

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOR İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN FLORESANS
KUANTUM VERİMLERİ VE SİNGLET OKSİJEN
KUANTUM VERİMLERİNE SOLVENT ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Fatma Nur YABAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Mevlüde CANLICA

Temmuz, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Bor İçeren Ftalosiyanınların Floresans Kuantum Verimleri ve
Singlet Oksijen Kuantum Verimlerine Solvent Etkisinin
İncelenmesi**

Fatma Nur YABAŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 10.07.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mevlüde CANLICA
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mevlüde CANLICA, Danışman

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. İbrahim ERDEN, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ümit SALAN, Üye

Marmara Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Mevlüde CANLICA sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “Bor İçeren Ftalosiyanınların Floresans Kuantum Verimleri ve Singlet Oksijen Kuantum Verimlerine Solvent Etkisinin İncelenmesi” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Fatma Nur YABAŞ

İmza



Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün TYL-2022-5178 numaralı projesi ve TÜBİTAK-BİDEB 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mevlüde CANLICA'ya;

Yüksek lisans eğitimim sırasında TÜBİTAK-BİDEB 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında sağladıkları burs için Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK);

Laboratuvar çalışmalarım ve tez yazım sürecimde her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Süeda ASRAK ve Şule Yüksel'e;

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan biricik AİLEME;

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Fatma Nur YABAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
SİMGE LİSTESİ	ix
KISALTMA LİSTESİ	x
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
2 FTALOSİYANİNLER	3
2.1 Ftalosiyanınların Tarihsel Gelişimi	3
2.2 Ftalosiyanınların Yapısı	4
2.3 Ftalosiyanınların Adlandırılması	5
2.4 Ftalosiyanınların Özellikleri	6
2.5 Ftalosiyanınlarında Agragasyon	7
2.6 Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri	9
2.6.1 Metalsiz Ftalosiyanınların (H ₂ Pc) Sentezi	9
2.6.2 Metalli Ftalosiyanınların (MPc) Sentezi	10
2.6.3 Sübstitüe Ftalosiyanınların Sentezi	10
2.7 Ftalosiyanınların Karakterizasyonu	14
2.7.1 Uv-Vis Spektrumu	14
2.7.2 IR Spektrumları	15
2.7.3 ¹ H-NMR Spektrumları	15
2.8 Farklı Ftalosiyanın Yapıları	15
2.8.1 Aksiyel Ftalosiyanınlar	15
2.8.2 Köprülü Geçiş Metal Kompleksleri	16
2.8.3 Sub ve Super Ftalosiyanınlar	17
2.8.4 Sandviç Tip Ftalosiyanınlar	17
2.8.5 Clamshell Ftalosiyanınlar	18

2.8.6 Ball-type Ftalosiyaninler.....	18
3 FOTODİNAMİK TERAPİ	19
3.1 Tanımı	19
3.2 Tarihçesi.....	20
3.3 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması	21
3.4 Temel Unsular.....	22
3.4.1 Singlet Oksijen.....	22
3.4.2 Işık Kaynakları.....	23
3.4.3 Fotoduyarlaştırıcılar	24
3.5 Fotokimyasal ve Fotofiziksel Çalışmalar.....	26
3.5.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi	26
3.5.2 Fotobozunma Kuantum Verimi	27
3.5.3 Floresans Kuantum Verimi.....	28
3.5.4 Triplet Hal Kuantum Verimi.....	28
4 BOR VE FLOR İÇEREN FTALOSİYANİNLER	30
4.1 Bor İçeren Ftalosiyaninler.....	30
4.2 Flor İçeren Ftalosiyaninler	31
5 DENEYSEL ÇALIŞMALAR	33
5.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	33
5.1.1 Kullanılan Kimyasallar	33
5.1.2 Kullanılan Cihazlar	33
5.2 Sentez	33
5.2.1 Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat Sentezi.....	33
5.2.2 BT-H ₂ Pc Sentezi	34
5.2.3 BT-MgPc Sentezi.....	34
5.2.4 BT-ZnPc Sentezi.....	35
6 SONUÇ	36
6.1 Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu, Fotokimyasal ve Fotofiziksel Ölçümleri	36
6.1.1 Bis(3,4-dicyanophenyl) (2,4,5-trifluorophenyl) boronate Bileşiğine (3) Ait Bulgular	36

6.1.2 BT-H ₂ Pc Bileşğine Ait Bulgular	39
6.1.3 BT-MgPc Bileşğine Ait Bulgular	40
6.1.4 BT-ZnPc Bileşğine Ait Bulgular	47
6.2 Sonuçlar ve Tartışma	53
KAYNAKÇA	61
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	67



SİMGE LİSTESİ

$\text{\AA}$	Anstrong
C	Celcius
λ	Dalgaboyu
ϕ_F	Floresans kuantum verimi
ϕ_d	Fotobounma kuantum verimi
$\lambda_{\max}$	Maksimum dalga boyu
ϕ_Δ	Singlet oksijen kuantum verimi



KISALTMA LİSTESİ

Cu	Bakır
DBN	1,8-diazobisiklo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-diazobisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMAE	Dimetilaminoatnol
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
DBFB	1,3-Difenilizobenzofuran
Mg	Magnezyum
MPc	Metalli ftalosiyenin
MPc ₂	Sandviç ftalosiyenin
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Pc	Ftalosiyenin
PDT	Fotodinamik Terapi
PS	Fotoduyarlaştırıcı
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
THF	Tetrahidrofuran
Uv-Vis	Morötesi-Görünür
Zn	Çinko

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Porfirin ve ftalosiyanin bileşiklerinin yapıları.....	2
Şekil 2.2	Ftalosiyaninlerle kompleks oluşturabilen elementler	5
Şekil 2.3	Ftalosiyaninlerin şematik olarak adlandırılması.....	6
Şekil 2.4	H ve J-tipi agregatlara ait enerji diyagramı.....	8
Şekil 2.5	Ftalosiyanin bileşiklerinin sentezinde kullanılan başlangıç maddeleri	9
Şekil 2.6	Tetrasüstitüye ftalosiyaninlerin yapısal izomerleri	11
Şekil 2.7	Oktasüstitüye ftalosiyaninlerin yapısal izomerleri	12
Şekil 2.8	Asimetrik ftalosiyanin yapıları	13
Şekil 2.9	MPc ve H ₂ Pc'ye ait Uv-Vis absorpsiyon pikleri.....	15
Şekil 2.10	Çeşitli askiyel ftalosiyanin yapıları	16
Şekil 2.11	Porfirin ve ftalosiyanin bileşiklerinin yapıları.....	17
Şekil 2.12	SubPc ve SuperPc yapıları	17
Şekil 2.13	Çift katlı ve üç katlı sandviç tipi ftalosiyanin yapıları	18
Şekil 2.14	Clamshell ftalosiyanin yapısı	18
Şekil 3.1	Fotodinamik terapi klinik uygulamasını temsil eden şematik gösterim.	20
Şekil 3.2	Fotodinamik terapinin etki mekanizması	23
Şekil 3.3	Triplet ve singlet oksijene ait moleküler orbital diagramları	24
Şekil 5.1	Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat sentez şeması	34
Şekil 5.2	BT-H ₂ Pc sentez şeması	35
Şekil 5.3	BT-MgPc sentez şeması	35
Şekil 5.4	BT-ZnPc sentez şeması	36
Şekil 6.1	2,4,5-triflorofenil boronik asit'e ait FT-IR spektrumu	37
Şekil 6.2	4-nitro ftalonitril'e ait FT-IR spektrumu	38
Şekil 6.3	Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat FT-IR Spektrumu	38
Şekil 6.4	Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat kütle spektrumu	38
Şekil 6.5	Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 6.6	Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat ¹¹ B-NMR spektrumu	40
Şekil 6.7	BT-H ₂ Pc'ye ait FT-IR spektrumu	41
Şekil 6.8	BT-H ₂ Pc bileşiğine ait kütle spektrumu	41
Şekil 6.9	BT-H ₂ Pc bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	42
Şekil 6.10	BT-MgPc bileşiğinin FT-IR spektrumu	42
Şekil 6.11	BT-MgPc bileşiğinin kütle spektrumu	43

Şekil 6.12 BT-MgPc bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	43
Şekil 6.13 BT-MgPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki UV-Vis spektrumları	44
Şekil 6.14 BT-MgPc bileşiğinin farklı derişimlerdeki Uv-Vis spektrumları	45
Şekil 6.15 BT-MgPc bileşiğine ait absorpsiyon (siyah) emisyon (mavi) ve egzitasyon (kırmızı) spektrumları	45
Şekil 6.16 BT-MgPc bileşiğinin DMSO içerisindeki singlet oksijen spektrumu..	46
Şekil 6.17 BT-MgPc bileşiğinin DMF içerisindeki singlet oksijen spektrumu.....	46
Şekil 6.18 BT-MgPc bileşiğinin THF içerisindeki singlet oksijen spektrumu.....	47
Şekil 6.19 BT-MgPc bileşiğinin DMSO içerisindeki fotobozunma spektrumu	47
Şekil 6.20 BT-MgPc bileşiğinin DMF içerisindeki fotobozunma spektrumu.....	48
Şekil 6.21 BT-MgPc bileşiğinin THF içerisindeki fotobozunma spektrumu	48
Şekil 6.22 BT-ZnPc bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	49
Şekil 6.23 BT-ZnPc bileşiğine ait kütle sprekrumu	49
Şekil 6.24 BT-ZnPc bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu	50
Şekil 6.25 BT-ZnPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki UV-Vis spektrumları	50
Şekil 6.26 BT-ZnPc bileşiğinin farklı derişimlerdeki Uv-Vis spektrumları	51
Şekil 6.27 BT-ZnPc bileşiğine ait absorpsiyon (siyah) emisyon (mavi) ve egzitasyon (kırmızı) spektrumları	52
Şekil 6.28 BT-ZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki singlet oksijen spektrumu...	53
Şekil 6.29 BT-ZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki singlet oksijen spektrumu.....	53
Şekil 6.30 BT-ZnPc bileşiğinin THF içerisindeki singlet oksijen spektrumu.....	54
Şekil 6.31 BT-ZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki fotobozunma spektrumu	54
Şekil 6.32 BT-ZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki fotobozunma spektrumu.....	55
Şekil 6.33 BT-ZnPc bileşiğinin THF içerisindeki fotobozunma spektrumu	55
Şekil 6.34 Genel sentez şeması.....	56
Şekil 6.35 Ftalosiyanin bileşiklerinin farklı çözcülerdeki Uv-Vis spektrumları ...	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 6.1 BT-MgPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki Q ve B bantlarına ait maksimum dalga boyları.....	44
Tablo 6.2 BT-ZnPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki Q ve B bantlarına ait maksimum dalga boyları.....	50
Tablo 6.2 Kullanılan hammaddelerin ve sentezlenen bileşiklerin yaygın çözücülerdeki çözünürlükleri.....	56
Tablo 6.4 BT-MgPc, BT-ZnPc ve bazı ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri.....	61



Bor İçeren Ftalosiyeninlerin Floresans Kuantum Verimleri ve Singlet Oksijen Kuantum Verimlerine Solvent Etkisinin İncelenmesi

Fatma Nur YABAŞ

Kimya Anabilim Dalı
Anorganik Kimya Programı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mevlüde CANLICA

Kanserin görülme sıklığının artması, yenilikçi ve etkili tedavi yöntemlerine olan ihtiyacı da arttırmaktadır. Fotodinamik terapi, fotoduyarlaştırıcı bir maddenin ışıqla uyarılması ve oluşan singlet oksijen ve serbest radikallerin hasta hücre ile etkileşimi sonucu hücre tahribatına dayanan, klasik kanser tedavi yöntemlerine alternatif bir tedavi yöntemidir.

Ftalosiyeninler; 670-700 nm bölgesinde yüksek molar absortiviteye sahiptir, singlet oksijen kuantum verimleri yüksektir, ayrıca kimyasal ve fotokimyasal stabiliteye sahiptirler ve nispeten toksik değildirler. Bu özelliklerinden dolayı fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcılar olarak üzerinde sıklıkla çalışılan bileşiklerdir.

Ftalosiyeninler, 18 π -elektron sistemine sahip, 4 izoindol ünitesinin aza köprüleriyle bağlanmasıyla oluşan, makrosilik yapılardır. Ftalosiyeninler 70'den fazla element ile koordine olabilmekte, ayrıca yapının periferik ve non-periferik konumlarına farklı fonksiyonel gruplar bağlanabilmektedir. Böylelikle, farklı yapıda ve özellikte birçok ftalosiyenin bileşiği sentezlenebilmektedir.

Dünya bor rezervlerinin yaklaşık %73'üne sahip olan ülkemizde borun kullanım alanları ve etkileri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Birçok kullanım alanı olan borun, insan sağlığına olumlu etkileri bilimsel olarak bilinmektedir. Bor, kemik sağlığı, kasların ve beyin fonksiyonlarının gelişimine yardım eder. Osteoporoz ve menopoza tedavilerinde, alerjik hastalıklarda, psikiyatride ve kanser tedavisinde (Bor Nötron Yakalama Tedavisi) bor aktif olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan flor içeren ftalosiyanınların yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu ve bunun da kanser hücrelerini yok etmede etkili bir faktör olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada, fotodinamik terapide kullanılmak üzere yeni ftalosiyanın bileşiklerinin sentezlenmesi ve fotofizikokimyasal özelliklerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, bor ve flor grupları içeren metalli ve metalsiz ftalosiyanın bileşikleri elde edildi. Bileşiklerin UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR ve kütle spektrumları alınarak karakterizasyonu yapıldı. Ayrıca bileşiğin fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyanın, fotodinamik terapi, ball-type Mg ftalosiyanın, ball-type Zn ftalosiyanın, singlet oksijen kuantum verimi

Investigation of Fluorescence Quantum Yields and Solvent Effect of Boron-Containing Phthalocyanines on Singlet Oxygen Quantum Yields

Fatma Nur YABAŞ

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Mevlüde CANLICA

The increasing incidence of cancer also increases the need for innovative and effective treatment methods. Photodynamic therapy is an alternative treatment method to classical cancer treatment methods, which are based on cell destruction as a result of the stimulation of a photosensitizing substance with light and the interaction of the resulting singlet oxygen and free radicals with the diseased cell.

Phthalocyanines; They have high molar absorptivity in the 670-700 nm region, high singlet oxygen quantum yields, also have chemical and photochemical stability and are relatively non-toxic. Due to these properties, they are compounds frequently studied as photosensitizers in photodynamic therapy.

Phthalocyanines are macrosilicic structures with an 18 π -electron system, formed by connecting 4 isoindole units via aza bridges. Phthalocyanines can coordinate with more than 70 elements, and different functional groups can be attached to the peripheral and non-peripheral positions of the structure. Thus, many phthalocyanine compounds with different structures and properties can be synthesized.

In our country, which has approximately 73% of the world's boron reserves, the usage areas and effects of boron are intensively researched. Boron, which has many

uses, has scientifically known positive effects on human health. Boron helps bone health, muscle and brain function development. Boron is actively used in osteoporosis and menopause treatments, allergic diseases, psychiatry, arthritis and cancer treatment (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT, Bortezomib). On the other hand, it is known that fluorine-containing phthalocyanines have high singlet oxygen quantum yield, which is an effective factor in destroying cancer cells.

In this study, it was aimed to synthesize new phthalocyanine compounds for use in photodynamic therapy and to investigate their photophysicochemical properties. In this direction, metal and metal-free phthalocyanine compounds containing boron and fluorine groups were obtained. The compounds were characterized by UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR and mass spectra. Additionally, the photochemical and photophysical properties of the compound were investigated.

Keywords: Phthalocyanine, photodynamic therapy, ball-type Mg phthalocyanine, ball-type Zn phthalocyanine, singlet oxygen quantum yield

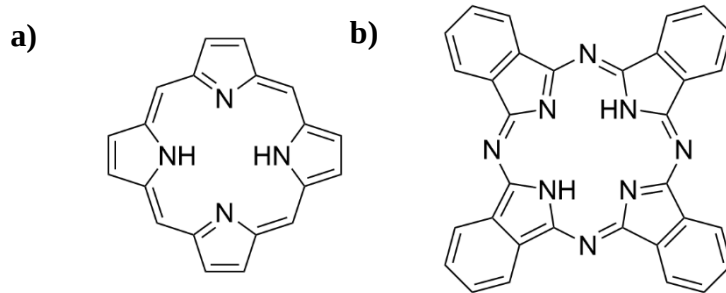
1.1 Literatür Özeti

Günümüzde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere üç ana kanser tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Bu yöntemlere alternatif olabilecek fotodinamik terapi (PDT), sağlıklı hücrelerde istenmeyen yan etkileri azaltmak için ilacın sadece hastalıklı dokularda spesifik olarak birikmesine olanak sağlayan bir kanser tedavi yöntemidir.

PDT'nin ana unsurları fotoaktif bir ilaç (PS), uygun dalga boyunda ışık ve moleküler oksijendir. Işık, PS'yi triplet durumuna uyarır ve tip I veya tip II mekanizması yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretmek için dokuda bulunan oksijen ile etkileşime girer. Bu etkileşim sırasıyla serbest radikallerin veya singlet oksijenin (1O_2) üretimiyle sonuçlanır. PDT kanser için cazip bir tedavi yöntemidir çünkü PS, ışık ve oksijen ayrı ayrı, sistemik toksisiteye neden olan kemoterapi ve komşu normal dokulara zarar veren radyoterapinin aksine vücut üzerinde herhangi bir toksik etki göstermez. Şu anda PDT için kullanılmakta olan PS'nin çoğunluğu porfirinler ve analogları, klorinler, bakteriyoklorinler ve ftalosiyeninler gibi siklik tetrapireolik yapılardır [1].

Ftalosiyenin (Pc) kelimesi kaya yağı anlamında ki “naphta” ve koyu mavi anlamında ki “cyanine” sözcüklerinde türetilmiştir. Ftalosiyenin kelimesi ilk defa Profesör R.P. Linstead tarafından 1933 yılında metalli ve metallsiz ftalosiyeninleri ve türevlerini kapsayan yeni bir organik bileşik sınıfı tanımlamak için kullanılmıştır [2].

Ftalosiyeninler, doğal olarak oluşan porfirinleri birçok açıdan benzeyen azaporfirin türevleridir. Her iki yapının da merkezi siklik bir tetrapireol biriminden oluşur, ancak porfirinlerin aksine ftalosiyeninlerde pirol alt birimleri metin köprüleri yerine nitrojen atomlarıyla bağlanır. Bu makro halkanın merkezinde bulunan iki hidrojen atomu, metal iyonları ile yer değiştirerek metalli ftalosiyeninleri oluşturur [3].



Şekil 1.1 Porfirin (a) ve ftalosiyanin (b) bileşiklerinin yapıları

Ftalosiyaninler genel olarak merkezinde bulunan iyonlara göre metallsiz ve metalli, süstitüsyon konumlarına göre periferel ve non-periferel, süstitüe gruplarının veya farklı olmasına göre asimetrik ve simetrik, süstitüsyon sayısına göre tetra, okta, hexadeka süstitüe olarak gruplandırılabilirler.

Ftalosiyaninler üstün kimyasal, termal, yapısal, optik ve elektronik özellikler gösterir. Bu nedenle ftalosiyaninler; boya, sıvı kristal, fotodinamik terapi ve daha birçok alanda üzerinde sıklıkla araştırma yapılan bileşiklerdir.

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışma kapsamında, fotodinamik terapide kullanılmak üzere yeni ftalosiyanin bileşiklerini sentezlenmesi, karakterizasyonu ve fotofizikokimyasal özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, 2,4,5 trifloropenilboronik asit ve 4-nitroftalonitril maddelerinin reaksiyonu sonucu Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat bileşiği sentezlendi. Sentezlenen Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat bileşiğinin uygun koşullardaki reaksiyonu ile metallsiz ve çinko ve magnezyum metalli ftalosiyanin bileşikleri elde edildi. Ftalosiyanin bileşiklerinin karakterizasyonu FT-IR, Uv-Vis, ¹H-NMR ve kütle spektrumları alınarak yapıldı. Ardından, bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelendi.

2 FTALOSİYANİNLER

2.1 Ftalosiyanınların Tarihseel Gelişimi

Ftalosiyanın bileşikleri ilk kez, yirminci yüzyılın başlarında Londra South Metropolitan Gaz Şirketi'nde çalışan Braun ve Tcherniac tarafından ftalimid ve asetik anhidritten o-siyanobenzamid sentezi esnasında koyu mavi renkli, çözünmeyen bir yan ürün olarak tesadüfen bulunmuş, ancak bileşiğin yapısı o yıllarda anlaşılamamıştır [4].

1927'de Fribourg Üniversitesinde çalışan Von Der Weid ile De Diesbach, bakır siyanür ile o-dibromobenzenin kinolin içerisinde reaksiyonu sırasında mavi renkli bir ürün elde ettiğini bildirmiştir. Yapılan elementel analizlerle bileşiğin moleküler formülü elde edilmiş ayrıca konsantre asitlere, alkaliye ve ısıya karşı olağanüstü bir stabilite gösterdiği anlaşılmıştır ancak yapılan çalışmalarda bileşik için herhangi bir yapı önerilememiştir [5].

Ftalosiyanınlarla ilgili başka bir keşif ise aynı yıllarda Grangemouth'da gerçekleşmiştir. Scottish Dyes firması çalışanları, amonyak ve ftalikanhidrit ile ftalimid üretirken, cam reaksiyon kabının çatlaması ve çelik kaplamanın reaksiyona maruz kalmasıyla mavi-yeşil renkli bir safsızlık bulmuşlar ve bu bileşik üzerinde çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Scottish Dye çalışanları Dandridge ve Dunsworth tarafından çalışmalarda, safsızlığın demir metali ile oluşmuş, son derece stabil ve çözünmeyen bir pigment olduğu görülmüştür. Yeni bir kimyasal sınıfa ait olan bu bileşik akademik olarak da ilgi çekmiştir. 1929'da Reginald P. Linstead ve Imperial Chemical Industries Ltd.'nin Boyarmaddeler Grubu Araştırma Komitesi bu bileşik hakkında çalışmalara başlamışlardır. Yapılan bir dizi çalışma sonucu, ftalosiyanınların izoindol üniteleriden oluşmuş yapılar olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca ekip birçok metalli ve metalsiz ftalosiyanın türevi sentezlemiştir [4].

1930'lu yıllardan itibaren ftalosiyanınların; polimorfizm, absorpsiyon spektrumları, manyetik ve katalitik özellikler, oksidasyon ve indirgenme, fotoiletkenlik ve yarı iletkenlik, çözünürlük ve fotokimyasal ve dielektrik özellikler gibi özellikleri incelenmiştir.

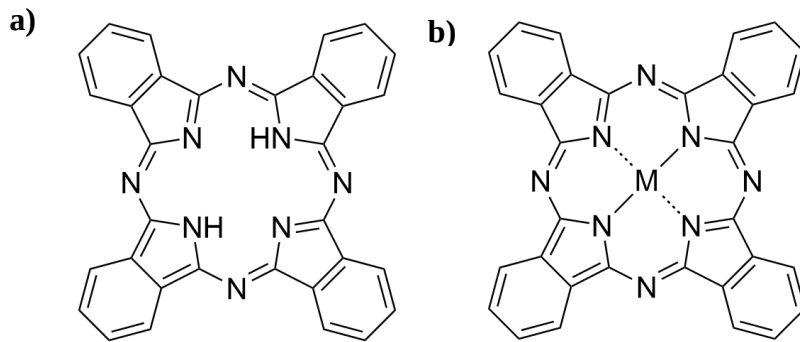
1933-1940 yıllarında Profesör J. Monteath Robertson ve ekibi, ftalosiyaninlerin kristal yapılarını X-ışını difraksiyon yöntemiyle incelemiş ve ftalosiyaninlerin, her biri merkez simetriye sahip birim hücre başına iki molekül içeren monoklinik kristal yapılar olduğunu göstererek önerilen yapıyı doğrulamıştır.

Ftalosiyaninlerin yoğun, parlak renkleri ve yüksek stabiliteleri boya imalat endüstrisinin de dikkatini çekmiş ve ftalosiyanin boyaları ticari olarak üretilmeye başlamıştır. 1935 yılında Imperial Chemical Industries ftalik anhidrit, üre ve metal tuzlarından ilk bakır ftalosiyanin (CuPc) üretimi gerçekleştirmiştir. Daha sonra 1936'da I.G.Farbenindustrie ve 1937'de DuPont Ludwigshafen'de CuPc üretimine başlamıştır [2].

Ftalosiyanin bileşiklerine olan endüstriyel ve akademik ilginin devam etmesi yüksek teknoloji alanları da dahil olmak üzere farklı alanlarda yeni uygulamalara yol açmıştır. Günümüzde ftalosiyaninler; mürekkeplerde, tekstil boyalarında, elektrografide, kimyasal sensörlerde, gaz sensörlerinde, elektrokromik görüntüleme aletlerinde, kanserin fotodinamik tedavisinde, sıvı kristal renkli ekran uygulamalarında, yakıt pillerinde elektrokatalizör olarak, güneş pillerinde, fotovoltajik hücrelerde, petrol ürünlerinin saflaştırılmasında katalizator olarak ve daha bir çok alanda kullanılmaktadırlar [6].

2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı

Bir ftalosiyanin bileşiğinin temel yapısı, 4 izoindol biriminin azametinin köprüleriyle dairesel olarak bağlanması sonucu oluşur. Oluşan yapının merkezindeki boşluğa bir veya iki merkez atom, makrosiklik molekülün a) düzlemi içinde veya b) düzleme belirli bir mesafede düzlem dışında olacak şekilde koordine olabilir.



Şekil 2.1 Metalsiz (a) ve metalli (b) ftalosiyanin yapıları

Metalsiz ftalosiyaninler (H_2Pc), molekülün merkezinde bulunan oyukta iki hidrojen atomunun izoindol nitrojen atomlarına koordine olmasıyla meydana gelir. Metalsiz ftalosiyaninler haricindeki ftalosiyanin moleküllerinde ise, sadece bir atom izoindol nitrojen atomlarına kovalent bağ ile bağlanır, böylelikle metalli ftalosiyaninler (MPc) oluşur. Metalli ftalosiyanin bileşiklerinde merkez atom olarak periyodik tablodaki birçok metal kullanılabileceği gibi, bor ve germanyum gibi yarı metaller ve fosfor gibi ametallerde ftalosiyanin ligandı ile koordine olabilmektedir.

H																			He
Li	Be												B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg												Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn		
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg									
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr			

Şekil 2.2 Ftalosiyaninlerle kompleks oluşturabilen elementler

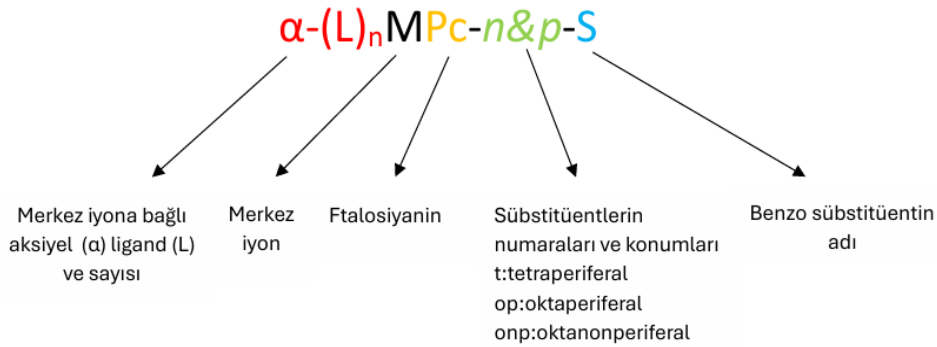
Merkez atomun ftalosiyanin oyuğuna koordinasyonu, iyonun boyutuna bağlıdır. Yapılan geometrik değerlendirmelerde, rijit makrosiklik molekülün merkez yarıçapının minimum gerilime sahipken 1,90 Å olduğu hesaplanmıştır. İyon boyutunun optimum boyuttan daha büyük veya daha küçük olması durumunda iyonun oyuğa yerleşmesi konformasyonel strese neden olur. Makrosiklik molekül bu gibi durumlarda izoindol nitrojen atomlarını merkeze yakınlştırarak veya uzaklaştırarak bu stresi kısmen azaltabilir. Bununla birlikte eğer iyon merkez oyuğa giremeyecek kadar büyükse molekül “düzlem dışı koordine” ile ekstra bir koordinasyon durumu oluşturur [7].

2.3 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması

“Pc” kısaltması ftalosiyaninleri temsil etmek için kullanılır. Metal içermeyen ftalosiyaninler “serbest baz ftalosiyanin”, “dihidrojen ftalosiyanin” (H_2Pc) ya da sadece “ftalosiyanin” (Pc) olarak adlandırılırlar. Metalli ftalosiyaninler ise metal iyonu ftalosiyaninden önce belirtilmek üzere “MPc” olarak ifade edilir. Metal

iyonları periyodik tabloda kabul edilmiş kısaltmaları ile kullanılır. Örneğin bakır ftalosiyanın “CuPc” olarak adlandırılır [2].

Pc halkasındaki dört benzo ünitesi üzerinde makrosilik sübstitüsyon için on altı konum bulunur. Periferel konum ftalosiyanın molekülünde 2,3,9,10,16,17,23,24 numaralı karbon atomlarının olduğu kısımlara, non-periferel konum ise 1,4,8,11,15,18,22,25 numaralı karbon atomlarının olduğu kısımlara denir. Şekil 2.’de adlandırmadaki parametreler belirtilmiştir [4].



Şekil 2.3 Ftalosiyanın şematik olarak adlandırılması

2.4 Ftalosiyanın Özellikleri

Birçok ftalosiyanın bileşiğinin organik solventlerdeki çözünürlüğü çok düşüktür. Ancak konsantre sülfürik asit, klorosülfürik asit, veya sulu hidroflorik asit gibi yüksek asidik ortamlarda ya da güçlü bazların varlığında çözünürlükleri artırılabilir.

Ftalosiyanınlar yüksek termal stabiliteye sahiptirler. Havada 500-580°C’a kadar, vakumda ise 900 °C’den önce önemli bir oranda bozunmaya uğramazlar.

Ftalosiyanınlar 600-700 nm aralığında ışığı güçlü bir şekilde absorbe eder. Bu nedenle ftalosiyanınların renkleri, merkez atomu, kristal yapı ve sübstituentlerin de etkisiyle çoğunlukla mavi ve yeşil renklerde gözlenir. Örneğin aynı kristal yapıya sahip H₂Pc, NiPc, CuPc, CoPc serisinde renk, yeşilimsi maviden kırmızımsı maviye doğru kayar.

Ftalosiyanın türevleri monoklinik kafeslere sahip, düzlemsel yapılardır. Bağ uzunlukları ve açıları merkezi metal atomunun doğasından çok az etkilenir.

Ftalosiyaninler α , β , γ , δ ve ϵ olmak üzere beş farklı kristal yapıya sahiptirler. Tüm formlarda moleküller tek boyutlu istiflenir ancak yığınların birbirlerine göre dizilişleri farklılık gösterir. Bu yapılar X-ray, IR ve ESR spektroskopisi yöntemleriyle karakterize edilebilir. Her bir yapı çözünürlük, renk, termodinamik kararlılık gibi özellikler bakımından farklıdır. β -yapısı termodinamik açıdan en kararlı formdur. Daha kararsız olan formlar 200°C üzerinde ısıtılır ya da yüksek kaynama noktalı inert bir solvent içerisinde ısıtılırsa daha kararlı formlara dönüşebilir [8].

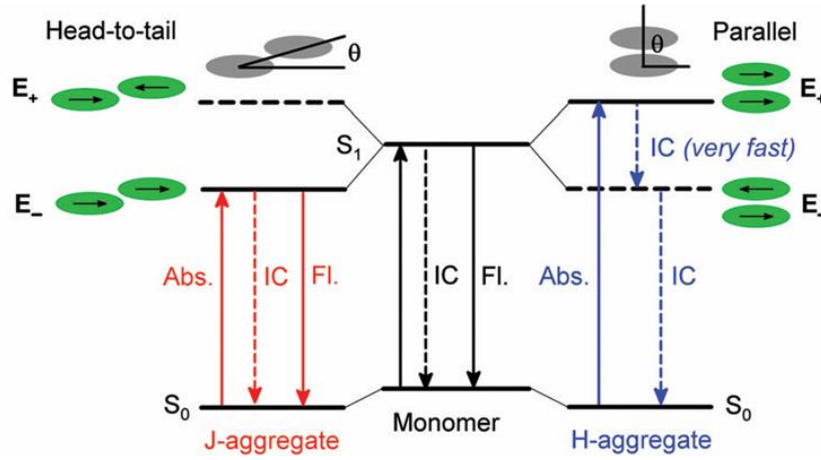
Ftalosiyanin bileşikler 100°C veya daha yüksek sıcaklıklarda atmosferik oksidasyona karşı dirençlidir. Sulu asit çözeltisinde, güçlü oksitleyici maddeler ftalosiyaninleri ftalik molüküllerine oksitlerken, sulu olmayan çözeltide genellikle oksidasyon ürünü orijinal ürüne kolayca indirgenebilir. Ftalosiyanin molekülündeki indirgenme, merkezi metal atomunda veya 16 periferel karbon atomundan herhangi birinde gerçekleşebilir [9].

2.5 Ftalosiyaninlerde Agregasyon

Ftalosiyaninlerde agregasyon, aynı düzlemde bulunan monomer şeklindeki halkaların kimyasal bağ oluşturmada çekici etkileşimlerle dimer, oligamer veya polimer yapılara dönüşmesi ile meydana gelir.

Ftalosiyaninler de dahil olmak birçok organik boyanın UV-Vis spektrumlarında, konsantrasyona bağlı olarak M, D, H ve J olarak adlandırılmış bantlar görülür. M bandı, molekülün monomerik formunda gözlenir. D bandı ise dimerik forma özgüdür ve M bandının daha kısa dalga boyu tarafında açığa çıkar. Konsantrasyonun artması ve monomerlerin $>54^\circ$ açı ile birleşmesi sonucu H-agregatlar oluşur. D bandından daha kırmızı bölgede bu agregatlara ait H bandı gözlenir. H-tipi agregatlar çoğunlukla sandviç tipi veya yüz yüze agregatlar olarak anılır. H-tipi agregatlarda moleküllerin geçiş dipolleri paraleldir. Elektronik birleşmede paralel olan dipoller pozitif işarete sahip olur ve üst enerji seviyesinde bulunurlar. Konsantrasyon daha da arttığında monomerler arası açısının $<54^\circ$ olması ile birlikte J-tipi agregatlar oluşur. J-tipi agregatlar yan yana agregatlar olarak adlandırılır ve M bandından daha mavi bölgede nispeten uzun ve dar bir bant oluşturur. Bu bant J bandı olarak adlandırılır ve molekülün polimerik yapısına atfedilir. J-tipi agregatlarda moleküllerin dipolleri aynı yöne doğrudur. Aynı yönlü bu dipoller negatife işarete sahiptir ve enerji diyagramında alt seviyede bulunur.

Kasha kuralına göre üst enerji seviyesinde bulunan H-tipi agregatlar ışıma yapamaz iken, alt enerji seviyesinde bulunan J-tipi agregatlar ışıma yapar ve floresans özellik gösterir [10,11]



Şekil 2.4 H ve J-tipi agregatlara ait enerji diyagramı [12]

Agregasyona uğrayan ftalosiyaninlerin yapı analizlerini yapmak zordur. Agregasyon sonucu $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda daha yayvan pikler meydana gelir ve eşleşmeler gözlenemez [13,14].

UV-Vis spktrumlarında agregasyon, yüksek enerji bandının agregattan ve düşük enerji bandının monomerden kaynaklandığı genişlemiş veya bölünmüş bir Q bandı ile karakterize edilir [15].

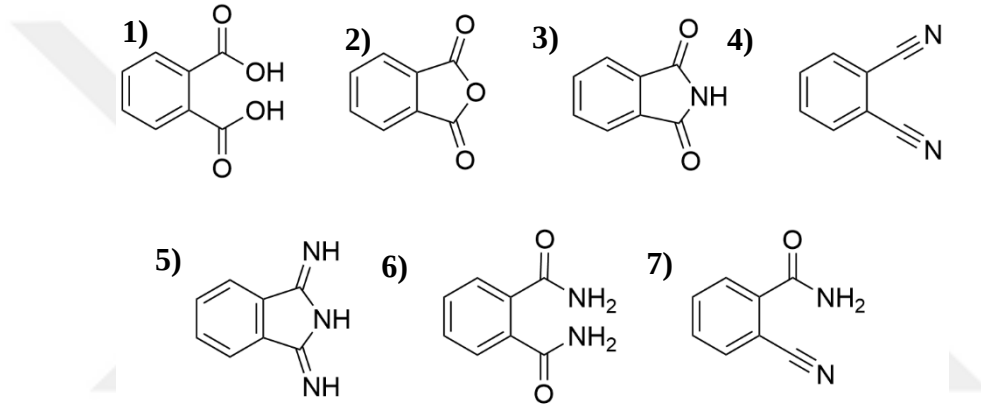
Ftalosiyaninlerde agregasyon; metal, süstitüent, çözücü veya konsantrasyon etkisiyle oluşabilir. Konsantrasyonun artması molekülleri birbirine yakınlştıracağından agregasyon artar. Organik çözücülerin agregasyonu azalttığı bilinirken, sulu çözücüler yüksek oranda agrage komplekslerle oluşur.

Agregasyon, monomerin optik veya katalitik özelliklerinden yararlanan bazı uygulamalarda çok istenmeyen bir durum olan ftalosiyanin elektronik yapısında bozulmaya neden olur. Bu teknik alanlarda, agregasyonu azaltan veya ideal olarak ortadan kaldıran yapısal tasarım özelliklerine ihtiyaç vardır. Kompleks metal iyonunun aksenel substitüsyonu ile ftalosiyanin halkalarının eş düzlemli ilişkisini bloke etmek agregasyonu azaltır. Ftalosiyanin halkası üzerindeki B-pozisyonunda periferik grup substitüsyonu nispeten kolaydır. Bu pozisyonunda substitüe gruplarla agregasyonu azaltmak için birkaç genel yaklaşım mevcuttur. Bunlar, etkileşim

noktasına yakın sterik bir kalabalıklaşma, uzun esnek zincirli substitüentler, capping grupları ve dendrimer substitüentleri içerir [10,16].

2.6 Ftalosiyanın Sentez Yöntemleri

Ftalosiyanınlar genel olarak yüksek sıcaklıkta (160-240 °C) ftalonitril ya da ftalik asit türevlerinin (anhidrit, imidler, amidler ve nitriller) siklo-tetramerizasyonu ile sentezlenir. Reaksiyon koşulları makrosilik halkanın etrafındaki sübstütientlere ve merkez metal atomuna göre değişiklik gösterebilir. Yüksek sıcaklıkta sentezlerin yanı sıra mikrodalga, UV ışığı gibi yöntemlerle daha düşük sıcaklıklarda da ftalosiyanın sentezine dair çalışmalar bulunmaktadır.



Şelik 2.5 Ftalosiyanın bileşiklerinin sentezinde kullanılan en önemli başlangıç maddeleri 1)Ftalik asit, 2)Ftalik anhidrit, 3)Ftalimid, 4)Ftalonitril, 5)Diiminoisindolin, 6)Ftalamid, 7)o -siyanobenzamid

2.6.1 Metalsiz Ftalosiyanınların (H₂Pc) Sentezi

Bir çok metalsiz ftalosiyanın; ftalonitriller, diiminoizindolinler, ftalik anhidritler ve ftalimidler gibi çeşitli başlangıç maddelerinin bazik koşullar altında pentanol, N,N-dimethylformamide (DMF) veya N,N dimethylaminoethanol (DMAE) gibi yüksek kaynama noktalı susuz çözücülerde siklokondensasyonundan elde edilebilmektedir.

Ftalonitrilden H₂Pc sentezlemek için iki ana yöntem bulunmaktadır. İlk yöntemde nükleofilik olmayan bir baz ör. 1,8-diazabisiklo undek-7-en (DBU) veya 1,5-diazabisiklonon-5-en (DBN) ile primer bir alkol (1-pentanol) varlığında reflux ile, ikinci yöntem de ise N,N-dimetil2-aminoetanol (DMAE) gibi bazik bir solvent ile reflux altında sentez gerçekleşir.

H₂Pc sentezi için diğerk bir önemli başlangıç maddesi ise 1,3-diiminoizoindolin'dir. 1,3-diiminoizoindolin bileşığının ısı altında DMAE içerisindeki reaksiyonundan H₂Pc oluşabilir.

Bazı metal atomları (Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Be²⁺, Ag²⁺, Cd²⁺, Pb²⁺, Sb²⁺) uygun koşulda ftalosiyanin halkasında rahatlıkla ayrılabilir. Bu durumda önce metalli bileşik sentezlenir. Daha sonra bileşik asit ile muamele edilir ve asit protonu ile metal iyonunun yer değıştirmesi sağlanır. Böylelikle metalsiz bileşik oluşur. Sodyum veya lityum metalleri bu yöntem için kullanılabilir.

2.6.2 Metalli Ftalosiyaninlerin (MPc) Sentezi

MPc'ler genel olarak ftalonitril türevlerinin kaynama noktası yüksek solventlerde (örneğin DMAE, kinolin, 1-kloronaftalen) veya solventsiz ortamda (200 °C'nin üzerinde) metal veya metal tuzları ile reaksiyonundan elde edilir. Başka bir yöntemde ise ftalonitril türevi DBU veya DBN'nin bir metal tuzu ve pentanol gibi bir çözücü kullanılması ile MPc sentezlenebilir.

Ftalik anhidrit veya ftalimidin bir metal (veya tuzu), azot kaynağı (üre) ve katalizör (amonyum molibdat) ile olan reaksiyonundan metalli ftalosiyanin sentezlenebilir.

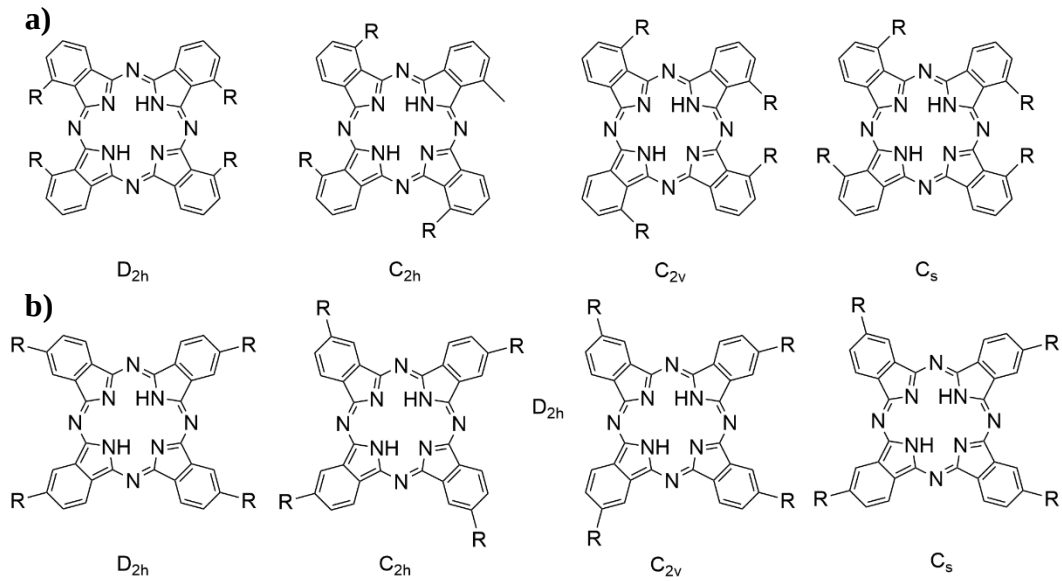
MPc'ler, 1,3-diiminoizoindolin'in siklotetramerizasyon reaksiyonuna uygun bir metal tuzunun eklenmesiyle elde edilebilir. Pc'nin silikon gibi bazı merkezi metallerle sentezi için ftalonitril başlangıç malzemesi olarak yeterince reaktif değildir. Burada daha yüksek reaktivite gösteren 1,3-diiminoizoindolin'in kullanılması avantajlı olabilir.

Bunun yanı sıra, H₂Pc'lere metal ekleme veya Li₂Pc gibi metalli ftalosiyaninlerin katyonunun başka bir metalle yer değıştirmesi sonucu MPc elde edilebilir [17,18].

2.6.3 Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Sentezi

2.6.3.1 Tetrasübstitüe Ftalosiyaninlerin Sentezi

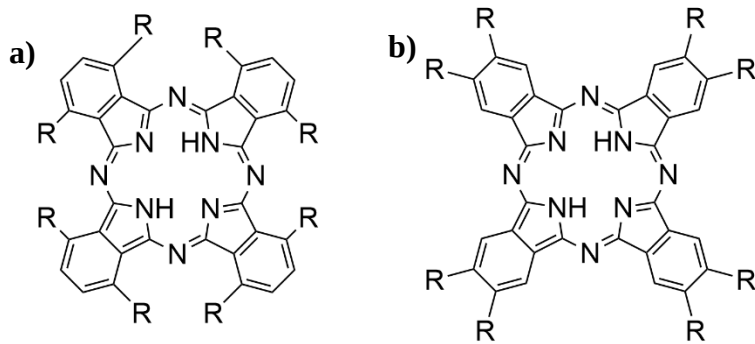
Non-periferal sübstitüe ftalosiyaninlerin sentezinde 3-nitroftalonitriller kullanılır. Periferal sübstitüe ftalosiyaninler ise 4-nitroftalonitrillerden sentezlenir. Çoğudurumda tetrasübstitüe Pc sentezinde, D_{2h}, C_{4h}, C_{2v} ve C_s simetrilerine sahip izomer karışımları elde edilir. Elde edilen izomer karışımı kromatografik yöntemlerle birbirinden ayrılabilir ya da seçici sentez ile tek bir izomer çeşidi sentezlenebilir [18,19].



Şekil 2.6 a)Non-periferal ve b)perifal tetrasübstitüe ftalosiyanınin yapısal izomerleri

2.6.3.2 Oktasübstitüe Ftalosiyanınlerin Sentezi

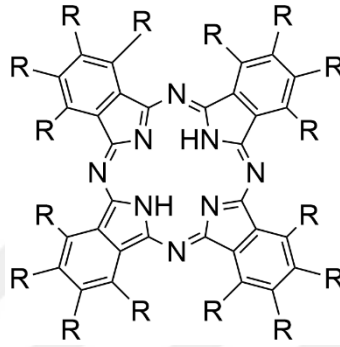
Periferal octasubstitüe ftalosiyanınlerin sentezinde reaksiyonu etkileyecek sterik faktörler yoktur ve izomerik olarak saf ürünler elde edilir. 4,5-disübstitüe ftalonitril ile yüksek konsantrasyon ve sıcaklıkta MPc türevlerini doğrudan sentezlemek genellikle mümkündür. Non-periferal octasubstitüe ftalosiyanınlerin sentezinde ise genel olarak 3,6-disübstitüe ftalonitriller kullanılır. Non-periferal konumlarda alkil ve alkoksi gruplarının bulunması organik çözücülerdeki çözünürlüğü artırır. Ayrıca molekülün simetrisi nedeniyle tek bir izomer olarak sentezlenebilir.



Şekil 2.7 a)Non-periferal ve b)perifal oktasübstitüe ftalosiyanınin yapısal izomerleri

2.6.3.3 Hekzadekasübstitüe Ftalosiyenin Sentezi

Hexadecasubstituted Phthalocyanines genel olarak yüksek çözünürlükleri ve agregasyon eğilimlerinin düşük olması nedeniyle giderek artan sıklıkta çalışılmaktadır. Özellikle de non-periferal konumlarda heteroatomlara sahip olan hexadecasübstitüe ftalosiyeninler, spektrumun IR bölgesindeki ışığı absorbe eder ve bu da onları bir dizi ticari uygulama için cazip hale getirir. Kompleksin etrafı sterik olarak kalabalık olduğundan sentezleri için kullanılabilecek yaklaşımlar sınırlıdır, ayrıca verimleri düşüktür [18].



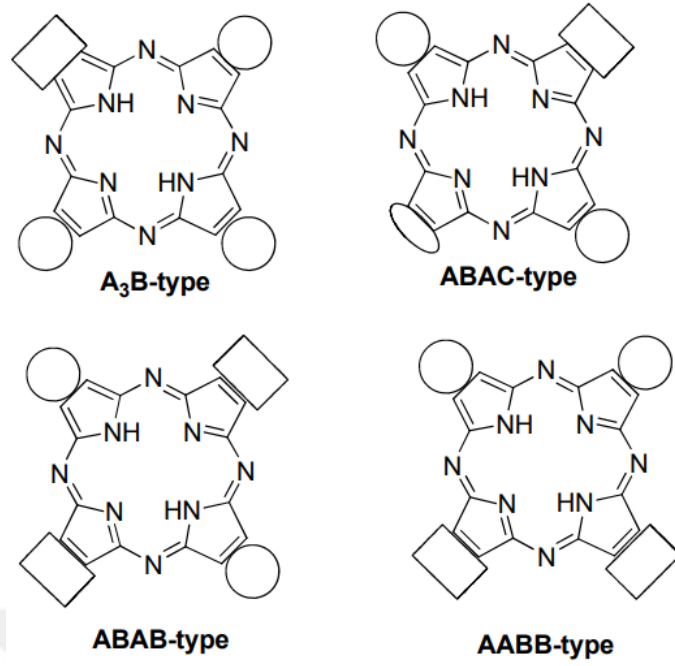
Şekil 2.8 Hekzadeka ftalosiyenin yapısı

2.6.3.4 Asimetrik Sübstitüe Ftalosiyenin Sentezi

İki farklı sübstitüe izoindol ünitesinden (A ve B) sentezlenen asimetrik ftalosiyeninler, aynı molekülde farklı fonksiyonel grupların varlığı molekülün çözünürlük, reaktivite vb. birçok özelliğine pozitif katkı sağlayacağından literatürde geniş çapta rapor edilmiştir.

- **A3B Tipi Ftalosiyenin Sentezi**

Biri farklı (B) ve üçü özdeş (A) izoindol birimlerinde oluşan A3B tipi asimetrik ftalosiyeninler, A kısımlarında elektron donör grupları ve B kısımlarında elektron çeken gruplar ihtiva etmesi durumunda olağanüstü ikinci dereceden nonlinear optik özellikler gösterirler. Bu tip ftalosiyeninlerin sentezinde üç ana yöntemden bahsedilir.



Şekil 2.9 Asimetrik ftalosiyanin yapıları [20]

İstatiksel Kondenzasyon Yöntemi: A₃B tipi ftalosiyaninlerin sentezinden en sık kullanılan yöntem istatiksel kondenzasyon yöntemidir. Seçici olmayan bu yöntem ile farklı sübstitüentlere sahip 1,3-diiminoizindol veya ftalonitril temelde altı farklı (AAAA, AAAB, AABB, ABAB, ABBB ve BBBB) ftalosiyanin yapısı oluşturabilir. Bu bileşikler kromatografik yöntemlerle birbirlerinden ayrılabilir. Ancak ftalosiyaninlerin yüksek agregasyon eğilimi, bileşiklerin izolasyon sürecini zorlaştırır. Bu nedenle başlangıç maddelerinin en az bir tanesinin hacimli ve rijit gruplar içermesi agregasyonu engellemeye yardımcı olur. Asimetrik ftalosiyaninlerin sentezinde başlangıç maddelerinin stokiyometrik oranı elde edilecek yapıların bağıl bolluğunu etkiler. Reaktiviteleri aynı iki ftalonitril 3:1 oranında reaksiyona sokulduğunda; %33 A₄, %44 A₃B ve %23 diğer yapıların elde edileceği ön görülmektedir. Ancak B, A'dan çok daha reaktif ise 9:1 veya daha yüksek molar oran kullanılabilir.

Subftalosiyanin Yöntemi: Bu yöntem 1980'lerde Kobayashi ve arkadaşları tarafından A₃B tipi asimetrik ftalosiyaninlerin yüksek seçicilikle sentezlenebilmesi için önerilmiştir. Subftalosiyanin bileşiği diiminoizindolin türevi ile muamele edildiğinde halka genişlemesi reaksiyonu vermektedir. En iyi verim ve seçicilik, sübstitüent içermeyen veya elektron çekici fonksiyonel gruplar taşıyan

subftalosiyeninler ile elektron donör grupları taşıyan diiminoizoindolin türevleri arasındaki reaksiyonlar durumunda elde edilmiştir.

Polimerik Destek Yöntemi: Bu metotta öncelikle, bir diiminoizoindolin veya ftalonitril (B) çözünürlüğü olmayan polimere bağlanır. Elde edilen bileşik aşırı miktarda başka bir diiminoizoindolin veya ftalonitril (A) ile reaksiyona sokulur. Ardından istenilen asimetrik yapı, polimer desteğinden asit ile işlenerek kopartılır. Bu reaksiyonlarda ftalonitril ile kolaylıkla reaksiyona girebilmesi adına alkol grupları içeren polimerler kullanılır.

- **A₂B₂ Tipi Ftalosiyeninlerin Sentezi**

A₂B₂ tipi ftalosiyeninler, gelişmiş optik ve elektriksel özellikler gösteren polimerlerin öncü yapıları olarak kullanılabilen ilgi çekici moleküllerdir. A₂B₂ tipi ftalosiyeninlerin sentezinde metodun yüksek seçicilikte olması oldukça önemlidir çünkü iki izomerin karışımdan ayrılması benzer çözünürlük karakteri nedeniyle oldukça zordur.

Bir 1,3 diiminoizoindolin türevinin, bir baz ve bir indirgeyici madde varlığında 1:1 molar oranda 1,3,3-trikloroizoindolenin ile kondenzasyonu sonucu A₂B₂ tipi ftalosiyeninler sentezlenebilir. Başka bir kondenzasyon prosedürü ise, 1,3-diiminoizoindolin ve 1H-isoindol1,3(2H)-ditiyon türevlerinin 1:1 molar oranda karıştırılmasını içerir [21].

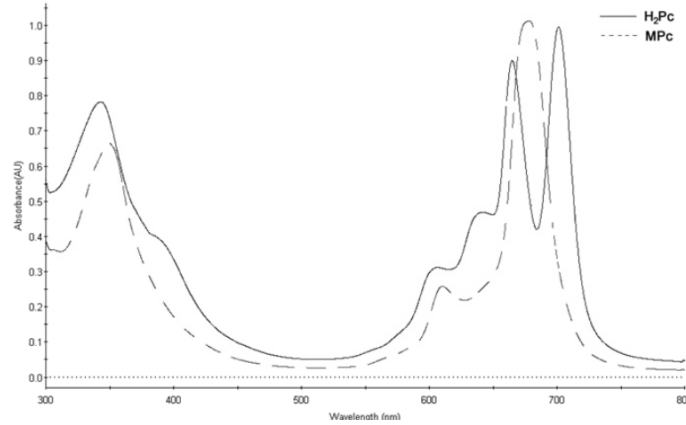
2.7 Ftalosiyeninlerin Karakterizasyonu

2.7.1 Uv-Vis Spektrumu

Ftalosiyenin kompleksleri π -elektronlarınca zengindir, böylelikle görünür ve ultraviyole bölgede net bir şekilde absorpsiyon pikleri verirler. Ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumlarında 650-720 nm arasında şiddetli Q bandı ve 300-400 nm aralığında daha düşük şiddetli B bandı gözlenir. Ayrıca, Q bandının daha mavi bölgesinde Q_{vib} bandı gözlenir. Q bandının şekli molekül simetrisinden etkilenir. Metalli ftalosiyeninler de tek bir absorpsiyon piki görülürken, metal içermeyen ftalosiyeninler de düşük simetriden dolayı Q bandının ikiye ayrıldığı görülmektedir.

Ftalosiyeninlerin merkezinde bulunan metal iyonun büyüklüğü, koordinasyon şekli ve oksidasyon basamağı, Q bandında kaymalara neden olur. Örneğin Lityum, Magnezyum gibi “closed-shell” metallerin bileşiklerinde Q bandı 670 nm civarında

gözlenirken, kobalt gibi “open-shell” metal iyonları Q bandını daha mavi bölgeye kaydırır ve Q bandı 630-650 nm aralığından gözlenir [22].



Şekil 2.9 MPc ve H₂Pc’ye ait UV absorpsiyon pikleri [23]

2.7.2 IR Spektrumları

Ftalosiyanınların IR spektrumlarında temel olarak 3010-3100 cm⁻¹ civarında aromatik C-H gerilmesi, 1450-1600 cm⁻¹ civarında C=C gerilmesi ve 690-900 cm⁻¹ aralığında düzlem dışı C-H eğilme bantları gözlenir. Ancak, ftalosiyanınların makrosilik yapıları büyük olduğundan IR spektrumdaki tüm bantların detaylı incelenmesi zordur. Metalli ve metalsiz ftalosiyanınlar arasındaki ana fark ise 3300-3500 cm⁻¹ civarında gözlemlenen N-H gerilmesidir [24].

2.7.3 ¹H-NMR Spektrumları

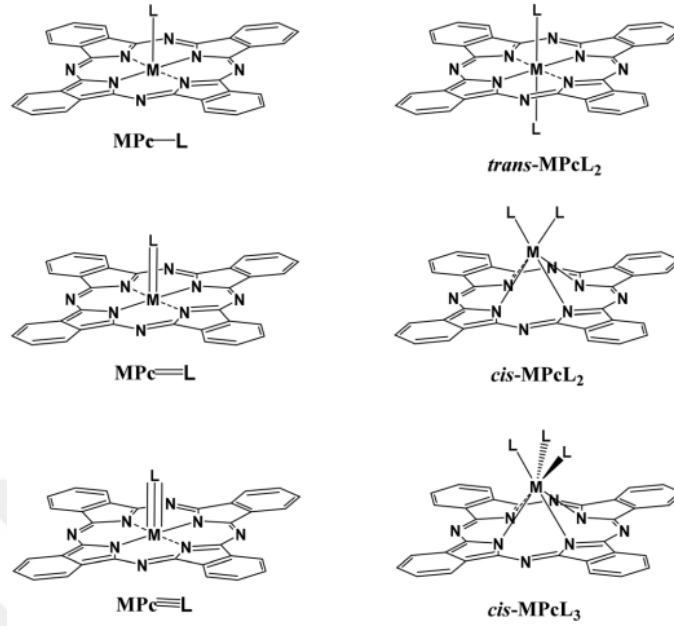
Okta-sübstitüe Pc’ler tek tip izomer içerdiklerinden düzgün pikler verir. Tetra-sübstitüe Pc’ler izomer karışımı içerdiklerinden düzensiz pikler verirler. Sübstitüentlerin konumu ve özelliği, magnetik alan sinyallerinde kaymaya yol açar. Elektron verici gruplar, sinyali aşağıya kaydırırken, elektron çekici gruplar yukarı kaydırır [25].

2.8 Farklı Ftalosiyanın Yapıları

2.8.1 Aksiyel Ftalosiyanınlar

Eksenel ligandların bir MPc'nin merkezi iyonuna aksiyel ftalosiyanınlar sentezlenebilir. Genel olarak kovalent bağlı eksenel ligandlar, merkezi iyonların +3 veya +4 oksidasyon durumunda olmasını gerektirir. SiPc, GePc ve SnPc'nin eksenel olarak sübstitüe edilmiş türevlerinin bu tür pek çok örneği vardır. Eksenel

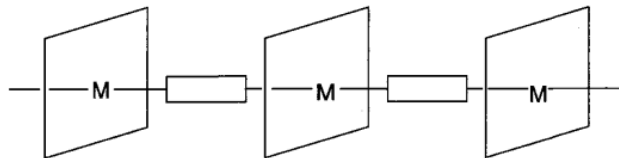
sübstitüent, çözünürlüğü artırır ve yüz yüze moleküller arası etkileşimleri azaltır. [4].



Şekil 2.10 Çeşitli aksiyel ftalosiyanın yapıları [21]

2.8.2 Köprülü Geçiş Metal Kompleksleri

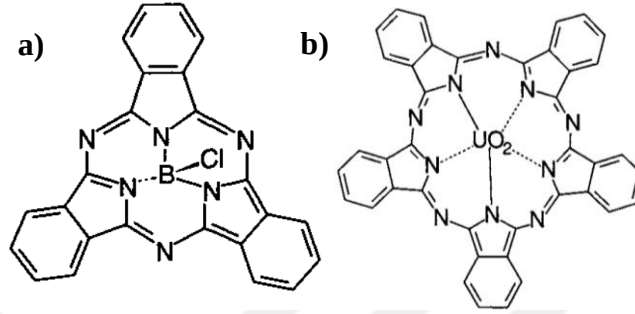
Hanack ve ark. tarafından geliştirilen "şiş kebab" Pc'ler, Pc bileşiklerinin yığılmış bir yapıda bir araya getirmesiyle oluşur. [MacM(L)] tipi koordinasyon yapısı, makrosiklinin (Mac), merkezi metal atomunun (M) ve köprü ligandının (L) istiflenmiş düzenlemesi ile oluşur. Bu tür yapılarda makrosiklleler, makrosikllelerin merkezi geçiş metal atomlarını birbirine bağlayan çift eksenli metal bağlı köprü ligandları ile birbirine bağlanır. Ligandlar (L) pirazin (pyz), p-diizosiyanoobenzen (dib) ve sübstitüe p-diizosiyanoobenzenler, tetrazin (tz) ve sübstitüe tetrazinler gibi doğrusal organik moleküllerdir. Merkez metal iyonu ise Fe, Ru, Os, Co gibi geçiş metallerinden seçilir [26].



Şekil 2.11 “Şiş kebab” ftalosiyanın yapısı [26]

2.8.3 Sub ve Super Ftalosiyaninler

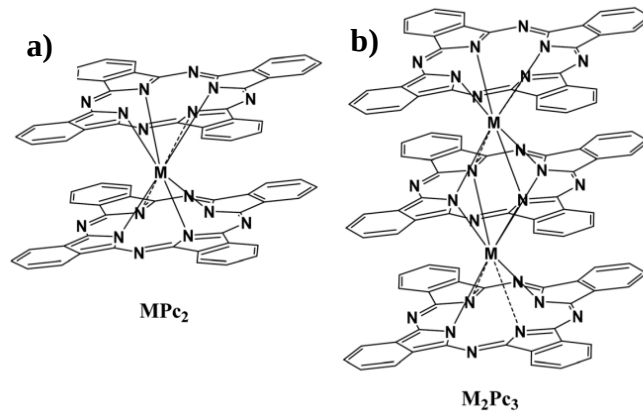
Üç izoindiol ünitesinin merkezine bor atomu bağlanmasıyla oluşan, 14 pi elektronu içeren subftalosiyaninler (SubPc) ve beş izoindol ünitesinin merkezine uranyum atomu bağlanmasıyla oluşan, 22 π -elektron sistemine sahip süperftalosiyaninler de (SuperPc) ftalosiyanin türevleri olarak sentezlenmektedir [27,28].



Şekil 2.12 SubPc (a) ve SuperPc (b) yapıları [29]

2.8.4 Sandviç Tip Ftalosiyaninler

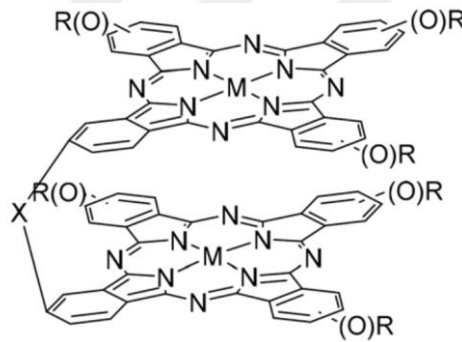
Ftalosiyaninler, lantanit ve aktinitler gibi büyük metal iyonları ile düzlem dışı koordine olarak sandviç yapılı ftalosiyanin kompleksleri (MPc₂) oluştururlar. Aynı metal iyonun iki ftalosiyanin halkası ile kompleks oluşturması ile ortaya çıkan bu yapılar, iki Pc halkasının güçlü elektronik etkileşimleri ve kararlı radikal halleri ile ilgi çekici elektronik özellikler gösterirler. Ayrıca üç ftalosiyanin ligandı ve iki büyük metal iyonu (Pc₃M₂) içeren "üç katlı sandviç" komplekslerine de literatürde rastlanmaktadır [4].



Şekil 2.13 Çift katlı (a) ve üç katlı (b) sandviç tipi ftalosiyanin yapıları [21]

2.8.5 Clamshell Ftalosiyaninler

1984 yılında Prof. Leznoff tarafından “clamshell” ismi önerilen ftalosiyaninler, iki makrosiklik molekülün bir ara molekül ile kovalent bağ ile bağlanması sonucu oluşan yüz yüze bis-ftalosiyanin türleridir. Bu bileşiklerin sentezi genellikle, iki benzen biriminin köprü ile bağlandığı, bis(ftalonitril) veya bis-1,3-diiniinoizoindolin ile başka bir ftalonitril veya 1,3-diiniinoizoindolinin reaksiyonu ile gerçekleşir. Bu bileşikler, makro halkalar arasındaki elektronik etkileşimin varlığı veya bir makro halkadan diğerine elektron transferi nedeniyle ana monomer molekülden farklı benzersiz spektroeletrokimyasal ve non-lineer optik özellikler sergiler. Clamshell ftalosiyaninler, hem biyokimyasal süreçlerde katalizör olarak hem de organik moleküllerin tanınması için iyon seçici elektrotların bileşenleri olarak kullanılabilir. [30-31].



Şekil 2.14 Clamshell ftalosiyanin yapısı [32]

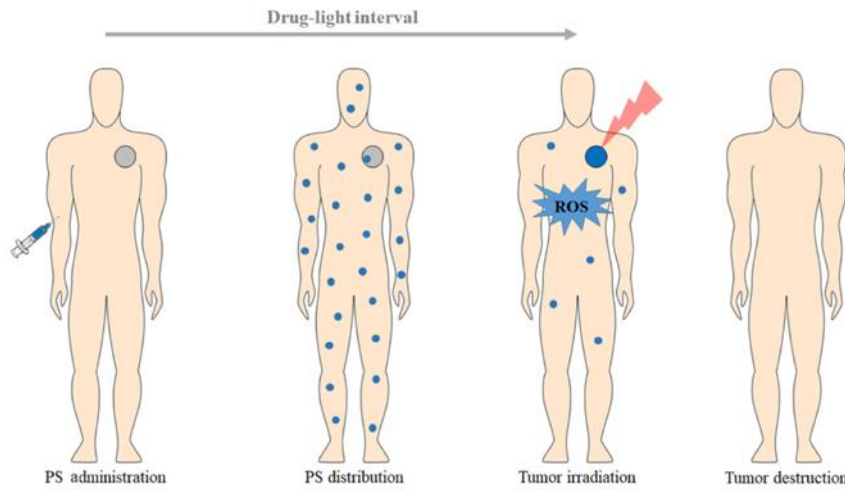
2.8.6 Ball-type Ftalosiyaninler

Ball-type Pc'ler, ilk defa 2002 yılında Tomilova grubu tarafından bildirilen yeni bir Pc sınıfıdır. Ball-tipi PC'ler, her bir PC monomerinin benzen halkasının periferel pozisyonlarında karşılıklı olarak düzenlenmiş dört köprüleyici süstituent barındırır. Ball-type ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları diğer ftalosiyanin moleküllerine benzer olduğu bilinmektedir. Bu yapılar Q bandı 600-700 nm arasında görülürken, B bandı 300-400 nm arasında şiddetli bantlar gözlenmektedir. Ana Pc monomerleri ile karşılaştırıldığında, ball-type Pc'ler, Pc halkaları ve/veya iki metal merkez arasındaki çok çeşitli yüz yüze etkileşimlere bağlı olarak farklı ve ilginç spektroskopik, elektrokimyasal, elektriksel ve floresan özellikler sergiler [33]. Bu özelliklerinde dolayı ball-type ftalosiyaninler gaz sensörleri, NLO cihazları, katalizör ve fotodinamik terapi gibi potansiyel kullanım alanlarına sahiptir [34-36].

3.1 Tanımı

Kanser, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en ölümcül hastalıkların başında gelmektedir. 2022 yılı verilerinde Türkiye nüfusu 85.561.976 iken, yıllık yeni kanser vaka sayısı 240.013 ve kansere bağlı yaşam kaybı sayısı 129.672 olarak bildirilmiştir [37].

Kanserin, en az yan etkiyle ve hedefe yönelik olarak tedavi edilmesi önemlidir. Günümüzde kanserin evresine göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi vb. farklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Cerrahi yöntemler, henüz vücudun diğer bölgelerine yayılmamış lokalize tümörlerin tedavisine olanak sağlar. Kalan kanserli hücreleri öldürmek ve kanserin tamamen ortadan kaldırılmasını için sıklıkla radyoterapi veya kemoterapi uygulanır. Kemoterapi de ilaç, radyoterapi de ise x-ışınlarını kullanarak hastalıklı hücreler tahribata uğratılır. Ancak bu yöntemlerle yapılan tedavilerden sağlıklı dokular da etkileneceğinden, tedavi sonucu ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir [38].



Şekil 3.1 Fotodinamik terapinin klinik uygulamasını temsil eden şematik gösterim [39]

Fotodinamik terapi, sağlıklı hücrelerde istenmeyen yan etkileri azaltmak için ilacın sadece hastalıklı dokularda spesifik olarak birikmesine olanak sağlayan bir kanser tedavi yöntemidir. Fotodinamik terapinin temel prensibi fotoduyarlayıcı adı

verilen ışığa duyarlı bir ilacın vücuda enjekte edilmesi, ilacın hedef dokuda birikmesi, ardından ilacın uygun dalga boyunda bir ışıkla uyarılması ve bunun sonucunda dokuda singlet oksijen oluşmasıdır. Singlet oksijen oldukça toksik bir moleküldür ve oluştuğunda tümörlü hücrede geri dönüşü olmayan fotohasara neden olur.

3.2 Tarihçesi

Işık, eski çağlardan beri tedavi edici bir ajan olarak kullanılmıştır. Eski Mısır, Çin ve Hindistan'da sedef hastalığı, vitiligo, ve raşitizm gibi hastalıkları tedavi etmede ışıktan faydalanılmıştır. Güneşin terapötik bir ajan olarak kullanıldığına dair bilinen en eski raporlardan biri, Yunanlı Doktor Herodot'un öncüsü olduğu 3000 yıl önce tanıtılan helyoterapidir. Helyoterapi de insanlar, vücutlarının tamamını güneş ışınlarına maruz bırakarak uzun süre sağlıklı kalabileceklerine inanmışlardır [40].

Antik çağlarda geliştirilen tedavilerde sıklıkla kullanılan ışığın (fototerapi), modern tıpta kullanımı yirminci yüzyılın başında Danimarkalı Niels Finsen, Alman Oscar Raab ve Herman von Tappeiner'ın yaptıkları çalışmalarla başlamıştır.

1983'de Niels Finsen, çiçek hastalığının tedavisi üzerine yaptığı çalışmalarda kırmızı ışıkla püstüllerin süpürasyonunu önleyebildiğini bildirmiştir. Ayrıca Finsen, karbon ark lamba ile deri tüberkülozunu tedavi etmeyi başarmış ve yaptığı çalışmalarla 1903 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür [41].

20. yüzyılın başlarında Profesör Herman von Tappeiner'in tıp öğrencisi olan Oscar Raab, karanlıkta etkisi olmayan akridin ve diğer "boyaların" düşük konsantrasyonlarının, ışık verildiğinde paramycium'un hızlı bir şekilde ölümüne neden olduğunu bulmuştur. Sadece ışığa duyarlı boya tarafından absorbe edilen dalga boylarındaki ışık etkili olmuştur. Von Tappeiner, Raab'ın yaptığı çalışmaları devralarak bu fenomen üzerine bir dizi araştırma yürütmüştür. Yapılan araştırmalarda her türlü biyolojik sistemin fotoduyarlastırıcı moleküller ve ışık varlığında fotokimyasal hasara karşı duyarlı hale gelebildiği keşfetmiş ve bunu "fotodinamik" olarak tanımlamıştır. Finsen'in çalışmalarına da aşina olan von Tappeiner, fotodinamik duyarlastırıcıların dermatoloji gibi alanlarda tedavi edici bir uygulama olabileceğini belirtmiş ve 1903'te Münih Dermatoloji Kliniğinden A. Jesionek ile pityriasis versicolor, herpes, molluscum contagiosum ve psoriasis

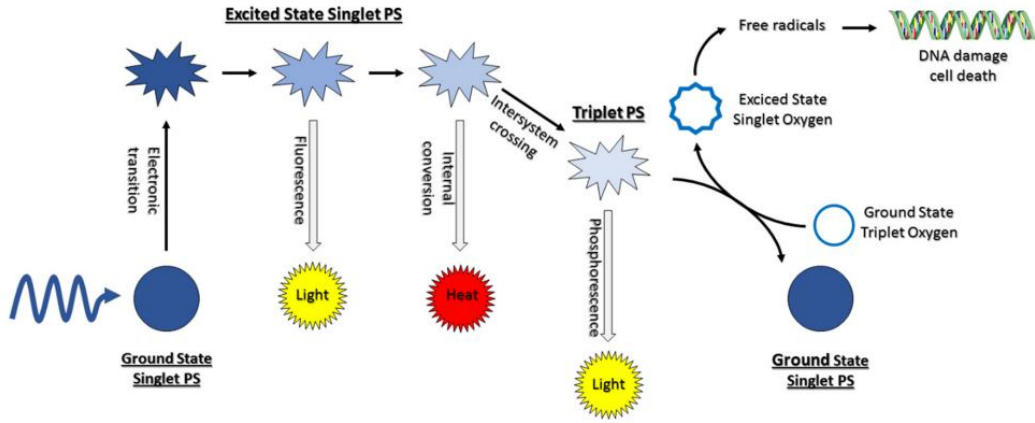
vulgaris dahil olmak üzere bir takım cilt rahatsızlıklarının tedavisinde eozin (güçlü bir fotoduyarlılaştırıcı) ve ışık kullanımını önermiştir [42].

1911'de W. Hausmann, hematoporfirin ve ışığın protozoa ve kan hücreleri üzerindeki tahrip edici etkisini, hematoporfirin uygulanan bir farenin ışığa maruz kaldıktan sonra cildinde açığa için çeşitli reaksiyonlar ile açıklamıştır. 1975'te T. Dougherty, hematoporfirin türevlerinin kırmızı ışıkla aktivasyonu ile farelerde meme tümörünün büyümesini tamamen ortadan kaldırdığını bildirmiştir. 1995 yılında hematoporfirinden saflaştırılan Photofrin kanser tedavisinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan ilk fotoduyarlılaştırıcı olmuştur [43].

3.3 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması

Fotodinamik reaksiyon, ışığın hedef dokudaki PS tarafından absorbe edilmesiyle başlar ve bu, reaktif oksijen türleri oluşumuna yol açan bir dizi fotokimyasal reaksiyonu tetikler. PS elektronları uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında temel halden (1PS), uyarılmış hale ($^1PS^*$) geçiş yapar. Uyarılmış haldeki elektronlar kararlı değildir, bu nedenle sahip oldukları fazla enerjiyi ısı (iç dönüşümler) veya ışık (floresans) şeklinde yayarak temel hale geri dönerler. Bununla beraber elektronlar sistemler arası geçiş (ISC) ile daha kararlı ve uzun ömürlü olan triplet hale ($^3PS^*$) geçiş yapabilir. Triplet haldeki PS, sahip olduğu fazla enerjiyi çevresine ışık (fosforesans) veya iki farklı tür reaksiyona aktararak temel hale dönebilir. İlk tür reaksiyonda PS, elektron transferi yoluyla hücrel substratlarla doğrudan reaksiyona girer ve süperoksit anyonu (O_2^*), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (HO^*) gibi serbest radikaller ve radikal iyonları oluşturur, bu reaksiyon Tip I mekanizması olarak adlandırılır. Tip II mekanizmasında ise, PS sahip olduğu enerjiyi doğrudan moleküler oksijene transfer ederek singlet oksijen oluşturur. Bu şekilde Tip I ve Tip II reaksiyonları ile oluşan reaktif oksijen türleri hasta hücrenin ölümüne neden olur.

Tip I ve Tip II reaksiyonlar hücrede aynı anda gerçekleşebilir. Ortaya çıkacak ROS oranı; PS türüne, substrata, ortamdaki oksijen konsantrasyonuna ve PS'nin substrata bağlanma yeteneğine göre değişebilir. Bununla birlikte, PDT sırasında Tip II reaksiyonlar daha baskındır ve singlet oksijen birincil sitotoksik ajandır [44].



Şekil 3.2 Fotodinamik terapinin etki mekanizması [45]

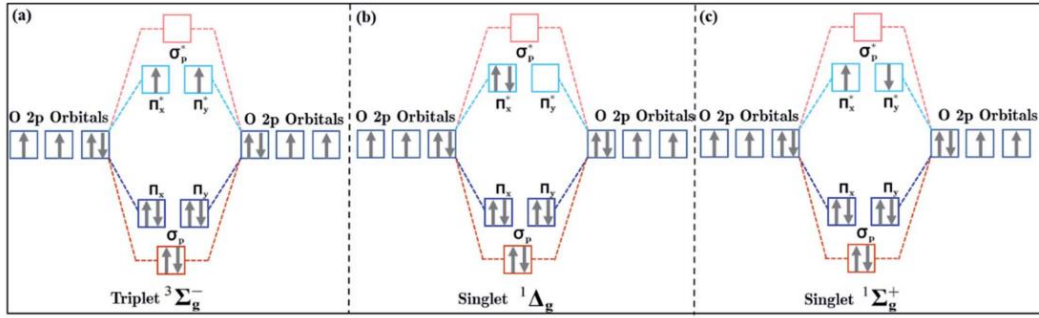
3.4 Temel Unsular

3.4.1 Singlet Oksijen

Moleküler oksijenin en yaygın ve kararlı formu, paralel spinlere sahip iki eşleşmemiş elektronun varlığı nedeniyle oluşan triplet temel halidir. İki eş enerjili moleküler orbitalde bulunan eşleşmemiş elektronların varlığı, moleküler oksijenin diradikal ve paramanyetik bir tür olduğunu gösterir. Bunun aksine, canlı organizmalardaki organik moleküllerin çoğunluğu singlet halde bulunur ve moleküler orbitallerinde eşleşmiş elektronlar içerir. Triplet ve singlet moleküller arasındaki reaksiyonlar "spin yasak" olarak adlandırılır ve yüksek aktivasyon enerjisi gerektirdiğinden enerjik olarak elverişli değildir. Dolayısıyla, triplet moleküler oksijenin normal şartlar altında organik bileşiklerle kimyasal reaktivitesi doğası gereği düşüktür ve bu da solunum için oksijene ihtiyaç duyan aerobik yaşam formları için oldukça arzu edilen bir durumdur. Eğer durum böyle olmasaydı, oksijen organik molekülleri kendiliğinden oksitleyecek ve bu da canlı organizmalar için son derece zararlı olacaktı [46].

Singlet oksijen ile "normal" oksijen arasındaki farkı anlamak için, bu molekülün elektronik yapısını kısaca tartışmak gerekir. O_2 'deki en yüksek enerjili iki elektron, iki eş enerjili moleküler orbital arasında dağılmıştır. Her iki elektron da aynı orbitaldeyse, orbital açısal momentumları aynı yönde (Δ durumu) ve spinleri zıt (çift) olmalıdır; çift spin durumu üst simge 1 ile gösterilir, böylece molekülün bu durumu spektroskopik olarak $^1\Delta$ olarak tanımlanır. Elektronlar farklı orbitallerdeyse, açısal momentumları zıttır (bir Σ durumu) ve spinleri zıt ($^1\Sigma$) veya

paralel (eşleşmemiş, $^3\Sigma$ ile gösterilir) olabilir. Bu üç olası durumdan en düşük enerjili olanı (temel durum) $^3\Sigma'$ 'dir. Diğer ikisi ise biraz daha yüksektir [47].



Şekil 3.3 Triplet ve singlet oksijene ait moleküler orbital diagramları [48]

Singlet oksijen çok güçlü bir oksidandır ve lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücrel bileşenleri kolayca okside eder. Biyolojideki singlet oksijenin çoğu, uygun bir fotoduyarlastırıcının elektronik olarak uyarıldığı ve ardından sahip olduğu enerjiyi moleküler oksijene aktardığı fotoduyarlaşma reaksiyonları ile üretilir. Fotodinamik terapide, bir fotoduyarlastırıcı singlet oksijen üretmek için uygun dalga boyundaki ışınlar ile uyarılır ve daha sonra hastalıklı hücreleri yok etmek için kullanılır [46].

3.4.2 Işık Kaynakları

Işık, fotoduyarlastırıcıyı uyararak reaktif oksijen türlerinin oluşması sağladığından fotodinamik terapi için oldukça önemlidir. Işık, fotoduyarlastırıcı tarafından absorbe edilebilmelidir; bunun için ışık kaynağının dalga boyu, fotoduyarlastırıcının absorpsiyon spektrumundaki dalga boyunda olmalıdır. Işık kaynağı dokuda tedavi için gerekli derinliğe yeterli miktarda ışık yayılım yapabilmelidir. Bunların dışında ışık kaynağı eşit yayılım gösterebilmeli, güvenli ve düşük maliyetli olmalıdır.

PDT’de kullanılan ana ışık kaynakları lazerler, filtreli lambalar ve ışık yayan diotlar (LED) olmak üzere üçe ayrılır.

Lazerler, fotoduyarlastırıcının maksimum absorpsiyonu için optimum dalga boyunun seçilmesine olanak tanıyan yüksek parlaklıkta, monokromatik ve koherent ışık üretir. Lazerler diğer ışık kaynakları ile karşılaştırıldığında daha güçlü ışınım yaparlar ancak etki alanları dardır. Lazerler, pahalı ve hantal olmaları ayrıca yayılan

ışının oldukça küçük olması nedeniyle göz güvenliği sorunları oluşturabilmeleri gibi nedenlerden dolayı bazı kullanım sınırlamalarına sahiptirler.

Lambaların ışıkla olan tedavilerde kullanımı 19. yüzyıla dayanmaktadır. Günümüzde xenon arklı, metal halojenürlü, tungsten filamanlı ve floresan lambalar başta olmak üzere çeşitli lambalar ışık kaynağı olarak kullanılabilir. Lambalar lazerlere göre çok daha ucuzdur, birçok fotoduyarlayıcının absorpsiyon yapabildiği dalga boyları dahil geniş bir dalga boyu aralığında ışık yayabilirler, kullanımları kolaydır ve güç yoğunlukları yüzlerce mW/cm² 'ye ulaşabilir. Ancak lambalar polikromatik ışık yayar ve fotoduyarlayıcının absorpsiyon yapamadığı dalga boylarında da ışıma yapar. Bu istenmeyen dalga boylarındaki ışınlar, ısı açığa çıkmasına veya dokularda istenilmeyen hasarların oluşmasına neden olur. Spektral filtreler kullanılarak tedavinin gerçekleştirileceği dalga boyunda monokromatik ışık elde edilebilir. Filtrelenmiş lambaların, büyük ekipman boyutu, pahalı spektral filtreleri ve lamba tarafından yayılan ışınların büyük bir kısmının filtre tarafından engellenmesi nedeniyle düşük verimlilik gibi birkaç dezavantajı bulunmaktadır.

PDT'de kullanılan başka bir ışık kaynağı ise yarı iletken diyotlar olan LED'lerdir. LED'ler lazerler gibi monokromatik ve koherent ışık üretmezler ancak emisyon spektrumları 20-40 nm kadar çok dar bir genişliktedir. LED'lerin mevcut emisyon dalga boyları çoğu fotoduyarlayıcıyı kapsar ve böylece LED'ler herhangi bir fotoduyarlayıcının absorpsiyonuna uyacak şekilde seçilebilir ve filtersiz kullanılabilir. Birçok LED (özellikle görünür ve yakın kızılötesi) diğer ışık kaynaklarıyla karşılaştırıldığında düşük maliyetlidir ve enerji açısından verimli bir şekilde yüzlerce mW/cm²'ye kadar yüksek ışınım sağlayabilirler [49].

3.4.3 Fotoduyarlayıcılar

Fotoduyarlayıcılar normal şartlar altında toksik olmayan fakat uygun dalga boyuna sahip ışık ile uyarıldığında doku içerisinde çeşitli reaksiyonlarla toksik etkiye sahip ürünler oluşturan moleküllerdir.

İdeal fotoduyarlayıcı; kimyasal olarak saf, minimum düzeyde karanlık toksisiteye sahip ve singlet oksijen üretimi yüksek olmalıdır. Işık tarafından optimum doku penetrasyonun gerçekleştiği dalga boyunda (600-800 nm) yüksek emilim katsayısı ile ışık absorbe edip, hücrenin ölümüne yol açacak toksik maddelerin üretilmesinde etkili olmalıdır. Tedavi süresince ışık altında bozulmamalıdır. Vücuda girip

görevlerini yaptıktan sonra hızlı şekilde metabolizmadan atılmalı ve sağlıklı hücrelerde birikmezken hastalıklı hücrelerde kolayca birikebilmedir [50,51].

Fotoduyarlastırıcı olarak kanser tedavisinde kullanılan ilk bileşikler, birinci nesil fotoduyarlastırıcılar olarak da adlandırılan hematoporfirin türevleridir (HpD). Yapılan çalışmalarla bu bileşiklerin beyin, gırtlak, yemek borusu, akciğer, mide, deri gibi kanser türlerinde belirli bir dereceye kadar etkili olduğu saptanmıştır. HpD'lerin fotodinamik terapideki kullanımı başarılı olsa da bu bileşiklerin kullanmanın çeşitli dezavantajları da vardır. HpD'ler çeşitli monomerik ve oligomerik formlarının karışımı halinde bulunur ve karışımdan sadece istenen aktif maddenin izole edilmesi oldukça zordur. HpD'ler, 630 nm dalga boyundaki ışığı zayıf bir şekilde absorplar. Bu nedenle biyolojik etkileri yalnızca ~5 mm'lik bir doku derinliğinde meydana gelir. HpD'ler, hücrelerde seçici olmayan bir birikim gösterir, bu nedenle enjekte edilen fotoduyarlastırıcı miktarının sadece %0,1-3 tümörlü dokuda birikebilir. Buna ek olarak kullanılan ilaç, 2-3 ay deri dokusunda kalabilmektedir, bu da hastanın bu süre zarfından çevresel ışığa karşı ekstra önlemler almasını gerektirir [52].

Birinci nesil fotoduyarlastırıcıların bahsedilen dezavantajları yeni bileşiklerin geliştirilmesine neden olmuştur. İkinci nesil fotoduyarlastırıcılar olarak adlandırılan bu bileşikler, genel olarak porfirinler, benzoporfirinler, klorinler, bakterioklorinler ve ftalosiyeninler olarak sınıflandırılmaktadır [53].

Birinci nesil fotoduyarlastırıcıyla karşılaştırıldığında, ikinci nesil fotoduyarlastırıcının bileşimi ve yapısı açıktır ve ışığa duyarlılık, absorpsiyon spektrumu ve doku seçiciliği büyük ölçüde geliştirilmiştir [54].

Ftalosiyeninler, ikinci nesil fotoduyarlastırıcılar olarak yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Işığın biyolojik dokular tarafından penetrasyonunun en fazla olduğu spektrumun 670-700 nm bölgesinde yüksek molar absorptiviteye sahip olan ftalosiyeninler ayrıca kimyasal ve fotokimyasal stabiliteye sahiptirler ve nispeten toksik değildirler [55].

Ftalosiyeninlerin sahip olduğu özellikler, makro halkanın periferik ve periferik olmayan konumlarına bağlanan sübstütientler, halkanın merkezinde bulunan metal iyonları ve aksiyel ligantlar ile geliştirilebilir. Bu da ftalosiyeninleri ilgi çekici fotoduyarlastırıcılar yapar.

Temoporfin (Foscan®), Motexafin lutetium, Palladium bacteriopheophorbide (Tookad® soluble), Purlytin®, Verteporfin (Visudyne®), Talaporfin (Laserphyrin®) gibi ikinci nesil PS'ler ya klinik olarak onaylanmıştır ya da şu anda klinik çalışmalar yürütmektedir [56].

Bununla birlikte, önemli dezavantajları, fizyolojik koşullar altında agregasyona yol açan ve ROS üretiminin etkinliğini azaltan sudaki zayıf çözünürlükleridir. Hidrofobik yapıları da intravenöz uygulama durumunda zorluklar yaratmakta, bu da yeni ilaç dağıtım yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Buna karşılık, üçüncü nesil PS'lerin geliştirilmesi, hedef hücreler için daha büyük afiniteye sahip yapıların sentezine odaklanmıştır. Bu PS'ler genellikle ikinci nesil bir PS'lerin biyolojik olarak parçalanabilir/biyo-uyumlu moleküller ile entegre edilmiş fotoaktif bir ilaçtan oluşur. Üçüncü nesil PS'ler, PS'nin hedefleme molekülleri ile kombinasyonu sayesinde tümör dokusuna karşı artan bir seçicilik gösterir ve bu da onları önceki nesil PS'lerden ayırır. Bu tür taşıyıcılar arasında antikorlar, proteinler ve karbonhidratların yanı sıra silika nanopartiküller, altın, kuantum noktaları ve diğerleri gibi taşıyıcılar da bulunmaktadır. Son on yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, üçüncü nesil PS'ler hala geliştirilme aşamasındadır ve henüz hiçbir klinik olarak onaylanmamıştır [57].

3.5 Fotokimyasal ve Fotofiziksel Çalışmalar

3.5.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

MPc kompleksleri, birçok reaksiyon için fotoduyarlılaştırıcı görevi görür. MPc'lerin fotoduyarlılaştırıcı olarak kullanımları arasında en dikkate değer olanı, onkolojide, özellikle fotodinamik tedavide kullanımlarıdır. Fotoduyarlılık sırasında, MPc molekülü önce triplet hale uyarılır ve daha sonra sahip olduğu enerjiyi temel enerji seviyesinde bulunan moleküler oksijene aktarır ve uyarılmış singlet hal oksijeni oluşturur. Bu reaksiyon dizisi Tip II mekanizması olarak adlandırılır.

Işık kuantumu başına üretilen singlet oksijen miktarını ifade eden singlet oksijen kuantum veriminin büyüklüğü (Φ_{Δ}), genellikle fotokatalitik reaksiyonlarda kullanılacak fotoduyarlılaştırıcıların seçiminde ana kriter olarak kullanılır. Duyarlılaştırıcılarla ilişkili birçok faktör, singlet oksijenin belirlenen kuantum

veriminin büyüklüğünden sorumludur: triplet hal enerjisi, sübstütientlerin ve çözücülerin singlet oksijeni söndürme yeteneği, triplet hal ömrü ve duyarlılaştırıcının triplet hali ile oksijenin temel hali arasındaki enerji transferinin verimliliği.

MPc kompleksleri için singlet oksijen kuantum verimleri, 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) gibi bir singlet oksijen söndürücü veya singlet oksijen lüminesans yöntemi (SOLM) kullanılarak uygun şekilde belirlenebilir. İki yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar karşılaştırılabilir. DPBF, organik çözücülerde etkili bir $^1\text{O}_2$ söndürücüdür ve kaybolması, 416 nm'de [dimetilsülfoksit (DMSO) içinde] absorpsiyondaki azalma takip ederek kolayca izlenebilir. DPBF, DMSO ve diğer organik çözücülerde münhasıran kimyasal bir söndürücü görevi görür ve ZnPc gibi bir standart kullanılarak Φ_Δ 'nin belirlenmesi için Eşitlik 3.1 kullanılabilir.

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{\text{std}} \cdot \frac{R_{\text{DPBF}} \cdot I_{\text{abs}}^{\text{std}}}{R_{\text{DPBF}}^{\text{std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (3.1)$$

Φ_Δ ve Φ_Δ^{std} : Sırasıyla örneğin ve standartın singlet oksijen verimleri, R_{DPBF} ve $R_{\text{DPBF}}^{\text{std}}$: Örnek ve standart varlığında DPBF'in parçalanma oranları, I_{abs} ve $I_{\text{abs}}^{\text{std}}$: Örnek ve standartın ışığı absorplama oranlarıdır.

3.5.2 Fotobozunma Kuantum Verimi

Pc komplekslerinin fotostabilitesi, fotoduyarlılaştırıcılar olarak uygulanmaları için önemlidir. Fotodegradasyon, fotoduyarlılaştırıcı bir molekülün zamanla daha düşük moleküler ağırlıklı parçalara oksidatif bozunmasıdır. Fotodegradasyon genellikle molekülün yapısına, konsantrasyonuna, çözücüsüne ve ışık yoğunluğuna bağlıdır. Fotodegradasyonun $^1\text{O}_2$ aracılı bir süreç olduğuna inanılmaktadır, çünkü $^1\text{O}_2$ oldukça reaktiftir ve ftalosiyeninler gibi makrosiklik metal kompleksleri ile reaksiyona girebilir.

Fotodegradasyon, görünür bölgede maksimumda bir kayma veya yeni bantların oluşumu olmaksızın hem Q hem de B bantlarının yoğunluğunda bir azalma ile karakterizedir. Fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d) bu nedenle Eşitlik 3.2 kullanılarak belirlenebilir.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{\text{abs}} \cdot S \cdot t} \quad (3.2)$$

C_0 ve C_t : Örneğin ışınlanmadan önceki ve sonraki konsantrasyonlarını, V : Reaksiyon hacmi, S : Işınlanmış hücre alanını, t : Işınlama zamanı NA : Avogadro sayısı, I_{abs} : Radyasyon kaynağı yoğunluğunun örtüşme entegrasyonunu temsil eder.

3.5.3 Floresans Kuantum Verimi

Floresan kuantum verimleri ve ömürleri gibi MPc'lerin floresan özellikleri, merkezi metalin varlığından ve doğasından, agregasyondan, çözücünün doğasından, pH'dan, halojenasyondan, fotoindüklenmiş elektron transferinden veya elektronik enerji transferinden etkilenir. Floresan kuantum verimi emisyon sürecinin verimliliğinin bir ölçüsüdür. Floresan kuantum verimleri (Φ_F), iyi bilinen bir standart kullanılarak karşılaştırmalı yöntemle eşitlik 3.3 kullanılarak belirlenebilir.

$$\Phi_F = \Phi_{F(Std)} \frac{F \cdot A_{Std} \cdot n^2}{F_{Std} \cdot A \cdot n_{Std}^2} \quad (3.3)$$

Φ_F ve $\Phi_{F(Std)}$: Sırasıyla numunenin ve standart bileşiğin floresans kuantum verimi, F ve F_{Std} : Numunenin ve standart bileşiğin emisyon eğrisinin altında kalan alan A ve A_{Std} : Numunenin ve standart bileşiğin absorpsiyonu, n ve n_{Std} : Numunenin ve standart bileşiğin çözüldüğü çözücünün reaktif indisi.

3.5.4 Triplet Hal Kuantum Verimi

Uyarılmış MPc moleküllerinin triplet halleri, fotokataliz (fotosensitizasyon) gibi görünür ışıqla çalışan süreçlerde önemlidir, çünkü bu uyarılmış moleküller, bu süreçlerde gerekli olan singlet oksijeni üretmek için enerjilerini temel hal oksijenine aktarırlar.

Triplet kuantum verimi (Φ_T), lazer flaş fotoliz deneyleri sırasında üretilen triplet halin maksimum absorpsiyonuna dayanmaktadır. MPc'lerin triplet hal absorpsiyonu yaklaşık 500 nm civarındır, bu da onların temel hal absorpsiyon maksimumundan (Q-bandı ~700 nm) uzak bir bölgedir. Bu da çakışma olmadığı için triplet absorpsiyonun kolayca ölçülmesini sağlar. Φ_T , ZnPc gibi bilinen bir Φ_T 'ye sahip bir standart kullanılarak belirlenebilir. Triplet halden kaynaklanan 450 ve 550 nm arasındaki geçici absorpsiyona, ana bileşiklerin tükenmesi nedeniyle Soret ve Q-bandı bölgelerindeki absorpsiyonda kayıp eşlik eder. Triplet kuantum verimi tayinleri için ya singlet tükenme yöntemi, Eşitlik 3.4, ya da triplet absorpsiyon yöntemi kullanılabilir.

$$\Phi_T = \Phi_T^{Std} \frac{\Delta A_S \cdot \varepsilon_S^{Std}}{\Delta A_S^{Std} \cdot \varepsilon_S} \quad (3.4)$$

ΔA_S ve ΔA_S^{Std} sırasıyla MPc türevinin ve standardın (ZnPc gibi) singlet hal absorptansındaki değışikliklerdir. Φ_T^{Std} standart için triplet hal kuantum verimidir. ε_S ve ε_S^{Std} sırasıyla MPc türevleri ve standart için singlet hal sönme katsayılarıdır [58].

4.1 Bor İçeren Ftalosiyaninler

Elementel bor (B), alüminyum, galyum, indiyum ve talyumla birlikte periyodik tabloda Grup IIIB'nin bir üyesidir. Atom numarası 5 ve bağıl atom kütlesi 10,81'dir. Doğada elementel formda bulunmayan bor, çeşitli inorganik boratlar formundaki yeryüzünde düşük konsantrasyonlarda dağılmaktadır. Bor elementi, yer kabuğunun yaklaşık 10 mg/kg'ını oluşturur ve genellikle jeolojik geçmişi volkanik ve/veya hidrotermal aktivite olan kurak çöl bölgelerinde bulunur. Dünyanın önemli yatakları Türkiye, ABD, Arjantin, Rusya, Şili, Çin ve Peru'da bulunmaktadır [59].

Bor mineralleri ve ürünleri; cam, seramik, deterjan, ilaç ve kimya sanayi, yanmayı önleyici (geciktirici) madde yapımı, tarım, metalurji, enerji depolama, arabalar, su arıtma, pigment ve kurutucu olarak, nükleer uygulamalar başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır [60].

Dünya Sağlık Örgütü'nün borun insanlar için 'temel bir element' olduğunu beyan etmesinden sonra bor elementi tıbbi uygulamalarda ilgi çekici hale gelmiştir. Buna ek olarak, bor grubu içeren çeşitli ilaçların FDA tarafından onaylanması, borun tıbbi kimya, farmakoloji, biyomateryal araştırmaları ve beslenme alanlarındaki kullanımını büyük ölçüde etkilemiştir [61].

Borun tıbbi alanda en çok kullanıma sahip olduğu Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT), PDT gibi, tümörlü hücrelerin ışınlı tedavisini sağlayan seçici bir kanser tedavi yöntemidir.

BNCT'nin prensibi, ~2,3 MeV kinetik enerjiye sahip ^4He ve ^7Li sitotoksik parçacıklarını üretmek için radyoaktif olmayan ^{10}B çekirdeğinin düşük enerjili (termal) nötronlarla etkileşimine dayanmaktadır. Bu fisyon parçalarının ortalama serbest yolları yaklaşık olarak ortalama hücre çapına eşittir, böylece önemli radyasyon hasarları bulundukları hücrelerin yakın çevresiyle sınırlanır. Klinik olarak etkili BNCT için gram tümör başına 10 ila 30 μg arasında minimum hücresel ^{10}B konsantrasyonunun gerekli olduğu hesaplanmıştır [62].

BNCT ile kanser tedavisinin en zorlu yönü, bu bileşiklerin tümörlü hücrelere iletilmesi ve bu hücrelerde yüksek konsantrasyonda birikmesi aynı zamanda normal dokularda bu bileşiklerinin alınmasının önemli ölçüde engellenmesidir. Başarılı BNCT ajanların genel gereksinimleri; tümörlü hücrelerde yüksek oranda birikebilme, normal dokularda düşük oranda bulunma, tedaviden sonra dokudan hızlı temizlenme ve düşük toksisite olarak sıralanabilir [63].

Pek çok porfirin ve ftalosiyanin, tümörlü hücrelerde seçici birikimlilik gösterdiğinden, bu bileşikler tümörlü hücrelere bor taşıyıcılar olarak kullanılabilir. Ftalosiyaninlerin bu alanlarda kullanımı için iki farklı perspektif bulunmaktadır: (a) BNCT için yeni bir radyo-hassaslaştırıcı geliştirmek; ve (b) BNCT ve PDT'nin bir kombinasyonu ile tümörlerin tedavisi için bir radyo/ışığa duyarlı hale getirici ajan oluşturmak. İkinci uygulama boronlu porfirin veya ftalosiyanin türevlerinin önemli bir fotodinamik aktiviteye sahip olmasının yanı sıra neoplastik hücreler için yüksek bir afiniteye sahip olmasını gerektirir [64].

4.2 Flor İçeren Ftalosiyaninler

Flor, normal sıcaklıklarda soluk sarı bir gaz olarak bulunan diatomik bir moleküldür. En elektronegatif element ve bilinen en güçlü oksitleyicidir, oda sıcaklığında veya altında çoğu organik ve inorganik materyalle kolayca birleşir. Flor doğada serbest olarak bulunmaz, ancak diğer elementlerle birlikte yaygın olarak bulunur ve yer kabuğunun ağırlıkça ~%0,065'ini oluşturur [65].

Florun medikal alanda ilk kullanımı 1950'lerde anesteziplerde kloroforma alternatif olarak florun kullanılması ile başlamış ve florun biyoaktif moleküllerin özelliklerini değiştirme potansiyeli keşfedilmiştir. Daha sonra, hidrokortizonda bir hidrojen atomunun flor ile değiştirilerek çok daha güçlü bir molekül olan fludrokortizonun elde edilmesi ile farmasötik araştırmalarda flor kullanımına olan ilgi artmıştır [66].

Her yıl yeni floro-farmasötikler FDA onayı almakta ve piyasaya sürülmektedir. 2021 yılında dokuz flor içeren ilaç FDA tarafından kullanım için onaylanmıştır. Flor içeren farmasötikler arasında anti-kanser ajanları, antidepresanlar, antiinflamatuar ajanlar, anestezipler ve merkezi sinir sistemi ilaçları bulunmaktadır [67,68].

Bir flor atomunun eklenmesiyle, ftalosiyaninlerin flor atomunun spesifik özelliklerini yansıtan yeni fonksiyonel malzemeler haline gelmesi de beklenmektedir. Flor içeren ftalosiyaninlerin, florun spesifik özellikleri nedeniyle flor içermeyen ftalosiyaninlerden farklı davrandığı bulunmuştur. Güçlü karbon-flor bağı nedeniyle flor içeren ftalosiyaninler termal ve kimyasal olarak kararlıdır. Dahası, florun güçlü elektronegatifliği nedeniyle, florlu ftalosiyaninler ilginç elektrokimyasal davranış gösterirler [69].

Mori ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada flor grubu içeren ve içermeyen ftalosiyaninlerin biyolojik aktiviteleri arasındaki fark incelenmiştir. HT-1080 human fibrosarcoma hücre hattı üzerinde yapılan çalışmada, karanlıkta sitotoksitesite göstermeyen bileşik, 664 nm lazer ile uyarıldığında hücre tahribatına yol açmıştır. Ayrıca flor grubu içeren ftalosiyanin, içermeyen analogu ile karşılaştırıldığında hücre parçalanma oranı sırasıyla %89,7 ve %35,4 olduğu görülmüştür [70].

Puçelik ve ark. tarafından yapılan çalışmada florlu bir ftalosiyanin ve florsuz analogu, florun fotofiziksel, fotokimyasal ve redoks özelliklerinin yanı sıra hücre ve hayvan modellerinde biyolojik aktivite üzerindeki potansiyel artışını değerlendirmek için seçilmiştir. CT26 hücre hattı üzerinde yapılan çalışmada flor içeren ftalosiyaninler ile tedavi edilen farelerin %20'sinin tümörlerinin tamamen gerilediği ve tedaviden sonra bir yıldan fazla bir süre ortaya çıkmadığı, ayrıca flor grubu içeren ftalosiyanin bileşiğinin diğer analoglara göre daha etkili bir antikanser ajanı olduğu bildirilmiştir [71].

5

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

5.1.1 Kullanılan Kimyasallar

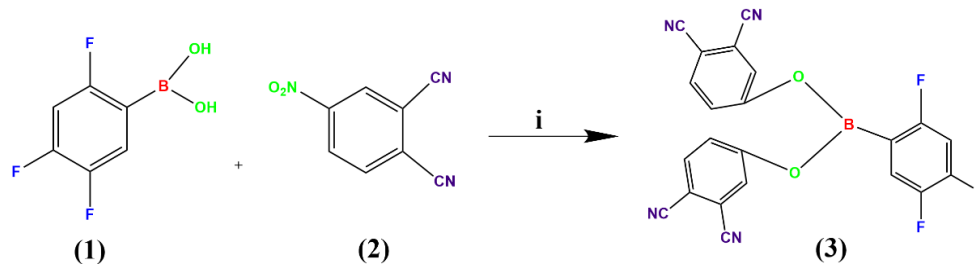
2,4,5-triflorofenil boronik asit , 4-nitro ftalonitril (BLDpharm), magnezyum klorür heksahidrat, çinko asetat dihidrat, difosfor pentoksit, potasyum karbonat, silika jel (Merck), kloroform, aseton, 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en, dimetilformamid, dimetil sülfoksit, tetrahydrofuran, n-pentanol (Sigma Aldrich).

5.1.2 Kullanılan Cihazlar

Hassas terazi (Shimadzu ATX-224R), erime noktası tayin cihazı (Buchi Melting Point B-540) FT-IR spektrometresi (Bruker Otik GmbH Type Tensor 27), UV-Vis spektrofotometresi (Cary 60 Spectrophotometer), floresans spektrofotometresi (Cary Eclipse), NMR spektrometresi (Bruker 500 Spektrophotometer), kütle spektrometresi (Bruker Daltonics MALDI TOF). Singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimi ölçümleri için; General Electric Quartz lamba (300 W), 600 nm cam (Schoot), su filtresi, Power Max 1500 (Molelectron dedektörü dahil) güç ölçer, 400nm'lik bir bant ile 700 nm'lik bir girişim filtresi kullanıldı.

5.2 Sentez

5.2.1 Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat Sentezi



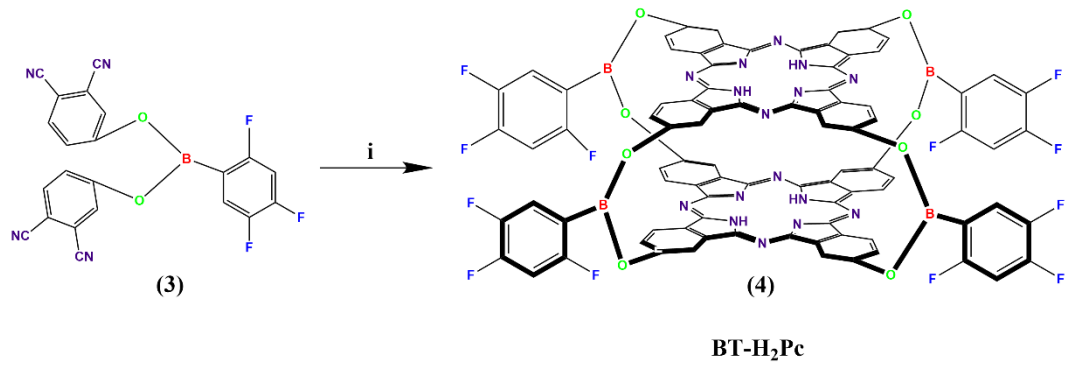
Şekil 5.1 Di-ftalonitril sentez şeması i: DMF, K₂CO₃, 70°C, 15 gün

1 g 2,4,5 triflorofenilboronik asit (5,6 mmol) ve 1,9 g 4-nitro ftalonitril (11,3 mmol) 10 mL kuru DMSO içinde çözüldü. Daha sonra karışıma 2 saat boyunca argon atmosferinde 1,5 g susuz potasyum karbonat (11,3 mmol) porsiyonlar halinde eklendi. Ardından reaksiyon 10 gün boyunca 70°C'de devam ettirildi. Tamamlanan

reaksiyon buzlu su karışımı içerisinde çöktürülerek sarı-kahverengi renkli çökelti elde edildi. Oluşan çökelti su ile yıkandı ve fosfor pentaoksit varlığında vakumda kurutuldu. Elde edilen ürün, kloroform ile santrifüjde yıkanarak saflaştırıldı (Şekil 5.1).

Sarı-kahverengi toz. Kapalı fomülü: $C_{22}H_8BF_3N_4O_2$. Molekül ağırlığı: 428.1372 g/mol. DMSO, DMF, THF, EtOH, aseton gibi yaygın çözücülerde çözünmektedir.

5.2.2 BT-H₂Pc Sentezi

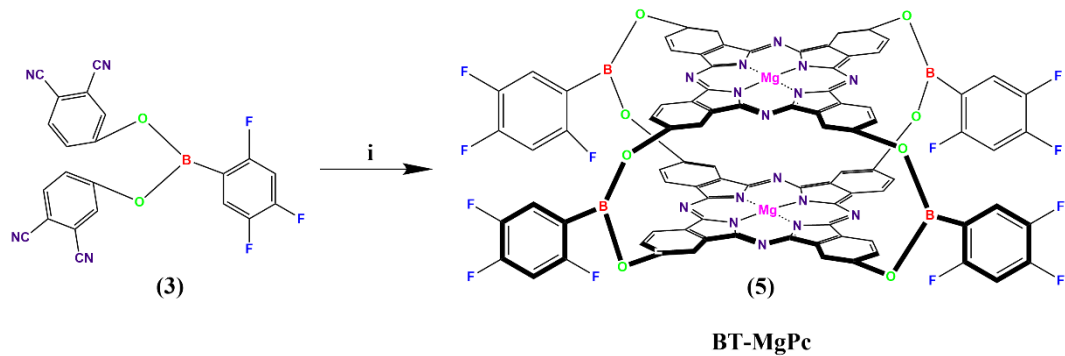


Şekil 5.2 BT-H₂Pc sentez şeması *i*: DBU, n-pentanol, 28 saat

3 numaralı bileşikten 0,5 g (1.1 mmol) tartıldı ve toz haline getirildi. Üzerine 4 ml n-pentanol ve on damla DBU eklendikten sonra beş dakika boyunca argon gazından geçirildi. Reaksiyon reflux sıcaklığında 24 saat boyunca devam ettirildi. Oluşan koyu yeşil renkli karışım etanol ile çöktürüldü. Elde edilen çökelti soxhlette aseton ile yıkanarak saflaştırıldı (Şekil 5.2).

Koyu yeşil toz. Erime noktası >300°C. Kapalı fomülü: $C_{88}H_{36}B_4F_{12}N_{16}O_8$. Molekül ağırlığı: 1716.5808 g/mol. Yaygın çözücülerde çözünmemektedir.

5.2.3 BT-MgPc Sentezi

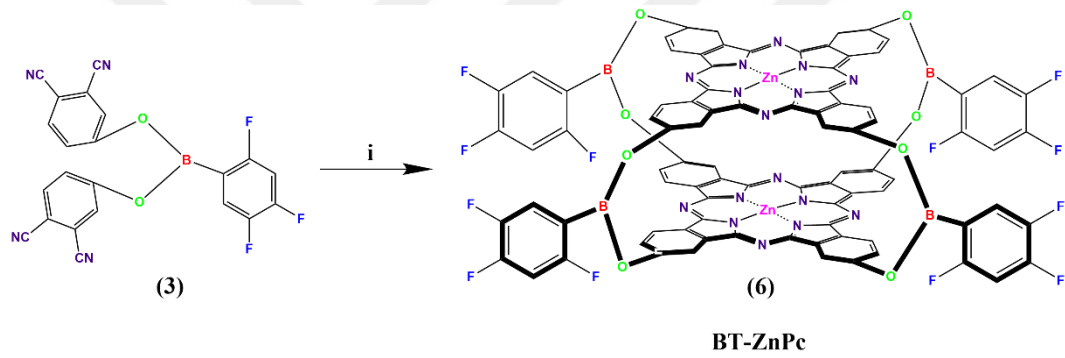


Şekil 5.4 BT-MgPc sentez şeması i: DBU, magnezyum klorür heksahidrat, n-pentanol, 28 saat

3 numaralı bileşikten 0,5 g (1,16 mmol) ve 0.11 g (0,58 mmol) magnezyum klorür heksahidrat tartıldı. Toz haline getirilen karışım, üzerine 4 ml n-pentanol ve on damla DBU eklendikten sonra beş dakika boyunca argon gazından geçirildi. Reaksiyon reflux sıcaklığında 28 saat boyunca devam ettirildi. Oluşan koyu yeşil renkli karışım etanol ile çöktürüldü. Elde edilen ürün THF yürütücüsü ve silika jel dolgulu kolon ile kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı (Şekil 5.4).

Koyu yeşil toz. Erime noktası >300°C. Kapalı fomülü: C₈₈H₃₂B₄F₁₂Mg₂N₁₆O₈. Molekül ağırlığı: 1761.1588 g/mol. Log_P:4,5. DMSO, DMF ve THF’de çözünmektedir.

5.2.4 BT-ZnPc Sentezi



Şekil 5.3 BT-ZnPc sentez şeması i: DBU, çinko asetat dihidrat, n-pentanol, 28 saat

3 numaralı bileşik 0,5 g (1,1 mmol) ve çinko asetat dihidrat 0.12 g (0.5 mmol) tartıldı. Toz haline getirilen karışım, üzerine 4 ml n-pentanol ve beş damla DBU eklendikten sonra beş dakika boyunca argon gazından geçirildi. Reaksiyon reflux sıcaklığında 28 saat boyunca devam ettirildi. Oluşan koyu yeşil renkli karışım etanol ile çöktürüldü. Elde edilen ürün soxhlette aseton ile yıkanarak saflaştırıldı (Şekil 5.3).

Koyu yeşil toz. Erime noktası >300°C. Kapalı fomülü: C₈₈H₃₂B₄F₁₂N₁₆O₈Zn₂. Molekül ağırlığı: 1843.3088 g/mol. Log_P:4,3. DMSO, DMF ve THF’de çözünmektedir.

6.1 Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu, Fotokimyasal ve Fotofiziksel Ölçümleri

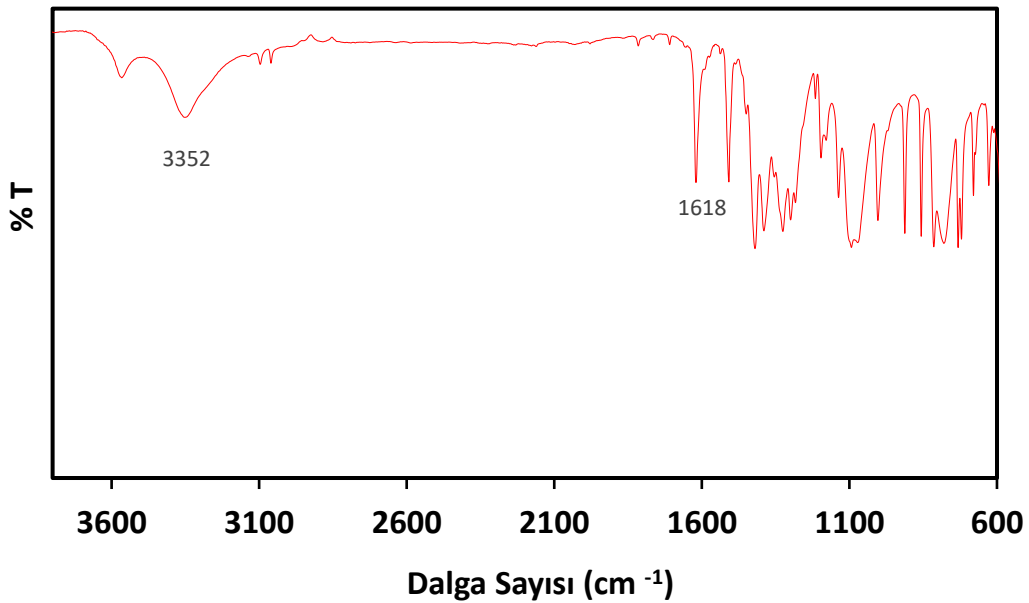
Bu çalışmada, flor ve bor grupları içeren yeni ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bileşiklerin sentez ve karakterizasyon aşamaları tamamlandıktan sonra, fotodinamik terapide kullanılabilirlik potansiyelini belirleyebilmek adına fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri yapılmıştır.

6.1.1 Bis(3,4-dicyanophenyl) (2,4,5-trifluorophenyl) boronate Bileşiğine (3)

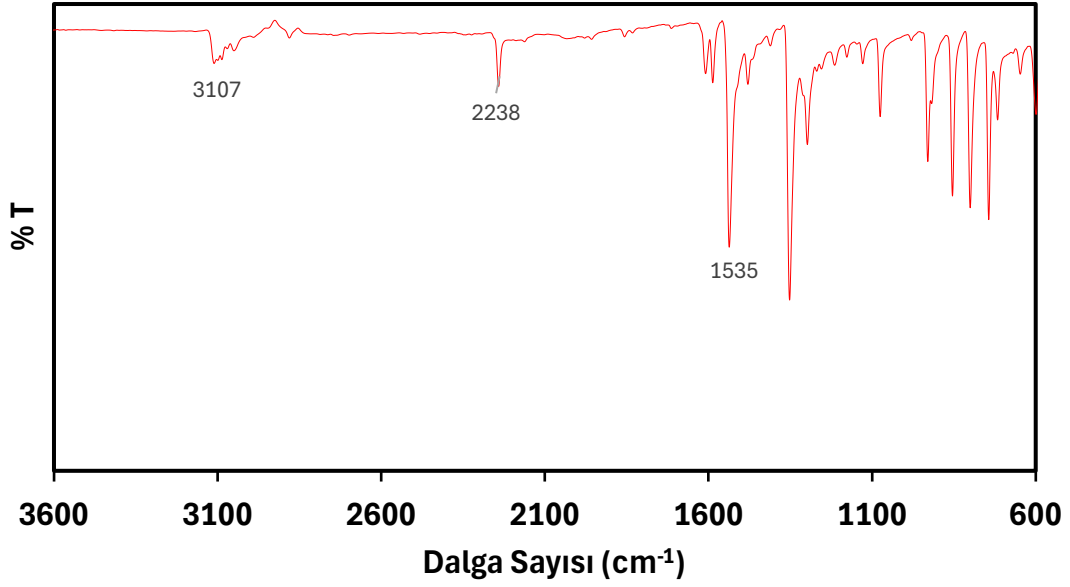
Ait Bulgular

6.1.1.1 FT-IR Spektrumu

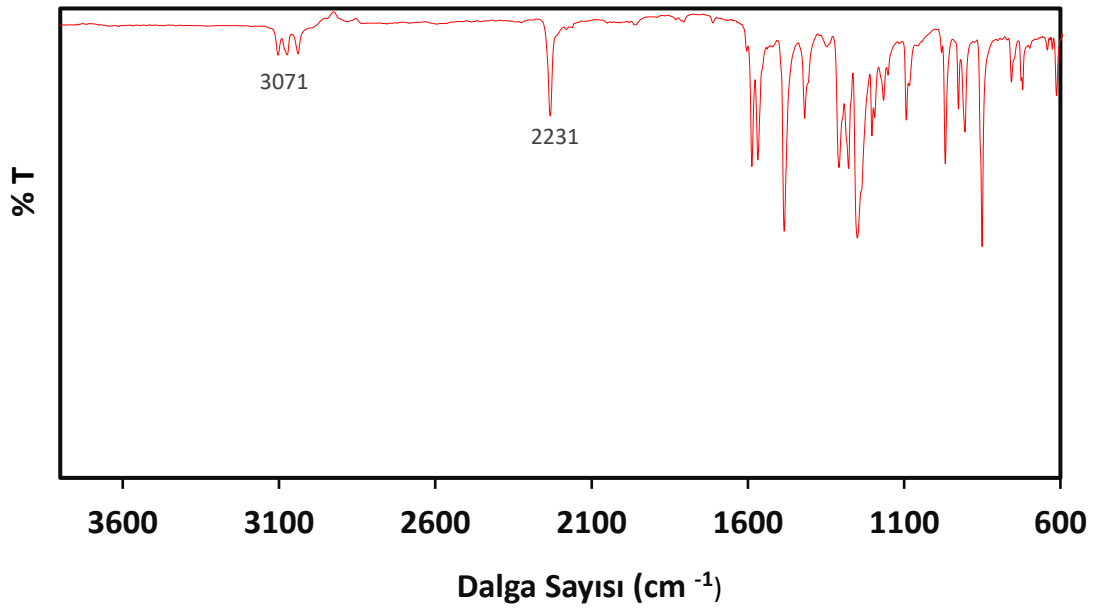
2,4,5-triflorofenil boronik asit'e ait FT-IR spektrumunda, 3352 cm^{-1} 'de -O-H ve 1618 cm^{-1} 'de aroamtik -C=C bandı gözlenmiştir. 4-nitro ftalonitril'e ait FT-IR spektrumu spektrumunda, 3107 cm^{-1} 'de -C-H, 2238 cm^{-1} 'de -C $\equiv$ N ve 1535 cm^{-1} 'de -N-O bandı gözlenmiştir. Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'a ait FT-IR spektrumunda, 2231 cm^{-1} 'de -C $\equiv$ N ve 1567 cm^{-1} 'de aromatic -C=C bandı gözlenmiştir.



Şekil 6.1 2,4,5-triflorofenil boronik asit'e ait FT-IR spektrumu



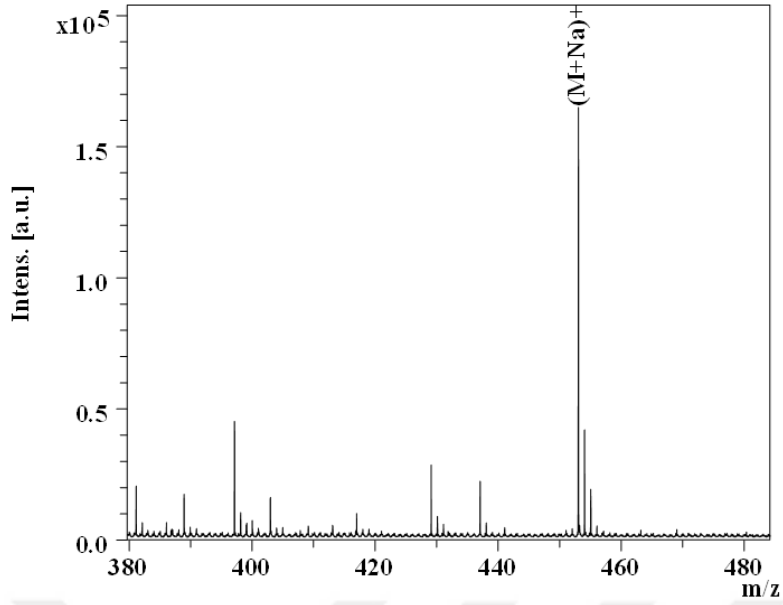
Şekil 6.2 4-nitro ftalonitril'e ait FT-IR spektrumu



Şekil 6.3 Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'a ait FT-IR Spektrumu

6.1.1.2 Kütle Spektrumu

Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'a ait kütle spektumu LDI-TOF-MS yöntemi ile alınmıştır. Moleküler pik $[M+Na^{+2}]$:453 Da olarak görülmüştür (Şekil 6.4).

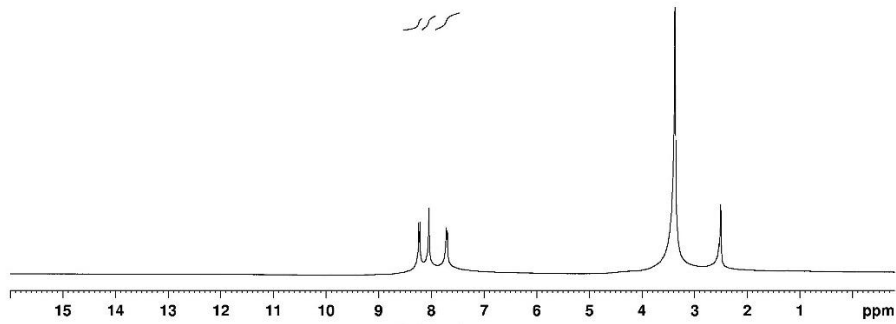


Şekil 6.4 Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'a ait kütle spektrumu

6.1.1.3 NMR Spektrumları

- **¹H-NMR Spektrumu**

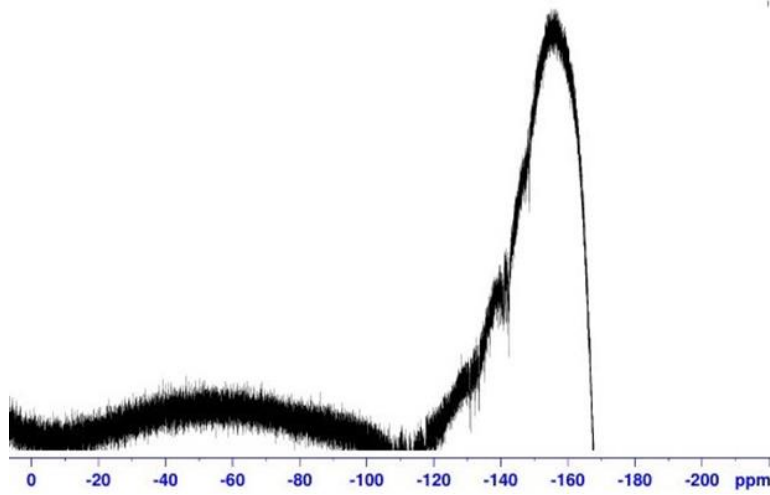
Şekil 6.5'de Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'ın DMSO'da alınan ¹H-NMR spektrumunda, 7-9 ppm aralığında aromatik 8 protona ait pikler görülmektedir.



Şekil 6.5 Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'a ait ¹H-NMR spektrumu

- **¹¹B-NMR Spektrumu**

Şekil 6.6'de Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'ın DMSO'da alınan ¹¹B-NMR spektrumunda, 55 ppm civarı 1 bor atomuna ait pik görülmektedir.

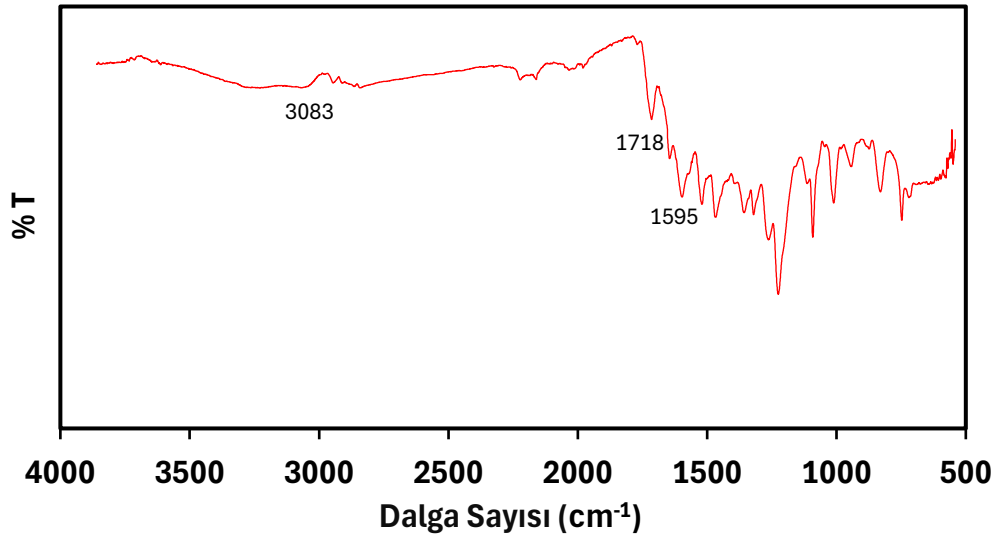


Şekil 6.6 Bis(3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorofenil)boronat'a ait ^{11}B -NMR spektrumu

6.1.2 BT-H₂Pc Bileşiğine Ait Bulgular

6.1.2.1 FT-IR Spektrumu

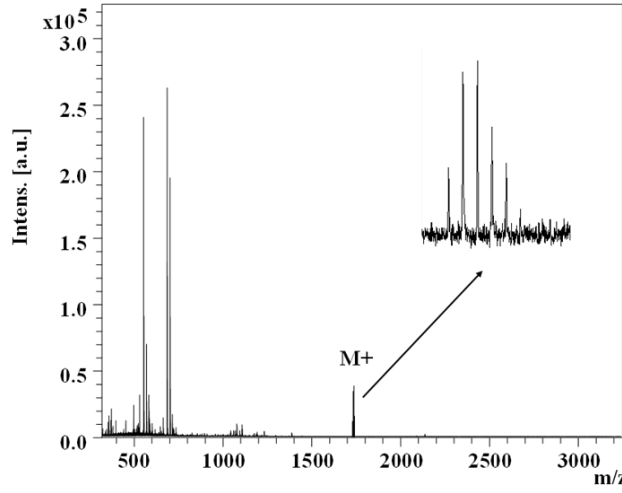
BT-H₂Pc FT-IR spektrumunda (Şekil 6.6), 3083 cm^{-1} 'de aromatik -C-H gerilme, 1718 cm^{-1} 'de aromatik -C-H eğilme ve 1595 cm^{-1} 'de aromatik -C=C bandına ait pikler görülmüştür.



Şekil 6.7 BT-H₂Pc'ye ait FT-IR spektrumu

6.1.2.2 Kütle Spektrumu

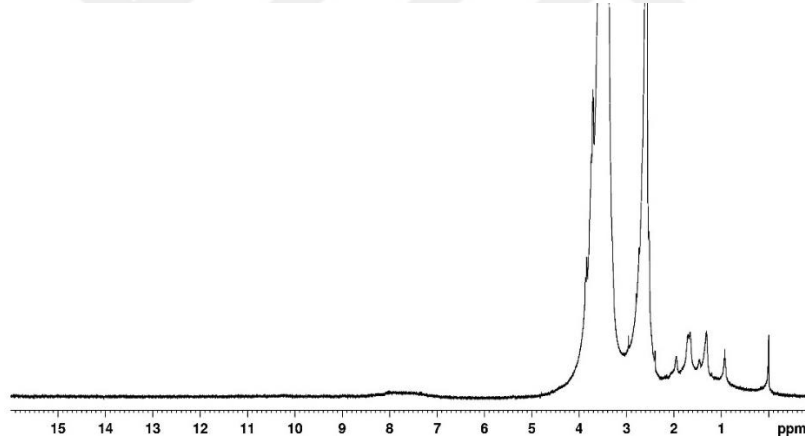
BT-H₂Pc bileşiğine ait kütle spektumu LDI-TOF-MS yöntemi ile alınmıştır. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ piki 1739 Da olarak görülmüştür (Şekil 6.9).



Şekil 6.8 BT-H₂Pc bileşiğine ait kütle spektrumu

6.1.2.3 ¹H-NMR Spektrum

Şekil 6.10'da BT-H₂Pc bileşiğine ait DMSO'da alınan ¹H-NMR spektrumu görülmektedir.

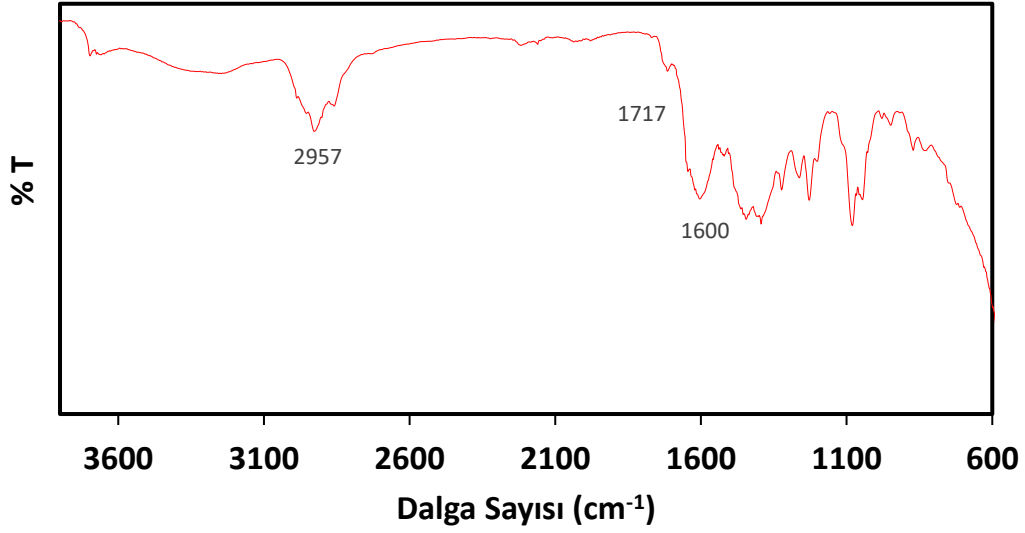


Şekil 6.9 BT-H₂Pc bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

6.1.3 BT-MgPc Bileşiğine Ait Bulgular

6.1.3.1 FT-IR Spektrumu

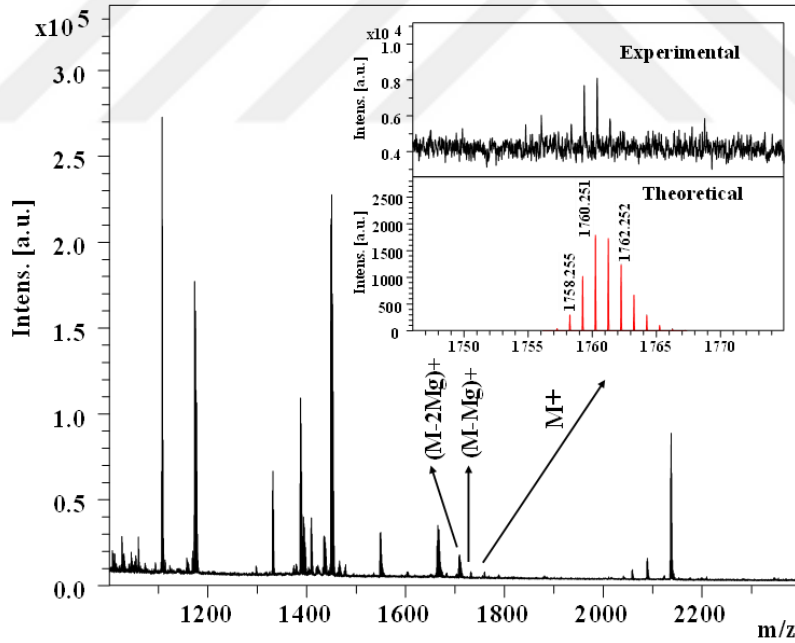
BT-MgPc FT-IR spektrumunda (Şekil 6.6), 2957 cm⁻¹'de -C-H gerilme, 1717 cm⁻¹'de aromatic -C-H eğilme ve 1600 cm⁻¹'de aromatik -C=C bandına ait pikler görülmüştür.



Şekil 6.10 BT-MgPc bileşiğinin FT-IR spektrumu

6.1.3.2 Kütle Spektrumu

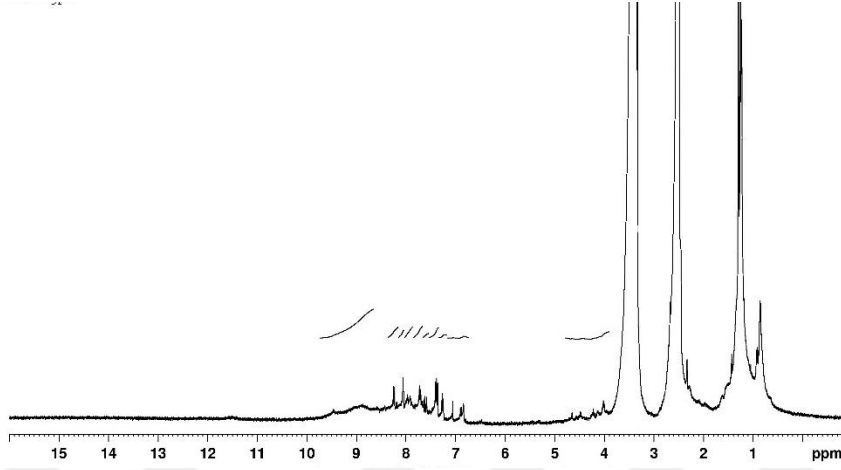
BT-H2Pc bileşiğine ait kütle spektumu LDI-TOF-MS yöntemi ile alınmıştır. $[M^+]$ piki 1760 Da olarak görülmüştür (Şekil 6.9).



Şekil 6.11 BT-MgPc bileşiğinin kütle spektrumu

6.1.3.3 ^1H -NMR Spektrumu

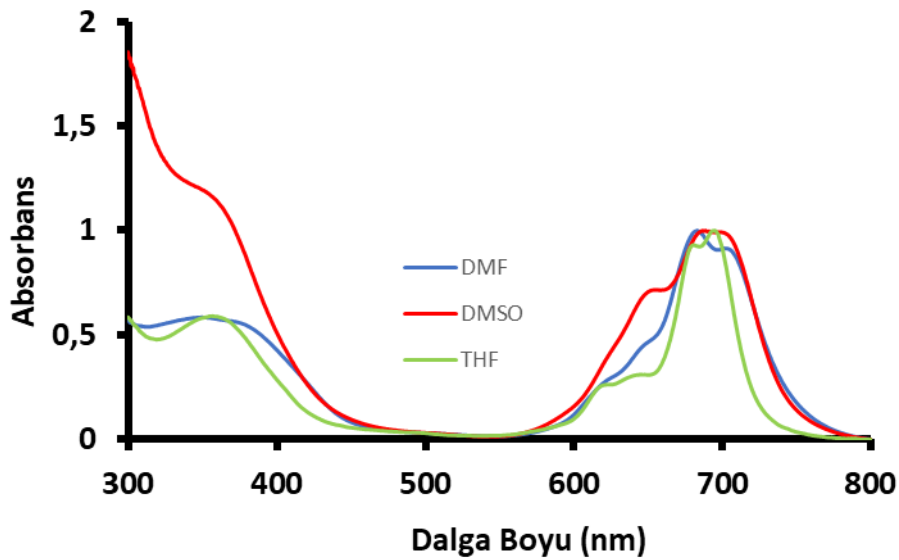
Şekil 6.13’de BT-MgPc bileşiğine ait DMSO’da alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir.



Şekil 6.12 BT-MgPc bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

6.1.3.4 Uv-Vis Spektrumu

BT-MgPc’nin Uv-Vis spektrumuna solvent etkisini inceleyebilmesi için THF, DMF ve DMSO içerisinde çözeltileri hazırlandı. Spektrum Şekil 6.14’de verilmiş olup, spektrumda gözlenen Q ve B bantlarına ait maksimum dalga boylarındaki değerler Tablo 6.1’de belirtilmiştir.



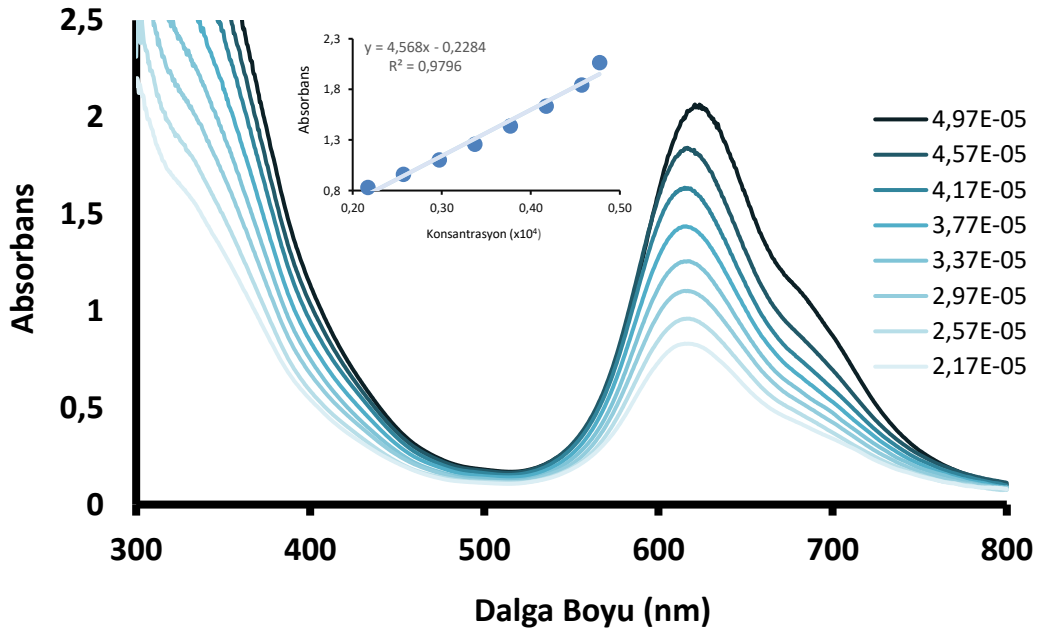
Şekil 6.13 BT-MgPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki UV-Vis spektrumları

Tablo 6.1 BT-MgPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki Q ve B bantlarına ait maksimum dalga boyları

	DMSO	DMF	THF
Q bandı λ_{max} (nm)	686	701,682	694,680
B bandı λ_{max} (nm)	360	348	356

6.1.3.5 Agregasyon Çalışması

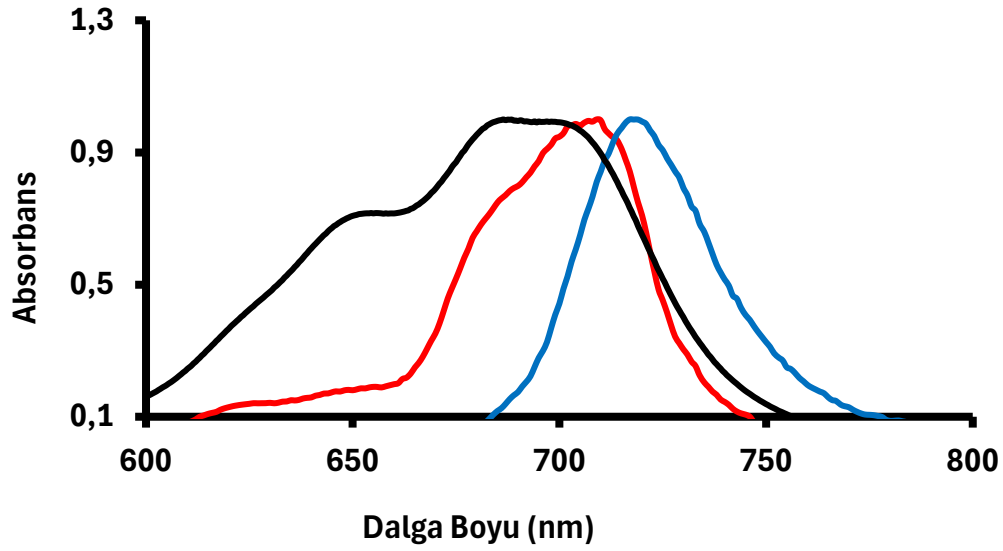
BT-MgPc bileşiğinin agregasyon özelliği, bileşiğin DMSO içerisinde artan derişimlerde hazırlanan çözeltilerinin absorpsiyon spektrumları elde edilerek incelendi (Şekil 6.13).



Şekil 6.14 BT-MgPc bileşiğinin farklı derişimlerdeki Uv-Vis spektrumları

6.1.3.6 Floresans Kuantum Verimi

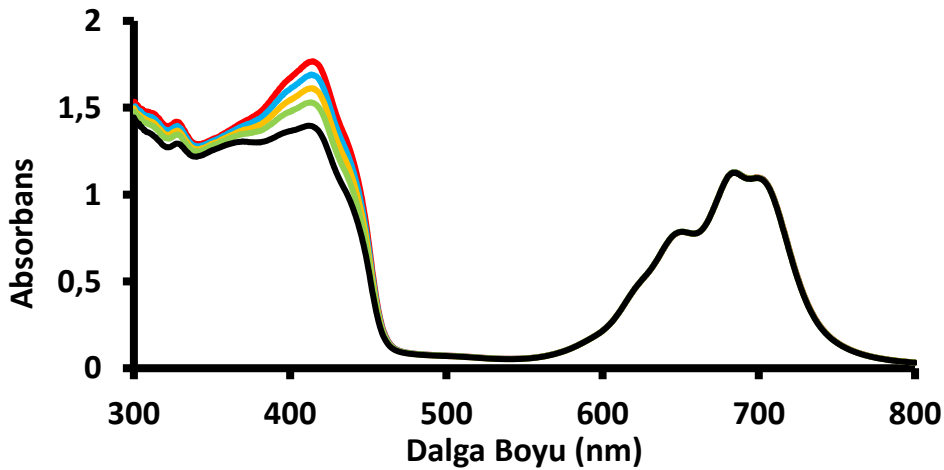
BT-MgPc bileşiğinin floresans kuantum verimi ölçümü için DMSO içerisinde hazırlanan çözeltisi 660 nm’de uyarılmıştır. Floresans emisyon dalga boyu 717 nm, eksitasyon dalga boyu 709 nm, Stokes kayması 8 nm ve floresans kuantum verimi 0.05 olarak bulunmuştur. Floresans kuantum verimi çalışmasına ait emisyon ve eksitasyon spektrumları Şekil 6.26’de verilmiştir.



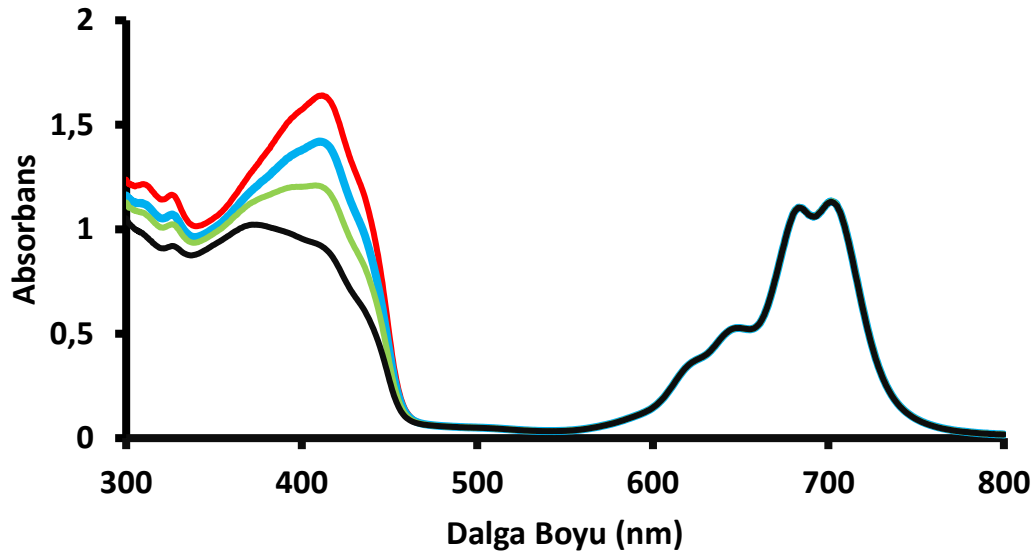
Şekil 6.15 BT-MgPc bileşiğine ait absorpsiyon (siyah) emisyon (mavi) ve egzitasyon (kırmızı) spektrumları

6.1.3.7 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

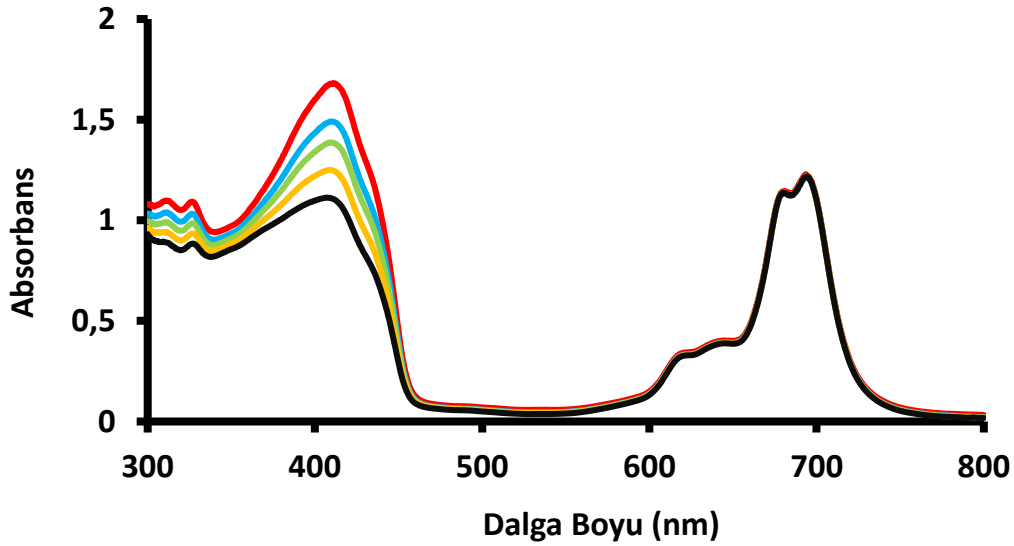
BT-MgPc bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimine solvent etkisinin incelenmesi için bileşiklerin DMSO, THF ve DMF içerisinde hazırlanan çözeltileri, oksijen söndürücü (DPBF) varlığında sırasıyla; DMSO çözeltisi 40 saniye aralıklarla toplam 160 saniye, DMF çözeltisi 20 saniye aralıklarla toplam 60 saniye ve THF çözeltisi 10 saniye aralıklarla toplam 40 saniye ışığa maruz bırakıldı ve absorpsiyon spektrumundaki değişiklikler Uv-Vis spektrofotometresi ile takip edildi. Bileşiğin farklı çözücülerdeki singlet oksijen kuantum verimlerine ait Uv-Vis spektrumları Şekil 6.17-19'da belirtilmiş olup, singlet oksijen kuantum verimleri Tablo 6.4'de verilmiştir.



Şekil 6.16 BT-MgPc bileşiğinin DMSO içerisindeki singlet oksijen spektrumu



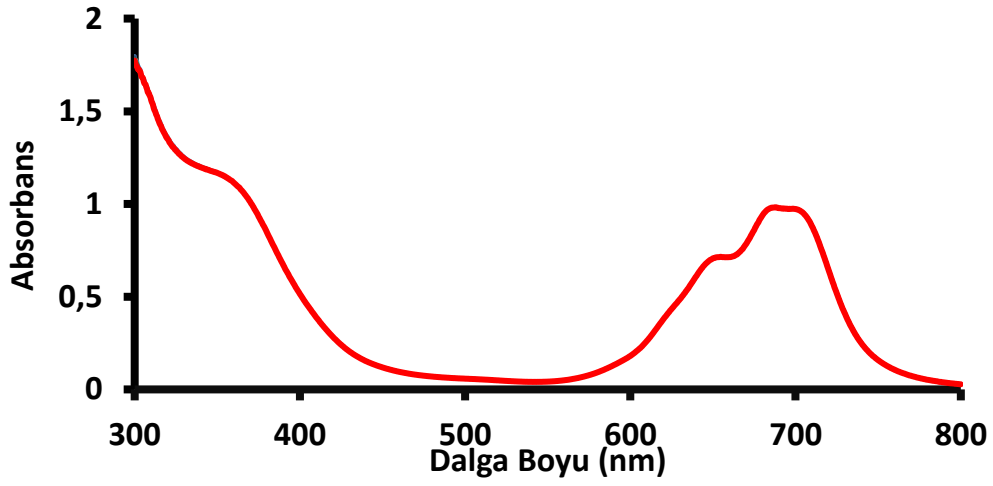
Şekil 6.17 BT-MgPc bileşiğinin DMF içerisindeki singlet oksijen spektrumu



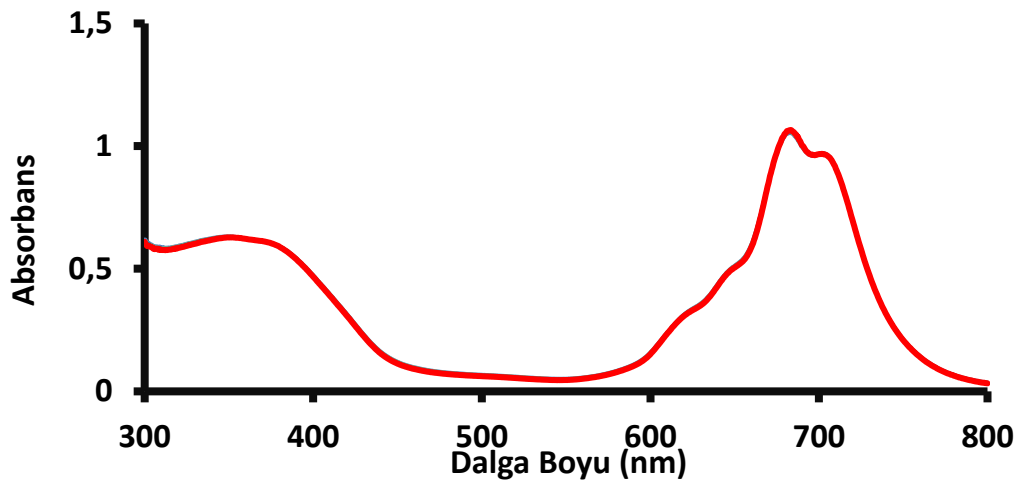
Şekil 6.18 BT-MgPc bileşiğinin THF içerisindeki singlet oksijen spektrumu

6.1.3.8 Fotodegradasyon Kuantum Verimi

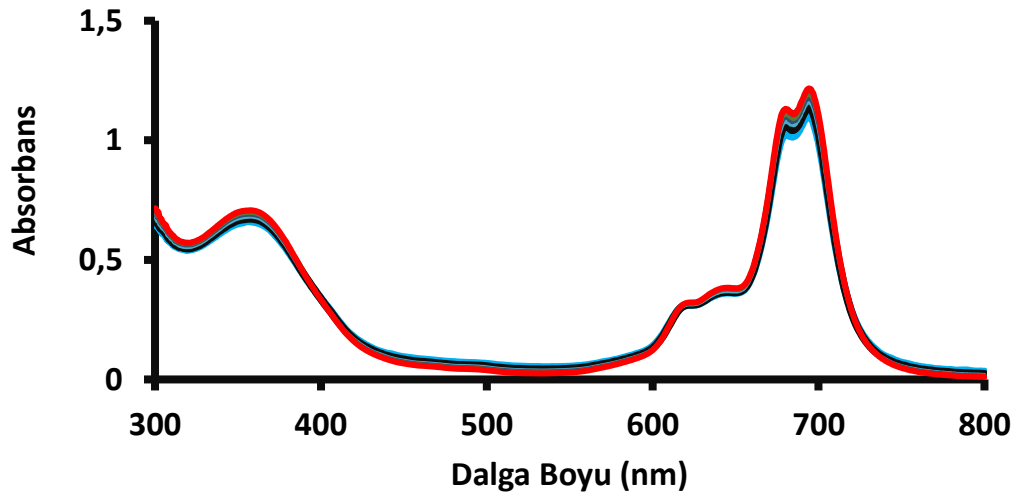
BT-MgPc bileşiğinin fotobozunma kuantum verimine solvent etkisinin incelenmesi için için, DMSO, DMF ve THF içerisinde hazırlanan çözeltileri, 10'ar dakika aralıklarla toplam 60 dakika ışığa maruz bırakıldı. Bileşiğin farklı çözücülerdeki fotobozunma kuantum verimi ölçümlerine ait Uv-Vis spektrumları Şekil 6.20-22'da verilmiş olup, fotobozunma kuantum verimleri Tablo 6.4'de paylaşılmıştır.



Şekil 6.19 BT-MgPc bileşiğinin DMSO içerisindeki fotobozunma spektrumu



Şekil 6.20 BT-MgPc bileşiğinin DMF içerisindeki fotobozunma spektrumu

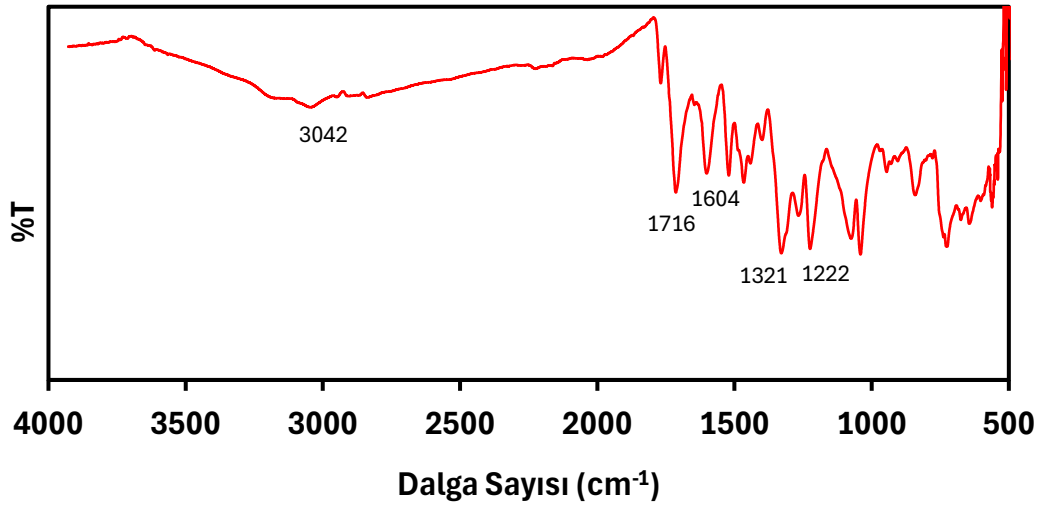


Şekil 6.21 BT-MgPc bileşiğinin THF içerisindeki fotobozunma spektrumu

6.1.4 BT-ZnPc Bileşiğine Ait Bulgular

6.1.4.1 FT-IR Spektrumu

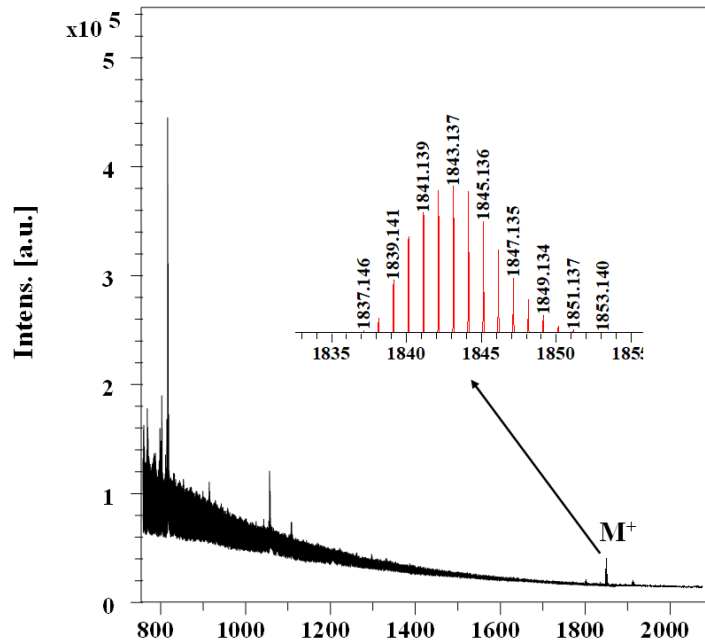
BT-ZnPc FT-IR spektrumunda (Şekil 6.9), 3042cm^{-1} 'de aromatik -C-H gerilme, 1716 cm^{-1} 'de aromatik -C-H eğilme ve 1604 cm^{-1} 'de aromatik -C=C bandı gözlenmiştir.



Şekil 6.22 BT-ZnPc bileşiğine ait FT-IR spektrumu

6.1.4.2 Kütle Spektrumu

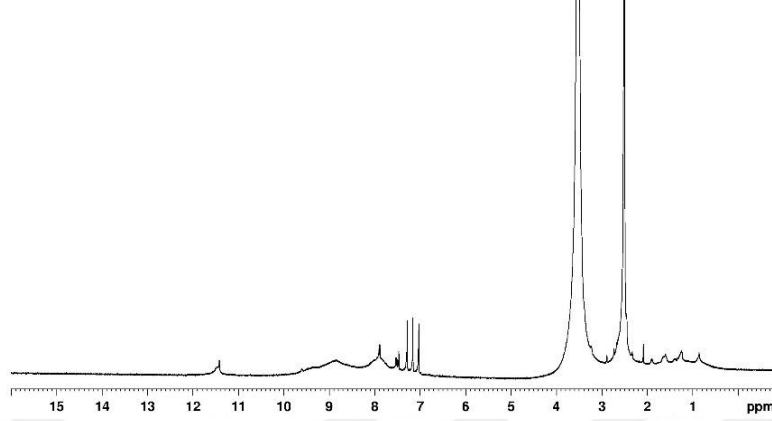
BT-ZnPc bileşiğine ait kütle spektumu LDI-TOF-MS yöntemi ile alınmıştır. $[M+Na]^+$ piki 1831 Da olarak görüldü.



Şekil 6.23 BT-ZnPc bileşiğine ait kütle spektrumu

6.1.4.3 ^1H -NMR Spektrumu

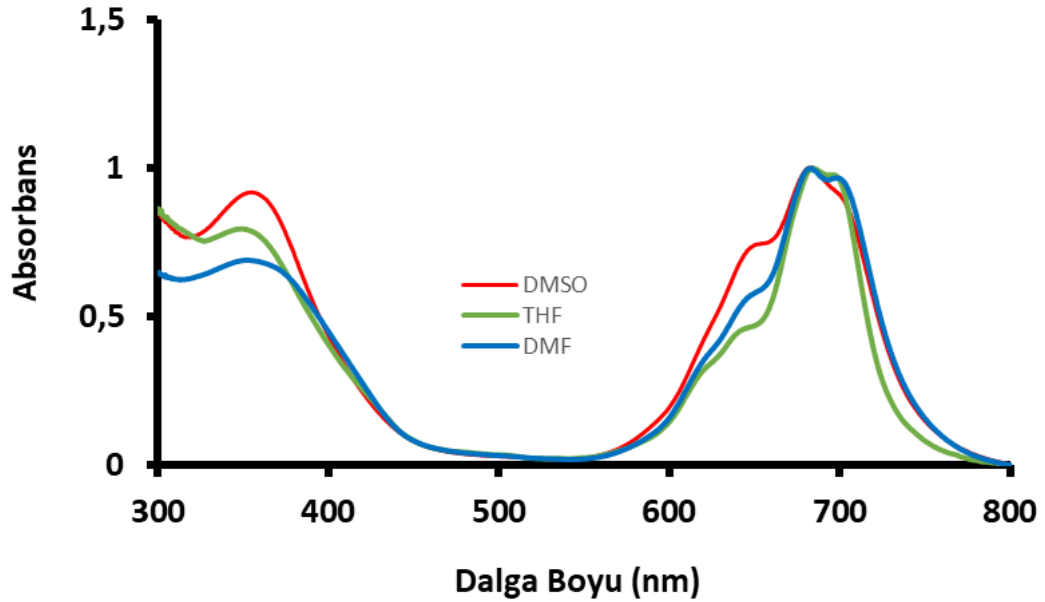
Şekil 6.25’de BT-ZnPc bileşiğine ait DMSO’da alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir.



Şekil 6.24 BT-ZnPc bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

6.1.4.4 Uv-Vis Spektrumu

BT-ZnPc’nin Uv-Vis spektrumuna solvent etkisini inceleyebilmesi için THF, DMF ve DMSO içerisindeki çözeltiler hazırlandı. Spektrum Şekil 6.26’de verilmiş olup, spektrumda gözlenen Q ve B bantlarına ait maksimum dalga boylarındaki değerler Tablo 6.2’de belirtilmiştir.



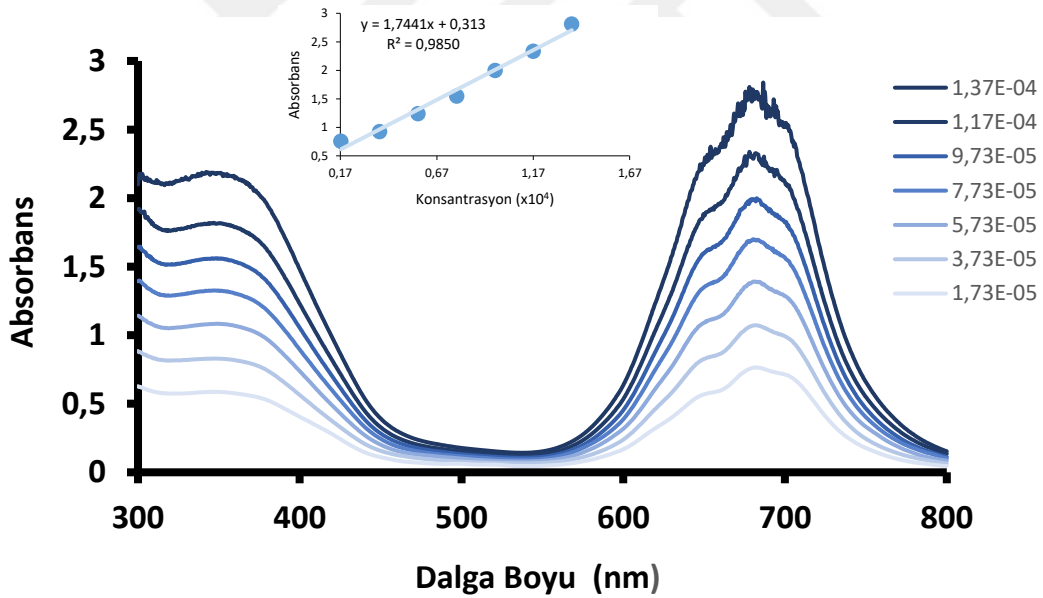
Şekil 6.25 BT-ZnPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki UV-Vis spektrumlar

Tablo 6.2 BT-ZnPc bileşiğinin çeşitli çözücülerdeki Q ve B bantlarının maksimum dalga boyları

	DMSO	DMF	THF
Q bandı λ_{max} (nm)	701, 683	698, 683	696, 683
B bandı λ_{max} (nm)	355	352	349

6.1.4.5 Agregasyon Özellikleri

BT-ZnPc bileşiğinin agregasyon özelliği, bileşiğin DMSO içerisinde artan derişimlerde hazırlanan çözeltilerinin absorpsiyon spektrumları alınarak incelenmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 6.27’de verilmiştir.

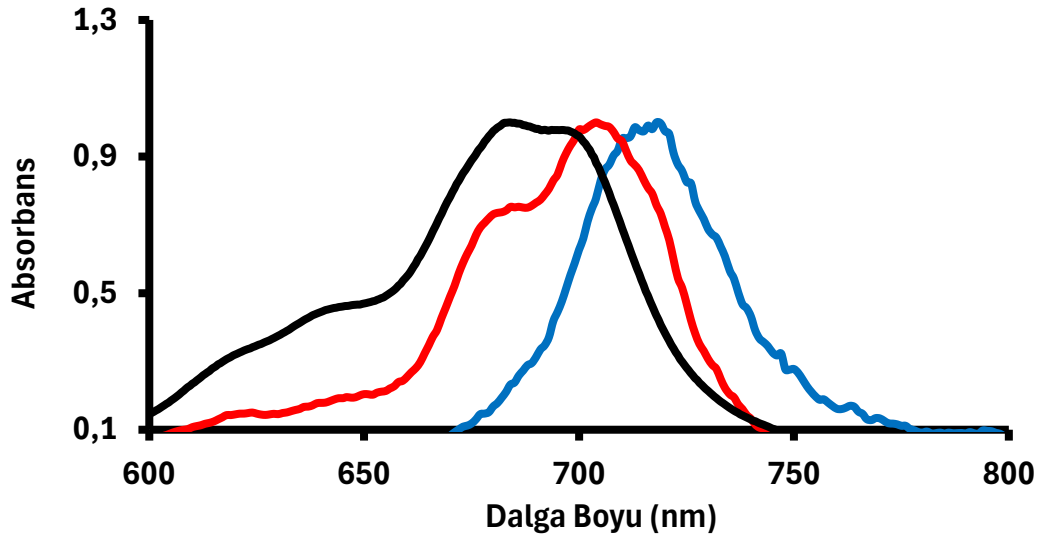


Şekil 6.26 BT-ZnPc bileşiğinin farklı derişimlerdeki Uv-Vis spektrumu

6.1.4.6 Floresans Kuantum Verimi

BT-ZnPc bileşiğinin floresans kuantum verimi ölçümü için DMSO içerisinde yaklaşık 10^{-6} molarlık çözeltisi hazırlandı ve en uygun uyarılma dalga boyu 660 nm seçildi. Floresans emisyon dalga boyu 718 nm, eksitasyon dalga boyu 704 nm, Stokes kayması 14 nm ve floresans kuantum verimi 0.05 olarak bulundu. Floresans

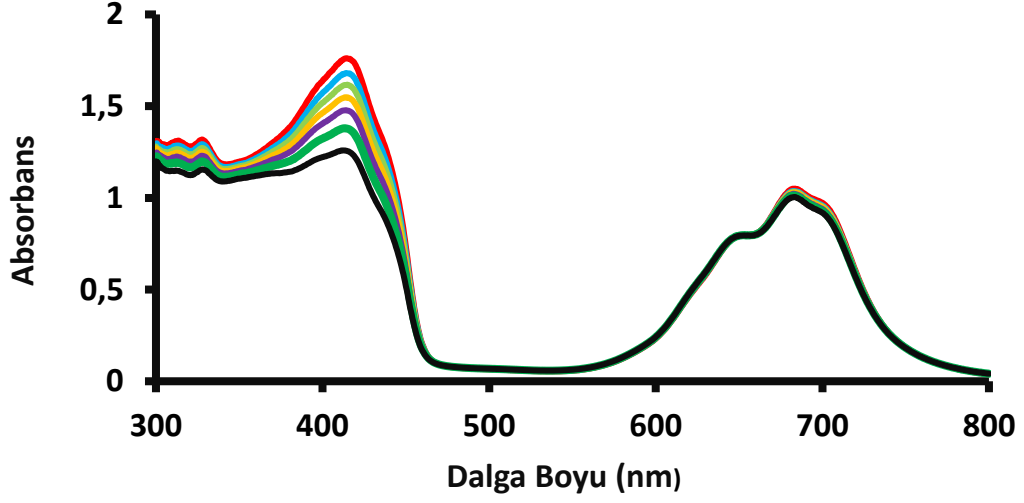
kuantum verimi çalışmasına ait absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları Şekil 6.14’de görülmektedir.



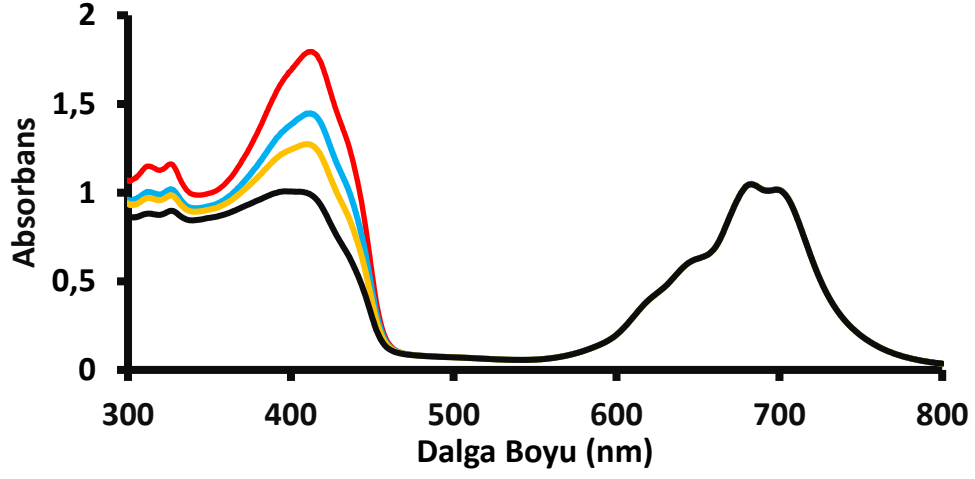
Şekil 6.27 BT-ZnPc bileşiğine ait absorpsiyon (siyah) emisyon (mavi) ve egzitasyon (kırmızı) spektrumları

6.1.4.7 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

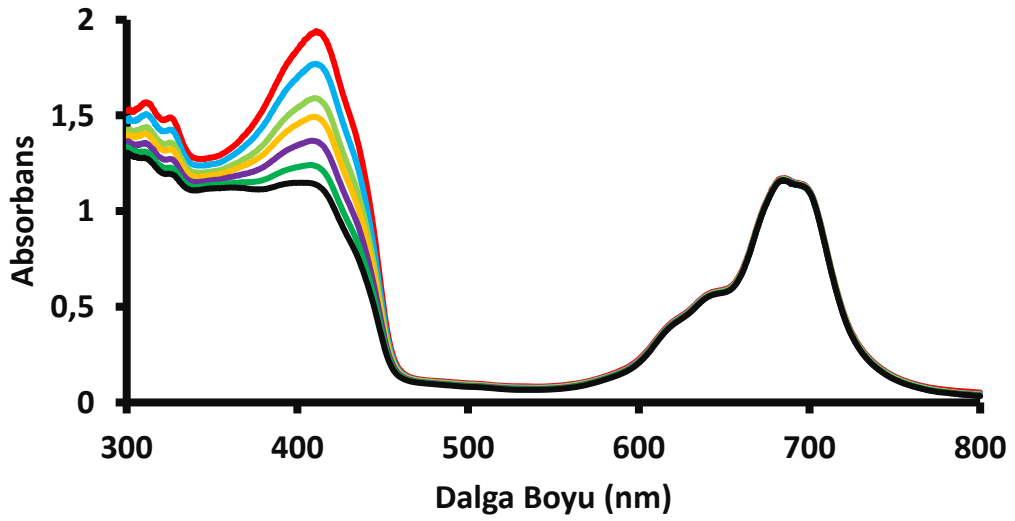
BT-ZnPc bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimine solvent etkisinin incelenmesi için bileşiğin DMSO, THF ve DMF içerisinde hazırlanan çözeltileri, oksijen söndürücü (DPBF) varlığında sırasıyla; DMSO çözeltisi 20 saniye aralıklarla toplam 120 saniye, DMF çözeltisi 10 saniye aralıklarla toplam 30 saniye ve THF çözeltisi 5 saniye aralıklarla toplam 35 saniye ışığa maruz bırakıldı ve absorpsiyon spektrumundaki değişiklikler Uv-Vis spektrofotometresi ile takip edildi. Bileşiğin farklı çözücülerdeki singlet oksijen kuantum verimlerine ait Uv-Vis spektrumları Şekil 6.29-31’de belirtilmiş olup, singlet oksijen kuantum verimleri Tablo 6.4’de verilmiştir.



Şekil 6.28 BT-ZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki singlet oksijen spektrumu



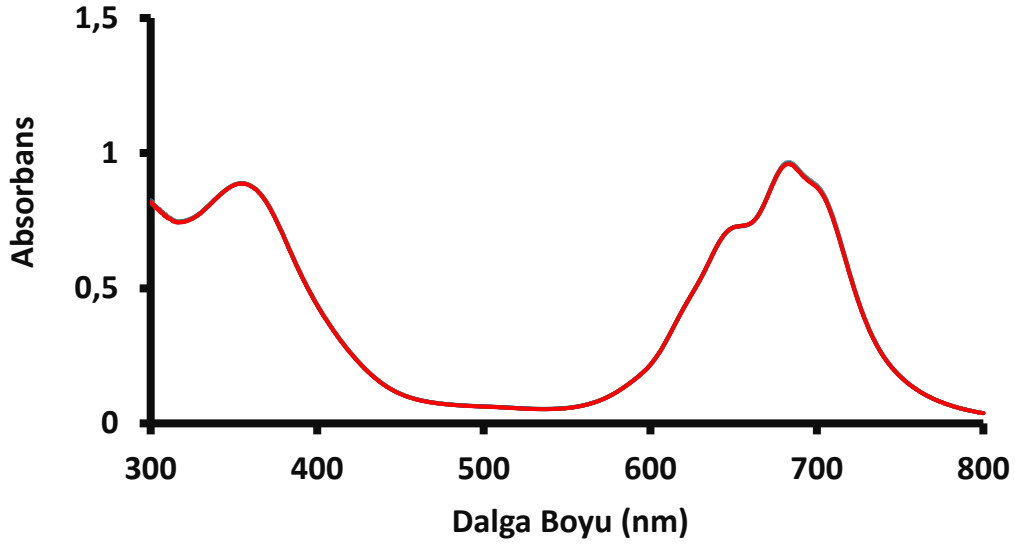
Şekil 6.29 BT-ZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki singlet oksijen spektrumu



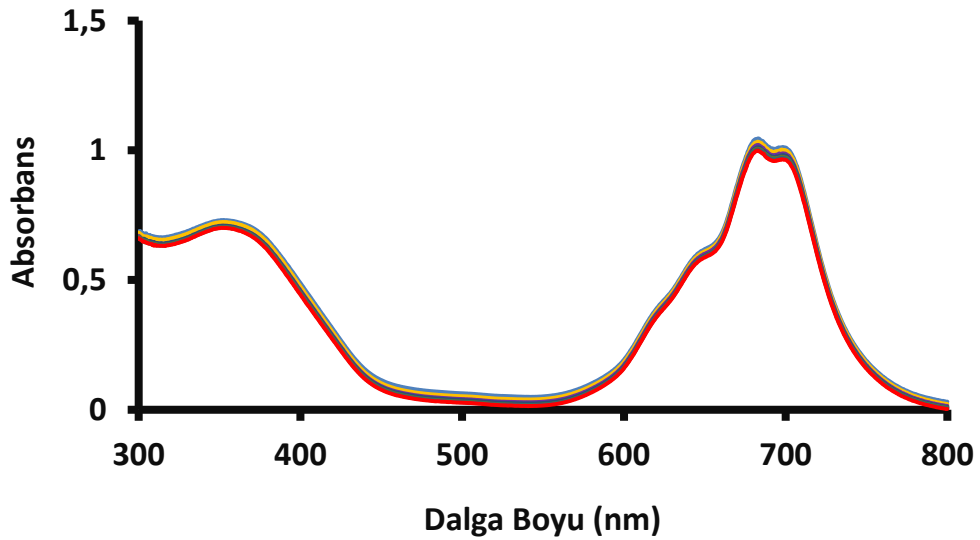
Şekil 6.30 BT-ZnPc bileşiğinin THF içerisindeki singlet oksijen spektrumu

6.1.4.8 Fotobozunma Kuantum Verimi

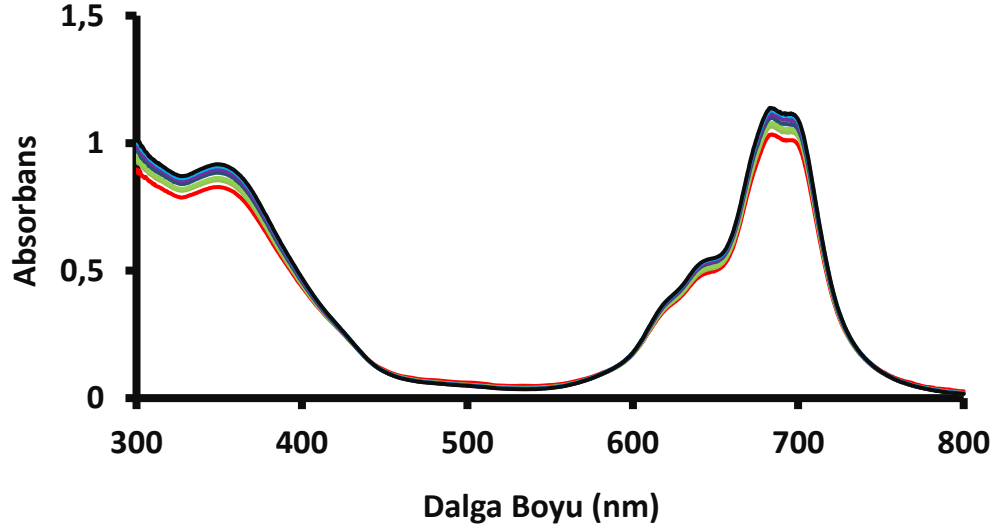
BT-ZnPc bileşiğinin fotobozunma kuantum verimine solvent etkisinin incelenmesi için için, DMSO, DMF ve THF içerisinde hazırlanan çözeltileri,, 10'ar dakika aralıklarla toplam 60 dakika ışığa maruz bırakıldı. Bileşiğin farklı çözücülerdeki fotobozunma kuantum verimi ölçümlerine ait Uv-Vis spektrumları Şekil 6.32-34'da verilmiş olup, fotobozunma kuantum verimleri Tablo 6.4'de paylaşılmıştır.



Şekil 6.31 BT-ZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki fotobozunma spektrumu



Şekil 6.32 BT-ZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki fotobozunma spektrumu



Şekil 6.33 BT-ZnPc bileşiğinin THF içerisindeki fotobozunma spektrumu

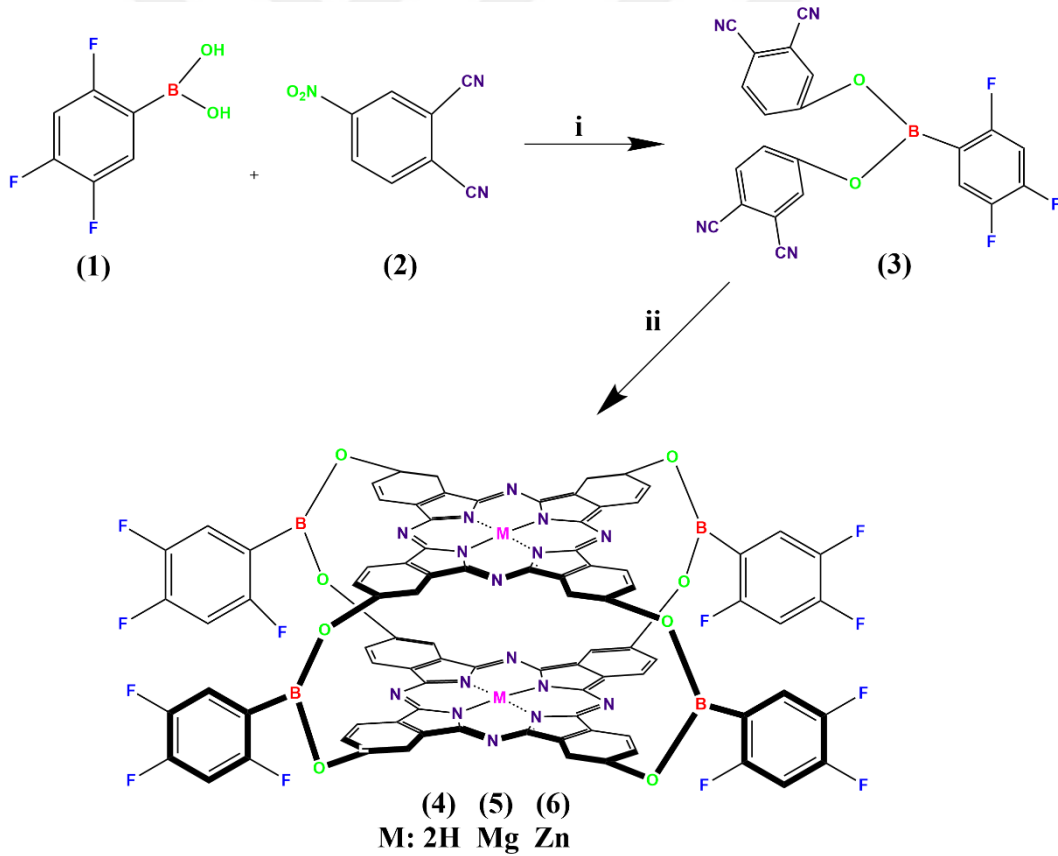
6.2 Sonuçlar ve Tartışma

Bu tez çalışması kapsamında, fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı olarak kullanılmaya aday, bor ve flor gruplarını aynı anda içeren metalsiz (4) ve metalli magnezyum (5) ve çinko (6) ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi.

İlk olarak başlangıç maddesi (3,4-disiyanofenil)(2,4,5-triflorafenil)boronat (3) sentezlendi. Sentez için 2,4,5 triflorofenilboronik asit (1) ve 4-nitro ftalonitril (2) argon atmosferinde DMSO içerisinde çözüldü ve reaksiyon 10 gün boyunca 70°C’de devam ettirildi. Elde edilen ürün buzlu su ile çöktürüldükten sonra, kloroform ile santrifüjde yıkanarak saflaştırıldı. Saf ürün FT-IR, ¹H-N NMR, ¹¹B-NMR, ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile karakterize edildi. Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde, 2,4,5 triflorafenilboronik asit’e ait 3352 cm⁻¹ de görülen -O-H pikinin kaybolması ve 4-nitro bileşiğinde 2238cm⁻¹’de görülen -C≡N grubuna ait pikin 2231 cm⁻¹’de görülmesi beklenen gibidir. ¹H-NMR spektrumunda 7-9 ppm aralığında aromatik protonlara ait piklerin ve ¹¹B-NMR spektrumunda -150 ppm civarı bor atomuna ait piklerin görülmesi beklenen yapı ile uyumludur. Bileşiğin kütle spektrumu incelendiğinde ise deneysel ve teorik kütle uyumlu olduğu görüldü. Yapılan karakterizasyon çalışmaları ile hedeflenen yapının oluştuğu görüldükten sonra ftalosiyanın bileşiklerinin sentez çalışmalarına başlandı.

BT-H₂Pc (4) bileşiğinin sentezi için, diftalonitril türevi (3) üzerine argon atmosferinde DBU ve n-pentanol eklendi. Reaksiyon reflux sıcaklığında 24 saat

boyunca devam ettirildi. Elde edilen ürün etanol ile çöktürüldü ve soxhlette aseton ile yıkandı. BT-MgPc bileşiğinin sentezi için diftalonitril (**3**) ve magnezyum klorür heksahidrat uygun oranlarda tartıldı ve karışım üzerine n-pentanol ve DBU eklendi. Karışım argon gazından geçirildi ve reaksiyon reflux sıcaklığında 28 saat boyunca devam ettirildi. Oluşan koyu yeşil renkli karışım etanol ile çöktürüldü. Elde edilen ürün THF yürütücüsü ve silika jel dolgulı kolon ile kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı. BT-ZnPc bileşiğinin sentezi için diftalonitril (**3**) ve çinko asetat dihidrat uygun oranlarda tartıldı ve karışım üzerine n-pentanol ve DBU eklendi. Karışım argon gazından geçirildi ve reaksiyon ruflux sıcaklığında 28 saat boyunca devam ettirildi. Elde edilen ürün etanol ile çöktürüldü ve soxhlette aseton ile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşiklere ait genel sentez şeması Şekil 6.35’de verilmiş olup, reaksiyon sırasından kullanılan hammaddelerin ve sentezlenen bileşiklerin çözünürlükleri Tablo 6.3’de verilmiştir.



Şekil 6.34 Genel sentez şeması i: DMF, K₂CO₃, 70°C, 15 gün ii: DBU, n-pentanol, 28 saat

Tablo 6.3 Kullanılan hammaddelerin ve sentezlenen bileşiklerin yaygın çözücülerdeki çözünürlükleri

Bileşikler	EtOH	MeOH	Aseton	CHCl ₃	THF	DMF	DMSO
(1)	+	+	+	+	+	+	+
(2)	-	-	+	+	+	+	+
(3)	+	+	+	-	+	+	+
BT-H ₂ Pc (4)	-	-	-	-	-	-	-
BT-MgPc (5)	-	-	-	-	+	+	+
BT-ZnPc (6)	-	-	-	-	+	+	+

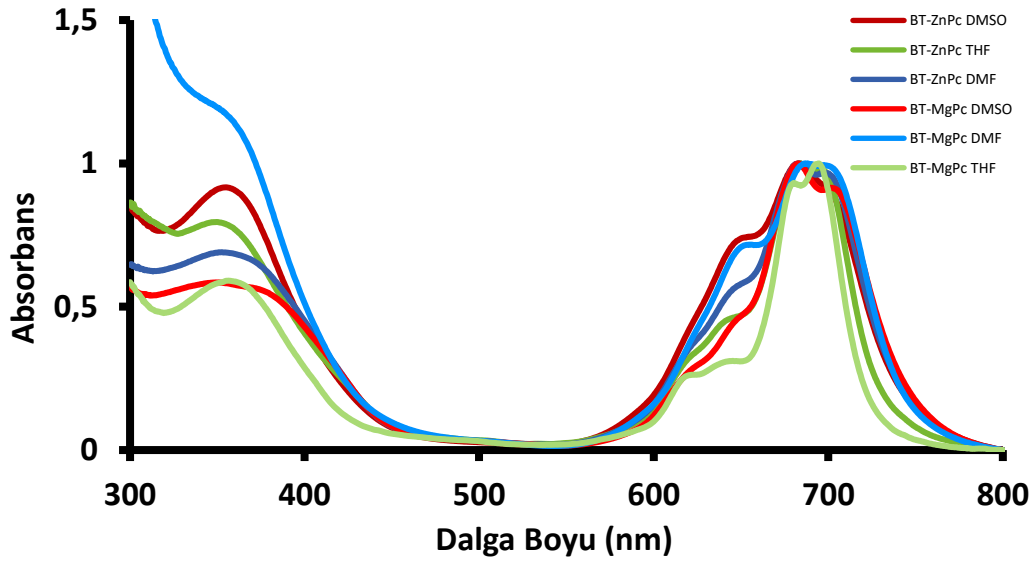
Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin yapı karakterizasyonu için ilk olarak FT-IR spektroskopisi kullanıldı. Ftalosiyanın bileşikleri **4**, **5** ve **6**'ya ait FT-IR spektrumları incelendiğinde, ftalosiyanın oluşumuyla diftalonitrile ait 2231 cm^{-1} - $\text{C}\equiv\text{N}$ pikinin kaybolduğu görüldü. Tüm ftalosiyanın bileşiklerinde benzer şekilde, $3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik -C-H gerilme, $1710\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik -C-H eğilme ve 1600 cm^{-1} civarında aromatik -C=C gerilme piklerinin görülmesi beklenen yapılar ile uyumludur.

Ftalosiyanın kompleksleri π -elektronlarınca zengindir, böylelikle görünür ve ultraviyole bölgede net bir şekilde absorpsiyon pikleri verirler. Ball-type Pc'lerin Uv-vis spektrumları, bazı farklılıklarla birlikte monomer Pc'lerle aynıdır. Pc'lerin Uv-Vis spektrumlarında $650\text{-}720\text{ nm}$ arasında şiddetli ve geniş Q bandı ve $300\text{-}400\text{ nm}$ aralığında genellikle daha yüksek şiddetli B bandı gözlenir. Bu çalışmada sentezlenen Pclerde de benzer şekilde bir davranış görüldü.

BT-MgPc (5) bileşiğinin DMSO içerisinde hazırlanan çözeltisinin Uv-Vis spektrumunda Q bandı 686 nm , Q_{vib} bandı 654 nm ve B bandı 360 nm 'de gözlemlendi. Bileşiğin DMF içerisinde hazırlanan çözeltisinin Uv-Vis spektrumunda Q bandı $701\text{-}682\text{ nm}$, Q_{vib} bandı 645 nm ve B bandı 348 nm 'de gözlemlendi. Bu bileşiğin THF içerisinde

hazırlanan çözeltisinin Uv-Vis spektrumunda Q bandı 680-694, Qvib bandı 640 ve B bandı 356 nm’de görüldü.

BT-ZnPc (6) DMSO içerisinde hazırlanan çözeltisinin Uv-Vis spektrumunda Q bandı 701-683, Qvib bandı 649 ve B bandı 355 nm’de gözlemlendi. Bileşiğin DMF içerisinde hazırlanan çözeltisinin Uv-Vis spektrumunda Q bandı 698-683, Qvib bandı 647 ve B bandı 352 nm’de gözlemlendi. Bu bileşiğin THF içerisinde hazırlanan çözeltisinin Uv-Vis spektrumunda Q bandı 696-683, Q_{vib} bandı 636 ve B bandı 349 nm’de görüldü (Şekil 6.36).



Şekil 6.35 Ftalosiyenin bileşiklerinin farklı çözücülerde alınmış UV-Vis spektrumları

Ball-type Pc’lerin halkaları arasındaki güçlü etkileşim, moleküler orbitallerin bölünmesine ve dolayısıyla simetrisinin azalmasına neden olarak Q bandının bölünmesine veya genişlemesine yol açar. Bu nedenle BT-MgPc ve BT-ZnPc bileşiklerinin Uv-Vis spektrumunda normal MPc spektrumlarından farklı olarak Q bandında bölünme ve/veya genişleme görülmüştür. Spektrumlarda, Q bandının yarılmaması ve iki adet vibrasyon bantlarının görülmesi metallsiz Pclerdeki piklere özgü bir davranış olsa da burada simetri düşmesini göstermektedir.

Ftalosiyaninlerin Q bandının dalga boyunda, çözücünün kırılma indisinin artması ile kırmızıya kaymanın arttığı bilinmektedir. Kullanılan çözücülerin reaktif indeksleri DMSO (1.4793)>DMF(1.4305)>THF(1.4072) şeklindedir. BTMgPc ve BT-ZnPc bileşiklerine ait Uv-Vis spektrumları incelendiğinde çözücünün reaktif

indisinin artmasıyla Q, Qvib ve B bantlarının hafifçe kırmızı bölgeye kaydığı gözlemlendi.

BTMgPc ve BT-ZnPc bileşiklerinin agregasyon davranışları DMSO çözücüsünde farklı konsantrasyonlarda alınan Uv-Vis spektrumları ile incelendi ve Lambert-Beer yasasına uygunluğu göstermek için, Q bantlarının absorbansı ile bileşiklerin konsantrasyonları arasında doğrusal regresyon analizleri yapıldı. Her iki bileşikte de konsantrasyonun artmasıyla, monomer halkalar arasındaki güçlü etkileşimden kaynaklı oluşan agregasyon etkisiyle Q bantlarının kırmızı bölgeye kaydığı gözlemlendi. Bileşiklerin konsantrasyonun artmasıyla, Q bantlarının maksimum absorpsiyon dalga boyunun doğrusal olarak artış gösterdiği ve bu nedenle bileşiklerin Lambert-Beer yasasına uyduğu görüldü.

Pc komplekslerinin fotostabilitesi, fotoduyarlılaştırıcılar olarak uygulanmaları için önemlidir. Literatürde, fotobozunma kuantum verimi 10^{-3} ila 10^{-6} mertebeleri arasında olan bileşiklerin stabil olduğu kabul edilmiştir. Yapılan çalışmada BT-MgPc ve BT-ZnPc bileşiklerinin fotobozunma değerlerine solvent etkisinin incelenmesi için bileşiklerin THF, DMF ve DMSO içerisinde çözeltileri hazırlandı ve fotobozunma kuantum verimleri Eşitlik 3.2 yoluyla hesaplandı. Tablo 6.3'de BT-MgPc ve BT-ZnPc bileşiklerine ait fotobozunma kuantum verimleri verilmiştir. Her iki bileşik içinde fotobozunma kuantum verimleri DMSO>THF>DMF olduğu görüldü. Bileşikler, THF ve DMF içerisinde 10^{-5} - 10^{-7} mertebelerinde fotokararlılık göstermiş olup yeterli kararlılığa sahip görünmektedir.

Işık kuantumu başına üretilen singlet oksijen miktarını ifade eden singlet oksijen kuantum veriminin büyüklüğü (Φ_{Δ}), fotokatalitik reaksiyonlarda kullanılacak fotoduyarlılaştırıcıların (Pc) seçiminde önemli bir parametredir. Tablo 6.3'de BT-MgPc ve BT-ZnPc bileşiklerine ait singlet oksijen kuantum verimleri verilmiştir. Singlet oksijen kuantum verimine solvent etkisinin incelenmesi için, bileşiklerin THF, DMF ve DMSO içerisinde hazırlanan çözeltilerinin singlet oksijen kuantum verimleri Eşitlik 3.1 yoluyla hesaplandı. BT-MgPc bileşiği için singlet oksijen kuantum verimlerinin THF>DMSO>DMF ve aynı şekilde BT-ZnPc bileşiği için singlet oksijen kuantum verimlerinin THF>DMSO>DMF olduğu görüldü.

Diğer yandan diyamanyetik metallerin singlet oksijen kuantum verimini artırırken paramanyetik metaller tam tersi etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle

diyamanyetik bir metal olan çinko ile sentenlemiş BT-ZnPc bileşiğinin, paramanyetik bir metal olan magnezyum ile sentezlenmiş BT-MgPc bileşiğine göre tüm solventlerde daha yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu görüldü.

Canlıca ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda [72-74] çeşitli sübstütie gruplarla çinko ve magnezyum ball-type Pc'ler sentezlenmiştir. Tert-bütıl grubu sübstütie MgPc **Bileşik 1** ve Zn Pc **Bileşik 2** için Φ_{Δ} sırasıyla 0.81 ve 0.87, fenil grubu sübstütie MgPc **Bileşik 3** ve Zn Pc **Bileşik 4** için Φ_{Δ} sırasıyla 0.054 ve 0.035 ve karboksil grubu sübstütie MgPc **Bileşik 5** ve Zn Pc **Bileşik 6** için Φ_{Δ} sırasıyla 0.083 ve 0.0173 bulunmuştur.

Literatürde bor içeren ftalosiyanınların sentezi için sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Özçelik ve ark. [75] tarafından dört difenilborinik sübstütie ZnPc **Bileşik 7** bileşiği sentezlenmiştir. Bor gruplarının bileşiğin fotofiziksel ve fotokimyasal etkileri incelemek için bileşiğin ve bor grubu içermeyen anoloğu ile singlet oksijen kuantum verimleri ve floresans kuantum verimleri karşılaştırılmıştır. Φ_{Δ} değeri Bileşik 7 için 0.36 ve bor grubu içermeyen anoloğu için 0.41 bulunmuştur.

Başeren ve ark. [76] tarafından yapılan başka bir çalışmada ise difenikboronikası sübstütie MgPc **Bileşik 8** sentezlenmiş ve bileşiğin fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi 0.62 bulunmuştur.

Kamiloğlu [77] tarafında sentezlenen 4-{3-[(2E)-3-(2,4,5 trifluorophenyl)prop-2-enoyl]phenoxy sübstütie MgPc **Bileşik 9** ve ZnPc **Bileşik 10** bileşiklerinin singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimleri incelenmiştir. Singlet oksijen kuantum verimi MgPc için 0.046 ve ZnPc için 0.404 bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin literatürdeki flor grubu içermeyen analogları ile kıyaslandığında, flor grubu içermeyen bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri ZnPc için 0.67 ve MgPc için 0.28 olarak bulunmuş ve flor grubu içeren Pc'lerin daha düşük singlet oksijen kuantum verimine sahip oldukları görülmüştür. Bileşiklerin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardaki Uv-Vis spektrumları incelendiğinde Q bandının MgPc bileşiği için artan konsantrasyonla kırmızı bölgeye kaydığı ancak ZnPc bileşiğinin aynı dalga boyunda kaldığı görülmüştür. Pc bileşikleride agregasyon etkisiyle Q bandının kırmızı bölgeye kaydığı bilindiğinden, MgPc bileşiğinin daha düşük

singlet oksijen kuantum verimine sahip olmasının yüksek agregasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Pucelik ve ark. [71] tarafından yapılan çalışmada florlanmış polietilen glikol sübstitüe ZnPc bileşiği **Bileşik 11** ve bileşiğin florsuz analogu sentezlenmiş ve flor grubunun, bileşiğin fotodinamik etkinliği üzerine etkisi incelenmiştir. Florlu ve florsuz bileşikler için $\Phi\Delta$ sırasıyla 0.72 ve 0.61 bulunmuştur. Florlu bileşiğin singlet oksijen kuantum veriminin yüksek çıkması iki şekilde açıklanmıştır. İlk olarak flor, ağır atom etkisiyle, sistemler arası geçişi teşvik etmekte ve singlet oksijen kuantum verimini arttırmaktadır. İkinci olarak florlamanın oksijen afinitesini arttırdığı bilinmektedir, dolayısıyla florlanmış zincirler Pc molekülünü çevreleyen oksijen molekülü miktarını arttırmıştır.

Küçük ve ark. [78] tarafından yapılan çalışmada Pc bileşiklerinin flor sübstitüe gruplar içermesinin, molekülün fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu amaçla 3,5-bis(trifluoro methyl)fenil sübstitüe ZnPc **Bileşik 12** ve 3,5-dimethylfenil sübstitüe ZnPc bileşikleri sentezlenmiştir. Flor grubu içeren ZnPc bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi 0.64, diğer analog bileşiğin ise 0.46 bulunmuştur. Flor atomunun ağır metal etkisinin singlet oksijen kuantum verimini arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

Tablo 6.3 BT-MgPc, BT-ZnPc ve bazı ftalosiyenin bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri

Bileşik	Solvent	λ_{abs}/nm (Q bandı)	$\Phi\Delta$	Φ_d	Φ_F	S_Δ
BT-MgPc (5)	THF	680/694	0.85	$1,03 \times 10^{-5}$	-	-
	DMF	682/701	0.08	$8,87 \times 10^{-7}$	-	-
	DMSO	686	0.07	0,0489	0.05	8

Tablo 6.3 BT-MgPc, BT-ZnPc ve bazı ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri

BT-ZnPc (6)	THF	683/696	1.14	9,06x10 ⁻⁶	-	-
	DMF	683/698	0.09	4,28x10 ⁻⁶	-	-
	DMSO	683/701	0.30	0,0499	0.05	14
Bileşik 1⁷²	DMSO	699	0.81	2.14 x10 ⁻⁶	0.09	10
Bileşik 2⁷²	DMSO	697	0.87	0.72 x10 ⁻⁶	0.04	9
Bileşik 3⁷³	DMSO	670/701	0.054	0.47 x10 ⁻⁶	0.084	24
Bileşik 4⁷³	DMSO	681	0.035	2.20 x10 ⁻⁶	0.058	11
Bileşik 5⁷⁴	DMSO	708	0.083	1.72 x10 ⁻⁶	0.12	10
Bileşik 6⁷⁴	DMSO	707	0.173	1.88 x10 ⁻⁶	0.056	11
Bileşik 7⁷⁵	THF	694/699	0.36	4.18x10 ⁻⁵	0.11	30
Bileşik 8⁷⁶	DMSO	681	0.62	2 x10 ⁻⁴	0.053	13
Bileşik 9⁷⁷	DMSO	678/619	0.046	0.940 x10 ⁻⁵	-	-
Bileşik 10⁷⁷	DMSO	680/641	0.404	1.030 x10 ⁻⁵	-	-
Bileşik 11⁷¹	THF	671	0.72	-	0.20	4
Bileşik 12⁷⁸	DMSO	701	0.64	-	0.09	-

-
- [1] L. R. Carobeli et al., "Phthalocyanine and its formulations: a promising photosensitizer for cervical cancer phototherapy," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 12, p. 2057, 2021.
- [2] A. L. Thomas, *Phthalocyanine Research and Applications*. CRC Press, 1990.
- [3] J. E. Van Lier ve J. D. Spikes, "The chemistry, photophysics and photosensitizing properties of phthalocyanines," *Novartis Foundation Symposium*, pp. 17–39, 2007.
- [4] N. B. McKeown, *Phthalocyanine materials: Synthesis, Structure and Function*. Cambridge University Press, 1998.
- [5] R. Christie, *Colour chemistry*. Royal Society of Chemistry, 2014.
- [6] P. Saral Özdemir ve A. T. Özgüney, "Ftalosiyanin esaslı boyarmaddelerin kimyasal yapıları ve fonksiyonel tekstillerin üretilmesinde kullanımı", *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, vol. 23, no. 7, pp. 809–817, 2017.
- [7] M. K. Engel, "Single-Crystal structures of phthalocyanine complexes and related macrocycles," *Chem Inform*, vol. 34, no. 41, 2003.
- [8] G. Löbber, "Phthalocyanines," *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000.
- [9] F. H. Moser ve A. L. Thomas, *Phthalocyanine compounds*. 1963.
- [10] A. W. Snow, "Phthalocyanine Aggregation," in *The Porphyrin Handbook Phthalocyanines: Properties and Materials*, 2003.
- [11] M. Bayda, F. Dumoulin, G. L. Hug, J. Koput, R. Gorniak, ve A. Wojcik, "Fluorescent H-aggregates of an asymmetrically substituted mono-amino Zn(ii) phthalocyanine," *Dalton Transactions*, vol. 46, no. 6, pp. 1914–1926, 2017.
- [12] M. Bayda, F. Dumoulin, G. L. Hug, J. Koput, R. Gorniak, ve A. Wojcik, "Fluorescent H-aggregates of an asymmetrically substituted mono-amino Zn(ii) phthalocyanine," *Dalton Transactions*, vol. 46, no. 6, pp. 1914–1926, 2017.
- [13] M. Kandaz, M. N. U. Yaraşır, A. Koca, ve Ö. Bekaroğlu, "Synthesis, characterization and electrochemistry of novel differently octasubstituted phthalocyanines," *Polyhedron*, vol. 21, no. 3, pp. 255–263, 2002.
- [14] P. Tau ve T. Nyokong, "Synthesis, electrochemical and photophysical properties of phthalocyaninato oxotitanium(iv) complexes tetra-substituted at the and positions with arylthio groups," *Dalton Transactions*, no. 37, p. 4482, 2006.
- [15] B. Agboola, K. I. Ozoemena, ve T. Nyokong, "Synthesis and electrochemical characterisation of benzylmercapto and dodecylmercapto tetra substituted cobalt, iron, and zinc phthalocyanines complexes," *Electrochimica Acta*, vol. 51, no. 21, pp. 4379–4387, 2006.

- [16] A. Ogunsipe, D. Maree, ve T. Nyokong, "Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives," *Journal of Molecular Structure*, vol. 650, no. 1–3, pp. 131–140, 2003.
- [17] K. M. Kadish, K. M. Smith, ve R. Guilard, *Handbook of Porphyrin Science*, vol. 45. 2019.
- [18] N. B. McKeown, "The synthesis of symmetrical phthalocyanines," *Chem Inform*, vol. 35, no. 12, 2004.
- [19] O. Semyachkina-Glushkovskaya et al., "Photodynamic opening of the Blood–Brain barrier using different photosensitizers in mice," *Applied Sciences*, vol. 10, no. 1, p. 33, 2019.
- [20] V. N. Nemykin, S. V. Dudkin, F. Dumoulin, C. Hirel, A. G. Gürek, ve V. Ahsen, "Synthetic approaches to asymmetric phthalocyanines and their analogues," *ARKIVOC*, vol. 2014, no. 1, pp. 142–204, 2014.
- [21] K. M. Kadish, K. M. Smith, ve R. Guilard, *Handbook of Porphyrin Science*, vol. 15. 2019.
- [22] C. G. Claessens, U. Hahn, ve T. Torres, "Phthalocyanines: From outstanding electronic properties to emerging applications," *Chemical Record*, vol. 8, no. 2, pp. 75–97, 2008.
- [23] B. Hikmetumut, "Suda çözünür kuaterner amin türevli tetra süstitüe metalli ftalosiyeninlerin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, 2017.
- [24] E. Ahmetali, "3,5-Bis(triflorometil)fenoksi grupları içeren simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin sentezi ve karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, 2017.
- [25] K. Zeki, "Farklı yapılarıdaki tert-bütül grupları içeren metalli ftalosiyeninlerin sentezi, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri", Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, 2021.
- [26] G. De La Torre, M. Nicolau, ve T. Torres, "Phthalocyanines: synthesis, supramolecular organization, and physical properties," in Elsevier eBooks, pp. 1–111, 2001.
- [27] H. Tian ve L. Sun, "Organic photovoltaics and Dye-Sensitized solar cells," in Elsevier eBooks, pp. 567–605, 2013.
- [28] T. Furuyama, T. Sato, ve N. Kobayashi, "A bottom-up synthesis of antiaromatic expanded phthalocyanines: pentabenzotriazasmaragdyrins, i.e. norcorroles of superphthalocyanines," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 137, no. 43, pp. 13788–13791, 2015.
- [29] S. Remiro-Buenamañana et al., "Synthesis of Meso-Substituted Subphthalocyanine–Subporphyrin hybrids: Boron subtribenzodiazaporphyrins," *Angewandte Chemie*, vol. 54, no. 26, pp. 7510–7514, 2015.
- [30] A. Yu. Tolbin, V. E. Pushkarev, G. F. Nikitin, ve L. G. Tomilova, "Heteroligand and heteronuclear clamshell-type phthalocyanines: selective preparation, spectral properties, and synthetic application," *Tetrahedron Letters*, vol. 50, no. 34, pp. 4848–4850, 2009.

- [31] A. Yu. Tolbin, B. N. Tarasevich, M. K. Beklemishev, V. K. Brel, ve V. E. Pushkarev, "Clamshell-type Bis-phthalocyanine with Tetrachlorocyclotriphosphazene Intramolecular Bridge: Synthesis and Structural Evaluation by DFT, NMR and Optical Spectroscopy," *ChemistrySelect*, vol. 7, no. 29, 2022.
- [32] L. Breloy, O. Yavuz, I. Yilmaz, Y. Yagci, ve D.-L. Versace, "Design, synthesis and use of Phthalocyanines as a new class of Visible-Light photoinitiators for Free-Radical and cationic polymerizations," *Polymer Chemistry*, 2021.
- [33] Ö. Bekaroğlu, "Ball-Type Phthalocyanines: Synthesis and properties," in *Structure and bonding*, pp. 105–136, 2009.
- [34] M. Canlıca, M. R. Topçul, ve İ. Çetin, "In vitro antiproliferative effect of four ball-type phthalocyanines linked by t-butylcatechol and high singlet oxygen production," *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 73, no. 23, pp. 3291–3305, 2020.
- [35] N. Koçyiğit, Ü. E. Özen, M. Özer, B. Salih, A. R. Özkaya, ve Ö. Bekaroğlu, "Electrocatalytic Activity of Novel Ball-Type Metallophthalocyanines with Trifluoro Methyl Linkages in Oxygen Reduction Reaction and Application as Zn-Air Battery Cathode Catalyst," *Electrochimica Acta*, vol. 233, pp. 237–248, 2017.
- [36] N. Nwaji et al., "Improved nonlinear optical behaviour of ball type indium(III) phthalocyanine linked to glutathione capped nanoparticles," *Dyes and Pigments*, vol. 140, pp. 417–430, 2017.
- [37] İnternet Kaynağı: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-fact-sheet.pdf> Erişim tarihi:12.04.2024
- [38] U. Chilakamarthi ve L. Giribabu, "Photodynamic therapy: past, present and future," *Chemical Record*, vol. 17, no. 8, pp. 775–802, 2017.
- [39] J. H. Correia, J. A. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, ve Z. Yang, "Photodynamic Therapy Review: Principles, photosensitizers, applications, and future directions," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 9, p. 1332, 2021.
- [40] D. Kessel, "Photodynamic Therapy: A Brief History," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 10, p. 1581, 2019.
- [41] G. Gunaydin, M. E. Gedik, ve S. Ayan, "Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer–A review of the current clinical Status," *Frontiers in Chemistry*, vol. 9, 2021.
- [42] J. D. Spikes, "The historical development of ideas on applications of photosensitized reactions in the health sciences," in *Springer eBooks*, pp. 209–227, 1985.
- [43] J. H. Correia, J. A. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, ve Z. Yang, "Photodynamic Therapy Review: Principles, photosensitizers, applications, and future directions," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 9, p. 1332, 2021.
- [44] E. G. Hrycay ve S. M. Bandiera, "Involvement of cytochrome P450 in reactive oxygen species formation and cancer," in *Advances in pharmacology*, pp. 35–84, 2015.

- [45] S. Kwiatkowski et al., "Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 106, pp. 1098–1107, 2018.
- [46] E. G. Hrycay ve S. M. Bandiera, "Involvement of cytochrome P450 in reactive oxygen species formation and cancer," in *Advances in pharmacology*, pp. 35–84, 2015.
- [47] I. R. Politzer, G. W. Griffin, ve J. L. Laseter, "Singlet oxygen and biological systems," *Chemico-biological Interactions*, vol. 3, no. 2, pp. 73–93, 1971.
- [48] J.-H. Li, J. Wu, ve Y.-X. Yu, "Singlet oxygen vs. triplet oxygen: functions of 2D-MoO₃ catalysts in conquering catastrophic parasitic-reactions in lithium– and sodium–oxygen batteries," *Journal of Materials Chemistry. A*, vol. 9, no. 16, pp. 10186–10198, 2021.
- [49] M. Piksa, C. Lian, I. C. Samuel, K. J. Pawlik, I. D. W. Samuel, ve K. Matczyszyn, "The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy," *Chemical Society Reviews*, vol. 52, no. 5, pp. 1697–1722, 2023.
- [50] M. R. Detty, S. L. Gibson, ve S. J. Wagner, "Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 47, no. 16, pp. 3897–3915, 2004.
- [51] C. M. Allen, W. M. Sharman, ve J. E. Van Lier, "Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer," *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 05, no. 02, pp. 161–169, 2001.
- [52] D. Wöhrle, A. Hirth, T. Bogdahn-Rai, G. Schnurpfeil, ve M. Shopova, "Photodynamic therapy of cancer: Second and third generations of photosensitizers," *Russian Chemical Bulletin*, vol. 47, no. 5, pp. 807–816, 1998.
- [53] K. I. Dhanalekshmi, K. Sangeetha, P. Magesan, J. Johnson, X. Zhang, ve K. Jayamoorthy, "Photodynamic cancer therapy: role of Ag- and Au-based hybrid nano-photosensitizers," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics/Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, vol. 40, no. 10, pp. 4766–4773, 2020.
- [54] J. Kou, D. Dou, ve L. Yang, "Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications," *Oncotarget*, vol. 8, no. 46, pp. 81591–81603, 2017.
- [55] L. V. Zhorina, E. B. Chernyaeva, A. V. Agronskaya, ve M. G. Galpern, "Phthalocyanines as second generation photosensitizers for the photodynamic therapy of cancer: fluorescence and absorption spectroscopy," *Proceedings of SPIE, the International Society for Optical Engineering/Proceedings of SPIE*, 1994.
- [56] J. Karges, U. Basu, O. Blacque, H. Chao, ve G. Gasser, "Polymeric Encapsulation of Novel Homoleptic Bis(dipyrrinato) Zinc(II) Complexes with Long Lifetimes for Applications as Photodynamic Therapy Photosensitisers," *Angewandte Chemie*, vol. 58, no. 40, pp. 14334–14340, 2019.
- [57] M. Przygoda, D. Bartusik-Aebisher, K. Dynarowicz, G. Cieślak, A. Kawczyk-Krupka, ve D. Aebisher, "Cellular mechanisms of singlet oxygen in

- photodynamic therapy,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 23, p. 16890, 2023.
- [58] T. Nyokong ve E. Antunes, “Photochemical and photophysical properties of metallophthalocyanines,” in *Handbook of porphyrin science*, pp. 247–357, 2010.
- [59] WHO, 1998. Boron. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 204. Ohio, USA. pp. 1-201
- [60] İnternet Kaynağı: <https://www.mta.gov.tr/> Erişim tarihi: 01.05.2024
- [61] S. Chatterjee, N. M. Tripathi, ve A. Bandyopadhyay, “The modern role of boron as a ‘magic element’ in biomedical science: chemistry perspective,” *Chemical Communications*, vol. 57, no. 100, pp. 13629–13640, 2021.
- [62] K. Nedunchezian, N. Aswath, M. Thiruppathy, ve S. Thirugnanamurthy, “Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review,” *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016.
- [63] E. Friso vd., “A novel 10B-enriched carboranyl-containing phthalocyanine as a radio- and photo-sensitising agent for boron neutron capture therapy and photodynamic therapy of tumours: in vitro and in vivo studies,” *Photochemical & Photobiological Sciences*, vol. 5, no. 1, pp. 39–50, 2006.
- [64] C. Fabris, G. Jori, F. Giuntini, ve G. Roncucci, “Photosensitizing properties of a boronated phthalocyanine: studies at the molecular and cellular level,” *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, vol. 64, no. 1, pp. 1–7, 2001.
- [65] H. Hasan, Fluorine. The Rosen Publishing Group, Inc, 2007.
- [66] S. Swallow, “Fluorine in medicinal chemistry,” in *Progress in medicinal chemistry*, pp. 65–133, 2015.
- [67] E. Henary, S. Casa, T. L. Dost, J. C. Sloop, ve M. Henary, “The role of small molecules containing fluorine atoms in medicine and imaging applications,” *Pharmaceuticals*, vol. 17, no. 3, p. 281, 2024.
- [68] P. Shah ve A. D. Westwell, “The role of fluorine in medicinal chemistry,” *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 5, pp. 527–540, 2007.
- [69] S. Mori ve N. Shibata, “Synthesis and application of trifluoroethoxy-substituted phthalocyanines and subphthalocyanines,” *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 13, pp. 2273–2296, 2017.
- [70] S. Mori vd., “Design, synthesis, spectral investigations and biological activity of fluorinated phthalocyanine conjugated with galactose and comparison to its non-fluorinated counterpart,” *Journal of Fluorine Chemistry*, vol. 174, pp. 137–141, 2015.
- [71] B. Pucelik, I. Gürol, V. Ahsen, F. Dumoulin, ve J. M. Dąbrowski, “Fluorination of phthalocyanine substituents: Improved photoproperties and enhanced photodynamic efficacy after optimal micellar formulations,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 124, pp. 284–298, 2016.
- [72] M. Canlıca, M. R. Topçul, ve İ. Çetin, “In vitro antiproliferative effect of four ball-type phthalocyanines linked by t-butylcatechol and high singlet oxygen

- production,” *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 73, no. 23, pp. 3291–3305, 2020.
- [73] M. Canlıca, “Synthesis, photophysics, and photochemistry of ball-type phthalocyanines,” *Journal of Photochemistry and Photobiology. A, Chemistry*, vol. 384, p. 112043, 2019.
- [74] M. Canlıca, B. C. Ömür, ve B. Salih, “Synthesis, photophysical, photochemical and SO₂ sensing properties of ball-type phthalocyanines substituted with carboxyl groups,” *Inorganic Chemistry Communications/Inorganic Chemistry Communications (Online)*, vol. 103, pp. 75–81, 2019.
- [75] Ş. Özçelik, G. K. Karaoğlu, G. Gümrükçü, A. Erdoğan, ve A. Gül, “Photophysical and photochemical properties of a zinc phthalocyanine with four diphenylboronic ester moieties,” *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 769, pp. 17–23, 2014.
- [76] Ş. C. Başeren, A. Erdoğan, ve A. Gül, “Synthesis and boron interaction of new amino acid containing phthalocyanines and the precursor,” *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 866, pp. 105–111, 2018.
- [77] A. A. Kamiloglu, “Photochemical properties of fluoro-chalcone substituted peripherally tetra Zn(II)Pc and Mg(II)Pc,” *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 99, no. 3–4, pp. 185–196, 2021.
- [78] T. Küçük vd., “Photoproperties, PVP formulation and ¹⁹F NMR of a Zn phthalocyanine with 24 magnetically pseudo-equivalent fluorine atoms,” *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 23, pp. 611–618, 2019.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. F.N. Yabaş ve M. Canlıca, “Synthesis and Characterization of Metallophthalocyanines Bearing Boron and Fluorine Units,” 19th Asian Chemical Congress, İstanbul.

Projeler

1. Bor İçeren Ftalosiyanınların Singlet Oksijen ve Floresans Kuantum Verimlerine Solvent Etkisinin İncelenmesi, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü, Proje Numarası:TYL-2022-5178, Araştırmacı Öğrenci

