

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

**Gd-DOTA KOMPLEKSİ İÇEREN TERANOSTİK AMAÇLI
SİMETRİK VE ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER**

**VEYSEL KOÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE
2015**

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gd-DOTA KOMPLEKSİ İÇEREN
TERANOSTİK AMAÇLI SİMETRİK VE
ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

VEYSEL KOÇ
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

SYMMETRIC AND ASYMMETRIC
PHTHALOCYANINE CONTAINING Gd(III)-
DOTA COMPLEXES FOR THERANOSTICS

VEYSEL KOÇ
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 Veysel KOÇ'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 ATİLLA

ONAY

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

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Manyetik Rezonans görüntülemeye kontrast maddeler 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Kontrast maddelerin aktif biçimde kullanılmaya başlanması ile manyetik rezonans görüntülemenin birçok konuda çok başarılı bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline geldiği görülmektedir. MRG incelemelerinde kullanılan kontrast maddelerin önemli bir bölümü gadolinyum içeren ajanlardır.

Fotodinamik terapi, seçici olarak hedef dokuda biriken ışığa duyarlı maddenin uygun dalga boyundaki ışığa maruz bırakılması prensibine dayanır. Moleküler oksijen varlığında, sensitizerin ışık ile aktive olması sonucunda oluşan serbest radikaller ve singlet oksijen, lipid, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik moleküle etkileşerek, kanser hücrelerini tahrip eder. PDT'de kullanılan ilk fotosensitizerler olan hematoporfirin türevlerinin bazı dezavantajları olması nedeniyle, aralarında ftalosiyanınlarında (Phthalocyanine-Pc) bulunduğu ikinci nesil fotosensitizerlerin sentezlenmesine neden olmuştur.

Bu tez çalışmasında, teranostik amaçlı kullanılacak tedavi kısmının PDT ile ve görüntüleme kısmının ise Gd-DOTA kompleksi ile sağlandığı simetrik ve asimetric metalleri (M= Zn, Ga) ftalosiyanın molekülleri sentezlenmiştir. Ftalosiyanın halkasına çözünürlüğü arttıracak oligoetilen grupları bağlanarak çözünürlük problemi giderilmiştir. Daha sonra sentezlenen ftalosiyanın molekülleri “ Click Chemistry” yöntemi ile Gd-DOTA kompleksine bağlanmıştır. Sentezlenen ftalosiyanın bileşikleri uygun metotlarla saflaştırıldıktan sonra yapıları FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle (MS) spektrumları yardımıyla aydınlatılmış sonra bu bileşiklerin fotodinamik terapide kullanılabilirliklerini araştırmak için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri de incelenmiştir. Sonuç olarak sentezlenen ftalosiyanınların fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm değerleri sensitizer olarak kullanılabilirliği bakımından ümit vericidir. Buradan hareketle, sentezlenen galyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin PDT uygulamalarında kullanılacak sensitizerler arasında yer alabileceği sonucuna varılmıştır.

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

SUMMARY

Contrast agents have been used in magnetic resonance imaging since 1980's. Magnetic resonance imaging has become a very successful radiological imaging technique after active usage of contrast agents in the field. Gadolinium is the most widely used contrast agents in MRI examinations.

Photodynamic Therapy is based on the principle of exposure of photosensitizer to specific wavelength light on target tissue selectively. Photosensitizer is activated by light. In the presence of molecular oxygen, free radicals and singlet oxygen are formed, destroying biological molecules such as lipids, proteins and nucleic acids, eventually damages cancer cells. The first examples of photosensitizers, hematoporphyrin derivatives – HPD's, have some disadvantages. Hence, second generation photosensitizers, including phthalocyanines –Pc's have been synthesized.

In this thesis work, novel symmetrical and assymmetrical metal phthalocyanines (M= Zn, Ga) have been synthesized. These Pc's are designed for theranostic applications. Therapy is performed by PDT and diagnostic (imaging) is performed Gd-DOTA complexes to Pc molecular structures. The solubility of Pc's are improved by linking 1-mercapto-4,7,10-trioxyundecane groups to phthalocyanine macrocycles. Furthermore, gallium were utilized as the central metal atom in two novel phthalocyanines to decrease aggregation issues since gallium metal has the capability of binding an axial ligand. Resulting phthalocyanine molecules were linked to Gd-DOTA complexes via "Click Chemistry". Purified phthalocyanine molecules were characterized by FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass (MS) techniques. Later on, photophysical and photochemical properties of phthalocyanines were investigated to explore their applicability on photodynamic therapy. In conclusion, evaluation of photophysical and photochemical properties of novel phthalocyanines revealed that gallium and zinc phthalocyanines are good candidates as sensitizers in PDT applications.

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

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarına bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, gerekli tüm imkan ve olanakları sağlayan, tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümündeki değerli hocalarım Prof. Dr. Vefa AHSEN'e, Doç. Dr. Devrim ATİLLA'ya, Doç. Dr. Ferda HACIVELİOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Fabienne DUMOULIN'e ve Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a ayrıca çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma özellikle sevgili arkadaşlarım Aytaç ÇAVUŞ, Arş. Gör. Duygu AYDIN TEKDAŞ, Gülenay TUNÇ, Kadir AYDEMİR ve Betül CANIMKURBEY'e çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmalarım sırasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım annem Keziban KOÇ'a, her kararında arkamda duran babam Kadir KOÇ'a ve çok sevdiğim kardeşim Neşe KOÇ'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu çalışmalarım sırasında 113R004 no'lu proje kapsamında verdiği burs desteği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Ftalosiyanimler	3
2.1.1. Ftalosiyanimlerin Sınıflandırılması ve Adlandırılması	7
2.1.1.1. Ftalosiyanimlerin Sınıflandırılması	7
2.1.1.2. Ftalosiyanimlerin Adlandırılması	10
2.1.1.3. Ftalosiyanimlerin Spektral Özellikleri	10
2.2. Ftalosiyanimlerin Genel Sentez Yöntemleri	11
2.2.1. Asimetrik Ftalosiyanimlerin Sentez Yöntemleri	12
2.2.2.1. İstatistiksel Kondenzasyon	12
2.2.2.2. Subftalosiyanim Yaklaşımı	15
2.2.2.3. Polimerik Destek Yöntemi	18
2.3. Fotodinamik Terapi (PDT)	19
2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	23
2.5. Teranostik	25
2.6. Tez Çalışmasının Literatürdeki Yeri ve Amacı	26
3. DENEYSEL KISIM	30
3.1. Genel Sentez Maddeleri	30
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	34
3.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
3.2.2. Kullanılan Cihazlar	38
3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	38

3.3.1. 3-Nitroftalimid (1) Sentezi	38
3.3.2. 3-Nitroftalamid (2) Sentezi	39
3.3.3. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi	40
3.3.4. 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) Sentezi	40
3.3.5. 4,5-Dikloroftalimid (5) Sentezi	41
3.3.6. 4,5-Dikloroftalamid (6) Sentezi	42
3.3.7. 4,5-Dikloroftalonitril (7) Sentezi	42
3.3.8. Poliokso Etilen Grupları İçeren Nitril Türevlerinin Sentezi	43
3.3.8.1. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8) Sentezi	43
3.3.8.2. 3-(2-{2-[2-(2-metilsülfonil) oksijetoksi]etoksi] etoksi] etoksi] ftalonitril (9) Sentezi	44
3.3.8.3. 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (10) Sentezi	44
3.3.8.4. Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (11) Sentezi	45
3.3.8.5. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (12) Sentezi	46
3.3.8.6. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13) Sentezi	46
3.4. Gd-DOTA Kompleksinin Sentezi	47
3.4.1. 1,4,7,10-Tetrazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoil) metil-4,7,10- triasetikasit tersiyerbutil ester (14) Sentezi	47
3.4.2. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododek-1-yl-asetik asit(15) Sentezi	48
3.4.3. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraaz a-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (16) Sentezi	49
3.5. Simetrik ve Asimetrik Çinko Ftalosiyaninlerin Sentezi(YÖNTEM 1)	50
3.5.1. Tri ve Tetra-OH Grubu içeren Çinko Ftalosiyaninlerin (17a, 17b) Sentezi	50
3.5.2. Tri ve Tetra-Mesil' li Çinko Ftalosiyaninlerin (18a, 18b) Sentezi	51
3.6. Simetrik ve Asimetrik Azido Grupları İçeren Çinko Ftalosiyaninlerin Sentezi (19, 20) (YÖNTEM 2)	52
3.7. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyaninato Ga(III) (23) Sentezi (YÖNTEM 1)	53

3.8. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) Sentezi (YÖNTEM 2)	54
3.8.1. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanim (21) Sentezi	54
3.8.2. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} Galyum(III) Ftalosiyanim (23) Sentezi	55
3.9. Asimetrik Galyum Ftalosiyanim (24) Sentezi (Yöntem 1)	56
3.10. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24) Sentezi (Yöntem 2)	57
3.10.1. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanim (22) Sentezi	57
3.10.2. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24) Sentezi	58
3.11. Tetra-Gd-DOTA Grubu içeren Çinko Ftalosiyanim (25) Sentezi	59
3.12. Tetra-Gd-DOTA Grubu İçeren Ga Ftalosiyanim (27) Sentezi	60
3.13. Tri-Gd-DOTA Grubu İçeren Zn Ftalosiyanim (26) Sentezi	61
3.14. Tri-Gd-DOTA Grubu İçeren Ga Ftalosiyanim (28) Sentezi	62
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	63
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Aydınlatmaları	63
4.1.1. 3-nitroftalonitril (3) karakterizasyonu	63
4.1.2. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' in karakterizasyonu	64
4.1.3. 3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9)' in karakterizasyonu	66
4.1.4. 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (10)' in karakterizasyonu	69
4.1.5. Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (11)' in karakterizasyonu	73
4.1.6. 1-Merkpto-4,7,10-Trioksaundekan (12)' in karakterizasyonu	73
4.1.7. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' in karakterizasyonu	74
4.1.8. 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil -4,7,10- Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (14)' in karakterizasyonu	76

4.1.9.	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10 -tetraaza- siklododek-1-yl-asetik asit (15)' in karakterizasyonu	79
4.1.10.	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10 -tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (16)' in karakterizasyonu	80
4.1.11.	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in karakterizasyonu	81
4.1.12.	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in karakterizasyonu	84
4.1.13.	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanim (21)' in karakterizasyonu	85
4.1.14.	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanim (22)' in karakterizasyonu	87
4.1.15.	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)' ün karakterizasyonu	88
4.1.16.	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' ün karakterizasyonu	90
4.1.17.	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2- hidroksi etoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in karakterizasyonu	92
4.2.	Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler	94
4.2.1.	Fotofiziksel Özellikler	94
4.2.1.1.	Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (ΦF , τF)	94
4.2.2.	Fotokimyasal Özellikler	97
4.2.2.1.	Singlet Oksijen	97
4.2.2.2.	Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\Phi \Delta$)	100
4.2.2.3.	Fotobozunma (photodegradation)	101
4.2.2.4.	Fotobozunma Kuantum Verimi (Φd)	103
4.3.	Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümler	104
4.3.1.	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)	104

4.3.2.	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)	106
4.3.3.	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)	108
4.3.4.	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)	108
4.3.5.	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)	109
4.4.	SONUÇLAR	111
	KAYNAKLAR	115
	ÖZGEÇMİŞ	123

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Açıklamalar

Kısaltmalar

A	: Numunenin absorbansı.
A_{Std}	: Standart bileşiğin absorbansı.
F	: Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
F_{Std}	: Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
η	: Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi
η_{Std}	: Standart bileşiğin çözüldüğü 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
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	: Diklorometan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMF	: N,N-Dimetilformamit
DO3' Bu	: 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-tris asetik asit tersiyer bütül ester
DPBF	: 1,3-difenilisobenzofuran
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital
IR	: İnfrared
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NLO	: Non lineer optik
PDT	: Fotodinamik terapi
Pz	: Porfirazin
ROS	: Reaktif oksijen türü
TFA	: Trifloroasetik asit
TLC	: Thin Layer Chromatography
UV-Vis	: Ultraviyole görünür bölge

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Metalsiz ftalosiyanın bileşiğinin moleküler yapısı.	3
2.2: Lantanit(III) ftalosiyanın sandviç kompleksinin yapısı.	5
2.3: Subftalosiyanın (SubPc) ve süperftalosiyanın (SuperPc).	6
2.4: Naftalosiyanın, antrasenftalosiyanın ve fenantroftalosiyanınlar.	6
2.5: Ftalosiyanınların sınıflandırılması.	7
2.6: Metalli ve metalsiz Pc.	8
2.7: Metalin değerliğine göre aksiyel grup içeren ftalosiyanınlar.	9
2.8: Ftalosiyanınlarda periferel ve nonperiferel pozisyonlar.	9
2.9: Ftalosiyanınların adlandırılması.	10
2.10: Metalli ve metalsiz ftalosiyanınların UV-Vis spektrumları.	11
2.11: Ftalosiyanınların genel sentez şeması.	12
2.12: İki farklı başlangıç maddesinden asimetrik ftalosiyanınların sentezi.	13
2.13: Elektron çekici ve elektron verici gruplara sahip asimetrik ftalosiyanınlar.	14
2.14: Subftalosiyanınların yapısal izomerleri.	16
2.15: Subftalosiyanın yaklaşımı ile asimetrik ftalosiyanın sentezi.	16
2.16: Subftalosiyanın ile halka kapanmasında oluşabilecek ürün karışımı.	17
2.17: Polimer destek yöntemiyle asimetrik süstitüe ftalosiyanın sentezi.	18
2.18: Fotodinamik terapinin tarihi gelişimini gösteren bir resim.	19
2.19: Tip 1 ve Tip 2 mekanizmaları için modifiye jablonski diyagramı (P= porfirin).	20
2.20: Bazı ikinci jenerasyon fotosensitizerler.	22
2.21: Aksiyel pozisyonlarında süstitüent taşıyan fotosensitizer ftalosiyanınlar.	22
2.22: Fotosensitizer çinko ftalosiyanınlar.	23
2.23: Ticari olarak kullanılan bazı manyetik rezonans görüntüleme kontrast ajanları.	24
2.24: Teranostik.	25
2.25: Zn-Pz-nGd(III) (n=1,4,8) moleküllerinin sentez şeması.	27
2.26: TPP(H ₄ DTTA) ₄ molekülünün sentez şeması.	28

2.27:	Dört Gd(III)-DTTA-porfirin molekülü.	28
3.1:	Sentez maddeleri 1.	30
3.2:	Sentez maddeleri 2.	31
3.3:	Sentez maddeleri 3.	32
3.4:	Sentez maddeleri 4.	33
3.5:	3-Nitroftalimid sentezi.	38
3.6:	3-Nitroftalamid sentezi.	39
3.7:	3-Nitroftalonitril sentezi.	40
3.8:	4,5-Dikloroftalik anhidrit sentezi.	40
3.9:	4,5-Dikloroftalimid sentezi.	41
3.10:	4,5-Dikloroftalamid sentezi.	42
3.11:	4,5-Dikloroftalonitril sentezi.	42
3.12:	3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril sentezi.	43
3.13:	3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril sentezi.	44
3.14:	3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril sentezi.	44
3.15:	Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat sentezi.	45
3.16:	1-Merkapto-4,7,10-trioksaundekan sentezi.	46
3.17:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril sentezi.	46
3.18:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoyl) metil-4,7,10 triasetikasit tersiyerbutil ester sentezi.	47
3.19:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamoyl)-metil]-1,4,7,10-tetraaza- siklododek-1-yl-asetik asit sentezi.	48
3.20:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamoyl)-metil]-1,4,7,10-tetraaz a-siklododek-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) sentezi.	49
3.21:	Tri ve Tetra OH grubu içeren çinko ftalosiyanın sentezi.	50
3.22:	Tri ve Tetra Mesil grupları içeren çinko ftalosiyanınların sentezi.	51
3.23:	Simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyanınların sentezi.	52
3.24:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanınato Ga(III) (23) sentezi.	53
3.25:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanın sentezi.	54
3.26:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanınato Galyum(III) sentezi.	55

3.27:	Simetrik ve asimetrik galyum ftalosiyeninlerin sentezi.	56
3.28:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyenin sentezi.	57
3.29:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyeninato Ga(III) sentezi.	58
3.30:	Tetra-Gd-Dota grubu içeren çinko ftalosiyenin sentezi.	59
3.31 :	Tetra-Gd-DOTA grubu içeren Ga ftalosiyenin sentezi.	60
3.32:	Tri-Gd-DOTA grubu içeren Zn ftalosiyenin sentezi.	61
3.33:	Tri-Gd-DOTA grubu içeren Ga ftalosiyenin sentezi.	62
4.1:	3-Nitroftalonitril' e ait FT-IR spektrumu.	64
4.2:	3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' e ait FT-IR spektrumu.	65
4.3:	3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' e ait ¹ H-NMR spektrumu.	65
4.4:	3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' e ait ¹³ C-NMR spektrumu.	66
4.5:	3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9) ' e ait FT-IR spektrumu.	67
4.6:	3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9) ' e ait H-NMR spektrumu.	67
4.7:	3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9) ' e ait ¹³ C-NMR spektrumu.	68
4.8:	3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril ' e ait kütle spektrumu.	69
4.9:	3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (10)' e ait FT-IR spektrumu.	70
4.10:	3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (10)' e ait kütle spektrumu.	70
4.11:	3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (10)' e ait H-NMR spektrumu.	71
4.12:	3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril' e ait ¹³ C-NMR spektrumu.	72
4.13:	Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (11)' a ait FT-IR spektrumu.	73

4.14:	1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (12)' a ait FT-IR spektrumu.	74
4.15:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' e ait FT-IR spektrumu.	75
4.16:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' e ait kütle spektrumu.	75
4.17:	4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' e ait H-NMR spektrumu.	76
4.18:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait FT-IR spektrumu.	77
4.19:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait kütle spektrumu.	77
4.20:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait H-NMR spektrumu.	78
4.21:	1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait C-NMR spektrumu.	78
4.22:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza siklododek-1-yl-asetik asit (15)' e ait FT-IR spektrumu.	79
4.23:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza siklododek-1-yl-asetik asit (15)' e ait kütle spektrumu.	80
4.24:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododek-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (16)' e ait FT-IR spektrumu.	80
4.25:	4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza- siklododek-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin (Gd595) (16)' e ait kütle spektrumu.	81
4.26:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyenin (19)' e ait FT-IR spektrumu.	82
4.27:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyenin (19)' e ait kütle spektrumu.	82
4.28:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyeninato Zn(II) (19)' e ait ¹ H-NMR spektrumu.	83
4.29:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyenin(19) DMSO' da UV-Vis spektrumu (C= 1,2.10 ⁻⁵ M).	83

4.30:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyanin (20)' e ait FT-IR spektrumu.	84
4.31:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyanin (20)' e ait kütle spektrumu.	85
4.32:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyanin(20) DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu (C=1,2.10 ⁻⁵ M).	85
4.33:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanin (21)' e ait FT-IR spektrumu.	86
4.34:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanin (21)' e ait kütle spektrumu.	86
4.35:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanin' in DCM da alınmış UV-Vis spektrumu.	87
4.36:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanin (22).	87
4.37:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanin (22) DCM da alınmış UV-Vis spektrumu.	88
4.38:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyaninato Ga(III) (23)' e ait FT-IR spektrumu.	89
4.39:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyaninato Ga(III) (23)' ün kütle spektrumu.	89
4.40:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyaninato Ga(III) (23)' ün DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu (C=1,2.10 ⁻⁵ M).	90
4.41:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyaninato Ga(III) (24)' e ait FT-IR spektrumu.	91
4.42:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1- merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyaninato Ga(III) (24)' e ait kütle spektrumu.	91

4.43:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' ün DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu(C=1,2.10 ⁻⁵ M).	92
4.44:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksietoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' e ait FT-IR spektrumu.	93
4.45:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksietoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' e ait kütle spektrumu.	93
4.46:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksietoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu(C=1,2.10 ⁻⁵ M).	94
4.47:	Triplet ve Singlet oksijenin moleküler orbital diyagramları.	97
4.48:	Singlet oksijen oluşumu.	98
4.49:	Singlet oksijen reaksiyonları.	99
4.50:	Singlet oksijen ve DPBF 'in katılma tepkimesi.	100
4.51:	Pc bileşiğinin fotobozunması (Photodegradation).	102
4.52:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.	104
4.53:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn(II)(19)' in DMSO' da alınmış fotodegradation çalışması.	104
4.54:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in DMSO' daki singlet oksijen çalışması.	105
4.55:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in DMSO' daki excitation-emission grafiği.	105
4.56:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.	106

4.57:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' daki fotodegradation çalışması.	106
4.58:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' daki singlet oksijen çalışması.	107
4.59:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' daki excitation-emission grafiği.	107
4.60:	1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)' ün DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.	108
4.61:	8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' ün DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.	108
4.62:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	109
4.63:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO' daki singlet oksijen çalışması.	109
4.64:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO' daki fotodegradation çalışması.	110
4.65:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in su' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	110
4.66:	1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in su' da tritonx ile farklı konsantrasyonlarda alınmış UV-Vis spektrumları.	111

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>		<u>Sayfa</u>
3.1:	Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.	34
3.2:	Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar.	38
4.1:	3-nitroftalonitril' in sentez basamakları FT-IR yorumlaması.	63
4.2:	4,5- Dikloroftalonitrilin sentez basamakları FT-IR yorumlaması.	72
4.3:	Sentezlenen ftalosiyanın moleküllerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm sonuçları.	114

1. GİRİŞ

Ftalosiyanimler, 1928 yılında Imperial Chemical Industry şirketi tarafından İskoçya da tesadüfen sentezlenmelerinden itibaren plastik, kumaş, metal yüzeylerin renklendirilmesi ile boyar madde olarak endüstride yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar . Aynı zamanda pek çok kimyacı, farklı alanlardaki potansiyel uygulamaları için metalli ftalosiyanimlerin ve türevlerinin fiziksel ve kimyasal incelemelerini yapmaya devam etmektedir. Ultraviyole görünür bölgede yüksek moleküler absorpsiyon katsayısına sahip süstitüe olmamış ftalosiyanimler, ısıya, kimyasallara ve oksidasyona karşı direnç göstermek gibi mükemmel özelliklere sahiptirler. Ancak, makrohalkalar arasındaki molekül içi etkileşimler nedeniyle pek çok organik çözücünde çözünlüklerinin olmaması, kullanım alanlarını oldukça kısıtlamaktadır [1]-[5]. Periferal pozisyonlara süstitüentlerin ilave edilmesi, ftalosiyanimlerin konjuge 18- π elektron sistemleri arasındaki mesafeyi arttırmakta ve çözünlüklerini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle zenginleştirilmiş özelliklere sahip yeni ftalosiyanimlerin sentezi için çok fazla çaba harcanmaktadır.

Ftalosiyanimler, halka boşluklarına 70'den fazla metal ve ametal katyonunu bağlama yeteneğine sahiptirler. Ayrıca sistemin elektronik yapısını değiştiren geniş bir süstitüent karışımını makrosiklinin yapısına bağlamak mümkündür. Bu gruplar hacimli veya uzun zincirli hidrofobik yapıda ise ftalosiyanimlerin organik çözücülerde çözünlüğünün artmasını sağlamaktadırlar. Ftalosiyanimlerin moleküler yapısında, halkanın π -sisteminin büyütülmesi, izoindol ünitelerinin sayısının değiştirilmesi veya bazı izoindol ünitelerinin farklı heterosiklik gruplarla yer değiştirmesi gibi yaklaşımlarla rasyonel değişiklikler yapılabilmektedir.

Ftalosiyanimlerin elektronik, optik, yapısal ve koordinasyon özellikleri ve bu özelliklerin amaca göre modifiye edilebilmesi onlara klasik kullanımının dışında oldukça farklı uygulama alanları yaratmıştır. Bu uygulama alanlarına, bilgi teknolojisi, yarı iletkenler [6], fotohissediciler [7]-[9], elektrokromik araçlar [10], gaz sensörler [11], likit kristal malzemeler [12], moleküler materyaller ve non-lineer optik malzemeler [13], Langmuir-Blodgett filmler [14] ve pek çok katalitik proses örnek olarak verilebilir [15]. Ancak ftalosiyanimlerin son yıllarda en çok dikkat çeken uygulama alanı, fotodinamik kanser tedavisinde (PDT) fotohissedici olarak kullanılmalarıdır [16].

Ftalosiyanın bu kullanım alanlarında ilgi görmesinin sebebi, gösterdikleri üstün fiziksel ve kimyasal özelliklerdir. Özellikle ftalosiyanın halkasının doğasından kaynaklanan delokalize elektron sistemi bu uygulamalar için oldukça önemlidir. Endüstriyel talepler, temel araştırmacıların çalışmalarına yön vermektedir. Böylece farklı merkez atomu ve/veya süstitüe gruplar içeren ftalosiyanınler sentezlenmekte ve özellikleri incelenmektedir.

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

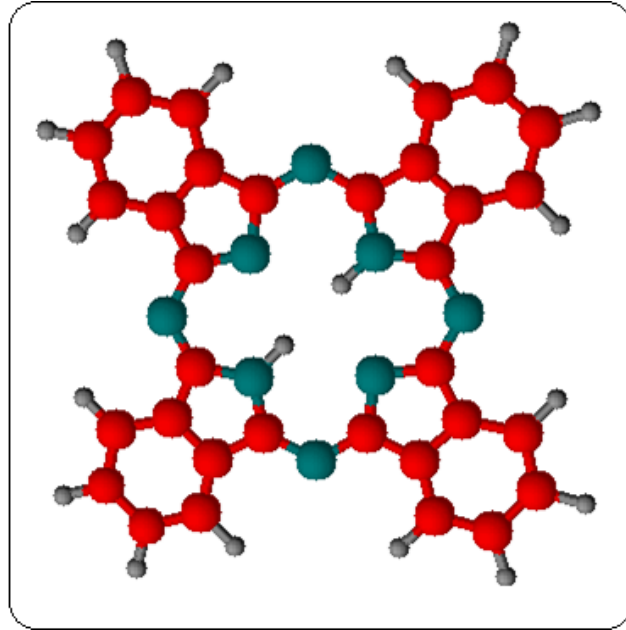
PDT' de prensip, tek başına toksik etki göstermeyen sensitizer (fotosensitizer) denen ışığa duyarlı maddenin görünür ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin (1O_2), yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik moleküle etkileşip apoptozis ya da nekrozis yoluyla kanser hücrelerinde ölüme neden olmasıdır [17]. 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 [18]-[20].

Ancak tüm bunların ötesinde fotodinamik terapiyi de içine alan diğer bir yaklaşım ise teranostiktir. Teranostik hem tümörlü dokuyu yok eden ışığa duyarlı fotosensitizer molekülünün hem de birçok tedavide kullanılmakta olan, hastalıkların tanı kısmını gerçekleştiren ilacın, aynı molekülde kullanılmasını amaçlayan çalışma alanıdır. Teranostikler basitçe, teşhis artı tedavi şeklinde tanımlanmaktadır [21]. Şuan için kanser alanında teranostik yaklaşımı, doğru şekilde tanı yapılarak doğru ilacın verilmesine odaklanmış durumdadır. Bütün bunlara rağmen bu gelişmeler devam ettiği sürece teranostik kavramı yeni bakış açılarının ortaya çıkmasına yol açacak ve hem uygulamalarının hem de kullanımının genişçe bir alana sahip olduğu ortaya çıkacaktır [22].

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Ftalosiyeninler

Koordinasyon bileşiklerinin geniş bir ailesini oluşturan ve porfirinler gibi tetrapirel türevi olan ftalosiyeninler, ilk kez 1907 yılında Londra’da bulunan South Metropolitan Gas Company’de çalışan A. Braun ve J. Tcherniac tarafından tesadüfen sentezlenmişlerdir [23]. Ardından 1927 yılında Fribourg Üniversitesi’nde Diesbach ve von der Weid, o-dibromobenzen ile bakır siyanürün reaksiyonu sırasında mavi renkli bakır ftalosiyanini elde etmiş ancak yapısını aydınlatamamışlardır [24]. Ftalosiyenin eldesi ile ilgili bir diğer çalışmada 1928 yılında Scottish Dyes Ltd. Şirketinde, emaye kaplı bir reaktörde ftalik anhidrit ve amonyaktan ftalimid sentezi sırasında gerçekleşmiş ve safsızlık olarak nitelendirilen maddenin reaktörün hasarlı bölümlerinden açığa çıkmış olan demir metali ile oluşan bir kompleks olduğu Dunsworth ve Drescher tarafından kanıtlanmıştır. Tamamıyla rastlantılar sonucu ortaya çıkan bu maddeye daha sonra “ftalosiyenin” adı verilmiştir ve gerçek yapısı 1929 yılında Linstead’ın incelemeleri ve daha sonra Robertson’un X-ışını çalışmalarının sonucunda kesinlik kazanmıştır (Şekil 2.1) [25]-[28].

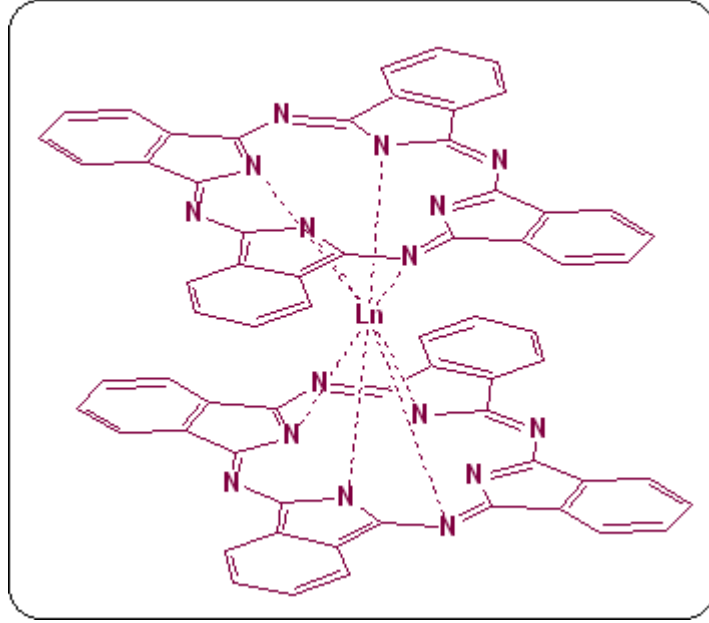


Şekil 2.1: Metalsiz ftalosiyenin bileşiğinin moleküler yapısı.

Robertson'un metallsiz ftalosiyenin üzerinde yaptığı çalışmalar ftalosiyenin molekülünün düzlemsel ve D_{2h} simetrisinde olduğunu göstermiştir (Şekil 2.1). Porfirinlerden farklı olarak simetride meydana gelen bu değişimin sebebi mezo pozisyonunda bulunan azot atomlarının bağ açılarını değiştirmesidir. 16 üyeli iç makrohalkayı oluşturan bağlar porfirindeki bağlardan daha kısadır, yani mezo-azot atomları üzerinden gerçekleştirilen köprü, bağları önemli ölçüde küçülmüştür. Bağ uzunlukları ve açılarındaki bu azalmalar merkezdeki koordinasyon boşluğunu porfirine göre daha küçük olmasına neden olmaktadır. İç oyuğunun çapı 1.35 \AA olan ftalosiyenin molekülünün kalınlığı ise yaklaşık 3.4 \AA 'dur.

Düzlemsel aromatik 18π -elektronuna sahip ftalosiyenler elektronca zengin olmaları nedeniyle UV-vis bölgede şiddetli absorpsiyon pikleri verirler [29]. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanan bu bantlar 500-720 nm aralığında Q, 320-420 nm aralığında B veya Soret ile 330-230 nm aralığında ise N ve L bantları şeklindedir [30]-[32]. Ftalosiyenler için karakteristik olan Q bandı bölgesi molekülün metalli veya metallsiz olduğu hakkında bilgi vermektedir. Çünkü metalli ftalosiyenler bu bölgede şiddetli tek bir pik verirken metallsiz ftalosiyenler ise aynı bölgede eşit çift bant vermektedirler.

Ftalosiyenin ligandı, metallerin hemen hepsini koordine edebilmekte ve genellikle dört koordinasyonlu karedüzlem kompleksler oluşturmaktadır [29], [33]-[37]. Ancak daha yüksek koordinasyon sayısını tercih eden metallerle karepiramit ya da oktahedral kompleksler de oluşturabilmektedir. Bu durumda merkez metal atomu, klor, su ya da piridin gibi bir veya iki eksenel ligandı koordine edebilmektedir. Aksiyal pozisyonlardaki süstitüsyon çözünürlüğü arttırmakta ve moleküllerarası etkileşimleri azaltmaktadır bu da molekülleri optik özellikleri bakımından ilginç kılmaktadır. Ftalosiyenin ligandı, klasik metalli türevlerinin yanında nadir toprak elementleri ile sandviç türü (double-decker veya triple-decker) komplekslerde oluşturabilmektedir (Şekil 2.2). Bu tür sandviç türü komplekslerde (bisftalosiyenin, LnPc_2) bir lantanit iyonu iki ftalosiyenin halkası ile koordinasyona girmektedir. Ayrıca ftalosiyenler birbirlerine kovalent bağlarla bağlı ağ tipi polimerik yapılar oluşturabildikleri gibi ko-fasial veya yan süstitüentlerle birbirine bağlı zincir şeklinde polimerler gibi daha karmaşık yapılarda oluşturabilmektedirler.

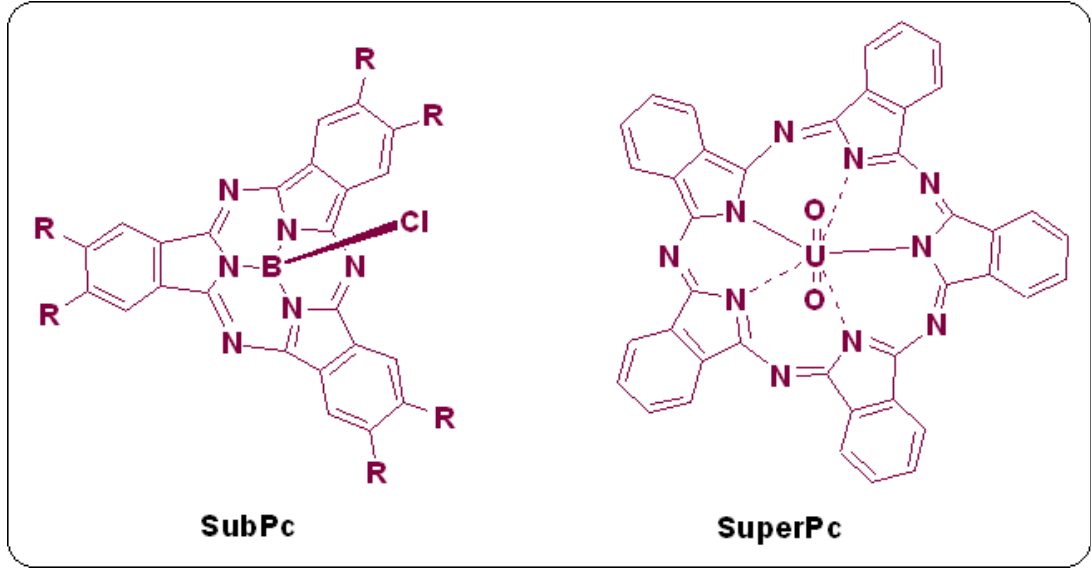


Şekil 2.2: Lantanit(III) ftalosiyenin sandviç kompleksinin yapısı.

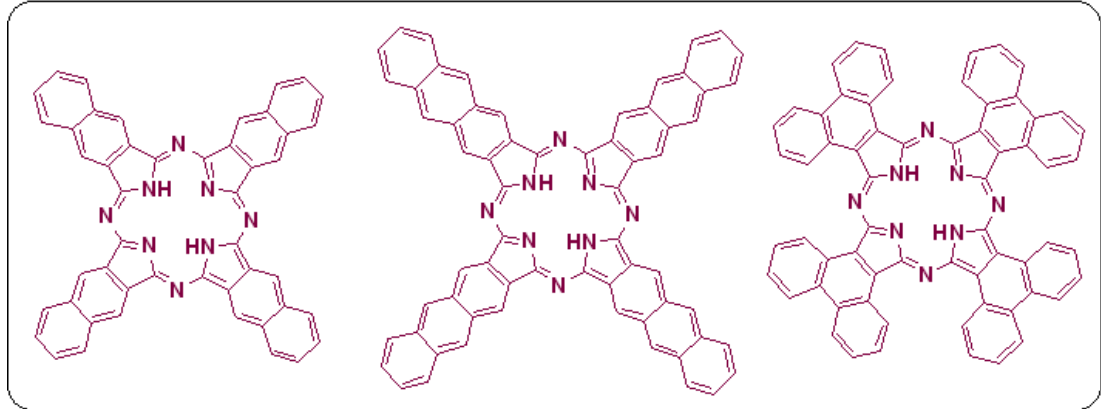
Sıra dışı ftalosiyenin türevlerine örnek olarak, merkezde bor atomunun bulunduğu üç izoindolin ünitesinden oluşmuş subftalosiyaninler (SubPc) veya merkezde uranyumun bulunduğu beş izoindol biriminden oluşan süperftalosiyaninler (SüperPc) verilebilir (Şekil 2.3). Ayrıca benzen çekirdeği yerine genişletilmiş π -sistemine sahip naftalen, antrasen veya fenantren grupları bulunduran ftalosiyaninlerde mevcuttur (Şekil 2.4).

Ftalosiyaninler, başlangıç maddelerinin bir veya iki süstitüent taşımalarına göre tetra veya okta süstitüent olarak ayrıldıkları gibi taşıdıkları grupların aynı veya farklı olmasına göre de simetrik veya asimetrik süstitüent olarak da ayrılmaktadırlar. Tetra süstitüent ftalosiyaninler genellikle birbirinden nadiren ayrılabilen dört yapısal izomerin bir karışımı olarak elde edilirler. Ancak tetra süstitüent ftalosiyaninler organik çözücülerde çoğunlukla okta süstitüent ftalosiyaninlerden daha yüksek çözünürlük gösterirler. Bu davranış izomer karışımından dolayı katı haldeki düşük düzenli yapı ve süstitüentlerin simetrik olmayan düzenlenmelerinden kaynaklanan yüksek dipolmoment ile açıklanır. Uzun tetra veya okta alkil, alkoksi veya alkiltiyosüstitüentlerinin periferik pozisyonlarda ftalosiyaninlere bağlanması bu bileşiklerin polar olmayan çözücülerdeki çözünürlüğünü arttırmaktadır [38]-[44]. Sülfü ve kuartermer amonyum grupları ise ftalosiyaninlerin geniş bir pH aralığında sulu çözeltilerde çözünürlüğünü sağlamaktadır [45]-[47]. Ftalosiyaninler periferik konumlarında pentaoksa, tetraaza, tetraoksamonoaza, tetratiya ve diazaditiya gibi

ilave makro halkalar bulundurmaları durumunda değişik metal iyonları ile multi nükleer yapılar oluşturabilmektedirler.



Şekil 2.3: Subftalosiyenin (SubPc) ve süperftalosiyenin (SuperPc).



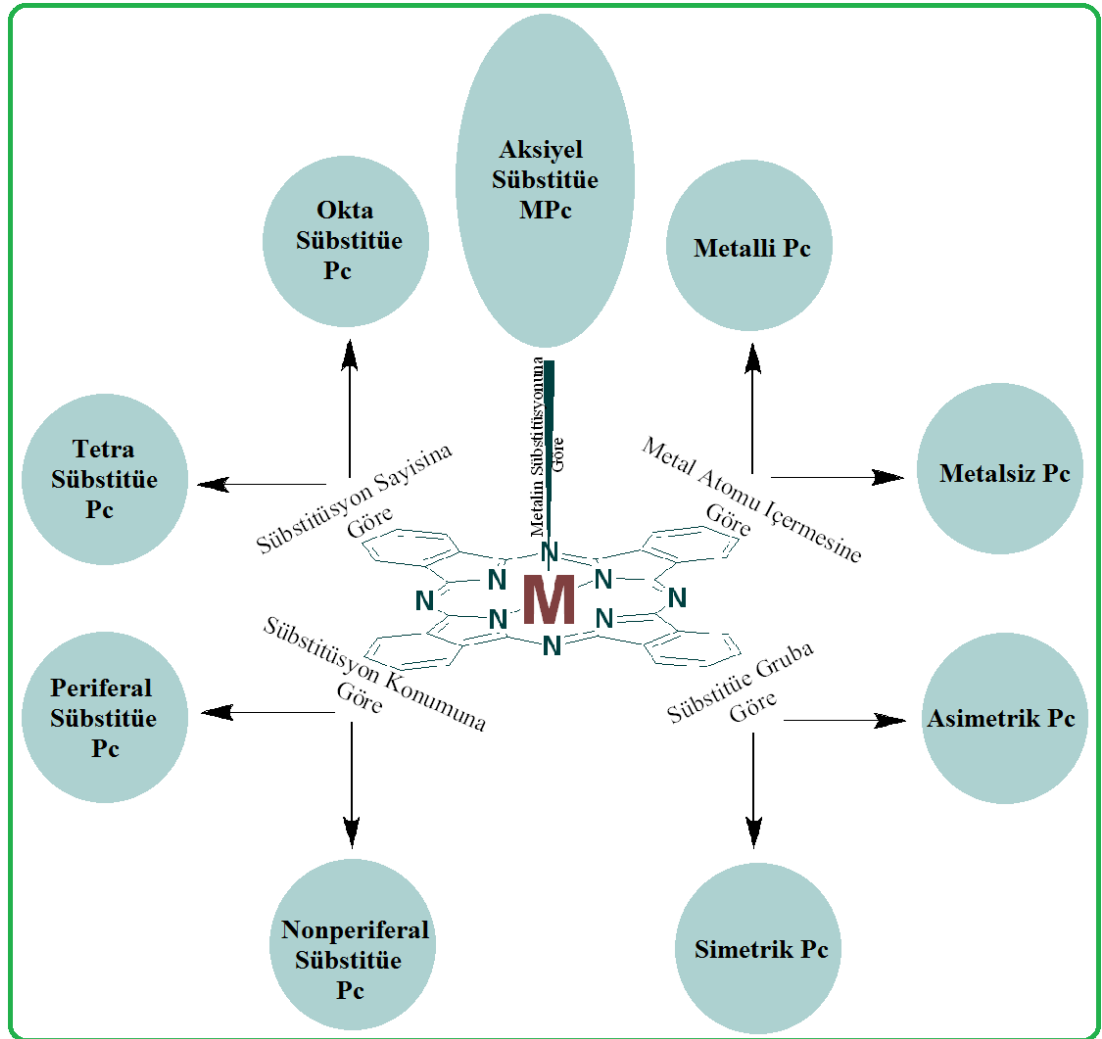
Şekil 2.4: Naftalosiyenin, antrasenftalosiyenin ve fenantroftalosiyeninler.

Oldukça sağlam yapıda makrosiklik bir bileşik olan ftalosiyenin rengi koyu mavi ile koyu yeşil arasında değişmektedir. Sahip oldukları renklerinden dolayı çok kısa zamanda büyük ilgi çekmişlerdir. 1936 yılında Almanya’da I.G. Farbenindustrie ve 1937 yılında ABD’de Du Pont firması bakır ftalosiyenin üretimine başlamıştır. Günümüzde 50 000 tonun üzerinde üretimi yapılan en önemli endüstriyel ürünlerden biri haline gelmiştir. Uzun süredir boyar madde ve pigment olarak değerlendirilen ftalosiyeninler son yıllarda ise malzeme biliminden tıba kadar çok daha farklı alanlarda değerlendirilmektedirler. Ftalosiyeninlerin dikkat çekici bir özelliği de

supramolekül seviyesinde cevaplar oluşturabilecek sıvı kristaller ve ince filmler gibi kontrollü moleküler yapılarla geniş bir aralıkta yoğunlaşmış fazlar oluşturma yeteneğidir. Ftalosiyaninler genellikle kristal gruplar ya da polikristal bileşikler oluşturdukları için organik solventlerde çözünmezler. Ancak son yıllarda uzun zincirli lipofilik sübstitüentlerin eklenmesi onların polar olmayan solventlerdeki çözünürlüğünü arttırmış ve bazı durumlarda bu bileşiklerin termotropik özellikler göstermelerini sağlamıştır.

2.1.1. Ftalosiyaninlerin Sınıflandırılması ve Adlandırılması

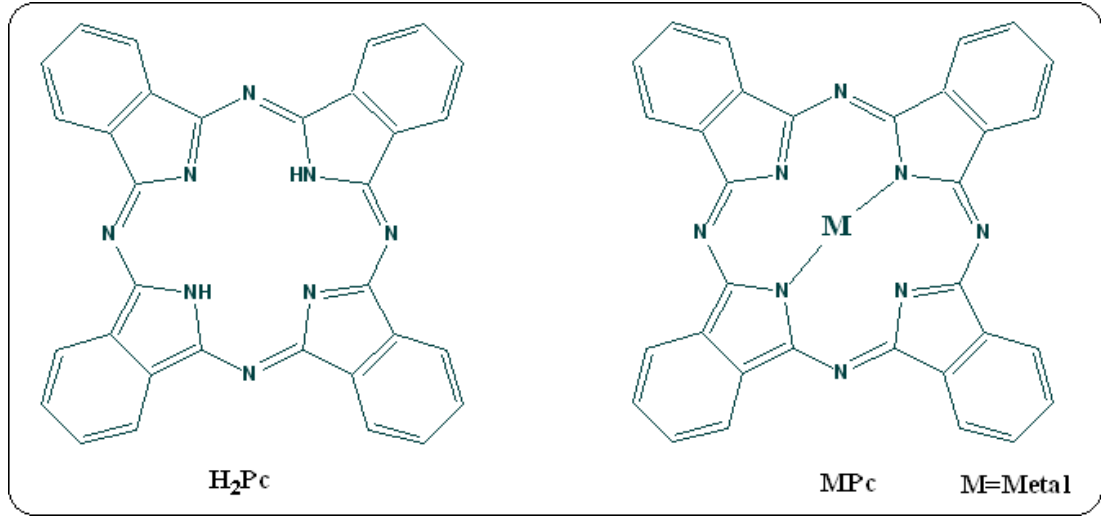
2.1.1.1. Ftalosiyaninlerin Sınıflandırılması



Şekil 2.5: Ftalosiyaninlerin sınıflandırılması.

Ftalosiyeninlerin sınıflandırılması genel olarak metal atomu içerip içermemesi, süstitüe grubun çeşitliliği ve süstitüe grubun ftalosiyenin üzerindeki konumu göre yapılmaktadır. Şekil 2.5’de ftalosiyeninlerin sınıflandırılması şematik olarak gösterilmiştir.

Ftalosiyeninler metal atomu içerip içermemesine göre sınıflandırıldığında, metal iyonunu koordine eden ftalosiyeninler, metalli ftalosiyenin (MPc) ve metal iyonunu koordine etmeyen ftalosiyeninler, metallsiz ftalosiyenin (H_2Pc) olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.6).

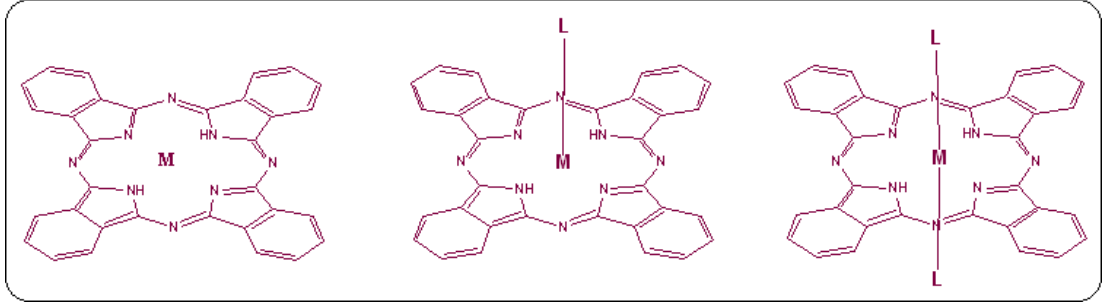


Şekil 2.6: Metalli ve metallsiz Pc.

Üç veya daha yüksek değerkli metal iyonlarının Pc komplekslerini elde etmek mümkündür. Bu komplekslerde metal atomunun (+2) değerkli Pc molekülü tarafından kullanılır geriye kalan bağlar ise süstitüe edilerek aksiyel süstitüe ftalosiyeninler elde edilir. Bu durumda

- (+2) değerkli metal Pc ile iki bağ yapar, aksiyel bağlanma oluşmaz.
- (+3) değerkli metale aksiyel konumda bir süstitüe grup (L) bağlanabilir.
- (+4) değerkli metale ise ftalosiyenin her iki yüzeyinden birer tane süstitüe grup (L) bağlanabilir (Şekil 2.7).

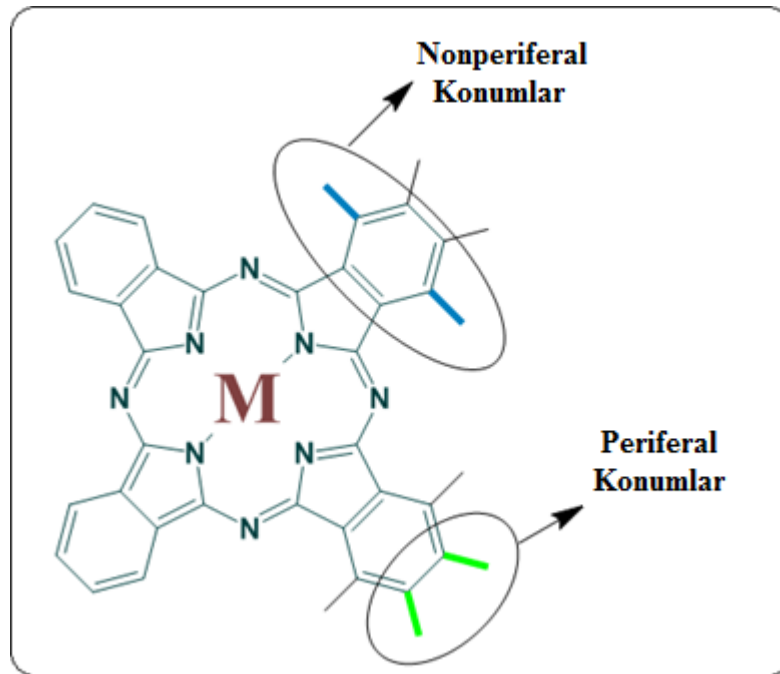
Metallerin aksiyel konumda süstitüe edilmesi metallerin geometrik yapısını da belirlemektedir [48].



Şekil 2.7: Metalin değerliğine göre aksiyel grup içeren ftalosiyanimler.

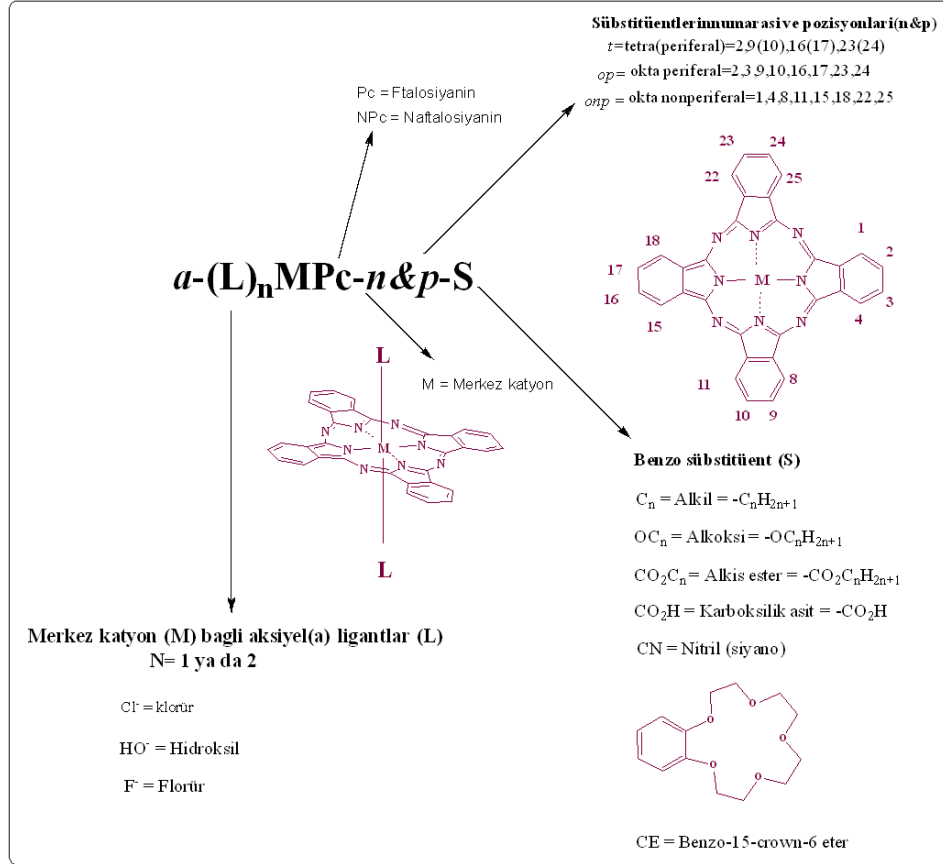
Tek tür iminoizoindolin biriminden oluşan ftalosiyanimler simetrik ftalosiyanimler olarak adlandırılırken iki ya da daha fazla farklı tür iminoizoindolin biriminden oluşan ftalosiyanimler asimetrik ftalosiyanimler olarak adlandırılır.

Ftalosiyanimler, periferel ve nonperiferel konumlar olmak üzere iki farklı tür bağlanma noktasına sahiptirler (Şekil 2.8). Periferel konumların ikisinin de süstitüe edilmesi ile okta süstitüe ftalosiyanim, periferel konumlardan birinin süstitüe edilmesi ile tetra süstitüe ftalosiyanimler elde edilir. Aynı adlandırma nonperiferel konumlar içinde geçerlidir. Ftalosiyanimlerde bu konumlarda farklı gruplar süstitüe edilerek yeni ftalosiyanimler türevlendirilir.



Şekil 2.8: Ftalosiyanimlerde periferel ve nonperiferel pozisyonlar.

2.1.1.2. Ftalosiyeninlerin Adlandırılması



Şekil 2.9: Ftalosiyeninlerin adlandırılması.

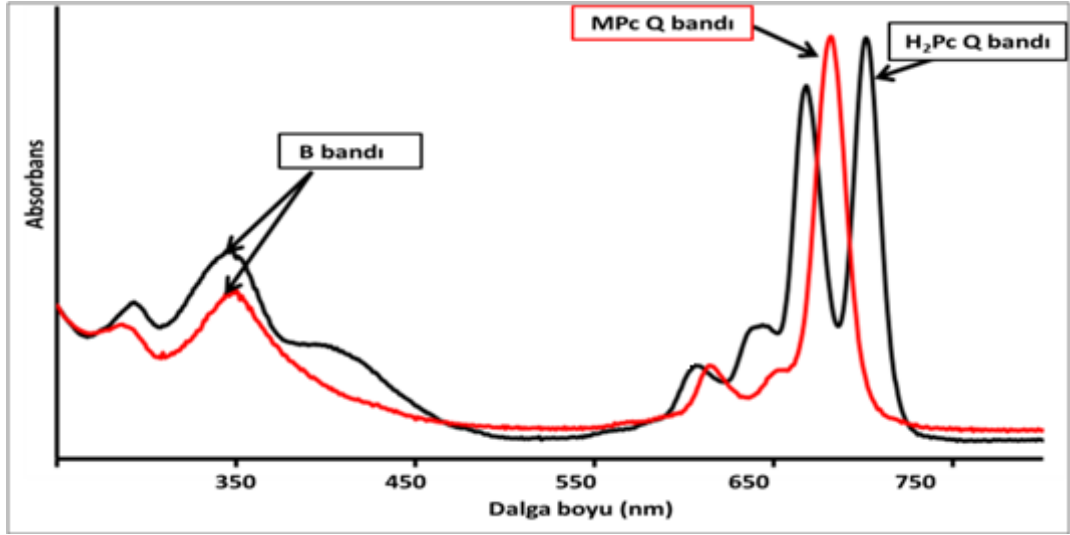
Ftalosiyeninlerin adlandırılmasında 2, 3 pozisyonları periferal, 1, 4 pozisyonları nonperiferal konumları simgelemektedir (Şekil 2.9).

Periferal konumda tetra süstitüe ftalosiyenin 2,9(10),16(17),23(24), okta süstitüe ftalosiyenin 2,3,9,10,16,17,23,24 ile numaralandırılırken nonperiferal konumda tetra süstitüe ftalosiyenin 1,8(11),15(18),22(25), okta süstitüe ftalosiyenin 1,4,8,11,15,18,22,25 ile numaralandır (Şekil 2.9).

2.1.1.3. Ftalosiyeninlerin Spektral Özellikleri

Ftalosiyeninler zengin π elektronları sayesinde UV-Vis spektrumunda farklı absorpsiyon bantları verirler. UV-Vis ölçümlerinde Q bantları olarak adlandırılan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 600-700 nm aralığında görülmektedir. Bu bant aynı zamanda metalli ve metalsiz ftalosiyeninleri ayırmak için kullanılan çok kuvvetli absorpsiyona sahip

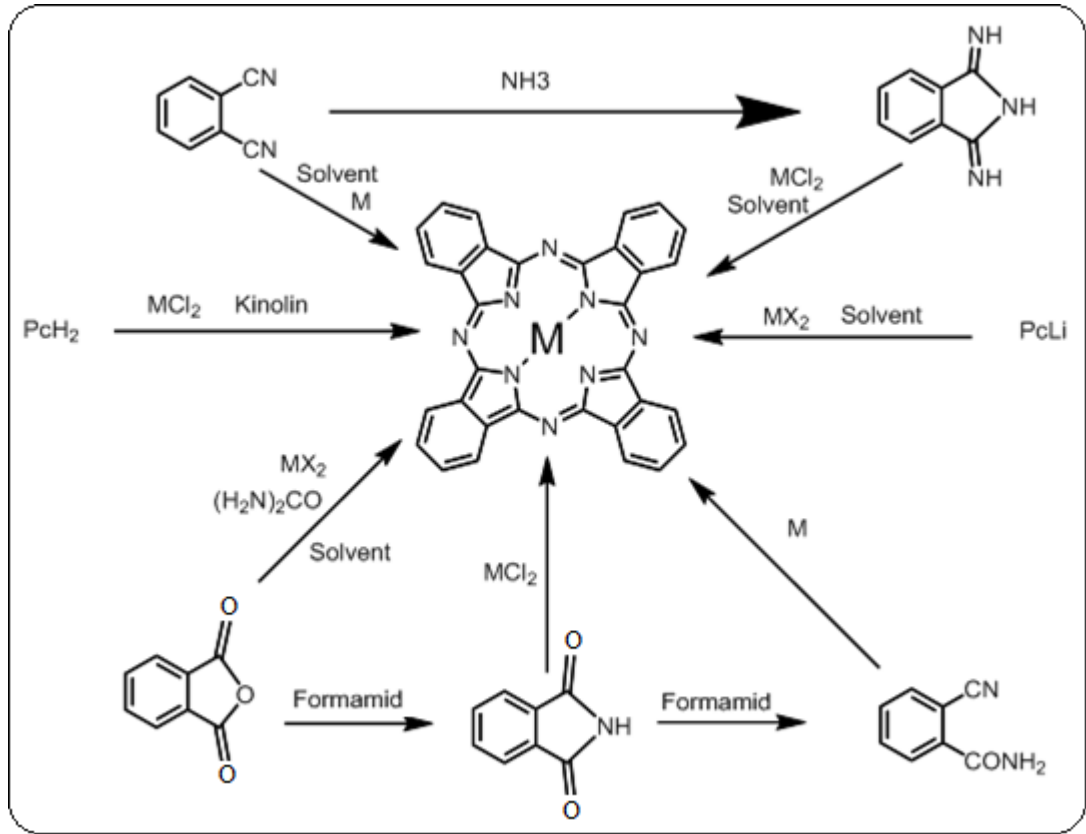
karakteristik bir banttır. Metallsiz ftalosiyanimler 600-700 nm aralığında iki eşit bant verirken, metalli ftalosiyanimler tek bir bant verirler. Ftalosiyanimlerin UV-Vis spektrumlarında 6nemli karakteristik bantlardan birisi de Soret (B bantı) bantıdır. 300 nm civarında g6r6len bu bant $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Metalli ve metallsiz ftalosiyanimlerin UV-Vis spektrumları.

2.2. Ftalosiyanimlerin Genel Sentez Y6ntemleri

Ftalosiyanimlerin sentezleri, ftalimid, diiminoizoindolin, ftalikanhidrit veya ftalonitril gibi farklı ftalosiyanim 6nc6lerinin siklotetramerizasyonu ile y6ksek kaynama noktasına sahip DBU gibi g6çl6 bir baz varlığında ılımlı verimlerle elde edilebilmektedir (Şekil 2.11) [49].



Şekil 2.11: Ftalosiyaninlerin genel sentez şeması.

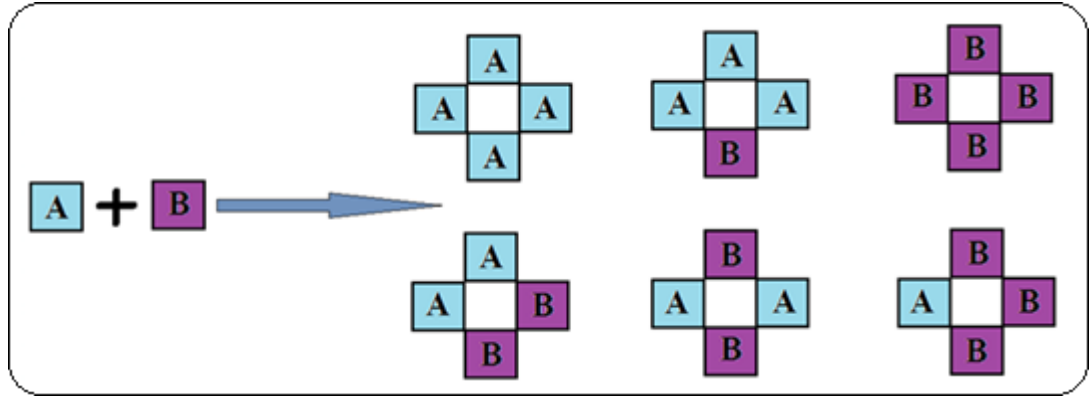
2.2.1. Asimetrik Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

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 (A_3B veya A_2B_2) spesifik yaklaşımlar uygulanabilmektedir. A_3B türü bir asimetrik ftalosiyanin sentezi için üç farklı yöntem vardır. Bunlar, istatistiksel kondenzasyon yöntemi, subftalosiyanin yaklaşımı ve polimer destekli sentez yöntemidir.

2.2.2.1. İstatistiksel Kondenzasyon

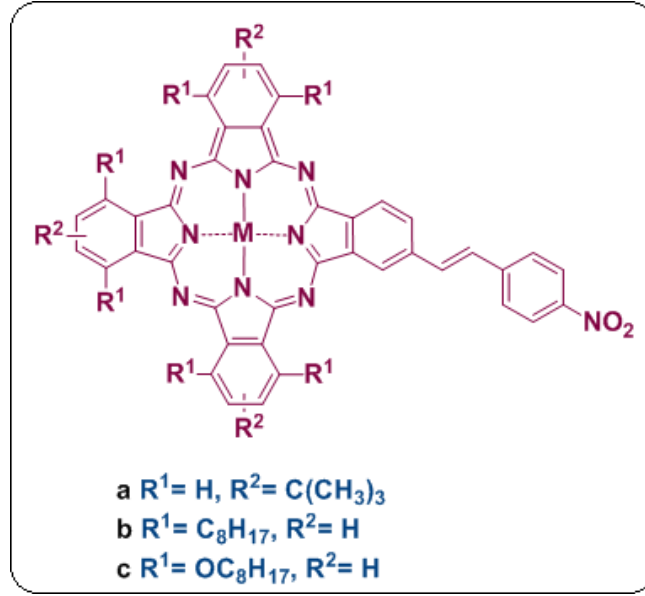
Simetrik süstitüe ftalosiyaninler genellikle ftalonitrillerin veya 1,3-diiminoizoidolinlerin siklotetramerizasyon reaksiyonu ile sentezlenirler. Asimetrik ftalosiyaninler ise farklı süstitüentler taşıyan iki başlangıç maddesinin kondenzasyonundan elde edilirler. Asimetrik veya düşük simetrik ftalosiyaninler

periferal pozisyonlarındaki süstitüe grupların farklı olmalarından dolayı bu şekilde adlandırılmaktadırlar. Temelde seçiciliği olmayan bu yöntemde altı farklı ürün elde edilmekte, istenilen makro halkayı ayırmak için kromotografik teknikler gerekmekte ve genellikle ftalosiyanın moleküllerinin agregasyon eğilimleri bu tip istatistiksel karışımların birbirinden ayrılmasını güçleştirmektedir (Şekil 2.12). Bu yöntem kullanılarak seçilmiş bir ürüne ulaşılmasına rağmen, hedeflenen ürünün verimini arttırmak için bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir.



Şekil 2.12: İki farklı başlangıç maddesinden asimetrik ftalosiyanınların sentezi.

İstatistiksel kondenzasyon, genellikle bir farklı ve üç aynı izoindol birimlerini içeren (A_3B) ftalosiyanınların hazırlanması için kullanılmaktadır [50]. Tores ve grubu tarafından üzerinde hem elektron verici (A) hem de elektron çekici (B) grupları taşıyan asimetrik ftalosiyanınlar sentezlenmiştir (Şekil 2.13) [51]. Bu tür yapılar molekül üzerinde ikinci-derece NLO (non lineer optik) etkiye sahip asimetrik yük dağılımının oluşmasını sağlamaktadırlar. Ancak A_2B_2 türündeki (komşu AABB veya çapraz ABAB) yapıların sentezi için farklı yöntemler geliştirilmek zorunda kalmıştır. İstatistiksel kondenzasyon yöntemi ile sentezlenen ve kromotografik yöntemlerle saflaştırılan bu tür yapılara ait çok az örnek bulunmaktadır [52].



Şekil 2.13: Elektron çekici ve elektron verici gruplara sahip asimetrik ftalosiyaninler.

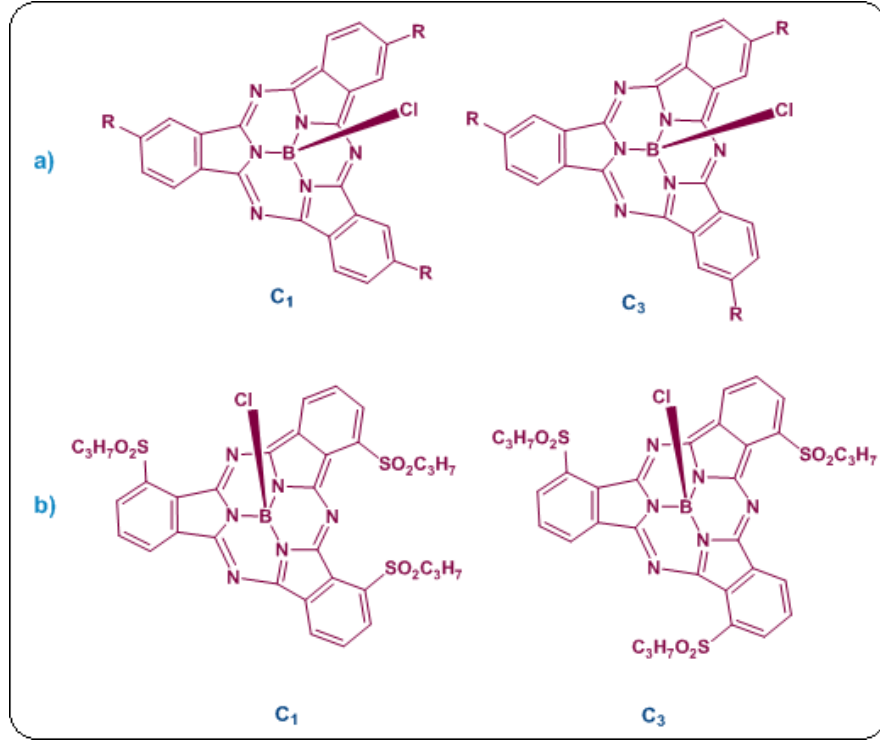
Başlangıç maddelerinin (A ve B) miktarı kontrol edilerek istenilen A_3B türevinin verimi artırılabilir. Aynı reaktiviteye sahip iki ftalonitril türevinin 3:1 oranı kullanılarak yapılan reaksiyondan A_4 %33, A_3B %44 ve diğer çapraz kondenzasyon ürünleri ise %23 ile elde edilirler. Genellikle 3:1 molar oranı istenilen ürünün %10-20 verimle elde edilmesini sağlamaktadır [50]. 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. Örneğin 3,6-pozisyonunda *tert*-butil grupları veya hidrokarbon zincirleri gibi grupları taşıyan başlangıç maddeleri, hem A_3B ürününün saflaştırılmasını kolaylaştırmakta hem de ftalosiyaninin çözünürlüğünü artırıp makrohalkanın agregasyonunu azaltmaktadır. Alkinil ve oligo(oksoetilen) gibi polariteleri birbirinden farklı sübstitüentleri taşıyan asimetrik ftalosiyaninler de kromatografik yöntemlerle oldukça başarılı bir şekilde ayrılabilirler [53]. Aynı zamanda dendrik sübstitüentlerde A_3B maddesini ayrılmasını kolaylaştıran gruplardır [54].

Cook ve grubu, 3,6-disübstitüe ftalonitril (A) ile başka bir ftalonitrili (B) 9:1 oranında kullanarak asimetrik ftalosiyanin sentezlemiştir [55]. Her ne kadar bu oran simetrik (A_4) ürününün miktarını artırıp asimetrik (A_3B) ürününün miktarını azaltsa da, diğer çapraz kondenzasyon ürünlerinin oluşmaması, istenilen asimetrik yapının saflaştırılmasını kolaylaştırmıştır. Ayrıca bu oran B'nin reaktivitesinin A'dan daha

fazla olması durumunda oldukça uygundur, çünkü birden fazla B sübstitüenti taşıyan ürünün oluşması ihtimalini de azaltmış olmaktadır. Bununla beraber olası ftalosiyeninlerin sayısını azaltmanın bir diğer yoluda, 3,6-pozisyonunda makrohalkanın agregasyonunu azaltacak hacimli veya rijit sübstitüentler (fenil gibi) taşıyan A maddesi ile hacimli gruplar taşımayan B maddesini kullanmaktır [56].

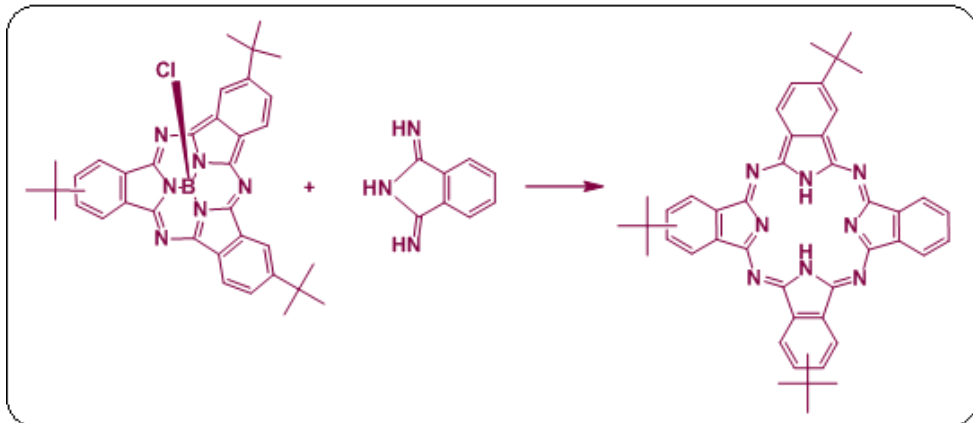
2.2.2.2. Subftalosiyenin Yaklaşımı

Subftalosiyeninler, asimetrik sübstitüe ftalosiyeninlerin hazırlanmasında önemli başlangıç maddeleridir [57]. 14 π -elektronuna sahip koni şeklindeki subftalosiyeninler, ftalonitrillerden hazırlanırlar ve iki yapısal izomerin (C_1 ve C_3) karışımı halinde bulunurlar (Şekil 2.14). Subftalosiyeninler ilginç fiziksel özellikler göstermelerine rağmen daha yüksek analogları ile kıyaslandıklarında onlarla ilgili araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır. 1995 yılında Hanack ve grubu, tri-ter-butilsübstitüe subftalosiyenin yapısall izomerlerini birbirinden ayırmayı başarmış ve bu izomerlerin 3:1 oranında (C_1/C_3) bulduklarını tespit etmiştir (Şekil 2.14a) [58]. 3-propilsülfonil-1,2-disiyanobenzenin BCl_3 ile 1-kloronaftalen içindeki reaksiyonundan C_1 ve C_3 yapısal izomerlerinin istatistiksel değerin aksine 9:1 oranında oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 2.14b). Bu sonuç reaksiyonun dimerik bir ara ürün üzerinden ilerlediği ve başlangıç maddesindeki sterik etki nedeniyle bu oranda gerçekleşmiş olabileceği yönündedir.



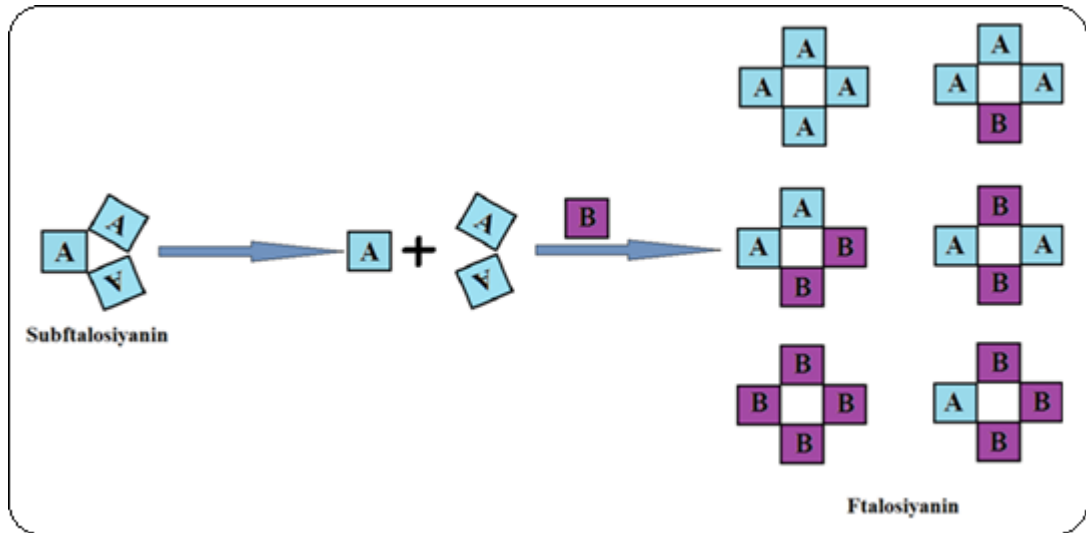
Şekil 2.14: Subftalosiyenin yapısal izomerleri.

A₃B yapısındaki asimetrik ftalosiyeninler seçimli sentezi ile ilgili bu yöntem ilk defa Kobayashi ve grubu tarafından 1980 yılında bulunmuştur [59](Şekil 2.15). Geometrik olarak gergin olan subftalosiyenin çekirdeği diiminoizindolin (veya süksinimid) türevinin varlığında hızlı bir şekilde açılmakta ve A₃B asimetrik yapısını oluşturmak için diiminoizindolin ile halka genişlemesi reaksiyonu vermektedir. Bu reaksiyon pek çok durumda oldukça seçici ve etkilidir. Ayrıca daha önce sentezlenemeyen ftalosiyeninlerin sentezlenmesine de olanak sağlamıştır [60].



Şekil 2.15: Subftalosiyenin yaklaşımı ile asimetrik ftalosiyenin sentezi.

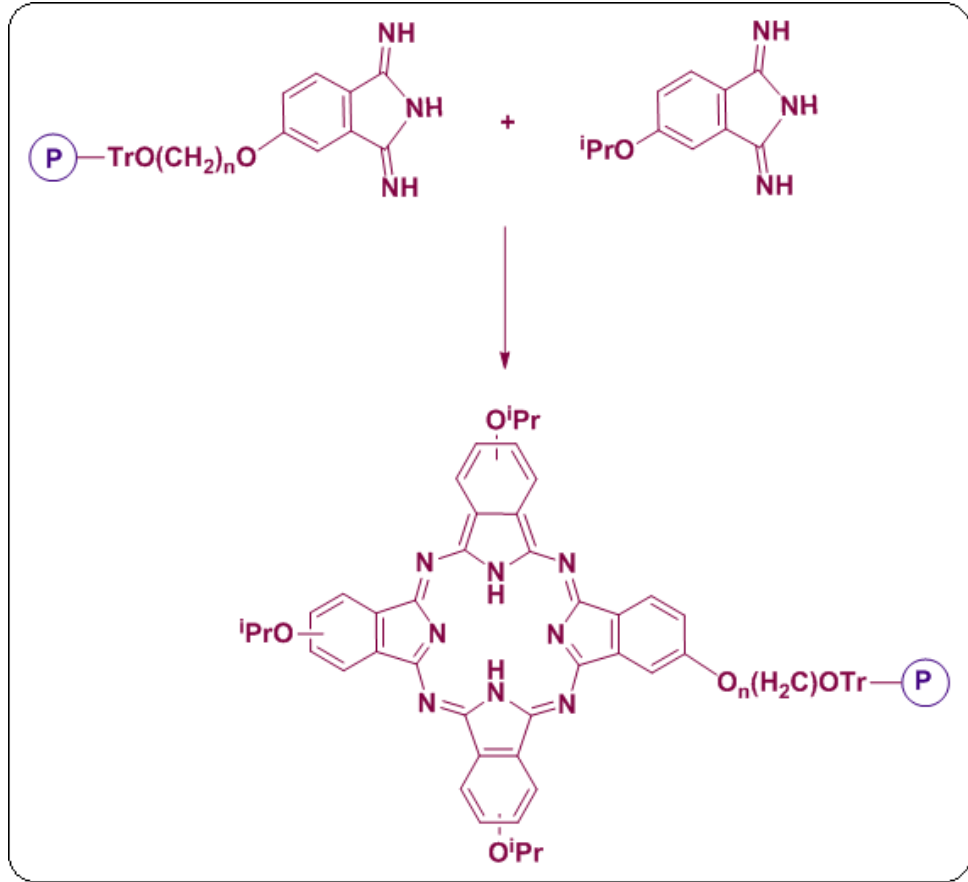
Son yıllarda yapılan çalışmalar bu sentetik yöntemin, hem reaksiyon koşullarına hem de başlangıç maddelerinin özelliklerine oldukça bağlı olduğunu göstermiştir [61],[62]. Örneğin, tipik bir halka genişlemesi diiminoizoindolin türevinin 6-9 molar ekivalent aşırısı kullanılarak subftalosiyaninin DMSO/1-kloronaftalen veya diklorobenzen ya da (dimetilamino)etanol çözücülerinde 80-100 °C’de 5-12 saat aralığında bekletilmesiyle gerçekleşmektedir. Bu tür reaksiyonlarda istenilen asimetric yapı 3-90 % verimle elde edilebilmektedir. Torres ve grubu 1995 yılında yaptıkları çalışmalarında, kısmen veya tamamen subftalosiyanin halka açılması reaksiyonunun başlangıç maddesi diiminoizoindolini de içeren altı farklı ürün karışımının oluşacağı bir reaksiyon olabileceğini ileri sürmüştür (Şekil 2.16) [60]. Wöhrle ve grubu ise yaptıkları çalışmalarında metalin template etkisinin, hem A₃B maddesi hem de reaksiyon karışımındaki diğer ürünlerin verimlerini arttırdığını tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada, subftalosiyaninin kendisinden daha az reaktif bir ftalonitril türevi ile DBU gibi kuvvetli bir baz varlığında iyi bir verimle A₃B maddesini oluşturduğu görülmüştür [63]. Subftalosiyanin yaklaşımı ile asimetric ftalosiyanin sentezinde, en yüksek verimler ve en iyi seçicilik, subftalosiyaninin hiçbir süstitüent taşımadığı veya elektron çekici gruplar ile diiminoizoindolin türevinin elektron veren süstitüentlere sahip olması durumunda elde edilmiştir.



Şekil 2.16: Subftalosiyanin ile halka kapanmasında oluşabilecek ürün karışımı.

2.2.2.3. Polimerik Destek Yöntemi

A_3B yapısındaki asimetrik ftalosiyanın seçimli sentezi ile ilgili bu yöntem Leznoff ve Hall tarafından geliştirilmiştir (Şekil 2.17) [64]. Bu metot da, bir diiminoizindolin veya ftalonitrilin (B) çözünmeyen bir polimere bağlanması sağlanıp farklı bir diiminoizindolin (A) ile reaksiyonu gerçekleştirilir. Ardından ilk olarak simetrik ftalosiyanın (A_4) 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 ftalosiyanın sentezinde oldukça ümit verici bir gelişme olmuştur.

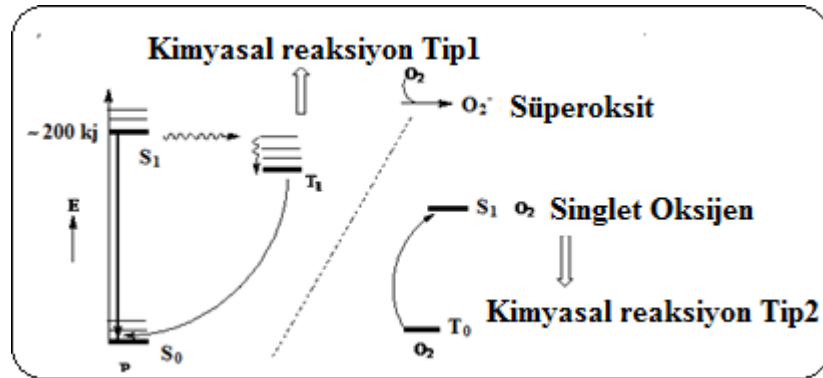


Şekil 2.17: Polimer destek yöntemiyle asimetrik süstitüe ftalosiyanın sentezi.

Fotodinamik terapinin tarihi ve gelişimi aynı bir ağaç gibi nitelendirilebilir (Şekil 2.18). Diğer yaşamakta olan canlıların aksine, ağaç sürekli olarak büyüyen bir canlıdır. PDT nin gelişiminin asla durmaması ve devamlı büyümesinden dolayı özellikle bir ağaca benzetilebilir. PDT ağacının kökleri PDT' nin kökenini temsil etmektedir. Ve PDT antik Mısır, Hindistan ve Çin' e kadar uzanan, heliotherapy (ışık tedavisi) olarak başlayan bir kökene sahiptir. PDT' nin gelişimi ise ağacın gövdesidir. Ve Arnold Rikli' nin yeniden tanıtmasıyla başlayıp, 1999 yılında ilk kez ilaç olarak uygun bulunmasıyla sonlanmıştır [67].

PDT üç anahtar bileşen içerir; bir fotosensitizer, bir ışık kaynağı ve doku oksijeni. PDT' nin bu tanımı ise PDT ağacının dalları olarak tasvir edilebilir. Farklı fotosensitizerler, ışık kaynakları ve oksijenin kombinasyonlarından çıkan farklı ürünler ise çeşitli onkolojik ve nononkolojik uygulamalarda kullanılabilir.

Fotodinamik terapi fototerapinin bir formudur ve ihtiyaç duymuş olduğu üç ana bileşen(fotosensitizer, ışık kaynağı, oksijen) birlikte kullanıldığı zaman hedef hücrelerde toksik hale gelmektedir. Işık kaynağının dalga boyu fotosensitizerin reaktif oksijen türü "ROS" üretmesi için uygun olmalıdır. Bu ROS, PDT sırasında iki tip reaksiyon ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonları olarak adlandırılırlar(Şekil 2.19). Tip 1 reaksiyonu, fotosensitizerden doğrudan elektron/hidrojen transferi veya bir alt tabakadaki molekülün serbest radikal formuna elektron/hidrojen geçişini içerir. Tip 2 reaksiyonu elektronik olarak uyarılmış singlet oksijen olarak bilinen yüksek reaktifli oksijen üretir [68]. PDT onkolojik ve nononokolojik tıbbi durumların geniş bir bölümünde tedavi etmek için kullanılır [69], [70].



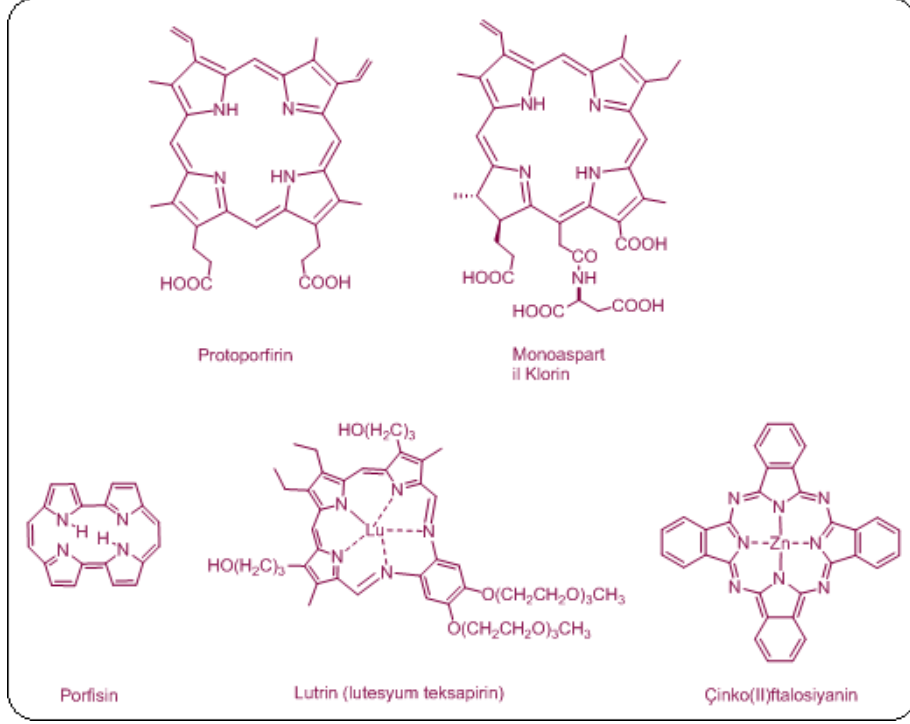
Şekil 2.19: Tip 1 ve Tip 2 mekanizmaları için modifiye Jablonski diyagramı (P= porfirin).

Devrim niteliğinde olan PDT, kanserin cerrahi müdahaleye gerek kalmadan, minimum zarar ile yapılabileceği alternatif bir tedavi yoludur. PDT uzun yıllardır kullanılmaktadır ancak diğer tedavi yöntemlerinden çok daha fazla avantaja sahip olmasına rağmen yaygın bir şekilde kullanılıp kabul görmesi şimdilerde olmuştur. İlk olarak PDT de tedavi olan yer yalnızca ışığın ulaşmış olduğu yer olduğu için sistematik tedaviyi önler. Bu yüzden hastalık lokalize olarak tedavi edildiği için hastanın sistematik bir tedaviye ihtiyacı yoktur. Ayrıca bu yan etkileride önler. Diğer bir avantajıda PDT' nin seçici olmasıdır. Fotosensitizer ajanları kanserli hücreye yığılarak o hücreyi seçeceklerdir ve sağlıklı dokuların etrafı korunmuş olacaktır. PDT cerrahi müdahalenin mümkün olmadığı zamanlarda da kullanılabilir. Eğer bir hasta kanserli bir organa sahipse veya bir organının bir bölümünde kanser taşıyorsa ve cerrahi olarak alınamıyorsa, PDT yinede tedaviyi mümkün kılabilir. Dahası bu prosedürün maliyeti düşüktür. Son olarak PDT tekrarlanabilir bir tedavidir. Radyoterapinin aksine, PDT tekrar tekrar kullanılabilir. Bundan dolayı, tam iyileşme mümkün olmasa bile kanserin uzun vadede yönetimi bir yol olarak kullanılabilir. Ancak tek dezavantajı, fotosensitizer sağlıklı hücrede yerleşebileceği için hastanın tedaviden sonra belirli bir süre karanlıkta kalması gerekmektedir.

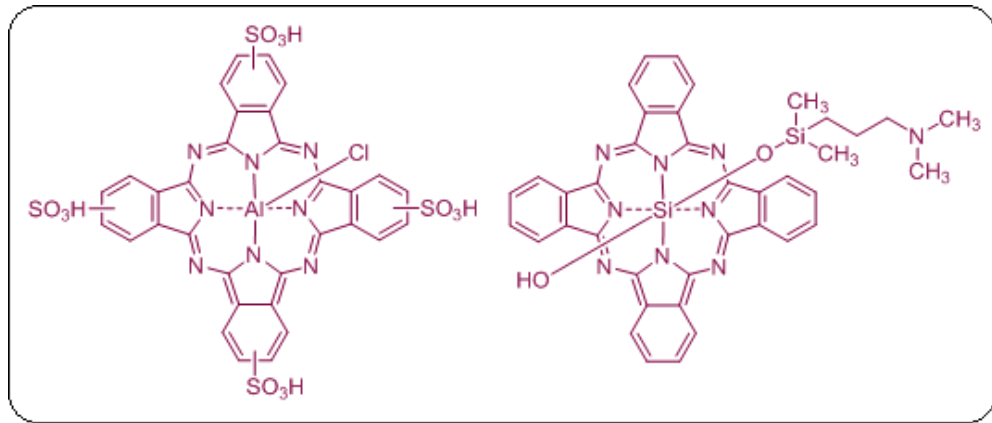
PDT'de genellikle porfirin türü malzemeler kullanılmaktadır. Bu tür bileşikler aromatik kararlılıkları, singlet oksijen kuantum verimlerinin yüksek olması ve kırmızı bölgede absorpsiyon yapabilmeleri nedeniyle avantajlıdır. Hematoporfirin (HpD) ve onun daha saf versiyonları olan fotofirin, fotosan ve fotohem gibi birinci jenerasyon olarak adlandırılan bileşikler PDT'de kullanılan ilk maddelerdir. Bu tür birinci jenerasyon fotosensitizerlerin üç dezavantajı vardır. Seçiciliklerinin düşük olması, kırmızı bölgede zayıf absorpsiyon yapmaları (dolayısıyla derinlerde bulunan tümörlerin iyileştirilmesi daha zordur) ve fotosensitizerlerin kompleks karışımları halinde bulunmasıdır.

Sentezlenmekte olan yeni sensitizerlerin pek çoğu, porfirin türü bileşikler, ftalosiyeninler, teksapirinler ve porfisinlerden oluşmaktadır (Şekil 2.20). Bu grupta yer alan bileşiklerde ikinci jenerasyon fotosensitizerlerdir. Ftalosiyeninlerin, çözelti içindeki agregasyon eğilimleri onların fotosensitizer kabiliyetlerini azaltmaktadır. Bu sorunu çözebilmek için silikon, germanyum veya kalay ftalosiyeninlere aksiyel pozisyonlarından belirli ligandlar bağlanmakta veya periferik pozisyonlarından hacimli süstitüentler eklenmektedir (Şekil 2.21). Ayrıca çinko ve alüminyum gibi diamanyetik metaller PDT'de daha fazla tercih edilmektedir (Şekil 2.22).

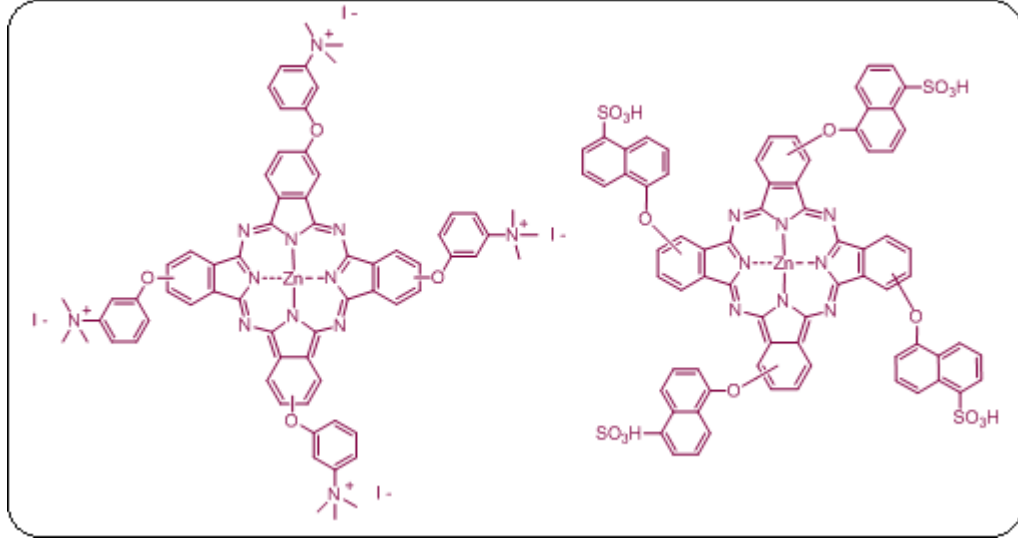
fotosensitizer olarak kullanılacak olan bileşiklerin vücutta daha kolay taşınabilmesi için hem suda hem de yağda çözünmesi gerekir. Son yıllarda bu amaca yönelik olarak asimetrik süstitüe ftalosiyeninler sentezlenmektedir.



Şekil 2.20: Bazı ikinci jenerasyon fotosensitizerler.



Şekil 2.21: Aksiyal pozisyonlarında süstitüent taşıyan fotosensitizer ftalosiyeninler.

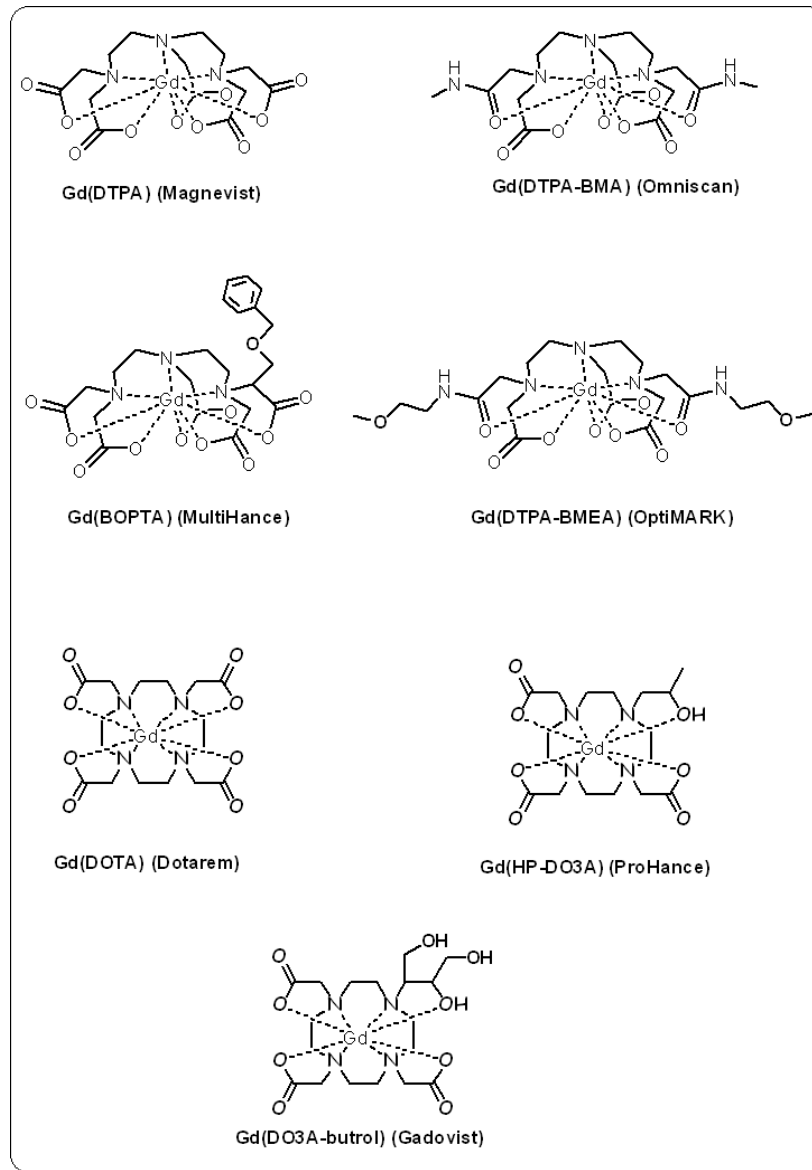


Şekil 2.22: Fotosensitizer çinko ftalosiyaninler.

2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

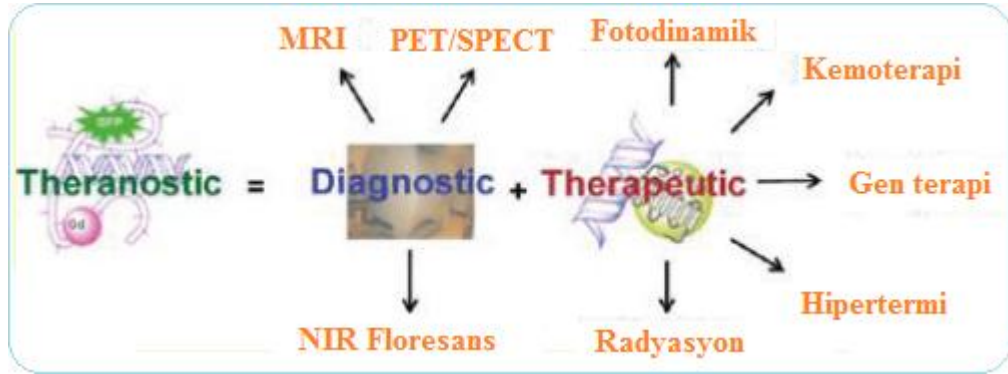
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok güçlü bir mıknatıs ve radyo dalgaları kullanılarak görüntü elde edilmesini sağlayan ve iyonizan radyasyon içermeyen kesitsel bir radyolojik inceleme yöntemidir. Hasta sabit bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde vücuttaki protonlar mıknatısın vektörü doğrultusunda paralel ve antiparalel dizilim göstererek dönüş (spin) yapar. Daha sonra radyo dalgaları gönderilerek dokulardaki hidrojen atomlarında sapmalar sağlanır. Radyo dalgaları kesildiğinde ise protonlar mıknatıs doğrultusundaki eski konumlarına tekrar geri döner ve dönerken aldığı enerjiyi geri verir. Bir alıcı vasıtasıyla bu enerji sinyale dönüştürülür. Her doku için oluşan sapma farklı olduğundan, eski konumlarına dönme zamanları da farklı olur. Bu sinyal farklılıkları ile görüntüler oluşturulur. Hidrojen atomu su içeren dokularda fazladır. İnsan vücudunda da su ve yağ bol bulunur. 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 kullanılır. Akciğer dokusu su açısından diğer sistemlere göre daha fakir olduğu için MRG toraksta bazı parenkimal akciğer hastalıklarında da uygulanmakla birlikte, çoğunlukla mediasteninin görüntülenmesinde, plevral sıvı/ampiyem, konsolidasyon ve kitle gibi solid lezyonların ayırımında daha etkili kullanılmaktadır [71],[72].

Geçen on yılda, manyetik rezonans görüntüleme anjiyografi, beyin görüntüleme ve tümör tespiti gibi klinik kullanım alanlarında güçlü bir görüntüleme aracı haline gelmiştir. Genellikle, manyetik rezonans kontrast ajanları, kontrast görüntülemeyi arttırmada kullanılır [73]-[75](Şekil 2.23). Klinik manyetik rezonans kontrast ajanlarının başında ise Gd(III) kompleksleri gelir. Ayrıca bu su protonlarının relaksasyon zamanını etkin bir şekilde azaltabilir ve manyetik rezonans görüntüsünde parlak bir bölge oluşturabilmektedir. Fakat düşük hassasiyet ve hücre spesifikliğinin eksikliği, MR problemlerinin gerçek potansiyeline bir engel olarak kalmaktadır [76].



Şekil 2.23: Ticari olarak kullanılan bazı manyetik rezonans görüntüleme kontrast ajanları.

2.5. Teranostik



Şekil 2.24: Teranostik.

Teranostik terimi Funkhouser tarafından 2002 yılında türetilmiş ve tedavi ile tanı için görüntülemenin kombinasyonu olan bir materyal olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, teranostikler, tedavi edici ilaçlar ile tanı için görüntüleme ajanlarının aynı doz içinde aynı zamanda verilmesi anlamına gelmektedir. Daha önce kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisine başlamadan önce tümörün heterojenliğini ve hücre fenotiplerini anlamak için teşhisi görüntülemek gerekmekteydi. Bu iki amaç için (tedavi ve tanı) ayrı ayrı kendi kullanımlarının ve gelişimlerinin aksine, teranostik bu iki özelliği bir paket içinde birleştirmektedir (Şekil 2.24). Teranostik alanının nihai hedeflerinden biri tanı için hastalıklı dokuyu izleme ve görüntüleme kapasitesini arttırmaktır. Ayrıca bu güne kadar ulaşılmamış kontrol ile tedavi ve tanı yeteneğini arttırmak için uzun vadede etkili olabilecek bir özellik kazandırılan ilaç yaratmaktır [77]-[80].

Teranostiklerin alanı, medikal görüntüleme gibi tanı uygulamalarında entegre olması ve aynı zamanda bir rehber oluşunun artması nedeniyle terapötik kullanımlarda hızlıca artmaktadır. Eğer teranostiğe bir tanım getirmek istiyorsanız bu konuda bazı tartışmalar mevcuttur. Cerrahi prosedürlere ışık tutması için kullanılan bir görüntüleme ajanı mı? Yada daha doğrusu, yöntem ve dozaj için tanı ölçümlerini yönlendiren bir terapötik ajan mı? Ancak yinede teranostik uygulamaları olarak bu ajanlar hem görüntüleme hem tedavi özelliğine sahip tek bir ajan olma özelliği taşıdığı kabul edilebilir. Porfirin ve ftalosiyanimler çok işlevli görüntüleme ve tedavi uygulamaları için ideal uygunlukta olan birkaç molekül sınıfından biridirler [81].

2.6. Tez Çalışmasının Literatürdeki Yeri ve Amacı

Ftalosiyanimler, gelişen teknolojiye paralel olarak her geçen gün artan kullanım alanlarıyla koordinasyon kimyasının ilgi çeken konularının arasında yer almaktadırlar. Uygulama alanlarının geniş bir yelpazeye yayılması, bu konuda çok sayıda bilimsel çalışmanın yapılmasını da beraberinde getirmiştir.

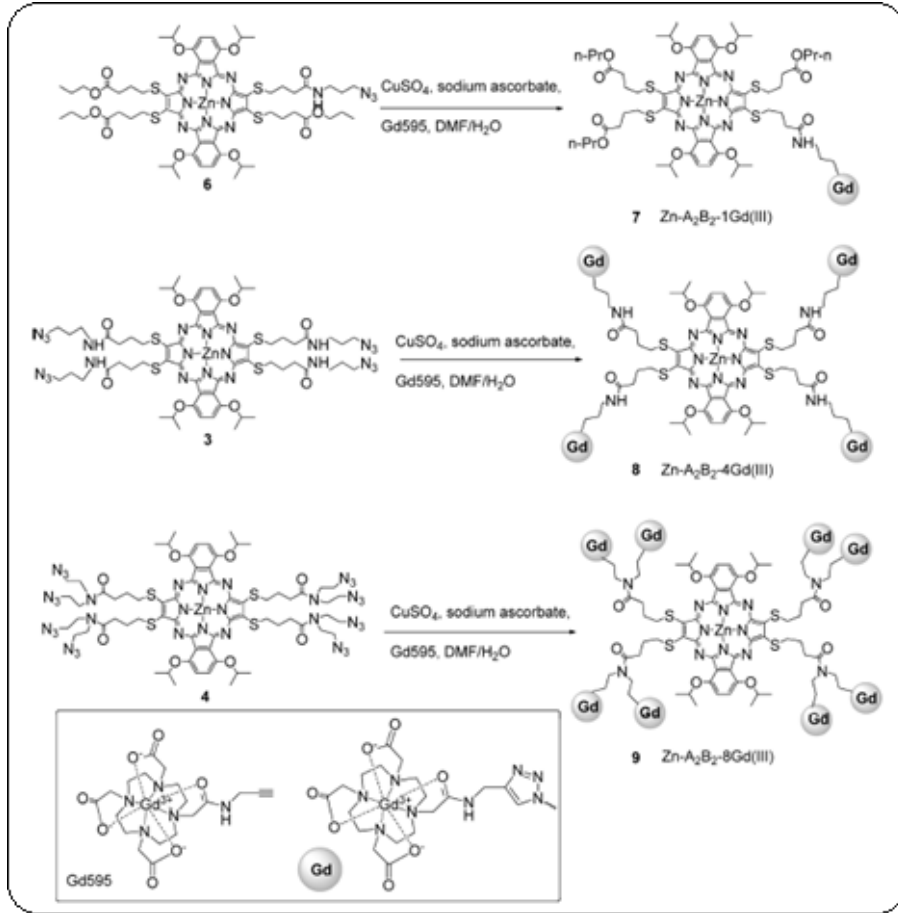
Ftalosiyanimlerin endüstriyel kullanılabilirliği, gösterdikleri üstün fiziksel ve kimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle sıvı kristal, katalizör, kimyasal sensör, non-lineer optik özellikleri ve fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde ve son yıllarda teranostik amaçlı olarak kullanmaya uygunlukları oldukça fazla çalışılmaktadır. Ftalosiyanim halkasının doğasından kaynaklanan delokalize elektron sistemi bu uygulamalar için oldukça önemlidir.

Endüstriyel talepler, temel araştırmacıların çalışmalarına yön vermektedir. Farklı metal merkez atomu ve/veya süstitüe gruplar içeren ftalosiyanimler sentezlenmekte ve özellikleri incelenmektedir.

Bu tez kapsamında ftalosiyanimlerin PDT özelliğinden yararlanarak ve manyetik rezonans görüntüleme de ticari olarak kullanılan Gd-DOTA kompleksinin görüntüleme özelliğinden yararlanarak bu iki molekülü tek bir molekül haline getirerek teranostik amaçlı kullanılacak yeni moleküllerin sentezlenmesi ve bu moleküllerin fotofiziksel, fotokimyasal özelliklerinin incelenerek PDT için uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde bu tarz teranostik amaçlı çalışmaların az sayıda olması özellikle ftalosiyanimlerle birlikte kullanılan Gd-DOTA gibi contrast ajanların birlikte olduğu çalışmaların ise çok az olması bu çalışmanın çok özgün bir çalışma olduğunu göstermektedir.

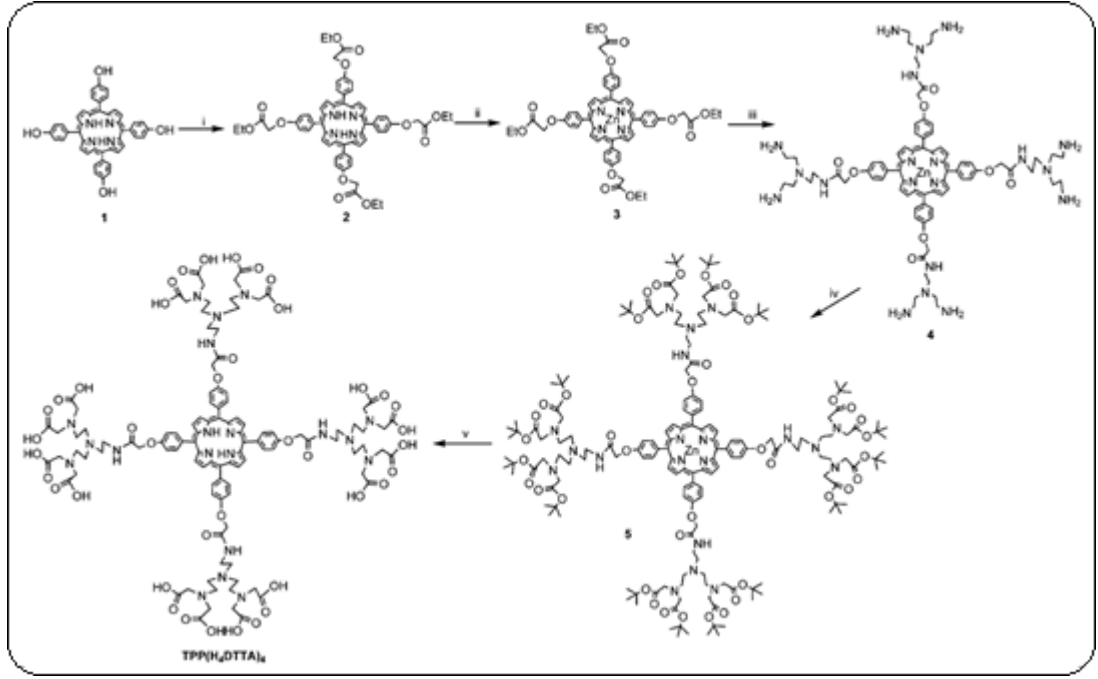
Ying Song ve arkadaşları 2010 yılında porfirazine Gd komplekslerini belirli sayılarda bağlayarak onların çözünürlüklerini ve manyetik rezonans görüntüleme de kontrast ajanı olarak kullanılabilirliğini incelemişlerdir. Onlar porfirazinin hem yapısal esnekliğinden faydalanmışlardır hemde çinko metalli porfirazin bileşiğinin etrafına belirli sayıda Gd-kompleksini click chemistry yöntemini kullanarak kovalent bağla bağlamışlardır. Ve sonuç olarak bu elde etmiş oldukları Zn-Pz-Gd bileşiklerinin sudaki çözünürlükleri açısından daha önce literatürde yapılmış olan porfirazin çalışmalarından daha iyi sonuçlar verdiklerini göstermişlerdir. . Bu yüzden bu bileşiklerin tümör görüntüleme ve tedavi için multifonksiyonel diagnostik

ajanlar ve multimodellerin yeni sınıfına umut vaad eden bileşikler olduklarını belirtmişlerdir.



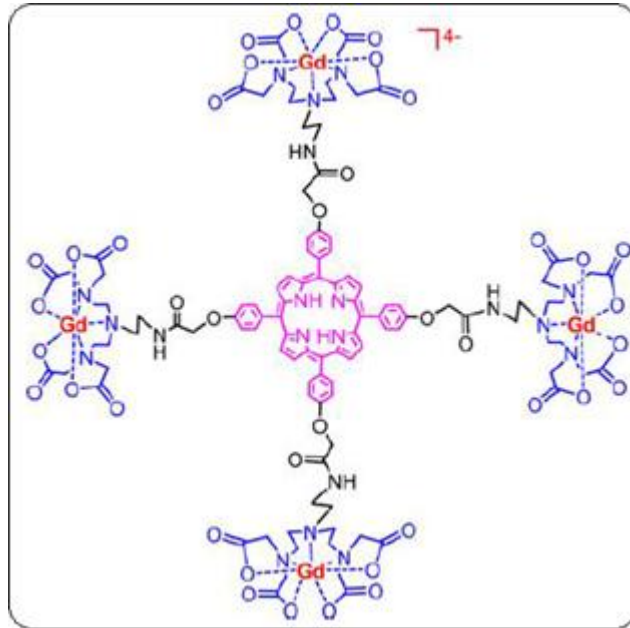
Şekil 2.25: Zn-Pz-nGd(III) (n=1,4,8) moleküllerinin sentez şeması.

Sonuç olarak Sing yong ve arkadaşları bu çalışmada, hem MRI ajanı olacak fonksiyona sahip hemde spesifik bir hücre tipini hedeflemek için ayrıca kullanılabilir olan ikinci bir bölgeye sahip bir porfirazin bileşiği yapmanın mümkün olduğunu ve bir porfirazinin bu potansiyele sahip olduğunu göstermişlerdir [76].



Şekil 2.26: TPP(H₄DTTA)₄ molekülünün sentez şeması.

Zhong-Ning Chen ve arkadaşları 2014 yılında; Gd bazlı şelatların klinik görüntüleme MRI kontrast ajanı olarak yaygın kullanılması ve porfirinlerinde kanser tedavisinde PDT amaçlı olarak klinikte kullanılmalarından dolayı bu iki özelliği tek bir molekülde toplayan bir molekül tasarlamışlar ve bunu sentezlemişlerdir (Şekil 2.27).

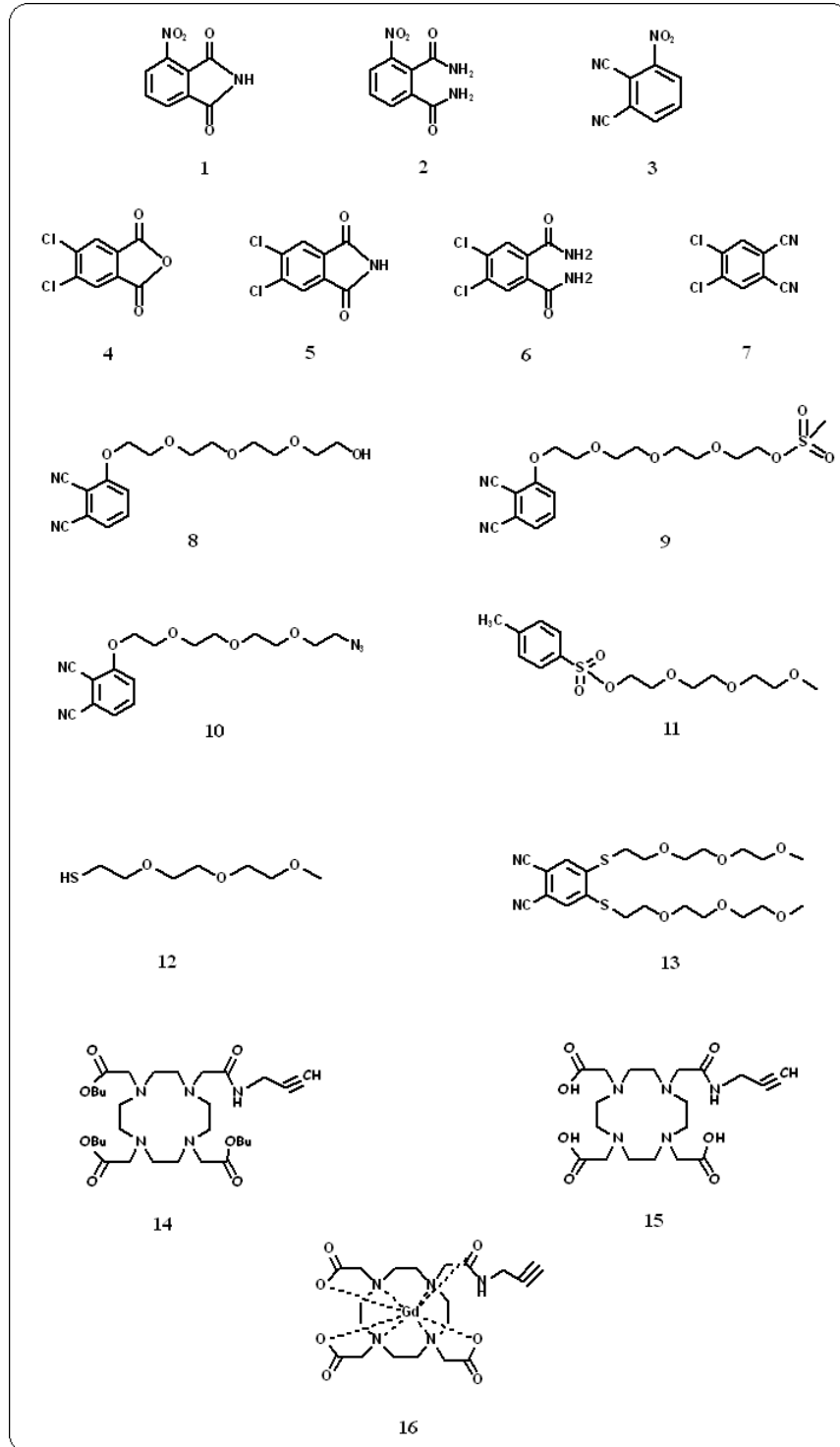


Şekil 2.27: Dört Gd(III)-DTTA-porphirin molekülü.

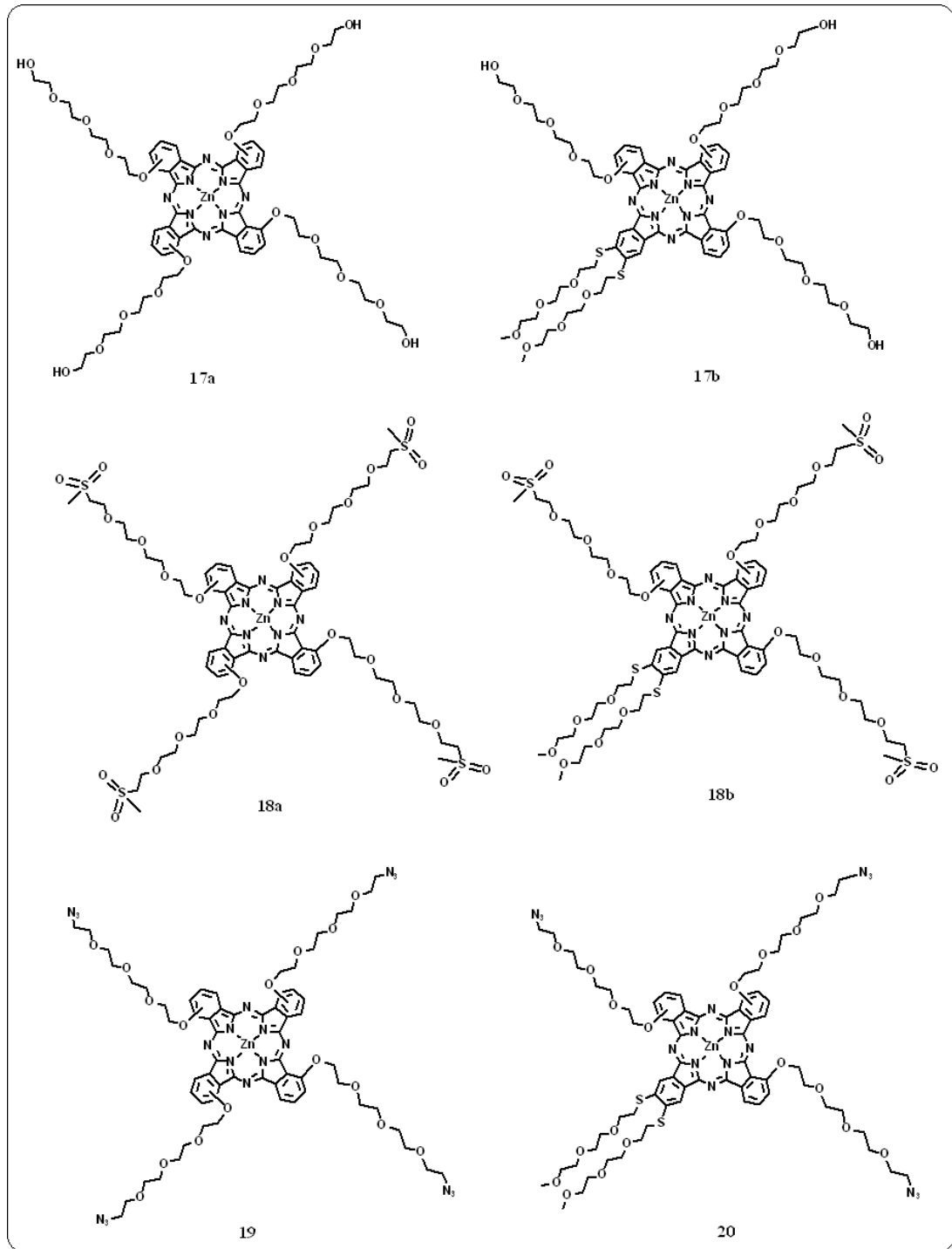
Sonuç olarak bu bileşimin normal hücreye göre tümörlü hücelere daha çok alındığını, fluoresans görüntüleme çalışmalarında da yaşayan hücelere zararsız olabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca Gd(III)-porfirin bileşiminin fotodinamik aktivitesinin tetrafenilporfirinden çok daha yüksek olduğunu ve aynı zamanda 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 [82].

3. DENEYSEL KISIM

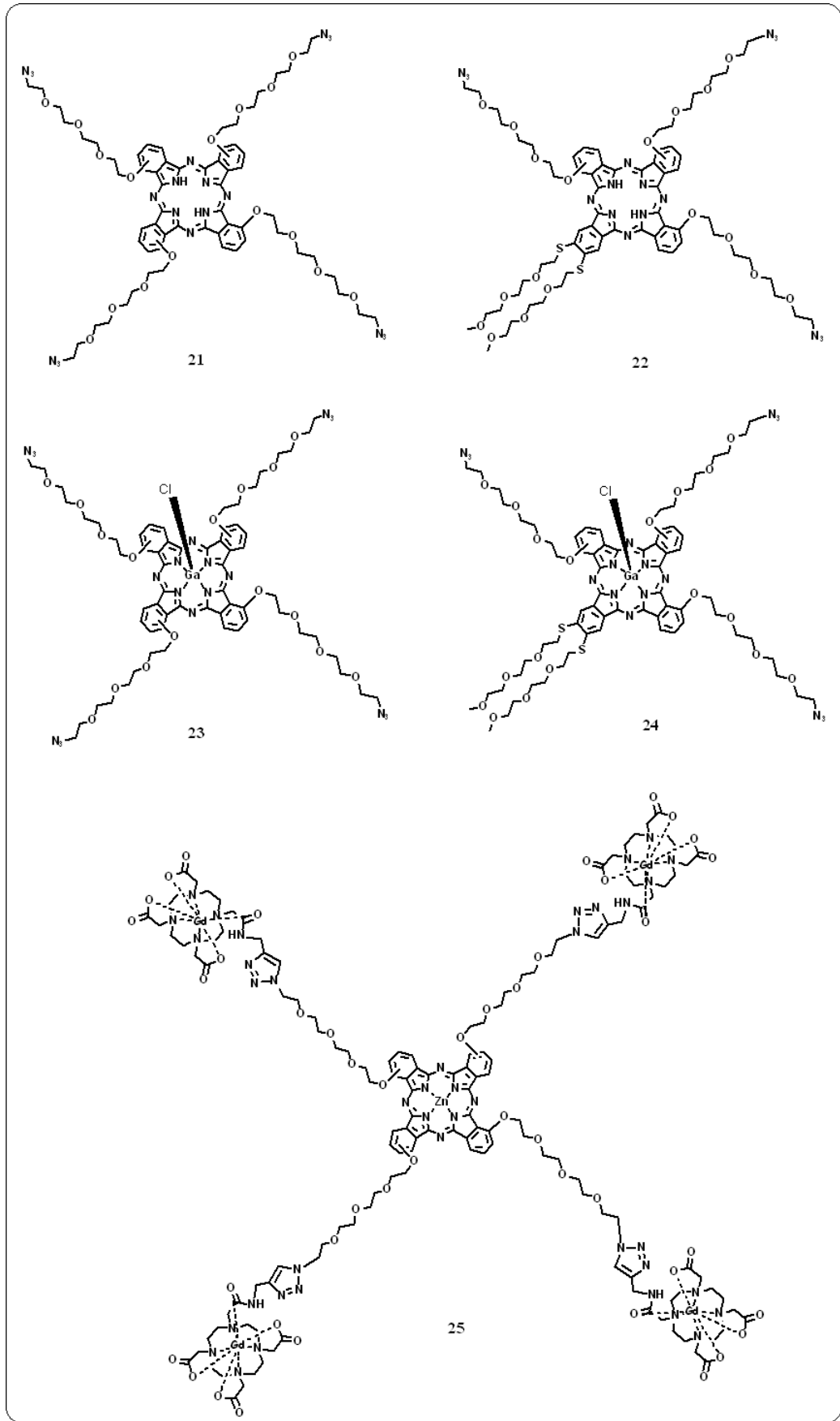
3.1. Genel Sentez Maddeleri



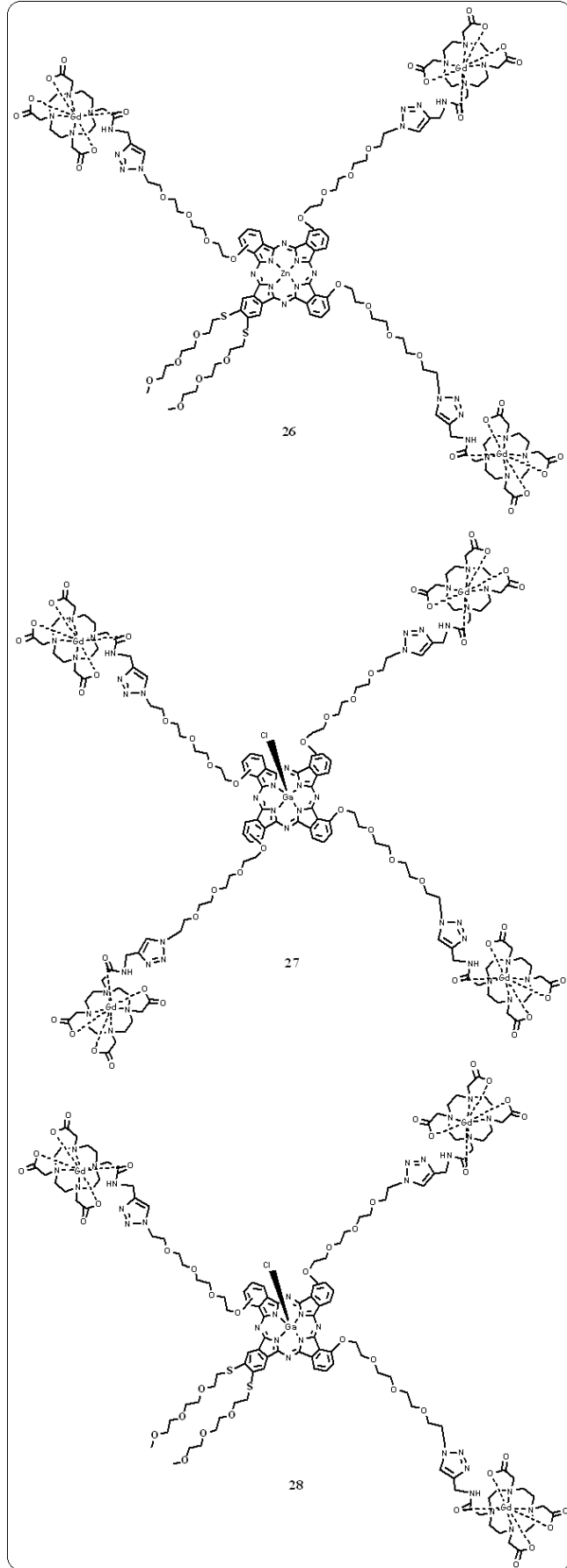
Şekil 3.1: Sentez maddeleri 1.



Şekil 3.2: Sentez maddeleri 2.



Şekil 3.3: Sentez maddeleri 3.



Şekil 3.4: Sentez maddeleri 4.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

3.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3.1: 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
Nitrik asit %65'lik çözeltisi	MERCK	1.00443	Ekstra saf
Hidroklorik asit %37'lik çözeltisi	SIGMA ALDIRCH	320331	Ekstra saf
Ftalimit	MERCK	8.07303	Saf

Tablo 3.1: Devam.

Etanol	MERCK	1.07017	Analiz ve Sentez için
Dimetilaminoetanol	MERCK	8.03237	Kuru
L-Askorbik asit sodyum tuzu	ALFA AESAR	A17759	Sentez için
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
DO3 t Bu	ALFA AESAR		
n-(2-Propini) kloroaseramit	ABCR		
TFA			
Gadolinyum Triflat	SIGMA ALDIRCH		
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

Tablo 3.1: Devam.

1,8-Diazabisikloundec-7-en	FLUKA	33481	Kuru
Çinko asetat			
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
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

Tablo 3.1: Devam.

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

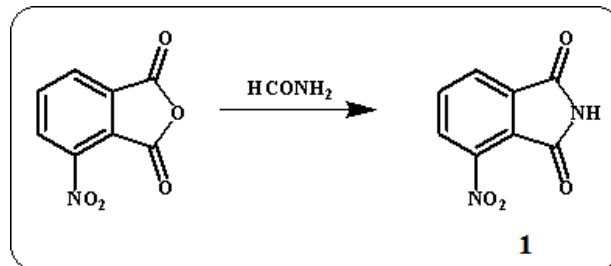
3.2.2. Kullanılan Cihazlar

Tablo 3.2: Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-Infrared Spektrofotometresi	Bio-Rad FTS 175C	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	Gebze Teknik Üniversitesi
Fluorescence Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Gebze Teknik Üniversitesi

3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

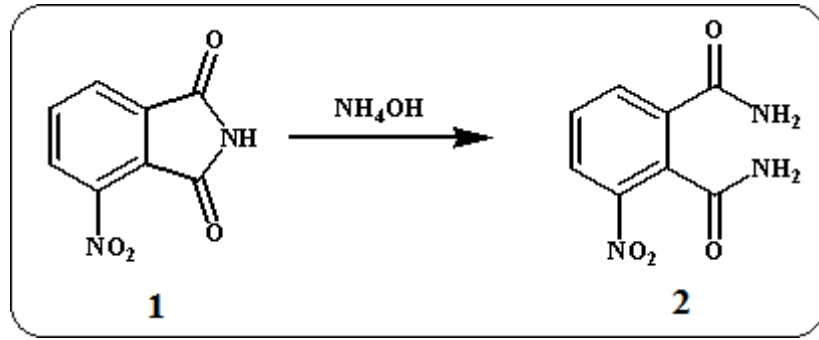
3.3.1. 3-Nitroftalimid (1) Sentezi



Şekil 3.5: 3-Nitroftalimid sentezi.

Reaksiyon balonuna 22,2 g (0,115 mol) 3-nitroftalik anhidrid ve 35 ml formamid ilave edilir. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımında sarı renkli katıların oluştuğu gözlenir. Katılar sinterli filtre üzerinden süzülür ve su ile yıkanır. 100/1 DCM/ Etanol TLC sistemi ile ürünün saflığı kontrol edilir. Elde edilen katılar vakum etüvünde kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_4N_2O_4$ olan ve molekül ağırlığı $M_w=192.13$ g/mol olan ürün %85 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [83].

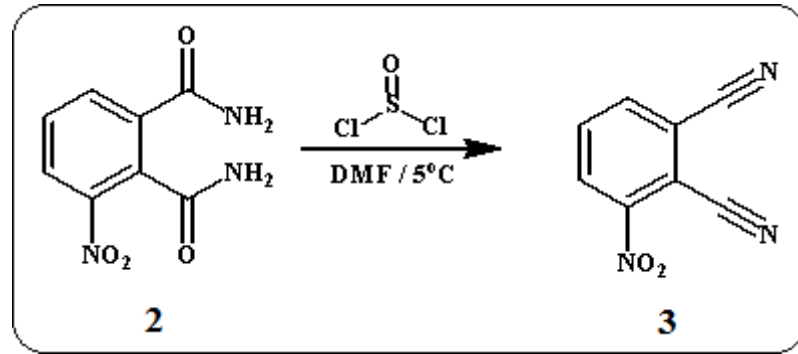
3.3.2. 3-Nitroftalamid (2) Sentezi



Şekil 3.6: 3-Nitroftalamid sentezi.

Reaksiyon balonuna 18 g (0,094 mol) 3-nitroftalimid ve 45 ml % 32 'lik NH₄OH çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karışımı bir gün oda sıcaklığında karıştırılır. Katılar sinterli filtre üzerinden süzülür ve nötral oluncaya kadar su ile yıkanır. 100/1 DCM/ Etanol TLC sistemi ile maddenin saflığından emin olunur. Elde edilen katılar vakum etüvünde kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_7N_3O_4$ olan ve molekül ağırlığı $M_w=209.16$ g/mol olan ürün %90 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [83].

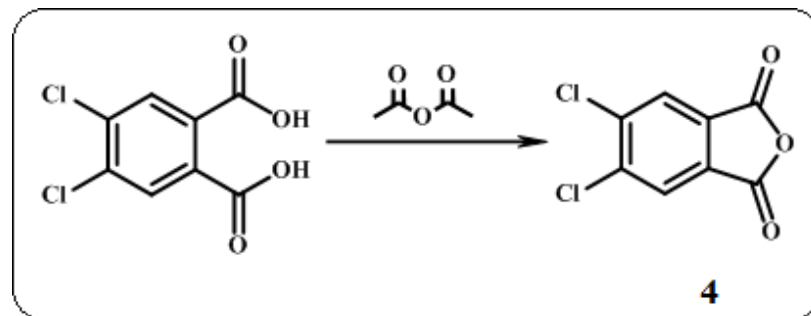
3.3.3. 3-Nitroftalonitril (3) Sentezi



Şekil 3.7: 3-Nitroftalonitril sentezi.

Reaksiyon balonuna 102 ml DMF eklenerek 0°C 'ye soğutulur. Reaksiyon ortamına 64 ml Tiyoniklorür (SOCl₂) damlatma hunisiyle damla damla ilave edilir. Damlatma sırasında sıcaklık 5°C 'yi geçmemelidir. Damlatma işlemi sona erdiğinde reaksiyon ortamı 10 dakika daha karıştırılır ve ardından 17,9 g (0,086 mol) 3-Nitroftalamid parça parça eklenir. Reaksiyon ortamı 3 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı bir miktar buzun üzerine yavaş yavaş ve karıştırılarak ilave edilir. Buzlar eridikten sonra karışım sinterli filtre üzerinden süzülür ve önce %5 'lik NaHCO₃ daha sonrada su ile yıkanır. 100/1 DCM/ Etanol TLC sistemi ile ürünün saflığı kontrol edilir. Elde edilen katılar vakum etüvünde kurutulur. Kapalı formülü C₈H₃N₃O₂ olan ve molekül ağırlığı Mw=173.13 g/mol olan ürün %88 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [83].

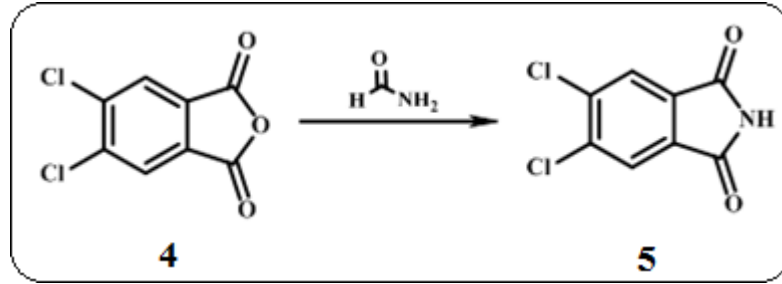
3.3.4. 4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4) Sentezi



Şekil 3.8: 4,5-Dikloroftalik anhidrit sentezi.

Reaksiyon balonuna 60 g (0,255 mol) 4,5 Dikloroftalik Asit ve üzerine 100 ml asetik anhidrit eklenir. Reaksiyon karışımı 140°C’ de 5 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Reaksiyon karışımında maddenin açık gri, sıvının ise siyah renkli olduğu gözlenir. Reaksiyon sonunda oluşan Asetik asit distillenerek uzaklaştırılır. Soğutulan reaksiyon karışımı G3 filtre üzerinden süzülür ve katılar dietileter ile yıkanır. Elde edilen grimsi-beyaz katılar vakum etüvünde kurutulur. 100/1 DCM/Etanol sisteminde ince tabaka kromatografisi ile ürünün saflığı kontrol edilir. Kapalı formülü $C_8H_2Cl_2O_3$ ve molekül kütlesi $M_w=217$ g/mol olan ürün %80 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [84].

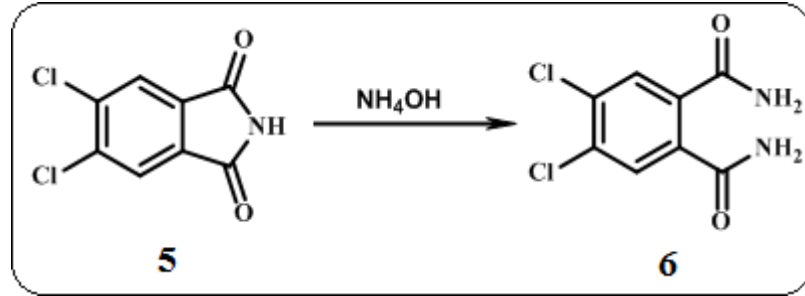
3.3.5. 4,5-Dikloroftalimid (5) Sentezi



Şekil 3.9: 4,5-Dikloroftalimid sentezi.

Reaksiyon balonuna 52 g (0,24 mol) 4,5 Dikloroftalik Anhidrit ve üzerine 76,8 ml formamid eklenir. Reaksiyon karışımı 160°C’ de 3 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Açık gri renkteki katıların oluştuğu gözlemlenir. Reaksiyon karışımı sinterli filtre üzerinden süzülür ve katılar su ile yıkanır. Elde edilen gri renkteki katılar vakum etüvünde kurutulur. Ürün saflığı 2/1 DCM/Etanol sisteminde ince tabaka kromatografisi ile maddenin saflığı kontrol edilir. Kapalı formülü $C_8H_3Cl_2NO_2$ ve molekül kütlesi $M_w=216$ g/mol olan ürün %85 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [84].

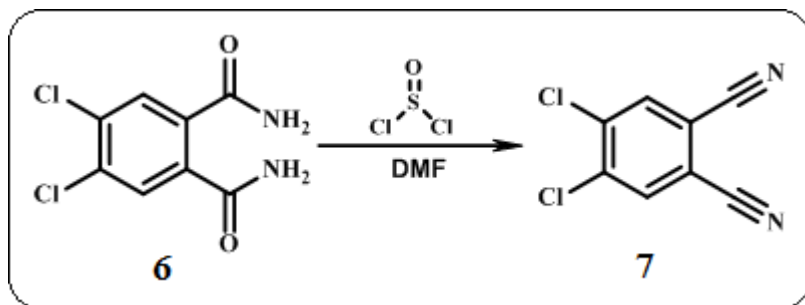
3.3.6. 4,5-Dikloroftalamid (6) Sentezi



Şekil 3.10: 4,5-Dikloroftalamid sentezi.

Reaksiyon balonuna 36 g (0,167 mol) 4,5-Dikloroftalamid ve üzerine %30' luk 490,9 ml NH₄OH çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karışımı bir gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı sinterli filtre üzerinden süzülür. Gri-beyaz katılar nötral oluncaya kadar su ile yıkanır. Nötral katılar vakum etüvünde kurutulur. 2/1 DCM/Etanol sisteminde ince tabaka kromatografisi ile maddenin saflığı kontrol edilir. Kapalı formülü C₈H₆Cl₂N₂O₂ ve molekül kütlesi Mw=233 g/mol olan ürün %85 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [84].

3.3.7. 4,5-Dikloroftalonitril (7) Sentezi



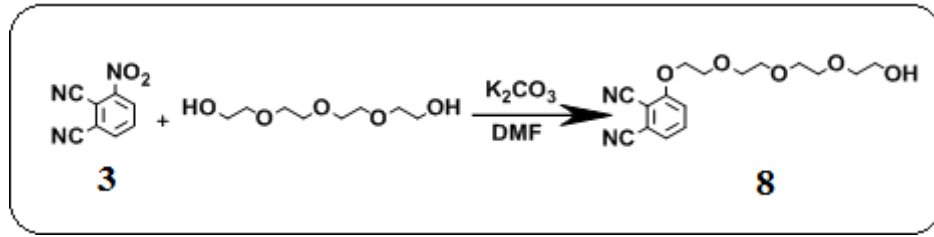
Şekil 3.11: 4,5-Dikloroftalonitril sentezi.

3 boyunlu reaksiyon balonuna Argon gazı atmosferinde 144 ml kuru DMF eklenir. Reaksiyon ortamı buz banyosunda soğutulur. Soğutulan reaksiyon ortamına 101 ml SOCl₂ damla damla eklenir. Damlatma sona erdikten sonra 28,75 g (0,123 mol) 4,5-Dikloroftalamid küçük porsiyonlar halinde reaksiyon karışımına eklenir.

Reaksiyon karışımı 4 saat buz banyosunda ve daha sonra 1 gece oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 884 ml su-buz karışımı üzerine yavaşça eklenir. 20 dakika karıştırıldıktan sonra katılar sinterli filtre üzerinden süzülür ve nötral oluncaya kadar su ile yıkanır. Ham ürün etanol ve aktif kömürle kaynatılır, süzülür ve kristallendirilir. Elde edilen katılar vakum etüvünde kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_2Cl_2N_2$ ve molekül kütlesi $M_w=197$ g/mol olan ürün %78 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı erime noktası ve IR spektrumu ile desteklenmiştir [84].

3.3.8. Poliokso Etilen Grupları İçeren Nitril Türevlerinin Sentezi

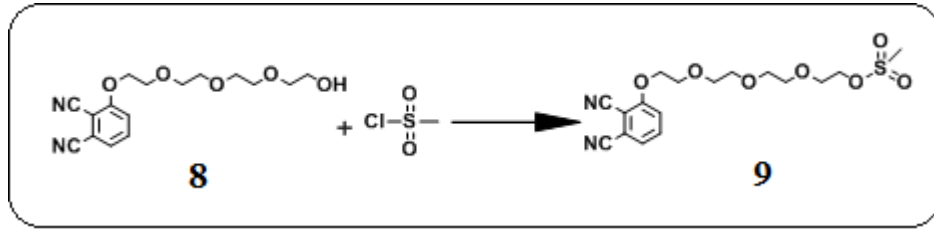
3.3.8.1. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi)etoksi) ftalonitril (8) Sentezi



Şekil 3.12: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril sentezi.

Argon atmosferi altında 2.5 gr (14.4 mmol) 3-nitroftalonitril 40 ml kuru DMF’de çözülür ve üzerine 9 ml (52.12 mmol) tetraetilen glikol ilave edilir. 10 dk karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımına porsiyonlar halinde 12 gr kuru K_2CO_3 ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gün karıştırılır. Bir günün sonunda reaksiyon karışım doygun tuzlu suya dökülür ve etilasetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı alınır ve su fazı birkaç defa daha etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazları toplanarak Na_2SO_4 ile kurutulur. Daha sonra G3 filtreden süzülür ve etilasetat distillenerek uzaklaştırılır. Ham ürün DCM sisteminde silika jel ile doldurulmuş kolonda saflaştırılır. Ürünün saflığı 100/1 DCM/Etanol TLC sistemi ile kontrol edilir. Kapalı formülü $C_{16}H_{20}N_2O_5$ ve molekül kütlesi $M_w=320.34$ g/mol olan ürün %85 verimle beyaz katı kristaller olarak elde edilir [85].

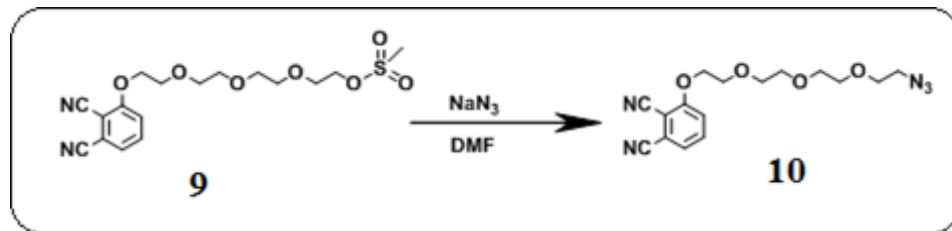
3.3.8.2. 3-(2-{2-[2-(2-metilsülfonil) oksietoksi]etoksi}etoksi) etoksi ftalonitril (9) Sentezi



Şekil 3.13: 3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril sentezi.

Buz banyosundaki balona 400 mg (1.23 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril ve 25 ml DCM ilave edilir ve karıştırılır. Reaksiyon karışımına 4 ml (28.65 mmol) trietilamin ilave edilir. Reaksiyon karışımından argon geçirilir ve argon atmosferi altında 30 dk karıştırılır. Daha sonra 2 ml mesilklorür (25.8 mmol) 15 ml DCM da çözülür ve reaksiyon karışımına damlatma hunisiyle yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığın da karıştırıldıktan sonra NaHCO_3 ' lı suya dökülür. DCM fazı ayrılır ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Daha sonra G3 filtreden süzülür ve DCM distillenerek uzaklaştırılır. Ham ürün DCM sisteminde silika jel ile doldurulmuş kolonda saflaştırılır. Ürünün saflığı 100/1 DCM/Etanol sistemi ile kontrol edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi $M_w=398.43$ g/mol olan ürün %95 verimle açık sarı renkli katılar olarak elde edilir [86].

3.3.8.3. 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (10) Sentezi

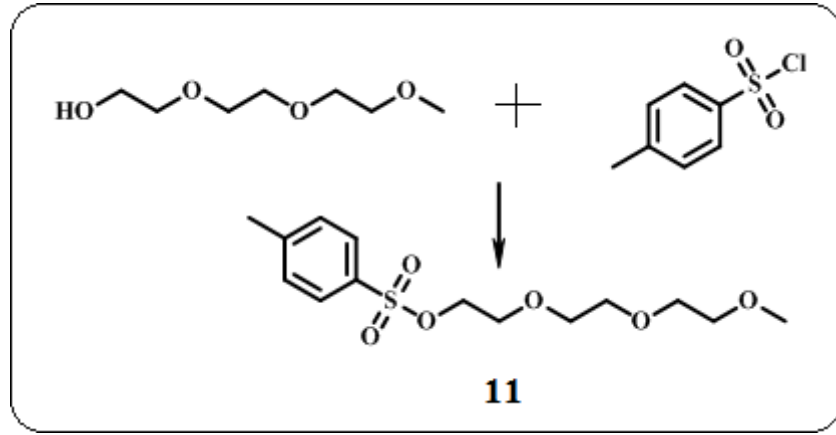


Şekil 3.14: 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril sentezi.

10 ml' lik bir balona 180 mg (0.451 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-metilsülfonil)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril ilave edilir ve 2,5 ml kuru DMF

içerisinde çözülür. Üzerine 293 mg (4.51 mmol) NaN_3 eklenerek 6 saat 60°C de, daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gün karıştırılır. Karışım tuzlu suya dökülür ve ilk olarak etil asetat ile daha sonrada dietileter ile ekstrakte edilir. Na_2SO_4 ile kurutulur. G3 sinterli filtreden süzülür. Solventi distillenerek uzaklaştırılır. Ham ürün sadece DCM sisteminde silika jel ile doldurulmuş kolonda saflaştırılır. Kapalı formülü $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ ve molekül kütlesi $M_w=345.35$ g/mol olan ürün %90 verimle beyaz katı halde elde edilir [87].

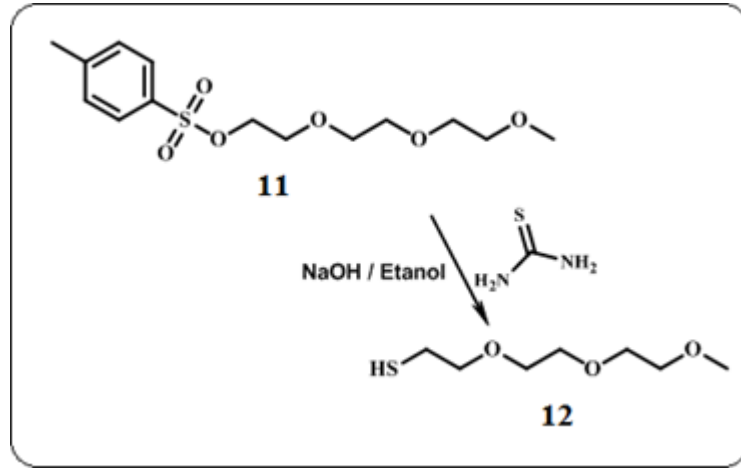
3.3.8.4. Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (11) Sentezi



Şekil 3.15: Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat sentezi.

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 yardımıyla damla damla eklenir. Damlatma sona erdikten sonra oda sıcaklığına alınan reaksiyon ortamı 15 saat karıştırılır. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı buza dökülür ve nötral oluncaya kadar yavaş yavaş %37 'lik HCl ilave edilir. Nötralleştirme işlemi sonunda karışım dietil eter ile ekstrakte edilir. Dietil eter fazı MgSO_4 ile kurutulur ve süzülür. Dietil eter uzaklaştırıldıktan sonra hafif viskoz yağimsı madde elde edilir. DCM sisteminde ince tabaka kromatografisi ile ürünün saflığı kontrol edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $M_w=318.38$ g/mol olan ürün %57 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı IR spektrumu ile desteklenmiştir [88].

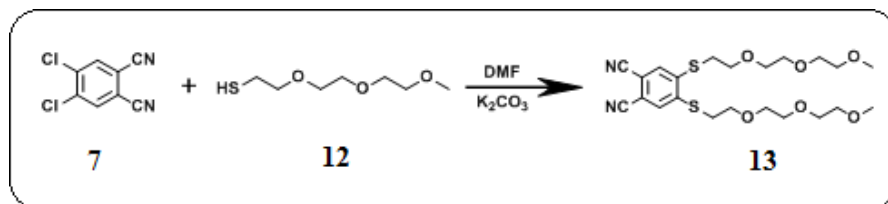
3.3.8.5. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (12) Sentezi



Şekil 3.16: 1-Merkapto-4,7,10-trioksaundekan sentezi.

Reaksiyon balonunda 13,92 g (0,18 mol) Tiyöre 132 ml kuru Etanol içinde geri soğutucu altında karıştırılır. Reaksiyon ortamına 32,928 g (28 ml) tri(etilen glikol) monometil eter tosilat eklenir. Reaksiyon karışımı 48 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Solventin yarısı distillenerek reaksiyon karışımından uzaklaştırılır. Degaze 6,5 g NaOH çözeltisi reaksiyon ortamına eklenir. Reaksiyon karışımı 6 saat daha geri soğutucu altında karıştırılır. 6N HCl ile reaksiyon ortamı hafif asidik hale getirilir. Reaksiyon karışımı 3x200 ml dietil eter ile ekstrakte edilir. Dietil eter fazı Na₂SO₄ ile kurutulur ve süzülür. Dietil eter distillenerek uzaklaştırıldıktan sonra ürün 70-72°C/5 mbar 'da düşük vakumda distillenir. Distilleme sırasında ara ürün olduğundan inek memesi ile ürün alınır. Kapalı formülü C₇H₁₆O₃S ve molekül kütlesi Mw=180.26 g/mol olan ürün %60 verimle elde edilir. Elde edilen ürünün yapısı IR spektrumu ile desteklenmiştir [88].

3.3.8.6. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13) Sentezi



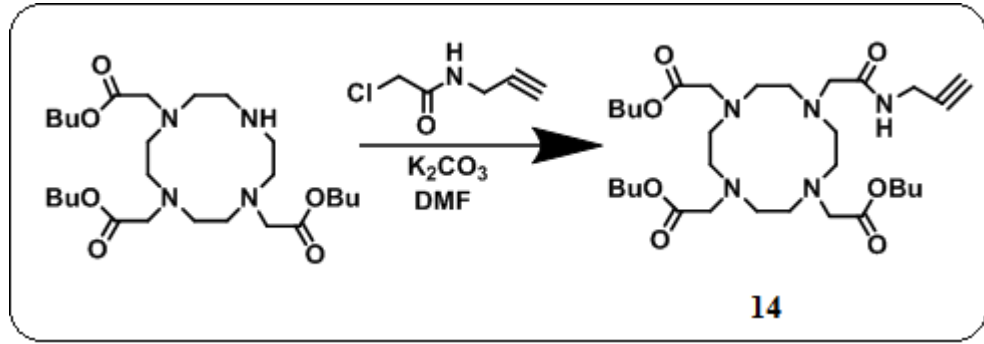
Şekil 3.17: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril sentezi.

100 mL'lik reaksiyon balonuna argon atmosferinde 2.7 g (0.013 mol) 4,5-dikloroftalonitril ve 60 mL kuru DMF eklenir. Ortam argona doyurulduktan sonra 8.6 g (0.048 mol) 1 -merkaptto-4,7,10-trioksaundekan eklenerek karıştırılmaya devam edilir. Porsiyonlar halinde 7.5 g (0.4 mol) K_2CO_3 reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. 24 saat sonunda süzülen ve doygun tuzlu suya dökülen madde, etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat distillenerek uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün DCM sisteminde silika jel ile doldurulmuş kolonda ayrılır. Kapalı formülü $C_{22}H_{32}N_2O_6S_2$ ve molekül kütlesi $M_w=484,63$ g/mol olan ürün %75 verimle açık sarı yağsı bir madde olarak elde edilir. . Elde edilen ürünün yapısı IR spektrumu ile desteklenmiştir [89].

3.4. Gd-DOTA Kompleksinin Sentezi

Bu kompleks üç sentez aşaması üzerinden gidilerek sentezlenmiştir.

3.4.1. 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoil) metil-4,7,10- triasetikasit tersiyerbutil ester (14) Sentezi

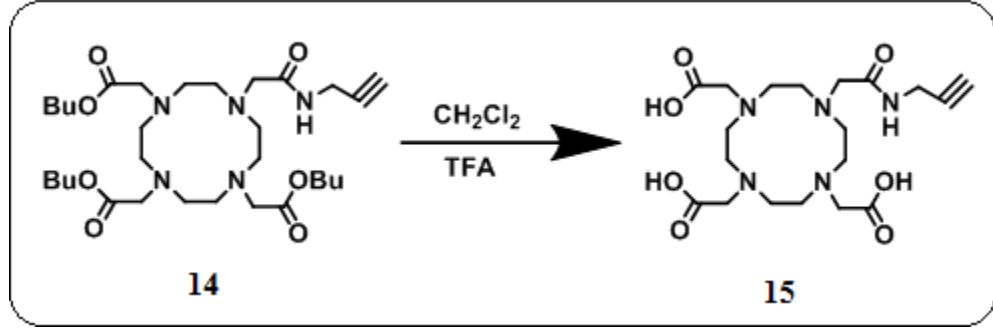


Şekil 3.18: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-propinilkarbamoil) metil-4,7,10- triasetikasit tersiyerbutil ester sentezi.

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 kolonda yürütücü solvent olarak 98/1 DCM/Etanol sistemi kullanılarak saflaştırılır. Kapalı formülü

$C_{31}H_{55}N_5O_7$ ve molekül kütlesi $M_w=609.79$ g/mol olan ürün %36 verimle elde edilir [90].

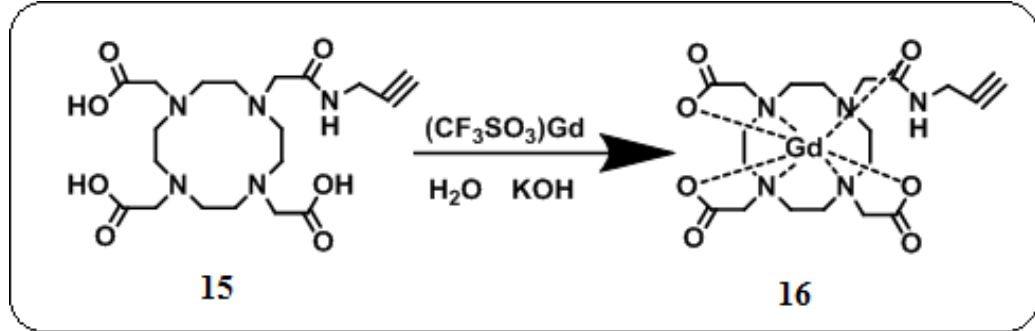
3.4.2. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododek-1-yl-asetik asit(15) Sentezi



Şekil 3.19: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododek-1-yl-asetik asit sentezi.

40 mg (0.065 mmol) 1,4,7,10-Tetrazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10- Triasetikasit Tersiyerbutil Ester 10 ml 1:1 CH_2Cl_2 / TFA çözeltisi içerisinde çözülür ve bu karışım 1 gece oda sıcaklığında karıştırılır. Bu süre sonunda solventler vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır ve kalan yağimsı ürün metanol içerisinde çözünür. Daha sonra çözücü ortamdan 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 ve sarı renkli yağimsı madde elde edilir. Kapalı formülü $C_{19}H_{31}N_5O_7$ ve molekül kütlesi MW: 441.48 g/mol olan ürün %75 verimle elde edilir [90].

3.4.3. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraaz a-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16) Sentezi

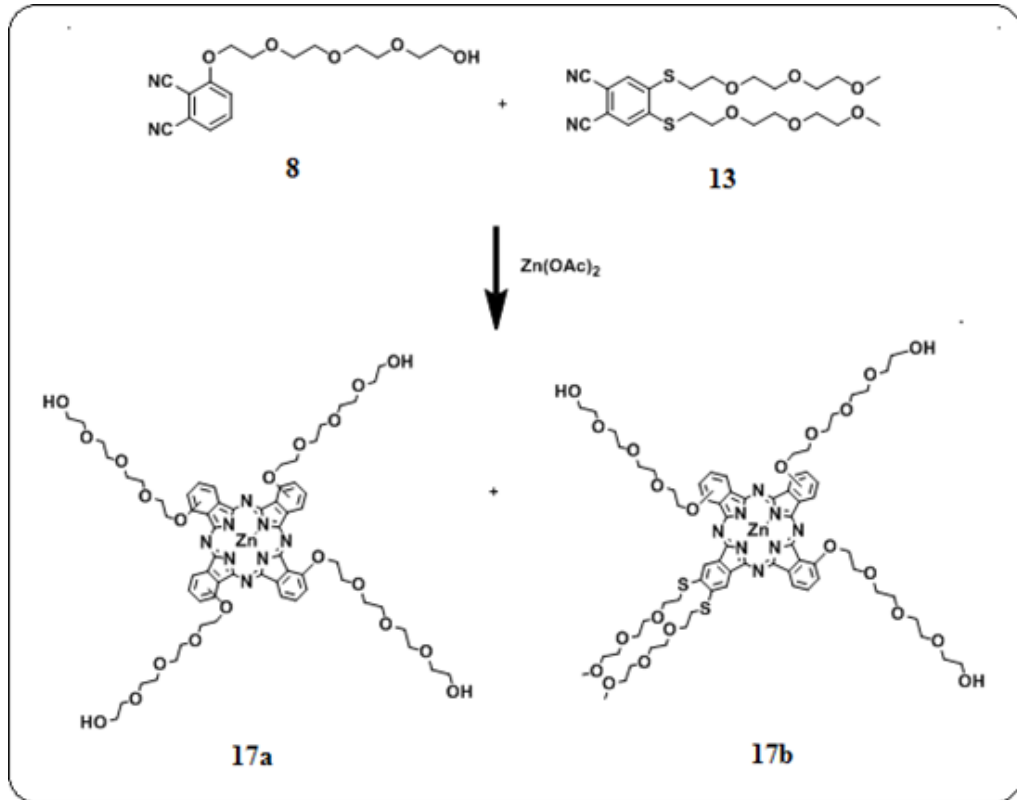


Şekil 3.20: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraaz a-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) sentezi.

27 mg (0.045 mmol) gadolinyum triflate 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 freeze drier kullanılarak su ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen katı, etanol ile karıştırılır. Çözünmeyen tuzlar filtre edilerek uzaklaştırılır ve etanol distillenerek ürün saflaştırılır. Kapalı formülü C₁₉H₂₈GdN₅O₇ ve molekül kütlesi MW: 595.70 g/mol olan ürün %67 verimle elde edilir [90].

3.5. Simetrik ve Asimetrik Çinko Ftalosiyanın Sentezi(YÖNTEM 1)

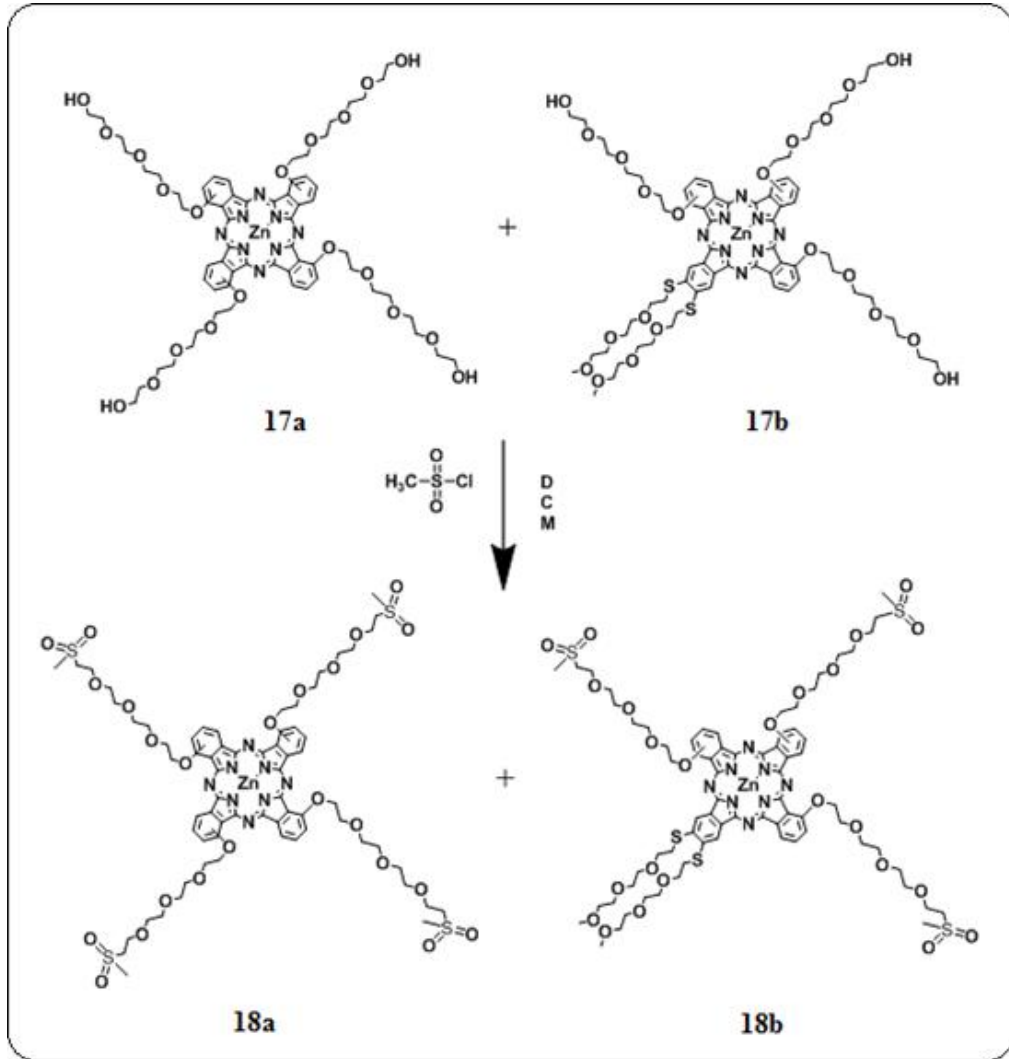
3.5.1. Tri ve Tetra-OH Grubu içeren Çinko Ftalosiyanın Sentezi (17a, 17b) Sentezi



Şekil 3.21: Tri ve Tetra OH grubu içeren çinko ftalosiyanın sentezi.

10 ml' lik bir balon içine 320 mg (1 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi]etoksi) ftalonitril ve 50 mg (0.1 mmol) 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril bileşiği ve 90 mg (0.49 mmol) Zn(OAc)₂ ilave edilir. Üzerine 3 ml n-hexanol eklenerek karışımdan argon geçirilir. Karışım yağ banyosunda DBU(4 damla) eklenerek geri soğutucu altında 10 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon sonucunda TLC de birçok olası ürünü içeren ve oldukça yakın yürüyen maddeleri içeren bir karışımın olduğu görülür. Bu karışımdan alınan kütle spektrumu da bu ürünlerin varlığını desteklemektedir. Ürünlerin ayrılmasını kolaylaştırmak için n-hekzan içinde çözüp çöktürme ile ön temizliği yapılan bu ürün karışımı saflaştırılamamıştır. Saflaştırma işlemi yapılamadığı için OH gruplarının mesillenmesine karar verilmiştir.

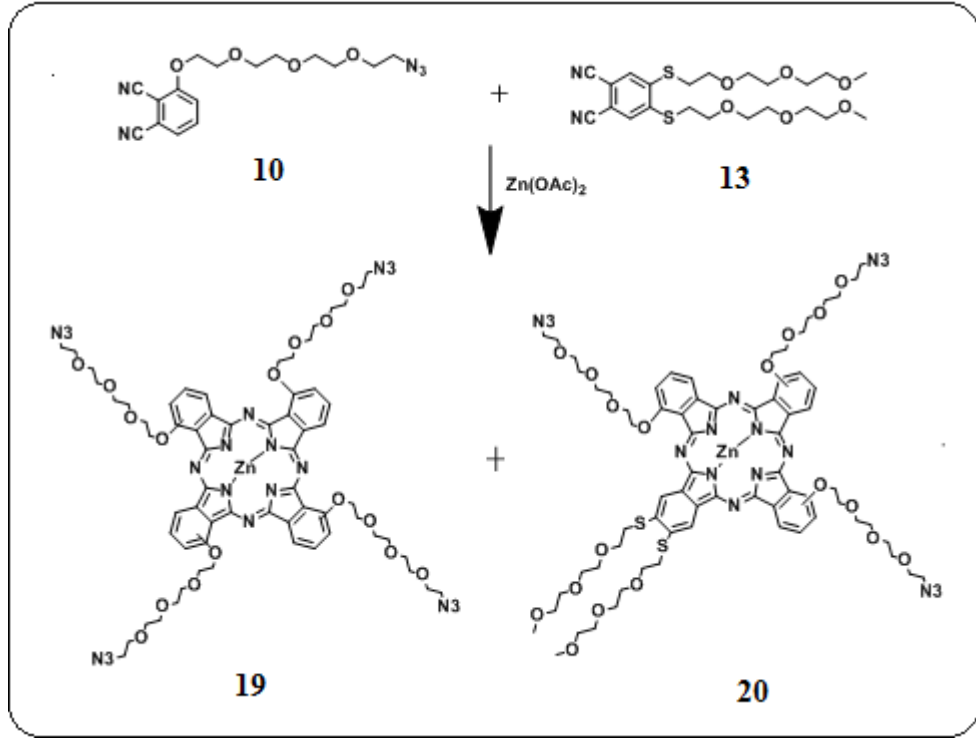
3.5.2. Tri ve Tetra-Mesil' li Çinko Ftalosiyeninlerin (18a, 18b) Sentezi



Şekil 3.22: Tri ve Tetra Mesil grupları içeren çinko ftalosiyeninlerin sentezi.

46,2 mg bir önceki reaksiyon karışımı buz banyosunda 2 ml DCM ile çözülür. Üzerine 0,6 ml trietilamin ilave edilir. Reaksiyon karışımından argon geçirilir ve argon atmosferi altında 30 dk karıştırılır. Daha sonra bunun üzerine 2 ml DCM ve 0,3 ml mesil klorürden oluşan karışım, damlatma hunisiyle yavaş yavaş eklenir. Reaksiyon bir gün karıştırıldıktan sonra NaHCO₃ lı suya dökülür. Sulu karışım DCM ile ekstrakte edilir. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur, süzülür. Daha sonrada DCM çekilir. TLC bakılır ve çok fazla spot görülür. Maddeler saf olarak ayrılamaz. Bu nedenle simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninleri saf olarak elde etmek amacıyla ikinci bir yöntem kullanılmaya karar verilmiştir.

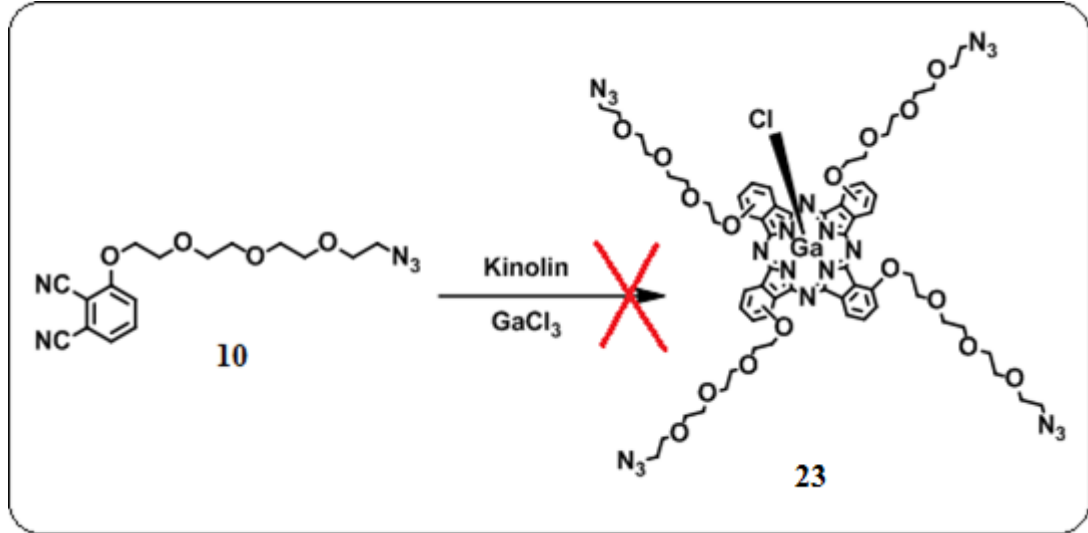
3.6. Simetrik ve Asimetrik Azido Grupları İçeren Çinko Ftalosiyanınların Sentezi (19, 20) (YÖNTEM 2)



Şekil 3.23: Simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyanınların sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 345 mg (1 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi)ftalonitril, 53 mg (0.111 mmol) 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonyl)ftalonitril ve 1,5 ml DMAE ilave edilerek argon atmosferi ve geri soğutucu altında 20 dk karıştırılır. Daha sonra karışıma 90 mg (0.49 mmol) Zn(OAc)₂ ilave edilir. Karışım 110-120 °C' lik yağ banyosunda bir gün karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımı kaynayan *n*-hekzana dökülür ve *n*-hekzanda çözünen safsızlıklar ayrılır. Dipte çöken madde DCM da çözülür ve sinterli filtreden süzülüp solventi distillenir. Karışıma preparatif ince tabaka kromatografisi uygulanır. Ürün silika jel plaklarda ve 30/1/0.1 DCM/ETOH/trietilamin çözücü sisteminde yürütülür. Bu sistemde bir gün bekleyen plaklar daha sonra sadece etilasetat sistemine koyulur ve bu sistemle ayrılır. Kapalı formülleri C₇₀H₈₉N₁₇O₁₈S₂Zn ve C₆₄H₇₆N₂₀O₁₆Zn olan ve molekül kütleleri de sırasıyla Mw(A3B-ZnPc)=1586.08 g/mol ve Mw(A4-ZnPc)=1446.81 g/mol olan hem tri-azitli hemde tetra azitli çinko ftalosiyanınlar %52 verimle bir reaksiyondan elde edilir.

3.7. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23) Sentezi (YÖNTEM 1)

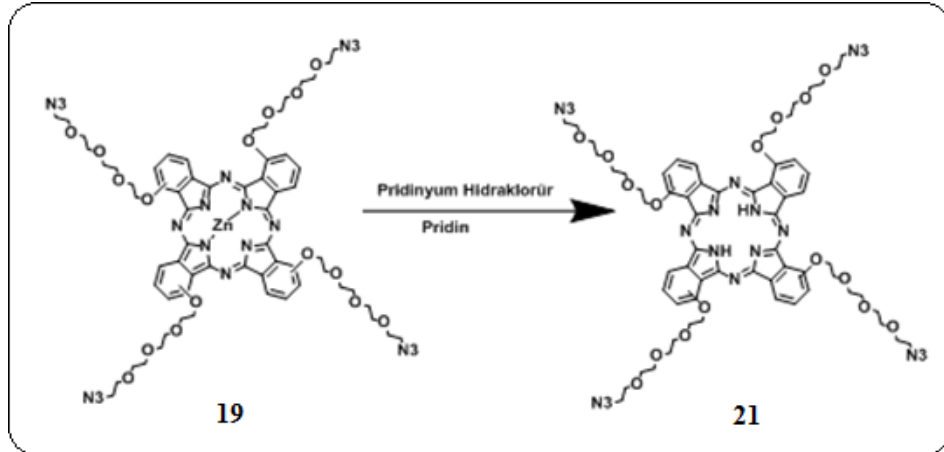


Şekil 3.24: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23) sentezi.

10 ml' lik reaksiyon balonuna 100 mg (0.289 mmol) 3-(2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi ftalonitril ve yaklaşık 1-2 ml kinolin ilave edilerek argon atmosferi ve geri soğutucu altında sıcaklık 110-120 °C ye açılarak yaklaşık 20 dk karıştırılır. Daha sonra karışıma 17 mg (0.096 mmol) GaCl₃ ilave edilir. GaCl₃ reaksiyon karışımına ilave edilir edilmez reaksiyon karışımının rengi birden kahverengi olur. Reaksiyon yaklaşık 5 saat karıştırılmaya devam edilir. Ancak reaksiyon karışımının renginin hiç değişmediği görülür. Daha sonra karışım kaynayan hekzan' a dökülür ve hekzanda çöken kısımlar alınarak UV-Vis spektrumuna bakılır. Ancak Q bandında pik görülmez.

3.8. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanoato Ga(III) Sentezi (YÖNTEM 2)

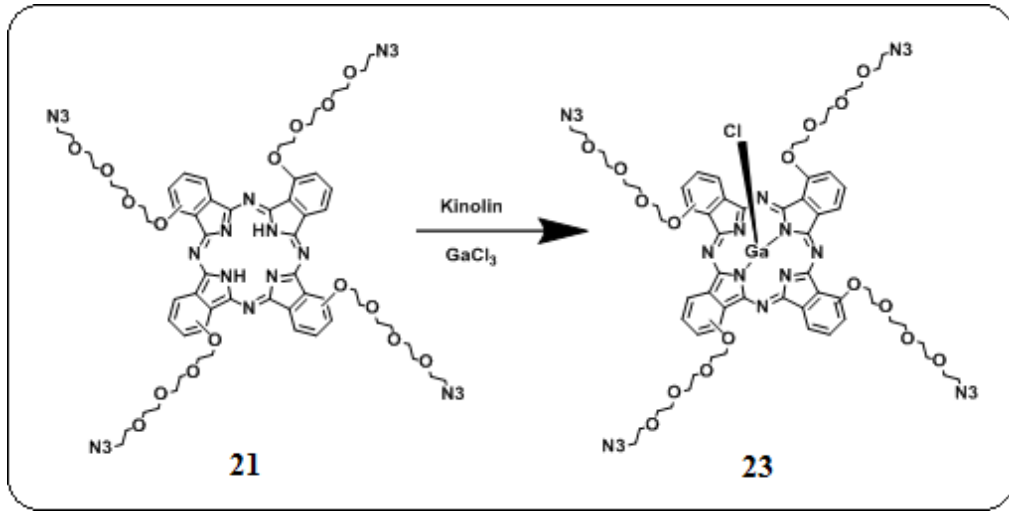
3.8.1. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanın (21) Sentezi



Şekil 3.25: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanın sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 70 mg (0.048 mmol) 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyanın, 4 ml pridin, 500 mg pridinyum hidroklorür ilave edilir ve 110-120 °C' de karıştırılır. 6 saat sonunda sıcaklık 80 °C' ye getirilir ve reaksiyon bir gece karıştırılır. UV spektrumunda Q bandında görülen çift Q bandı, çinko ftalosiyaninden, metal-free ftalosiyanınin olduğunu gösterir ve reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon karışımı sinterli filtrede süzülerek ortamdaki tuzlar uzaklaştırılır. Daha sonra pridin distillenerek koyu yeşil renkli bir madde elde edilir. Kapalı formülü $C_{64}H_{78}N_{20}O_{16}$ olan ve molekül ağırlığı $M_w=1383.45$ g/mol olan ürün %60 verimle elde edilir.

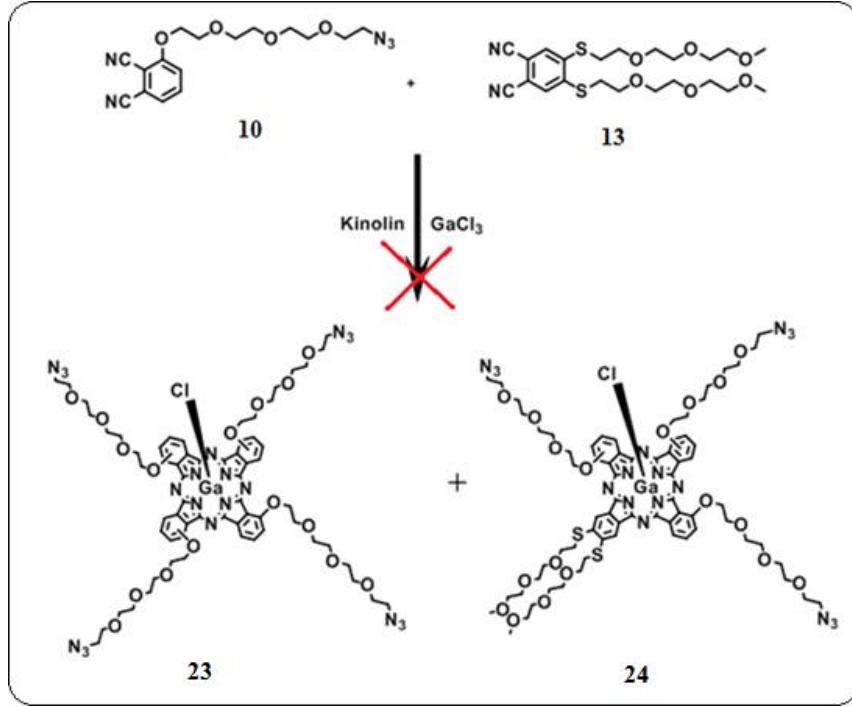
3.8.2. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} Galyum(III) Ftalosiyenin (23) Sentezi



Şekil 3.26: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyaninato Galyum(III) sentezi.

10 ml' lik reaksiyon balonuna 90 mg (0.065 mmol) 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyenin ve 1,5 ml kinolin ilave edilir ve 120 °C' de argon atmosferi altında 15 dk karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımına 12 mg (0.068 mmol) GaCl₃ ilave edilir ve 5 saat karıştırılır. Reaksiyon sonlandırılarak kaynayan n-hekzana yavaş yavaş dökülür. n-hekzanda çözünen safsızlıklar ayrılır. Çöken madde DCM da çözümlenerek sinterli filtreden süzülür ve DCM distillenerek uzaklaştırılır. Kapalı formülü C₆₄H₇₆ClGa_N₂₀O₁₆ olan ve molekül ağırlığı Mw=1486.60 g/mol olan ürün %52 verimle elde edilir.

3.9. Asimetrik Galyum Ftalosiyanın (24) Sentezi (Yöntem 1)



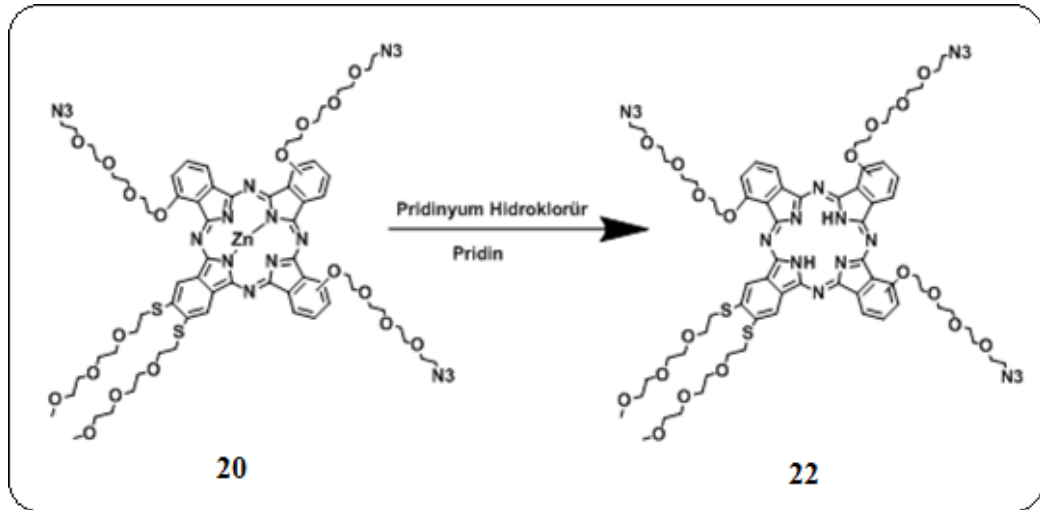
Şekil 3.27: Simetrik ve asimetrik galyum ftalosiyanın sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 100 mg (0.289 mmol) 3-(2-((2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi ftalonitril, 15 mg (0.032 mmol) 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril ve yaklaşık 1 ml kinolin ilave edilerek argon atmosferi ve geri soğutucu altında 20 dk karıştırılır. Daha sonra karışıma 25 mg (0.145 mmol) GaCl₃ ilave edilir. GaCl₃ reaksiyon karışımına ilave edilir edilmez reaksiyon karışımının rengi birden kahverengi olur. Reaksiyon yaklaşık 5 saat karıştırılmaya devam edilir. Ancak reaksiyon karışımının renginin hiç değişmediği görülür. Daha sonra karışım kaynayan hekzan' a dökülür ve hekzanda çöken kısımlar alınarak UV-Vis spektrumuna bakılır. Ancak Q bandına ait bir pik görülmez.

3.10. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}etoksi}2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyaninato Ga(III) (24) Sentezi (Yöntem 2)

Bu asimetrik Ga-Pc, asimetrik çinko ftalosiyaninden yola çıkılarak iki aşamada sentezlenmiştir.

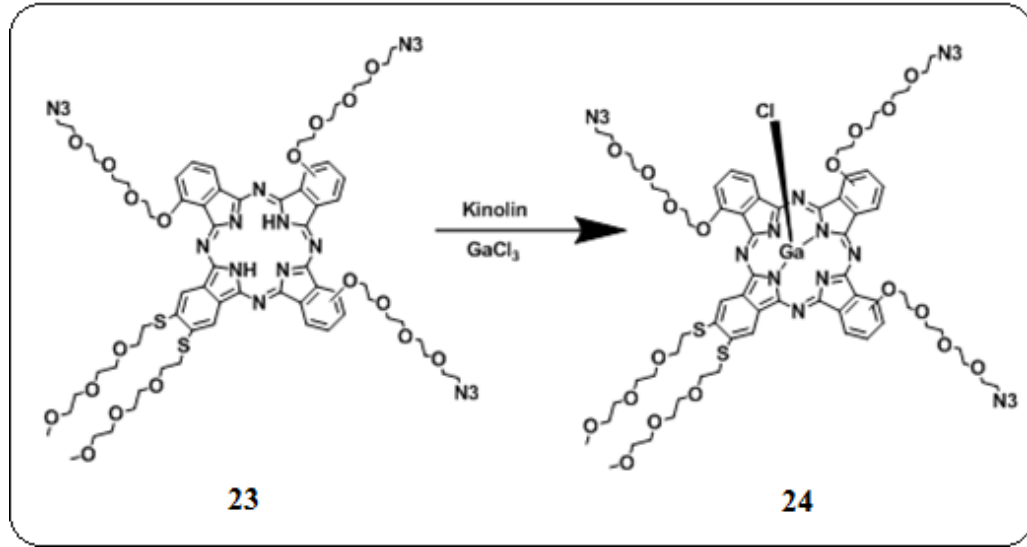
3.10.1. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanın (22) Sentezi



Şekil 3.28: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanın sentezi.

25 ml'lik reaksiyon balonuna 100 mg (0.063 mmol) 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyanın, 3 ml pridin, 500 mg pridinyum hidroklorür ilave edilir ve 110-120 °C' de karıştırılır. 6 saat sonunda sıcaklık 80 °C' ye getirilir ve reaksiyon bir gece karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımından alınan numune ile UV bakılır. UV spektrumunda ikiye yarılmış Q bandı çinko ftalosiyaninden, metal-free ftalosiyanın olduğunu gösterir ve reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon karışımı sinterli filtrede süzülerek ortamdaki tuzlar uzaklaştırılır. Daha sonra pridin distillenecek koyu yeşil renkli bir madde elde edilir. Kapalı formülü $C_{70}H_{91}N_{17}O_{18}S_2$ olan ve molekül ağırlığı $M_w=1522.71$ g/mol olan ürün %72 verimle elde edilir.

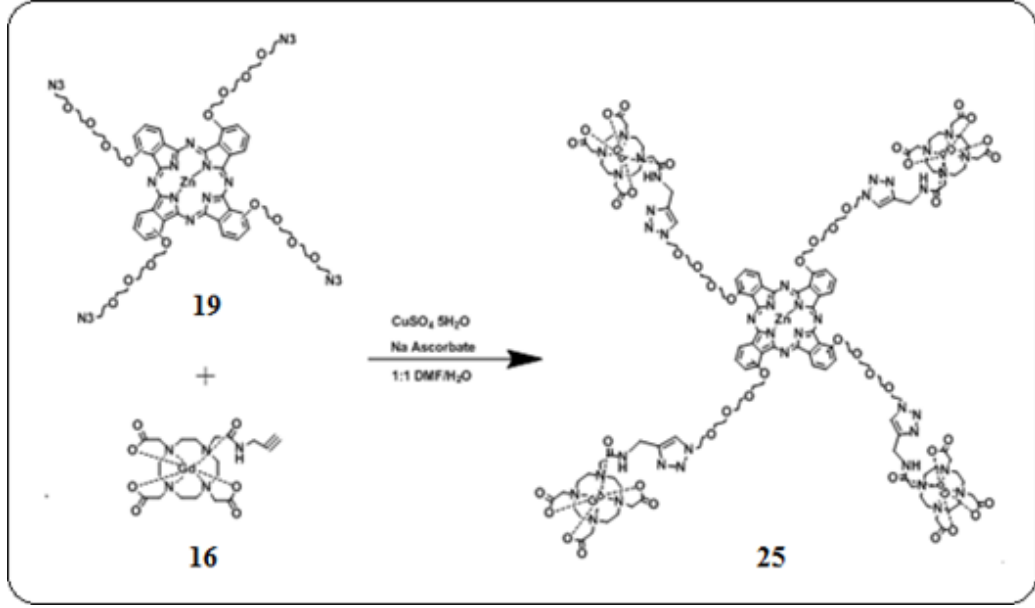
3.10.2. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24) Sentezi



Şekil 3.29: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) sentezi.

10 ml' lik reaksiyon balonuna 70 mg (0.0459 mmol) 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyanim ve 4 ml kinolin ilave edilir ve 120 °C' de argon atmosferi altında 15 dk karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımına 8 mg (0.045 mmol) GaCl₃ ilave edilir ve 5 saat karıştırılır. Karışımdan alınan numune ile UV-Vis spektrumuna bakılır ve Q bandı tek bir pik olarak görülür. Reaksiyon sonlandırılarak kaynayan n-hekzana yavaş yavaş dökülür. n-hekzanda çözünen safsızlıklar ayrılır. Çöken madde DCM da çözülerek sinterli filtreden süzülür ve DCM distillenerek uzaklaştırılır. Kapalı formülü C₇₀H₈₉ClGa₁₇O₁₈S₂ olan ve molekül ağırlığı Mw=1625.87 g/mol olan ürün %74 verimle elde edilir.

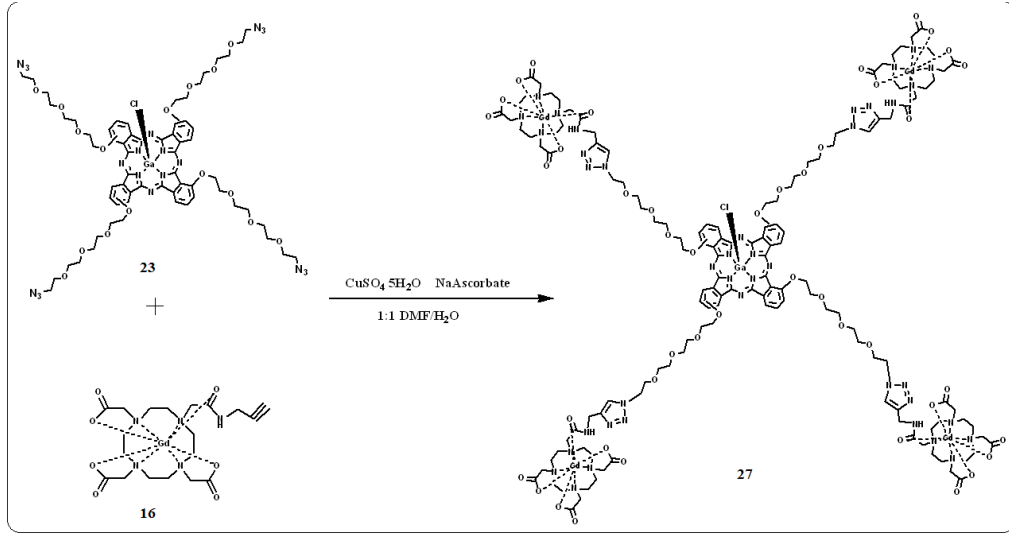
3.11. Tetra-Gd-DOTA Grubu içeren Çinko Ftalosiyanın (25) Sentezi



Şekil 3.30: Tetra-Gd-Dota grubu içeren çinko ftalosiyanın sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 30 mg (0.021 mmol) tetra-azitli çinko ftalosiyanın argon atmosferi altında 0.5 ml DMF içinde çözülür. Başka bir erlen de 99 mg (0.166mmol) Gd-DOTA kompleksi, içinden argon geçirilerek degaze edilen 1 ml saf suda çözülür ve tera-azitli çinko ftallosiyanın üzerine ilave edilir. Daha sonra bu karışıma 10,38 mg (0,0415 mmol) CuSO₄ ve 41 mg (0,207 mmol) Na Ascorbate eklenir. Son olarak 1 ml saf su eklenir ve 5-10 dk karıştırıldıktan sonra sıcaklık 70 °C' ye getirilir. Reaksiyona üç gün bu sıcaklıkta devam edilir. Gd kompleksinin fazlasını ortamdandan uzaklaştırmak amacıyla, reaksiyon karışımı 2000 MWCO diyaliz torbası içine alınarak saf su içinde 5 gün boyunca, 2 saatte bir saf suyu değiştirilerek bekletilir. Her saf su değiştirildiğinde sudaki Gd tuzunun varlığı ksenol oranj ile kontrol edilir. Gd-DOTA kompleksi uzaklaştırılmış reaksiyon karışımı bir balona alınır ve tüm solventi düşük vakumda döner buharlaştırıcıda distillenir. Geriye kalan katı madde suda çözülür ve çözünen kısım santrifüjlenerek katı kısımdan ayrılır. Tüm madde suya geçer. Su yüksek vakumda distillenir. Geriye mavi-yeşil renkli ftalosiyanın kompleksi kalır. Kapalı formülü C₁₄₀H₁₈₈Gd₄N₄₀O₄₄Zn ve molekül ağırlığı Mw=3829.66 g/mol olup ürün %6 verimle elde edilmiştir [76].

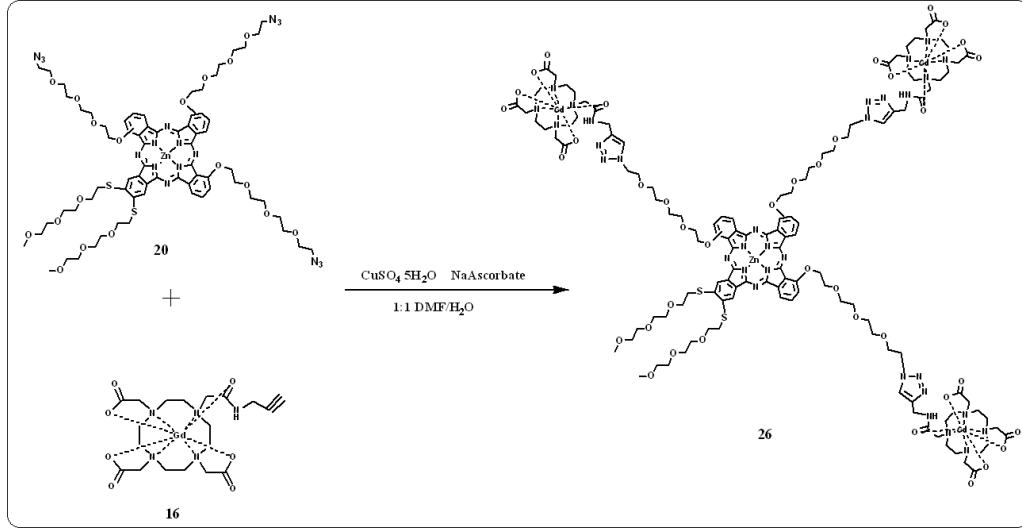
3.12. Tetra-Gd-DOTA Grubu İçeren Ga Ftalosiyenin (27) Sentezi



Şekil 3.31 : Tetra-Gd-DOTA grubu içeren Ga ftalosiyenin sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 34 mg (0.0229 mmol) tetra-azitli galyum ftalosiyenin argon atmosferi altında 0.5 ml DMF içinde çözülür. Başka bir erlende de 109 mg (0.183 mmol) Gd-DOTA kompleksi, içinden argon geçirilerek degaze edilen 1 ml saf suda çözülür ve tetra-azitli galyum ftalosiyenin üzerine ilave edilir. Daha sonra bu karışıma 8,58 mg (0,034 mmol) CuSO_4 ve 33,84 mg (0,170 mmol) Na Ascorbate eklenir. Son olarak 1 ml saf su eklenir ve 5-10 dk karıştırıldıktan sonra sıcaklık $70\text{ }^\circ\text{C}$ ' ye getirilir. Reaksiyona üç gün bu sıcaklıkta devam edilir. Gd kompleksinin fazlasını ortamdan uzaklaştırmak amacıyla, reaksiyon karışımı 2000 MWCO diyaliz torbası içine alınarak saf su içinde 5 gün boyunca, 2 saatte bir saf suyu değiştirilerek bekletilir. Her saf su değiştirildiğinde sudaki Gd tuzunun varlığı ksenol oranj ile kontrol edilir. Gd-DOTA kompleksi uzaklaştırılmış reaksiyon karışımı bir balona alınır ve tüm solventi düşük vakumda döner buharlaştırıcıda distillenir. Geriye kalan katı madde suda çözülür ve çözünen kısım santrifüjlenerek katı kısımdan ayrılır. Tüm madde suya geçer. Su yüksek vakumda distillenir. Geriye mavi-yeşil renkli ftalosiyenin kompleksi kalır. Kapalı formülü $\text{C}_{140}\text{H}_{188}\text{ClGaGd}_4\text{N}_{40}\text{O}_{44}$ ve molekül ağırlığı $\text{Mw}=3869.45\text{ g/mol}$ olup ürün %19 verimle elde edilmiştir [76].

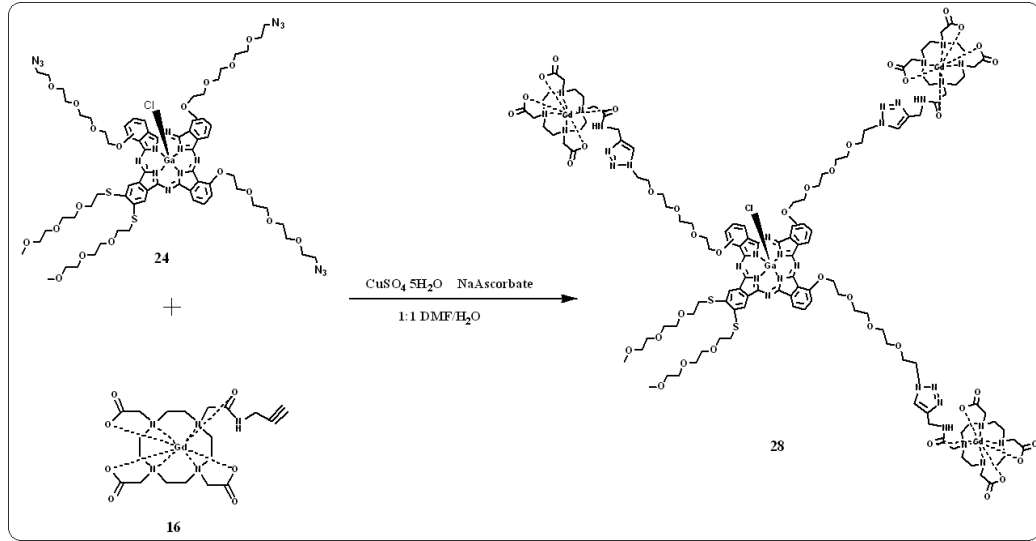
3.13. Tri-Gd-DOTA Grubu İçeren Zn Ftalosiyanın (26) Sentezi



Şekil 3.32: Tri-Gd-DOTA grubu içeren Zn ftalosiyanın sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 55 mg (0.034 mmol) tri-azitli çinko ftalosiyanın argon atmosferi altında 0.5 ml DMF içinde çözülür. Başka bir erlen de 124 mg (0.208 mmol) Gd-DOTA kompleksi, içinden argon geçirilerek degaze edilen 1 ml saf suda çözülür ve tri-azitli çinko ftalosiyanın üzerine ilave edilir. Daha sonra bu karışıma 12,97 mg (0,051 mmol) CuSO₄ ve 51,29 mg (0,259 mmol) Na Ascorbate eklenir. Son olarak 1 ml saf su eklenir ve 5-10 dk karıştırıldıktan sonra sıcaklık 70 °C' ye getirilir. Reaksiyona üç gün bu sıcaklıkta devam edilir. Gd kompleksinin fazlasını ortamdaki uzaklaştırmak amacıyla, reaksiyon karışımı 2000 MWCO diyaliz torbası içine alınarak saf su içinde 5 gün boyunca, 2 saatte bir saf suyu değiştirilerek bekletilir. Her saf su değiştirildiğinde sudaki Gd tuzunun varlığı ksenol oranj ile kontrol edilir. Gd-DOTA kompleksi uzaklaştırılmış reaksiyon karışımı bir balona alınır ve tüm solventi düşük vakumda döner buharlaştırıcıda distillenir. Geriye kalan katı madde suda çözülür ve çözünen kısım santrifüjlenerek katı kısımdan ayrılır. Tüm madde suya geçer. Su yüksek vakumda distillenir. Geriye mavi-yeşil renkli ftalosiyanın kompleksi kalır. Kapalı formülü C₁₂₇H₁₇₃Gd₃N₃₂O₃₉S₂Zn ve molekül ağırlığı Mw=3373.21 g/mol olup ürün %25 verimle elde edilmiştir [76].

3.14. Tri-Gd-DOTA Grubu İçeren Ga Ftalosiyanın (28) Sentezi



Şekil 3.33: Tri-Gd-DOTA grubu içeren Ga ftalosiyanın sentezi.

10 ml'lik reaksiyon balonuna 30 mg (0.018 mmol) tri-azitli galyum ftalosiyanın argon atmosferi altında 0.5 ml DMF içinde çözülür. Başka bir erlen de 66 mg (0.11 mmol) Gd-DOTA kompleksi, içinden argon geçirilerek degaze edilen 1 ml saf suda çözülür ve tri-azitli çinko ftalosiyanın üzerine ilave edilir. Daha sonra bu karışıma 6,9 mg (0,0276 mmol) CuSO_4 ve 27,17 mg (0,137 mmol) Na Ascorbate eklenir. Son olarak 1 ml saf su eklenir ve 5-10 dk karıştırıldıktan sonra sıcaklık 70 °C' ye getirilir. Reaksiyona üç gün bu sıcaklıkta devam edilir. Gd kompleksinin fazlasını ortamdaki uzaklaştırmak amacıyla, reaksiyon karışımı 2000 MWCO diyaliz torbası içine alınarak saf su içinde 5 gün boyunca, 2 saatte bir saf suyu değiştirilerek bekletilir. Her saf su değiştirildiğinde sudaki Gd tuzunun varlığı ksenol oranj ile kontrol edilir. Gd-DOTA kompleksi uzaklaştırılmış reaksiyon karışımı bir balona alınır ve tüm solventi düşük vakumda döner buharlaştırıcıda distillenir. Geriye kalan katı madde suda çözülür ve çözünen kısım santrifüjlenerek katı kısımdan ayrılır. Tüm madde suya geçer. Su yüksek vakumda distillenir. Geriye mavi-yeşil renkli ftalosiyanın kompleksi kalır. Kapalı formülü $\text{C}_{127}\text{H}_{173}\text{ClGaGd}_3\text{N}_{32}\text{O}_{39}\text{S}_2$ ve molekül ağırlığı $M_w=3413$ g/mol olup ürün %32 verimle elde edilmiştir [76].

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

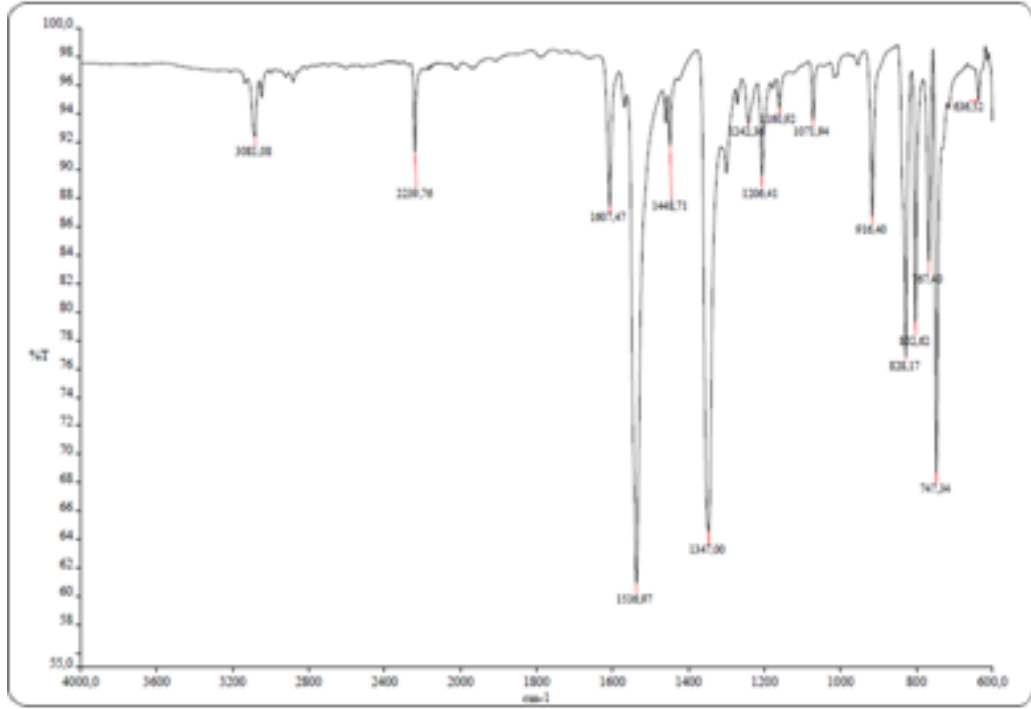
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Aydınlatmaları

Tablo 4.1: 3-nitroftalonitril' in sentez basamakları FT-IR yorumlaması

Molekül	FT-IR Spektrumu [(ATR) /cm-1] yorumu
3-Nitroftalimid (1)	Spektrumda -NH gerilmesi 3164 cm-1 ve -NO ₂ gerilmesi 1347 cm-1'in gözlenmesi, -C-O-C-gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir
3-Nitroftalamid (2)	Spektrumda -NH ₂ gerilmesi 3420-3333 cm-1 ve -NO ₂ gerilmesi 1300 cm-1'in gözlenmesi, -NH gerilmesine ait pikin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir

4.1.1. 3-nitroftalonitril (3) karakterizasyonu

FT-IR (ATR): Spektrumda -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2239 cm⁻¹ ve -NO₂ gerilmesi 1347 cm⁻¹'in gözlenmesi, -NH₂ gerilmesi ve -C=O gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir.

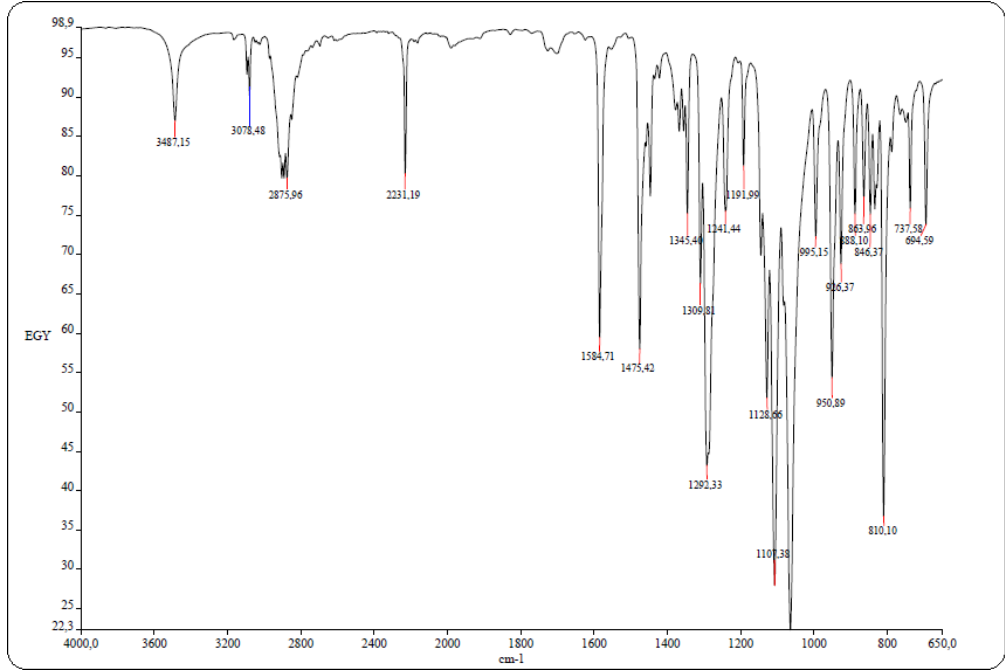


Şekil 4.1: 3-Nitroftalonitril' e ait FT-IR spektrumu.

4.1.2. 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' in karakterizasyonu

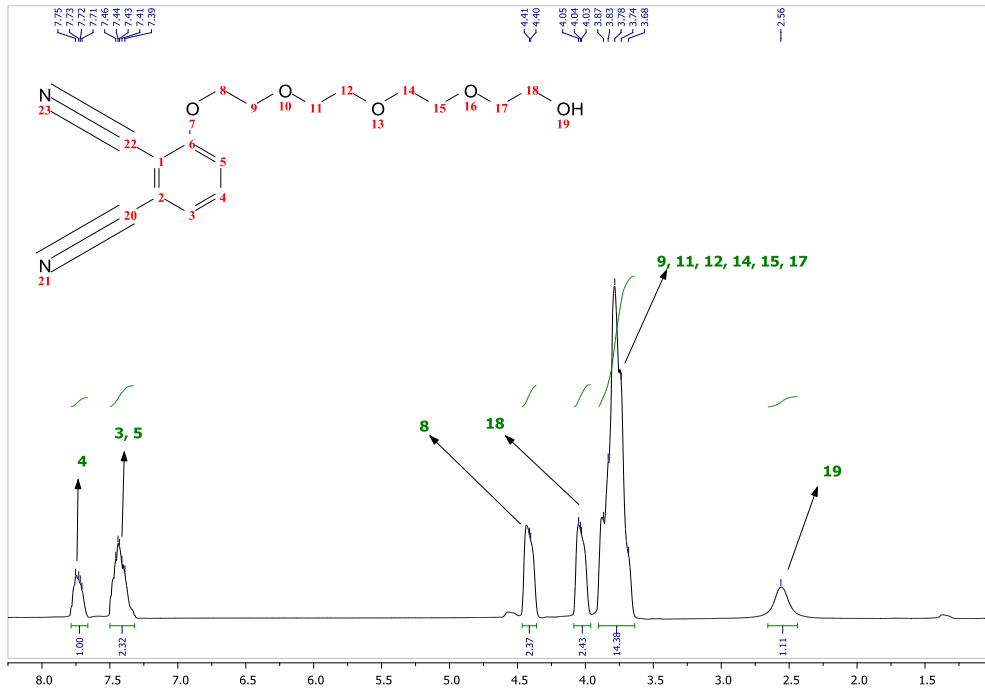
FT-IR (ATR): 3078.48 cm^{-1} de çıkan pik Ar-CH gerilmeleri; 2875.96 cm^{-1} da çıkan pik Alifatik -CH gerilmeleri; 1090-1130 cm^{-1} arasında çıkan pikler ise -C-O-C- gerilmelerine aittir.

Spektrumda 3434 cm^{-1} deki yayvan OH pikinin ve 2229 cm^{-1} deki nitril pikinin gözlenmesi yapıyı desteklemektedir.



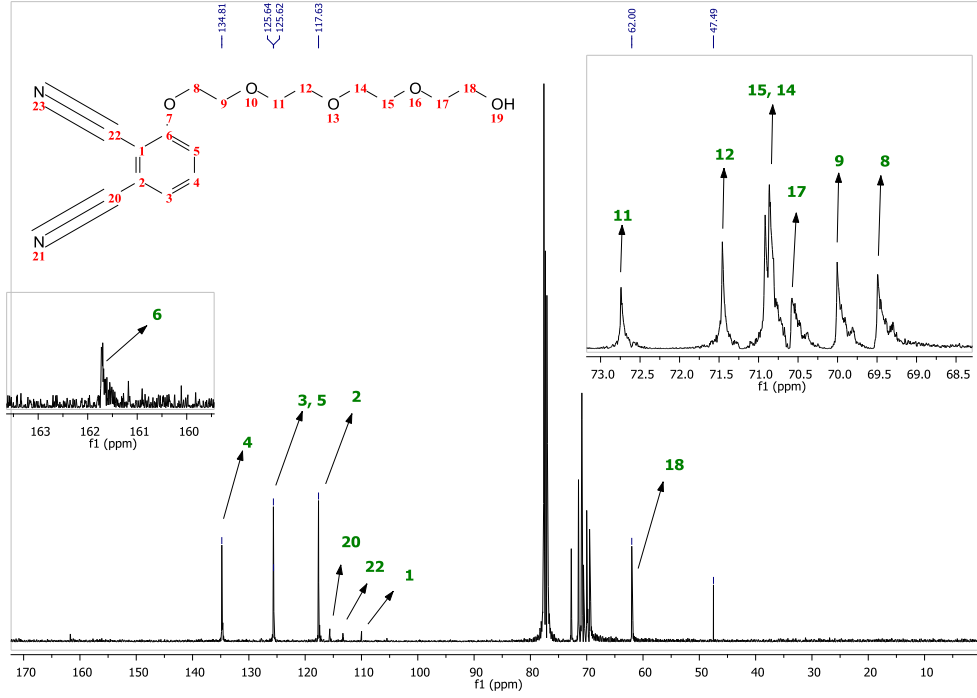
Şekil 4.2: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' e ait FT-IR spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3) δ : 2.56(br s, 1 H, -OH), 3.78(m, 12H, CH_2), 4.05(t, 2H, CH_2), 4.43(t, 2H, CH_2), 7.44(m, 2H, ArH), 7.75(t, 1H, ArH)



Şekil 4.3: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δppm : 61.99 (CH_2), 69.4 8 (CH_2), 69.99 (CH_2), 70.57 (CH_2), 70.85 (CH_2), 71.44 (CH_2), 72.72 (CH_2), 109.98 (ArC), 113.30 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.63 (ArC), 117.55 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.62 (ArCH), 125.64 (ArCH), 134.80 (ArCH), 161.72 (ArC-O)

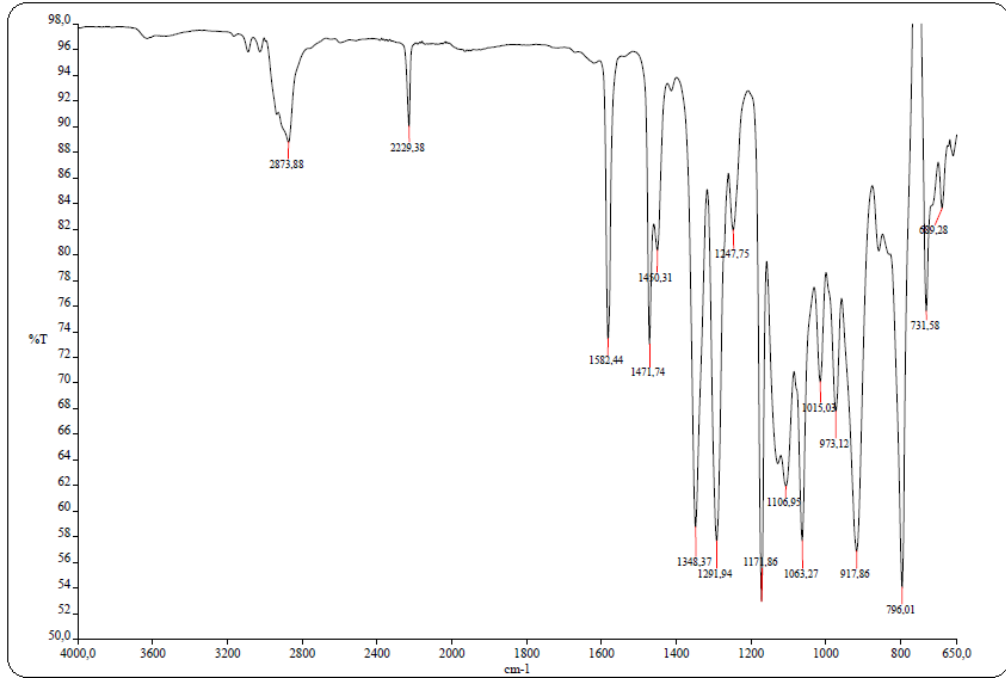


Şekil 4.4: 3-(2-{2-[2-(2-hidroksietoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (8)' e ait ^{13}C -NMR spektrumu.

4.1.3. 3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9)' in karakterizasyonu

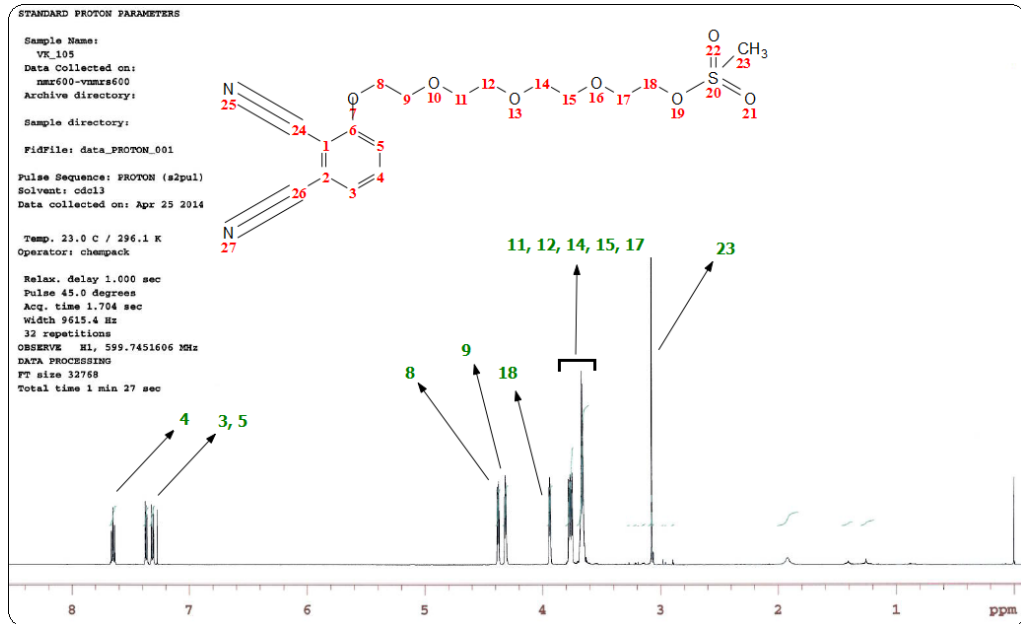
FT-IR(ATR): Spektrumda 2873.88 cm^{-1} de çıkan pik Alifatik $-\text{CH}$ gerilmeleri; $1175\text{-}1291\text{ cm}^{-1}$ arasında çıkan $-\text{O}=\text{S}=\text{O}-$ gerilmeleri; $1000\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ arasında çıkan pikler $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ gerilmelerine aittir.

2229 cm^{-1} de çıkan nitril piki ve 3480 cm^{-1} deki $-\text{OH}$ pikinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.



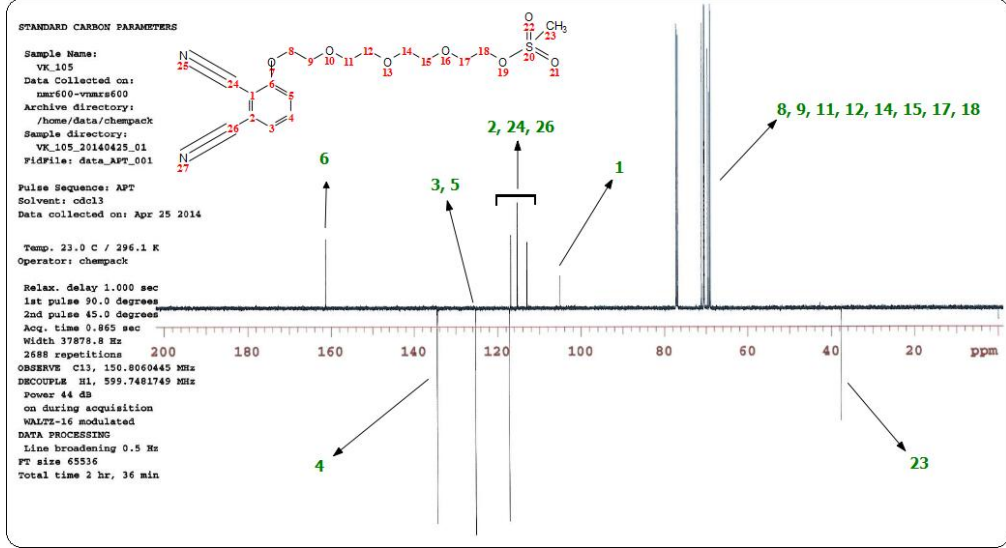
Şekil 4.5: 3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9) ' e ait FT-IR spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu(d_1CDCl_3) $\delta\text{ppm} = 3.07$ (s, 3H, CH_3), 3.78-3.75 (m, 6H, 3CH_2), 3.69-3.63 (m, 4H, 2CH_2), 3.94 (t, 2H, CH_2), 4.39 (t, 2H, CH_2), 3.68 (t, 2H, CH_2), 7.32 (d, 1H, ArH), 7.36 (d, 1H, ArH), 7.65(t, 1H, ArH CH)



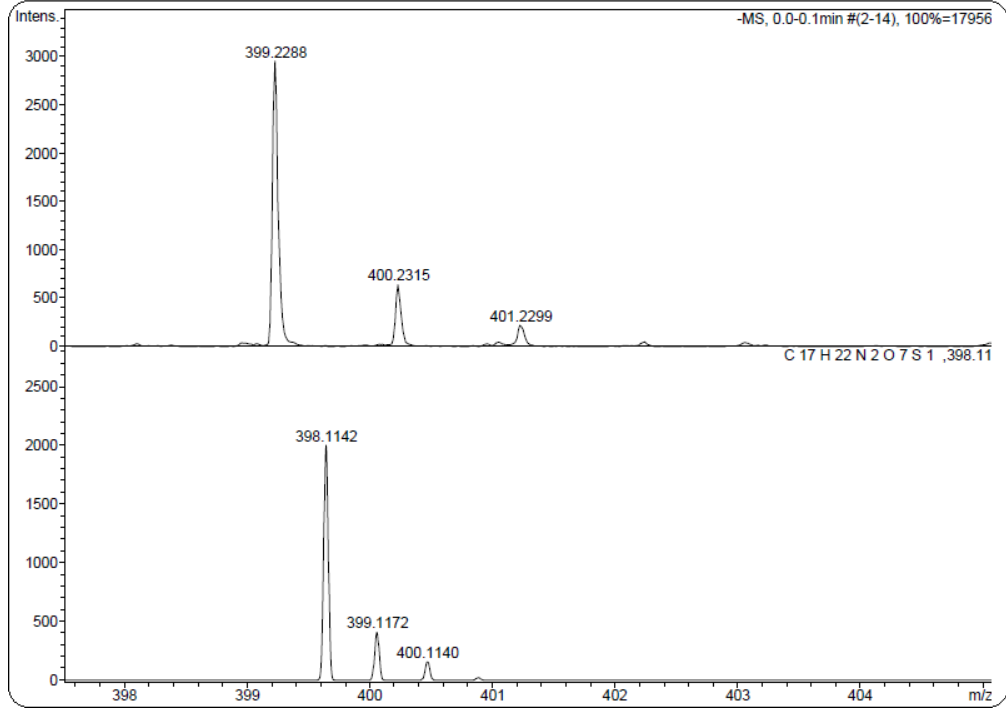
Şekil 4.6: 3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril (9) ' e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

^{13}C -NMR (APT) Spektrumu(d_1CDCl_3): $\delta = 38.01$ (CH_3), 68.21 (CH_2), 68.72 (CH_2), 70.21 (CH_2), 71.82 (CH_2), 104.54 (ArC), 113.22 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.24 (ArC), 118.14 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 119.41 (ArCH), 125.42 (ArCH), 134.24 (ArCH), 161.25 (ArC-O)



Şekil 4.7: 3-(2-{2-[2-(2-mesiletoksi)etoksi]etoksi}etoksi)ftalonitril (9)' e ait ^{13}C -NMR spektrumu.

Kütle Spektrumu: ES tekniği kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 399.2288 de gözlenen pik, $[\text{M}]^+$ piki olup, varlığı yapıyı desteklemektedir. Alt kısımda yer alan spektrum teorik moleküler iyon pikine ait izotop bağılluklarını göstermektedir.

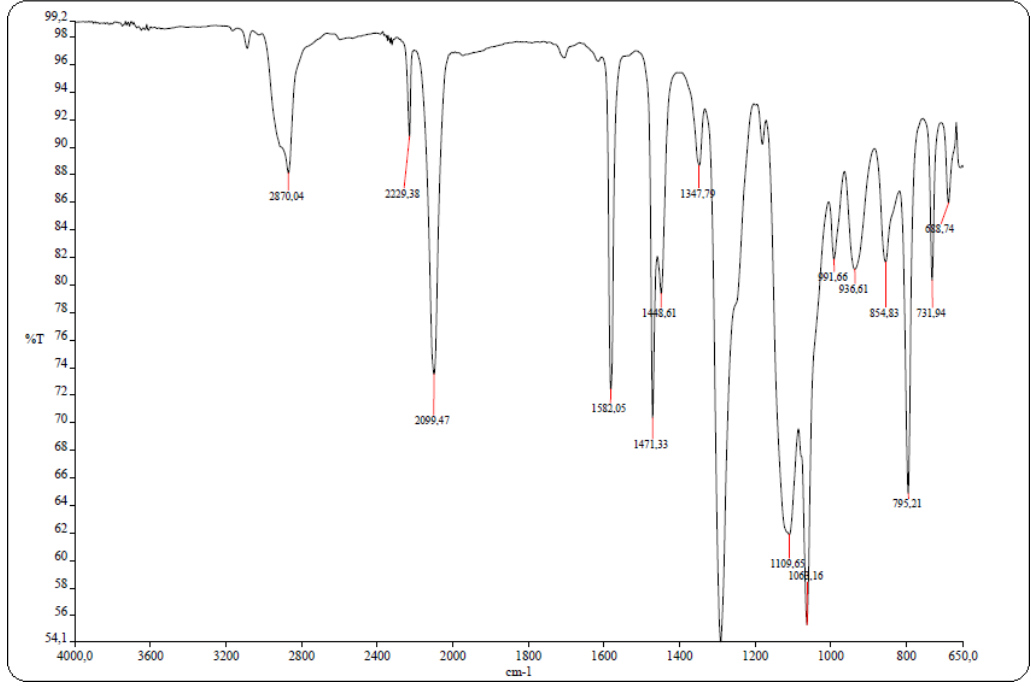


Şekil 4.8: 3-(2-{2-[2-(2-mesyloks)etoksi]etoksi}etoksi) ftalonitril ' e ait kütle spektrumu.

4.1.4. 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi ftalonitril (10)' in karakterizasyonu

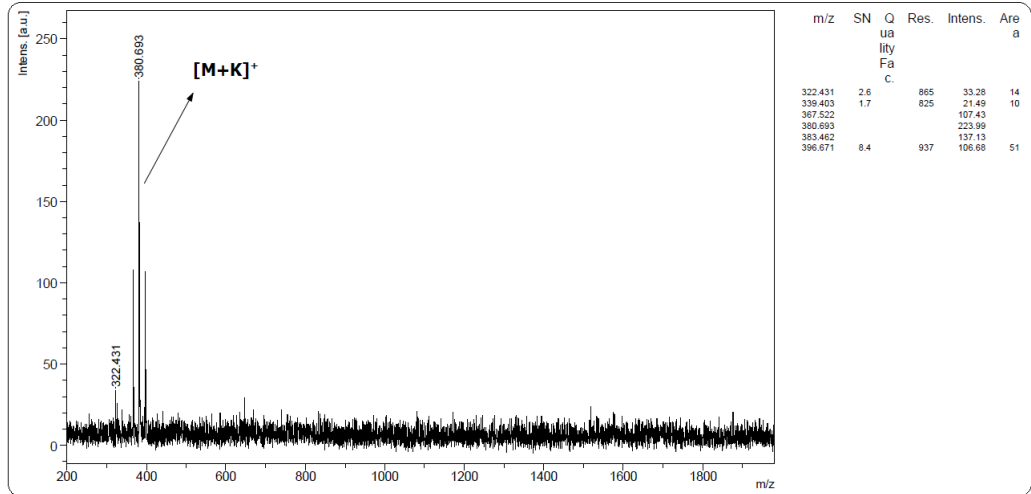
FT-IR (ATR): 2870.04 cm^{-1} de çıkan Alifatik -CH gerilmeleri; 1000-1110 cm^{-1} arasında çıkan pikler -C-O-C- gerilmelerine aittir.

Spektrumda 2099 cm^{-1} deki pik azit grubuna ait olup, 2229 cm^{-1} de çıkan nitril piki de yapıyı desteklemektedir.



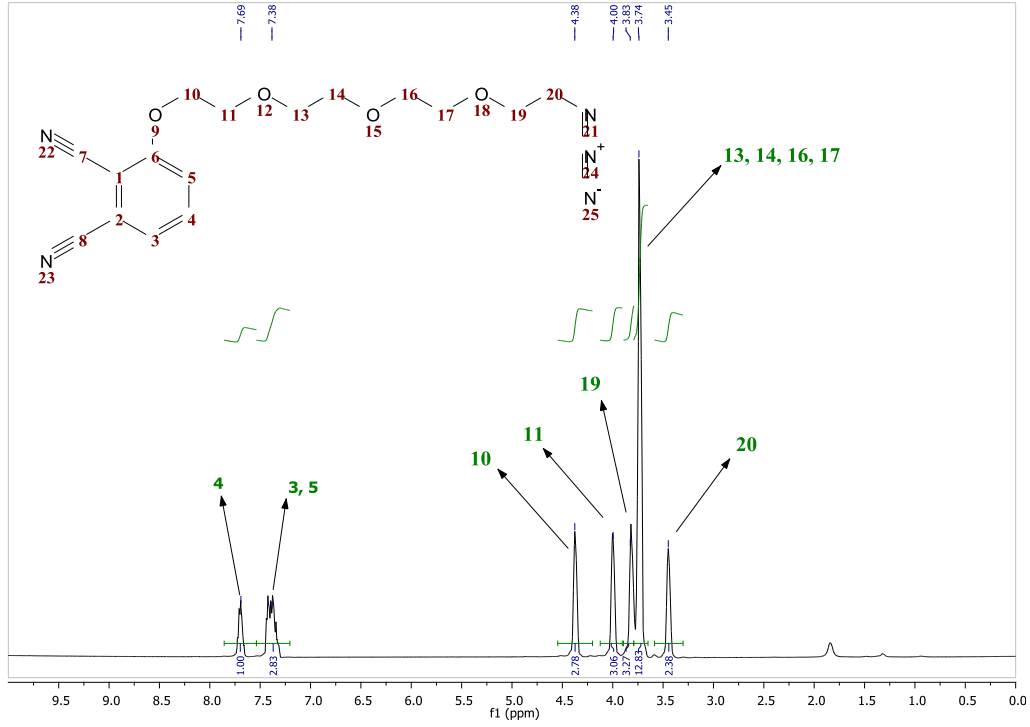
Şekil 4.9: 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi ftalonitril (10)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle Spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matriks olarak DHB kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 380.69, $[M+K]^+$ piki olup, yapıyı desteklemektedir.



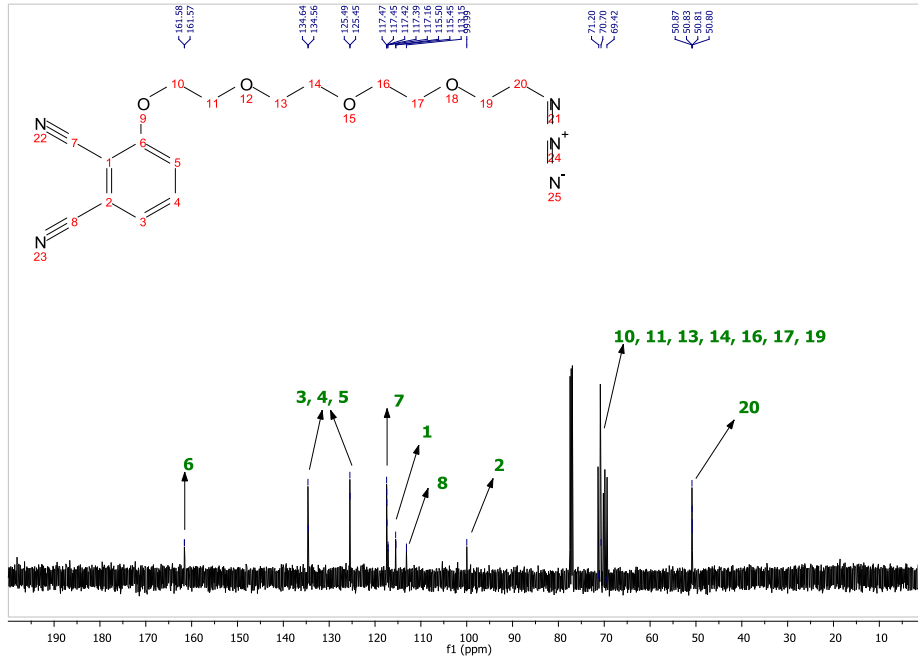
Şekil 4.10: 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi ftalonitril (10)' e ait kütle spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu(d_1CDCl_3): δ ppm = 3,45(t, 2H, CH_2), 3,74 (m, 8H, CH_2), 3,80 (t, 2H, CH_2), 4,00 (t, 2H, CH_2), 4,33 (t, 2H, CH_2), 7,39(d, H, ArH), 7,44(d, 1H, ArH), 7,71(t, 1H, ArH)



Şekil 4.11: 3-(2-(2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi)etoksi)ftalonitril (10)' e ait H-NMR spektrumu.

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu(CDCl_3): δ ppm = 50.81 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 69.38 (CH_2), 69.87 (CH_2), 70.19 (CH_2), 70.80 (CH_2), 70.86 (CH_2), 71.31 (CH_2), 71.34 (CH_2), 99.99 (ArC), 113.15 ($\text{-C}\equiv\text{N}$), 115.50 (ArC), 117.18 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.47 (ArCH), 125.49 (ArCH), 134.64 (ArCH), 161.58 (ArC-O).



Şekil 4.12: 3-(2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi ftalonitril' e ait ^{13}C -NMR spektrumu.

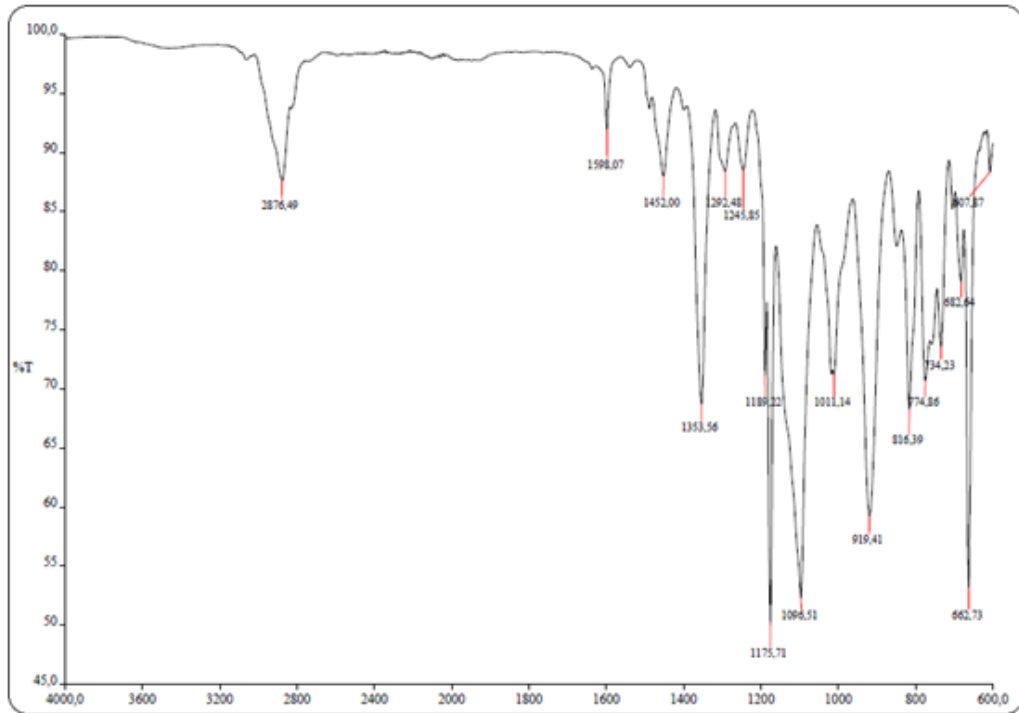
Tablo 4.2: 4,5- Dikloroftalonitrilin sentez basamakları FT-IR yorumlaması.

Molekül	FT-IR Spektrumu [(ATR) /cm-1] yorumu
4,5-Dikloroftalik Anhidrit (4)	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.
4,5-Dikloro ftalimid (5)	Spektrumda -NH gerilmesi $3425-3295\text{ cm}^{-1}$, imid pikleri 1688 cm^{-1} ve 1651 cm^{-1} 'in gözlenmesi, -C-O-C- gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünü desteklemektedir.
4,5-Dikloro ftalamid (6)	Spektrumda -NH ₂ gerilmesi $3425-3295\text{ cm}^{-1}$, amid piki 1688 cm^{-1} ve 1651 cm^{-1} 'in gözlenmesi, -NH gerilmesine ait pikin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir.
4,5-Dikloro ftalonitril (7)	Spektrumda -C≡N gerilmesi (nitril piki) 2239 cm^{-1} 'in gözlenmesi, -NH ₂ gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir.

4.1.5. Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (11)' ın karakterizasyonu

FT-IR (ATR): 2876.40 cm^{-1} da çıkan pik Alifatik $-\text{CH}$ gerilmeleri; 1090-1180 cm^{-1} arasında çıkan pikler $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ gerilmelerine aittir.

Spektrumda 1175-1350 cm^{-1} arası $-\text{O}=\text{S}=\text{O}$ piklerin varlığı ve $-\text{C}=\text{C}-$ gerilmesinin 1598 cm^{-1} 'de gözlenmesi ve $-\text{OH}$ pikinin gözlenmemesi oluşan ürünün yapısını desteklemektedir.

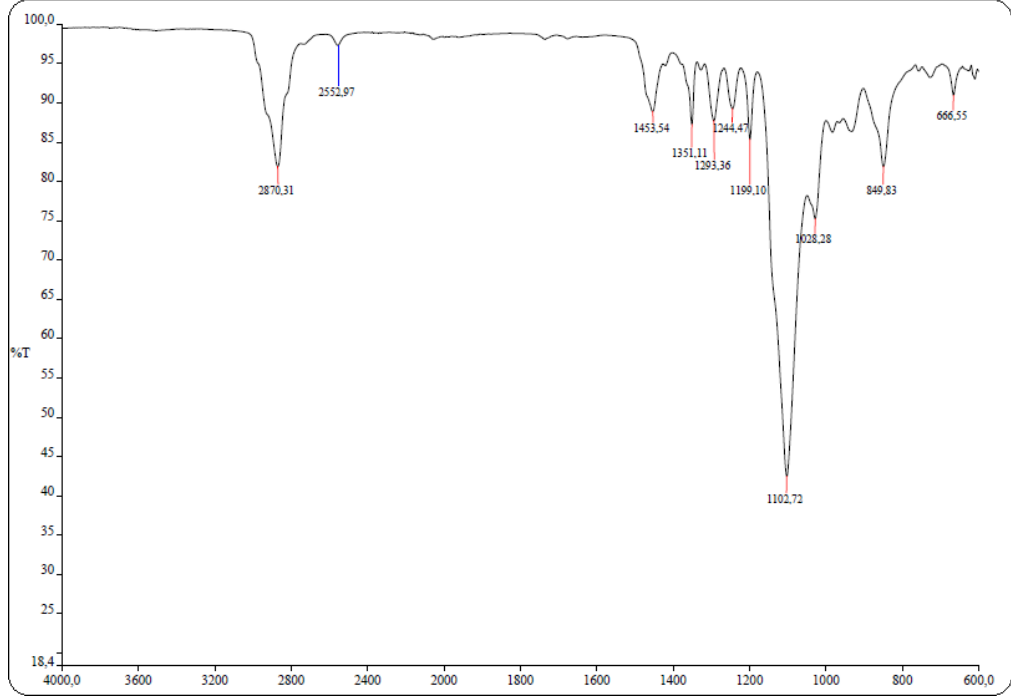


Şekil 4.13: Tri(etilen glikol) monometil eter tosilat (11)' a ait FT-IR spektrumu.

4.1.6. 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (12)' ın karakterizasyonu

FT-IR(ATR): 2870.31 cm^{-1} de çıkan alifatik $-\text{CH}$ gerilmeleri; 1025-1105 cm^{-1} arasında çıkan pikler $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ gerilmelerine aittir.

Spektrumda 2552 cm^{-1} de $-\text{SH}$ ait gerilmeler yanında $-\text{SO}_2$ gruplarına ait gerilme piklerinin gözlenmemesi tiyol türevinin yapısını desteklemektedir.

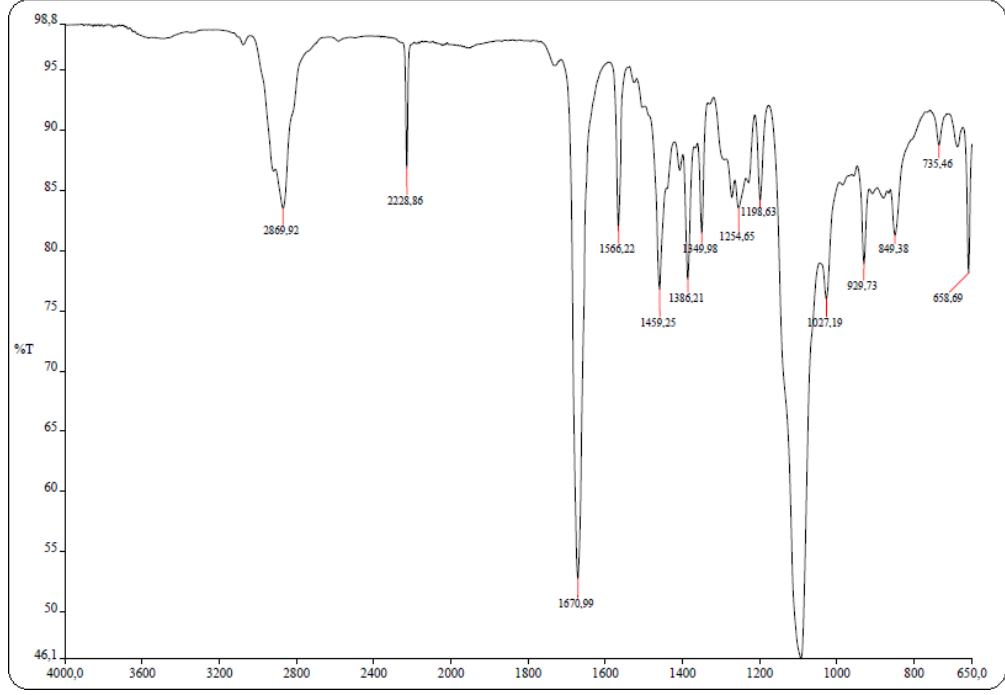


Şekil 4.14: 1-Merkapto-4,7,10-Trioksaundekan (12)' a ait FT-IR spektrumu.

4.1.7. 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfolil) ftalonitril (13)' in karakterizasyonu

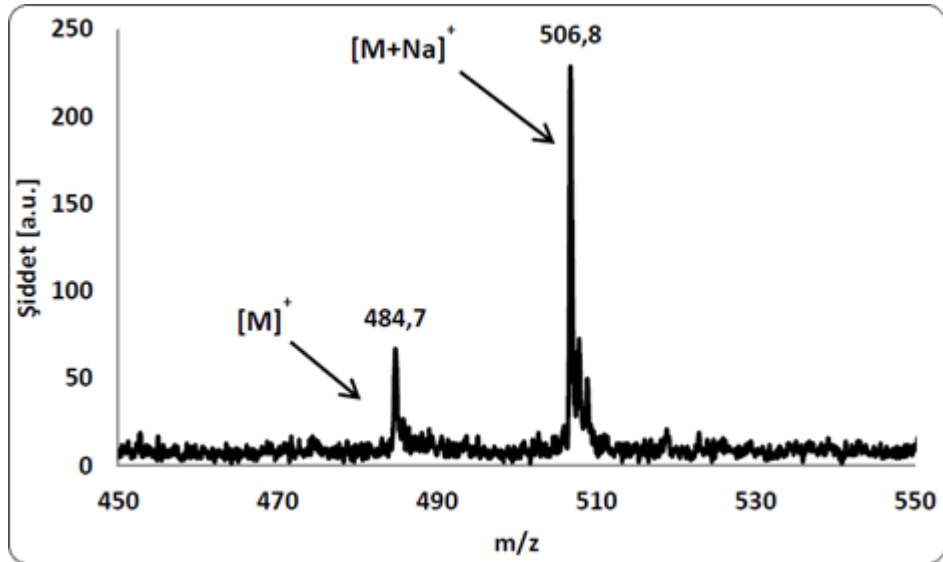
FT-IR (ATR): 2869.92 cm^{-1} de çıkan alifatik $-\text{CH}$ gerilmeleri; 1025-1150 cm^{-1} arasında çıkan pikler $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ gerilmeleri; 2226.96 cm^{-1} da çıkan pik $-\text{CN}$ gerilmelerine aittir.

Spektrumda $-\text{SH}$ pikinin gözlenmemesinde yapıyı desteklemektedir.



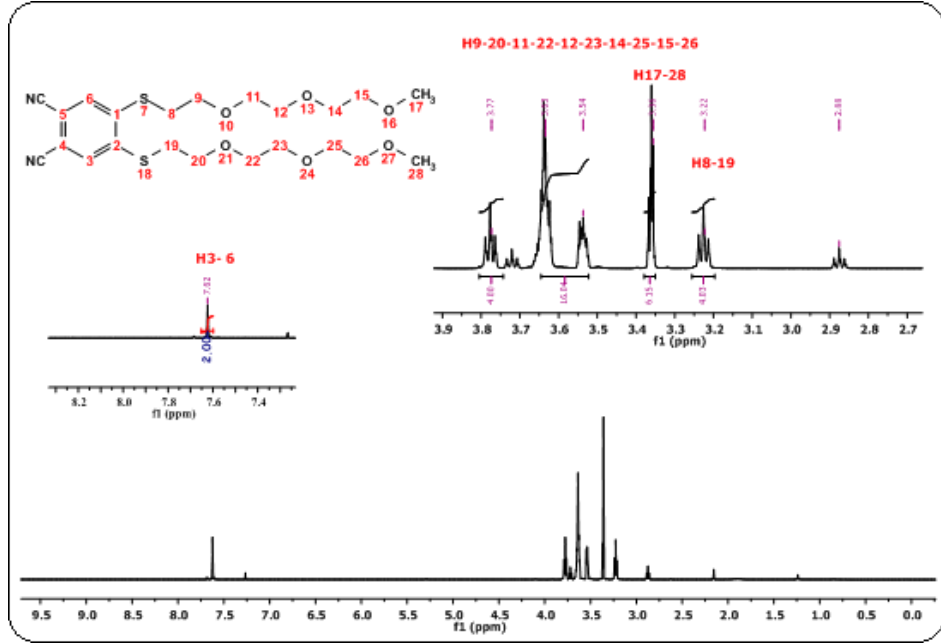
Şekil 4.15: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle Spektrumu: 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 4.16: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' e ait kütle spektrumu.

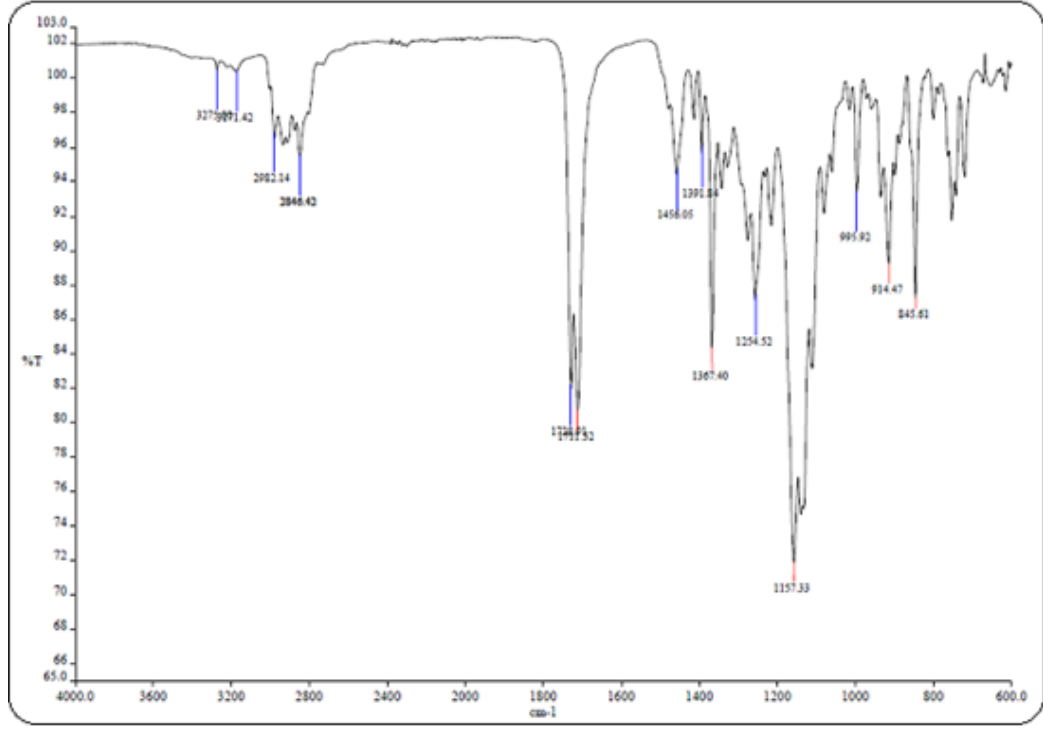
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) (CDCl_3): 3.36 ppm'de poliokso zincirine bağlı metil grubu (H17-28) protonlarına ait pik, 3.22 ppm'de poliokso zincirinde bulunan S-CH₂ (H9-18) protonlarına pik, 3.77-3.63-3.54 ppm'de poliokso zincirinde bulunan -CH₂ (H9-20-11-22-12-23-14-25-15-26) protonlarına ait pikler gözlenmektedir.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



Şekil 4.17: 4,5-Bis(4,7,10-trioksaundekan-1-sülfonil) ftalonitril (13)' e ait H-NMR spektrumu.

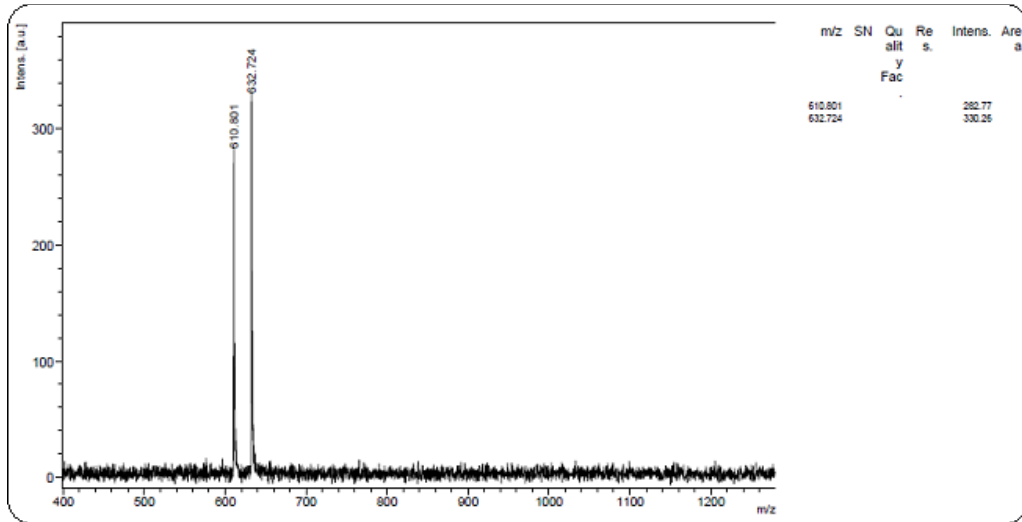
4.1.8. 1,4,7,10-Tetrazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10- Triasetikasit Tersiyerbutil Ester (14)' in karakterizasyonu

FT-IR(ATR) (cm^{-1}): Spektrumda 3271 cm^{-1} de çıkan -NH gerilmeleri; 2982-2846 cm^{-1} de çıkan -CH gerilmeleri; 2145 cm^{-1} de çıkan -C \equiv CH gerilmeleri; 1728 cm^{-1} de çıkan -^tBu-CO gerilmeleri; 1721 cm^{-1} de çıkan -NH-CO gerilmelerine ait pikleridir.



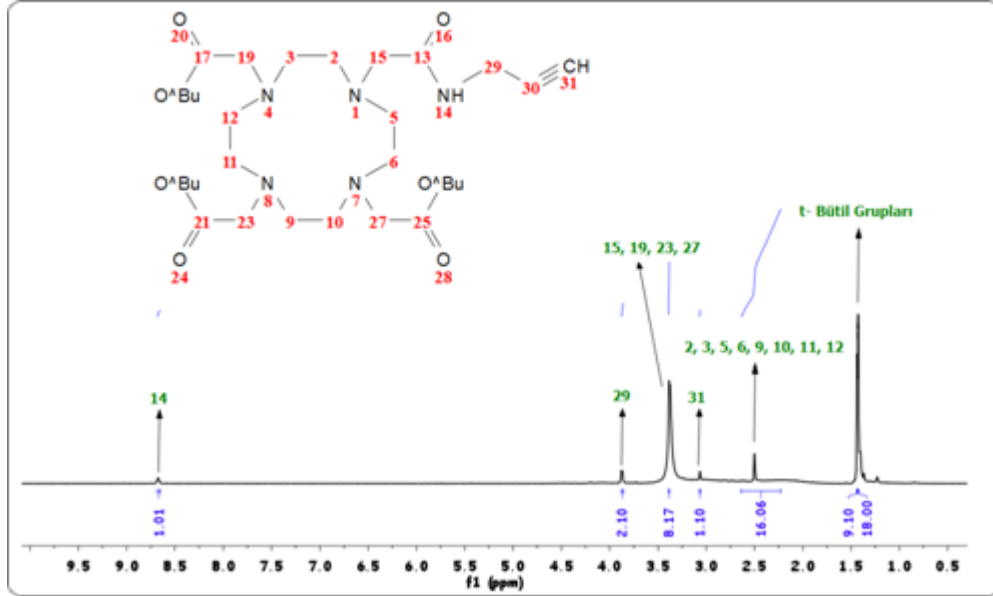
Şekil 4.18: 1,4,7,10-Tetrazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matriks olarak DHB kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde $610,8 = [M+H]^+$ ve $632,7 = [M+Na]^+$ pikleri olup yapıyı desteklemektedir.



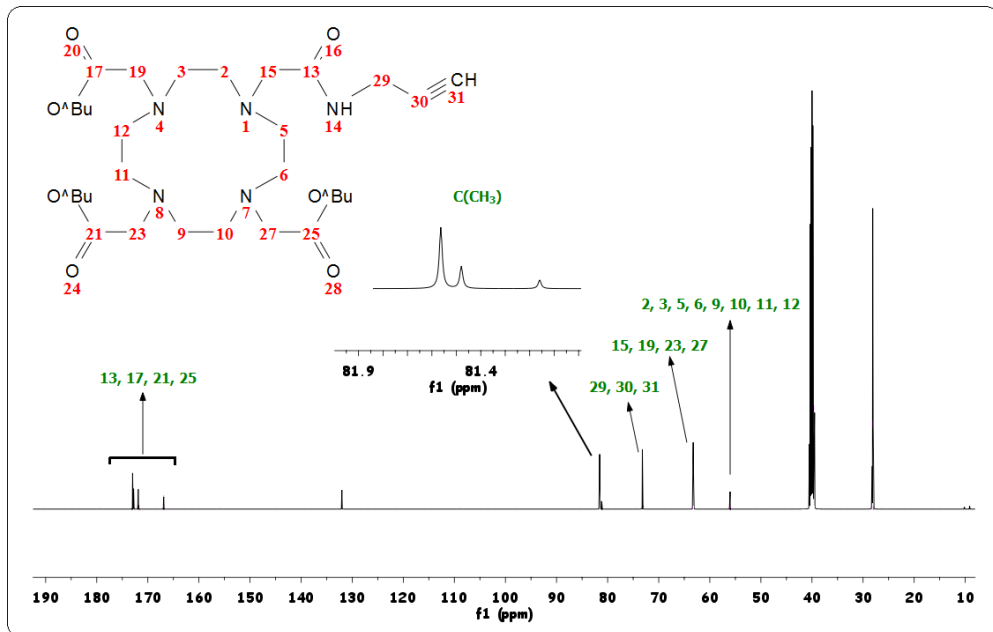
Şekil 4.19: 1,4,7,10-Tetrazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait kütle spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.67 (s, 1H, CONHCH_2), 3.87 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.39 (s, 8H, CH_2), 3.06 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.50 (s, 16H, CH_2 siklen), 1.44 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.43 (s, 18H, $6\times\text{CH}_3$).



Şekil 4.20: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 172, 171, 166 (CO), 81.16 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 73.20 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 63.24 (NCH_2CO), 56.03 (CH_2 siklen), 28.01 (CH_3).

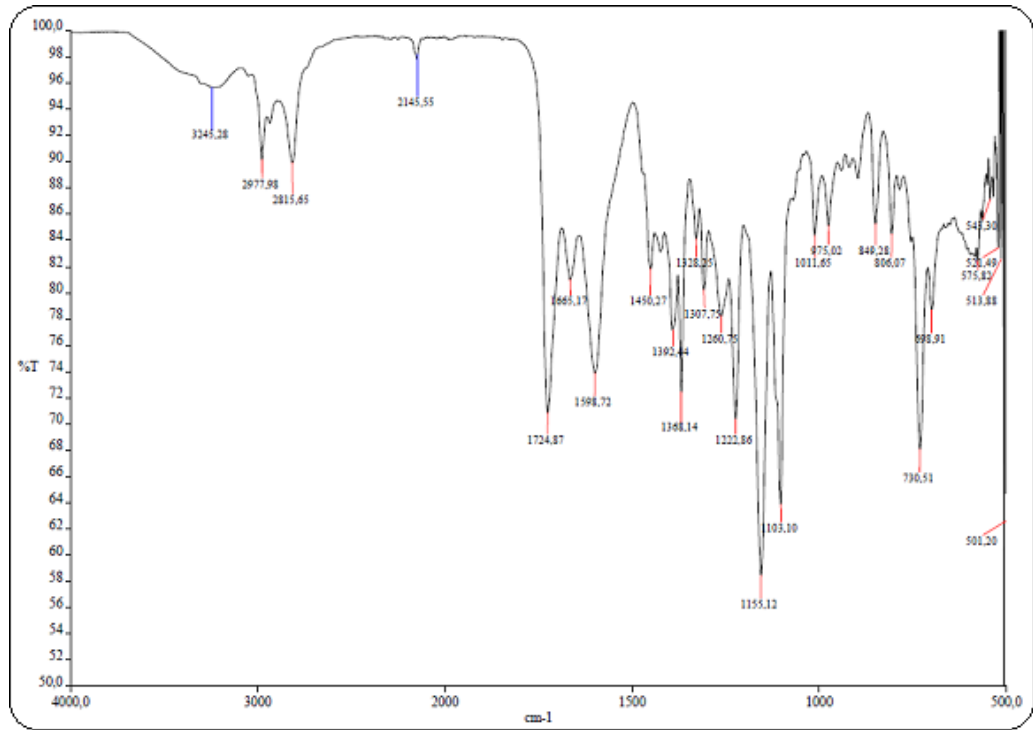


Şekil 4.21: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1-(2-Propinilkarbamoil) Metil-4,7,10-triasetikasit tersiyerbutil ester (14)' e ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

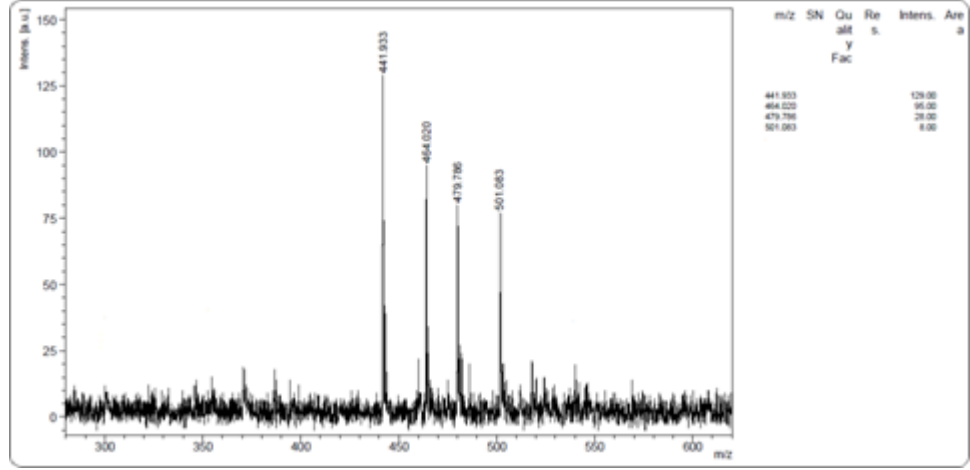
4.1.9. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza- siklododek-1-yl-asetik asit (15)' in karakterizasyonu

FT-IR(ATR) (cm^{-1}): Spektrumda 3345 cm^{-1} de çıkan -NH gerilmeleri; 2977 - 2815 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.



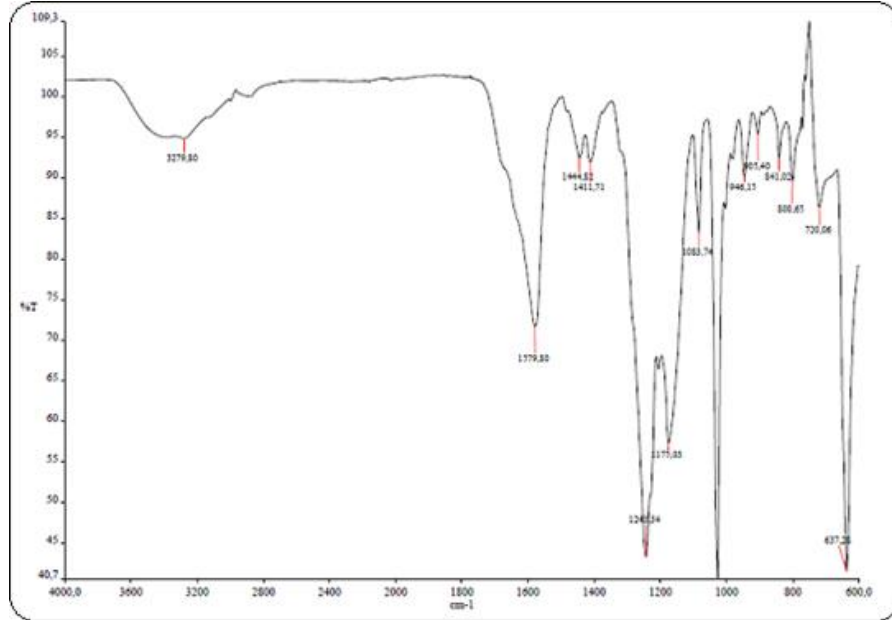
Şekil 4.22: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza- siklododek-1-yl-asetik asit (15)' e ait FT-IR spektrumu.



Şekil 4.23: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododek-1-yl-asetik asit (15)' e ait kütle spektrumu.

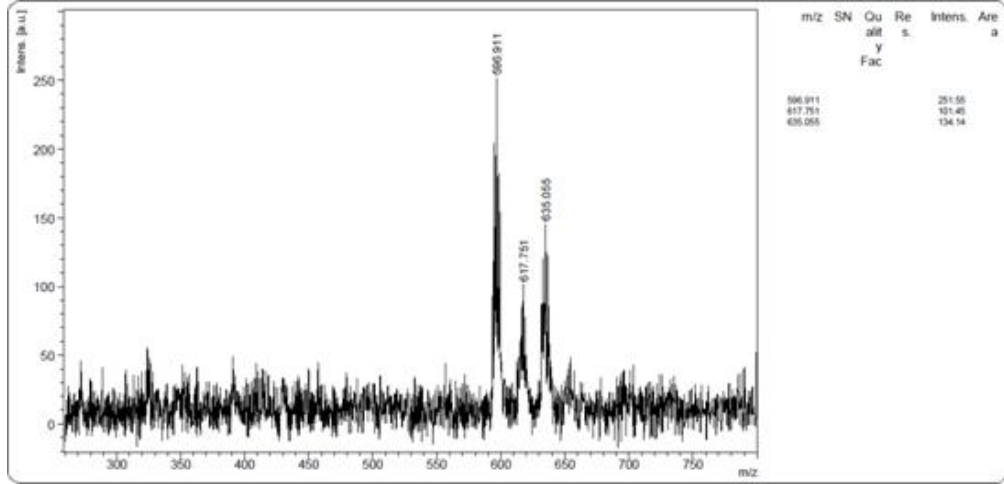
4.1.10. 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16)' in karakterizasyonu

FT-IR(ATR) (cm^{-1}): Spektrumda 3340 da çıkan $-\text{NH}$ gerilmeleri; 2980 de çıkan $-\text{CH}$ gerilmeleri; 2140 da çıkan $-\text{C}\equiv\text{CH}$ gerilmeleri; 1585 de çıkan $-\text{CO}$ gerilmelerine ait piklerdir.



Şekil 4.24: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbamil)-metil]-1,4,7,10-tetraaza-siklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16)' e ait FT-IR spektrumu.

MALDI-TOF-MS: MALDI-TOF tekniği ile matriks olarak DHB kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde $596.91=[M+H]^+$, $617.75=[M+Na]^+$ ve $635.05=[M+K]^+$ pikleri olup yapıyı desteklemektedir.

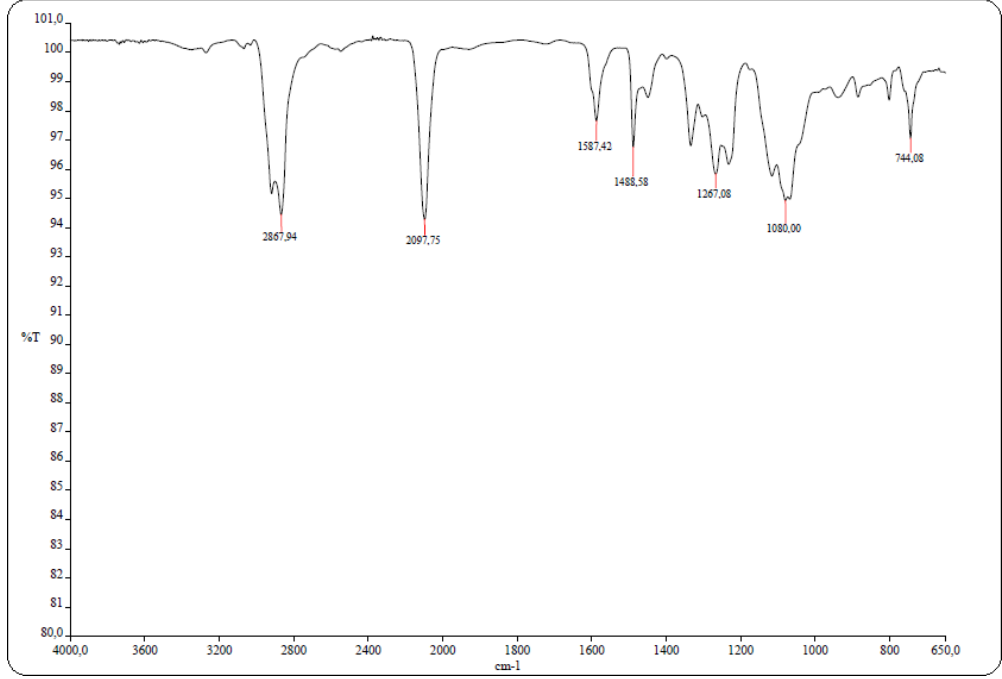


Şekil 4.25: 4,10-Bis-karboksimetil-7-[(2-propinilkarbomil)-metil]-1,4,7,10-tetraazasiklododec-1-yl}-asetat Gadolinyum (III) kompleksinin(Gd595) (16)' e ait kütle spektrumu.

4.1.11. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in karakterizasyonu

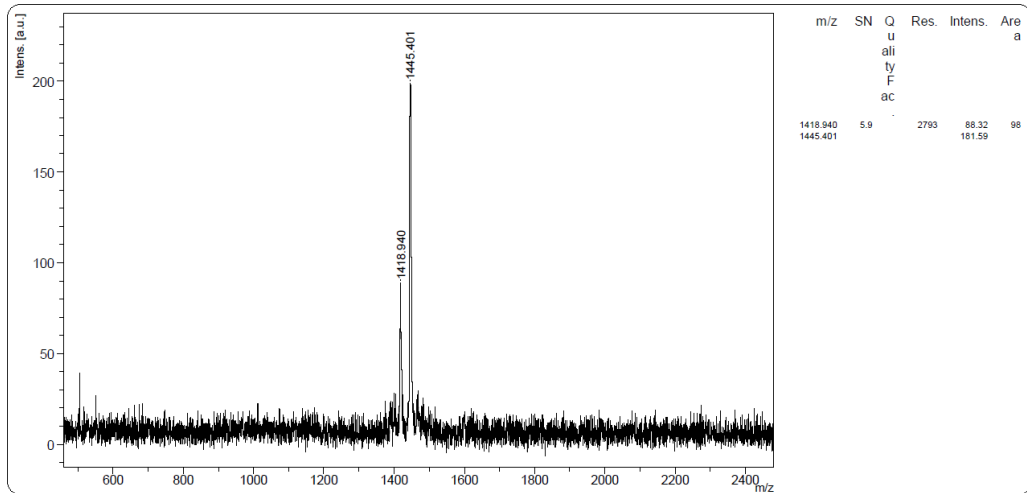
FT-IR (ATR) (cm^{-1}) : Spektrumda 2867.94 cm^{-1} ' de -CH gerilmeleri; 2097.75 de $-\text{N}_3$ piki; 1080 de çıkan -C-O-C-ye ait gerilmelerdir.

Ayrıca spektrumda 2200 cm^{-1} ' lerde nitril pikinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.



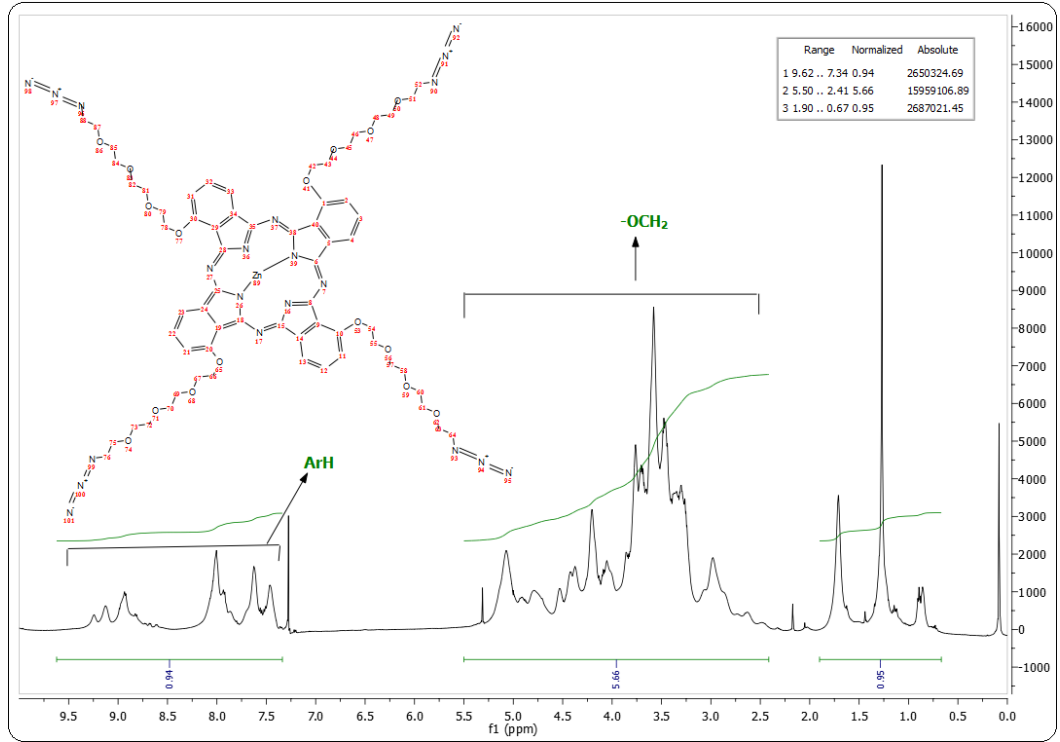
Şekil 4.26: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyanın (19)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle Spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matris olarak DHB kullanılarak elde edilen kütle spektrumunda 1445.40 m/z [M+1]⁺ve 1418 m/z [M-2N]⁺de çıkan pikler yapıyı desteklemektedir.

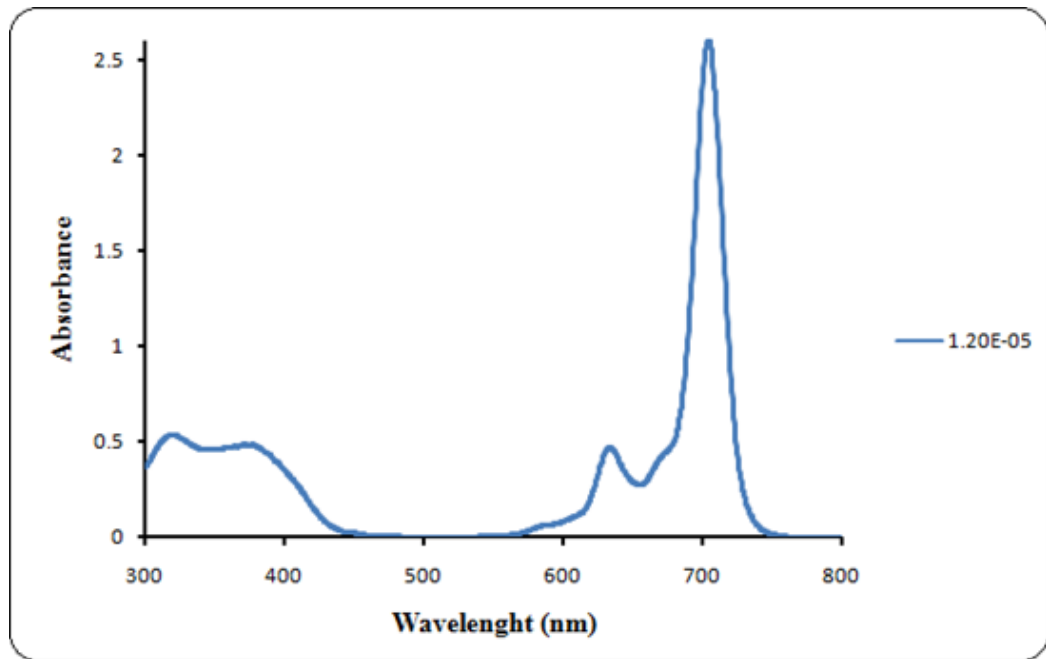


Şekil 4.27: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyanın (19)' e ait kütle spektrumu.

¹H NMR (500 MHz, d₁CDCl₃, δ ppm): 8.92 (t, 4H, ArH), 8.00(d, 4H, ArH), 7.61(d, 4H, ArH), 5.50-2.41(m, 64H, OCH₂)



Şekil 4.28: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

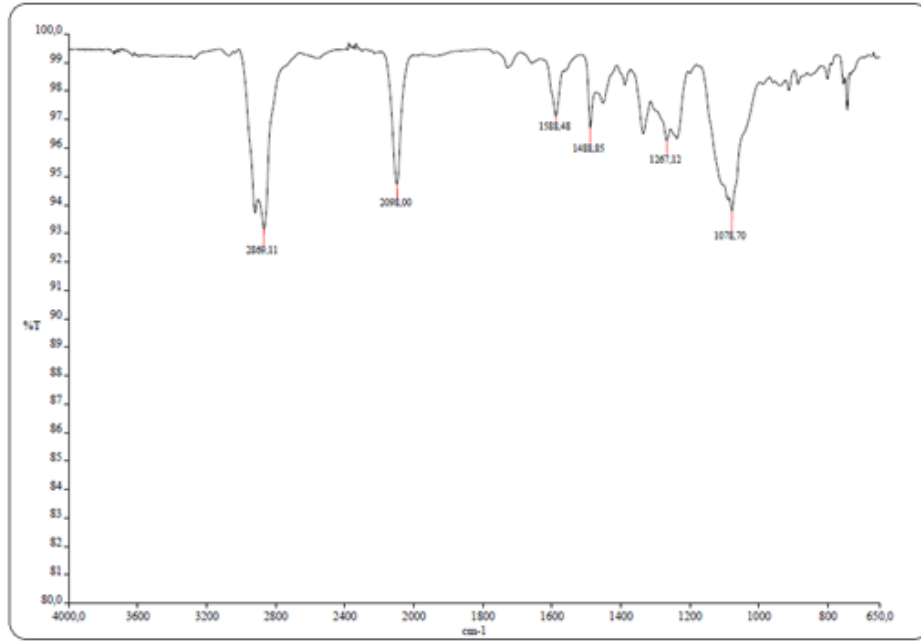


Şekil 4.29: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit Zn(II) ftalosiyanimato (19) DMSO' da UV-Vis spektrumu ($C = 1,2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$).

4.1.12. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in karakterizasyonu

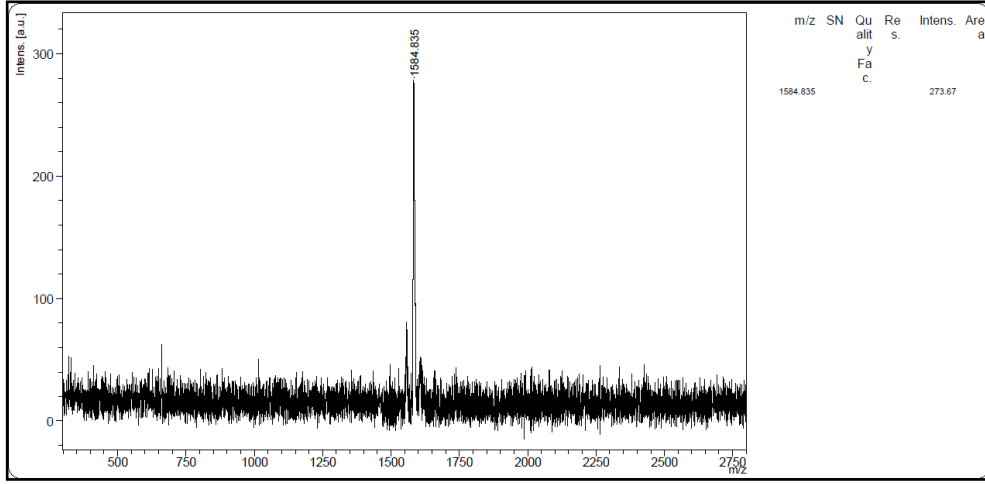
FT-IR (ATR) (cm^{-1}): Spektrumda 2869.11-2890' da $-\text{CH}$ gerilmeleri; 2098 de çıkan $-\text{N}_3$ pikine ait; 1078.70 de çıkan $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ gerilmelerine ait piklerdir.

Ayrıca Spektrumda 2200 lerde $-\text{CN}$ pikinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

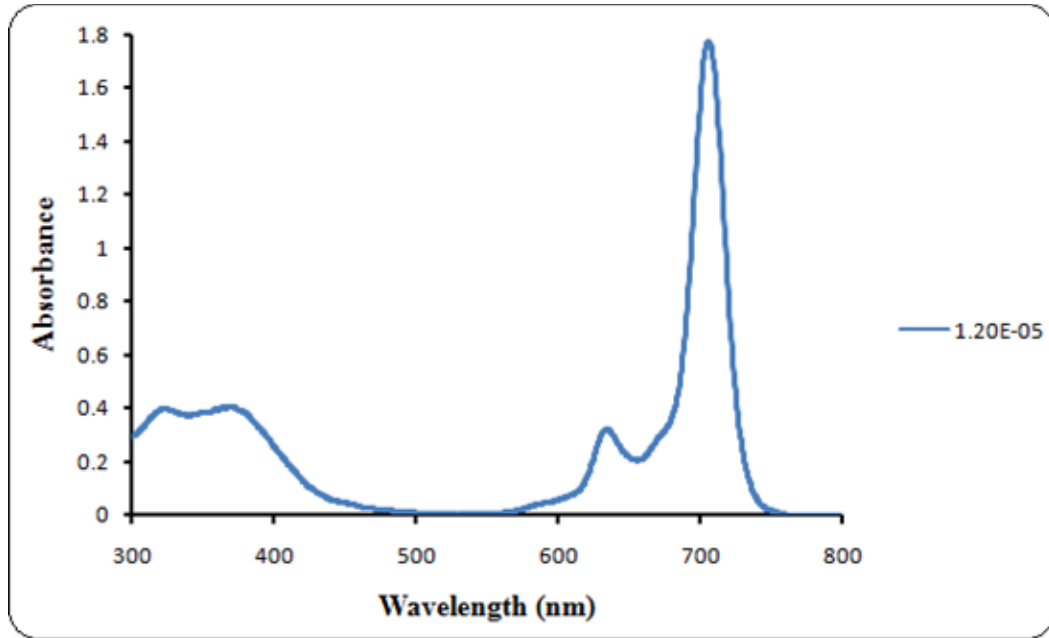


Şekil 4.30: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyanimato (20)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matriks olarak CHCA kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 1584.83 $[\text{M}+1]^+$ piki yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.31: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyenin (20)' e ait kütle spektrumu.

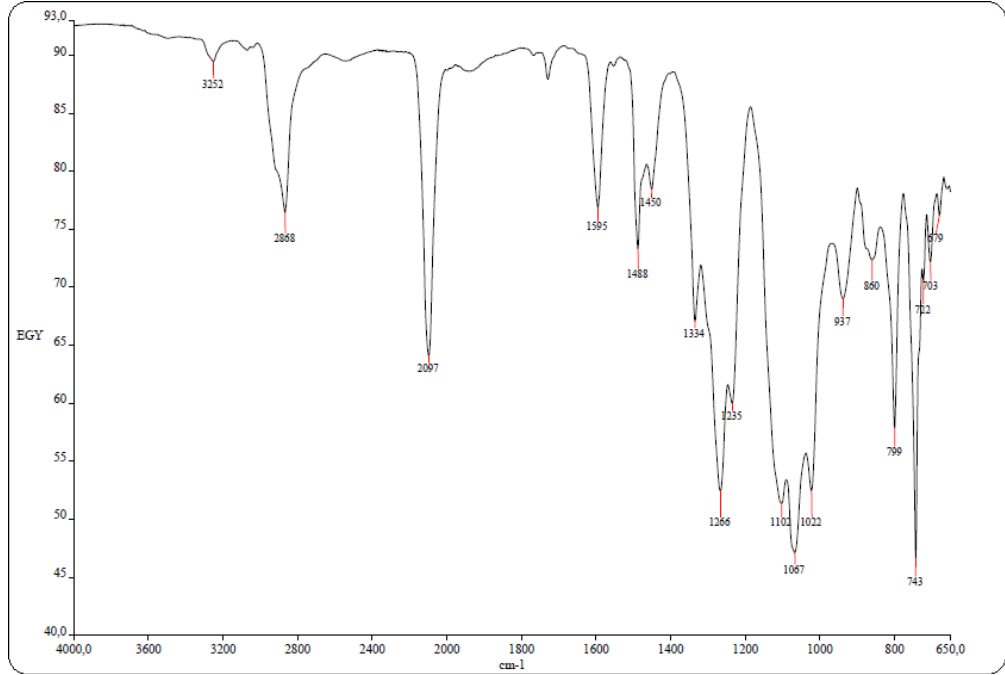


Şekil 4.32: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) Zn(II) ftalosiyenin(20) DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu (C=1,2.10⁻⁵M).

4.1.13. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyenin (21)' in karakterizasyonu

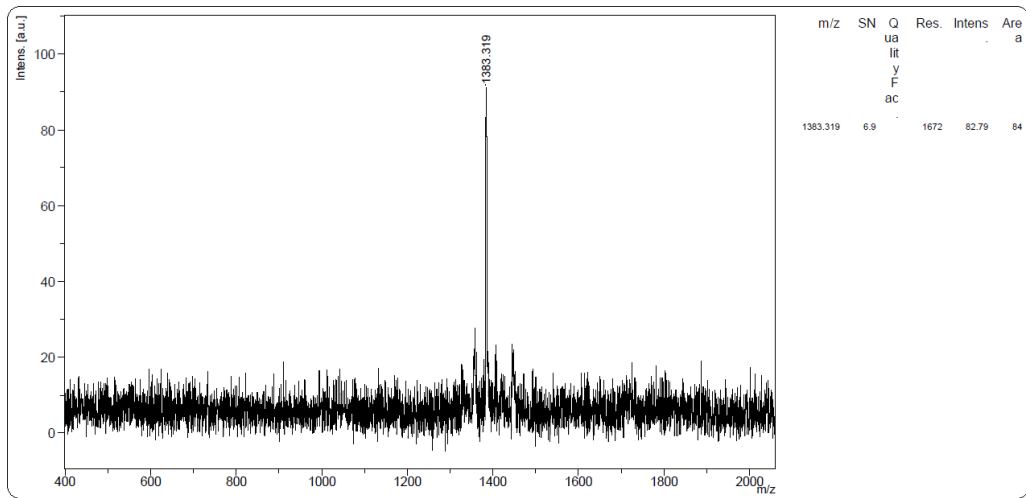
FT-IR (ATR) (cm⁻¹): Spektrumda 2868-2950' de çıkan Alifatik -CH gerilmeleri; 2097 de çıkan -N₃ grubuna ait gerilmeler; 1000-1105 arasında çıkan -C-O-C- gerilmeleri; 3252 de çıkan -NH gerilmelerine ait piklerdir.

Ayrıca spektrumda 2200 lerde $-CN$ pikinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

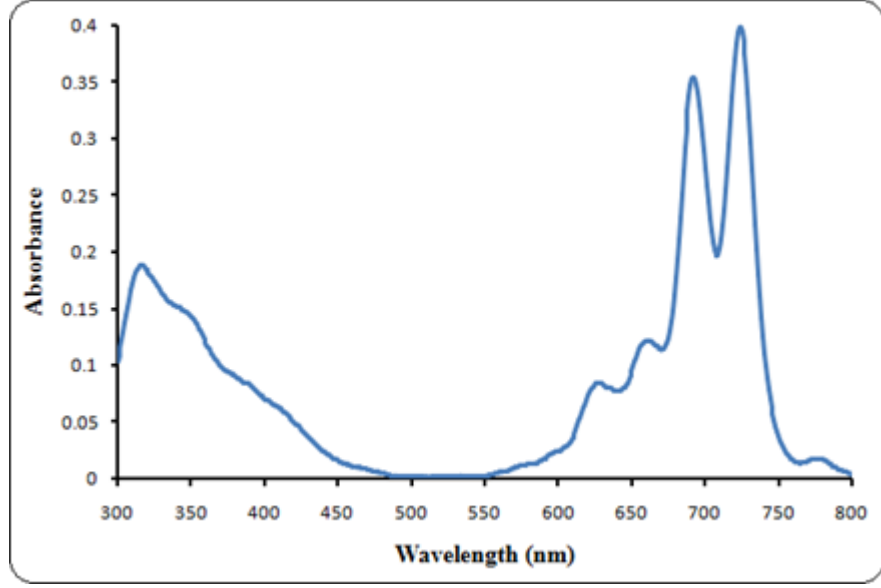


Şekil 4.33: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azitetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}ftalosiyanın (21)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matris olarak CHCA kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 1383.319 $[M+1]^+$ piki yapıyı desteklemektedir.



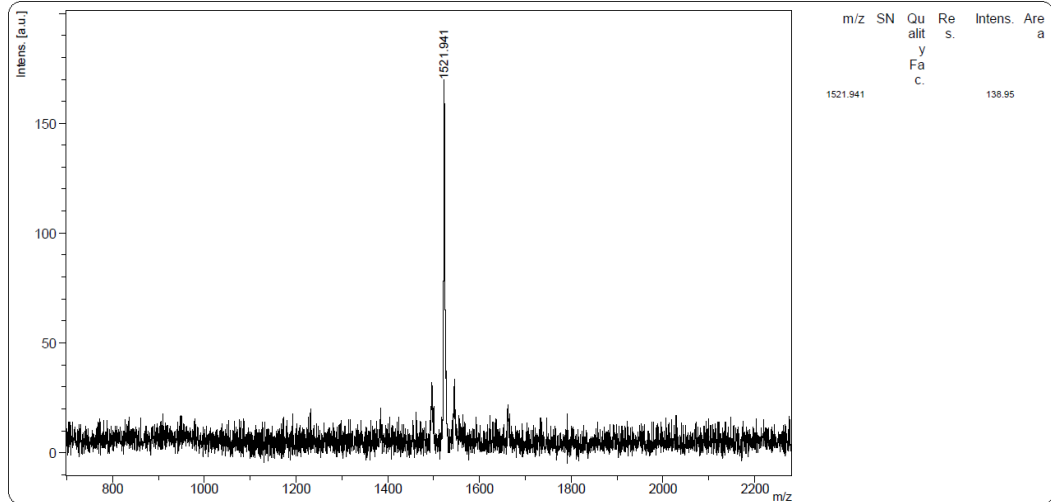
Şekil 4.34: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}ftalosiyanın (21)' e ait kütle spektrumu.



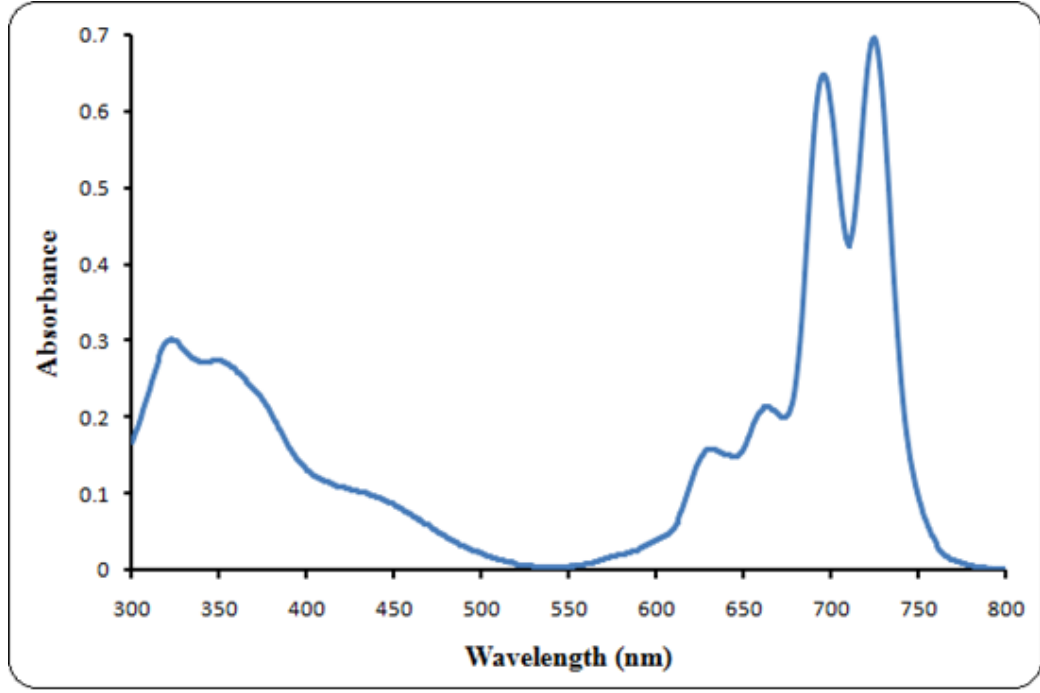
Şekil 4.35: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} azit H₂ ftalosiyanın' in DCM da alınmış UV-Vis spektrumu .

4.1.14. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanın (22)' in karakterizasyonu

Kütle spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matriks olarak CHCA kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 1521.941 [M+1]⁺ piki yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.36: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanın (22).

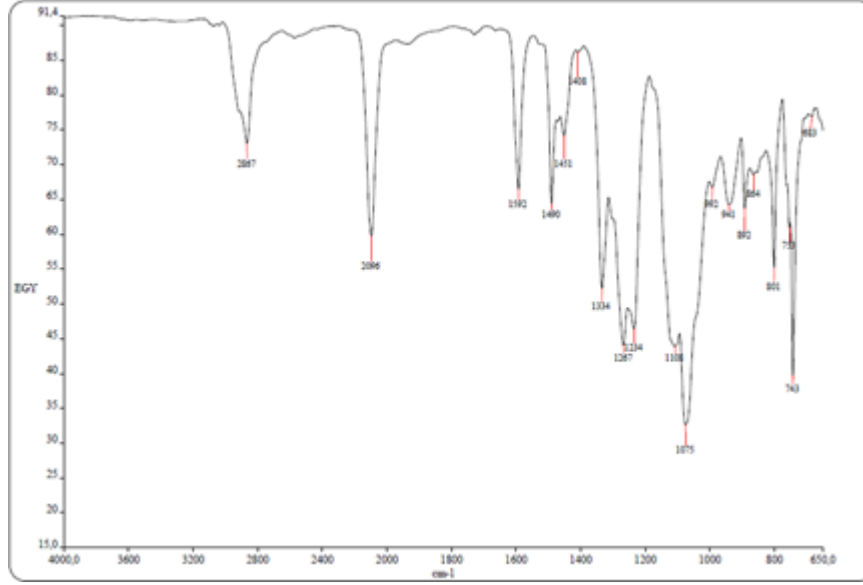


Şekil 4.37: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanın (22) DCM da alınmış UV-Vis spektrumu.

4.1.15. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)' ün karakterizasyonu

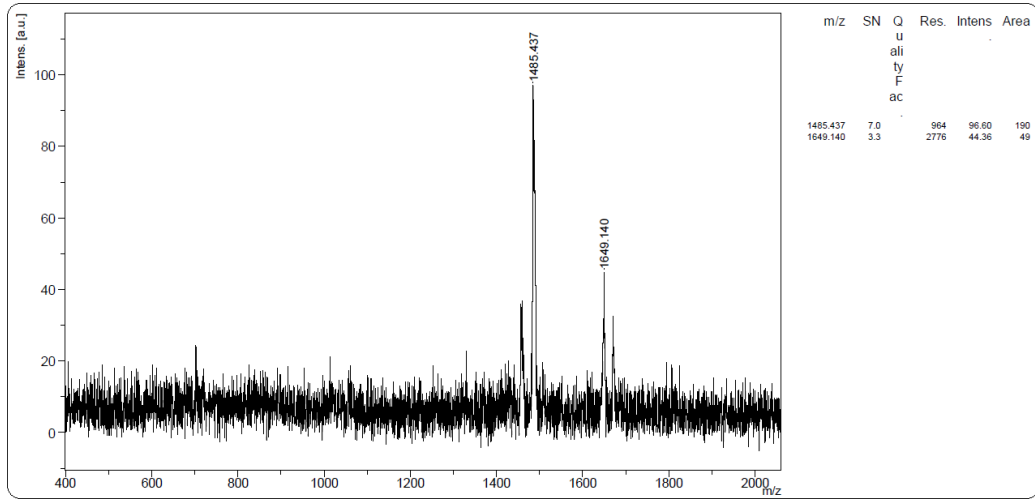
FT-IR (ATR) (cm^{-1}): Spektrumda 2867-2950' de çıkan -CH gerilmeleri; 2096 de çıkan -N₃ pikine ait; 1078.70 de çıkan -C-O-C- gerilmelerine ait piklerdir.

Ayrıca Spektrumda 3200-3300 arasında -NH gerilmelerine ait piklerin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

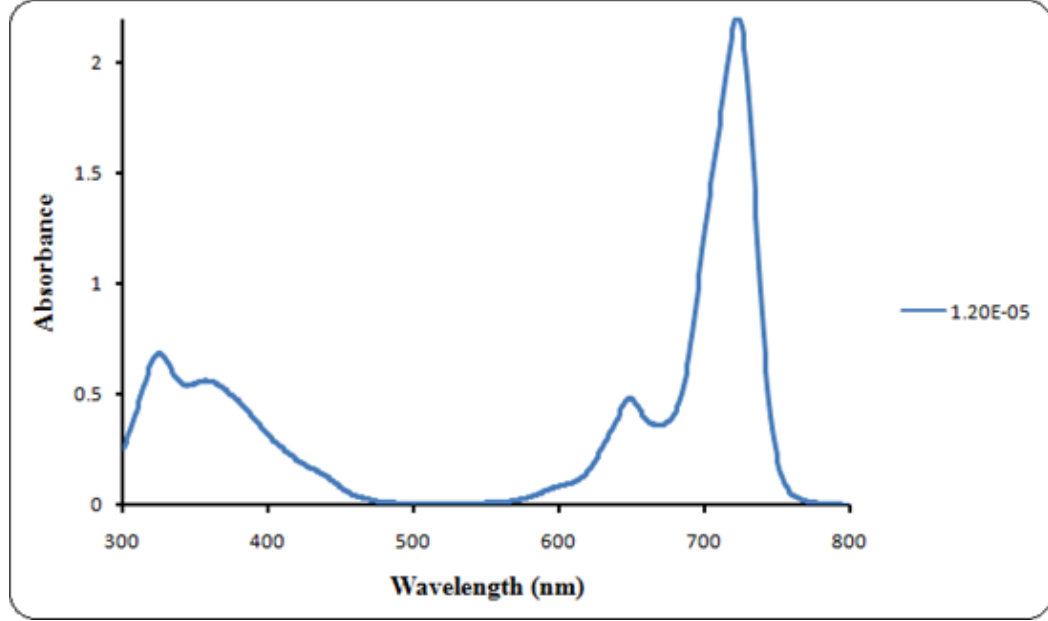


Şekil 4.38: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}ftalosiyanimato Ga(III) (23)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle Spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matris olarak CHCA kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 1485.43 [M+1]⁺ piki yapıyı desteklemektedir. Ayrıca spektrumda çıkan 1649.10 ise [M+CHCA-Cl]⁺ pikidir ve yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.39: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}ftalosiyanimato Ga(III) (23)' ün kütle spektrumu.

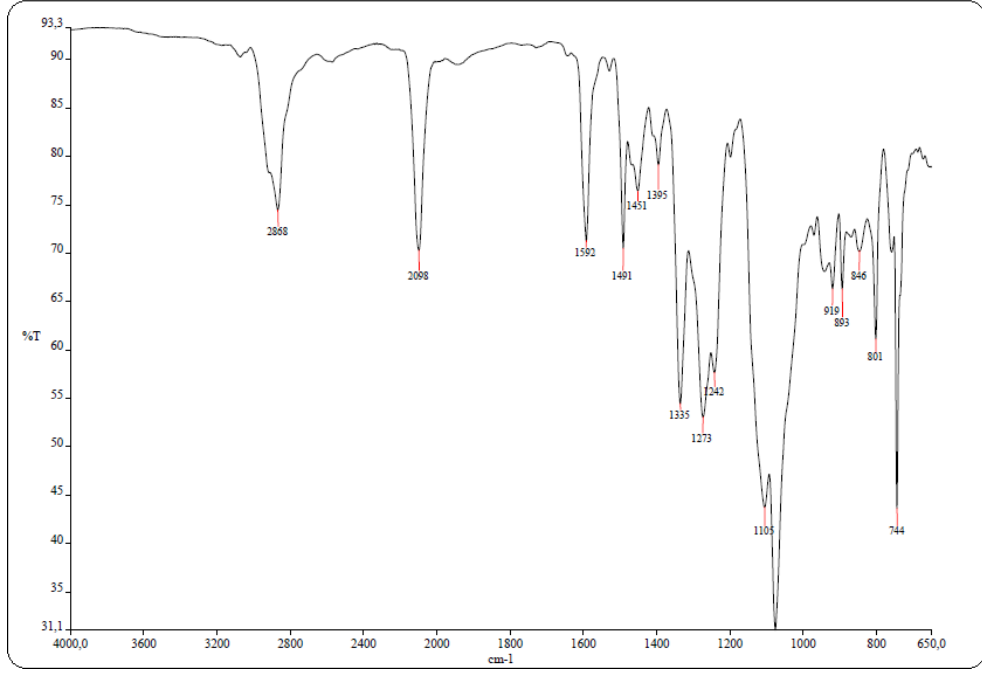


Şekil 4.40: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)' ün DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu(C=1,2.10⁻⁵M).

4.1.16. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkaptto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' ün karakterizasyonu

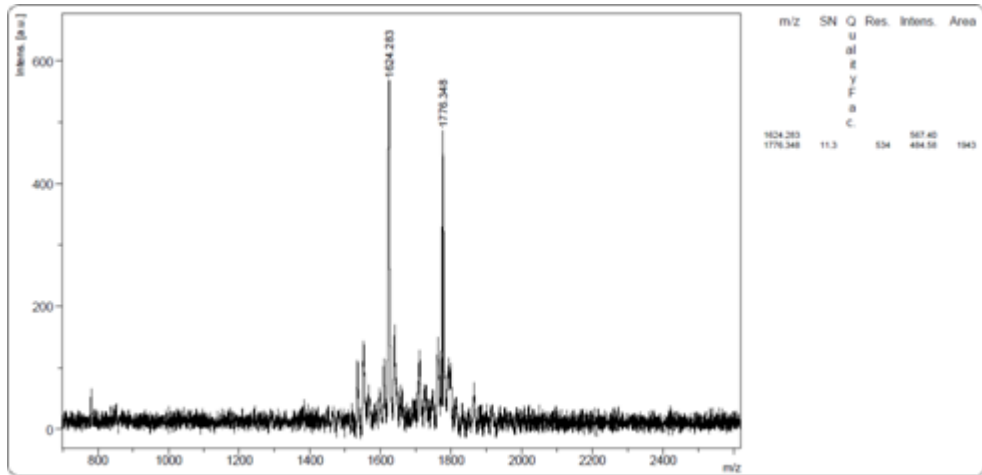
FT-IR (ATR) (cm⁻¹): Spektrumda 2868-2950' de çıkan -CH gerilmeleri; 2098 de çıkan -N₃ pikine ait; 1050-1110 arasında çıkan -C-O-C- gerilmelerine ait piklerdir.

Ayrıca Spektrumda 3200-3300 arsında -NH gerilmelerine ait piklerin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

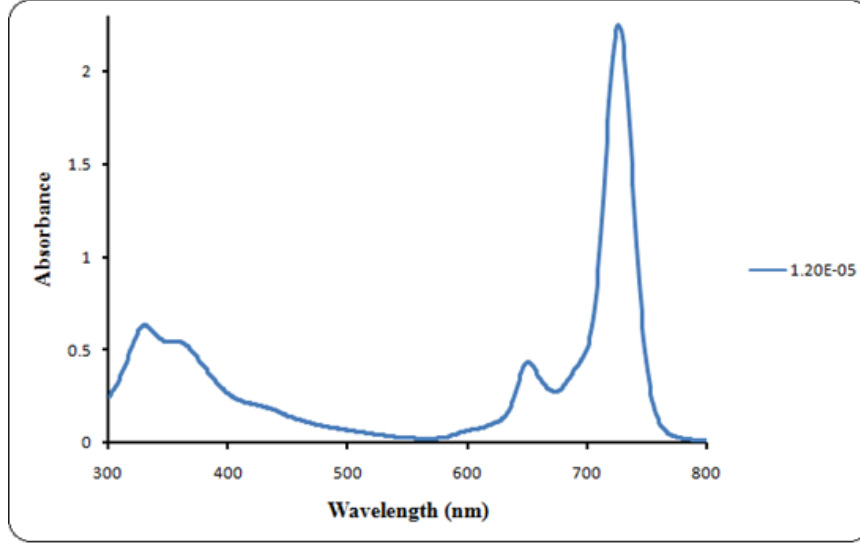


Şekil 4.41: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' e ait FT-IR spektrumu.

Kütle spektrumu: MALDI-TOF tekniği ile matriks olarak DHB kullanılarak elde edilen kütle spektrumu incelendiğinde 1624.283 [M+1]⁺ piki yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.42: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' e ait kütle spektrumu.

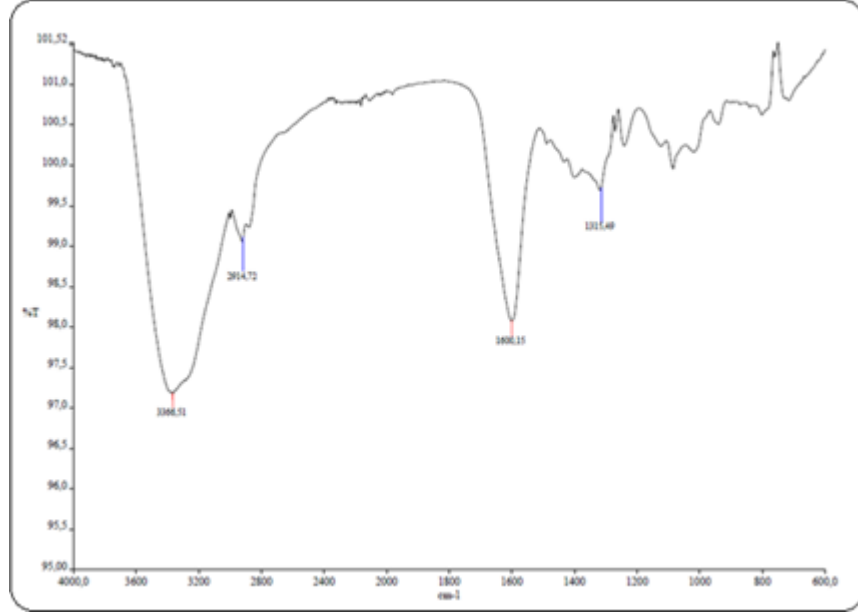


Şekil 4.43: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' ün DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu($C=1,2 \cdot 10^{-5} M$).

4.1.17. 1,8(11),15(18),22(25)-(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksi etoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in karakterizasyonu

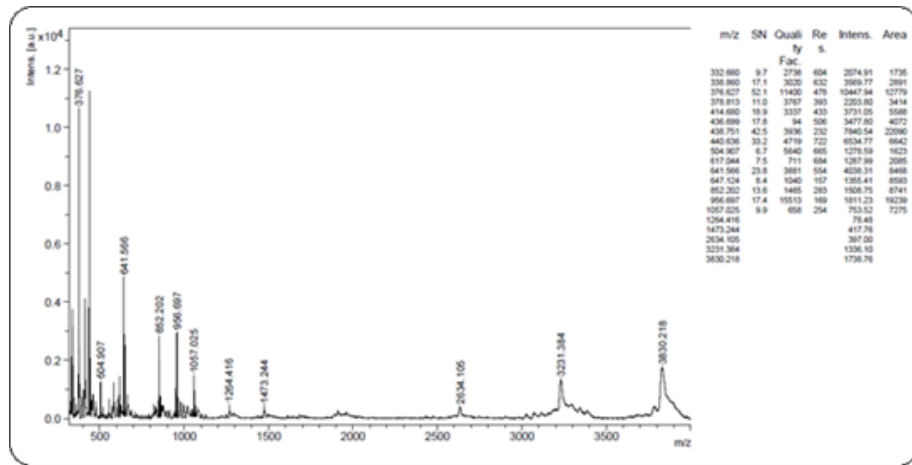
FT-IR (ATR) (cm^{-1}): Spektrumda 2850-2914' de çıkan Alifatik -CH gerilmeleri; 3366 cm^{-1} de çıkan -NH gerilmeleri; 1600 cm^{-1} de çıkan -C=O gerilmeleri; ve 1315 cm^{-1} de çıkan triazol halkasına ait gerilmelerin pikleridir.

Ayrıca spektrumda 2100 cm^{-1} deki azit pikinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

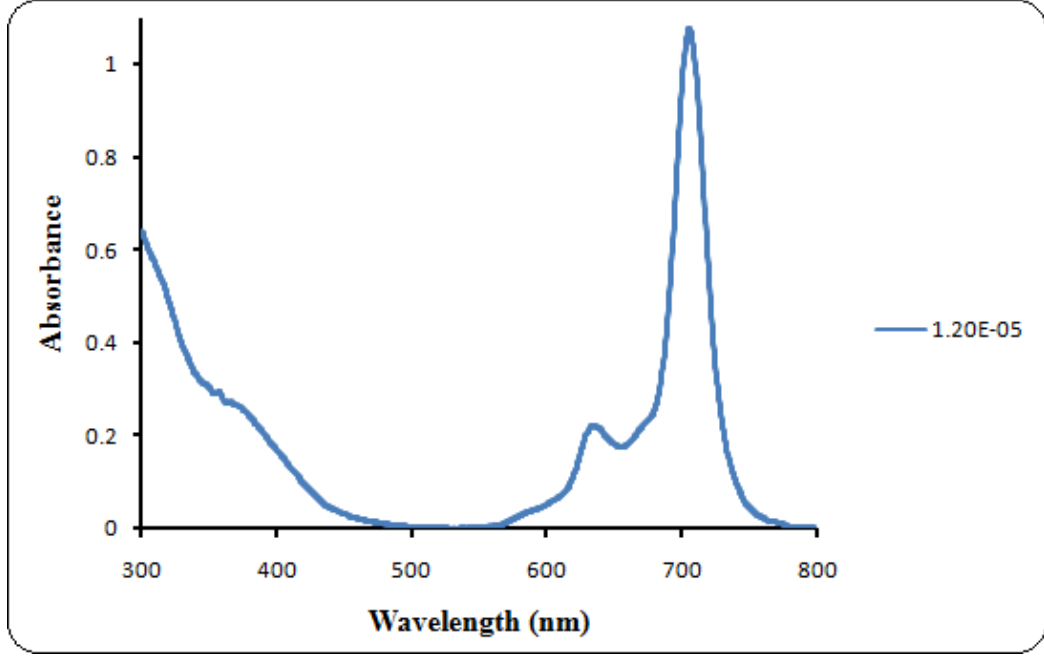


Şekil 4.44: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksietoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)’ e ait FT-IR spektrumu.

Kütle Spektrumu: MALDI-TOF tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda çıkan 3830.21 m/z piki 41 numaralı maddeye ait $[M+1]^+$ moleküler iyon piki olup yapıyı desteklemektedir. Spektrumda yer alan 3231.38 m/z $[M-(Gd-DOTA)]^+$ 2634.10 m/z $[M-2(Gd-DOTA)]^+$ pikleri, 4 adet Gd-DOTA bağlanmış olan Simetrik Çinko ftalosiyanimato bileşiğinden sırasıyla bir ve iki adet Gd-DOTA-kompleksinin kopmasıyla oluşan parçalanma pikleridir. Reaksiyon sırasında tüm azit grupları Gd-DOTA kompleksiyle reaksiyona girmiştir, Bu bileşiğe ait FT-IR spektrumunda azit grubuna ait gerilme pikinin bulunmaması da yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.45: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksietoksi) etoksi] etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)’ e ait kütle spektrumu.



Şekil 4.46: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2-hidroksi etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO da alınmış UV-Vis Spektrumu($C=1,2 \cdot 10^{-5}M$).

4.2. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

4.2.1. Fotofiziksel Özellikler

4.2.1.1. 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

[50,51]. Örneğin Çinko ftalosiyanınin (ZnPc) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimi DMSO (Φ_F) = 0.20'dir [54].

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

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot \eta^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot \eta_{\text{Std}}^2} \quad (4.1)$$

Bu formülde;

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

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 grupları veya fazla sayıda konjüge 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 [53]. Floresans ömürleri (lifetimes), floresans kuantum verimi ve doğal radiatif ömürleri yardımı ile aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir (5.2).

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (4.2)$$

Bu 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 [56].

Floresans ömürleri hesaplamak için kullanılan bir başka yöntem de Strickler-Berg tarafından önerilen floresans lifetime denklemdir (5.3) [55]. Bu yöntemle moleküllerin floresans ömürleri absorpsiyon ve emisyon spektrumundan elde edilen parametreleri kullanarak hesaplanır.

$$\frac{1}{\tau_N} = 2.88 \times 10^{-9} \eta^2 \frac{\int \frac{F(\lambda)}{\lambda^2} d(\lambda)}{\int F(\lambda) \lambda d(\lambda)} \int \frac{\epsilon(\lambda)}{\lambda} d(\lambda) \quad (4.3)$$

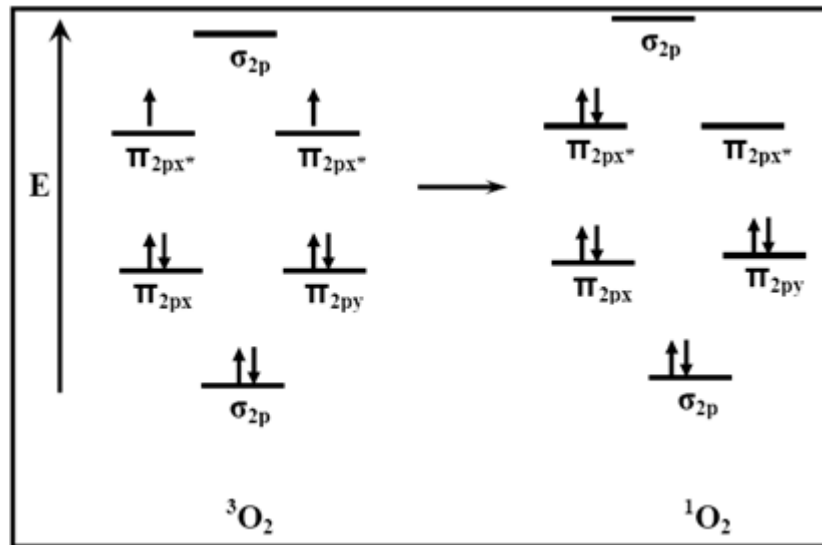
Bu formülde $F(\lambda)$ molekülün floresans şiddetini , $\epsilon(\lambda)$ ise bu floresans şiddetindeki molar absorptivite katsayısını göstermektedir.

4.2.2. Fotokimyasal Özellikler

4.2.2.1. Singlet Oksijen

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken minimum enerji seviyesindedirler (Şekil 5.1). 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. Canlıların oksijeni kullanabilmesi için, oksijene elektron transferi yaparak spin kısıtlamasını aşmaları gerekir. Bu işlem için canlılar bazı metal iyonlarından (Fe, Cu, Mn, Zn) yararlanırlar.

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

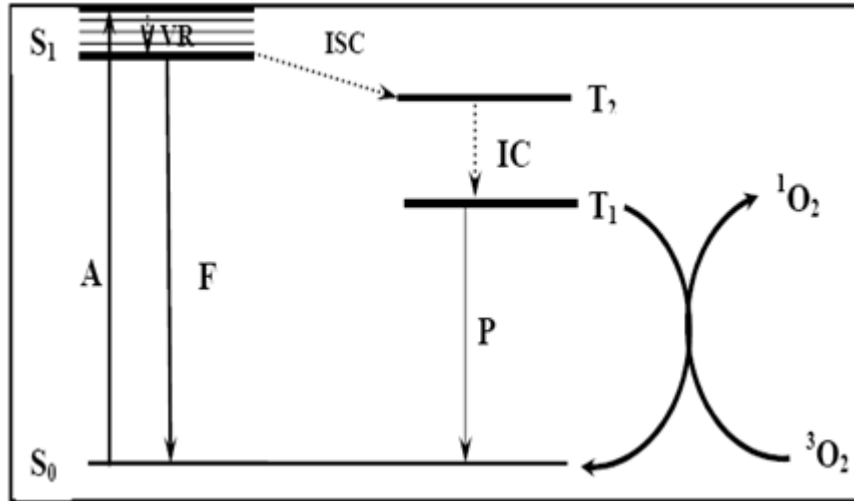


Şekil 4.47: Triplet ve Singlet oksijenin moleküler orbital diyagramları.

Molekölün ısı veya floresans oluşumu ile temel hale dönmesi, nanosaniyeler ile ifade edilebilecek kısa zamanlı bir olaydır. Molekül potansiyel bir fotosensitizer ise absorbe ettiği enerjisi 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 fotosensitizer için ise üçlü durum (triplet state) halindedir denir. Üçlü durumdaki fotosensitizer, enerjisini bir substrat moleküle transfer edebilir ve böylelikle temel hale dönebilir.

Kuantum mekaniğine göre, doğrudan ışık enerjisiyle uyarılamayacak olan substrat molekülü (genellikle oksijen), fotosensitizer tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir (Şekil 5.2). Başka bir deyişle fotosensitizer, 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 fotosensitizer, yeni bir fotonu absorbe etmeye hazırdır ancak çoğunlukla singlet oksijen tarafından değişime ya da yıkıma uğrar. Fotosensitizer ve singlet oksijen etkileşimi sonucu bazı fotokimyasal ürünler oluşabileceği gibi fotosensitizerin ışığa karşı hassaslığını kaybetmesi ya da floresansta azalma (photobleaching) mümkündür [56].

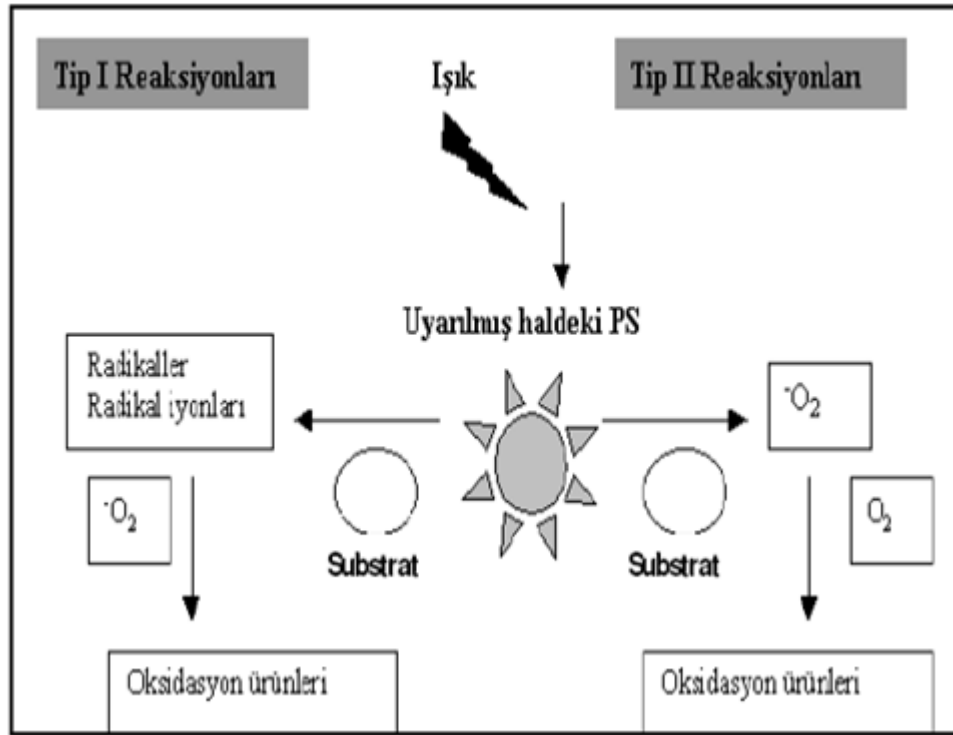


Şekil 4.48: Singlet oksijen oluşumu.

Singlet oksijen oluşumu elektron transferi reaksiyonları (Şekil 5.3) (Tip I reaksiyonları) ya da enerji transfer reaksiyonları (Tip II reaksiyonları) ile gerçekleşebilir. Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki fotosensitizerin sahip

olduğu hidrojen atomunu, hücresel bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidroksil ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler oluşturur.

PDT’ de kullanılan pek çok fotosensitizer ise etkisini çoğunlukla $^1\text{O}_2$ üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki fotosensitizer enerjisini doğrudan moleküler oksijene (O_2) verir ve $^1\text{O}_2$ oluşmasına neden olur. O_2 ’nin elektronik olarak uyarılmış hali olan $^1\text{O}_2$, biyomolekülleri oksitleyerek hücresel hasara neden olur [56].



Şekil 4.49: 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 [57],[58]. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve $\cdot\text{OH}$ kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Bu özelliklerinden dolayı son zamanlarda singlet oksijen, hava ve su kirlenmesine neden olan kimyasal maddelerin fotobozunmasında [61],[62] ve PDT uygulamalarında [61]-[64] geniş kullanım alanı bulmuştur.

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

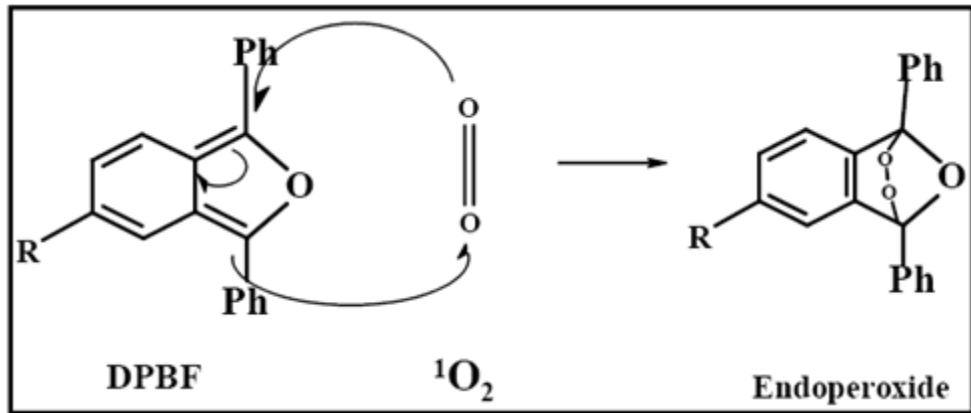
Singlet oksijen kuantum verimi, teorik olarak oluşan singlet oksijen mol sayısının absorplanan fotonun mol sayısına oranıdır. Pratik olarak ise uygun bir söndürücü tarafından söndürülen singlet oksijen miktarının tüketilmesi sırasındaki değişimi incelenerek hesaplanabilir. Singlet oksijen iki yolla tüketilir:

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 bileşikler yer almaktadır [65],[66]. Kullanılan söndürücüler molekülün yapısına, kullanılan çözücüye göre değişiklik gösterir. Örneğin DPBF suda çözünmediği için, suda çözünen fotosensitizerlerin singlet oksijen ölçümlerinde suda çözünür bir söndürücü olan ADMA kullanılır.

DPBF molekülünün singlet oksijen ile etkileşimi şekil 5.4.'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 4.50: Singlet oksijen ve DPBF 'in katılma tepkimesi.

Singlet Oksijen kuantum verimi bilinen bir referans madde ile söndürücünün spektral performansını karşılaştırılarak hesaplanabilir. Bunu için referans ve söndürücü için belirli derişim aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranı kullanılır. Örneğin Çinko ftalosiyaninin (ZnPc) DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi DMSO (Φ_{Δ}) = 0.67'dir [67]-[70]. ZnPc referans alınıp aşağıdaki formül kullanılarak (5.4) istenilen bileşğin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanabilir.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \cdot I_{abs}^{Std}}{R^{Std} \cdot I_{abs}} \quad (4.4)$$

Bu formülde;

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

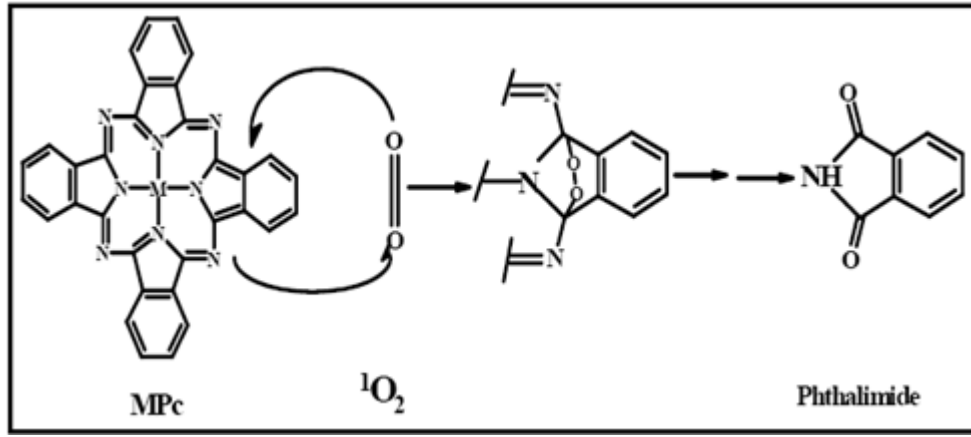
4.2.2.3. Fotobozunma (photodegradation)

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 (Plank sabiti) , ν ; absorplanan ışığın frekansı olup $1/\lambda$ birimindedir.

Fotobozunma da fotokimyasal bir olaydır. Absorbe edilen ışık yani enerji, moleküller arasına yerleşerek depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi ayrılma reaksiyonlarına neden olur. Bununla birlikte, karboniller, karboksiller, peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi

kromoforik gruplar da oluşur. Kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına yeteri derecede bağlanan özel gruplardır.

Ftalosiyanın fotobozunmaları sırasında singlet oksijen ftalosiyanın halkasına katılarak depolimerizasyona uğrar ve ayrılma reaksiyonları gerçekleşir. Ftalosiyaninlerde meydana gelen bu ayrılma reaksiyonu bir Diel-Alder tepkimesidir. Reaksiyonun mekanizmasına bakılacak olursa (Şekil 5.5) Pc halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davranır.



Şekil 4.51: Pc bileşiğinin fotobozunması (Photodegradation).

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

4.2.2.4. 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. Ftalosiyeninlerde 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 [66]-[70].

$$\Phi_{pd} = \frac{\Delta A}{\Delta t} \cdot \frac{V}{\epsilon} \cdot \frac{1}{I_{abs}} \quad (4.5)$$

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.

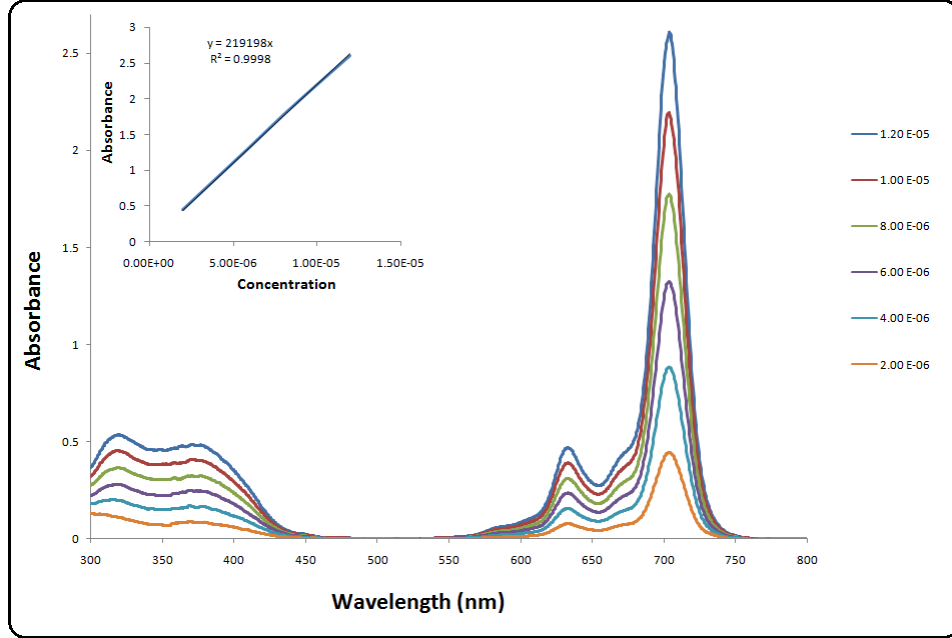
Formülde yer alan I_{abs} değeri ise aşağıda verilen formül (5.6) kullanılarak hesaplanabilir.

$$I_{abs} = \frac{\alpha SI}{N_A} \quad (4.6)$$

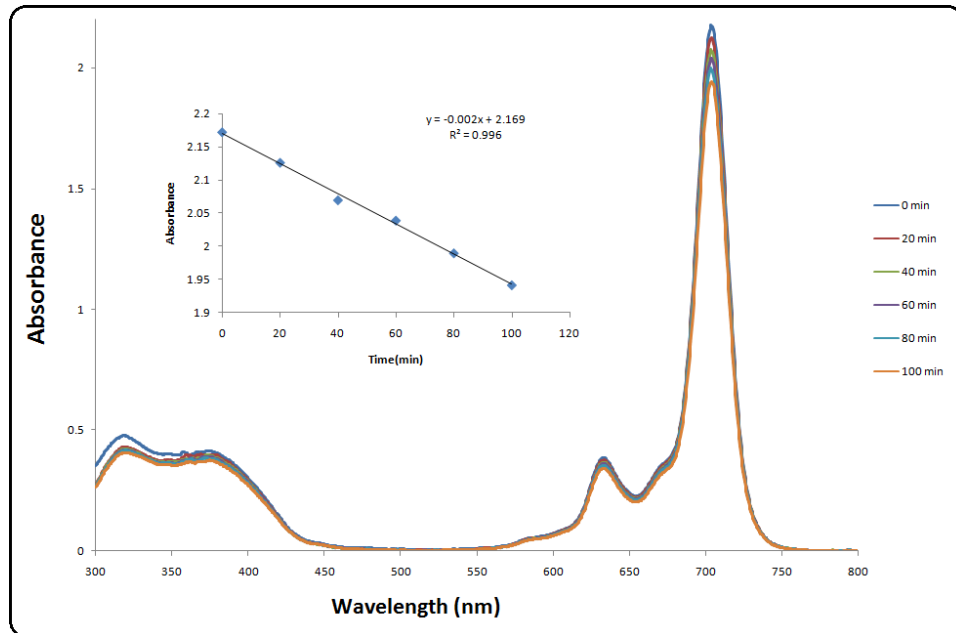
Bu formülde α zamana karşı çizilen kalibrasyon grafiğinin eğimi, S kullanılan hücre hacmi (cm^3), N_A avogadro sayısı (mol^{-1}), I ise kullanılan ışık şiddetidir.

4.3. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümler

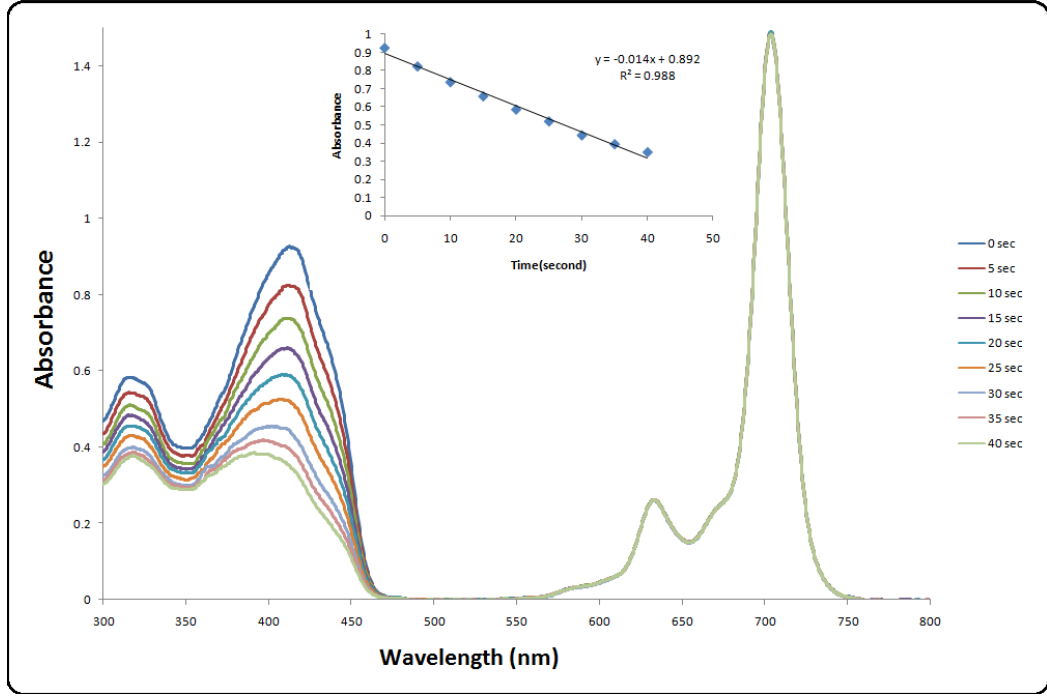
4.3.1. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azido etoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)



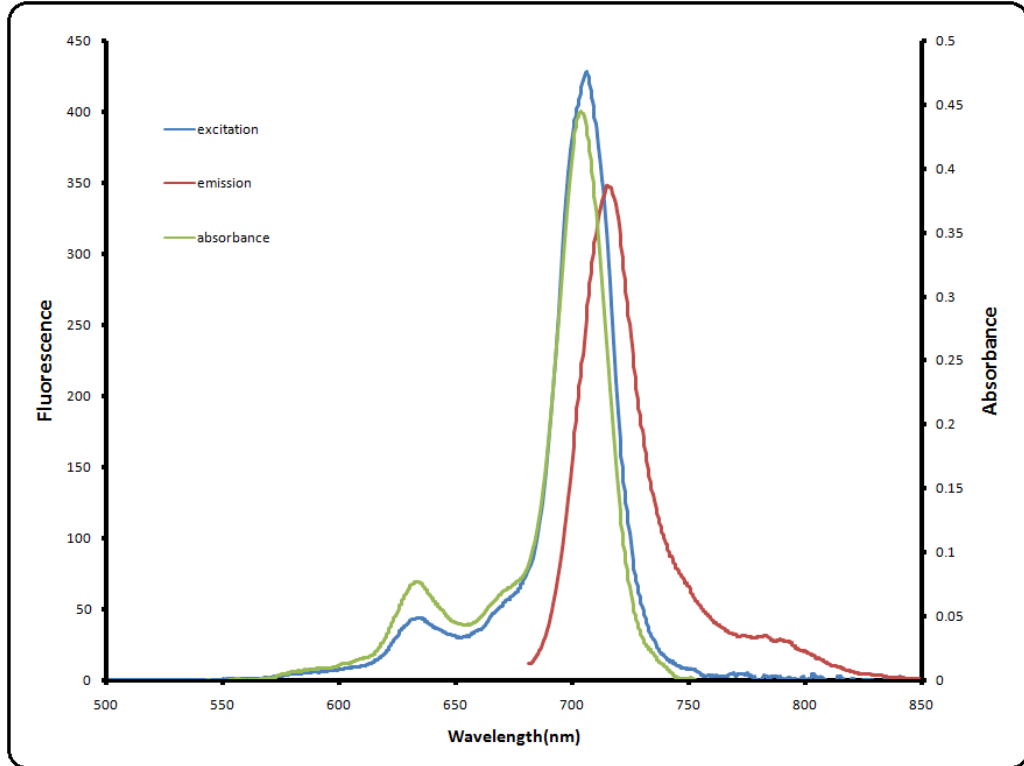
Şekil 4.52: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.



Şekil 4.53: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn(II)(19)' in DMSO' da alınmış fotodegradation çalışması.

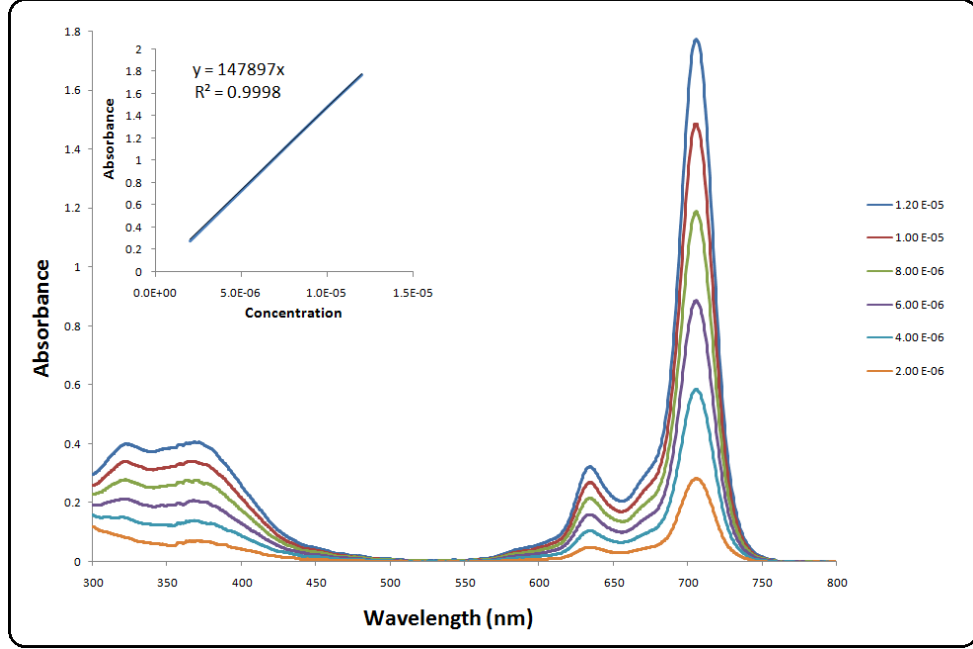


Şekil 4.54: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in DMSO' daki singlet oksijen çalışması.

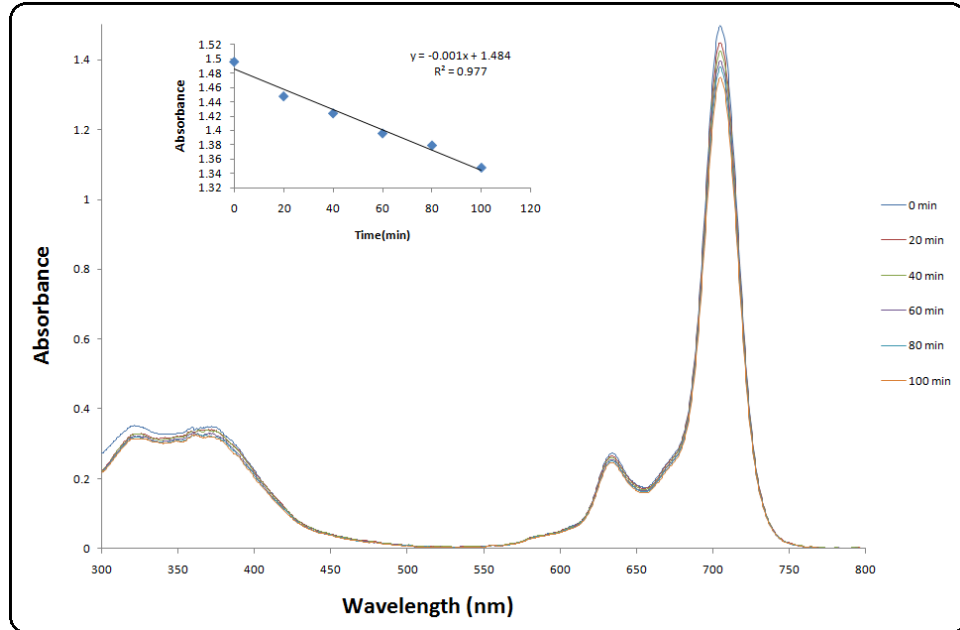


Şekil 4.55: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi}ftalosiyanimato Zn(II) (19)' in DMSO' daki excitation-emission grafiği.

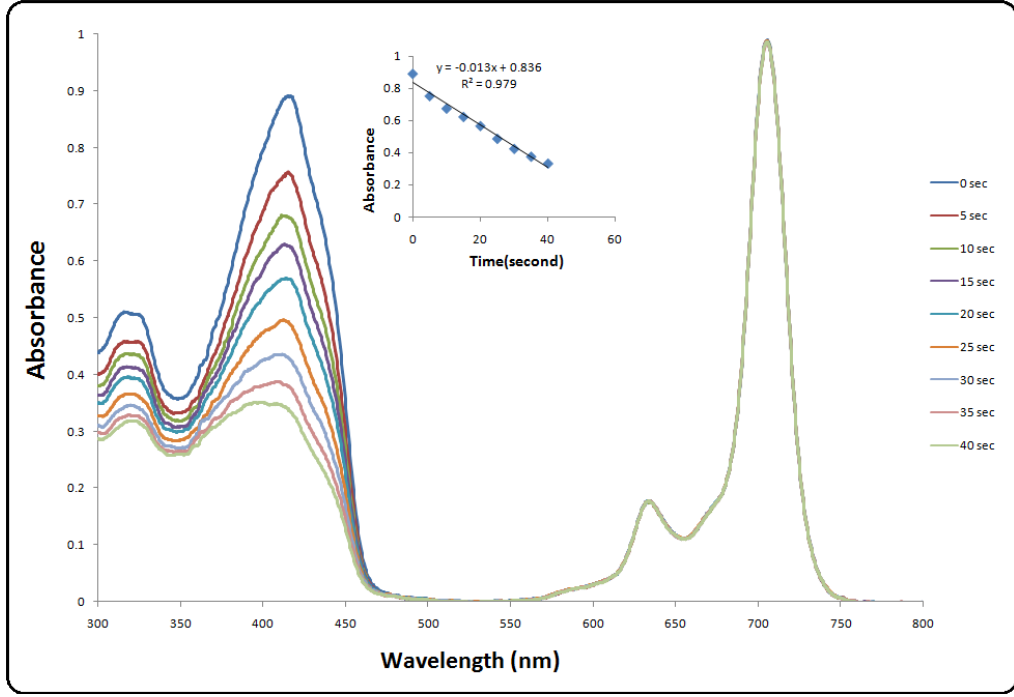
4.3.2. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi) etoksi] etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkпто-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)



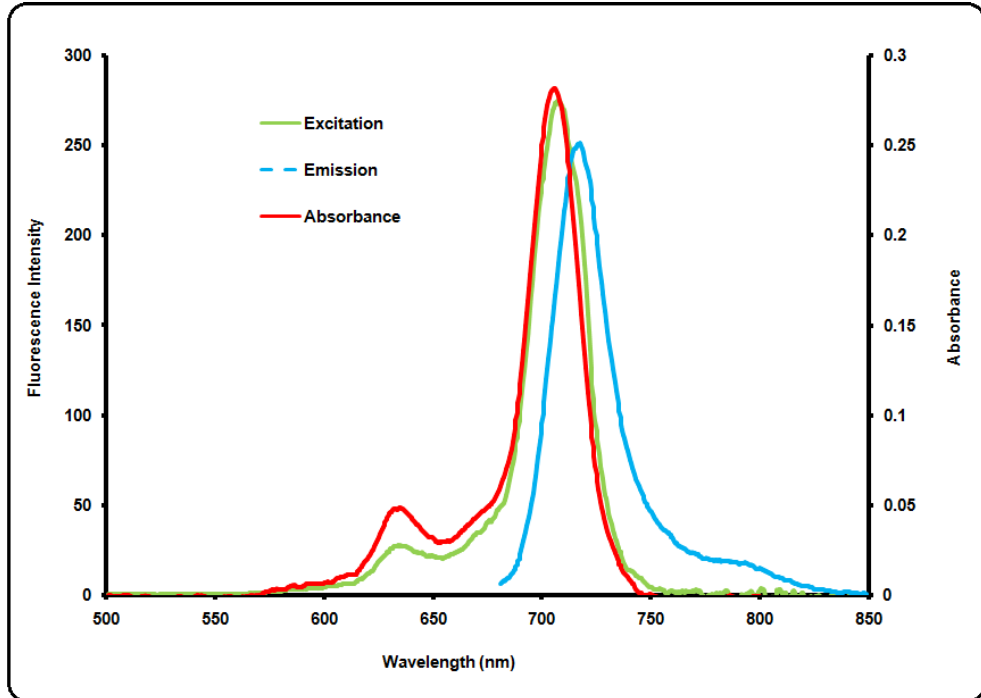
Şekil 4.56: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkпто-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.



Şekil 4.57: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkпто-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' daki fotodegradation çalışması.

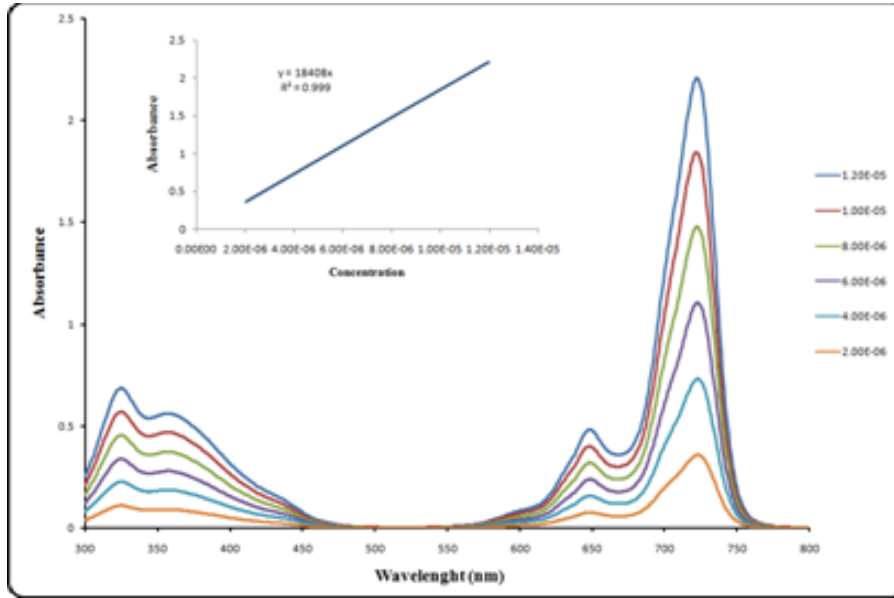


Şekil 4.58: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' daki singlet oksijen çalışması.



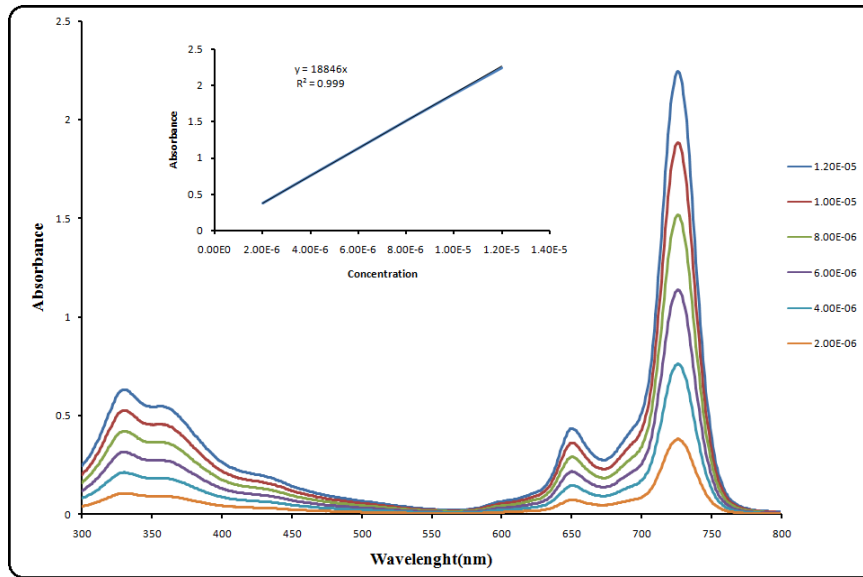
Şekil 4.59: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi} 2,3-(1-merkpto-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Zn(II) (20)' in DMSO' daki excitation-emission grafiği.

4.3.3. 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)



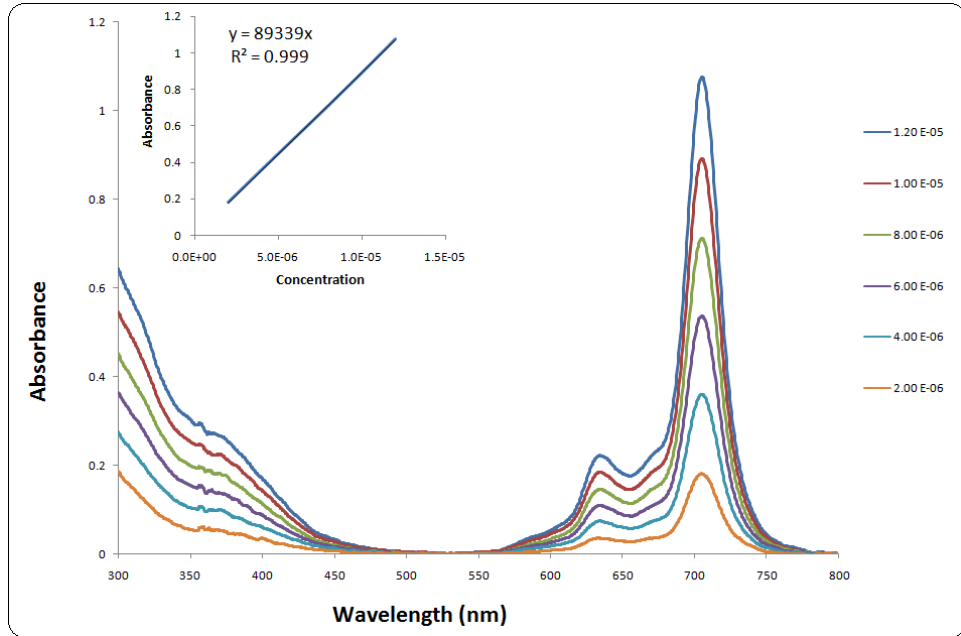
Şekil 4.60: 1,8(11),15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} ftalosiyanimato Ga(III) (23)' ün DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.

4.3.4. 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi] etoksi} etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)

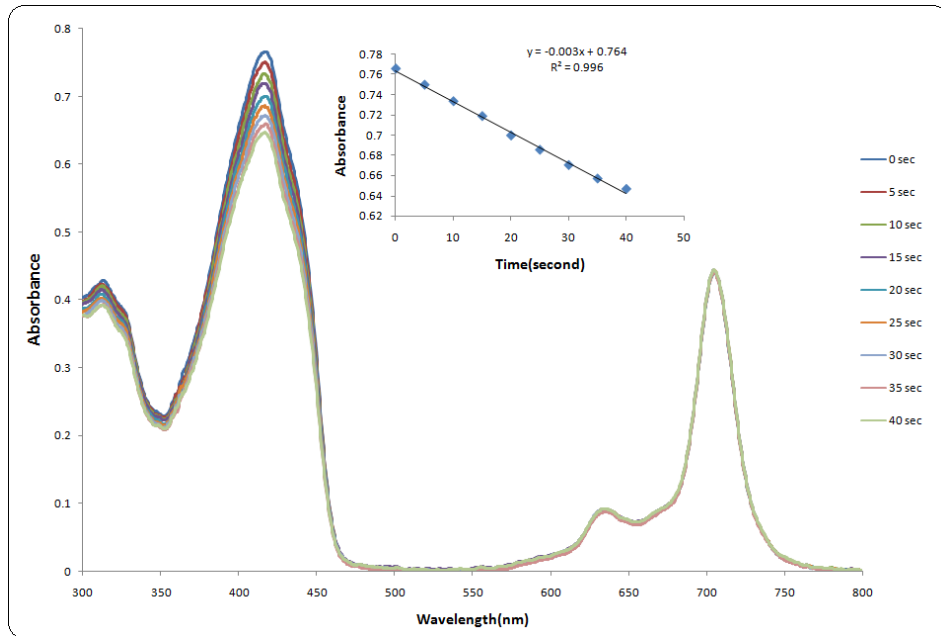


Şekil 4.61: 8,15(18),22(25)-{2-{2-[2-(2-azidoetoksi)etoksi]etoksi}etoksi} 2,3-(1-merkapt-4,7,10-trioksaundecane) ftalosiyanimato Ga(III) (24)' ün DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu.

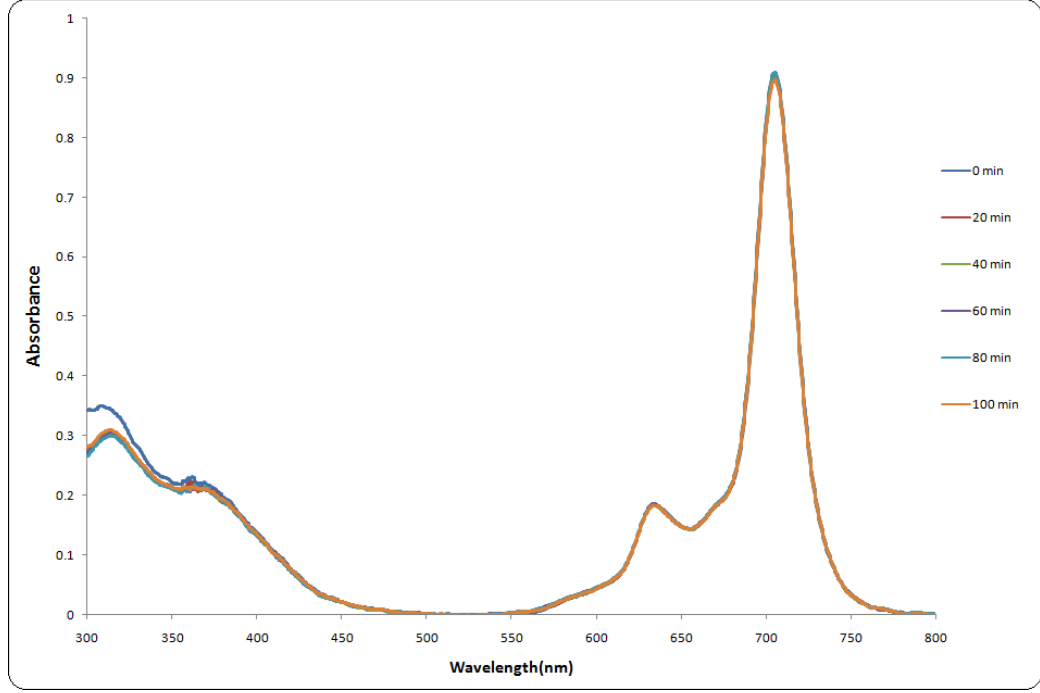
4.3.5. 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)- -{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)



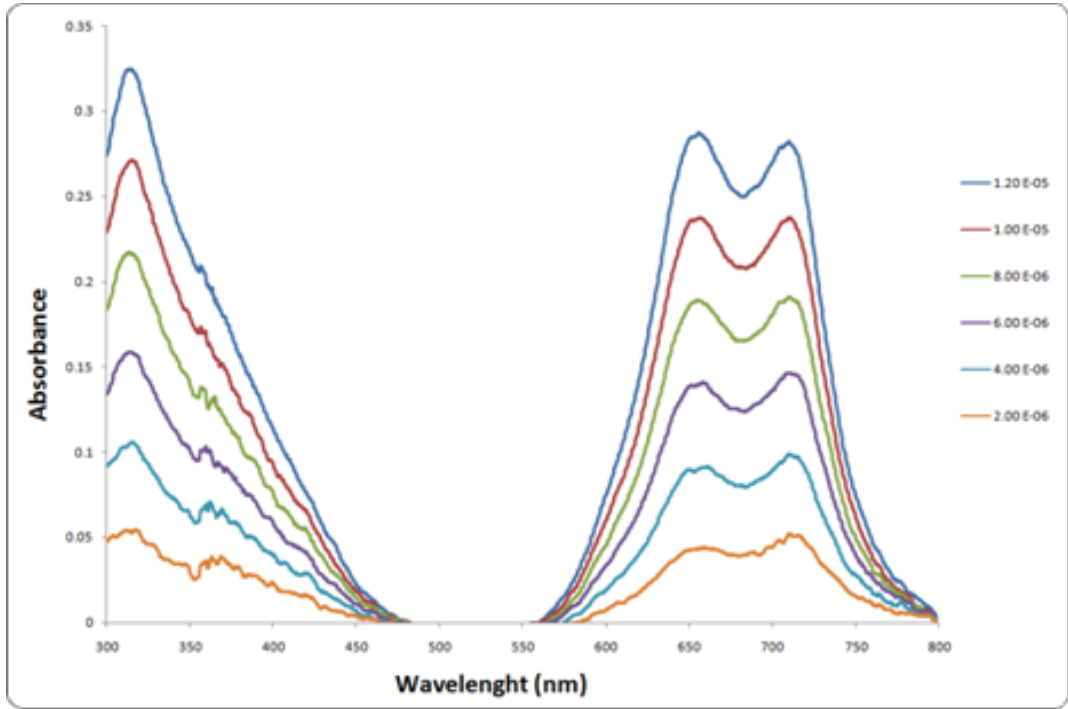
Şekil 4.62: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO' da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.



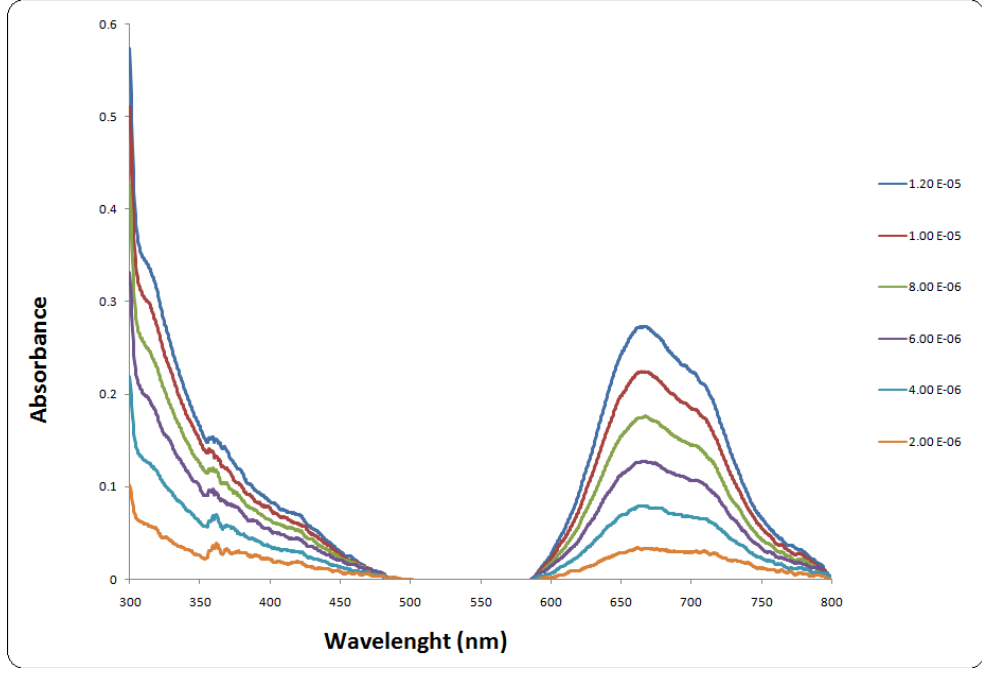
Şekil 4.63: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in DMSO' daki singlet oksijen çalışması.



Şekil 4.64: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)’ in DMSO’ daki fotodegradation çalışması.



Şekil 4.65: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)’ in su’ da farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.



Şekil 4.66: 1,8(11),15(18),22(25)–(N-(3-Gd595-propil)-{2-{2-[2-(2 hidroksietoksi) etoksi] etoksi} etoksi} etoksi} ftalosiyanimato Zn (II) (25)' in su' da tritonx ile farklı konsantrasyonlarda alınmış UV-Vis spektrumları.

4.4. SONUÇLAR

Ftalosiyanimlerde renklerin yani elektronik geçiş dalga boylarının değişimine imkan sağlayan en iyi yol periferik konumlardaki süstitüentlerin değiştirilmesidir [133]. Amin, eter, tioeter gibi elektron verici gruplar kırmızı bölgeye kaymaya, amonyum, nitro ve ester gibi gruplar ise Q bandında mavi bölgeye kaymaya neden olurlar [134]. Bu nedenle, istenilen süstitüentleri içeren ftalonitrillerin eldesi ftalosiyanim sentezi için önemli bir adımdır. Bu çalışmada 4,5-Dikloroftalonitril ve 3-nitroftalonitrilden başlayarak önce polioksi gruplar içeren ftalonitrillerin daha sonrada bu ftalonitril bileşiklerinden çıkılarak çinko ve galyum ftalosiyanimlerin sentezi gerçekleştirildi. En sonunda ise Click chemistry yöntemiyle, elde edilen ftalosiyanim moleküllerine Gd-DOTA kompleksleri bağlandı. Elde edilen bileşiklerin yapıları ES, MALDI-TOFF, FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleriyle karakterize edildi.

Ftalonitril **8** ve **13** den yola çıkılarak ftalosiyanimler(**17a** ve **17b**) sentezlenmiş. IR spektrumları arasındaki fark ftalosiyanimlerin oluştuğunu açıkça göstermektedir ve ayrıca MALDİ sonuçlarında reaksiyon sonucunda hem simetrik hemde asimetrik ftalosiyanimlerin oluştuğunu bize göstermektedir. Ancak oluşan iki farklı

ftalosiyenin polaritelerinin birbirlerine çok yakın olmasından dolayı bu ftalosiyeninler ince tabaka kromatografisi kullanılarak birbirlerinden ayıramamıştır. Bunun sonucunda **8** numaralı ftalonitrilin uç kısımlarını azit yaparak bir polarite farkı yaratmak ve böylelikle oluşan simetrik ve asimetrik ftalosiyeninlerin birbirlerinden ayrılması hedeflenmiştir. Hedeflenen bu yolda ilk olarak **8** numaralı ftalonitril metilsülfonilchlorür ile reaksiyona sokulmuş ve **18a** ve **18b** numaralı ftalosiyaninden oluşan karışım elde edilmiştir. Ancak bu aşamadada ince tabaka kromatografisi kullanılarak bir ayırma gerçekleştirilemediği için bu yöntemden vazgeçilmiş ve ikinci bir yöntem uygulanmıştır.

İkinci yöntemde 3-nitroftalonitril den yola çıkılarak **10** numaralı ftalonitril elde edilmiştir. Daha sonra 10 ve 13 numaralı ftalonitrillerden yola çıkılarak **19** ve **20** numaralı ftalosiyeninlerden oluşan karışım elde edilmiştir. Ftalonitril (**10** ve **13**) ve ftalosiyenin (**19** ve **20**) bileşiklerinin IR spektrumları arasındaki fark açıkça görülmektedir. Ftalonitril bileşiklerinin siklotetramerizasyonu sonucu ftalosiyenin moleküllerinin oluştuğu, 2230 cm^{-1} civarında keskin CN pikinin kaybolması ile doğrulanmaktadır.

Ftalonitrillerin (**10**, **13**) ve ftalosiyeninlerin (**19**, **20**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumları da önerilen yapılarla uyum içindedir. Ftalosiyeninlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında geniş pikler vermesinin nedeni sahip oldukları polioksötilen gruplarının yarattığı agregasyondur.

19 ve **20** numaralı ftalosiyeninler ince tabaka kromatografisi kullanılarak birbirlerinden ayrılmıştır. Bu iki ftalosiyaninde metal olarak çinko kullanılmıştır.

Aynı şekilde **10** ve **13** numaralı ftalonitriller kullanılarak bu sefer galyum ftalosiyeninler elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak reaksiyon ortamına GaCl_3 ' ün ilavesi sonucu reaksiyonda bir tür yanma gerçekleşmiş ve bu reaksiyon başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Bu sefer sadece **10** numaralı ftalonitril kullanılarak **23** numaralı simetrik galyum ftalosiyenin elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu yöntemdede reaksiyon ortamına GaCl_3 ün ilavesi sonucu reaksiyonda bir tür yanma gerçekleşmiş ve reaksiyon başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak direk ftalonitrillerden yola çıkılarak Ga ftalosiyeninler elde edilememiştir. Bunun sonucunda elde edilmiş olan halihazırda **19** ve **20** numaralı ftalosiyeninlerden yola çıkılarak ilk olarak free ftalosiyeninler ve daha sonrasında ise bu free ftalosiyeninleride Ga ftalosiyenin yapmaya karar verilmiştir.

19 numaralı ftalosiyanın pridin ve pridyumhidroklorür ile reaksiyona sokularak free ftalosiyanın elde edilmiştir. Reaksiyondan alınan numune ile UV-Vis spektrumuna bakıldığında, Q bandında gözlenmiş olan çift pik bize ftalosiyanınin free olduğunu açıkça göstermektedir. Ayrıca alınan MALDİ spektrumunun sonucuda bu önerilen yapıyı desteklemektedir. Sonrasında **21** numaralı simetrik free ftalosiyanın, GaCl₃ ile reaksiyona sokulmuş ve **23** numaralı simetrik Ga ftalosiyanın elde edilmiştir. Alınan UV-Vis spektrumunda, Q bandında gözlenen tek pik yapının free ftalosiyandan, metalli ftalosiyana döndüğünü açıkça göstermektedir. Q bandında gözlenen bu piklerinde tek yada çift olması ftalosiyanınin HOMO-LUMO geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Metalli ftalosiyanıninlerde HOMO dan sadece LUMO ya geçişi sağlayacak bir enerji geçişi mümkündür. Ancak free ftalosiyanıninlerde HOMO dan hem LUMO enerji seviyesine hemde LUMO nun bir üstündeki enerji seviyesine geçişler mümkün olduğu için free ftalosiyanıninlerin Q bantlarında iki pik gözlemlenmektedir.

Aynı şekilde **20** numaralı asimetrik çinko ftalosiyandan yola çıkılarak **24** numaralı asimetrik galyum ftalosiyanın elde edilmiştir. İlk olarak asimetrik çinko ftalosiyanın pridin ve pridyumhidroklorür ile reaksiyona sokulmuş ve asimetrik free ftalosiyanın(**22**) elde edilmiştir. Reaksiyon ortamından alınan numune ile UV-Vis spektrumuna bakıldığında, Q bandında gözlenen çift pik açıkça free ftalosiyanınin olduğunu bize göstermektedir. Ayrıca alınan MALDİ spektrumunun sonucuda önerilen yapıyı desteklemektedir. Daha sonra elde edilen asimetrik free ftalosiyanın (**22**), GaCl₃ ile reaksiyona sokulmuş ve asimetrik Ga ftalosiyanın(**24**) elde edilmiştir. Alınan UV-Vis spektrumunda, Q bandında gözlenen tek pik yapının free ftalosiyandan, metalli ftalosiyana döndüğünü açıkça göstermektedir. Ayrıca alınan MALDİ spektrumunun sonucuda önerilen yapıyı desteklemektedir.

19 numaralı ftalosiyanın ve Gd-DOTA kompleksi kullanılarak Click reaksiyonu koyulmuş ve bu reaksiyon 5 gün sonra sonlandırılarak reaksiyon karışımı diyaliz torbasına alınmıştır. Bu yöntemle saflaştırma işlemi sağlandıktan sonra elde edilen üründen alınan kütle ve IR spektrumları hedeflenen molekülün (**25**) sentezlendiğini ispatlamaktadır.

Tablo 4.3: Sentezlenen ftalosiyenin moleküllerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm sonuçları.

Molekül	$\lambda_{m_{ax}}$ (nm)	λ^E_m (nm)	λ_{Ex} (nm)	$\log \epsilon$	Φ_F	$\Phi_d(\times 10^{-4})$	Φ_Δ
19	704	714	706	5.34	0.11	40	0.50
20	705	717	708	5.16	0.13	43.6	0.49
23	722	727	721	5.26	0.18		0.50
24	726	732	726	5.27	0.18		0.48
25	705	-	-	4.95	-	-	0.15

Elde etmiş olduğumuz 4 konjuge DOTA grubu içeren **25** numaralı ftalosiyenin UV çalışmalarına baktığımızda; su' da alınan UV spektrumunda molekülün agregasyona uğradığı görülmektedir ancak karışıma eklenen tritonx' in ise bu agregasyonu azda olsa kırdığı görülmektedir. Yapılan fotofiziksel ve fotokimyasal çalışmalarda ise bu molekülün yüksek fotodayanıklılığa sahip olduğu ve konjuge olmamış ftalosiyenlere göre az olsa bile yinede belirli bir singlet oksijen verimine sahip olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Michael J. C., Adrian J. D., Steven D. H., Andrew J. T., Kenneth J. H., (1988), "Octa-Alkoxy Phthalocyanine and Naphthalocyanine Derivatives: Dyes with Q-Band Absorption in the Far Red or Near Infrared", *Journal of Chemical Society Perkin Transaction*, 1, 2453-2458.
- [2] Sugimori T., Okamoto S., Kotoh N., Handa M., Kasuga K., (2000), "Phthalocyanine Obtained from Phthalocyanines with Phenyl Derivatives: A New Method for the Synthesis of the Phthalonitriles by Use of Suzuki-Coupling Reaction", *Chemical Letters*, 10, 1200-1201.
- [3] Kobayashi N., Muranaka A., (2000), "A Mutually Perpendicular Phthalocyanine Pentamer Obtained by a One-Step Reaction", *Chemical Communication*, 19, 1855-1856.
- [4] Muto T., Tema T., Kimura M., Hanabusa K., Shiria H., (2000), "A new Phthalocyanine Derivative Having Peripheral 2-tyienyl Substituents", *Chemical Communication*, 17, 1649-1650.
- [5] VanderPol J. F., Neeleman E., Van Miltenburg J. C., Zwikker J. W., Nolte R. J. M., Drenth W, (1990), "A Polymer with the Mesomorphic Order of Liquid Crystalline Phthalocyanine", *Macromolecules*, 23, 155-162.
- [6] Hannack M., Lang M., (1994), "Conducting Stacked Metallophthalocyanines and Related-Compounds", *Advanced Materials*, 6, 819-833.
- [7] Kudrevich S., Brasseur N., LaMadeleine C., Gilbert S., Van Lier J.E., (1997), "Synthesis and Photodynamic Activities of Novel Trisulfonated Zinc Phthalocyanine Derivatives", *Journal of Materials Chemistry*, 40, 3897-3904.
- [8] Ali H., Van Lier J.E., (1999), "Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers", *Chemical Reviews*, 99, 2379-2450.
- [9] Liu W., Jensen T. J., Fronczek F. R., Hammer R. P., Smith K. M., Vicente M. G. H., (2005), "Synthesis and Cellular Studies of Nonaggregated Water-Soluble Phthalocyanines", *Journal of Materials Chemistry*, 48, 1033-1041.
- [10] Schlettwein D., Wöhrle D., Jaeger N.I., (1989), "Reversible Reduction and Reoxidation of Thin-Films of Tetrapyrrozinotetraazaporphyrins", *J. Electrochemical Society*, 136, 2882-2886.
- [11] Dogo S., Germain J.P., Maleysson C., Pauly A., (1992), "Interaction Of NO₂ with Copper Phthalocyanine Thin-Films .2. Application to Gas Sensing", *Thin Solid Films*, 219, 251-256.

- [12] Simon J., Sirlin C., (1989), "Mesomorphic Molecular Materials for Electronics, Optoelectronics, Iono-Electronics - Octaalkyl-Phthalocyanine Derivatives", *Pure Apply Chemistry*, 61, 1625-1629.
- [13] Torre de la G., Vazquez P., Agullo-Lopez F., Torres T., (1998), "Phthalocyanines and Related Compounds: Organic Targets for Nonlinear Optical Applications", *Journal of Materials Chemistry*, 8, 1671-1683.
- [14] Cook M. J., McKeown N. B., Simmons J. M., Thomson A. J., Daniel M. F., Harrison K. J., (1991), "Spectroscopic and X-Ray-Diffraction Study of Langmuir-Blodgett-Films of Some 1,4,8,11,15,18-Hexaalkyl-22,25-Bis(Carboxypropyl)-Phthalocyanines", *Journal of Materials Chemistry*, 1, 121-127.
- [15] Lever A. B. P., Hempstead M. R., Leznoff C. C., Liu W., Melnik M., Nevin W. A., (1986), "Recent Studies in Phthalocyanine Chemistry", *Pure Apply Chemistry*, 58, 1467-1476.
- [16] Boyle R. W., Leznoff C. C., Van Lier J. E., (1993), "Biological-Activities of Phthalocyanines.16.Tetrahydroxy- and Tetraalkylhydroxy Zinc Phthalocyanines - Effect of Alkyl Chain-Length on Invitro and Invivo Photodynamic Activities", *British Journal of Cancer*, 67, 1177-1181.
- [17] Hopper C., (2000), "Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer", *Lancet Oncology*, 1, 212-219.
- [18] Web 1, (2015), <http://www.answers.com/topic/cancer> (Erişim Tarihi: 28/05/2015).
- [19] Debatin K. M., (2004), "Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy", *Cancer Immunol Immunother*, 53, 153-9.
- [20] 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.
- [21] Warner S., (2004), "Diagnostics plus therapy-theranostics", *Scientist*, 18, 38-39.
- [22] Yang H. M., (2011), "Multifunctional poly (aspartic acid) nanoparticles containing iron oxide nanocrystals and doxorubicin for simultaneous cancer diagnosis and therapy", *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, 391, 208-215.
- [23] Braun A., Tcherniac J., (1907), "Über die Producte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid, Ber. Deutsch", *Chemische Berichte.*, 40, 2709-2714.
- [24] De Deisbach H., Von der Weid E., (1927), *Quelques Sels Complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine*, *Helvetica Chimica Acta*, 10, 886-888.

- [25] Linstead R. P., (1934), "Phthalocyanines I. A New Type of Synthetic Coloring Matters", *Journal of Chemical Society*, 28, 1016-1017.
- [26] Linstead R. P., Lowe A. R., (1934), "Phthalocyanines V. The Molecular Weight of Magnesium Phthalocyanine", *Journal of Chemical Society*, 28, 1031-1033.
- [27] Robertson J. M., (1935), "An X-Ray Study of the Structure of the Phthalocyanines. I. Metal-Free, Nickel, Copper and Platinum Compounds", *Journal of Chemical Society*, 29, 615-621.
- [28] Moser F. H., Thomas A. L., (1983), "The Phthalocyanines, Manufacture and Applications", CRC. Vol II, Boca Raton, Florida.
- [29] McKeown N. B., (1998), "Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function", 1st Edition Cambridge University Press.
- [30] Bayır Z. A., Hamuryudan E., Bekaroğlu Ö., (1999), "Synthesis and Characterization of Phthalocyanines Containing Four 11-Membered Triaza Macrocycles", *Journal of Chemical Research*, 12, 702-703.
- [31] Gürsoy S., Bayır Z. A., Hamuryudan E., Bekaroğlu Ö., (2000), "Synthesis and Characterization of New Unsymmetrically Substituted Phthalocyanines", *Monatsh Chemistry*, 131, 287-292.
- [32] Koçak M., Cihan A., Okur A.İ., Gul A., Bekaroğlu Ö., (2000), "Novel Crown Ether-Substituted Phthalocyanines", *Dyes and Pigments*, 45, 9-14.
- [33] Leznoff C. C., Lever A. B. P., (1989), "Phthalocyanines Properties and Applications", Vol 1, VCH, Weinheim.
- [34] Leznoff C. C., Lever A. B. P., (1993), "Phthalocyanines Properties and Applications", Vol 2, VCH, Weinheim.
- [35] Leznoff C. C., Lever A. B. P., (1993), "Phthalocyanines Properties and Applications", Vol 3, VCH, Weinheim.
- [36] Leznoff C. C., Lever A. B. P., (1993), "Phthalocyanines Properties and Applications", Vol 4, VCH, Weinheim.
- [37] Elvidge J. A., Lever A. B. P., (1959), "Manganese Phthalocyanine as an Oxygen Carrier", *Inorganic Chemistry Research Laboratories Imperial College*, 7, 159.
- [38] Clarkson G. J., McKeown N. B., Treacher K. E., (1995), "Synthesis and Characterization of Some Novel Phthalocyanines Containing Both Oligo(Ethyleneoxy) and Alkyl or Alkoxy Side-Chains - Novel Unsymmetrical Discotic Mesogens", *Journal of Chemical Society Perkin Trans 1*, 14, 1817-1823.

- [39] Duro J. A., Torre de la G., Barbera J., Serrano J. L., Torres T., (1996), "Synthesis and Liquid Crystal Behaviour of Metal-Free and Metal-Containing Phthalocyanines Substituted with Long-Chain Amide Groups", *Chemistry of Materials*, 8, 1061-1066.
- [40] Kalkan A., Bayır Z. A., (2003), "Synthesis and Characterisation of Unsymmetrical Porphyrines Containing Bis(hydroxyethylthio) Substituents", *Monatsh Chemistry*, 60, 1555-1560.
- [41] Hamuryudan E., Bayır Z. A., Bekaroğlu Ö., (1999), "Dioxadiaza Macrocyclic-Substituted Phthalocyanines", *Dyes and Pigments*, 43, 77-81.
- [42] Calvete M., Hanack M., (2003), "A Binuclear Phthalocyanine Containing Two Different Metals", *European Journal of Organic Chemistry*, 11, 2080-2083.
- [43] Bayır Z. A., Hamuryudan E., Gürek A. G., Bekaroğlu Ö., (1997), "Synthesis and Characterization of Octakis(Hydroxyl-ethylthio)-Substituted Phthalocyanines", *Journal of Porphyrins Phthalocyanines*, 1, 349-353.
- [44] Öztürk R., Güner S., Aktaş B., Gül A., (2005), "Synthesis, Characterization and EPR Studies of Supramolecular Porphyrines", *Supramolecular Chemistry*, 17, 233-241.
- [45] Dinçer H. A., Gül A., Koçak M. B., (2004), "A Novel Route to 4-chloro-5-alkyl Phthalonitrile and Phthalocyanines Derived from It", *Journal of Porphyrins Phthalocyanines*, 8, 1204-1208.
- [46] Choi C.F., Tsang P.T., Huang J.D., Chan E.Y.M., Ko W.H., Fong W.P., (2004), "Synthesis and in Vitro Photodynamic Activity of New Hexadeca-Carboxy Phthalocyanines", *Chemical Communication*, 19, 2236-2237.
- [47] Bayır Z. A., (2005), "Synthesis and Characterization of Novel Soluble Octa-Cationic Phthalocyanines", *Dyes and Pigments*, 65, 235-242.
- [48] Marks T. J., Stojakovic D. R., (1978), "Large Metal of Centered Template Reactions—Chemical and Spectral Studies of the 'Superphthalocyanine' Dioxocyclopentakis (1-iminoisojndolato) uranium (VI) and Its Derivatives", *Journal of the American Chemical Society*, 100, 4695-1705.
- [49] Nyokong T., Ahsen V., (2012), "Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security", 1st Edition Springer Science.
- [50] Aoudia M., Cheng G. Z., Kennedy V. O., Kenney M. E., Rodgers M. A. J., (1997), "Synthesis of a Series of Octabutoxy- and Octabutoxybenzophthalocyanines and Photophysical Properties of Two Members of the Series", *Journal of the American Chemical Society*, 119, 6029-6039.

- [51] De La Torre G., Torres T., (1997), "Synthesis and Characterization of Highly Conjugated Unsymmetrically Substituted Phthalocyanines", *Journal Porphyrins Phthalocyanines*, 1, 221-226.
- [52] Polley R., Linssen T. G., Stihler P., Hanack M., (1997), "Synthesis, Separation and Characterization of Naphthobenzo-Condensed Porphyrinato Nickel(II) Complexes", *Journal Porphyrins Phthalocyanines*, 1, 169-179.
- [53] Clarkson G. J., Cook A., McKeown N. B., Treacher K. E., Ali-Adib Z., (1996), "Synthesis and Characterization of Mesogenic Phthalocyanines Containing a Single Poly(Oxyethylene) Side Chain: an Example of Steric Disturbance of The Hexagonal Columnar Mesophase", *Macromolecules*, 29, 913-917.
- [54] Brewis M., Clarkson G. J., Holder A. M., McKeown N. B., (1998), "Phthalocyanines Substituted with Dendritic Wedges: Glass-Forming Columnar Mesogens", *Chemical Communication*, 9, 969-970.
- [55] McKeown N.B., Chambrier I., Cook M.J., (1990), "Synthesis and Characterization of Some 1,4,8,11,15,18,22,25-Octa-Alkyl-22,25-Bis(Carboxypropyl)Phthalocyanines and 1,4,8,11,15,18-Hexa-Alkyl-22,25-Bis(Carboxypropyl)Phthalocyanines", *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*, 4, 1169-1177.
- [56] Kobayashi N., Ashida T., Osa T., (1992), "Synthesis, Spectroscopy, Electrochemistry, and Spectroelectrochemistry of a Zinc Phthalocyanine with D(2h) Symmetry", *Chemical Letters*, 10, 2031-2034.
- [57] Kobayashi N., (1999), "Synthesis, Optical Properties, Structures and Molecular Orbital Calculations of Subazaporphyrins, Subphthalocyanines Subnaphthalocyanines and Related Compounds", *Journal Porphyrins Phthalocyanines*, 3, 453-467.
- [58] Hanack M., Geyer M., (1994), "Synthesis and Separation of Structural Isomers of Tri-Tert-Butylsubphthalocyaninatophenylboron(III)", *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, 19, 2253-2254.
- [59] Kobayashi N., Kondo R., Nakajima S.I., Osa T., (1990), "New Route to Unsymmetrical Phthalocyanine Analogs by the Use of Structurally Distorted Subphthalocyanines", *Journal of the American Chemical Society*, 112, 9640-9641.
- [60] Sastre A., Torres T., Hanack M., (1995), "Synthesis of Novel Unsymmetrical Monoaminated Phthalocyanines", *Tetrahedron Letters*, 36, 8501-8504.
- [61] Musluoğlu E., Gürek A., Ahsen V., Gül A., Bekaroğlu Ö., (1992), "Unsymmetrical Phthalocyanines with a Single Macrocyclic Substituent", *Chemische Berichte*, 125, 2337-2339.
- [62] Dabak S., Gül A., Bekaroğlu Ö., (1994), "Hexakis(Alkylthio)-Substituted Unsymmetrical Phthalocyanines", *Chemische Berichte*, 127, 2009-2012.

- [63] Weitemeyer A., Kliesch H., Wöhrle D., (1995), "Unsymmetrically Substituted Phthalocyanine Derivatives via a Modified Ring Enlargement Reaction of Unsubstituted Subphthalocyanine", *Journal of Organic Chemistry*, 60, 4900-4904.
- [64] Leznoff C.C., Hall T.W., (1982), "The Synthesis of a Soluble, Unsymmetrical Phthalocyanine on a Polymer Support", *Tetrahedron Letters*, 23, 3023-3026.
- [65] Finsen N.R., (1901), "Phototherapy", 1st Edition, Edward Arnold Press.
- [66] Bonnet R., (2000), "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", 1st Edition, Gordon and Breach Science.
- [67] Mahmoud H., Abdel-Kader (2014), "Photodynamic Therapy from theory to application", 1st Edition, Springer.
- [68] Graham K., (1963), "Concepts of forest entomology", 1st Edition, Reinhold Publishing Corporation.
- [69] Pimprikar G. D., Georghiou G. P., (1979), "Mechanisms of resistance to diflubenzuron in the housefly *Musca domestica* (L.)", *Pestic Biochem Physiol*, 12, 10-22.
- [70] Carpenter T. L., Heitz J. R., (1980), "Light-dependent latent toxicity of rose bengal to *Culex pipiens quinquefasciatus*", *Environmental Entomology*, 9, 533-537.
- [71] Herek D., Karabulut N., (2010), *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*, 1, 3.
- [72] Kaiser W., (1985), "MRI of the heart, mediastinum and great vessels", *Arch Int Physiol Biochim*, 93, 43-53.
- [73] Mulder W. J. M., Strijkers G. J., Griffioen A. W., van Bloois L., Molema G., Storm G., Koning G. A., Nicolay K. (2004), "A Liposomal system for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of molecular targets", *Bioconjugate Chemistry*, 15, 799-860.
- [74] Josephson L., Tung C. H., Moore A., Weissleder R., (1999), "High-efficiency intracellular magnetic labeling with novel superparamagnetic-Tat peptide conjugates", *Bioconjugate Chemistry*, 10, 186-191.
- [75] Mazooz G., Mehlman T., Lai T.-S., Greenberg Charles S., Dewhirst Mark W., Neeman M., (2005), "Development of magnetic resonance imaging contrast material for in vivo mapping of tissue transglutaminase activity", *Cancer Research*, 65, 1369-75.
- [76] 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 Porphyrine-Gd(III) Conjugates as Multimodal MR Contrast Agents”, *Bioconjugate Chemistry*, 21, 2267–2275.

- [77] Funkhouser J., (2002), “Reintroducing pharma: Theranostic revolution”, *Current Drug Discovery*, 2, 17-19.
- [78] McCarthy J. R., (2009), “The future of theranostic nanoagents”. *Nanomedicine*, 4, 693–695.
- [79] McCarthy J. R., (2010), “Multifunctional agents for concurrent imaging and therapy in cardiovascular disease”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 1023–1030.
- [80] Sumer B., Gao J., (2008), “Theranostic nanomedicine for cancer”. *Nanomedicine*, 3, 137–140.
- [81] Kelkar S. S., Reineke T. M., (2011), “Theranostics: Combining Imaging and Therapy”, *Bioconjugate Chemistry*, 22, 1879–1903.
- [82] Luo J., Chen L. F., Hu P., Chen Z. N., (2014), “Tetranuclear Gadolinium(III) Porphyrin Complex as a Theranostic Agent for Multimodal Imaging and Photodynamic Therapy”, *Inorganic Chemistry*, 53, 4184–4191.
- [83] George R.D., Snow A.W., (1995), “Synthesis of 3-Nitrophthalonitrile and Tetra-Alpha-Substituted Phthalocyanines”, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32, 495-498.
- [84] 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*, 2, 194-196.
- [85] Tuncel S., Dumoulin F., Gailer J., Sooriyaarachchi M., Atilla D., Durmuş 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 Transaction*, 40, 4067–4079.
- [86] Ermeydan M. A., Dumoulin F., Basova T. V., Bouchu D., Gürek 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
- [87] Chambrier I., Cook M. J., Russell D. A., (1985), “Synthesis, 1283 Phthalocyanines”, *Synthesis-Stuttgart*, 194-196.
- [88] Gurek A.G., Ahsen V., Heinemann F., Zugenmaier P., (2000), “Synthesis and liquid-crystalline behaviour of tetrakis- and octakis(13,17-dioxa nonacosane-15-sulfanyl)phthalocyanines”, *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 338, 75-76.

- [89] 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, 111-112.
- [90] Viguier R.F.H., Hulme A.N., (2006), "A sensitized europium complex generated by micromolar concentrations of copper(I): Toward the detection of copper(I) in biology", *Journal of the American Chemical Society*, 128, 11370-11371.

ÖZGEÇMİŞ

Veysel KOÇ, 1990 yılında Konya’ da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbulda tamamlamıştır. 2012 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun olup, aynı yıl Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü şimdiki adıyla Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine başlamıştır.