

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**N VE O DONOR GRUPLARI İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN BOR
TÜREVLERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ**



DOKTORA TEZİ

Şükran CENİKLİ BAŞEREN

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

MAYIS 2018

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**N VE O DONOR GRUPLARI İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN BOR
TÜREVLERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ**



DOKTORA TEZİ

**Şükran CENİKLİ BAŞEREN
(509102069)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet GÜL

MAYIS 2018







Aileme,



ÖNSÖZ

Lisansüstü çalışmalarım boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı tanıyan, her konuda sabırla yardım ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet GÜL'e;

Çalışmalarım sırasında bana her konuda destek ve yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Makbule BURKUT KOÇAK, Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN, Prof. Dr. Zehra ALTUNTAŞ BAYIR, Prof. Dr. Ozan Sanlı ŞENTÜRK, Doç. Dr. İbrahim ÖZÇEŞMECİ, Doç. Dr. Ayfer KALKAN BURAT, Doç. Dr. Altuğ Mert SEVİM, Yrd. Doç. Dr. Özgül SAĞLAM, Dr. Rabia Zeynep Uslu KOBAK, Dr. Mukaddes ÖZÇEŞMECİ, Dr. H. Yasemin YENİLMEZ, Dr. Hande R. P. KARAOĞLU, Uzman Dr.Barbaros AKKURT, Dr. Şennur ÖZÇELİK, Ar. Gör. Zeliha KANAT, Dr. Armağan ATSAY ve Dr. Ilgın NAR'a;

Tez çalışmalarım esnasında bana her daim desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Okan Üniversitesi SHMYO müdürüm Sayın Dr. Öğr. Üyesi Onur YARAR'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Tuğba ŞAŞMAZ ve Öğr. Gör. Özlem ALTINTAŞ'a ve tüm ekibe;

Okul yaşantım boyunca bana her zaman sabırla katlanan ve özveri ile yetiştiren, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen benim biricik fedakar annem Beyhan CENİKLİ'ye, her zorluğa göğüs germeyi öğreten, ince eleyip sık dokuyan, bize her zaman arkadaş gibi olan biricik babacım Zekeriya CENİKLİ'ye, büyük ailemizin neşe ve hayat dolu yerinde duramayan, bizleri hep güldüren ve benim can yoldaşım, arkadaşım, sırdaşım olan biricik kardeşim Büşra CENİKLİ KARAL'a,

Hayatıma her zaman her yerde anlam ve neşe katan biricik eşim Kadir Murat BAŞEREN'e, bana en güzel duygu olan annelik duygusunu yaşatan, kendisini gördüğümde bütün tasalarımın son bulduğu, tez çalışmalarım da anlamasa da çok büyük sabır gösteren bitanecik kızım, ailemizin minik ablası Belinay BAŞEREN'e,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma İstanbul Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 39566 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Nisan 2018

Şükran CENİKLİ BAŞEREN
(Yüksek Kimyager)



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xxi
SUMMARY	xxv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ftalosiyanimler	3
2.2 Ftalosiyanimlerin Genel Sentez Yöntemleri	5
2.2.1 Metalsiz ftalosiyanimin (H ₂ Pc) sentezi	7
2.2.2 Metalli ftalosiyanimin (MPc) sentezi	8
2.2.3 Tetra ve okta süstitüe ftalosiyanimlerin sentezi	9
2.2.4 Asimetrik süstitüe ftalosiyanimlerin sentezi	11
2.3 Ftalosiyanimlerin Saflaştırılma Yöntemleri	12
2.4 Ftalosiyanimlerin Uygulama Alanları	13
2.4.1 Boyar madde ve pigment	13
2.4.2 Kimyasal sensör	14
2.4.3 Elektrofotografi	15
2.4.4 Optik veri toplama	15
2.4.5 Sıvı kristaller	16
2.4.6 Güneş pilleri	16
2.4.7 Optik filtreler.....	17
2.4.8 İnk jet baskı	17
2.4.9 Non-lineer optik cihazlar	18
2.4.10 Katalizör	18
2.4.11 İnce filmler	19
2.4.12 Tıbbi uygulamalar	21
2.4.12.1 Fotodinamik terapi (PDT).....	21
2.4.12.2 Floresans biyo görüntüleme	23
2.4.12.3 Bor nötron yakalama terapisi (BNCT).....	24
2.4.12.4 Doku boyama	28
2.5 Amino Asitler	29
2.5.1 Amino asitlerin kimyasal çalışmaları.....	31
2.5.1.1 Rasemizasyon.....	31
2.5.1.2 Termal kararlılıkları	32
2.5.1.3 Amino asitlerin amino grup reaksiyonları.....	33
2.5.1.4 Amino asitlerin karboksi grup reaksiyonları.....	33

2.5.2 Tirozin amino asidi.....	34
2.6 Bor Kullanımı Ve Önemi	36
2.6.1 Borlu bileşikler.....	37
2.6.2 Bor kullanılarak gerçekleştirilen organik reaksiyonlar	41
2.6.3 Çok bileşenli reaksiyonlar	41
2.6.4 Amino asitlerin bor elementi ile reaksiyonları.....	42
2.6.5 Biyolojik ve tıbbi uygulamalar.....	44
3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI	47
4. KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER	51
4.1 Kullanılan Cihazlar.....	51
4.2 Kullanılan Maddeler.....	51
5. DENEYSEL KISIM.....	53
5.1 Tirozin-boc Türevi (1) Sentezi [Branco ve diğ, 2010]	53
5.2 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil) Propanoik Asit Bileşiğinin (2) Sentezi.....	53
5.3 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik Asit (3) Sentezi	54
5.4 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik Asit Bileşiğinin Difenil Borinik Asit Ester (4) Sentezi	55
5.5 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiğinin (5) Sentezi	56
5.6 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiğinin (6) Sentezi.....	57
5.7 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) Ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiğinin Difenil Borinik Asit Esterinin (7) Sentezi.....	58
5.8 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzil Alkol Bileşiğinin (8) Sentezi	60
5.9 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril Bileşiğinin (9) Sentezi.....	60
5.10 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimato Çinko (II) Bileşiğinin (10) Sentezi	61
5.11 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiği İle Asit Mukopolisakkarit Dokusunun Boyanması	62
6. SONUÇLAR	65
6.1 Tirozin Aminoasidi İçeren Ftalonitril Bileşiğinin Sentezi ve Karakterizasyonu	65
6.2 Tirozin Aminoasidi İçeren Ftalosiyanimato Bileşiğinin Sentezi ve Karakterizasyonu	71
6.2.1 Fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri	77
6.2.1.1 Absorpsiyon spektra.....	77
6.2.1.2 Floresans spektrumu ve floresan kuantum verimi.....	78
6.2.1.3 Singlet oksijen kuantum verimleri	79
6.2.1.4 Fotodegradasyon kuantum verimleri.....	81
6.3 Doku Boyama Uygulaması.....	82
6.4 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehyden Çıkılarak Sübstitüe Ftalonitril ve Ftalosiyanimato Sentezi ve Karakterizasyonu	82
6.5 Sonuç	89
KAYNAKLAR.....	91
EKLER.....	105
ÖZGEÇMİŞ.....	125





KISALTMALAR

Pc	: Ftalosiyenin
MPc	: Metalli ftalosiyenin
H₂Pc	: Metalsiz ftalosiyenin
SubPc	: Subftalosiyenin
SuperPc	: Superftalosiyenin
DMF	: N,N-Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital (En yüksek dolu molekül orbital)
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (En düşük boş molekül orbital)
BNCT	: Boron Neutron Capture Therapy (Bor nötron yakalama terapisi)
FT-IR	: Fourier transform infra-red (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi)
¹H NMR	: Hydrogen-1 Nuclear Magnetic Resonance (Hidrojen nükleer manyetik rezonans)
¹¹B NMR	: Boron-11 Nuclear Magnetic Resonance (Bor-11 nükleer manyetik rezonans)
¹³C NMR	: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance (Karbon-13 nükleer manyetik rezonans)
PDT	: Photodynamic Therapy (Foto dinamik terapi)
THF	: Tetrahidrofur
UV-Vis	: Ultraviolet–visible spectroscopy (Ultraviyole-görünür spektroskopisi)
BOC₂O	: Di tersiyer-bütil dikarbonat
TFA	: Trifloroasetikasit
NCT	: Neutron Capture Therapy (Nötron yakalama terapisi)
BPA	: 4-dihidroksiborilfenilalanin
OLED	: Organic Light-Emitting Diode (Organik ışık yayıcı diyod)
DBU	: 1,8-diazobisiklo[5,4,0]undek-7-en
MALDI-TOF	: Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight (Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyonu)



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 : Ftalosiyanın Genel Sentez Yöntemleri	6
Çizelge 2.1 (Devam) : Ftalosiyanın Genel Sentez Yöntemleri.....	7





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Porfirin (P), Porfirazin(Pz), Ftalosiyanın (Pc).....	3
Şekil 2.2 : Temel Ftalosiyanın Başlangıç Maddeleri.....	5
Şekil 2.3 : H ₂ Pc'nin Sentez Şeması	8
Şekil 2.4 : Metalli ftalosiyanın genel sentez yöntemleri	9
Şekil 2.5 : Ftalosiyanın kompleksinin süstitüe konumlandırılması.....	10
Şekil 2.6 : İki farklı süstitüentten asimetrik ftalosiyanın sentezi	11
Şekil 2.7 : Bakır ftalosiyanın pigmentleri.....	14
Şekil 2.8 : Optik veri depolayıcı kesiti	15
Şekil 2.9 : Kolon şeklindeki hegzagonal ftalosiyanın bileşikleri	16
Şekil 2.10 : Non-linner optik uygulamarda kullanılan pc bileşikleri.....	18
Şekil 2.11 : Katalitik uygulamalara yönelik perfloroalkil grupları taşıyan metalli ftalosiyanınler	19
Şekil 2.12 : Tekli tabakadan langmuir-blodgett filmi oluşturulması.....	20
Şekil 2.13 : Porfirin türevlerinden ikincil nesil foto algılayıcılar	22
Şekil 2.14 : Silisyum ftalosiyanın La Jolla Blue.....	23
Şekil 2.15 : Suda çözünür bakır ftalosiyanın	24
Şekil 2.16 : BNCT'de ⁴ He ve ⁷ Li ışınları.....	25
Şekil 2.17 : Alcian Blue molekülü.....	29
Şekil 2.18 : Bir amino asidin sahip olduğu gruplar	30
Şekil 2.19 : D ve L izomer amino asit örnekleri.....	31
Şekil 2.20 : Fenilalanin amino asidinden tirozin oluşum reaksiyonu.....	35
Şekil 2.21 : Üleksit, kolemanit ve tinkal minerallerin doğada görünüşleri	37
Şekil 2.22 : Borik asidin doğal bor mineralleri ile asidifikasyon reaksiyonları	39
Şekil 2.23 : En sık kullanılan organobor bileşikleri	39
Şekil 2.24 : Organoboron bileşiklerinin kimyasal uygulamaları	41
Şekil 2.25 : Amino asitlerden türeyen difenil borinik anhidritlerin yapısal türleri ...	42
Şekil 2.26 : Amino asit türevlerinin difenilborinik anhidrit yapıları	43
Şekil 2.27 : Biyoaktif bor bileşenleri.....	44
Şekil 2.28 : Bortezomib (Velcade, PS341) bileşiği	45
Şekil 2.29 : Biyomedikal olarak kullanılan bor bileşenleri	46

Şekil 5.1 : Tirozin-boc bileşiğinin (1) sentezi.....	53
Şekil 5.2 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin sentezi	54
Şekil 5.3 : 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiği.....	55
Şekil 5.4 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester bileşiğinin sentezi.....	56
Şekil 5.5 : 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato çinko(II) bileşiği	57
Şekil 5.6 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiği.....	58
Şekil 5.7 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit ester bileşiği	59
Şekil 5.8 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehit bileşiğinin indirgemesi	60
Şekil 5.9 : 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril bileşiğinin sentezi.....	61
Şekil 5.10 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimato çinko (II) bileşiği	62
Şekil 5.11 : 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato çinko(II) bileşiği ile boyanan asit mukopolisakkarit dokusunun mikroskopta görünümü.	63
Şekil 6.1 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin sentezi	66
Şekil 6.2 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin FT-IR spektrumu	67
Şekil 6.3 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	67
Şekil 6.4 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	68
Şekil 6.5 : 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiği.....	68
Şekil 6.6 : 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin mass spektrumu	69
Şekil 6.7 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester sentezi.....	69
Şekil 6.8 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	70
Şekil 6.9 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester bileşiğinin ¹¹ B NMR spektrumu.....	71
Şekil 6.10 : 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato çinko(II) ve 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşikleri	72
Şekil 6.11 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) difenil borinik asit esterinin bileşiği	73
Şekil 6.12 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin FT-IR spektrumu	74
Şekil 6.13 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterinin FT-IR spektrumu.....	74
Şekil 6.14 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	75
Şekil 6.15 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterine ait ¹¹ B NMR spektrumu.....	75

Şekil 6.16 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterinin UV-Vis spektrumu.....	76
Şekil 6.17 : 5, 6, 7 numaralı bileşiklerinin UV-Vis spektrumları karşılaştırması	77
Şekil 6.18 : 1×10^{-6} M ile $1,2 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığında bileşik 7'nin UV-VIS Spektrumu.....	78
Şekil 6.19 : 7 bileşiğinin DMSO'da emilim, uyarma ve emisyon spektrumları	79
Şekil 6.20 : DMSO içinde 7 bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin belirlenmesi için tipik bir spektrum	80
Şekil 6.21 : DMSO'da 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) difenil borinik asit ester bileşiğinin fotodegradasyonu.	81
Şekil 6.22 : 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehit bileşiğinin indirgenmesi ...	82
Şekil 6.23 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzilalkol bileşiğine ait FT-IR spektrumu	83
Şekil 6.24 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzilalkol bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	84
Şekil 6.25 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzilalkol bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	84
Şekil 6.26 : 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril bileşiğinin sentezi.....	85
Şekil 6.27 : 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril bileşiğinin FT-IR spektrumu	85
Şekil 6.28 : 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	86
Şekil 6.29 : 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.....	86
Şekil 6.30 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimatoçinko (II) bileşiğinin yapısı	87
Şekil 6.31 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimatoçinko (II) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	88
Şekil 6.32 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimatoçinko (II) bileşiğinin UV-Vis spektrumu	88
Şekil 6.33 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimatoçinko (II) bileşiğinin kütle spektrumu	89
Şekil A.1 : 2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	107
Şekil A.2 : 2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	107
Şekil A.3 : 2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	108
Şekil A.4 : 2 bileşiğine ait mass spektrumu.....	108
Şekil A.5 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	109
Şekil A.6 : 3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	109
Şekil A.7 : 3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	110
Şekil A.8 : 3 bileşiğine ait mass spektrumu.....	110
Şekil A.9 : 4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	111
Şekil A.10 : 4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	111
Şekil A.11 : 4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	112
Şekil A.12 : 4 bileşiğine ait ^{11}B NMR spektrumu	112
Şekil A.13 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	113

Şekil A.14 : 5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	113
Şekil A.15 : 5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	114
Şekil A.16 : 5 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu	114
Şekil A.17 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	115
Şekil A.18 : 6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	115
Şekil A.19 : 6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	116
Şekil A.20 : 6 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu	116
Şekil A.21 : 7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	117
Şekil A.22 : 7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	117
Şekil A.23 : 7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	118
Şekil A.24 : 7 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu	118
Şekil A.25 : 7 bileşiğine ait ^{11}B NMR spektrumu	119
Şekil A.26 : 8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	119
Şekil A.27 : 8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	120
Şekil A.28 : 8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	120
Şekil A.29 : 8 bileşiğine ait GC-MS spektrumu	121
Şekil A.30 : 9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	121
Şekil A.31 : 9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	122
Şekil A.32 : 9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	122
Şekil A.33 : 10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	123
Şekil A.34 : 10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	123
Şekil A.35 : 10 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu	124
Şekil A.36 : 10 bileşiğine ait mass spektrumu	124

N VE O DONOR GRUPLARI İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN BOR TÜREVLERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ

ÖZET

Porfirazin ve türevlerine nazaran özellikle ftalosiyanınlerin pratikte kullanım alanı geniştir. Ftalosiyanınler kaliteli boya ve pigment olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ftalosiyanınler lazer teknolojisinde boyar madde, elektrokromik ve elektrofotografik malzeme, katalizör olarak uygulamaları yanında virüs ve tümörlere karşı fotodinamik tedavi amacıyla da yoğun bir şekilde incelenmektedir.

Ftalosiyanın kelimesi, “nafta (kaya yağı)” ve “siyanin (koyu mavi)” sözcüklerinin Yunanca karşılıklarından türetilmiş olup “ftalosiyanın” (Pc) ismi ilk kez 1933 yılında Imperial Bilim ve Teknoloji Kolejinde çalışan Profesör Reginald P. Linstead tarafından metallsiz ve metalli ftalosiyanınler ile bunların türevlerinden oluşan organik bileşikler sınıfını tanımlamak için kullanılmıştır. Ftalosiyanınler 20. yüzyılda keşfedilen ilk yeni kromofor türevleri olmalarıyla beraber ilk kez 1907 yılında Braun ve Tcherniac tarafından, South Metropolitan Gas Company’de çalışırken asetik anhidrit ve ftalimid’den o-siyanobenzamid sentezi sırasında koyu renkli çözünmeyen bir yan ürün olarak elde edilmiştir. Bu süstitüe olmamış demir ftalosiyanınin yapısı çeyrek yüzyıl sonra Linstead ve Robertson tarafından X-ışınları difraksiyon yöntemi ile aydınlatılmıştır.

Tetrapirool türev makrosiklik bileşikler üzerinde şimdiye kadar birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucu tetrapiroollerin birçok özelliği ortaya çıkartılmıştır. Porfirin ve ftalosiyanınlerin özelliklerinden biri olan, tümör yapılarında birikebilme kapasitesi, üzerinde önemle durulması gereken noktalardan biridir. Diğer yandan tümör tedavisi için yapılan araştırmalar sonucunda BNCT olarak tanımlanan Bor Nötron Yakalama Terapisi geliştirilmiştir. ¹⁰Bor izotoplarının termal nötronları yakalama reaksiyonu sonucu açığa çıkan enerjinin, üzerinde bulunduğu hücreyi yok etmesi esasına dayanan BNCT yöntemi bilim dünyasında şimdiye kadar ki en önemli ve ilgi çekici fikirlerden biri olarak kabul görmüştür. Bu yöntem için ftalosiyanın ve porfirin gibi tetrapirool türevlerinin kullanılması, bu yapılara birden fazla substitue grubun bağlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Böylelikle hedef hücreye yüksek derişimde bor yüklemesi yapılabilmektedir.

Dünya bor rezervlerinin % 70’den fazlasına sahip bir ülke olarak ülkemizde bor her yönü ile çok daha yoğun bir şekilde araştırılmalıdır. Ayrıca bor sanayinin birçok alanında kullanıldığından dolayı bu konu üzerinde önemle durulması gerekmektedir. Tezimizde bu önemli iki önemli konuyu bir araya getirecek yeni bileşikler tasarlanmış, bu bileşiklerin sentez ve karakterizasyonu hedeflenmiştir.

Ftalosiyanınler ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen karboran ftalosiyanınler ve subftalosiyanınler haricinde bor içeren ftalosiyanın ve türevlerine fazla ilgi gösterilmemiştir.

Tez çalışmamızın kapsamında sübstitüentlerde azot ve oksijen grubu içeren 2 çeşit ftalosiyanın sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunlardan biri tirozin aminoasit sübstitüenti içeren ftalosiyanın olup bir diğeri ise dihidroksietilamino sübstitüenti içeren ftalosiyanın olmuştur. Bu sübstitüentlerin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonu sonucunda elde edilen ftalosiyanın ve ftalonitril türevlerinin bor kompleksleri ile etkileşimleri incelenmiştir.

Çalışmanın ilk kısmında; öncelikle tirozin-boc aminoasit (**1**) bileşiği, tirozin aminoasidinin tert-boc bileşiği ile korunması reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. İkinci adımda tirozin-boc ftalonitril (**2**) bileşiği, **1** nolu bileşik ve 4-nitroftalonitrilin DMF içerisindeki reaksiyonuyla elde edilmiştir. Üçüncü adımda tirozin ftalonitril (**3**) bileşiği **2** bileşiğinin TFA ile 5 saat karıştırılması sonucu kırma işlemi ile elde edilmiştir. **3** nolu bileşiğin difenil borinik asit ile esterleşme reaksiyonu sonucu **4** nolu bileşik elde edilmiştir.

1 bileşiğinin IR spektrumunda en belirgin farklılık, tersiyer bütül gruplarından gelen baskın alifatik -CH gruplarının 2981-2846 cm^{-1} 'da görülmesidir. Ayrıca -NH grubunun 3321 cm^{-1} ve koruma grubundan gelen amite ait olan C=O piki de 1673 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. **2** bileşiğine ait IR spektrumundaki C≡N gerilme titreşimleri 2235 cm^{-1} 'de çıkmış ve bu pikin varlığı istenilen yapının olduğunu göstermiştir. **2** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda koruma gruplarının protonlarına ait olan alifatik -CH gruplarının piki 1,38 ppm'de gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 115,64 ppm'de gözlenen pik nitril grubunun karbon atomuna ait olduğu anlaşılmıştır. **3** bileşiğinin IR spektrumundaki gözle görülen değişiklik 2846 cm^{-1} 'de çıkan pikin kaybolması ve koruma grubundan gelen C=O 'in 1673 cm^{-1} 'teki pikin yok olmasıdır. $^1\text{H NMR}$ 'daki 1,38 ppm'deki ve $^{13}\text{C-NMR}$ 'daki 29 ppm'deki alifatik -CH gruplarına ait pikler ortadan kaybolmuştur. **4** numaralı bileşiğin FT-IR spektrumunda **3** bileşiğinde varolan -COOH grubunun yok olmuş ve B-O ve B-N frekanslarının sırasıyla 1419 cm^{-1} ve 1277 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. **4** nolu bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumunda difenil borinik asitten gelen protonlar 8,11-7,25 ppm aralığında gözlemlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise difenil borinik asiteki karbonların sinyali 136,88-130,62-127,26 ppm'lerde çıkmıştır. $^{11}\text{B NMR}$ spektrumunun 8,02 ppm'de ortaya çıkması tetrakoordine olan **4** bileşiğinin oluştuğunu kanıtlamıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında tirozin boc ftalosiyanın (**5**); tirozin-boc ftalonitril (**2**) bileşiğinin N,N(dimetilamino)etanol içerisinde çinko (II) asetat ve DBU ile 24 saat boyunca 140°C sıcaklıkta kaynatılmasıyla elde edilmiştir. Dördüncü adımda tirozin ftalosiyanın (**6**) elde edilmesi **5** bileşiğinin TFA ile 5 saat karıştırılması sonucu boc bileşiğinin kırılması ile elde edilmiştir. Son adımda ise **6** bileşiğinin DMSO çözücüsü içerisinde difenilborinik asit ile kaynatılması sonucu tirozin ftalosiyanın borinik asit (**7**) bileşiği elde edilmiştir.

5 bileşiğine ait IR spektrumunda nitril grubuna ait olan 2235 cm^{-1} pik kaybolmuştur. **5** bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon spektrumunda Q ve B bantları sırasıyla 680 nm ve 350 nm'de gözlenmiştir. **5** nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda **2** nolu öncü bileşiğin spektrumuna benzerdir. **6** bileşiğinin IR spektrumunda tert-bütül grubuna ait olan alifatik -CH gruplarının 2846 cm^{-1} 'daki ve BOC'deki C=O grubuna ait 1673'teki pik yok olmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise öncü olan **5** bileşiğindeki koruma gruplarına ait alifatik -CH'in 1,40 ppm'de çıkan pik kaybolmuştur. **5** nolu bileşiğin **6** nolu bileşikten temel farkı IR spektrumlarında gözlenen **7** nolu bileşiğin COOH grubuna ait broad pikine rastlanmamasıdır. **7** bileşiğinin UV-Vis spektrumunda Q bandı 677 nm'de, B bandı 348 nm'de ortaya çıkmıştır. $^{11}\text{B-NMR}$

spektrumuna ait pik 21,675 ppm'de olup **7** bileşiğinde bor atomunun trikoordine veya çözücü olarak kullanılan pridin-d₅'e bağlandığı tetrakoordine yapıda yapıda olabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın üçüncü kısmında 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehit bileşiğinin (NH₄)₂CO₃ ve NaBH₄ ile indirgenmesinden **8** numaralı bileşik elde edilmiştir. Bir sonraki adımda kuru DMF içerisinde potasyum karbonat varlığında oda sıcaklığında 72 saat süre sonunda **9** numaralı bileşik elde edilmiştir. En son adımda ise **9** bileşiği N,N-dimetilaminoetanolda susuz çinko II asetat ve 2-3 damla 1,8-diazobisiklo[5,4,0]undek-7-en (DBU)'un eklenmesiyle 120°C'de 4 saat sonunda **10** nolu bileşik elde edilmiştir.

8 nolu bileşiğin indirgenmesiyle IR spektrumunda -OH grubunun gerilme bandı 3455 cm⁻¹'de çıkmıştır. **8** numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumunda alkol grubunda bulunan -CH₂ ' ye ait pik 4,61 ppm'de gözlenmiştir. 2,06 ppm'deki pik ise uçlarda bulunan -CH₃ gruplarına ait pikler olarak tespit edilmiştir. **8** numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda alkolün -CH₂OH grubundaki karbon atomuna ait karakteristik pik 65,15 ppm'de gözlemlenmiştir. **9** nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda karakteristik olan -CN grubuna ait pik 2232 cm⁻¹'de çıkmıştır. **8** numaralı bileşikte -OH grubuna asit olan 3455 cm⁻¹'deki gerilme bandı **9** nolu bileşikte gözlenmemiştir. **9** numaralı bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarındaki aromatik halkaya ait protonlar 7,77-7,71-7,48 ppm şeklinde ve ¹³C NMR'ında 161,90-135,14-125,51-123-85-119,95-115,30-111,28 ppm'de çıkmıştır. **10** nolu bileşiğinin ¹H NMR spektrumundaki aromatik protonlar; 7,70-7,08-6,94-6,63-6,56 ppm'de görülmüştür. -OCH₂ grubundaki protonlar 4,1 ppm'de ortaya çıkarken sübstitüentteki -OH'a bağlı -CH₂ protonları 3,73 ppm'de gözlenmiştir. Sübstitüentteki azot atomuna bağlı -CH₂ grubuna ait protonlar ise 4,28 ppm'de gözlenmiştir. **10** nolu ftalosiyanın DMF'teki absorpsiyonunda beklenen Q ve B bantları 685 nm ve 354 nm'de ortaya çıkmıştır.



INTERACTION OF N AND O DONOR GROUP CONTAINING PHTHALOCYANINES WITH BORON DERIVATIVES

SUMMARY

Practical use of phthalocyanines in particular is wider than porphyrazine and its derivatives. Phthalocyanines are used as quality dyes and pigments. In recent years, phthalocyanines have been extensively studied for photodynamic treatment of viruses and tumors, as well as applications in the laser technology as stain, electrochromic and electrophotographic materials, as catalysts.

The phthalocyanine word was derived from the Greek equivalents of the words "naphtha (rock oil)" and "cyanine (dark blue)" and the name "phthalocyanine" (Pc) was first discovered in 1933 by Professor Reginald P. Linstead of Imperial College of Science and Technology, and their derivatives. Phthalocyanines were first discovered in 1907 by Braun and Tcherniac in the South Metropolitan Gas Company, while being the first new chromophoric derivatives discovered in the 20th century. They were obtained as a dark insoluble by-product during the synthesis of o-cyanobenzamide from acetic anhydride and phthalimide. The structure of this unsubstituted iron phthalocyanine was elucidated by Linstead and Robertson a quarter century later by the X-ray diffraction method.

Many studies have been done on tetrapyrrole-derived macrocyclic compounds up to now and these studies have revealed many properties of tetrapyrrols. One of the characteristics of porphyrin and phthalocyanines is the accumulation capacity in tumor tissues, one of the important points to be emphasized. On the other hand, Boron Neutron Capture Therapy, which is defined as BNCT, has been developed as a result of researches for tumor treatment. The thermal neutrons of 10 isotopes have been recognized as one of the most important and interesting ideas up to now in the scientific world, based on the fact that the energy released from the reaction is the destruction of the cell it is on. The use of tetrapyrrole derivatives such as phthalocyanine and porphyrin for this method is due to the fact that more than one substituent group can be attached to this structure. Thus, the target cell can be boron loaded at high concentration.

As a country with more than 70% of the world boron reserves, boron should be investigated much more intensively in every aspect of our country. Moreover, since boron is used in many areas of the industry, it is important to focus on this issue. In the present study, new compounds were designed to combine these two important important compounds, and the synthesis and characterization of these compounds were aimed.

Although there have been a number of studies on phthalocyanines, there has been little interest in boron-containing phthalocyanines and their derivatives other than carbene phthalocyanines and subphthalocyanines.

In the first part of the study; firstly the tirozin-boc amino acid (**1**) compound and the 4-nitrophthalonitrile compound were protected with the tert-boc compound. In the second step, tirozin-boc phthalonitrile (**2**) was obtained by the reaction of **1** and 4-nitrophthalonitrile in DMF. In the third step, the tirozin phthalonitrile (**3**) compound was obtained by subjecting **2** of the compounds to TFA with 5 h of distillation. The esterification reaction of the 3-nitro compound with diphenyl boronic acid afforded the resultant compound **4**.

The most significant difference in the IR spectrum of compound **1** is the dominant aliphatic -CH groups coming from tertiary butyl groups at $2981\text{-}2846\text{ cm}^{-1}$. It was also observed at 3321 cm^{-1} for the -NH group and at 1673 cm^{-1} for the amide C = O pike from the protecting group. The -CN stretching vibrations in the IR spectrum of compound **2** appeared at 2235 cm^{-1} , indicating that this peak has the desired effect. The spectrum of the aliphatic -CH groups belonging to the protons of the protecting groups in the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **2** was observed at 1.38 ppm. In the $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum, it was understood that the peak nitrile group observed at 115.64 ppm belonged to the carbon atom. The visible change in the IR spectrum of compound **3** is the disappearance of the peak at 2846 cm^{-1} and the disappearance of the peak at C = O 1673 cm^{-1} from the protecting group. The peak at 1.38 ppm in $^1\text{H NMR}$ and the aliphatic -CH group at 29 ppm in $^{13}\text{C-NMR}$ disappeared. The -COOH group existing in **3** compounds in the FT-IR spectrum of compound No. **4** disappeared and the frequencies of B-O and B-N were observed at 1419 cm^{-1} and 1277 cm^{-1} , respectively. Proton from diphenyl borinic acid in the $^1\text{H NMR}$ spectrum of the 4-nitro compound was observed at a range of 8.11-7.25 ppm. In the $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum, the signal of the carbons in the diphenyl borinic acid was 136.88-130.62-127.26 ppm. The $^{11}\text{B NMR}$ spectrum at 8.02 ppm proved the formation of **4** compounds with tetracoordination.

In the second part of the study, tirozin boc phthalocyanine (**5**); tirozin-boc phthalonitrile was obtained by boiling the compound (**2**) with zinc (II) acetate and DBU in N, N (dimethylamino) ethanol for 24 hours at 140°C . In the fourth step, tyrosine phthalocyanine (**6**) was obtained by cleavage of the resultant boc compound by mixing **5** compounds with TFA for 5 hours. In the last step, the boronic acid (**7**) compound of the resulting tirozin phthalocyanine was obtained by boiling **6** compounds in DMSO solvent with diphenylboronic acid.

2235 cm^{-1} peak of the nitrile group disappeared in the IR spectrum of compound **5**. The Q and B bands of the **5** composition in the DMSO absorption spectrum were observed at 680 nm and 350 nm, respectively. Compound **5** is similar to the spectrum of the precursor compound **2** in the ^1H -NMR spectrum. In the IR spectrum of compound **6**, 1673 peaks of the aliphatic-CH groups of the tert-butyl group at 2846 cm^{-1} and of the C = O group of BOC disappeared. In the ^1H -NMR spectrum, the peak at 1.40 ppm of the aliphatic -CH of the protecting groups in the precursor **5** compounds is lost. The main difference of the compound **5** with the compound **6** is the absence of the broad peak of the COOH group of compound **7** observed in the IR spectra. In the UV-Vis spectrum of compound **7**, the Q band appeared at 677 nm and the B band at 348 nm. The peak of the ^{11}B -NMR spectrum at 21.675 ppm showed that the boron atom of phthalocyanine **7** was either tricoordinated or by interacting with the solvent pyridine- d_5 used in NMR experiment a tetra-coordinated boron is formed.

In the third part of the work, compound **8** was obtained by reduction of 4- [bis [2-(acetyloxy) ethyl] amino] -benzaldehyde with $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ and NaBH_4 . In the next step, compound **9** was obtained after 72 hours at room temperature in the presence of potassium carbonate in dry DMF. In the last step, for synthesis of compound **10**, **9** is added in N, N dimethylaminoethanol and 2-3 drops of 1,8-diazobicyclo [5,4,0] undec-7-ene (DBU) at 4 hours at 120°C with the addition of anhydrous zinc II acetate.

The stretching band of the -OH group in the IR spectrum was increased to 3455 cm^{-1} with reducing of the compound **8**. The peak of -CH₂ in the alcohol group in the ^1H NMR spectrum of compound **8** was observed at 4.61 ppm. The peak at 2.06 ppm was identified as the peak of the -CH₃ groups at the ends. The characteristic peak for the carbon atom in the group -CH₂OH of alcohol in the ^{13}C NMR spectrum of compound **8** was observed at 65.15 ppm. The peak of the -CN group, which is characteristic of the FT-IR spectrum of compound **9** was found at 2232 cm^{-1} . In compound **8** the tension band at 3455 cm^{-1} which is acid for the -OH group, was not observed in the compound **9**. The aromatic ring protons in the ^1H NMR spectra of compound **9** are in the range of 7.77-7.71-7.48 ppm, and in the ^{13}C NMR spectra 161.90-135.14-125.51-123-85-119.95 -115.30-111.28 ppm. Aromatic protons in the ^1H NMR spectrum of the 10-position compound; 7.70-7.08-6.94-6.63-6.56 ppm. The protons in the -OCH₂ group appeared at 4.1 ppm while the -CH₂ protons bound to the -OH in the substituent were observed at 3.73 ppm. The protons of the -CH₂ group due to the nitrogen atom in the substituent were observed at 4.28 ppm. The expected Q and B bands in DMF absorption of phthalocyanine compound **10** appeared at 685 nm and 354 nm.

1. GİRİŞ

Porfirazin ve türevlerine nazaran özellikle ftalosiyaninlerin pratikte kullanım alanı geniştir. Ftalosiyaninler kaliteli boya ve pigment olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ftalosiyaninler lazer teknolojisinde boyar madde, elektrokromik ve elektrofotografik malzeme, katalizör olarak uygulamaları yanında virüs ve tümörlere karşı fotodinamik tedavi amacıyla da yoğun bir şekilde incelenmektedir. Özellikle çinko ftalosiyanin bileşiklerinin singlet oksijen üretme kabiliyeti, hücre içerisine alımı ve canlı içerisinde antikanser olmasından dolayı geniş çalışma alanına sahiptir [Wang ve diğ, 2016].

Tetrapireol türev makrosiklik bileşikler üzerinde şimdiye kadar birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucu tetrapireollerin birçok özelliği ortaya çıkartılmıştır. Porfirin ve ftalosiyaninlerin özelliklerinden biri olan, tümör yapılarında birikebilme kapasitesi, üzerinde önemle durulması gereken noktalardan biridir. Diğer yandan tümör tedavisi için yapılan araştırmalar sonucunda BNCT olarak tanımlanan Bor Nötron Yakalama Terapisi geliştirilmiştir. ¹⁰Bor izotoplarının termal nötronları yakalama reaksiyonu sonucu açığa çıkan enerjinin, üzerinde bulunduğu hücreyi yok etmesi esasına dayanan BNCT yöntemi bilim dünyasında şimdiye kadar ki en önemli ve ilgi çekici fikirlerden biri olarak kabul görmüştür. Bu yöntem için ftalosiyanin ve porfirin gibi tetrapireol türevlerinin kullanılması, bu yapılara birden fazla substitue grubun bağlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Böylelikle istenilen hücreye yüksek miktarda bor yüklemesi yapılabilmektedir.

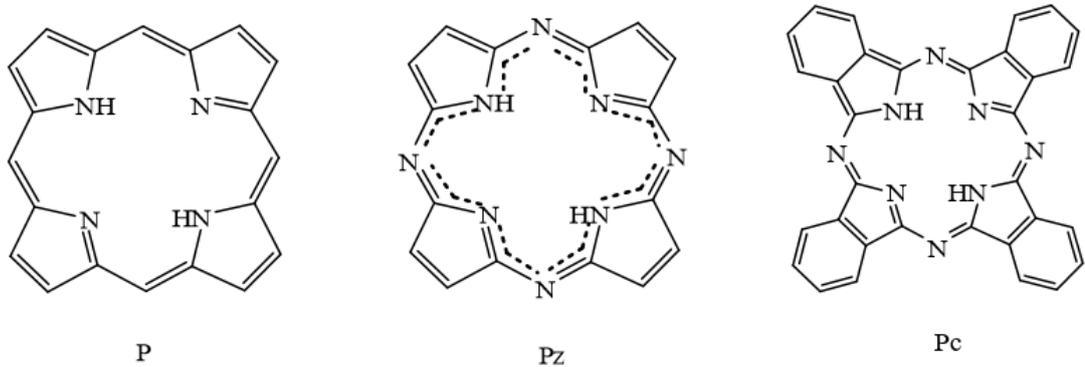


2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ftalosiyanimler

Ftalosiyanimler yaklaşık 90 yıldır yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar ve 21. Yüzyılda yılda 2000'i aşkın patent ve makaleler yayınlanmaktadır. Çoğu gelişmiş ülkelerde ftalosiyanimlerin yıllık üretim kapasitesi 15.000 ton kadar olduğu düşünülmektedir. Akademik yayınlarda genellikle normal porfirin türevleri yayınlanmasına rağmen, ftalosiyanimlerin çoğu patent olarak ifşa edilmektedir. Ftalosiyanimler çok geniş alanlarda kullanılırken, molekül yapısı ve fonksiyonları arasındaki ilişkisi hakkında pek bilgi verilmez. Özellikle elektronik absorpsiyon ve elektrokimyasal boyutları gibi spektroskopik özellikler ftalosiyanimlerin kullanımında önemli yer tutar (Hoshi ve Kobayashi, 2017).

Tetrapirel grubu içeren makrohalkalı bileşiklerden porfirinler (P), porfirazinler (Pz) ve ftalosiyanimler (Pc) bu ailenin en önemli üyelerindendir. Porfirinler porfirin molekülünden, porfirazinler porfirinin mezo, tetraaza sübtitüent yapısında olup ftalosiyanimler ise porfirinlerin yapısal tetraazatetrabenzo analoglarıdır (Şekil 2.1). Ayrıca ftalosiyanimler, 18 π elektron sistemli düzlemsel makrohalkadan oluşan, tetrabenzoporfirazin içeren parlak mavi, yeşil tonlarında ki bileşiklerdir (McKeown, 1998).



Şekil 2.1 : Porfirin (P), Porfirazin (Pz), Ftalosiyanim (Pc).

Ftalosiyanimler, ilk kez 1907 yılında Braun ve Tcherniac tarafından ftalimid ve asetikanhidrit ile o-siyanobenzamid sentezi sırasında mavi renkli bir yan ürün olarak bir rastlantı sonucu bulunmuştur (Moser, 1983). Daha sonra 1927 yılında Diesbach ve Von der Weid tarafından piridin içinde o-dibromobenzen ve bakır (I) siyanürden, 1,2-disiyanobenzen sentezi sırasında bakır kompleksi olarak elde edilmiştir.

Ftalosiyanimler, şiddetli $\pi \rightarrow \pi^*$ geçileri gösteren düzlemsel heteroaromatik π -konjuge sistemi bulundukları için genellikle mavi-yeşil tonlara sahiptir. Bazı durumlarda özel merkez atomlarının varlığı ile bu renklerin daha farklı olması mümkün olabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı mavi ve yeşil tonlara sahip olan ftalosiyanimler boya ve pigment olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ftalosiyanimlerin pek çok uygulaması, onların karakteristik π -konjugasyonlarından ileri gelmektedir. Uygulama alanları, ftalosiyanim halkasındaki süstitüe gruplarda değişiklik yaparak ya da merkezdeki metal atomunun değiştirilmesi ile ayarlanabilmektedir (Leznoff ve Lever, 1989).

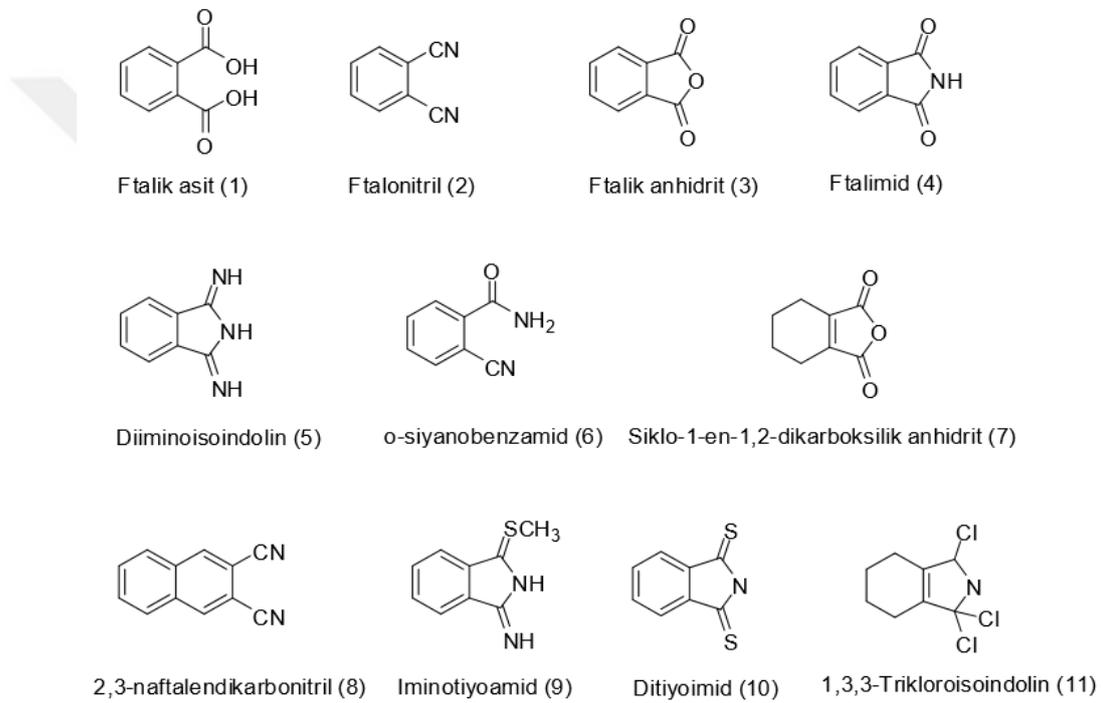
Ftalosiyanimler bozunmadan süblimleştiğinden ve bazıları kolay kristallendiğinden çok saf ürün olarak elde edilebilirler. Isısal yönden kararlıdırlar ve 400-500 °C'ye kadar önemli bir bozunmaya uğramazlar. Vakumda metal komplekslerinin büyük bir kısmı 900 °C'den önce dekompoze olmaz. Kuvvetli asitlere ve bazlara karşı dayanıklıdırlar. Sadece kuvvetli yükseltgenlerin (dikromat veya seryum tuzları) etkisiyle ftalik asit veya ftalimide parçalanarak makrohalka bozunur (Arslanoğlu, 2004).

Ftalosiyanimlerin malzeme bilimindeki uygulama alanlarına örnek olarak; lazerler, kanser tedavisinde fotodinamik eleman, Rosenthal (1991) optik veri depolama sistemleri, fotokopi, kimyasal sensör, sıvı kristal malzemeler, non lineer optik malzemeler ve elektrokromik gösterge cihazları verilebilir (Subbotin ve diğ, 1986). Ftalosiyanimler ayrıca yazıcı mürekkebi, boya, plastikler ve tekstilde renklendirici olarak kullanılmaktadır. Özellikle yazıcı mürekkeplerinde bakır ftalosiyanim kullanımı oldukça önemli bir yer tutar. Yeşilimsi mavi renk tonuna sahip bakır ftalosiyanim renkli yazıcılar için uygundur. Klorlu ve bromlu türevleri yeşil organik boyar madde olarak çok önemlidir. Ayrıca yüksek kaliteli mürekkeplerin üretiminde (tükenmez

kalemlerde, ink jetlerde v.b) ve tekstil boyası olarak kullanılmaktadırlar (Selçukoğlu, 2005).

2.2 Ftalosiyanın Genel Sentez Yöntemleri

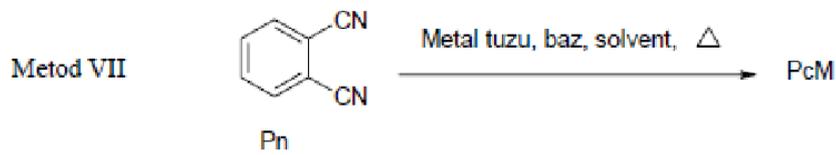
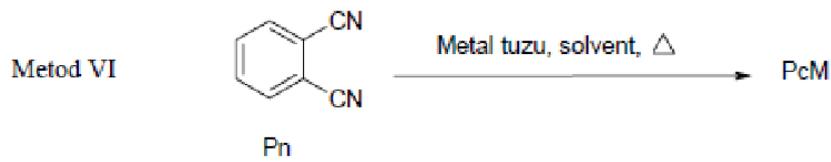
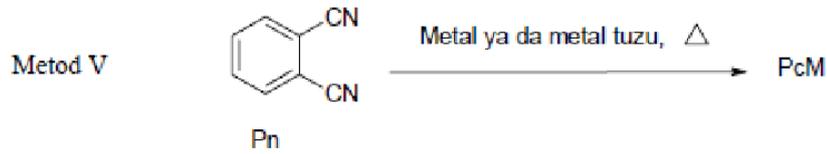
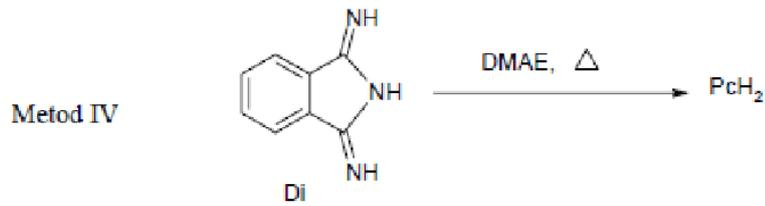
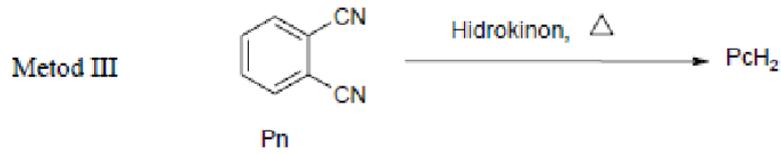
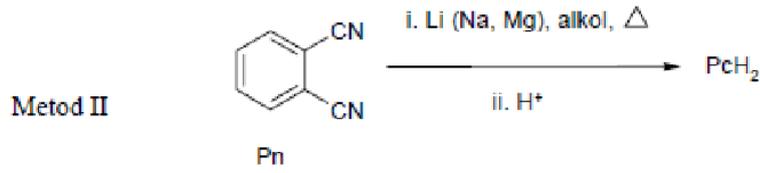
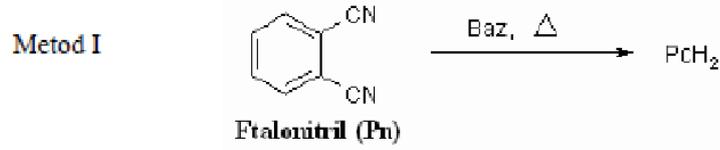
Ftalosiyanın aromatik o-dikarboksilik asit türevleri, ftalik asitler, ftalonitriller, ftalik anhidritler, ftalimidler, diiminoisindolinler ve osiyano benzamidlerde yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içinde veya doğrudan ısıtılmasıyla elde edilirler (Şekil 2.2).



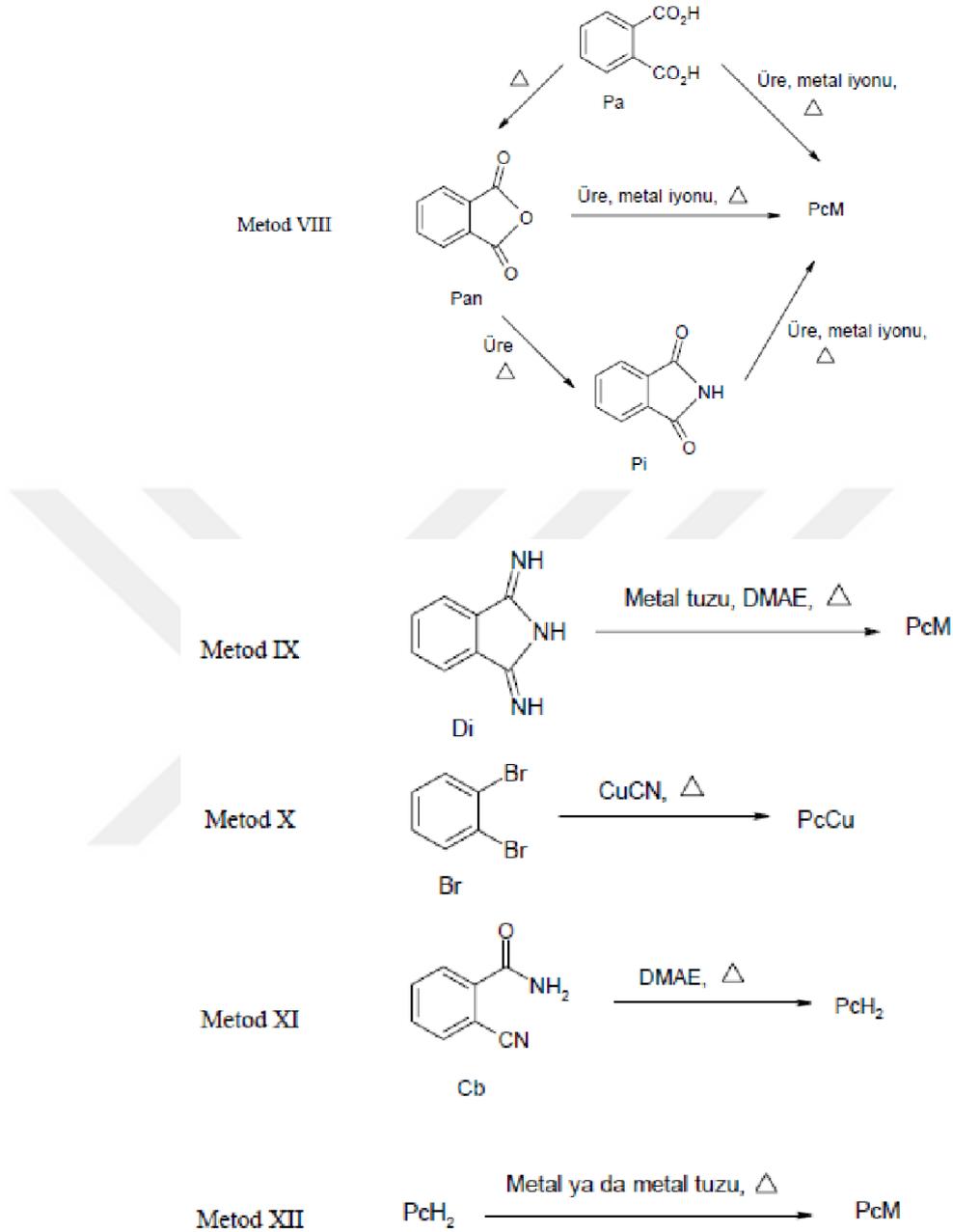
Şekil 2.2 : Temel Ftalosiyanın Başlangıç Maddeleri.

Ftalosiyanın anorganik kimya için en önemli özelliği periyodik tablodaki çoğu metalle kompleks oluşturarak sentezlenebilmesidir (Lever, 1965). Örnek verilecek olursa bir metal tuzu ile yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içerisinde metalli ftalosiyanın kompleksi elde edilir (Leznoff ve diğ. 1982; Leznoff ve diğ., 1996). Tablo 2.1'de ftalosiyanın genel sentez metodları özetlenmiştir (Kadish ve diğ., 2000).

Çizelge 2.1 : Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Yöntemleri.



Çizelge 2.1 (Devam) : Ftalosiyanın Genel Sentez Yöntemleri.



2.2.1 Metalsiz ftalosiyanın (H₂Pc) sentezi

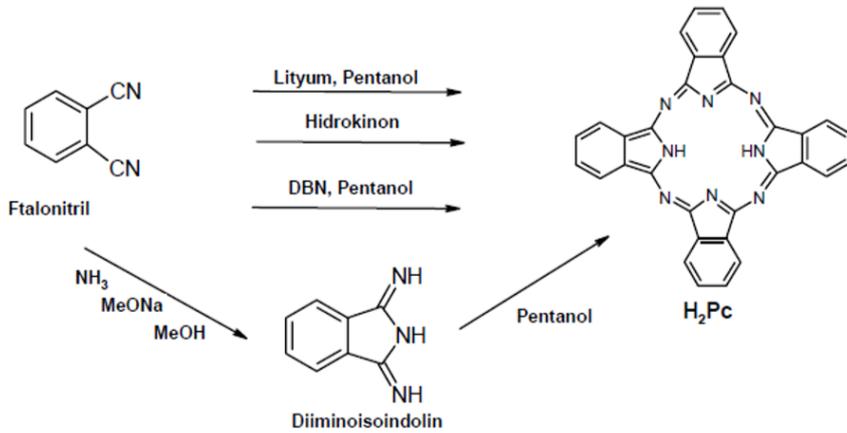
Metalsiz ftalosiyanın sentezi yapılırken genellikle ftalonitril (1,2-disiyanobenzen) bileşiği kullanılır. Ftalonitrilden H₂Pc (metalsiz ftalosiyanın) oluşturmak için çeşitli siklotramerizasyon metotları vardır (Şekil 2.3), (Leznoff ve Lever, 1996).

*İndirgeyici ajan olarak kullanılan hidrokinon gibi bileşenlerin içerisinde çözünmüş ftalonitrilin siklotramerizasyonu ile H₂Pc hazırlanabilir.

*Ftalonitrilin ftalosiyanine dönüşmesinde etkili bir siklotetramerizasyon için nükleofilik engelleyici olmayan kuvvetli baz olan 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU) ve 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) ftalosiyanınların sentezinde ilk kez Tomoda (Tomoda ve diğ, 1980) tarafından kullanılmışlardır.

*Metalsiz ftalosiyanın oluşumu için başka bir yöntem ise Li_2Pc gibi bazı metal iyonlarının sulu asit çözeltisi ile metalizasyonu sonucu merkeze yerleşemeyen metal sayesinde H_2Pc hazırlanmasıdır.

*Ftalonitrile amonyak eklenmesi ile elde edilen 1,3-diiminoisindolinin, DMAE çözücüsünün içerisinde geri soğutucu altında kaynatılarak siklotetramerizasyon sonucu metalsiz ftalosiyanın sentezi elde edilebilir (Brach ve diğ, 1970).



Şekil 2.3 : H₂Pc'nin Sentez Şeması.

2.2.2 Metalli ftalosiyanın (MPc) sentezi

Metalli ftalosiyanın sentezi yapılırken birçok yöntem kullanılabilmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (Şekil 2.4);

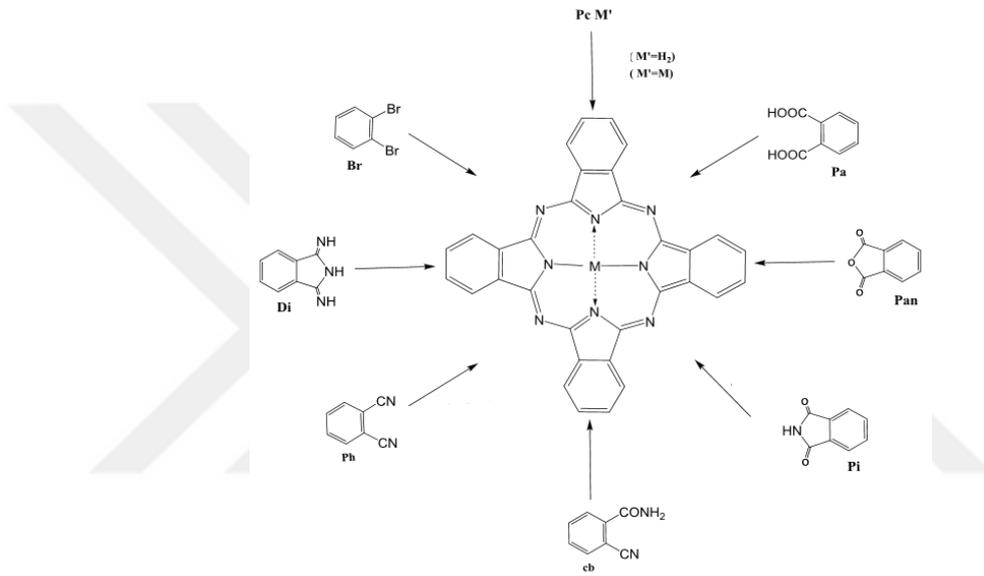
*Ftalonitrilden veya diiminoisindolinden siklotetramerizasyon reaksiyonu için tamamlayıcı etki gösteren metal iyonu kullanılarak sentezlenebilir.

*Başka yöntem olarak MPc, azot varlığında (üre) metal tuzu kullanılarak (örneğin çinko (II) asetat ya da nikel (II) klorür) ftalik anhidrit veya ftalimid ile sentezlenebilir.

*Alternatif olarak, H₂Pc ya da Li_2Pc ve metal tuzu arasındaki reaksiyon da MPc meydana getirebilir. Ancak bu yol biraz risklidir. Çünkü H₂Pc'nin çoğu klonaftelen

veya kinolin gibi kaynama noktası yüksek organik çözücülerde çözünme gerektirebilir.

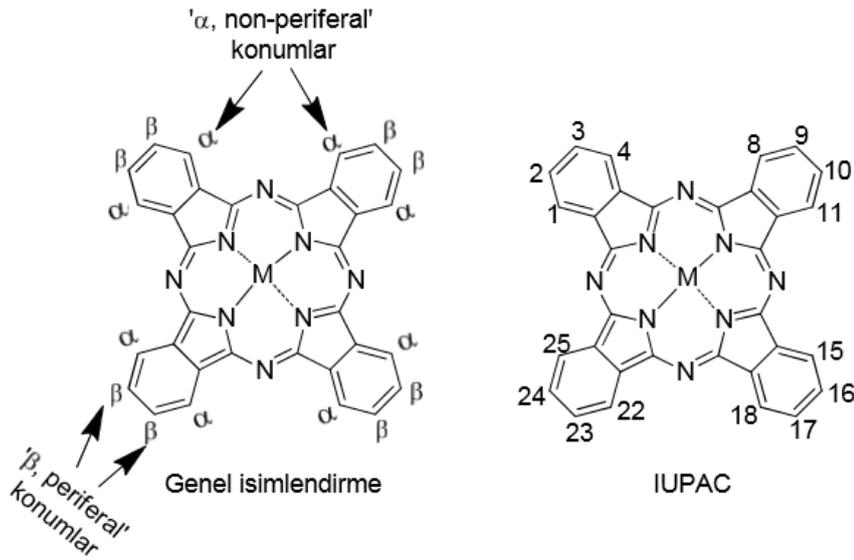
*Aggregasyon reaksiyonu olan ve çözücüsüz gerçekleştirilen reaksiyonda bir metal iyonu ile ftalonitrilin ısıtılması, metalli ftalosiyaninlerin sentezi için uygun bir yöntemdir. Bu yöntemde sıcaklık 200 °C'nin üzerinde çok yüksek noktalara kadar çıkar, ancak süstitüe olmayan metalli ftalosiyaninlere ek olarak, süstitüe metalli ftalosiyanin türevleri de hazırlanabilir (Tamilova ve diğ, 1983). Fakat sıcaklığa karşı hassas olan süstitüentler için bu yöntem uygun değildir.



Şekil 2.4 : Metalli ftalosiyaninlerin genel sentez yöntemleri.

2.2.3 Tetra ve okta süstitüe ftalosiyaninlerin sentezi

Ftalosiyanin komplekslerinde toplam 16 adet süstitüsyon pozisyonu bulunmaktadır. Ftalosiyanin halkasındaki α -süstitüentler 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 ve 25 numaralı non-periferal konumlardaki bulunurken, β -süstitüentler 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 ve 24 numaralı periferal konumlarında bulunurlar (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 : Ftalosiyenin kompleksinin sübstitüe konumlandırılması.

Tetra-sübstitüe ftalosiyenlerin izomer yapıları 4 çeşittir, bunlar; C_{4h} , C_{2v} , C_s ve D_{2h} şeklinde karışım halinde bulunurlar. Bu karışım halinde bulunan izomerlerin birbirlerinden ayırt edilmesi oldukça zor ve çaba isteyen bir durumdur (Rager ve diğ, 1999).

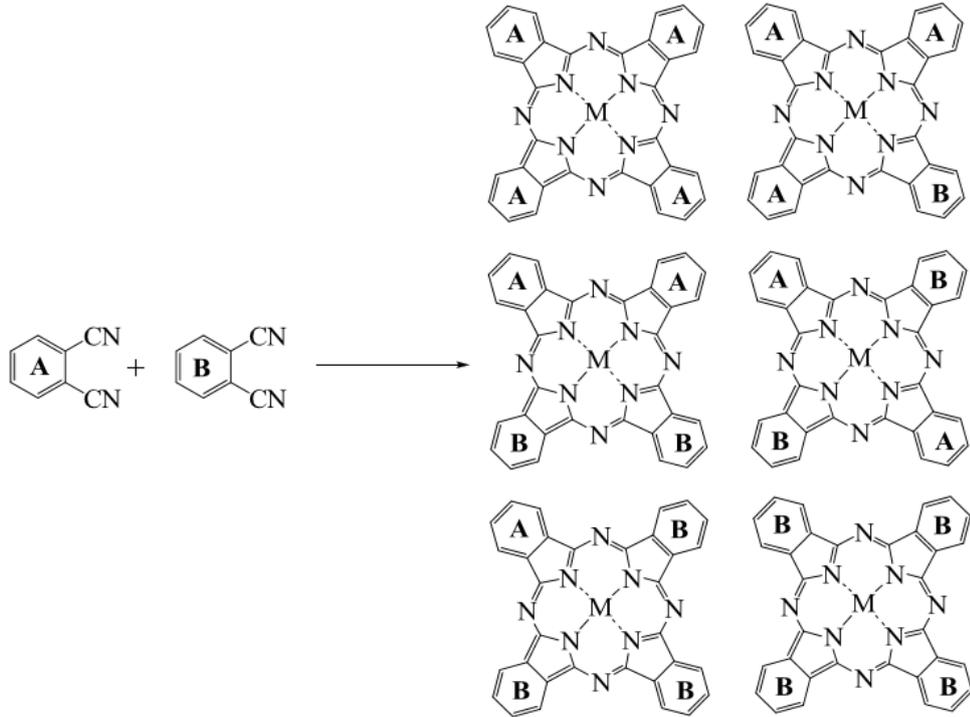
Okta-sübstitüe ftalosiyenler disübstitüe ftalik asit türevlerinin siklotetramerizasyonu ile elde edilmektedir. Bu tür oktasübstitüe ftalosiyenler simetrik özelliklerinden dolayı sadece bir izomere sahiptirler. 4,5-pozisyonlarında sübstitüent içeren ftalonitriller simetrik öncü bileşiklerin ile birlikte tek bir izomer oluştururken, 1,2- veya 3,4-pozisyonlarında iki farklı sübstitüent bulunduran disübstitüe ftalonitriller, monosübstitüe ftalonitriller gibi izomer karışımı oluştururlar (Nemykin ve Lukyanets, 2010).

Tetra-sübstitüe ftalosiyenler okta-sübstitüe ftalosiyenlere göre daha yüksek çözünürlük gösterirler. Çünkü tetra-sübstitüe komplekslerin katı durumda düzenlenme dereceleri düşük ve çözücü molekülleri ile kuvvetli etkileşimleri söz konusudur. Bu durum tetra-süsbsstitüe molekülleri çözücü içerisinde kolay çözünmelerini sağlar. Ayrıca halkanın β -sübstitüent konumlarındaki grupların asimetrik düzenlenmelerinden dolayı simetrisi daha düşük olan izomerler daha yüksek dipol momentlere sahip olurlar (Chen ve diğ, 2006).

2.2.4 Asimetrik süstitüe ftalosiyeninler in sentezi

Ftalosiyenin halkasında bulunan dört izoindolin bileşiminin en az bir tanesine farklı süstitüent bağlanması halinde oluşan tetramerizasyon reaksiyonu ile asimetrik ftalosiyeninler elde edilmektedir. Makrosiklik halkanın çözünürlük, elektrofiziksel, reaktivite ve elektrokimyasal gibi özelliklerin aynı anda tek bir üründe oluşması ve uygulama alanında çeşitlilik meydana gelmesi için asimetrik ftalosiyeninlerin sentezi yaygınlaşmıştır (De La Torre ve diğ, 2000; Torres, 2000; Fernandez-Lazaro ve diğ, 1999).

İki farklı süstitüent olacak ftalonitrilden yola çıkılarak asimetrik ftalosiyeninler sentezlenir. Meydana gelen ve ayrılması zor olan bu yönteme istatistiksel kondenzasyon denir ve sonuçta altı farklı ürün elde edilir (Şekil 2.6). Oluşan ürünlerden istenilen yapıyı ayırabilmek için kromatografik teknikler kullanılır. Bu yöntem hedeflenen ürünün verimini arttırmak için kullanılır. Bu reaksiyon türü, genellikle AAAB veya ABBB tipi ftalosiyeninlerin eldesi için kullanılmaktadır. Bu yöntemde reaktiviteleri birbiriyle aynı olan iki farklı ftalonitril türevinin 3:1 (A:B) oranında reaksiyona sokulması ile sağlanır. Böylelikle AAAA % 33, AAAB % 44 verimle elde edilir. Diğer çapraz kondenzasyon ürünleri ise %23 oranında elde edilir.



Şekil 2.6 : İki farklı süstitüentten asimetrik ftalosiyeninlerin sentezi.

2.3 Ftalosiyeninlerin Saflaştırılma Yöntemleri

Ftalosiyeninler bağlı oldukları sübstitüe gruplara göre çözünürlük farklılığı gösterirler. Genelde çözünürlükleri düşük olduğundan çok temiz bir ürünü elde etmek için saflaştırma yöntemleri de bir o kadar zordur. Ftalosiyeninlerin saflaştırmalarını şu şekilde sıralayabiliriz;

- 1) Çözünürlükleri düşük olduklarından çeşitli çözücülerle yıkayarak safsızlıklardan uzaklaştırmak; örneğin, metallsiz ve metalli ftalosiyeninlerin çoğu yüksek kaynama noktasına sahip 1-kloronaftalen ya da kinolin gibi aromatik çözücülerden tekrar kristallendirilebilir (Lever, 1965; Barrett ve diğ., 1936). Ayrıca, sübstitüe olmamış ftalosiyenin türevleri ve bu ftalosiyeninlerin uygun metal iyonlarını (Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ru^{2+} gibi) içeren yapılar piridin gibi koordine olabilen çözücüler kullanılarak tekrar kristallendirmek,
- 2) Simetrik olmayan ftalosiyeninlerin saflaştırılmasında, alumina ve silikajel gibi dolgu maddeleri kullanılarak normal, flaş ya da vakum yöntemleri ile kolon kromatografisi uygulamak,
- 3) Kuvvelli asit içinde örneğin derişik H_2SO_4 içinde çözdükten sonra buzlu suda çöktürmek,
- 4) Sübstitüe ftalosiyenin içerisinde çözünmeyen safsızlıkları alabilmek için çözünen ftalosiyenin ekstrasasyonu yapılarak çözücüden uzaklaştırmak ve tekrardan kristallendirmek,
- 5) Jel geçirgenlik kromatografisi
- 6) Süblimasyon yöntemleri,
- 7) Ftalosiyeninlerin tetra ve okta sübstitüenleri sentez edilirken her zaman sübstitüe gruplar birbirleri ile aynı simetrik yerlerde bağlanması beklenmez. Bu gibi durumlarda İnce Tabaka Kromatografisi (TLC), yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC), işlemleri uygulanır. Eğer bunlarla da ayrıma sözü konusu değılse meydana gelen izomer karışımı ftalosiyenin elde edilir. Bu

karişım birbirinden ayrılamaz ve hiçbir ayırma yontemi kullanılmadan ürün o karişım Şeklinde elde edilir.

- 8) Ftalosiyeninler dimer, trimer ve dendritik yapıları, yukarıda açıklanan saflaştırma yontemleriyle saflaştırılabilir. Bununla birlikte, elde edilen dimer, trimer ve dendritik yapılar da elementel analiz ve TLC yontemleriyle kontrol edilebilmektedir (Nevin ve diğ, 1987).

2.4 Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları

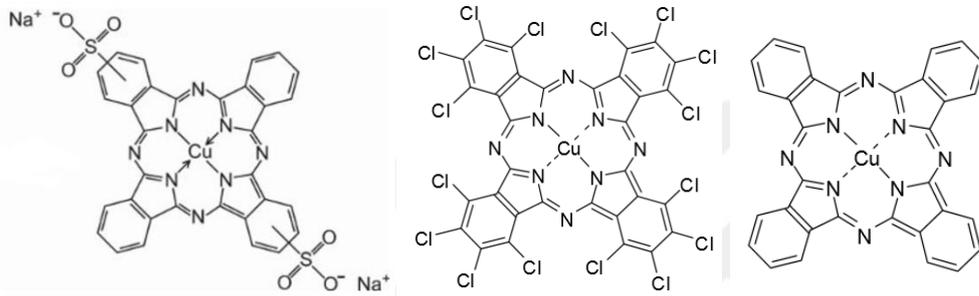
Ftalosiyeninler yapı itibariyle; yüksek kararlılıkları, ışığa karşı duyarlı olmaları, renklerinin (genelde mavi-yeşil) yoğun olması gibi birçok özellik taşımalarından dolayı ilk keşiflerinden günümüze kadar çok farklı alanlarda uygulamaları yapılmış ve gün geçtikçe değişik sübstitüe gruplar ierdike uygulamaları da bir o kadar genişlemiştir. Bu tetrapirrol türevi olan ftalosiyeninlerin önemi gün geçtikçe artmış ve buna paralel olarak da kullanımı yelpazesi fazlalaşmıştır. Bu yelpaze içinde; öncelikle pigment ve boyar madde, kimyasal sensör, elektrofotografi, optik veri toplama, sıvı kristaller, güneş pilleri, optik filtreler, ink jet baskı, non-lineer optik cihazlar, katalizör, ince filmler ve son zamanlarda çok yaygın olarak kullanılan PDT, floresans biyo görüntüleme ve BNCT gibi tıbbi uygulamalarda yer almıştır.

2.4.1 Boyar madde ve pigment

Metalli ftalosiyeninler içerisinde bakır içeren ftalosiyeninlerin diğer metallilere göre rengini daha iyi verdiği ve boyar madde olarak kullanılmasının daha uygun olduğu ilk defa 1927 yılında İsviçre’de bulunmuştur. Ticari olarak ismi Monastral Blue (Manastır Mavisi) olarak bilinen bakır ftalosiyenininin renginin parlaklığını arttırmak için sülfirik asitten oktrme yontemi yapılmıştır. Bu renkli maddenin farklı boyama alanlarında kullanılabilmesi için znrlğn arttırıcı sülfo grubu içeren bileşenleri sentezlenmiştir (McKeown, 1998). Slfo grubu içeren bakır ftalosiyenininin sodyum tuzu Direct Blue 86 olarak isimlendirilirken, aynı Şekilde sülfo grubu içeren ancak amonyum tuzu içeren bakır ftalosiyenin ise Direct Blue 199 olarak isimlendirilmiştir (Şekil 2.7). Bu ftalosiyenin boyar madde örnekleri arttırılabilir. Örneğin kobalt içeren ftalosiyenininin amin türevi Phthalogen Dye IBN ismiyle ticari olarak bulunurken yine

çözünürlüğü fazla olan Solvent Blue 38 ve Solvent Blue 48 ticari olarak bilinen ftalosiyaninlere örnektir.

Çok canlı mavi ve yeşil renklere sahip ftalosiyaninler tekstil dışında yazıcı mürekkebi, kalem mürekkeplerinde, metal ve plastik yüzeylerin renklendirilmesinde, otomobil kaplamalarında, deterjanların renklendirilmesi, bazı polimerlerin renklendirilmesinde kağıt endüstrisinde kullanılmaktadır. Günümüzde endüstrinin gittikçe artan talebini karşılamak üzere yılda binlerce ton ftalosiyanin mavi ve yeşil boyar madde olarak üretilmektedir.



Şekil 2.7 : Bakır ftalosiyanin pigmentleri.

2.4.2 Kimyasal sensör

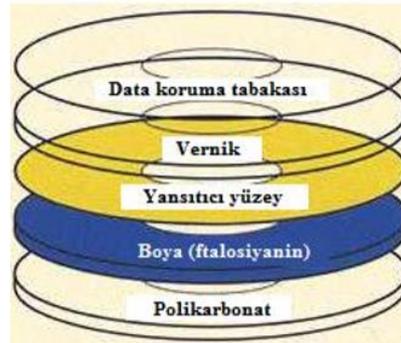
Ftalosiyaninler en çok dirençli gaz sensörler olmak üzere optik gaz sensör, elektrokimyasal ve kütle sensörler olarak kullanılmışlardır. Ftalosiyaninlerin yapı itibarıyla ısıya ve kimyasallara karşı dayanıklı olması sebebiyle sensör uygulamalarında kullanılmalarını sağlayan diğer özellikleridir (Petty, 1996; Roberts 1990). Farklı özelliklere sahip ftalosiyaninlerin sentezlenmesi, hassas malzemeler için gerekli olan bileşiklerin artmasını sağlamaktadır. Çok değişik ftalosiyanin ailesi içinde bulunan double-decker (sandviç türü) ftalosiyaninler, farklı fizikokimyasal özelliklerine sahip olduklarından dolayı bu tür sensör uygulamalar için uygun bileşiklerdir. Ftalosiyaninlerin zengin elektrokimyasal ve elektrokromik davranışları gerçek yarı iletkenliklerinden ötürü çevreden meydana gelebilecek onların fizikokimyasal özelliklerinde en ufak bir değişikliğin bile kolaylıkla ölçülebilmesini sağlamaktadır.

2.4.3 Elektrofotografi

Elektrofotografi, üzerine ışık düştüğünde elektriksel direnci azalan fotoiletken maddelerden yararlanarak gerçekleştirilen görüntü elde etme işlemi olup bunu yaparken kimyasal olarak titanil ftalosiyanimler kullanılmaktadır. Titanil ftalosiyanim bileşiminin iki kristal yapısında olduğu bilinmesine rağmen X-ray analizinde bir çok yeni kristal modifikasyon türü ortaya çıkmıştır. Ticari ismi Optron olarak bilinen bu tür ftalosiyanimler Konica tarafından geliştirilmiştir. Orient Chemicals galyum ftalosiyanim ve alüminyum μ -oxo dimer gibi yeni foto iletken ftalosiyanimler sentezlemiş ve piyasaya sunmuştur. Günümüzdeki lazer yazıcılarda gizli görüntünün oluşturulması için kullanılan en etkili madde titaniloksiftalosiyanim tip IV polimorfudur (Enokida ve diğ, 1990).

2.4.4 Optik veri toplama

Son yıllarda hızla gelişen teknoloji üzerine birçok bilginin optik teknikler kullanılarak bilgisayarlarda saklanması üzerine optik verilerin depolanması birçok bileşenin içinde ftalosiyanimlerin de kullanılmasını ortaya çıkarmıştır. Ftalosiyanim bileşenlerinin yapı itibarıyla çok kararlı olmaları ile birlikte yarı iletken diyot lazerleri için uygun olduğundan diskler üzerinde uzun süreli bilgilerin depolanması ilgi çekici olmuştur. (Şekil 2.8) İnce bir film halinde disk üzerine yerleştirilen ftalosiyanimler noktasal lazer uygulaması ile malzemenin ısıtılarak süblimleşmesi sağlandıktan sonra ortaya çıkan oyuklar optik olarak farkedilir ve bu şekilde okuma-yazma işlemleri gerçekleştirilir (Moussavi ve diğ, 1988).

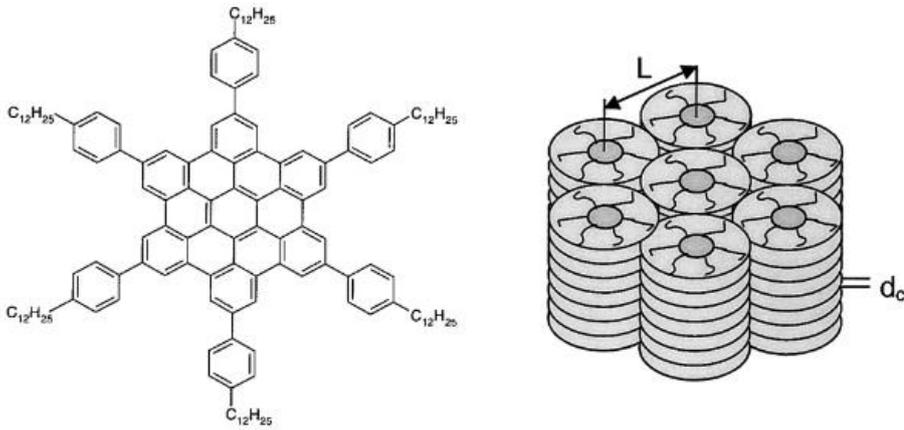


Şekil 2.8 : Optik veri depolayıcı kesiti.

2.4.5 Sıvı kristaller

Ftalosiyanimlere alkil, taç eter, alkoksi gibi farklı süstitüent grupları gelerek termotropik sıvı kristal özellik kazandırılabilir. Ftalosiyanimlerin bu şekilde sıvı kristal özellik kazanmaları ve ilgisinin büyük olması iletken olma potansiyeline sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. 1979 yılında ilk kez liyotropik özellikte bulunan ftalosiyanim tetrakarboksilik asit süstitüent olup 1982 yılında ise termotropik özellikteki ftalosiyanim J. Somon tarafından bulunmuştur (Piechocki ve diğ, 1982). Bilgisayar ekran üretiminde, otomotiv sektöründe, havacılık sanayinde, kalite kontrol cihaz ekranlarında ve birçok alanda kullanılan sıvı kristaller özellik gösteren ftalosiyanimler son zamanlarda yoğun bir şekilde sentezlenmektedir.

Sıvı kristal malzemelerin en önemli yapısal özellikleri kolon şeklinde olup, genel olarak periferal konumlarında alkil grubu taşıyan disk şeklinde rijit aromatik bileşenlerden oluşmuştur (Şekil 2.9), (Cook ve diğ, 1987). Bu yapıya sahip malzemeler ısıtıldıklarında kendiliğinden kolonlar oluşturmakta bu özellikte olmaları bu malzemelerin ışık enerjisinin veya elektrik yükünün anizotropik transferi için önemli bir durumu içermektedir (Fox ve diğ, 1998; Herwig ve diğ, 1996; Liu ve diğ, 1995).



Şekil 2.9 : Kolon şeklindeki hegzagonal ftalosiyanim bileşikleri.

2.4.6 Güneş pilleri

Yüksek redoks kimyası, etkin foton hasadı ve p-tipi yarıiletkenlik özelliklerini taşıyan yaklaşık 700 nm’de yüksek uyarılma katsayısını sahip ftalosiyanimler yüksek kararlılığa, yüksek LUMO enerji seviyesine ve bundan dolayı yüksek boşluk

hareketliliğine sahiptirler. Ftalosiyenin bu özellikleri sebebiyle güneş enerjisi uygulamaları üzerine çok çalışma yapılan bileşik sınıfını oluşturmaktadırlar.

Yarıiletken polimer veya fulleren gibi alıcı moleküllerle ftalosiyeninler fotovoltaik cihazlara anten olarak eklenmektedirler (Rostalki ve Meissner, 2000). Bu özellikten dolayı ftalosiyenin-C60 diyod ve ftalosiyenin-esaslı polimer örnekleri sentezlenerek konjuge polimer/ fulleren karışımlarına ilave edilmiştir. Fakat elde edilen yapıların verimleri çok düşük olduğu görülmüştür (Martínez-Díaz ve diğ, 2003). Ftalosiyeninler UV/kırmızı/mavi/yakın IR spektral bölgedeki yoğun absorpsiyon sebeplerinden dolayı boyaya karşı duyarlı güneş pillerinde boya olarak kullanılmaktadır (Hagfeldt ve Graetzel, 1995).

2.4.7 Optik filtreler

Ftalosiyeninlerin monomerik kromoforları spektral absorpsiyonları ve fotokimyasal kararlılıklarından dolayı optik filtre uygulamalarında kullanılmaktadırlar. Filtrelerde kullanılan organik boyalar cama, plastiğe ya da jelatin üzerine ince bir tabaka halinde kaplanmalıdır ve bu jelatin filtrelerde suda çözünür boyalar kullanılmalıdır (Suzuki, 1990). Ancak ftalosiyeninlerin monomerik yapıda olanları kuvvetli aggregasyon gösterdiklerinden dolayı jelatin filtrelerinde kullanılamazlar (Ng ve diğ, 1999).

Esnek optik filtrelerin üretilmesi için ftalosiyeninlerin termoset ve termoplastik polimerlerle uyumluluğu gözetlenmektedir. Bu esnek olan filtreler arzu edilen boyutlarda ve şekillerde kesilip işlenebilir. Elde edilen ftalosiyeninlerin polimerler ile ahengi sağlanarak plastik içined monomerik yapı gösteren çözelti oluşturmaları gerekmektedir. Bunun için ftalosiyeninlerin periferel bölgelerine kumilfenoksi gibi grupların birleşmesiyle meydana gelmektedir. Bir ftalosiyenine termoplastik özellik kazandırılması için polimer ve ftalosiyenininin çözeltisi hazırlanarak basit bir şekilde elde edilebilir. Bu tür filtreler ftalosiyeninlerin vinilasetat-etilen kopolimerinin okta- α -butoksi gibi bileşiklerle süstitüe olmasıyla elde edilebilir (Van Haeringen ve diğ, 1998).

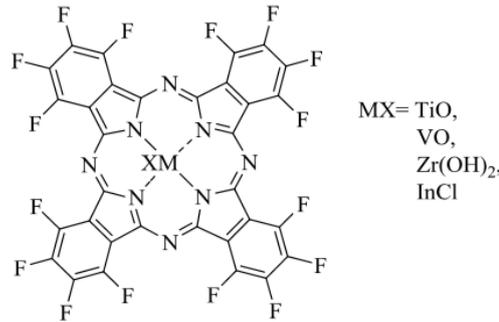
2.4.8 Ink jet baskı

Ftalosiyenininin bakır ile yapmış olduğu kompleksleri bir çok pozitif özelliklerinden dolayı ink jet baskıda temel renk olarak tercih edilmektedirler. Cl-Direkt Mavi 199

kodlu ftalosiyenin yüksek çözünürlük sergilemesine rağmen kağıttaki kullanımlarında suya olan davranışları düşük kalmaktadır. Bu nedenle geliştirilen teknoloji ile son zamanlarda zwitteriyonik yapıda ve yapısında amin, sulfonik asit gruplarına sahip Cl-Pigment Mavi 15 kodlu ftalosiyenin türevi sentez edilmiştir. Bu yapıda bulunan amin ve sülfonat grupları alkali mürekkepte çözünürken, amin ve sülfonat arasında gerçekleşen zwitteriyon yapısı kağıt üzerinde çözünmemektedir ve bu şekilde istenilen görüntü elde edilmektedir (Thomas, 1990).

2.4.9 Non-linear optik cihazlar

Ftalosiyaninlerin non-linear optik uygulamaları incelenmiş ve ışığın belli bir aralıkta/yoğunlukta ayrılmasında kullanılmışlardır. Bu özelliklerde ftalosiyaninlerin kullanılabilmesi için kısa optik yol uzunluğuna sahip olmaları gerekir ki bu da ftalosiyanin çözeltilerinin derişik halde veya geçirgen ince filmler halinde hazırlanmaları gerekmektedir. Çözelti içindeki aggregasyonu azaltabilmek için yapının aksiel konumlarına florofenil ve triflorometilfenil süstitüe indium ftalosiyaninler veya katehol içeren titanyum ftalosiyaninler çözelti halinde kullanılmaktadırlar. Katı filmlerde ise hekzaadekafluoroalkoksi bileşiklerinin ftalosiyaninleri ($F_{16}PcTiO$, $F_{16}PcVO$, $F_{16}PcZr(OH)_2$, ve $F_{16}PcInCl$) kullanılmakta ve bu yapılar ile kuvvetli non-linear optik absorpsiyonlar elde edilmektedir (Tian ve diğ, 1997).



Şekil 2.10 : Non-linear optik uygulamalarda kullanılan Pc bileşiği.

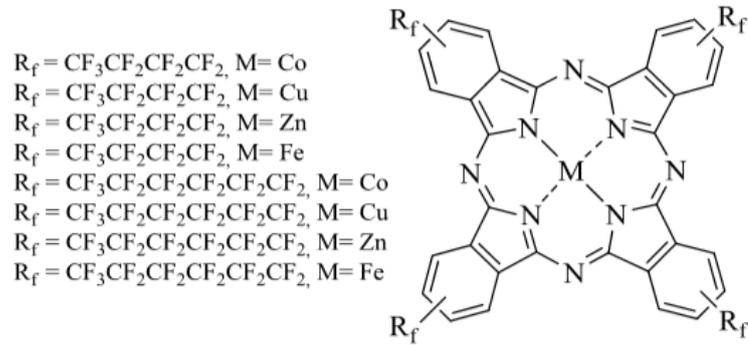
2.4.10 Katalizör

Ftalosiyaninlerin periyodik cetveldeki belli başlı metaller ile kompleks oluşturması onların pek çok alanda katalizör olarak kullanılması özelliğini ortaya çıkarır. Özellikle yükseltgenme-indirgenmede aktif olan metaller ile kompleksi birçok önemli reaksiyonların katalizlenmesinde görev alır. Ham petrol içindeki kötü kokulu tiyolleri

uzaklaştırmak için kristal FePc ya da CoPc gibi heterojen oksidatif katalizör kullanılmıştır. Bu olay “Meroks Yöntemi” şeklinde isimlendirilir. Meroks Yöntemi’nde yapılan bazı değişiklikler silikajelde meydana gelen koloidal parçacıklar kullanılmasını ve çözünmeyen bir polimere metalli ftalosiyanın bağlanması ile olmuştur. FePc ve CoPc komplekslerin H₂S yok etmesi gibi özellikleri, bu tür bileşiklerin deodorant gibi evde kullanımları için yol göstermiştir.

Metalli ftalosiyanınlerin zeolit içerisine hapsedilmesi onların kendi oksidasyonunu engeller ve heterojen kataliz için önemli bir yer tutar. Zeolit içerisine absorbe edilmiş demir ftalosiyanınler alkanların okside olması için kullanılırlar ve artan özgülük sergilerler (Thomas, 1990).

Perfloroalkil grupları içeren metalli ftalosiyanınlerin moleküler oksijenle katalitik aktiviteleri yükseltgenme reaksiyonu benzil alkol ve etil benzen için incelenmiştir (Qiu ve diğ, 2009). En yüksek katalitik aktiviteye sahip olan CoPc, alkil gruplarından daha uzun zincirli olan perflorohekzil grubu belirlenmiştir. Ayrıca metal içeren ftalosiyanınlerin bu tür reaksiyonlardaki aktivitelerinin metale göre değiştiği görülmüş ve sıralaması şu şekilde yapılmıştır: CoPc > FePc > CuPc > ZnPc.



Şekil 2.11 : Katalitik uygulamalara yönelik perfloroalkil grupları taşıyan metalli ftalosiyanınler.

2.4.11 İnce filmler

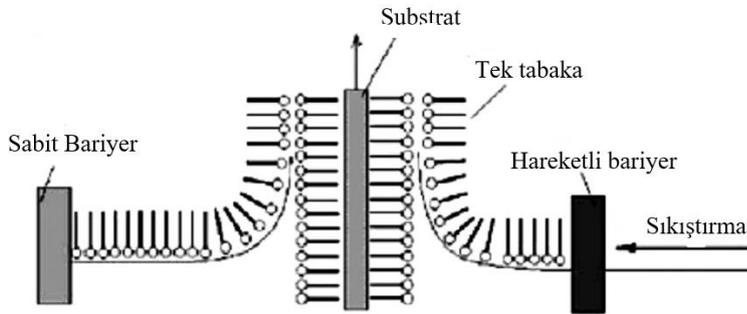
Elektronik yarıiletken cihazlarda ve optik kaplamalarda yaklaşık olarak 1µm kalınlığındaki tabakalardır. Ferromanyetik ince filmler genellikle bilgisayarların veri depolaması gibi hafıza alanlarında kullanılması için tercih edilmektedir. İnce film

üretiminde, spin kaplama, vakumda ince film oluşturma, soljel ve Langmuir-Blodgett gibi değişik teknikler kullanılabilir.

Yüksek saflıkta ve yüksek performansta katı malzemelerin elde edilmesi için kimyasal buhar çöktürme (CVD) çok sık kullanılan bir yöntemdir. Bu proseste substrat, uçucu bir maddeye maruz bırakılır ve istenilen yapı meydana gelecek şekilde reaksiyona girmesine izin verilir. Bu oluşum esnasında bazı istenmeyen uçucu yan ürünler meydana gelir. Bu meydana gelen yan ürünler reaksiyondan geçirilen gaz akışıyla uzaklaştırılır. Kimyasal buhar çöktürme prosesi, düşük basınç, atmosfer basıncı ve ultra yüksek vakumda yapılabilir.

Spin kaplama, spinner cihazı kullanılarak substratın üzerinde çözücünün fazlası konularak merkezkaç kuvverinin etkisiyle substrat belirli bir hızda döndürülerek düz yüzeyler üzerinde ince filmlerin meydana getirildiği bir yöntemdir. Bu işlemden döndürme olayı filmin istenilen kalınlığa ulaşması ile son bulur. Sistemde kullanılan çözücü uçucudur ve spinner cihazı ne kadar yüksek hızlı döndürülürse filmin kalınlığı da bir o kadar ince olur. Çözeltinin derişimi ve çözücünün özellikleri, filmin kalınlığını etkileyen etmenlerdir.

İnce filmleri değişik kalınlığa ve tanecik boyutuna sahip ftalosiyanınların sentezi mümkündür. Bu çeşit ince filmlerin yapısındaki değişiklikler yüksek çözünürlüğe sahip X-ray difraksiyonu ile gözlemlenebilir. Ftalosiyanınların ince film özellik oluşturmaları için üretiminde en çok Langmuir-Blodgett (LB) tekniği kullanılmaktadır.



Şekil 2.12 : Tekli tabakadan langmuir-blodgett filmi oluşturulması.

Ftalosiyeninlerin süstitüe gruplarına göre çözünürlüklerinin artması ya da azalması uygulama alanları için oldukça önemli olup langmuir-blodgett film yapımında da çözünürlüğünün fazla olması gerekmektedir. Langmuir-Blodgett tekniğiyle elde edilen çinko ftalosiyenin ve ZnPc'nin florlanmış türevinin ince filmlerinin biçimi ve genel yapısal özellikleri X-ray kırınım analizi, FT-IR spektroskopisi ve mikro-raman spektroskopisi ile incelenmiş ve bu çinko ftalosiyenin florlu ve florsuz filmlerinin özellikleri karşılaştırılmıştır (Gaffo ve diğ, 2007).

2.4.12 Tıbbi uygulamalar

Sensör, katalizör ve optik alan gibi birçok alanda uygulaması olan ftalosiyeninlerin bağlandıkları süstitüe gruplarına göre biyolojik aktiviteleri de sağlık alanında oldukça ilgi görmüş ve araştırma alanı olmuştur.

2.4.12.1 Fotodinamik terapi (PDT)

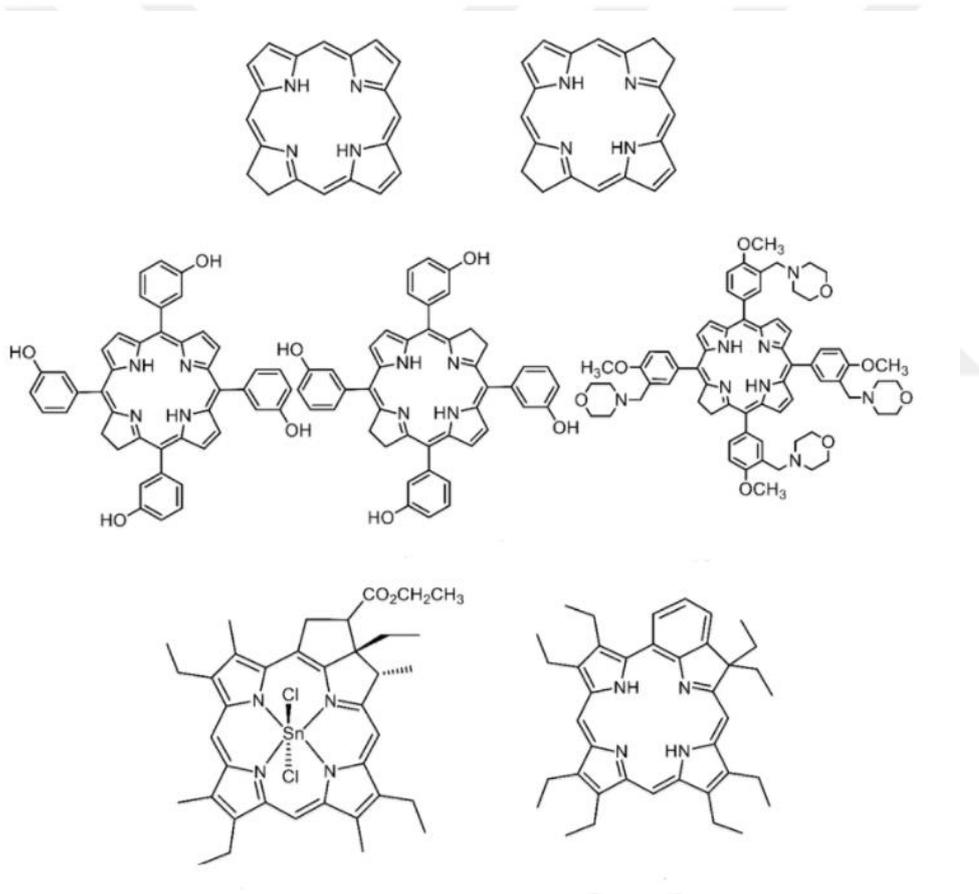
Işığın canlı vücudundaki etkisi seneler öncesinden bilinmektedir ve bazı kimyasallar ile etkisi hala araştırılmaktadır. Işığın bu etkisi 1900 yılında ilk kez Raab tarafından keşfedilmiştir. Daha sonraları 1942 yılında Auler ve Banzer bilim adamları denek hayvanlarına porfirin enjekte etmiş ve UV ışığının altında canlı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 1976 yılında ise ilk defa ışığın kimyasallar ile tümörlere karşı savaşı klinikte uygulanmaya başlanmıştır. 1993 yılından itibaren ise bazı Avrupa ülkelerinde farklı tümörler için fotodinamik terapi uygulaması yapılmaya devam edilmekle beraber terapi için uygun kimyasalların keşfi için çalışmalar yapılmaktadır.

Malign tümörler için yaygın bir şekilde kullanılan tedavilerin başlıcaları; kemoterapi, radyoterapi, nükleer tıp ve ameliyat olmasına rağmen son yıllarda fotodinamik terapi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu terapinin diğer uygulamalara göre üstün bir kaç özelliği vardır, bunlar; foto algılayıcı olan bileşenin sadece tümörlü dokuyu yok etmesi ve etrafındaki canlı hücrelere herhangi bir etkisinin olmaması ve hedef olan tümörlü dokunun görünür ışıkla uyarılması bu tedavinin seçici olmasını göstermektedir (Levy ve Obochi, 1996).

Hematoporfirin türevleri birincil nesil foto algılayıcı bileşenlerinin ilk bilinenlerindedir. Ancak bu bileşenlerin yüksek dalga boylarında düşük absorpsiyon göstermeleri ve vucüta bulunan melanin ve hemoglobin gibi kromofor gruplarının

ışığı saçmalarından ve absorplamalarından dolayı gerekli olan ışığın dokuya nüfüs etmesindeki kuvveti azaltmaktadır (Phillips, 1997).

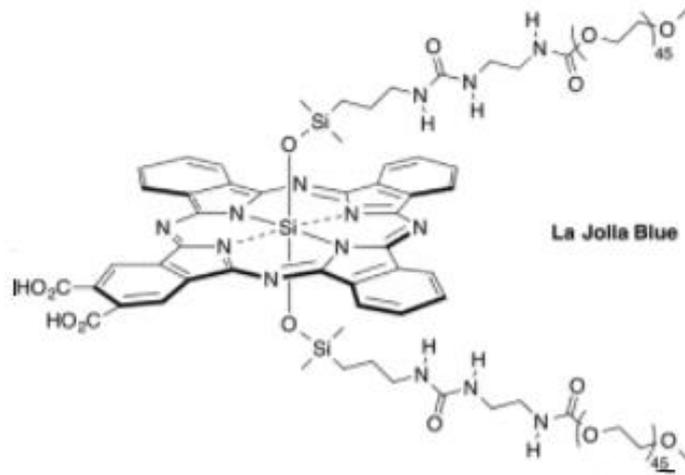
Ftalosiyaninler ise ikincil nesil foto algılayıcı olarak bilinmekte ve porfirin halkasına göre daha fazla aromatik halka içerdiklerinden dolayı ışığı daha yüksek dalga boyunda absorbe ettikleri için fotodinamik terapide hematoporfirinlere göre çok daha düşük dozlarda kullanılabilirler. Ftalosiyaninlerin uzun dalgaboyunda yaklaşık olarak 700nm’de ışığı absorplayabilmeleri, triplet halde iken uzun ömürlere sahip olmaları ve ışık kullanılmadığında herhangi bir toksik etkilerinin olmaması bu bileşenlerin fotodinamik terapide etkin bir şekilde kullanılabilirliğini oldukça arttırmaktadır (Nyman ve Hynninen, 2004; Oleinick ve diğ, 2002; Jori, 1992).



Şekil 2.13 : Porphirin türevlerinden ikincil nesil foto algılayıcılar.

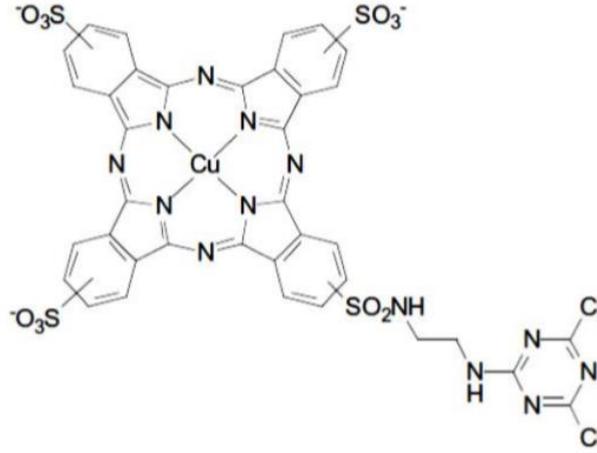
2.4.12.2 Floresans biyo görüntüleme

Ftalosiyenin bileşikleri tıbbi alanda uygulanmaya devam etse de biyo görüntüleme renklendirici olarak kullanılması diğer uygulamalara göre pek yaygın değildir. Ftalosiyenler genel olarak su içerisinde çözünmezler o yüzden suda agregasyon yönelimi gösterirler ve biyolojik bağlanma için fonksiyonel grup içermezler (Sürgün, 2013). Biyo görüntüleme alanında kullanılmak için ilk sentez edilen ftalosiyenin bileşiği La Jolla Blue isimli ticari bir boyadır (Şekil 2.14). Biyolojik kullanım için benzen halkasında iki tane serbest karboksilik asit ve eksen konumunda iki tane polietilen glikol zinciri ihtiva eder. İçerdiği bu moleküller sayesinde ftalosiyenin suda çözünürlüğü artar. Ftalosiyenin halkasına aminoasit, protein gibi biyolojik moleküller bağlanabildiğinden biyo-görüntüleme ve biyoanalitik uygulamalarda kullanılabilir (Devlin ve diğ, 2000; Walker ve diğ, 1996).



Şekil 2.14 : Silisyum ftalosiyenin La Jolla Blue.

Suda çözünürlüğü ile bilinen bakır ftalosiyanine benzen halkasından bağlanmış sülfoguplarının sentezi ilk olarak 1990'larda metalli türevleri Renzoni ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.15), (Renzoni ve diğ, 1996).



Şekil 2.15 : Suda çözünür bakır ftalosiyanın.

2.4.12.3 Bor nötron yakalama terapisi (BNCT)

Nötron yakalama terapisi, birçok değişik atom çekirdekleri tarafından termal nötronların yakalama reaksiyonlarında üretilen radyasyonun tanımıdır. Bu reaksiyon enerjisi tahrip olmuş seçici doku tarafından kullanılır ve bu sebepten ötürü sadece kötü tümörlerin tedavisi üzerinde değil geniş anlamda aktif olarak kullanılmaktadır. Buradaki amaç ve süreç tümörün bulunduğu yerdeki komşu, yakın normal hücrelerden ödün vermeksizin yapısı bozulmuş tümör hücrelerini yok etmektir.

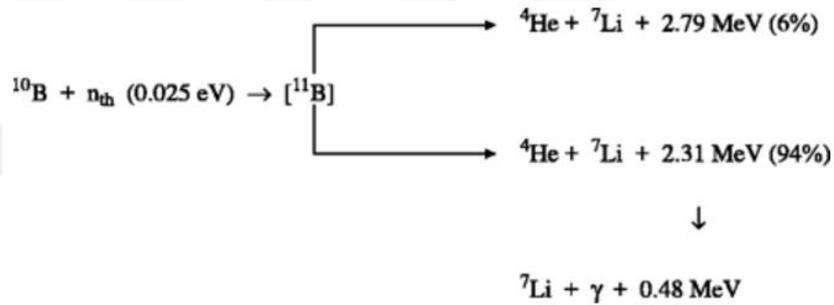
Nötron yakalama terapisinin özünde radyasyon prosedürünün amacı vardır. Bu yeri tam olarak bilinmeyen tümör hücrelerinin, kalıcı kanser hücreleri olarak tekrarlanmaması için kökünü kurutmaktır. Bugünkü radyasyon yöntemleri bu şekilde spesifik seçiciliğe sahip değildir. Bu yöntemler genelde kötü huylu hücrelerin radyasyona karşı benzer eş normal hücrelerden daha fazla hassasiyeti olduğu varsayımı üzerine düşünülmektedir. Ancak ne yazık ki, bu varsayım her zaman farkedilmez ve değişik malign hücreler yüksek bir şekilde hem kemoterapi hem de radyoterapi karşı dayanıklılık gösterebilir (Albert ve diğ, 1998).

Yakalama terapisi, normal hücreleri etkilemeksizin kötü tümör hücrelerinin tamamen kökünü kurutmak için geliştirilmiş ve terapi için farklı moleküller sentezlenerek hedeflenen amaca ulaşılmaya çalışılmıştır.

Bor nötron yakalama terapisi, yüksek doğrusal enerji transfer α parçacıkları ve geri tepme lityum çekirdeği üretmek için düşük enerjili termal nötronlar ile ^{10}B saçıldığında meydana gelen nükleer reaksiyon üzerine kuruludur. BNCT’de klinik ilgi ilk olarak

yüksek dereceli kötü beyin hücrelerinin, cilt primerleri ve beyin metastaslarının tedavisi için öngörülmüştür. Son zamanlarda ise baş, boyun ve akciğer kanserinde kullanılmıştır. BNCT için nötron kaynakları nükleer reaktörler ile sınırlıdır. Bu reaktörler Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, birkaç Avrupa ülkeleri ve Arjantin’de mevcuttur. Hızlandırıcılar epidermal nötronların üretiminde kullanılabilir ve bunlar bazı ülkelerde geliştirilmeye devam etmektedir fakat şu an hiçbiri BNCT için kullanılmamaktadır.

Teorikte BNCT, seçici olarak kötü huylu hücreleri yıkıma uğratmak için bir yol sağlar ve bunu yaparken normal hücelere zarar vermez. Doğal elementel borun meydana getirdiği radyoaktif olmayan ^{10}B , yüksek doğrusal enerji transfer α parçacıkları ve ^7Li çekirdeği oluşturmak için düşük enerjili termal nötronları saçtığına oluşan fizyon reaksiyonları ve nükleer yakalama üzerine kurulmuş bir terapidir (Şekil 2.16), (Rolf ve diğ, 2005).



Şekil 2.16 : BNCT’de ^4He ve ^7Li ışınları.

Verilen Radyasyon Türleri

BNCT esasında, tümör ve normal hücelere direk doğrusal enerji transfer (LET)’den farklı olarak 3 tip iyonizasyon radyasyonu yollanılmaktadır, bunlar;

- Normal doku hidrojen atomları [$^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$] tarafından termal nötronların yakalanması ile oluşan düşük LET γ ışınları,
- Azot atomlarının [$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$] termal nötronları yakalamasından ve hızlı nötronların saçılmasından üretilen yüksek LET protonları,
- ^{10}B fizyon reaksiyonlarının ve termal nötron yakalama ürünlerinden ortaya çıkan ^7Li iyonlarından ve ağır yüklü α parçacıklarından açığa çıkan yüksek LET

Biyolojik Etkinlik Faktörleri

$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaksiyonunun biyolojik etkilerini tanımlamak için ^{10}B 'un mikrodağılımı daha önemlidir. Bu reaksiyondaki dozun bileşenleri için ölçülen biyolojik etki faktörleri ilaca bağımlıdır. Bileşen biyolojik etkiler özel bor taşıma ajanının dağılımı tarafından güçlü bir şekilde etkilenir. Bunlar α parçacıkları ve ^7Li iyonlarının toplam tesiri olarak tanılanır.

Klinik Dozimetri

Kafa derisine radyasyon dozunun $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ bileşeni BNCT anında kandaki ölçülen bor konsantrasyonu üzerine dayanmaktadır. Azotla yakalama reaksiyonundan açığa çıkan protonlar ve hidrojenle hızlı nötronların çarpışmasından meydana gelen geri protonlar bütün dokular için ışının yüksek LET bileşenlerinde kullanılır.

Bor Taşıma Ajanları

BNCT için bor taşıma ajanlarının geliştirilmesi yaklaşık 50 yıl öncesine dayanmaktadır ve devam etmekle beraber yüksek öneme sahiptir. Başarılı bir bor taşıma ajanı için en önemli gereklilikler şu şekilde sıralanabilir;

- a) Yüksek tümör alımıyla normal doku alımı eş zamanlı olarak yüksek tümör/beyin ve tümör/kan konsantrasyon oranları (>3-4:1) vucutta düşük toksite göstermeli,
- b) Tümör hücrelerine yaklaşık $20 \mu\text{g } ^{10}\text{B}$ tümör konsantrasyonu,
- c) BNCT esnasında kandaki ve normal dokulardaki hızlı temizlenme ve tümörde etki süreklilik gerektirmektedir.

Bu kriterlerin hepsinin gerçekleştirilmesi için tek bir tane bor taşıma ajanı yoktur. Yeni kimyasal sentetik teknikler ve biyolojinin, biyokimyannın gelişmesiyle etkili ajana ve farklı türlerine ihtiyaç duyulur. Bu bileşenleri sentez ederken en can alıcı amaç, normal dokulara en az toksite verecek şekilde, tümör içine radyasyonun törapi dozları yollanırken bor konsantrasyonunu verimli olarak seçici tümöre hedeflenmesidir (Rolf ve diğ, 2005).

Birincil ve ikincil Nesil Bor Taşıma Ajanı

1960'ların başında ve 1950 yıllarında BNCT'nin klinik denemelerinde bor taşıma ajanı olarak borik asit ve onun bazı türevleri kullanılmıştır. Fakat bu kimyasal bileşiklerin seçici olmaması, zayıf tümör yakalama ve düşük tümör/beyin oranına ulaşması gibi bazı eksik yöneleri bulunmaktadır (Farr ve diğ, 1954; Godwin ve diğ, 1955). 1960'larda düşük molekül ağırlıklı bor içeren kimyasal bileşiklerin yüzlercesinden 2 farklı bor bileşiği ortaya çıkmıştır. Bunlarda biri arilboronik asite Snyder ve diğ. (1958) dayanan BPA olarak adlandırılan [(L)-4-dihidroksi-borilfenilalanin] olup bir diğeri ise yeni keşfedilen polihedral boran anyon, sodyum merkaptodekahido-kloso-dodekaborat'a Soloway ve diğ. (1967) dayanan BSH olarak adlandırılan bir bileşendir. Bu 2. nesil bileşenler düşük toksiteye sahip olup benzer moleküller ile karşılaştırıldığında hayvan tümörlerinde daha uzun süreklilik göstermekte ve tümör/beyin ve tümör/kan bor oranı >1 şeklindedir. ¹⁰B bakımından zengin BPA ve BSH'ın Japonya, Amerika, Avrupa ve Arjantin'de klinik olarak suda çözünebilir fruktoz bileşenleri kullanılmıştır. Bunların ilaçları ideal olmamasına rağmen güvenilirlikleri yayınlanmıştır (Rolf ve diğ, 2005).

Üçüncü Nesil Bor Taşıma Ajanları

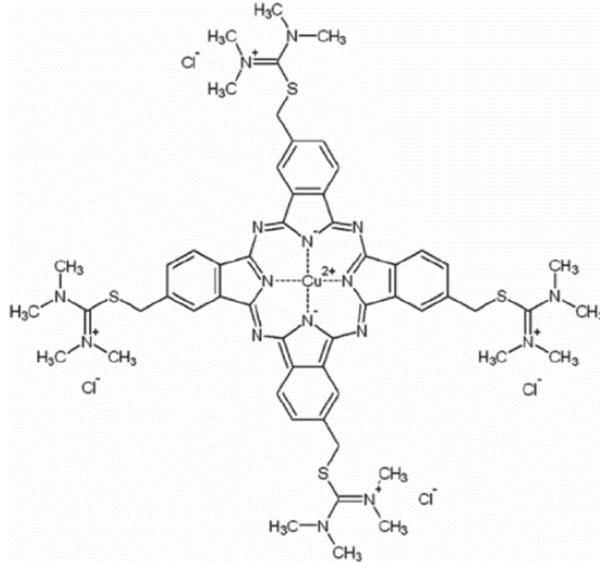
Üçüncü nesil olarak adlandırılan bu bileşikler kararlı bir bor grubunu veya kümesini içeren bu grup tümör hedefli parçaya düşük molekül ağırlıklı biyomoleküller veya tek kloral antikolar gibi hidrolitik olarak kararlı bir şekilde bağlıdır. Bu düşük molekül ağırlıklı biyomoleküller; kemoterapi, fotodinamik terapi veya antiviral terapilerin çeşitli kademelerinde görev alırlar (Rolf ve diğ, 2005). Üçüncü nesil bor taşıma ajanları, bor kümesinin hidrolitik kararlı olması tümör hedefli türe bağlı gruplardan oluşmaktadır. Bu tür özelliklere sahip olan örnekler, düşük molekül ağırlığına sahip biomoleküller veya monoklonal antikolar (mAb)'dır. Kemoterapi, fotodinamik terapi, antiviral terapiler gibi tedavilerde çeşitli kademelerinde bu tür düşük molekül ağırlıklı seçimli hedefleme özelliklerine sahip biyomoleküller görev alırlar (Barth ve diğ, 2005).

2.4.12.4 Doku boyama

Ftalosiyanın yukarıda sayılan çok fazla uygulama alanlarının yanısıra seneler öncesinde tıbbi alanda doku boyamada kullanıldığı kanıtlanmıştır. Carnoy fiksatif ile fikse edilmiş sıçan dokusunun floresans boya ile boyanması için disülfonik asit sübstitüentli Cu ftalosiyanın içeren yaklaşık 100 asidik, bazik ve noniyonik boya gözardı edilip saklanmıştır. Bir doku boyanın floresansı, bir konjuge bağ sayısı kesme değeri kullanılarak tahmin edilir. Ftalosiyanın boyaları sulu çözeltide aggrege olma eğilimindediler. Deterjanların ise bu yapıları ayırdığı ve misel oluşturmaya meyilli olduğu bulunmuştur. Hücre komponentleri ve boyalar arasındaki etkileşimleri test etmek amacı ile deterjanlar kullanıma uygun görülmüştür. Metanaminyum türevi içeren Cu ftalosiyanın olan alcian blue GS sıçan rektumu ve göz küresini boyar. Rektum ve göz küresinde asidik mukopolisakkarit belirlemek için boya tayinine fotoakustik mikroskopi uygulanır (Thomas, 1990).

Katyonik dört thiouronium yan zincirine (Alcian Blue) sahip bir ftalosiyanın molekülü, patoloji laboratuvarlarında, mukopolisakkarit tipi dokuların boyanmasında etkili bir şekilde kullanılmıştır ve bu boya ile dokunun çok detaylı bir görünümü elde edilmiştir. Alcian Blue, 1949'da piyasaya sürüldükten sonra histokimiyadaki en önemli boyalardan biridir. İstenilen tinktoryal proseslerden oluşan stabil bir kromofora sahiptir ve diğer katyonik boyalarından (örn. toluidin mavisi, metil yeşili, vs.) farklı olarak boyama desenleri üretmek için kolaylıkla manipüle edilebilir. Alcian Blue (Şekil 2.17), nükleik asitlerin müdahalesi olmaksızın asit polisakkaritleri ve bağ dokusu glikozaminoglikuronanları (kondroitin sülfat vb.) boyamak için özel olarak uygundur. Bunun sebebi, nükleik asitlerin yığılmış baz çiftlerine interkalasyonu engelleyen büyük boyutudur. Sadece, riboz fosfat omurgasının negatif yüklü gruplarına bağlanmış gibi davranır ve bu şekilde, polinükleotid sargılara interkalasyon yapabilen boyalardan farklıdır. pH'ı değiştirerek veya ortam tuzu konsantrasyonunu

ayarlayarak, moleküler biyolojik terimlerle diğer boyaların çoğundan daha kolay yorumlanabilen karakteristik paternler elde edilir. (Scott, 1980).

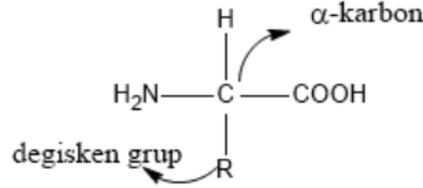


Şekil 2.17: Alcian Blue molekülü.

2.5 Amino Asitler

Amino asitler hem amino hem de asidik grup içeren organik maddeler olarak tanımlanırlar. Glisin haricindeki tüm amino asitler simetrik bir karbon atomuna sahiptir ve optik aktivite sergilerler. Amino asitlerin kesin konfigürasyonları gliseraldehitler referans alınarak yapılır. Pirolin haricindeki tüm amino asitler α -karbon atomuna (Şekil 2.18) bağlı temel bir karboksilik grubu ve amino grubuna sahiptir. β - amino asitte bir amino grubu β karbonuna bağlıdır. Bazı proteinlerde translasyon sonrası modifiye edilmiş amino asit oluşur (Galli 2007). Bu aminoasitlerin yan zincir çeşitliliklerinden dolayı, amino asitler farklı biyokimyasal özellikleri ve fonksiyonları ile dikkat çekiciler (Brosnan, 2001; Suenaga ve diğ, 2008; Wu ve diğ, 2007). Yavaşça piroglutamata siklize edilen glutamin ve hızlı oksidasyona uğrayarak

sistine dönüşen sistein amino asidi hariç amino asitlerin hepsi genellikle fizyolojik pH'lardaki suluu çözeltilerinde kararlıdır.

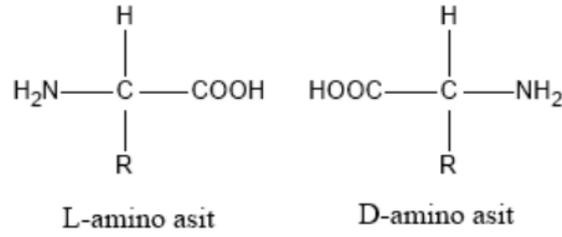


Şekil 2.18 : Bir amino asidin sahip olduğu gruplar.

Glisin dışındaki tüm amino asitler L-ve D- izoformuna sahiptirler. D-arjinin, D-sistein, D-histidin, D-lizin ve D-treonin haricindeki tüm amino asitler oksidaz ve transaminazlarla L-amino asit formuna dönüşebilirler (Baker, 2008; Fang ve diğ, 2009).

Doğadaki 300'den fazla amino asidin içinden sadece 20 tanesi (α -amino asit) protein oluşturmak için görev alır. Bununla birlikte protein yapısına girmeyen α -amino asitler (ornitin, homosistein...gibi) ve α olmayan amino asitler (taourin, β -alanin...gibi) hücre metabolizmasında önemli rol oynarlar (Curis ve diğ, 2007; Hu ve diğ, 2008; Manna ve diğ, 2009; Perta-Kajan ve diğ, 2007). İskelet kası, büyük kütlelerinden dolayı vücudtaki hem peptit bağ hem de serbest amino asitlerin en büyük deposu olarak bilinir (Davis ve Fiorotto, 2009). Son 20 yılda hayvancılık türleri, geniş getiren hayvanlar, kuşlar, balıklar ve insanlar tarafından çeşitli beslenme, gelişimsel, çevresel ve patolojik koşullar altında aminoasitlerin optimal gereksinimlerinin tanımlanması için çok çaba harcanmıştır. Bunlara ek olarak, son çalışma sonuçları ince bağırsağın hayvanlarda ve insanlardaki amino asidin geniş bir şekilde katabolizması için çok önemli bir yer teşkil ettiğini bu yüzden diyetdeki amino asidin portal dolaşıma girmesi ve plazmada amino asidi modüle ettiğini gösterir (Riedijk ve diğ, 2007; Stoll ve diğ, 1998; Wu 1998). Ayrıca beslenme ve fizyolojide L- ve D- amino asitlerinin

düzenleyici işlevlerine olduğu kadar altta yatan hücresel ve moleküler mekanizma için de artan bir ilgi vardır (Şekil 2.19) (Wu, 2009).



Şekil 2.19 : D ve L izomer amino asit örnekleri.

Herbir amino asidin kendine özgü katabolizma yolu olmasına rağmen, çoğu amino asit katabolizması organizmada genel karakteristik bir davranış sergiler. Amino asitlerin önemli metabolitleri; amonyak, CO₂, uzun ve kısa zincir yağ asitleri, glukoz, H₂S, keton kalıntıları, nitrik oksit, üre, ürik asit, poliaminler ve başka biyolojik önemi büyük olan azotlu maddele içerir (Blanchier ve diğ, 2007; Montanez ve diğ, 2008; Morris 2007; Rider ve diğ, 2007; Sugita ve diğ, 2007). Amino asit karbonlarının tam oksidasyonu ancak eğer karbonlar sonunda krebs döngüsü ve mitokondriyal elektron sistemi ile CO₂ ve H₂O'ya okside edilen asetil Co-A'ya dönüştürülürse ortaya çıkar. Molar bazda, yağ ve glukoz ile karşılaştırılacak olursa, ATP ürünü için amino asidin oksidasyonu daha az verim gösterir. Bundan dolayı L-amino asidden ATP'ye enerji transferinin verimi, metionin için %29'dan izölin için %59'a kadar devam eder. Bununla birlikte glutamin, hızlı bölünen hücreler için, enterosit, lenfosit, makrofaj ve tümörler de dahil olmak üzere tercih edilen önemli bir yakıttır (Curthoys ve Watford 1995; Rhoads ve diğ, 1997).

2.5.1 Amino asitlerin kimyasal çalışmaları

2.5.1.1 Rasemizasyon

Son yıllarda amino asitlerin rasemizasyon mekanizması temel laboratuvarlarda çalışılmamaktadır. Fakat fosillerin tarihlendirilmesi, bilinen kinetiklerin kullanılması

sayesinde yürütülmeye devam edilmektedir. Uygulanan metotta yer alan varsayım yollar gittikçe daha iyi kavranılmaktadır.

M.Ö. 3000 yılına dayanan bir insan dişinin yaşı ^{14}C metotları kullanılarak 34 yaşına ait olduğu içeriğindeki aspartik asitin D:L izomerlerinin oranı 0,1948 olduğundan bu sonuca varılmıştır. Aynı zamanda örneğin 12,5 °C sıcaklıkta canlılığını sürdürdüğü varsayılmıştır (Ohtani ve diğ, 1998). Fosil kemik çalışmalarında sık sık amino asit rasemizasyonuna başvurulmuştur ve sistein, metionin ve tirozinden elde edilen bu yol kontrol için çok yararlı olmuştur. Diğer protein aminoasitlerinin seviyelerine göre zamanla indirgeme gösterebilir (Csapo ve diğ, 1998). Genç kemik kolajen örneklerinin tarihini ortaya çıkarmak için enantiyomer oranlarının belirlenmesinde geliştirilmiş yöntemlerden yararlanılmıştır (O'Connell ve diğ, 1997).

2.5.1.2 Termal kararlılıkları

Amino asitlerin yüksek sıcaklıklarda yapılarının birtakım değişikliğe uğraması ve bunun gibi özelliklerinin ortaya çıkması hep bir araştırma konusu olmuştur. Amino asitlerin bu termal kararlılıkları, rasemizasyon ve dekompozisyon ile yüksek sıcaklıklarda kısmi vakum altında süblimleşmeleri başlangıç noktası olarak iddia edilmektedir (Glavin ve Bada, 1998). Yıllar boyunca literatürde ortaya çıkan raporların uzun serisi açısından bu iddialar oldukça önemlidir. Ayrıca başka bir iddia vardır ki bu da; jeolojik ve fosil örneklerinden üç fonksiyonlu bileşik olan aspartik asit ve serin süblimleştirildi ve aynı zamanda glisin, alanin, α -amino bütirik asit ve valin de bu örneklerdeki gibi gaz haline getirildi.

Bir amino asit örneğinin durumu yüksek sıcaklığın sebep olduğu etkilerle belirlenebilir. İnorganik katılar ile 58,6 MPa basınç altında 270 °C'de katı amino asit karışımı ısıtılarak kısa peptitlerin oluşumu desteklenir (Gamoh ve diğ, 1998). 175-180 °C'de gliserindeki süspansiyon olan glisin, siklik dipeptit, dioksopiperazin içindeki suyun kaybı ile hemen hemen kantitatif olarak dimerleşir (Wei ve diğ, 1998). Siklik dipeptitler 500°C'de azot altında α -aminobütirik asit ve alaninin ısıtılmasıyla oluşturulur (Basiuk ve diğ, 1998). Bu yapı elde edilirken düşük molekül ağırlıklı uçucu ürünler göz ardı edilir. İzole verim ilk üretim için %68 ikincisi için sadece %1'dir. Çünkü bisiklik amidin vermek için izopropilaminin kaybı ve dekarboksilasyon göz

ardı edilir. Azot gazı altında 500°C'ye kadar dayanan valin ve lözin daha önce bahsedilen hidantoin kökenli ürünlerin yanısıra alkonik asitler, birincil ve ikincil amidler açığa çıkarken ilk oluşum %10, ikinci oluşum ise %2 olacak şekilde değişmeden geri kazandırılır (Basiuk, 1998). Amino asitler silika jel varlığında 270 °C'de buharlaşır ve siklik dipeptitler, trisiklik ve bisiklik amidinlerin bazaltik lavı toz haline getirilir. Bu önemli olay hidrojen giderme ile alkil grupları yok olur mühim olan rasemikleştirme ile birlikte kurutulur (Basiuk ve diğ, 1998II).

BİYOPAN I misyonunda uzay koşullarına maruz kalmka için bazı amino asitler seçilir. Bu tür amino asitlerin yapısında katkı maddesi bulunmaz ve kile adsorbe halde bulunurlar. Glisin, özellikle rasemik amino asit olan alanin, lözin, valin, aspartik asit ve glutamik asit ayrıca L-tirozin bu amaçla kullanılırlar (Barbier ve diğ, 1998). D-enantiyomer formunda olanlar saptanamazlar ve serbest halde bulunan bu örneklerdeki glutamik asit ve aspartik asidin kısmi bozunması haricinde başka hiçbir ayrışması olmaz.

2.5.1.3 Amino asitlerin amino grup reaksiyonları

Amino asitlerin N-klorlanması, birkaç araştırma grubunun kendisine adanmış olduğu bu alt bölümün başında olmaya devam ediyor. Ürünlerin ayrışması tek molekül kinetiklerini meydana getirir. Nitrojende derinlemesine incelenen bir başka oksidatif süreç, metil ve hidroksi radikalleri ve izopropanol merkezli radikal tarafından glisin anyonuna saldırmasıdır. D-lözinden hidroksi esterlerin hazırlanması için klasik deaminasyon yöntemleri yapılmaktadır (Franco ve diğ, 1998).

2.5.1.4 Amino asitlerin karboksi grup reaksiyonları

Amino asitlerin esterifikasyonları, HCl'in katalitik miktarı, metanol ve 2,2-dimetoksipropan kullanılarak veya hidrojen formdaki amberlyst-15 katyon değişim reçinesi alkol içindeki süspansiyonu karıştırılarak yüksek verimle elde edilebilir. Sonraki metodun avantajı aromatik asit fonksiyonlarının varlığındaki alkolik asit için seçici olmasıdır (Rodriguez ve diğ, 1998). N-korumalı amino asitler için 2-

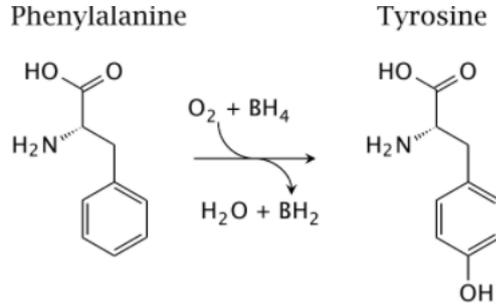
fenilizopropil veya ters butil oksit karbonil kullanılması önerilir özellikle β -hidroksi- α -amino asitler için yararlıdır (Thierry ve diğ., 1998).

Doğal olan ve doğal olmayan aminoasitler kimyada ve biyoloji de çok önemli bir rol oynar. Buna ek olarak peptitlerin, proteinlerin ve başka doğal ürünlerin bileşeni olarak biyolojide anahtar görevini yapar ve α -amino asitler farmasötik, kimyasal tarım ve ilgili endüstrilerde kullanılmaktadırlar. α -amino asitlerin ve bunların türevlerinin kullanımı amine bağlı koruyucu gruplara ve asit işlevselliğine bağlıdır. Amin işlevselliği için çeşitli koruyucu gruplar arasında t-bütilloksi karbonil (BOC) grup organik sentezde en sık kullanılanlardandır. Bazik ve asidik şartlarda kimyasal kararlılığını bozmaması, özel şartlar altında kolayca uzaklaştırılması gibi sebeplerden dolayı bu koruyucu grup genel anlamda sürekli kullanılan bir bileşendir. Bununla birlikte di-t-butylimidodi karbonatın seçici ayrılması, Mitsunobu ve Gabriel tipi proseslerinde değerli ana ürün olarak sık sık ortaya çıkar. BOC koruyucu grubunun ayrılması için sayısız miktarda metot vardır. Bunların başında trifloroasetik asit olmak üzere, trimetilsily iyodat, etilasetat içinde HCl, ceric amonyum nitrat, kalay tetraklorit, tetrabutyl amonyum florür, çinko bromür, bor triflorür, termolitik ayrışma... gibi yöntemleri bulunmaktadır. Fakat di-boc korumalı amino asitlerin mono-boc bileşiklerine seçici ayrılması için çok az metot vardır. Yine de başka işlevsellikleri bozmadan iyi bilinen koruma gruplarının seçici koruma giderici için sade, verimli ve ılımlı metotlar aranmaya devam edilmektedir (Mohapatra ve Durugkar, 2005).

2.5.2 Tirozin amino asidi

Tirozin (Tyr,Y) Yunanca peynir olarak ifade edilen amino asit ilk defa Alman kimyager Justus von Liebig tarafından 1846'da peynirde bulunmuştur. Proteinleri meydana getiren 20 aminoasitten biridir. 4-hidroksifenilalanin veya 2-amino-3(4-hidroksifenil)-propanoik asit olarak da bilinir. Temelinde fenil alanin gibi aromatik bir hidrokarbon zinciri bulundurmasına rağmen yan zincirinde amit fonksiyonel grubu ve -OH içerdiğinden polar özelliktedir, ancak fizyolojik pH'da yüksüzdür. Yarı esansiyel amino asit olarak bilinir, glukojenik ve ketojenik asittir. Dopamin, norepinefrin, epinefrin, melanin ve tiroksin sentezi için tirozin önemli bir amino asittir. Karaciğerde

fenilalaninin parçalanması ile tirozin sentezi gerçekleşir (Şekil 2.20). Ayrıca proteinler ile vücuda tirozin kolaylıkla alınır.



Şekil 2.20 : Fenilalanin amino asidinden tirozin oluşum reaksiyonu.

Tiroid hormonlarının oluşumu için tirozin kalıntılarının iyotlanması gerekmektedir. Bu yüzden vücuttaki tirozin eksikliğinden dolayı hipertiroidizm oluşur. Tirozin, insanlardaki ruh halini ve sinir sistemini düzenlemede oldukça önemli görevi olduğundan vücuttaki tirozin miktarının azalmasıyla (norepinefrin; kan damarlarının kasılmasını ve kan basıncının yükselmesini sağlayan bir hormon üretimi azaldığından depresyon ve davranış bozuklukları) meydana gelir. Vücutta tirozin miktarının düşüşünün başka etkileri ise, kan basıncında düşüş, vücut ısısında düşüş, kronik yorgunluk, halsizlik ve aktif tiroid hormon miktarındaki düşüş olarak gözlemlenir. Hücre ve dokulara zarar veren birtakım serbest radikalleri bağlama özelliği sayesinde tirozin amino asidi “hafif antioksidan” olarak bilinir. Zararlı kimyasallara maruz kalan ya da radyasyona maruz kalan insanlarda tirozinin tedavi edici etki gösterebildiği araştırmalar sonucu kanıtlanmıştır.

Fenilalanin amino asidinin aromatik grubu reaktif değilken, tirozin amino asidinin aromatik halkasına bir hidroksil (OH) grubu bağlı olduğundan ve hidrojen bağı yapabildiğinden bu amino asit nispeten çok daha reaktiftir. Bundan ötürü birçok enzimin aktivitesinde tirozinin özel önemi olup yan zinciri çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar (ör. tirozin kinazlarla fosforilasyon) için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Fenilalaninin önemli bir kısmı vücutta enzimatik olarak tirozine dönüşür.

Eğer bu istenilen dönüşüm olmazsa yaygın olarak bilinen bir amino asit metabolizma bozukluğu olan fenilketonüria oluşur. Fenilalaninden oluşan veya doğal olarak

bulunan tirozin L-DOPA, epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) gibi bazı katekolaminlerin öncül maddesidir. Ayrıca, tiroid (ör. tiroksin) hormonları, deriye renk veren “melanin” pigmenti da tirozinden yapılırlar (Geçkil, 2012).

Vücudun strese karşı cevabı, ağrıya duyarlılığı ve iştahı düzenlemeye yardım eden beyindeki çok önemli kimyasalları sentezlemek için tirozinin yeterli miktarda alınması gerekmektedir. Bununla birlikte tiroid, hipofiz bezi ve böbrek üstü bezlerinin normal işlevselliğini devam ettirebilmesi için de tirozine çok ihtiyaç vardır. Adrenalin, dopamin ve noradrenalin gibi üç nörotransmitter bileşimini elde edebilmek için vücut hem esansiyel amino asit olan fenilalanine hem de tirozine ihtiyaç duyar. Fenilalaninin yetersiz miktarda olması tirozinin üretiminin de yavaşlamasına neden olur. Bunun tersine ise yetersiz tirozin miktarı vücudun fenilalanini metabolize etmesini engeller. Özetle bu iki amino asidin yokluğu insanda kaygı, depresyon, düşük libido ve kronik yorgunluğu içeren akıl dengesizliğine karşı savunmasız hale getirir. Tirozin, 5-htp (5-hidroksi-triptofan) ile birlikte kullanıldığında, depresyon tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca Parkinson rahatsızlığı, başağrısı, uyuşturucu bırakma ve alerji tedavisinde de tirozin-bileşenleri kullanılmaktadır.

2.6 Bor Kullanımı Ve Önemi

10 ve 11 kütle numarasına sahip iki tane kararlı izotopu olan periyodik cetvelde IIIA grubunda bulunan ve metal olmayan tek elementi olan bor; elmasa çok yakın sertlikte olup ergime noktası 2300 °C'dir (Boustani ve diğ, 2000). Bor elementi yüksek kimyasal reaktiviteye sahip olduğundan dolayı diğer elementlerle çok çeşit ve sayıda bileşimi kolayca meydana getirir. Ayrıca karbon elementine ve silisyum elementine benzerliği en fazla olan elementlerden biridir bunun yanısıra bor oksijene karşı yüksek reaktivite gösterdiği için aralarında kuvvetli kovalent bağlar oluşturur. Bu sebepten ötürü bor, doğada oksijenli bileşikler halinde bulunmaktadır. Borun oksijen ile oluşturmuş olduğu düzlem üçgen BO_3 veya tetrahedral BO_4 gruplarındaki oksijeni ortak kullandıkları bağlanmalar ile farklı halka, kafes, zincir, veya ağ yapıları oluşmaktadır (Smith ve McBroom, 1992).

Bor mineralleri, esasta boratlar ve silikatlar olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır. Ancak yapılarında bulundurdıkları alkali ve toprak alkali elementlerin miktarına,

İhtiva ettikleri su miktarlarına ve kristal yapılarına bağlı olarak bor mineralleri farklı isimler alırlar. Bor minerallerinden yalnızca tinkal, kolemanit ve üleksit mineralleri (Şekil 2.21) ekonomik değere sahiptir (Sariz ve Nuhoğlu, 1992).



Şekil 2.21 : Üleksit, kolemanit ve tinkal minerallerin doğada görünüşleri.

Doğada bulunan kaya çeşidine göre oranı değişmekle beraber bor elementi yer kabuğunda ortalama 10 ppm civarında bulunmaktadır. Bu sebepten ötürü doğal ortamda az miktarda bulunur. Ekonomik önemi büyük olan bor yatakları değişim ve dış döngü yataklarıdır. Doğal olarak volkanik faaliyetlerin meydana geldiği bölgelerdeki göllerde gelişen çökelti yatakları en değerli bor yataklarıdır ve ülkemizde bulunan borat yataklarının çoğu bu yapıdaki yataklardır. Farklı tür bor yatağı en çok Çin’de bulunur ve başkalaşma geçirmiş eski karasal borat yatakları olan borosilikat türüdür (Özpeker, 2001).

Borun sudaki çözünürlüğü yüksek olduğu için, sıvılarda bulunan bor içeriği de oldukça önemli miktarlardadır. Su içerisindeki borun ana yapısı 3 koordinasyonlu $B(OH)_3$ ve 4 koordinasyonlu $B(OH)_4$ haldedir ve bu oranlar suyun pH’ındaki değişimlere bağlı olarak değişmektedir. Okyanuslarda bulunan bor miktarı ise klorür ve halojen miktarına yakın değerlerdedir (Leeman ve Sisson, 1996).

2.6.1 Borlu bileşikler

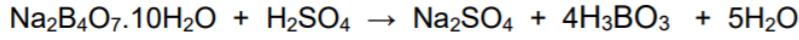
Bor elementi periyodik tabloda karbon elementinin solunda bulunmaktadır ve bor atomu karbon atomuna göre bileşiklerine bir elektron daha noksan katkıda bulunmaktadır. Bu olaydan dolayı bor bileşikleri oldukça ilginç özelliklere sahip olmaktadır. Trikoordine olan bor türevleri lewis asidi olarak davrandıklarından dolayı elektronca zengin olup çok fazla sayıda bileşikle reaksiyona girerek ve konjuge π -sistemlerini oluşturarak şiddetli renk ve yüksek lüminesans sergilerler. Ayrıca geniş kesitli ^{10}B izotopu sayesinde, bor ihtiva eden bileşiklerin nötronlarına maruz

bırakıldıkları zaman nükleer reaksiyonların oluşmasını sağlamaktadır (Cheng ve Jackle, 2011).

Michaelis ve Becker çalışma arkadaşları 1880 yılında bortriklorür ve difenil civanın reaksiyonu sonucu diklorofenilboranın sentezini gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen bileşik suda kristallendirilerek beyaz iğne kristaller halinde fenilboronik asit elde edilmiştir (Michaelis ve Becker, 1882). Bu reaksiyon yöntemi, 1909 yılında boronik asitlerin eldesi için Grignard reaktifleri ve trialkil boratlar kullanılarak klasik bir yöntem olarak geliştirilmiştir (Khotinsky ve Melamed, 1909).

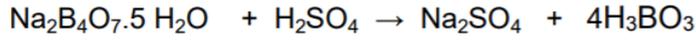
Boronik asitler iki adet hidroksil grubuna (-OH) sahip ve bir adet alkil sübstitüenti (C-B bağı) ile valensinin tamamlandığı trivalent organik bileşiklerdir. Diğer elementler gibi sekiz valens elektronu değil altı valens elektrona sahip bor atomu sp^2 hibritleşmesi ile bir tane p orbitali boş olan atomdur. Bu hibritleşmeden dolayı trigonal düzlemsel geometriye sahip olan bor atomu üç adet sübstitüente ortogonal olarak yönelimde bulunmaktadır. Boronik asitler, karboksilik asit analoglarından farklı olarak doğada varolan bileşikler değildir. Doğada doğal olarak bulunmayan boronik asitler, borik asidin asidifikasyon yöntemiyle elde edilmesi sonucu birincil kaynaklardan sentetik olarak elde edilirler (Şekil 2.22). Borat esterler boronik asit türevlerinin temel esas bileşikleridir ve bu bileşikler borik asidin alkoller ile olan dehidratasyon reaksiyonuyla sentezlenirler. Boronik asitler, boranların ikincil oksidasyon ürünleridir. Boronik

asitler, boranların birinci oksidasyonundan elde edilen borinik asitlere kıyasla atmosferik oksidasyona karşı gösterdikleri kararlılık daha yüksektir.



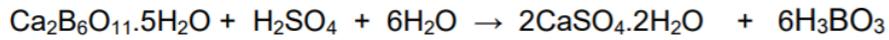
Tinkal

Borik asit



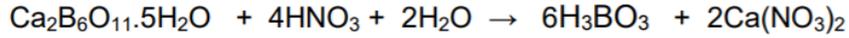
Sodyum pentaborat

Borik asit



Kolemanit

Borik asit

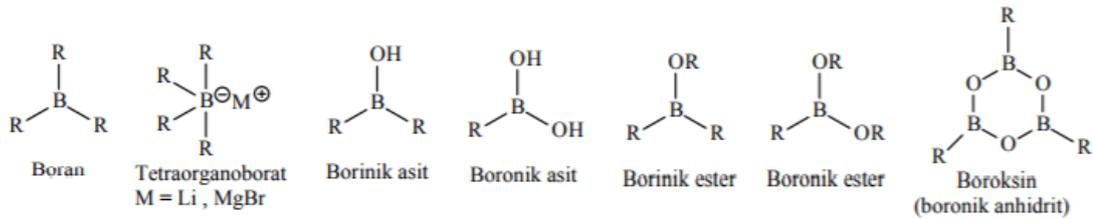


Kolemanit

Borik asit

Şekil 2.22 : Borik asidin doğal bor mineralleri ile asidifikasyon reaksiyonları.

Boranların üçüncü oksidasyonu sonucu oluşan borik asitler ise oldukça kararlı ve insan sağlığına faydalı bileşiklerdir (Şekil 2.23).



Şekil 2.23 : En sık kullanılan organobor bileşikleri.

Boronik asitler; kullanım kolaylıkları, Lewis asit özellikleri, yüksek kimyasal kararlılıkları ve azaltılmış reaktivite gibi özelliklerinden ötürü sentetik arabileşiklerin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bunun yanısıra düşük toksiteye sahip olmaları nedeniyle ve meydana gelen borik asit bileşiklerinin doğaya herhangi bir zararı

olmamalarından dolayı bu bileşikler doğa dostu “yeşil” bileşikler olarak öngörülmektedirler.

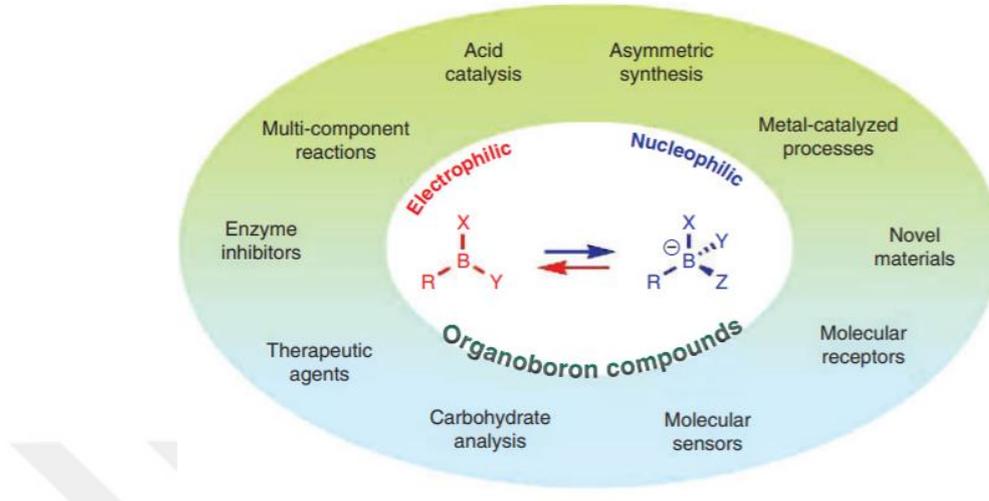
Boronik asitlerle son 25 yıldır yapılan çalışmaların kimyada ve birçok alanda önemi artmış olup, bu bileşikler değerli sentetik arabileşikler haline gelmişlerdir. Boronik asitlerin bu önemi ilk defa ticari olarak kanser tedavisinde kullanılan Valcede'nin üretilmesi ile kanıtlanmıştır (Groziak ve Groziak, 2001).

Organoboron bileşiklerinin çok çeşitli, yararlı özellikler sergilemesi çok sürpriz bir durum değildir. Borun elektronik yapısı ve periyodik tablodaki karbona yakın olan stratejik pozisyonda bulunması trivalent bor bileşiklerinin karbokatyona göre nötr izoelektronik olan trigonal planar yapılarla elektrofilik moleküler olarak davranmasını sağlar. Bununla birlikte bora ek bir bağ oluşturulması, tetrahedral yapılara sahip olan ve nükleofilik moleküller olarak davranan anyonik dört değerli bor bileşiklerini üretmektedir. En önemlisi bu tür bor bileşiklerinin her ikisi de benzersiz, çok yönlü, birbirine dönüştürülebilen ve ayarlanabilir kimyasal davranış gösterirken reaktifliğini koruyarak kararlı olmaktadır.

Bor bağının (B–H, B–B, B–C, B–N, B–O, B–F, B–Cl ...gibi) hemen hemen her ortak türü faydalanılabilen ayırıcı reaktivite özelliklerine sahiptir. Aslında organoboron bileşiklerinin bu geçiş elektronik, yapısal ve tepkisel davranış spektrumu, metal-katalizli işlemlerden asit katalizine, asimetrik dönüşümler ve çok bileşenli reaksiyonlara kadar yararlı kimyasal reaksiyonların keşfedilmesine yol açmıştır. Bu işlemlerin çoğunun ek bir avantajı, yan ürün olan borik asidin çevre dostu (yeşil) bir madde olmasıdır.

Organoboron bileşikleri, kendilerine özgü reaktifliği ve başka çekici özelliklerinden dolayı sentetik kimyada pek çok alanda ilaçtan birçok malzemeye kadar yeni reaksiyonların sayısının keşfedilmesinin temelini oluşturur. Bunların arasında en

dikkat çekici olanları asimetrik sentez, metal-katalizi, asit-kataliz ve çok bileşenli reaksiyonlar alanlarındaki süreçlerdir (Şekil 2.24) (Petasis, 2007).



Şekil 2.24 : Organoboron bileşiklerinin kimyasal uygulamaları.

2.6.2 Bor kullanılarak gerçekleştirilen organik reaksiyonlar

Organoboron bileşiklerinin organik sentezde gittikçe artan bir şekilde kullanılmasının yanısıra, son yıllarda özellikle asimetrik sentez ve katalizör olarak önemli ölçüde genişletilmiştir. Asimetrik hidroborasyon Brown ve Singaram (1988), Brown ve Ramachandran (1992), asimetrik allilborasyon Yamamoto ve Asao (1993), Lou ve diğ. (2006), Hernandez ve diğ. (2006), Ramachandran ve Burghardt (2006), Hall (2007), ve asimetrik bor hidrür indirgemesi Brown ve Ramachandran (1992), Corey ve Helal (1998) geliştirilen ilk asimetrik süreçler olmasına rağmen, bu reaksiyonlar özellikle alkol ve aminlerin birçok molekül türlerinin diastereoselektif ve enantioselektifler için faydalı dönüşümleri geliştirilmektedir. Birkaç yeni gelişme ile yeni asimetrik ve katalitik varyasyonlar bu proseslerin yararlılığını önemli derecede arttırmıştır.

2.6.3 Çok bileşenli reaksiyonlar

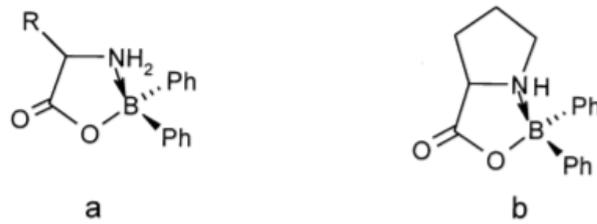
Boronik asitler ve trifloroboratlar gibi belirli organoboron bileşiklerinin bir diğer benzersiz özelliği ise çeşitli fonksiyonel grupların varlığında bile reaktiviteyi korumasıdır. Bununla birlikte kimyasal kararlılığına rağmen, bu molekülleri uygun reaktif ara maddelere karşı doğal olarak aktive etmek mümkündür, bu şekilde yeni

yeni türde dönüşümler sağanabilir. Bu konseptte dayanarak bir süre önce, amilerin ve karbonil bileşiklerin (Petasis, I. A. Zavialov, 1997; Petasis, 2005) çoklu reaksiyonlarındaki kilit bileşen olarak organoboronlar kullanılmıştır. Aminoasitlerin (Petasis, I. A. Zavialov, 1997), amino alkollerin (Petasis, I. A. Zavialov, 1998) ve amino fenollerin (Petasis ve Boral, 2001) sentezini içeren bu tip reaksiyonun birkaç varyasyonu ortaya konulmuştur.

Bazı çalışmalarda yeni amin türevleri, amino şekerler ve heterosiklik bileşiklerin sentezi için bu tür proseslerin kullanılabilmesi gösterilmiştir (Petasis ve Boral, 2001). Bu proseslerin dikkat çekici özelliği hafif koşullar altında yürütülmesi ve direk olarak çeşitlilik odaklı sentez ve tıbbi kimya uygulamaları için yeni ilaç benzeri moleküller üretilebilmesidir (Kumagain ve Muncipinto, 2006). Çok bileşenli reaksiyonlar, özellikle izosiyanürleri içeren reaksiyonlar uzun bir tarihe sahiptir. Organoboron bileşiklerinin kullanımı, çok çeşitli bileşiklerinin modelleri ve bunların en yaygın işlevsel gruplarına toleransları temelinde çeşitli avantajlar sunmaktadırlar.

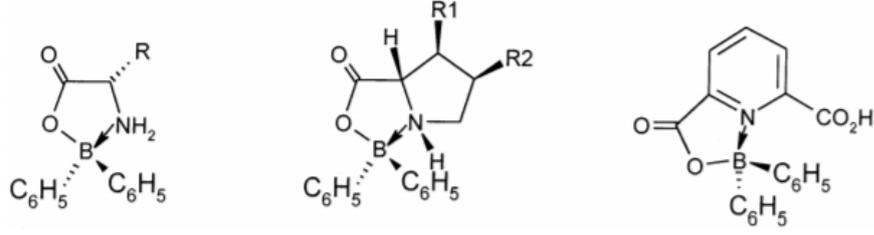
2.6.4 Amino asitlerin bor elementi ile reaksiyonları

α -amino asitlerden elde difenil borinik anhidritlerin yapıları ve hazırlanışları belli bir süredir çalışılmaktadır. Bu tip siklik bileşenler güçlü bir N-B koordine bağlara sahiptirler (Şekil 2.25).



Şekil 2.25 : Amino asitlerden türeyen difenil borinik anhidritlerin yapısal türleri.

a bileşenindeki R değişkeni alkil veya aril içeren amin, karboksilik, hidroksilik veya tiometil eter grupları gibi farklı fonksiyonel gruplar içerir. 2,6-piridindikarboksilik asit, kainik asit, L-metiyonin ve L-ortininden elde edilen bor türevlerinin X-ray kırınım çalışması yapılmıştır (Şekil 2.26), (Trujillo ve diğ, 1998).

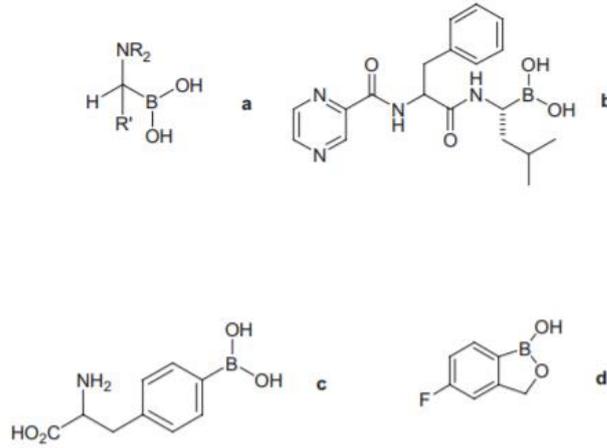


Şekil 2.26 : Amino asit türevlerinin difenilborinik anhidrit yapıları.

Boroksazolidonların yapısal verilerine karşılık gelen boroksazolidinler, bisiklik boronatlar ve trisiklik boratlar ile karşılaştırılması, ilk örneklerde B-O bağının boroksazolidin halkalı benzer komplekslere kıyasla daha uzun olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda N-B bağının uzunluğu daha kısadır. Bu durum boroksazolidon halkaları ile komplekslerin hidrolitik stabilitesinin arttığını gösterir (Flores-Parra ve Contreras, 2000).

B-N bağları içeren bileşikler, böcek öldürücü, mantar öldürücü, ot öldürücü, antibakteriyel ve kalsiyum kanal bloker gibi ilginç biyolojik aktivite gösterirler (Morin, 1994; Dembitsky and Srebnik, 2003; Jabbour ve diğ., 2004; Dobrydneva ve diğ., 2006). Son zamanlarda proteozom inhibitör olan PS341 etkili antineoplastik bir α -amido-boronik asit olarak kanıtlanmıştır (Adams ve diğ., 1999; Teicher ve diğ., 1999). Birkaç tane aminoboron bileşiği BNCT'nin yanısıra kanser tedavisinin kemoterapik formu olarak kullanılmıştır (Soloway ve diğ., 1998).

Boronik asit $[RB(OH)_2]$ veya boronat esterleri $[RB(OR')_2]$ içeren bileşenler, Suzuki-Miyaura cross coupling reaksiyonları ve moleküler tanıma sensörleri olarak oldukça kullanışlı öcülerdir. Ayrıca bu bileşenlerdeki ilgi onların potansiyel biyolojik aktiviteleri bakımından da giderek artmıştır. Örneğin; bor amino asit türevleri, primer fonksiyonları L-arginaz homeostazında görülen insan arjinaz II'nin güçlü inhibitörleridir (Şekil 2.27).



Şekil 2.27 : Biyoaktif bor bileşenleri.

İlgili α -aminoboronik asit türevleri serin proteaz inhibitörleri olarak hareket edebilme özelliği sebebiyle de iyi bilinmektedir. Bor içeren aminoasit türevleri ayrıca BNCT’de kanser tedavisinde de kullanıldığı kanıtlanmıştır (Appoh ve diğ, 2008).

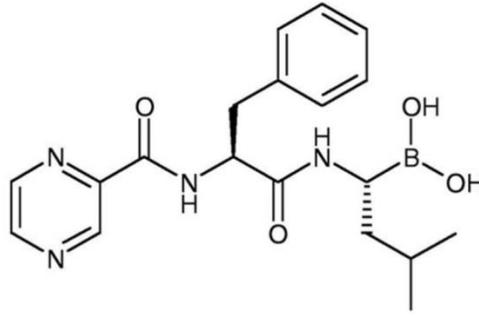
2.6.5 Biyolojik ve tıbbi uygulamalar

Sentetik kimya için bor aracılı reaksiyonların ve süreçlerin geliştirilmesi kuşkusuz birçok yeni ve önemli ilaç türünün yanı sıra biyolojik araştırma için önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte organoboron bileşiklerinin bu alanlardaki katkıları sentetik ara ürünler olarak eşsiz ve çok yönlü doğaları ile sınırlı değildir. Gerçekte, giderek artan sayıda bor içeren bileşiklerin önemli biyolojik aktivitelerinin olduğu kanıtlanmıştır ve hatta uygulama için farmasötik ajanlar olarak da uygun olduğu görülmüştür (Yan ve diğ, 2003).

Bor içeren doğal bileşenler az bulunmasına rağmen bağışıklık fonksiyonlarında rol oynadığı düşünülen birkaç bakteriye karşı yeterli algı molekülleri ve antibiyotik borimisin içeren borlu bileşikler keşfedilmiştir (Hunt ve Trace, 2003; Goldbach ve diğ, 2007). Bir kanser kemokoruyucu ajan olarak borik asidin potansiyel rolü, epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları tarafından öngörülmüştür ve son çalışmalarda prostat kanseri için daha detaylı olarak belgelenmiştir.

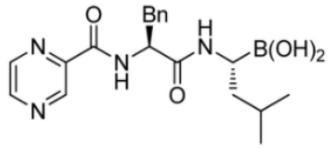
Son yıllarda bor içeren moleküllerin sentezi, potansiyel terapötik olmaları sebebiyle önemli biyolojik özellik sergilediği gösterilmiştir. Boronik asidin hafif elektrofilik olması, enzim inhibitörlerinin belli özel bölgesinde proteazları inhibe etmek için

kullanılmasına yol açmıştır. Bu alandaki özel ilgi, α -aminoboronik asit türevlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur (Yang ve diğ, 2003; Dembitsky ve Srebnik, 2003; Matteson, 2007). Böyle bir bileşik olan, yeni proteazom inhibitörü bortezomib (Velcade) (Şekil 2.28) kısa bir zaman önce miyelom tedavisinde bir anti kanser olarak kullanılmıştır (Richardson ve diğ, 2006).

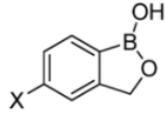


Şekil 2.28 : Bortezomib (Velcade, PS341) bileşiği.

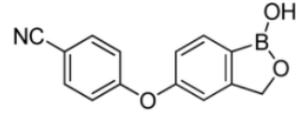
Biyoaktif bor içeren moleküllerin birçoğu, terapötik ajanlar olarak araştırılmıştır. Bu biyomoleküllerin bazı bor analogları şu şekilde sıralanabilir; çeşitli antibakteriyel ve antimalaryal diazaborin Baldock ve diğ. (1998), çeşitli antibakteriyel oksazaborolidinler Jabbour ve diğ. (2004), bakteri hücre duvar büyümesini inhibe eden antibakteriyel difenil boronik esterleri Benkovic ve diğ. (2005), antifungal ajanlar benzoksaborol AN2690 Baker ve diğ. (2006) ve bir B-N bağı içeren bir östrojen reseptör modülatörüdür (Şekil 2.29), (Zhou ve diğ, 2007). Son olarak da boronik asit ve karboranları içeren moleküller bor nötron yakalama terapisinde uzun süredir araştırılmaktadır (Valliant ve diğ, 2002; Chen ve diğ, 1997).



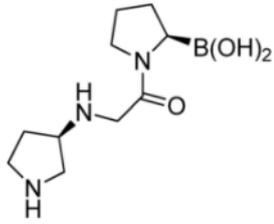
Bortezomib (Velcade)



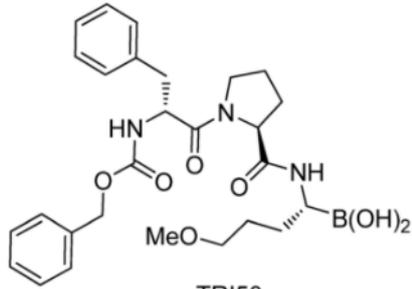
X = F (AN2690)
X = Cl (AN2718)



AN2728



PHX1149



TRI50c

Şekil 2.29 : Biyomedikal olarak kullanılan bor bileşenleri.

3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Yaşamın bir parçası olan hemoglobin, sitokrom, miyoglobin ve klorofil gibi kimyasal bileşenlerin temelini tetrapirrol türevi olan makrohalkalar oluşturur. Dört pirol halkasının metin köprüleri (-CH=) ile birbirine bağlamasından oluşan yapıya porfirin, metin köprülerinin yerine aza (=N-) grubunun gelmesi ile elde edilen yapıya porfirazin, pirol gruplarına dört adet benzo halkasının kondanse olması ile oluşan yapıya ise ftalosiyanın denir. Bu yapıların herbiri merkezlerindeki boşluklarına farklı metal iyonlarıyla koordine olarak değişik özelliklere sahip olabilirler. Ayrıca ftalosiyanın yapılarının benzo halkalarına bağlanan farklı sübstitüe gruplar onların birçok uygulama alanında aktif olarak kullanılmalarına olanak sağlar. Bunların başında boyar madde olmak üzere, gaz sensörü, optik veri toplanması, fotodinamik terapi, katalizör, bor nötron yakalama terapisi, sıvı kristal, lazer teknolojisi, non-linear optik malzeme gibi çok geniş yelpazede çalışma alanı açmıştır.

Sağlık alanında organoboron bileşiklerinin enzim inhibitörü, stabilizör, böcek ve mikroorganizmalara karşı zehir etkileri ve özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçların yapımında kullanılmaları tıptaki uygulama alanlarını genişletmiştir. Bu organoboron bileşiklerinin uygulamalarında en önemlisi olan bor nötron yakalama terapisinde (BNCT) antikanser ajanı olarak kullanılması son zamanlarda bu tür bileşiklere olan ilgiyi arttırmıştır.

Bu çalışmanın ilk kısmında, tirozin aminoasidinin tersiyer bütül dikarbonat ile reaksiyonu sonucu amin grubu korunarak 4-nitro ftalonitril bileşiği ile tirozin bileşiğinin -OH grubunun reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Difenil borinik asit ile reaksiyona girecek bu 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asid (2) bileşiğinin öncelikle amin grubunda bulunan koruyucu kısım uzaklaştırılmış ve kuru DMSO içerisinde 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asid (3) bileşiğinin difenil borinik asit ile geri soğutucu altında, su çekici olarak CaCl₂ tüpü varlığında kaynatılarak 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asidin difenilborinik ester (4) bileşiği

sentezlenmiştir. Bileşiğin yapısında bulunan koordine B-N ve kovalent B-O bağlarından dolayı **4** bileşiği hidrolize karşı güçlü bir tavır sergilemektedir.

Çalışmanın ikinci kısmında, öncelikle **2** bileşiğinin çinko ftalosiyanın molekülünün sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tirozin-boc aminoasid süstitüentli ftalosiyanın bileşiğinin pentanol içerisinde çinko asetat tuzu ile azot gazı ve DBU varlığında 24 saat süre ile kaynatılmasıyla ftalosiyanınin periferal konumlarında 4 adet amin grubu korunmuş tirozin aminoasidini taşıyan çinko ftalosiyanın bileşiği 2,9,16,23-Tetra(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanın çinko (II) (**5**) elde edilmiştir. Ancak çalışmanın bu kısmında tirozin aminoasitli difenil borinik asit esterinin çinko ftalosiyanın bileşiğinin sentezi amaçlandığından elde edilen **5** bileşiği öncelikle TFA ile amin grubundaki koruyucu grup ortadan kaldırılarak 2,9,16,23-tetra(tiroziniloksi)ftalosiyanın çinko (II) (**6**) bileşiği elde edilmiştir. Koruyucu grubu yok olan tirozin aminoasidi amin ve karboksilik asit ucundan difenil borinik asit ile kuru DMSO içerisinde geri soğutucu altında CaCl₂ tüpü varlığında 24 saat boyunca kaynatılarak hedeflenen 2,9,16,23-tetra(tiroziniloksi)ftalosiyanın çinko (II) tetra(difenilborinik asit) ester (**7**) bileşiği sentezlenmiştir. **6** bileşiğine göre çözünürlüğü artan borinik asit ester bileşiği %19 gibi düşük bir verimle elde edilmiştir.

Çalışmanın son kısmında ise 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehit bileşiği (NH₄)CO₃ ve NaBH₄ kimyasalları ile 0°C'de indirgenerek alkol bileşiğine (**8**) dönüştürülmüştür. Bu **8** bileşiği 4-nitro ftalonitril bileşiği ile K₂CO₃ varlığından kuru DMF içerisinde aromatik nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu 4{4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]beziloksi}ftalonitril (**9**) bileşiği sentez edilmiştir. Sonraki kısımda ise **9** bileşiğinin 120°C'de azot atmosferi altında çinko asetat tuzu ve DBU varlığında, N,N-dimetilaminoetanol çözücüsü içerisinde periferal konumlarda 4{4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]beziloksi gruplarını taşıyan çinko ftalosiyanın (**10**) bileşiği sentezlenmiştir. Buradaki amaç ftalosiyanınin süstitüe olduğu gruplarının uçlarına fenil borinik asit bağlayarak esterleşme reaksiyonunu gerçekleştirmektir. Ancak **9** bileşiği ftalosiyanine dönüşürken ortamın çok bazik olmasından ötürü uç kısımları hidrolize uğramış ve buralara su molekülü hidrojen bağı yaparak açık olacak olan -OH kısımlarına borinik asit bağlanamamıştır.

Elde edilen yeni ftalonitril ve ftalosiyanın türevlerinin yapıları UV-VIS, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹¹B NMR, MALDI-TOFF gibi yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bunların yanısıra 2,9,16,23-tetra(tiroziniloksi)ftalosiyanın çinko (II)

tetra(difenilborinik asit) ester bileşiminin (7) absorpsiyon, floresans ve uyarılma spektrumları üzerine etkileri incelenmiştir. 2,9,16,23-Tetra(tiroziniloksi)ftalosiyanın çinko (II) (6) bileşiminin patolojik doku üzerinde boyar bir madde olduğu tespit edilmiş. Özellikle asit mukopolisakkaritler üzerindeki boyama çalışmaları oldukça olumlu sonuçlar vermiştir. 6 bileşimi için elde edilen veriler 7 bileşiminin verileriyle karşılaştırılarak bor atomunun etkileri de ayrıca incelenmiştir.





4. KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER

4.1 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi	: Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR
Ultraviyole-Vis. Spektrometresi	: Scinco S-3100 UV/ Vis spektrometre
¹ H NMR Spektrometresi	: Agilent VNMRS 500 MHz spek. Varian Unity Inova 500 MHz spek.
¹¹ B NMR Spektrometresi	: Agilent VNMRS 500 MHz spek. Bruker Ultra Shield Plus 400 MHz spek.
¹³ C NMR Spektrometresi	: Agilent VNMRS 500 MHz spek. Bruker Ultra Shield Plus 400 MHz spek.
Kütle Spektrometresi	: Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS
Floresans Spektrometresi	: Varian Eclipse spek.

4.2 Kullanılan Maddeler

Sülfirik asit (H₂SO₄), dumanlı nitrik asit (HNO₃), ftalimid, % 32' lik amonyak, tiyonil klorür (SOCl₂), sodyum bikarbonat (NaHCO₃), di-tert-bütül dikarbonat [(Boc)₂O], trietil amin [(C₂H₅)₃N] potasyum karbonat (K₂CO₃), magnezyum sülfat (MgSO₄), dioksan, dietileter, etanol, metanol, toluen, dimetil formamid (DMF), dimetil sülfoksit (DMSO), hekzan, kloroform (CHCl₃), diklorometan (CH₂Cl₂), çinko(II)asetat, tetrahidrofuran (THF), sodyum hidroksit (NaOH), aseton, HCl çözeltisi, 4-[bis(2-(asetiloksi)etil)amino]benzaldehit, CaCl₂, fenilboronik asit, 3 Å moleküler elek , etil asetat, sodyum sülfat (Na₂SO₄), 1.8-diazabisiklo [5.4.0] undek-7-en (DBU), 2-(dimetilamino)etanol, pentanol,

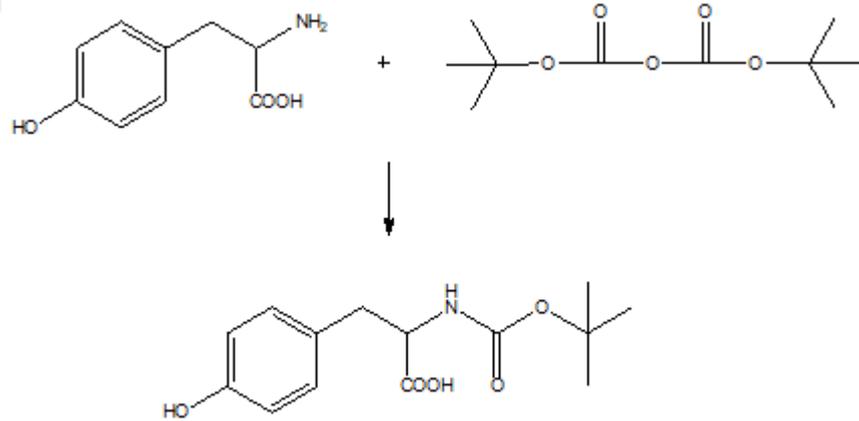
tirozin, 2-aminoetil difenilborinat, trifloroasetik asit, piridin, amonyum karbonat, sodyum borhidrür, 2-(dimetilamino)etanol.



5. DENEYSEL KISIM

5.1 Tirozin-boc Türevi (1) Sentezi [Branco ve diğ, 2010]

1/1 oranında su/dioksan karışımında 5 g (27,6 mmol) tirozin çözülerek dışarıdan soğutma ile karışım sıcaklığı 0 °C'ye getirildi. Üzerine 5,81 mL (41,4 mmol) trietilamin eklendi. Sıcaklık 0 °C'de iken 6,6 g (30,4 mmol) di-terciyer-bütül dikarbonat (Boc₂O) eklendi. 30dk boyunca sıcaklık 0 °C'de tutuldu. Daha sonra oda sıcaklığına getirilerek 18 saat süreyle karıştırıldı. Bu sürenin ardından çözücü yarıya kadar uçuruldu. Yoğun çözücü karışımına aynı miktarlarda etilasetat ve su eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Su fazı 1N HCl ile asitlendirilerek pH 1'e getirildi. Tekrardan etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı ve bu etilasetat fazı ayrılarak doygun tuz çözeltisi ile yıkandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uçurulduğunda kalıntı tirozinin korunmuş halidir (Branco ve diğ, 2010).

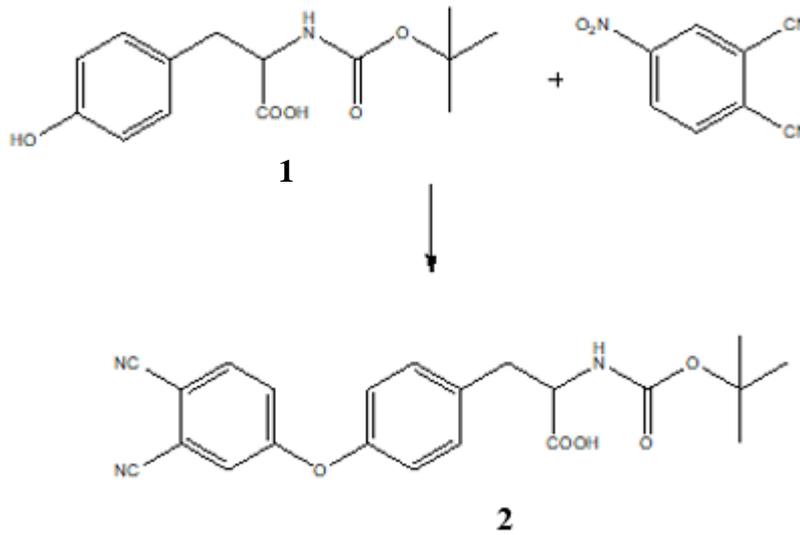


Şekil 5.1 : Tirozin-boc bileşiğinin (1) sentezi.

5.2 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanojenoksi)fenil) Propanoik Asit Bileşiğinin (2) Sentezi

0,5 g (2,9 mmol) 4-nitroftalonitril ve 1,22 g (4,3mmol) 1 bileşiği 10 mL kuru DMF içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına susuz K₂CO₃ (4,06 g, 29 mmol) iki

saatte porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı azot atmosferi altında, oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırıldı. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımı suya döküldü. Bazık olan ortamın pH'ı 1N HCl ile 5'e getirilerek nötrleştirildi. Etilasetat ile ekstraksiyon yapılarak etilasetat fazı Na₂SO₄ ile kurutularak çözücüsü uçuruldu. Ürün etanolden kristallendirildi. C₂₂H₂₁N₃O₅. Verim: 0,826 g, % 70. FTIR v max/cm⁻¹: 3324 (N-H), 3028-2970 (Ar-CH), 2235 (C≡N), 1673-1717 (C=O), 1597, 1563, 1484, 1423, 1277, 1247 (C-O-C), 1365 (ter-CH₃), 1158, 1056, 1023, 949, 875, 834, 671. ¹H NMR (aseton-d₆) δ, ppm: 8,02 (d, 1H, Ar-H), 7,57 (s, 1H Ar-H), 7,47 (d, 1H, d, Ar-H), 7,40 (d, 2H, Ar-H), 7,18 (d, 2H, Ar-H), 6,15 (d, 1H, Ar-H), 4,47 (m, 1H, -CH), 3,26-3,06 (d, 2H, -CH₂), 1,38 (s, 9H, tert-CH₃); ¹³C NMR (aseton-d₆) δ, ppm: 172,51 (COOH), 161,87 (Ar-C), 155,35 (C=O), 152,78 (Ar-C), 135,95 (Ar-C), 135,70 (Ar-C), 131,53 (Ar-C), 121,90 (Ar-C), 120,37 (Ar-C), 120,02 (Ar-C), 117,32 (-CN), 115,53 (C-CN), 108,65 (C-CN), 78,43 (C-CH₃), 55,80 (-CH), 36,85 (-CH₂), 28,67 (tert-CH₃). MALDI-TOF MS: *m/z* Calcd. for C₂₂H₂₁N₃O₅: 407,42; bulunan: 444,562 [M+HCl]⁺.

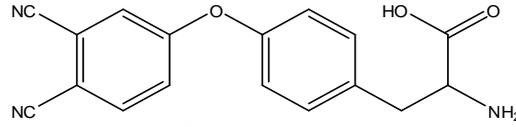


Şekil 5.2 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil) propanoik asit bileşiğinin sentezi.

5.3 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik Asit (3) Sentezi

200 mg (0,490 mmol) **2** bileşiği 1,5 mL DCM içerisinde çözüldü ve üzerine 3 mL TFA eklenerek 5 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. DCM uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen yağimsı maddenin üzerine pH 5-6 olana kadar doygun NaHCO₃ eklendi. Ele geçen beyaz katılar santrifüj edilerek öncelikle su ile yıkandıktan sonra etanol ve

dietil eter ile yıkandı. $C_{17}H_{13}N_3O_3$. Verim: 0,075 g, % 50. FTIR ν max/cm⁻¹: 3071 (Ar-CH), 2231 (-CN), 1708 (C=O), 1487, 1312, 1203, 1088, 952, 801. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8,11 (d, 1H, d, Ar-H), 7,69 (s, 1H, Ar-H), 7,39 (d, 2H, d, Ar-H), 7,13 (d, 2H, Ar-H), 3,42 (m, 1H, -CH), 2,88 (t, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 169,45 (-COOH), 162,08 (Ar-C-O), 152,59 (Ar-C-O), 136,68 (Ar-C-CH), 135,90 (Ar-CH), 132,06 (Ar-CH), 121,8 (Ar-CH), 122,12 (Ar-CH), 121,04 (Ar-CH), 117,07 (-CN), 115,92 (Ar-C-CN), 108,25 (Ar-C-CN), 56,07 (-CH), 36,77 (-CH₂). MALDI-TOF MS: m/z Calcd. for $C_{17}H_{13}N_3O_3$: 307,30; bulunan 308,6 [M+H]⁺.



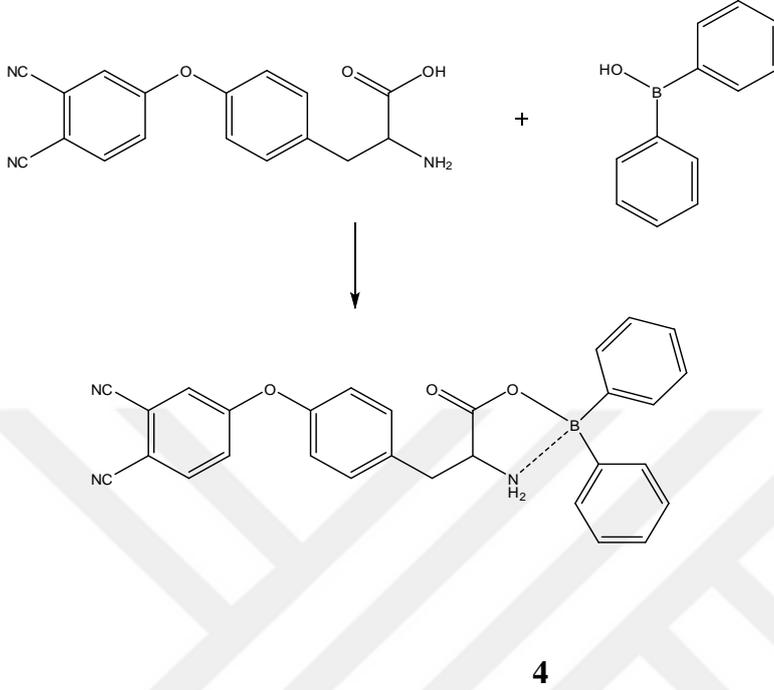
3

Şekil 5.3 : 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiği.

5.4 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik Asit Bileşiğinin Difenil Borinik Asit Ester (4) Sentezi

100 mg (0,326 mmol) tirozin ftalonitril bileşiği (**3**) kuru DMSO içinde çözüldü. 73,35 mg (0,326 mmol) difenil borinikasitetanol amin ester 10 mL etanol içerisinde çözüldükten sonra üzerine %37 derişik HCl eklendi ve üzerine süt rengi olana kadar saf su eklendi. Difenilborinik asit hızlı bir şekilde dietil eter ile ekstrakte edildi ve çözücüsü uçuruldu (Alvarez ve diğ, 2004). Elde edilen borinik asit DMSO içerisinde çözünen tirozin ftalonitril (**3**) üzerine ilave edildi. Bu karışım, CaCl₂ tüpü varlığında 110 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 3 kez etil asetat ile ekstrakte edildi. Etil asetat kısmı toplandı, döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve soğuk etanolde çöktürülen katı açık sarı renk ürün dietil eter ile kurutuldu. $C_{29}H_{22}BN_3O_3$. Verim: 0,048 g, % 35. FTIR ν max/cm⁻¹: 3074 (Ar-CH), 2232 (-CN), 1715 (C=O), 1589, 1484, 1277, 1087, 951, 702. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8,11 (d, 1H, Ar-H), 7,86 (d, 1H, Ar-H), 7,76 (d, 4H, borinic-ArH), 7,71 (d, 1H, Ar-H), 7,48 (d, 6H, borinic-ArH), 7,35 (d, 2H, Ar-H), 7,25 (d, 2H, Ar-H), 4,46 (t, 1H, -CH), 3,43;3,18 (t, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 171,96 (-COOH), 160,79 (Ar-C-O), 156,22 (Ar-C-O), 136,88 (-C-CH borinic Ar), 134,50 (Ar-CH), 131,65 (Ar-C), 130,62

(-C-CH borinic Ar.) 127,26 (-CH borinic Ar.), 126,18 (Ar-CH), 123,69 (Ar-CH), 121,42 (Ar-CH), 117,30 (Ar-CH), 116,30 (Ar-CN), 115,83 (C-CN aromatic), 109,37 (Ar-C-CN), 63,79 (-CH), 45,74 (-CH₂). ¹¹B NMR (d-DMSO) δ ppm: 8,405 ppm.

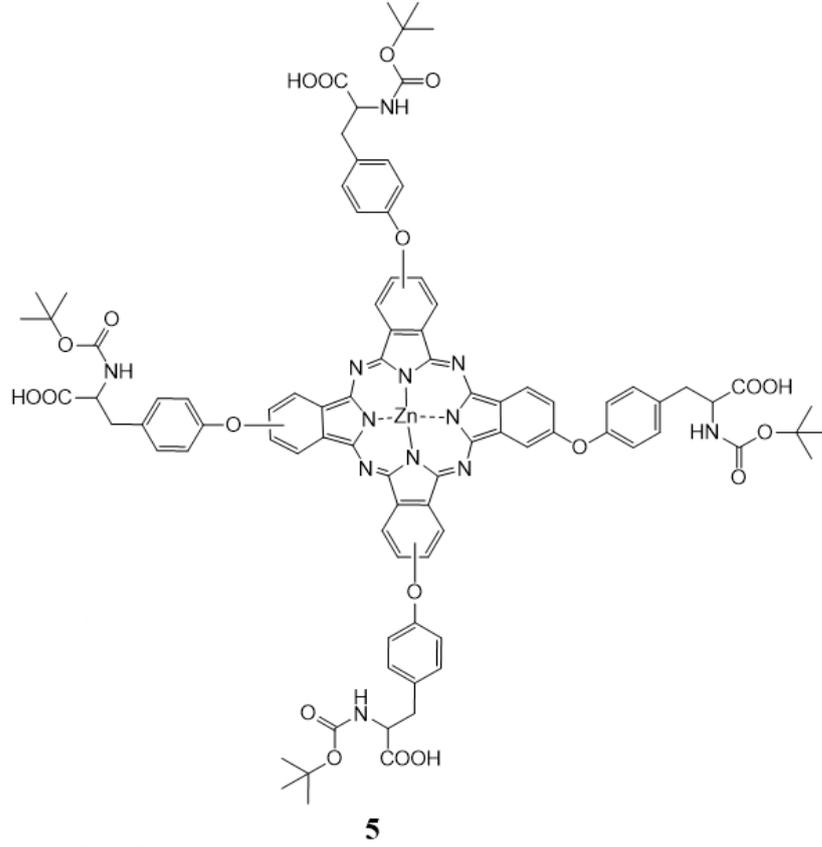


Şekil 5.4 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester bileşiğinin sentezi.

5.5 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyaninato Çinko(II) Bileşiğinin (5) Sentezi

100 mg (0,245 mmol) tirozin-boc ftalonitril bileşiği (**2**) 1 mL pentanol içerisinde N₂ atmosferi altında çözüldü ve üzerine 28,19 mg (0,154 mmol) Zn(CH₃COO)₂ eklendi. Bu karışım 1 saat boyunca 80 °C sıcaklıkta karıştırıldı. 1 saatin sonunda 3-4 damla DBU eklendi ve sıcaklık 140 °C'ye getirilerek 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 24 saat sonra oda sıcaklığına getirilerek 150 mL su-buz karışımına döküldü. Karışım 1M HCl çözeltisi ile pH 5-6'ya getirildi. Elde edilen yeşil katı çökelti santrifüj edildi. İlk olarak bol su le yıkandıktan sonra metanol, aseton ve dietil eter ile yıkandı. C₈₈H₈₆N₁₂O₂₀Zn. Verim: 0,239 g, % 23. FTIR v_{mx/cm⁻¹}: 3330 (N-H), 2930-2861 (Ar-CH), 1713 (C=O), 1599 (NH-C=O), 1504, 1469, 1226, 1166 (C-O-C), 1087, 1043, 1016, 943, 888, 830, 746. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7,80 (d, 4H, Ar-H), 7,35 (d, 8H, Ar-H), 7,29 (s, 4H, Ar-H), 7,05 (d, 4H, Ar-H), 5,75 (m, 4H, -CH), 3,86 (d, 8H, -CH₂), 1,30 (s, 36H, tert-CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 166,4 (-COOH), 155,12

(-CH-O), 151,38 (-NH-C=O), 146,41 (Ar-CO), 133,98 (Ar-C-), 130,01 (Ar-CH), 129 (Ar-CH), 125,37 (Ar-CH), 122,79 (Ar-CH-N), 117,95 (Ar-CH), 116,78 (Ar-CH), 105,42 (Ar-C), 79,33 (-O-C-CH₃), 63,6 (-CH-NH), 28,1 (tert-CH₃).UV-Vis (DMSO): λ max/nm (log ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 680 (1,98), 350 (1,41), 249 (0,97).



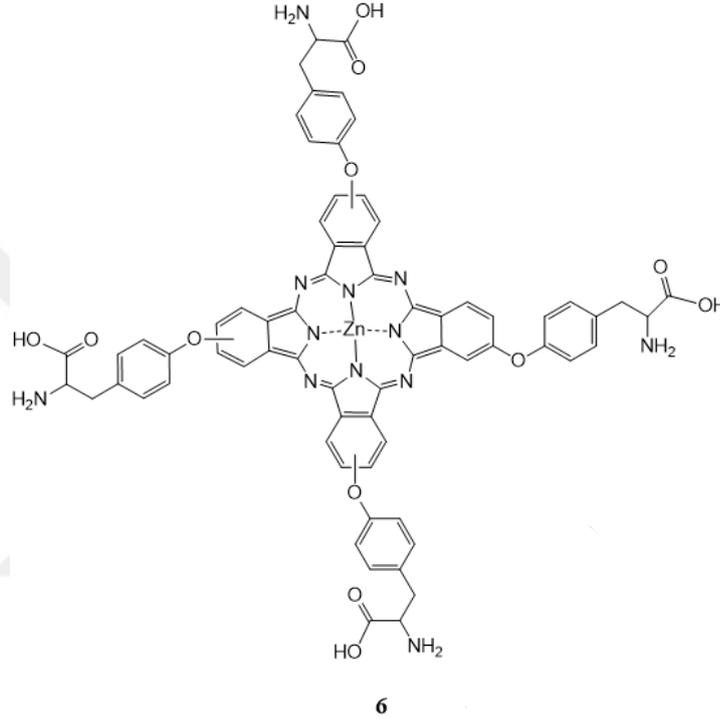
Şekil 5.5 : 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato çinko(II) bileşiği.

5.6 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiğinin (6)

Sentezi

Tirozin-boc süstitüe ftalosiyanim bileşiği (5) 2 mL metanol içerisinde eklendi ve yavaş yavaş 2 mL TFA eklendi. Bu karışım oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Sonra metanol ortamdan uzaklaştırıldı. Ele geçen madde DMSO çözücüsünde çözüldü ve katılar tamamen çözünene kadar konsantre HCl eklendi. Bu çözelti yaklaşık 1 saat boyunca karıştırıldı ve asetonda çöktürüldü. Elde edilen yeşil katılar santrifüj edilerek başta aseton olmak üzere metanol ve dietil eter ile yıkandı. C₆₈H₅₄N₁₂O₁₂Zn. Verim: 0,0252 g, % 33. FTIR v max/cm⁻¹ : 3330 (NH₂), 2927 (Ar-

CH), 1711 (C=O), 1504, 1468, 1225 (C-O-C), 1165, 1103, 1078, 945, 891, 831, 745. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, 4H, Ar-H), 8,58 (d, 4H, Ar-H), 7,34 -7,79 (br, 20H, ArH), 5,75 (d, 12H, N-H), 3,79 (d, 4H, -CH), 3,42-3,50 (m, 8H, CH₂). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 170,84 (-COOH), 161,85 (Ar-C-O), 156,83 (Ar-C-O), 137,14 (Ar-C-CH₂), 131,63 (Ar-CH), 129,45 (Ar-CH), 120,05 (Ar-CH), 119,01 (Ar-N-C-N), 116,63 (Ar-CH), 113,29 (Ar-CH), 111,58 (Ar-C-), 60,78 (-CH-NH₂), 39,51 (-CH₂). UV-Vis (DMSO): λ max/nm (log ε, L mol⁻¹ cm⁻¹): 681 (2,12), 353 (1,53), 250 (1,73).

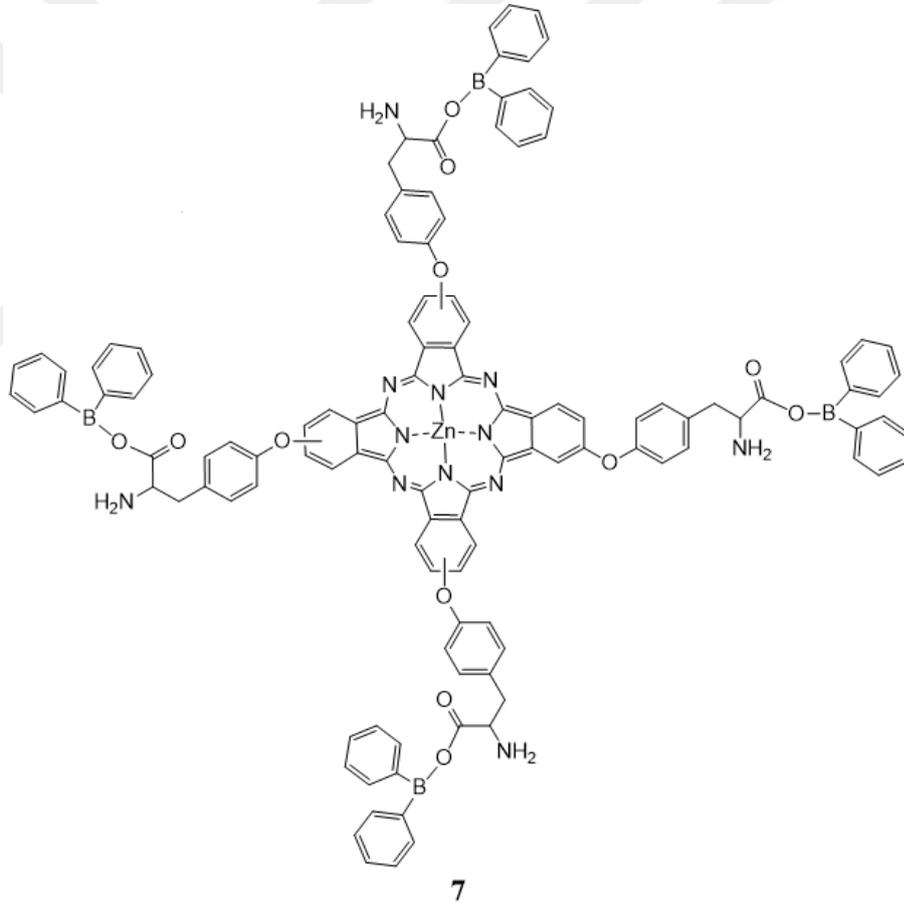


Şekil 5.6 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiği.

5.7 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) Ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiğinin Difenil Borinik Asit Esterinin (7) Sentezi

50 mg (0,0386 mmol) tirozin ftalosiyanimat (6) kuru DMSO içinde çözüldü. 34 mg (0,154 mmol) difenil borinikasitetanolamin ester 10 mL etanol içerisinde çözüldükten sonra üzerine %37 derişik HCl eklendi ve üzerine süt rengi olana kadar saf su eklendi. Difenilborinik asit hızlı bir şekilde dietil eter ile ekstraksiyon yapıldı ve çözücüsü uçuruldu (Alvarez ve diğ., 2004). Elde edilen borinik asit DMSO içerisinde çözülen tirozin ftalosiyanimatinin üzerine ilave edildi. Bu karışım, CaCl₂ tüpü varlığında 110 °C’de 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve etil asetatla çöktürölüp santrifüjlendi. Ele geçen yeşil çökelti THF’te çözümlenerek

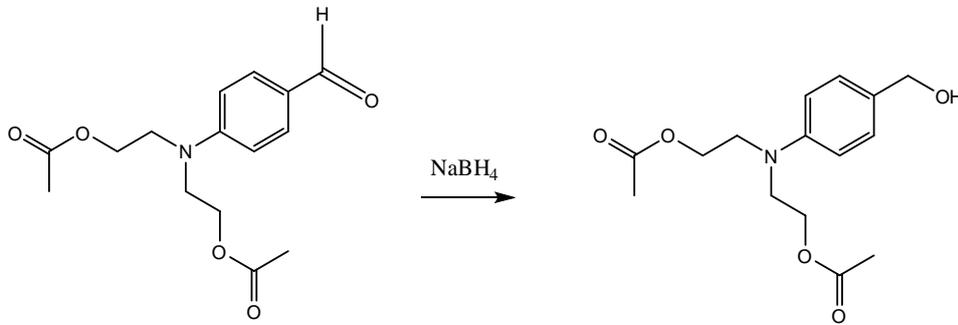
uçuruldu. $C_{116}H_{90}B_4N_{12}O_{12}Zn$. Verim: 14,3 mg, % 19. FTIR ν max/cm⁻¹: 3049 (Ar-CH), 1716 (C=O), 1505, 1472, 1401, 1230 (C-O-C), 1167, 1091, 1044, 944, 832, 746. ¹H NMR (pyridine-d₅) δ ppm: 8,54 (d, 4H, Ar-H), 8,28 (d, 4H, Ar-H), 7,04 -7,08- 7,25 (br, 20H, ArH), 7,27 (t, 24H, Ar-borinic), 7,37 (d, 16H, Ar-borinic), 5,33 (m, 12H, NH₂), 4,10 (t, 4H, -CH), 3,87-3,80 (d, 8H, -CH₂). ¹³C NMR (pyridin-d₅) δ ppm: 152,51 (COOH), 151,09 (Ar-C-O), 146,31 (Ar-C-O), 139,32 (-CH borinic Ar), 135,31 (-C borinic Ar), 134,78 (Ar-C), 133,45 (-CH borinic Ar), 130,21 (Ar-CH), 129,03 (Ar-CH), 128,76 (Ar-CH), 127,84 (Ar-CH), 125,69 (Ar-CH), 122,54 (Ar-CH), 40,85 (-CH), 34,83 (-CH₂) ¹¹B NMR (500 MHz, pyridin-d₅, ppm): 21,675 ppm. UV-Vis (DMSO): λ max/nm (log ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 677 (1,36), 348 (1,23), 239 (2,06).



Şekil 5.7 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato inko(II) bileşiminin difenil borinik asit ester bileşimi.

5.8 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzil Alkol Bileşiminin (8) Sentezi

2 g (7,2 mmol) 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehit 60 mL etanol içerisinde çözüldü ve bu çözelti 0 °C'ye gelene kadar buz ile soğutuldu. Çözelti sıcaklığı 0 °C'ye geldiğinde (NH₄)₂CO₃ 0,688 g (7,2 mmol) ve NaBH₄ 0,274 g (7,2 mmol) eklendi. Karışım, TLC kontrolü ile reaksiyon tamamlanana kadar kuvvetlice karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Oda sıcaklığına gelen karışım celitten süzüldü. Çözücü vakum altında evaporatörde uçuruldu ve ham ürün 30 mL THF'te çözüldü. Reaksiyon karışımından kalan, çözücüde çözünmeyen kalıntılar süzüldü ve çözücüsü uçuruldu. Daha sonra 4/1 DCM/THF karışımı eluent olarak kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Toplanan çözücü uçuruldu ve şeffaf yağimsı madde elde edildi. C₁₅H₂₁NO₅. Verim: 1,31 g, % 65. FTIR max/cm⁻¹: 3457 (broad, O-H), 2955 (Ar-H), 1733 (ester C=O), 1614-1518-1367. ¹H NMR(d-kloroform) 7,26-7,27 (d, 1H, Ar-H), 6,75 (d, 1H, Ar-H), 4,57 (s, 1H, -CH₂-), 4,25 (t, 2H, -OCH₂), 3,63 (t, 2H, -NCH₂), 2,04 (s, 6H, -CH₃). ¹³C NMR (d-kloroform): 170,94 (O=C-CH₃), 146,85 (Ar-C-N), 129,45 (Ar-C-), 128,98 (Ar-CH), 112,09 (Ar-CH), 65,15 (OH-CH₂), 61,36 (-O-CH₂), 49,82 (-N-CH₂), 20,87 (-CH₃). GC-MS: 295,07.



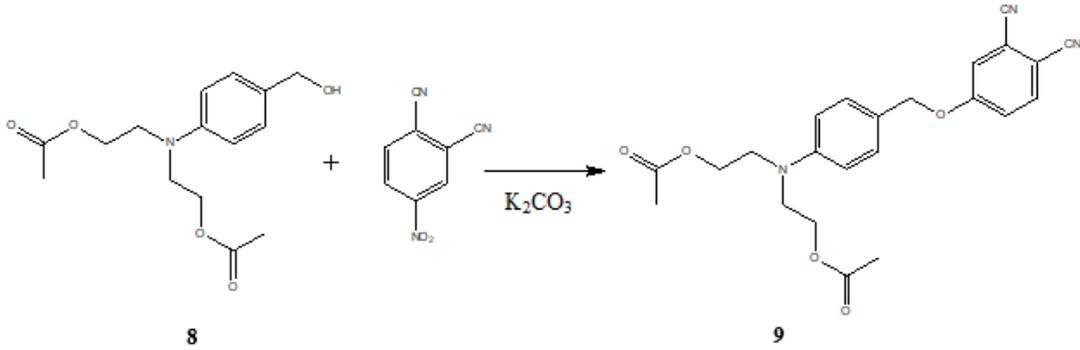
8

Şekil 5.8 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehit bileşiminin indirgemesi.

5.9 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi}ftalonitril Bileşiminin (9) Sentezi

1 g (3,38 mmol) **8** numaralı bileşik ve 0,391 g (2,26 mmol) 4-nitroftalonitril 3 mL kuru DMF'te çözüldü. 3,12 g (22,6 mmol) susuz K₂CO₃ iki saat süre ile reaksiyon

karışımına porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında azot atmosferi altında 72 saat süreyle karıştırıldı. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımı 400 mL buzlu suya döküldü. Yağ şeklinde ayrılan ürün üzerindeki sulu faz dekante edilerek bol su ile yıkandı ve ham ürün DCM'da çözülüp Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücüsü uçurulan turuncu yağimsı madde çok az DCM'da çözülüp damla damla hekzana ilave edilerek yeniden çöktürüldü. Hekzan dekante edilerek çöken madde kurumaya bırakıldı. Kuruyan koyu turuncu yağimsı madde 4/1 oranında hegzan/THF karışımı eluent olarak kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi. C₂₃H₂₃N₃O₅ Verim: 1,22 g, % 50. FTIR max/cm⁻¹: 3457 (geniş, O-H), 2955 (Ar-H), 1733 (ester C=O), 1614-1518-1367. ¹H NMR(d-kloroform) 7,77-7,48 (d, 1H, Ar-H), 7,71 (s, 1H, Ar-H), 6,99-6,84 (d, 1H, Ar-H), 5,04 (s, 1H, -CH₂-), 4,29 (t, 2H, -OCH₂), 3,73 (t, 2H, -NCH₂), 2,05 (s, 6H, -CH₃). ¹³C NMR (d-kloroform): 170,94 (O=C-CH₃), 161,90 (Ar-C), 152,12 (Ar-C), 135,14 (Ar-C), 132,96 (Ar-C), 129,70 (Ar-C), 125,51 (Ar-C), 123,85 (Ar-C), 119,95 (Ar-C), 115,30 (-CN), 112,05 (Ar-C), 111,28 (Ar-C), 71,27 (-O-CH₂), 60,93 (-O-CH₂), 49,56 (-N-CH₂), 20,88 (-CH₃).

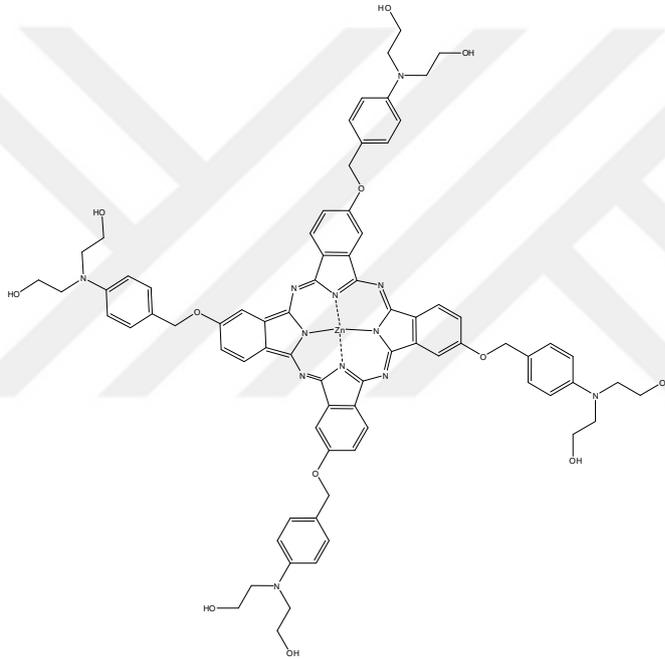


Şekil 5.9 : 4{4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi} ftalonitril bileşiğinin sentezi.

5.10 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyaniato Çinko (II) Bileşiğinin (10) Sentezi

0,2 g (0,472 mmol) 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]alkol ftalonitril, 0,026 g (0,118 mmol) kuru Zn(CH₃COO)₂ ve 1,5 mL kuru 2-(dimetilamino)etanol bir tüp içine kondu. 10 dakika boyunca tüpten azot geçirildi. Sonra DBU eklenerek 120 °C'de 4 saat süreyle karıştırıldı. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve karışım buzlu suya dökülerek ürünün katı halde çökmesi sağlandı. Süzme

işleminin ardından elde edilen yeşil renkli katı ürün elde edildi. Reaksiyona girmeden kalan metal tuzlarının uzaklaştırılması için önce su ile ardından safsızlıkların uzaklaştırılması için sırasıyla sıcak metanol, aseton ve dietil eter ile yıkanarak kurutuldu. $C_{76}H_{76}N_{12}O_{12}Zn$. Verim : 0,234 g, % 19. FTIR max/cm^{-1} : 3300 (broad, O–H), 2870 (–CH₂), 1605 (Ar-CH), 1516-1485-1281-1091-802. UV-Vis (DMSO) λ_{max} nm ($\log\epsilon$, $L mol^{-1} cm^{-1}$): 685 (3,47), 354 (2,99), 275 (3,09). ¹H NMR(d_6 -DMSO) 7,70 (d, 4H, Pc-H), 7,08 (s, 4H, Pc-H), 6,94 (d, 4H, Pc-H), 6,63 (d, 4H, Ar-CH), 6,56 (d, 4H, Ar-CH), 4,70 (s, 8H, –CH₂), 4,28 (t, 8H, –CH₂), 3,73 (m, 8H, –CH₂). Anal. Calc. for $C_{76}H_{76}N_{12}O_{12}Zn$ (1412 g/mol), $m/z [M]^{+}+4H_2O$ (1483,353 g/mol).

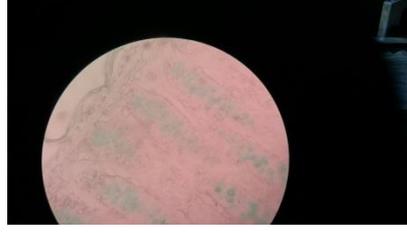


10

Şekil 5.10 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanimato çinko (II) bileşiği.

5.11 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyanimato Çinko(II) Bileşiği İle Asit Mukopolisakkarit Dokusunun Boyanması

Yaklaşık 10 mg bileşik **6**, 0,5 mL DMSO içinde iyice çözüldü. Çözelti santrifüje tabii tutuldu ve pipet yardımı ile alınarak asit mukopolisakkarid üzerine kapatıncaya kadar damlatıldı. 4-5 saat sonra, dokudan fazla boya döküldü ve boyanan doku sırasıyla DMSO, etanol ve daha sonra ksilen ile yıkandı (Şekil 5.11).



Şekil 5.11 : 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyaninato çinko(II) bileşiği ile boyanan asit mukopolisakkarit dokusunun mikroskopta görünümü.



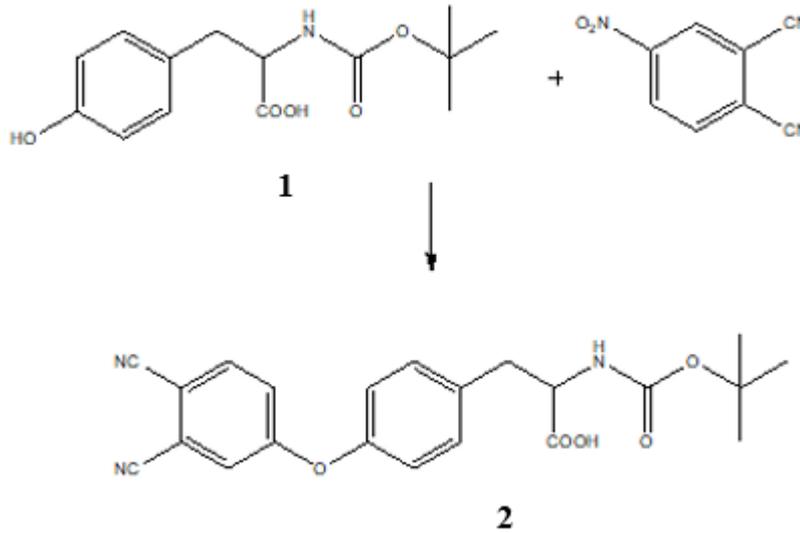
6. SONUÇLAR

Tez çalışması 3 kısımdan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk kısmında tirozin amino asidin ftalonitril ile reaksiyonu ve difenil boronik asit esteri sentezlerini içermektedir. İkinci kısımda, tirozin amino asidi içeren ftalonitrilin Zn^{2+} iyonu ile ftalosiyanın sentezi ve bu bileşiğin difenil boronik asit esterinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın son bölümünde 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino-benzaldehit ftalonitril bileşiği sentezlenmiştir. Bu ftalonitril bileşiğinin devamında periferik konumlarında 4 adet 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino-benzaldehit grubu taşıyan çinko ftalosiyanın bileşiği ve bu ftalosiyanın türevinin fenil boronik asit ile esterifikasyon reaksiyonu elde edilmeye çalışılmıştır. Tez çalışması içeriğindeki bileşiklerin sentezinde, bor atomunun oksijen ve azot atomlarıyla koordine bağ oluşturacak şekilde düşük yük dağılım özelliğinden yararlanılmıştır. Bor atomunun kolaylıkla makrohalkalı bileşikler oluşurmasında bu özelliğinden faydalanılmıştır. Çok dişli ligantların şelat özelliğinden dolayı bu tür kararlı heterohalka bileşiklerinin sentezi tercih edilmektedir. Bu sayılan sebepler nedeniyle tez çalışmamızda 3 dişli ligant türevi ftalonitril ve ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerden elde edilen difenil boronik asit ester yapılarındaki kovalent B-O ve koordine N-B (bor atomunun tetra-koordine olduğu durumlarda) bağları sentezlenen bileşiklerin oksidatif ve hidrolitik kararlılıklarını ortaya çıkarmıştır.

6.1 Tirozin Aminoasidi İçeren Ftalonitril Bileşiğinin Sentezi ve Karakterizasyonu

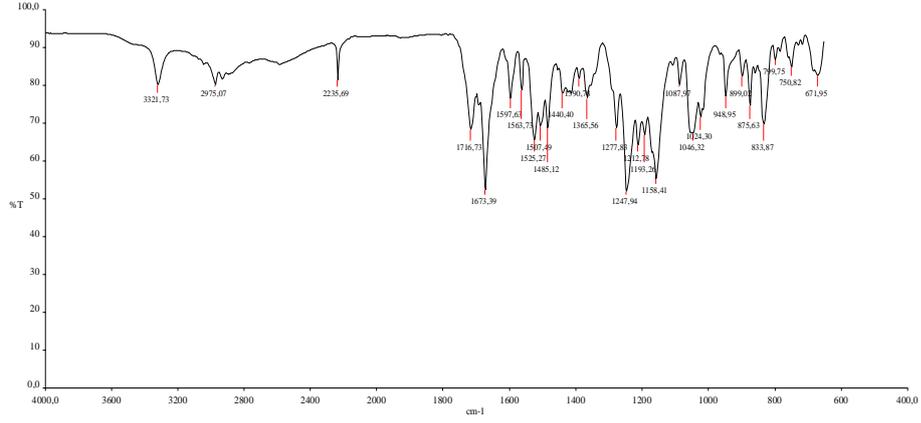
Yarı esansiyel olan tirozin amino asidinin canlı vücuduna olan faydasının yanısıra, kendi türevlerini içeren bileşiklerinde sağlık alanında oldukça yararının olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanısıra amino asitlerin çok farklı uygulama alanlarındaki kullanımları nedeniyle son zamanlarda oldukça ilgi çekmektedir. Bundan dolayı çalışmanın ilk bölümünde tirozin amino asidi içeren ftalonitril ve bu ftalonitrilli tirozin amino asidinin difenil boronik asit sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen moleküllerin kütle, FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B NMR ve UV-Vis spektral analiz verileri kullanılarak karakterize edilmiştir.

İstenilen ftalonitril türevinin sentezi Şekil 6.1’de gösterilmiştir. Bu çalışmanın ilk aşamasında tirozin-boc (**1**) bileşiği; tirozin amino asidinin bazik bir ortamda tersiyer-bütül oksii karbonil bileşiği ile sulu ortamda yürütölen reaksiyon sonucu elde edilir. Bu aşamadaki ürün literatürdeki çalışmalardan faydalanılarak yapılmıştır [Branco ve diğ., 2010]. Çalışmanın ikinci aşamasında **2** bileşiği, tirozin-boc bileşiğinin 4-nitro ftalonitril ile yüksek pH ortamında nükleofilik aromatik yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Tek basamakta gerçekleşen bu reaksiyon oda sıcaklığında, baz olarak potasyum karbonat varlığında, kuru DMF içerisinde, azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Tirozin-boc bileşiğindeki amin grubu tersiyer bütül oksii karbonil grubu ile korunduğundan ve amino asidin karboksilik asit ucu bazik ortamda potasyum karboksilata dönüştüğü için reaksiyona girecek 4-nitro ftalonitril bileşiği amino asidin -OH grubu ile reaksiyona girerek istenilen molekül elde edilmiştir.



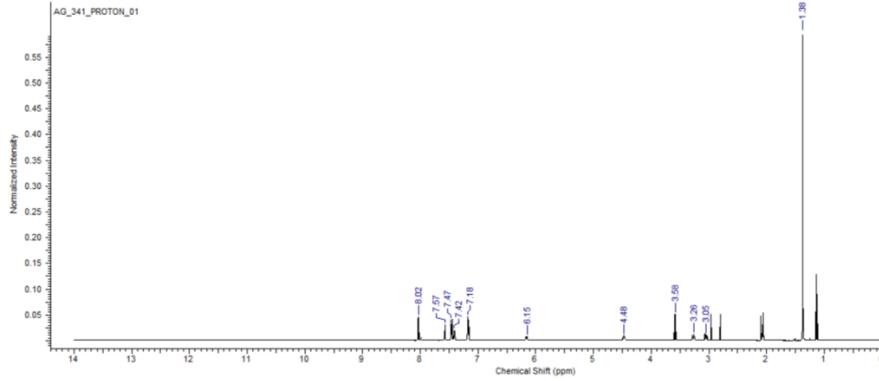
Şekil 6.1 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil) propanoik asit bileşiğinin sentezi.

Tirozin-boc ftalonitril bileşiğinin (**2**) FT-IR spektrumunda gözlenen 2235 cm^{-1} ’deki bant karakteristik olup -CN gerilim titreşimine aittir. Ftalonitril molekülündeki -NO₂ grubuna ait 1540 cm^{-1} ’deki bandın kaybolması ve 1247 cm^{-1} ’deki tirozin ftalonitrilin bağlantı noktası olan C-O-C yapısı istenilen bileşiğin doğruluğunu ispatlamıştır. Ayrıca amino asitte bulunan amin grubunun ter-BOC ile korunmasından ortaya çıkan tersiyer bütül -CH₃ gruplarının 2975 cm^{-1} ’deki ve 1365 cm^{-1} ’deki titreşim bandı gözlemlenmiş olup, 1673 cm^{-1} ’deki C=O pikinin varlığı da istenilen yapının meydana geldiğini göstermektedir (Şekil 6.2).



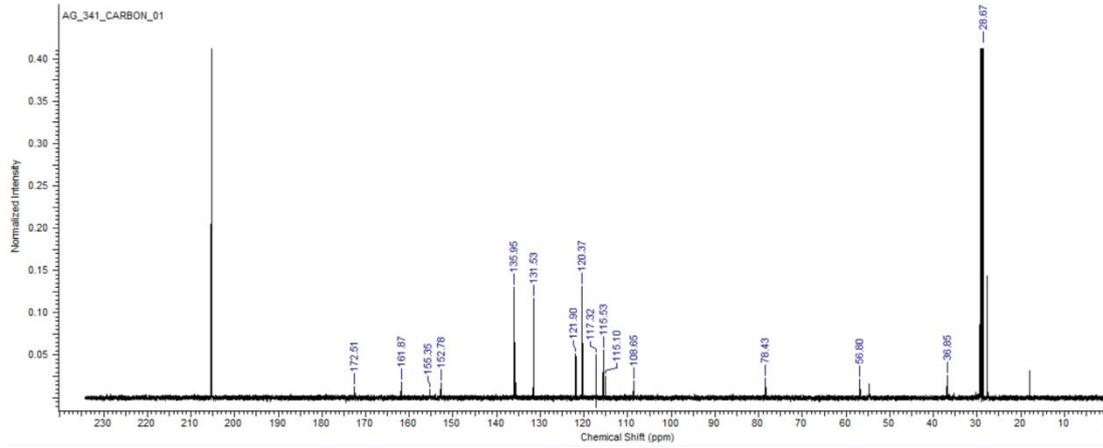
Şekil 6.2 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil) propanoik asit bileşiminin FT-IR spektrumu.

2 bileşiminin ^1H NMR spektrumunda tirozin ftalonitrile ait protonlar 8,02-7,57-7,47 ppm'deki sinyaller ftalonitril bileşiminin aromatik halkadaki protonlara aitken 7,40-7,18 ppm'lerdeki pikler tirozin amino asidin aromatik halkasındaki protonlara ait olup sırasıyla dublet-singlet-dublet; dublet-dublet olarak gözlenmiştir. Amino asidin korunmuş grubu olan -NH'a ait proton 6,15 ppm'de gözlenirken, 4,47 ve 3,26-3,06 ppm alifatik -CH gruplarına aittir. Ayrıca 1,38 ppm'de gözlenen pik koruma grubuna ait tersiyer bütildaki -CH₃ gruplarına ait singlet keskin piktir (Şekil 6.3).



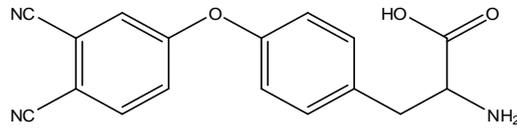
Şekil 6.3 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil) propanoik asit bileşiminin ^1H NMR spektrumu.

^{13}C NMR spektrumunda nitril karbonlarına ait sinyaller beklendiği gibi 117,32 ppm'de gözlenmiştir. Tirozin amino asitte var olan karboksilik aside ait karbon piki 55,8 ppm'de gözlenirken, koruyucu gruplara ait alifatik sinyali 28,67 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 6.4).



Şekil 6.4 : 2-(Tert-butoksikarbonilamino)-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu.

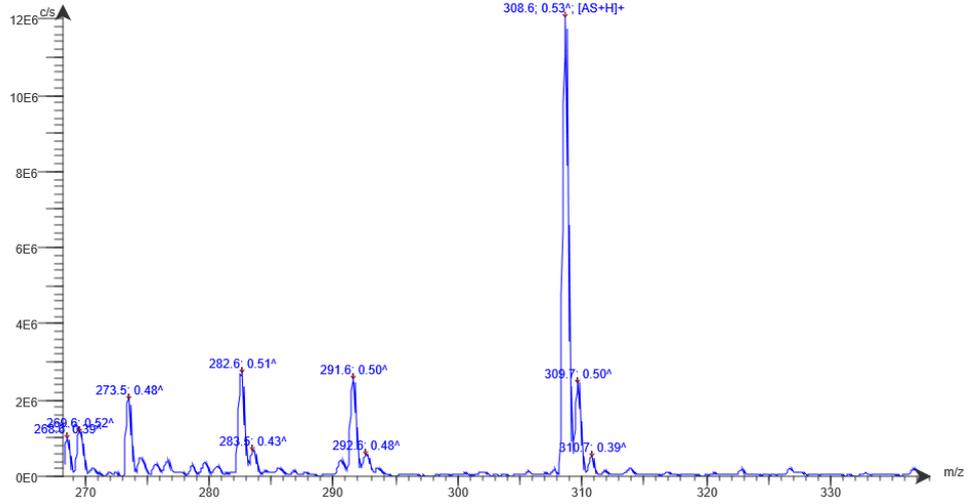
Tirozin-ftalonitril bileşiği (**3**) eşit mol miktarlarında kullanılan TFA ile DCM içerisinde kırma reaksiyonu ile % 50 verimle elde edilmiştir (Şekil 6.5). **3** nolu bileşiğin, FT-IR spektrumunda **2** bileşiğinde koruyucu gruplara ait 2975 cm^{-1} 'deki titreşim bandı tamamen kaybolduğu gözlemlenmiş ve 2235 cm^{-1} 'deki bandın karakteristik ftalonitril bileşiğine ait olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte koruyucu grupların yok olmasıyla 3321 cm^{-1} 'deki -NH gerilme titreşimi kaybolmuştur.



3

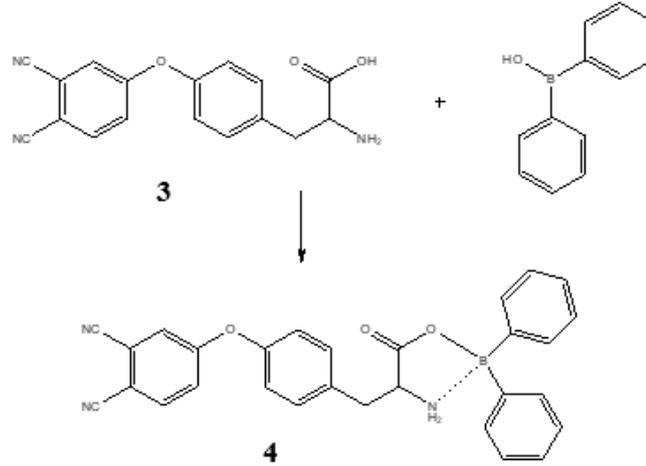
Şekil 6.5 : 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiği.

2 ve **3** nolu bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları arasındaki en göze çarpan farklılık **2** numaralı bileşikte koruyucu gruplara ait pikin kaybolması olmuştur. **3** nolu bileşiğin karakteristik ^{13}C NMR spektrumunda $28,67\text{ ppm}$ 'deki kuvvetli pik ortadan kaybolmasıdır. Bu sonuçlarla birlikte koruyucu grubun yok olması ile birlikte molekül kütlesi $307,30\text{ g/mol}$ ' düşmüştür. Bu da mass spektrumunun verdiği sonuç ile kanıtlanmıştır (Şekil 6.6).



Şekil 6.6 : 2-Amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin mass spektrumu.

Bileşik **3**'ün difenil borinik asit ile DMSO içerisinde alınan CaCl_2 tüpü varlığında geri soğutucu ile kaynatılması sonucunda tirozin ftalonitril bileşiğinin difenil borinik asit esteri **4** elde edilmiştir (Şekil 6.7).



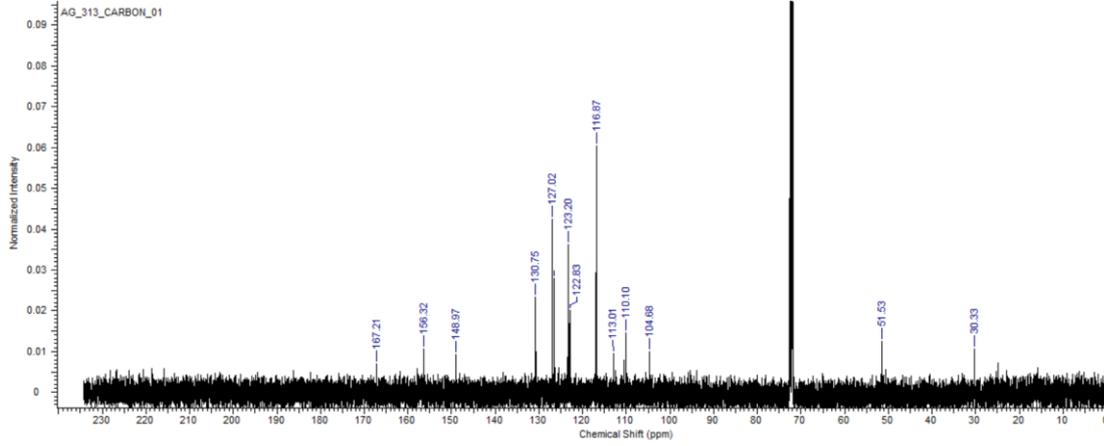
Şekil 6.7 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester sentezi.

Yeni sentezlenen bu halkalı bileşik **4** molekülünün içerisinde kovalent olan B-O bağı ve koordine B-N bağı bulunmaktadır. Ele geçen bu fenil bor heterohalkasının **4** kararlılık durumu bor bileşiğindeki iki fenil grubunun elektron çekme isteğiyle oluşan yüksek asitliğinden kaynaklanmaktadır.

İlk kısımdaki son molekül olan tirozin ftalonitril bor bileşiğinin (**4**) FT-IR spektrumunda $-\text{COOH}$ grubuna ait belirgin broad yapının yok olmasıdır. Ayrıca B-O

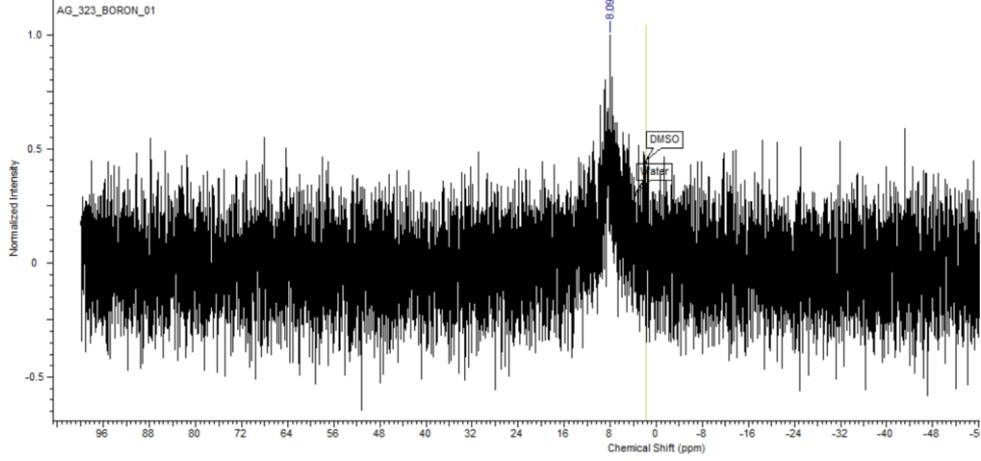
ve B-N titeşim frekanslarının sırasıyla 1419 cm^{-1} ve 1277 cm^{-1} 'de gözlemlenmesi istenilen yapının B atomu ile yaptığı etkileşimi göstermiştir.

4 nolu bileşğin ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgeye ait difenil borinik asitten gelen benzen halkalarının protonlarından kaynaklanan yeni ekstra kimyasal kaymaların ortaya çıkması hedeflenen bileşğin meydana geldiğini göstermektedir. Aromatik halkaya ait protonlar 8,11-7,25 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Difenil borinik aside ait aromatik karbonların sinyali 136,88-130,62-127,26 ppm'lerde çıkmıştır. Bu sinyallerin varlığı tirozin ftalonitril bileşğine difenil borinik asidin bağlandığını kanıtlamaktadır (Şekil 6.8).



Şekil 6.8 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyanofenoksi)fenil)propanoik asit bileşğinin difenil borinik asit ester bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu.

^{11}B NMR spektrumunda tetra-koordine olan bor elementine özgü pik sinyali 8,02 ppm'de ortaya çıkması 4 bileşğinde yer alan N-B bağının oluştuğunu kanıtlamıştır (Şekil 6.9).



Şekil 6.9 : 2-amino-3-(4-(3,4-disiyano fenoksi)fenil)propanoik asit bileşiğinin difenil borinik asit ester bileşiğinin ^{11}B NMR spektrumu.

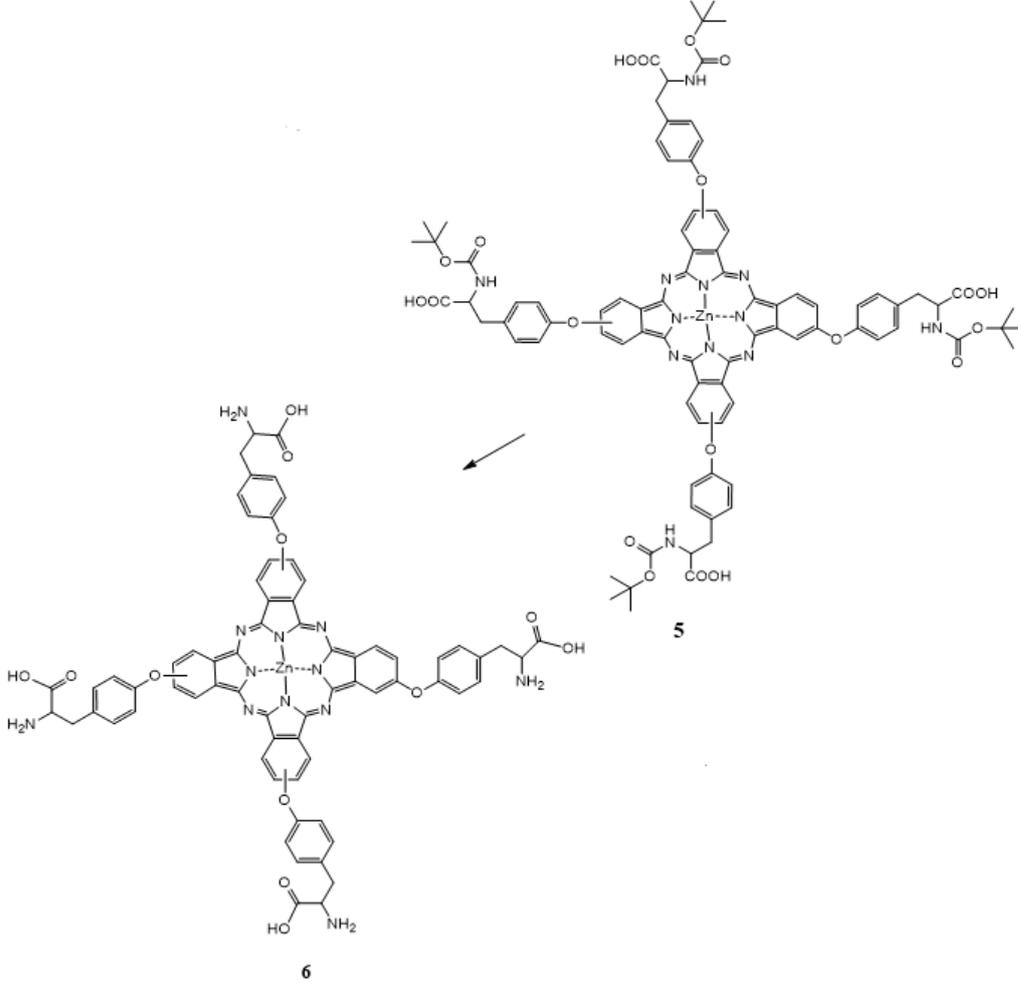
Bu çalışmadaki 4 nolu bileşik tetra-koordine organoboron bileşiklerine örnek bir moleküldür. Bu çeşit moleküllerde bor atomu π konjugasyonunu artırarak π sisteminin elektronik yapılarını etkilemektedir. Bor atomunun bu şekilde fonksiyonu ışık yayıcı olarak OLED sınıfında ve iletim malzemelerinde elektronların transferi için bir molekül olma konusunda aday gösterilebilir [Rao ve Wang, 2011]. Ayrıca bu bileşikten (4) yola çıkılarak Pc denemesi yapılmıştır ancak bor bileşikleri çok yüksek sıcaklıklarda kararlılık göstermediği için istenilen Pc bileşiği elde edilememiştir. Bu durumdan dolayı Pc denemesi 2. Bileşikten yola çıkılarak sentezlenmiştir.

6.2 Tirozin Aminoasidi İçeren Ftalosiyanın Bileşiğinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Tez çalışmasının 2. bölümünde tirozin amino asit boc sübstitüentli çinko metalli ftalosiyanınin (5), tirozin amino asit sübstitüentli çinko metalli ftalosiyanınin (6) ve bu ftalosiyanınin borinik asit esterinin (7) sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada bor elementinin, amino asit grubunda bulunan aktif karboksilik asit ve amin grubuna sahip olmasından dolayı DMSO içerisinde azot atmosferi altında sentezi gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Amino asidin yapısında bulunan karboksilik asidin -OH grubu bor esterini B-O bağı ile, amin grubu ise B-N koordinasyon bileşiğini oluşturabileceğini düşünerek böyle bir çalışma tercih edilmiştir.

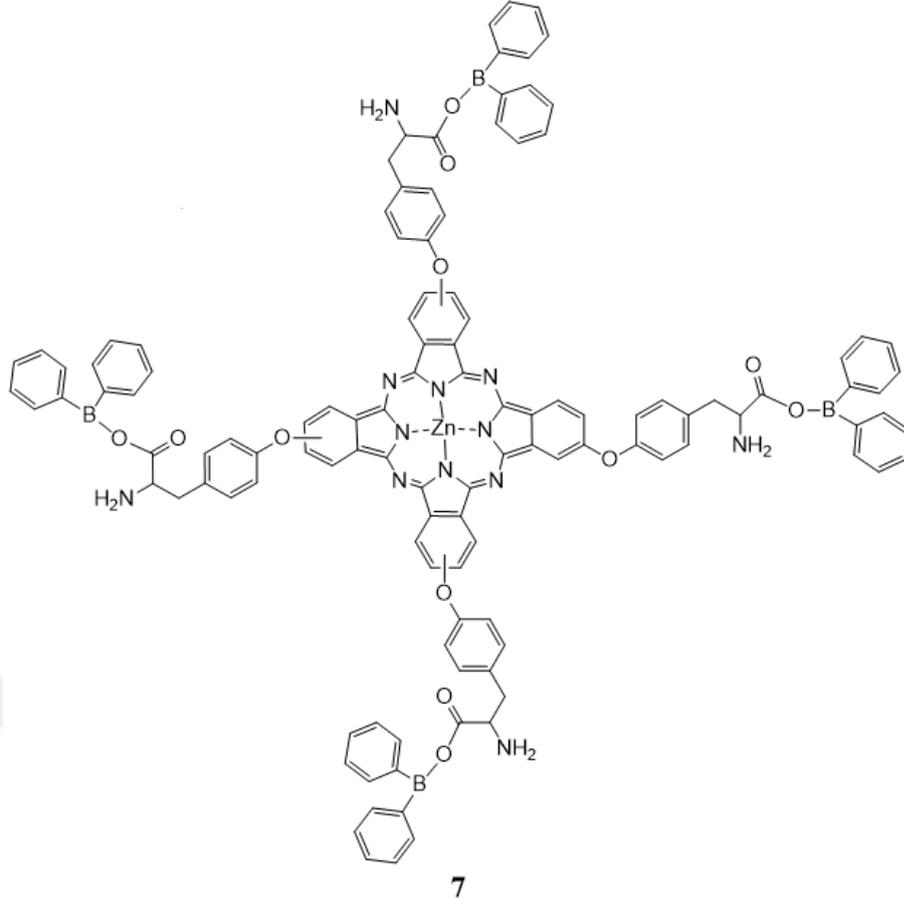
Bor bileşiklerindeki B-O bağının düşük hidrolitik kararlılığı olması sebebiyle bu yapıyı kuvvetlendirmek için kuvvetli koordine B-N bağının oluşması ile temin edilmesi istenmiştir. Tirozin ftalosiyanın bileşiği öncelikle tirozin amino asidinin amin grubunun detersiyer-bütül dikarbonat koruyucu grup ile korunarak DBU varlığında

pentanol içerisinde 140 °C’de kaynatılarak **5** numaralı bileşik elde edilmiştir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10 : 2,9,16,23-Tetrakis-(N-tert-bütoksikarbonil-tiroziniloksi)ftalosiyaninato çinko(II) ve 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyaninato çinko(II) bileşikleri.

Tirozin ftalosiyanın bileşiğinin borinik esterinin elde edilebilmesi için öncelikle koruyucu grubun kırılması ile **6** numaralı tirozin ftalosiyanın elde edilmiştir. Bu kırma işleminden sonra elde edilen tirozin sübstitüentli ftalosiyanın sübstitüent grubundaki reaktif uçları açılmış ve difenil borinik asit ile esterleşme reaksiyonunun gerçekleşmesi için uygun ortam sağlanmıştır. Bu esterleşme reaksiyonu DMSO çözücüsü içerisinde N₂ gazı altında, reaksiyon sonucu oluşacak suyu tutması için CaCl₂ tüpü varlığında tüpü varlığında istenilen **7** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 6.11).

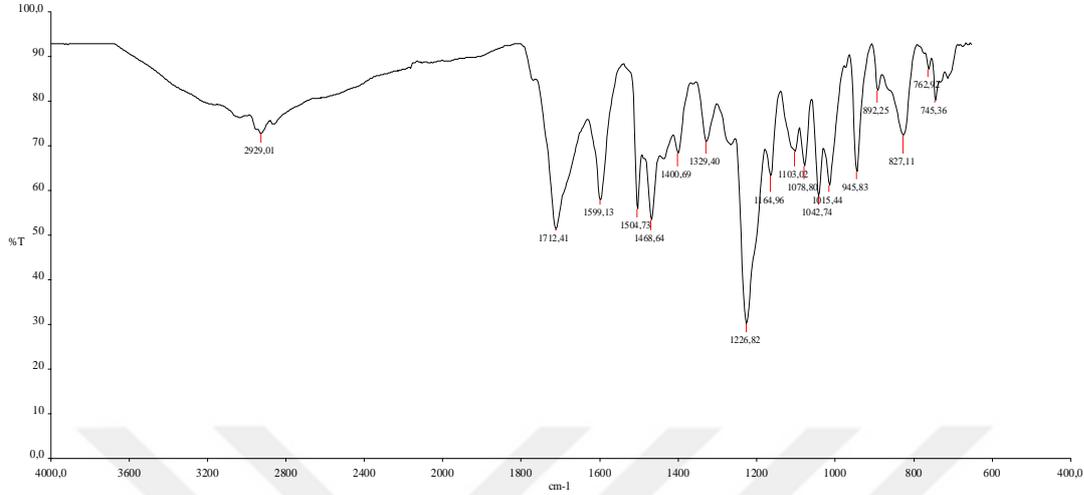


Şekil 6.11 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanoato çinko(II) difenil borinik asit esterinin bileşiği.

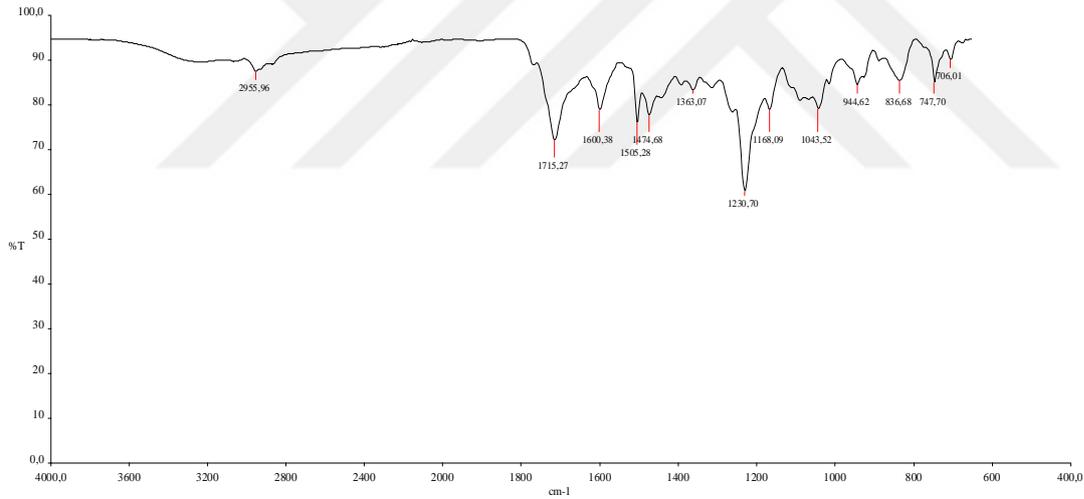
Bu çalışmada elde edilen **7** numaralı kompleksin bir önceki aşamasında sentezlenen **6** numaralı tirozin ftalosiyanın bileşiğinden çözünürlüğünün daha iyi olması istenilen esterleşme reaksiyonunun gerçekleştirildiğini kanıtlamıştır. Tirozin amino asit süstitüentli ftalosiyanın (**6**) sadece DMSO, DMF çözücülerinde çözünürken **7** numaralı borlu ftalosiyanın bileşiği bor atomunun yapmış olduğu bağlardan ötürü belirtilen çözücülere ek olarak THF, piridin ve asetonda çözünürlük göstermektedir.

Tirozin amino asit süstitüentli çinko ftalosiyanın ve bu bileşikle yapmış olduğu difenil borinik asit ester karakterizasyonları FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{11}B NMR analizleri kullanılarak yapılmıştır. **5** nolu ftalosiyanın FT-IR spektrumunda bir önceki aşamada var olan 2232 cm^{-1} 'deki karakteristik titreşim bandı olan -CN grubuna ai pik kaybolmuştur. Koruyucu gruplara ait olan -CH gerilme pikleri **5** numaralı bileşikte olan 2975 cm^{-1} 'deki pik **6** numaralı koruyucusuz tirozin ftalosiyainde gözlemlenmemiştir. Tirozin amino asit süstitüentli ftalosiyainin **7** numaralı bileşiğinde 1363 cm^{-1} 'de gözlenen B-O bağının oluştuğunu kanıtlamıştır. Bunların

yanısıra **7** numaralı bileşikte C-O-C grubuna ait 1238 cm^{-1} 'deki gerilme titreşimleri gözlemlenmiş olup difenil borinik aside ait olan benzen gruplarının gerilme titreşimleri 706 cm^{-1} 'de açığa çıkmıştır (Şekil 6.12)(Şekil 6.13).



Şekil 6.12 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tıroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin FT-IR spektrumu (6).

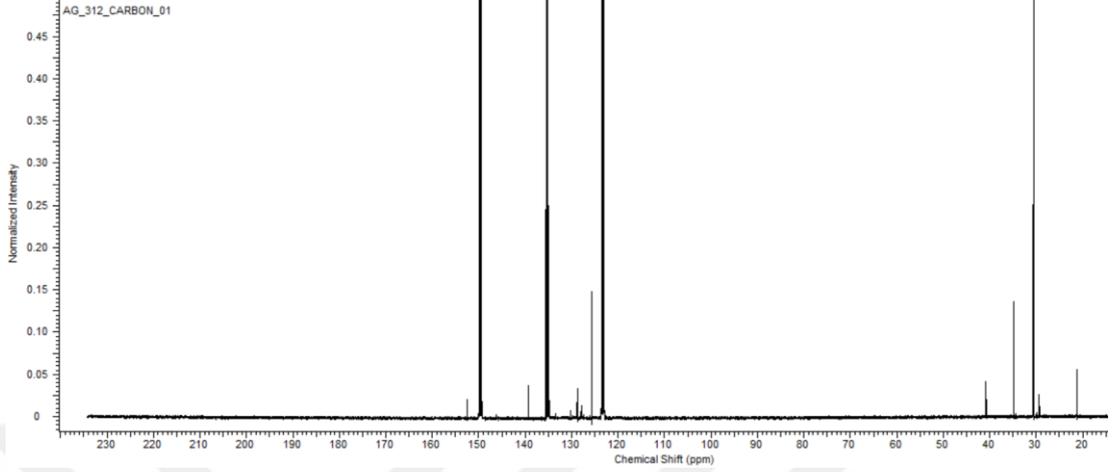


Şekil 6.13 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tıroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterinin FT-IR spektrumu (7).

5 numaralı tirozin-boc-ftalosiyanimat var olan koruyucu grupların d_6 -DMSO içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $1,23\text{ ppm}$ 'de gözlenmesi ve bu bileşiğin TFA ile DCM içerisinde kırılması sonucu bu koruyucu grupların vermiş olduğu pikin yok olması istenilen **6** bileşiğinin elde edildiğini ispatlamıştır.

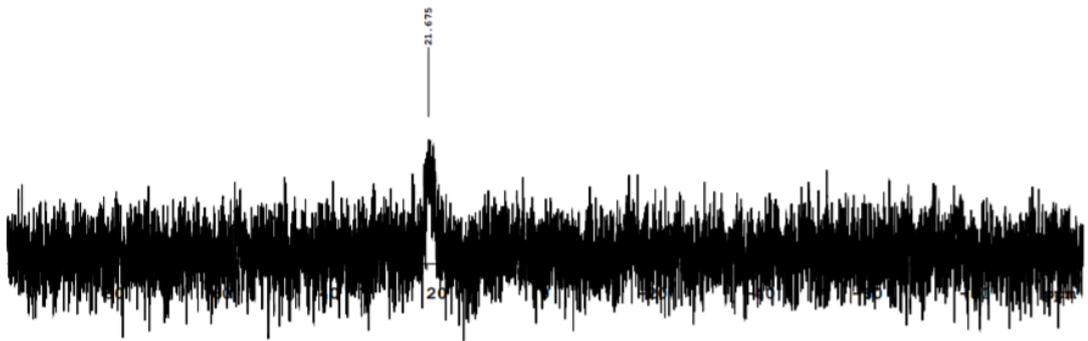
5 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu $^1\text{H-NMR}$ spektrumunu onaylar sonuçlar vermektedir. d_6 -DMSO içerisinde alınan **5** nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda gözlenen spesifik koruma gruplarına ait $28,1\text{ ppm}$ 'de çıkan pik **6** numaralı bileşikte

gözlenmemiştir. d_5 -piridin içerisinde alınan ^{13}C -NMR'ında 7 nolu bileşikte difenil borinik asidin aromatik gruplarına ait pikler sırasıyla 139,32; 135,31 ve 133,45 ppm'de ortaya çıkmıştır (Şekil 6.14).



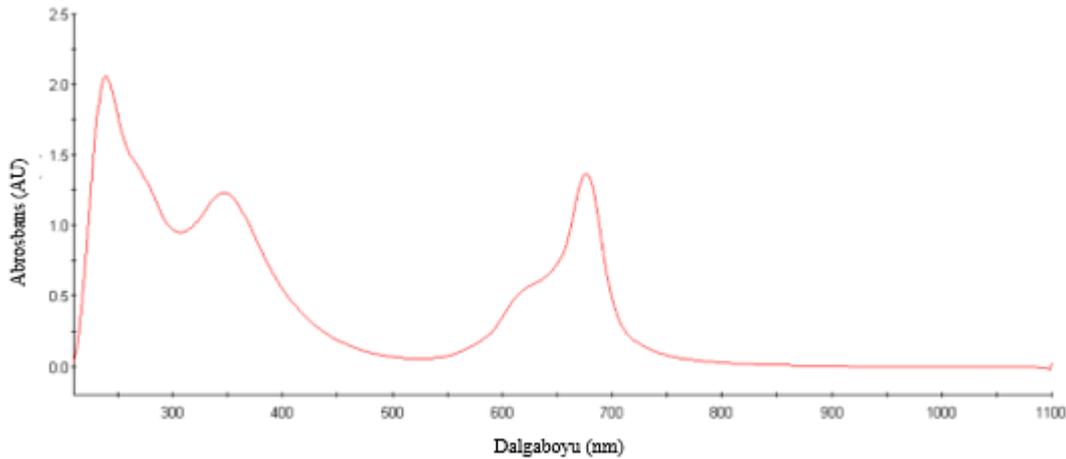
Şekil 6.14 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterine ait ^{13}C NMR spektrumu.

7 nolu bileşiğinin d_5 -piridin içerisinde çekilen ^{11}B NMR spektrumu 21,675 ppm'de belirgin bir pik göstermiştir. 21,675 ppm'deki bu sinyal tirozin amino asidinin ftalosiyanimle yapmış olduğu komplekste bor atomu tirozindeki $-\text{NH}_2$ grubu ile değil, ^{11}B NMR'ına verilmiş olan çözücünün (d_5 -piridin) azot atomuna saldırmış olup hem piridin ile hem de tirozin amino asidinin $-\text{COOH}$ grubu ile tetra-koordine bağ yaptığını göstermiştir. Piridin gibi çözücülerde bor atomu, ortamda çok fazla çözücü bulunduğundan daha çok çözücüdeki atoma yönelerek onunla da bağ yapma eğilimi gösterir ve bu sinyaller genelde 5,2 ppm ve 29,0 ppm'de gözlenir (Farfan ve Contreras, 1987) (Şekil 6.15).

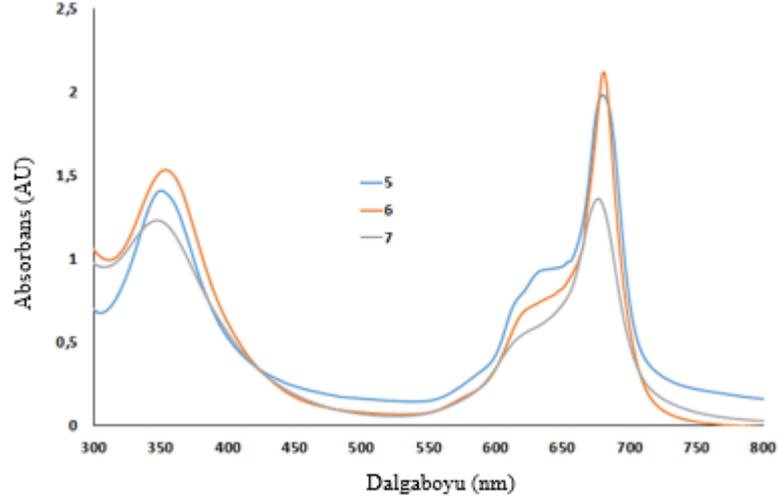


Şekil 6.15 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterine ait ^{11}B NMR spektrumu.

Ftalosiyeninlerin süstitüe durumundaki metalli ve metallsiz beileşenleri görünür bölgede 630-690 nm aralığında Q bandı, 330-380 nm aralığında ise B bandı kuvvetli absorpsiyon pikleri vermektedir. Soret bandı olarak isimlendirilen B bandı bileşiğin dah içteki LUMO geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Q bandı ise ftalosiyenin halkasındaki HOMO ile LUMO arasında ortaya çıkan $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Şekil 6.16'de tirozin ftalosiyenin Zn-bor esteri **7** bileşiğinin THF çözücüsünde alınan UV-Vis spektrumu görülmektedir. Bu bileşiğin THF içerisinde $\pi-\pi^*$ geçişlerinden ortaya çıkan absorpsiyon spektrumu 680 nm'de olup 620 nm'de yanında bir omuza sahip kuvvetli bir Q bandı vardır. Ftalosiyenin bileşiğinin periferel konumlarında var olan borlu grupların bağlanmadan önceki **6** bileşiği Q bandında 682 nm'de açığa çıkmıştır. Bu durum tirozin Zn-ftalosiyenin bileşiğinin süstitüe gruplarına difenil borinik asidin bağlanması ile Q bandında önemli bir değışime sebep olmadığını göstermiştir. Ancak 239 nm'deki B bandının kuvvetli bir pik vermesi difenil borinik asitin fenil gruplarından gelen geçişlerde kaynaklandığını göstermektedir (Şekil 6.16) (Şekil 6.17).



Şekil 6.16 : 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyaninato çinko(II) bileşiğinin difenil borinik asit esterinin UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.17 : 5, 6, 7 numaralı bileşiklerinin UV-Vis spektrumları karşılaştırması.

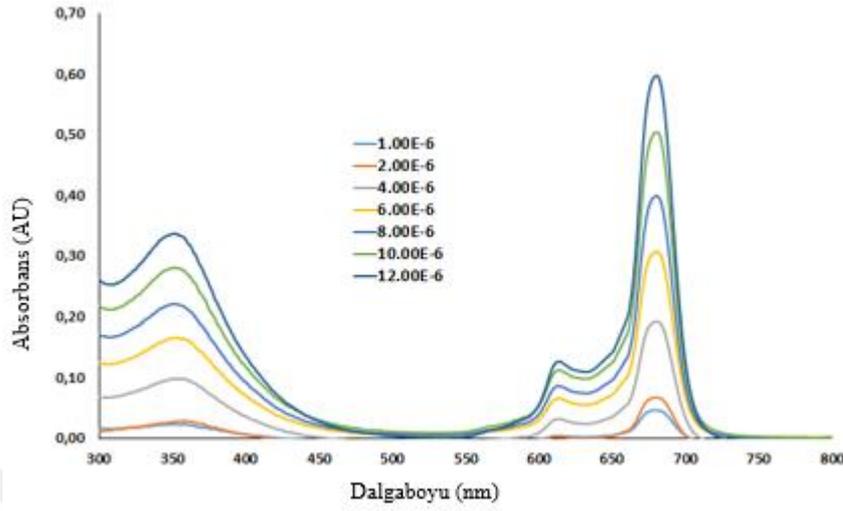
6.2.1 Fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri

6.2.1.1 Absorpsiyon spektra

Elektronik spektrumlar, ftalosiyanın yapısını doğrulamak için oldukça önemlidir. Ftalosiyanın çekirdeğinin UV-Vis spektrumu iki yoğun bandın hakimiyeti altındadır; UV bölgesine yaklaşık 300-400 nm yüksek enerji B bandı daha derin $\pi - \pi^*$ geçişinden kaynaklanırken, 600-700 nm civarındaki spektrumun görünen kısmındaki düşük enerji Q bandı $\pi - \pi^*$ ya atfedilebilir. Pc^{-2} halkasının en yüksek meşgul moleküler orbitalinden (HOMO) en düşük boş Moleküler Yörüngesine (LUMO) geçişler sağlanır (Maria ve diğ, 2009; Ghanem, 2009; Özçelik ve diğ, 2014). DMSO'daki çinko ftalosiyanın komplekslerinin (5-6) UV-vis spektrumları (7), sırasıyla 680 nm, 681 nm ve 677 nm'de $\pi - \pi^*$ geçişlerinin yoğun tek Q band emilimini sergilemiştir. Bu ftalosiyanın B bantları UV bölgesindeki 350-353-348 nm civarında görülmüştür.

Birçok ftalosiyanın sıkça karşılaştığı gibi, Q bantlarının daha yüksek enerji tarafındaki zayıf absorpsiyonlar agregasyon türlerine karşılık gelir. Bununla birlikte, Q bandı, daha yüksek konsantrasyonlarda bile ftalosiyanın hala monomerik olduğunda daha keskin halde olur (Kırbaç ve diğ, 2014). 7 bileşiğinin UV-Vis spektrumu, Q bandının daha yüksek enerji tarafında sadece zayıf tepelerin 630 nm civarında gözlendiğini gösteriyor. Bu yüksek enerjili bantların toplamsal bir etkileşime işaret edip etmediğini görmek için, aynı çözücüde bir dizi farklı konsantrasyon üzerinde çalışılması gerekir (Erdogmus ve Nyokong, 2010). 1×10^{-6} M ila 12×10^{-5} M arasında bir konsantrasyon aralığı üzerinde çalıştık ve incelenen sistem için herhangi bir

agregasyona rastlamadık. Bunun nedeni, absorbans değişiminin konsantrasyon ile doğrusal bir değişimi koruduğu ve Lambert-Beer yasasına uymasındır (Şekil 6.18).



Şekil 6.18 : 1×10^{-6} M ile $1,2 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığında bileşik **7**'nin UV-VIS Spektrumu.

6.2.1.2 Floresans spektrumu ve floresan kuantum verimi

7 Bileşiğinin floresans özellikleri DMSO'da oda sıcaklığında araştırılmıştır. **7** bileşiği, 620'de uyarma üzerine 694 nm'de emisyon sergilemiştir. Stokes kaymaları 13 nm'de olarak ölçülmüştür. Şekil 6.19'de görüldüğü gibi, uyarma spektrumu, komplekslerdeki absorpsiyon spektrumlarına benzer olup emilim ve uyarma değerleri sırasıyla 681 ve 684 nm'de gözlenmiştir. Bileşik **7** için floresans spektrumu, uyarılma spektrumlarının ayna görüntüsü olarak elde edilmiştir. Q-bandı absorpsiyon spektrumundaki her bir bileşen dalga boyunun, Q-band uyarılma spektrumlarındaki maksimumlar ile birbirine çok yakın olması temel hal ve uyarılmış haldeki nükleer konfigürasyonların benzer olduğunu DMSO içerisindeki uyarılmadan etkilenmediğini gösterir (Saka ve diğ., 2011; Nyokong, 2007).

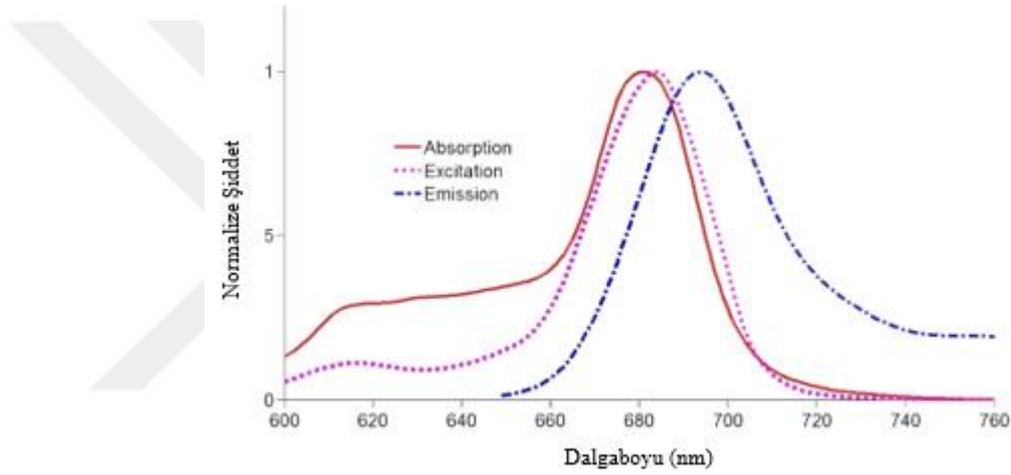
DMSO'daki floresan kuantum verimi (Φ_F), karşılaştırma yöntemi ile aşağıdaki denklemlerle belirlenmiştir (Fery-Forgues ve Lavabre 1999):

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot n^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot n_{\text{Std}}^2} \quad (1)$$

F ve F_{Std} , örnek **7** ve standart (ZnPc) floresan emisyon eğrileri altındaki bölgelerdir. A ve A_{Std} , sırasıyla uyarım dalga boylarında örnek **7** ve standart ilgili absorpsiyonlarıdır.

n^2 ve n_{Std}^2 , sırasıyla örnekler ve standart için kullanılan çözücülerin kırılma indisleridir. DMSO'da standart olarak süstitüentsiz ZnPc ($\Phi_F = 0,20$) Nyokong (2007) kullanılmıştır. Uyarma dalga boyundaki çözeltilerin absorpsansı 0,04 ve 0,05 arasında değişmiştir.

Tirozin bor çinko ftalosiyanınin floresan kuantum verimi (Φ_F) DMSO çözücüsü içerisinde çalışılmıştır. DMSO'da tirozin bor pc kompleksinin ($\Phi_F = 0,053$) değeri, süstitüentsiz ZnPc'den ($\Phi_F = 0,2$) Nyokong (2007) daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, süstitüent olan dört difenilborinik ester grubunun floresan kuantum verimini azalttığı görülmüştür.



Şekil 6.19 : 7 bileşiğinin DMSO'da emilim, uyarma ve emisyon spektrumları.

6.2.1.3 Singlet oksijen kuantum verimleri

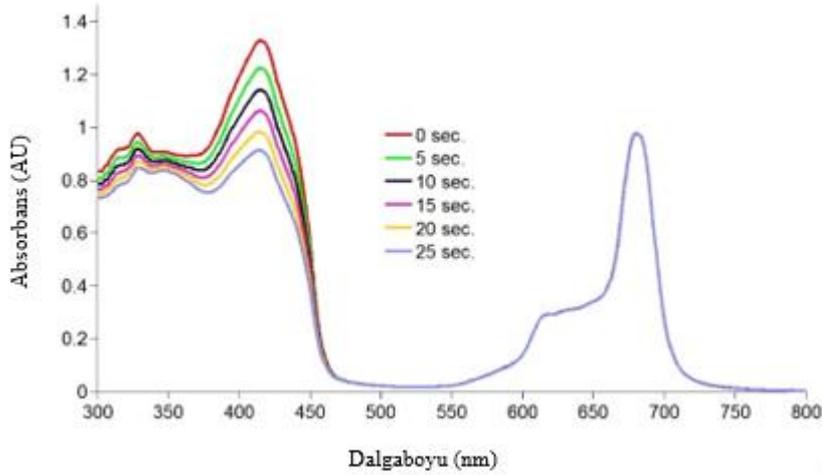
PDT çalışmaları için, singlet oksijen üretiminin bir ölçüsünü veren singlet oksijen kuantum verimi Φ_Δ çok önemlidir. Süstitüentsiz ZnPc referans olarak kullanılıp difenilborinik ester bileşiği 7'nin singlet oksijen üretimi, DMSO çözücüsü içerisinde, singlet oksijen söndürücü olarak 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) bileşiği kullanılarak belirlenmiştir.

Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) değeri aşağıdaki denklem ile belirtilmiştir (Brannon ve Madge, 1980; Ogunsipe ve Nyokong, 2005; Seotsanyana-Mokhosi ve diğ., 2001):

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{Std} \frac{R \cdot I_{abs}^{Std}}{R^{Std} \cdot I_{abs}} \quad (2)$$

$\Phi_{\Delta}^{\text{Std}}$, DMSO içerisindeki standart ZnPc ($\Phi_{\Delta}^{\text{Std}} = 0,67$) Kuznetsova ve diğ. (2000) değeridir. R ve R_{Std} , sırasıyla bileşik 7 ve standart varlığında DPBF fotoışınlama oranlarıdır. I_{abs} ve $I_{\text{abs}}^{\text{std}}$ sırasıyla örnek ve standart ışık absorpsiyon oranlarıdır. Singlet oksijen varlığında söndürücü (DPBF) tarafından indüklenen zincir reaksiyonlarını önlemek için, söndürücü (DPBF) konsantrasyonu $\sim 3 \times 10^{-5}$ M 'a Spiller ve diğ. (1998) düşürülmüştür.

Şekil 6.20'de, DPBF varlığında bileşik 7'nin fotoliz esnasında gözlemlenen spektrum değişikliklerini göstermektedir. UV-Vis spektrumlarında DPBF'nin sönmelenmesi izlenmiştir. DPBF'nin parçalanma oranı singlet oksijen üretimiyle ilişkilidir. Φ_{Δ} belirlenmesi esnasında bileşik 7'nin Q band şiddetinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum bileşiğin singlet oksijen çalışmaları sırasında bozunmadığını doğrulamıştır (Erdoğan ve diğ, 2010). Bileşik 7'nin DMSO içerisinde Φ_{Δ} değeri 0,62 çıkmıştır ve DMSO'da süstitüentsiz ZnPc için bulunan değerden (0,67) biraz daha düşüktür. Pc halkaları üzerine tirozin bor kompleksinin yerleştirilmesi, çözültideki 7 bileşiği için singlet oksijen oluşumunun verimliliğini düşürmüştür. Bununla birlikte, bu Φ_{Δ} değeri yine de PDT'de olduğu gibi fotokatalitik uygulamalar için için uygun görülmüştür (Erdoğan ve diğ, 2010).



Şekil 6.20 : DMSO içinde 7 bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin belirlenmesi için tipik bir spektrum.

6.2.1.4 Fotodegradasyon kuantum verimleri

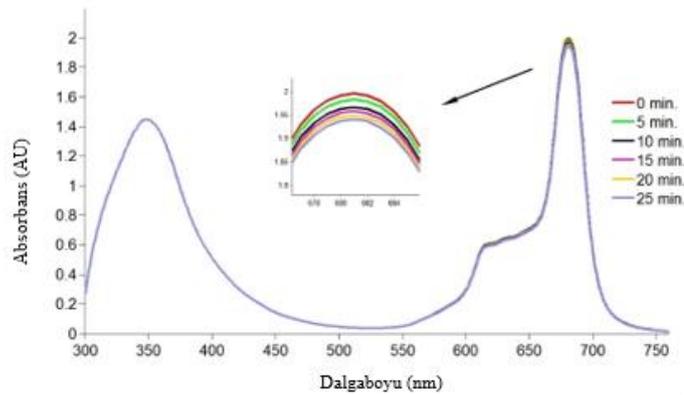
Fotosensitizer olarak ftalosiyanınların foto bozunması, ışınlama esnasında singlet oksijen oluşumu nedeniyle PDT üzerindeki fotokatalitik çalışmalar için oldukça önemlidir. Işık altında vucüttaki Pc'lerin foto kararlılığı bozulma olmadan singlet oksijen üretmek için yeterince yüksek olmalıdır. Tirozin borinik ester kompleksinin (7) ışık bozunma kararlılığı, zamana göre ışınlanma altında Q bandının absorbansındaki azalma DMSO içerisinde gözlemlenmiştir. Işınlama esnasında tirozin borinik pc kompleksi (7) için izlenen spektrum değişiklikleri Şekil 6.21'de gösterilmiş ve bu bileşik için fotodedgradasyon kuantum verimi (Φ_d) 2×10^{-4} olarak bulunmuştur.

Fotodedgradasyon kuantum verimi (Φ_d) değeri aşağıdaki denklem ile belirtilmiştir:

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (3)$$

C_0 ve C_t , örneklerin sırasıyla ışınlanmadan önce ve sonra konsantrasyonlarıdır. V , reaksiyon hacmi, N_A , avagadro sabiti, S , ışınlanmış hücre alanı, t , ışınlanma zamanı, I_{abs} , radyasyon kaynağı ışık yoğunluğunun ve numunelerin absorpsiyonunun çakışan integralidir.

Kararsız ZnPc molekülleri için Φ_d değeri 10^{-3} civarında iken, kararlı ZnPc molekülleri 10^{-6} gibi düşük değerleri göstermektedir (Nyokong, 2007). Tirozin borinik ester Pc kompleksinin (7) fotodegradasyon kuantum verimi 2×10^{-4} çıkmıştır ve bu da uygulanan ışınlama altında ortalama kararlılık olarak düşünülebilir. Bunların sonucunda bileşik 7'nin foto bozunması, DMSO'da süstitüenstsiz ZnPc ($\Phi_d = 2,61 \times 10^{-4}$) ile hemen hemen aynı seviyede olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 6.21 : DMSO'da 2,9,16,23-Tetrakis-(tiroziniloksi) ftalosiyanimato çinko(II) difenil borinik asit ester bileşiğinin foto bozunması.

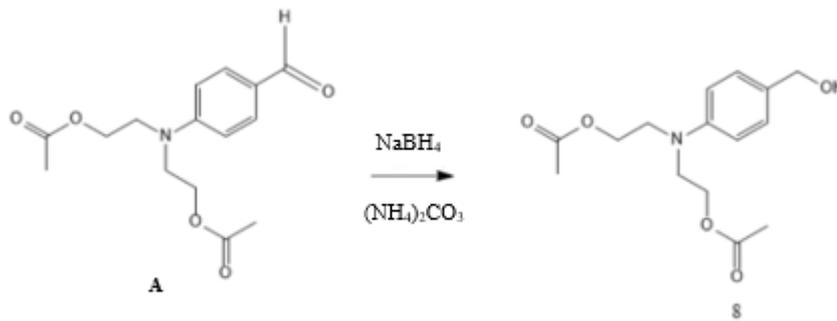
6.3 Doku Boyama Uygulaması

Normal olarak, dokular etanol, asetik asit, aseton vb. gibi çözücülere batırıldığında, bazı çözücülerde dokuların bir kısmı büzüşürken bazıları şişer. Ancak yapılan denemede bileşik **6**, DMSO çözücüsü içerisinde çözüldüğü için doku DMSO ile muamele edildiğinde asit mukopolisakkaride zarar vermediği görülmüştür. Sonuç olarak, suda çözünemeyip DMSO da çözünebilen yeni sentezlenecek ftalosiyanınlerin doku boyanmasında denenmesi için cesaret verici bir sonuç alınmıştır.

6.4 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehyitten Çıkılarak Süstitüe Ftalonitril ve Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu

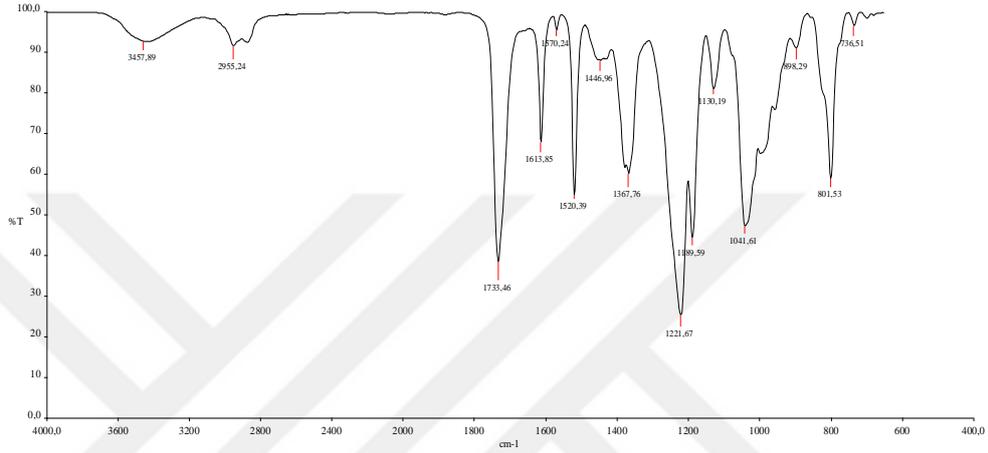
Tez çalışmasının son kısmında 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehyit bileşiğinin öncelikle indirgenmesi yapılarak 4-nitro ftalonitrile bağlanması gerçekleştirildi ve sonrasında ftalosiyanın süstitüe bileşiği olarak sentez edildi. Ftalosiyanine kadar olan bileşiklerin karakterizasyonu kütle, ¹H NMR, ¹³C NMR, UV-Vis ve FT-IR metotları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin spektral verileri isenilen yapılarla uyumludur.

Çalışmanın ilk aşamasında 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehyit bileşiğinin (**A**) aldehit grubu indirgenerek alkole dönüştürülmüştür. Bu bileşiğin alkole indirgenmesi (NH₄)₂CO₃ ve NaBH₄ reaktanları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla **8** numaralı bileşik 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehyitin etanol içerisinde 0°C'de (NH₄)₂CO₃ ve NaBH₄ varlığında indirgenme reaksiyonu ile elde edilmiştir. **8** nolu bileşik THF, DCM, kloroform, aseton, etanol, metanol, DMSO ve DMF gibi organik çözücülerde oldukça iyi çözünmektedir (Şekil 6.22).



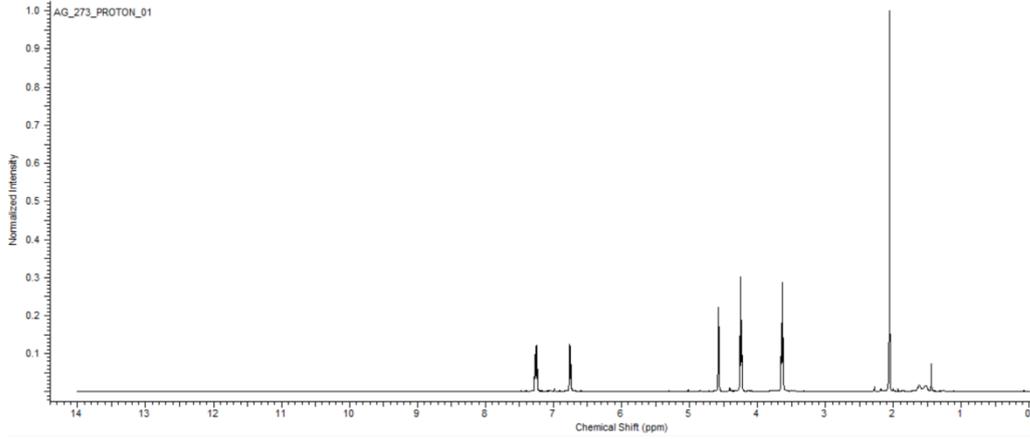
Şekil 6.22 : 4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzaldehyit bileşiğinin indirgenmesi.

8 nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda 3455 cm^{-1} 'de bulunan pik alkolün -OH grubunun gerilme bandına ait olduğu, aldehitte bulunan $2814\text{-}2745\text{-}1727\text{-}897\text{ cm}^{-1}$ 'deki aldehit grubuna ait -CH gerilme bandının yok olması ve $3455\text{-}2954\text{-}1613\text{-cm}^{-1}$ 'deki gerilme bantlarının ortaya çıkması yapının indirgenmiş olduğunun kanıtı olarak ispatlanmıştır (Şekil 6.23).



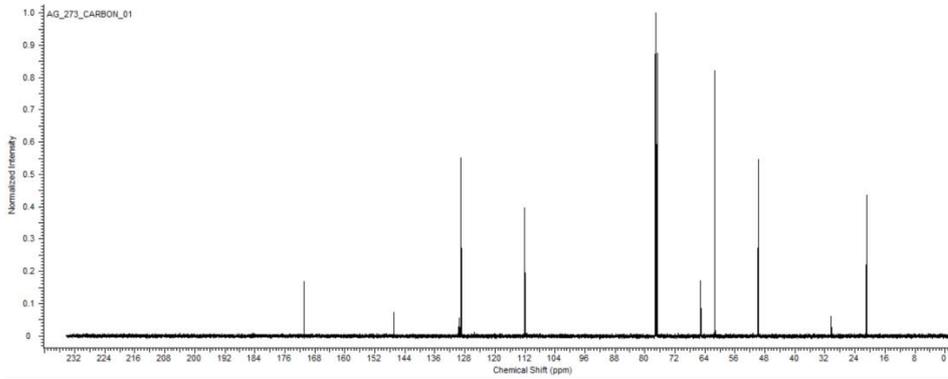
Şekil 6.23 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzilalkol bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

8 numaralı bileşiğin d-kloroformda alınan ^1H NMR spektrumunda 4,61 ppm'de gözlenen alkol grubuna komşu -CH₂ grubunun protonlarından kaynaklı pik, hedeflenen yapının oluştuğunu kanıtlanmıştır. Aromatik protonlar; 7,27-6,76 aralığında dublet olarak gözlemlenmiştir. Alifatik protonlar ise sırasıyla 4,25-3,63-2,06 aralıklarında gözlenmiş olup yarımaları sırasıyla triplet-triplet-singlet olarak ortaya çıkmıştır. 4,25 ppm'deki pik oksijen atomuna bağlı -CH₂ grubuna, 3,63 ppm'deki pik azot atomuna bağlı -CH₂ grubuna, 2,06 ppm'deki pik ise uçlarda bulunan -CH₃ grubuna ait pikler olarak tespit edilmiştir. -OH grubu oynak bir grup olduğundan spektrumda tam olarak yeri belirlenememiştir (Şekil 6.24).



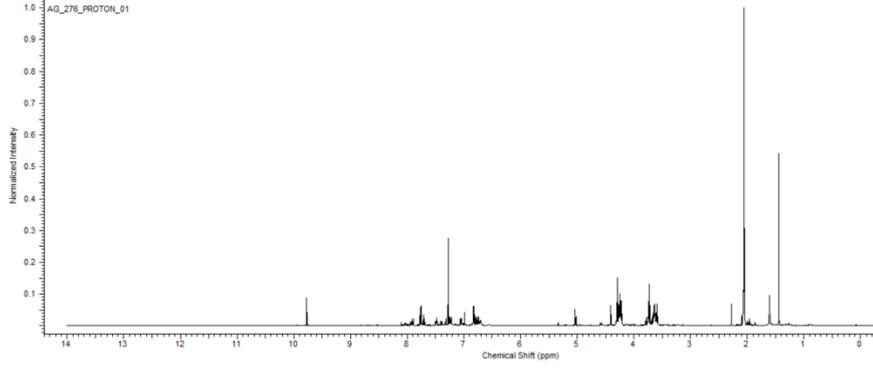
Şekil 6.24 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzilalkol bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

8 numaralı bileşiğin d-kloroformda alınan ^{13}C NMR spektrumunda karakteristik olan 65,15 ppm'deki pik aldehitin alkole indirgendikten sonra oluşan $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubundaki karbon atomuna ait pik olduğu gözlemlenmiştir. Bu da yapının varlığını gösteren kanıt olmuştur. Bunun yanısıra aromatik halkaya ve alifatik yapılardaki karbon atomları sırasıyla şu şekilde çıkmıştır; 146,85-129,45-128,98-112,09; 170,94-65,15-61,36-49,82-20,87 (Şekil 6.25).

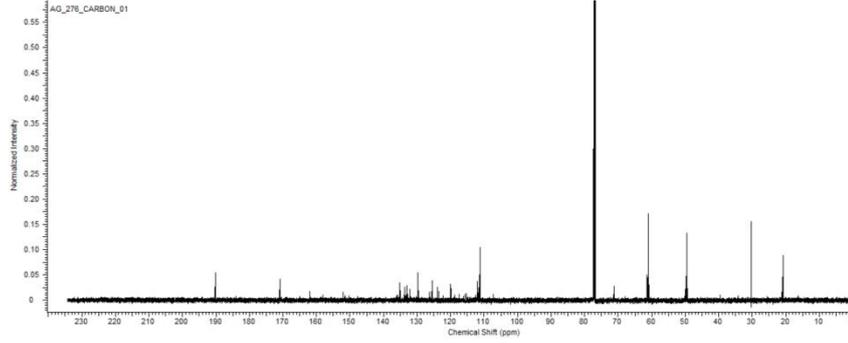


Şekil 6.25 : 4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]-benzilalkol bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

Bir sonraki sentezlenen 4{4-[bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi}ftalonitril bileşiği kuru DMF içerisinde potasyum karbonat varlığında azot atmosferi altında oda sıcaklığında 72 saat süre sonunda elde edilmiştir (Şekil 6.26). **9** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu istenilen yapı ile tutumludur. Aromatik ve alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait pikler sırasıyla 3028 ve 2960 cm^{-1} 'de ortaya çıkarken, karakteristik olan $-\text{CN}$ grubuna ait pik 2232 cm^{-1} 'de çıkmıştır. **8** numaralı bileşikte $-\text{OH}$ grubuna asit olan 3455 cm^{-1} 'deki

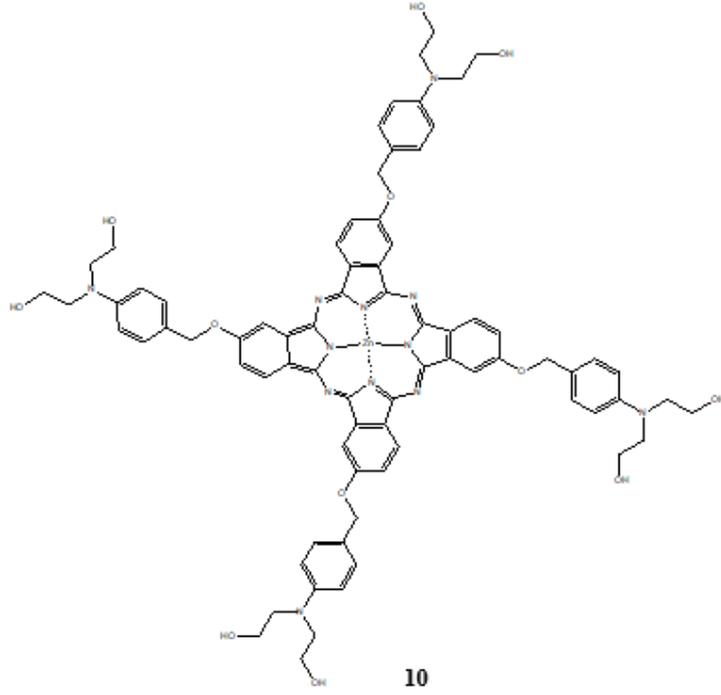


Şekil 6.28 : 4-[4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi]ftalonitril bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 6.29 : 4-[4-[Bis[2-(asetiloksi)etil]amino]benziloksi]ftalonitril bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

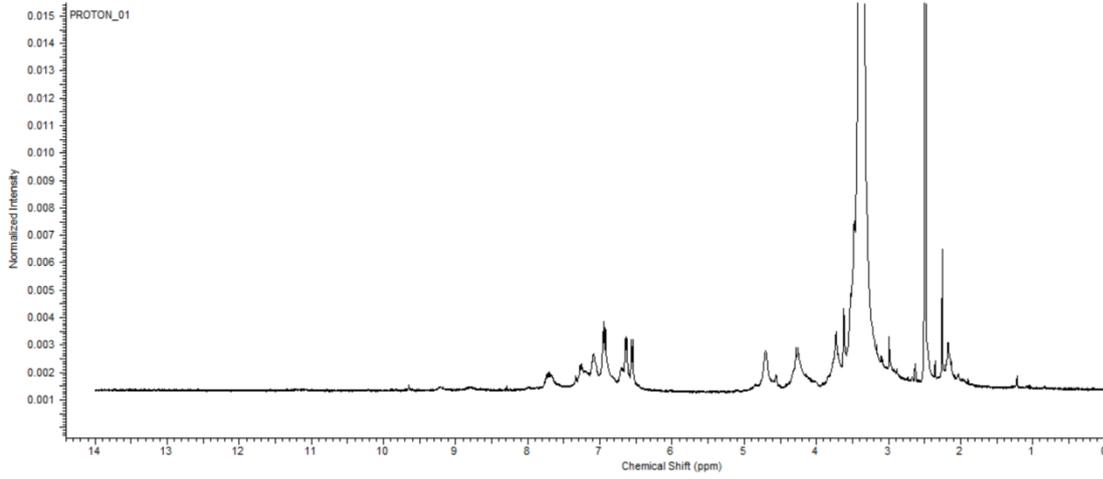
Bir sonraki sentezlenen bileşik periferik konumlarda 4-bis(hidroksietilaminobenziloksi) süstitüentlerini içeren çinko ftalosiyanın (**10**)'dir. Ftalonitril türevi olan **9** bileşiğindeki ester grupları N,N-dimetilaminoetanol içerisinde susuz çinko II asetat ile birlikte 2-3 damla 1,8-diazobisiklo[5,4,0]undek-7-en (DBU)'un eklenmesiyle transesterifikasyon sonucu kopmuş, ftalosiyanın bileşiği **10** % 35 verimle elde edilmiştir. **9** bileşiğinin siklotramerizasyonu verilen şartlar altında 120 °C'de 4 saat içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.30).



Şekil 6.30 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyaninatoçinko (II) bileşiğinin yapısı.

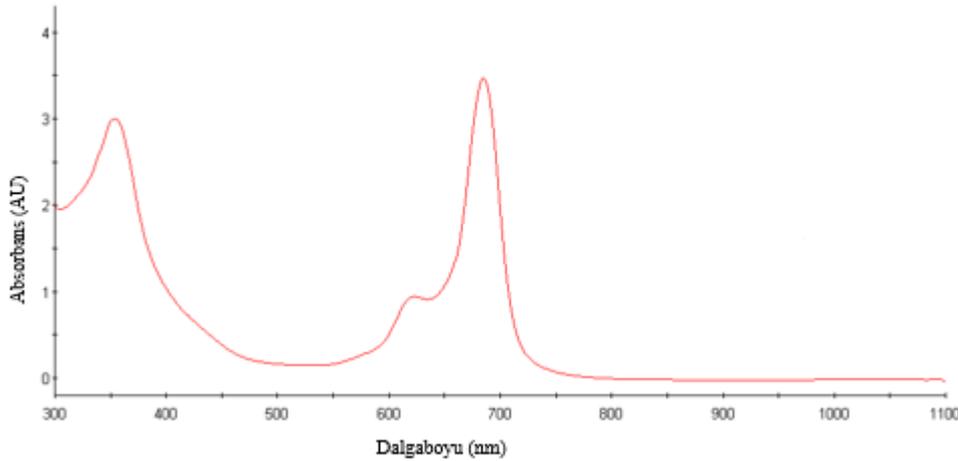
10 numaralı bileşik DMF ve DMSO içinde kuvvetli olmayan bir çözünürlüğe sahiptir. Organik çözücülerde çok iyi çözünememesinin sebebi ftalosiyanın moleküllerinin çözücü içinde aggregasyona sebebiyet vermelerinden, molekül arası ve içi hidrojen bağlarının varlığından kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

10 nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda ftalosiyanın bileşiğinin oluşması, var olan -CN pikinin yok olması ve geri kalan titreşimlerin varolmasından ispatlanmıştır. d_6 -DMSO içerisinde alınan 1H NMR spektrumu istenilen yapı için hedeflenen karakteristik kaymaları göstermiştir. Ftalosiyanın 4 adet süstitüe ftalonitrilden ele geçtiği için izomer karışımı halinde bulunurlar. Bu yüzden **9** numaralı ftalonitril bileşiğine göre daha geniş ve karmaşık pikler vermiştir. Ftalosiyanın temelindeki aromatik protonlar sırasıyla; 7,70-7,08-6,94 ppm'lerde dublet-singlet-dublet olarak gözükürken, süstitüente ait olan aromatik protonlar sırasıyle; 6,63-6,56 ppm'de dublet-dublet olarak görülmüştür. Ftalosiyanine bağlı bulunan -OCH₂ grubundaki protonlar 4,1 ppm'de ortaya çıkarken süstitüentteki -OH'a bağlı -CH₂ protonları 3,73 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. Süstitüentteki azot atomuna bağlı -CH₂ grubuna ait protonlar ise 4,28 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir (Şekil 6.31).



Şekil 6.31 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanoçinko (II) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

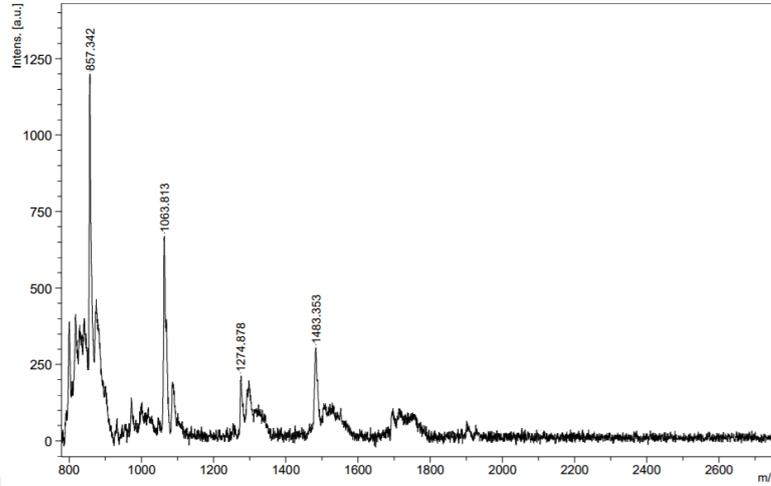
10 nolu ftalosiyanın DMF’teki absorpsiyonunda beklenen Q ve B bantları sırasıyla 685 nm ve 354 nm de ortaya çıkmıştır (Şekil 6.32).



Şekil 6.32 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyanoçinko (II) bileşiğinin UV-Vis spektrumu.

10 nolu bileşiğin kütle spektrumunda alınan sonuca göre molekül ağırlığı 1411 g/mol iken 1483 g/mol olarak çıkmıştır. Bu farklılık bize ftalosiyanın bileşiğine periferal olarak bağlanan grubun uç kısımlarındaki esterlerin ftalosiyanine dönüşürken bazik ortamda transesterifikasyon sonucu alkol gruplarına dönüşmüş ve söz konusu alkol gruplarının hidrofilik özelliği nedeniyle ftalosiyanine H₂O molekülleri de bağlanmıştır. 4 mol H₂O molekülü bağlanarak molekül ağırlığını +72 g/mol kadar arttırmıştır. Su moleküllerinin daha çok ftalosiyanın uçlarındaki OH grupları ile

etkileşmesi nedeniyle moleküle hedeflenen fenil boronik asit grupları bağlanamamıştır (Şekil 6.33).



Şekil 6.33 : 2,9,16,23-Tetrakis-4-bis(hidroksietilaminobenziloksi)ftalosiyaninatoçinko (II) bileşiğinin kütle spektrumu.

6.5 Sonuç

Sonuç olarak tez kapsamında tirozin aminoasidi bağlı ftalosyaninin daha kısa bir yoldan sentezi başarılmış, aminoasid grubunun difenilboronik asit ile etkileşmesi sağlanmıştır. Aynı süstitüent ftalonitril halinde iken bor ile tetrakoordine bir yapı oluştururken, ftalosiyaninde hacimli süstitüentler ve ftalosiyanın çekirdeklerinin aggregasyonu nedeniyle trisüstitüe bir yapı oluşmuştur. Bora bağlı grupların sayısını belirlemek için en etkin yöntem olan ^{11}B NMR spektrumu DMSO gibi çözücülerde yeterince çözünmemesi nedeniyle ancak piridin- d_5 içerisinde alınabilmiş, burada ölçülen değer aminoasid azotu yerine piridin azotunun dördüncü koordinasyonu tamamladığı sonucunu göstermiştir.

Çalışmanın son bölümünde ise herbir ftalosiyanın üzerine dört adet bis(hidroksietilamino)benziloksi süstitüenti içeren çinko ftalosiyanın sentezlenmiş ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapısı belirlenmiştir.



KAYNAKLAR

- Adams, J., Palpombella, V.J., Sausville, E.A., Jonson, J., Elliott, P.J.,** (1999). Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Research*, 59, 2615–2622.
- Albert, H., Soloway, Werner Tjarks, Beverly, A., Barnum, Feng-Guang Rong, Rolf F. Barth, Iwona M. Codogni, and J. Gerald Wilson** (1998). The Chemistry of Neutron Capture Therapy. *American Chemical Society*, 98 (4), 1515-1562. doi : 10.1021/cr941195u.
- Alvarez, J.M.A., Querejeta, E., Oviedo, A. ve Ferrara, J.G.T.** (2004). Stereospecific activity of two glutamate analogs. *Chirality*, 16, 586-591.
- Appoh, F.E., Manning, M.J., Gullon, T.J., Hansen, M.A., Bevans, E.C., Hogan, K.D.M., Turner, C.S., Vogels, C.M., Decken, A., Westcott, S.A.** (2008). Ugi products containing boronate esters. *Cent. Eur. J. Chem.*, 6(3), 359–364. doi : 10.2478/s11532-008-0030-7.
- Arslanoğlu, Y.** (2004). *Yeni tip çözünür titanyum ftalosiyanimlerin sentezi.* (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Baker, D.H.** (2009). Advances in protein-amino acid nutrition of poultry. *Amino Acids*, 37, 29-41.
- Baker, S.J., Zhang, Y.K., Akama, T., Lau, A., Zhou, H., Hernandez, V., Mao, W., Alley, M.R.K., Sanders, V., Plattner, J. J.** (2006). Discovery of a New Boron-Containing Antifungal Agent, 5-Fluoro-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1- benzoxaborole (AN2690), for the Potential Treatment of Onychomycosis. *J. Med. Chem.*, 49 (15), 4447-4450. doi:10.1021/JM0603724
- Baldock, C., Rafferty, J.B., Stuitje, A.R., Slabas, A.R., Rice, D.W.** (1998). The X-ray structure of Escherichia coli enoyl reductase with bound NAD⁺ at 2.1 Å resolution. *Biochemical Pharmacology*, 36 (9), 1529-1546.
- Barbier, B., Chabin A., Chaput D. ve Brack A.** (1998). Photochemical processing of amino acids in Earth orbit. *Planetary and Space Science*, 46, 391-398.

- Barrett, P. A., Dent, C. E., Linstead, R. P.** (1936). Phthalocyanines. Part VII. Phthalocyanine as a co-ordinating group. A general investigation of the metallic derivatives. *J. Chem. Soc.*, 1719-1736. doi : 10.1039/JR9360001719
- Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G. H. ve Blue, T. E.** (2005). Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects. *Clin. Cancer Res.*, 11, 387-402.
- Barth, R.F., Coderre, J.A., Vicente, M.G.H. ve Blue T.E.** (2005). Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. *Clin Cancer Res.*, 11 (11), 3987-4002.
- Basiuk, V. A.** (1998). Pyrolysis of valine and leucine at 500°C: identification of less-volatile products using gas chromatography-Fourier transform infrared spectroscopy-mass spectrometry. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 47, 127-143.
- Basiuk, V.A., Navarro-Gonzalez, R., ve Basiuk, E.V.** (1998). Behavior of Amino Acids When Volatilized in The Presence of Silica Gel and Pulverized Basaltic Lava. *Origins Life Evol. Bio- sphere*, 28, 167-193.
- Basiuk, V.A., Navarro-Gonzalez, R., ve Basiuk, E.V.** (1998). Pyrolysis of alanine and α -aminoisobutyric acid: identification of less-volatile products using gas chromatography/Fourier transform infrared spectroscopy/mass spectrometry. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 45, 89-102.
- Benkovic, S.J., Baker, S.J., Alley, M.R.K., Woo, Y.H., Zhang, Y.K., Akama, T., Mao, W., Baboval, J., Ravi Rajagopalan, P.T., Wall, M., Kahng, L.S., Tavassoli, A., Shapiro, L.** (2005). Identification of Borinic Esters as Inhibitors of Bacterial Cell Growth and Bacterial Methyltransferases, CcrM and MenH. *Med. Chem.*, 48, 7468-7476. doi:10.1021/JM050676A.
- Blachier, F., Mariotti, F., Huneau, J.F. ve Tomé, D.** (2007). Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids*, 33, 547–562.
- Boustani, I., Rubio, A. and Alonso, J.A.** (2000). Ab initio study of boronhydrogen spheres. In M. Davidson, A. K. Hughes, T. B. Marder, K. Wade (Ed.), *Contemporary boron chemistry* (pp. 493-496). Bodmin, Cornwall: MPG Boks Ltd.
- Brach, P.J., Grammatica, S.J., Ossanna, O.A., Weinberger, L.** (1970). Improved synthesis of metal-free phthalocyanines. *J. Heterocyclic Chemistry*, 7 (6), 1403-1405.
- Branco, P. S., Raje, V. P., Dourado, J. ve Gordo, J.** (2010). Catalyst-free aziridination and unexpected homologation of aziridines from imines. *Org. Biomol. Chem.*, 8, 2968-2974.
- Brannon, J.H., Madge, D.** (1980). Picosecond laser photophysics. Group 3A phthalocyanines. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 62-65.

- Brosnan, J.T.** (2001). Amino acids, then and now—a reflection on Sir Hans Krebs's contribution to nitrogen metabolism. *IUBMB Life*, *52*, 265–270.
- Brown, H.C. & Ramachandran, P.V.** (1992). Asymmetric reduction with chiral organoboranes based on alpha-pinene. *Accounts of Chemical Research*, *25* (1), 16-21. doi:10.1021/AR00013A003.
- Brown, H.C. & Singaram, B.** (1988). The development of a simple general procedure for synthesis of pure enantiomers via chiral organoboranes. *Accounts of Chemical Research*, *21* (8), 282-293. doi:10.1021/AR00152A001.
- Chen, W., Mehta, S. C. ve Lu, D. R.** (1997). Selective boron drug delivery to brain tumors for boron neutron capture therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, *26*, 231-247. doi:10.1016/S0169-409X(97)00037-9.
- Chen, Y., Hanack, M., Blau, W. J., Dini, D., Liu, Y., Lin, Y., Bai, J.** (2006). Soluble axially substituted phthalocyanines: Synthesis and nonlinear optical response. *Journal of Materials Science*, *41*, 2169–2185.
- Cheng, F., Jackle, F.** (2011). Boron-containing polymers as versatile building blocks for functional nanostructured materials. *Polymer Chemistry*, *2*, 2122-2132.
- Cook, M.J., Daniel, M.F., Harrison, K.J., Mckeown, N.B., Thomson, A.J.** (1987). 1,4,8,11,15,18,22,25-octa-alkyl phthalocyanines-new discotic liquid-crystal materials. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, *14*, 1086-1088.
- Corey, E.J. & Helal, C.J.** (1998). Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method. *Angewandte Chemie International Edition*, *37* (15), 1986-2012.
- Csapo, J., Csapo-Kiss, Z.S., Csapó Jr. J.** (1998). Use of amino acids and their racemisation for age determination in archaeometry. *Trends in Analytical Chemistry*, *17* (3), 140-148.
- Curis, E., Crenn, P. ve Cynober, L.** (2007). Citrulline and the gut. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *10* (5), 620–626. doi : 10.1097/MCO.0b013e32829fb38d.
- Curthoys, N.P. & Watford M** (1995). Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annu Rev Nutr*, *15*, 133–159.
- Davis, T.A. & Fiorotto, M.L.** (2009). Regulation of muscle growth in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *12*, 78–85.
- De La Torre, G., Claessens, C.G. ve Torres, T.** (2000). Phthalocyanines: The need for selective synthetic approaches. *European Journal of Organic Chemistry*, *16*, 2821-2830.

- Dembitsky, V. M. & Srebnik, M.** (2003). Synthesis and biological activity of α -aminoboronic acids, amine-carboxyboranes and their derivatives. *Tetrahedron*, 59, 579-593.
- Dembitsky, V.M., Srebnik, M.,** (2003). Synthesis and biological activity of α -aminoboronic acids, amine-carboxyboranes and their derivatives. *Tetrahedron*, 59, 579–593.
- Devlin, R.F., Dandliker, W.B., Arrhenius, P.O.G.** (2000). *U.S. Patent No: US6060598-A*.
- Dobrydneva, Y., Abelt, C.J., Dovel, B., Thadigiri, C.M., Williams, R.L., Blackmore, P.F.,** (2006). 2-Aminoethoxydiphenyl borate as a prototype drug for a group of structurally related calcium channel blockers in human platelets. *Molecular Pharmacology*, 69, 247–256.
- Enokida, T., Hirohashi R.J., ve Nakamura T.** (1990). Polymorphs of oxotitanium phthalocyanine and their applications for photoreceptors. *J. Imag. Sci.*, 34, 234-242.
- Erdogmus, A. & Nyokong, T.** (2010). Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives with improved photophysicochemical properties in aqueous media. *Journal of Molecular Structure*, 977, 26-38.
- Erdogmus, A., Durmus, M., Ugur, A.L., Avciata, O., Avciata, U., Nyokong, T.** (2010). Synthesis, photophysics, photochemistry and fluorescence quenching studies on highly soluble substituted oxo-titanium(IV) phthalocyanine complexes. *Synthetic Metals*, 160, 1868-1876.
- Fang, Z.F., Luo, J., Qi, Z.L., Huang, F.R., Zhao, S.J., Liu, M.Y., Jiang, S.W., Peng, J.** (2009). Effects of 2-hydroxy-4-methylthiobutyrate on portal plasma flow and net portal appearance of amino acids in piglets. *Amino Acids*, 36, 501–509
- Farfan N. & Contreras R.** (1987) Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy as a method to determine relative acidity of boron Lewis acids in pyridine complexes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 0, 771-773.
- Farr, L.E., Sweet, W.H., Robertson, J.S., Foster, C.G., Locksley, H.B., Sutherland, D.L., Mendelsohn, M.L., Stickley, E.E.** (1954). Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. *Am J Roentgenol*, 71, 279–91.
- Fernandez-Lazaro, F., Maya, E.M., Nicolau, M., Torres, T.** (1999). V. 2. SPb.: The Scientific Research Institute of Chemistry: St-Petersburg University. *Advances in Porphrin Chemistry*. 279–299.
- Fery-Forgues, S., Lavabre, D.** (1999). Are Fluorescence Quantum Yields So Tricky to Measure? A Demonstration Using Familiar Stationery Products. *J. Chem. Edu.*, 76, 1260.

- Flores-Parra, A. & Contreras, R.** (2000). Boron coordination compounds derived from organic molecules of biological interest. *Coordination Chemistry Reviews*, 196, 85–124.
- Fox, M.A., Grant, J.V., Melamed, D., Torimoto, T., Liu, C.Y., Bard, A.J.** (1998). Effect of structural variation on photocurrent efficiency in alkyl-substituted porphyrin solid-state thin layer photocells. *Chemistry of Materials*, 10(7), 1771-1776.
- Franco, J., Rodriguez, X., Lamelas, J.J. ve Antelo, J.M. Afinidad,** 1998,55, 21 3.
- Gaffo, L., Zucolotto, V., Cordeiro, M.R., Moreira, W.C., Oliveira Jr., O.N., Cerdeira, F., Brasil, M.J.S.P.** (2007). Structural Aspects of Langmuir–Blodgett and Cast Films of Zinc Phthalocyanine and Zinc Hexadecafluorophthalocyanine. *Thin Solid Films*, 515, 7307-7312.
- Galli, F.** (2007) Amino acid and protein modification by oxygen and nitrogen species. *Amino Acids* 32, 497-499.
- Gamoh K. & Yamasaki, N.** (1998) Dehydration condensation of amino acids under hydrothermal hot-pressing environments. *Bunseki Kagaku*, 47, 303-308.
- Geçkil, H.** (2012). Biyokimya, *İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Ve İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü.*
- Ghanem, R.** (2009). Photosensitization of SnO₂/ZnO semiconductors with zinc-phthalocyanine. *Spectrochimica Acta PartA: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 72, 455-459.
- Glavin, D.P. & Bada, J.L.** (1998). Isolation of Amino Acids from Natural Samples Using Sublimation. *Anal. Chem.*, 70 (15), 3119-3122. doi : 10.1021/ac9803784.
- Godwin, J.T., Farr, L.E., Sweet, W.H., Robertson, J.S.** (1955). Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron-capture therapy using boron 10. *Cancer* 8, 601–15.
- Goldbach, H.E. & Wimmer, M.A.** (2007). Boron in plants and animals: Is there a role beyond cell-wall structure?. *J. Plant Nutr. Soil Sci.*, 170, 39-48. doi :10.1002/JPLN.200625161.
- Groziak, M., Groziak, M.P.** (2001). Boron therapeutics on the horizon. *Am. J. Therap.*, 8, 321–328.
- Hagfeldt, A. & Graetzel, M.** (1995). Light-induced redox reactions in nanocrystalline systems. *Chem. Rev.*, 95, 49-68.
- Hall, D.G.** (2007). Lewis and Brønsted Acid Catalyzed Allylboration of Carbonyl Compounds: From Discovery to Mechanism and Applications. *Synlett*, 11, 1644-1655. doi:10.1055/S-2007-980384

- Hernandez, E., Canales, E., Gonzalez, E. ve Soderquist, J.A.** (2006). Asymmetric synthesis with the robust and versatile 10-substituted 9-borabicyclo[3.3.2]decanes: Homoallylic amines from aldimines. *Pure and Applied Chemistry*, 78, 1389-1395. doi:10.1351/PAC200678071389
- Herwig, P., Kayser, C.W., Mullen, K. ve Spiess, H.W.** (1996). Columnar mesophases of alkylated hexa-peri-hexabenzocoronenes with remarkably large phase widths. *Advanced Materials*, 8(6), 510-513.
- Hoshi, T. & Kobayashi, N.** (2017). Spectroscopic and structural properties of phthalocyanines deduced from their frontier molecular orbitals (MOs) and MO calculations. *Coordination Chemistry Reviews*, 345, 31-41.
- Hu, C.A., Khalil, S., Zhaorigetu, S., Liu, Z., Tyler, M., Wan, G., Valle D.** (2008). Human Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate synthase: function and regulation. *Amino Acids*, 35 (4), 665–672. doi : 10.1007/s00726-008-0075-0.
- Hunt, C.D.** (2003). Dietary Boron: An Overview of the Evidence for Its Role in Immune Function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 16 (4), 291-306. doi:10.1002/JTRA.10041
- Jabbour, A., Steinberg, D., Dembitsky, V. M., Moussaieff, A., Zaks, B., Srebnik, M.** (2004). Synthesis and Evaluation of Oxazaborolidines for Antibacterial Activity against *Streptococcus mutans*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 2409-2410. doi:10.1021/jm049899b.
- Jabbour, A., Steinberg, D., Dembitsky, V.M., Moussaieff, A., Zaks, B., Srebnik, M.** (2004). Synthesis and evaluation of oxazaborolidines for antibacterial activity against *Streptococcus mutans*. *Journal of Medicinal Chemistr*, 47, 2409–2410.
- Jori, G.** (1992). Far-red absorbing photosensitizers: their use in the photodynamic therapy of tumors. *Journal of Photochemistry and Photobiologya-Chemistry*, 62(3), 371-378.
- Kadish, K.M., Smith K.M. ve Guillard R.** (2000). The Porphyrin Handbook, vol. 15 / Phthalocyanines: Synthesis, 61.
- Khotinsky, E. & Melamed, M.** (1909). Die Wirkung der magnesium organischen verbindungen auf die Borsäureester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 42, 3090–3096.
- Kırbaç, E., Atmaca, G.Y. ve Erdogmus, A.** (2014). Novel highly soluble fluoro, chloro, bromo-phenoxy-phenoxy substituted zinc phthalocyanines; synthesis, characterization and photophysical properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 752, 115-122.
- Kumagai, N., Muncipinto, G. ve Schreiber, S.L.** (2006). Short Synthesis of Skeletally and Stereochemically Diverse Small Molecules by Coupling Petasis Condensation Reactions to Cyclization Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 3635-3638. doi:10.1002/ANIE.200600497.

- Kuznetsova, N., Gretsova, N., Kalmkova, E., Makarova, E., Dashkevich, S., Negrimovskii, V., Kaliya, O., Luk'yanets, E.** (2000). *Rus. J. Gen. Chem.*, 70, 133.
- Leeman, W.P. & Sisson, V.B.** (1996). Geochemistry of boron and its implication for crustal and mantle processes. In E. S. Grew, L. M. Anovitz (Ed.), *Boron mineralogy, petrology and geochemistry* (pp.645-662). Washington: The Mineralogical Society of America.
- Lever, A. B. P.** (1965). The phthalocyanines, *Adv. Inorg. Radiochem.*, 27, 27114.
- Lever, A.B.P.** (1965). The Phthalocyanines. *Adv. Inorg. Chem. & Radiochem.*, 7, 27-114.
- Levy, G. J., Obochi, M.** (1996). New applications in photodynamic therapy introduction. *Photochem. Photobiol.*, 64, 737-739.
- Leznoff, C.C., Hall T.W.** (1982). The synthesis of a soluble, unsymmetrical phthalocyanine on a polymer support. *Tetrahedron Lett.* 23 (30), 3023-3026.
- Leznoff, C.C., Lever, A.B.P** (1989). *Phthalocyanines, Properties and Applications*, Cilt1 VCH, Weinheim,
- Leznoff, C.C., Lever, A.B.P.** (1989). *Phthalocyanines: Properties and Applications*. Vol.1, New York.
- Leznoff, C.C., Lever, A.B.P.** (1993). *Phthalocyanines: Properties and Applications*. Vol.2, New York.
- Leznoff, C.C., Lever, A.B.P.** (1993). *Phthalocyanines: Properties and Applications*. Vol.3, New York.
- Leznoff, C.C., Lever, A.B.P.** (1996). *Phthalocyanines: Properties and Applications*. Vol.4, New York.
- Liu, C.Y., Pan, H.L., Tang, H.J., Fox, M.A., Bard, A.J.** (1995). Effect of structural order on the dark current and photocurrent in zinc octakis(beta-decoxyethyl)porphyrin thin-layer cells. *Journal of Physical Chemistry*, 99(19), 7632-7636.
- Lou, S., Moquist, P.N. ve Schaus, S.E.** (2006). Asymmetric Allylboration of Ketones Catalyzed by Chiral Diols. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 12660-12661. doi:10.1021/JA0651308.
- Manna, P., Sinha, M., ve Sil, P.C.** (2009). Taurine plays a beneficial role against cadmium-induced oxidative renal dysfunction. *Amino Acids*, 36, 417-428
- Martínez-Díaz, M. V., Esperanza, S., de la Escosura, A., Catellani, M., Yunus, S., Luzzati, S., Torres, T.** (2003). New polythiophenes bearing electron-acceptor phthalocyanine chromophores. *Tetrahedron Lett.*, 44, 8475-8478.

- Matteson, D.S.** (2007). α -Amido boronic acids: A synthetic challenge and their properties as serine protease inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 28, 233-246. doi:10.1002/MED.20105
- McKeown, N.B.** (1998). Phthalocyanine Materials Synthesis, Structure and Function. Retrieved from <https://books.google.com.tr/books/>
- Michaelis, A., Becker, P.** (1882). Ueber monophenylborchlorid und einige derivate desselben. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 15, 180-185.
- Mohapatra, D.K. & Durugkar, K.A.** (2005). Efficient and selective cleavage of the tert-butoxycarbonyl (Boc) group under basic condition. *Arkivoc*, 13, 20-28.
- Montanez, R., Rodriguez-Caso, C., Sanchez-Jimenez, F. ve Medina, M.A.** (2008). In silico analysis of arginine catabolism as a source of nitric oxide or polyamines in endothelial cells. *Amino Acids*, 34, 223–229.
- Morin, C.** (1994). The chemistry of boron analogues of biomolecules. *Tetrahedron*, 50, 12521–12569.
- Morris, S.M.** (2007). Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *J Nutr*, 137, 1602S–1609S
- Moser, F.H.** (1983). *The Phthalocyanines, Properties*, CRC. Boca Raton, Florida, 1-20.
- Moussavi, M., Decian, A., Fischer, J., Weiss, R.** (1988). Synthesis, Structure and Spectroscopic Properties of the Reduced and Reduced Protonated Forms of Lutetium Diphthalocyanine. *Inorg. Chem.*, 27, 1287-1291.
- Nemykin, V.N. & Lukyanets, E.A.** (2010). Synthesis of substituted phthalocyanines. *ARKIVOC*, (i), 136-208.
- Nevin, W.A., Liu, W., Greenberg, S., Hempstead, M.R., Marcuccio, S.M., Melnik, M., Leznoff, C.C., Lever A.B.P.** (1987). Synthesis, aggregation, electrocatalytic activity, and redox properties of a tetranuclear cobalt phthalocyanine. *Inorg. Chem.*, 26 (6), 891-899.
- Ng, A.C.H., Li, X. ve Ng, D.K.P.** (1999). Synthesis and photophysical properties of nonaggregated phthalocyanines bearing dendritic substituents. *Macromolecules*, 32, 5292–5298.
- Nyman, E.S. & Hynninen, P.H.** (2004). Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 73(1-2), 1-28.
- Nyokong, T.** (2007). Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines. *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 1707-1722.
- O’Connell, T.C., Hedges, R.E.M. ve van Klinken G.J.**, *Ancient Biomol.*, 1997,1, 215

- Ogunsipe, A., ve Nyokong, T.** (2005). Photophysical and photochemical studies of sulphonated non-transition metal phthalocyanines in aqueous and non-aqueous media *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, *173*, 211-220.
- Ohtani S. & Yamamoto T.** (1998). *Bull. Kanagawa Dent. Coll.* *26*,22 (Chem. Abs., 1998,129,216158).
- Oleinick, N.L., Morris, R.L. ve Belichenko, T.** (2002). The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochemical & Photobiological Sciences*, *1*(1), 1-21
- Özçelik, Ş., Karaoğlan, K. G., Gümrükçü, G., Erdoğmuş, A., Gül, A.** (2014). Photophysical and photochemical properties of a zinc phthalocyanine with four diphenylborinic ester moieties. *Journal of Organometallic Chemistry*, *769*, 17-23.
- Özpeker, I.** (2001). Borat yataklarının değerlendirilmesi. İçinde M. S. Kırıkoğlu, M. Budakoğlu, A. Çelenli (Ed.), Türkiye Borat Yatakları: Workshop, 16 Mart, (s.57-68). İstanbul: İTÜ.
- Perta-Kajan, J., Twardowski, T. ve Jakubowski, H.** (2007). Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*, *32*, 561–572.
- Petasis N.A.,** (2007). Expanding Roles for Organoboron Compounds – Versatile and Valuable Molecules for Synthetic, Biological, and Medicinal Chemistry. **Foreword Aust. J. Chem.** *60*, 795–798.
- Petasis, N.A. & Boral, S.** (2001). One-step three-component reaction among organoboronic acids, amines and salicylaldehydes. *Tetrahedron Lett.*, *42*, 539-542. doi:10.1016/S0040-4039(00)02014-1.
- Petasis, N.A. & Zavialov, I.A.** (1997). A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, *119*, 445-446. doi:10.1021/JA963178N.
- Petasis, N.A. & Zavialov, I.A.** (1998). Highly Stereocontrolled One-Step Synthesis of anti- β -Amino Alcohols from Organoboronic Acids, Amines, and α -Hydroxy Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, *120* (45), 11798-11799. doi:10.1021/JA981075U.
- Petasis, N.A.** (2005). in Multicomponent Reactions(Eds J. Zhu, H. Bienayme) pp. 199 (Wiley-VCH: Weinheim).
- Petty, M.C.** (1996). Langmuir-Blodgett Films, Cambridge University Pres., Cambridge. Retrieved from <http://books.google.com/books>.
- Phillips, D.** (1997). Chemical mechanisms in photodynamic therapy with phthalocyanines. *Prog. Reaction Kinetics*, *22*, 175-300
- Piechocki, C., Simon, J., Skoulios, D., Guillon, D., Weber, P.** (1982). Discotic Mesophases Obtained from Substituted Metallophthalocyanines-Toward Liquid Crystalline One Dimensional Conductors. *J. Am. Chem. Soc.*, *104*, 5245-5247.

- Qiu, T., Xua, X. ve Qiana, X.** (2009). Fluorous Biphasic Oxidation of Ethyl Benzene and Benzyl Alcohol Catalyzed by Perfluoroalkyl Phthalocyanine Complexes. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, *84*, 1051-1055.
- Rager, C., Schmid, G. ve Hanack, M.** (1999). Influence of substituents, reaction conditions and central metals on the isomer distributions of 1(4) tetrasubstituted phthalocyanines. *Chem. Eur. J.*, *5*, 280-288.
- Ramachandran, P.V. & Burghardt, T.E.** (2006). Recent developments in the chiral synthesis of homoallylic amines via organoboranes. *Pure Appl. Chem.*, *78*, 1397-1406. doi:10.1351/PAC200678071397
- Rao, Y.-L. & Wang, S.** (2011). Four-coordinate organoboron compounds with a π -conjugated chelate ligand for optoelectronic applications. *Inorg. Chem.*, *50* (24), 12263-12274.
- Renzoni, G.E., Theodore, L.J., Schindele, D.C., Leznoff, C.C., Stanton, T.H., Andersen, N.H.** (1996). U.S. Patent. US5346670-A1; EP434727-A4; CA1337754-C; US5494793-A.
- Rhoads, J.M., Argenzio, R.A., Chen, W., Rippe, R.A., Westwick, J.K., Cox, A.D., Berschneider, H.M., Brenner, D.A.** (1997). l-Glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates mitogen-activated protein kinases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, *272*, G943–G953
- Richardson, P.G., Mitsiades, C., Hideshima, T. ve Anderson, K.C.** (2006). Bortezomib: Proteasome Inhibition as an Effective Anticancer Therapy. *Annu. Rev. Med.*, *57*, 33-47. doi:10.1146/ANNUREV.MED.57.042905. 122625.
- Rider, J.E., Hacker, A., Mackintosh, C.A., Pegg, A.E., Woster, P.M., Casero, R.A. Jr.** (2007). Spermine and spermidine mediate protection against oxidative damage caused by hydrogen peroxide. *Amino Acids*, *33*, 231–240. doi : 10.1007/s00726-007-0513-4.
- Riedijk, M.A., Stoll, B., Chacko, S., Schierbeek, H., Sunehag, A.L., van Goudoever J.B., Burrin D.G.** (2007). Methionine transmethylation and transsulfuration in the piglet gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA*, *104*, 3408–3413
- Roberts, G.G.** (1990). Langmuir-Blodgett Films, Plenum Pres, New York.
- Rodriguez, A., Nomen, M., Spur, B.W. ve Godfroid, J.J.** (1998). A selective method for the preparation of aliphatic methyl esters in the presence of aromatic carboxylic acids. *Tetrahedron Letters*, *39*, 8563-8566.
- Rosenthal.** (1991). *Phthalocyanines as Photodynamic sensitizers*, *Photochem. Photobiol.* *53*, (6), 853-879.

- Rostalki, J., Meissner, D.** (2000). Photocurrent spectroscopy: a new method for the investigation of charge carrier generation and transport mechanisms in organic p/n junction solar cells. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, 63, 37-47.
- Saka, E.T., Durmus, M. ve Kantekin, H.** (2011). Solvent and central metal effects on the photophysical and photochemical properties of 4-benzyloxybenzoxy substituted phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696, 913-924.
- Sariz, K. ve Nuhoglu, İ.** (1992). Endüstriyel Hammadde Yatakları ve Madenciliği. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi
- Scott, J.E.** (1980). The molecular biology of histochemical staining by cationic phthalocyanine dyes; the design of replacements for Alcian Blue. *Journal of Microscopy*, 119, 373-381.
- Selçukoğlu, M.** (2005). *Florlu Gruplar İçeren Fatalosiyenler*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Seotsanyana-Mokhosi, I., Kuznetsova, N. ve Nyokong, T.** (2001). Photochemical studies of tetra-2,3-pyridinoporphyrazines. *Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 140, 215-222.
- Smith, R. & McBroom, R.** (1992). Boron oxide, boric acid and borates. In *Kirk-orthmer encyclopedia of chemical technology* (4th ed.) (pp. 365413). NewYork: John Wiley & Sons.
- Snyder, H.R., Reedy, A.J. ve Lennarz, W.J.** (1958). Synthesis of aromatic boronic acids, aldehydo boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine. *J Am Chem Soc.*, 80, 835-838.
- Soloway, A.H., Hatanaka, H. ve Davis, M.A.** (1967). Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compounds. *J Med Chem.*, 10, 714-717.
- Soloway, A.H., Tjarks, W., Barnum, B.A., Rong, F.-G., Barth, R.F., Codogni, I.M., Wilson, J.G.**, (1998). The chemistry of neutron capture therapy. *Chemical Reviews*, 98 (4), 1515-1562.
- Spiller, W., Kliesch, H., Wöhrle, D., Hackbarth, S., Roder, B., Schnurpfeil, G.** (1998). Singlet Oxygen Quantum Yields of Different Photosensitizers in Polar Solvents and Micellar Solutions. *J. Porphyrin Phthalocyanines*, 45, 145-158.
- Stoll, B., Henry, J., Reeds, P.J., Yu, H., Jahoor, F., Burrin, D.G.** (1998). Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets. *J Nutr*, 128, 606-614.
- Subbotin, N.B., Tomilavo, L.G., Kostromina, N.A., Luk'Yanets, E.A.**, (1986). *Zhurnal Obshchei Khimii.*, 56 (2), 397-400.

- Suenaga, R., Tomonaga, S., Yamane, H., Kurauchi, I., Tsuneyoshi, Y., Sato, H., Denbow, D.M., Furuse, M.** (2008). Intracerebroventricular injection of l-arginine induces sedative and hypnotic effects under an acute stress in neonatal chicks. *Amino Acids*, 35, 139–146. doi : 10.1007/s00726-007-0610-4.
- Sugita, Y., Takao, K., Toyama, Y. ve Shirahata, A.** (2007). Enhancement of intestinal absorption of macromolecules by spermine in rats. *Amino Acids*, 33, 253–260.
- Suzuki, Y.** (1990). *Infrared Absorbing Dyes*. New York: Plenum Press
- Sürgün, S.** (2013). *Non-periferal ve periferal süstitüe ftalosiyanimlerin sentezi*. (Doktora Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Tamilova, L. G., Chernykh, E. V., Ioffe, T. T., Luk'yanets, E. A.** (1983). Phthalocyanines and related-compounds. 22. synthesis and spectralelectrochemical study of rare-earth elements diphthalocyanines. *Zh. Obshch. Khim.* 53(11), 2594-2601.
- Teicher, B.A., Ara, G., Herbst, R., Palombella, V.J., Adams, J.,** (1999). The proteasome inhibition PS-341 in cancer therapy. *Clinical Cancer Research*, 5, 2638–2645
- Thierry, J., Yue, C. ve Potier, P.** (1998). 2-Phenyl isopropyl and t-butyl trichloroacetimidates: Useful reagents for ester preparation of N-protected amino acids under neutral conditions. *Tetrahedron Lett.*, 39, 1557-1560.
- Thomas, A.L.,** (1990). *Phthalocyanine Research and Applications*, CRC, Boca Raton Florida.
- Tian, M., Wada, T., Sasabe, H. J.** (1997). Synthesis of unsymmetrically substituted dodecakis(trifluoroethoxy)-phthalocyaninato vanadyl complexes. *Heterocyclic Chem.*, 34, 171–176.
- Tomoda A., Saito S., Ogawa, S., Shiraishi, S.** (1980). Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases. *Chem. Lett.*, 10, 1277-1280.
- Torres, T.** (2000). Perspectives in the selective synthesis of phthalocyanines and related compounds. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4, 325-330.
- Trujillo, J., Hopfl, H., Castillo, D., Santillan, R., Farfa'n, N.** (1998). X-ray crystallographic study of boroxazolidones obtained from l-ornithine, l-methionine, kainic acid and 2,6-pyridinedicarboxylic acid. *J. Organomet. Chem.*, 571, 21-29.

- Valliant, J.F., Guenther, K.J., King, A.S., Morel, P., Schaffer, P., Sogbein, O.O., Stephenson, K.A.** (2002). The medicinal chemistry of carboranes. *Coord. Chem. Rev.* 232, 173-230. doi:10.1016/S0010-8545(02)00087-5.
- Van Haeringen, C. J., West, J. S., Davis, F. J., Gilbert, A., Hadley, P., Pearson, S., Henbest, R. G. C.** (1998). The development of solid spectral filters for the regulation of plant growth. *Photochem. Photobiol.*, 67, 407-413
- Vior, M. C. G., Dicelio, L. E., Awruch J.** (2009). Synthesis and properties of phthalocyanine zinc(II) complexes replaced with oxygen and sulfur linked adamantane moieties. *Dyes and Pigments*, 83, 375-380.
- Walker, G.T., Nadeau, J.G., Linn, C.P., Devlin, R.F., Dandliker, W.B.** (1996). Strand displacement amplification (SDA) and transient state fluorescence polarization detection of Mycobacterium tuberculosis DNA. *Clinical Chemistry*, 42(1), 9-13.
- Wang, A., Gui, L., Lu, S., Zhou, L., Zhou, J., Wei, S.** (2016). Tumor microenvironment-responsive charge reversal zinc phthalocyanines based on amino acids for photodynamic therapy. *Dyes and Pigments*, 126, 239-250.
- Wei, T., Gu, S., Xuebao, X. S. D. ve Kexueban, Z.** (1998), Chem. Abs. 34, 93 (Chem.Abs., 1998,129,216909)
- Wu, G.** (1998). Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr*, 128, 1249–1252.
- Wu, G.** (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *SpringerLink*, 37 (1),1–17.
- Wu, G., Bazer, F.W., Davis, T.A., Jaeger, L. A., Johnson, G. A., Kim, S. W., Knabe, D. A., Meininger, C. J., Spencer, T. E., Yin, Yu-L.** (2007). Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. *Livest Sci*, 112, 8–22. doi.org/10.1016/j.livsci.2007.07.003.
- Yamamoto, Y. & Asao, N.** (1993). Selective reactions using allylic metals. *Chem. Rev.*, 93, 2207-2293. doi:10.1021/CR00022A010.
- Yang, W., Gao, X. ve Wang, B.** (2003). Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents. *Med. Res. Rev.*, 23, 346-368. doi:10.1002/MED.10043.
- Zhou, H.-B., Nettles, K.W., Bruning, J.B., Kim, Y., Joachimiak, A., Sharma, S., Carlson, K.E., Stossi, F., Katzenellenbogen, B., Greene, G.** (2007). Elemental Isomerism: A Boron-Nitrogen Surrogate for a Carbon-Carbon Double Bond Increases the Chemical Diversity of Estrogen Receptor Ligands. *Chem. Biol.* 14, 659-669. doi:10.1016/J.CHEMBIOL.2007.04.009.



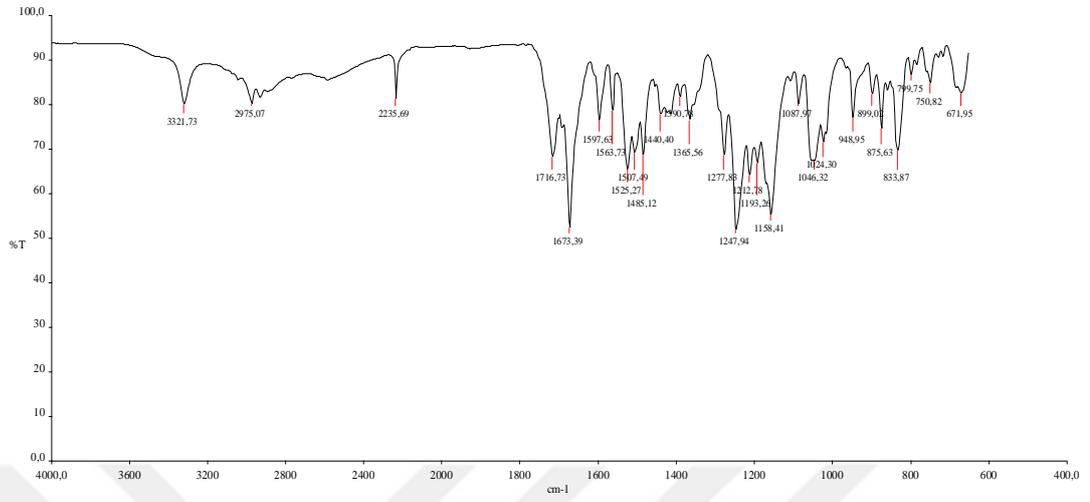
EKLER

EK A: Sentezlenen bileşiklere ait yapısal analiz spektrumları

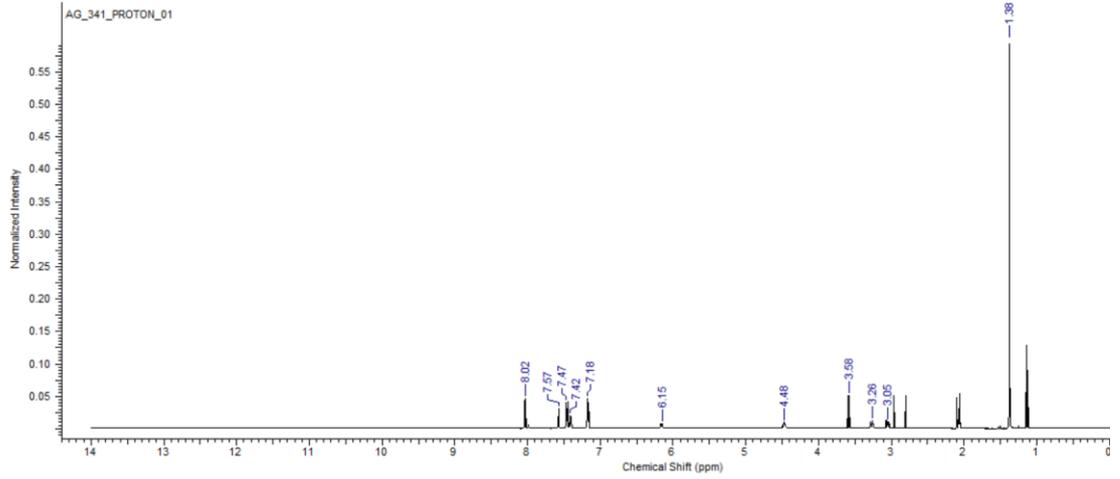




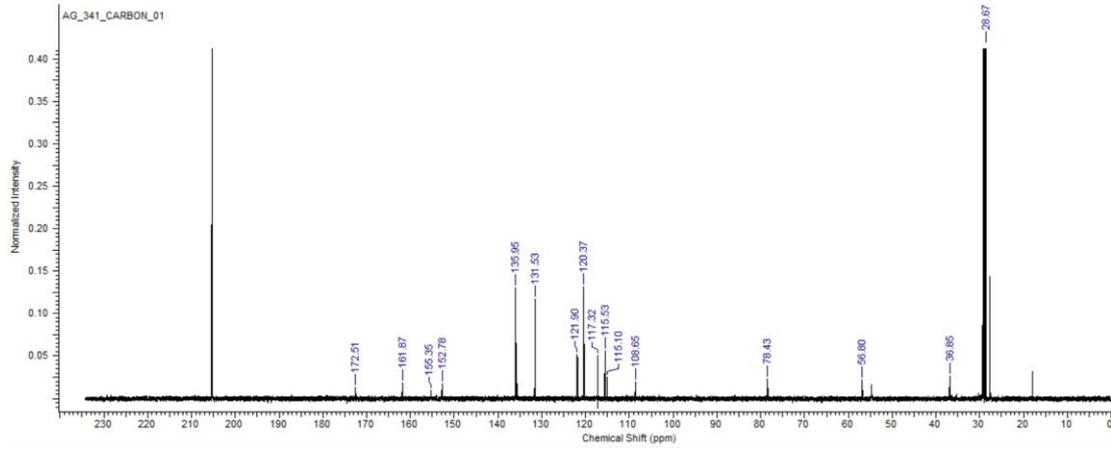
EK A : Sentezlenen bileşiklere ait yapısal analiz spektrumları



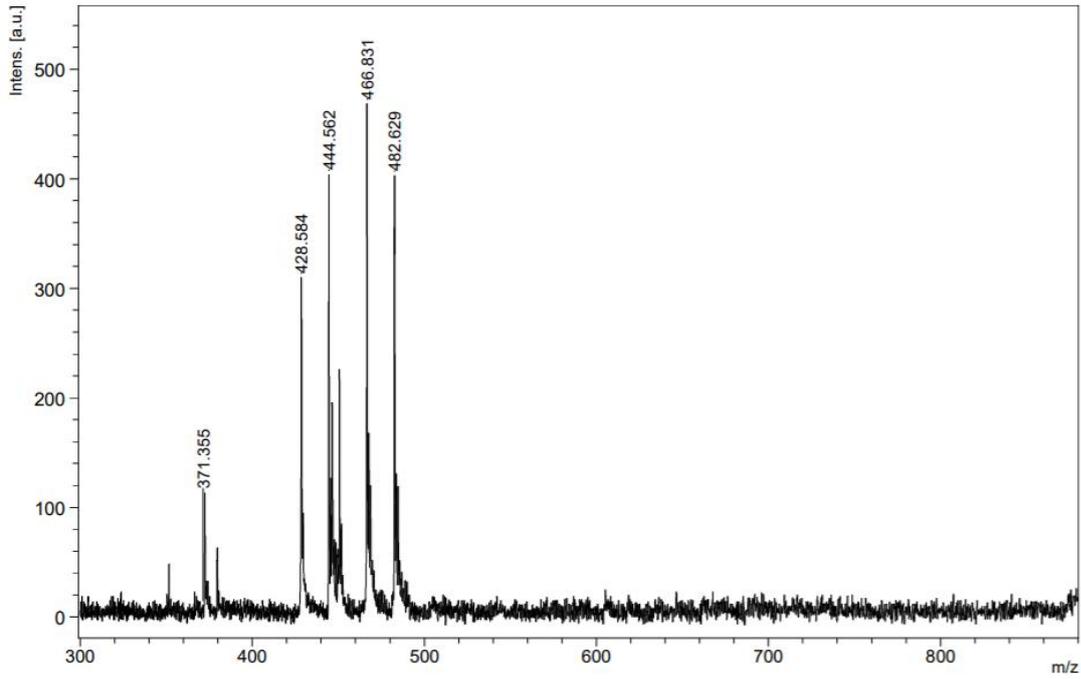
Şekil A.1 : 2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



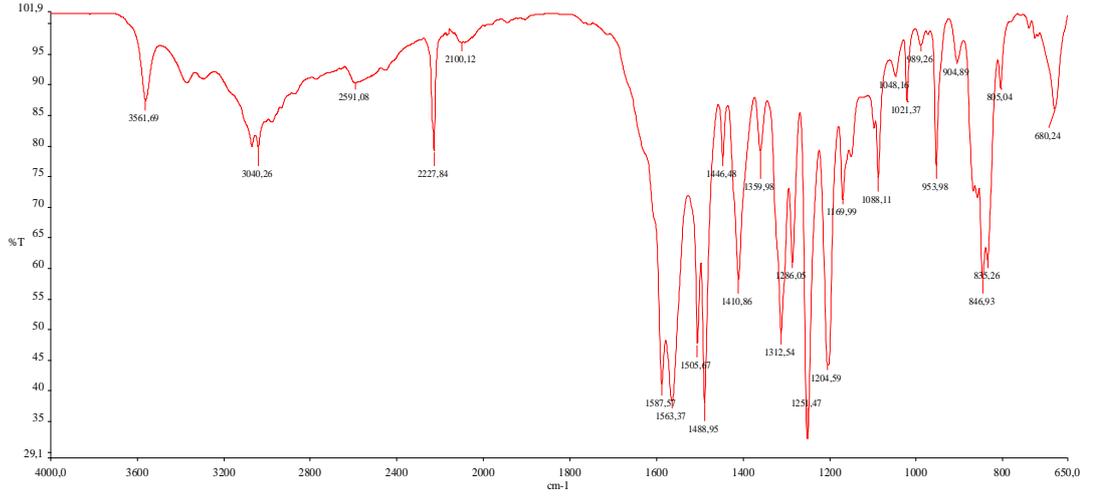
Şekil A.2 : 2 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



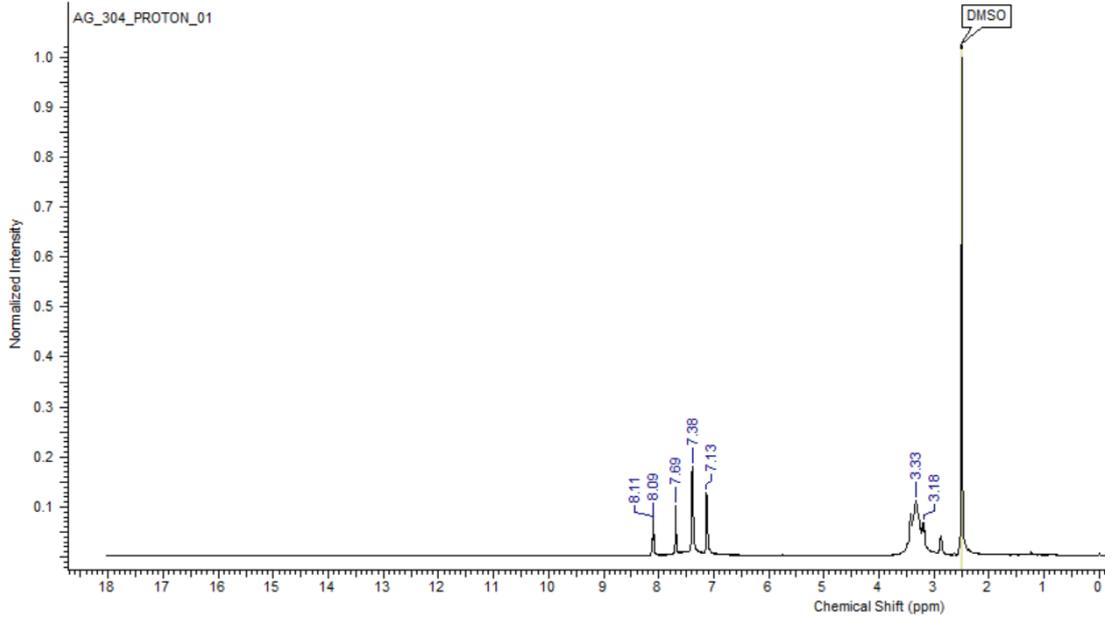
Şekil A.3 : 2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



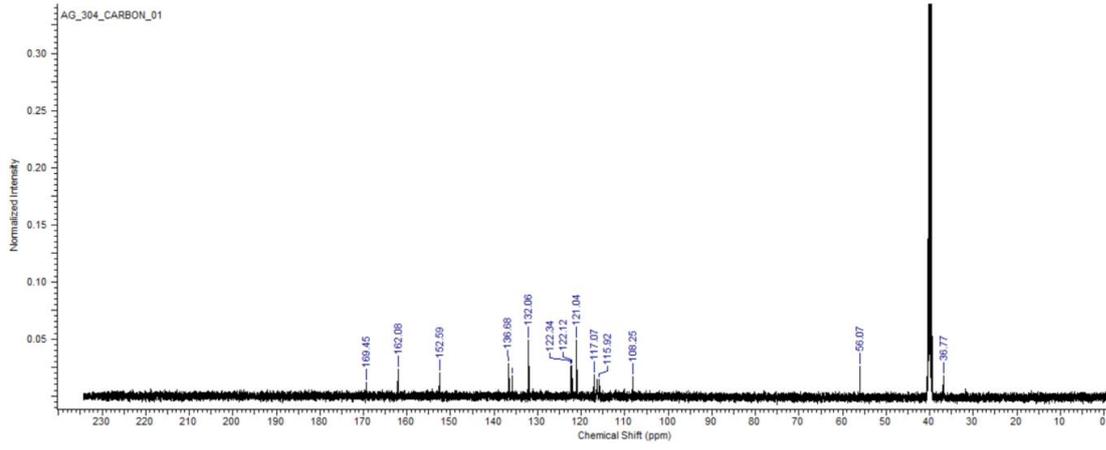
Şekil A.4 : 2 bileşiğine ait mass spektrumu.



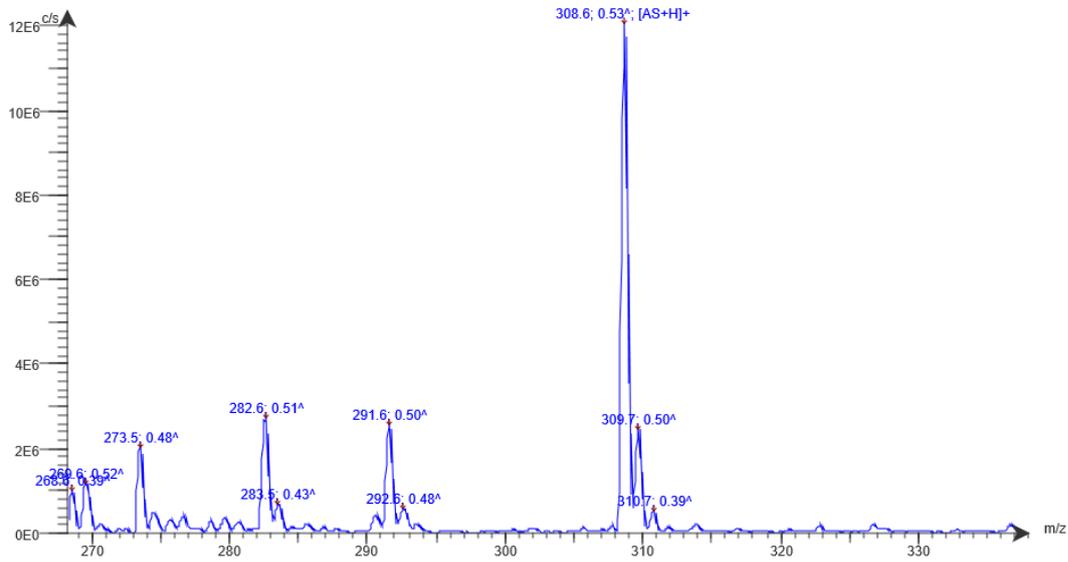
Şekil A.5 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



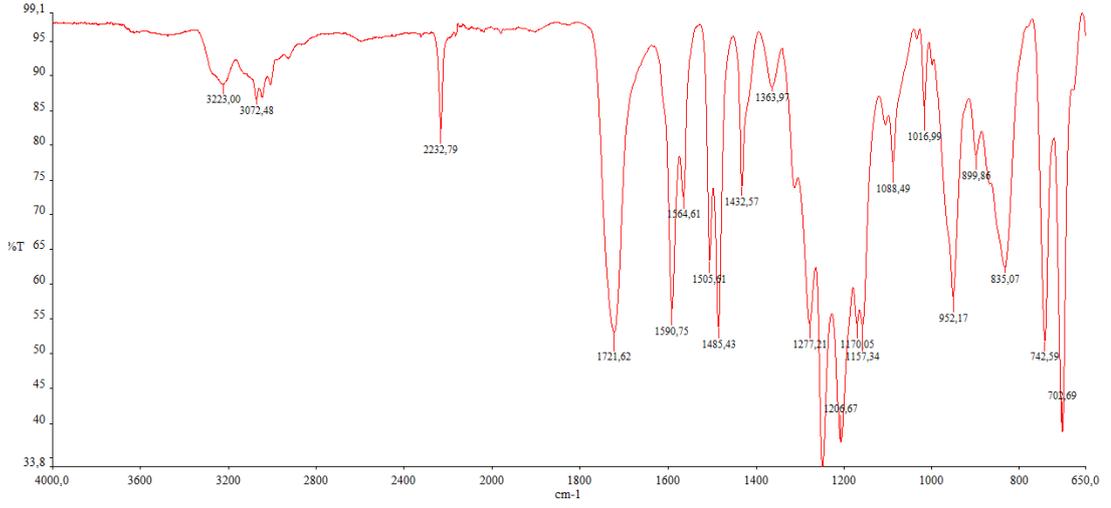
Şekil A.6 : 3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



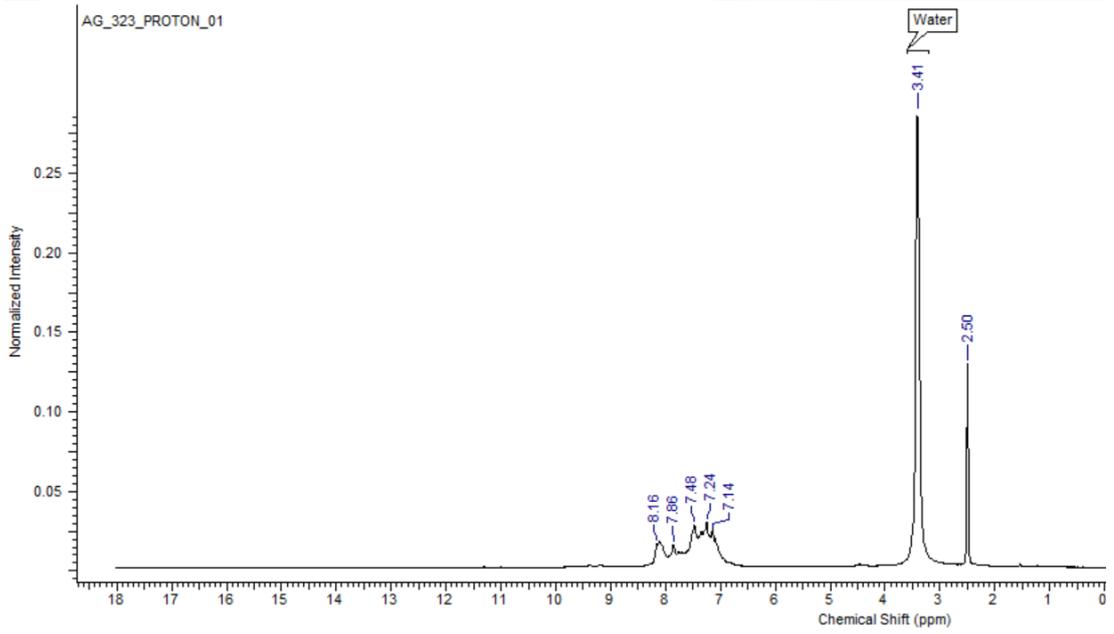
Şekil A.7 : 3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



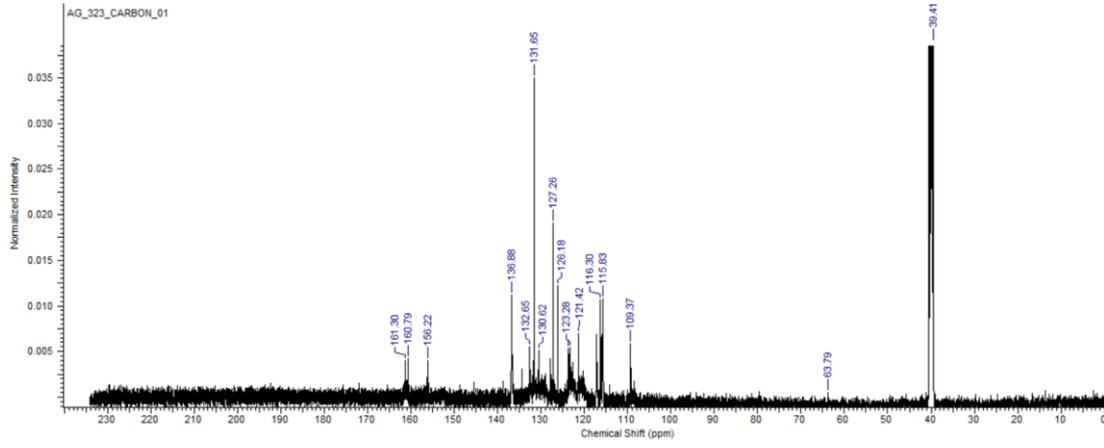
Şekil A.8 : 3 bileşiğine ait mass spektrumu.



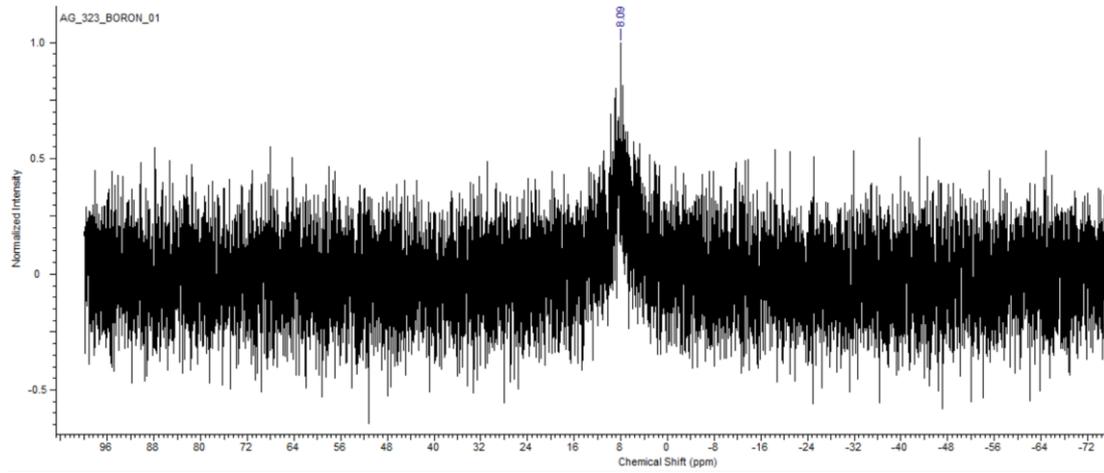
Şekil A.9 : 4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



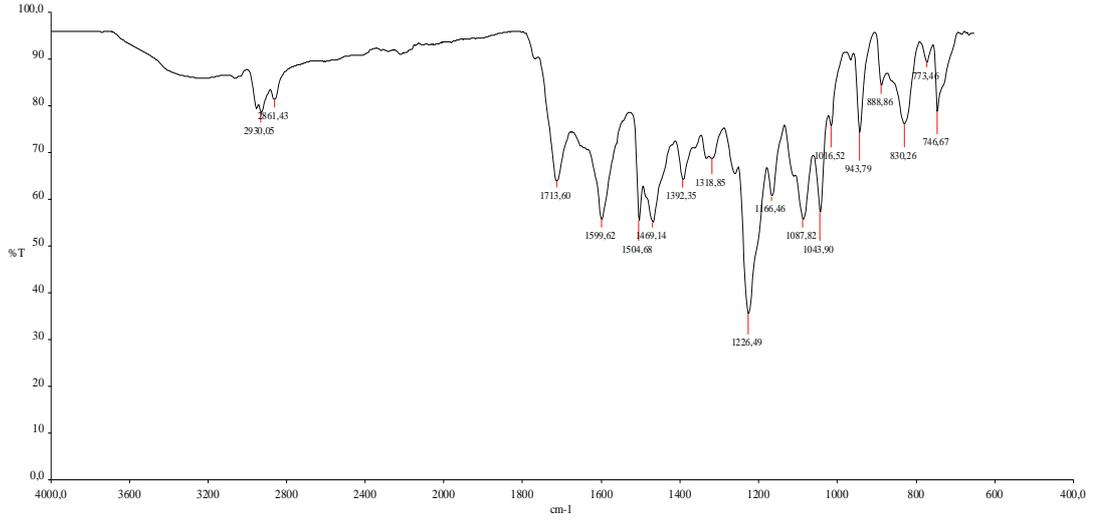
Şekil A.10 : 4 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



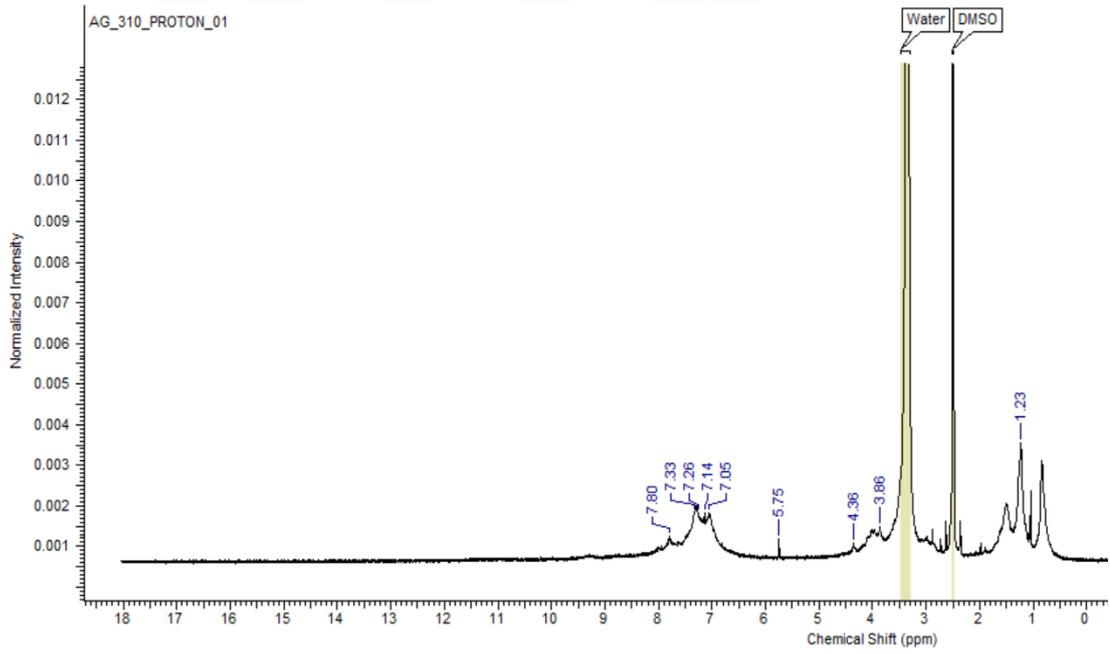
Şekil A.11 : 4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



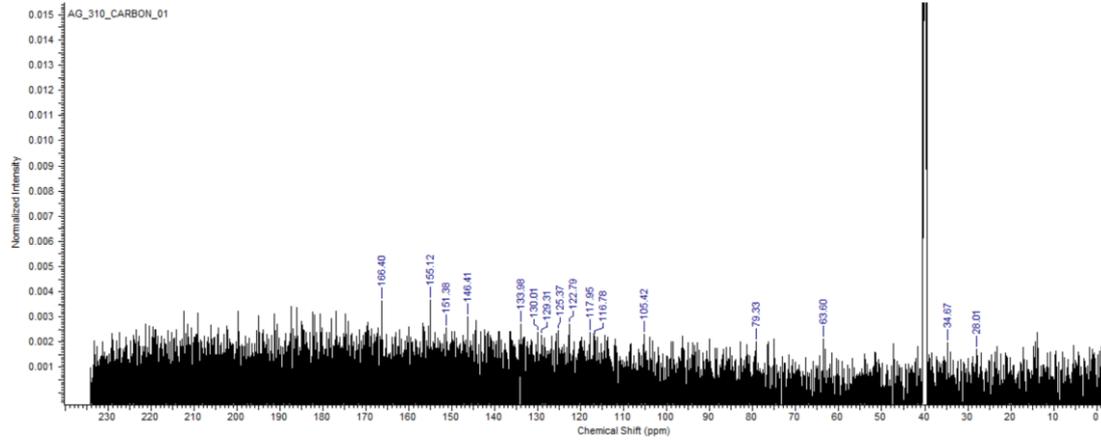
Şekil A.12 : 4 bileşiğine ait ^{11}B NMR spektrumu.



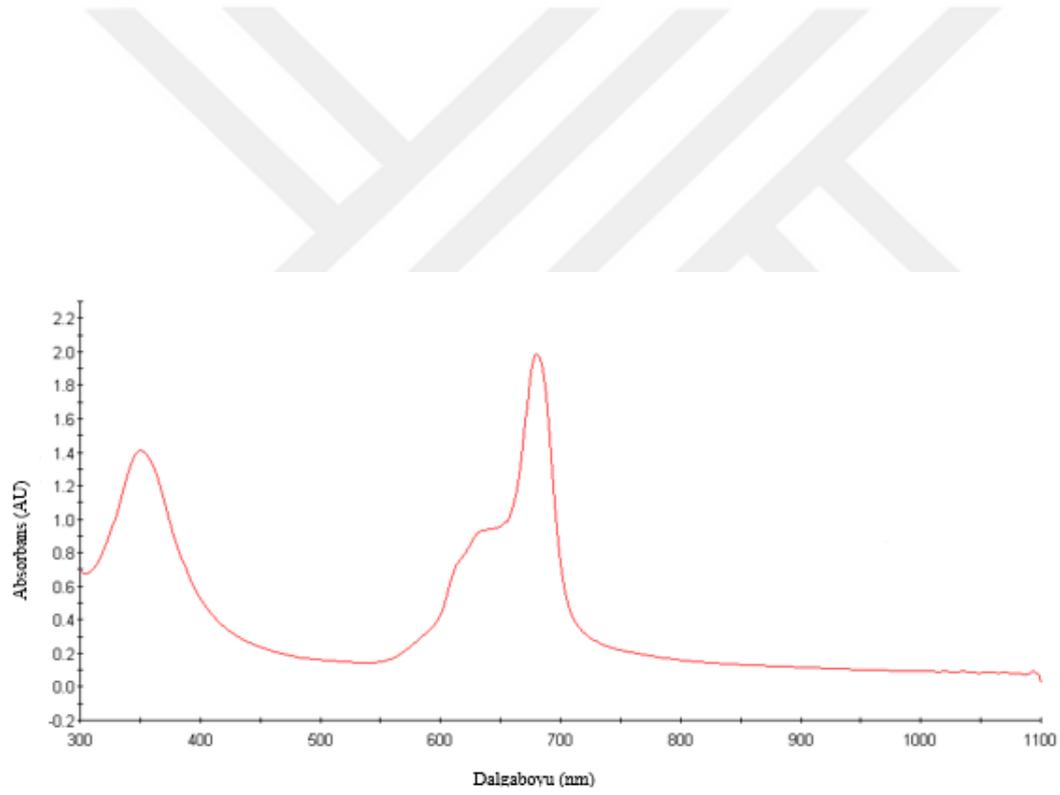
Şekil A. 13 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



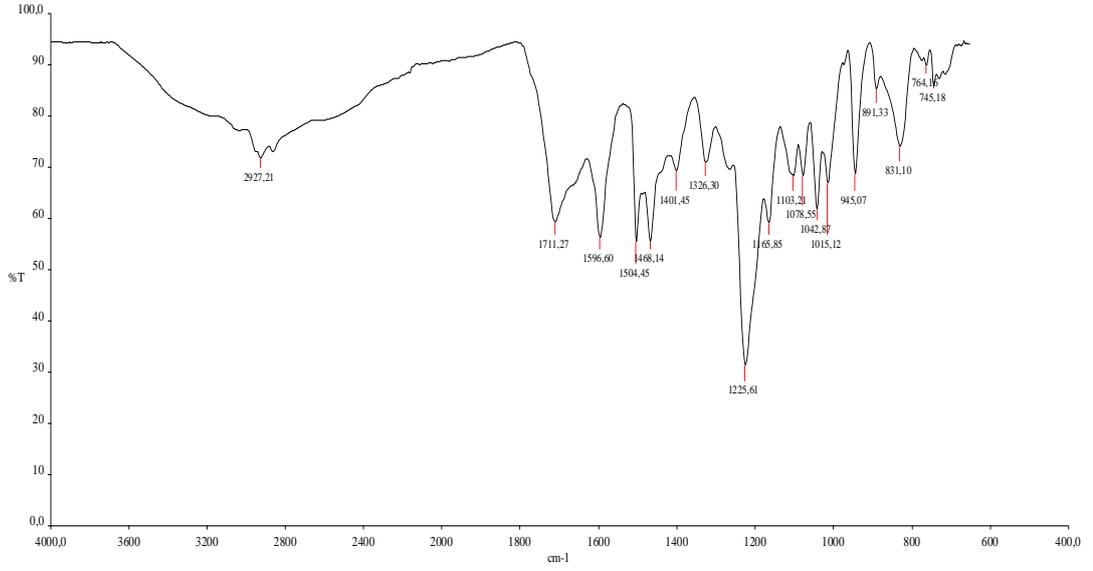
Şekil A.14 : 5 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



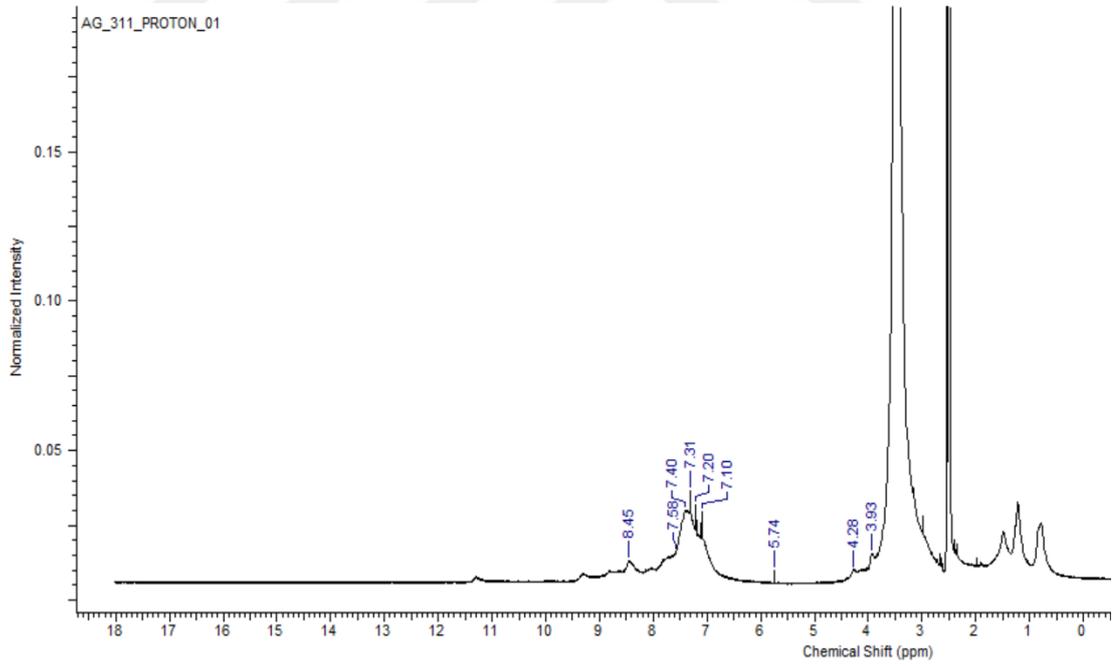
Şekil A.15 : 5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



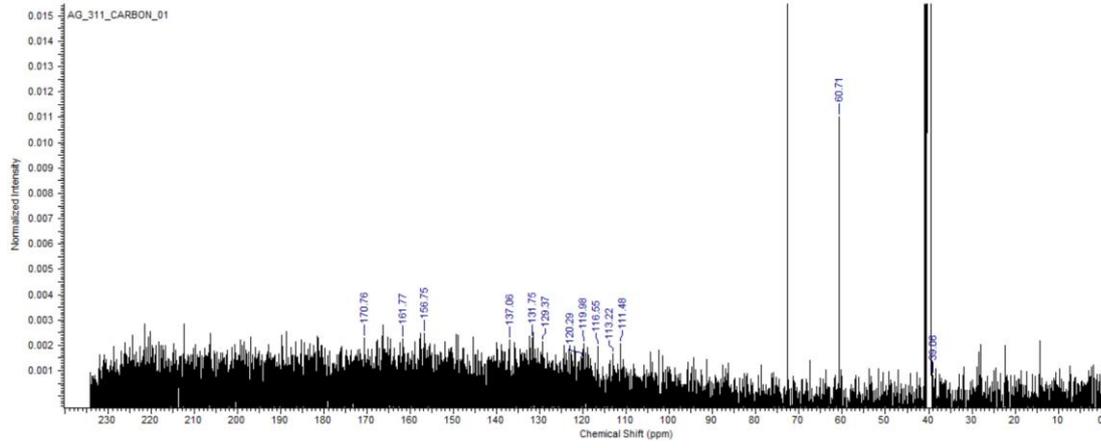
Şekil A.16 : 5 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu.



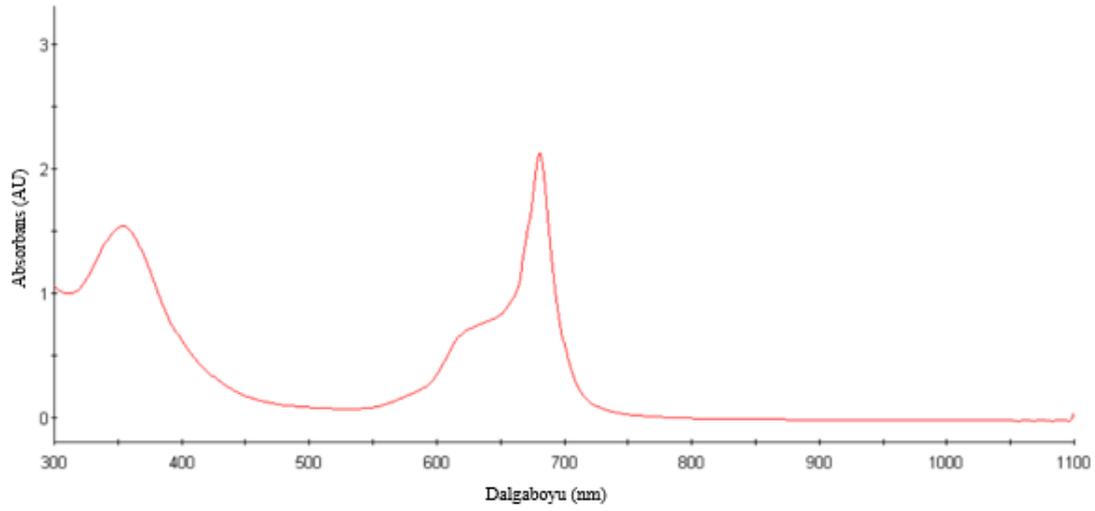
Şekil A.17 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



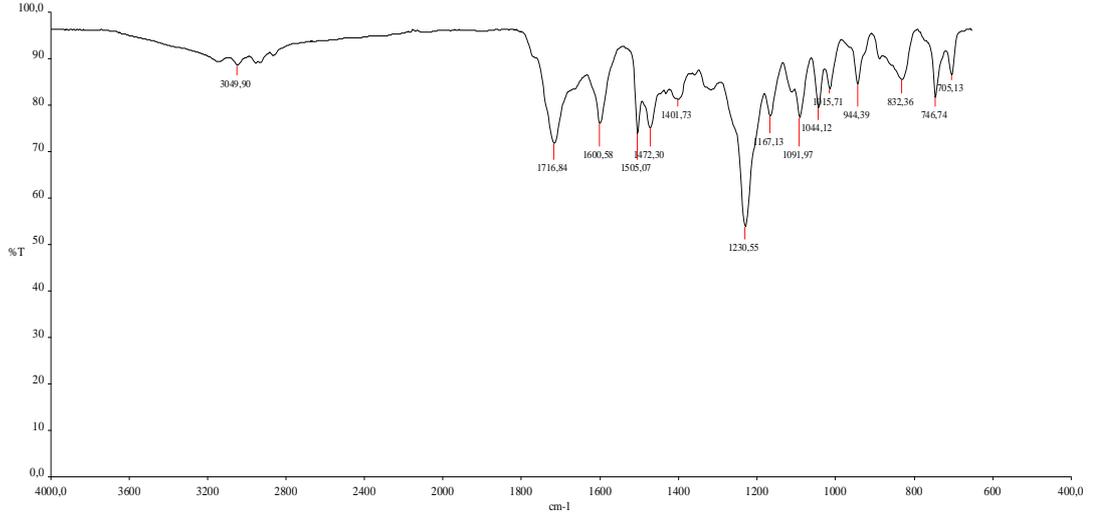
Şekil A.18 : 6 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



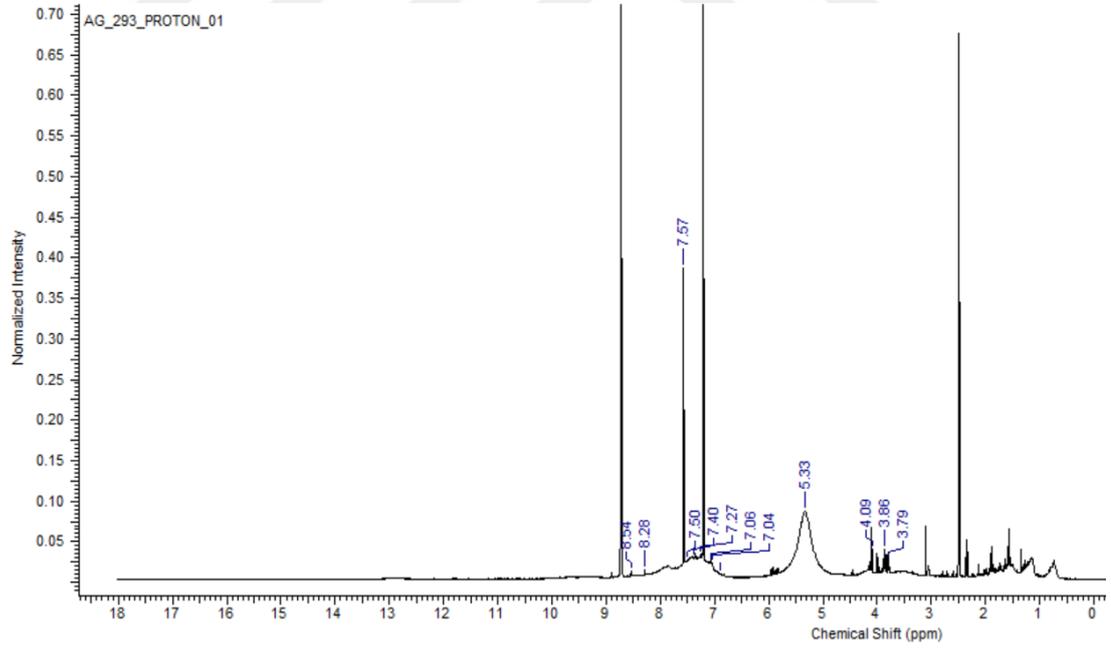
Şekil A.19 : 6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



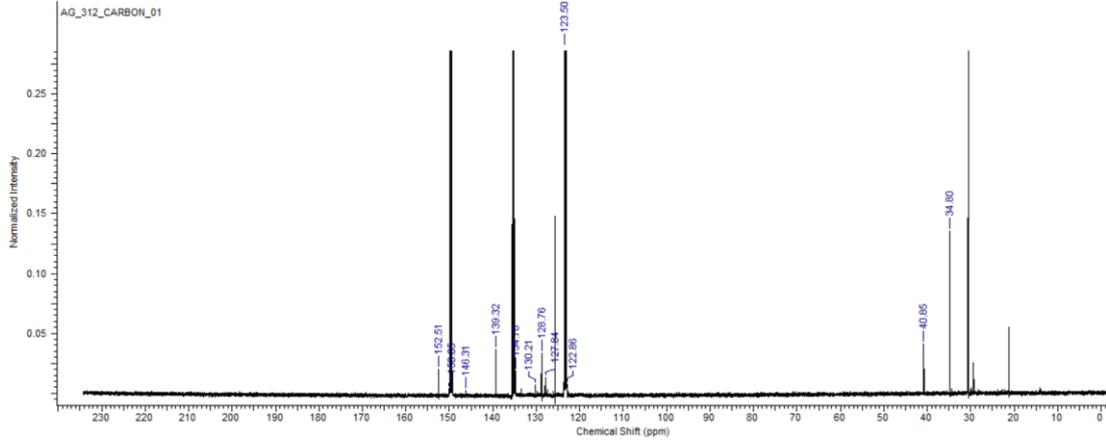
Şekil A.20 : 6 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu.



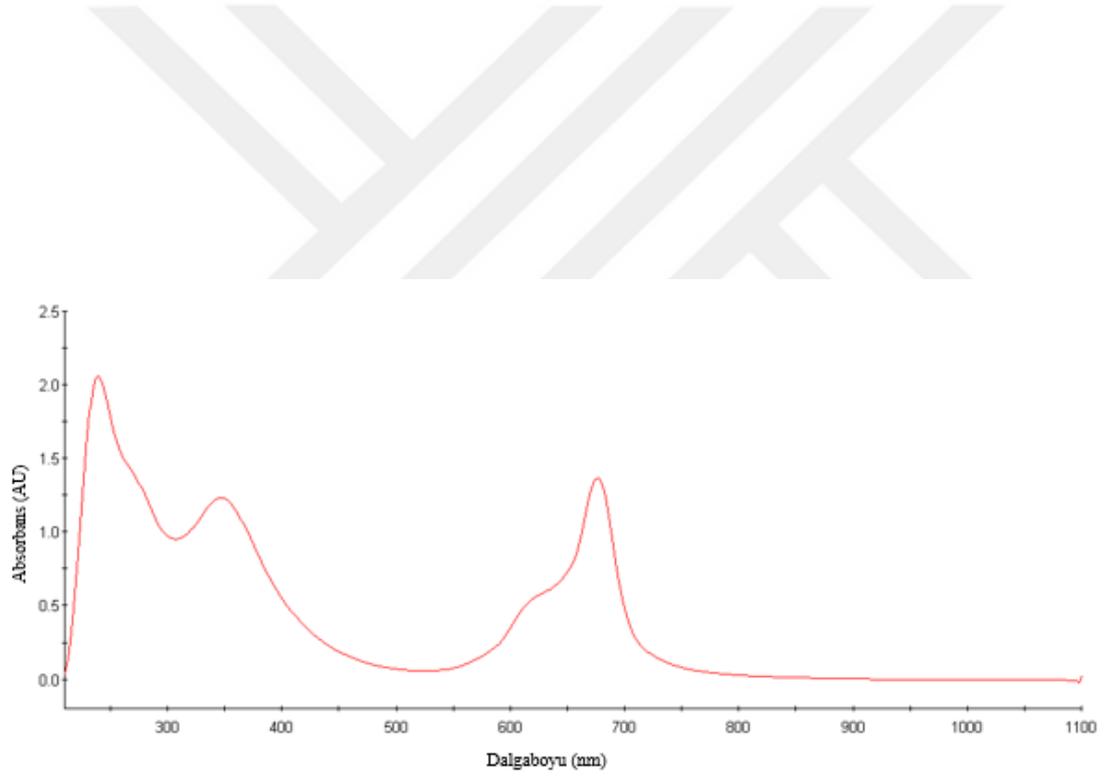
Şekil A.21 : 7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



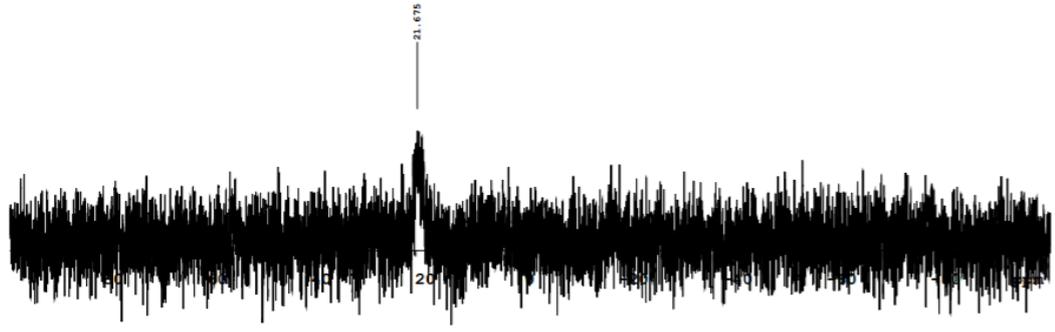
Şekil A.22 : 7 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



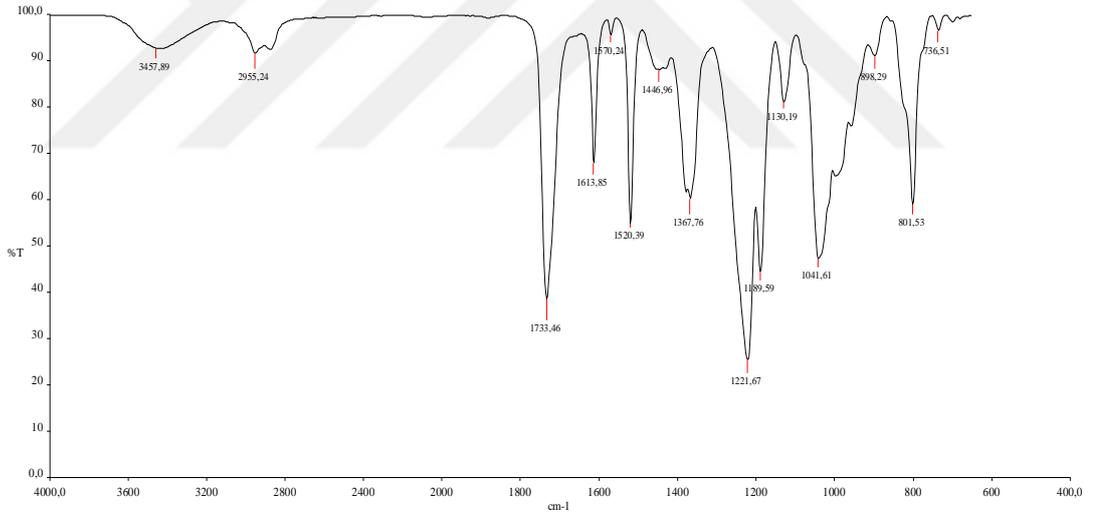
Şekil A.23 : 7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



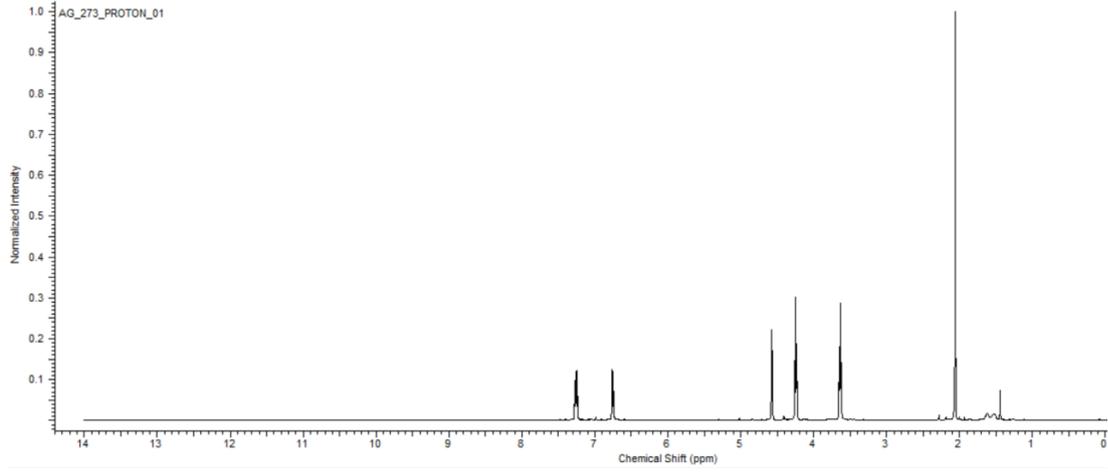
Şekil A.24 : 7 bileşiğine ait UV-Visspektrumu.



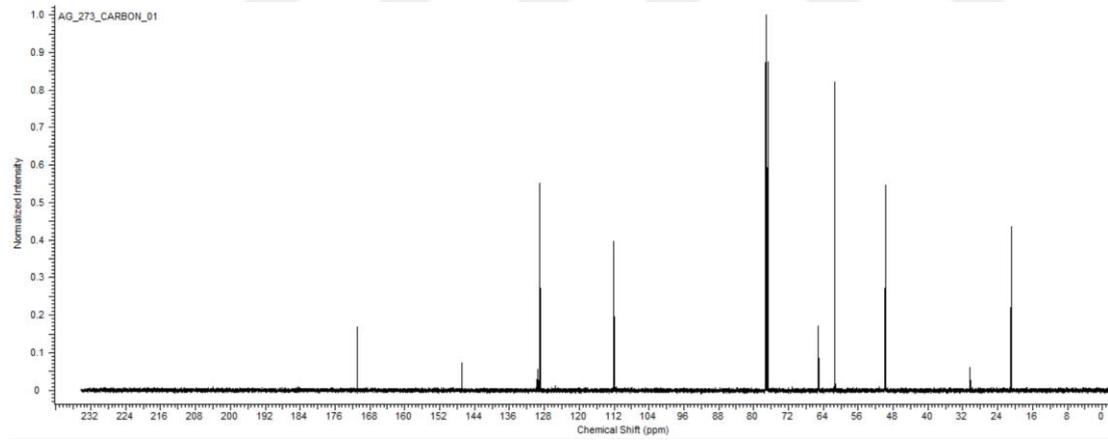
Şekil A.25 : 7 bileşiğine ait ^{11}B NMR spektrumu.



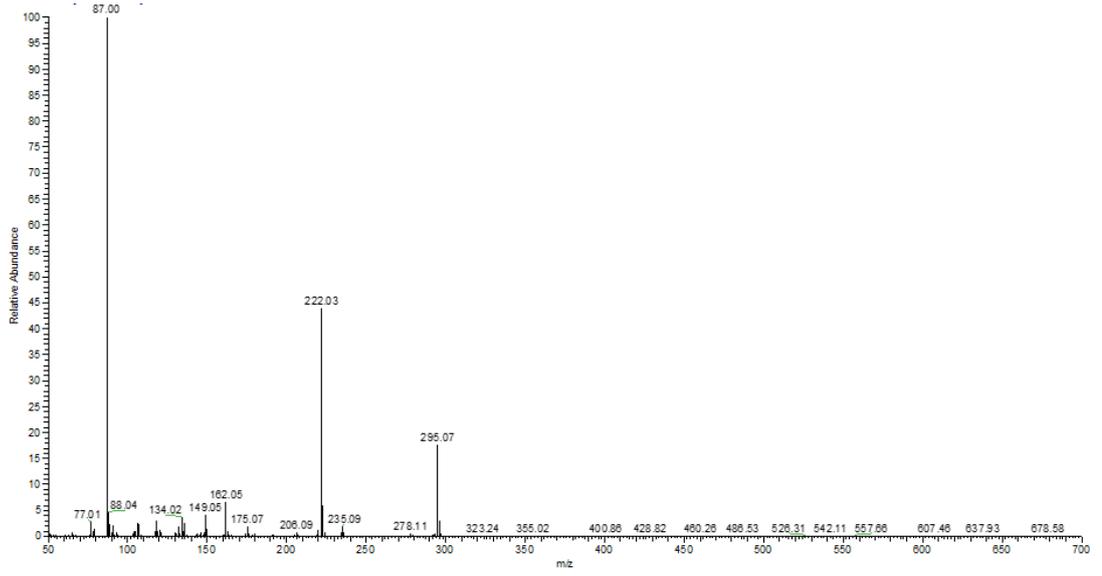
Şekil A.26 : 8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



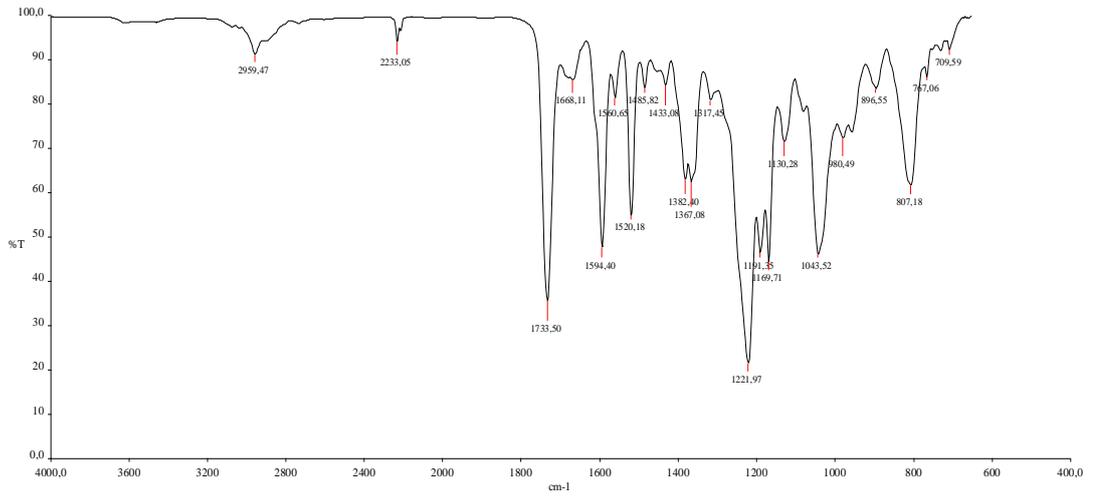
Şekil A.27 : 8 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



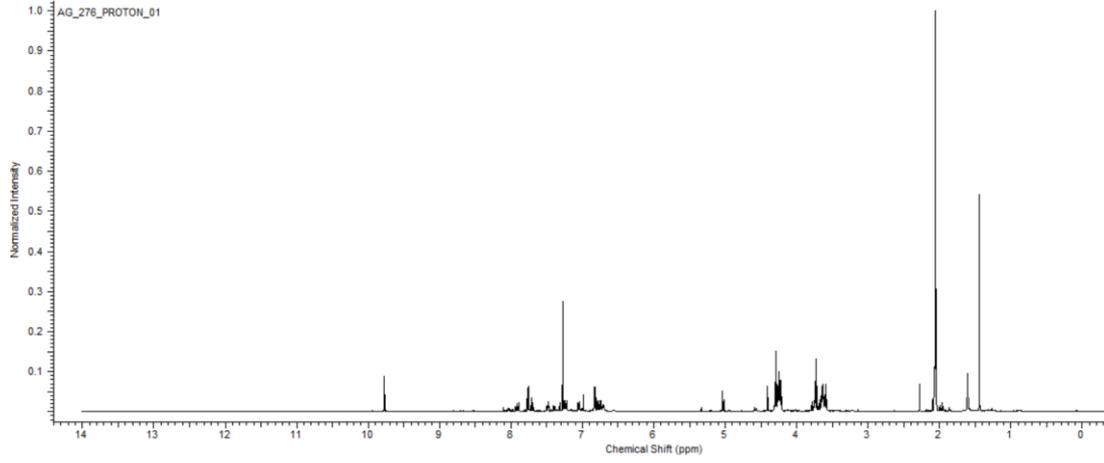
Şekil A. 28 : 8 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



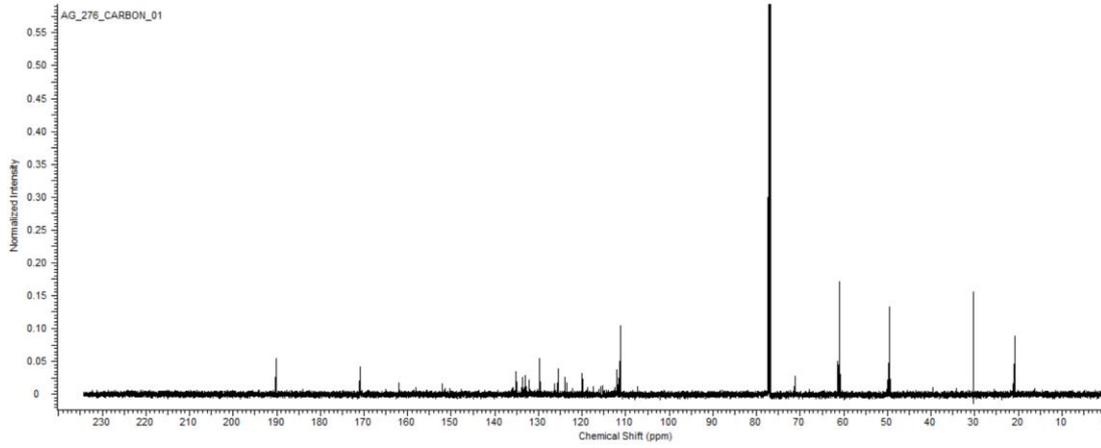
Şekil A.29 : 8 bileşiğine ait GC-MS spektrumu.



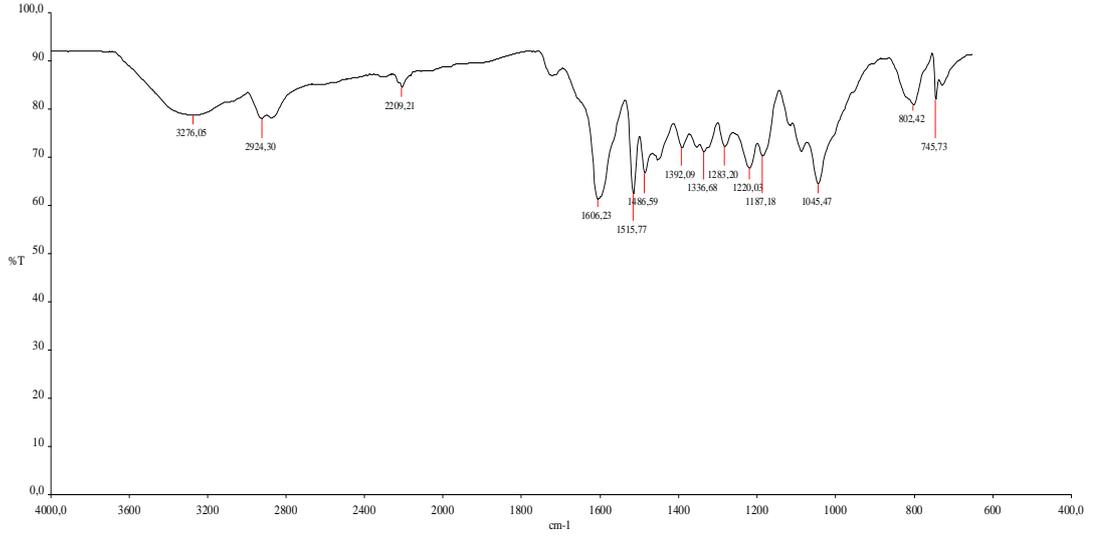
Şekil A.30 : 9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.




Şekil A.31 : 9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.




Şekil A.32 : 9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.




Şekil A.33 : 10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



Şekil A.34 : 10 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil A.35 : 10 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu.



Şekil A.36 : 10 bileşiğine ait mass spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ



Ad-Soyad : Şükran CENİKLİ BAŞEREN
Doğum Tarihi ve Yeri : 21.07.1985, Fatih
E-posta : sukrancenikli85@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2007, 19 Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yükseklisans** : 2010, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2007 yılında Fakülte ikinciliği.
- 2010 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi'nde TÜBİTAK projesinde bursiyer olarak çalıştı.
- 2013'ten beri Okan Üniversitesi'nde Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programında Program Başkanlığı yapmaktadır.

DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Başeren, Ş.C., Erdoğan, A., Gül, A.** 2018. Synthesis and boron interaction of new amino acid containing phthalocyanines and the precursor, *Journal of Organometallic Chemistry*.

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Başeren, Ş.C., Özçelik Ş., Gül, A.** 2011. Boronic esters of a porphyrine and its precursor, *J. Porphyrins Phthalocyanines* 15, 742-747.

- **Şükran Cenikli Başeren**, Şennur Özçelik, Ahmet Gül. 2011: Borlu Sübstitüentler İçeren Porfirazinler, *III. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi*, 19-22 Mayıs, Çanakkale.
- Ahmet Gül, Şennur Özçelik, **Şükran C. Başeren**, Bahar Birsöz, 2012: Synthesis and Characterization Of Boronated Tetrapyrroles and Their Applications, *Seventh International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-7)*, July 1-6, 2012 Jeju, Kore.

