

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

**TERANOSTİK AMAÇLI KULLANILACAK
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ**

**AYTAÇ ÇAVUŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE
2015**

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TERANOSTİK AMAÇLI KULLANILACAK
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ

AYTAÇ ÇAVUŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF.DR. AYŞE GÜL GÜREK

GEBZE
2015

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

**SYNTHESIS OF PHTHALOCYANINES AS
THERANOSTIC AGENT**

AYTAÇ ÇAVUŞ
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

GEBZE

2015



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19/06/2015 tarih ve 2015/38 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 08/07/2015 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Aytaç ÇAVUŞ'un tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof.Dr. Ayşe Gül GÜREK

ÜYE

: Prof.Dr. M.Kasım ŞENER

ÜYE

: Doç.Dr. Devrim ATILLA

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../2015 tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Kanser dünyada ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Klasik tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılan ‘PDT’ ana ilkesi ışığa duyarlı bir maddenin (PS) uygun dalga boyundaki görünür ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin (1O_2) yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülle etkileşip kanser hücrelerini tahrip etmesidir. Kullanılan ışığa duyarlı maddenin toksisite oluşturmadan seçici olarak tümör dokusunda birikmesi, ışığın sadece tümör bölgesine uygulanması ile normal doku hasarının engellenmesi, istenilen sonuç elde edilene kadar tekrarlanabilir olması ve ucuz maliyeti ile PDT geleneksel onkoterapi yöntemlerine göre bir avantaj sağlamaktadır.

Hasta popülasyonlarında tümör heterojenitesi fazla olabilir ve standart tedavi yöntemleri uygulandığında alınan sonuçlar farklılık gösterebilmektedir. Teranostik molekülleri, tanı ve tedaviyi aynı platformda birleştirebilir olması sebebiyle hastadan hastaya farklı uygulanabilir tedavileri yani ‘kişiselleştirilmiş tedavi’yi mümkün kılmaktadır.

Bu tez çalışmasında tedavi kısmında PDT’nin, tanı kısmında ise; ‘click chemistry’ kullanılarak ftalosiyanın moleküllerine konjuge edilen MRG kontrast ajanı Gd-DOTA kompleksleri kullanılması hedeflenmiştir. Bu amaçla sentezlenen metalli ftalosiyanın molekülleri (M: Zn ve Ga) oligoetilen grupları ile sübsititüe edilerek sudaki çözünürlüklerinin arttırılması hedeflenmiştir. Bu çerçevede sentezlenen ftalosiyanın moleküllerinin uygun metotlarla saflaştırılmasının ardından, karakterizasyonu FT-IR, UV-Vis, Kütle (MS), 1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumları yardımları ile aydınlatılmıştır. Bu moleküllerin PDT ‘de kullanılabilirliklerini araştırabilmek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyanın, Fotodinamik Terapi (PDT), Teranostik, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).

SUMMARY

Cancer is among the leading causes of death worldwide. PDT is a promising alternative to traditional treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy. PDT utilizes a light-sensitive material (PS) that forms free radicals and singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) upon exposure to visible light of the appropriate wavelength. Singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) has the ability to destroy cancer cells by damaging their biological molecules such as proteins, nucleic acids and lipids. PDT has various advantages over traditional oncotherapy methods; i) light-sensitive materials can be concentrated selectively in the tumor tissue without causing toxicity, ii) causes minimal damage to healthy tissue by exposure of light only to the tumor tissue, iii) can be repeated until obtaining the desired benefit, iv) low cost.

Tumour heterogeneity in patient populations can be vast and standard treatments can lead to significant differences in patient outcomes. Personalized medicine is possible through theranostics due to the combination of diagnostics and therapy in a single platform, allowing optimization and personalization of the treatment.

In this thesis, our aim was to use phthalocyanine molecules both as photosensitizers for PDT and as MRI contrast agents for diagnosis purposes through Gd-DOTA complexes, covalently bonded to phthalocyanine macrocycle via 'click chemistry'. In this regard, synthesized phthalocyanine molecules (M: Zn, Ga) were substituted with oligoethylene groups to achieve better solubility. Novel phthalocyanine molecules in this work were purified by suitable means and characterized by FT-IR, UV-Vis, Mass (MS), ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectroscopy techniques. Photophysical and photochemical properties of phthalocyanines were investigated to determine their performance in PDT applications.

Keywords: Phthalocyanine, Photodynamic Therapy (PDT), Theranostic, Magnetic Resonance Imaging (MRI).

TEŞEKKÜR

Tez alıőmalarına bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, gerekli tüm imkan ve olanakları sağlayan, tez danıőmanım, ok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Göl GÜREK'e teőekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Çalıőmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Gebze Teknik Üniversitesi Fen Fakóltesi Kimya Bölümündeki değerli hocalarım Prof. Dr. Vefa AHSEN'e, Doç. Dr. Devrim ATİLLA'ya, Yrd. Doç. Dr. Fabienne DUMOULIN'e, Prof. Dr. Fatma YÜKSEL'e ve Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a ayrıca çalıőmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma özellikle sevgili arkadaşlarım Veysel KOÇ ve Arő. Gör. Duygu AYDIN TEKDAŐ'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalıőmalarım sırasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Kadife ÇAVUŞ, babam Ahmet ÇAVUŞ, kardeşlerim Aylin ve Aydın ÇAVUŞ'a ve müstakbel eőim Onat Taylan KOKUROĞLU'na en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bu çalıőmalarım sırasında 113R004 no proje kapsamında verdiği burs desteği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araőtırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
TABLolar DİZİNİ	xxv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. Fotodinamik Terapi	4
2.2. Fotosensitizerler	5
2.2.1. Singlet Oksijen	6
2.2.2. Birinci Nesil Fotosensitizerler	12
2.2.3. İkinci Nesil Fotosensitizerler	13
2.3. Ftalosiyanimler	14
2.3.1. Asimetrik Ftalosiyanimler	15
2.3.2. Asimetrik Ftalosiyanimlerin Sentez Yöntemleri	16
2.3.3. İstatistiksel Kondenzasyon	17
2.3.4. Subftalosiyanimin Yaklaşımı	19
2.3.5. Polimerik Destek Yöntemi	21
2.3.6. Ftalosiyanimlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	22
2.3.7. Ftalosiyanimlerin Spektral Özellikleri	23
2.4. Teranostik	25
2.4.1. Görüntüleme	26
2.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	27
2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntülemenin Prensipleri	28
3. KONUYLA İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR	35
3.1. Tez Çalışmasının Literatürdeki Yeri	35
4. DENEYSEL KISIM	39

4.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	39
4.1.1. Sentez ve Analiz Kimyasalları Listesi	39
4.1.2. Tez Kapsamında Sentezlenen Moleküller (1-26)	44
4.2. Başlangıç Maddelerinin (1-9) Sentezi	46
4.2.1. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi	46
4.2.1.1. 3-Nitroftalimid (1) Sentezi	46
4.2.1.2. 3-Nitroftalamid (2) Sentezi	47
4.2.1.3. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi	47
4.2.2. 4,5-Dikloroftalonitril (7) Sentezi	48
4.2.2.1. 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) Sentezi	48
4.2.2.2. 4,5-Dikloroftalimid (5) Sentezi	49
4.2.2.3. 4,5-Dikloroftalamid (6) Sentezi	49
4.2.2.4. 4,5-Dikloroftalonitril (7) Sentezi	50
4.2.3. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) Sentezi	51
4.2.3.1. Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8) Sentezi	51
4.2.3.2. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) Sentezi	52
4.3. Sübsititüe Dinitril Türevlerinin (10-15) Sentezi	53
4.3.1. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) Ftalonitril (10) Sentezi	53
4.3.2. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) Sentezi	54
4.3.3. 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) Sentezi	55
4.3.4. 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) Sentezi	56
4.3.5. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi]etoksi] ftalonitril (15) Sentezi	57
4.3.5.1. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) Sentezi	57
4.3.5.2. Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-1,(4- metil benzensulfonat) (14) Sentezi	58
4.3.5.3. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi etoksi] ftalonitril (15) Sentezi	59
4.4. Gd-DOTA (18) Kompleksinin (16-18) Sentezi	60

4.4.1. 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoyl) Metil- 4,7,10 Triasetikası Tersiyerbutil Ester (16) Sentezi	60
4.4.2. 4,10-Bis-karboksümetil-7-[(2-propinilkarbamil)- metil]-1,4,7,10- tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) Sentezi	61
4.4.3. 4,10-Bis-karboksümetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10- tetraazasiklododek-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (18) Sentezi	62
4.5. Mono-Gd-DOTA Grubu İçeren AB ₃ Zn(II) Ftalosiyanın Türevlerinin (19-22) Sentezi	63
4.5.1. Mono-Gd-DOTA Grubu İçeren AB ₃ Zn(II) Ftalosiyanın (22) Sentezi	63
4.5.2. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanın (19) Sentezi	64
4.5.3. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyanın (20) Sentezi	65
4.5.4. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10- trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyanın (21) Sentezi	66
4.5.5. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10- trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyanın (21) Sentezi	67
4.5.6. 2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24 (1-Merkapt-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyanın (22) Sentezi	69
4.6. AB ₃ Ga(III) Ftalosiyanın (23-25) Sentez Çalışmaları	70
4.6.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi)etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyanın (23) Sentezi	71
4.6.2. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyanın (24) Sentezi	73
4.6.3. 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyanın(25) Sentezi	75
4.6.4. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10- trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- etoksi)etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) azit ftalosiyanın (24) Sentezi	76

4.7. Non-Periferal Substitüe AB3 Ftalosiyenin (26) Sentezi	78
4.7.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi}Zn(II) ftalosiyenin (26) Sentezi	78
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	80
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	80
5.1.1. Başlangıç Moleküllerinin Karakterizasyon Çalışmaları	81
5.2. Sübsitüe Dinitril Türevlerinin Sentezi	88
5.2.2. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) Karakterizasyonu	90
5.2.3. 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) Karakterizasyonu	92
5.2.4. 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) Karakterizasyonu	95
5.2.5. Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) Karakterizasyonu	98
5.2.6. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi] ftalonitril (15) Karakterizasyonu	100
5.3. Gd-DOTA (18) Kompleksinin Karakterizasyonu	103
5.3.1. 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) Karakterizasyonu	103
5.3.2. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) Karakterizasyonu	106
5.3.3. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (16) Karakterizasyonu	108
5.4. Mono-Gd-DOTA Grubu İçeren AB3 Zn(II) Ftalosiyenin Türevlerinin Karakterizasyonu	110
5.4.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) Karakterizasyonu	110
5.4.2. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-	116

etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } mesil Zn(II) ftalosiyenin (20)	
Karakterizasyonu	
5.4.3. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-	119
etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } azido Zn(III) ftalosiyenin (21)	
Karakterizasyonu	
5.4.4. 2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi }	123
etoksi } 9,10,16,17,23,24- (1-Merkpto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn	
(II) Ftalosiyenin (22) Karakterizasyonu	
5.5. AB ₃ Ga(III) Ftalosiyeninlerin (23-25) Karakterizasyonu	127
5.5.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-	127
hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } Ga(III) ftalosiyenin (23)	
Karakterizasyonu	
5.5.2. 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen	130
ftalosiyenin (25) Karakterizasyonu	
5.5.3. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-	133
etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } azido Ga(III) ftalosiyenin (24)	
Karakterizasyonu	
5.6. Non-Periferel Substititüe AB ₃ Ftalosiyeninlerin (26) Karakterizasyonu	134
5.6.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-	134
(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } Zn(II) ftalosiyenin (26)	
Karakterizasyonu	
5.7. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümler	138
5.7.1. Agregasyon Ölçümleri	139
5.7.2. Fotofiziksel Özellikler	142
5.7.2.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (Φ_F , τ_F)	142
5.7.3. Fotokimyasal Ölçümler	147
5.7.3.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)	147
5.7.3.2. Fotobozunma (photodegradation)	150
5.7.3.3. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)	151
6. TARTIŞMA ve YORUMLAR	154
KAYNAKLAR	157
ÖZGEÇMİŞ	164

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Açıklamalar

Kısaltmalar

A	: Numunenin absorpsiyonu
A _{Std}	: Standart bileşiğin absorpsiyonu
F	: Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan
F _{Std}	: Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan
$\eta_{\Sigma\tau\delta}$: Standart bileşiğin çözöldüğü çözücünün refraktif indisi
Φ_F	: Floresans kuantum verimi
τ_F	: Floresans ömrü
$\Phi_{F(std)}$: Standart bileşiğin floresans kuantum verimi
τ_0	: Numunenin doğal radiatif ömürleri (Natural radiative lifetime)
Φ_d	: Fotobozunma kuantum verimi
$\Phi\Delta$: Singlet oksijen kuantum verimi
Δ	: Isı
λ	: Dalgaboyu
ϵ	: Molar absorpsiyon katsayısı
h	: Plank sabiti
B ₀	: Manyetik alan
T	: Sıcaklık
AgNO ₃	: Gümüş nitrat
Ag ₂ O	: Gümüş oksit
ATR	: Attenuated Total Reflectance.
CDCl ₃	: Dötoro kloroform
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene(1,5,5)
DCM	: Diklorometan
DMAE	: 2-Dimetilaminoetanol
DMF	: N,N-Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPBF	: 1,3-difenilisobenzofuran
EtOH	: Etanol
FDA	: Food and Drug Administration

FT-IR	: Fourier Transform Infrared
GaCl ₃	: Galyum klorür
Gd-DOTA	: Gadolium-tetraazasikododekantetraasetik asit
Gd-DTPA	: Gadolinyum-dietilentriamin pentaasetik asit
HCl	: Hidroklorik asit
HCONH ₂	: Formamit
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	: High Resolution Mass Spectrometer
KI	: Potasyum iyodür
KOH	: Potasyum hidroksit
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MALDI	: Matrix-assisted laser desorption/ionization
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRI	: Manyetik rezonans imaging
MS	: Mass Spectrum
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
NaN ₃	: Sodyum azit
Na ₂ SO ₄	: Sodyum sülfat
NaOH	: Sodyum hidroksit
NH ₄ OH	: Amonyum hidroksit
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
Pc	: Ftalosiyenin
PDT	: Fotodinamik Terapi
PET	: Positron emission tomography
PS	: Fotosensitizer
RF	: Radyo frekansı
ROS	: Reaktif oksijen türü
SOCl ₂	: Tiyonül klorür
TFA	: Trifloro asetik asit
TOF	: Time of Flight
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofur

TLC : Thin Layer Chromotography

UV/Vis : Ultraviyole/Visible

Zn(Oac)₂ : Çinko asetat

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No :</u>	<u>Sayfa</u>
1.1: Ftalosiyanın türevlerinin kullanım alanları.	2
2.1: Temel halde oksijenin atomik ve moleküler orbitallerinin şematik gösterilişi.	6
2.2: Singlet oksijen ve triplet oksijen molekül orbital diyagramı.	8
2.3: Jablonski Diyagramı.	9
2.4: Tip 1 ve Tip 2 Singlet oksijen reaksiyonları.	10
2.5: Difüzyon derinliğinin ışık ile ilgisi. (800 nm'de %100 penetrasyon olduğu varsayılarak grafik çizilmiştir).	11
2.6: Ticari olarak kullanılan Photofrin® - Porfimer sodyum tuzu yapısı.	13
2.7: Metalli ve metalsiz ftalosiyanın.	14
2.8: Asimetrik ftalosiyanın ve analoglarının genel tipleri.	16
2.9: Asimetrik ftalosiyanınların istatistiksel kondenzasyonu ile sentezi.	17
2.10: Elektron çekici ve elektron verici gruplara sahip asimetrik ftalosiyanınlar.	18
2.11: 3,6-disübstitüe ftalonitrilden sentezlenen asimetrik ftalosiyanın.	19
2.12: Subftalosiyanın yaklaşımı ile asimetrik ftalosiyanın sentezi.	19
2.13: Subftalosiyanınların yapısal izomerleri.	20
2.14: Polimer destek yöntemiyle asimetrik sübstitüe ftalosiyanın sentezi.	21
2.15: Metalli ve metalsiz ftalosiyanınların Uv-Vis. spektrumu.	24
2.16: Teranostik ve diğer bilim dalları.	25
2.17: Farklı işlevli teranostik materyalleri.	25
2.18: Presesyon Hareketi.	29
2.19: Elektromagnetik spektrumda radyo dalgaları bölgesi.	30
2.20: RF Pulsu verildiğinde.	30
2.13: Subftalosiyanınların yapısal izomerleri.	20
2.14: Polimer destek yöntemiyle asimetrik sübstitüe ftalosiyanın sentezi.	21
2.15: Metalli ve metalsiz ftalosiyanınların Uv-Vis. spektrumu.	23
2.16: Teranostik ve diğer bilim dalları.	24
2.17: Farklı işlevli teranostik materyalleri.	25

2.18: Presesyon Hareketi.	30
2.19: Elektromanyetik spektrumda radyo dalgaları bölgesi.	31
2.20: RF pulsu verildiğinde.	32
2.21: Song ve arkadaşlarının çalışması.	36
2.22: Dört Gd(III)-DTTA-porfirin molekülü.	37
4.1: 3-Nitroftalimid (1) sentezi.	46
4.2: 3-Nitroftalamid (2) sentezi.	47
4.3: 3-Nitroftalonitril (3) sentezi.	47
4.4: 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) sentezi.	48
4.5: 4,5-Dikloroftalimid (5) sentezi.	49
4.6: 4,5-Dikloroftalamid (6) sentezi.	49
4.7: 4,5-Dikloroftalonitril (7) sentezi.	50
4.8: Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8) sentezi.	51
4.9: 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) sentezi.	52
4.10: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) sentezi.	53
4.11: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (11) sentezi.	54
4.12: 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (12) sentezi.	55
4.13: 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (13) sentezi	56
4.14: Ag ₂ O reaksiyonu.	57
4.15: Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4-metil benzensulfonat) (14) sentezi.	58
4.16: 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) sentezi.	59
4.17: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoil) metil-4,7,10 triasetikasit tersiyerbutil ester (16) sentezi.	60
4.18: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) sentezi.	61
4.19: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (18) sentezi.	62
4.20: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2	64

hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } Zn(II) ftalosiyanin (19) sentezi.	
4.21: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } mesil Zn(II) ftalosiyanin (20) sentezi.	65
4.22: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } azido Zn(II) ftalosiyanin (21) sentezi.	66
4.23: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } azido Zn(II) ftalosiyanin (21) sentezi.	67
4.24: 2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-[2-(2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapt-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyanin (22) sentezi.	69
4.25: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } Ga(III) ftalosiyanin (23) sentezi.	71
4.26: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2- etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } azido Ga(III) ftalosiyanin (24) sentezi.	73
4.27: 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyanin (25) sentezi.	75
4.28: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2- etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } Ga(III) azit ftalosiyanin (24) sentezi.	76
4.29: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-[2-(2- (2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi } etoksi } Zn(II) ftalosiyanin (26) sentezi.	78
5.1: 4,5-Dikloroftalik anhidrit FT-IR spektrumu.	83
5.2: 4,5-Dikloroftalimid FT-IR spektrumu.	83
5.3: 4,5-Dikloroftalamid FT-IR spektrumu.	84
5.4: 4,5-Dikloroftalamid FT-IR spektrumu	84
5.5: 3-Nitroftalimid FT-IR spektrumu	85
5.6: 3-Nitroftalamid FT-IR spektrumu.	85
5.7: 3-Nitroftalonitril FT-IR spektrumu.	86

5.8:	Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat FT-IR spektrumu.	86
5.9:	1-Merkapto-4,7,10-trioksaundekanen FT-IR spektrumu.	87
5.10:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) FT-IR spektrumu.	88
5.11:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) kütle spektrumu.	89
5.12:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) ¹ H-NMR spektrumu.	90
5.13:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) FT-IR spektrumu.	91
5.14:	3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) ¹ H-NMR spektrumu.	92
5.15:	3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) FT-IR spektrumu.	93
5.16:	3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) kütle spektrumu.	94
5.17:	3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) ¹ H-NMR spektrumu.	95
5.18:	3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) FT-IR spektrumu.	96
5.19:	3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) kütle spektrumu.	96
5.20:	3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (14) ¹ H-NMR spektrumu.	97
5.21:	3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril ¹³ C-NMR spektrumu.	98
5.22:	Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) FT-IR spektrumu.	99
5.23:	Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) ¹ H-NMR spektrumu.	100
5.24:	2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi] ftalonitril (15) FT-IR spektrumu.	101
5.25:	2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi] ftalonitril	101

	(15) MALDI-TOF spektrumu.	
5.26:	2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi] ftalonitril (15) ¹ H-NMR spektrumu.	102
5.27:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10- triasetikasit tersiyerbutil ester (16) FT-IR spektrumu.	103
5.28:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) kütle spektrumu.	104
5.29:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) ¹ H-NMR spektrumu.	105
5.30:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) ¹³ C-NMR spektrumu.	106
5.31:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10- tetraaza- siklododek-1-yl-asetik asit (17) FT-IR spektrumu.	107
5.32:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10- tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) kütle spektrumu.	108
5.33:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10- tetraaza-siklododek-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16) FT-IR spektrumu.	109
5.34:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10- tetraaza-siklododek-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16) kütle spektrumu.	109
5.35:	2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi}Zn(II) ftalosiyenin (19) FT-IR spektrumu.	110
5.36:	2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyenin FT-IR spektrumu.	111
5.37:	2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) HRMS spektrumu.	112
5.38:	2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyenin FT-IR spektrumu.	112
5.39:	2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) ftalosiyenin ¹ H-NMR spektrumu.	113

5.40:	2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) ftalosiyenin ¹ H-NMR spektrumu.	114
5.41:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) ve 2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyenin UV-Vis spektrumu.	115
5.42:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.	116
5.43:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) FT-IR spektrumu.	117
5.44:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) kütle spektrumu	118
5.45:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) HRMS spektrumu.	118
5.46:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) FT-IR spektrumu.	119
5.47:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) kütle spektrumu.	120
5.48:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) ¹ H-NMR spektrumu.	121
5.49:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) azit ftalosiyenin (21) UV-Vis spektrumu.	122
5.50:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.	123

5.51:	2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) FT-IR spektrumu.	124
5.52:	2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) HRMS kütle spektrumu.	125
5.53:	2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) UV-Vis spektrumu.	126
5.54:	2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.	127
5.55:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) FT-IR spektrumu.	128
5.56:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) kütle spektrumu.	129
5.57:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) Uv-Vis spektrumu.	130
5.58:	2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) FT-IR spektrumu.	131
5.59:	2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) kütle spektrumu.	132
5.60:	2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin 25 ve 24 nolu fatlosiyenin Uv-Vis spektrumu.	132
5.61:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) azit ftalosiyenin (24) FT-IR spektrumu.	133
5.62:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) kütle spektrumu.	134

5.63:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) kütle spektrumu.	135
5.64:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) ¹ H-NMR spektrumu.	136
5.65:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) UV-Vis spektrumu.	137
5.66:	2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.	138
5.67:	19 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.	140
5.68:	26 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.	140
5.69:	21 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.	141
5.70:	22 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.	141
5.71:	21 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	145
5.72:	22 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	145
5.73:	19 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları	146
5.74:	26 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.	146
5.75:	Singlet oksijen ve DPBF 'in katılma tepkimesi	147
5.76:	21 Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasında UV-Vis spektrumu değişimi.	149
5.77:	22 Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasında UV-Vis spektrumu değişimi.	149
5.78:	Pc bileşiğinin fotobozunması (Photodegradation)	150
5.79:	21 Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasında UV-Vis spektrumu değişimi.	152
5.80:	22 Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi.	152

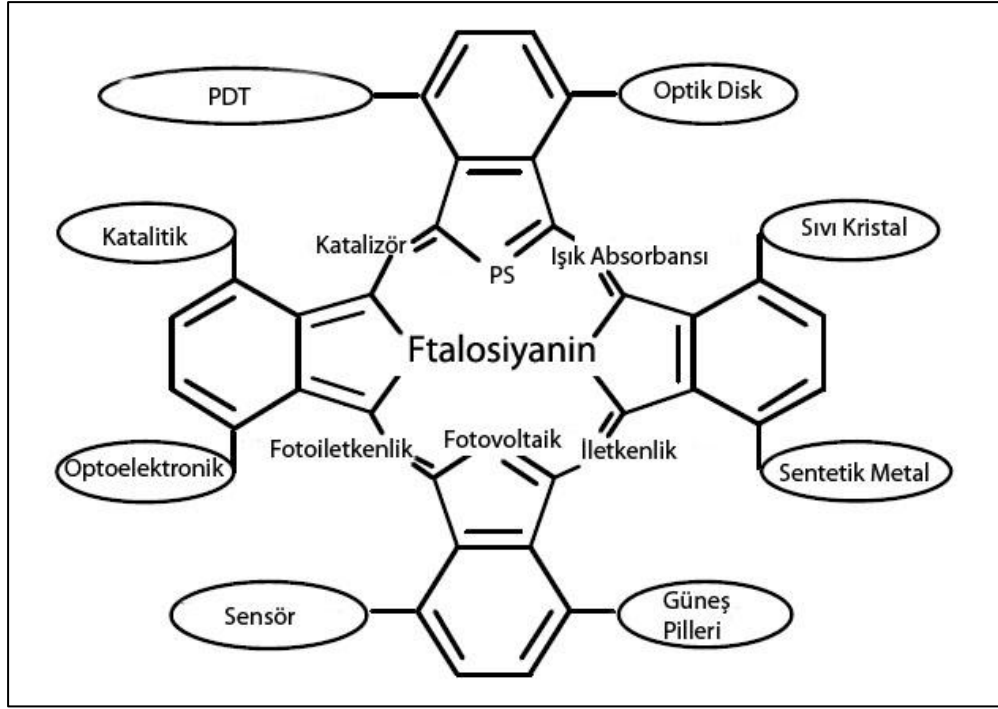
TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 : Görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması.	26
2.2 : Proton ve nötron sayılarına göre NMR aktif tablosu.	28
2.3 : Bazı atom çekirdeklerinin spin kuantum değerleri.	29
4.1 : Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.	39
4.2 : Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar.	42
4.3 : Tez kapsamında sentezlenen moleküller (1-26).	43
5.1 : 3-Nitroftalonitril (1-3) sentez basamakları FT-IR spektrumunun yorumlanması.	82
5.2 : 4,5-Dikloroftalonitril (4-7) sentez basamakları FT-IR spektrumunun yorumlanması.	82
5.3 : 1-Merkapto-4,7,10-trioksaundekan (8-9) sentez basamakları FT-IR spektrumunun yorumlanması.	82
5.4 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).	115
5.5 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) azit ftalosiyenin (21) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).	122
5.6 : 2-(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).	126
5.7 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).	137
5.8 : 21 ve 22 Bileşiklerine ait fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm değerleri	153

1. GİRİŞ

Ftalosiyanimler, 18 π elektron sistemine sahip 16 üyeli (8 karbon, 8 azot) düzlemsel makro halkalardan oluşurlar. Merkez boşluklarına 63 farklı elemental iyon ve hidrojene (H_2-PC) ev sahipliği yapabildiği çalışmalarca kanıtlanmıştır [1]. Ftalosiyanimin molekülleri vücutta oksijenin taşınmasını sağlayan hemoglobin ve fotosentezde temel görevi üstlenen klorofil gibi doğada bulunan porfirinlere yapısal olarak benzeyen dört iminoizindolin biriminin kondenzasyon ürünleridirler [2]. Doğadaki benzerlerinin özelliklerinin incelenmesinde uygun birer moleküler model olan ftalosiyanimler, zamanla eşsiz özelliklerinin keşfedilmesiyle birlikte birçok uygulamada porfirinlere üstünlük sağlamış bu gün ise üzerinde en çok çalışılan koordinasyon ve makrosiklik bileşiklerinden biri olmuştur.

Ftalosiyanimler ilk kez 1907'de Braun ve Tcherniac tarafından, South Metropolitan Gaz Company (Londra)'da asetik asit ve ftalimit'den ortosiyanobenzamid sentezi sırasında tesadüfen koyu renkli çözünmeyen bir yan ürün olarak elde edilmiştir [3]. Benzer şekilde 1927'de Diesbach ve Von der Weid Fribourg üniversitesinde orto-dibromobenzenin bakır siyanürle piridin içerisinde $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ısıtılması esnasında mavi renkli bir ürün olarak ftalosiyanim elde etmiş ancak yapısını aydınlatamamışlardır [4],[5]. 1929–1933 yılları arasında Linstead ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar sonucunda ftalosiyanimlerin yapısı aydınlatılmıştır. Linstead'in ftalosiyanimler üzerine yaptığı çeşitli fizikokimyasal ölçümlerle yapıları doğrulanmış [6] ve X-ışını kırınımı ve elektron mikroskop gibi metotlarla bu makrosiklik sistemlerin düzlemselliği tespit edilmiştir [7]. Kullanım alanı çok geniş olan ftalosiyanimler diğer moleküllerden üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiplerdir. Özellikle ftalosiyanim halkasının doğasından kaynaklanan delokalize elektron sistemi uygulama ve kullanım alanlarını artırmıştır.



Şekil 1.1: Ftalosiyenin türevlerinin kullanım alanları.

Yüksek dalga boyunda (near IR) absorpsiyon yapımları, yüksek triplet kuantum verimleri, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleriyle ftalosiyenin bileşikleri fotodinamik terapi (PDT) ile kanser tedavisinde kullanılabilecek moleküller haline gelmiştir. Bu bileşiklerin fotodinamik terapi özellikleri üzerine yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Geleneksel kanser tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılabilecek olan PDT, bu tedavilerle uzlaşma gerektirmeksizin tek başına uygulanabilir.

Fotodinamik terapide işleyiş, tek başına toksik etki göstermeyen ışığa duyarlı maddenin görünür bölge dalga boyundaki ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin (O_2), yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik moleküle etkileşip apoptozis ya da nekrozis yoluyla kanser hücrelerinde ölüme neden olması şeklindedir [8]. Kullanılan ışığa duyarlı maddenin toksisite oluşturmadan seçici olarak tümör dokusunda birikmesi, ışığın sadece tümör bölgesine uygulanması ile normal doku hasarının engellenmesi, istenilen sonuç elde edilene kadar tekrarlanabilir olması ve ucuz maliyeti ile PDT geleneksel onkoterapi yöntemlerine göre bir avantaj sağlamaktadır.

Tıp dünyası kanser gibi ölümcül hastalıkların kesin tedavisine hızla yaklaşırken uygulanacak tedaviyi her hastada aynı şekilde olması yerine, hastadan hastaya değişiklik gösteren ‘kişiselleştirilmiş ilaç/tıp’ ile çalışmalarına devam etmektedir. ‘Personalized medicine’ ya da ‘kişiselleştirilmiş tıp’ doğru hastaya, doğru dozda, doğru ilaç ile tedaviyi hedeflemektedir. ‘Teranostik’ terimi bu amaçla ortaya çıkmış olup, 2002 yılında ilk kez Funkhouser tarafından kullanılmıştır [9]. Tanı koymaya olanak sağlayan görüntüleme yöntemlerinden MRI’ın (Manyetik Rezonans Görüntüleme) PDT ile kombine hale getirilerek yapılan sentez çalışması tezin ana başlığıdır. Vücut sıvısına direkt olarak verilebileceği için suda çözünebilen fotosensitizerler fotodinamik terapide önemli avantaj sağlamaktadır. Bu amaçla AB₃ yapısında suda çözünebilme özelliği gösteren ftalosiyanin bileşikleri elde etmek mümkündür.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Fotodinamik Terapi

Ultraviyole (UV), görünür ya da görünüre yakın bölgedeki ışığın tedavi edici olarak kullanıldığı tüm uygulamalar fototerapi olarak adlandırılır. Işığa duyarlı bir fotokemoterapotik ajanın kullanıldığı fototerapi uygulamaları için fotokemoterapi terimi kullanılmaktadır. PDT ise fotokemoterapinin bir alt dalıdır [10].

Işığın tıpta ve cerrahi operasyonlarda tedavi amaçlı kullanımı antik çağlardan günümüze kadar uzanmaktadır. Fototerapi Antik Mısırlıların, Kızılderiilerin ve Romalıların kullandığı tedavi yöntemi olmuş ancak 20.yy başlarında batılı modern toplumlarda kullanılmasıyla eski popülerliğine kavuşmuştur [11]. Modern fototerapiye en büyük katkıyı Danimarkalı doktor Niels Ryberg Finsen (1860–1904) yapmıştır. Dr. Finsen Kopenhag’ta bir entstitüde güneş ışığından fayda sağlamak amacıyla ‘Güneş Bahçeleri’ oluşturmuş ve hastalarına bu bahçelerde güneş banyosu yapmalarını sağlamıştır. Bir süre sonra güneş ışınlarının lupus vulgaris hastalığının tedavisi ve SmallPox hastalarındaki kalıcı yara izlerini önlemede işe yarar olduğunu tespit etmişlerdir. Önceleri doğal güneş ışığını kullanan Finsen, sonraları filtreler yardımı ile uygun ışık kaynakları sağlamıştır. Denemeleri sırasında 1893 yılında SmallPox hastaları üzerinde filtreleyerek kullandığı kırmızı ışığın faydalı olduğunu farketmiştir. Oscar Raab ise akrinin boyanın paramesyumlar üzerindeki etkisinin fırtınalı günlerde fırtınasız günlere nazaran daha az olduğunu farketmesiyle fototerapi başka bir boyut kazanmıştır. Raab, ışığın akridini aktive ettiğini ve bu sebeplede paramesyumlara nüfuz eden akridite boyanın paramesyum içinde lethal faaliyetleri artırdığını bildirmiştir. Yani ışığa duyarlı bir maddenin varlığının terapi konusunda kullanabilirliği fikri ortaya atılmıştır. 1903 yılında ise Herman von Tappeiner ve A. Jesionek cilt tümörlerini topikal olarak uygulanmış eosin ve beyaz ışık kullanarak tedavi etmeyi başarmışlardır. Işık, ışığa duyarlı bir madde ve oksijen varlığında gerçekleşen kimyasal reaksiyonları ifade etmek üzere fotodinamik etki (photodynamic action) terimini ilk defa kullanan da von Tappeiner olmuştur [12]. 1975 yılına kadar PDT’nin tedavi uygulamaları hastaya yönelik kullanımda çok gelişme

sağlayamamış ancak Doughert ve arkadaşları önemli çalışmalarla yenilikleri bilim dünyasına sunmayı başarmışlardır. Hematoporfirin türevlerinin (HpD) ve kırmızı ışığın sıçanlardaki meme kanseri tümörlerinin gelişimini azalttığını bildiren bu grubun çalışmasına aynı sene Kelly ve arkadaşları da ışık aktivasyonu ile HpD moleküllerinin sıçanlardaki mesane kanserine etkisini bildirmişlerdir. PDT 'de kullanılan fotosensitizerlere bakıldığında HpD'lerin öncülüğünde 1993 yılında Kanada'da kullanılmaya başlanan Photofrin® yer almıştır [13]. FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış olan Photofrin® özellikle mesane kanserinde büyük başarılar yakalamıştır. Dünya genelinde iyi bir ün yakalayan Photofrin®, başka fotosensitizerlerin araştırılması ve kullanılmasına olanak sağlamıştır. Photofrin® birinci nesil fotosensitizerler olarak sınıflandırılmıştır [14]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Photofrin®'ni geliştirmek amaçlı olmuştur. Ne kadar avantajlı bir ilaç olsa da bazı eksiklikleri hala bulunmaktadır [15],[16].

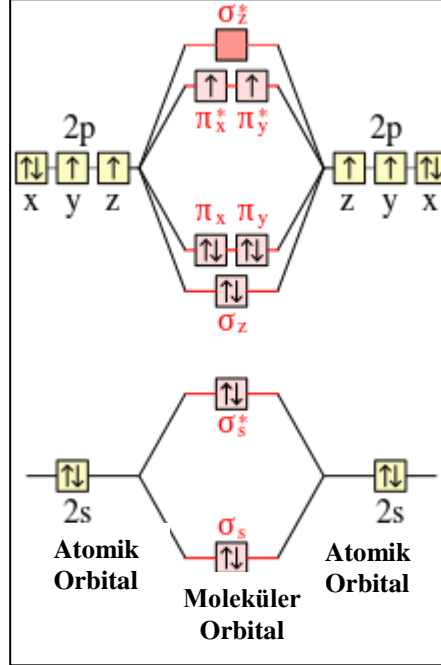
2.2. Fotosensitizerler

Fotosensitizerler, ışığı absorbe edebilen, absorbe ettiği ışık ile kimyasal ya da fiziksel değişikliklere sebep olan yapılardır [4]. Işığın bir etkiye sebep olması için öncelikle madde tarafından absorbe edilmelidir. Işık ve fotosensitizer ayrı olarak düşünülemez ve fotoduyarlılığın olması için ikisi birlikte bulunmalıdır [17]. Fotoduyarlılık elektromanyetik spektrumun UV-C bölgesinden uzak infrared (IR)'e kadar her bölgede meydana gelebilir. Fotosensitizerler, ışık etkileşimi ile malign veya iyi huylu hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve fotodinamik terapinin temelleri atılmıştır. Fotodinamik tedavi iki aşamalı bir işlemdir. İlk adım olarak, fotosensitizer denilen ajan bir veya birçok yoldan hastaya tatbik edilir (örneğin topikal, oral, damar içine) ve bu maddenin hedef hücreler tarafından alınması sağlanır. İkinci adımda hedef dokuya doğru yönlendirilmiş belirli bir dalga boyundaki ışık ile oksijen mevcudiyetinde fotosensitizer aktivasyonunu içerir. İlacın farmokinetik özelliklerine bağlı olarak, tümör ışık ile uyarılarak singlet oksijen üretimi sağlanmaktadır. Pc'lerde benzen halkaları ile konjuge haldeki pirol gruplarında yer alan azot atomları ile birbirine bağlanmıştır. Bu kimyasal yapı, absorpsiyon spektrumunun daha uzun dalga boylarına kaymasına (genellikle 680 nm civarı) neden olur. Bu nedenle Pc'leri uyarmak için dokuda derinlere nüfuz edebilen daha uzun dalga boyuna sahip kullanılır. Pc'ler, uzun dalga boylarında

(660–700 nm) yüksek molar absorpsiyon katsayısına ($>10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) sahiptirler, kararlıdır, karanlıkta toksik özellik göstermezler ve tümör dokusunda seçici olarak birikirler [16].

2.2.1. Singlet Oksijen

Singlet oksijen alkenler, konjuge dienler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve fenoller gibi elektronca zengin moleküllerle hızlı bir şekilde reaksiyona giren yüksek reaktiviteye sahip elektrofilik bir türdür. Moleküler oksijenin temel halde triplet konfigürasyonda olduğu Şekil 2.1’de görülmektedir.



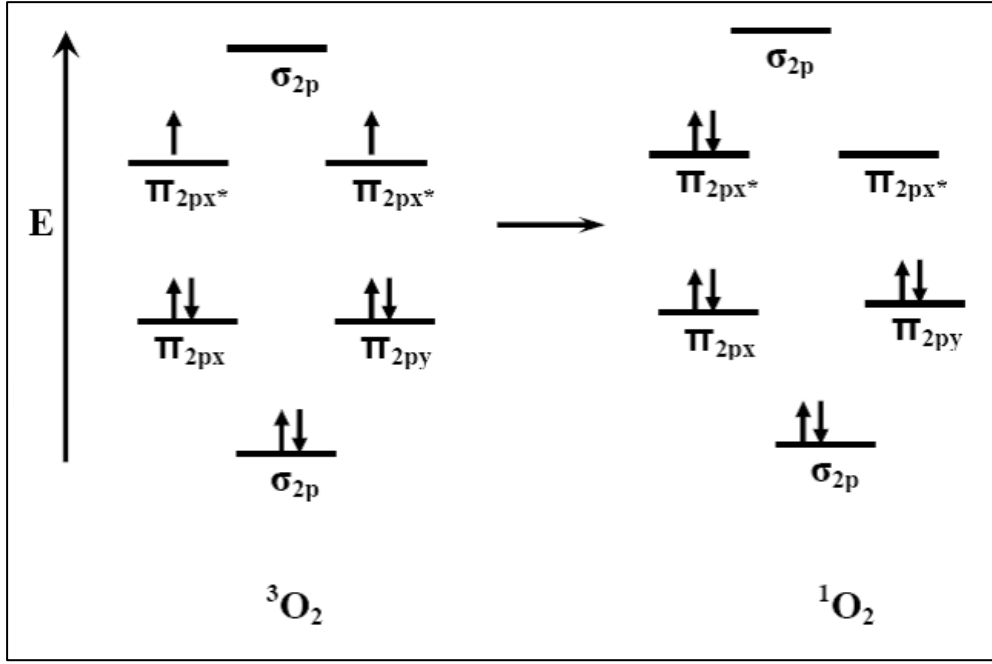
Şekil 2.1: Temel halde oksijenin atomik ve moleküler orbitallerinin şematik gösterilişi.

Oksijenin temel halde ikinci yörüngesinde bulunan s ve p orbitallerindeki elektronların konfigürasyonu verilmiştir. Atomik oksijenin s orbitalleri bir bağlayıcı bir karşı bağlayıcı olmak üzere iki moleküler orbital oluşturur. İki oksijen atomunun 2s atomik orbitallerinde bulunan toplam dört elektron bu iki moleküler orbitali doldurmaktadır. p-orbitalleri bir σ -bağı ve iki π -bağı yapacağından oksijen molekülünün p-orbitalleri (p_x , p_y , p_z) üç bağlayıcı ve üç karşı bağlayıcı olmak üzere altı moleküler orbital oluşturmaktadır. İki atomik oksijenin p-orbitallerinde bulunan toplam sekiz elektron bu altı moleküler orbitale enerjisi en düşük olandan

başlanarak sıralanırsa kalan iki elektronun π^*_{2px} ve π^*_{2py} orbitallerine yerleşmesi gerekmektedir. Bu iki orbitalin enerji seviyeleri eşit olduğundan, bu iki orbitale dejenere orbitaller de denir. Hund yasasına göre, elektronlar orbitallere en fazla katlılık kuramına göre yerleşir. Spin katlılığı $M=2I+1$ formülüne göre hesaplanır. Kalan iki elektronun spinleri aynı yönde olduğu zaman toplam spin $I=\frac{1}{2}+\frac{1}{2}=1$ olacağından, spin katlılığı $M=2.1+1=3$ olur. Bu nedenle oksijen molekülü temel halde triplet konfigürasyonda ve diradikalik karakterdedir. Triplet konfigürasyon tek elektron kademeleri içeren reaksiyonlara müsaade ettiğinden triplet oksijen (3O_2) organik moleküllerle doğrudan reaksiyon vermez. Buna karşın singlet halde bulunan moleküler oksijen (1O_2) organik moleküllerle kolayca reaksiyona girerek çeşitli ürünler oluşturur. Oksijen molekülünün uyarılmış her iki hali de singlettir ve yüksek enerjili elektronlar antiparalel spinlidirler.

Sensitizerlerin fiziko-kimyasal nitelikleri, PDT' nin etkinliği konusunda belirleyicidir. İdeal bir sensitizer, kimyasal anlamda saf olmalıdır, seçici olarak neoplastik dokuda yoğunlaşmalıdır, kısa süre içinde dokudaki en yüksek konsantrasyonuna ulaşabilmelidir, normal dokudan kısa sürede uzaklaşabilmelidir, optimal doku geçirgenliği sağlayan dalga boyunda aktive olmalıdır, Singlet oksijen (1O_2) oluşumu için yüksek kuantum verimine sahip olmalıdır ve karanlıkta toksik etki göstermemelidir. Sensitizerlerin singlet oluşturma basamakları aşağıdaki gibidir:

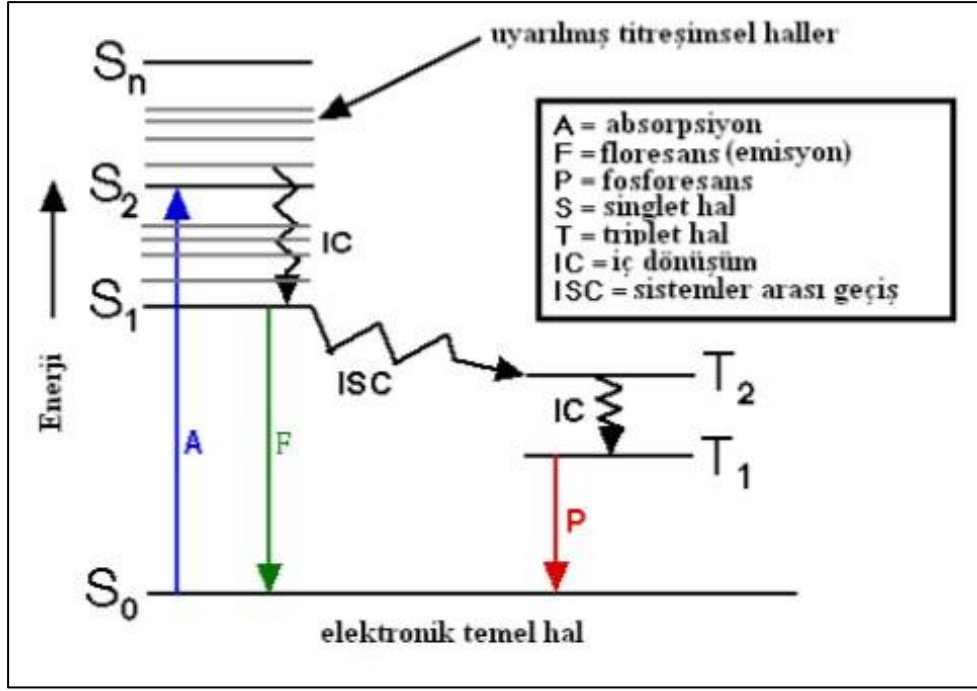
Radikal tanımına göre oksijen “diradikal” yapıya sahip bir moleküldür. Oysa oksijenin reaktivitesi beklenenin aksine çok düşüktür. Diradikal bir yapıya sahip olan oksijenin herhangi bir molekül ile tepkimeye girebilmesi için, tepkimeye gireceği molekülün de benzer yapıya (farklı orbitallerde spinlerin aynı yönde elektron içermesi) sahip olması gerekir. Oysa başta organik moleküller olmak üzere atom ve moleküller orbitallerinde elektronları antiparalel ve eşleşmiş olarak içerirler. Veya paylaşılmamış elektronlar kovalent bağlara katılmışlardır. Bunun sonucu olarak oksijenin diğer moleküllere olan reaktivitesi son derece kısıtlanmıştır. Bu kısıtlama “spin kısıtlaması” olarak adlandırılır.



Şekil 2.2: Singlet oksijen ve triplet oksijen molekül orbital diyagramı.

Oksijenin enerjetik olarak uyarılan singlet oksijen formunda spin kısıtlamasının kaldırılmış olması nedeniyle reaktivite çok yüksektir. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip yeniden oksijene Şekil 2.2’de gösterildiği gibi dönebilir.

Molekülün ısı veya floresans oluşumu ile temel hale dönmesi, nanosaniyeler ile ifade edilebilecek kısa zamanlı bir olaydır. Molekül potansiyel bir sensitizer ise absorbe ettiği enerjiyi daha uzun bir süre (mikro ya da milisaniye düzeyinde) korumalıdır. Böyle bir molekülde uyarılmış elektron, dönüş yönünü (spin) değiştirir. Elektronun dönüş yönünü değiştirmesi sistemler arası geçiş (intersystem crossing) olarak adlandırılır. Uyarılmış haldeki sensitizer için ise üçlü durum (triplet state) halindedir denir. Üçlü durumdaki sensitizer, enerjisini bir substrat moleküle transfer edebilir ve böylelikle temel hale dönebilir. Şekil 2.3’te olay anlatılmıştır.



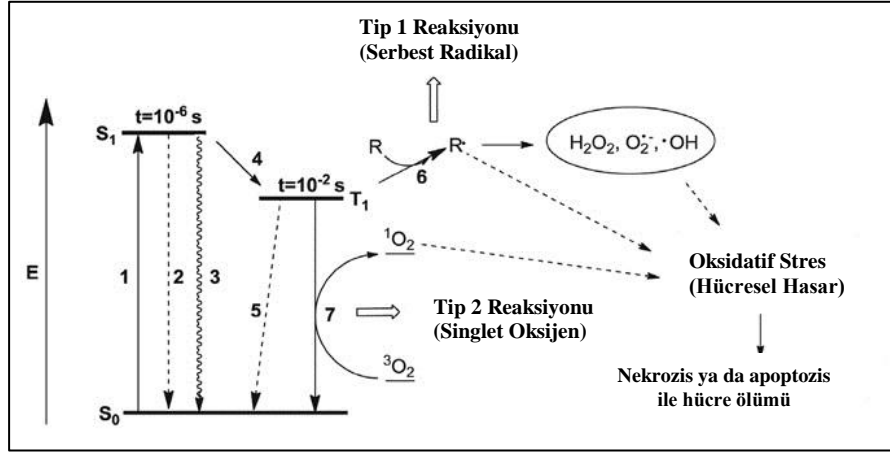
Şekil 2.3: Jablonski Diyagramı.

Kuantum mekaniğine göre, doğrudan ışık enerjisiyle uyarılamayacak olan substrat molekülü (genellikle oksijen), sensitizer tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Başka bir deyişle sensitizer, ışık enerjisini oksijene transfer eder ve sonunda yağ ve protein gibi hücre içi yapılara hasar veren singlet oksijen oluşumuna neden olan bir katalizör gibi çalışır.

Bu olaylar sonunda temel hale dönen sensitizer, yeni bir fotonu absorbe etmeye hazırdır ancak çoğunlukla singlet oksijen tarafından değişime ya da yıkıma uğrar. Sensitizer ve singlet oksijen etkileşimi sonucu bazı fotokimyasal ürünler oluşabileceği gibi sensitizerin ışığa karşı hassaslığını kaybetmesi ya da floresansta azalma (photobleaching) mümkündür.

Singlet oksijen oluşumu elektron transferi reaksiyonları (Tip I reaksiyonları) ya da enerji transfer reaksiyonları (Tip II reaksiyonları) ile gerçekleşebilir. Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki sensitizerin sahip olduğu hidrojen atomunu, hücrel bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidrosil ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler oluşturur. PDT’ de kullanılan pek çok sensitizer ise etkisini çoğunlukla $^1\text{O}_2$ üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki sensitizer enerjisini doğrudan moleküler

oksijene (O_2) verir ve 1O_2 oluşmasına neden olur. O_2 'nin elektronik olarak uyarılmış hali olan 1O_2 , biyomolekülleri oksitleyerek (Şekil 2.4) hücrel hasara neden olur.



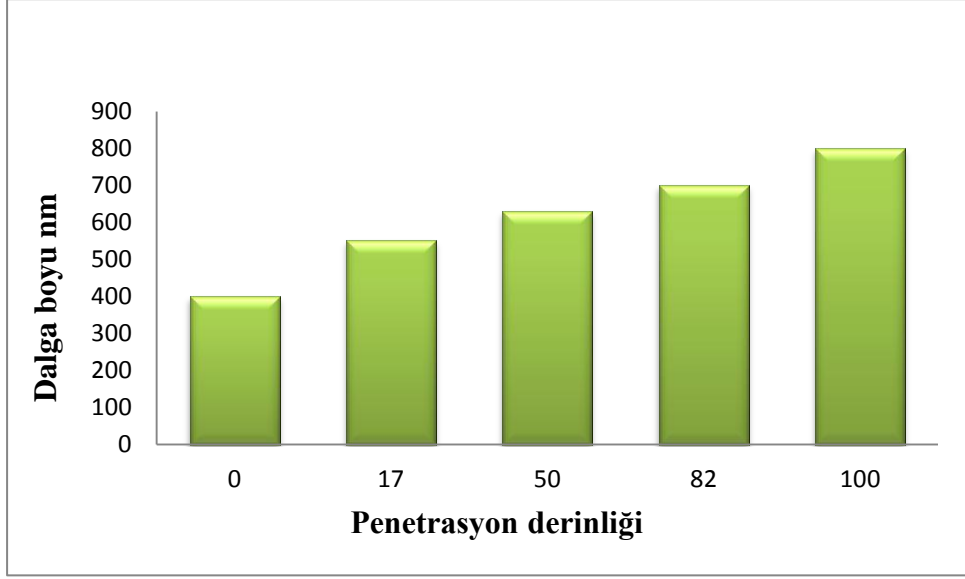
Şekil 2.4: Tip 1 ve Tip 2 Singlet oksijen reaksiyonları.

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır [18],[19]. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve $^{\bullet}OH$ kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Bu özelliklerinden dolayı son zamanlarda singlet oksijen, hava ve su kirlenmesine neden olan kimyasal maddelerin fotobozunmasında [20],[21] ve PDT uygulamalarında [22] geniş kullanım alanı bulmuştur.

Fotosensitizerler PDT'nin anahtar elemanlarıdır. Photofrin'in onaylanmasının ardından tüm dünyadaki araştırmacılar bu ilacın eksiklikleri üzerinde çalışmalar yaparak yeni çıkacak fotosensitizerlerin hangi özelliklere sahip olması gerektiği konusunda maddeler belirlemişlerdir:

PS'ler singlet oksijen üretimini etkili bir şekilde yapmalıdır çünkü PDT'de tümöre zarar verecek olan sitotoksit ajanın singlet oksijen olacağı bilinmektedir.

PS 700-800 nm arasında soğurma yapabilmelidir. Porphirin ve benzeri yapıların Soret bantları 400 nm civarındadır ve Q bantları 600-800 nm arasında değişmektedir. Soret bant değil ancak Q bantın nerede olduğu PDT için önemlidir. Derin ve büyük konumlanmış tümörler için yüksek dalga boyunda Q bantına sahip moleküller avantajlı konuma geçmektedirler.



Şekil 2.5 : Difüzyon derinliğinin ışık ile ilgisi.
(800 nm'de %100 penetrasyon olduğu varsayılarak grafik çizilmiştir).

PS'ler için dark toksisite yani ışık yokluğunda toksit olma durumu istenmeyen bir özelliktir. Tümör dokuda birikiminin maksimum olması ve hızlı akümülyasyon/hızlı atılım ise aranan özelliklerindedir.

PS'lerin kimyasal yapıları suda çözünür olmaları açısından önemlidir. Hidrofilik yapıların yanında hidrofobik yapılarında moleküle bağlı olması avantajlı kılmaktadır.

- Enjeksiyon sıvısı içinde stabil olmalıdır.
- Kimyasal yönden saf ve tekrarlanabilir senteze sahip olmalıdır.
- Sentezi kolay, kararlı yapıya sahip saf bir bileşik olmalıdır.
- Işık varlığında toksik iken karanlıkta toksik olmamalıdır.
- Hedef dokuda seçici bir şekilde birikmelidir.
- PS'nin uygulandıktan sonra hedef dokuda birikme süresi kısa olmalıdır.
- Agregasyon yapmamalıdır.
- Işığa duyarlılaştırmadan sonra vücuttan kolayca atılabilmelidir aksi taktide ciltte ışığa karşı hassasiyet oluşturur.
- Triplet halin kuantum verimi ve buna bağlı olarak da triplet halin yarı ömrü uzun olmalıdır. Çünkü fotokimyasal reaksiyonların çoğunluğu burada meydana gelmektedir.

- Yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapmalıdır çünkü dalga boyu ne kadar yüksek olursa dokuda o kadar derine ulaşabilmektedir.

PDT diğer tedavi yöntemlerinin aksine daha kontrollü ve hasta dokulara zarar vermede daha hassas bir tedavi çeşididir. Kanserde kullanılan diğer tedavi yöntemlerine nazaran (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi vb.) PDT'nin üstün olduğu bazı durumlar söz konusudur:

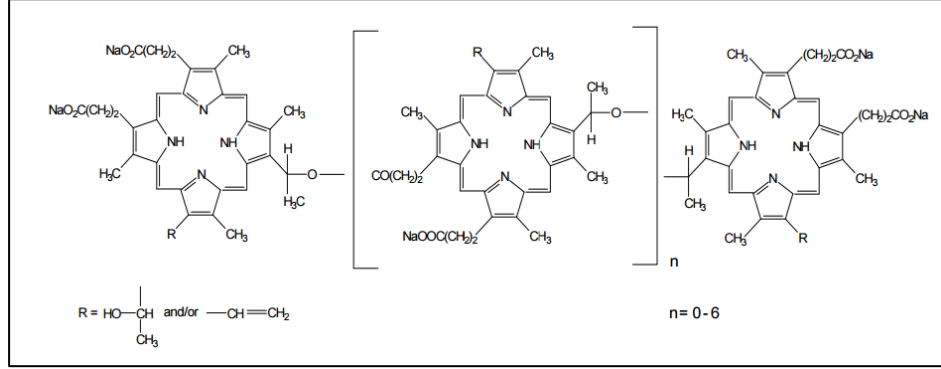
- Cerrahi operasyon yapılamaz bölgelerde uygulanabilir olması
- İleri yaştaki hastalara ve cerrahi müdahalenin, kemoterapinin ve radyasyon tedavisinin zayıf düşüreceği hastalarda kullanılabilir olması
- Kemoterapi gibi güncel tedavi yöntemleri sıklıkla hastalarda bulantı ve kusmaya sebep olabilmektedir. Vücutta radyoterapi ise özellikle epidermal yüzeyde ciddi yan etkilere ve zararlara yol açabilmektedir, ancak PDT'de kullanılan fotosensitizerler tek başlarına toksisite göstermemesi
- Akciğer ve böbreklerde birikimleri halinde organa zarar vermemesi
- Nispeten non-invasive tedavi yöntemi olması
- Mesane, gırtlak, beyin, akciğer ve prostat kanserleri için birincil ve ek tedavi yöntemi olması sağladığı avantajlardandır [23-25].

PDT uygulamaları kanser tedavisinde kullanımı ile sınırlı kalmamış, kardiyovasküler, dermatolojik, enfeksiyon ve göz hastalıklarında da tedavi olarak kullanılmıştır [26].

2.2.2. Birinci Nesil Fotosensitizerler

Kanser tedavisinde onaylanan ilk PS, özofagal, akciğer, mesane, mide ve servikal (rahim ağzı) kanserlerinin tedavisinde kullanılmış olan Photofrin® (PF)'dir. hematoporfirin türlerinden (HpD) kısmen saflaştırılarak elde edilmiş olan PF, bir porfirin karışımı olduğundan kimyasal anlamda kısmen karakterize edilebilmektedir (Şekil 2.6), aktif bileşenlerinin belirlenmesi güçtür ve aynı özellikteki tekrarlarının sentezlenmesi konusu şüphelidir. Absorpsiyonun en yüksek olduğu 630 nm için molar absorpsiyon kat sayısının düşük olması, PF'nin yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasını gerektirir. Bununla birlikte, 630 nm'lik dalga

boyundaki ışık, doku içinde ancak birkaç mm derinliğe kadar etki edebilir. En az 4-6 hafta kadar vücuttan uzaklaşmaz, başka bir deyişle bu zaman içinde fototoksiktir. Seçici olarak tümörde konsantre olma eğilimi de düşük olan PF, bahsedilen nedenlerden dolayı PDT uygulamaları için kullanışsızdır [27].



Şekil 2.6: Ticari olarak kullanılan Photofrin® - Porfimer sodyum tuzu yapısı.

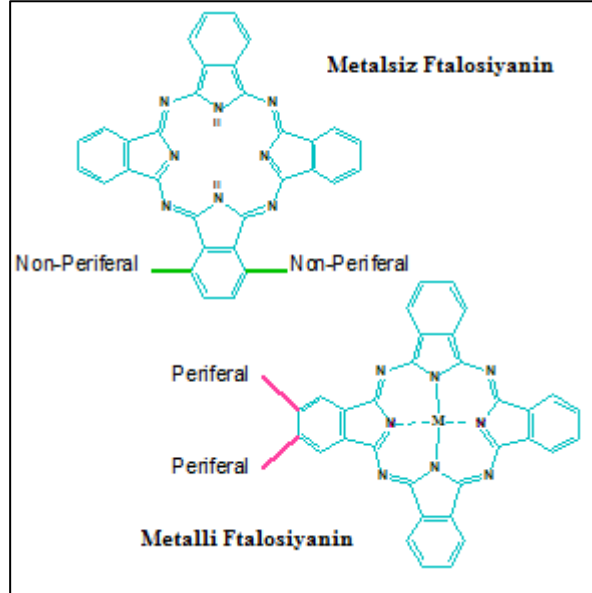
PF'in bahsedilen dezavantajları, ikinci nesil sensitizerlerin sentezlenmesine neden olmuştur. İkinci ve üçüncü nesil sensitizerlerin hedeflenen dokuya (tümör dokusu vb) karşı seçici olması, yüksek dalga boyunda absorpsiyona sahip olması; böylelikle daha derinlere ulaşabilmesi, yüksek dalga boyunda molar absorpsiyonunun yüksek olması özellikleri ile PDT uygulamaları için kullanışlıdır [28].

2.2.3. İkinci Nesil Fotosensitizerler

Photofrinler efektif fotosensitizerler olmasına rağmen birkaç kısıtlı özellikleri özellikle ışık penetrasyonunu derinlerde yapamaması gibi durumu olması sebebiyle yeni fotosensitizerler üzerine çalışmaları başlatmıştır. Levulan®, Radachlorin®, Visudyne® ve Foscan® gibi ikinci nesil ticari fotosensitizerler farklı laboratuvar çalışmaları sırasında bilim dünyasına kazandırılmışlardır. Ruslar tarafından bulunan Radachlorin® 662 nm'de absorpsiyon yapmaktadır. Visudyne, aynı zamanda verteporfint olarakta bilinmektedir ve Novartis'in ticari olarak piyasaya sürdüğü AMD (age-related macular degeneration) yani yaşa bağlı makularlarda meydana gelen dejenerasyon için kullanılabilen ilaçtır. Foscan ise chlorin benzer fotosensitizerlerdendir ve 652 nm'de absorpsiyon yapmaktadır.

2.3. Ftalosiyanimler

Mavi renkli pigmentler olarak 1907’de keşfedilen ftalosiyanimler 1933 yılına kadar ne oldukları konusu açığa kavuşturulamamıştır (Şekil 2.7). Tekstil, elektrik endüstrisi gibi alanlarda çok sayıda kullanımı olan ftalosiyanimler son dönemlerde PDT alanında faydalanmaya çalışılmıştır. Ftalosiyanimlerin optimal fotofiziksel ve fotofiziksel özellikleri sebebiyle PDT için elverişli moleküller olmuşlardır. 670-770 nm arasında yaptığı maksimum absorpsiyon merkezde barındırdığı çinko, alüminyum, silisyum gibi metallere daha yüksek nanometrelere kayabilmekte, singlet oksijen üretimi sırasında triplet durumda kalma zamanları da artabilmektedir.



Şekil 2.7: Metalli ve metalsiz ftalosiyanim.

Genel olarak PDT kullanımları için uygun moleküller olan ftalosiyanimleri özelliklerini toplarsak,

- yüksek dalga boyunda (yakın IR) yaptıkları absorpsiyon,
- yüksek triplet kuantum verimleri,
- triplet halde kalma sürelerinin uzun olması,
- etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri gibi özellikler sıralanabilmektedir [29].

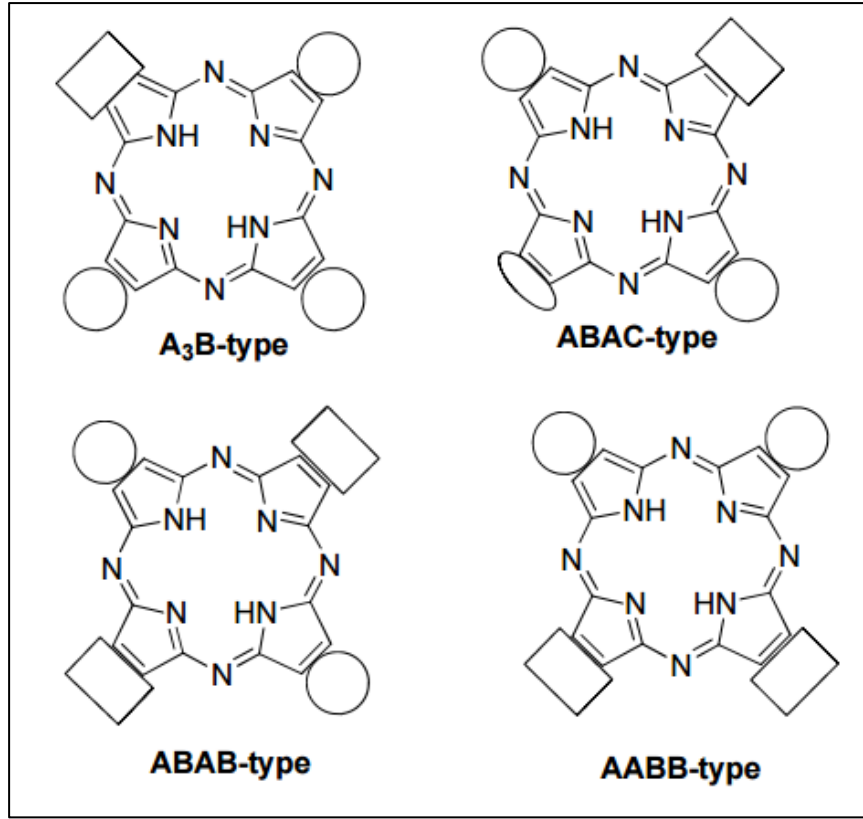
Pc bileşiklerinin fotodinamik terapide kullanılması ile ilgili *in vivo* ve *in vitro* koşullarda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [30]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda silisyum ftalosiyeninler kullanılarak Pc4, Pc10, Pc12 ve Pc18 isimli potansiyel fotosensitizerler sentezlenmiştir. Çinko metali ile yapılan çalışmalarda ise Photosen® sentezlenmiştir [31]. Ftalosiyeninler sahip oldukları kırmızı bölge yüksek molar ışık absorpsiyonları ve uzun süre triple durumda uyarılmış şekilde kalabilmeleri sayesinde kullanıma uygun fotosensitizerlerdir [32]. Moleküllerdeki süstitütasyon konumları halka etrafında farklı yerlerde yapıldığında Pc'nin çözünürlük özellikleri değişecektir. Bu sebeple ftalosiyeninler asimetrik ftalosiyeninler, simetrik ftalosiyeninler, non-periferal veya periferal süstitüelenmiş ftalosiyeninler, sandviç ftalosiyeninler vb gibi farklı şekillerde sentezlenebilirler.

PS özelliği gösteren Pc, ışık ile etkileştirildiğinde ortamdaki protein, yağ gibi hücre içi yapılara hasar veren singlet oksijen oluşumunu sağlayan bir katalizör gibi çalışır. Tek başına toksik etki göstermeyen Pc, absorpsiyon yaptığı dalga boyundaki görünür ışığa (600-800nm) maruz bırakıldığında yapısındaki π elektronlarının $\pi - \pi^*$ geçişi yapmasıyla uyarılır. Uyarılmış haldeki Pc triplet haldedir ve bu haldeyken enerjisini aktarabileceği bir substrat molekülüne ihtiyaç duyar. Canlı sistemde bu substrat molekülü genellikle oksijendir ve Pc tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Moleküler oksijenin uyarılmasıyla hücrede hasar oluşur ve apoptoz gözlenir.

2.3.1. Asimetrik Ftalosiyeninler

Ftalosiyenin halkasındaki dört iminoizoindolin biriminden birisinde diğer üç birimden farklı süstitüe grupların bulunduğu yapılar asimetrik ftalosiyenin (Şekil 2.8) olarak adlandırılır. Asimetrik ftalosiyeninler süstitüe grubun benzen halkaları üzerindeki pozisyonlarına bağlı olarak periferal ve non-periferal süstitüe olarak sentezlenebilir.

Asimetrik ftalosiyenin sentezinde kullanılan en yaygın yol ftalonitril veya diiminoizoindolin karışımının siklotetramerizasyonudur. Teorik olarak iki farklı ftalonitrilden altı farklı ftalosiyenin oluşur. Başlangıç maddelerinin miktarları kontrol edilerek istenen asimetrik ftalosiyenin verimi artırılabilir. Bununla birlikte pratikte ftalonitril karışımının reaksiyonu önemli miktarlarda en az iki ftalosiyenin verir. İstenen ftalosiyenin bunların arasından kromatografik yöntemle ayrılır.



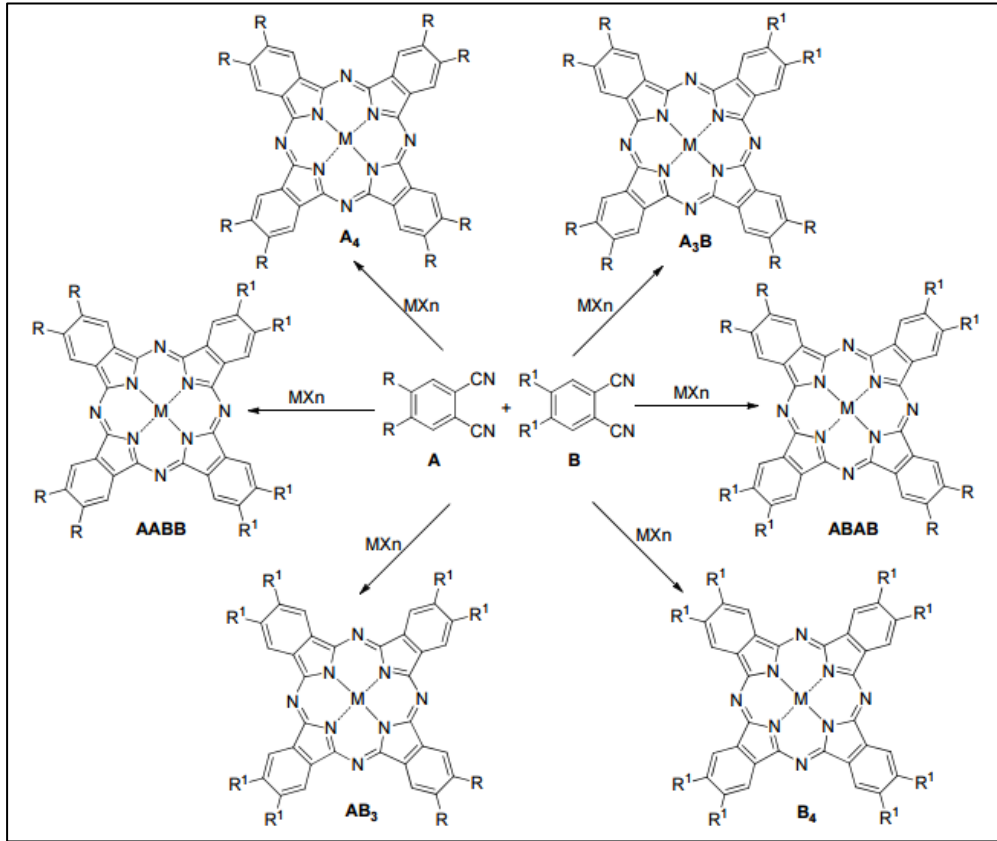
Şekil 2.8: Asimetrik ftalosiyanin ve analoglarının genel tipleri.

2.3.2. Asimetrik Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

Son yıllarda araştırmacılar, asimetrik süstitüe ftalosiyaninlerin sentezinde seçici metodlar bulmak için gayret etmektedirler. Asimetrik yapılar genellikle iki farklı izoindol ünitesi (A ve B) içermektedirler. Hedeflenen ürünün türüne göre (A₃B veya A₂B₂) spesifik yaklaşımlar uygulanabilmektedir. A₃B türü bir asimetrik ftalosiyanin sentezi için üç farklı yöntem vardır. Bunlar; (i) istatistiksel kondenzasyon yöntemi (ii) subftalosiyanin yaklaşımı ve (iii) polimer destekli sentez yöntemidir.

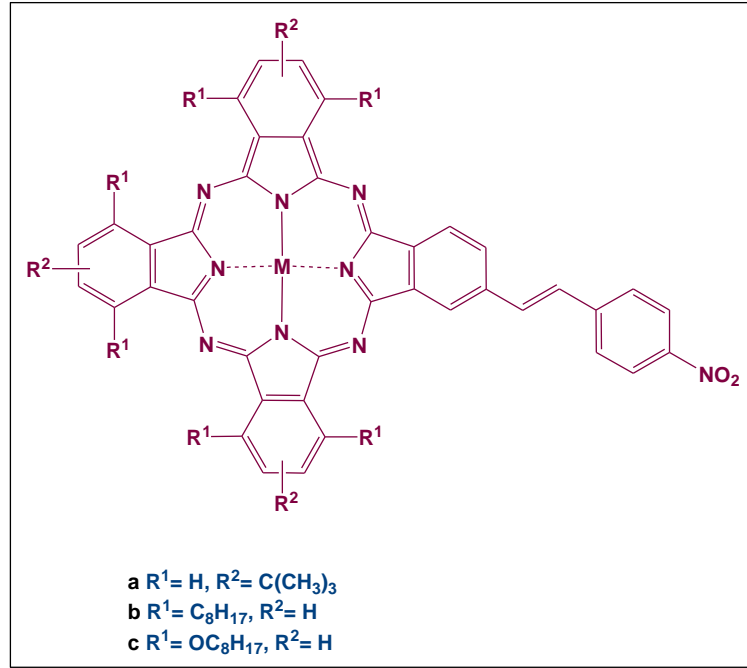
2.3.3. İstatistiksel Kondenzasyon

Asimetrik ftalosiyanimler farklı süstitüentler taşıyan iki başlangıç maddesinin kondenzasyonundan elde edilirler. Asimetrik veya düşük simetrik ftalosiyanimler periferel pozisyonlarındaki süstitüe grupların farklı olmalarından dolayı bu şekilde adlandırılmaktadırlar. Temelde seçiciliği olmayan bu yöntemde altı farklı ürün elde edilmekte, istenilen makro halkayı ayırmak için kromatografik teknikler gerekmekte ve genellikle ftalosiyanim moleküllerinin agregasyon eğilimleri bu tip istatistiksel karışımların (Şekil 2.9) birbirinden ayrılmasını güçleştirmektedir. Bu yöntem kullanılarak seçilmiş bir ürüne ulaşılmasına rağmen, hedeflenen ürünün verimini arttırmak için bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir.



Şekil 2.9: Asimetrik ftalosiyanimlerin istatistiksel kondenzasyonu ile sentezi.

İstatistiksel kondenzasyon, genellikle bir farklı ve üç aynı izoindol birimlerini içeren (A₃B) ftalosiyanimlerin hazırlanması için kullanılmaktadır. Torres ve grubu tarafından üzerinde hem elektron verici (A) hem de elektron çekici (B) grupları taşıyan asimetrik ftalosiyanimler (Şekil 2.10) sentezlenmiştir [33].

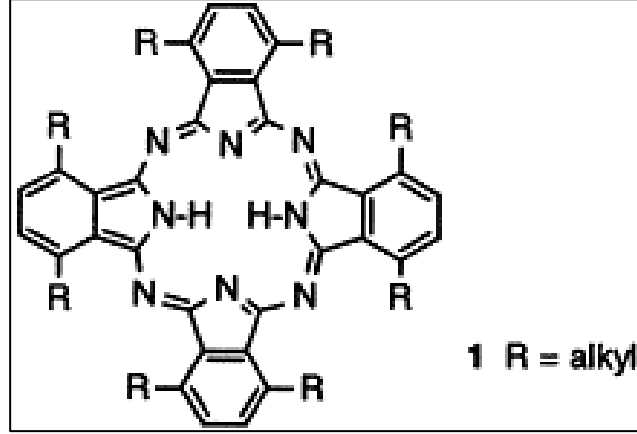


Şekil 2.10: Elektron çekici ve elektron verici gruplara sahip asimetrik ftalosiyaninler.

Başlangıç maddelerinin (A ve B) miktarı kontrol edilerek istenilen A_3B türevinin verimi artırılabilir. Aynı reaktiviteye sahip iki ftalonitril türevinin 3:1 oranı kullanılarak yapılan reaksiyondan A_4 33 %, A_3B 44 % ve diğer çapraz kondenzasyon ürünleri ise 23 % ile elde edilirler. Genellikle 3:1 molar oranı istenilen ürünün 10-20 % verimle elde edilmesini sağlamaktadır [33]. Reaksiyon sonucunda oluşması istenilmeyen A_2B_2 , AB_3 , ve B_4 türleri başlangıç maddelerinin 9:1 oranında ya da daha fazla alınması ile miktarları azaltılabilir [34]. Bu tür istatistiksel kondenzasyon yöntemlerde hedeflenen yapının reaksiyon karışımından kromatografik yöntemlerle ayrılmasını kolaylaştırmak için, daha çok çözünürlük özellikleri ve reaktiviteleri birbirinden farklı olan başlangıç maddeleri tercih edilmektedir. Böylelikle sadece istenen asimetrik A_3B ve simetrik B_4 elde edilebilmektedir. Reaksiyonu saflaştırmak 3:1 oranında yapılan reaksiyona nazaran daha kolay olmaktadır.

Cook ve arkadaşları ise 3,6-disüstitüe ftalonitril (A) ile başka bir ftalonitrili (B) 9:1 oranında kullanarak asimetrik ftalosiyanın sentezlemiştir [35]. Her ne kadar bu oran simetrik (A_4) ürününün miktarını artırıp asimetrik (A_3B) ürününün miktarını azaltsa da, diğer çapraz kondenzasyon ürünlerinin oluşmaması, Şekil

2.11’de görüldüğü üzere istenilen asimetrik yapının saflaştırılmasını kolaylaştırmıştır. Ayrıca bu oran B’nin reaktivitesinin A’dan daha fazla olması durumunda oldukça uygundur, çünkü birden fazla B süstitüenti taşıyan ürünün oluşması ihtimalini de azaltmış olmaktadır.

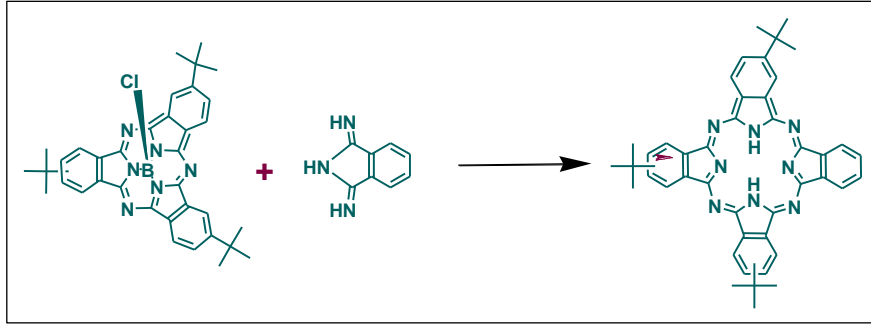


Şekil 2.11: 3,6-disüstitüe ftalonitrilden sentezlenen asimetrik ftalosiyenin.

Bununla beraber olası ftalosiyeninlerin sayısını azaltmanın bir diğer yoluda, 3,6-pozisyonunda makrohalkanın agregasyonunu azaltacak hacimli veya rijit süstitüentler (fenil gibi) taşıyan A maddesi ile hacimli gruplar taşımayan B maddesini kullanmaktır [36].

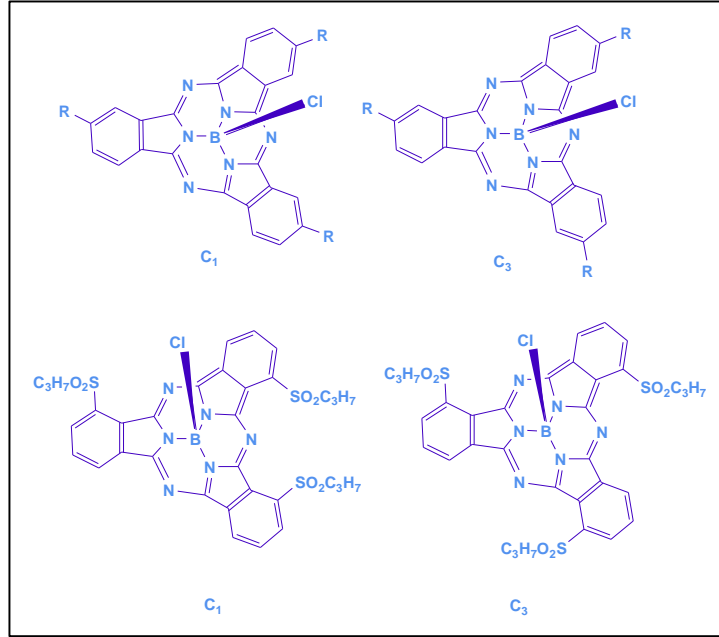
2.3.4. Subftalosiyenin Yaklaşımı

Subftalosiyeninler, asimetrik süstitüe ftalosiyeninlerin hazırlanmasında Şekil 2.12 önemli başlangıç maddeleridir [37].



Şekil 2.12: Subftalosiyanın yaklaşımı ile asimetrik ftalosiyanın sentezi.

14 π -elektronuna sahip koni şeklindeki subftalosiyaninler, Şekil 2.13’de görüldüğü üzere ftalonitrillerden hazırlanırlar ve iki yapısal izomerin (C_1 ve C_3) karışımı halinde bulunurlar.

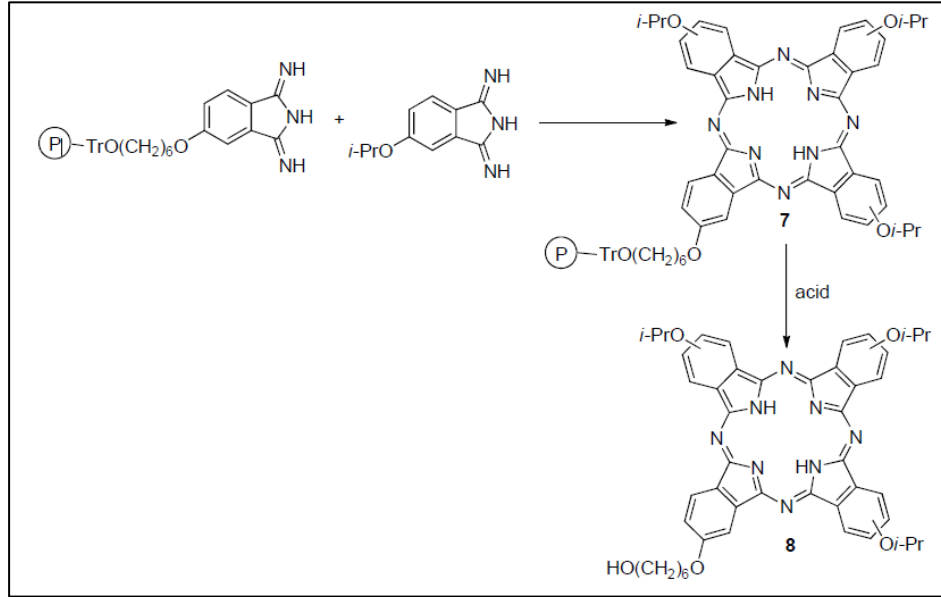


Şekil 2.13: Subftalosiyaninlerin yapısal izomerleri.

Subftalosiyaninler ilginç fiziksel özellikler göstermelerine rağmen daha yüksek analogları ile kıyaslandıklarında onlarla ilgili araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Şu ana kadar asimetrik süstitüe subftalosiyanın sentezi ile ilgili çok az örnek bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların ışığında henüz bu tür bileşiklerin sentez mekanizması ve verimleri ile ilgili bir şey söylemek için çok erkendir.

2.3.5. Polimerik Destek Yöntemi

Şekil 2.14'te görüldüğü üzere A₃B yapısındaki asimetrik ftalosiyanınların seçimli sentezi ile ilgili bu yöntem Leznoff ve Hall tarafından geliştirilmiştir. Bu metotda, bir diiminoizindolin veya ftalonitrilin (B) çözünmeyen bir polimere bağlanması sağlanıp farklı bir diiminoizindolin (A) ile reaksiyonu gerçekleştirilir. Ardından ilk olarak simetrik ftalosiyanın (A₄) daha sonra hedeflenen asimetrik yapı polimer desteğinden kopartılır. Bu yöntemde verimler yaklaşık 20-25 % civarındadır. Modifiye edilmiş silika jeller, bu tür katı faz reaksiyonlarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bu yöntemdeki en önemli kısıtlama ise kullanılacak olan ftalonitrillerdeki fonksiyonel grupların polimere bağlanıp daha sonra yine polimerden ayrılacak gruplar olması gerektiğidir. Ancak son yıllarda gerek katı-faz teknolojisindeki ilerlemeler ve gerekse pek çok katı fazın ticari olarak yaygın bir şekilde bulunabilmesi bu yöntem ile asimetrik ftalosiyanınların sentezinde oldukça ümit verici bir gelişme olmuştur.



Şekil 2.14: Polimer destek yöntemiyle asimetrik süstitüe ftalosiyanın sentezi.

2.3.6. Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Fiziksel olarak renk ve yüksek kararlılık ftalosiyeninlerin en belirgin özelliğidir. Ftalosiyeninlerin birçoğunun rengi kristal yapısına ve içerdikleri süstitüentlere bağlı olarak maviden yeşile kadar çeşitlilik gösterir. Örneğin, bakır ftalosiyenin rengi substitüe klor atomlarının sayısının artması ile maviden yeşile doğru kayar. Ftalosiyeninlerin üretim şekline göre birçok kristal yapısı gözlenmiştir [7].

Metalli ftalosiyeninlerin kararlılığı moleküldeki oyuk çapıyla metal iyonu çapının uygun olmasına bağlıdır [38]. Metallerin çapı Pc halkasının oyuk çapı değerinden önemli ölçüde büyük veya küçük olduğunda, metal iyonu ftalosiyeninden ayrılabilir.

Fiziksel olarak renk ve yüksek kararlılık ftalosiyeninlerin iki önemli özelliğidir. Ftalosiyeninlerin birçoğunun rengi kimyasal ve kristal yapısına bağlı olarak kahverengiden sarıya kadar çeşitlilik gösterir. Örneğin, bakır ftalosiyenin süstitüe klor atomlarının sayısının artması ile maviden yeşile doğru kayar.

Ftalosiyeninler, bağlanmış olan süstitüsyon gruplarının elektron çekici veya verici özelliklerine göre farklı fiziksel ve kimyasal nitelikler gösterirler. Örneğin elektron çekici nitro grupları ile süstitüe edilmiş ftalosiyenin koyu mavi renkte iken, nitro grubu elektron verici amin grubuna indirgenince koyu yeşil renk alır [2].

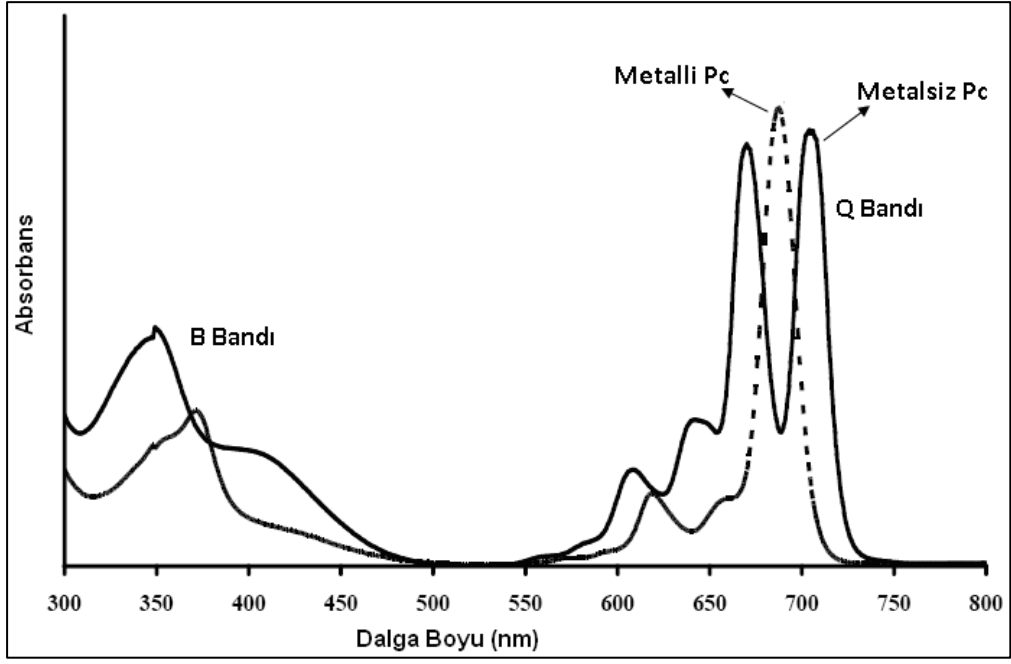
Ftalosiyeninler termal ve kimyasal kararlılığa sahiptir; havada 400–500°C'ye kadar önemli bir bozunmaya uğramazlar. Vakumda metal komplekslerinin büyük bir kısmı 900°C'den önce bozunmazken kuvvetli asit ve bazlara karşı da dayanıklıdırlar. Sadece kuvvetli oksitleyici reaktiflerle (nitrik asit, potasyum permanganat, dikromat veya seryum tuzları) muamele edildiğinde yükseltgenme ürünü olan ftalimide dönüşmesiyle makrohalka bozunabilir. Fakat, benzen halkalarına nitro, siyano grupları, triflorometil, triflorometiltiyo gibi flor içeren substituentler, fenilsulfonyl gibi elektronegatif gruplarla ftalosiyeninlerin yükseltgen maddelere karşı stabilitesi artırılabilir [39].

Ftalosiyeninler genel olarak suda çözünmezler. Bu ürünler periferik pozisyondaki substitüe grupları sayesinde sulfonik asit, karbonik asit veya tez kapsamında kullanılan polioksido etilen glikol/metil (tetraetilen glikol/metil) grupları gibi uzun zincirler sayesinde suda çözünür hale getirilirler [40]. Bu tür bir sentez

yöntemiyle elde edilen ftalosiyanimlerde ise izomer karışımları oluşmakta ve izomer ayırması da oldukça güç veya mümkün olamamaktadır.

2.3.7. Ftalosiyanimlerin Spektral Özellikleri

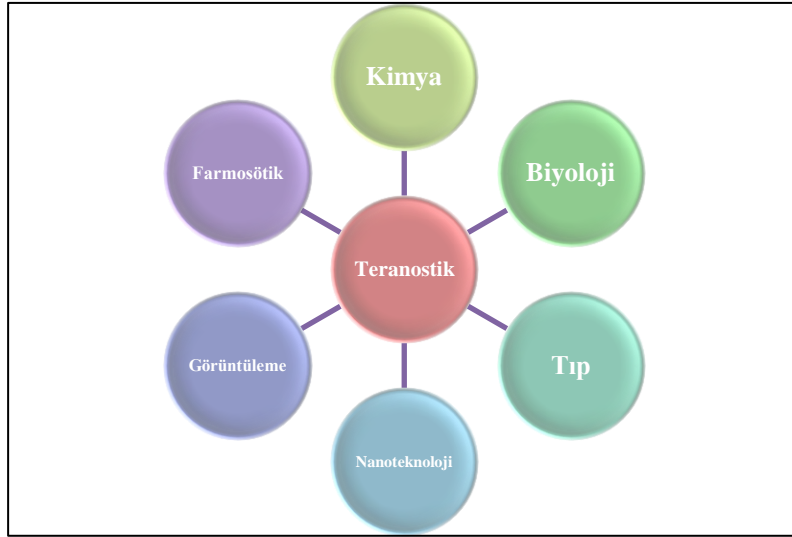
Ftalosiyanimler π -elektronlarınca zengin olmaları nedeniyle ultraviyole ve görünür bölgede $\pi \rightarrow \pi^*$ veya $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen karakteristik absorpsiyon pikleri verirler. Bu özellikleri ile UV-vis spektrometresi ile kolayca karakterize edilebilirler. Ftalosiyanimler absorpsiyon spektrumlarında Soret bandı (B bandı) ve Q bandı olmak üzere iki karakteristik bant içerir. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri olan Q (~ 670 nm) bantları ftalosiyanimlerin metalli veya metallsiz oldukları hakkında bilgi verirler. Metallsiz ftalosiyanimler eşit çift bant verirken, metalli ftalosiyanimler tek ve daha şiddetli bir bant verirler. Çünkü metalli ftalosiyanim bileşiklerinde ftalosiyanim halkası üzerinde bulunan ve metal ile bağ yapabilmeyen dört azot atomu da birbirlerine eşdeğer oldukları için metalli ftalosiyanim bileşikleri D_{4h} simetrisine sahiptirler. Bu nedenle en yüksek enerjili dolu moleküler orbitalden (HOMO) en düşük enerjili boş moleküler orbitale (LUMO) geçişine karşılık gelen tek bir Q bandı verirler. Metallsiz ftalosiyanimlerde ise ftalosiyanim halkası içerisinde bulunan azot atomlarının iki tanesi -NH azot atomu oldukları için molekülün simetrisinde bir değişme meydana gelerek molekülün simetrisi D_{2h} olur. Meydana gelen bu simetri değişiminden dolayı molekülün LUMO orbitalinde bir bozunma olur ve birisinin şiddetinin diğerinkinden biraz az olan iki adet Q bandı absorpsiyon piki gözlenir. B (Soret) bantları ise 420-320 nm civarında gözlenir ($a_{2u} \rightarrow e_g^*$) arasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelir ve Şekil 2.15'te anlatılmıştır [41].



Şekil 2.15 : Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin Uv-Vis. spektrumu.

2.4. Teranostik

'Teranostik' terimi bilim dünyasında hastanın; doğru ilacı, doğru dozda ve doğru zamanda kullanımı şeklinde adlandırılmaktadır [42]. Bu terimin kapsadığı ilaçların tanımı; 'tanı ve tedavinin aynı anda kullanılması için geliştirilen ilaçların yanı sıra hastanın ve hastalığın biyolojik aktivitelerini daha derinlemesine kavramak' şeklinde genişletilmiştir [43]. Şekil 2.16'da görüldüğü gibi kaydedilen ilerlemeler ve işbirliği içinde olduğu kimya, biyoloji, tıp, farmosötik gibi farklı disiplinlerin pozitif etkisiyle teranostik son senelerde popülaritesini hızla artırmaktadır [44].



Şekil 2.16: Teranostik ve diğer bilim dalları.

Teranostik bir yapı in vitro/ex vitro hücrelerde görüntülemeye kullanılacak işaretleyicilere sahip olmalı ve tedavi sırasında ve öncesinde kolaylıkla izlenebilmelidir. Başarılı bir bifonksiyonel performans için bazı kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Hassasiyet, erken dönemde teşhis için dokulara derinlemesine ulaşım, lokalize olabilme özellikleri moleküllerin bifonksiyonel olmasında kriter olarak aranmalıdır.

2.4.1. Görüntüleme

Görüntüleme , hastalık teşhisinde kontrast ajanlar yardımıyla ve son yıllarda geliştirilen bir dizi teknolojik gelişmeler ile ex vivo ve in vivo çalışmalarda önemli rol oynamaktadır [45]. MRI, pozitron emisyon tomografi (PET), single photon emission tomography (SPECT), X-Ray bilgisayarlı tomografisi (X-Ray CT) ve optik görüntüleme teknikleri hastalık teşhislerinde kullanılan tekniklerdir. Tablo 2.1’de görüldüğü üzere her biri hastalıkların teşhis aşamasında önemli rollere sahip olması ile birlikte her tekniğe kendi açısından bakıldığında bazı dezavantajları olduğu görülmektedir.

Tablo 2.1: Görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması.

Görüntüleme Teknolojisi	Kullanılan Kimyasallar	Avantajları	Dezavantajları
PET	^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O izotoplar	Kullanılan farklı problemler ile yüksek hassasiyet	İzotopları hızlandırıcı ivmelendirici gereklidir.
SPECT	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{125}I izotoplar	PET’te kullanılan izotoplardan yarı ömrü daha uzun izotoplar kullanılır. Farklı problemler ile eş zamanlı izleme olanağı	PET ile kıyaslandığında 10-100 kat arası daha az hassasiyete sahiptir.
CT	İyot	Akciğer ve kemik dokusunda tümör ve metastazının morfolojik tespiti	Yumuşak doku görüntülemesinde zayıf bir tekniktir.
MRG	Superparamanyetik ve paramanyetik ajanlar	Detaylı ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme	Düşük hassasiyet ve veri toplama sırasında zaman gereksinimi.
Optik Görüntüleme	Kuantum dotlar, floresans boyalar	Farklı dalga boyları ile tarama yapılabilmesi	Yakın IR bölgesinde uyarma-tarama yapılması kısıtlanmasına sebep olmaktadır.

2.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yüksek çözünürlüğü ile doku anatomik yapılarını görüntülemek için dokulardaki su protonlarının sahip olduğu manyetik rezonans kullanan güçlü bir tanı yöntemidir. Paul Lauterbur 1073 yılında il MR Görüntüyü yayınlamıştır [46]. İnsanlar üzerindeki ilk çalışmalar ise 1977 yılında yapılmış [47] ve kontrast ajanlar kullanılarak yapılan MRG ilk kez 1980 yılında yayınlanmıştır [48]. Geçmiş yıllara bakıldığında MRG uygulamalarının klinik onkolojide hızla genişlediği görülmektedir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile kıyaslandığında, Pozitron Emisyon Tomografi (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT) X-ray computed tomography (CT) gibi, MRG 'nin radyoaktif izleyecilere ve hastaların bunlara maruz kalmaması sebebiyle avantajlı olduğu anlaşılmaktadır [49].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok güçlü bir mıknatıs ve radyo dalgaları kullanılarak görüntü elde edilmesini sağlayan ve iyonizan radyasyon içermeyen kesitsel bir radyolojik inceleme yöntemidir. Hasta sabit bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde vücuttaki protonlar mıknatısın vektörü doğrultusunda paralel ve antiparalel dizilim göstererek dönüş (spin) yapmaktadır. Daha sonra radyo dalgaları gönderilerek dokulardaki hidrojen atomlarında sapmalar sağlanmaktadır. Radyo dalgaları kesildiğinde ise protonlar mıknatıs doğrultusundaki eski konumlarına tekrar geri dönmekte ve dönerken aldığı enerjiyi geri vermektedir. Bir alıcı vasıtasıyla bu enerji sinyale dönüştürülmektedir. Her doku için oluşan sapma farklı olduğundan, eski konumlarına dönme zamanları da farklı olur. Bu sinyal farklılıkları ile görüntüler oluşturulmaktadır. Hidrojen atomu su içeren dokularda fazladır. İnsan vücudunda da su ve yağ bol oranda bulunmaktadır. Su ve yağ içerisinde hidrojen atomu en fazla bulunan atom olduğu için, MRG özellikle beyin, kas-iskelet sistemi ve batin içi organlar gibi solid organların değerlendirilmesinde etkin şekilde kullanılmaktadır.

2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntülemenin Prensipleri

1930 senesinde Dirac, atom çekirdeğinin kuantum mekanik tanımını yapmıştır. Aslında, bu tanım yapılmadan altı sene evvel, biçimli olmayan bir manyetik alandan, bir nötral atomu geçiren ve daha önce kabul görmüş Bohr modeli tarafından açıklanamayan yarı tümlev açısız momentum'u gözlemleyen Stern ve Gerlach tarafından, elektronun dönme özelliği keşfedilmiştir [50]. Manyetizma elektrik yüklü partiküllerin hareketleri sonucu oluşmaktadır; yani atomda bulunan elektrik yüklü partiküller manyetizma oluşturmaktadır. Fakat bu nükleer manyetizma her atomda görülmez; atomun belli bazı özellikleri nükleer manyetizmanın oluşup oluşmayacağını belirler. Bugüne kadar elde edilen tecrübeler göstermiştir ki; nükleer manyetizma kütle numarası tek sayıda olan ve tek sayıda proton ve nötronlar çiftler halinde bulunacak olurlarsa karşılıklı olarak birbirlerini nötralize etmektedirler ve nükleer manyetizma oluşmamaktadır (Nükleer manyetizma momenti=0). Tablo 2.2'de görüldüğü gibi buna karşın proton veya nötronlar veya her ikisinin birlikte sayıları tek olursa bu atomda nükleer manyetizma oluşmaktadır (bu atomlar için "NMR aktif" denmektedir).

Tablo 2.2 : Proton ve nötron sayılarına göre NMR aktif tablosu.

Atom Numarası (Z)	Nötron Numarası (N)	Kütle Numarası (A)	Nükleer Manyetizma
çift	çift	çift	(-)
çift	tek	tek	evet
tek	çift	tek	evet
tek	tek	çift	evet

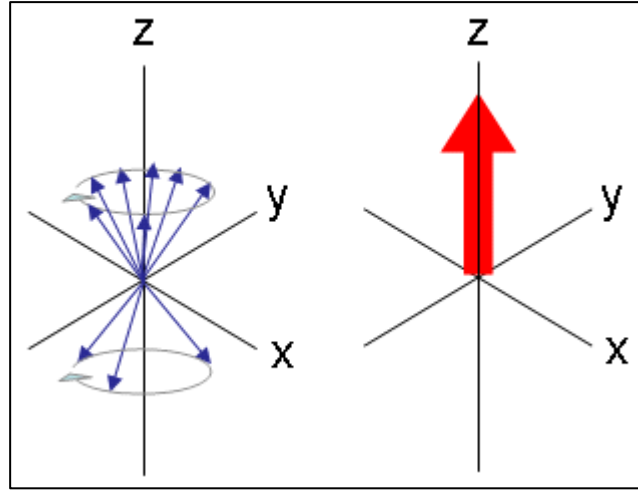
Bununla birlikte; nükleusdaki bu partiküllerin oluşturduğu manyetizma çok zayıf olduğundan dolayı, görüntü elde etmek için milyarlarca atoma ihtiyacımız vardır. Bu nedenle nükleusunda sadece bir proton olan, nötronu bulunmayan hidrojen izotopu (^1H) insan vücudunda (özellikle su ve yağ dokusunda) çok miktarlarda bulunduğundan dolayı (tüm atomların % 80'i) MRG için en uygun

atomdur. Kendi etrafında dönmekte olan nükleusda bulunan partiküllerin (bundan sonra nötronu olmayan hidrojen atomu olarak kabup edip, proton olarak söyleyeceğiz) manyetik momenti rotasyon aksisine paralel olarak oluşur. Protonların oluşturduğu bu manyetik moment direk olarak protonların kendi etraflarında dönmesi ile ilişkilidir ve bu dönme hareketine “SPİN HAREKETİ” denilmektedir. Manyetik moment, manyetik alanın gücünü ve yönünü gösteren vektörel sistem ile tanımlanır (Bu spin açısai momentum, spin quantum sayısı I ile gösterilir ve Ih ise toplam spin açısai momentum’un simgesidir. I nın degeri çekirdegin karakteristik özelliğidir. Bazı çekirdeklerin, spin quantum sayılarına (I) ait örnekler Tablo 2.3’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.3 : Bazı atom çekirdeklerinin spin quantum degerleri

Çekirdek	Spin Quantum Sayısı (I)
^1H	1/2
^2H	1
^{12}C	0
^{13}C	1/2
^{19}F	1/2
^{31}P	1/2

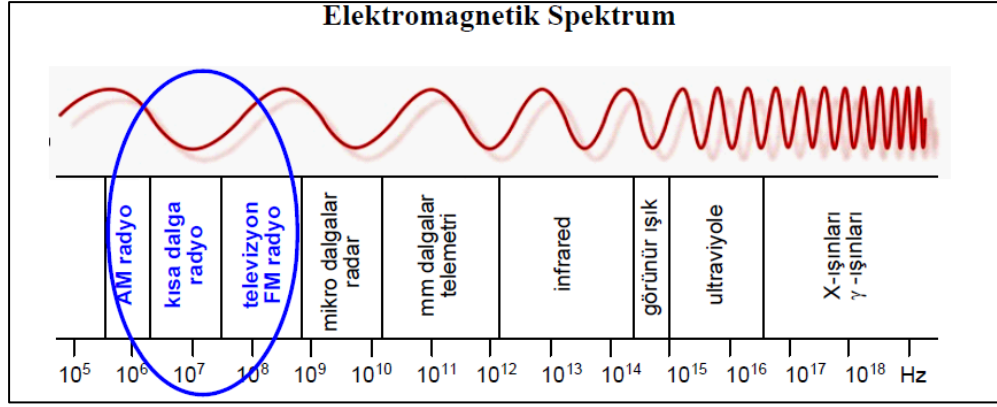
Manyetik rezonans özelliğinin meydana çıkması için çekirdeğın I degerinin sıfırdan farklı bir sayı olması gereklidir. Medikal uygulamalar söz konusu olduğunda, insan vücudunda yüksek miktarda bulunduğundan proton (^1H) en fazla kullanılan atom bileşenidir. Dokularda bulunan su protonlarının manyetik momenti ve dış manyetik alan arasındaki etkileşiminin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme insan vücudundaki su moleküllerindeki hidrojenleri (protonları) kullanmaktadır. Atom numarası ve / veya kütle numarası tek sayı olan bütün atomlar nükleer spine sahiptir. Kendi etrafında dönen (spin hareketi yapan) ve elektrik yüküne sahip çekirdek (proton, ^1H vb.) kendi manyetik alanını yaratmaktadır. Ve dış bir manyetik alan uygulanmadığı sürece bu momentler rastgeledir [51]. Şekil 2.18’de görüldüğü gibi larmor frekansı denilen karakteristik bir frekansta kendi eksenleri etra-fında bir gyroskop gibi dönerler.



Şekil 2.18 : Presesyon Hareketi.

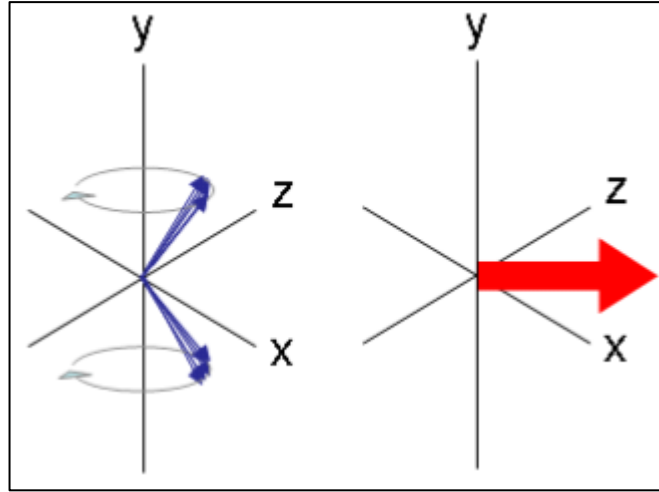
Manyetik alana maruz bırakılan dokularda protonlar manyetik alan yönüne ters ya da manyetik alan yönüyle aynı olarak dizilirler. Dizilim sonucunda ana akım yönünde net bir akım oluşmaktadır. Düşük enerji seviyesinde bulunan proton sayıları yüksek enerji seviyesinde bulunanlardan fazladır.

Dönen bu protonların kendi manyetik alanları dış alanla ya aynı doğrultuya, ya da dış alana tam ters doğrultuya yönelirler. Magnet vektörüne yani dış manyetik alana paralel dizilen protonlar için düşük enerji seviyesinden; antiparalel dizilim gösterenler için ise yüksek enerji seviyesindedirler. Güçlü manyetik alan vektörüne paralel ve anti-paralel dizilim gösteren protonların sayıları birbirleri eşit değildir. Paralel (düşük enerji seviyesindeki) dizilen protonların sayıları, anti-paralel (yüksek enerji seviyesindeki) protonlara göre daha fazladır. Paralel dizilim lehine olan ufak fark ile dokunun net manyetik vektörü oluşmaktadır. $\Delta E = h\nu$ olacak şekilde bir dış enerji kaynağı (düşük radyo frekansı) uygulandığında enerji çekirdek tarafından absorblanmakta ve çekirdeğin spini ters yöne (spin flip) dönmektedir, yani; NMR'ı iki değişken karakterize eder; Şekil 2.19 'den de görüldüğü gibi uygulanan magnetik alanın şiddeti (B_0) ve rezonans için gerekli olan ışının frekansı (ν)'nı temsil etmektedir.



Şekil 2.19: Elektromagnetik spektrumda radyo dalgaları bölgesi.

Nükleer Manyetik Rezonansta (NMR) radyo frekansı pulslarının manyetizasyon üzerindeki değişimi ölçülür. RF pulsu ana alana dik bir şekilde elektromanyetik alan (B_1) oluşturacak şekilde uygulandığında, protonlar enerjiyi absorbe ederler ve geçici süre bir üst seviyeye uyarılırlar ve böylelikle net manyetizasyon bozulmuş olur. Puls uygulandığında, dokunun net manyetik vektöründen 90 derece saparak dönmeye başlamaktadır. Şekil 2.20’de de anlatıldığı gibi bu anda sisteme “Alıcı sargı” (receiver coil) ile belirli frekansta devamlı dönmekte olan bu manyetik vektör, alıcı sargıda elektrik akımına (sinyal) neden olmaktadır.



Şekil 2.20: RF Pulsu verildiğinde.

Relaksasyon: Relaksasyon'un anlamı RF puls ile konum değiştiren protonların eski konumlarına (az bir fazlalıkla B_0 'a paralel dizilen protonların fazla olduğu paralel ve anti-paralel konuma veya dokunun net manyetik vektörünün B_0 ile paralel olduğu konuma) ulaşmalarıdır.

Transver Relaksasyon (T2): Transver relaksasyon ile X-Y düzleminde dönmekte olan manyetik vektörün (Transvers manyetizasyon) zaman ile azalması ve ortadan kaybolması ifade edilir. Şu ana kadar öğrendiklerimizi hatırlarsak; transvers manyetizasyonu oluşturan esas etken, RF puls etkisi ile protonların "in-phase" konumuna ulaşmalarıdır ("in-phase" protonların vektör uçlarının aynı anda salınım çemberlerinin aynı noktasında olmasıdır). Eğer RF pulsunun protonlar üzerine "in-phase" etkisi olmasa transvers manyetizasyon oluşmayacaktır. Dolayısıyla, protonların bu birlikteliğinin (in-phase) bozulması ile transvers manyetizasyon da ortadan kaybolacaktır.

"In-phase" konumunda salınım yapan protonlardan bazılarının daha hızlı, bazılarının daha yavaş salınım yapmaları nedeniyle, zaman içerisinde protonlar arasındaki bu uyum (in-phase) kaybolmaktadır. Sonuçta, protonlar arasındaki uyum bozulmakta (out-of-phase) ve transvers manyetizasyon ortadan kalkmaktadır. MRG'de bu noktanın anlaşılması çok önemli olduğundan, konuyu daha detaylı olarak incelersek; aslında dokuda paralel ve anti-paralel dizilim gösteren protonlar mevcuttur. RF pulse ile protonların oluşturduğu manyetik vektör uçları 90 derece dönmektedir, sadece RF puls ile bazı protonlar paralel konumdan anti-paralele geçmekte ve önemli olarak protonların salınımları arasında uyum (in-phase)

meydana gelmektedir. Ancak, Transvers manyetizasyon oluşmasının ardından, biraz sonra bahsedeceğimiz nedenler ile protonlar arasındaki bu uyum kaybolmakta (bazı protonların daha hızlı, bazılarının daha yavaş salınım yapmaları ile), bunun ile direkt ilişkili olarak da transvers manyetizasyon ortadan kalkmaktadır.

Longitudinal Relaksasyon (T1): Şu ana kadar sadece 90° RF puls ile oluşturulan transvers manyetizasyon'un relaksasyonundan bahsettik. Transvers manyetizasyon oluşturmak için 90° RF puls uyguladığımızda ortamda mevcut longitudinal manyetizasyon tamamen ortadan kalkmaktadır. Şimdi biraz geriye giderek, longitudinal manyetizasyonu oluşturan nedenleri hatırlarsak; dokuyu (protonları) magnet içine koyduğumuzda protonlar magnet vektörüne paralel ve anti-paralel olmak üzere dizilirler ve magnet gücü ile direk orantılı olarak salınım (precession) hareketine başlarlar. B_0 'a paralel dizilim gösteren protonların sayıları, anti-paralel dizilenlere göre çok az fazla olduğundan dokunun net manyetik vektörü (longitudinal manyetizasyon) B_0 ile paralel olmaktadır. Longitudinal manyetizasyonu ortadan kaldıran neden ise, RF puls ile bazı protonların paralelden anti-paralele (yüksek enerji seviyesine) geçişleri ve protonların "in-phase" konumuna ulaşmalarıdır. Dolayısıyla, RF puls ile ortadan kaybolan longitudinal manyetizasyonun tekrar oluşması için anti-paralele geçmiş olan protonların eski konumlarına (düşük enerji seviyesine) geri dönmeleri gerekmektedir. Protonlar yüksek enerji seviyesinden düşük enerji seviyesine geçerken ortama enerji verirler; ve bu olay "lattice" olarak bilinir (Longitudinal relaksasyona Spin-Lattice relaksasyon da denmektedir).

MRG' nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre multiplanar görüntüleme imkanı sağlaması, yumuşak doku çözünürlüğünün daha yüksek olması, iyonize radyasyon kullanmaması gibi üstünlükleri mevcuttur. Klinik MRG çalışmalarının % 45 inden fazlası görüntü kalitesini iyileştirmek kontrast ajanlar kullanılarak yapılmaktadır [52],[53]. Tanı için kullanılan kontrast maddelerin temel özelliği paramanyetik ajanlar olmalarıdır. Paramanyetizma, son yörüngesinde eşlenmemiş elektrona sahip atomlarda oluşur. Paramanyetik özelliğe sahip atomlar herhangi bir dış manyetik alana konulduklarında önemli derecede net manyetizasyon gösterirler. Paramanyetik ajanların en önemlileri Mn^{2+} ve Fe^{3+} gibi kimyasal metal iyonlar ile gadolinyum ve disprosyum gibi lanthanid iyonlarıdır. Paramanyetik maddeler, özellikle pozitif T1 relaksasyon kontrast maddeleri olarak kullanılırlar. MRG'de kullanılan kontrast maddeler, çevrelerindeki su moleküllerinin relaksasyon

zamanlarını kısaltarak etki gösterirler [54]. Bu nedenle paramanyetik kontrast maddeler diğer tüm radyografik kontrast maddelerden farklı bir mekanizma ile etki ederler. Kontrast maddeler sinyal intensitesini arttırıyorsa pozitif, sinyal intensitesini azaltıyorsa negatif kontrast maddeler olarak adlandırılırlar. Çoğu kontrast madde hem T1 hem de T2 relaksasyon zamanlarını kısaltarak etki eder ancak bazı kontrast maddeler için bunlardan birinin etkisi daha baskın olabilir [55]. Yedi tane eşlenmemiş elektron içeren Gd(III) iyonu, lantanit iyonlar içinde yüksek manyetik momenti ve uzun elektronik spin relaksasyon süresi (10^{-9} s) nedeniyle manyetizma açısından en güçlü olanıdır [52], [56]. Gd(III) iyonları içeren kontrast maddede metale bağlı su protonların relaksasyon hızı arasında yayılınca nükleer relaksasyonları stimüle eder ve Gd(III) iyonunun yakındaki su molekülünün T1 ve T2 relaksasyon zamanlarını kısaltır [57]. MR kontrast ajanının etkinliği, direkt olarak moleküler yapıdaki merkez metaline bağlı su moleküllerinin sayısına bağlıdır. Bu tip şelat yapıdaki maddelerde su molekülleri Gd(III) iyonlarına bağlı olmalı ve su moleküllerinin kompleksin koordinasyon küresi içinde yer alması gerekmektedir. MR görüntüleme sırasında radyo dalgaları ile hidrojen atomları manyetik alanın etkisiyle düzgün şekilde sıralanırlar. Bu dizilim sırasında elde edilen yoğunluğa göre bilgisayar ortamında görüntü oluşturulur. Serbest gadolinyum toksik olduğundan bir ligandla şelat halinde olması gerekir. DOTA (tetra-azacyclododecane tetra-aceticacid) molekülünün Gd(III) iyonları ile oluşturduğu kararlı kompleksler, radyolojik görüntülemelerde en sık kullanılan biyoaktif moleküllerdir [58],[59]. Günümüzde en sık kullanılan gadolinyumlu bileşikler arasında; gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA) (Magnevistp,Schering), gadodiamid (GdDTPA-BMA) (Omniscan,Amersham Health), gadoterat meglumin (GdDOTA) (Dotaremp, Guerbet), gadoteridol (Gd-HP-DO3A) (ProHancep, Bracco) sayılabilir. Mevcut tüm gadolinyum şelatlarının T1 relaksivite (R1) değerleri birbirine yakın olup, 3.5 - 6.9 mmol l^{-1} s $^{-1}$ arasındadır [60].

3. KONUYLA İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

3.1. Tez Çalışmasının Literatürdeki Yeri

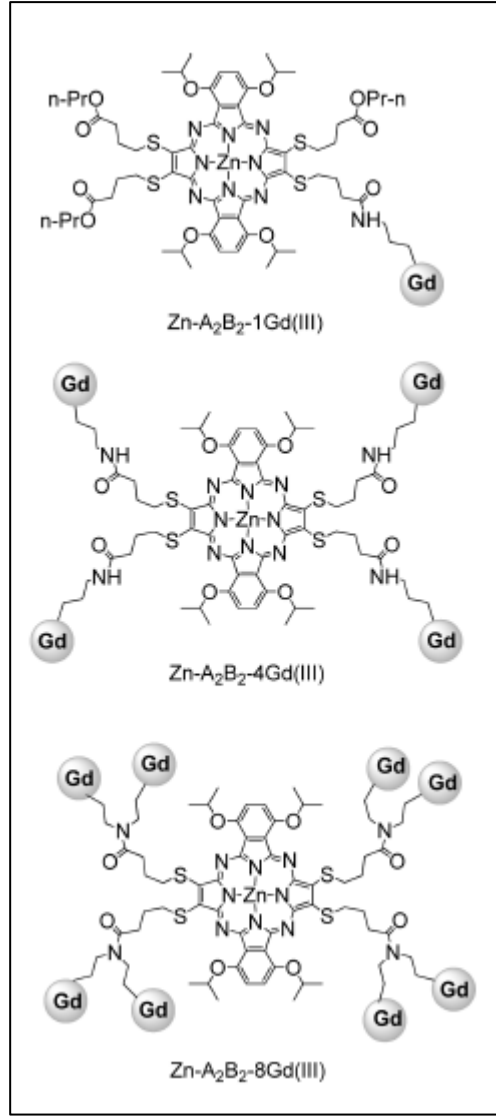
Ftalosiyanimler son dönemlerde kullanım alanı teknolojik ürünlerden tıptaki kullanımına kadar birçok alanda uygulaması olan moleküller haline gelmişlerdir. Metalli ve metalsiz ftalosiyanimler, asimetric ve simetric ftalosiyanimler, periferel ve non-periferel pozisyonda süstitüe edilmiş ftalosiyanimler gaz ve kimyasal sensör, sıvı kristal, non-lineer optik ve fotodinamik terapi (PDT) ve son zamanlarda da teranostik çalışmalarda geniş bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır.

Genel adları ile tetrapiröl halkaları olan ftalosiyanimler hematorporfirin olan benzer molekülleri tedavi amaçlı 1970'lerde kullanılmaya başlanmış ve günümüze kadar ışık ile tedavinin örneklerine sıklıkla rastlanmıştır [61]. Üzerine çok çalışılan uygulama alanlarından birisi olan ftalosiyanim bileşiklerinin fotodinamik terapide fotosensitizer olarak kullanılmalarıdır. Bu bileşiklerin yüksek dalga boyundaki ışığı absorplayabilmeleri (yaklaşık 800 nm), yüksek triplet hal kuantum verimleri (yield) ve triplet halde uzun ömürlere (lifetime) sahip olmaları, ışık kullanılmadığı zaman herhangi bir toksik etkilerinin olmaması bu maddelerin fotodinamik terapide etkin olarak kullanabilirliğini arttırmaktadır.

Özellikle kanser hastalıklarında tedaviye başlamadan evvel tanı koyma amaçlı yapılan görüntüleme işlemleri tümörün hücrel fenotipini ve heterojenliğini çözümlene tedaviye yaklaşım için gerekli bir adımdır [62]. Tanıda ve sonrası tedavide kullanılacak ayrı iki materyalin geliştirilmesi yerine 'tek paket' halinde özelliklerini kombine edebileceğimiz ve çift yönlü çalışan 'teranostik moleküller' son yıllarda çalışma alanlarında adını sıkça duyduğumuz moleküller haline gelmişlerdir.

Literatür çalışmaları incelendiğinde 'PDT ve Teranostik' anahtar terimlerini son yıllarda yapılmış yayınlar bulunmaktadır.

Porfirinler, ftalosiyanimler, tetrabenzo-porfirinler ve porfirazinler tetrapiröl türevleridir. Tetrapiröl halkaları ile yapılan çalışmalara bakıldığında porfirazin ile konjuge edilmiş görüntüleme ajanlarının kullanıldığı yayınlar göze çarpmaktadır [63].

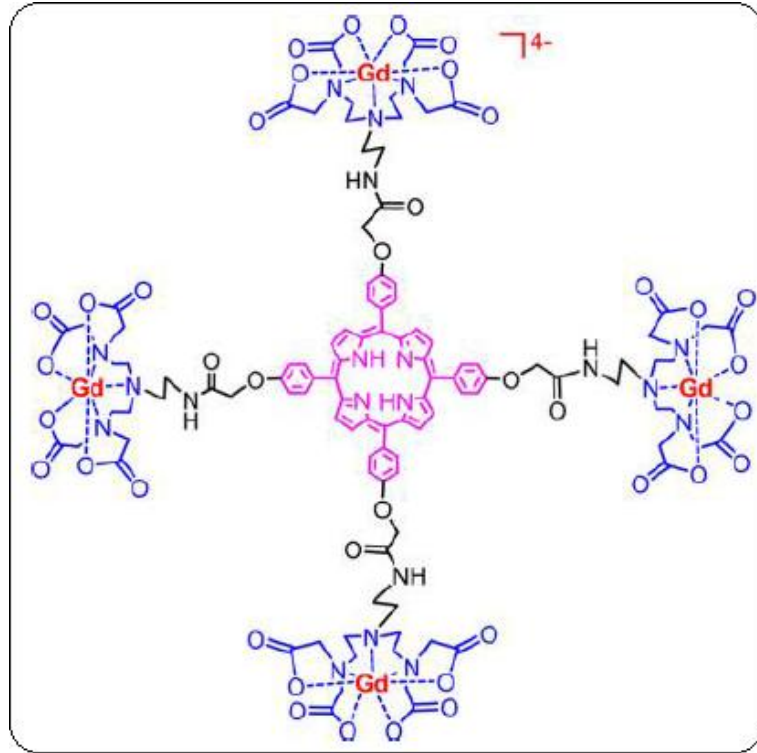


Şekil 2.21 : Song ve arkadaşlarının çalışması.

Porfirazin ve porfirazin benzeri bileşikler yaygın olarak kullanılan fotosensitizerlerdendir. Porfirazinler $\epsilon > 105$ intense absorpsiyon sergilemekte ve NIR bölgesinde dalga boyları 700-900 nm 'ye ulaşmaktadır [64]. Çalışmada amaç NIR bölgesinde absorpsiyon yapan porfirazin bileşiklerinin PDT'de singlet oksijen verimleri yüksek olan çinko metali sentezleyip, bu moleküller üzerinden klik kimyası kullanılarak farklı sayıda Gd-DOTA bileşikleri bağlandığındaki etkilerini incelemiştirler. Gd-DOTA sayısı arttıkça görüntüleme kalitesi artarken PDT'de bir düşüş yaşanmıştır. Her iki etkinde optimize edilerek yeni moleküller sentezlenmesi kısmı literatürde eksik olduğu görülmüştür. Bu yüzden porfirazin yerine PDT'de iyi sonuçlar veren ancak MRI'de henüz denenmemiş olan çinko

ftalosiyaninlerin teranostik ajan olarak kullanılması bu tez kapsamında ele alınmıştır.

Zhong-Ning Chen ve arkadaşları 2014 yılında; Gd bazlı şelatların klinik görüntülemeye MRI kontrast ajanı olarak yaygın kullanılması ve porfirinlerde kanser tedavisinde PDT amaçlı olarak klinikte kullanılmalarından dolayı bu iki özelliği tek bir molekülde toplayan bir molekül tasarlamışlar ve Şekil 2.27'de görüldüğü gibi sentezlemişlerdir.



Şekil 2.22: Dört Gd(III)-DTTA-porfirin molekülü.

Sonuç olarak bu bileşiğin normal hücreye göre tümörlü hücelere daha çok alındığını, fluoresans görüntüleme çalışmalarında da yaşayan hücelere zararsız olabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca Gd(III)-porfirin bileşiğinin fotodinamik aktivitesinin tetrafenilporfirinden çok daha yüksek olduğunu ve aynı zamanda 650 ± 20 nm dalga boyundaki ışıktada singlet oksijen ürettiğini göstermişlerdir. Tüm bunlardan dolayı da fotodinamik terapi ve multimodel görüntüleme için klinik bir teranostik ajan olarak bu molekülün potansiyel bir aday olduğunu söylemişlerdir [65].

Ftalosiyeninler PDT yönünden bir çok çalışmaya konu olmuş fotosensitizerlerdir. Özellikle çinko ve galyum ftalosiyeninlerin PDT’de singlet oksijen üretiminde yüksek verim göstermesi ve fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerine bakıldığında en az porfirazinler kadar başarılı olacakları düşünülerek bilim dünyasına kazandırılacak ‘özgün’ çalışma fikri üzerinde düşünülmüş ve tez konusunda bahsedildiği gibi MRI için kullanılan kontrast maddeyi klik kimyasından yararlanarak konjuge edilmesi hedeflenmiştir.

Tez çalışması kapsamında, literatürde mevcut ilgili ftalonitril türevlerinden DMAE veya kinolin ile DBU varlığında literatürde olmayan metalli ftalosiyeninler sentezlenmiştir. Çinko ve galyum metallinin kullanıldığı ftalosiyeninler IR, Kütle, UV-Vis ve NMR spektrumları ile karakterize edilmiştir. Kuantum verimi hesaplanan moleküllerin PDT ve MRG’ye yönelik çalışmaları sürdürülmektedir.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. KULLANILAN KİMYASALLAR ve CİHAZLAR

4.1.1. Sentez ve Analiz Kimyasalları Listesi

Tablo 4.1 Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.

Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özelliği
3-nitroftalik anhidrit	SIGMA ALDIRCH	156884	Sentez için
4,5-dikloroftalik asit	SIGMA ALDIRCH	179884	Sentez için
2,3- Disiyanohidrokinon	MERCK	8.14408	Sentez için
Trietilen glikol monometileter	MERCK	8.14587	Sentez için
Dimetilformamit	SIGMA ALDIRCH	D158550	Sentez için
Formamit	MERCK	1.04008	Sentez için
Bakır sülfat	MERCK	1.0279	Sentez için
Tiyonil klorür	FLUKA	88952	Sentez için
Sülfürik asit %98'lik çözeltisi	MERCK	1.00748	Sentez için

Tablo 4.1: Devam.

Asetik anhidrit	SIGMA ALDIRCH	320102	Sentez için
Asetik asit	SIGMA ALDIRCH	27225	Sentez için
Piridin	SIGMA ALDIRCH	P57506	Sentez için
p-Toluen sülfoniklorür	MERCK	8.08326	Sentez için
Tiyöre	MERCK	8.18591	Sentez için
Trietilamin	MERCK	8.08352	Sentez için
Metan sülfoniklorür	MERCK	8.06021	Sentez için
Sodyum azit	APPLICHEM	A1430	Sentez için
Gümüş nitrat	FLUKA	85228	Sentez için
Tetraetilen glikol	MERCK	8.08619	Kuru
1,8- Diazabisikloundec- 7-en	FLUKA	33481	Kuru
Sodyum bikarbonat	FLUKA	71630	Saf
Amonyum Hidrosit %30'luk	SIGMA ALDIRCH	320145	Saf
Sodyumhidroksit	MERCK	1.06462	Saf pallet
Dietil eter	MERCK	1.00921	Saf
Sodyum sülfat	SIGMA ALDIRCH	13464	Susuz
Magnezyum sülfat	VWR	7154	Susuz

Tablo 4.1: Devam.

Potasyum karbonat	VWR	26726.297	Susuz
Fosfor pentoksit	MERCK	1.0054	Kuru
Galyumklorür	Alfa Aesar	43879	Ekstra saf
Kinolin	Reidel-de Haen	15305	Sentez için
Tetrahidrofuran	SIGMA ALDIRCH	87368	Sentez için
Dimetilsülfoksit	MERCK	8.02912	Sentez için
1-Hekzanol	MERCK	8.04393	Sentez için
Diklorometan	MERCK	1.07020	Sentez için
Diklorometan	-	-	Teknik Solvent
Etil asetat	-	-	Teknik Solvent
Kloroform	-	-	Teknik Solvent
Kloroform	MERCK	1.07024	Sentez için
Etanol	MERCK	1.07017	Sentez için
Etanol	-	-	Teknik Solvent
Aseton	MERCK	1.07021	Sentez için

Tablo 4.1: Devam.

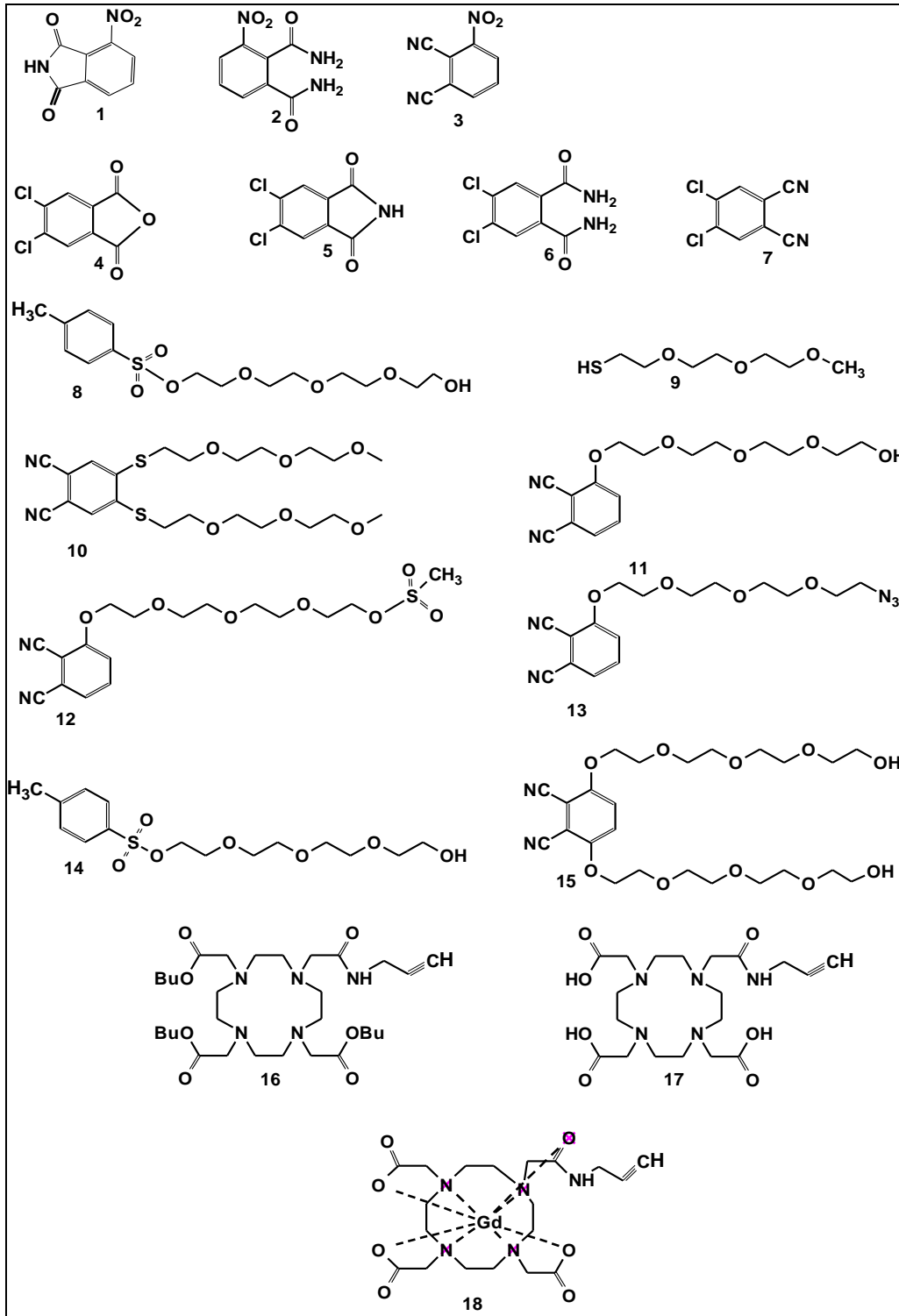
Aseton	-	-	Teknik solvent
n-hekzan	-	-	Teknik Solvent
d-Kloroform	MERCK	1.0245	Dötoro Solvent NMR için
Silikajel 60	Merck	1.07734	Kolon için 0.063-0.200 mm

Tablo 4.2 : Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar.

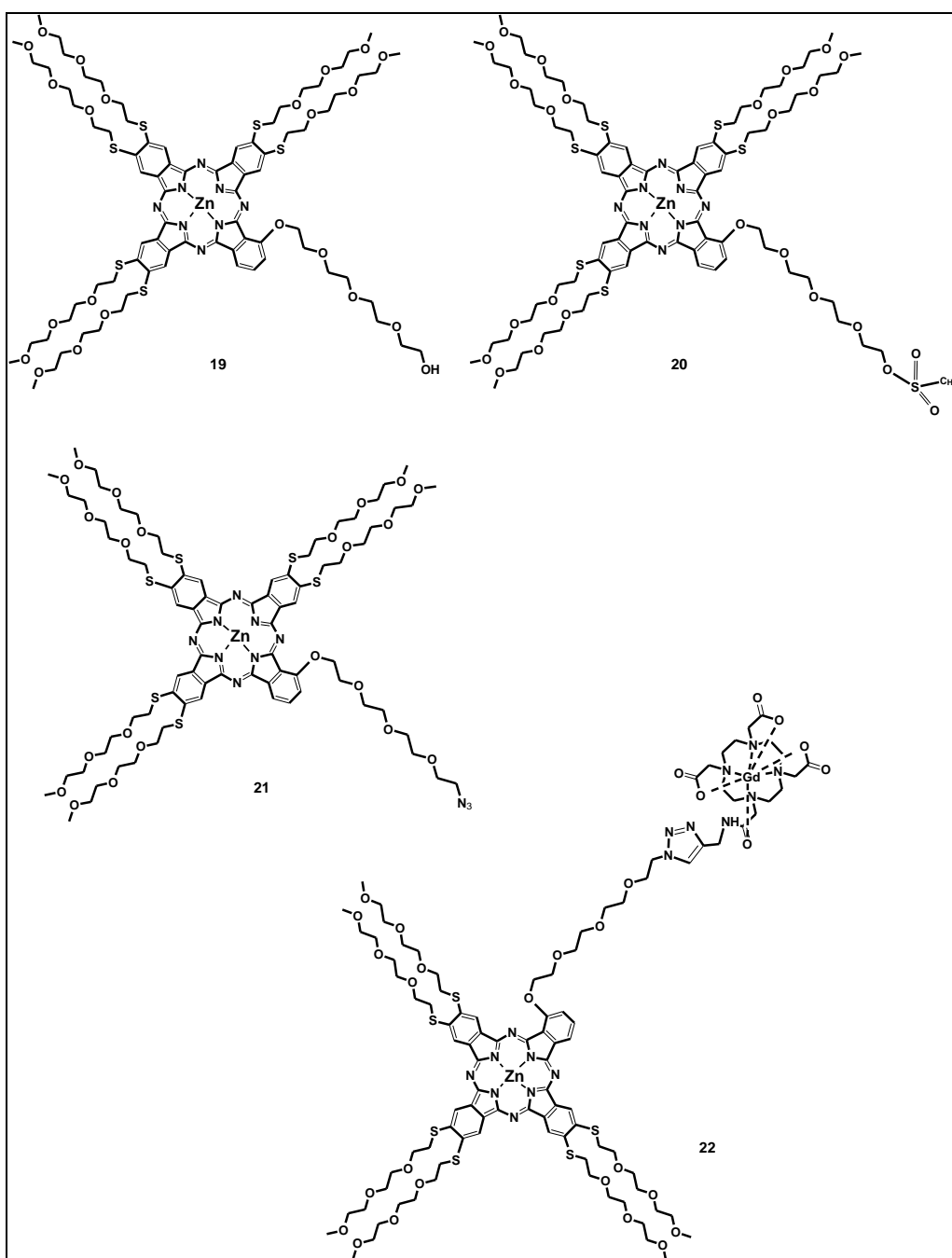
Cihaz Adı	Marka
Hassas Terazi	Mettler
Isıticılı Karıştırıcı	Corning
Döner Buharlaştırıcı	Heraus
Kurutma Tabancası	HMP
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535
FT-Infrared Spektrofotometresi	Bio-Rad FTS 175C
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF / Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc
Fluorescence Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse

4.1.2. Tez Kapsamında Sentezlenen Moleküller (1-26)

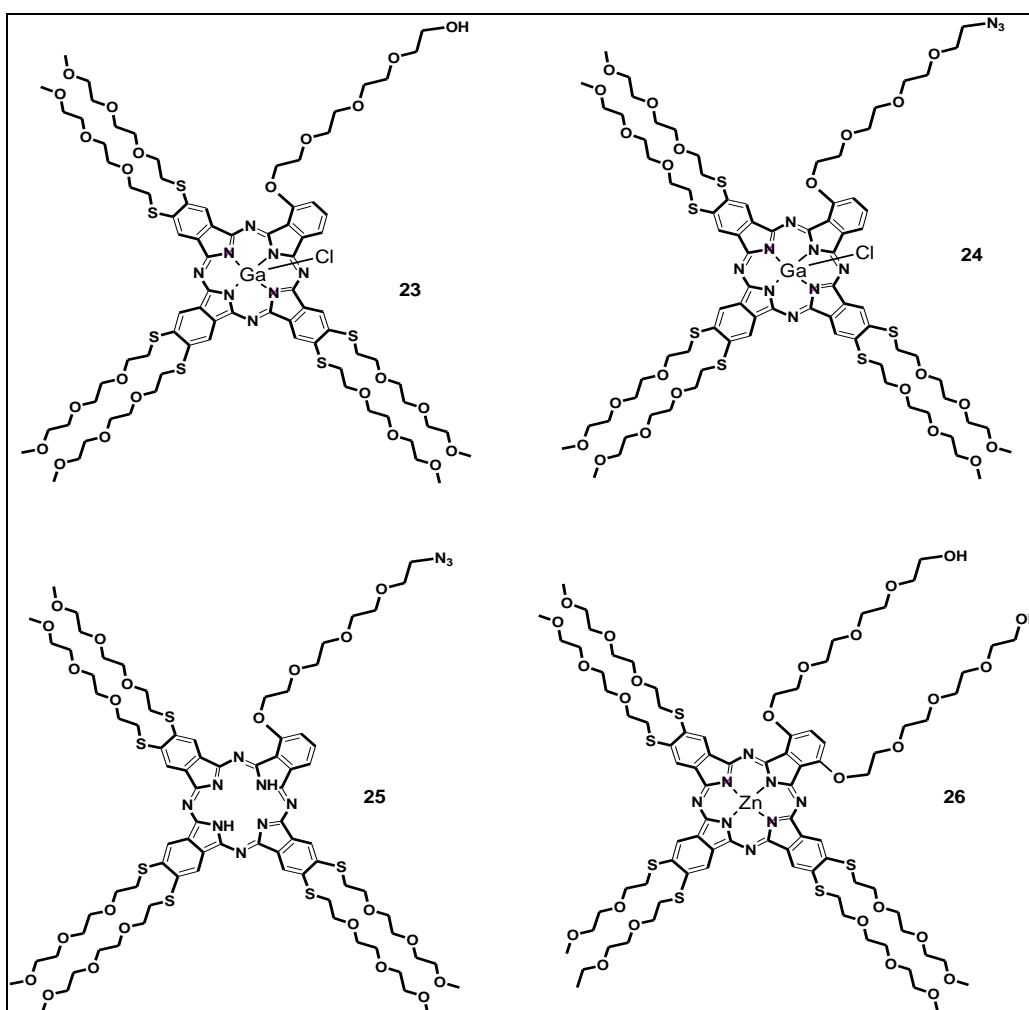
Tablo 4.2: Tez kapsamında sentezlenen moleküller (1-26).



Tablo 4.2: Devam.



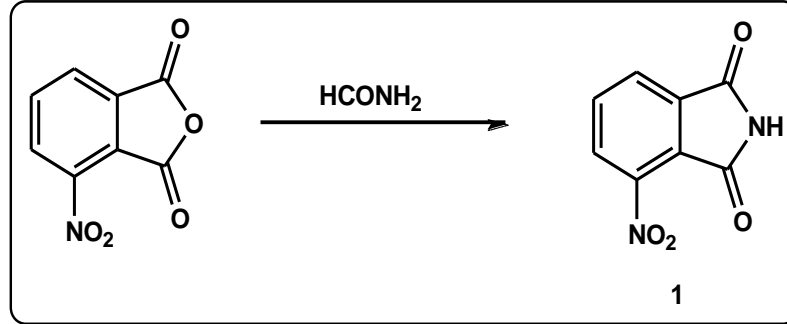
Tablo 4.2: Devam.



4.2. Başlangıç Maddelerinin (1-9) Sentezi

4.2.1. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi

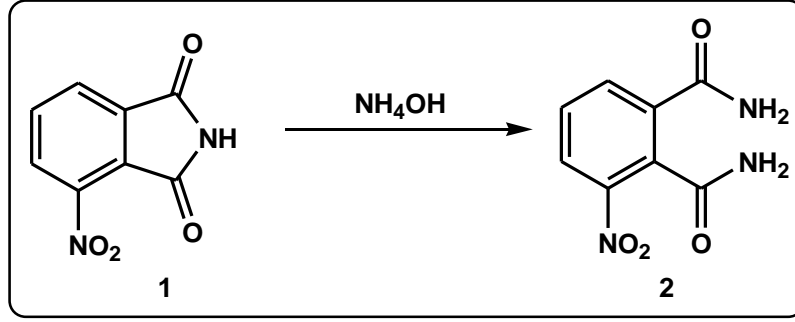
4.2.1.1. 3-Nitroftalimid (1) Sentezi



Şekil 4.1: 3-Nitroftalimid (1) sentezi.

Şekil 4.1’de gösterilen 3-Nitroftalimid (1) literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir [66]. 22.2 gr (0,115 mol) 3-nitroftalik anhidrit 35 ml formamid içerisinde geri soğutucu altında 3 saat ısıtılarak karıştırılır. (Formamid’in K.N.: 210°C). Karıştırma işlemi bittikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutulur. Oluşan çökeltiye su ilave edilir. G3 filtreden süzülür ve distile su ile yıkanır. Elde edilen sarı renkli katı madde vakum etüvde kurutulur. Kapalı formülü C₈H₄O₄N₂ olan bileşiğin (1) e.n. 213°C olup literatürde verilen 203°C ile uyumludur. Erişilebilen verim %89’dur.

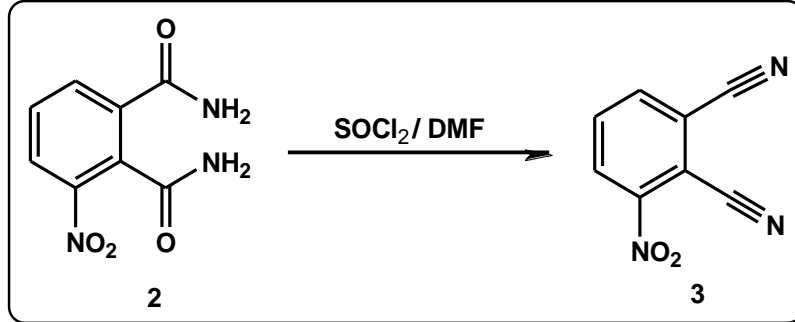
4.2.1.2. 3-Nitroftalamid (2) Sentezi



Şekil 4.2: 3-Nitroftalamid (2) sentezi.

Şekil 4.2’de gösterilen 3-Nitroftalamid (2) literatürde belirtilen yöntemle sentezlenmiştir [66]. 19,65 gr (0,102 mol) 3-nitroftalamid 75 ml NH_4OH (%32’lik) çözeltisine konulur. Karışım oda sıcaklığında 1 gün karıştırılır. Elde edilen karışım G3 filtreden süzülür ve soğuk su ile yıkanır. Elde edilen katı madde vakum etüvde kurutulur. Kapalı formülü $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_3$ olan bileşiğin (2) 225°C olup literatürde verilen 219°C ile uyumludur. Erişilebilen verim % 87’dir.

4.2.1.3. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi



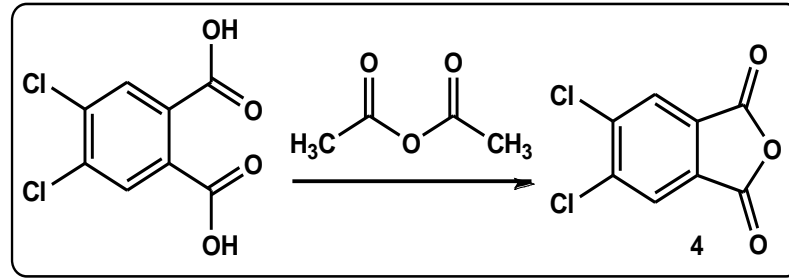
Şekil 4.3: 3-Nitroftalonitril (3) sentezi.

Şekil 4.3’te gösterilen 3-Nitroftalonitril (3) literatürde belirtilen yöntemle sentezlenmiştir [66]. 250 ml’lik üç boyunlu reaksiyon balonu içerisine argon gazı altında 40 ml DMF konulur. Reaksiyon balonu buz banyosu üzerine yerleştirilerek 0°C ye soğutulur. Reaksiyon karışımı üzerine 25 ml tiyonil klorür sıcaklık 5°C yi geçmeyecek şekilde yavaş yavaş ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra karışım oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılır. Bu karışım üzerine 7.01g (0.033 mol) 3-nitroftalamid (2) sıcaklık 5°C yi geçmeyecek şekilde yavaşça ilave edilir. İlave

işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırılır ve 60 g buz üzerine yavaş yavaş dökülür. Buzlar tamamen eridikten sonra oluşan katı madde G3 filtreden süzülür. Ele geçen katı madde önce %5' lik NaHCO_3 çözeltisiyle daha sonra bol soğuk su ile yıkanır ve EtOH'de kristallendirilmelidir. Elde edilen açık sarı renkli katı madde etüvde 65°C de kurutulur. Kapalı formülü $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ olan bileşiğin (3) e.n. 165°C olup literatürde verilen 140°C değeri ile uyumludur. Erişilebilen verim % 91'dir.

4.2.2. 4,5-Dikloroftalonitril (7) Sentezi

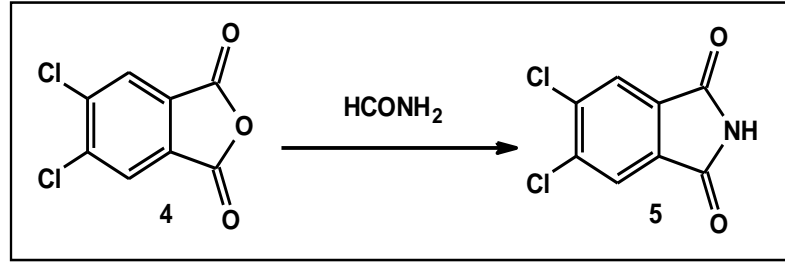
4.2.2.1. 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) Sentezi



Şekil 4.4: 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) sentezi.

Şekil 4.4'te gösterilen 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) literatürde belirtilen yöntemle sentezlenmiştir [67]. 100 ml'lik reaksiyon balonuna 30 g (0.127 mol) 4,5-dikloroftalik asit ve 50 mL asetik anhidrit alınır. Reaksiyon karışımı 140°C sıcaklıkta 5 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Karıştırma işlemi bittikten sonra oluşan asetik asit bir yatık soğutucu yardımıyla distillenir. Katı madde süzülür ve saf su, etanol ve son olarak dietileter ile yıkanır. Elde edilen gri-beyaz ürün vakum etüvünde kurutulur. Kapalı formülü $\text{C}_8\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}_3$ olan bileşiğin erime noktası $184-186^\circ\text{C}$ olup literatür ile uyumludur. Erişilebilen verim %97'dir.

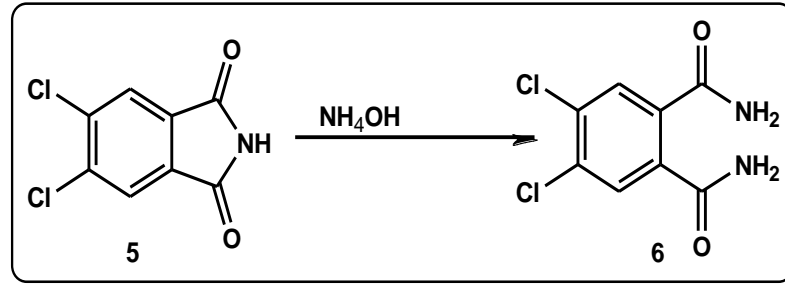
4.2.2.2. 4,5-Dikloroftalimid (5) Sentezi



Şekil 4.5 : 4,5-Dikloroftalimid (5) sentezi.

4,5-Dikloroftalimid (5) literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir (Şekil 4.5) [67]. 100 ml'lik reaksiyon balonuna 25 g (0.115 mol) dikloroftalik anhidrit (4) ve 35 ml HCONH_2 konulur. Geri soğutucu altında 3 saat kaynatılır. Karışım soğuduktan sonra çöken ürün G3 filtreden süzülür ve su ile yıkanır. Elde edilen ürün vakum altında bir gece kadar kurumaya bırakılır. Kapalı formülü $\text{C}_8\text{H}_3\text{O}_2\text{NCl}_2$ olan bileşiğin (5) e.n. 190°C olup literatürde verilen $193\text{-}195^\circ\text{C}$ değeri ile uyumludur. Erişilebilen verim %69'dur.

4.2.2.3. 4,5-Dikloroftalamid (6) Sentezi

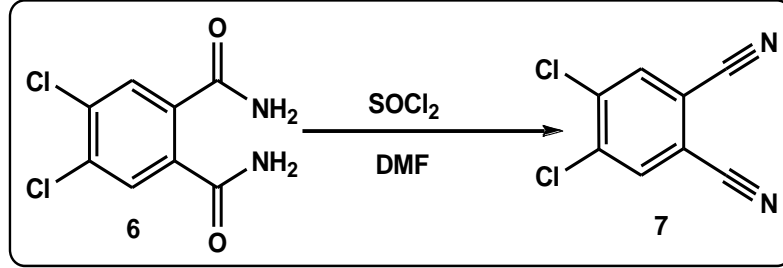


Şekil 4.6: 4,5-Dikloroftalamid (6) sentezi.

4,5-Dikloroftalamid (6) literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir (Şekil 4.6) [67]. 500 ml'lik balona 20.6 gr (0,095 mol) 4,5-dikloroftalimid (5) ve 170 ml %32 'lik $\text{NH}_4\text{OH}(\text{aq})$ çözeltisi alınır. 2 saat karıştırıldıktan sonra 130 ml %25 'lik $\text{NH}_4\text{OH}(\text{aq})$ çözeltisi ilave edilir. Karıştırmaya oda sıcaklığında 24 saat daha devam edilir. Reaksiyon karışımı süzülür ve soğuk saf suyla yıkanır. Alınan beyaz çökeltiler 150 ml THF ile karıştırılır ve süzülür. Elde edilen beyaz renkli katı madde vakum etüvünde 110°C 'de kurutulur. Kapalı formülü $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2\text{N}_2$ olan

bileşğin erime noktası 245-247°C olup literatür ile uyumludur. Erişilebilen verim %56'dır.

4.2.2.4. 4,5-Dikloroftalonitril (7) Sentezi



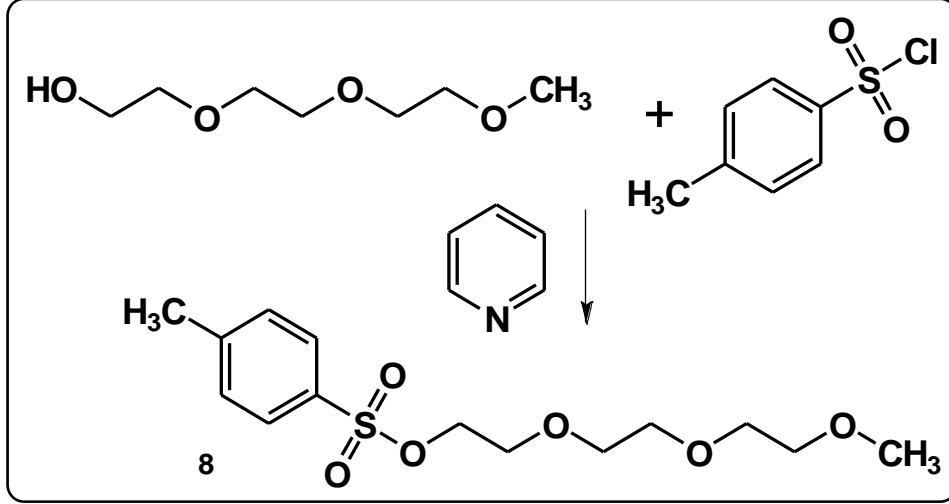
Şekil 4.7: 4,5-Dikloroftalonitril (7) sentezi.

4,5-Dikloroftalonitril (7) literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir (Şekil 4.7) [67]. Argon atmosferinde reaksiyon balonuna 145 ml kuru DMF konulur. Reaksiyon ortamı tuz-buz banyosunda 0°C'ye soğutulur. Reaksiyon karışımına 101 ml tanyoniklorür (SOCl₂) damla damla eklenir. Damlatma esnasında reaksiyon karışımının sıcaklığı 5°C'yi geçmemelidir. Damlatma sonrasında 28,75 g (0,123 mol) 4,5-dikloroftalamid (6) küçük porsiyonlar halinde reaksiyon karışımına eklenir. Reaksiyon karışımı 4 saat tuz-buz banyosunda ve daha sonra 1 gece oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 890 ml su-buz karışımı üzerine yavaşça eklenir. 20 dakika karıştırıldıktan sonra katılar sinterli filtre üzerinden süzülür ve nötral oluncaya kadar su ile yıkanır. Katılar aktif kömür ile etanolde kristallendirilir. Elde edilen katılar vakum etüvünde kurutulur. Kapalı formülü C₈H₆Cl₂O₂N₂ olan bileşğin erime noktası 177-179°C olup literatür ile uyumludur. Erişilebilen verim %76'dır.

4.2.3. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) Sentezi

Bu maddenin sentezi iki kademede gerçekleştirilmiştir.

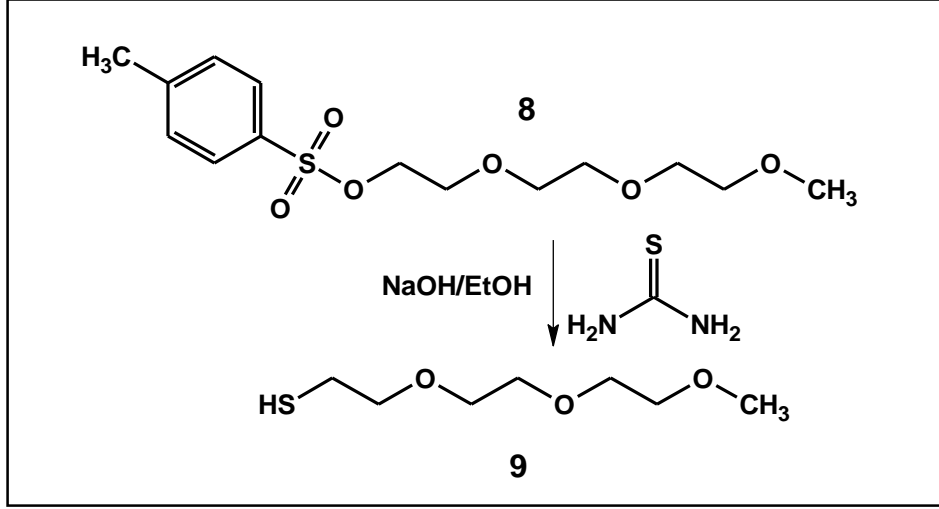
4.2.3.1. Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8) Sentezi



Şekil 4.8: Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8) sentezi.

Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8) literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir (Şekil 4.8) [68]. Reaksiyon balonunda 30 g (0.18 mol) Tri(etilen glikol) monometil eter 210 ml piridin içerisinde çözünür. Reaksiyon ortamı buz banyosu ile 0°C'ye soğutulur. Soğutulan reaksiyon ortamına 120 ml piridin içerisinde çözülmüş 42 g (0.22 mol) p-Toluen sulfonil klorür damlatma hunisi ile damla damla eklenir. Damlatma sona erdikten sonra oda sıcaklığına alınan reaksiyon ortamı 15 saat karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı buza dökülür ve nötral oluncaya kadar %37'lik HCl eklenir. Nötralleşme işlemi sonunda karışım Dietil eter ile ekstrakte edilir. Dietil eter fazının suyu MgSO₄ ile uzaklaştırılır. Dietil eter aklaştıktan sonra hafif yağimsı renksiz madde elde edilir. Elde edilen yağimsı madde DCM sistemi ile kurulan silika jel kolona yüklenir ve 20/1 DCM : EtOH sistemine polarlaştırılarak temiz madde elde edilir. Kapalı formülü C₁₄H₂₂SO₆ olan maddenin erişilebilen verimi %57'dir.

4.2.3.2. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) Sentezi

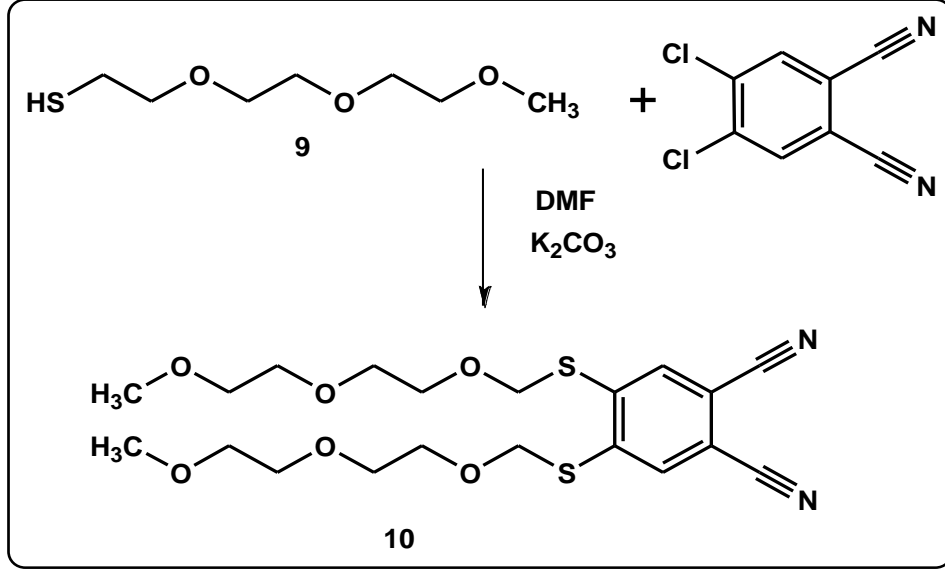


Şekil 4.9: 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) sentezi.

1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) literatürde belirtilen yönteme göre sentezlenmiştir (Şekil 4.9) [68]. Reaksiyon balonunda 13.92 g (0,18 mol) tiyoüre, 132 ml kuru Etanol içinde geri soğutucu altında karıştırılır. Reaksiyon ortamına 32.92 g (28 ml) Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8) eklenir. Reaksiyon karışımı 48 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Solventin yarısı distillenecek reaksiyon karışımından uzaklaştırılır. Degaze 6.5 g NaOH çözeltisi reaksiyon ortamına eklenir. Reaksiyon karışımı 6 saat geri soğutucu altında daha karıştırılır. 6N HCl ile reaksiyon ortamı hafif asidik hale getirilir. Reaksiyon karışımı 3x200 ml Dietil eter ile ekstrakte edilir. Dietil eter fazının suyu Na₂SO₄ ile uzaklaştırılır. Dietil eter distillenecek uzaklaştırıldıktan sonra ürün 70-72°C/5 mbar'da distillenecek alınır. Distilleme sırasında inek memesi kullanılarak, oluşan ara ürün ayrıca toplanır ve uzaklaştırılır. Kapalı formülü C₇H₁₆SO₃ olan maddenin erişilebilen verimi %75'dir.

4.3. Sübsititüe Dinitril Türevlerinin (10-15) Sentezi

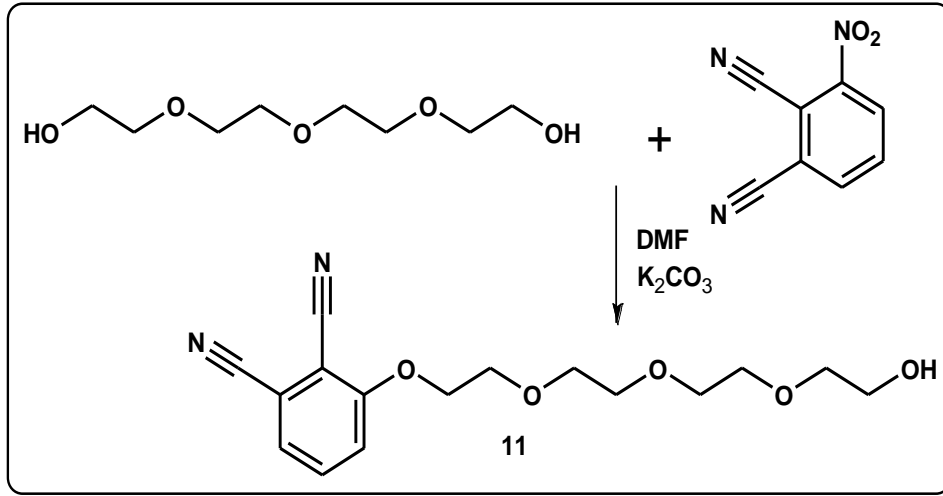
4.3.1. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) Ftalonitril (10) Sentezi



Şekil 4.10: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10) sentezi.

4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10) bileşiği literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Şekil 4.10) [69]. Reaksiyon balonuna argon atmosferinde 2.7 g (0.013 mol) 4,5-dikloroftalonitril (7) ve 60 ml kuru DMF eklenir. Ortam argona doyurulduktan sonra 8.6 g (0.048 mol) 1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan (9) eklenerek karıştırılmaya devam edilir. Porsiyonlar halinde 7.5 g (0.4 mol) K₂CO₃ reaksiyona koyulur. Reaksiyon karışımı 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. 24 saat sonunda süzülen ve doymuş tuzlu suya dökülen madde, etil asetat ile ekstrakte edilir. Elde edilen yağimsı ham ürün dolgu maddesi olarak silika jel ve yürütücü sistem olarak CH₂Cl₂ çözücü olarak kullanılarak kolon kromatografisi tekniği ile saflaştırılır. Kapalı formülü C₂₂H₃₂N₂O₆S₂ olan maddenin molekül ağırlığı 484,63 g/mol ve erişilen verimi %46'dır.

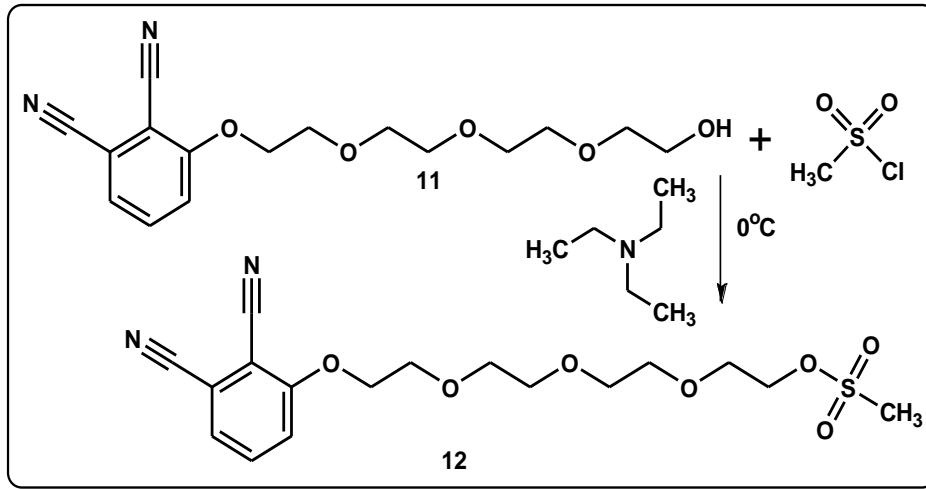
4.3.2. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) etoksi ftalonitril (11) Sentezi



Şekil 4.11 : 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) etoksi ftalonitril (11) sentezi.

3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) etoksi ftalonitril (11) bileşiği literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Şekil 4.11) [40]. Argon atmosferi altında 2.5 gr (14.4 mmol) 3-nitroftalonitril (3) 40 ml kuru DMF' de çözülür ve üzerine 9 ml (52.12 mmol) tetraetilen glikol ilave edilir. 10 dk karıştırıldıktan sonra porsiyonlar halinde 12 gr (0.0868 mol) kurutulmuş K₂CO₃ ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. 24 saat sonunda reaksiyon karışımı doygun tuzlu suya dökülür ve etilasetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazları toplanarak Na₂SO₄ ile kurutulur, süzülür ve solventi çekilir. Kapalı formülü C₁₆H₂₀N₂O₅ olan molekülün erişilebilen verimi %75' dir.

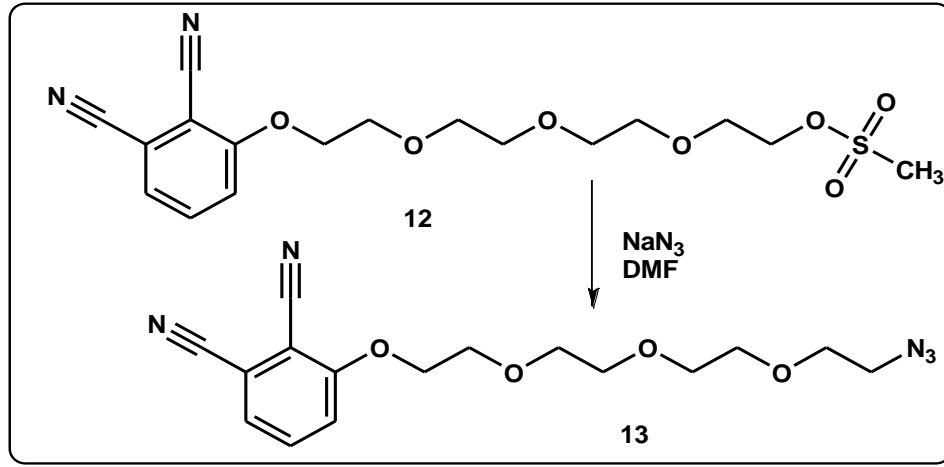
4.3.3. 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) Sentezi



Şekil 4.12 : 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) sentezi.

3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) bileşiği Şekil 4.12’de gösterildiği şekilde sentezlenmiştir. 100 ml’lik reaksiyon balonuna 400 mg (1.23 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) ve 25 ml yüksek saflıktaki DCM eklenerek buz üzerinde karıştırılarak soğumaya bırakılır. 10 dk karıştırılan reaksiyon ortamına 4 ml (28.65 mmol) trietilamin ilave edilir. Reaksiyon karışımından argon geçirilerek 30 dk daha karıştırılmaya devam edilir. 0°C’deki bu karışıma 15 ml DCM’ de çözülmüş olan 2 ml Mesil klorür (metansülfonil klorür) (0.0258 mol) damlatma hunisi ile yavaş yavaş damlatılır. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılır ve TLC ile kontrol edilerek reaksiyon bitirilir. Ham reaksiyon ürünü 100 ml NaHCO₃ %20’lik çözeltisi dökülür ve DCM ile ekstraksiyon edilir. Ekstraksiyon ile alınan DCM fazları toplanır, Na₂SO₄ ile kurutulur ve süzülür. Döner buharlaştırıcı yardımı ile DCM ortamdan uzaklaştırılır ve elde edilen ham ürün Heksan/DCM (100/1) sistemi ile hazırlanmış kolona yüklenir. Kolon sistemi DCM/EtOH (50/1) ‘e polarlaştırılarak kapalı formülü C₁₇H₂₂N₂SO₇, molekül kütlesi 399.11 g/mol olan molekül elde edilir ve erişilebilen verim %85’ dir.

4.3.4. 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) Sentezi



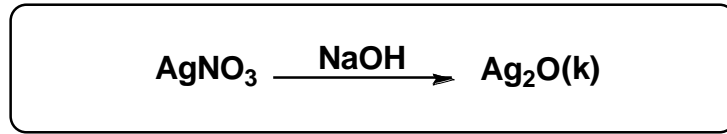
Şekil 4.13 : 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) sentezi.

3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) bileşiği Şekil 4.13’de gösterildiği şekilde sentezlenmiştir. 10 ml’ lik reaksiyon balonuna 180 mg (0.451 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) ve 2.5 ml soğuk DMF içinde çözülür. Maddeler tümüyle çözüldükten sonra 293 mg (4.51 mmol) NaN₃ reaksiyon balonuna eklenerek 1 gece 60 °C ‘de karıştırılır. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı tuzlu suya dökülerek reaksiyon sonlandırılır. Sulu karışımın etil asetat ile ekstraksiyon edilir. Etil asetat fazları toplanır, Na₂SO₄ üzerinden kurutulur ve süzülür. Solvent döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün, silika jel kolondan DCM kullanılarak saflaştırılır. Kapalı formülü C₁₆H₁₉N₅O₄, molekül ağırlığı 345 g/mol olan madde için erişilebilen verim %64’ dür.

4.3.5. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) Sentezi

4.3.5.1. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) sentezi

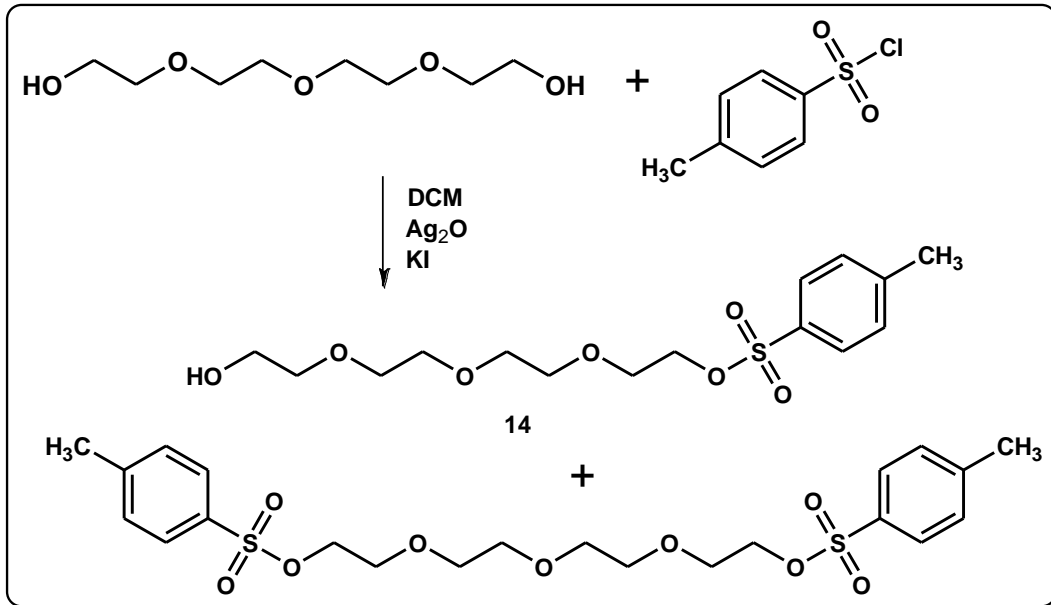
15 nolu bileşğin sentezi için taze hazırlanmış AgNO_3 'ten kullanılması oldukça önemlidir.



Şekil 4.14 : Ag_2O reaksiyonu.

Ag_2O sentezi literatüre uygun olarak yapılmıştır (Şekil 4.14) [70]. 250 ml'lik reaksiyon balonuna 2.3 gr NaOH (0.0575 mol) 70 ml saf su içinde çözülerek argon atmosferinde 80°C 'ye kadar ısıtılır. Bir başka erlende 10 gr AgNO_3 (0.0588 mol) 70 ml saf su içinde çözeltilmeye ilave edilir. Kahverengi katılar oluştuğu gözlemlenir ve karışım 90°C 'ye kadar ısıtılmaya devam edilir. Reaksiyon karışımının rengi grimsi kahveye döndüğünde oluşan katılar argon atmosferinde önce saf su ile ardından yüksek saflıktaki etanol ile yıkanır ve vakumda kurutulur. Ag_2O 'nin molekül ağırlığı 231.72 g/mol ve erişilebilen verim %46'dır.

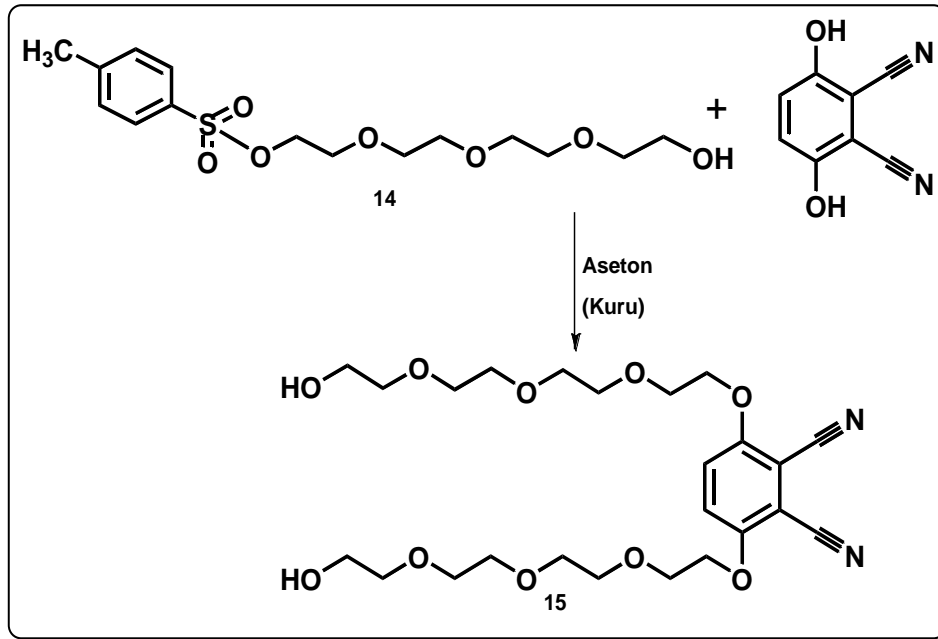
4.3.5.2. Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) Sentezi



Şekil 4.15: Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4-metil benzensulfonat) (14) sentezi.

Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4-metil benzensulfonat) (14) sentezi literatüre uygun olarak Şekil 4.15’de görüldüğü gibi sentezlenmiştir [71]. 250 ml’lik reaksiyon balonuna argon atmosferi altında 3,15 ml (18,3 mmol) Tetraetilen glikol ve 180 mL daha önceden kurutulmuş DCM içinde çözülür ve buz banyosunda soğutulur. Sıcaklığın 0°C olduğundan emin olduktan sonra ortama 6,4 g (27,4 mmol) Ag₂O ve katalitik miktarda 0.2 g KI eklenerek reaksiyon karıştırılmaya devam edilir. Sıcaklık sürekli olarak kontrol edilerek 3,9 g (20,1 mmol) p-toluen sülfonil klorür katı olarak spatülle eklenir ve 30 dk daha karıştırılır. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 3 saat içinde sonlandırılır. Reaksiyon karışımında monotosiller ile birlikte ditosilli ürünün bulunmaktadır. Bu karışım silika jel ile etil asetatlı kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır. Elde edilen monotosilli maddenin (14) kapalı formülü C₁₅H₂₄O₇S ve molekül ağırlığı 348,41 g/mol olan bileşiğin erişilebilen verimi %47’dir.

4.3.5.3. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) Sentezi



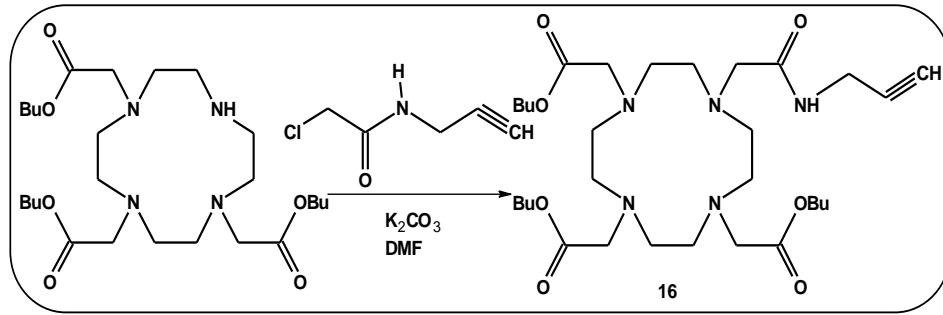
Şekil 4.16 : 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) sentezi.

2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril bileşiği (15) literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.16) [40]. 100 ml'lik reaksiyon balonuna 0,176 g (1,1 mmol) 2,3 –disiyano-1,4-dihidrokinon 0,96 g (2,75 mmol) Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4-metil benzensulfonat) (14), 25 ml kuru asetonda çözülür. Reaksiyon ortamına 0,760 g (4,4 mmol) K_2CO_3 porsiyonlar halinde eklenerek 3 gün argon atmosferinde 50 °C ısıtılarak karıştırılır. 3 gün sonunda TLC ile kontrol edilen reaksiyon bitirilir ve oluşan tuzlar süzülerek uzaklaştırılır. Tuzlar DCM ile yıkanır. Solvent döner buharlaştırıcıda distillenir. Geriye kalan sarı renkli yağsı ham ürün DCM'dan başlamak üzere giderek polarlaştırılarak (15/1 DCM/EtOH) preparatif ayırma yöntemi plak ile saf olarak elde edilir. Elde edilen bileşiğin kapalı formülü $C_{24}H_{36}N_2O_{10}$ ve molekül kütlesi 512.55 g/mol olan madde elde edilir. Erişilebilen verim % 35'tir.

4.4. Gd-DOTA (18) Kompleksinin (16-18) Sentezi

Bu kompleks üç aşamada sentezlenmiştir.

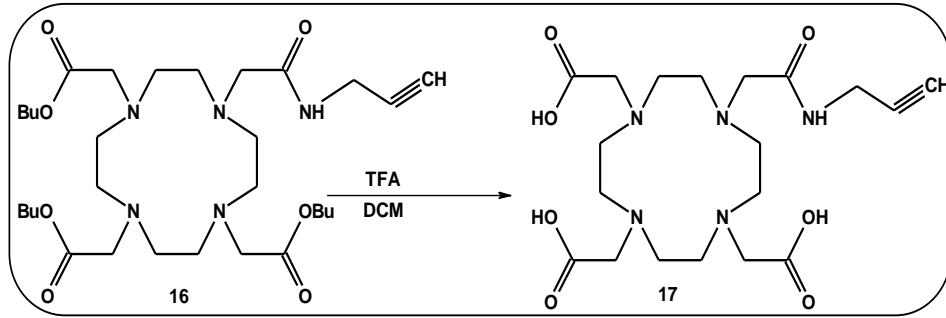
4.4.1. 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) Sentezi



Şekil 4.17: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoil) metil-4,7,10 triasetikasit tersiyerbutil ester (16) sentezi.

1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoil) metil-4,7,10 triasetikasit tersiyerbutil ester (16) bileşiği literatüre uygun olarak Şekil 4.17’de görüldüğü gibi sentezlenmiştir [72]. 100 mg (0.194 mmol) DO3’Bu (1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-tris asetik asit tersiyer bütül ester), 26 mg (0.194 mmol) N-(2-Propinil) kloroasetamid ve 28 mg (0.194 mmol) kuru K_2CO_3 argon atmosferi altında 2 ml DMF içerisine ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Bu süre sonunda DMF vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır ve kalan ham ürün silika jel ile doldurulmuş olan kolondan yürütücü solvent olarak DCM : EtOH (98:2) sistemi kullanılarak saflaştırılır. Elde edilen beyaz renkli katı maddenin kapalı formülü $C_{31}H_{55}N_5O_7$, molekül kütlesi 609.79 g/mol ve erişilebilen verim %36’dır.

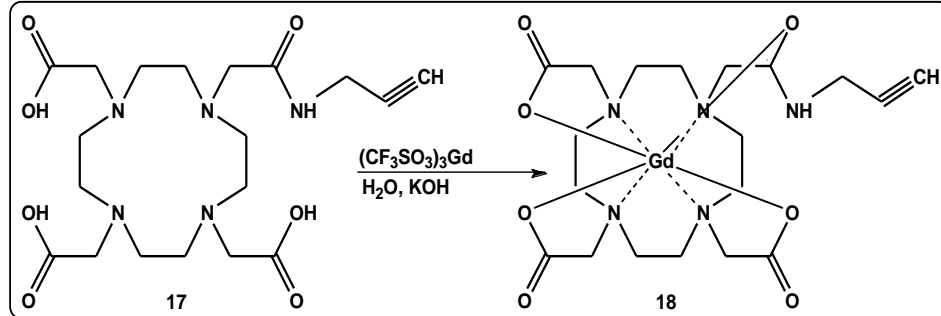
4.4.2. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) Sentezi



Şekil 4.18: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) sentezi.

4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) bileşiği literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Şekil 4.18) [72]. 40 mg (0.065 mmol) 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10- Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) 10 ml 1:1 DCM / TFA çözeltisi içerisinde çözülür ve bu karışım 1 gece oda sıcaklığında karıştırılır. Bu süre sonunda solventler vakum distilasyonu ile ortandan uzaklaştırılır ve kalan yağimsı ürün metanol içerisinde çözünür daha sonra çözücü ortandan uzaklaştırılır. Bu işlem 3 kez tekrar edilir. Son olarak elde edilen ürün iki kez minimum metanolde çözünür üzerine dietil eter ilave edilir ve tekrar solventler buharlaştırılarak saflaştırılır. Elde edilen madde sarı renkli yağimsıdır. Maddenin kapalı formülü $C_{19}H_{31}N_5O_7$, molekül ağırlığı 441.48 g/mol ve erişilebilen verim %73'dür.

4.4.3. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (18) Sentezi



Şekil 4.19: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (18) sentezi.

4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksi literatür modifiye edilerek sentezlenmiştir (Şekil 4.19) [72]. 27 mg (0.045 mmol) gadolinyum triflat 1 ml suda çözünür ve 0.2 M KOH çözeltisi ile pH değeri 6'ya ayarlanır. Daha sonra 20 mg (0.045 mmol) 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamill)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetik asitin 1 ml'lik sulu çözeltisi bu karışıma ilave edilir. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır ve tekrar pH 6 olarak ayarlanır. Daha sonra liyofilizatör kullanılarak su ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen katı etanol ile karıştırılır. Çözünmeyen tuzlar filtre edilerek uzaklaştırılır ve etanol distillenerek ürün saflaştırılır. Elde edilen madde sarı renkli katı ve maddenin kapalı formülü $C_{19}H_{28}GdN_5O_7$, molekül ağırlığı 595.70 g/mol, erişilebilen verim ise %67'dir.

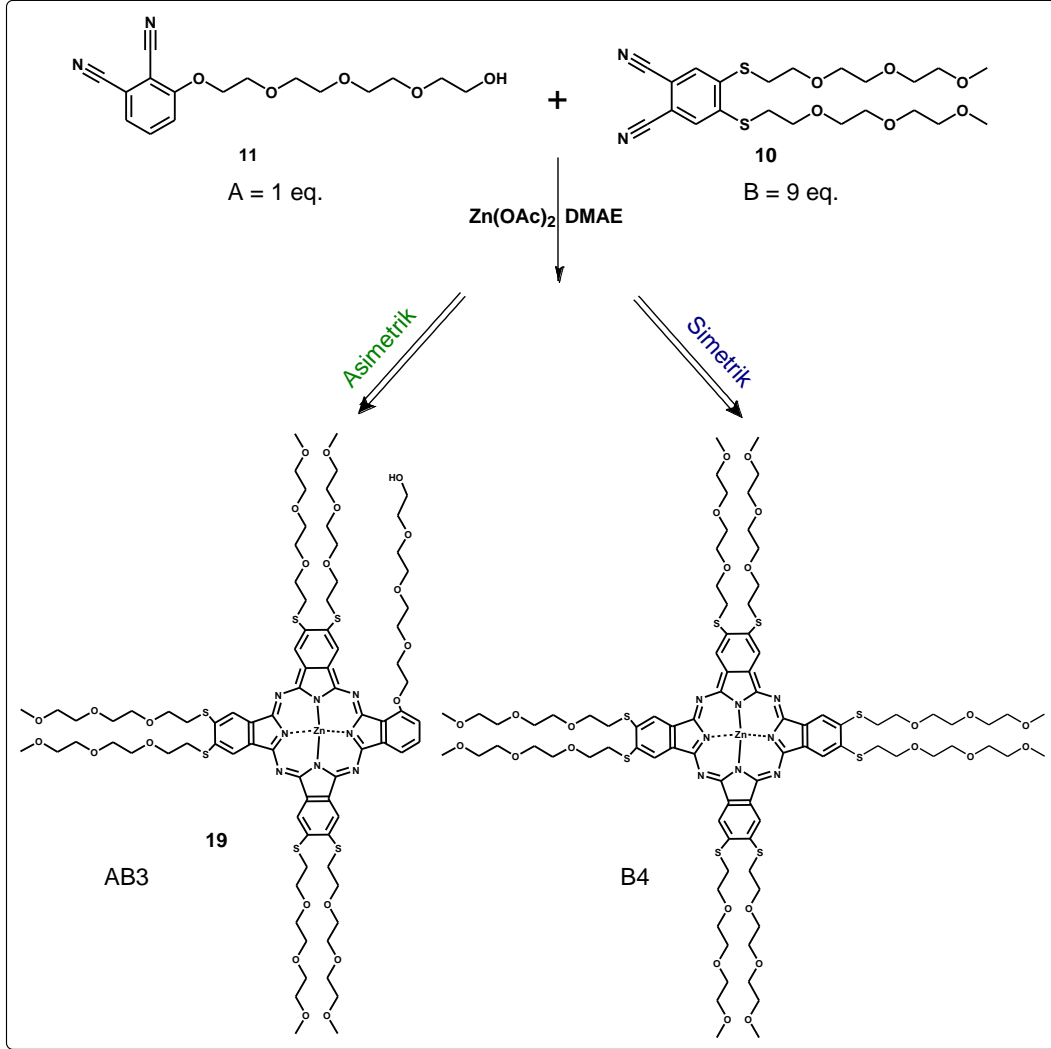
4.5. Mono-Gd-DOTA Grubu İçeren AB₃ Zn(II) Ftalosiyanın Türevlerinin (19-22) Sentezi

4.5.1. Mono-Gd-DOTA Grubu İçeren AB₃ Zn(II) Ftalosiyanın (22) Sentezi

Bu maddenin eldesi için iki sentez yöntemi denenmiştir.

İlk sentez yöntemi; ftalosiyanın molekülü (19) zerinden mesilleme (20), azitleme (21) ve sonrasında DOTA kompleksi ile klik reaksiyonu [63], diğer sentez yönteminde ise bölüm 6.2.1’de sentezinden bahsedilen nitrilden (11) nce (12) sonrasında (13) sentezlenerek ftalosiyanın molekülü (21) elde edilmiş geçilmiştir. Sonrasında bu ftalosiyanın bileşiği DOTA kompleksi ile klik reaksiyonu yapılmış ve birbirlerine kondense edilmiştir.

4.5.2. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) Sentezi

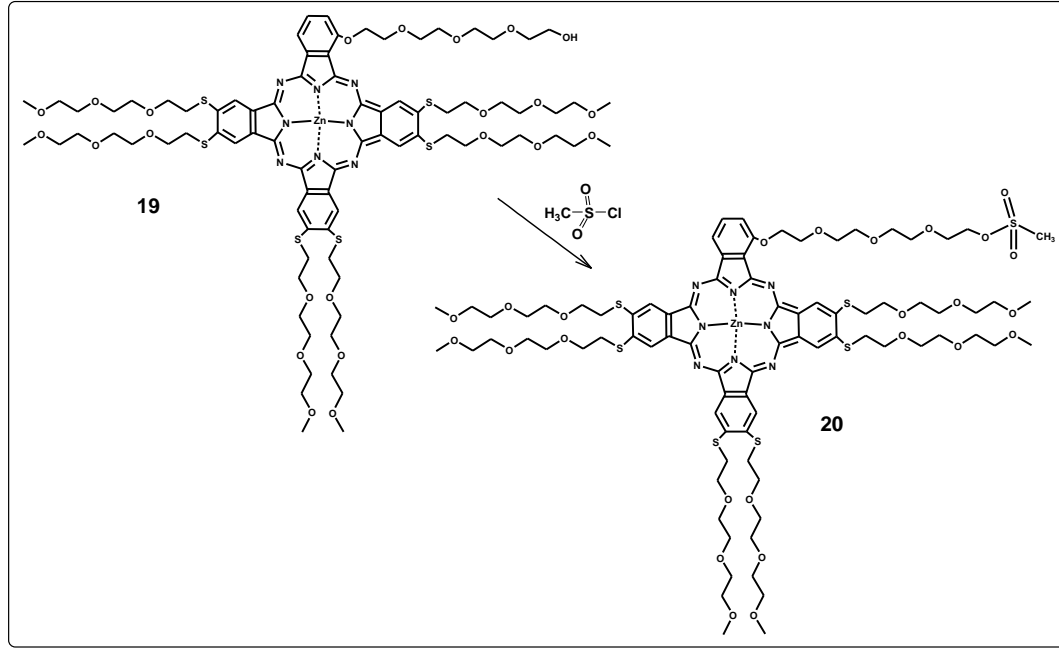


Şekil 4.20: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna argon atmosferinde 0.72 g (1.5 mmol) 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) ve 0.048 g (0.15 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11), 150 mg (0.82 mmol) Zn(OAc)₂ ve 2 mL DMAE (dimetilaminoetanol) 1 saat riflaks edilir ve ardından iki damla organik baz olarak DBU (1,8-diazabisiklo[5,4,0]undec-7-en) eklenir. Reaksiyon 170-180°C'de 24 saat karıştırılır (Şekil 4.20). Bu sürede reaksiyon, TLC ile kontrol edilir. Reaksiyon karışımında ana ürün olarak simetrik ftalosiyenin (B₄) ve istenilen asıl ürün olarak asimetrik ftalosiyenin (19) (AB₃)

yanında eser miktarda (A₂B₂) yarı simetrik ftalosiyanın türevlerini içeren bir karışım elde edilir. Ham ürün önce DCM kullanılarak Bio-Beads kolondan geçirilir. Daha sonra karışım preparatif ince tabaka kromatografisi (silika jel) ile 100:1 DCM/EtOH solvent sistemi kullanılarak ayrılır. Preparatif ince tabakası tekniği ile silika jel plaklarda en önde simetrik onun arkasında asimetrik ve en arkada ise yarı simetrik ftalosiyanın türevleri olarak ayrılır. Elde edilen asimetrik ftalosiyanın kapalı formülü C₈₂H₁₁₆N₈O₂₃S₆Zn ve molekül kütlesi 1839.64 g/mol'dür. Erişilebilen verim 48 mg (AB₃) %18'dir.

4.5.3. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyanın (20) Sentezi

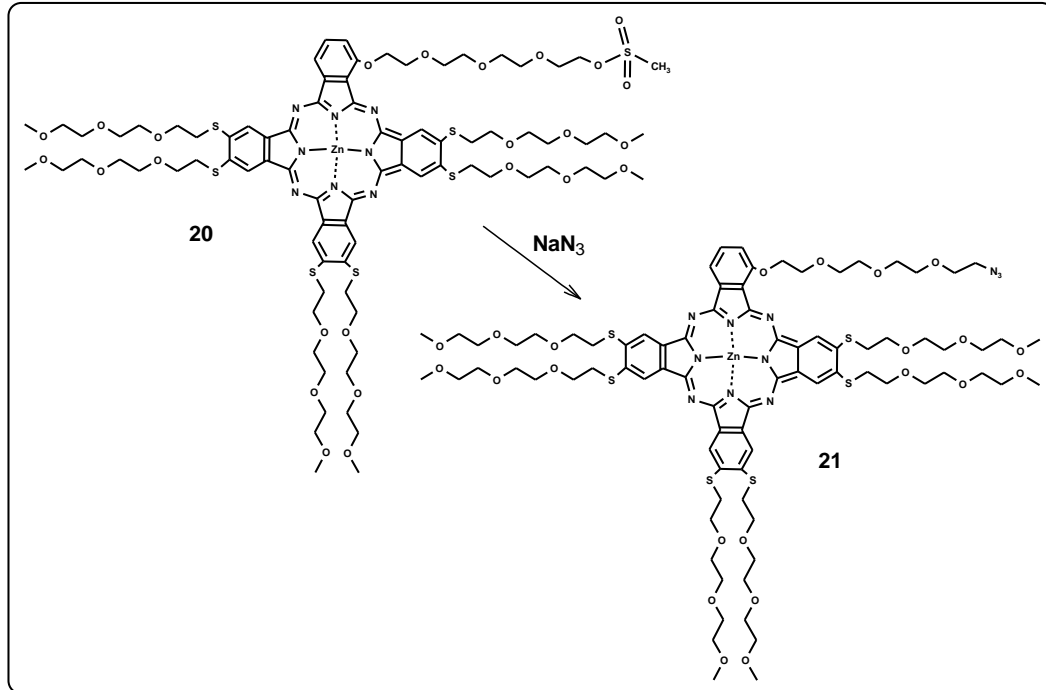


Şekil 4.21 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyanın (20) sentezi.

Bu bileşik [73] nolu literatüre göre sentezlenmiştir. 10 mL'lik reaksiyon balonuna argon atmosferinde 48 mg (0.026 mmol) 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanın (19) 3 ml DCM içinde çözülür ve buz banyosunda soğutulur. 0°C'ye soğutulan reaksiyon ortamına 2 ml (0.014 mmol) trietilamin eklenir (Şekil 4.21). Birkaç dakika sonra ortama 3 ml DCM içinde çözülmüş olan 1 ml (0.013

mmol) mesil klorür damla damla ilave edilir ve karışım bir gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı bu süre sonunda santrifüjlenerek oluşan katılar ayrılır. DCM içeren ham ürün saf su ile ekstrakte edilir ve organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup, süzülür. Ekstraksiyon sonunda DCM fazına geçen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi tekniğiyle silika jel plaklarda 50:1 DCM/EtOH sisteminde saflaştırılır.. Elde edilen yeşil renkli mesilli ftalosiyanınin türevinin (20) kapalı formülü $\text{C}_{83}\text{H}_{118}\text{N}_8\text{O}_{25}\text{S}_7\text{Zn}$ ve molekül kütlesi 1913.85 g/mol'dür. Erişilebilen verim 21.4 mg %42'dir.

4.5.4. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyanın (21) Sentezi

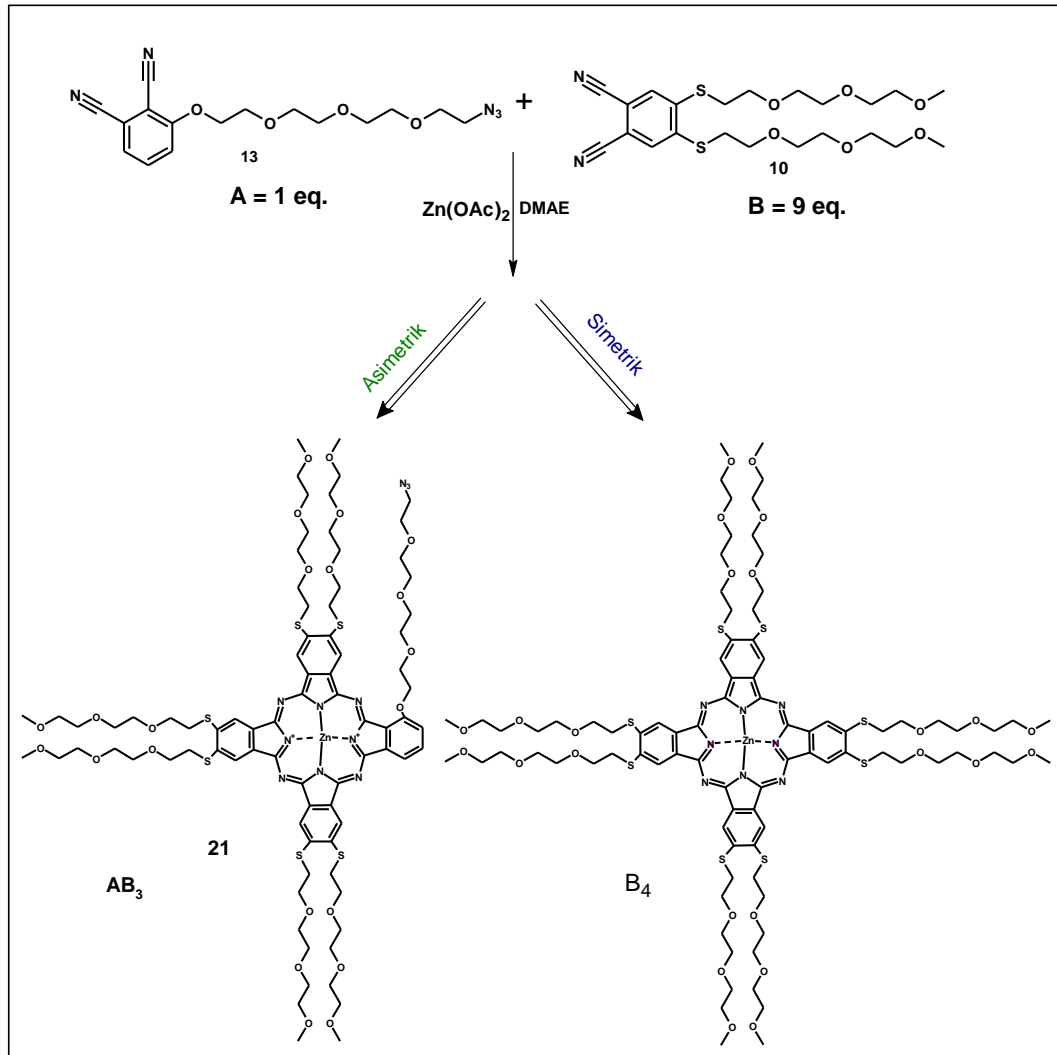


Şekil 4.22: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyanın (21) sentezi.

Bu bileşik [73] nolu literatüre göre sentezlenmiştir. 10 mL'lik reaksiyon balonuna argon atmosferinde 50 mg (0.026mol) 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyanın (20) ve 20 mg (0,30 mmol) NaN_3 (sodyum azit), 5 mL kuru DMF (N,N-dimetilformamit) eklenir ve 90°C 'de karıştırılır (Şekil 4.22). Reaksiyon ortamının 120°C 'yi geçmemesine dikkat edilir ve reaksiyon TLC ile

kontrol edilir. Başlangıç maddelerinin kalmadığı görüldüğünde reaksiyon bitirilir. Ham ürün suya dökülerek ve ardından DCM ile ekstrakte edilerek maddenin organik faza geçmesi sağlanır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür. Maddeyi organik kirliliklerden ayırmak amacıyla preparatif ince tabaka kromatografisi uygulanır. Ürün silika jel plaklarda ve 20:1 DCM/EtOH çözücü sistemi ile ayrılır. Elde edilen azitli ftalosiyanın yeşil renkli olup kapalı formülü $\text{C}_{82}\text{H}_{115}\text{N}_{11}\text{O}_{22}\text{S}_6\text{Zn}$ ve molekül kütlesi 1864.59 g/mol'dür. Erişilebilen verim ise 26.6 mg %54'dir.

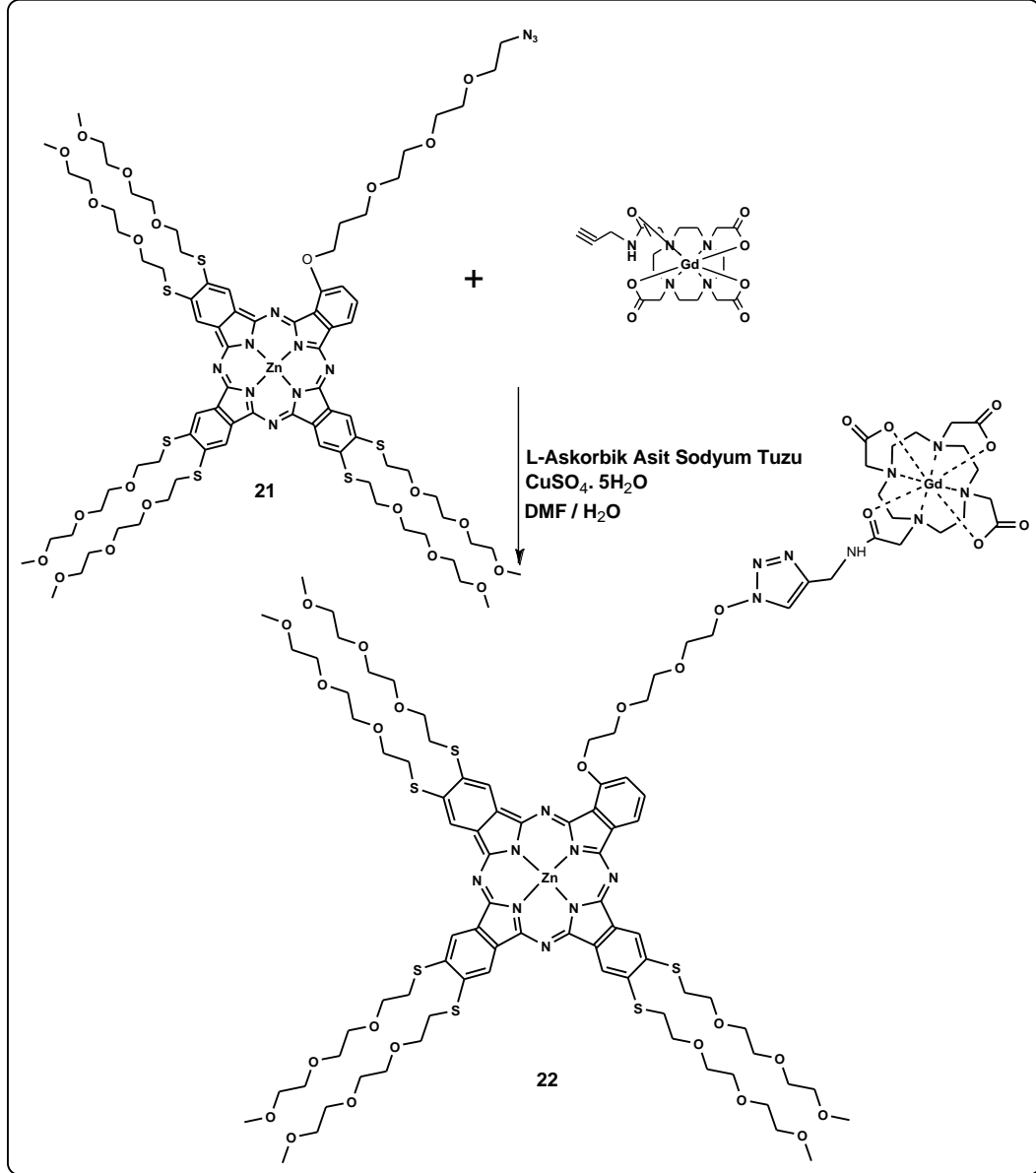
4.5.5. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyanın (21) Sentezi



Şekil 4.23 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyanın (21) sentezi.

Argon atmosferi altında 51 mg (0.15 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (13) ve 0.72 g (1.35 mmol) 4,5-bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) 10 ml'lik balonda beş dakika karıştırılarak homojen hale getirilir. Bu karışıma 1.5 mL DMAE eklenerek ortamın sıcaklığı yavaşça artırılır. Reaksiyona 20 dakika sonra 150 mg (0.82 mmol) Zn(OAc)₂ eklenir ve sıcaklık 120 °C'yi geçmeyecek şekilde karıştırılır (Şekil 4.23). 3 gün boyunca argon atmosferi altında karıştırılan reaksiyon 250 ml sıcak hekzana dökülerek sonlandırılır. TLC ile reaksiyon ham ürünü kontrol edildiğinde beklenildiği gibi simetrik ftalosiyenin (fazla) ve asimetrik ftalosiyenin (az miktarda) oluştuğu görülür. Bio-beads kolondan geçirilen maddeden bir kısım organik kirlilik uzaklaştırılır. Daha sonra elde edilen yeşil-mavi renkli ürün karışımı preparatif ince tabaka kromatografisi tekniği ile silikajel plaklarda 15/1 DCM/EtOH sistemi ile saflaştırılır. 21 numaralı mono azitli ftalosiyenin türevi 15/1 DCM/EtOH sisteminde en önde yürüyen kısım olarak ayrılır. Elde edilen maddenin kapalı formülü C₈₂H₁₁₅N₁₁O₂₂S₆Zn ve molekül kütlesi 1864.59 g/mol'dür. Verim 18 mg %26'dır.

4.5.6. 2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10 Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) Sentezi



Şekil 4.24: 2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) sentezi.

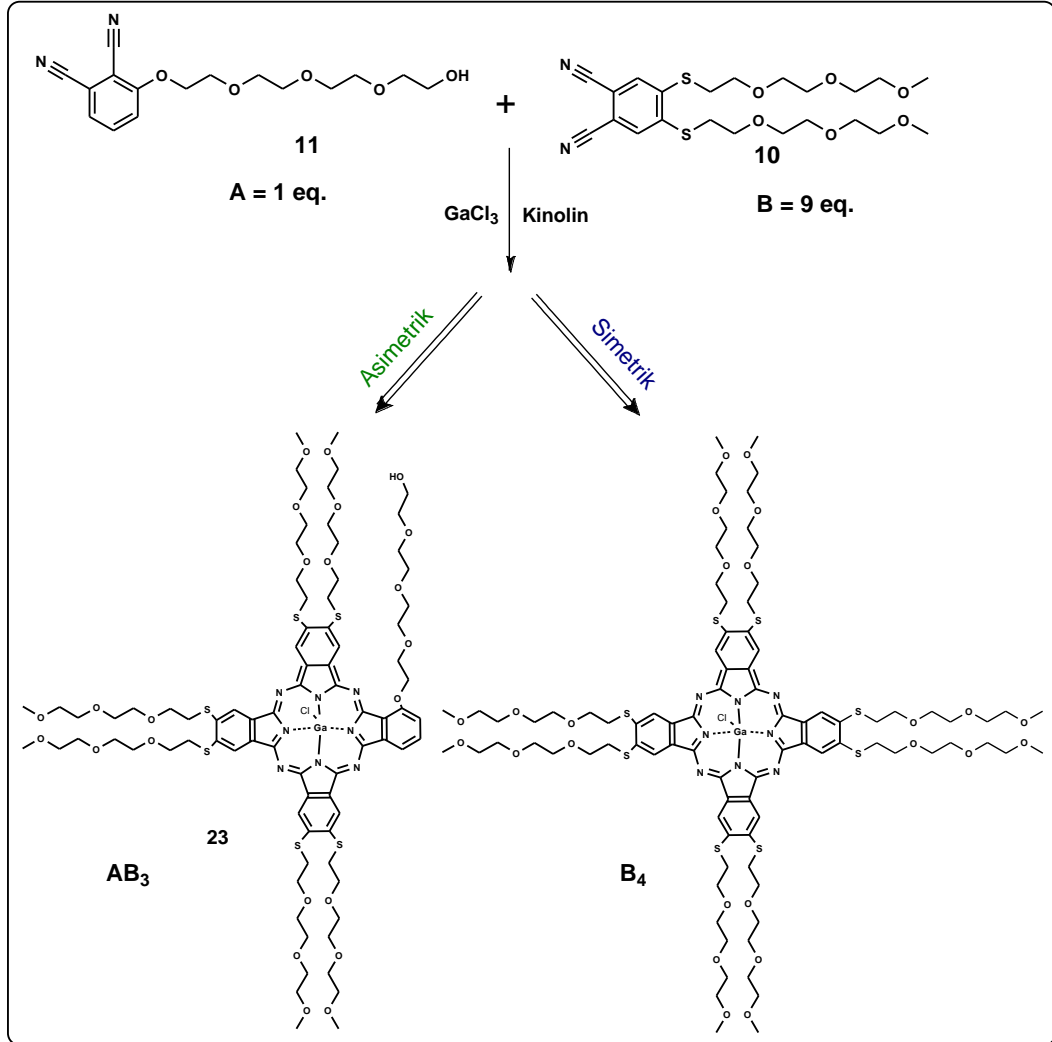
2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) sentezi literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Şekil 4.24). [74] . 10 ml'lik reaksiyon balonunda 26.6 mg (0.014 mmol) 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II)

ftalosiyenin (21) (0.0143 mmol) argon atmosferinde 1 ml DMF ile çözülür. Başka bir erlende 51 mg (0.0858 mmol) 4,10-bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksi (18) (Gd-DOTA kompleksi) içinden argon geçirilerek degaze edilmiş 1 mL saf suda çözülerek azitli ftalosiyenin (21) üzerine ilave edilir. Daha sonra bu karışıma 3,5 mg (0.014 mmol) CuSO₄ ve yaklaşık 20 mg (0.1 mmol) L-askorbik asit sodyum tuzu (sodyum askorbat) eklenerek reaksiyon 1 gece 90 °C'de karıştırılır. Gd kompleksinin fazlasını ortamdaki uzaklaştırmak amacıyla, reaksiyon karışımı 2000 MW diyaliz torbası içine alınarak saf su içinde 1 gün boyunca, 2 saatte bir saf suyu değiştirilerek bekletilir. Her saf su değiştirildiğinde Gd kompleksinin varlığı ksenol oranj ile kontrol edilir. Gd-DOTA kompleksi uzaklaştırılmış reaksiyon karışımı liyofilizatör yardımıyla kurutulur. Ham ürün DCM kullanılarak selüloz kolonda ayrılır. Elde edilen Gd-DOTA bağlı ftalosiyenin bileşiğinin (22) kapalı formülü C₁₀₁H₁₄₃N₁₆O₂₉S₆ZnGd ve molekül kütlesi 2460 g/mol'dür. Erişilebilen verim ise 21.4 mg %60'dır.

4.6. AB₃ Ga(III) Ftalosiyenin (23-25) Sentez Çalışmaları

Ga(II) AB₃ asimetrik ftalosiyenin türevlerinin sentezinde iki farklı yöntem kullanılmıştır. İlk yöntemde Zn(II) ftalosiyenin türevlerinin sentezinde olduğu gibi iki farklı (A ve B) dinitril türevinin istatikselsel karışımıyla sentez yolu denenmiştir. Sentez stratejisi olarak, iki dinitril türevinin 1:10 mol oranlarında karışımları kullanılır. Bu oran AB₃ asimetrik ftalosiyenin sentezinde en yüksek verimin elde edildiği bir oran olduğu literatürde de belirtilmektedir [75]. Bu oranda iki dinitril türevinin metal tuzu varlığında, kinolin içinde tetramerizasyonu ile simetrik (A₄; tüm sentezlerde okta poliooksoetilen grupları içeren ftalosiyenin) ve asıl istenilen AB₃ asimetrik ftalosiyenin türevleri elde edilmeye çalışılmıştır. Fakat en büyük problem oluşan simetrik ve asimetrik ürünlerin birbirinden ayrılmamasıdır. Zn(II) ftalosiyenin türevlerinde olduğu gibi A₂B₂ yarı simetrik ürün ise B nitrilindeki süstitüe gruba göre ya çok eser miktarda veya hiç oluşmamaktadır. Oluşan ürünlerin saflaştırılmasına yaşanan problemlerden dolayı GaPc türevlerinin ikinci bir yöntem olarak direkt ilgili metalsiz ftalosiyenin türevinin kinolin varlığında GaCl₃ ile olan reaksiyonundan elde edilmeye çalışılmıştır.

4.6.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyanın (23) Sentezi

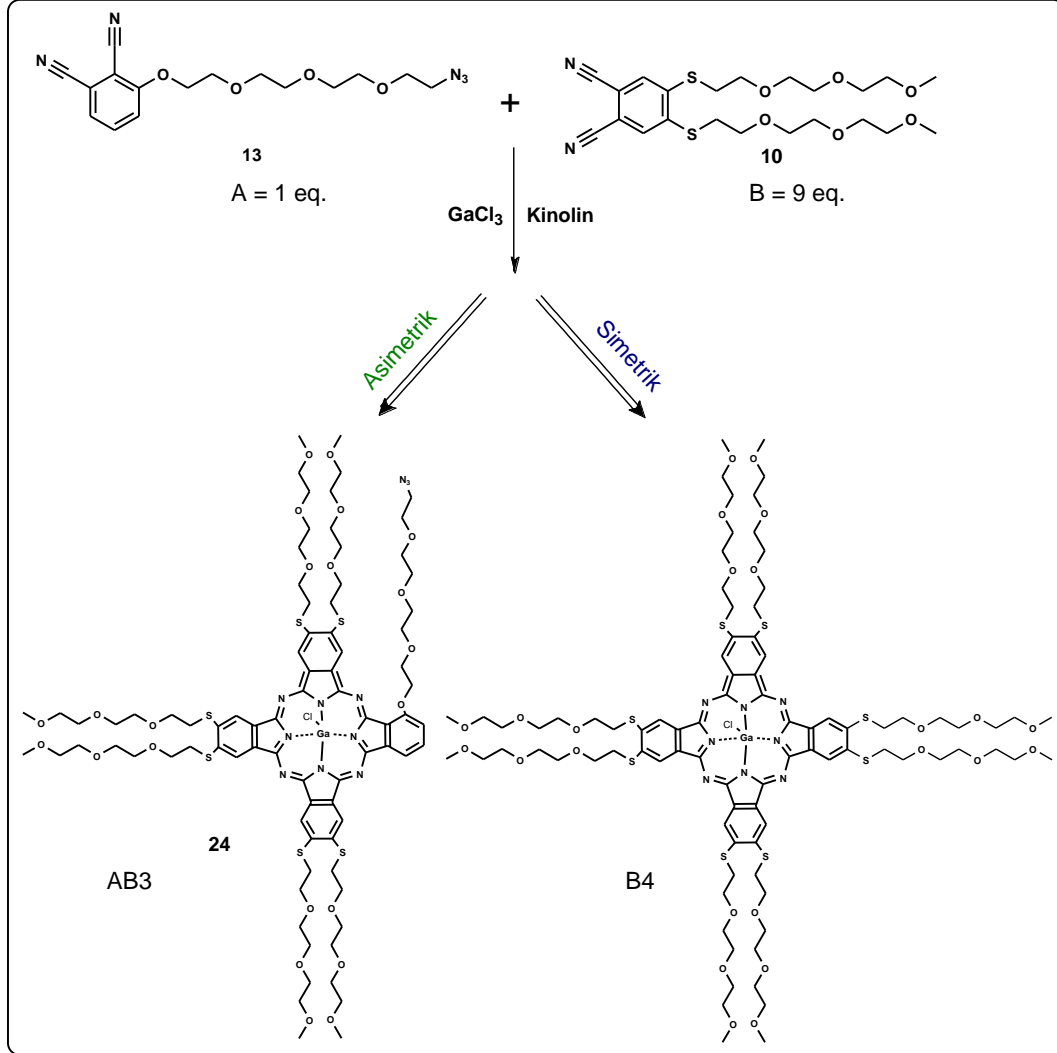


Şekil 4.25: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyanın (23) sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna argon atmosferi altında 0.72 g (1.5 mmol) 4,5-bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) ve 0.048 g (0.15 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) ve 2 ml distile kinolin reaksiyon ortamına eklenerek iki dakika argon atmosferinde 150 °C ısıtılır. Metal tuzu olarak kullanılacak olan GaCl₃ mevcut ortam şartlarında tuz spatül ucu ile reaksiyon ortamına eklenir (yaklaşık 90 mg) (Şekil 4.25). Reaksiyon 2 gün 150 °C'de karıştırılır ve TLC ile kontrol edilir , iki damla DBU eklenir ve reaksiyona 2 gün devam edilir. Ortamdaki kinolini uzaklaştırmak için, ham reaksiyon karışımı 5

ml DCM'de çözümlenip, kaynayan *n*-heksana dökülür ve ftalosiyanın kısmen yağlaşarak çöker. Bu işlem 3 kez tekrarlanır. Reaksiyon sonrası elde edilen ham ürünün rengi koyu kahve-yeşil olup galyum ftalosiyanın olup olmadığı UV-Vis spektrometre ile kontrol edilir. Sonuçlar kısmında UV-Vis spektrumu tartışılmakta ve bu ham ürünün galyum ftalosiyanın içerdiği Q bandının yüksek dalga boyuna kaymasından anlaşılabilir. Bu ham ürünün içinde yer alan asimetric ve simetric galyum ftalosiyanınların ayrılması için ince tabaka kromatografisi tekniği uygulanır. Ancak farklı yürütücü sistemler denenmesine rağmen maddelerin ayrılmadığı görülmüştür. Simetric ve asimetric ürünler birbirine çok yakın yürümekte olup saflaştırma problemi oluşturmaz. Reaksiyonda oluşan asimetric ftalosiyanın (23) bileşiminin kapalı formülü $C_{82}H_{116}N_8O_{23}S_6GaCl$ ve molekül kütlesi 1879.39 g/mol'dür. Simetric Ga(III)Pc (B₄) bileşiminin ise kapalı formülü $C_{88}H_{128}ClGaN_8O_{24}S_8$ ve molekül kütlesi 2043.67 g/mol'dür.

4.6.2. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) Sentezi



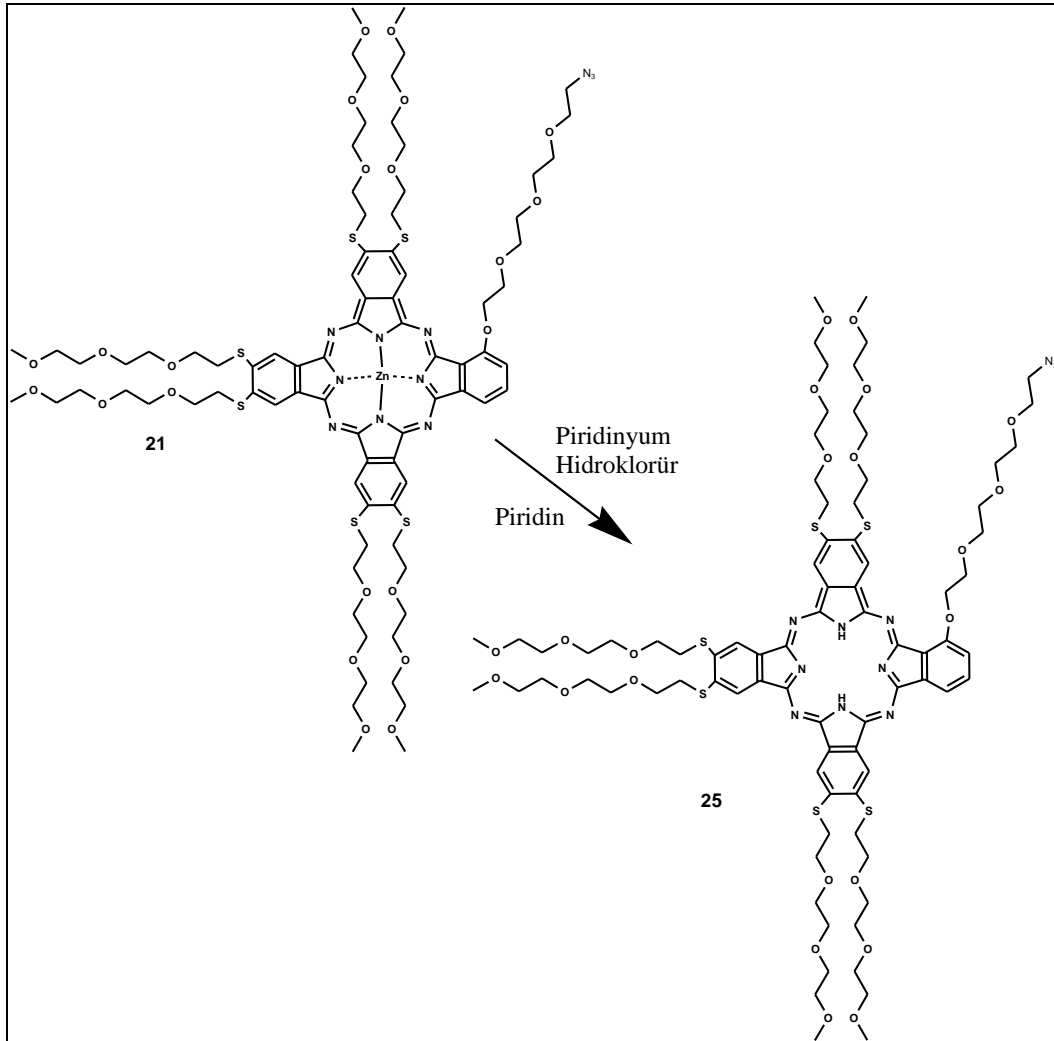
Şekil 4.26 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna argon atmosferi altında 51 mg (0.147 mmol), 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi)etoksi ftalonitril (13) ve 0.65 g (1.34 mmol) 4,5-bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10), 2 ml distile kinolin reaksiyon ortamına eklenerek iki dakika argon atmosferinde ısıtarak karıştırılır. Metal tuzu olarak kullanılacak olan GaCl₃ (aşırı nem çekmekte) (yaklaşık 80-90 mg) tartımı oldukça zor olduğu için, spatül ucu ile reaksiyon ortamına eklenir. Reaksiyon karışımı 160 °C lik yağ banyosunda 24 saat ısıtarak karıştırılır ve reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilir (Şekil 4.26). Reaksiyon karışımı

soğutulur ve 5 ml DCM ile çözülür. Fazla tuzları uzaklaştırmak için G3 filtre kullanılarak süzme işlemi yapılır ve ham ürün kaynayan *n*-hekzana (100 ml) dökülür ve yeşil-kahve renkli bir ürün ayrılır. . Sonuçlar kısmında UV-Vis spektrumu tartışılmakta ve bu ham ürünün galyum ftalosiyanın içerdiği Q bandının yüksek dalga boyuna kaymasından anlaşılabilir. Oluşan asimetric ve simetric galyum ftalosiyanınların ayrılması için karışıma preparatif ince tabaka kromatografisi tekniği uygulanarak karışık ürün silika jel plaklara yüklenir. Ancak farklı yürütücü sistemlerin denenmesine rağmen asimetric ve simetric ftalosiyanınların saf olarak elde edilememiştir. Bu problem sebebi ile sentez yönteminin değiştirilmesine karar verilmiştir. İstenilen AB3 tipi Galyum ftalosiyanın türevi; kapalı formülü $C_{82}H_{115}N_{11}O_{22}S_6GaCl$ ve molekül ağırlığı 1904.42 g/mol'dür. Simetric Ga(III)Pc (B4) bileşiği kapalı formülü $C_{88}H_{128}ClGaN_8O_{24}S_8$ ve molekül kütlesi 2043.67 g/mol'dür.

Dinitriller üzerinden denemeler yapılmış ancak elde edilen ftalosiyanın molekülü saflaştırılamamıştır. Başka yöntem kullanılarak saf ftalosiyanın molekülü elde edilmesi amaçlanarak metali çinko azit ftalosiyanın (21) üzerinden metallsizleştirme çalışması yapılarak, boş kalan merkez metal atomu yerine $GaCl_3$ tuzu kullanılıp gerekli ortam koşulları hazırlanarak metal bağlama denenmiştir. Yöntem 2'nin deneysel çalışmaları aşağıdadır.

4.6.3. 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkпто-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) Sentezi

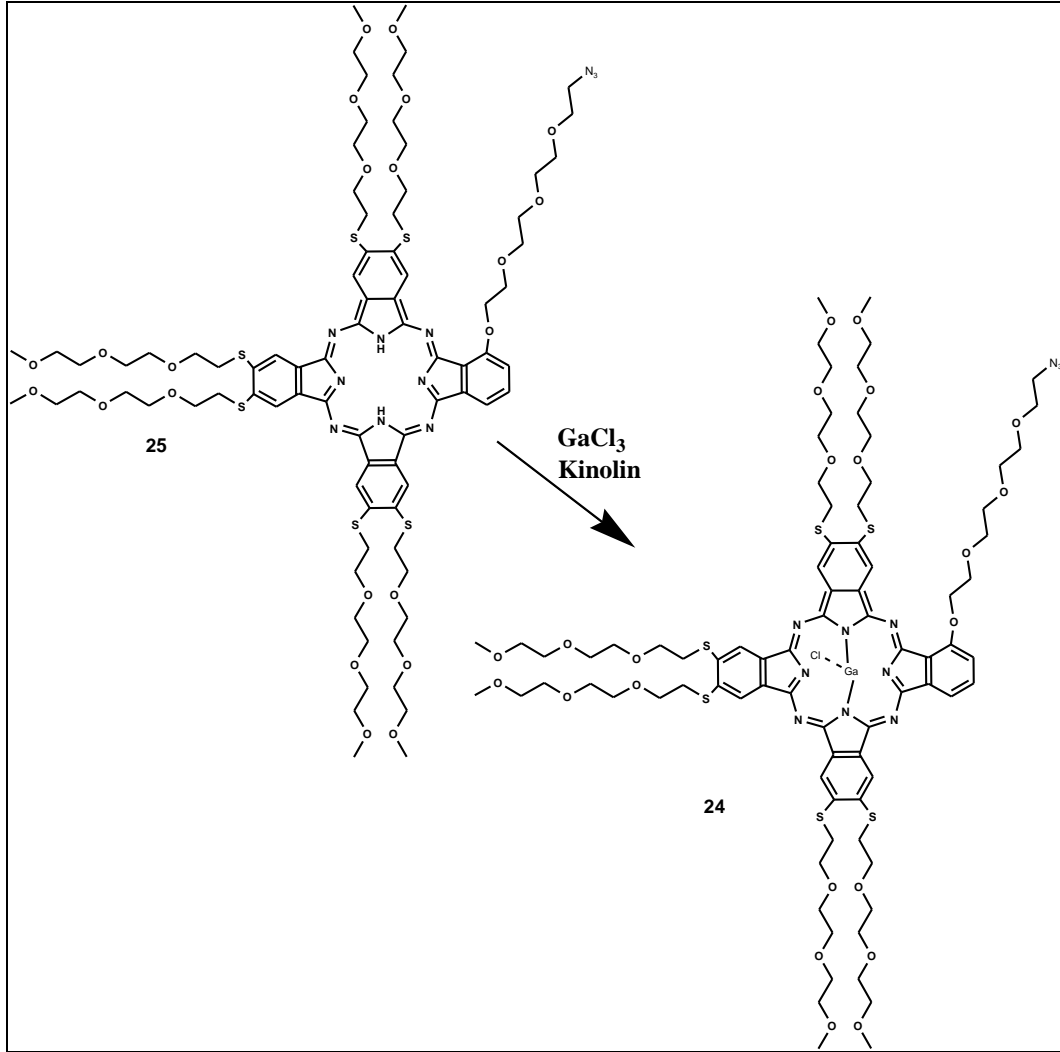


Şekil 4.27: 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkпто-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 32 mg (16 mmol) simetrik ZnB_4 piridin ve piridinyum hidroklorürle ile 3 saat ısıtılarak karıştırılır (Şekil 4.27). Çözünmeden kalan piridinyum hidroklorürlerin ortamda hala bulunması nedeniyle birkaç damla daha piridin eklenir. Ftalosiyenin çekirdeğinden metalin çıkması ile reaksiyon karışımının renginde gözle görülür bir değişme meydana gelir ve renk yeşilden kahve-yeşil tonuna dönüştüğünde reaksiyonun olduğu anlaşılır. Renk değişimi Uv-Vis Spektrometresiyle de kontrol edildikten sonra reaksiyon sonlandırılır. Ham reaksiyon ürünü preparatif ince tabaka kromatografisi tekniğiyle silika jel plaklarda 15/1 DCM/EtOH sisteminde ayrılır.Elde edilen yeşil renkli ftalosiyenin türevinin

kapalı formülü $C_{82}H_{117}N_{11}O_{22}S_6$ ve molekül kütlesi 1801.26 g/mol'dür. Elde edilen verim 28 mg ile %90'dır.

4.6.4. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Ga(III) azit ftalosiyanın (24) Sentezi



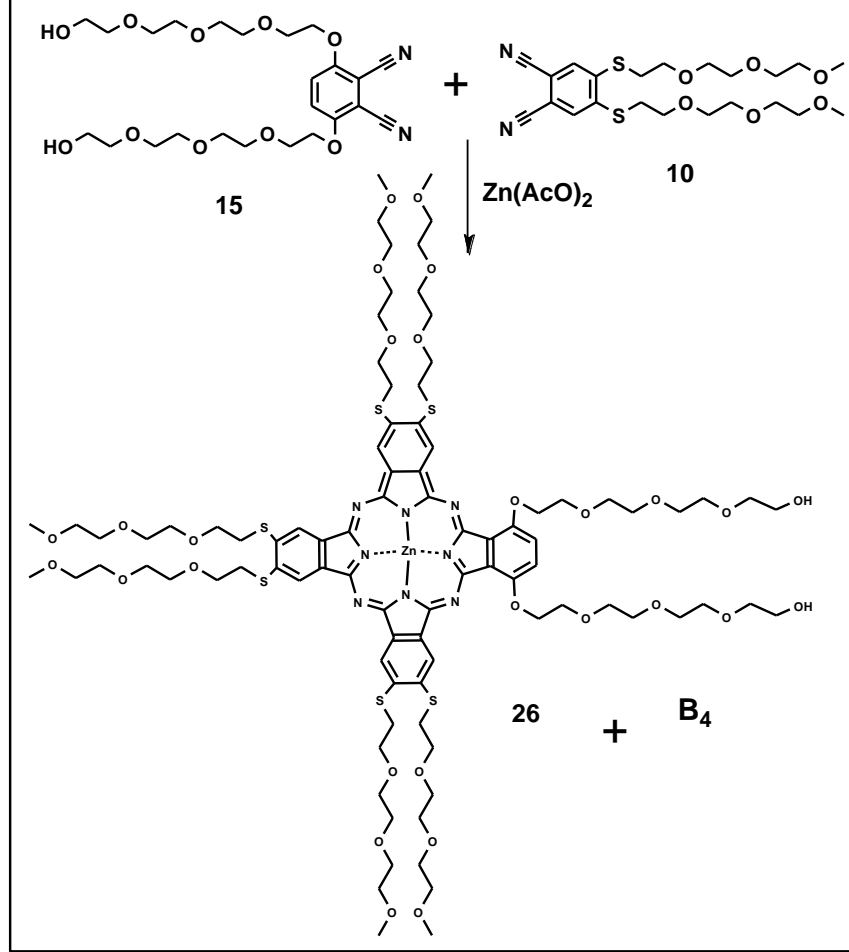
Şekil 4.28: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Ga(III) azit ftalosiyanın (24) sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna argon atmosferi altında 28 mg (0.0144 mmol) 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyanın (25) ve 2 ml distile kinolin reaksiyon ortamına eklenerek birkaç dakika argon atmosferinde ısıtılarak karıştırılır. Metal tuzu olarak kullanılacak olan $GaCl_3$ (aşırı nem çekmekte) (yaklaşık 80-90 mg) tartımı oldukça zor olduğu için, spatül ucu ile

reaksiyon ortamına eklenir. Reaksiyon karışımı 160 °C lik yağ banyosunda ısıtılarak karıştırılır ve reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilir (Şekil 4.28). 1 gece reaksiyon karışımı geri soğutucu altında ısıtılır, sonrasında, karışım oda sıcaklığına soğutulur ve DCM ile çözülür. Fazla tuzları uzaklaştırmak için G3 filtre kullanılarak süzme işlemi yapılır ve kinolinli ham reaksiyon ürünü kaynayan *n*-hekzana (100 ml) dökülerek bir kısım kinolin uzaklaştırılır. Kinolinin uzaklaştırılması ile yeşil-kahve renkli ham ürün elde edilir. Ham ürünün GaPc olup olmadığını anlamak amacıyla UV-Vis spektrometre kullanılmıştır. Sonuçlar kısmında UV-Vis spektrumu tartışılmakta ve bu ham ürünün galyum ftalosiyanın içerdiği Q bandının yüksek dalga boyuna kaymasından anlaşılabilir. Oluşan asimetric ve simetric galyum ftalosiyanınların ayrılması için karışıma preperatif ince tabaka kromatografisi tekniği uygulanarak karışık ürün silika jel plaklara yüklenir. Ancak farklı yürütücü sistemlerin denenmesine rağmen asimetric ve simetric ftalosiyanınların saf olarak elde edilememiştir. Bu problem sebebi ile sentez yönteminin değiştirilmesine karar verilmiştir. İstenilen AB₃ tipi Galyum ftalosiyanın türevi; kapalı formülü C₈₂H₁₁₅N₁₁O₂₂S₆GaCl ve molekül ağırlığı 1904.42 g/mol'dür.

4.7. Non-Periferal Substitüe AB3 Ftalosiyanin (26) Sentezi

4.7.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanin (26) Sentezi



Şekil 4.29: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanin (25) Sentezi

10 mL'lik reaksiyon balonuna argon atmosferinde 595 mg (1.23 mmol) 4,5-bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10), 70 mg (0,136 mmol) 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi etoksi] ftalonitril (15) ve 150 mg (0.82 mmol) Zn(OAc)₂ koyularak karıştırılır. (İki nitrilde sıvı olduğundan ortama DMAE eklenmemiştir) (Şekil 4.29). Reaksiyon 150°C'de iki gün karıştırılır ve ara ara TLC ile kontrol edilerek sonlandırılır. Maddeyi organik kirliliklerden ve oluşan simetik ftalosiyaninden ayırmak amacıyla preparatif ince tabaka kromatogradi uygulanır. Ürün silika jel plaklarda ve 20:1 DCM/EtOH çözücü sistemi ile ayrılır.

Elde edilen asimetrik ftalosiyen (26) yeşil renkli olup kapalı formülü $C_{90}H_{132}N_8O_{28}S_6Zn$ ve molekül kütlesi 2031.83 g/mol'dür. Erişilebilen verim ise 21 mg %7'dir.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

Bu çalışmada ; 3-Nitroftalimid (1), 3-Nitroftalamid (2), 3-Nitroftalonitril (3), 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4), 4,5-Dikloroftalimid (5), 4,5-Dikloroftalamid (6), 4,5-Dikloroftalonitril (7), Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (8), 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9), 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10), 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (11), 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (12), 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi ftalonitril (13), Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4-metil benzensulfonat) (14), 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) bileşikleri başlangıç nitrilleri olarak sentezlendi. Bu ftalonitril bileşikleri sırası ile (11 ve 10) ftalonitril bileşikleri kullanılarak 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) sentezlenmiştir. 19 bileşiği üzerinden mesilleme ve azitleme reaksiyonu ile sırası ile 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) ve 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) sentezlenmiştir. Bu yöntem ek olarak (13 ve 10) ftalonitril bileşikleri kullanılarak 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) sentezlenmiştir. Sentezlenen azido ftalosiyanine 'klik kimyası' kullanılarak 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl)-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (18) bağlanarak 2-(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2-hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24-(1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (28) sentezi başarı ile tamamlanmıştır. Çinko ftalosiyeninlerin yanında Galyum (III) ftalosiyeninlerin sentezleri de denenmiştir. 13 ve 10 nolu ftalonitriller kullanılarak galyum tuzu varlığında 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) sentezlenmiş ancak ürün saf bir şekilde elde edilememiştir. 11 ve 10 nolu ftalonitriller de aynı

şekilde galyum tuzu varlığında reaksiyona sokularak 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] etoksi} Ga(III) ftalosiyanın (23) sentezlenmiştir. Yine bu reaksiyon ürününün de saflaştırılmasında problem aşılammıştır. Yöntem değiştirilerek 21 numaralı çinko ftalosiyanden çinko metali çıkarılarak oluşan merkezi boşluğa galyum metali bağlanması hedeflenmiştir. 25 ve 24 numaralı bileşikler bu proste sentezlenen bileşiklerdir. . Bunların haricinde 10 ve 15 nolu ftalonitril türevleri kullanılarak yeni bir AB₃ Zn(II) ftalosiyanın türevi olan 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] etoksi} Zn(II) ftalosiyanın (26). Oluşan ftalosiyanın (26) mesillenerek 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyanın (27) sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere tezde yer almaktadır.

Sentezlenen başlangıç maddeleri ve ftalosiyanın bileşiklerinin yapıları FT-IR, Kütle, UV-Vis ve ¹H, ¹³C NMR spektrometrelerinden elde edilen bilgiler ışığında aydınlatılmıştır. Ayrıca UV-Vis ve floresans spektrofotometresi kullanılarak fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir.

5.1.1. Başlangıç Moleküllerinin Karakterizasyon Çalışmaları

Bu bölümde 1-9 numaralı moleküllerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapılan karakterizasyon çalışmaları yer almaktadır. FT-IR ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıdadır.

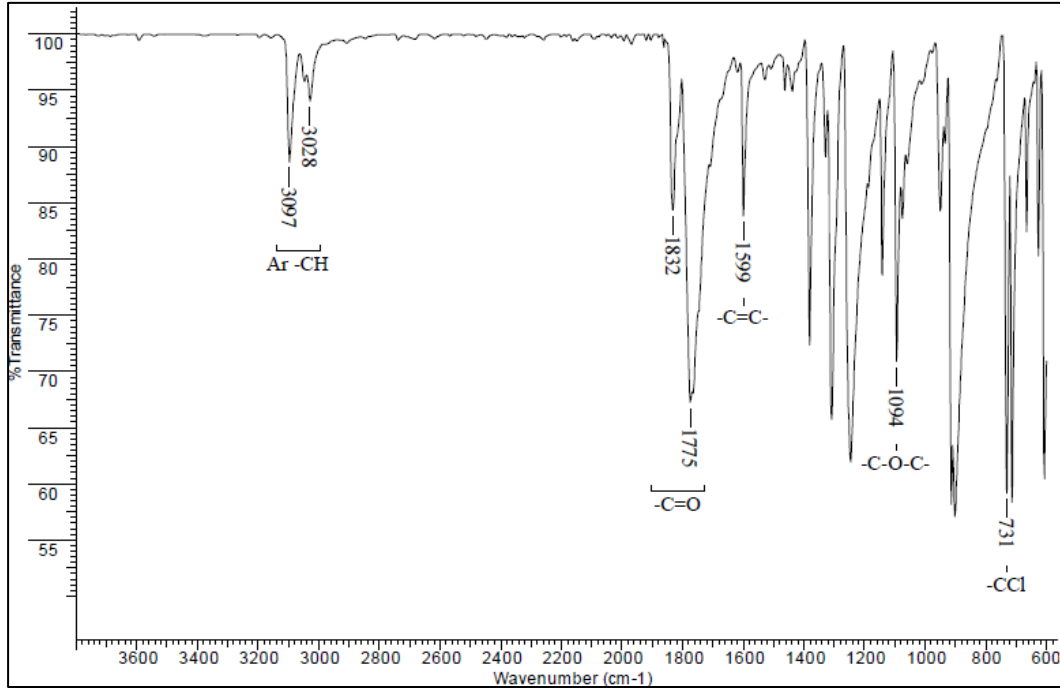
Tablo 5.1: 3-Nitroftalonitril (1-3) sentez basamakları FT-IR spektrumunun yorumlanması.

Molekül	FT-IR Spektrumu [(ATR) /cm-1] yorumu
3-Nitroftalimid	Spektrumda -NH gerilmesi 3164 cm ⁻¹ ve -NO ₂ gerilmesi 1532 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -C-O-C- gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir (Şekil 5.5)
3-Nitroftalamid	Spektrumda -NH ₂ gerilmesi 3420-3333 cm ⁻¹ ve -NO ₂ gerilmesi 1533 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -NH gerilmesine ait pikin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir (Şekil 5.6).
3-Nitroftalonitril	Spektrumda -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2240 cm ⁻¹ ve -NO ₂ gerilmesi 1535 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -NH ₂ gerilmesi ve -C=O gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir (Şekil 5.7).

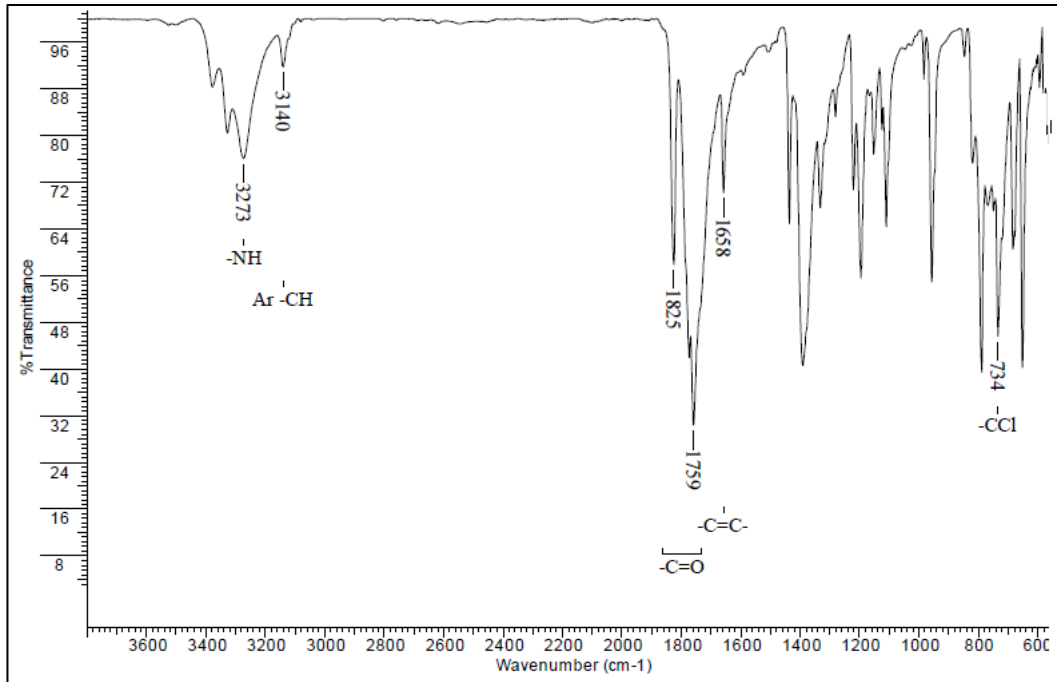
Tablo 5.2 : 4,5-Dikloroftalonitril (4-7) sentez basamakları FT-IR spektrumunun yorumlanması.

Molekül	FT-IR Spektrumu [(ATR) /cm-1] yorumu
4,5-Dikloroftalik Anhidrit	Spektrumda -C-O-C- asimetric gerilmesi 1094 cm ⁻¹ , anhidrit pikleri 1832 cm ⁻¹ ve 1775 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -OH gerilmesine ait pikin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir. (Şekil 5.1).
4,5-Dikloroftalimid	Spektrumda -NH gerilmesi 3425-3295 cm ⁻¹ , imid pikleri 1688 cm ⁻¹ ve 1651 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -C-O-C- gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünü desteklemektedir. (Şekil 5.2).
4,5-Dikloroftalamid	Spektrumda -NH ₂ gerilmesi 3425-3295 cm ⁻¹ , amid piki 1688 cm ⁻¹ ve 1651 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -NH gerilmesine ait pikin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir. (Şekil 5.3).
4,5-Dikloroftalonitril	Spektrumda -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2239 cm ⁻¹ 'in gözlenmesi, -NH ₂ gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir. (Şekil 5.4).

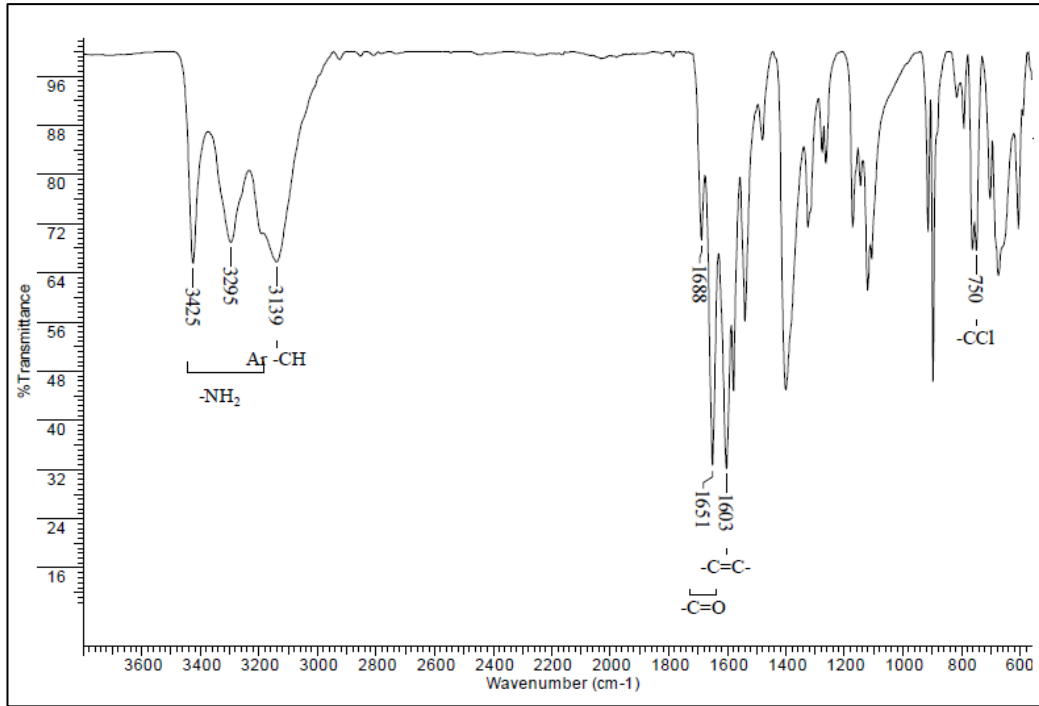
• FT-IR Spektrumları



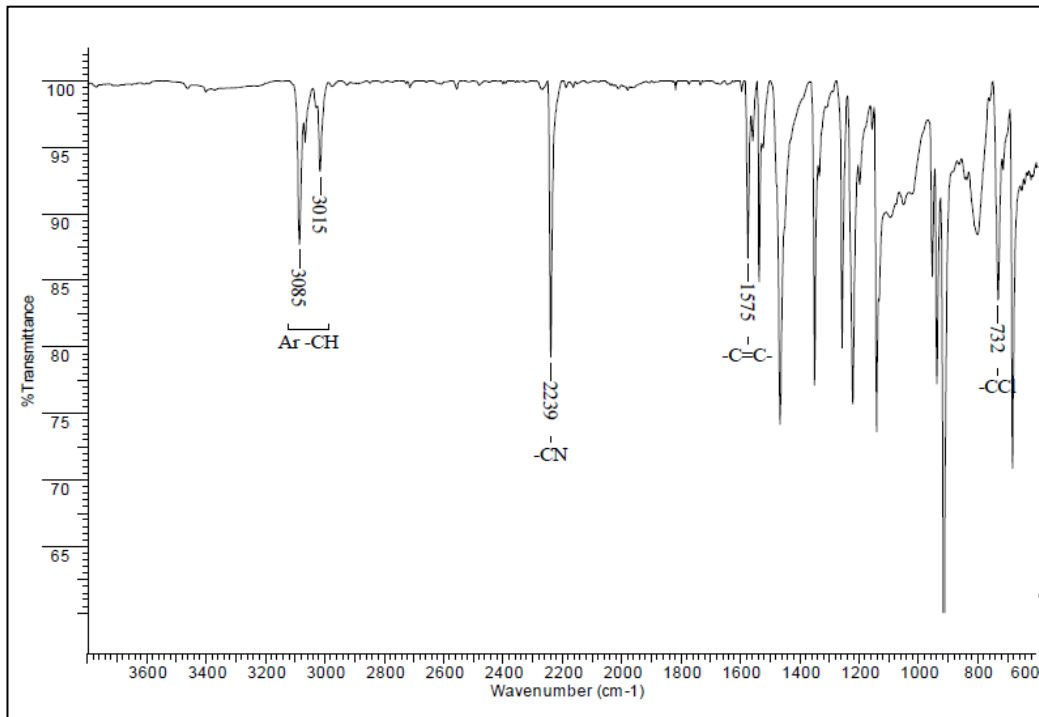
Şekil 5.1: 4,5-Dikloroftalik anhidrit FT-IR spektrumu.



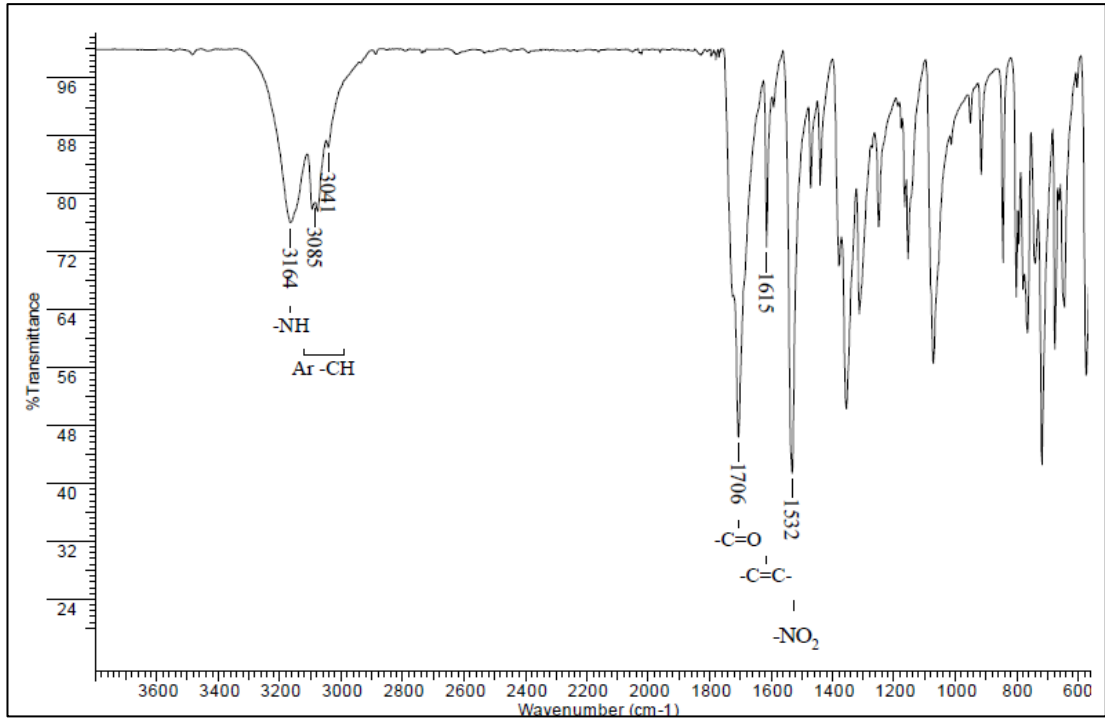
Şekil 5.2: 4,5-Dikloroftalimid FT-IR spektrumu.



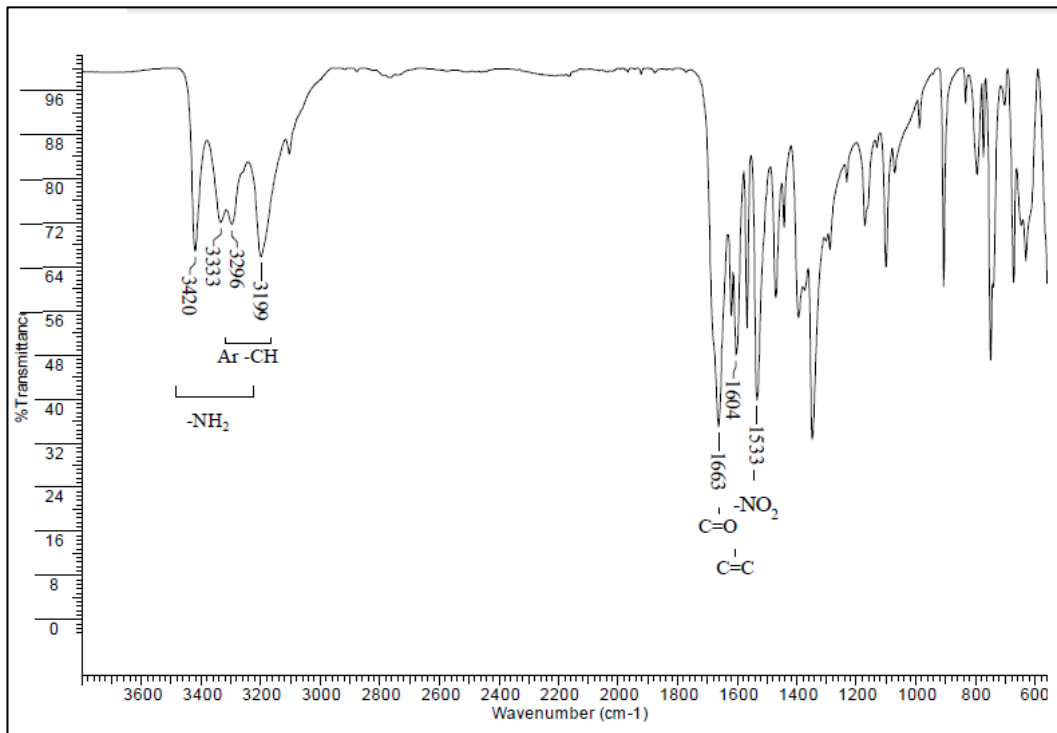
Şekil 5.3: 4,5-Dikloroftalamid FT-IR spektrumu.



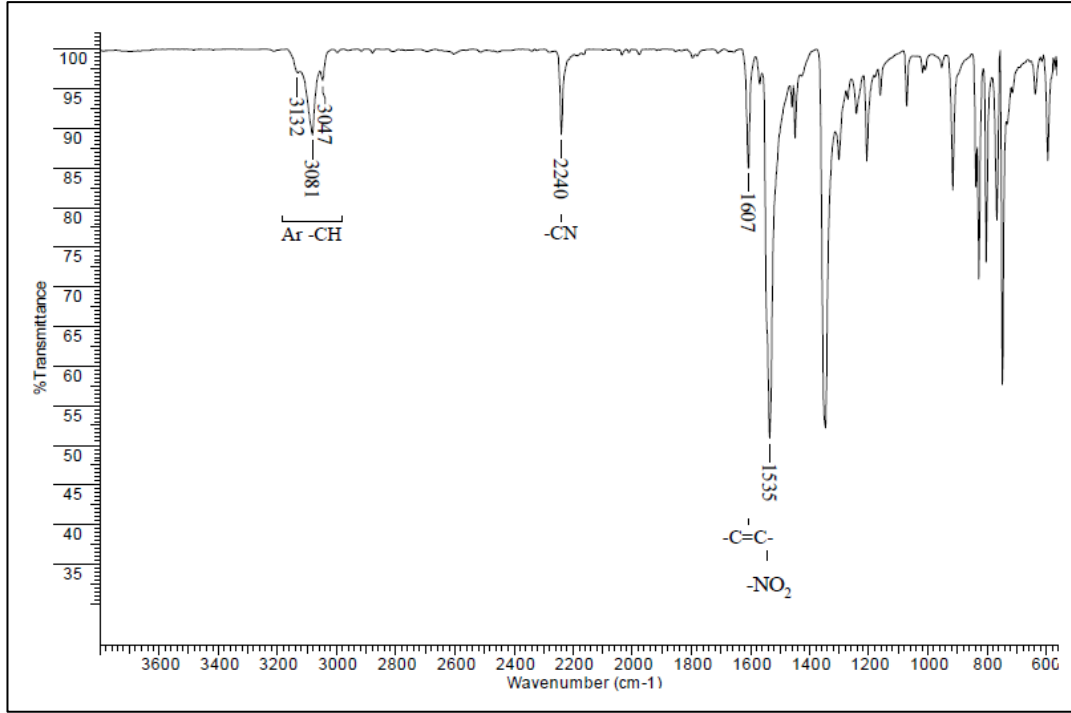
Şekil 5.4: 4,5-Dikloroftalamid FT-IR spektrumu.



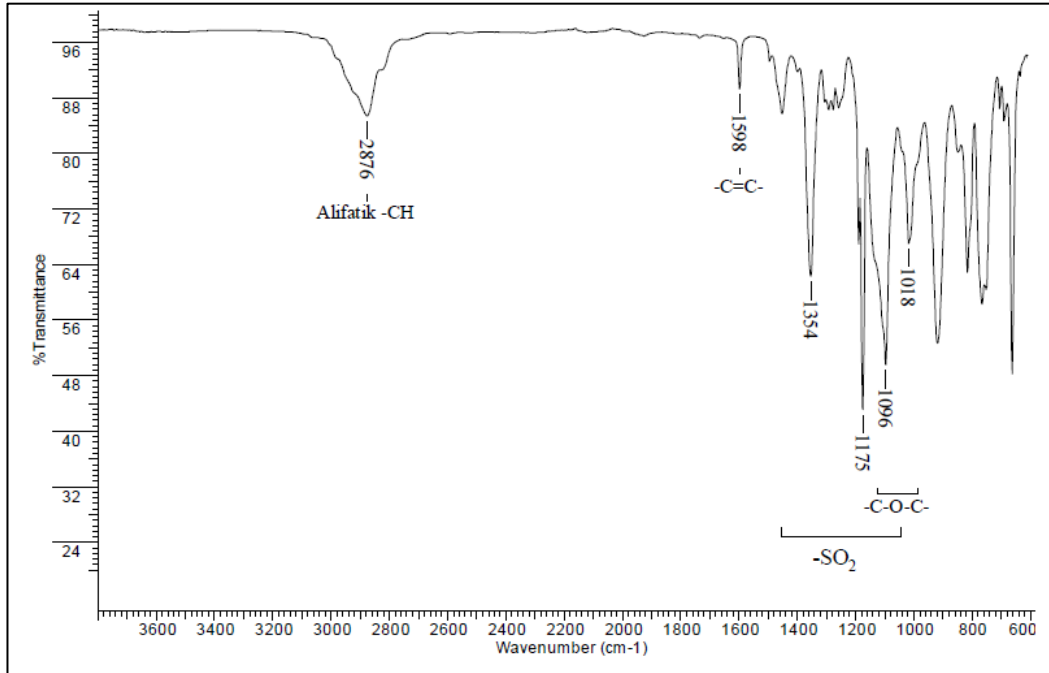
Şekil 5.5 : 3-Nitroftalimid FT-IR spektrumu



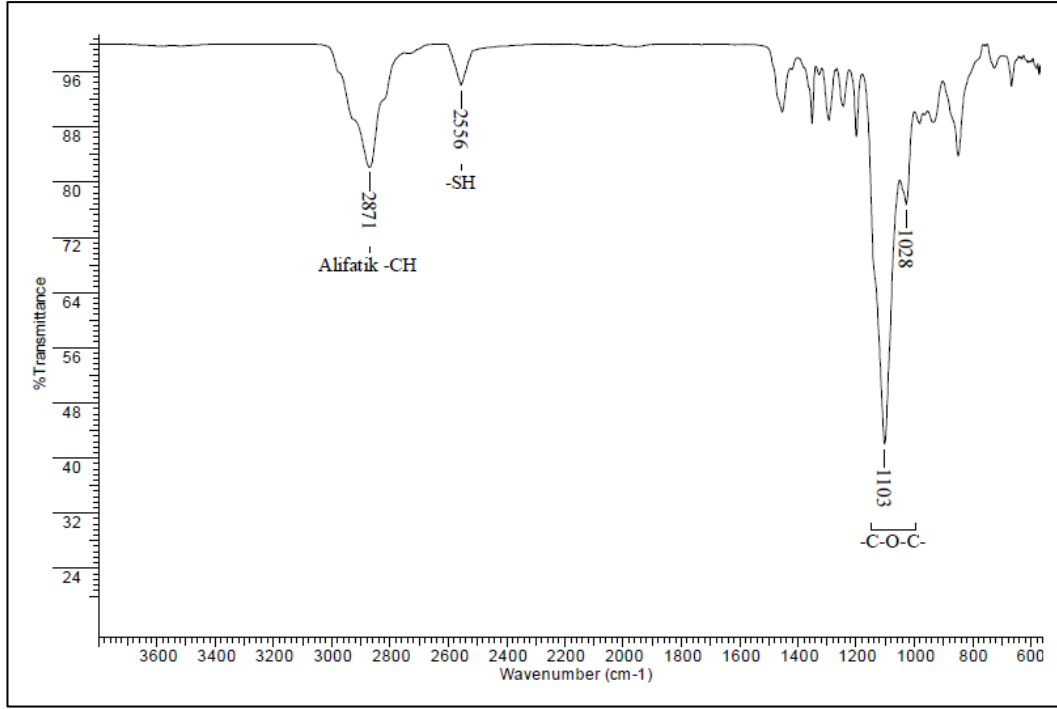
Şekil 5.6: 3-Nitroftalamid FT-IR spektrumu.



Şekil 5.7: 3-Nitroftalonitril FT-IR spektrumu.



Şekil 5.8: Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat FT-IR spektrumu.



Şekil 5.9: 1-Merkapto-4,7,10-trioksaundekane FT-IR spektrumu.

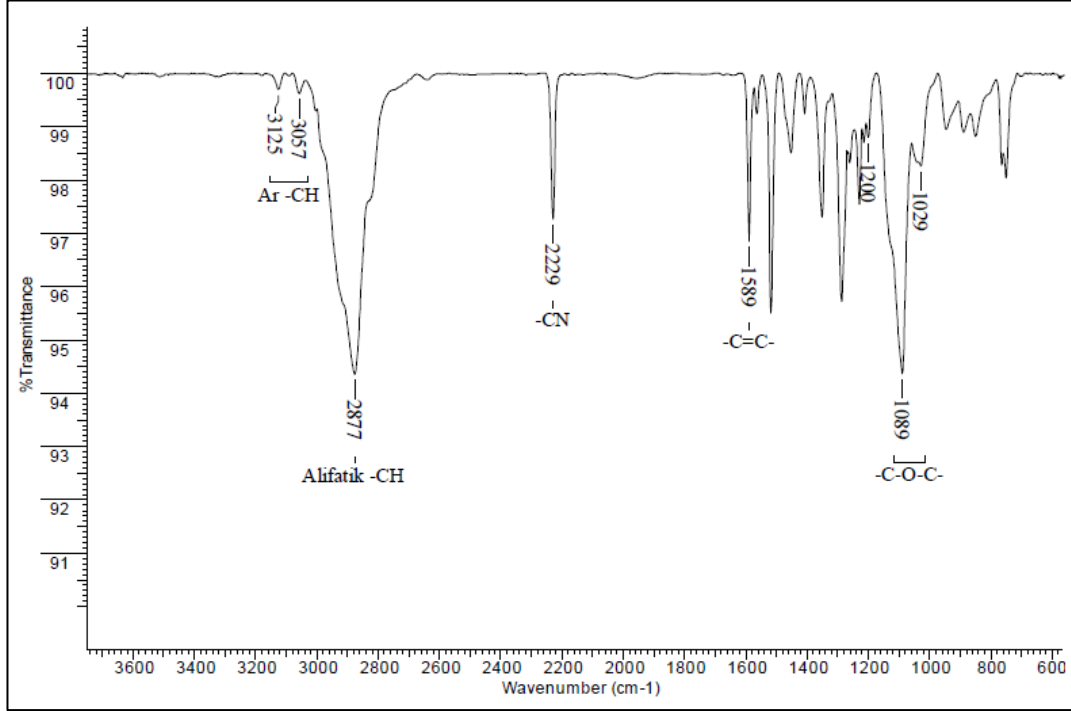
5.2. Sübsititüe Dinitril Türevlerinin Sentezi

5.2.1. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10) Karakterizasyonu

4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10) bileşiminin karakterizasyonu için elde edilen FT-IR, Kütle ve NMR spektrumları teorik hesaplamalar ve literatürdeki değerlendirmeler dikkate alınarak yorumlanmıştır [69].

- FT-IR Spektrumu

Aromatik -CH gerilmesi 3057-3125 cm^{-1} , alifatik -CH gerilmesi 2877 cm^{-1} , $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilmesi (nitril piki) 2229 cm^{-1} , aromatik -C=C- gerilmesi 1589 cm^{-1} , -OCH₃ gerilmesi 1200 cm^{-1} , -C-O-C- asimetric gerilmesi 1089 cm^{-1} ve -C-O-C- simetric gerilmesi 1029 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

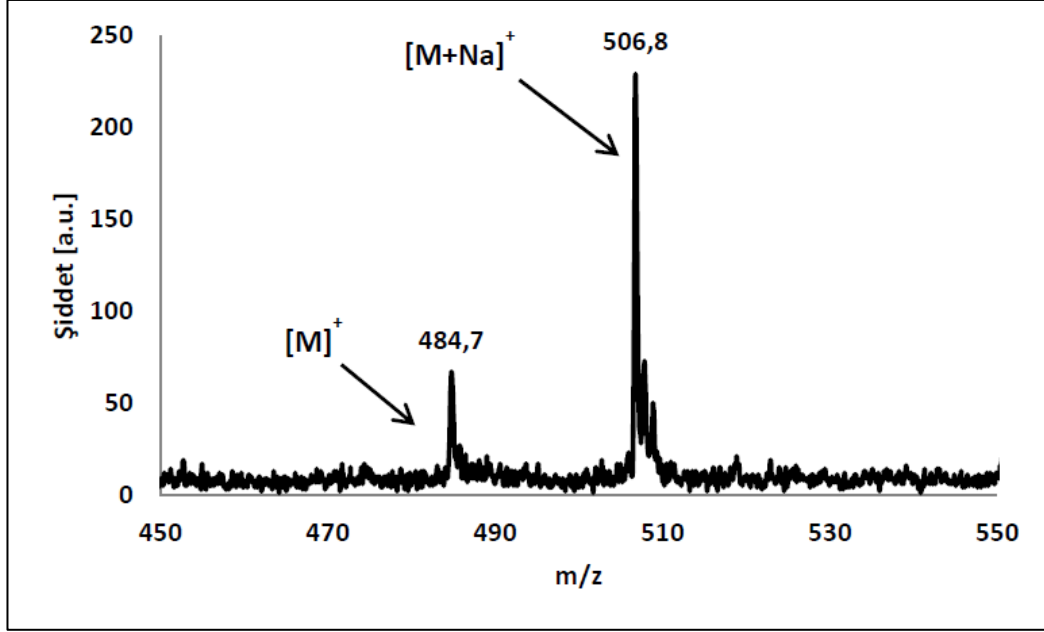


Şekil 5.10: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (10) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF-MS)

4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (1) bileşiğinin matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılarak MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.11’de verilmiştir.

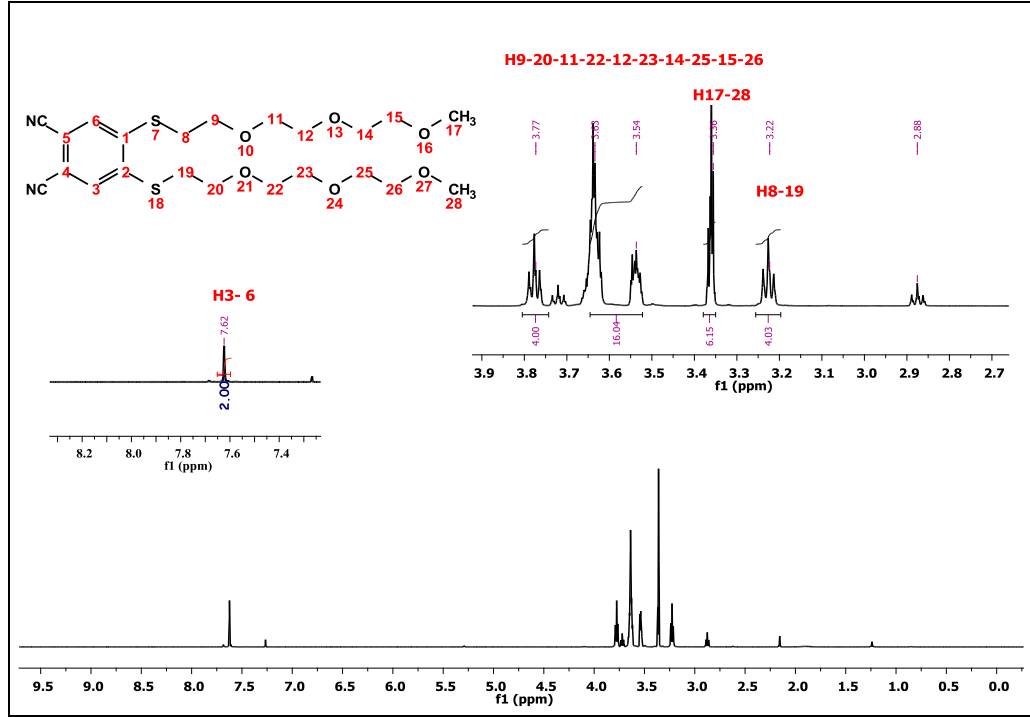
484,7’de $[M]^+$ ve 506,8’de $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 484,17 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.11: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) kütle spektrumu.

- NMR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) (CDCl_3): 3.36 ppm’de poliokso zincirine bağlı metil grubu (H17-28) protonlarına ait pik, 3.22 ppm’de poliokso zincirinde bulunan S-CH₂ (H9-18) protonlarına pik, 3.77-3.63-3.54 ppm’de poliokso zincirinde bulunan -CH₂ (H9-20-11-22-12-23-14-25-15-26) protonlarına ait pikler gözlenmektedir. 7.62 ppm’de aromatik protonlara (H6-3) ait pik gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile spektrum uyumludur (Şekil 5.12).



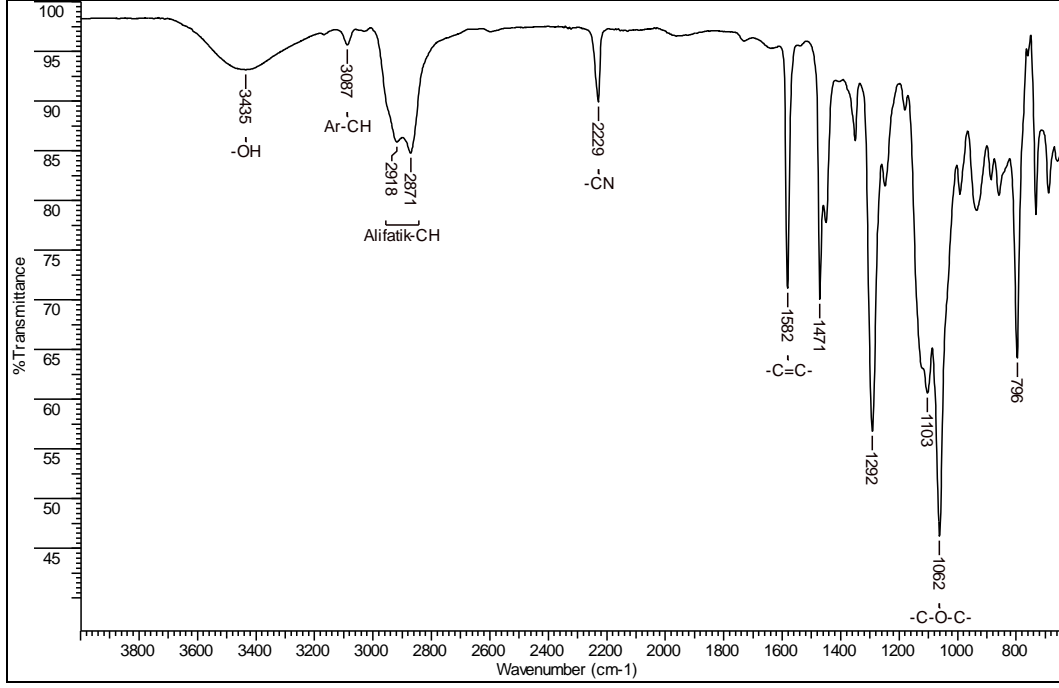
Şekil 5.12: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (10) ^1H -NMR spektrumu.

5.2.2. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) Karakterizasyonu

• FT-IR Spektrumu

Aromatik -CH gerilmesi 3080 cm^{-1} , alifatik -CH gerilmesi 2876 cm^{-1} , C-OH gerilmesi 3486 cm^{-1} (OH piki yayvandır), -C \equiv N gerilmesi (nitril piki) 2230 cm^{-1} , aromatik -C=C- gerilmesi 1584 cm^{-1} , -OCH₃ gerilmesi 1290 cm^{-1} , -C-O-C- asimetrik gerilmesi 1107 cm^{-1} ve -C-O-C- simetrik gerilmesi 1067 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

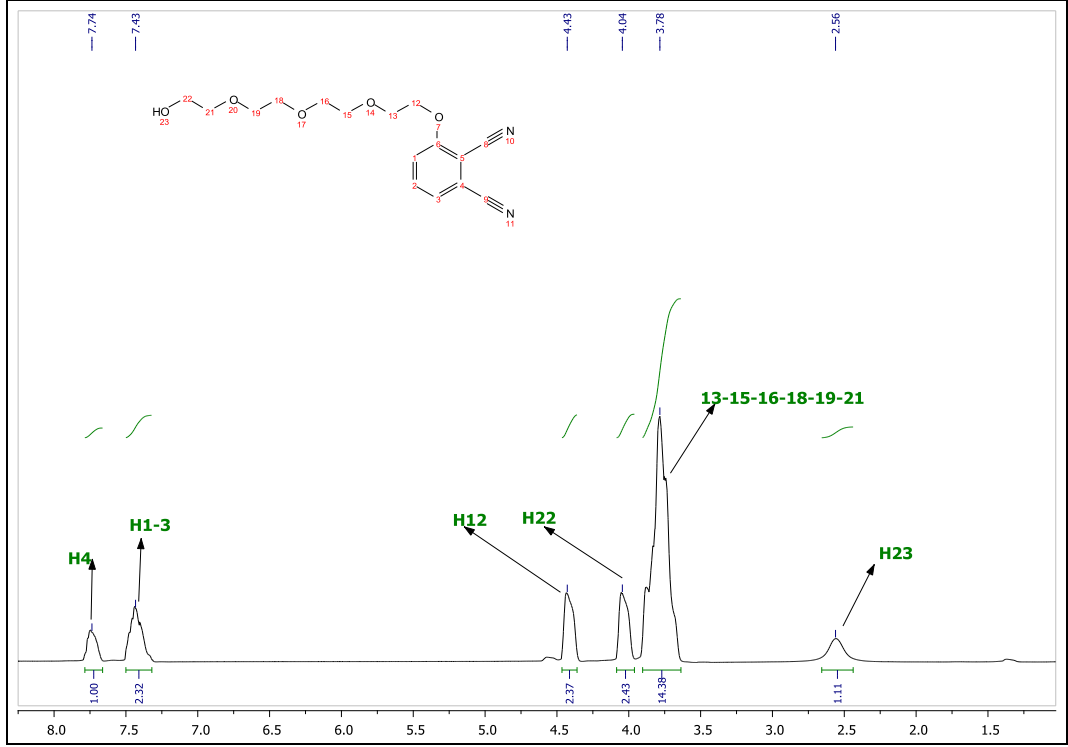
Spektrumda -NO₂ gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi, -C \equiv N gerilmesine ait pikin gözlenmesi oluşan ürünün yapısını Şekil 5.13'teki gibi desteklemektedir.



Şekil 5.13: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) FT-IR spektrumu.

- NMR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) (CDCl_3): 2.56 ppm'de -OH grubuna ait (H23) proton piki, 3.78 ppm'de poliokso zincirinde bulunan -CH₂ (H13-15-16-18-19-21) protonlarına ait pikler, 4.04 ppm'de poliokso zincirine bağlı -CH₂ (H22) protonuna ait pik, 4.43 ppm'de poliokso zincirine bağlı -CH₂ (H12) protonuna ait pik gözlenmektedir. 7.40 ve 7.74 ppm'de aromatik protonlara (H51-3) ait pikler gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.14 uyumludur.

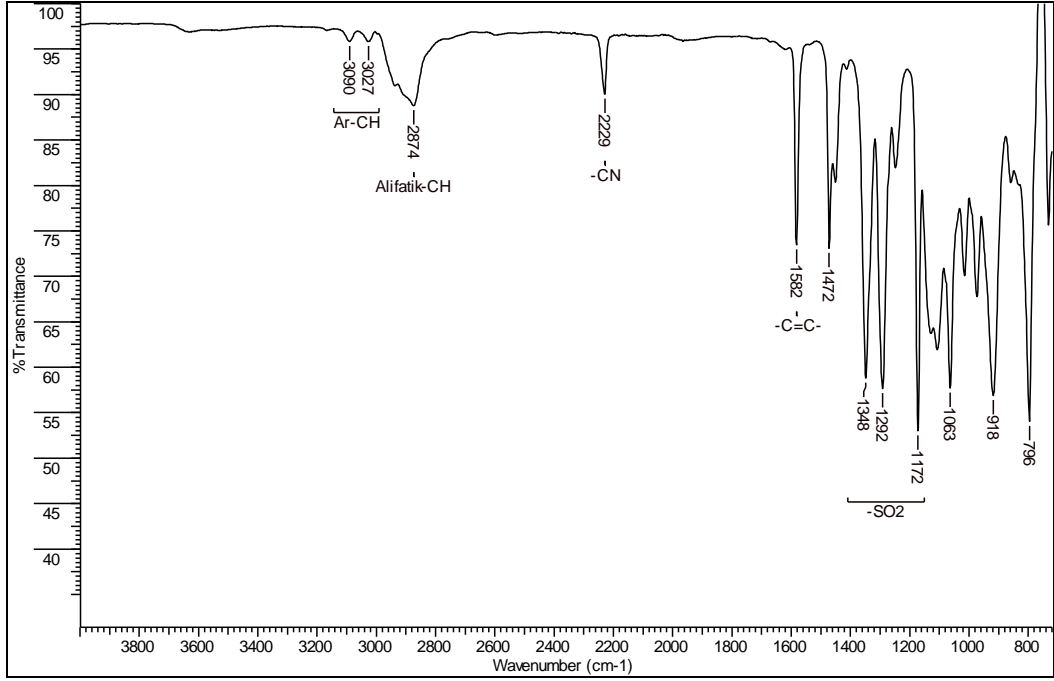


Şekil 5.14: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (11) ¹H-NMR spektrumu.

5.2.3. 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Aromatik -CH gerilmesi 3090-3027 cm⁻¹, alifatik -CH gerilmesi 2874 cm⁻¹, -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2229 cm⁻¹, aromatik -C=C- gerilmesi 1582 cm⁻¹, -OCH₃ gerilmesi 1290 cm⁻¹, -C-O-C- simetrik gerilmesi 1063 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Spektrumda -OH gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi, -C≡N gerilmesine ait pikin gözlenmesi oluşan ürünün yapısını Şekil 5.15'teki gibi desteklemektedir.

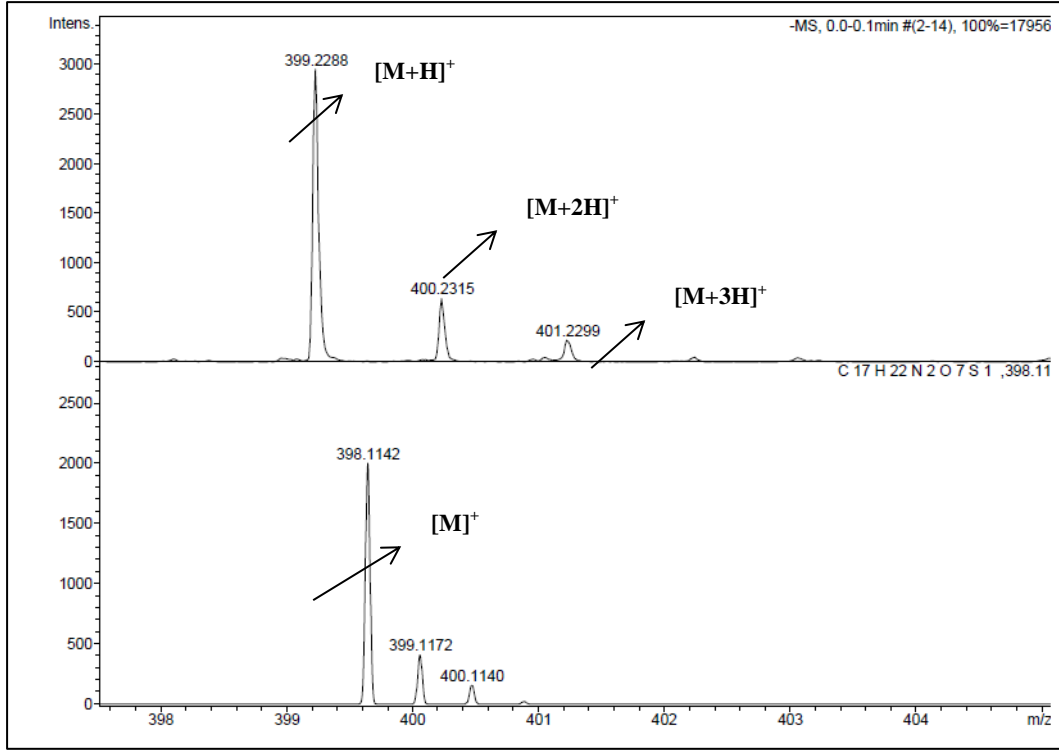


Şekil 5.15: 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF)

3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) bileşiğinin matriksiz olarak MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.16'da verilmiştir.

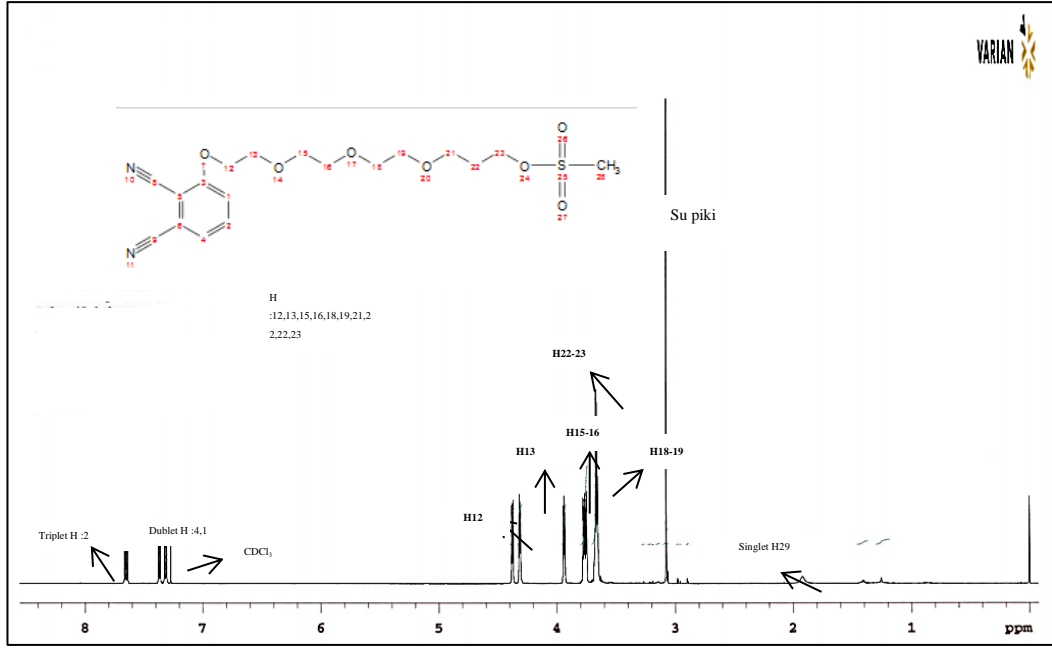
398,1142'de $[M]^+$, 399,22'de $[M+H]^+$, 400,2315'de $[M+2H]^+$ ve 401,2299'de $[M+3H]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 398 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.16: 3-(2-(2-(2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) kütle spektrumu.

- NMR Spektrumu

¹H-NMR (500MHz) (CDCl₃): 3.1 ppm'de mesil grubuna ait –CH₃ (H₂₉) protonlarına ait singlet bir pik, 3.3-3.4 ppm'de poliokso zincirinde bulunan –CH₂ (H₂₂₋₂₃₋₁₉₋₁₈) protonlarına ait dublet pikler, 3.9 ppm'de poliokso zincirinde bulunan –CH₂ (H₁₅₋₁₆) protonlarına ait dublet pikler, 4.2-4.3 ppm'de benzene yakın poliokso zincirinde bulunan –CH₂ (H₁₂₋₁₃) pikleri gözlenmektedir. 7.5 ppm'de aromatik protonlara (H₂) ait multipl pik gözlenmektedir. 7.2 ve 7.3 ppm'de aromatik protonlara (H₄₋₁) ait dubletler gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile spektrum uyumludur (Şekil 5.17).



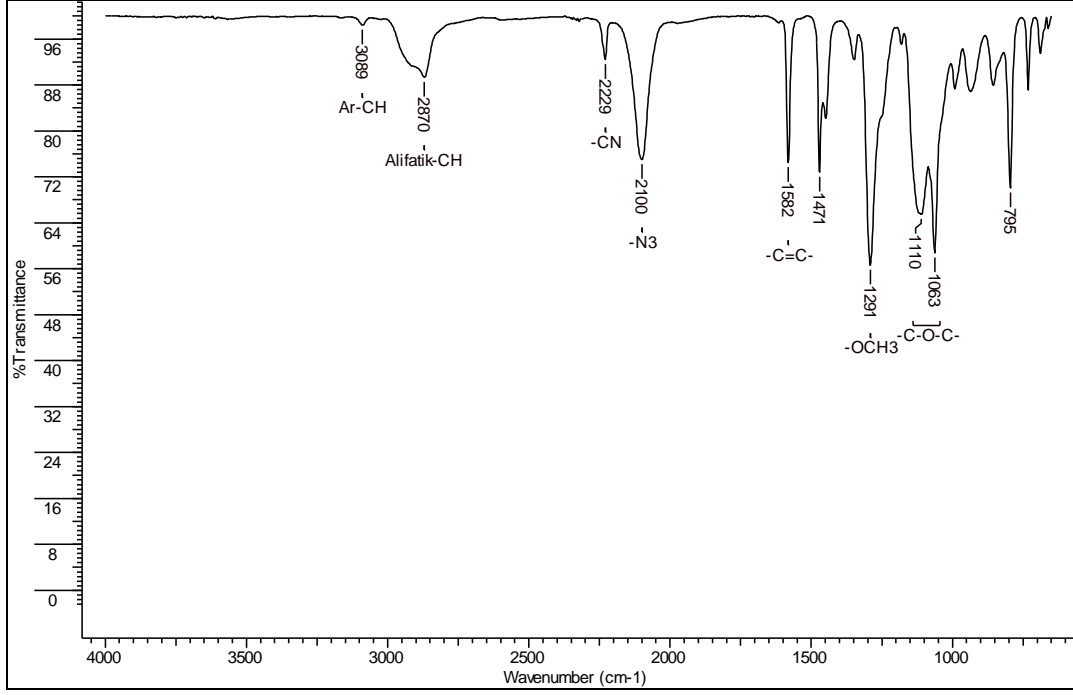
Şekil 5.17: 3-(2-{2-[2-(2-mesil etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (12) ¹H-NMR spektrumu.

5.2.4. 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Aromatik -CH gerilmesi 3089 cm⁻¹, alifatik -CH gerilmesi 2870 cm⁻¹, -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2229 cm⁻¹, -N₃ (Azit) gerilmesi 2100 cm⁻¹, aromatik -C=C- gerilmesi 1582 cm⁻¹, -OCH₃ gerilmesi 1291 cm⁻¹, -C-O-C- simetrik gerilmesi 1110- 1063 cm⁻¹'de gözlenmiştir.

Spektrumda -N₃ azit gerilmesine ait pikin gözlenmesi oluşan istenilen yapısının oluştuğunu Şekil 5.18'de görebilmekteyiz.

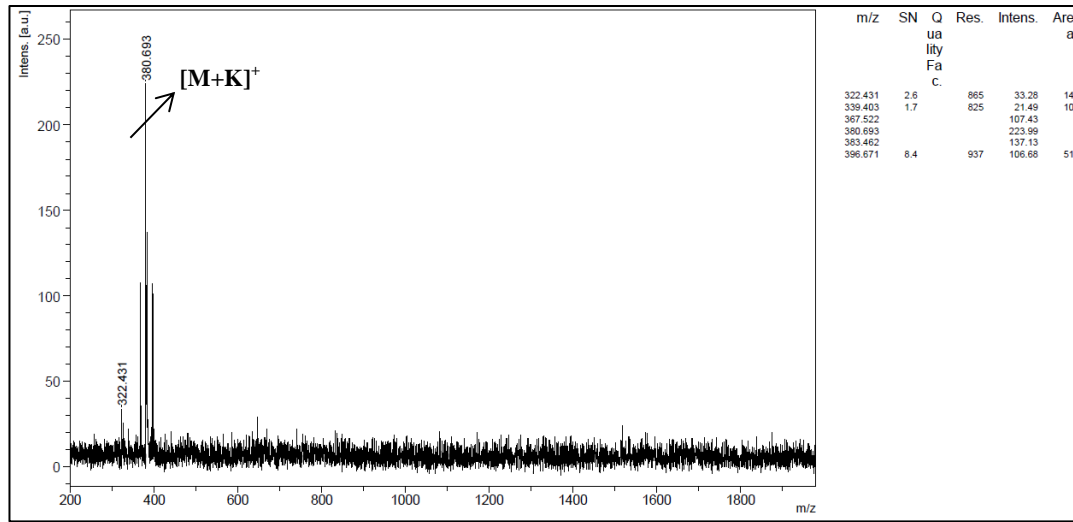


Şekil 5.18: 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF)

3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) bileşiğinin matriksiz olarak MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.19’da verilmiştir.

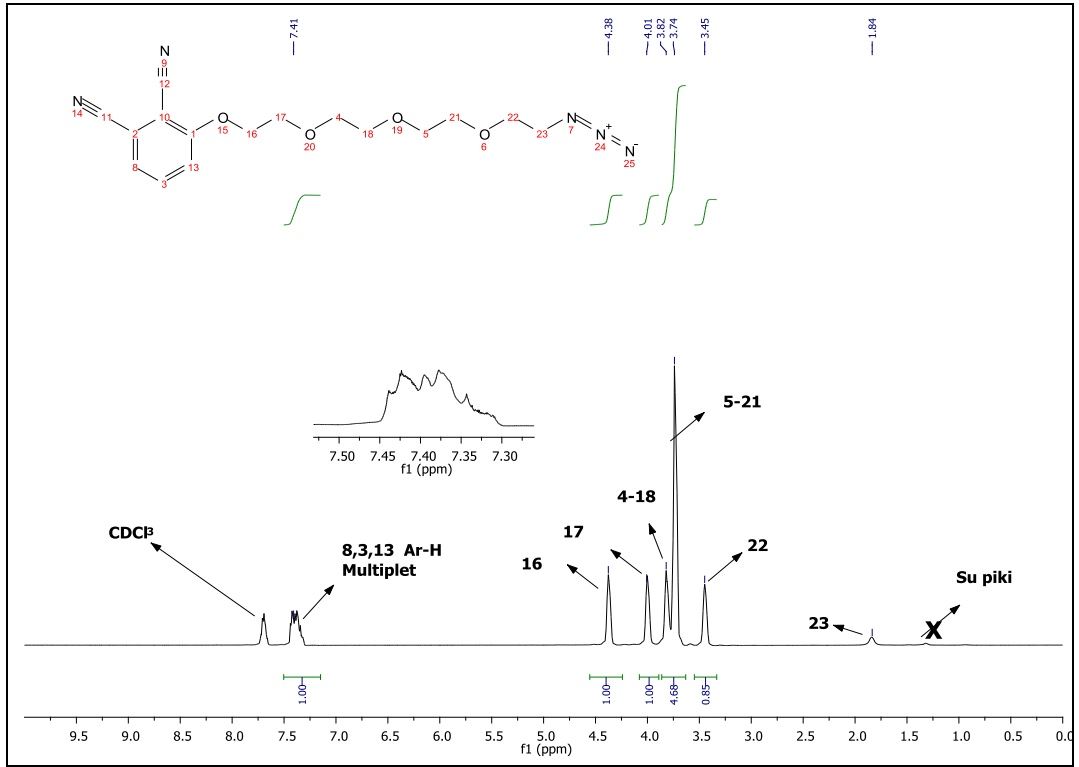
380,693’deki $[M+K]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütle 345 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.19: 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (13) kütle spektrumu.

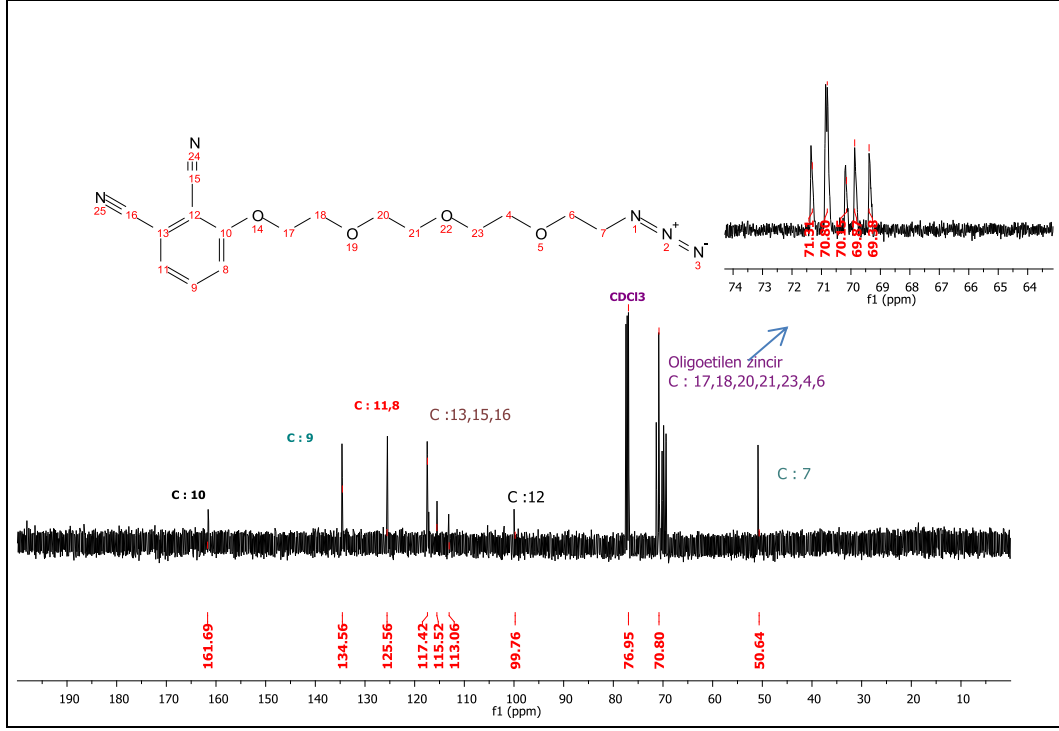
- NMR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$: (500MHz) (CDCl_3): 1.84 ppm'de azit grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ (H23) protonuna ait singlet bir pik, 3.45 ppm'de poliokso zincirinde bulunan $-\text{CH}_2$ (H4-18-5-21) protonuna ait pikler, 4.01 ppm'de poliokso zincirinde bulunan $-\text{CH}_2$ (H17) protonuna ait pik, 4.38 ppm'de benzene yakın poliokso zincirinde bulunan $-\text{CH}_2$ (H16) piki gözlenmektedir. 7.41 ppm'de aromatik protonlara (H3-8-13) ait multipler pik gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile spektrum uyumludur (Şekil 5.20).



Şekil 5.20 : 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril (14) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^{13}\text{C-NMR}$:(500MHz) (CDCl_3) : 50.64 ppm'de azide bağlı $-\text{CH}_2$ (C7) karbonuna ait bir pik, 69.38-71.31 ppm aralığında poliokso zincirine ait $-\text{CH}_2$ (C6-4-23-21-20-18) pikler, 99.76 ppm'de aromatik karbona (C12) ait pik, 117.42-113.02 ppm aralığında nitril karbonları (C15-16) ve aromatik karbon (C13) pikleri gözlenmektedir. 125.56 ppm'de aromatik karbon (C11-8) ait pikler, 134.56 ppm'de aromatik karbona (C9) ve 161.69 ppm'de aromatik karbona (C10) ait pikler gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.21 uyumludur.

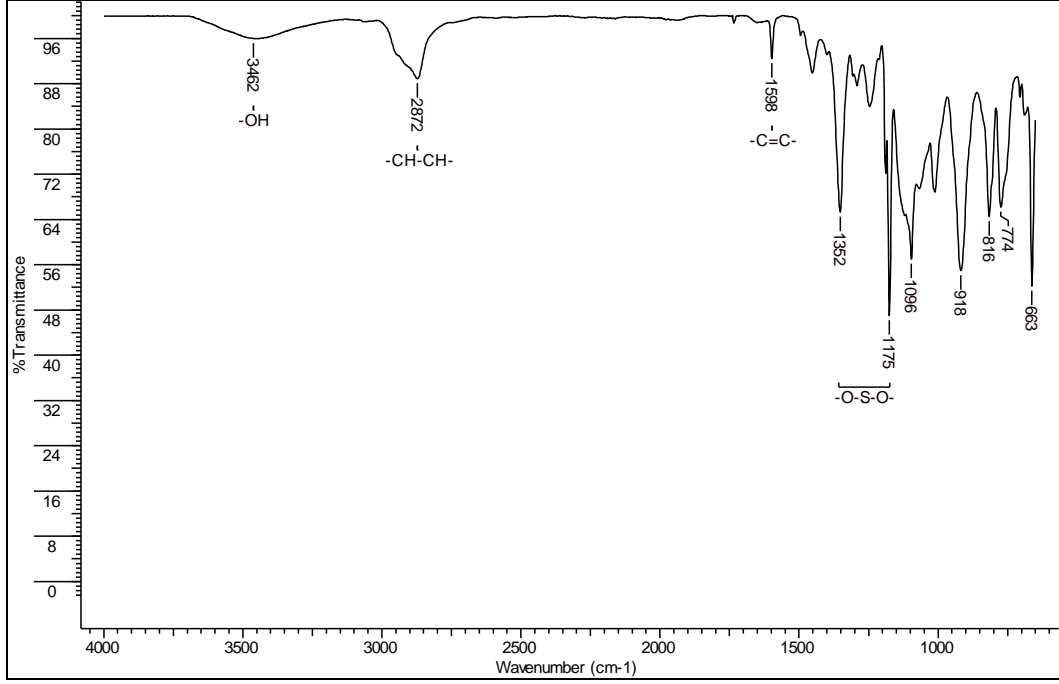


Şekil 5.21: 3-(2-{2-[2-(2-azit etoksi) etoksi] etoksi} etoksi) ftalonitril ¹³C-NMR spektrumu.

5.2.5. Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

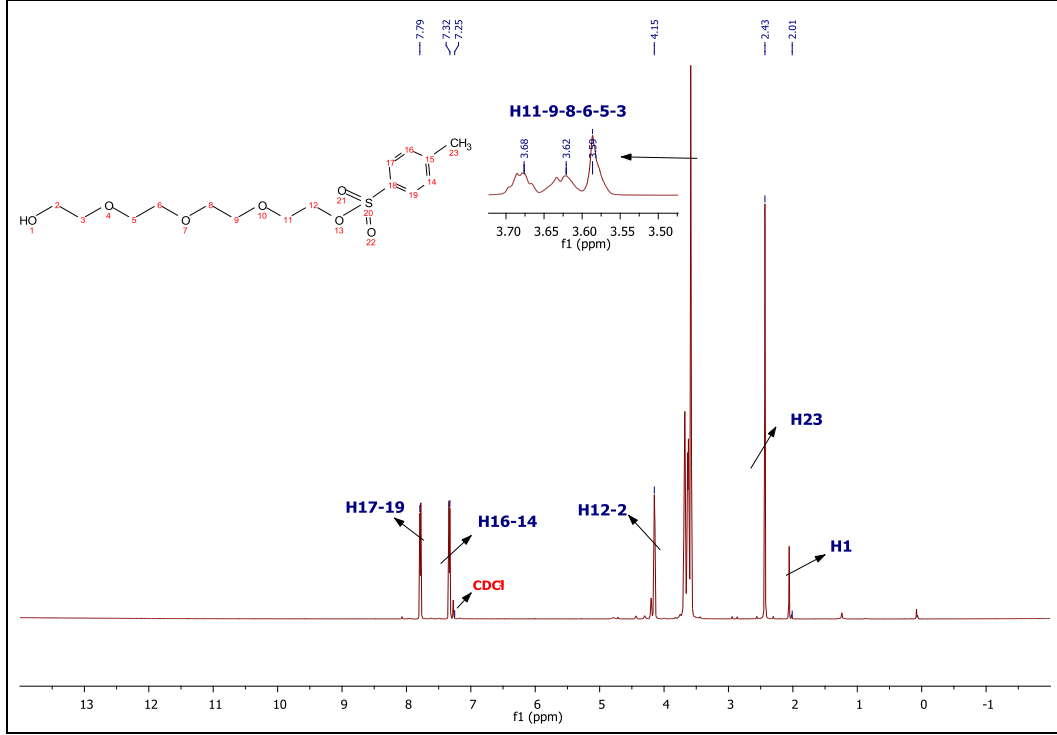
Spektrumda –OH gerilmesine ait pik 3462 cm^{-1} 'de gözlenmektedir, geniş $2872\text{ -}2980\text{ cm}^{-1}$ deki pikler alifatik -CH gerilmesini göstermekte, aromatik -C=C- gerilmesi 1598 cm^{-1} , -C-O-C- simetrik gerilmesi 1096 cm^{-1} 'de görülmektedir .



Şekil 5.22: Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) FT-IR spektrumu.

- NMR Spektrumu

¹H-NMR: (500MHz) (CDCl₃): 2.01 ppm'de -OH grubuna ait (H1) protonu singlet bir pik, 2.43 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubu protonuna (H23) ait bir pik, 3.59-3.62-3.68 ppm'de poliokso zincirinde bulunan -CH₂ (H11-9-8-6-5-3) protonlarına ait pikler, 4.15 ppm'de tosil grubuna bağlı bulunan -CH₂ (H17) protonuna ait pik gözlenmektedir. 7.32 ve 7.79 ppm'de aromatik protonlara (H17-13-14-16) ait pikler gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.23 uyumludur.

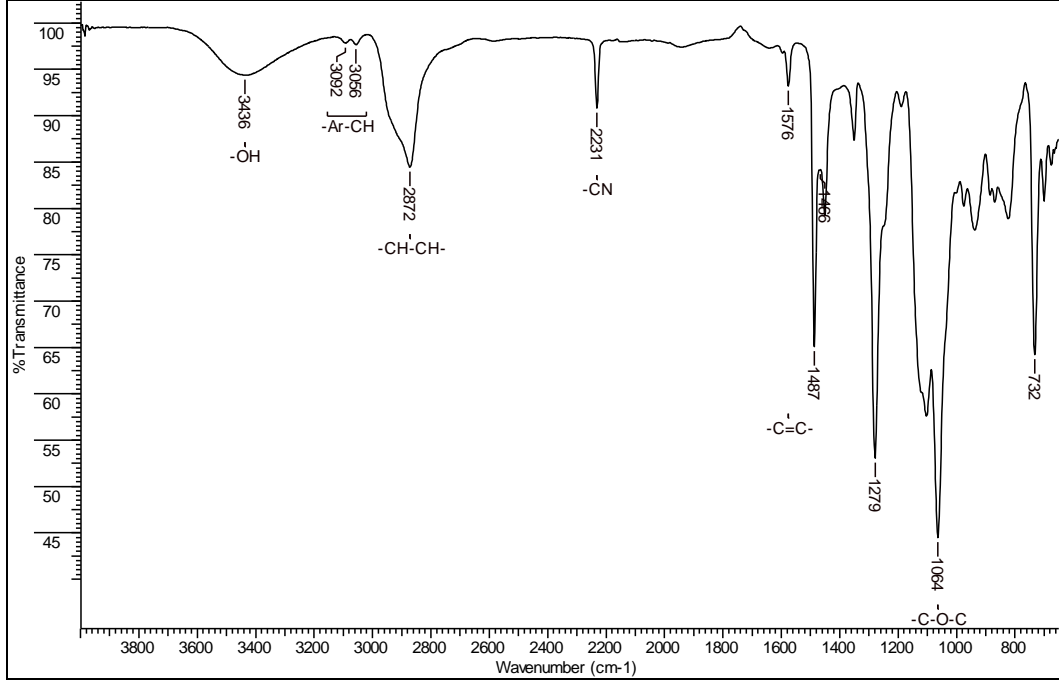


Şekil 5.23: Etanol 2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi]-, 1-(4- metil benzensulfonat) (14) ¹H-NMR spektrumu.

5.2.6. 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi] ftalonitril (15) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda –OH gerilmesine ait pik 3436 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Aromatik -CH gerilmesi $3092\text{-}3056\text{ cm}^{-1}$, alifatik -CH gerilmesi 2872 cm^{-1} , -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2231 cm^{-1} , aromatik -C=C- gerilmesi 1576 cm^{-1} , -OCH₃ gerilmesi 1279 cm^{-1} , -C-O-C- simetrik gerilmesi 1064 cm^{-1} , de gözlenmiştir (Şekil 5.24).

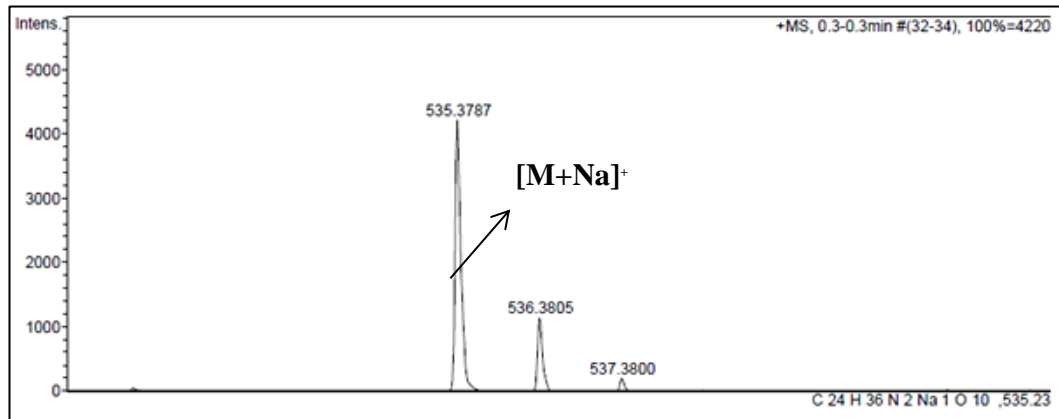


Şekil 5.24: 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi] ftalonitril (15) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu(MALDI-TOF)

2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi] ftalonitril (15) bileşiğinin matriksiz olarak MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.25’de verilmiştir.

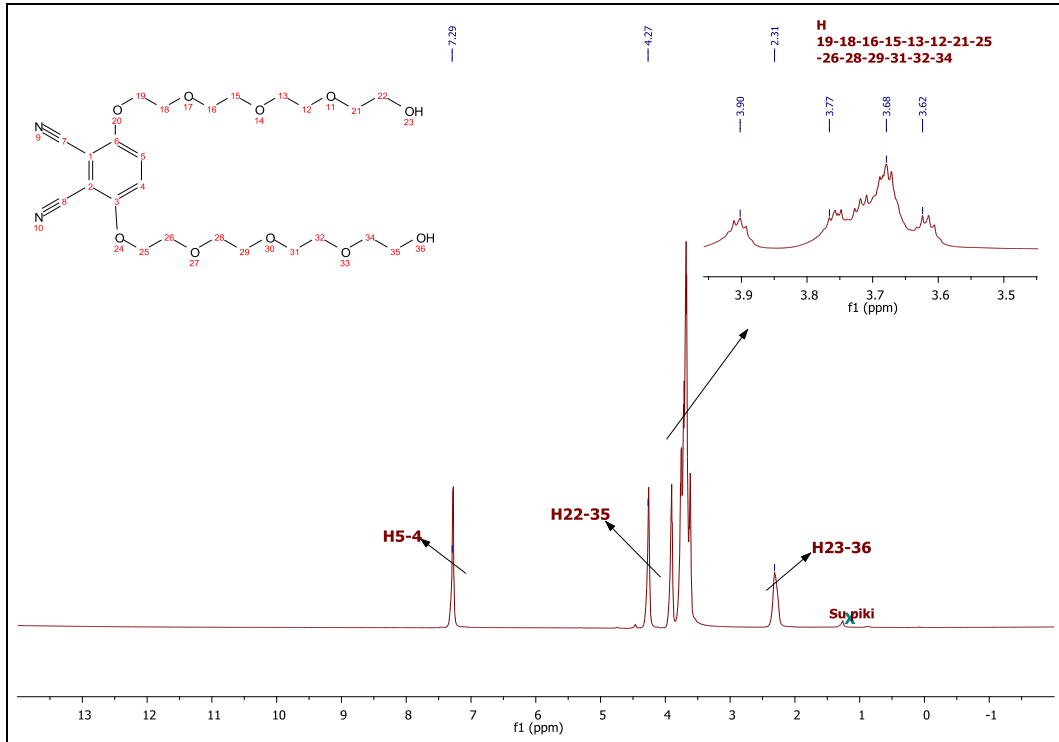
535.37 ‘deki $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütle 512.55 g/mol olan bileşiği doğrulamaktadır.



Şekil 5.25: 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi] ftalonitril (15) MALDI-TOF spektrumu.

- NMR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$: (500MHz) (CDCl_3): 2.31 ppm'de -OH grubuna ait (H23-36) protonlar singlet bir pik, 3.62-3.68-3.77-3.90 ppm'de poliokso zincirinde bulunan –CH₂ (H19-18-16-15-13-12-21-25-26-28-29-32-34) protonlarına ait pikler, 4.27 ppm'de poliokso zincirine bağlı –CH₂ (H22-35) protonlarına ait pik gözlenmektedir. 7.26 ppm'de aromatik protonlara (H5-4) ait pikler gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.26 spektrum uyumludur.



Şekil 5.26: 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi] ftalonitril (15) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

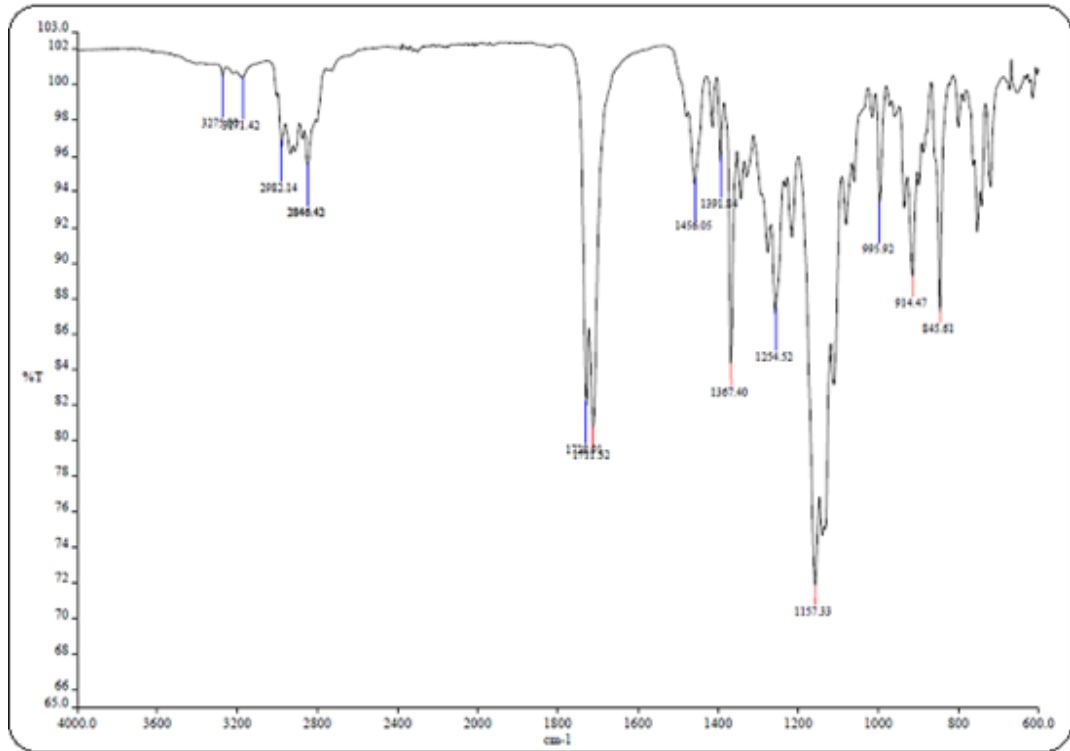
5.3. Gd-DOTA (18) Kompleksinin Karakterizasyonu

Gd-DOTA (18) Kompleksinin karakterizasyonu için elde edilen FT-IR, Kütle ve NMR spektrumları teorik hesaplamalar ve literatürdeki değerlendirmeler dikkate alınarak yorumlanmıştır [72].

5.3.1. 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10 Triasetikasıit Tersiyerbutil Ester (16) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda 3271 cm^{-1} de çıkan -NH gerilmeleri; $2982\text{-}2846\text{ cm}^{-1}$ de çıkan -CH gerilmeleri; 2145 cm^{-1} de çıkan $\text{-C}\equiv\text{CH}$ gerilmeleri; 1728 cm^{-1} de çıkan $\text{-}^t\text{Bu-CO}$ gerilmeleri; 1721 cm^{-1} de çıkan -NH-CO gerilmelerine ait pikleridir.

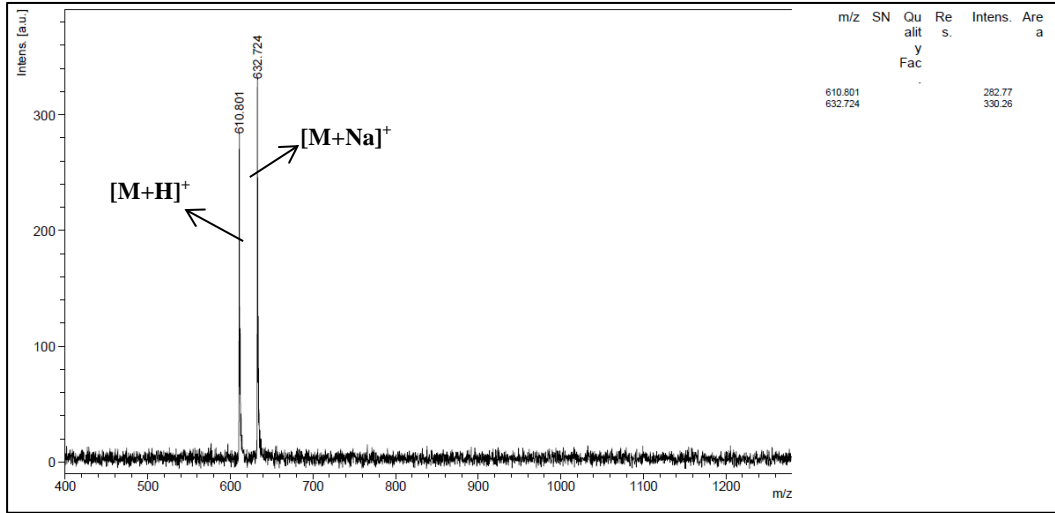


Şekil 5.27: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasıit tersiyerbutil ester (16) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF)

1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) bileşiğinin matris olarak DHB içinde alınmış MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.28’de verilmiştir.

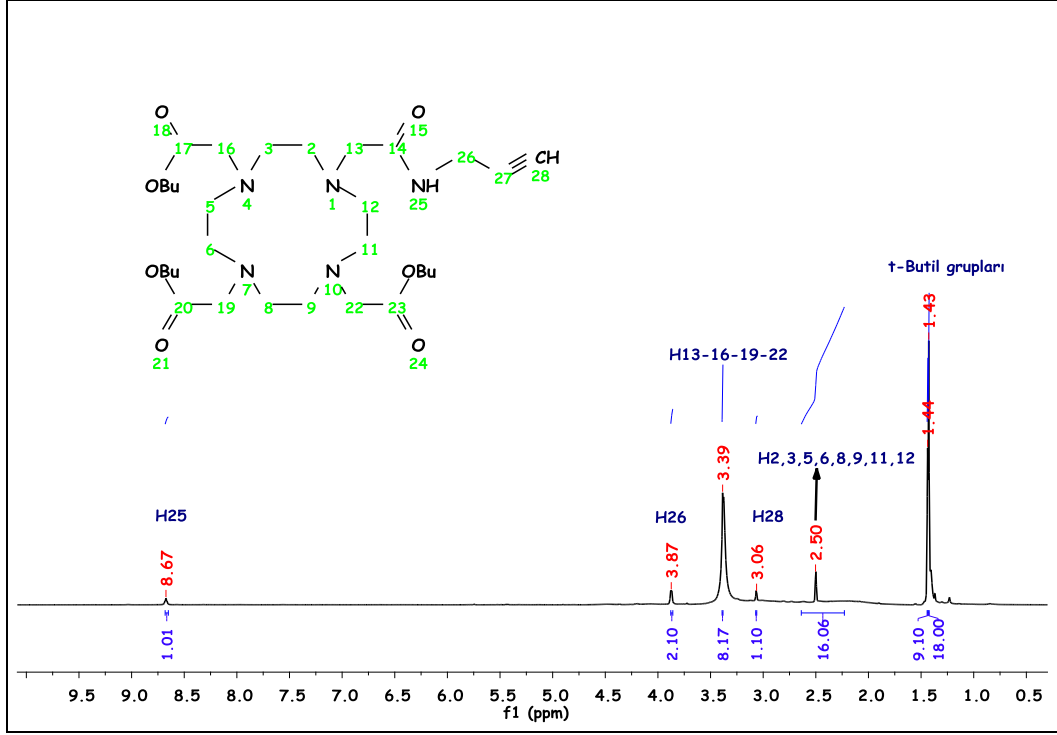
610.801’de $[M+H]^+$, 632.724’de $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 609 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.28: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) kütle spektrumu.

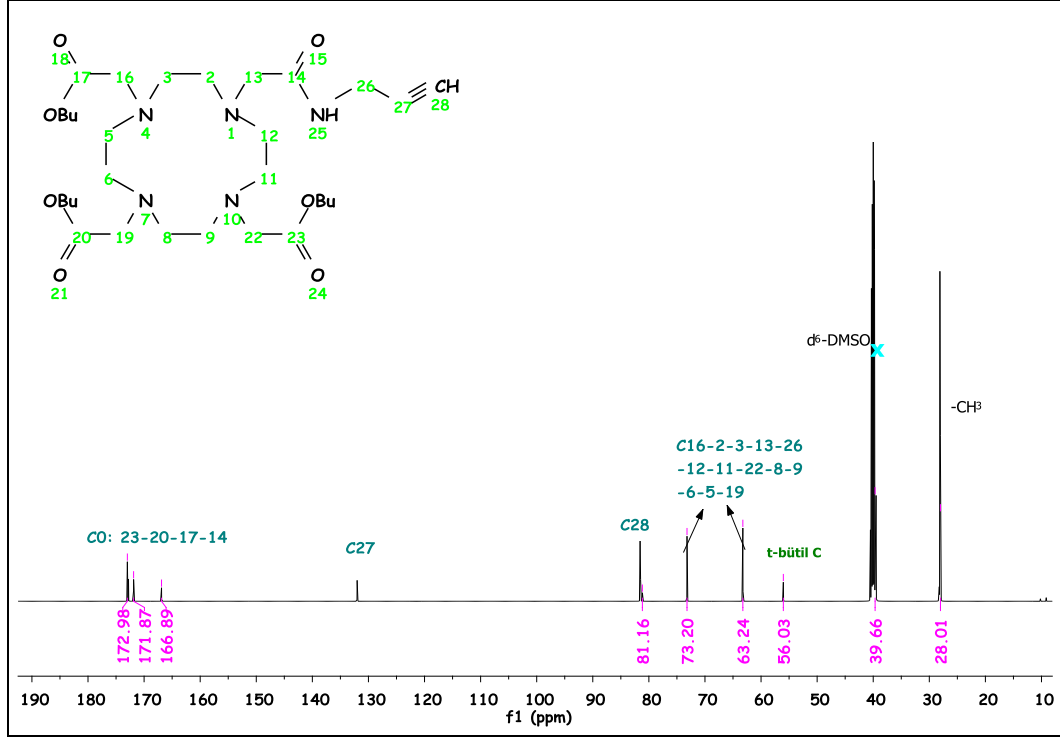
- NMR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$: (500MHz) (CDCl_3): 8.67 (s, 1H, CONHCH_2), 3.87 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.39 (s, 8H, CH_2 1.44 ppm’de tersiyer bütül gruplarına ait protonlar singlet bir pik, 2.50 ppm’de siklen halkasında bulunan $-\text{CH}_2$ (H3-2-5-6-8-9-11-12) protonlarına ait pik, 3.06 ppm’de alkin $-\text{C}\equiv\text{C-H}$ (H28) protonuna ait pik gözlenmektedir. 3.39 ppm’de $-\text{CH}_2$ (H16-19-22-13) protonlarına ait pik, 3.87 ppm’de H26 protonuna ait pik gözlenmektedir. Yapıdaki $-\text{NH}$ ’a ait H25 protonu ise 8.67 ppm’de gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.29 uyumludur.



Şekil 5.29: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoyl) Metil-4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) ¹H-NMR spektrumu.

¹³C-NMR: (500MHz) (d₆-DMSO): 172-171-166 ppm'de karboksil gruplarına ait (C14-17-20-23) pikler, 81.16 ppm'de alkin karbonu (C28), 73.20 ve 63.24 ppm'de -CH₂ karbonlarına ait (C16-2-3-13-26-12-11-22-8-9-6-5-19) pikler gözlenmektedir. 56.03 ppm'de tersiyer bütıl karbonuna bağlı kuarterner karbona ait pik, 28.01 ppm'de metil grup karbonlarına ait pikler görülmektedir. Bileşiğin yapısı ile spektrum uyumludur (Şekil 5.30).



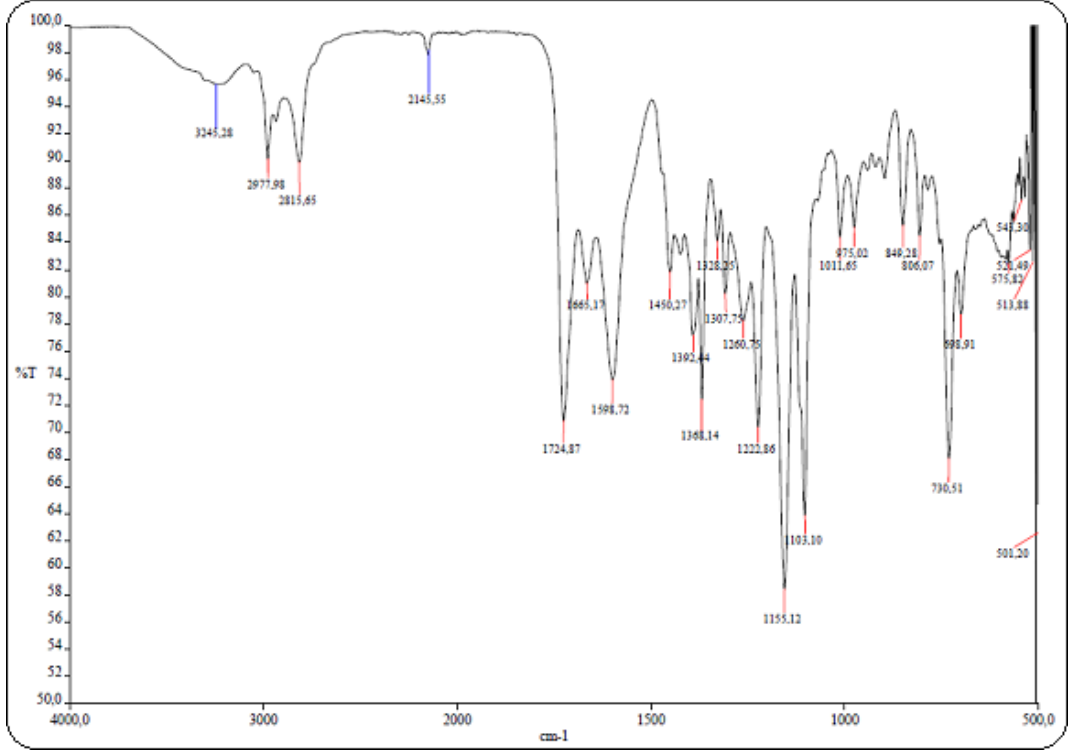
Şekil 5.30: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil- 4,7,10 Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (16) ^{13}C -NMR spektrumu.

5.3.2. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda 3345 cm^{-1} de çıkan -NH gerilmeleri; $2977\text{-}2815\text{ cm}^{-1}$ de çıkan -CH gerilmeleri; 2145 cm^{-1} de çıkan $\text{-C}\equiv\text{CH}$ gerilmeleri; 1724 cm^{-1} de çıkan Asit -C=O gerilmeleri; 1666 cm^{-1} de çıkan -NH-CO gerilmelerine ait piklerdir.

Ayrıca spektrumda 1700 cm^{-1} lerde çıkan $\text{-}^t\text{Bu-CO}$ gerilmelerinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

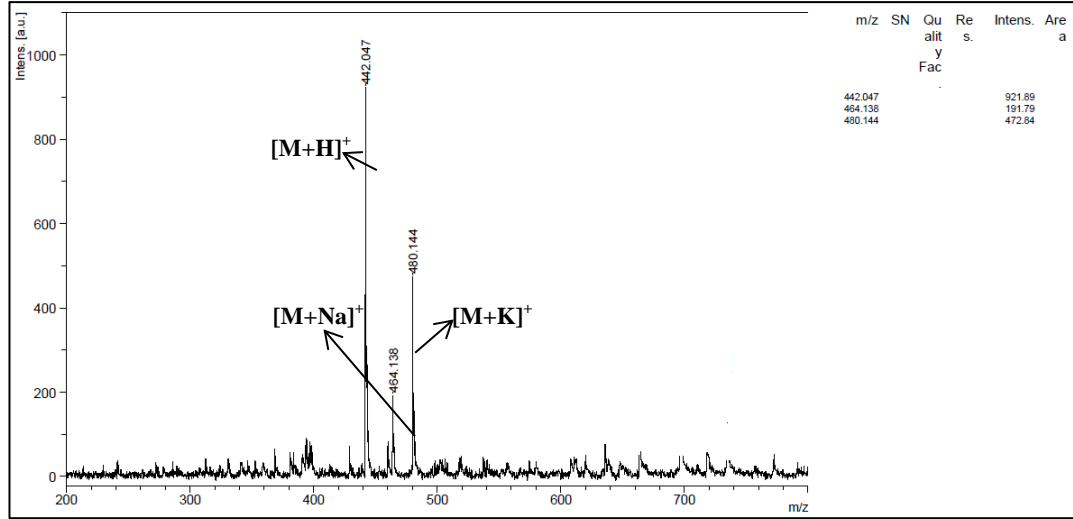


Şekil 5.31: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododek-1-yl-asetik asit (15) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF)

4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetrazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) bileşiminin matriks olarak DHB içinde alınmış MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.32’de verilmiştir.

442.04’de $[M+H]^+$, 464.13’de $[M+Na]^+$ ve 480.14’de $[M+K]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 441.48 g/mol olan bileşimin oluştuğunu göstermektedir.

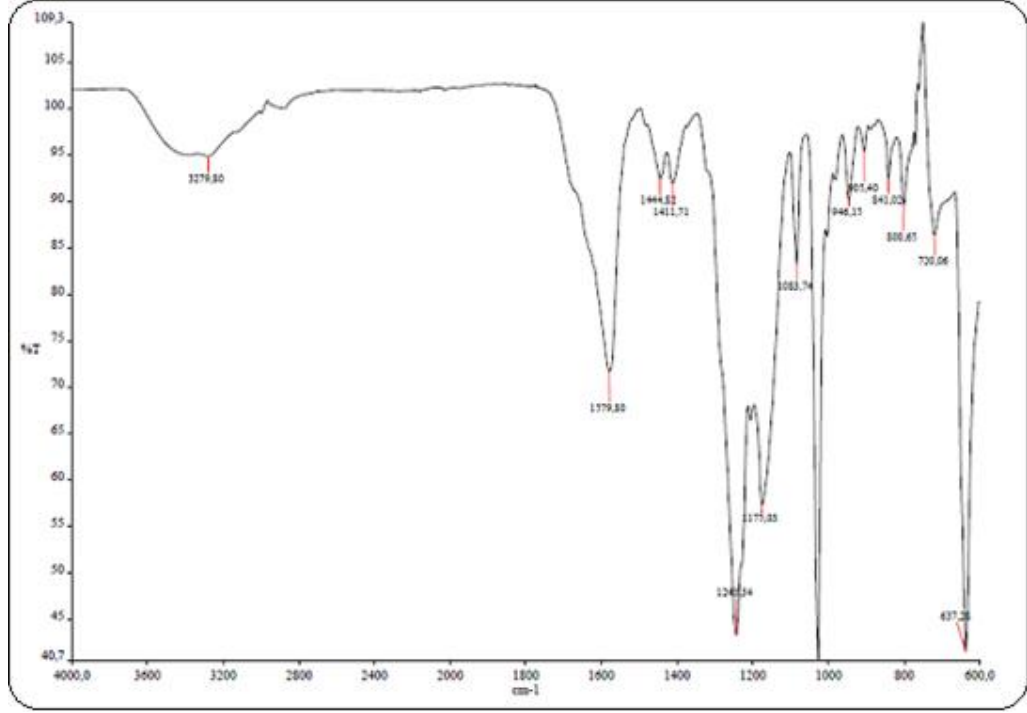


Şekil 5.32: 4,10-Bis-karboksümetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododek-1-yl-asetik asit (17) kütle spektrumu.

5.3.3. 4,10-Bis-karboksümetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

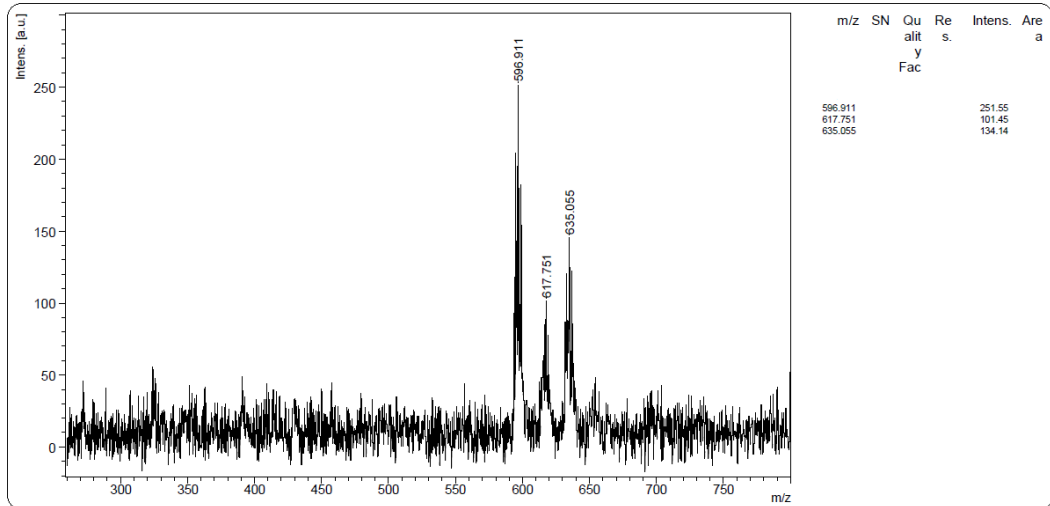
Spektrumda 3340 da çıkan –NH gerilmeleri; 2980 de çıkan –CH gerilmeleri; 2140 da çıkan -C≡CH gerilmeleri; 1585 de çıkan –CO gerilmelerine ait piklerdir.



Şekil 5.33: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu

596.91 m/z'deki $[M+H]^+$ ve 617.75 m/z'deki $[M+K]^+$ piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 1864.59 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.34: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16) kütle spektrumu.

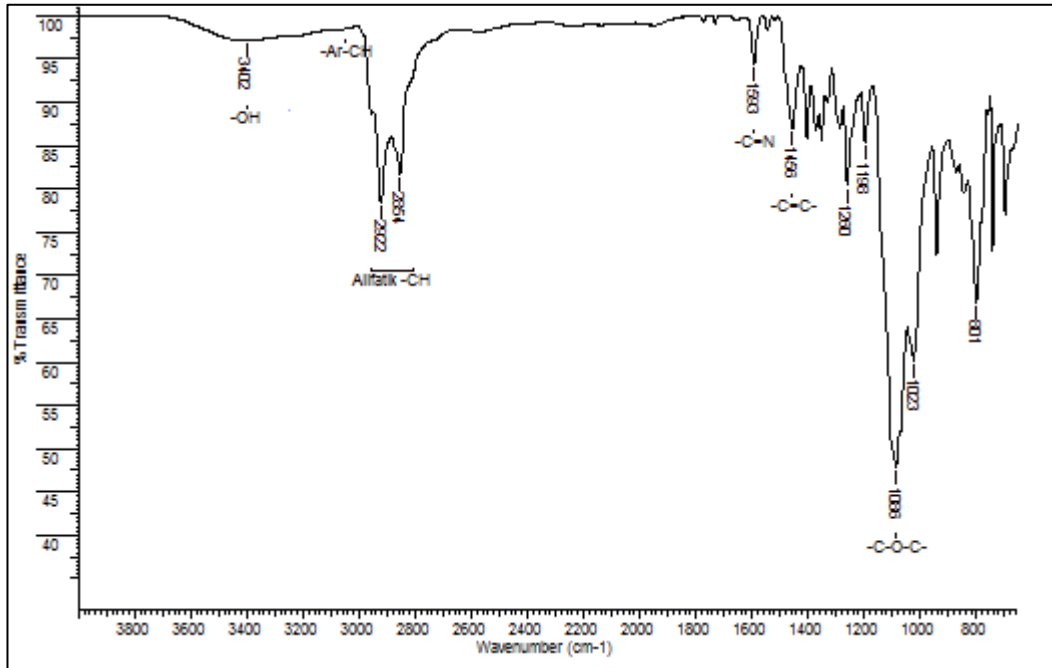
5.4. Mono-Gd-DOTA Grubu İçeren AB₃ Zn(II) Ftalosiyanın Türevlerinin Karakterizasyonu

5.4.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanın (19) Karakterizasyonu

• FT-IR Spektrumu

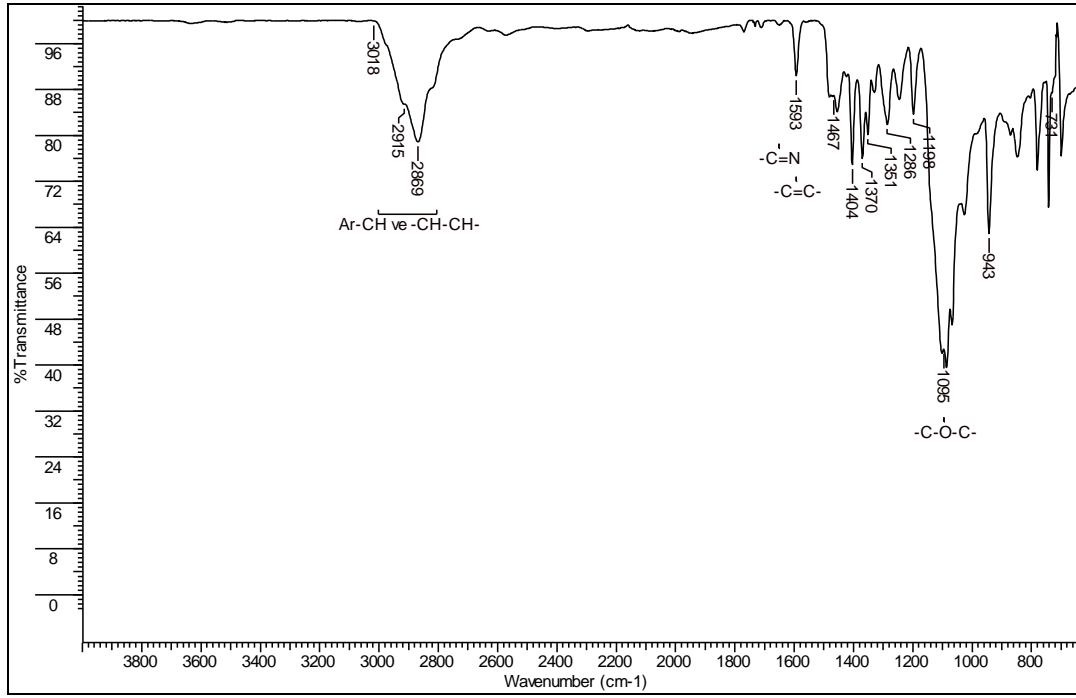
-OH piki 3402 cm⁻¹, alifatik -CH gerilmesi 2922-2854 cm⁻¹, aromatik -C=N gerilmesi 1593 cm⁻¹, aromatik -C=C- gerilmesi 1456 cm⁻¹, -OCH₃ gerilmesi 1198 cm⁻¹, -C-O-C- asimetrik gerilmesi 1086 cm⁻¹ ve -C-O-C- simetrik gerilmesi 1023 cm⁻¹'de gözlenmiştir.

Spektrumda -C≡N gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi, -NH ve -C=N gerilmelerine ait piklerin gözlenmesi oluşan ürünün yapısını Şekil 5.35 desteklemektedir.



Şekil 5.35: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanın (19) FT-IR spektrumu.

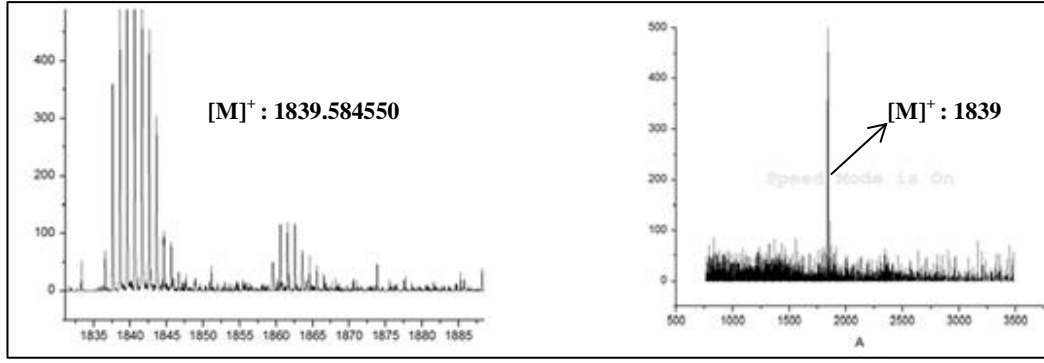
Simetrik ftalosiyanine bakıldığında ise -OH pikinin kaybolduğu Şekil 5.36'dan görülmektedir.



Şekil 5.36: 2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyanın FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (HRMS)

2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyanın (19) bileşiğinin High Resolution MS (HRMS) Spektrumu aşağıdadır. Hesaplanan değer ile bulunan değerlerin birbirine çok yakın olduğu Şekil 5.37'den görülmektedir.

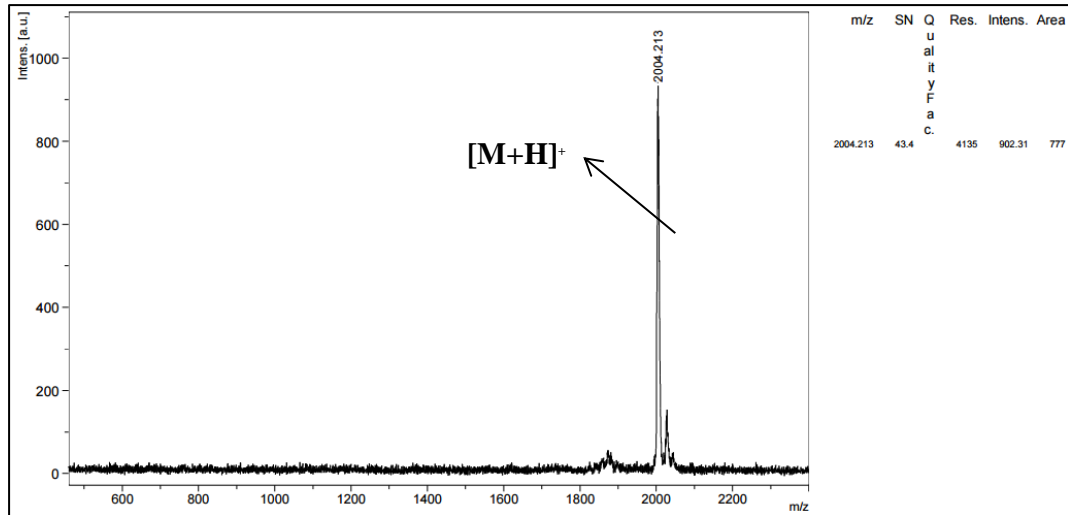


Molekül Adı	M _{hes.}	M _{bulunan}
19 (teorik)	1839.5842836	-
19	1839.5842836	1839.584550

Şekil 5.37: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) HRMS spektrumu.

- Kütle Spektrumu -2

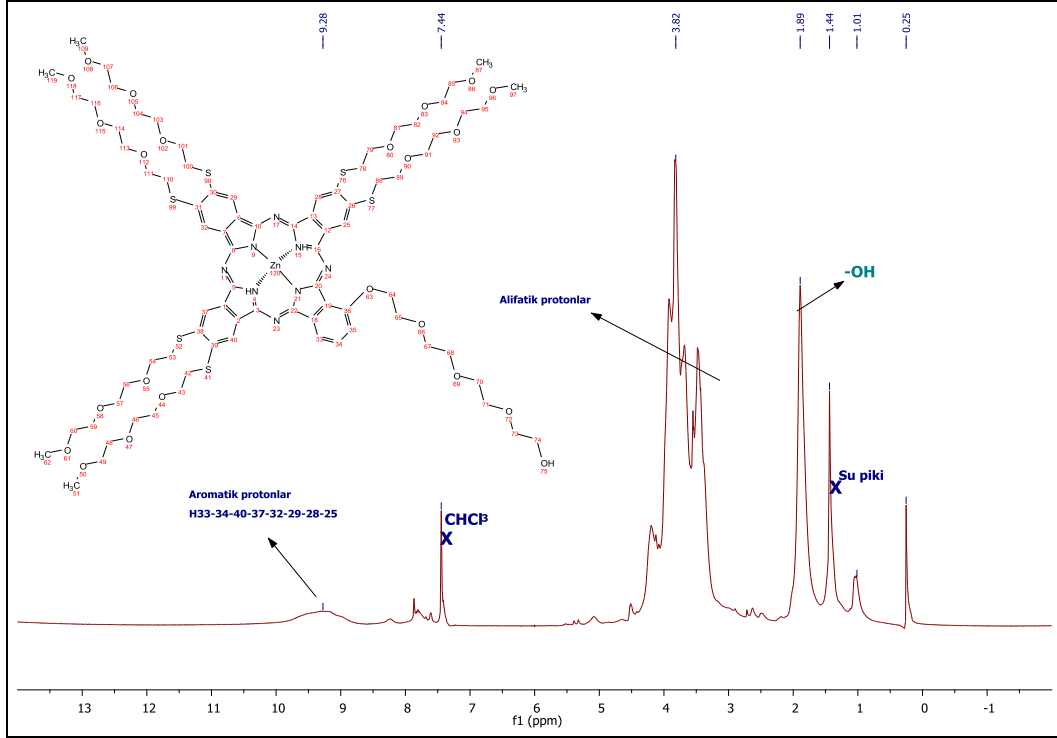
Asimetrik 19 no'lu birleşik sentezlenirken yan ürün olarak oluşan simetrik (3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyenin) kütle spektrumu aşağıdadır, 2004 m/z 'de bulunan pik beklenen simetrik ftalosiyenin pikidir.



Şekil 5.38: 2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyenin FT-IR spektrumu.

- NMR Spektrumu

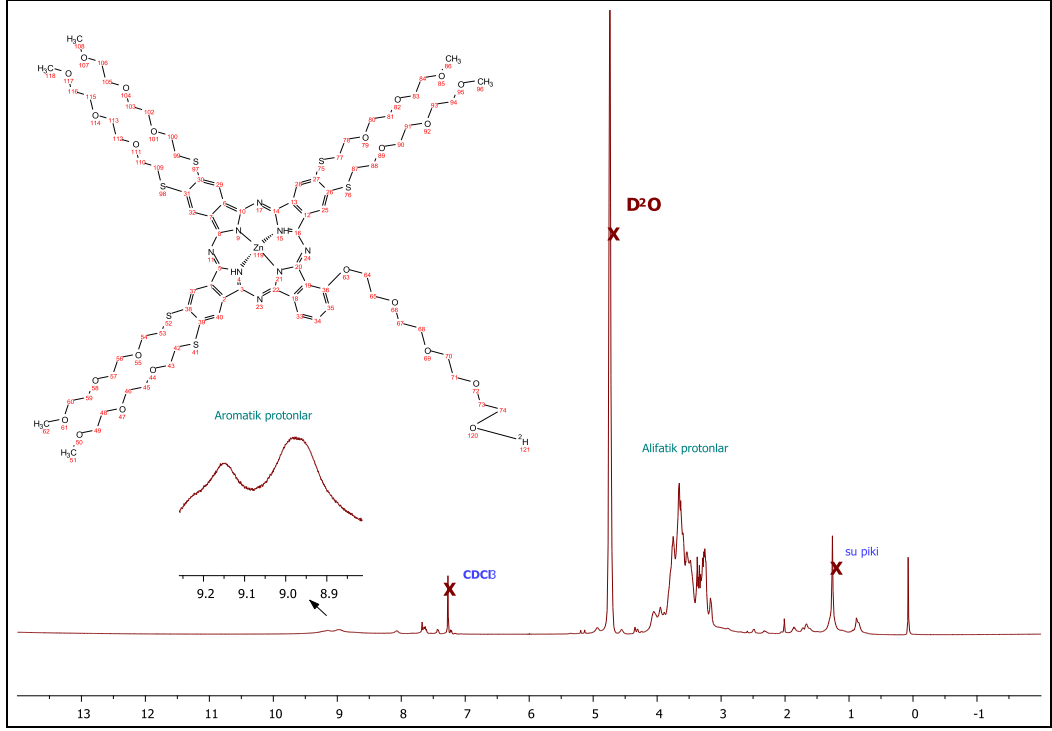
$^1\text{H-NMR}$: (500MHz) (CDCl_3): 1.89 ppm'de $-\text{OH}$ grubuna ait (H75) proton singlet bir pik, 3.0 ve 4.5 ppm arasında çıkan poliokso zincirinde bulunan $-\text{CH}_2$ protonlarına ait pikler, 9 ppm civarı çıkan aromatik halkaya ait protonların pikleri gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.39 uyumludur.



Şekil 5.39: 2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) ftalosiyaniin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Moleküldeki $-\text{OH}$ yapısının kanıtlanması amacıyla D_2O ile exchange yapılmış ve aşağıdaki şekil 5.40 elde edilmiştir.

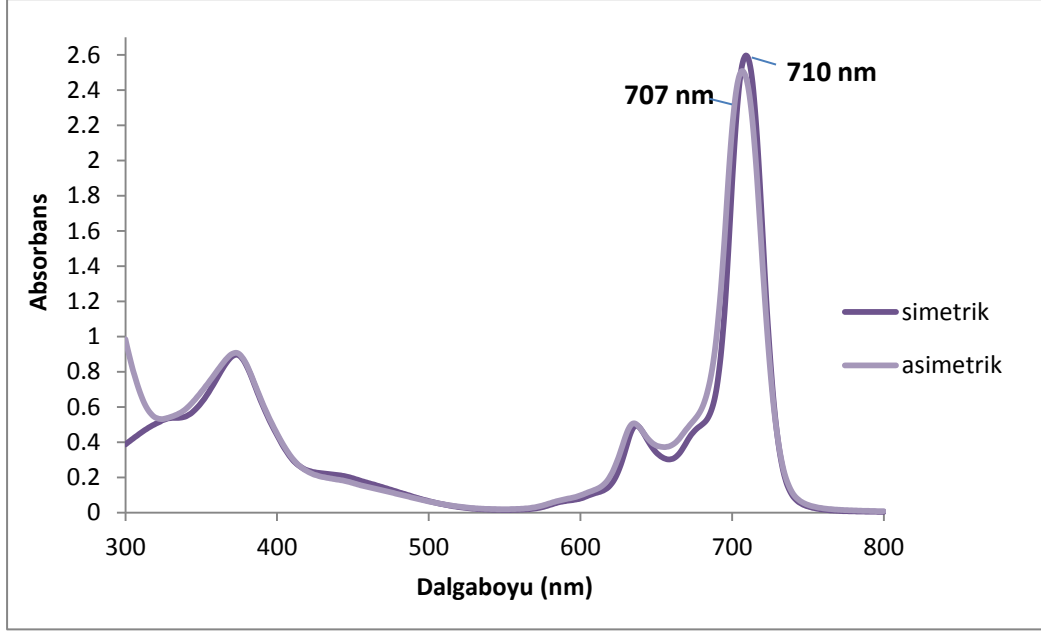
$^1\text{H-NMR}$: (500MHz) (D_2O): 9 ppm civarında aromatik protonlara ait pikler , 3.0 ve 4.0 ppm arasında çıkan poliokso zincirinde bulunan $-\text{CH}_2$ protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Bileşiğin yapısı ile şekil 5.40 ile uyumludur.



Şekil 5.40: 2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) ftalosiyenin ¹H-NMR spektrumu.

- UV-Vis Spektrumu (λ_{max}/nm)

2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) bileşiminin DMSO içerisinde 1.75×10^{-6} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bantı 707 nm, Soret bandı ise 374 nm civarında gözlenmiştir (Şekil 5.41). Gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) Tablo 5.4'de verilmiştir.



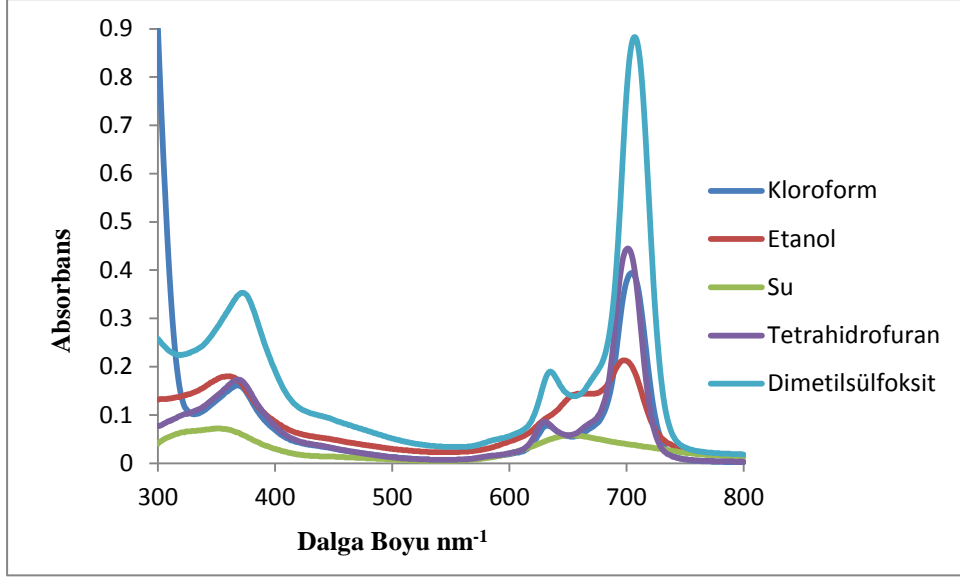
Şekil 5.41: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) ve 2,3,9,10,16,17,23,24-okta (1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) Zn(II) simetrik ftalosiyenin UV-Vis spektrumu.

Tablo 5.4 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).

Molekül kodu	λ_{max} (nm)	Log ϵ
19	707 nm	4.16
	374 nm	4.75

- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları

2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) bileşiğinin DMSO, kloroform, THF, Etanol ve su ile $6 \cdot 10^{-6}$ M 'da hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında (Şekil 5.42) çözücü değişiminin dalga boyuna etkisi incelenmiştir. Spektrumlar incelendiğinde su ve etanol içindeki moleküllerin agregasyona uğradıkları görülmektedir.

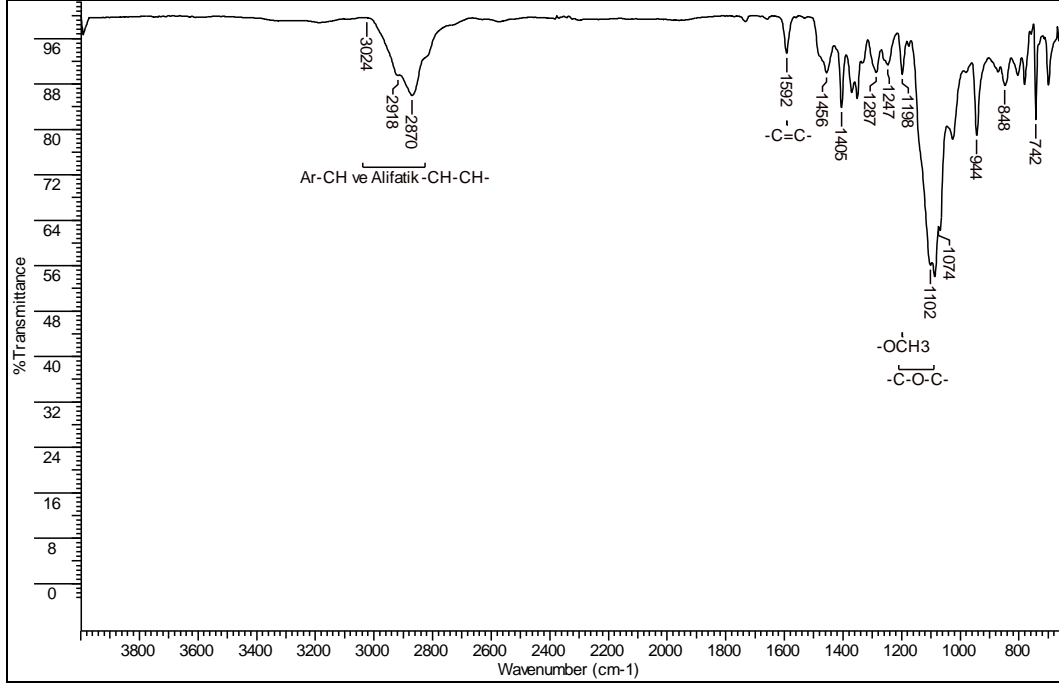


Şekil 5.42: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (19) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.

5.4.2. 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda -OH pikinin gözlenmemesi OH ucunun mesillendiğinin kanıtlarındandır. Aromatik -CH gerilmesinin alifatik -CH gerilmeleri içinde kaldığı 2870-2918 cm^{-1} görülmektedir. Aromatik -C=C- gerilmesi 1592 cm^{-1} , -OCH₃ gerilmesi 1198 cm^{-1} , -C-O-C- asimetric gerilmesi 1074 cm^{-1} gözlenmiştir. Bu bulgular OH'lı ftalosiyaninden mesilli ftalosiyaninin oluştuğunu Şekil 5.43 'te desteklemektedir.

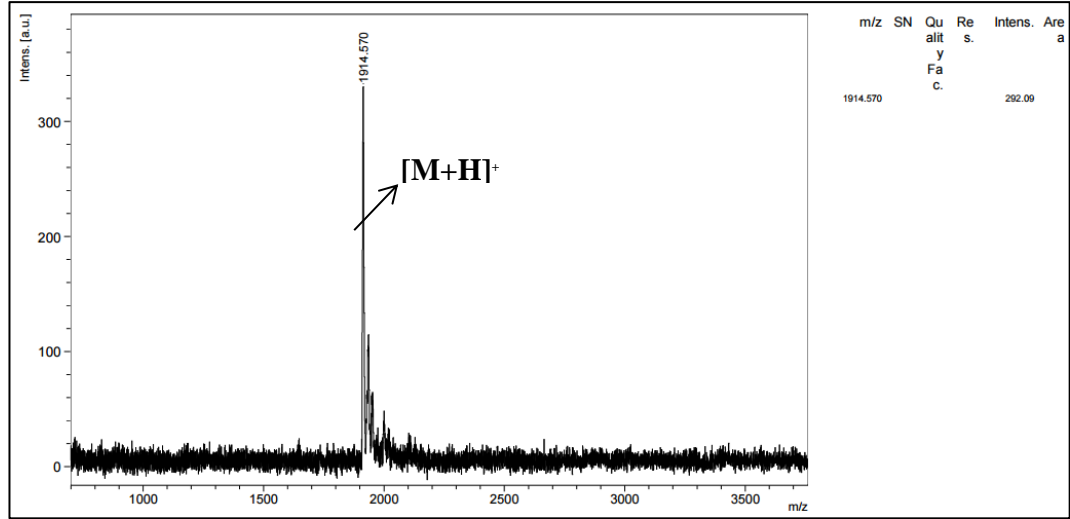


Şekil 5.43: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) FT-IR spektrumu.

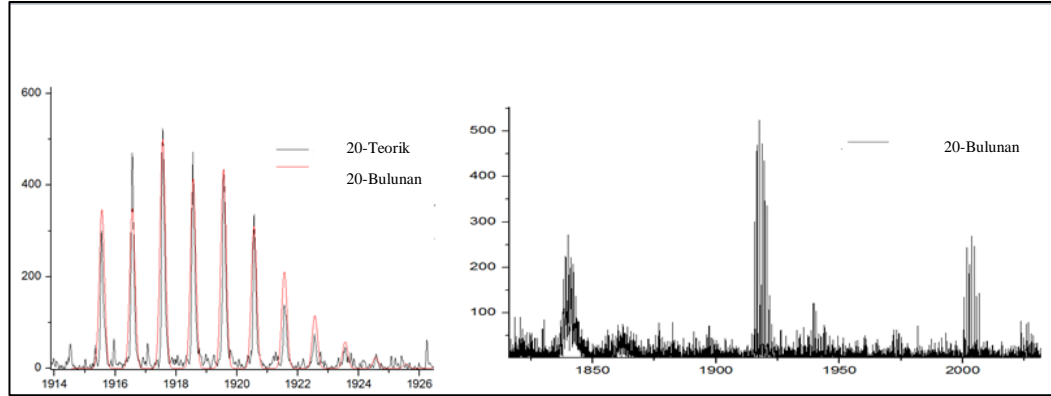
- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF ve HRMS)

2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) bileşiğinin matris olarak DHB içinde alınmış MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.44 'de verilmiştir.

1914.57'de $[M+H]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 1913,85 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.44: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) kütle spektrumu.



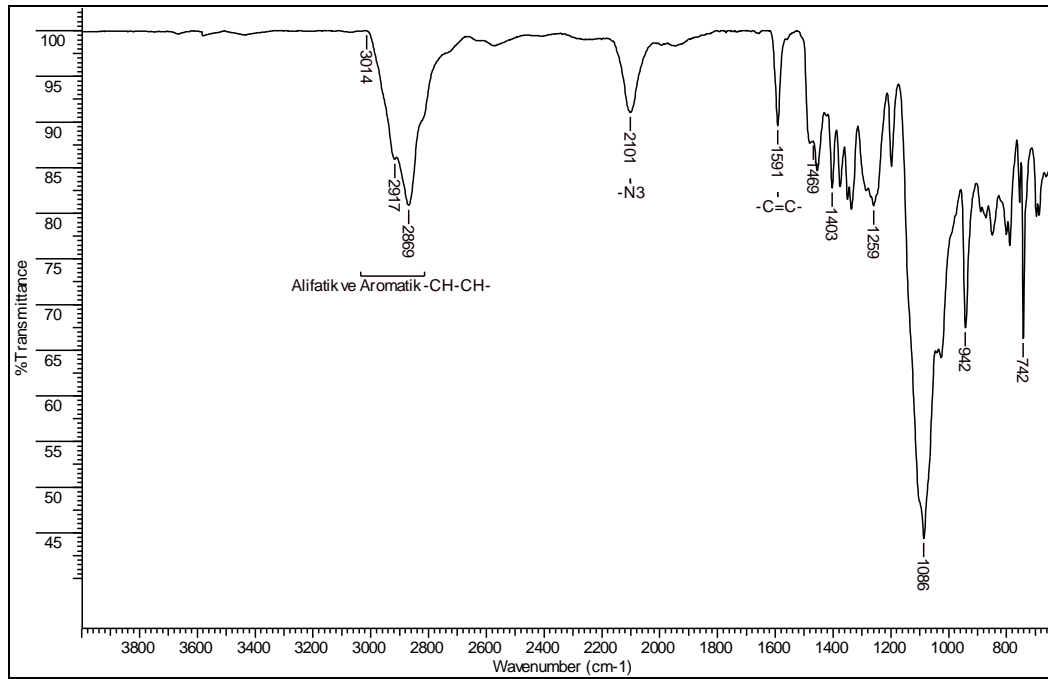
Molekül	$M_{hes.}$	$M_{bulunan}$
20-teorik	1918.56178690	-
20	1918.56178690	1917.561364

Şekil 5.45: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} mesil Zn(II) ftalosiyenin (20) HRMS spektrumu.

5.4.3. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(III) ftalosiyenin (21) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda aromatik ve alifatik -CH gerilmeleri 3014-2869 cm^{-1} arasında görülmektedir. Aromatik -C=C- gerilmesi 1592 cm^{-1} ve molekülün oluştuğunun en önemli kanıtı olan 2101 cm^{-1} deki pik göstermektedir (Şekil 5.46).

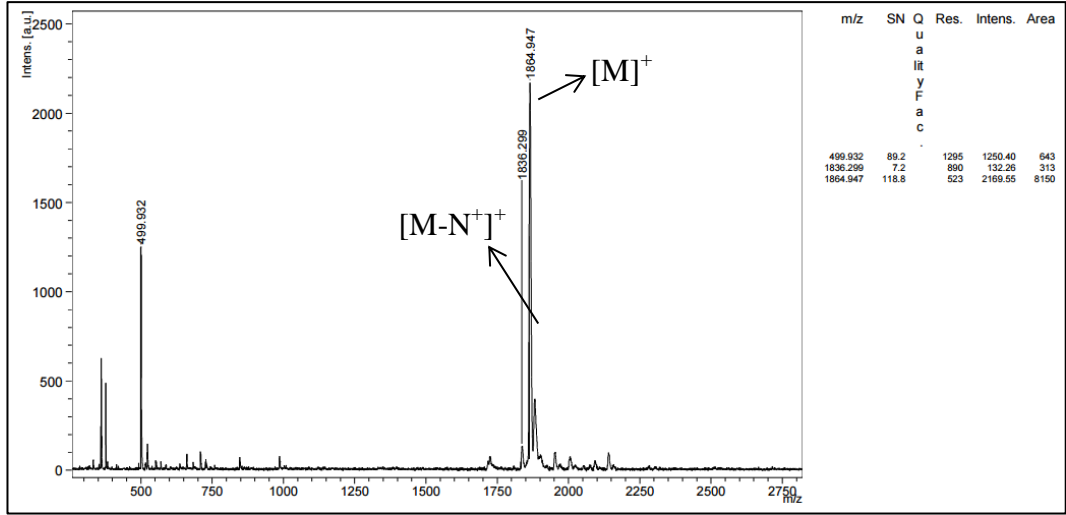


Şekil 5.46: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu

2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) bileşiğinin matris olarak DHB içinde alınmış MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.47'de verilmiştir.

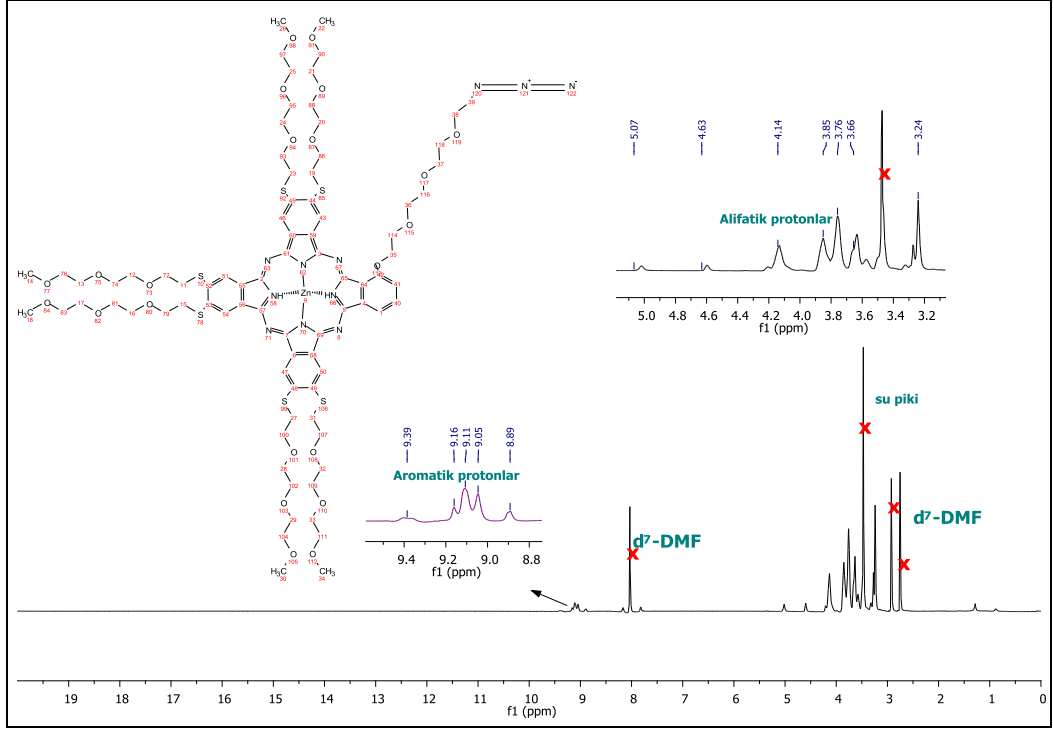
1864 m/z 'de $[M]^+$ ve 1836 m/z 'de $[M-N]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütle 1864.59 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.47: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-[2-(2-(2-etoksi) etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) kütle spektrumu.

- NMR Spektrumu

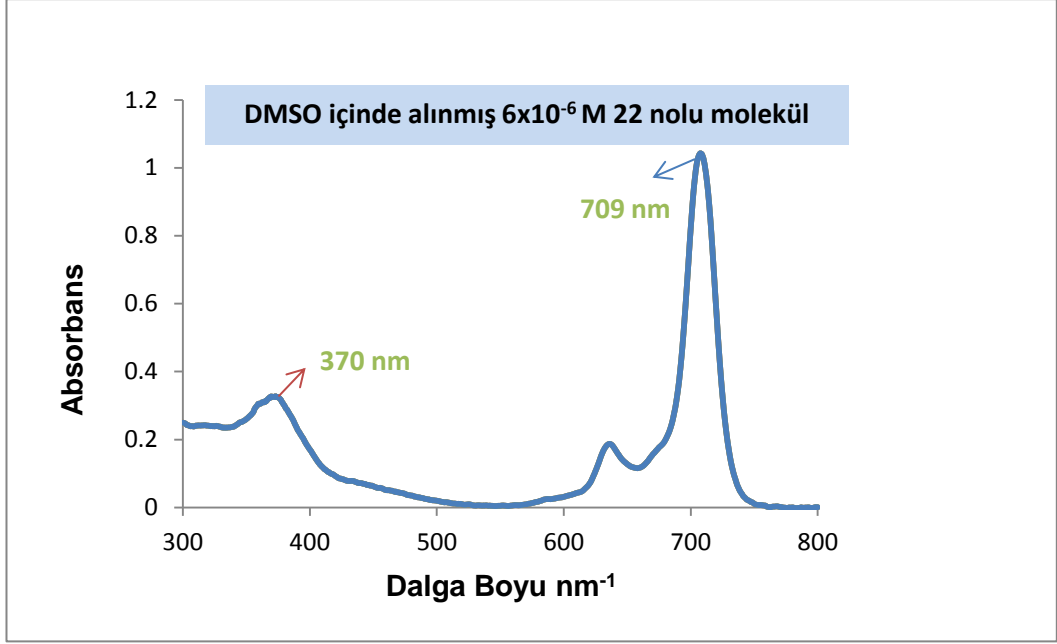
$^1\text{H-NMR}$: (500MHz) (d_7 -DMF): 9.39-9.16-9.11-9.05-8.89 ppm'de aromatik protonlara ait pikler , 5.07-4.63-4.14-3.85-3.76-3.66-3.24 ppm'de poliokso zincirlerdeki alifatik protonlara ait pikler görülmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.48 uyumludur.



Şekil 5.48: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) ¹H-NMR spektrumu.

- UV-Vis Spektrumu

2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) azit ftalosiyenin (21) bileşiğinin DMSO içerisinde 6×10^{-6} M konsantrasyonunda alınan UV-Vis spektrumunda (Şekil 5.49) Q bandı 707 nm, Soret bandı ise 374 nm civarında gözlenmiştir. Gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) Tablo 5.5’de verilmiştir.



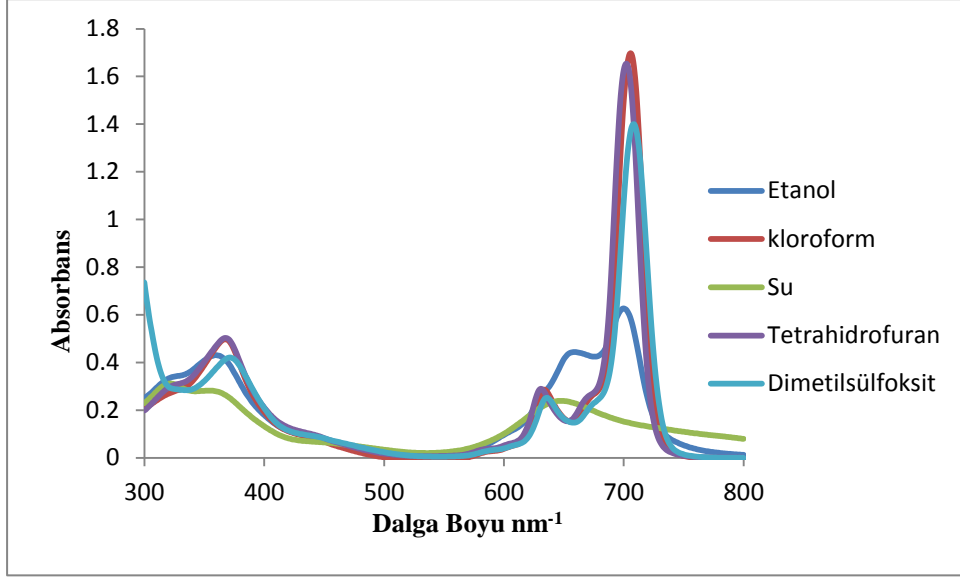
Şekil 5.49: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) azit ftalosiyenin (21) UV-Vis spektrumu.

Tablo 5.5: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) azit ftalosiyenin (21) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).

Molekül	λ_{max} (nm)	Log ϵ
21	709 nm	5.11
	370 nm	4.61

- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları

2,3,9,10,16,17-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) azit ftalosiyenin (21) bileşiğinin DMSO, kloroform, THF, Etanol ve su ile $6 \cdot 10^{-6}$ M 'da hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında (Şekil 5.50) çözücü değişiminin dalga boyuna etkisi incelenmiştir. Spektrumlar incelendiğinde su ve etanol içindeki moleküllerin agregasyona uğradıkları görülmektedir.



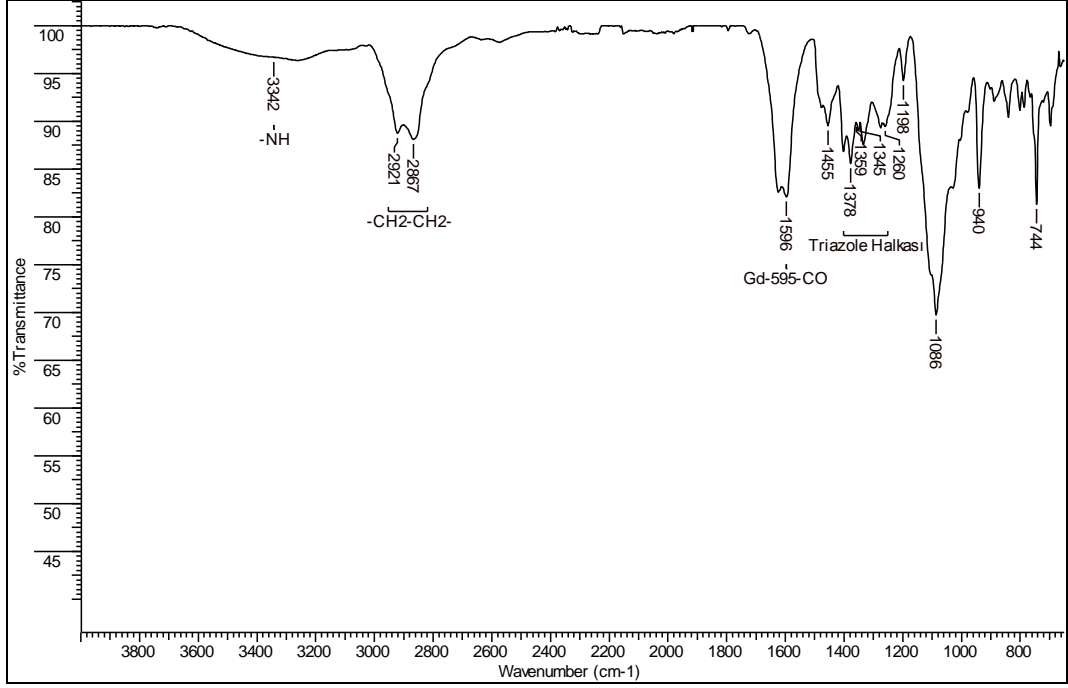
Şekil 5.50: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Zn(II) ftalosiyenin (21) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.

5.4.4. 2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkpto-4,7,10-Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) Karakterizasyonu

Klik kimyası kullanılarak Gd-DOTA kompleksi ve azitli ftalosiyenin konjuge edilmesi sağlanmıştır [76].

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda aromatik ve alifatik –CH gerilmeleri 2921-2867 cm^{-1} arasında görülmektedir. Gd-DOTA kompleksinin bağlanması 1596 cm^{-1} piki ile görülmektedir. Triazole halkasının 1378-1260 cm^{-1} arasında çıkması Şekil 5.51'den de anlaşılacağı gibi molekülün oluştuğunun en önemli kanıtlarındandır.

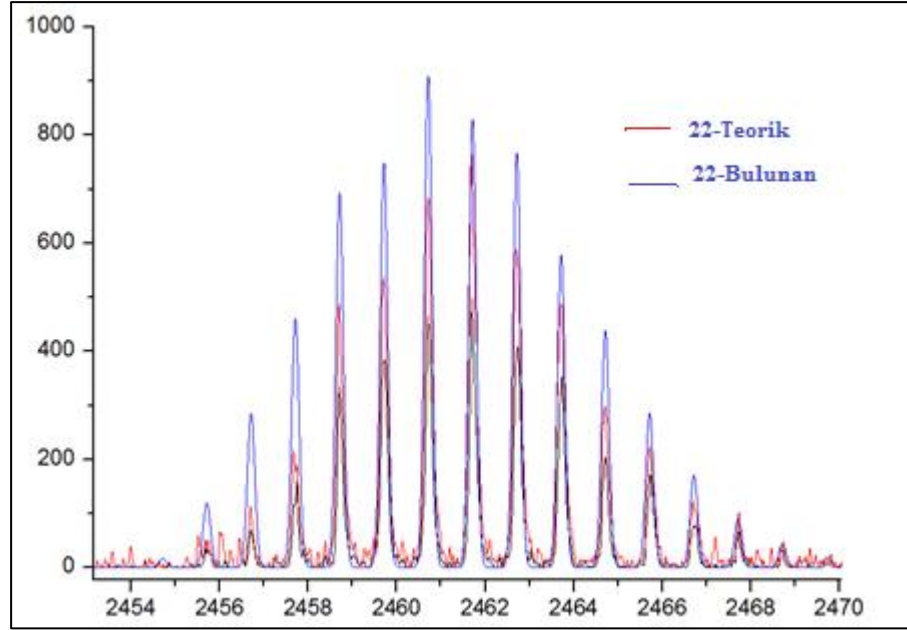


Şekil 5.51 : 2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (HRMS)

2-(N-(3-Gd595-propil)- {2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) bileşiğinin HRMS tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.52’de verilmiştir.

Teorik olarak hesaplanan 2460.71405582 ve HRMS tekniği ile bulunan 2460.71405582 sonuçları uyumlu olduğundan kütlesi 2460 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

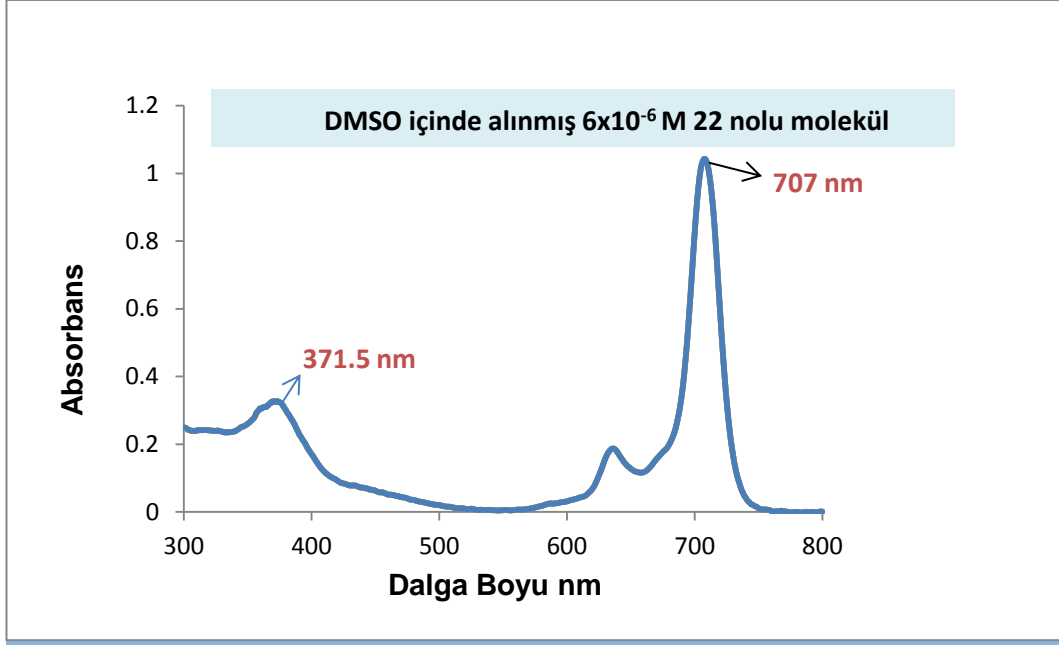


Molekül	$M_{hes.}$	$M_{bulunan}$
22-Teorik	2460.71405582	-
22	2460.71405582	2460.716436

Şekil 5.52: 2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) HRMS kütle spektrumu.

- UV-Vis Spektrumu

2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) bileşiminin DMSO içerisinde 10^{-6} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 5.53) Q bantı 707 nm, Soret bandı ise 374 nm civarında gözlenmiştir. Gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) Tablo 5.6'da verilmiştir.



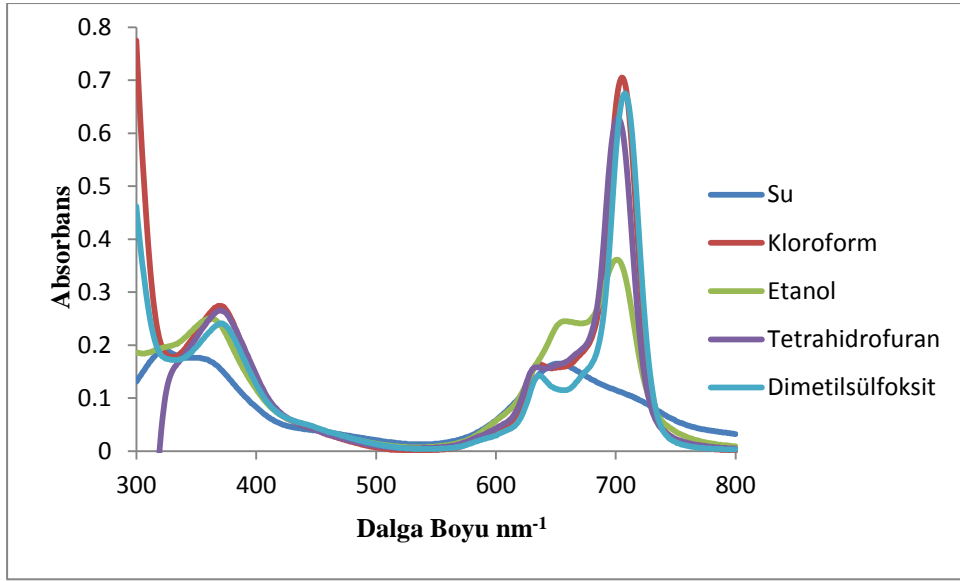
Şekil 5.53: 2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyanin (22) UV-Vis spektrumu.

Tablo 5.6 : 2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyanin (22) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).

Molekül	λ_{max} (nm)	Log ϵ
22	707,5 nm	5.11
	371,5 nm	5.10

- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları

2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyanin (22) bileşiminin DMSO, kloroform, THF, Etanol ve su ile $6 \cdot 10^{-6}$ M 'da hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında (Şekil 5.54) çözücü değişiminin dalga boyuna etkisi incelenmiştir. Spektrumlar incelendiğinde su ve etanol içindeki moleküllerin agregasyona uğradıkları görülmektedir.



Şekil 5.54: 2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkapto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) ftalosiyenin (22) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.

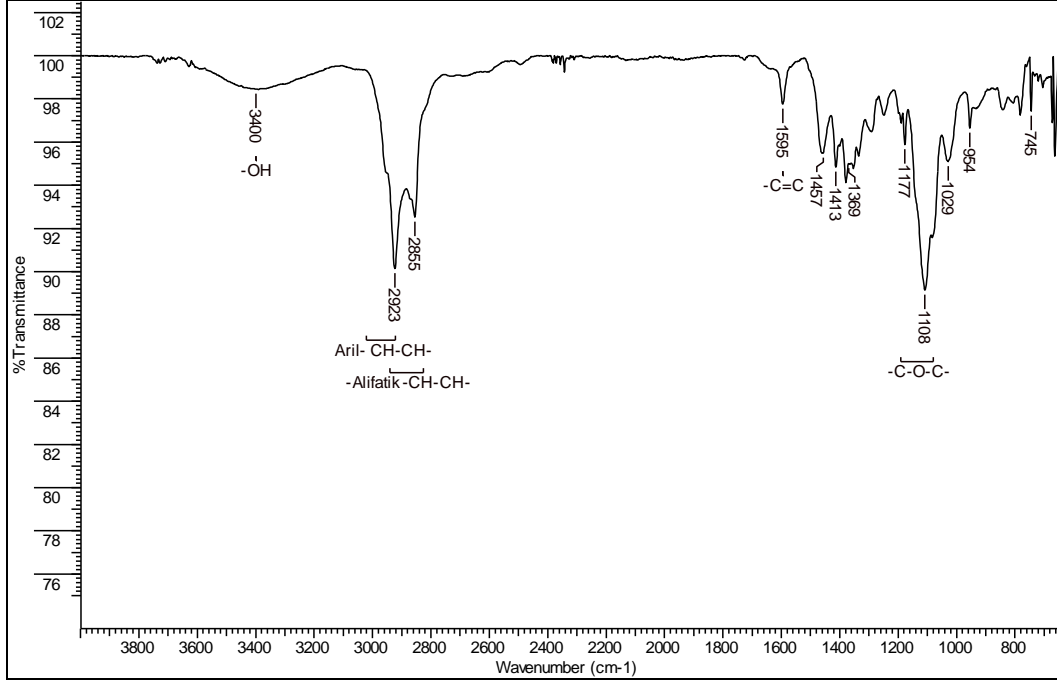
5.5. AB₃ Ga(III) Ftalosiyaninlerin (23-25) Karakterizasyonu

5.5.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) Karakterizasyonu

Sentezlenmesi hedeflenen Galyum ftalosiyanin bileşiği tek başına elde edilememiş ancak analiz sonuçlarında bileşiğin alınan reaksiyon ürününde olduğu anlaşılmaktadır.

- FT-IR Spektrumu

Spektrumda aromatik ve alifatik –CH piklerinin 2923-2855 cm⁻¹ ‘de çıkması, -OH pikinin 3400 cm⁻¹ ‘de görülmesi ve nitril piklerinin kaybolması Şekil 5.55’ten de görülebileceği gibi molekülün olduğunun en önemli kanıtlarındandır.

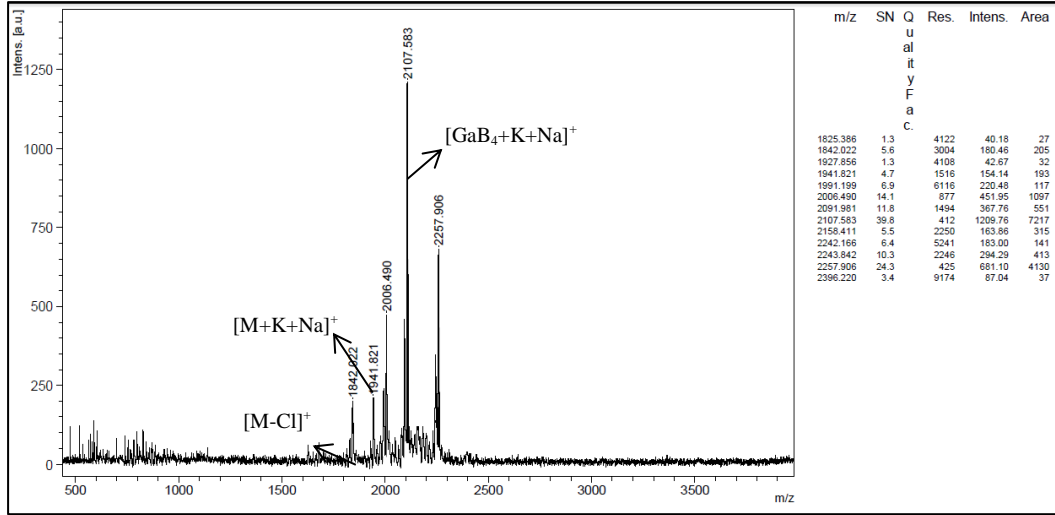


Şekil 5.55: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF)

2,3,9,10,16,17-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) bileşğinin matris olarak CHCA içinde alınmış MALDI-TOF tekniğı ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.56'da verilmiştir.

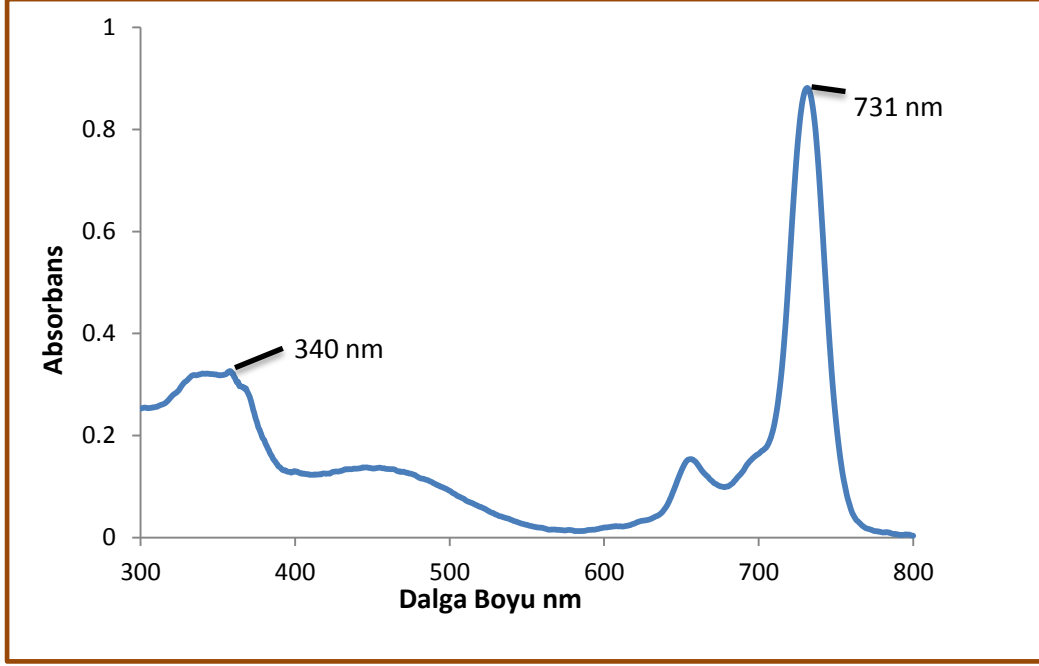
1842 m/z'de $[M-Cl]^+$, 1941.82 m/z'de $[M+K+Na]^+$ ve 2107 m/z'deki $[GaB_4+K+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin gözlenmesi hesaplanan kütle 1879.39 g/mol olan bileşğın oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.56 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) kütle spektrumu.

- UV-Vis Spektrumu

2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) ham reaksiyon ürününün DCM içinde alınmış UV-Vis spektrumunda (Şekil 5.57) Q bantı 731 nm, Soret bandı ise 340 nm’de gözlenmiştir.



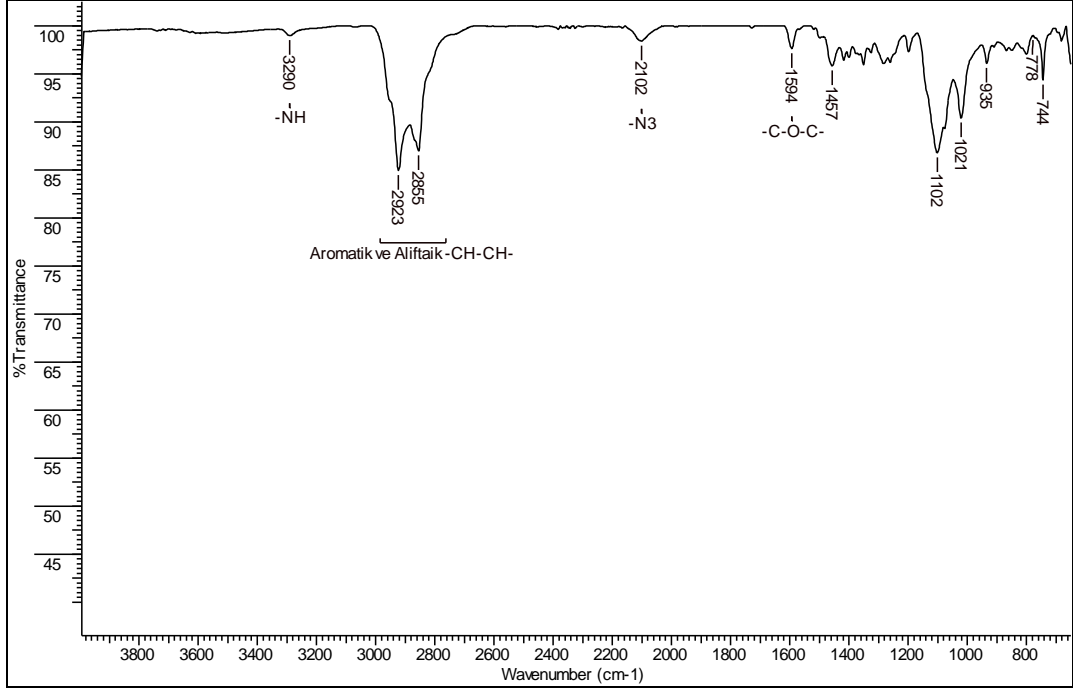
Şekil 5.57: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} Ga(III) ftalosiyenin (23) Uv-Vis spektrumu.

5.5.2. 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) Karakterizasyonu

Yöntem 2 dahilinde sentezlenen metallsiz ftalosiyenin için yapılan karakterizasyon çalışmaları aşağıdadır.

- FT-IR Spektrumu

-NH gerilmesi 3290 cm^{-1} , $2923\text{-}2855\text{ cm}^{-1}$ 'de -CH gerilmeleri, 2101 cm^{-1} 'de $-\text{N}_3$ piki görülmektedir. Piklerin beklenen yerlerde çıkması Şekil 5.58'den de görülebileceği gibi molekül yapısını desteklemektedir.

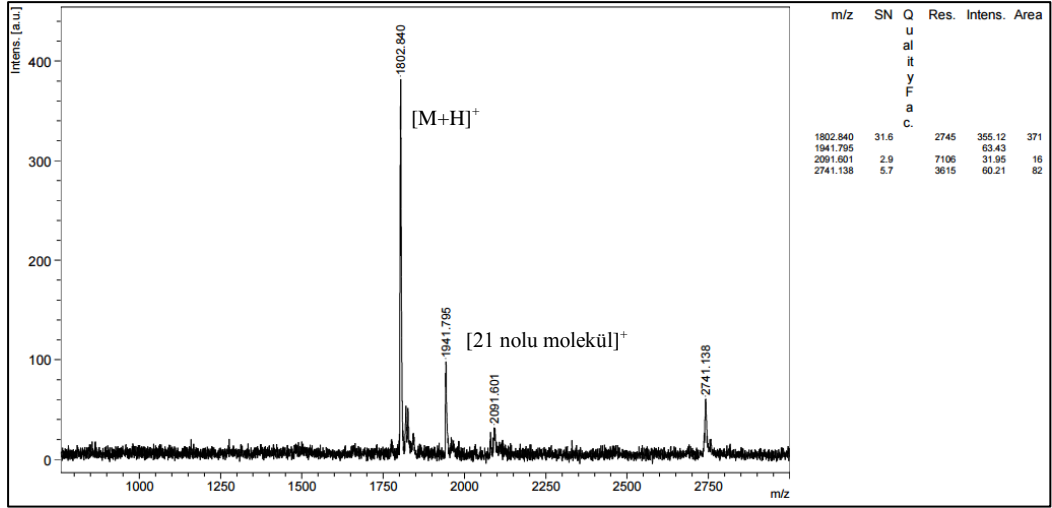


Şekil 5.58: 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu

22,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) bileşiğinin matris olarak CHCA içinde alınmış MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.59'de verilmiştir.

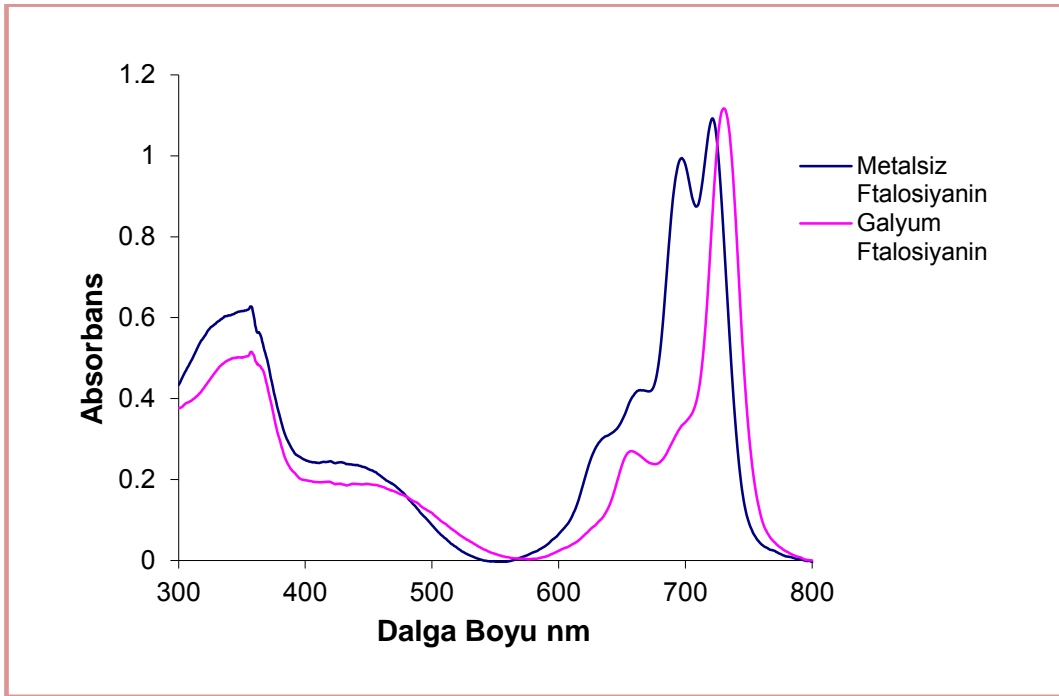
1802.84 m/z 'de $[M+H]^+$, 1941.82 m/z 'de 21 nolu bileşiğe ait piklerin gözlenmesi hesaplanan kütle 1801.26 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.59: 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin (25) kütle spektrumu.

- UV-Vis Spektrumu

22,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin 25 ve 24 nolu ftalosiyenin ham reaksiyon ürününün DCM içinde alınmış UV-Vis spektrumunda (Şekil 5.60) metalli ftalosiyenin ve metallsiz ftalosiyenin farklılıkları görülmektedir.

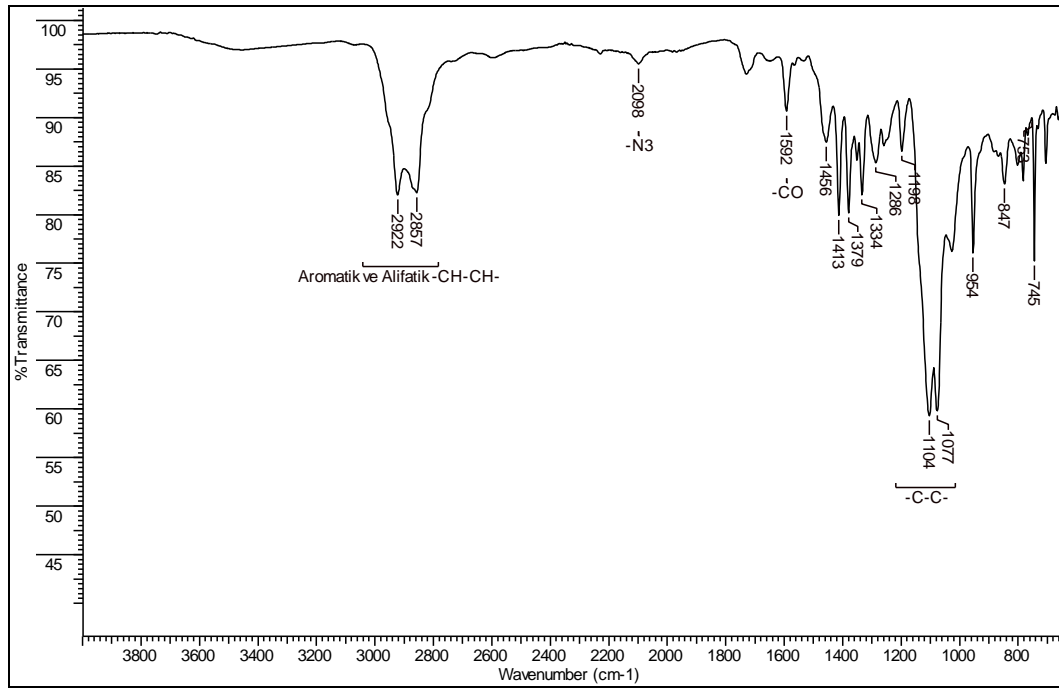


Şekil 5.60: 2,3,9,10,16,17,23,24-(1-merkapto-4,7,10-trioksaundekan) dihidrojen ftalosiyenin 25 ve 24 nolu ftalosiyenin Uv-Vis spektrumu.

5.5.3. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) Karakterizasyonu

- FT-IR Spektrumu

2922-2857 cm^{-1} 'de -CH piklerinin, 2098 cm^{-1} 'de $-\text{N}_3$ pikinin beklenen yerlerde çıkması Şekil 5.61'den de görülebileceği gibi molekülün oluştuğunu göstermektedir.

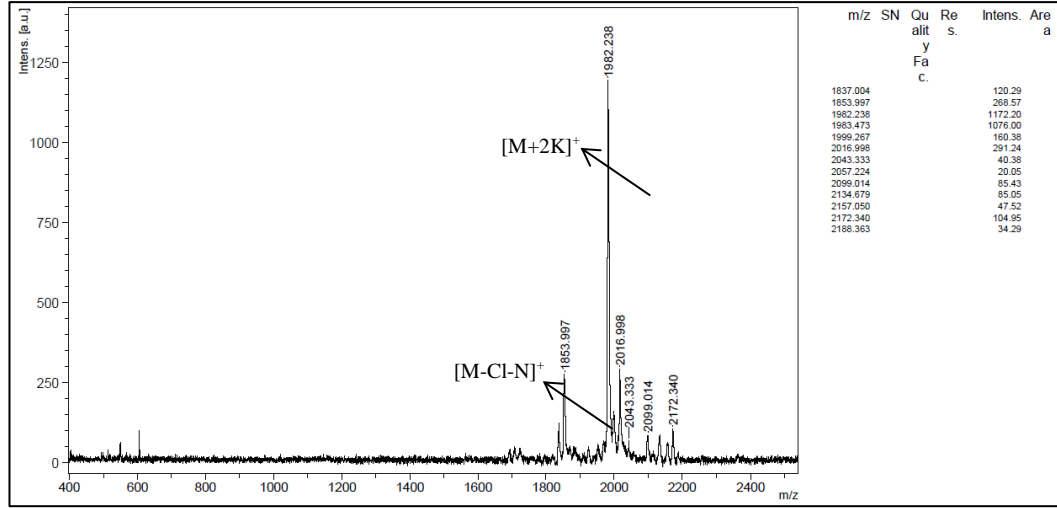


Şekil 5.61: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Ga(III) azit ftalosiyenin (24) FT-IR spektrumu.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF)

2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) bileşiğinin matris olarak CHCA içinde alınmış MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.62'de verilmiştir.

1853 m/z 'deki $[\text{M}-\text{Cl}-\text{N}]^+$ piki ve 1982 m/z 'deki $[\text{M}+2\text{K}]^+$ pikinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 1904 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.62: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22-{2-{2-[2-(2-etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} azido Ga(III) ftalosiyenin (24) kütle spektrumu.

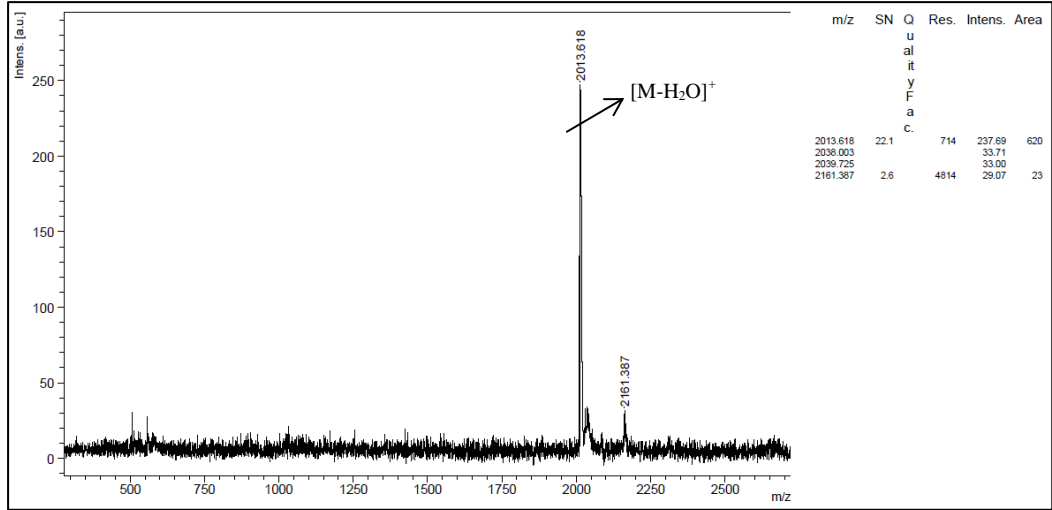
5.6.Non-Periferal Substitüe AB₃ Ftalosiyanlerin (26) Karakterizasyonu

5.6.1. 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) Karakterizasyonu

- Kütle Spektrumu

2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) bileşğinin matriks olarak DIT içinde alınmış MALDI-TOF tekniğı ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 5.63'de verilmiştir.

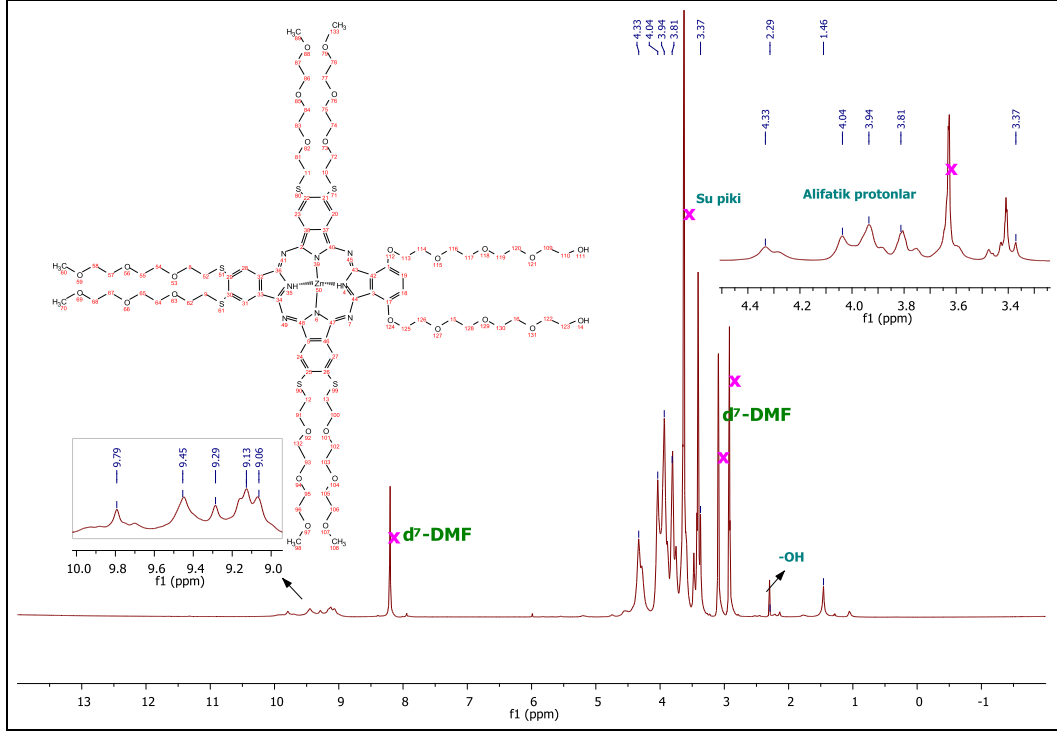
1853 m/z'deki [M-Cl-N]⁺ piki ve 1982 m/z'deki [M+2K]⁺ pikinin gözlenmesi hesaplanan kütleli 1904 g/mol olan bileşğın oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.63: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) kütle spektrumu.

- NMR Spektrumu

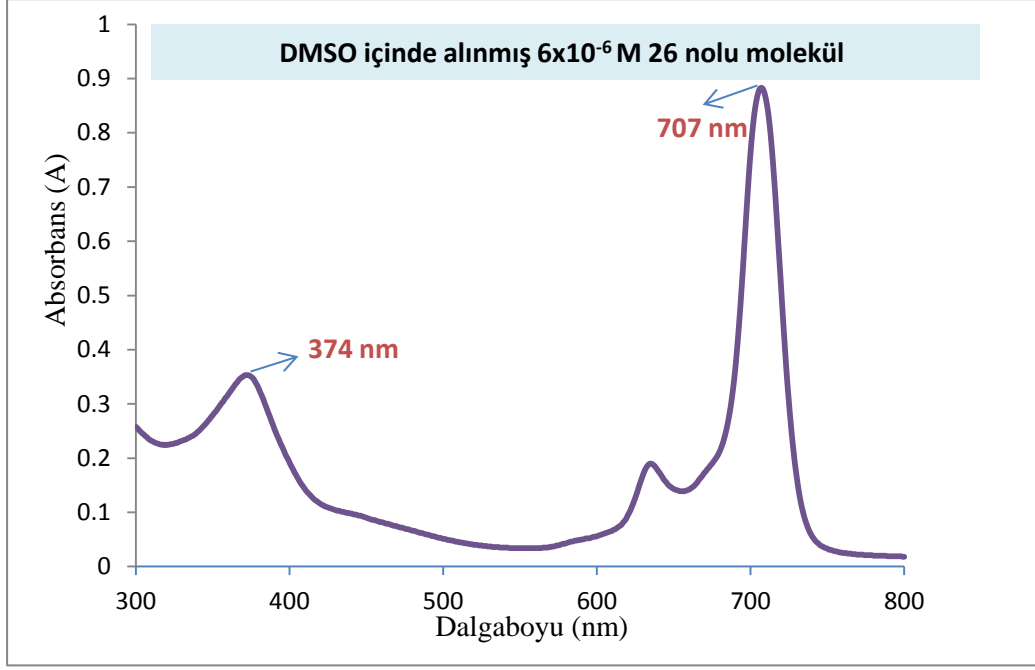
¹H-NMR: (500MHz) (d₇-DMF): 9.79-9.45-9.29-9.13-9.06 ppm'de aromatik protonlara ait pikler , 4.33-4.04-3.94-3.81-3.37 ppm'de polioksa zincirlerdeki alifatik protonlara ait pikler ve 2.29 ppm'de -OH grubuna ait (H11-14) protonlara ait singlet pik görülmektedir. Bileşiğin yapısı ile Şekil 5.64 uyumludur.



Şekil 5.64: 2,3,9,10,16,17-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

- UV-Vis Spektrumu

2-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 9,10,16,17,23,24- (1-Merkpto-4,7,10- Trioksaundekan) Zn (II) Ftalosiyenin (22) bileşiminin DMSO içerisinde 10^{-6} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda (Şekil 5.65) Q bantı 707 nm, Soret bandı ise 374 nm civarında gözlenmiştir. Gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) Tablo 5.7’de verilmiştir.



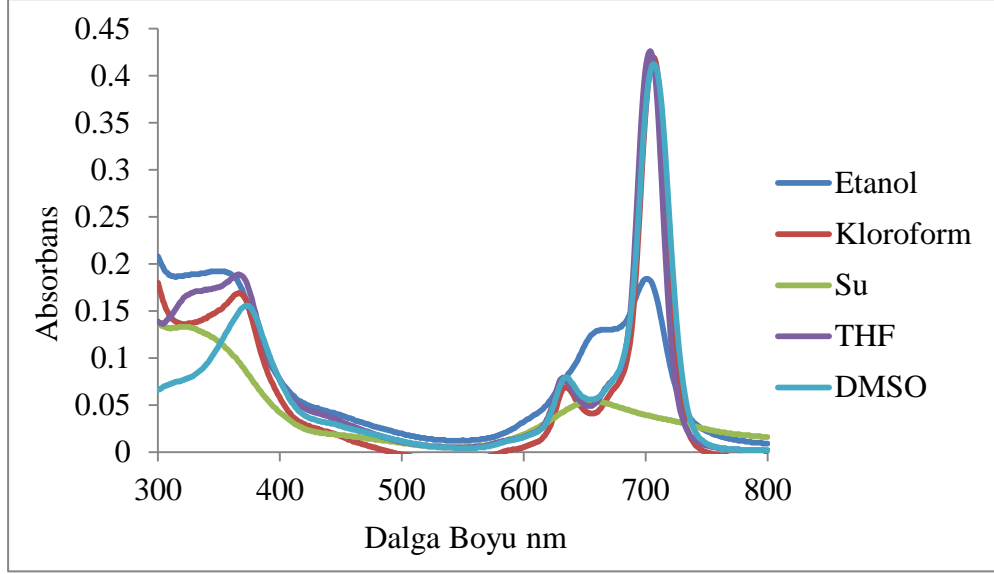
Şekil 5.65: 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) UV-Vis spektrumu.

Tablo 5.7 : 2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyları (λ_{max}) ve ekstinksiyon katsayıları (ϵ).

Molekül	λ_{max} (nm)	log ϵ
26	707nm	5.16
	374 nm	4.75

- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları

2,3,9,10,16,17-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) bileşiminin DMSO, kloroform, THF, Etanol ve su ile 6.10^{-6} M'da hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında (Şekil 5.66) çözücü değişiminin dalga boyuna etkisi incelenmiştir. Spektrumlar incelendiğinde su ve etanol içindeki moleküllerin agregasyona uğradıkları görülmektedir.



Şekil 5.66: 2,3,9,10,16,17-(1-merkaptö-4,7,10-trioksaundekan) 22,25-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} Zn(II) ftalosiyenin (26) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumu.

5.7. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümler

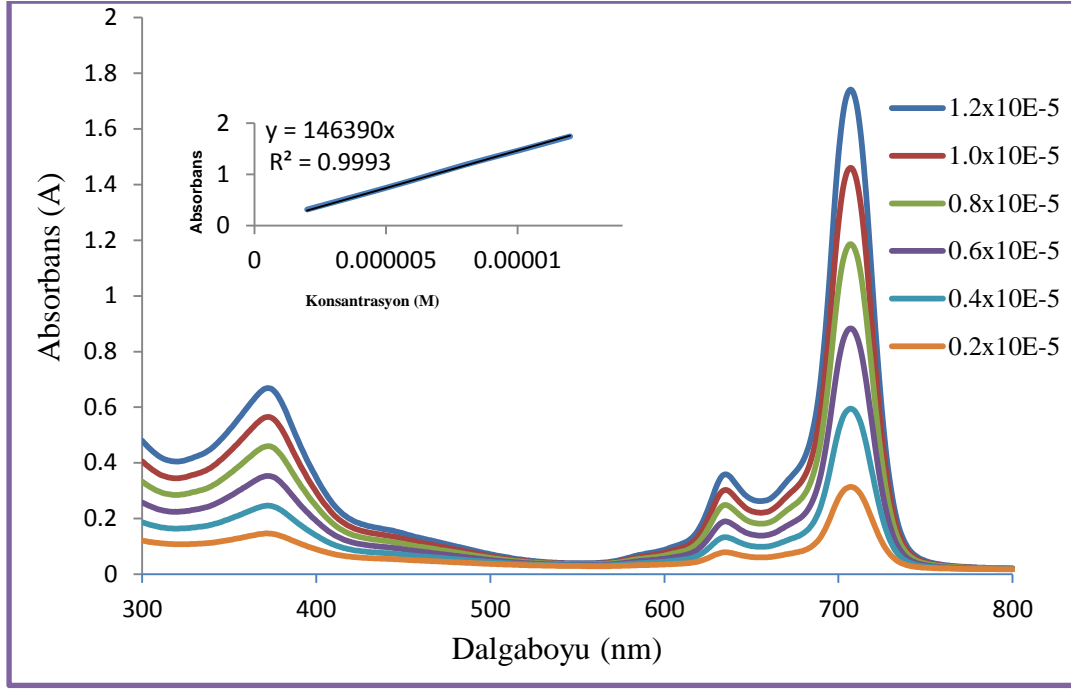
Tez kapsamında sentezlenmiş ftalosiyenin bileşiklerinin saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra bu ftalosiyenin bileşiklerinin agregasyon ölçümleri yapılmış, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel özellikleri arasında floresans kuantum verimleri, fotokimyasal özellikleri arasında singlet oksijen kuantum verimleri ve fotobozunma kuantum verimleri bulunmaktadır. Bu özelliklerin incelenmesi ve hesaplanması sırasında UV-Vis ve Floresans spektrofotometre ölçümlerinden yararlanılmıştır. Fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin belirlenmesi ftalosiyenin bileşiklerin PDT ile kanser tedavisinde kullanılabilirliklerinin öngörülmesi açısından son derece önemli bilgiler vermektedir.

21 nolu azido çinko ftalosiyenin ve 22 nolu Gd-DOTA kompleksi bağlı ftalosiyenin bileşiğinin saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra PDT ve teranostikte kullanılmaya ne derece uygun olduklarının tayini için bileşiklerin agregasyon ve fotofiziksel/fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel özellikleri arasında floresans kuantum verimleri ve ömürleri, fotokimyasal özellikleri arasında singlet oksijen kuantum verimleri ve fotobozunma kuantum verimleri bulunmaktadır. Bu özelliklerin incelenmesi ve hesaplanması sırasında UV-Vis ve Floresans spektrofotometre ölçümlerinden yararlanılmıştır.

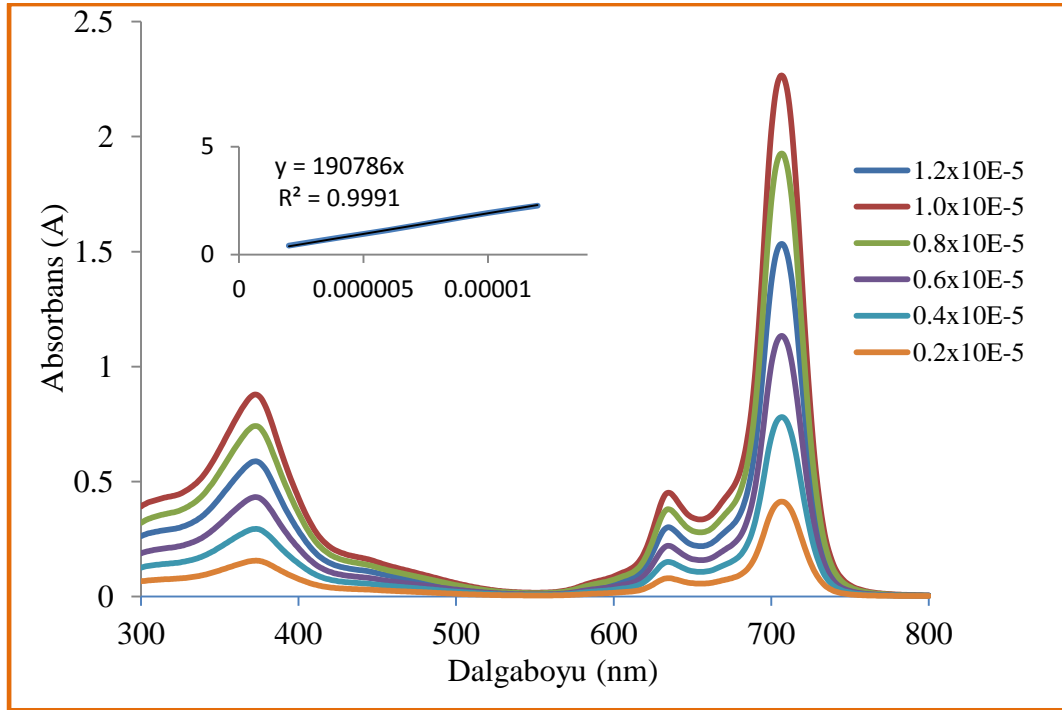
İleriki çalışmalarda kullanılmak üzere sentezlenen ve karakterizasyon işlemleri yapılan 19 ve 26 nolu ftalosiyanın bileşiklerinin ise PDT’de kullanılmaya ne derecede uygun olduklarının tespiti için agregasyon çalışmaları yapılmıştır.

5.7.1. Agregasyon Ölçümleri

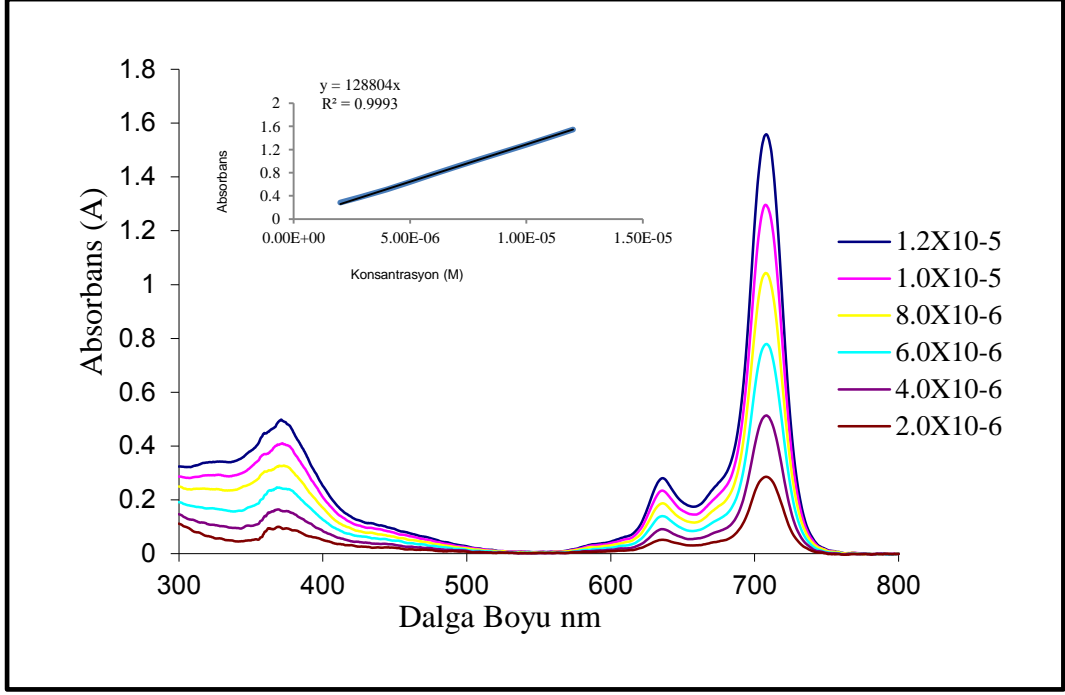
Agregasyonun varlığı spektrokimyasal olarak absorpsiyon pikinin daha düşük dalga boyuna kayması (maviye kayma) ve absorpsiyonda bir azalma ile gözlenir. Bu çalışmada sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde değişik konsantrasyonlarda (10^{-5} - 10^{-6} M) yapmış oldukları absorpsiyon değerleri ölçülerek agregasyon özellikleri incelenmiştir. Ftalosiyanın bileşiklerinin UV-Vis spektrumları DMSO’da 10^{-5} - 10^{-6} M konsantrasyon aralığında incelendiğinde; dalga boylarında daha düşük dalga boyuna kayma veya konsantrasyon arttıkça absorpsiyonda bir azalma gözlenmemiştir. Ayrıca maksimum dalga boyunda absorpsiyonla konsantrasyon arasında grafik çizildiğinde konsantrasyonla absorpsiyon arasındaki oranın Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmüştür. Bu sonuçlar göz önüne alındığında sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde 10^{-5} - 10^{-6} M konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadıkları sonucuna varılmıştır.



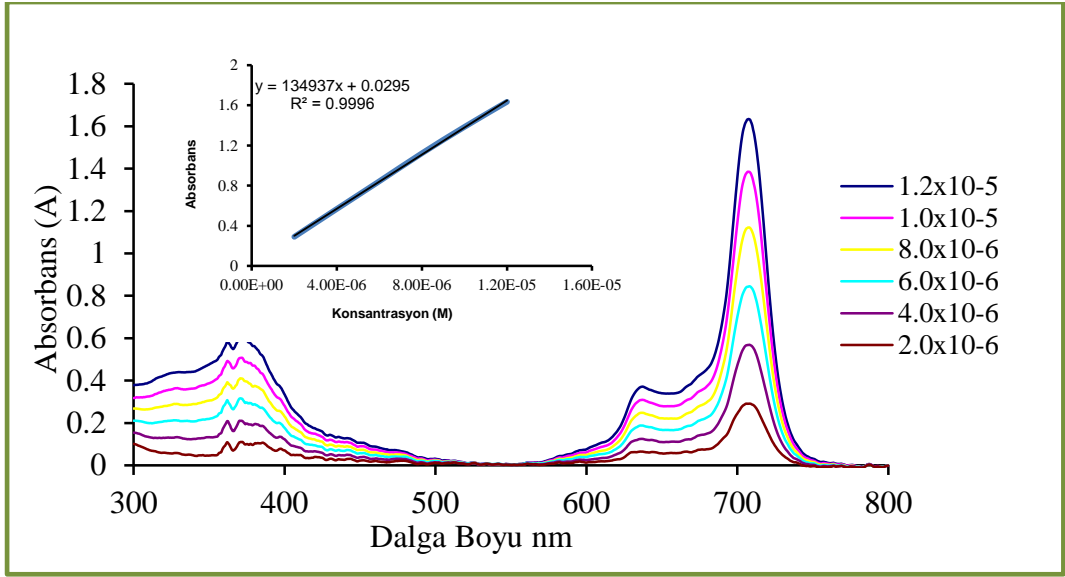
Şekil 5.67: 19 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardagözlenen UV-Vis spektrumları.



Şekil 5.68 : 26 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.



Şekil 5.69: 21 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.



Şekil 5.70: 22 nolu bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis spektrumları.

5.7.2. Fotofiziksel Özellikler

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

Floresans için kuantum verimi veya kuantum verimi oranı basit olarak floresans yapan moleküllerin sayısının toplam uyarılmış molekül sayısına oranıdır. Floresin gibi oldukça floresans bir molekül için bazı şartlar altındaki kuantum verimi bire yaklaşır. Önemli derecede, floresans yapmayan kimyasal türler sıfıra yakın verimlere sahiptir.

Kuantum verimi hesaplamada birçok farklı yaklaşım vardır. Tüm yaklaşımlardaki ortak nokta kuantum verimi bilinen bir referans madde ile bilinmeyen maddenin spektral performansını karşılaştırmaktır. Kuantum verimleri referans ve analit açısından tek nokta için yapılan ölçümlerle hesaplanabileceği gibi referans ve analit için belirli derişim aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranından da hesaplanabilir. Örneğin Çinko ftalosiyanınin (ZnPc) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimi DMSO (Φ_F) = 0.20'dir.

ZnPc referans alınıp aşağıdaki formül (5.1) kullanılarak istenilen bileşğin floresans kuantum verimi hesaplanabilir.

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

Verilen formülde;

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

Floresansta 250 nm'den daha küçük dalga boylarındaki ultraviyole ışınların absorpsiyonun sonucu floresansın nadiren olduğunu bilmek önemlidir. Çünkü bu tür ışınlar, ön ayrışma ve ayrışma ile uyarılmış halin sönümüne sebep olmaya yetecek kadar enerjilidir. Örneğin, 200 nm'lik bir ışın yaklaşık 140 kcal/mol'e karşılık gelir; birçok organik molekül bu büyüklükteki enerjiler ile kopartılabilecek bazı bağlara sahiptir. Sonuç olarak, $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişi sebebiyle olan floresans nadiren gözlenir; bunun yerine emisyon, daha az enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri ile sınırlıdır.

En şiddetli ve en faydalı floresans, düşük enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine sahip aromatik fonksiyonel grupları içeren bileşiklerde görülür. Alifatik ve alisiklik karbonil grupların veya fazla sayıda konjüğe çift bağlı yapılar içeren bileşikler de floresans gösterebilir, ancak bunların sayısı aromatik sistemlerin sayısı ile karşılaştırıldığında daha azdır.

Floresans kuantum verimi yüksek derişimlerde kendi kendine sönüm ve kendi kendine absorpsiyon nedeniyle negatif sapma gösterir. Bu nedenle floresans kuantum verim ölçümleri düşük derişimlerde gerçekleştirilir.

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

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (5.2)$$

Verilen formülde;

- Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.
- τ_F : Floresans ömürleri (lifetime).
- τ_0 : Numunenin doğal radiatif ömürleri (Natural radiative lifetime).

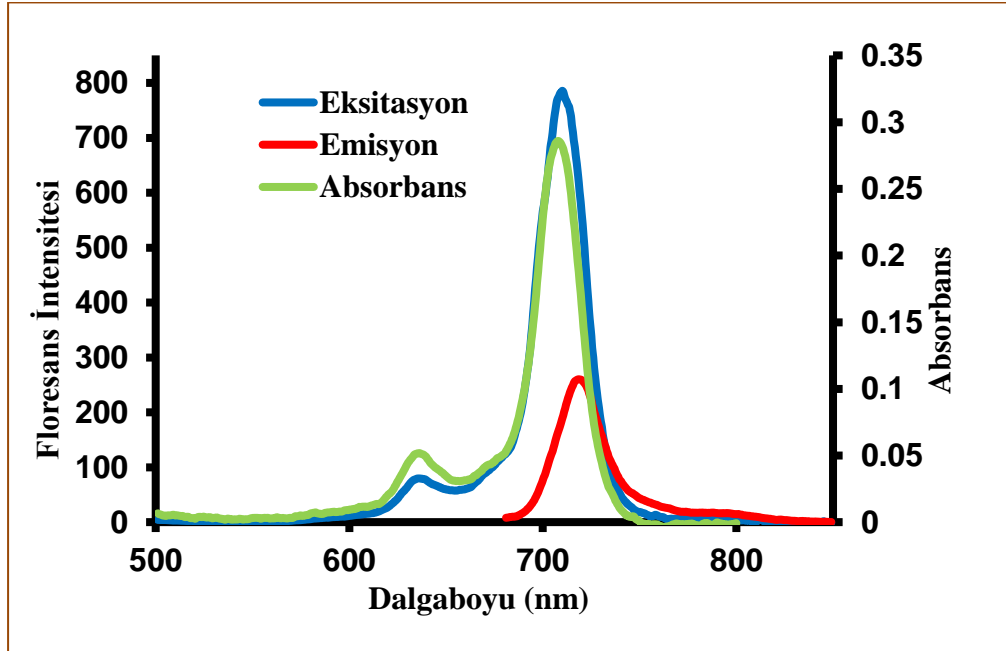
Floresans ömürleri ayrıca PhotoChemCAD programı kullanılarak da hesaplanabilir.

Floresans ömürleri hesaplamak için kullanılan bir başka yöntem de Strickler-Berg tarafından önerilen floresans lifetime denklemdir. Bu yöntemle moleküllerin floresans ömürleri absorpsiyon ve emisyon spektrumundan elde edilen parametreleri kullanarak hesaplanır.

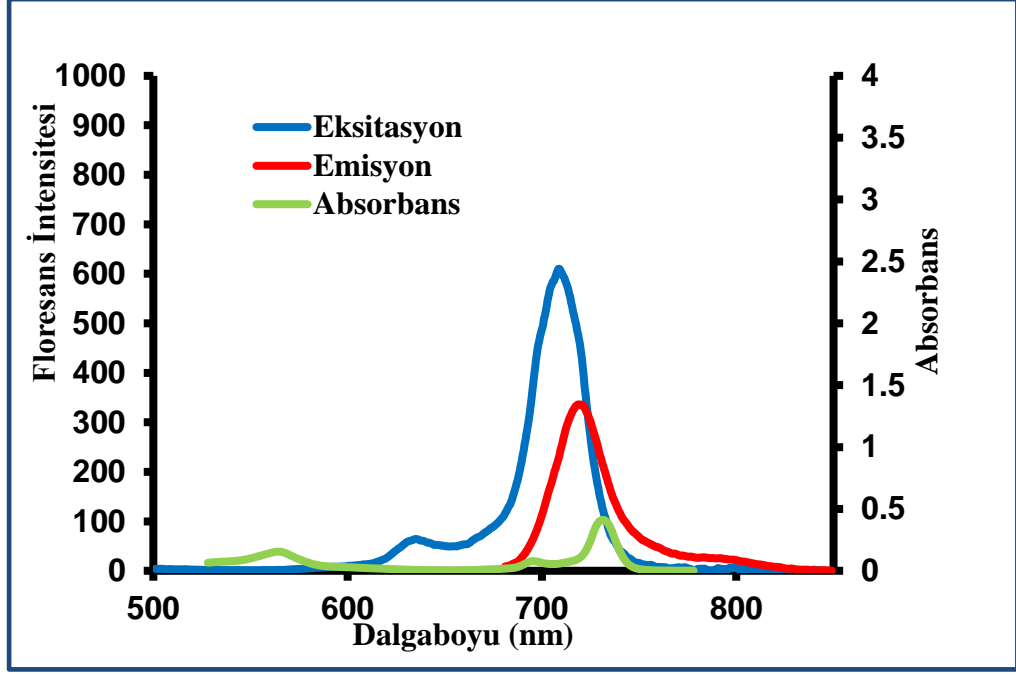
$$\frac{1}{\tau_N} = 2.88 \times 10^{-9} \eta^2 \frac{\int \frac{F(\lambda)}{\lambda^2} d(\lambda)}{\int F(\lambda) \lambda d(\lambda)} \int \frac{\epsilon(\lambda)}{\lambda} d(\lambda) \quad (5.3)$$

Bu formülde $F(\lambda)$ molekülün floresans şiddetini, $\epsilon(\lambda)$ ise bu floresans şiddetindeki molar absorptivite katsayısını göstermektedir.

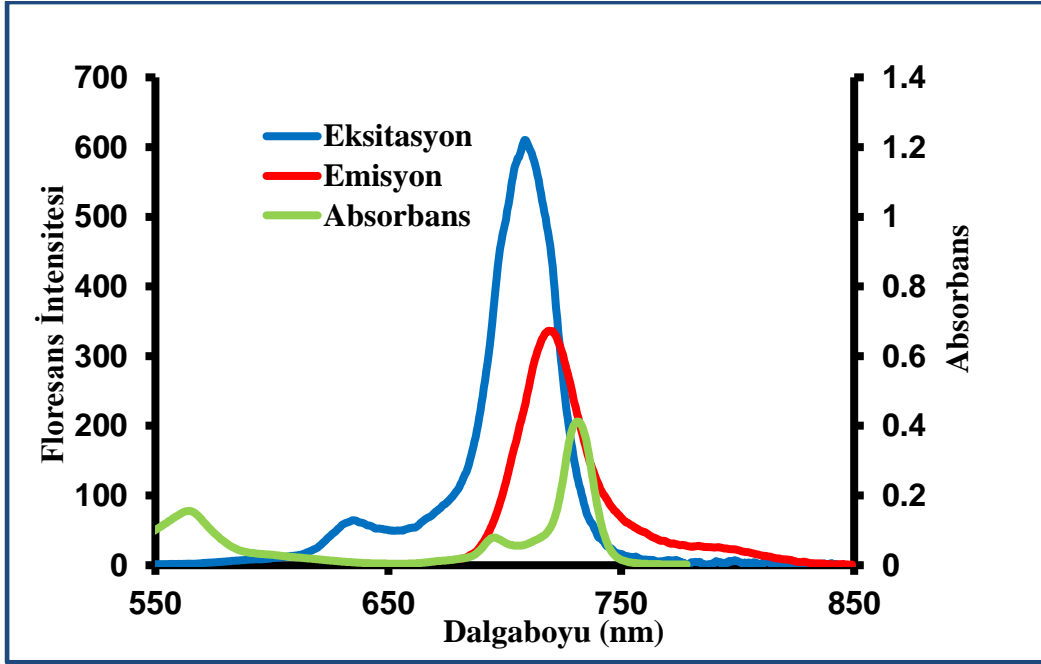
Fotofiziksel ölçümler için ftalosiyanın bileşiklerinin floresans spektrumları alındı. Elde edilen spektrumlar kullanılarak sentezlenen bileşiklerin floresans kuantum verimleri ve ömürleri tespit edildi. 19,21,22,26 ftalosiyanın bileşiklerinin floresans spektrumları Şekil 5.71-5.72-5.73-5.74'de verilmiştir.



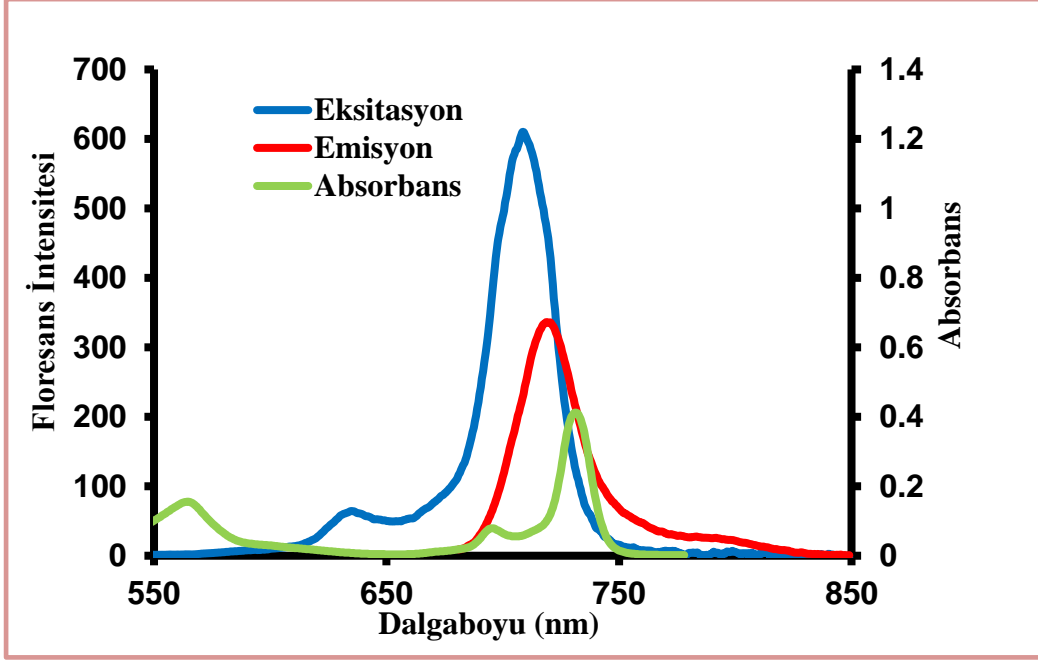
Şekil 5.71: 21 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.



Şekil 5.72: 22 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları.



Şekil 5.73: 19 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.



Şekil 5.74: 26 Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.

5.7.3. Fotokimyasal Ölçümler

5.7.3.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\Phi\Delta$)

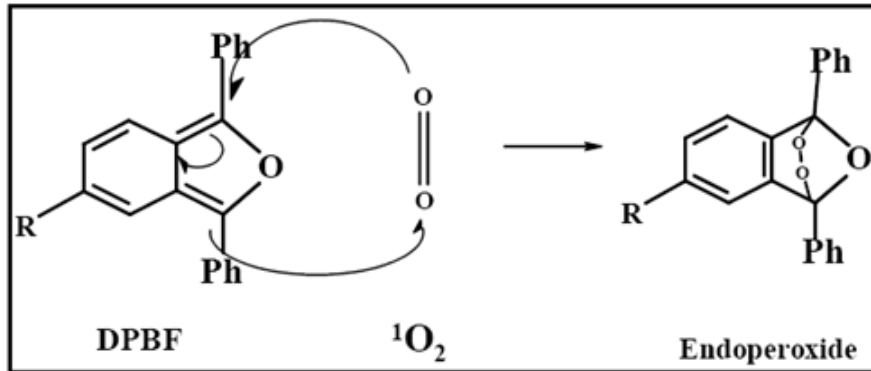
Singlet oksijen kuantum verimi, teorik olarak oluşan singlet oksijen mol sayısının absorplanan fotonun mol sayısına oranıdır. Pratik olarak ise uygun bir söndürücü tarafından söndürülen singlet oksijen miktarının tüketilmesi sırasındaki değişimi incelenerek hesaplanabilir. Singlet oksijen iki yolla tüketilir.

Oksijenin fiziksel bir söndürücü tarafından söndürülmesi. Bu söndürücünün elektronik olarak uyarılması (biomoleküler) veya çözücü moleküllerinin titreşimsel deaktivasyonu ile oluşur (monomoleküler).

Oksijenin kimyasal bir söndürücü ile söndürülmesi. Burada singlet oksijen söndürücüyü yükseltgeyerek yeni bir ürün oluşturur.

Bu çalışmada en sık kullanılan kimyasal söndürücülerden biri olan 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) kullanılmıştır. DPBF dışında kullanılan singlet oksijen söndürücüler arasında tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat (ADMA), tiyol, keroten, askorbat ve histidin bileşikleri yer almaktadır. Kullanılan söndürücüler molekülün yapısına, kullanılan çözücüye göre değişiklik gösterir.

DPBF molekülünün singlet oksijen ile etkileşimi şekil 5.75’de görülmektedir. Ortamda bulunan singlet oksijen DPBF molekülü ile etkileşerek endoperoksit molekülünü oluşturur. Oluşan endoperoksit molekülünün ışık ile söndürülmesi sırasında meydana gelen değişim spektroskopik yöntemlerle kolayca izlenebilir.



Şekil 5.75: Singlet oksijen ve DPBF ‘in katılma tepkimesi.

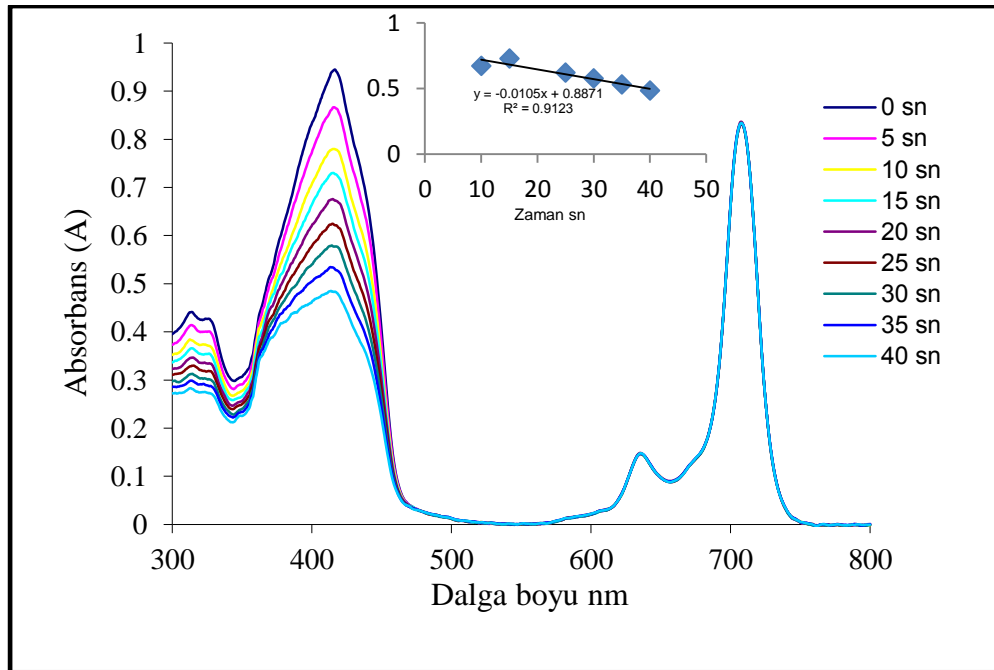
Singlet oksijen kuantum verimi bilinen bir referans madde ile söndürücünün spektral performansını karşılaştırılarak hesaplanabilir. Bunu için

referans ve söndürücü için belirli derişim aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranı kullanılır. Örneğin Çinko ftalosiyanınin (ZnPc) DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi DMSO (Φ_{Δ}) = 0.67'dir. ZnPc referans alınıp aşağıdaki formül (5.4) kullanılarak istenilen bileşğin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanabilir.

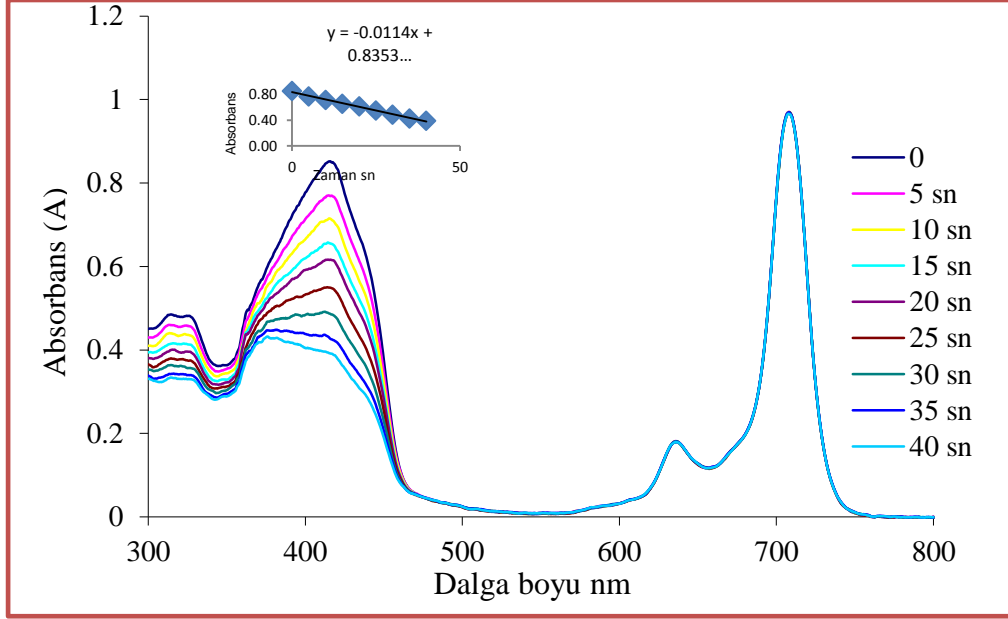
$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \cdot I_{abs}^{Std}}{R^{Std} \cdot I_{abs}} \quad (5.4)$$

Verilen formülde;

- Φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.
- Φ_{Δ}^{Std} : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi (Standart olarak süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın bileşği kullanılır).
- R : DPBF bileşğinin numune varlığında absorbans değışimi.
- RStd: DPBF bileşğinin standart varlığında absorbans değışimi.
- Iabs : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.
- I_{abs}^{Std} : Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.



Şekil 5.76: 21 Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



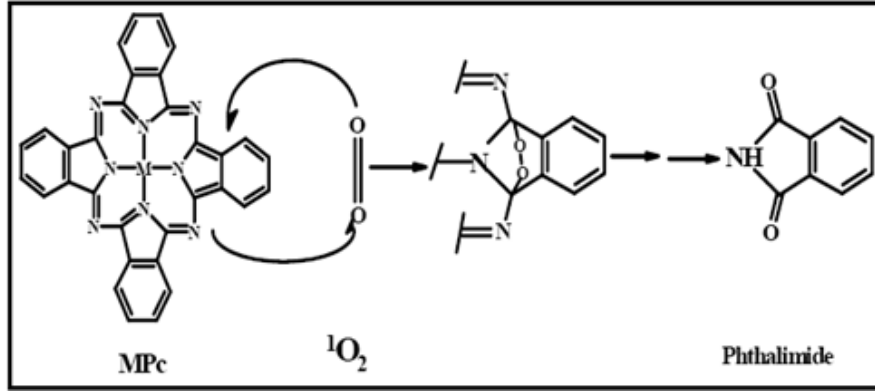
Şekil 5.77: 22 Bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

5.7.3.2. Fotobozunma (photodegradation)

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

Fotobozunma da fotokimyasal bir olaydır. Absorbe edilen ışık yani enerji, moleküller arasında yerleşerek depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi ayrılma reaksiyonlarına neden olur. Bununla birlikte, karboniller, karboksiller, peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi kromoforik gruplar da oluşur. Kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına yeteri derecede bağlanan özel gruplardır.

Ftalosiyanın fotobozunmaları sırasında singlet oksijen ftalosiyanın halkasına katılarak depolimerizasyona uğrar ve ayrılma reaksiyonları gerçekleşir. Ftalosiyanın fotobozunmasında meydana gelen bu ayrılma reaksiyonu bir Diel-Alder tepkimesidir. Reaksiyonun mekanizmasına bakılacak olursa Pc halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davranır.



Şekil 5.78: Pc bileşiğinin fotobozunması (Photodegradation).

Fotobozunma reaksiyonlarını etkileyen en önemli iki faktör kullanılan çözücüler ve bozunmaya uğrayan molekülün sahip olduğu süstitüentlerin elektronik yapılarıdır. Örneğin yapısında elektron verici süstitüenler içeren ftalosiyanınlar kolayca yükseltgenbildiklerinden (singlet oksijen ile) kuvvetli fotobozunma reaksiyonu gösterirler. Süstitüentlerin elektron çekici olması

durumunda ftalosiyenin halkasının oksidasyonu oldukça zordur ve düşük fotobozunma reaksiyonu gösterirler.

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

5.7.3.3. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)

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

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

Fotobozunma kuantum verimleri aşağıda verilen formül (5.5) yardımı ile hesaplanabilir.

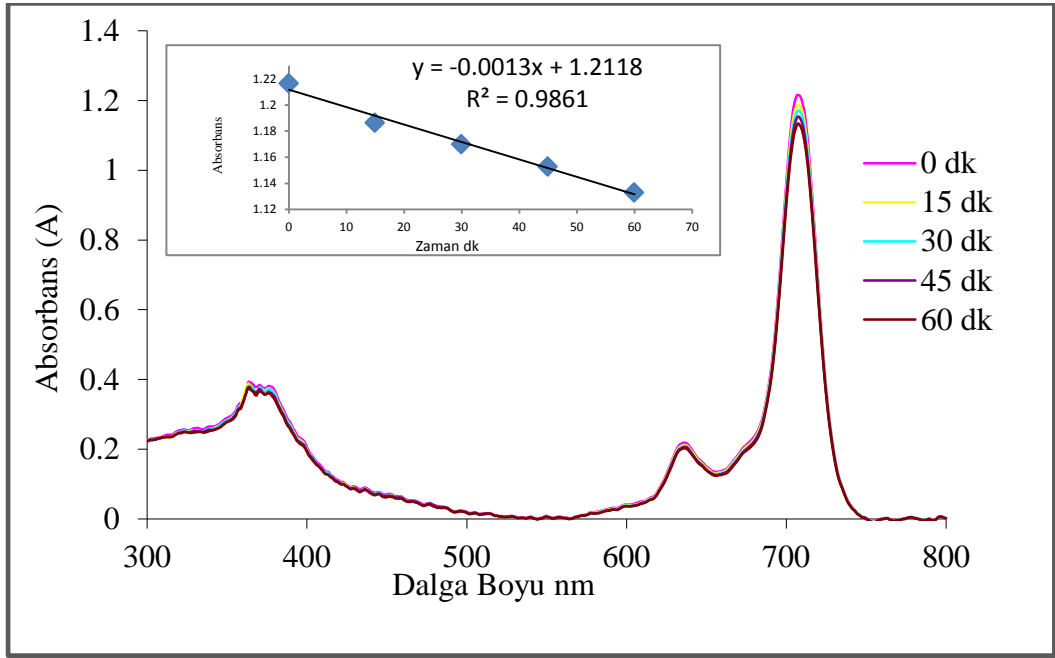
$$\Phi_{pd} = \frac{\Delta A}{\Delta t} \cdot \frac{V}{\varepsilon} \cdot \frac{1}{I_{abs}} \quad (5.5)$$

Bu formülde ΔA fotobozunma süresince absorbansta meydana gelen değişimi, Δt zamanda meydana gelen değişimi, V kullanılan çözelti hacmini, ε ise fotobozunmaya uğrayan bileşiğin molar absorptivite katsayısını göstermektedir.

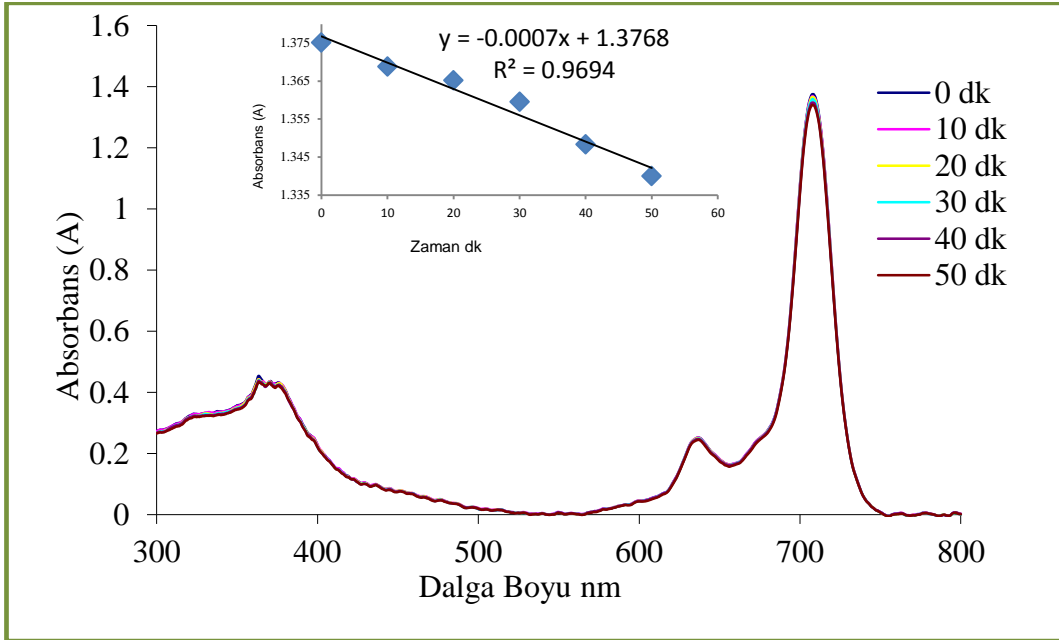
Formülde yer alan I_{abs} değeri ise aşağıda verilen f (5.6) kullanılarak hesaplanabilir.

$$I_{abs} = \frac{\alpha SI}{N_A} \quad (5.6)$$

Bu formülde α zamana karşı çizilen kalibrasyon grafiğinin eğimi, S kullanılan hücre hacmi (cm^3), N_A avogadro sayısı (mol^{-1}), I ise kullanılan ışık şiddetidir.



Şekil 5.79: 21 Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasında UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 5.80: 22 Bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasında UV-Vis spektrumu değişimi.

Tablo 5.8 : 21 ve 22 Bileşiklerine ait fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm değerleri.

Molekül	Q band max (nm)	Eksitasyon Ex (nm)	Emisyon I _{Em} (nm)	log ϵ	Φ_F	Φ_{pd} (x 10 ⁻⁴)	$\Phi\Delta$
21	709	710	718	5.11	0.14	4.88	0.42
22	707	718	720	5.13	0.072	2.51	0.4

6. TARTIŞMA ve YORUMLAR

3 ve 4-5 pozisyonlarından sübsititüe edilen ftalonitriller kullanılacağı için 3-nitroftalonitril (3) ve 4,5-dikloro-ftalonitril (7) bileşikleri sentezlenmiştir. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (9) ve tetraetilen glikol kullanılarak 3 ve 4,5 pozisyonlarından ftalonitrillere sübsititüe edilmiştir. Tetraetilen glikol bileşiği tosilite reaksiyona sokularak monotosil elde edilmiş (14), hidrokinona bağlanarak 2,3-disiyano-1,4-di-2-[2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi] ftalonitril (15) bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler ESI-TOF, MALDI, FT-IR, UV-VIS, FLORESANS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleriyle analiz edilmiştir. Ftalonitril ve ftalosiyanın bileşiklerinin IR spektrumları arasındaki fark açıkça görülmektedir. Ftalonitril bileşiklerinin siklotetramerizasyonu 2230 cm⁻¹ civarında keskin CN pikinin kaybolması ile doğrulanmaktadır.

Ftalonitrillerin ve ftalosiyanınların ¹H-NMR spektrumları da önerilen yapılarla uyum içindedir. Ftalonitrillerin ¹H-NMR spektrumlarında geniş pikler vermesinin nedeni sahip oldukları polioks grupların agregasyonudur. Ftalonitril bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumu ftalosiyanın bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları ile karşılaştırıldığında, ftalosiyanın bileşiklerinin ftalonitrillere göre daha geniş pikler verdiği görülmüştür. Piklerdeki bu genişleme, agregasyon-disagregasyon dengesinin sebep olduğu fiziksel değişmeden dolayıdır.

15 nolu ftalonitril ve 10 nolu ftalonitril kullanılarak non-periferale asimetrik ftalosiyanın (26) elde edilmiştir. 11 nolu ftalonitril ve 10 nolu ftalonitril kullanılarak asimetrik ftalosiyanın (19) elde edilmiştir. Asimetrik ftalosiyanın üzerinde 3 pozisyonundan sübsititüe edilmiş ftalosiyanın ve non-periferale ftalosiyanın agregasyon özellikleri karşılaştırılmıştır. Uv-Vis spektrumları incelendiğinde yaptıkları maksimum absorpsiyon dalga boyları arasında çok fark olmadığı görülmektedir. Farklı çözücülerdeki Uv-Vis spektrumları incelendiğindeyse her ikisinde etanol ve suda agregat olduğu ve 19 nolu ftalosiyanın DMSO, 26 nolu ftalosiyanın DMSO ve THF’de agregasyon göstermediği bir spektrum görülmektedir (Şekil 5.42 ve 5.66).

21 nolu ftalosiyanın sentezinde iki yöntem izlenmiştir. 1.yöntemde 10 ve 11 nolu ftalonitriller reaksiyona sokularak 19 nolu ftalosiyanın elde edilmiş ve bu ftalosiyanın üzerinden önce mesillenip sonra azitlenerek 21 nolu ftalosiyanine

ulaşmıştır. 2.yöntemde ise 11 nolu ftalonitril önce mesillenerek 12 nolu ftalonitril, azitlenerek 13 nolu ftalonitril elde edilmiş ve 13 ve 10 nolu ftalonitriller reaksiyona sokularak 21 nolu ftalonitril elde edilmiştir. İki yöntemde reaksiyon verimleri karşılaştırıldığında 1.yöntem ile sentezlenen ftalosiyanınin daha verimli elde edildiği sonucuna ulaşılmıştır.

19-21-22-26 nolu ftalosiyanınlerin Uv-Vis spektrumları incelendiğinde değiştirilen sübsititüe gruplarının dalgaboyu kaymalarında çok farklılık yaratmadığı gözlenmektedir. 19-21-26 nolu ftalosiyanınlerin suda daha fazla agregasyona uğradıkları, 22 nolu ftalosiyanınin ise diğer moleküllere nazaran daha az agregasyona uğradığı görülmektedir. Yapılması planlanan biyolojik çalışmalar için 22 nolu Gd-DOTA konjuge edilmiş ftalosiyanın molekülünün suda agregasyon probleminin üstesinden gelinerek umut vaadeden sonuçlara ulaşılacağı anlaşılmaktadır (Şekil 5.70). DMSO içerisindeki alınan spektrumlarının göstermiş olduğu dar Q bantları nedeniyle fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümler DMSO ile yapılmıştır. 19, 21, 22, 26 nolu ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde yapılmış floresans çalışmalarına bakıldığında absorpsiyon spektrumları ile ayna görüntüsü verdikleri görülmektedir (Şekil 5.71 5.72 5.73 ve 5.74). 21 ve 22 nolu ftalosiyanınlerin formül 5.1 ile hesaplanan floresans kuantum verimleri karşılaştırıldıklarında (tablo 5.8) 22 nolu bileşiğin daha düşük floresans kuantum verimine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Floresans kuantum veriminin düşük olması PDT çalışmaları açısından istenen bir özelliktir.

PDT çalışmalarında temel parametrelerden biri ise singlet oksijen kuantum verimidir. Deneyler sonucunda, ftalosiyanın bileşiği olmadan sadece 1,3-difenil-isobenzofuran (DPBF)'ın DMSO içerisinde ışık altında absorpsiyonunda (λ_{maks} : 417 nm'de) çok yavaş bir değişim olduğu belirlendi. Bununla birlikte, 21 ve 22 nolu ftalosiyanınler varlığında ise, 1,3-difenil-iso-benzofuran'ın absorpsiyonunda şiddetli bir değişim olduğu görüldü. Karanlık ortamda 21 ve 22 nolu ftalosiyanınler 1,3-difenil-iso-benzofuran'ın varlığında absorpsiyon maksimumunda herhangi bir değişim olmadığı, fakat ışık ile muamele edildiğinde, 1,3-difenil-iso-benzofuran (DPBF)'nin absorpsiyonunun oldukça şiddetli kaybolduğu gözlemlendi (Şekil 5.76 ve 5.77). Bu denemeler sonucunda 21 ve 22 nolu ftalosiyanınlerin ışık altında singlet oksijen oluşturduğu tespit edildi.

Galyum ftalosiyanınlerin sentezi için iki yöntem denenmiştir. 1. Yöntemde 10 ve 11 nolu ftalonitrillerin $GaCl_3$ tuzu varlığında reaksiyona sokularak asimetrik

galyum metalli ftalosiyenin eldesi denenmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen ham ürün ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılmamıştır. Ancak yapılan karakterizasyon çalışmalarında kütle ve Uv-Vis Spektrumlarından ftalosiyenin olduğu görülmektedir (Şekil 5.56 ve 5.57). 2. Yöntemde ise 19 nolu ftalosiyenin piridin ve piridinyum hidroklorür varlığında metallsizleştirilmesi ile elde edilen 25 nolu ftalosiyenin bir sonraki reaksiyon ile GaCl₃ tuzu kullanılarak galyum metalli ftalosiyenin (24) elde edilmiştir. Uv-Vis spektrumları incelendiğinde (Şekil 5.60) Q bandında gözlenen bu piklerinde tek ya da çift olması ftalosiyeninlerin HOMO-LUMO geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Metalli ftalosiyenlerde HOMO'dan sadece LUMO'ya geçişi sağlayacak bir enerji geçişi mümkündür. Ancak metallsiz ftalosiyenlerde HOMO'dan hem LUMO enerji seviyesine hemde LUMO'nun bir üstündeki enerji seviyesine geçişler mümkün olduğu için metallsiz ftalosiyeninlerin Q bantlarında iki pik gözlemlenmektedir.

2.Yöntemlede sentezlenen ftalosiyeninlerinde saflaştırma problemi ile karşılaşmıştır. Reaksiyon ürünü ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılmamış olmasına rağmen yapılan karakterizasyon işlemlerinde oluşması beklenen asimetrik galyum ftalosiyenin (24) elde edildiği anlaşılmaktadır (Şekil 5.60 ve 5.62).

Sonuç olarak sentezlenen ftalosiyeninlerin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm değerleri sensitizer olarak kullanılabilirliği bakımından ümit vericidir. Buradan hareketle, sentezlenen çinko ftalosiyenin bileşiklerinin PDT uygulamalarında kullanılacak sensitizerler arasında yer alabileceği sonucuna varılmış. Teranostik çalışmalarda kullanılabilirliği ise 22 nolu ftalosiyenin henüz relaksivite ölçümleri yapılmamasına rağmen [74] nolu literatür kapsamında sentezlenen ve yapı olarak benzerlik gösteren molekülün verdiği sonuçlarla benzerlik göstereceği tahmin edilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Sakamoto K., Ohno-Okumura E., (2009), "Synthes and Functional Properties of Phthalocyanines", *Materials*, 2, 1127-1180.
- [2] Leznoff C.C., Lever, A. B. P., (1989), "Phthalocyanine Properties and Applications", 1st edition., VCH.
- [3] Braun A., Tcherniac J., (1907), "Über die Produkte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 40, 2709-2714.
- [4] Moser F.H., Thomas A.L., (1983), "The Phthalocyanines Manufacture and Applications", 12, CRC Press.
- [5] Diesbach H., von der Weid E., (1927), "Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine", *Helvetica Chimica Acta*, 10, 886-888.
- [6] Dent C.E., Linstead R.P., Lowe A.R., (1934), "217. Phthalocyanine. Part VI. The structure of the phthalocyanines", *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3, 1033-1039.
- [7] Robertson J.M., (1935), "136. An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds", *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 5, 615-621.
- [8] Brown S.B., Brown E.A., Walker I., "The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment", *The Lancet Oncology*, 5, 497-508.
- [9] Funkhouser J., (2002), "The theranostic revolution", *Current Drug Discovery*, 2, 17-19.
- [10] Bonnett R., (1995), "Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy", *Chemical Society Reviews*, 24, 19-33.
- [11] Daniell M.D., Hill J.S., (1991), "A History of Photodynamic Therapy", *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 61, 340-348.
- [12] Moan J., Peng Q.,(2003), An outline of the history of PDT, in: T. Patrice (Ed.) *Photodynamic Therapy*, The Royal Society of Chemistry, 4, 1-18.
- [13] Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K., (2011), "The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy", *Chemical Society Review*, 40, 340-362.

- [14] Sutedja T., Baas P., Stewart F., van Zandwijk N., "A pilot study of photodynamic therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer", *European Journal of Cancer*, 28, 1370-1373.
- [15] Dougherty T.J., Levy J.G., (2003), "Biomedical Photonics Handbook", 39, CRC Press.
- [16] Tian Y.Y., Wang L.L., Wang W., (2008), "Progress in photodynamic therapy on tumors", *Laser Physics*, 18, 1119-1123.
- [17] Macdonald I.J., Dougherty, T. J., (2001), "Basic principles of photodynamic therapy", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 05, 105-129.
- [18] Sehlotho N., Nyokong T., (2004), "Zinc phthalocyanine photocatalyzed oxidation of cyclohexene", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 219, 201-207.
- [19] Samnani P.B., Bhattacharya P.K., (1997), "Study of epoxidation of cis-cyclooctene with iodosylbenzene in presence of metal complex and light as catalysts", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 126, L1-L4.
- [20] Agboola B., Ozoemena K.I., Nyokong T., (2006), "Comparative efficiency of immobilized non-transition metal phthalocyanine photosensitizers for the visible light transformation of chlorophenols", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 248, 84-92.
- [21] Ozoemena K., Kuznetsova N., Nyokong T., (2001), "Comparative photosensitized transformation of polychlorophenols with different sulphonated metallophthalocyanine complexes in aqueous medium", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 176, 29-40.
- [22] Wohrle D., Shopova M., Muller S., Milev A.D., Mantareva V.N., Krastev K.K., (1993), "Liposome-delivered Zn(II)-2,3-naphthalocyanines as potential sensitizers for PDT: synthesis, photochemical, pharmacokinetic and phototherapeutic studies", *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 21, 155-165.
- [23] Pandey R.K., Goswami L.N., Chen Y., Gryshuk A., Missert J.R., Oseroff A., Dougherty T.J., (2006), "Nature: a rich source for developing multifunctional agents. Tumor-imaging and photodynamic therapy", *Lasers Surgery Medicine*, 38, 445-467.
- [24] Detty M.R., Gibson S.L., Wagner S.J., (2004), "Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy", *Journal of Medical Chemistry*, 47, 3897-3915.
- [25] Bonnett R., Martínez G., (2001), "Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy", *Tetrahedron*, 57, 9513-9547.

- [26] Huang Y.-Y., Mroz P., Zhiyentayev T., Sharma S.K., Balasubramanian T., Ruzié C., Krayner M., Fan D., Borbas K.E., Yang E., Kee H.L., Kirmaier C., Diers J.R., Bocian D.F., Holten D., Lindsey J.S., Hamblin M.R., (2010), "In Vitro Photodynamic Therapy and Quantitative Structure–Activity Relationship Studies with Stable Synthetic Near-Infrared-Absorbing Bacteriochlorin Photosensitizers", *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 4018-4027.
- [27] Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K., (2003), "Photodynamic therapy for cancer", *National Review of Cancer*, 3, 380-387.
- [28] Ormond A., Freeman H., (2013), "Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy", *Materials*, 6, 817-840.
- [29] Dumulin F., Durmuş M., Ahsen V., Nyokong T., (2010), "Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs", *Coordination Chemistry Reviews*, 254, 2792-2847.
- [30] Bellnier D.A., Lin C.W., (1985), "Photosensitization and split-dose recovery in cultured human urinary bladder carcinoma cells containing nonexchangeable hematoporphyrin derivative", *Cancer Research*, 45, 2507-2511.
- [31] Yanık H., Aydın D., Durmuş M., Ahsen V., (2009), "Peripheral and non-peripheral tetrasubstituted aluminium, gallium and indium phthalocyanines: Synthesis, photophysics and photochemistry", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 206, 18-26.
- [32] Ali H., van Lier J.E., (1999), "Metal complexes as photo- and radiosensitizers", *Chemical Review*, 99, 2379-2450.
- [33] Torres T., (2000), "Perspectives in the selective synthesis of phthalocyanines and related compounds", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 04, 325-330.
- [34] Rodríguez-Morgade M.S., De La Torre G., Torres T.,(2003),"Design and Synthesis of Low-Symmetry Phthalocyanines and Related Systems" *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, Amsterdam, 6, 125-160.
- [35] Cook M.J., Jafari A., (2000), "Phthalocyanine-related Macrocycles: Cross Cyclotetramerisation Products from 3,4-Dicyanothiophenes, 2,3-Dicyanothiophene and 3,6-Dialkylphthalonitriles", *Tetrahedron*, 56, 4085-4094.
- [36] Hahn U., Rodríguez-Morgade M.S., (2009), "Triazolehemiporphyrines: azaporphyrins with intrinsic low symmetry", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13, 455-460.

- [37] Bakboord J.V., Cook M.J., Hamuryudan E., (2000), "Non-uniformly substituted phthalocyanines and related compounds: alkylated tribenzoimidazolo[4,5]-porphyrazines", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4, 510-517.
- [38] Stuzhin P.A., Khelevina O.g.G., (1996), "Azaporphyrins: structure of the reaction centre and reactions of complex formation", *Coordination Chemistry Reviews*, 147, 41-86.
- [39] Wöhrle D., Meyer G., Wahl B., (1980), "Polymere phthalocyanine und ihre vorstufen, 1. Reaktive oktafunktionelle phthalocyanine aus 1,2,4,5-tetracyanbenzol", *Die Makromolekulare Chemie*, 181, 2127-2135.
- [40] Tuncel S., Dumoulin F., Gailer J., Sooriyaarachchi M., Atilla D., Durmus M., Bouchu D., Savoie H., Boyle R.W., Ahsen V., (2011), "A set of highly water-soluble tetraethyleneglycol-substituted Zn(II) phthalocyanines: synthesis, photochemical and photophysical properties, interaction with plasma proteins and in vitro phototoxicity", *Dalton Transactions*, 40, 4067-4079.
- [41] Hanack M., Heckmann H. , Polley R., (1998), "Methods in Organic Chemistry", 9d Edition, Thieme Press.
- [42] Warenus H.M., (2009), "Technological challenges of theranostics in oncology", *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 3, 381-393.
- [43] Cheng S.-H., Lee C.-H., Yang C.-S., Tseng F.-G., Mou C.-Y., Lo L.-W., (2009), "Mesoporous silica nanoparticles functionalized with an oxygen-sensing probe for cell photodynamic therapy: potential cancer theranostics", *Journal of Materials Chemistry*, 19, 1252-1257.
- [44] Lammers T., Aime S., Hennink W.E., Storm G., Kiessling F., (2011), "Theranostic Nanomedicine", *Accounts of Chemical Research*, 44, 1029-1038.
- [45] Lyons S.K., (2005), "Advances in imaging mouse tumour models in vivo", *Journal of Pathology*, 205, 194-205.
- [46] Lauterbur P.C., (1973), "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance", *Nature*, 242, 190-191.
- [47] Damadian R., Goldsmith M., Minkoff L., (1977), "NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body", *Physiology of Chemistry Physics*, 9, 97-100.
- [48] Yong I.R., Clarke G.J., Bailes D.R., Pennock J.M., Doyle F.H., Bydder G.M., (1981), "Enhancement of relaxation rate with paramagnetic contrast agents in NMR imaging", *Journal of Computer Tomography*, 5, 543-547.
- [49] Yuan C., Kerwin W.S., (2004), "MRI of atherosclerosis", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19, 710-719.

- [50] Weinert F.,(2009), Stern—Gerlach Experiment, in: D. Greenberger, K. Hentschel, F. Weinert (Eds.) *Compendium of Quantum Physics*, Springer Berlin Heidelberg, 4. 746-750.
- [51] Macdonald G.A., Peduto A.J., (2000), "Magnetic resonance imaging (MRI) and diseases of the liver and biliary tract. Part 1. Basic principles, MRI in the assessment of diffuse and focal hepatic disease", *Journal of Gastroenterol Hepatology*, 15, 980-991.
- [52] Vibhute S.M., Engelmann J., Verbic T., Maier M.E., Logothetis N.K., Angelovski G., (2013), "Synthesis and characterization of pH-sensitive, biotinylated MRI contrast agents and their conjugates with avidin", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11, 1294-1305.
- [53] Winter M.B., Klemm P.J., Phillips-Piro C.M., Raymond K.N., Marletta M.A., (2013), "Porphyrin-Substituted H-NOX Proteins as High-Relaxivity MRI Contrast Agents", *Inorganic Chemistry*, 52, 2277-2279.
- [54] Caravan P., (2006), "Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents", *Chemical Society Reviews*, 35, 512-523.
- [55] Kotkova Z., Helm L., Kotek J., Hermann P., Lukes I., (2012), "Gadolinium complexes of monophosphinic acid DOTA derivatives conjugated to cyclodextrin scaffolds: efficient MRI contrast agents for higher magnetic fields", *Dalton Transactions*, 41, 13509-13519.
- [56] Li G., Slansky A., Dobhal M.P., Goswami L.N., Graham A., Chen Y., Kanter P., Alberco R.A., Spornyak J., Morgan J., Mazurchuk R., Oseroff A., Grossman Z., Pandey R.K., (2005), "Chlorophyll-a Analogues Conjugated with Aminobenzyl-DTPA as Potential Bifunctional Agents for Magnetic Resonance Imaging and Photodynamic Therapy†", *Bioconjugate Chemistry*, 16, 32-42.
- [57] Lee S.-M., Song Y., Hong B.J., MacRenris K.W., Mastarone D.J., O'Halloran T.V., Meade T.J., Nguyen S.T., (2010), "Modular Polymer-Caged Nanobins as a Theranostic Platform with Enhanced Magnetic Resonance Relaxivity and pH-Responsive Drug Release", *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 9960-9964.
- [58] Stasiuk G.J., Long N.J., (2013), "The ubiquitous DOTA and its derivatives: the impact of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid on biomedical imaging", *Chemical Communications*, 49, 2732-2746.
- [59] Goswami L.N., Ma L., Chakravarty S., Cai Q., Jalisatgi S.S., Hawthorne M.F., (2013), "Discrete Nanomolecular Polyhedral Borane Scaffold Supporting Multiple Gadolinium(III) Complexes as a High Performance MRI Contrast Agent", *Inorganic Chemistry*, 52, 1694-1700.

- [60] Boros E., Caravan P., (2013), "Structure–Relaxivity Relationships of Serum Albumin Targeted MRI Probes Based on a Single Amino Acid Gd Complex", *Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 1782-1786.
- [61] 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.
- [62] McCarty J.R., (2009), "The future of theranostic nanoagents", *Nanomedicine*, 4, 693-695.
- [63] Song Y., Zong H., Trivedi E.R., Vesper B.J., Waters E.A., Barrett A.G.M., Radosevich J.A., Hoffman B.M., Meade T.J., (2010), "Synthesis and Characterization of New Porphyrazine-Gd(III) Conjugates as Multimodal MR Contrast Agents", *Bioconjugate Chemistry*, 21, 2267-2275.
- [64] Michel S.L.J., S. Baum, A. G. M. Barrett, and B. M. Hoffman, (2001), "Peripherally functionalized porphyrazines: novel metallomacrocycles with broad, untapped potential", *Inorganic Chemistry*, 50, 473-590.
- [65] Ke X.-S., Tang J., Yang Z.-S., Zhang J.-L., (2014), " β -conjugation of gadolinium(III) DOTA complexes to zinc(II) porpholactol as potential multimodal imaging contrast agents", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 18, 950-959.
- [66] George R.D., Snow A.W., (1995), "Synthesis of 3-Nitrophthalonitrile and Tetra-Alpha-Substituted Phthalocyanines", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32, 495-498.
- [67] Wohrle D., Eskes M., Shigehara K., Yamada A., (1993), "A Simple Synthesis of 4,5-Disubstituted 1,2-Dicyanobenzenes and 2,3,9,10,16,17,23,24-Octasubstituted Phthalocyanines", *Synthesis*, 3, 194-196.
- [68] Gurek A.G., Glu O.B., (1997), "Tetrathia Macrocycle-bridged Dimeric with Hexakis (alkylthio) Substituents and Network Polymer Phthalocyanines", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 1, 227-237.
- [69] Dabak S., Ahsen V., Heinemann F., Zugenmaier P., (2000), "Synthesis and characterization of novel tetra- and octa-triethyleneoxysulfanyl substituted phthalocyanines forming lyotropic mesophases", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 348, 111-115
- [70] Tanabe M., Peters, R., (1981), "Synthesis of (R,S)-Mevalonolactone-2-¹³C", *Organic Syntheses*, 60, 92.
- [71] Bouzide A., Sauve, G., (2002), "Silver(I) Oxide Mediated Highly Selective Monotosylation of Symmetrical Diols", *Organic Letters*, 4, 2329-2332.
- [72] Viguier R., Hulme A., (2006), " A Sensitized Europium Complex Generated by Micromolar Concentrations of Copper(I): Toward the Detection of

Copper(I) in Biology", *Journal of American Chemical Society*, 128, 11370-11371.

- [73] Ermeydan M.A., Dumoulin F., Basova T.V., Bouchu D., Gurek A.G., Ahsen V., Lafont D., (2010), "Amphiphilic carbohydrate-phthalocyanine conjugates obtained by glycosylation or by azide-alkyne click reaction", *New Journal of Chemistry*, 34, 1153-1162.
- [74] Aydin Tekdas D., Garifullin R., Senturk B., Zorlu Y., Gundogdu U., Atalar E., Tekinay A.B., Chernonosov A.A., Yerli Y., Dumoulin F., Guler M.O., Ahsen V., Gurek A.G., (2014), "Design of a Gd-DOTA-phthalocyanine conjugate combining MRI contrast imaging and photosensitization properties as a potential molecular theranostic", *Photochem Photobiol*, 90, 1376-1386.
- [75] Torre G., Torres T., (2002), "Synthetic advances in phthalocyanine chemistry", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 6, 274-284.
- [76] Dumoulin F., 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.

ÖZGEÇMİŞ

Aytaç ÇAVUŞ 1989 İstanbul doğumludur. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamlamıştır. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne başlamış ve 2012 yılında bölümden mezun olmuştur. 2013-2015 yılları arasında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini tamamlamıştır.