

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

**FOTODİNAMİK TERAPİ AMAÇLI DİREKT KONJUGE**  
**FTALOSİYANİN-BODIPY FOTOSENSİTİZERLERİN SENTEZİ**  
**VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**CEM GÖL**  
**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE**  
**2016**

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

**FOTODİNAMİK TERAPİ AMAÇLI DİREKT**  
**KONJUGE FTALOSİYANİN-BODİPY**  
**FOTOSENSİTİZERLERİN SENTEZİ VE**  
**ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**CEM GÖL**  
**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ**

**GEBZE**  
**2016**

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

**SYNTHESIS OF DIRECTLY CONJUGATED  
PHTHALOCYANINE-BODIPY  
PHOTOSENSITIZERS AND  
INVESTIGATION OF THEIR PROPERTIES**

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

THESIS SUPERVISOR  
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

**GEBZE**  
**2016**



GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 12/01/2016 tarih ve 2016/03 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 14/01/2016 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Cem GÖL' ün 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. Mustafa BULUT

ÜYE

: Doç. Dr. Bünyemin COŞUT

ÜYE

: Doç. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

**ONAY**

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

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

İMZA/MÜHÜR

# ÖZET

Günümüzde insanoğlunun karşı karşıya kaldığı en büyük sağlık sorunlarından biri de kanserdir. Yeni bir tedavi yöntemi olan fotodinamik terapi (PDT) ise sahip olduğu birçok avantaj nedeniyle kanser tedavisinde son zamanlarda önemli hale gelmiştir. PDT, prensip olarak ışık, oksijen ve ışığa duyarlı madde (fotosensitizer) olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır. PDT uygulamalarında, yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapmaları, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve yüksek miktarda singlet oksijen üretmeleri sebebiyle fotosensitizer olarak kullanılabilen olan hedef bileşiklerden birisi de çinko ftalosiyanın türevleridir. Bu bileşikler farklı gruplar süstitüe edilerek PDT uygulamaları için daha uygun hale getirilebilmektedirler. Süstitüe edilebilecek olan bu gruplardan birisi de 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen (BODIPY) bileşikleridir. Son zamanlarda yapısında uygulanan modifikasyonlar sayesinde BODIPY bileşikler PDT'nin yanı sıra ışık toplayıcı sistemler, mantık kapıları, kimyasal algılayıcılar ve enerji transferi gibi değişik uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Bu bileşikler, sahip oldukları yüksek floresans kuantum verimleri sayesinde vücut içerisinde takip olanağı sağlayabildikleri için kanser hastalığının teşhisinde de kullanılmaktadırlar.

Bu tez kapsamında, PDT uygulamalarında fotosensitizer olarak kullanılan iki farklı grubun (BODIPY ve ftalosiyanın) kendi başlarına göstermiş oldukları özellikleri aynı molekül üzerinde toplanarak kanser tedavisinde kullanılacak üstün özellikli fotosensitizerlerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Molekül içi konjugasyonunun sağlanması amacıyla BODIPY türevleri ftalosiyanın halkasına alkin bağı ile süstitüe edilmişlerdir. Bu bileşikler aynı zamanda yapısında "BODIPY+Iyot=4" olacak şekilde BODIPY ve iyot bulundurmaktadırlar. BODIPY ve ftalosiyanın gruplarının aynı molekül üzerinde bulunması ile elde edilen yeni tip fotosensitizerlerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi sonucunda PDT açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle elde edilen yeni tip BODIPY-ftalosiyanın fotosensitizer bileşiklerinin PDT ile kanser tedavisine önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler: Kanser, BODIPY, Ftalosiyanın, Fotodinamik terapi. Fotosensitizer, Ağır Atom Etkisi.**

# SUMMARY

Recently, one of the major health problems faced by humanity is cancer. Photodynamic therapy (PDT) is becoming more significant due to having many advantages in cancer therapy, day by day. PDT, principally, is consist of three main components which are light, oxygen and photosensitizer. In PDT applications, one of the ideal molecules for cancer treatment are zinc phthalocyanine compounds due to long wavelength absorption (near IR), having high triplet quantum yields, long triplet lifetime and capability of efficient singlet oxygen generation. These compounds can be improved with different substituents in order to make them more proper for PDT applications. BODIPY (4-difluoro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indacene) derivatives are one of the substitutable groups. Recent research studies have shown that, owing to these modifications, BODIPY derivatives are being used not only in PDT applications but also in light harvesting systems, logic gates, chemical sensors and energy transfer cassettes. Moreover, these unique compounds can be traced in body due to having high fluorescence quantum yields in PDT applications.

In this thesis, it is aimed to synthesize a unique compound which exhibits all the advantages of two different compounds (BODIPY, phthalocyanine) that are used in PDT applications as a photosensitizer on a single molecule. BODIPY-phthalocyanin compounds are not only synthesized through alkyn bound due to providing intramolecular conjugation but also be possessed of BODIPY and iodine which are “BODIPY+Iodine=4” in their molecular structure. The new type of photosensitizer obtained by integrating these two excellent photosensitizing molecules, which exhibit promising photochemical and photophysical properties was designed and synthesized first time. It is expected to fill the gap in this field by contributing to cancer treatment by PDT.

**Keywords: Cancer, BODIPY, Phthalocyanine, Photodynamic therapy. Photosensitizer, Heavy atom effect.**

# TEŞEKKÜR

Doktora tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, çalışmam süresince her türlü destek ve fedakârlığı esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümünde Bölüm başkanlığı görevini yürüten Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e, deneyim ve düşüncelerinden çokça faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Vefa AHSEN'e ve başta Prof. Dr. Adem KILIÇ olmak üzere kimya bölümünde görev yapan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez jürimde yer alan sayın hocalarım Prof. Dr. Serkan YEŞİLOT, Prof. Dr. Mustafa BULUT, Doç. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Doç. Dr. Bünyemin COŞUT ve Doç. Dr. Devrim ATİLLA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarı paylaştığımız Asuman DAKOĞLU GÜLMEZ, Dr. Baybars KÖKSOY, Esra Nur Kaya, Hülya YANIK, İpek ÖMEROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Meltem GÖKSEL, Mustafa MALKOÇ, Özge GÖKTUĞ ve diğer tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Annem ve doktora tez çalışmalarım esnasında kaybettiğim Babama, her ihtiyacımız olduğunda yardımımıza koşan Dr. Naci KALAY ve eşi Şadiye KALAY'a, sevgili kayınpederim (Mehmet KURT) ve kayınvalidem (Fatma KURT)'a, doktora tezimi hazırlamam esnasında manevi desteğini hiç esirgemeyen canımdan çok sevdiğim sevgili eşim Sibel GÖL'e ve evimizin neşesi kızımız Zeynep Secem'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının yapılmasında maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK)'na (Proje No: 111T066) teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
2. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)	4
2.1. Fotodinamik Terapinin Tanımı	4
2.2. Fotodinamik Terapinin Tarihsel Gelişimi	5
2.3. Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması	8
2.4. Fotodinamik Terapinin Temel Unsurları	9
2.4.1. Singlet Oksijen	9
2.4.2. Işık Kaynakları	11
2.4.3. Fotosensitizerler	12
2.4.3.1. Birinci Nesil Fotosensitizerler	13
2.4.3.2. İkinci Nesil Fotosensitizerler	14
2.4.3.3. Üçüncü Nesil Fotosensitizerler	15
2.5. Fotosensitizerin Tümör Hücreleri Girişi ve Hücre İçi Lokalizasyonu	16
2.6. Fotodinamik Terapide Hücre Ölümü	17
2.6.1. Nekroz	17
2.6.2. Apoptoz	18
3. BODIPY BİLEŞİKLERİ	21
3.1. BODIPY Bileşiklerinin Tanımı	21
3.2. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi	22
3.3. BODIPY Bileşiklerinin Kimyası	23
3.3. Fotosensitizer Olarak BODIPY Bileşikleri	25
4. Ftalosiyanın Bileşikleri	31
4.1. Ftalosiyanınların Tanımı ve Tarihçesi	31



4.2. Ftalosiyeninlerin Adlandırılması	33
4.4. Ftalosiyeninlerin Genel Süstitüsyon Şekilleri	34
4.5. Ftalosiyeninlerin Genel Sentez Metodları	34
4.5.1. Simetrik Ftalosiyeninlerin Sentez Metodları	35
4.5.2. Asimetrik Ftalosiyeninlerin (AB3) Sentez Metodları	37
4.6. Ftalosiyenin Bileşiklerinin Özellikleri	39
4.6.1 Ftalosiyeninlerin Kimyasal Özellikleri	39
4.6.2 Ftalosiyeninlerin Yapısı ve Fiziksel Özellikleri	40
4.6.3 Ftalosiyeninlerin Spektroskopik Özellikleri	41
4.7. Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları	42
4.7. Fotosensitizer Olarak Ftalosiyenin Bileşikleri	43
4.8. Alkin Bağı Üzerinden Süstitüe Ftalosiyenin Bileşikleri	45
4.9. BODIPY-Ftalosiyenin Bileşikleri	54
5. FOTOFİZİKSEL VE FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER	58
5.1. Fotofiziksel Özellikler	58
5.1.1. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömürü ( $\tau_F$ )	58
5.1.2. Enerji Transferi	60
5.2. Fotokimyasal Özellikler	62
5.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi ( $\Phi_\Delta$ )	62
5.2.2. Fotobozunma Prosesi ve Kuantum Verimi ( $\Phi_d$ )	64
5.3. Floresans Söndürme (Quenching)	66
6. DENEYSEL KISIM	68
6.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	68
6.2. BODIPY ve Ftalosiyenin Bileşiklerinin Sentezi	69
6.2.1. 4,4'-Difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Iyodo-BODIPY) Sentezi	69
6.2.2. 4,4'-Difloro-8-(4-etiniltrimetilsilan)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (TMS-BODIPY) Sentezi	70
6.2.3. 4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Alkin-BODIPY) Sentezi	71
6.2.4. 4-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] Ftalonitril (BODIPY-Pht) Sentezi	72

6.2.5. 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (BODIPYPC-4) Sentezi	74
6.2.6. 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(iyodo) ftalosiyanimato çinko (II) (İyodoPc) Sentezi	75
6.2.7. 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene] ftalosiyanimato çinko (II) (BODIPYPC-4) Sentezi (II. Yöntem)	76
6.2.8. Asimetrik BODIPY-Ftalosiyanimin Bileşikleri (BODIPYPC-1-4)	77
7. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	80
7.1. Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonları	80
7.1.1. BODIPY Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları	81
7.1.2. Ftalosiyanimin Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları	85
7.2. Ftalosiyaniminlerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri	93
7.2.1. Fotofiziksel Özellikler	93
7.2.1.1. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömürü ( $\tau_F$ )	93
7.2.1.2. Enerji Transferi	97
7.2.2. Fotokimyasal Özellikler	98
7.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi ( $\Phi_\Delta$ )	98
7.2.2.2. Fotobozunma Prosesi ve Kuantum Verimi ( $\Phi_d$ )	101
7.2.3. Floresans Söndürme (Quenching)	104
8. SONUÇLAR	109
KAYNAKLAR	111
ÖZGEÇMİŞ	125
EKLER	126

# SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Açıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
$\Phi_d$	: Fotobozunma Kuantum Verimi
$\Phi_F$	: Floresans Kuantum Verimi
$\Phi_{\Delta}$	: Singlet Oksijen Kuantum Verimi
$\tau_F$	: Floresans ömür
$\tau_0$	: Doğal radiatif ömür
$K_{SV}$	: Stern-Volmer sabiti
$k_q$	: Bimoleküler söndürme sabiti
$k_{ENT}$	: Enerji transfer sabiti
$\epsilon$	: Molar absorpsiyon katsayısı
$\lambda_{max}$	: Maksimum dalga boyu
$\lambda_{Em}$	: Emisyon dalga boyu
$\lambda_{Ex}$	: Eksitasyon dalga boyu
$\eta$	: Refraktif indis
BODIPY	: 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen
BQ	: 1,4-Benzokinon
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-ene(1,5,5)
DCM	: Diklorometan
DDQ	: Diklorodisiyanobenzokinon
DHB	: 2,5-Dihidroksibenzoik asit
DMAE	: Dimetilaminoetanol
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimethylsülfoksit
DPBF	: 1,3-difenilisobenzofuran
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fouirer Transform Infrared
GSH	: Glutasyon
HPD	: Hematoporfirin
HPLC	: Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi

ISC	: Sistemler arası geçiş
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
PDT	: Fotodinamik Terapi
LED	: Işık yayan diodlar
PDT	: Fotodinamik Terapi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TBAF	: Tetrabtilamonyumflorid
TEA	: Trietilamin
TFA	: Trifloroasetik asit
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TMSA	: Trimetilsililasetilen
UV/Vis.	: Ultraviolet / Visible ( Mor tesi / Görünür)
XRD	: X ışını kırınımı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil No:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1: Fotodinamik terapinin disiplinler arası oluşumunun şematik olarak gösterimi.	4
2.2: Operasyon esnasında fotodinamik terapi uygulaması.	5
2.3: Singlet oksijen oluşumunun Jablonski diagramı üzerinde gösterimi.	8
2.4: Tip I ve Tip II reaksiyon mekanizmalarının şematik gösterimi.	9
2.5: Triplet ve singlet oksijen elektron dağılımını gösteren moleküler orbital diyagramları.	10
2.6: Fototerapötik pencere.	11
2.7: Hematoporfirinin kimyasal yapısı.	13
2.8: Porfimer sodyumun (Fotofirin) kimyasal yapısı.	14
2.9: Hücrede bulunan organellerin gösterimi.	16
3.1: BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.	21
3.2: BODIPY bileşiğinin genel sentez şeması.	22
3.3: Çeşitli prob ve iyon algılama ajanı olarak kullanılan BODIPY bileşikleri.	23
3.4: BODIPY çekirdeğinde 2,6 pozisyonunda elektrofilik substitüsyon tepkimesi.	24
3.5: BODIPY çekirdeğinde 3,5-pozisyonunda yapılan modifikasyon şeması.	24
3.6: BODIPY çekirdeğinde bor merkezinde modifikasyon şeması.	25
3.7: İyosuz ve iyotlu BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.	26
3.8: Suda çözünebilir distiril-BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.	26
3.9: Suda çözünebilir kuaterner distiril-BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.	27
3.10: Sodyum iyonu ve asidik ortama aynı anda duyarlılık gösteren BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.	28
3.11: Dimerik BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.	28
3.12: Glutatyona (GSH) duyarlılık gösteren BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.	29
3.13: Glutasyon (GSH) ve asidik ortama aynı anda duyarlılık gösteren BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.	29
3.14: Tihollerin varlığında aktifleşen BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.	30
4.1: Ftalosiyanın bileşiklerinin kimyasal yapısı.	31
4.2: Klorlanmış bakır ftalosiyanınin elektron mikroskobu görüntüsü.	31
4.3: Ftalosiyanınlerin numaralandırılması ve adlandırılması.	32

4.4: Asimetrik ftalosiyeninlerin bileşiklerinin genel süstitüsyonları.	34
4.5: Ftalosiyeninlerin sentez metodları.	35
4.6: Periyodik cetvelde ftalosiyeninler ile kompleks yapabilen metaller.	36
4.7: Tetrasüstitüye ftalosiyenin yapısasal izomerleri.	36
4.8: Asimetrik ftalosiyeninlerin yapıları.	37
4.9: İki farklı ftalonitril bileşğinden elde edilebilen altı farklı ftalosiyenin sentezi.	38
4.10: Subftalosiyenin kullanarak asimetrik ftalosiyenin sentezi.	39
4.11: Metalli ftalosiyenin bileşiklerinin kristal yapılarının şematik olarak gösterimi.	40
4.12: Ftalosiyenin molekülünün geometrik yapısının şematik gösterimi.	41
4.13: Photosens, alüminyum ftalosiyenin türevleri ve Pc4 molekülünün kimyasal yapısı.	44
4.14: Alkin bağı üzerinden süstitüe olan ilk ftalosiyenin bileşikleri.	45
4.15: Tetraetininil-süstitüe ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	46
4.16: Oktaetininil-süstitüe ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	47
4.17: Okta <i>tert</i> -bütildimetilsilil etininil-süstitüe ftalosiyenin bileşğinin klik tepkimesi için sentez şeması.	47
4.18: Oktaferroseniletininil-süstitüe çinko ftalosiyenin bileşğinin sentez şeması.	48
4.19: Bas-çek (push-pull) özelliğı gösteren ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	48
4.20: Zn(II)porfirin-Zn(II)ftalosiyenin ve H <sub>2</sub> porfirin-Zn(II)ftalosiyenin heterodimer bileşğinin sentez şeması.	49
4.21: Ru(bipiridin) <sub>3</sub> -Zn(II)ftalosiyenin bileşğinin sentez şeması.	49
4.22: Lipofilik ve suda çözünebilir estradiol-Zn(II)ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	50
4.23: İki feniletininil birimi bulunduran asimetrik ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	51
4.24: Perilen-bis-(porfirin)-ftalosiyenin bileşğinin kimyasal yapısının gösterimi.	51
4.25: Subftalosiyenin-ftalosiyenin bileşiklerinin kimyasal yapılarının gösterimi.	52
4.26: Sitidin-ftalosiyenin bileşğinin kimyasal yapısının gösterimi.	52
4.27: Alkin bağı ile bağılı dimer ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	53
4.28: Alkin bağı ile bağılı homo, hetero-dimetalik ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	53

4.29: Homo-dimetalik bütadiinil köprülü bis-ftalosiyenin bileşiklerini sentez şeması.	54
4.30: Aksiyel pozisyonda BODIPY süstitüe edilmiş subftalosiyenin bileşikleri.	54
4.31: Aksiyel pozisyonda BODIPY süstitüe edilmiş silisyum ftalosiyenin bileşikleri.	55
4.32: BODIPY süstitüe edilmiş asimetric çinko ftalosiyenin bileşiği.	56
4.33: BODIPY süstitüe edilmiş asimetric çinko ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	56
4.34: Dimerik BODIPY köprülü ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.	57
5.1: Ftalosiyenin bileşiklerinin floresans spektrumları.	59
5.2: Dexter tipi enerji transferinin şematik gösterimi.	61
5.3: Förster tipi enerji transferinin şematik gösterimi.	61
5.4: Fotokimyasal ölçüm düzeneği.	62
5.5: Ftalosiyenin bileşiklerinin singlet oksijen ölçümleri sırasındaki UV spektrumu değişimi.	63
5.6: Ftalosiyenin bileşiğinin fotobozunması.	64
5.7: Ftalosiyenin bileşiklerinin fotobozunma ölçümleri sırasındaki UV-vis spektrum değişimi.	65
5.8: Ftalosiyenin bileşiklerinin floresans söndürme (quenching) ölçümleri sırasında floresans emisyon değişimleri.	66
6.1: 4,4'-Difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Iyodo-BODIPY) bileşiğinin sentezi.	69
6.2: 4,4'-Difloro-8-(4-etiniltrimetilsilan)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (TMS-BODIPY) bileşiğinin sentezi.	70
6.3: 4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Alkin-BODIPY) bileşiğinin sentezi.	71
6.4: 4-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen] Ftalonitril (BODIPY-Pht) bileşiğinin sentezi.	72
6.5: 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato çinko (II) (BODIPYPC-4) bileşiğinin sentezi.	74
6.6: 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (İyodoPc) bileşiğinin sentezi.	75

6.7: 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (BODIPYPC-4) bileşiminin sentezi (II. Yöntem).	76
6.8: Asimetrik BODIPY-ftalosiyanim bileşiklerinin (BODIPYPC-1-4) sentezi	77
7.1: BODIPY bileşiklerinin sentez yöntemi.	81
7.2: Sentezlenen BODIPY bileşiklerine ait kloroform içerisinde alınmış UV-vis spektrumları ( $M=1 \times 10^{-5}$ M).	82
7.3: BODIPY-Pht bileşimine ait FT-IR spektrumu.	83
7.4: BODIPY-Pht bileşimine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	84
7.5: BODIPY-Pht bileşimine ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.	85
7.6: BODIPYPC-1-4 bileşiklerinin sentezinde kullanılan düzeneğin gösterimi.	86
7.7: Sentezlenen BODIPY-ftalosiyanim bileşiklerine ait kütle spektrumları.	87
7.8: Ftalosiyanim bileşiklerinin Q bandından normalize edilmiş, THF çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu.	88
7.9: BODIPYPC-4 bileşiminin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları.	88
7.10: BODIPYPC-1 bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.	89
7.11: BODIPYPC-2 bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.	90
7.12: BODIPYPC-3 bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.	90
7.13: BODIPYPC-4 bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.	91
7.14: Ftalosiyanim bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan normalize edilmiş emisyon spektrumları ( $\lambda_{\text{Ex}} = 655$ nm).	93
7.15: BODIPYPC-1 bileşiminin DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	94
7.16: BODIPYPC-2 bileşiminin DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	95
7.17: BODIPYPC-3 bileşiminin DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	95



7.18: BODIPYPC-4 bileşığının DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	96
7.19: Elde edilen ftalosiyanın bileşiklerinin ve referans olarak alınan İyodoPc ve Alkin-BODIPY bileşığının THF içerisinde alınan emisyon spektrumları.	97
7.20: BODIPYPC-4 Bileşığının enerji transfer mekanizması.	98
7.21: BODIPYPC-1 Bileşığının singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon: $1 \times 10^{-5}$ M).	99
7.22: BODIPYPC-2 Bileşığının singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon: $1 \times 10^{-5}$ M).	99
7.23: BODIPYPC-3 Bileşığının singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon: $1 \times 10^{-5}$ M).	100
7.24: BODIPYPC-4 Bileşığının singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon: $1 \times 10^{-5}$ M).	100
7.25: İyodoPc bileşığının fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.	101
7.26: BODIPYPC-1 bileşığının fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.	102
7.27: BODIPYPC-2 bileşığının fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.	102
7.28: BODIPYPC-3 bileşığının fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.	103
7.29: BODIPYPC-4 bileşığının fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.	103
7.30: $1.00 \times 10^{-5}$ M konsantrasyona sahip İyodoPc bileşığının DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ([BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M).	105

7.31: $1.00 \times 10^{-5}$ M konsantrasyona sahip BODIPYPC-1 bileşiminin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ([BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M).	105
7.32: $1.00 \times 10^{-5}$ M konsantrasyona sahip BODIPYPC-2 bileşiminin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ([BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M).	106
7.33: $1.00 \times 10^{-5}$ M konsantrasyona sahip BODIPYPC-3 bileşiminin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ([BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M).	106
7.34: $1.00 \times 10^{-5}$ M konsantrasyona sahip BODIPYPC-4 bileşiminin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ([BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M).	107
7.35: Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde benzokinon (BQ) söndürmesinin Stern-Volmer grafiği.	107

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
7.1: Ftalosiyanın bileşiklerinin absorpsiyon ve floresans verileri.	94
7.2: Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içinde elde edilen fotofiziksel parametreleri.	96
7.3: Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içinde elde edilen fotokimyasal parametreleri.	104
7.4: Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içinde elde edilen floresans söndürme verileri.	108

# 1.GİRİŞ

Sağlık kelime anlamı olarak bireyin fiziksel, duygusal, zihinsel ve toplumsal açıdan çevresiyle uyum içinde işlev görebilme yeteneği olarak tanımlanır [1]. Günümüzde “amansız hastalık” terimi kullanıldığında muhtemelen hemen hemen herkesin aklına ilk gelen, insan vücudundaki hücrelerin büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi sebebi ile ortaya çıkan bir hastalık olan kanserdir. Kanser en önemli tanımsal özelliğinin, ortaya çıkan bu kontrol dışı hücre büyüme ve bölünmesi sebebiyle vücudun çeşitli bölgelerinde meydana gelen ve diğer organlara yayılabilen, çevrelediği doku veya organları baskılayarak dokunun veya organın işlevini yerine getirmesini engelleyen anormal hücre bölünmeleri olduğu anlaşılmıştır. Diğer taraftan günümüzde bilim adamları tarafından yürütülen çalışmalar kansere çare bulabilmek için devam etmektedir. Kanser tedavisinde bilim adamlarını motive edici bir gelişme ise, kanser teşhis oranının her geçen gün artmakta ve kanser sebebi ile olan ölüm oranının hemen hemen sabit kalmasıdır [2].

Kanser tedavisi amacıyla uygulanan ilaç ile tedavide, kullanılan ilaç tümörlü dokuya ulaşmadan vücuttan atılabilmektedir. Bunun için yüksek dozda ilaç kullanıldığı zaman ise istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan kullanılan ilacın kanser hücreleri yanında sağlıklı hücrelere de zarar vermesi söz konusudur.

Günümüzde kanser tedavisinde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere üç temel tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Ameliyat ile yapılan tedavide hastaya genel anestezi uygulanarak kanserli dokunun bir kısmı ya da tamamı alınabilir. Uygulanan bu tedavi yönteminde hastaların iyileşmeleri uzun zaman alabildiği gibi ameliyat sonrası ağrıların devam etmesi de olasıdır. Ameliyat sonrası hastaya gerekli görülürse kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi gerekli görülebilir. Kemoterapi ise sağlıklı hücrelere olası en az zararı vererek, kanser hücrelerini öldürebilen bir ilaç tedavisi yöntemidir. Kemoterapi ile tedavi yöntemi genellikle birkaç ay devam eder. Bu süreçte iki yada üç haftalık aralıklarla birkaç saatlik seanslar ile birkaç gün uygulanabilmektedir. Kemoterapi sonrasında halsizlik, mide bulantısı, saç dökülmesi gibi birçok yan etki ortaya çıkmaktadır. Radyoterapi ile tedavi yöntemi ise ışın (x-ışını) ile yapılan tedavidir. Tümörlü dokunun durumuna göre, bazı hastalara tek seans uygulanırken bazı hastaların birkaç seans ihtiyaç

duyabilir. Kimi hastalarda ise radyoterapi sonrasında yorgunluk, deride kızarıklık ya da yanma hissi, kusma ve ishal gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerinin sahip oldukları dezavantajları, daha yeni kanser tedavi yöntemlerinin gelişmesine sebep olmuştur. Bu tedavi yöntemlerinden birisi de fotodinamik terapi (PDT) yöntemidir. PDT uygulamalarında prensip olarak tek başına toksik etki göstermeyen fotosensitizer olarak isimlendirilen, ışığa duyarlı bir madde ışığa maruz bırakılır. Bunun sonucunda oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin (ortamda bulunan triplet haldeki moleküler oksijenin singlet hale dönüşmesiyle oluşan), birçok biyolojik molekülle etkileşip apoptoz (programlı hücre ölümü) ya da nekroz yoluyla kanser hücrelerinde ölüme neden olmaktadır.

Fotosensitizer tarafından ışık soğurulduğunda gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda açığa çıkan singlet oksijen ( $^1O_2$ ) sadece tümörün bulunduğu bölgede nekroza (hücre ölümü) neden olur. Singlet oksijenin ömrü çok kısa ve lokal olması sebebiyle çevre dokuya zarar vermeden tümörlü bölgedeki hücrelerin ölmesi sağlanır. Fotosensitizerin sistemik toksisite oluşturmadan seçici olarak tümör dokusunda birikmesi ve kullanılan ışığın sadece tümör bölgesine uygulanabilmesi ile normal doku hasarının engellenmesi, istenilen sonuç elde edilene kadar tekrarlanabilir olması ve ucuz maliyeti PDT'yi geleneksel onkoterapi yöntemlerine nispeten daha avantajlı hale getirmektedir [3].

İsimleri BODIPY (Boron dipirometen) olarak kısaltılan ve bilinen, 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen bileşikleri, özellikle son yirmi yılda, sahip oldukları yüksek floresan özellikleri nedeniyle biyokimyagerler ve biyologlar tarafından biyomoleküllerin vücut içerisinde etiketleme reaktifleri (ajanları) olarak kullanılmaya başlanılmışlardır. BODIPY bileşikleri geniş absorpsiyon katsayısı ve yüksek floresan kuantum verimi gibi birçok uygulama alanı için gerekli olan özelliklere sahip olmalarının yanı sıra düşük oranlı sistemler arası geçiş, iyi çözünürlük, yüksek kimyasal kararlılık, mükemmel termal ve fotokimyasal kararlılığa sahiptirler. Bununla birlikte bu bileşiklerin pH değişikliği gibi çevresel değişikliklere ve oksijen içeren ortamlara karşı oldukça dayanıklı oldukları saptanmıştır. Bu bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon özellikleri BODIPY çekirdeğinde yapılacak modifikasyonlar vasıtasıyla değiştirilebilir ve bu değişim absorpsiyon ve emisyon bölgelerinin daha uzun dalga boyuna kaymasına sebep olmaktadır. Bu

modifikasyonlar BODIPY bileşiklerinin birçok uygulama alanında kullanılması yanında gerek floresans görüntüleme ajanı [4] gerekse fotosensitizer olarak PDT uygulamaları için kullanımını sağlamıştır [5].

PDT uygulamalarında fotosensitizer olarak kullanılan en yaygın bileşik gruplarından birisi de ftalosiyanın bileşikleridir. Ftalosiyanın bileşiklerinin yüksek dalga boyundaki ışığı absorplayabilmeleri (yaklaşık 700 nm civarında), yüksek triplet hal kuantum verimlerine ve triplet halde uzun ömürlere (lifetime) sahip olmaları, ışık kullanılmadığı zaman herhangi bir toksik etkilerinin olmaması, etkin olarak singlet oksijen üretebilmeleri bu maddelerin fotodinamik terapide etkin olarak kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Ftalosiyanın bileşiklerinin ikinci nesil fotosensitizerler olarak fotodinamik terapi ile kanser tedavisi içerisinde önemli bir yeri vardır. Bunun bir göstergesi olarak Photosens<sup>®</sup> ticari isimli bir ftalosiyanın bileşiği kanser hastaları üzerinde tedavi amaçlı kullanılıyor olması örnek olarak verilebilir. Yine aynı şekilde Pc4 isimli bir ftalosiyanın bileşiği de klinik çalışmalarda fotosensitizer olarak kullanılmaktadır.

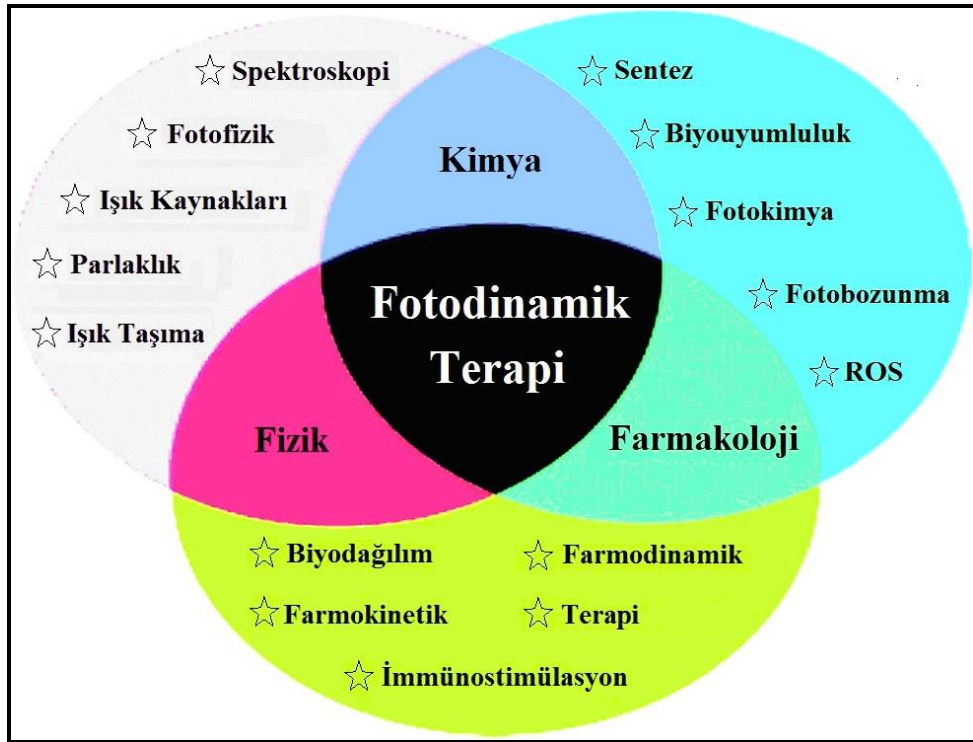
Fotosensitizer olarak kullanılan ftalosiyanın bileşiklerinde süstitüentlerin alkin bağı aracılığıyla ftalosiyanın halkasına bağlanması bu bileşikleri daha fonksiyonel hale getirilmektedir. Asetilen kimyasının başlangıcından itibaren, alkin bağının konjugasyonu aracılığıyla elektron delokalizasyonu sağlanmaktadır. Alkin bağı içeren ftalosiyanın bileşikleri günümüzde PDT uygulamalarında da yerini almaya başlamıştır.

Bu tez çalışması kapsamında fotodinamik terapi uygulamalarında fotosensitizer olarak kullanılan iki eşsiz molekül olan BODIPY ve ftalosiyanın bileşiklerinin bir araya getirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde PDT uygulamalarında kullanılacak BODIPY-Ftalosiyanın bileşiklerine bu tez kapsamında sentezlenenler dışında rastlanmamıştır. Aynı zamanda alkin bağı ile birbirine bağlanan fotosensitizerler arası konjugasyon sağlanması fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri üzerine olumlu etkiler yapabileceği öngörülmüştür. Ağır atom etkisinin fotosensitizerler üzerindeki olumlu etkisi bilinmekte olup bu tez kapsamındaki BODIPY-Ftalosiyanın bileşikleri yapılarında “BODIPY+Iyot=4” olacak şekilde BODIPY ve iyot bulundurmaktadır. Bu özellikler gözönünde bulundurularak elde edilen fotosensitizerlerin fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri incelenmiştir.

## 2. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

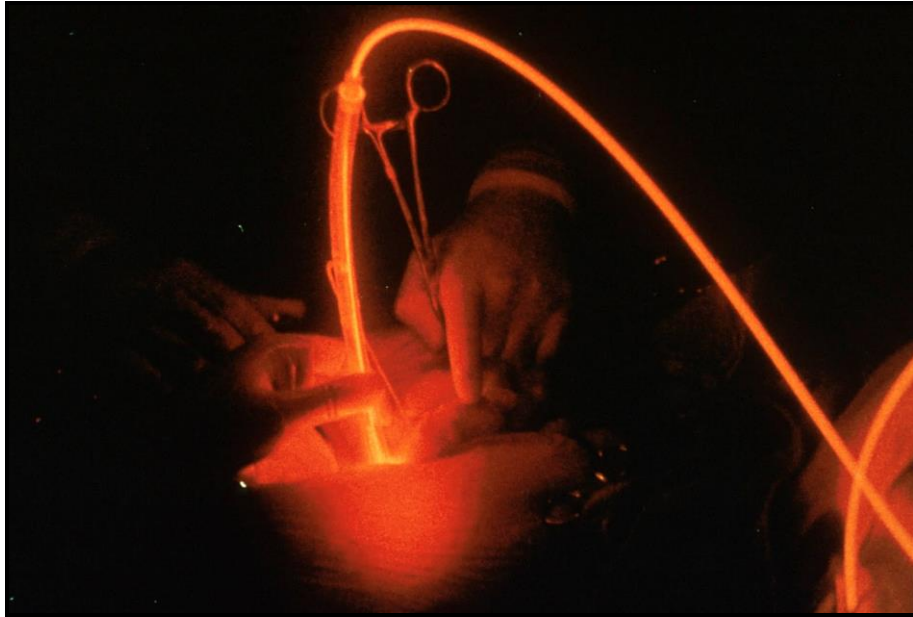
### 2.1. Fotodinamik Terapinin Tanımı

Fotodinamik terapi (PDT), fizik, kimya ve farmakoloji bilimlerinin ortak paydası olan disiplinler arası bir kanser tedavi yöntemidir (Şekil 2.1) [2]. PDT, ışığa duyarlı madde (fotosensitizer), ışık ve oksijen molekülünün varlığında gerçekleşen, günümüzde kullanılan diğer tedavi yöntemlerine nispeten daha az zararlı ve etkili bir kanser tedavi yöntemidir. Bu yöntem fotosensitizerin hastaya verilmesi ile tümörlü dokuda birikmesinin ardından, fotosensitizerin absorpsiyon yaptığı dalga boyuna sahip ışık ile uyarılarak enerjisini ortamda bulunan oksijene (uyarılmamış halde iken triplet halinde bulunan) vererek, oksijen molekülünü aktif hale (singlet hal) getirerek tümörün yok edilmesi prensibine dayanır. Işığa-duyarlı bu maddelere tasarım aşamasında hedefleme özelliği kazandırıldığında normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda birikme ve muhafaza edilebilme eğilimleri çok daha fazla olmaları sağlanabilmektedir [6].



Şekil 2.1: Fotodinamik terapinin disiplinler arası oluşumunun şematik olarak gösterimi.

Vücudun kanser hücreleri tarafından tehdit edilen ve hasara uğratılan bölgesinde kullanılacak olan fotosensitizer, onu aktive eden ışık ve fotosensitizer ajanın uygulanış şekline göre değişiklik göstermektedir. Bazı kullanımlarda direkt olarak deriye uygulanan ajan, diğer bir yöntemde ise kana enjekte edilebilmektedir. Bu durumda fotosensitizer ajanın türü, ışık kaynağı ve uygulanan tedavi şekline bağlı olarak tedavinin etkinliği uygulanan yöntemle bağlı olarak değişiklik göstermektedir [7]. Tedavide kullanılan fotosensitizer ajanın kanser hücrelerine alınmasından sonra ajanın absorbe edebileceği dalga boyuna sahip ışık yalnızca kanser hücrelerinin bulunduğu bölgeye uygulanır. Şekil 2.2 de operasyon esnasında fotodinamik terapi uygulaması görülmektedir [8]. Kanser hücrelerini besleyen kan damarlarının tahrip edilmesi ve bağışıklık sistemin kanser hücrelerine karşı atağının uyarımını sağlaması bakımından fotodinamik terapi (PDT) önemli bir tedavi yöntemidir. Fotosensitizer ajanın hastaya verilmesi ve ışığın uygulanması arasındaki zaman periyodu kullanılan fotosensitizer ajana bağlı olarak değişmektedir.



Şekil 2.2: Operasyon esnasında fotodinamik terapi uygulaması.

## 2.2. Fotodinamik Terapinin Tarihsel Gelişimi

Eski zamanlarda ışık kaynağı olarak kabul edilebilen ateş, ışık saçan organizmalar (ateş böceği gibi) ve güneş gibi sınırlı sayıda kaynak sayılabılırdi. Eski Mısır' da ( MÖ 3000 li yıllarda) insanlar güneşe taptıkları için güneş ışığı ile sağlık



arasında sağlam bir bağ olduğuna inanırlardı. 1666 yılında Sir Isaac Newton' un prizma ile güneş ışığının farklı renklere ayrıldığını keşfetti. 1678 yılında Christian Huygens ise yaptığı çalışmalarda ışığın dalga özelliği olduğu fark etti. Daha sonraki yapılan çalışmalar 1800 lü yılların sonuna doğru bilim adamları güneş ışığının mor ötesi ve kızıl ötesi olarak çıplak gözle görülmeyen kısımları olduğunu keşfettiler. Daha sonra da mor ötesi ışığın bakteriler ve bazı mikroorganizmalar üzerine ölümcül etkiler oluşturduğu bulundu ve böylece güneş ışığı ve insan rahatsızlıkları arasındaki ilk bağlantıya dair ipuçlarına ulaşılmış oldu [9].

Fotodinamik terapi ile tedavinin ilk örneği olarak ise 1900 yılında Raab'ın akridin turuncusunun ışık ile reaksiyona girmesiyle toksik bir etki olduğunu gözlemlemesi verilebilir. Ayrıca çalışmasında akridin boyasını ve ışığı kullanarak paramesyum (tek hücreli bir hayvan türü) un öldüğünü gözlemlemiştir. Aynı deneyi ışığın olmadığı bir ortamda yaptığında değişiklik görmediği için boyanın ışık ile etkileşim içinde olduğunu ortaya koymuştur [10]. Fotodinamik etkinin literatüre kazandırılması ise Tappeiner ve Jesionek tarafından 1905 yılında 6 hasta üzerinde yüz bazal hücrelerindeki kötü huylu tümörlerle yapılan çalışmalar ile sağlanmıştır. Burada %1 eosin çözeltisi kullanılarak, uzun süreli güneş ışığından ve ark lambalarından yararlanılmış [11] ve çalışmalar 4 hastanın tümörlerinde iyileşme ile sonuçlandırılmıştır [12]. Hausmann 1908 yılında, hematoporfirinin, paramesyum ve eritrositler (alyuvarlar) için aktif bir fotosensitizer olduğunu göstermiş, sonraki deneylerinde beyaz fareleri kullanarak hematoporfirini fare kanına enjekte etmiş daha sonra da onları güneş ışığına maruz bırakmıştır. Fotosensitizer ve ışık dozuna göre farklı tepkiler gösterdikleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın PDT açısından diğer bir önemi ise Hausmann'ın, PDT'nin etkisinin periferik damarların hasarı ile ilişkili olduğu hipotezini öne sürmüş olmasıdır [12]. Daha sonra hematoporfirinin etkilerini gözlemlemek için F. Meyer-Betz 200 mg hematoporfirini intravenoz (damar içi) olarak kendine enjekte etmiş ve fotosensitivite gösterene kadar güneş ışığına maruz kalmıştır. Sonuç olarak güneş ışınları ödem ve lekelenmelere neden olmuştur [13]. Bu ve daha sonraki çalışmalar hematoporfirinin deri de dâhil olmak üzere çeşitli dokular için aktif bir fotosensitizer olduğunu ortaya koymuştur.

Albert Policard, laboratuvar farelerinin sarkomlarında, kötü huylu tümörlerden kaynaklanan floresans emisyonunu 1924 yılında deneysel olarak gözlemlemiştir [14]. 1955 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 300-1000 mg dozlarda olacak şekilde

hematoporfirin, ameliyattan 12-72 saat önce hastaların kanlarına enjekte edilmiş, ameliyat sırasında tümör 315 ila 400 nm aralığında dalga boyuna sahip ultraviyole A ışığına maruz bırakılarak floresans emisyonu gözlenmiştir. Bu özellik hematoporfirinin, tümörü ameliyat sırasında görüntüleyebilmek ve büyüklüklerini belirlemek için kullanılabilceğini gösteren bir çalışma olmuştur [15]. Modern fotodinamik tedavi Lipson ve arkadaşlarının 1961 yılında hematoporfirin türevi (HPD) ile yaptığı çalışmaları ile başlamıştır [16]. Fotodinamik tedavinin asıl gelişmesi deneysel hayvan tümörlerinde intravenöz hematoporfirinin kullanımı ile başarılı sonuçlar alındığı 1970'li yıllarda olmuştur.

Dougherty ve çalışma arkadaşları 1987 yılında 113 adet deri ve deri altı kötü huylu tümörleri üzerine araştırma yapmışlar 111 tümörde ve kısmi yada tamamen iyileşme görmüşlerdir [17]. Pigmentleşmiş tümör hücreleri geniş yüzeye yayılmış ve daha fazla dozda HPD gereksinimi ortaya koymuştur. Sağlıklı deri hasarından engellemek için ışık dozu azaltmış veya fotosensitizerin verilmesi ve ışığın uygulanması arasındaki süreyi artırmışlardır [18].

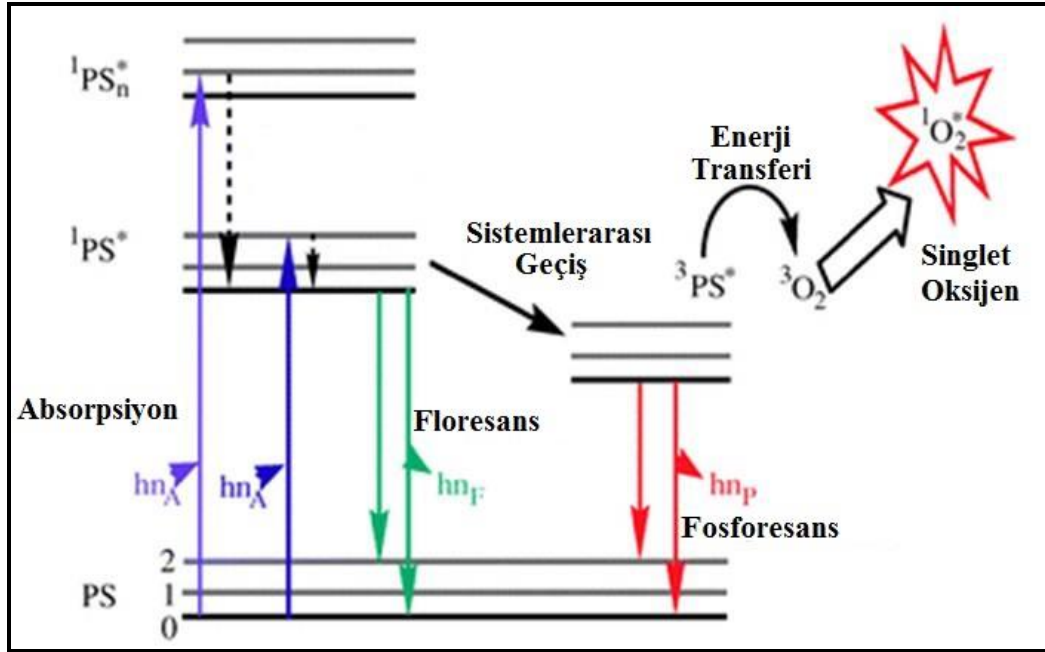
Daha sonra çeşitli sistemlerin farklı bölgelerine ait tümörlerin tedavisini içeren çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Birçok çalışmada fotodinamik tedavinin yüzeysel ve küçük tümörlerin tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilirken, daha geniş ve derin tümörlerin tedavisi için ilaç miktarı veya ışık miktarı artırılması gerekmiş, bu da komplikasyonların meydana gelmesine sebep olmuştur.

1984'de Parker ve çalışma arkadaşlarının hematoporfirin türevini (HPD) kullanarak deneysel iris neovaskülarizasyonlarında gerileme elde etmeleri fotodinamik tedavinin oftalmolojide kullanımı açısından önemli bir gelişmedir [19]. Daha sonra Kliman ve çalışma arkadaşları maymunlardaki deneysel koroid neovaskülarizasyonunu kloro alüminyum sülfonat ftalosiyanın ile [20] 1993 yılında Miller ve çalışma arkadaşları ise rose bengal kullanarak [21] başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Bütün bu çalışmalar klinik uygulamaya geçirilememiş, fotodinamik tedavideki asıl ilerlemeler yeni ve daha etkili ilaçların kullanıma girmesiyle olmuştur [22], [23].

## 2.3. Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması

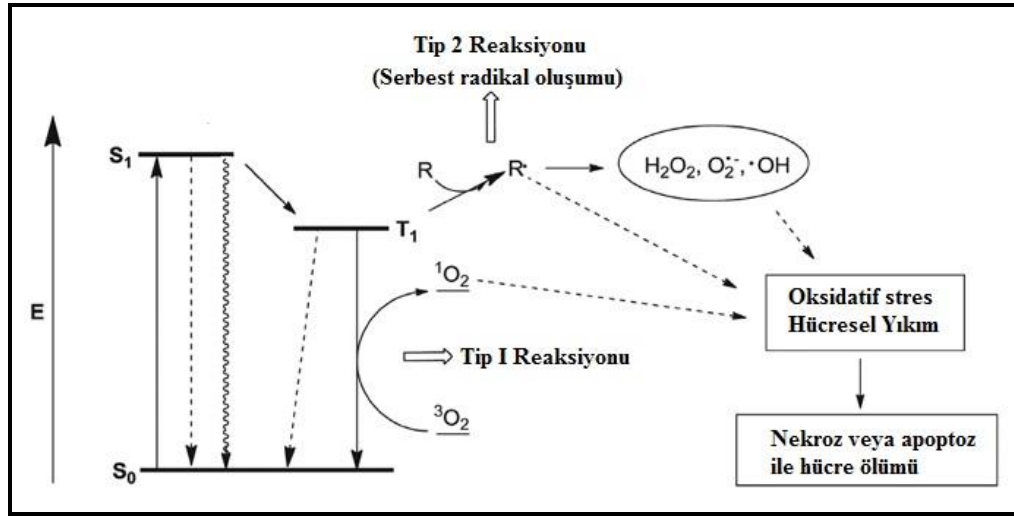
Fotodinamik tedavi, ışık enerjisini toksik olmayan ışığa duyarlı bir madde aracılığıyla kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucunda dokuda oluşabilecek olumsuz değişimlerin tedavi amaçlı kullanılması işlemidir. Fotodinamik tedavide ışığa duyarlı maddenin vücuda verilmesi ve hedef bölgede fotokimyasal etki ortaya koyması bu maddenin aktifleştirilme unsurunu barındıran, iki temel basamaktan oluşması gerekmektedir. Burada temelde iki seçicilik özelliği vardır: bunlardan bir tanesi vücuda verilen ışığa duyarlı maddenin özellikle hedef bölgede toplanması diğeri ise bu maddenin aktive edilmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanmasıdır.

Fotodinamik terapinin etki mekanizması, Şekil 2.3' de gösterildiği gibi temel halde olan ışığa duyarlı madde, soğurabileceği dalga boyuna sahip ışık ile uyarılarak yüksek enerjideki triplet haline geçer. Daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan triplet hali, aktif hale gelen fotosensitizerin çevre moleküllerle (oksijen gibi) etkileşmesini sağlar. Işık ile uyarılarak triplet hale geçen fotosensitizerler biyomoleküllerle etkileşmek için tip I ve tip II reaksiyonları olmak üzere iki farklı yol izlemektedirler [24], [25].



Şekil 2.3: Singlet oksijen oluşumunun Jablonski diagramı üzerinde gösterimi.

Tip I reaksiyonları olarak tanımlanan mekanizmada, ROS (Reaktif Oksijen Türleri) oluşumuna sebebiyet veren elektron transferi reaksiyonları meydana gelir. Diğer bir mekanizma olan Tip II reaksiyonları ise singlet oksijen ( $^1O_2$ ) oluşumuna sebebiyet veren enerji transfer reaksiyonlarıdır (Şekil 2.4) [26]. Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış halde bulunan fotosensitizerin sahip olduğu hidrojen atomunu, hücrede bulunan bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidroksi ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler meydana getirir. Fotodinamik terapide kullanılan pek çok ışığa duyarlı maddenin ise etkisini çoğunlukla bir ROS (Reaktif Oksijen Ürünleri) olan  $^1O_2$  üzerinden, Tip II reaksiyon mekanizmaları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki fotosensitizer enerjisini doğrudan moleküler oksijene ( $O_2$ ) verir ve singlet oksijen ( $^1O_2$ ) oluşmasına sebebiyet verir. Moleküler oksijenin elektronik olarak uyarılmış hali olan singlet oksijen ( $^1O_2$ ), biyomolekülleri oksitleyerek hücrel hasara neden olur [27].



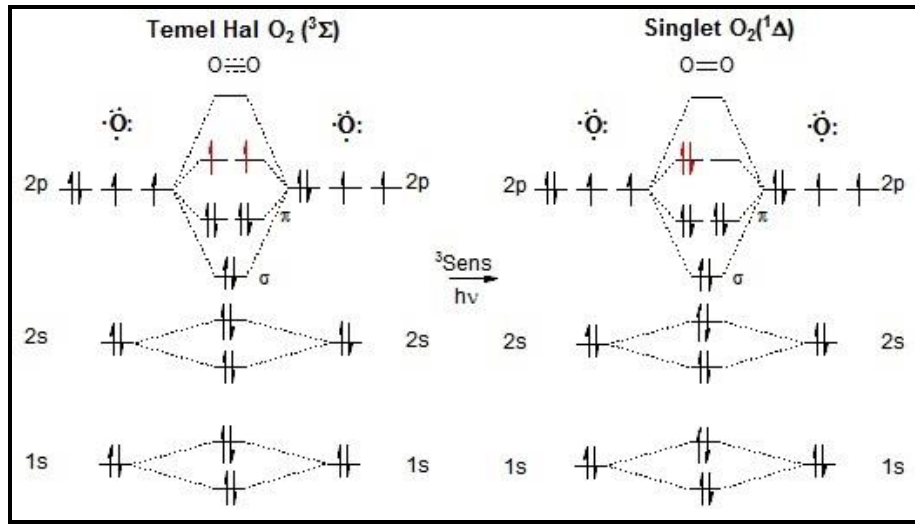
Şekil 2.4: Tip I ve Tip II reaksiyon mekanizmalarının şematik gösterimi.

## 2.4. Fotodinamik Terapinin Temel Unsurları

### 2.4.1 Singlet Oksijen

Fotodinamik terapide üç önemli unsurdan biri olan oksijenin önemi singlet oksijen formuna geçişinden kaynaklanır. Literatürde daha önce yapılmış birçok

çalışmada singlet oksijen araştırılmış ve önemi vurgulanmıştır [28]. Şekil 2.5’de gösterildiği gibi oksijen temel halde iken dış anti-bağ orbitallerinde ayrı ayrı eşleşmemiş iki elektron bulunmaktadır. Bu dış elektronlardan bir tanesinin dönüş yönünün değiştirilmesi ile oluşan singlet oksijen yüksek derecede reaktiftir. Singlet oksijen sahip olduğu yüksek reaktivite sebebiyle diğer moleküllerle etkileşime girerek sahip olduğu enerjiyi transfer eder [29]. Singlet oksijen çoğunlukla diradikal olarak tanımlanmasına rağmen gerçekte kutuplaşmış zwitter iyon olduğuna dair bulgular literatürde yer almaktadır [30], [31].

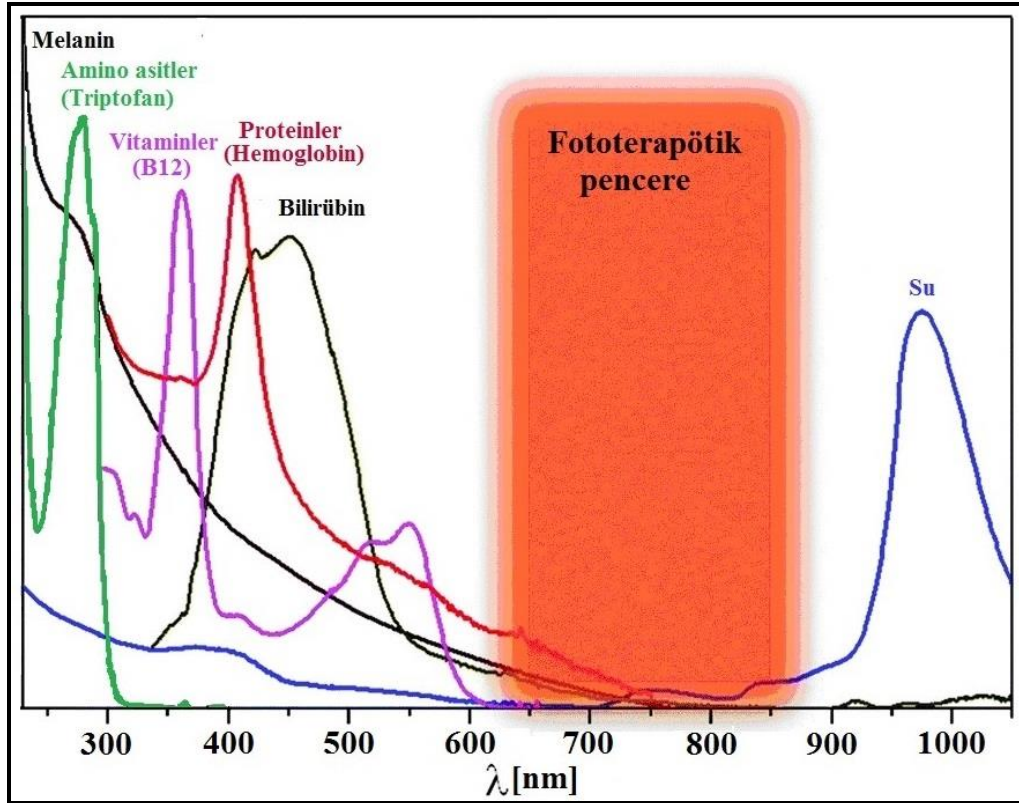


Şekil 2.5: Triplet ve singlet oksijen elektron dağılımını gösteren moleküler orbital diyagramları.

Diğer taraftan klinik öncesi fotodinamik terapi uygulamalarda fotodinamik terapinin başarısında oksijenin öneminin yanında yapılan çalışmalar ışık gücünün de önemini ortaya koymuştur. Deneysel uygulamalarla karşılaştırıldığında, klinik uygulamalarda yüksek güce sahip ışık kullanılmakta iken diğer taraftan ışık gücünün düşürülmesi, uygulama süresini arttıracığından pratik uygulamalara uygun düşmemektedir [28], [32]. Tümörde üretilen singlet oksijen fotodinamik terapinin etkinliği gösteren bir parametredir, bu da PDT aktivitesinin doku ortamında bulunan moleküler oksijenin miktarına bağlı olduğunu gösterir.

## 2.4.2. Işıık Kaynakları

Fotodinamik terapide kullanılan ışığın dalga boyu, ışığın doku içinde ulaşabildiği derinlik (penetrasyon) açısından çok önemlidir. Burada kullanılan ışığın dalga boyuyla birlikte, bu ışığın hücreler ve diğer mikro yapılar tarafından kırınımına uğraması ve hemoglobin, melanin ve su gibi bazı moleküller tarafından absorbe edilmesi de penetrasyonu etkilemektedir. Kanda bulunan hemoglobin molekülünün 425, 544, 577 nm gibi dalga boylarında belirgin bir şekilde ışığı absorblama özelliği gösterir ki bu da doku penetrasyonunun düşmesiyle sonuçlanır. Diğer taraftan kullanılan ışığın dalga boyu ile enerjisi arasında ters orantı bulunduğundan, uygulanan terapinin yan etkilerinin en aza indirmek açısından yüksek dalga boyuna sahip ışık kullanılması daha çok tercih edilmelidir. Ancak 1200 nm den büyük olan dalga boylarında ise su moleküllerinin absorpsiyonuna rastlanılmaktadır. Bu nedenle klinik PDT uygulamaları için en uygun dalga boyu aralığı 650 ile 850 nm arasında olduğu tespit edilmiş ve bu aralık Şekil 2.6’da gösterildiği gibi “Fototerapötik pencere” olarak adlandırılmıştır [33].



Şekil 2.6: Fototerapötik pencere.

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 kullanılabilir. Diğer taraftan ışık iletim liflerinin bağlanması sırasında güç kaybı olmasından dolayı klinik uygulamalarda bu tip lambaları kullanmak verimli değildir [34].

Filamalı lambalar da ucuzdur ve fotodinamik terapide uygulanmıştır. Kennedy ve Pettier ışık kaynağı olarak bir projektör lambasını ön ilaç olarak aminolevülinik asit kullanılarak bazal hücreli karsinom tedavisinde kullanmışlardır [35].

Yarı iletken teknolojisinin gelişmesiyle geniş bir dalga boyu aralığına (broad-band) sahip LED'ler (Light emitting diodes), ışık kaynağı olarak birçok alanda uygulama imkanı bulmuştur. Işık gücü zayıftır fakat ucuzdurlar, diğer taraftan istenilen dalga boyuna uygun LED bulunabilir. Yarı iletken malzemenin çeşidine göre LED' in istenilen renkte ışın vermesi sağlanır. Bu özelliklerinden faydalanılarak fotodinamik terapide de LED'ler kullanılmaktadırlar [36], [37].

Bir diğer önemli ışık kaynağı ise ışık ışınlarının odaklanmasını kolaylaştıran az bir sapma ile tek bir renkte ve senkronize ışık dalgaları halinde yayılabilen lazer ışığıdır. Yaklaşık olarak sabit bir dalga boyuna sahip, doğrusal ışık veren lazerler, ışığın odaklanmasını sağlamasından dolayı fiber temelli uygulamalar için avantaj sağlamaktadır. Lazerler, fotodinamik terapide kullanılması açısından bazı karakteristik özelliklere sahiptir. Bunlar fotodinamik terapide optik fiberlerin çalışması, endoskopik iç tümörlerin tedavisine ve tümör dokusuna ışık kaynağının yerleştirilmesine imkân tanır. Lazer ışığının yüksek gücü özellikle fotodinamik terapide fotosensitizerin aktivasyonu için kullanılır [38].

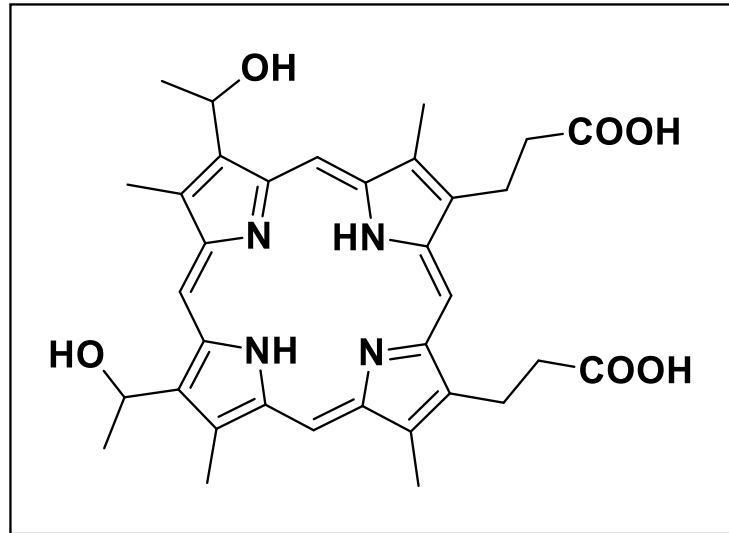
### **2.4.3. Fotosensitizerler**

Fotosensitizerler yapılarına uygun dalga boyuna sahip ışığın enerjisini absorbe ederek temel halden uyarılmış hale geçip absorpladıkları bu enerjilerini biyomoleküllere transfer eden kimyasal birleşiklerdir. Fotodinamik terapi enerji transferinin sitotoksik üretimini ve reaktif oksijen oluşumunu içerir. Uygulamada kullanılacak fotosensitizerin proliferatif aktiviteye sahip kanser hücrelerinden oluşan tümör dokularında birikmesi beklenmektedir [39]. Bunun yanında safsızlıklar barındırmaması, istenilen bölgede kısa zamanda birikmesi, sağlıklı dokularda

birikmemesi, uyarılmasını sağlayan ışığın olmadığı durumlarda toksik etkisinin olmaması ve yüksek verimle singlet oksijen oluşturabilme eğiliminde olması ideal bir fotosensitizerden beklenen diğer özelliklerdir [37], [40].

### 2.4.3.1. Birinci Nesil Fotosensitizerler

1900 yılında Rabb'ın fotodinamik etkiyi fark etmesinin ardından Schwartz kimyasal yapısı Şekil 2.7' de gösterilen hematoporfirin türevini (HPD) elde etmiş ve vücuda verildiğinde özellikle tümörlü dokularda biriktiğini farketmiştir [41]. Birinci kuşak fotosensitizer ilaçların ilk örneği olan HPD fotodinamik tedavi ile yapılan ilk çalışmalarda kullanılmıştır. Daha sonra ticari olarak "fotosan" ismini alan HPD, Lipson ve arkadaşları tarafından insanda tümörlü dokunun belirlenmesi ve tedavisi için kullanmıştır [16]. Daha sonraki yıllarda "fotofrin" adıyla piyasaya sürülen hematoporfirin suda çözünebilir türevi olan porfimer sodyumu Dougherty ve çalışma arkadaşları tarafından fotodinamik tedavi amaçlı kullanmıştır. HPD'ye göre daha güçlü bir etkiye sahip olan "fotofrin" nin, daha az deri reaksiyonlarına neden olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [42].

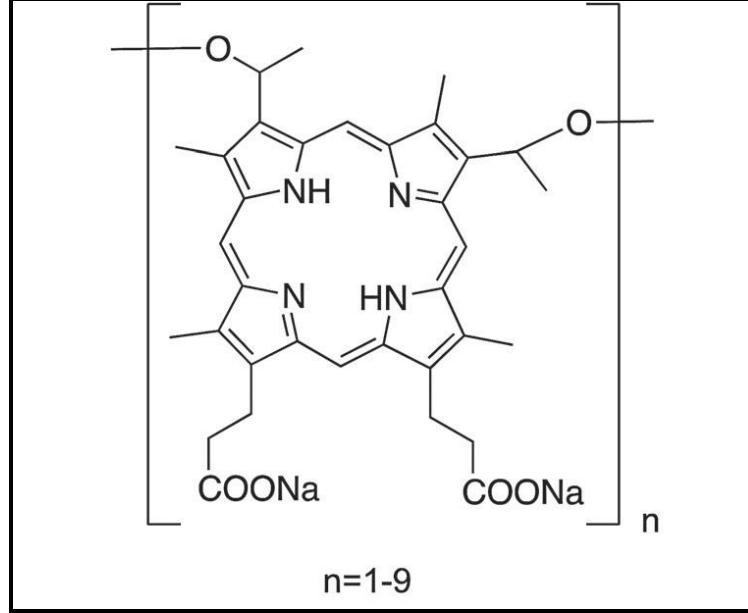


Şekil 2.7: Hematoporfirin kimyasal yapısı.

Birinci kuşak bir ışığa duyarlı ilaç olan ve Şekil 2.8' de kimyasal yapısı verilen porfimer sodyum, 630 nm dalga boyunda sınırlı bir doku penetrasyonu sağlar. Halen kuzey Amerika'da ve Avrupa'da birçok merkezde kanser türlerinin tedavisi için



çalışmaları devam eden porfimer sodyum, fotodinamik tedavinin ilerlemesini sağlayan madde olup ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların geliştirilmesini öncülük etmiştir [43].



Şekil 2.8: Porfimer sodyumun (Fotofirin) kimyasal yapısı.

#### 2.4.3.2. İkinci Nesil Fotosensitizerler

Birinci nesil fotosensitizerlerin sınırlı özellikleri (630 nm ışıkla aktive olmaları gibi), bu konuda çalışan bilim adamlarını ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçlar üzerinde çalışmaya sevk etmiştir. Bu amaçla daha güvenli ve etkili bir fotodinamik tedavi sağlamak için, daha düşük yarılanma ömrüne sahip olan ve bu sayede daha az yan etkiye neden olan, daha yüksek dalga boylarında da ışığı absorbe edebilen ve aktive olduğunda oluşacak oksijene bağlı reaksiyonların daha kuvvetli olduğu ilaçları elde edebilen fotosensitizerler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu gruptaki ilaçların önemli bir kısmını yapısında tetrapireol halkası barındıran moleküller oluşturur. Klinik veya deneysel amaçlı kullanımda en çok rastlanılan ilaçlara örnek olarak klorinler, bakterioklorinler, benzoporfirin türevleri, purpurinler, ftalosiyeninler ve naftalosiyeninler verilebilir. Sahip oldukları kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı ikinci nesil fotosensitizerleri polar ya da apolar çevredeki davranışlarına göre lipofilik, hidrofilik ve amfifilik olmak üzere üç sınıfa ayırmak mümkündür. Molekülün sahip olduğu sınıf ilacın hücre içine hangi yolla alınacağını ve hücre

içinde nereye gideceğininde belirlenmesinde en temel rolü oynar. Hücre içine alınma işlemi üç farklı şekilde olur. İlk olarak hidrofilik özelliğe sahip moleküller hücre içine pinositoz veya endositoz yoluyla alınır ve hücre içerisinde özellikle lizozomlarda birikirler. İkincisi diffüzyon yoluyla alınmasıdır. Üçüncü ise hidrofobik özelliğe sahip moleküllerin kanda lipoproteinlere bağlı olarak taşınarak reseptör bağımlı endositoz yoluyla hücre içine alınmasıdır. Burada fotosensitizer hücre içinde öncelikli olarak mitokondrielerde birikir daha sonra diffüz bir şekilde sitoplazmaya yayılırlar.

Rose bengal, kloro-aluminyum sülfonat ftalosiyanın, bakterioklorin-A gibi ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçlar deneysel oküler neovaskülarizasyonların geriletilmesinde başarılı olmakla birlikte, hayvan deneylerinde neden oldukları nörolojik yan etkiler sebebiyle klinik amaçlı kullanılmaları mümkün olmamıştır. Diğer taraftan benzoporfirin monoasit, aluminyum ftalosiyanın tetrasulfanat, kalay etil etiopurpurin, lutesyum teksafirin, mono-L-aspartil klorin e6 ve ATX-S10 gibi düşük yan etkiye sahip ikinci kuşak ilaçlar ise daha geniş kullanım alanı bulmuşlardır [27], [44].

### **2.4.3.3. Üçüncü Nesil Fotosensitizerler**

Halen kullanılmakta olan kanser tedavi yöntemlerinin en büyük dezavantajı kanser hücreleri yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesidir. Dolayısıyla uygulanan ilacın hedefe yönlendirilmesi tedavinin daha etkin olması yanında sağlıklı hücrelerin daha az veya hiç zarar görmemesini sağlar.

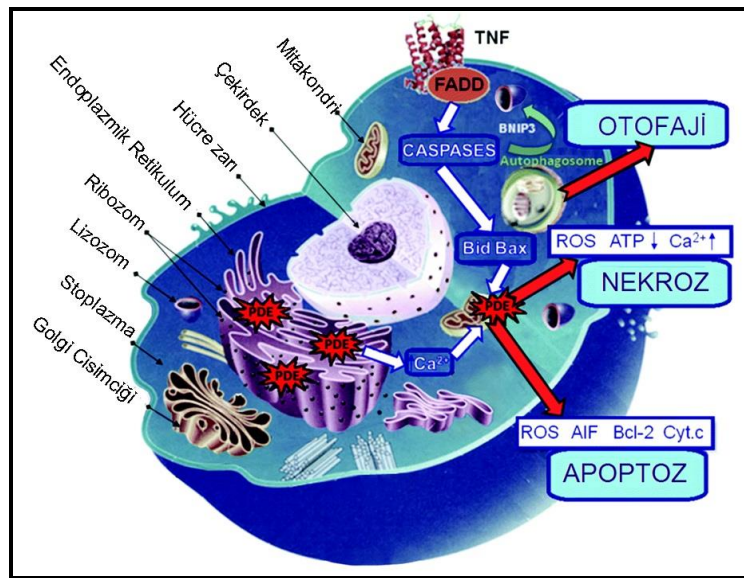
Fotodinamik terapi sırasında kanser hücreleri yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesi çalışmaları halihazırda başlangıç seviyesinde olan üçüncü nesil fotosensitizerlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Burada fotosensitizer ikinci nesile göre tümörlü dokuya transferi konusunda gelişmiş özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanır [45]. Ayrıca son yapılan çalışmalarda mitokondri gibi hücre altı yapılara seçimli hedeflenmenin yapılabildiği de belirtilmiştir [46].

Fotodinamik terapide hedeflemenin önemi, ışık ile uyarılma neticesinde oluşan singlet oksijenin ömrünün nanosaniye mertebesinde olmasından dolayı hedef dokuya ne kadar yakın bölgede oluşursa dokuya o kadar hasar vermesinden kaynaklanır. Tümör hücreleri barındıran dokunun bilinen özelliklerinden faydalanarak

fotosensitizerin buraya taşınmasını sağlayan fonksiyonel gruplar, hedefli tedavinin ve üçüncü nesil ışığa duyarlı maddelerin etkinliğini sağlayan en temel prensiptir [45].

## 2.5. Fotosensitizerin Tümör Hücreleri Girişi ve Hücre İçi Lokalizasyonu

Fotodinamik terapinin hedef noktalarını Şekil 2.9’da görüldüğü gibi tümör hücrelerinde bulunan, mitokondri, plazma membranı, lizozomlar ve endoplazmik retikulum oluşturur. Fotosensitizerin tümör hücresinde birikimini ve konumlanmasını belirleyen belli başlı faktörler arasında, sensitizerin lipofilik özellikleri ve birikme derecesi sayılabilir [37], [47]. Hidrofobik fotosensitizerler yüksek ve düşük yoğunluktaki lipoproteinlerle güçlü bağ yapabilme yeteneği sebebiyle, intravenöz yolla dolaşıma verilmesi sonucu tümörlü dokuda seçicilik özelliği gösterir. Lipofilik fotosensitizer ise kanser hücrelerin yüksek sayıda düşük yoğunluklu yağ (Low Density Lipoprotein-LDL) membran reseptörlerine sahip olmaları sebebiyle birikirler. Bu fotosensitizerlerin endositoz yoluyla hücreye girmesiyle, tümör hücrelerinde lipofilik karakterde olan plazma, mitokondri, endoplazmik retikulum, çekirdek ve lizozom membranlarında birikir. Intravenöz yolla hücreye alınan hidrofilik fotosensitizerler ise albumin ve diğer serum proteinlerince taşındıktan sonra interstitial boşluk ve tümör dokudaki vasküler stromada birikme eğilimi göstermektedirler [37].



Şekil 2.9: Hücrede bulunan organellerin gösterimi.

Hidrofobik karakter taşıyan sensitizerler ise tümörlü doku hücrelerine direkt etki edebilme özelliği sergilerler fakat hidrofilik fotosensitizerlerin indirekt etki etmeleri söz konusudur. Hücrenin gerek duyduğu oksijen ve diğer gerekli besinlerin alınmasını kan damarlarına zarar vererek fotodinamik etki gösterebilmektedirler [37].

## **2.6. Fotodinamik Terapide Hücre Ölümü**

Fotodinamik terapide hücre ölümünde göz önünde bulundurulmuş temel prensip, tümörlü bölgede bulunan damar yapısının hasara uğratılması ve bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesine dayanır. Tümörlü bölgedeki dokunun özelliklerinin bilinmesi bu bölgede oluşturulacak yıkımın temelini oluşturur. Saptanan bu özellikler aynı zamanda kanserli dokuda meydana gelecek yıkımın nasıl gerçekleşeceğini de belirler. Tümörlü bölgede bulunan damarların sayısı ve sahip olduğu bağışıklık sistemi hücreleri sayısı bahsi geçen özelliklerin başında gelir. Fotodinamik terapide hücresel yanıt kullanılacak olan fotosensitizerin türü, yoğunluğu, kullanılan ışık miktarı, dalga boyu, inkubasyon koşulları, hücrenin metabolik özellikleri, dokudaki oksijen düzeyi, hücrenin genetik özellikleri gibi birçok parametreye bağlıdır [48]. Daha öncede belirtildiği gibi fotodinamik terapide elde edilebilecek olumlu sonuç fotosensitizerin hücre içi konumlanabilmesine bağlıdır [49]. Hücre içi lokalizasyonun bu kadar önemli olmasının sebebi ise singlet oksijenin ömrünün 0,05  $\mu$ s'den daha kısa olması ve sadece 0.02  $\mu$ m kadar difüz edebilmesidir. Bu durum ise önce hangi organelin hasar göreceğini belirlemektedir. Ayrıca singlet oksijenin kısa yaşam ömrü ve fotosensitizerlerin çoğunun çekirdek dışında lokalize olması sebebi ile fotodinamik terapinin mutajenik etkisi oldukça düşüktür. Fotodinamik terapinin uygulanmasından sonra hücre ölümü apoptoz, nekroz ya da hem apoptoz hem nekroz şeklinde ortaya çıkabildiği bilinmektedir.

### **2.6.1. Nekroz**

Nekroz hipoksi, fiziksel hasar, hipertermi, kompleman aktivasyonu, UV ışık gibi zararlı hücre dışı uyaranlar sonucu oluşan istenmeyen bir hücre ölümü olarak tanımlanmış ve buna yönelik çalışmalar 1920 yılında ışık mikroskopunun ve yeni boya yöntemlerinin keşfiyle başlamıştır. Hücre içerisindeki plazma membran

lipidlerinin peroksidasyonu ile hücre içeriği ortama dökülür, inflamatuvar yanıt oluşturur ve bu durumdan komşu hücreler de olumsuz olarak etkilenir.

Nekrozun daha çok fotodinamik terapide kullanılan fotosensitizerin hücrede plazma membranında konumlandığında görüldüğü anlaşılmıştır. Anyonik ve lipofilik özelliklere sahip fotosensitizerler, membranda bulunan kolestrol ve diğer doymamış fosfolipidlerin peroksidasyonuna sebep olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [50]. Böylece sitoplazmik zarın sahip olduğu seçici geçirgenlik ve akışkanlık özellikleri bozulur, aminolipid ve polipeptidler arasında çapraz bağlar ortaya çıkar, membranla ilgili olarak da enzim ve reseptorlerde inaktive olma durumu meydana gelir. Daha sonra da membran taşıma sisteminin bozulması, plazma membranının depolarizasyonu, mitokondriyal, sitozolik ve lizozomal gibi enzimlerin inaktivasyonuna sebebiyet verir. Sonuç olarak hücresel hemostazın bozulması ile nekroz meydana gelmektedir [49].

## **2.6.2. Apoptoz**

1972 yılında iskemi (bir çeşit kangren)' ye maruz kalan bir dokunun etrafında nekrozdan daha farklı hücre ölümü meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu duruma "kurumuş ağaç yapraklarının gövdeden ayrılması" anlamına gelen "apoptoz" adı verilmiştir [51]. Apoptoz ile hücre ölümü birçok özelliği bakımından nekrozdan oldukça farklıdır. Vücudumuzda her bir saniyede bir milyona yakın hücre apoptoz yoluyla atılmaktadır yerlerine yenileri üretilmektedir. Hücre içerisinde yapım (mitozis) ile yıkım (apoptoz) arasında kontrollü bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması kanser gibi birçok önemli hastalığın oluşumuna neden olabilmektedir. Apoptoz hem fizyolojik hem de patolojik şartlar altında meydana gelebilir iken nekroz ise sadece fizyolojik şartlar altında meydana gelir.

Apoptoz morfolojik olarak özgündür. Nekrozda hücre içerisine sıvı girmesiyle şişme görülürken, apoptozda hücre tam tersine büzülme görülür. Nekrozda kromatin patterni yaklaşık olarak normal hücredeki görüntü ile benzerlik gösterirken apoptozda kromatin çekirdek membranının çevresinde toplanmaktadır. Nekrozda plazma membranı bütünlüğünü kaybeder ve hücre içi materyeller hücre dışına çıkarılırlar.

Fotodinamik terapide ise uygulama sonrası mitokondri ya da sitoplazmada oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) apoptozun tetikleyicisi olduğu belirlenmiştir [52]. Reaktif oksijen türleri nedeniyle pro-apoptotik proteinlerin salımına sebebiyet veren mitokondriyal gözeneklerin oluşması ile apoptoz arasındaki ilişki üzerine pek çok teori bulunmaktadır. Deneysel sonuçlara bakıldığında, mitokondriyal membran üzerinde bulunan, “Permeability Transition Pore Complex (PTPC)” olarak isimlendirilen, geçirgenlik özelliğine sahip büyük kanalların, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasında ve sitozole cyt-c salımında etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fotodinamik terapinin PTPC oluşumunda doğrudan etkisinin olup olmadığı tam olarak bilinmemesinin yanında bir PTPC alt ünitesi olan “Adenin Nucleotid Translocator (ANT)”ın hedef olduğu varsayılmaktadır. Hücre ortamında bulunan -SH gruplarının oksidasyonu ve özellikle de sistein aminoasitinin oksidasyonu ile oluşan disülfid köprüleri, ANT'nin 1500 daltondan daha küçük olan solutler için geçirgenlik özelliğini kaybetmesine neden olduğu görülmektedir. Gözeneğin geçirgenlik seçiciliğini kaybetmesi ile mitokondriyal matriksde şişme, iç membranda gerilme olur ve düzleşir, dış membranda ise kırılmalar meydana gelir ve bunun sonunda sitozole cyt-c salımı yapılır. Mitokondriyal membran yapısında bulunan lipidlerin oksidasyonu, membranda hasara sebebiyet verir ve membranın potansiyeli düşer. Potansiyelinde görülen bu azalmanın, bir başka PTPC alt ünitesi olan voltaj bağımlı anyon kanalları (Voltage Dependent Anion Channel-VDAC)'nın açılmasına sebep olduğu ve bunun sonucunda da cyt-c salımının gerçekleştiğine dair bulgulara rastlanılmıştır [49].

“Apoptozom” denen protein kompleksi mitokondriden sitozole salınan cyt-c, sitozolde Apaf-1 ve prokaspaz-9'a bağlanarak oluşur. Bu kompleks içerisinde bulunan prokaspaz9, kendi kendini keser ve aktif kaspaz-9'u oluşturur. Aktif kaspaz-9 ise prokaspaz-3'u keserek aktive eder. Fotodinamik terapinin birçok deneysel uygulamasında bir seri kaspazın (kaspaz-2,-3,-6,-7) aktive olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Kısaca bu hidrolitik enzimlerin aktivasyonu ile pek çok hücrel proteinin kesilir, bu da DNA'nın parçalanmasına ve sonuç olarak da hücre ölümüne sebep olur [3].

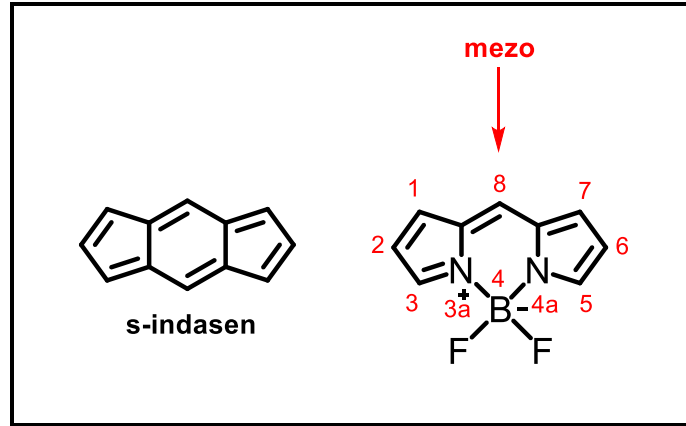
Apoptoz ile hücre ölümünü özetleyecek olursak, fotodinamik terapi tarafından tetiklenen mekanizma ile uygulama esnasında oluşturulan reaktif oksijen türleri, mitokondriyal membranda bulunan gözeneklerin açılmasına sebep olur. Daha sonra

osmotik etkiye bağlı olarak mitokondriye su girişi, mitokondriyal matriksin şişmesi, dış mitokondriyal membran yapısının bozulması ve cyt-c, AIF ve bunu takiben prokaspazlar gibi apoptotik moleküllerin sitoplazmaya geçmesine sebep olur [49]. Daha sonra DNA parçalanması ve bunu takiben hücre ölümü gerçekleşmiş olur.

## 3. BODIPY BİLEŞİKLERİ

### 3.1. BODIPY Bileşiklerinin Tanımı

İsimleri BODIPY (Boron dipirometen) olarak kısaltılan ve bilinen, 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen bileşikleri (Şekil 3.1), özellikle son yirmi yılda, sahip oldukları yüksek floresans özellikleri nedeniyle biyokimyagerler ve biyologlar tarafından biyomoleküllerin vücut içerisinde görüntülenmesinde etiketleme reaktifi (ajanı) olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aslında ilk olarak 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından keşfedilmesine rağmen 80'li yıllara kadar yeterince ilgi uyandırmamışlardır [53]. Daha sonra bu boyaların biyolojik etiketleme yöntemindeki kullanımının fark edilmesiyle yeni BODIPY tabanlı boyalar tasarlanmış ve biyomoleküller için etiketleme reaktifi (ajanı) olarak literatürde yer almıştır [54]. Daha sonra bu bileşiklerin fotofiziksel özellikleri ve kimyasal reaktivlikleri üzerine daha temel araştırmalar ortaya çıkmaya başlamıştır [55], [56].



Şekil 3.1: BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.

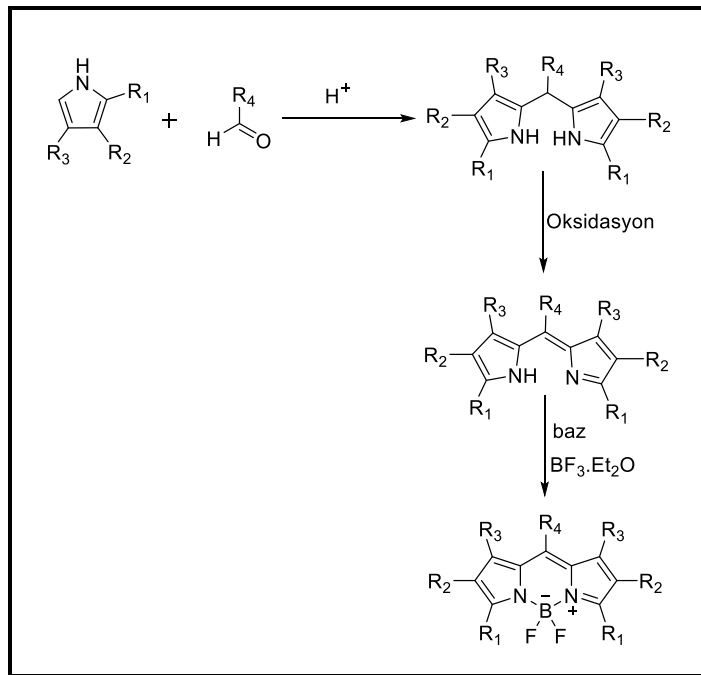
BODIPY bileşikleri geniş absorpsiyon katsayısı ve yüksek floresan kuantum verimi gibi bir çok uygulama alanı için gerekli olan özelliklere sahip olmalarının yanı sıra düşük oranlı sistemler arası geçiş, iyi çözünürlük, yüksek kimyasal kararlılık, mükemmel termal ve fotokimyasal kararlılığa sahiptirler. Bununla birlikte bu bileşiklerin pH değişikliği gibi çevresel değişikliklere ve oksijen içeren ortamlara karşı oldukça dayanıklı oldukları saptanmıştır [69]. Daha da önemlisi ise, bu bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon özellikleri BODIPY çekirdeğinde yapılacak



modifikasyonlar (molekül konjüstasyonunu arttıran süstitüentler eklenmesi gibi) vasıtasıyla değiştirilebilir ve bu değişim absorpsiyon ve emisyon bölgelerinin daha uzun dalga boyuna kaymasına sebep olmasdır [55], [56]. Bu modifikasyonlar BODIPY bileşiklerini biyomolekül etiketlenmesi [57], iyon algılama [58] ışık hasat edici (light-harvesting) sistemler [59], [60], gibi uygulamalar için cazip hale getirmiştir. Bu uygulama alanlarının yanında molekül üzerine yapılmış olan modifikasyonlar bu bileşiklerin gerek floresans görüntüleme ajanı [4] gerekse fotosensitizer olarak PDT uygulamaları için kullanımını sağlamıştır [5].

### 3.2. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi

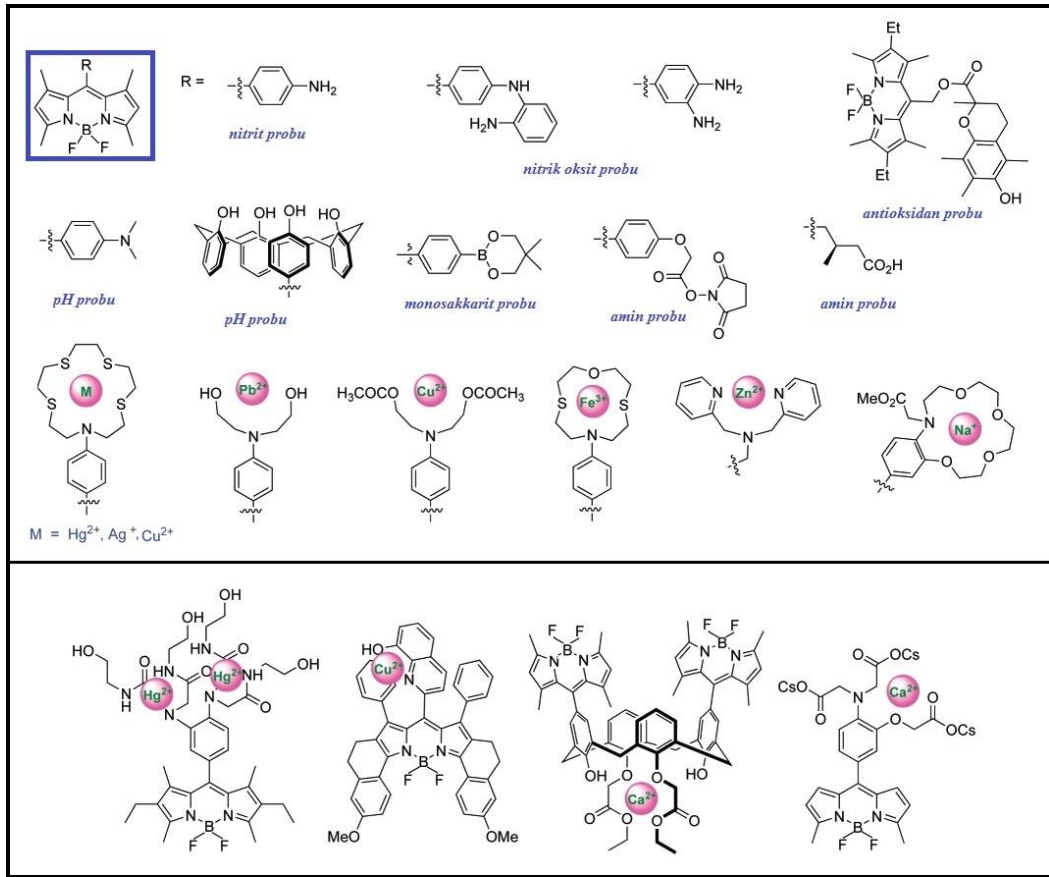
BODIPY çekirdeğinin sentezi daha çok porfirin sentezinde kullanılan Şekil 3.2'de görüldüğü gibi pirolün kondenzasyon reaksiyonu ile oluşturulmaktadır. Temel olarak BODIPY bileşiğı üç ana birimden oluşmaktadır, iki pirol birimi birbirine metin köprüsü ile birleştirilmiştir. Bu metin köprüsünü oluşturmak için yüksek derecede elektrofilik karbonil bileşiğı (aldehit, açil klorür, asit anhidrit gibi) kullanılır. Daha sonra diklorodisiyanobenzokinon (DDQ) yada p-kloronil gibi oksidasyon reaktifleriyle muamele edilir. Sentetik prosedür Et<sub>3</sub>N gibi bir tersiyer amin ve BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>' in eklenmesiyle tamamlanır [56].



Şekil 3.2: BODIPY bileşiğinin genel sentez şeması.

### 3.3. BODIPY Bileşiklerinin Kimyası

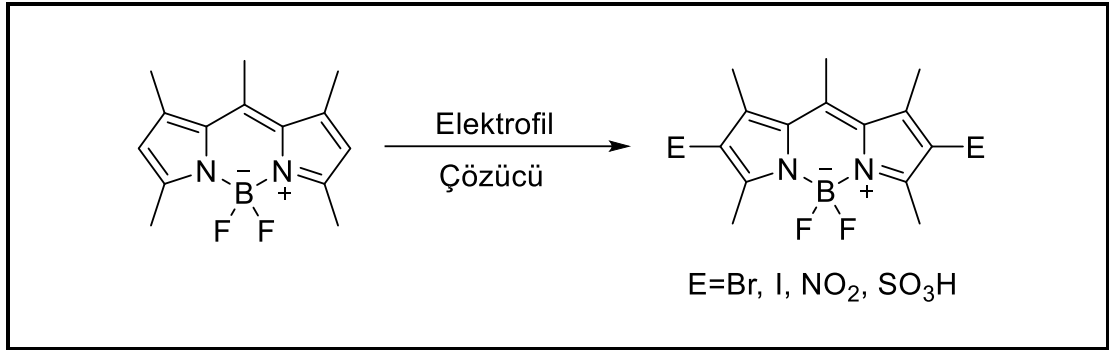
BODIPY çekirdeğinin sentezinde kullanılan iki pirol ile metin köprüsü yapacak olan elektrofilik karbonil bileşiğinin türüne göre aynı zamanda oluşacak olan BODIPY bileşiğinin 8 (mezo) pozisyonunda süstitüsyon da yapılmış olur. Böylece mezo pozisyonunda farklı bir reaksiyona olanak tanıyacak grup (-OH, Br, I, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>) ihtiva eden BODIPY bileşiği elde edilmiş olur. Bunun yanında 8 pozisyonunda yapılan modifikasyonlar ile Şekil 3.3'de örnekleri verilen BODIPY bileşiklerine prob ve iyon algılama özellikleri kazandırılmıştır [55].



Şekil 3.3: Çeşitli prob ve iyon algılama ajanı olarak kullanılan BODIPY bileşikleri.

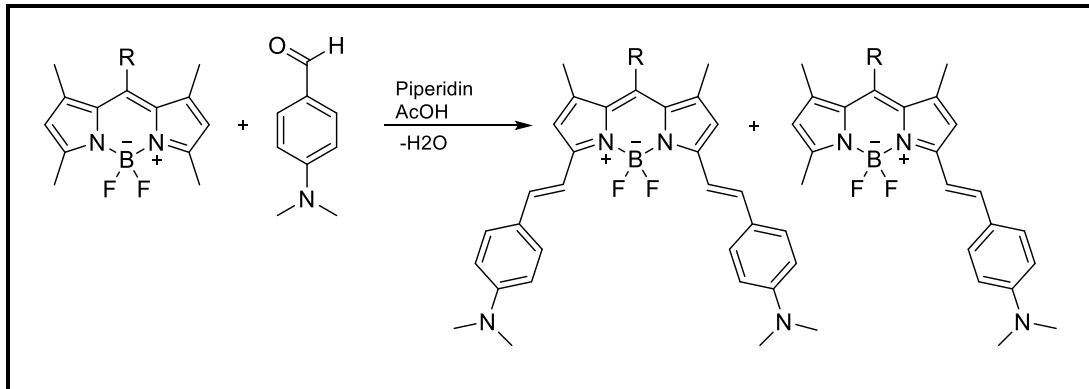
BODIPY bileşiğini ilk keşfeden Treibs ve Kreuzer, BODIPY'nin klorosülfonik asit varlığında 2 ve 6 pozisyonlarında kolaylıkla elektrofilik süstitüsyon tepkimesi verebileceğini ortaya çıkarmışlardır [53]. Bu çalışmalar daha sonraki yıllarda suda çözünebilir BODIPY bileşiklerinin sentezlenmesine olanak tanımıştır [61]. BODIPY bileşiklerinin daha ileri sentez aşamalarından sonra nitro

[62], brom [63] ve Sonogashira tepkimesine [64] olarak tanıyacak iyot grubu içeren türevleri elde edilmiştir [65] (Şekil 3.4).



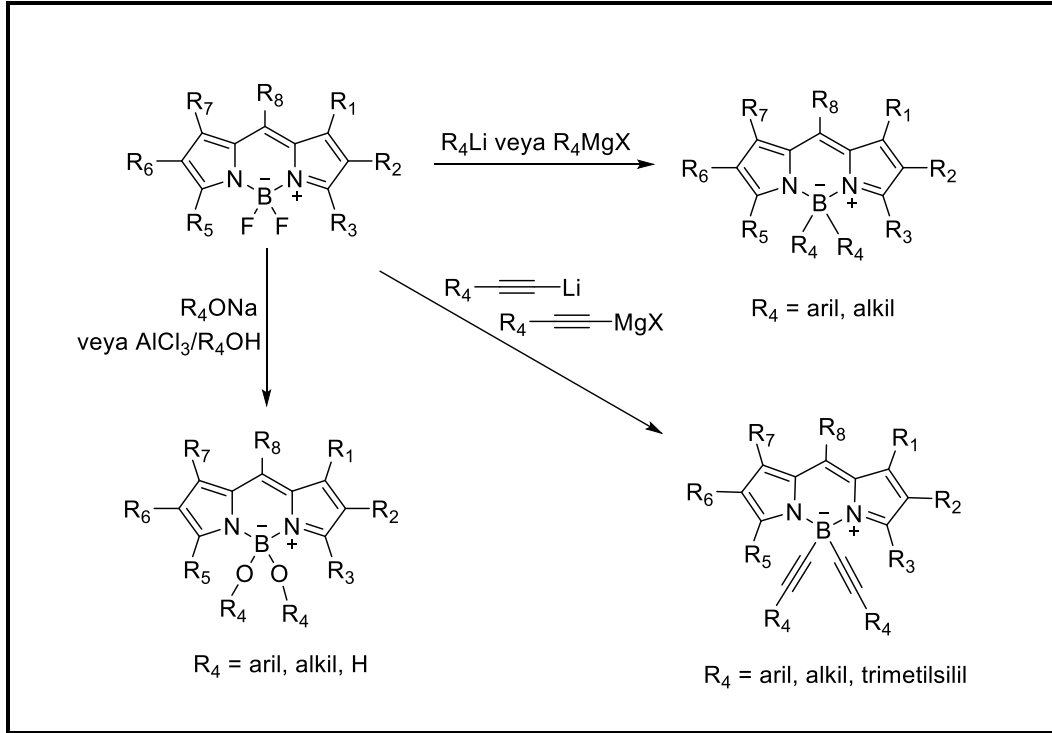
Şekil 3.4: BODIPY çekirdeğinde 2,6 pozisyonunda elektrofilik substitüsyon tepkimesi.

BODIPY bileşikleri 3,5-pozisyonunda nükleofilik karaktere sahip olan metil grupları ihtiva etmektedir. Bu metil grupları kolaylıkla deprotonize olabilmekte ve elektronca zengin atomatik aldehit grubu yapıya katılarak stiril grubunu oluşturmaktadırlar. 8 yada 2,6-pozisyonunda yapılan modifikasyonlar absorban ve floresans dalga boylarını çok fazla arttırmamalarına rağmen, 3,5-pozisyonunda yapılan modifikasyonlar  $\pi$ -elektron konjugasyonunu arttırdığı için batokromik etki ile dalga boylarının artışına sebep olmaktadır [56]. Şekil 3.5 'de 3,5-pozisyonunda yapılan Knoevenagel kondenzasyon tepkimesi olarak bilinen modifikasyonun yapılmasını reaksiyon şeması göstermektedir [66]. Daha sert koşullarda 3,5-pozisyonunun yanında 1,7-pozisyonunda reaksiyon ürünü verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [67], [68].



Şekil 3.5: BODIPY çekirdeğinde 3,5-pozisyonunda yapılan modifikasyon şeması.

BODIPY çekirdeğine yapılan önemli modifikasyonlardan biri de bor merkezine yapılan süstitüsyonlardır. Ziessel ve çalışma arkadaşları Şekil 3.6'da görüldüğü gibi bor atomuna bağlı florların aril [69], etinil aril [70] ve etinil [71] gruplarıyla değiştirilebildiğini yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir [72].

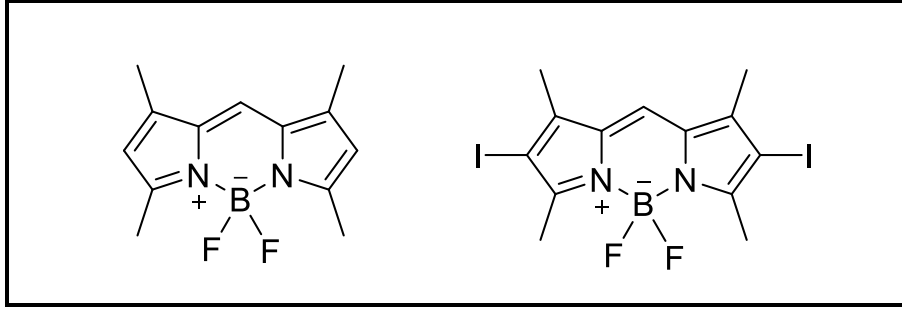


Şekil 3.6: BODIPY çekirdeğinde bor merkezinde modifikasyon şeması.

### 3.3. Fotosensitizer Olarak BODIPY Bileşikleri

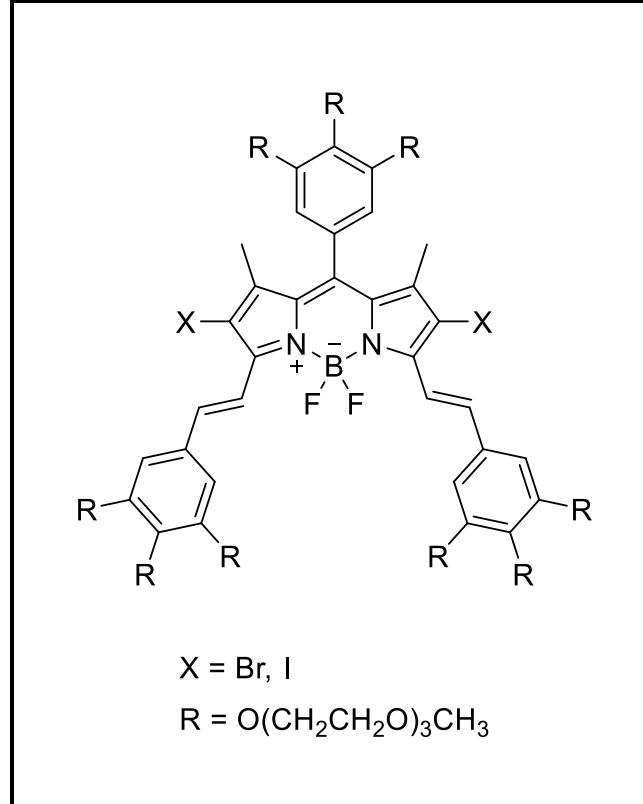
Geçtiğimiz son on yılda BODIPY bileşikleri, fotodinamik terapinin yeni bir sınıfını oluşturmuştur. BODIPY bileşikleri sahip oldukları yüksek absorpsiyon katsayısı, çevresel duyarlılık, fotobozunmaya karşı direnç, düşük karanlıkta toksisite gibi özellikleri sebebiyle ideal fotosensitizer karakteri sergilemelerine rağmen henüz ticari manada üretimi gerçekleştirilememiştir [5].

2005 yılında yapılan bir çalışmada halojen içermeyen BODIPY bileşiği yüksek floresans kuantum verimine ve düşük singlet oksijen kuantum verimine sahipken, yapıya iyot ilave edildiğinde ağır atom etkisinden dolayı floresan kuantum verimi düşmekte ve singlet oksijen kuantum veriminde büyük artış gözlenmiştir (Şekil 3.7) [65].



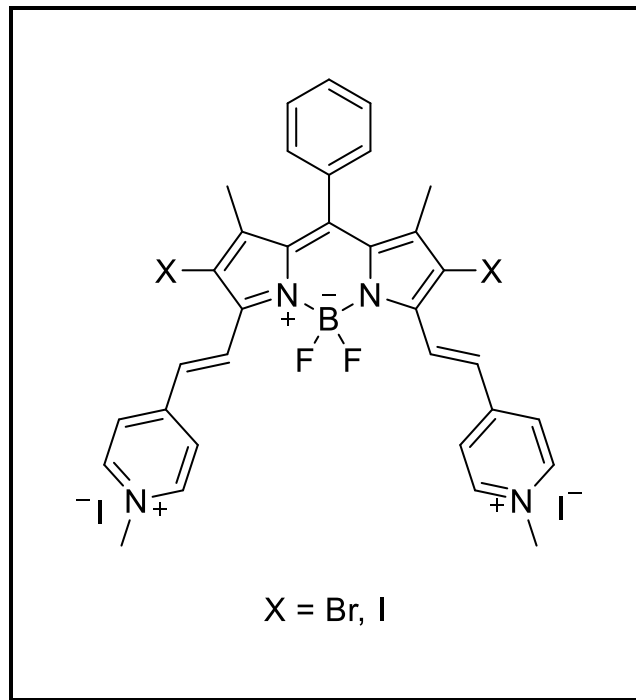
Şekil 3.7: İyosuz ve iyotlu BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.

Diğer bir çalışmada kimyasal yapısı Şekil 3.8’de gösterilen stilir-BODIPY bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğe suda çözünürlük özelliği kazandırmak için oligoetilen glikol grupları ilave edilmiştir . Yapıda brom bulunduran bileşiğin 200 nM EC<sub>50</sub> değerine (eksitasyon 625 nm) sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca floresans mikroskobu aracılığıyla hücre zarına zarar verdiği belirlenmiştir [63]. Yapıda iyot olan benzer bir çalışmada, HT29 carcinoma hücrelerinde en düşük EC<sub>50</sub> (7 nM) değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Floresans mikroskobu deneylerinde bu bileşiğin endoplazmik retikulum içerisinde lokalize olduğu gözlemlenmiştir [73].



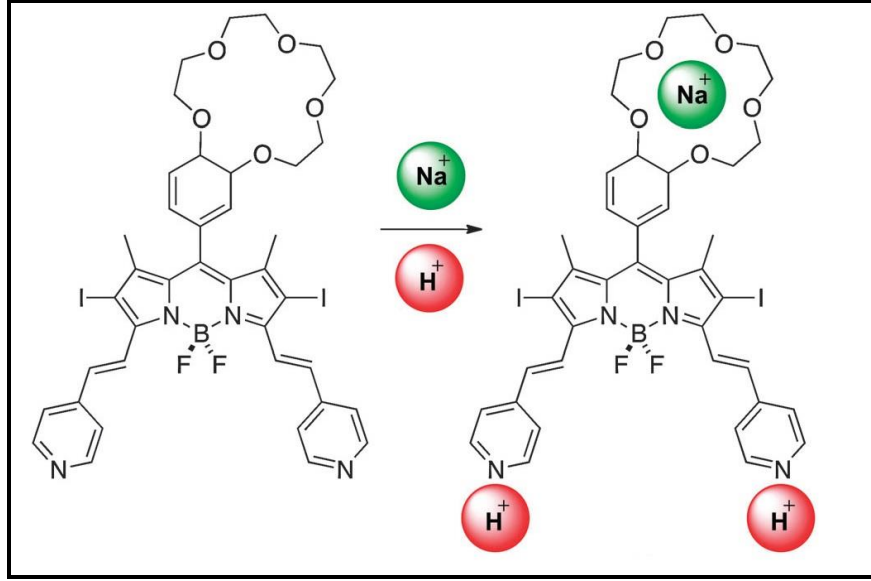
Şekil 3.8: Suda çözünebilir distiril-BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.

Başka bir suda çözünebilir distiril-BODIPY bileşiğine örnek, Wang ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri bileşikler verilebilir [74]. Şekil 3.9' da kimyasal yapıları verilen 2,6-pozisyonlarında ağır atom olarak brom ve iyot bulunduran, 3,5-pozisyonlarında ise pridil-stiril grubu bulunan bileşikler görülmektedir. Yaklaşık 620 nm'de absorbands veren bu moleküller, metil iyodür ile kuaterner hale getirildikten sonra yaklaşık 30 nm kırmızıya kayma göstermişlerdir. Bunun yanında kuaternerleştirme öncesi singlet oksijen oluşması gözlenmez iken kuaternerleştirme sonrası bromlu olanda 0.10, iyotlu olanda ise 0.22 singlet oksijen kuantum verimine sahip oldukları tespit edilmiştir.



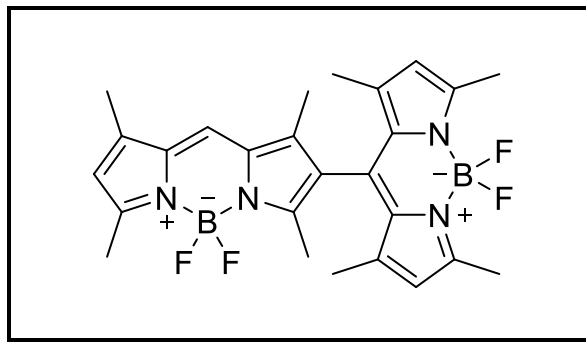
Şekil 3.9: Suda çözünebilir kuaterner distiril-BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.

Akkaya ve çalışma arkadaşları, tümör hücrelerinde sodyum oranının normal hücreye nispeten yaklaşık 3 kat daha fazla ve tümör hücrelerinin daha asidik olması özelliğinden yararlanarak bir BODIPY bileşiği tasarlamışlardır. Mantık kapısı özelliği taşıyan bu bileşik, mezo pozisyonunda taç eter grubu bulunurken, 3,5-pozisyonlarında ise pridil-stiril grubu bulunmaktadır. Bu molekülün üretebildiği singlet oksijen miktarı sodyum ve asit varlığında yaklaşık 6 kat artmaktadır (Şekil 3.10) [75].



Şekil 3.10: Sodyum iyonu ve asidik ortama aynı anda duyarlılık gösteren BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.

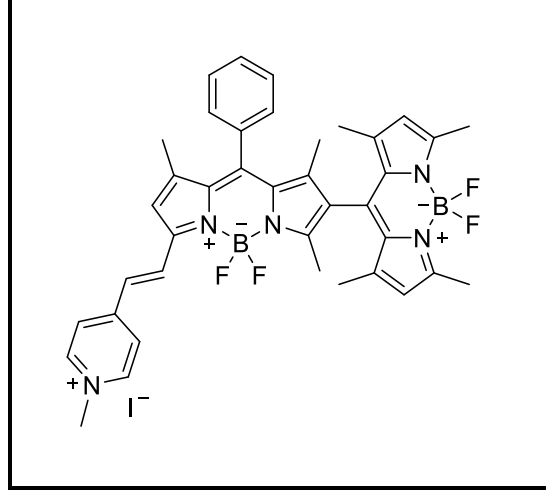
Birbirlerine direkt olarak bağlanmış olan BODIPY dimerleri uyarıldıklarında monomerinden daha verimli olarak sistemler arası geçişten (ISC) triplet hale geçerler [76]. Akkaya ve çalışma arkadaşları şekil 3.11’ de kimyasal yapısı görülen, ortogonal kromoforu tasarlamışlar ve yapılan çalışmalarda bu bileşiğin monomerine göre daha az floresan olduğu ve daha yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. İnsan erythro leukemia hücrelerinde 50 nM  $EC_{50}$  değeri bulunmuştur [77].



Şekil 3.11: Dimerik BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.

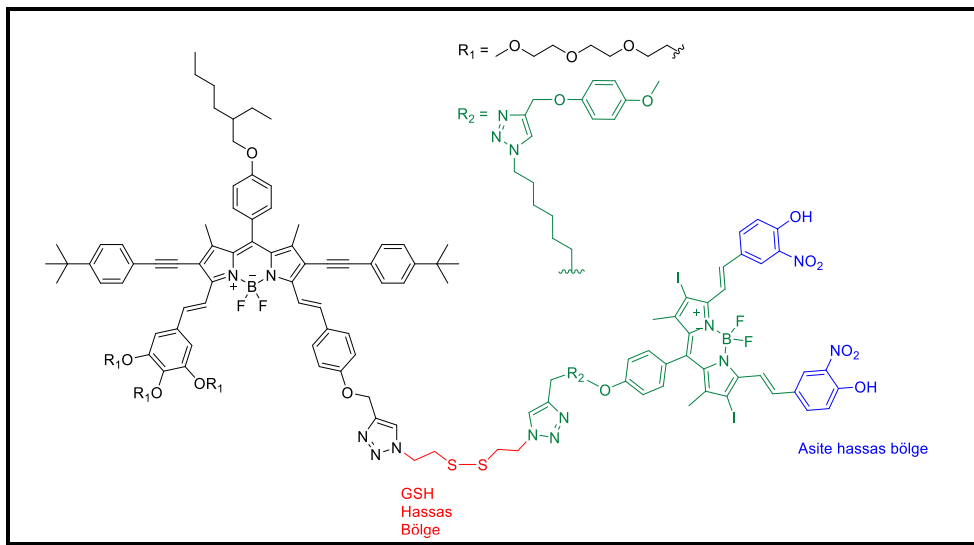
Akkaya ve arkadaşları daha sonraki çalışmalarında, tasarlamış oldukları yüksek singlet oksijen verimine sahip dimer-BODIPY bileşiğini pasifleştirerek, kanser hücrelerinde normal hücreye nazaran daha yüksek oranda glutatyon (GSH) ihtiva etmesi özelliğinden faydalanarak Şekil 3.12’de kimyasal yapısı görülen suda

çözünebilirlik özelliği gösterebilecek BODIPY bileşimini tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Böylece molekül tümör hücresine alındığında tekrar aktif hale geçecek ve singlet oluşturmaya devam edecektir. Yapılan çalışma ile bu öngörü ispatlanmıştır [78].



Şekil 3.12: Glutatyona (GSH) duyarlılık gösteren BODIPY bileşiminin kimyasal yapısı.

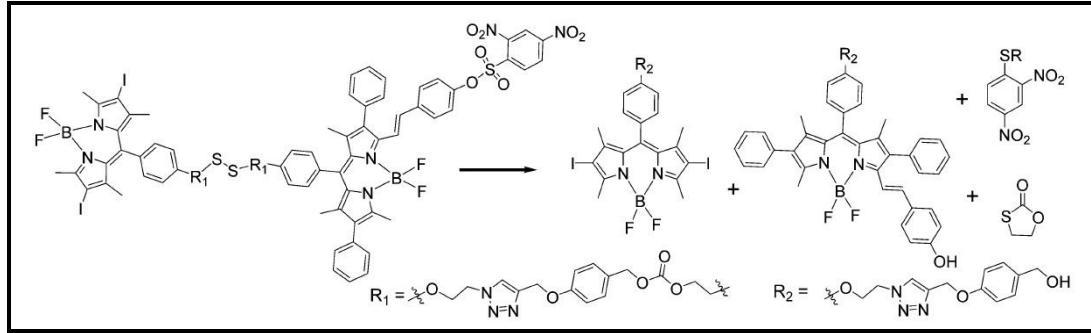
Fotodinamik terapi hususunda Akkaya ve arkadaşlarının son çalışmalarında, Şekil 3.13’de kimyasal yapısı görülen, glutatyon (GSH) ve asidik ortama aynı anda duyarlı bir mantık kapısı içeren bir molekül tasarlamışlar ve bu molekülün tümör hücresinde seçicilik gösterebileceğini tespit etmişlerdir [79].



Şekil 3.13: Glutatyon (GSH) ve asidik ortama aynı anda duyarlılık gösteren BODIPY bileşiminin kimyasal yapısı.



Son olarak Zhao ve çalışma arkadaşları glutatyon (GSH) ve sitozin (Cys) gibi tiollerin varlığında yüksek floresans ve singlet oksijen verimine sahip, tiollerin yokluğunda ise çok düşük floresans ve singlet oksijen verimine sahip bir molekül tasarlamışlardır (Şekil 3.14). Yapmış oldukları denemeler sonucunda glutatyon (GSH) ve sitozin (Cys) yokluğunda sentezlenen bileşik 0.013 flosesans, 0.167 singlet oksijen kuantum verimine sahip iken, tihollerin varlığında 0.476 flosesans, 0.715 singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu tespit edilmiştir [80].



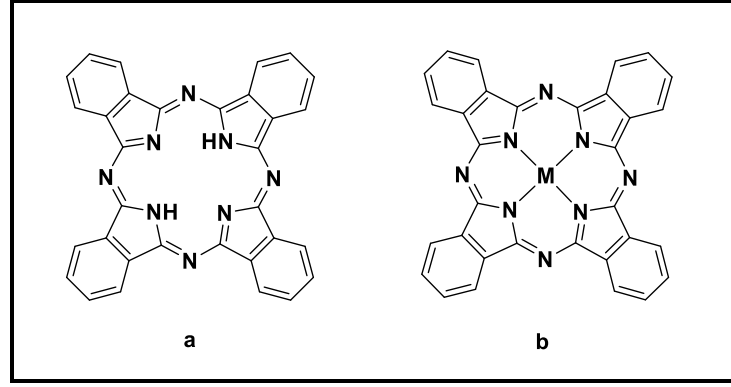
Şekil 3.14: Tihollerin varlığında aktifleşen BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.

Sonuç olarak birçok bilimsel çalışma BODIPY çekirdeğinin singlet oksijen üretimi için modifikasyonuna odaklanmıştır. Basit yapıdaki BODIPY bileşiğinin sahip olduğu absorpsiyon dalga boyu (510-530 nm) ideal bir fotosensitizer için uygun değildir. Ancak 3,5-pozisyonunda bulunan metil gruplarının kondenzasyonu ile BODIPY bileşiklerinin absorpsiyon dalga boyları fototerapötik pencere aralığına uygun hale getirilmekte aynı zamanda bu bileşiklere hedefleme özelliği de kazandırılmaktadır [5].

## 4. FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİ

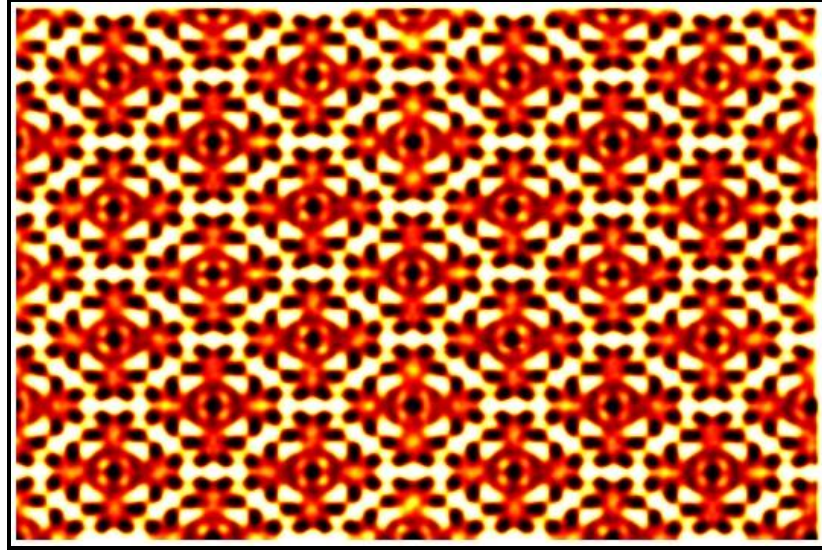
### 4.1. Ftalosiyanın Tanımı ve Tarihçesi

Son zamanlarda kimya biliminin teknolojik uygulama alanlarında önemli bir yere sahip olan ftalosiyaninler, tetraazatetrabenzoporfirinler olarak adlandırılmaktadırlar. Ftalosiyanın ((na)phthal(ene) + -o- + cyanine) kelimesinin orijinal adı Yunanca'daki mineral yağı anlamındaki naphta (nafta) ile koyu mavi anlamında kullanılan cyanine (siyanin) kelimelerinin bileşiminden oluşmaktadır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Ftalosiyanın bileşiklerinin kimyasal yapısı. a) Metalsiz ve b) metalli.

Ftalosiyanın bileşikleri ilk kez 1907 yılında, asetik asit ile ftalimitin orto-siyanobenzamid sentezi amaçlanırken tesadüfen koyu renkli çözünmeyen bir yan ürün olarak elde edilmiştir [81]. Daha sonra Diesbach ve Von Der Weid, 1927 yılında o-dibromobenzenin piridinli ortamda bakır (I) siyanürle 200°C'de ısıtılması ile %23 verimle ftalosiyanın bileşiğini elde etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiğin asit, baz ve ışığa karşı oldukça dayanıklı olduğunu gözlemlemişler ancak yapısını aydınlatamamışlardır [82]. İlerleyen yıllarda Linstead ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar sonucunda ftalosiyanın yapısı aydınlatılabilmiş [83], daha sonra Robertson'un X-ışını çalışmalarının sonucunda ise kesinlik kazanmıştır [84]. 1979 yılında Kyoto üniversitesinde bir grup bilim adamı geliştirdikleri elektron mikroskobu ile Şekil 4.2'de görüldüğü gibi klorlanmış bakır ftalosiyanın bileşiğinin moleküler düzeyde görüntülenebilmesi başarılıdır [85].



Şekil 4.2: Klorlanmış bakır ftalosiyanınin elektron mikroskobu görüntüsü.

Düzlemsel aromatik  $18\pi$ -elektronuna sahip olan ftalosiyanın bileşikleri elektronca zengin olmaları nedeniyle UV-vis bölgede şiddetli absorpsiyon pikleri verirler [86].  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişleri sebebiyle ortaya çıkan bu bantlar 600-720 nm aralığında Q, 320-420 nm aralığında B veya Soret ile 330-230 nm aralığında ise N ve L bantları şeklinde isimlendirilir [87]. Ftalosiyanın bileşikleri için Q bandı bölgesi molekülün metalli veya metallsiz olduğu hakkında bilgi vermesi açısından karakteristik özellik sergilemektedir. Metalli ftalosiyanın bileşikleri için Q bandı bölgesinde şiddetli tek bir pik gözlemlenirken metallsiz ftalosiyanın bileşikleri için Q bandı bölgesinde ikiye ayrılma olduğu gözlemlenir.

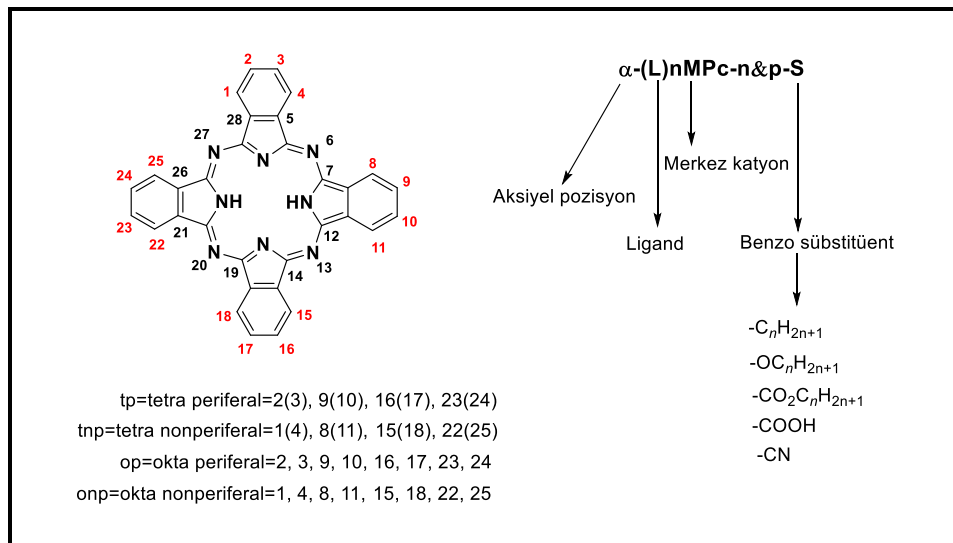
Ftalosiyanın bileşikleri, dört iminozindolin biriminin kondenzasyonundan meydana gelen düzlemsel makro halkalardır. Ftalosiyanın ligandı hemen hemen bütün metaller ile koordine olabilmekte ve genellikle dört koordinasyonlu kare düzlem kompleksler oluşturmaktadır [86], [88]. Kare düzlem yapıya sahip olan ftalosiyanın halkasının koordinasyon sayısı dört olmasına rağmen daha yüksek bir koordinasyon sayısını tercih eden metallerle birleşmesi ile ise karepiramit, tetrahedral ya da oktahedral yapılar da gözlemlenmiştir. Ftalosiyanınlar, nadir toprak elementleri ile sandviç türü (double-decker veya triple-decker) kompleksler de oluşturabilmektedir. Bu tür sandviç türü komplekslerde (bisftalosiyanın,  $\text{LnPc}_2$ ) bir lantanit iyonu iki ftalosiyanın halkası ile koordinasyona girmektedir. Ftalosiyanınların periyodik tablodaki hemen her metalle kompleksleri sentezlenebilir

[89]. Ftalosiyenin komplekslerinin zengin koordinasyon kimyası, ileri teknolojik uygulamalar için çok uygundur. Pek çok farklı metal iyonlarını içine alan ftalosiyenler, çeşitli halkalar ve aksiyel sübstitüentler ile birçok yeni sentezler yapılmıştır [90].

Ftalosiyenin bileşiklerinin sentezinde kullanılan başlangıç maddelerinin bir veya iki sübstitüent taşıma durumuna göre tetra veya okta sübstitüe olarak ayrıldıkları gibi sübstitüentün bulunduğu konuma göre periferel veya nonperiferel olarak da ayrılmaktadır. Tetra sübstitüe ftalosiyenler  $C_s$ ,  $C_{4h}$ ,  $C_{2v}$ ,  $D_{2h}$  olmak üzere dört yapısal izomerin bir karışımı olarak elde edilmektedirler. Diğer taraftan taşıdıkları grupların aynı veya farklı olmasına göre de simetrik veya asimetrik sübstitüe olarak da başka bir grupta toplanabilirler [86].

## 4.2. Ftalosiyenlerin Adlandırılması

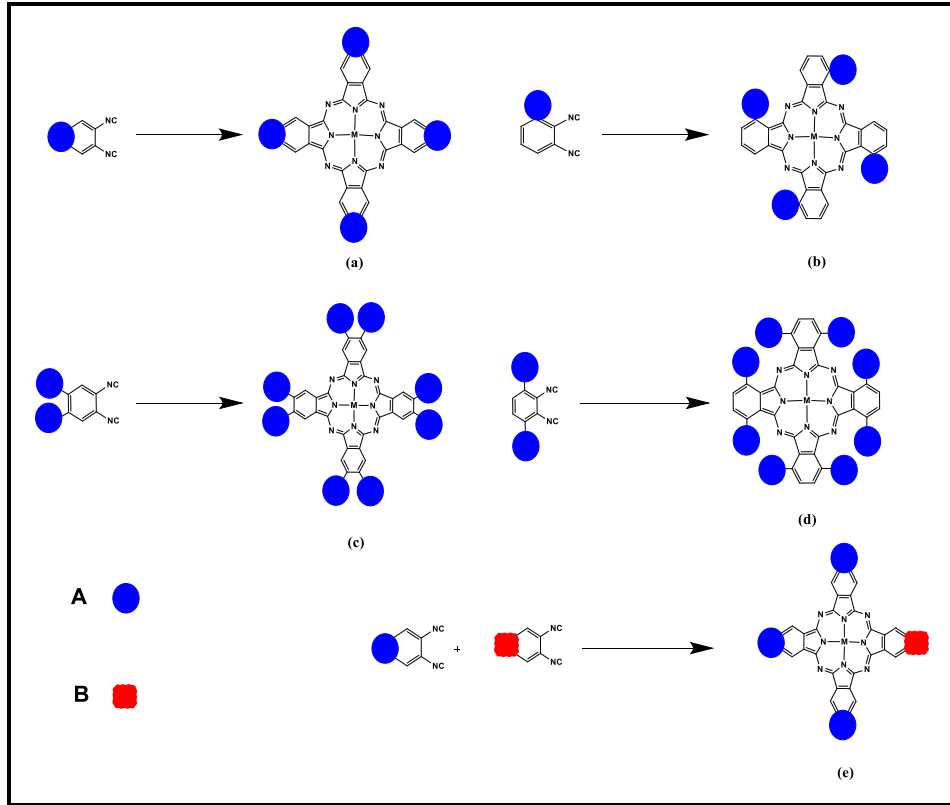
Ftalosiyenlerin adlandırılması yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlere bağlı kalarak adlandırmalar kolaylıkla yapılabilir. Ftalosiyenin bileşiklerinde adlandırma yapılırken sübstitüentlerin makrosiklik halkanın kaç numaralı karbonuna bağlandığını bilmek gerekir. Böylece sübstitüentlerin periferel, nonperiferel, tetra veya okta gibi sübstitüent konumunu veya sayısının belirlenmesi kolaylaşır. Metalli ftalosiyenin bileşiklerinde yapıda bulunan metalinde isimlendirmede belirtilmesi gerekir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Ftalosiyenlerin numaralandırılması ve adlandırılması.

## 4.4. Ftalosiyenin Genel Süstitüsyon Şekilleri

Ftalosiyenin bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmeden önce istenilen süstitüentlerin makrosiklik halkadaki pozisyonları (periferal veya nonperiferal) ve süstitüent sayısı (tetra veya okta) dikkate alınır ve uygun başlangıç ftalonitriller seçilerek sentezler gerçekleştirilir. Literatürde en çok kullanılan başlangıç ftalonitril bileşikleri olan 3-nitroftalonitril, 4-nitroftalonitril, 4-iodoftalonitril ve 4,5-dikloroftalonitril bileşiklerinden yola çıkarak önce süstitüe ftalonitril bileşikleri elde edilir. Daha sonra bu bileşikler kullanılarak Şekil 4.4’de görüldüğü gibi simetrik, asimetrik, periferal veya nonperiferal, tetra veya okta süstitüe ftalosiyeninler sentezlenebilir.



Şekil 4.4: Asimetrik ftalosiyeninlerin bileşiklerinin genel süstitüsyonları. a) Tetra periferal, b) tetra nonperiferal, c) okta periferal ve d) okta nonperiferal.

## 4.5. Ftalosiyeninlerin Genel Sentez Metodları

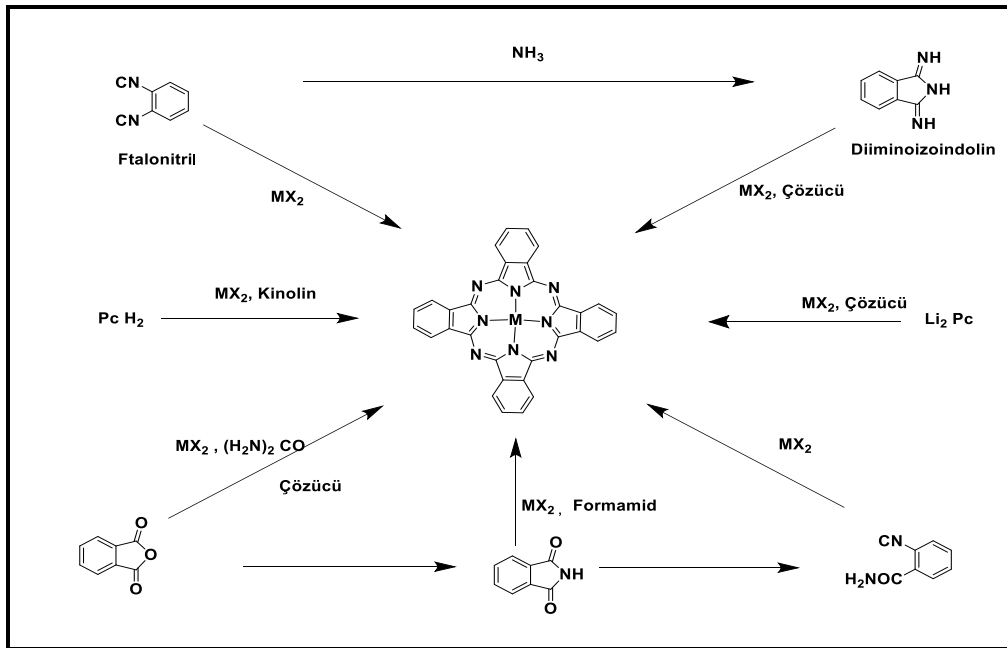
Ftalosiyenin bileşikleri genel olarak ftalik asit, ftalik anhidrit, o-siyanobenzamid, ftalonitril, iziiminiindolin ya da 1,2-dibromobenzen türevlerinin

yüksek kaynama noktasına sahip olan bir çözücü vasıtasıyla veya doğrudan ısıtılması ile elde edilmektedirler. Periyodik tabloda bulunan hemen her metalle ftalosiyanın bileşikleri sentezlenebilmektedir.

Birçok halka oluşum mekanizması önerilmesine rağmen ftalosiyanın bileşiğinin halka oluşum mekanizması günümüzde bile tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ftalosiyanın bileşikleri, süstitüe edilecek gruplara göre simetrik, asimetric ve yarı simetrik yapılar elde edilebilir.

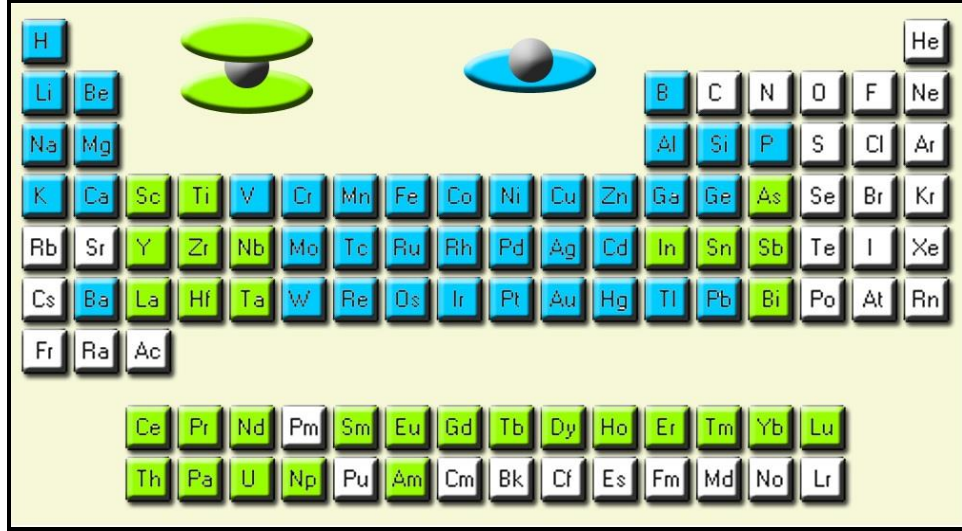
#### 4.5.1. Simetrik Ftalosiyanın Sentez Metodları

Simetrik ftalosiyanın elde etmek için Şekil 4.5’de görüldüğü gibi bir çok metot kullanılabilir bunun için öncelikle seçilecek fonksiyonel grubu belirlemek gerekir. Bu belirlenen fonksiyonel grubun önce ftalonitril ile süstitüe edilmesi gerekir. Bu süstitüe ftalonitril daha sonra bilinen siklotetramerizasyon metodu kullanılarak simetrik ftalosiyanın elde edilir.



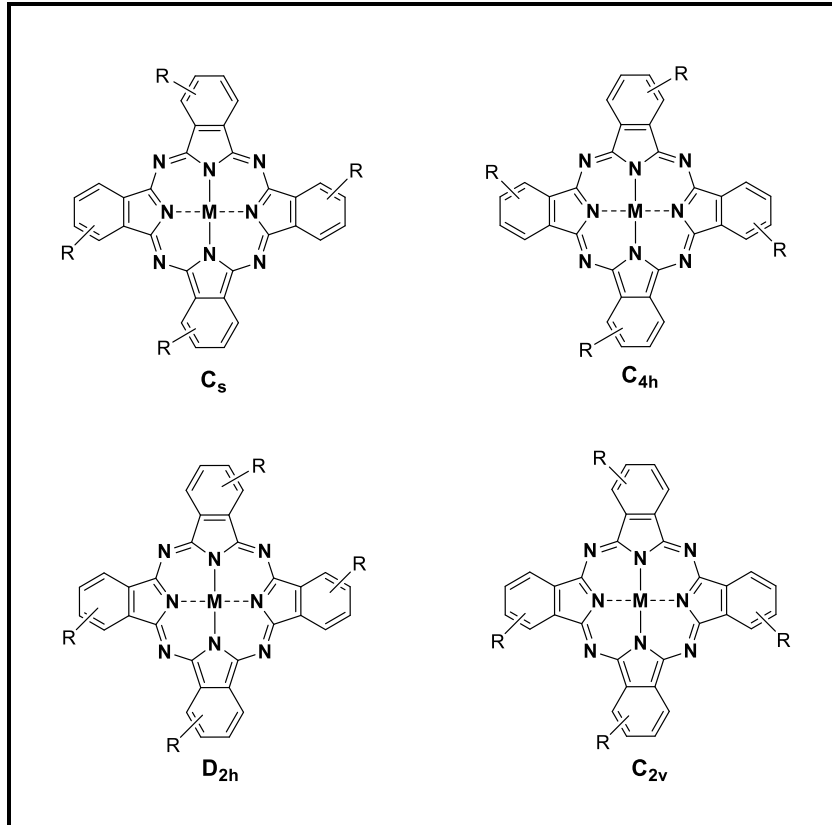
Şekil 4.5: Ftalosiyanın sentez metodları.

Bununla beraber makrosiklik halkanın merkezine metal iyonları bağlayarak kompleks yapı oluşturulabilir. Şekil 4.6’da görüldüğü gibi periyodik cetvelde hemen hemen bütün metaller ftalosiyanın halkasına bağlanabilmektedir.



Şekil 4.6: Periyodik cetvelde ftalosiyananlar ile kompleks yapabilen metaller.

Bunların yanında tetra-sübstitüye ftalosiyananlar Şekil 4.7’de görüldüğü gibi  $D_{2h}$ ,  $C_{4h}$ ,  $C_{2v}$  ve  $C_s$  simetrilerinde dört izomer karışımı olarak elde edilirler. Bu izomer karışımı istatistik olarak 4:2:1:1 oranında regioizomerik karışım şeklinde hazırlanabilir.



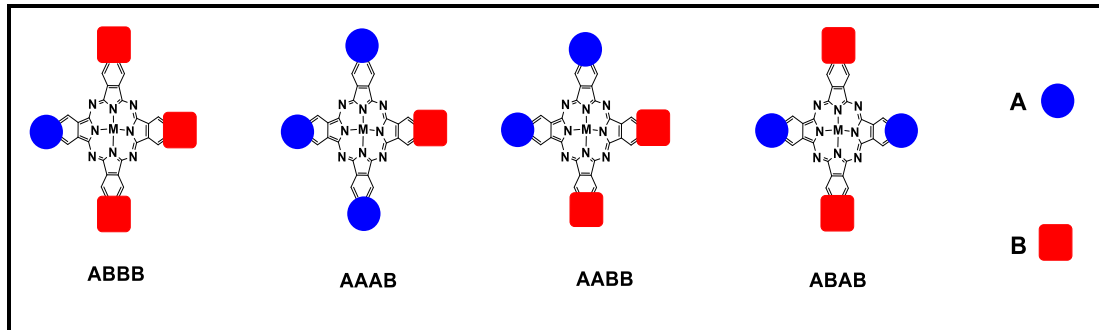
Şekil 4.7: Tetrasübstitüye ftalosiyananın yapısal izomerleri.

Kromatografik teknikler bu izomerlerin ayrılmasında kullanılabilir. Tetra-*tert*-butil sübstitüe 1,2-naftalosiyeninler, yapısal izomer ftalosiyeninlerin kromatografik olarak ayrılmasının ilk örneğini oluşturmaktadır [91]. Bu izomer yapılar çözünürlüğü artırma gibi bir avantaj sağlar iken çok düzenli hacimli malzeme ya da ince film oluşumu isteniyorsa izomer varlığı bir dezavantajdır. Diğer taraftan, 3,6- ve 4,5-disübstitüye ftalonitriller tek izomerden oluşan sübstitüye ftalosiyenin ürünleri verir iken izomerik karışımlar 4-*tert*-butilftalonitril gibi başlangıç maddelerinin siklotetramerizasyonu sonucunda oluşurlar [92].

1,4-tetrasübstitüe ftalosiyeninlerin analitik olarak bütün izomerlerine tamamen ayrılması nitrofenil ile modifiye edilmiş silikajel kolon kullanarak Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC) yardımıyla yapılmıştır. Karışımın %4  $D_{2h}$ , %50  $C_s$ , %31  $C_{2v}$  ve %15  $C_{4h}$  izomerlerini ihtiva ettiği tespit edilmiştir. Bu bileşiğin metal içermeyen türevinde  $[1,4-(2-Et-C_6H_{12}O)_4PcH_2]$  ise  $C_{4h}$  izomeri %90 bolluğa ulaşırken  $C_{2h}$  izomeri gözlenmemiştir [93]. Tetra ftalosiyenin bileşiklerinin yapısal izomerlerinin ayrılması flaş kromatografi yöntemiyle başarıyla gerçekleştirilmiştir [94].

#### 4.5.2. Asimetrik Ftalosiyeninlerin (AB3) Sentez Metodları

Asimetrik ftalosiyeninler en az iki farklı grup içeren bileşiklerdir. Genel olarak dört tip olarak kabul edilir. Bunlar Şekil 4.8’de gösterildiği gibi AAAB (ters asimetrik), ABAB (yarı simetrik), AABB (yarı simetrik) ve ABBB (asimetrik) olarak adlandırılır.

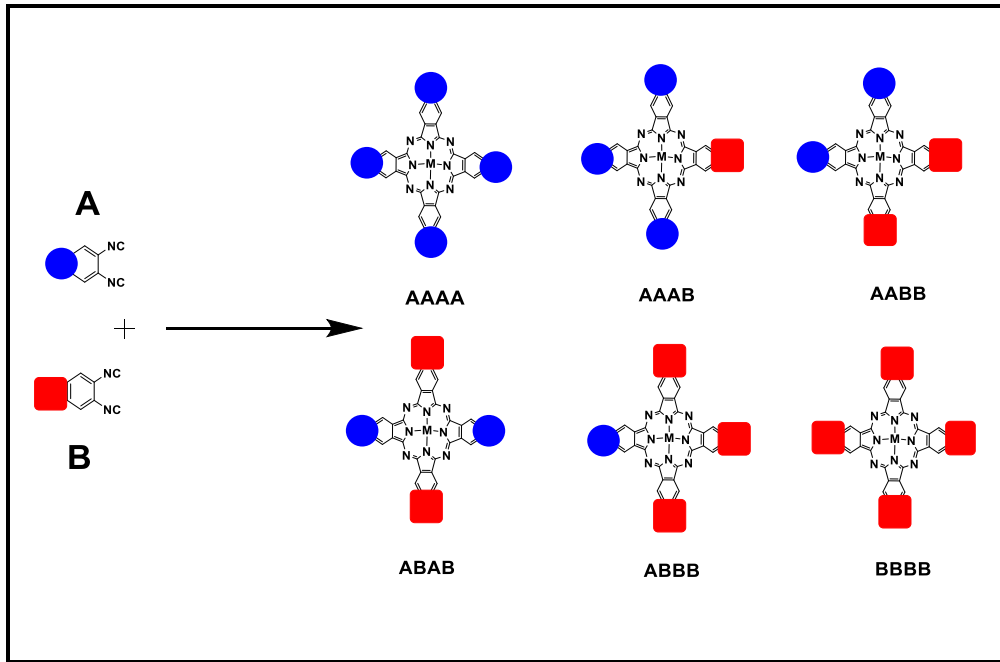


Şekil 4.8: Asimetrik ftalosiyeninlerin yapıları.



Günümüzde asimetrik ftalosiyanimler artan bir şekilde kendilerine uygulama alanı bulmaktadırlar. Örnek olarak fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılmak üzere amfifilik karakter kazandırmak için moleküle istenilen hidrofilik ve hidrofobik gruplar süstitüe edilebilmektedir. Yarı simetrik ftalosiyanimin bileşikleride asimetrik yapılar olarak kabul edilmektedir.

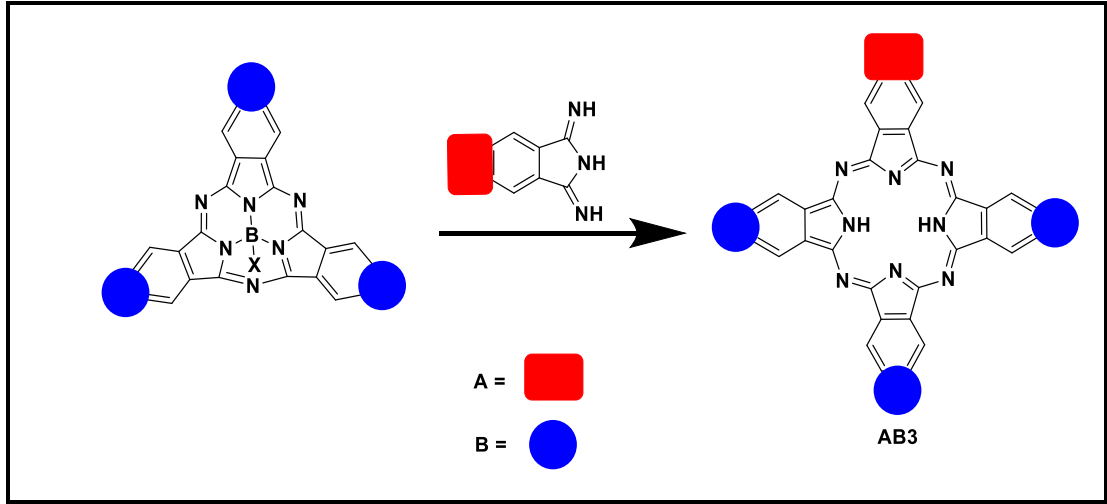
Asimetrik ftalosiyanimin sentezinde kullanılan en yaygın yol ftalonitril veya diiminoizindolin karışımının siklotetramerizasyon tepkimesidir. Başlangıç maddelerinin miktarları kontrol edilerek istenilen asimetrik ftalosiyanimin bileşiğinin verimi arttırılabilir. Bununla birlikte pratikte ftalonitril karışımının reaksiyonu önemli miktarlarda en az iki ftalosiyanimin ürünü verir. İstenilen ftalosiyanimin bu karışımların içerisinde kromatografik yöntemle ayrılabilir. Şekil 4.9’da görüldüğü gibi teorik olarak iki farklı ftalonitril’den altı farklı ftalosiyanimin bileşiği oluşmaktadır.



Şekil 4.9: İki farklı ftalonitril bileşiğinden elde edilebilen altı farklı ftalosiyanimin sentezi.

Diğer bir asimetrik ftalosiyanimin sentez yöntemi ise subftalosiyanimlerde halka genişletme reaksiyonudur. Subftalosiyanimler (SubPc) ftalosiyanim bileşiklerinin en düşük homologlarıdır. Bor atomu etrafında üç diiminoizindolin halkası bulundurulur. Simetrik ftalosiyanimler ftalonitril ve diiminoizindolin siklotetramerizasyon reaksiyonuyla kolayca elde edilebildiği halde simetrik olmayan

AB3 yapısında süstitüe ftalosiyanin elde etmek oldukça güçtür. Şekil 4.10'da verilen yöntem Kobayashi tarafından AB3 şeklindeki simetrik olmayan süstitüe ftalosiyanin elde etmek için tasarlanmıştır [95]. Bu metodun klasik metoda nispeten yüksek verim, seçicilik ve kolay saflaştırma gibi pek çok avantajı vardır.



Şekil 4.10: Subftalosiyanin kullanarak asimetrik ftalosiyanin sentezi.

## 4.6. Ftalosiyanin Bileşiklerinin Özellikleri

### 4.6.1 Ftalosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri

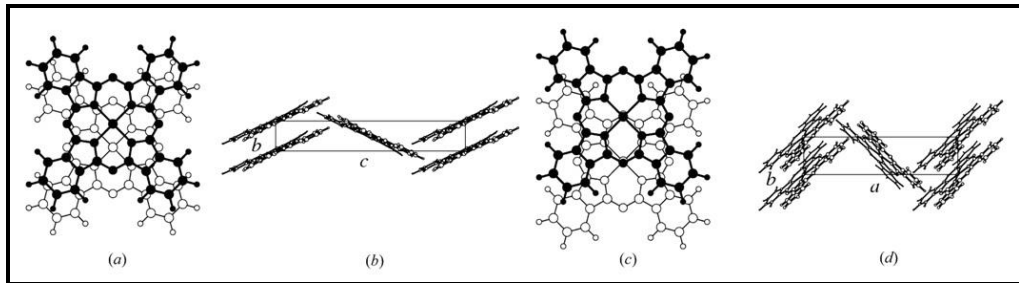
Dört izoiminoindolin biriminden meydana gelen ftalosiyanin molekülü oldukça gergin bir yapıya sahiptir. Metalsiz ftalosiyaninlerin elde edilmesinde ürün verimi, metal içeren ftalosiyaninlerin elde edilmesi sırasında ortamda bulunan metal iyonunun template etkisi sebebiyle daha düşüktür. Ftalosiyanin molekülünün merkezini meydana getiren iminoindolin biriminin hidrojen atomları, metal iyonu ile kolaylıkla yer değiştirebilir ve metalli ftalosiyanin bileşiğinin oluşumunu sağlarlar. Ftalosiyanin bileşiklerinin kimyasal özelliklerini, merkezde bulunan metal atomu etkiler [88].

Metalli ftalosiyaninler genel olarak, elektrovalent ve kovalent olmak üzere ikiye ayrılır. Elektrovalent ftalosiyaninler, genellikle alkali ve toprak alkali metallerini içerirler ve genellikle metalsiz ftalosiyaninler elde edilmesinde kullanılmaktadırlar. Kovalent ftalosiyanin bileşikleri ise, elektrovalent olanlara göre daha kararlıdır. Metal ile ftalosiyanin arasındaki güçlü bir bağ olması sebebiyle,

nitrik asit dışındaki anorganik asitlerle muamele edildiğinde yapılarında herhangi bir değişiklik gözlenmemektedir. Ftalosiyanın bileşiklerinin kararlılığı, ortamdaki oyuk çapıyla metal iyonu çapının uygun olmasına bağlıdır. Metallerin çapı ftalosiyanın halkasının oyuk çapı değerinden önemli ölçüde büyük veya küçük olduğunda, metal ftalosiyanın kavitesinden ayrılabilir.

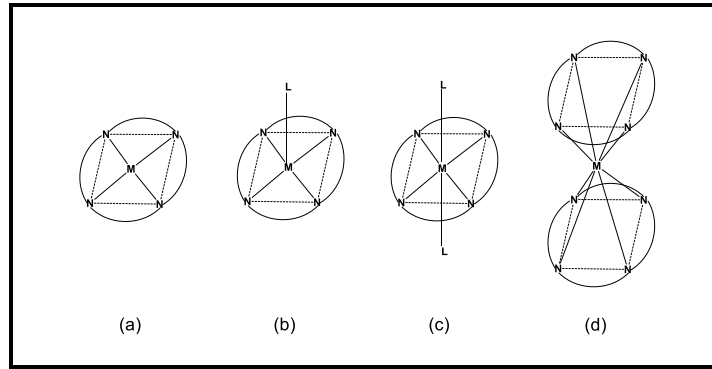
#### 4.6.2 Ftalosiyanın Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

Ftalosiyanın bileşiklerinin kendine özgü renkleri ve sahip oldukları yüksek kararlılıkları fiziksel manada en önemli özellikleridir. Ftalosiyanın bileşiklerinin renkleri, kimyasal ve kristal yapısına bağlı olarak maviden yeşile kadar çeşitliğe sahiptirler. Örnek olarak, ticari ismi “Phthalocyanine Green G” olan bakır ftalosiyanınin substitüe klor atomlarının sayısının artması ile maviden yeşile doğru kaydığı gözlemlenmiştir. Ftalosiyanınlerin üretim şekline göre birçok kristal yapısı gözlenmiştir [84], [96], [97]. En önemli kristal yapıları  $\alpha$ -formu ve  $\beta$ -formudur. Termodinamik olarak daha kararlı  $\beta$ -formunda metal atomu, ikisi komşu moleküldeki azotla olmak üzere oktahedral bir yapıya sahiptir.  $\alpha$ -formu ise daha sık bir şekilde üst üste istiflenmiş ftalosiyanın moleküllerinden oluşmaktadır. 200 °C’ nin üzerinde ısıtma ile  $\alpha$ -formu, daha kararlı olan  $\beta$ -formuna dönüşür [98] (Şekil 4.11) . Metalsiz ve düzlemsel metaloftalosiyanınlerde görülen diğer bir kristal yapısı ise x-formudur.  $\alpha$ -formunun öğütülmesiyle elde edilen H<sub>2</sub>Pc’nin x-formu, infrared bölgesinde kuvvetli absorpsiyona sahip olduğundan ve optoelektronik uygulamaların fotoduyarlılığını arttırıldığından dolayı oldukça ilginç bulunmuştur [99].



Şekil 4.11: Metalli ftalosiyanın bileşiklerinin kristal yapılarının şematik olarak gösterimi. a) ve b)  $\alpha$ -formu, c) ve d)  $\beta$ -formu.

Ftalosiyanın bileşiklerinin birçoğunda makrohalkanın düzlemsel olduğu tespit edilmiş ve bu düzlemsellikten sapmanın da 0.3 Å kadar olduğu saptanmıştır. Metalli ftalosiyanın molekülünün simetrisi  $D_{4h}$  iken metalsizin simetrisi ise  $D_{2h}$  simetrisine uymaktadır. Şekil 4.12 de görüldüğü gibi metal atomuna bağlı olarak 4 koordinasyon sistemli kare düzlemsel, çeşitli moleküllerin aksiyal olarak metale bağlanmasıyla 5 koordinasyon sistemli kare düzlemsel piramidal, 6 koordinasyon sistemli tetragonal simetri oluşmaktadır. Ayrıca lantanit grubu bir metal ile ftalosiyanın bileşiği 8 koordinasyon sistemli bir bileşik meydana getirmektedir [86].



Şekil 4.12: Ftalosiyanın molekülünün geometrik yapısının şematik gösterimi. a) kare düzlem, b) kare düzlem piramidal, c) tetragonal simetri ve d) 8 koordinasyonlu sistem.

### 4.6.3 Ftalosiyanın Spektroskopik Özellikleri

Ftalosiyanın bileşiklerinin  $\pi$ -elektronca zengin olmaları sebebiyle ultraviyole ve görünür bölgede  $\pi \rightarrow \pi^*$  veya  $n \rightarrow \pi^*$  geçişlerine karşılık gelen karakteristik absorpsiyon bandları vermektedirler. Bu özellikleri ile UV-vis spektrometresi ile kolayca karakterize edilebilmektedir. Ticari olarak boyar madde olarak da kullanılabilen ftalosiyanın bileşiklerinin, renk derinlikleri bu özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Metalli ftalosiyanın absorpsiyon spektrumlarında Q bandı ve Soret bandı (B bandı) olmak üzere iki karakteristik bant bulundurmaktadır. Q ( $\sim 670$  nm) bantları,  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerinden kaynaklanmaktadır ve ftalosiyanın bileşiklerinin metalli veya metalsiz oldukları hakkında bilgi vermektir. B (Soret) bandları ise 420-320 nm civarında gözlenip,  $n \rightarrow \pi^*$  geçişlerine karşılık gelmektedir. Metalli ftalosiyanın bileşikleri tek ve şiddetli bir band verir iken metalsiz ftalosiyanın bileşikleri ise çift band vermektedir. Bunun sebebi ise metalli ftalosiyanın metalsiz ftalosiyana geçişte simetri azalması ( $D_{4h}$ 'dan  $D_{2h}$ 'a geçiş) ve LUMO da

meydana gelen dejenerasyon olarak açıklanır. Metalsiz ftalosiyanimlerde kavitede bulunan H atomları molekülün simetrisini  $D_{4h}$ 'dan  $D_{2h}$ 'a indirger. Bu simetri azalması, LUMO ( $e_g$ ) orbitalinin dejenerasyonuna yol açarak orbitalin farklı enerjide iki izinli geçiş yapmasına neden olur. Böylece Q bandı ikiye yarılr.

Ftalosiyanim bileşikleri yapısal özelliklerine, çözüdükleri çözücünün özelliğine ve diğer faktörlere bağlı olarak dimer ya da oligomer formlarının bir karışımı halinde bulunabilmektedirler. Moleküller arası çekim kuvvetleri etkisiyle iki veya daha fazla ftalosiyanim halkasının istiflenmesine “agregasyon” adı verilir. Ftalosiyanimlerin agregasyonuna, çözücü etkisi, derişim etkisi, faz hali (katı, sıvı, gaz), merkez iyonunun atom ağırlığının artması, sıcaklık, merkez iyonunun aksiyal konumlarına ambidentat ligandların bağlanması gibi birçok faktör etki eder. Ayrıca ftalosiyanim bileşiminin metalsiz yada metalli oluşu ve makrohalkalı birim ihtiva eden ftalosiyanimler için çözelti ortamına ilave edilen alkali ya da toprak alkali metal tuzlarının etkisi de diğer etkenlerdendir.

#### **4.7. Ftalosiyanimlerin Uygulama Alanları**

Ftalosiyanim bileşikleri birçok önemli alanda kullanılmaktadır. İlk olarak boya endüstrisinde pigment olarak kullanılması amacıyla üretilmiştir. “Phthalocyanine Blue BN” (diğer isimleri: monastral blue, phthalo blue ve thalo blue) ticari ismiyle, mavi renk pigmenti olan bakır ftalosiyanim ilk kez 1935 yılında endüstriyel olarak üreilmeye başlanmıştır. Ayrıca yeşil renge sahip ticari ismi “Phthalocyanine Green G” (diğer isimleri: phthalo green, viridian hue, pigment Green 7, copper phthalocyanine green veya C.I. 74260) olan klorlanmış bakır ftalosiyanim bileşimide endüstriyel olarak boya sektöründe üreilmektedir.

Günümüzde ftalosiyanim bileşikleri, yazıcı mürekkebi, boya, plastik ve tekstilde renklendirici olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda katalitik aktivite, elektriksel iletkenlik, elektrokromik özellik gibi üstün özelliklerin tespit edilmesi ftalosiyanim bileşiklerine yeni uygulama alanları kazandırmıştır. Özellikle malzeme biliminde de uygulamaları bulunan ftalosiyanim bileşikleri [100], non lineer optik malzeme olarak [88], moleküler yarı iletken olarak [101], sıvı kristal olarak [102], [103], elektrofotografide [104], yakıt hücrelerinde [105], fotoelektrokimyasal hücrelerde [106], optik veri depolamada [107], fotovoltaiik hücrelerde [108],

elektrokromik madde olarak [109], gaz sensör cihazlarda algılayıcı olarak [110] ve özellikle günümüz sağlık sorunlarının en başında gelen kanser tedavisinde fotodinamik terapi uygulamalarında fotosensitizer olarak [111] kullanılmakta ve geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu günümüzde uygulamalar günümüzde ftalosiyanin bileşiklerinin önemini artırmış ve günden güne çalışmaların hızlanmasına neden olmuştur.

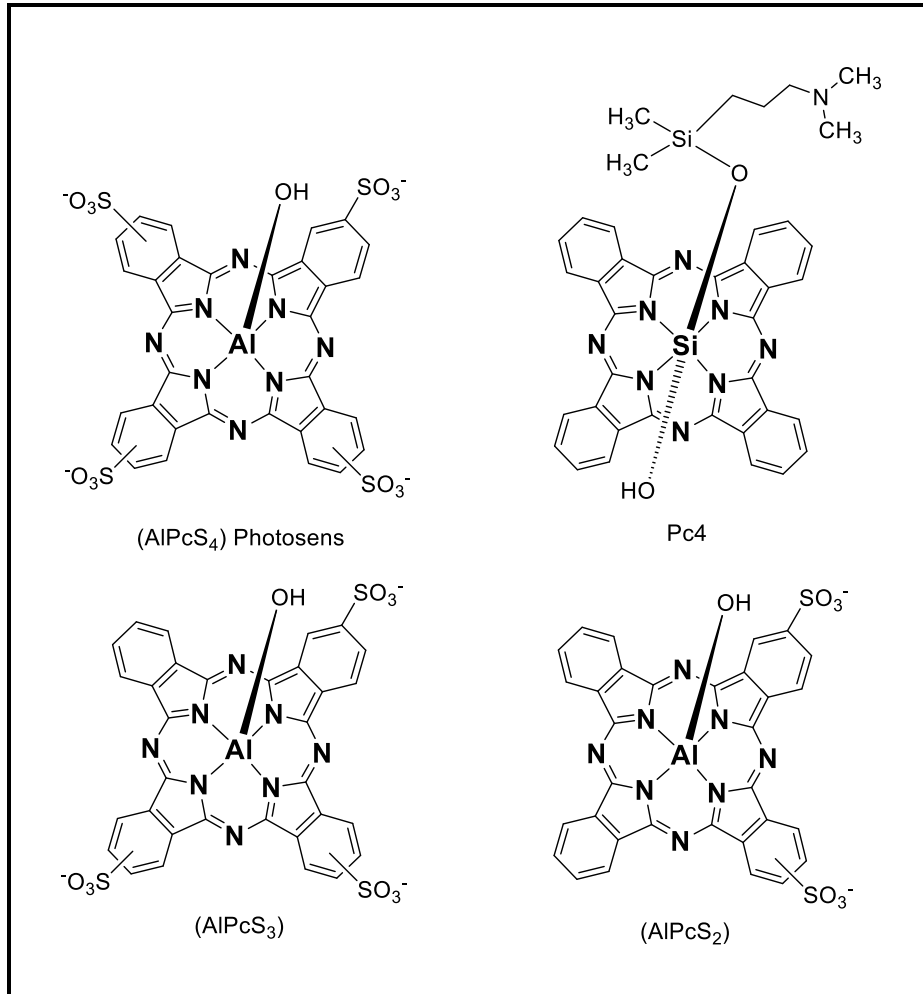
## 4.7. Fotosensitizer Olarak Ftalosiyanin Bileşikleri

Ftalosiyanin bileşikleri doğada canlı yapılarında bulunan porfirin bileşiklerinin sentetik türevleridir. Klinik çalışmalarda kabul edilmiş birinci nesil olarak adlandırılan porfirin bileşenleri hücre içerisinde farklı yapılarda lokalize olabilir bunun yerine PDT aktiviteleri istenilen düzeyde olan ikinci nesil olarak adlandırılan fotosensitizerlerin (ftalosiyanin bileşikleri gibi) lokalizasyonun tanımlanması genellikle daha kolay olabilmektedir [112].

Ftalosiyanin bileşiklerinde bulunan benzen halkaları ile konjuge haldeki pirol grupları, azotlar ile birbirine bağlanmıştır. Sahip oldukları bu kimyasal yapı, absorpsiyon spektrumunda daha uzun dalga boylarında absorpsiyon (genellikle 680 nm civarı) vermelerine neden olur. Ftalosiyanin bileşiklerinin uzun dalga boylarında absorpsiyon vermelerinin yanı sıra yüksek molar absorpsiyon katsayısına da ( $>10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) sahiptirler. Bunun yanında kararlı olmaları, karanlıkta toksik özellik göstermemeleri ve tümör dokusunda seçici olarak birikmeleri, yüksek triplet hal kuantum verimlerine ve triplet halde uzun ömürlere (lifetime) sahip olmaları, yüksek verimde singlet oksijen üretebilmeleri bu maddelerin fotodinamik terapi uygulamalarında etkin olarak kullanılabilirliğini sağlamaktadır [113].

Ftalosiyanin bileşiklerinin uzun dalga boyunda absorpsiyon vermeleri sebebiyle, fotosensitizeri uyarmak için dokuda derinlere nüfuz edebilen daha düşük enerjiye sahip, uzun dalga boyları kullanılmaktadır. Zn(II), Al(III) ve Si(IV) ftalosiyaninler etkin singlet oksijen üretmesi ve uzun triplet lifetime sürelerinden dolayı PDT’de kullanılan önemli fotosensitizerler arasında yer almaktadır [114]. Kimyasal yapısı Şekil 4.13’de verilen Pc4 ticari ismine sahip, silisyum ftalosiyanin ( $\lambda_{\text{max}} = 670 \text{ nm}$ ) fotodinamik terapi ile deri ve derialtı kanser tedavilerinde kullanılmaktadır. Rusya’da geliştirilen suda çözünebilir alüminyum ftalosiyanin türevi olan Photosens ( $\lambda_{\text{max}} =$

675 nm) ise klinik çalışmalarda ikinci evrede olup, deri kanseri (planocellular cancer, Kaposi's sarcoma, basalioma), meme kanseri, yutak (pharynx), gırtlak (larynx), trake (trachea), bronş (planocellular cancer, papillomatosis), akciğer (lung), yemek borusu (planocellular cancer, Adenocarcinoma), mide (stomach) gibi birçok kanser tedavisinde kullanılmaktadır [111]. Fotodinamik terapi uygulamalarında fotosensitizerin vücuttaki biyolojik dağılımı, hücreye alınımı ve etkinliği fotosensitizerin sahip olduğu hidrofilik grupların sayısına bağlıdır. Kimyasal yapısı Şekil 4.13'de verilen fotosensitizer olarak kullanılan alüminyum ftalosiyanın serilerinde, iki sülfonat grubuna sahip  $AlPcS_2$ ,  $AlPcS_3$ 'den daha iyi alınımlı ve fototoksite özelliği sergilemektedir. Diğer taraftan üç sülfonat grubu bulunduran  $AlPcS_3$  bileşiği, dört sülfonat grubu bulunduran  $AlPcS_4$  bileşiğinden daha iyi hücre alınımı ve fototoksite özelliği göstermektedirler [115].



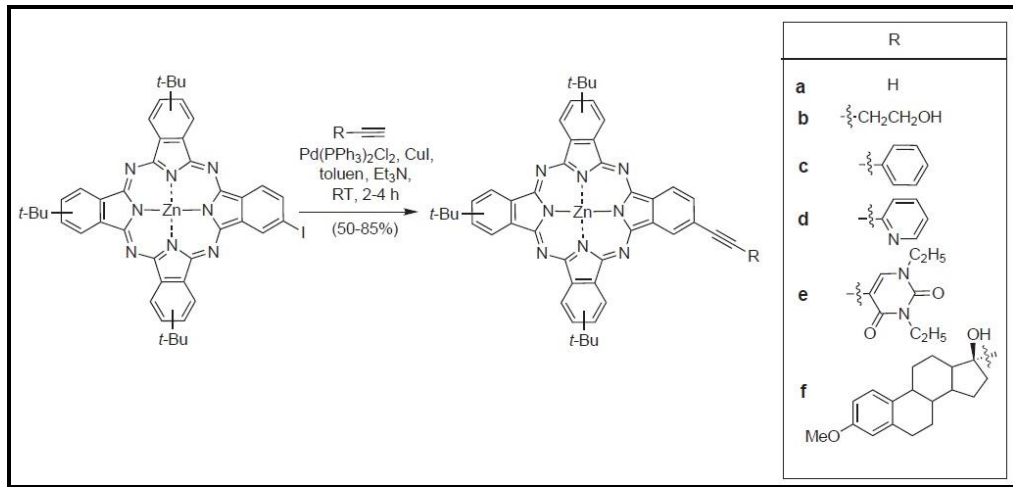
Şekil 4.13: Photosens, alüminyum ftalosiyanın türevleri ve Pc4 molekülünün kimyasal yapısı.

Fotodinamik terapi uygulama araştımlarının günümüzdeki odak noktası, kullanılmakta olan ftalosiyanın fotosensitizerlerinin genellikle agregasyon yapmaları ve bundan dolayı terapi aktivitelerinin düşük olması sebebiyle singlet oksijen kuantum verimleri yüksek, agregasyon özellikleri düşük, vucut içerisinde kolayca görüntülenebilen üçüncü nesil fotosensitizerlerin üretilmesidir.

#### 4.8. Alkin Bağı zerinden Sübstitüe Ftalosiyanın Bileşikleri

Asetilen kimyasının başlangıcından itibaren, alkin bağının sağladığı konjugasyon aracılığıyla sağlanan elektron delokalizasyonu çalışılmaktadır [116]. Terminal alkinlerde oksidatif kenetlenmenin keşfi ile tek boyutlu  $[-(C\equiv C)_n-]$  tipi polialkinlerin sentezine olanak tanımıştır [117]. Mono ve polialkin bağları, redoks aktif terminal birimleri arasında elektronik yük iletimi, rijitliği, lineerliği üstlenen ve birçok kez de kromofor birimleri arasında yüksek uyarılma ve elektron iftlenmesine olanak tanıyan bileşiklerin koplanar düzenlenmesini sağlayan etkin bir köprü görevi üstlenmektedir [118]-[122].

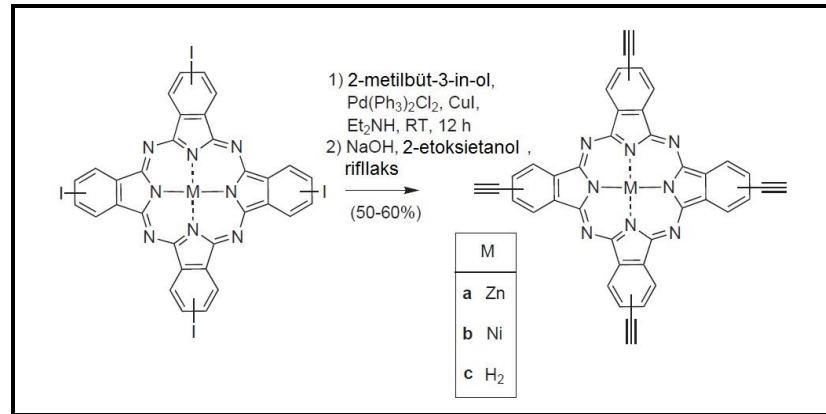
Günümüze kadar birçok farklı alanda kullanılmak üzere alkin bağı üzerinden sübstitüe ftalosiyanın bileşiği sentezlenmiş ve literatürde yerini almıştır [123]. Bunların ilk rneği 1997 yılında van Lier ve çalışma arkadaşları [124] ile Torres ve çalışma arkadaşlarının [125] birbirlerinden bağımsız bir şekilde sentezlemiş oldukları ftalosiyanın bileşikleridir (şekil 4.14).



şekil 4.14: Alkin bağı üzerinden sübstitüe olan ilk ftalosiyanın bileşikleri.

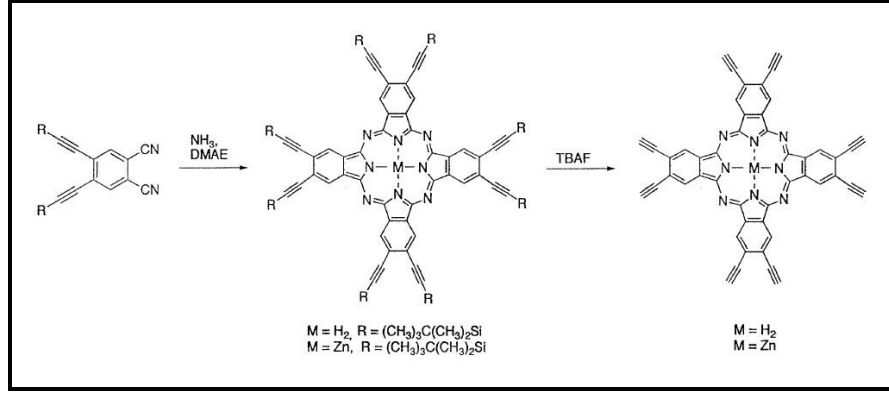


Daha sonra yine Torres ve çalışma arkadaşları tetraetininil-sübstitüe ftalosiyanın bileşiklerini sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir [126]. Bu bileşiklerin eldesi için ilk olarak 4-iyodoftalonitril dimetilaminoetanol çözücüsü içerisinde ilgili metal tuzu varlığında siklomerizasyonu ile elde edilirken metallsiz ftalosiyanın bileşiği ise 5-iyodo-diiminoizoidolinin siklotetramirazyonu ile elde edilmiştir. Şekil 4.15’de görüldüğü gibi metalli tetrayodo sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ve CuI varlığında, 2-metilbüt-3-in-ol fazlası ile reaksiyona sokulmuştur. Fakat metallsiz tetrayodo sübstitüe ftalosiyanın bileşiği için bakır iyonunun kaviteye girmesinden kaçınmak için trifenilarsenik kullanılmıştır. Daha sonra karbinol koruma grubu bulunduran tetraetininil sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri NaOH ile tepkimeye sokulup tetraetininil sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen bu ftalosiyanın bileşiklerinin çözeltilerinde yapılan UV-vis analizlerinde güçlü bir şekilde agregasyon gösterdiği tespit edilmiştir.



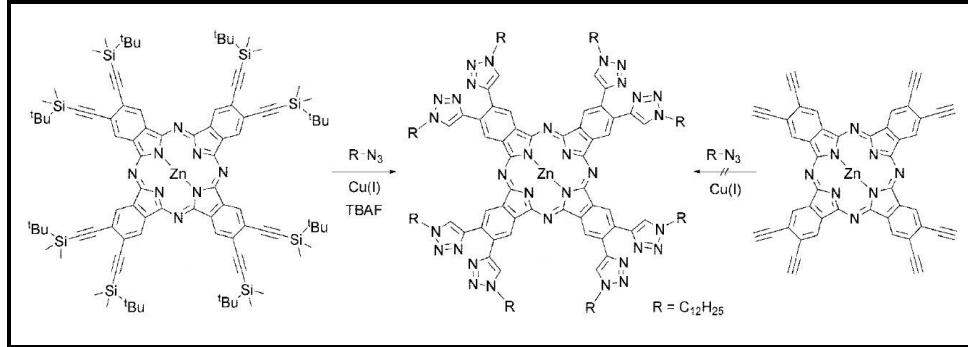
Şekil 4.15: Tetraetininil-sübstitüe ftalosiyanın bileşiklerinin sentez şeması.

Oktaetininil sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri ise 1999 yılında Leznoff ve çalışma arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır [127]. Oktaetininil sübstitüe ftalosiyanın bileşiklerini sentezlemek için ilk olarak Sonogashira tepkimesi ile 4,5-bis-(*tert*butilmetilsililetininil)ftalonitril bileşiği sentezlenmiştir. Şekil 4.16’da görüldüğü gibi, daha sonra bu bileşik dimetilaminoetanol çözücüsü içerisinde 110 °C’de tepkimeye sokularak silil koruma gruplu oktaetininil sübstitüe metallsiz ftalosiyanın bileşiği (metalli için Zn(OAc)<sub>2</sub> tuzu varlığında) elde edilmiştir. Tetrahidrofur (THF) çözücüsü içerisinde tetrabutylamonyumflorid (TBAF) kullanılarak silil koruma grupları ayrılmış ve oktaetininil sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri elde edilmiştir.



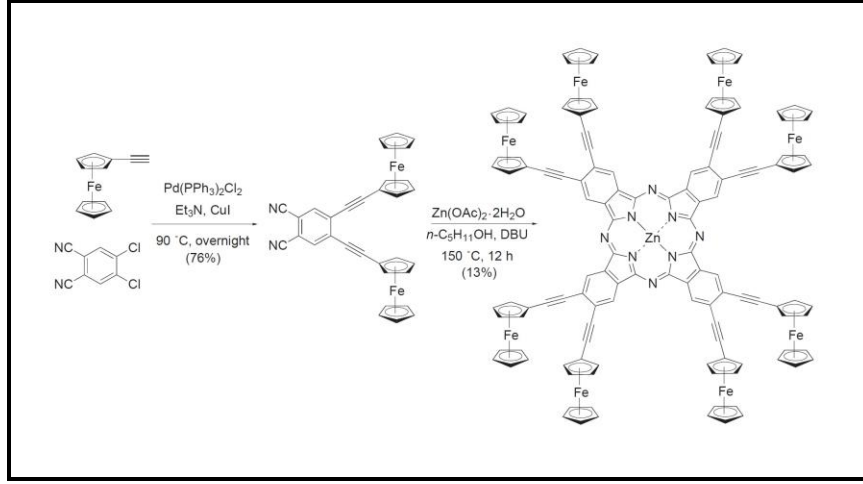
Şekil 4.16: Oktaetnil-sübstitüe ftalosiyanın bileşiklerinin sentez şeması.

Daha sonraki çalışmalarda Juricek ve çalışma arkadaşları oktaetnil sübstitüe çinko ftalosiyanın bileşini klik kimyası metoduyla türevlendirmeyi denediler fakat başarısız oldular [128]. Bunun üzerine *tert*-bütildimetilsilil gruplarıyla korunmuş oktaetnil sübstitüe çinko ftalosiyanın sentezleyerek, bu bileşiği klik metoduyla türevlendirmede başarılı olmuşlardır (Şekil 4.17).



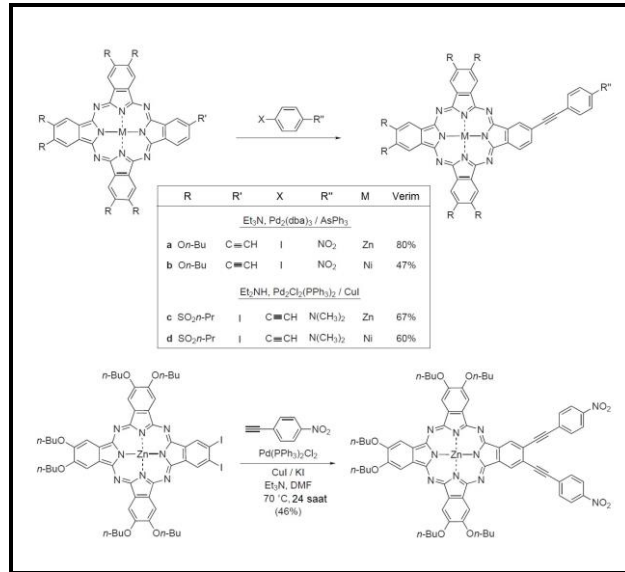
Şekil 4.17: Okta *tert*-bütildimetilsilil etinil-sübstitüe ftalosiyanın bileşiğinin klik tepkimesi için sentez şeması.

Alkin bağı üzerinden sübstitüe olmuş ftalosiyanın bileşiklerinin örneklerinden biri de Ng ve çalışma arkadaşlarının ferrosenil birimi kullanılarak sentezlenmiş ftalosiyanın bileşiğidir [129]. Sentez stratejisi olarak (Şekil 4.18) 4,5-dikloroftalonitril bileşiği sonogashira tepkimesi ile ferroseniletinil birimi ile tepkimeye sokularak 4,5-bis-(ferroceniletinil)ftalonitril elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşiğin pentanol çözücüsü içerisinde çinko tuzu varlığında siklotetramerizasyonu ile ftalosiyanın bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin UV-vis spektrumunda agregasyon gözlenmemiş, Q bandında 9 nm'lik bir kırmızıya kayma gözlenmiştir.



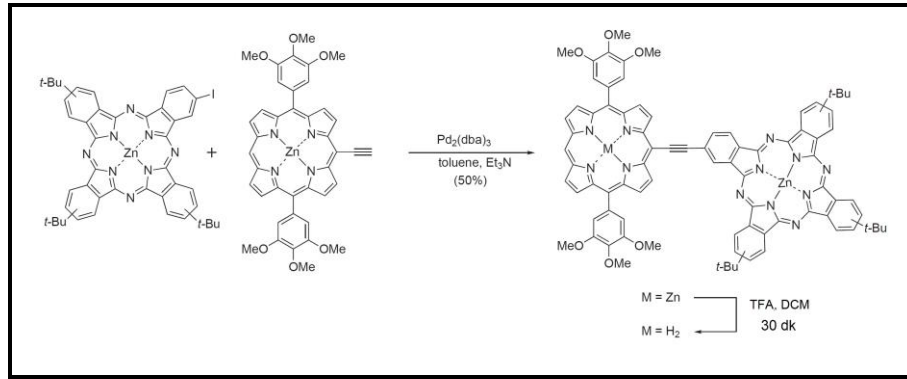
Şekil 4.18: Oktaferroseniletinil-sübstitüe çinko ftalosiyanin bileşiğinin sentez şeması.

Alkin bağı ile sübstitüe edilmiş simetrik ftalosiyanin bileşikleri yanında fonksiyonel özellikler kazandırılmış asimetrik ftalosiyanin bileşikleri de sentezlenmiştir. Molekül üzerinde hem elektron alıcı hem de elektron verici gruplar bulundurulmasıyla bas-çek (push-pull) olarak tabir edilen ftalosiyanin bileşikleri Sonagashira tepkimesi ile sentezlenmiştir. Şekil 4.19 de verilen sentez şemasında, bir ve iki adet elektron çekici grup 4-nitrofeniletinil grubu ve altı adet alkoksi sübstitüent bulunduran ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi görülürken diğer taraftan bir ve iki elektron salıcı grup 4-(dimetilamino)feniletinil grubu ve altı adet alkilsülfonil sübstitüenti bulunduran ftalosiyanin bileşiklerinin sentez şeması görülmektedir [130].



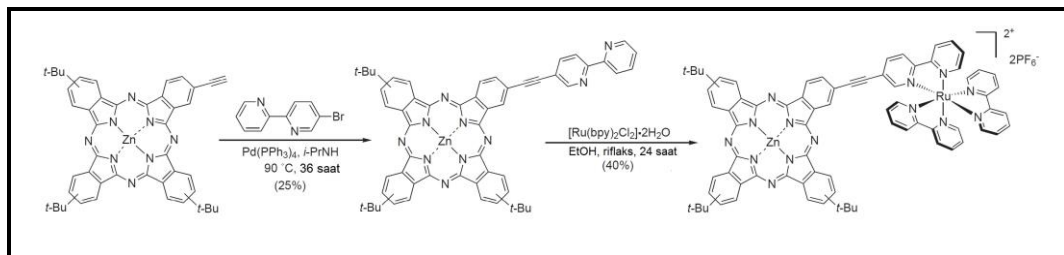
Şekil 4.19: Bas-çek (push-pull) özelliği gösteren ftalosiyanin bileşiklerinin sentez şeması.

Alkin bağı, elektron ve enerji transfer proseslerinde ftalosiyanın bileşiklerini de kapsayan alan, yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bunların ilk örneği olarak Boyle ve çalışma arkadaşları ilk Zn(II)porfirin-Zn(II)ftalosiyanın ve H<sub>2</sub>porfirin-Zn(II)ftalosiyanın heterodimeri olarak hazırlanmıştır (Şekil 4.20) [131]. Daha öncede porfirin-ftalosiyanın heterodimeri sentezlenmiştir fakat makrohalkalar feniletinil ve alifatik zincirler ile birleştirildiği birbirleri arasındaki konjugasyon zorlaştırılmıştır. Boyle iki makrohalkayı direkt alkin bağıyla birleştirdiği için tamamen konjuge bir sistem elde edilmiştir. Heterodimerin floresans spektroskopisinde, porfirin bandından uyarılmasıyla (431 nm) ftalosiyanın bandında 600-630 nm de şiddetli ve 712 nm de zayıf bir pik gözlenmiştir



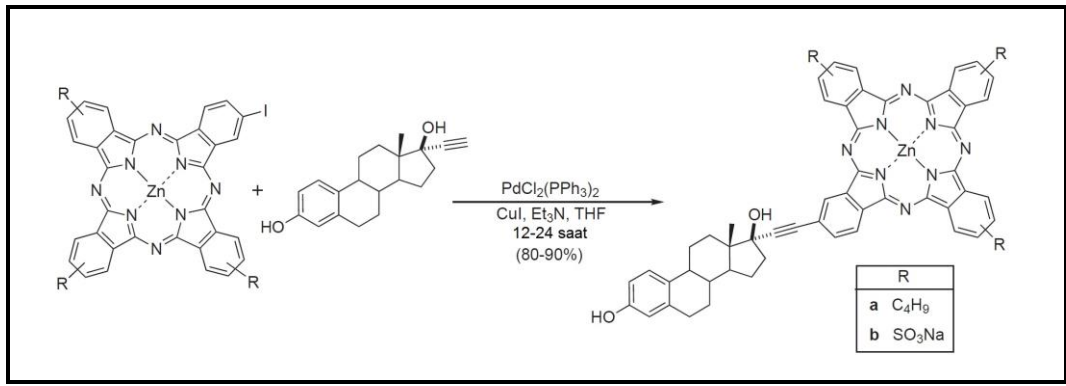
Şekil 4.20: Zn(II)porfirin-Zn(II)ftalosiyanın ve H<sub>2</sub>porfirin-Zn(II)ftalosiyanın heterodimer bileşiğinin sentez şeması.

Şekil 4.21 de sentez şeması görülen, birbirlerine alkin bağı ile bağlanmış yüksek derecede konjuge Ru(bipiridin)<sub>3</sub>-Zn(II)ftalosiyanın bileşiği iki basamakta başarıyla sentezlenmiştir [132]. Elde edilen bu bileşiğin her bir kromofor grubun uyarılmasıyla iki birim arasında molekül içi elektronik etkileşim göstermiş olması üzerine çalışmalar yapılmıştır.



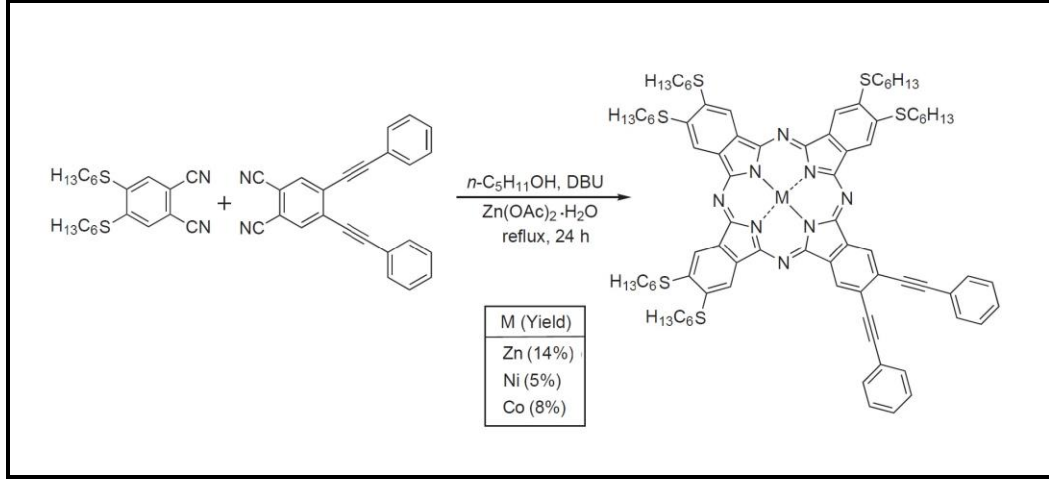
Şekil 4.21: Ru(bipiridin)<sub>3</sub>-Zn(II)ftalosiyanın bileşiğinin sentez şeması.

Bazı özel biyolojik uygulamalar için de alkin bağı kullanılarak ftalosiyanin bileşikleri tasarlanmışlardır. Bunlardan birisi de, van Lier ve çalışma arkadaşlarının hazırladıkları lipofilik ve suda çözünebilirlik özelliği gösteren ftalosiyanin bileşikleridir [133]. Şekil 4.22 da sentez şeması gösterilen, 4-iyodo ftalosiyanin türevleri (alkin zinciri ve sodyumsülfonat süstitüe edilmiş) ile 17 $\alpha$ -etinilestradiol'un Sonagashira tepkimesiyle elde edilmiştir. Birbirleri arasında karşılaştırma yapıldığında lipofilik özellik gösteren ftalosiyanin bileşiği daha yüksek östrojen reseptörlerine bağlanma gösterirken aynı zamanda daha yüksek fotositotoksitesite özelliği de göstermiştir.



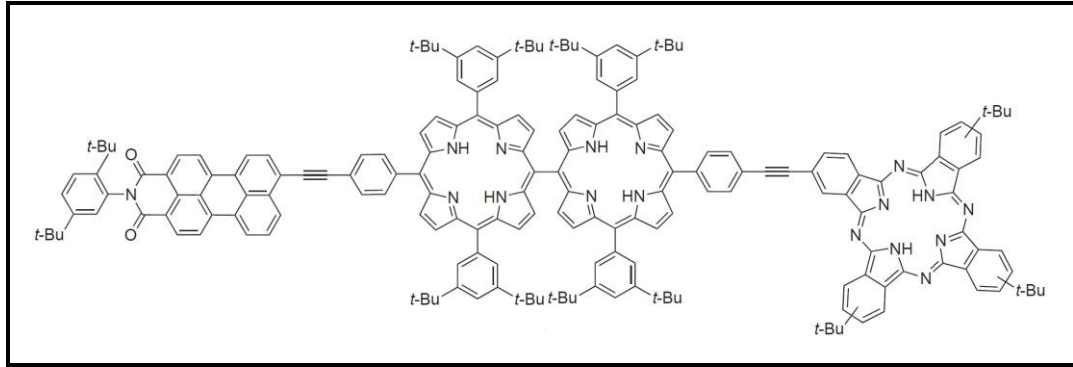
Şekil 4.22: Lipofilik ve suda çözünebilir estradiol-Zn(II)ftalosiyanin bileşiklerinin sentez şeması.

Bayır ve çalışma arkadaşları iki feniletinil grubu ve altı alkiltiyo süstitüenti bulunduran ftalosiyanin bileşiklerini istatistiksek siklotetramerizasyon metodu ile elde etmişlerdir [134]. Şekil 4.23 de sentez şeması görülen ftalosiyanin bileşikleri, daha önce sentezlenen oktaalkiltiyo ftalosiyanin bileşiklerine göre daha iyi çözünebilirlik göstermiş ve Q-bandı absorpsiyonunda daha fazla kırmızıya kayma gözlenmiştir. Bunların yanında döngüsel voltametre ile yapılan elektrokimyasal çalışmalar, merkez metal iyonunun daha fazla kutuplandığını, daha kolay indirgendini ve ftalosiyanin halkasının daha zor yükseltgendini göstermiştir.



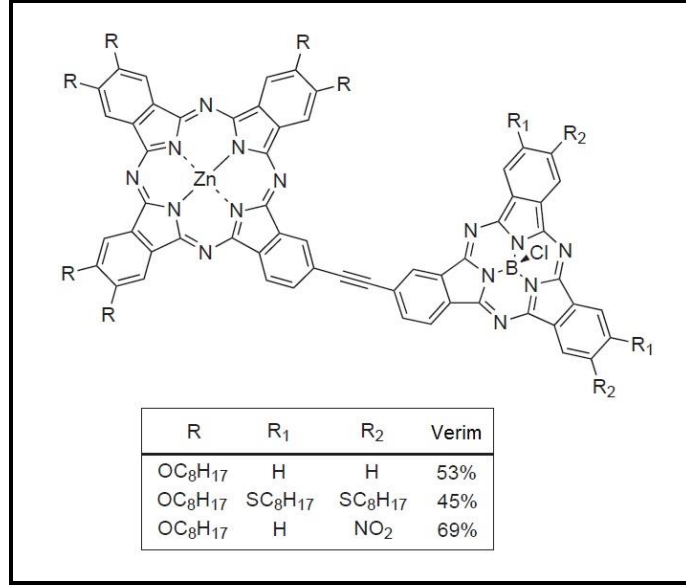
Şekil 4.23: İki feniletinil birimi bulunduran asimetrik ftalosiyanın bileşiklerinin sentez şeması.

Lindsey ve çalışma arkadaşları alkin bağları ile birbirlerine bağlı porfirin-ftalosiyanın bileşimini sentezlemişler ve enerji transfer özelliklerini incelemişlerdir [135]. Bu iki birimin yanında üçüncü bir birim olarak perilen birimini ekleyerek yüksek verimde ışık toplama özelliği gösteren bir molekül elde etmişlerdir (Şekil 4.24 ) [136].



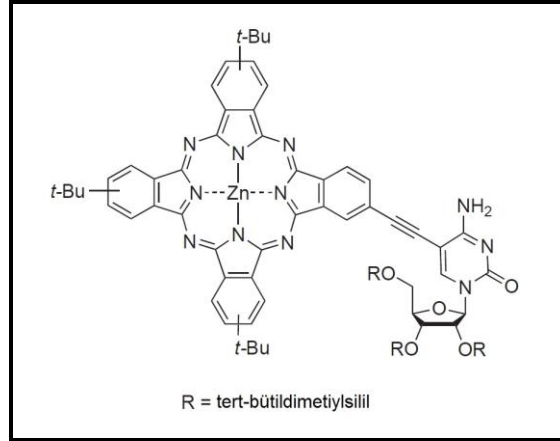
Şekil 4.24: Perilen-bis-(porfirin)-ftalosiyanın bileşiminin kimyasal yapısının gösterimi.

Subftalosiyanın-ftalosiyanın heterodimeri de Torres ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiş, fotofiziksel ve elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir (Şekil 4.25) [137].



Şekil 4.25: Subftalosiyenin-ftalosiyenin bileşiklerinin kimyasal yapılarının gösterimi.

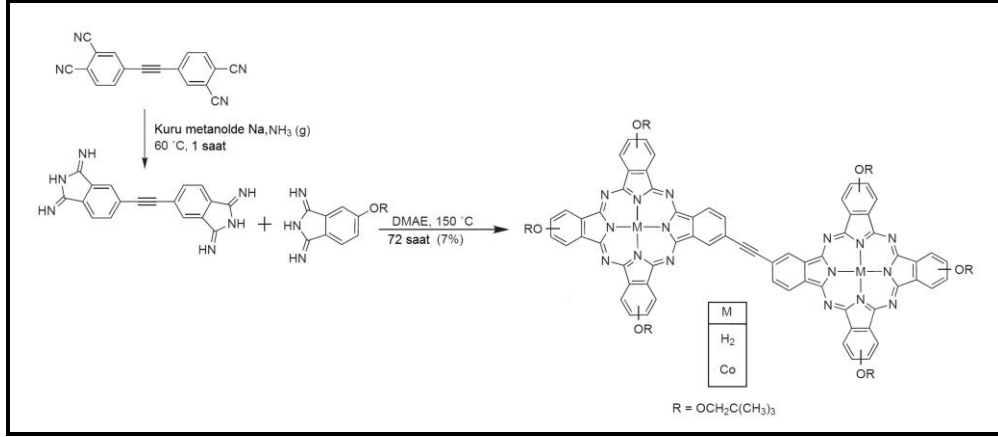
Torres ve çalışma arkadaşları pirimidin nükleobazı olan sitidin (cytidine) ile çinko ftalosiyenin bileşiğinin alkin bağı üzerinden sentezini gerçekleştirmişlerdir [138]. Şekil 4.26 de kimyasal yapısı görülen sitidin-ftalosiyenin bileşiğinin, UV-vis spektrumunda agregasyon gözlenmiş fakat nükleik asit (guanosen) ilavesiyle bu agregasyonun giderildiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.26: Sitidin-ftalosiyenin bileşiğinin kimyasal yapısının gösterimi.

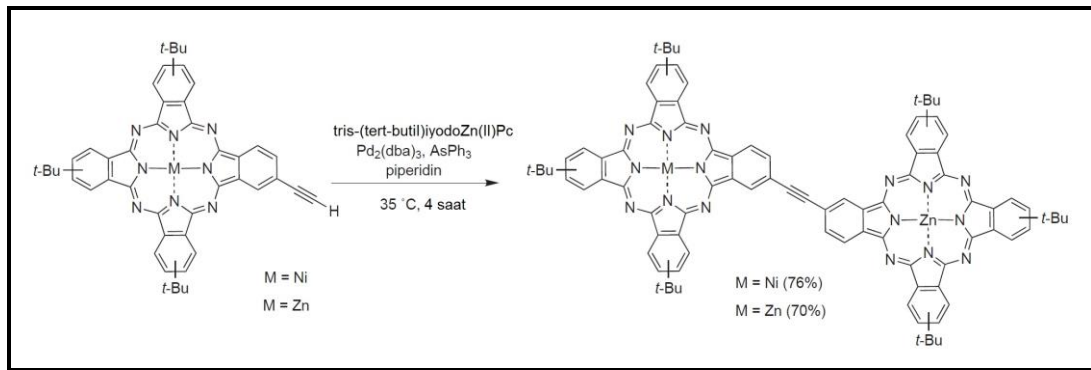
1991 yılında Leznoff ve çalışma arkadaşları, alkin bağı bulunduran bis-ftalosiyenin bileşiklerini hazırlamada yeni bir sentez stratejisi geliştirdiler [139]. Şekil 4.27 de şeması gösterilen bileşiklerin sentezi için ilk olarak bis ftalonitril elde edilmiş daha sonra bu bileşik amonyak gazı kullanılarak bis-1,3-diiminoizindolin'e

dönüştürülmektedir. Bunu takiben mono sübtitüe 1,3-diiminoizoidolin ile birlikte siklotetramerizasyon tepkimesine sokulmuştur. Saflaştırmalardan sonra ancak %7 bis-metalsiz ftalosiyenin bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra metal tuzu ilavesiyle %76 bis-Co(II)ftalosiyenin elde edilmiştir.



Şekil 4.27: Alkin bağı ile bağlı dimer ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.

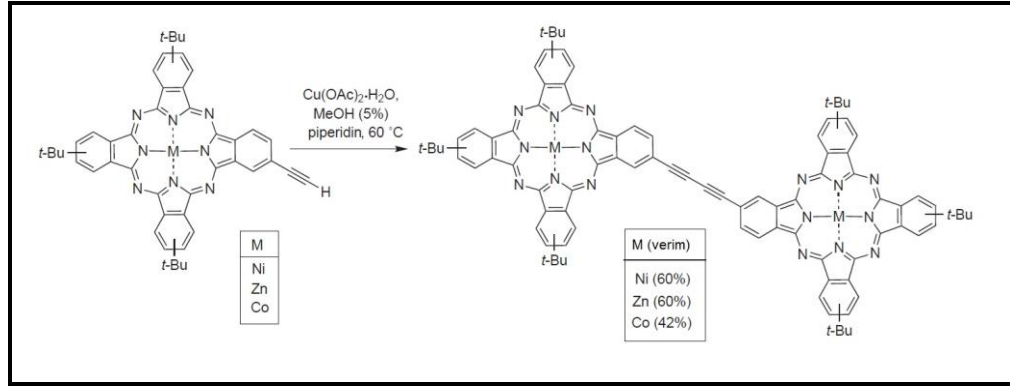
1997 yılında ise Torres ve çalışma arkadaşları hazırlamış oldukları asimetrik iyodo ve etinil sübtitüe ftalosiyenin bileşiklerini Sonogashira tepkimesi ile homo (Zn-Zn) ve hetero (Ni-Zn) dimetalik bis ftalosiyenin olarak % 76-70 verimle sentezlemişlerdir (Şekil 4.28) [137]. Daha sonraki yıllarda, bu heterodimetalik ftalosiyenin bileşiklerinin, iki makrosiklik birim de farklı karakter bulunduran bas-çek (push-pull) ftalosiyenin bileşikleri hazırlandı. Bir makro halkada elektron salan grup olarak tert-bütül gruplar bulunurken diğerinde ise elektron çeken alkilsülfonil grupları bulunmaktaydı [140].



Şekil 4.28: Alkin bağı ile bağlı homo, hetero dimetalik ftalosiyenin bileşiklerinin sentez şeması.



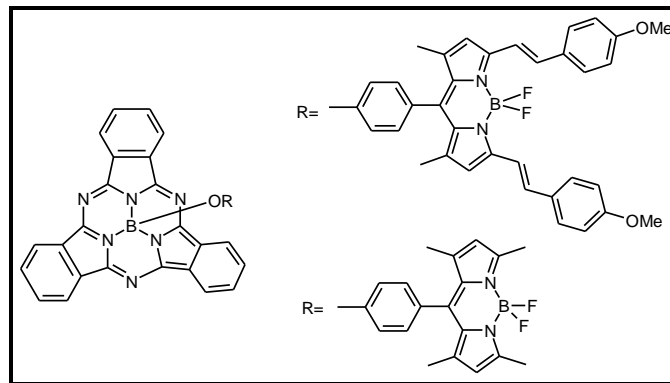
Torres ve arkadaşları etinil-sübstitüe metal(II)ftalosiyaninlerin piperidin ve metanol içerisinde stokiyometrik oranda bakır(II)asetat monohidrat ile oksidatif homo kenetlenme tepkimesi aracılığıyla homo-dimetalik bütadiinil köprülü bis-ftalosiyanin bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 4.29) [140].



Şekil 4.29: Homo-dimetalik bütadiinil köprülü bis-ftalosiyanin bileşiklerini sentez şeması.

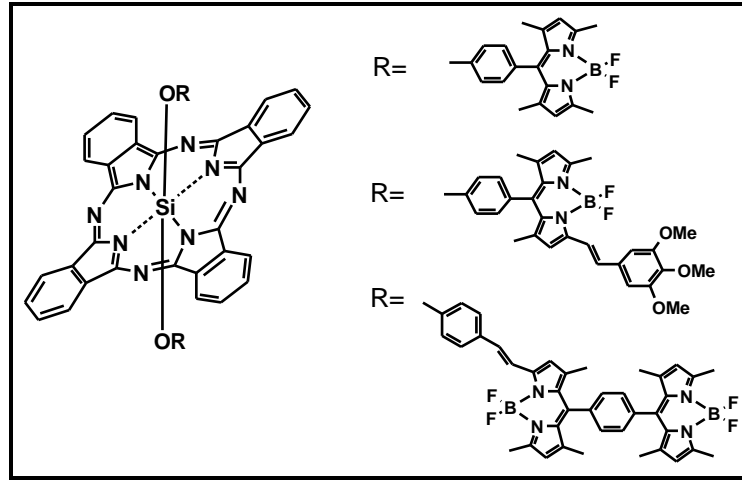
## 4.9. BODIPY-Ftalosiyanin Bileşikleri

BODIPY-Ftalosiyanin bileşikleri ile ilgili çalışmalara literatürde çok az rastlanmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışma, Ng ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan bir çalışmadır [141]. Şekil 4.30'de kimyasal yapısı görülen, 8 pozisyonunda fenol grubu bulunduran BODIPY türevi ile yine mezo pozisyonunda fenol olan ve 3,5-pozisyonunda metoksifenol grupları olan BODIPY türevi, sübstitüe olmamış subftalosiyanin bileşiğine aksiyel olarak sübstitüe edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin üstün enerji transfer özelliklerine sahip oldukları rapor edilmiştir.



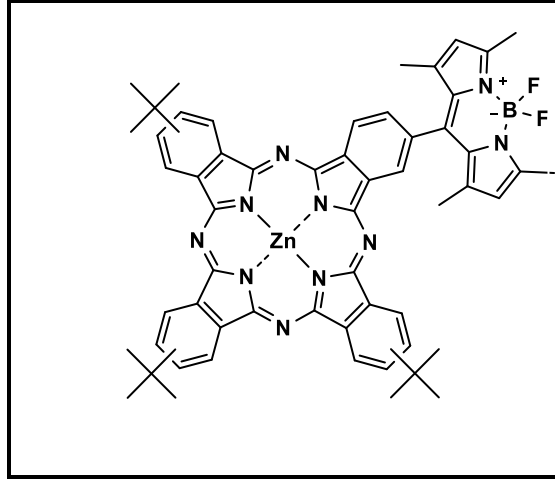
Şekil 4.30: Aksiyel pozisyonda BODIPY sübstitüe edilmiş subftalosiyanin bileşikleri.

Ng ve çalışma arkadaşları daha sonra yayınlanan çalışmalarında; mezo pozisyonunda fenol grubu bulunduran BODIPY [142], 8 pozisyonunda fenol, 3 yada 5 pozisyonunda 3,4,5 metilmetoksi grubu olan sitiril bulunduran BODIPY turevi [143] ve 3 yada 5 pozisyonunda sitiril BODIPY olan ve buna mezo pozisyonunda yine BODIPY olan dimer BODIPY bileşikleri [144] ile sübstitüe olmamiş silisyum ftalosiyenin bileşiğine yine aksiyel olarak sübstitüe edilmiştir. Kimyasal yapıları Şekil 4.31’de verilen BODIPY-ftalosiyenin turevlerinin enerji ve elektron transferi prosesleri incelenmiş ve iyi sonuçlar alınmiştir.



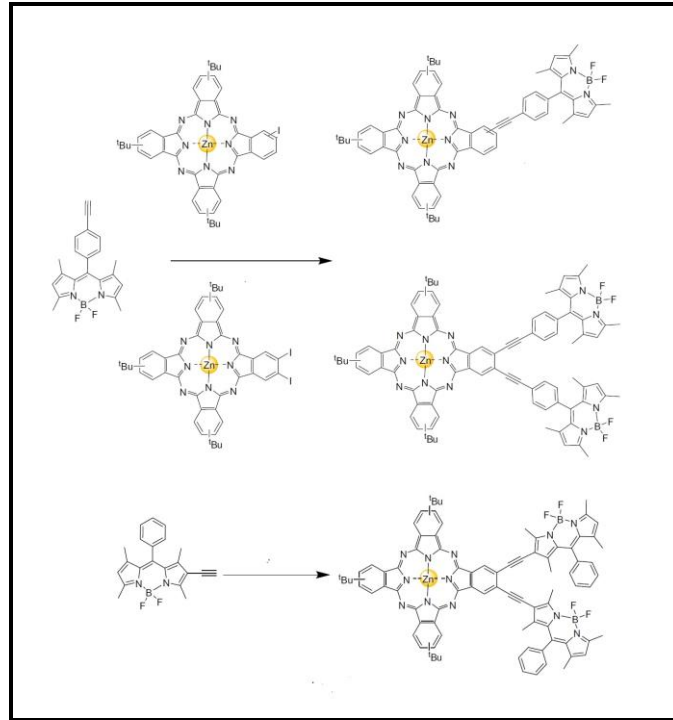
Şekil 4.31: Aksiyel pozisyonunda BODIPY sübstitüe edilmiş silisyum ftalosiyenin bileşikleri.

Torres ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanan bir adet BODIPY grubu içeren asimetrik çinko ftalosiyenin bileşiği, önce periferel pozisyonunda bir adet aldehit bulunduran *tert*-btil asimetrik çinko ftalosiyenin bileşiği sentezlenmiş, bu bileşik klasik BODIPY sentez reaksiyonlarında kullanılan aldehit yerine kullanılmış ve BODIPY-Ftalosiyenin yapısı elde edilmiştir. Kimyasal yapısı Şekil 4.32’de verilen molekülün fotofiziksel özellikleri incelenmiş ve enerji transfer uygulamaları için ideal bir bileşik olduğu tespit edilmiştir [145].



Şekil 4.32: BODIPY sübtitüe edilmiş asimetrik çinko ftalosiyanın bileşiği.

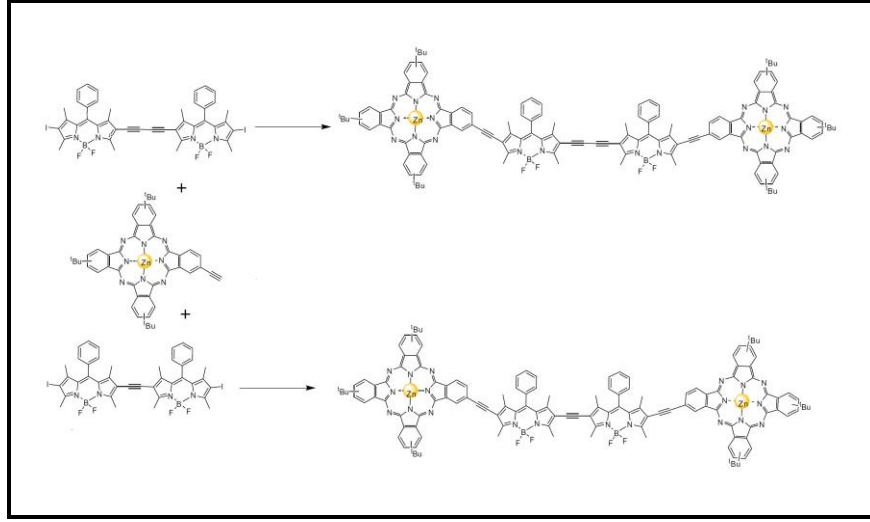
Van Lier ve çalışma arkadaşları BODIPY bileşiğinin 2 yada 6 ve mezo pozisyonlarından asimetrik *tert*bütül çinko ftalosiyanın bileşiğini sonogashira tepkimesi ile biraraya getirmişlerdir (Şekil 4.33) [146].



Şekil 4.33: BODIPY sübtitüe edilmiş asimetrik çinko ftalosiyanın bileşiklerinin sentez şeması.

Van Lier ve çalışma arkadaşları sentezlemiş oldukları BODIPY-ftalosiyanın bileşiklerinin yanı sıra, BODIPY bileşiğinin 2 yada 6 pozisyonunda dimerini

sentezleyerek bu bileşimde ftalosiyanın ile Sonogashira tepkimesi ile birleştirerek dimerik BODIPY köprülü ftalosiyanın bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 4.34).



Şekil 4.34: Dimerik BODIPY köprülü ftalosiyanın bileşiklerinin sentez şeması.

Yapılan bu çalışmada van Lier ve arkadaşları, sentezlenen bileşiklerin sadece UV-vis spektrumlarından elde edilen bilgilerle fotodinamik terapi uygulamalarında fotosensitizer olarak ve güneş pili uygulamalarında ışık toplayıcı olarak kullanılabileceğini önermiştir.

## 5. FOTOFİZİKSEL VE FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Fotofiziksel ve fotokimyasal olayların temelini madde ile ışığın etkileşimi oluşturmaktadır. Bu olayların gerçekleşebilmesi için elektromanyetik radyasyonun elektrik alan vektörü ile ilgili molekülün dipol momentinin etkileşmesi gerekir. Bu etkileşme sonucunda elektromanyetik radyasyon molekül tarafından absorpsiyonu ile gerçekleşebilecek olaylar daha önce şekil 2.3’de Jablonksi enerji diyagramı üzerinde detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

### 5.1. Fotofiziksel Özellikler

#### 5.1.1. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömrü ( $\tau_F$ )

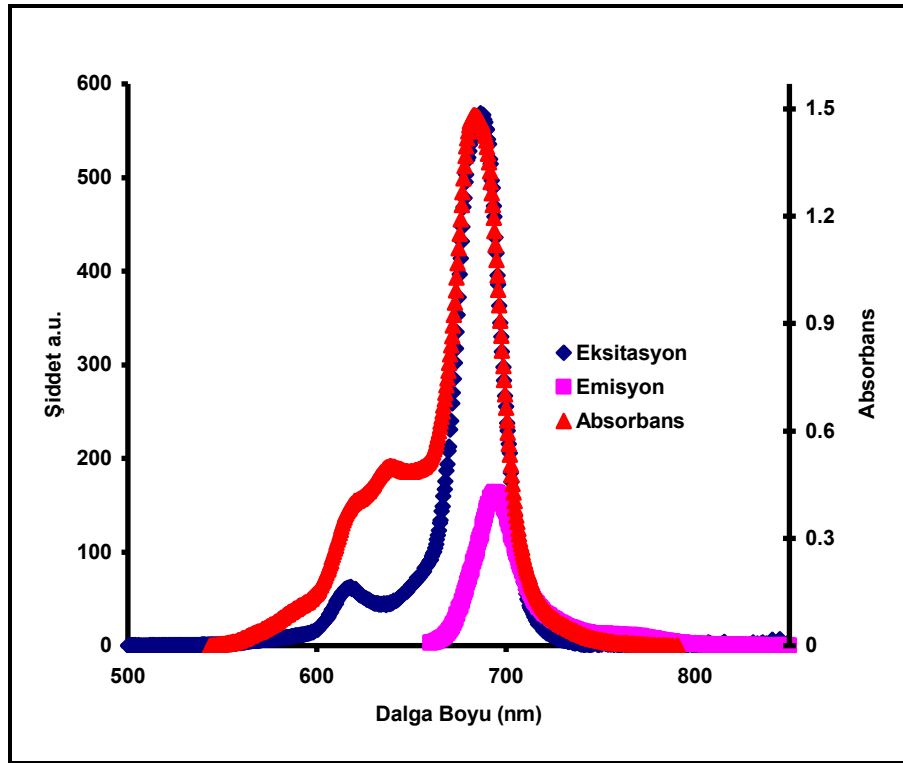
Absorplanan ışık kimyasal olaylar yanında floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylara, moleküller arası enerji aktarımına ve benzeri çok sayıda olaya neden olmaktadır. Basitçe, birlikte yürüyen bu olaylardan birinin hızının absorplanan ışık şiddetine oranı o meydana gelen olay için kuantum verimi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

Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanan kuantum verimi genellikle 1’den küçüktür. Çinko ftalosiyaninin (**ZnPc**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimi 0.20’dir [147]. ZnPc referans alınıp aşağıdaki formül (5.1) kullanılarak herhangi bir bileşiğin floresans kuantum verimi hesaplanabilir [148], [149].

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot \eta^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot \eta_{\text{Std}}^2} \quad (5.1)$$

Bu formülde;

- $\Phi_F$ : Numunenin floresans kuantum verimi.
- $\Phi_F(\text{std})$  : Standart bileşğin floresans kuantum verimi
- F: Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- $F_{\text{Std}}$ : Standart bileşğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- A: Numunenin absorbansı.
- $A_{\text{Std}}$ : Standart bileşğin absorbansı.
- $\eta$ : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi
- $\eta_{\text{Std}}$ : Standart bileşğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi



Şekil 5.1: Ftalosiyanın bileşiklerinin floresans spektrumları.

Uyarılmış bir molekülün ömrü (lifetime,  $\tau$ ) başlangıç konsantrasyonunun  $1/e$  değerine düşmesi için gereken zamandır. Floresans ömürleri (lifetimes), floresans kuantum verimi ve doğal radiatif ömürleri yardımı ile aşağıdaki formül (5.2) kullanılarak hesaplanabilir.

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_o} \quad (5.2)$$

Verilen formülde;

- $\Phi_F$ : Numunenin floresans kuantum verimi.
- $\tau_F$ : Floresans ömrü (lifetime)
- $\tau_0$ : Numunenin doğal radiatif ömrü (Natural radiative lifetime).

Floresans ömürleri hesaplamak için kullanılan diğer bir yöntem ise Strickler-Berg tarafından önerilen floresans lifetime denklemidir (5.3). Bu yöntemle moleküllerin floresans ömürleri absorpsiyon ve emisyon spektrumundan elde edilen değerler kullanarak PhotochemCAD isimli bir bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmaktadır [150].

$$\frac{1}{\tau_N} = 2.88 \times 10^{-9} \cdot n^2 \frac{\int \frac{F(\lambda)}{\lambda^2} \cdot d(\lambda)}{F(\lambda) \lambda \cdot d(\lambda)} \int \frac{\varepsilon(\lambda)}{\lambda} \cdot d(\lambda) \quad (5.3)$$

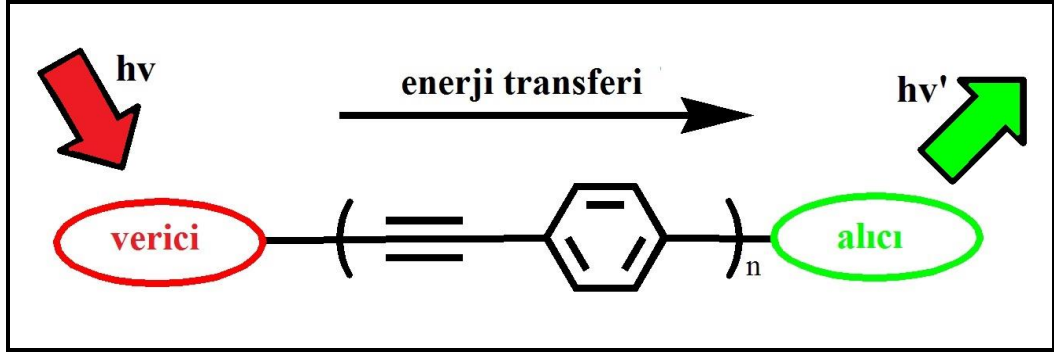
Verilen formülde,  $F(\lambda)$  moleküle ait floresans şiddetini ,  $\varepsilon(\lambda)$  ise bu floresans şiddetindeki molar absorptivite katsayısını ifade etmektedir.

### 5.1.2. Enerji Transferi

Enerji transferi, üzerinde verici (donor) ve alıcı (acceptor) kromofor grupları bulduran bir molekülün, verici kromofor grubunun bir ışık kaynağı ile uygun dalga boyunda uyarılması sonucunda temel hale dönerken enerjisini temel halde bulunan alıcı kromofor grubuna transfer ederek uyarılmasını sağlaması işlemidir. Enerji transferi molekül üzerindeki alıcı ve verici grubun bulundurduğu kimyasal bağ aracılığıyla (Dexter tipi) [151] olabilir yada molekül üzerindeki alıcı ve verici grubun aralarındaki mesafe aracılığıyla (Förster tipi) [152] olabilir. Çeşitli uygulamalar kullanılarak enerji transfer tipi ve verimi saptanabilir ve hesaplanabilir. Bu uygulamalar floresan ömrü, kuantum verimi ve verici kromofor grubun emisyonun düşüşü yada alıcı kromofor grubun emisyonunun artışlarında gözlenen bağlı farklılıkların karşılaştırılmalarıdır.

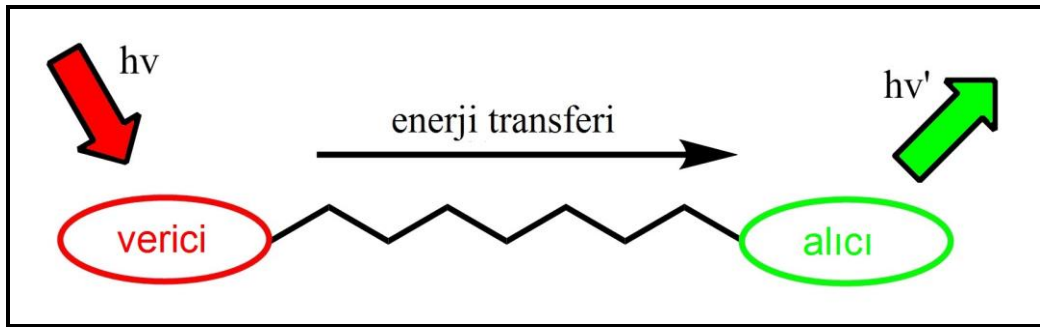
Şekil 5.2'de görüldüğü gibi Dexter tipi enerji transferinde alıcı-verici kromofor grupları arasında konjugasyon vardır. Dolayısıyla enerji transferi bağ

aracılığıyla olmaktadır. Orbital örtüşmesi 10 Å dan kısa mesafelerdeki enerjisi transferini kısıtlamasına rağmen alıcı-verici gruplar arasındaki enerji transferinin anahtar parametresidir. Alıcı-verici kromofor grupların ve bağlantı biriminin yapısı, alıcı-verici kromofor grupların düzenlenmesi enerji transfer hızını etkileyen etkenlerdir.



Şekil 5.2: Dexter tipi enerji transferinin şematik gösterimi.

Şekil 5.3'de görüldüğü gibi Förster tipi enerji transferinde ise Dexter tipinin aksine alıcı-verici kromofor grupları arasında konjugasyon gereksinimi yoktur. Enerji transferi dipol-dipol etkileşimi ile mesafe aracılığıyla olur. Burada ise verici kromofor grubun emisyonu ile alıcı kromofor grubun absorpsiyonun örtüşmesi, alıcı-verici kromofor gruplar arasındaki mesafe ve geçiş dipollerin bağıl yönlenmesi anahtar parametrelerdir.



Şekil 5.3: Förster tipi enerji transferinin şematik gösterimi.

Enerji transferi verimi floresan kuantum verimi kullanılarak aşağıdaki formül aracılığıyla (5.4) kolaylıkla hesaplanabilir [153]-[155].



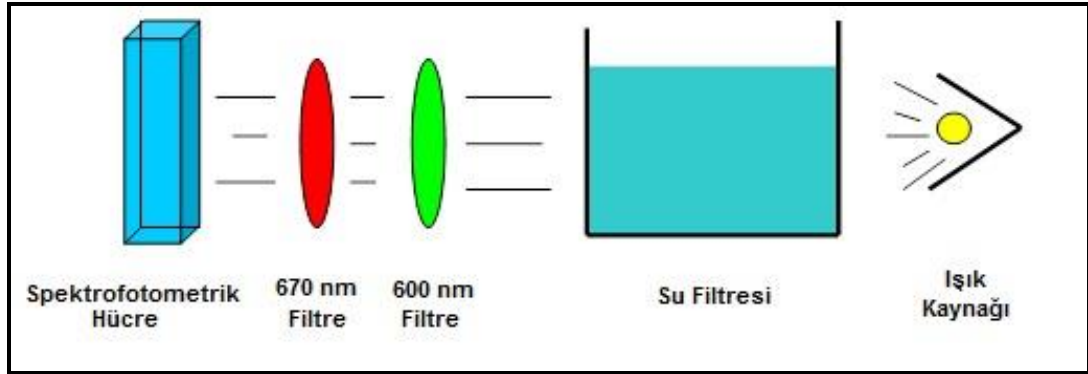
$$E = 1 - \frac{\Phi_{DA}}{\Phi_D} \quad (5.4)$$

Verilen formülde;

- E: Enerji transfer verimini
- $\Phi_D$ : Verici grubun bulunmadığı durumdaki floresans kuantum verimi.
- $\Phi_{DA}$  Verici grubun bulunduğu durumdaki floresans kuantum verimi

## 5.2. Fotokimyasal Özellikler

Fotokimyasal ölçümleri yapmak amacı ile aşağıdaki şekilde gösterilen düzenek kullanılmıştır. Fotokimyasal ölçümlerde ışık kaynağı olarak 300Watt'lık General Electric quartz lamba; ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm' lik bir filtre ve ayrıca bir su filtresi kullanılmıştır. Ayrıca yine aynı amaç için 670 nm'lik ışığı geçirebilen bir filtre kullanılmıştır. Fotokimyasal çalışmalarda kullanılan düzenek Şekil 5.4. 'de görülmektedir.

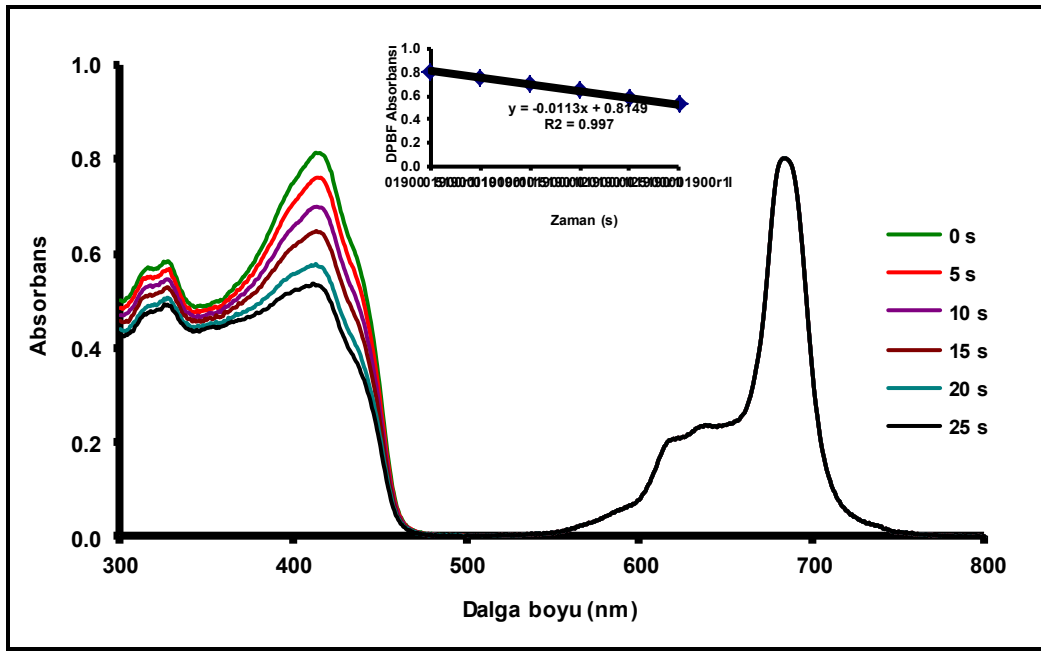


Şekil 5.4: Fotokimyasal ölçüm düzeneği.

### 5.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi ( $\Phi_{\Delta}$ )

Singlet oksijen oluşumu, moleküler  $O_2$ 'in veya oksijenli organik molekülün direk ışıkla uyarımı ile oluşur fakat düşük verime sahip olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Bu sebeple çeşitli fotosensitizerler kullanılarak oluşturulan

singlet oksijenin daha yüksek verimle elde edilebilir. Singlet oksijen kuantum verimi ( $\Phi_{\Delta}$ ) teorik olarak, oluşan singlet oksijen mol sayısının, absorplanan fotonun mol sayısına oranı tanımlanır iken pratikte ise oluşan singlet oksijenin bir sönmüleyici vasıtasıyla tüketilmesi ile belirlenir. Ftalosiyanın bileşiklerinde singlet oksijen kuantum verimi hesaplanmasında genellikle sönmüleyici olarak 417 nm’de absorpsiyona sahip olan 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiği kullanılmaktadır. [156], [157] (Şekil 5.5). Sübstitüe olmamış çinko ftalosiyanınin (ZnPc) DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi 0.67’dir [158].



Şekil 5.5: Ftalosiyanın bileşiklerinin singlet oksijen ölçümleri sırasındaki UV spektrumu değişimi.

Singlet oksijen kuantum verimleri aşağıda verilen formül (5.5) yardımı ile hesaplanmıştır.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{Std}} \frac{R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (5.5)$$

Verilen formülde;

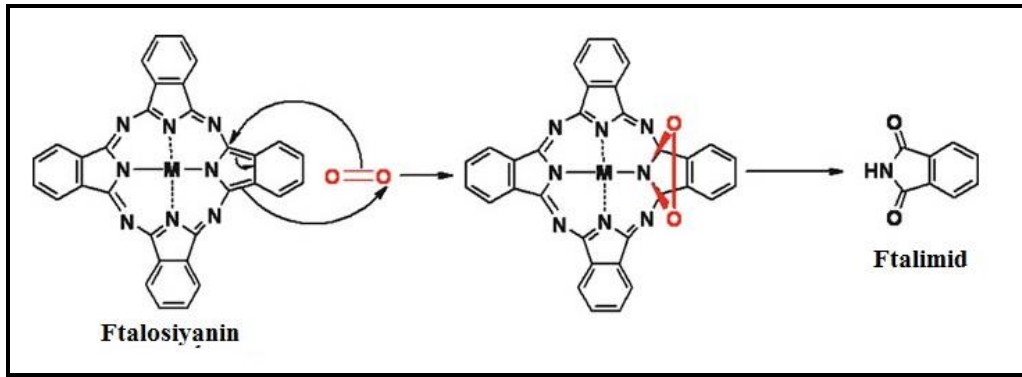
- $\Phi_{\Delta}$ : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.
- $\Phi_{\Delta}^{\text{Std}}$ : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi

- R: DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbands değişimi.
- R<sup>Std</sup>: DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbands değişimi.
- I<sub>abs</sub>: Numunenin absorpladığı ışık miktarı.
- I<sub>abs</sub><sup>Std</sup>: Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

### 5.2.2. Fotobozunma Prosesi ve Kuantum Verimi ( $\Phi_d$ )

Fotobozunma da fotokimyasal bir olaydır. Absorbe edilen ışık yani enerji, moleküller arasına yerleşerek onların depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi çeşitli kimyasal tepkimelere maruz kalmalarına sebep olur. Bunun yanında, karboniller, karboksiller, peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi kromoforik gruplarında oluşması muhtemeldir. Kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına bağlanabilen özel gruplardır.

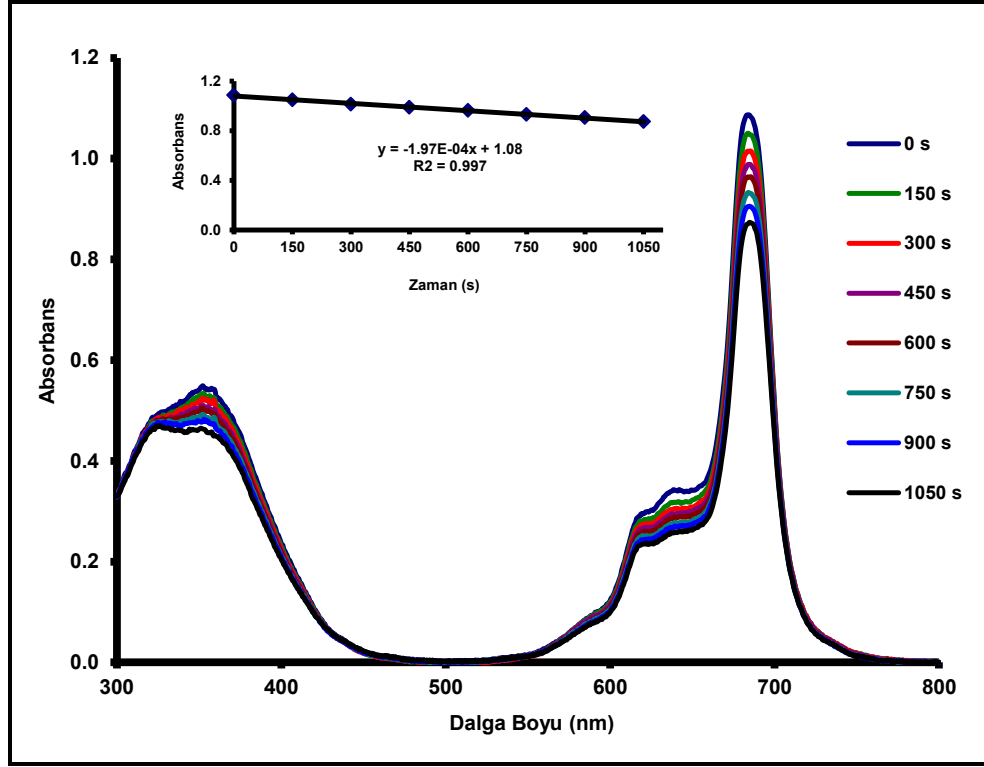
Ftalosiyanın fotobozunmaları sırasında oluşan singlet oksijen ftalosiyanın halkasına katılarak depolimerizasyona maruz kalır ve ayrılma tepkimeleri ortaya çıkar. Ftalosiyaninlerde meydana gelen bu ayrılma tepkimesi bir Diels-Alder tepkimesidir. Reaksiyonun mekanizmasına bakılacak olursa Şekil 5.6'de görüldüğü gibi ftalosiyanın halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davrandığı anlaşılmaktadır.



Şekil 5.6: Ftalosiyanın bileşiğinin fotobozunması.

Ftalosiyanın molekülünde bulunan sübstituent grupların elektron çekici özelliğe sahip olması durumunda ftalosiyanın halkasının oksidasyonu oldukça zordur ve yavaş fotobozunma reaksiyonu gösterirler. Fotobozunma kuantum verimi ( $\Phi_d$ ), bir kuantum enerji biriminin depolimerizasyona uğrattığı molekül sayısıdır. Diğer bir

değişle molekülün ışığa karşı gösterdiği dayanıklılıktır. Fotobozunma kuantum verimi ( $\Phi_d$ ), maddenin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimin incelenmesiyle hesaplanabilir. Ftalosiyanın fotobozunma, Şekil 5.7’de görüldüğü gibi Q-bandında meydana gelen azalma ile tespit edilir ve belirli zaman aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri kullanılarak hesaplanmaktadır.



Şekil 5.7: Ftalosiyani bileşiklerinin fotobozunma ölçümleri sırasındaki UV-vis spektrum değişimi.

Fotobozunma kuantum verimleri aşağıda verilen formül (5.6) yardımı ile hesaplanmaktadır.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{\text{abs}} \cdot S \cdot t} \quad (5.6)$$

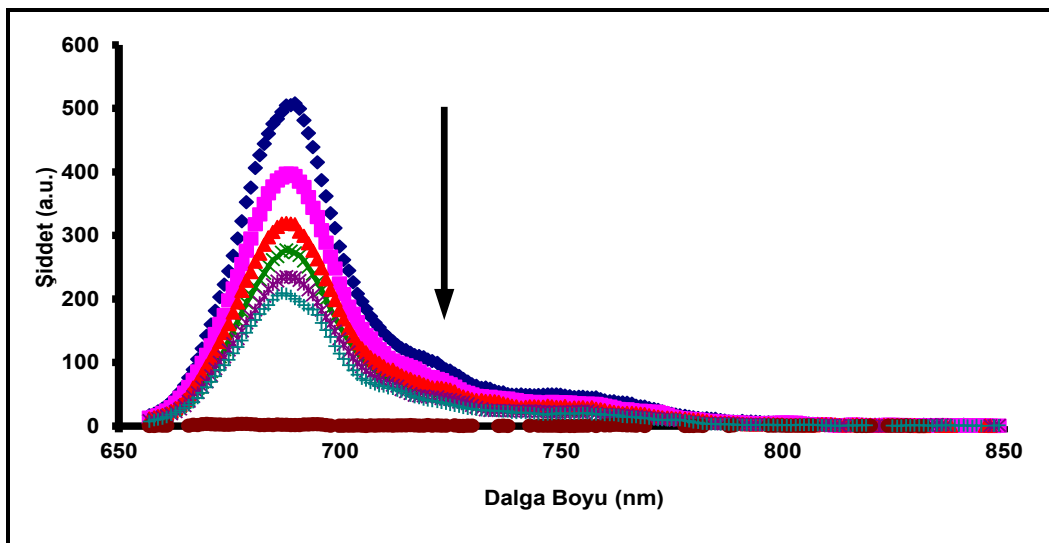
Verilen formülde;

- $\Phi_d$ : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.
- $C_0$ : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

- $C_t$ : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.
- $V$ : Kullanılan hacim.
- $N_A$ : Avagadro sabiti.
- $t$ : Işınlama zamanı.
- $S$ : Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı.
- $I_{abs}$ : Kullanılan ışığın gücü.

### 5.3. Floresans Söndürme (Quenching)

Fotosensitizer bileşiklerindeki enerji transfer prosesinin incelenmesi için floresans söndürme(quenching) çalışmaları yapılır. Işığa maruz bırakıldığında enerji alarak uyarılmış hale geçen fotosensitizer moleküllerinin enerjilerini söndürücü moleküllere aktarır. Fotodinamik terapi çalışmalarında floresans söndürme (quenching) çalışmaları önemlidir. Ftalosiyanın bileşiklerinde bu ölçümler için genellikle iki tip söndürücü(quencher) kullanılır. Organik çözümler için hidrokinon yada benzokinon kullanılırken suda çözünen ftalosiyanın bileşikleri için bir protein olan BSA (Bovine Serum Albumin) söndürücü(quencher) olarak kullanılır. Sabit bir konsantrasyonda hazırlanan fotosensitizer çözelti içerisine artan konsantrasyonlarda söndürücü (quencher) ilave edilerek floresans emisyon spektrumlarındaki değişimler incelenir ( Şekil 5.8).



Şekil 5.8: Ftalosiyanın bileşiklerinin floresans söndürme (quenching) ölçümleri sırasında floresans emisyon değişimleri.

Floresans söndürme(quenching) hesaplamaları aşağıda verilen Stern-Volmer formülleri yardımı ile hesaplanmaktadır [155], [159].

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV}[Q] \quad (5.7)$$

Verilen formülde;

- $I_0$ : Söndürücü (quencher) ilave etmeden önceki floresans emisyon değeri.
- $I$ : Söndürücü (quencher) ilave ettikten sonraki floresans emisyon değeri.
- $K_{SV}$ : Stern-Volmer sabiti.
- $[Q]$ : Söndürücü (quencher) konsantrasyonu.

$$K_{SV} = k_q \cdot \tau_F \quad (5.8)$$

Verilen formülde;

- $K_{SV}$ : Stern-Volmer sabiti.
- $k_q$ : Bimoleküler söndürme (quenching) sabiti.
- $\tau_F$ : Floresans ömürleri (lifetime).

## 6. DENEYSEL KISIM

### 6.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

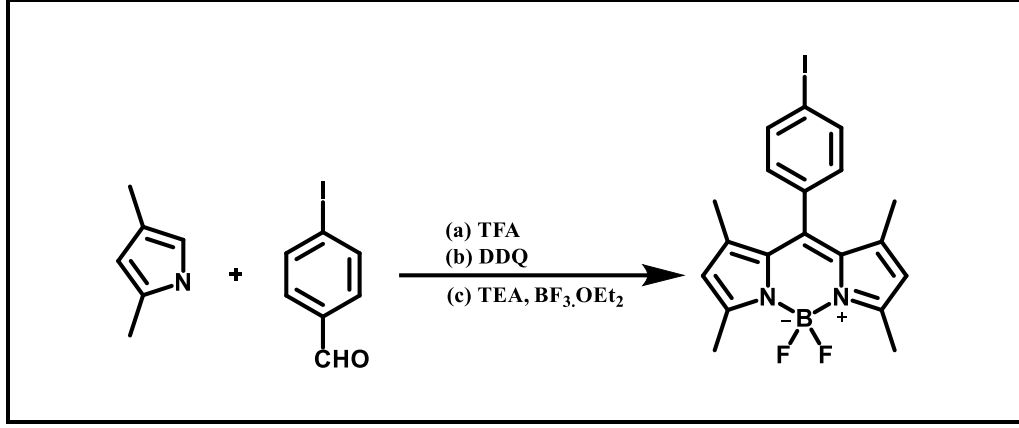
Bu tez kapsamında yapılan tüm reaksiyonlarda kullanılan maddelerin havada bulunan oksijen ve nemden etkilenmesini önlemek amacı ile kuru argon (inert ortam) atmosferinde yapılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler ince tabaka kromatografisi ve kolon kromatografisi teknikleri (Merck Silica Gel 60 partikül büyüklüğü: 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) kullanılarak saflaştırılmıştır. Reaksiyonlar sonucunda elde edilen ürünlerin oluşumları ince tabaka kromatografi yöntemi ile (Merck Silica Gel 60 Kiesel gel F254 TLC Aluminum Sheets 20x20 cm) gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Sigma gibi firmalardan satın alınmış, saflaştırmaya gerek olmadan kullanılmıştır.

$^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Varian 500 MHz Spectrometer cihazı ile alınmıştır. Bileşiklerin NMR ölçümlerinde ise çözücü olarak THF- $d_8$  ve  $\text{CDCl}_3$  kullanılmıştır. Elde edilen bileşiklerin elektronik absorpsiyon spektrumları Shimadzu 2001 UVPc Spektrofotometre cihazı ile kaydedilmiştir. Absorpsiyon ölçümleri oda sıcaklığında, dikdörtgen quartz kuvetler ile alınmıştır. Floresans ölçümleri Varian Cary Eclipse Spektrofotometresi ile ölçülmüştür. Kütle analizlerinde Bruker Microflex-LT MALDI-TOF MS cihazları kullanılmıştır. FTIR analizleri Perkin Elmer 100 FTIR spektrometre ile ölçülmüştür.

Fotokimyasal ölçümlerde ışık kaynağı olarak 300Watt'lık General Electric quartz lamba, ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600nm'lik bir filtre ve ayrıca bir su filtresi kullanılmıştır. Ayrıca yine aynı amaç için 670 nm'lik ışığı geçirebilen bir filtre kullanılmıştır.

## 6.2. BODIPY ve Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentezi

### 6.2.1. 4,4'-Difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Iyodo-BODIPY) Sentezi



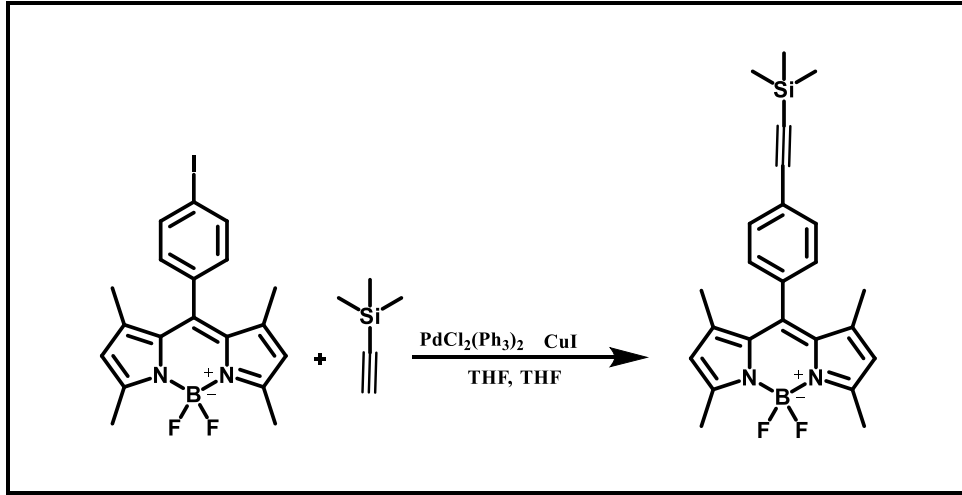
Şekil 6.1: 4,4'-Difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Iyodo-BODIPY) bileşiğinin sentezi.

250 mL kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 500 mL'lik 3 boyunlu reaksiyon balonunda konuldu. İçerisine 0.45 g (1.9 mmol) 4-iodobenzaldehit eklendi ve 20 dakika argon atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 0.4 mL (0.37 g, 3.89 mmol) 2,4-dimetilpirol eklendi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra karışıma 1 damla trifloroasetik asit (TFA) eklendi ve 6 saat (TLC ile kontrol edilerek) karanlıkta karıştırıldı. Damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık 75 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde çözülmüş 0.5 g (2.2 mmol) diklorodisyanobenzokinon (DDQ) 2 saat içerisinde periyodunda damla damla karışıma ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra 45 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra karışıma 1.5 mL trietilamin (TEA) ve 3 mL (3.45 g, 24.3 mmol) BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> eklendi. Gece boyunca karıştırıldı. 12 saat sonra reaksiyon karışımı 1 litrelik ayırma hunisinde yaklaşık 200 mL su ile 3 defa ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Toplanan organik faz içerisindeki çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak n-hekzan:diklorometan (4:1) sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Kapalı formülü C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>2</sub>IN<sub>2</sub> olan bileşik için erişilebilen verim 0.33 g (% 38.6) dır. Bu bileşik literatürde verilen yöntemle göre sentezlenmiştir [160].



- FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3102-3050 (Ar-CH), 2975-2857 (Alifatik-CH), 1586, 1538 (C=C), 1507, 1465, 1408, 1366, 1305, 1263, 1181, 1150, 1083, 1059, 1005, 970, 837, 825, 813, 755, 695, 661.
- MALDI-TOF-MS (m/z):  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{IN}_2$  için hesaplanan 450.058, bulunan 450.260  $[\text{M}]^+$ , 431.208  $[\text{M}-\text{F}]^+$ .
- $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.85 (d, 2H, Ar-CH,  $J=8.25$  Hz), 7.05 (d, 2H, Ar-CH,  $J=8.25$  Hz), 6.0 (s, 2H, Ar-CH), 2.56 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).
- $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 155.89, 142.91, 138.33, 134.55, 129.95, 121.45, 94.71, 14.65.
- UV-Vis,  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): (Kloroform), 503 (4.65).

### 6.2.2. 4,4'-Difloro-8-(4-etiniltrimetilsilan)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (TMS-BODIPY) Sentezi



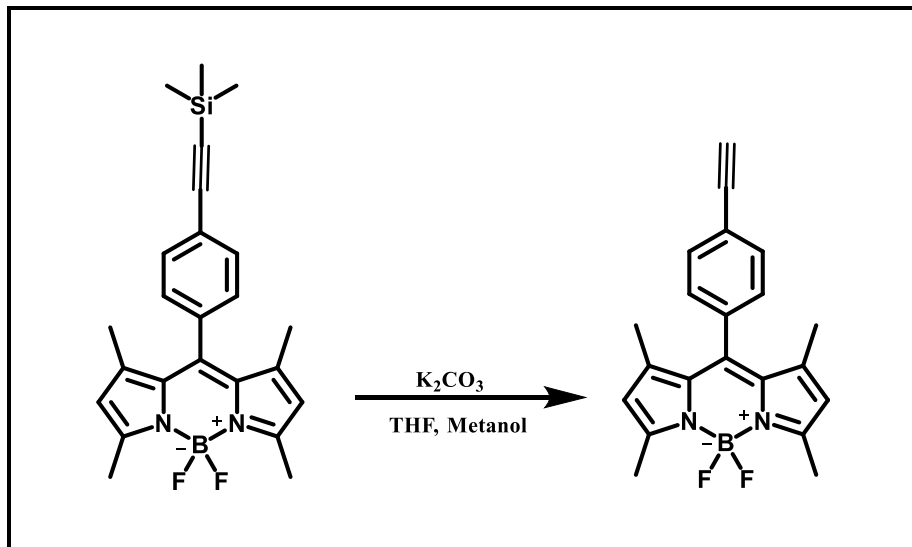
Şekil 6.2: 4,4'-Difloro-8-(4-etiniltrimetilsilan)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (TMS-BODIPY) bileşiğinin sentezi.

Musluklu ve şilifli bir reaksiyon tüpünün içine 7 mL kuru THF, 3 mL trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) konuldu. Bu karışımın üzerine 95 mg (0.21 mmol) **I-BODIPY** bileşiği ilave edildi. Lastik tıpa ve enjektör iğnesi yardımıyla yarım saat karışımın içerisinde argon gazı geçirildi. Bu süre sonunda 0.3 mL (0.208 g, 2.12 mmol) TMSA (trimetilsililasetilen) eklendi. 10 dakika kadar daha karıştırıldı. Karışıma 7.4 mg (0.01 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ve 4.2 mg (0.022 mmol)  $\text{CuI}$  eklendi. 16 saat boyunca argon atmosferinde karıştırıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ile 2 defa ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. Elde edilen organik faz susuz

MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve süzöldü. Elde edilen organik faz döner buharlaştırıcı yardımıyla derişik hale getirildi. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak hekzan:diklorometan (4:1) sistemi kullanılarak istenilen ürün saflaştırıldı. Kapalı formülü C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Si olan bileşik için erişilebilen verim 0.081 g (% 92) dir. Bu bileşik literatürde verilen yöntemle göre sentezlenmiştir [64].

- FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3088-3029 (Ar-CH), 2963-2873 (Alifatik-CH), 2160 (C≡C), 1607 (C=N), 1538 (C=C), 1508, 1466, 1441, 1408, 1369, 1304, 1262, 1249, 1217, 1187, 1157, 115, 1076, 1049, 1031, 975, 860, 841, 823, 809, 762, 708, 647.
- MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Si için hesaplanan 450.200. Bulunan 420.167 [M]<sup>+</sup>, 401.155 [M-F]<sup>+</sup>, 443.191 [M+Na]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.60 (d, 2H, Ar-CH, J=8.04 Hz), 7.24 (d, 2H, Ar-CH, J=8.04 Hz), 5.98 (s, 2H, Ar-CH), 2.55 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.28 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 163.51, 154.16, 149.49, 147.47, 143.35, 139.56, 132.81, 128.19, 121.42, 25.20, 14.71.
- UV-Vis, λ<sub>max</sub> nm (log ε): (Kloroform), 503 (4.78).

### 6.2.3. 4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Alkin-BODIPY) Sentezi

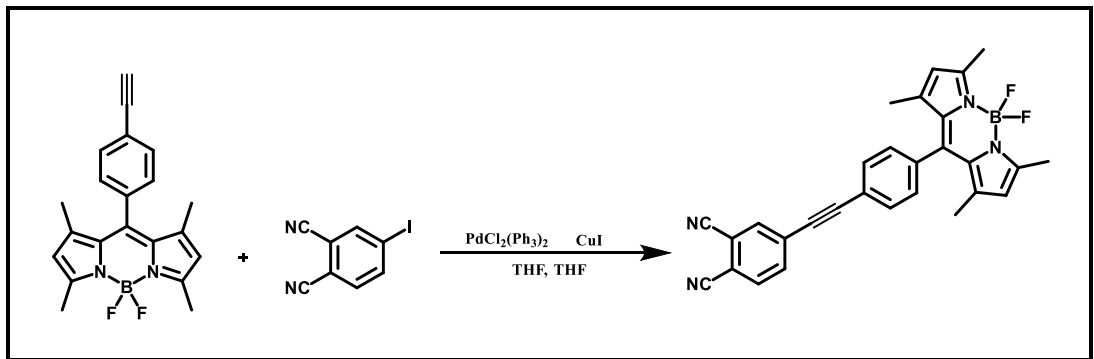


Şekil 6.3: 4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Alkin-BODIPY) bileşğinin sentezi.

90 mg (0.21 mmol) **TMS-BODIPY** 50 mL'lik reaksiyon balonunda 4 mL THF ve 4 mL metanol içerisinde çözüldü. 25 mg (181 mmol)  $K_2CO_3$  eklendi ve 2 saat karıştırıldı. Reaksiyonu sonlandırılmak için içine 30 mL %15'lik  $NH_4Cl$  çözeltisi ilave edildi. Ayırma hunisine alındı ve  $CH_2Cl_2$  ilave edilerek 2 kere ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen organik faz susuz  $MgSO_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak hekzan:diklorometan (4:1) sistemi kullanılarak madde saflaştırıldı. Kapalı formülü  $C_{21}H_{19}BF_2N_2$  olan bileşik için erişilebilen verim 0.054 g (% 74) dir. Bu bileşik literatürde verilen yöntemle göre sentezlenmiştir [64].

- FT-IR ( $cm^{-1}$ ): 3256 (C≡C-H), 3056 (Ar-CH), 2957-2855 (Alifatik-CH), 1546 (C=C), 1511, 1468, 1410, 1369, 1256, 1194, 1156, 1108, 1087, 1039, 972, 840, 816, 797
- MALDI-TOF-MS (m/z):  $C_{21}H_{19}BF_2N_2$  için hesaplanan 348.161, bulunan 348.049  $[M]^+$ .
- $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.55 (d, 2H, Ar-CH), 7.20 (d, 2H, Ar-CH), 5.91 (s, 2H, Ar-CH), 3.11 (s, 1H, C≡C-H), 2.48 (s, 6H,  $CH_3$ ), 1.32 (s, 6H,  $CH_3$ ).
- $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 154.80, 141.92, 139.52, 134.56, 131.83, 130.08, 127.19, 121.93, 120.38, 81.84, 77.55, 28.67, 13.53.
- UV-Vis,  $\lambda_{max}$  nm ( $\log \epsilon$ ): (Kloroform), 503 (4.76).

#### 6.2.4. 4-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] Ftalonitril (BODIPY-Pht) Sentezi

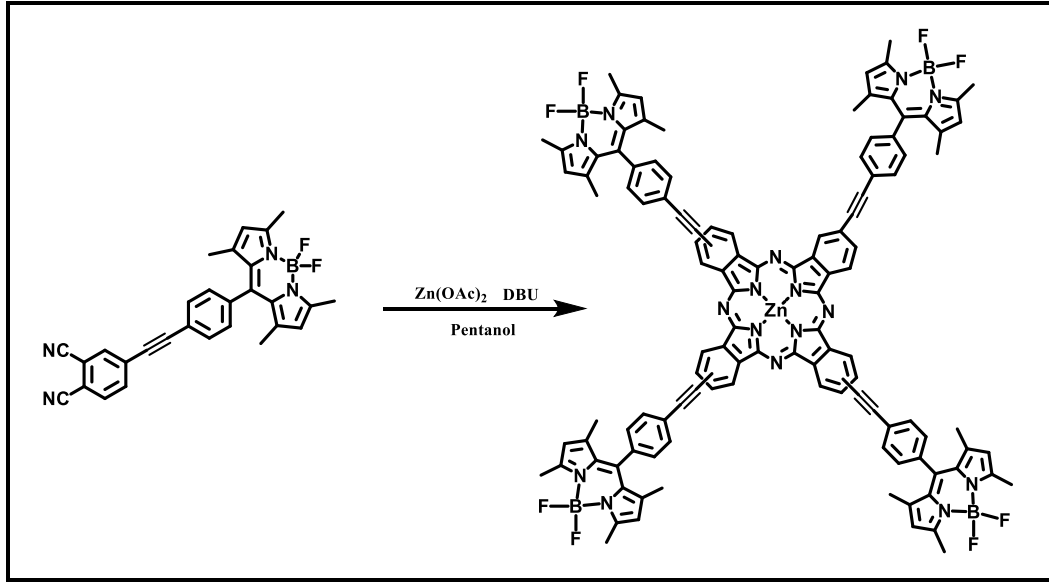


Şekil 6.4: 4-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen] Ftalonitril (BODIPY-Pht) bileşiğinin sentezi.

33 mg (0.13 mmol) 4-iodo ftalonitril ve 46 mg (0.13 mmol) **Alkin-BODIPY**, 5 mL kuru THF ve 2 mL TEA içerisinde reaksiyon balonuna koyuldu ve içinden argon gazı geçirildi. Yaklaşık yarım saat sonra karışımın içerisine 7 mg (0.01 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ve 4 mg (0.022 mmol) CuI ilave edildi ve argon atmosferinde 24 saat karışmaya bırakıldı. Bu süre sonunda reaksiyon %15'lik  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine alındı ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile iki defa ekstrakte edildi. Elde edilen organik fazlar birleştirilerek  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile tekrar ekstrakte edildi.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fazı susuz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak n-hekzan: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4) sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_4$  olan bileşik için erişilebilen verim 0.053 g (% 86) dir.

- FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3106 (Ar-CH), 2959-2856 (Alifatik-CH), 2234 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2213 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1594 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1541 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1508, 1468, 1409, 1370, 1304, 1257, 1190, 1155, 1077, 1050, 973, 897, 834, 809, 766.
- MALDI-TOF-MS (m/z):  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_4$  için hesaplanan 474.183, bulunan 474.244  $[\text{M}]^+$ .
- $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.94 (bs, 1H, Ar-CH), 7.85 (d, 1H, Ar-CH,  $J=8.17$  Hz), 7.81 (d, 1H, Ar-CH,  $J=8.17$  Hz), 7.70 (d, 2H, Ar-CH,  $J=8.12$  Hz), 7.36 (d, 2H, Ar-CH,  $J=8.12$  Hz), 6.00 (s, 2H, ar-CH), 2.55 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).
- $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 156.03, 142.80, 140.08, 136.68, 136.00, 135.59, 133.59, 132.65, 128.64, 122.17, 121.52, 115.08, 114.64, 95.62, 86.91, 29.69, 14.59.
- UV-Vis,  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): (Kloroform), 504 nm (4.81), 333 nm (4.45).

### 6.2.5. 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (BODIPYPC-4) Sentezi

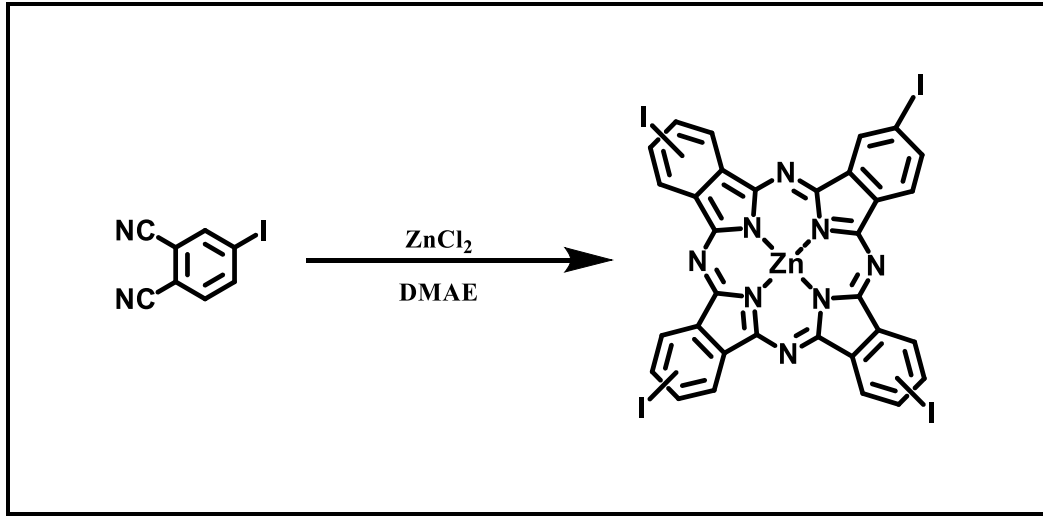


Şekil 6.5: 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-Difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (**BODIPYPC-4**) bileşiğinin sentezi.

0.04 g (0.084 mmol) BODIPY-Pht ve 0.031 g (0.168 mmol) kuru çinko (II) asetat reaksiyon balona koyuldu. Üzerine 3 mL n-pentanol eklenerek 140 °C'de, 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı hekzan içerisinde çöktürüldü ve sıcak hekzan ile yıkanarak ön temizlik yapıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:THF (100:1) sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü C<sub>116</sub>H<sub>84</sub>B<sub>4</sub>F<sub>8</sub>N<sub>16</sub>Zn olan bileşik için erişilebilen verim 2.6 mg (% 6.3) dir.

- MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>116</sub>H<sub>84</sub>B<sub>4</sub>F<sub>8</sub>N<sub>16</sub>Zn için hesaplanan 1962.67, bulunan 1962.35 [M]<sup>+</sup>, 1943.58 [M-F]<sup>+</sup>.

### 6.2.6. 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(iyodo) ftalosiyanimato çinko (II) (İyodoPc) Sentezi

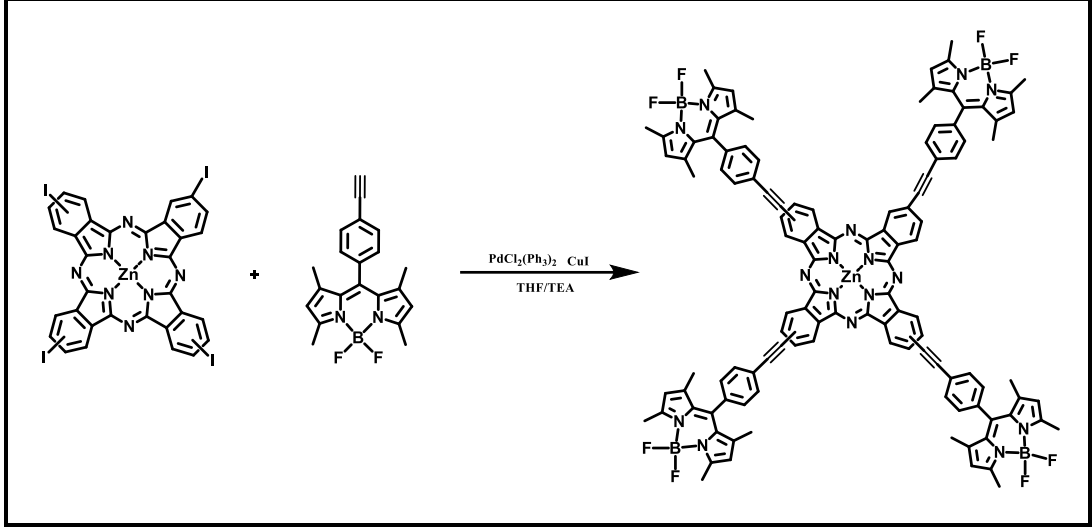


Şekil 6.6: 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(iyodo) ftalosiyanimato çinko (II) (İyodoPc) bileşiğinin sentezi.

Argon atmosferi altında 4-iodoftalonitril (200 mg, 0.8 mmol) ve ZnCl<sub>2</sub> (55 mg, 0.4 mmol) 1 mL dimetilaminoetanol (DMAE) içerisinde 140 °C'de 12 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı metanole damlatılarak çöktürüldü. Elde edilen katı ürün metanolde iyice yıkandıktan sonra santrifüj edildi ve P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden kurutuldu. Kapalı formülü C<sub>32</sub>H<sub>12</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Zn olan bileşik için erişilebilen verim 140 mg (% 65)dir. Bu bileşik literatürde verilen yönteme göre sentezlenmiştir [126].

- FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3063 (Ar-CH), 1656 (-C=N), 1595 (C=N), 1484 (C=C), 1432, 1379, 1302, 1256, 1179, 1140, 1094, 1033, 894, 862, 818, 740, 662.
- MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>32</sub>H<sub>12</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Zn için hesaplanan 1081.662, bulunan 1082.148 [M+H]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ ppm): 9.30-9.26 (bm, 4H, Ar-CH), 8.72-8.61 (bm, 4H, Ar-CH), 8.41 (bs, 4H, Ar-CH).
- UV-Vis, λ<sub>max</sub> nm (log ε): (DMSO), 680 nm (5.08), 354 nm.

### 6.2.7. 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene] ftalosiyanimato çinko (II) (BODIPYPC-4) Sentezi (II. Yöntem)



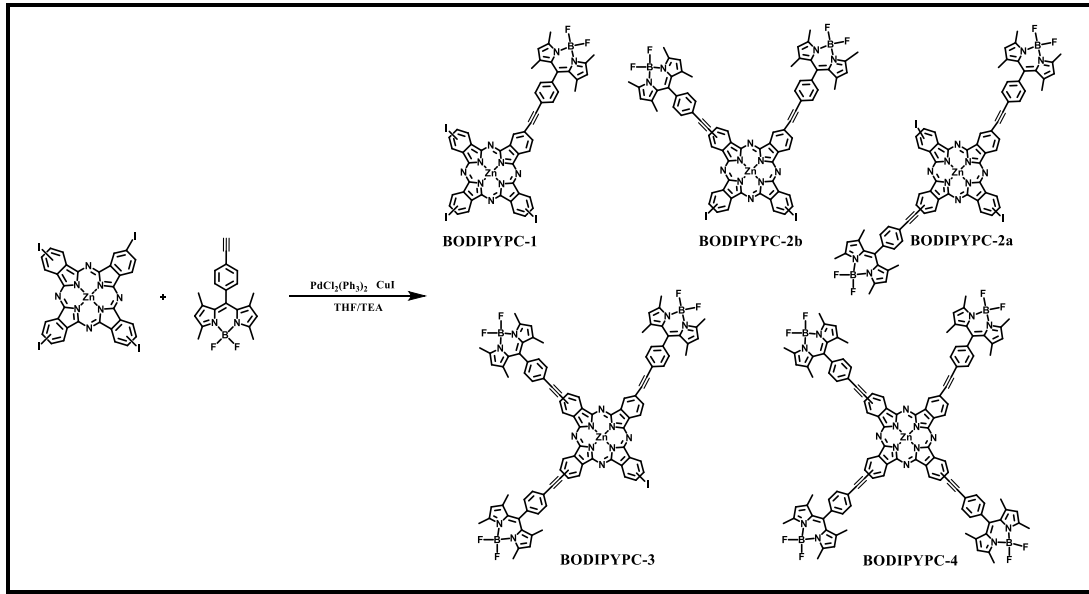
Şekil 6.7: 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene] ftalosiyanimato çinko (II) (**BODIPYPC-4**) bileşiğinin sentezi (II. Yöntem).

24 mg (0.022 mmol) **İyodoPc** ve 75 mg (0.216 mmol) **Alkin-BODIPY**, 5 mL kuru THF ve 2 mL TEA içerisinde reaksiyon balonuna koyuldu ve içinden argon gazı geçirildi. Yaklaşık yarım saat sonra karışımın içerisine 6 mg (0.0085 mmol) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ve 2 mg (0.0105 mmol) CuI ilave edildi ve argon atmosferinde 24 saat karışmaya bırakıldı. Bu süre sonunda reaksiyon %15'lik NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine alındı ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile iki defa ekstrakte edildi. Elde edilen organik fazlar birleştirilerek CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile tekrar ekstrakte edildi. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fazı susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve organik fazın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemi ile silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:THF (100:1) sistemi kullanılarak yeşil renkli parlak ürün elde edildi. Elde edilen ürünün verimi 0.036 g, (% 82) dir.

- FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3063 (Ar-CH), 2955-2851 (Aliphatic-CH), 2209 (-C≡C-), 1610 (-C=N), 1543 (C=N), 1510 (C=C), 1470 (Ar-C-C).
- MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>116</sub>H<sub>84</sub>B<sub>4</sub>F<sub>8</sub>N<sub>16</sub>Zn için hesaplanan 1962.67, bulunan 1962.35 [M]<sup>+</sup>, 1943.58 [M-F]<sup>+</sup>.

- $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$  ppm): 8.31-8.10 (m, 12H, Ar-H), 7.81-7.32 (m, 16H, Ar-H), 6.11 (s, 8H, CH), 2.55 (s, 24H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 (s, 24H,  $\text{CH}_3$ ).
- UV-Vis,  $\lambda_{\text{max}}$  nm (log  $\epsilon$ ): (DMSO), 372 (4.84), 502 (5.18), 698 (5.04)

### 6.2.8. Asimetrik BODIPY-ftalosiyenin Bileşikleri (BODIPYPC-1-4)



Şekil 6.8: Asimetrik BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin (**BODIPYPC-1-4**) sentezi.

104 mg (0.096 mmol) **İyodoPc** ve 100 mg (0.288 mmol) **Alkin-BODIPY**, 5 mL kuru THF ve 2 mL TEA içerisinde reaksiyon balonuna koyuldu ve içinden argon gazı geçirildi. Yaklaşık yarım saat sonra karışımın içerisine 12 mg (0.0132 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ve 6.8 mg (0.0356 mmol)  $\text{CuI}$  ilave edildi ve argon atmosferinde 16 saat karışmaya bırakıldı. Bu süre sonunda reaksiyon %15'lik  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine alındı ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile iki defa ekstrakte edildi. Elde edilen organik fazlar birleştirilerek  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile tekrar ekstrakte edildi.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fazı susuz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu ve organik fazın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemi ile (silikajel) THF:toluen (1:15) çözücü sisteminde ayrılarak dört farklı ürün elde edildi.

2(3),9(10),16(17)-Tris-(iyodo),23(24)-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil]-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyenato çinko (II) (**BODIPYPC-1**): 45.6 mg ürün izole edilmiştir.



- FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3061 (Ar-CH), 2959-2882 (Aliphatic-CH), 2209 (-C≡C-), 1612 (-C=N), 1546 (C=N), 1512 (C=C), 1459 (Ar-C-C).
- MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>53</sub>H<sub>30</sub>B<sub>1</sub>F<sub>2</sub>I<sub>3</sub>N<sub>10</sub>Zn için hesaplanan 1301.78, bulunan 1302.08 [M]<sup>+</sup>, 1282.71 [M-F]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ ppm): 8.49-8.11 (m, 12H, Ar-H), 7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.54 (d, 2H, Ar-H), 6.14 (s, 2H, CH), 2.57 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).
- UV-Vis, λ<sub>max</sub> nm (log ε): (DMSO), 357 (4.56), 502 (4.42), 686 (4.87).

2(3),9(10)Bis-(iyodo),16(17),23(24)-bis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenill-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (**BODIPYPC-2b**) ve/veya 2(3),16(17)Bis-(iyodo),9(10),23(24)-bis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenill-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (**BODIPYPC-2a**), (**BODIPYPC-2**): 38.4 mg ürün izole edilmiştir.

- FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3063 (Ar-CH), 2954-2870 (Aliphatic-CH), 2210 (-C≡C-), 1607 (-C=N), 1545 (C=N), 1512 (C=C), 1468 (Ar-C-C).
- MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>74</sub>H<sub>48</sub>B<sub>2</sub>F<sub>4</sub>I<sub>2</sub>N<sub>12</sub>Zn için hesaplanan 1522.06, bulunan 1522.14 [M]<sup>+</sup>, 1503.54 [M-F]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ ppm): 8.55-8.07 (m, 12H, Ar-H), 7.88-7.37 (m, 8H, Ar-H), 6.14 (s, 4H, CH), 2.56 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 12H, CH<sub>3</sub>).
- UV-Vis, λ<sub>max</sub> nm (log ε): (DMSO), 363 (4.71), 502 (4.88), 692 (5.06).

2(3)(İyodo),9(10),16(17),23(24)-tris-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenill-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (**BODIPYPC-3**): 34.5 mg ürün izole edilmiştir.

- FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3064 (Ar-CH), 2956-2858 (Aliphatic-CH), 2209 (-C≡C-), 1610 (-C=N), 1545 (C=N), 1512 (C=C), 1469 (Ar-C-C).
- MALDI-TOF-MS (m/s): C<sub>95</sub>H<sub>66</sub>B<sub>3</sub>F<sub>6</sub>I<sub>1</sub>N<sub>14</sub>Zn için hesaplanan 1742.35, bulunan 1742.99 [M]<sup>+</sup>, 1723.40[M-F]<sup>+</sup>, 1765.46 [M+Na]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ ppm): 8.30-8.04 (m, 12H, Ar-H), 7.94-7.43 (m, 12H, Ar-H), 6.13 (s, 6H, CH), 2.56 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 18H, CH<sub>3</sub>).

- UV-Vis,  $\lambda_{\max}$  nm (log  $\epsilon$ ): (DMSO), 365 (4.74), 502 (4.96), 694 (4.99).

2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen] ftalosiyanimato çinko (II) (**BODIPYPC-4**):  
19.7 mg ürün izole edilmiştir.

## 7. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

Bu kısımda, tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sentez ve karakterizasyon işlemlerinin yorumlanmasına yer verilmiştir. Bunların yanında fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi bulunmaktadır.

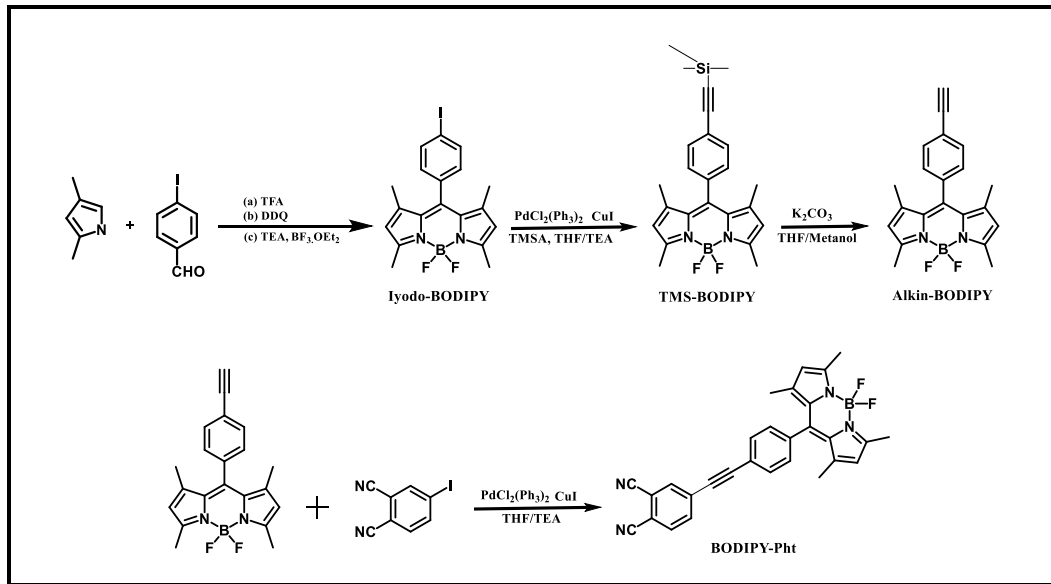
### 7.1. Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonları

Bu kısımda BODIPY bileşikleri olan 4,4'-difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**Iyodo-BODIPY**), 4,4'-difloro-8-(4-etiniltrimetilsilan)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (**TMS-BODIPY**), 4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**Alkin-BODIPY**) ve 4-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen] ftalonitril (**BODIPY-Pht**) bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin UV-Vis, FT-IR, MALDI-TOF-MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR gibi spektroskopik tekniklerle yapılan yapı aydınlatma çalışmaları yapılmıştır.

Ayrıca ftalosiyanın bileşikleri olan 2(3),9(10),16(17),23(24)-tetrakis-(iyodo) ftalosiyaninato çinko (II) (**İyodoPc**), 2(3),9(10),16(17),23(24)-tetrakis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene] ftalosiyaninato çinko (II) (**BODIPYPC-4**), 2(3),9(10),16(17)-tris-(iyodo),23(24)-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato çinko (II) (**BODIPYPC-1**), 2(3),9(10)-bis-(iyodo),16(17),23(24)-bis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato çinko (II) ve/veya 2(3), 16(17)-bis-(iyodo),9(10),23(24)-bis-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato çinko (II) (**BODIPYPC-2**), 2(3)(iyodo),9(10),16(17),23(24)-tris-[4,4'-difloro-8-(4-etinil)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen] ftalosiyaninato çinko (II) (**BODIPYPC-3**) bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin UV-Vis, FT-IR, MALDI-TOF-MS ve <sup>1</sup>H NMR gibi spektroskopik tekniklerle yapılan yapı aydınlatma çalışmaları verilmiştir.

### 7.1.1. BODIPY Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları

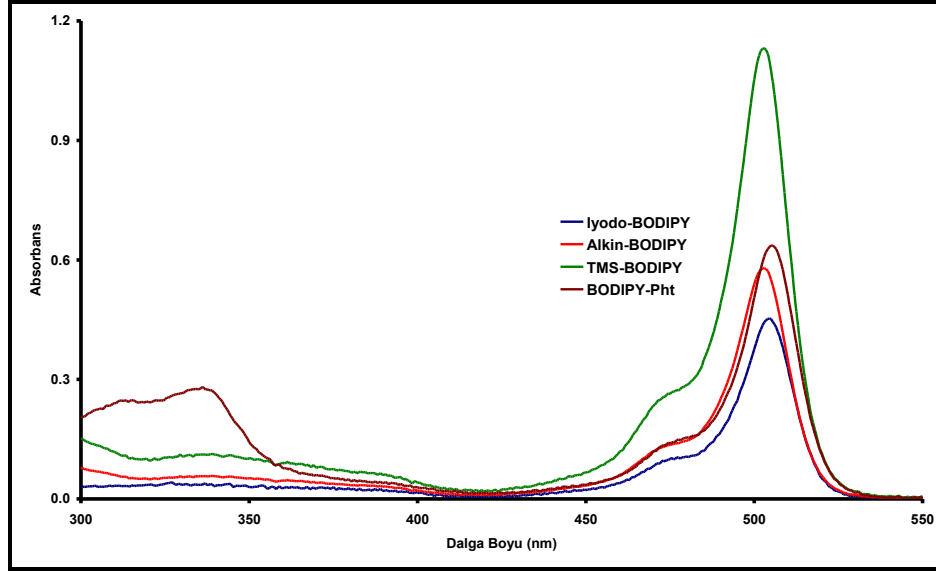
BODIPY bileşiklerin sentez metodu olarak mezo pozisyonunda iyot bulunduran **Iyodo-BODIPY** bileşiği 4-iyodo benzaldehit ve 2,5-dimetil pirol kullanılarak literatürde verildiği şekilde elde edilmiştir [160]. **Iyodo-BODIPY** bileşiğinin trimetilsilasetilen (TMSA) varlığında Sonogashira tepkimesiyle **TMS-BODIPY** bileşiği elde edilmiştir [64]. Daha sonra **TMS-BODIPY** bileşiğinin bulundurduğu trimetilsilil grubu yapıdan uzaklaştırılarak **Alkin-BODIPY** bileşiği elde edilmiş ve yapılan karakterizasyon çalışmaları sonucunda sentezinin başarılı olduğu tespit edilmiştir [64]. **Alkin-BODIPY** bileşiğinin 4-iyodo ftalonitril varlığında Sonogashira tepkimesiyle **BODIPY-Pht** bileşiği elde edilmiştir. BODIPY bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan reaksiyon şeması Şekil 7.1’ de verilmiştir.



Şekil 7.1: BODIPY bileşiklerinin sentez yöntemi.

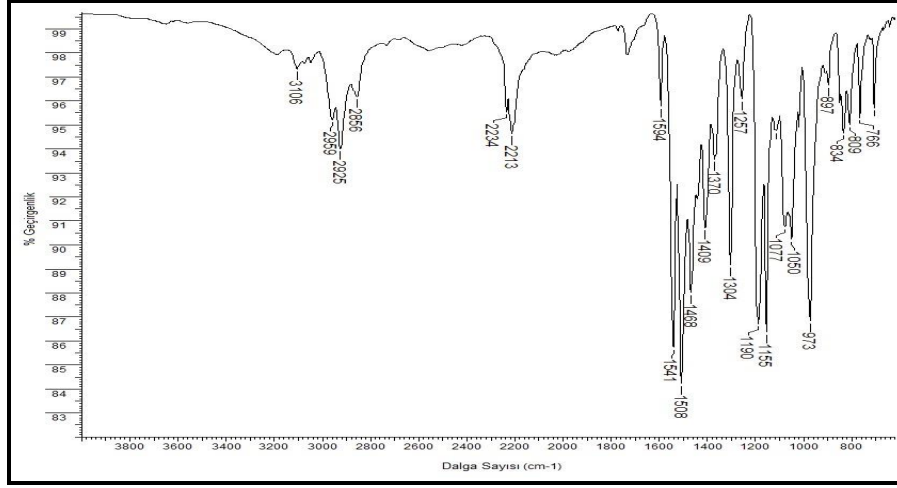
BODIPY bileşiklerinin kütle spektrumları matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB)'nin kullanıldığı MALDI-TOF-MS tekniği yardımıyla alınmıştır. BODIPY bileşiklerine ait bulunan kütle/iyon (m/z) değerleri **Iyodo-BODIPY** bileşiği için 450.260 [M]<sup>+</sup>, 431.208 [M-F]<sup>+</sup>, **TMS-BODIPY** bileşiği için 443.191 [M+Na]<sup>+</sup>, 420.167 [M]<sup>+</sup>, 401.155 [M-F]<sup>+</sup>, **Alkin-BODIPY** bileşiği için 348.049 [M]<sup>+</sup> ve **BODIPY-Pht** bileşiği için 474.244 [M]<sup>+</sup> olarak elde edilmiştir.

BODIPY bileşiklerinin kloroform içerisinde UV-vis spektrumları alınmıştır. Şekil 7.2 de görüldüğü gibi **BODIPY-Pht** bileşiğinin dışında elde edilen BODIPY bileşiklerinde sadece 503 nm’de keskin bir pik gözlenmiştir. Farklı olarak **BODIPY-Pht** bileşiğinin 504 nm’de keskin bir pik vermesinin yanında 333 nm’de de yayvan bir pik tespit edilmiştir.



Şekil 7.2: Sentezlenen BODIPY bileşiklerine ait kloroform içerisinde alınmış UV-vis spektrumları ( $M=1 \times 10^{-5}$  M).

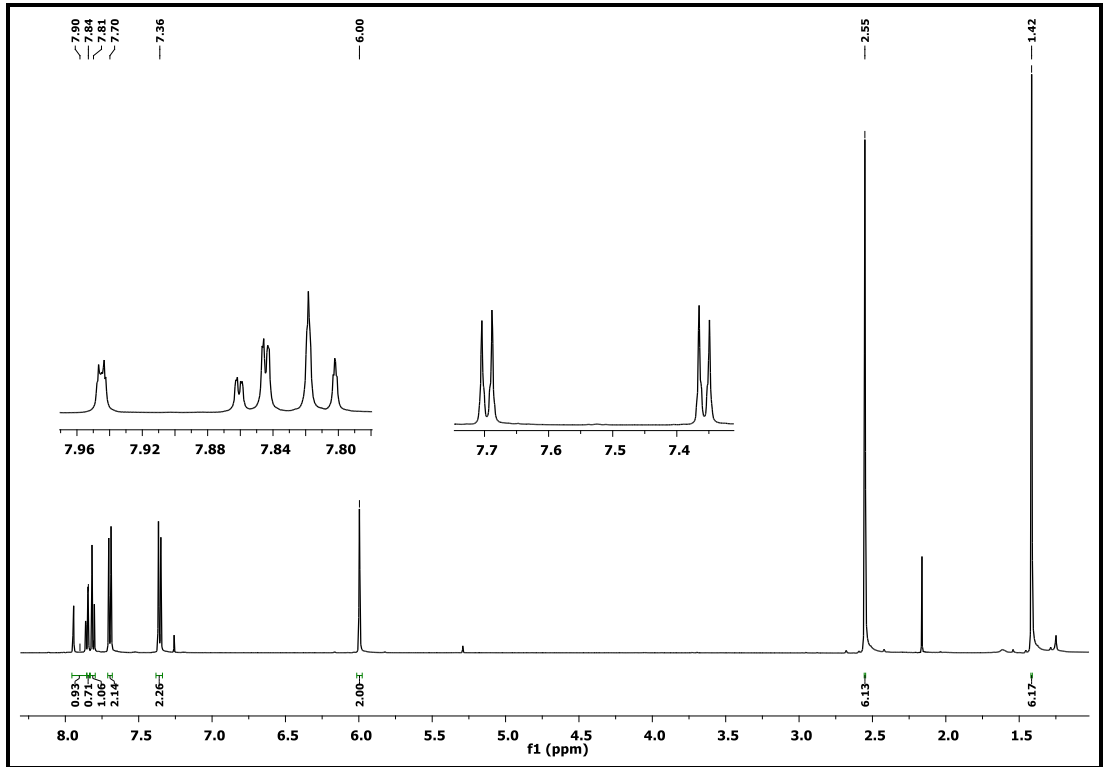
BODIPY bileşikleri aromatik yapıya sahip olmalarından dolayı FT-IR spektrometresinde  $3106-3029 \text{ cm}^{-1}$  aralığında aromatik  $-\text{CH}$  gerilmelerine ait,  $2975-2855 \text{ cm}^{-1}$  aralığında ise alifatik  $-\text{CH}$  gerilmelerine ait pikler tespit edilmiştir. **TMS-BODIPY** bileşiğinin yapısından bulunan TMSA grubu sebebiyle  $2160 \text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  (iç alkin) gerilmesine ait pik gözlenmiştir. **Alkin-BODIPY** bileşiğinin yapısında bulunan uç alkin grubu sebebiyle  $3256 \text{ cm}^{-1}$  de  $\text{HC}\equiv\text{C}-$  (uç alkin) gerilmesine ait pik gözlenmiştir. Şekil 7.3’de FT-IR spektrumu görülen **BODIPY-Pht** bileşiğinin yapısında bulunan nitril ve iç alkin grupları sebebiyle  $2234 \text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $2213 \text{ cm}^{-1}$   $-\text{C}\equiv\text{C}-$  (iç alkin) gerilmesine ait pikler gözlenmiştir.



Şekil 7.3: **BODIPY-Pht** bileşiğine Ait FT-IR spektrumu.

BODIPY bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi tekniği ile yapısı incelenmiştir. **Iyodo-BODIPY** bileşiğinin 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarında bulunan protonlara ait sinyal singlet olarak 1.43 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil gruplarının protonlarına ait sinyal singlet olarak 2.56 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait sinyal singlet olarak 6 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.05 ve 7.85 ppm' de ikili pik ( $J=8.25$  Hz) olarak tespit edilmiştir. **TMS-BODIPY** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarında bulunan protonlara ait sinyal singlet olarak 1.40 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil gruplarındaki protonlar ise singlet olarak 2.55 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait sinyal singlet olarak 5.98 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunda bulunan protonlar ise 7.24 ve 7.60 ppm' de ikili pik ( $J=8.04$  Hz) olarak tespit edilmiştir. Buna ek olarak trimetilsilil grubunun metil gruplarının protonlarına ait pik 0.28 ppm' de singlet olarak gözlemlenmiştir. **Alkin-BODIPY** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metillerine ait sinyal singlet olarak 1.32 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil grupları ise flor gruplarına yakınlığından dolayı düşük alana kayma göstererek 2.48 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait sinyal singlet olarak 5.91 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.20 ve 7.55 ppm' de ikili pik olarak tespit edilmiştir. Buna ek olarak alkin grubunun protonuna ait sinyal 3.11 ppm' de singlet olarak gözlemlenmiştir. Şekil 7.4 de  $^1\text{H}$  NMR spektrumu görülen **BODIPY-Pht** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarına ait sinyal singlet olarak 1.42 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil grupları ise flor

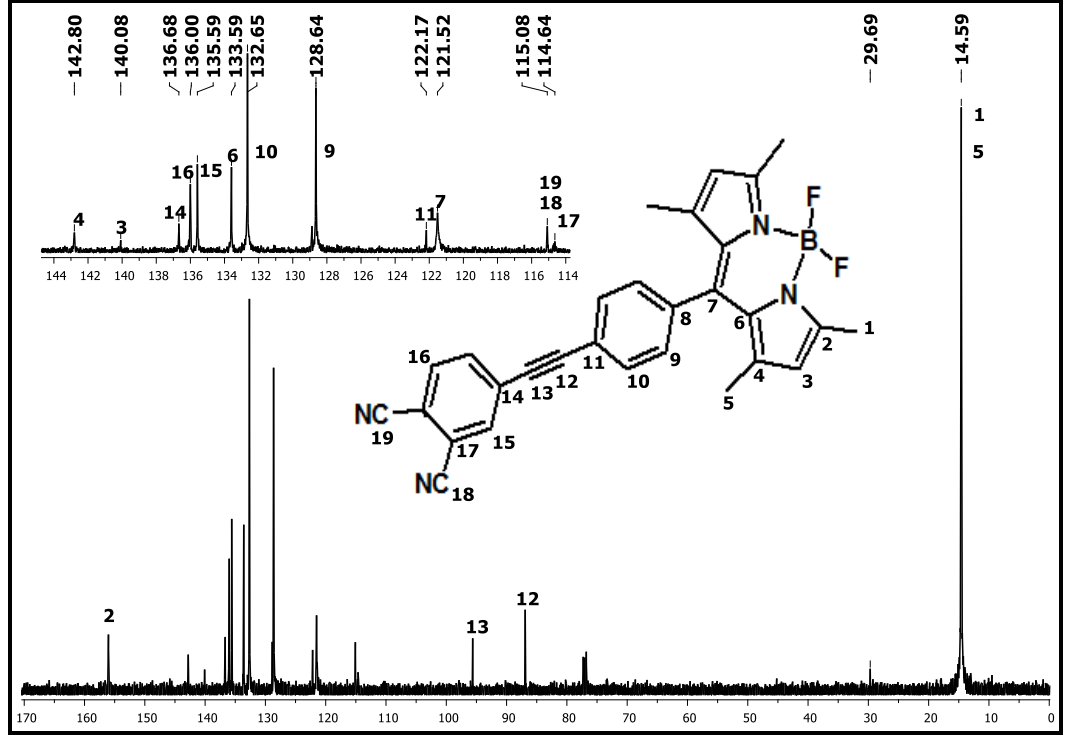
gruplarına yakınlığından dolayı düşük alana kayma göstererek 2.55 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait sinyal singlet olarak 6 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.36 ve 7.70 ppm' de ikili pik ( $J=8.12$  Hz) olarak tespit edilmiştir. Buna ek olarak ftalonitril üzerinde bulunan protonlara ait piklerde ise 7.81 ppm de ikili pik ( $J=8.17$  Hz), 7.85 ppm de ikili pik ( $J=8.17$  Hz), 7.90 ppm'de yayvan singlet olarak gözlemlenmiştir. BODIPY bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde gözlenen kimyasal kayma değerleri yukarıda verilmekle birlikte, moleküllerde yer alan tüm protonların integrasyon değerleri hesaplanmış olup yapı ile uyum göstermektedir. Ayrıca beklenen tüm yarılamalar da spektrumlarda net bir şekilde gözlenmektedir.



Şekil 7.4: BODIPY-Pht bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

BODIPY bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi tekniği ile yapısı incelenmiştir. **Iyodo-BODIPY** bileşiğini için 155.89, 142.91, 138.33, 134.55, 129.95, 121.45, 94.71, 14.65 ppm'de olmak üzere 8 pik gözlemlenmiştir. **TMS-BODIPY** bileşiği için 163.51, 154.16, 149.49, 147.47, 143.35, 139.56, 132.81, 128.19, 121.42, 25.20, 14.71 ppm'de olmak üzere 11 pik gözlemlenmiştir. **Alkin-BODIPY** bileşiği için 154.80, 141.92, 139.52, 134.56, 131.83, 130.08, 127.19,

121.93, 120.38, 81.84, 77.55, 28.67, 13.53 ppm'de olmak üzere 13 pik gözlenmiştir. Şekil 7.5 de  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu verilen **BODIPY-Pht** bileşiği için 156.03, 142.80, 140.08, 136.68, 136.00, 135.59, 133.59, 132.65, 128.64, 122.17, 121.52, 115.08, 114.64, 29.69, 14.59 ppm'de olmak üzere 17 pik gözlenmiştir.



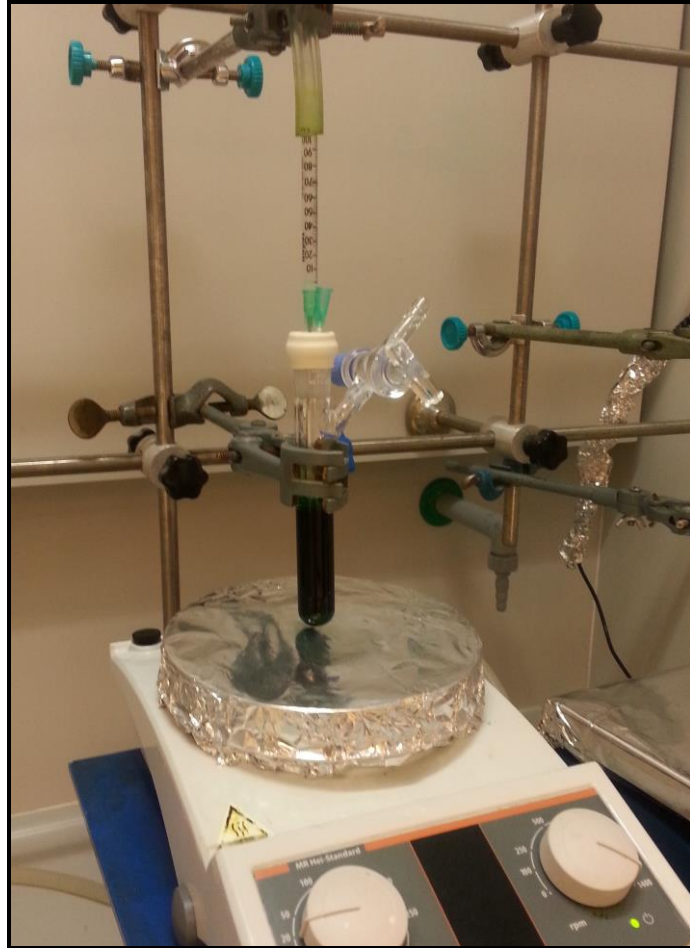
Şekil 7.5: BODIPY-Pht bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

### 7.1.2. Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları

Elde edilen BODIPY ftalonitril bileşiği olan **BODIPY-Pht** bileşiği ile yapılan denemelerde izole edilip karakterize edilebilecek kadar ürün elde edilememiş (% 6.3 verim), bu sebeple klasik ftalosiyanın sentez metodundan daha verimli olacak bir sentez metoduna başvurulmuştur. Bu kapsamda literatürde bulunan **IyodoPc** bileşiği 4-iyodoftalonitrilin  $\text{ZnCl}_2$  tuzu varlığında dimetilaminoetanol (DMAE) çözücüsü içerisinde kaynatılarak sentezlenmiş ve izole edilmiştir [126]. **IyodoPc** bileşiği ile **Alkin-BODIPY** bileşiği  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ve  $\text{CuI}$  katalizörleri varlığında Şekil 7.6 da gösterilen düzenek kullanılıp tepkimeye sokularak verimli (**BODIPYPC-4** bileşiği için %82 verim) bir şekilde **BODIPYPC-1-4** bileşikleri elde edilmiştir.



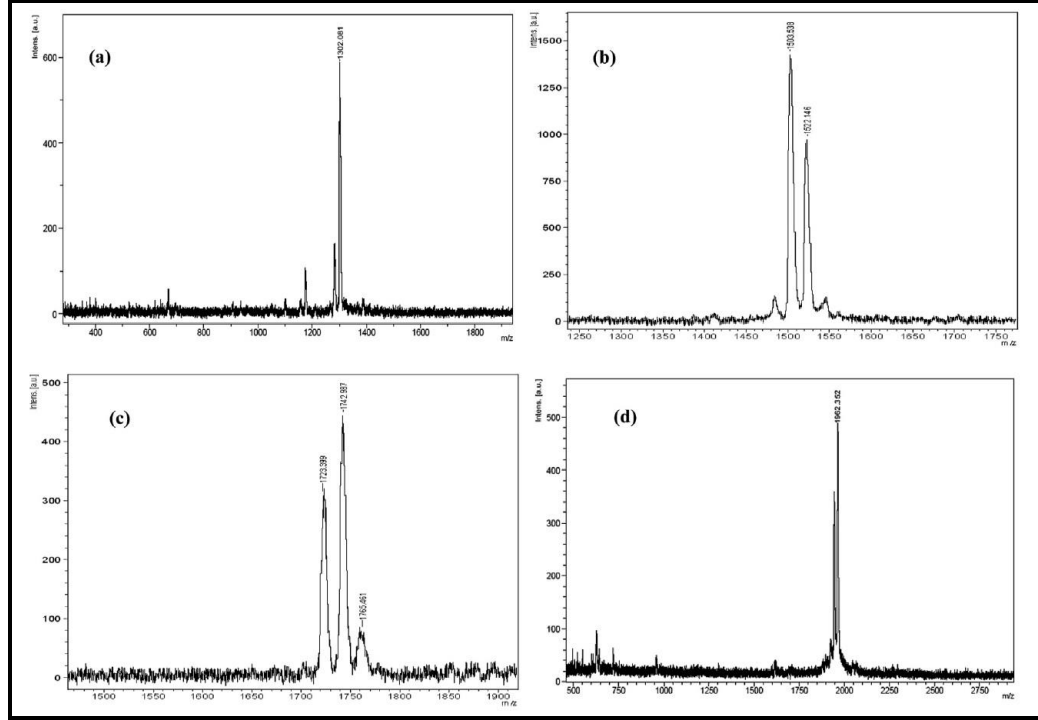
Sonogashira tepkimelerinin verimi oksijenden izole bir ortam ile doğru orantılı olduğu için Şekil 7.6 deki reaksiyon düzeneği kullanılmıştır. Burada katalizör ilavesinden önce **IyodoPc** bileşiği ve **Alkin-BODIPY** bileşiği THF ve TEA çözücüsü içerisinde çözüldükten sonra bir septum ve enjektör iğnesi (bir iğnede gaz çıkışı için kullanılır) yardımıyla içerisinden argon gazı geçirilerek çözünmüş halde bulunan oksijenin mümkün olduğunca ortamdan uzaklaştırılmasına çalışılmaktadır. Katalizör ilave edileceği zaman enjektör iğnesi çıkarılır ve üstten argon verilmesi kesilir, daha sonra septum çıkarılır ve musluktan argon verilirken katalizör ilavesi gerçekleşir. Katalizör ilavesinden sonra hassas bir biçimde kapak kapatılarak argon gazı kesilir ve tepkime tamamlanincaya kadar kapalı şekilde tutulur.



Şekil 7.6: **BODIPYPC-1-4** bileşiklerinin sentezinde kullanılan düzeneğin gösterimi.

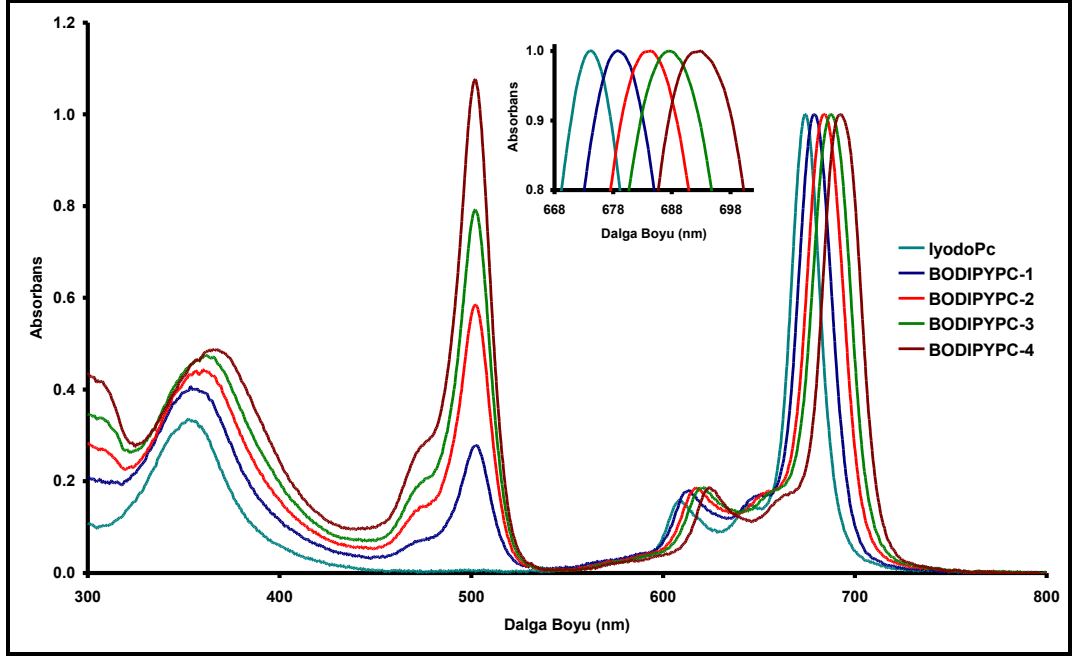
BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin kütle spektrumları matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB) varlığında MALDI-TOF-MS tekniği kullanılarak alınmıştır (Şekil 7.7). Ftalosiyenin bileşiklerine ait bulunan kütle/iyon ( $m/z$ ) değerleri

**IyodoPc** bileşiği için 1082.148 [M+H]<sup>+</sup>, **BODIPYPC-1** bileşiği için 1302.08 [M]<sup>+</sup>, 1282.71 [M-F]<sup>+</sup>, **BODIPYPC-2** bileşiği için 1522.14 [M]<sup>+</sup>, 1503.54 [M-F]<sup>+</sup>, **BODIPYPC-3** bileşiği için 1765.46 [M+Na]<sup>+</sup>, 1742.99 [M]<sup>+</sup>, 1723.40 [M-F]<sup>+</sup> ve **BODIPYPC-4** bileşiği için 1962.35 [M]<sup>+</sup>, 1943.58 [M-F]<sup>+</sup> olarak gözlemlenmiştir.



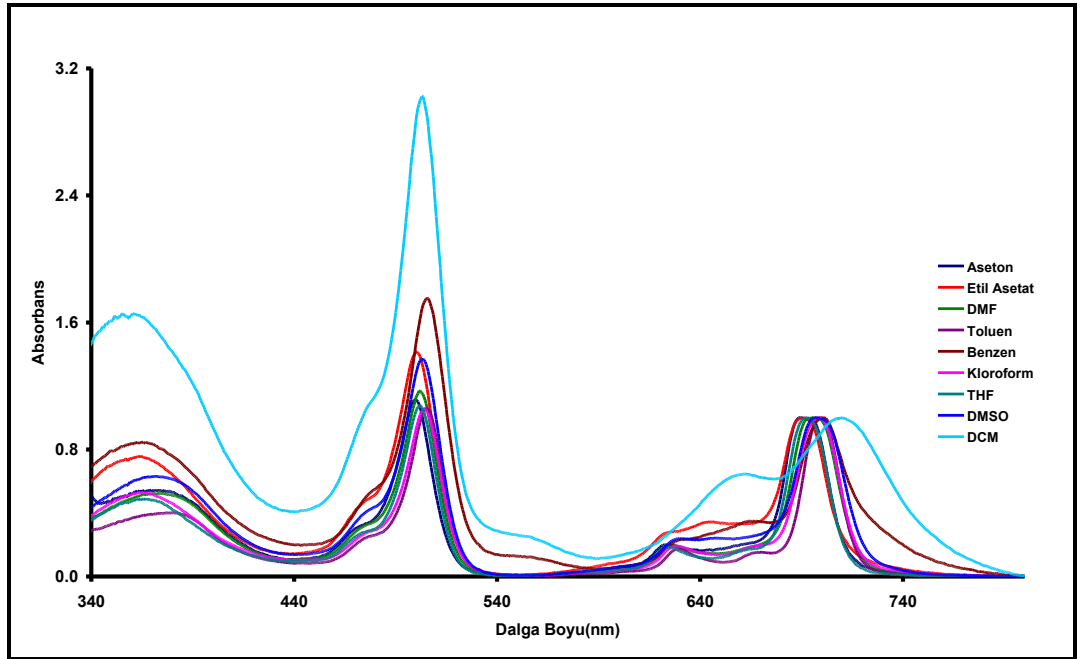
Şekil 7.7: Sentezlenen BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerine ait kütle spektrumları. a) **BODIPYPC-1**, b) **BODIPYPC-2**, c) **BODIPYPC-3** ve d) **BODIPYPC-4**.

Ftalosiyenin bileşiklerinin UV-vis spektrumları THF içerisinde alınmıştır. Şekil 7.8’ de BODIPY molekülünün ftalosiyenin bileşiğine süstitüsyonunun ve süstitüe edilen BODIPY molekülünün ftalosiyenin bileşiğine yapmış olduğu değişiklik açıkça görölmektedir. **IyodoPc**, **BODIPYPC-1**, **BODIPYPC-2**, **BODIPYPC-3** ve **BODIPYPC-4** bileşiklerinin Q bandlarına ait absorbans değerleri 4.5 nm’lik kaymalar göstererek, sırasıyla 674, 678.5, 683, 687.5 ve 692 nm olarak tespit edilmiş. B bandı değerleri de sırasıyla 351, 353, 356, 359 ve 364 nm de gözlemlenmiştir. Bunların yanında BODIPY kısmına ait absorbans hebir bileşikte 502 nm de gözlenmiştir. Ftalosiyenin halkasına bağlı olan BODIPY grubunun sayısı arttıkça 502 nm’de gözlemlenen pikin şiddetinde orantılı olarak artış görölmektedir.



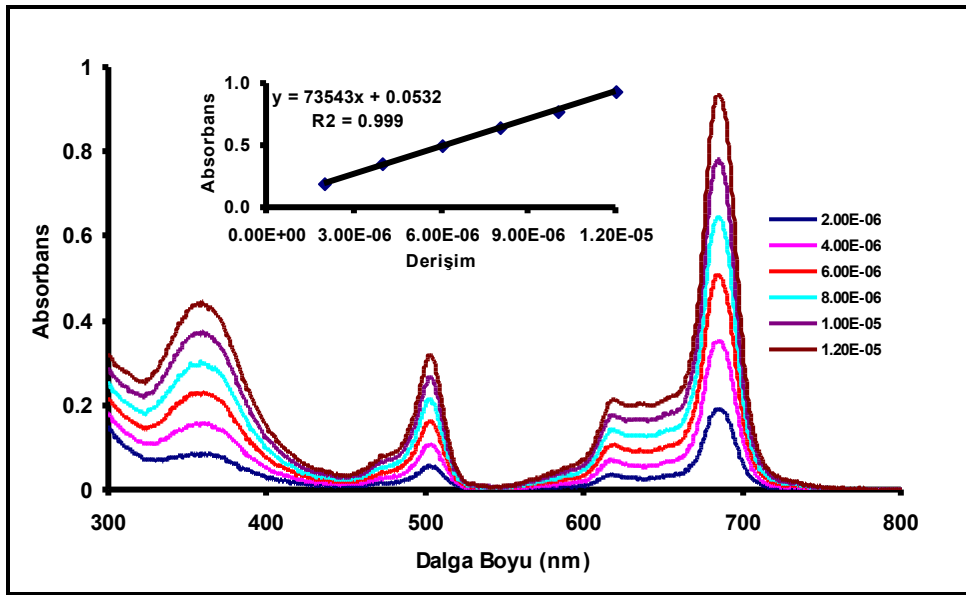
Şekil 7.8: Ftalosiyanin bileşiklerinin Q bandından normalize edilmiş, THF çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu.

**IyodoPc** bileşiği THF ve DMSO çözücüsü dışındaki çözücüler içerisinde çözünmez iken yapıya BODIPY bileşiğinin girişi ile elde edilen bileşikler birçok organik çözücü içerisinde çözünür hale gelmişlerdir (Şekil 7.9).



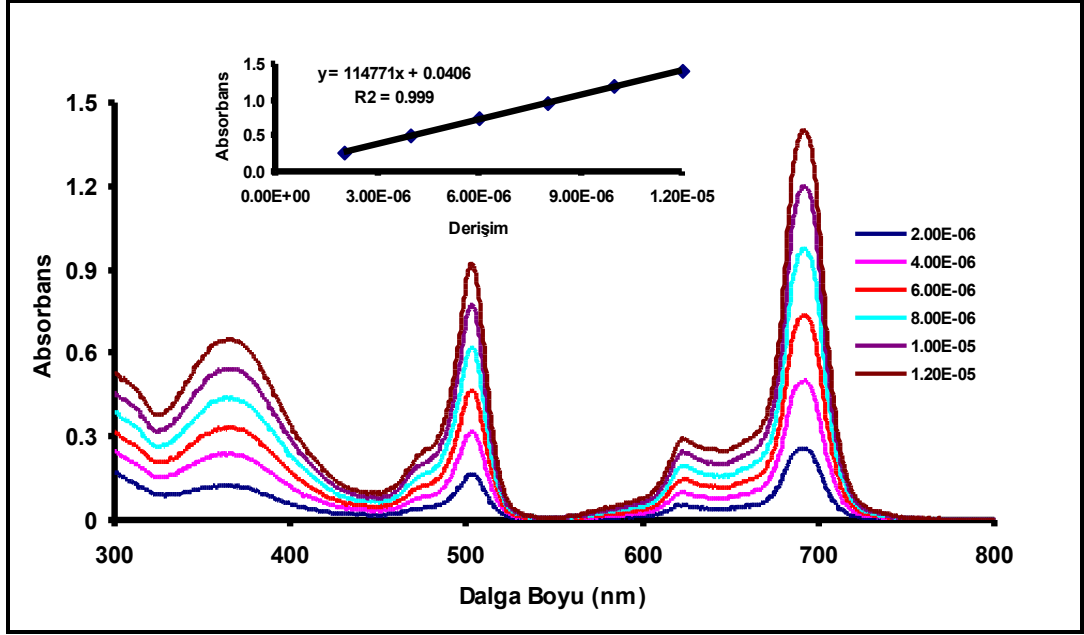
Şekil 7.9: **BODIPYPC-4** bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları.

Ayrıca bu tez kapsamında BODIPY-ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde agregasyon davranışları incelenmiştir. **IyodoPc** bileşiğinin UV-vis spektrumu daha önce literatürde incelenmiş ve değişik derişimlerde 680 nm de 122226 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) sahip olduğu rapor edilmiştir [161]. **BODIPYPC-1** bileşiğinin değişik derişimlerde agregasyon davranışı incelenmiş, 686 nm'de 73543 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ), 502 nm'de 26229 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) ve 357 nm de 36000 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7.10).



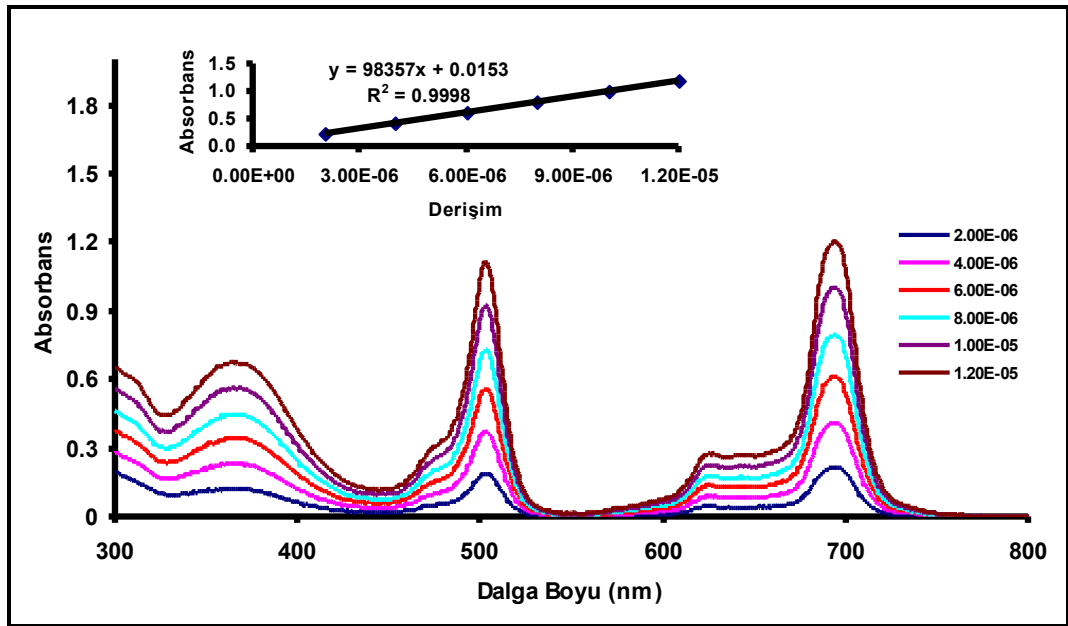
Şekil 7.10: **BODIPYPC-1** bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.

**BODIPYPC-2** bileşiğinin agregasyon davranışı değişik derişimlerde, DMSO içerisinde incelenmiş; 692 nm'de 114771 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ), 502 nm'de 75629 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) ve 363 nm de 51786 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7.11).



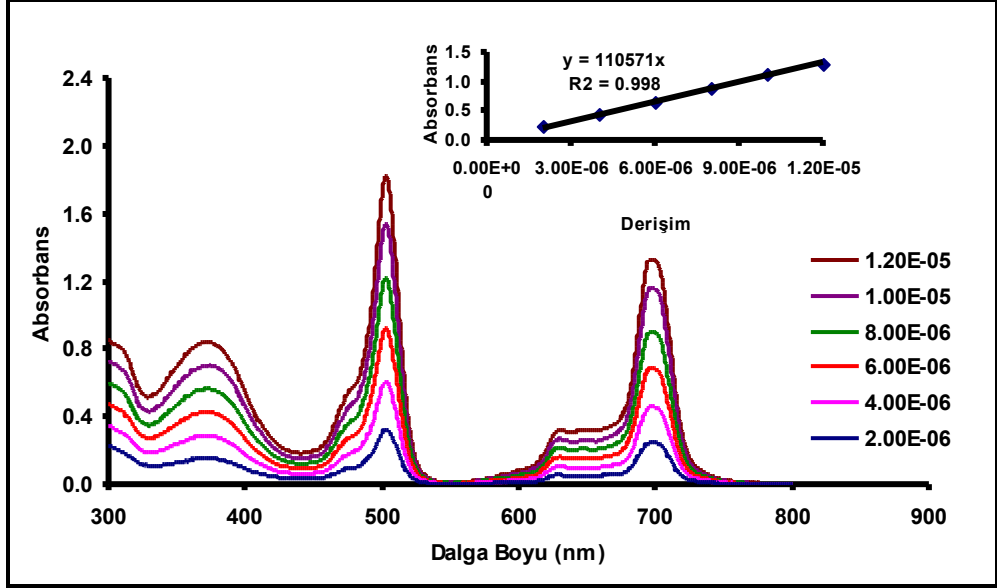
Şekil 7.11: **BODIPYPC-2** bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.

**BODIPYPC-3** bileşiminin agregasyon davranışı değişik derişimlerde, DMSO içerisinde incelenmiş; 694 nm'de 98357 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ), 502 nm'de 92186 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) ve 365 nm de 55014 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7.12).



Şekil 7.12: **BODIPYPC-3** bileşiminin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.

**BODIPYPC-4** bileşiğinin agregasyon davranışı değişik derişimlerde, DMSO içerisinde incelenmiş; 698 nm'de 110571 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ), 502 nm'de 151386 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) ve 372 nm de 68714 molar absorpsiyon katsayısına ( $\epsilon$ ) sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7.13).



Şekil 7.13: **BODIPYPC-4** bileşiğinin DMSO içerisinde farklı derişimlerde gözlenen UV-Vis spektrumları.

FT-IR spektrometresi ile yapılan karakterizasyon çalışmalarında **İyodoPc** bileşiği için  $3063 \text{ cm}^{-1}$  de aromatik  $-\text{CH}$  gerilmesine ait,  $1656 \text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{C}=\text{N}$  gerilmesine ait,  $1595 \text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{C}$  gerilmesine ait pikler gözlenmiştir. **BODIPYPC** bileşikleri için  $3063\text{-}3062 \text{ cm}^{-1}$  de aromatik  $-\text{CH}$  gerilmesine ait,  $2957\text{-}2849 \text{ cm}^{-1}$  aralığında ise alifatik  $-\text{CH}$  gerilmelerine ait,  $2210\text{-}2209 \text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  (iç alkin) gerilmesine ait,  $1610 \text{ cm}^{-1}$  de  $-\text{C}=\text{N}$  gerilmesine ait,  $1544\text{-}1543 \text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{C}$  gerilmesine ait pikler gözlenmiştir.

**İyodoPc** bileşiği üzerinde bulunan protonlara ait pikler ise 8.41 ppm de yayvan singlet olarak, 8.72-8.61 ppm arasında multipler olarak, 9.30-9.26 ppm arasında multipler olarak gözlemlenmiştir. **BODIPYPC-1** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarına ait protonlar singlet pik olarak 1.66 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil gruplarına ait protonlar ise flor gruplarına yakınlığından dolayı düşük alana kayma göstererek 2.57 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan metil gruplarına ait protonlar singlet pik olarak 6.14 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.54 ve 7.69 ppm' de iki multipler pik

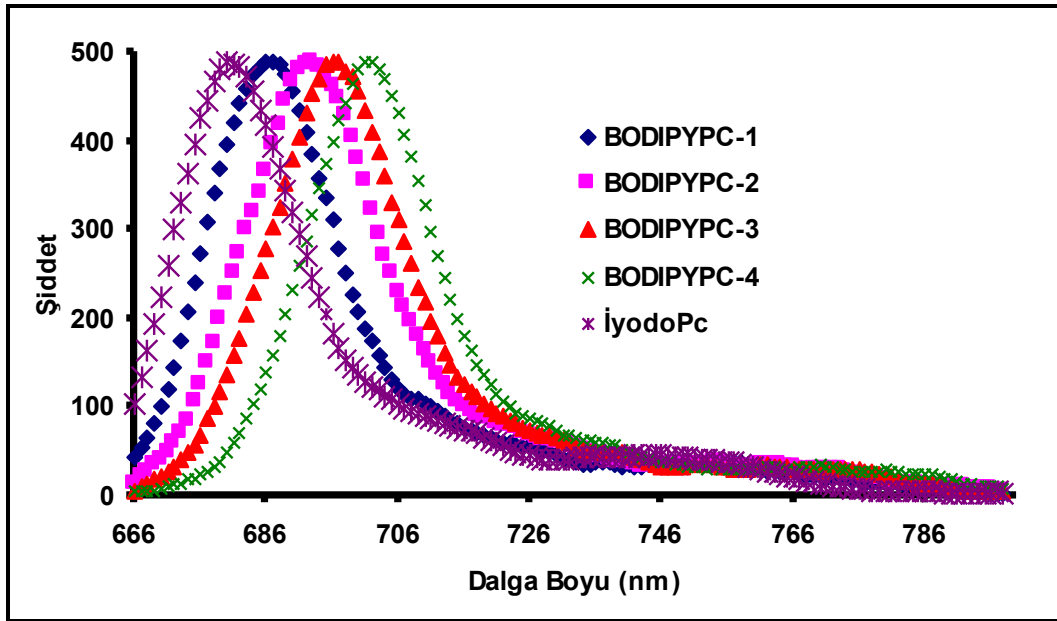
olarak, ftalosiyenin halkası üzerinde bulunan protonlara ait pikler ise 8.49-8.11 ppm aralığında 12H integral değerine karşılık gelen multipler bir pik olarak tespit edilmiştir. **BODIPYPC-2** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarında bulunan protonlara ait pik singlet olarak 1.65 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil grupları üzerindeki protonlar ise flor gruplarına yakınlığından dolayı düşük alana kayma göstererek 2.56 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait pik singlet olarak 6.14 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.37-7.88 ppm aralığında 8H değerine karşılık gelen multipler pik olarak, ftalosiyenin halkası üzerinde bulunan protonlara ait pikler ise 8.55-8.07 ppm aralığında 12H integral değerine karşılık gelen multipler pik tespit edilmiştir. **BODIPYPC-3** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarında bulunan protonlara ait pik singlet olarak 1.64 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil gruplarına ait protonlar ise flor gruplarına yakınlığından dolayı düşük alana kayma göstererek 2.56 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait pik singlet olarak 6.13 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.43-7.94 ppm aralığında 12H değerine karşılık gelen multipler pik olarak, ftalosiyenin halkası üzerinde bulunan protonlar ise 8.30-8.04 ppm aralığında 12H integral değerine karşılık gelen multipler bir pik olarak tespit edilmiştir. **BODIPYPC-4** bileşiği için ise 1,7 pozisyonunda bulunan metil gruplarında bulunan protonlara ait pik singlet olarak 1.63 ppm'de, 3,5 pozisyonunda bulunan metil gruplarına ait protonlar ise flor gruplarına yakınlığından dolayı düşük alana kayma göstererek 2.55 ppm'de, 2,6 pozisyonunda bulunan protonlara ait pik singlet olarak 6.11 ppm'de, BODIPY üzerinde bulunan fenil grubunun protonları ise 7.32-7.81 ppm aralığında 16H değerine karşılık gelen multipler pik olarak, ftalosiyenin halkası üzerinde bulunan protonlara ait pikler ise 8.31-8.10 ppm aralığında 12H integral değerine karşılık gelen multipler pik olarak tespit edilmiştir. Ftalosiyenin bileşiklerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde gözlenen kimyasal kayma değerleri incelenmiş ve moleküllerde yer alan tüm protonların integrasyon değerleri hesaplanmış olup beklenen yapı ile uyum halinde olduğu belirlenmiştir.

## 7.2. Ftalosiyenin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

### 7.2.1. Fotofiziksel Özellikler

#### 7.2.1.1. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömürü ( $\tau_F$ )

Sentezlenen ftalosiyenin bileşiklerinin tamamı  $1 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonda DMSO içerisinde floresans vermektedir. Floresans ölçümü sonucunda elde edilen veriler Tablo 7.1’de özetlenmiştir. Şekil 7.14’de tez kapsamında sentezlenen **BODIPY-PC-1-4** bileşiklerinin 655 nm de uyarılmış ve emisyon bandı bölgesinde normalize edilmiş emisyon spektrumları görülmektedir. **İyodoPc** bileşiğinin daha önce yapılan çalışmada emisyon dalga boyunun ( $\lambda_{Em}$ ) 691 nm olduğu tespit edilmiştir [161]. Şekil 7.15’de görülen **BODIPYPC-1** bileşiğinin DMSO içerisinde yapılan çalışmada emisyon dalga boyu  $\lambda_{Em} = 693$  nm olarak, emisyon dalga boyunda alınan eksitasyon dalga boyu 687 nm olarak bulunmuştur.

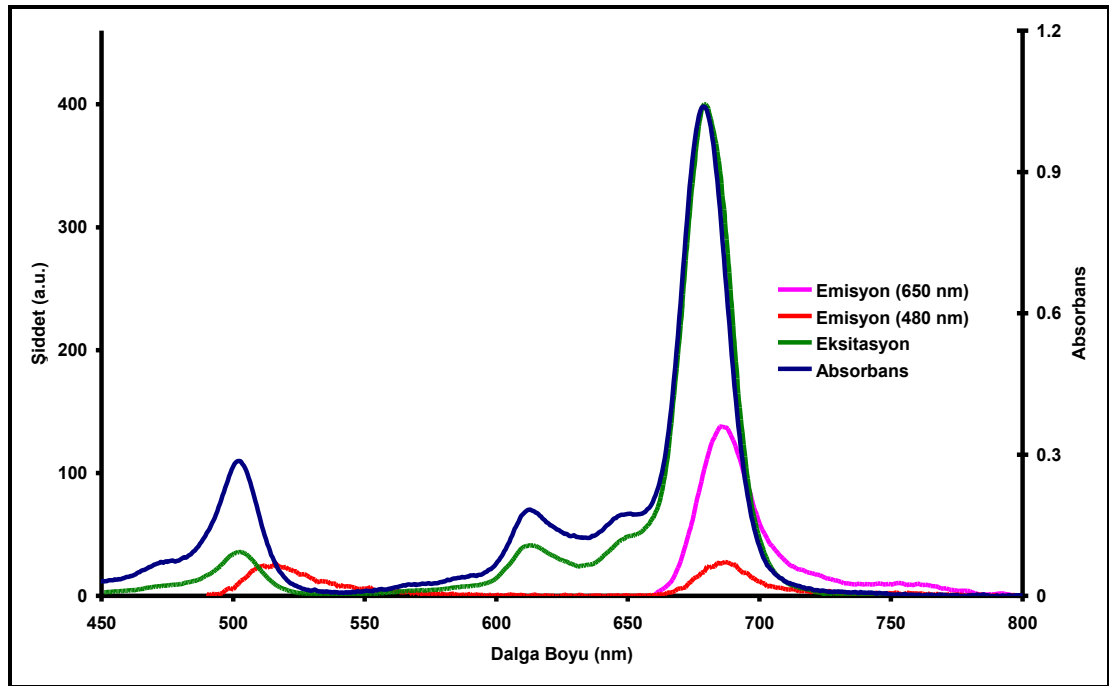


Şekil 7.14: Ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan normalize edilmiş emisyon spektrumları. ( $\lambda_{Ex} = 655$  nm).



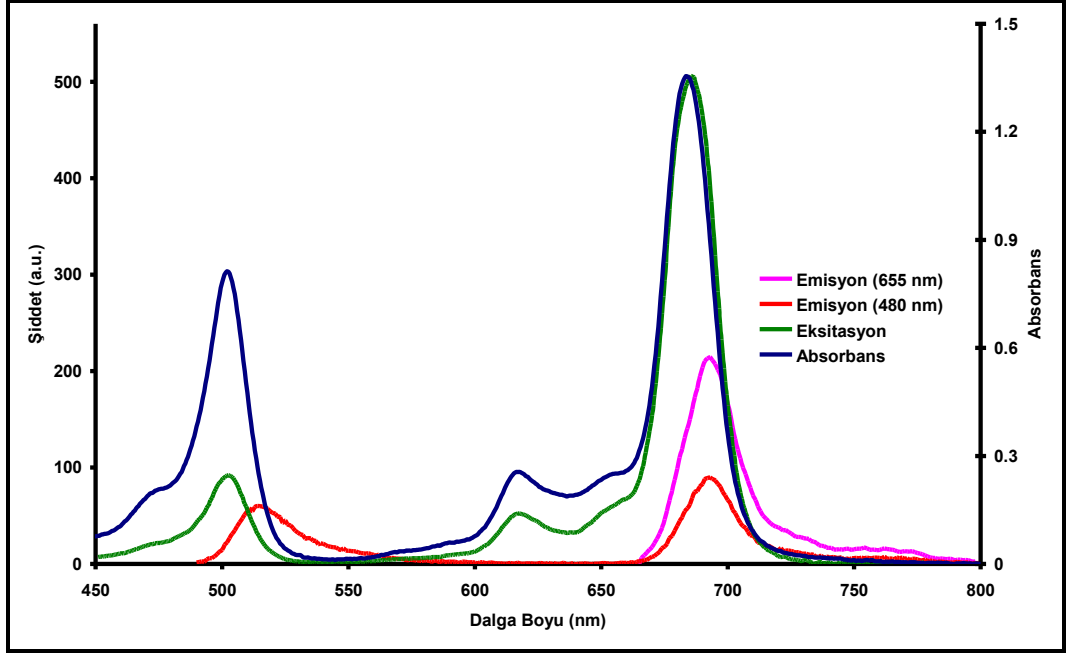
Tablo 7.1: Ftalosiyenin bileşiklerinin absorpsiyon ve floresans verileri.

	Q bandı (nm)	$\log \epsilon$	Eksitasyon $\lambda_{Ex}$ , (nm)	Emisyon $\lambda_{Em}$ , (nm)	Stokes kayması $\Delta_{Stokes}$ , (nm)
<b>BODIPYPC-1</b>	686	4.87	687	695	9
<b>BODIPYPC-2</b>	692	5.06	693	701	9
<b>BODIPYPC-3</b>	695	4.99	697	704	9
<b>BODIPYPC-4</b>	698	5.04	699	709	11
<b>Iodo-Pc</b>	680 <sup>[161]</sup>	5.08 <sup>[161]</sup>	682	691 <sup>[161]</sup>	11 <sup>[161]</sup>
<b>ZnPc</b> <sup>[162]</sup>	672	5.14	672	682	10



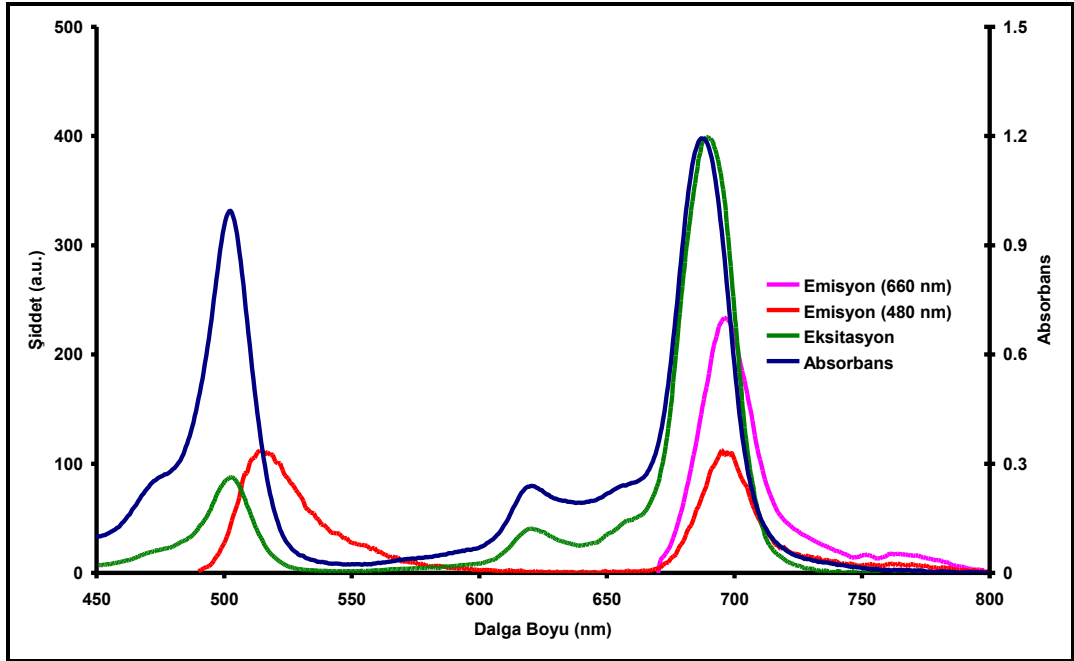
Şekil 7.15: **BODIPYPC-1** bileşiğinin DMSO içerisinde alınan Absorbansiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.

Şekil 7.16'de görülen **BODIPYPC-2** bileşiğinin DMSO içerisinde yapılan çalışmada emisyon dalga boyu  $\lambda_{Em} = 701$  nm olarak, emisyon dalga boyunda alınan eksitasyon dalga boyu 693 nm olarak bulunmuştur.



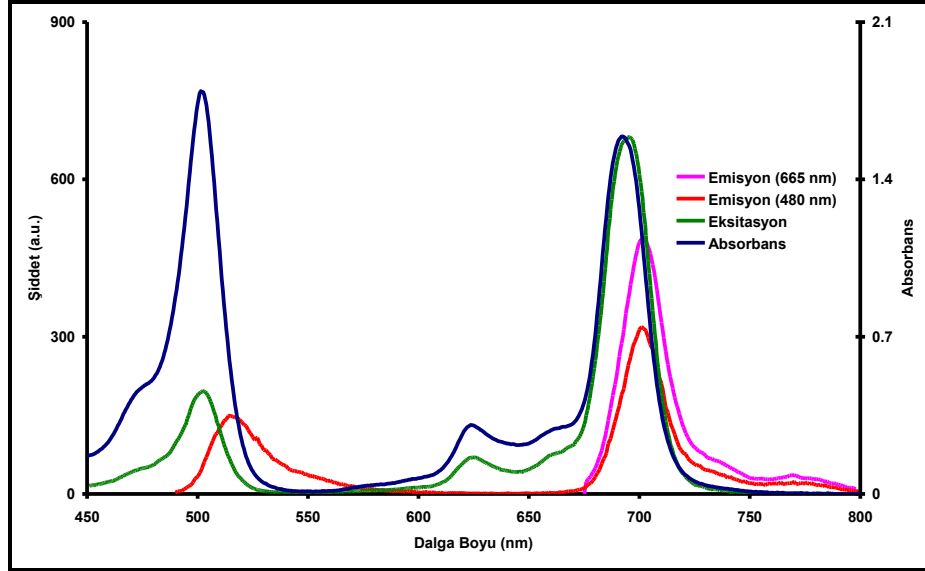
Şekil 7.16: **BODIPYPC-2** bileşiğinin DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.

Şekil 7.17’de görülen **BODIPYPC-3** bileşiğinin DMSO içerisinde yapılan çalışmada emisyon dalga boyu  $\lambda_{Em} = 704$  nm olarak, emisyon dalga boyunda alınan eksitasyon dalga boyu 697 nm olarak bulunmuştur.



Şekil 7.17: **BODIPYPC-3** bileşiğinin DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.

Şekil 7.18’de görülen **BODIPYPC-4** bileşiğinin DMSO içerisinde yapılan çalışmada emisyon dalga boyu  $\lambda_{Em} = 709$  nm olarak, emisyon dalga boyunda alınan eksitasyon dalga boyu 699 nm olarak bulunmuştur.



Şekil 7.18: **BODIPYPC-4** bileşiğinin DMSO içerisinde alınan Absorbsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.

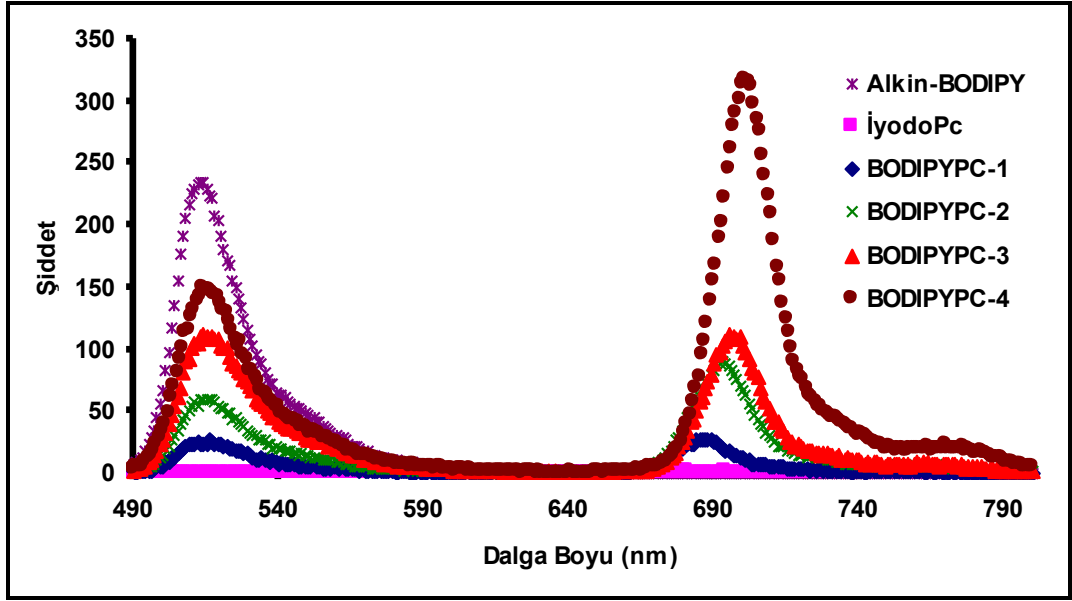
Elde edilen ftalosiyanın bileşiklerin floresans kuantum verimlerinin ( $\Phi_F$ ), floresans ömürlerinin ( $\tau_F$ ) ve doğal radiatif ömürlerinin ( $\tau_0$ ) değerleri yapılan floresan çalışmasından elde edilen veriler kullanılarak hesaplanmıştır ve sonuçlar Tablo 7.2’de verilmiştir.

Tablo 7.2: Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içinde elde edilen fotofiziksel parametreleri.

	$\Phi_F$	$\tau_F$ (ns)	$\tau_0$ (ns)
<b>BODIPYPC-1</b>	0.06	1.16	19.26
<b>BODIPYPC-2</b>	0.07	0.84	11.95
<b>BODIPYPC-3</b>	0.07	0.97	13.84
<b>BODIPYPC-4</b>	0.09	1.09	12.11
<b>İyodoPc</b>	0.09 <sup>[161]</sup>	1.48 <sup>[161]</sup>	16.39
<b>ZnPc</b>	0.20 <sup>[147]</sup>	1.22 <sup>[162]</sup>	6.80 <sup>[162]</sup>

### 7.2.1.2. Enerji Transferi

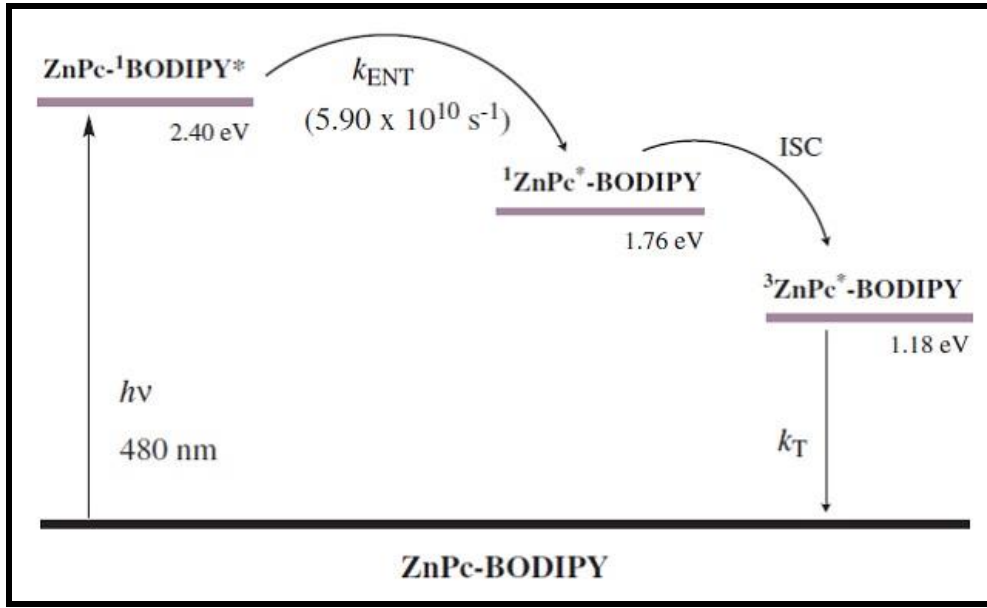
Elde edilen BODIPY-Ftalosiyenin bileşikleri enerji açısından alıcı-verici gruplara sahip olmasından dolayı enerji transferi özelliği göstermektedirler. Şekil 7.19 da elde edilen ftalosiyenin bileşiklerinin ve referans olarak alınan **İyodoPc** ve **Alkin-BODIPY** bileşiğinin THF içerisinde alınan emisyon spektrumları görülmektedir. **Alkin-BODIPY** bileşiğinin THF içerisindeki floresans kuantum verimi 0.55 olarak tespit edilmiştir [160].



Şekil 7.19: Elde edilen ftalosiyenin bileşiklerinin ve referans olarak alınan **İyodoPc** ve **Alkin-BODIPY** bileşiğinin THF içerisinde alınan emisyon spektrumları.

Yapılan floresans çalışmalarında  $1 \times 10^{-6}$  M konsantrasyona sahip **BODIPYPC-1-4** bileşikleri ile referans olarak alınan **İyodoPc** ve **Alkin-BODIPY** bileşiklerinin 480 nm dalga boyunda uyarılması ile elde edilen verilerin hesaplanmaları sonucunda elde edilen **BODIPYPC-1-4** bileşiklerinin BODIPY kısımlarına ait floresans kuantum verimleri **BODIPYPC-1** için 0.109, **BODIPYPC-2** için 0.099, **BODIPYPC-3** için 0.091, **BODIPYPC-4** için 0.078 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda elde edilen enerji transfer verimi değerleri, **BODIPYPC-1** için 0.802, **BODIPYPC-2** için 0.820, **BODIPYPC-3** için 0.835, **BODIPYPC-4** için 0.858 olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca bu tez çalışmasında **BODIPYPC-4** bileşiğinin enerji transfer prosesi detaylı olarak incelendi [164]. Şekil 7.20’de görüldüğü gibi **BODIPYPC-4** bileşiği 480 nm de uyarıldığında molekül üzerinde bulunan BODIPY grubu uyarılarak singlet hale geçer ve  $5.90 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$  enerji transfer sabitiyle ( $k_{\text{ENT}}$ ) enerjisini ftalosiyanine transfer ederek ftalosiyanın grubunun singlet hale geçmesini sağlar. Daha sonra molekül sistemler arası geçiş ile triplet hale geçer ve devamında enerjisini vererek temel hale geçer.



Şekil 7.20: **BODIPYPC-4** Bileşiğinin enerji transfer mekanizması.

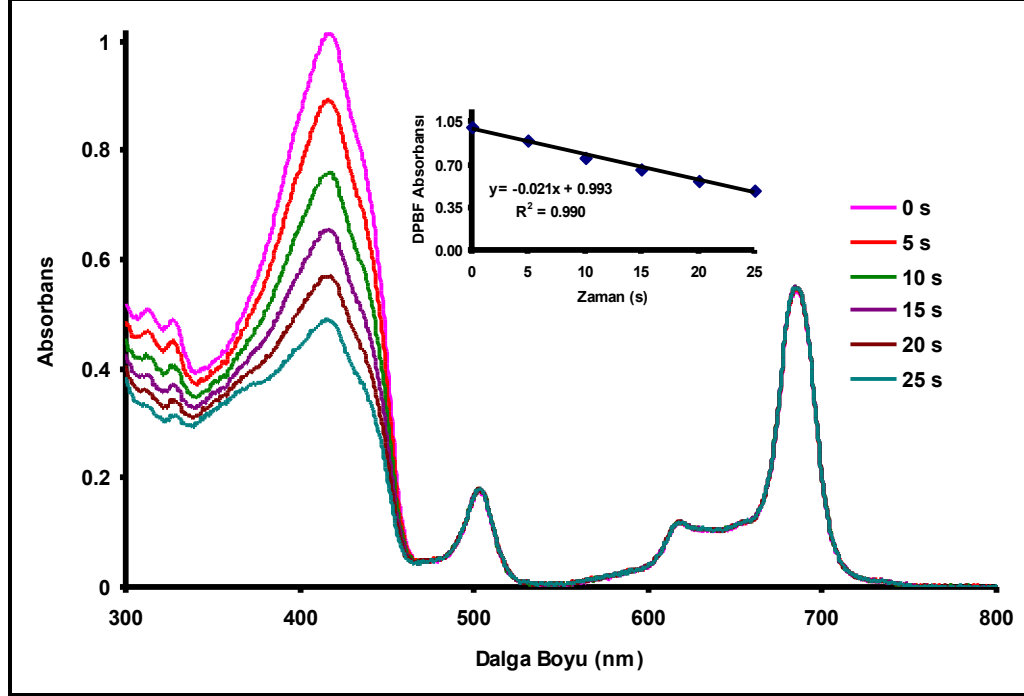
## 7.2.2. Fotokimyasal Özellikler

Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin fotokimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ve fotobozunma prosesi kuantum verimi özellikleri incelenmiştir.

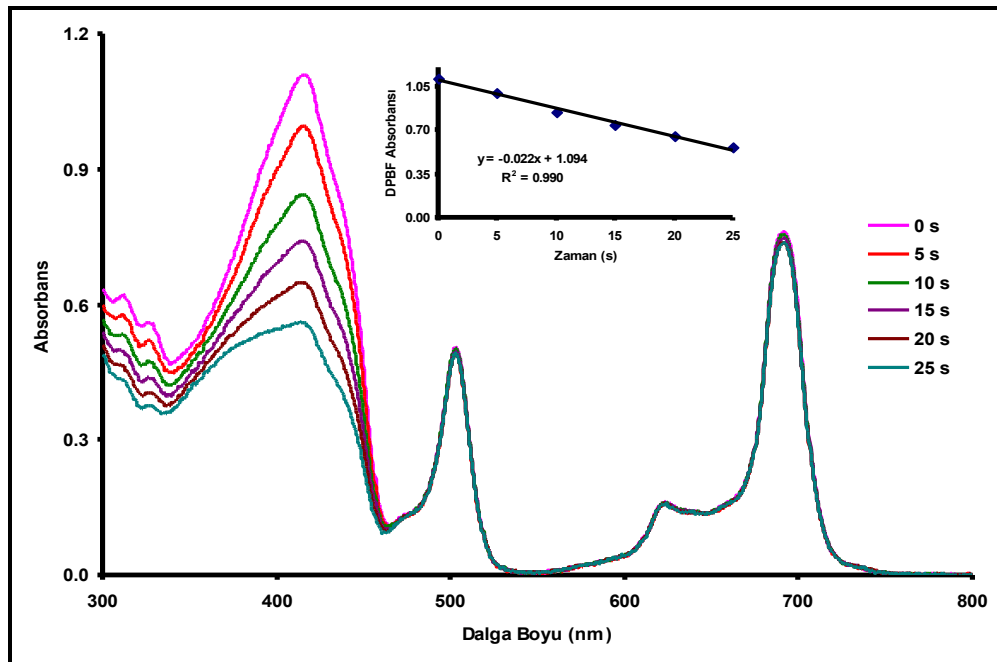
### 7.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi ( $\Phi_{\Delta}$ )

Elde edilen ftalosiyanın bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri için,  $1 \times 10^{-5} \text{ M}$  olarak hazırlanan ftalosiyanınin bileşiklerinin içerisinde singlet oksijen söndürücü (quencher) olarak karanlık ortamda 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiği ilave edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu karışım çeşitli zaman aralıklarında

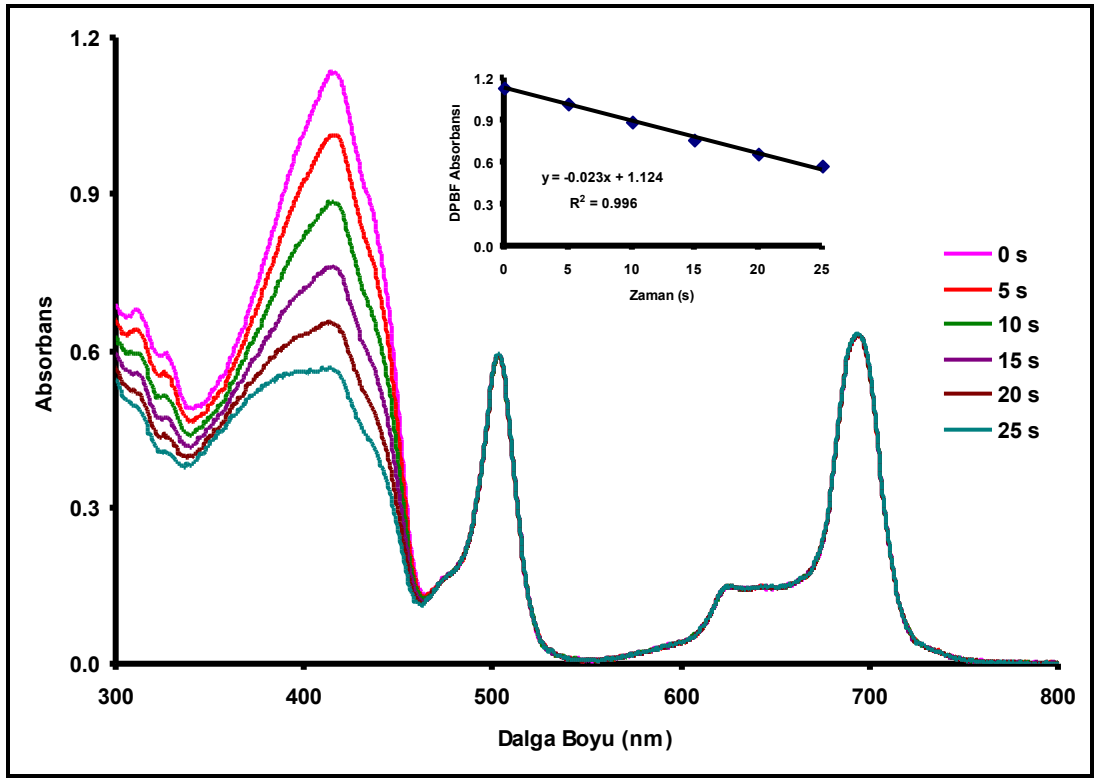
$6,7 \times 10^{15}$  photons  $s^{-1} cm^{-2}$  şiddetindeki 670 nm'lik filtreden geçen ışığa maruz bırakılmış ve UV-Vis spektrumları alınmıştır. Daha sonra da DPBF bileşiğine ait 417 nm'deki absorpsiyonunun değişimi gözlemlenmiştir (Şekil 7.21-24).



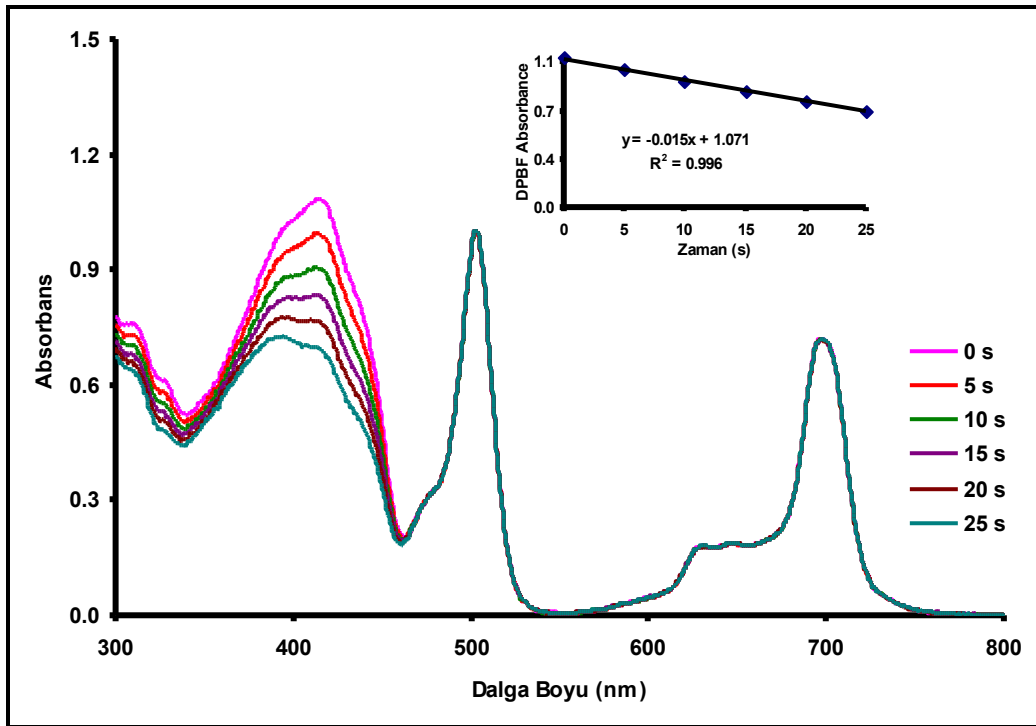
Şekil 7.21: **BODIPYPC-1** Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon:  $1 \times 10^{-5}$  M).



Şekil 7.22: **BODIPYPC-2** Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon:  $1 \times 10^{-5}$  M).



Şekil 7.23: **BODIPYPC-3** Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon:  $1 \times 10^{-5}$  M).

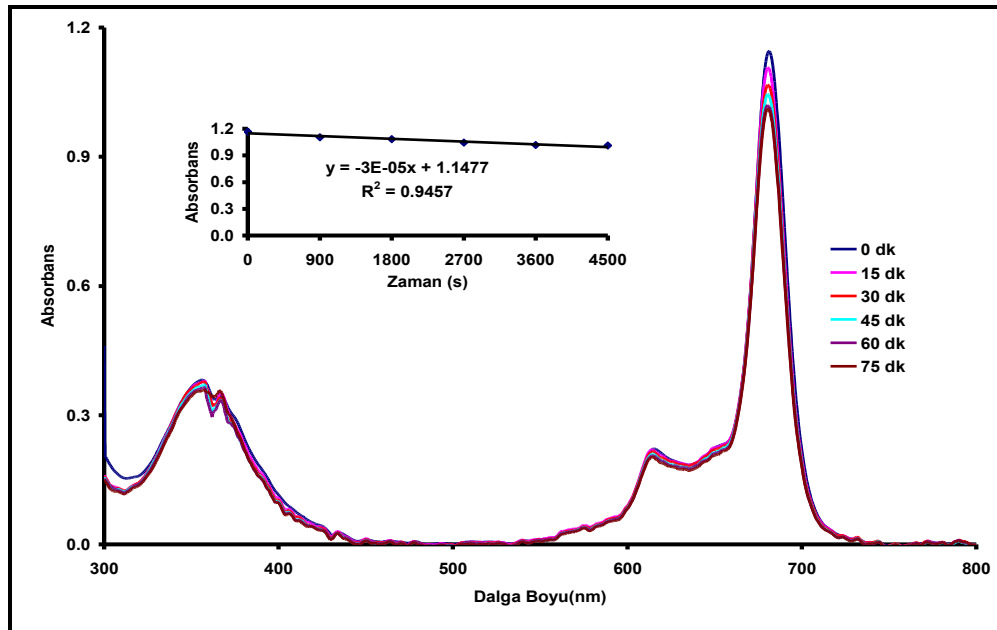


Şekil 7.24: **BODIPYPC-4** Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim (Konsantrasyon:  $1 \times 10^{-5}$  M).

**İyodoPc** bileşiğinin daha önce yapılan çalışmada singlet oksijen kuantum veriminin ( $\Phi_{\Delta}$ ) 0.54 olduğu tespit edilmiştir [161]. Sübstitüe olmamış çinko ftalosiyanın bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin literatürde 0.67 olarak rapor edilmiştir [162]. Singlet oksijen kuantum verimi yapılan hesaplamalarda **BODIPYPC-1** bileşiği için 0.88, **BODIPYPC-2** bileşiği için 0.92 olduğu, **BODIPYPC-3** bileşiği için 0.98 ve **BODIPYPC-4** bileşiği için 0.69 olarak tespit edilmiştir (Tablo 7.3). BODIPY kromofor grubunun yapıya girmesiyle singlet oksijen kuantum veriminde artış gözlemlenmiştir. Simetrik olan **BODIPYPC-4** bileşiğinin, yapısında üç BODIPY kromoforu bulunduran **BODIPYPC-3** bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin daha düşük olması iyot atomlarından kaynaklanan ağır atom etkisinin sonucu olduğu açıkça görülmektedir.

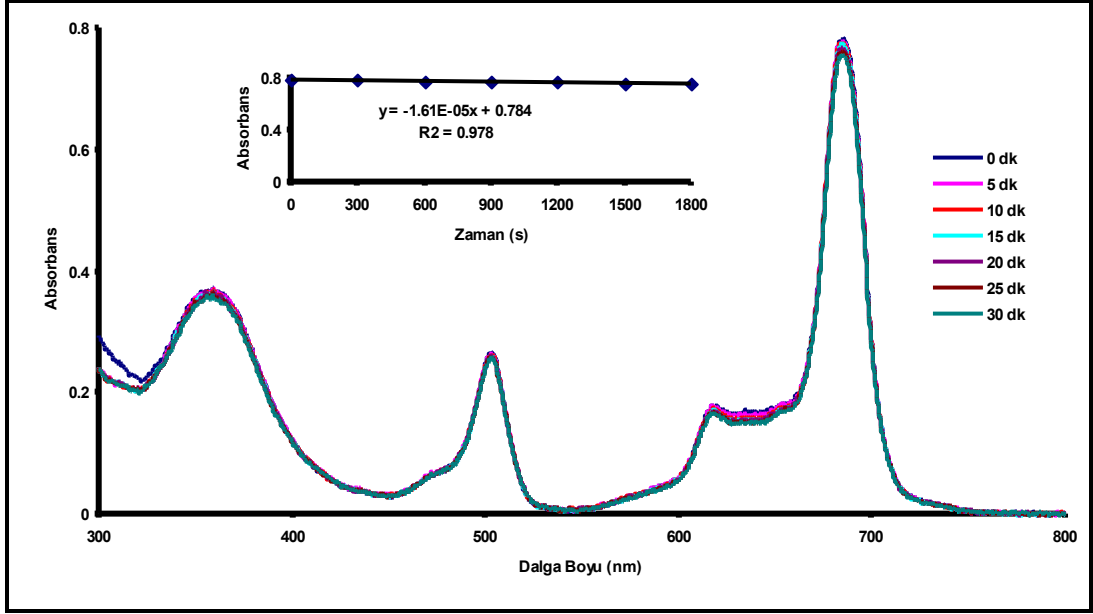
### 7.2.2.2. Fotobozunma Prosesi ve Kuantum Verimi ( $\Phi_d$ )

Elde edilen ftalosiyanın bileşiklerinin fotobozunma ölçümleri “fotofiziksel ve fotokimyasal özellikler” kısmında yer alan Şekil 5.4’de gösterilen düzenek kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen ftalosiyanın bileşikleri DMSO içerisinde çözüldükten sonra çeşitli zaman aralıklarında  $2.24 \times 10^{16}$  photons  $s^{-1} cm^{-2}$  şiddetindeki 670 nm’lik filtreden geçen ışığa maruz bırakılıp UV-vis spektrumları alındı ve Q bandlarında meydana gelen değişim incelendi (Şekil 7.25-28).

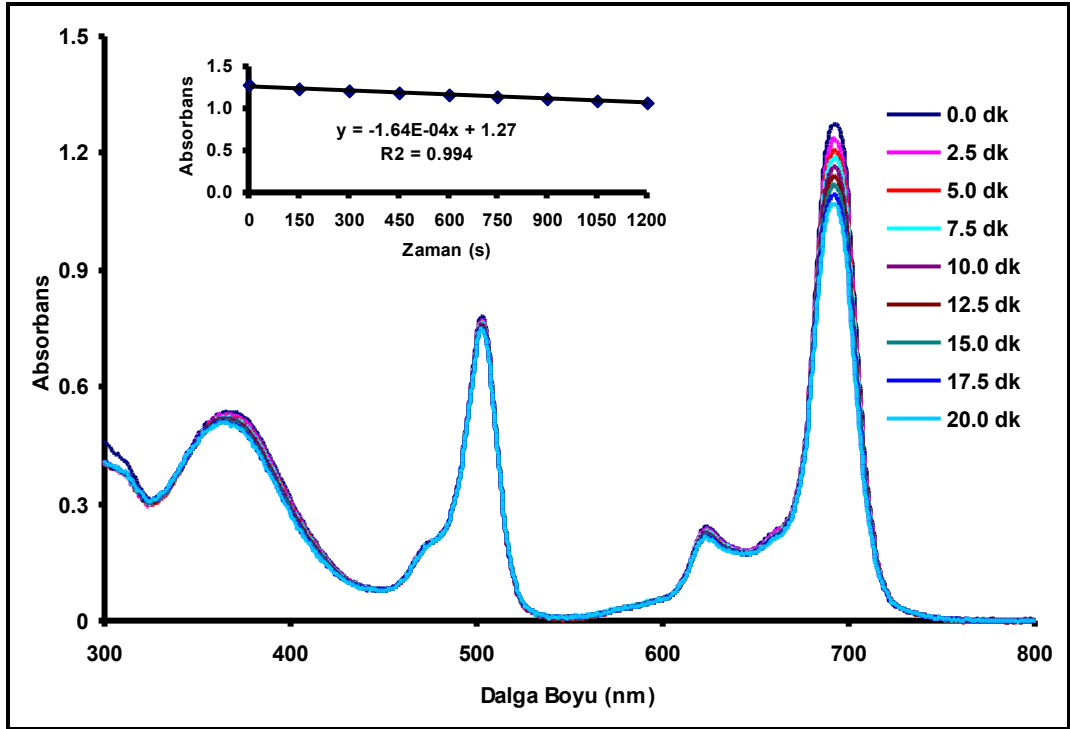


Şekil 7.25: **İyodoPc** bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.

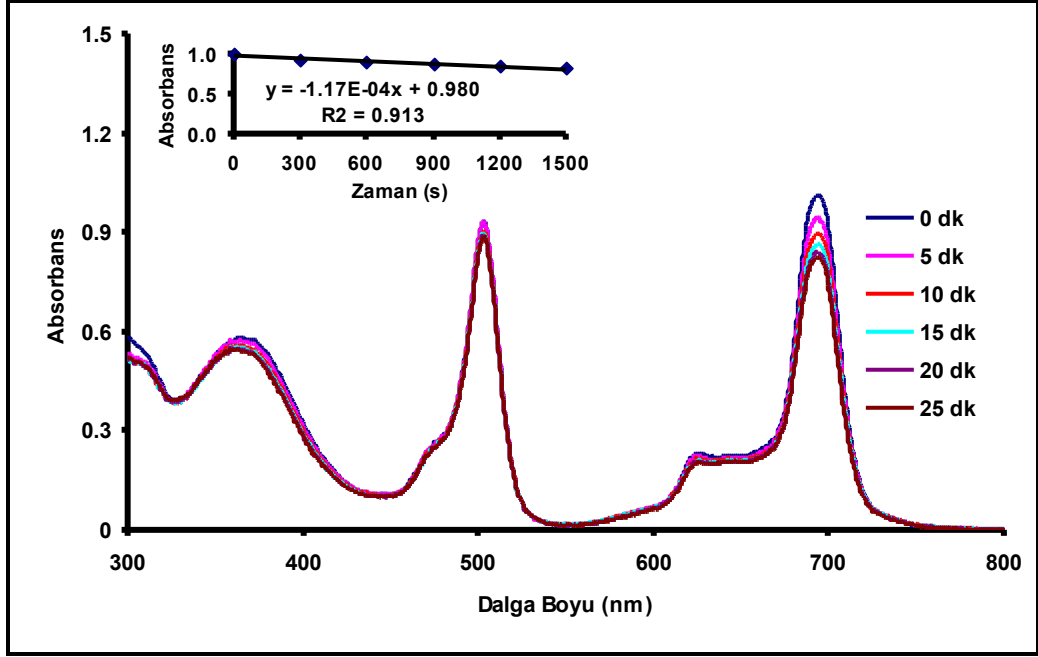




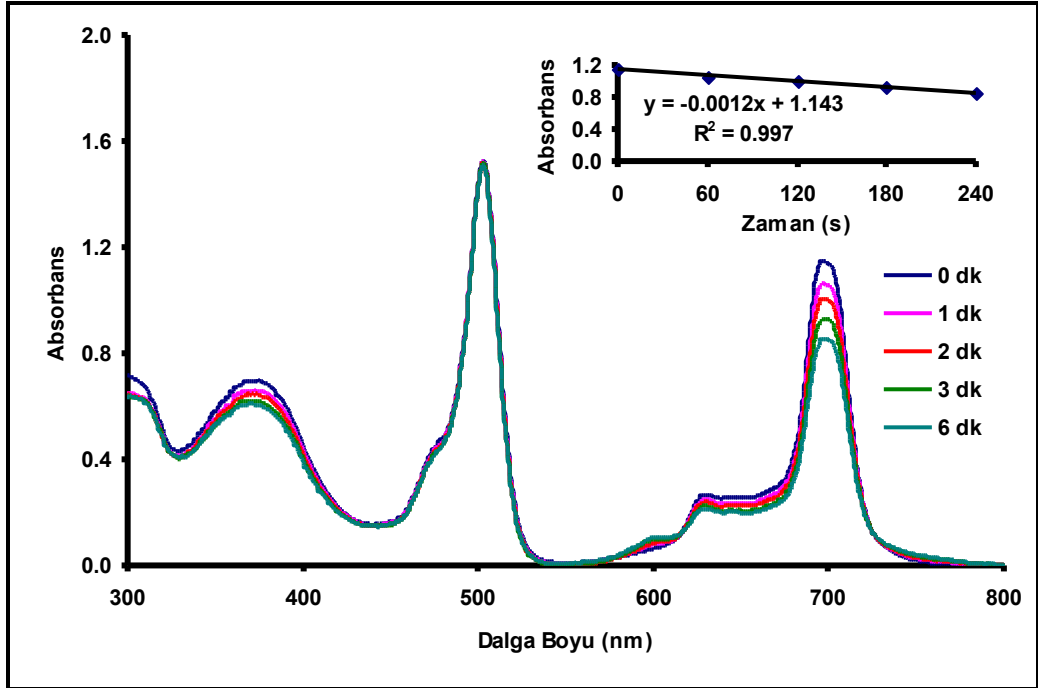
Şekil 7.26: **BODIPYPC-1** bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.



Şekil 7.27: **BODIPYPC-2** bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.



Şekil 7.28: **BODIPYPC-3** bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.



Şekil 7.29: **BODIPYPC-4** bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişim.

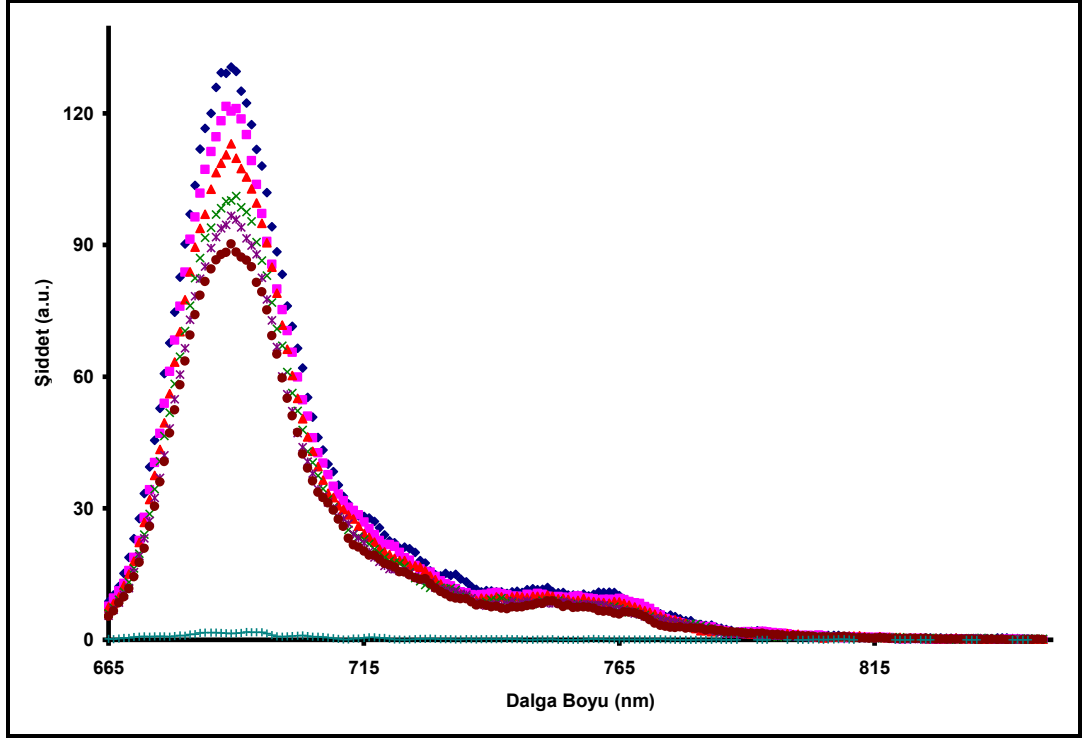
Elde edilen ftalosiyenin bileşiklerinin fotobozunma kuantum değerleri Tablo 6.3'de verilmektedir. Literatürde fotobozunma değerleri  $10^{-3}$  ila  $10^{-6}$  mertebeleri arasında olan bileşikler stabil olduğu kabul edilmiştir [163].

Tablo 7.3: Ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO içinde elde edilen fotokimyasal parametreleri.

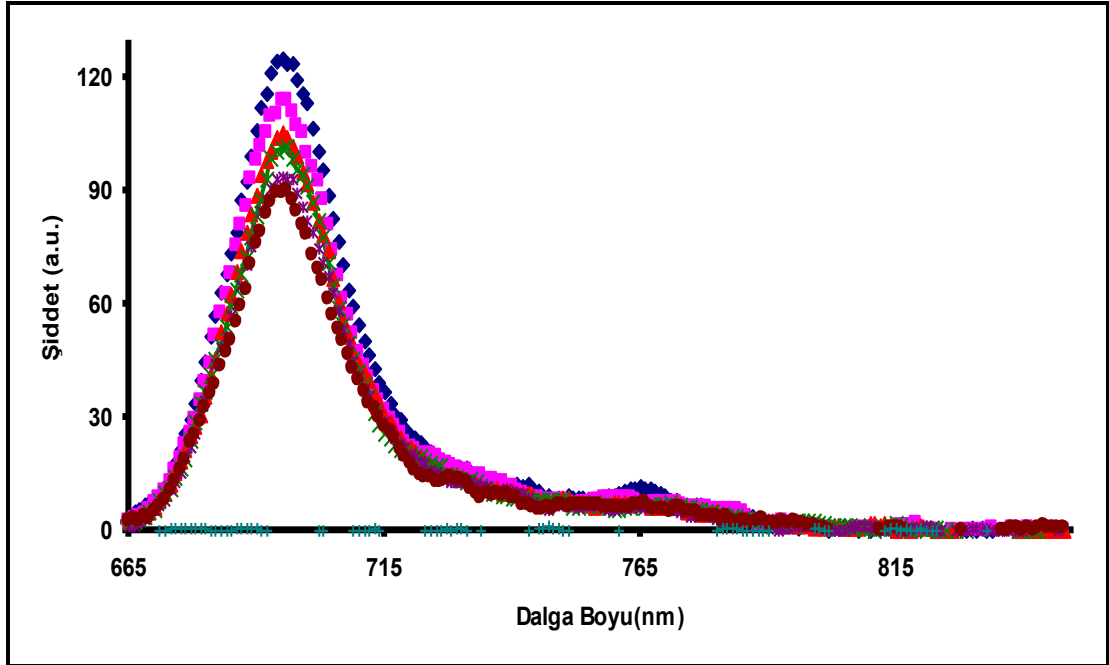
	$\Phi_d$ ( $\times 10^{-5}$ )	$\Phi_\Delta$
<b>BODIPYPC-1</b>	1.01	0.88
<b>BODIPYPC-2</b>	6.48	0.92
<b>BODIPYPC-3</b>	5.51	0.98
<b>BODIPYPC-4</b>	32.8	0.69
<b>İyodoPc</b>	1.00	0.54 <sup>[161]</sup>
<b>ZnPc</b> <sup>[162]</sup>	2.61	0.67

### 7.2.3. Floresans Söndürme (Quenching)

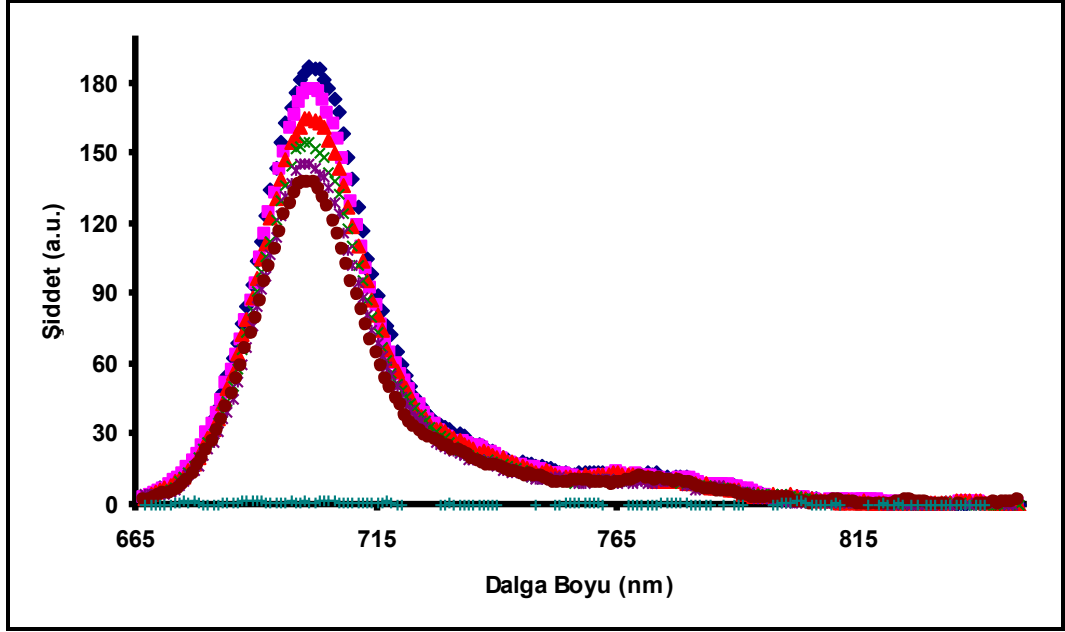
Fotosensitizer bileşiklerindeki enerji transfer prosesinin incelenmesi için yapılan çalışmalardan biri de floresans söndürme çalışmalarıdır. Bu çalışmada uyarılmış hale geçen fotosensitizer moleküllerin enerjilerini söndürücü olarak kullanılan bir moleküle aktarma prosesleri incelenir. Floresans söndürme çalışmalarında  $1 \times 10^{-5}$  M derişime sahip DMSO içerisindeki ftalosiyenin çözeltileri ile ftalosiyenin bileşiklerinin ilavesiyle derişimleri 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M olacak şekilde DMSO içerisinde çözünen 1,4-benzokinon (BQ) çözeltileri kullanılmıştır. Daha sonra bu çözeltilerin 655 nm dalga boyunda uyarılarak emisyon spektrumları alınmıştır (Şekil 7.30-34).



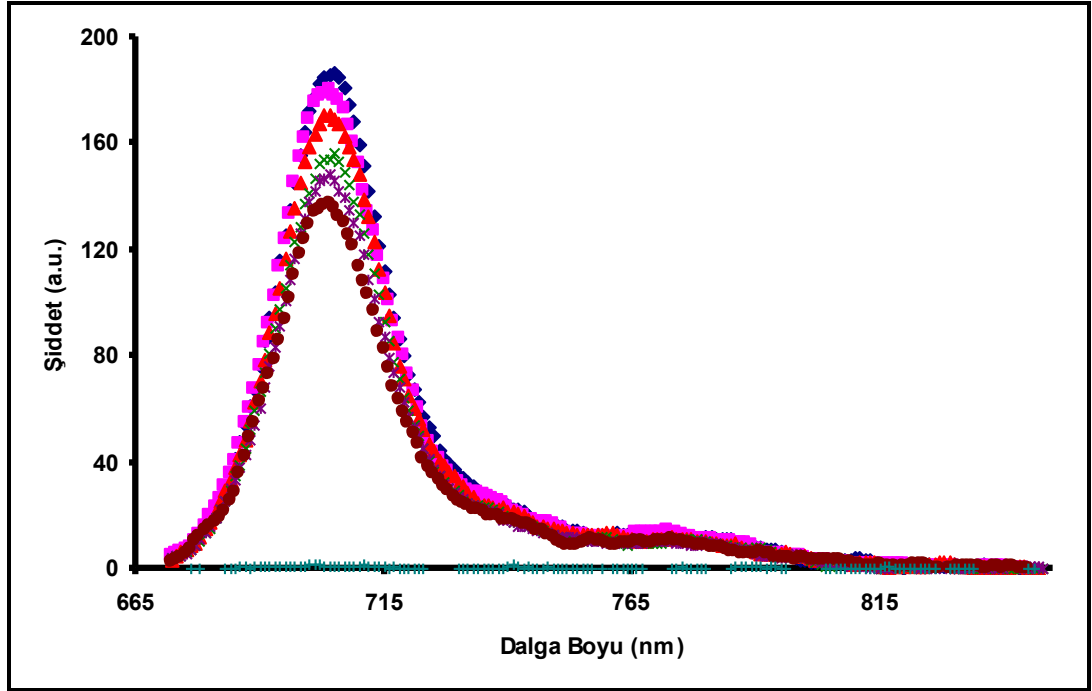
Şekil 7.30:  $1.00 \times 10^{-5}$  M konsantrasyona sahip **IyodoPc** bileşiğinin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinin (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ( $[BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040$  M).



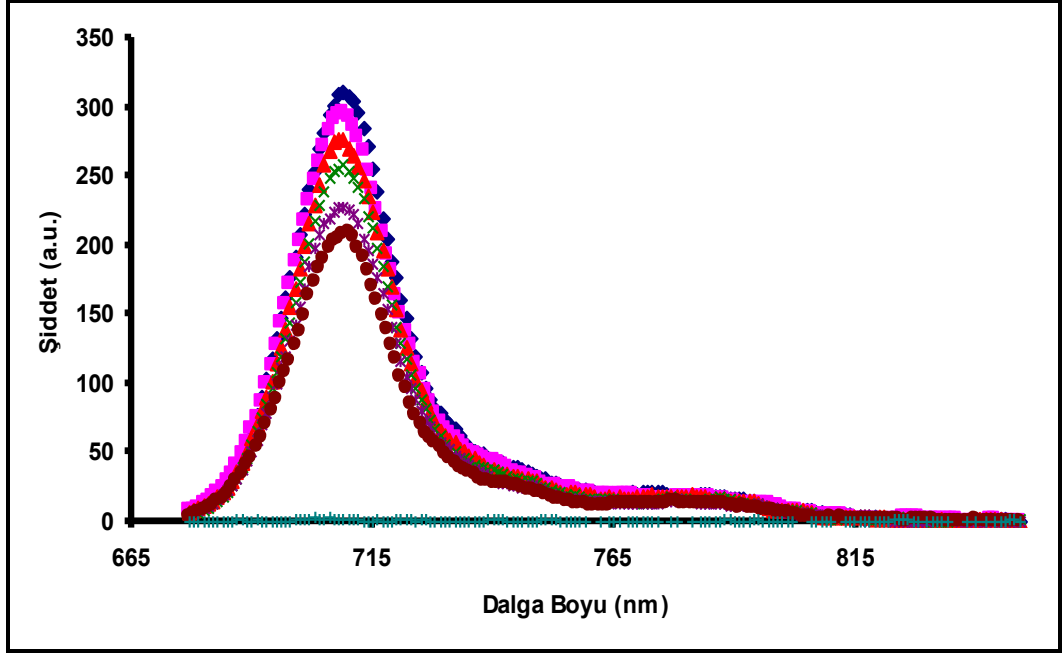
Şekil 7.31:  $1.00 \times 10^{-5}$  M konsantrasyona sahip **BODIPYPC-1** bileşiğinin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinin (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ( $[BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040$  M).



Şekil 7.32:  $1.00 \times 10^{-5}$  M konsantrasyona sahip **BODIPYPC-2** bileşiğinin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ( $[BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040$  M).

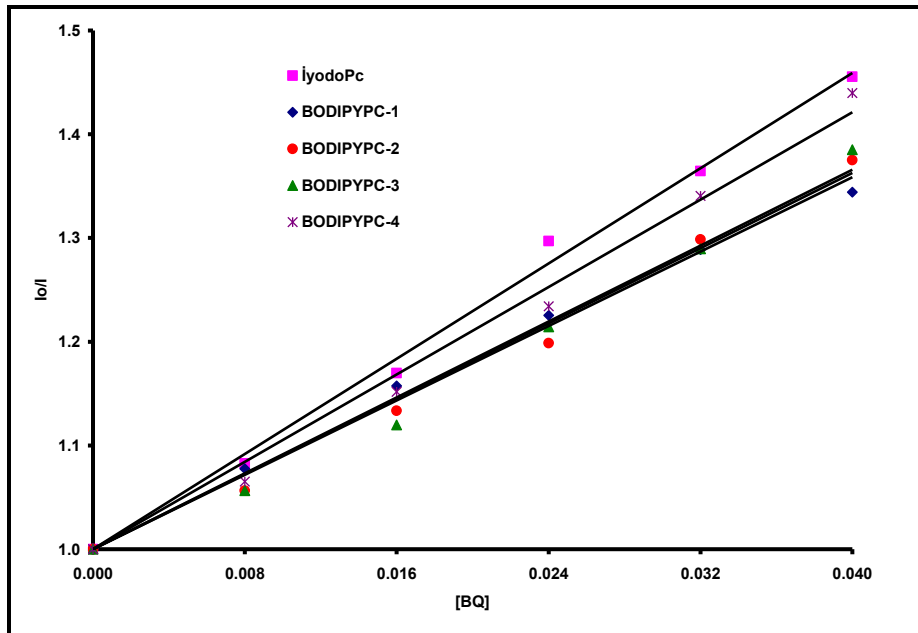


Şekil 7.33:  $1.00 \times 10^{-5}$  M konsantrasyona sahip **BODIPYPC-3** bileşiğinin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinon (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ( $[BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040$  M).



Şekil 7.34:  $1.00 \times 10^{-5}$  M konsantrasyona sahip **BODIPYPC-4** bileşiğinin DMSO içerisinde floresans emisyon spektrumundaki benzokinin (BQ) ilavesiyle gözlemlenen değişim. ( $[BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040$  M).

Floresans söndürme çalışmaları sonucunda Şekil 7.35’de görülen grafik çizilir ve bu grafik yardımıyla Stern-Volmer sabiti ( $K_{SV}$ ), bimoleküler söndürme sabiti ( $k_q$ ) değerleri elde edilir.



Şekil 7.35: Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde benzokinin (BQ) söndürmesinin Stern-Volmer grafiği.

Floresans söndürme çalışmaları sonucunda elde edilen değerler Tablo 6.4'de özetlenmiştir.

Tablo 7.4: Ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içinde elde edilen floresans söndürme verileri.

	$K_{SV}^{BQ} / (M^{-1})$	$k_q / 10^{10} (M^{-1} s^{-1})$
<b>BODIPYPC-1</b>	8.96	0.77
<b>BODIPYPC-2</b>	9.07	1.08
<b>BODIPYPC-3</b>	9.14	0.94
<b>BODIPYPC-4</b>	10.53	0.86
<b>İyodoPc</b>	11.11	0.75
<b>ZnPc<sup>[178]</sup></b>	31.90	2.61

## 8. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, fotodinamik terapi uygulamalarında fotosensitizer olarak kullanılabilen alkin bağı ile birbirine bağlanmış konjuge BODIPY-Ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Böylece ayrı ayrı fotosensitizer olarak kullanılan BODIPY ve ftalosiyanın molekülleri tek bir molekül üzerinde bir araya getirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca BODIPY-Ftalosiyanın bileşiklerinin yapılarında “BODIPY+Iyot=4” olacak şekilde BODIPY ve iyot bulunduran ve üzerinde bulunan iyot atomlarının ağır atom etkisi sebebiyle BODIPY-Ftalosiyanın bileşiklerinin singlet oksijen üretimini arttırdığı gözlemlenmiştir.

BODIPY-ftalosiyanın bileşiklerinin sentez metodu olarak bileşiklerinin sentezinde klasik siklotetramerizasyon yöntemi yerine daha verimli ürün elde edilebilecek bir sentez metodu kullanılmıştır. İlk olarak elde edilen BODIPY ftalonitril bileşiği ile yapılan siklotetramerizasyon tepkimesi denemelerinde çok az ürün elde edilmiş (en fazla % 6.3 verim), bu sebeple daha verimli olacak bir sentez metoduna başvurulmuştur. Bu kapsamda literatürde bulunan **İyodoPc** bileşiği sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. **İyodoPc** bileşiği ile **Alkin-BODIPY** bileşiği Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile verimli (%82 verim) bir şekilde simetrik **BODIPYPC-4** bileşiği elde edilmiştir. Tepkimede kullanılan **Alkin-BODIPY** bileşiğinin miktarı aşırı kullanıldığında simetrik **BODIPYPC-4**, sınırlı kullanıldığında simetrik ve simetrik olmayan **BODIPYPC-1-4** bileşikleri elde edilmiştir. Bu tezin diğer bir katkısı da sentez metodunun literatürde çok karşılaşılmayan bir yöntem olmasıdır.

Tez kapsamında başlangıç bileşikleri olarak kullanılan BODIPY bileşiklerinin yapıları kütle spektrometresi, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR ölçümlerinden, ftalosiyanın bileşiklerinin yapıları kütle spektrometresi, FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR ölçümlerinden elde edilen bilgilerle aydınlatılmıştır. UV- vis ölçümleri doğrultusunda tüm ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içinde agregasyona uğramadığı, monomerik davranış gösterdiği gözlenmiştir. **İyodoPc** bileşiği sadece THF ve DMSO içerisinde çözünürlük gösterirken yeni elde edilen BODIPY-ftalosiyanın bileşikleri birçok organik çözücüde (aseton, DCM, toluen, benzen, etil asetat, kloroform vb.) çözünürlük gösterdiği tespit edilmiştir. **İyodoPc** bileşiğine BODIPY gruplarının ilavesi ile Q bandı absorbanans dalga boylarında THF içinde 4.5 nm’lik artışların olduğu ve



BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinde BODIPY ye ait absorpsiyon bandının şiddetinin BODIPY sayısına göre orantılı bir şekilde artış gösterdiği gözlemlenmiştir.

BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin yapılan floresans ölçümlerine göre emisyon verdikleri tespit edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin floresans kuantum verimleri ve ömürleri süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin bileşiğine nispetle daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin BODIPY kısmından uyarıldığında Q-bandı bölgesinde emisyon verdiği görülmüş, buradan yola çıkarak enerji transferinin meydana geldiği tespit edilmiştir. Enerji transfer verimi değerleri hesaplanmış ve BODIPY sayısının artışıyla enerji transfer veriminin artış gösterdiği görülmüştür.

BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin singet oksijen kuantum veriminin BODIPY sayısının artışıyla arttığı gözlemlenmiştir fakat simetrik **BODIPYPC-4** bileşiği bir BODIPY bulunduran **BODIPYPC-1** bileşiğinden bile düşük çıkmıştır. Bunun nedeninin **BODIPYPC-1-3** bileşiklerinde bulunan iyot atomlarının ağır atom etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fotobozunma deneyleri sonucunda BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin kararlı yapıda olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan floresans söndürme deneylerinde BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin Stern-Volmer grafikleri elde edilmiş. Stern-Volmer sabiti ( $K_{SV}$ ) ve bimoleküler söndürme sabiti ( $k_q$ ) değerlerinin süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin bileşiğine nazaran daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bu tez kapsamında elde edilen BODIPY-ftalosiyenin bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş ve fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılabilir aday moleküller olabileceği sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda simetrik **BODIPYPC-4** bileşiğinin detaylı bir şekilde enerji transferi davranışı incelenmiş ve PDT uygulamalarının yanında ışık toplayıcı malzeme (light harvesting material) olarak da kullanılabilirliği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- [1] Web 1, (2016), <http://www.turkcebilgi.com/sa%C4%9Fl%C4%B1k>, (Erişim tarihi: 03/01/2016).
- [2] Heath J. R., Davis M. E., (2008), “Nanotechnology and cancer”, Annual Review Medicine, 59, 251-265.
- [3] Nowis D., Makowski M., Stoklosa T., Legat M., Issat T., Golab J., (2005), “Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy”, Acta Biochimica Polonia, 52(2), 339-352.
- [4] Kowada T., Maedab H., Kikuchi K., (2015), “BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells”, Chemical Society Reviews, 44, 4953-4972.
- [5] Kamkaew A., Lim S. H., Lee H. B., Kiew L. V., Chung L. Y., Burgess K., (2013), “BODIPY dyes in photodynamic therapy”, Chemical Society Reviews, 42, 77-88.
- [6] Wang J., Wang, T. T., Gaoa, P. F., Huang, C. Z., (2014), “Biomolecules-conjugated nanomaterials for targeted cancer therapy”, Journal of Materials Chemistry B, 48 (2), 8452-8465.
- [7] Allison R. R., Mota H. C., Bagnato V. S., Sibata C. H., (2008), “Bio-nanotechnology and photodynamic therapy-state of the art review”, Photodiagnosis Photodynamic Therapy, 5(1), 19-28.
- [8] Web 2, (2015), <http://www.mindsofmalady.com/2015/08/photodynamic-therapy-advances-offers.html>, (Erişim tarihi: 03/11/2015).
- [9] McDonagh A. F., (2001), “Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium”, Journal of Perinatology, 21, 7-12.
- [10] Rasmussen-Taxdal D. S., Ward G. E., Figge F. H., (1955), “Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin”, Surgical Forum, 5, 619-624.
- [11] Tappeiner V. H., (1909), “Die photodynamische Erscheinung (Sensibilisierung durch fluoreszierende Stoffe)”, Ergebnisse der Physiologie, 8(1), 698-741.
- [12] Tappeiner V. H., Jesionek A., (1903), “Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen”, Münchner Medizinische Wochenschrift, 50, 2042-2044.

- [13] Meyer-Betz F., (1913), "Untersuchungen uber die biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer derivative des blut-und gallenfarbstoff", *Deutsches Archiv fur klinische Medizin*, 112, 475–503.
- [14] Policard A., (1924), "Etude sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de wood", *Comptes Rendues Hebdomadaires des Séances Mémoires la Société Biologie ses Filiales*, 91, 1423-1424.
- [15] Rassmussen-Taxdal D. S., Ward G. S., Figge F. H. J., (1955), "Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin", *Cancer*, 8, 78-81.
- [16] Lipson R. L., Baldes E. J., Olsen A. M., (1961), "Hematoporphyrin derivative: a new aid of endoscopic detection of malignant disease", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 42, 623-629.
- [17] Dougherty T. J., (1987), "Studies on the structure of porphyrins contained in Photofrin II", *Photochemistry and Photobiology*, 46(5), 569-573.
- [18] Dougherty T. J., (1989), "Photodynamic therapy-new approaches", *Seminars in Surgical Oncology*, 5(1), 6-16.
- [19] Parker G. J., (1984), "The Importance of Singlet Delta Oxygen in Cancer Photoradiation Therapy.", *Johns Hopkins APL Technical Digest*, 5, 48–50
- [20] Kliman G. H., Puliafito C. A., Grossman G. A., Gregory W. A., (1994), "Retinal and choroidal vessel closure using phthalocyanine photodynamic therapy.", *Lasers in Surgery and Medicine*, 15(1), 11-18.
- [21] Miller H., Miller B., (1993), "Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye", *Archives of Ophthalmology*, 111, 855-860.
- [22] Packer A. J., Tse D. T., Gu X. Q., Hayreh S. S., (1984), "Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization. A preliminary report", *Archieve Ophthalmology*, 102(8), 1193-1197.
- [23] Nanda S. K., Hatchell D. L., Tiedeman J. S., Dutton J. J., Hatchell M. C., McAdoo T., (1987), "A new method for vascular occlusion. Photochemical initiation of thrombosis", *Arch Ophthalmol*, 105(8), 1121-1124.
- [24] Foote C. S., (1991), "Definition of type I and type II photosensitized oxidation", *Photochemistry and Photobiology*, 54(5), 659-659.
- [25] Sharman W. M., Allen C. M., van Lier J. E., (1999), "Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications", *Drug Discovery Today*, 4(11), 507-517.

- [26] Dai T., Fuchs B. B., Coleman J. J., Prates R. A., Astrakas C., St Denis T. G., Ribeiro M. S., Mylonakis E., Hamblin M. R., Tegos G. P., (2012), "Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform", *Frontiers Microbiology*, 3(120), 1-16.
- [27] Josefsen L. B., Boyle R. W., (2008), "Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer?", *British Journal of Pharmacology*, 154(1), 1-3.
- [28] Patrice T., (2003), "Photodynamic Therapy", 1st Edition, The Royal Society of Chemistry.
- [29] Saczko J., Kulbacka J., Chwilkowska A., Lugowski M., Banas T., (2004), "Levels of lipid peroxidation in A549 cells after PDT in vitro", *Rocz Akad Medicinal Bialymst Journal*, 49 Suppl 1, 82-84.
- [30] Henderson B. W., Dougherty T. J., (1992), "How does photodynamic therapy work?", *Photochemistry and Photobiology*, 55(1), 145-157.
- [31] Tromberg B. J., Orenstein A., Kimel S., Barker S. J., Hyatt J., Nelson J. S., Berns M. W., (1990), "In vivo tumor oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy", *Photochemistry and Photobiology*, 52(2), 375-385.
- [32] Allison R. R., Downie G. H., Cuenca R., Hu X. H., Childs C. J. H., Sibata C. H., (2004), "Photosensitizers in clinical PDT", 1, 27-42.
- [33] Sibata C. H., Colussi V. C., Oleinick N. L., Kinsella T. J., (2000), "Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment", *Brazilian Journal of Medicinal and Biological Research*, 33(8), 869-880.
- [34] Van den Besselaar A. M., Moor A. C., (2000), "Photodynamic treatment of pooled coumarin plasma for external quality assessment of the prothrombin time", *Journal of Clinical Pathology*, 53(6), 470-475.
- [35] Kennedy J. C., Pottier R. H., (1992), "New trends in photobiology: Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 14, (4), 275-292.
- [36] Yang C. H., Lee J. C., Chen C. H., Hui C. Y., Hong H. S., Kuo H. W., (2003), "Photodynamic therapy for bowenoid papulosis using a novel incoherent light-emitting diode device", *British Journal of Dermatology*, 149(6), 1297-1299.
- [37] Luksiene Z., (2003), "Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment", *Medicina (Kaunas)*, 39(12), 1137-1150

- [38] Karrer S., Szeimies R. M., Hohenleutner U., Landthaler M., (2001), "Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy." *American Journal of Clinical Dermatology*, 2, (4), 229-237.
- [39] Mang T. S., (2004), "Lasers and light sources for PDT: past, present and future", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1(1), 43-48.
- [40] Tuncel S., Trivella A., Atilla D., Bennis K., Savoie H., Albrieux F., Delort L., Billard H., Dubois V., Ahsen V., Caldefie-Chézet F., Richard C., Boyle R. W., Ducki S., Dumoulin F., (2013), "Assessing the dual activity of a chalcone-phthalocyanine conjugate: Design, synthesis, and antivascular and photodynamic properties", *Molecular Pharmaceutics*, 10(10), 3706-3716.
- [41] Ohen L., Schwartz S., (1966), "Modification of radiosensitivity by porphyrins. II Transplanted rhabdomyosarcoma in mice", *Cancer Research*, 26, 1769-1773.
- [42] Dougherty T. J., (1996), "A brief history of clinical photodynamic therapy development at Roswell Park Cancer Institute", *Journal of the National Cancer Institute*, 27, 1369-1377.
- [43] Sharman W. M., Allen C. M., van Lier J. E., (1999), "Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications", *Drug Discovery Today*, 4(11), 507-517.
- [44] Allison R. R., Claudio H. S., (2010), "Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 7(2), 61-75.
- [45] Hudson R., Carcenac M., Smith K., Madden L., Clarke O. J., Pèlerin A., Greenman J., Boyle R. W., (2005), "The development and characterisation of porphyrin isothiocyanate-monoclonal antibody conjugates for photoimmunotherapy", *British Journal of Cancer*, 92(8), 1442-1449.
- [46] Dummin H., Cernay T., Zimmermann H. W., (1997), "Selective photosensitization of mitochondria in HeLa cells by cationic Zn(II)phthalocyanines with lipophilic side-chains", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 37(3), 219-229
- [47] Kalka K., Merk H., Mukhtar H., (2000), "Photodynamic therapy in dermatology", *Journal of American Academy Dermatology*, 42(3), 389-413.
- [48] Moor A. C., (2000), "Signaling pathways in cell death and survival after photodynamic therapy", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 57(1), 1-13.
- [49] Plaetzer K., Kiesslich T., Verwanger T., Krammer B., (2003), "The modes of cell death induced by PDT: An overview", *Medical Laser Application*, 18(1), 7-19.

- [50] Geiger P. G., Korytowski W., Girotti A. W., (1995), "Photodynamically generated 3- $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -cholest-6-ene-5-hydroperoxide: toxic reactivity in membranes and susceptibility to enzymatic detoxification", *Photochemistry and Photobiology*, 62(3), 580-587.
- [51] Levy R., Nelson D. M., (2000), "To be, or not to be, that is the question. Apoptosis in human trophoblast", *Placenta*, 21(1), 1-13.
- [52] Johnson D. G., Walker C. L., (1999), "Cyclins and cell cycle checkpoints", *Annual Review Pharmacology and Toxicology*, 39, 295-312.
- [53] Treibs A., Kreuzer F.-H., (1968), "Difluorboryl-Komplexe von di- und tripyrrylmethenen", *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 718, 208-223.
- [54] Monsma F. J., Barton A. C., Kang, H. C., Brassard D. L., Haughland R. P., Sibley D. R., (1989), "Characterization of novel fluorescent ligands with high affinity for D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopaminergic receptors", *Journal of Neurochemistry*, 52, 1641-1644.
- [55] Loudet A., Burgess K., (2007), "BODIPY dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties", *Chemical Reviews*, 107, 4891-4932.
- [56] Ulrich G., Ziessel R., Harriman A., (2008), "The chemistry of fluorescent Bodipy dyes: Versatility unsurpassed", *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 1184-1201.
- [57] 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.
- [58] Boens N., Leen V., Dehaen W., (2012), "Fluorescent indicators based on BODIPY", *Chemical Society Reviews*, 41, 1130-1172.
- [59] Singh S. P., Gayathri T., (2014), "Evolution of BODIPY dyes as potential sensitizers for dye-sensitized solar cells", *European Journal of Organic Chemistry*, 22, 4689-4707.
- [60] Ziessel R., Harriman A., (2011), "Artificial light-harvesting antennae: electronic energy transfer by way of molecular funnels", *Chemical Communications*, 47, 611-631.
- [61] Boyer J. H., Haag A. M., Sathyamoorthi G., Soong M. L., Thangaraj K., (1993), "Laser active cyanopyromethene-BF<sub>2</sub> complexes", *Heteroatom Chemistry*, 4, 39-49.
- [62] Shah M., Thangaraj K., Soong M. L., Wolford L. T., Boyer J. H., Politzer I. R., Pavlopoulos T. G., (1990), "Pyromethene-BF<sub>2</sub> complexes as laser dyes:1.", *Heteroatom Chemistry*, 1, 389-399.

- [63] 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.
- [64] Godoy J., Vives G., Tour J. M., (2010), "Synthesis of highly fluorescent BODIPY-based nanocars.", *Organic Letters*, 12, 1464-1467.
- [65] 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.
- [66] Saki N., Dinc T., Akkaya E. U., (2006), "Excimer emission and energy transfer in cofacial boradiazaindacene (BODIPY) dimers built on a xanthene scaffold", *Tetrahedron*, 62, 2721 –2725.
- [67] Buyukcikir O., Bozdemir O. A., Kolemen S., Erbas S., Akkaya E. U., (2009), "Tetrasteryl-Bodipy dyes: Convenient synthesis and characterization of elusive near IR fluorophores", *Organic Letters*, 11, (20), 4644-4647.
- [68] Bura T., Retailleau P., Ulrich G., Ziessel R., (2011), "Highly substituted Bodipy dyes with spectroscopic features sensitive to the environment", *The Journal of Organic Chemistry*, 76, (4), 1109-1117.
- [69] Goze C., Ulrich G., Mallon L. J., Allen B. D., Harriman A., Ziessel R., (2006), "Synthesis and photophysical properties of borondipyrrromethene dyes bearing aryl substituents at the boron center", *Journal of the American Chemical Society*, 128, 10231-10239.
- [70] Goze C., Ulrich G., Ziessel R., (2007), "Tetrahedral boron chemistry for the preparation of highly efficient "Cascatelle" devices", *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 313-322.
- [71] Goze C., Ulrich G., Ziessel R., (2006), "Unusual fluorescent monomeric and dimeric dialkynyl Dipyrrromethene–borane complexes", *Organic Letters*, 8, 4445-4448.
- [72] Ulrich G., Goze C., Guardigli M., Roda A., Ziessel R., (2005), "Pyrromethene dialkynyl borane complexes for "Cascatelle" energy transfer and protein labeling", *Angewandte Chemie International Edition*, 117, 3760-3764.
- [73] He H., Lo P.-C., Yeung S.-L., Fong W.-P., Ng D. K. P., (2011), "Preparation of unsymmetrical distyryl BODIPY derivatives and effects of the styryl substituents on their in vitro photodynamic properties", *Chemical Communications*, 47, 4748-4750.
- [74] Wang J., Hou Y., Lei W., Zhou Q., Li C., Zhang B., Wang X., (2012), "DNA photocleavage by a cationic BODIPY dye through both singlet oxygen and hydroxyl radical: New insight into the photodynamic mechanism of BODIPYs", *ChemPhysChem*, 13, 1-10

- [75] 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.
- [76] Ventura B., Marconi G., Broering M., Kruger R., Flamigni L., (2009), "Bis(BF<sub>2</sub>)-2,2'-bidipyrrins, a class of BODIPY dyes with new spectroscopic and photophysical properties", *New Journal of Chemistry*, 33, 428-438.
- [77] Cakmak Y., Kolemen S., Duman S., Dede Y., Dolen Y., Kilic B., Kostereli Z., Yildirim L. T., Dogan A. L., Guc D., Akkaya E. U., (2011), "Designing excited states: Theory-guided access to efficient photosensitizers for photodynamic action", *Angewandte Chemie International Edition*, 50, 11937-11941.
- [78] Kolemen S., Işık M., Kim G. M., Kim D., Geng H., Buyuktemiz M., Karatas T., Zhang X.-F., Dede Y., Yoon J., Akkaya E. U., (2015), "Intracellular modulation of excited-state dynamics in a chromophore dyad: Differential enhancement of photocytotoxicity targeting cancer cells", *Angewandte Chemie International Edition*, 54(18), 5340-5344.
- [79] Erbas-Cakmak S., Cakmak F. P., Topel S. D., Uyar T. B., Akkaya E. U., (2015), "Selective photosensitization through AND logic response: Optimization of pH and glutathione response of activatable photosensitizers", *Chemical Communications*, 51, 12258-12261.
- [80] Zhao J., Huang L., Cui X., Lib S., Wu H., (2015), "Maximizing the thiol-activated photodynamic and fluorescence imaging functionalities of theranostic reagents by modularization of Bodipy-based dyad triplet photosensitizers", *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 9194-9211.
- [81] Braun A., Tcherniac J., (1907), "Über die producte der einwirkung von acetanhydrid auf phthalamid", *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 40, 2709-2714.
- [82] De Deisbach H., Von der Weid E., (1927), "Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine", *Helvetica Chimica Acta*, 10, 886-888.
- [83] Linstead R. P., (1934), "Phthalocyanines I. A new type of synthetic coloring matters", *Journal of the Chemical Society*, 28, 1016-1017.
- [84] Robertson J. M., (1935), "An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper and platinum compounds", *Journal of the Chemical Society*, 29, 615-621.
- [85] Web 3, (2015), <http://eels.kuicr.kyoto-u.ac.jp/history.en.html>, (Erişim tarihi: 04/12/2015).
- [86] McKeown N. B., (1998), "Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function", 1st Edition, Cambridge University Pres.



- [87] Bayır Z. A., Hamuryudan E., Bekaroğlu Ö., (1999), "Synthesis and characterization of phthalocyanines containing four 11-membered triaza macrocycles", *Journal of Chemical Research, Synopses*, 12, 702-703.
- [88] Leznoff C. C., Lever A. B. P., (1993), *Phthalocyanines Properties and Applications*, Vol 1-4, 1st Edition, VCH Publishing.
- [89] Lever A. B. P., (1965), "The phthalocyanines", *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, 7, 27-114.
- [90] Chen Y., Hanack M., Arakic Y., Ito O., (2005), "Axially modified gallium phthalocyanines and naphthalocyanines for optical limiting", *Chemical Society Reviews*, 34, 517-529.
- [91] Hanack M., Renz G., Strahle J., Schmid S., (1988), "(1,2-Naphthalocyaninato)iron(II) compounds with isocyanides as axial ligands. Crystal structure of an isomer of bis(cyclohexylisocyanide)(naphthalocyaninato)iron(II)", *Chemische Berichte*, 121 (8), 1479-1486.
- [92] Hanack M., Meng D., Beck A., Sommerauer M., Subramanian L R J., (1993), "Separation of structural isomers of tetra-*tert*-butylphthalocyaninatonicel(II)", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 58-60.
- [93] Hanack M., Schmid G., Sommerauer M., (1993), "Chromatographic separation of the four possible structural isomers of a tetrasubstituted phthalocyanine: Tetrakis(2-ethylhexyloxy)phthalocyaninatonicel(II)", *Angewandte Chemie International Edition in English*, 32, 1422-1424.
- [94] Ngubeni G. N., Britton J., Mack J., New E., Hancox I., Walker M., Nyokong T., Jones T. S., Khene S., (2015), "Spectroscopic and nonlinear optical properties of the four positional isomers of 4 $\alpha$ -(4-*tert*butylphenoxy)phthalocyanine", *Journal of Materials Chemistry C*, 3, 10705-10714.
- [95] Kobayashi N., Kondo R., Nakajima S. I., Osa T., (1990), "New route to unsymmetrical phthalocyanine analogs by the use of structurally distorted subphthalocyanines", *Journal of the American Chemical Society*, 112, 9640-9641.
- [96] Robertson J. M., (1936), "An X-ray study of the phthalocyanines. Part II. Quantitative structure determination of the metal-free compound", *Journal of Chemical Society*, 1195-1209.
- [97] Robertson J. M., Woodward I., (1937), "An X-ray study of the phthalocyanines. Part III. Quantitative structure determination of nickel phthalocyanine", *Journal of Chemical Society*, 219-230.

- [98] Hoshino A., Takenaka Y., Miyaji H., (2003), "Redetermination of the crystal structure of  $\alpha$ -copper phthalocyanine grown on KCl", *Acta Crystallographica Section B*, 59, 393-403.
- [99] Sharp J. H., Lardon M., (1968), "Spectroscopic characterization of a new polymorph of metal-free phthalocyanine", *The Journal of Physical Chemistry*, 72 (9), 3230-3235.
- [100] Dini D., Hanack M., (2004), "Phthalocyanines as materials for advanced technologies: some examples", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 8, 915-933.
- [101] Simon J., Andre J. J., (1985), "Molecular Semiconductors", 1st Edition, Springer.
- [102] Van Der Pol J. F., Neeleman E., Zwikker J. W., Nolte R. J. M., Drenth W., Aerts J., Visser R., Picken S. J., (1989), "Homologous series of liquid-crystalline metal free and copper octa-n-alkoxyphthalocyanines", *Liquid Crystals*, 6, 577-592.
- [103] Engel M. K., Bassoul P., Bosio L., Lehmann H., Hanack M., Simon J., (1993), "Mesomorphic molecular materials. Influence of chain length on the structural properties of octa-alkyl substituted phthalocyanines", *Liquid Crystals*, 15, 709-722,
- [104] Gregory P., (1991), "High Technology Applications of Organic Colorants", 1st Edition, Springer.
- [105] Jasinski R., (1964), "A new fuel cell cathode catalyst", *Nature*, 201, 1212-1213.
- [106] Lever A. B. P., Hempstead M. R., Leznoff C. C., Liu W., Melnik M., Nevin W. A., Seymour P., (1986), "Recent studies in phthalocyanine chemistry", *Pure and Applied Chemistry*, 58, 1467-1476.
- [107] Kuder J. E., (1988), "Organic active layer materials for optical recording", *Journal of Imaging Science*, 32, 51-56.
- [108] Wöhrle D., Meissner D., (1991), "Organic Solar Cells", *Advanced Materials*, 3, 129-138.
- [109] Law K. Y., (1993), "Organic photoconductive materials: recent trends and developments", *Chemical Reviews*, 93, 449-486.
- [110] Takano S., Enokida T., Kambata A., (1984), "A new polymorph of metal-free phthalocyanine", *Chemistry Letters*, 2037-2040..
- [111] Lukyanets E. A., (1999), "Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 3(6-7), 424-432

- [112] Elena R., (1997), "Role of delivery vehicles for photosensitizers in the photodynamic therapy of tumours", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 37, 189-195.
- [113] Rousseau J., Langlois R., Ali H., Van Lier J. E., (1990), "Biological activities of phthalocyanines: XIII: Synthesis tumor uptake and biodistribution of <sup>14</sup>C-labeled disulfonated and trisulfonated gallium phthalocyanine in C3H mice", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 6(1-2), 121-132.
- [114] Paquette B., Boyle R. W., Ali H., MacLennan A. H., Truscott T. G., Van Lier J. E., (1991), "Sulfonated phthalimidomethyl aluminum phthalocyanine: the effect of hydrophobic substituents on the in vitro phototoxicity of phthalocyanines", *Photochemistry and Photobiology*, 53(3), 323-327.
- [115] Boyle R. W., Paquette B., van Lier J. E., (1992), "Biological activities of phthalocyanines. XIV. Effect of hydrophobic phthalimidomethyl groups on the in vivo phototoxicity and mechanism of photodynamic action of sulphonated aluminium phthalocyanines", *British Journal of Cancer*, 65(6), 813-817.
- [116] Patai S., Rappoport Z., (1983), "The Chemistry of the Triple-Bonded Functional Groups, Supplement C2", 1st Edition, Wiley.
- [117] Baeyer A., (1885), "Ueber polyacetylenverbindungen", *Deutsche Chemische Gesellschaft*, 18, 674-681.
- [118] Diederich F., (1994), "Carbon scaffolding: Building acetylenic all-carbon and carbon-rich compounds", *Nature*, 369, 199-207.
- [119] Diederich F., Rubin Y., (1992), "Synthetic approaches toward molecular and polymeric carbon allotropes", *Angewandte Chemie International Edition*, 31, 1101-1123.
- [120] Lin V. S. Y., DiMugno S. G., Therein M. J., (1994), "Highly conjugated, acetylenyl bridged porphyrins: New models for light-harvesting antenna systems", *Science*, 264, 1105-1111.
- [121] Grosshenny V., Harriman A. Ziesel R., (1995), "Towards the development of molecular wires: Electron localization, exchange, and transfer in alkyne-bridged multinuclear complexes", *Angewandte Chemie International Edition*, 34, 2705-2708.
- [122] LeCours S. M., DiMugno S. G., Therein M. J., (1996), "Exceptional electronic modulation of porphyrins through meso-arylethynyl groups. electronic spectroscopy, electronic structure, and electrochemistry of [5,15-bis(aryl)ethynyl]-10,20-diphenylporphyrinato]zinc(II) complexes. X-ray Crystal structures of [5,15-bis[(4'-fluorophenyl)ethynyl]-10,20-diphenylporphyrinato]zinc(II) and 5,15-bis[(4'-methoxyphenyl)ethynyl]-10,20-diphenylporphyrin", *Journal of American Chemical Society*, 118, 11854-11864.

- [123] Bottari G., Díaz D. D., Torres T., (2006), "Alkynyl-substituted phthalocyanines: Versatile building blocks for molecular materials synthesis", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 10, 1083-1100.
- [124] Ali H., van Lier J. E., (1997), "Synthesis of monofunctionalised phthalocyanines using palladium catalysed cross-coupling reactions", *Tetrahedron Letters*, 38, 1157-1160.
- [125] Maya E. M., Vázquez P., Torres T., (1997), "Homo- and hetero-dimetallic ethynyl- and butadiynyl-bridged bisphthalocyaninato complexes", *Chemical Communications*, 13, 1175-1176.
- [126] Maya E. M., Haisch P., Vázquez P. Torres T., (1998), "Synthesis and characterization of tetraethynylphthalocyanines", *Tetrahedron*, 54, 4397-4404.
- [127] Leznoff C. C., Li Z., Isago H., D'Ascanio A. M., Terekhov D.S., (1999), "Syntheses of octaalkynylphthalocyanines from halophthalonitriles", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 3, 406-416.
- [128] Juricek M., Kouwer P H J., Rehak J., Sly J., Rowan A E., (2009), "A novel modular approach to triazole-functionalized phthalocyanines using click chemistry", *Journal of Organic Chemistry*, 74, 21-25.
- [129] Poon K. W., Liu W., Chan P. K., Yang Q., Chan T. W. D., Mak T. C. W., Ng D. K. P., (2001), "Tetrapyrrole derivatives substituted with ferrocenylethynyl moieties. Synthesis and electrochemical studies", *The Journal of Organic Chemistry*, 66, 1553-1559.
- [130] Maya E. M., García C., García-Frutos E. M., Vázquez P. Torres T., (2000), "Synthesis of novel push-pull unsymmetrically substituted alkynyl phthalocyanines", *The Journal of Organic Chemistry*, 65, 2733-2739.
- [131] Sutton J. M., Boyle R. W., (2001), "First synthesis of porphyrin-phthalocyanine heterodimers with a direct ethynyl linkage", 19, *Chemical Communications*, 2014-2015.
- [132] González-Cabello A., Vázquez P., Torres T., Guldi D. M., (2003), "Highly Coupled Dyads Based on Phthalocyanine-Ruthenium(II) Tris(bipyridine) Complexes. Synthesis and Photoinduced Processes", *The Journal of Organic Chemistry*, 68, 8635-8642.
- [133] Khan E. H., Ali H., Tian H., Rousseau J., Tessier G., Shafiullah., van Lier J E., (2003), "Synthesis and biological activities of phthalocyanine-estradiol conjugates", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 1287-1290.
- [134] Kalkan A., Koca A. Bayır Z. A., (2004), "Unsymmetrical phthalocyanines with alkynyl substituents", *Polyhedron*, 23, 3155-3162.

- [135] Yang S. I., Li J., Cho H. S., Kim D., Bocian D. F., Holten D. Lindsey J. S., (2000), "Synthesis and excited-state photodynamics of phenylethyne-linked porphyrin-phthalocyanine dyads", *Journal of Materials Chemistry*, 10, 283-296.
- [136] Miller M. A., Lammi R. K., Prathapan S., Holten D., Lindsey J. S., (2000), "A tightly coupled linear array of perylene, bis(porphyrin), and phthalocyanine units that functions as a photoinduced energy-transfer cascade", *The Journal of Organic Chemistry*, 65, 6634-6649.
- [137] González-Rodríguez D., Claessens C. G., Torres T., Liu S., Echegoyen L., Vila N., Nonell S., (2005), "Tuning photoinduced energy- and electron-transfer events in subphthalocyanine-phthalocyanine dyads", *Chemistry-A European Journal*, 11, 3881-3893.
- [138] Sessler J. L., Jayawickramarajah J., Gouloumis A., Pantos G. D., Torres T. Guldi D. M., (2006), "Guanosine and fullerene derived de-aggregation of a new phthalocyanine-linked cytidine derivative", *Tetrahedron* 62, 2123-2131.
- [139] Vigh S., Lam H., Janda P., Lever A. B. P., Leznoff C. C., Cerny R. L., (1991), "Synthesis and electrochemistry of linear and cofacial conjugated binuclear phthalocyanines covalently linked by alkyne and alkene bridges", *Canadian Journal of Chemistry*, 69, 1457-1461.
- [140] Maya E. M., Vázquez P. Torres T., (1999), "Synthesis of alkynyl-linked phthalocyanine dyads: Push-pull homo- and heterodimetallic bisphthalocyaninato complexes", *Chemistry - A European Journal*, 5, 2004-2013.
- [141] 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.
- [142] Liu J. Y., Ermilov E. A., Röder B., Ng D. K. P., (2009), "Switching the photo-induced energy and electron-transfer processes in BODIPY-phthalocyanine conjugates", *Chemical Communications*, 12, 1517-1519.
- [143] Ermilov E. A., Liu J. Y., Ng D. K. P., Röder B., (2009), "Spectroscopic study of electron and energy transfer in novel silicon phthalocyanine-boron dipyrromethene triads," *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11, 6430-6440.
- [144] Liu J. Y., Huang Y., Menting R., Röder B., Ermilov E. A., Ng D. K. P., (2013), "A boron dipyrromethene-phthalocyanine pentad as an artificial photosynthetic model". *Chemical Communications*, 12, 1517-1519.
- [145] Rio Y., Seitz W., Gouloumis A., Vazquez P., Sessler J. L., Guldi D. M., Torres T., (2010), "A panchromatic supramolecular fullerene-based donor-acceptor assembly derived from a peripherally substituted Bodipy-Zinc phthalocyanine dyad", *Chemistry - A European Journal*, 16, 1929-1940,

- [146] Osati S., Ali H., van Lier J. E., (2015), "Synthesis and spectral properties of phthalocyanine–BODIPY conjugates", *Tetrahedron Letters*, 56 (16), 2049-2053.
- [147] Ogunsipe A., Chen J. Y., Nyokong T., (2004), "Photophysical and photochemical studies of zinc(II) phthalocyanine derivatives-effects of substituents and solvents", *New Journal of Chemistry*, 28, 822-827.
- [148] 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.
- [149] Maree D., Nyokong T., Suhling K., Phillips D., (2002), "Effects of axial ligands on the photophysical properties of silicon octaphenoxyphtalocyanine" *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 6, 373-376.
- [150] Du H., Fuh R. A., Li J., Corkan A., Lindsey J. S., (1998), "PhotochemCAD: A computer-aided design and research tool in photochemistry", *Photochemistry and Photobiology*, 68, 141-142.
- [151] Dexter D. L., (1953), "A theory of sensitized luminescence in solid", *The Journal of Chemical Physics*, 21, 836-850.
- [152] Förster T., (1948), "Zwischenmolekulare energiewanderung und fluoreszenz", *Annalen der Physik*. 437, 55-75.
- [153] Lakowicz J. R., (1999), "Principles of fluorescence spectroscopy", Kluwer Academic, 2nd Edition, Plenum Publishers
- [154] Sharma A., Schulman S. G., (1999), "Introduction to fluorescence spectroscopy", 1st Edition, Wiley Science.
- [155] Wardle B., (2009), "Principles and applications of photochemistry", 1st Edition, Wiley.
- [156] Göl C., Durmuş M., (2012), "Investigation of photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties of novel water-soluble zwitterionic zinc phthalocyanine complexes", *Synthetic Metals*, 162, 605-613
- [157] Durmuş M., Yaman H., Göl C., Ahsen V., Nyokong T., (2011), "Water-soluble quaternized mercaptopyridine-substituted zinc-phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties", *Dyes and Pigments*, 91, 153-163
- [158] Kuznetsova N., Gretsova N., Kalmkova E., Makarova E., Dashkevich S., Negrimovskii V., Kaliya O., Luk'yanets E., (2000), "Relationship between the photochemical properties and structure of porphyrins and related compounds" *Russian Journal of General Chemistry*, 70, 133-140.

- [159] Rose J., (1964), "Advanced physico-chemical experiments: A textbook of practical physical chemistry and calculations", 1st Edition, Wiley & Sons Ltd.
- [160] Yin X., Li Y., Zhu Y., Jing X., Li Y., Zhu D., (2010), "A highly sensitive viscosity probe based on ferrocene-BODIPY dyads.", Dalton Transactions, 39, 9929-9935.
- [161] Zhang X. F., Xu H. J., (1993), "Influence of halogenation and aggregation on photosensitizing properties of zinc phthalocyanine (ZnPC)". Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions, 89, 3347-3351.
- [162] Gürol I., Durmuş M., Ahsen V., Nyokong T., (2007), "Synthesis, photophysical and photochemical properties of substituted zinc phthalocyanines". Dalton Transactions, 34, 3782-3791.
- [163] Nyokong T., (2007), "Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines". Coordination Chemistry Reviews, 251, 1707-1722.
- [164] El-Khouly M. E., Göl C., El-Hendawy M. M., Yeşilot S., Durmuş M., (2015), "Energy-transfer studies on phthalocyanine-BODIPY light harvesting pentad by laser flash photolysis", Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 18, 1-9.

## ÖZGEÇMİŞ

Cem GÖL, 10.04.1980 yılında Bilecik ilinin Bozüyük ilçesinin Karaağaç köyün'de doğmuştur. 1997 yılında Bozüyük Ticaret Meslek Lisesi Muhasebe bölümünden mezun olmuştur. 2002 yılında Atatürk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği bölümünden mezun olmuş, 2006 yılında İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Muhsin Çiftçioğlu ve Prof. Dr. Sedat AKKURT'un danışmanlığında yüksek lisansı bitirmiştir. Daha sonra Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'un danışmanlığında doktora eğitimine devam etmiştir. Doktora eğitimi süresince Tübitak tarafından desteklenen bilimsel araştırma projelerinde görev almış, 2007-2009 tarihleri arasında Gebze Teknik Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümünde, 2009-2015 tarihleri arasında Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmıştır.



## EKLER

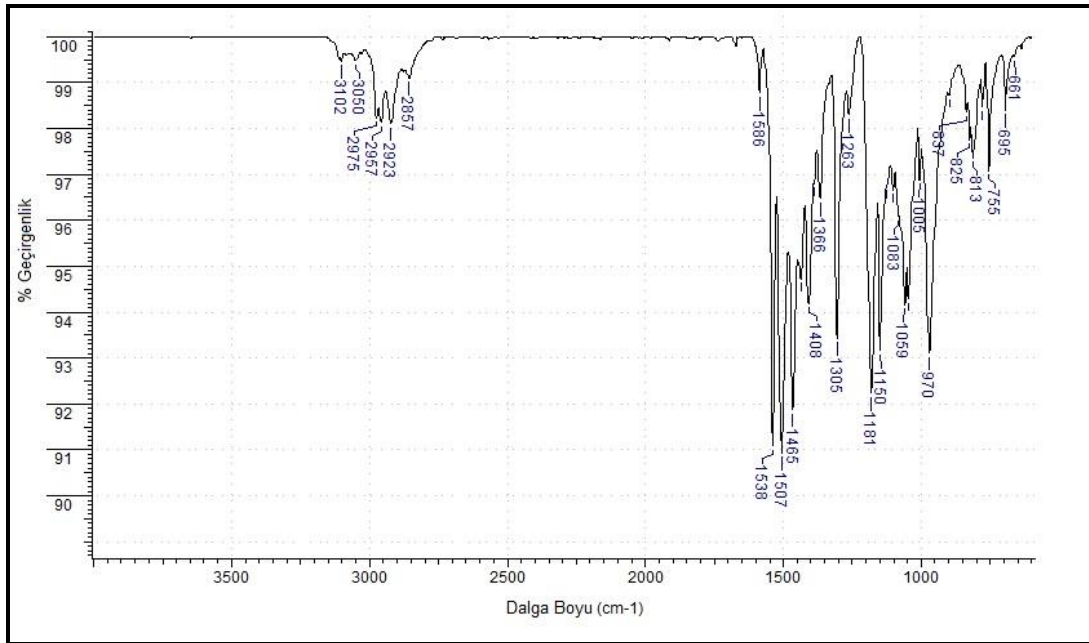
### Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

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

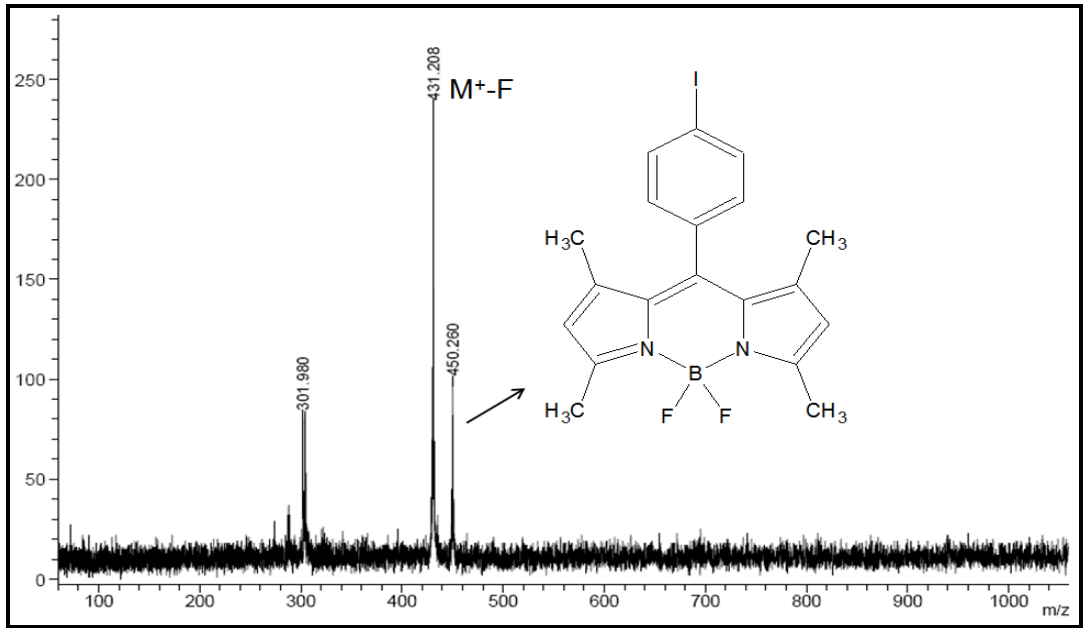
Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), “Novel zinc(II) phthalocyanine conjugates bearing different numbers of BODIPY and iodine groups as substituents on the periphery”, Dyes and Pigments, 111, 81-90.

El-Khouly M. E., Göl C., El-Hendawy M. M., Yeşilot S., Durmuş M., (2015), “Energy-transfer studies on phthalocyanine-BODIPY light harvesting pentad by laser flash photolysis”, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 18, 1-9.

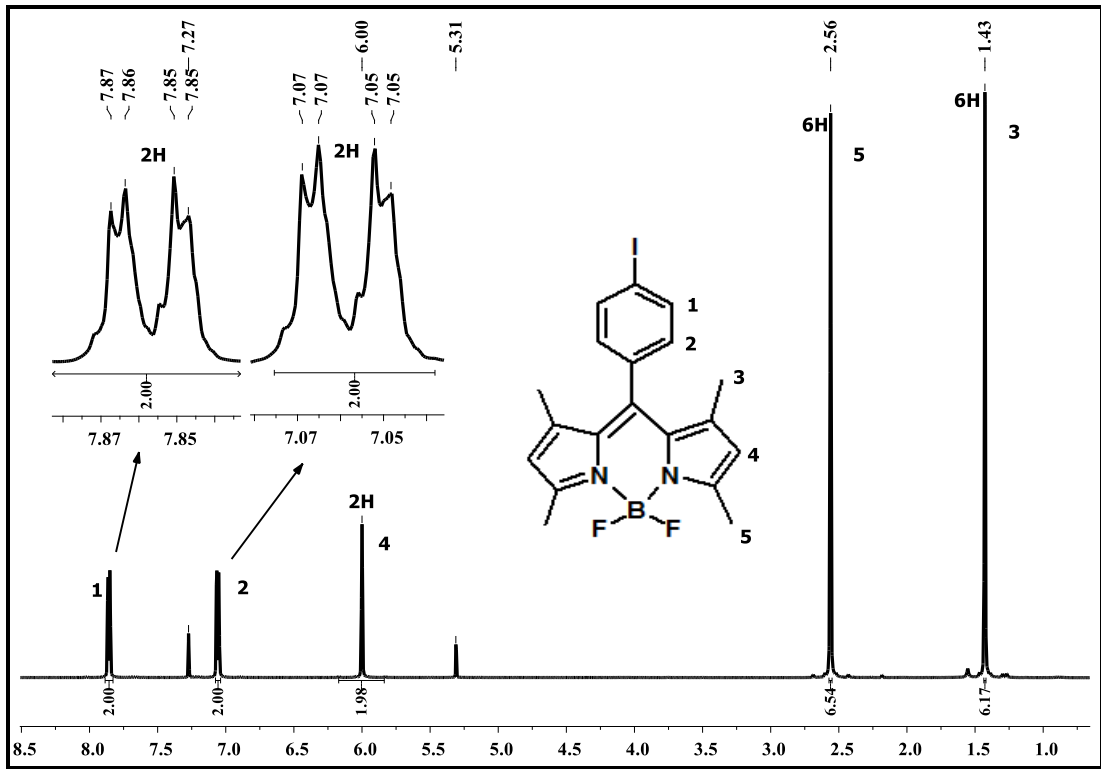
### Ek B: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Spektrumları



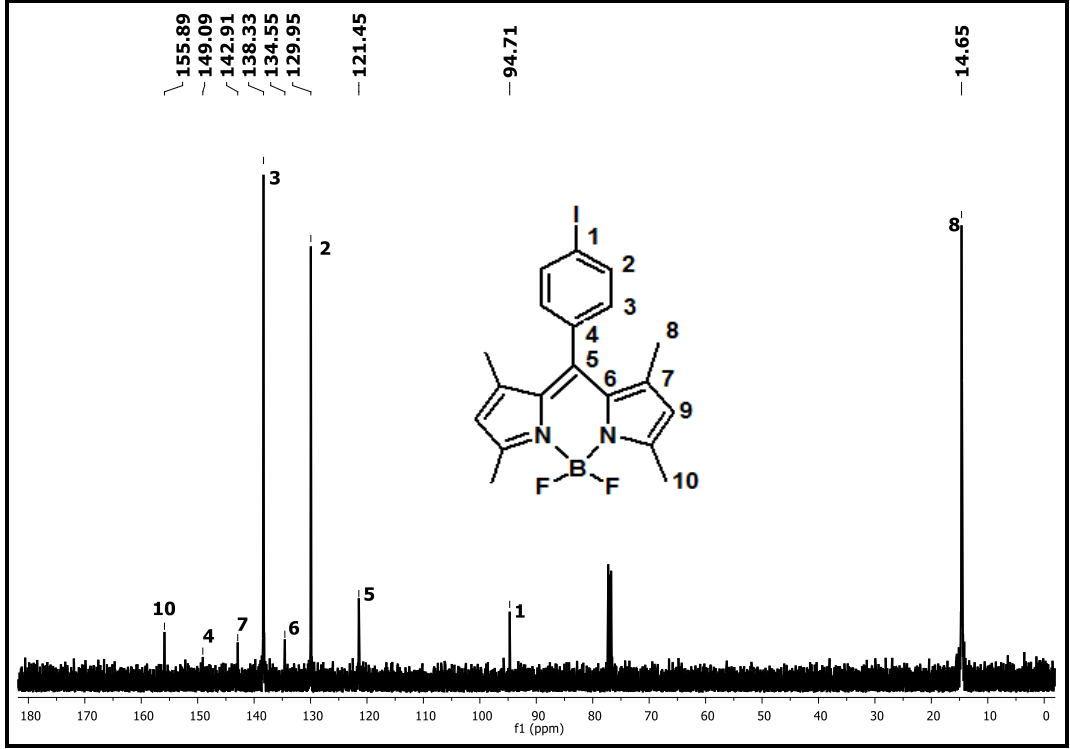
Şekil B1.1: İyodo-BODIPY bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



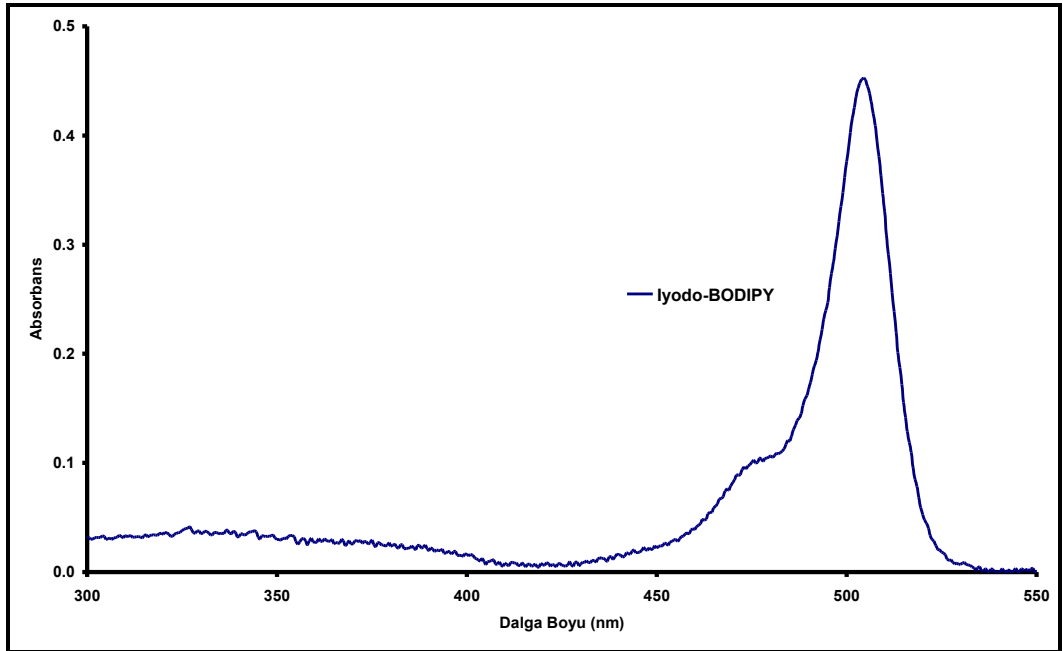
Şekil B1.2: Iyodo-BODIPY bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



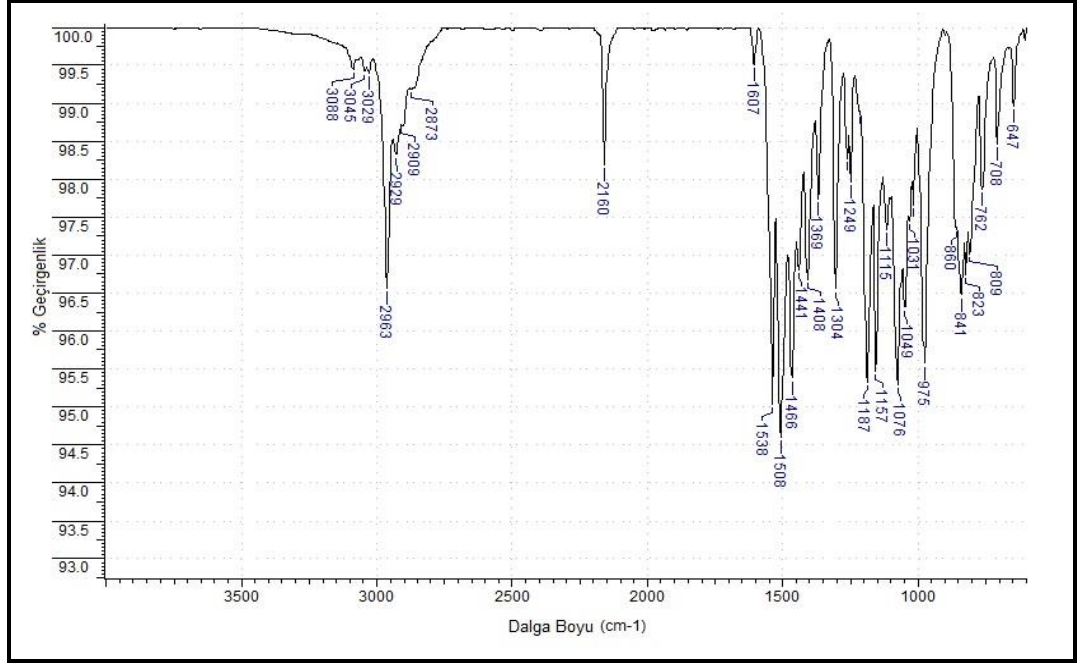
Şekil B1.3: Iyodo-BODIPY bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



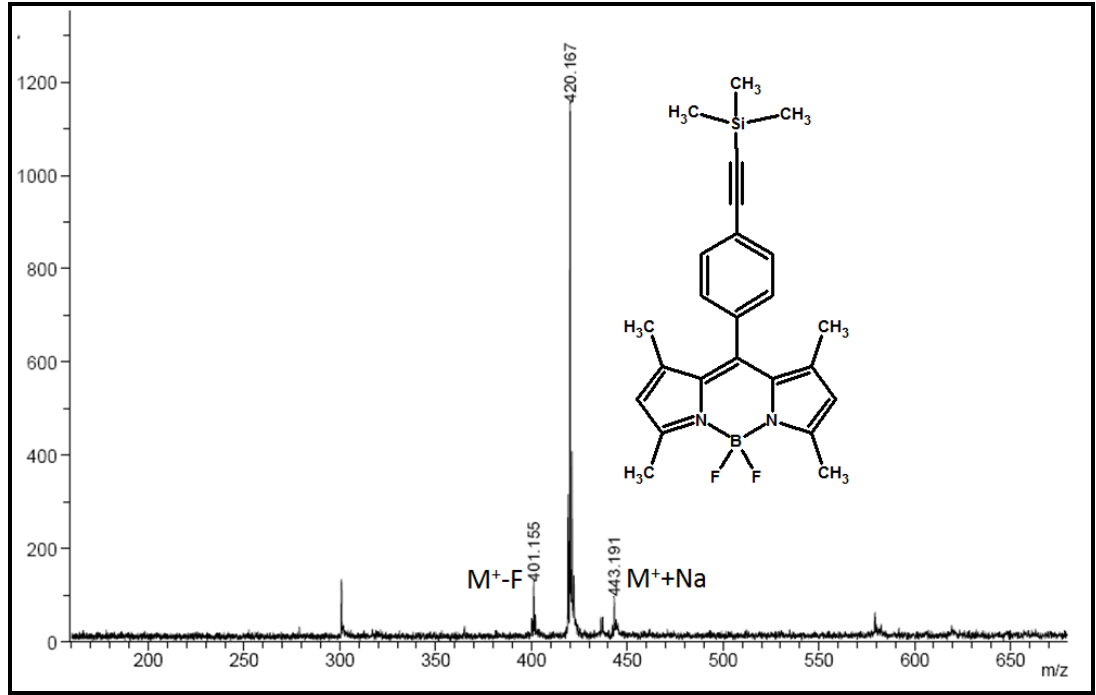
Şekil B1.4: Iyodo-BODIPY bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



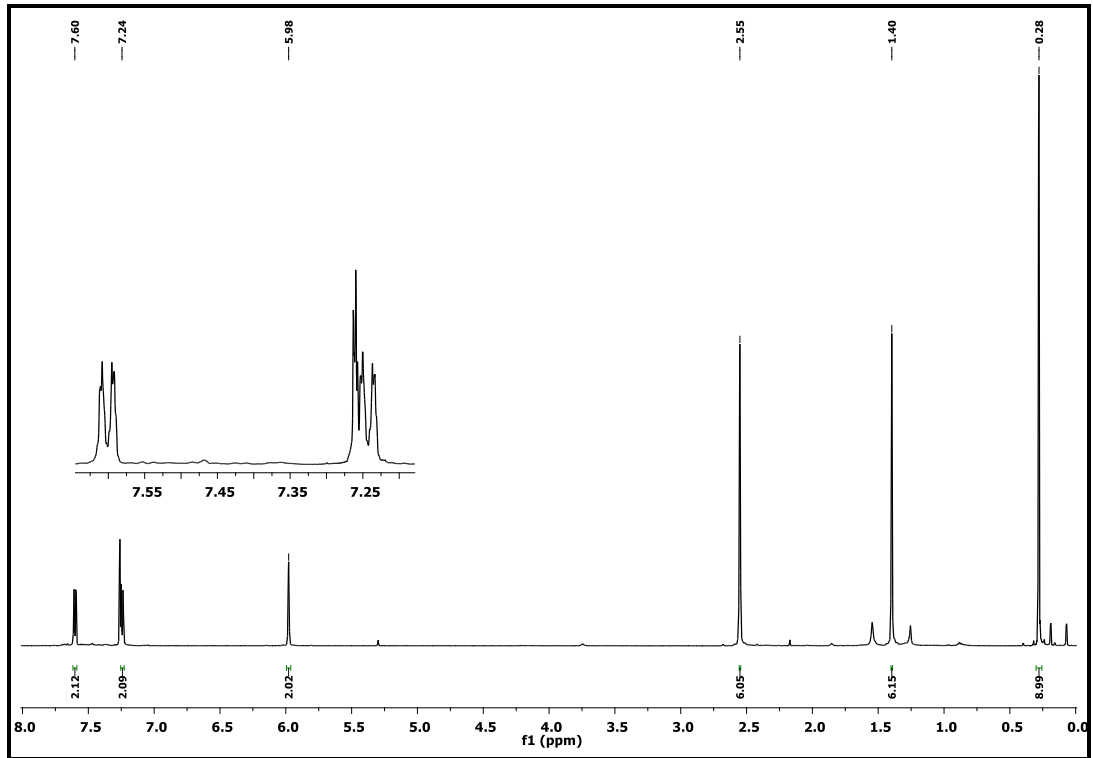
Şekil B1.5: Iyodo-BODIPY bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Kloroform,  $1 \times 10^{-5}$  M)



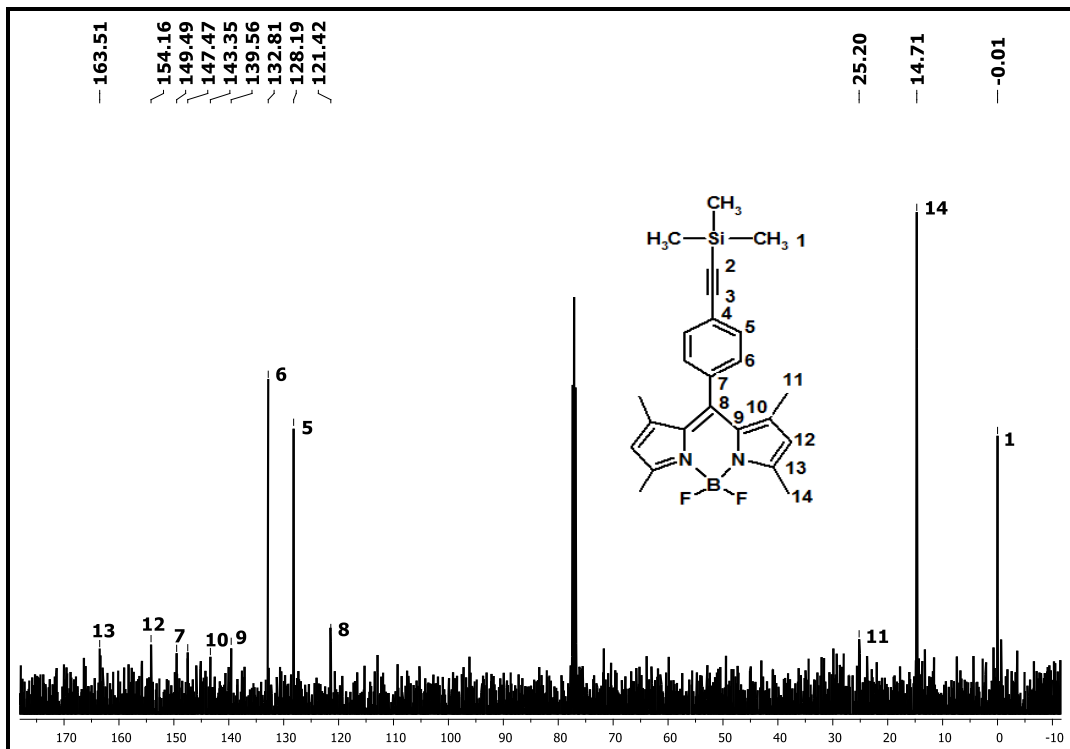
Şekil B1.6: TMS-BODIPY bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



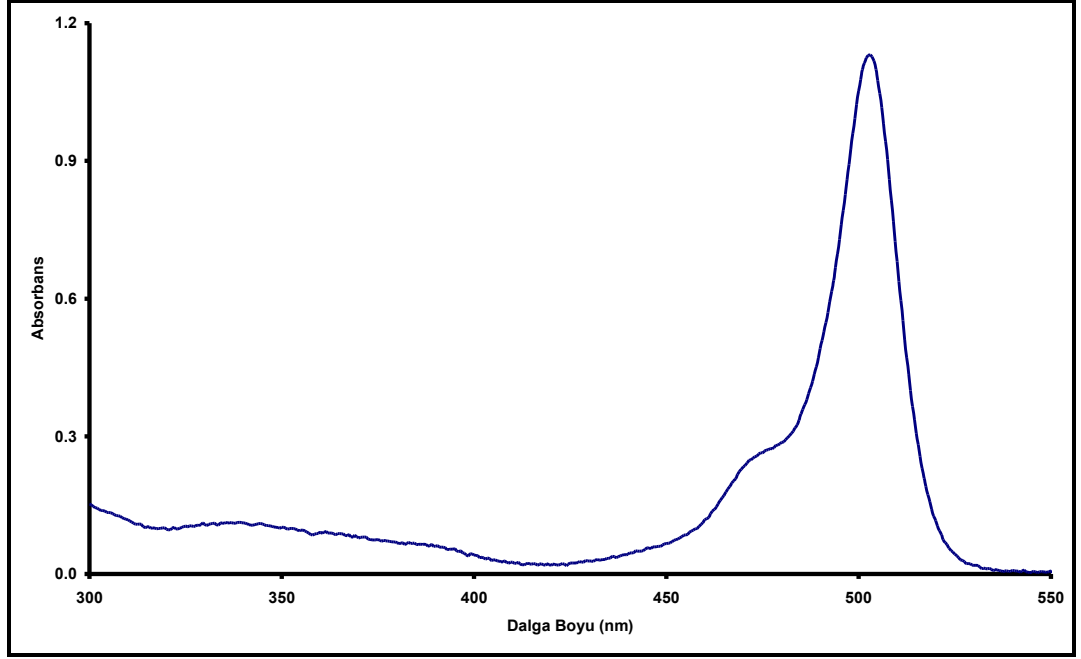
Şekil B1.7: TMS-BODIPY bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



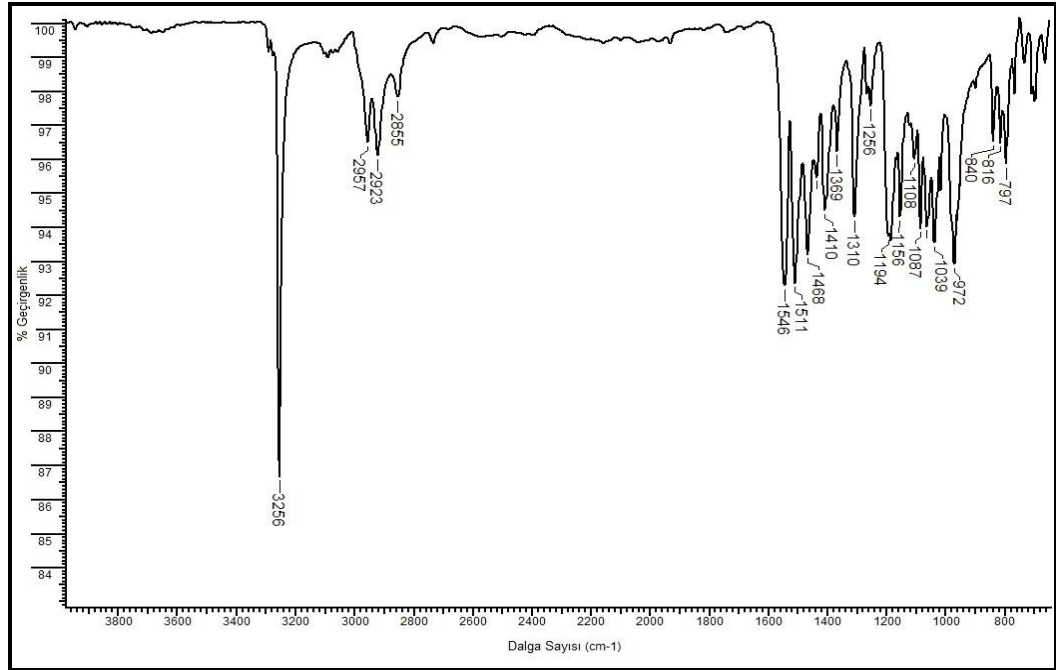
Şekil B1.8: TMS-BODIPY bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



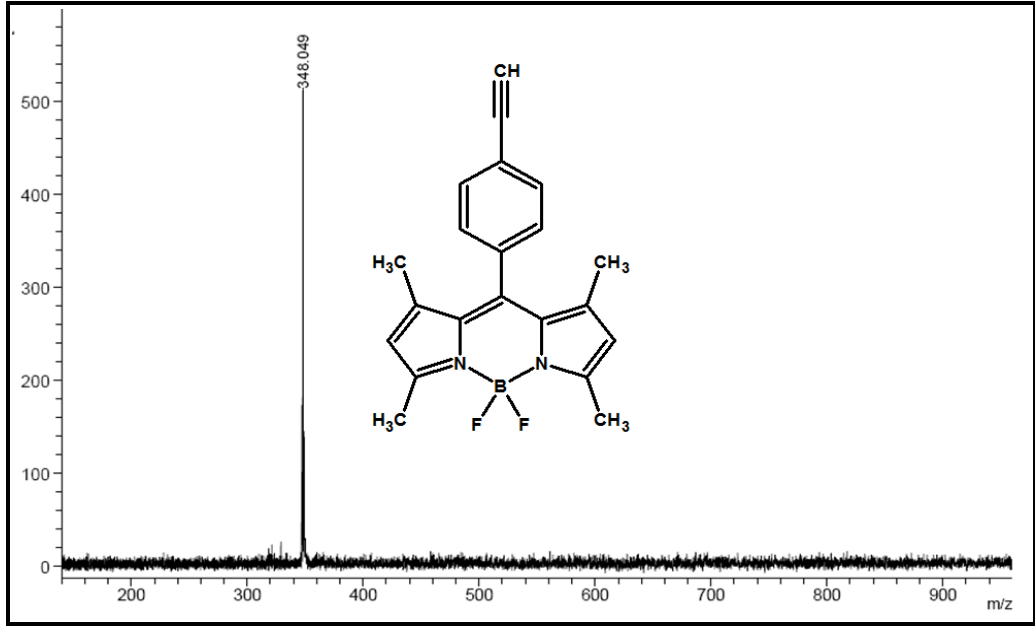
Şekil B1.9: TMS-BODIPY bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



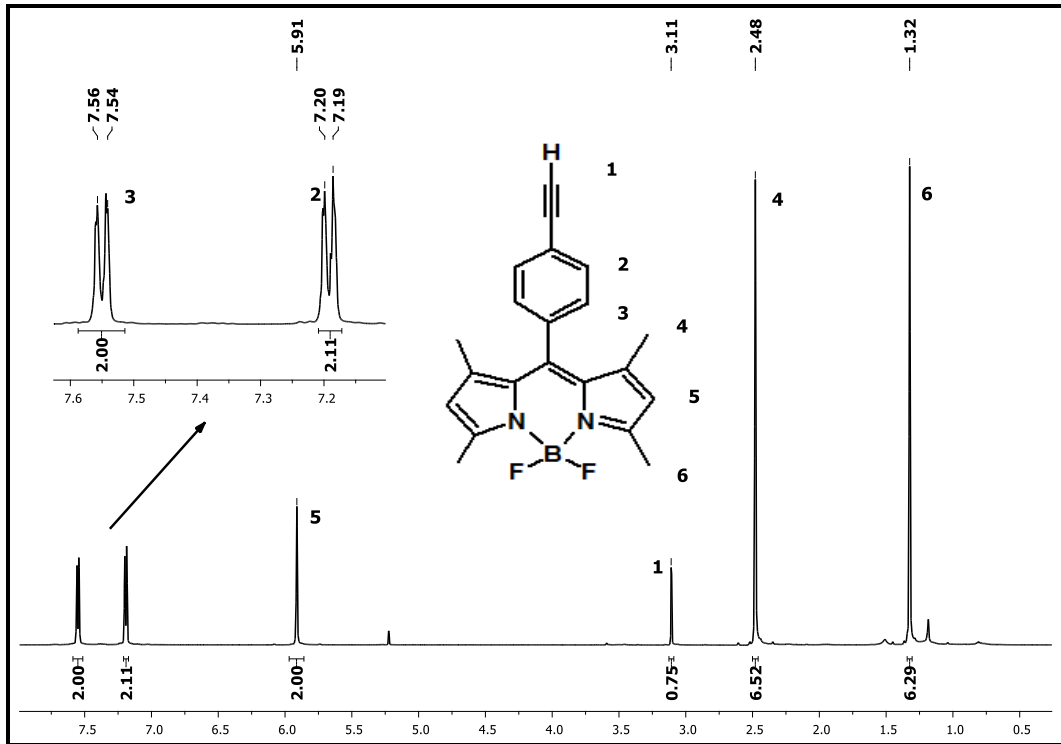
Şekil B1.10: TMS-BODIPY bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Kloroform,  $1 \times 10^{-5}$  M).



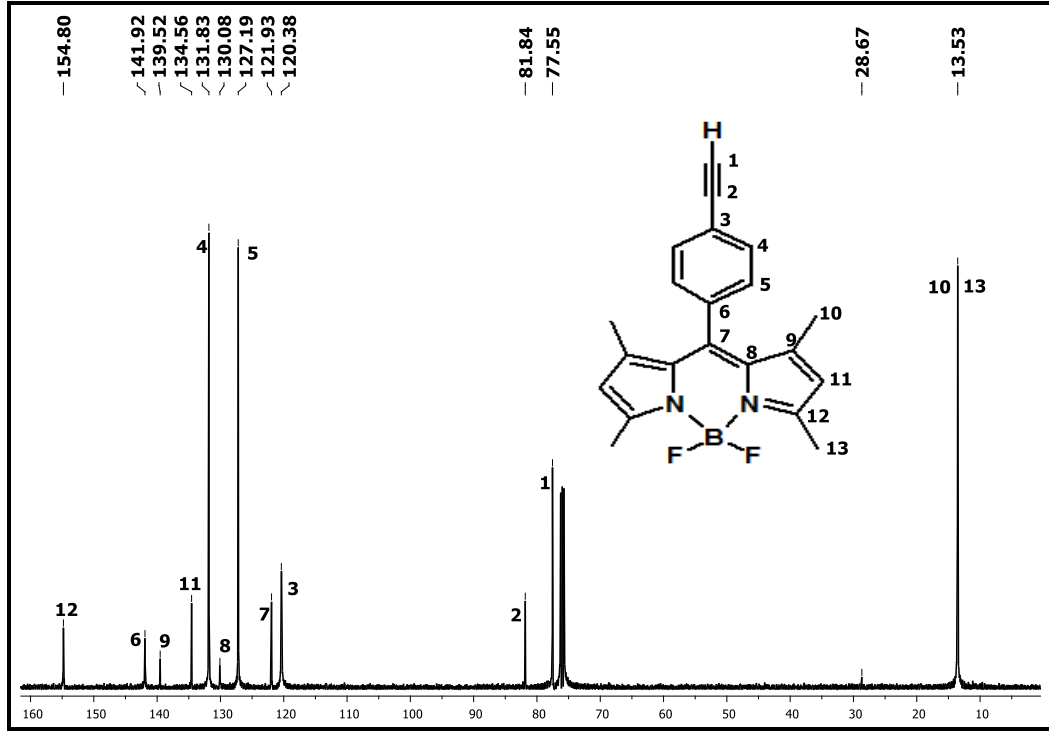
Şekil B1.11: Alkin-BODIPY bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



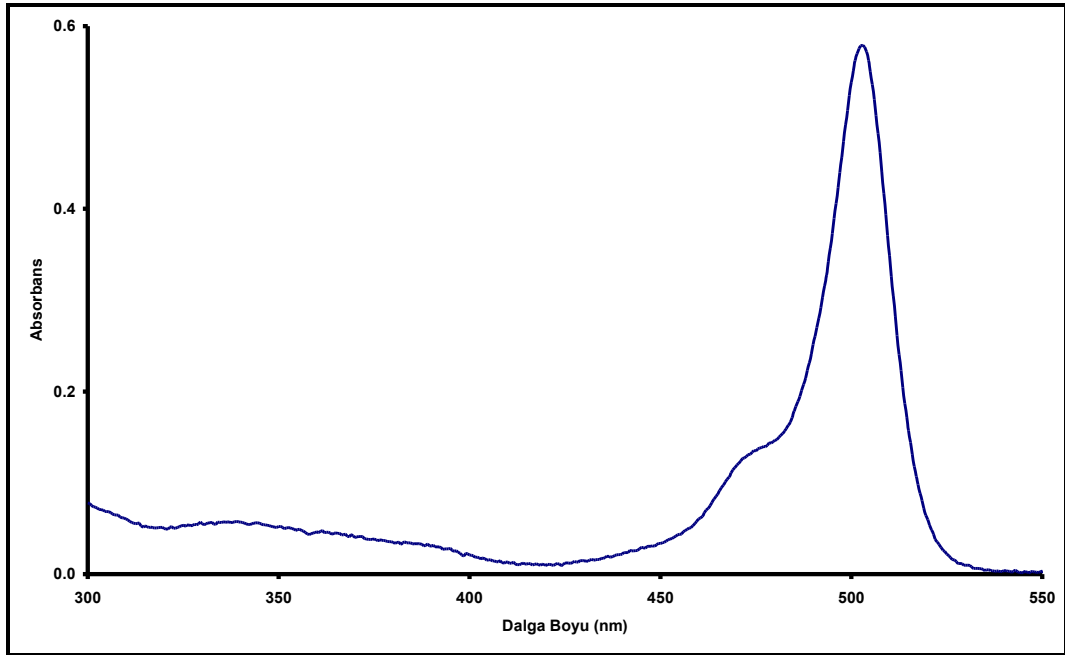
Şekil B1.12: Alkin-BODIPY bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



Şekil B1.13: Alkin-BODIPY bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

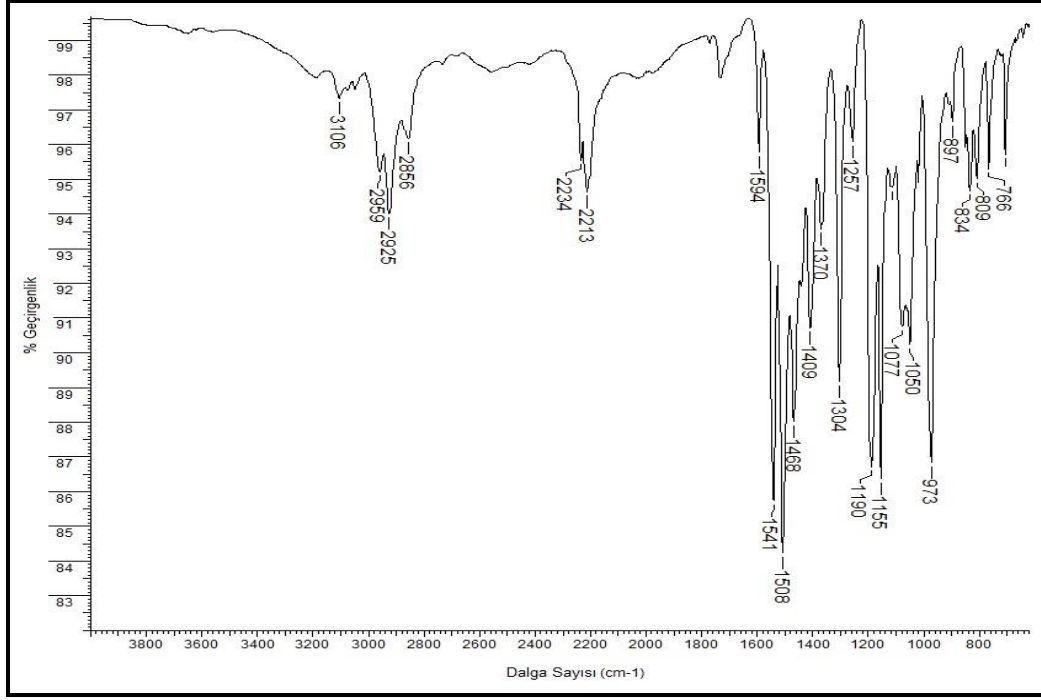


Şekil B1.14: Alkin-BODIPY bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

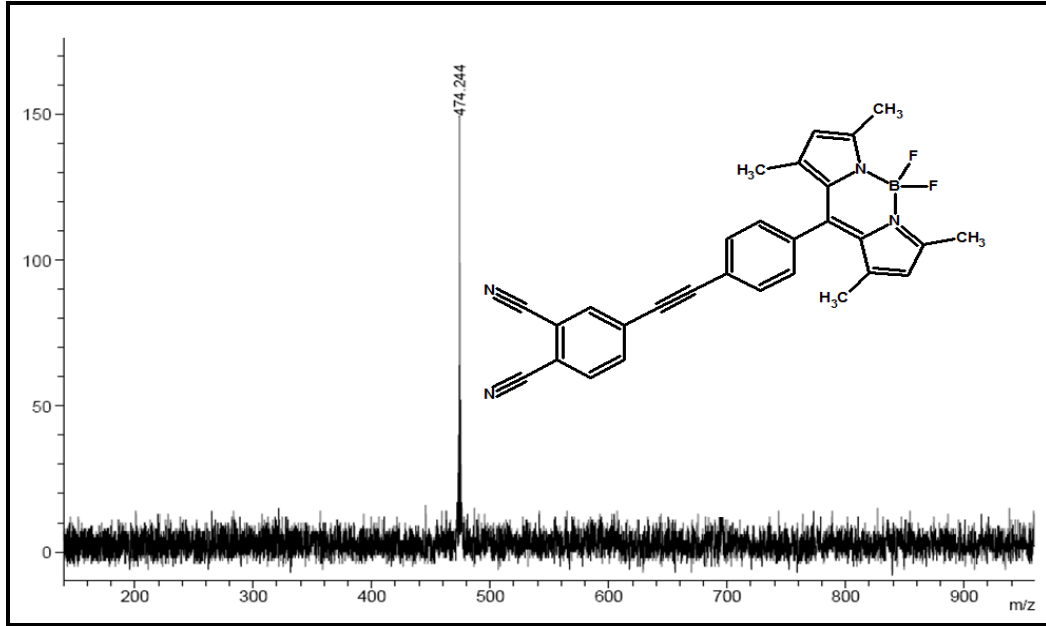


Şekil B1.15: Alkin-BODIPY bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Kloroform,  $1 \times 10^{-5}$  M).

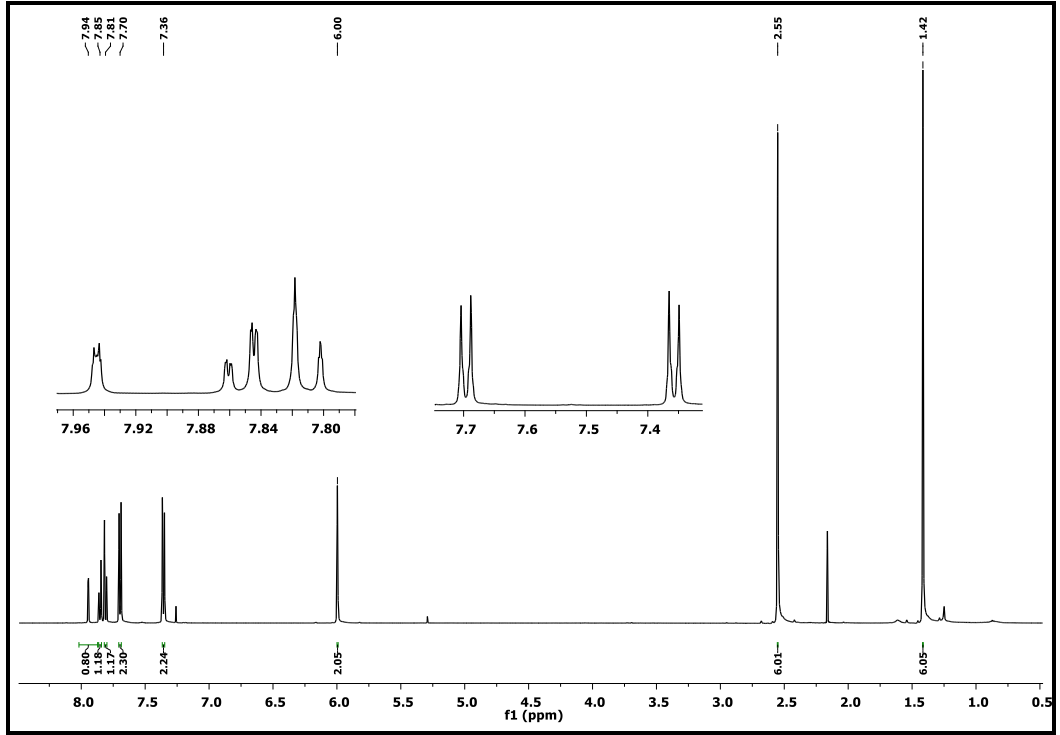




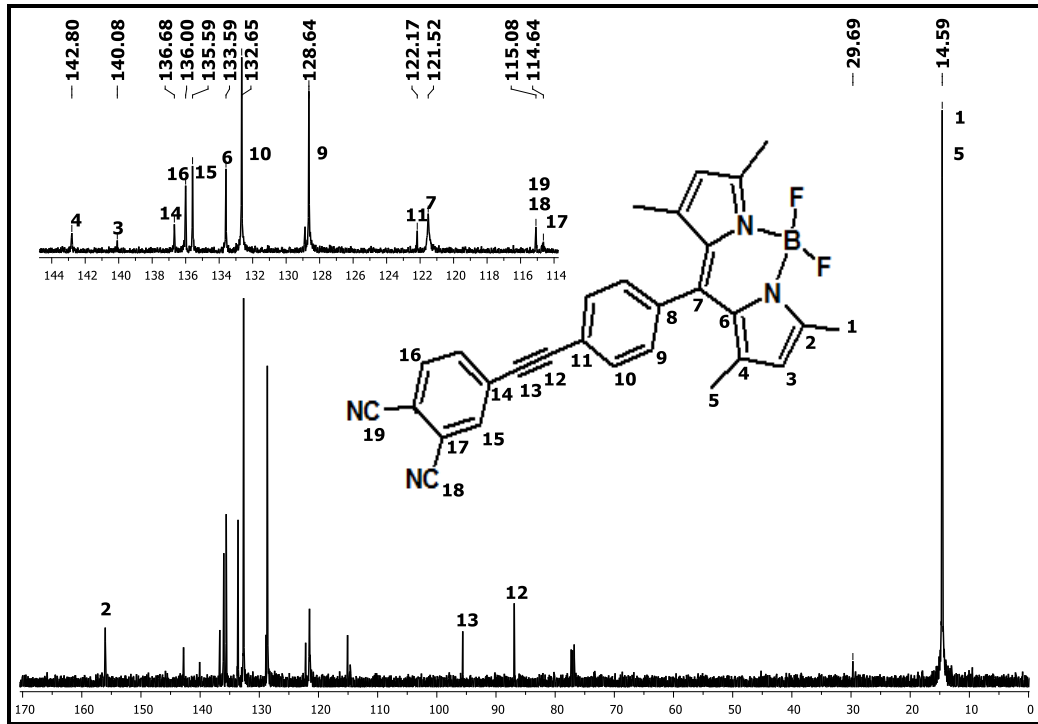
Şekil B1.16: BODIPY-Pht bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



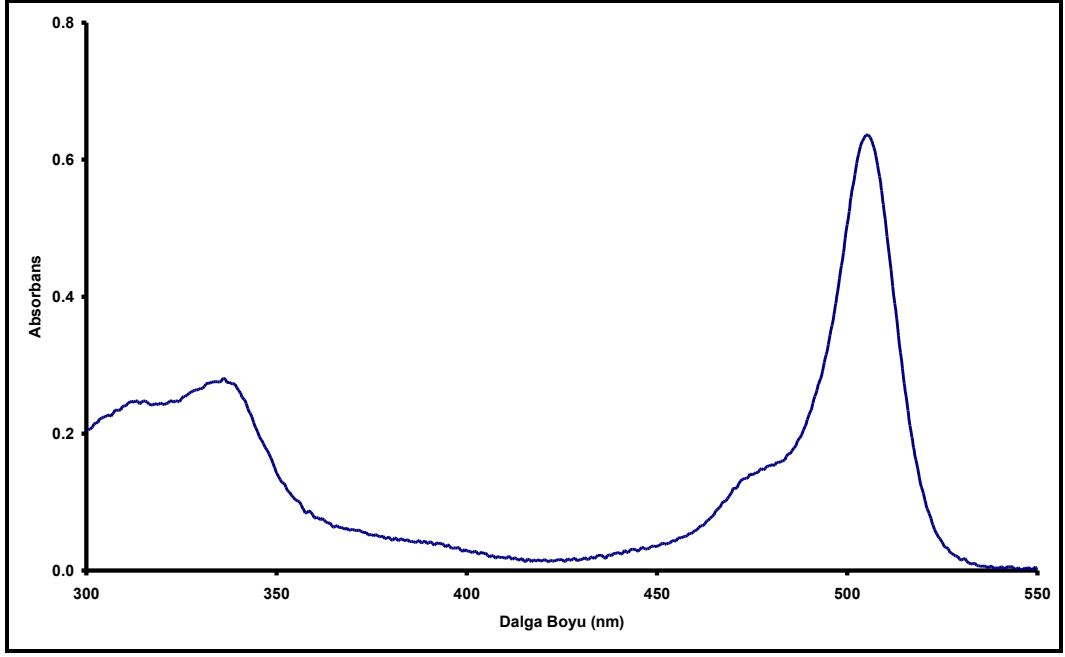
Şekil B1.17: BODIPY-Pht bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



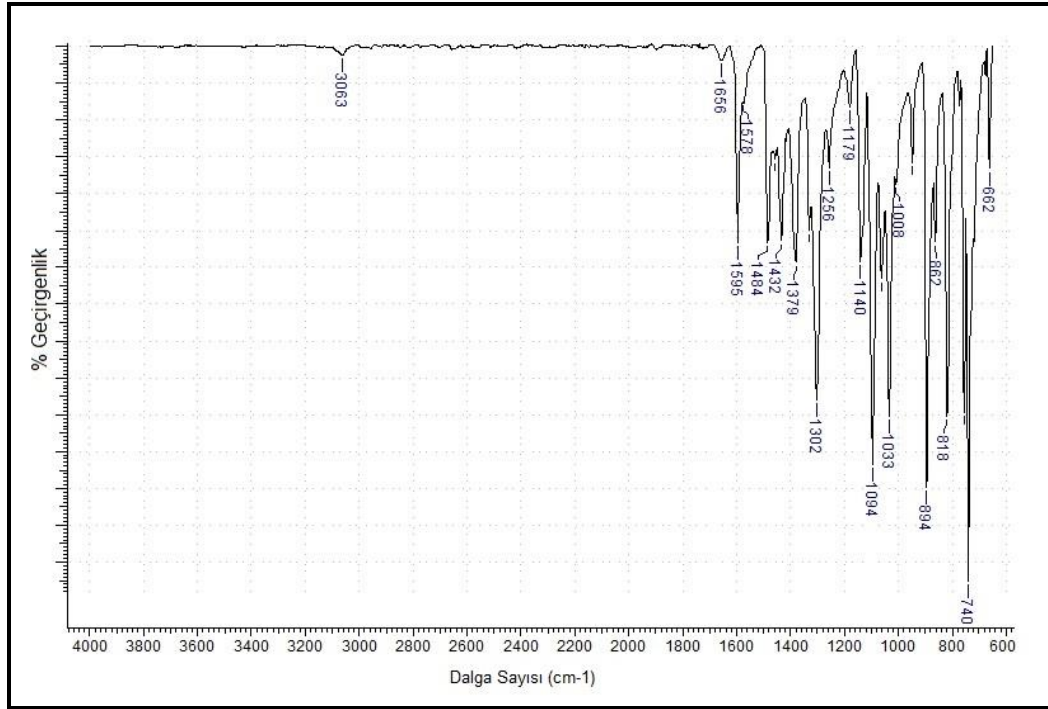
Şekil B1.18: BODIPY-Pht bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



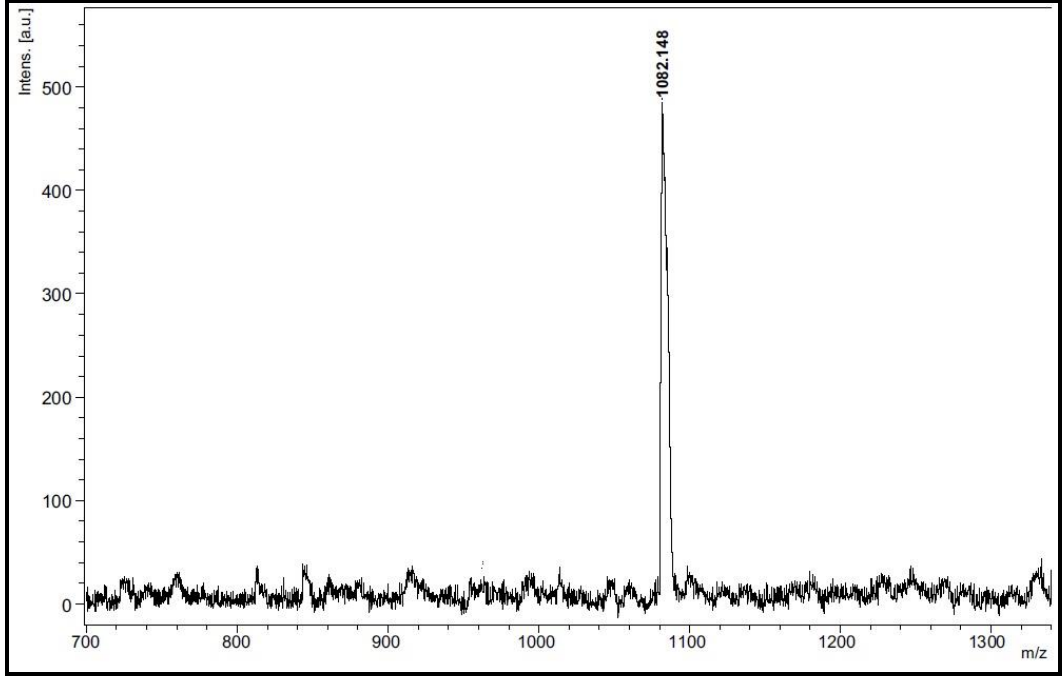
Şekil B1.19: BODIPY-Pht bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



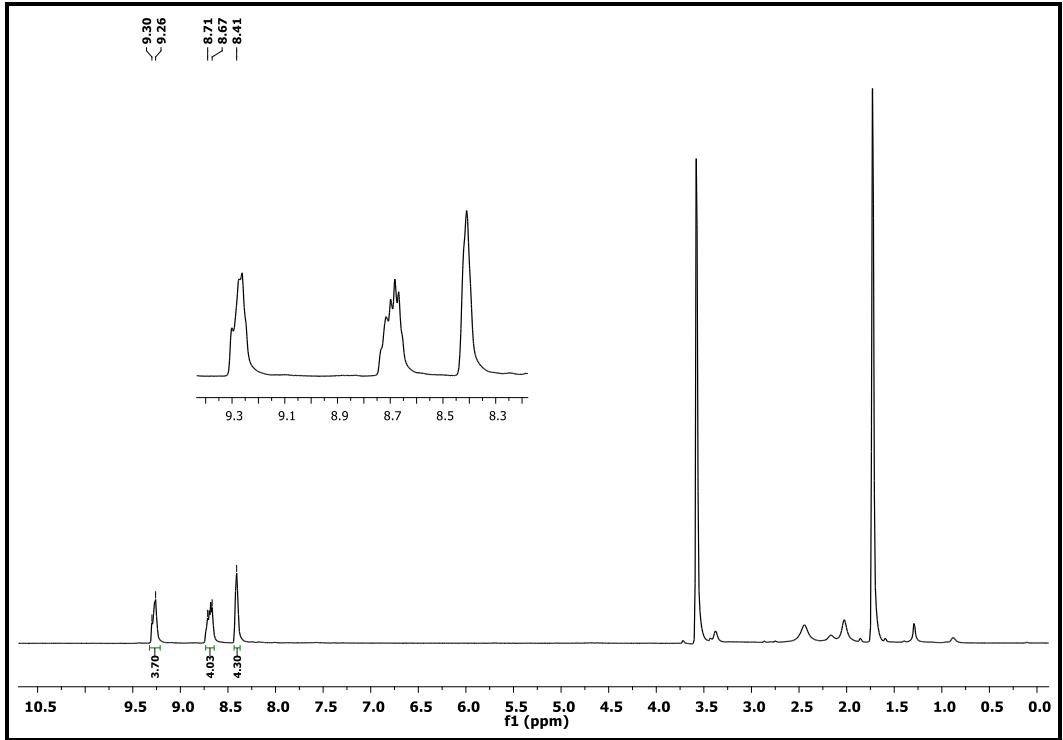
Şekil B1.20: BODIPY-Pht bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Kloroform,  $1 \times 10^{-5}$  M).



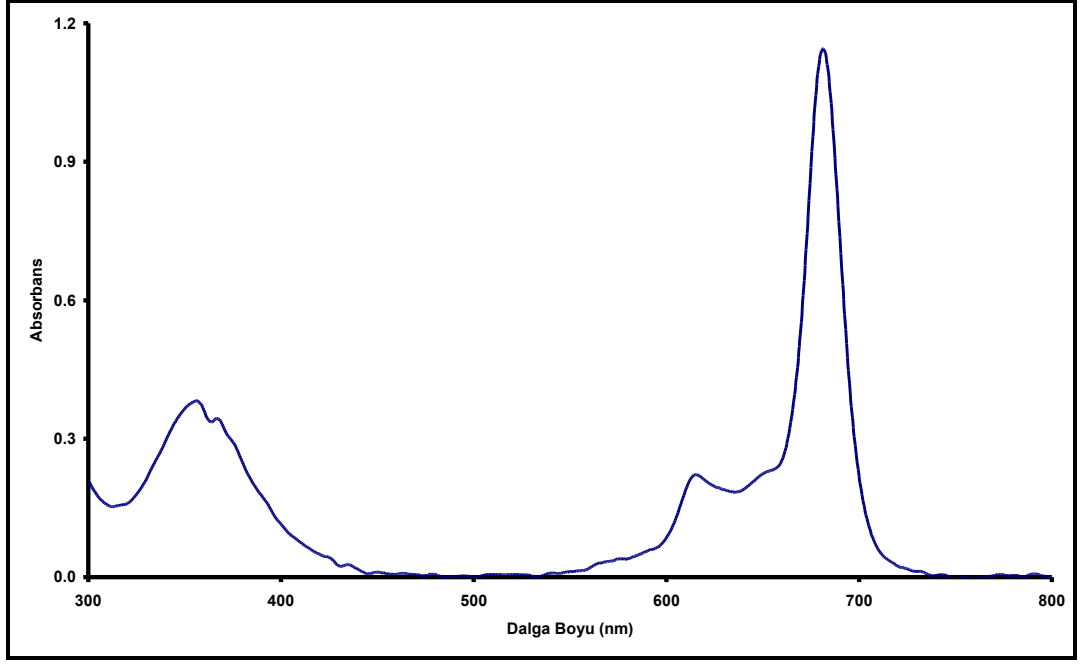
Şekil B1.21: İyodoPc bileşiğine Ait FT-IR spektrumu.



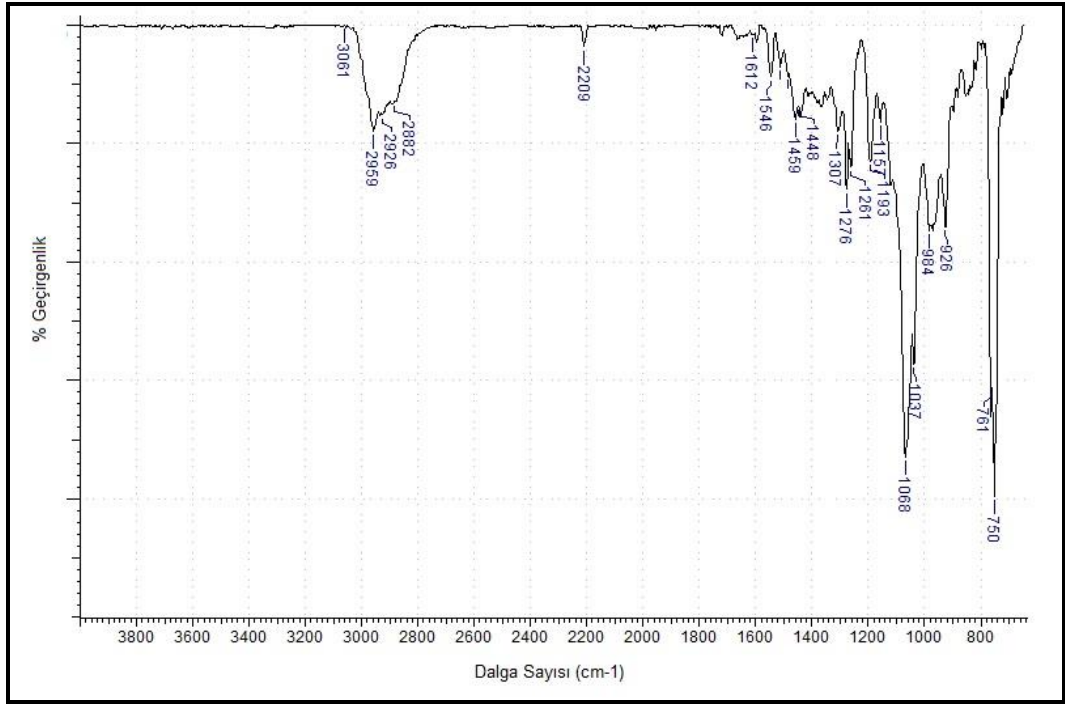
Şekil B1.22: İyodoPc bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



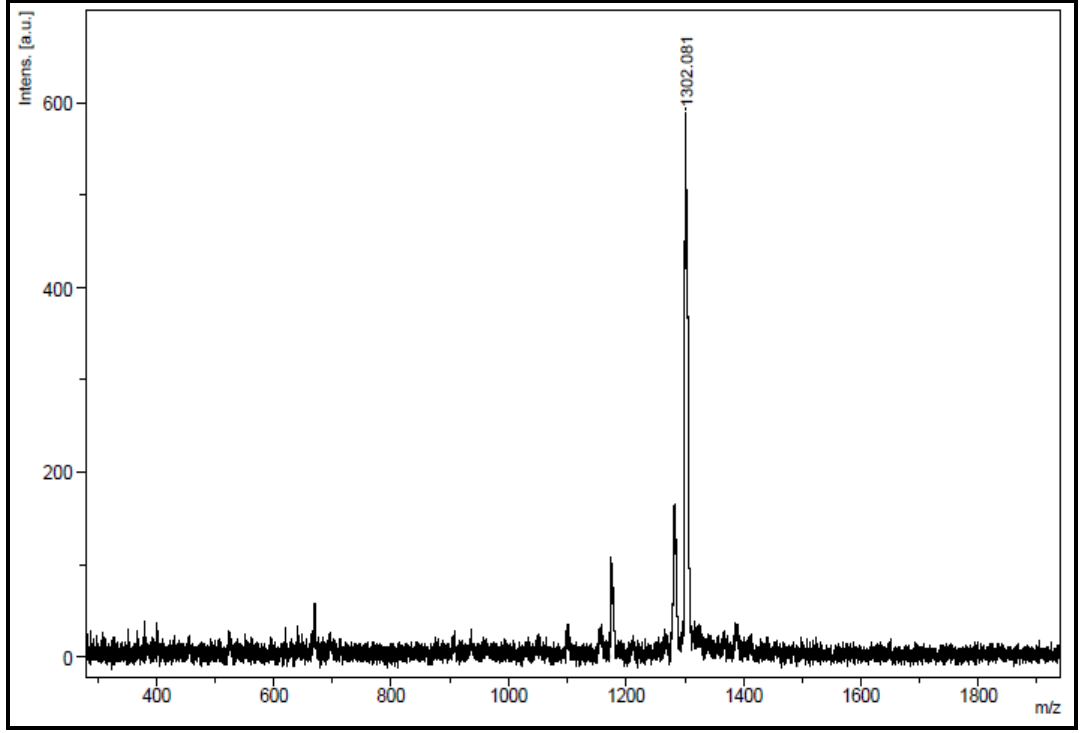
Şekil B1.23: İyodoPc bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



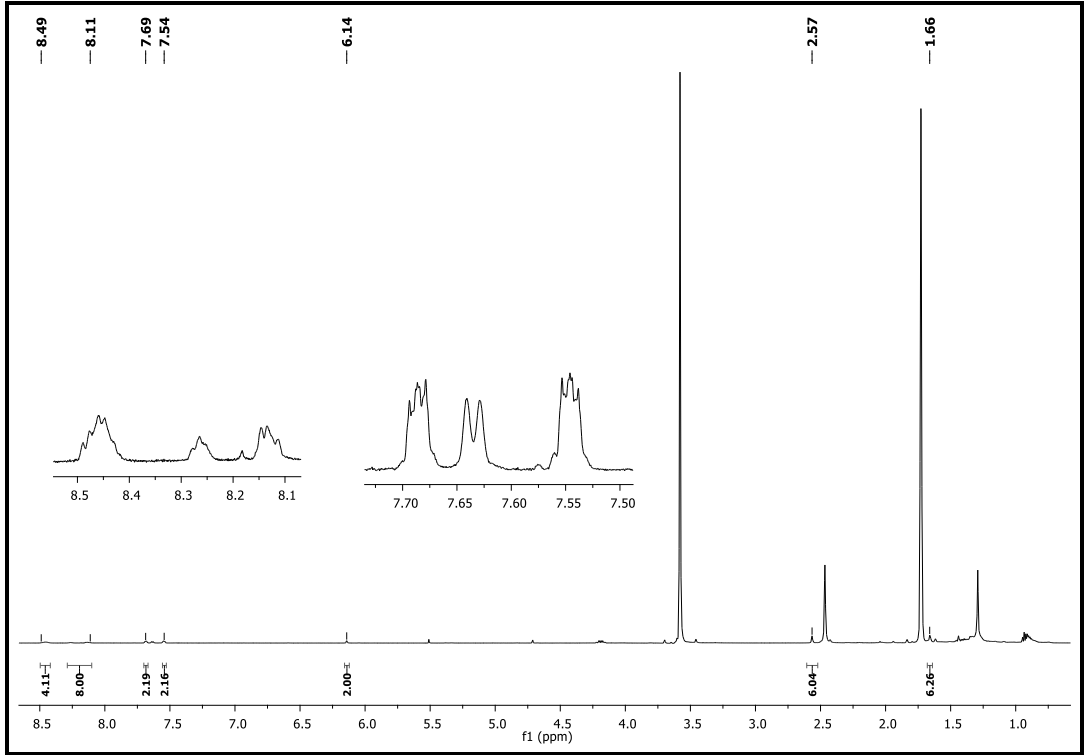
Şekil B1.24: İyodoPc bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M).



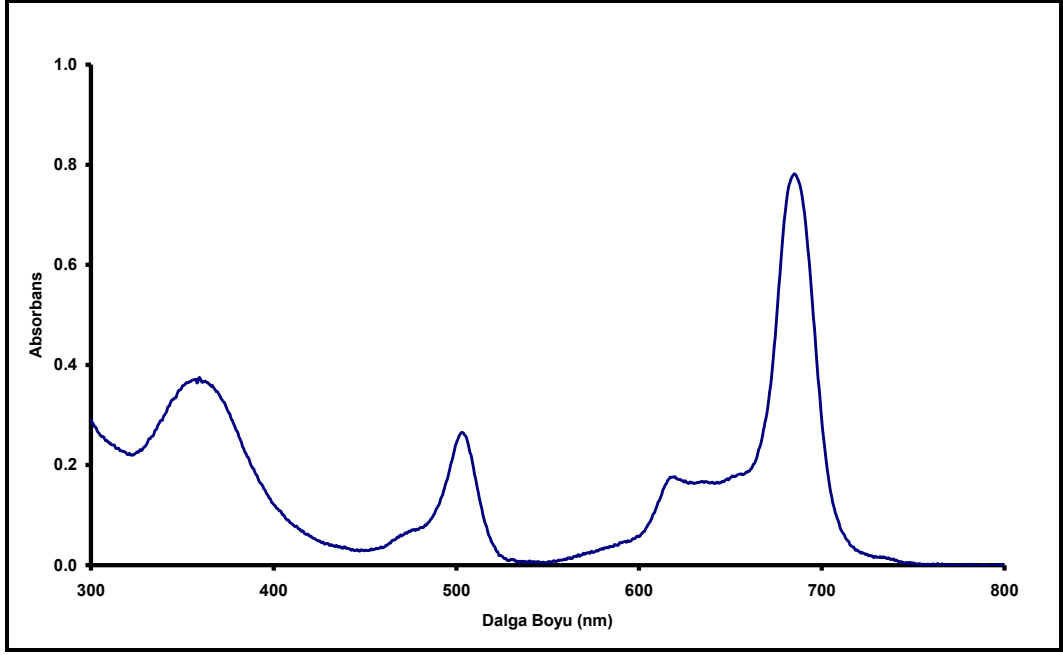
Şekil B1.25: BODIPYPC-1 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



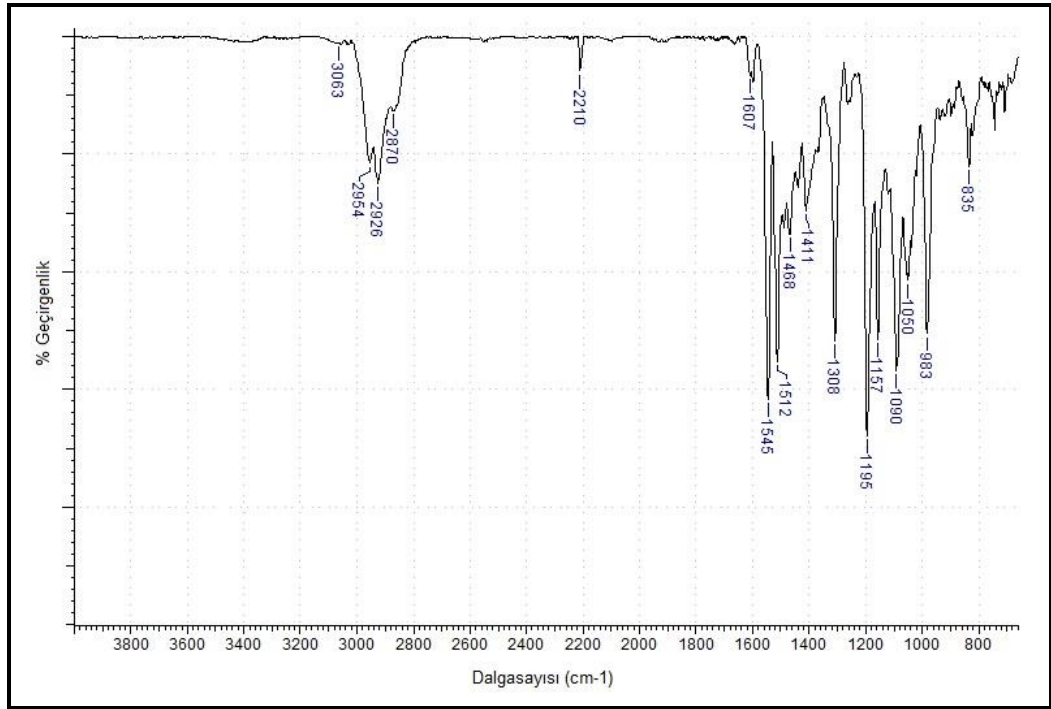
Şekil B1.26: BODIPYPC-1 bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



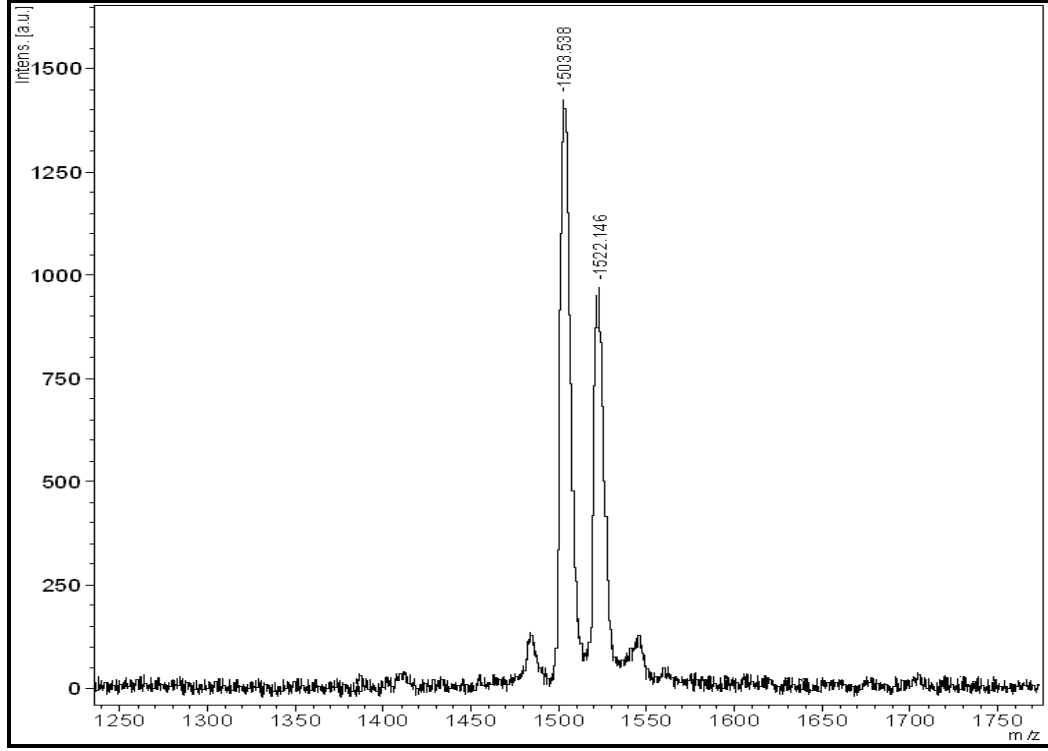
Şekil B1.27: BODIPYPC-1 bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



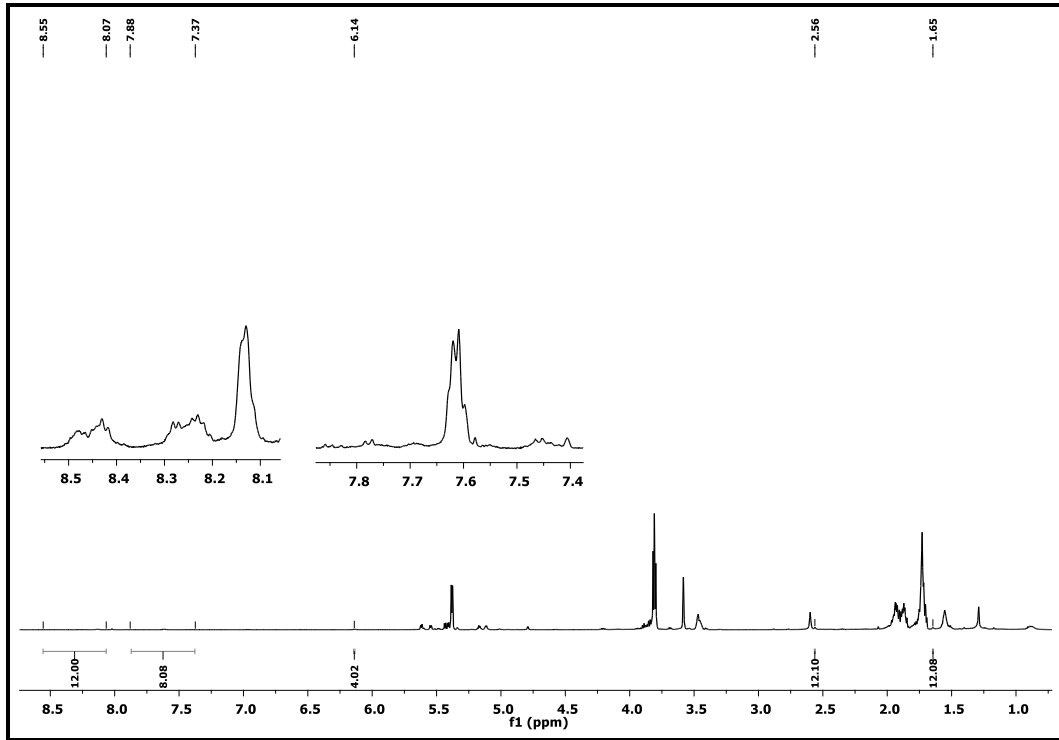
Şekil B1.28: BODIPYPC-1 bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M).



Şekil B1.29: BODIPYPC-2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

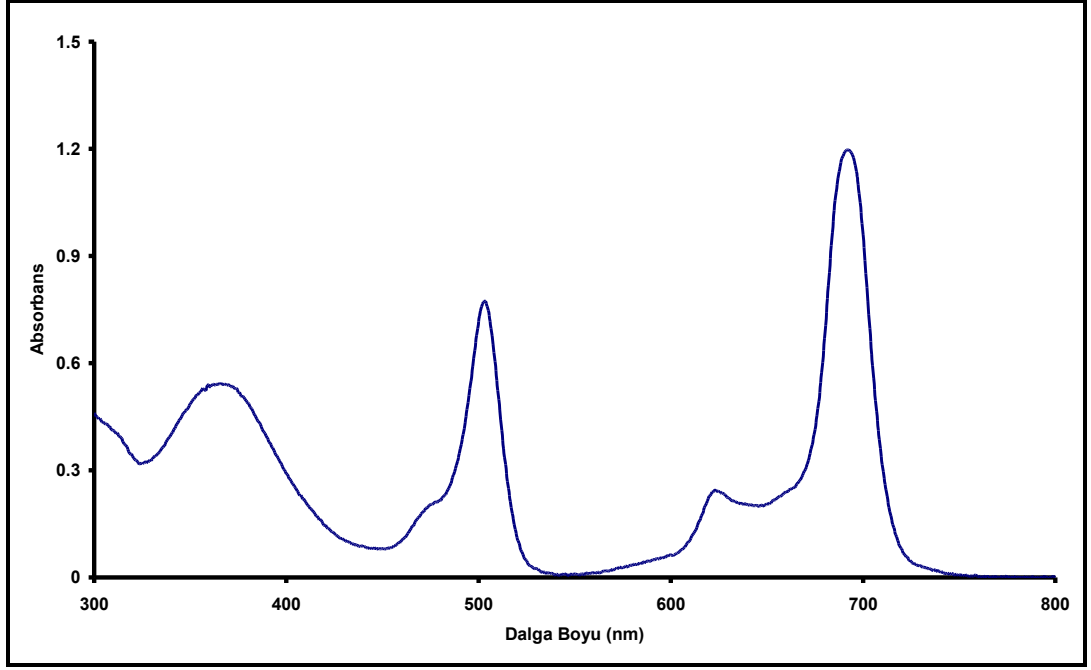


Şekil B1.30: BODIPYPC-2 bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.

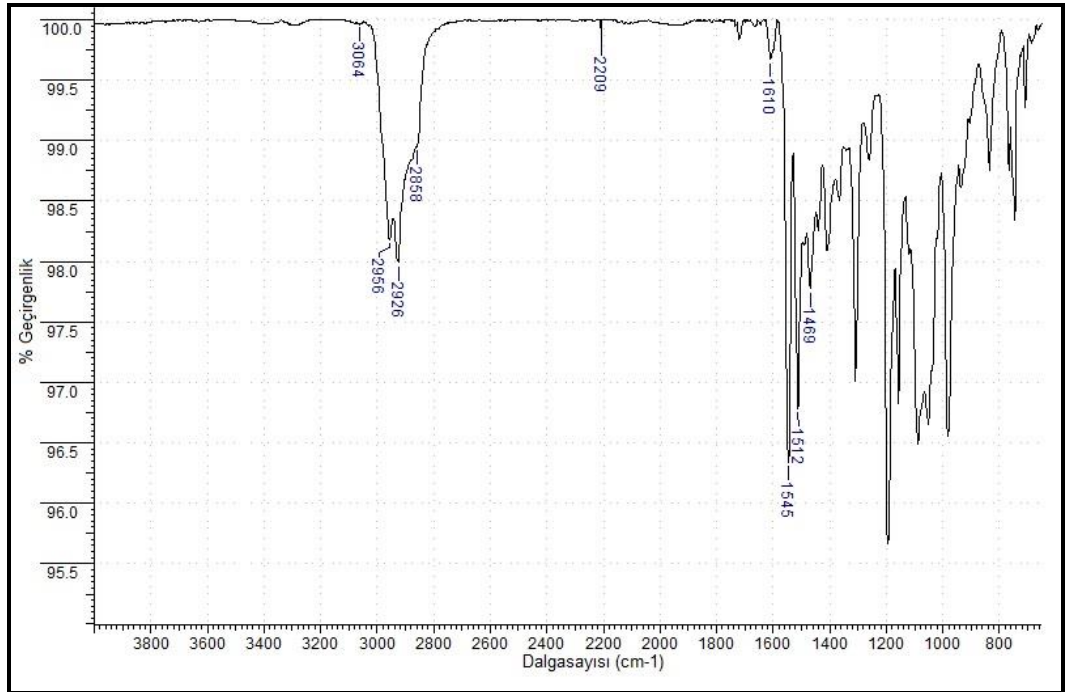


Şekil B1.31: BODIPYPC-2 bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

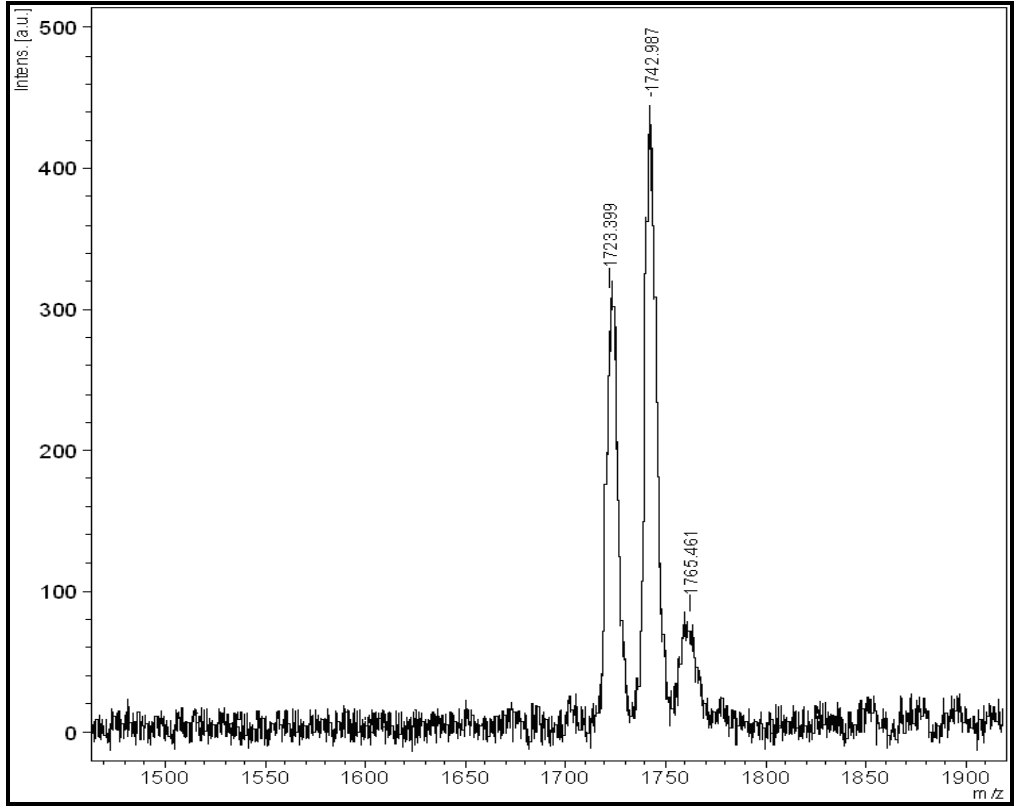




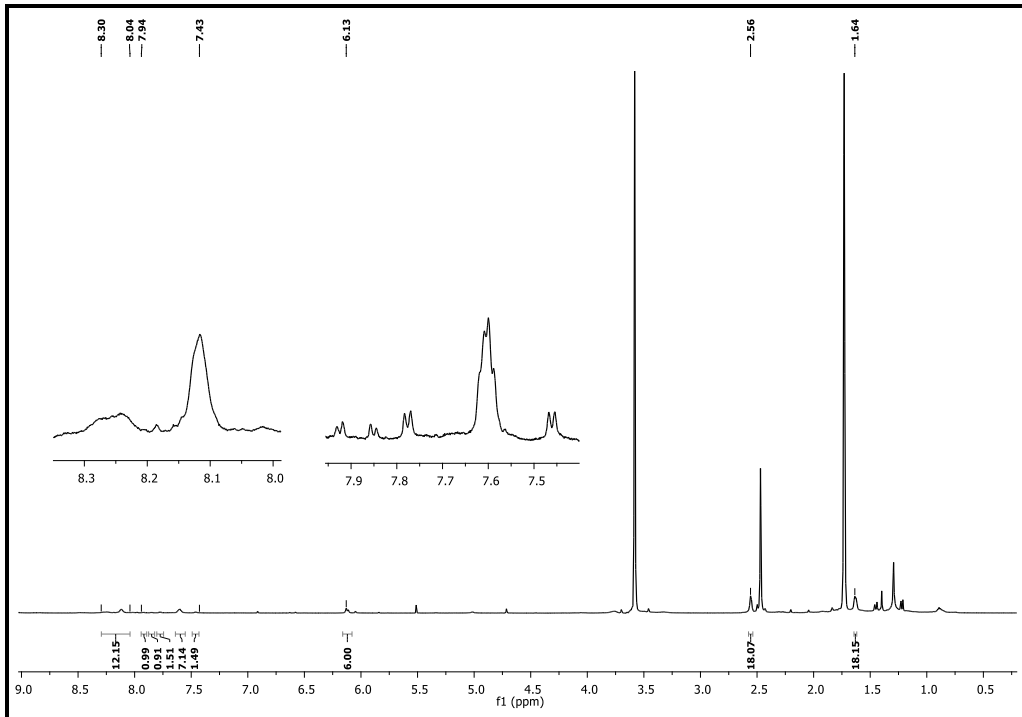
Şekil B1.32: BODIPYPC-2 bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M).



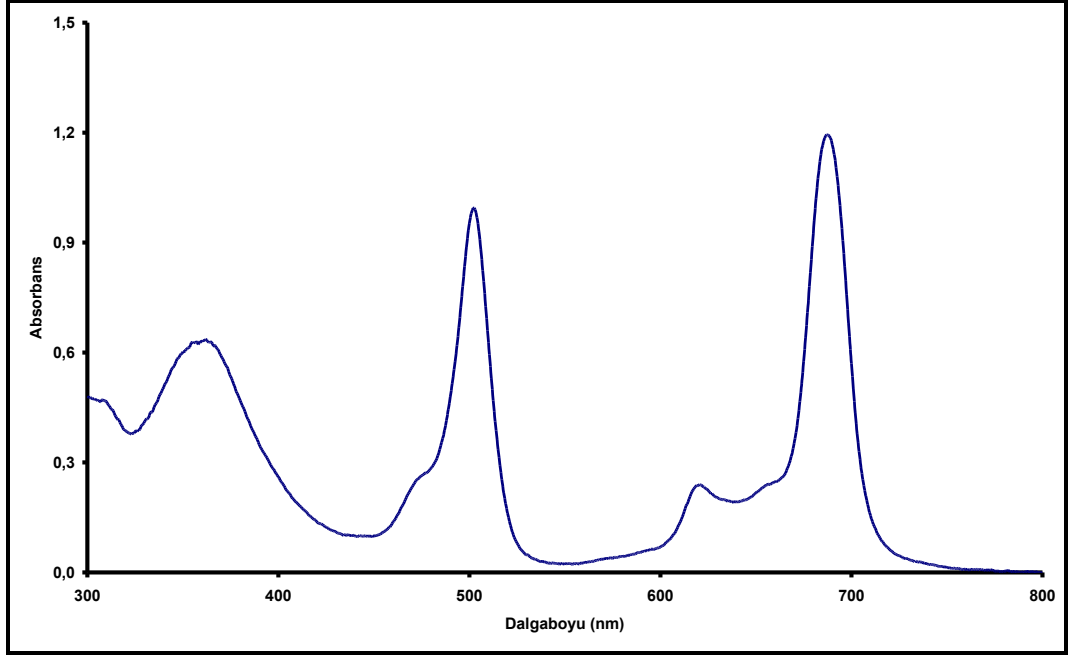
Şekil B1.33: BODIPYPC-3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



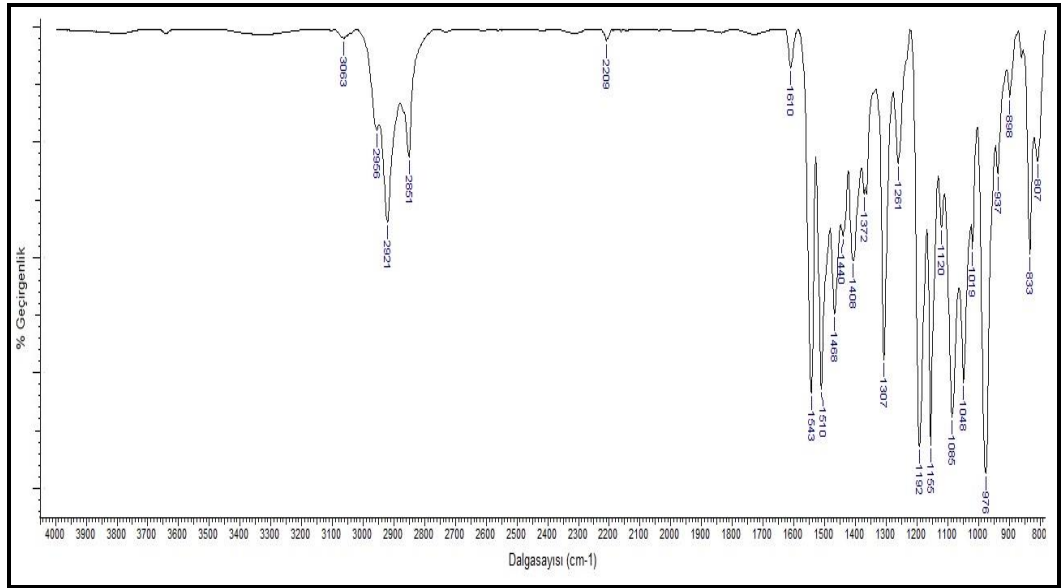
Şekil B1.34: BODIPYPC-3 bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



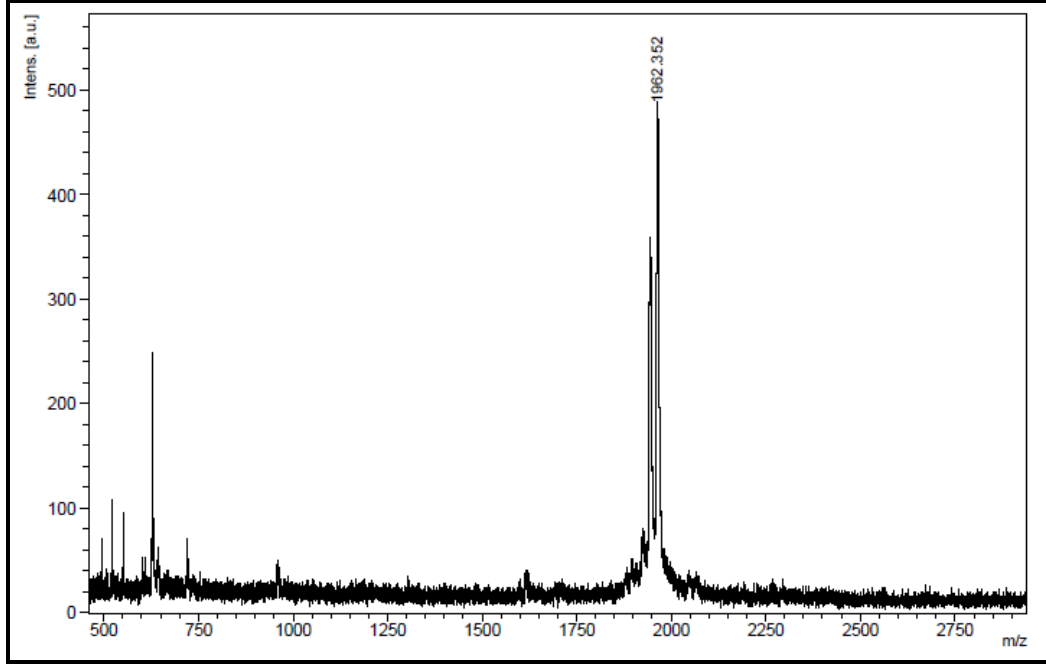
Şekil B1.35: BODIPYPC-3 bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



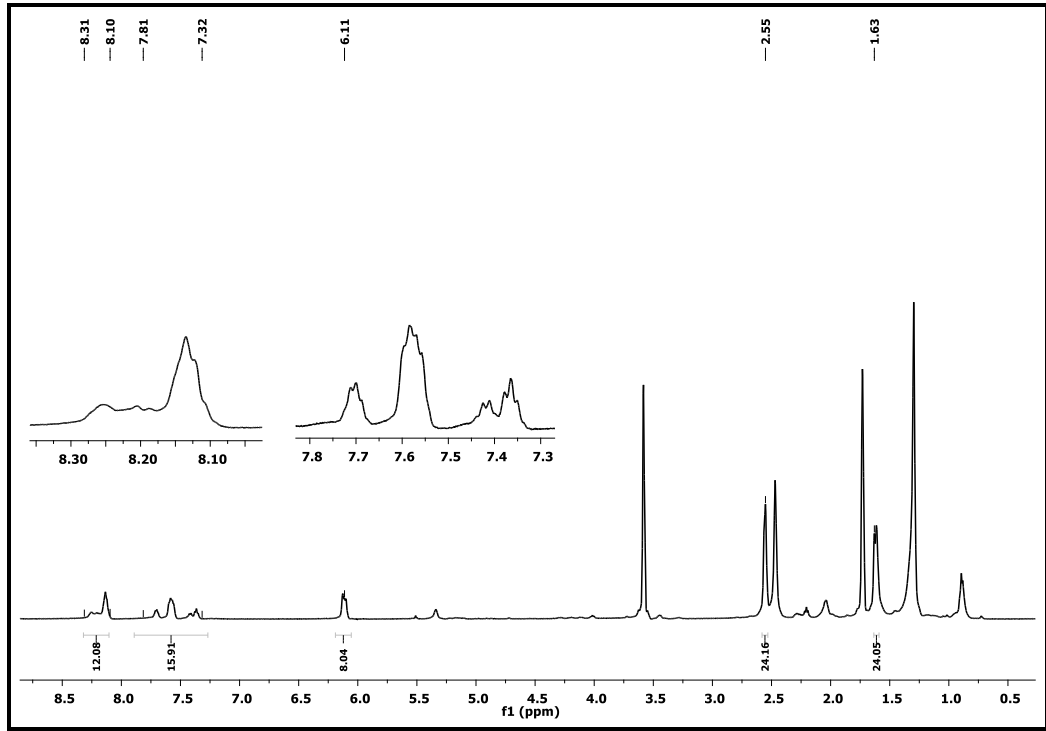
Şekil B1.36: BODIPYPC-3 bileşiğine ait UV-vis spektrumu (THF,  $1 \times 10^{-5}$  M).



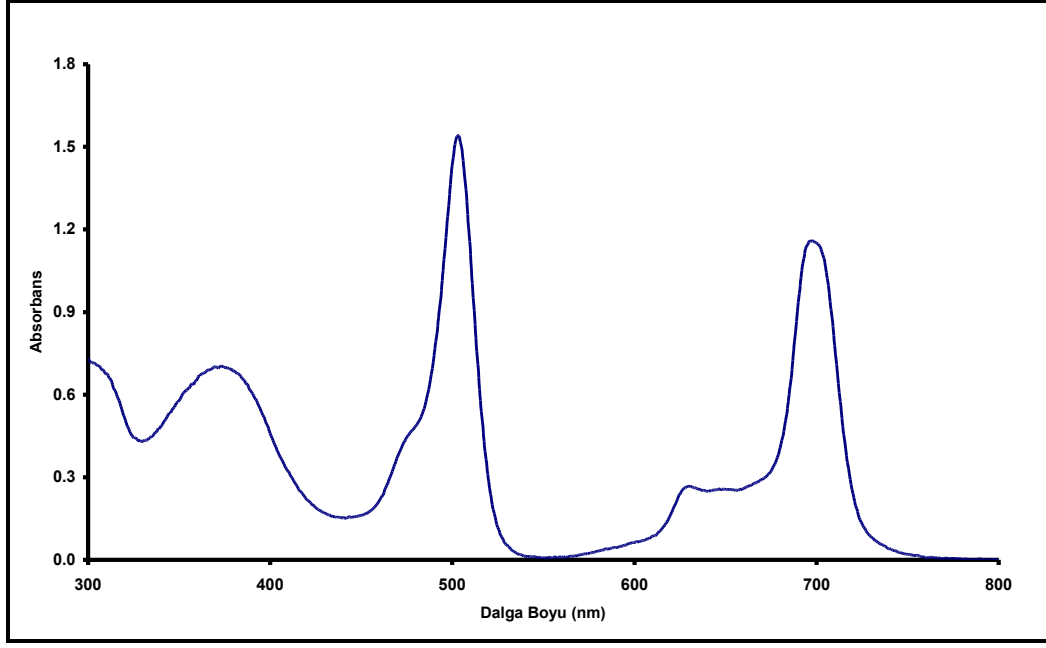
Şekil B1.37: BODIPYPC-4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



Şekil B1.38: BODIPYPC-4 bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



Şekil B1.39: BODIPYPC-4 bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil B1.40: BODIPYPC-4 bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO,  $1 \times 10^{-5}$  M).