

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

**FOTODİNAMİK VE KENDİ KENDİNE DÜZENLENME
AMAÇLI YAKIN KIZIL ÖTESİ BÖLGESİNDE ABSORPSİYON
YAPAN NON PERİFERAL OKTA SÜLFANİL SÜBSTİTÜE
FTALOSİYANİNLER**

**UFUK KUMRU
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE
2016**

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

**FOTODİNAMİK VE KENDİ KENDİNE
DÜZENLENME AMAÇLI YAKIN KIZIL
ÖTESİ BÖLGESİNDE ABSORPSİYON
YAPAN NON PERİFERAL OKTA SÜLFANİL
SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLER**

**UFUK KUMRU
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. FABIENNE DUMOULİN**

GEBZE

2016

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

**NEAR INFRARED ABSORBING NON
PERIPHERAL OCTA ALKYL SULFANYL
SUBSTITUTED PHTHALOCYANINES FOR
PHOTODYNAMIC AND SELF-ASSEMBLY
PURPOSES**

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

THESIS SUPERVISOR
ASSIST. PROF. DR. FABIENNE DUMOULIN

GEBZE

2016



GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 17/11/2015 tarih ve 2015/66 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 02/12/2015 tarihinde tez savunma sınavı yapılan **Ufuk KUMRU**'nun tez çalışması Kimya Anabilim Dalında **DOKTORA** tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) :Yrd. Doç. Dr. Fabienne DUMOULIN

ÜYE

:Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN

ÜYE

:Prof. Dr. Vefa AHSEN

ÜYE

:Doç. Dr. Devrim ATILLA

ÜYE

:Yrd. Doç. Dr. Mesut GÖRÜR

ONAY

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

ÖZET

Non periferal okta sülfanil süstitüsyona sahip ftalosiyeninlerler yakın kızıl ötesi bölgede absorpsiyon yapmakla birlikte bu moleküllerle ilgili yapılan çalışmalar azdır. Çalışmamızın bölümleri non periferal süstitüsyon sonucu ortaya çıkan etki odağında şekillenmiştir.

Birinci bölüm; 6 ile 16 karbon arasında zincire sahip sülfanil metalsiz ftalosiyenin serisi, olası sıvı kristal özelliklerini araştırmak üzere tasarlanmıştır. Karşılaştırma yapmak amacıyla periferal 12 karbonlu metalsiz ve nikel metali ftalosiyenin hazırlanmıştır. Periferalle karşılaştırıldığında non periferal pozisyonun sıvı kristal düzenlenmeye olumsuz etkisi olduğu görülmüştür. Kristal yapısı olan *tert*-bütil sülfanil süstitüe ftalosiyenin türevi non periferal süstitüe bileşiklerde hacimli grubun spektroskopik etkilerini incelemek için hazırlanmıştır.

İkinci bölüm; fotodinamik terapi için fotosensitizer olabilecek yakın infrared bölgede maksimum absorpsiyon yapan, fototerapik pencerede uyarılmaya uygun, non periferal okta sülfanil süstitüsyon amaçlanmıştır. Daha iyi bir membran geçişi sağlamak için hücre içi alımını optimize etmek amacıyla uygun amfifilik özellikte asimetric yapı tasarlanmıştır. Sentezdeki zorluklar karşısında alternatif yapılar da tasarlanmıştır. Adamantansülfanil, etilsülfanil ve hegzilsülfanil hidrofobik kısımlar ile 6-hidroksihegzilsülfanil kullanılarak hidroksillenmiş yapılar elde edilmiştir. Bu yapıların amfifilitesini arttırmak için polietilen glikol zincirini klik kimyası kullanılarak bağlanması düşünülmüştür fakat bu ftalosiyeninlerin farklı koşullarda ve pek çok adımda sentezlenebilmesi fonksiyonlandırmayı başarısız kılmıştır. Alternatif yapı klik kimyasının fonksiyonlandırılmasını detaylı bir şekilde araştırmak için tasarlanmıştır.

Bu çalışmalar ftalosiyeninlerde non periferal okta sülfanil süstitüsyon özellikleri ve kimyası hakkında bilgiler vermesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Non Periferal Okta Süstitüe Ftalosiyenin, Sıvı Kristal, Fotodinamik Terapi (PDT), Yakın Kızılötesi Bölge (NIR).

SUMMARY

The non-peripheral octa sulfanyl substitution pattern of phthalocyanines remained so far poorly investigated but highly promising due to the near-infra-red maximum absorption it induces. To get better knowledge on this substitution effect, these works focused on two main directions.

In a first part, a complete series was designed to investigate the possible liquid crystalline properties of free (unmetalated) phthalocyanines with sulfanyl chains from 6 to 16 carbones. For comparison purposes, two nickel derivatives (C6 and C12) were prepared as well as their peripheral analogues. It appeared that the non-peripheral position had a negative effect on the liquid crystal assemblies, compared to peripheral analogues. Having prepared a *tert*-butyl sulfanyl derivative to get a crystalline compound, we got the opportunity to report on the effect of the macrocycle distorsion on the packing and spectroscopic properties of non-peripheral octa sulfanyl phthalocyanines.

In a second part, these works aimed at exploiting the near-infrared maximum absorption of the non-peripheral octa sulfanyl substitution pattern to produce photosensitisers for photodynamic therapy, with an appropriate excitation in the phototherapeutic window. To get appropriate amphiphilicity in order to optimize the cellular uptake thanks to a better membrane crossing, asymmetric substitution pattern were designed. Synthetic difficulties prompted the design of alternative structures. Several hydroxylated structures with adamantanesulfanyl, ethylsulfanyl and hexylsulfanyl hydrophobic moieties facing 6-hydroxyhexylsulfanyl substituents were obtained. Further tailoring of the amphiphilicity was targeted with the introduction of polyethyleneglycol chains by click chemistry, but the functionalization of these phthalocyanines remained unsuccessful despite multiple attempts in various conditions. Alternative structure were designed to investigate in a detailed manner the functionalization requested to perform click chemistry.

These works represent a good advancement of the knowledge of the chemistry and properties of the non-peripheral octa sulfanyl substitution pattern of phthalocyanines.

Keywords: Non Peripheral Octa Substituted Phthalocyanin, Liquid Crystal, Photodynamic Therapy (PDT), Near Infrared Region (NIR).

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, çalışmam süresince her türlü teşvik ve fedakârlığı esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Fabienne DUMOULİN'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e teşekkür ederim.

Tez jürimde yer alan ve değerli görüşlerini aldığım sayın Prof. Dr. Vefa AHSEN, Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN'a, GTÜ Kimya Bölümü öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve uzmanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Araştırma Görevlisi Dr. Ümit İŞCI'ye, sıvı kristal özelliklerin incelenmesi sırasında her türlü yardımı yapan Araştırma Görevlisi Dr. Sinem TUNCEL'e ve laboratuvardaki tüm çalışma arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında manevi desteğini esirgemeyen eşim Gülsüm KUMRU, gösterdikleri sabırdan dolayı çocuklarım Oğuz KUMRU ve Kağan KUMRU'ya çok teşekkür ederim.

Bu çalışmayı, TÜBİTAK-Fransa Dışişleri Bakanlığı PIA Bosphorus İşbirliği çerçevesinde yapılan 113Z595 numaralı "Yakın kızıl ötesi bölgesinde absorpsiyon yapan ışığa duyarlı maddelerin kataloğu: fotofiziksel ve sinerjetik fotodinamik özelliklerin şekillendirilmesi ve değerlendirilmesi" başlıklı proje kapsamında destekleyen TÜBİTAK'a ve Mühendislik Araştırma Grubu (MAG) çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
2. NON PERİFERAL OKTA ALKİL SÜLFANİL SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLER	2
3. SIVI KRİSTAL ve YAKIN IR BÖLGEDE ABSORBSİYON YAPAN FTALOSİYANİN SERİSİ	13
3.1. Sıvı Kristallerin Genel Tanımları	13
3.2. Sıvı Kristal Türleri	15
3.2.1. Termotropik Sıvı Kristaller	15
3.2.2. Lyotropik Sıvı Kristaller	16
3.3. Sıvı Kristal Faz Tipleri	16
3.3.1. Kalamitik Sıvı Kristaller	16
3.3.2. Diskotik Sıvı Kristaller	18
3.4. Sıvı Kristallerin Karakterizasyonu	19
3.5. Sıvı Kristal Ftalosiyanınlar	20
3.6. Tasarım	32
3.7. Bulgular ve Tartışma	34
3.7.1. Ftalonitril Sentezi ve Karakterizasyonu	34
3.7.2. Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu	38
3.7.3. NMR Spektrumları	41
3.7.4. UV-Vis Spektrumları	42
3.7.5. Sıvı Kristal Özelliklerin İncelenmesi	47
3.7.5.1. TGA Ölçümleri	47

3.7.5.2. DSC Ölçümleri ve POM	49
3.8. Sonuç	54
4. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT) İÇİN YAKIN IR BÖLGEDE ABSORBSİYON YAPAN FTALOSİYANİNLER	56
4.1. Fotodinamik Terapi	56
4.1.1. Fotodinamik Terapi Kullanım Alanları	56
4.1.1.1. Kanser	56
4.1.1.2. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi	57
4.1.1.3. Makula Dejenerasyonunda Fotodinamik Terapi Uygulamaları	58
4.1.2. Fotodinamik Terapi İçin İstenen Fotosensitizer Özellikleri	59
4.1.3. Singlet Oksijen (1O_2)	60
4.1.4. Fotodinamik Terapi İçin Kullanılan Fotosensitizerler	63
4.2. Yakın Kızıl Ötesi (NIR) Bölgede Absorpsiyon Yapan Ftalosiyanimler	64
4.2.1 Non Periferik Okta Alkiltiyo Süstitüe Ftalosiyanimler	64
4.2.2. Naftalosiyanimler	66
4.2.3. İkiz Ftalosiyanimler	66
4.3. Hücre Alımı İçin Amfifiliğin Önemi	67
4.4. Tasarım	69
4.4.1. Hedef Moleküllerin Tasarımı	70
4.4.2. Okta Hidroksil Süstitüe Molekülde Klik Yöntemi	71
4.4.3. Yapıları Optimize Etmek İçin Planlanan Dihidroksil Süstitüe Molekül ve Klik Yöntemi	72
4.5. Bulgular ve Tartışma	73
4.5.1. Birinci Grup Sentezler	73
4.5.1.1. Ftalonitril Sentezi	73
4.5.1.2. Asimetrik Ftalosiyanim Sentezi	74
4.5.1.3. Asimetrik Ftalosiyanimlerin UV-Vis Spektrumları	76
4.5.2. İkinci Grup Sentezler	78
4.5.2.1. Simetrik Ftalosiyanim Sentezi	78
4.5.2.2. Ftalonitril Sentezi	80
4.5.3. Üçüncü Grup Sentezler	81

4.5.3.1. Dihidroksi Asimetrik Ftalosiyenin Sentezi	81
4.5.3.2. UV-Vis Spektrumu	83
4.6. Sonuç	85
5. DENEYSEL KISIM	87
5.1. Sıvı Kristal Serisi	89
5.1.1. Ftalonitril Sentezi	90
5.1.1.1. 3,6-Bis-(hekzilsülfanil)ftalonitril (3) Sentezi	90
5.1.1.2. 3,6-Bis(oktilsülfanil)ftalonitril (4) Sentezi	91
5.1.1.3. 3,6-Bis(dodesilsülfanil)ftalonitril (5) Sentezi	92
5.1.1.4. 3,6-Bis(tetradesilsülfanil)ftalonitril (6) Sentezi	93
5.1.1.5. 3,6-Bis(hekzadesilsülfanil)ftalonitril (7) Sentezi	94
5.1.1.6. 3,6-Bis(<i>tert</i> -bütilsülfanil)ftalonitril (8) Sentezi	95
5.1.1.7. 3,6-Bis(<i>tert</i> -bütilsülfanil)ftalonitril (9) Sentezi	96
5.1.2. Ftalosiyenin Sentezi	97
5.1.2.1. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(hekzilsülfanil)ftalosiyenin (14) Sentezi	97
5.1.2.2. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(oktilsülfanil)ftalosiyenin (15) Sentezi	98
5.1.2.3. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(desilsülfanil)ftalosiyenin (16) Sentezi	99
5.1.2.4. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(dodesilsülfanil)ftalosiyenin (17) Sentezi	100
5.1.2.5. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(tetradesilsülfanil)ftalosiyenin (18) Sentezi	101
5.1.2.6. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(hekzadesilsülfanil)- ftalosiyenin (19) Sentezi	102
5.1.2.7. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(<i>tert</i> -bütilsülfanil)ftalosiyenin (20) Sentezi	103
5.1.2.8. 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(dodesilsülfanil)ftalosiyenin (21) Sentezi	104
5.1.2.9. 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(dodesilsülfanil) ftalosiyeninato Nikel (22) Sentezi	105
5.2. Fotodinamik Terapi (PDT) Amaçlı Sentezlenen Moleküller	106

5.2.1. Ftalonitril Sentezi	106
5.2.1.1. 3,6-Bis-(adamantilsülfanil)ftalonitril (11) Sentezi	106
5.2.1.2. 3,6-Bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril (12) Sentezi	107
5.2.2. Ftalosiyanin Sentezi	108
5.2.2.1. 1,4-{Bis(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanin (23) Sentezi	108
5.2.2.2. 1,4-{Bis(6-hidroksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyaninato Çinko (24) Sentezi	109
5.2.2.3. 1,4-{Bis(6-mesiloksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyaninato Çinko (25) Sentezi	110
5.2.2.4. 1,4-{Bis(6-azit-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyaninato Çinko (26) Sentezi	111
5.2.2.5. 1,4-{Bis(adamantilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25-hezkakis(6- hidroksi-hekzilsülfanil)ftalosiyanin (27) Sentezi	112
5.2.2.6. 1,4-{Bis(etilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25-hezkakis(6- hidroksi-hekzilsülfanil)ftalosiyanin (28) Sentezi	113
6. SONUÇLAR	114
KAYNAKLAR	115
ÖZGEÇMİŞ	123
EKLER	124

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Açıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
ΔH	: Entalpi
ϕ_T	: Triplet durum kuantum verimi
ϕ_Δ	: Singlet oksijen kuantum verimi
O_2	: Moleküler oksijen
1O_2	: Singlet oksijen
3O_2	: Triplet oksijen
ALA	: 5-Aminolaevunik asit
AlPcS	: Sülfonatlı alüminyum ftalosiyanın
B	: Bozulma
Col	: Kolumnar mezofaz
Col _h	: Kolumnar hegzagonal mezofaz
Col _r	: Kolumnar rektangular mezofaz
Col _o	: Kolumnar oblik mezofaz
Col _t	: Kolumnar tetragonal mezofaz
CDCl ₃	: Dötorokloroform
d ₈ -THF	: Dötorotetrahidrofuran
DCM	: Diklorometan
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetri
DMF	: Dimetilformamid
EtOH	: Etanol
FDA	: Amerikan Yiyecek ve İlaç Kurulu
FT-IR	: Fourier transform-infrared
HOMO	: En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
I	: İzotrop
K	: Kristal
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LC	: Sıvı kristal
LUMO	: En düşük enerjili boş moleküler orbital

MALDI-TOF-MS	: Matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanı-kütle spektrometresi
N _{col}	: Nematik kolumnar mezofaz
N _D	: Nematik diskotik mezofaz
NIR	: Yakın infrared
NLO	: Non-lineer optik
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
PbPc	: Kurşun ftalosiyanın
Pc	: Ftalosiyanın
PDT	: Fotodinamik terapi
POM	: Polarize optik mikroskop
PS	: Fotosensitizer
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
S	: Singlet
SnPc	: Kalay ftalosiyanın
T	: Triplet
TGA	: Termogravimetrik analiz
THF	: Tetrahidrofur
UV-Vis	: Ultraviyole-görünür bölge
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
X	: Tanımlanmamış mezofaz
XRD	: X-Işını kırınımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Sentezlenen metalli non periferal okta hekziltiyo süstitüe ftalosiyeninler.	2
2.2: Kobayashi ve grubunun sentezlediği ftalosiyeninler.	3
2.3: Mbambisa tarafından sentezlenen metalli non periferal okta pentiltiyo süstitüe ftalosiyenin.	4
2.4: Nyokong ve grubunun sentezlediği non periferal okta ve tetra süstitüe ftalosiyeninler.	4
2.5: Nyokong ve grubunun sentezlediği non periferal okta ve tetra süstitüe ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları.	5
2.6: Ogunbayo ve Nyokong tarafından sentezlenen non periferal ve periferal okta süstitüe ftalosiyeninler.	6
2.7: Ogunbayo ve Nyokong tarafından sentezlenen non periferal ve periferal okta süstitüe ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları.	7
2.8: Chauke ve Nyokong tarafından sentezlenen non periferal okta süstitüe ftalosiyeninler	8
2.9: Sakamoto ve arkadaşları tarafından sentezlenen non periferal okta süstitüe ftalosiyeninler.	9
2.10: Sakamoto ve arkadaşları tarafından sentezlenen non periferal okta süstitüe ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları.	10
2.11: Sakamoto ve arkadaşları tarafından kullanılan referans molekül.	10
2.12: Nyokong ve grubunun sentezlediği non periferal okta ve tetra süstitüe AB ₃ yapısındaki ftalosiyeninler.	11
2.13: Dumoulin ve grubunun sentezlediği okta süstitüe ftalosiyenin.	12
3.1: Kolesterol benzoat	14
3.2: Katı, sıvı kristal ve sıvı hallerde moleküllerin düzenlenmesi.	14
3.3: Sıvı kristal faz geçiş göstergesi: T ₁ , T ₁ ' : Erime noktaları; T ₂ , T ₂ ' : Berraklaşma noktası.	14
3.4: Sıvı kristallerin sınıflandırılması.	15
3.5: Termotropik sıvı kristal molekülünün rutin yapısı.	15
3.6: Amfifilik molekül yapısı.	16

3.7:	Simetik sıvı kristallerde moleküllerin yönelimi ve polarize mikroskop kullanılarak çekilmiş fotoğrafları.	17
3.8:	Nematik fazda moleküllerin yönelimi ve nematik sıvı kristalin polarize mikroskop kullanılarak çekilmiş fotoğrafı.	17
3.9:	Kolesterik sıvı kristallerde moleküllerin tabakalar içinde helezonik olarak yönlenebilmesi ve kolesterik sıvı kristalin polarize mikroskop kullanılarak çekilmiş fotoğrafı.	18
3.10:	Diskotik sıvı kristallerin dizilimlerine ve yönlenebilmesine göre oluşan faz tipleri.	18
3.11:	Kolumnar fazların kafes yapıları ve simetrisi.	22
3.12:	Ferroelektrik, antiferroelektrik istiflenme türleri.	24
3.13:	PbPc dimerlerinin antiferroelektrik istiflenmesi.	24
3.14:	Hedeflenen okta non-periferik alkitiyol süstitüe ftalosiyanın serisi.	33
3.15:	Non periferik ftalosiyanın bileşiklerinin sıvı kristal özelliklerini karşılaştırmak için tercih edilen periferik ftalosiyanın bileşikleri.	34
3.16:	Sentezlenen ftalonitrillerin genel sentez şeması.	34
3.17:	9 nolu bileşiğin kristal yapısı.	35
3.18:	Ftalonitril bileşiklerine ait IR spektrumları.	36
3.19:	Ftalonitrillere ait ¹ H NMR spektrumları.	38
3.20:	Ftalosiyanın bileşiklerine ait IR spektrumları.	40
3.21:	Non periferik ftalosiyaninlere ait protonların kimyasal kayma değerleri.	41
3.22:	Dodesil süstitüe ftalosiyaninlere ait protonların kimyasal kayma değerleri.	42
3.23:	15 nolu ftalosiyanın bileşiğinin THF içerisinde 2.10 ⁻⁶ ile 10.10 ⁻⁶ M arasında alınan UV-Vis spektrumu.	43
3.24:	Ftalosiyanın bileşiklerinin 8.10 ⁻⁶ M THF içerisinde alınan UV-Vis spektrumları.	44
3.25:	14 nolu ve 20 nolu ftalosiyanınların kristal yapıları.	45
3.26:	15 nolu ftalosiyanın bileşiğinin farklı çözücülerde 8x10 ⁻⁶ Molarda alınan UV-Vis spektrumları.	46
3.27:	17 , 21 ve 22 nolu ftalosiyanınların THF içerisinde alınmış UV-Vis spektrumları.	46

3.28:	17, 21 ve 22 nolu ftalosiyeninlerin kloroform içerisinde alınmış UV-Vis spektrumları.	47
3.29:	Ftalosiyenin bileşiklerine ait TGA spektrumları.	48
3.30:	Dodesil süstitüe ftalosiyenin bileşiklerine ait TGA spektrumları.	49
3.31:	14 nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları.	50
3.32:	14 nolu ftalosiyenin bileşiğinin kristalden kristale geçişine ait POM fotoğrafları.	50
3.33:	15 nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları.	51
3.34:	16 nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları.	51
3.35:	Okta non periferel 18, 19 ve 20 nolu ftalosiyenin bileşiklerinin DSC spektrumları.	52
3.36:	17 nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları.	52
3.37:	17 nolu ftalosiyenin bileşiğinin oda sıcaklığında ve 60°C'de çekilmiş POM görüntüleri.	53
3.38:	21 nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları.	53
3.39:	22 nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları.	54
4.1:	Kanserli hücrelerin PDT ile tedavisinde kullanılan fotosensitizerin tümörlü dokudaki tedavi süreci.	57
4.2:	Verteporfin molekülü.	59
4.3:	Jablonski Diyagramı.	60
4.4:	Moleküler oksijen ve singlet oksijenin moleküler orbital diagramı.	62
4.5:	İkinci nesil fotosensitizerler.	63
4.6:	İzomerik saflıkta sentezlenmiş okta süstitüe çinko ftalosiyeninler ve UV-Vis spektrumları.	65
4.7:	Wainwright ve grubunun sentezlediği naftalosiyeninler.	66
4.8:	Makarov ve grubunun sentezlediği moleküller.	67
4.9:	Hücrenin yapısı	68
4.10:	Sülfolanmış ve pi konjugasyonu arttırılmış çinko ftalosiyenin bileşikleri.	68
4.11:	Hidrofilik ve amfifilik yapıda çinko ftalosiyenin bileşikleri.	69
4.12:	Non periferel okta sülfanil çinko ftalosiyenin.	70
4.13:	Amfifilik özelliklere sahip ftalosiyeninler.	71
4.14:	Klik kimyası ile reaksiyon şeması.	72

4.15:	Asimetrik dihidroksil süstitüe ftalosiyenin ile azit ve etilenil türevleri.	73
4.16:	Ftalonitrillerin sentez şeması.	73
4.17:	Ftalonitril bileşiklerine ait IR spektrumları.	74
4.18:	AB ₃ yapısında tercih edilen iki ftalosiyenin yapısı ve sentez şeması.	75
4.19:	27, 28 numaralı bileşiklere ait MALDİ spektrumu.	76
4.20:	Asimetrik ftalosiyenin bileşğinin etanol içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.	77
4.21:	Asimetrik ftalosiyenin bileşğinin etanol ve dimetilsülfoksit içerisinde 10 ⁻⁵ konsantrasyonda alınan UV-Vis spektrumu.	77
4.22:	Bakır-katalizörlü Huisgen 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonu..	78
4.23:	Simetrik ftalosiyenin eldesi için tercih edilen yöntemler.	79
4.24:	Mesilleme yapılan reaksiyon ürününün MALDİ spektrumu.	80
4.25:	AB ₃ yapısında tercih edilen üçüncü ftalosiyenin yapısı ve sentez şeması	82
4.26:	23, 24, 25, 26 numaralı bileşiklere ait MALDİ spektrumu.	83
4.27:	Asimetrik metallsiz ftalosiyenin bileşğinin THF içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.	84
4.28:	23 ve 24 numaralı ftalosiyenin bileşiklerinin THF içerisinde alınan UV-Vis spektrumları.	85
5.1:	Sıvı kristal serisi ftalonitril ve ftalosiyenin sentezi.	89
5.2:	3 nolu bileşğinin sentezi.	90
5.3:	4 nolu bileşğinin sentezi.	91
5.4:	5 nolu bileşğinin sentezi.	92
5.5:	6 nolu bileşğinin sentezi.	93
5.6:	7 nolu bileşğinin sentezi.	94
5.7:	8 nolu bileşğinin sentezi.	95
5.8:	9 nolu bileşğinin sentezi.	96
5.9:	14 nolu bileşğinin sentezi.	97
5.10:	15 nolu bileşğinin sentezi.	98
5.11:	16 nolu bileşğinin sentezi	99
5.12:	17 nolu bileşğinin sentezi.	100
5.13:	18 nolu bileşğinin sentezi.	101

5.14:	19 nolu bileşimin sentezi.	102
5.15:	20 nolu bileşimin sentezi.	103
5.16:	21 nolu bileşimin sentezi.	104
5.17:	22 nolu bileşimin sentezi.	105
5.18:	Ftalonitrillerin sentezi.	106
5.19:	11 nolu bileşimin sentezi.	106
5.20:	12 nolu bileşimin sentezi.	107
5.21:	23 nolu bileşimin sentezi.	108
5.22:	24 nolu bileşimin sentezi.	109
5.23:	25 nolu bileşimin sentezi.	110
5.24:	26 nolu bileşimin sentezi.	111
5.25:	27 nolu bileşimin sentezi.	112
5.26:	28 nolu bileşimin sentezi.	113

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
3.1: Okta periferal $-\text{CH}_2\text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$ süstitüe ftalosiyenin bileşikleri için metal etkisini gösteren bir çalışma.	23
3.2: Okta periferal $-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ süstitüe ftalosiyenin bileşikleri için geçiş sıcaklıkları.	25
3.3: Okta periferal $-\text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$ süstitüe ftalosiyenin bileşikleri için geçiş sıcaklıkları.	26
3.4: Tetra ve okta süstitüe bakır ftalosiyenin bileşiklerinin sıvı kristal özellikler.	28
3.5: Okta-n-alkoksi metalsiz ve bakır ftalosiyeninlerin sıvı kristal özellikleri.	29
3.6: Oktaalkiltiyo bakır ve metalsiz ftalosiyeninlerin sıvı kristal özellikleri.	31
3.7: Non-periferal oktasüstitüe perfloroalkilli ftalosiyeninlerin sıvı kristal özellikleri.	32
3.8: Non periferal nitrillerin sentezine ait veriler.	35
3.9: Ftalosiyenin bileşiklerinin sentezine ait veriler.	39
3.10: TGA'da ölçülen ftalosiyenin bileşiklerine ait bozulma sıcaklıkları ($^{\circ}\text{C}$).	48
5.1: Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.	87
5.2: Tez kapsamında yapılan çalışmalarda kullanılan cihazlar.	89

1. GİRİŞ

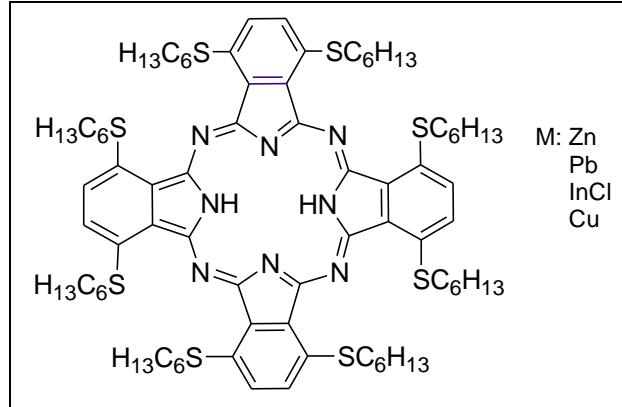
Teknolojik ürünler sınıfına giren metallsiz ve metalli ftalosiyanimler günümüzde pek çok alanda kullanılmaktadır. Ftalosiyanimler periferal veya non periferal pozisyondaki süstitüe grupları sayesinde non-lineer optik (NLO), fotodinamik terapi (PDT) ve sensör gibi alanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Yeni ftalosiyanim türevleri sentezlenirken uygulama alanlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Uzun alkil, alkiltiyo ve alkoksi süstitüe ftalosiyanimlerin sıvı kristal davranış sergiledikleri bilinmektedir [Tuncel, 2012]. Yakın kızılötesi bölgede (near IR) absorpsiyon yapmaları, triplet kuantum verimlerinin yüksek olması, uzun süre triplet halde kalmaları ve singlet oksijen oluşturabilme kapasitelerinin yüksek olması nedeniyle de ftalosiyanim bileşikleri fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılabilecek hedef moleküllerdir [Ali and van Lier, 1999], [Katrin et al., 2000], [Phillips, 1995], [Bonnett, 1995], [Allen et al., 2001], [Atilla et al., 2007]. Ftalosiyanimlerin geniş kullanım alanları dikkate alındığında bu çalışma kapsamında iki konu üzerinde araştırma planlandı; sıvı kristal ve PDT çalışmaları için fotosensitizer özellikte ftalosiyanimler.

Bu tez çalışması üç bölümden oluşmaktadır; birinci bölümde non periferal okta alkil sülfanil süstitüe bileşikler ile ilgili çalışmalar hakkında bilgi verildi, ikinci bölümde metallsiz non periferal okta alkil sülfanil süstitüe ftalosiyanimlerin sentezi, sıvı kristal özellikleri araştırıldı ve sonuçları değerlendirildi, üçüncü bölümde ise PDT için fotosensitizer olarak ideal olduğunu düşünülen okta süstitüe non periferal ftalosiyanimlerin sentezi ve amfifilik özelliklerinin araştırılması planlandı.

2. NON PERİFERAL OKTA ALKİL SÜLFANİL SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLER

Bu çalışmada hem sıvı kristal hem de PDT için fotosensitizer özelliği olan moleküller için non periferal okta ftalosiyanın sentezi tercih edildi. Tez kapsamındaki çalışmalar, sentez ve sonuçlardan önce literatürdeki okta sübstitüe non periferal ftalosiyanınlar ile ilgili çalışmalar anlatıldı.

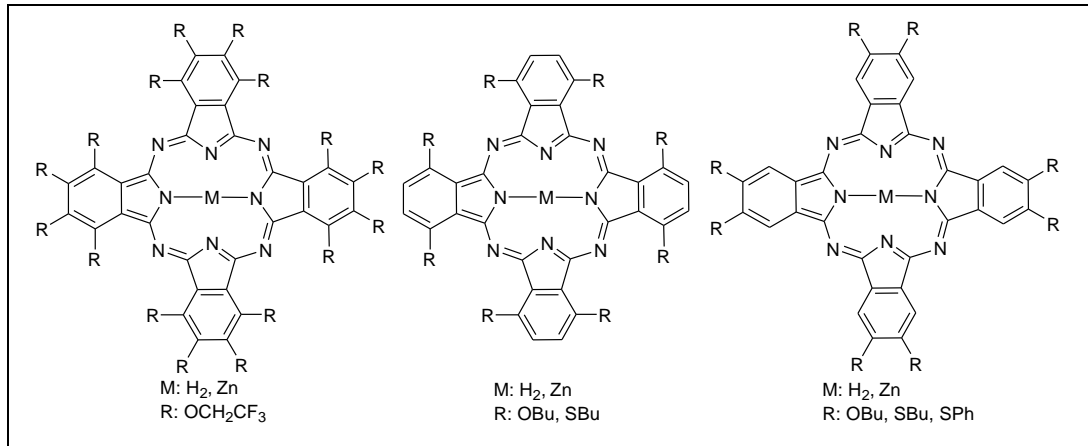
Metalli ftalosiyanınlar ticari olarak mavi ve yeşil pigmentler olarak önemli bir yere sahiptir. Cook ve arkadaşları tarafından sentezlenen metalli non periferal okta heksilsülfanil sübstitüe ftalosiyanınların bazı fiziksel özellikleri araştırılmıştır (Şekil 2.1). Metalli ftalosiyanınlar π - π^* geçişlerinden dolayı genellikle 700 nm civarında absorpsiyon yapmaktadır, bu merkez atomun farklılığına göre az da olsa değişiklik göstermektedir. Ftalosiyanınlarda non periferal sübstitüent oksijen ile bağlanırsa 760 nm, sülfür ile bağlanırsa 800 nm civarından absorpsiyon yapmaktadır. Okta non periferal heksiltiyo sübstitüent ftalosiyanınlar metale göre farklı renklerde ortaya çıkmaktadır. Kurşun metali kırmızı, çinko metali kahverengi, kloroindiyum leylak rengi, bakır ise mor renktedir. Bu ftalosiyanınların absorpsiyon değerleri sırasıyla 818 nm, 781 nm, 836 nm, 783 nm olarak ölçülmüştür [Burnham et al., 2003].



Şekil 2.1: Sentezlenen metalli non periferal okta heksiltiyo sübstitüe ftalosiyanınlar.

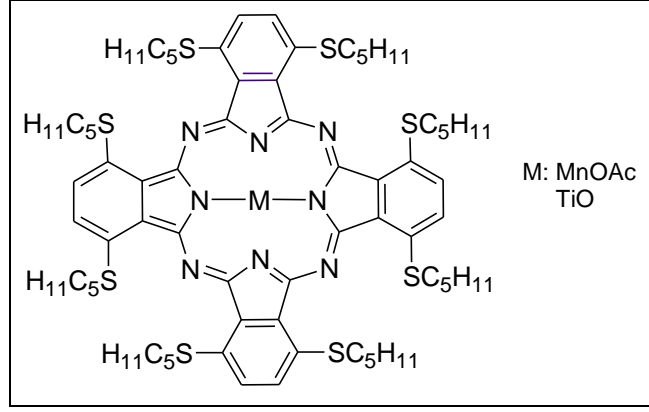
Kobayashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada metalsiz ve çinko ftalosiyanınların periferal sübstitüsyona göre floresans spektrumları ve elektronik absorpsiyon etkileri incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır; metalsiz ftalosiyanınlarda Q bandının dalgaboyu arttıkça keskinliği azalmaktadır, uzun dalgaboylarında Q bandındaki halka akımı daha küçüktür, Q bandındaki absorpsiyon katsayısı serbest 16

elektronlu ftalosiyanimlerde tetra ve okta sübstitüentlere göre daha geniştir, normal ftalosiyanimlerdeki gibi daha uzun dalga boyuna ait Q bandı b_{1u} simetrisine sahip karşıtıda a_{2u} simetrisine sahiptir. $\pi-\pi^*$ geçişleri ftalosiyanimin π konjugasyon sistemi simetri, boyutun değişmesine göre ve merkez atomun çeşidi, sayısı, periferel sübstitüentın konumuna göre iki şekilde farklılık göstermektedir. Bu literatür çalışmasında 35 ftalosiyanimle ilgili karşılaştırma yer almakla birlikte bizim çalışmalarımıza katkı sağlayan periferel, non periferel pozisyondaki alkoksi ve alkiltiyo sübstitüentlerin karşılaştırılmasından bahsedilmiştir (Şekil 2.2). Q bandı absorpsiyon değerleri incelendiğinde periferel alkoksi ile alkiltiyo sübstitüentler arasında 23 nm, periferel ve non periferel alkiloksi arasında 82 nm, alkiltiyo arasında 85 nm, metallsiz ve metalli alkiltiyo arasında 25 nm fark vardır. Bu absorpsiyon değerleri alkiltiyo, non periferel ve metallsiz ftalosiyanimde daha fazladır [Kobayashi et al., 2003].



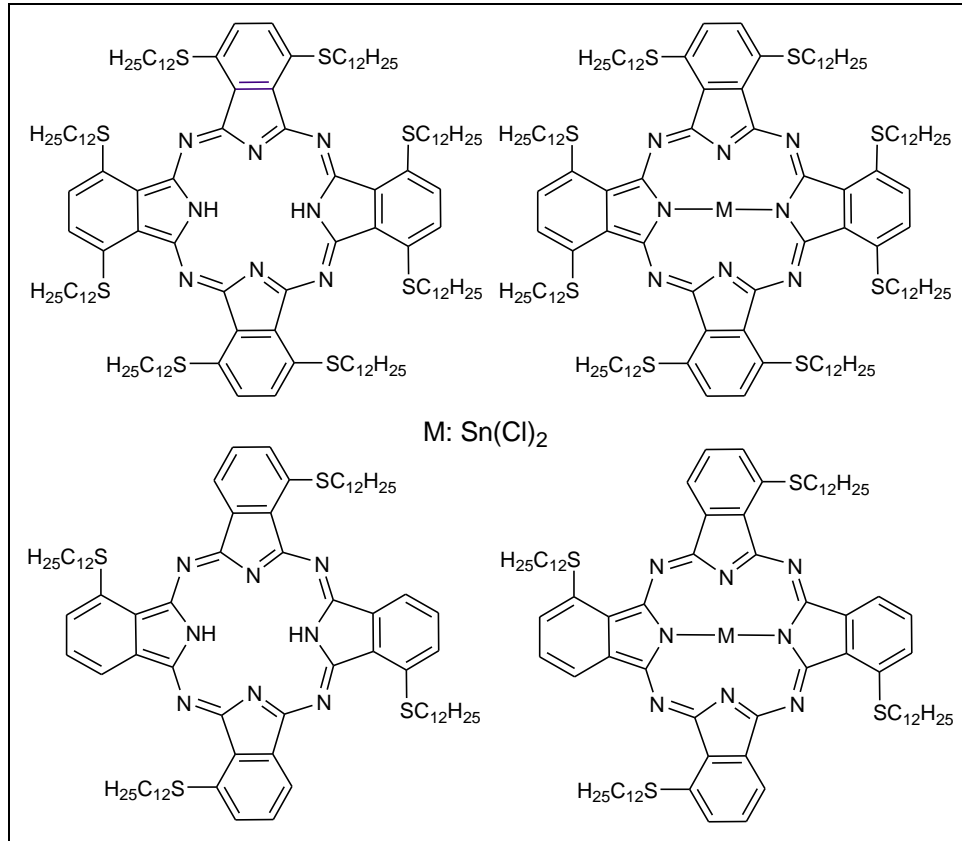
Şekil 2.2: Kobayashi ve grubunun sentezlediği ftalosiyanimler.

Yapılan bir diğer çalışmada mangan ve titanyum okta sübstitüe non periferel pentiltiyo gruplar içeren ftalosiyanimler sentezlenmiştir (Şekil 2.3). Mangan ftalosiyanim kompleksi pek çok reaksiyon için potansiyel kataliz özelliği ortaya koymuştur. Mangan indirgenme ve yükseltgenme özelliği gösterirken titanyum ise sadece indirgenme özelliği göstermiştir. Manganlı bileşik mor, titanyumlu bileşik kırmızı renklidir. Diklorometan içerisinde alınan UV-Vis spektroskopisinde Q-bandı sırayla 893 nm ve 808 nm olarak ölçülmüştür [Mbambisa et al., 2007].



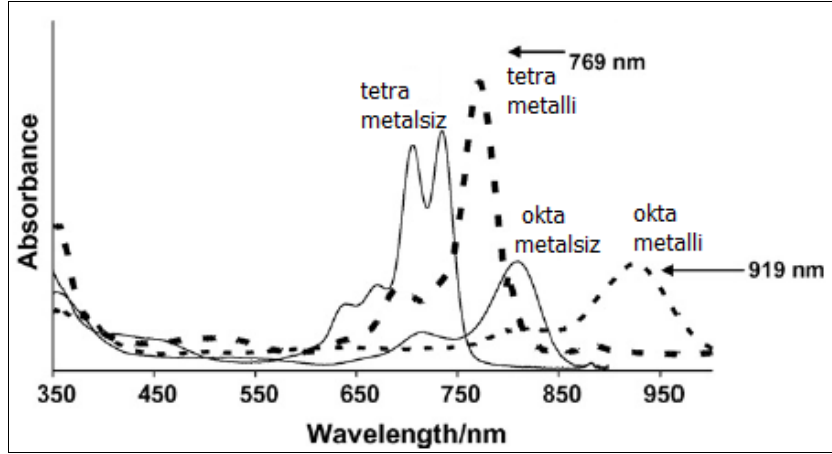
Şekil 2.3: Mbambisa tarafından sentezlenen metalli non periferal okta pentiltiyo süstitüe ftalosiyanın.

Nyokong ve grubunun yaptığı çalışmada tetra ve okta süstitüe dodesil merkaptokalay ftalosiyanın sentezlenmiş, elektrokimyasal karakterizasyonu ve kendiliğinden düzenlenme özellikleri araştırılmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Nyokong ve grubunun sentezlediği non periferal okta ve tetra süstitüe ftalosiyanınlar.

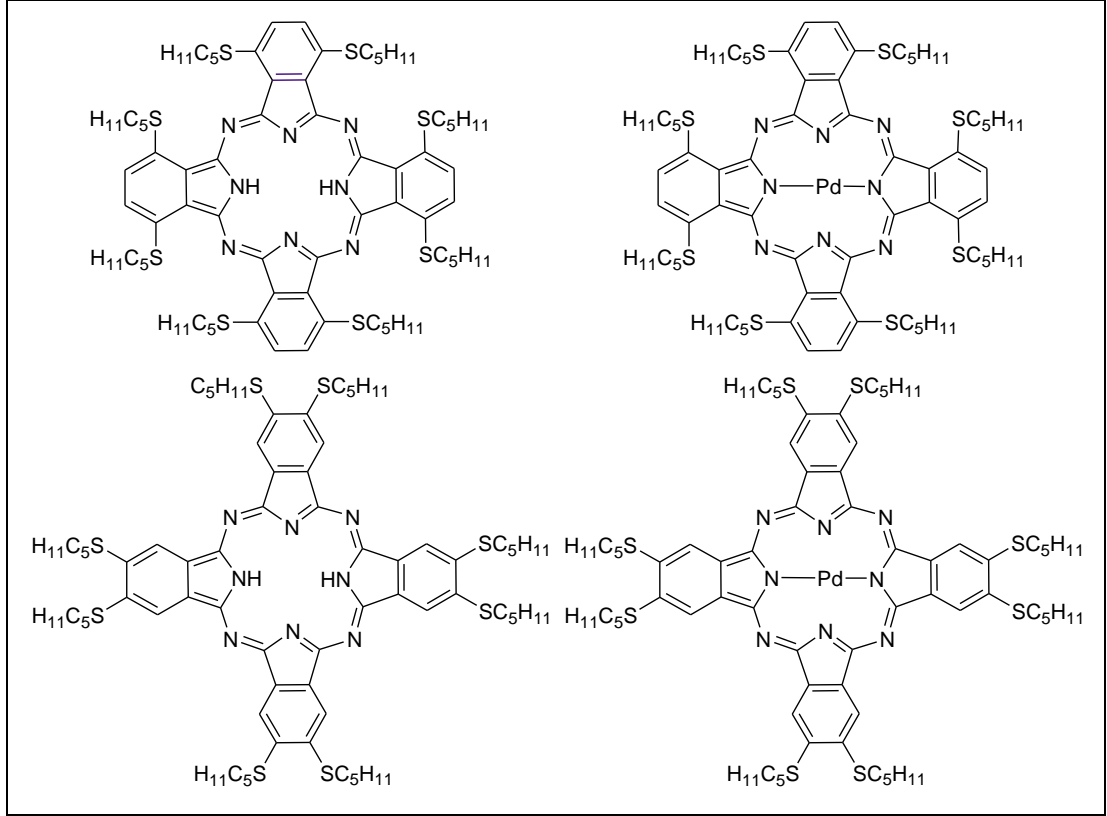
Elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde metallsiz olan tetra ve okta süstitüe ftalosiyaninde sülfür sayısı arttıkça dalga boyu artmış ve okta süstitüe daha geniş bir pik vermiştir. Bu yüzden beklenen yarıma gözlenmemiştir. Metalli ftalosiyaninde ise okta süstitüe kalaylı bileşik 919 nm, tetra süstitüe kalaylı bileşikte 769 nm civarında absorpsiyon yapmıştır. 150 nm absorpsiyon artışı yine sülfür atomunun sayısına bağlı olarak oluşmuştur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Nyokong ve grubunun sentezlediği non periferal okta ve tetra süstitüe ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları.

Elektrokimyasal özellikleri incelendiğinde tetra metalli kompleksin daha çok sülfür atomu içeren okta metalli komplekse göre daha kolay indirgendiği fakat daha zor oksidasyona uğradığı gözlemlenmiştir. Bu durum okta metalli bileşiğin izomerik saflıkta olması tetra metalli bileşiğin ise izomerlerinin bulunması ile açıklanmıştır [Khene et al., 2008].

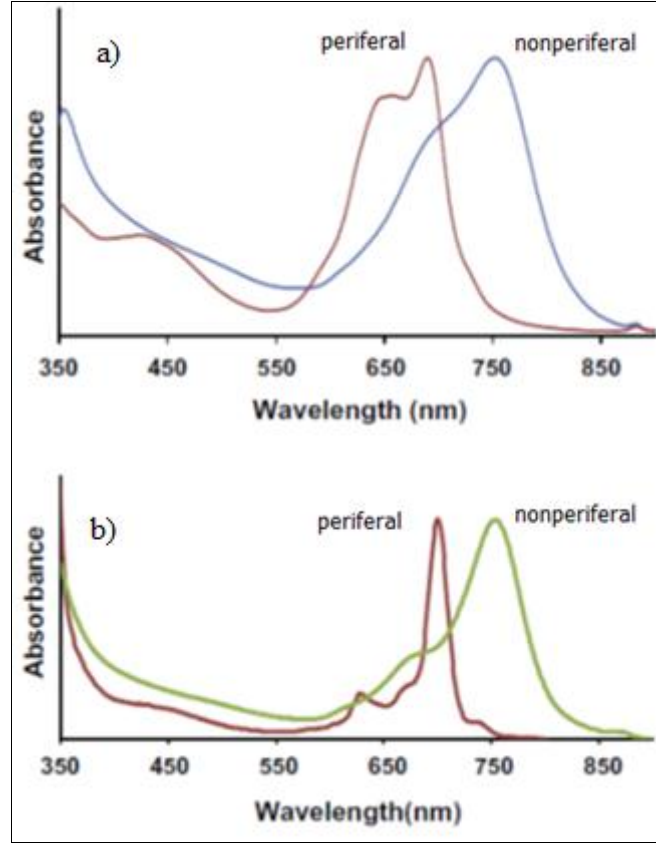
Ogunbayo ve Nyokong tarafından yapılan çalışmada paladyumlu okta alkiltiyo süstitüe ftalosiyanin türevleri sentezlemiştir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Ogunbayo ve Nyokong tarafından sentezlenen non periferal ve periferal okta süstitüe ftalosiyanınlar.

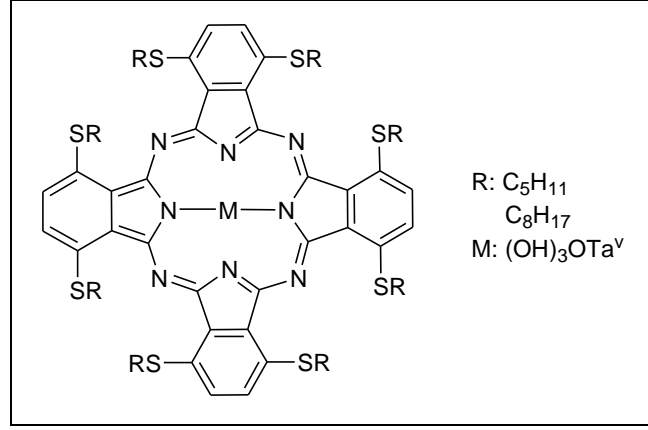
Yapılan analiz çalışmalarında metalli ftalosiyanınların dötörkloroform içinde alınan ^1H NMR spektrumları incelenmiş aromatik halkadaki protonlar 8.00-8.71 ppm, S-CH₂ protonları 3.32-4.10 ppm, alifatik protonlar 1.2-2.15 ppm, metil protonları 0.8-1.31 ppm arasında kimyasal kayma değerinde çıkmıştır. Metalsiz ftalosiyanınlerde kavitede yer alan protonlar agregasyondan dolayı görülmemiştir. UV-Vis spektroskopisinde non periferal ftalosiyanınların periferallere göre kırmızıya kaydığı gözlenmiştir. Bu sonuç periferale göre non periferal süstitüsyonun daha fazla elektron yoğunluğuna sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Diklorometan ile alınan UV-Vis spektrumunda metalsiz ftalosiyanının Q bandı beklendiği gibi keskin değildir çünkü dalgaboyu arttıkça Q bandının keskinliği azalmaktadır. Q bandı metalsiz ftalosiyanınlerde non periferal için 801 nm, periferal için 698-730 nm, metalli ftalosiyanınlerde non periferal için 747 nm, periferal için 693 nm olarak ölçülmüştür. Buradaki değerlerde kırmızıya kayma metalsiz ve non periferal ftalosiyanın lehinedir. Diklorometanda alınan bütün komplekslerin spektrumları agregasyondan dolayı geniş çıkmıştır. Diklorometan koordine olmayan bir solventtir. Bu yüzden ftalosiyanınlerdeki π - π yığılmalarını önlemede yetersiz kalmaktadır. Kloronaftalen ile

alınan spektrumlar daha keskindir, çünkü kloronaftalende agregasyon eğilimi daha azdır. Fakat non periferal metalli bileşiğin piki yine geniş çıkmıştır. Kloronaftalen ile alınan UV-Vis spektrumlarında kırmızıya kayma diklorometana göre daha fazladır. Bu ftalosiyanimlerde aromatik solventlerde gözlemlenen bir durumdur. Sebebi ise kloronaftalenin kırılma indeksi diklorometana göre daha fazladır (Şekil 2.7) [Ogunbayo and Nyokong, 2009].



Şekil 2.7: Ogunbayo ve Nyokong tarafından sentezlenen non periferal ve periferal okta süstitüe ftalosiyanimlerin UV-Vis spektrumları. a) Diklorometan b) kloronaftalen.

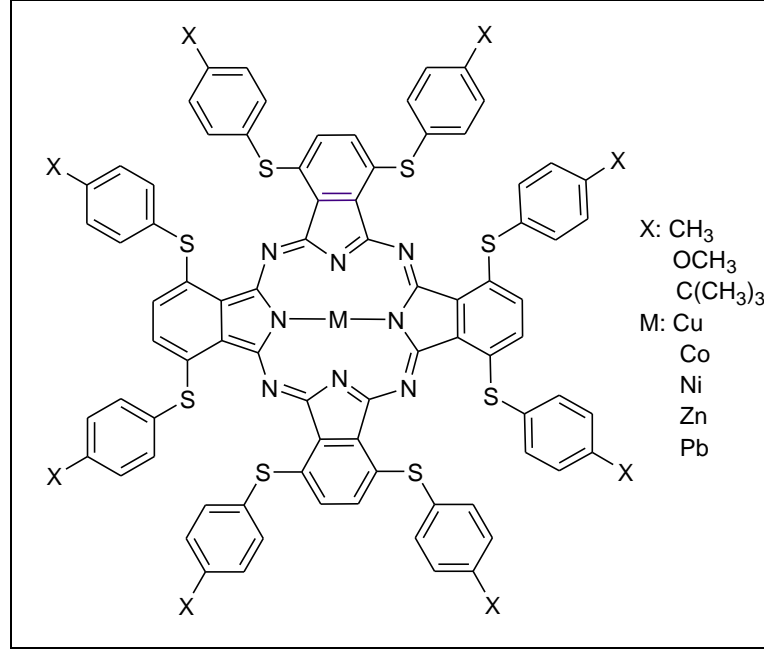
Chauke ve Nyokong'un yaptığı çalışmada yeni tantalyum (V) alkiltiyoo ftalosiyanimler sentezlenmiş ve elektrokimyasal karakterizasyonları incelenmiştir. Bu amaçla okta pentiltiyoo, okta oktiltiyoo ftalosiyanimato tantalyum (III) hidroksit elde edilmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Chauke ve Nyokong tarafından sentezlenen non periferal okta süstitüe ftalosiyeninler.

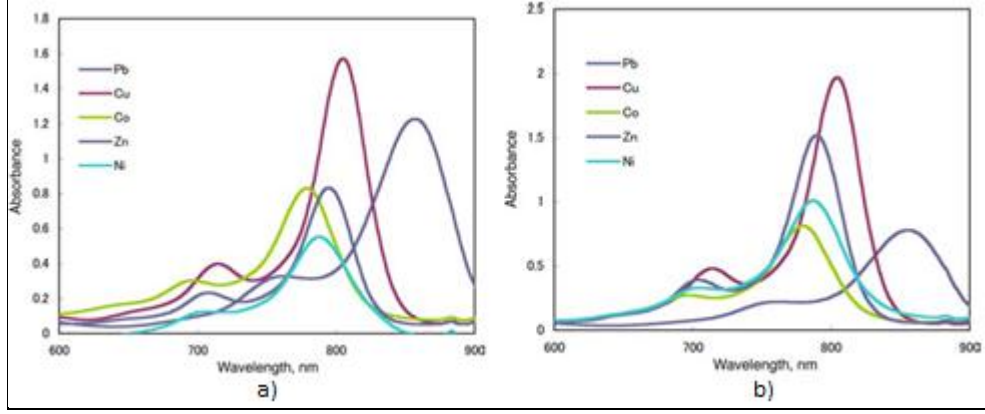
Bu kompleksler diklorometanda yaklaşık 800 nm civarında yakın infrared bölgesinde absorpsiyon yapmış, özellikle diklorometan ve kloroform olmak üzere pek çok solventte çözülmüştür. Geçiş metalleriyle pek çok ftalosiyenin kompleksi üzerinde çalışılmış fakat sentezinin zorluğundan dolayı tantalyumla çok az çalışma yapılmıştır. Ftalosiyeninlerde Ta-N arasındaki uzaklık 2.17 Å civarında Fe-N ise 1.93 Å civarındadır, ftalosiyenin kavitesinde N-N arasındaki mesafe 3.96 Å'dur bu yüzden Ta kaviteye girmesi ve kompleks oluşturması zordur. Sentezlenen kompleksin UV-Vis, IR, Maldi-MS ve NMR spektroskopileri kullanılarak analizi yapılmıştır. Aksiyel konumlarda –OH grubunun bulunmasından dolayı agregasyon olmamış ve NMR spektrumların integralleri de belirlenecek şekilde yapıyı aydınlatmada kullanılmıştır. İndirgenme potansiyelleri karşılaştırıldığında önceki örneklere göre ikisinin de indirgenme potansiyeli düşük değerlerde çıkmıştır [Chauke and Nyokong, 2010].

Sakamoto ve arkadaşları yakın infrared bölgede absorpsiyon yapan non periferal S-aril grupların bulunduğu metalli ftalosiyeninleri sentezlemişlerdir [Sakamoto et al., 2010]. Ftalosiyeninlerde batokromik kayma daha çok naftalosiyenin ve antresiyeninle sağlandığı fakat bu bileşiklerin verimleri düşük olduğu belirtilmiştir. Bu problemi çözmek için de non periferal S-aril süstitüe ftalosiyenin sentezlemişlerdir (Şekil 2.9).



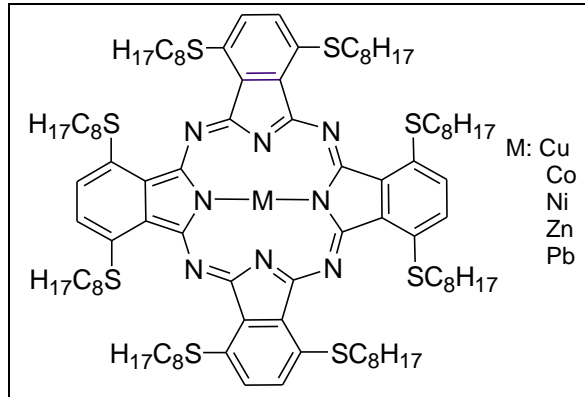
Şekil 2.9: Sakamoto ve arkadaşları tarafından sentezlenen non periferal okta süstitüe ftalosiyanınlar.

Sentezlenen bileşikler, metalli, süstitüentsiz ve referans bileşiklere (Şekil 2.11) göre 100-150 nm daha uzun dalga boyunda absorpsiyon yapmıştır. Aynı merkez atomlu non periferal ftalosiyanınlar periferallere göre daha uzun dalga boyunda absorpsiyon yapmıştır. Aynı süstitüente sahip metallsiz ftalosiyanınlar ise daha kısa dalga boyunda absorpsiyon yapmış, büyük hacimli süstitüentler molekülün burkulmasını arttırmış ve Q bandında yarıma gözlenmemiştir. Metallsiz ftalosiyanınlarde Q bandında yüksek simetriden dolayı yarıma görülür. Metallsiz ftalosiyanınlarde molekülün burkulması simetrisinde azalmasına neden olur. Simetrinin azalması Q bandının keskinliğini azaltmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen metalli ftalosiyanınlarde absorpsiyon dalga boyu elektron verici süstitüentle ve metalin yarıçapı arttıkça artmaktadır. Kurşun metalinin yarıçapı büyük olduğu için yüksek absorpsiyon değerine sahiptir ve kırmızı renkli çözelti oluşturmaktadır. Ayrıca kurşun kompleksleri yapısal burkulmayı arttırdığı için daha geniş bir pik vermektedir (Şekil 2.10).



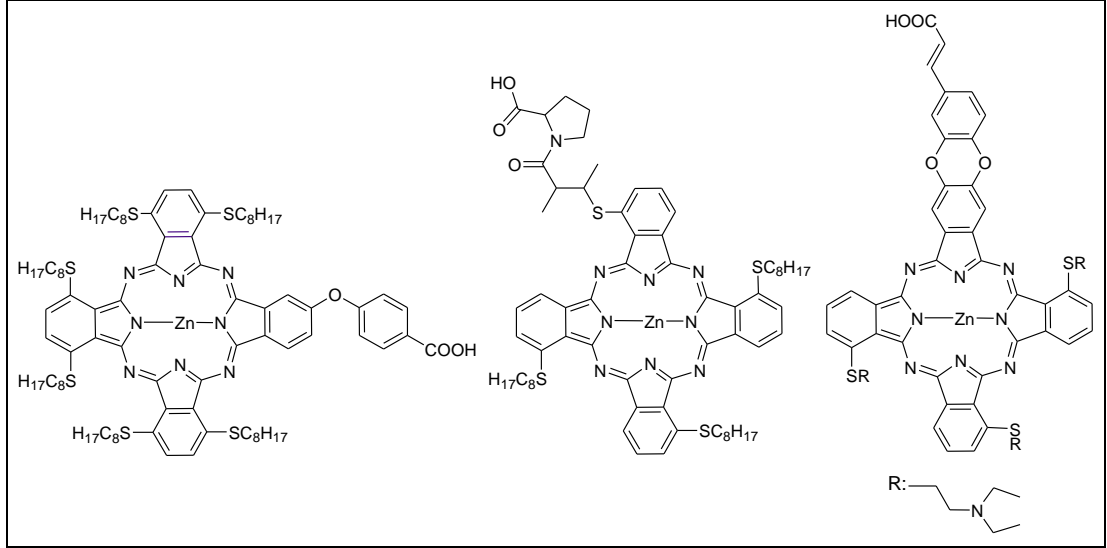
Şekil 2.10: Sakamoto ve arkadaşları tarafından sentezlenen non periferal okta süstitüe ftalosiyanınların UV-Vis spektrumları. a) $-\text{CH}_3$, b) t-bütül süstitüe.

Isıya dayanıklılık testinde 300°C 'de üç bileşikte %5 kütle kaybına uğrarken referans bileşiğin farklı metalle sentezlenmiş bileşiklerinde ise kütle kaybı $73\text{-}81^\circ\text{C}$ arasında düşük derecelerde gerçekleşmektedir. Sonuçlar bu bileşiklerin çok yüksek ısı dayanıklılığına sahip olduğunu göstermektedir. Referans olan okta non periferal oktilsülfanil bileşiği, sahip olduğu uzun alkil zincirinden dolayı 70°C 'de anizotropik disk şeklinde sıvı kristal özellik göstermektedir (Şekil 2.11) [Sakamoto et al., 2010].



Şekil 2.11: Sakamoto ve arkadaşları tarafından kullanılan referans molekül.

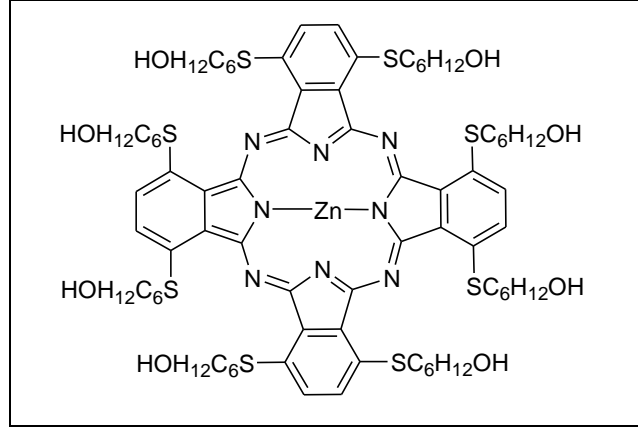
Nyokong ve grubunun yaptığı çalışmada asimetrik karboksil fonksiyonel grubun bulunduğu ftalosiyanınların sentezi yapılmış, fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen komplekste non periferal pozisyonda fenil karboksi, kaptopril, kafeik asit süstitüentle simetrik çinko okta oktiltiyo ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12: Nyokong ve grubunun sentezlediği non periferel okta ve tetra süstitüe AB₃ yapısındaki ftalosiyanimler.

Bu komplekslerin UV-Vis spektrumları incelendiğinde fenil karboksi süstitüe bileşiğin 698 nm'de absorpsiyon yapması asimetrik süstitüe ftalosiyanimlerde simetrinin kaybolmasından kaynaklanmaktadır. Kaptopril, kaffeik asit süstitüentli komplekslerde de Q bandı absorpsiyonu 683 ve 699 nm olarak ölçülmüştür. Singlet oksijen kuantum verimleri incelendiğinde fenil karboksi süstitüentli bileşiğin yüksek singlet oksijen kuantum verimine ve iyi bir fotosensitizer için önemli özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Kaptopril ve kaffeik asit süstitüentli bileşiklerde ise düşük singlet oksijen kuantum verimi ölçülmüştür. Özellikle kaffeik asitin singlet oksijeni soğurduğu bilinmektedir, ve bu beklenen bir sonuçtur [Rapulenyane et al., 2012].

Dumoulin ve grubunun yaptığı çalışmada fotosensitizer özellikte hidrofilik non periferel oktasülfanil süstitüe çinko ftalosiyanim incelenmiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: Dumoulin ve grubunun sentezlediği okta süstitüe ftalosiyanın.

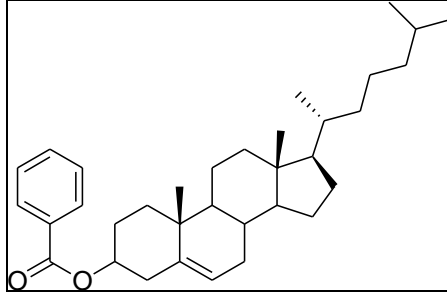
Etkili singlet oksijen üretimi için fotosensitizerlerin uygun triplet kuantum yarı ömrü ve verimi olması gerekir. Etkili hücre içi alımı toksite varlığı biyolojik parametreler için istenen özelliklerdir. 700-800 nm civarında absorpsiyon hem ışığın daha derine nüfuz etmesi hem de doku içerisine alım için avantajlardır. Ftalosiyanınlar 680 nm civarında absorpsiyon yapmasıyla avantajlı bir komplekstir, yalnız tetra süstitüentlerde izomerik karışım olması dezavantajdır. Suda çözünürlük ve amfifilitede karşılaşılan zorluklar mevcuttur. Bu çalışmada NIR absorpsiyon yapan, izomerik saflıkta ve suda çözülebilir ftalosiyanın sentezi hedeflenmiştir. Yapılan ölçümlerde floresans kuantum verimleri oldukça düşük çıkmakla birlikte NIR bölgede absorpsiyon yapmaktadır, seçilen referans maddeye göre singlet oksijen kuantum verimi %30 fazladır. Bu dalga boyundaki hücre içi alımı ve singlet oksijen verimi kapasitesi dikkate alındığında okta non periferal sülfanil süstitüe türevleri fotodinamik terapi için fotosensitizer olarak kullanımının uygunluğu ifade edilmiştir [Tekdaş et al., 2012].

3. SIVI KRİSTAL ve YAKIN IR BÖLGEDE ABSORBSİYON YAPAN FTALOSİYANİN SERİSİ

3.1. Sıvı Kristallerin Genel Tanımları

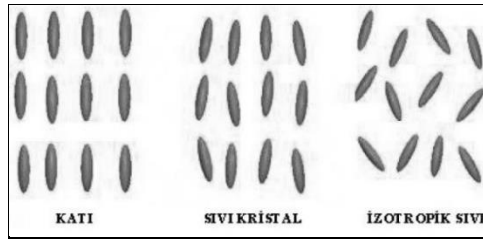
Bilim adamları maddenin doğadaki halleri için genellikle sınır halleri göz önüne almışlardır. Bunlar atomların periyodik bir örgü içinde üç boyutlu bir yerleşim gösterdiği kristal yapıları katılar ve diğer taraftan atom ve moleküllerin tümüyle düzensiz bir yerleşim gösterdiği akışkanlardır. Kristal yapıları katılardaki konumsal düzenlenmeden dolayı anizotropik bir davranış sergilerken, akışkanda herhangi bir düzenin olmaması nedeniyle izotrop bir karakter mevcuttur. Maddenin bir ara halinin de var olabileceği teorik olarak öngörülmüş ise de, bu konu üzerinde pek fazla durulmamıştır. Bu ara halde, atom veya moleküller bir akışkanda olduğu gibi rastgele bir yerleşim göstermekte, ancak sistem bir kristal yapıları katıda olduğu gibi, makroskopik ölçekte bir yönelimsel düzenlenmeden dolayı, farklı doğrultularda farklı fiziksel özelliklere sahip bir anizotropik davranış sergilemektedir. Bu türden bir davranışa sahip, iki boyutlu, maddenin katı ve sıvı arasındaki ara hali sıvı kristal hal olarak bilinmektedir.

Sıvı kristal yapı, 1888 yılında Avusturyalı botanikçi ve kimyacı Friedrich Reinitzer tarafından keşfedilmiştir. Reinitzer bitkilerde ve hayvanlarda doğal bir ürün olarak oluşan kolesterolün türevlerini sentezledi. Bu esterlerde çift erime olayını gözlemledi. Kolesterol benzoatın 145.5°C’de tam ve keskin bir şekilde eridiği, fakat elde edilen sıvının tam olarak berrak olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 3.1). Sıvı 178.5°C’ye ısıtıldığında bulanık hal yok olmuş ve bu sıcaklıkta berrak bir sıvı gözlenmiştir. Bu tür hal değişimleri, artan ve azalan sıcaklık değişimleri ile tekrarlanabilirlik göstermişlerdir. Reinitzer, çift erime ve bulanık sıvının varlığını açıklayamadı. Ve bu bileşikleri incelemesi için Karlsruhe Yüksek Teknik Okulunda fizik profesörü olan Otto Lehmann’a gönderdi. Lehmann, numuneleri polarize mikroskopta inceledikten sonra, kolesterol esterlerin bulanık sıvı hallerinin optik anizotropisini buldu. Bu sıvıların anizotropisinin uzun eksen boyunca paralel olarak yönelmiş moleküller nedeniyle olduğunu ifade etti. ‘Akışkan kristaller’ ve ‘Sıvı kristaller’ terimleri ilk defa Lehmann tarafından ortaya atıldı [Stegemeyer, 1994], [Yıkıcı, 2008].



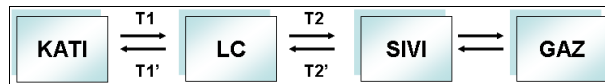
Şekil 3.1: Kolesterol benzoat.

Anisotropik moleküllerden oluşan bazı organik maddelerde kristal halden sıvı hale geçiş iki veya daha fazla adımda gerçekleşir. Bu tür maddelerde katı ve sıvı fazlar arasında, hem katı hem de sıvı halin özelliklerinden bazılarını gösteren, termodinamik açıdan kararlı sıvı kristal fazlar oluşur (Şekil 3.2). Bu fazda moleküller arası düzenlilik ve yönelim en belirgin özellikler olup bu yapı anisotropiktir. Moleküllerin dizili olmalarına rağmen hareketli oldukları sıvı kristal ara fazına, “mezomorfik faz” ya da sadece “mezofaz” denilir. Mezofazı (arafaz) oluşturan bu moleküllere de “mezojen” denir [Eser, 2006].



Şekil 3.2: Katı, sıvı kristal ve sıvı hallerde moleküllerin düzenlenmesi.

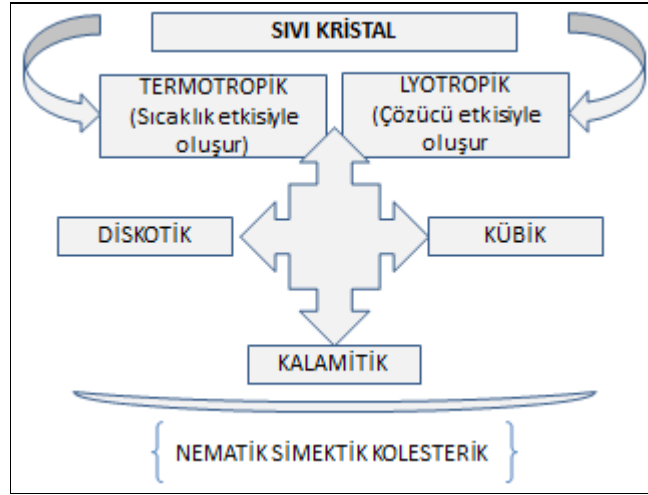
Sıvı kristal faz, katı kristal ile izotropik sıvı arasında özellik gösteren faz türüdür. Sıvı kristal hali maddenin katı ve sıvı hal durumlarının birleştiği özel bir durum olarak ifade edilebilir, bu iki ısı değeri arasında madde iki farklı haldedir ve iki farklı özellik göstermektedir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: Sıvı kristal faz geçiş göstergesi: T1, T1': Erime noktaları; T2, T2': Berraklaşma noktası.

3.2. Sıvı Kristal Türleri

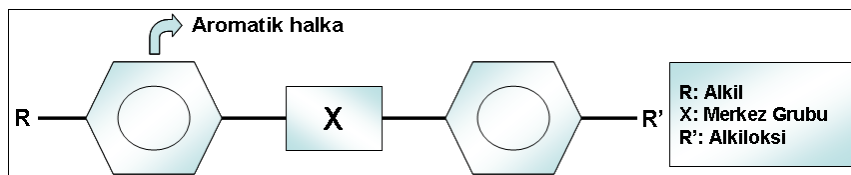
Sıvı kristaller sıcaklığa veya çözücü etkisine bağlı olarak farklı düzenlemelere sahiptir, molekülün şeklinden kaynaklanan düzenlenmesiyle de farklı fazlar oluşur. (Şekil 3.4).



Şekil 3.4: Sıvı Kristallerin sınıflandırılması.

3.2.1. Termotropik Sıvı Kristaller

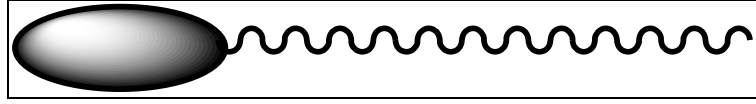
Kristal yapı ısıtıldığında izotropik sıvıya doğru olan geçişte sıcaklığın etkisiyle tek basamaklı bir geçiş yerine birkaç arafazda oluşuyorsa bu tip kristallere termotropik sıvı kristal denir [Colling and Hird, 1997]. Termotropik sıvı kristallerin genel özellikleri; moleküllerin çubuksu yapıda olması, molekülün uzun eksenini boyunca yer alan aromatik halkalar nedeniyle molekülün rigid bir yapı sergilemesi, molekül yapılarında polar gruplar ve kalıcı dipoller bulunması ve genelde molekül eksenini boyunca kuvvetli dipoller, molekül uçlarında ise zayıf polar grupların bulunmasıdır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Termotropik sıvı kristal molekülünün rutin yapısı.

3.2.2. Liyotropik Sıvı Kristaller

Liyotropik sıvı kristaller, belli konsantrasyonlarda bir maddenin uygun çözücülerde çözünmesiyle oluşan yapılardır [Khoo, 1995]. Liyotropik sıvı kristalleri oluşturmak için yaygın şekilde sabun, deterjan ve yağlar gibi amfifilik moleküller (Şekil 3.6) ve sudan oluşan sistemler kullanılır. Sıcaklık bu tip için önemli bir parametre değildir. Canlı hücrelerde özellikle hücre zarındaki lipidler liyotropik yapıda olduğu için biyolojik açıdan büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca liyotropik sıvı kristaller, surfaktant (yüzey aktif madde), emülsiyon çalışmaları için de oldukça önemlidir.



Şekil 3.6: Amfifilik molekül yapısı.

3.3. Sıvı Kristal Faz Tipleri

Sıvı kristal fazları molekülün şekli ve şeklinden kaynaklanan düzenlenmeye ortaya çıkan bir sonuçtur. Kalamitik sıvı kristaller, diskotik sıvı kristaller olarak iki alt başlıkta isimlendirilir.

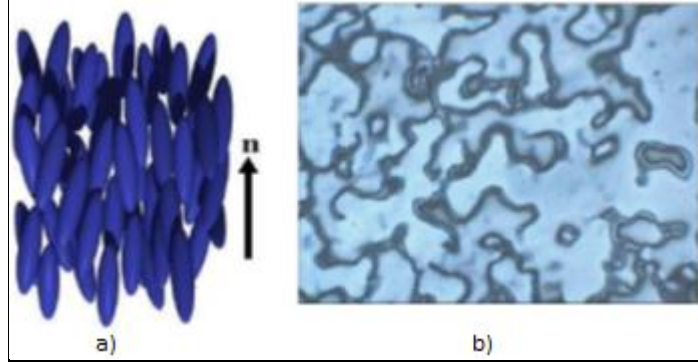
3.3.1. Kalamitik Sıvı Kristaller

Kalamitik sıvı kristaller sıvı kristal tipleri içerisinde en yaygın olanıdır. Kalamitik sıvı kristaller nematik, simektik ve kolesterik olmak üzere üçe ayrılır. Moleküller simektik sıvı kristallerde büyük bir düzen oluşturur. Bu düzen içerisinde çubuksu veya disk şeklindeki moleküllerin uzun eksenleri katman düzenine dik olacak şekilde yerleşmişler ve tabakalı bir yerleşim düzenine sahiptir. Tabaka içindeki yönelimlerine göre simektik sıvı kristalleri, moleküler tabaka düzlemine dik yönelen simektik A veya paralel yönelen simektik C olarak ayırabiliriz (Şekil 3.7) [Dierking, 2003]. Simektik mezofazlar (arafaz), tamamen vizkozdur. Moleküller kendi katmanları arasında hareket edebilirler fakat katmanlar arası hareket edemezler.



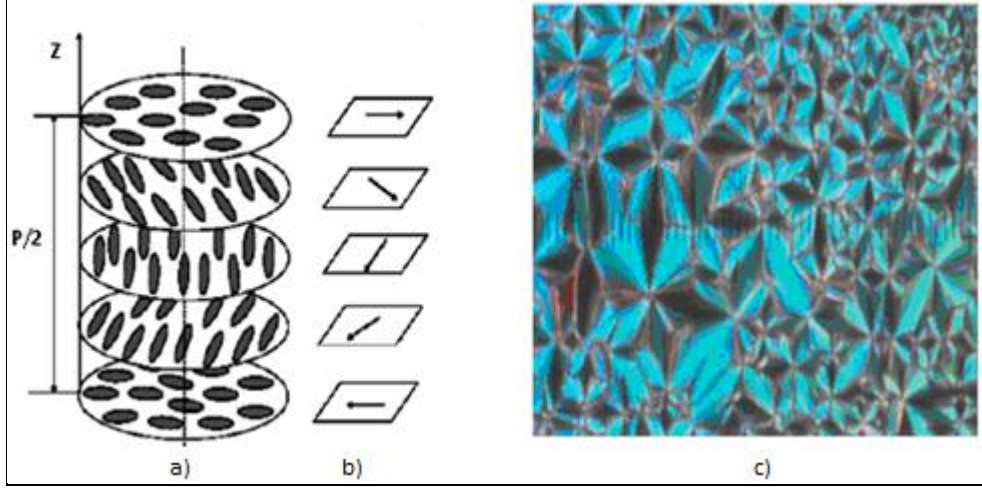
Şekil 3.7: Simektik sıvı kristallerde moleküllerin yönelimi ve polarize mikroskop kullanılarak çekilmiş fotoğrafları.

Nematik fazda moleküller, uzun moleküler eksen etrafında dönerler ve moleküller birbirleriyle rölatif hareketlerinde serbesttirler, böylece sıvılar gibi akışkan özellikleri söz konusu olmakla beraber bu düzende moleküller birbirlerine göre paralel yönelimsel bir düzene sahiptir. Nematik fazda moleküller sıvılardan farklı olarak anizotropi gösterirler. Kısaca moleküllerin uzun eksenleri birbirlerine paralel olacak şekilde dağılmışlarsa da tabakalara ayrılmamıştır. Bu yüzden simektikler kadar düzenli değildir fakat onlardan daha akıcıdır (Şekil 3.8), [Dierking, 2003].



Şekil 3.8: Nematik fazda moleküllerin yönelimi ve nematik sıvı kristalin polarize mikroskop kullanılarak çekilmiş fotoğrafı. a) Fazın yönelimi b) sıvı kristalin fotoğrafı.

Kolesterik faz, her biri nematik yapıya sahip tabakalardan oluşur. Her bir tabakadaki moleküllerin yönelimleri farklıdır. Moleküllerin tabakalar arası geçişi mümkündür. Moleküllerdeki yönelim değişimi madde boyunca helezonik dönüş sergilemektedir (Şekil 3.9) [Epik, 1995], [Dierking, 2003].

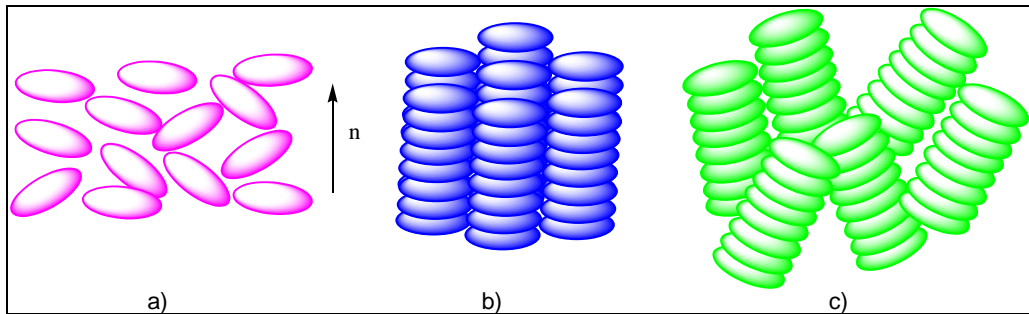


Şekil 3.9: Kolesterik sıvı kristallerde moleküllerin tabakalar içinde helezonik olarak yönelmesi ve kolesterik sıvı kristalin polarize mikroskop kullanılarak çekilmiş fotoğrafı. a) Sarmal eksen, b) doğrultu vektörü, c) kolesterik sıvı kristalin fotoğrafı.

3.3.2. Diskotik Sıvı Kristaller

Diskotik sıvı kristal faz oluşturabilen bileşiklerin merkezinde benzen, trifenil ve ftalosiyanın gibi poliaromatik yapılar yer alır. Diskotik sıvı kristaller genellikle aromatik yapıda, düzlemsel sert bir çekirdek ve çevresinde genellikle dört, altı yada sekiz adet uzun yan zincirlerin bulunduğu yassı disk şeklindeki moleküller olarak tanımlanırlar. Diskotik sıvı kristallerin keşfi, Chandrasekhar'ın 1977 yılında [Chandrasekhar et al., 1977] yayınlamış olduğu benzen hekzaesterleri üzerine yaptığı çalışmayla başlamıştır.

Diskotik sıvı kristaller de dizilimlerine ve yönelmelerine göre nematik (N_D) ve kolumnar diskotik (Col) olarak ayrılırlar.



Şekil 3.10: Diskotik sıvı kristallerin dizilimlerine ve yönelmelerine göre oluşan faz tipleri. a) Nematik diskotik (N_D), b) Kolumnar hekzagonal (Col_h), c) Nematik kolumnar (N_{col}) faz.

Nematik diskotik faz disk şeklindeki moleküllerden ve genellikle yüksek sıcaklıklarda oluşan en az düzenli mezofaz özelliğini gösterir. Bunun sebebi diskotik nematik fazlarda uzun aralıklı konumsal düzenliliğin olmaması ve moleküllerin kısa eksenler boyunca yönlendirilmesidir. Bir başka ifadeyle moleküllerin direktör doğrultusunda yönlendiği dolayısıyla sadece yönelimsel düzenin söz konusu olduğu mesofazdır (Şekil 3.10.a). Diğer taraftan kolumnar diskotik fazlar oldukça düzenlidir. Diskotik moleküllerin her biri kolon oluşturacak şekilde üst üste istiflenme eğilimindedir (Şekil 3.10.b) [Gülmez, 2012]. Kolumnar yığınların nematik dizilişleri ise kolumnar nematik faz olarak adlandırılır (Şekil 3.10.c) [Simon and Sirlin, 1989].

3.4. Sıvı Kristallerin Karakterizasyonu

Sıvı kristal bir malzemenin karakterizasyonu için şu teknikler uygulanır; polarize optik mikroskop (POM), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ve X-ışını kırınımı (XRD) incelemeleri. Kolay ve hızlı bir şekilde yapılmasına rağmen DSC ölçümleri sadece faz geçiş sıcaklıklarını, geçişlerin sırasını ve faz geçiş entalpilerini (ΔH) verir. Tam bir yapısal değerlendirmenin yapılabilmesi için X-ışınları incelemelerinin makroskopik olarak oldukça iyi yönlendirilmiş örnekler üzerinde yapılması gerekmektedir. Bu şekildeki örneklerin hazırlanması zaman alır. Ayrıca örneklerin yönlendirilip yönlendirilmediğinin anlaşılması zordur. Çoğu zaman yönlendirme sağlanamamış örnekler üzerinde X-ışınları çalışmaları yapılmaktadır ve sonuçlar yapısal özelliklerin belirlenmesinde yetersiz bilgi vermektedir. POM kullanılarak ise hem faz tipi hem de faz geçiş sıcaklığı belirlenebilir. Bunun için çapraz polarizörler arasında sıcaklığa bağlı tekstür incelemeleri yapmak gereklidir [Dierking, 2003].

Bir maddenin sıvı kristalliğini karakterize etmek için öncelikli kullanılan teknik POM'dur. POM bilgi almanın en hızlı yoludur. İki çapraz polarizör arasında birbirine dik olarak yerleştirilmiş numune incelenir. Mikroskopta görüntü karanlık ise numune izotropik sıvı özelliktedir. Çünkü düzlem polarize ışık değişmeden analizöre gelecek ve burada analizör tarafından absorblanacaktır. Bu durumda gözlemci yüzeyi karanlık görür. Numune sıvı kristal ise, sıvı kristallerin anizotropik davranışları ve çift kırıcılık özellikleri nedeniyle düzlem polarize ışık sıvı kristal maddeden geçtiğinde eliptik olarak polarizlenir. Bu durumda gözlemci mezofazın simetrisine göre değişen görüntüde bir desen görür. Buna sıvı kristal tekstürü denir [Dierking, 2003].

DSC tekniği, malzemelerin ısı analizi için kullanılan termoanalitik bir yöntemdir. Katı faz ve mezofaz arasındaki, iki mezofaz arasındaki ya da bir mezofaz ve izotropik sıvı faz arasındaki geçişler de termodinamik olaylardır. Geçiş entalpilerinin rölatif büyüklüğü karşılaştırılarak faz geçişi ile ilgili bilgi elde edilebilir. Kristalden sıvı kristal faz geçiş entalpi, sıvı kristal fazdan izotropik sıvı faza geçiş entalpisinden oldukça büyüktür. Tipik bir sıvı kristal-izotrop faz geçiş entalpi 1 kJmol⁻¹ civarındayken, kristal-sıvı kristal faz geçiş entalpi 30-50 kJmol⁻¹ arasında değişmektedir [Dierking, 2003].

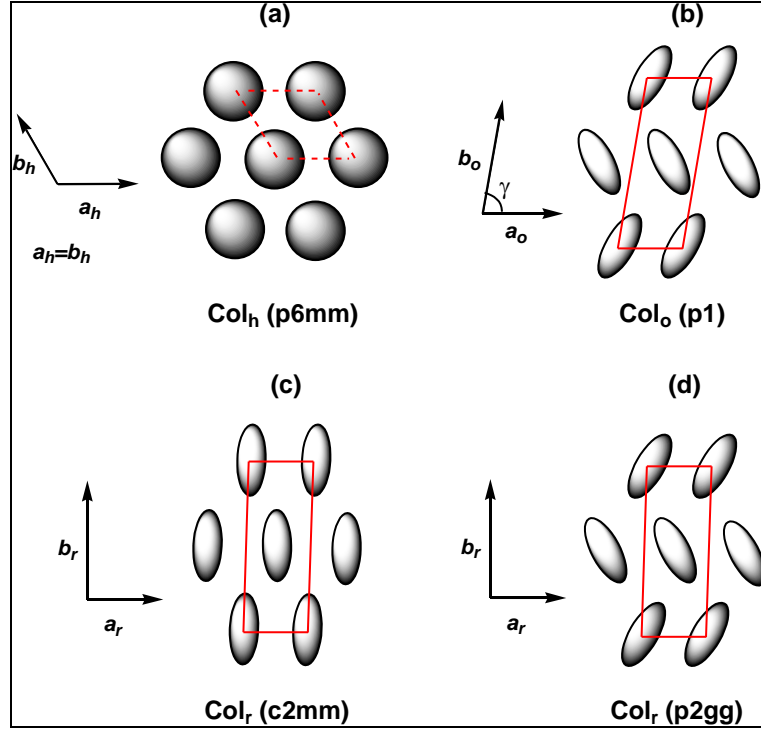
Bu teknik polarize optik mikroskopun tamamlayıcısı olarak kullanılmalıdır. Optik tekstürdeki tüm değişiklikler mezofaz tipinde bir değişikliğe karşılık gelmezken, tüm faz değişimleri de tekstürde kolaylıkla fark edilecek bir değişikliğe yol açmayabilir. Bu nedenle DSC cihazından alınan sonuçlar her zaman optik çalışmalarla kontrol edilmelidir [Dierking, 2003].

XRD tekniği, bir sıvı kristal fazın yapısını belirlemede kesin çözümdür. Mezomorfik fazların teşhisinde ve faz geçişlerinin incelenmesinde büyük rol oynar. X-ışınları çalışmaları sadece tabakalar arası mesafeyi vermekle kalmaz aynı zamanda farklı tabaka gruplarının rölatif oryantasyonu ve uzaysal oryantasyonu hakkında da bilgi verir. Çok az sayıda yansıma elde edilmesi, sıcaklık kontrolü, numunenin düzenli olması gerekliliği ve diğer sebeplerden dolayı sıvı kristaller üzerine XRD çalışmaları yapmak tek kristal ölçümlerinden daha zordur. Kolumnar mezofazlar için düzenlenmiş (yönlendirilmiş) numunelerin elde edilmesi fazın yüksek viskozitesi nedeniyle kalamitik maddelere göre daha zordur. Kolumnar fazlarda yönlendirilmiş numunenin hazırlanabilmesi için cam bir plaka üzerine damlatılan örnek izotropik hale kadar ısıtılır, incelemenin yapılacağı sıcaklığa kadar yavaş yavaş soğutulur. Bu yöntem kullanılarak yüzeyle etkileşim sonucu iyi dizilmiş monodomain yapılar elde edilebilir [Tuncel, 2012].

3.5. Sıvı Kristal Ftalosiyaninler

Ftalosiyaninlerde sıvı kristal özellikler süstitüente, metalli veya metalsiz olmasına, zincir uzunluğuna, metalin farklılığına bağlı olarak değişmektedir. Ftalosiyaninler disk benzeri moleküllerdir. Kolumnar mezofaz gösteren diskotik metallomezojen grubuna girerler. Metal iyonlarıyla kararlı metal kompleksleri

oluşturmaları bu malzemeleri ilgi çekici bir hale getirmektedir. Ftalosiyanın kaviteledeki iki hidrojen atomu kolaylıkla metal iyonlarıyla yer değiştirir. Ftalosiyanın halkasının etrafına sübstitüentler yerleştirildiğinde sadece çözünürlük artışı sağlanmaz, aynı zamanda kolumnar mezofaz oluşturacak şekilde kendiliğinden düzenlenme eğilimleri de artar. Periferal ve non periferal pozisyonda sekiz esnek zincir sübstitüe edilmiş mezomorfik ftalosiyaninler en çok çalışılan grubu oluşturur. Mezofaz oluşumu bir kendiliğinden düzenlenme sürecidir ve faz oluşumu meydana geldiği moleküllerin şeklinden etkilenmektedir. Kalamitikler, nematik ve simektik faz oluşturma eğilimindeyken, diskotik moleküller ise kolumnar faz oluştururlar. Her iki durumda da anizotropik düzen, rijit mezojenik çekirdeklerin spesifik düzenlenmeleri ile sağlanırken, akışkanlık ise alifatik zincirlerle sağlanır. Kolumnar mezofaz oluşumu mezojenik çekirdeğe ve yan zincirlerin sayısı ile türüne son derece bağlıdır. Bu amaçla birçok farklı tip mezofaz tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Nematik diskotik faz (N_D) ve kolumnar nematik faz (N_{col}) olmak üzere iki farklı nematik faz bulunmaktadır. Kolumnar mezofazlar disk benzeri yapıya sahip maddelerin kolonlar oluşturacak şekilde yığılması sonucu oluşur. Kolonların enine kesitleri, moleküllerin şekline, yan zincirlerin pozisyonuna ve sayısına, moleküllerin kolon eksenine göre eğimli olup olmamalarına bağlı olarak silindirik ya da eliptik olabilir. İki boyutlu simetrisi hekzagonal (Col_h), dikdörtgen (Col_r), oblik (Col_o) ya da tetragonal (Col_t) olabilen farklı birçok kolumnar mezofaz tanımlanmıştır (Şekil 3.11). Bazı durumlarda ise disk biçimindeki moleküllerin kolumnar yığınları simektik tabakalar halinde de düzenlenebilirler [Donnio et al, 2003].



Şekil 3.11: Kolumnar fazların kafes yapıları ve simetrisi. a) Hekzagonal, b) oblik, c) dikdörtgen, d) dikdörtgen.

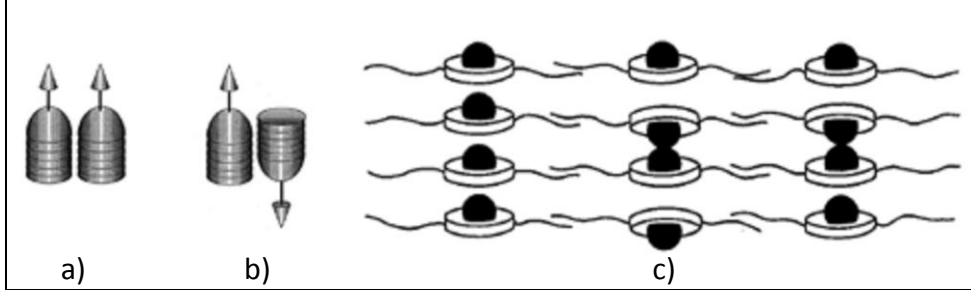
1982 yılında Simon ve arkadaşları sekiz periferik dodesiloksümetil zinciri ile süstitüe edilmiş ilk sıvı kristal Cu(II) ftalosiyanın kompleksini yayınlamışlardır. Kompleks, 53°C'den, bozulmaya başladığı 300°C'ye kadar Col_h faz göstermektedir [Piechocki et al., 1982]. Bu kompleksin ligandı ise daha dar bir sıcaklık aralığında Col_h faz göstermektedir [Guillon et al., 1983], [Piechocki and Simon, 1985], [Weber et al., 1991], [Markovitsi et al., 1998]. Diğer birçok farklı metali okta alkoksümetil süstitüe ftalosiyanimler aynı şekilde geniş bir sıcaklık aralığından Col_h faz gösterirler [Guillon et al., 1985], [Klawby and Swager, 1997], [Sleven, 2002]. Bazı termal veriler Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1: Okta periferal $-\text{CH}_2\text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$ süstitüe ftalosiyenin bileşikleri için metal etkisini gösteren bir çalışma.

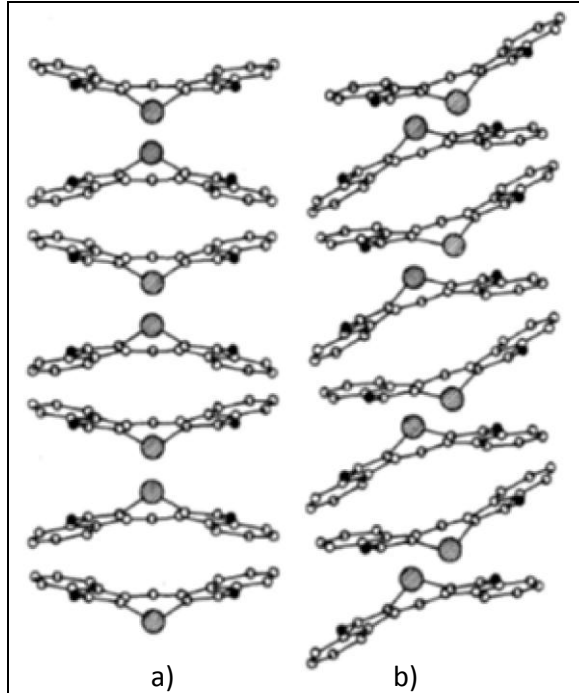
M	n	Mezomorfik Özellikler (°C)
2H	8	K 66 Col _h 322 I
Cu	8	K 82 Col _h > 300 Bozunma
Zn	8	K 88 Col _h > 300 Bozunma
Ni	8	K 67.5 Col _h > 300 I
Co	8	K 72 Col _h >300 I
NaCo(CN) ₂	8	K 73 Col _h >300 I
2H	12	K 79 Col _h ~260 I
Cu	12	K 53 Col _h >300 I
Zn	12	K 78 Col _h >300 I
Pb	12	K -12 Col _h 125 I
Ni	12	K 58 Col _h > 300 Bozunma
Co	12	K 71 Col _h > 300 Bozunma
Mn	12	K 44 Col _h > 280 I
Si(OH) ₂	12	K -7 Col _h > 300 I
Sn(OH) ₂	12	K 59 Col _r 95 X 114 I
K: Kristal faz I: İzotropik sıvı faz X: Tanımlanamamış Mezofaz		

Genel olarak mezofaz kararlılığı daha uzun aralıklı moleküler istiflenme düzeninden kaynaklanarak kompleksleşme nedeniyle artar. Ancak metal atomunun türüne bağlı olarak geçiş sıcaklıklarının ve kolonlardaki düzenlenmenin değiştiği anlaşılmaktadır. PbPc ve SnPc bileşikleri kolonlardaki bu alışılmadık olağandışı düzenlenmenin en güzel örneklerindedir (Şekil 3.12). Büyük boyutları nedeniyle bu metal iyonları ftalosiyenin kavitesine yerleşemezler ve kompleks düzleminin dışında kalırlar. PbPc komplekslerinin XRD spektrumunda, molekül çiftlerinin antiferroelektrik olarak eşleştiğini gösteren yaklaşık 7.4 Å'da yayvan bir pik gözlenmiştir [Piechocki et al, 1987], [Weber, 1987]. Bu dimerler daha sonra kolonları oluşturacak şekilde istiflenirler ve her bir çift, hegzagonal simetriyi korumak üzere

kolumnar eksene göre eğilir (Şekil 3.13). Bu anti paralel istiflenme, PbPc bileşiklerinin diğer metal bileşiklerine göre düşük erime noktasına sahip olmalarını ve termal kararlılıklarını açıklayabilir.



Şekil 3.12: Ferroelektrik, antiferroelektrik istiflenme türleri. a) Ferroelektrik, b) antiferroelektrik, c) PbPc bileşikleri için olası istiflenme türleri.



Şekil 3.13: PbPc dimerlerinin antiferroelektrik istiflenmesi. a) Düz, b) eğik.

Mezomorfizme ve geçiş sıcaklıklarına zincir uzunluğunun etkisi, yapı ve özellik arasında bazı korelasyonlar bulmak üzere sistematik olarak incelenmiştir. Bu geniş çalışmada yukarıda bahsedilen alkoksümetil zincirleri yerine düz ya da dallanmış alkil zincirleri alkoksi zincirleri, tiyoalkil zincirleri ve etilenoksit zincirleri kullanılmıştır. Ayrıca yan gruptaki zincir sayısı da aynı amaçla değiştirilmiştir. Nishi ve arkadaşları [Nishi et al, 1992] ile Hanack ve arkadaşları [Hanack et al, 1990] okta alkil

sübstitüe çeşitli metalli ftalosiyeninler sentezlemişlerdir. Bu çeşitlilik Zn(II) ve Co(II) komplekslerinin eklenmesiyle daha da genişlemiştir (Tablo 3.2) [Sleven, 2002].

Tablo 3.2: Okta periferel $-C_nH_{2n+1}$ sübstitüe ftalosiyenin bileşikleri için geçiş sıcaklıkları.

M	n	Mezomorfik Özellikler(°C)
2H	8	K 186 Col _h 325 I
Cu	8	K 180 Col _h >380 I
Ni	8	K 190 Col _h 373 I
Zn	8	K 189 Col _h >325 Bozunma
Co	8	K 158 Col _h >325 Bozunma
2H	12	K 120 Col _h 252 I
Cu	12	K 169 Col _h 351 I
Ni	12	K 123 Col _h >300 Bozunma
Zn	12	K 160 Col _h >323 Bozunma
Co	12	K 112 Col _h 290 I

K: Kristal faz I : İzotropik sıvı faz

İncelenen tüm bileşikler mezomorfiktir ve kompleksleşme sonucu geçiş sıcaklıkları artmıştır. Mezofazlar metalli ve metalsiz sistemlerin her ikisinde de Col_h olarak tanımlanmıştır. İzotrop geçişi ya çok yüksek olduğundan ya da bozulma mezofaz sıcaklığında başladığından uzun zincirli türevlerde berraklaşma sıcaklığı ölçülememiştir. Erime sıcaklıkları ise zincir uzunluğunun artmasıyla düşer. Dallanmış zincirler ise mezomorfizmi ortadan kaldırmıştır. Hem metalli hem de metalsiz türevler 270°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda mezofaz göstermeden erimişlerdir. Alkoksimetil türevleriyle karşılaştırıldığında bu sübstitüsyon sonucu geçiş sıcaklıklarında ciddi bir artışın olduğu görülmüştür.

Çeşitli araştırma grupları metalsiz [Masurel et al., 1987], [Ohta et al., 1988] ve Cu(II) [Ohta et al., 2011] oktaalkoksi sübstitüe ftalosiyenin bileşiklerini

sentezlemişlerdir. Tüm bileşikler için mezomorfizm gözlenmiştir. Metal seçiminin bu özellikleri etkileyip etkilemediğini test etmek amacıyla Pd, Pt, Co ve Zn türevleri sentezlenmiştir [Vacus et al., 1992], [Severs et al., 1993], [Haisch et al., 1995], [Zagal et al., 1999]. Genel olarak geçiş sıcaklıkları çok fazla değişmemiş ve birçok durumda izotrop geçişe ulaşamamıştır. En düşük erime sıcaklığı Pt(II) kompleksleri için gözlenmiştir (Tablo 3.3) [Tuncel, 2012].

Tablo 3.3: Okta periferel $-OC_nH_{2n+1}$ süstitüe ftalosiyanın bileşikleri için geçiş sıcaklıkları.

M	n	Mezomorfik Özellikler(°C)
2H	8	K 94 Col _h >345 Bozunma
Cu	8	K 112 Col _h >345 Bozunma
Ni	8	K 110 Col _h >300 Bozunma
Co	8	K 123 Col _h >300 Bozunma
Zn	8	K 135 Col _h >300 Bozunma
VO	8	K 63 Col _r 250 Bozunma
2H	10	K 94 Col _h >345 I
Cu	10	K 104 Col _h >345 I
Ni	10	K 87 X >300 I
Pd	10	K 90 X >300 I
Pt	10	K 64 X >300 I
Co	10	K 111 Col _h >300 Bozunma
2H	12	K 83 Col _h 300 I
Cu	12	K 95 Col _h >345 I
Ni	12	K 97 Col _h 254 I
Pt	12	K 77 Col _h >345 I
Co	12	K 85 Col _h 345 I
Zn	12	K 99 Col _h 375 I
VO	12	K 51 Col _t 250 Bozunma
		K: Kristal faz I : İzotropik sıvı faz X: Tanımlanamamış Mezofaz

4,4,4,4-tetrakarboksilik asit ftalosiyenin sodyum tuzunun liyotropik mesomorfizmi 1979 yılında [Serrano, 1996] rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu sınıfın ilk termotropik bileşiği Simon ve arkadaşları tarafından 1982 yılında sentezlenmiştir [Piechocki et al., 1982]. Sıvı kristal ftalosiyenlere olan ilgi bu maddelerin tek boyutlu bir iletken olma potansiyellerinden kaynaklanmaktadır.

Ftalosiyenler sahip oldukları periferik veya non periferik gruplara bağlı olarak sıvı kristal özellik gösterirler. Sekiz dodesiloksimetil yan zinciri ile süstitüe edilmiş, metal içeren veya metalsiz ftalosiyenin türevleri çok geniş sıcaklık aralıklarında mezofaz özellik gösterirler [Piechocki et al., 1982], [Guillon et al., 1985]. X-ışını kırınım verileri bu moleküllerde merkez atomundan bağımsız olarak 31 Å luk sabit tabaka parametrelili iki boyutlu bir hegzagonal yapıyı gösterir.

2010 yılında okta ve tetra süstitüe edilmiş bakır ftalosiyenin türevlerinin bir serisi Mohamed Ahmida ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır (Tablo 3.4). Elde edilen sonuçlar bakır ftalosiyenin bileşiklerinin bir kısmının dikdörtgen kolumnar mezofaz (Col_r) bir kısmının da hegzagonal kolumnar mezofaz (Col_h) özellik gösterdiğini ortaya koymuştur [Mohamed et al., 2010].

Tablo 3.4: Tetra ve okta sübstitüe bakır ftalosiyanın bileşiklerinin sıvı kristal özellikler.

Sübstitüentler	Mezomorfik Özellikler(°C)
R= SC ₈ H ₁₇ , X ₂ =Y=F	K 90 Col _h > 200 Bozunma
R= SC ₈ H ₁₇ , X ₂ =Cl, Y=H	K 25 Col _h > 260 Bozunma
R= SC ₈ H ₁₇ , X ₂ =Br, Y=H	K 25 Col _h > 260 Bozunma
R= SC ₈ H ₁₇ , X ₂ =I, Y=H	K 25 Col _h > 250 Bozunma
R= SC ₈ H ₁₇ , X ₂ =Y=H	K 25 Col _h > 250 Bozunma
R= SC ₅ H ₁₁ , X ₂ =Cl, Y=H	K 100 Col _h > 260 Bozunma
R= SC ₅ H ₁₁ , X ₂ =Y=H	K 25 Col _h > 260 Bozunma
R=X ₂ = SC ₅ H ₁₁ , Y=H	K 130 Col > 260 Bozunma
R=X ₂ = SC ₆ H ₁₃ , Y=H	K 25 Col _r > 260 Bozunma
R=X ₂ = SC ₇ H ₁₅ , Y=H	K 100 Col _r > 260 Bozunma
R=X ₂ = SC ₈ H ₁₇ , Y=H	K 25 Col _h > 260 Bozunma
K:Kristal faz	

Van Der Pol ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada okta n-alkoksi sübstitüe metallsiz ve bakır ftalosiyanınlerin mezomorfik özellikleri incelenmiştir (Tablo 3.5). Bileşiklerin tamamının belirli sıcaklıklarda hegzagonal kolomnar mezofaz yapısında olduğu belirlenmiştir. Metallsiz -C₁₀H₂₁ ve -C₁₁H₂₃ alkil bağlı ftalosiyanınlerde yalnızca mikroskop altında erime görülmüştür. Ayrıca aynı sıcaklıkta bozunma da gözlenmiştir. Metallsiz -C₁₂H₂₅ alkil bağlı ftalosiyanın ise 309°C ve üzerinde bozunmaya başlamıştır. Diğer bileşikler ise 345°C 'ye kadar ısıtılmış fakat erime gözlenmemiştir [Van Der Pol et al., 2006].

Tablo 3.5: Okta-n-alkoksi metallsiz ve bakır ftalosiyeninlerin sıvı kristal özellikleri.

M	n	Mezomorfik Özellikler (°C)		
2H	6	K	119	Col _h
2H	7	K	104	Col _h
2H	8	K	94	Col _h
2H	9	K	101	Col _h
2H	10	K	94	Col _h 345 I ^a
2H	11	K	83	Col _h 334 I ^a
2H	12	K	83	Col _h > 309 Bozunma
Cu	6	K	120	Col _h
Cu	7	K	110	Col _h
Cu	8	K	112	Col _h ^b
Cu	9	K	106	Col _h
Cu	10	K	104	Col _h
Cu	11	K	92	Col _h
Cu	12	K	95	Col _h ^b
Zn	8	K	135	Col _h > 350 Bozunma
Cu	8	K	123	Col _h > 350 Bozunma ^b
Ni	8	K	110	Col _h > 350 Bozunma
Co	8	K	123	Col _h > 350 Bozunma
Zn	12	K	111	Col _h > 350 Bozunma
Cu	12	K	101	Col _h > 350 Bozunma ^b
Ni	12	K	83	Col _h > 350 Bozunma
Co	12	K	101	Col _h > 350 Bozunma
Zn	16	K	100	Col _h 301 I
Cu	16	K	93	Col _h 300 I
Ni	16	K	49	Col _h 296 I
Co	16	K	92	Col _h 306 I

K:Kristal faz I : İzotropik sıvı faz
a: Mikroskopta erimeyle birlikte gözlenen bozunma sıcaklığı b: İki farklı çalışmada aynı olan moleküller

Jurgen Sleven ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada, okta süstitüe Zn, Co, Ni ve Cu ftalosiyenin bileşiklerinin mezomorfik özellikleri incelenmiştir

(Tablo 3.5). Metalin değişmesi kristalden sıvı kristale geçiş sıcaklığını değiştirmiştir. Ni ftalosiyanın sıvı kristale geçiş sıcaklığı en düşük olan bileşik iken en yüksek geçiş sıcaklığı Zn ftalosiyanın olmuştur. Co ve Cu ise yakın sonuçlar vermiştir ($Ni < Cu \approx Co < Zn$). Ayrıca 16 zincirli ftalosiyanın bileşikleri hariç diğerlerinde erime gözlenmeden bozunma olmuştur. Bununla birlikte 16 zincirli olan bileşiklerde ise zincir uzunluğunun etkisiyle erime gözlenmiştir [Sleven et al., 2003]. Bu iki çalışmada aynı olan 8 ve 12 karbonlu bakır ftalosiyanınların sıvı kristal geçiş sıcaklığında 6-11°C'lik fark bulunmaktadır. Bu farklılık yapılan çalışmalardaki hassasiyetin önemini ve kullanılan cihazlardaki hassasiyetin bu farklılıklara yol açabileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

Kazue Ban ve grubunun 2000 yılında bakır ve metalsiz okta sübsittü ftalosiyanınler üzerine yaptıkları çalışmada ftalosiyanın bileşiklerinin farklı zincir uzunluğunda tüm bileşiklerin belirli sıcaklık aralığında diskotik hegzagonal kolomnar yapısında oldukları belirlenmiştir (Tablo 3.6). Kısa zincirli ftalosiyanın bileşiklerinde erime gözlenmezken, uzun zincirli ftalosiyanınler bozunmadan erime gözlenmiştir [Ban et al., 2000].

Tablo 3.6: Oktaalkiltiyö baktır ve metalsiz ftalosiyeninlerin sıvı kristal özellikleri.

M	n	Mezomorfik Özellikler (°C)
2H	8	K 68.2 Col _h > 340 Bozunma
2H	10	K -14.8 Col _h > 340 Bozunma
2H	12	K 48.2 Col _h , 286.1 I > 360 Bozunma
2H	16	K 41.5 Col _h , 228.4 I > 280 Bozunma
Cu	8	K 76.8 Col _h > 350 Bozunma
Cu	10	K 53.9 Col _h > 290 Bozunma
Cu	12	K 54.4 Col _h , 322.8 – X- >340 ^B ozunma
Cu	16	K 26.5 Col _h 261.7 I
K: Kristal faz I : İzotropik sıvı faz X: Tanımlanamamış Mezofaz		

Sosa-Vargas ve arkadaşları 2015 yılında non-periferel oktasüstitüe perfloroalkilli ftalosiyenin bileşiklerinin mezomorfik özelliklerini incelemiştir (Tablo 3.7). Bu çalışmada $-(CH_2)_4(CF_2)_2CF_3$ grubu bağılı olan bileşik iki mezofaz geçişine sahipken $-(CH_2)_3(CF_2)_3CF_3$ grubu bağılı olan bileşik monotropik davranış göstermiştir. $-(CH_2)_6CH_3$ grubu bağılı olan bileşiğin sıvı hale geçiş sıcaklığı 163°C olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.7: Non periferal oktasüstitüe perfloroalkilli ftalosiyeninlerin sıvı kristal özellikleri.

Süstitüentler(R)	Mezomorfik Özellikler (°C)
$-(\text{CH}_2)_3(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$	K 183 I, M 180 I
$-(\text{CH}_2)_4(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$	K 149 Col _r 181 Col _h 199 I
$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	K 114 Col _r 146 Col _h 162 I
K: Kristal faz I : İzotropik sıvı faz M: Monotropik faz geçişi	

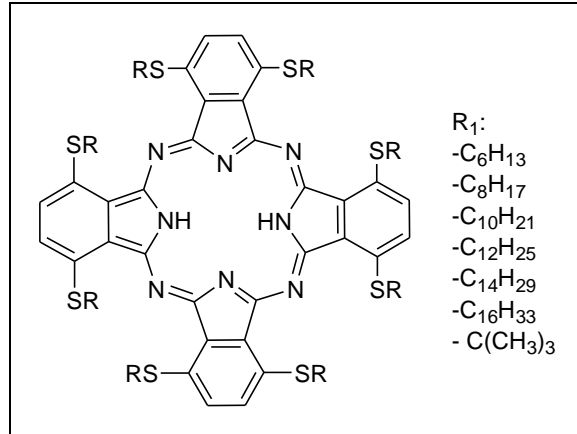
Sıvı kristal ftalosiyeninlerin yaygın araştırma alanları yarı iletkenler, transistörler, güneş pilleridir. Yarı iletken sıvı kristaller özellikle foto iletkenliğin ölçümünde kullanılır [Deibel et al., 2006]. Yaptığımız tez çalışmasında sıvı kristal özelliklerin araştırılması kullanım alanlarının önemi açısından ön planda tutulmuştur. Ayrıca non periferal süstitüe ftalosiyenlerde sıvı kristal özelliklerin fazla araştırılmaması da bu çalışmayı farklı kılan etkenlerdendir.

3.6. Tasarım

Hedeflediğimiz moleküller yakın IR bölgesinde absorpsiyon yapan, sıvı kristal ftalosiyenlerdir. Literatür çalışmalarında non periferal okta süstitüe ftalosiyenlerin floresans emisyonları ve elektronik absorpsiyonları ölçülmüş [Kobayashi et al., 2003], okta süstitüe non periferal pozisyonda pentiltiyu gruplarına sahip mangan ve titanyum ftalosiyenin komplekslerinin elektrokimyasal özellikleri [Mbambisa et al., 2007], oktasüstitüe alkiltiyu metallsiz ftalosiyenin ve paladyumlu ftalosiyenin karakterizasyonu ve paladyum ile koordinasyonu [Ogunbayo and Nyokong, 2009], non periferal S-aril grupların bulunduğu metalli ftalosiyenin sentezlenmiş ve yakın IR absorpsiyonları araştırılmıştır [Sakamoto et al., 2010]. Literatürde non periferal pozisyonda ftalosiyenin sentezi az sayıda olmakla birlikte bunlarla ilgili kapsamlı araştırmalarında yapılmamış olduğu görülmektedir. Periferal

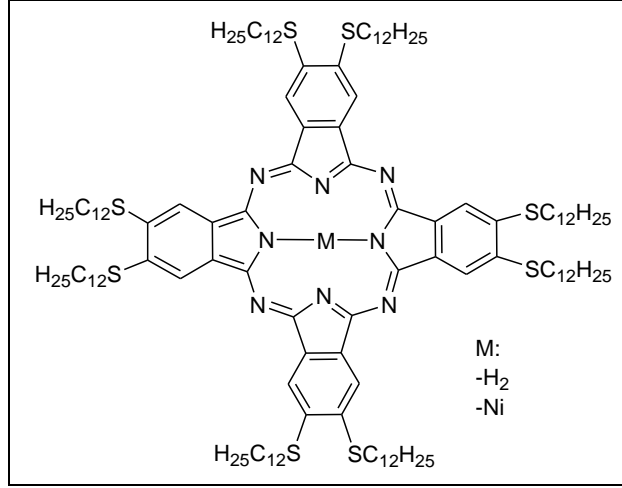
pozisyonda farklı zincir uzunluğunda alkiltiyo, alkiloksi metalli ftalosiyeninlerin sentezi gerçekleştirilmiş ve sıvı kristal özelliklerinin incelendiği görülmüştür. Tebello Nyokong ve çalışma grubu farklı zincir uzunluğunda simetrik ve asimetrik non periferel okta ve tetra süstitüe alkiltiyo ftalosiyeninler sentezlemiştir. Bunların fotofiziksel, fotokimyasal, kendiliğinden düzenlenme ve PDT özelliklerini incelemiştir [Rapulenyane et al., 2012], [Chauke and Nyokong, 2010], [Ogunbayo and Nyokong, 2011]. Bununla birlikte sentezlenen maddelerin sıvı kristal özellikleri incelenmemiştir.

Literatürdeki bu eksikliği tamamlamak adına bu tez çalışmasında metalsiz, farklı zincir uzunluğuna sahip ve hacimli non periferel okta süstitüe alkiltiyo ftalosiyenin sentezlenmesi amaçlanmıştır. *Tert*-bütil tiyol hacimli non periferel okta alkiltiyo ftalosiyenin için süstitüent olarak tercih edilmiştir. Non periferel metalsiz ftalosiyeninle ilgili sıvı kristal özelliklerin daha önce incelenmemiş olması seçimimizde etkili olan temel faktördür. Sentezlediğimiz bu maddelerin sıvı kristal özellikleri incelenerek, periferel pozisyondaki benzer yapılarla bu özellikler karşılaştırılmıştır (Şekil 3.14).



Şekil 3.14: Hedeflenen okta non-periferel alkiltiyo süstitüent ftalosiyenin serisi.

Farklı zincir uzunluğuna sahip non-periferel okta süstitüent alkiltiyo ftalosiyeninlerden özellikle sıvı kristal özelliğine sahip olduğunu düşündüğümüz non periferel okta dodesil ftalosiyenin ile karşılaştırmak için periferel okta dodesil metalli ve metalsiz ftalosiyenin sentezlenmiştir. Bu ftalosiyenin bileşiklerinin analizleri literatürde mevcuttur (Şekil 3.15) [Basova et al., 2002], [Ogunbayo and Nyokong, 2010].

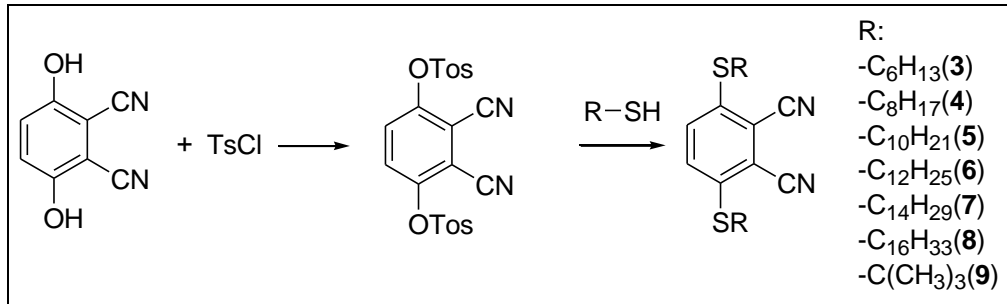


Şekil 3.15: Non periferel ftalosiyanın bileşiklerinin sıvı kristal özelliklerini karşılaştırmak için tercih edilen periferel ftalosiyanın bileşikleri.

3.7. Bulgular ve Tartışma

3.7.1. Ftalonitril Sentezi ve Karakterizasyonu

Birinci bölümde yer alan non periferel simetrik ftalosiyanınların sentezi için kullanılacak ftalonitrillerin tamamı aynı yöntemle sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak 2,3-disiyanohidrokinon kullanılmış ve bu maddenin tek basamakta gerçekleşen reaksiyonu ile 3,6-bis(4'-metilfenilsülfoniloksi) elde edildi. Bütün ftalonitriller aynı şartlarda tosillenmiş hidrokinon kullanarak elde edilmiştir (Şekil 3.16) [Kumru et al., 2012].

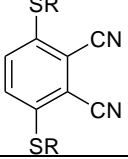


Şekil 3.16: Sentezlenen ftalonitrillerin genel sentez şeması.

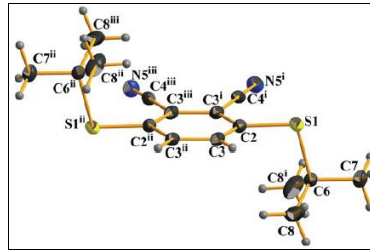
Non periferel ftalonitriller için kullanılan bu yöntem grubumuzca çok kullanılan ve tecrübe kazanılmış bir yöntemdir (Tablo 3.8). Non periferel ftalonitriller genellikle düşük verimle elde edilmesine rağmen yaptığımız reaksiyonlarda üç ftalonitril %

50'nin altında dört ftalonitril ise % 50'nin üzerinde ve yüksek sayılabilecek verimlerle elde edilmiştir. Verim oranları zincir uzunluğuna göre farklılık göstermemiştir. Erime noktaları da zincir uzunluğundan bağımsız olarak birbirlerine yakın derecelerde olduğu ölçülmüştür.

Tablo 3.8: Non periferel nitrillerin sentezine ait veriler.

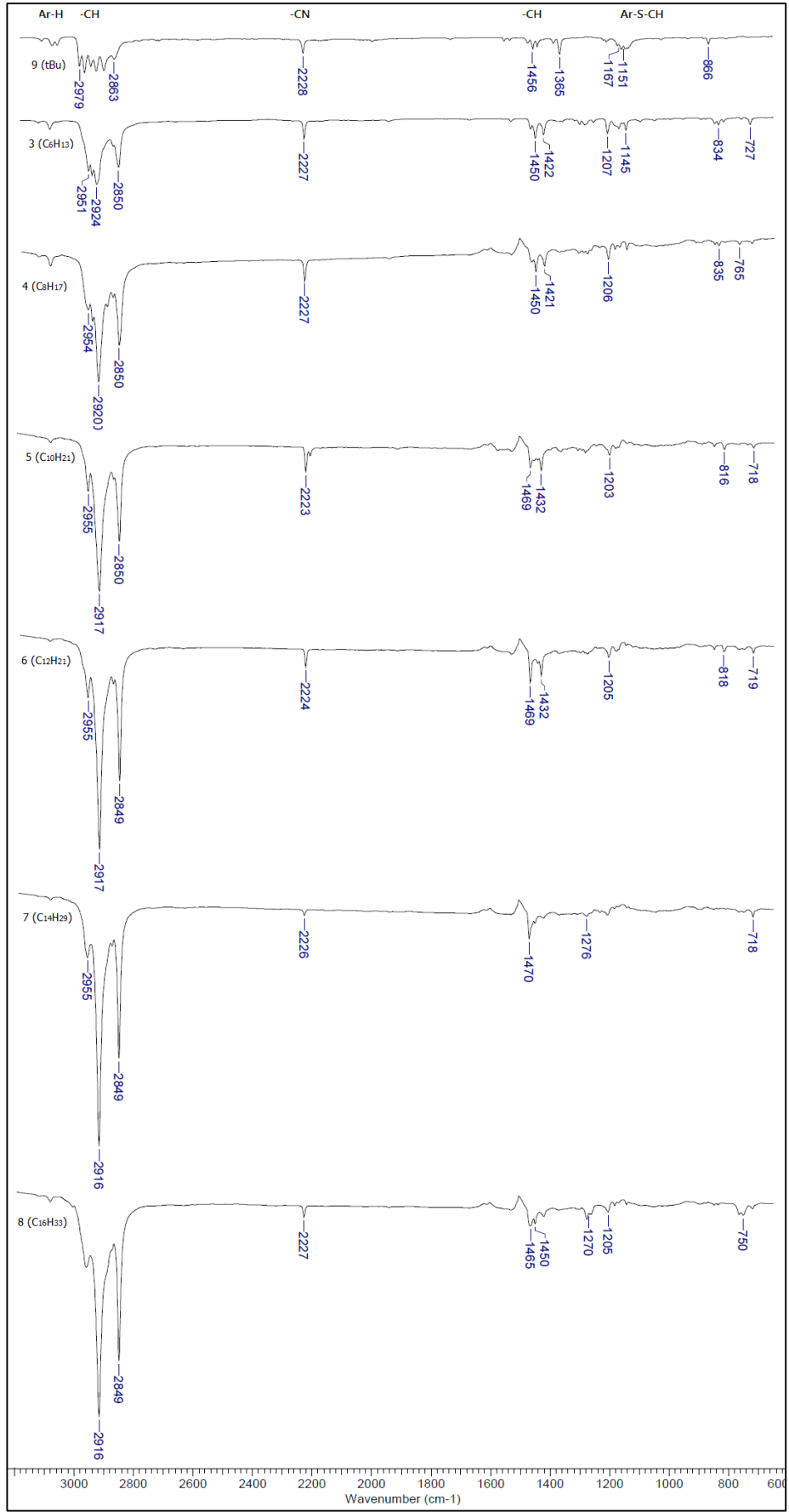
	Verim (%)	Erime Noktası (°C)
R: C ₆ H ₁₃ (3)	42	93-96
R: C ₈ H ₁₇ (4)	52	98-99
R: C ₁₀ H ₂₁ (5)	54	100-102
R: C ₁₂ H ₂₅ (6)	51	98-100
R: C ₁₄ H ₂₉ (7)	33	99-103
R: C ₁₆ H ₃₃ (8)	57	102-107
R: C(CH ₃) ₃ (9)	34	177-178

Non periferel *tert*-bütilsülfonil süstitüe ftalonitril (**9**) bileşiği TÜBİTAK-Fransa Dışişleri Bakanlığı PIA Bosphorus İşbirliği çerçevesinde yapılan 109M356 numaralı proje kapsamında çerçevesinde sentezlenerek kristallendirilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır (Şekil 3.17) [Kumru et al., 2011].



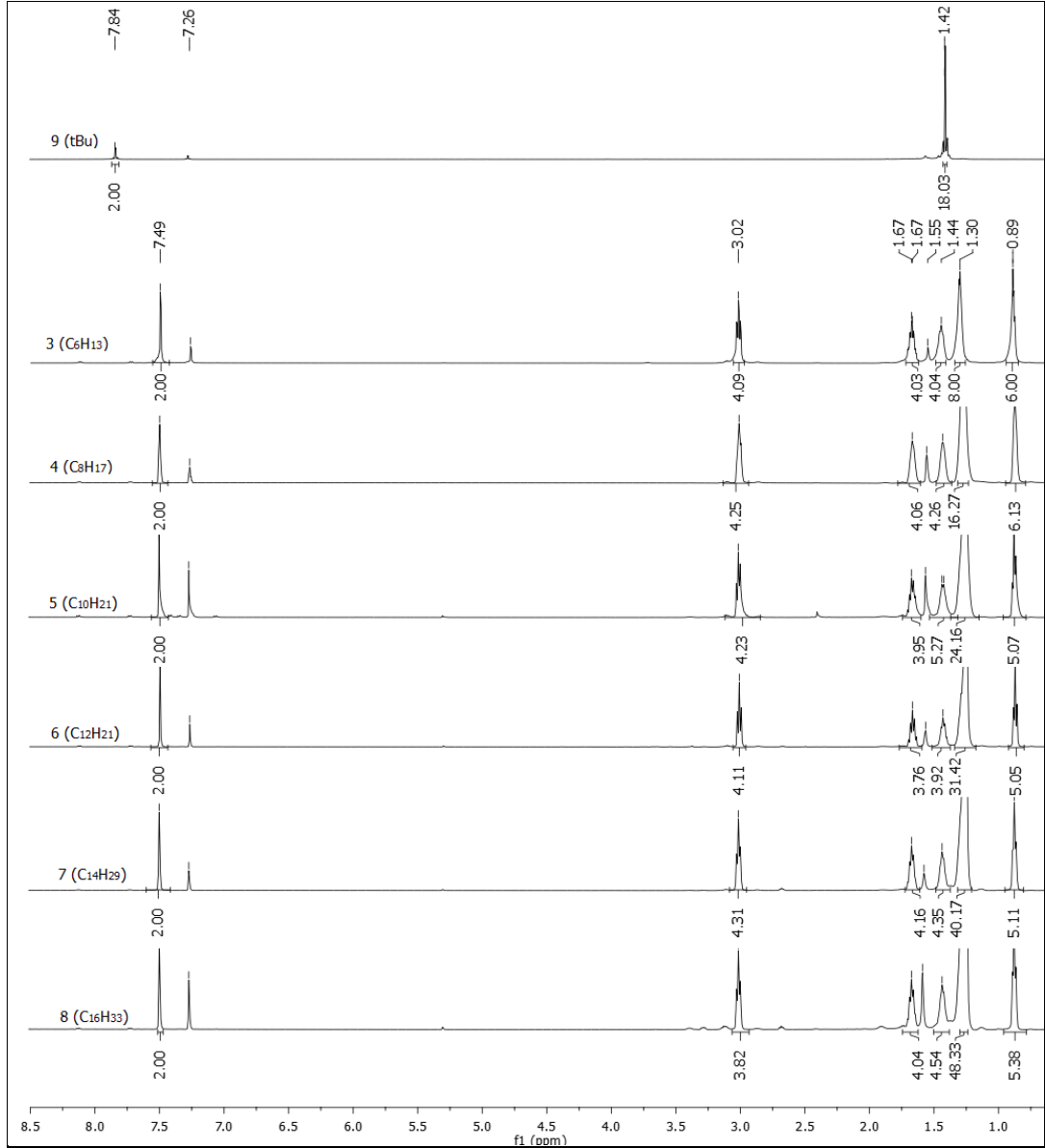
Şekil 3.17: **9** nolu bileşiğin kristal yapısı.

Ftalonitril bileşiklerine ait IR spektrumlarında, 3000-3100 cm⁻¹ arasında aromatik C-H gerilmelerine ait, 2849-2963 cm⁻¹ arasında alifatik C-H gerilmelerine ait ve 2223-2228 cm⁻¹ arasında C≡N gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca alifatik C-H gerilmesi ile oluşan piklerin artan zincir uzunluğu ile orantılı artan geçirgenlik oranları görülmektedir (Şekil 3.18).



Şekil 3.18: Ftalonitril bileşiklerine ait IR spektrumları.

Sentezlenen ve saflaştırılan alkiltiyo süstitüe ftalonitril bileşiklerinin Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 içerisinde alınmış ve elde edilen spektrumlar, teorik hesaplamalar yardımıyla yorumlanmıştır. Şekil 3.19’da ftalonitrillere ait protonların kimyasal kayma değerleri ve integrallerinin kaç protona karşılık geldiği verilmiştir. Düz zincirli moleküllerin aromatik ve alifatik protonların kimyasal kayma değerlerinin yaklaşık aynı değerlerde olduğu görülmektedir. Bu moleküllerin kimyasal kayma değeri 1.30 ppm olan pikin integral değeri ftalonitrillerin proton sayısı farkı kadardır. **9** nolu bileşikteki proton sayısı integral değerleriyle uyumludur. Hacimli yapıya sahip olan **9** nolu bileşiğin aromatik halkadaki protonların kimyasal kayma değeri düz zincirli lere göre daha düşük alana kaymıştır. Bu sonuç hacimli yapıdaki bileşikte yer alan metilin elektron verme eğiliminden kaynaklanmaktadır.



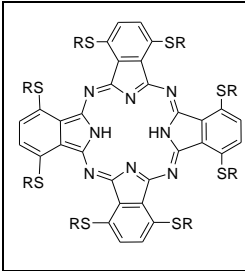
Şekil 3.19: Ftalonitrillere ait ¹H NMR spektrumları. (CDCl₃).

3.7.2. Ftalosiyenin Sentezi ve Karakterizasyonu

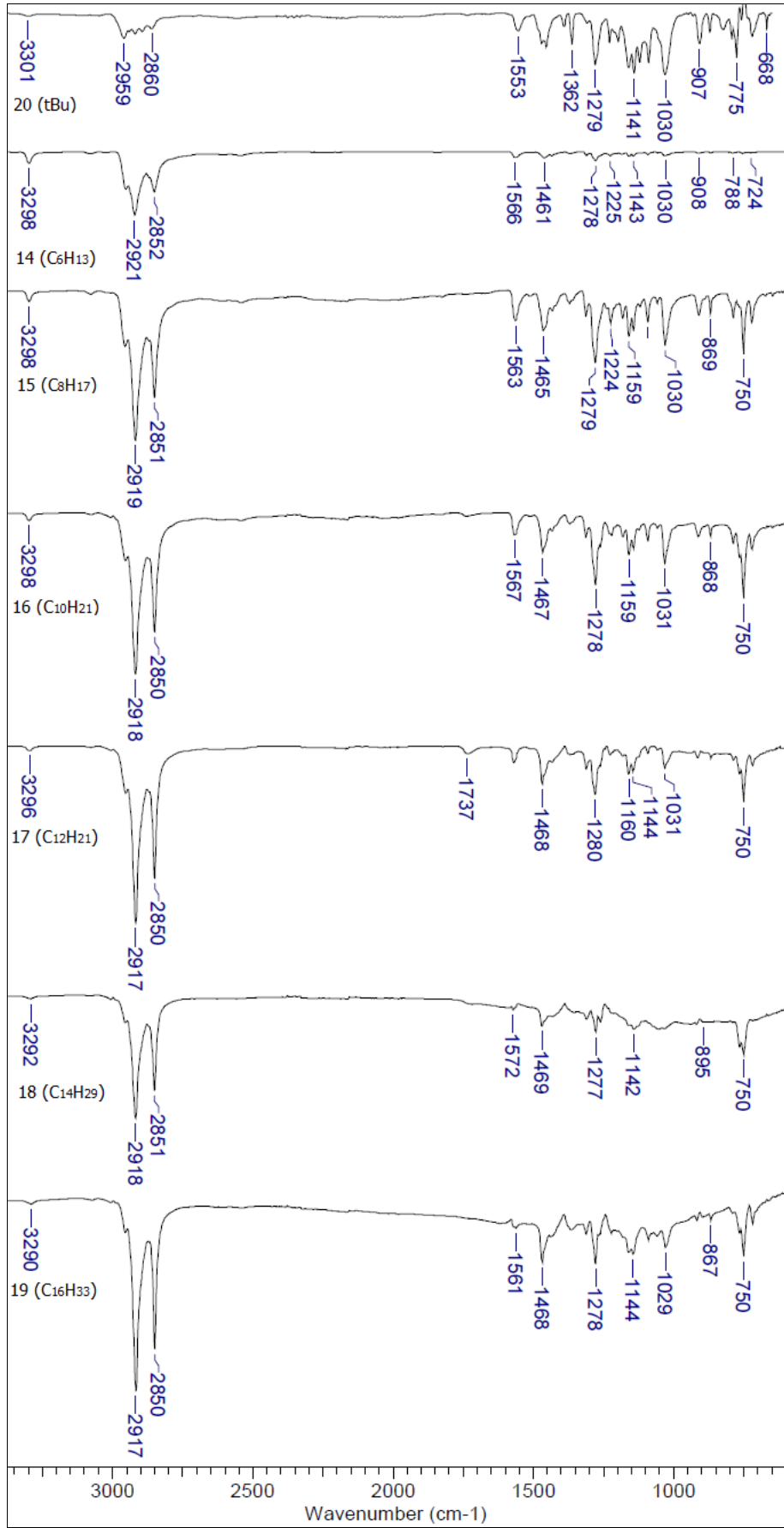
Metalsiz simetrik ftalosiyenin için 50°C’de hekzanolle lityum metali öncelikle hekzanolata dönüştürülmüş daha sonra ftalonitril eklenerek sıcaklık 150°C’ ye çıkarılmıştır. Reaksiyon 2 saatte sonlandırılmıştır. Lityum metalini uzaklaştırmak için sonlandırılan reaksiyona su eklenmiş, süzölmüş ve ftalosiyenin başka bir işleme gerek kalmadan metalsiz olarak elde edilmiştir. Bu yöntem bütün ftalosiyenin reaksiyonları için uygulanmıştır (Tablo 3.9). Saflaştırma işlemlerinde özellikle etanolla yıkama öncelikli olarak kullanılmış sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri yapılmaya çalışılmıştır. Düz zincirli ftalosiyeninlerde on dört karbonlu bileşiğe kadar

çözünürlük sorunu yaşanmamış, kolon kromatografisi ile maddeler saflaştırılmıştır. Fakat on altı karbon içeren molekülde hem çözünürlük sorunu yaşanmış hem de silika jelle yapılan kolon kromatografisinde madde ilerlememiştir. Kolondaki maddeden solventler geçirilerek öncelikle safsızlıklar uzaklaştırılmış sonrasında kolondan silika jelle birlikte madde alınarak etanolde ısıtılarak madde saf olarak elde edilmiştir.

Tablo 3.9: Ftalosiyanin bileşiklerinin sentezine ait veriler.

	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	
	R: C ₆ H ₁₃ (14)	45	156
	R: C ₈ H ₁₇ (15)	41	110
	R: C ₁₀ H ₂₁ (16)	12	76
	R: C ₁₂ H ₂₅ (17)	22	65
	R: C ₁₄ H ₂₉ (18)	5	Bozunuyor
	R: C ₁₆ H ₃₃ (19)	15	62
	R: C(CH ₃) ₃ (20)	16	Bozunuyor

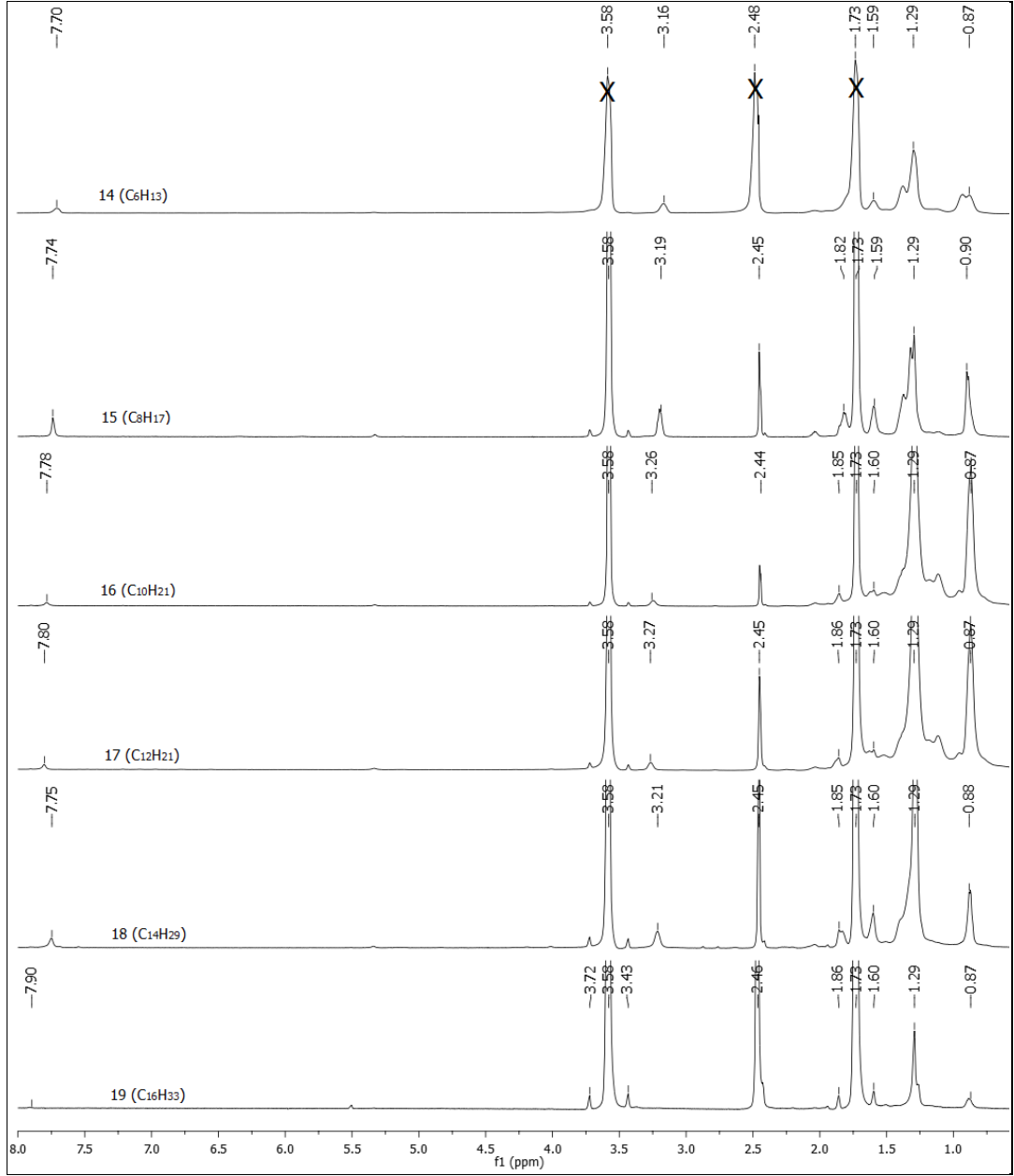
Ftalosiyanin bileşiklerine ait IR spektrumlarında, 3290-3298 cm⁻¹ arasında N-H gerilmesine ait, 3000-3100 cm⁻¹ arasında aromatik C-H gerilmelerine ait, 2849-2963 cm⁻¹ arasında alifatik C-H gerilmelerine ait piklerin bulunması ve ftalonitrillerdeki 2223-2228 cm⁻¹ arasında görülen C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması beklenen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca alifatik C-H gerilmesi ile oluşan piklerin artan zincir uzunluğu ile orantılı artan geçirgenlik oranları görülmektedir (Şekil 3.20).



Şekil 3.20: Ftalosiyanin bileşiklerine ait IR spektrumları.

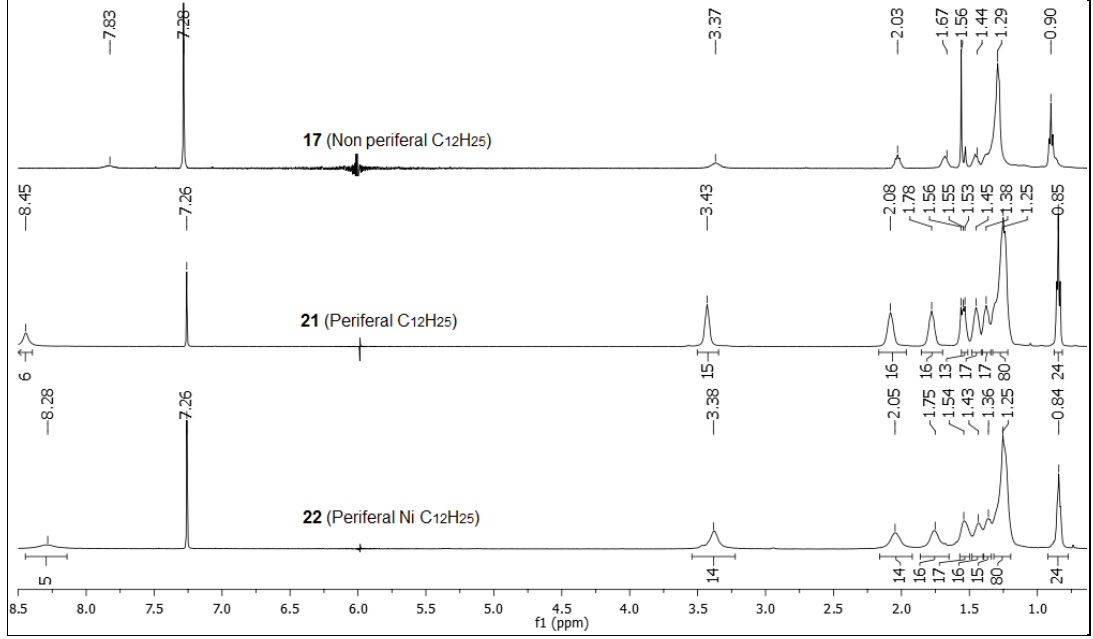
3.7.3. NMR Spektrumları

Düz zincirli non periferal ftalosiyanin bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları d_8 -THF içerisinde alınmıştır. Elde edilen spektrumlar teorik hesaplamalar yardımıyla yorumlanmıştır. Ftalosiyanin komplekslerinin ^1H NMR spektrumlarına göre, süstitüentlere ait protonlar ve halka protonları beklenen bölgelerde rezonansa gelmişlerdir (Şekil 3.21).



Şekil 3.21: Non periferal ftalosiyaninlere ait protonların kimyasal kayma değerleri. (d_8 -THF).

Dodesil süstitüe ftalosiyenin bileşiklerinin $CDCl_3$ içerisinde alınan 1H NMR spektrumları incelendiğinde; periferal ve non periferal süstitüe bileşiklerin spektrumlarının kimyasal kayma değerleri ile periferal bileşiğin integral değerleri belirlenmiştir, alifatik yapıdaki protonların kimyasal değerleri yaklaşık aynı yerde çıkmıştır, fakat non periferal bileşiğin aromatik protonları yüksek alanda çıkmıştır (Şekil 3.22).



Şekil 3.22: Dodesil süstitüe ftalosiyaninlere ait protonların kimyasal kayma değerleri.

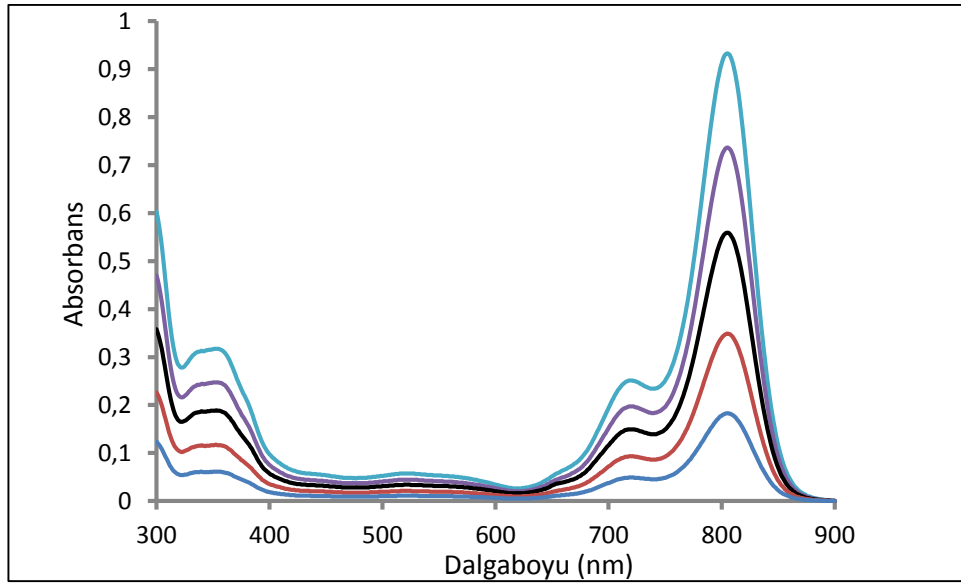
3.7.4. UV-Vis Spektrumları

Ftalosiyenin bileşiklerinin elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde UV-Vis bölgede ftalosiyenin komplekslerine ait iki karakteristik şiddetli band görülmektedir (Soret bandı-B bandı ve Q bandı). Q band absorpsiyonu, a_{1u} simetrisine sahip en yüksek dolu molekül orbitalden (HOMO), e_g simetrisine sahip en düşük boş molekül orbitaline (LUMO) olan $\pi-\pi^*$ geçişine karşılık gelmektedir. Periferal süstitüe analoglarına göre non periferal ftalosiyenin komplekslerinin Q bandı kırmızıya kaymaktadır. Bu batokromik kayma non periferal Pc kompleksleri için tipik bir durumdur [Mark and Stillman, 1994], [Konami et al., 1990]. Ayrıca -SR gruplarının elektron verici doğası nedeniyle kırmızıya kayma değeri artmıştır.

Ftalosiyenin halkası üzerindeki elektron yoğunluğunun artması, HOMO-LUMO arasındaki mesafenin daralması ile sonuçlanır [Nyokong, 2010].

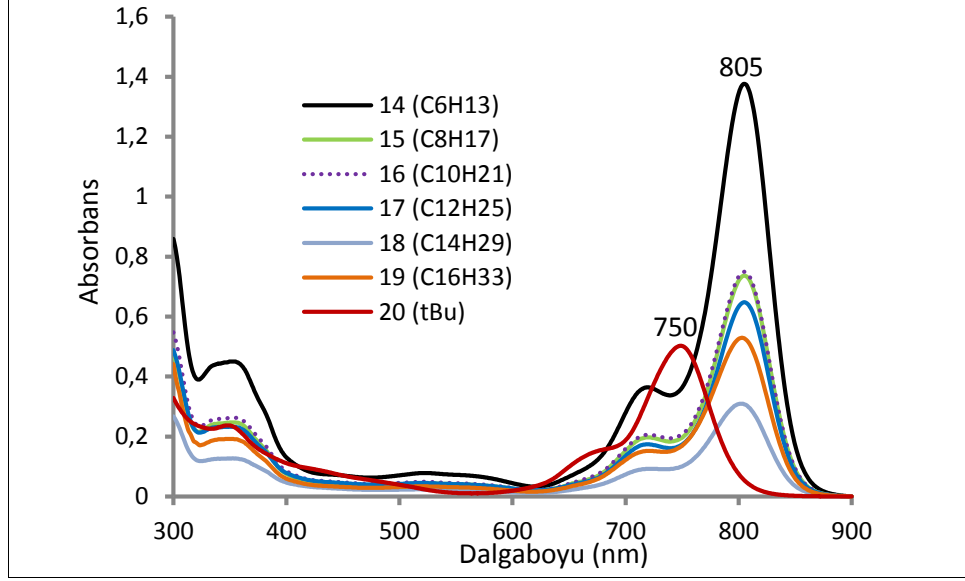
Metalsiz ftalosiyanilerde Q bandında genellikle bir yarıma olmaktadır, bazı bileşiklerde bu yarıma gözlemlenmez. Yarımanın gözükmemesinin nedeni artan absorptans değerine karşılık daha geniş bir bandın oluşması ve bu yarımanın geniş bant içerisinde kaybolmasından kaynaklanmaktadır [Kobayashi, 2003].

THF içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis ölçümlerinden elde edilen veriler kullanılarak maksimum absorpsiyon için absorptans-konsantrasyon grafiği çizildiğinde, sentezlenen tüm ftalosiyanın bileşikleri için konsantrasyon artışı ile absorpsiyon artışının doğrusal olduğu ve bu konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğu görülmüştür. **15** nolu ftalosiyanın bileşiğinin THF içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu Şekil 3.23'te verilmiştir.



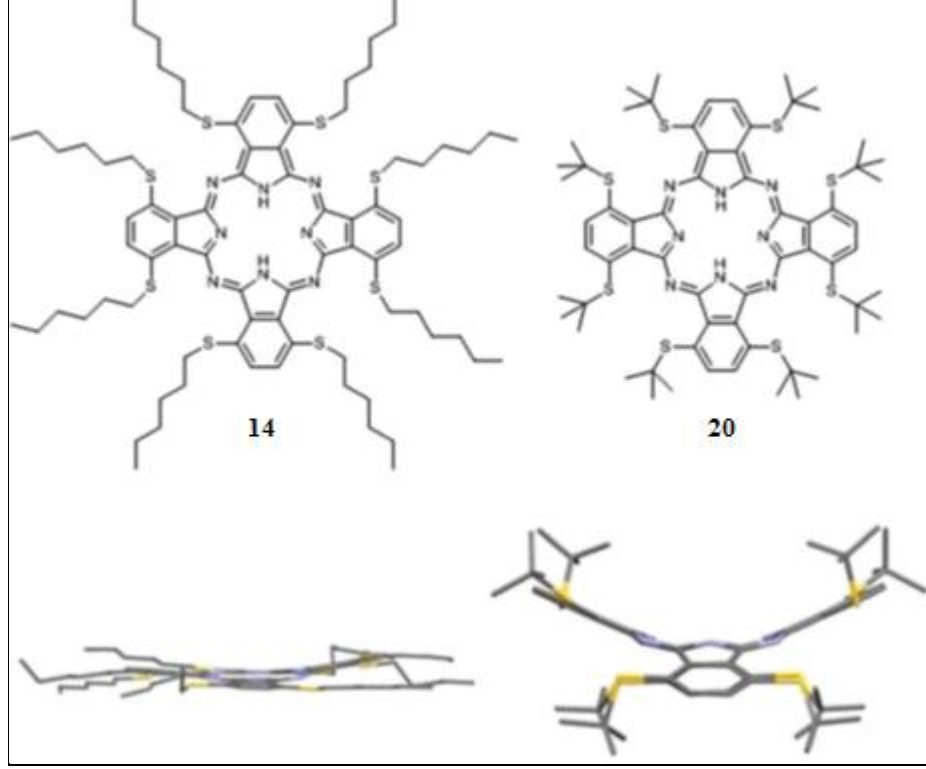
Şekil 3.23: **15** nolu ftalosiyanın bileşiğinin THF içerisinde $2 \cdot 10^{-6}$ ile $10 \cdot 10^{-6}$ M arasında alınan UV-Vis spektrumu.

Süstituent uzunluğuna göre UV-Vis spektrumunda gözlenen Q bandındaki değişimin incelenmesi için ftalosiyanın bileşiklerinin THF içerisinde alınan UV-Vis spektrumları bir arada verilmiştir (Şekil 3.24). Düz zincirli moleküllerde zincir uzunluğu arttıkça absorptans değerinin düzenli olarak azalması beklenirken bu azalma düzenli ve sıralı gerçekleşmemiştir. Bu farklılığın moleküllerdeki silika veya solventten kaynaklı safsızlıktan olabileceği düşünülmüştür.



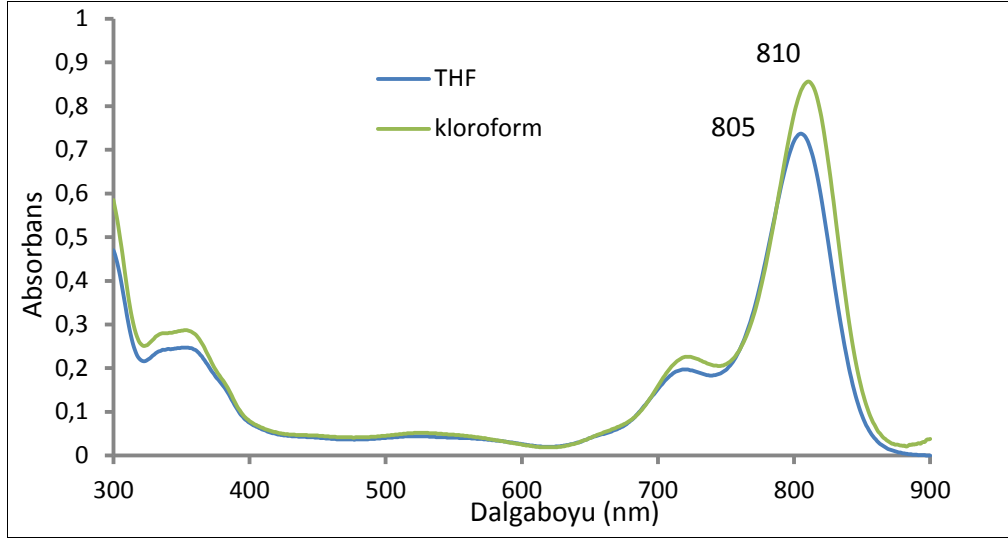
Şekil 3.24: Ftalosiyanın bileşiklerinin $8 \cdot 10^{-6}$ M THF içerisinde alınan UV-Vis spektrumları.

Düz zincirli bileşiklerin Q bandı, **20** nolu bileşiğe göre yaklaşık 55 nm kırmızıya kaymıştır. Gözlenen bu spektral kaymanın sebebi düz zincirli pozisyonda HOMO'yu oluşturan atomik orbitallerin lineer kombinasyonunun -StBu göre daha büyük olmasındandır. Düz zincirli S-hekzil (**14**) ve -StBu (**20**) kristal yapıları incelendiğinde sterik engel nedeniyle -StBu (**20**) çarpık yapısının düşük HOMO'ya sahip olduğu görülmüştür (Şekil 3.25). Sonuç olarak HOMO seviyesi düz zincirli yapıda daha yüksektir. Bu durum HOMO-LUMO arasındaki enerjinin daha küçük olmasına yol açmakta ve kırmızıya kayma gözlenmektedir. Bu sonuçlar Chemical Communications adlı dergide yayınlanmıştır.



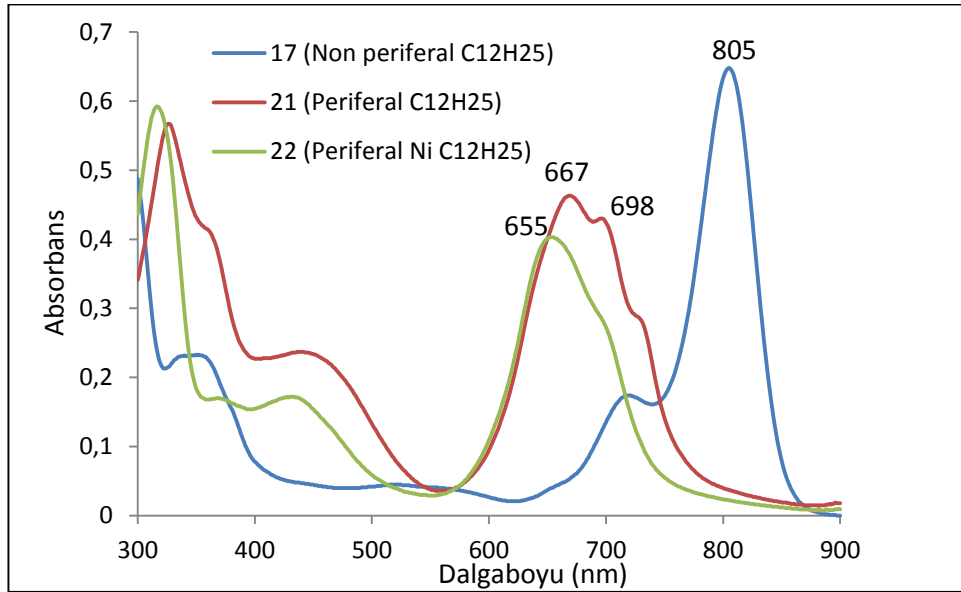
Şekil 3.25: **14** nolu ve **20** nolu ftalosiyeninlerin kristal yapıları.

Alkil zincirinin uzunluğunun değiştirilmesinin Q bandının dalga boyunda kayda değer herhangi bir değişiklik yapmadığı görülmüştür. Ancak uzun alkil zincirli süstitüentlere sahip bileşiklerin, Q bandı absorpsiyonunun kısa alkil zincirli türevlerine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu değişiklik oransal olarak ve düzenli şekilde değişmemiştir. UV-Vis spektrumuna çözücünün etkisinin incelenebilmesi için, **15** nolu ftalosiyenin bileşiğinin kloroform ve THF içerisinde UV-Vis spektrumları alınmıştır (Şekil 3.26). Q bandı için en yüksek kırmızıya kayma değeri kloroformda görülmüştür. Bunun sebebi çözücülerin kırılma indisleri ile açıklanabilir. Absorpsiyon spektrumunda gözlenen kırmızıya kayma kullanılan çözücülerin kırılma indislerinin bir fonksiyonu olduğu bilinmektedir [Ogunsipe, et al., 2003]. Büyük kırılma indisine sahip olan çözücü daha fazla kırmızıya kaymaya neden olmuştur (Kırılma indisleri: THF 1.4072, kloroform 1.4458).



Şekil 3.26: **15** nolu ftalosiyanın bileşiminin farklı çözücülerde 8×10^{-6} Molarda alınan UV-Vis spektrumları.

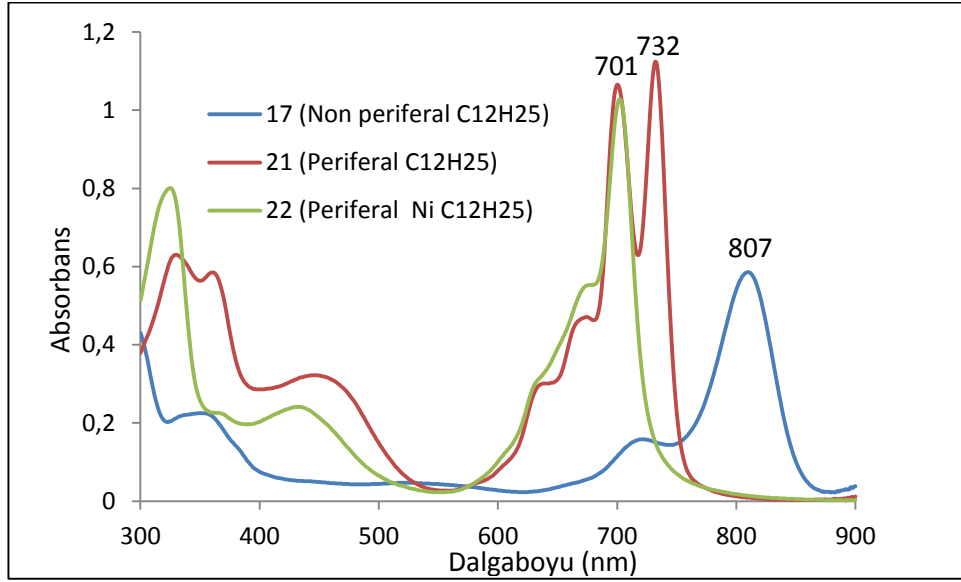
17, **21** ve **22** nolu ftalosiyanınların THF'te ($8 \cdot 10^{-6}$ M) alınmış UV-Vis spektrumları incelendiğinde non periferal pozisyondaki kompleksin daha yüksek dalga boyunda absorpsiyon yaptığı görülmektedir (Şekil 3.27).



Şekil 3.27: **17**, **21** ve **22** nolu ftalosiyanınların THF ($8 \cdot 10^{-6}$ M) içerisinde alınmış UV-Vis spektrumları.

Ayrıca non periferal pozisyondaki metalsiz kompleksin (**17**) Q bandında yarıлма gözlenmezken periferal pozisyondaki metalsiz komplekste (**21**) yarıлма gözlenmektedir. Periferaldeki yarıлма kloroformda alınan UV-Vis spektrumunda daha

keskin olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 3.28). Kloroformda alınan UV-Vis spektrumunda non periferal pozisyonda absorbands değerinde fazla bir farklılık olmazken periferal pozisyondaki kompleksin çok daha yüksek absorbands değerine sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuç kompleksin THF’te agrege olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.28: **17**, **21** ve **22** nolu ftalosiyeninlerin kloroform ($8 \cdot 10^{-6}M$) içerisinde alınmış UV-Vis spektrumları.

3.7.5. Sıvı Kristal Özelliklerin İncelenmesi

Sentezi ve karakterizasyonu tamamlanan bileşiklerin bozunma sıcaklıkları termogravimetrik analiz (TGA), sıvı kristal özellikleri ise POM ve DSC yöntemleri kullanılarak incelenmiştir.

3.7.5.1. TGA Ölçümleri

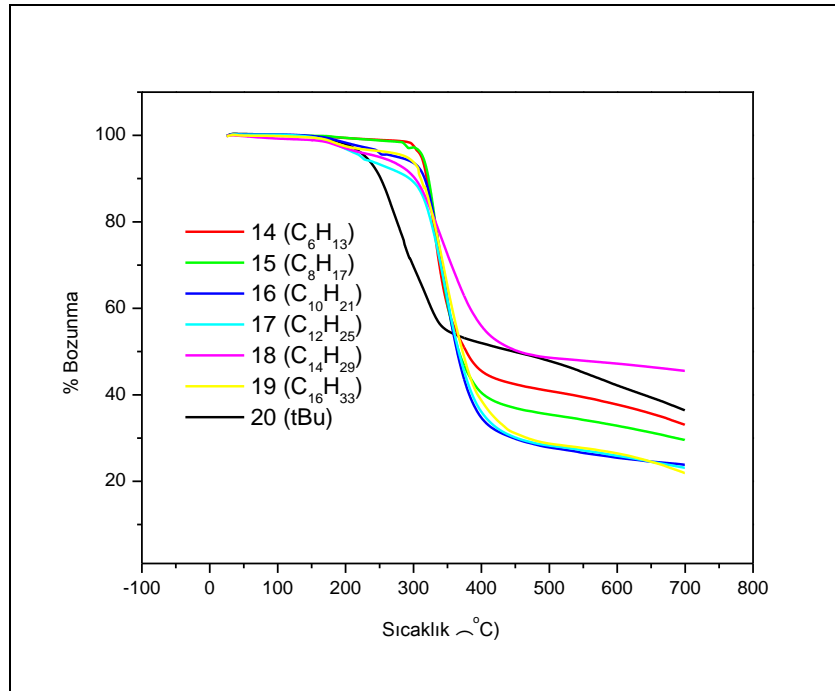
Sıvı kristal özellikler incelenmeden önce bileşiklerin bozunma sıcaklıklarının belirlenmesi için numuneler inert atmosfer altında $10^{\circ}C/dk$ hızla $700^{\circ}C$ 'ye kadar ısıtılarak TGA ölçümleri yapılmıştır. Tüm bileşiklerde tek basamaklı zincir bozulmasına karşılık gelen bir ağırlık azalması gözlenmiştir. Tablo 3.10'da Pc bileşiklerinin bozunmaya başladıkları sıcaklıklar ve ana bozunma sıcaklıkları verilmiştir. Ana bozunma sıcaklığı **20** nolu bileşikte, düz zincirli bileşiklere göre daha

düşük bir değere sahiptir, diğer moleküllerde zincir uzunluğuna bağlı kayda değer bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tablo 3.10: TGA’da ölçülen ftalosiyanın bileşiklerine ait bozulma sıcaklıkları (°C).

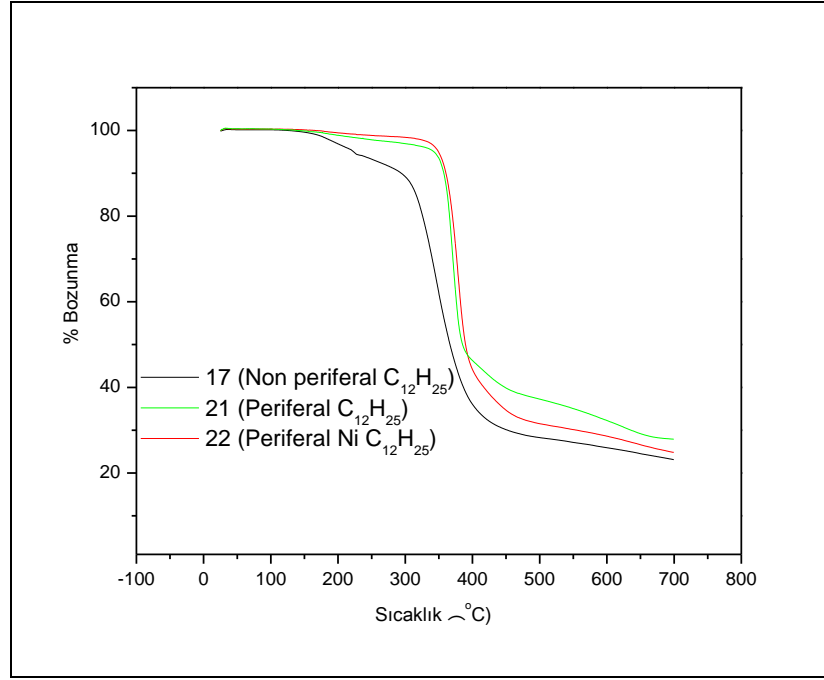
Bileşik	Bozunma başlangıç sıcaklığı (%2)	Ana bozulma sıcaklığı
14	240	331
15	280	335
16	204	347
17	181	349
18	177	331
19	188	347
20	170	289
21	309	380
22	231	372

Şekil 3.29’da bu bölümdeki bütün ftalosiyanın bileşiklerinin termogramları bir arada verilmiştir.



Şekil 3.29: Ftalosiyanın bileşiklerine ait TGA spektrumları.

Okta periferel ve non periferel dodesil sülfanil süstitüe ftalosiyanimlere ait termogramları şekil 3.30’da verilmiştir. Periferel süstitüe bileşiklerin bozunma sıcaklıkları birbirine yakın değerdedir. Bununla birlikte non periferel süstitüe bileşiğin bozunma sıcaklığı daha düşük değerdedir.

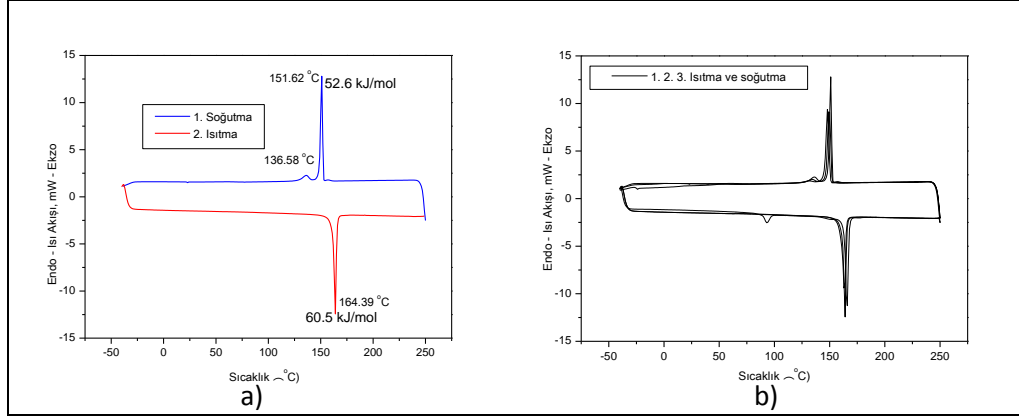


Şekil 3.30: Dodesil süstitüe ftalosiyanim bileşiklerine ait TGA spektrumları.

3.7.5.2. DSC Ölçümleri ve POM

Ftalosiyanim bileşiklerinin 10°C/dk ısıtma ve soğutma hızı ile üç tekrarlı setler halinde DSC spektrumları alınmış, gözlenen sıcaklık geçişleri ve bu geçişlere karşılık gelen entalpi değişim (ΔH) değerleri kJ/mol olarak verilmiştir. Spektrum üzerindeki değerler ikinci ısıtma-birinci soğutma döngüsüne aittir.

Okta non periferel heksilsülfanil süstitüe ftalosiyanim (**14**) bileşiğinin DSC spektrumu incelendiğinde ilk ısıtmada 92°C gözlenen polimorfik yapının ikinci ve üçüncü ısıtmalarda ortadan kalktığı görülmüştür. Bileşiğin erime sıcaklığı 164.39°C olarak belirlenmiştir. Soğutmada 151.62°C’de kristale geçiş gözlenmiştir (Şekil 3.31).



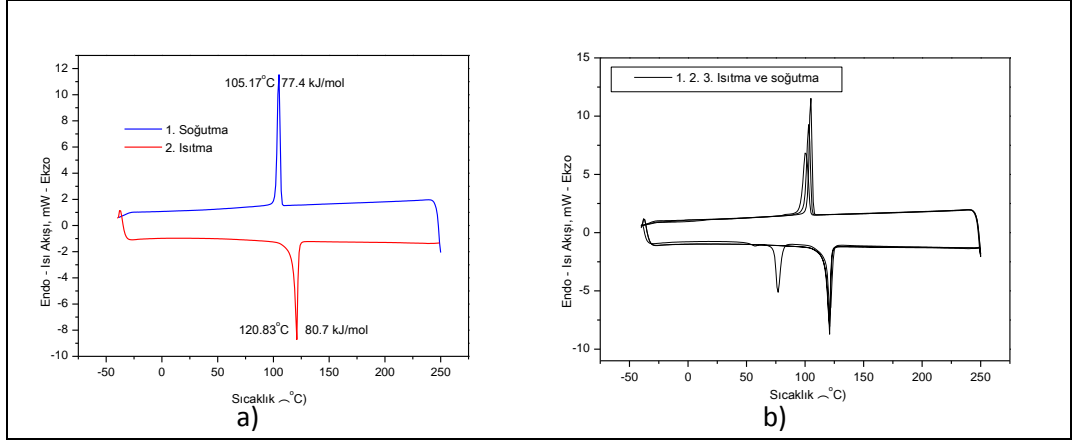
Şekil 3.31: **14** nolu ftalosiyanın bileşiğinin DSC spektrumları. a) 1. Soğutma ve 2. ısıtma, b) 1., 2., 3. ısıtma ve soğutma.

DSC spektrumunda 1. soğutma sırasında 136.58°C 'de gözlenen bandın kristalden kristale geçiş olduğu düşünülmektedir. Bu geçiş polarize optik mikroskopta da (POM) gözlemlenmiştir (Şekil 3.32). Bu bileşik için sıvı kristal faz geçişi gözlenmemiştir.



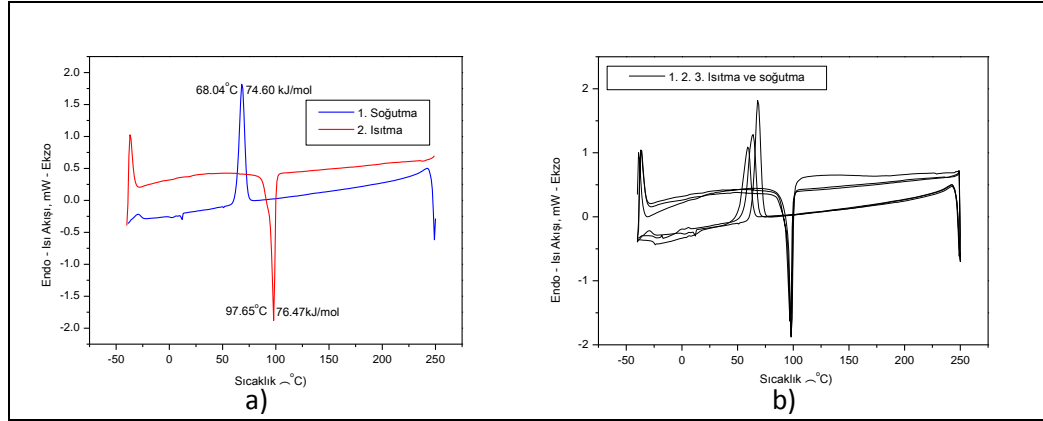
Şekil 3.32: **14** nolu ftalosiyanın bileşiğinin kristalden kristale geçişine ait POM fotoğrafları. a) 136°C , b) 151°C .

Okta non periferik oktilsülfanil sübtitüe ftalosiyanınin (**15**) DSC spektrumu incelendiğinde ilk ısıtmada 77°C gözlenen polimorfik yapının ikinci ve üçüncü ısıtmalarda ortadan kalktığı görülmüştür. Bileşiğin erime sıcaklığı ise 120.83°C olarak belirlenmiştir. Soğutmada 105.17°C 'de kristale geçiş gözlenmiştir (Şekil 3.33). Bu bileşik için sıvı kristal faz geçişi gözlenmemiştir.



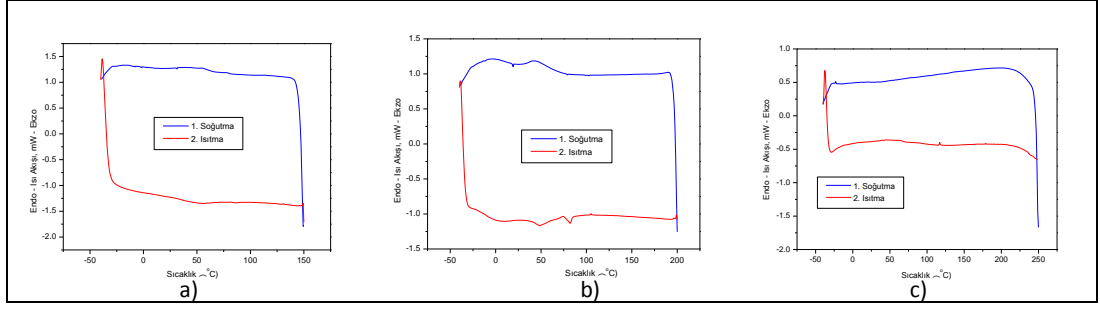
Şekil 3.33: **15** nolu ftalosiyanın bileşiğinin DSC spektrumları. a) 1. Soğutma ve 2. ısıtma, b) 1., 2., 3. ısıtma ve soğutma.

Okta non periferale desilsülfanil süstitüe ftalosiyanınin (**16**) DSC spektrumu incelendiğinde bileşiğinin erime sıcaklığı 97.65°C olarak belirlenmiştir. Soğutmada 68.04°C’de kristale geçiş gözlenmiştir (Şekil 3.34). Bu bileşik için sıvı kristal faz geçişi gözlenmemiştir.

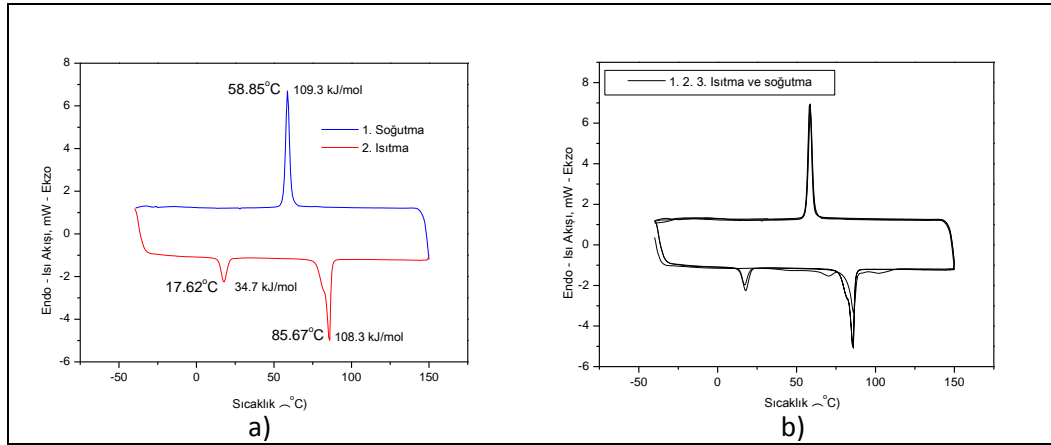


Şekil 3.34: **16** nolu ftalosiyanın bileşiğinin DSC spektrumları. a) 1. Soğutma ve 2. ısıtma, b) 1., 2., 3. ısıtma ve soğutma.

Okta non periferale tetradesilsülfanil (**18**), hekzadesilsülfanil ve (**19**) tert-bütilsülfanil (**20**) süstitüe ftalosiyanınin bileşiklerinin DSC spektrumu incelendiğinde herhangi bir geçiş gözlenmemektedir (Şekil 3.35).

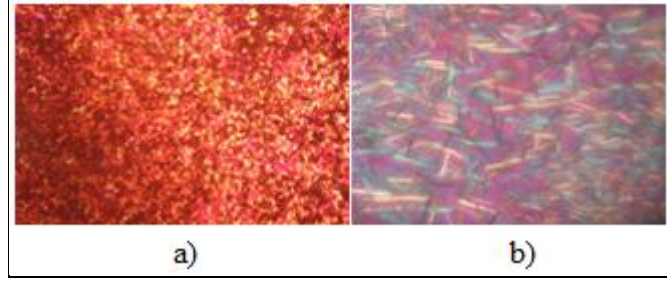


Şekil 3.35: Okta non periferel **18**, **19** ve **20** nolu ftalosiyanın bileşiklerinin DSC spektrumları. a) **18**, b) **19**, c) **20** nolu bileşik.



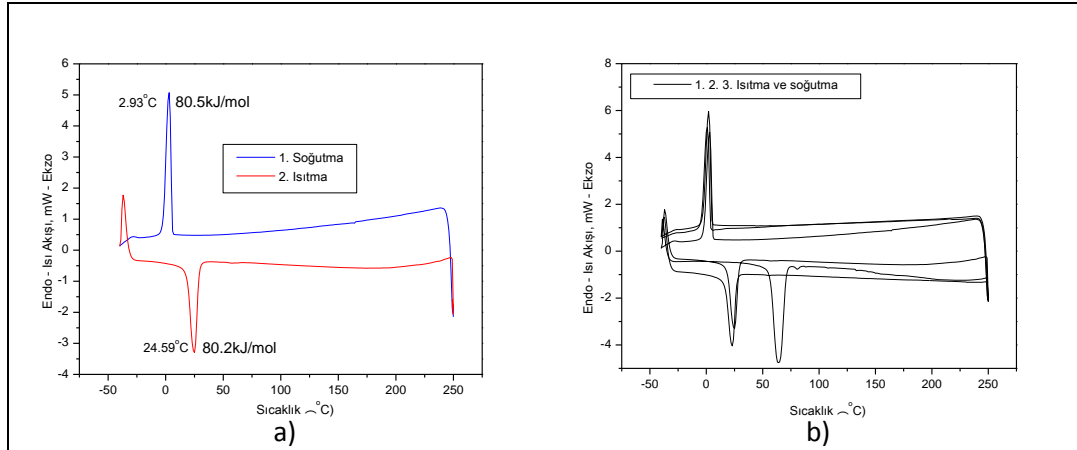
Şekil 3.36: **17** nolu ftalosiyanın bileşiğinin DSC spektrumları. a) 1. Soğutma ve 2. ısıtma, b) 1., 2., 3. ısıtma ve soğutma.

Okta non periferel dodesilsülfanil (**17**) süstitüe ftalosiyanınin DSC spektrumu incelendiğinde bileşiğin erime sıcaklığı 85.67°C olarak belirlenmiştir. Soğutmada 58.85°C 'de kristale geçiş gözlenmiştir (Şekil 3.36). Bu bileşik için sıvı kristal faz geçişi gözlenmemiştir. DSC spektrumunda 2. ısıtma sırasında 17.62°C 'de gözlenen bandın kristalden kristale geçiş olduğu düşünülmektedir. Bu moleküle ait iki farklı sıcaklıkta alınan POM görüntüleri molekülde oluşan yapının kristal olduğunu göstermektedir (Şekil 3.37). Bu bileşik için sıvı kristal faz geçişi gözlenmemiştir.



Şekil 3.37: **17** nolu ftalosiyenin bileşiğinin oda sıcaklığında ve 60°C’de çekilmiş POM görüntüleri. a) Oda sıcaklığı, b) 60°C.

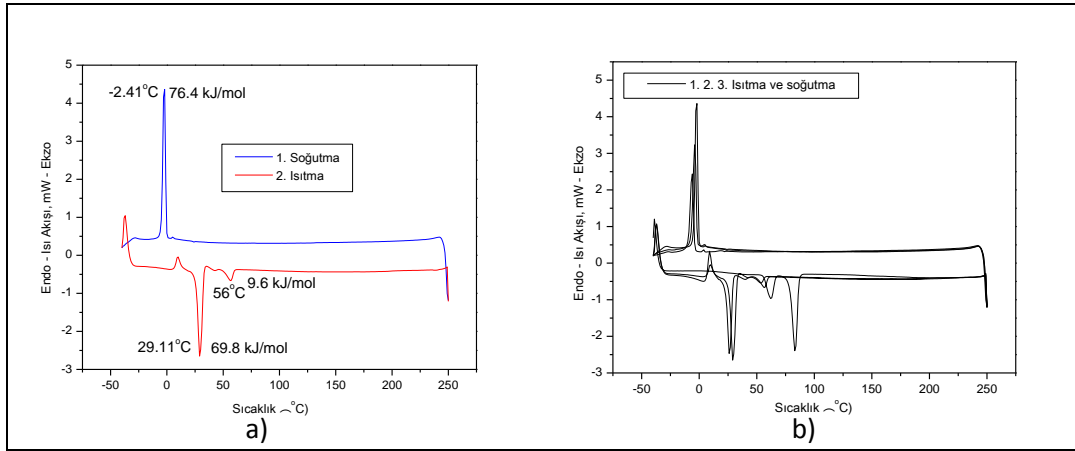
Okta periferel dodesilsülfanil süstitüe ftalosiyenin (**21**) bileşiğinin DSC spektrumu incelendiğinde 24.59°C’de sıvı kristal faz geçişi gözlenmiştir. Bu bileşikte berraklaşma sıcaklığı gözlemlenmemiş fakat 2.93°C’de katıya geçiş gözlemlenmiştir (Şekil 3.38). Bu veriler literatürle uyumludur [Lux et al., 1999], [Ban et al., 2000]. Fakat **21** nolu bileşiğin Lux ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada oda sıcaklığında sıvı kristal olduğu Ban ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da bu sıcaklıkta kristal olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmalarımızda ise DSC spektrumu incelendiğinde sıvı kristal faz geçişinin 25.26°C’de gerçekleştiği bu yüzden oda sıcaklığında kristal özellikte olduğu düşünülmüş ve oda sıcaklığında alınan X-Işınları Kırınımı Ölçümleri (XRD)’de oda sıcaklığında kristal yapıda olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.38: **21** nolu ftalosiyenin bileşiğinin DSC spektrumları. a) 1. Soğutma ve 2. ısıtma, b) 1., 2., 3. ısıtma ve soğutma.

Okta periferel dodesilsülfanil süstitüe nikel ftalosiyenin (**22**) bileşiğinin DSC spektrumu incelendiğinde 29.11°C’de sıvı kristal faz geçişi gözlenmiştir. Bu bileşikte

berraklaşma sıcaklığı gözlemlenmemiş fakat -2.41°C ' katıya geçiş gözlemlenmiştir (Şekil 3.39). Bu veriler literatür verileriyle uyumludur [Basova et al., 2002].



Şekil 3.39: **22** nolu ftalosiyanın bileşiğinin DSC spektrumları. a) 1. Soğutma ve 2. ısıtma, b) 1., 2., 3. ısıtma ve soğutma.

Okta periferel dodesilsülfanil süstitüe moleküllerde (**21**, **22**) kolumnar yapı gözlenirken non periferel süstitüsyonun (**17**) bu kolumnar yapıyı oluşturamadığı düşünülmektedir. Okta periferel dodesilsülfanil süstitüe moleküllerde berraklaşma sıcaklığına ulaşılmadan madde bozunmaya başlamaktadır. Okta non periferel dodesilsülfanil süstitüsyon sıvıya geçiş sıcaklığını ciddi bir şekilde düşürmektedir. Geçiş sıcaklıklarına metal etkisi çok fazla olmamasına karşın süstitüsyon pozisyonunun etkisinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Okta non periferel dodesilsülfanil süstitüsyonun erime sıcaklığını düşürmesi bir avantaj sağlamakla birlikte sıvı kristal yapıyı oluşturamadığı için periferel süstitüsyona karşı dezavantajlıdır.

3.8. Sonuç

Bu bölümde sıvı kristal özellikleri incelenmek üzere non periferel okta alkil sülfanil süstitüe ftalosiyanın serisi tasarlanmış ve düz alkil zincirli altı molekül sentezlenmiştir. Ayrıca *tert*-bütil sülfanil süstitüe bileşik sentezlenerek hacimli grubun burkulma sonucu oluşan etkileri ve spektroskopik özellikleri incelenmiştir. Karşılaştırma yapmak amacıyla literatürde de yer alan periferel okta dodesil sülfanil bileşiklerinin metalsiz ve nikelli ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen

bileşiklerin yapıları NMR, UV-Vis, FT-IR, kütle spektroskopileri gibi farklı spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ftalosiyanın bileşiklerinin faz geçiş sıcaklıkları POM ve DSC teknikleriyle belirlenmiştir. Okta periferel dodesilsülfanil süstitüe molekülünün DSC spektrumları incelendiğinde faz geçiş sıcaklıklarının literatürle uyumlu şekilde olduğu belirlenmiş ve kolumnar yapının periferel pozisyonda olduğu non periferel süstitüsyonun bu kolumnar yapıyı oluşturamadığı görülmüştür. Okta periferel dodesilsülfanil süstitüe molekülünde berraklaşma sıcaklığına ulaşmadan madde bozunmaya başlamaktadır. Faz geçiş sıcaklıklarına metal etkisi çok fazla olmamasına karşın okta non periferel dodesilsülfanil süstitüsyonunun erime sıcaklığını ciddi bir şekilde düşürdüğü görülmüştür. Bu molekülün erime sıcaklığını düşürmesi bir avantaj sağlamış fakat kolumnar yapı oluşturamadığı için periferel pozisyondaki moleüllere karşı dezavantaj oluşturduğu belirlenmiştir. Diğer non periferel metalsiz ftalosiyanın bileşiklerinin POM ve DSC spektrumları incelendiğinde hiçbir molekülde sıvı kristal özellik gözlenmemiştir.

Bu tez çalışması sırasında yapılan çalışmalar sonucu elde ettiğimiz okta non periferel heksil sülfanil ve *tert*-bütil sülfanil süstitüe ftalosiyanın bileşiminin bulunduğu yayın “1,4,8,11,15,18,22,25-Alkylsulfanyl phthalocyanines: effect of macrocycle distortion on spectroscopic and packing properties” başlığı ile Chemical Communications adlı dergide yayınlanmıştır.

4. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT) İÇİN YAKIN IR BÖLGEDE ABSORBSİYON YAPAN FTALOSİYANİNLER

4.1. Fotodinamik Terapi

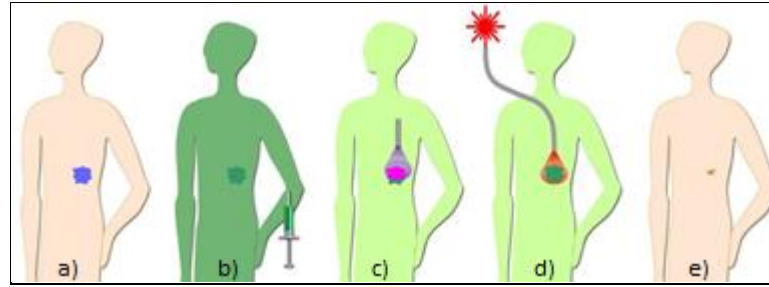
Fotodinamik Terapi, üç temel unsura gereksinim duyar. Bunlar fotosensitizer (PS), ışık ve oksijen olarak kabul edilir. PDT'nin temeli uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan fotosensitizer tarafından başlatılan bazı fotokimyasal reaksiyonlardır. PDT sonucunda etkili bir biyolojik cevabın oluşabilmesi için serbest radikaller ve singlet oksijene (1O_2), dolayısıyla da oksijene (O_2) ihtiyaç duyulur. İki farklı tip reaksiyon vardır: Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış singlet veya triplet fotosensitizere ihtiyaç vardır. Uyarılmış singlet durumun kısa yarı ömrü nedeniyle fotosensitizer bir substratla reaksiyona girer. Uyarılmış haldeki fotosensitizer (PS^*) substrata bir elektronunu aktarır fotosensitizer radikal anyonu ($PS^{\cdot-}$), substratta radikal katyonu ($Sub^{\cdot+}$) oluşturur. Oluşan bu radikaller hemen moleküler oksijenle (3O_2) reaksiyona girer. Fotosensitizer radikal anyonu ile moleküler oksijen süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\cdot-}$), ve devamında yüksek reaktivliğe sahip hidroksil radikali (OH^{\cdot}) oluşturur. Bu serbest radikaller oksidasyonla yağ asitleri ve diğer lipitlerin hasarına yol açar. PDT'de kullanılan pek çok fotosensitizer ise etkisini çoğunlukla reaktif oksijen türevleri (Reactive Oxygen Species (ROS)) olan 1O_2 üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki fotosensitizer enerjisini doğrudan moleküler O_2 'ye verir ve 1O_2 oluşmasına neden olur. O_2 'nin elektronik olarak uyarılmış hali 1O_2 , biyomolekülleri oksitleyerek hücre ölümüne sebep olur [Josefsen and Boyle., 2008].

4.1.1. Fotodinamik Terapi Kullanım Alanları

4.1.1.1. Kanser

Ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi kanser tedavisinde dünyada yaygın olarak kullanılan üç ana yöntemdir. A.B.D, Almanya, Japonya, İngiltere, Fransa, Hollanda, Kanada gibi birçok ülke tarafından fotodinamik terapi (photodynamic therapy (PDT)) bu üç ana kanser tedavi yöntemine alternatif olarak birçok kanser tedavi uygulamaları

için onaylanmıştır [Tayyaba et al., 2008]. PDT 1960'ların başında şekillenmeye başlamış, 1980'lerin başında Amerikan Yiyecek ve İlaç Kurulu'nun (Food and Drug Administration (FDA)) hematoporphyrin türevi olan Photofrin isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesiyle birçok kanser türünün tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır [Prasad, 2004], [Zheng, 2005], [Patrice, 2003]. PDT, ışığa-duyarlı-ajanın (fotosensitizer) hastaya damar yoluyla verilmesi (veya topikal olarak uygulanmasını) sonrasında ilacın tümörlü dokuda birikmesi, uygun dalgaboyundaki ışık ile uyarılması ve singlet oksijen oluşumu ile tümörü yok etmesi prensibine dayanır (Şekil 4.1) [Dougherty, 1998], [Brancaleon and Moseley, 2002], [Kessel, 2004], [Bonnett, 2000]. Fotosensitizerlerin tümörlü dokuda birikme ve muhafaza edilebilme eğilimleri normal dokuya kıyasla çok daha fazladır [Web 1], [Crescenzi et al, 2004].



Şekil 4.1: Kanserli hücrelerin PDT ile tedavisinde kullanılan fotosensitizerin tümörlü dokudaki tedavi süreci. a) tümöre sahip olan hasta, b) damar yoluyla ışığa duyarlı madde (PS) uygulanması, c) ilacın hedefe ulaşması için bekleme süresi, d) bölge ışıklandırılması, e) tümörlü dokunun küçülmesi.

Işık, normal dokuyla karşılaştırıldığında tümörlü dokuda daha uzun süre kalabilir. Fotosensitizer tarafından soğurulduğunda gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda, açığa çıkan aşırı reaktif ve son derece toksik 1O_2 , sadece o bölgede nekroz oluşumuna neden olur. 1O_2 ' in dokudaki ömrü çok kısa ($t < 5 \times 10^{-7} s$) ve lokaldir (difüzyon mesafesi yaklaşık $= 0.1 \mu m$) [Patterson et al., 1990]. Böylelikle çevre dokuya zarar vermeden tümörlü bölgedeki hücrelerin ölmesi sağlanır (Şekil 4.1) [Ortel et al., 2009].

4.1.1.2. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi

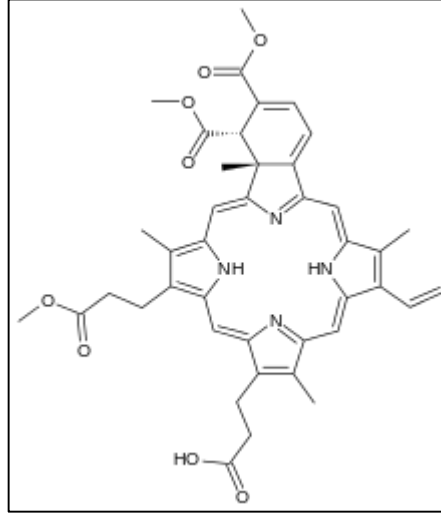
Günümüzde antimikrobiyal fotodinamik terapi Gram-pozitif, Gram-negatif bakteri, maya ve mantarlar gibi patojenik mikroorganizmaların kökünü kurutmak için

yeni umut verici bir yöntemdir. Bu yeni yaklaşımda bakteriler öldürülürken ilaçların yol açtığı istenmeyen yan etkiler ortadan kalkmaktadır. Antimikrobiyal PDT genellikle diş, dermatolojik uygulamalar [Sperandio et al, 2013], kan ürünlerinin dezenfektasyonu için kullanılmakta ve yiyeceklerin zararlı maddelerden temizlenmesinde alternatif bir yöntem olacağı düşünülmektedir [Ulatowaska-Jarza et al, 2006].

4.1.1.3. Maküla Dejenerasyonunda Fotodinamik Terapi Uygulamaları

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir. Sıklığı 65-74 yaş arasında % 10, 75 yaş üzerinde % 25 olarak bulunmuştur. Bu durum önemli bir toplum sağlığı sorunudur. YBMD kuru (nonneovasküler veya atrofik) ve yaş (neovasküler veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Özellikle yaş tip YBMD'nin tedavisine yönelik bir çok çalışma yapılmaktadır. Tanı konulan olguların % 80'ini kuru tip YBMD oluştursa da, yaş tip YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının % 80'inin sebebidir. Günümüzde gittikçe artan tedavi seçeneklerine karşın, henüz hastalığın tam tedavisi bulunamamıştır. 1999 yılına kadar termal lazer tedavisi yaş tip YBMD'nin tedavisinde kullanılan en yaygın ve tek seçenek iken verteporfin fotodinamik tedavisi (FDT) ve ilaç tedavisindeki yenilikler hastalığın tedavi protokolünde değişikliklere yol açmıştır. Fotodinamik tedavi, yaş tip YBMD'nin günümüzde etkinliği çok merkezli kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış en önemli tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Verteporfin, kanda LDL ile taşınan, selektif olarak dokudaki endotel hücre LDL reseptörleri ile bu dokularda, hücre içinde toplanan, toksik olmayan, lipofilik ışıkla aktive edilen bir moleküldür. Benzoporfirin türevi monoasit yapısındadır (Şekil 4.2). İlacın yarı ömrü 5-6 saattir, 24 saatte karaciğerde metabolize edilip vücuttan atılır. En güçlü emilim spektrumu 680-695 nm arasındadır, 689 nm kırmızı ışık dalga boyunda emilim yüksektir. İlacın oksijen varlığında aktive olmasıyla direkt sitotoksositeye neden olan O_2^- , serbest radikaller oluşur ve direkt sitotoksositeye neden olurlar. Selektif olarak neovasküler dokuya zarar verdiği için üzerindeki retinayı ve Bruch membranını koruyarak görme keskinliğinin azalmasını önlemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir [Torun, 2007].



Şekil 4.2: Verteporfin molekülü.

4.1.2. Fotodinamik Terapi İçin İstenen Fotosensitizer Özellikleri

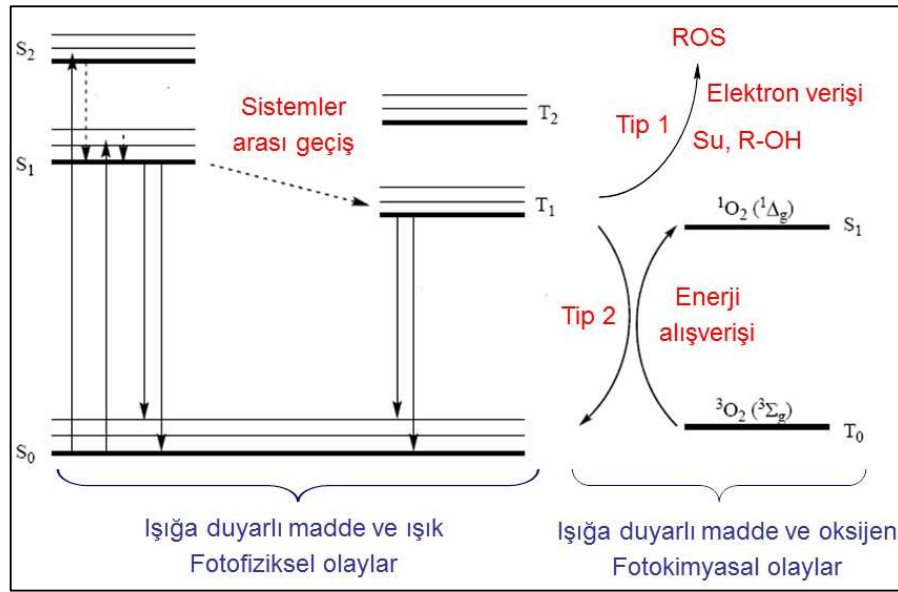
Kanser tedavisinde ideal bir fotosensitizerin PDT’de kullanılabilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir [O’Connor et al., 2009].

- Kırmızı ve yakın kırmızı ötesi elektromanyetik spektrumda (600-850 nm) güçlü absorpsiyon vermesi gerekir. Bu şekilde ışık içteki dokulara penetre edebilir [Dolmans et al., 2003].
- Singlet oksijen ve diğer ROS üretimlerinde etkili olmalıdır.
- Uygun fotofiziksel karakteristik özelliklere sahip olmalıdır.
- Yüksek triplet durum kuantum verimi $\phi_T \geq 0.5$ olmalıdır. Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanan kuantum verimi genellikle 1’den küçüktür [Moan, 1990], [Moan and Berg, 1991].
- Singlet oksijen kuantum verimi (ϕ_Δ), oluşan singlet oksijenin mol sayısının absorplanan fotonun mol sayısına oranıdır. Singlet oksijen kuantum verimi $\phi_\Delta \geq 0.5$ olmalıdır.
- Yüksek triplet durum enerjisi $E \geq 94$ KJ/mol olmalıdır.
- Hastalıklı olan hedef dokuya etrafındaki sağlıklı dokudan daha fazla tutunması gerekir.

- Tümörlü hücre ölümünden sonra vücuttan hızlı bir şekilde temizlenir atılır olmalıdır.
- Bilinen standart yöntemlerle kolay karakterize edilebilmelidir.
- Yüksek verimle, kısa sürede ve çok miktarda elde edilebilen bir ürün olmalıdır.
- Basit ve kararlı bir ilaç formülasyonuna sahip olmalıdır [Köç, 2011].

4.1.3. Singlet Oksijen (1O_2)

Moleküllerin ışıkla etkileşimleri sonucunda uyarılmaları ve bu uyarılmanın hangi yolla sonlandığı en açık şekilde Jablonski diyagramı (Şekil 4.3) kullanılarak açıklanabilir. Jablonski diyagramı, bir molekülün elektronik enerji seviyelerinin bağlı konumlarının basitleştirilmiş bir portresidir.



Şekil 4.3: Jablonski Diyagramı.

Temel enerji seviyesindeki (S_0) bir molekül ışığı absorbladığında uyarılmış singlet hale (S_1) geçer. Uyarılan molekül etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır. Enerjisini ışın yaymadan verirken, titreşim seviyelerini basamak basamak inerek elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyesine kadar düşer. Fakat çevredeki moleküller, molekülü temel enerji seviyesine getirmek için gerekli daha büyük enerjiyi sağlayamayabilirler. Bu nedenle elektronik uyarılmış molekül

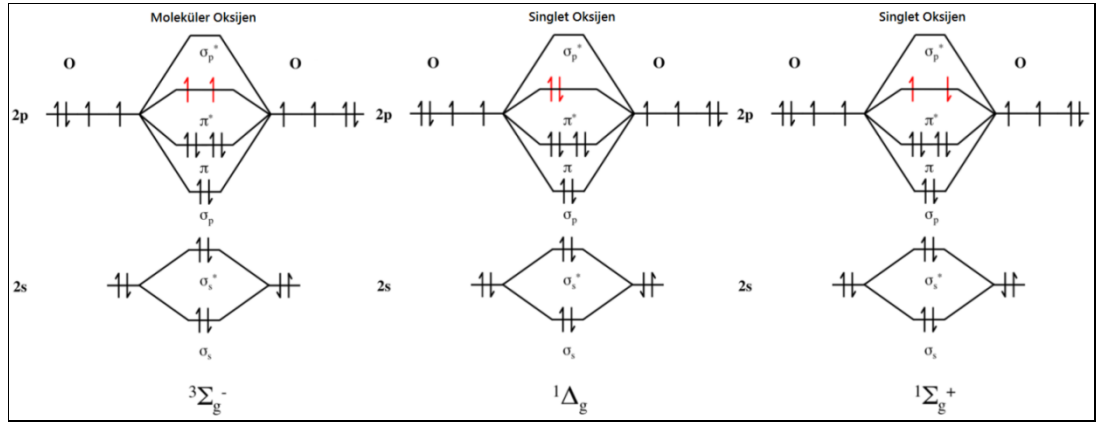
kendiliğinden ışın yaymak için yeterli ömür kazanarak kalan fazla enerjisini ışın olarak yayabilir. Bu olaya floresans denir.

Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1 e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrayarak triplet hale geçebilir. Bu durumda molekül üç farklı şekilde davranabilir.

Molekül triplet enerji düzeyindeyken fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında, titreşim enerjisine dönüştürerek T_2 seviyesine çıkabilir, ışınla enerji kaybederek temel hale dönebilir bu olaya fosforesans denir, üzerindeki enerjiyi 3O_2 molekülüne vererek 1O_2 oluşturabilir. Oksijen molekülü ftalosiyanın tarafından aktarılan enerji ile uyarılmış hale gelir. Yani molekül ışık enerjisini oksijene transfer eder ve hücre içi yapılara hasar veren ROS oluşumuna neden olan bir katalizör gibi çalışır. Bu özellik ftalosiyanın fotodinamik terapide kullanılabilirliğini sağlamaktadır.

Absorplanan ışık kimyasal olaylar yanında floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylara, moleküller arası enerji aktarımına ve benzeri çok sayıda olaya neden olmaktadır. Basit olarak, birlikte yürüyen bu olaylardan birinde yayınlanan ışık şiddetinin, absorplanan ışık şiddetine oranı o olay için kuantum verimi olarak tanımlanmıştır. Fotokimyasal tepkimeler için kuantum verimi tepkime hızının absorplanan ışık şiddetine oranı olarak bilinir ve genellikle 1'den küçüktür.

Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumlu iki ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektrona sahiptir. Ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Ancak Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri de ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Bununla birlikte serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Serbest radikal tanımına göre moleküler oksijen, biradikal olarak değerlendirilir. Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girdiği halde diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer. Biradikal oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen, eşleşmemiş elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür, delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Moleküler oksijen ve singlet oksijenin moleküler orbital diagramı.

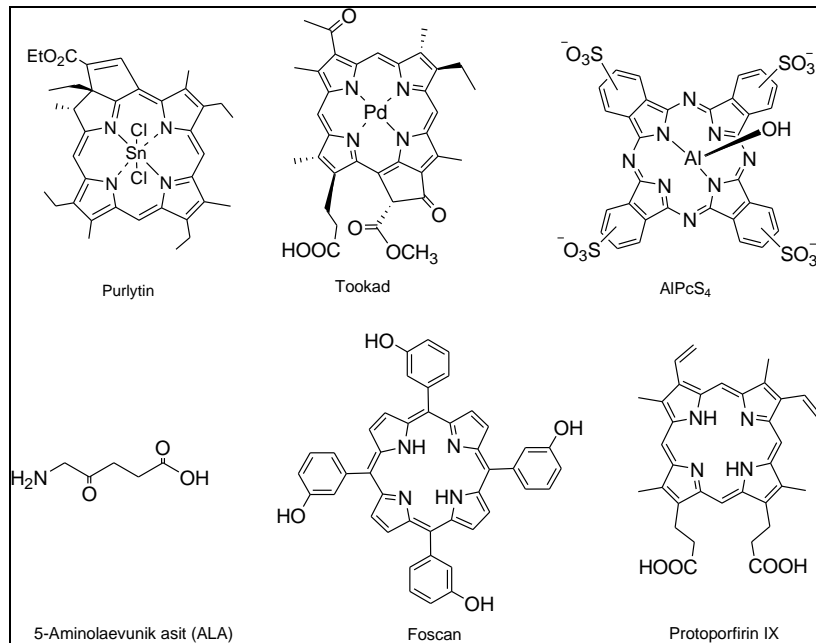
Fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanım için 700 nm civarında absorpsiyon yapan ftalosiyanın molekülleri triplet kuantum verimlerinin yüksek olması, uzun süre triplet halde kalmaları ve singlet oksijen oluşturabilme kapasitelerinin yüksek olmasından dolayı hedef moleküllerdir [Ali and van Lier, 1999], [Katrin et al., 2000], [Phillips, 1995], [Bonnett, 1995], [Allen et al., 2001], [Atilla et al., 2007].

Suda çözünebilen fotosensitizerler vücut sıvısına doğrudan verilebileceği için fotodinamik terapide önemli avantaj sağlamaktadır. Bu amaçla, periferal ya da non periferal galaktopiranoz süstitüe ftalonitril, farklı bir ftalonitrille istatistiksel metot kullanılarak suda çözünebilme özelliği gösteren A₃B yapısında ftalosiyanın bileşikleri elde etmek mümkündür.

Bir molekülde ışık absorpsiyonu ile bir foton soğurulduğunda, molekülün yapısındaki atomik çekirdek etrafında elektronların yerleşimine bağlı olarak bir elektron daha yüksek enerjideki bir orbitale geçer ve molekül uyarılmış hale gelir. Bu durumda molekül kararlı değildir. Bu gibi radikal oluşumuna yol açan aktivasyon enerjisi ışık absorpsiyonundan sağlandığından fotokimyasal bir tepkimedir. Fotokimya, ışığın madde (atom ve bileşiklerle) ile etkileşimini incelerken, bu etkileşimler sırasında ortaya çıkan fiziksel olaylar fotofizik olarak adlandırılır.

4.1.4. Fotodinamik Terapi İçin Kullanılan Fotosensitizerler

Hematoporfirin ve fotofirinlerin birinci nesil fotosensitizer olarak kullanılmıştır. 630 nm de zayıf absorpsiyon vermesi ve deri hassasiyeti olması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu durum fotosensitizerlerin daha geniş tedavi uygulamalarında kullanılma oranını düşürmüştür. İkinci ve üçüncü nesil fotosensitizerlerin hedeflenen dokuya (tümör dokusu v.b.) karşı seçici olması, yüksek dalga boyunda absorpsiyona sahip olması gibi özellikleri PDT uygulamaları için kullanışlıdır. Yeni fotosensitizerler daha önceki dezavantajları ortadan kaldırmak için yapılmakta ve bu yönde çalışmalar devam etmektedir. İkinci nesil fotosensitizerler modifiye edilmiş porfirinler, klorinler, bakterioklorinler, ftalosiyaninler, nafttalosiyaninler ve purpirinlerdir. Klinik PDT uygulamalarında kullanılan fotosensitizerler 5-Aminolaevunik asit (ALA), ALPcS₄, Purlytin, Foscan, Tookad örnek olarak gösterilebilir (Şekil 4.5). Hidrofilik grupların sayısı fotosensitizerin biyolojik dağılımını, hücreye alınımı ve etkinliği belirler. Alüminyum ftalosiyanin serilerinde ise, iki sülfonat gruba sahip ALPcS₂'nin hücre içi alınımı ve fototoksitesi ALPcS₃'den daha yüksektir. Aynı durum üç sülfonat gruplu ALPcS₃ ile dört sülfonat gruplu ALPcS₄'de görülmektedir. Bu iki molekülde de üç sülfonat gruplu ALPcS₃ daha avantajlıdır [Josefsen and Boyle, 2008], [Boyle et al., 1992].



Şekil 4.5: İkinci nesil fotosensitizerler.

4.2. Yakın Kızıl Ötesi (NIR) Bölgede Absorpsiyon Yapan Ftalosiyaninler

Çalışmamızda yakın kızıl ötesi bölgede absorpsiyon yapan ftalosiyaninlerin hazırlanması üzerine odaklanılmıştır. Özellikle PDT uygulamaları ve biyolojik açıdan yakın kızıl ötesinde absorpsiyon yapan moleküller istenmektedir. Hiçbir biyolojik bileşik, biyolojik tedavi penceresinde absorpsiyon yapamazken, ışığa duyarlı moleküller bu bölgede uyarılabilir. Yapılan çalışmalarda üçüncü nesil fotosensitizerler arasında yer alan ftalosiyaninin 650 nm de naftalosiyaninlerin ise yaklaşık 90 nm batokromik kaymayla yakın kızılötesinde absorpsiyon yaptığı belirlenmiştir. Fakat hidrofobik yapısı, suda çözünürlüğünün olmaması ve yüksek agregasyonu bu bileşiğin dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır [Wainwright, 2010]. Bu arada uyarılmanın yeterince güçlü olması gerektiği için, genellikle bir absorpsiyon merkezinin en uygun 800 nm’de olması gerektiği kabul edilmektedir [Ogilby, 2010].

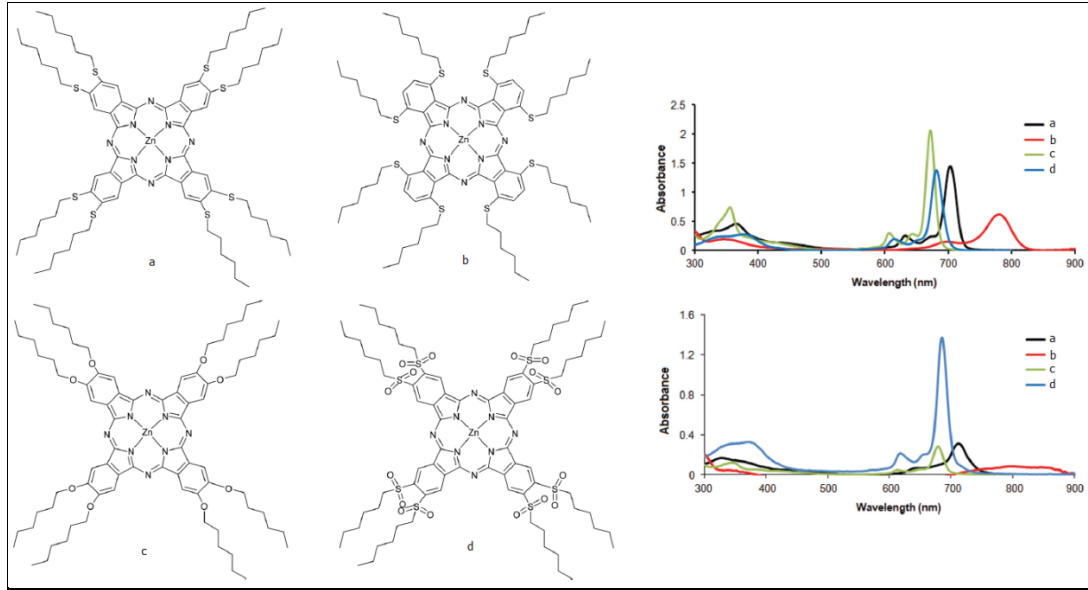
Maksimum absorpsiyonun yakın kızıl ötesi bölgede istenmesinin diğer bir sebebi de, ışığın dokularda daha derine nüfuz edebilmesidir [Boyle and Dolphin, 1996]. Bir çok çalışmada, ftalosiyaninlerin maksimum absorpsiyonlarının kırmızıya kaydırılması elektronik delokalizasyonun artırılmasıyla sağlanmıştır. Bunun için naftalosiyaninler [Iqbal et al., 2009], kaynaşık dimerik ftalosiyaninler düşünülmüştür. Bu ftalosiyaninlerde monomerik, dimerik, trimerik yapı kırmızıya kaymayı arttırmıştır [Makarov et al., 2006], yapılan bir diğer çalışmada ise [Quartarolo et al., 2013] hem teorik hem de deneysel görüş olarak birkaç kaynaşık türevin incelenmesi üzerinde durulmuştur.

4.2.1 Non Periferal Okta Alkiltiyo Süstitüe Ftalosiyaninler

Non perifer al oktaalkiltiyo süstitüe ftalosiyaninler ile ilgili ilk çalışma, 2003 yılında Cook ve arkadaşları [Burnham et al., 2003] tarafından yapılmıştır. Bu türevlerin hepsi 780-800 nm [Kobayashi et al., 2003], [Mbambisa et al., 2007], [Ogunbayo and Nyokong, 2009], [Sakamoto et al., 2010] aralığında absorpsiyon yapmaktadır. Bunların kullanımı ya temel çalışmalar ya da malzeme odaklı uygulamalarla sınırlı kalmıştır.

Grubumuz tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada dört tane izomerik saflıkta okta süstitüe çinko ftalosiyaninin elektronik ve spektroskopik özellikleri süstitüente

bağlı etkileri incelenmiştir (Şekil 4.6).



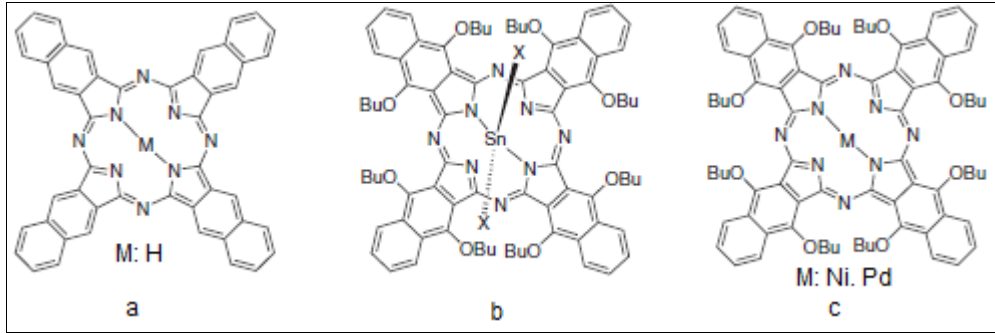
Şekil 4.6: İzomerik saflıkta sentezlenmiş okta süstitüe çinko ftalosiyeninler ve UV-Vis spektrumları. (üstte THF altta DCM).

Bu araştırmada PDT için fotosensitizer dizayn etmeye ve sentezlemeye odaklanılmıştır. Bu çalışmada suda çözünür süstitüentler kullanılarak suda çözünür ftalosiyenin türevleri elde etmek amaçlanmıştır. Araştırmalarımızda ftalosiyenin sentezinde pekçok metal tercih edilmesine rağmen fotosensitizer için singlet oksijen ve triplet durum kuantum verimi yüksek olan çinko metalinin bunlar içerisinde yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür. Verimi yükseltmek amacıyla çinko metali tercih edilmiştir. Moleküllerin dizaynında regioizomerlikten kaçınmak için izomerik saflıkta oktasüstitüsyona sahip bir molekül, tercih edilmiştir. Karşılaştırma yapmak için non periferal ve periferal pozisyonda oksijenli ve süfürlü süstitüentler seçilmiştir. Hekzil zincirinin seçilme sebebi çözünürlük sorununu ortadan kaldırmak ve en azından iki tane çözücü ile planlanan ölçümleri yapmaktır. Seçilen solventle monomerik yapının eldesi ve agregasyonun önlenmesi amaçlanmıştır. Seçilen kriterlere göre süstitüentin pozisyonu, elektron alma verme kabiliyeti ve verme gücü araştırılmıştır. Fiziksel ölçümlerinin yapılabilmesi için çözünürlüğün iyi olduğu iki solvent seçilmiştir (DCM, THF). UV-Vis ölçümleri sonucunda en yüksek absorbans değeri non periferal okta hekzilsülfanil süstitüie ftalosiyenin olmuştur. Periferal pozisyondaki moleküle göre THF’te 75 nm DCM’da 89 nm kırmızıya kayma gözlenmiştir. Oksijen atomu ile süfürlü atomunun elektron verme kabiliyetleri karşılaştırıldığında oksijen bulunan molekülün

25-30 nm maviye kaydığı gözlenmiştir. Sonuç olarak oksijenin elektron verme kabiliyetinin daha az olduğu anlaşılmıştır. Sahip olduğu fotostabilite ve singlet oksijen üretiminin yüksek olması nedeniyle non periferel okta heksilsülfonil süstitüe ftalosiyanin fotodinamik uygulamalar için en uygun moleküldür [Topal et al., 2014].

4.2.2. Naftalosiyaninler

1980'lere kadar PDT için kullanılan 1. nesil fotosensitizer olarak kullanılan hematoporfirin zayıf absorpsiyon değerine sahipti. Pigment olarak kullanılan bakır ftalosiyaninler yaklaşık 650 nm'de absorpsiyon yapmaktadır. Bakır yerine çinko kullanılarak elde edilen ftalosiyanin molekülü yüksek singlet oksijen verimi ile PDT için ideal özelliklere sahiptir. Absorpsiyon değerini arttırmak için yapılan çalışmada benzen halka sayısı artırılarak naftalofthalosiyaninler sentezlenmiştir. Naftalosiyaninler absorpsiyon değerini yaklaşık 90 nm arttırmıştır. Bununla birlikte ana yapı geniş, düzlemsel ve hidrofobiktir. Bu yapı agregasyona yol açtığı için singlet oksijen üretimini düşürmektedir. Agregasyonu önlemek için naftalosiyanin halkasına non periferel pozisyonda büyük hacimli süstitüent ve metal atomuna aksiyel pozisyonda süstitüent bağlanması fotodinamik aktiviteleri arttırmıştır (Şekil 4.7) [Wainwright, 2010].

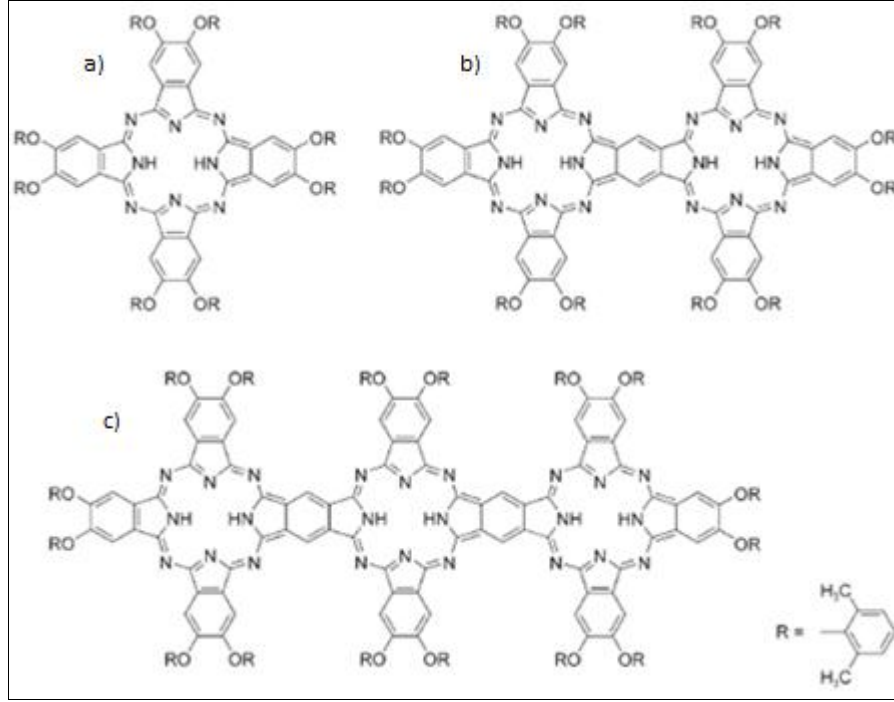


Şekil 4.7: Wainwright ve grubunun sentezlediği naftalosiyaninler. a) Naftalosiyanin b) aksiyel ve non periferel süstitüent bağlı naftalosiyanin, c) non periferel süstitüent bağlı naftalosiyanin.

4.2.3. İkiz Ftalosiyaninler

Naftalosiyaninlerde absorpsiyon 740 ile 810 nm arasında değişirken en büyük dezavantajı kararsız bir molekül olmasıdır. Absorpsiyon değerini arttırmak için diğer bir yöntem ftalosiyaninin dimer veya oligamerlerini yapmakla mümkündür. Bununla

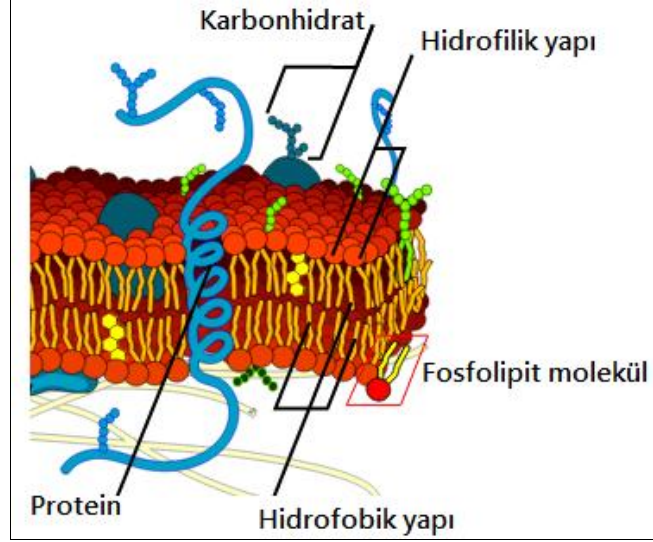
ilgili yapılan çalışmada elde edilen mononükleer, dinükleer ve trinükleer ftalosiyanimlerde absorpsiyon değerleri sırayla 701, 853, 944 nm olarak ölçülmüştür. Bu yapıların dezavantajları ise verimin düşük olması, saflaştırmanın güç olması ve mononükleerden trinükleere doğru floresans kuantum verimi, floresans yarı ömrü, singlet oksijen kuantum verimi azalmasıdır (Şekil 4.8) [Makarov et al., 2006].



Şekil 4.8: Makarov ve grubunun sentezlediği moleküller. a) Mononükleer, b) dinükleer, c) trinükleer ftalosiyanim.

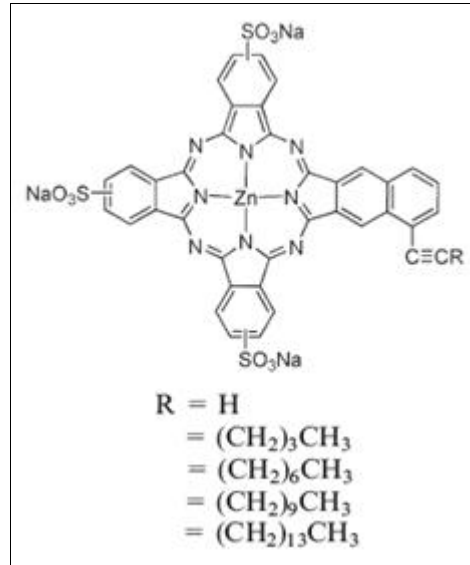
4.3. Hücre Alımı İçin Amfifiliğin Önemi

Hücre yapısında hem hidrofilik hem de hidrofobik kısım yer alır. Hücrenin bu yapısı nedeniyle hücre içine alınacak molekülünde hidrofilik ve hidrofobik yani amfifilik özellik taşıması gerekmektedir (Şekil 4.9) [Web 2, 2015]. Fotosensitizer etkinliğinin amfifilitesinin önemi, optimize edilmiş hücre alımıyla, sülfolanmış ftalosiyanimler üzerinde van Lier ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yapılan ilk çalışmada çinko ftalosiyanim türevleri subftalosiyanim türevlerine farklı diiminoizindolin türevleri bağlanarak gerçekleştirilmiştir. Özellikle hacimli gruplar dışındaki moleküllerin amfifilik özelliklerinin çok olması nedeniyle hücre içi alımı kolay ve toksisiteside yüksektir [Kudrevich et al., 1997].



Şekil 4.9: Hücrenin yapısı.

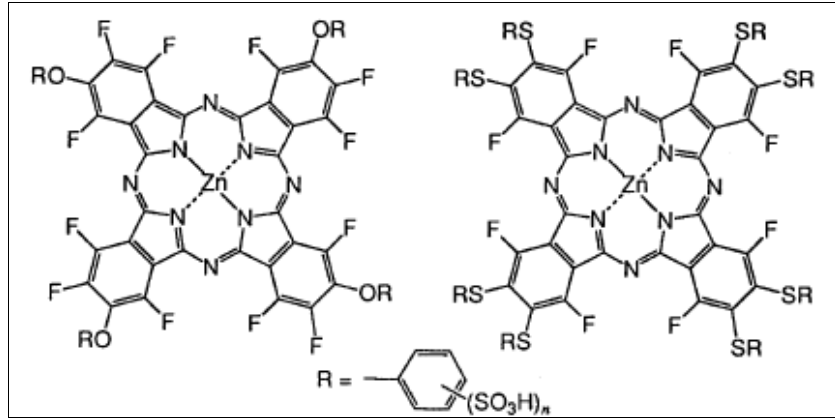
Başka bir çalışmada asimetrik sülfolanmış ve farklı zincir uzunluğunda ftalosiyanimler sentezlenmiş amfifilik özellikleri ve hücre içi alımı karşılaştırılmıştır. Amfifilik özelliği yüksek olan kısa zincir bağlı ftalosiyanimlerin hücre içi alımının daha kolay olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4.10) [Cauchon et al., 2005], [van Lier et al., 2009].



Şekil 4.10: Sülfolanmış ve pi konjugasyonu arttırılmış çinko ftalosiyanim bileşikleri.

Diğer bir grubun yaptığı çalışmada ise florlanmış moleküllerle amfifilik ve hidrofobik yapı ile amfifilik ve hidrofilik yapı karşılaştırılmıştır. Hem amfifilik hem de hidrofilik özellikteki yapının hücre içi alımında etkili olduğu görülmüştür (Şekil

4.11) [Fukushima et al., 1998].



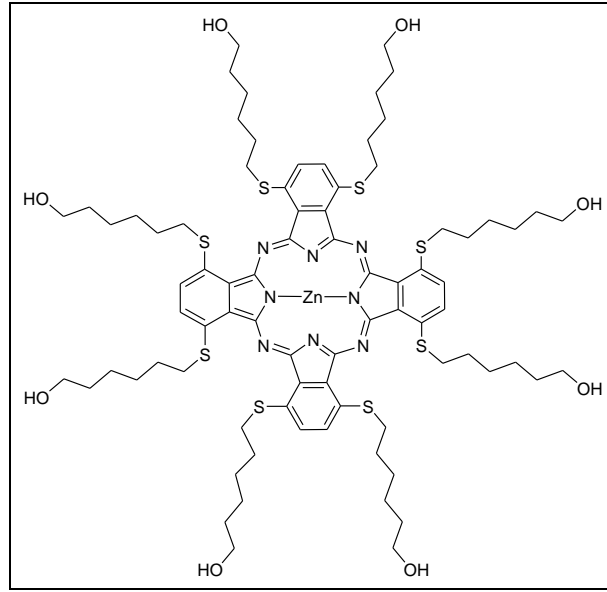
Şekil 4.11: Hidrofilik ve amfifilik yapıda çinko ftalosiyanın bileşikleri.

Seçilen yapının uygun modifikasyonu için bağlı olan atom, hidrofilik, hidrofobiklik, fonksiyonel gruplar, süstitüentin hacmi dikkate alınacak noktalardır. Tetra süstitüe ftalosiyanınlerdeki regioizomerik karışım sorunu okta süstitüe ftalosiyanınlerde ortadan kalkmaktadır. PDT kullanımında istenilen özelliklerden birisi singlet oksijen verimidir bunu da çinko metali kullanarak arttırmak mümkündür. Grubumuz tarafından yapılan çalışmada bu ayrıntılar göz önünde bulundurularak molekül yapısı belirlenmiştir. Non periferel okta hekzilsülfanil süstitüe ftalosiyanın periferel pozisyondaki molekülden daha yüksek kırmızıya kayma değerine sahiptir. Bununla birlikte fotostabilite ve singlet oksijen üretiminin de yüksek olması non periferel okta hekzilsülfonil süstitüe ftalosiyanın molekülünün fotodinamik uygulamalar için uygunluğunu ortaya koymuştur [Topal et al., 2014].

4.4. Tasarım

Yakın kızılötesi bölgede (near IR) absorpsiyon yapımları, triplet kuantum verimlerinin yüksek olması, uzun süre triplet halde kalmaları ve singlet oksijen oluşturabilme kapasitelerinin yüksek olması nedeniyle de ftalosiyanın bileşikleri fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılabilecek hedef moleküllerdir [Ali and van Lier, 1999], [Katrin et al., 2000], [Phillips, 1995], [Bonnett, 1995], [Allen et al., 2001], [Atilla et al., 2007], [Debatin, 2004], [Juzeniene and Moan, 2007]. Ftalosiyanınler yaklaşık 680 nm civarında absorpsiyon yapar fakat non periferel,

sülfanil ve okta süstitüe moleküllerin absorpsiyonları yaklaşık 800 nm civarındadır [Topal et al., 2014]. Bu amaçla tarafımızca tasarlanmış ve sentezlenmiş molekülde (Şekil 4.12) –OH grupları suda çözünürlüğü, okta süstitüe gruplar izomerik saflığı, sülfanil ise yüksek dalga boyunda absorpsiyonu sağlamak amacıyla tercih edilmiştir. İzomerik saflık ve yüksek dalga boyu özellikleri sağlanmış fakat molekülün suda çözünürlüğü sağlanamamıştır [Tekdaş et al., 2012]. Bu bilgiler doğrultusunda proje kapsamında yer alan tez için tasarladığımız moleküller PDT’de kullanılabilir fotosensitizer özellikte ftalosiyanimlerdir.

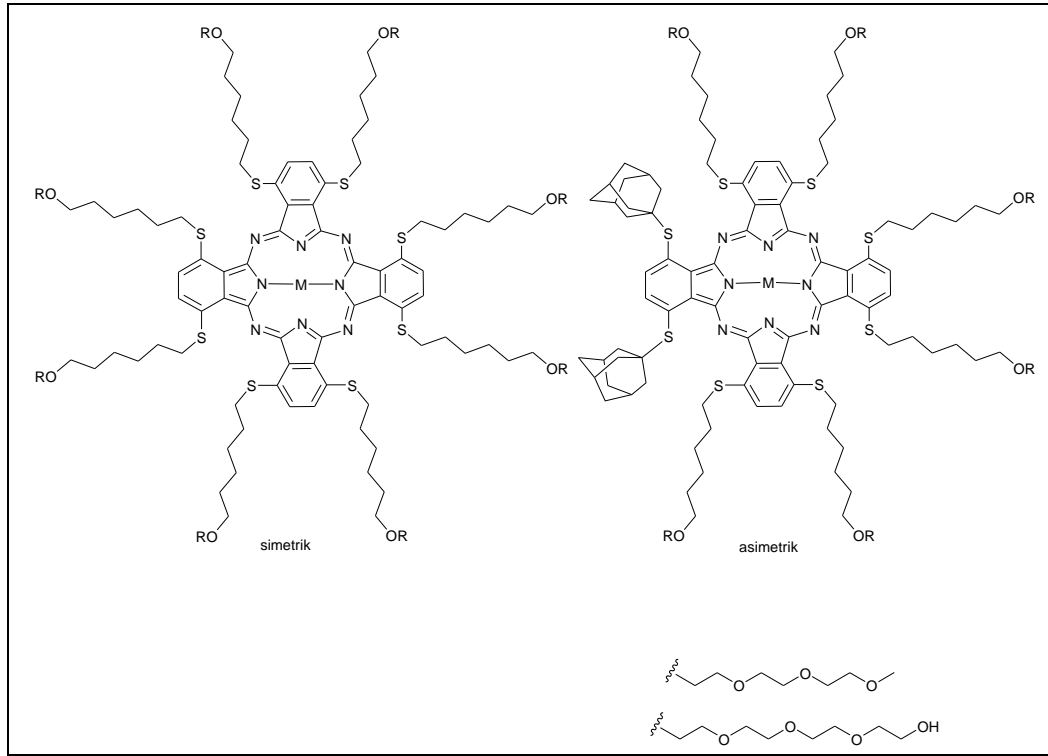


Şekil 4.12: Non periferel okta sülfanil çinko ftalosiyanim.

4.4.1. Hedef Moleküllerin Tasarımı

Ftalosiyanimlere ait kendiliğinden düzenlenme, agregasyon kontrolü, yakın IR absorpsiyonu gibi özelliklerin optimize edilebilmesi pek çok uygulama alanı için önemli bir avantajdır. Bu avantajlar göz önünde bulundurularak sentezlenen ftalosiyanimlerin PDT’de kullanılabilirliği, yakın IR bölgesinde absorpsiyon değerlerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçlar doğrultusunda hem simetrik hem de asimetrik olarak tasarladığımız molekülde –OH grubuna poliokso gruplar bağlayarak daha önceki çalışmalarda karşılaşılan çözünürlük sorununun aşılması planlanmıştır. Ayrıca amfifilik özellik kazandırmak için AB₃ yapısında ftalosiyanimler sentezlenmesi düşünülmüştür (Şekil 4.13). Ftalosiyanimlerin amfilitesi hücre

alımında uygunluk bakımından önemli bir role sahip olması nedeniyle çalışmaya değer katmaktadır.

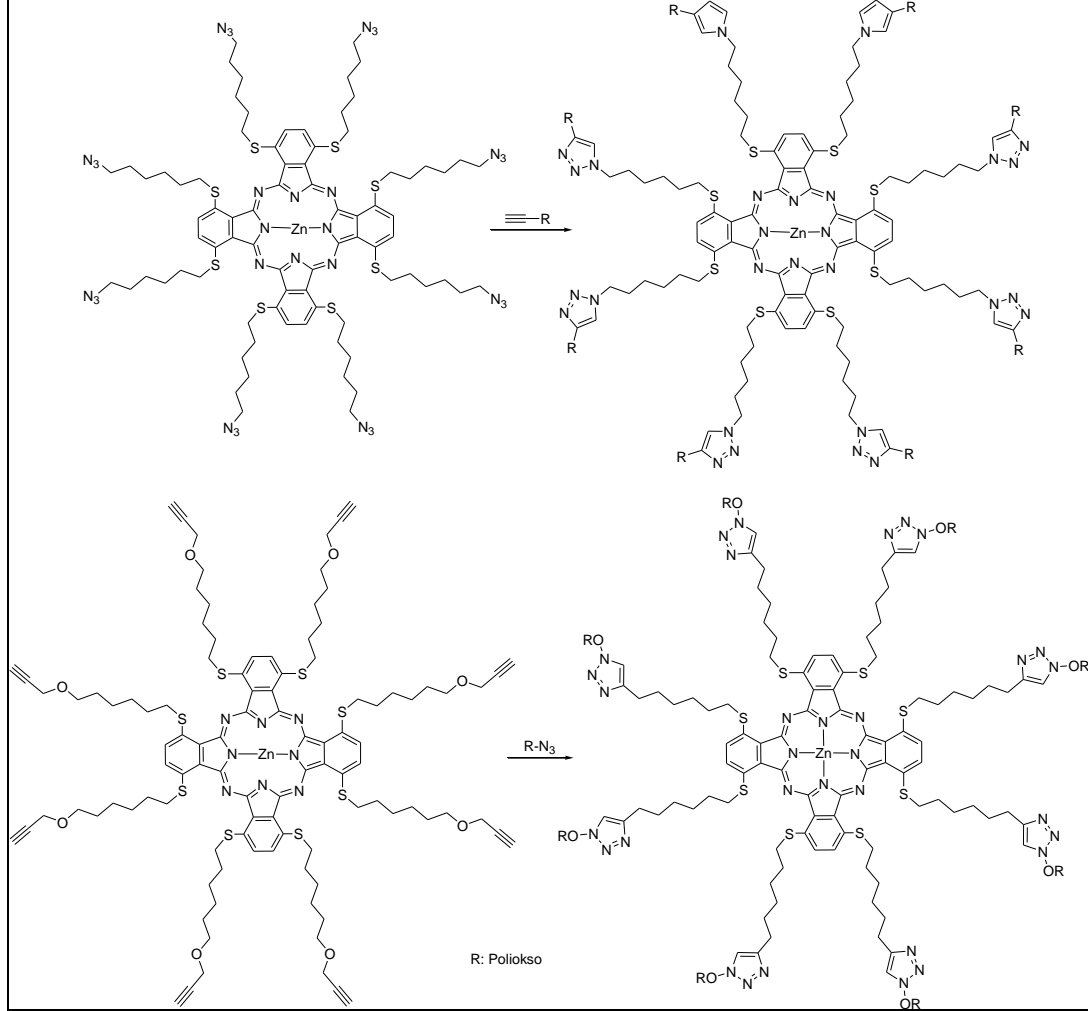


Şekil 4.13: Amfifilik özelliklere sahip ftalosiyanimler.

4.4.2. Okta Hidroksil Süstitüe Molekülde Klik Yöntemi

Proje kapsamında olan moleküllerin sentezlenmesi sırasında karşılaşılabilecek sorunlara karşı düşünülen B planı bu tez içinde dikkate alınmıştır. Bu çerçevede karşılaşılabilecek zorluklar olarak iki nokta tespit edilmiştir. Birincisi kullanılan süstitüentlere bağlı olarak son hedef molekülün oluşturulmasında kullanılan nükleofilik yer değiştirme tepkimesindeki zorluklardır. İkincisi de saflaştırma sırasında asimetrik yapının ayrılması ile ilgili güçlüklerdir. Bu zorluklardan birincisini çözebilmek için nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesine alternatif olarak klik kimyası düşünülmüştür. İkincisi içinse saflaştırmada tek bir reaksiyon süresince oluşan hidroksillenmiş simetrik ve asimetrik yapının çok polar olması durumunda alümina üzerinde hareket etmeleri zorluğuna karşın, simetrik ve asimetrik türevlerin karışımı yıkama ve çöktürme yöntemleriyle temizlenerek, karışım üzerinden mesilleme yapılması planlanmıştır. Elde edilen mesillenmiş ürünler, daha az polar olacağı için kromatografik yöntem ile ayrılması planlanmıştır. Hidroksil gruplarının azit yapısına

dönüşümünde planlanan alkollere uygulanabilecek çok iyi bilinen iki adım vardır. Birincisi proparjil bromürle yer değiştirmesi, ikincisi hidroksillenmiş ftalosiyanınlerin alkinil türevlerine dönüştürülmesidir (şekil 4.14).

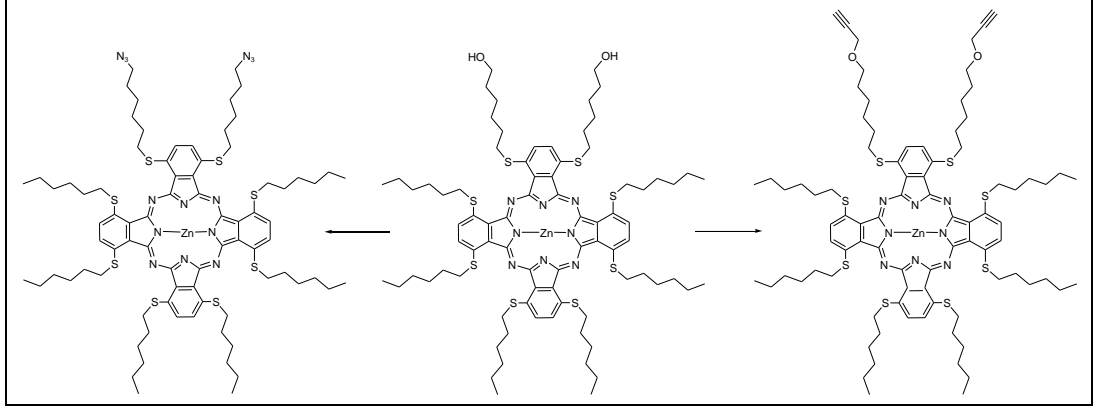


şekil 4. 14: Klik kimyası ile reaksiyon şeması.

4.4.3. Yapıları Optimize Etmek İçin Planlanan Dihidroksil Sübstitüe Molekül ve Klik Yöntemi

Tezle ilgili olan projenin B planındaki moleküllerde karşılaşılabilecek sorunların başında okta ve hekza sübstitüe hidroksil grubun yer değiştirme reaksiyonunun gerçekleşmesi riskidir. Bu durumda üçüncü alternatif olarak dihidroksil sübstitüe asimetrik yapı planlanmıştır. Bu yapının aynı zamanda çözünürlükle ilgili karşılaşılabilecek sorunu da ortadan kaldıracakđ düşünölmüştür. Nükleofilik

yerdeğiştirme tepkimesindeki sorunlar göz önünde bulundurularak tez çalışmamız için de klik kimyası kullanılarak süstitüent eklenmesi öngörülmüştür (Şekil 4.15).



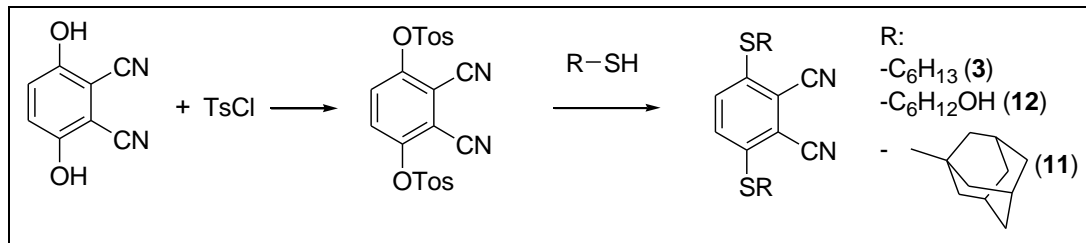
Şekil 4.15: Asimetrik dihidroksil süstitüe ftalosiyenin ile azit ve etilenil türevleri.

4.5. Bulgular ve Tartışma

4.5.1. Birinci Grup Sentezler

4.5.1.1. Ftalonitril Sentezi

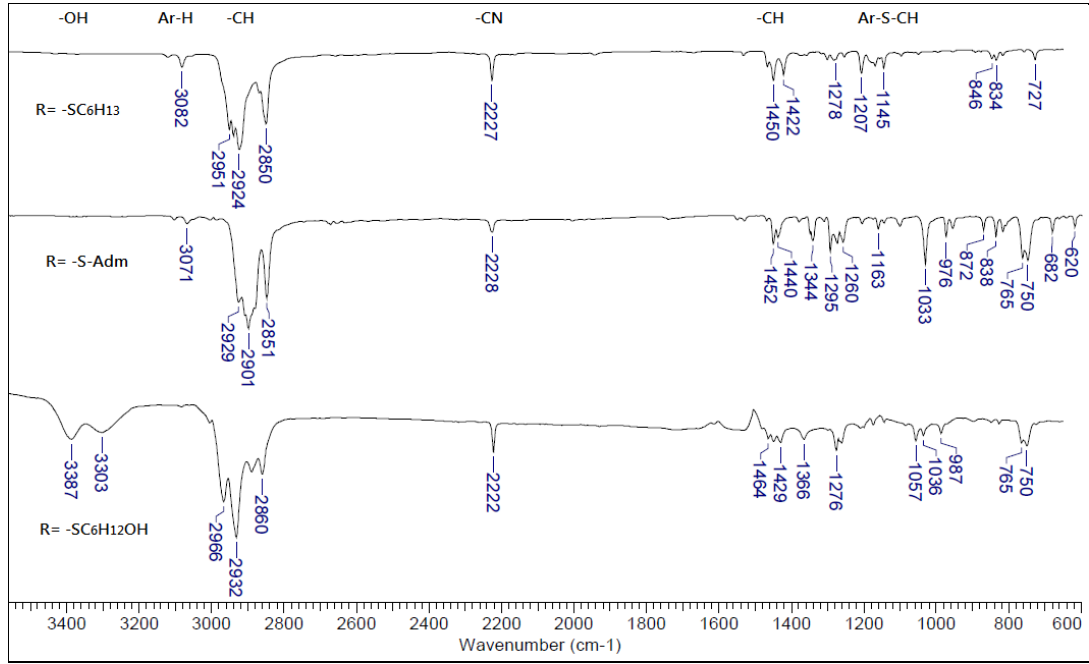
Bu bölümde yer alan non periferal simetrik ftalosiyeninler için kullanılacak nitrillerin tamamı aynı yöntemle sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak 2,3-disiyanohidrokinon kullanılmış, bu maddenin tek basamakta gerçekleşen reaksiyonu ile 3,6-bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril elde edilmiştir. Bütün ftalonitriller aynı şartlarda tosillenmiş hidrokinon kullanarak elde edilmiştir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16: Ftalonitrillerin sentez şeması.

Ftalonitril bileşiklerine ait Fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR) spektrumlarında, **12** nolu ftalonitrilde 3200-3500 cm^{-1} arasında alifatik -OH

gerilmelerine ait, bütün ftalonitrillerde 3000-3100 cm^{-1} arasında aromatik C-H gerilmelerine ait, 2849-2963 cm^{-1} arasında alifatik C-H gerilmelerine ait ve 2223-2228 cm^{-1} arasında C-N gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.17).

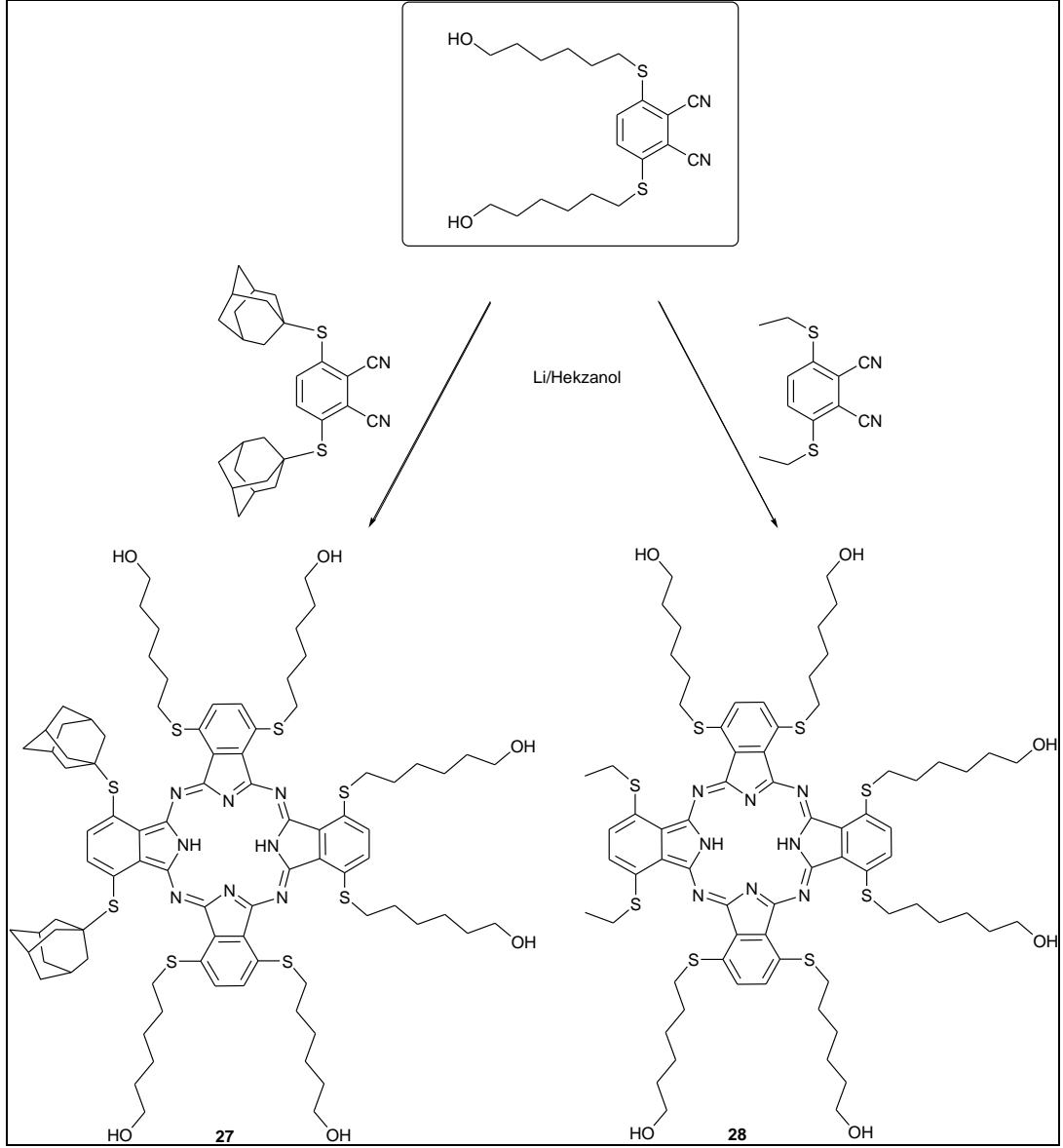


Şekil 4.17: Ftalonitril bileşiklerine ait IR spektrumları.

4.5.1.2. Asimetrik Ftalosiyenin Sentezi

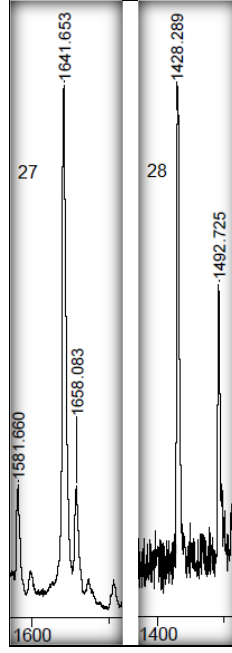
Asimetrik AB_3 yapısındaki ftalosiyenin için kullanılan ftalonitril miktarları istatistiksel metoda göre belirlenmiştir. 50°C 'de hekzanolle lityum metali öncelikle hekzanolata dönüştürülüp daha sonra ftalonitriller eklenmiş, sıcaklık 150°C 'ye çıkarılmıştır. Reaksiyon 1 gece karıştırıldıktan sonra sonlandırılmıştır. Bu yöntem bütün asimetrik yapıların reaksiyonunda kullanılmıştır.

Bu aşamada sentezlenen üç farklı AB_3 yapısındaki ilk ftalosiyenin molekülü (**28**) için 3,6-bis-(etilsülfanil)ftalonitril ve 3,6-bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril, ikinci ftalosiyenin molekülü (**27**) için 3,6-bis-(adamantilsülfanil)ftalonitril ve 3,6-bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril kullanılmıştır (Şekil 4.18).



Şekil 4.18: AB₃ yapısında tercih edilen iki ftalosiyanın yapısı ve sentez şeması.

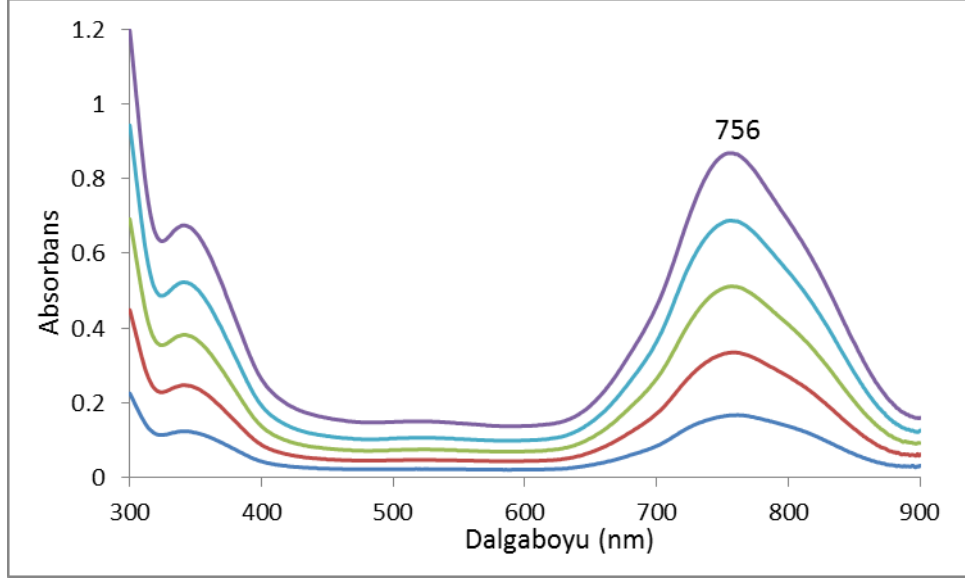
Bu iki reaksiyon sonucu ürün elde edilmiştir (Şekil 4.19). Bu ürünlerin saflaştırma işlemleri sırasında asimetrik süstitüsyona sahip ftalosiyanınle birlikte oluşan simetrik ftalosiyanınin ayrılması, polariteleri nedeniyle güç olmuştur. Bu ftalosiyanınler için silikajel kolon kromatografisinde denenene tüm çözücü sistemleri başarısız olmuştur. Sorunun çözümü için alüminyum oksit kullanılmış ve silikajele göre daha yüksek polaritesi sayesinde saflaştırma başarılıdır.



Şekil 4.19: **27**, **28** numaralı bileşiklere ait MALDI spektrumu. (Matriks: DHB).

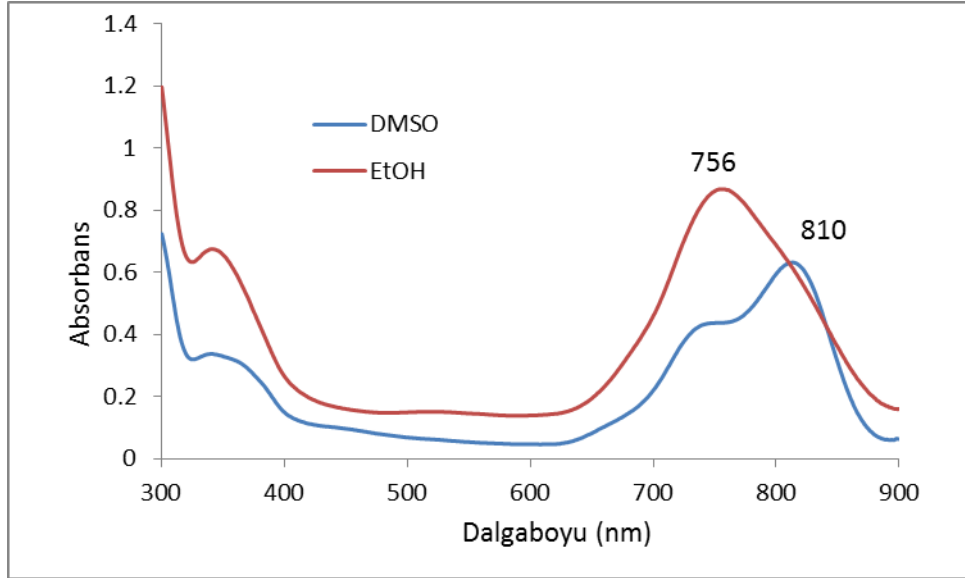
4.5.1.3. Asimetrik Ftalosiyanın UV-Vis Spektrumları

Asimetrik metallsiz ftalosiyanın bileşiğinin (**27**) THF içerisinde $2 \cdot 10^{-6}$ - $10 \cdot 10^{-6}$ M konsantrasyon aralığında alınan UV-Vis spektrumu Şekil 4.20’de verilmiştir. Etanol içerisinde alınan UV-Vis ölçümlerinden elde edilen veriler kullanılarak maksimum absorpsiyon için absorbans-konsantrasyon grafiği çizilmiştir. Sentezlenen asimetrik ftalosiyanın bileşikleri için konsantrasyon artışı ile absorpsiyon artışının doğrusal olduğu ve bu konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğu görülmüştür. Bu yapıdaki ftalosiyanın molekülünün maksimum absorbans değeri 756 nm olarak ölçülmüştür.



Şekil 4.20: Asimetrik ftalosiyenin bileşiğinin (27) etanol içerisinde farklı konsantrasyonlarda ($2-10 \cdot 10^{-6}M$) alınan UV-Vis spektrumu.

Asimetrik yapıdaki ftalosiyenin molekülünün (27) etanol ve dimetilsülsoksit'te 10^{-5} molarında alınmış UV-Vis spektrumları incelendiğinde etanolde 756 nm olan absorpsiyon değeri dimetilsülfoksitte 810 nm olarak ölçülmüştür. Etanolde absorpsiyon değerinin düşük olması agreasyonun yol açtığı bir sonuçtur (Şekil 4.21).

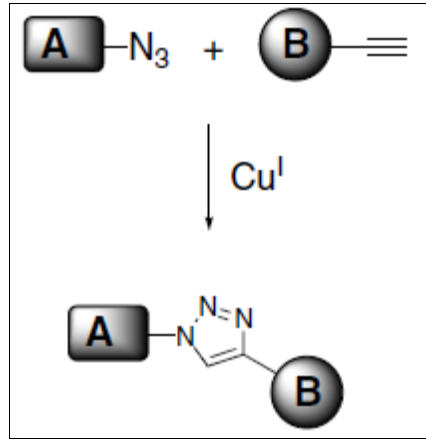


Şekil 4.21: Asimetrik ftalosiyenin bileşiğinin (27) etanol ve dimetilsülfoksit içerisinde 10^{-5} konsantrasyonda alınan UV-Vis spektrumu.

4.5.2. İkinci Grup Sentezler

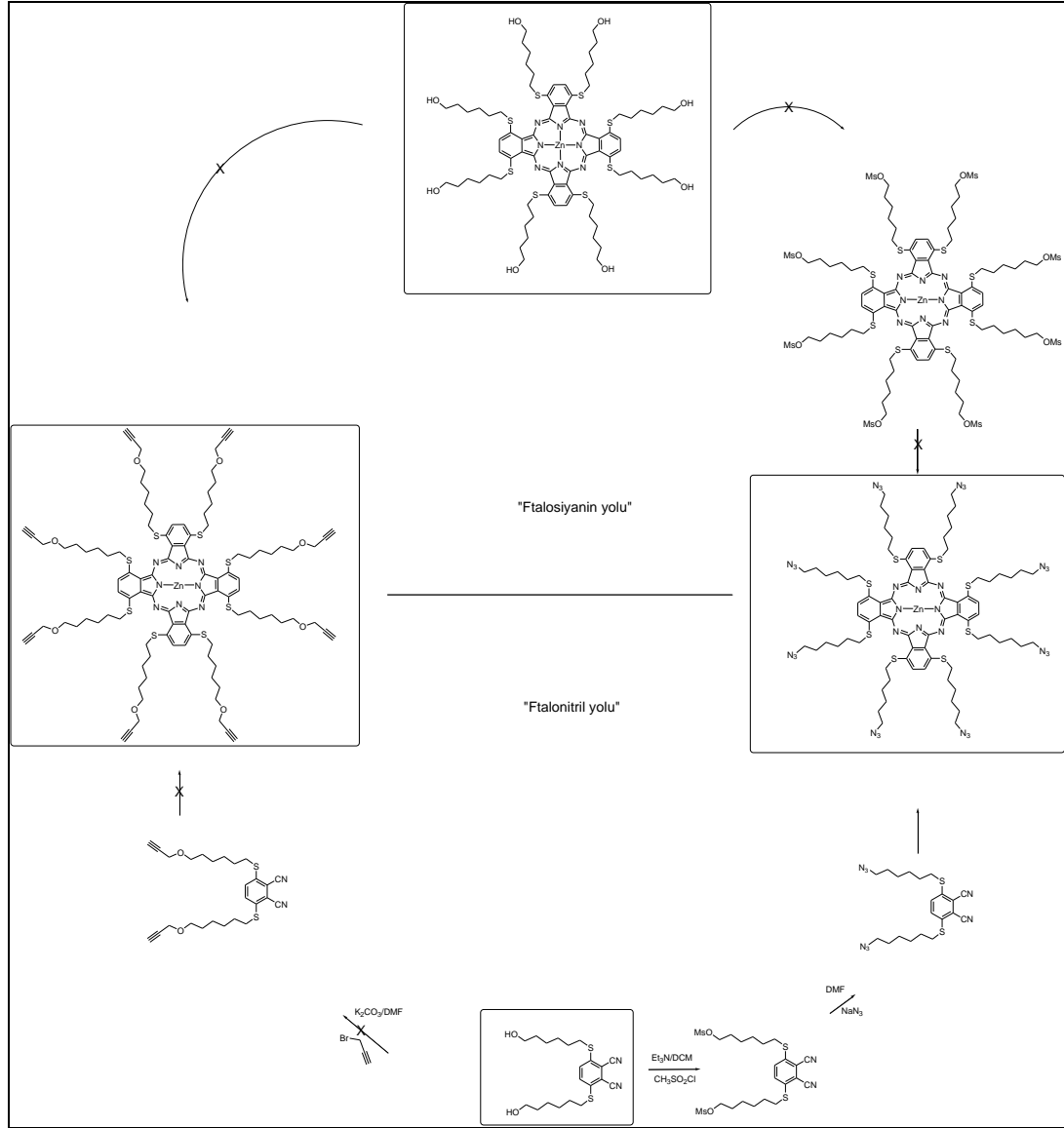
4.5.2.1. Simetrik Ftalosiyanin Sentezi

Nükleofilik tepkime yerine tercih edilen yöntemlerden biri klik metodudur. Klik kimyası en belirgin olarak 2001 yılında ortaya çıkmıştır. Küçük yapıları yüksek verimle ve kolay bir prosesle birleştirmek için biyolojik sentezlerde kullanılmıştır. Bu metot daha sonra nükleofilik halka açılması, karbon-karbon çoklu bağların katılma reaksiyonu gibi pek çok reaksiyonda ve organik sentez, malzeme, polimer kimyası, biyomedikal alanlarında kabul görmüştür. En bilinen klik reaksiyonu azitler ve alkinler arasında gerçekleşen bakır-katalizörlü Huisgen 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonudur (Şekil 4.22). Bu yöntemde bakır katalizle yumuşatılmış bir ortamda güvenilir, kolay, seçici ve yüksek verimli reaksiyonlar gerçekleştirilebilir. Pek çok solventle kullanılmasında diğer bir avantajıdır. Yöntem özellikle kırılabilir bileşiklerin yer aldığı karbonhidrat kimyasındaki reaksiyonlarda ve biyomoleküllerin sentezinde kullanılmaktadır. Pek çok avantajı olmasına rağmen bu reaksiyonun tetrapireolik bileşiklerde kullanımı 2006 yılında gerçekleşmiştir. Son yıllarda ise bu yöntemin kullanımını giderek artmaktadır [Dumoulin and Ahsen, 2011].



Şekil 4.22: Bakır-katalizörlü Huisgen 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu.

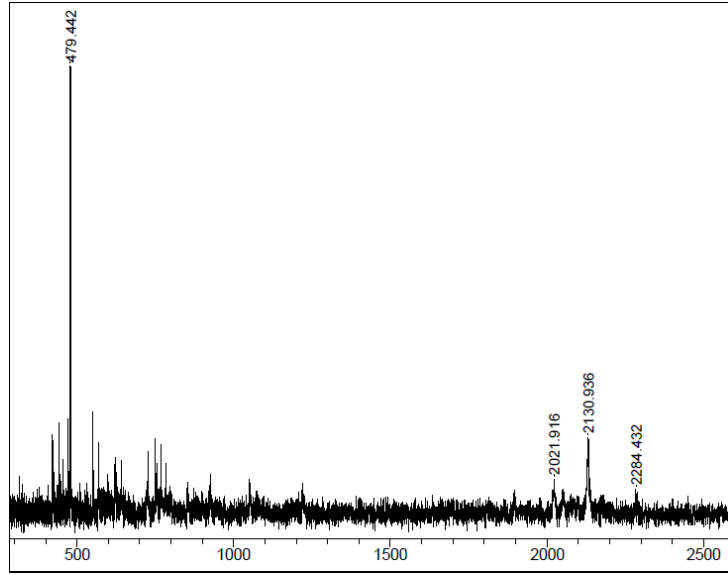
Yukarıda anlatılan bu avantajlar dikkate alınarak; ikinci bölümde simetrik ftalosiyaninlere poliokso gruplarını klik metoduyla bağlamak için iki yol tercih edilmiştir (Şekil 4.23).



Şekil 4.23: Simetrik ftalosiyenin eldesi için tercih edilen yöntemler.

Birinci yolda önce ftalosiyenin eldesi ve bu ftalosiyanindeki hidroksil (–OH) gruplarına klik metodu için azitleme yapılması düşünülmüştür. Bu reaksiyon için ftalonitril, pentanol, lityum ve DMF 80°C’de 2 saat karıştırılıp, reaksiyona çinko asetat eklenerek 150°C’de reflüks yapılarak ftalosiyenin elde edilmiştir. Ftalosiyenin piridinde çözülerek, mesil klorür buz banyosunda damla damla eklenmiştir. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak, su eklenmiş, süzölmüş ve saflaştırma işlemleri denenmiştir. Buna rağmen istenilen madde elde edilememiştir. Şartları değiştirmek için piridin ve mesil klorür reaksiyon balonuna konularak, piridinde çözülmüş ftalosiyenin yavaş yavaş eklenmiştir. Aynı saflaştırma yöntemleri kullanılmasına rağmen madde elde edilemediği için azitleme

aşamasına geçilememiştir. Ftalosiyanın üzerinden yürüyen diğer yöntemde ise ftalosiyanın proparjil bromür, sezyum karbonat, DMF kullanılarak 60°C’de karanlıkta 5 gün karıştırılarak su eklenmiş, süzölmüş, preparatif ince tabaka kromatografi tekniğı kullanılarak saflaştırılmaya çalışılmış fakat sonuç alınamamıştır. Bu iki ftalosiyanın üzerinden yürütölen yöntemden ftalonitril üzerinden yürütölen yöntemge geçiş yapıldı.



Şekil 4.24: Mesilleme yapılan reaksiyon ürününün MALDI spektrumu. (Matriks: DHB) (Beklenen moleköl ağırlığı: 2260.4).

4.5.2.2. Ftalonitril Sentezi

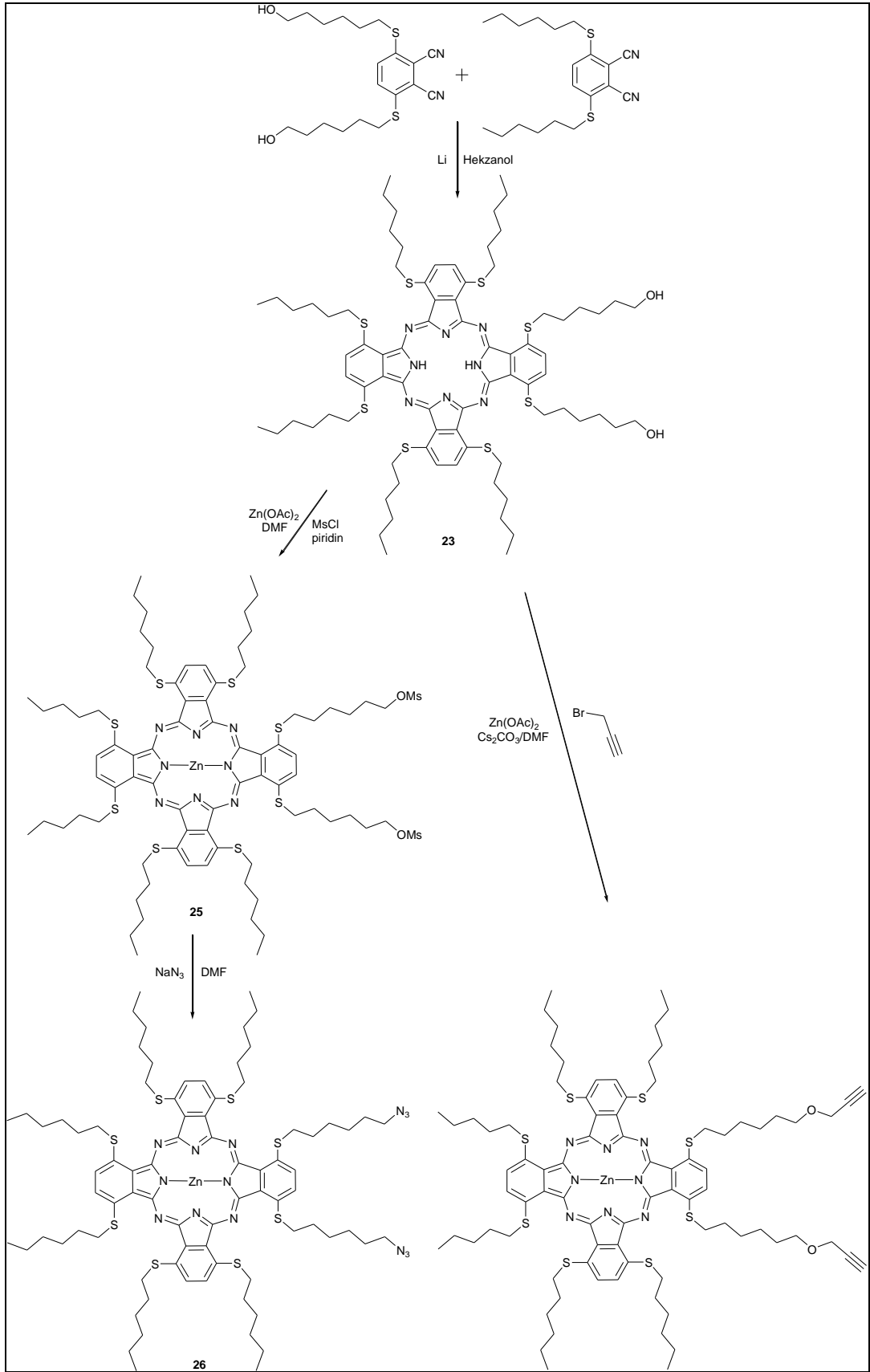
Bu bölümdeki simetrik ftalosiyaninlere polioksö gruplarını klik metoduyla bağlamak için tercih edilen ikinci yol ftalonitril üzerinden yürütölen yöntemdir. Klik metodu için hidroksil (-OH) grubuna sahip ftalonitrile hem mesilleme yapılarak hem de proparjil bromür bağlayarak ftalosiyanın elde etmek düşünölmüştür. İlk olarak ftalonitril, DMF, potasyum karbonat ve proparjil bromür oda sıcaklığında 5 gün karıştırılıp su eklenmiş, süzölmüş ve preparatif ince tabaka kromatografi tekniğı kullanılmıştır fakat madde saflaştırılamamıştır. Bu reaksiyon aynı şartlarda sadece sıcaklık 50°C’ye çıkarılarak denenmiş yine de sonuç değışmemiştir. Bu reaksiyon potasyum karbonat yerine sezyum karbonat kullanılarak ve ikinci gün ekstra proparjil bromür ve sezyum karbonat eklenerek denenmiş olmasına rağmen iyi bir verimle ve saf olarak elde edilememiştir. Ftalonitril aşamasında karşılaşılan bu sonuçlar ileriki aşamalar için pek parlak olmayan bir durum oluştursa da bu moleköl sentezinin

imkânsız olmadığını da göstermektedir. Ftalonitril üzerinden yürüyen mesilleme reaksiyonu yapılmamıştır, bu maddelerin proje kapsamındaki çalışmaları devam etmektedir.

4.5.3. Üçüncü Grup Sentezler

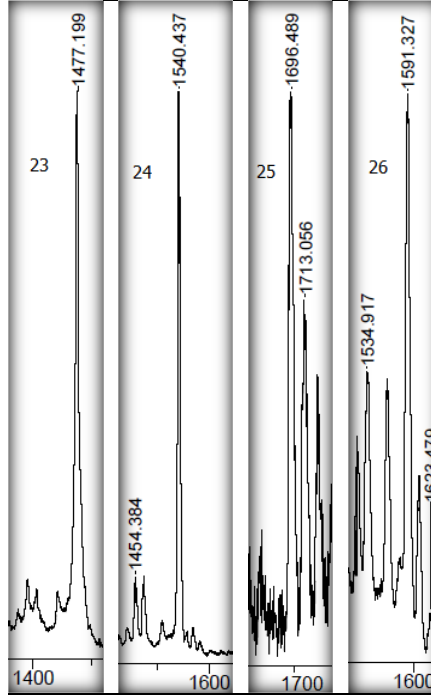
4.5.3.1. Dihidroksi Asimetrik Ftalosiyanın Sentezi

İkinci gruptaki moleküllerde okta süstitüe yapılarda yaşanan sorunlardan dolayı sadece iki tane fonksiyonlandırılmış ftalosiyanınler üzerinde çalışmaya karar verdik. Tercih ettiğimiz üçüncü yapıda (23) 3,6-bis-(hegzilsülfanil)ftalonitril ve 3,6-bis-(6'-hidroksi-hegzilsülfanil)ftalonitril kullanılmıştır. Bu sentezde klik metodunu kullanarak moleküle poliookso gruplar bağlanması planlanmıştır. Bunun için iki farklı yol düşünülmüştür. Birincisinde ftalosiyaninde azitleme ikincisinde ise ftalosiyaninde üç bağlı grubu sentezleme hedeflenmiştir (Şekil 4.25).



Şekil 4.25: AB₃ yapısında tercih edilen üçüncü ftalosiyanin yapısı (**23**) ve sentez şeması.

Birinci yol kullanılarak ftalosiyenin (**26**) sentezlenmiş, yapıdaki çözünürlük sorununun ortadan kalkmasıyla, saflaştırma işlemleri başarılı olmuş, ürünün kütle spektroskopisi (Şekil 4.26), UV-Vis spektrumları alınmıştır. Ftalosiyenin reaksiyonunun hem birkaç basamakta gerçekleşmesi hem de moleküllerin çabuk bozunması ürünlerin az miktarda oluşmasına neden olmuştur. Bu yüzden NMR spektrumları alınamamış ve sentezin bir sonraki aşamasına geçilememiştir.

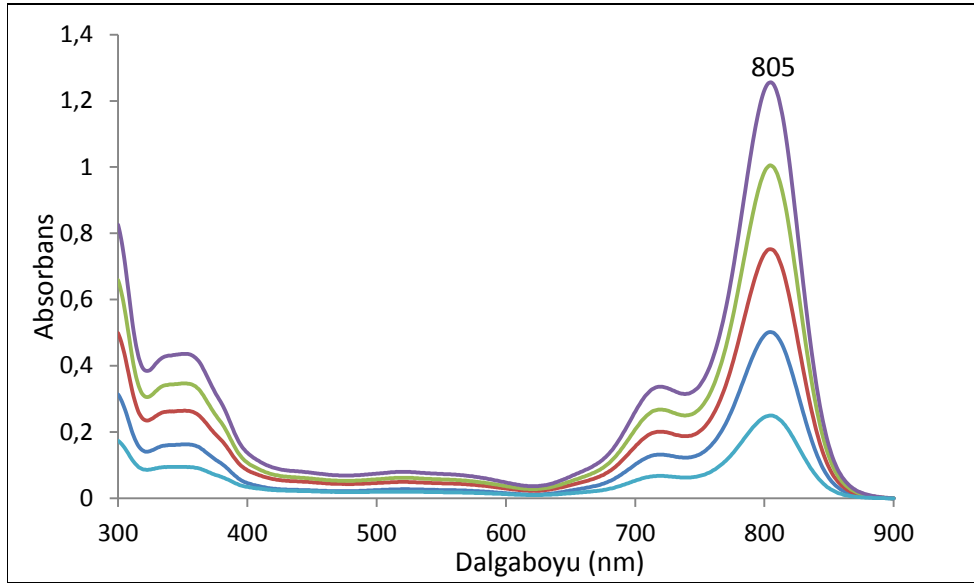


Şekil 4.26: **23**, **24**, **25**, **26** numaralı bileşiklere ait MALDİ spektrumu. (Matriks: DHB).

4.5.3.2. UV-Vis Spektrumu

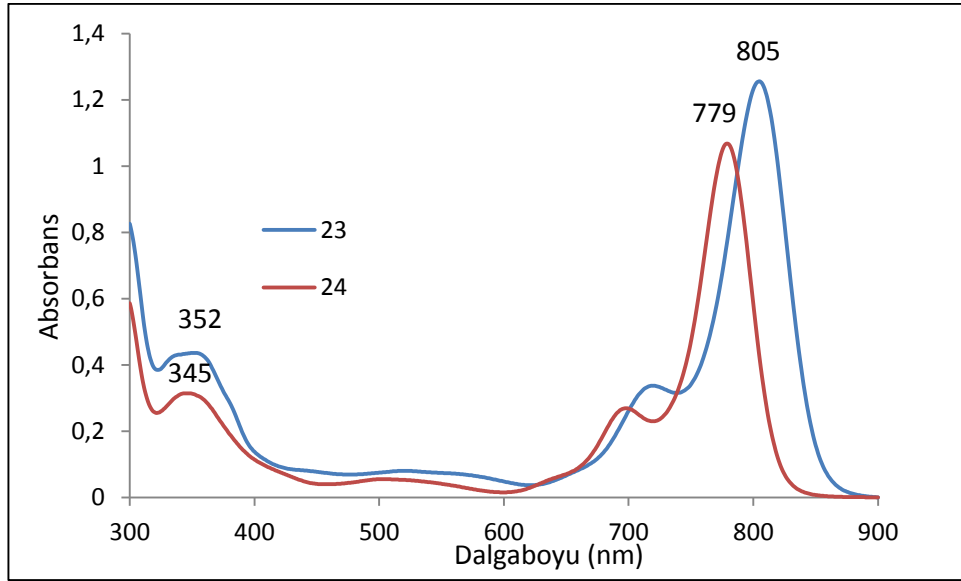
THF içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis ölçümlerinden elde edilen veriler kullanılarak maksimum absorpsiyon için absorbans-konsantrasyon grafiği çizilmiştir. Sentezlenen tüm ftalosiyenin bileşikleri için konsantrasyon artışı ile absorpsiyon artışının doğrusal olduğu ve bu konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğu görülmüştür. Bir başka ifadeyle 2.10^{-6} - 10.10^{-6} M konsantrasyon aralığında agregasyon bulunmamaktadır. Asimetrik metalsiz ftalosiyenin bileşiğinin (**23**) THF içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu Şekil 4.27'de verilmiştir. Bu yapıdaki ftalosiyenin molekülünün maksimum absorbans değeri 805

nm olarak ölçülmüştür. Bu da PDT için kullanmayı düşündüğümüz molekülde istediğimiz absorbsans değerindedir.



Şekil 4.27: Asimetrik metallsiz ftalosiyanın bileşiğinin (**23**) THF içerisinde farklı konsantrasyonlarda ($2-10 \cdot 10^{-6}M$) alınan UV-Vis spektrumu.

Asimetrik yapıdaki ftalosiyanın molekülünün metallsiz (**23**) ve çinko metalli moleküllerinin (**24**) THF'te $8 \cdot 10^{-6}$ molarında alınmış UV-Vis spektrumları incelendiğinde metallsiz molekül lehine 26 nm'lik fark çıkmıştır. Bu sonuç metallsiz ve çinko metalli ftalosiyanın bileşikleri arasında gözlenen bir durumdur (Şekil 4.28) [Gürek and Bekaroğlu, 1994].



Şekil 4.28: **23** ve **24** numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin THF ($8.10^{-6}M$) içerisinde alınan UV-Vis spektrumları.

4.6. Sonuç

Bu bölümde yakın kızıl ötesi bölgede absorpsiyon yapan PDT kullanım amaçlı fotosensitizer olduğu düşünülen simetrik ve asimetrik yapıda ftalosiyanın sentezlenmesi planlanmıştır. Yakın infrared bölgede maksimum absorpsiyon yapan moleküller fototerapik pencerede uyarılmaya uygundur bu özellikte fotosensitizer için istenilen bir özelliktir. Bunun için ilk aşamada AB_3 yapısında üç farklı ftalosiyanın molekülü (**23**, **27**, **28**) sentezlenmiştir. Birincisinde hekzahekzil sülfanil ve di-6-hidroksilhekzilsülfanil süstitüe (**23**), ikincisinde hekza-6-hidroksilhekzilsülfanil ve diadamtansülfanil süstitüe (**27**) üçüncüsünde hekza-6-hidroksilhekzilsülfanil ve dietilsülfanil süstitüe (**28**) moleküller sentezlenmiştir. **27** ve **28** nolu ftalosiyanın molekülünün saflaştırma işlemleri sırasında asimetrik süstitüsyona sahip ftalosiyanınle birlikte oluşan simetrik ftalosiyanınin ayrılması, polariteleri nedeniyle güç olmuştur. Bu ftalosiyanınler için silikajel kolon kromatografisinde denenen tüm çözücü sistemleri başarısız olmuştur. Bunun üzerine alüminyum oksit kullanılmış ve silikajele göre daha yüksek polaritesi sayesinde saflaştırma başarılmıştır. Bu iki moleküldeki çözünürlük sorunu nedeniyle asimetrik yapıdaki **23** nolu ftalosiyanın molekülü üzerinden yürüyen aşamalara yoğunlaşmıştır. Bu bölümdeki sentezde klik metodu için ftalosiyanınde azitleme yapılmış (**26**) yapıdaki çözünürlük sorununun ortadan kalkmasıyla, saflaştırma işlemleri başarılı olmuş, ürünün kütle spektroskopisi

alınmıştır. Ftalosiyanın reaksiyonunun hem birkaç basamakta gerçekleşmesi hem de moleküllerin çabuk bozunması ürünlerin az miktarda oluşmasına neden olmuştur bu yüzden sentezin bir sonraki aşamasına geçilememiştir. İkinci aşamada simetrik ftalosiyandeki hidroksil (-OH) gruplarına alternatif bir yöntem olarak düşündüğümüz klik metodu için azitleme yapılması düşünülmüş çok farklı şartlarda reaksiyon denenmiş fakat madde elde edilememiştir. Diğer bir alternatif ise ftalosiyaninlere poliokso gruplarını klik metoduyla bağlamak için tercih edilen ftalonitril üzerinden yürüyen yöntemdir. Bunun için hidroksil (-OH) grubuna sahip ftalonitrile mesilleme ve proparjil bromür bağlayarak klik metoduna uygun hale getirmek ve bu şekilde ftalosiyanın elde etme hedeflenmiştir. Bu reaksiyon için farklı şartlar denenmiş olmasına rağmen iyi bir verimle ve saf olarak elde edilememiştir. Ftalonitril aşamasında karşılaşılan bu sonuçlar ileriki aşamalar için parlak olmayan bir durum oluştursa da bu molekül sentezinin imkansız olmadığını göstermiştir.

5. DENEYSEL KISIM

Tez kapsamındaki saflaştırma işlemlerinde ve sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1: Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.

Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özelliği
Trietilamin	Merck	8.08552	
Diklorometan	Teknik		
Etil asetat	Teknik		
THF	Merck	1.08114	Ekstra saf
DMF	Merck	1.03053	Saf
Tiyonil klorür	Fluka	88952	Saf
Dietileter	Sigma-Aldrich	31700	Saf
n-Hekzan	Teknik		
Toluen	Carlo Erba	488555	Saf
Etanol	Teknik		
NaHCO ₃	Fluka	71630	Saf
Aseton	Teknik	8.04393	
Hekzanol	Merck	111-27-3	
Pentanol	Fluka	76930	
Sodyum azit	Merck	1.06688	
Na ₂ SO ₄	Merck	1.06645	Susuz, Saf
K ₂ CO ₃	Merck	1.04928	Susuz
Alüminyum oksit	Merck	1.01095	Saf

Tablo 5.1: Devam.

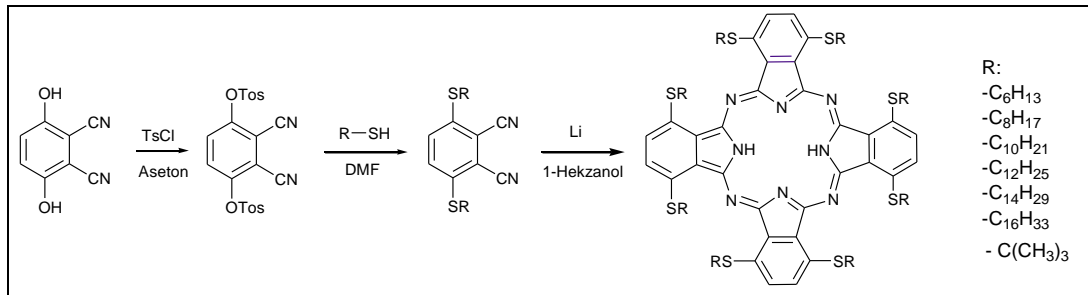
Selüloz	Merck	1.02331	
Silikajel 60	Merck	1.07734	Kolon için 0.063-0.200 mm
NiCl ₂ .6H ₂ O	Fluka	72247	Saf
Li	Strem Chemicals	B648004 0	Saf
2,3-Disiyano hidrokinon	Merck	8.14409	Saf
Hekzadekan-1-tiyol	Merck	8.22063	Saf
Oktan-1-tiyol	Fluka	74290	Saf
Dekan-1-tiyol	Alfa Aesar	1013962 9	Saf
Dodekan-1-tiyol	Alfa Aesar	9000187 6	Saf
Tetradekan-1-tiyol	Alfa Aesar	9001237 1	Saf
Tert-bütantiyol	Merck	8.21837	
Adamantantiyol	Aldrich	659452	
6-Merkapto-1-hekzanol	Aldrich	451088	

Tez kapsamında kullanılan cihazlar tablo 5.2’de verilmiştir.

Tablo 5.2: Tez kapsamında yapılan çalışmalarda kullanılan cihazlar.

Cihazın Adı	Cihazın Modeli	Cihazın Bulunduğu Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Vis Spektrofotometresi	Schimadzu 2101 UVPc	Gebze Teknik Üniversitesi
Diferansiyel Taramalı Kalorimetri	Mettler Toledo Star Thermal Analysis System	Gebze Teknik Üniversitesi
Termal Analiz Cihazı	Mettler Toledo Stare Thermal Analysis System	Gebze Teknik Üniversitesi
Polarize Optik Mikroskop	Leitz Wetzler Orthoplan-pol.	Gebze Teknik Üniversitesi
POM Isıtma Ünitesi	Linkam TMS 93	Gebze Teknik Üniversitesi
POM Sıcaklık Kontrol Ünitesi	Linkam LNP	Gebze Teknik Üniversitesi

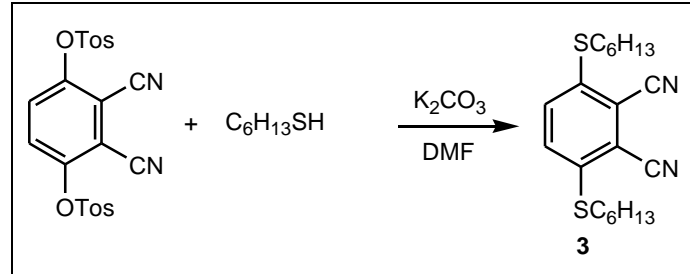
5.1. Sıvı Kristal Serisi



Şekil 5.1: Sıvı kristal serisi ftalonitril ve ftalosiyenin sentezi.

5.1.1. Ftalonitril Sentezi

5.1.1.1. 3,6-Bis-(hekzilsülfanil)ftalonitril (3) Sentezi

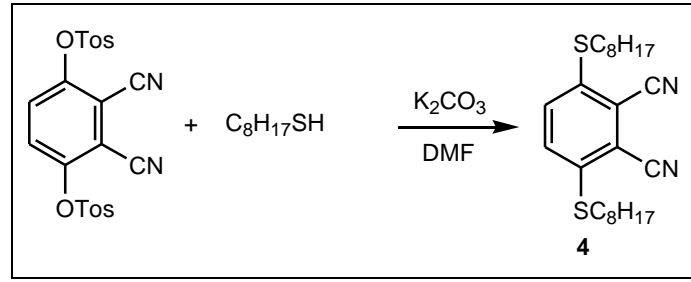


Şekil 5.2: 3 nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Zorlu et al., 2013]. 3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (10 g, 21 mmol), heksan-1-tiyol (7.5 g, 63 mmol), kuru K₂CO₃ (14.5 g, 105 mmol) ve dimetilformamid (60 mL) beş gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir ve 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır, kurutulur ve EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 43 (3.45 g).

- C₂₀H₂₈N₂S₂, MA: 360.58
- Sarı katı
- Erime Noktası: 93-96°C
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 3082 (Ar-H), 2951, 2924, 2850 (-CH₃), 2227 (C≡N), 1450, 1422, 1207, 1145, 846, 834, 727 (C-S).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ ppm: 7.49 (2H, s, Ar-H), 3.01 (4H, t, -SCH₂), 1.66 (4H, m, -CH₂), 1.44 (4H, m, -CH₂), 1.30 (8H, m, -CH₂), 0.89 (6H, m, -CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 13.96 (CH₃), 22.45 (CH₂), 28.35 (CH₂), 28.65 (CH₂), 31.22 (CH₂), 33.83 (S-CH₂), 113.84 (C_{ar}), 117.09 (C≡N), 132.04 (C_{ar}-H), 141.32 (S-C_{ar}).

5.1.1.2. 3,6-Bis(oktilsülfanil)ftalonitril (4) Sentezi

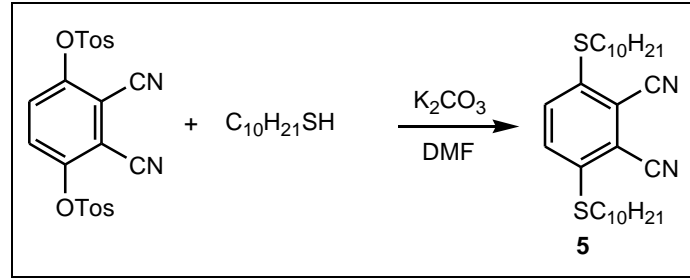


Şekil 5.3: 4 nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Ogunbayo and Nyokong, 2011], [Chauke and Nyokong, 2010]. 3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (5 g, 10 mmol), oktan-1-tiyol (4.6 g, 32 mmol), kuru K₂CO₃ (8.2 g, 60 mmol) ve dimetilformamid (30 mL) 5 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir ve 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur, EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 52 (2.4 g).

- C₂₄H₃₆N₂S₂, MA: 416.69.
- Sarı katı.
- Erime noktası: 98-99°C.
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 3081 (Ar-H), 2954, 2920, 2850 (-CH₃), 2227 (C≡N), 1450, 1421, 1206, 1144, 911, 835, 765 (C-S).
- ¹H NMR (500 mHz, CDCl₃); δ ppm: 7.49 (2H, s, Ar-H), 3.01 (4H, t, -SCH₂), 1.67 (4H, m, -CH₂), 1.43 (4H, m, -CH₂), 1.28 (16H, m, -CH₂), 0.87 (6H, m, -CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 14.05 (CH₃), 22.59 (CH₂), 28.68 (CH₂), 29.01 (CH₂), 29.07 (CH₂), 31.72 (CH₂), 33.81 (S-CH₂), 113.84 (C_{ar}), 117.04 (C≡N), 132.03 (C_{ar}-H), 141.32 (S-C_{ar}).

5.1.1.3. 3,6-Bis(desilsülfanil)ftalonitril (5) Sentezi

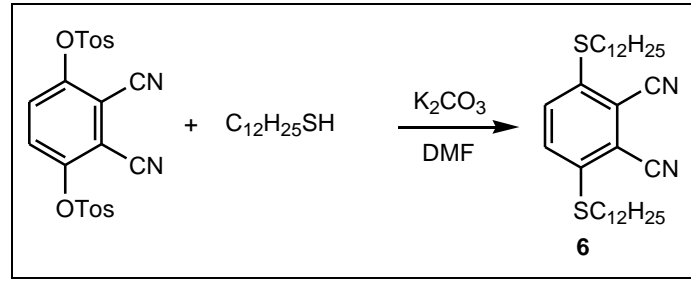


Şekil 5.4: 5 nolu bileşiğin sentezi.

3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (5 g, 10 mmol), dekan-1-tiyol (5.57 g, 32 mmol), kuru K₂CO₃ (8.2 g, 60 mmol) ve dimetilformamid (30 mL) 5 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır, EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 54 (2.7 g).

- C₂₈H₄₄N₂S₂, MA: 472.79.
- Sarı katı.
- Erime noktası: 100-102°C.
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 3081 (Ar-H), 2955, 2917, 2850 (-CH₃ ve -CH₂), 2223 (C≡N), 1469, 1432, 1366, 1283, 1203, 816, 718 (C-S).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ ppm: 7.49 (s, 2H, Ar-H), 3.01 (t, 4H, *J* = 7.1 Hz, -SCH₂), 1.67 (m, 4H, *J* = 7.45 Hz, -CH₂), 1.44 (m, 4H, *J* = 7.1 Hz, -CH₂), 1.26 (s, 24H, -CH₂), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz, -CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 14.09 (CH₃), 22.65 (CH₂), 22.68 (CH₂), 28.69 (CH₂), 29.06 (CH₂), 29.26 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.49 (CH₂), 31.86 (CH₂), 33.82 (S-CH₂), 113.84 (C_{ar}), 117.08 (C≡N), 132.03 (C_{ar}-H), 141.32 (S-C_{ar}).

5.1.1.4. 3,6-Bis(dodesilsülfanil)ftalonitril (6) Sentezi

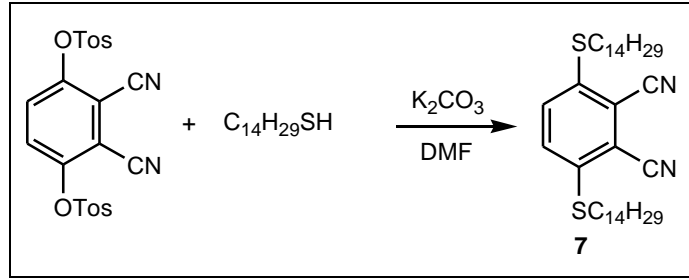


Şekil 5.5: 6 nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Khene et al., 2008], [Ogunbayo and Nyokong, 2011]. 3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (5 g, 10 mmol), dodekan-1-tiyol (6.67 g, 32 mmol), kuru K₂CO₃ (8.2 g, 60 mmol) ve dimetilformamid (30 mL) 5 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır, EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 51 (2.9 g).

- C₃₂H₅₂N₂S₂, MA: 528.90.
- Sarı katı.
- Erime noktası: 98-100°C.
- IR [(KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3082 (Ar-H), 2955, 2917, 2849 (-CH₃), 2224 (C≡N), 1469, 1432, 1205, 818, 719 (C-S).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ ppm: 7.49 (s, 2H, Ar-H), 3.01 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz, -SCH₂), 1.67 (m, 4H, $J = 7$ Hz, -CH₂), 1.44 (m, 4H, $J = 7$ Hz, -CH₂), 1.26 (s, 32H, -CH₂), 0.88 (t, 6H, $J = 6.5$ Hz, -CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 14.11 (CH₃), 22.68 (CH₂), 28.69 (CH₂), 29.07 (CH₂), 29.32 (CH₂), 29.43 (CH₂), 29.54 (CH₂), 29.54 (CH₂), 29.61 (CH₂), 31.91 (CH₂), 33.81 (S-CH₂), 113.85 (C_{ar}), 117.04 (C≡N), 132.02 (C_{ar}-H), 141.33 (S-C_{ar}).

5.1.1.5. 3,6-Bis(tetradesilsülfanil)ftalonitril (7) Sentezi

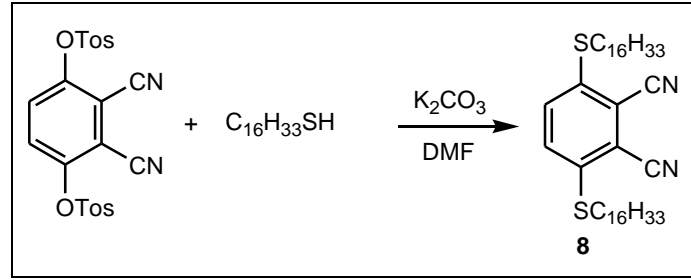


Şekil 5.6: 7 nolu bileşiğin sentezi.

3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (5 g, 10 mmol), tetradekan-1-tiyol (7.37 g, 32 mmol), kuru K₂CO₃ (8.2 g, 60 mmol) ve dimetilformamid (30 mL) 5 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır, EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 33 (2.1 g).

- C₃₆H₆₀N₂S₂, MA: 585.01.
- Sarı katı.
- Erime noktası: 99-103°C.
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 3079 (Ar-H), 2955, 2916, 2849 (-CH₃), 2226 (C≡N), 1470, 1434, 1369, 1291, 1208, 898, 718 (C-S).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ ppm: 7.49 (s, 2H, Ar-H), 3.01 (t, 4H, *J* = 7.17 Hz, -SCH₂), 1.67 (m, 4H, *J* = 7.5 Hz, -CH₂), 1.43 (m, 4H, *J* = 6.34 Hz, -CH₂), 1.26 (s, 40H, -CH₂), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.35 Hz, -CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 14.10 (CH₃), 22.67 (CH₂), 28.68 (CH₂), 29.06 (CH₂), 29.34 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.53 (CH₂), 29.61 (CH₂), 29.64 (CH₂), 29.67 (CH₂), 31.91 (CH₂), 33.82 (S-CH₂), 113.83 (C_{ar}), 117.05 (C≡N), 132.02 (C_{ar}-H), 141.32 (S-C_{ar}).

5.1.1.6. 3,6-Bis(hekzadesilsülfanil)ftalonitril (8) Sentezi

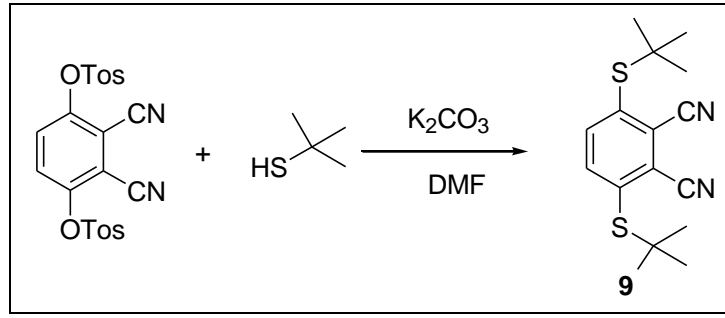


Şekil 5.7: 8 nolu bileşiğin sentezi.

3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (5 g, 10 mmol), hegzadekan-1-tiyol (8.27 g, 32 mmol), kuru K₂CO₃ (8.2 g, 60 mmol) ve dimetilformamid (30 ml) 5 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır, EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 57 (3.9 g).

- C₄₀H₆₈N₂S₂, MA: 641.11.
- Sarı katı.
- Erime noktası: 102-107°C.
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 3080 (Ar-H), 2959, 2919, 2849 (–CH₃), 2227 (C≡N), 1465, 1436, 1366, 1276, 1205, 760,719 (C–S).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ ppm: 7.49 (s, 2H,Ar-H), 3.01 (t, 4H, $J = 7.21$ Hz, –SCH₂), 1.67 (m, 4H, $J = 7.5$ Hz, –CH₂), 1.44 (m, 4H, $J = 6.45$ Hz, –CH₂), 1.25 (s, 40H, –CH₂), 0.88 (t, 6H, $J = 6.39$ Hz, –CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 14.11 (CH₃), 22.68 (CH₂), 28.69 (CH₂), 29.07 (CH₂), 29.35 (CH₂), 29.43 (CH₂), 29.54 (CH₂), 29.61 (CH₂), 29.65 (CH₂), 29.68 (CH₂), 29.69 (CH₂), 31.92 (CH₂), 33.83 (S-CH₂), 113.83 (C_{ar}), 117.11 (C≡N), 132.02 (C_{ar}-H), 141.32 (S-C_{ar}).

5.1.1.7. 3,6-Bis(*tert*-bütilsülfanil)ftalonitril (**9**) Sentezi



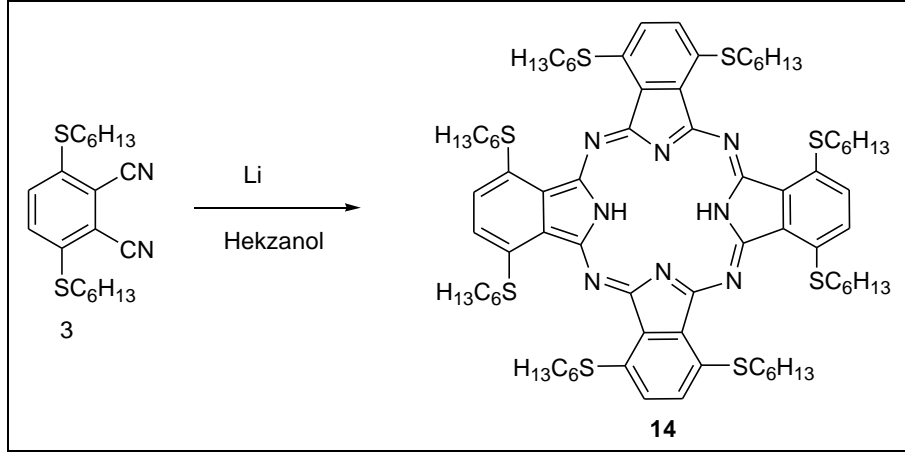
Şekil 5.8: **9** nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Kumru et al., 2011]. 3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (10 g, 21 mmol), *tert*-bütantiyol (5.7 g, 64 mmol), kuru K₂CO₃ (14.6 g, 106 mmol) ve dimetilformamid (50 mL) 3 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır. Diklorometan ile çözülür 3 kez tuzlu su ile ekstraksiyon yapılır, organik faz sodyumsülfat ile kurutulur, diklorometan uzaklaştırılır, EtOH ile kristallendirilir. Verim: % 34 (2.2 g).

- C₁₆H₂₀N₂S₂, MA: 304.47.
- Beyaz katı.
- Erime noktası: 177-178°C.
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 3071, 3054, 2979, 2962, 2941, 2923, 2897, 2868, 2228 (CN), 1553, 1534, 1456, 1441, 1387, 1365, 1171, 1158 (Ar-S-C), 865 (C-H).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ ppm: 7.84 (2H, s, Ar-H), 1.41 (18H, s, -CH₃).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃); δ ppm: 140.86 (Ar-H), 139.75 (Ar-C-S), 124.94 (Ar-C-CN), 114.82 (CN), 50.55 (C-S), 31.07 (CH₃).

5.1.2. Ftalosiyanın Sentezi

5.1.2.1. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(hekzilsülfanil)ftalosiyanın (14) Sentezi

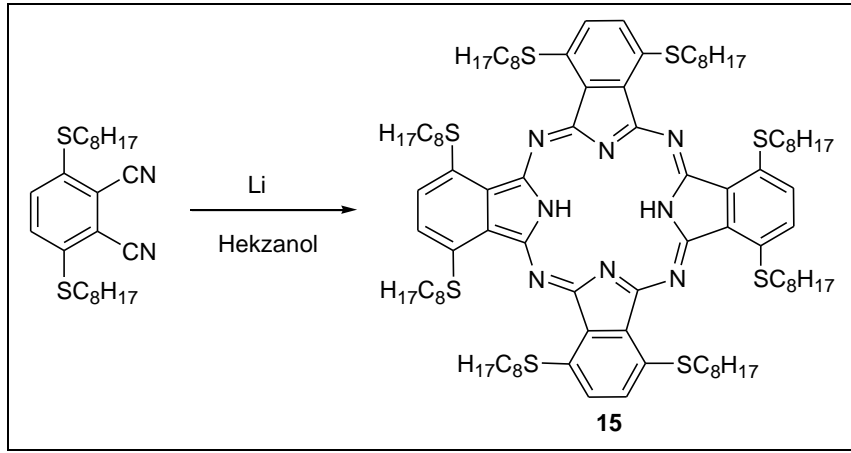


Şekil 5.9: 14 nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Burnham et al., 2003]. Hekzanol (7 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(hekzilsülfanil)ftalonitril (1 g, 2.7 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat reflüks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 45 (450 mg).

- $C_{80}H_{114}N_8S_8$, MA: 1444.33.
- Erime noktası: 178°C.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3298 (N-H), 3078 (Ar-H), 2956 (S-C), 2921, 2852 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1566, 1461, 1313, 1278, 1225, 1143, 1030, 908, 788, 724.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 352 (4.68), 805 (5.16).
- 1H NMR (500 mHz, d_8 -THF); δ ppm: 7.70 (8H, s, Ar-H), 3.16 (16H, t, $-SCH_2$), 1.59 (16H, m, $-CH_2$), 1.29 (48H, m, $-CH_2$), 0.87 (24H, t, $-CH_3$).

5.1.2.2. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(oktilsülfanil)ftalosiyanin (15) Sentezi

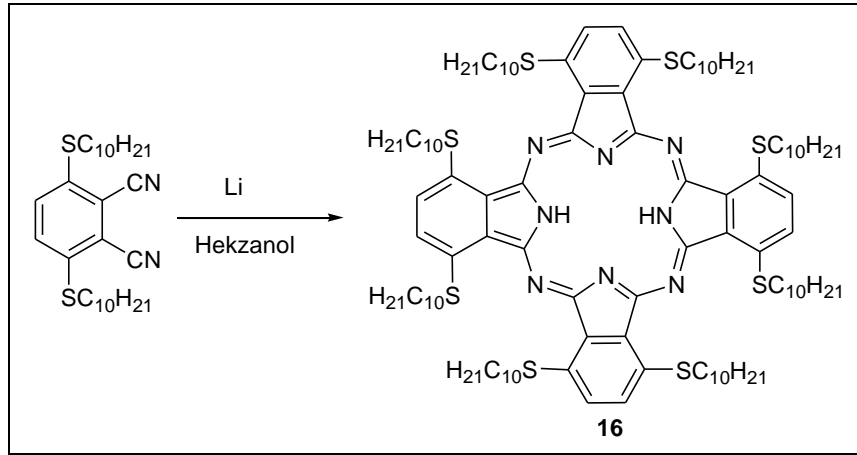


Şekil 5.10: 15 nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(oktilsülfanil)ftalonitril (0.6 g, 1.4 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat refluks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 41 (250 mg).

- $C_{96}H_{146}N_8S_8$, MA: 1668.76, MS (MALDI-TOF): m/z 1668.92 $[M]^+$.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3298, 3078 (N-H), 2955 (S-C), 2919, 2851 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1563, 1465, 1313, 1279, 1224, 1159, 1030, 910, 787, 750, 721.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 353 (4.5), 805 (4.97).
- 1H NMR (500 mHz, d_8 -THF); δ ppm: 7.74 (8H, s, Ar-H), 3.19 (16H, t, $-SCH_2$), 1.82 (16H, m, $-CH_2$), 1.59 (16H, m, $-CH_2$), 1.29 (64H, m, $-CH_2$), 0.90 (24H, t, $-CH_3$).

5.1.2.3. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(desilsülfanil)ftalosiyenin (16) Sentezi

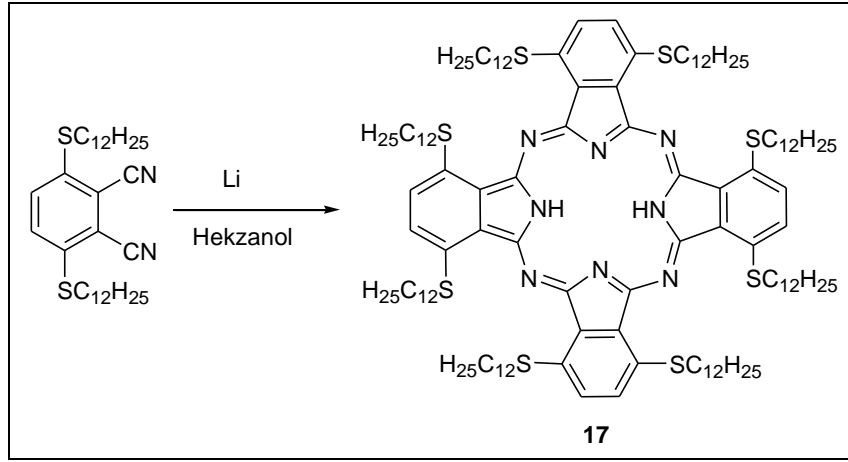


Şekil 5.11: **16** nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(desilsülfanil)ftalonitril (1 g, 2.1 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat refluks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 12 (120 mg).

- $C_{112}H_{178}N_8S_8$, MA: 1893.19, MS (MALDI-TOF): m/z 1893.76 $[M]^+$.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3298, 3077 (N-H), 2954 (S-C), 2918, 2850 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1567, 1467, 1370, 1313, 1278, 1228, 1159, 1092, 1031, 911, 868, 787, 750, 720.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 352 (4.47), 805 (4.93).
- 1H NMR (500 MHz, d_8 -THF); δ ppm: 7.78 (8H, s, Ar-H), 3.26 (16H, m, $-SCH_2$), 1.85 (16H, m, $-CH_2$), 1.60 (16H, m, $-CH_2$), 1.29 (96H, m, $-CH_2$), 0.87 (24H, t, $-CH_3$).

5.1.2.4. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(dodesilsülfanil)ftalosiyanin (17) Sentezi

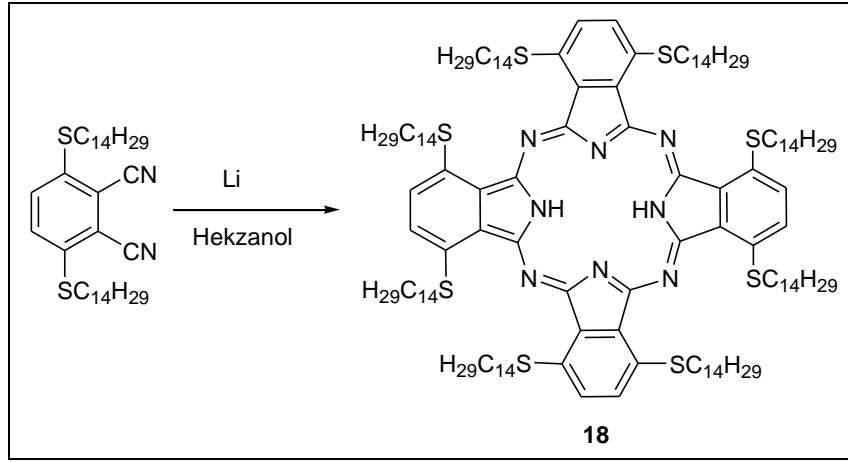


Şekil 5.12: 17 nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Khene et al., 2008]. Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(dodesilsülfanil)ftalonitril (3 g, 5.6 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat refluks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 22 (650 mg).

- $C_{128}H_{210}N_8S_8$, MA: 2117.61.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3295, 3076 (N-H), 2952 (S-C), 2917, 2850 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1733, 1570, 1468, 1369, 1312, 1280, 1225, 1160, 1144, 1031, 912, 867, 765, 750, 643.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 352 (4.45), 805 (4.93).
- 1H NMR (500 MHz, d_8 -THF); δ ppm: 7.80 (8H, s, Ar-H), 3.27 (16H, t, $-SCH_2$), 1.86 (16H, m, $-CH_2$), 1.60 (16H, m, $-CH_2$), 1.29 (128H, m, $-CH_2$), 0.87 (24H, t, $-CH_3$).

5.1.2.5. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(tetradesilsülfanil)ftalosiyanin (18) Sentezi

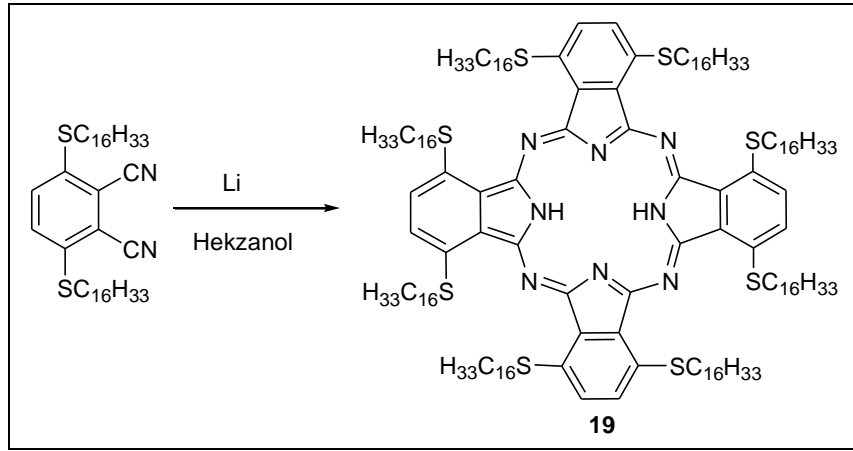


Şekil 5.13: 18 nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(tetradesilsülfanil)ftalonitril (1 g, 1.7 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat refluks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Kolon kromatografisi ile saflaştırılır (hekzan 1: diklorometan 1). Verim: % 5 (50 mg).

- $C_{144}H_{242}N_8S_8$, MA: 2342.04, MS (MALDI-TOF): m/z 2342.77 [M]⁺.
- IR [ν_{max} (cm⁻¹)]: 3292, 3082 (N-H), 2954 (S-C), 2918, 2851 (–CH₂, –CH₃), 1730, 1572, 1469, 1311, 1277, 1142, 1052, 887, 765, 750.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 352 (4.14), 803 (4.54).
- ¹H NMR (500 MHz, d₈-THF); δ ppm: 7.49 (8H, s, Ar–H), 3.21 (16H, m, –SCH₂), 1.85 (16H, m, –CH₂), 1.60 (16H, m, –CH₂), 1.29 (160H, m, –CH₂), 0.88 (24H, t, –CH₃).

5.1.2.6. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(hekzadesilsülfanil)ftalosiyanin (19) Sentezi

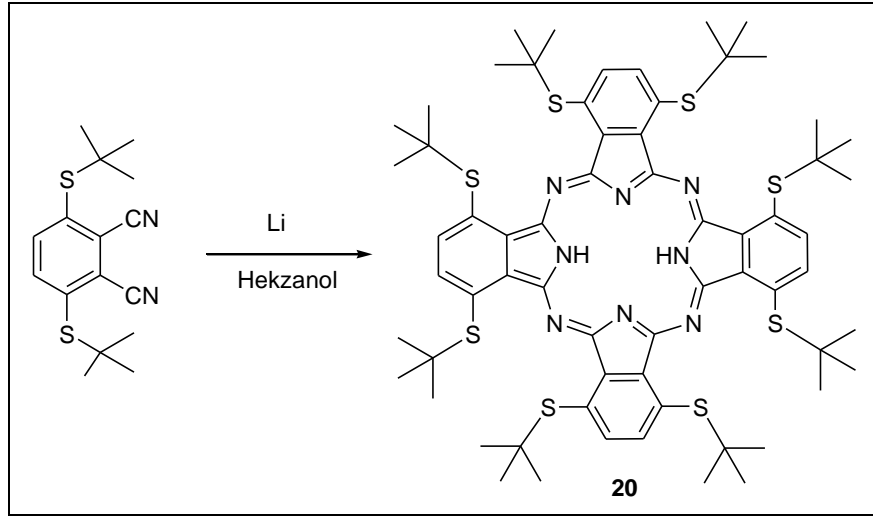


Şekil 5.14: 19 nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (10 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(hekzadesilsülfanil)ftalonitril (3 g, 4.7 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat refluks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Verim: % 15 (450 mg).

- $C_{160}H_{274}N_8S_8$, MA: 2566.46, MS (MALDI-TOF): m/z 2566.58 $[M]^+$.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3290, 3074 (N-H), 2954 (S-C), 2917, 2850 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1619, 1570, 1468, 1360, 1312, 1278, 1144, 1029, 917, 765, 750, 718.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 352 (4.35), 803 (4.81).
- 1H NMR (500 MHz, d_8 -THF); δ ppm: 7.90 (8H, s, Ar-H), 3.43 (16H, m, $-SCH_2$), 1.86 (16H, m, $-CH_2$), 1.60 (16H, m, $-CH_2$), 1.29 (192H, m, $-CH_2$), 0.87 (24H, t, $-CH_3$).

5.1.2.7. 1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(*tert*-bütilsülfanil)ftalosiyenin (20) Sentezi

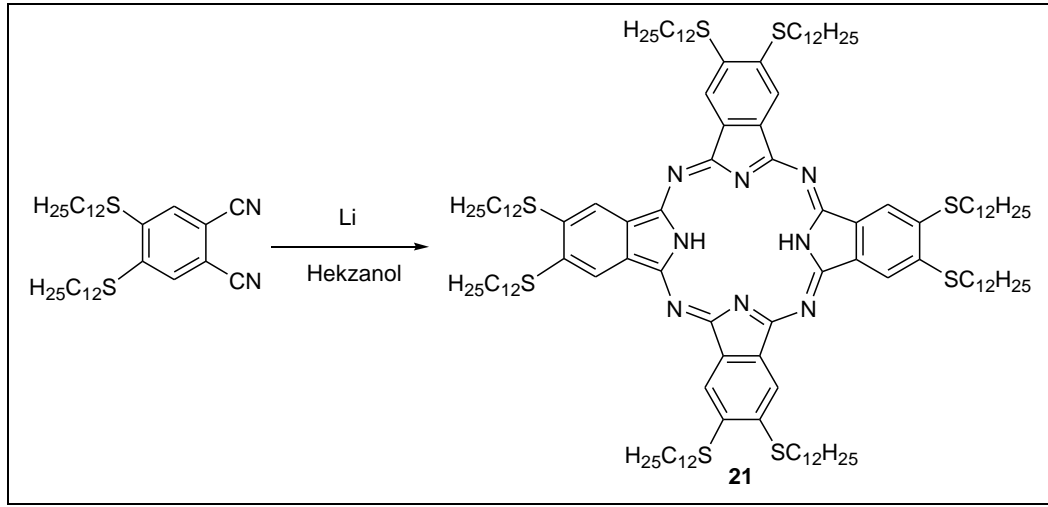


Şekil 5.15: **20** nolu bileşiğin sentezi.

Pentanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 3,6-bis(*tert*-bütilsülfanil)ftalonitril (300 mg, 0.98 mmol) eklenir, 150°C’de 5 saat reflüks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 16 (49 mg).

- $C_{64}H_{82}N_8S_8$, MA:1219.90, MS (MALDI-TOF): m/z 1222.49 $[M2H]^+$.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3307, 3048 (N-H), 2959 (S-C), 2919, 2860 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1737, 1553, 1454, 1362, 1279, 1141, 1030, 907, 775, 720, 668.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 350 (4.49), 750 (4.83).

5.1.2.8. 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(dodesilsülfanil)ftalosiyenin (21) Sentezi

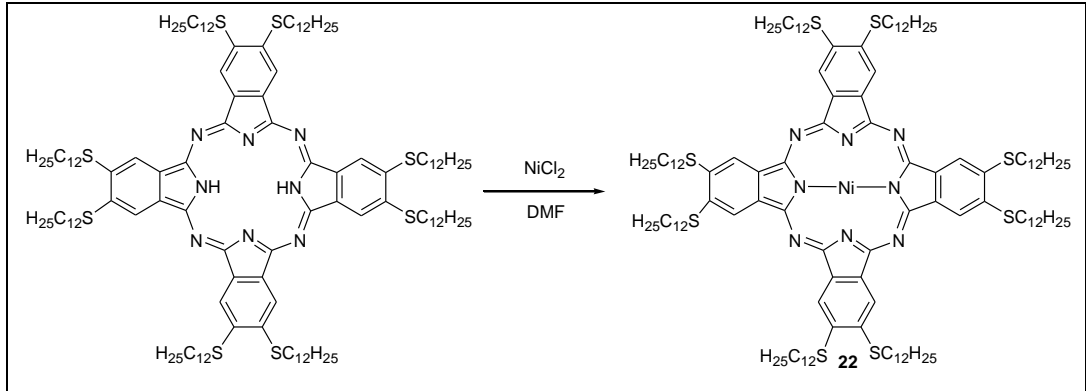


Şekil 5.16: **21** nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında alkolat oluşana kadar karıştırılır. Üzerine 4,5-bis(dodesilsülfanil)ftalonitril (1.2 g, 2.2 mmol) eklenir, 150°C’de 1 gece reflüks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, su ve etanolle yıkanır. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 65 (790 mg).

- $C_{128}H_{210}N_8S_8$, MA: 2117.61.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3285 (N-H), 2955 (S-C), 2917, 2850 ($-CH_2$, $-CH_3$), 1559, 1466, 1399, 1365, 1288, 1214, 1127, 1075, 1019, 937, 867, 749, 681.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 327 (4.83), 669 (4.75), 698 (4.69).
- 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ ppm: 8.45 (8H, s, Ar-H), 3.43 (16H, t, $-SCH_2$), 2.08 (16H, m, $-CH_2$), 1.78 (16H, m, $-CH_2$), 1.53 (16H, m, $-CH_2$), 1.45 (16H, m, $-CH_2$), 1.38 (16H, m, $-CH_2$), 1.25 (80H, m, $-CH_2$), 0.85 (24H, t, $-CH_3$).

5.1.2.9. 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(dodesilsülfanil)ftalosiyaninato Nikel (22) Sentezi



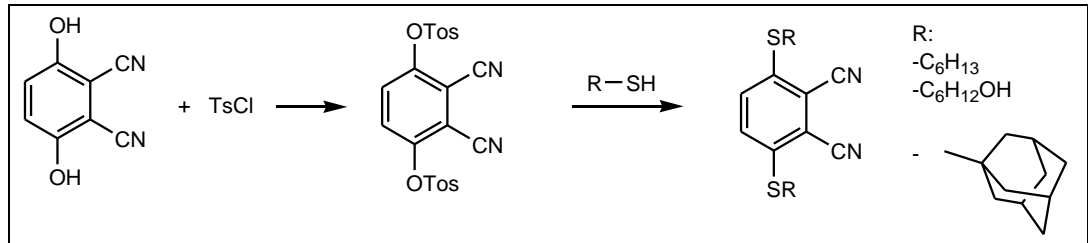
Şekil 5.17: 22 nolu bileşiğin sentezi.

2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(dodesilsülfanil)ftalosiyanin (395 mg, 0.18 mmol), nikel klorür (24 mg, 0.18 mmol) ve DMF (3 mL) oda sıcaklığında 3 gün karıştırılır. Çözünürlük az olduğu için üzerine 2 mL hekzanol eklenir 70°C’de 1 gece karıştırılır. Suyu dökülür, süzülür, su ve etanolle yıkanır. Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 28 (114 mg).

- C₁₂₈H₂₀₈N₈NiS₈, MA: 2174.28.
- IR [ν_{\max} (cm⁻¹): 2955 (S-C), 2919, 2850 (-CH₂, -CH₃), 1598, 1538, 1467, 1418, 1385, 1261, 1088, 1070, 968, 869, 800, 750, 714.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 317 (4.87), 655 (4.71).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.28 (8H, s, Ar-H), 3.38 (16H, t, -SCH₂), 2.05 (16H, m, -CH₂), 1.75 (16H, m, -CH₂), 1.54 (16H, m, -CH₂), 1.43 (16H, m, -CH₂), 1.36 (16H, m, -CH₂), 1.25 (80H, m, -CH₂), 0.84 (24H, t, -CH₃).

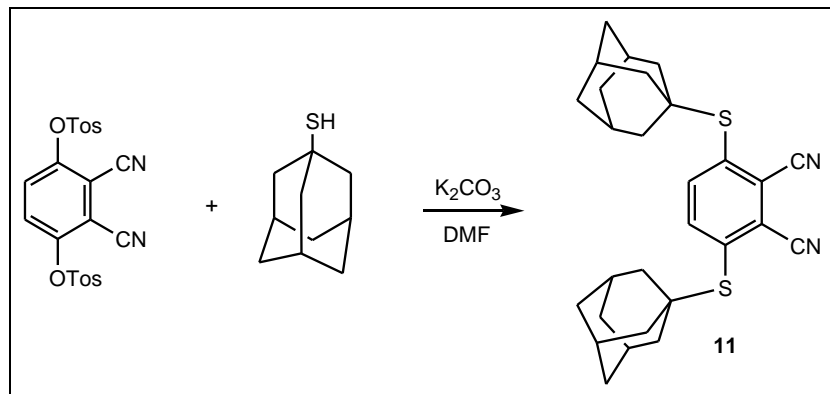
5.2. Fotodinamik Terapi (PDT) Amaçlı Sentezlenen Moleküller

5.2.1. Ftalonitril Sentezi



Şekil 5.18: Ftalonitrillerin sentezi.

5.2.1.1. 3,6-Bis-(adamantilsülfanil)ftalonitril (11) Sentezi



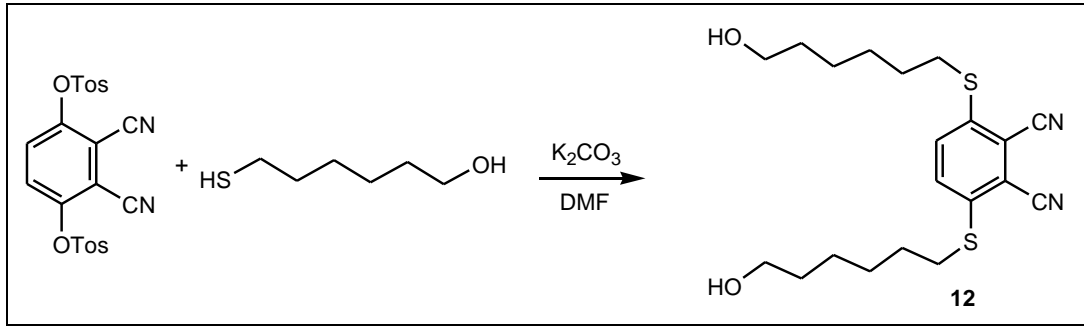
Şekil 5.19: 11 nolu bileşiğin sentezi.

Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Zorlu, 2013]. 3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (4.6 g, 10 mmol), adamantantiyol (5 g, 30 mmol), kuru K₂CO₃ (5,5 g, 40 mmol) ve dimetilformamid (30 mL) 5 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur, Hekzan:diklorometan/1:1 çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır ve CH₂Cl₂ ile kristallendirilir. Verim: % 42 (1.76 g).

- C₂₈H₃₂N₂S₂, MA: 460.70.
- Beyaz katı.
- Erime noktası: 230-236°C.

- IR [ν_{\max} (cm^{-1})]: 3071 (Ar-H), 2929 (C-S), 2901, 2851 ($-\text{CH}_2, -\text{CH}_3$), 2228 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1452, 1444, 1295, 1163, 1033, 976, 872, 838, 750, 682, 620 (C-S).
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3); δ ppm: 7.75 (2H, s, Ar-H), 2.09 (6H, m, $-\text{CH}_2$), 1.93 (12H, m, $-\text{CH}_2$), 1.69-1.64 (12H, m, $-\text{CH}_2$).
- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3); δ ppm: 30.15 (6 CH), 35.83 (6 CH), 43.75 (6 CH_2), 53.14 (S-C), 115.01 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 125.29 (C_{ar}), 137.74 (S- C_{ar}), 141.16 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

5.2.1.2. 3,6-Bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril (12) Sentezi



Şekil 5.20: 12 nolu bileşiğin sentezi.

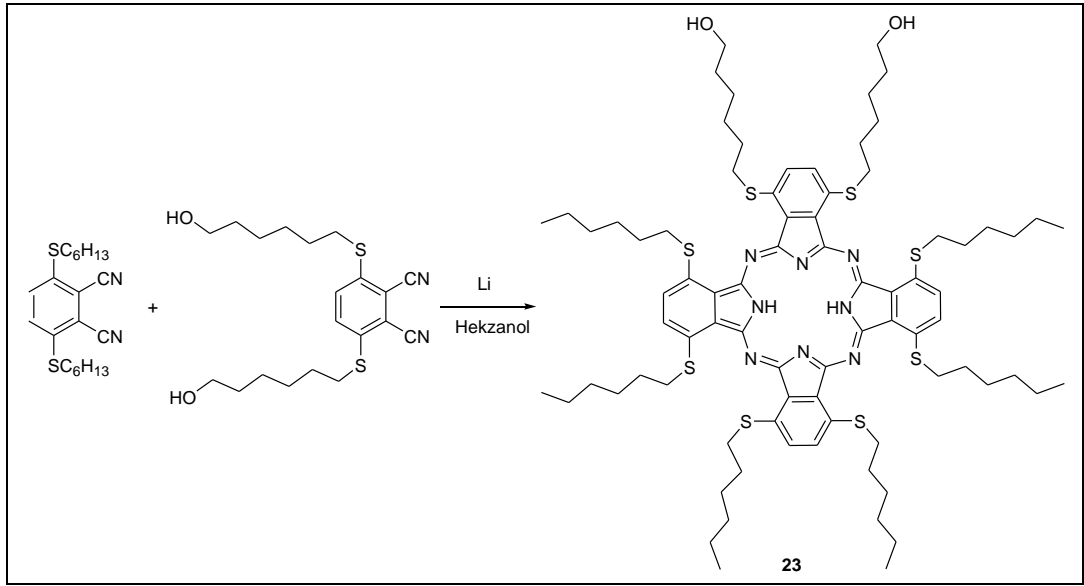
Bu sentez literatürde yer alan prosedüre göre yapılmıştır [Tekdaş, 2012]. 3,6-Bis(4'-metilfenilsülfoniloksi)ftalonitril (10 g, 21 mmol), 6-hidroksi-hekziltiyol (8,5 g, 63 mmol), kuru K_2CO_3 (14,5 g, 105 mmol) ve dimetilformamid (60 mL) 3 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına su eklenir 1 saat karıştırılır. Elde edilen çökeltiler süzülerek ayrılır, su ile yıkanır kurutulur, etil asetat çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 36 (3 g).

- $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$, MA: 392.58, MS (MALDI-TOF-MS): m/z 415.32 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.
- Sarı katı.
- Erime noktası: 134-136°C.
- IR [ν_{\max} (cm^{-1})]: 3387, 3303 ($-\text{ROH}$), 3084 (Ar-H), 2966, 2932, 2860 ($-\text{CH}_3$), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1464, 1429, 1366, 1276, 1057, 1036, 987, 765, 750 (C-S).
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3); δ ppm: 7.78 (2H, s, Ar-H), 4.32 (2H, t, $-\text{OH}$), 3.10 (4H, t, $-\text{SCH}_2$), 1.54 (4H, m, $-\text{CH}_2$), 1.36 (8H, m, $-\text{CH}_2$), 1.25 (4H, m, $-\text{CH}_2$).

- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3); δ ppm: 25.40 (CH_3), 28.31 (CH_2), 28.64 (CH_2), 32.68 (CH_2), 32.76 (S-CH_2), 61.02 ($-\text{CH}_2-\text{OH}$), 114.72 (C_{ar}), 115.26 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 132.93 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 140.95 (S-C_{ar}).

5.2.2. Ftalosiyenin Sentezi

5.2.2.1. 1,4-{Bis(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25-hekzakis(hegzadesilsülfanil)ftalosiyenin (23) Sentezi

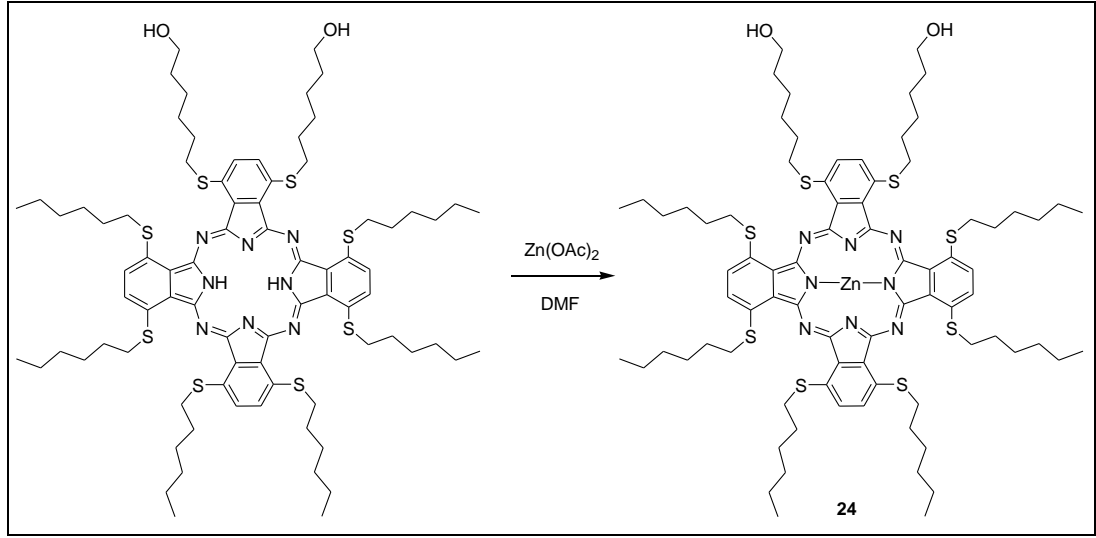


Şekil 5.21: **23** nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C 'de argon atmosferi altında 3 saat karıştırılır. Üzerine 3,6-bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril (0.196 g, 0.5 mmol) ve 3,6-bis(hekzilsülfanil)ftalonitril (1.8 g, 5 mmol) eklenir, 150°C 'de 1 gece reflüks yapılır. Suya dökülür, süzülür, diklorometanda çözülür etanol ilave edilir daha sonra diklorometan uzaklaştırılır tekrar süzülür. Diklorometan çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 7 (52 mg).

- $\text{C}_{80}\text{H}_{114}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_8$, MA: 1476.33, MS (MALDI-TOF): m/z 1477.19 $[\text{M}]^+$.
- IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3298, 3078 (N-H), 2922 (S-C), 2852 ($-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$), 1566, 1460, 1278, 1225, 1159, 1143, 1091, 1030, 908, 868, 788, 753, 724.
- UV-Vis (λ (nm), $\log\epsilon$) (THF): 352 (4.63), 805 (5.09).

5.2.2.2. 1,4-{Bis(6-hidroksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanimato Çinko (**24**) Sentezi

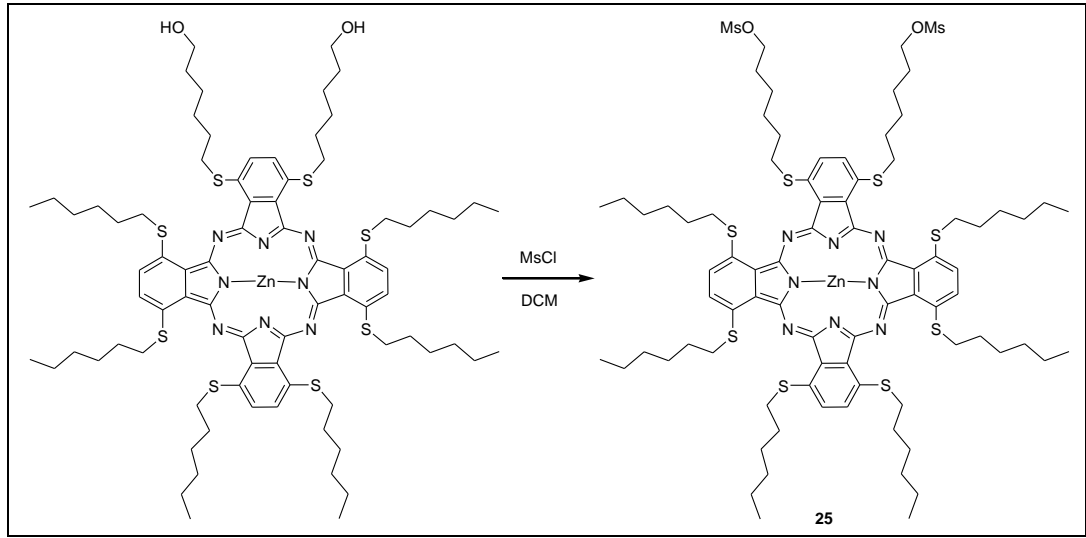


Şekil 5.22: **24** nolu bileşiğin sentezi.

1,4-{Bis(6-mesiloksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25-
hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanimato (0.052 g, 0.034 mmol), kuru $Zn(OAc)_2$
(0.006 g, 0.034 mmol) ve dimetilformamid (5 mL) 1 gece $60^\circ C$ 'de karıştırılır. Suya
dökülür, süzülür, etanolde yıkanır. Diklorometan çözücü sisteminde silikajel kolon
kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 74 (40 mg).

- $C_{80}H_{112}N_8O_2S_8Zn$, MA: 1539.71, MS (MALDI-TOF): m/z 1540.43 $[M]^+$.
- UV-Vis (λ (nm), $\log \epsilon$) (THF): 345 (4.58), 779 (5.12).

5.2.2.3. 1,4-{Bis(6-mesiloksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanimato Çinko (25) Sentezi

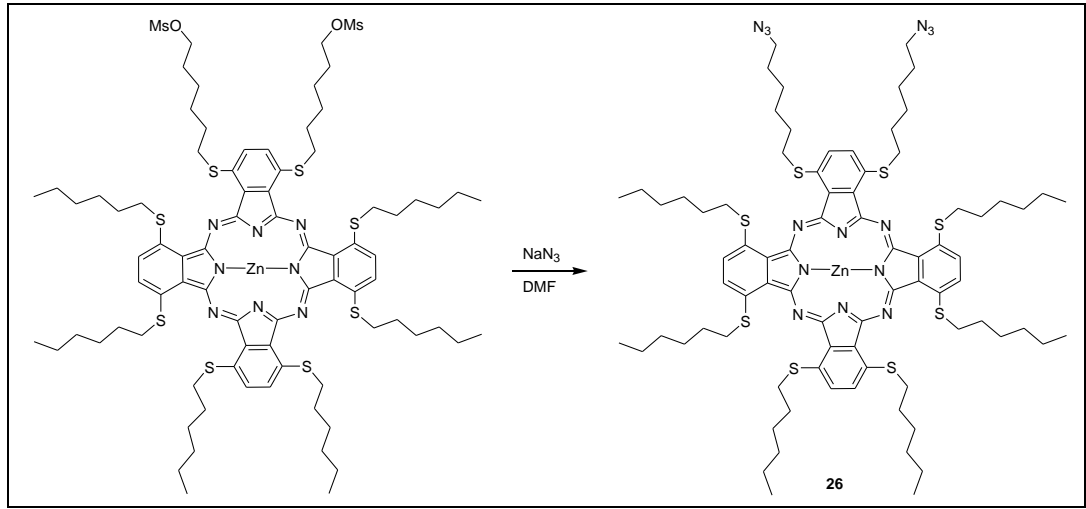


Şekil 5.23: **25** nolu bileşiğin sentezi.

1,4-{Bis(6-mesiloksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25-
hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanimato çinko (40 mg, 0.026 mmol), diklorometan (5 mL) ve trietilamin (472 mg, 4.6 mmol, 0.65 mL) buz banyosunda karıştırılır. Buz banyosunda üzerine yavaş yavaş mesiklorür (106 mg, 0.9 mmol) eklenir. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Diklorometan (100 mL) eklenir, sodyumbikarbonat çözeltisi ile yıkanır, organik faz sodyumsülfat ile kurutulur ve diklorometan uzaklaştırılır. Verim: % 45 (20 mg).

- $C_{82}H_{116}N_8O_6S_{10}Zn$, MA: 1695.89, MS (MALDI-TOF): m/z 1696.48 $[M]^+$.

5.2.2.4. 1,4-{Bis(6-azit-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25- hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanimato Çinko (26) Sentezi

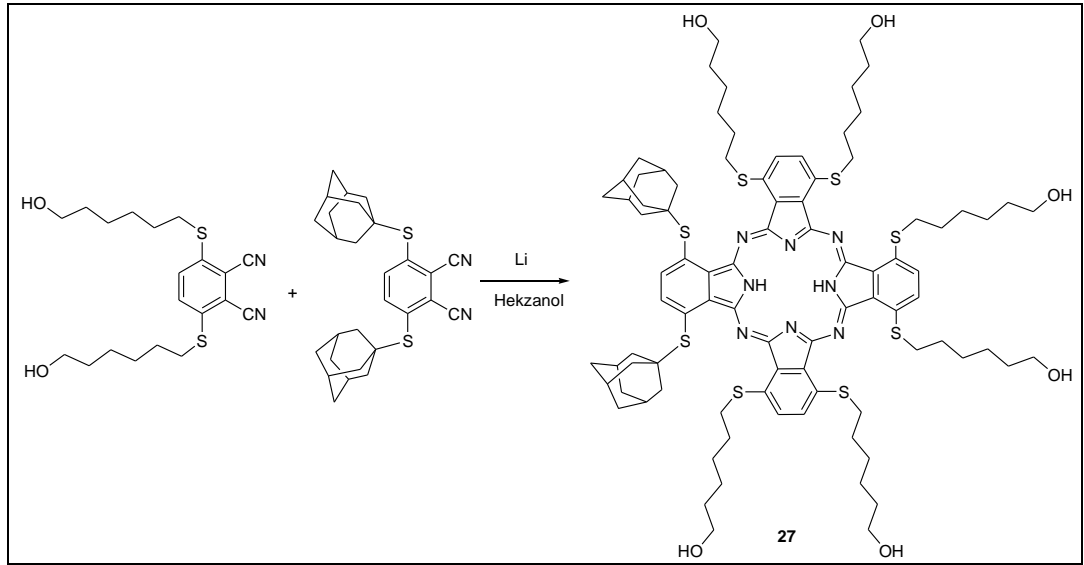


Şekil 5.24: **26** nolu bileşiğin sentezi.

1,4-{Bis(6-mesiloksi-hekzilsülfanil)}-8,11,15,18,22,25-
hezkakis(hezkadesilsülfanil)ftalosiyanimato çinko (20 mg, 0.011 mmol), sodyum azit
(100 mg, 1.5 mmol) ve dimetilformamit (5 mL) 90°C’de 2 gün karıştırılır. Reaksiyon
karışımı suya dökülür, süzülür ve diklorometan ile madde alınır.
Diklorometan:etanol/50:1 çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografi
tekniki kullanılarak madde saflaştırılır. Verim: % 55 (10 mg).

- C₈₀H₁₁₀N₁₄S₈Zn, MA: 1589.73, MS (MALDI-TOF): *m/z* 1589.38 [M]⁺.

5.2.2.5. 1,4-**{Bis(adamantilsülfanil)}**-8,11,15,18,22,25-**heksakis(6-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalosiyanın (27) Sentezi**

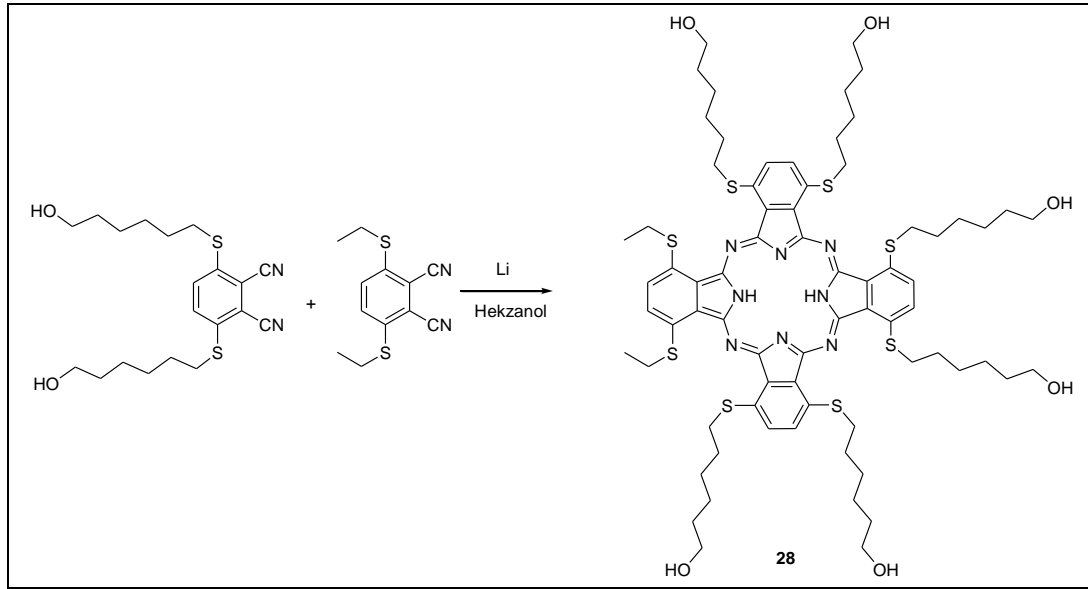


Şekil 5.25: **27** nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında 3 saat karıştırılır. Üzerine 3,6-bis-(adamantilsülfanil)ftalonitril (0.250 g, 0.6 mmol) ve 3,6-bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril (2.28 g, 5.8 mmol) eklenir, 150°C’de 1 gece refluks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, etanolde çözülür. Diklorometan çözücü sisteminde alüminyumoksit kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 20 (180 mg).

- $C_{88}H_{118}N_8O_6S_8$, MA: 1640.45, MS (MALDI-TOF): m/z 1641.28 $[M]^+$.
- UV-Vis (λ (nm), log ϵ) (THF): 347 (4.83), 756 (4.94).

5.2.2.6. 1,4-**{Bis(etilsülfanil)}**-8,11,15,18,22,25-**hegzakis(6-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalosiyanın (28) Sentezi**



Şekil 5.26: **28** nolu bileşiğin sentezi.

Hekzanol (5 mL) üzerine Li metali parçacıklar halinde eklenir ve 50°C’de argon atmosferi altında 3 saat karıştırılır. Üzerine 3,6-bis-(etilsülfanil)ftalonitril (laboratuvarda mevcuttur) (0.050 g, 0.2 mmol) ve 3,6-bis-(6'-hidroksi-hekzilsülfanil)ftalonitril (0.790 g, 2 mmol) eklenir, 150 °C’de 1 gece reflüks yapılır. Suyu dökülür, süzülür, etanolde çözülür. Diklorometan çözücü sisteminde alüminyumoksit ve selüloz kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: % 15 (43 mg).

- $C_{72}H_{98}N_8O_6S_8$, MA: 1428.12, MS (MALDI-TOF): m/z 1428.28 $[M]^+$.
- UV-Vis (λ (nm), $\log\epsilon$) (THF): 341 (4.92), 755 (5.08).

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında non periferal okta sülfanil süstitüsyona sahip ftalosiyanimlerin yakın kızıl ötesi bölgede absorpsiyon yapması dikkate alınarak iki farklı alana odaklanılmıştır.

Öncelikle sıvı kristal özellikleri incelenmek üzere non periferal okta alkil sülfanil süstitüe ftalosiyanim serisi tasarlanmış ve düz alkil zincirli altı molekül sentezlenmiş karşılaştırma yapmak içinde periferal okta dodesil sülfanil süstitüe metalsiz ve nikelli ftalosiyanim bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca *tert*-bütil sülfanil süstitüe bileşik sentezlenerek spektroskopik etkileri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR, UV-Vis, FT-IR, kütle spektroskopileri gibi farklı spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ftalosiyanim bileşiklerinin faz geçiş sıcaklıkları POM ve DSC teknikleriyle belirlenmiştir. Non periferal metalsiz ftalosiyanim bileşiklerinin POM ve DSC spektrumları incelendiğinde hiçbir molekülde sıvı kristal özellik gözlenmemiştir.

İkinci olarak yakın kızıl ötesi bölgede absorpsiyon yapan PDT kullanım amaçlı fotosensitizer olduğu düşünülen simetrik ve asimetrik yapıda ftalosiyanim sentezlenmesi planlanmıştır. Bunun için ilk aşamada AB₃ yapısında üç farklı ftalosiyanim molekülü (**23**, **27**, **28**) sentezlenmiştir. **27** ve **28** nolu moleküldeki çözünürlük sorunu nedeniyle asimetrik yapıdaki **23** nolu ftalosiyanim molekülü üzerinden yürüyen aşamalara yoğunlaşmıştır. Bu bölümdeki sentezde klik metodu için ftalosiyanimde azitleme yapılmış (**26**) yapıdaki çözünürlük sorununun ortadan kalkmasıyla, saflaştırma işlemleri başarılı olmuş, ürünün kütle spektroskopisi alınmıştır.

KAYNAKLAR

Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M., (2001), "The History of Photodetection and Photodynamic Therapy", *Photochemistry and Photobiology*, 74 (5), 656–669.

Ali H., van Lier J. E. J., (1999), "Metal complexes as photo- and radiosensitizers", *Chemical Reviews*, 99, 2379.

Allen C. M., Sharman W. M., van Lier J. E. J., (2001), "Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer", *Porphyrins Phthalocyanines*, 5, 161-169.

Atila D., Saydan N., Durmuş M., Gürek A. G., Khan T., Rück A., Walt H., Nyokong T., Ahsen V., (2007), "Synthesis and photodynamic potential of tetra- and octa-triethyleneoxysulfonyl substituted zinc phthalocyanines", *Journal of Photochemistry & Photobiology, A:Chemistry*, 186, 298-307.

Ban K., Nishizawa K., Ohta K., Shirai H., (2000), "Discotic liquid crystals of transition metal complexes 27: supramolecular structure of liquid crystalline octakis-alkylthiophthalocyanines and their copper complexes", *Journal of Materials Chemistry*, 10, 1083-1090.

Basova T. B., Gürek A. G., Ahsen V., (2002), "Investigation of liquid-crystalline behavior of nickel octakisalkylthiophthalocyanines and orientation of their films", *Materials Science and Engineering C*, 22, 99-104.

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

Bonnett R., (2000), "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", Gordon and Breach Science Publishers, 1, 57-112.

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.

Boyle R. W., Dolphin D., (1996), "Structure and Biodistribution Relationships of Photodynamic Sensitizers", *Photochemistry and Photobiology*, 64 (3), 469-485.

Brancaleon L., Moseley H., (2002), "Laser e non-laser light sources for Photodynamic Therapy", *Lasers in Medical Science*. 17, 173-186.

Burnham P. M., Cook M. J., Gerrard L. A., Heeney M. J., Hughes D. L., (2003), "Structural characterisation of a red phthalocyanine", *Chemical Communications*, 16, 2064-2065.

Cauchon N., Tian H., Langlois R., La Madeleine C., Martin S., Ali H., Hunting D. J., van Lier J. J. E., (2005), "Structure-photodynamic activity relationships of substituted zinc trisulfophthalocyanines", *Bioconjugate Chemistry*, 16, 80-89.

Chandrasekhar S., Sadashiva B. K., Suresh K. A., (1977), "Liquid Crystals of disk-like Molecule", *Panama*, 7, 471-480.

Chauke V., Nyokong T., (2010), "Synthesis and electrochemical characterisation of new tantalum (V) alkythio phthalocyanines", *Inorganica Chimica Acta*, 363 (14), 3662–3669.

Colling, P.J., Hird M., (1997), "Introduction to Liquid Crystals to Chemistry and Physics", *Toylor and Francis*, 1, 111-147.

Crescenzi E., Varriale L., Iovino M., Chiaviello A., Veneziani B.M., Palumbo G., (2004), "Photodynamic therapy with indocyanine green complements and enhances low-dose cisplatin cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells", *Molecular Cancer Therapeutics*, , 3 (5), 537-544.

Debatin K. M., (2004), "Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy", *Cancer Immunol Immunother*, 53 (3), 153-159.

Deibel C., Janssen D., Heremans P., De Cupere V., Geerts Y., Benkheldir M.L., Adriaenssens G.J., (2006), "Charge transport properties of a metal-free phthalocyanine discotic liquid crystal", *Organic Electronics*, 7 (6), 495–499.

Dierking I., (2003), "Textures of Liquid Crystals", *Wiley-VCH*, 1, 1-35.

Dolmans, D. E., Fukumura D., Jain R. K., (2003), "Photodynamic therapy for cancer", *Nature Reviews Cancer*, 3, 380–387.

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

Donnio B., Guillon D., Deschenaux R., Bruce D. W., (2003), "Metallomesogens, *Comprehensive Coordination Chemistry II*" Ed: McCleverty J. A., Meyer T. J., Elsevier Pergamon, Amsterdam, 7, 359-379.

Dumoulin F. and Ahsen V., (2011), "Click chemistry: the emerging role of the azide-alkyne Huisgen dipolar addition in the preparation of substituted tetrapyrrolic derivatives", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 15, 481–504.

Epik H., (1995), "Nematik ve simektik fazlarda ışık transmisyonu", Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi.

Eser H. M., (2006), "Karbon-Nanotüp Sıvı Kristal Karışımlarının Elektriksel Özellikleri", Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü.

Fukushima K., Tabata K., Okura I., (1998), "Photochemical Properties of Water-soluble Fluorinated Zinc Phthalocyanines and their Photocytotoxicity Against HeLa Cells", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2, 219-222.

Garcia Vior M. C., Dicelio L. E., Awruch J., (2009), "Synthesis and properties of phthalocyanine zinc(II) complexes replaced with oxygen and sulfur linked adamantane moieties", *Dyes and Pigments*, 83, 375–380.

García Vior M. C., Monteagudo E., Dicelio L. E., Awruch J., (2011), "A comparative study of a novel lipophilic phthalocyanine incorporated into nanoemulsion formulations: Photophysics, size, solubility and thermodynamic stability", *Dyes and Pigments*, 91, 208-214.

Guillon D., Skoulios A., Piechocki C., Simon J., Weber P., (1983), "Discotic Mesophases of the Metal-Free Derivative of Octa (Dodecyloxymethyl) Phthalocyanine", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 100, 275-284.

Guillon D., Weber P., Skoulios A., Piechocki C., Simon J., (1985), "Columnar mesophases from meta-free and metal-free derivatives of phthalocyanines", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, , 130, 223-229.

Gülmez A. D., (2012), "Sıvı Kristal Bakır Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü.

Gürek A. G., Bekaroğlu Ö., (1994), "Octakis(alkylthio)-substituted phthalocyanines and their interactions with silver(I) and palladium(II) ions", *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 3, 1419-1423

Haisch P., Knecht S., Schlick U., Subramanian L. R., Hanack M., (1995), "Soluble Octasubstituted (Phthalocyaninato) Metal Complexes", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 270, 7-16.

Hanack M., Gül A., Hirsch A., Braja K., Subramanian L. R., Witke E., (1990), "Synthesis and Characterization of Soluble Phthalocyanines: Structure-Property Relationship", *Liquid Crystals*, 187, 365.

Iqbal Z., Lyubimtsev A., Hanack M., Ziegler T., (2009), "Anomerically glycosylated zinc(II) naphthalocyanines", *Tetrahedron Letters*, 50, 5681–5685.

Josefsen L. B., Boyle R. W., (2008), "Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers", *Metal -Based Drugs*, 24, 10.1155, 276109.

Juzeniene A., Moan J., (2007), "The history of PDT in Norway Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 4, 3-11.

Katrin K., Nihal A., Tracy C., David B., Hasan M., (2000), "Up-Regulation of Clusterin during Phthalocyanine 4 Photodynamic Therapy-mediated Apoptosis of Tumor Cells and Ablation of Mouse Skin Tumors¹", *Cancer Research*, 60, 5984-5987.

Kessel D., (2004), "Photodynamic therapy: from the beginning", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1 (1), 3-7.

Khene S., Geraldo D. A., Togo C. A., Limson J., Nyokong T., (2008), "Synthesis, electrochemical characterization of tetra- and octa-substituted dodecyl-mercapto tin phthalocyanines in solution and as self-assembled monolayers", *Electrochimica Acta*, 54, 183–19.

Khoo I. C., (1995), "Holographic grating formation in dye- and fullerene C60- doped nematic liquid crystal film", *Optic Letters*, 20, 2137–2139.

Knawby D. M., Swager T. M., (1997), "Liquid-Crystalline Heterocyclic Phthalocyanine Analogs Based on Thiophene", *Chemistry of Material*, 9, 535-538.

Konami M., Hatano M., Tajiri A., (1990), "Inter-ring overlap integrals in dimer complexes of phthalocyanines and porphyrins", *Chemical Physics Letters*, 166, 605-608.

Kobayashi N., Ogata H., Nonaka N., Eugene A., Luk'yanets E. A., (2003), "Effect of peripheral substitution on the electronic absorption and fluorescence spectra of metal-free and zinc phthalocyanines", *Chemistry - A European Journal*, 9, 5123-5134.

Köç M., (2011), "Asimetrik Amfifilik Çinko Ftalosiyeninler", Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü.

Kudrevich S., Brasseur N., La Madeleine C., Gilbert S., van Lier J. J. E., (1997), "Syntheses and Photodynamic Activities of Novel Trisulfonated Zinc Phthalocyanine Derivatives", *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 3897-3904.

Kumru U., Dumoulin F., Jeanneau E., Yuksel F., Cabezas Y., Zorlu Y., Ahsen V., (2011), "4,5-, 3,6-, and 3,4,5,6-*tert*-Butylsulfanylphthalonitriles: synthesis and comparative structural and spectroscopic analyses", *Structural Chemistry*, 23 (1), 175–183.

Lux A., Rozenberg G. G., Petritsch K., Moratti S. C., Holmes A. B., Friend R. H., (1999), "A Series of Novel Liquid Crystalline Octakis(alkylthio)-substituted Phthalocyanines", *Synthetic Metals*, 102, 1527-1528.

Makarov S., Litwinski C., Ermilov E. A., Suvorova O., Röder B., Wöhrle D., (2006), "Synthesis and Photophysical Properties of Annulated Dinuclear and Trinuclear Phthalocyanines", *Chemistry - A European Journal*, 12, 1468 – 1474.

Mark J., Stillman M. J., (1994), "Photochemical Formation of the Anion Radical of Zinc Phthalocyanine and Analysis of the Absorption and Magnetic Circular Dichroism Spectral Data. Assignment of the Optical Spectrum of [ZnPc(-3)]⁻" *Journal of The American Chemical Society*, 116, 1292.

Markovitsi D., Tran-Thi T., Briois V., Simon J., Ohta K., (1988), "Laser induced triplet excitons in the columnar phases of an octasubstituted metal free phthalocyanine", *Journal of American Chemical Society*, 110, 2001-2002.

Masurel D., Sirlin C., Simon J., (1987), "Highly ordered columnar liquidcrystal obtained from new octasubstituted phthalocyanine mesogen", *New Journal of Chemistry*, 11, 455-456.

Mbambisa G., Tau P., Antunes E., Nyokong T., (2007), "Synthesis and electrochemical properties of purple manganese(III) and red titanium(IV) phthalocyanine complexes octa-substituted at non-peripheral positions with pentylthio groups", *Polyhedron*, 26, 5355–5364.

Moan, J., (1990), "On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues", *The Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 6, 343–347.

Moan, J., Berg K., (1991), "The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen", *Photochemistry and Photobiology*, 53, 549–553.

Mohamed A., Raymond L., Sharif A. M., Alina V., Bertrand D., Guillon D., Eichhorn S. H., (2010), "Halide effect in electron rich and deficient discotic phthalocyanines", *Journal of Materials Chemistry*, 20 (7), 1292-1303.

Nishi H., Azuma N., Kitahara K., (1992), "Preparation and properties of octaalkylphthalocyanines having long alkyl side chains of odd numbers of carbons", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 29, 475-477.

Nyokong T., (2010), "Functional Phthalocyanine Molecular Materials, Ed: J. Jiang Structure and Bonding", Springer, New York, 135, 45-88.

O'Connor A. E., Gallagher W. M., Byrne A. T., (2009), "Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy", *Photochemistry and Photobiology*, 85 (5), 1053–1074.

Ogilby P. R., (2010), "Singlet oxygen: there is still something new under the sun, and it is better than ever", *Photochemical & Photobiological Sciences*, 9, 1543–1560.

Ogunbayo T.B., Nyokong T., (2009), "Synthesis and Pd(II) binding studies of octasubstituted alkyl thio derivatised phthalocyanines", *Polyhedron*, 28, 2710–2718.

Ogunbayo T.B., Nyokong T., (2010), "Photophysical and photochemical properties of Ni(II), Pd(II) and Pt(II) aryloxo and alkylthio derivatised phthalocyanine", *Journal of Molecular Structure*, 973, 96-103.

Ogunbayo T. B., Nyokong T., (2011), "Phototransformation of 4-nitrophenol using Pd phthalocyanines supported on single walled carbon nanotubes", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 337, (1–2), 68–76.

Ogunsipe A., David Maree D., Tebello Nyokong T., (2003), "Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives", *Journal of Molecular Structure*, 650, 131-140.

Ohta K., Jacquemin L., Sirlin C., Bosio L., Simon J., (1988), "Influence of the nature of the side-chains on the mesomorphic properties of octasubstituted phthalocyanine derivatives", *New Journal of Chemistry*, 12, 751-754.

Ohta K., Nguyen-Tran H., Tauchi L., Kanai Y., Megumi T., Takagi Y., (2011) "Liquid Crystals of Phthalocyanines, Porphyrins and Related Compounds", Ed: Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R., *Handbook of Porphyrin Science, Applications*, 12, World Scientific, 1-46.

Ortel B., Shea C. R., Calzavara-Pinton P., (2009), "Molecular mechanisms of photodynamic therapy", *Frontiers in Bioscience*, 14, 4157-4172.

Patrice T., (2003), "Comprehensive Series in Photochemistry and Photobiology", The Royal Society of Chemistry, 2, 1-18

Patterson M. S., Madsen S. J., Wilson B. C., (1990), "Experimental tests of the feasibility of singlet oxygen luminescence monitoring in vivo during photodynamic therapy", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 5 (1), 69-84.

Phillips D., (1995), "The photochemistry of sensitizers for photodynamic therapy", *Pure and Applied Chemistry*, 67, 117-126.

Piechocki C., Simon J., Skoulios D., Guillon D., Weber P., (1982), "Discotic mesophases obtained from substituted metallophthalocyanines- Toward liquid crystalline one-dimensional conductors", *Journal of the American Chemical Society*, 104 (19), 5245-5247.

Piechocki C., Simon J., (1985), "Annelides XI. Elaboration of Molecular Materials. Synthesis of Octasubstituted Phthaloxyanine Derivatives Forming Discotic Mesophases", *New Journal of Chemistry*, 9, 159-166.

Piechocki C., Boulou J. C., Simon J., (1987), "Discotic Mesogens Possessing an Electrical Dipole Moment Perpendicular to the Molecular Plane: Synthesis and Mesomorphic Properties", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 149 (1), 115-120.

Prasad P. N., (2004), "Nanophotonics", 1st Edition, John Wiley and Sons.

Quartarolo A. D., Pérusse D., Dumoulin F., Russo N., Sicilia E., (2013), "Hydrophilic annulated dinuclear zinc(II) phthalocyanine as Type II photosensitizers for PDT: a combined experimental and (TD)-DFT investigation", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 17, 980-988.

Rapulenyane N., Antunes E., Masilela N., Nyokong T., (2012), "Synthesis and photophysical properties of novel zinc phthalocyanines mono substituted with carboxyl containing functional groups" *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 250, 18-24.

Sakamoto K., Ohno-Okumura E., Kato T., Soga H., (2010), "Synthesis of near-infrared absorbed metal phthalocyanine with S-aryl groups at non-peripheral positions", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 14, 47-54.

Severs L. M., Underhill A. E., Edwards D., Wight P., Thetford D., (1993), "Synthesis and Properties of Novel Octasubstituted Metallophthalocyanines", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 234, 235-240.

Serrano J.L., (1996), *Metallomesogens: Synthesis, Properties and Applications*, VCH, Weinheim, J. Barbera, 4, 160-192.

Simon J., Sirlin C., (1989), "Mesomorphic molecular materials for electronics, optoelectronics, iono-electronics: Octaalkyl-phthalocyanine derivatives", *Pure Applied Chemistry*, 61(9), 1625-1629.

Sleven J., (2002), "Mesomorphism and Optical Properties of Peripherally Substituted Phthalocyanines: Influence of Chain Length, Linking Group and Central Metal Ion", *Doktora Tezi, Katholieke Universiteit Leuven, Belçika*.

Sleven J., Cardinaels T., Görrler-Walrand C., Binnemans K., (2003), "Liquid-crystalline metallophthalocyanines containing late first-row transition metals", *Arkat USA, Inc. Arkivoc*, 4, 68-82.

Sosa-Vargas L., Nekelson F., Okuda D., Takahashi M., Matsuda Y., Dao Q., Hiroyuki Y., Fujii A., Ozakib M., Shimizu Y., (2015), "Liquid crystalline and charge transport properties of novel non-peripherally octasubstituted perfluoroalkylated phthalocyanines", *Journal of Materials Chemistry C*, 3, 1757–1765.

Sperandio F., Huang Y., Hamblin M., (2013), "Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria", *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 8(2), 108–120.

Stegemeyer H., (1994) "Liquid Crystals", *Steincopff, Darmstadt*, 1-50, 103-139.

Tayyaba H., Bernhard O., Anne C.E.M., Brian W.P., "Photodynamic therapy of Cancer", *Radiation Oncology*, 9 (40), 605-622.

Tekdas D. A., Kumru U., Gürek A. G., Durmus M., Ahsen V., Dumoulin F., (2012), "Towards near-infrared photosensitisation: a photosensitising hydrophilic non-peripherally octasulfanyl-substituted Zn phthalocyanine", *Tetrahedron Letters*, 53, 5227–5230.

Topal S. Z., İşci Ü., Kumru U., Atilla D., Gürek A. G., Hirel C., Durmuş M., Tommasino J. B., Luneau D., Berber S., Dumoulin F., Ahsen V., (2014), "Modulation of the electronic and spectroscopic properties of Zn(II) phthalocyanines by their substitution pattern", *Dalton Transactions*, 43, 6897-6908.

Torun B., (2007) "Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Subfoveal Korodial Neovasküler Membranın Verteporfin ile Fotodinamik Tedavisi", *Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi*.

Tuncel S., (2012) "Mesomorfik Alkoksî ve Alkiltiyö Süstitüe Kurşun Ftalosiyanimler" *Doktora Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü*.

Ulatowska-Jarza A., Zychowicz J., Holowacz I., Bauer J., Razik J., Wieliczko A.,

Podbielska H., Müller G., Streck W., Bindig U., (2006), “Antimicrobial PDT with chlorophyll-derived photosensitizer and semiconductor laser”, *Medical Laser Application*, 21, 177-183.

Vacus J., Doppelt P., Simon J., Memetidis G., (1992), “Towards nanometer-scale gratings : synthesis and characterization of dodecyloxy-substituted platinum phthalocyanines”, *Journal of Materials Chemistry*, 2, 1065-1068.

Van Der Pol J. F., Neeleman E., Zwikker J. W., Nolte R. J. M., Drenth W., Aerts J., Visser R., Picken S. J., (2006), “Homologous series of liquid-crystalline metal free and copper octa-n-alkoxyphthalocyanines”, *Liquid Crystals*, 33, 1378–1387.

Van Lier J. J. E., Tian H., Ali H., Cauchon N., Hassésian H. M., (2009), “Trisulfonated Porphyrines: New Photosensitizers for the Treatment of Retinal and Subretinal Edema”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 4107-4110.

Wainwright M., (2010), “Therapeutic applications of near-infrared dyes”, *Coloration Technology*, 126, 115-126.

Web 1, (2013), <http://www.cancervic.org.au/about-cancer/what-is-cancer>, (Erişim Tarihi: 18/10/2013).

Web 2, (2015), http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_membrane#/media/File:Cell_membrane_detailed_diagram_en.svg (Erişim Tarihi: 31/05/2015)

Weber P., Guillon D., Skoulios A., (1987), “Antiferroelectric stacking in lead phthalocyanine columnar mesophases”, *The Journal of Physical Chemistry A*, 91, 2242-2243.

Weber P., Guillon D., Skoulios A., (1991), “Hexagonal columnar mesophases from phthalocyanine Upright and tilted intracolumnar molecular stacking, herringbone and rotationally disordered columnar packing”, *Liquid Crystals*, 9, 369-382.

Yıkıcı M., (2004), “Termotopik Sıvı Kristal Kopoliesterlerin Sentezi ve Karakterizasyonu”, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi.

Zagal J. H., Gulppi M. A., Depretz C., Lelièvre D., (1999), “Synthesis and electrocatalytic properties of octaalkoxycobalt phthalocyanine for the oxidation of 2-mercaptoethanol”, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 3, 355-363.

Zheng H., (2005), “A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy”, *Technology in Cancer Research & Treatment*, 4 (3): 283–293.

Zorlu Y., İşci Ü., Ün İ., Kumru U., Dumoulin F., Ahsen V., (2013), “Comparative structural analysis of 4,5- and 3,6-dialkylsulfanylphthalonitriles of different bulkiness”, *Structural Chemistry*, 24, 1027–1038.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Sivas'ta doğan Ufuk KUMRU, ilk, orta ve lise eğitimini Koyulhisar'da tamamlamıştır. 1999 yılında Marmara Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği (İngilizce) Bölümü'nden mezun olmuştur. 2008 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimi tamamlamıştır. 2010 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında doktora öğrenimine başlamıştır. 1999 yılından bu yana çeşitli devlet okullarında kimya öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

Zorlu Y., Kumru U., İşci Ü., Divrik B., Jeanneau E., Albrieux F., Dede Y., Ahsen V., and Dumoulin F., (2015), “1,4,8,11,15,18,22,25-Alkylsulfanyl phthalocyanines: effect of macrocycle distortion on spectroscopic and packing properties”, *Chemical Communications*, 51, 6580-6583.