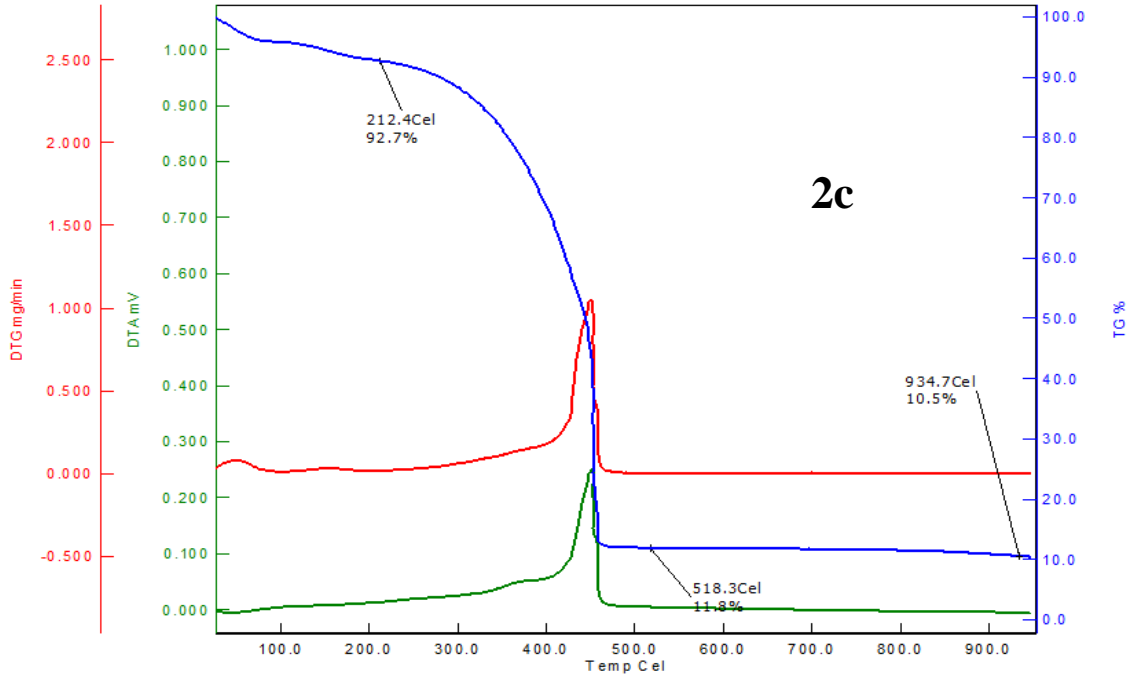
Bozunmadan kalan miktar (%): 10.5



Şekil 3.35. 2c Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.36. 2c Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.37. 2c Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.5.4. Çinko ftalosiyenin (2d)

Ürün: $C_{80}H_{64}N_{12}O_8Cl_4Zn$ **Molekül Ağırlığı:** 1528.6 g/mol

Renk: Yeşil

Verim: 75 mg (%71)

Hesaplanan : C, 62,85; H, 4,22; N, 10,99

Bulunan : C, 62,75; H, 4,16; N, 10,80

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2933, 1602, 1503 (C=C), 1466, 1316, 1261, 1222 (Ar-O), 1095, 1046, 942, 830, 747

UV/Vis λ_{max}/nm (ϵ ($1 \text{ mol}^{-1}cm^{-1} \cdot 10^4$)): 352 (2.479), 616 (0.434), 686 (2.911)

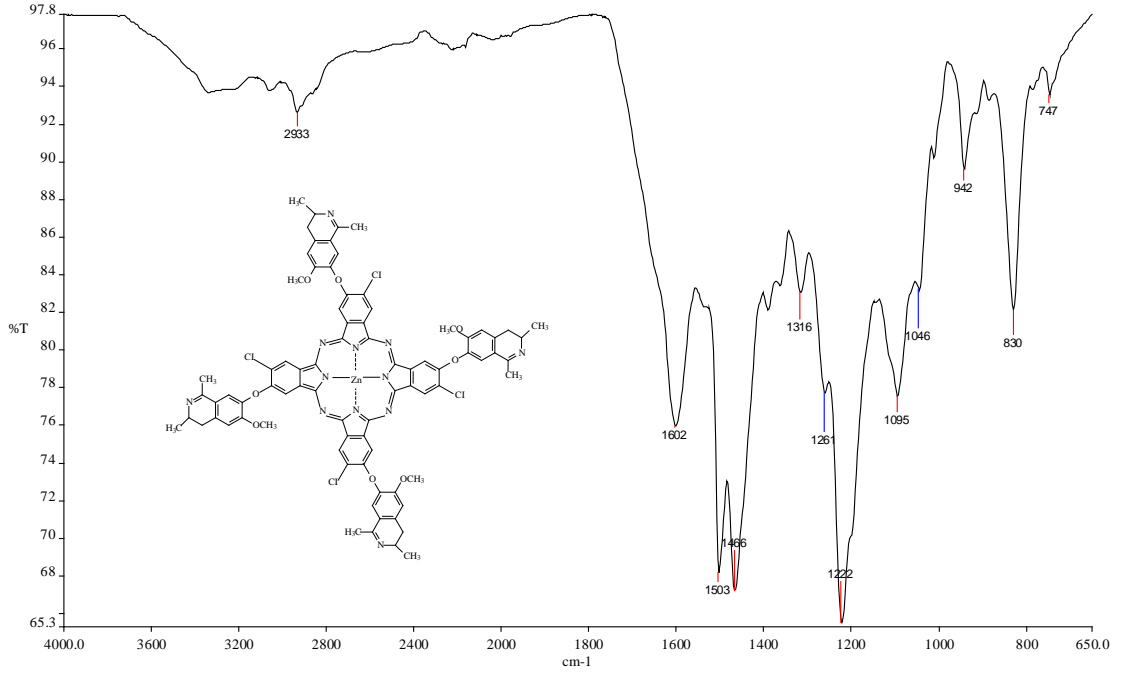
MS (m/z, DMSO): 1529.9 [M + H]⁺ moleküler iyon piki

TG/DTG/DTA :

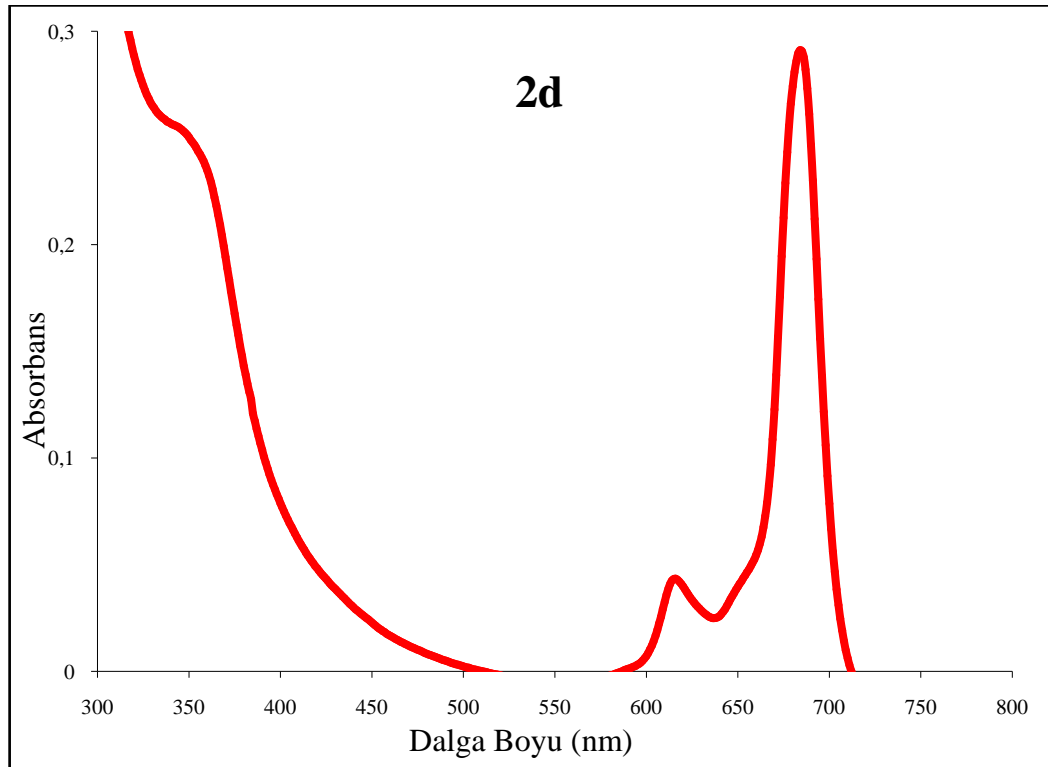
Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 227-331, 331-622

Bozunmadan kalan miktar (%): 10.8

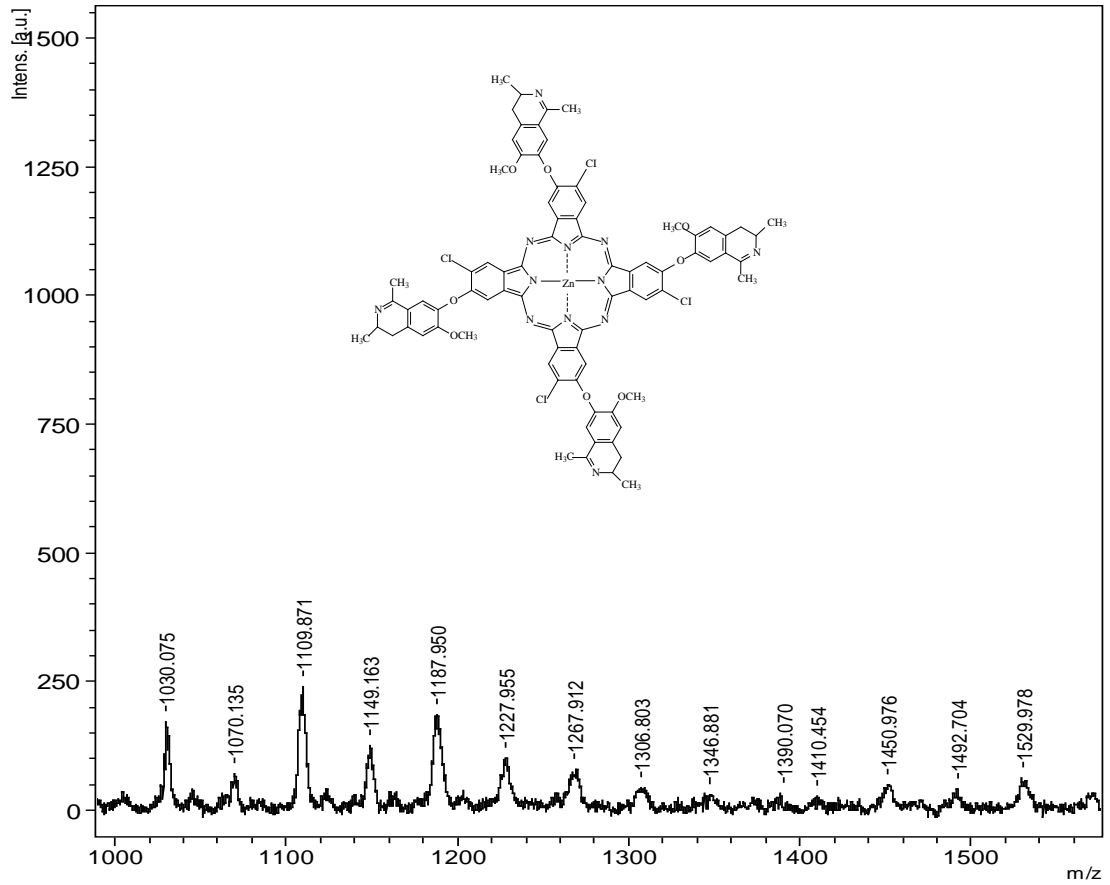
¹H-NMR (ppm) : 8,09-6,91 (Ar-CH), 3,79 (3H, s, O-CH₃), 2,80-2,73 (2H, m, CH₂), 2,40 (3H, s, CH₃), 1,31-1,30 (3H, d, CH₃)



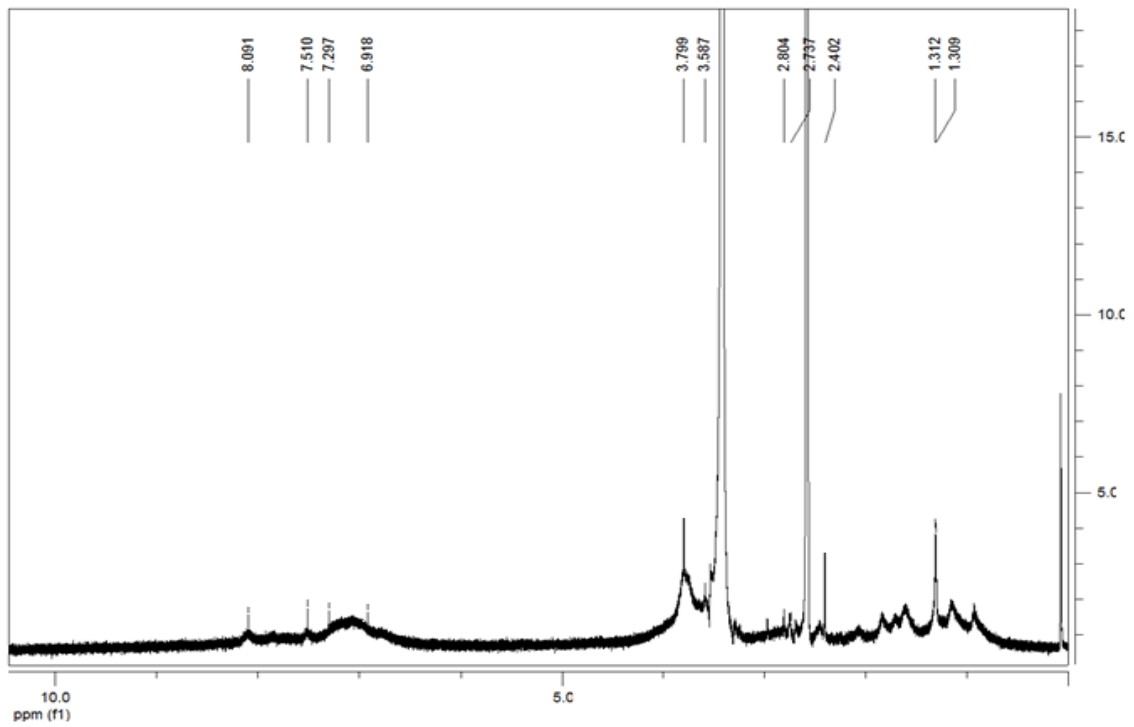
Şekil 3.38. 2d Bileşiğinin FTIR spektrumu



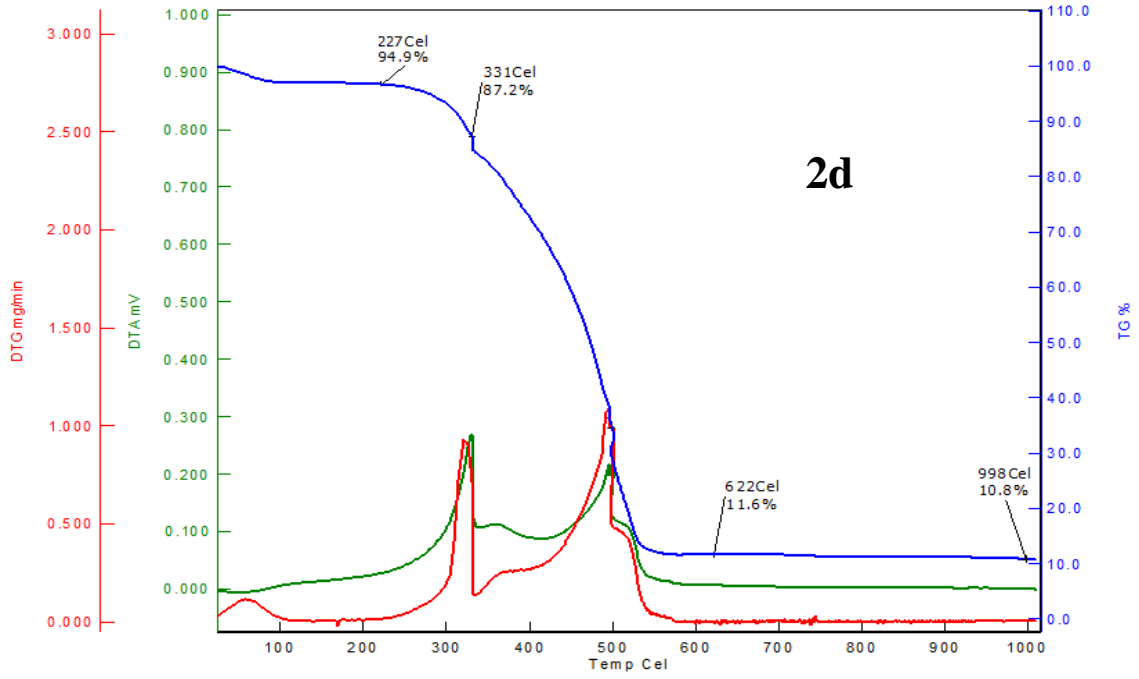
Şekil 3.39. 2d Bileşiğinin UV/Vis spektrumu (DMSO)



Şekil 3.40. 2d Bileşiğinin MALDI-TOF MS spektrumu (DMSO)

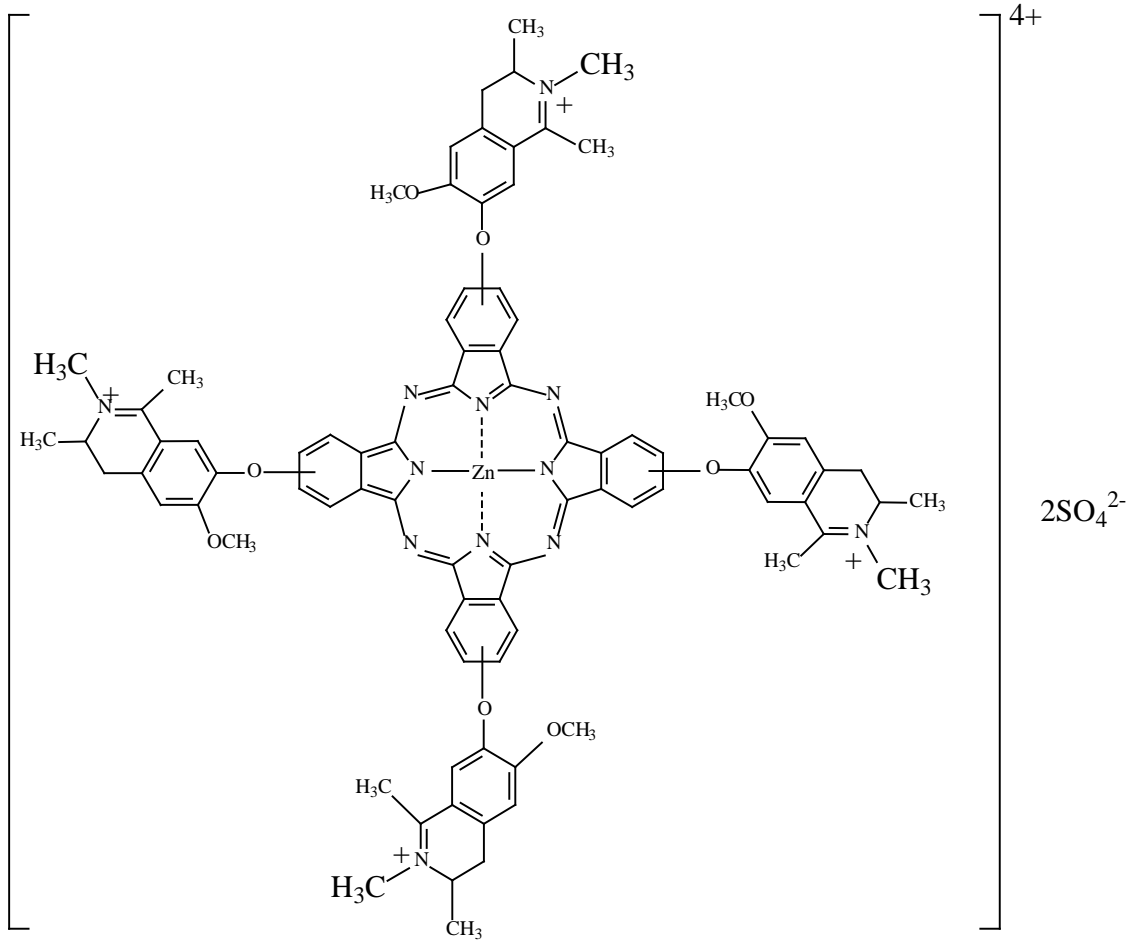


Şekil 3.41. 2d Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 3.42. 2d Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.6. Suda Çözünür Kuaterner Ftalosiyanın (Q_{1d})



Şekil 3.43. Suda çözünür kuaterner ftalosiyanın (Q_{1d}) bileşiği

Ürün: C₈₄H₈₀N₁₂O₁₆S₂Zn

Molekül Ağırlığı: 1643 g/mol

Renk: Yeşil

Verim: 88 mg (%75)

Hesaplanan : C, 61,40; H, 4,90; N, 10,22

Bulunan : C, 61,50; H, 4,36; N, 10,34

FTIR (v_{max}/cm⁻¹): 3068 (Ar-CH), 2937, 2850, 1769, 1708, 1603 (C=N), 1466 (C=C), 1446, 1397, 1323 (Ar-O), 1194 (S=O), 1042, 1003, 838, 744 (S-O)

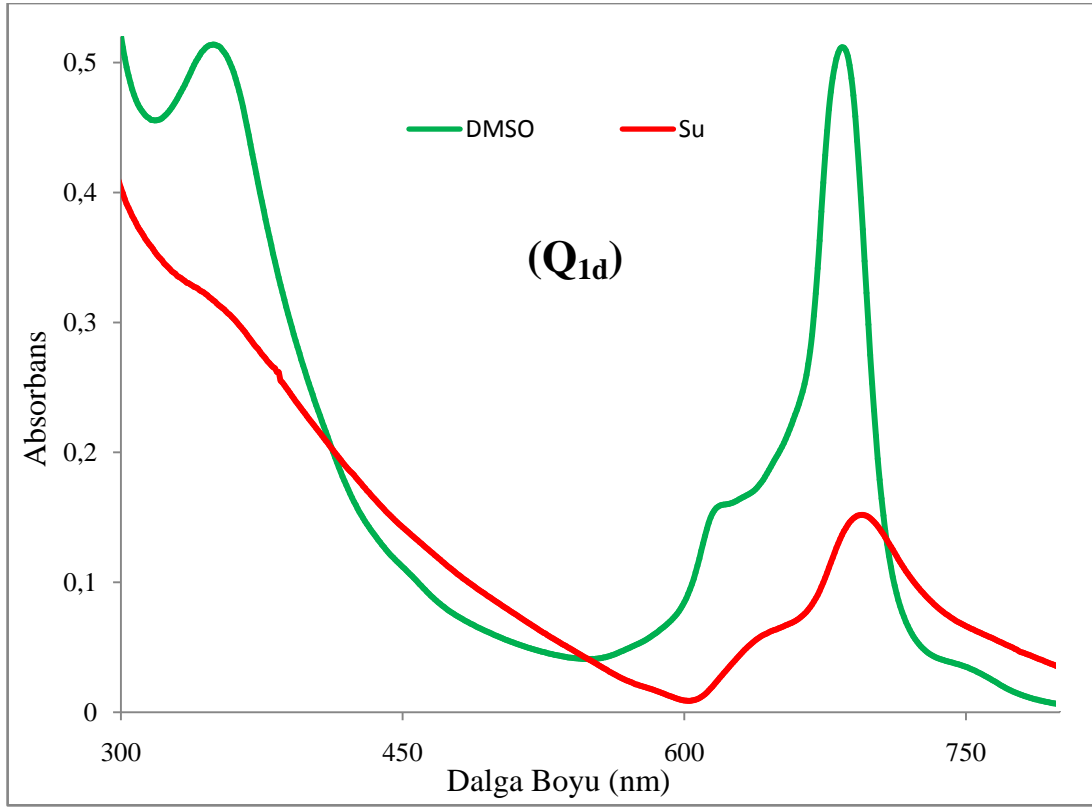
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 205-318, 318-397, 397-625

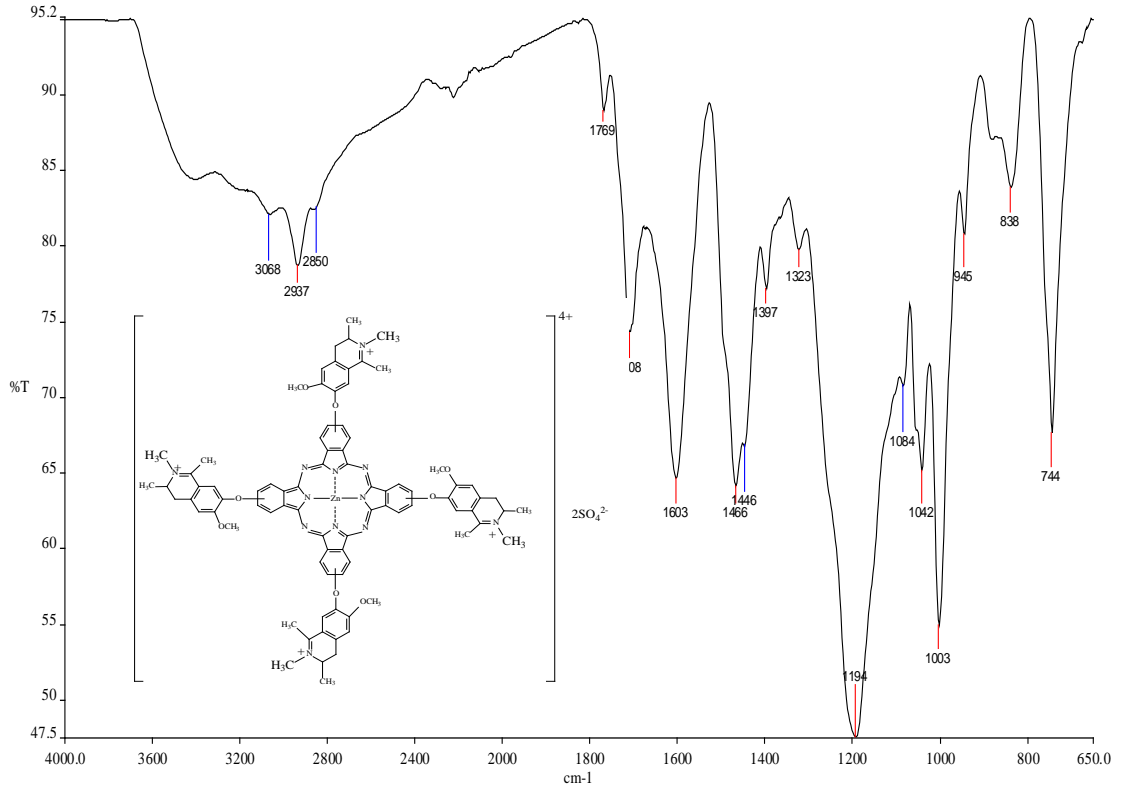
Bozunmadan kalan miktar (%): 2.5

Tablo 3.1. (Q_{1d}) Bileşiminin UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{\max} değerleri ve molar absorplama katsayıları

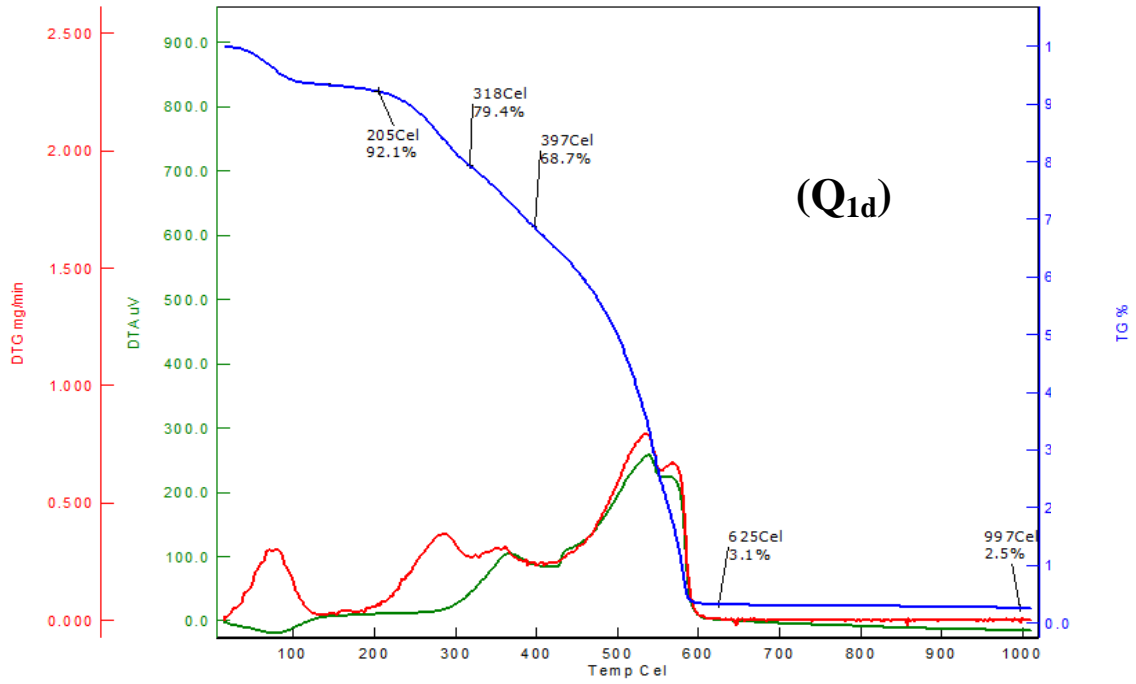
Çözücü	λ_{\max} (nm)	ϵ (1 mol ⁻¹ cm ⁻¹ .10 ⁴)
DMSO	349	5.137
	617	1.554
	684	5.117
Su	362	0.861
	634	0.408
	701	0.861



Şekil 3.44. (Q_{1d}) Bileşiminin su ve DMSO içerisindeki UV/Vis spektrumu

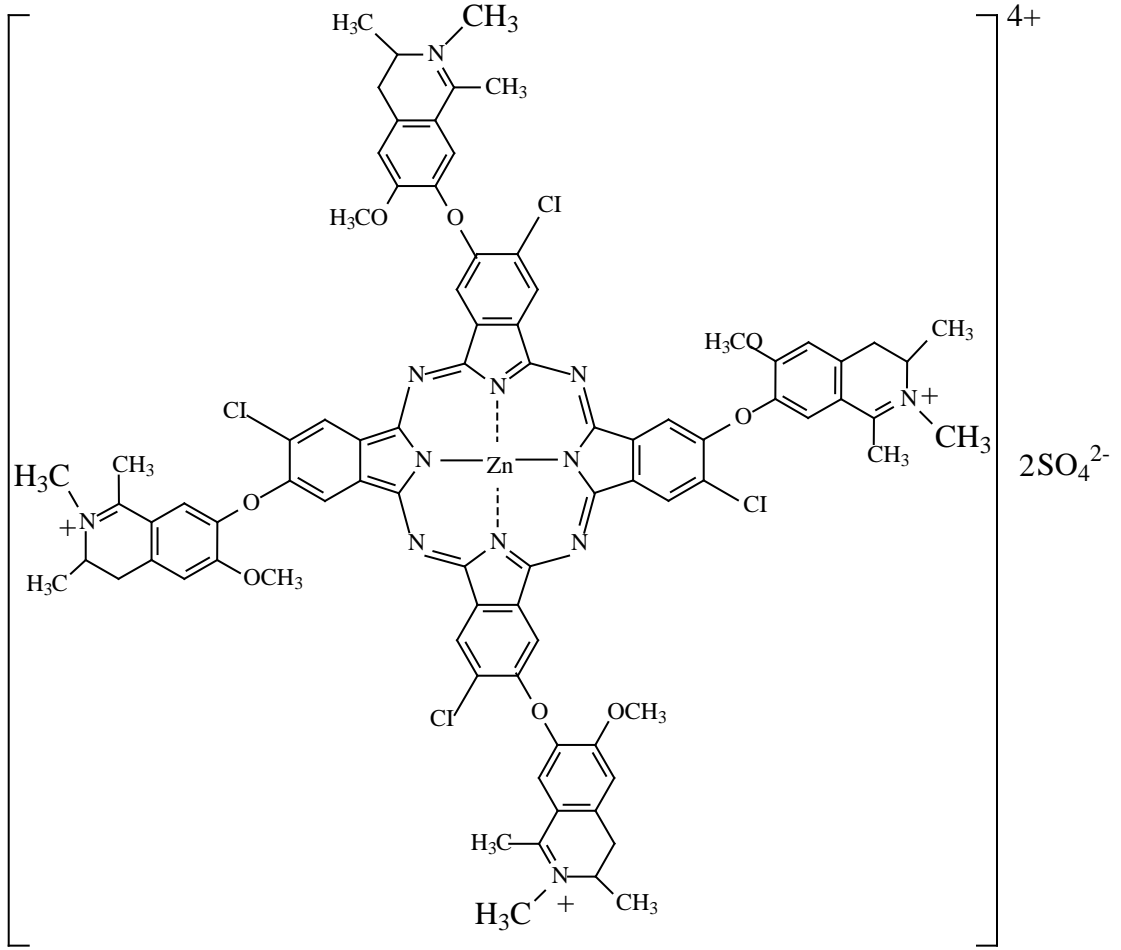


Şekil 3.45. (Q_{1d}) Bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 3.46. (Q_{1d}) Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

3.7. Suda Çözünür Kuaterner Ftalosiyanın (Q_{2d})



Şekil 3.47. Suda çözünür kuaterner ftalosiyanın (Q_{2d}) bileşiği

Ürün: C₈₄H₇₆N₁₂O₁₆S₂Cl₄Zn **Molekül Ağırlığı:** 1780.9 g/mol

Renk: Yeşil

Verim: 80 mg (%69)

Hesaplanan : C, 56,65; H, 4,30; N, 9,43

Bulunan : C, 56,50; H, 4,10; N, 9,87

FTIR (v_{max}/cm⁻¹): 2926, 1646, 1588 (C=C), 1493, 1435, 1360, 1270 (Ar-O), 1197 (S=O), 1154, 1121, 1032, 1007, 952, 878, 846, 706 (S-O)

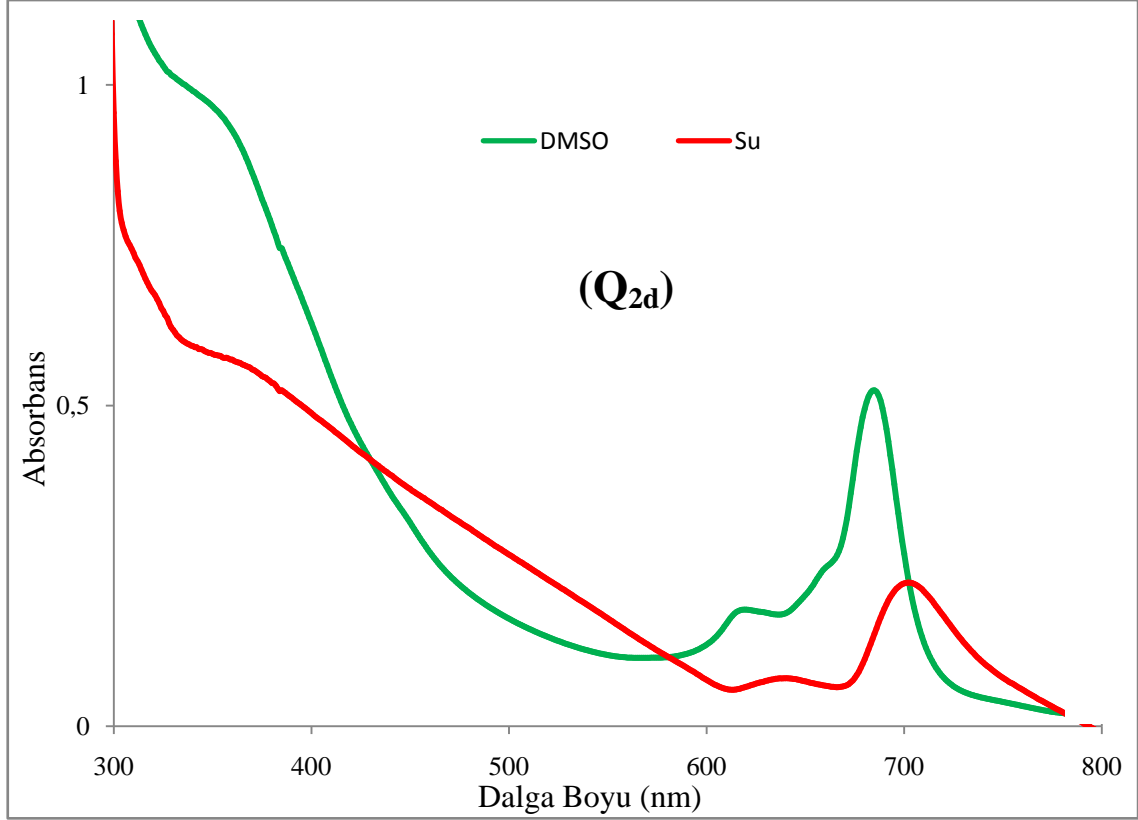
TG/DTG/DTA :

Bozunma sıcaklık aralığı (°C): 201-364, 364-555, 555-677

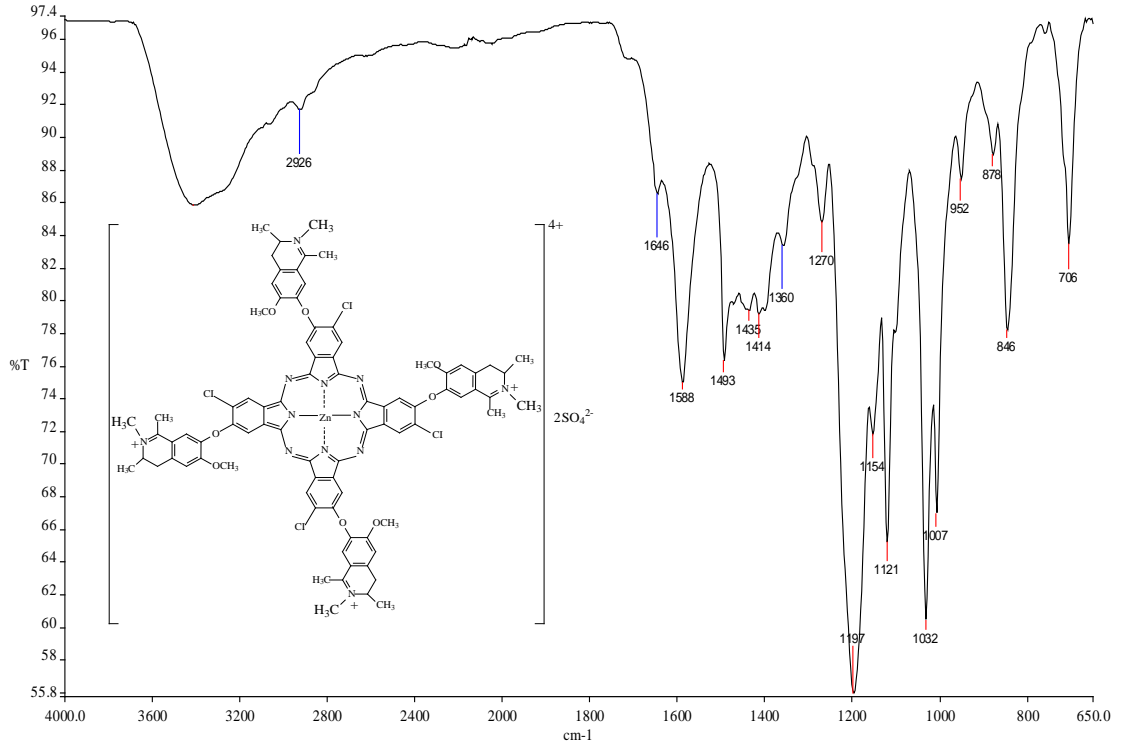
Bozunmadan kalan miktar (%): 5.39

Tablo 3.2. (Q_{2d}) Bileşiminin UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{\max} değerleri molar absorplama katsayıları

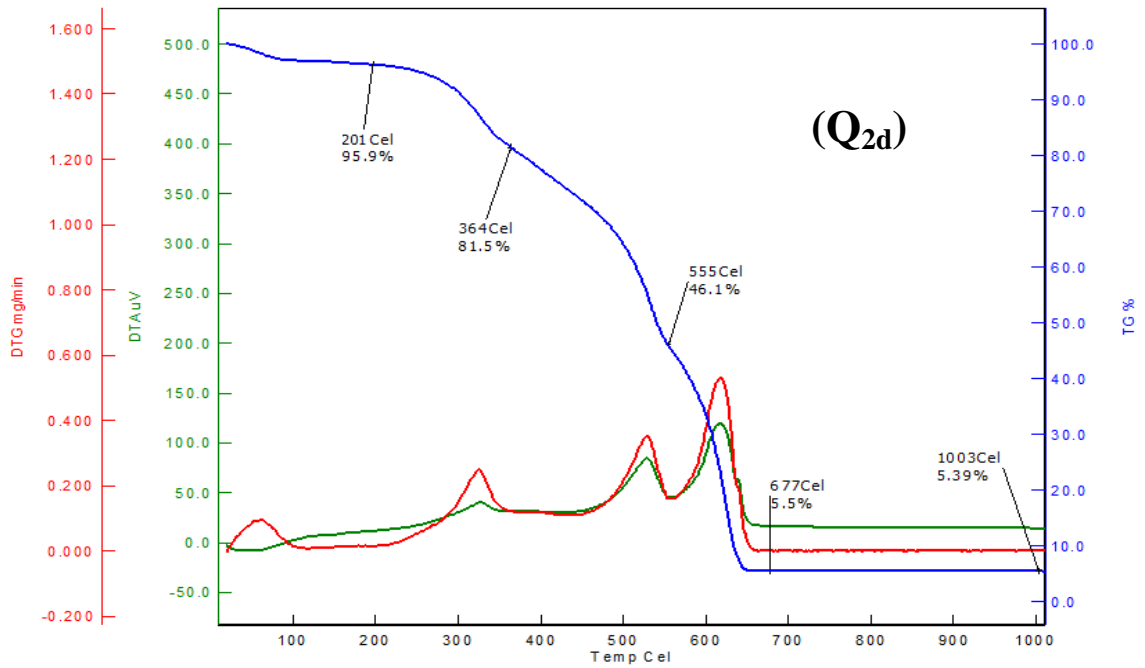
Çözücü	λ_{\max} (nm)	ϵ (1 mol ⁻¹ cm ⁻¹ .10 ⁴)
DMSO	353	9.573
	616	1.796
	685	5.237
Su	381	3.126
	637	0.953
	703	1.496



Şekil 3.48. (Q_{2d}) Bileşiminin su ve DMSO içerisindeki UV/Vis spektrumu

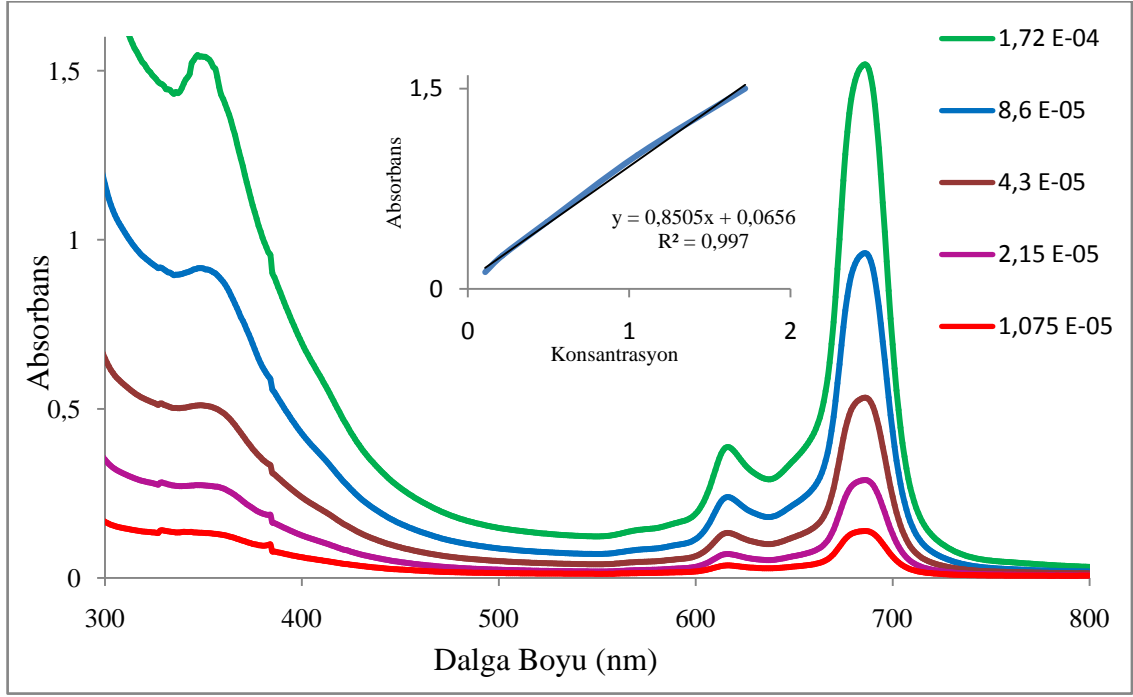


Şekil 3.49. (Q_{2a}) Bileşiğinin FTIR spektrumu

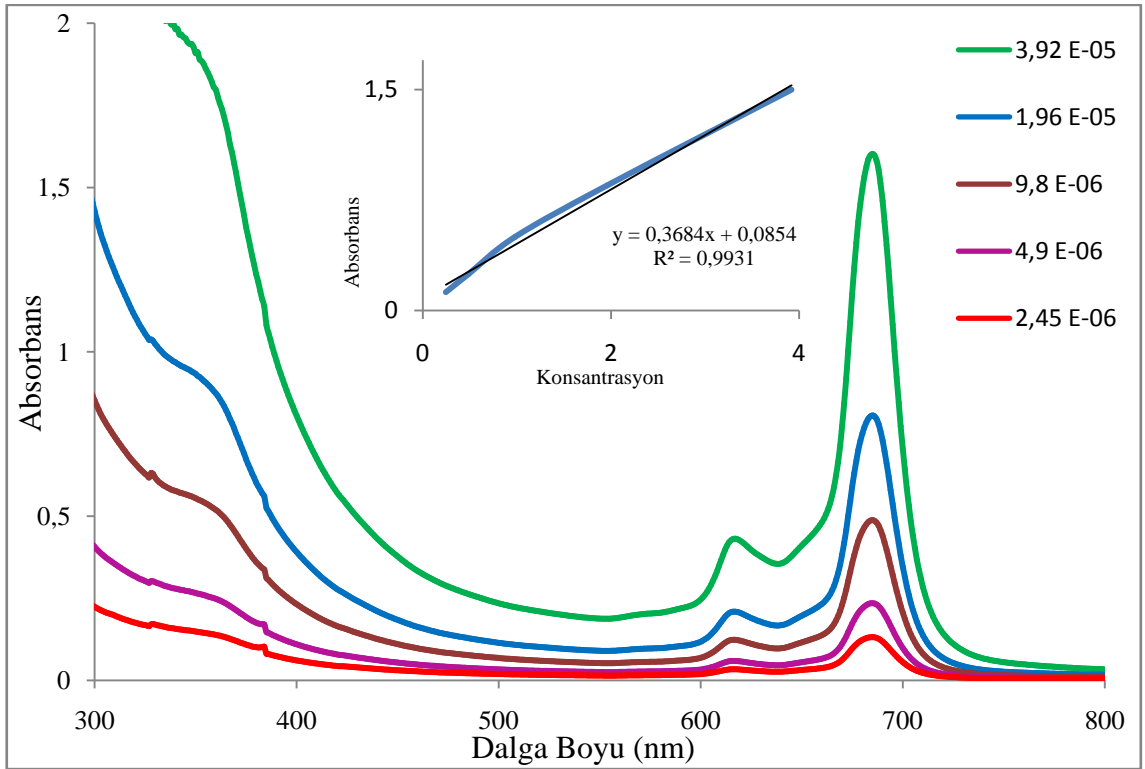


Şekil 3.50. (Q_{2a}) Bileşiğinin TG/DTG/DTA spektrumu

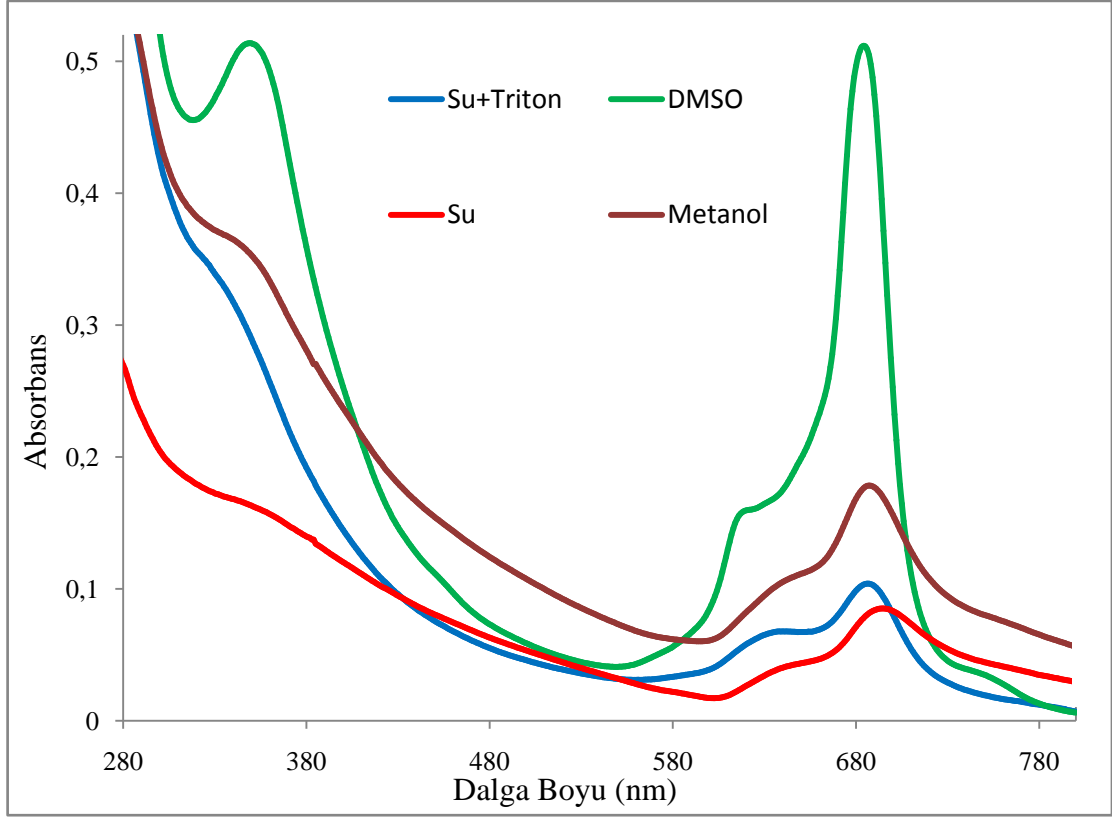
3.8. Agregasyon Çalışması Bulguları



Şekil 3.51. 1d Bileşiminin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV/Vis spektrumları



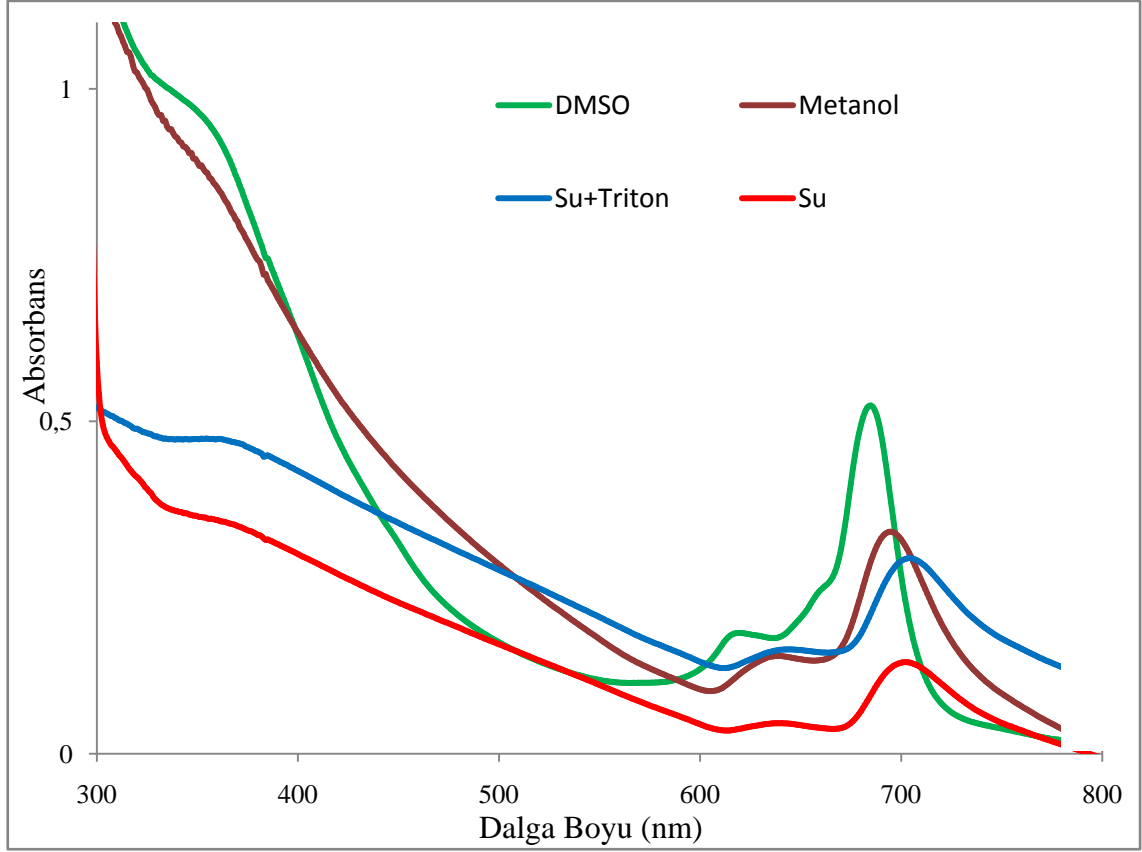
Şekil 3.52. 2d Bileşiminin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV/Vis spektrumları



Şekil 3.53. Q_{1d} Bileşiğinin farklı çözücülerde (10⁻⁵ M) gözlenen UV/Vis spektrumları

Tablo 3-3. (Q_{1d}) Bileşiğinin farklı çözücüler içinde alınan UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{max} değerleri ve molar absorplama katsayıları

Çözücü	B Bandı	ϵ	Q' Bandı	ϵ	Q Bandı	ϵ
	λ_{max} (nm)	(x10 ⁴)	λ_{max} (nm)	(x10 ⁴)	λ_{max} (nm)	(x10 ⁴)
Su	362	1.469	634	0,408	701	0.861
Metanol	353	3.528	633	0.985	689	1.789
DMSO	349	5.137	617	1.554	684	5.117



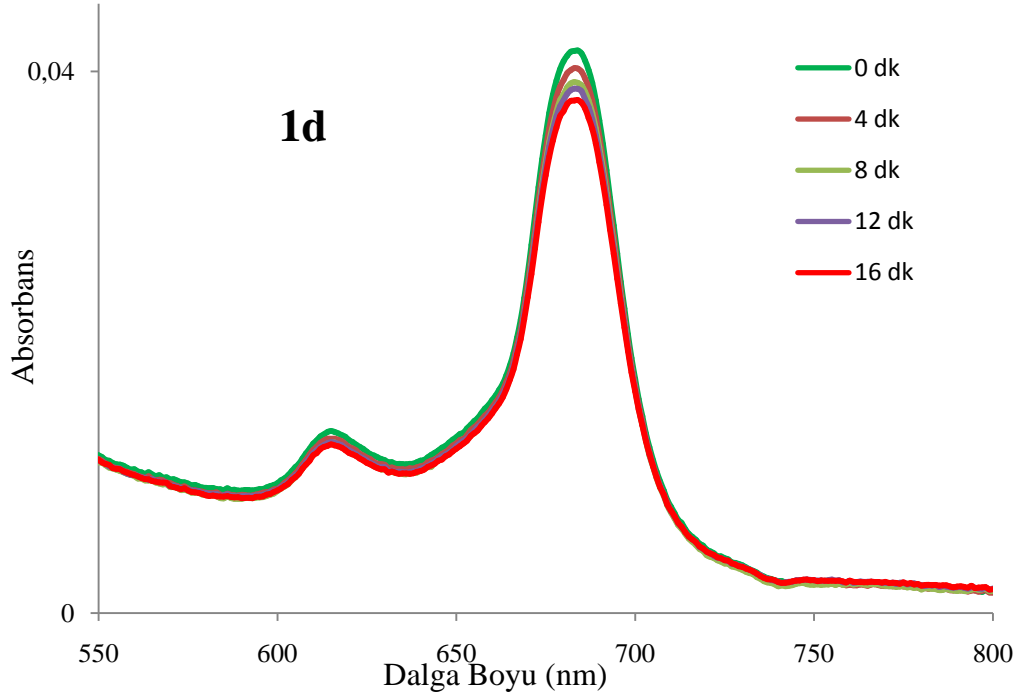
Şekil 3.54. Q_{2d} Bileşiğinin farklı çözücülerde (10⁻⁵ M) gözlenen UV/Vis spektrumları

Tablo 3-4. (Q_{2d}) Bileşiğinin farklı çözücüler içinde alınan UV/Vis ölçümlerinde gözlenen λ_{max} değerleri ve molar absorplama katsayıları

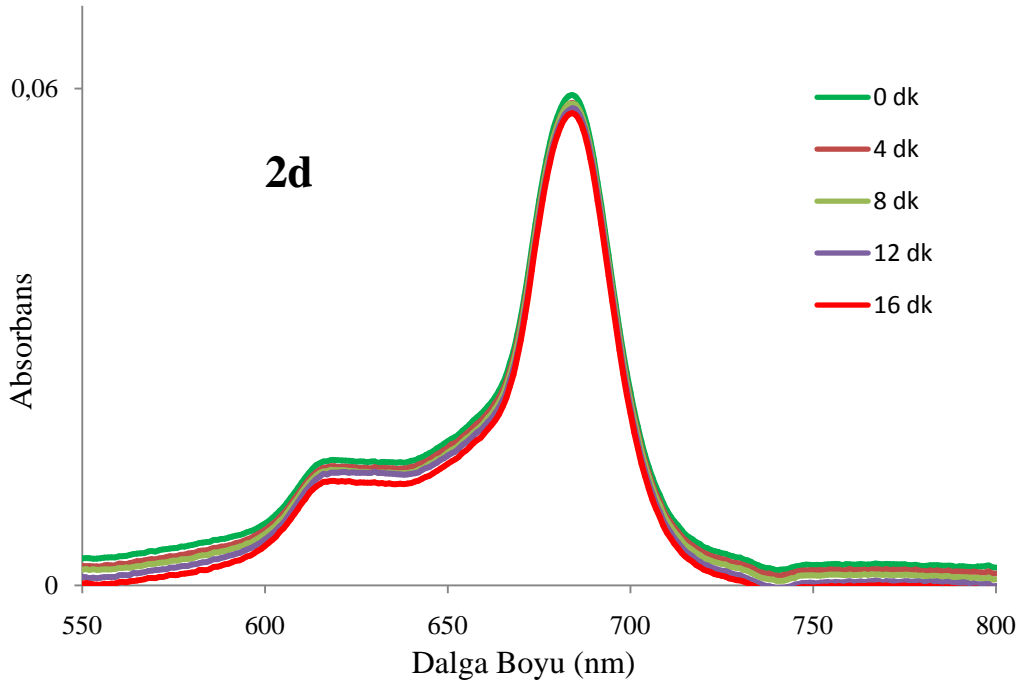
Çözücü	B Bandı		Q' Bandı		Q Bandı	
	λ_{max} (nm)	ϵ (x10 ⁴)	λ_{max} (nm)	ϵ (x10 ⁴)	λ_{max} (nm)	ϵ (x10 ⁴)
Su	381	3.126	637	0.953	703	1.496
Metanol	357	8.634	636	1.435	695	3.320
DMSO	353	9.573	616	1.796	685	5.237

3.9. Fotokimyasal Çalışmaların Bulguları

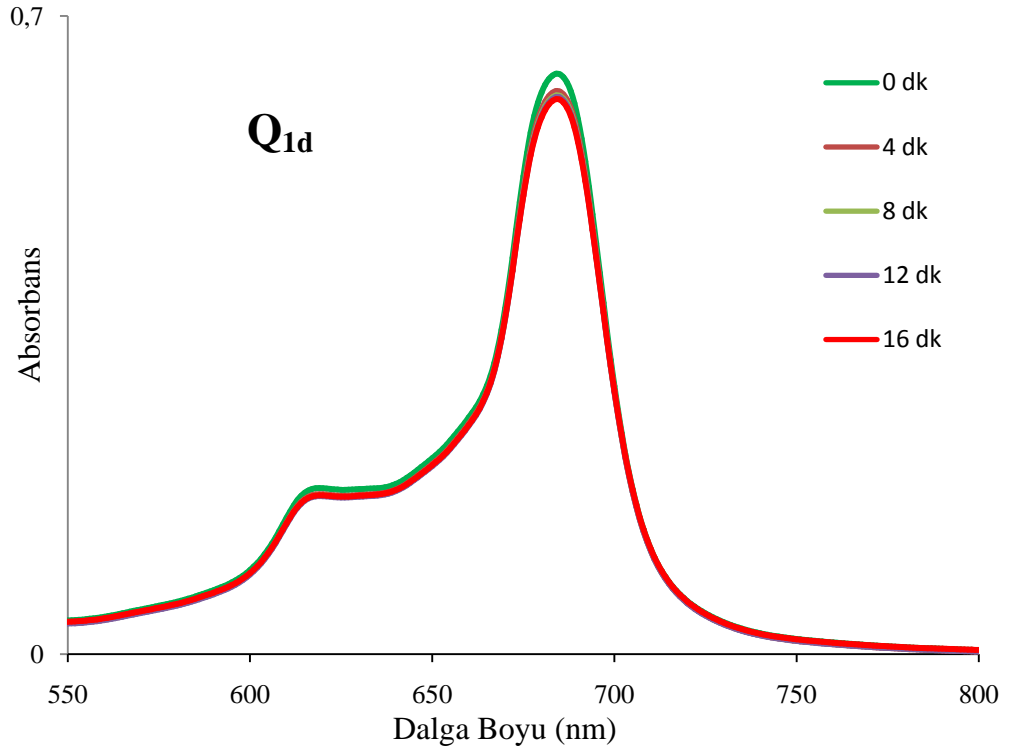
3.9.1. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d) Bulguları



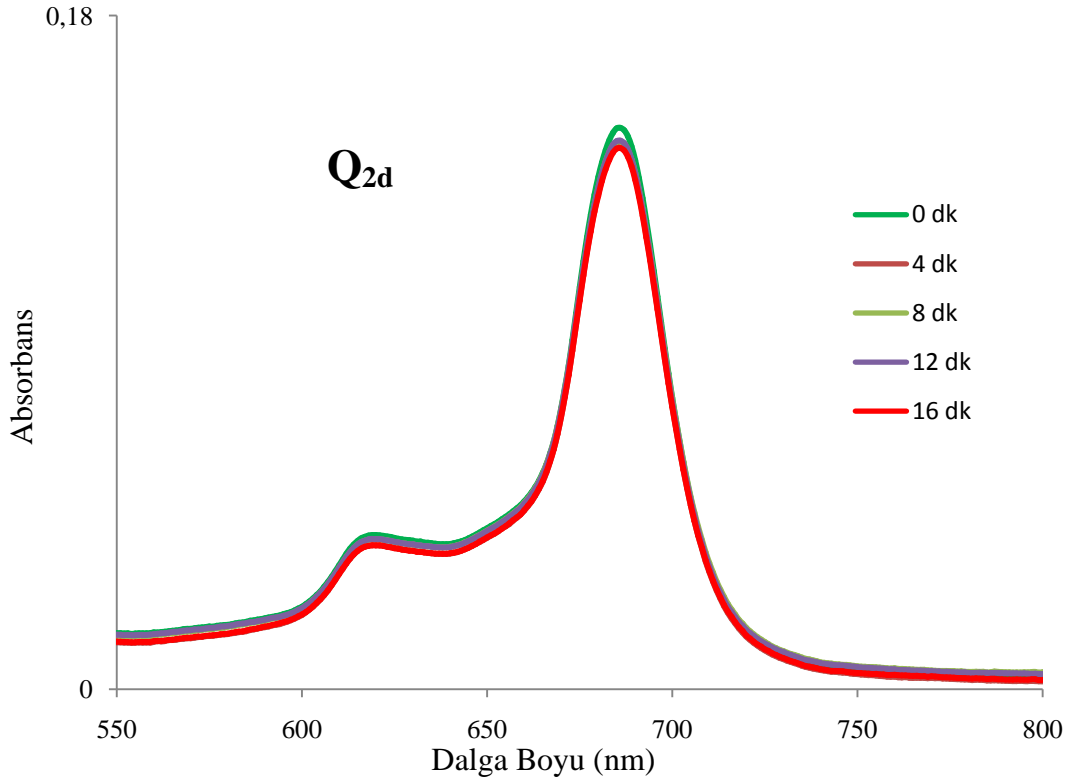
Şekil 3.55. 1d Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi



Şekil 3.56. 2d Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi

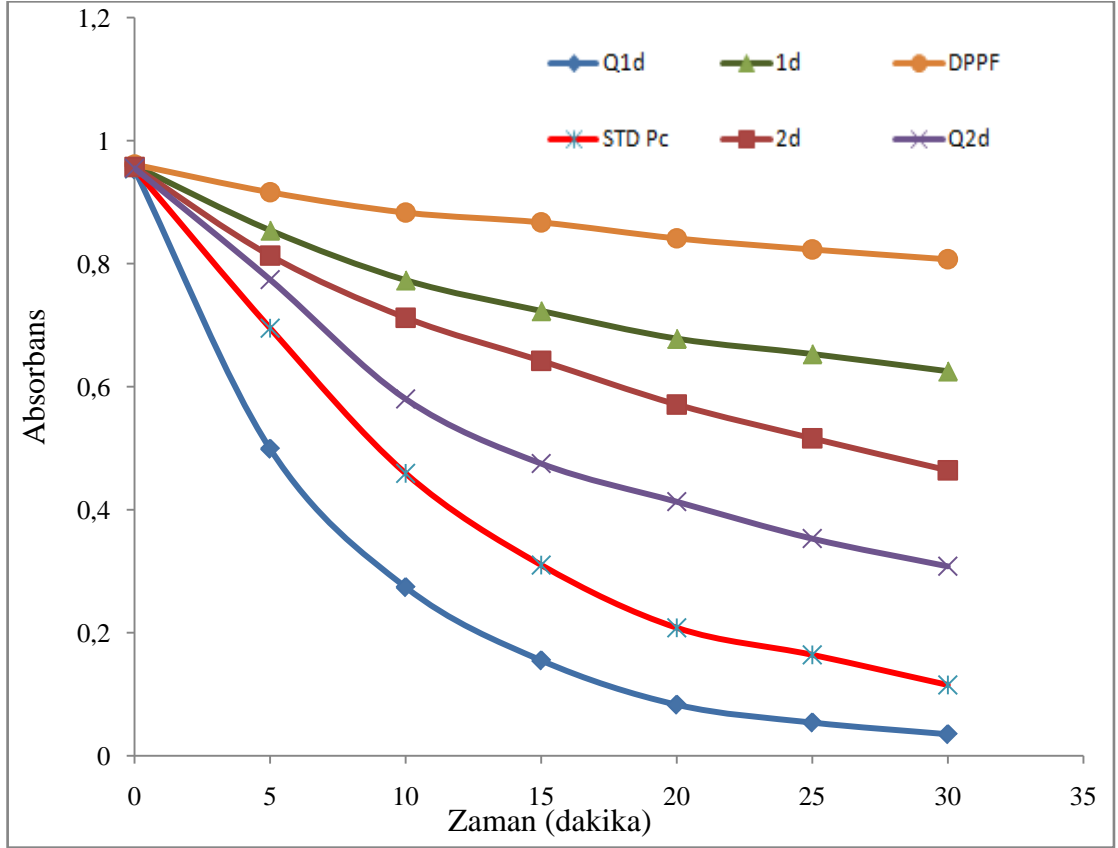


Şekil 3.57. Q_{1d} Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi



Şekil 3.58. Q_{2d} Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümü sırasındaki UV/Vis spektrumu değişimi

3.9.2. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ}) Bulguları



Şekil 3.59. DPPF bileşiğinin ftalosiyanimlerin (1d, 2d, Q_{1d}, Q_{2d} ve Std) varlığında singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri için 417 nm’de alınan absorbans grafiği (DMSO)

Tablo 3.5. 1d, 2d, Q_{1d} ve Q_{2d} Bileşiklerine ait fotokimyasal ölçüm değerleri

Bileşik	Φ_{Δ}	$\Phi_d (x10^{-3})$
1d	0.25	0.34
2d	0.33	0.29
Q _{1d}	0.87	2.28
Q _{2d}	0.51	0.43

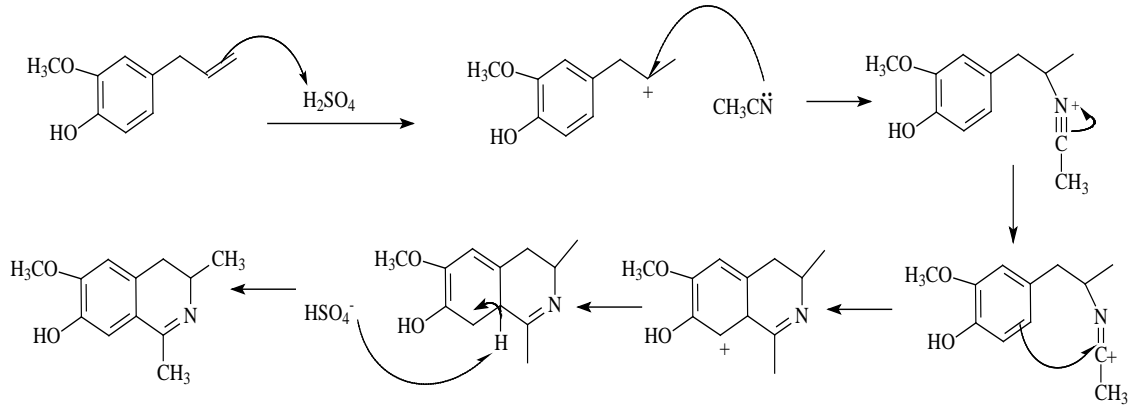
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışma kapsamında 2 adet ftalonitril ve 10 adet ftalosiyanın bileşiği olmak üzere toplam 12 adet literatürde bulunmayan bileşiğin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiş, çinko ftalosiyanınların agregasyon ve fotosensitizer özellikleri incelenmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FTIR, UV/Vis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, TG/DTA ve elementel analiz verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu çalışmanın ilk aşamasında, ftalosiyanınların sentezinde kullanılmak üzere 4-nitroftalonitril bileşiği (Young, 1990) ve 4,5-dikloroftalonitril (Whörle, 1993) literatüre uygun şekilde sentezlenmiştir. Sübstitüent olarak kullanılan izokinolin bileşiği (**I**) literatürdeki yöntemle benzer şekilde elde edilmiştir. Sentezlenen (**I**) bileşiğinin spektroskopik verilerinin literatürle uyum içinde olduğu tespit edilmiştir (Shklyayev, 2011).

Çalışmanın birinci basamağında bileşik (**I**), eugenol'un asetonitril ile asidik ortamda Ritter reaksiyonuyla halka kapanması sonucunda elde edilmiştir. Bileşiğin FTIR spektrumu incelendiğinde, (Şekil 3.1) 3386 cm⁻¹'de geniş (Ar-O-H) ve 1601 (C=N) piklerinin varlığı, eugenol'un allil grubu üzerinden halka kapanması yaptığını göstermektedir. Bileşik (**I**)'nın ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.2) fenolik OH protonu 8,32 ppm'de ve aromatik protonlar 6,99 ve 6,81 ppm'de iki tane singlet şekilde görülmesi, (C=N) grubuna bağlı singlet pikin 2,23 ppm'de çıkması ve başlangıç maddesi olan eugenol'un 5-6 ppm aralığında çıkması gereken allil grubu piklerinin bulunmaması yapıyı doğrulamaktadır. Bileşik (**I**)'in ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.3) 150,24, 145,29, 131,89, 129,16, 121,74, 113,53, 111,45, 56,13, 51,76, 32,89, 32,94, 22,08 ppm'de pikler görülmektedir. Bileşik (**I**) kütle spektrumunda (Şekil 3.4) ise 206,04 [M + H]⁺ moleküler iyon piki tespit edilmiştir. Bileşiğin tüm spektroskopik verileri ve elementel analiz sonuçları yapının oluştuğunu doğrulamaktadır.

Bileşik (I)'nin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



Şekil 4.1. Bileşik (I)'nin önerilen reaksiyon mekanizması

Çalışmanın ikinci basamağında, başlangıç maddesi olarak kullanılan ftalonitril bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Bileşik (1), bileşik (I) ile 4-nitroftalonitril bileşiğinin K_2CO_3 varlığında DMF içerisinde nükleofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Bileşiğin FTIR spektrumuna (Şekil 3.5) bakıldığında, 3386 cm^{-1} 'deki geniş (Ar-OH) pikinin kaybolması ve 2230 cm^{-1} 'de şiddetli CN pikinin ortaya çıkması bileşik (I)'nin 4-nitroftalonitril ile tepkimeye girdiğini göstermektedir. Ayrıca 1243 cm^{-1} 'de (Ar-O) pikinin varlığı yapı ile uyum içerisindedir. Bu yapının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 3.6) incelendiği zaman $8,32\text{ ppm}$ 'de OH protonunun kaybolması, $8,15-7,34\text{ ppm}$ aralığındaki aromatik pikler ve alifatik bölgedeki pikler yapının oluştuğunu göstermektedir. Bileşik 1'in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna (Şekil 3.7) bakıldığında ise nitril karbonları $117,19$ ve $116,98\text{ ppm}$ 'de görülmektedir (Topal, 2008). Bileşik 1'in kütle spektrumunda (Şekil 3.8) $331,97\text{ [M + H]}^+$ moleküler iyon piki tespit edilmiştir. Elde edilen spektroskopik verilerin ve elementel analiz sonuçlarının uyum içerisinde olması bileşik 1'in oluştuğunu göstermektedir.

Bileşik (2), izokinolin grubu içeren bileşik (I) ile 4,5-dikloroftalonitril bileşiğinin K_2CO_3 varlığında DMF içerisinde nükleofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Bileşiğin FTIR spektrumuna (Şekil 3.9) bakıldığında, 3386 cm^{-1} 'deki geniş (Ar-OH) pikinin kaybolması ve 2234 cm^{-1} 'de cm^{-1} 'de şiddetli CN pikinin olması ve 1272 cm^{-1} 'de (Ar-O) pikinin varlığı bileşik (2)'nin oluştuğunu göstermektedir. Bu yapının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 3.11) incelendiği zaman $8,32\text{ ppm}$ 'de OH protonunun kaybolması, $8,12, 7,96, 7,25$ ve $7,31\text{ ppm}$ 'de singlet aromatik

piklerin ve alifatik bölgedeki piklerin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Bileşik **2**'nin ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında ise (Şekil 3.12) nitril karbonları 115,47 ve 115,29 ppm'de görülmektedir (Topal, 2008). Ayrıca bileşiğin kütle spektrumundaki (Şekil 10) 366,26 $[\text{M} + \text{H}]^+$ moleküler iyon piki, bileşiğin FTIR spektrumunda (Şekil 3.9) 1584 cm^{-1} 'deki (Ar-Cl) piki ve ^{13}C -NMR spektrumundaki aromatik karbon sayısı, bileşikte yer değiştiren klor atomu sayısının bir tane olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi yer değiştirme yapacak grupların sterik etkisidir. Elementel analiz verileri de yapının tek taraftan reaksiyona girdiğini göstermektedir.

Çalışmanın üçüncü basamağında, çeşitli metalleri (Co, Ni, Cu, Zn) içeren ftalosiyanın bileşiklerinin (**1a-d** ve **2a-d**) sentezi, bileşik **1** ve bileşik **2**'nin ilgili metal tuzları (CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , $\text{Zn}(\text{AcO})_2$) ve birkaç damla DBU ile beraber DMF içinde mikrodalgaya maruz bırakılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen tüm ftalosiyanınler etil alkol ve etil asetat ile yıkanarak saflaştırıldı.

Ftalosiyanın bileşikleri, ftalonitril türevlerinin siklotetramerizasyonu sonucu sentezlenirler. Bunun sonucunda FTIR spektrumlarında var olan şiddetli $\text{C}\equiv\text{N}$ titreşim bandının kaybolması gerekmektedir. Sentezlenen ftalosiyanınlerin (**1a-d**, **2a-d**) IR spektrumunda bileşik **1**'de 2230 cm^{-1} ve bileşik **2**'de 2234 cm^{-1} deki şiddetli $\text{C}\equiv\text{N}$ bandının olmaması ftalonitril bileşiğinin siklotetramerizasyona uğradığını ve ftalosiyanınlerinin oluştuğunu göstermektedir.

Ftalosiyanın bileşiklerinin oluştuğunun en iyi göstergesi UV/Vis spektrumlarıdır. Sentezlenen tüm ftalosiyanınlerin (**1a-d**, **2a-d**), UV/Vis spektrumları DMSO içinde alınmıştır. Ftalosiyanınlerin UV/Vis spektrumuna bakıldığında Q ve B bandında iki ayrı pik verdikleri görülmektedir. Bunlar ftalosiyanınlerin karakteristik pikleridir ve ftalosiyanınlerin oluştuğunun göstergesidir. Bunlardan biri UV bölgede yaklaşık $300\text{-}350\text{ nm}$ 'de B bandı, diğeri ise yaklaşık $670\text{-}690\text{ nm}$ 'deki Q bandıdır.

Bakır ve kobalt içeren ftalosiyanınlerin paramanyetik olması, ^1H -NMR spektrumlarının alınmasına engel olmuştur. **1d** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.26) $7,91\text{-}7,08\text{ ppm}$ aralığındaki Ar-CH pikleri, $3,82\text{ ppm}$ de O- CH_3 piki ve $2,16\text{ ppm}$ de singlet $-\text{CH}_3$ pikinin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir.

2d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.41) ise $8,09\text{-}6,91\text{ pp}$ aralığındaki Ar-CH pikleri, $3,79\text{ ppm}$ de O- CH_3 piki ve $2,40\text{ ppm}$ de singlet $-\text{CH}_3$ pikinin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir.

Ayrıca **1d** ve **2d** bileşiklerinin DMSO içerisinde MALDI-TOF MS spektrumu alındığında ise sırasıyla 1391 (Şekil 3.25) ve 1529 (Şekil 3.40)'da $[M + H]^+$ moleküler iyon pikleri tespit edilmiştir.

Sentezlenen ftalosiyanınların TG/DTA verileri incelendiğinde ftalosiyanınlerde beklenen bozunma sıcaklıklarının 210-700 °C aralığında 1 veya 2 aşamada olduğu görülmüştür. Ayrıca TGA ile yapılan termal analiz ölçümlerinde metalli ftalosiyanınlerde (**1a-d**, **2a-d**) bozunmadan kalan madde miktarlarının %2- 19.3 arasında olduğu tespit edilmiştir. Kalan madde, metalli ftalosiyanınların (**1a-d**, **2a-d**) merkezindeki metallerin yüksek sıcaklıklarda oluşan oksitleridir.

Çalışmanın son basamağında ise ftalosiyanınların çinko kompleksleri (**1e** ve **2e**), DMF içerisinde 120 °C'de dimetilsülfat bileşiği ile reaksiyona sokulup izokinolin türevli sübstitüent üzerindeki azot atomu kuaternerleştirildi. Bu sayede iyonik yapıya sahip olan (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) bileşikleri sentezlendi. İyonik hale getirilip suda çözünebilmesi sağlanan bileşiklerin FTIR spektrumlarına baktığımızda **Q_{1d}** ve **Q_{2d}** için sırasıyla 1194 cm^{-1} (Şekil 3.45) ve 1197 cm^{-1} (Şekil 3.49)'deki S=O pikleri yapıların oluştuğunu göstermektedir (Topal, 2008). Bu bileşiklerin su içerisinde alınan UV/Vis spektrumlarına baktığımızda (Şekil 3.44 ve Şekil 3.48) ise karakteristik olan B ve Q bantlarının **Q_{1e}** için 362 ve 701 nm'de, **Q_{2d}** için 381 ve 703 nm'de görünmesi ftalosiyanın bileşiklerinin suda çözünür olduğunu göstermektedir.

Sentezlenen ftalosiyanınların TG/DTA verileri incelendiğinde ftalosiyanınlerde beklenen bozunma sıcaklıklarının 200-680 °C aralığında 3 aşamada olduğu görülmüştür. Ayrıca TGA ile yapılan termal analiz ölçümlerinde bozunmadan kalan madde miktarlarının **Q_{1d}** ve **Q_{2d}** için sırasıyla % 2.5 ve % 5.39 olduğu tespit edilmiştir. Kalan madde, metalli ftalosiyanınların (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) merkezindeki metallerin yüksek sıcaklıklarda oluşan oksitleridir. Elde edilen spektroskopik veriler ve elementel analiz sonuçları yapıların oluştuğunu doğrulamaktadır.

Sentezlenen tüm ftalosiyanınların TG/DTA verileri incelendiğinde, bileşik **1**'den sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin (**1a-d**) sıcaklığa karşı daha dayanıklı oldukları, suda çözünür ftalosiyanınların ise termal kararlılıklarının düşük olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen ftalosiyanınların bozunma başlangıç sıcaklıklarına göre termal olarak sıralaması **1d** > **1c** > **2a** > **1b** > **2b** > **2d** > **2c** > **1a** > **Q_{1d}** > **Q_{2d}** şeklindedir.

Agregasyon Çalışması

Ftalosiyanimlerdeki agregasyon UV/Vis spektroskopisi kullanılarak kolayca karakterize edebilirler. Ftalosiyanimler iki yada daha fazla molekülün zincirleri arasındaki elektronik geçişlerden dolayı bir araya toplanırlar. Bu durum ftalosiyanimlerin spektroskopik, fotofiziksel, fotokimyasal ve elektrokimyasal özelliklerini de etkilemektedir ve ftalosiyanim bileşikleri için istenmeyen bir durumdur. Ftalosiyanimleri oluşturan monomerlerin polarlığına ve merkez atomun yapısına bağlı olarak H ve J adıyla bilinen iki tip agregasyon oluşturmurlar. H-agregasyon ftalosiyanim monomerlerinin yüz yüze toplanmasıyla meydana gelir ve dipol geçişleri ftalosiyanim molekülüne çizgi halinde bağlanır (Huang vd., 2007). J-agregasyon ise ftalosiyanimlerin monomerlerinin yan yana toplanmasıyla oluşur. Ftalosiyanimlerdeki J-agregasyon monomerik ftalosiyanimlerle karşılaştırıldığında farklı spektroskopik sonuçları ortaya çıkmaktadır. Ftalosiyanimlerin J-agregasyon yaptıklarının gösteren verilerden en önemlisi Q bandının kırmızıya (batokromik kayma) kaymasıdır (Gouterman vd., 1978).

Yapılan çalışmada; suda çözünmeyen çinko ftalosiyanimlerin (**1d** ve **2d**) DMSO içerisinde değişik konsantrasyonlardaki (10^{-6} - 10^{-4}) UV/Vis spektrumları incelendi (Şekil 3.51 ve Şekil 3.52). Yapılan bu çalışmanın sonucunda, ftalosiyanimlerin konsantrasyonları arttıkça maksimum absorpsiyon yapılan dalga boylarında herhangi bir kayma gözlenmemiştir. Ayrıca maksimum dalga boyundaki absorpsiyonla konsantrasyon arasındaki grafik çizildiğinde, konsantrasyonla absorpsiyon arasındaki oranın Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmüştür. Bu nedenle **1d** ve **2d** bileşiklerinin DMSO içerisinde (10^{-6} - 10^{-4}) konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadıkları sonucuna varılmıştır.

Suda çözünebilir çinko ftalosiyanimlerin ise farklı çözücülerde agregasyon davranışları incelendi (Şekil 3.53 ve Şekil 3.54).

Bileşik (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**)'nin sudaki çözeltilerinde Q absorpsiyon bantları sırasıyla 634, 701 nm ve 637, 703 nm'dir. Bu Q bant absorpsiyon değerlerinden **Q_{2d}** bileşiğinin **Q_{1d}** bileşiğinden daha fazla batokromik bir kayma yaptığı yani J-agregasyona uğradığı gözlenmiştir. **Q_{2d}** bileşiğindeki agregasyonun daha fazla olmasının sebebini, süstitüsyon sayısının fazla ve çevresinin daha kalabalık olmasına bağlayabiliriz (Nyokong, 2007).

Triton X-100, moleküllerin arasında girme özelliğine sahip olduğundan dolayı agregasyon önleyici bir bileşik olarak bilinmektedir. (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) bileşiklerinin sudaki

çözeltilerine Triton X-100 (0,1 ml) eklendiğinde alınan UV/Vis spektrumlarında Q bandı absorpsiyon piklerinin biraz daha keskin çıkması Triton X-100'ün su içerisindeki agregasyonu kırdığı göstermiştir.

Ftalosiyanın bileşiklerinde çözücü polaritesinin artması ftalosiyanın absorpsiyon bantlarının J-agregasyona (batokromik kayma) uğramasına sebebiyet vermektedir (Dodsworth vd., 1985). Bileşik (Q_{1d} ve Q_{2d})'nin su içerisinde alınan UV/Vis spektrumlarında Q bantlarının sırasıyla 701 ve 703 nm çıktığı gözlenmiştir. Bileşik (Q_{1d} ve Q_{2d})'nin polaritesi sudan düşük olan, metanol içerisinde alınan UV/Vis spektrumlarında ise Q absorpsiyon bantlarının sırasıyla 689 ve 695 nm'ye kaydığı gözlemlendi. Böylece çözücünün polaritesini arttırtıkça ftalosiyanın bileşiklerinin daha çok agregasyona uğradığı görüldü.

DMSO agregasyon önleyici olarak bilinen bir çözücüdür (Wrobel, 1998). Katyonları koordine edebilen yani yüksek verici sayısına sahip olmasından dolayı merkez metal atomuna koordine olarak ftalosiyanın bileşiklerinin agregasyona uğramasını önler (Tran vd., 1989). Bileşik (Q_{1d} ve Q_{2d})'nin DMSO içerisindeki UV/Vis spektrumları alındığında 684 ve 685 nm'de görülen keskin Q absorpsiyon bantları ftalosiyanın moleküllerinin daha az agregasyona uğradıklarını göstermektedir.

Fotokimyasal Özellikler

Kanserin fotodinamik terapisinde kullanılan maddelerin en önemli özelliklerinden birisi singlet oksijen üretme kapasiteleridir. Bu değer yüksek olması tedavi amaçlı kullanım için bir avantajdır. Ftalosiyanın singlet oksijen verimlerini tespit edebilmek için literatürde en çok kullanılan yöntem DPBF sönmelenmesinin incelendiği yöntemdir (Zhao vd., 2005). Bizde çalışmamızda bu yöntemi kullandık. Elde ettiğimiz çinko ftalosiyanın bileşiklerinin singlet oksijen verimleri vücut sıvısına sudan sonra en yakın özellikli olan DMSO içerisinde tespit edilmiştir. Çalışmayı yaparken standart olarak substituentsiz çinko ftalosiyanın (Şekil 2.11) kullanılmıştır. Süstitüentsiz çinko ftalosiyanın bileşiğinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi literatürde 0.67 olarak belirtilmiştir (Ogunsipe vd., 2003).

Yapılan çalışmalarda ftalosiyanın bileşiği olmadan DPBF'nin DMSO içerisinde ışık altında 417 nm'deki absorbansında çok yavaş bir değişim olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte ($1d$, $2d$, Q_{1d} ve Q_{2d}) bileşiklerinin varlığında DPBF'nin absorbansında şiddetli bir değişim olduğu gözlemlendi. Sonuçta elde ettiğimiz ftalosiyanın bileşiklerinin singlet oksijen oluşturduğu tespit edilmiştir.

Yapılan hesaplamalarla sentezlenen çinko ftalosiyenin bileşiklerinin (**1d**, **2d**, **Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) singlet oksijen kuantum verimlerine (Φ_{Δ}) bakıldığında (Tablo 3.5), suda çözünmeyen bileşiklerin (**1d** ve **2d**) sırasıyla 0.25 ve 0.33 iken suda çözünebilen bileşiklerin (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) sırasıyla 0.87 ve 0.51 olduğu bulunmuştur.

Genel olarak suda çözünmeyen (**1d** ve **2d**) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}), suda çözünebilen (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) bileşiklerinden daha düşük çıktığı görülmektedir. (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) bileşiklerinin molar absorptivitesinin (**1d** ve **2d**) bileşiklerinden daha fazla olması, ışık enerjisini daha fazla absorpladığını göstermektedir. Bu durumda aldığı ışık enerjisini ortamdaki oksijene aktararak oksijenin daha fazla singlet duruma geçmesini sağlamış ve verimini artırmıştır.

Suda çözünebilir bileşiklerin (**Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) singlet oksijen kuantum verimleri ve molar absorptiviteyi incelendiğinde molar absorptivitesi yüksek olan **Q_{2d}** bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin daha yüksek olması gerekmektedir. Fakat **Q_{2d}** bileşiğinin, süstitüsyon sayısının fazla ve çevresinin daha kalabalık olmasından dolayı daha çok agregasyona uğraması, singlet oksijen kuantum verimini düşürmüştür.

Ftalosiyenin bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerine bakıldığında (Φ_d), (**1d**, **2d**, **Q_{1d}** ve **Q_{2d}**) bileşikleri için sırasıyla 0.34, 0.29, 2.28, 0.43 olarak gözlemlenmiştir (Tablo 3.5). Elektron çekici klor atomu içeren bileşik (**2d** ve **Q_{2d}**)'nin fotobozunmaları (**1d** ve **Q_{1d}**)'ye göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebi, süstitüentlerin elektron çekici olması durumunda ftalosiyenin halkasının oksidasyonu zorlaşması ve düşük fotobozunma reaksiyonu göstermeleri olarak açıklanmaktadır (Wöhrle vd., 1993).

Sentezlenen **Q_{1d}** bileşiğinin sahip olduğu düşük agregasyon ve iyi fotokimyasal özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, fotodinamik terapide kullanılabilecek fotosensitizerler arasında yer alabileceği söylenebilir.

5. ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında literatüre suda çözünebilir ve kanserin fotodinamik terapisinde kullanılma potansiyeli olan ftalosiyanın bileşikleri sentezlendi.

Elde edilen tüm bileşikler çeşitli saflaştırma yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış ve açık yapıları FTIR, UV/Vis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, TG/DTA ve elementel analiz verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca sentez için kullanılan mikrodalga teknolojisi de sağlamış olduğu yüksek verim ve kısa zaman avantajlarıyla da zaman alan düşük verimli reaksiyonlar için kullanılabilir.

Ftalosiyanın bileşiklerinin agregasyon ve fotokimyasal özellikleri incelendi. Agregasyon PDT uygulamaları için istenmeyen bir durumdur. Yapılan agregasyon çalışmalarında ftalosiyanın bileşiklerinin su içerisinde agregasyona uğradığı DMSO içerisinde ise düşük konsantrasyon aralığında agregasyona uğramadığı gözlenmiştir.

Sentezlediğimiz ftalosiyanın bileşiklerinin suda çözünür olması, fotodinamik terapi (PDT) uygulamalarında insan vücuduna direk enjekte edilebildiğinden dolayı çok büyük avantaj sağlamaktadır. Singlet oksijen kuantum verimlerine de bakıldığında; sübstitüent içermeyen ftalosiyanın bileşiğinin singlet oksijen kuantum değeri 0.67 olduğu ve suda çözünemediği bilinmektedir (Ogunsipe vd., 2003). Sentezlediğimiz ftalosiyanın bileşikleri, özellikle de 0.87 gibi yüksek bir singlet oksijen kuantum verimine sahip olan **Q_{1d}** bileşiği suda çözünmesinden dolayı da, PDT alanında yapılacak in-vivo çalışmalarda kullanılabilir niteliktedir.

Sübsitüent olarak kullanılan izokinolin türevli (**I**) bileşiğin biyolojik aktivite gösterme potansiyelinden dolayı, sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin antimikrobiyal, anti bakteriyal gibi özellikleri incelenebilir. Ayrıca yapısında (O-CH₃) grupları içeren ftalosiyanınlerin antioksidan özellik gösterdikleri de yapılan çalışmalarda görülmüştür (Ağırtaş vd., 2013). Bu yüzden sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin antioksidan ve diğer tıbbi özellikleri de incelenmeye açık durumdadır.

6. KAYNAKLAR

- Achar, B.N., Fohlen, G.M. and Parker, J.A., 1983.** A new solid-phase polymerization-metal phthalocyanine sheet polymers. *J Polym Sci*, 21, 589-597.
- Ağırtas, M.S., Cabir, B. And Özdemir, S., 2013.** Novel metal (II) phthalocyanines with 3,4,5-trimethoxybenzyloxy-substituents: Synthesis, characterization, aggregation behaviour and antioxidant activity. *Dyes and pigments*, 96, 152-157.
- Baumgartner, R., Krammer, B., Pottier, R., Stepp, H., 2006.** *Photodynamic Therapy with Ala*, RSC Publishing.
- Berezin, B.D., 1981.** *Coordination Compound of Porphyrins and Phthalocyanines*, Willey Chichester New York, ISBN: 0471278572, 286 s.
- Blower, M. A., Bryce, M. R. ve Devonport, W., 1996.** Synthesis and Aggregation of A Phthalocyanine Symmetrically Functionalized With 8 Tetrathiafulvalene Units. *Adv. Mat*, 8, 63-64.
- Bonnett, R., 1999.** Science against microbial pathogens: photodynamic therapy approaches. *Rev. Contemp. Pharmacother*, 10, 1-17.
- Bonnett, R., 2000.** *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*. Gordon and Breach Science Publishers, 1. Baskı.
- Bonnett, R., Martinez, G., 2001.** Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy. *Tetrahedron*, 57, 9513-9547.
- Braun, A. and Tcherniac, T., 1907.** Über die Produkte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 40, 2709-2714.
- Bribiva, K., Klotz, L.O. and Sies, H., 1997.** A transcriptional response to singlet oxygen, a toxic byproduct of photosynthesis. *Biol. Chem*, 378, 1259-1265.
- Brown, S. G. J., 1990.** Photophysiological and Photosynthetic Complex Changes during Iron Starvation in *Synechocystis* sp. PCC 6803 and *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *J.Photochem. Photobiol.B Biol.*, 66, 179-187
- Brown, S.B., Truscott, T.G., 1993.** New light on cancer therapy. *Chem. Ber.*, 29, 955-957.
- Chan, W. Zuk, M., Ben-Hur, E., 1998.** Phthalocyanines, in *Photodynamic tumor therapy, 2nd and 3rd generation photosensitizers*. Harward Academic Publishers, Vol:3.
- Cooper, G.M., 1994.** Programmed cell death. *The cell*. In: Chooper G.M. (ed) Chapter 14, ASM Pres, Washington, 592-596.

- Cronshaw, C.J.T., 1942.** Les Pthalocyanines. 79–83 s. Endeavour, Cambridge university pres, 1. Baskı.
- Darwent, J.R., Harriman, A., Porter, G., Richoux, MC., 1982.** Metal phthalocyanines and porphyrins as photosensitizers for reduction of water to hydrogen. Cordination Chemistry Reviews, 44, 83-126.
- Dodsworth, E.S., Lewer, A.B.P., Seymour, P. and Leznoff, C.C., 1985.** Intramoleculer Coupling İn Metal-Free Binuclear Phthalocyanines. J. Phys. Chem., 89, 5698- 5705.
- Dumoulin, F., Durmuş, M., Ahsen, V. and Nyokong, T., 2010.** Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs. Coordinatination Chemistry Reviews, 254, 2792-2847.
- Ethan, S.D., Dolphin, D. and Brückner, C., 1998.** Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy. Tetrahedron, 54, 4151-4202.
- Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisero, L., Laberge L. and Rousell, J., 1986.** The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. Tetrahedron Letters, 27, 279-282.
- Gouterman, M., 1959.** Study of the effects of substitution on the absorption spectra of porphin. J. Chem. Physics, 30, 1139-1161.
- Gouterman, M., 1978.** The Porphyrins. Acdamic Press, NY Vol. III, 1-16.
- Günsel, A., 2008.** Oksijen Köprülü Fonksiyonel Ftalosiyanınların Sentez ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, Türkiye.
- Hanack, M., Polley, R., Knecht, S. and Schlick, U., 1995.** Reaction of Cyanogen with Cobalt Phthalocyanines. Inorg. Chem, 34, 3621-3624.
- Halliwell, B., John, M.C., 1982.** Free radical in Biology and Medicine, Second Edition, Clarwndon Press, Oxford, 704 pages.
- Henderson, B.W. Doiron D.R., Gomer C.J. and Dougherty, T.J., 1984.** Porphyrin Localisation and Treatment of Tumours. Lasers in Medical Science, Vol 2, 3-15
- Honig S.L., Rosenberg R.N., 2000.** Apoptosis and neurologic disease. The American Journal of Medicine, 108, 317- 330.
- Huang, X., Zhao, F., Li, Z., Tang, Y., Zhang, F. and Tung, C., 2007.** Self-Assembled Nanowire Networks of Aryloxy Zinc Phthalocyanines Based on Zn-O Coordination. Amer Chem Soc 23, 5167-5172
- Hush, N.S., Woolsey, I.S., 1971.** Electronic absorption spectra of phthalocyanine monomers and dimers. Molecular Physics, 21, 465-474.

- Johnson, D., G. and Walker, C., L. 1999.** Cyclins and cell cycle checkpoints: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39, 295–315.
- Kantar, C., Akdemir, N., Agar, E., Ocak, N., Sasmaz, S., 2008.** Microwave-assisted synthesis and characterization of differently substituted Pc containing 3,5 dimethoxyphenol and actanethiol moieties. *Dyes and Pigments*, 76, 7-12.
- Kantar, C., Mert, F., Şaşmaz, S., 2011.** Microwave-assisted synthesis and characterization of phthalocyanines substituted with azo compound containing eugenol moiety. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696, 3006-3010.
- Kobayashi, N. and Lever, A. P., 1987.** Total Synthesis of Rapamycin via a Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7433-7441.
- Kořinek, M., Dědic, R., Svoboda, A. and Hála, J., 2004.** A New Method for Delivering a Hydrophobic Drug for Photodynamic Therapy Using Pure Nanocrystal Form of the Drug. *J. of Fluorescence*, 14: 71-79.
- Leznoff, CC. and Lever, ABP., 1989.** Phthalocyanines Properties and Applications. 21-67 s. VCH, Weinheim, Germany, vol 4.
- Leznoff, C.C. and Lever ABP, Eds., 1996.** Phthalocyanines, Properties and Applications. VCH. Publishers, New York, vol.1 1989, vol.2 1993, vol.3 1993, vol.4
- Li, Y. J. , Sun, R. G. , Lu, A. , Fan, Y. , Kiang, D. P. ve Zhang, L. G., 1994.** Preparation and Characterization of C60 and C60-Phthalocyanine Derivative Alternate Layer Langmuir-Blodgett Films, *Thin Solid Films*, 248, 83- 85.
- Lipson, R.L., Baldes, E.J., Olsen, A.M., 1961.** Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms, *J.Natl Cancet Inst.*, 26, 1-11.
- Maria Paola De Filippis, Donatto Dei, Lia Fantetti and Gabria Roncucci, 2000.** Synthesis of a new water-soluble octa-cationic phthalocyanine derivative for PDT. *Tetrahedron Letters*, 41, 9143-9147.
- McKeown, NB., 1998.** Synthesis Structure and Function Phthalocyanine Materials, Cambridge University Press, 6. baskı, ISBN: 0 521 49623 3 197 s.
- Moan, J. and Peng, Q.. 2003.** Sensitizers for PDT: Phthalocyanines Photodynamic Therapy. Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., Hong Kong, 569 – 605..
- Moghissi, K. and Dixon, K., 2005.** Photodynamic therapy in the management of malignant pleural mesothelioma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy: Review*, 2, 135-147.
- Moser, F.H. and Thomas, AL., 1963.** Phthalocyanines Compounds. Chapman and Reinhold Publishing Cor, New York, katalog no: 63-13446

- Moussavi, M., De Cian, A., Fischer, J. and Weiss, R., 1988.** Synthesis, structure and spectroscopic properties of the reduced and reduced protonated forms of lutetium diphthalocyanine. *Inorganic Chemistry*, 27, 1287-1291.
- Nalwa, H.S. and Shsrk, J.S., 1996.** Phthalocyanines: Properties and Applications. New York, Vol. 4, 79.
- Niedre, M., Petterson, M. S. and Wilson B. C., 2002.** Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo. *Photochemistry and Photobiology*, 75, 382-391.
- Nolte, R.J.M., Van Nostrum, C.F., Picken, S.J. and Schouten, A.J., 1995.** Synthesis and Supramolecular Chemistry of Novel Liquid Crystalline Crown Ether-Substituted Phthalocyanines: Toward Molecular Wires and Molecular Ionoelectronics. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 9957-9965.
- Nowis, D., Makovski, M., Stoklosa, T., Legat M., Issa, T., and Jakub, G., 2005.** Direct tumor damage mech of photodynamic therapy. *Acta Biochim Polon*, Vol. 52, 339–352.
- Nyokong, T., 2007.** Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines. *Coordination Chemistry Reviews* 251, 1707–1722.
- Ogunsipe, A., Maree, D., Nyokong, T., 2003.** Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 650, 131-140
- Okura I., 2000.** Photosensitization of Porphyrins and Phthalocyanines. Gordon and Breach Science Publishers, Tokyo, ISBN: 406-2101-75-0, 252 s.
- Özil, M., Canpolat M., 2013.** Solvent-free synthesis of novel phthalocyanines containing triazole deriva. under microwave irradiation. *Polyhedron*, 51, 82-89.
- Partice, T., 2003.** *Comprehensive Series in Photochemical and Photobiological Sciences*, London, 3-17.
- Phillips, D., 1997.** *Progress in Reaction Kinetics*. 173-300 s. Publishers London. 2. Baskı.
- Plaetzer, K., Kiesslich, T., Verwarger, T., Krammer, B., 2003.** The Modes of Cell Death Induced by PDT. *An Overview Med. Laser Appl.*, 18, 7-19.
- Reddi, E., Jori, G., 1988.** Steady-state and time-resolved spectroscopic studies of photodynamic sensitizers - porphyrins and phthalocyanines. *Rev. Chemical Intermediates*, 10, 241-268.
- Reme, C.E., Grimm, C., Hafezi, F., Marti, A. and Wenzel, A., 1998.** *Progress in Retinal and Eye Research*. *British Journal of Ophthalmology*, 17, 443-464.

- Schuttle, W. J., Sluyters-Rehbach, M. and Sluyter. H., 1993.** Aggregation of An Octasubstituted Phthalocyanine In Dodecane Solution. *J. Phys. Chem.*, 97, 6069-6073.
- Shaabani, A., 1998.** Synthesis of Phthalocyanines Under Solvent-Free Conditions Using Microwave Irradiation. *Journal of Chemical Research*, (S), 672–673.
- Shklyayev, Yu., Smolyak, V. A. A. and Gorbunov, A. A., 2011.** Eugenol and its methyl ether in the synthesis of 3-methyl derivatives of 3,4-dihydroisoquinoline. *Russian Academy of Sciences* 76, 239-244.
- Sielcken, O. E., Van Tilborg, M. M., Roks, M. F. M., Hendriks, R., Drenth, W. and Notle, R. M.J., 1987.** Sythesis and Aggregation Behavior of Hot Containing Phthalocyanine and Crown Ether Subunits, *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4261-4265.
- Stepp, H., 2003.** Principles of clinical photodynamic therapy. *ACTA Endoscopica*, Vol.33, 283-293.
- Stillman, M.J., Nyokong, T., 1989.** Absorption and magnetic circular dichroism spectral properties of phthalovyanines complexes of the dianion. In *Phthalocyanines Properties ans Applications*, 13, 139–289.
- Thomas, AL., 1990.** Phthalocyanine Research and Applications. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Tomado, H., Saito, Ogawa s, Shiraishi S, 1990.** Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases. *Chem. left pp*, 1277-1280
- Tran-Thi, TH., Palacin, H., Clergeot, B., 1989.** Photogeneration of transient charge carriers in an alternate porphyrin-phthalocyanine Langmuir-Bladget film. *Chemical Physics Letters*, 157, 92-96.
- Topal, T., 2008.** Milrodalga enerjisi ile yeni ftalosiyeninlerin sentezi. Yüksek lisans tezi. Gebze İleri Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, Türkiye, 109 sayfa.
- Uslan, C., Sesalan, Ş., 2012.** Synthesis of novel DNA- interacting phthalocyanines. *Dyes and Pigments*, 94, 127-135.
- Vantieghe, A., Assefaa, Z., Vandenabeele, P., Declercq, W., Courtois, S., Vandenhede, J., R., Merlevedea, W., Witte, P. and Agostinisa, P., 1998.** Hypericin-induced photosensitization of HeLa cells leads to apoptosis or necrosis: Involvement of cytochrome c and procaspase-3 activation in the mechanism of apoptosis. *FEBS Letters*, 440 19-24.
- Varma, R.S., 1999.** Solvent-free Organic Synthesis on mineral Supports Using Microwave Irradiation. *Clean Products and Processes*, Springer-Verlag, 1, 132-147.

- Wasserman, H., 1979.** Singlet Oxygen. Introductory remarks. Academic press, Vol 40.
- Weber, J.H. and Busch, D.H., 1965.** Complexes Derived from Strong Field Ligands. XIX. Magnetic Properties of Transition Metal Derivatives of 4,4',4'',4'''-Tetrakisphthalocyanine. *Inorganic Chemistry*, 4, 469-475.
- Wilson, B., 2003.** Technologies and Biophysical Techniques for PDT. Photodynamic Therapy Patrice. Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., Hong Kong.
- Wöhrle, D., Eskes, M., Shigera, K. and Yamada, A., 1993.** A Simple Synthesis of 4,5 disubstituted 1,2-dicyanobenzenes and 2,3,9,10,16,17,23,24-octa substituted Phthalocyanines. *Synthesis*, 194-196.
- Wöhrle, D., Shopova, M., Müller, S., Milev, A.D., Mantareva, V.N., Krastev K.K., 1993.** Liposome-delivered Zn(II)-2,3-naphthalocyanines as potential sensitizers for PDT: synthesis, photochemical, pharmacokinetic and phototherapeutic studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 21, 155-165.
- Wrobel, D., Hanyz, I., Bartowiak, R. and Ion, R. M., 1998.** Fluorescence and Time-Resolved Delayed Luminescence of Porphyrins in Organic Solvents and Polymer Matrices. *Journal of Fluorescence*, 8, 191-198.
- Yang, H., Ww, T., Zhang, M. and Zhnag, Z. A., 2001.** Novel photosensitizer, 2-butylamino-2-demethoxy-hypocrellin B (2-BA-2-DMHB)- its photodynamic effects on HeLa cells :efficacy and apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 116, 22-31.
- Young, J. and Onyebuagu, W., 1990.** Synthesis and Characterization of Disubstituted Phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 55, 2155-2159.
- Zhao, Z., Ogunsipe, A., Maree, D., Nyokong, T., 2005.** Germanium(IV) phthalocyanine-porphyrin based hetero trimers: synthesis, spectroscopy and photochemistry. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 9, 186-191.
- Zhou, Z., Josse, F., Göpel, W., Öztürk, Z.Z. and Bekaroğlu, Ö. 1996.** Phthalocyanines as sensitive material for chemical sensors. *Organometallic Chemistry*, 10, 557-577.

ÖZGEÇMİŞ

04.09.1987 tarihinde RİZE-Pazar'da doğdu. İlkokulu 50.Yıl İlkokulu, Ortaokulu Atatürk İlköğretim okulu, Liseyi Çayeli Vakıfbank (YDA) Lisesi'nde okudu. 2007 yılında kazandığı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2011 yılında mezun oldu. 2011 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı.