

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FOTODİNAMİK TERAPİ İLE KANSER TEDAVİSİNE**  
**YÖNELİK ÇOK FONKSİYONLU FOTSENSİTİZERLERİN**  
**SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**ESRA NUR KAYA**  
**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE**  
**2020**

**T.C.  
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FOTODİNAMİK TERAPİ İLE KANSER  
TEDAVİSİNE YÖNELİK ÇOK  
FONKSİYONLU FOTOSENSİTİZERLERİN  
SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**ESRA NUR KAYA  
DOKTORA TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI  
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ**

**GEBZE  
2020**

**T.R.**  
**GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY**  
**GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF  
MULTIFUNCTIONAL PHOTSENSITIZERS  
FOR CANCER TREATMENT BY  
PHOTODYNAMIC THERAPY**

**ESRA NUR KAYA**

**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF  
DOCTOR OF PHILOSOPHY  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

THESIS SUPERVISOR  
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

**GEBZE**

**2020**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 23/01/2020 tarih ve 2020/05 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 13/02/2020 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Esra Nur KAYA'nın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ**

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ

ÜYE : Prof. Dr. Serkan YEŞİLOT

ÜYE : Prof. Dr. Ümit SALAN

ÜYE : Prof. Dr. Devrim ATILLA

ÜYE : Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

**ONAY**

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

## ÖZET

Çağımızın hastalığı olarak bilinen kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz bir şekilde bölünerek çoğalmasıyla meydana gelen tümörlerin neden olduğu bir hastalıktır. PDT ile kanser tedavisinin temelinde ışık bulunmaktadır. Bu tedavi için gerekli olan diğer gereksinimler ise ışık ile aktive olabilen fotosensitizer adı verilen maddeler ve oksijendir. Uzun dalga boyunda ışığı absorbe edebilecek fotosensitizerlerin geliştirilmesi PDT için son derece önemlidir. Fotosensitizerin uzun dalga boyunda absorpsiyon yapabilmesi sayesinde hem iç bölgelerde oluşmuş tümörler tedavi edilebilecek, hemde düşük enerjili ışık kullanılacağı için sağlıklı hücrelere verebilecek tahribat azaltılmış olacaktır.

PDT ile kanser tedavisinde ikinci nesil fotosensitizerler olarak bilinen ftalosiyanimler, kimyasal olarak çok çeşitli süstitüsyonlara elverişli bir yapıya sahiptirler. Ayrıca uzun dalgaboyunda ve şiddetli ışık absorpsiyonu yapmaları ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle PDT ile kanser tedavisinde kullanılacak hedef molekül gruplarındandır. Merkez atomu üzerinden aksiyel süstitüsyon yapabilen silisyum(IV) ftalosiyanimler ise moleküller arası etkileşimlerin az olması nedeniyle agregasyon yapmamaları ve çözünürlüklerinin iyi olması gibi özellikleri sebebiyle PDT’de fotosensitizer olarak son yıllarda tercih edilmektedirler.

Bu tez çalışmasında fotodinamik terapide kullanılacak, kanserin teşhisini ve tedavisini birlikte sağlayabilen çok fonksiyonlu anti kanser özellik gösteren yeni bileşikler sentezlenmiştir. Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşikler, kanser hücrelerinin teşhisi ve ilacın vücutta takibi işlevini görmesi için floresans özellik gösteren BODIPY grubu ve PDT yanında kemoterapi ile tedaviyi sağlamak için de antikanser ajanı olarak yaygın kullanımı bulunan cis-platin grubunu bulundurmaktadır. Sentezlenen bileşiklerin PDT’de ışığa duyarlı madde olarak kullanılabilme potansiyellerini belirleyebilmek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş ayrıca HeLa (rahim ağzı kanseri) ve MCF 7 (meme kanseri) kanser hücrelerine karşı *in vitro* hücre çalışmaları yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler: Fotodinamik Terapi, Ftalosiyanim, BODIPY, Antikanser.**

## SUMMARY

Cancer, known as the illness of the last era, is a kind of disease that comes up when the cells of an organ or a tissue proliferate by uncontrolled and irregular dividing. The basis of the cancer treatment *via* PDT depends on light irradiation. The other indispensable components for this unique healing method are oxygen and photosensitizers which molecules can be activated by light. It is very important to synthesize photosensitizers which can absorb long wavelength light for PDT. With the ability of long wavelength absorption, photosensitizers would not only achieve effective curing performance over deep skin cancer types but also decrease the possible detrimental effect of light irradiation due to having low energy.

Phthalocyanines, known as second generation photosensitizers in PDT of cancer, have suitable structures for several substitutions. Phthalocyanines are one of the candidate groups for treatment of cancer *via* PDT due to their long wavelength absorption and highly effective singlet oxygen generation abilities. Silicon(IV) phthalocyanines are preferred as photosensitizers in PDT in recent years due to their non-aggregating natures which stem from slight intermolecular attractions and due to having good solubility values.

In this thesis multifunctional compounds with anti-cancer properties that have both the diagnosing and the therapy capabilities on the same molecule were synthesized. The new compounds synthesized at the thesis include the BODIPY group, which has a fluorescence feature for the diagnosis of cancer cells, has cis-platin group, an anti-cancer agent, to show chemotherapeutic effect in tumor cells in addition to PDT effect of phthalocyanine core. Photophysical and photochemical properties of synthesized compounds were investigated to figure out their photosensitizer ability, and *in-vitro* studies were performed to observe PDT properties against HeLa (cervical cancer) and MCF 7 (breast cancer) cancer cells.

**Key Words: Photodynamic Therapy, Phthalocyanine, BODIPY, Anticancer.**

## TEŞEKKÜR

Başta, doktora tez çalışmalarında ve akademik hayatımda desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren tez danışmanım Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a,

Tez jürimde yer alan sayın hocalarım Prof. Dr. Serkan YEŞİLOT, Prof. Dr. Ümit SALAN, Prof. Dr. Devrim ATİLLA, Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Prof. Dr. Mustafa BULUT'a, ve Gebze Teknik Üniversitesinde ki tüm değerli hocalarıma,

Bütün çalışmam boyunca yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Dr. Baybars KÖKSOY'a ve tüm labarotuvuar arkadaşlarıma,

Özellikle hücre kültürü çalışmalarında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Prof. Dr. Uygur Halis TAZEBAY'a ve Eda Gazel PEHLİVAN'a

Tez yazma sürecimde her türlü desteğini esirgemeyen Dr. Elif ŞENKUYTU'ya, Ayşen ORHAN ERKOVAN'a, Zehra YAMAK'a ve Nazmiye KILIÇ'a

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, sevgili AİLEM'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı, 114Z924 no'lu proje kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xx
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	1
2. KANSER	3
2.1. Kanser Çeşitleri	4
2.1.1. Serviks (Rahim Ağzı) Kanseri	4
2.1.2. Meme Kanseri	5
2.2. Kanser Tedavisi için Uygulanan Yöntemler	6
3. FOTODİNAMİK TERAPİ	8
3.1. Fotodinamik Terapinin Avantaj ve Dezavantajları	9
3.2. Etki Mekanizması	10
3.3. Fotodinamik Terapide Oksijen ve Işık	11
3.3.1. Oksijen	11
3.3.2. Işık	12
3.4. Fotosensitizerler	13
3.4.1. İdeal Fotosensitizerlerin Özellikleri	15
3.4.2. Fotosensitizer Olarak Kullanılan Ftalosiyeninler	15
3.4.3. Fotosensitizer Olarak Kullanılan BODIPY bileşikleri	16
3.5. Kemofotodinamik Terapi	17
3.6. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler	18
3.6.1. Fotosensitizerlerin Fotofiziksel Özellikleri	18
3.6.2. Fotosensitizerlerin Fotokimyasal Özellikleri	19
4. KONUSU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	21



5. DENEYSEL YÖNTEM	26
5.1. Sentezler	29
5.1.1. 1,3-Diiminoisoindolin Sentezi	29
5.1.2. Diklorosilisyum(IV) ftalosiyanın Sentezi	29
5.1.3. Bis(4-piridinolato) silisyum (IV) ftalosiyanın (2) Sentezi	30
5.1.4. Bis(4-piridinolato) silisyum(IV) ftalosiyanın-cis-platin kompleksi (3) Sentezi	31
5.1.5. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Sentezi	32
5.1.6. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetra metil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (5-8) Sentezi	33
5.1.7. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum(IV) (9) Sentezi	35
5.1.8. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV) (10) Sentezi	36
5.1.9. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetra metil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (11) Sentezi	37
5.1.10. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetra metil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-cisplatin (12) Sentezi	38
5.1.11. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV) (13) Sentezi	39
5.1.12. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV)-cisplatin (14) Sentezi	40
6. DENEYSEL BULGULAR	42
6.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Karakterizasyonu	42
6.1.1. 1,3-Diiminoisoindolin Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu	42
6.1.2. Diklorosilisyum(IV) ftalosiyanın Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu	43

6.1.3. Bis(4-piridinolato) silisyum (IV) ftalosiyanin (2) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	45
6.1.4. Bis(4-piridinolato) silisyum(IV) ftalosiyanin-cis-platin (3) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	47
6.1.5. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	49
6.1.6. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2-iyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (5) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	52
6.1.7. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (6) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	56
6.1.8. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi-3-iyodo)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (7) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	61
6.1.9. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi-3,5-diiyodo)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (8) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	66
6.1.10. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyaninato silisyum(IV) (9) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	70
6.1.11. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyaninato silisyum (IV) (10) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	73
6.1.12. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (11) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	77
6.1.13. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-cisplatin (12) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	80
6.1.14. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyaninato silisyum (IV) (13) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	84

6.1.15. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV)-cisplatin (14) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu	87
6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	90
6.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin Farklı Çözücüler İçerisindeki UV-Vis Spektrumlarının İncelenmesi	91
6.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Agregasyon Ölçümleri	92
6.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fotokimyasal Ölçümleri	98
6.2.3.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri	99
6.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel Ölçümleri	105
6.3. Sentezlenen Fotosensitizer Bileşiklerinin <i>in vitro</i> Hücre Çalışmaları.	109
6.3.1. Hücre Kültürü Solüsyonları Hazırlanışı.	109
6.3.2. Hücre Kültürü Ortamı	110
6.3.3. Alt Kültürleme	110
6.3.4. Fotodinamik Terapi Uygulama Protokolü	110
6.3.5. Hücre Canlılığının Belirlenmesi	111
7. SONUÇLAR ve YORUMLAR	114
KAYNAKLAR	120
ÖZGEÇMİŞ	127
EKLER	128

# SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Açıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
DIT	: Ditranol
DCM	: Metilen klorür (diklorometan)
DPBF	: 1,3-Difenilizobenzofuran
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsulfoksit
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier transform infrared
NMR	: Nükleer Magnetik Resonans
Pc	: Ftalosiyenin
PDT	: Fotodinamik terapi
SiPc	: Silisyum ftalosiyenin
TFA	: Trifloroasetik asit
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce tabaka kromatografisi (thin layer chromatography)
UV-Vis	: Ultraviyole-Visible
$\delta$	: Kimyasal kayma değeri (ppm)
$\epsilon$	: Molar absorplama katsayısı
g	: Gram
cm	: Santimetre
$\mu$ L	: Mikrolitre
$\mu$ M	: Mikromolar
$\Phi_{\Delta}$	: Singlet oksijen kuantum verimi
$\Phi_F$	: Floresans kuantum verimi
MALDI	: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonlaşma
BODIPY	: Bor Dipirometen
$\tau_F$	: Floresans Ömrü (Lifetime)
mL	: Mililitre
DHB	: 2,5-Dihidroksibenzoik Asit

# ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil No:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1: Hücre Döngüsü ve Döngünün Düzenlenmesinde Yer Alan G1, G2, M Kontrol Noktalarının Şematik Gösterimi.	3
2.2: HeLa (ATCC® CCL-2™) Kanser Hücre Hattının Mikroskopik Görüntüsü.	5
2.3: MCF7 (ATCC® HTB-22™) Kanser Hücre Hattının Mikroskopik Görüntüsü.	6
3.1: Fotodinamik Terapinin Tarihsel Gelişimi.	9
3.2: Fotodinamik Tedavi için Jablonski Enerji Seviyesi Diyagramı.	11
3.3: Triplet Oksijen ve Singlet Oksijenin Moleküler Enerji Diyagramı.	12
3.4: Işığın Doku İçindeki İlerleyişi ve Penetrasyonun Dalgaboylarına Bağlı Olarak Değişimi.	13
3.5: Metalsiz Ftalosiyanın, Diklorosilisyum(IV) ftalosiyanın ve Pc4 Bileşikleri.	16
3.6: 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (BODIPY) Bileşiği.	17
3.7: Bazı Aktif Platin Komplekslerinin Yapısı.	17
3.8: DPBF Bileşiğine Singlet Oksijenin Katılma Reaksiyonu.	19
4.1: Silisyum-BODIPY ftalosiyanın Bileşikleri.	21
4.2: BODIPY-ZnPc-C <sub>60</sub> Bileşiği.	22
4.3: Simetrik BODIPY-ZnPc Bileşiği.	22
4.4: Farklı Sayıda BODIPY İçeren ZnPc Bileşikleri.	23
4.5: Farklı BODIPY Grupları İçeren ZnPc Bileşikleri.	24
4.6: Platin Kompleksleri İçeren Çinko Ftalosiyanın Bileşikleri.	24
4.7: Aksiyel cis-platin Süstitüe Silisyum Ftalosiyanın Bileşikleri.	25
5.1: 1,3-diiminoisindolin Sentezi.	29
5.2: 1 Bileşiğinin Sentezi.	29
5.3: 2 Bileşiğinin Sentezi.	30
5.4: 3 Bileşiğinin Sentezi.	31
5.5: 4 Bileşiğinin Sentezi.	32
5.6: 5-8 Bileşiklerinin Sentezi.	33
5.7: 9 Bileşiğinin Sentezi.	35

5.8:	10 Bileşiminin Sentezi.	36
5.9:	11 Bileşiminin Sentezi.	37
5.10:	12 Bileşiminin Sentezi.	38
5.11:	13 Bileşiminin Sentezi.	39
5.12:	14 Bileşiminin Sentezi.	40
6.1:	1,3-Diiminoisoindolin Bileşiminin Yapısı.	42
6.2:	1,3-Diiminoisoindolin Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	42
6.3:	1 Bileşiminin Yapısı.	43
6.4:	1 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	43
6.5:	1 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	44
6.6:	2 Bileşiminin Yapısı.	45
6.7:	2 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	45
6.8:	2 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	46
6.9:	2 Bileşiminin Kloroform İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	46
6.10:	3 Bileşiminin Yapısı.	47
6.11:	3 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	47
6.12:	3 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	48
6.13:	3 Bileşiminin DMSO İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis spektrumu.	48
6.14:	4 Bileşiminin Yapısı.	49
6.15:	4 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	49
6.16:	4 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	50
6.17:	4 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	50
6.18:	4 Bileşiminin Diklorometan İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	51
6.19:	4 Bileşiminin THF İçerisinde $1 \times 10^{-8}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	52
6.20:	5 Bileşiminin Yapısı.	52
6.21:	5 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	53
6.22:	5 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	53
6.23:	5 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	54

6.24:	5 Bileşiminin Diklorometan İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	55
6.25:	5 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	55
6.26:	6 Bileşiminin Yapısı.	56
6.27:	6 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	56
6.28:	6 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	57
6.29:	6 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	57
6.30:	6 Bileşimine Ait Tek Kristal X-ışını Kırınımı ile Çözölmüş Yapısı	58
6.31:	6 Bileşiminin THF İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	60
6.32:	6 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	60
6.33:	7 Bileşiminin Yapısı.	61
6.34:	7 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	61
6.35:	7 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	62
6.36:	7 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	62
6.37:	7 Bileşimine Ait Tek Kristal X-ışını Kırınımı ile Çözölmüş Yapısı.	63
6.38:	7 Bileşiminin DCM İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	65
6.39:	7 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	65
6.40:	8 Bileşiminin Yapısı.	66
6.41:	8 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	66
6.42:	8 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	67
6.43:	8 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	67
6.44:	8 Bileşimine Ait Tek Kristal X-ışını Kırınımı ile Çözölmüş Yapısı	68
6.45:	8 Bileşiminin DCM İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	69
6.46:	8 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	70
6.47:	9 Bileşiminin Yapısı.	70
6.48:	9 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	71

6.49:	9 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	71
6.50:	9 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	72
6.51:	9 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	72
6.52:	10 Bileşiminin Yapısı.	73
6.53:	10 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	73
6.54:	10 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	74
6.55:	10 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	75
6.56:	10 Bileşiminin Toluen İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	76
6.57:	10 Bileşiminin Toluen İçerisinde $2 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 650 nm).	76
6.58:	11 Bileşiminin Yapısı.	77
6.59:	11 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	77
6.60:	11 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	78
6.61:	11 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	78
6.62:	11 Bileşiminin DMSO İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	79
6.63:	11 Bileşiminin DMSO İçerisinde $1 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	80
6.64:	12 Bileşiminin Yapısı.	80
6.65:	12 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	81
6.66:	12 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	81
6.67:	12 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	82
6.68:	12 Bileşiminin DMSO İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	83
6.69:	12 Bileşiminin DMSO İçerisinde $2 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	83
6.70:	13 Bileşiminin Yapısı.	84
6.71:	13 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	84
6.72:	13 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	85
6.73:	13 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	85



6.74:	13 Bileşiminin DMSO İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	86
6.75:	13 Bileşiminin DMSO İçerisinde $6 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 655 nm).	87
6.76:	14 Bileşiminin Yapısı.	87
6.77:	14 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.	88
6.78:	14 Bileşiminin Kütle Spektrumu.	88
6.79:	14 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.	89
6.80:	14 Bileşiminin DMSO İçerisinde $1 \times 10^{-5}$ M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.	89
6.81:	14 Bileşiminin DMSO İçerisinde $2 \times 10^{-6}$ M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma Dalga Boyu: 480 nm).	90
6.82:	4 Bileşiminin Değişik Çözücüler İçerisindeki UV-Vis Spektrumları.	91
6.83:	9 Bileşiminin Değişik Çözücüler İçerisindeki UV-Vis Spektrumları.	91
6.84:	10 Bileşiminin Değişik Çözücüler İçerisindeki UV-Vis Spektrumları.	92
6.85:	12 Bileşiminin Değişik Çözücüler İçerisindeki UV-Vis Spektrumları.	92
6.86:	4 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	93
6.87:	5 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	93
6.88:	6 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	94
6.89:	7 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	94
6.90:	8 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	95
6.91:	9 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	95
6.92:	10 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	96
6.93:	11 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	96

6.94:	12 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	97
6.95:	13 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	97
6.96:	14 Bileşiminin DMSO İçerisinde Farklı Derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.	98
6.97:	Fotokimyasal Ölçüm Düzenegi.	99
6.98:	4 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	100
6.99:	5 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	100
6.100:	6 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	101
6.101:	7 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	101
6.102:	8 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	102
6.103:	9 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	102
6.104:	10 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	103
6.105:	11 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	103
6.106:	12 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	104
6.107:	13 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	104
6.108:	14 Bileşiminin Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri Sırasındaki UV-Vis Spektrumu Değişimi.	105
6.109:	4 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	105
6.110:	5 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	106
6.111:	6 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	106
6.112:	7 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	106

6.113:	8 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	107
6.114:	9 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	107
6.115:	10 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	107
6.116:	11 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	108
6.117:	12 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	108
6.118:	13 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	108
6.119:	14 Bileşiminin Floresans Ömür Spektrumu.	109
6.120:	LumaCare Model LC-122, bir non-coherent (lazer olmayan, ışığı doğrusal olarak vermeyen) ışık kaynağı.	111
6.121:	10 Bileşiminin Artan Derişimlerine ve Farklı Enerjilerdeki Işığa Maruz Bırakılmış HeLa Hücrelerinde % Sağ Kalım Grafiği.	112
6.122:	13 Bileşiminin Artan Derişimlerine ve Farklı Enerjilerdeki Işığa Maruz Bırakılmış HeLa Hücrelerinde % Sağ Kalım Grafiği.	112
6.123:	10 Bileşiminin Artan Derişimlerine ve Farklı Enerjilerdeki Işığa Maruz Bırakılmış MCF-7 Hücrelerinde % Sağ Kalım Grafiği.	113
6.124:	13 Bileşiminin Artan Derişimlerine ve Farklı Enerjilerdeki Işığa Maruz Bırakılmış MCF-7 Hücrelerinde % Sağ Kalım Grafiği.	113
7.1:	9 ve 10 Numaralı Bileşiklerin Toluen İçerisinde Normalize Edilmiş UV-Vis Spektrumları.	115
7.2:	10 Numaralı Bileşiminin Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları.	115
7.3:	A) 1 ve 6 Numaralı Bileşiklerin Toluen İçerisindeki Çözeltileri ve Bunların Karışım Çözeltileri B) 1 ve 4 Numaralı Bileşiklerin Toluen İçerisindeki Çözeltileri ve Bunların Karışım Çözeltileri.	116

# TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
3.1: Fotodinamik Terapi Avantaj ve Dezavantajları.	10
3.2: Fotodinamik Terapide Onaylı Olarak Kullanılan Fotosensitizerler.	14
5.1: Kimyasal Maddeler.	26
5.2: Cihazlar.	28
6.1: 6 Bileşimine Ait Kristal Yapı Değerleri.	59
6.2: 7 Bileşimine Ait Kristal Yapı Değerleri.	64
6.3: 8 Bileşimine Ait Kristal Yapı Değerleri.	68
7.1: Absorpsiyon, Emisyon ve Eksitasyon Değerleri.	117
7.2: Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler.	118

# 1. GİRİŞ

Günümüzde insanlığın karşı karşıya olduğu en önemli sağlık problemlerinin başında kanser hastalığı gelmektedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre 2018 yılında, 18,1 milyon insana kanser teşhisi konulurken, 9,9 milyon kişi kanserden hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde ise maalesef her 5 ölümden 1'i kanser nedeniyle gerçekleşmektedir[1]. Fotodinamik terapi, kanser tedavisine yönelik değişik yöntemler olmasına rağmen diğer yöntemlere göre daha az yan etkisi olması nedeniyle son yıllarda yoğun olarak çalışılan bir yöntem haline gelmiştir [2].

Ftalosiyanın bileşikleri fotodinamik terapi içerisinde önemli bir yer tutmaktadır ve ikinci nesil fotosensitizerler olarak bilinmektedirler. Klinik uygulamalarda kullanılan birçok ftalosiyanın fotosensitizerler mevcuttur [3, 4]. Özellikle, süstitüe edilen gruplar ile yüksek singlet oksijen üretebilme kapasitesine sahip olma, vücuttan kolay atılabilme ve yüksek floresans gösteren türevlerinin vücut içerisinde kolay bir şekilde takip edilebilmesi nedeniyle ftalosiyanın bileşiklerinin fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılabilirlikleri üzerine gittikçe artan sayıda çalışma yapılmaktadır. Ancak ftalosiyanın fotosensitizerlerinin genellikle agregasyon yapmaları ve bu nedenle fotodinamik terapi aktivitelerinin düşük olması, bu bileşiklerin çözünürlüklerinin yeterli seviyede olmaması gibi nedenlerden dolayı daha gelişmiş özelliklere sahip ftalosiyanın fotosensitizer moleküllerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle özellikle singlet oksijen kuantum verimleri yüksek, agregasyon özellikleri düşük üçüncü nesil fotosensitizerlere ihtiyaç duyulmaktadır.

## 1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Tezin amacı, günümüzde insan hayatını tehdit eden hastalıkların en başında gelen kanserin teşhis ve tedavisinde kullanılabilmesi muhtemel çok fonksiyonlu fotosensitizerlerin elde edilmesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kanser tedavisi için gerekli olan birden fazla özelliği bünyesinde bulunduran (görüntüleme, kemoterapi vs) yeni ilaçların geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu tez kapsamında da bu tür bileşiklerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda tezde sırasıyla;

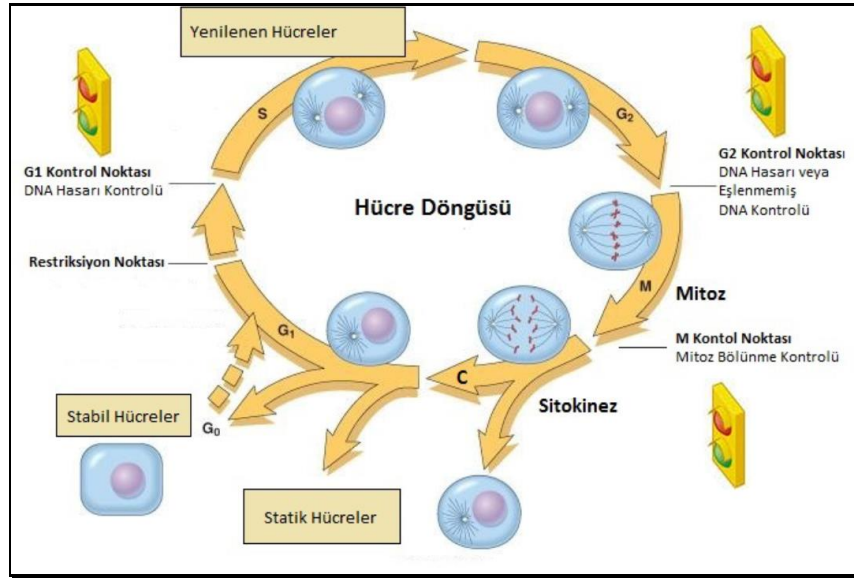
- Fotodinamik terapi (PDT) ve kemoterapi ile tedavi (Silisyum ftalosiyanın + cis-platin)
- Fotodinamik terapi ile tedavi ve kanser hücrelerinin görüntüleme yardımıyla teşhisi (diagnostik) (teranostik) (Silisyum ftalosiyanın + BODIPY)
- Fotodinamik terapi ve kemoterapi ile tedavi ve kanser hücrelerinin teşhisi (Silisyum ftalosiyanın + cis-platin + BODIPY)

özelliklerini aynı molekül içerisinde bulunan moleküller sentezlenmiştir. Tez kapsamında bu fotosensitizer bileşiklerin her biri için ayrı ayrı moleküller dizayn edilmiştir. Bu sayede tek başlarına kanser tedavisi için kullanılan bileşik gruplarının aynı molekül üzerinde bir araya getirilmesi ile oluşacak olan sinerjik etki sayesinde daha etkin fotosensitizer bileşiklerin elde edilmesi hedeflenmiştir.

Bu çerçevede PDT'nin temelini oluşturan fotosensitizer olarak silisyum ftalosiyanın bileşiği seçilmiştir. Aksiyel pozisyonundan bağlanacak fonksiyonlu gruplar sayesinde kanser tedavisi için gerekli olan ve diğer özellikleri içeren fotosensitizerler elde edilmiş olacaktır. Tez kapsamında hedeflenen yeni bileşikler, kanser hücrelerinin teşhisi ve ilacın vücutta takibi işlevini görmesi için floresans özellik gösteren BODIPY grubu ve PDT yanında kemoterapi ile tedaviyi sağlamak için de antikanser ajanı olarak yaygın kullanımı bulunan cis-platin grubunu bulundurmaktadır. Bu amaçla, her biri kendi başına kanserle mücadelede kullanılan farklı gruplar aynı molekülde birleştirilerek kanser tedavisinde kullanılmak üzere değişik özellikleri üzerinde bulunduran fotosensitizerler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırma ve yapı aydınlatma çalışmaları tamamlandıktan sonra bu bileşiklerin fotodinamik terapiye uygunluğunu araştırmak için öncelikle fotofiziksel (floresans kuantum verimi ve ömrü) ve fotokimyasal (singlet oksijen kuantum verimi) özellikleri incelenmiştir. Daha sonra, elde edilen bileşiklerin kanser hücrelerine karşı *in vitro* çalışmaları yapılmıştır.

## 2. KANSER

Kanser, hücrelerin genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle kontrolsüz bölünmesi ve çoğalma sürecidir [5]. Normal şartlar altında, hücre döngüsü iki aşamadan (interfaz ve mitoz) oluşur. İnterfaz evresi yeni bölünmüş bir hücrenin, çekirdek bölünmesine kadar geçirdiği bir hazırlık evresidir. G1, S ve G2 olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir. İnterfaz evresi bittikten sonra ise hücre çekirdek bölünmesi evresine girer. Hücre döngüsü olaylarının doğru zamanda, doğru sırada ve her döngüde sadece bir kez gerçekleşmesini sağlayan, G1, G2 ve M kontrol noktaları vardır. Bu noktalarda “dur” ve “devam et” sinyalleri oluşturularak hücre döngüsü düzenlenir. G1 kontrol noktasında hücre büyüklüğü ve DNA hasarının olup olmadığı kontrol edilir. Eğer şartlar uygunsa büyümeye başlar. Önceden belirlenmiş olan büyüklük ve sayıya gelene kadar büyürler ve birbirlerine temas ettikleri anda büyümeyi durdururlar ve G1 evresinden çıkarak G0 olarak adlandırılan durgun evreye girerler. Buna, kontak inhibisyon (temasa bağlı büyümenin durması) denir. Hücre tamir edilerek “devam et” sinyali alırsa tekrar dolaşıma girer ancak DNA hasarı onarılamıyorsa apoptoz yoluyla yok edilebilir. Böylece hasarlı DNA sonraki nesillere aktarılmamış olur [6-8]. Ancak kanser hücrelerinde durum farklıdır. Bu hücreler “dur” komutuna uymazlar ve kontrolsüz olarak büyümeye devam ederler (Şekil 2.1) [9].



Şekil 2.1: Hücre Döngüsü ve Döngünün Düzenlenmesinde Yer Alan G1, G2, M Kontrol Noktalarının Şematik Gösterimi.

Normal hücrelerden farklı olarak tüm kanser hücrelerinde bazı temel özellikler gözlenmektedir. Bu özelliklerin tanınması kanseri tedavi etmek için yeni araçların gelişimini giderek daha fazla etkilemektedir. Bu özellikler şöyle sıralanabilir:

- Normal hücreler dış kaynaklı büyüme faktörü sinyali olmadan çoğalamazken kanser hücreleri buna ihtiyaç duymazlar. Kendi büyüme sinyal sistemlerini üretebilirler.
- Homeostaziyi (hücre dışı gerçekleşen olaylar karşısında hücrenin kendi metabolizmasını koruma eğilimi) korumak amacıyla normal hücreler büyüme engelleyici sinyallere cevap verirken kanser hücreleri yanıt vermezler. Kontakt inhibisyon özelliğini kaybetmişlerdir.
- Normal hücrelerde, hücrenin sınırlı sayıda iki katına çıkmasını belirleyen sayma düzenekleri mevcuttur. Bu hücrel kontrol sistemi, her DNA replikasyonu sırasında meydana gelen kromozom uçlarının kısalmasını belirler (telomerler). Kanser hücreleri ise telomerlerinin uzunluğu sabitleyerek, sınırsız olarak çoğalabilirler.
- Hücreler için kan damarları tarafından sağlanan oksijen ve besinler hücre fonksiyonu ve hayatta kalabilme kabiliyeti için çok önemlidirler. Fakat erişkin bireylerde dolaşım döngüsü sabittir. Kanser hücreleri fizyolojik bir süreç dahilinde işleyişi olan damarlardan filizlenerek yeni damar sistemleri (anjyogenez) oluşturabilirler.
- Normal hücreler vücuttaki yerlerini değiştirmezler. Kanser hücreleri ise tutunma yeteneği normal hücrelerden daha düşük olması sebebiyle doğrudan ya da kan-lenf damarlarıyla bir bölgeden başka bölgeye taşınabilirler (metastaz). Metastaz kanser ölümlerinin %90'ına neden olur [10-12].

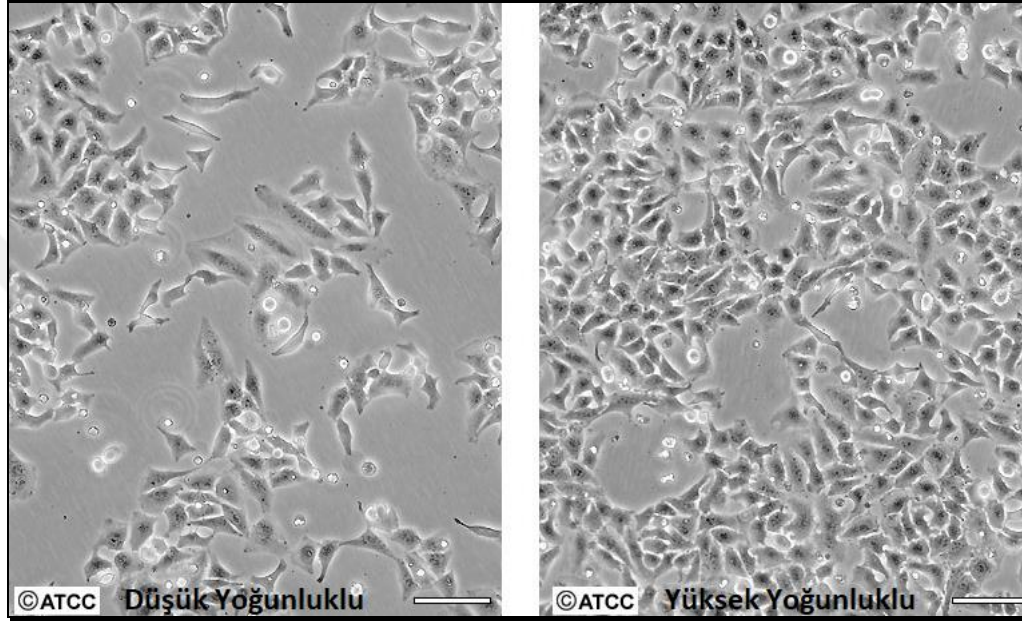
## **2.1.Kanser Çeşitleri**

### **2.1.1. Serviks (Rahim Ağzı) Kanseri**

Serviks kanseri dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre 2018'de kadınlarda görülen kanser vakalarının %6.6'sını (4.sırada) oluşturmaktadır. Rahim ağzı kanseri ölümlerinin yaklaşık % 90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir [13].



HeLa hücre hattı 1951 yılında ilk olarak Afro-Amerikan bir serviks kanser hastası olan Henrietta Lacks'ın kanser hücrelerinden çoğaltılarak elde edilmiştir. Hücre hattının ismi de bu hastanın isim ve soy isminin baş harflerinden gelmektedir. HeLa hücreleri, ölümsüz olmaları, kolay üretilibilmeleri, saklanması ve transferlerinin kolay olması nedeniyle birçok çalışmada sıklıkla tercih edilmektedirler [14]. Bu hücreler epitel kökenli olup, yüzeye tutunarak büyüyen hücrelerdir (Şekil 2.2) [15, 16].



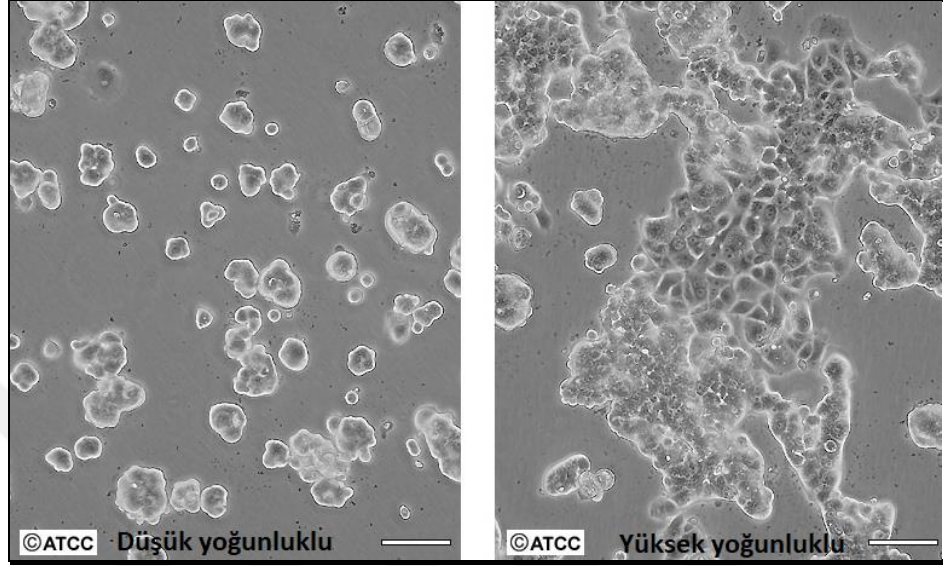
Şekil 2.2: HeLa (ATCC® CCL-2™) Kanser Hücre Hattının Mikroskopik Görüntüsü.

Serviks kanserinde tedaviler cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve bunların kombinasyonu şeklindedir. Son yıllarda platin (carbıplatin, cisplatin) bazlı kemoterapilerde kullanılmaktadır. Ancak geleneksel tedavilerin uygulanması ilaçlara karşı direncin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle, serviks kanseri için yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır [17, 18].

### 2.1.2. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup, dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre 2018'de kadınlarda görülen kanser vakalarının %15'ini oluşturmaktadır. Küresel olarak hemen hemen her bölgede aynı oranda gözlenmektedir [19]. Meme kanserinde en önemli sorunların başında hastalığın çabuk yayılabilmesi ve bazen organ kaybına neden olması gelmektedir [20]. 1973 yılında

meme kanseri hücre soyu Michigan Kanser Vakfında (Michigan Cancer Foundation-7) elde edilmiştir ve kuruma atıfta bulunularak MCF-7 olarak adlandırılmıştır. Epitel meme dokusundan elde edilen, tek katmanlı, yüzeye yapışarak büyüyen hücre hatlarıdır (Şekil 2.3) [21, 22].



Şekil 2.3: MCF7 (ATCC® HTB-22™) Kanser Hücre Hattının Mikroskopik Görüntüsü.

## 2.2. Kanser Tedavisi İçin Uygulanan Yöntemler

Kanserin tedavisinde uygulanan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu tedavi yöntemlerinden hangisinin uygulanacağına, kanserin türüne, yerine ve gelişim durumuna bağlı olarak karar verilir. Dünya genelinde cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi kanserin tedavisi için kullanılan yöntemlerdendir. Cerrahi müdahale, genellikle erken evrede tümör dokusunun ve çevresindeki bir miktar sağlıklı dokunun alınmasıyla gerçekleştirilir. Sağlıklı dokularda zarara yol açması, ileri evrede olumlu cevap vermemesi, başka dokulara metastazı gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle kanser için spesifik olmamasına rağmen kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine başvurulmaktadır. Kemoterapi hücre bölünmesi üzerine etki eden ilaçlar kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Bu ilaçlar sağlıklı dokuya da kısmi olarak zarar verebilirler. Radyoterapi ise X-ray ışınlarıyla doğrudan tümörlü bölge ve çevresi hedeflenerek öldürülmesi temeline dayanır. Kemoterapi ve radyoterapinin bağışıklık sistemi hücrelerini tahrip etme, deride kızarıklık, mide bulantısı, saç dökülmesi gibi

çeşitli yan etkileri bulunabilmektedir. Bu tedavi yöntemleri tek başına uygulanabildiği gibi birbirlerini destekleyici olarak da uygulanabilmektedirler. Cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerinin olması ve başarı şansının düşük olması nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır [4, 23-26].

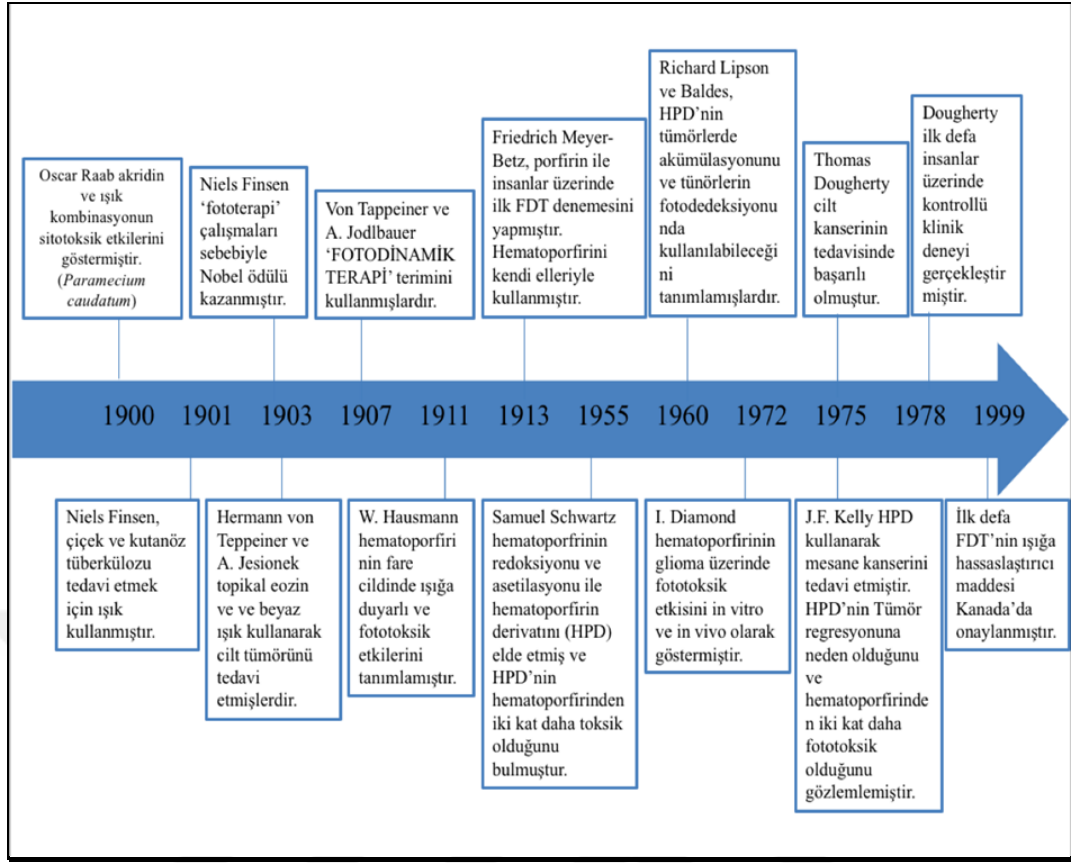


### 3. FOTODİNAMİK TERAPİ

Fotodinamik Terapi (PDT) ışık, oksijen ve fotosensitizer bileşenlerinden oluşan ve tümör hücrelerinin imhası için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Her bileşen kendiliğinden toksik değildir. Ancak birlikte reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak fotodinamik süreci başlatırlar. PDT iki adımlı bir süreçtir. Öncelikle fotosensitizer uygulanır, ardından fotosensitizerin absorpsiyon yaptığı dalga boyunda termal olmayan ışıkla aktive edilerek tümörün yok edilmesi sağlanır [27, 28].

Fotodinamik tedaviye ait ilk yaklaşımlar, Antik Mısır ve Hindistan'da cilt hastalıklarının tedavisine aittir. Bu arka plana rağmen, dokuların fotokimyasal duyarlılaşmasının gözlemlenmesi ilk önce Almanya'da Oscar Raab tarafından 1900 yılında gerçekleştirilmiştir. Işığa maruz kaldıklarında akrinin bileşikleriyle inkübe edilen mikroorganizmaların öldüklerini fakat karanlıkta hayatta kaldıklarını gözlemlemiştir. Daha sonra bu ışık aracılı öldürme etkisinin meydana gelmesi için havadaki oksijenin de gerekli olduğu keşfedildiğinde, "fotodinamik etki" terimi kullanılmıştır [29-30]. Fotodinamik terapinin modern zamanları 1970'lerde Amerika Birleşik Devletlerinde Dr. Thomas Dougherty'nin çalışmalarıyla başlamıştır. İlk fotosensitizer (PS) suda çözünebilir hematoporfirin adı verilen porfirin karışımıdır. Daha sonraları saflaştırılan formu Photofrin elde edilmiştir ve hala dünyada sıklıkla kullanılan fotosensitizerlerdendir [30].

Günümüze kadar fotodinamik terapide birçok önemli gelişme kaydedilmiştir ve farklı kanser tipleri için bir dizi onaylanmış PDT ilacı geliştirildi. Bu gelişimin yıllara ait ilerleyişi Şekil 3.1. 'de verilmiştir [31].



Şekil 3.1: Fotodinamik Terapinin Tarihsel Gelişimi.

### 3.1. Fotodinamik Terapinin Avantaj ve Dezavantajları

Fotodinamik terapinin birçok doğal avantajı bulunmasının yanı sıra geliştirilmeye ihtiyacı olan bazı dezavantajları vardır. Dezavantajlarını minimize etme çalışmaları devam etmektedir. Başlıca avantaj ve dezavantajları şöyledir (Tablo 3.1) [32-34].

Tablo 3.1: Fotodinamik Terapi Avantaj ve Dezavantajları.

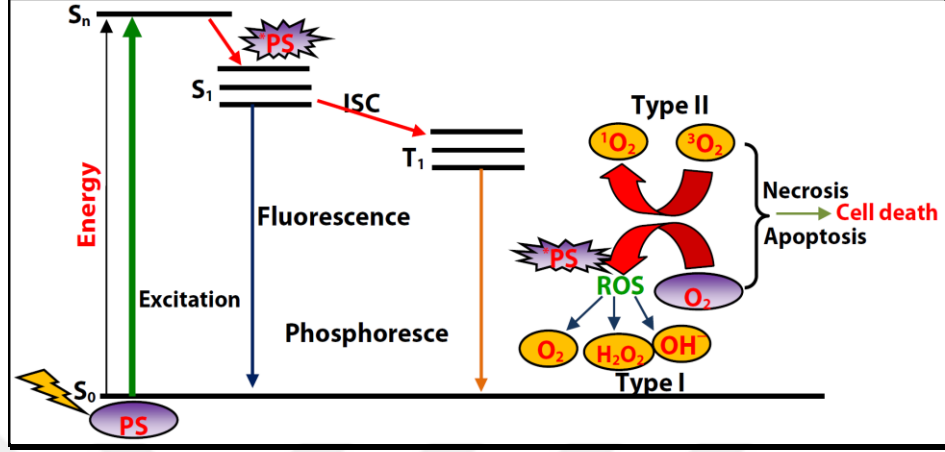
<b>Avantajlar</b>	<b>Dezavantajlar</b>
Ameliyat ihtiyacını ortadan kaldırması.	Klinikte hali hazırda kullanılan fotosensitizerlerin seçiciliği olmaması.
Fotosensitizerin inaktif formunda düşük toksisitesi nedeniyle komşu dokuların minimum zarar görmesi.	Dokularda sınırlı ışık penetrasyonuna sahip olması.
PDT etki mekanizmasının, kemoterapi veya immünoterapi dahil diğer yerleşik tedavilere müdahale etmemesi.	Sistemik hastalıklara hemen uygulanamaması.
Çoklu ilaç dozları veya aydınlatma dozları ile tekrarlanabilirliği.	PDT'nin etkili mekanizmalarının çoğunun, ışınlama sırasında hedef dokuda moleküler oksijen bulunmasına bağlı olması.
Klinikte kısa tedavi sürelerinde gerçekleştirilebilirliği.	Bazı fotosensitizerler dokuda biriktiği için hasta uzun süre gün ışığına çıkamaması.
Geleneksel ameliyat ve kemoterapiden daha ucuz maliyetli.	
Bağışıklık sistemini baskılamaması.	

### 3.2. Etki Mekanizması

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması fotosensitizerin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre yıkımına sebebiyet vermesine dayanmaktadır. Fotosensitizerin elektronları uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında temel halden ( $S_0$ ), ilk uyarılmış seviyeye ( $S_1$ ) geçiş yapar. Uyarılmış fotosensitizer bu seviyeden sistemler arası geçiş (ISC) yaparak daha uzun ömürlü (genellikle  $>0.5 \mu s$ ) olan triplet seviyeye ( $T_1$ ) geçiş yapar. Bu seviyeye geçiş yapabilmesi için uyarılmış durumda yeterince kararlı olmalıdır (Şekil 3.2) [35-37]. Triplet haldeki fotosensitizer yapısındaki fazla enerjiyi iki farklı tip mekanizmayla çevresindeki moleküllere aktarır. Fotosensitizer, bir substrat ile reaksiyona girerek süperoksit anyonu ( $O_2^{\cdot -}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturduğunda bu reaksiyon, Tip I reaksiyon olarak adlandırılır [36].

Fotosensitizerin triplet halden temel hale geri dönmesi için enerjisini doğrudan moleküler oksijene transfer ederek singlet oksijen meydana getirdiği reaksiyonlar ise Tip II reaksiyonları olarak adlandırılır. Bu şekilde oluşan singlet oksijen tümör

hücrelerinin ölümlerine neden olur. Singlet oksijenin oldukça reaktif doğası nedeniyle Tip II süreçler genellikle PDT'deki ana fotosensitizasyon mekanizması olarak kabul edilir ve klinik yöntemlerde daha sıklıkla kullanılır [38].

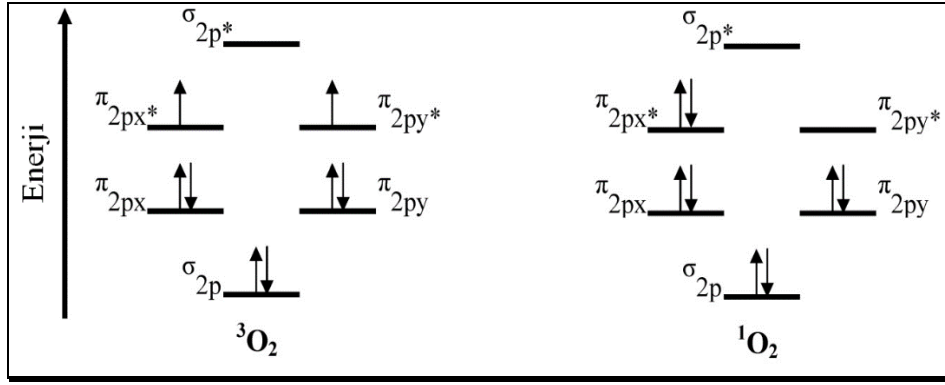


Şekil 3.2: Fotodinamik Tedavi için Jablonski Enerji Seviyesi Diyagramı.

### 3.3. Fotodinamik Terapide Oksijen ve Işık

#### 3.3.1. Oksijen

Moleküler oksijen (O<sub>2</sub>) dış orbitallerinde paralel spinli ortaklaşmamış iki elektrona sahiptir. Bu elektronların spinleri için üç tane elektronik konfigürasyon ortaya çıkabilmektedir, iki spin de yukarı hizalanmış, iki spin aşağı hizalanmış ve biri aşağı diğeri yukarı hizalanmış halde. Bu üç olasılık sebebiyle, temel haldeki oksijen triplet hal olarak adlandırılır. Triplet oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur (Şekil 3.3) [36]. Elektronların elektronik konfigürasyonuna göre singlet oksijenin delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır [39].



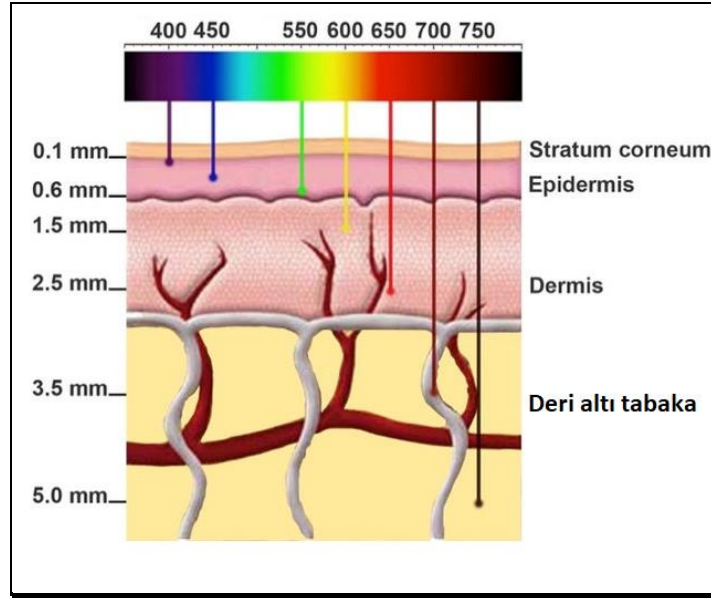
Şekil 3.3: Triplet Oksijen ve Singlet Oksijenin Moleküler Enerji Diyagramı.

### 3.3.2. Işık

Tüm fotodinamik terapi uygulamaları için ışığın doku içindeki dağılımı önemlidir. Işık dokuya girdiğinde dağılılabılır, absorbe edilebilir ya da saçılabilir. Işığın kromoforlar (hemoglobin, melanin, lipidler, aminoasitler ve su) tarafından absorbe edilmesi ışığın dokuda penetre olacağı mesafenin kısılması ile sonuçlanır (Şekil 3.4). Her bir kromoforun absorblayacağı dalga boyu farklıdır, bu yüzden kullanılacak ışık kaynağı seçerken dokunun özelliklerine de dikkat edilmesi gerekir. Kırmızı ışık (600-700 nm) daha derin nüfuz ederken, mavi ışık (400 nm) dokuda nispeten düşük penetrasyona sahiptir. Dalga boyuyla ışık fotonlarının enerjisi ters orantılı olduğundan, 850 nm'nin üzerinde singlet oksijen oluşumu için yeterli foton enerjisi oluşmaz. Bu nedenle klinik PDT uygulamaları için en uygun dalga boyu aralığı 650 ile 850 nm arasında olduğu tespit edilmiş ve bu aralık "Fototerapötik pencere" olarak adlandırılmıştır [40].

Seçilen ışık kaynağının sahip olduğu dalga boyu, seçilen fotosensitizerin absorpsiyon spektrumuna karşılık gelmelidir. En ideal dalga boyu, maksimum derinlikte en yüksek oranda singlet oksijen üretilen dalga boyudur. PDT tedavisi için gereken fotosensitizerin dozunu en aza indirmek için molar emilimi  $\epsilon_{\max} > 20.000$  olmalıdır [41, 42].





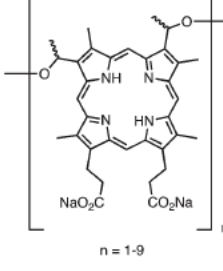
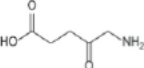
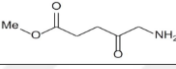
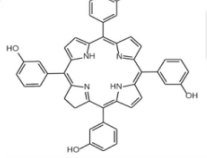
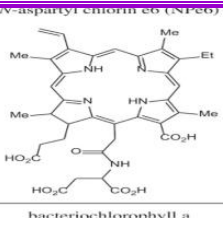
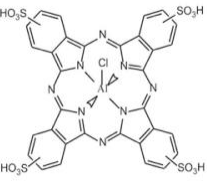
Şekil 3.4: Işığın Doku İçindeki İlerleyişi ve Penetrasyonun Dalga Boylarına Bağlı Olarak Değişimi.

Fotodinamik terapide kullanılan başlıca ışık kaynakları; lazerler, ışık yayan diyotlar (LED) ve akkor lambalardır. Fotosensitizerin uyarılmasında ucuz ve kullanımı kolay olan geleneksel ark lambaları kullanılabilir. Ancak bu tip lambalar geniş spektruma sahip ışık kaynaklarıdır. Bu sebeple ısınmayı engellemek için UV ve IR filtreleri kullanılması gerekir. Lazerlerin en büyük avantajı, monokromatik olmalarıdır ancak bu sistem pahalı, hantal ve klinik ortamda güvenilir değildir. LED'ler ise özellikle dermatolojik PDT uygulamalarında tercih edilen, düşük maliyetli, lazerlere oranla küçük boyutlu ve geniş ısıtma alanı oluşturabilen ışık kaynaklarıdır [43].

### 3.4. Fotosensitizerler

Kanser tedavisinde kullanılan fotosensitizerlerin çoğu, hemoglobinde bulunan protoporfirin grubundakine benzer bir yapı olan tetrapireol omurgasına dayanmaktadır. Etkili fotosensitizerlerin dalga boyu 600 ile 800 nm arasında olmalıdır. Işığın dokuya nüfuz etmesi dalga boyu ile arttığından, klorinler, ftalosyaninler, naftalosiyenin, gibi derin spektral bölgede güçlü absorbanı olan ajanlar, diğer birçok faktör de önemli olmasına rağmen, çok daha verimli fotosensitizerlerdir [30]. Fotodinamik terapide onaylı olarak kullanılan fotosensitizerler Tablo 3.2'de özetlenmiştir [44, 45].

Tablo 3.2: Fotodinamik Terapide Onaylı Olarak Kullanılan Fotosensitizerler.

Kimyasal isimlendirme ve Marka	Yapısı	Uyarma Dalga Boyu(nm)	Detaylar	Kanser Türü
Porfimer sodyum (Photofrin)		630	Hematoporfirin türevlerinin bir karışımı olan birinci nesil bir fotosensitizer ilaçtır. Sınırlı doku penetrasyonu (<5 mm) vardır.	Bazal hücreli deri kanseri, Mesane kanseri, Servikal kanser, Gastrit kanser
5-Aminolevulinik asit -ALA (Levulan)		635	Protoporfirin IX'un içinde enzimatik olarak dönüştürülmüş bir ön ilaçtır.	Aktinik keratoz, Bazal hücreli karsinom, Bowens hastalığı
Metil ester 5-ALA (Metvix, Metvixia)		635	5-ALA'ya kıyasla daha az yan etkisi ve artan doku penetrasyonu vardır.	Aktinik keratoz
Meta-tetrahidroklifeniklorin (m-THPC) (Foscan)		652	Geçici ağrı ve ışığa karşı duyarlılığa sahip bilinen en güçlü fotosensitizer ilaçlarından biridir.	Baş-boyun kanserleri
Taporfin sodyum (Talaporfin), mono-(L)-aspartylchlorin-e6 (MACE, NPe6, LS11) (Laserphyrin)		664	Klorin e6 ve L-aspartik asitten oluşan suda çözünür bir fotosensitizerdir.	Akciğer kanseri
Alüminyum sülfonat ftalosiyenin (Photosense)		675	Sülfonatlanmış alüminyum ftalosiyenin sodyum tuzlarının sulu bir çözeltisi. Farklı sülfonasyon derecelerine sahip bir alüminyum ftalosiyenin bileşimi. Nispeten hidrofilik bir PS'dir.	Deri, vulva, oral, özefagus, mide kanserleri ile meme metazastları

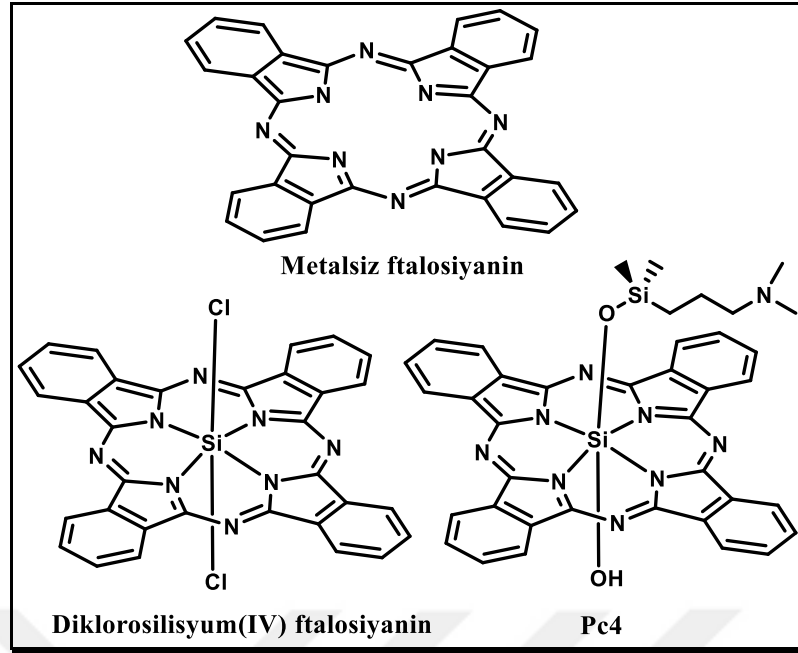
### 3.4.1. İdeal Fotosensitizerlerin Özellikleri

PDT’de tedavinin başarılı olabilmesi için fotosensitizerin belirli özelliklere sahip olması gerekir. Başlıca özellikler şunlardır:

- Fotosensitizer olarak kullanılacak bileşikler kimyasal olarak saf olmalıdır.
- Karanlıkta toksik etki göstermemelidir.
- Yüksek singlet oksijen verimine sahip olmalıdır.
- 600-800 nm aralığında güçlü absorbansa ve yüksek ekstinksiyon katsayısına sahip olmalıdır. Bu aralıkta doku penetrasyonu en fazla olur ve ışığın dalga boyu singlet oksijen üretecek kadar aktiftir.
- Hedef dokuya kolayca ulaşabilmeli ve vücuttan kolayca atılabilmelidir [46, 47].

### 3.4.2. Fotosensitizer Olarak Kullanılan Ftalosiyanimler

İlk defa 1907 yılında Braun ve Tcherniac tarafından elde edilen ftalosiyanimler, dört iminoizindolin ünitesinin koordinasyonundan oluşmuş aromatik heterosikliklerdir. Hemoglobun, klorofil a gibi porfirinlerle benzer yapılarla sahip olmakla birlikte porfirinler gibi doğal olarak bulunmayan sentetik maddelerdir [48]. 350 nm’de Soret bandı ve yaklaşık 680 nm’de bulunan Q bandı olmak üzere iki ana bant ile karakteristik UV-vis absorpsiyon spektrumuna sahiptirler. Uzun dalga boyunda ve şiddetli ışık absorpsiyonu yapmaları (670-720 nm) ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle PDT ile kanser tedavisinde kullanılabilir hedef molekül gruplarındandır. Fotokimyasal özellikleri, koordine edilmiş merkezi metal atomlarıyla değişiklik gösterir. Genellikle singlet oksijen üretimini arttırmak için çinko, silisyum veya alüminyum gibi merkezi bir atomlar tercih edilir. Bu diyamanyetik atomların varlığı, yüksek triplet kuantum verimi ( $\Phi_T > 0.4$ ), uzun triplet ömrü ( $\tau_T > 100 \mu s$ ) ve triplet enerjisi ( $E_{T1} = 1.2 eV$ ) sayesinde yüksek singlet oksijen verimli ( $\Phi_\Delta > 0.4$ ) fotosensitizerlere neden olur [29, 49]. Bu nedenle silisyum ftalosiyanimler giderek önem kazanmış ve PDT için umut verici fotosensitizerler olmaya başlamıştır. Bu fotosensitizerler yüksek dalga boylarında (>650 nm) absorpsiyon yaparlar, moleküller arası etkileşimlerin az olması nedeniyle agregasyon eğilimleri düşüktür ve organik çözücülerde çözünürlükleri iyidir [50].



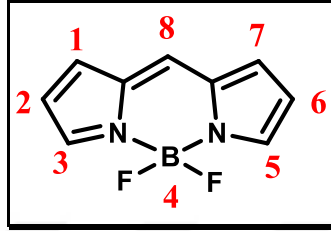
Şekil 3.5: Metalsiz Ftalosiyenin, Diklorosilisyum(IV) ftalosiyenin ve Pc4 Bileşikleri.

Pc 4 bileşiği, bir silisyum(IV) ftalosiyenin türevidir olup, PDT için ikinci nesil bir fotosensitizerdir (Şekil 3.4). Pc 4'ün absorpsiyon bandı, Photofrin gibi ışığa duyarlılaştırıcılara kıyasla ışığın daha derin doku penetrasyonuna izin veren 675 nm'dedir. Fare ve insan hücreleri kullanılarak yapılan deneylerde, kanser hücrelerini apoptoz ile öldürdüğü gözlenmiştir. Kemirgenler üzerinde yapılan güvenlik testleri ise Amerikan Gıda ve İlaç Acentası (FDA) tarafından onaylanıp endişe duyulacak bir durum olmadığı belirtilmiştir [51].

### 3.4.3. Fotosensitizer Olarak Kullanılan BODIPY bileşikleri

Son on yılda yeni bir fotosensitizer sınıfı ortaya çıkmıştır. Bu sınıf 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (BODIPY) çekirdeğine dayanmaktadır (Şekil 3.5) [52]. Bu bileşikler, yüksek floresans kuantum verimine, dar emisyon bandına, termal ve foto kararlılığa, yüksek çözünürlüğe sahiptirler [53]. BODIPY bileşikleri, ilk olarak floresans özellikleri ve optik özellikleri ile keşfedilmişlerdir. Bu bileşikler birçok ideal fotosensitizer özelliğini göstermesine rağmen henüz ticari olarak üretimi gerçekleştirilmemiştir. İdeal bir fotosensitizerin yüksek floresans kuantum verimi göstermesi istenmez çünkü bu durum uyarda emilen enerjinin triplet hale geçişi sağlamadığı anlamına gelir. Sonuç olarak, PDT için BODIPY'lerin floresansını

söndürmek ve sistemler arası geçişi arttırmak için modifiye edilmesi gerekir [52]. Bu modifikasyonlar BODIPY bileşiklerini biyomolekül etiketlenmesi [54], iyon algılama [55], ışık hasat edici (light-harvesting) sistemler [56] gibi uygulamalar için cazip hale getirmiştir. Bu uygulama alanlarının yanında molekül üzerine yapılmış olan modifikasyonlar bu bileşiklerin PDT uygulamaları için kullanımını sağlamıştır [57-60].

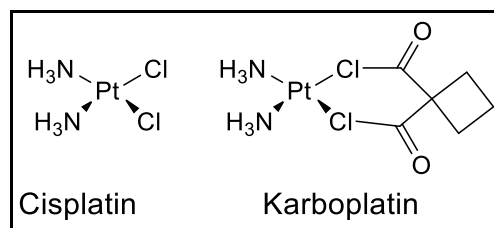


Şekil 3.6: BODIPY Bileşiği.

BODIPY modifikasyonlarında en yaygın olanı halojenasyondur. Halojenlerin yapıya katılmasıyla ağır atom etkisi nedeniyle floresans kuantum verimi düşmekte ve singlet oksijen veriminde büyük artış gözlenmektedir [61].

### 3.5. Kemofotodinamik Terapi

Günümüzde kanser tedavilerinde kullanılan ilaçların %50-70lik kısmını Pt(II) içeren moleküller oluşturmaktadır [62]. İnorganik bir bileşik olan cis-platin ya da cis-DDP olarak bilinen cis-diaminodikloroplatin(II) bileşikleri, DNA ya hasar veren maddeler sınıfına giren antikanser ilaçlarıdır. Cisplatin ve analogları metastatik testiküler tümörlerin tedavisinde çok etkili olmakla birlikte; çeşitli kombinasyonları yumurtalık, baş, boyun, mesane, serviks, akciğer gibi pek çok kanser türünün tedavisinde kemoterapi ilacı olarak kullanılmaktadır [63].



Şekil 3.7: Bazı Aktif Platin Komplekslerinin Yapısı.

Son yıllarda, tekli tedavilerin yüksek başarısızlık oranının üstesinden gelmek için çeşitli çalışmalar, kombine terapilerin kullanımına odaklanmıştır. Kanser için çoklu ilaç kombinasyonları, iki türün etkisinden elde edilen ilave veya sinerjetik etkilerden yararlanmayı amaçlar. Fotodinamik terapi ve kemotrepinin ayrı ayrı etkileri veya teorik toplamlarıyla karşılaştırıldığında daha güçlü bir terapötik potansiyel gösterir. Bu da gelişmiş bir antitümör etkinliği, azaltılmış yan etkiler, kemoterapi ilaçlarının daha düşük dozajının uygulanması ve gecikmiş ilaç direnciyle sonuçlanır. Bu nedenle, kemoterapi ajanları ile birleştirilmiş PDT'nin bazı tümör türleri için umut verici bir kombinasyon tedavisi olduğu kanıtlanmıştır [64-66].

## 3.6. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

### 3.6.1. Fotosensitizerlerin Fotofiziksel Özellikleri

Herhangi bir kaynaktan yayılan UV ışınının absorplanması sonucu uyarılan bir maddenin, kendisini uyaran ışıma enerjisinden daha düşük enerjili bir ışın yayarak temel hale dönmesine floresans denir. Triplet halden temel hale ışık yayarak geçmesine ise fosforesans denilir. Fotofiziksel olaylar için yayılan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı kuantum verimidir ve genellikle 1'den küçüktür. [67-68].

Fotosensitizerlerin floresans kuantum verimleri aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\Phi_F = \Phi_{F(Std)} \frac{F \cdot A_{Std} \cdot \eta^2}{F_{Std} \cdot A \cdot \eta_{Std}^2} \quad (3.1)$$

Bu formülde;

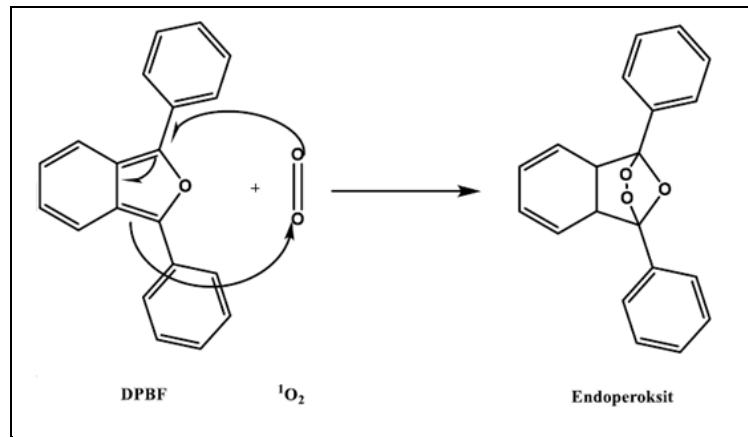
- $\Phi_F$ : Numuye ait floresans kuantum verimi,
- $\Phi_{F(Std)}$ : Standart bileşiğe ait floresans kuantum verimi,
- $F$ : Numuneye ait floresans emisyon eğrisinin altında kalan alan,
- $F_{Std}$ : Standart bileşiğe ait floresans emisyon eğrisinin altında kalan alan,
- $A$ : Numunenin absorbanası,

- $A_{std}$ : Standart bileşiğin absorpsansı,
- $\eta$ : Numunenin çözüldüğü çözücüye ait refraktif indisi,
- $\eta_{std}$ : Standart bileşiğin çözüldüğü çözücüye ait refraktif indisi.

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

### 3.6.2. Fotosensitizerlerin Fotokimyasal Özellikleri

Fotosensitizerler kullanılarak oluşturulan singlet oksijenin fotokimyasal etkinliği singlet oksijen kuantum verimi ile belirlenir. Singlet oksijen kuantum verimi ( $\Phi_{\Delta}$ ) oluşan singlet oksijen mol sayısının, absorplanan fotonun mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Genellikle, singlet oksijen üretimini ölçmek için indirekt ve direkt olmak üzere iki yöntem kullanılır. Bunlar singlet oksijen için kimyasal söndürücülerin fotooksidasyonu (indirekt) veya singlet oksijenin fotoluminesansının 1270 nm'de doğrudan ölçümüdür(direkt) [69]. İndirekt yöntemde, fotosensitizerin ışık ile uyarılması sonucunda oluşan singlet oksijen, 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) gibi singlet oksijeni söndürücü bileşikler ile etkileşime girerek peroksit bir yapı oluşturması UV-Vis spektrofotometresinde alınan absorpsans değerleri ile belirlenir.



Şekil 3.8: DPBF Bileşiğine Singlet Oksijenin Katılma Reaksiyonu.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \cdot I_{abs}^{Std}}{R^{Std} \cdot I_{abs}} \quad (3.2)$$

Bu formülde;

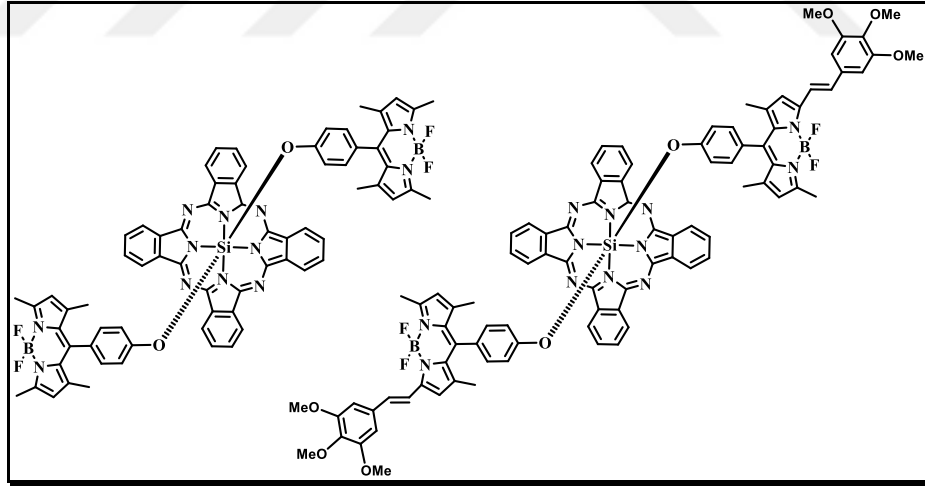
- $\Phi_{\Delta}$ : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi,
- $\Phi_{\Delta}^{Std}$ : Standardın singlet oksijen kuantum verimi,
- R: DPBF bileşiminin numune varlığında, ışıkla uyarıldıktan sonraki absorpsiyonun değişimi,
- $R^{Std}$ : DPBF bileşiminin standart varlığında, ışıkla uyarıldıktan sonraki absorpsiyonun değişimi,
- $I_{abs}$ : Numunenin absorpladığı ışığın miktarı,
- $I_{abs}^{Std}$ : Standardın absorpladığı ışığın miktarı.



## 4. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

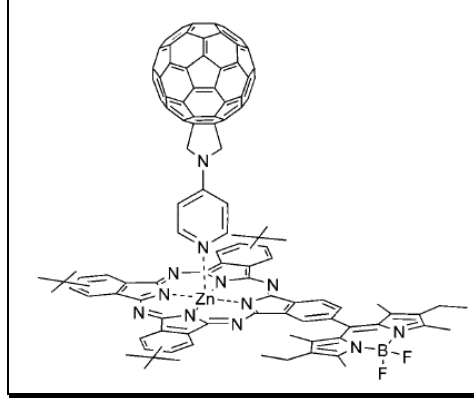
Ftalosiyanın ve BODIPY bileşikleri ayrı ayrı olarak fotodinamik terapide fotosensitizer olarak sıkça kullanılan moleküllerdir. Ftalosiyaninler ikinci nesil fotosensitizer olarak bilinir, bu bileşikler özellikle son yıllarda farklı şekillerde sübtitüe edilerek üçüncü nesil fotosensitizerler olarak geliştirilmeye devam etmektedir. Aktifleşebilen fotosensitizerler ve hem teşhis hem de tedavi yapabilen theranostik bileşikler üzerine yapılan çalışmalar günden güne artmaktadır.

Yapılan literatür araştırmaları göstermiştir ki; silisyum ftalosiyanın ve BODIPY gruplarını bir arada bulunduran moleküller üzerine çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Dennis K. P. Ng ve arkadaşları tarafından 2009 ve 2013 yıllarında yayınlanan çalışmalarda; BODIPY bileşikleri, silisyum ftalosiyanın bileşiğine aksiyel olarak sübtitüe edilerek elde edilen ftalosiyanın-BODIPY türevlerinin enerji (Şekil 4.1) ve elektron transferi prosesleri incelenmiştir [70, 71]. Ancak bu bileşiğin fotokimyasal özellikleri ilk defa bu tez kapsamında incelenmiştir.



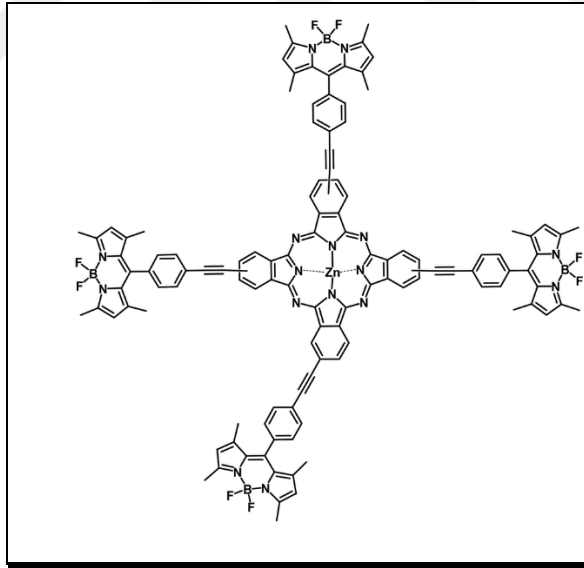
Şekil 4.1: Silisyum-BODIPY Ftalosiyanim Bileşikleri.

Bir başka çalışmada Torres ve arkadaşları tarafından BODIPY sübtitüe asimetrik çinko ftalosiyanim sentezlenmiş (Şekil 4.2) ve bu bileşiğin fulleren ile etkileşimi sonucu meydana gelen enerji transferi özellikleri incelenmiştir [72].



Şekil 4.2: BODIPY-ZnPc-C<sub>60</sub> Bileşiği.

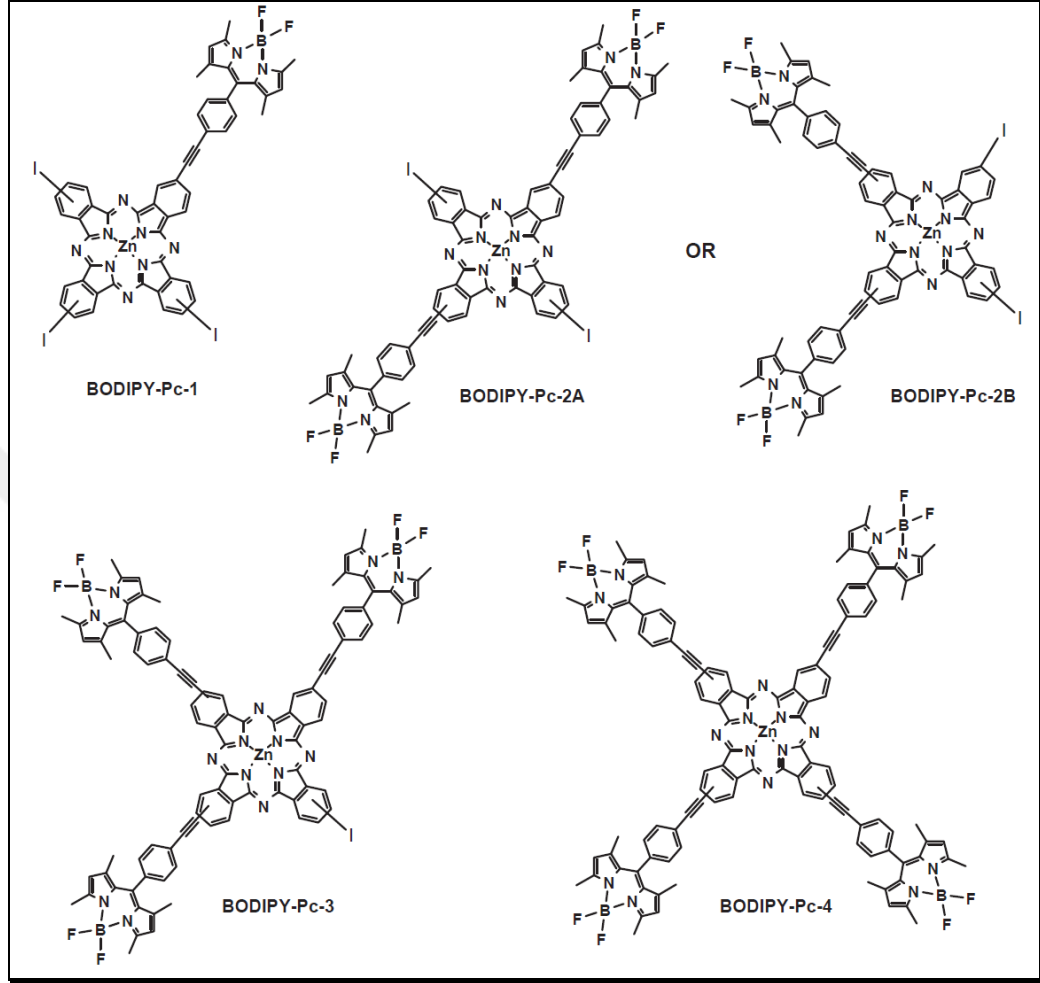
Grubumuz tarafından yapılan çalışma da ise simetrik BODIPY süstitüe çinko ftalosiyanın (Şekil 4.3) sentezlenmiştir. Yapılan bu çalışmaya göre konjugasyonun artırılması amacıyla BODIPY grupları, ftalosiyanın halkası üzerine etinil bağları vasıtasıyla süstitüe edilmiştir ve ilk defa BODIPY-ftalosiyanın sisteminde fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir [73].



Şekil 4.3: Simetrik BODIPY-ZnPc Bileşiği.

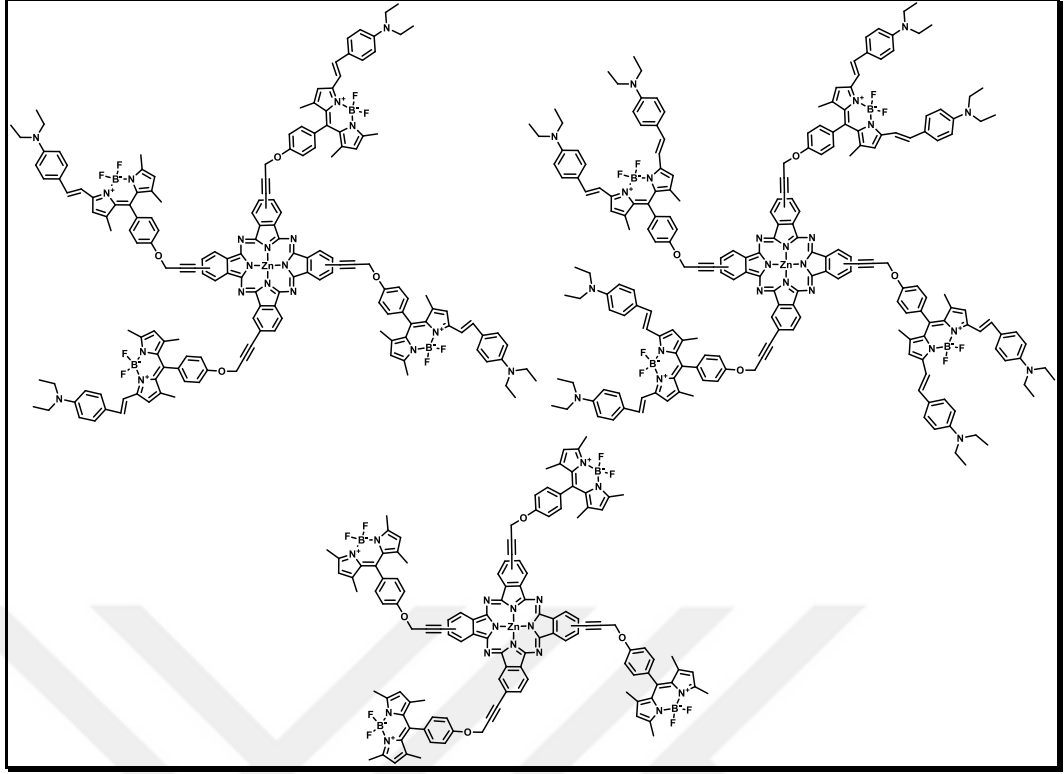
Grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışmada farklı sayıda BODIPY grupları içeren asimetrik ftalosiyainler sentezlenmiş (Şekil 4.4) ve sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Bu çalışma da artan

BODIPY gruplarının sayısının singlet oksijen kuantum verimlerini arttırdığı gözlemlenmiştir [74].



Şekil 4.4: Farklı Sayıda BODIPY İçeren ZnPc Bileşikleri.

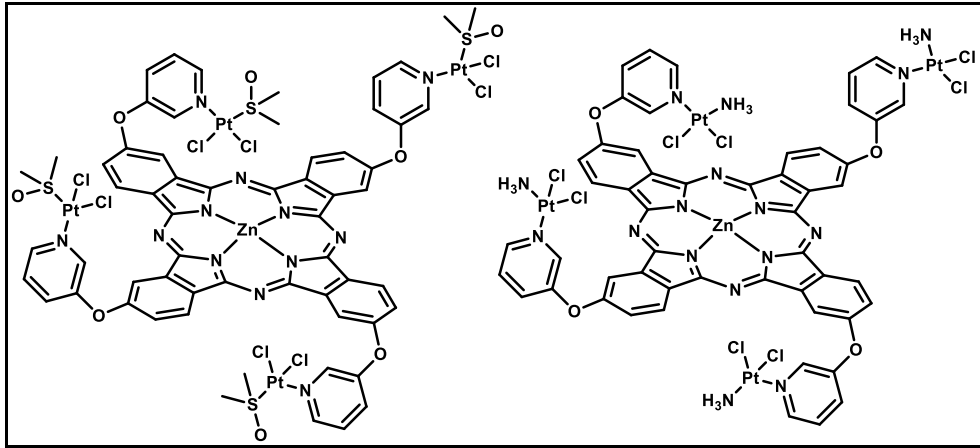
Bu bilgilerin ışığında grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışma da ise değişik BODIPY grupları süstitüe edilerek farklı BODIPY grupları içeren ftalosiyeninler sentezlenmiş (Şekil 4.5) ve bunların fotofiziksel, fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre hem BODIPY hem ftalosiyenin gruplarının absorpsiyon ve emisyon bandları p- (N, N dietilamino) benzaldehit gruplarının eklenmesinden sonra birbirine yaklaşmış ve kendi kendine söndürülmesine bağlı olarak singlet oksijen verimlerinin düşmesine neden olmuştur [75].



Şekil 4.5: Farklı BODIPY Grupları İçeren ZnPc Bileşikleri.

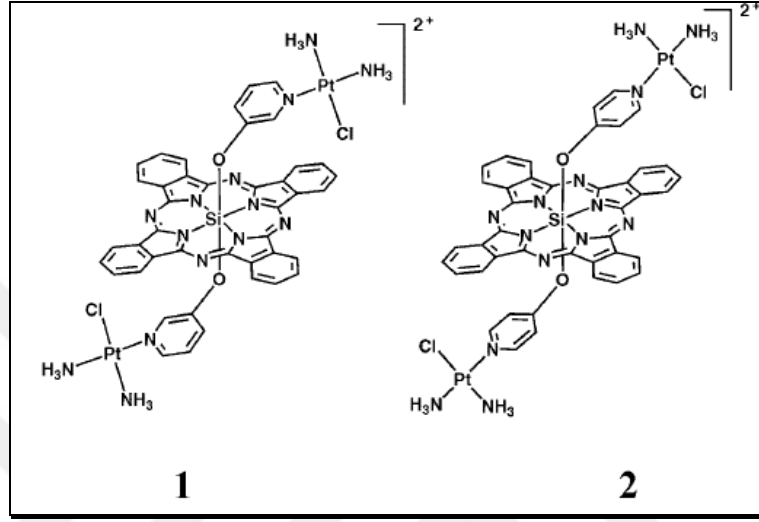
Bu literatürler incelendiğinde sınırlı sayıda BODIPY ve ftalosiyanın gruplarını aynı molekül üzerinde bulunduran çalışma mevcut olduğu görülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi de sınırlıdır.

Kobayashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ikinci nesil fotosensitizerlerin ilk örneklerinden olan platin kompleksleri içeren çinko ftalosiyanın molekülü sentezlenmiş (Şekil 4.6) ve spektroskopik özellikleri incelenmiştir [76].



Şekil 4.6: Platin Kompleksleri İçeren Çinko Ftalosiyanın Bileşikleri.

Guo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise silisyum ftalosiyanın ile Pt (II) bazlı bir kemoterapötik ilacın moleküler seviyede kombinasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.7) ve HeLa hücrelerine karşı fototoksik ölçümleri yapılmıştır. Her birimin iç fonksiyonlarını koruduğu ve konjüge komplekslerin kayda değer bir fotositoksisite değeri gösterdiği gözlemlenmiştir [77].



Şekil 4.7: Aksiyel Cis-platin Sübstitüe silisyum ftalosiyanın bileşikleri.

## 5. DENEYSEL YÖNTEM

Bu tez çalışmasında ilk olarak BODIPY bileşikleri sentezlenmiş daha sonra silisyum ftalosiyanine aksiyel pozisyondan süstitüe edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin FT-IR, UV-Vis, MALDI ve NMR yöntemleriyle alınan spektrumlar ile karakterizasyonları yapılmıştır. Tek kristal elde edilebilen bileşiklerin karakterizasyonuna ek olarak X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin kanser hücreleri üzerine *in vitro* fotodinamik terapi testleri HeLa ve MCF-7 hücre hatları ile yapılmıştır.

Tez bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu ve hücre çalışmaları sırasında kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 5.1: Kimyasal Maddeler.

Bileşiğin Adı	Üretici Firma	CAS-No
Alüminyum oksit 90 nötral	Merck	1344-28-1
Aseton	VWR	67-64-1
Bakır iyodür	ALFA AESAR	7681-65-4
Bis(trifenilfosfin)paladyum(II) diklorür	SIGMA-ALDRICH	13965-03-2
Biyotin	TCI	58-85-5
Bortrifloroetileterat	MERCK	109-63-7
Cisplatin	SIGMA-ALDRICH	15663-27-1
Dietil eter	Carbon Group	60-29-7
Diklorometan	SIGMA-ALDRICH	75-09-2
Dimetilformamid	VWR	68-12-2
2,4-Dimetilpirol	SIGMA-ALDRICH	625-82-1
Dimetilsulfoksit	Fisher Chemical	67-68-5
Disikloheksilkarbodiimid	MERCK	538-75-0
Etanol	SIGMA-ALDRICH	64-17-5
Ftalonitril	MERCK	91-15-6

Tablo 5.1: Devam.

Fosforpentaoksit	Acros Organics	1314-56-3
4-Hidroksibenzaldehit	SIGMA-ALDRICH	123-08-0
1-Hidroksibenzotriazol hidrat	SIGMA-ALDRICH	123333-53-9
Hidroklorik asit	SIGMA-ALDRICH	7647-01-0
4-Hidroksipiridin	SIGMA-ALDRICH	626-64-2
İyodik asit	ALFA AESAR	7782-68-5
4-İyodobenzaldehit	SIGMA-ALDRICH	15164-44-0
İyot	SIGMA-ALDRICH	7553-56-2
Kloroform	VWR	67-66-3
Metanol	VWR	67-56-1
Piridin	MERCK	110-86-1
4-piridilboronikasit	SIGMA-ALDRICH	1692-15-5
Potasyum karbonat	Fisher Chemical	584-08-7
Proparjilamin	SIGMA-ALDRICH	2450-71-7
Sezyum karbonat	SIGMA-ALDRICH	441902
Silisyum tetraklorür	SIGMA-ALDRICH	10026-04-7
Sodyum hidroksit	SIGMA-ALDRICH	1310-73-2
Sodyum metali	SIGMA-ALDRICH	7440-23-5
Sodyum metoksit	SIGMA-ALDRICH	164992
Sodyum sülfat	SIGMA-ALDRICH	71962
Sülfürik asit	J. K. Baker	7664-93-9
Tetrahidrofuran	VWR	109-99-9
Tetrakis(trifenilfosfin) paladyum (0)	SIGMA-ALDRICH	14221-01-3
Tetralin	SIGMA-ALDRICH	522651
Toluen	Merck	108-88-3
Tribütilamin	Merck	102-82-9

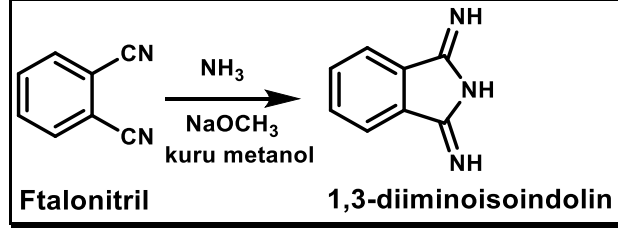
Tablo 5.2: Cihazlar.

<b>Adı</b>	<b>Modeli</b>	<b>Bulunduğu Yer</b>
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-Infrared Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2101 UVPc	Gebze Teknik Üniversitesi
Fluorescence Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Gebze Teknik Üniversitesi
Fluorescence Spektrofotometresi	FLUOROLOG-3	Gebze Teknik Üniversitesi
X-Ray	Bruker APEX II QUAZAR difraktometre	Gebze Teknik Üniversitesi
Mikroskop	Motic AE31	Gebze Teknik Üniversitesi
Santrifüj	Hettich Rotafix 32A	Gebze Teknik Üniversitesi
CO <sub>2</sub> 'li İnkübatör	Heal Force HF 90	Gebze Teknik Üniversitesi
Biyolojik Emniyet Kabini	Heal Force HF Safe 1500	Gebze Teknik Üniversitesi
Azot taşıma ve saklama tankı	Cryo Diffusion B2048M	Gebze Teknik Üniversitesi



## 5.1. Sentezler

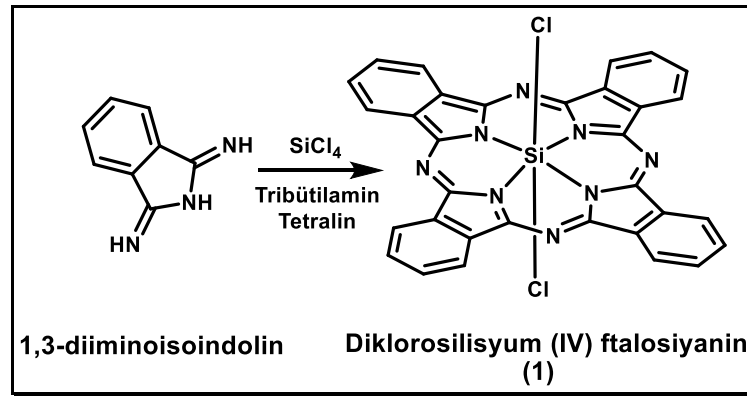
### 5.1.1. 1,3-Diiminoisoindolin Sentezi



Şekil 5.1: 1,3-Diiminoisoindolin Sentezi.

Ftalonitril (20 g, 150 mmol) ve NaOCH<sub>3</sub> (4.11 g, 75 mmol) 250 mL metanol içinde çözüldü. Bir saat boyunca NH<sub>3</sub> gazı geçirilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda sıcaklık 65°C çıkarılarak reaksiyon karışımı 3 saat boyunca ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon ürünü süzüldü ve etanol ve dietil eter ile yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> olan bileşiğin erime noktası 193-195°C olup literatürde verilen değer ile [78, 79] uyumludur. Verim: 17 g (%84).

### 5.1.2. Diklorosilisyum(IV) ftalosiyanınin (1) Sentezi

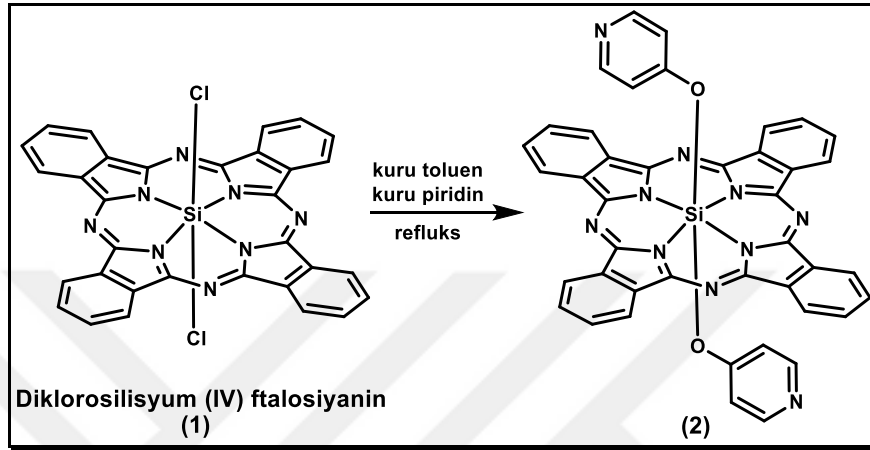


Şekil 5.2: 1 Bileşiğinin Sentezi.

1,3-diiminoisoindolin (4 g, 18.5 mmol), 31 mL tetralin ve 13 mL tribütütilamin reaksiyon balonuna alınarak karıştırıldı. Üzerine enjektör yardımıyla silikon tetraklorür (5 mL, 40 mmol) ilave edilerek 200°C de 3 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon ürünü süzüldü ve sırasıyla etanol ve aseton ile yıkandı.

Elde edilen katı vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü  $C_{32}H_{16}N_8Cl_2Si$  olan bileşik için elde edilen FT-IR ve UV-Vis sonuçları literatürde verilen değerler ile [80] uyumludur. Verim: 1.86 g (%65.9).

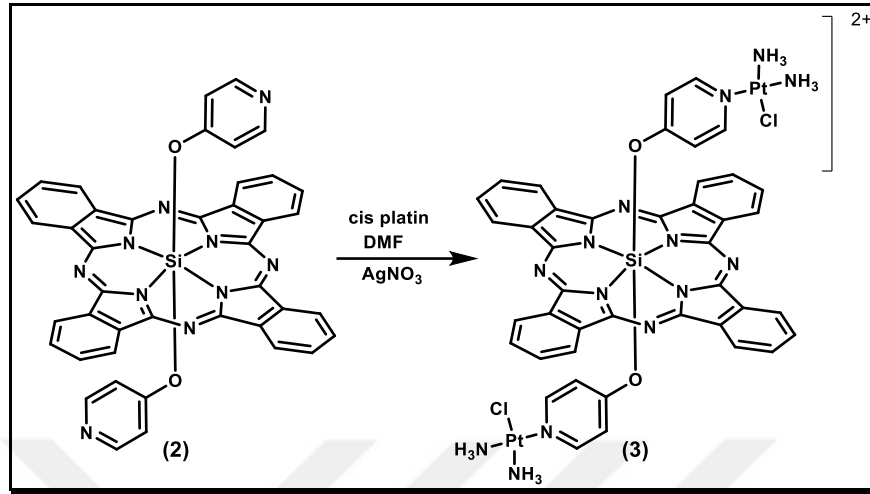
### 5.1.3. Bis(4-piridinolato) silisyum (IV) ftalosiyanın (2) Sentezi



Şekil 5.3: 2 Bileşiğinin Sentezi.

4-Hidroksi piridin (60 mg, 0.63 mmol) ve diklorosilisyum(IV) ftalosiyanın (1) (150 mg, 0.24 mmol) 20 mL kuru toluende çözülerek üzerine 1 mL kuru piridin ilave edildi ve 24 saat reflüks edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı G4 filtreden süzüldü. Çökelti kloroform ile çözüldü. Daha sonra su ile ekstrakte edilerek organik faza alındı ve kloroform döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen katı 100 mL asetonitril ile yıkandı ve kurutuldu. Kapalı formülü  $C_{42}H_{24}N_{10}O_2Si$  olan koyu mor renkli bileşik için elde edilen UV-Vis spektrumu literatürde verilen ile [77, 81] uyumludur. Verim: 60 mg (% 34). UV-Vis (Kloroform,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{max}$  nm 684, 614, 357; FT-IR (ATR,  $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 3066-3053 (Aromatik-CH), 1581 (C=C); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $C_{42}H_{24}N_{10}O_2Si$  için hesaplanan: 728.79; bulunan: 633.64 [M-O-piridin]<sup>+</sup>.

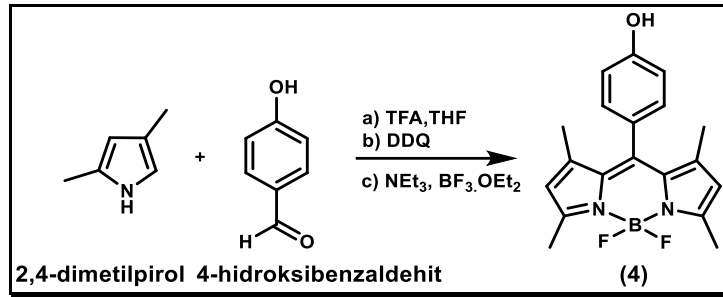
### 5.1.4. Bis(4-piridinolato) silisyum(IV) ftalosiyenin-cis-platin (3) Sentezi



Şekil 5.4: 3 Bileşiğinin Sentezi.

Cis-platin (105 mg, 0.355 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$  (56 mg, 0.33 mmol) 5 mL DMF içinde çözümlü 12 saat boyunca karıştırıldı, daha sonra santrifüj edildi ve beyaz katı ayrıldı. Kalan açık sarı çözelti üzerine bis(4-piridinolato) silisyum(IV) ftalosiyenin (2) (20 mg, 0.027 mmol) ilave edilip argon atmosferi altında 1 gece 80 °C de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı santrifüj edilip çöken katılar uzaklaştırıldı. Berrak koyu mavi çözelti 100 mL eter üzerine döküldü ve birkaç saat bekletildi. Oluşan katı ürün santrifüjle ayrıldı önce suyla daha sonra asetonla ve en son eterle yıkandıktan sonra koyu mavi renkli ürün elde edildi. Kapalı formülü  $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{N}_{14}\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Pt}_2\text{Si}$  olan koyu mavi-mor renkli bileşik için elde edilen UV-Vis spektrumu literatürde verilen ile [77] uyumludur. Verim 10.8 (mg %54).

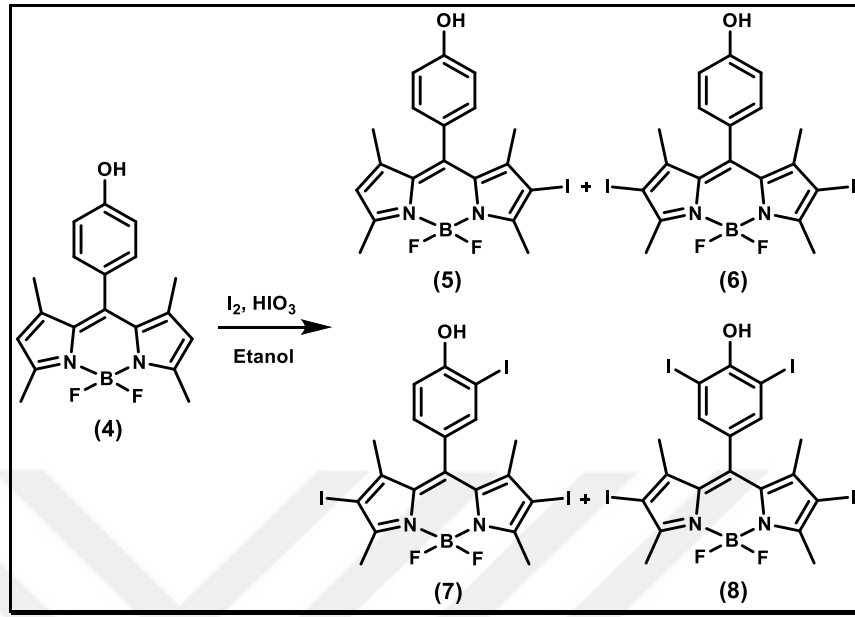
### 5.1.5. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Sentezi



Şekil 5.5: 4 Bileşiğinin Sentezi.

2,4-Dimetilpirol (0.63 g, 6.6 mmol) ve 4-hidroksibenzaldehit (0.37 g, 3.0 mmol) 90 mL THF içinde çözülerek üzerine birkaç damla trifloroasetik asit (TFA) ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Daha sonra 120 mL THF içinde çözülen 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon (DDQ) (0.68 g, 3.0 mmol) çözeltisi reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve 4 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine trietilamin (18 mL, 0.13 mol) ilave edildikten sonra BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (18 mL, 0.15 mol) buz banyosunda reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım G4 filtreden süzüldü ve içerisindeki çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silika gel ile doldurulmuş kolonda yürütücü olarak diklorometan kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O olan bileşiğin analiz sonuçları literatürde verilen değerler [82] ile uyumludur. Verim: 0.44 g (%43).

### 5.1.6. 4,4'-difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (5-8) Sentezi



Şekil 5.6: 5-8 Bileşiklerinin Sentezi.

4,4'-difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**) (110 mg, 0.323 mmol) 200 mL etanol içinde çözülüp üzerine I<sub>2</sub> (200 mg, 0.8 mmol) ve 3 mL suda çözülmüş HIO<sub>3</sub> (140 mg, 0.8 mmol) ilave edilip 60 °C'de 3 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı sırayla su ve sodyum tiyosülfid ile ekstrakte edildi. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün silika gel ile doldurulmuş kolonda yürütücü olarak diklorometan kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon ürünü olarak tezde hedeflenen **6** [83, 84] bileşiğinin yanında literatürde olmayan diğer **5** ve **7** bileşikleri de elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yanı sıra daha önceden sentezlenen ve literatürde yer alan **8** [84] bileşiği de elde edilmiştir.

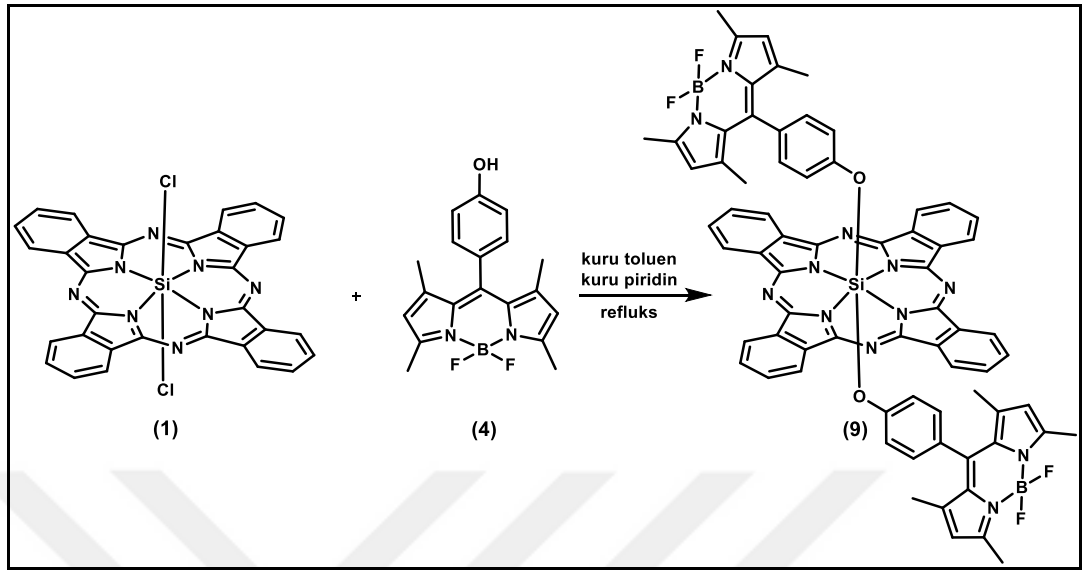
**5**: Kapalı formülü C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O olan turuncu renkli bileşikten 9 mg (%5) elde edilmiştir. UV-vis (DCM, 1x10<sup>-5</sup> M): λ<sub>max</sub> nm (log ε) 515 (4.76); Floresans (toluen, 1x10<sup>-6</sup> M): λ<sub>em</sub>: 531 nm; FT-IR (ATR ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3288 (-OH), 3038 (Aromatik-CH), 2955-2854 (Alifatik-CH), 1608 (C=N), 1517 (C=C), 1462 (B-N), 1164 (C-N-C); <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>): 7.12 (d, *J*: 8.14 Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (d, *J*: 8.14 Hz, 2H, Ar-H), 6.05 (s, 1H, Ar-H), 5.31 (s, 1H, OH), 2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); Kütle [MALDI-TOF MS *m/z*]: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O için hesaplanan: 466.07, bulunan: 466.71 [M]<sup>+</sup>.

**6:** Kapalı formülü  $C_{19}H_{17}BF_2I_2N_2O$  olan pembe renkli bileşikten 48 mg (%25) elde edilmiştir. UV-vis (DCM,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 533 (4.99); Floresans (toluen,  $1 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{em}$ : 552 nm; FT-IR (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3493 (-OH), 3056 (Aromatik-CH), 2956-2851 (Alifatik-CH), 1611 (C=N), 1521 (C=C), 1462 (B-N), 1167 (C-N-C);  $^1H$ -NMR  $\delta_H$  ( $d_6$ -DMSO): 7.15 (d,  $J$ : 8.50 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 (d,  $J$ : 8.50 Hz, 2H, Ar-H), 9.96 (s, 1H, OH), 2.53 (s, 6H,  $CH_3$ ), 1.43 (s, 6H,  $CH_3$ ); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $C_{19}H_{17}BF_2I_2N_2O$  için hesaplanan: 591.97, bulunan: 591.71 [M]<sup>+</sup>.

**7:** Kapalı formülü  $C_{19}H_{16}BF_2I_3N_2O$  olan pembe renkli bileşikten 48 mg (%21) elde edilmiştir. UV-vis (DCM,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 537 (4.86); Floresans (toluen,  $1 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{em}$ : 558 nm; FT-IR (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3482 (-OH), 3064 (Aromatik-CH), 2960-2854 (Alifatik-CH), 1594 (C=N), 1520 (C=C), 1455 (B-N), 1168 (C-N-C);  $^1H$ -NMR  $\delta_H$  (d-Aseton): 7.59 (brd, 1H, Ar-H), 7.15 (brd, 2H, Ar-H), 5.61 (s, 1H, OH), 2.65 (s, 6H,  $CH_3$ ), 1.52 (s, 6H,  $CH_3$ ); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $C_{19}H_{16}BF_2I_3N_2O$  için hesaplanan: 717.86, bulunan: 717.01 [M]<sup>+</sup>.

**8:** Kapalı formülü  $C_{19}H_{15}BF_2I_4N_2O$  olan pembe renkli bileşikten 27 mg (%18) elde edilmiştir. UV-vis (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 540 (4.92); Floresans (DMSO,  $1 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{em}$ : 560 nm; FT-IR (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3449 (-OH), 3058 (Aromatik-CH), 2956-2853 (Alifatik-CH), 1603 (C=N), 1533 (C=C), 1455 (B-N), 1176 (C-N-C);  $^1H$ -NMR  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ): 7.54 (s, 2H, Ar-H), 6.01 (s, 1H, OH), 2.57 (s, 6H,  $CH_3$ ), 1.47 (s, 6H,  $CH_3$ ); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $C_{19}H_{15}BF_2I_4N_2O$  için hesaplanan 843.76, bulunan: 843.87 [M]<sup>+</sup>.

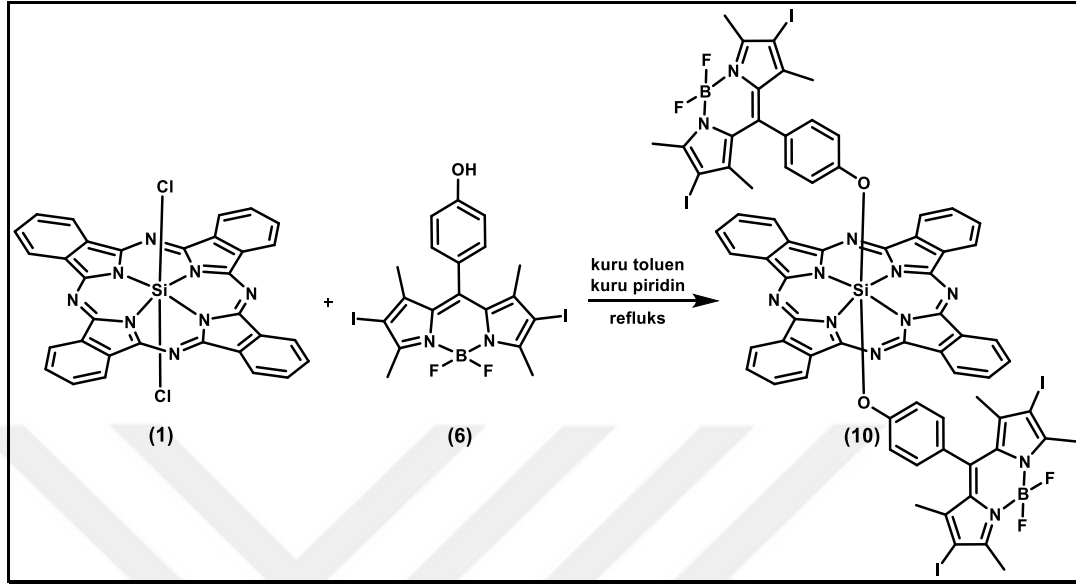
### 5.1.7. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyano silisyum(IV) (9) Sentezi



Şekil 5.7: 9 Bileşiğinin Sentezi.

4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) (183 mg, 0.54 mmol) ve diklorosilisyum(IV) ftalosiyano (1) (150 mg, 0.24 mmol) 20 mL kuru toluende çözülerek üzerine 1 mL piridin ilave edilerek 48 saat refluks edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü ve süzüntünün çözücüsü (toluen) döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün alumina ile doldurulmuş kolonda yürütücü olarak kloroform kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü  $C_{70}H_{52}B_2F_4N_{12}O_2Si$  olan bileşik için elde edilen analiz sonuçları literatürde verilen değerler [85] ile uyumludur. Verim:101mg (%34).

### 5.1.8. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV) (10) Sentezi

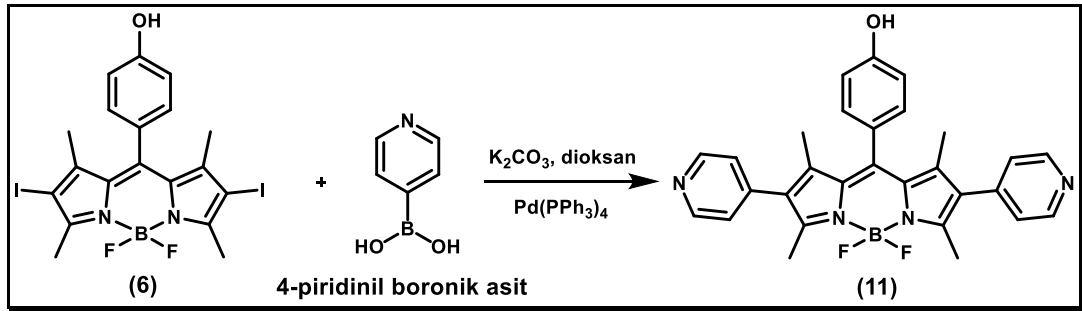


Şekil 5.8: **10** Bileşiğinin Sentezi.

4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**6**) (212 mg, 0.36 mmol) ve diklorosilisyum(IV) ftalosiyanim (1) (100 mg, 0.16 mmol) 20 mL kuru toluende çözülerek üzerine 1 mL kuru piridin ilave edilerek 24 saat refluks edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü ve süzüntünün çözücüsü (toluen) döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün alumina ile doldurulmuş kolonda yürütücü olarak kloroform kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü  $C_{70}H_{48}B_2F_4I_4N_{12}O_2Si$  olan mor renkli bileşikten 27 mg (%10) elde edildi. UV-vis (Toluen,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 684 (5.07), 533 (4.92), 356 (4.75); Floresans (Toluen,  $2 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{em}$ : 688 nm; FT-IR (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3066 (Aromatik-CH), 2952-2854 (Alifatik-CH), 1604 (C=N), 1457 (C=C), 1179 (C-O-C), 1168 (C-N-C);  $^1H$ -NMR  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ): 8.29 (brd, 8H, Ar-H), 8.42 (brd, 8H, Ar-H), 5.46 (d,  $J$ : 8.45 Hz, 4H, p- $C_6H_4$ ), 2.63 (d,  $J$ : 8.45 Hz, 4H, p- $C_6H_4$ ), 2.40 (s, 12H,  $CH_3$ ), 0.45 (s, 12H,  $CH_3$ ); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $C_{70}H_{48}B_2F_4I_4N_{12}O_2Si$  için hesaplanan: 1722.53, bulunan: 1722.81 [M] $^+$ .



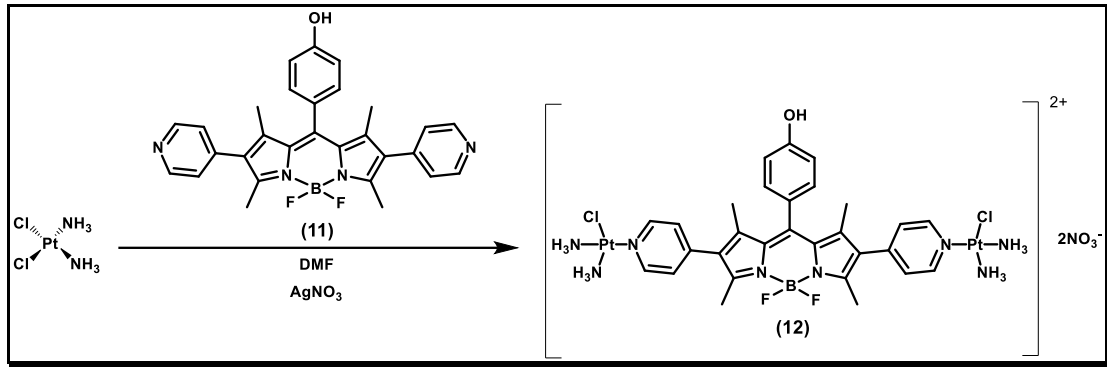
### 5.1.9. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (11) Sentezi



Şekil 5.9: 11 Bileşiğinin Sentezi.

4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (6) (50 mg, 0.084 mmol) ve 4-piridinil boronik asit (42 mg, 0.34 mmol) 5 mL dioksan ve 1 mL su içinde çözülüp üzerine K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47 mg, 0.34 mmol) ve Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0.012 mmol) ilave edilerek argon atmosferi altında 1 gece reflüks edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı su ve kloroform karışımı ile ekstrakte edildi. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün 4:1 THF: hekzan çözücü sistemi ile ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O olan kırmızı renkli bileşikten 28.7 mg (%70) elde edildi. UV-vis (DMSO, 1x10<sup>-5</sup> M) (log ε): λ<sub>max</sub> nm: 522(4.83) nm; Floresans (DMSO, 1x10<sup>-6</sup> M): λ<sub>em</sub>: 540 nm; FT-IR (ATR, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3040 (Aromatik-CH), 2922-2850 (Alifatik-CH), 1638 (C=N), 1523 (C=C), 1172 (C-N-C); <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (DMSO): 9.94(s, 1H, OH), 8.62 (dd, *J*: 4.4 ve 1.6 Hz, 4H, Ar-H), 7.32 (dd, *J*: 4.4 ve 1.6 Hz, 4H, Ar-H), 7.23 (dd, *J*: 8.03 ve 2.2 Hz, 2H, Ar-H), 6.97 (dd, *J*: 8.03 ve 2.2 Hz, 2H, Ar-H), 2.48 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); Kütle [MALDI-TOF MS *m/z*]: C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O için hesaplanan: 494.34, bulunan: 494.31 [M]<sup>+</sup>.

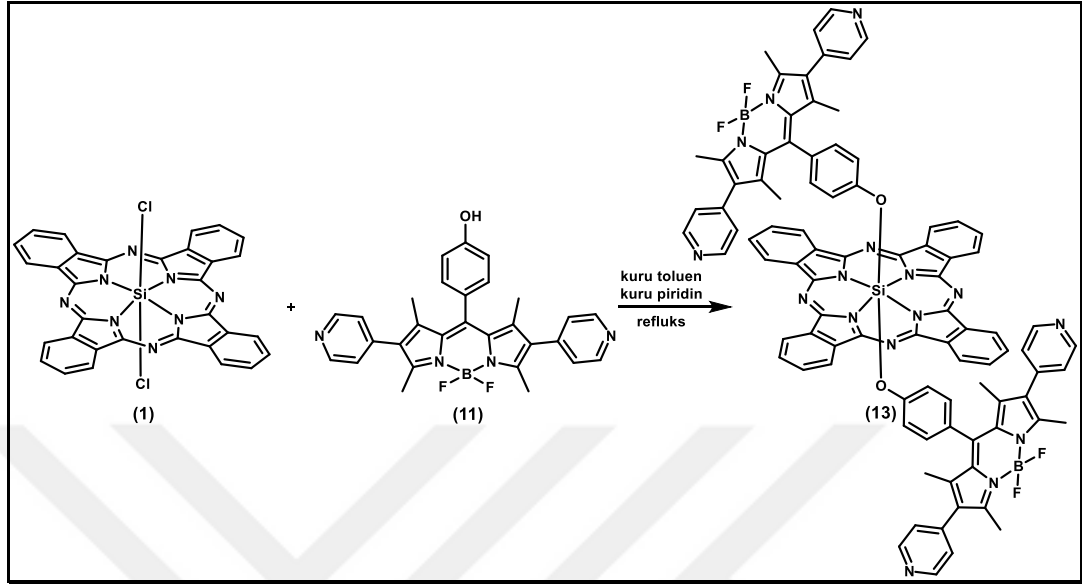
### 5.1.10. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-cisplatin (12) Sentezi



Şekil 5.10: 12 Bileşiminin Sentezi.

Cis-platin (105 mg, 0.355 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$  (56 mg, 0.33 mmol) 5 mL DMF içinde çözülüp 12 saat boyunca karıştırıldı ve daha sonra oluşan beyaz katı madde santrifüj edilerek ayrıldı. Kalan açık sarı çözelti üzerine üzerine 4,4'-difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (11) (20 mg, 0.027 mmol) ilave edilip argon atmosferi altında 1 gece 60 °C de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı santrifüj edilip çöken katılar uzaklaştırıldı. Berrak turuncu çözelti 150 mL eter üzerine döküldü ve birkaç saat bekletildi. Oluşan katı ürün santrifüjle ayrıldı önce suyla daha sonra eterle yıkandıktan sonra koyu turuncu renkli ürün elde edildi. Kapalı formülü  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{BF}_2\text{N}_8\text{OCl}_2\text{Pt}_2$  olan kırmızı renkli bileşikten 30 mg (%72) elde edildi. UV-vis (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 524 (483) nm; Floresans (DMSO,  $2 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{\text{em}}$ : 541 nm; FT-IR (ATR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3282-3122 (-NH<sub>3</sub>), 1619 (C=N), 1521 (C=C), 1184 (C-N-C); <sup>1</sup>H-NMR  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO): 8.73 (brd, 4H, piridin-H), 7.54 (brd, 4H, piridin-H), 7.23 (d,  $J$ : 6.62 Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (d,  $J$ : 6.56 Hz, 2H, Ar-H), 4.67 (s, 6H, -NH<sub>3</sub>), 4.31 (s, 6H, -NH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{BF}_2\text{N}_8\text{OCl}_2\text{Pt}_2$  için hesaplanan: 1023.53, bulunan: 512.11 [M+2/2]<sup>+</sup>.

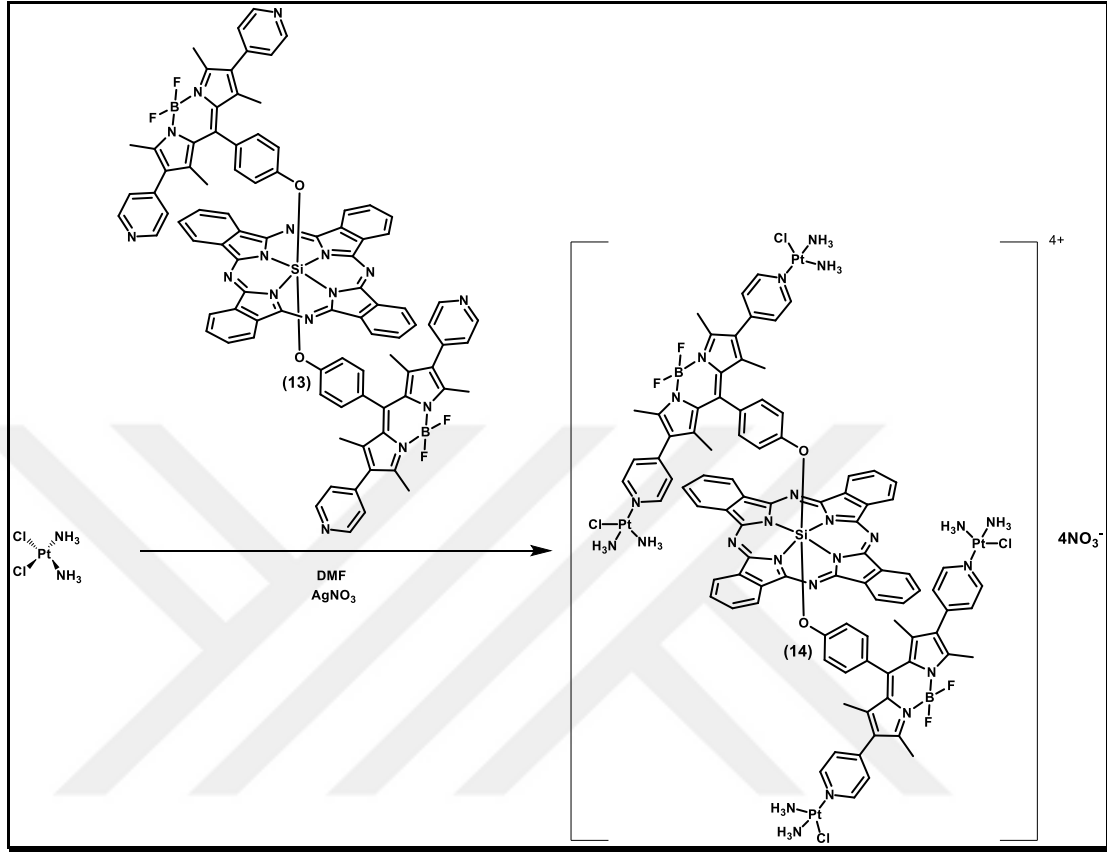
### 5.1.11. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyano silisyum (IV) (13) sentezi



Şekil 5.11: **13** Bileşiğinin Sentezi.

4,4'-Difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**11**) (87 mg, 0.17 mmol) ve diklorosilyum(IV) ftalosiyanın (**1**) (50 mg, 0.08 mmol) 20 mL kuru toluende çözülerek üzerine 1 mL kuru piridin ilave edilerek 24 saat refluks edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü ve süzütünün çözücüsü (toluen) döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile alumina doldurulmuş kolonda yürütücü olarak kloroform kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü  $C_{90}H_{64}B_2F_4N_{16}O_2Si$  olan mavi-mor renkli bileşikten 21 mg (%16.8) elde edildi. UV-vis (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 682 (5.09), 524 (4.58); Floresans (DMSO,  $6 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{em}$ : 693 nm; FT-IR (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3053 (Aromatik-CH), 2922-2853 (Alifatik-CH), 1601 (C=N), 1525 (C=C), 1174 (C-N-C);  $^1H$ -NMR  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ): 9.62 (m, 8H, Ar-H), 8.67 (brd, 8H, Ar-H), 8.38 (m, 8H, Ar-H), 6.94 (brd, 8H, Ar-H), 5.59 (d,  $J$ : 8.36 Hz, 4H, Ar-H), 2.65 (d,  $J$ : 8.36 Hz, 4H, Ar-H), 2.38 (s, 12H,  $CH_3$ ), 0.42 (s, 12H,  $CH_3$ ); Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]:  $C_{90}H_{64}B_2F_4N_{16}O_2Si$  için hesaplanan: 1527.28 bulunan: 1527.74 [M] $^+$ .

### 5.1.12. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV)-cisplatin (14) Sentezi



Şekil 5.12: **14** Bileşiğinin Sentezi.

Cis-platin (105 mg, 0.355 mmol) ve AgNO<sub>3</sub> (56 mg, 0.33 mmol) 5 mL DMF içinde çözülüp 12 saat boyunca karıştırıldı, daha sonra santrifüj edildi ve oluşan beyaz katı ayırdı. Kalan açık sarı çözelti üzerine üzerine **13** bileşiğinden (20 mg, 0.012 mmol) ilave edilip argon atmosferi altında 1 gece 80 °C de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı santrifüj edilip çöken katılar uzaklaştırıldı. Berrak koyu mavi çözelti 100 mL eter üzerine döküldü ve birkaç saat bekletildi. Oluşan katı ürün santrifüjle ayırdı önce suyla daha sonra asetonla ve en son eterle yıkandıktan sonra koyu mavi renkli ürün elde edildi. Kapalı formülü C<sub>90</sub>H<sub>88</sub>B<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>4</sub>N<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Pt<sub>4</sub>Si olan eflatun renkli bileşikten 5 mg (%15.1) elde edildi. UV-vis (DMSO, 1x10<sup>-5</sup> M): λ<sub>max</sub> nm (log ε) 684 (5.06), 524 (5.19); Floresans (DMSO, 6x10<sup>-6</sup> M): λ<sub>em</sub>: 693 nm; FT-IR (ATR, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3202-3106 (-NH<sub>3</sub>), 1601 (C=N), 1525 (C=C), 1175, 1168 (C-N-C); <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (d<sub>6</sub>-DMSO): 9.60 (m, 8H, Ar-H), 8.65 (brd, 8H, Ar-H), 8.40 (m, 8H, Ar-

H), 6.92 (brd, 8H, Ar-H). 5.58 (d,  $J$ : 8.36 Hz, 4H, Ar-H), 4.64 (s, 12H, -NH<sub>3</sub>), 4.28(s, 12H, -NH<sub>3</sub>), 2.66 (d,  $J$ : 8.36 Hz, 4H, Ar-H), 2.38 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 0.41 (s, 12H, CH<sub>3</sub>)  
Kütle [MALDI-TOF MS  $m/z$ ]: C<sub>90</sub>H<sub>88</sub>B<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>4</sub>N<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Pt<sub>4</sub>Si için hesaplanan: 2585.64  
bulunan: 647.8 [M+4/4]<sup>+</sup>.

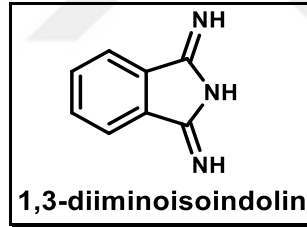


## 6. DENEYSEL BULGULAR

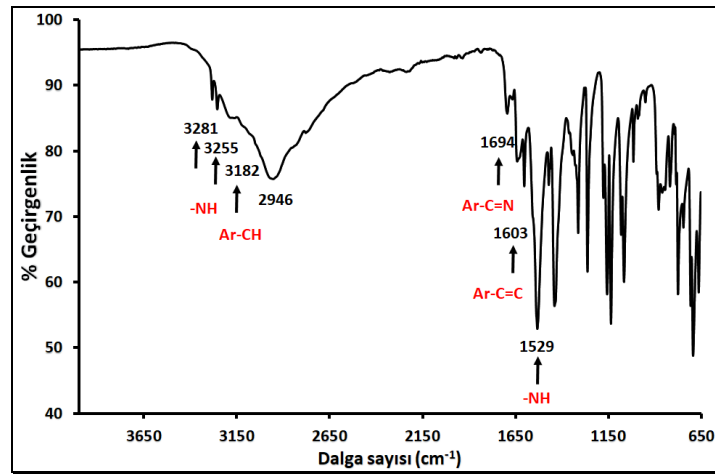
Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin (1-14) yapı karakterizasyonları FT-IR, UV-Vis, MALDI-TOF, <sup>1</sup>H-NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca tek kristal olarak elde edilen bileşiklerin yapı karakterizasyonunda tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırma ve yapı karakterizasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra bu bileşiklerin fotodinamik terapiye uygunluğunu belirlemek için öncelikle fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri tespit edilmiştir. Daha sonra, elde edilen bu bileşiklerin kanser hücrelerine karşı fotodinamik terapi aktivitelerinin belirlenmesi için *in vitro* hücre çalışmaları yapılmıştır.

### 6.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Karakterizasyonu

#### 6.1.1. 1,3-Diiminoisoindolin Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu



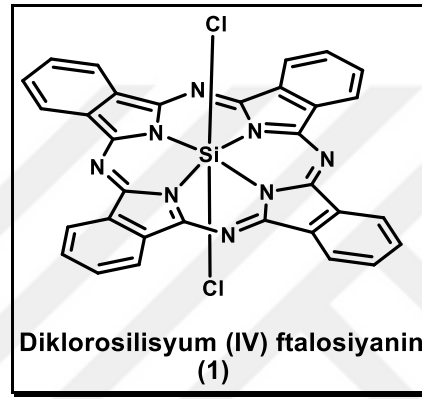
Şekil 6.1: 1,3-Diiminoisoindolin Bileşiğinin Yapısı.



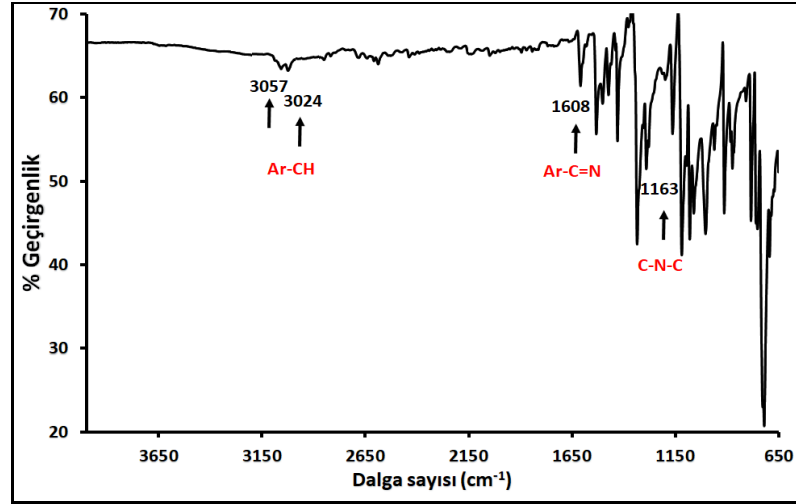
Şekil 6.2: 1,3-Diiminoisoindolin Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda,  $3281\text{ cm}^{-1}$  ve  $3255\text{ cm}^{-1}$ 'de R-C=N-H gerilmesi,  $3182\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi,  $1694\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -C=N gerilmesi,  $1602\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -C=C- gerilmesi,  $1529\text{ cm}^{-1}$ 'de -NH eğilmesi gözlenmiştir ve literatürde verilen değerler ile uyumludur [78, 79]. Spektrumda  $\sim 2200\text{ cm}^{-1}$ 'de -C≡N gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi, 1,3-diiminoisindolin bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir (Şekil 6.2).

### 6.1.2. Diklorosilisyum(IV) ftalosiyanın Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu



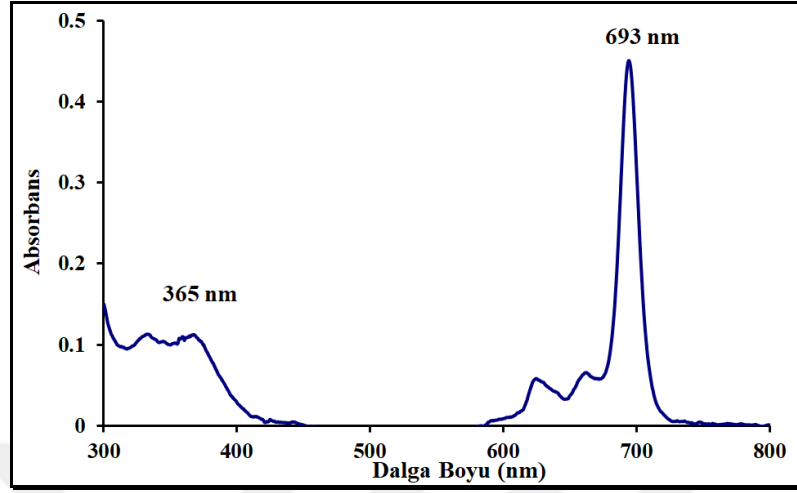
Şekil 6.3: Diklorosilisyum(IV) ftalosiyanın Bileşiğinin Yapısı.



Şekil 6.4: 1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda,  $3057\text{ cm}^{-1}$  ve  $3024\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi,  $1608\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -C=N gerilmesi,  $1163\text{ cm}^{-1}$ 'de C-N-C eğilmesi gözlenmiştir ve literatürde verilen değerler ile uyumludur [80]. Spektrumda  $\sim 3200\text{ cm}^{-1}$ 'de -NH

gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi, (1) numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.4).

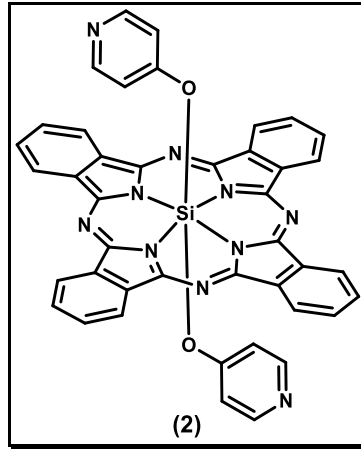


Şekil 6.5: 1 Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

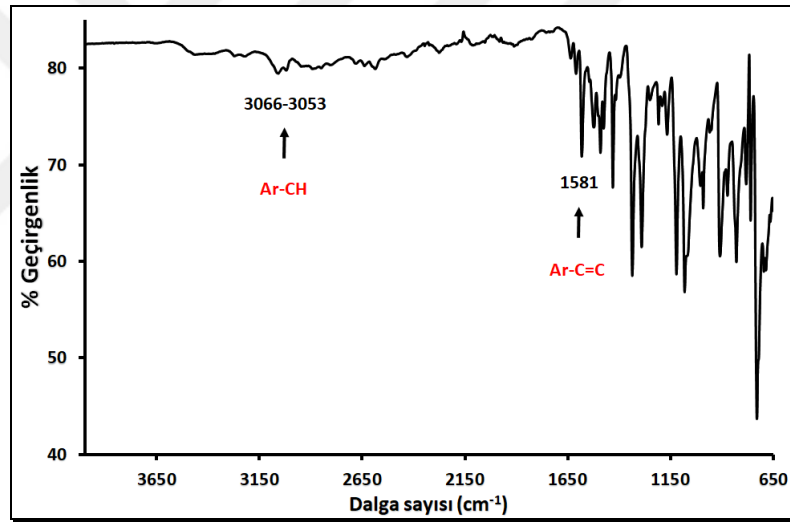
(1) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde toluen içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 693 nm'de Soret bandı ise 365 nm'de gözlenmiştir. Bulunan dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{\max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değerleri B bandı bölgesinde 365 nm' de ( $\log \epsilon = 4.07$ ) ve Q bandı bölgesinde 693 nm' de ( $\log \epsilon = 4.71$ ) şeklindedir. Bu bandlar ftalosiyanimler için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur (Şekil 6.5).



### 6.1.3. Bis(4-piridinolato) silisyum (IV) ftalosiyenin (2) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu

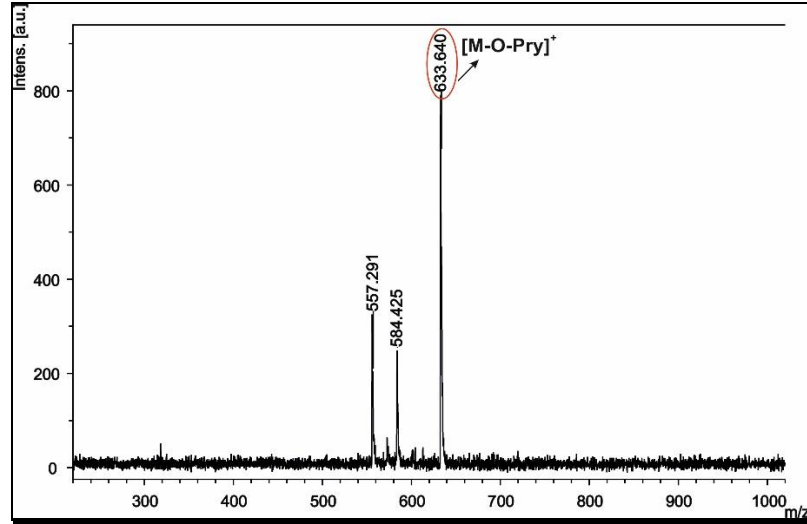


Şekil 6.6: 2 Bileşiminin Yapısı.



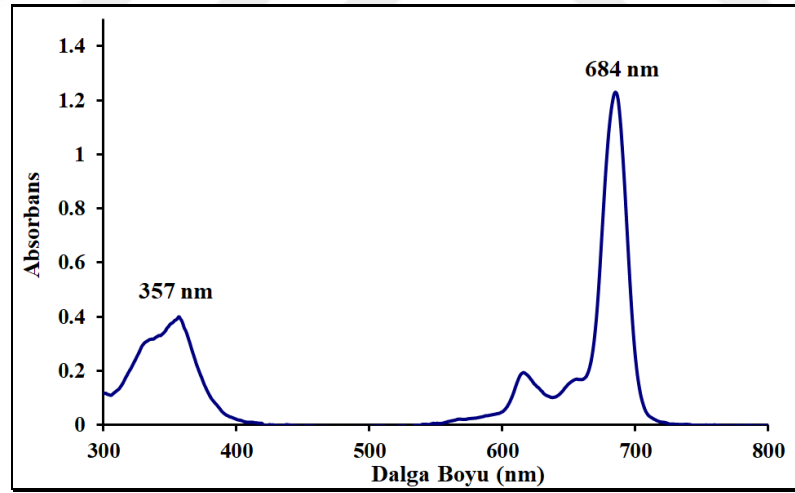
Şekil 6.7: 2 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda,  $3066\text{ cm}^{-1}$ - $3053\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi,  $1581\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -C=C- gerilmesi gözlenmiştir ve literatürde verilen değerler ile uyumludur [77, 81]. Bu sonuçlar 2 numaralı bileşimin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.7).



Şekil 6.8: 2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(2) bileşiğinin DHB matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.8’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{42}H_{24}N_{10}O_2Si$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 728.79 g/mol olan 2 bileşiğinin 633.640 m/z’de  $[M-O\text{-piridin}]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının doğruluğunu desteklemektedir.

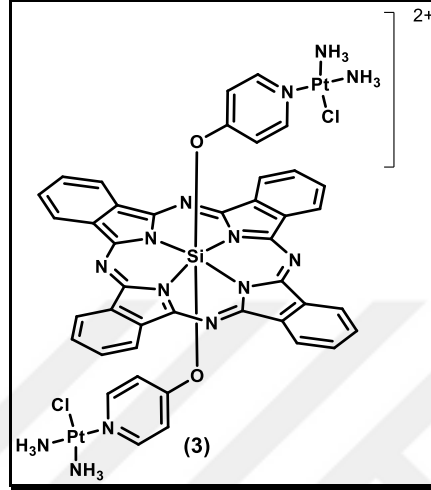


Şekil 6.9: 2 Bileşiğinin Kloroform İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

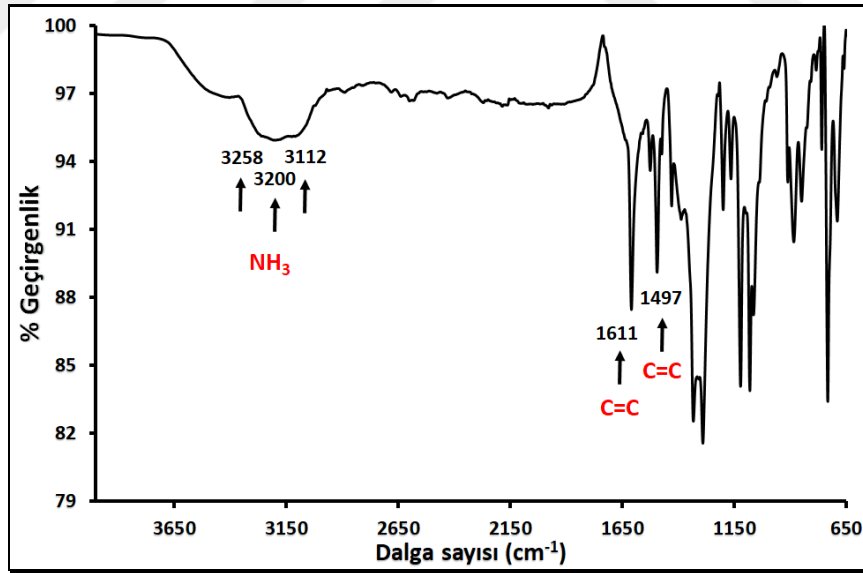
(2) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde kloroform içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 684 nm, Soret bandı ise 357 nm’de gözlenmiştir. Bulunan dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değerleri B bandı bölgesinde 357 nm’de ( $\log \epsilon = 4.60$ ) ve

Q bandı bölgesinde 684 nm' de ( $\log \epsilon=5.08$ ) şeklindedir. Bu bandlar ftalosiyanimler için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur (Şekil 6.9).

#### 6.1.4. Bis(4-piridinolato) silisyum(IV) ftalosiyanim-cis-platin (3) Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu

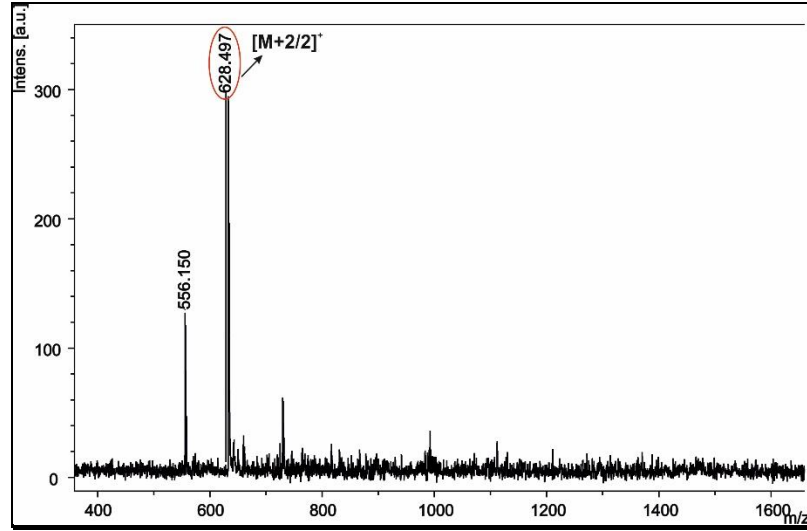


Şekil 6.10: 3 Bileşiğinin Yapısı.



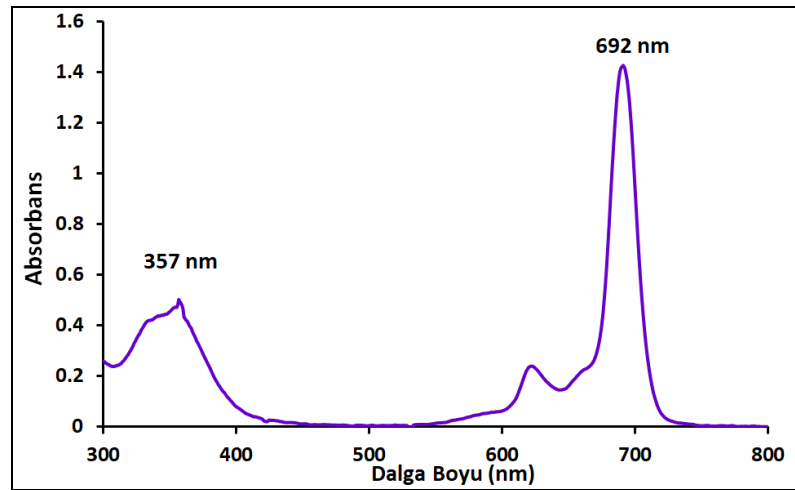
Şekil 6.11: 3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3258  $\text{cm}^{-1}$ - 3112  $\text{cm}^{-1}$ 'de  $\text{NH}_3$  gerilmesi, 1611-1497  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik  $\text{-C=C-}$  gerilmesi gözlenmiştir ve 3 numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.11).



Şekil 6.12: 3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(3) bileşiğinin DIT matriksi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.12’de vermiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $[C_{42}H_{36}Cl_2N_{14}O_2Pt_2Si]^{2+}$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 1254.97 g/mol olan 3 bileşiğinin 628.497 m/z’de  $[M+2/2]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının doğruluğunu desteklemektedir. Ayrıca spektrumda 556.150 m/z’de yapıdan iki piridin-cisplatin grubu ve 1 oksijen atomunun ayrılması ile oluşan kopma piki de görülmektedir.

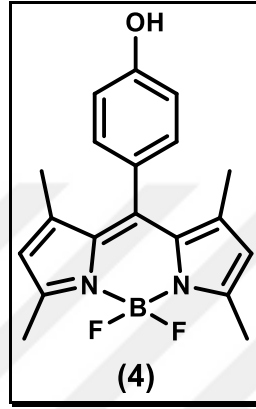


Şekil 6.13: 3 Bileşiğinin DMSO İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

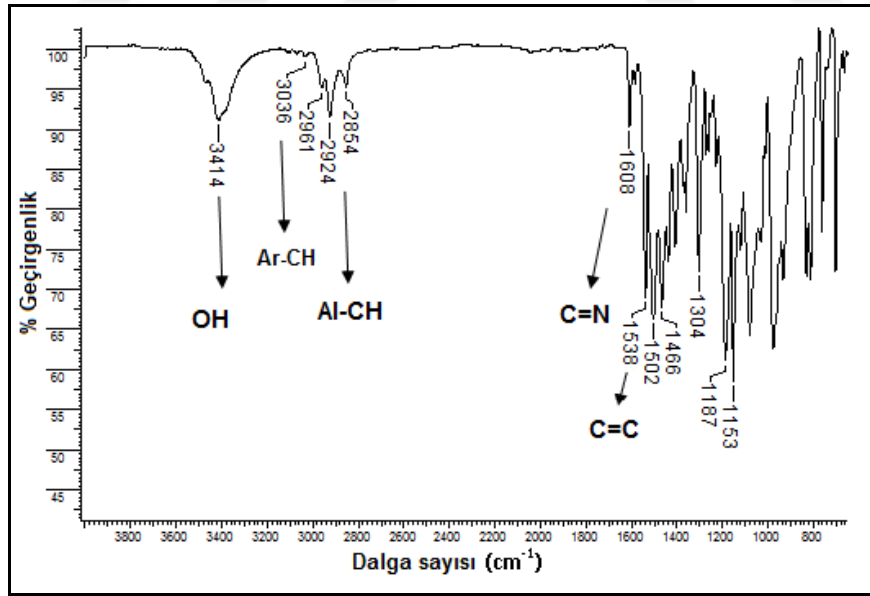
(3) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 692 nm, Soret bandı ise 357 nm’de gözlenmiştir. Bulunan

dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{\max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları ( $\epsilon$ ) spektrumunda B bandı bۆlgesinde 357 nm' de ( $\log\epsilon=4.69$ ) ve Q bandı bۆlgesinde 692 nm' de ( $\log\epsilon=5.15$ ) şeklinedir. Bu bandlar ftalosiyanimler için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur (şekil 6.13).

#### 6.1.5. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (4) Bileřinin Yapı Karakterizasyonu



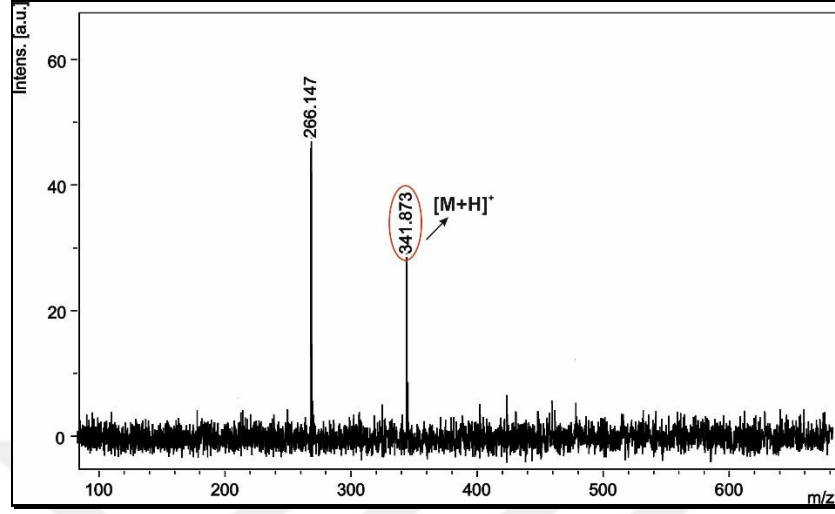
şekil 6.14: 4 Bileřinin Yapısı.



şekil 6.15: 4 Bileřinin FT-IR Spektrumu.

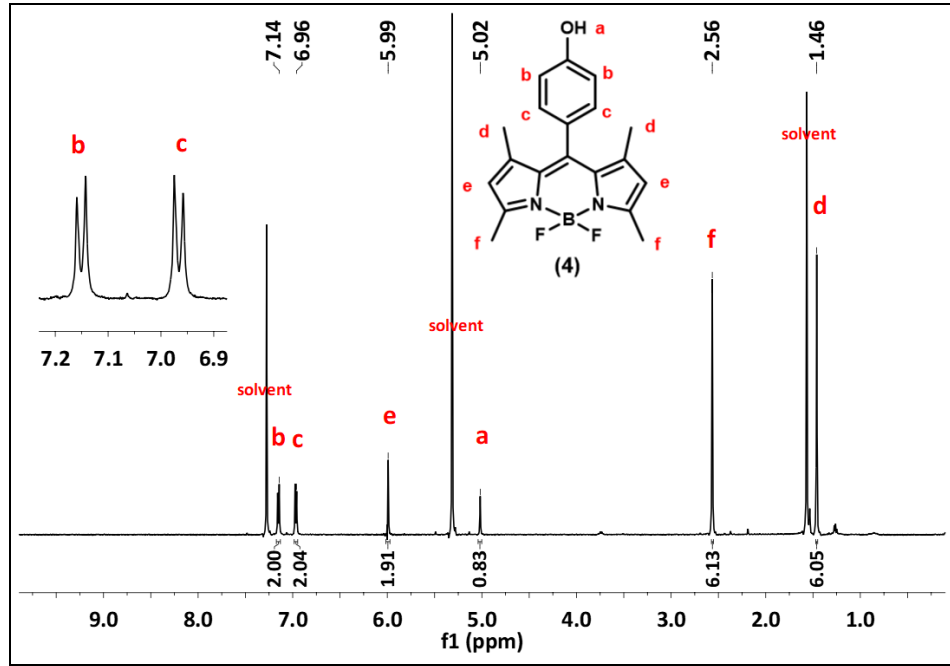
FT-IR spektrumunda, 3414  $\text{cm}^{-1}$ 'de OH gerilmesi, 3036  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi, 2961-2854  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik -CH gerilmesi, 1538  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C gerilmesi ve

1466  $\text{cm}^{-1}$ 'de B-N pikleri gözlenmiştir ve **4** numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.15).



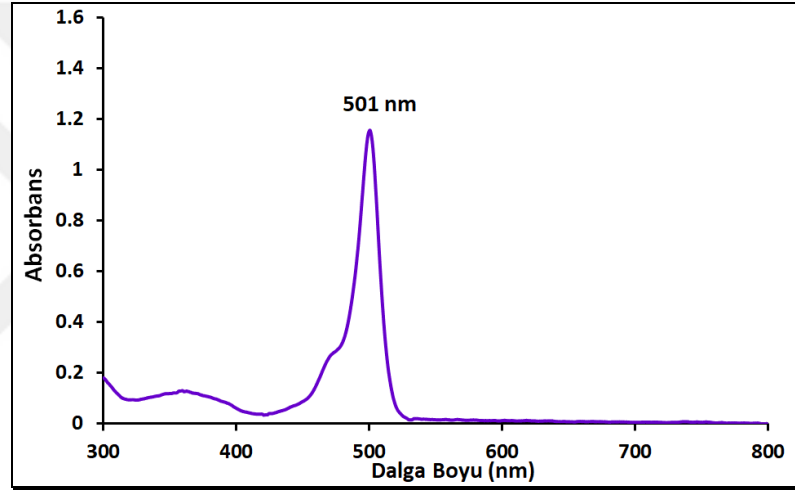
Şekil 6.16: **4** bileşiğinin kütle spektrumu

(**4**) bileşiğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.16'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 340.17 g/mol olan **4** bileşiğinin 341.873 m/z'de  $[\text{M}+\text{H}]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının doğruluğunu desteklemektedir.



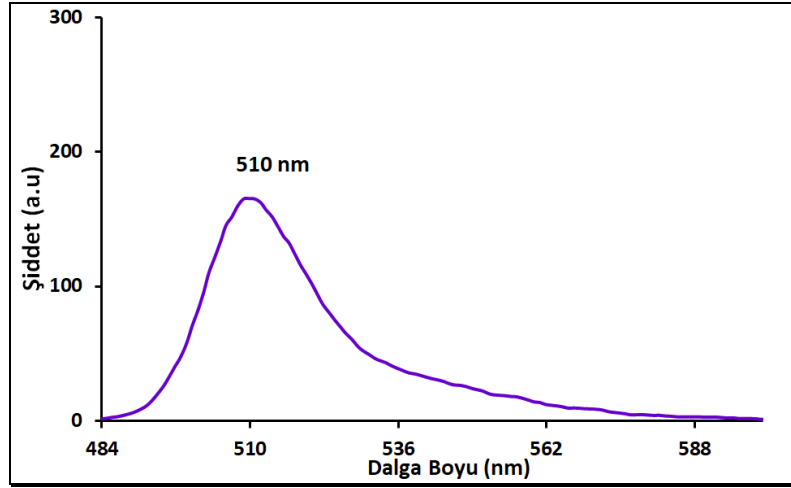
Şekil 6.17: **4** Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.

(4) bileşiminin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde  $\text{H}_b$  ve  $\text{H}_c$  aromatik protonları 7.14-6.96 ppm aralığında gözlenmiştir.  $\text{H}_b$  protonu 7.14 ppm'de  $\text{H}_c$  protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik ( $^3J_{\text{HH}}=8.3$  Hz) şeklinde gözlenmiştir. 6.96 ppm'de  $\text{H}_c$  protonu  $\text{H}_b$  protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik ( $^3J_{\text{HH}}=8.3$  Hz) şeklinde gözlenmiştir. Pirol halkasındaki  $\text{H}_e$  protonları 5.99 ppm'de komşu karbon atomlarında eşleşebileceği proton olmadığı için tekli pik şeklinde gözlenmiştir. 5.02 ppm'de OH protonuna ait tekli pik gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları ( $\text{H}_a$  ve  $\text{H}_f$ ) 2.56 ve 1.46 ppm'de tekli pik şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.17)



Şekil 6.18: 4 Bileşiminin Diklorometan İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

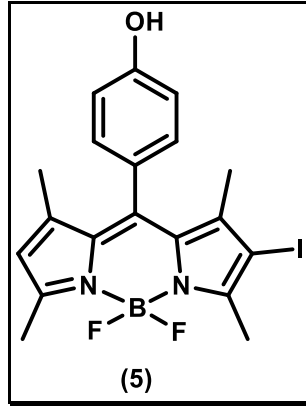
(4) bileşiminin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DCM içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 501 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değerleri ( $\lambda_{\text{max}}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değeri 501 nm' de ( $\log \epsilon=5.12$ ) şeklindedir (Şekil 6.18).



Şekil 6.19: 4 Bileşiğinin THF İçerisinde  $1 \times 10^{-8}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

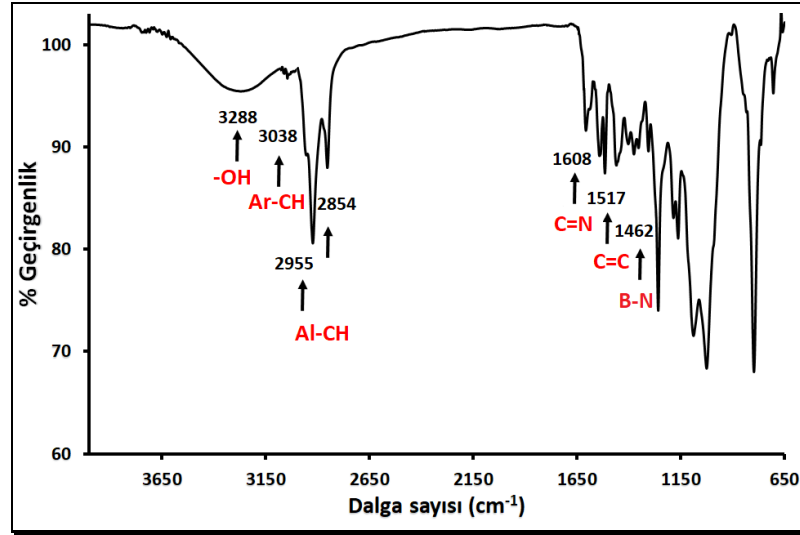
4 bileşiğinin THF içerisindeki  $1 \times 10^{-8}$  M derişiminde çözeltisinin 480 nm'den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 510 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.19).

#### 6.1.6. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2-iyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (5) Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu



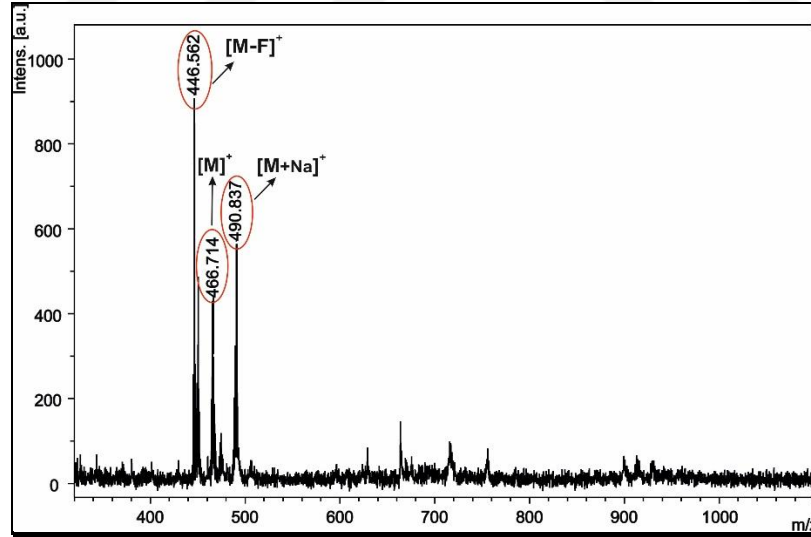
Şekil 6.20: 5 Bileşiğinin Yapısı.





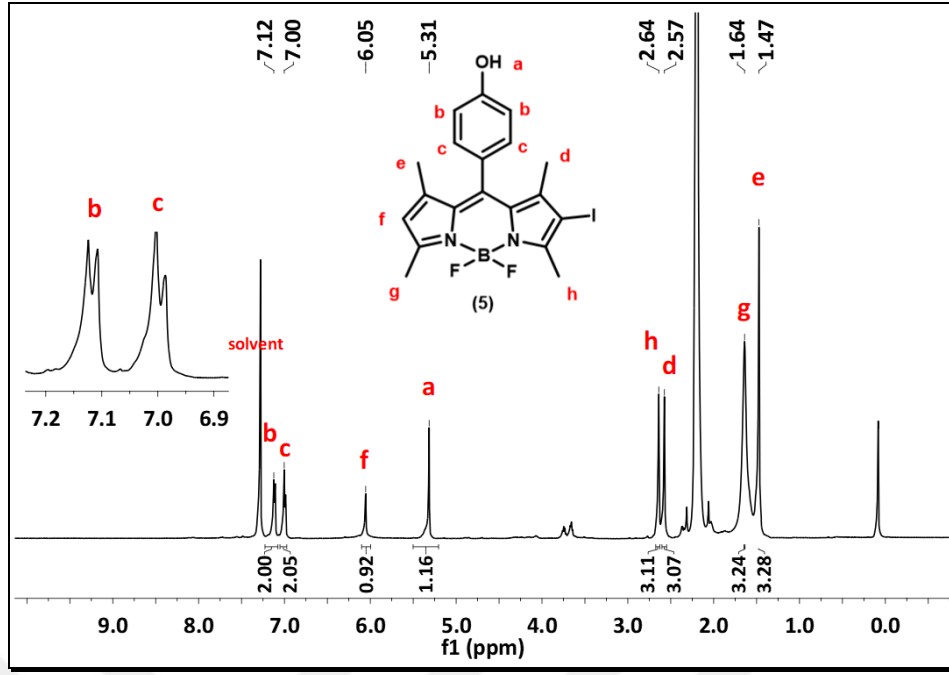
Şekil 6.21: 5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3288  $\text{cm}^{-1}$ 'de OH gerilmesi, 3038  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi, 2955-2854  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik -CH gerilmesi, 1517  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C gerilmesi ve 1462  $\text{cm}^{-1}$ 'de B-N pikleri gözlenmiştir ve 5 numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.21).



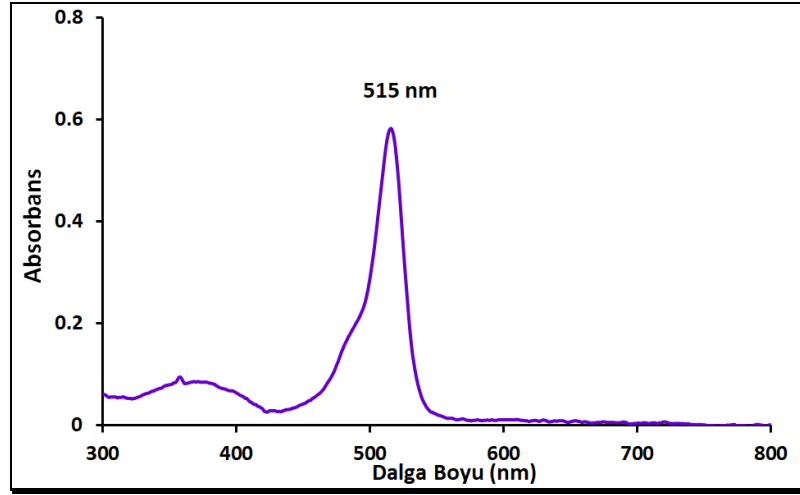
Şekil 6.22: 5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(5) bileşiğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.22'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{O}$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 466.07g/mol olan 5 bileşiğinin 466.714  $\text{m/z}$ 'de  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının doğruluğunu desteklemektedir.



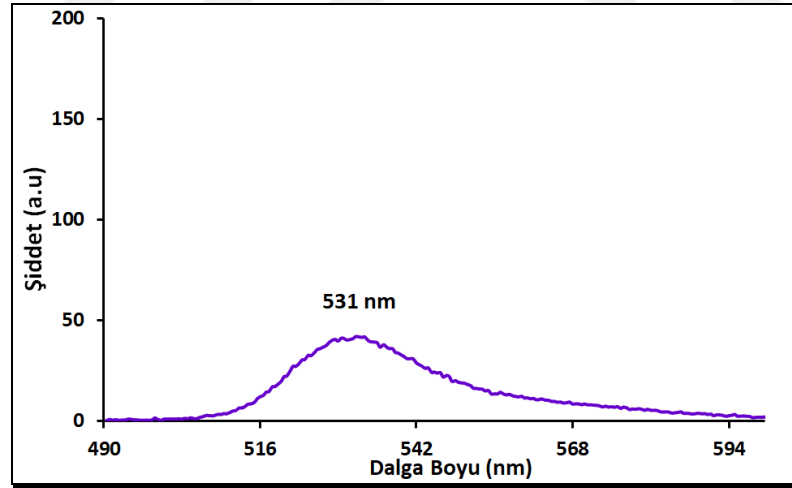
Şekil 6.23: **5** Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.

(**5**) bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde **H<sub>b</sub>** ve **H<sub>c</sub>** aromatik protonları 7.12-7.00 ppm aralığında gözlenmiştir. **H<sub>b</sub>** protonu 7.12 ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik ( $^3J_{\text{HH}}=8.14$  Hz) şeklinde gözlenmiştir. 7.00 ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu **H<sub>b</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik ( $^3J_{\text{HH}}=8.14$  Hz) şeklinde gözlenmiştir. Pirel halkasındaki **H<sub>f</sub>** protonu 6.05 ppm'de komşu karbon atomlarında eşleşebileceği proton olmadığı için tekli pik şeklinde gözlenmiştir. 5.31 ppm'de OH protonuna ait tekli pik gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>a</sub>**, **H<sub>e</sub>**, **H<sub>g</sub>** ve **H<sub>h</sub>**) 2.64-1.47 ppm'de aralığında tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ), eşleşme sabitleri ( $J$ ) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.23).



Şekil 6.24: **5** Bileşiğinin Diklorometan İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

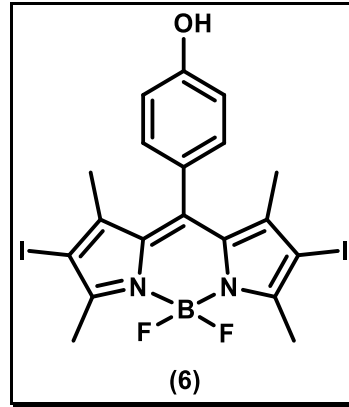
(**5**) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DCM içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 515 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değeri ( $\lambda_{max}$ ) ve bu değere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları ( $\epsilon$ ) spektrumunda 515 nm’ de ( $\log \epsilon = 4.76$ ) şeklindedir (Şekil 6.24).



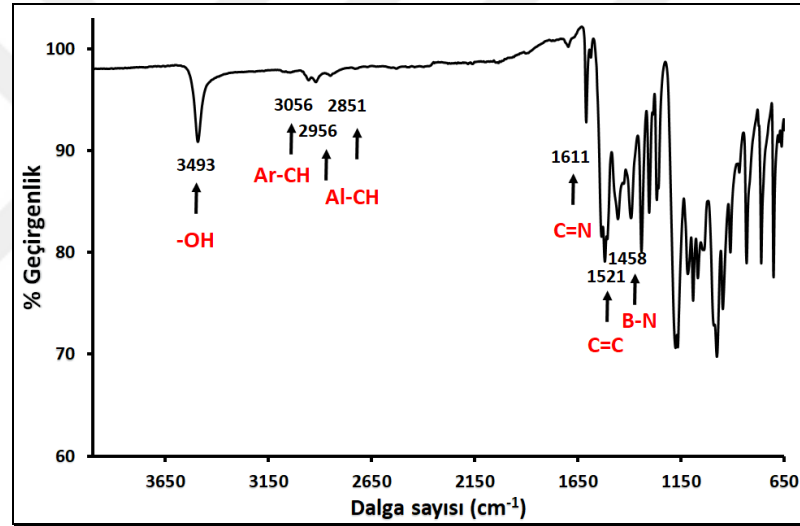
Şekil 6.25: **5** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

**5** bileşiğinin toluen içerisindeki  $1 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 531 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.25).

### 6.1.7. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (6) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu

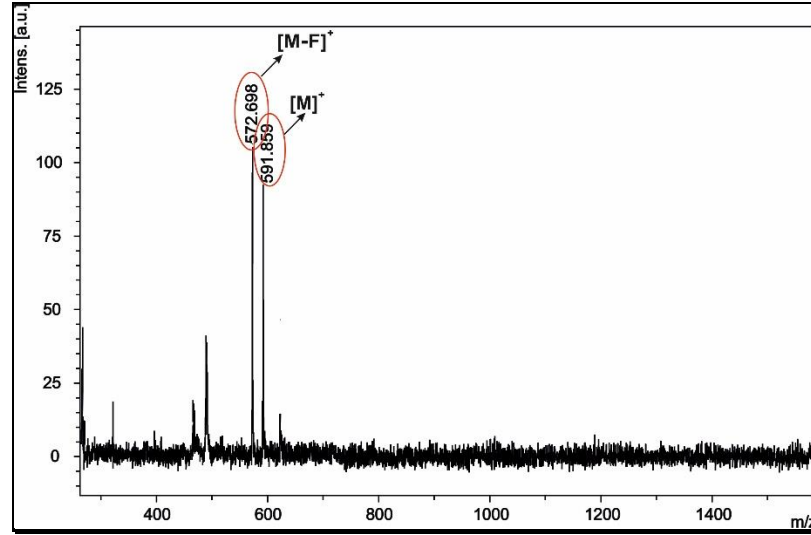


Şekil 6.26: 6 Bileşiminin Yapısı.



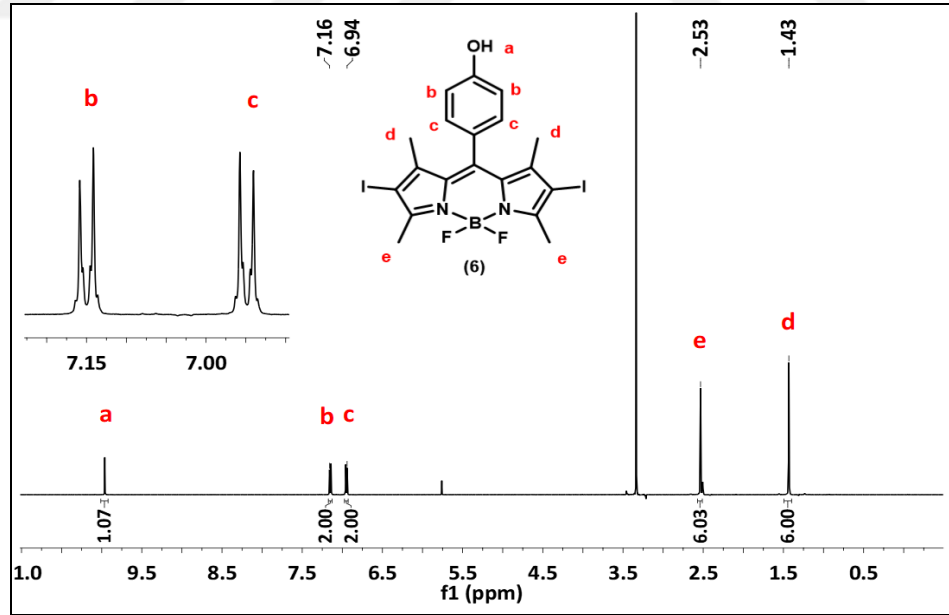
Şekil 6.27: 6 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3493 cm<sup>-1</sup>'de OH gerilmesi, 3056 cm<sup>-1</sup>'de aromatik -CH gerilmesi, 2956-2851 cm<sup>-1</sup>'de alifatik -CH gerilmesi, 1521 cm<sup>-1</sup>'de C=C gerilmesi ve 1468 cm<sup>-1</sup>'de B-N pikleri gözlenmiştir ve 6 numaralı bileşimin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.27).



Şekil 6.28: **6** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

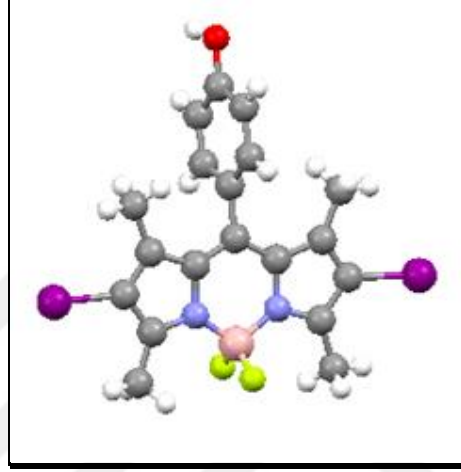
(**6**) bileşiğinin DIT matriksi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.28’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{19}H_{17}BF_2I_2N_2O$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 591.97g/mol olan **6** bileşiğinin 591.85 m/z’de  $[M]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının doğruluğunu desteklemektedir.



Şekil 6.29: **6** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.

(**6**) bileşiğinin  $d_6$ -DMSO içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde **H<sub>b</sub>** ve **H<sub>c</sub>** aromatik protonları 7.16-6.94 ppm aralığında gözlenmiştir. **H<sub>b</sub>** protonu 7.16

ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik ( $^3J_{HH}=8.50$  Hz) şeklinde gözlenmiştir. 6.94 ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu **H<sub>b</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik ( $^3J_{HH}=8.50$  Hz) şeklinde gözlenmiştir. 9.96 ppm'de OH protonuna ait tekli pik gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>a</sub>** ve **H<sub>e</sub>**) 2.53-1.43 ppm'de aralığında tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.29).

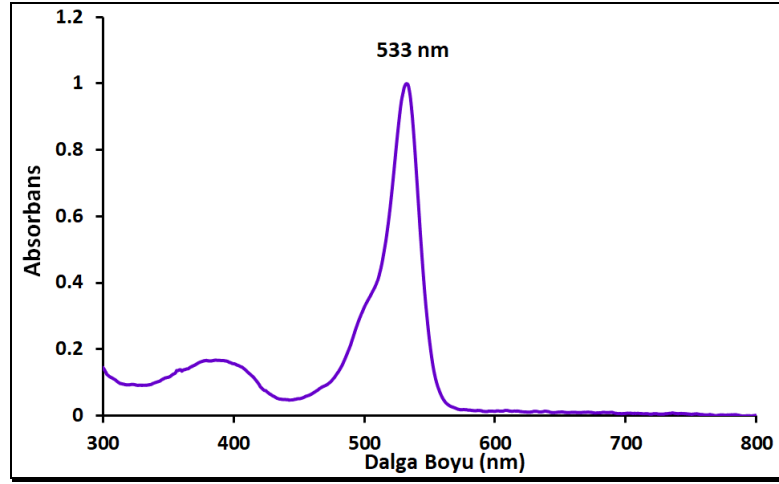


Şekil 6.30: **6** Bileşiğine Ait Tek Kristal X-ışını Kırınımı ile Çözülmüş Yapısı.

Tablo 6.1: **6** Bileşğine Ait Kristal Yapı Değerleri.

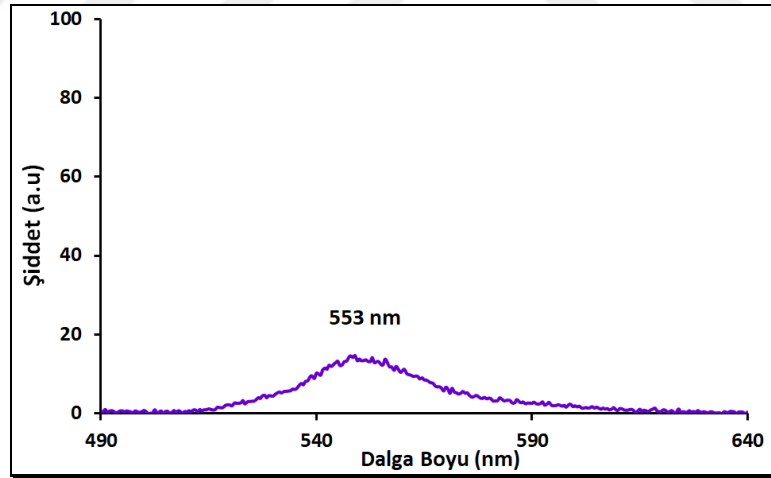
<b>Bileşik Kodu</b>	<b>6</b>
<b>Empirical formula</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BF <sub>2</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
<b>Formula weight</b>	591.96
<b>Temperature</b>	173(2) K
<b>Crystal system</b>	Monoclinic
<b>Space group</b>	P 21/c
<b>Unit cell dimensions</b>	a = 21.844(3) Å α = 90°.
	b = 10.6141(13) Å β = 112.882(8)°.
	c = 18.324(3) Å γ = 90°.
<b>Volume</b>	3914.2(10) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	8
<b>Density (calculated)</b>	2.009 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Absorption coefficient</b>	3.244 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	2256
<b>Theta range for data collection</b>	2.024 to 27.485°.
<b>Reflections collected</b>	33898
<b>Independent reflections</b>	8944 [R(int) = 0.1009]
<b>Data / restraints / parameters</b>	8944 / 0 / 495
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	0.983
<b>Final R indices [I &gt; 2σ(I)]</b>	R1 = 0.0534, wR2 = 0.1265
<b>R indices (all data)</b>	R1 = 0.0916, wR2 = 0.1466

**6** bileşğinin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle çözülmüş olan yapısı Şekil 6.30'da verilmiştir. Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu elde edilen veriler Tablo 6.1'de verilmiştir ve önerilen yapıyı desteklemektedir.



Şekil 6.31: **6** Bileşiğinin THF İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

(**6**) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde THF içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 533 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değeri ( $\lambda_{\max}$ ) ve bu değere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değeri 533 nm’ de ( $\log \epsilon = 4.96$ ) şeklindedir (Şekil 6.31).

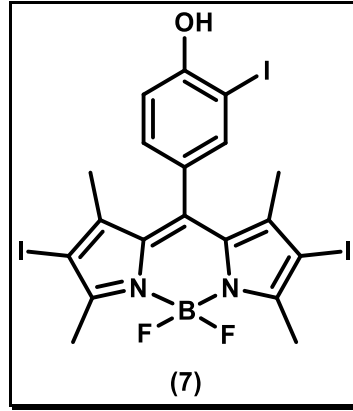


Şekil 6.32: **6** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

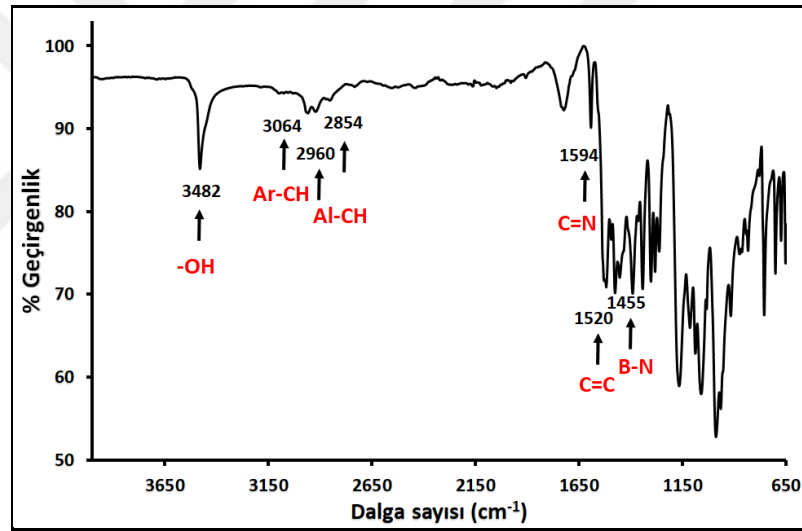
**6** bileşiğinin toluen içerisindeki  $1 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 553 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.32).



**6.1.8. 4,4'-difloro-8-(4-hidroksi-3-iyodo)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (7) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu**

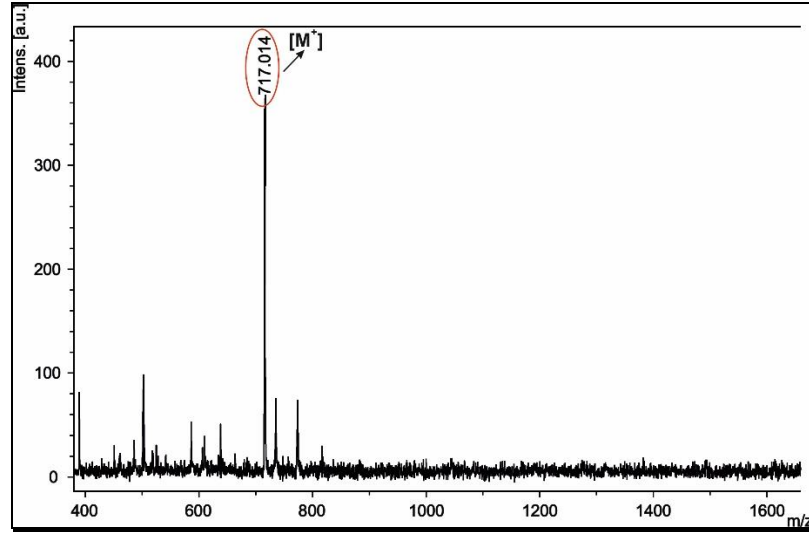


Şekil 6.33: 7 Bileşiminin Yapısı.



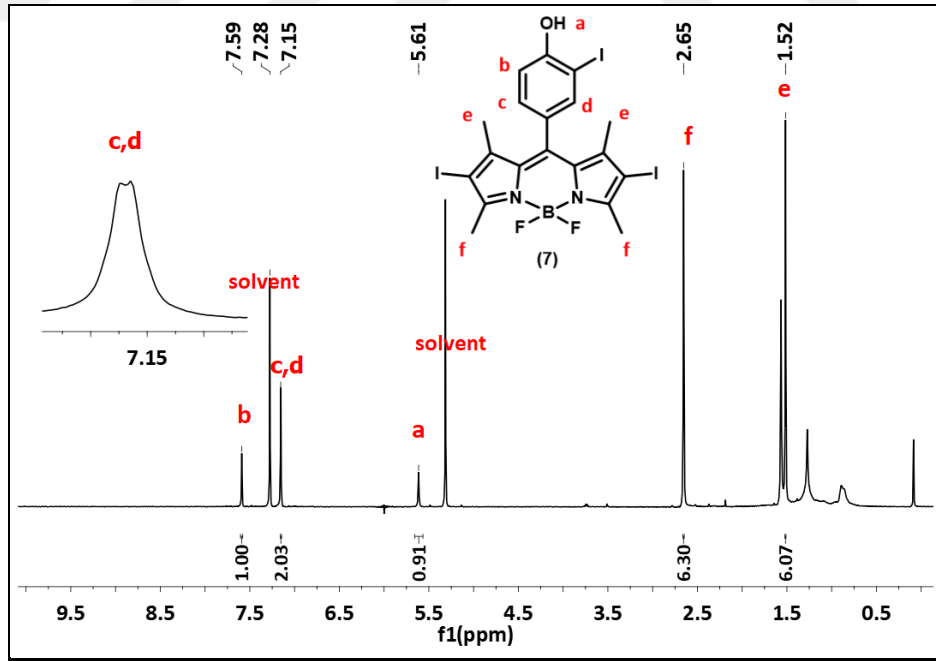
Şekil 6.34: 7 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3482 cm<sup>-1</sup>'de OH gerilmesi, 3064 cm<sup>-1</sup>'de aromatik -CH gerilmesi, 2960-2854 cm<sup>-1</sup>'de alifatik -CH gerilmesi, 1520 cm<sup>-1</sup>'de C=C gerilmesi ve 1455 cm<sup>-1</sup>'de B-N pikleri gözlenmiştir ve 7 numaralı bileşimin yapısının doğruluğunu desteklemektedir.



Şekil 6.35: 7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

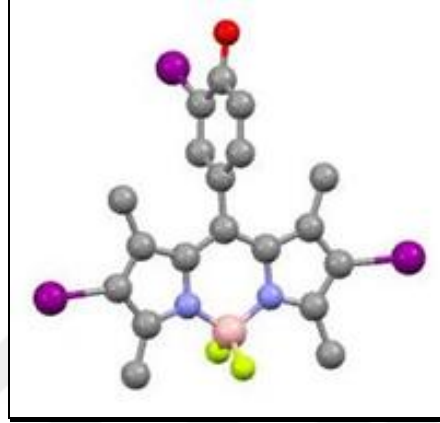
(7) bileşiğinin DIT matriksi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.35’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{19}H_{16}BF_2I_3N_2O$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 717.86 g/mol olan 7 bileşiğinin 717.01 m/z’de  $[M]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



Şekil 6.36: 7 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.

(7) bileşiğinin d<sub>6</sub>-aseton içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde **H<sub>b</sub>**, **H<sub>c</sub>** ve **H<sub>a</sub>** aromatik protonları 7.59-7.15 ppm aralığında gözlenmiştir. **H<sub>b</sub>** protonu 7.59

ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak broad pik şeklinde gözlenmiştir. 7.15 ppm'de ise **H<sub>c</sub>** ve **H<sub>a</sub>** protonları üst üste gelmiş şekilde gözlenmiştir. 5.61 ppm'de OH protonuna ait tekli pik gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>a</sub>** ve **H<sub>e</sub>**) 2.61 ve 1.52 ppm'de tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ), eşleşme sabitleri ( $J$ ) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.36).

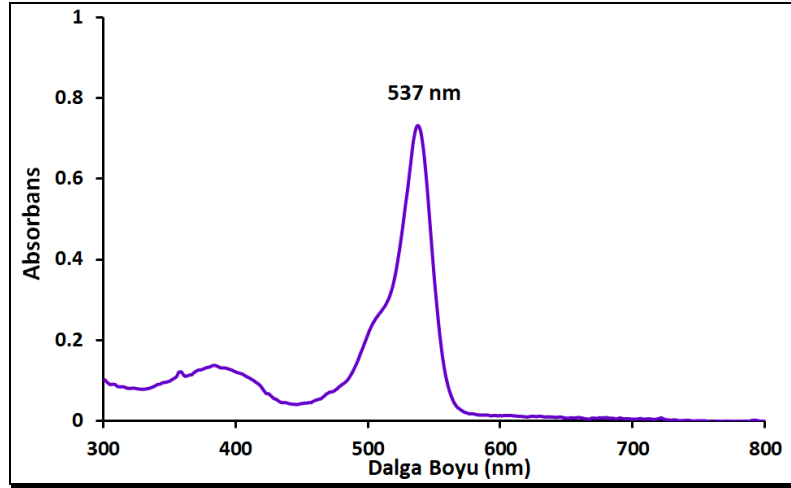


Şekil 6.37: **7** Bileşiğine Ait Tek Kristal X-ışını Kırınımı ile Çözülmüş Yapısı.

Tablo 6.2: 7 Bileşğine Ait Kristal Yapı Değerleri.

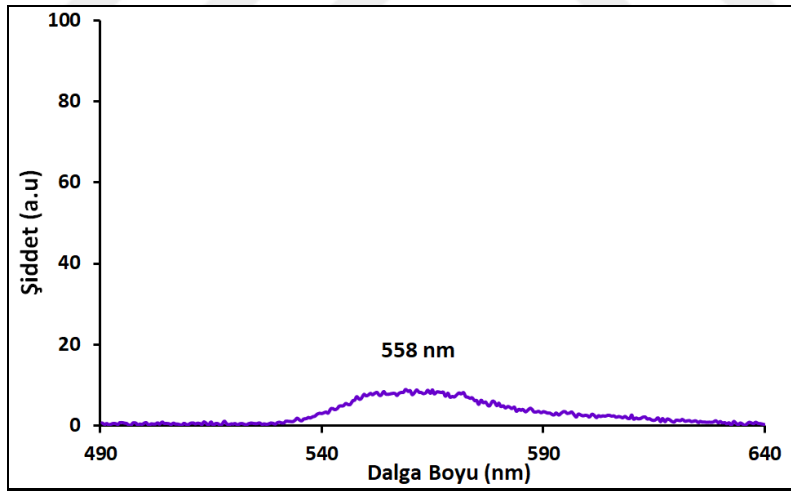
<b>Bileşik Kodu</b>	<b>7</b>
<b>Empirical formula</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> BF <sub>2</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O
<b>Formula weight</b>	717.85
<b>Temperature</b>	173(2) K
<b>Crystal system</b>	Triclinic
<b>Space group</b>	P -1
<b>Unit cell dimensions</b>	a = 9.5531(10) Å    α= 64.349(4)°.
	b = 11.1870(11) Å    β= 81.513(5)°.
	c = 11.5739(12) Å    γ = 76.348(5)°.
<b>Volume</b>	1082.0(2) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	2
<b>Density (calculated)</b>	2.203 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Absorption coefficient</b>	4.362 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	668
<b>Theta range for data collection</b>	1.955 to 27.484°.
<b>Reflections collected</b>	35427
<b>Independent reflections</b>	4952 [R(int) = 0.0509]
<b>Data / restraints / parameters</b>	4952 / 0 / 258
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.028
<b>Final R indices [I&gt;2sigma(I)]</b>	R1 = 0.0232, wR2 = 0.0541
<b>R indices (all data)</b>	R1 = 0.0261, wR2 = 0.0556

7 bileşğinin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle çözülmüş olan yapısı Şekil 6.37'de verilmiştir. Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu elde edilen veriler Tablo 6.2'de verilmiştir ve önerilen yapıyı desteklemektedir.



Şekil 6.38: 7 Bileşiğinin DCM İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

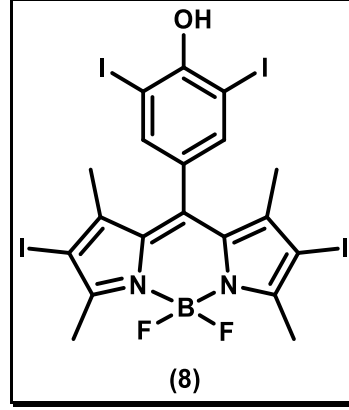
(7) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DCM içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 537 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değerleri ( $\lambda_{\max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları ( $\epsilon$ ) spektrumunda 533 nm’ de ( $\log \epsilon = 4.86$ ) şeklindedir (Şekil 6.38).



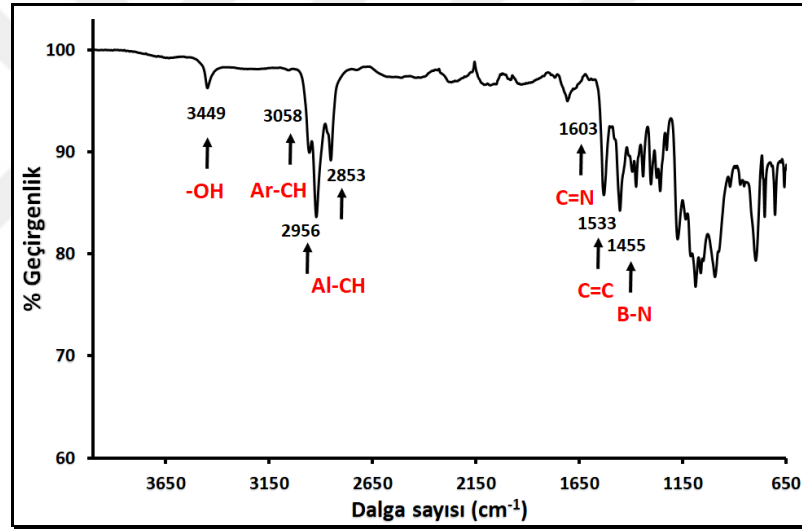
Şekil 6.39: 7 Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

7 bileşiğinin toluen içerisindeki  $1 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 558 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.39).

**6.1.9. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi-3,5-diiyodo)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (8) Bileşığının Yapı Karakterizasyonu**

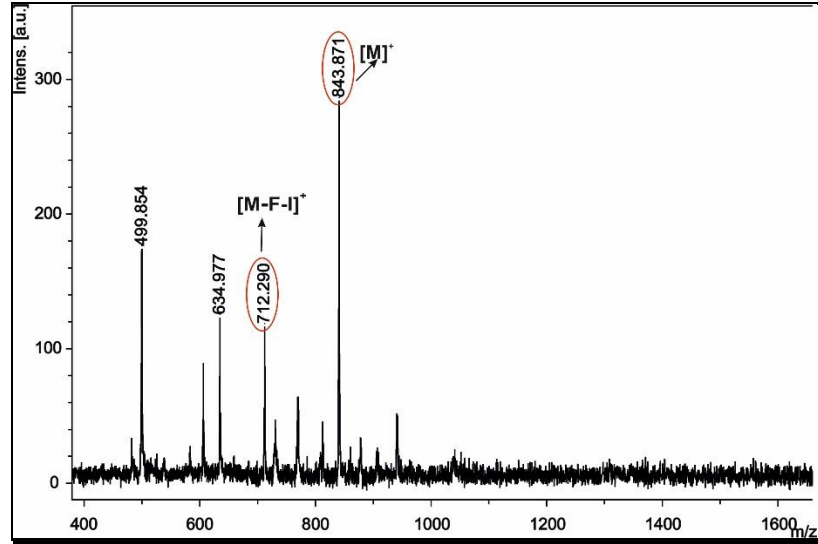


Şekil 6.40: 8 Bileşığının Yapısı.



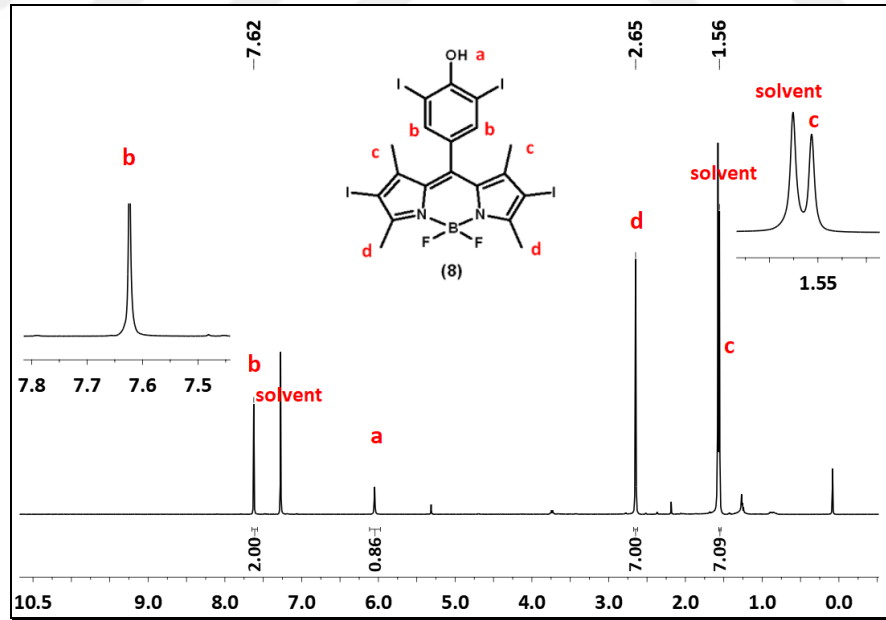
Şekil 6.41: 8 Bileşığının FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3449 cm<sup>-1</sup>'de OH gerilmesi, 3058 cm<sup>-1</sup>'de aromatik -CH gerilmesi, 2956-2853 cm<sup>-1</sup>'de alifatik -CH gerilmesi, 1533 cm<sup>-1</sup>'de C=C gerilmesi ve 1455 cm<sup>-1</sup>'de B-N pikleri gözlenmiştir ve 8 numaralı bileşığının yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.41).



Şekil 6.42: **8** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

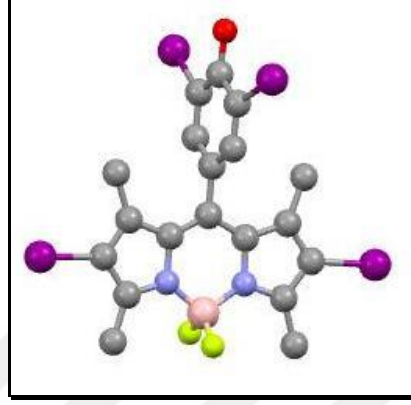
(**8**) bileşiğinin DIT matriksi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.42’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{19}H_{15}BF_2I_4N_2O$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 841.76 g/mol olan **8** bileşiğinin 841.12 m/z’de  $[M]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



Şekil 6.43: **8** Bileşiğinin  $^1H$ -NMR Spektrumu.

(**8**) bileşiğinin  $d\text{-CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1H$ -NMR spektrumu incelendiğinde  $H_b$  aromatik protonları 7.54 ppm’de komşu karbon atomlarında eşleşebileceği proton

olmadığı için tekli pik şeklinde gözlenmiştir. 6.01 ppm’de OH protonuna ait tekli pik gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>c</sub>** ve **H<sub>a</sub>**) 2.57 ve 1.47 ppm’de tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.43).



Şekil 6.44: **8** Bileşiğine Ait Tek Kristal X-ışını Kırınımı ile Çözülmüş Yapısı.

Tablo 6.3: **8** Bileşiğine Ait Kristal Yapı Değerleri.

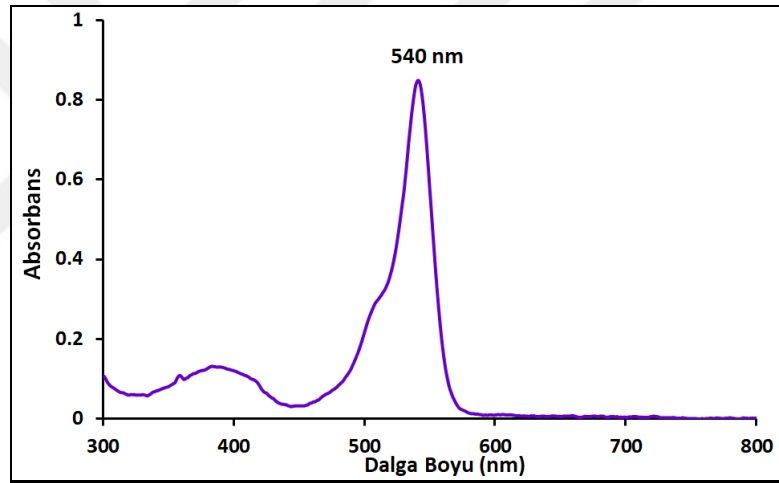
Bileşik Kodu	<b>8</b>
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> BF <sub>2</sub> I <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O
Formula weight	843.74
Temperature	173(2) K
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 6.9806(7) Å $\alpha$ = 85.019(6)°.
	b = 12.1148(13) Å $\beta$ = 80.301(6)°.
	c = 14.1250(16) Å $\gamma$ = 79.779(5)°.
Volume	1156.8(2) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	2.422 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	5.417 mm <sup>-1</sup>
F(000)	772
Theta range for data collection	1.465 to 26.371°.



Tablo 6.3: Devam.

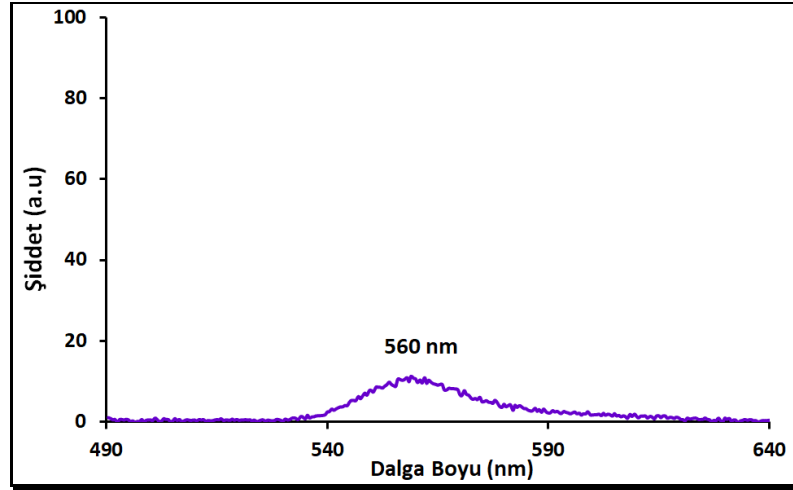
<b>Reflections collected</b>	15548
<b>Independent reflections</b>	4685 [R(int) = 0.0433]
<b>Data / restraints / parameters</b>	4685 / 168 / 267
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.077
<b>Final R indices [I&gt;2sigma(I)]</b>	R1 = 0.0328, wR2 = 0.0706
<b>R indices (all data)</b>	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0737

**8** bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle çözülmüş olan yapısı Şekil 6.44'de verilmiştir. Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu elde edilen veriler Tablo 6.3'de verilmiştir ve önerilen yapıyı desteklemektedir.



Şekil 6.45: **8** Bileşiğinin DCM İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

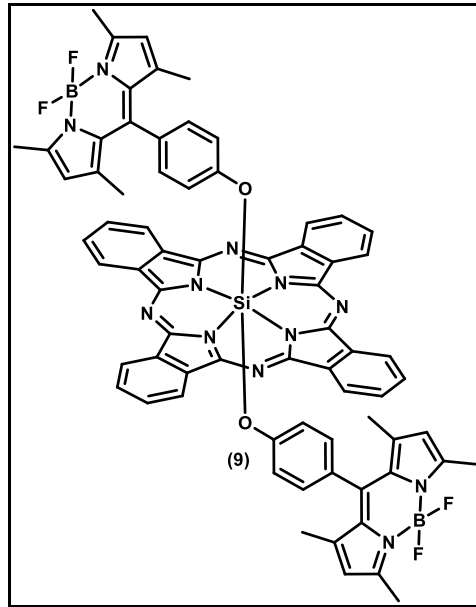
(**8**) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DCM içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 540 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değeri ( $\lambda_{\max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayının ( $\epsilon$ ) logaritmik değeri 540 nm' de ( $\log \epsilon = 4.92$ ) şeklindedir (Şekil 6.45).



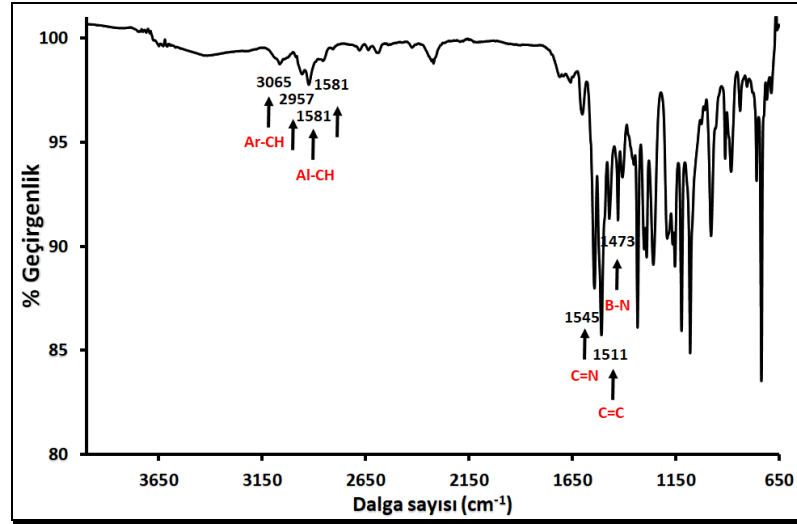
Şekil 6.46: **8** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

**8** bileşiğinin toluen içerisindeki  $1 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 560 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.46).

#### 6.1.10. Aksel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum(IV) (**9**) Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu

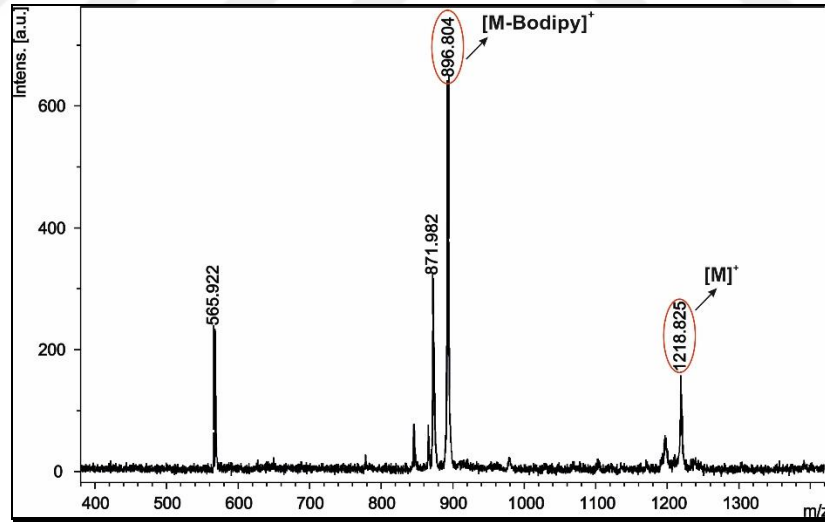


Şekil 6.47: **9** Bileşiğinin Yapısı.



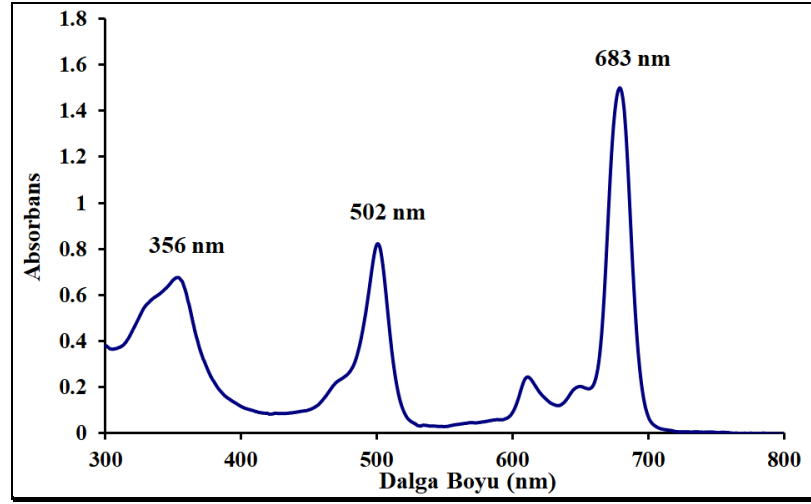
Şekil 6.48: **9** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda,  $3065\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi,  $2957\text{--}2857\text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik -CH gerilmesi,  $1545\text{ cm}^{-1}$ 'de C=N gerilmesi,  $1511\text{ cm}^{-1}$ 'de C=C gerilmesi ve  $1473\text{ cm}^{-1}$ 'de B-N pikleri gözlenmiştir ve **8** numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.48).



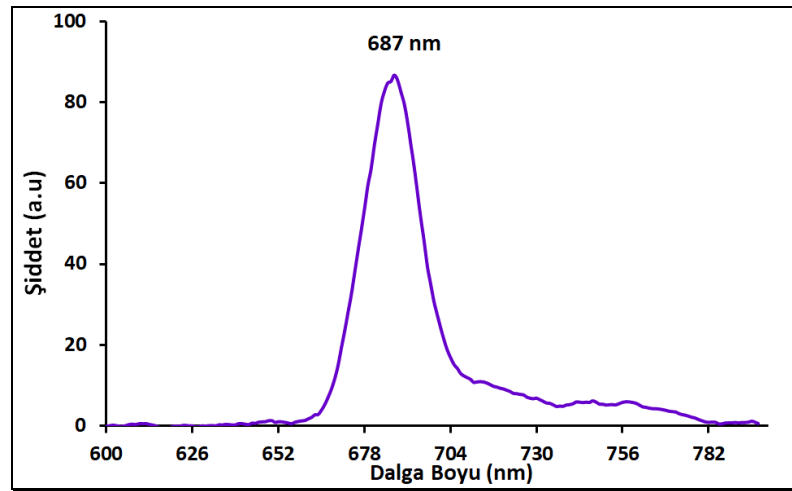
Şekil 6.49: **9** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

**(9)** bileşiğinin DIT matriksi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.49'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $\text{C}_{70}\text{H}_{52}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_2\text{Si}$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı  $1218.97\text{ g/mol}$  olan **9** bileşiğinin  $1218.82\text{ m/z}$ 'de  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



Şekil 6.50: **9** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

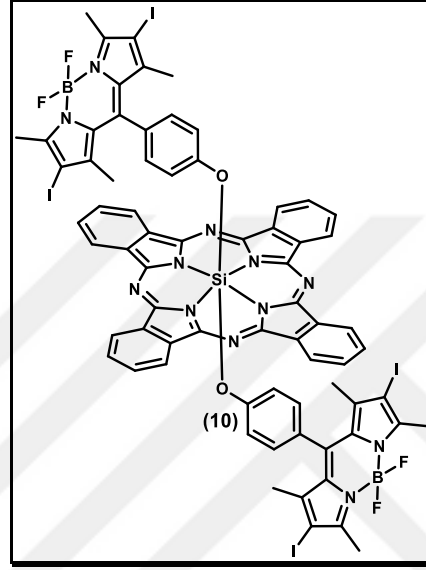
(**9**) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde toluen içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 683 nm, Soret bandı ise 356 nm’de gözlenmiştir. 502 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değerleri B bandı bölgesinde 356 nm’de ( $\log \epsilon = 5.00$ ) ve Q bandı bölgesinde 683 nm’de ( $\log \epsilon = 5.44$ ) şeklindedir. Bu bandlar ftalosiyanimler için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur. BODIPY bileşikleri ise 500 nm civarında karakteristik absorpsiyon piki vermektedirler. **9** numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu verileri BODIPY bileşiklerinin bu karakteristik özellikleri ile uyumludur (Şekil 6.50).



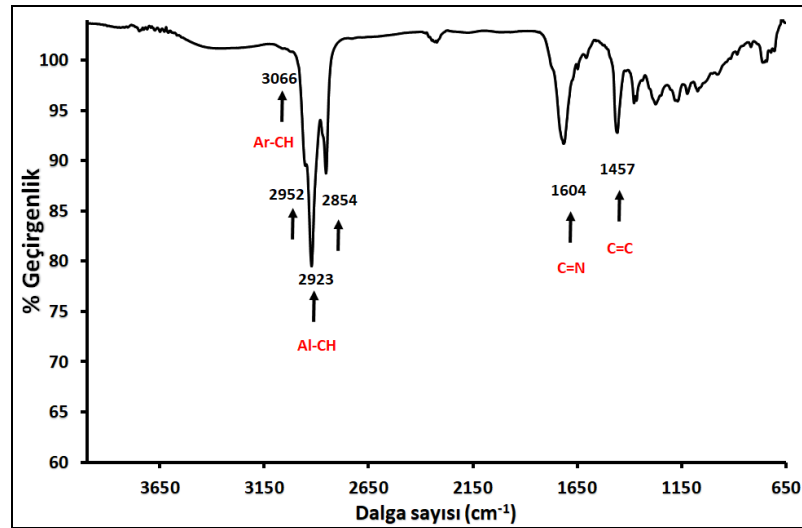
Şekil 6.51: **9** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

9 bileşiminin toluen içerisindeki  $1 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 687 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.51).

### 6.1.11. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV) (10) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu



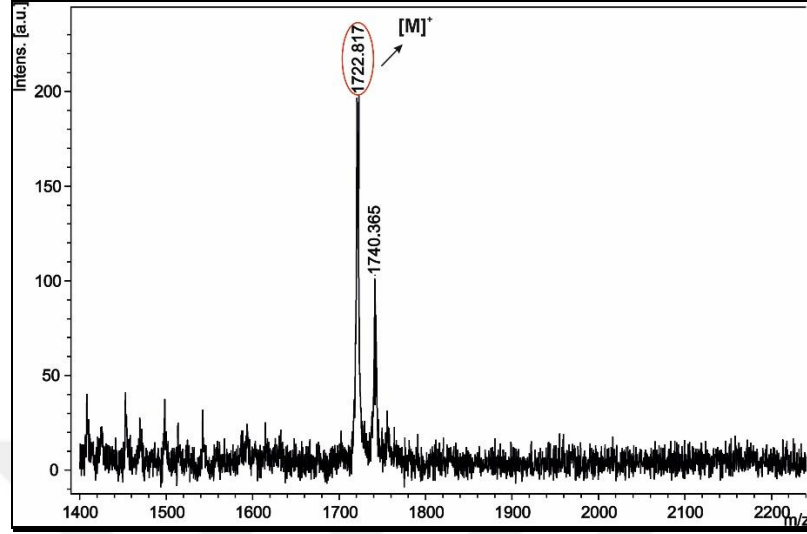
Şekil 6.52: 10 Bileşiminin Yapısı.



Şekil 6.53: 10 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

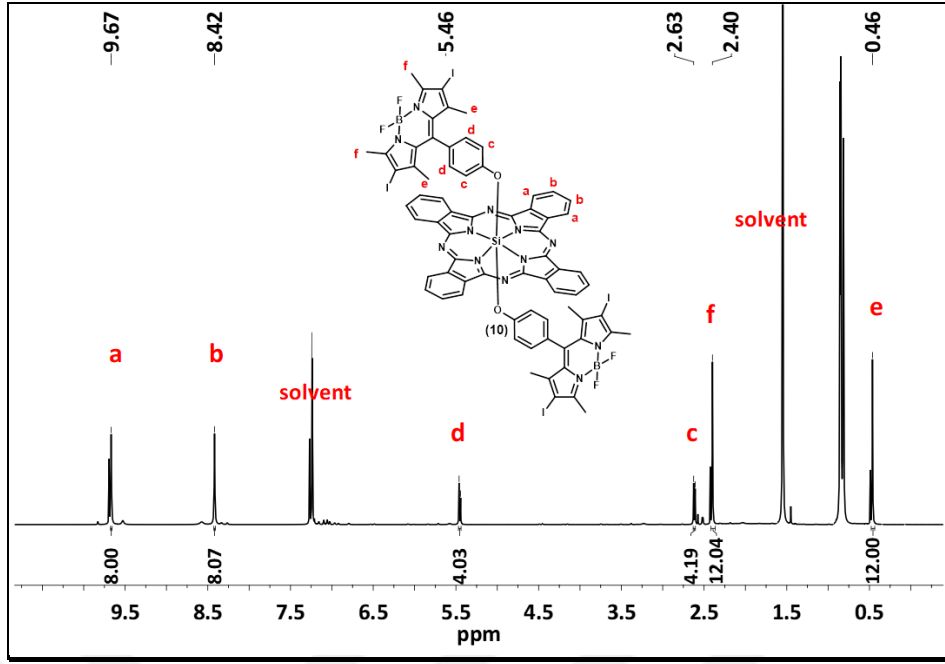
FT-IR spektrumunda,  $3066 \text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi,  $2952\text{-}2854 \text{ cm}^{-1}$  aralığında alifatik -CH gerilmesi,  $1604 \text{ cm}^{-1}$ 'de C=N gerilmesi,  $1457 \text{ cm}^{-1}$ 'de C=C

gerilmesi gözlenmiştir ve **10** numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.53).



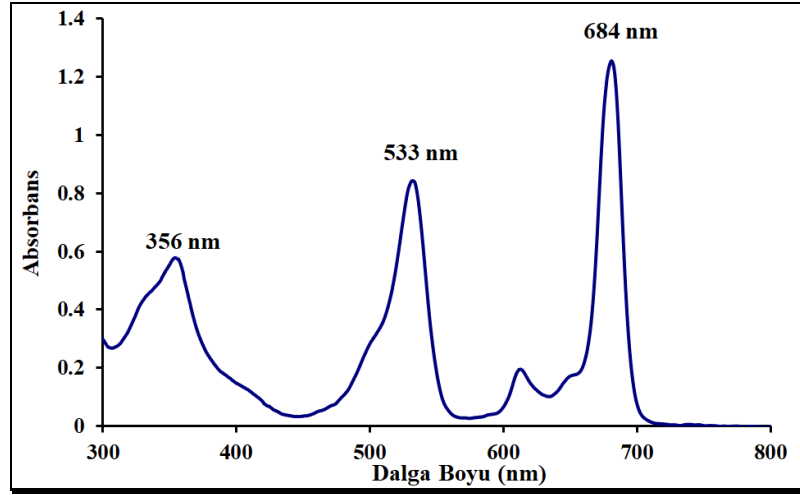
Şekil 6.54: **10** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(**10**) bileşiğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.54'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{70}H_{48}B_2F_4I_4N_{12}O_2Si$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 1722.55 g/mol olan **10** bileşiğinin 1722.81 m/z'de  $[M]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



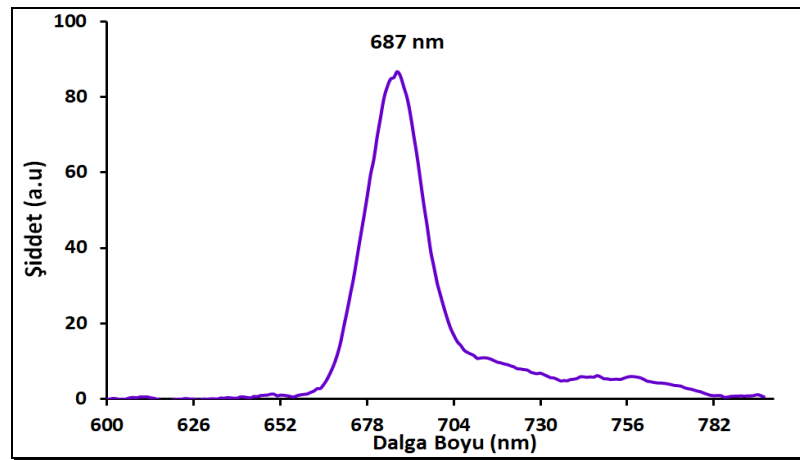
Şekil 6.55: **10** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.

(**10**) bileşiğinin d-CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde **H<sub>a</sub>** ve **H<sub>b</sub>** aromatik protonları 9.67-8.42 ppm aralığında gözlenmiştir. 5.46-2.63 ppm aralığında BODIPY üzerindeki **H<sub>c</sub>** ve **H<sub>d</sub>** protonları gözlenmiştir. **H<sub>a</sub>** protonu 5.46 ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.45 Hz) şeklinde gözlenmiştir. 2.63 ppm'de **H<sub>c</sub>** protonu **H<sub>d</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.45 Hz) şeklinde gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>e</sub>** ve **H<sub>f</sub>**) 2.40-0.45 ppm aralığında tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.55).



Şekil 6.56: **10** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

(**10**) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde toluen içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 684 nm, Soret bandı ise 356 nm’de gözlenmiştir. 533 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değerleri B bandı bölgesinde 356 nm’de ( $\log \epsilon = 4.75$ ) ve Q bandı bölgesinde 684 nm’de ( $\log \epsilon = 5.07$ ) şeklindedir. Bu bandlar ftalosiyaninler için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur. BODIPY bileşikleri ise 500 nm civarında karakteristik absorpsiyon piki vermektedirler. **10** numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu verileri BODIPY bileşiklerinin bu karakteristik özellikleri ile uyumludur (Şekil 6.56).

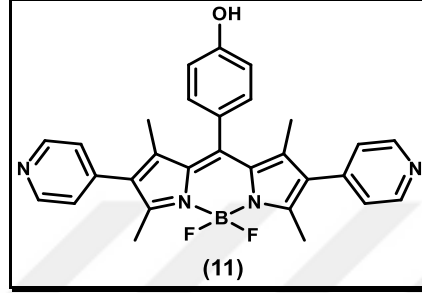


Şekil 6.57: **10** Bileşiğinin Toluen İçerisinde  $2 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 650 nm).

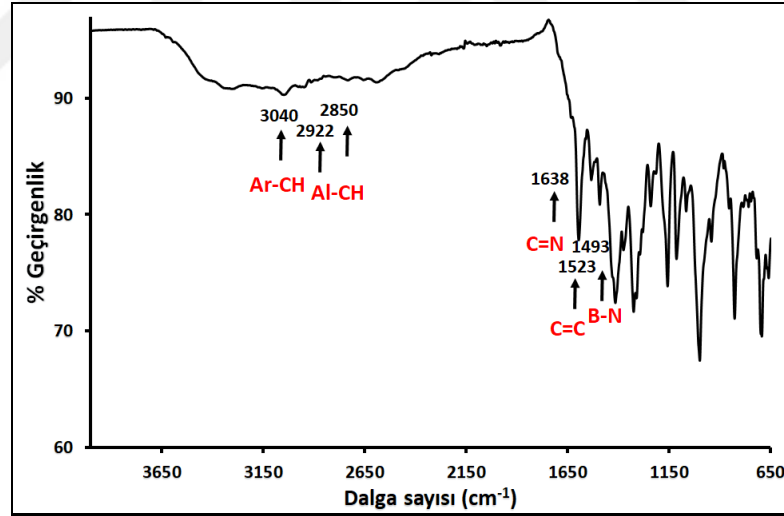


**10** bileşiminin toluen içerisindeki  $2 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 650 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 688 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.57).

### 6.1.12. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetra metil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (11) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu

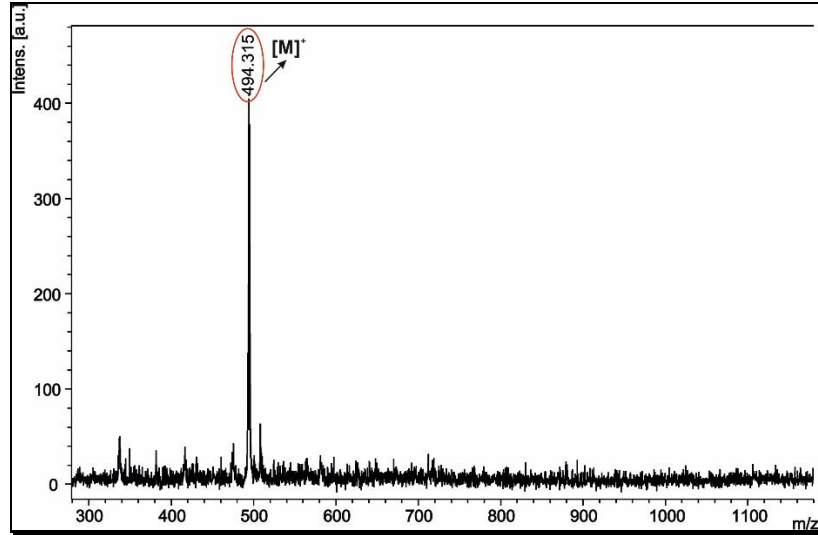


Şekil 6.58: **11** Bileşiminin Yapısı.



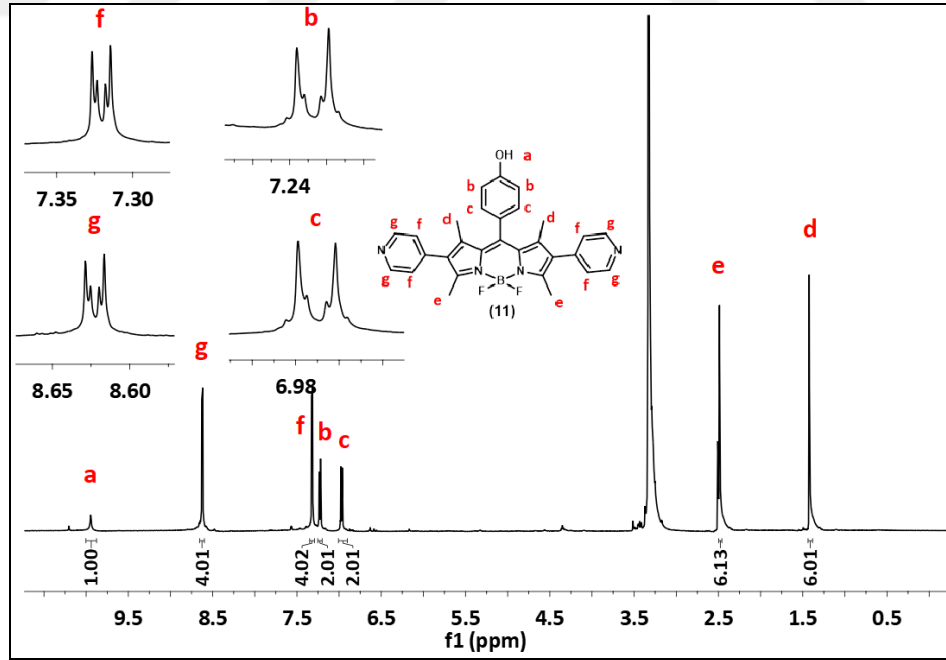
Şekil 6.59: **11** Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda,  $3040 \text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik -CH gerilmesi,  $2922\text{-}2850 \text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik -CH gerilmesi,  $1638 \text{ cm}^{-1}$ 'de C=N gerilmesi,  $1523 \text{ cm}^{-1}$ 'de C=C gerilmesi ve  $1493 \text{ cm}^{-1}$ 'de B-N pikleri gözlenmiştir ve **11** numaralı bileşimin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.59).



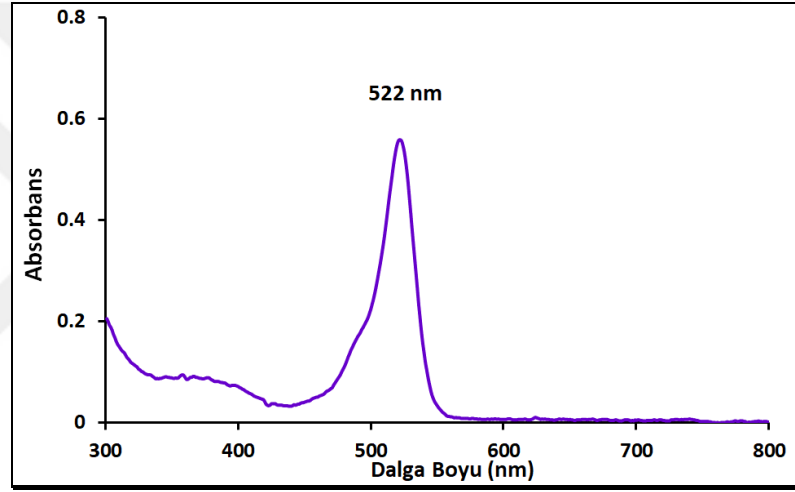
Şekil 6.60: **11** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(**11**) bileşiğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.60'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{29}H_{25}BF_2N_4O$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 494.34 g/mol olan **11** bileşiğinin 494.31 m/z'de  $[M]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



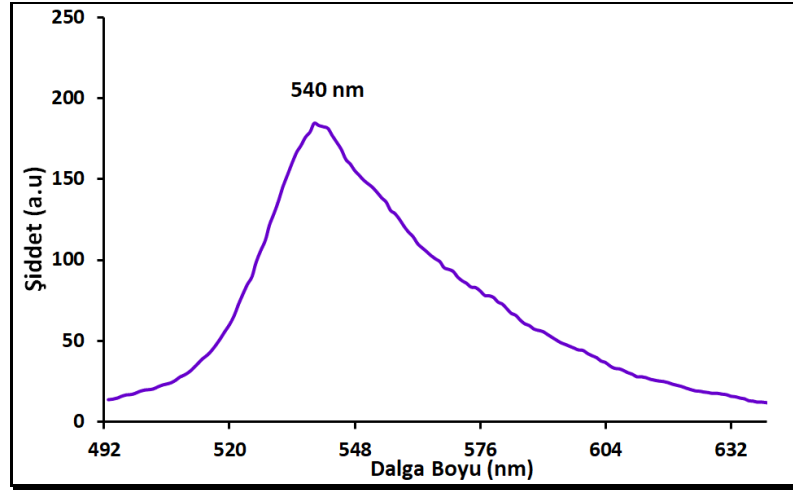
Şekil 6.61: **11** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.

(11) bileşiminin  $d_6$ -DMSO içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde piridin grubuna ait  $\text{H}_f$  ve  $\text{H}_g$  protonları sırasıyla 8.62 ve 7.32 ppm'de gözlenmiştir.  $\text{H}_b$  ve  $\text{H}_c$  aromatik protonları 7.23-6.97 ppm aralığında gözlenmiştir.  $\text{H}_b$  protonu 7.23 ppm'de  $\text{H}_c$  protonları ile orto ve para eşleşmesi yaparak ikilinin ikilisi ( $^3J_{\text{HH}}=8.03$  ve 2.2 Hz) şeklinde gözlenmiştir. 6.97 ppm'de  $\text{H}_c$  protonu  $\text{H}_b$  protonu ile orto ve para eşleşmesi yaparak ikilinin ikilisi ( $^3J_{\text{HH}}=8.03$  ve 2.2 Hz) şeklinde gözlenmiştir. 9.94 ppm'de OH protonuna ait tekli pik gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları ( $\text{H}_a$  ve  $\text{H}_e$ ) 2.48-1.42 ppm'de aralığında tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 6.62: 11 Bileşiminin DMSO İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

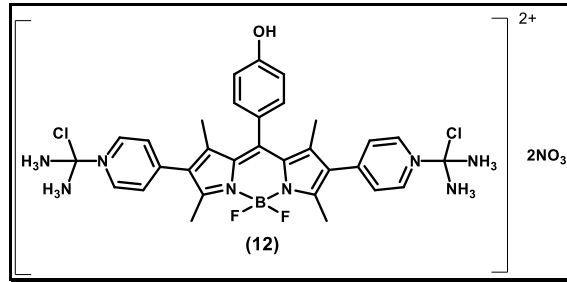
(11) bileşiminin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 522 nm'de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değeri ( $\lambda_{\text{max}}$ ) ve bu değere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayının ( $\epsilon$ ) logaritmik değeri 522 nm'de ( $\log \epsilon=4.83$ ) şeklindedir (Şekil 6.62).



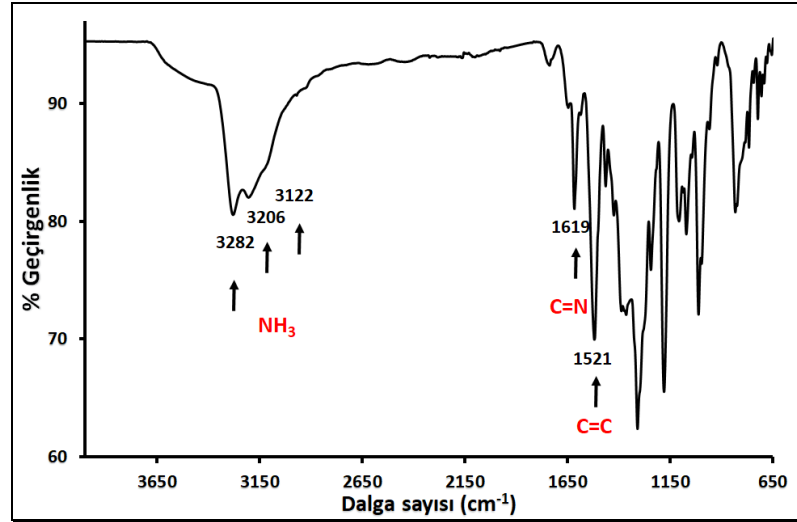
Şekil 6.63: **11** Bileşiğinin DMSO İçerisinde  $1 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

**11** bileşiğinin toluen içerisindeki  $1 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm'den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 540 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.63).

### 6.1.13. 4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-dipiridinil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-cisplatin (**12**) Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu

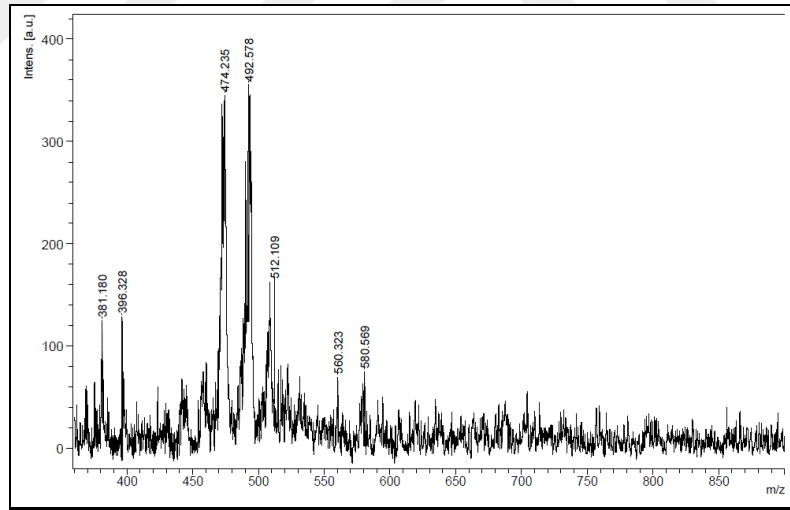


Şekil 6.64: **12** Bileşiğinin Yapısı.



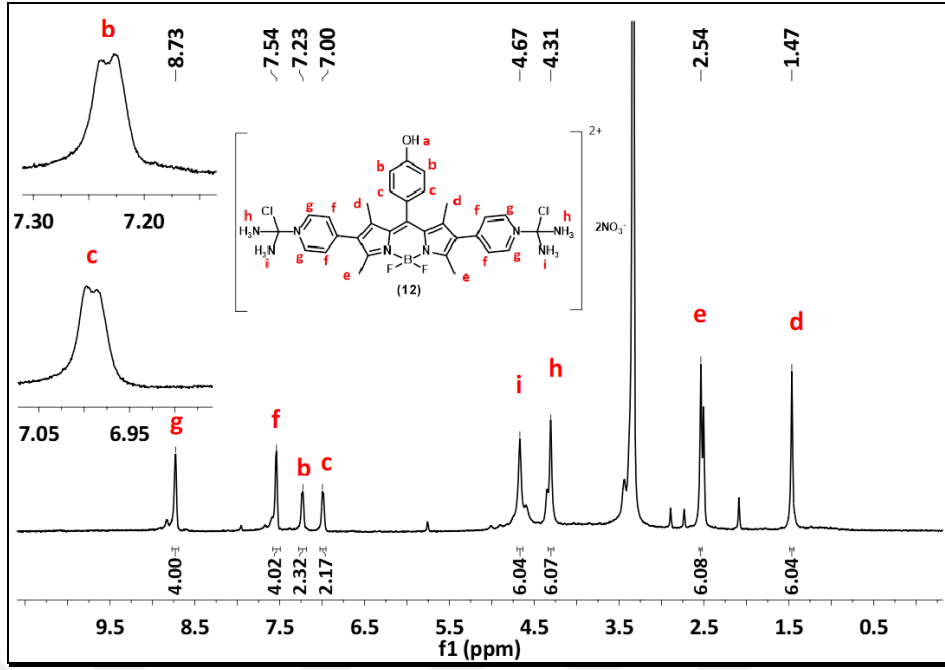
Şekil 6.65: **12** Bileşğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3282-3122  $\text{cm}^{-1}$ 'de  $\text{NH}_3$  gerilmesi, 1619  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N gerilmesi, 1521  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C gerilmesi gözlenmiştir ve **12** numaralı bileşğinin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.65).



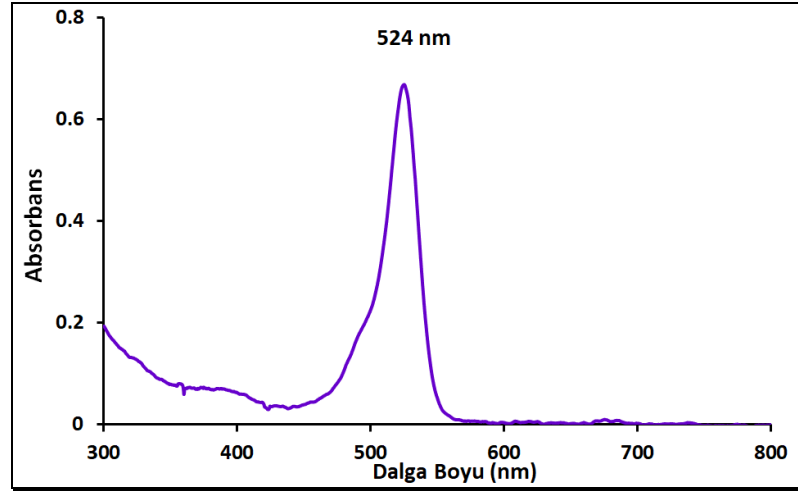
Şekil 6.66: **12** Bileşğinin Kütle Spektrumu.

(**12**) bileşğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.66'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 1023.53 g/mol olan **12** bileşğinin 512.109 m/z'de  $[\text{M}+2/2]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



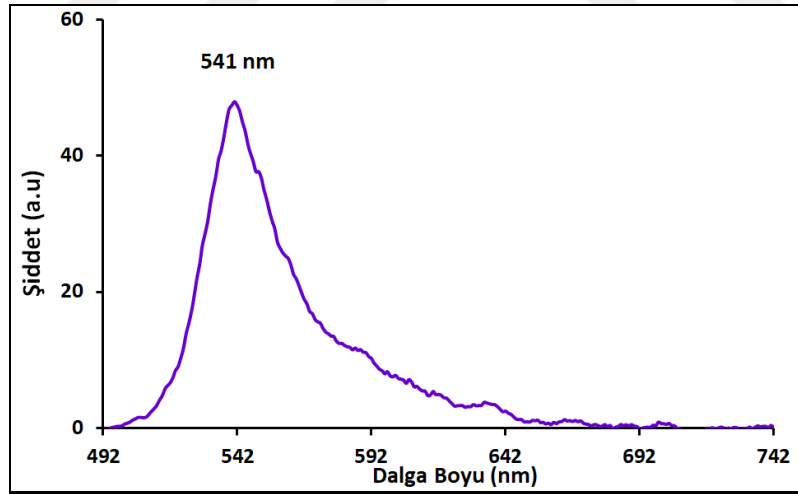
Şekil 6.67: **12** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.

(**12**) bileşiğinin d<sub>6</sub>-DMSO içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde piridin grubuna ait **H<sub>g</sub>** ve **H<sub>f</sub>** protonları sırasıyla 8.73 ve 7.54 ppm’de gözlenmiştir. **H<sub>b</sub>** ve **H<sub>c</sub>** aromatik protonları ise 7.23 ve 7.00 ppm’de gözlenmiştir. **H<sub>b</sub>** protonu 7.23 ppm’de **H<sub>c</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.62 Hz) şeklinde gözlenmiştir. 7.00 ppm’de **H<sub>c</sub>** protonu **H<sub>b</sub>** protonu ile orto eşleşmesi yaparak ikili pik (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.56 Hz) şeklinde gözlenmiştir. 4.67 ve 4.31 ppm’de NH<sub>3</sub> protonlarına ait tekli pikler gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>a</sub>** ve **H<sub>e</sub>**) 2.54-1.47 ppm’de aralığında tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.67).



Şekil 6.68: **12** Bileşiğinin DMSO İçerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

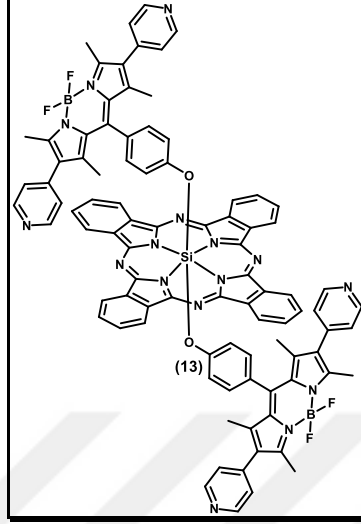
(**12**) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde 524 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalga boyu değeri ( $\lambda_{\max}$ ) ve bu değere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayısının ( $\epsilon$ ) logaritmik değeri 524 nm’de ( $\log \epsilon = 4.83$ ) şeklindedir.



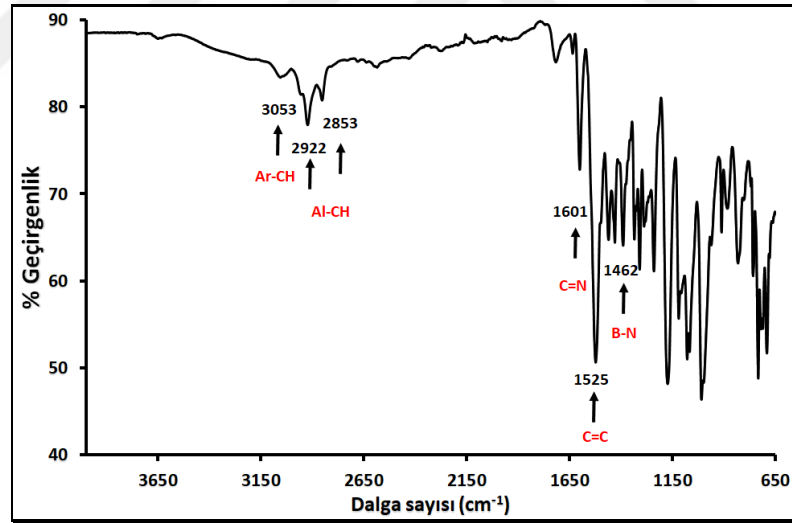
Şekil 6.69: **12** Bileşiğinin DMSO İçerisinde  $2 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 480 nm).

**12** bileşiğinin toluen içerisinde  $2 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm’den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 541 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.69).

**6.1.14. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV) (13) Bileşiminin Yapı Karakterizasyonu**



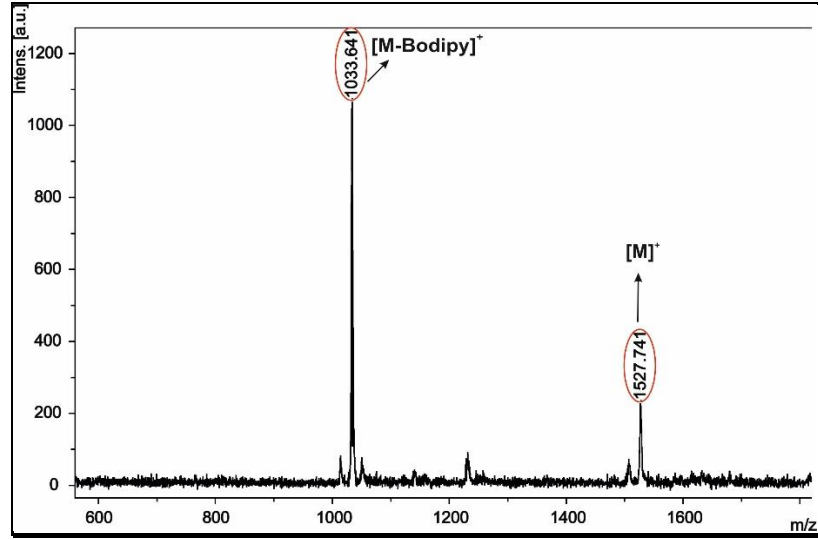
Şekil 6.70: 13 Bileşiminin Yapısı.



Şekil 6.71: 13 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

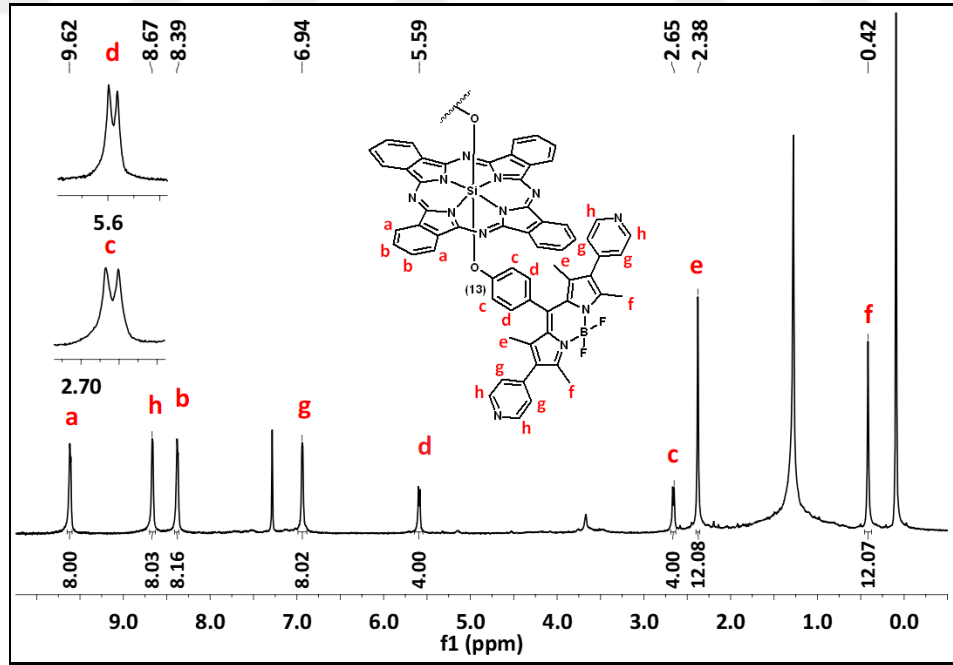
FT-IR spektrumunda, 3053 cm<sup>-1</sup>'de aromatik -CH gerilmesi, 2922-2853 cm<sup>-1</sup>'de alifatik -CH gerilmesi, 1601 cm<sup>-1</sup>'de C=N gerilmesi, 1525 cm<sup>-1</sup>'de C=C gerilmesi ve 1462 cm<sup>-1</sup>'de B-N pikleri gözlenmiştir ve 13 numaralı bileşimin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.71).





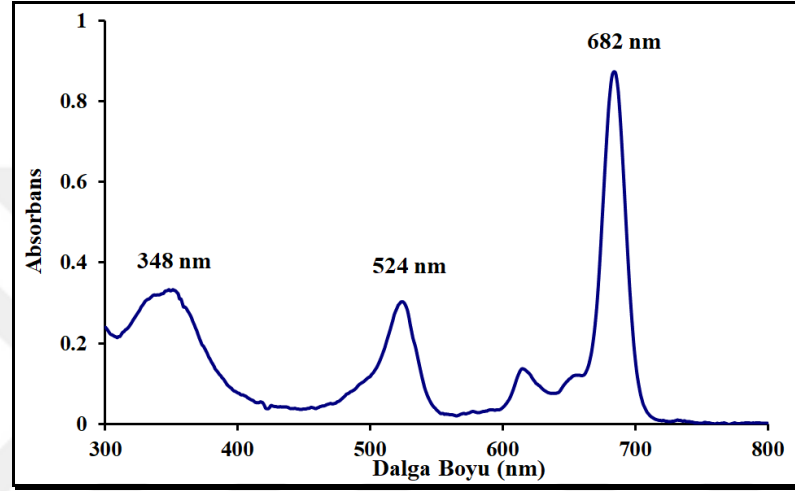
Şekil 6.72: **13** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(**13**) bileşiğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.72’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $C_{90}H_{64}B_2F_4N_{16}O_2Si$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 1527.28 g/mol olan **13** bileşiğinin 1527.74 m/z’de  $[M]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



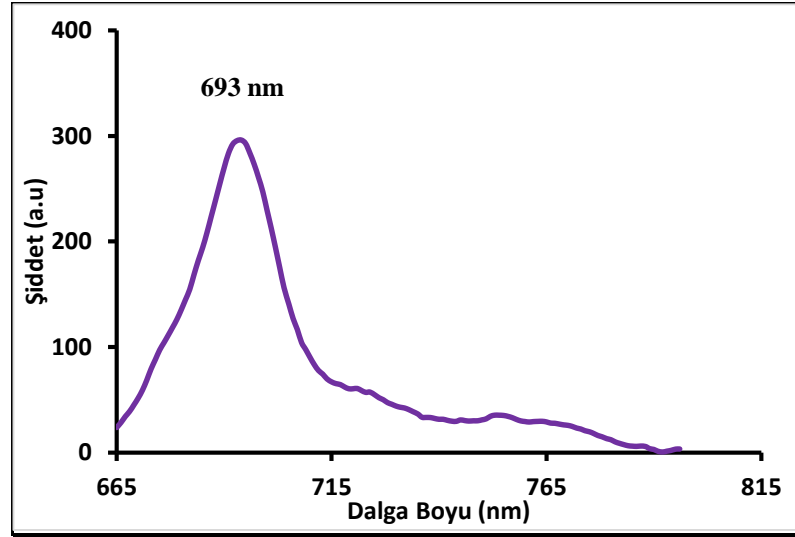
Şekil 6.73: **13** Bileşiğinin  $^1H$ -NMR Spektrumu.

(13) bileşiminin d-CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde piridin grubuna ait H<sub>h</sub> ve H<sub>g</sub> protonları sırasıyla 8.67 ve 6.94 ppm’de gözlenmiştir. H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub> ve H<sub>d</sub> aromatik protonları 9.62-2.65 ppm aralığında gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (H<sub>e</sub> ve H<sub>f</sub>) sırasıyla 2.38 ve 0.42 ppm’de tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.73).



Şekil 6.74: 13 bileşiminin DMSO içerisinde  $1 \times 10^{-5}$  M derişimindeki UV-Vis spektrumu.

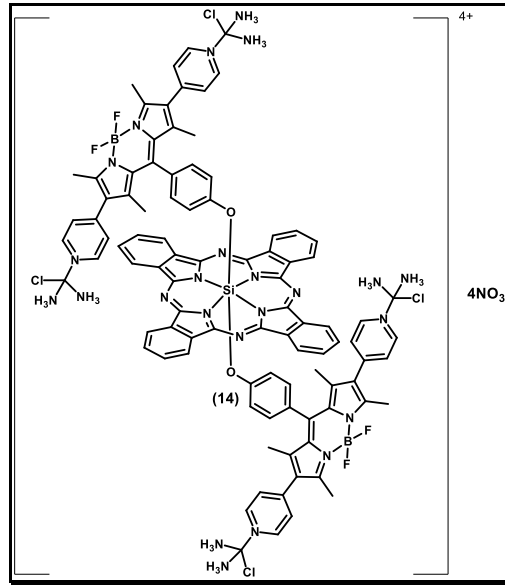
(13) bileşiminin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 682 nm, Soret bandı ise 348 nm’de gözlenmiştir. 524 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değerleri B bandı bölgesinde 348 nm’de ( $\log \epsilon = 4.52$ ) ve Q bandı bölgesinde 682 nm’de ( $\log \epsilon = 5.09$ ) şeklindedir. Bu bandlar ftalosiyanimler için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur. BODIPY bileşikleri ise 500 nm civarında karakteristik absorpsiyon piki vermektedirler. 13 numaralı bileşimin UV-Vis spektrumu verileri BODIPY bileşiklerinin bu karakteristik özellikleri ile uyumludur (Şekil 6.74).



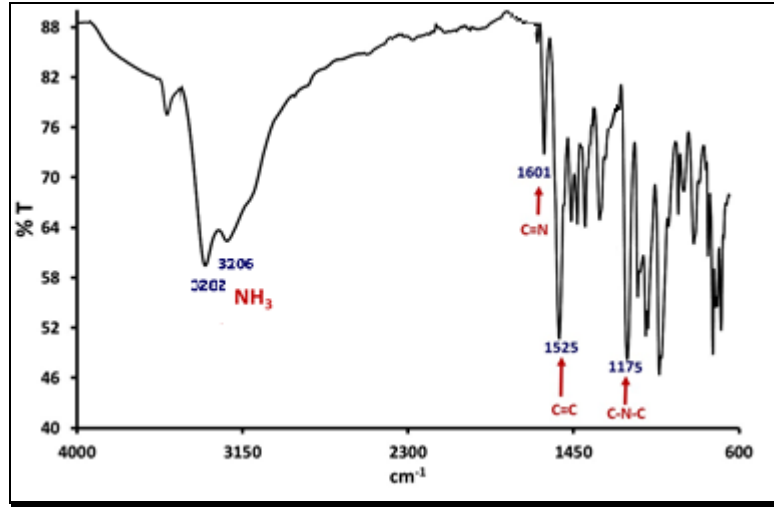
Şekil 6.75: **13** Bileşiğinin DMSO İçerisinde  $6 \times 10^{-6}$  M Derişimindeki Floresans Spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 655 nm).

**13** bileşiğinin toluen içerisindeki  $6 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 655 nm'den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 693 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.75).

### 6.1.15. Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanat silisyum (IV)-cisplatin (14) Bileşiğinin Yapı Karakterizasyonu

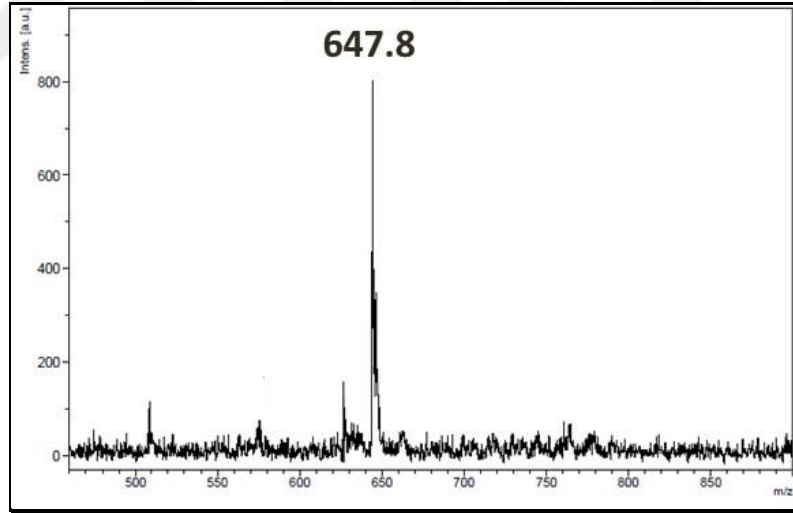


Şekil 6.76: **14** Bileşiğinin Yapısı.



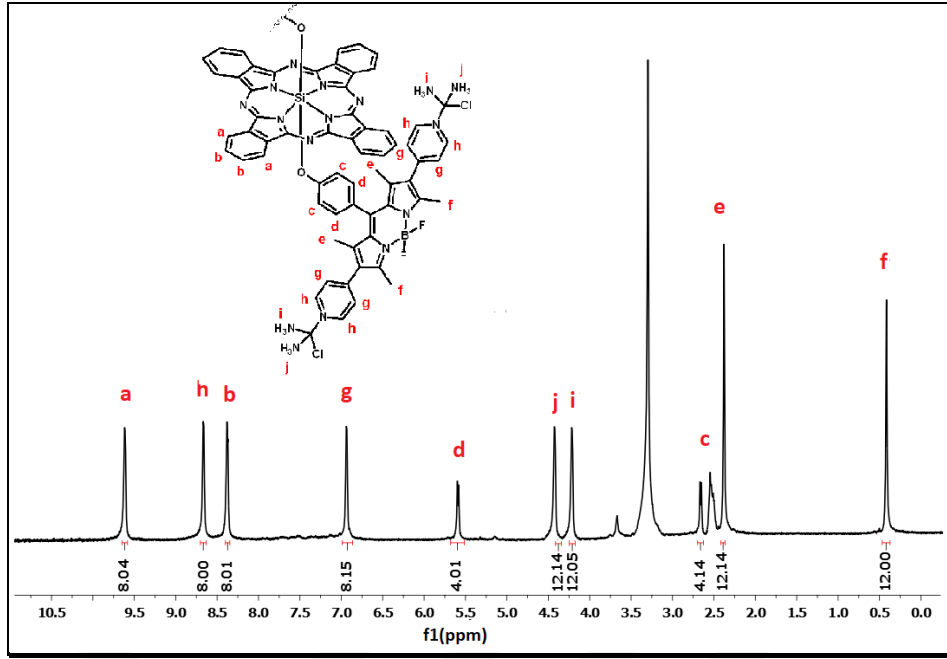
Şekil 6.77: **14** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

FT-IR spektrumunda, 3202-3106  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\text{NH}_3$  gerilmesi, 1601  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N gerilmesi ve 1525  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C gerilmesi pikleri gözlenmiştir ve **14** numaralı bileşiğin yapısının doğruluğunu desteklemektedir (Şekil 6.77).



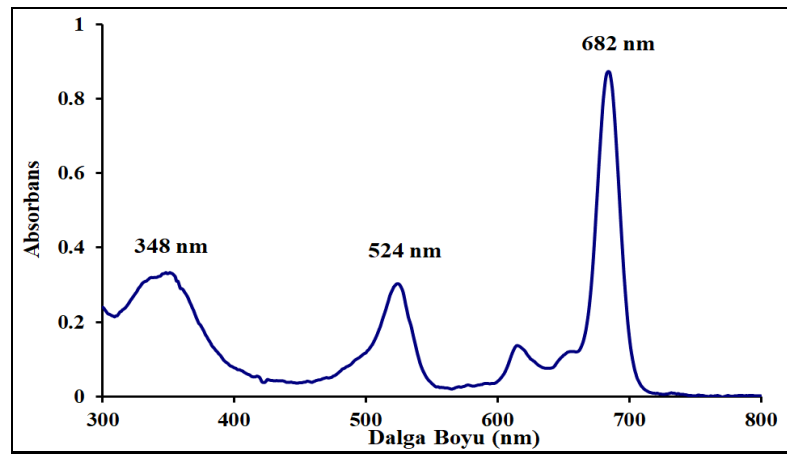
Şekil 6.78: **14** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

(**14**) bileşiğinin DIT matrisi kullanılarak alınan kütle spektrumu Şekil 6.78'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde kapalı formülü  $\text{C}_{90}\text{H}_{88}\text{B}_2\text{Cl}_4\text{F}_4\text{N}_{24}\text{O}_2\text{Pt}_4\text{Si}$  ve hesaplanan moleküler ağırlığı 2585.64 g/mol olan **14** bileşiğinin 647.8 m/z'de  $[\text{M}+4/4]^+$  moleküler iyon piki gözlenmesi beklenen yapının oluştuğunu desteklemektedir.



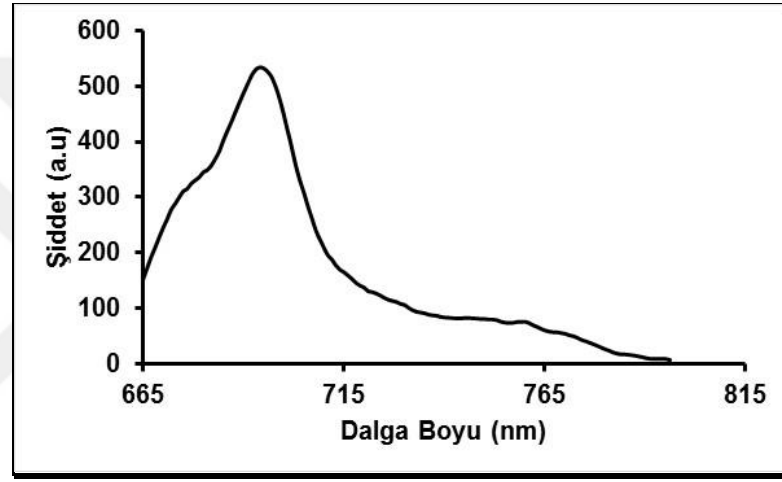
Şekil 6.79: **14** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.

(**14**) bileşiğinin d<sub>6</sub>-DMSO içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde piridin grubuna ait **H<sub>h</sub>** ve **H<sub>g</sub>** protonları sırasıyla 8.65 ve 6.92 ppm’de gözlenmiştir. **H<sub>a</sub>**, **H<sub>b</sub>**, **H<sub>c</sub>** ve **H<sub>d</sub>** aromatik protonları 9.60-2.66 ppm aralığında gözlenmiştir. 4.68 ve 4.28 ppm’de NH<sub>3</sub> protonlarına ait tekli pikler gözlenmiştir. BODIPY çekirdeği üzerindeki metil protonları (**H<sub>e</sub>** ve **H<sub>f</sub>**) sırasıyla 2.38-0.41 ppm’de tekli pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu bileşik için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (J) ve integrasyon değerleri yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 6.79).



Şekil 6.80: **14** Bileşiğinin DMSO İçerisinde 1x10<sup>-5</sup> M Derişimindeki UV-Vis Spektrumu.

(14) bileşiğinin  $1 \times 10^{-5}$  M derişiminde DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumu incelendiğinde Q bandı 684 nm, Soret bandı ise 348 nm’de gözlenmiştir. 524 nm’de BODIPY grubuna ait band gözlenmiştir. Bulunan dalgaboyu değerleri ( $\lambda_{max}$ ) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayılarının ( $\epsilon$ ) logaritmik değerleri B bandı bölgesinde 348 nm’de ( $\log \epsilon = 4.52$ ) ve Q bandı bölgesinde 684 nm’de ( $\log \epsilon = 5.06$ ) şeklindedir. Bu bandlar ftalosiyanınlar için karakteristiktir ve yapıyla uyumludur. BODIPY bileşikler ise 500 nm civarında karakteristik absorpsiyon piki vermektedirler. 14 numaralı bileşiğin UV-Vis spektrumu verileri BODIPY bileşiklerinin bu karakteristik özellikleri ile uyumludur (Şekil 6.80).



Şekil 6.81: 14 bileşiğinin DMSO içerisinde  $6 \times 10^{-6}$  M derişimindeki floresans spektrumu (Uyarılma dalga boyu: 655 nm).

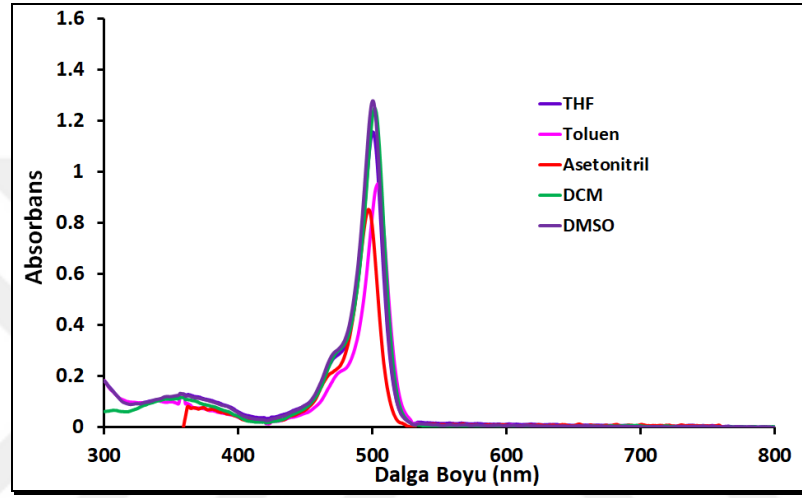
14 bileşiğinin toluen içerisindeki  $2 \times 10^{-6}$  M derişimindeki çözeltisinin 480 nm den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 693 nm olarak gözlenmiştir (Şekil 6.81).

## 6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

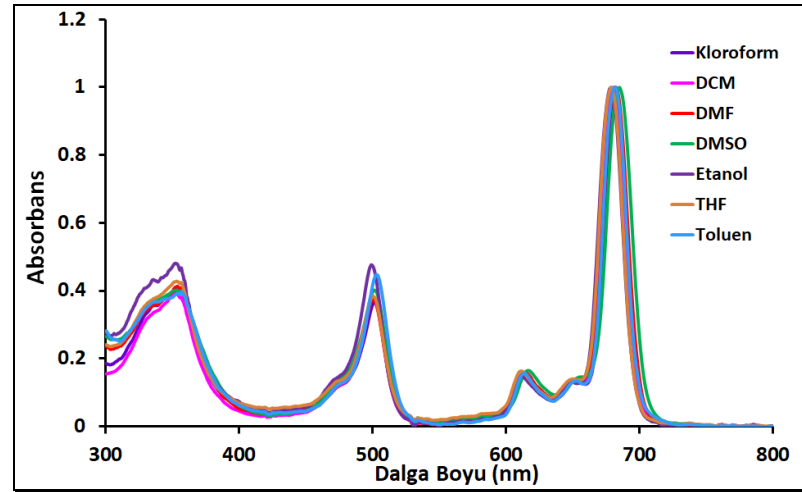
Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin sentez, saflaştırma ve yapı karakterizasyonu tamamlandıktan sonra bu bileşiklerin fotofiziksel (floresans quantum verimleri ve ömürleri) ve fotokimyasal (singlet oksijen kuantum verimleri) özellikleri incelenmiştir. Bunun için UV-Vis ve floresans spektrometrelerinden faydalanılmıştır.

### 6.2.1. Sentezlenen bileşiklerin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumlarının incelenmesi

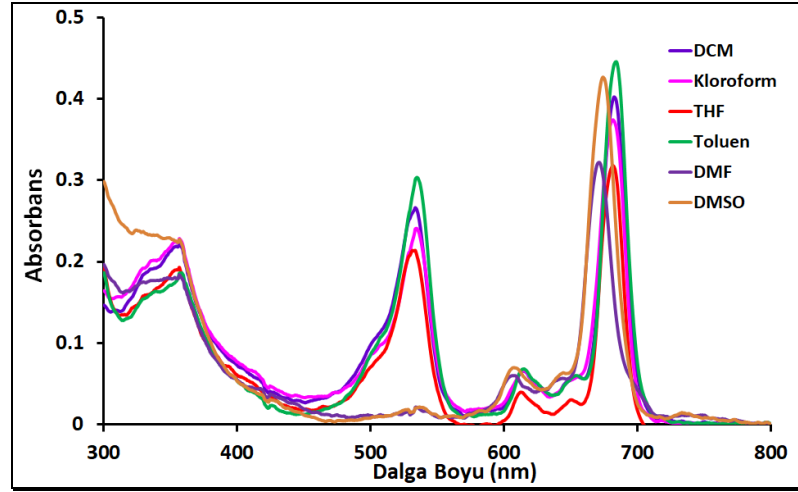
Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin farklı çözücülerdeki davranışlarını görmek için polar ve apolar çözücüler içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir (Şekil 6.82-6.85). Farklı çözücülerde yapılan bu analizler bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümlerinin hangi çözücü içerisinde çalışılabileceği konusunda önemli bilgiler sunmaktadır.



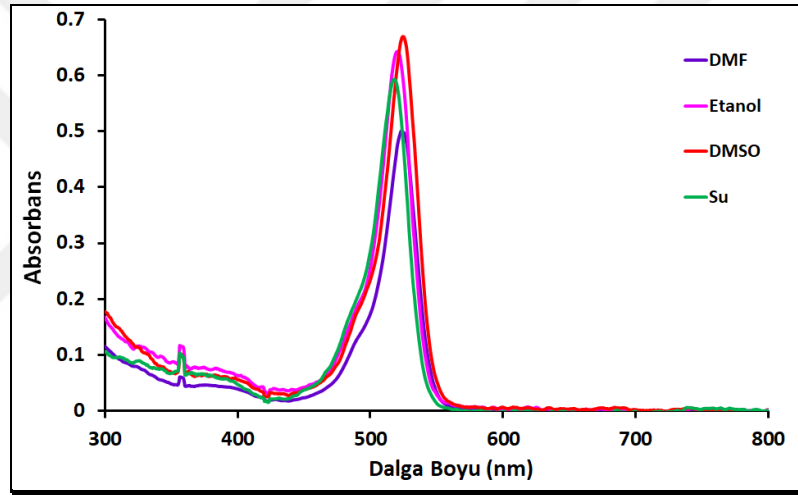
Şekil 6.82: 4 bileşiğinin değişik çözücüler içerisindeki UV-Vis Spektrumları.



Şekil 6.83: 9 bileşiğinin değişik çözücüler içerisindeki UV-Vis Spektrumları.



Şekil 6.84: **10** bileşiğinin değişik çözücüler içerisindeki UV-Vis Spektrumları.



Şekil 6.85: **12** bileşiğinin değişik çözücüler içerisindeki UV-Vis Spektrumları.

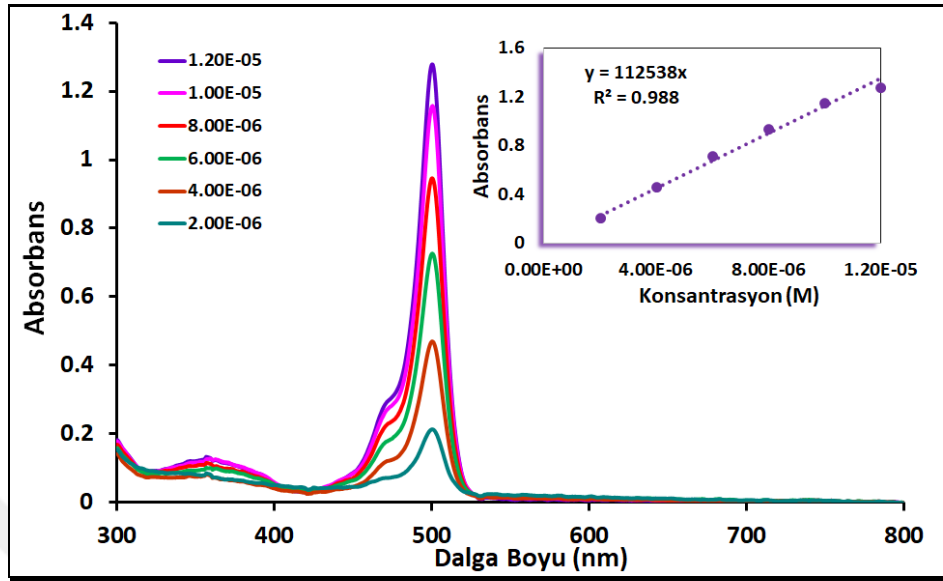
Sentezlenen bileşiklerin farklı çözücülerdeki davranışları incelendiğinde BODIPY, Q ve Soret bandlarında değişik çözücüler içerisinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi için düşük toksisite değerlerine sahip olan DMSO çözücü olarak seçilmiştir.

### 6.2.2. Sentezlenen bileşiklerin agregasyon ölçümleri

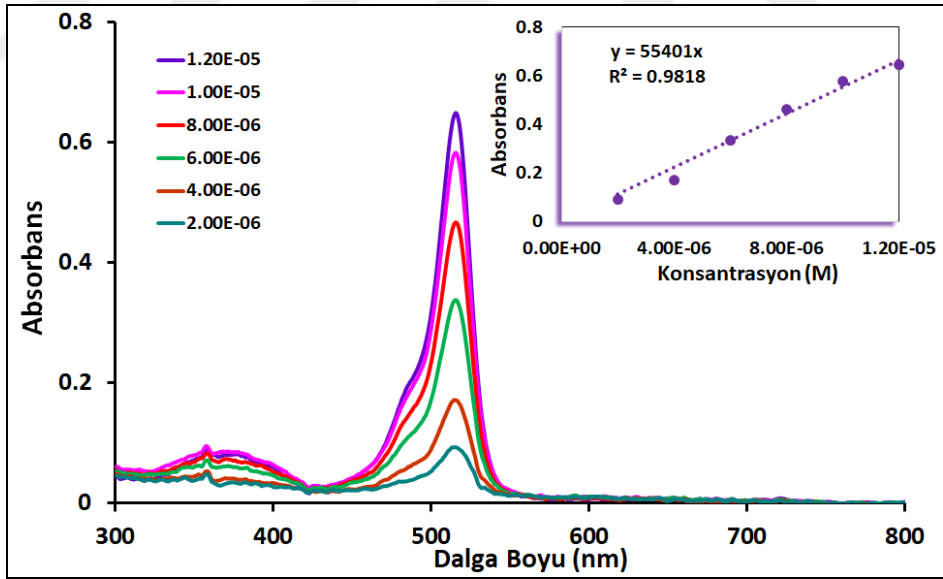
Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin DMSO içerisinde değişik derişimlerdeki absorpsiyon davranışları ölçülerek agregasyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 6.86-6.96). Agregasyon özelliği çalışılan sıcaklığa, çözücüye, ftalosiyanimlerde merkez



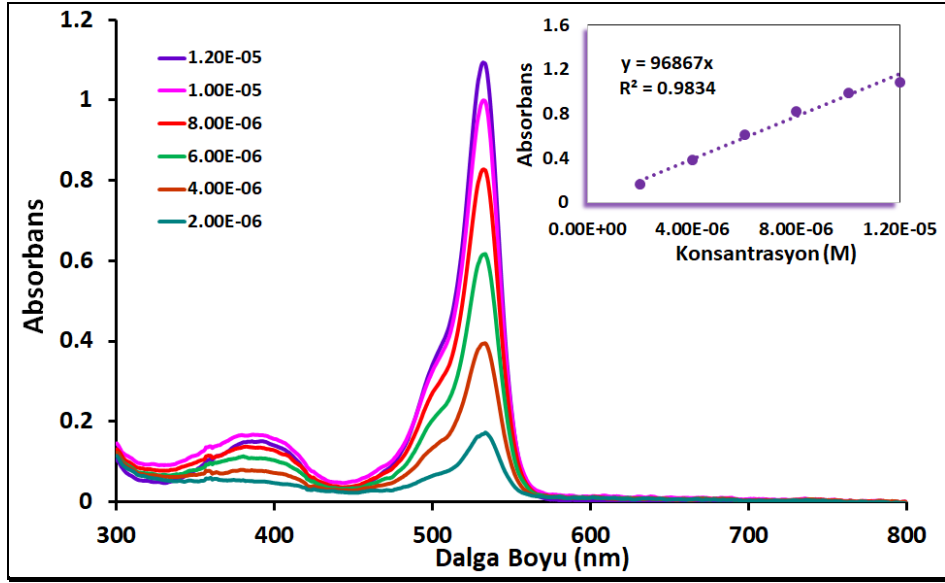
metal atomuna, sübstitüent sayısına ve sübstitüentin pozisyonuna bağı olarak ortaya çıkabilir.



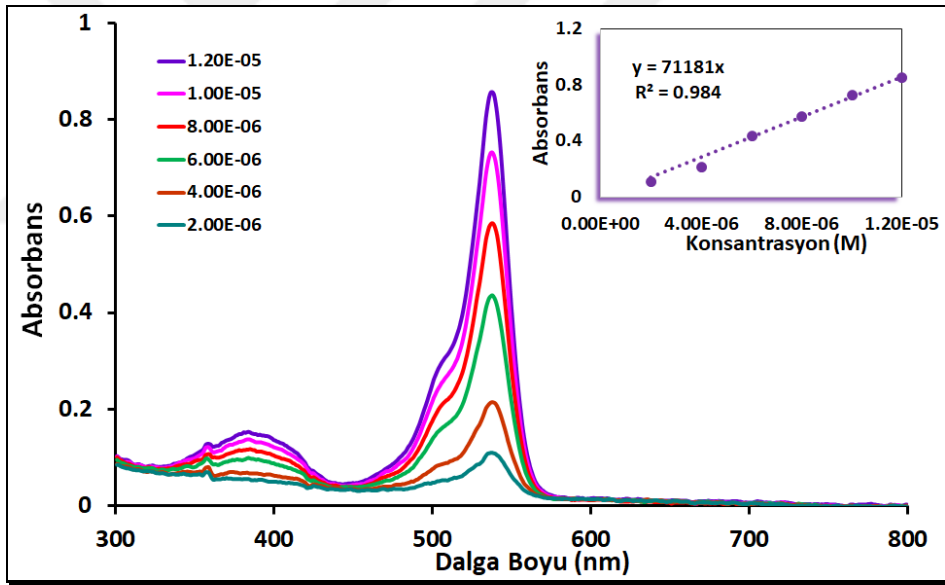
Şekil 6.86: 4 bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



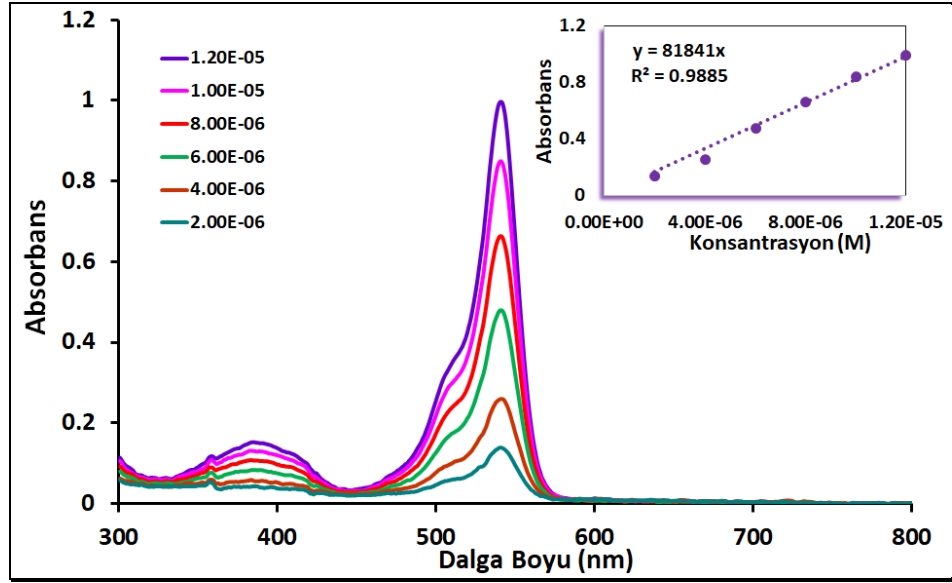
Şekil 6.87: 5 bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



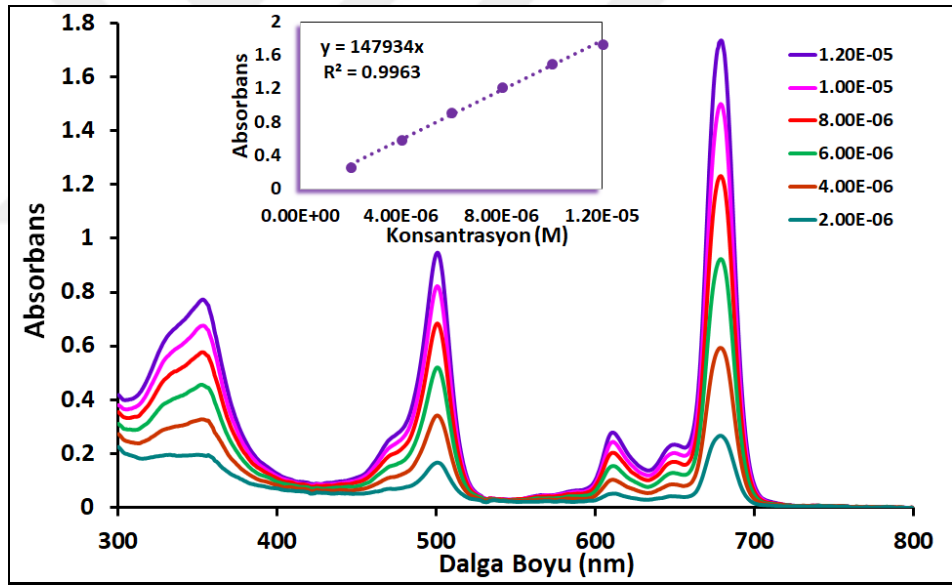
Şekil 6.88: 6 bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



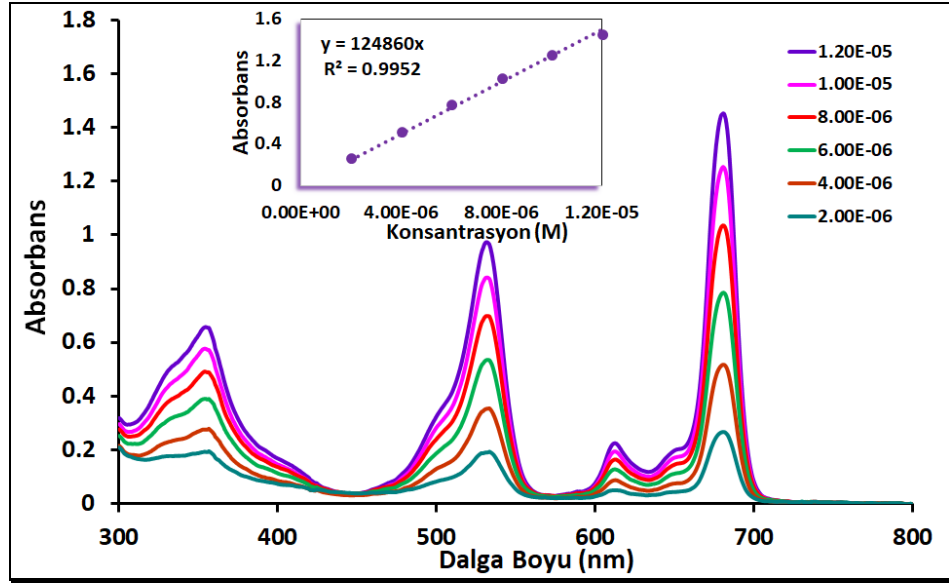
Şekil 6.89: 7 bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



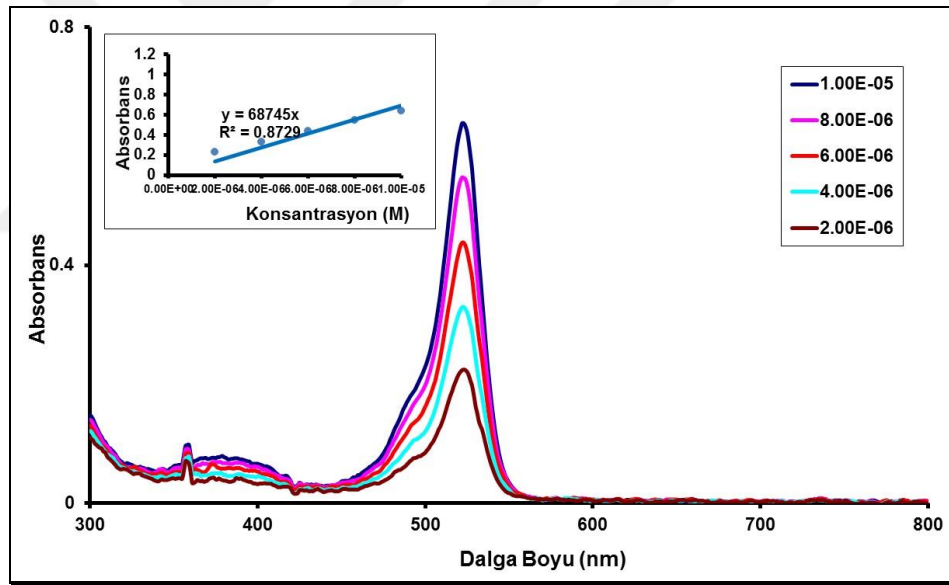
Şekil 6.90: **8** bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



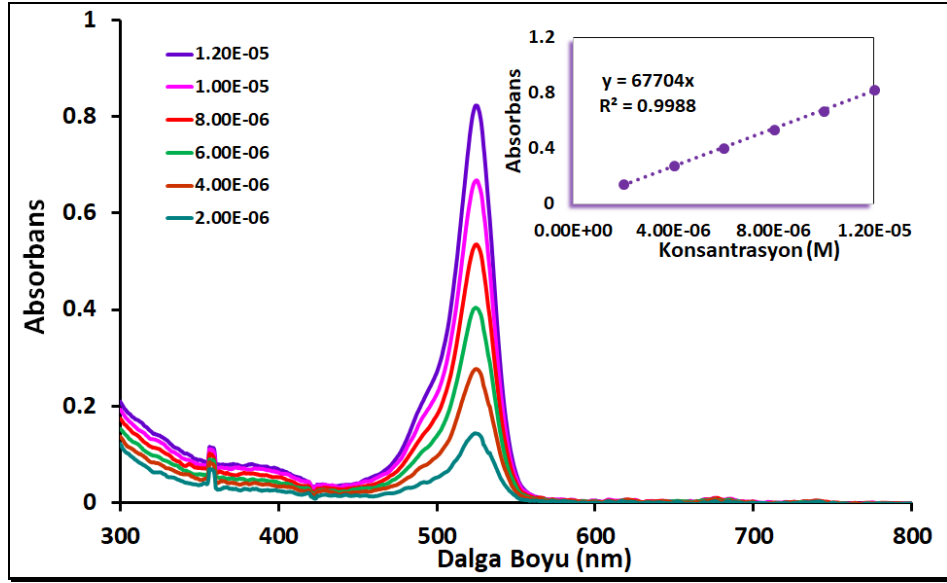
Şekil 6.91: **9** bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



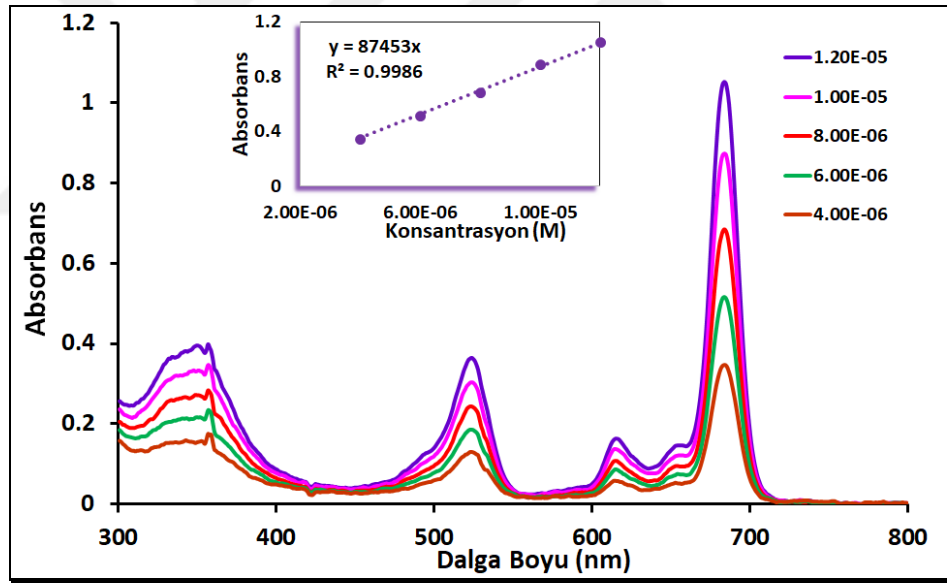
Şekil 6.92: **10** bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



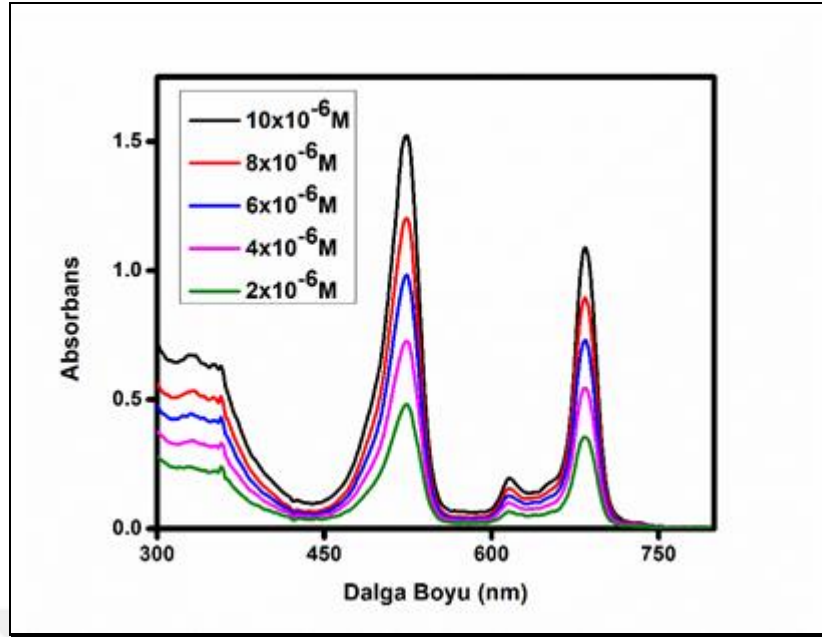
Şekil 6.93: **11** bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



Şekil 6.94: 12 bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.



Şekil 6.95: 13 bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.

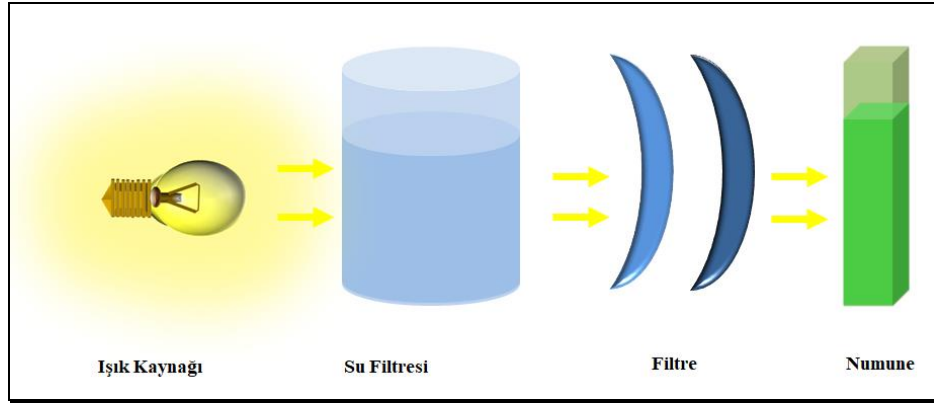


Şekil 6.96: **14** bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis Spektrumları.

UV-Vis spektrumları incelendiğinde, derişim arttıkça absorpsiyonda herhangi bir azalma veya dalga boylarında maviye kayma gözlenmemiştir. Bir bileşiğin belirli bir dalga boyunda ışığı absorplama ölçüsüne molar absorpsiyon katsayısı ( $\epsilon$ ) denir. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin molar absorpsiyon katsayıları, derişime bağlı absorpsiyon değişim grafiğinden hesaplanmıştır ve bu grafiklerin Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştii görülmüştür. Bu bilgilere dayanarak bileşiklerin DMSO içerisinde çalışılan konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadıkları sonucuna varılmıştır.

### 6.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fotokimyasal Ölçümleri

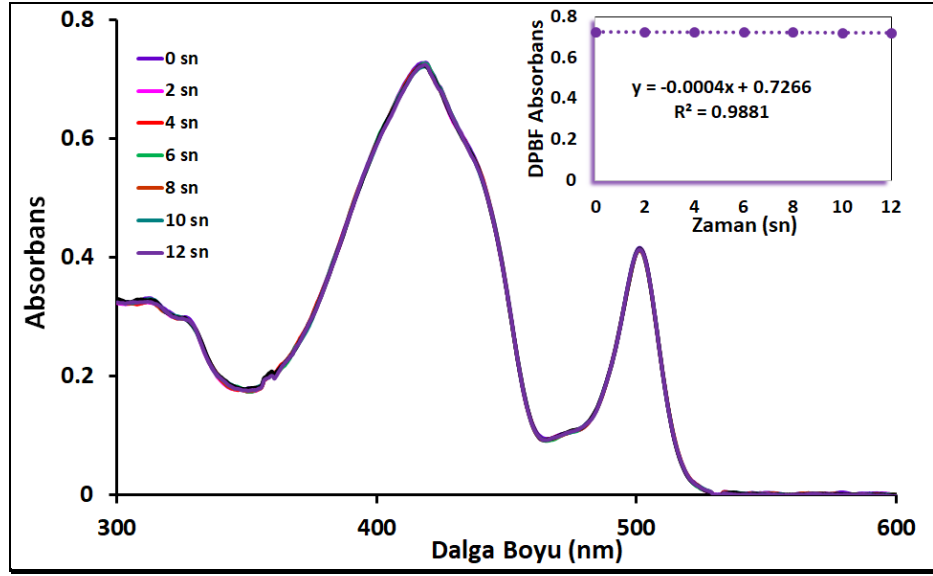
Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin fotokimyasal ölçümleri için şekil 6.97'de gösterilen ölçüm düzeneği kullanılmıştır. Işık kaynağı olarak 300W'lık General Electric Quartz lamba, ultraviyole ve infrared radyasyonlarını filtrelemek için su filtresi ve 600 nm'lik bir filtre, ayrıca ölçümleri yapılacak ftalosiyanın fotosensitizer bileşiklerinin dalga boyuna uygun olan (ör. 670 nm) bir filtre daha kullanılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen BODIPY bileşiklerinin fotokimyasal ölçümlerini yapmak için LumaCare Model LC-122 cihazı kullanılmıştır.



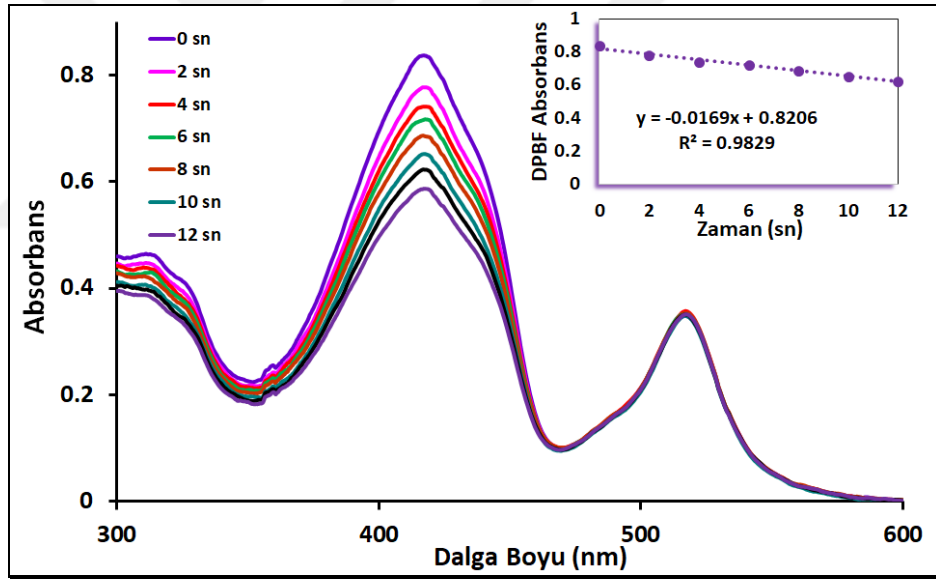
Şekil 6.97: Fotokimyasal Ölçüm Düzeneği.

### 6.2.3.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri

İndirekt metotla singlet oksijen kuantum verimi, singlet oksijen söndürücü (quencher) olarak kullanılan 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiğinin absorptans değışimi izlenerek belirlenebilmektedir. Bunun için tez kapsamında sentezlenen bileşikler  $1 \times 10^{-5} \text{ M}$  konsantrasyonda DMSO içerisinde hazırlandıktan sonra içerisinde  $3 \times 10^{-5} \text{ M}$  derişiminde DPBF ilave edildi. Daha sonra bu karışım aynı süre aralıklarıyla  $2,115 \times 10^{15} \text{ photons s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$  şiddetindeki ışığa maruz bırakılarak UV-Vis spektrumları alındı. DPBF bileşiğine ait 417 nm'deki absorpsiyonunun değışimi incelendi (Şekil 6.98-6.108).

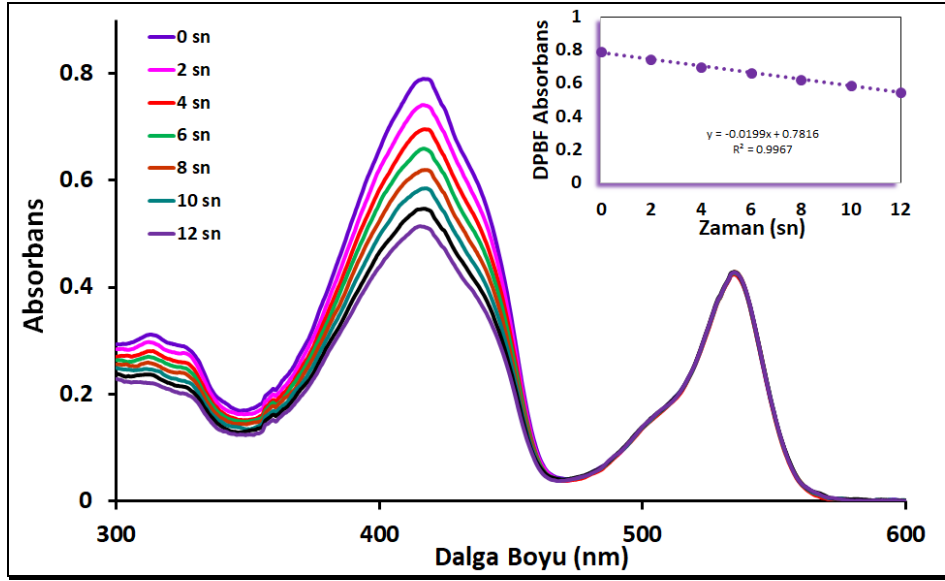


Şekil 6.98: **4** bileşiminin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

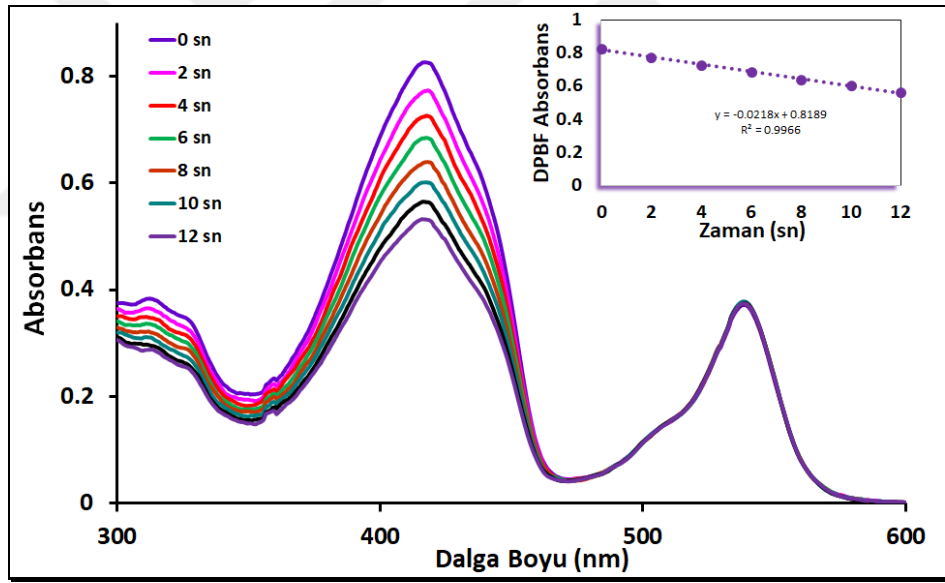


Şekil 6.99: **5** bileşiminin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

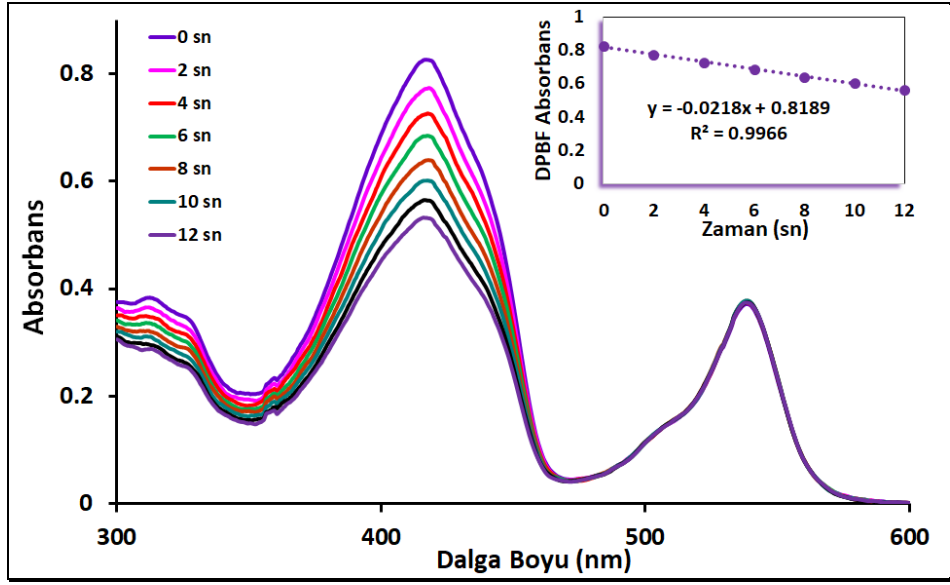




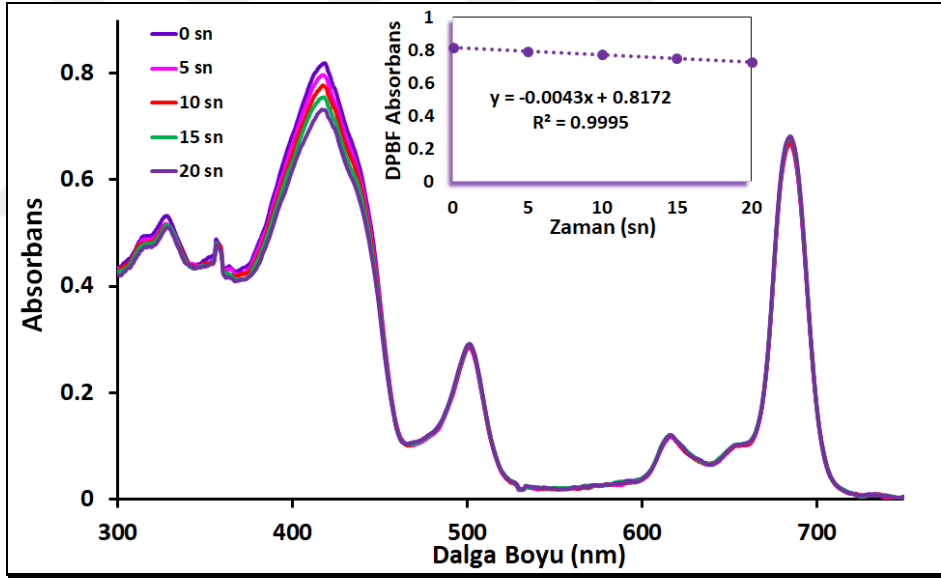
Şekil 6.100: 6 bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



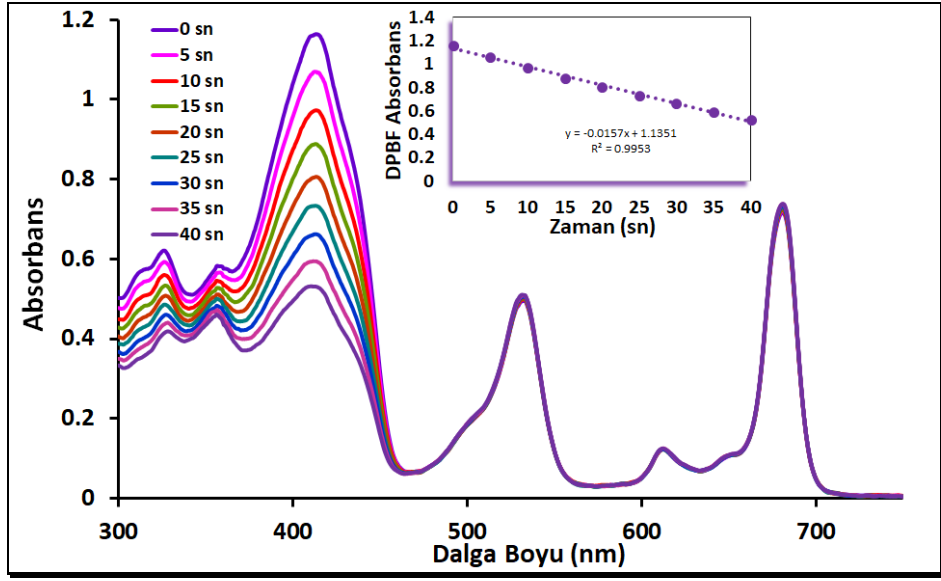
Şekil 6.101: 7 bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



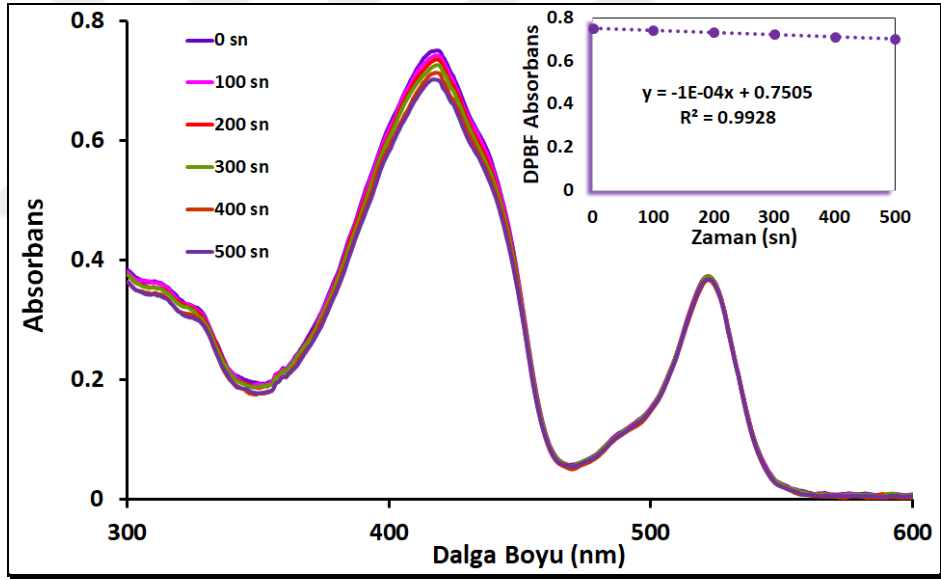
Şekil 6.102: 8 bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



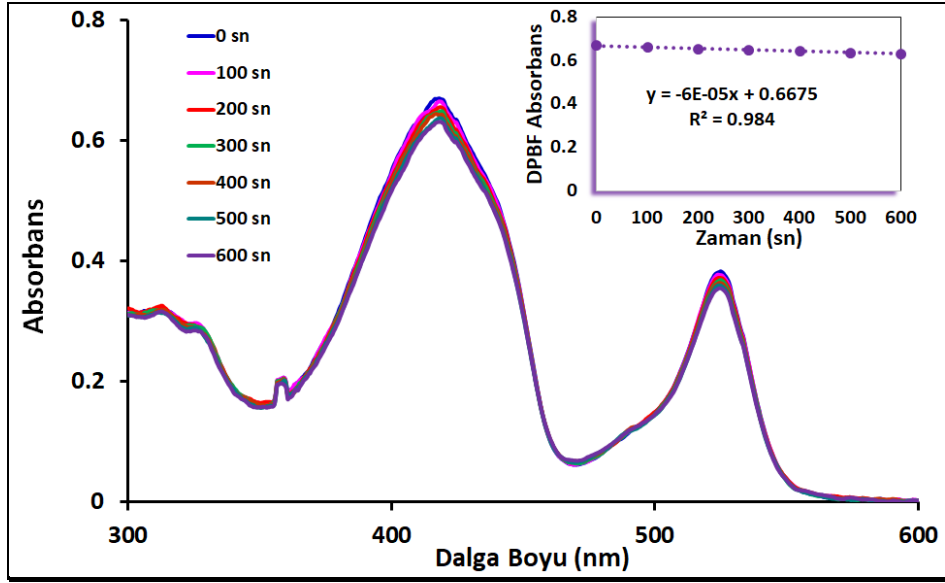
Şekil 6.103: 9 bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



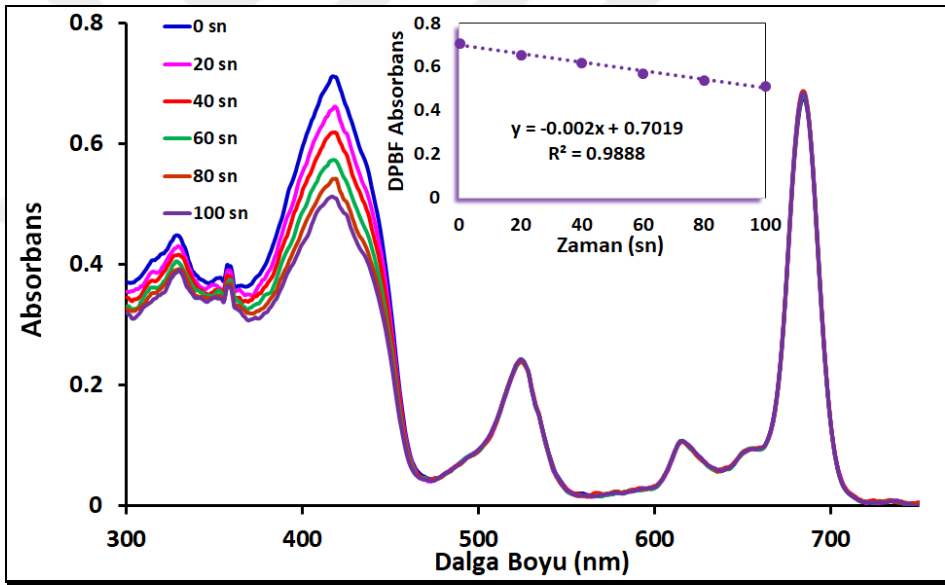
Şekil 6.104: **10** bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



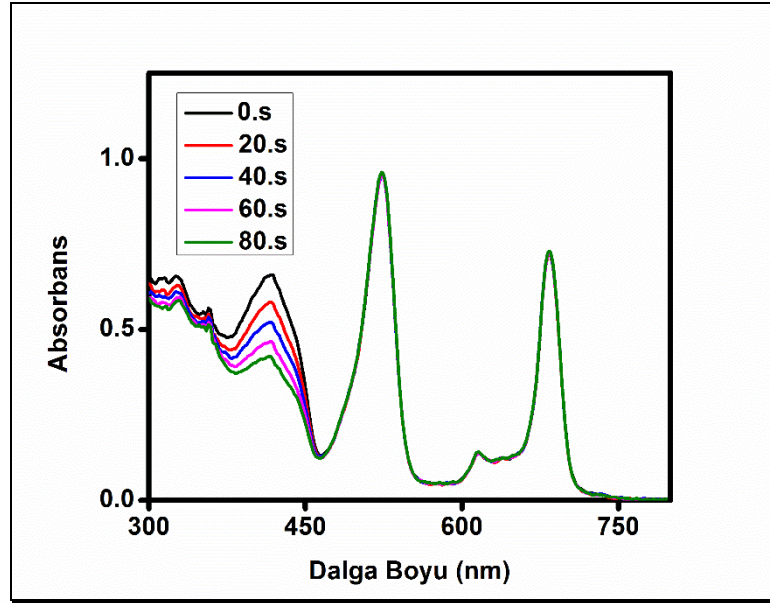
Şekil 6.105: **11** bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 6.106: **12** bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 6.107: **13** bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

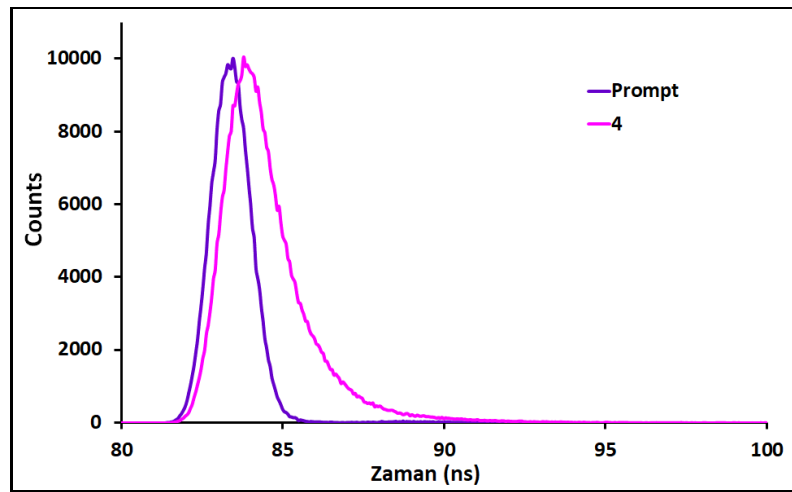


Şekil 6.108: **14** bileşiminin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

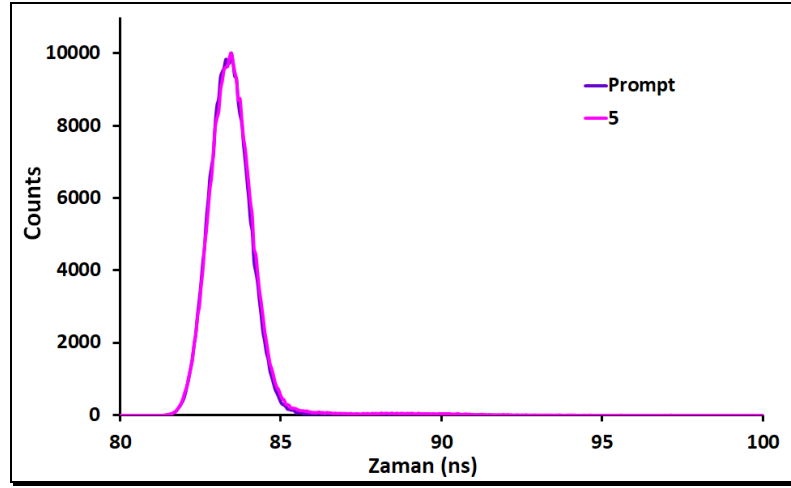
#### 6.2.4. Sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel ölçümleri

Fotofiziksel ölçümler için sentezlenen bileşiklerin floresans spektrumları alındı. Bu spektrumlar ve floresans kuantum verimleri bilinen standart maddelerin floresans spektrumları kullanılarak tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin floresans kuantum verimleri hesaplandı.

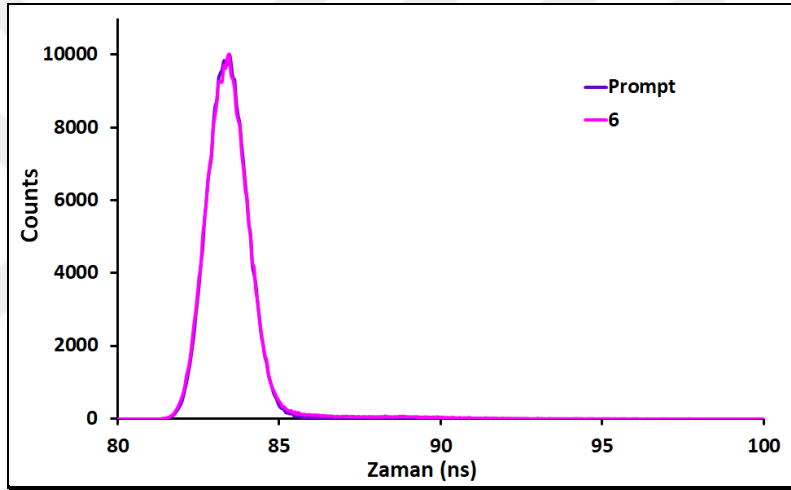
Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin floresans ömürleri Horiba-Jobin-Yvon-SPEX Fluorolog 3-2iHR cihazında ölçülmüştür (Şekil 6.109-119).



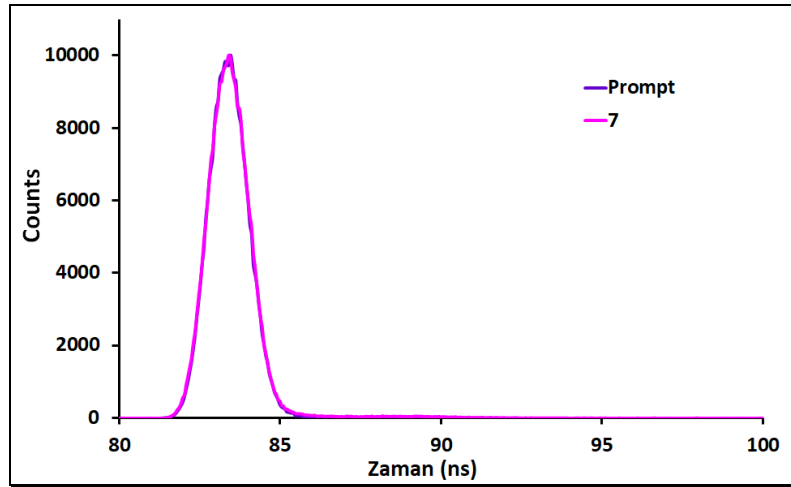
Şekil 6.109: **4** bileşiminin floresans ömür spektrumu.



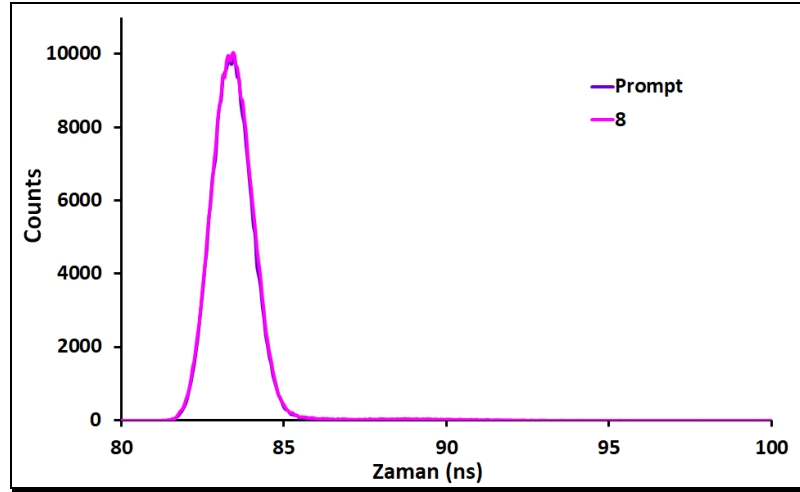
Şekil 6.110: **5** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.



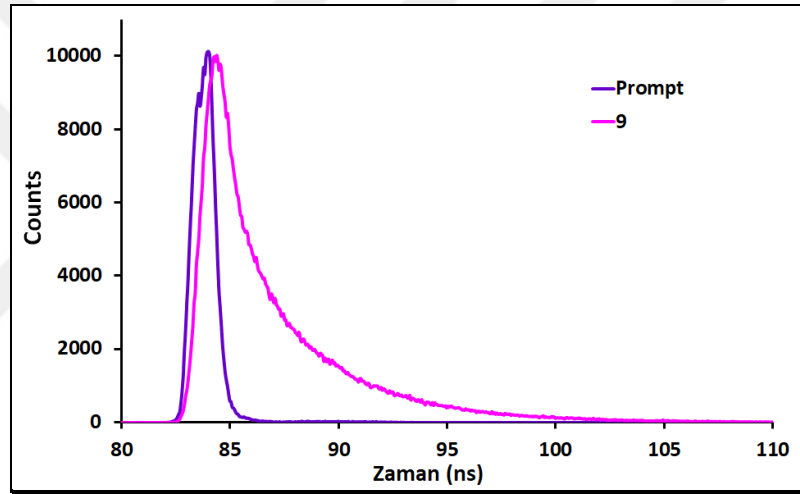
Şekil 6.111: **6** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.



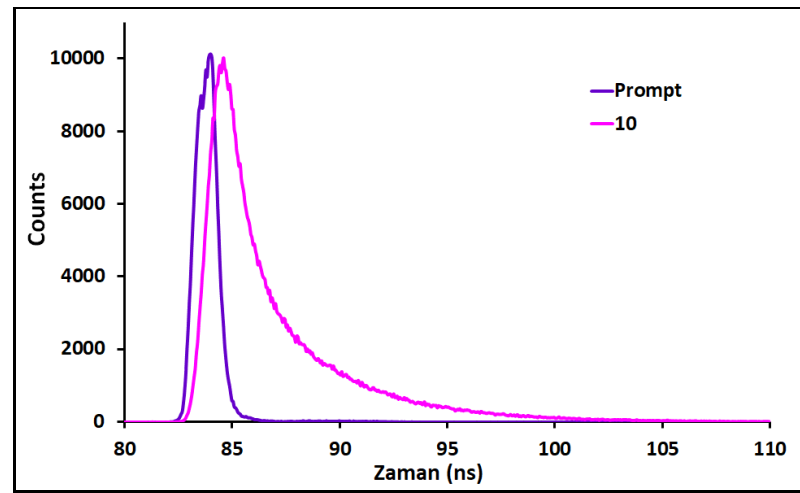
Şekil 6.112: **7** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.



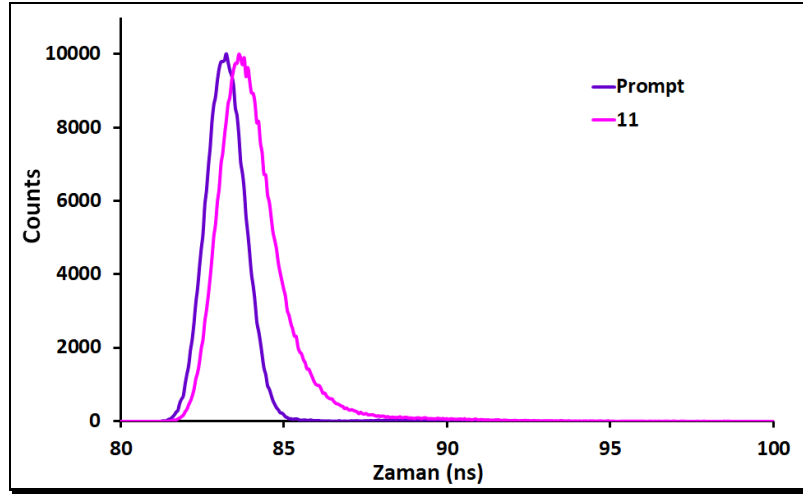
Şekil 6.113: **8** bileşiminin floresans ömür spektrumu.



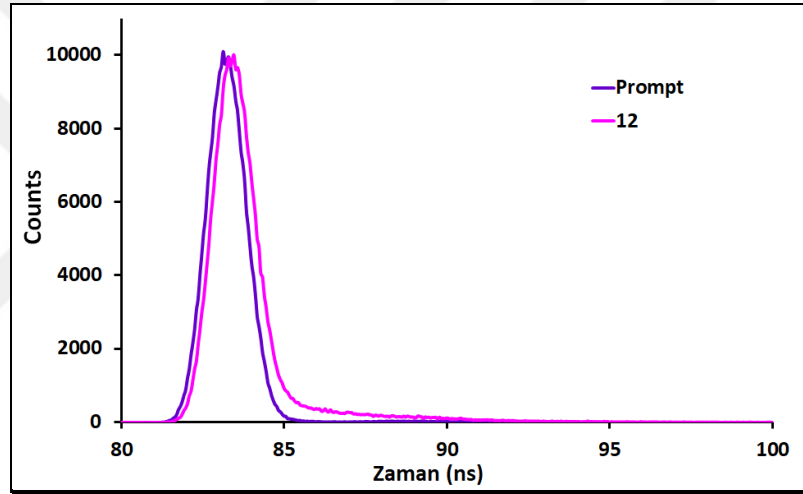
Şekil 6.114: **9** bileşiminin floresans ömür spektrumu.



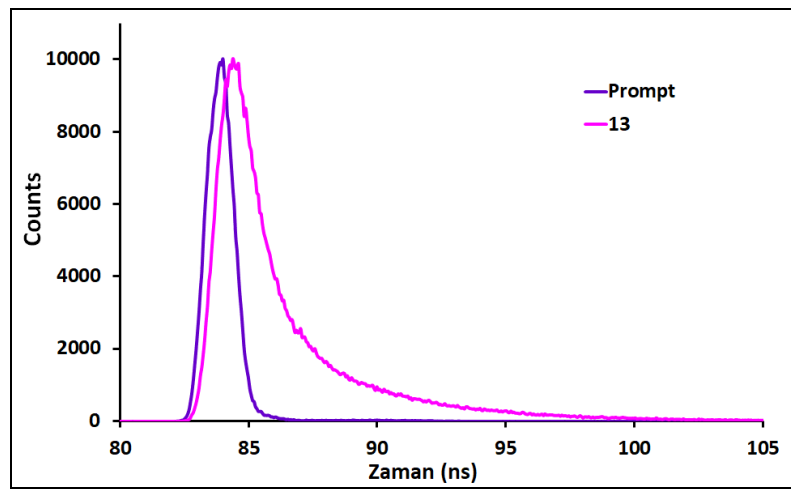
Şekil 6.115: **10** bileşiminin floresans ömür spektrumu.



Şekil 6.116: **11** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.

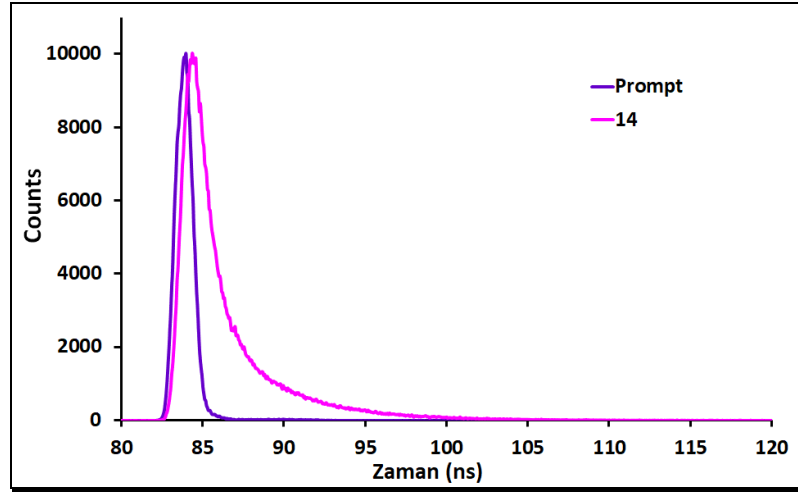


Şekil 6.117: **12** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.



Şekil 6.118: **13** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.





Şekil 6.119: **14** bileşiğinin floresans ömür spektrumu.

### 6.3. Sentezlenen Fotosensitizer Bileşiklerinin *in vitro* hücre çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin *in vitro* PDT uygulamaları için Gebze Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü'nden temin edilen HeLa ve MCF 7 hücre hatları kullanıldı.

#### 6.3.1. Hücre Kültürü solüsyonları hazırlanışı

- Besiyeri, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) içerisine %10 oranında fetal sığır serumu (FBS), %1 oranında penisilin/streptomisin ilave edilerek hazırlanmıştır.
- Hücrelerin hücrelerle bir arada olmasını sağlayan kaderin moleküllerini ve hücrelerin büyüdüğü ortamla temasını sağlayan fokal adhezyon moleküllerini parçalayan bir enzim olan tripsin DPBS içerisinde 3X olacak şekilde hazırlanmıştır. Tripsin enzimi çalışmalar sırasında -20°C'de saklanmıştır.
- Çalışmalar sırasında ticari olarak alınmış Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) kullanılmıştır.
- Hücre dondurma besiyeri ise FBS içerisine %10 DMSO ilave edilerek hazırlanmış ve ışık ile muamele edilmemesine dikkat edilerek +4°C'de inkübe edilerek kullanılmıştır.

### 6.3.2. Hücre Kültürü ortamı

HeLa ve MCF 7 hücreleri besiyeri ortamında kültüre edilerek 37°C'de ve %5 CO<sub>2</sub> ihtiva eden inkübatörde muhafaza edilmiştir. Hücrelerin besiyerleri ortalama 2-3 günde bir taze besiyeri ile değiştirilmiştir. Ayrıca hücre yoğunluğu %70-80'e ulaştığında alt kültürleme yapılmıştır.

### 6.3.3. Alt Kültürleme

HeLa ve MCF 7 hücre hatları bulunduğu yüzeye yapışarak, tek bir hücre tabakası oluşturarak büyürler. Hücreler yüzeyi tam olarak kapladığında (konfluent) büyüme önce yavaşlar daha sonra durur. Hücrelerin düzenli bir şekilde büyümeye devam etmesi için alt kültürleme yapılması gerekir. Bunun için öncelikle %80-90 konfluent olan hücrelerin eski besiyeri uzaklaştırıldı. Daha sonra eski besiyerinden kalan kalıntıların uzaklaştırılması için PBS ile yıkandı. Hücre-hücre ve hücre-yüzey bağlantılarının kırılması için 1-1.5mL 3X tripsin etilendiamin tetraasetik asit ilave edilip 2-3 dk 37°C'de, %5 CO<sub>2</sub> inkübatöründe enzimin aktive olması için beklenildi. Enzim aktivasyonunu durdurmak için ortama taze besiyeri eklendi ve birbirlerinden ve yüzeyden ayrılmış olan hücreler pipetajlanıp oda sıcaklığında 1500 rpm'de 5 dk santrifüjlendi. Santrifüj sonrası süpernatant uzaklaştırıldı ve kalan pellet taze besiyerinde homojenize edildi. Hücre yoğunluğuna göre 1/2, 1/3, 1/6 oranında bölünerek inkübasyona bırakıldı.

### 6.3.4. Fotodinamik terapi uygulama protokolü

Tez çalışmasında *in vitro* fotodinamik terapi uygulamaları için üç ayrı 96 kuyucuklu plaklara 5x10<sup>3</sup> hücre/100 µL olacak şekilde ekim yapıldı. Hücreler lag fazına geldiğinde üçer kopya olarak ftalosiyanın içermeyen negatif kontroller ve ftalosiyanın bileşiklerinin değişik konsantrasyonları uygulandı. Hücrelerin 24 saat boyunca ftalosiyanınlarla 37°C'de, %5 CO<sub>2</sub> 'de inkübasyonunun ardından eski besiyeri uzaklaştırıldı ve 100 µL PBS ile üçer kez yıkama yapıldı. Her uygulama için deneyler 3 grup üzerinden gerçekleştirildi.

- 1. Grup: Karanlık toksisite: Plaklar tamamen karanlığa maruz bırakıldı. Hiç ışık uygulanmayan gruptur.
- 2. Grup: Plaklar 1.0 joule enerjije sahip ışığa maruz bırakıldı.
- 3. Grup: Plaklar 2.0 jolue enerjije sahip ışığa maruz bırakıldı.

2. ve 3. Gruplar için ışık kaynağı olarak LumaCare Model LC-122 kullanıldı. Her bir fotosensitizer için fotosensitizerin aktivasyon dalga boyuna uygunluk gösteren fiber optik prop kullanıldı. Işık ile muamele sonrası plaklar tekrar 24 saatliğine 37°C'de, %5 CO<sub>2</sub> 'de inkübe edildi.

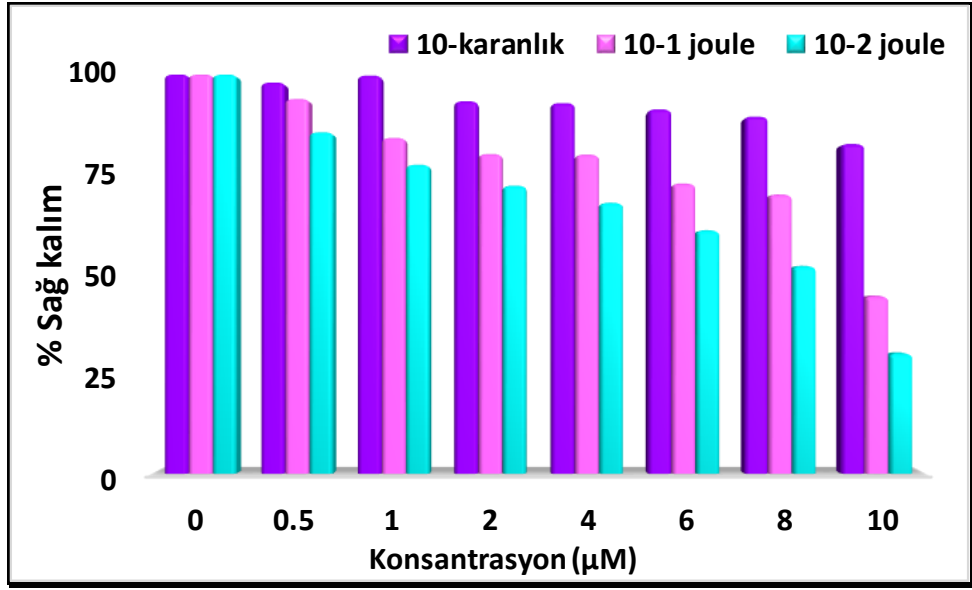


Şekil 6.120: LumaCare Model LC-122, bir non-coherent (lazer olmayan, ışığı doğrusal olarak vermeyen) ışık kaynağıdır.

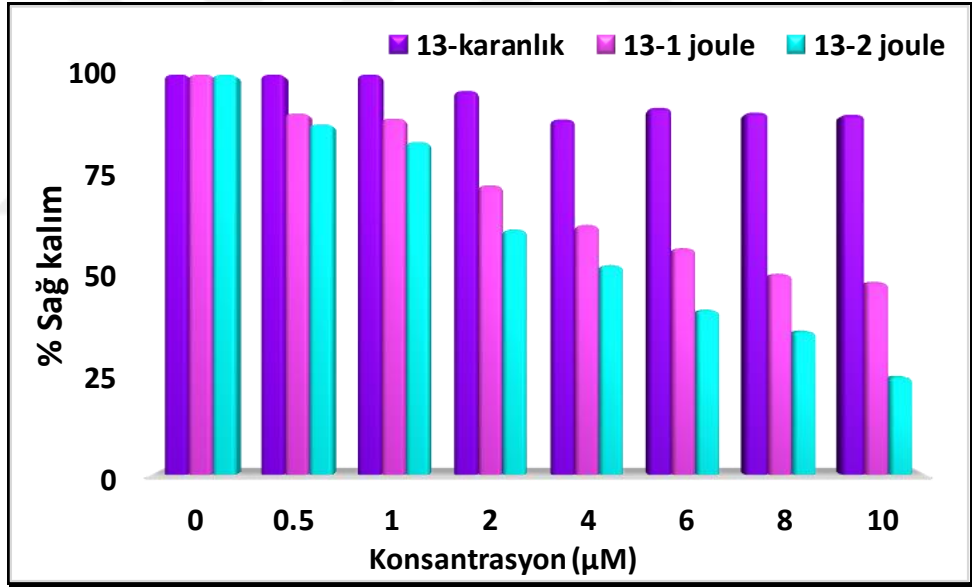
### 6.3.5. Hücre canlılığının belirlenmesi

24 saat sonunda ışık uygulanmış 96 kuyucuklu plakların eski besiyeri çekilmiş herbir kuyucuğuna 100 µL MTT (3-[4,5-dimetilthiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromid) solüsyonu eklendi ve 4 saat boyunca inkübe edildi. 4 saat sonunda kuyucuklardan solüsyon tamamen uzaklaştırılıp, oluşan formazan kristallerini çözmek için herbir kuyucuğa 100 µL DMSO ilave edildi ve absorbands 570 nm'de Multiskan™ FC Microplate Photometer cihazında okundu (Şekil 6.121-124). Fotodinamik terapi uygulaması sonunda absorbands değerlerine göre sağ kalım düzeyleri aşağıdaki formül ile hesaplandı.

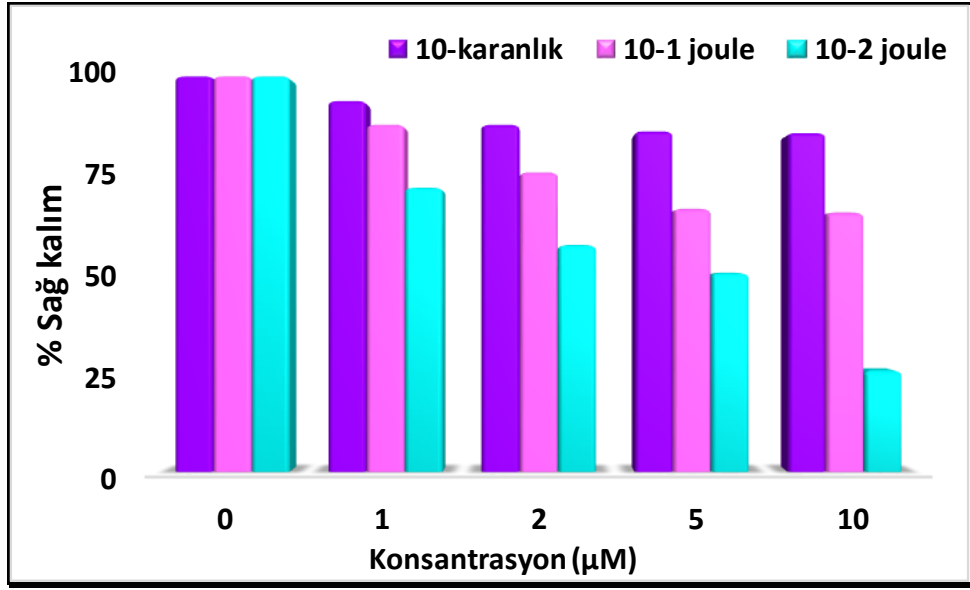
(PDT uygulanmış test kuyucuklarının absorbands değerlerinin ortalaması/negatif kontrol kuyucuklarının absorbands değerlerinin ortalaması)x100



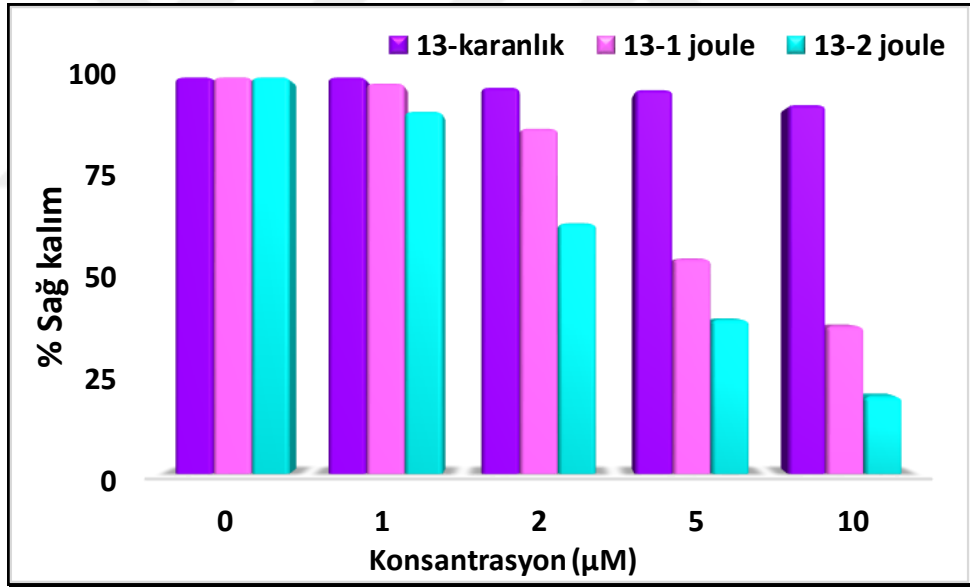
Şekil 6.121: **10** bileşiğinin artan derişimlerine ve farklı enerjilerdeki ışığa maruz bırakılmış HeLa hücrelerinde % sağ kalım grafiğı.



Şekil 6.122: **13** bileşiğinin artan derişimlerine ve farklı enerjilerdeki ışığa maruz bırakılmış HeLa hücrelerinde % sağ kalım grafiğı.



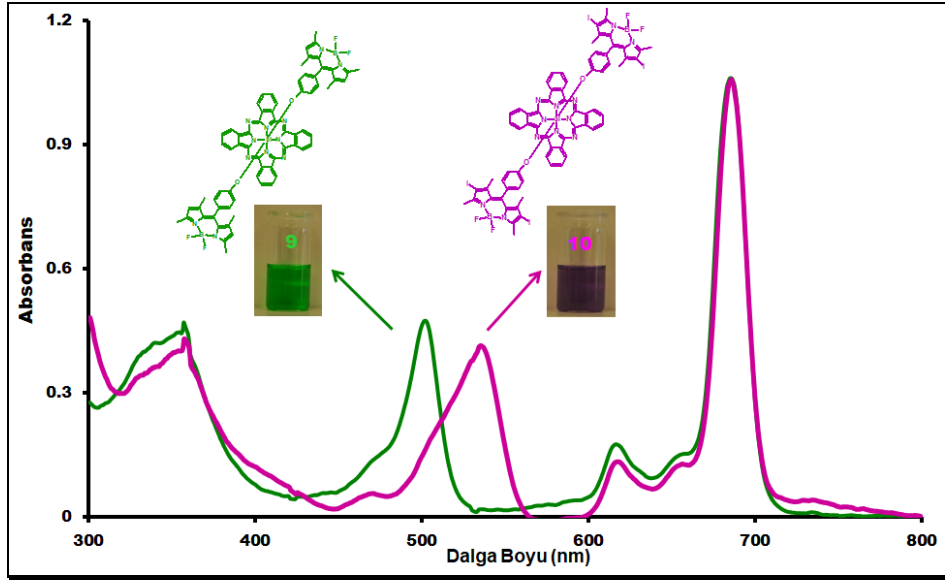
Şekil 6.123: 10 bileşiminin artan derişimlerine ve farklı enerjilerdeki ışığa maruz bırakılmış MCF-7 hücrelerinde % sağ kalım grafiği.



Şekil 6.124: 13 bileşiminin artan derişimlerine ve farklı enerjilerdeki ışığa maruz bırakılmış MCF-7 hücrelerinde % sağ kalım grafiği.

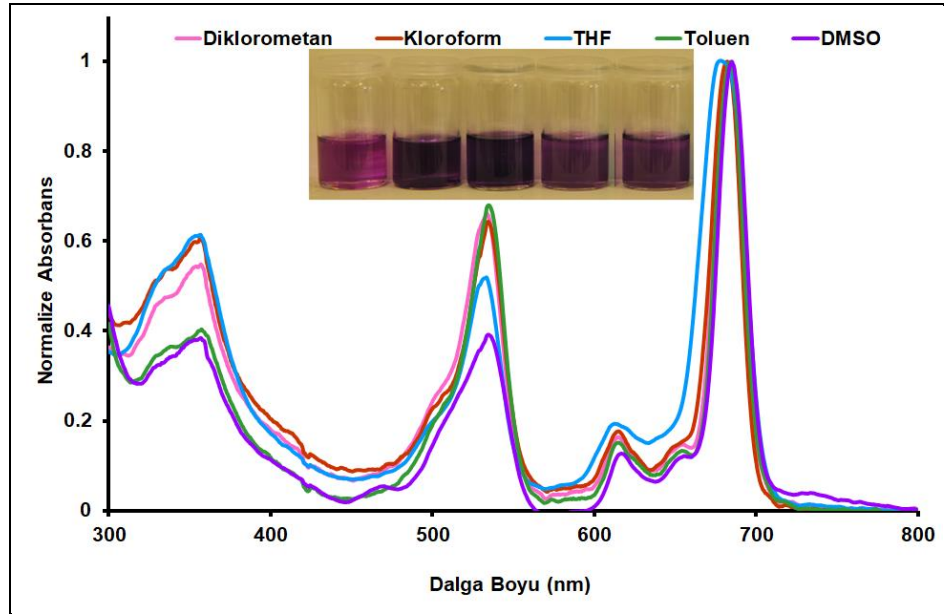
## 7. SONUÇLAR VE YORUMLAR

Bu tez kapsamında kanserin teşhis ve tedavisinde kullanılabilir ftalosiyanın-BODIPY (Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV) (**10**)), ftalosiyanın-BODIPY-cis-platin (Eksenel bis(4,4'-difloro-8-(4-oksi)-fenil-2,6-dipiridil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) ftalosiyanimato silisyum (IV)-cisplatin kompleksi (**14**)) fotosensitizerleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin öncül türevleri olan farklı sayıda iyot atomu (**5-8**), piridin ve piridin-cisplatin grublarını içeren BODIPY (**11** ve **12**) bileşikleri sentezlenmiştir. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları değişik spektroskopik yöntemler (FT-IR, Kütle, <sup>1</sup>H-NMR, UV-Vis, floresans ve tek kristal olarak elde edilen bileşikler için X-ışını kırınımı) ile aydınlatılmıştır. Bu çerçevede PDT'nin temelini oluşturan fotosensitizer olarak silisyum ftalosiyanın bileşiği seçilmiştir. Silisyum ftalosiyanın bileşiğine aksiyel pozisyonundan BODIPY ve cis-platin gruplarının süstitüe edilmesi sayesinde kanser tedavisi için gerekli olan kemoterapi ve görüntüleme özellikleri de bu fotosensitizer moleküllerine ilave edilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin fotodinamik terapiye uygunluğunu belirlemek amacıyla öncelikle fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri tespit edilmiş ayrıca elde edilen bu fotosensitizerlerin kanser hücrelerine karşı fotodinamik terapi aktivitelerinin belirlenmesi için HeLa (rahim ağzı kanseri) ve MCF 7 (mem kanseri) kanser hücrelerine karşı *in vitro* hücre çalışmaları yapılmıştır. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar göz önüne alındığında sentezlenen yeni ftalosiyanın bileşiklerinin fotosensitizer olarak kullanılabilme potansiyellerinin olduğunu görülmektedir.



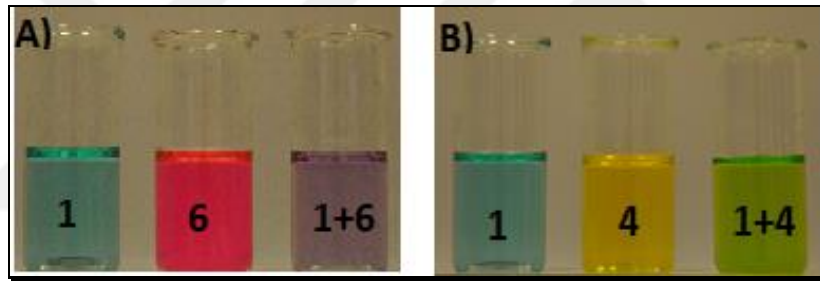
Şekil 7.1: **9** ve **10** numaralı bileşiklerin toluen içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları.

Tez kapsamında sentezlenen **9** ve **10** numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin UV-Vis spektrumları karşılaştırıldığında Q bandlarının dalga boyu benzer olmakla birlikte **10** numaralı bileşiğin yapısında ki iyot atomlarının ağır atom etkisinden dolayı BODIPY gruplarının dalga boyu kırmızıya kaydığı gözlenmiştir (Şekil 7.1).



Şekil 7.2: **10** numaralı bileşiğin farklı solventlerde ki UV-Vis spektrumları.

Tez kapsamında sentezlenen **10** numaralı bileşik, incelenen tüm çözücülerde herhangi bir agregasyon göstermemiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, ftalosiyanimlerde geleneksel olarak gözlenen mavi-yeşil rengin aksine, incelenen tüm çözücülerde mor renkli olarak gözlemlenmiştir (Şekil 7.2). Bu renk değişimi mavi (diklorosilisyum(IV) ftalosiyanim (**1**)) ve pembe (4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-2,6-diiodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**6**)) renklerin karışımından kaynaklanmaktadır (Şekil 7.3). **9** numaralı bileşik için incelendiğinde ise mavi (diklorosilisyum(IV) ftalosiyanim (**1**)) ve sarı (4,4'-Difloro-8-(4-hidroksi)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**4**)) renklerin karışımından yeşil çözeltiler (geleneksel ftalosiyanim türevleri için beklendiği gibi) gözlemlenmiştir. Bu beklenmedik renk değişimi, iyot grubunun eklenmesinden sonra BODIPY grubunun absorpsiyon dalga boyunun 501 nm'den 533 nm'ye kırmızı bölgeye kayması olarak tanımlanabilir.



Şekil 7.3: A) **1** ve **6** numaralı bileşiklerin toluen içerisindeki çözeltileri ve bunların karışım çözeltileri B) **1** ve **4** numaralı bileşiklerin toluen içerisindeki çözeltileri ve bunların karışım çözeltileri.



Tablo 7.1: Absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon değerleri.

<b>Bileşik</b>	<b>Absorbans</b> $\lambda_{\max}$ , (nm)	<b>Emisyon</b> $\lambda_{\max}$ , (nm)	<b>Eksitasyon</b> $\lambda_{\max}$ , (nm)	<b>Stokes kayması</b> $\Delta_{\text{Stokes}}$ ,(nm)
<b>5</b>	515	537	516	21
<b>6</b>	533	552	532	20
<b>7</b>	537	557	537	20
<b>8</b>	540	560	539	21
<b>9</b>	679	693	680	13
<b>10</b>	681	688	680	8
<b>11</b>	522	540	520	20
<b>12</b>	524	541	524	17
<b>13</b>	682	693	681	12
<b>14</b>	684	693	683	10

Tez kapsamında sentezlenen **5-8** numaralı BODIPY bileşiklerinin UV-Vis spektrumları karşılaştırıldığında iyot sayısının artışıyla absorbans dalga boyunun arttığı gözlemlenmiştir. İyot atomunun Sonagashira reaksiyonu sonucu yapıdan ayrılmasıyla **10** ve **11** numaralı bileşiklerde absorbans bandının tekrar maviye kayması ağır atom etkisinin bir sonucudur. Sentezlenen silisyum ftalosiyanın absorpsiyon, değerleri incelendiğinde ise, en yüksek absorpsiyon dalga boyuna sahip bileşiğin **14** numaralı bileşik olduğu gözlenmiştir (Tablo 7.1).

Tablo 7.2: Fotofiziksel ve fotokimyasal özellikler.

Bileşik	$\Phi_F$	$\tau_F$ (ns)	$\Phi_\Delta$
<b>5</b>	0.025	-	0.45
<b>6</b>	0.022	-	0.52
<b>7</b>	0.017	-	0.59
<b>8</b>	0.015	-	0.65
<b>9</b>	0.60	5.20	0.04
<b>10</b>	0.15	4.95	0.46
<b>11</b>	0.42	0.97	0.3
<b>12</b>	0.19	2.82	0.5
<b>13</b>	-	-	0.14
<b>14</b>	-	-	0.19

Bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, singlet oksijen tutucu molekül olan DPBF varlığında UV-Vis spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür (Tablo 7.2). Bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri karşılaştırıldığında; BODIPY bileşiklerinde (**5**, **6**, **7**, **8**, **11** ve **12**) iyot atomunun BODIPY grubuna eklenmesi, ağır atom etkisine bağlı olarak singlet oksijen üretimini büyük ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Silisyum ftalosiyanın bileşiklerinde ise (**9**, **10**, **13** ve **14**) en yüksek singlet oksijen verimi, yapısında iyot bulunan **10** numaralı bileşikte gözlemlenmiştir. İyotlanmamış (**9**) ve iyotlu BODIPY gruplarıyla süstitüe edilmiş (**10**) silisyum (IV) ftalosiyanınların singlet oksijen verimleri karşılaştırıldığında ise ağır atom etkisi nedeniyle yaklaşık 12 katlık bir artış gözlemlenmiştir. Ayrıca **10** numaralı bileşiğin literatürde bulunan silisyum (IV) ftalosiyaninlere göre yüksek singlet oksijen verimine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle bu bileşik fotodinamik terapi uygulamalarında alternatif olarak gelecek vaad etmektedir.

Bu bileşiklerin HeLa ve MCF 7 hücreleri ile *in vitro* çalışmaları yapıldığında, bileşiklerin benzer özellikler gösterdikleri görülmüştür. HeLa hücre hattı için **10** numaralı bileşik 10  $\mu\text{M}$ 'da % 69 oranında kanser hücrelerini öldürürken; **13** numaralı bileşik % 75, MCF-7 hücre hattı için ise **10** numaralı bileşik % 74, **13** numaralı bileşik

% 80 oranında kanser hücrelerini öldürmüştür. Hücre çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında, sentezlenen bileşiklerin fotodinamik aktivitesi yüksek olan bileşikler oldukları görülmüştür.



## KAYNAKLAR

- [1] Web 1, (2020), <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572> (Erişim tarihi:23/12/2019).
- [2] Heath J. R., Davis M. E., (2008), “Nanotechnology and cancer”, Annual Review Medicine, 59, 251-265.
- [3] Zimcik P., Miletin M., (2008), “Photodynamic Therapy”, In: A. R. Lang, Editor, “Dyes and Pigments: New Research”, Nova Science Publishers.
- [4] He J., Larkin H. E , Li Y., Rihter B. S., Zaidi S., Rodgers M., Mukhtar H., Kenney M. E., Oleinick N. L., (1997), “The synthesis, photophysical and photobiological properties and in vitro structure-activity relationships of a set of silicon phthalocyanine PDT photosensitizers”, Photochemistry and Photobiology, 65 (3), 581-586.
- [5] Bhalla K. N., (2003), “Microtubule-targeted anticancer agents and apoptosis”, Oncogene, 22, 9075-9086.
- [6] Alberts B., Johnson A., Lewis J. (2002), “Molecular Biology of the Cell”, 4th Edition, Garland Science.
- [7] Murray A. W., (2004), “Recycling the Cell Cycle: Cyclins Revisited”, Cell, 116, 221-234.
- [8] Vermeulen K., Van Bockstaele D. R., Berneman Z. N., (2003), “The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer”, Cell Proliferation, 2003, 36, 131–149.
- [9] Gül S., (2015), CRİSPR\CAS9 Yöntemi Aracılığı ile İnsan CCDC 124 Geni Delesyonunun Hücre Bölünmesi Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans, Gebze Teknik Üniversitesi.
- [10] Hanahan D., Weinberg R. A., (2011), “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”, Cell, 144, 646-674.
- [11] Hanahan D., Weinberg R. A., (2000), “Hallmarks of Cancer”, Cell, 100, 57-70.
- [12] Pecorino L., (2012), “Molecular Biology of Cancer Mechanisms, Targets, and Therapeutics”, 3. Baskı, Oxford University Press.
- [13] Web 2, (2019), <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/> (Erişim tarihi:23/12/2019).
- [14] Zeybek Ünsal Ç., Örnek Büken N., (2018), “Henrietta Lacks’ in Ölümsüzlüğü: Tıp Tarihinin Gılgamış Destanı”, Turkish Journal of Life Sciences, 3/2, 248-254.

- [15] Tuncer S., (2007), Yeni Sentezlenmiş Isıya Duyarlı Maddele (Fotosensitayzır- lar) Kullanarak Uygulanan Fotodinamik Terapinin Serviks Epitelyal Karsinoma ve Mezotelyoma Hücrelerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Teknik Üniversitesi.
- [16] Web 3, (2019), <https://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/CCL-2.aspx> (Erişim tarihi:23/12/2019).
- [17] Tu L-Y., Bai H-H., Cai J-Y., Deng S-P., (2016), “The Mechanism of Kaempferol Induced Apoptosis and Inhibited Proliferation in Human Cervical Cancer SiHa Cell: From Macro to Nano”, The Journal of Scanning Microscopies, 38, 644-653.
- [18] Tyszka-Czochara M., Bukowska-Strakova K., Majka M., (2017), “Metformin and caffeic acid regulate metabolic reprogramming in human cervical carcinoma SiHa/HTB-35 cells and augment anticancer activity of Cisplatin via cell cycle regulation”, Food and Chemical Toxicology, 106, 260-272.
- [19] Web 4, (2019), <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> (Erişim tarihi:23/12/2019).
- [20] Dikmen M., Öztürk N., Öztürk Y., (2008), “Nar Meyve Kabuğu Ekstresinin MCF-7 Hücre Proliferasyonu Üzerine Sitotoksik ve İnhibitör Etkileri”, Ankara Ecz. Fak. Derg., 3, 179 – 190.
- [21] Beşli N., (2018), Metforminin MCF-7 Hücre Hattında İnvazyon ve Metastaza Olan Etkisinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [22] Web 5, (2019), <http://www.lgcstandards-atcc.org>, (Erişim Tarihi: 23/12/2019).
- [23] Web 6, (2014), <http://www.chemocare.com/bio/>, (Erişim tarihi: 24/03/ 2014).
- [24] Sharman W. M., Allen C. M., Van Lier J. E., (1999), “Photodynamic Therapeutics: Basic Principles and Clinical Applications”, Drug Discovery Today, 4, 507–517.
- [25] Molassiotis, A., Fernandez-Ortega, P., Pud, D., Ozden, G., Scott, J. A., Panteli, V., Margulies, A., Browall, M., Magri, M., Selvekerova, S., Madsen, E., Milovics, L., Bruyns, I., Gudmundsdottir, G., Hummerston, S., Ahmad, A. M., Platin, N., Kearney, N. and Patiraki, E. (2005), “Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey”, Annals of Oncology, 16 (4), 655–663.
- [26] Mornex, F., Girard, N., Delpero, J., & Partensky, C. (2005), “Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer-part 1: neoadjuvant treatment”, Seminars in Radiation Oncology, 15(4), 226-234.
- [27] Xodo L. E., Cogo S., Rapozzi V., (2016), “Photosensitizers binding to nucleic acids as anticancer agents”, Future Medicinal Chemistry, 8 (2),179-94.

- [28] Bayona A. M. DP., Mroz P., Thunshelle C., Hamblin M. R., (2016) “Design features for optimization of tetrapyrrole macrocycles as antimicrobial and anticancer photosensitizers”, *Chem Biol Drug Des*, 89, 192-206.
- [29] Roguin, L. P., Chiarante N., Vior M. C. G., Marino J., (2019), “Zinc(II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic Therapy”, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 114, 105575.
- [30] Abrahamse H., Hamblin M. R., (2016), “New photosensitizers for photodynamic therapy”, *Biochem. J.* 473, 347–364.
- [31] Hayley P., Stamati I., Yahioğlu G., Butt M. A., Deonarain M., (2013), “Antibody-Directed Phototherapy (ADP)”, *Antibodies*, 2, 270-305.
- [32] Wilson, B.C., Patterson, M.S., (2008), “The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy”, *Phys. Med. Biol.*, 53, R61–R109.
- [33] Huang, Z., Xu, H., Meyers, A.D., Musani, A.I., Wang, L., Tagg, R., Barqawi, A.B., Chen, Y.K., (2008), “Photodynamic therapy for treatment of solid tumors- Potential and technical challenges”, *Technol. Cancer Res. Treat*, 7, 309–320.
- [34] Allison, R.R., Mota, H.C., Bagnato, V.S., Sibata, C.H., (2008), “Bio-nanotechnology and photodynamic therapy-State of the art review”, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 5, 19–28.
- [35] Majumdar P., Nomulaa R., Zhao J., (2014), “Activatable triplet photosensitizers: magic bullets for targeted photodynamic therapy”, *J. Mater. Chem. C*, 2, 5982-5997.
- [36] Uslan C., (2012), “Yeni Silisyum Ftalosiyeninlerin Sentezi ile Fotokimyasal ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.
- [37] Birol A., Kundakçı N., (2000), “Fotodinamik Tedavi”, *T Klin Dermatoloji*, 10, 222-2228.
- [38] Imberti C., Zhang P., Huang H., Sadler P. J., (2020), “New Designs for Phototherapeutic Transition Metal Complexes”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 61-73.
- [39] Ormond A. B., Freeman H. S., (2013), “Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy”, *Materials*, 6, 817-840.
- [40] Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J., (2000), “Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment”, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, 869-880.
- [41] Mehraban N., Freeman H. S., (2015), “Developments in PDT Sensitizers for Increased Selectivity and Singlet Oxygen Production” *Materials* 2015, 8, 4421-4456.

- [42] Wang J, Liu G, Leung KC, Loffroy R, Lu PX, Wang YX., (2015), "Opportunities and Challenges of Fluorescent Carbon Dots in Translational Optical Imaging", *Curr Pharm Des.*,21 (37), 5401-5416.
- [43] Mang T. S., (2004), "Lasers and light sources for PDT: past, present and future" *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1, 43-48.
- [44] Anand S., Ortel B. J., Pereira S. P., Hasan T., Maytin E. V., (2012), "Biomodulatory approaches to photodynamic therapy for solid tumors", *Cancer Letters*, 326, 8-16.
- [45] Allison R. R., Downie G. H., Cuenca R., Hu X-H., Childs C. JH., Sibata C. H., (2004), "Photosensitizers in clinical PDT", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 1, 27-42.
- [46] Allison R. R., Sibata C. H., (2010), "Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 7, 61-75.
- [47] Ali H., van Lier J. E., (1999), "Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers", *Chem. Rev.*, 99, 2379-2450.
- [48] Leznoff, C. C. ve Lever, A. B. P., (1996), In *Phthalocyanines Properties and Applications*, 4, VCH, New York.
- [49] Allen C. M., Sharman W. M., Van Lier J. E., (2001), "Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5, 161-169.
- [50] Çakır V., Göksel M., Durmuş M., Bıyıklıoğlu Z., (2016), "Synthesis and photophysical properties of novel water soluble phthalocyanines", *Dyes Pigments*, 125, 414-425.
- [51] Baron E. D., Malbasa C. L., Santo-Domingo D., Fu P., Miller J. D., Hanneman K. K., Hsia A. H., Oleinick N. L., Colussi V. C., Cooper K. D., (2010), "Silicon Phthalocyanine (Pc 4) Photodynamic Therapy Is a Safe Modality for Cutaneous Neoplasms: Results of a Phase 1 Clinical Trial", *Lasers Surg Med.*, 42 (10): 728-735.
- [52] Kamkaew A., Lim S. H., Lee H. B., Kiew L. V., Chung L. Y., Burgess K., (2013), "BODIPY dyes in photodynamic therapy", *Chem. Soc. Rev.*, 42, 77-88.
- [53] Yogo T., Urano Y., Ishitsuka Y., Maniwa F., Nagano T., (2005), "Highly efficient and photostable photosensitizer based on BODIPY chromophore", *Journal of the American Chemical Society*, 127, 12162-12163.
- [54] Perronet K., Bouyer P., Westbrook N., Soler N., Fourmy D., Yoshizawa S., (2007), "Single Molecule Fluorescence Detection of BODIPY-FL Molecules for Monitoring Protein Synthesis", *Journal of Luminescence*, 127, 264-268.

- [55] Peng X.-J., Du J.-J., Fan J.-L., Wang J.-Y., Wu Y.-K., Zhao J.-Z., Sun S.-G., Xu T., (2007), “A Selective Fluorescent Sensor for Imaging Cd<sup>2+</sup> in Living Cells”, *Journal of the American Chemical Society*, 129, 1500-1501.
- [56] Harriman A., Izzet G., Ziessel R., (2006), “Rapid Energy Transfer in Cascade-Type Bodipy Dyes”, *Journal of the American Chemical Society*, 128, 10868-10875.
- [57] Yogo T., Urano Y., Ishitsuka Y., Maniwa F., Nagano T., (2005), “Highly Efficient and Photostable Photosensitizer Based on BODIPY Chromophore”, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 12162-12163.
- [58] Atilgan S., Ekmekci Z., Dogan A. L., Guc D., Akkaya E. U., (2006), “Water soluble Distyryl-boradiazaindacenes as Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy”, *Chemical Communications*, 4398-4400.
- [59] Ozlem S., Akkaya E. U., (2009), “Thinking Outside the Silicon Box: Molecular AND Logic As an Additional Layer of Selectivity in Singlet Oxygen Generation for Photodynamic Therapy”, *Journal of the American Chemical Society*, 131, 48-49.
- [60] Erbas S., Gorgulu A., Kocakusakogullari M., Akkaya E.U., (2009), “Non-covalent Functionalized SWNTs as Delivery Agents for Novel Bodipy-based Potential PDT Sensitizers”, *Chemical Communications*, 4956-4958.
- [61] Bertrand B., Passador K., Goze C., Denat F., Bodio E., Salmain M., (2018), “Metal-based BODIPY derivatives as multimodal tools for life sciences”, *Coordination Chemistry Reviews* 358, 108-124.
- [62] White J.D., Osborn M.F., Moghaddam A.D., Guzman L.E., Haley M.M., DeRose V.J., (2013), “Picazoplatin, an Azide-Containing Platinum(II) Derivative for Target Analysis by Click Chemistry”, *Journal of The American Chemical Society*, 135, 11680-11683.
- [63] Zamble D.B., Lippard S.J., (1995), “Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy”, *Trends in Biochemical Sciences*, 20, 435-439.
- [64] Roguin L. P., Chiarante N., Vior M. C. G., Marino J., (2019), “Zinc(II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic therapy”, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 114, 105575.
- [65] Rizwana M., Rasheedb T., Razac A., Bilald M., Yahyaa R., Yare M., Iqbalf,\* H. M.N., (2019), “Photodynamic-based therapeutic modalities to fight against cancer – A review from synergistic viewpoint”, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 2019, 70–82.
- [66] Grebinyk A., Prylutska S., Chepurna O., Grebinyk S., Prylutsky Y., Ritter U., Ohulchansky T. Y., Matyshevska O., Dandekar T., Frohme M., (2019), “Synergy of Chemo- and Photodynamic Therapies with C60 Fullerene-Doxorubicin Nanocomplex”, *Nanomaterials*, 9, 1540.



- [67] Würth, C., Grabolle, M., Pauli, J., Spieles, M., & Resch-Genger, U., (2013), "Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples", *Nature Protocols*, 8 (8), 1535-1550.
- [68] Fery-Forgues S., Lavabre D., (1999), "Are fluorescence quantum yields so tricky to measure? A demonstration using familiar stationary products", *Journal of Chemical Education*, 76, 1260-1264.
- [69] Al-Raqa S. Y., Ghanema B. S., Kaya E. N., Durmuş M., El-Khouly, M. E., (2019), "Symmetrical phthalocyanine bearing four triptycene moieties: Synthesis, photophysical and singlet oxygen generation", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 23, 1-11.
- [70] Ermilov E. A., Liu J-Y., Ng D. K. P., Röder B., (2009), "Spectroscopic study of electron and energy transfer in novel silicon phthalocyanine—boron dipyrromethene triads", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 11, 6430–6440.
- [71] Liu, J.Y., Huang Y., Menting R., Röder B., Ermilov E. A., Ng D. K. P., (2013), "A boron dipyrromethene–phthalocyanine pentad as an artificial photosynthetic model", *Chem. Commun.*, 49, 2998-3000.
- [72] Rio Y., Seitz W., Gouloumis A., Vazquez P., Sessler J. L., Guldi D. M., Torres T., (2010), "A Panchromatic Supramolecular Fullerene-Based Donor–Acceptor Assembly Derived from a Peripherally Substituted Bodipy–Zinc Phthalocyanine Dyad", *Chem. Eur. J.*, 16, 1929-1940.
- [73] Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), "A first archetype of boron dipyrromethenephthalocyanine pentad dye: design, synthesis, and photophysical and photochemical properties", *Dalton Trans.*, 43, 7561-7569.
- [74] Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), "Novel zinc(II) phthalocyanine conjugates bearing different numbers of BODIPY and iodine groups as substituents on the periphery", *Dyes and Pigments*, 111, 81-90.
- [75] Yanık H., Göksel M., Yeşilot S., Durmuş M., (2016), "Novel phthalocyanine–BODIPY conjugates and their photophysical and photochemical properties", *Tetrahedron Letters*, 57, 2922-2926.
- [76] Nemykin V. N., Mytsyk V. M., Volkov S. V., Kobayashi N., (2000), "Synthesis and spectroscopic properties of new phthalocyanine complexes with potentially combined photodynamic activity and cytotoxicity for photodynamic therapy", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4, 551-554.
- [77] Mao J., Zhang Y., Zhu J., Zhang C., Guo Z., (2009), "Molecular combo of photodynamic therapeutic agent silicon(IV) phthalocyanine and anticancer drug cisplatin", *Chem. Commun.*, 908–910.

- [78] Wheeler B. L., Nagasubramanian G., Bard A. J., Schechtman L. A., Dininny D. R., Kenney M. E., (1984), "A Silicon Phthalocyanine and a Silicon Naphthalocyanine: Synthesis, Electrochemistry and Electrogenenerated Chemiluminescence", *Journal of the American Chemical Society*, 106, 7404-7410.
- [79] Ciliberto E., Doris K. A., Pietro W. J., Reisner G. M., Ellis D. E., Fragall I., Herbstein F. H., Ratner M. A., Marks T. J., (1984), " $\pi$ - $\pi$  Interactions and Bandwidths in "Molecular Metals, A Chemical, Structural, Photoelectron Spectroscopic, and Hartree-Fock-Slater Study of Monomeric and Cofacially Joined Dimeric Silicon Phthalocyanines", *Journal of American Chemical Society*, 106, 7748-7761.
- [80] Sasa N., Okada K., Nakamura K., Okada S., (1998), "Synthesis, structural and conformational analysis and chemical properties of phthalocyaninometal complexes", *Journal of molecular structure*, 446, 163-178.
- [81] Huang J-D., Fong W-P., Chan, E. Y. M., Choi M. T. M., Chan W-K., Chana M-C., Ng D. K. P., (2003), "Photodynamic activities of a dicationic silicon(IV) phthalocyanine and its bovine serum albumin conjugates", *Tetrahedron Letters* 44, 8029-8032.
- [82] Liu J. Y., Yeung H. S., Xu W., Li X., Ng D. K. P., (2008), "Highly efficient energy transfer in subphthalocyanine-BODIPY conjugates". *Organic Letters*, 10, 5421-5424.
- [83] Zhang C., Zhao J., Cui X., Wu X., (2015), "Thiol-activated triplet-triplet annihilation upconversion: Study of the different quenching effect of electron acceptor on the singlet and triplet excited states of Bodipy", *Journal of Organic Chemistry*, 80, 5674-5686.
- [84] Banfi S., Nasini G., Zaza S., Caruso E., (2013), "Synthesis and photo-physical properties of a series of BODIPY dyes", *Tetrahedron*, 69, 4845-4856.
- [85] Liu J-Y, Ermilov EA, Röder B, Ng DKP, (2009), " Switching the photo-induced energy and electron-transfer processes in BODIPY-phthalocyanine conjugates", *Chemical Communications*, 1517-1519.

## ÖZGEÇMİŞ

Esra Nur KAYA 1982 yılında doğdu. 2007 yılında Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun olmuştur. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini 2013 yılında tamamlayarak aynı yıl doktora eğitimine Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında başladı. Gebze Teknik Üniversitesinde 2012-2014 yılları arasında 111M069 No'lu, 2014-2015 yılları arasında 212M053 No'lu ve 2015-2017 yılları arasında da 114Z924 No'lu Tübitak projelerinde bursiyer araştırmacı olarak çalışmıştır.



## EKLER

### Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

Kaya E. N., Köksoy B., Yeşilot S., Durmuş M., (2020), “Purple silicon (IV) phthalocyanine axially substituted with BODIPY groups”, *Dyes and Pigments* 172, 107867.

Köksoy B., Kaya E. N., Hacıvelioğlu F., Yeşilot S., Durmuş M., (2017), “Effect of iodine substitution pattern on the singlet oxygen generation and solvent depended keto-enol tautomerization behavior of BODIPY photosensitizers”, *Dyes and Pigments*, 140, 384-391.

