

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TIBBİ UYGULAMALAR İÇİN BOR İÇEREN
FTALOSİYANİNLER**

DOKTORA TEZİ

Bahar BİRSÖZ

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

ARALIK 2013

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TIBBİ UYGULAMALAR İÇİN BOR İÇEREN
FTALOSİYANİNLER**

DOKTORA TEZİ

**Bahar BİRSÖZ
(509072202)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet GÜL

ARALIK 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509072202 numaralı Doktora Öğrencisi **Bahar BİRSÖZ** ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**TIBBİ UYGULAMALAR İÇİN BOR İÇEREN FTALOSİYANİNLER**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Ahmet GÜL**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Zehra ALTUNTAŞ BAYIR**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ulvi AVCIATA
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN
İstanbul Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Ramazan ÖZTÜRK
Fatih Üniversitesi

Teslim Tarihi : 26 Kasım 2013
Savunma Tarihi : 30 Aralık 2013

Canım Babama ve Anneme,

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında engin bilgisi, tecrübesi, sabrı ve anlayışıyla bana yol gösteren, her konuda yardım ve desteğini benden esirgemeyen çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet GÜL'e;

Gerek tez çalışmalarında gerekse öğrencilik ve akademik hayatımda bana yardımcı olan değerli hocalarım, Prof. Dr. Zehra ALTUNTAŞ BAYIR, Prof. Dr. Makbule BURKUT KOÇAK, Prof. Dr. Ali CİHAN, Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN, Doç. Dr. Ramazan ÖZTÜRK, Doç. Dr. Hatice AKIN DİNÇER, Doç. Dr. Ergün GONCA, Dr. Rabia Zeynep USLU KOBAK'a;

Çalışmalarım süresince bana yardımcı olan tez izleme komite üyesi Prof. Dr. Ulvi AVCIATA'ya;

Deneysel çalışmalarım süresince tüm laboratuvar imkanlarını kullanmama olanak sağlayan Fatih Üniversitesi Kimya Bölümü'ne;

Elektrokimya çalışmalarında bana yardımcı olan Araş. Gör. Ilgın NAR'a;

Çalışmalarım sırasında bana her konuda destek ve yardımcı olan değerli arkadaşlarım, Araş. Gör. Nürüfe KEMİKLİ, Araş. Gör. Şeyda KARAMAN ERSOY, Araş. Gör. Ayşe DEMİR'e;

Tezimin yazımı sırasında göstermiş oldukları sevgi ve destekleri için ablam Zeynep TEZEL ve kardeşim Merve ALTINDAĞ'a; hayatıma mutluluk ve umut katan yeğenlerim Raci TEZEL, Zehra TEZEL, Mine ALTINDAĞ ve Mahir ALTINDAĞ'a;

Hayatımın her anında sevgisinden güç aldığım, mutluluk ve huzur kaynağım sevgili eşim Ömer TERZİ'ye;

Bugünlere gelmemi sağlayan, herşeyimi borçlu olduğum canım babam Kamil BİRSÖZ ve annem Aynur BİRSÖZ'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma TÜBİTAK 110T833 nolu proje ve İstanbul Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Bu tez kapsamında sentezlenen borlu ftalosiyanın bileşiğinin biyolojik incelemelerini gerçekleştiren Moskova Bilimler Akademisinden Dr. Igor Sivaev'e teşekkür ederim.

Aralık 2013

Bahar BİRSÖZ
(Yüksek Kimyager)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xxi
SUMMARY	xxv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi	3
2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı.....	4
2.3 Ftalosiyaninlerin İsimlendirilmesi.....	8
2.4 Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Yöntemleri.....	10
2.4.1 Metal içeren ftalosiyaninlerin sentezi	10
2.4.2 Metalsiz ftalosiyaninlerin sentezi.....	11
2.4.3 Tetrasübstitüe ftalosiyaninlerin sentezi.....	12
2.4.4 Asimetrik sübstitüe ftalosiyaninlerin sentezi	14
2.4.4.1 İstatiksel kondenzasyon yöntemi	15
2.4.4.2 Subftalosiyanin yöntemi	15
2.4.4.3 Polimerik destek yöntemi.....	16
2.5 Ftalosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri.....	17
2.6 Ftalosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri	18
2.7 Ftalosiyaninlerin Spektral Özellikleri.....	19
2.7.1 UV-Görünür bölge	19
2.7.2 FT-IR.....	21
2.7.3 ¹ H NMR.....	21
2.8 Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri.....	22
2.9 Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları	24
2.9.1 Pigment ve boyar madde alanındaki kullanımı	25
2.9.2 Katalizör olarak kullanımı.....	25
2.9.3 Optik veri depolama alanındaki kullanımı	26
2.9.4 Elektrokromik görüntüleme alanındaki kullanımı	26
2.9.5 Sıvı kristal olarak kullanımı	27
2.10 Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT)	28
2.10.1 BNCT uygulamasının temel ilkeleri	28
2.10.2 Bor nötron yakalama terapisi ajanları	30
2.10.2.1 Klinik olarak kullanılmış bor bileşikleri	30
2.10.2.2 BNCT ajanı olarak bor içeren poliaminler.....	31
2.10.2.3 BNCT ajanı olarak bor içeren amino asitler ve peptitler	32
2.10.2.4 BNCT ajanı olarak bor içeren karbohidratlar.....	33
2.10.2.5 BNCT ajanı olarak diğer bor içeren bileşikler	34

2.11 Fotodinamik Terapi	36
3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI	39
4. KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER.....	43
4.1 Kullanılan Cihazlar	43
4.2 Kullanılan Maddeler	43
4.3 Siklik Voltametre ve Kare-dalga Voltametre Ölçümleri	44
5. DENEYSEL KISIM	45
5.1 Başlangıç Maddelerinin Sentezi	45
5.1.1 4-nitroftalimid (1) sentezi [40]	45
5.1.2 4-nitroftalamid (2) Sentezi [40].....	46
5.1.3 4-nitroftalonitril (3) Sentezi [40]	46
5.1.4 (Bu ₄ N)[B ₁₂ H ₁₁ O(CH ₂ CH ₂) ₂ O] (4) sentezi [95]	47
5.2 Yeni Bileşiklerin Sentezi	47
5.2.1 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) sentezi	47
5.2.2 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoindol-1,3-diimin (6) sentezi	48
5.2.3 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyenin] (7) sentezi	49
5.2.4 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyeninatoçinko(II)] (8) sentezi	49
5.2.5 [2,9,16,23]-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyeninatokobalt(II)] (9) sentezi	50
5.2.6 [2,9,16,23]-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyeninatoplatin(II)] (10) sentezi	51
5.2.7 Dimetoksifenoksi süstitüe ftalosiyeninlerin hidrosillenme reaksiyonu... ..	52
5.2.7.1 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyenin] (11) sentezi... ..	52
5.2.7.2 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyeninatoçinko(II)] (12) sentezi.....	53
5.2.7.3 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyeninatokobalt(II)] (13) sentezi	53
5.2.7.4 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyeninatoplatin(II)] (14) sentezi.....	53
5.2.8 Sekiz adet dodekaboran birimi içeren ftalosiyeninlerin sentezi	54
5.2.8.1 Hekzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyenin (15) sentezi.....	54
5.2.8.2 Hekzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyeninatoçinko(II) (16) sentezi	54
5.2.8.3 Hekzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyeninatokobalt(II) (17) sentezi	55
5.2.8.4 Hekzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyeninatoplatin(II) (18) sentezi.....	55
5.3 Zn-Ftalosiyenin Bileşiği (16) İçin Yapılan Uygulama Ölçümleri	57
5.3.1 <i>In-vitro</i> testleri	57
5.3.2 Konfokal ve mikroskopik spektral görüntüleme ölçümleri.....	57
6. SONUÇLAR.....	59

6.1 4-nitroftalimid (1), 4-nitroftalamid (2), 4-nitroftalonitril (3), 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) ve 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izindol-1,3-diimin (6) Sentezi ve Karakterizasyonu	60
6.2 Dimetoksifenoksi Süstitüe Ftalosiyenin Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	68
6.3 Dihidroksifenoksi Süstitüe Ftalosiyenin Sentezi ve Karakterizasyonu...	75
6.4 (Bu ₄ N)[B ₁₂ H ₁₁ O(CH ₂ CH ₂) ₂ O] (4) Sentezi ve Karakterizasyonu	80
6.5 Sekiz Adet Dodekaboran İçeren Ftalosiyenin Sentezi ve Karakterizasyonu	83
6.6 Zn-Ftalosiyenin Bileşiği (16) İçin Yapılan Uygulama Sonuçları.....	90
6.6.1 Zn-ftalosiyenin bileşiğinin (16) biyolojik moleküllerle olan etkileşimi	92
6.6.2 Zn-ftalosiyenin bileşiğinin (16) hücre içi birikimi ve dağılımı.....	93
6.6.3 Zn-ftalosiyenin bileşiğinin (16) hücre içi birikme seviyesi	94
6.7 16 ve 17 Bileşikleri İçin Elektrokimya Ölçümleri.....	96
6.7.1 16 ve 17 bileşikleri için elektrokimyasal ölçüm sonuçları.....	96
6.7.2 16 ve 17 bileşikleri için spektroeletrokimyasal ölçüm sonuçları	99
KAYNAKLAR	105
EKLER.....	115
ÖZGEÇMİŞ.....	147

KISALTMALAR

Pc	: Ftalosiyanin
MPc	: Metalli ftalosiyanin
H₂Pc	: Metalsiz ftalosiyanin
SubPc	: Subftalosiyanin
SuperPc	: Superftalosiyanin
DMF	: N,N-Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMAE	: N,N-dimetilaminoetanol
DBU	: 1,8-diazobisikloundec-7-en
HOMO	: En yüksek dolu molekül orbital
LUMO	: En düşük boş molekül orbital
BNCT	: Bor Nötron Yakalama Terapisi
FT-IR	: Fourier transform infra-red
¹H NMR	: Hidrojen nükleer manyetik rezonans
¹¹B NMR	: Bor nükleer manyetik rezonans
¹³C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
PDT	: Foto dinamik terapi
THF	: Tetrahidrofuran
UV-Vis	: Ultraviyole-görünür
BPA	: 4-dihidroksiborilfenilalanin
BSH	: merkaptto-undekahidrododekaborat
BOPP	: 2,4-(dihidroksietil)dötoroporfirin IX tetrakis karboran karboksilat esteri
Cr-EL	: Cremophor EL
PBS	: Phospate Buffered Solution, Fosfat Tampon çözeltisi
BSA	: Bovine serum albumin
CV	: Siklik voltametre
SWV	: Kare dalda voltamogram
TBAP	: Tetrabutilamonyum perklorat

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 5.1 : 1 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	45
Çizelge 5.2 : 2 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	46
Çizelge 5.3 : 3 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	47
Çizelge 5.4 : 4 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	47
Çizelge 5.5 : 5 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	48
Çizelge 5.6 : 6 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	48
Çizelge 5.7 : 7 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	49
Çizelge 5.8 : 8 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	50
Çizelge 5.9 : 9 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	51
Çizelge 5.10: 10 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	52
Çizelge 5.11: 11 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.....	52
Çizelge 5.12: 12 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	53
Çizelge 5.13: 13 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	53
Çizelge 5.14: 14 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	53
Çizelge 5.15: 15 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	54
Çizelge 5.16: 16 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	54
Çizelge 5.17: 17 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	55
Çizelge 5.18: 18 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.	55
Çizelge 6.1: Bileşik 16 için DMSO, Su, CrEL emülsiyonu ve Biyolojik Moleküllerin Sulu Çözeltileri içindeki Floresans Karakteristiği.....	91

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Ftalosiyanin ilk sentez reaksiyonu.	3
Şekil 2.2 : Porfirin (P), Porfirazin (Pz), Ftalosiyanin (Pc).....	5
Şekil 2.3 : Sandviç türü çift katlı (Pc_2M) veya üç katlı (Pc_3M_2) kompleksinin yapısı.	6
Şekil 2.4 : Eksenel olarak süstitüe edilmiş ftalosiyaninlerin yapısı.....	6
Şekil 2.5 : Subftalosiyaninler ve süperftalosiyaninlerin yapısı.	7
Şekil 2.6 : Naftaltoftalosiyanin, antrasenftalosiyanin ve fenantroftalosiyaninler.....	8
Şekil 2.7 : Pc halka sisteminin kabul edilen numaralandırması.	9
Şekil 2.8 : Pc halka sisteminin basit isimlendirilme şeması.	9
Şekil 2.9 : Ftalosiyanin sentezi için kullanılan bazı başlangıç maddeleri.	10
Şekil 2.10 : MPC'nin sentez şeması: başlangıç maddeleri ve şartlar, <i>i.</i> Metal tuzu ile yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içerisinde (kinolin gibi) ısıtma, <i>ii.</i> Üre ve metal tuzu varlığında yüksek kaynama noktasına sahip çözücü ile ısıtma, <i>iii.</i> Metal tuzu ile etanolde ısıtma.	11
Şekil 2.11 : 4-nitroftalonitrilin sentez şeması.	13
Şekil 2.12 : Tetrasüstitüe ftalosiyaninin yapısal izomerleri.....	13
Şekil 2.13 : 3-nitroftalonitrilin sentezi.....	14
Şekil 2.14 : Asimetrik ftalosiyaninlerin sentez şeması.	15
Şekil 2.15 : Subftalosiyanin yöntemi ile asimetrik ftalosiyanin sentezi.....	16
Şekil 2.16 : Polimerik destek yöntemiyle asimetrik süstitüe ftalosiyanin sentezi... ..	16
Şekil 2.17 : MPC'lerin enerji diyagramı [49].....	19
Şekil 2.18 : Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV absorpsiyon pikleri.	20
Şekil 2.19 : 1,1-dietil-2,2-siyanin klorür bileşiğine ait absorpsiyon spektrumu.....	23
Şekil 2.20 : $LnPc_2$ molekülünün elektrokromik dönüşümü.....	26
Şekil 2.21 : ^{10}B 'un nükleer tepkimesi.	28
Şekil 2.22 : BNCT uygulamasında kullanılan kimyasal modeli.....	29
Şekil 2.23 : Polihedral boran anyonları.	30
Şekil 2.24 : Bor içeren aminler.	32
Şekil 2.25 : Bor içeren poliaminler.....	32
Şekil 2.26 : Bor içeren aminoasitler ve peptit türevleri.	33
Şekil 2.27 : Karbohidratların karboran içeren türevleri.....	34
Şekil 2.28 : Bor içeren porfirinler.....	35
Şekil 2.29 : Hematoporfirinin yapısı	37
Şekil 5.1 : 4-nitroftalimid (1) sentezi.....	45
Şekil 5.2 : 4-nitroftalamid (2) sentezi.	46
Şekil 5.3 : 4-nitroftalonitril (3) sentezi.	46
Şekil 5.4 : 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) sentezi.	48
Şekil 5.5 : 5-(3,5- dimetoksifenoksi)izoinol-1,3-diimin (6) sentezi.	48
Şekil 5.6 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanin] (7) sentezi.	49
Şekil 5.7 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyaninato çinko] (8) sentezi.	50

Şekil 5.8 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimato kobalt] (9) sentezi.	51
Şekil 5.9 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimato platin] (10) sentezi.	51
Şekil 5.10 : Dihidroksifenoksi süstitüe ftalosiyanim (11), (12), (13), (14) sentezi. .	52
Şekil 5.11 : Sekiz adet dodekaboran birimi içeren ftalosiyanimlerin (15), (16), (17), (18) sentezi.	56
Şekil 6.1 : 1-3 bileşiklerinin sentez şeması.	60
Şekil 6.2 : 1, 2 bileşiklerine ait FT-IR spektrumu.	61
Şekil 6.3 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	62
Şekil 6.4 : 4, 5 bileşiklerinin sentez şeması.	63
Şekil 6.5 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	64
Şekil 6.6 : 5 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	65
Şekil 6.7 : 5 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	65
Şekil 6.8 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	66
Şekil 6.9 : 6 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	67
Şekil 6.10 : 6 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	67
Şekil 6.11 : Dimetoksifenoksi süstitüe metallsiz, çinko, kobalt, platin ftalosiyanim bileşikleri (7, 8, 9, 10).	69
Şekil 6.12 : 7, 8, 9, 10 bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.	70
Şekil 6.13 : 7 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	71
Şekil 6.14 : 8 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	71
Şekil 6.15 : 10 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	72
Şekil 6.16 : 7 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	72
Şekil 6.17 : 8 ve 10 bileşiklerine ait ¹³ C NMR spektrumu.	73
Şekil 6.18 : 7, 8, 9, 10 nolu ftalosiyanim bileşiklerine ait UV-vis spektrumu.	74
Şekil 6.19 : Dihidroksifenoksi süstitüe metallsiz, çinko, kobalt, platin ftalosiyanim bileşikleri (11, 12, 13, 14).	75
Şekil 6.20 : 11, 12, 13, 14 bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.	76
Şekil 6.21 : 11 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	77
Şekil 6.22 : 12 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	77
Şekil 6.23 : 14 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	78
Şekil 6.24 : 11 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	78
Şekil 6.25 : 12 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	79
Şekil 6.26 : 11, 12, 13, 14 nolu ftalosiyanim bileşiklerine ait UV-vis spektrumu.	79
Şekil 6.27 : Okzonyum süstitüe kloso-dodekaborat bileşiği (4).	80
Şekil 6.28 : (Bu ₄ N)[B ₁₂ H ₁₁ O(CH ₂ CH ₂) ₂ O] (4) bileşiğinin sentez mekanizması.	81
Şekil 6.29 : 4 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	81
Şekil 6.30 : 4 bileşiğine ait ¹¹ B NMR spektrumu.	82
Şekil 6.31 : 8 adet kloso-dodekaborat içeren metallsiz, çinko, kobalt, platin ftalosiyanim bileşikleri (15, 16, 17, 18).	83
Şekil 6.32 : 15, 16, 17, 18 bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.	84
Şekil 6.33 : 15 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	86
Şekil 6.34 : 16 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	86
Şekil 6.35 : 18 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	87
Şekil 6.36 : 15 ve 16 bileşiklerine ait ¹¹ B NMR spektrumu.	88
Şekil 6.37 : 18 bileşiğine ait ¹¹ B NMR spektrumu.	89
Şekil 6.38 : 15, 16, 17, 18 nolu ftalosiyanim bileşiklerine ait UV-vis spektrumu.	90
Şekil 6.39 : Saf DMSO içinde (tam çizgi) ve 1% CrEL içeren DMSO içinde (kesikliçizgi) 16 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	92

Şekil 6.40 : Bileşik 16'nın A549 hücreleri içindeki hücreiçi dağılımı. Sol: hücrelerdeki bileşik 16'nın konfokal floresans görüntüleri. Sağ: hücrelerin iletilen ışık görüntüsü; bar 10 µm yi belirtir. Hücreler bileşik 16 (8 µM) ile inkübe edilmiştir 1 (a), 3 (b) ve 6 (c) saat.....	94
Şekil 6.41 : Bileşik 16'nın sitoplazma içindeki tipik hücre içi floresans spektrumu (kesikli çizgi) ve bileşik 16'nın %1 CrEL çözeltisi içindeki model spektrumu (tam çizgi).....	95
Şekil 6.42 : Bileşik 16'nın A549 hücreleri içindeki birikme ve alıkonması. (a) farklı bileşik 16 derişimleri ile 3 saat boyunca hücrelerin inkübe edilmesi sonucu bileşik 16'nın birikimi. (b) 30 µM bileşik 16 ile inkübe edilen bileşik 16'nın alınıımı (tam çizgi) ve 30 µM bileşik 16 ile 3 saat boyunca yapılan inkübasyon ardından konjugatsız ortam içerisindeki hücrelerde bileşik 16'nın alıkonması (kesikli çizgi).	96
Şekil 6.43 : Fenoksi sübtitüe dodekaborat bileşiğinin DMSO/TBAP içerisindeki siklik (CV) ve kare dalga voltamogramları (SWV).	97
Şekil 6.44 : (a) 16 bileşiğinin farklı tarama hızlarındaki (25 mVs ⁻¹ -500 mVs ⁻¹) CV ölçümleri. (b, c) 16 bileşiğinin DMSO/TBAP içindeki SWV ölçümleri.....	98
Şekil 6.45 : (a) 17 bileşiğinin farklı tarama hızlarındaki (25 mVs ⁻¹ -500 mVs ⁻¹) CV ölçümleri. (b) 17 bileşiğinin DMSO/TBAP içindeki SWV ölçümleri....	99
Şekil 6.46 : Bileşik 16'nın spektroeletrokimyası. (a) E _{app} = -0.85 V. (b) E _{app} = -1.4 V. (c) E _{app} = 1.00 V. (d) Bileşik 16'nın kromatisite diyagramı: (1) nötr ZnPc, (2) [ZnPc ³⁻], (3) [ZnPc ⁴⁻], (4) E _{app} = 1.00V.....	100
Şekil 6.47 : Bileşik 17'nin spektroeletrokimyası. (a) E _{app} = -0.9 V(iç grafik: E _{app} = -0.4 V). (b) E _{app} = -1.4 V (iç grafik: E _{app} = 1 V). (c) Bileşik 17'nin kromatisite diyagramı: (1) nötr CoPc, (2) [Co(I)Pc ²⁻], (3) [Co(I)Pc ³⁻].	102
Şekil A.1 : 1 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	116
Şekil A.2 : 2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	116
Şekil A.3 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	117
Şekil A.4 : 4 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	117
Şekil A.5 : 4 bileşiğine ait ¹¹ B-NMR spektrumu.	118
Şekil A.6 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	118
Şekil A.7 : 5 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	119
Şekil A.8 : 5 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	119
Şekil A.9 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	120
Şekil A.10 : 6 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	120
Şekil A.11 : 6 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	121
Şekil A.12 : 7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	121
Şekil A.13 : 7 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	122
Şekil A.14 : 7 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	122
Şekil A.15 : 7 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	123
Şekil A.16 : 8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	123
Şekil A.17 : 8 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	124
Şekil A.18 : 8 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	124
Şekil A.19 : 8 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	125
Şekil A.20 : 9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	125
Şekil A.21 : 9 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	126
Şekil A.22 : 10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	126
Şekil A.23 : 10 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	127
Şekil A.24 : 10 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	127
Şekil A.25 : 10 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	128

Şekil A.26 : 11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	128
Şekil A.27 : 11 bileşiğine ait ^1H-NMR spektrumu.	129
Şekil A.28 : 11 bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu.	129
Şekil A.29 : 11 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	130
Şekil A.30 : 12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	130
Şekil A.31 : 12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	131
Şekil A.32 : 12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	131
Şekil A.33 : 12 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	132
Şekil A.34 : 13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	132
Şekil A.35 : 13 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	133
Şekil A.36 : 14 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	133
Şekil A.37 : 14 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	134
Şekil A.38 : 14 bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu.	134
Şekil A.39 : 14 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	135
Şekil A.40 : 15 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	135
Şekil A.41 : 15 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	136
Şekil A.42 : 15 bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu.	137
Şekil A.43 : 15 bileşiğine ait ^{11}B-NMR spektrumu.	137
Şekil A.44 : 15 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	138
Şekil A.45 : 16 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	138
Şekil A.46 : 16 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	139
Şekil A.47 : 16 bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu.	140
Şekil A.48 : 16 bileşiğine ait ^{11}B-NMR spektrumu.	140
Şekil A.49 : 16 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	141
Şekil A.50 : 17 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	141
Şekil A.51 : 17 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	142
Şekil A.52 : 18 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	142
Şekil A.53 : 18 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	143
Şekil A.54 : 18 bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu.	144
Şekil A.55 : 18 bileşiğine ait ^{11}B-NMR spektrumu.	144
Şekil A.56 : 18 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.	145

TIBBİ UYGULAMALAR İÇİN BOR İÇEREN FTALOSİYANİNLER

ÖZET

Ftalosiyanınlar, birbirilerine mezo konumlardaki azot atomlarıyla bağlanan dört adet isoindol ünitesinden oluşan makroheterohalkalı bileşiklerdir. Porfirinlerin sentetik analogları olarak bilinirler. 2-boyutlu 18 adet π -elektronu içeren bu aromatik sistemler periyodik cetveldeki çoğu elementle koordinasyon kompleksi oluşturabilmektedirler.

Ftalosiyanınlar; çok çeşitli uygulama alanında ihtiyaç duyulan spesifik özelliklerin yapıya kazandırılabilmesi için ftalosiyanın halkasının modifikasyonuna olanak sağlayan esnek kimyasal sistemlere sahiptirler. Yüksek termal kararlılık, kimyasal dayanıklılık, yüksek renklendirme özelliği, yarı-iletkenlik, fotoiletkenlik, katalitik aktivite gibi üstün özellikleri nedeniyle ftalosiyanın ve türevleri detaylı bir şekilde incelenmiş ve çok farklı alanlardaki olası uygulamaları tespit edilmiştir.

Ftalosiyanınların tıbbi uygulamalardaki kullanılabilirliği son yıllarda üzerinde önemle durulan noktalardan biri olmuştur. Ftalosiyanınlar optik spektrumun kırmızı bölgesindeki (600-800 nm) güçlü absorpsiyonlarından dolayı son yıllarda kanser tedavisinde fotodinamik terapi (PDT) yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak bu uygulamalar için bileşiklerin polar çözücülerde iyi çözünmesi gerekmektedir. Bunun yanında, porfirin ve ftalosiyanınların tümör yapılarında birikebilme kapasitesinden dolayı kanser tedavisi için kullanılan ve BNCT olarak tanımlanan Bor Nötron Yaklaşma Terapisi uygulamasında da kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Ftalosiyanın ve porfirin gibi tetrapirel türevlerine birden fazla süstitüe grubun bağlanabilmesi nedeniyle bu bileşikler BNCT yöntemi için ilgi çekici bileşikler haline gelmiştir. Böylelikle hedef hücreye yüksek derişimde bor yüklemesi yapılabilmektedir.

Ftalosiyanınlar konusunda çok fazla sayıda çalışma bulunmasına rağmen subftalosiyanınlar ve karboran süstitüe ftalosiyanınlar dışında bor içeren ftalosiyanın ve türevlerine yoğun bir ilgi gösterilmemiştir.

Çalışmanın ilk kısmında; öncelikle başlangıç maddeleri sentezlenmiştir. Literatürde yer alan 4-nitroftalimid (1), 4-nitroftalamid (2), 4-nitroftalonitril (3) ve $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ (4) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 4-nitroftalonitril (3) bileşiğinin 3,5-dimetoksifenol bileşiği ile baz-katalizli nükleofilik aromatik yerdeğıştirme reaksiyonu sonucu literatürde yer almayan 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) bileşiği elde edilmiştir. Diğer bir başlangıç maddesi olan ve literatürde yer almayan 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoidol-1,3-diimin (6) bileşiğinin sentezi ise kuru metanol içerisindeki 5 bileşiğinin kuru sodyum metoksit eklenerek amonyak gazı altında önce oda sıcaklığında 2 saat süreyle daha sonra geri soğutucu altında 8 saat süreyle kaynatılarak karıştırılmasıyla elde edilmiştir.

Dinitril bileşiğinin (5) FT-IR spektrumunda, $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimine ait şiddetli pikin 2226 cm^{-1} ortaya çıkması hedeflenen yapının oluştuğunu göstermiştir. C-O-C

piki 1250 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. Aromatik protonlar 7,74-6,23 ppm arasında ve $\text{CH}_3\text{-O}$ protonları 3,81 ppm'de gözlenmiştir. 5'ün ^{13}C NMR spektrumunda nitril gruplarının varlığı 115,46 ve 115,03 ppm aralığında rastlanan sinyaller ile metoksi gruplarının varlığı ise 55,65 ppm civarındaki pikler ile kanıtlanmıştır. **6** bileşiğinin yapısı nitril gruplarına ait absorpsiyon bandının (2226 cm^{-1}) kaybolması ve C=NH grubuna ait şiddetli bir pikin 1593 cm^{-1} 'de ortaya çıkmasıyla kanıtlanmıştır. Diiminoizindolin grubuna ait imin protonu, ^1H -NMR spektrumunda 7,20 ppm'deki pik ile de karakterize edilmiştir. **6**'nın ^{13}C NMR spektrumunda nitril gruplarından kaynaklanan 115 ppm civarındaki karbon piklerinin kaybolması ve C=NH karbon piklerinden kaynaklanan 161,48 ve 169,3 ppm'deki sinyallerin varlığı bu yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Çalışmanın ikinci kısmında; tetradimetoksifenoksi sübstituentler içeren metalsiz (**7**), çinko (**8**), kobalt (**9**) ve platin ftalosiyanın (**10**) sentezi gerçekleştirilmiştir. **7** bileşiği ftalonitril türevinin (**5**), 1-pentanol içerisinde azot atmosferi altında çözünmesi, lityum metali ilavesiyle geri soğutucu altında kaynatılması ve ardından asit çözeltisi ile muamele edilerek çöktürülmesi sonucu sentezlenmiştir. **8** bileşiğinin sentezi **5**'in DMF, çinko(II)asetat ve DBU ortamında 24 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bir başka dimetoksifenoksi sübstitüe ftalosiyanın bileşiği olan kobalt ftalosiyanın (**9**) bileşiğinin sentezi ise metalsiz ftalosiyanın (**7**) bileşiğinin CoCl_2 ile DMF içerisinde 80°C 'de 18 saat süreyle karıştırılarak muamelesinin ardından gerçekleşmiştir. 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izindol-1,3-diimin (**6**) bileşiğinin PtCl_2 ile DMAE içerisinde geri soğutucu altında kaynatılmasının ardından **9** bileşiği elde edilmiştir.

7, 8, 9 ve **10** nolu ftalosiyanınların IR spektrumlarında $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimine ait 2226 cm^{-1} frekansında gözlenen pikin kaybolması, $1203\text{-}1041\text{ cm}^{-1}$ civarındaki C-O-C pikinin varlığını koruması bu bileşiklerin sentezini doğrulamaktadır. **7, 8 ve 10** nolu ftalosiyanın bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumunda, metoksi protonlarına ait pikler 3,83-3,48 ppm civarında kendini gösterirken, sadece **7** ftalosiyanınin spektrumunda gözlenen -2,1 ppm'deki pik metalsiz halka çekirdeğinde bulunan N-H piklerini ifade etmektedir. **7, 8, 9** ftalosiyanın bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumunda ortaya çıkan 54,40-55,20 ppm civarındaki metoksi gruplarına ait pikin varlığı bileşiklerin yapısını doğrulamaktadır. **7** ftalosiyanınin UV-vis spektrumunda gözlenen yarılmış haldeki Q bandının (667 nm , 701 nm) varlığı metalsiz **7** ftalosiyanınin yapısının bir kanıtıdır. Metalli **8, 9, 10** ftalosiyanın bileşikleri için Q bandına ait absorpsiyon pikleri sırasıyla 680, 671 ve 651 nm civarında gözlenmektedir.

Çalışmanın üçüncü kısmında; tetradimetoksifenoksi sübstituentler içeren metalsiz (**7**), çinko (**8**), kobalt (**9**) ve platin ftalsoiyanın (**10**) bileşiklerinin hidroksi türevlerine dönüştürülerek tetradihidroksifenoksi sübstitüe ftalosiyanınler (**11, 12, 13, 14**) oluşturulmuştur. Bu amaçla diklorometan içinde çözünmüş halde ki **7, 8, 9, 10** bileşiklerine, BBr_3 -80°C 'de eklenmiş, karışımın 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmasının ardından **11, 12, 13, 14** bileşikleri elde edilmiştir.

11, 12, 13, 14 bileşiklerinin IR spektrumlarında -OH gruplarına ait gerilme bandı geniş bir pik şeklinde 3226 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. **11, 12, 14** bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumlarında, fenolik OH proton sinyalleri sırasıyla 4,04 ppm, 4,22 ppm, 4,28 ppm civarında ortaya çıkması metoksi sübstitüe ftalosiyanınlerin hidroksillendiğini kanıtlamaktadır. **11, 12, 14**'ün ^{13}C -NMR spektrumlarında O-CH_3 gruplarına ait 55 ppm civarındaki piklerin gözlenmemesi bileşiklerin hidroksillenme

işleminin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Metalsiz **11** ftalosiyaninin absorpsiyon spektrumunda Q bandı yarılmış halde 663, 699 nm’de gözlenmektedir. **12, 13, 14** ftalosiyanin bileşiklerine ait absorpsiyon spektrumlarında ise Q bandı sırasıyla 677, 669, 606 nm’de ortaya çıkmaktadır.

Çalışmanın son aşamasında; periferel pozisyonlarda dietilenoksifenoksi gruplarıyla bağlanmış sekiz adet dodekaboran sübstitüenti bulunduran metalsiz (**15**), çinko (**16**), kobalt (**17**), platin (**18**) ftalosiyaninler sentezlenmiştir. Asetonitril veya aseton içerisinde çözünmüş halde bulunan **11, 12, 13, 14** bileşikler (Bu₄N)[B₁₂H₁₁O(CH₂CH₂)₂O] (**4**) ile K₂CO₃ ve Bu₄NBr ilavesiyle birlikte 24 saat süreyle geri soğutucu altında reaksiyona sokulur ve halka açılma reaksiyonu sonucu **15, 16, 17, 18** bileşikler elde edilir.

15, 16, 17, 18 bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında 3226 cm⁻¹’deki geniş –OH gerilme bandının kaybolması ve B-H gerilme titreşimleri için 2468 cm⁻¹’deki şiddetli pikin varlığı hedeflenen yapıların oluştuğunu açık bir şekilde kanıtlamıştır. **15, 16, ve 18** bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında, 64 adet butil grubuna ait protonların varlığı ftalosiyanine ait sayıca daha düşük olan aromatik protonların gözlenmesini zorlaştırmaktadır. Ftalosiyanine ait protonlar ancak bu bölgeye ait sinyallerin büyütülmesi durumunda farkedilebilmektedir. **15, 16, 18** bileşikler için Bu₄N⁺ protonlarına ait pikler 0,93-0,99 ppm, 1,30-1,38 ppm, 1,56-1,62 ppm, 3,16-3,23 ppm aralıklarında gözlenirken, fenoksietoksi gruplarına ait protonların varlığı sırasıyla 3,44, 3,40, 3,42 ppm’de gözlenmektedir. **15, 16 ve 18** nolu ftalosiyanin bileşiklerinde bulunan 16 adet tetrabutylamonyum grupları ¹³C-NMR spektrumunda ftalosiyanine ait aromatik karbonların ve alifatik karbonların gözlenmesine engel olmaktadır. 16 adet tetrabutylamonyum gruplarında bulunan 256 adet karbon atomu, ftalosiyaninde bulunan 16 adet karbon, benzen gruplarından gelen 24 adet karbon ve CH₂-O karbonlarından gelen 32 adet karbon atomuna ait titreşim sinyallerinin gözlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle **15, 16, 18** bileşiklerine ait ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde sadece bileşik içerisinde yoğun olarak bulunan tetrabutylamonyum gruplarına ait karbon atomlarının titreşim pikleri gözlenmektedir. **15, 16, 18** bileşiklerine ait ¹¹B-NMR spektrumlarında 12 adet bor atomu için dört farklı titreşim sinyali gözlenmektedir. **15** ftalosiyaninin ¹¹B-NMR spektrumunda 6,51 ppm’de singlet, -17,49 ppm’de üst üste çakışmış halde iki dublet ve -22,99 ppm’de dublet olmak üzere dört adet sinyal gözlenmektedir.

Redoks açısından inaktif bir metal olan Zn(II) içermesi sebebiyle **16** nolu bileşik spektroeletrokimyasal ölçümler boyunca halka temelli karakter sergilemiştir. **17** nolu bileşik için elde edilen ilk indirgenme çiftinin kobalt(I) türünün oluşumundan kaynaklandığı, -1,4 V potansiyelinde oluşan diğer indirgenme durumu ise halka temelli redoks işlemlerinden dolayı oluştuğu anlaşılmaktadır.

Bu tezin çalışma amacı kapsamında olan bor içeren bileşiklerin tıbbi alanlardaki uygulama çalışmaları dolayısıyla **16** nolu ftalosiyanin bileşiğinin biyolojik moleküllerle olan etkileşimi ve hücre içi birikme seviyesi incelenmiştir. Sonuç olarak; bir hücredeki sitoplazma hacminin ca. 1,2×10⁻¹² L olduğu düşünülürse, **16**’nın hücre başına sağladığı birikme miktarının 2,4×10⁷ bor atomu olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Teorik olarak yapılan tahminlere göre etkili bir BNCT uygulaması için bu değer hücre başına 10⁹ bor atomu olarak belirlenmiştir. Yüksek negatif yüke ve düşük hücre içi birikime rağmen **16** bileşiği tümör hücrelerinde yüksek seviyede bor birikimine neden olmuştur ve bu durum yeni bor içeren ftalosiyanin modelleri için umut vericidir.

BORON SUBSTITUTED PHTHALOCYANINES FOR MEDICINAL APPLICATIONS

SUMMARY

Phthalocyanines are macroheterocyclic compounds which comprise four isoindole units linked by nitrogen atoms at the meso position. They are known as the synthetic porphyrin analogues. These tetrapyrrolic macrocycles containing, a two-dimensional 18 π - electron aromatic system can form coordination complexes with most elements of the periodic table.

Phthalocyanines have a versatile chemical system that is necessary to modify the phthalocyanine core for a broad range of applications in order to meet specific qualities suitable for their applications. Phthalocyanines and their derivatives have been extensively studied and found numerous applications in widely different areas due to their distinct properties like high thermal stability, chemical resistance, high colouring property, semiconductivity, photoconductivity, catalytic activity, etc.

The availability of phthalocyanines in medicinal applications has been one of the most important research subjects in recent years. Phthalocyanines have also been successfully used in photodynamic therapy of cancer (PDT) due to their intense absorption in the red region (600-800 nm) of the optical spectrum. For such applications a good solubility in polar solvents is preferred. Besides this, the availability of phthalocyanines and porphyrins in Boron Neutron Capture Therapy, known as BNCT, has been studied because of accumulation capacity of porphyrins and phthalocyanines in tumour structures. Because of the reason that more than one substituted groups can be connected to the tetrapyrrole derivatives such as porphyrin and phthalocyanines, these macrocyclic compounds have become of interest for BNCT method. Thus high concentration of boron can be installed to the target cell.

Although phthalocyanines have been extensively studied, not much attention has been paid to the boron containing phthalocyanine derivatives except for sub-phthalocyanines and carborane substituted ones.

In the first part of this study; firstly, starting materials were prepared. The synthesis of 4-nitrophthalimide (**1**), 4-nitrophthalamide (**2**), 4-nitrophthalonitrile (**3**) and $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ (**4**) were done according to the literature. 4-(3,5-dimethoxyphenoxy)phthalonitrile (**5**), which is not found in literature, was prepared by a base-catalyzed nucleophilic aromatic displacement of 4-nitrophthalonitrile with 3,5-dimethoxyphenol. The other novel starting material, 5-(3,5-dimethoxyphenoxy)isoindol-1,3-diimine (**6**), was prepared by the reaction of **5** in dry methanol with dry sodium methoxide under ammoniacal atmosphere at room temperature for 2 hours, than for 8 hours at reflux.

The FT-IR spectrum of dinitrile **5** confirmed the proposed structure by the appearance of an intense peak at (2226 cm^{-1}) for $\text{C}\equiv\text{N}$ stretching vibrations. C-O-C peak came out at 1250 cm^{-1} . The aromatic protons appeared at 7.74-6.23 ppm and $\text{CH}_3\text{-O}$ protons were observed at 3.81 ppm. The presence of nitrile groups was also

evidenced by signals at 115.46 and 115.03 ppm, the presence of methoxy groups was identified by the signals at 55.65 ppm in the ^{13}C NMR of **5**. The structure of **6** was confirmed by the disappearance of the absorption bands of nitrile groups (2226 cm^{-1}) and appearance of intense band attributed to the C=NH group at 1593 cm^{-1} . The signal at 7.20 ppm in ^1H -NMR spectrum of **6** of imine proton belongs to diiminoisoindoline group. The ^{13}C -NMR spectrum proves the structure of **6** by the disappearance of nitrile group signals at around 115 ppm and appearance of C=NH carbon peaks at around 161.48 and 169.3 ppm.

In the second part of this study; the synthesis of metal-free (**7**), zinc (**8**), kobalt (**9**) and platinum (**10**) phthalocyanines substituted with tetradimethoxyphenoxy groups were done. Phthalocyanine **7** was synthesized by the treatment of phthalonitrile derivative (**5**) with lithium metal in 1-pentanol under nitrogen atmosphere and by precipitating with addition of acid. The synthesis of **8** was done by refluxing the compound in DMF, zinc(II)acetate and DBU for 24 hours. Another dimethoxyphenoxy substituted phthalocyanine compound, cobalt phthalocyanine (**9**), was synthesized by the treatment of metal-free phthalocyanine (**7**) with CoCl_2 in DMF at 80°C for 18 hours. Phthalocyanine **9** was obtained by refluxing 5-(3,5-dimethoxyphenoxy)isoindoline-1,3-diimine (**6**) with PtCl_2 in DMAE.

The IR spectrums of phthalocyanines **7**, **8**, **9**, **10** confirmed the structures of target compounds by exhibiting the disappearance of $\text{C}\equiv\text{N}$ band at 2226 cm^{-1} and the presence of C-O-C peak around $1203\text{--}1041\text{ cm}^{-1}$. The ^1H -NMR spectrums of **7**, **8** and **10** showed the signals of methoxy protons at around 3.83-3.48 ppm, whereas the signal at -2.1 ppm that indicates the N-H peaks in metal-free cyclic core was present in the spectrum of **7**. The ^{13}C -NMR spectrums of **7**, **8** and **10** demonstrated the formation of complex by the presence of signals belong to methoxy groups at around 54.40-55.20 ppm. The splitting of Q-band (667 nm, 701 nm) in UV-vis spectrum of **7** confirmed the structure of metal-free **7**. The absorption peaks belong to Q-band of **8**, **9** and **10** observed around 680, 671 and 651 nm.

At the third part of this work, tetradimethoxyphenoxy substituted metal-free (**7**), zinc (**8**), cobalt (**9**) and platinum (**10**) phthalocyanines were deprotected with BBr_3 and tetrahydroxyphenoxy substituted phthalocyanines (**11**, **12**, **13**, **14**) were obtained. For this purpose, BBr_3 was added at -80°C to the solutions of **7**, **8**, **9**, **10** in dichloromethane, after mixing the solutions for 24 hours at room temperature compounds of **11**, **12**, **13** and **14** were obtained.

In the FT-IR spectrums of **11**, **12**, **13**, **14** the stretching band for the -OH groups appeared at 3226 cm^{-1} as a broad peak. According to the ^1H -NMR spectrums of **11**, **12** and **14** the appearance of phenolic OH proton signals at 4.04 ppm, 4.22 ppm, 4.28 ppm respectively proved deprotection of methoxy substituted phthalocyanines. The hydroxylation process was confirmed by the appearance of O- CH_3 peak at around 55 ppm in ^{13}C -NMR spectrums of **11**, **12** and **14**. The absorption spectrum of metal-free phthalocyanine **11** showed the Q-band splitted as 663 nm, 699 nm. The absorption spectra of **12**, **13** and **14** showed the Q bands at 677, 669nm, 606 nm respectively.

In the last part of this work, metal-free (**15**), zinc (**16**), cobalt (**17**) and platinum (**18**) phthalocyanines with eight dodecaborate substituents bonded with diethyleneoxyphenoxy groups at peripheral positions were synthesized. The solution of **11**, **12**, **13**, **14** phthalocyanines in acetonitrile or acetone was reacted with $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ (**4**) and refluxed with addition of K_2CO_3 and Bu_4NBr for 24 hours, as a result of ring opening reaction **15**, **16**, **17**, **18** were obtained.

The FT-IR spectra of **15**, **16**, **17** and **18** clearly indicated the formation of proposed structure by the disappearance of broad -OH stretching band at around 3226 cm^{-1} and the appearance of intense B-H stretching band at around 2468 cm^{-1} . In the ^1H -NMR spectrum of **15**, **16**, **17**, **18** it was hard to observe the aromatic protons of phthalocyanine ring, which was lower in number, because of protons of 64 butyl groups. The protons belong to phthalocyanine ring could be noticed in the case of expansion of the signals in this region. The Bu_4N^+ protons of **15**, **16**, **18** observed in the range of 0.93-0.99 ppm, 1.30-1.38 ppm, 1.56-1.62 ppm, 3.16-3.23 ppm, whereas protons of phenoxyethoxy groups observed at 3.44, 3.40, 3.42 ppm, respectively. The presence of 16 tetrabutylammonium groups of **15**, **16**, **18** prevented the observation of aromatic and aliphatic carbons belong to phthalocyanine also in ^{13}C -NMR spectra. 256 carbon atoms present in 16 tetrabutylammonium groups complicated the observation of the signals of 16 carbon atoms belong to phthalocyanine, 24 carbon atoms belong to benzene groups and 32 carbon atoms belong to $\text{CH}_2\text{-O}$ groups. Because of that reason, the ^{13}C -NMR spectra of **15**, **16**, **18** showed just the signals came from tetrabutylammonium groups. ^{11}B -NMR data of **15** indicated the signals at 6.51 ppm (s), -17.49 ppm (two overlapped doublet peak) and -22.99 ppm (d). That of phthalocyanine **16** exhibited the signals at 6.48 ppm (s), -17.24 ppm (two overlapped doublet peak) and 23.04 ppm (d). ^{11}B -NMR data of **18** indicated four signals at 6.44 ppm (s), -17.20 ppm (two overlapped doublet peak) and -20.29 ppm (d).

Compound **16** displays ring-based characters during spectroelectrochemical measurements due to the redox inactive metal at the core. the first reduction couple of compound **17** is ascribed to the formation of cobalt (I) species. Further reduction of **17** at -1.4 V indicates a ring based redox process.

In the case of the aim of this study, which is medicinal applications of boron substituted phthalocyanines, interactions of **16** with biological molecules and its intracellular accumulation and distribution was studied. Consequently, assuming that cytoplasm volume of a cell is *ca.* $1.2 \times 10^{-12}\text{ L}$, once can calculate that **16** provides accumulation of 2.4×10^7 boron atoms per cell. According to a theoretical estimation *ca.* 10^9 boron atoms per cell is required for efficient BNCT. Despite very high negative charge and rather low intracellular molar concentration, phthalocyanine **16** provides high level of boron accumulation in the tumor cells and can be considered as promising model for synthesis of new boron-containing phthalocyanines.

1. GİRİŞ

Ftalosiyeninler 1928 yılında keşfedilmiş ve yapıları doğal olarak bulunan porfirinlere benzediği için birçok farklı alandaki araştırmalara konu olmuş sentetik ürünlerdir [1]. Tetrabenzotetraazaporfirin olarak da adlandırılan ftalosiyeninler sentetik anorganik kimyanın en çok çalışılan konuları arasında bulunmaktadır. Ftalosiyeninler karbon ve azot atomları üzerinde delokalize olmuş 18 elektronlu aromatik bulut veren 4 adet izoindol birimi içeren düzlemsel aromatik makrohalkalardır. Kimyasal ve termal olarak kararlı oldukları gibi kuvvetli asit ve bazlara karşı dayanıklıdırlar. Keşfinden itibaren günümüze kadar olan süreçte ftalosiyeninler koyu yeşil-mavi renkte olmaları sebebiyle tekstil ve mürekkep sanayinde, plastik ve metal yüzeylerin renklendirilmesinde boya olarak kullanılmıştır [2]. Ayrıca son yıllarda ftalosiyeninlerin katalizör, fotoiletken, elektriksel iletken, fotovoltatik madde alanlarındaki uygulamaları da yaygın olarak kullanılmaktadır [3].

Metalsiz ftalosiyeninlerle yapılan çalışmalar ftalosiyenin molekülünün düzlemsel ve D_{2h} simetrisinde olduğunu göstermiştir. 16 üyeli iç makro halkayı oluşturan bağlar porfirinden daha kısadır yani mezo-azot atomları üzerinden gerçekleştirilen köprü bağları önemli ölçüde küçülmüştür. Bağ açılarındaki ve uzunluklarındaki bu azalmalar merkezdeki koordinasyon boşluğunun porfirine göre küçülmesine neden olur [4]. Ayrıca porfirinlere göre yapıya katılan azo grupları moleküle ısı ve oksidasyona karşı çok daha iyi bir dayanıklılık katar [5]. Ancak artan π -konjugasyonu sebebiyle ftalosiyenin halkaları arasındaki agregasyon artmakta, bu yüzden molekülün su ve çeşitli organik çözücülerdeki çözünürlüğü azalmaktadır.

Ftalosiyenin yapısındaki benzen halkalarına çeşitli sübstitüentlerin bağlanması ftalosiyeninlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri önemli ölçüde değiştirmektedir. Nitro, siyano grupları, triflorometiltio, trifloro metil gibi flor içeren sübstitüentler, fenilsülfonil gibi elektronegatif gruplar ile ftalosiyeninlerin yükseltgen maddelere karşı kararlılığının artırılması sağlanmıştır. Elektronik spektrumda absorpsiyon bandlarının daha uzun dalga boylarına kayması; amino, alkoksi, fenoksi, feniltio gibi elektron verici sübstitüentlerin ftalosiyanine bağlanmasıyla ortaya çıkmıştır.

Ftalosiyenin özelliklerinin tartışılmasında en önemli nokta olarak düşünülen Q bandındaki bu değişim oldukça önemlidir [6]. Sübstitüe olmamış ftalosiyenin bileşikleri organik çözücülerde ve suda hiç çözünmediği için ftalosiyenin kimyası üzerine yapılan araştırmaların önemli bir bölümü çözünürlük özelliği kazandırmak üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle son yıllarda çözünen tip ftalosiyeninlerin sentezlenmesi, elektriksel iletkenlik, katalitik aktivite, elektrokromik özellik v.s. gibi değişik özelliklerinin tespit edilmesi ftalosiyeninlerin uygulama alanlarını genişletmiştir [7].

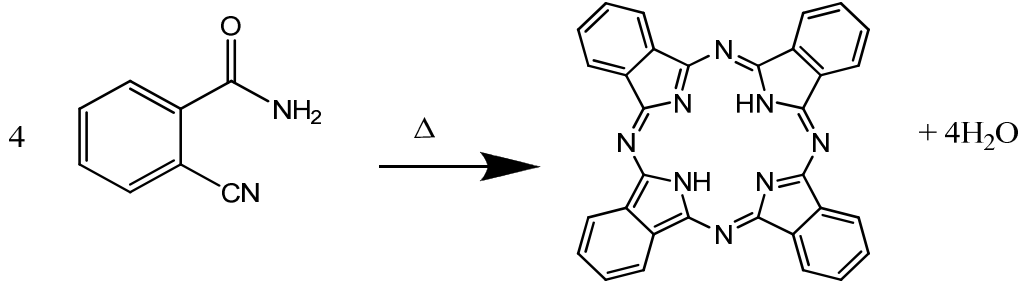
Porfirin ve ftalosiyeninlerin özelliklerinden biri olan, tümör yapılarında birikebilme kapasitesi, ftalosiyeninlerin tıbbi alanlardaki kullanılabilirliğini ortaya çıkarmıştır. Diğer yandan tümör tedavisi için yapılan araştırmalar sonucunda BNCT olarak tanımlanan Bor Nötron Yakalama Terapisi geliştirilmiştir. ¹⁰Bor izotoplarının termal nötronları yakalama reaksiyonu sonucu açığa çıkan enerjinin, üzerinde bulunduğu hücreyi yok etmesi esasına dayanan BNCT yöntemi bilim dünyasında şimdiye kadar ki en önemli ve ilgi çekici fikirlerden biri olarak kabul görmüştür. Bu yöntem için ftalosiyenin ve porfirin gibi tetrapirrol türevlerinin kullanılması, bu yapılara birden fazla substitue grubun bağlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Böylelikle hedef hücreye yüksek derişimde bor yüklemesi yapılabilmektedir [8-9].

Bu çalışmada ftalosiyenin gövdesine eklenen periferal sübstitüent olarak dodekaboran türevleri kullanılmıştır. Sentezlenen yeni Zn(II), Co(II), Pt(II) ve metalsiz dodekaboran sübstitüe ftalosiyeninler için yapılan karakterizasyon işlemleri beklenen yapıları doğrulamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi

Ftalosiyaninler ilk olarak 1907 yılında Braun ve Tcherniac adlı iki araştırmacı tarafından ftalimid ve asetikanhidrit ile o-siyanobenzamid sentezi çalışılırken koyu renkli beklenmeyen bir yan ürün olarak elde edildiği görülmüştür. Metalsiz olarak keşfedilen bu ftalosiyanin bileşiği, o yıllarda kimsenin ilgisini çekmemiştir (Şekil 2.1) [10].



Şekil 2.1 : Ftalosiyanin ilk sentez reaksiyonu.

1927 yılında ise De Diesbach ve Von der Weid'in araştırmaları sonucu o-dibromobenzen, bakır(I) siyanür ve piridin kullanılarak yapılan reaksiyon sonucunda renksiz dinitril bileşiği yerine koyu mavi renkli bakır içeren ftalosiyanin elde edilmiştir. Asitlere, bazlara ve ısıya karşı yüksek dayanıklılık gösteren bu bileşiğin yapısı ilk başta aydınlatılamamıştır [11]. Ftalosiyanin eldesi için yapılan başka bir çalışma ise 1928 yılında Scottish Dyes Ltd. Şirketi'nin Grangemouth tesislerinde ortaya çıkmıştır. Emaye kaplama bir reaktörde ftalikanhidrit ve amonyaktan ftalimit üretilirken yeşilimsi mavi renkte bir yan ürün olduğu gözlenmiştir [12,13]. Bu olay üzerine Scottish Dyes Ltd. Şirketi ticari çıkarları doğrultusunda Dunsworth ve Drescher isimli iki çalışanını bu konuda görevlendirmiştir. Dunsworth ve Drescher'in araştırmaları bu bileşiğin emayenin çizilmiş bölgesinde oluşan bir demir kompleksi olduğunu ve bu yapının oldukça kararlı, çözünmeyen bir pigment olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. 1928 yılında Scottish Dyes Ltd. şirketini satın alan Imperial Chemical Industry (ICI) bu yapının aydınlatılması için bir miktar örneği Londra'daki Imperial Kolejinde bulunan Prof. Jocelyn F. Thorpe'e göndermiştir. O

da bu konuyu koleje öğretim görevlisi olarak yeni atanan Reginald P. Linstead'a vermiştir. Böylelikle Linstead ve ICI arasında ftalosiyanin yapısı ve bazı metal türevlerinin sentezini açıklayan Journal of Chemical Society'deki altı makalenin yayınlanmasıyla sonuçlanan işbirliği başlamıştır [14-19].

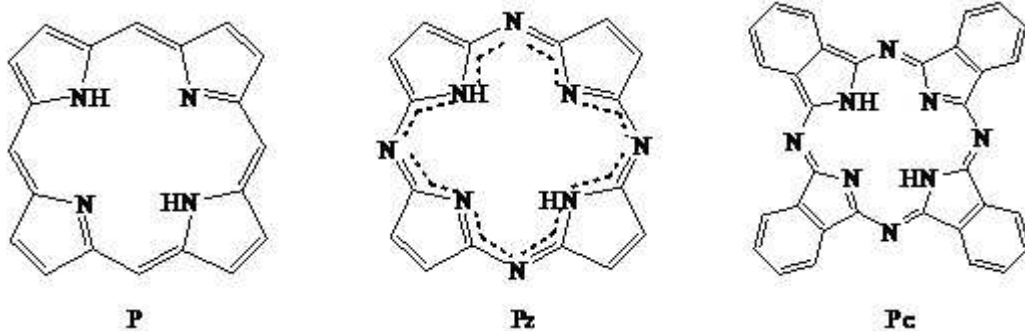
Linstead, 18- π elektronu içeren ve dört iminoizindolin biriminden oluşan oldukça simetrik, aromatik makrosiklik bir yapı olan ftalosiyaninin gerçek yapısına ulaşmak için elementel analiz, ebulyoskopik molekül kütlesi tayini, oksidatif bozulma gibi kombinasyonları kullanmıştır. Bu çalışmalar sonucu ftalosiyaninlerin doğada bulunabilen porfirin halka sistemlerine benzer yapılar olduğu ve aralarındaki yapısal farkın dört benzo birimi ve mezo konumunda bulunan dört azot atomu olduğu belirlenmiştir. Linstead, bu yapı için Yunanca karşılıkları naphtha (mineral yağı) ve cyanine (koyu mavi) olan sözcüklerden türetilen "ftalosiyanin" terimini ilk kez kullanmıştır [20].

Linstead'in çalışmaları esas alınarak ftalosiyaninlerin yapıları çeşitli fizikokimyasal ölçümlerle doğrulanmıştır. X-ışını veya elektron mikroskop gibi yöntemlerle bu makrosiklik sistemlerin düzlemselliği tespit edilmiştir [21]. Sonraki yıllarda ftalosiyaninlerin polimorfizm, absorpsiyon spektral, magnetik ve katalitik özellikleri, yükseltgenme ve indirgenme, fotoiletkenlik, yarı iletkenlik, çözünürlük özellikleri ve fotokimyası araştırılmıştır.

2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı

En az üç hetero atoma ve en az dokuz üyeye sahip halkalı bileşiklere makrosiklik bileşikler denir. İlk makrosiklik bileşikler; porfirin, porfirazin ve ftalosiyanin olarak bilinen (Şekil 2.2), hetero atom olarak azot ihtiva eden siklam türü bileşiklerdir. Ftalosiyaninler, 18 π elektron sistemli düzlemsel makrohalkadan oluşan, tetrabenzoporfirazin olarak da adlandırılabilen parlak mavi, yeşil tonlarında ki bileşiklerdir [22].

Ftalosiyaninler yapısal olarak diğer makrosiklik pigmentlere özellikle de porfirinlere benzerler. Fakat porfirinler gibi hemoglobin, klorofil A ve vitamin B12 gibi doğal olarak bulunmazlar, tamamen sentetik maddelerdir. Ftalosiyaninin porfirinden farkı yapısında bulunan benzo grupları ve mezo konumlarda bulunan dört azot atomudur [23].

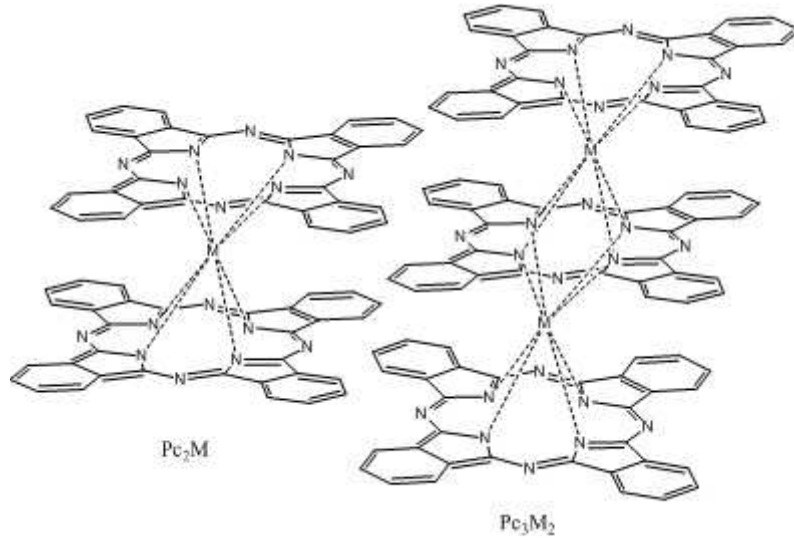


Şekil 2.2 : Porfirin (P), Porfirazin (Pz), Ftalosiyanin (Pc).

Ftalosiyanin yapılarında ki koordinasyon oyuğunun boyutları ligand ve metal iyonu arasındaki uyumun derecesini ortaya koyar. Katı hal molekül geometrisinin değerlendirilmesi için kullanılacak en güvenilir yöntem X-ışını kristalografisidir. Ftalosiyanin molekülünün metalsiz durumda iken düzlemsel ve D_{2h} simetrisinde olduğu Robertson tarafından ortaya çıkarılmıştır. Porfirinlerden farklı olarak tetragonal simetrideki bu farklılaşma komşu mezo azot atomları tarafından oluşturulan açılar arasındaki farklılıktan ortaya çıkmaktadır. Ftalosiyanin yapısındaki 16 üye tarafından oluşturulmuş iç makro halkanın bağları porfirinden daha kısadır. İç makro halka bağlarındaki bu farklılık ftalosiyaninlerde mezo azot atomları üzerinden gerçekleştirilen köprü bağlarının önemli ölçüde küçülmesine sebep olmuştur. Bağ uzunluklarının ve bağ açılarının küçülmesi, merkezdeki koordinasyon boşluğunun porfirine göre daha küçük olmasına neden olmuştur [24-25].

Ftalosiyanin molekülünün merkezinde bulunan iki hidrojen atomu periyodik tablodaki birçok metal iyonu ile yer değiştirebilir ve böylelikle koordinasyon boşluğu metal ile doldurulmuş birçok farklı ftalosiyanin türevi sentezlenebilir. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalara bakıldığında 70'e yakın sayıda farklı element, ftalosiyaninlerin merkez atomu olarak kullanılmıştır [26].

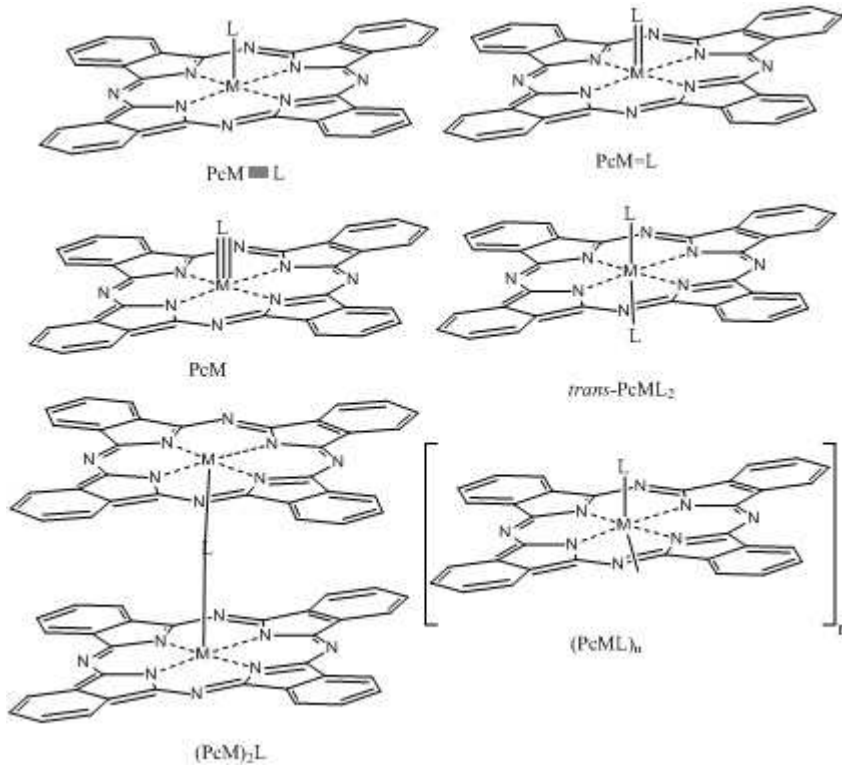
Ftalosiyaninlerin koordinasyon sayısı dört olan kare düzlem kompleksler oluşturduğu bilinen genel bir gerçektir. Bununla beraber koordinasyon sayısı yüksek olan metaller ile kombinasyonu sonucu, kare piramit veya oktahedral yapılar da oluşturabilir. Ftalosiyaninlerin nadir toprak elementleriyle olan etkileşimi sonucu yüksek koordinasyonlu sandviç türü olarak da sınıflandırılan çift katlı (Pc_2M , double-decker) veya üç katlı (Pc_3M_2 , triple-decker) kompleksler de oluşturabilir (Şekil 2.3) [27-28].



Şekil 2.3 : Sandviç türü çift katlı (Pc_2M) veya üç katlı (Pc_3M_2) kompleksinin yapısı.

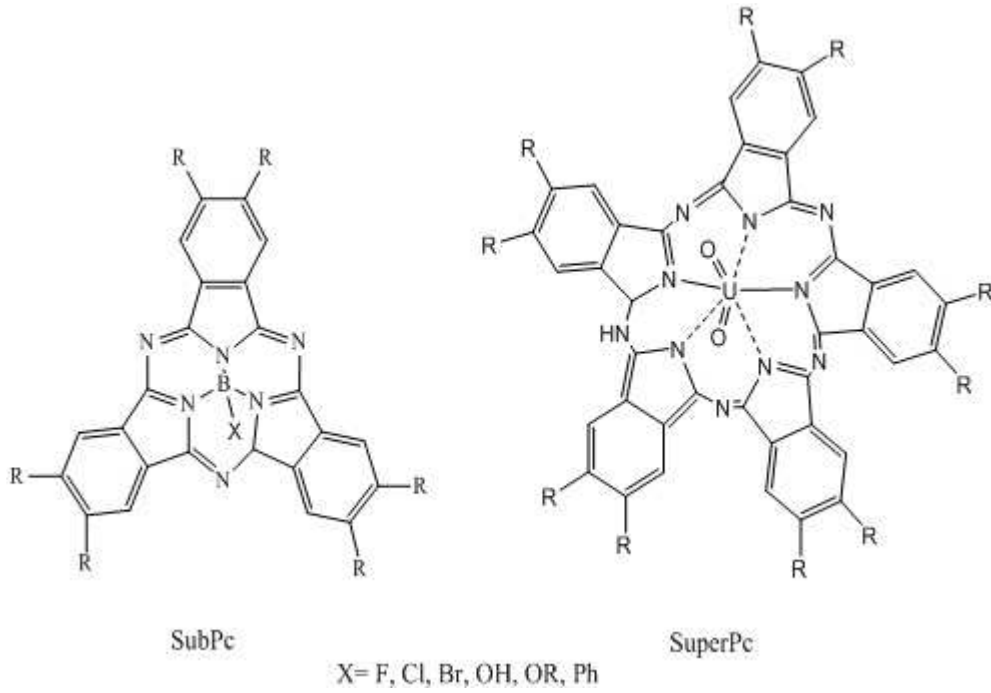
Aktinit ftalosiyanimler zor elde edilmeleri ve radyoaktif olmaları sebebiyle az sayıda sentezlenebilmiştir. Fakat bu sandviç yapıli kompleksler organik yarı-iletkenlik özelliği ile önem taşımaktadırlar [29].

Bunun yanında merkez metal atomu su, klor veya piridin gibi ligandlarla bir veya birden fazla ligant ile yüksek koordinasyon sayılı kompleksler oluşturulabilir (Şekil 2.4) [30].



Şekil 2.4 : Eksenel olarak süstitüe edilmiş ftalosiyanimlerin yapısı.

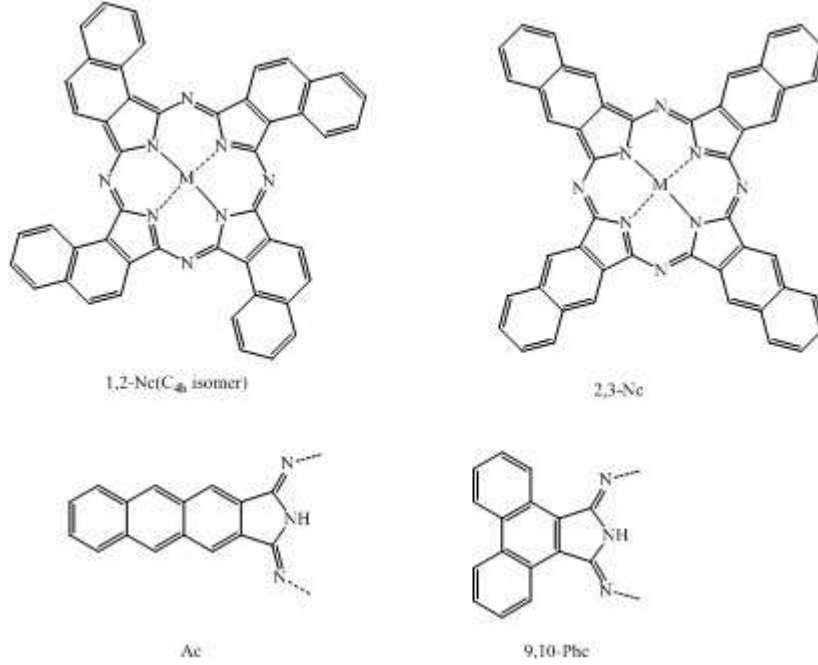
Dört adet izoindol ünitesinden oluşan ftalosiyanimlere ek olarak subftalosiyanimler (SubPc) ve süperftalosiyanimler de (SuperPc) ilgi çeken ftalosiyanim türevleri arasında yer alırlar (Şekil 2.5). Merkezde bor ve buna bağlı üç izoindol ünitesinden oluşan subftalosiyanimler, ftalosiyanimlerin en düşük homologlarıdır. Subftalosiyanimler, delokalize olmuş 14- π -elektronu içerirler ve kristal yapıları “kase” biçimi olarak aydınlatılmıştır. Subftalosiyanimlerin diğer bir türü olan subnaftalosiyanimler delokalize olmuş 20- π -elektrona sahip konjuge sistemlerden oluşur [31].



Şekil 2.5 : Subftalosiyanimler ve süperftalosiyanimlerin yapısı.

Süperftalosiyanimler, uranyum merkezli beş izoindol ünitesinden oluşurlar. 22- π -elektronu içeren bu konjuge makrosiklik yapılar uranyum iyonunun pentagonal bipiramidal veya heksagonal bipiramidal geometride azot atomlarıyla koordine olması sonucu oluşur. Süperftalosiyanimler üzerinde yapılan X-ışını kırınım çalışmaları, uranyum atomunun pentagonal bipiramidal yapıda ortalama 0,20 Å değerinde bir sapma ile ftalosiyanim çekirdeğindeki beş azot atomu ile koordine olduğunu göstermektedir [32,33]. Bunların yanında, benzen grupları yerine genişletilmiş π -sistemine sahip naftalen, antrasen veya fenantren grupları içeren ftalosiyanimler de mevcuttur (Şekil 2.6). Bu tür ftalosiyanimler arasında bulunan naftalosiyanimler (NPc), fazladan π -elektron sistemleri nedeni ile oldukça ilgi çekici bileşikler arasında yer alır. Genellikle koyu yeşil renkte kristalin bileşikler olan

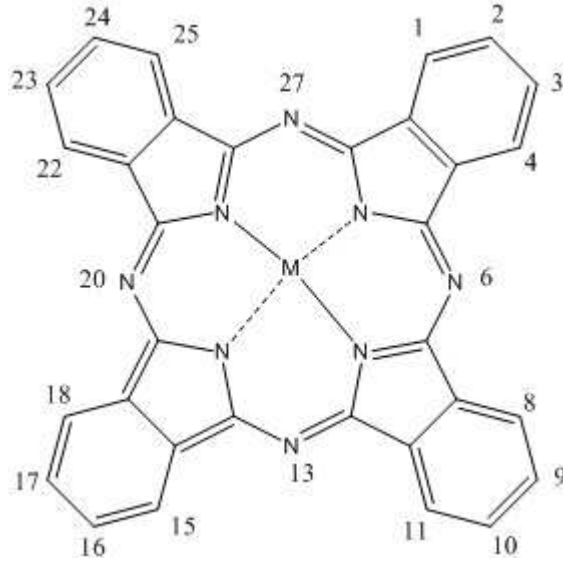
naftalosiyeninlerde bulunan ilave π -elektron sistemi redoks potansiyellerini, elektriksel iletkenliklerini, fotoiletkenliklerini ve katalitik aktivitelerini etkilemektedir [34,35].



Şekil 2.6 : Naftaloftalosiyenin, antrasenftalosiyenin ve fenantroftalosiyeninler.

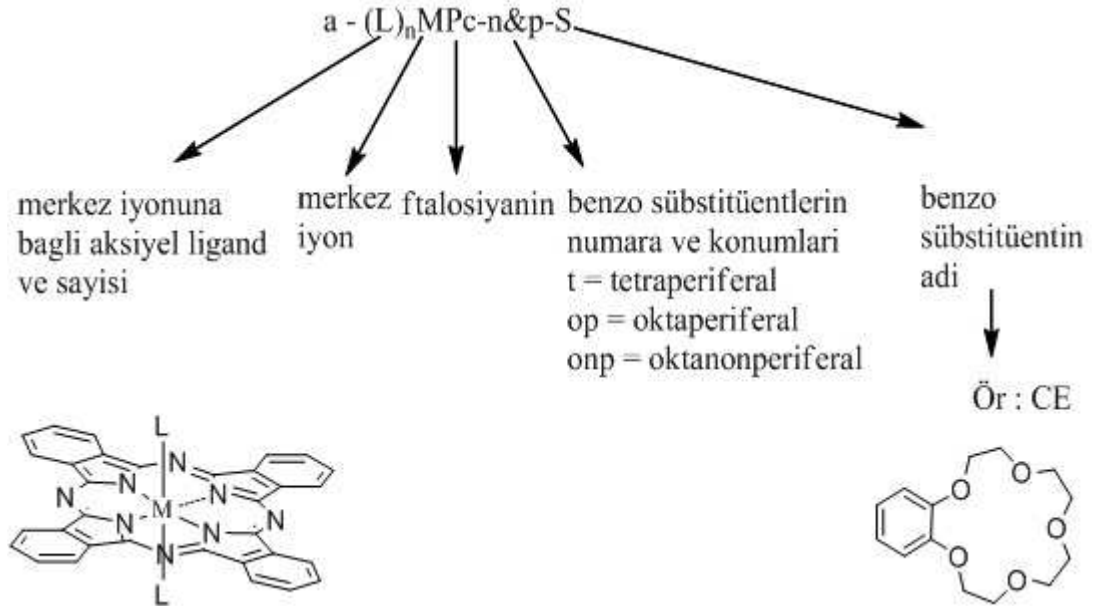
2.3 Ftalosiyeninlerin İsimlendirilmesi

Ftalosiyeninler, kendisine bağlanan grupların konumlarına göre adlandırılırlar. Ftalosiyenin makrohalka sisteminin kabul edilen numaralandırması ve farklı konumların isimlendirilmesi Şekil 2.7 de gösterilmektedir. Makrosiklik yerdeğiştirme için dört benzen halkası üzerinde 16 adet yerdeğiştirme reaksiyonuna uygun pozisyon vardır (1-4, 8-9, 15-18, 22-25). Bağlanan grupların ftalosiyenin üzerindeki konumları periferik konum (p) ve non-periferik konum (np) olmak üzere iki çeşittir. Benzo grubunun halkaya uzak ve sterik açıdan daha uygun olan konumları periferik konum olarak adlandırılırken, sterik açıdan daha engelli olan konumlar ise non-periferik konumlar olarak bilinirler. Şekil 2.7 deki gösterime göre 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 numaralı karbon atomları non-periferik konumlar iken, 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 numaralı karbon atomları periferik konumlardır. Bunun yanında izoiminoindolin ünitelerini bağlayan köprü azotlarına ise mezo konum denir [36].



Şekil 2.7 : Pc halka sisteminin kabul edilen numaralandırması.

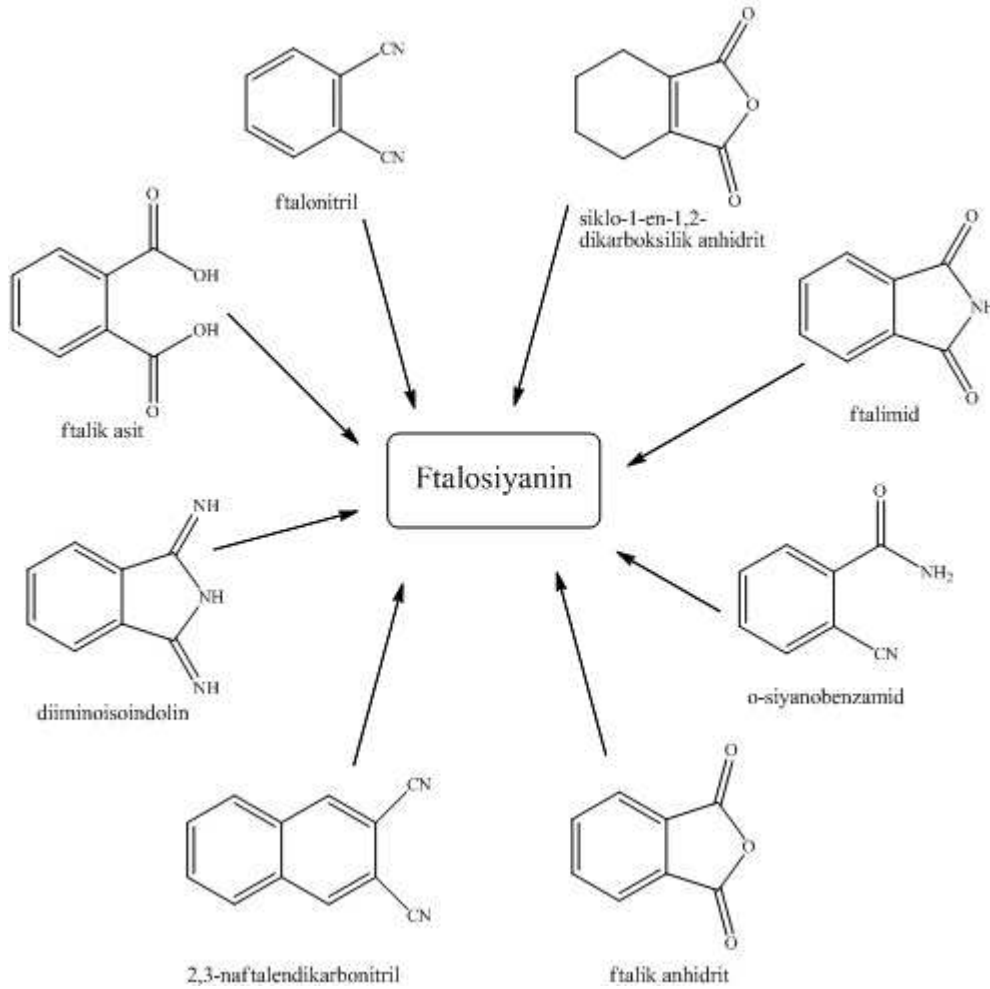
Metal içermeyen ftalosiyeninler dihidrojen ftalosiyenin, serbest baz ftalosiyenin (H_2Pc) veya metalsiz ftalosiyenin (Pc) olarak adlandırılırlar. Yapısındaki koordinasyon boşluğunda metal bulunduran ftalosiyeninler (MPc) için isimlendirme, katyonun adı ftalosiyaninden önce yazılarak yapılır. Örnek olarak “CoPc” verilebilir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 : Pc halka sisteminin basit isimlendirilme şeması.

2.4 Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Yöntemleri

Geniş bir uygulama alanına sahip olan ftalosiyaninler, ftalonitril, ftalik asit, ftalimid, ftalik anhidrit, diiminoisoindolin ve o-siyanobenzamid gibi orto-dikarboksilik asit türevlerinden sentezlenebilirler (Şekil 2.9) [37].



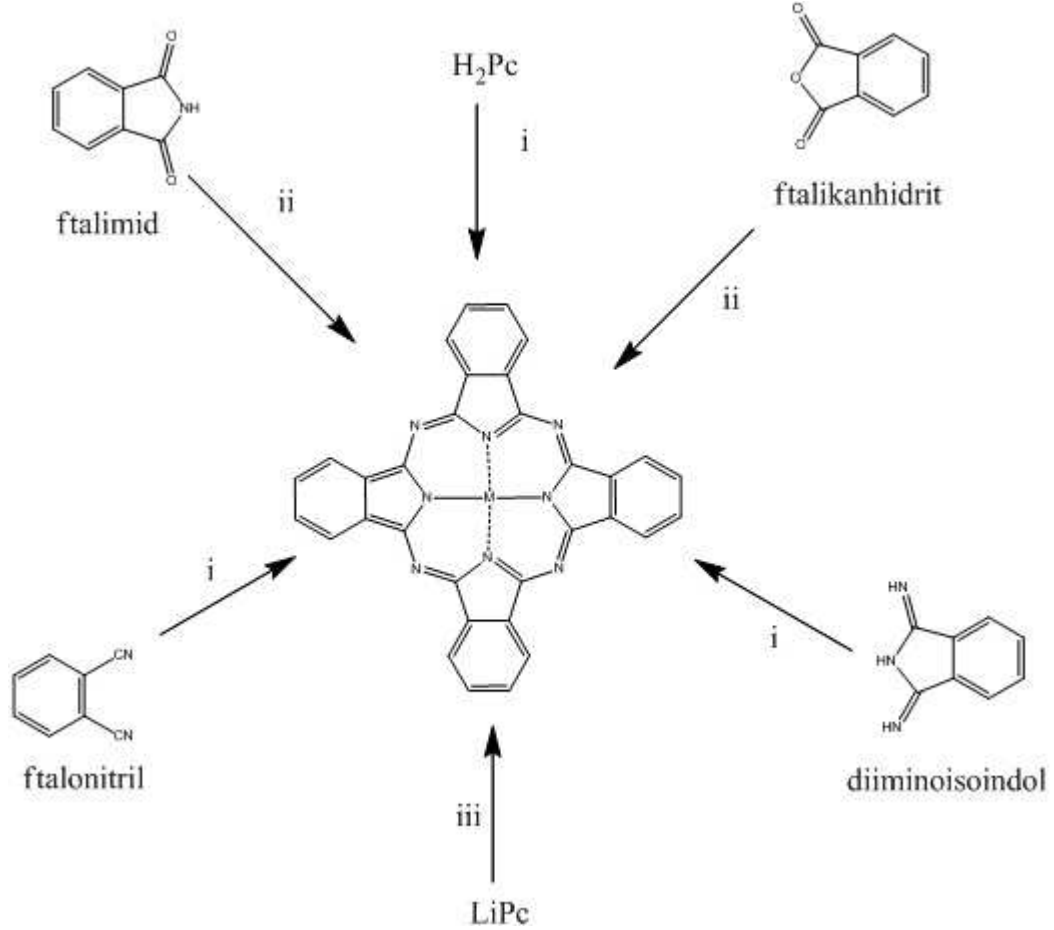
Şekil 2.9 : Ftalosiyanin sentezi için kullanılan bazı başlangıç maddeleri.

Başlangıç maddesinin orto sübstitüsyon içermesi ve bu fonksiyonel grupları taşıyan atomların birbiri arasında çift bağa sahip olması veya kondenzasyon reaksiyonu sırasında çift bağın oluşmasını sağlayan bir düzenleme olması, ftalosiyanin sentezi için önemlidir.

2.4.1 Metal içeren ftalosiyaninlerin sentezi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan ftalonitril veya diiminoisoindolin ve siklotetramerizasyon için kalıp etki gösteren metal iyonu varlığında metalli ftalosiyanin sentezlemek mümkündür. Metalli ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri

Şekil 2.10 da özetlenmiştir. Bunun yanında metal içeren ftalosiyanin sentezi, metal tuzu ve bir azot kaynağı (üre) varlığında ftalik anhidrit veya ftalimid kullanılarak da gerçekleştirilebilir. Ayrıca H_2Pc veya Li_2Pc yüksek kaynama noktasına sahip aromatik çözücüler içerisinde, metal tuzu etkisiyle metalli ftalosiyanine dönüştürülebilir [38].



Şekil 2.10 : MPC'nin sentez şeması: başlangıç maddeleri ve şartlar, *i*. Metal tuzu ile yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içerisinde (kinolin gibi) ısıtma, *ii*. Üre ve metal tuzu varlığında yüksek kaynama noktasına sahip çözücü ile ısıtma, *iii*. Metal tuzu ile etanolde ısıtma.

2.4.2 Metalsiz ftalosiyaninlerin sentezi

Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin sentezi temelde birbiriyle benzerlik gösterir. Metalsiz ftalosiyanin sentezinin farkı; metal kullanılmadan siklotetramerizasyonun oluşturulmasıyla gerçekleştirilmesidir. Bunun yanısıra metalsiz ftalosiyaninin sentezinde lityum, sodyum, kurşun, civa, bizmut gibi metallerde kullanılabilir. Bu metaller kullanılarak metalsiz ftalosiyanin sentezlenebilmesi; metallerin çapının ftalosiyanin oyuk çapından çok daha büyük veya küçük olması esasına dayanır [39].

N,N-dimetilamino-etanol (DMAE) gibi bazik bir çözücü veya n-pentanol gibi bir çözücü içerisinde NH_3 , DBU veya DBN gibi bir baz kullanılarak ftalonitrilin ısıtılmasıyla siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucunda metalsiz ftalosiyenin sentezlenebilir.

Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Be^{2+} , Ag^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} ve Sb^{2+} gibi merkez atomlu ftalosiyeninlerin asit ile muamelesi sonucunda merkez iyonun halkadan çıkmasıyla metalsiz ftalosiyenin sentezlenebilir. Primer alkol (n- veya pentan-1-ol) içinde lityum, sodyum veya magnezyum alkoksit çözeltisinde ftalonitrilin siklotetramerizasyonu ile metalli ftalosiyenin sentezlenir. Asit ile muamelesi sonucunda ise metalsiz ftalosiyenin türevine geçilir. Bu metoda Linstead metodu denilmektedir.

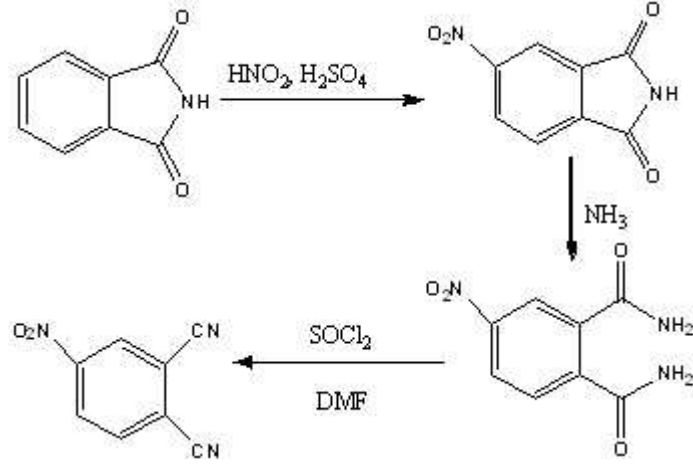
Metalsiz ftalosiyenin sentezinde kullanılan diğer bir yöntem ise indirgeyici kullanılarak ftalonitrilden metalsiz ftalosiyenin oluşturulmasıdır. Bu yöntemde, ftalonitrilden siklotetramerizasyonla metalsiz ftalosiyenin eldesi için iki elektron ve iki proton gerekmektedir. Bu hidrokinon veya 1,2,3,6-tetrahidropiridin gibi uygun organik indirgeyicilerle, ftalonitrilin eridiği sıcaklıkta ($>180^\circ\text{C}$) sağlanabilir.

Diiminoizindolinden metalsiz ftalosiyenin elde edilmesi için öncelikle ftalonitrile amonyak katılarak 1,3-diiminoizindolinin elde edilmesi gerekir. Daha sonra 1,3-diiminoizindolinin tetramerizasyonu DMAE çözeltisinde kaynatılarak gerçekleştirilir.

2.4.3 Tetrasüstitüe ftalosiyeninlerin sentezi

Tetrasüstitüe ftalosiyeninlerin, süstitüenlerin makrosiklik yapıdaki pozisyonuna göre periferik ve non-periferik olmak üzere ikiye ayrıldığı “Ftalosilosiyeninlerin İsimlendirilmesi” başlığı altında belirtilmiştir.

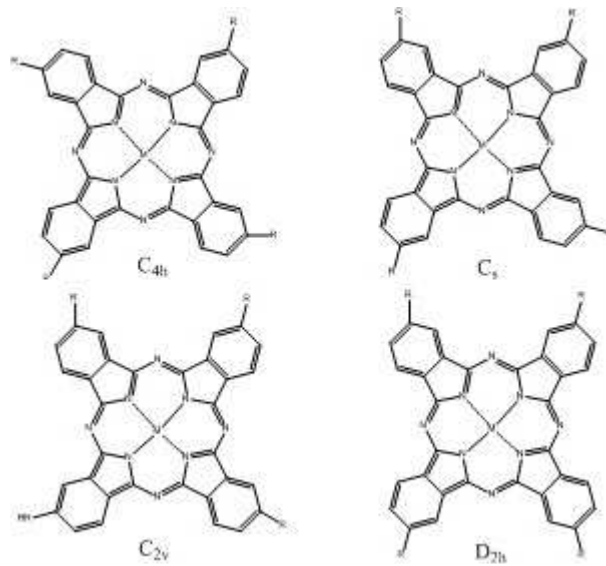
Periferik konumdan tetrasüstitüe olmuş ftalosiyeninlerin sentezini gerçekleştirebilmek ftalimidin başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla mümkün olmaktadır. Bu yöntem en yaygın kullanılan sentez metodudur. Ftalimidden yola çıkılarak gerçekleştirilen üç aşamalı sentez sonucunda 4-nitroftalonitril bileşiği elde edilir. Daha sonra 4-nitroftalonitril bileşiği baz katalizi kullanılarak nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonuna sokulur. Bu yöntem Şekil 2.11 da şematize edilerek özetlenmiştir [40].



Şekil 2.11 : 4-nitroftalonitrilin sentez şeması.

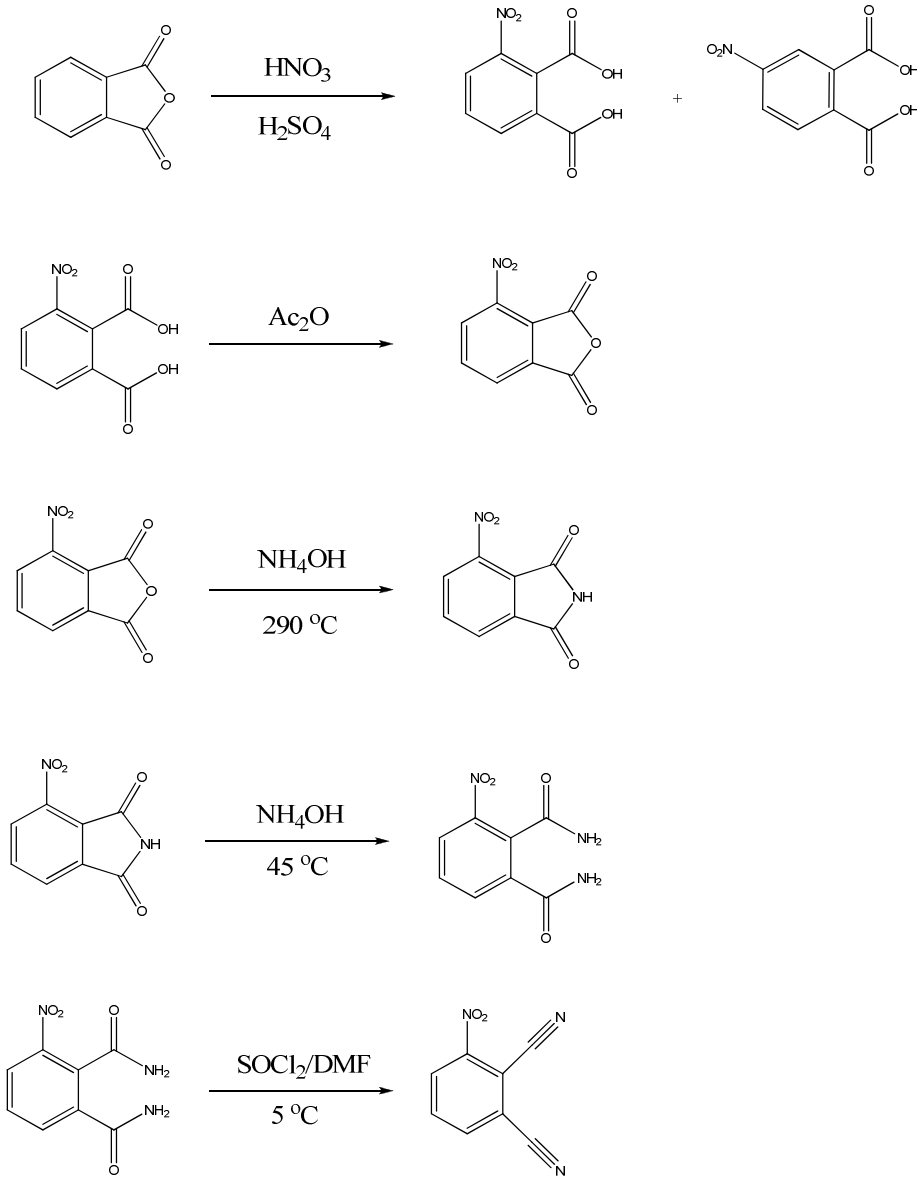
4-nitroftalonitril, DMSO yada DMF gibi kuvvetli polar bir çözücü içerisinde farklı nükleofillerle reaksiyona girebilir. Nükleofillerde bulunan asidik proton Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi bir baz yardımıyla koparılır. Daha sonra halkalı yapıya saldıran nükleofil, ftalonitrildeki nitro grubunu sodyum nitrit tuzu şeklinde ayırarak halkadan uzaklaştırır [36].

Elde edilen tetrasüstitüe ftalosiyenin sentezi sonucunda, yapıları D_{2h} , C_{4h} , C_{2v} ve C_s simetrilerinde dört izomer karışımı elde edilebilir. Bu yapısal izomerlerin istatistiki bulunma oranları 4:2:1:1 karışım şeklindedir (Şekil 2.12). Kromatografik yöntemler bu izomerlerin ayrıştırılması için kullanılabilir. Fakat herbir izomerin çözünürlük ve agregasyon özellikleri birbirine çok benzer olduğu için birbirinden ayırmakta zorluklar yaşanır.



Şekil 2.12 : Tetrasüstitüe ftalosiyenin yapısal izomerleri.

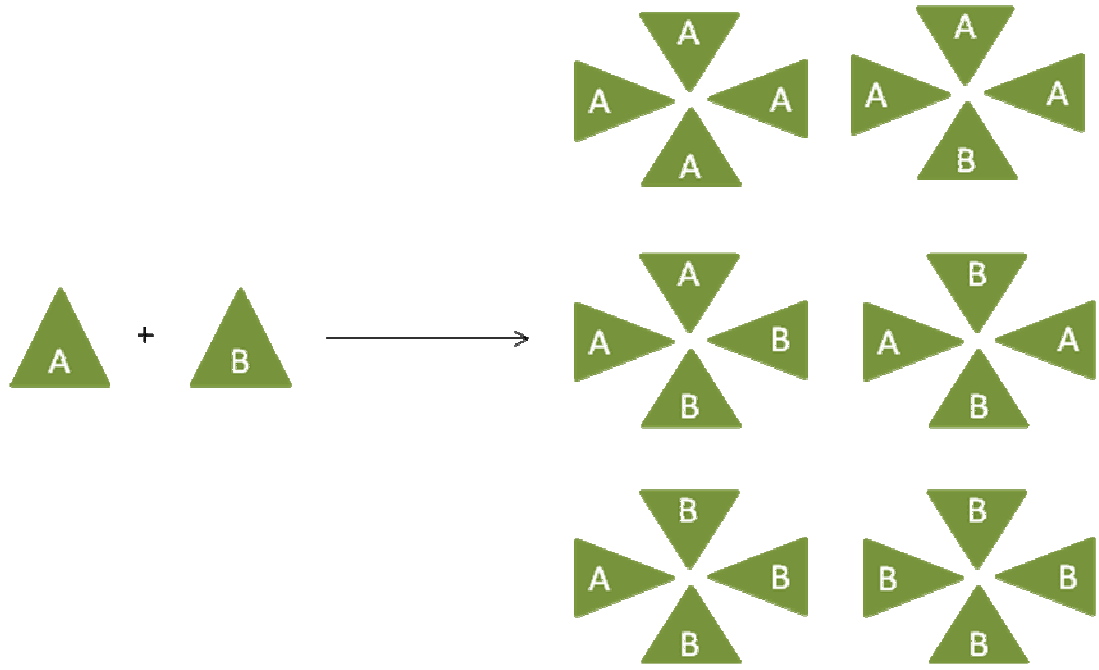
Non-periferal tetrasübstitüe ftalosiyaninlerin sentezinde genellikle 3-nitroftalonitril bileşiği kullanılır. 3-nitroftalonitril bileşiğinin sentezi Şekil 2.13 de özetlenmiştir.



Şekil 2.13 : 3-nitroftalonitrilin sentezi.

2.4.4 Asimetrik sübstitüe ftalosiyaninlerin sentezi

Ftalosiyaninlere farklı sübstitüentlerin bağlanması asimetrik ftalosiyaninlerin oluşmasına neden olur. Asimetrik ftalosiyaninlerin sentezinde genellikle A ve B gibi iki farklı başlangıç maddesi kullanılır ve sonuç olarak AAAA, AABB, ABBB, AAAB ve ABBA gibi iki farklı izoindolin ünitesi içeren altı farklı madde karışımı oluşur (Şekil 2.14). İstatistiksel kondenzasyon, subftalosiyanin yaklaşımı ve polimer destekli sentez yöntemlerinden hangisinin kullanılacağı hedeflenen asimetrik ftalosiyaninin türüne göre belirlenir.



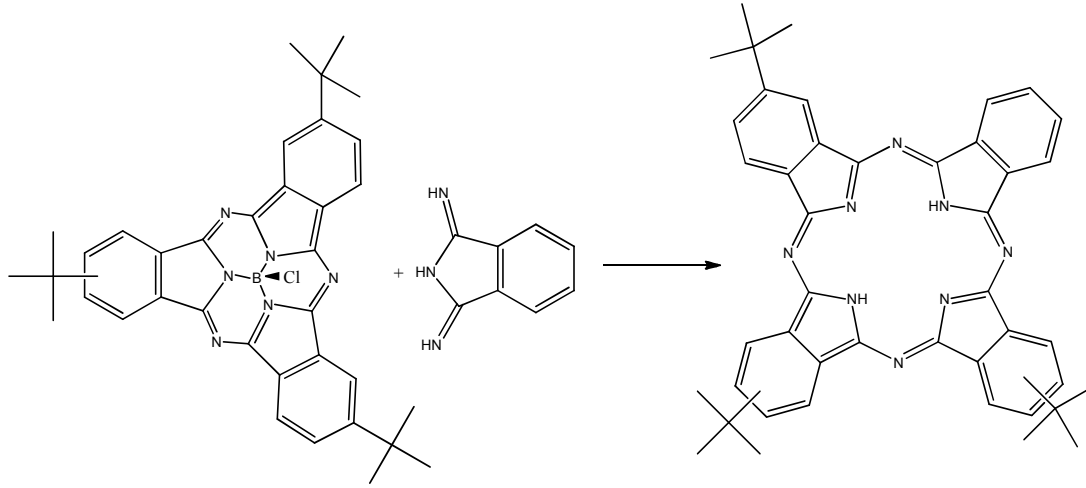
Şekil 2.14 : Asimetrik ftalosianinlerin sentez şeması.

2.4.4.1 İstatiksel kondenzasyon yöntemi

Seçiciliğin tam anlamıyla sağlanamadığı bu yöntemde altı farklı ürün elde edilir. İstenilen ürünü ayırabilmek için kromatografik teknikler kullanılır. Bu yöntem seçilmiş bir ürüne ulaşılmasını sağlamaktansa hedeflenen ürünün verimini arttırmak için kullanılır. İstatistiksel kondenzasyon, genellikle bir farklı ve üç aynı izoindol birimlerini içeren (AAAB veya BAAA) ftalosianinlerin hazırlanması için kullanılmaktadır. Bu yöntemde reaktiviteleri birbiriyle benzerlik gösteren iki farklı ftalonitril türevinin 3:1 oranında reaksiyona sokulması sağlanır. Böylelikle A_4 33 %, A_3B 44 % verimle elde edilirlerken, diğer çapraz kondenzasyon ürünleri ise 23 % oranında elde edilir. 3:1 molar oranı kullanılarak yapılan halkalaşma reaksiyonlarında genellikle istenilen ürün 10-20 % verimle sentezlenmektedir [41].

2.4.4.2 Subftalosianin yöntemi

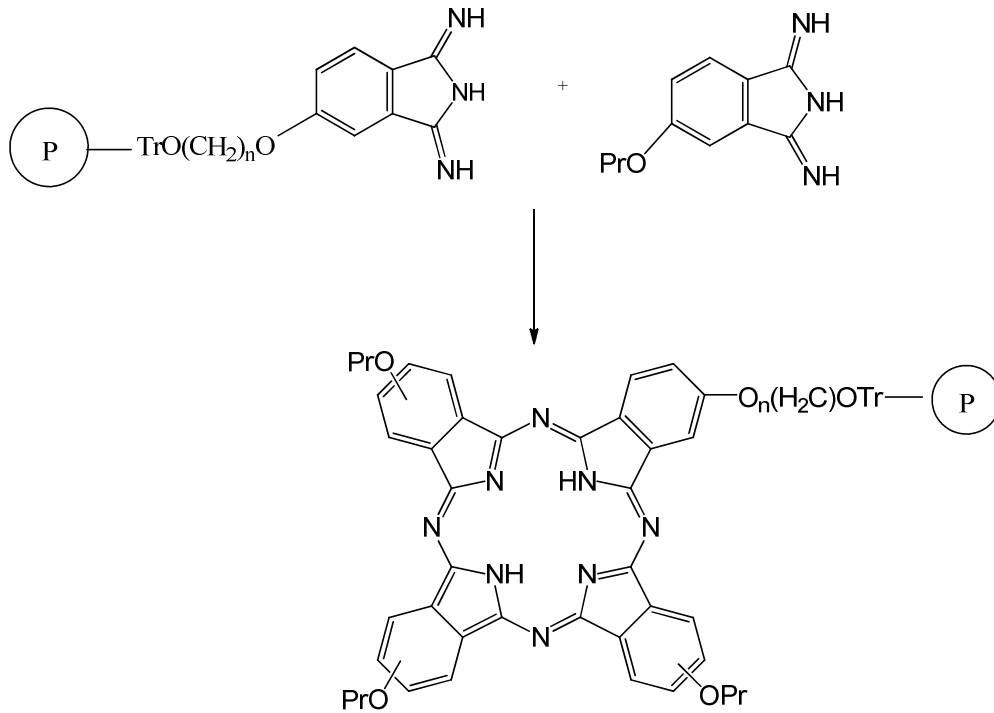
Subftalosianin yöntemi AAAB yapısındaki asimetrik ftalosianinlerin sentezi için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem ilk olarak Kobayashi ve grubu tarafından 1990 yılında uygulanmıştır (Şekil 2.15) [41].



Şekil 2.15 : Subftalosiyanin yöntemi ile asimetrik ftalosiyanin sentezi.

2.4.4.3 Polimerik destek yöntemi

Polimerik destek yöntemi, AAAB yapısındaki asimetrik ftalosiyanin sentezi için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem Leznoff ve Hall tarafından geliştirilmiştir (Şekil 2.16) [42]. Bu metotda, bir diiminoizindolin veya ftalonitrilin (B) çözünmeyen bir polimere bağlanması sağlanıp farklı bir diiminoizindolin (A) ile reaksiyona girmesi sağlanır. Ardından hedeflenen asimetrik yapı polimer desteğinden kopartılır. Bu yöntemde elde edilen ürünün verimi yaklaşık 20-25 % civarındadır.



Şekil 2.16 : Polimerik destek yöntemiyle asimetrik süstitüe ftalosiyanin sentezi.

2.5 Ftalosiyeninlerin Kimyasal Özellikleri

Metal içeren ftalosiyeninlerin oluşumu, ftalosiyenin molekülünün merkezindeki isoindolin hidrojen atomlarının metal iyonlarıyla yer değiştirmesiyle sağlanır. Metalli ftalosiyeninlerin oluşturulmasında kullanılan metal iyonunun kalıp etkisi ürün verimini arttırdığı için metalli ftalosiyenin sentezinde verim, metalse göre daha yüksektir.

Ftalosiyenin molekülünün kimyasal açıdan kararlılığında metal atomunun etkisi olduğu söylenebilir. Metal iyonunun çapı molekülün merkez boşluğunun çapına uygunsa molekül kararlıdır. Metalin iyon çapı, ftalosiyenin boşluk çapından büyük ya da çok küçük olduğunda ise metal atomları ftalosiyeninlerden kolaylıkla kopar.

Merkez boşluğunda metal bulunduran ftalosiyeninler kovalent ve elektrovalent olmak üzere ikiye ayrılırlar. Genellikle alkali ve toprak alkali metallerini içeren ftalosiyeninler elektrovalent olarak isimlendirilir ve organik çözücülerde çözünebilirler. Seyreltik anorganik asitlerin sulu alkol ve su ile verdikleri reaksiyon sonucunda metal iyonu molekülden ayrılarak metalsiz ftalosiyenin elde edilir. Lityum ftalosiyenin diğer metalli ftalosiyeninlerden farklı olarak alkol içerisinde oda sıcaklığında çözünür ve diğer metal tuzları ile muamele edildiğinde, lityum ile tuzun katyonu yer değiştirerek yeni bir ftalosiyenin elde edilir.

Kovalent ftalosiyeninler vakum altında 400-500 °C sıcaklıkta bozunmadan süblimleşebilir. Elektrovalent ftalosiyeninlere göre kararlılıkları daha yüksektir. Yapısında bulunan metal ile arasındaki bağın çok sağlam olması ve bütün molekülün aromatik karakter taşıması nedeniyle anorganik asitlerle (nitrik asit dışında) etkileştirildiklerinde bu ftalosiyeninlerin yapılarında herhangi bir değişiklik gerçekleşmez. Ftalosiyeninler potasyum permanganat gibi kuvvetli oksitleyici reaktiflerle muamele edildiğinde yükseltgenme ürünü olan ftalimide dönüşürler [43-45].

Oksidasyon reaksiyonlarında metalli ftalosiyeninler katalizör olarak kullanılırlar. Demir, bakır veya kobalt ftalosiyeninlerin bulunduğu reaksiyonlarda, alkanlar, olefinler ve aromatikler, aldehitler, alkol, aminler, fenoller ve polimerler molekül oksijen ile yükseltgenirler. Ftalosiyeninler tarafından katalizlenen reaksiyonlar; hidrojenasyon, dehidrojenasyon, polimerizasyon, izomerizasyon,

redüktif dehalojenasyon, hidrojenatif termal kraking, otooksidasyon, epoksidasyon, dekarboksilasyon ve Fischer-Tropsch sentezidir [22].

2.6 Ftalosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri

Ftalosiyaninlerde genellikle makrosiklik yapı düzlemseldir. Bakır, Nikel, Platinyum vs. gibi metalli ftalosiyaninler düzlemsel yapıda olup D_{4h} simetrisine sahiptirler. Kare düzlem yapıdaki bu şelatların koordinasyon sayısı dördtür. Su yada amonyak gibi liganların biri veya ikisinin ilave edilmesi 5 veya 6 koordinasyon sayısına sahip kare piramidal veya oktahedral yapıların oluşmasına neden olur [46]. Ftalosiyaninlerin kalınlığı yaklaşık 3,4 Å'dur. Düzlemsellikten sapma ise 0,3 Å'dur. Ftalosiyaninlerin farklı kristal yapılarda oluşturulabildiği, uygulanan farklı sentez metotlarıyla ortaya çıkarılmıştır [47]. α ve β formu en önemli kristal yapılardır. β -formu, α -formuna göre termodinamik açıdan daha karardır. β -formunda metal atomu, ikisi komşu moleküldeki azotla olmak üzere oktahedral bir yapıya sahiptir. Üst üste istiflenmiş durumdaki ftalosiyanin moleküllerinin kristal yapılarına ise α -formu denmektedir.

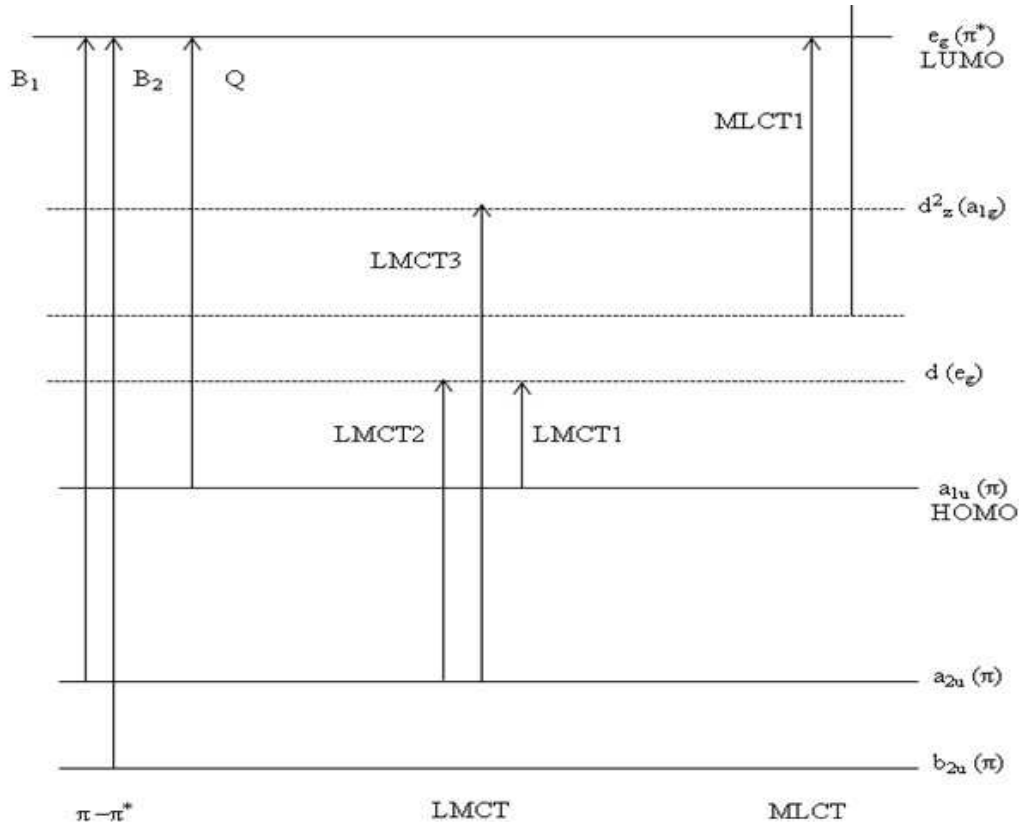
Ftalosiyaninlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, çözünürlükleri; periferale pozisyonlarda bulunan süstitüentlere göre değişiklik göstermektedir. Suda çözünemeyen ftalosiyaninler, periferale pozisyonlarına uygun süstitüenlerin bağlanmasıyla çözünür hale getirilebilmektedir. Bu yönde ilk ürünler, sanayide uzun süre kullanılmış olan süfolama ve süfoklorlamayla suda çözünür hale getirilen ftalosiyaninlerdir. İkinci bir yol ise, mono- veya di-süstitüe ftalikasit türevlerinden metallo veya metalsiz ftalosiyanin sentezidir.

Porfirin ve süstitüent içermeyen kobalt ftalosiyanin moleküllerinin röntgen yapı analizlerinde pirolük α,β -karbon bağının β,β -karbon bağından oldukça uzun olduğu belirlenmiştir. Bu veriler, π -elektronlarınca zengin olan ftalosiyanin ligandının rezonans durumları hakkında bilgi vermektedir. Bu makrosiklik halka 16 atomu ve 18 π -elektron sistemiyle Hückel kuralına göre aromatik bir yapıdadır. Makrosiklik halkaya iki proton veya iki değerlikli bir metal iyonu bağlanmasıyla nötrallik sağlanmaktadır [36].

2.7 Ftalosiyenin Spektral Özellikleri

2.7.1 UV-Görünür bölge

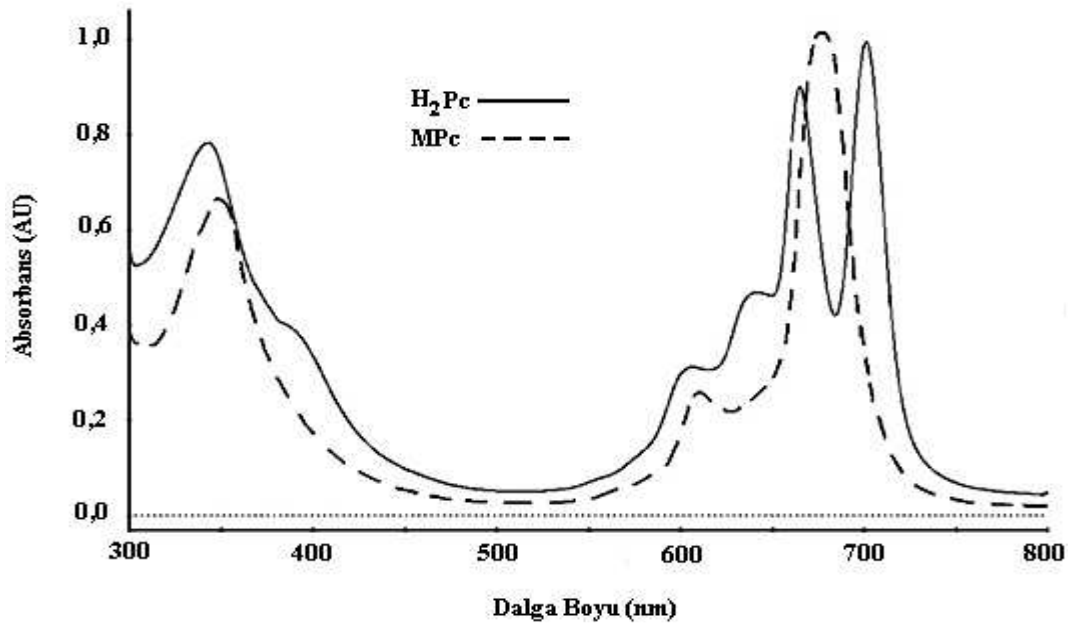
UV-Görünür bölge için elektronik spektrumda ftalosiyenin bileşiklerine ait iki adet karakteristik pik gözlenir. Bir ftalosiyenin bileşiğinin sentezlenip sentezlenmediğini anlayabilmek için ya da metalli mi metalsiz mi olduğunu basitçe yorumlayabilmek için bu spektrumu incelemek yeterlidir. Dalgaboyu olarak 350 nm civarında görülen pik B (Soret) bandı olarak bilinirken; 650-700 nm arasında beliren pik ise Q bandı olarak tanımlanır. Molekülün simetrisine göre biçimlenmesi Q bandının belirleyici bir özelliğidir. Q bandının belirleyici olma özelliğini bir örnekle açıklamak gerekirse; D_{4h} simetrisindeki ftalosiyenin molekülünde Q bandında tek bir pik gözlenirken, D_{2h} simetrisinde ikili pik gözlenir [48]. Şiddetli Q bandı temel hal (HOMO) ve uyarılmış hal (LUMO) enerji seviyeleri arasındaki $\pi-\pi^*$ geçişinden kaynaklanır. B bandı ise a_{2u} ya da b_{2u} orbitali ile e_g orbitali arasındaki geçişten kaynaklanır (Şekil 2.17). Spektrumda görülen diğer pikler Metal-Ligant (MLCT), Ligant-Metal (LMCT) yük transfer geçişlerinden ya da dimerik komplekslerin π sistemleri arasındaki etkileşimlerden kaynaklanabilir [49].



Şekil 2.17 : MPC'lerin enerji diyagramı [49].

Ftalosiyanin molekülünün rengi genellikle Q bandı ile belirlenir. Ftalosiyanin halkasının yükseltgenmesi veya indirgenmesi sonucu farklı ürünler oluşabilir. Bu yeni yükseltgenme veya indirgenme ürünlerinin spektrumları oluşan ürünün karakterizasyonunda kullanılabilir.

Molekülün simetrisi Q bandının şeklini belirlemede etkilidir. D_{4h} simetrisindeki metalli ftalosiyaninlerde tek bir absorpsiyon piki gözlenirken, indirgenmiş D_{2h} moleküler simetriye sahip metalsiz ftalosiyaninlerde Q bandı w ve y yönünde polarize olduğundan ikiye ayrılır (Şekil 2.18) [50].



Şekil 2.18 : Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV absorpsiyon pikleri.

Q bandının yeri ve şiddeti farklı ftalosiyanin türevlerinin uygulamaları açısından önemli bir yere sahiptir. Ftalosiyaninlerin spektral özelliklerini etkileyen başlıca etkenler; merkez metal atomu, çözücü, agregasyon, π konjugasyonu, molekülün simetrisi, ftalosiyanin halkasına bağlı gruplardır (eksenel, periferel ve non-periferel gruplar). Agregasyon yüksek konsantrasyonlara veya polar çözücülerin kullanılmasına bağlı olarak artar ve bu durum Q bandının solunda bir omuz oluşmasına ve dolayısıyla Q bandının şiddetinde bariz bir azalma gözlenmesine neden olur [51]. Ftalosiyanin halkasının geometrisi de Q bandının şiddetini değiştirebilir. Genellikle dört koordinasyonlu sistemlerde agregasyon gözlenirken, altı koordinasyonlu komplekslerde sterik engelden dolayı agregasyon gözlenmez. Ftalosiyanin molekülüne periferel ve eksenel olarak grupların ilave edilmesi ise, moleküller arasındaki mesafeyi arttırdığı ve solvasyon oluşumunu kolaylaştırdığı için

agregasyonun azalmasına neden olur. Bu grupların yapıya eklenmesi Q bandının yerini değiştirebilmektedir. Non-periferal konumdaki elektron verici gruplar Q bandında batakmik kaymaya (kırmızıya kayma) neden olur [52]. Bunun yanısıra periferal konumdaki gruplar, naftaloftalosiyeninlerde olduğu gibi π -konjugasyonunu genişletmiyorsa Q bandının konumunu pek etkilememektedir. Bilindiği gibi ftalosiyeninlerde π -konjugasyonunun artması Q bandının kırmızıya kaymasına neden olur.

2.7.2 FT-IR

Metalsiz ftalosiyeninlerde gözlenen N-H gerilme titreşim bandı 3298 cm^{-1} civarında belirir ve bu titreşim bandı ftalosiyeninlerin metalli analoglarında gözlenmez [53]. Aromatik makrohalkadan dolayı ortaya çıkan karakteristik C-H gerilme bandı $3000\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$ civarında, C-C gerilme titreşim bandı $1450\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ civarında ve düzlem dışı C-H eğilme bantları $750\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmektedir.

2.7.3 ^1H NMR

Periferal ve non-periferal pozisyonlarda bulunan protonlar, süstitüe olmamış ftalosiyeninlerde eşit şiddette sinyal verir. Okta-süstitüe ftalosiyeninlerde boş pozisyon bulunmadığından tek izomerden oluşur, fakat tetra-süstitüe ftalosiyeninler izomer karışımı halinde bulunurlar. Bu durum tetra süstitüe ftalosiyeninlerin spektrumlarının daha geniş aralıkta çıkmasına sebep olmaktadır.

Ftalosiyanine bağlanan süstitüentler ve eksenel konumdaki ligantlar metal içeren ftalosiyeninlerin ^1H -NMR spektrumlarının biraz daha karmaşık çıkmasına yol açar. Süstitüentlerin yapısı ve konumu manyetik alan sinyallerini düşük ya da yüksek alana kaydırır. Bu sinyallerin düşük alana kayması elektron verici grupların yapıya bağlanmasından kaynaklanırken, kuvvetli alana kayması elektron çekici grupların varlığını gösterir. Bunun yanında non-periferal pozisyonundaki elektron verici süstitüentler ftalosiyeninlerin ^1H -NMR spektrumlarına ait sinyalleri periferal pozisyonundaki türevlerine göre daha düşük alana kaydırır [54].

Metalsiz ftalosiyeninlerin H-NMR spektrumları, metalli ftalosiyeninlere göre halka içindeki N-H grubundan dolayı farklılık gösterir. Metalsiz ftalosiyeninlerde N-H grubundan kaynaklanan pikler H-NMR spektrumunun eksi bölgesinde geniş ve yayvan bir pik olarak ortaya çıkar. Bu durumun nedeni, manyetik anizotropi

sebebiyle halka içindeki N-H protonlarının kimyasal kaymalarının kuvvetli alan bölgesinde gözlenmesidir [55].

2.8 Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri

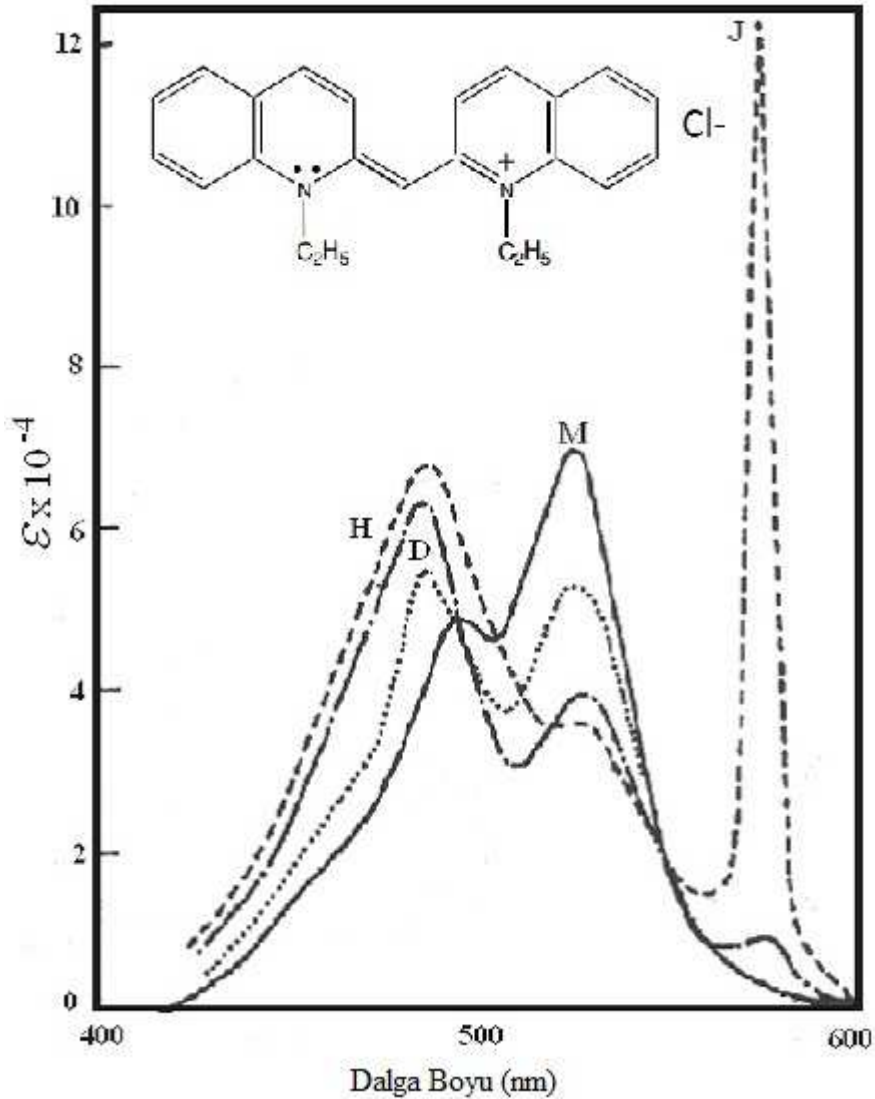
Çözelti içerisindeki moleküllerin kümeleşerek birleşmesine agregasyon adı verilir. Ftalosiyaninlerde agregasyon iki veya daha fazla ftalosiyanin halkasının moleküler arası çekim kuvvetleri ile istiflenmesi sonucu oluşur. Monomer yapılardan dimer ve büyük kompleks yapılara ftalosiyanin halkalarının üst üste istiflenmesi şeklinde oluşur. Ftalosiyanin halkalarındaki bu etkileşim kimyasal bağlar oluşmadan, moleküllerarası etkileşimler sonucunda gerçekleşmektedir [56, 57].

Ftalosiyaninlerin agregasyonunu etkileyen birçok faktör vardır. Çözücü ve derişim etkisinin yanı sıra merkezde metal olmaması veya merkez metal iyonunun farklılaşması, sıcaklık gibi faktörler ftalosiyaninlerin agregasyonunu etkiler.

Ftalosiyaninlerde gerçekleşen agregasyon sonuçları elektronik absorpsiyon spektrumları incelenerek yorumlanabilir. Agregasyonun varlığı spektrokimyasal olarak Q bandı adı verilen pikin daha kısa dalga boyuna kayması (hipsokromizm) ile gözlenir. Ftalosiyanin dimerlerinin absorpsiyonu kümeleşme gösteren monomerlerden daha yüksek enerjide olur ama yasaklı kırmızıya kayma hali oluşur ve kompleks ortamında gözlenen söndürme fenomeni ile açıklanabilir. Altı koordinasyonlu MPC komplekslerinde eksenel ligantlardan dolayı agregasyon gözlenmezken, dört koordinasyonlu komplekslerde ise agregasyonla sıklıkla karşılaşılır. Ftalosiyanin molekülüne periferel ve eksenel olarak grupların ilavesi moleküller arasındaki mesafeyi arttırdığından ve ayrıca solvasyon oluşumunu kolaylaştırdığından agregasyon azalır.

Ftalosiyaninler de dahil olmak üzere birçok organik boyalar, görünür UV bölgesinde son derece ilginç spektral özellikler göstermektedir. Bu spektral özellikler M, D, H ve J olarak isimlendirilen konsantrasyona bağımlı bantlarda gözlemlenirler. Bütün bu bandları içeren 1,1-dietil-2,2-siyanin klorür bileşiğine ait absorpsiyon spektrumu Şekil 2.19 de belirtilmiştir. Düşük derişimde M bandının varlığı boyanın monomerik biçimde olduğunu göstermektedir. M bandının şiddetini kaybedip daha kısa dalga boylu yeni bir band gözlenmesi derişimin artırıldığını gösterir. Bu yeni band D bandı olarak isimlendirilir ve boyanın dimerik biçimde olduğunun ifadesidir.

Derişimin daha fazla arttırılması ile üçüncü bir band veya kısmen beliren bir omuz D bandının kısa dalga boyu tarafından gözlenmektedir. H bandı olarak isimlendirilen bu band, boyanın daha geniş bir agregasyon formunda olduğunu göstermektedir. Bu yeni bandlar, hali hazırda var olan M bandının omuzunun monomer ile ilişkili titreşimsel çiftleşmiş geçişler sonucu kuvvetlenmesi olarak kabul edilmemelidir. Çok yüksek konsantrasyonlarda belirli siyanin boyalarının spektrumlarında M bandının uzun dalga boyu tarafından yoğun dar bir band büyümesi açığa çıkmaktadır. J bandı olarak isimlendirilen bu band, çok sayıda boya moleküllerini içeren polimerik agregat oluşumunu ifade etmektedir. Dikkat çekici bu J grubun görünmesine güçlü bir floresans ve viskozite artışı eşlik eder. H bandı genellikle ftalosiyanin bileşikleri de dahil pek çok organik boyada gözleendiği halde J-bandı sadece birkaç ftalosiyanin bileşdiği olan boyalarda nadir ve bazı koşullar altında gözlenmektedir [58].



Şekil 2.19 : 1,1-dietil-2,2-siyanin klorür bileşğine ait absorpsiyon spektrumu.

Ftalosiyaninlerde meydana gelen agregasyon oluşumu kromatografik yöntemlerin kullanımında zorluklara neden olmaktadır. Özellikle TLC ve kolon kromatografisinde bantların birbirine girmesine ve yürümesi istenen maddelerin ilerlemesine engel olarak saflaştırma işlemlerini etkilemektedir.

Ayrıca agregasyon fotodinamik terapi çalışmaları için ciddi bir problemdir. Ftalosiyanin molekülleri fotoalgılayıcı olarak kullanılabilir ama agregasyon yapan ftalosiyaninler bu konuda inaktiftir. Ftalosiyaninlerin, çözelti içindeki agregasyon eğilimleri onların fotoalgılayıcı kabiliyetlerini azaltmaktadır. Bu sorunu çözebilmek için silisyum, germanyum veya kalay ftalosiyaninlere eksenel pozisyonlarından belirli ligandlar bağlanmakta veya periferel pozisyonlarından hacimli sübstitüentler eklenmektedir. Böylelikle moleküller arasındaki mesafenin artması ve ayrıca solvasyon oluşumunun kolaylaşması sonucu agregasyon azaltılmaktadır. Metallerin agregasyon sıralaması $Cu > H > Fe > VO > Zn > Co \geq Al$ şeklindedir. Bunlar arasında çinko ve alüminyum gibi diamanyetik metaller fotodinamik terapide en fazla tercih edilen metallerdir [59].

2.9 Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

Günümüzde kullandığımız yüksek teknolojik uygulamalara karşılık verecek yeni malzemelere gereksinim duyulmaktadır. Elektrokromik display cihazlar, sıvı-kristal renkli display uygulamalar, iletken polimerler, optik bilgisayar disklerindeki ve ilgili bilgi depolama sistemlerindeki uygulamalar, kanserin fotodinamik terapisi ve bor nötron yakalama terapisi gibi alanlar bu teknolojik uygulamaların kullanıldığı alanlardır. Koordinasyon kimyası alanında elde edilen bileşikler, yapılarında bulunan metal iyonlarından dolayı molekülün elektrik, optik ve manyetik özellikleri açısından organik bileşiklere göre daha ayrıcalıklıdır. Bunun yanında canlılarda gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonların meydana gelmesi enzim katalizörlüğü sayesinde olur. Enzimlerin büyük bölümü veya katalitik etki yaparak reaksiyonda aktif rol oynayan kısmı metal organik bileşikler grubuna girer. Böylelikle koordinasyon bileşiklerinin katalitik açıdan taşıdığı önem daha belirgin şekilde anlaşılır olmaktadır. Bu çalışma alanları ftalosiyaninlerin ileri teknolojik bileşikler olarak adlandırmasına neden olmakla birlikte bunlar gibi birçok uygulama çalışmalarında konu olmaktadır.

2.9.1 Pigment ve boyar madde alanındaki kullanımı

Ftalosiyenin bir kısmı pigment ve boyar madde olarak kullanılmaktadırlar. Bakır ftalosiyenler keşfedildiği ilk yıllarda kararlı bir yapıya sahip olması ve boyamada gösterdiği üstün kaliteden dolayı mavi pigment olarak kullanılmıştır [60]. Daha sonraki yıllarda; direkt ve reaktif boyalar, fiziksel ve kimyasal bağlarla bağlanan suda çözünen boyalar, fiziksel ve kimyasal bağlarla bağlanan çözücülerde çözünen boyalar, azoreaktif boyalar, reaktif olmayan azo boyalar, sülfür boyalar ve vat boyalar olarak bu alandaki kullanımı genişletilmiştir. Çeşitli ftalosiyen pigmentler, boyaları renklendirmede, baskı mürekkeplerinde, plastikler ve tekstil boyalarında kullanılmaktadır. Bakır ftalosiyenin sülfonatların türevleri ile difenil guanidin tükenmez kalem renklendirici olarak kullanılırlar. Bakır ftalosiyenin pigmentleri, deterjanların, sabunların ve diğer temizleyicilerin renklendirilmesinde, dokunmuş veya dokunmamış cam elyafın üzerine kaplanan polimerlerin renklendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.9.2 Katalizör olarak kullanımı

Ftalosiyenin katalizör olarak görev aldığı birçok reaksiyonda ftalosiyenler merkezinde redoks-aktif metal iyonu bulundurur. Ftalosiyenin katalizör olarak kullanıldığı homojen katalitik reaksiyonlarda metali ftalosiyenin çözelti fazında bulunur. Bunun yanında katalizörün geri kazanımının kolaylığı nedeniyle ftalosiyenin katı fazda olduğu heterojen işlemler de sıklıkla kullanılmaktadır.

Ftalosiyenin katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonlardan biri oksidasyon reaksiyonlarıdır. Uygun metallerle oluşturulan ftalosiyenler kullanıldığında oksijenin reaktifliği artmaktadır. Ham petrolün içinde bulunan ve cracking reaksiyonu katalizörünü zehirleyebilen kokulu tiyollerin uzaklaştırılmasında kristal demir veya kobalt ftalosiyenler heterojen yükseltgeyici katalizör olarak kullanılır. Bu işlem MeroX işlemi olarak bilinir ve bu işlemin daha da iyileştirilmesi için çözünmeyen bir polimere metali ftalosiyen bağlanır ve silika jelden oluşan kolloid tanecikler kullanılır. Zeolit içine hapsedilmiş ftalosiyenler özellikle yükseltgenme reaksiyonlarında önemlidir [60].

Kobalt ftalosiyenli elektrotlar üzerinde yapılan karbondioksitin önce karbon monokside daha sonra da metanole elektrokimyasal indirgenmesi, kalay ftalosiyen ile kükürtdioksitin yükseltgenmesi ve çevre sağlığı için önemli olan klorlu

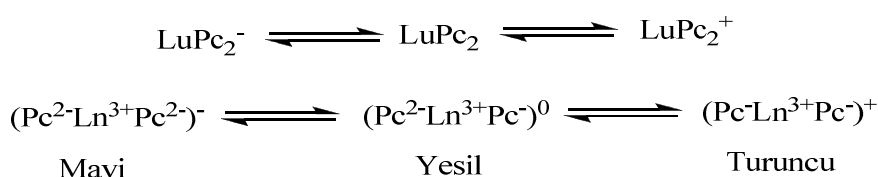
aromatiklerin suda çözünür FePc-t-SO₃H kullanılarak yok edilmesi ftalosiyanınların kullanıldığı önemli heterojen reaksiyonlardır [60].

2.9.3 Optik veri depolama alanındaki kullanımı

Kompakt diskler (CD) üzerine optik veri depolanması son onbeş yılda bilgisayar ve müzik endüstrisi için önemli bir yere sahip olmuştur. Bu alandaki araştırmalar, ucuz yarı iletken diod lazerlerinde kullanılmak üzere uygun IR absorptör boyalar geliştirmeye yönelik olmuştur [61]. Yüksek kimyasal kararlılıkları ve yarı iletken diod lazerleri için kanıtlanmış uygunlukları ile ftalosiyanınlar, bir kez yazılıp çok kez okunan diskler (WORM) üzerine uzun süreli optik veri depolanmasında ilgi çekici malzemeler olmuşlardır. İnce film haline getirilen ftalosiyanınlar malzeme üzerine verilen noktasal lazer ısıtma bu malzemeyi noktasal olarak süblimleştirmektedirler. Bu şekilde ortaya çıkan delik de optik olarak fark edilerek okuma ya da yazma işlemini gerçekleştirmektedir [62].

2.9.4 Elektrokromik görüntüleme alanındaki kullanımı

Malzeme üzerine elektrik alan uygulandığında malzemenin renk değiştirdiği çift yönlü işlemlere elektrokromizm denilmektedir. Elektrokromik malzemeler pencerelerden geçen ışığın ve ısıнын miktarını kontrol etmek için kullanıldıkları gibi, otomobil endüstrisinde de farklı hava koşullarında aynaların renginin otomatik olarak değişiminde kullanılmaktadırlar. Bunların yanında elektrokromik özellik gösteren ftalosiyanınlar, görüntü panolarında ve akıllı malzemelerin yapımında da kullanılmaktadır.. LnPc₂ genel formülüyle gösterilen nötral yeşil renkli üründen, LnHPc₂ formülü ile gösterilen mavi renkli ürüne geçilebilir. Bisftalosiyanının indirgenme ürünü olan [Pc²⁻LnPc¹⁻] oldukça farklı spektral, elektrokromik, elektrokimyasal ve manyetik özellikler göstermektedir. Bu özellikler, molekülün sandviç yapısından ve her iki ftalosiyanın halkasının π-elektron sistemleri arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Bir LnPc₂ molekülünün elektrokromik dönüşümleri Şekil 2.20’de gösterilmektedir [62]:



Şekil 2.20 : LnPc₂ molekülünün elektrokromik dönüşümü.

2.9.5 Sıvı kristal olarak kullanımı

Keşfinden 80 yıl sonra 1960'lı yıllarda bilim adamları, elektriksel bir yük uygulaması altında sıvı kristalin, içerisinden geçmekte olan ışığın özelliklerini değiştirdiğini gözlemlemişlerdir. Bu keşif sıvı kristal malzemenin görüntü oluşturma denemelerinde kullanılmasına sebep olmuştur. Sıvı kristal maddeler aynı anda hem katının hem de sıvının fizikokimyasal özelliklerini gösterebilmektedirler. Moleküllerin yapıları daha uzun ve ince olduğundan, bu maddeler sıradan sıvılardan farklıdır. Sıvı kristal özellik gösteren maddeler dijital ürünlerde, havacılık sanayinde, bilgisayar ve kalite kontrol cihazlarının ekranlarında, otomotiv sektöründe ve daha pek çok sektörde kullanılmaktadırlar.

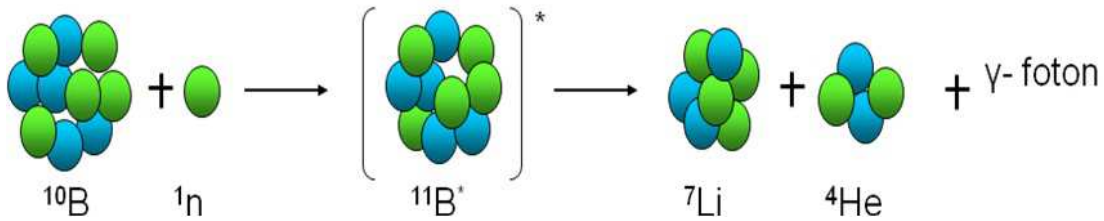
Sıvı kristal ftalosiyanimlere olan ilginin nedeni bu maddelerin tek boyutlu bir iletken olma potansiyeli taşımalarından kaynaklanmaktadır. Ftalosiyanim metal kompleksleri diskotik metallomezojenler arasında en çok çalışılmış konulardan birisidir.

Kolon şeklindeki sıvı kristal malzemeler, genellikle periferik pozisyonlarında alkil zincirleri taşıyan disk şeklindeki rijit aromatik moleküllerden oluşmaktadırlar [63-65]. Bu tür malzemeler ısıtıldıkları zaman kendiliğinden düzenlenerek moleküler kolonlar oluşturmakta ve bu durum özellikle elektronik yükün veya ışık enerjisinin anizotropik transferi için önemli hale gelmektedir [66-67]. Dolayısıyla bu tür malzemeler, yarı iletken aletlerde, transistörlerde, güneş pillerinde veya ışık yayan diyotlarda kullanım alanı bulmaktadır [58-59]. Ftalosiyanim türevlerine dayanan kolon şeklindeki sıvı kristaller, 300-800 nm aralığında şiddetli absorpsiyon yaptıklarından dolayı ve HOMO-LUMO barajlarının (1.5-2.0 eV) düşük olması sebebiyle ilgi çekmektedirler. Bu tür ftalosiyanimler çok geniş sıcaklık aralığında (> 200 °C) kolon şeklinde mezofazlar oluşturabilmektedirler [68,69]. Merkezdeki π -orbitalleri, elektronları delokalize etmekte ve disk düzlemine dikey halde uzamasına neden olmaktadır. π -orbitalleri komşu moleküllerin maksimum şekilde girişim yapma eğilimi, molekül yığınlarının kendi kendine düzenlenmesine sebep olmakta, kolon eksenleri boyunca yük taşınmasını arttırmakta ve bilginin tek boyutlu yarı iletken bir telden geçmesine izin vermektedir.

2.10 Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT)

2.10.1 BNCT uygulamasının temel ilkeleri

Bor Nötron Yakalama Tedavisi (BNCT), çeşitli tümörlerin, özellikle glioblastoma ve melanoma beyin tümörlerinin, tedavisinde kullanılan iki bileşenli radyasyon tedavi yöntemidir. Birinci bileşeni tümör hücrelerinde toplanan kararlı bor izotopudur (^{10}B), ikinci bileşeni ise düşük enerjili nötron kaynağıdır. Tümör hücrelerinin içindeki veya hemen bitişiğindeki ^{10}B , nötron kaynağından gelen nötronları yakaladıktan sonra parçalanmakta ve açığa çıkan yüksek enerji yüklü parçacıklar (^7Li ve ^4He) (Şekil 2.21) sadece tümör hücrelerine zarar vermektedir. Çoğunlukla etraftaki normal hücreler zarar görmemektedir. BNCT üzerine yapılan araştırmalar yüksek bor içeren spesifik bileşiklerin tümör hücrelerinde seçici olarak birikebilmesini hedefleyen yeni ajanların sentezlemesi ve kanser hücreleri üzerine maksimum yoğunlukta termal nötronların ulaşması için nötron demetinin ve yoğunluğunun uygun olarak seçilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır [70].



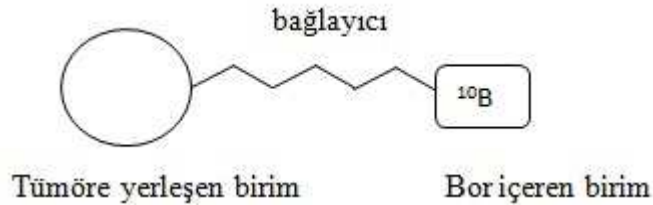
Şekil 2.21 : ^{10}B 'un nükleer tepkimesi.

Nükleer reaksiyon temelinde ikili bileşenli bir sisteme sahip olan BNCT'nin fiziksel temeli basittir. Kararlı bor izotopuna (^{10}B), düşük enerjili veya termal nötronlar ışınlandığında Helyum-4 (^4He) (yani α partikülü) ve Lityum-7 (^7Li) çekirdekleri meydana gelir. Bu yüksek enerji yüklü parçacıklar çok uzağa hareket edemezler ve tümör hücresine tüm enerjilerini bırakırlar, böylece direkt DNA'ya zarar vererek hücrelerin yeniden üremesine engel olurlar. ^{10}B 'un ışınlaması sonucu oluşan bu ürünler yüksek doğrusal enerji aktarım (lineer energy transfer) karakteristiklerine sahiptirler (He partikül yaklaşık $150 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$; Li ise yaklaşık $175 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$). Bu ürünlerin yol uzunluğu 4,5-10 μm arasındadır ve bu uzunlukta yaklaşık bir hücrenin çapı kadardır [71].

Temelde radyoaktif olmayan ^{10}B izotopunun kullanımına dayanan BNCT uygulaması ^{10}B atomunun nötron yakalayarak kararsız ^{11}B izotopuna dönüşmesi

reaksiyonunu içerir. Böylelikle kararsız ^{11}B izotopu bozunarak ^7Li , ^4He çekirdeklerini ve alfa parçacıklarını oluşturur. Nötron yakalama terapisinde diğer çekirdeklerin yerine ^{10}B kullanılmasının avantajı, sadece yüksek doğrusal enerji aktarım karakteristiklerine sahip ürünlerin elde edilebilir olmasının dışında bor ve diğer elementler (karbon, oksijen ve azot gibi) arasında hidrolitik açıdan kararlı bağlanmaya sahip birçok farklı bor bileşiklerinin sentezlenebilir olmasıdır [72].

BNCT bileşiği olarak sentezlenen bor içeren bileşiklerin uygulamada kullanılabilmesi için bazı koşulları sağlaması gerekir. Bu bileşikler için gerekli başlıca özellik suda çözünabilir olmasıdır. Böylelikle madde canlı dokulara taşınabilir. Diğer önemli koşul ise toksik özelliğe sahip olmaması veya toksiklik değerinin çok düşük olmasıdır. Bileşiğin kanserli hücrelere karşı seçici olması maddenin BNCT uygulamasında kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biridir. Bu özelliğe sahip bileşik doğrudan tümörlü hücrelere yönelecek sağlıklı hücreler üzerinde birikmeyerek normal hücrelerin uygulama sırasında zarar görmesini engelleyecektir. BNCT uygulamasında kullanılacak ilacın kanserli hücrelere yönelmesini sağlayan “tümöre yerleşen birimi” ve “bor içeren birimi” olması gerekir. Bor içeren birim ile tümöre yerleşen birim arasında bir bağlayıcı mevcuttur (Şekil 2.22) [73].



Şekil 2.22 : BNCT uygulamasında kullanılan kimyasal modeli.

Dünyanın çeşitli yerlerinde BNCT üzerindeki araştırmalar ve klinik denemeleri uzun süredir devam etmektedir. 350’den fazla hasta bu yöntemle tedavi edilmiştir [74]. BNCT’nin sonuçlarını daha iyiye ulaştırmak için bor bileşenlerinin özelliklerinin geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir.

Bu tedavinin başarısı kanıtlandığı zaman klinik uygulamalarının daha da yaygınlaştırılması için nötron kaynağı olarak nükleer reaktörlerden başka farklı kaynaklar gerekecektir. Hızlandırıcıya dayalı nötron kaynakları hastane koşulları için olan gereksinimleri karşılayacak özelliktedir. Dünyadaki gelişmeler ve Türkiye’de hızlandırıcı sisteminin kurulmasının düşünüldüğü göz önüne alınacak olursa

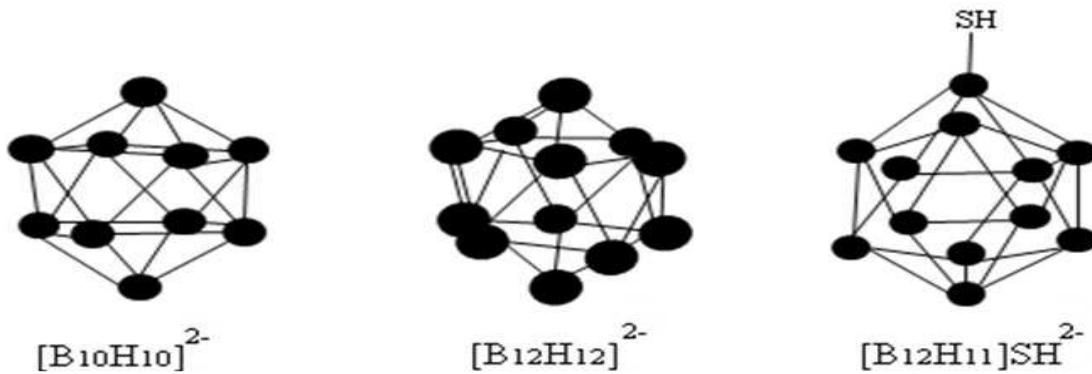
dünyadaki BNCT ile ilgili çalışılan nötron kaynaklarının optimizasyonu konusuna katkıda bulunmak ve kendimizi bu teknolojiye hazırlamak amacıyla Türkiye’de de bir alt yapı oluşturmaya başlanabilir.

2.10.2 Bor nötron yakalama terapisi ajanları

2.10.2.1 Klinik olarak kullanılmış bor bileşikleri

BNCT uygulaması için kullanılan taşıma ajanlarının; (1) yüksek tümör/beyin ve yüksek tümör/kan derişim oranlarını sağlayan yüksek tümör alınımı, (2) düşük toksiklik, (3) kandan, normal dokulardan çabuk uzaklaşabilmesi ve (4) BNCT uygulaması boyunca tümör üzerinde kalabilmesi gibi kriterleri sağlıyor olması gerekmektedir. Bu zamana kadar tüm bu kriterleri tek başına sağlayan bir bor taşıma ajanı bulunamamıştır.

Klinik çalışmaların geçmişine bakıldığında, BNCT uygulaması için kullanılan ilk bor ajanları, düşük toksikliğe sahip olmaları açısından seçilmiş olan, boraks ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) ve sodyum pentaborat ($\text{NaB}_5\text{O}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) gibi sodyum boratlar ve borik asittir $[\text{B}(\text{OH})_3]$. Fakat yapılan çalışmalar bu bileşiklerin kullanımı sonucu tümörlü hücreler üzerinde yeterli düzeyde bor derişiminin elde edilemediğini göstermiştir. BNCT uygulamasında kullanılan diğer bileşikler arasında $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ ve $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ gibi polihedral boranlar vardır (Şekil 2.23) [72].



Şekil 2.23 : Polihedral boran anyonları.

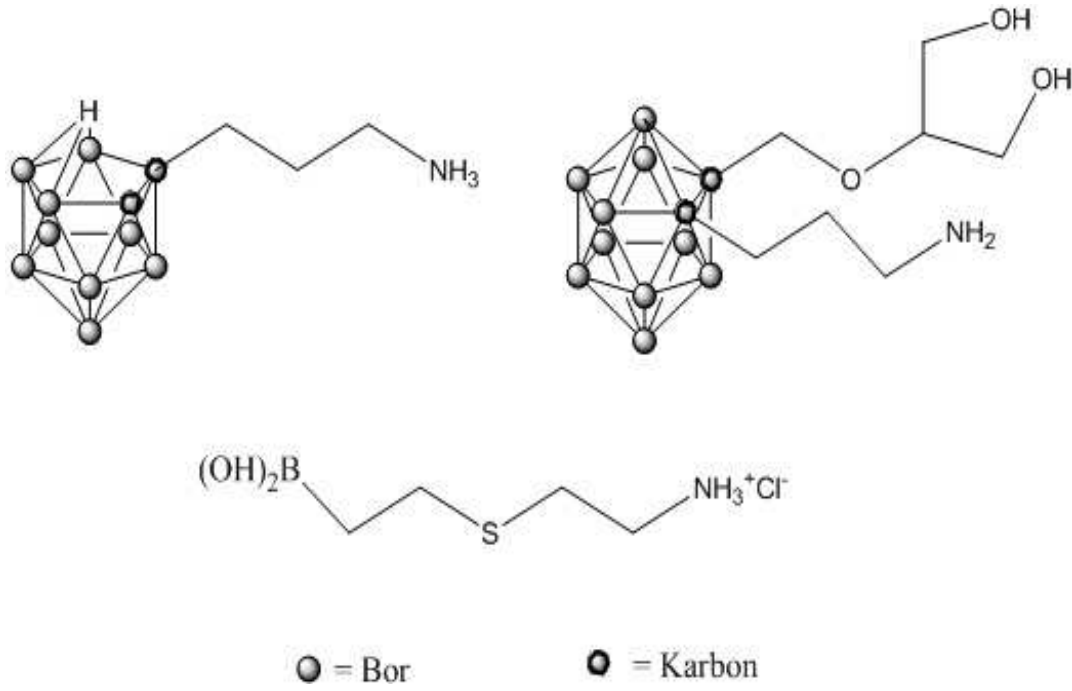
Bu kafes yapılar yüksek kimyasal ve hidrolitik kararlılığa sahiptir. Sodyum dekahidrodekaborat bileşiği için yapılan araştırmalar toksitesinin borik aside oranla %50 daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır. Aynı şekilde $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ anyonu için de düşük toksiklik değerleri elde edilmiştir. $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$ bileşiğinin düşük toksitesinin olması ve normal beyin hücrelerine kıyasla tümörlü beyin hücrelerinde daha yüksek

derişimlerde bor bulundurması bunun etkili bir BNCT bileşigi olduğunu gösterirken aynı zamanda kan damarlarında tahribata yol açtığı saptanmıştır. Bu yüzden farklı bileşikler üzerinde çalışılmıştır. Bu durumun sonucu olarak çalışmalar L-4-dihidroksiborilfenilalanin (BPA) ve sodyum merkaptoundekahidrododekaborat ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, BSH) üzerine yoğunlaştırılmıştır. BPA düşük toksiklik etkisi ve uygun tümör/beyin oranları nedeniyle ilgi çekmiştir. BSH bileşiginin yüksek toksiklik etkisi göstermesine rağmen uygun tümör/kan oranları vermesi klinik uygulamalarda kullanılabilmesini sağlamıştır. BSH içerisindeki SH grupları kolaylıkla okside olarak ($\text{B}_{24}\text{H}_{22}\text{S}_2$)⁴⁻ olarak dimerleşince tümörlü hücrelerde daha yüksek bor derişimi sağlayabileceği düşünülmüştür. Fakat plazma ve karaciğer üzerinde biriktiği gözlenmiştir. Sonuç olarak; ne BPA ne de BSH bileşiklerinin BNCT uygulaması için kullanılan taşıma ajanlarının sağlaması gereken kriterleri tek başına sağlamadığı belirlenmiştir. Bu nedenle tüm bu kriterleri tek başına sağlayacak bor ajanlarının bulunmasına yönelik çalışmalar ve araştırmalar devam etmektedir [72].

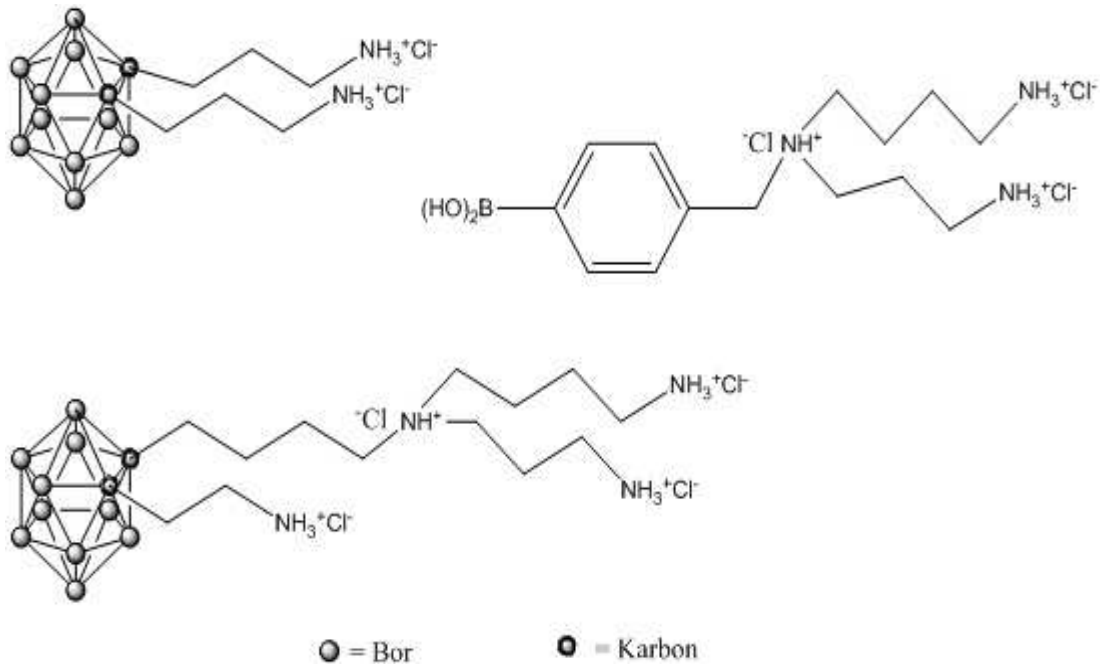
2.10.2.2 BNCT ajanı olarak bor içeren poliaminler

Amin boranların antineoplastik (kansere hücrelerini yayılmasını önleyen, kanser hücrelerinin gelişimini durduran, öldüren) ve antiviral özellikleri vardır. Basit bir amin içeren boran olan $\text{Me}_3\text{NBH}_2\text{COOH}$ bileşigi BNCT uygulaması için gerekli olan yeterli hücre içi derişimini sağlayabilirken, tümör/kan oranları açısından olumlu sonuçlar vermemiştir. Bu bileşikler uygun BNCT ajanları olmamasına karşılık yeni BNCT ajanları sentezi için önemli ara ürünler olarak fikir vermişlerdir (Şekil 2.24).

Poliaminler birkaç saat içerisinde hücre içindeki derişimini 6 mM gibi yüksek derişimlere kadar çıkarabilmektedir. Poliaminler aktif DNA bileşenleridir ve elektrostatik etkileşimlerle DNA ya bağlanabilmektedirler. BNCT ajanları tümör hücrelerinin DNA sına yakın olarak biriktiğinde, öldürme etkisi artacaktır. Karboran bağlı analoglar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu bu bileşiklerin çok toksik olduğu ve kanser hücrelerinde birikmediği gözlenmiştir (Şekil 2.25). Bu nedenle DNA ya bağlanan yeni ajanların araştırması üzerinde çalışmalar devam etmektedir [75].



Şekil 2.24 : Bor içeren aminler.



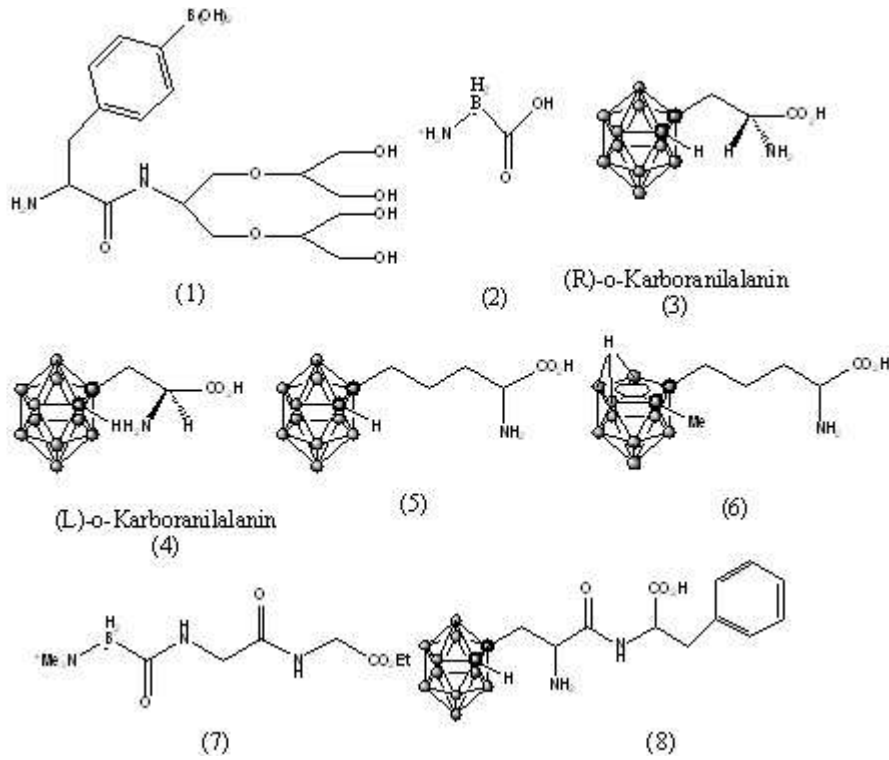
Şekil 2.25 : Bor içeren poliaminler.

2.10.2.3 BNCT ajanı olarak bor içeren amino asitler ve peptitler

Bor içeren aminoasit olan dihidroksiborilfenilalanin (BPA), BNCT ajanı olarak kullanılmaya başladığından beri BPA bileşiğinin modifikasyonu ve bu aminoasitlerden yola çıkarak peptitlerin protein olarak yapılandırılması için birçok çalışma yapılmıştır. Normal hücrelere kıyasla tümörlü hücrelerdeki bor içeren aminoasit derişimini arttırabilmek için daha fazla miktarda bu tür hücresel yapı

taşlarına gerek duyulmaktadır. BPA için yapılan modifikasyon çalışmaları şu şekilde özetlenebilir:

- (a) Noniyonik, hidrofilik gruplar bağlayarak (Şekil 2.26) BPA bileşiğinin sudaki çözünürlüğünün artırılması [76,77]. Birçok bu tür bileşik sentezlenmiş olmasına rağmen BNCT ajanı olarak gerekli potansiyele sahip olan ve yayınlananların sayısı çok azdır.
- (b) Benzoid yapılarının yüksek oranda bor içeren kafes yapılarla değiştirilmesi [78-81]. Karboran içeren aminoasitlerin üzerinde yapılan biyolojik çalışmalar bu bileşiklerin tümör seçiciliği olmadığını ortaya çıkarmıştır [82-83].
- (c) BPA veya türevlerinden peptitlerin oluşturulması.
- (d) H_3NBH_2COOH ve peptit türevleri gibi boran aminoasit analoglarının oluşturulması [83-84].

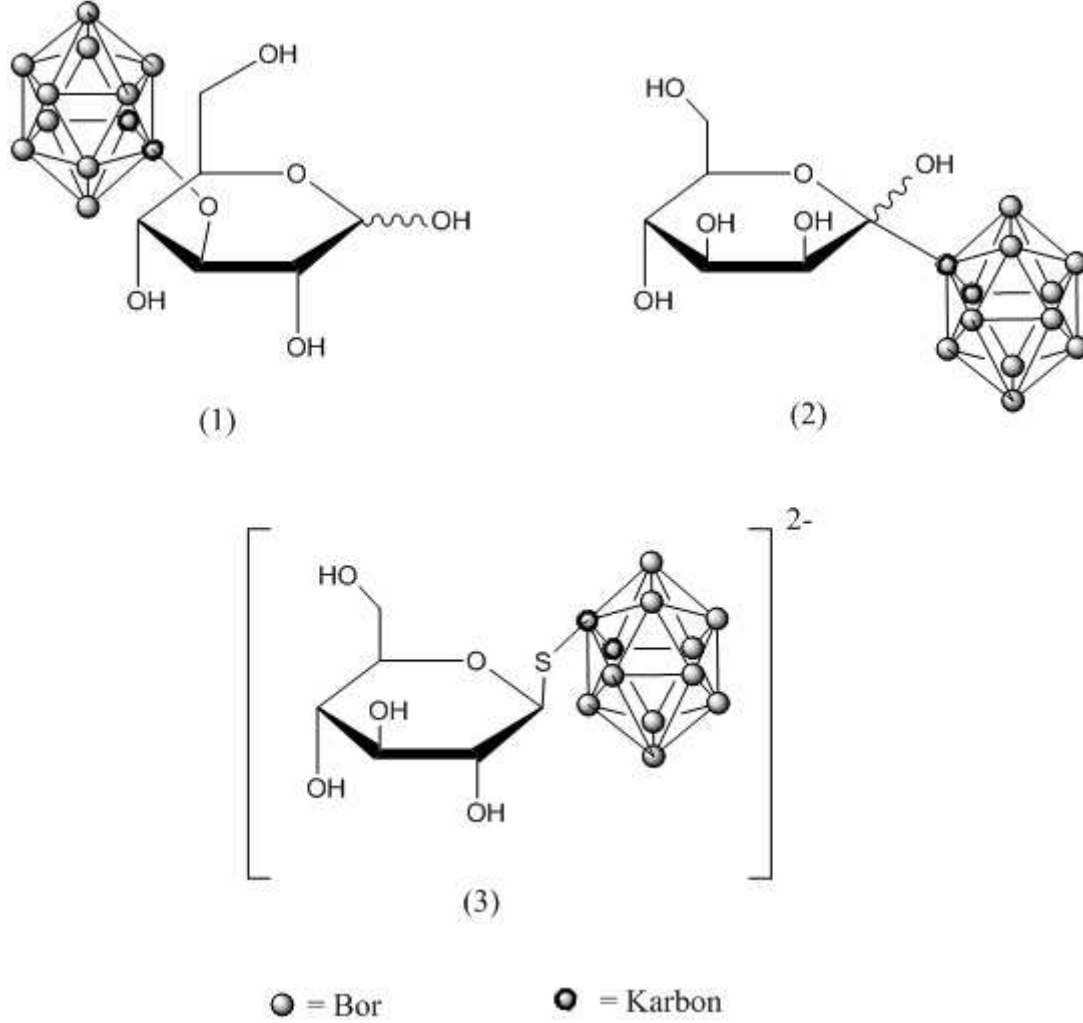


Şekil 2.26 : Bor içeren aminoasitler ve peptit türevleri.

2.10.2.4 BNCT ajanı olarak bor içeren karbohidratlar

Normal hücreler ile kötü huylu hücrelerin hücre membran yüzeyindeki karbohidrat bileşimi arasında belirgin farklar vardır. Bu durum glukoz taşıyım sistemi ile tümörlü hücrelerdeki bor derişimini arttırmak için bor içeren karbohidrat kullanımı fikrini ortaya çıkarmıştır. Bor kafeslerine karbohidrat işlevselliğinin kazandırılması bu

yapıların su ortamındaki çözünürlüğünü arttırılabilmektedir. Başlangıçta bor kafesi ve karbohidrat kombinasyonu sonucu oluşan bu bileşikler antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra farklı bor kafes yapıları karbohidratlara bağlanmıştır (Şekil 2.27). Fakat yapılan çalışmalar bu yapıların tümörlü hücreler tarafından alınımını tam olarak ispatlayamamıştır.

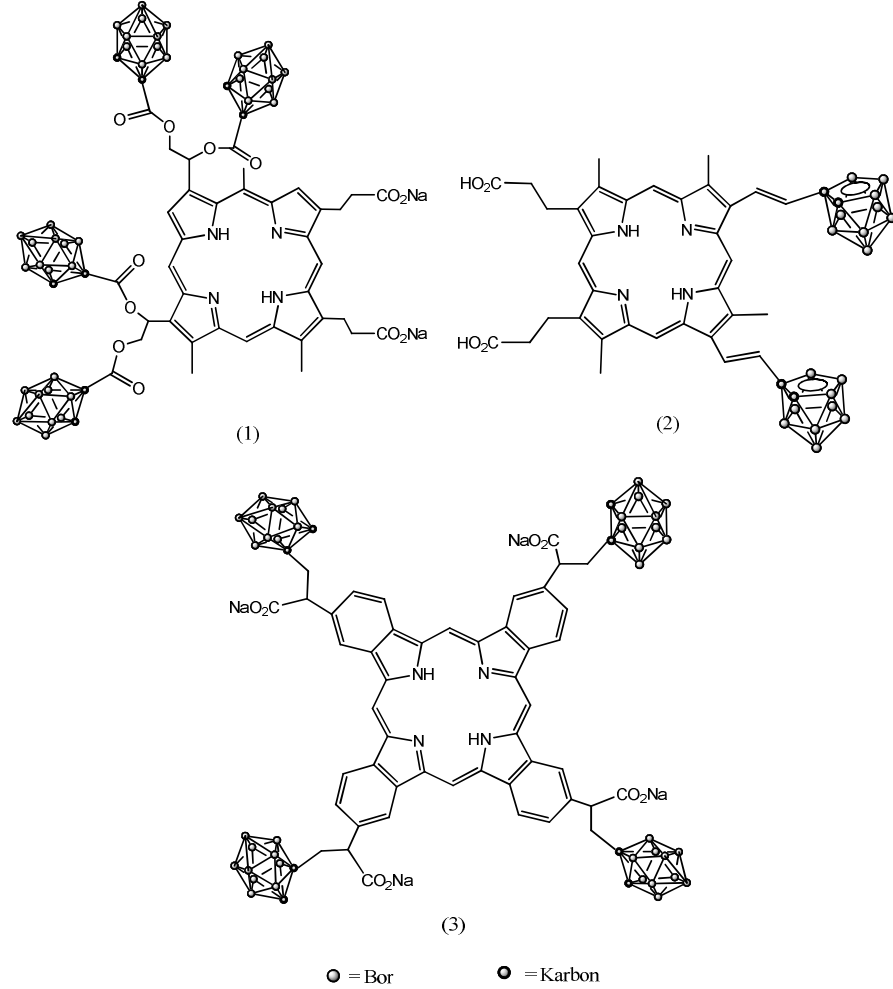


Şekil 2.27 : Karbohidratların karboran içeren türevleri.

2.10.2.5 BNCT ajanı olarak diğer bor içeren bileşikler

Bu bölümde bahsedilen bileşiklerin dışında BNCT için bor içeren porfirinler, ftalosiyeninler ve hormon analogları üzerinde de çalışılmıştır. Porphirinler, tümör hücrelerinde seçici alım ve bozunmadan kalma özellikleri gösterdiği için bor içeren türevlerinin sentezi üzerinde durulmuştur. Bazı bor içeren porfirinler Şekil 2.28 de gösterilmiştir. BOPP (Şekil 2.28 (1)) ve VCDP (Şekil 2.28 (2)) bileşikler hayvanlar üzerinde denenmiştir ve *in vivo* çalışmaları hücreler üzerinde gerekli tümör derişim seviyesi sağlandığında toksik etki gösterdiğini ortaya çıkarmıştır [85]. Daha düşük

toksik etki gösteren porfirin türevleri de geliştirilmeye çalışılmıştır [86,87]. Birçok kobaltokarboran-porfirin konjugatları sentezlenmiş ve hücre alınimleri belirlenmiştir. Kobaltokarboranların sayısının ve dağılımının hücre alınımı üzerinde etkisi olduğu; genel olarak porfirin üzerindeki metallokarboran grupları arttığında hücresel alınımın da arttırdığı gözlenmiştir [88].



Şekil 2.28 : Bor içeren porfirinler.

Kimyasal açıdan porfirinlere benzeyen ftalosiyanınlar de bor taşıyıcıları olarak kullanılan bileşiklerdendir. Porphirin ve ftalosiyanınların her ikisi de Fotodinamik Terapi (PDT) uygulamasında kullanılmış bileşiklerdir. PDT; ışığa duyarlı bileşiklerin kanser hücrelerine yerleştirildiği, sonra moleküler oksijen varlığında kırmızı ışık altında singlet oksijen oluşturan farklı bir ikili terapi yöntemidir.

2.11 Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (PDT) onkolojik, dermatolojik, kardiyovaskular ve oftalmik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. PDT yönteminde fotosensitizör vücuda alınır ve hedef dokunun ışına mahruz bırakılmasının ardından fotonla doku seçimli bir şekilde yok edilir. Hedef dokunun seçimli tahribini içerdiğinden PDT; cerrahi, kemoterapi ve radyasyon terapisi gibi mevcut diğer tedavilerden daha üstün özellikler sergilemektedir. Tedavinin seçimli olmasını sağlayan faktörler; fotosensitizör konsantrasyonunun hedef ve çevresindeki normal dokular arasında farklı olması ve hedef dokunun görünür ışıkla uyarılmasıdır [89].

Fotosensitizörün fotodinamik etkinliği, fotooksidatif reaksiyonlara dayanmaktadır. Fotosensitizör ışımayla singlet halin triplet hale sistemiçi dönüşüm prosesi üzerinden uyarılır. Fotosensitizörün etkinlik gösterebilmesi için triplet hal durumunu uzun süreyle koruması gerekmektedir [90].

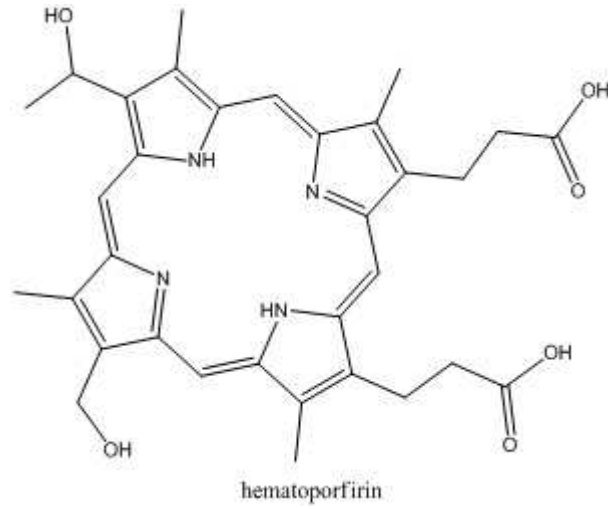
İlk nesil fotosensitizörler hematoporfirin türevi (HpD) bileşiklerdir. Oligomerik bileşenlerinin tümör dokularına olan yüksek ilgileri nedeniyle, PDT’de HpD’nin kısmi saflaştırılmış versiyonu olan ‘fotofrin’ kullanılmaktadır. HpD’nin iki temel dezavantajı bulunmaktadır; (i) HpD daha yüksek dalga boylarında düşük absorpsiyonlara sahiptir. (ii) Melanin ve hemaglobin gibi kromoforlar; ışığı absorblamaları ve saçmaları nedeniyle ışığın dokuya nüfususunu azaltmaktadırlar [91].

Birinci nesil fotosensitizerlerin bu dezavantajları nedeni ile PDT’nin etkinliğinin artırılması için ikinci nesil fotosensitizörler geliştirilmiştir. Bu tür bileşikler; daha uzun dalga boylu ışığı absorplamakta ve kırmızı dalga boyu bölgesinde kuvvetli absorpsiyon bandları vermektedirler. Dokulardan çok daha iyi nüfuz edebildiği için kırmızı ışık tercih edilmektedir [92].

Ftalosiyanın ve naftalosiyoninler uzun dalga boylu ışığı kuvvetli bir şekilde absorpladıklarından PDT’de çok düşük dozlarda kullanılırlar. Ayrıca, bu bileşikler 400-600 nm arasındaki ışığı kuvvetli bir şekilde absorplamadıklarından güneş ışığına olan duyarlılığı azaltır. Enjeksiyon için gerekli olan suda-çözünür olma gerekliliğini sağladıklarından ftalosiyanınlerden sülfolanmış çinko ve alüminyum ftalosiyanınler; foto uyarılmış triplet-halin yaşam süresinin oksijen gibi hücrel hasarı sağlayan anahtar türlerin oluşumunu sağlayacak kadar uzun olması ve maksimum absorpsiyon

bandlarının uzun-dalgaboyu bölgesinde olması nedeni ile PDT uygulamaları için uygun birer fotosensitizördürler [93].

Porfirin bileşikleri ve türevlerinin PDT uygulamasındaki yeri büyüktür. Hematoporfirin, hidroksietilporfirin, vinil-dötöroporfirin ve protoporfirin gibi porfirin türevleri PDT bileşikleri olarak kullanılmıştır. Hematoporfirin bileşiğinin (Şekil 2.29) doğrudan injeksiyonu sonucu tümörlü hücreler üzerinde birikiminin sağlıklı hücrelere kıyasla daha yoğun olduğunu göstermiştir. Fakat dokulardan kolaylıkla uzaklaştırılamadığı için bu uygulamaya maruz kalan hastanın en az dört hafta boyunca güneş ışığına çıkmaması gerekmektedir [94].



Şekil 2.29 : Hematoporfirinin yapısı .

Boya endüstrisinde fotosensitizer olarak kullanılan ftalosiyanınların de PDT alanında uygulaması vardır. Bu bileşikler 650-850 nm aralığında 100 J/cm² civarındaki enerji de aktif halde bulunurlar. Bu gruptakiler hidrofobik özellikte olduklarından tümörlü hücrelere ulaşabilmesi için bir taşıyıcı aracı gerekmektedir. [94].

3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Ftalosiyaninler (Pc), 1,3 pozisyonunda aza köprüleriyle birbirine bağlı dört izoindol ünitesinden oluşan 18 π -elektron sistemine sahip aromatik makrosiklik yapılardır. Tetrapirel türevleri arasında yer alan, tetrabenzotetraazaporfirin olarak da adlandırabileceğimiz ftalosiyaninler, yapısal olarak porfirinlere benzemekle birlikte doğal olarak bulunmazlar ve tamamen sentetik maddelerdir. Ftalosiyaninler üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptirler ve bu durum üzerlerinde bulunan 2-boyutlu π -elektron delokalizasyon sisteminden kaynaklanmaktadır. Ftalosiyaninler; kimyasal ve termal olarak sağlam, olağanüstü optik ve elektriksel davranışlar gösteren bileşiklerdir. Bunun yanında, uygulanan kimyasal modifikasyonlarla, farklı süstituentlerin makrosiklik halkaya bağlanmasıyla ftalosiyaninler istenilen amaca uygun şekilde kullanılabilir. Ftalosiyaninlerin moleküler yapıları; izoindol ünitelerinin sayısının değiştirilmesi veya bazı izoindol ünitelerinin farklı heterosiklik gruplarla yer değiştirmesi gibi yaklaşımlarla değiştirilebilir. Düzlemsel aromatik 18 π -elektronuna sahip ftalosiyaninler elektronca zengin olmaları nedeniyle UV-vis bölgede şiddetli absorpsiyon pikleri verirler. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanan bu bantlar 500-720 nm aralığında Q, 320-420 nm aralığında B veya Soret ile 330-230 nm aralığında ise N ve L bantları şeklindedir. Ftalosiyaninler için karakteristik olan Q bandı bölgesi molekülün metali veya metalsiz olduğu hakkında bilgi vermektedir. Çünkü metali ftalosiyaninler bu bölgede şiddetli tek bir pik verirken metalsiz ftalosiyaninler ise aynı bölgede eşit çift bant vermektedirler.

Ftalosiyaninler, en yaygın kullanım şekli olan boya ve pigment olarak kullanılabilirler gibi lazerler, optik veri depolama sistemleri, fotokopi, kimyasal sensör, sıvı kristal malzemeler, non lineer optik malzemeler ve elektrokromik gösterge cihazları gibi birçok alanda da kullanılabilirliği olan bileşiklerdir. Ftalosiyaninlerin son yıllarda üzerinde durulan kullanım alanlarından biri olan tıbbi uygulamalar, bu tezdeki bileşiklerin sentezlenme amacını oluşturmaktadır.

Tümör tedavisi için yapılan araştırmalar sonucunda geliştirilen Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT) bor içeren bileşiklerin kullanımını gerektirmektedir. Diğer yandan ftalosiyanimler tümör yapılarında birikebilme kapasitesine sahiptirler. Bu nedenle BNCT metodu için ftalosiyanimlerin kullanılabilirliği bu yapılara bor içeren süstitüe grupların bağlanmasıyla sağlanmaktadır. Ftalosiyanim yapılarına birden fazla süstitüe grubun bağlanabilir olması, hedef hücreye yüksek derişimde bor yüklemesi yapılabilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle tezimizde bor içeren ftalosiyanim türevlerinin ve öncü bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu ve uygulaması çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın ilk kısmında; başlangıç maddelerinin sentezi üzerinde durulmuştur. Bu amaçla, literatürde yer alan 4-nitroftalimid (1), 4-nitroftalamid (2), 4-nitroftalonitril (3), $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ (4) sentezi ve başlangıç maddeleri olarak kullanılan ve literatürde yer almayan dimetoksifenoksi grubu içeren ftalonitril (5) ve dimetoksifenoksi grubu içeren izoindol-diimin (6) sentezlerinin gerçekleştirilmesi düşünülmüştür. Öncelikle, 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) bileşiğı, 4-nitroftalonitril bileşiğinin 3,5-dimetoksifenol ile baz-katalizli nükleofilik aromatik yerdeğıştirme reaksiyonu ile elde edilmiştir. 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoindol-1,3-diimin (6) bileşiğinin sentezi ise kuru metanol içerisindeki 5 bileşiğinin kuru sodyum metoksit eklenerek amonyak gazı altında önce oda sıcaklığında 2 saat süreyle daha sonra geri soğutucu altında 8 saat süreyle kaynatılarak karıştırılmasıyla elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında; tetra dimetoksifenoksi süstitüentler içeren metalsiz (7), çinko (8), kobalt (9) ve platin ftalosiyanim (10) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Dimetoksifenoksi süstitüe metalsiz, çinko ve kobalt ftalosiyanimlerin sentezi 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril bileşiğinin siklotetramerizasyonu sonucu gerçekleşirken dimetoksifenoksi süstitüe platin ftalosiyanim bileşiğı izoindol-diimin bileşiğinin uygun koşullarda gerçekleşen siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında ise; dört adet dimetoksifenoksi süstitüentler içeren metalsiz, çinko, kobalt ve platin ftalosiyanim bileşiklerinde bulunan metoksi gruplarının kopararak hidroksil gruplarına dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda diklorometan içinde çözünmüş halde ki 7, 8, 9, 10 bileşiklerine, BBr_3 -80

°C’de eklenmiş, karışımın 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmasının ardından **11, 12, 13, 14** bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın son kısmında ise periferik pozisyonlarda dietilenoksifenoksi gruplarıyla bağlanmış 8 adet dodekaboran süstitüenti bulunduran metalsiz (**15**), çinko (**16**), kobalt (**17**) ve platin ftalosiyanın (**18**) bileşikleri sentezlenmiştir. Asetonitril veya aseton içerisinde çözünmüş halde bulunan **11, 12, 13, 14** bileşikleri (Bu₄N)[B₁₂H₁₁O(CH₂CH₂)₂O] (**4**) ile K₂CO₃ ve Bu₄NBr ilavesiyle birlikte 24 saat süreyle geri soğutucu altında reaksiyona sokulur ve halka açılma reaksiyonu sonucu **15, 16, 17, 18** bileşikleri elde edilir.

Sentezlenen tüm yeni ftalonitril bileşiklerinin ve ftalosiyanınların yapıları, elementel analiz, IR, UV-vis, ¹H NMR, ¹¹B NMR, ¹³C NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca hegzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyanınato çinko(II) bileşiğinin (**16**) biyolojik moleküllerle olan etkileşimi ve hücre içi birikme seviyesi incelenmiştir. **16**’nın hücre başına sağladığı birikme miktarının 2,4×10⁷ bor atomu olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

4. KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER

4.1 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi	: Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR
Ultraviyole-Vis. Spektrometresi	: Scinco S-3100 UV/ Vis spektrometre Ocean Optics HR2000+ diode array spectrofotometre.
^1H NMR Spektrometresi	: Agilent VNMRS 500 MHz spek. Bruker Ultra Shield Plus 400 MHz spek.
^{11}B NMR Spektrometresi	: Agilent VNMRS 500 MHz spek. Bruker Ultra Shield Plus 400 MHz spek.
^{13}C NMR Spektrometresi	: Agilent VNMRS 500 MHz spek. Bruker Ultra Shield Plus 400 MHz spek.
Elementel Analiz	: Thermo Flash EA 1112
Potansiyostat	: Gamry Referans 600 potansiyostat/galvanostat

4.2 Kullanılan Maddeler

% 32' lik amonyak, amonyak gazı, asetik asit, aseton, asetonitril, bortribromür, Kremofor EL (Cremofor EL, CrEL) çinko(II)asetat, 1.8-diazabisiklo [5.4.0] undek-7-en (DBU), diklorometan (CH_2Cl_2), 2-(dimetilamino)etanol (DMAE), dimetil formamid (DMF), dietileter, dimetil sülfoksit (DMSO), dimetoksifenol, 1,4-diokzan, dumanlı nitrik asit (HNO_3), etanol, etilasetat, ftalimid, 4M HCl (1,4-diokzan içerisinde), hekzan, kalsiyum klorür (CaCl_2), kloroform (CHCl_3), kobalt(II)klorür (CoCl_2), lityum metali, magnezyum sülfat (MgSO_4), metanol, 3 Å ve 4 Å moleküler elekler, 1-pentanol, platin(II)klorür, potasyum karbonat (K_2CO_3), sodyum metoksit, sodyum sülfat (Na_2SO_4), sodyum tetrafloroborat (NaBF_4), Sülfirik asit (H_2SO_4),

tiyonil klorür (SOCl_2), sodyum bikarbonat (NaHCO_3), toluen, tetrahidrofuran (THF), $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$, tetrabutilamonyum bromür (Bu_4NBr).

4.3 Siklik Voltametre ve Kare-dalga Voltametre Ölçümleri

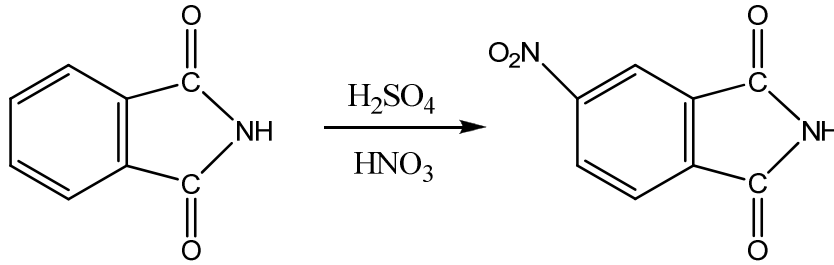
Siklik voltametre (CV) ve kare-dalga voltametre (SWV) ölçümleri oda sıcaklığında ki $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ tetrabutilamonyum perklorat (TBAP) içeren DMSO içinde üç-elektrotlu hücre yapılandırması kullanılarak Gamry Reference 600 potentiostat/galvanostat ile yapılmıştır. Çalışma elektrotu olarak yüzey alanı $0,071 \text{ cm}^2$ olan cam karbon elektrot kullanılmıştır. Karşıt elektrot olarak Pt elektrot kullanılırken, çöktürmüş kalomel elektrot (SCE) ise referans elektrot olarak kullanılmıştır. Ultraviyole-vis absorpsiyon spektrumları ve kromatisite diyagramları Ocean Optics HR2000+ diode array spektrofotometresi ile alınmıştır. Spektroelektrokimyasal ölçümler için, optik olarak geçirgen olan ve yol uzunluğu 1 mm olan kuartz küvetler kullanılırken, Pt gauze, Pt tel ve SCE elektrotları sırasıyla çalışma, karşıt ve referans elektrotlar olarak kullanılmıştır.

5. DENEYSEL KISIM

5.1 Başlangıç Maddelerinin Sentezi

5.1.1 4-nitroftalimid (1) sentezi [40]

Buz banyosunda soğutularak hazırlanan 200 mL sülfat asidi ve 50 mL dumanlı nitrat asidi karışımının üzerine 40 g (0,272 mol) ftalimid porsiyonlar halinde iç sıcaklık 10-15 °C yi geçmeyecek şekilde 1-1,5 saat içerisinde eklenir ve karıştırılır. Yarım saat daha buz banyosunda karıştırıldıktan sonra iç sıcaklık 35 °C ye yükseltilir. Bu arada sarı tanecikler çözülür. 1 saat süresince de bu sıcaklıkta karıştırılıp karışım 0 °C ye soğutulur ve yaklaşık 1 kg buzlu suya dökülür. Sarı renkli 4-nitroftalimid çöker, süzülür, çözelti asitliği gidip nötraleşene kadar saf suyla yıkanır ve yaklaşık 850-900 mL etil alkolde kristallendirilir. Parlak sarı renkli kristaller süzülür, soğuk etil alkolle yıkanır ve vakum etüvünde 80-90 °C de kurutulur. $C_8H_4N_2O_4$; Verim: 36,5 gr (%70), E.N. 195 °C. Bileşiğe ait FT-IR spektrumu ektedir.



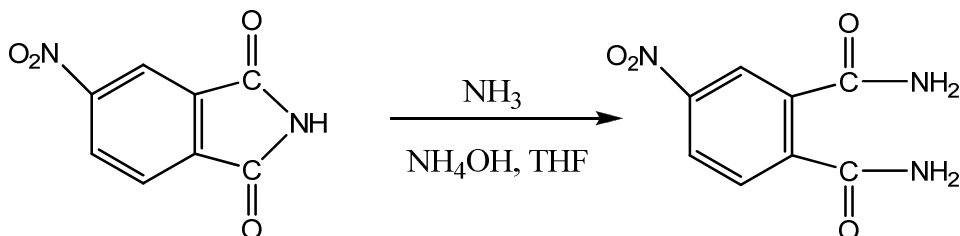
Şekil 5.1 : 4-nitroftalimid (1) sentezi.

Çizelge 5.1 : 1 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	50,05	2.10	14,59
Pratik	50,09	2.17	14,64

5.1.2 4-nitroftalamid (2) Sentezi [40]

30 g 4-nitroftalimid (1) 190 mL %32 lik amonyak içerisinde oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılır, süzülür, önce soğuk saf su ile sonra THF ile yıkanır. Reaksiyon süresince ftalimidin rengi sarı iken amid oluşukça beyazlaşır. $C_8H_7N_3O_4$; Verim: 24 g (%73), E.N. 197 °C. Bileşiğıe ait FT-IR spektrumu ektedir.



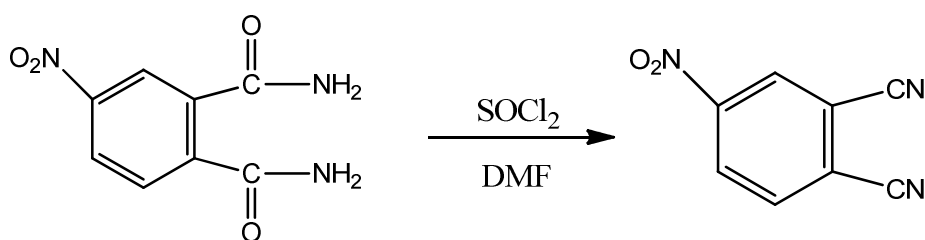
Şekil 5.2 : 4-nitroftalamid (2) sentezi.

Çizelge 5.2 : 2 bileşiğıne ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	45,97	3,38	20,11
Pratik	46,05	3,45	20,59

5.1.3 4-nitroftalonitril (3) Sentezi [40]

0 °C sıcaklığa soğutulan 70 mL DMF üzerine argon gazı ortamında SOCl₂ eklenir ve 15 dakika boyunca karıştırılır. Karışım üzerine 4-nitroftalamid (2) yavaşça eklenir ve CaCl₂ borusu kullanılarak 45 dakika süreyle karıştırılır. 4-nitroftalamidin eklenmesi işleminde sıcaklığın 5 °C üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır ve karışım buzlu suya dökülür. Elde edilen ürün filtre edilir, %5'lik NaHCO₃ çözeltisiyle yıkanır. Elde edilen ürün CH₂Cl₂ ile kristallendirilir. $C_8H_3N_3O_2$; Verim: 7,4 g (%90), E.N. 141 °C. Bileşiğıe ait FT-IR spektrumu ektedir.



Şekil 5.3 : 4-nitroftalonitril (3) sentezi.

Çizelge 5.3 : 3 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	55,53	1,75	24,28
Pratik	55,89	1,92	24,99

5.1.4 (Bu₄N)[B₁₂H₁₁O(CH₂CH₂)₂O] (4) sentezi [95]

70 mL 1,4-diokzan içerisinde hazırlanan 1,25 g (2 mmol) (Bu₄N)₂[B₁₂H₁₂] ve 1,10 g (10 mmol) NaBF₄ karışımı üzerine 1 mL 4 M HCl (1,4-diokzan içerisinde) çözeltisi eklenir. Karışım 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır, oda sıcaklığına soğutulur, filtre edilir ve basınç altında kısmen kuruyana kadar vakumlanır. Kalan kısım 20 mL aseton, 30 mL etanol ve 10 mL su karışımı içerisinde çözülür ve çökeltme gözlemlenene kadar basınç altında vakumlanır. Açık sarı-beyaz renkli katı çökelek filtre edilir, az miktarda su ve etanol ile yıkanır ve kurutulur. C₂₀H₅₅B₁₂O₂; Verim: 800 mg, 84%. Bileşiğe ait ¹H NMR ve ¹¹B NMR spektrumları ektedir.

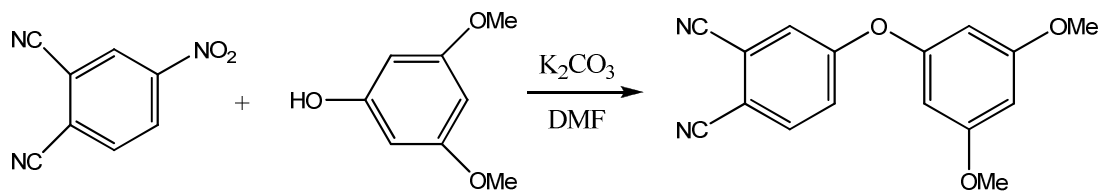
Çizelge 5.4 : 4 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H
Teorik	38,95	8,99
Pratik	38,65	8,95

5.2 Yeni Bileşiklerin Sentezi

5.2.1 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) sentezi

1,5 g (8,7 mmol) 4-nitroftalonitril (3) ve 1,98 g (12,9 mmol) 3,5-dimetoksifenol, 30 mL kuru DMF içerisinde çözülür. 2 g (14,5 mmol) K₂CO₃ porsiyonlar halinde karışıma eklenir. Karışım 2 saat süreyle 90 °C de ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutulan karışım, 500 mL buzlu su içerisine dökülür. Çöken sarı renkli ürün süzülür ve etanol ile kristallendirilir. C₁₆H₁₂N₂O₃; Verim: 1.76 g (%68). Bileşiğe ait FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları ektedir.



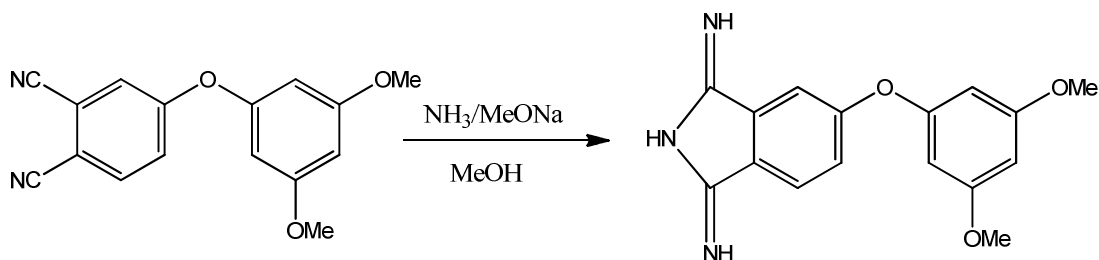
Şekil 5.4 : 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) sentezi.

Çizelge 5.5 : 5 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	68,60	4,32	9,99
Pratik	68,78	4,41	9,91

5.2.2 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoindol-1,3-diimin (6) sentezi

1,12 g (4 mmol) 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) 50 mL kuru metanol içerisinde argon atmosferi altında çözülür. Daha sonra 72 mg (1,33 mmol) kuru sodyum metoksit eklenir ve oda sıcaklığında NH_3 gazı altında 2 saat boyunca karıştırılır. NH_3 gazı altındaki reaksiyon 8 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Bu süreçte çözeltinin rengi sarıdan açık yeşile döner. 8 saat sonunda çözeltinin hacmi vakum altında 10 mL ye kadar düşürülür ve -18°C 'de 1 gece bekletilir. Açık yeşil renkteki katı madde çöker. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$; Verim: 1,018 g (% 86). Bileşiğe ait FT-IR, ^1H NMR, ve ^{13}C NMR spektrumları ektedir.



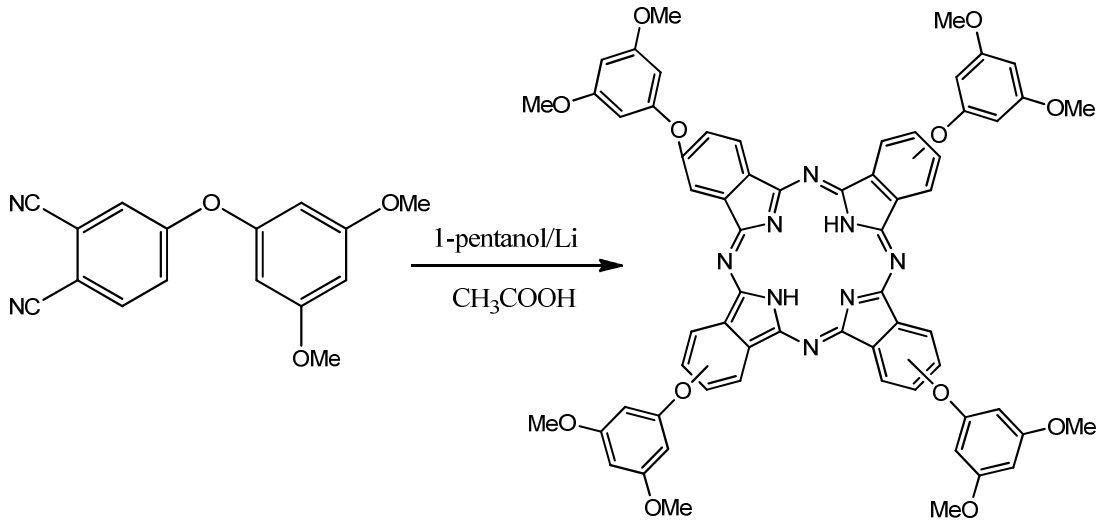
Şekil 5.5 : 5-(3,5- dimetoksifenoksi)izoindol-1,3-diimin (6) sentezi.

Çizelge 5.6 : 6 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	64,66	5,09	14,14
Pratik	65,02	5,75	14,52

5.2.3 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyenin] (7) sentezi

238 mg (0,85 mmol) 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) 4 mL kuru 1-pentanol içerisinde azot atmosferi altında 140 °C de 15 dakika boyunca karıştırılarak çözülür. Daha sonra 40 mg (5,88 mmol) lityum metali karışıma eklenir. Bu aşamada çözeltinin rengi yeşile dönmeye başlar. Karışım 1 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırılır, oda sıcaklığına soğutulur ve asetik asit ile asitlendirilir. Oluşan çökelti sentrifüj yapılarak su ve etanol ile yıkanır. Ürün silika jel kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır (kloroform : metanol karışımı 10:1). Mavimsi-yeşil ürün DMSO ve kloroformda çözülür. C₆₄H₅₀N₈O₁₂ Verim: 150 mg (% 16). Bileşiğe ait FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve UV-vis spektrumları ekteedir.



Şekil 5.6 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyenin] (7) sentezi.

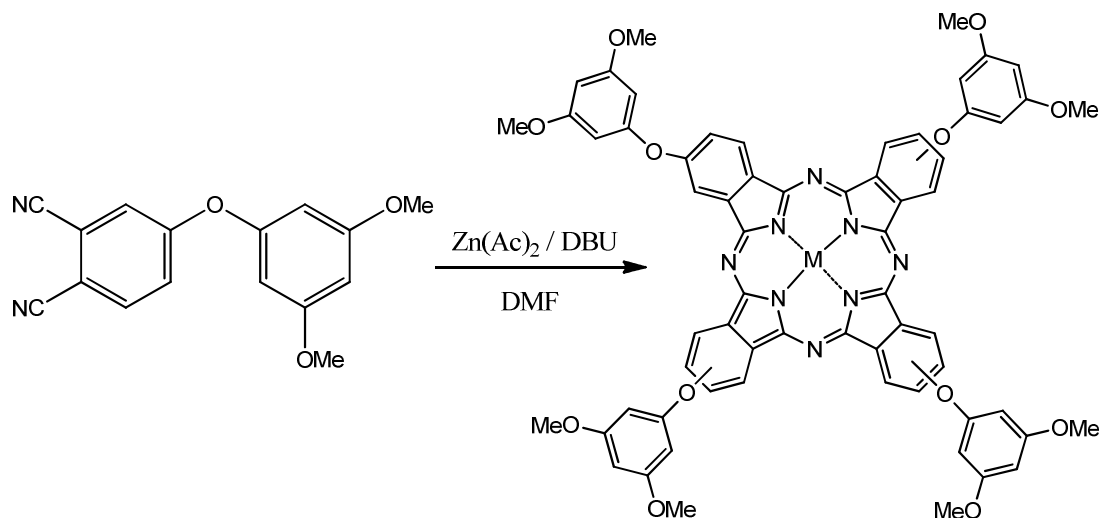
Çizelge 5.7 : 7 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	68,47	4,49	9,98
Pratik	68,15	4,77	9.74

5.2.4 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyeninatoçinko(II)] (8) sentezi

200 mg (0,71 mmol) 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) bileşiği 1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 60.5 mg (0,33 mmol) Zn(Ac)₂ eklenir. Daha sonra 1 mmol DBU eklenerek reaksiyon başlatılır. Karışım 24 saat boyunca 160 °C de karıştırılır ve çözelti suya dökülür. Çöken yeşil renkli ürün süzülür ve kurutulur. Ürün silika jel kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır (kloroform : metanol karışımı 10:1). Ürün kloroform, diklorometan, etilasetat gibi organik çözücülerde

çözülebilir. $C_{64}H_{48}N_8O_{12}Zn$; Verim: 80 mg (%40). Bileşiğe ait FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve UV-vis spektrumları ektedir.



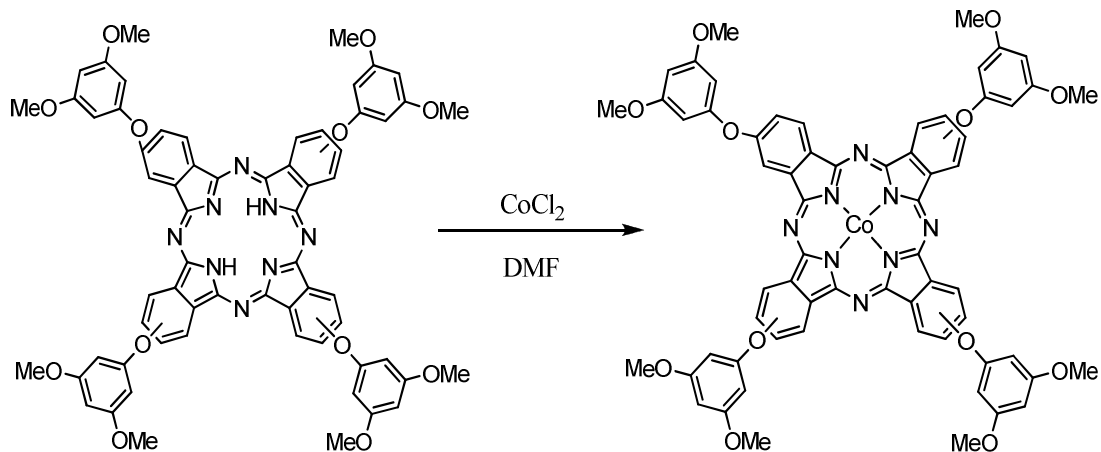
Şekil 5.7 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanınato çinko] (8) sentezi.

Çizelge 5.8 : 8 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	64,98	4,09	9,47
Pratik	65,25	4,14	9,95

5.2.5 [2,9,16,23]-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanınatokobalt(II)] (9) sentezi

155 mg (0,14 mmol) [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanın] (7) ve 190 mg (1,46 mmol) susuz $CoCl_2$ 13 mL kuru DMF içerisinde 80 °C de 18 saat boyunca karıştırılır. Yeşil renkli karışım oda sıcaklığına soğutulur ve metanol eklenerek çöktürülmesi sağlanır. Oluşan çökelti sentrifüjlenir ve kurutulur. Ürün silika jel kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır (kloroform : metanol karışımı 10:1). $C_{64}H_{48}N_8O_{12}Co$; Verim: 110 mg (% 67). Bileşiğe ait FT-IR ve UV-vis spektrumları ektedir.



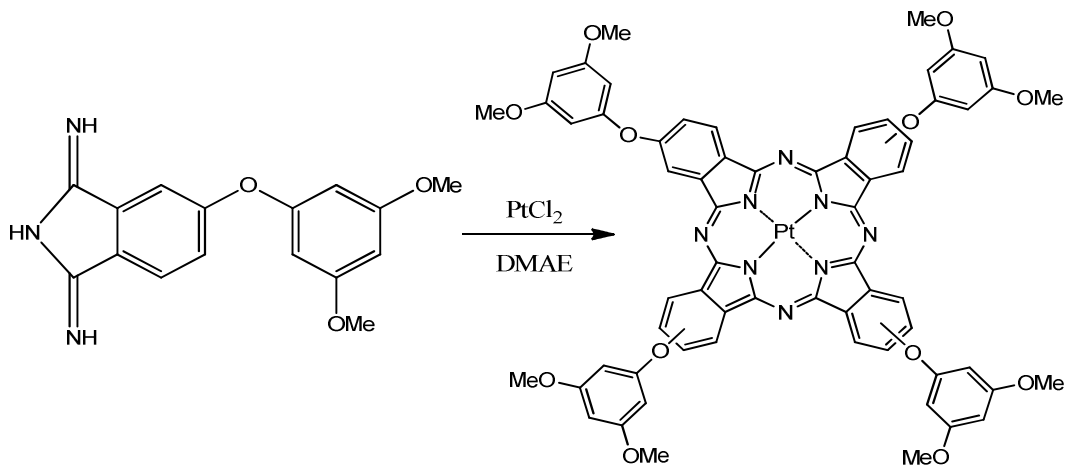
Şekil 5.8 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimato kobalt] (**9**) sentezi.

Çizelge 5.9 : **9** bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	65,33	4,11	9,52
Pratik	65,47	4,01	9,64

5.2.6 [2,9,16,23]-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimatoplatin(II)] (**10**) sentezi

500 mg (1,68 mmol) 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoinol-1,3-diimin (**6**) bileşiği ve 223,9 mg (0,84 mmol) $PtCl_2$ 20 mL kuru DMAE içerisinde 16 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Oda sıcaklığına soğutulan çözeltiye metanol eklenerek çökeltme sağlanır. Elde edilen koyu yeşil renkli katı sentrifüj yardımıyla ayrılır. Mavi ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilir (25:1 $CHCl_3$:MeOH). $C_{64}H_{48}N_8O_{12}Co$; Verim: 92 mg (% 17). Bileşiğe ait FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve UV-vis spektrumları ektedir.



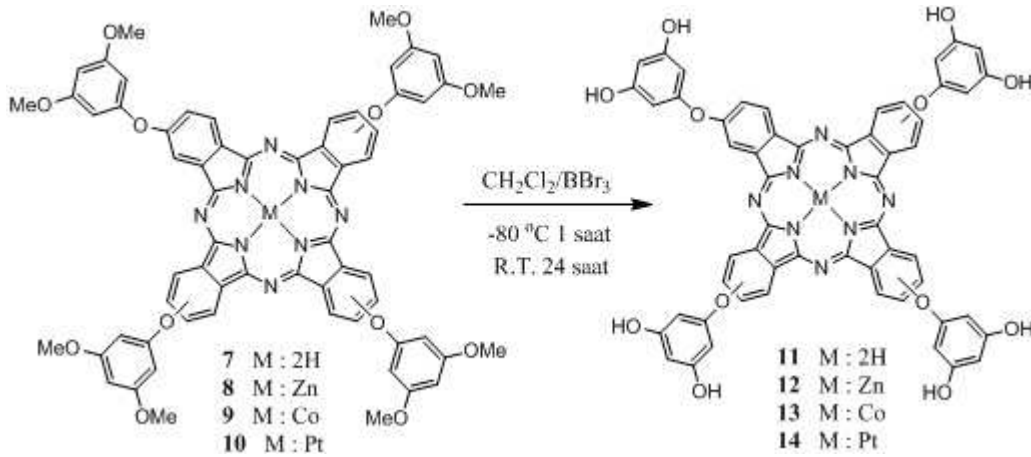
Şekil 5.9 : [2,9,16,23-tetra-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimato platin] (**10**) sentezi.

Çizelge 5.10 : 10 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	58,56	3,69	8,54
Pratik	58,85	3,44	8,72

5.2.7 Dimetoksifenoksi sübstitüe ftalosiyaninlerin hidroksillenme reaksiyonu

Dimetoksi sübstitüe ftalosiyanin bileşiği (7, 8, 9 veya 10) 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülür ve -80 °C de karıştırılır. 10 mL CH₂Cl₂ içerisindeki 0,2 mL (2,1 mmol) bor tribromür 10 dakika boyunca damla damla metoksi gruplu ftalosiyanin (7), (8), (9) veya (10) çözeltisi üzerine eklenir. Çözelti bir saat boyunca -80 °C de karıştırıldıktan sonra 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılarak bekletilir. Daha sonra çözelti 100 mL buzlu su üzerine yavaşça dökülür. Oluşan katı ürün süzülür ve kurutulur.



Şekil 5.10 : Dihidroksifenoksi sübstitüe ftalosiyanin (11), (12), (13), (14) sentezi.

5.2.7.1 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyanin] (11) sentezi

284 mg (0,25 mmol) [2,9,16,23-tetra-(4-dimetoksifenoksi)ftalosiyanin] (7). C₅₆H₃₄N₈O₁₂; Verim: 234 mg, 90%. Bileşiğe ait FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve UV-vis spektrumları ektedir.

Çizelge 5.11 : 11 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	66,57	3,39	11,09
Pratik	66,68	3,42	11,41

5.2.7.2 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyanimatoçinko(II)] (12) sentezi

250 mg (0,2 mmol) [2,9,16,23-tetra-(4-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimatoçinko(II)] (8). $C_{56}H_{32}N_8O_{12}Zn$; Verim: 230 mg, %92. Bileşiğe ait FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve UV-vis spektrumları ekteedir.

Çizelge 5.12 : 12 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	62,52	2,99	10,42
Pratik	61,74	3,11	10,61

5.2.7.3 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyanimatokobalt(II)] (13) sentezi

300 mg (0,26 mmol) [2,9,16,23-tetra-(4-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimatokobalt(II)] (9). $C_{56}H_{32}N_8O_{12}Co$; Verim: 150 mg, 54%. Bileşiğe ait FT-IR ve UV-vis spektrumları ekteedir.

Çizelge 5.13 : 13 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	62,89	3,02	10,48
Pratik	62,68	3,32	10,41

5.2.7.4 [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyanimatoplatin(II)] (14) sentezi

169 mg (0,128 mmol) [2,9,16,23-tetra-(4-dimetoksifenoksi)ftalosiyanimatoplatin(II)] (10). $C_{56}H_{32}N_8O_{12}Pt$; Verim: 85 mg, 50%. Bileşiğe ait FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve UV-vis spektrumları ekteedir.

Çizelge 5.14 : 14 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	55,79	2,68	9,30
Pratik	56,68	2,72	9,45

5.2.8 Sekiz adet dodekaboran birimi içeren ftalosiyanınların sentezi

Dihidroksifenoksi süstitüe ftalosiyanın (11), (12), (13) veya (14) bileşiği 10 mL kuru asetonitril veya aseton içerisinde çözülür ve üzerine 200 mg (0,42 mmol) $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ (4) bileşiği eklenir. Oluşan karışım üzerine 200 mg kuru K_2CO_3 ve 130 mg Bu_4NBr bileşikler porsiyonlar halinde eklenir ve 24 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Karışım oda sıcaklığına soğutulur, filtre edilir ve elde edilen ürün vakum altında kurutulur.

5.2.8.1 Hekzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyanın (15) sentezi

55 mg (0,05 mmol) [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyanın] (11) asetonitril içerisinde çözülür. $\text{C}_{344}\text{H}_{754}\text{N}_{24}\text{B}_{96}\text{O}_{28}$; Verim: 190 mg, 60%. Bileşiğe ait FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B -NMR ve UV-vis spektrumları ektedir.

Çizelge 5.15 : 15 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	61,55	11,32	5,01
Pratik	63,01	11,20	4,97

5.2.8.2 Hekzadeka(tetrabutylamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyanınatoçinko(II) (16) sentezi

57 mg (0,053 mmol) [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyanınatoçinko(II)] (12) asetonitril içerisinde çözülür. $\text{C}_{344}\text{H}_{752}\text{N}_{24}\text{B}_{96}\text{O}_{28}\text{Zn}$; Verim: 190 mg, 60%. Bileşiğe ait FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B -NMR ve UV-vis spektrumları ektedir.

Çizelge 5.16 : 16 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	60,96	11,21	4,96
Pratik	61,09	11,47	4,74

5.2.8.3 Hekzadeka(tetrabutilamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyaninatokobalt(II) (17) sentezi

56 mg (0,053 mmol) [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyaninato kobalt(II)] (13) asetonitril içerisinde çözülür. $C_{344}H_{752}N_{24}B_{96}O_{28}Co$; Verim: 190 mg, 60%. Bileşiğe ait FT-IR ve UV-vis spektrumları ektedir.

Çizelge 5.17 : 17 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

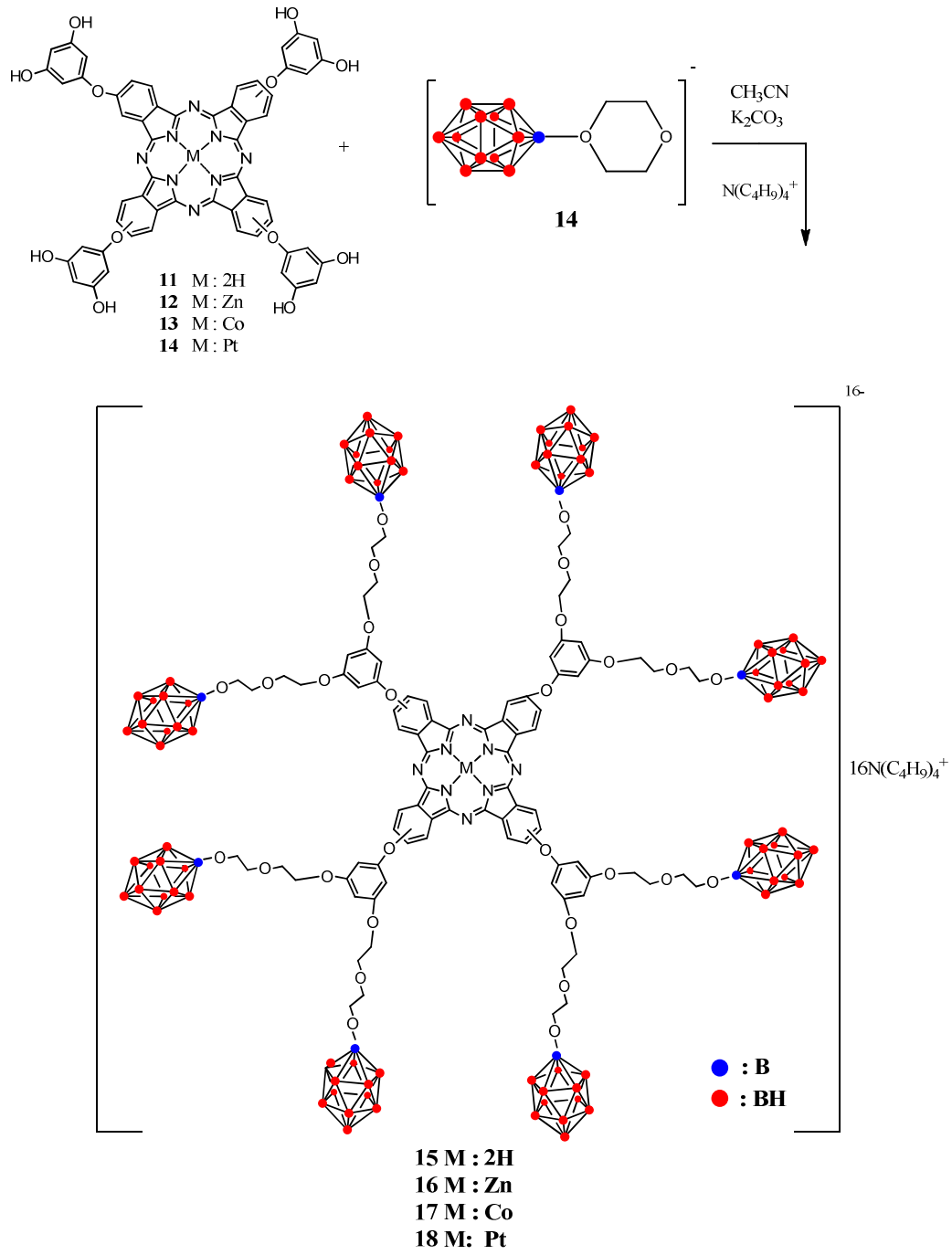
Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	61,02	11,22	4,96
Pratik	61,19	11,35	4,89

5.2.8.4 Hekzadeka(tetrabutilamonyum)2,9,16,23-{3,5-di[2-(2-(undekahidro-kloso-dodekaborat-1-yloksi)etoksi)etoksi]-fenoksi}-ftalosiyaninatoplatin(II) (18) sentezi

63,8 mg (0,053 mmol) [2,9,16,23-tetra-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalosiyaninato platin(II)] (14) aseton içerisinde çözülür. $C_{344}H_{752}N_{24}B_{96}O_{28}Pt$; Verim: 183 mg, 50%. Bileşiğe ait FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B -NMR ve UV-vis spektrumları ektedir.

Çizelge 5.18 : 18 bileşiğine ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz	C	H	N
Teorik	59,81	11,00	4,87
Pratik	60,01	11,08	4,95



Şekil 5.11 : Sekiz adet dodekaboran birimi içeren ftalosiyeninlerin (15), (16), (17), (18) sentezi.

5.3 Zn-Ftalosiyanin Bileşigi (16) İçin Yapılan Uygulama Ölçümleri

5.3.1 *In-vitro* testleri

A549 insan akciğer adenokarsinom hücrelerinin kültürlenmesi işlemi literatürde yer alan bilgilere göre yapılmıştır [1,96-98]. Hücreler; 2 mM L-glutamin ve %8 cenin dana serumu kullanılarak oluşturulan MEM-Eagle ortamı içerisinde **16** nolu bileşik ile birlikte inkübe edilir. İnkübe etme işlemi 37 °C de yapılır ve 1-6 saat boyunca 8,32 µM miktarındaki bileşik için; hücre içi dağılım, 0,5-6 saat boyunca 8 µM bileşik için; alım kinetiği, 3 saat boyunca 2-32 µM bileşik için; alımının derişime bağılılığı ölçümleri yapılır. Akış deneyleri için hücreler ortam içerisinde bileşik **16** (3 saat boyunca 8 µM) ile inkübe edilir, iki kez taze ortamla yıkanır ve 0,5-21 saat boyunca bileşik **16**'nın olmadığı ortam içinde geliştirilir. DMSO içerisinde hazırlanan 4M **16** nolu ftalosiyanin bileşigi çözeltiden alınarak hücrelere eklenir.

5.3.2 Konfokal ve mikroskopik spektral görüntüleme ölçümleri

Bileşik **16**'nın detaylı hücre içi dağılımı ve lokalizasyonu işlemi, konfokal lazer tarama mikroskobu TSC SP2 (Leica, Germany) kullanılarak yapılmıştır. Konfokal floresans görüntüleri 0,3 µm yanal ve 1,5 µm eksenel çözünürlük üzerinde 63× HCX PL APO CS su daldırma hedefi (NA=1,2 Leica) kullanılarak elde edilmiştir. Bileşik **16** için yapılan hücre içi dağılımı çalışmasında, floresans He ve Ne-lazeri (632,8 nm) kullanılarak uyarılmıştır ve ışına 650 nm uzun-dalgaboyu bariyer filtresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

16 nolu bileşiğin çözeltiler ve hücreler içindeki floresans spektrumları literatürdeki konfokal spektral görüntü analizlerinde ki uygulamalara göre ölçülmüştür [97,99]. Yanal, eksenel ve spektral çözünürlükler sırasıyla 0,6 µm, 3 µm ve 1 nm'dir. Konfokal spektral görüntüleme teknikleri, üç-boyutlu uzamsal çözünürlük ile çalışılan hücrelerden iki-boyutlu grupların floresans spektrumlarını ölçmek için uygulanmıştır. 20×20 veya 30×30 voksel spektral görüntüler kaydedilmiş ve referanslarda belirtildiği gibi muamele edilmiştir [1,96-97]. **16** nolu bileşiğin hücre içindeki monomerik floresan derişimi, hücre içi floresans spektrumlarının entegre yoğunluklarından elde edilmiştir. Floresans yoğunluğunun **16** nolu bileşiğin derişimine olan bağılılığı bileşik **16**'nın %1 CrEL (fosfat tamponlu salıye, pH 7,4) içindeki çözeltisiyle kalibre edilmiştir. Bu kalibrasyon konfokal spektral görüntüleme için kullanılan deneysel koşullar (lazer gücü, entegre süresi, optik yol, ışık toplama

geometrisi, yanal ve eksenel çözünürlük) altında yapılmıştır. Bu bağılılığın doğrusal olduğu bulunmuştur. **16** nolu bileşiğin dağılımının kantitatif haritası ölçülen her hücre için hesaplanmıştır ve bileşik **16**'nın 15-20 hücreden daha fazla hücreye göre sitoplazmik derişim ortalaması alınmıştır.

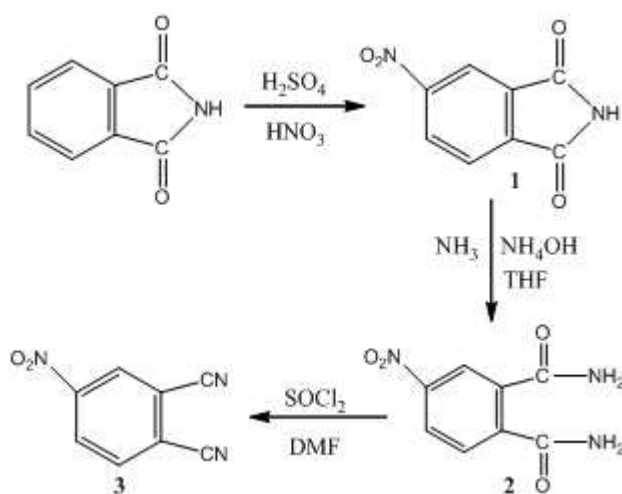
6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması dört kısımdan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk kısmı literatürde yer alan 4-nitroftalimid (1), 4-nitroftalamid (2), 4-nitroftalonitril (3) sentezini ve başlangıç maddeleri olarak kullanılan ve literatürde yer almayan dimetoksifenoksi grubu içeren ftalonitril (5) ve dimetoksifenoksi grubu içeren izoindol-diimin (6) sentezlerini içermektedir. İkinci kısımda, tetra dimetoksifenoksi süstitüentler içeren metalsiz (7), çinko (8), kobalt (9) ve platin ftalosiyenin (10) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Dimetoksifenoksi süstitüe metalsiz, çinko ve kobalt ftalosiyeninlerin sentezi 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril bileşiğinin siklotetramerizasyonu sonucu gerçekleşirken dimetoksifenoksi süstitüe platin ftalosiyenin bileşiği izoindol-diimin bileşiğinin uygun koşullarda gerçekleşen siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Çalışmanın üçüncü kısmında, dört adet dimetoksifenoksi süstitüentler içeren metalsiz, çinko, kobalt ve platin ftalosiyenin bileşiklerinde bulunan metoksi gruplarının kopararak hidroksil gruplarına dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın son kısmında ise periferik pozisyonlarda dietilenoksifenoksi gruplarıyla bağlanmış 8 adet dodekaboran süstitüenti bulunduran metalsiz (15), çinko (16), kobalt (17) ve platin ftalosiyenin (18) bileşikleri sentezlenmiştir.

Tez çalışması kapsamında elde edilen ve her molekülde sekiz adet dodekaboran içeren ftalosiyeninlerin sentezinde başlıca amaç BNCT uygulamaları olmuştur. Böylelikle sentezlenen her bir ftalosiyenin bileşiği 96 adet bor atomu bulundurarak BNCT uygulamaları kritik önem taşıyan yeterli bor derişimini sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma kapsamında sentezlenen dodekaboran süstitüe çinko ftalosiyenin (16) için yapılan uygulama denemeleri sonuçları, bu maddenin kanser tedavisi için kullanılan BNCT yöntemi için yeterli olan $2,4 \times 10^7$ bor atomu/hücre değerini sağladığını göstermiştir.

6.1 4-nitroftalimid (1), 4-nitroftalamid (2), 4-nitroftalonitril (3), 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) ve 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoindol-1,3-diimin (6) Sentezi ve Karakterizasyonu

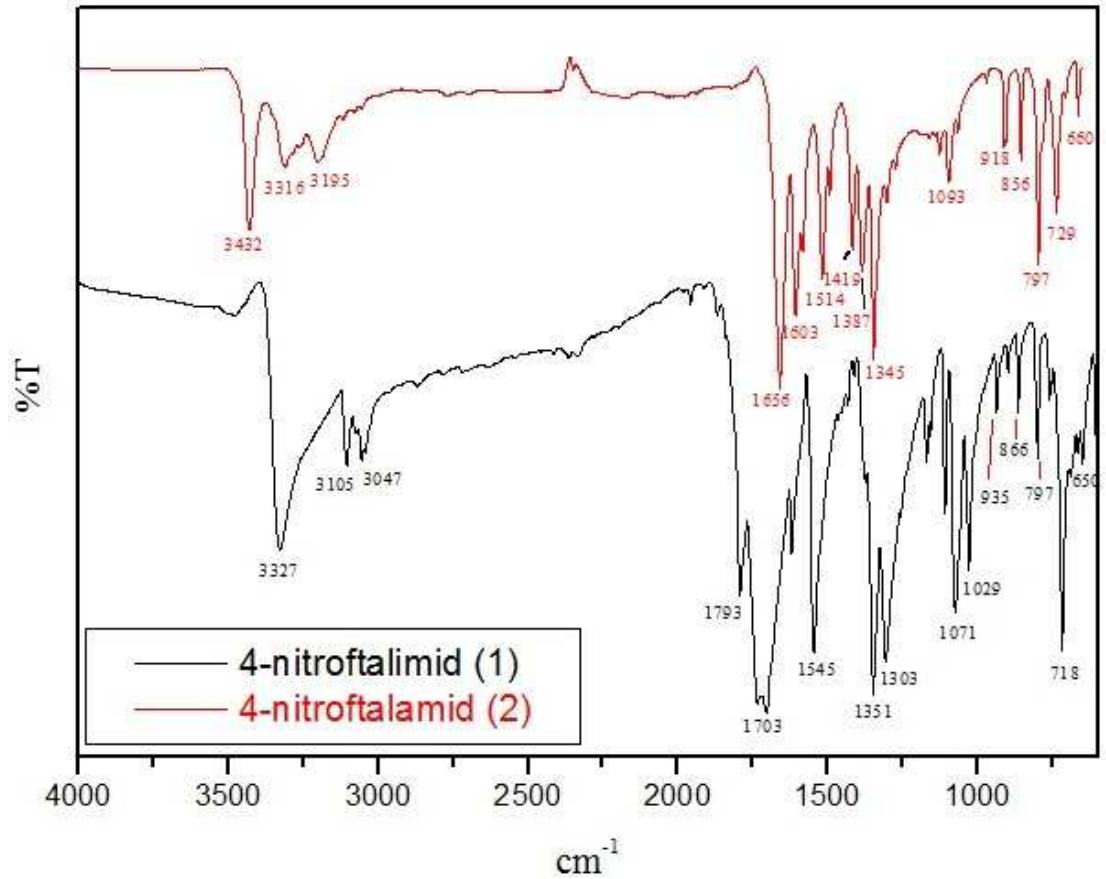
Ftalosiyanın bileşiklerinin sentez yöntemlerinden biri olan; ftalonitrilin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı reaksiyon, bu tez çalışmasında kullanılan ftalosiyanın sentez yöntemidir. Bu amaçla, tez çalışmasının ilk kısmında öncelikle 4-nitroftalimid bileşiği (1) sentezlenmiş, sonra 4-nitroftalamid bileşiği (2), ardından 4-nitroftalonitril bileşiğinin (3) sentezi 40 nolu literatüre göre gerçekleştirilmiştir. 4-nitroftalonitril (3) bileşiğinin sentez şeması Şekil 6.1 de özetlenmiştir. Ftalimid bileşiğinin sülfat asidi ve dumanlı nitrat asidi karışımı içerisinde nitrolanması sonucu 4-nitroftalimid (3) elde edilmiştir. Elektrofilik aromatik süstitüsyon tepkimesi ile gerçekleşen nitrolama reaksiyonunda etkin olan elektrofili sülfürik asidin, nitrik aside etkimesi ile oluşan nitronyum iyonudur (NO_2^+). Yüksek sıcaklıklarda nitrat asidinin yükseltgen etkisinden dolayı madde kaybı olacağından reaksiyon 0°C de gerçekleştirilmiştir. Ftalimid türevinin ftalamid türevine dönüştürülmesi derişik amonyum hidroksit çözeltisi içerisinde reaksiyona sokulması ile gerçekleştirilebilir. Bu amaçla amonyum hidroksit çözeltisi içerisinde karışması sağlanan 1 bileşiği 24 saatin ardından 2 bileşiğine dönüşür. 4-nitroftalamid (2) bileşiğinin 4-nitroftalonitrile (3) dönüştürülmesi reaksiyonu sıcaklık kontrollü ve kuru ortamda çalışmayı gerektirir. Bu reaksiyon ftalamid türevinin tıyonül klorür etkisiyle dehidrasyonu sonucu ftalonitrile dönüşmesini içerir.



Şekil 6.1 : 1-3 bileşiklerinin sentez şeması.

Bu işlem boyunca, tıyonül klorürün DMF üzerindeki etkisi sonucu, reaktifliği yüksek; kararlı rezonansa sahip dimetilforminyum klorür (Vilsmeier reaktifi) oluşur [100]. Vilsmeier reaktifi **2** bileşiğinin karbonil grupları ile reaksiyona girer ve açığa çıkan iki su molekülü ftalonitril türevi olan **3** bileşiğinin oluşmasına neden olur.

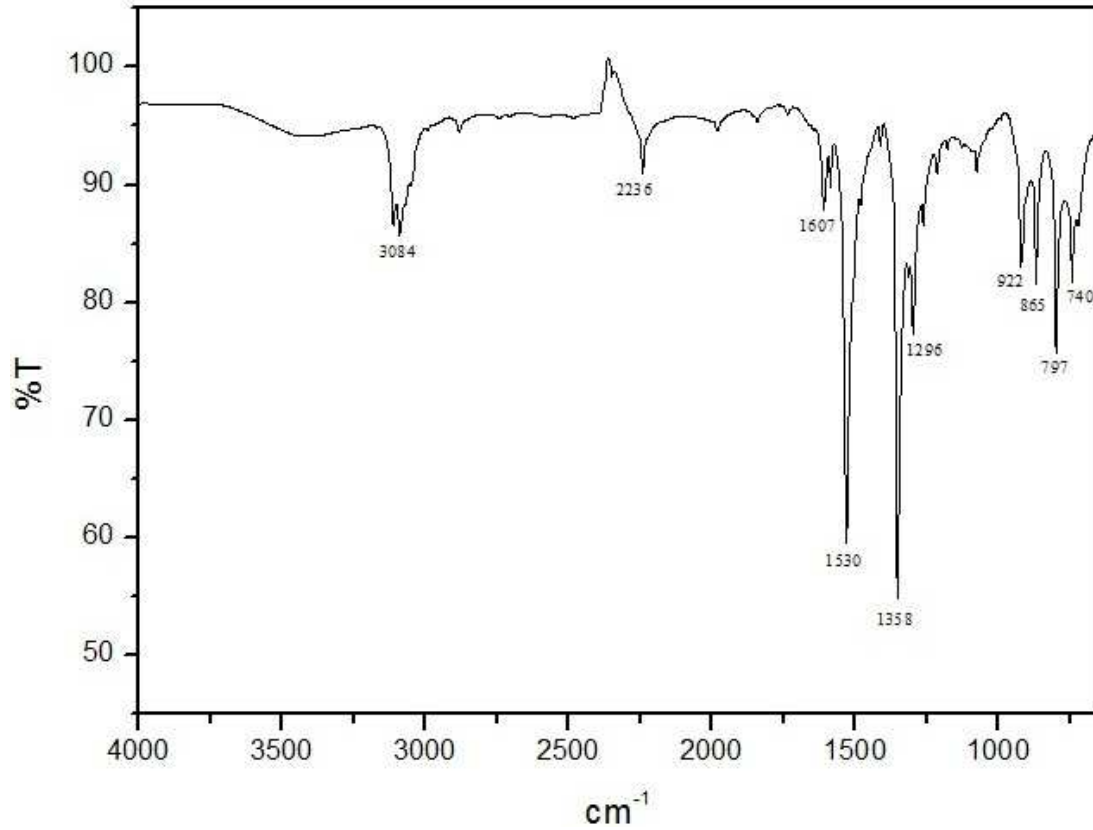
4-nitroftalimid (**1**) bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1545, 1351 cm^{-1} 'de ki aromatik –NO₂ bandının varlığı nitrolama işleminin gerçekleştiğinin ispatlamaktadır. Aromatik –NO₂ bağının varlığı **2** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1514, 1387 cm^{-1} 'de kendini göstermektedir. **1** bileşiği için 3327 cm^{-1} 'de ki pikin varlığı N-H gerilme bandına, 1793, 1703 cm^{-1} civarındaki piklerin ise C=O gerilme bandına ait olması imid bağının herhangi bir bozunmaya uğramadan kaldığını göstermektedir. Bu pikler **2** bileşiği için sırasıyla; 3432 cm^{-1} , 1656, 1603 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Ayrıca aromatik hidrojen gerilme bandı **1** nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda 3105 ve 3047 cm^{-1} 'de gözlenirken, **2** nolu bileşikte 3316, 3195 cm^{-1} de bulunur (Şekil 6.2).



Şekil 6.2 : **1**, **2** bileşiklerine ait FT-IR spektrumu.

4-nitroftalonitril (**3**) bileşiğinin FT-IR spektrumuna göre 2236 cm^{-1} 'de ki pik karakteristik C≡N gerilim titreşimine aittir. Bu durum ftalamid türevinden (**2**)

ftalonitrile dönüşümün gerçekleştiğinin kanıtıdır. Aromatik $-\text{NO}_2$ grubunun varlığı 1530 ve 1358 cm^{-1} bandlarında bulunan pikler sayesinde kanıtlanmış olur (Şekil 6.3).

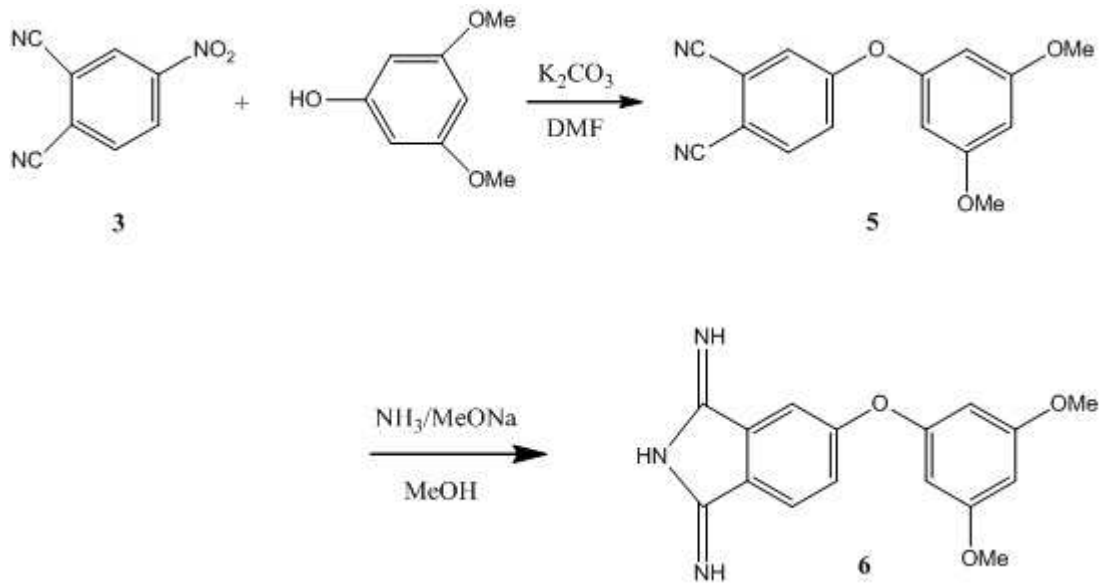


Şekil 6.3 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Ftalosiyanın sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılacak ftalonitril türevi olan 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) bileşiği Şekil 6.4 de özetlendiği şekliyle sentezlenir. 3 bileşiği ve 3,5-dimetoksifenol bileşiğinin kuru DMF içerisinde çözünmesinin ardından karışıma porsiyonlar halinde eklenen ve baz kaynağı olarak kullanılan K_2CO_3 ile birlikte iki saat süreyle ısıtılan çözelti sonrası 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) bileşiği azot atmosferi altında tek basamaklı bir reaksiyonla elde edilir. 5 bileşiğini elde etmek için kullanılan bu reaksiyon bir baz-katalizli nükleofilik aromatik yerdeğiştirme reaksiyonudur.

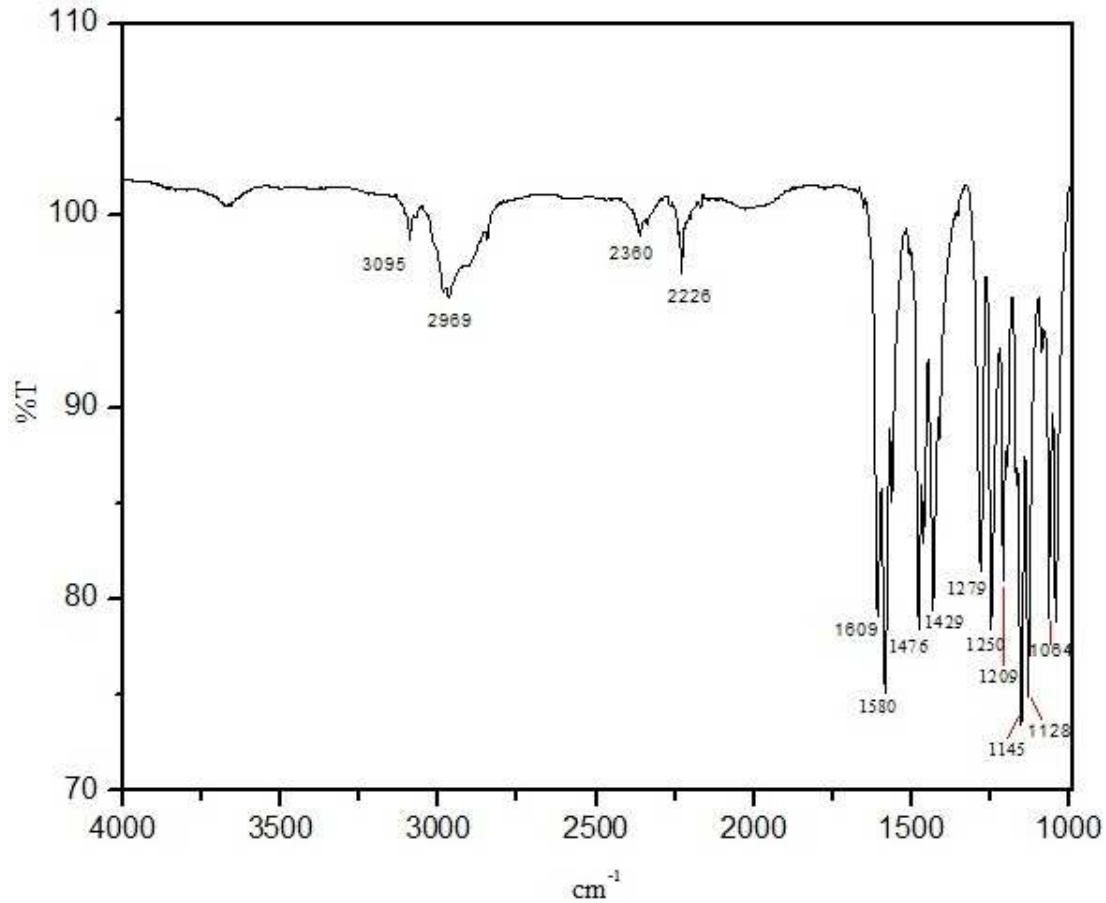
Bu tez çalışmasında kullanılacak Pt-ftalosiyanın türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılacak diğer bir bileşik ise 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoinol-1,3-diimin (6) bileşiğidir. Pt-ftalosiyanınların sentezi ve saflaştırması oldukça zordur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, metalsiz sentezlenen ftalosiyanine platin metalini sonradan bağlamanın zor olduğunu bildirdiği için bu çalışmada platin metaliyle birlikte halkalaşmaya gidilerek Pt-ftalosiyanın bileşiği elde edilmiştir [101].

Ftalonitril türevleriyle sentezlenen Pt-ftalosiyenin bileşiklerinde verimin çok düşük olması, başlangıç maddesi olarak diiminoizoindolin sübstituentlerinin kullanılmasına neden olmuştur. Diiminoizoindolin grupları, halkalaşmaya karşı olan eğilimleri ve kolaylıkla ftalosiyaninlere dönüşebilmesi özellikleri ile kullanılan önemli başlangıç maddeleri arasında yer almaktadır. Kuru metanol içerisinde, argon gazı altında çözünen **5** bileşiğinin bulunduğu karışıma kuru sodyum metoksit eklenir ve oda sıcaklığında amonyak gazı altında iki saat boyunca karıştırıldıktan sonra sekiz saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılır. -18 °C’de bekletilen çözeltide **6** bileşiğinin çöktüğü gözlenir (Şekil 6.4).



Şekil 6.4 : 4, 5 bileşiklerinin sentez şeması.

5 bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1545, 1351 cm^{-1} ’de ki aromatik $-NO_2$ bandının kaybolması ve 1250 cm^{-1} ’de ki aromatik C–O–C yapısı kaynaklı şiddetli pikin gözlenmesi hedeflenen yapının istenilen biçimde oluştuğunu doğrulamıştır. Bunun yanında karakteristik $C\equiv N$ gerilme titreşimine ait şiddetli pik beklenen frekansta (2226 cm^{-1}) gözlenmiştir. **5** bileşiğinin FT- IR spektumundaki 3095-2969 cm^{-1} civarında aromatik C-H piklerinin varlığı beklenen yapının oluştuğunu kanıtlayan diğer bir delildir (Şekil 6.5).

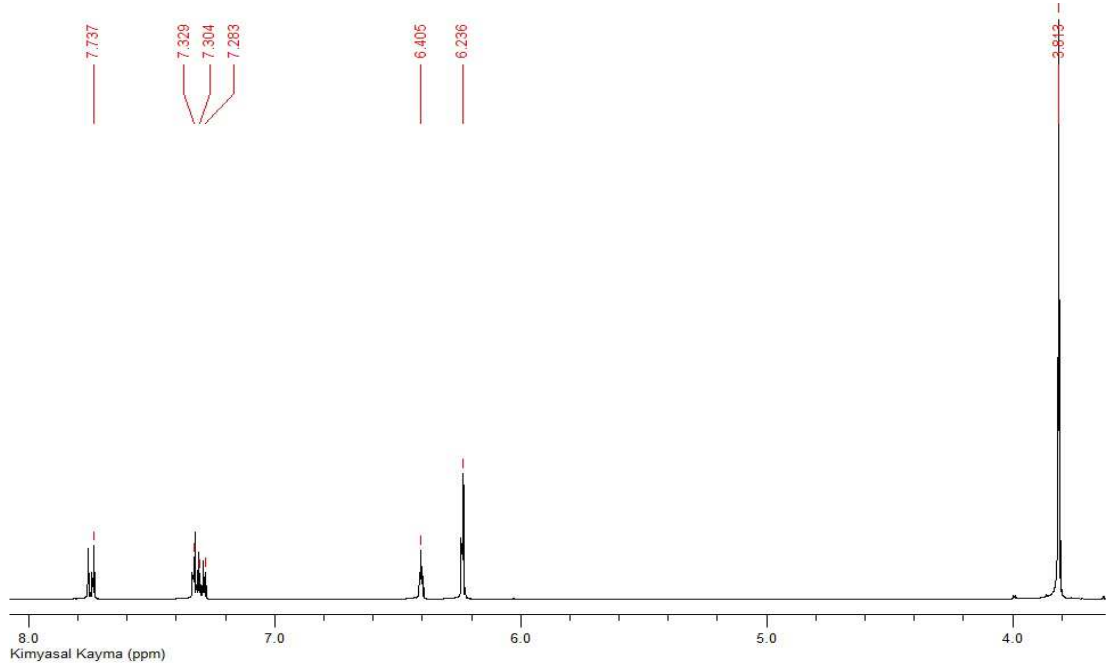


Şekil 6.5 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

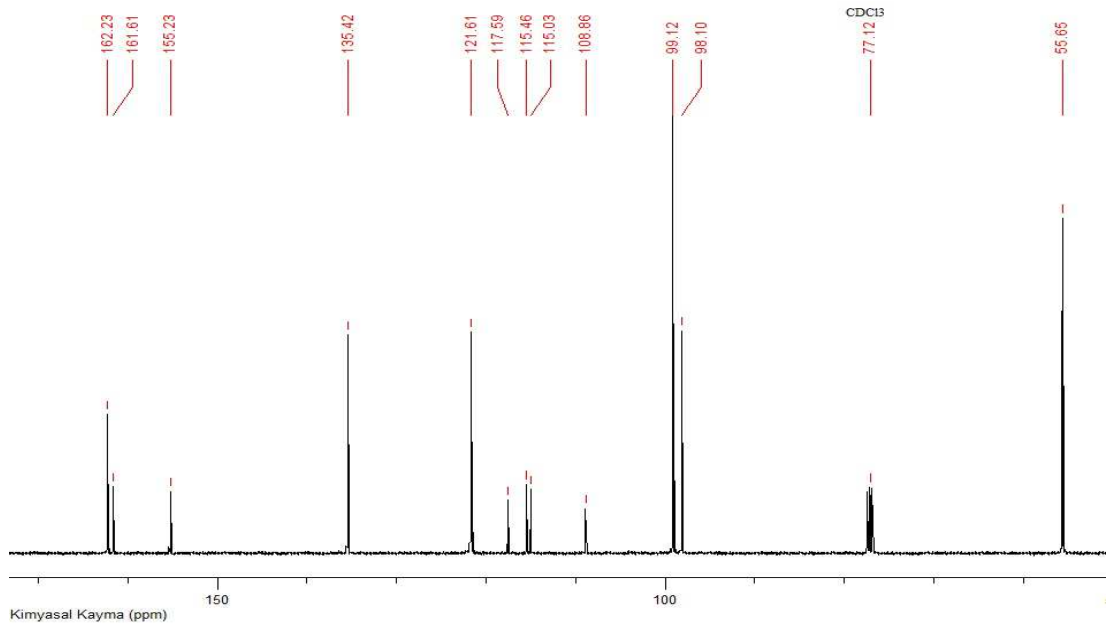
5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, ftalonitril grubunun aromatik protonları 7,74; 7,33 ve 7,31 ppm'de sırasıyla singlet, dublet, dublet olarak gözlenirken, metoksifenoksi grubunun aromatik protonları 6,41, 6,23 ppm'de sırasıyla triplet ve dublet olarak ortaya çıkmıştır. Metoksi gruplarına ait O-CH_3 protonları ise singlet olarak 3,81'de gözlenmiştir (Şekil 6.6). ^{13}C NMR spektrumunda aromatik karbonlara ait sinyaller beklendiği gibi 98,10 ppm ve 162,23 ppm aralığında gözlenmiştir. 5 bileşiğinde nitril grubuna ait pikler 115,46 ppm ve 115,03 ppm'de ortaya çıkarken, metoksi gruplarına ait O-CH_3 karbon pikleri 55,65 ppm de ki sinyaller ile kendini göstermiştir (Şekil 6.7).

4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril (5) bileşiği, siklotetramerizasyon ve metoksi gruplarının açılarak hidrosillemesinden oluşan iki farklı reaksiyon ile dihidroksifenoksi süstitüte ftalosiyanın bileşiklerine (11, 12, 13, 14) dönüştürülmüştür. Bu amaç için 5 bileşiği düşünülmeden önce başlangıç maddesi olarak kullanılmak üzere 4-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalonitril bileşiğinin sentezi üzerinde durulmuştur. Bu sentez üzerinde durulmasındaki amaç; 5 bileşiği kullanarak hazırlanan ftalosiyanın bileşiklerinde yapılması gereken metoksi

gruplarının kesilerek hidroksi gruplarına dönüştürme işleminin ortadan kaldırılması olmuştur. Böylelikle tek basamakta hidroksifenoksi süstitüe ftalosiyanın bileşikleri sentezlenebilecektir. Fakat 1,3,5-trihidoksobenzen ile nitroftalonitril arasında gerçekleşmesi beklenen reaksiyon, 1,3,5-trihidoksobenzen bileşiği üzerinde nitroftalonitrilin reaksiyona girebileceği üç aktif grup olması nedeniyle, başarısızlıkla sonuçlanmış ve 4-(3,5-dihidroksifenoksi)ftalonitril bileşiği sentezlenememiştir.

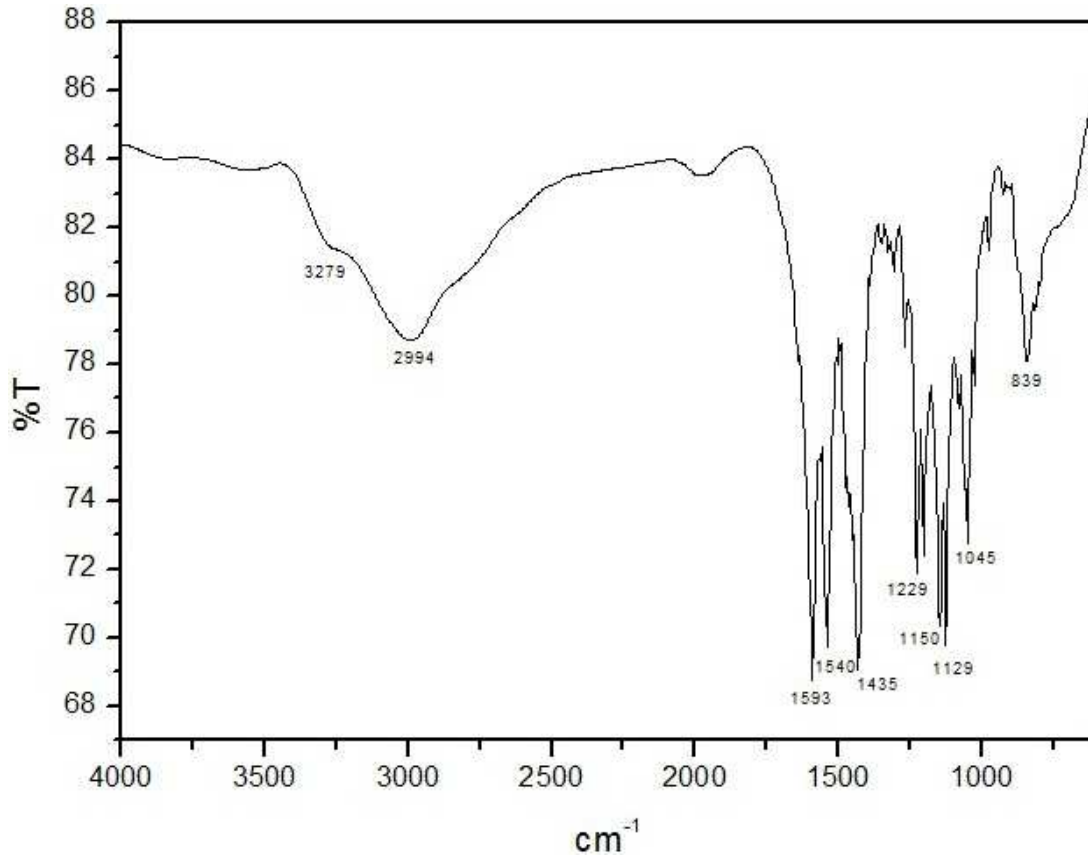


Şekil 6.6 : 5 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil 6.7 : 5 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

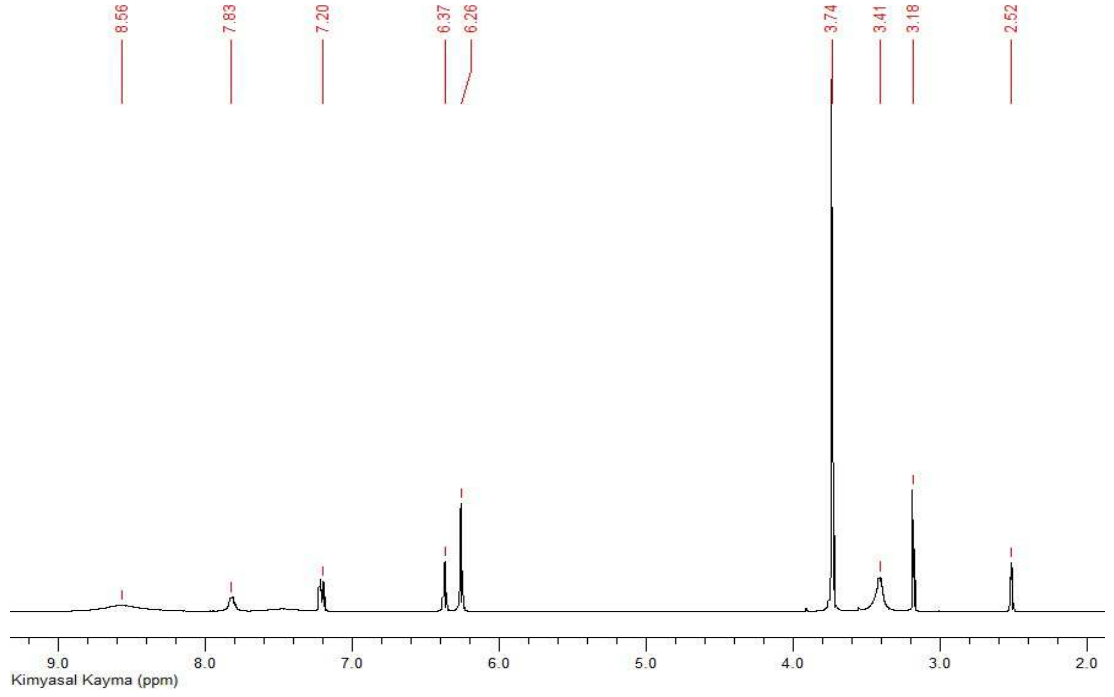
Diiminizoindolin türevi olan **6** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda bulunan 3279 cm^{-1} ve 1593 cm^{-1} 'de ki pikler N-H bağlarının oluşumunu kanıtlar. Ayrıca 2226 cm^{-1} bandında bulunan ve nitril gruplarına ait olan pikin kaybolması **6** bileşiğinin istenilen şekilde elde edildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte 1229 cm^{-1} civarındaki C-O-C bağına ait olan pikin varlığı fenoksi gruplarının bozunmadan kaldığını ispatlarken, 2994 cm^{-1} civarında aromatik C-H piklerinin varlığını gösterir (Şekil 6.8).



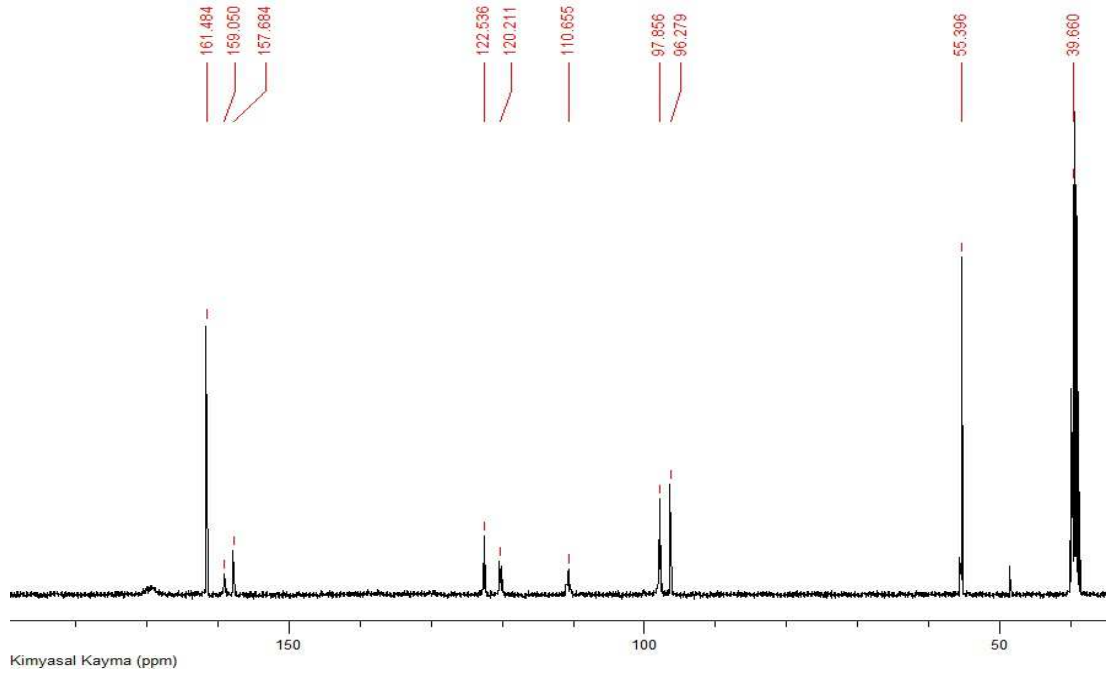
Şekil 6.8 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

6 bileşiğinin Şekil 6.9'da gösterilen ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 3,74 ppm'de kendini belli eden pikin metoksi gruplarına ait O-CH₃ protonlarına karşılık gelmektedir. 6,26 ppm, 6,37 ppm de gözlenen pikler ise metoksifenoksi grubunun protonlarını; 7,20 ppm de ki pikler ise diiminizoindolin grubuna ait aromatik protonları temsil etmektedir. Diiminoizoindolin grubu üzerinde bulunan üç adet N-H protonu ise spektrumda 8,57 ppm'de ortaya çıkmaktadır. **5** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumuna göre 55,40 ppm de beliren metoksi grubuna ait O-CH₃ karbon pikleri gözlenmektedir. Bu durum ftalonitril türevinden (**5**), diiminoizoindolin türevine (**6**) dönüşümde metoksi gruplarının değişikliğe uğramadan kaldığını ispatlamaktadır. **6**

bileşiminin oluşumunu kanıtlayan diğer bir yaklaşım ise 115 ppm civarında olması beklenen nitril grubuna ait karbon piklerinin kaybolmasıdır. Diiminoizoindolin grubuna ait C=NH karbon piklerinin varlığı ise 159 ppm ve 169,3 ppm de gözlenen sinyallerle doğrulanmıştır. Bunların yanı sıra **6** bileşiğine ait aromatik karbon piklerine ise 96,28 ppm ile 158,9 ppm arasında rastlanmaktadır (Şekil 6.10).



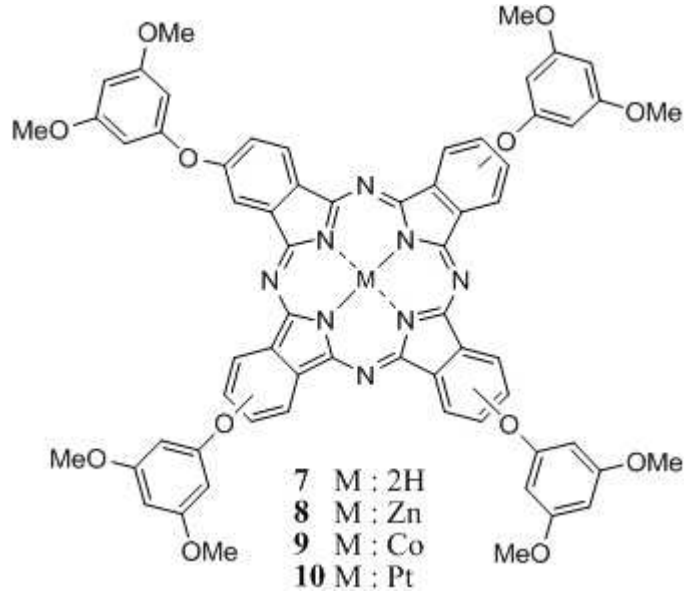
Şekil 6.9 : **6** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil 6.10 : **6** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

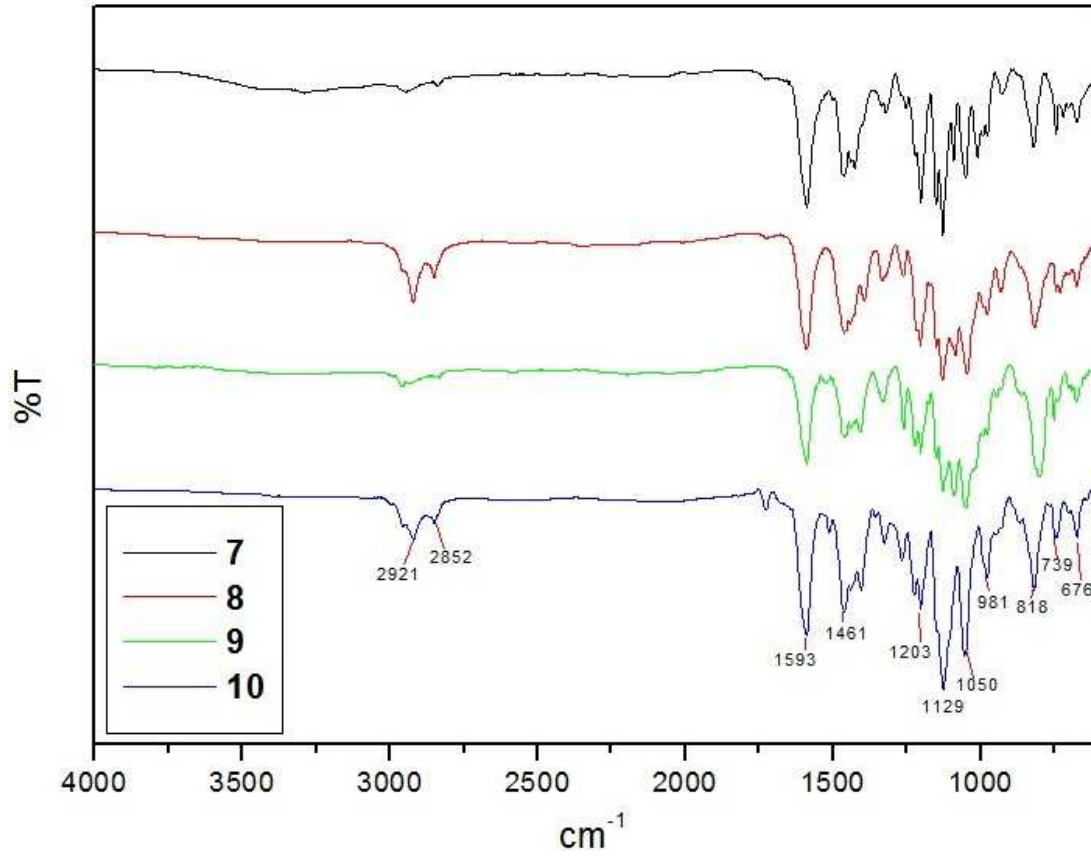
6.2 Dimetoksifenoksi Sübstitüe Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Tez çalışmasının ikinci kısmında, tetra dimetoksifenoksi sübstitüentler içeren metalsiz (7), çinko (8), kobalt (9) ve platin ftalosiyanin (10) bileşiklerinin sentezi üzerinde durulmuş ve başarıyla sentezlenmiştir. Farklı metaller içeren aynı sübstitüentlere sahip bu ftalosiyaninlerin (7, 8, 9 ,10) her biri farklı sentez yöntemiyle sentezlenmiştir. Dimetoksifenoksi sübstitüe metalsiz, çinko ve kobalt ftalosiyaninlerin sentezi 4-(3,5-dimetoksifenoksi)ftalonitril bileşiğinin siklotetramerizasyonu sonucu gerçekleşmiştir. 7 bileşiğinin sentezi, ftalonitril türevinin (5); kuru hidrojen verici çözücü olan 1-pentanol içerisinde azot atmosferi altında çözünmesi ve ardından lityum metali ilavesiyle geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucu elde edilen Li-ftalosiyanin aside karşı hassas olduğu için asit protonuyla yer değiştirebilir. Bu nedenle çözeltinin asetik asitle muamele edilmesi sonucu metal iyonu koparak yerine protonlar geçer ve hedeflenen metalsiz 7 bileşiği sentezlenmiş olur. Dimetoksifenoksi sübstitüe çinko ftalosiyanin 8 bileşiğinin sentezi için ise yine başlangıç maddesi olarak aynı ftalonitril türevi (5), çözücü olarak DMF, metal kaynağı olarak ise $Zn(Ac)_2$ kullanılmıştır. Reaksiyon boyunca kullanılan DBU bileşiği ise ürün verimini arttırmak amaçlı katalizör olarak kullanılmıştır. Bir başka dimetoksi sübstitüe ftalosiyanin bileşiği olan kobalt ftalosiyanin (9) bileşiğinin sentezi ise metalsiz ftalosiyanin (7) bileşiğinin $CoCl_2$ ile muamelesinin ardından elde edilmiştir. DMF içerisinde susuz $CoCl_2$ ile birlikte karıştırılan dimetoksifenoksi sübstitüe metalsiz ftalosiyanin (7) bileşiği, 80 °C'de 18 saat karıştırılmasının ardından, 9 bileşiğine dönüşmüştür. Dimetoksifenoksi sübstitüe platin ftalosiyanin (9) bileşiği, 5-(3,5-dimetoksifenoksi)izoinol-1,3-diimin (6) bileşiği $PtCl_2$ 'ün DMAE içerisinde geri soğutucu altında kaynatılmasının ardından gerçekleşen siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Ürün çözeltiye metanol eklenerek çöktürülmüştür.



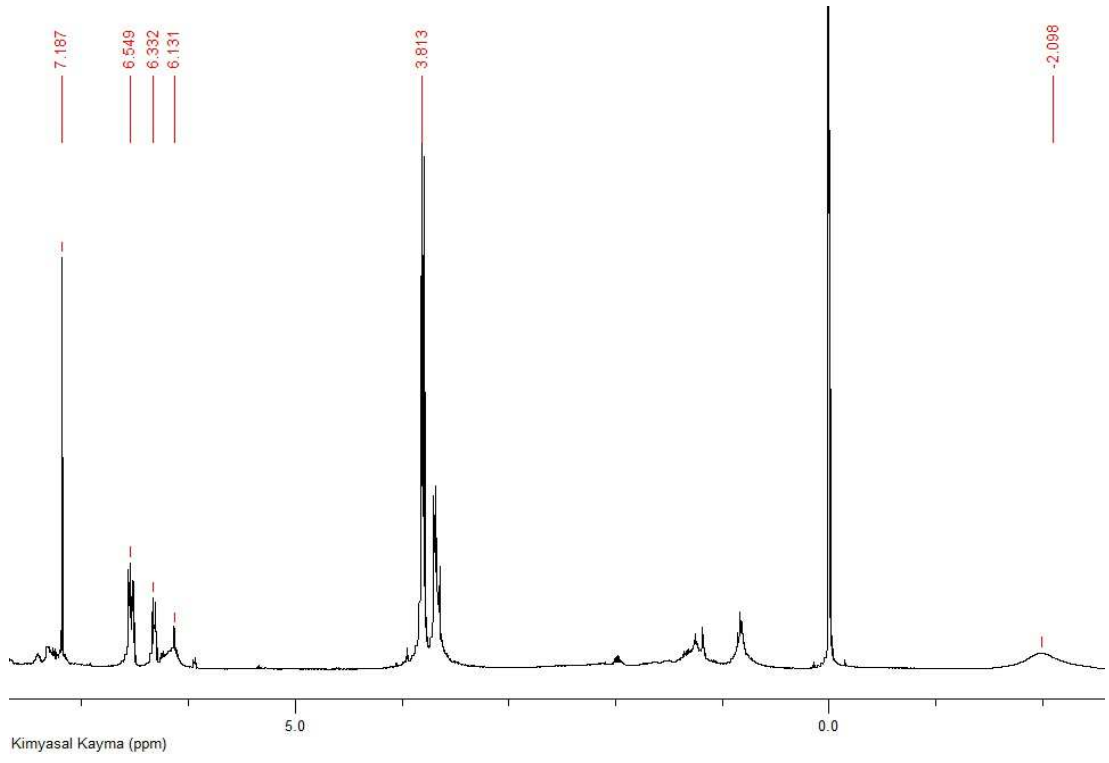
Şekil 6.11 : Dimetoksifenoksi sübtitüe metalsiz, çinko, kobalt, platin ftalosiyanın bileşikleri (7, 8, 9, 10).

Sentezi ilk kez bu çalışmada gerçekleştirilen, sübtitüent olarak dimetoksifenoksi gruplarını taşıyan ftalosiyanınların karakterizasyonu elementel analiz, IR ve ^1H -, ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 7, 8, 9 ve 10 nolu ftalosiyanın bileşiklerinin IR spektrumları birbiriyle ve 5 nolu ftalonitril türevinin spektrumuyla benzerlik göstermektedir. $1203\text{-}1041\text{ cm}^{-1}$ civarında bulunan aromatik C-O-C yapısından kaynaklanan piklerin varlığının yanısıra $3100\text{-}2830\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenen ve aromatik C-H piklerine karşılık gelen bandın varlığı bu durumu doğrulamaktadır. IR spektrumlarında HC=N grubunun gerilme bandı 1593 cm^{-1} 'de kuvvetli bir absorbsiyon piki olarak gözlenmiştir. Sadece 7 nolu ftalosiyanın bileşiğinin IR spektrumunda gözlenen 3286 cm^{-1} civarındaki pik metalsiz ftalosiyanın halkasındaki N-H gruplarının varlığını ispatlamaktadır. Ayrıca 4 nolu ftalonitril türevinin IR spektrumunda bulunan ve $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimine ait 2226 cm^{-1} frekansında gözlenen pikin 7, 8, 9 ve 10 nolu ftalosiyanınların IR spektrumlarında kaybolması ftalonitril türevi kullanılarak yapılan siklotetramerizasyon reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir. 7, 8, 9, 10 nolu ftalosiyanın bileşiklerinin karşılaştırmalı IR spektrumları Şekil 6.12 de gösterilmektedir.

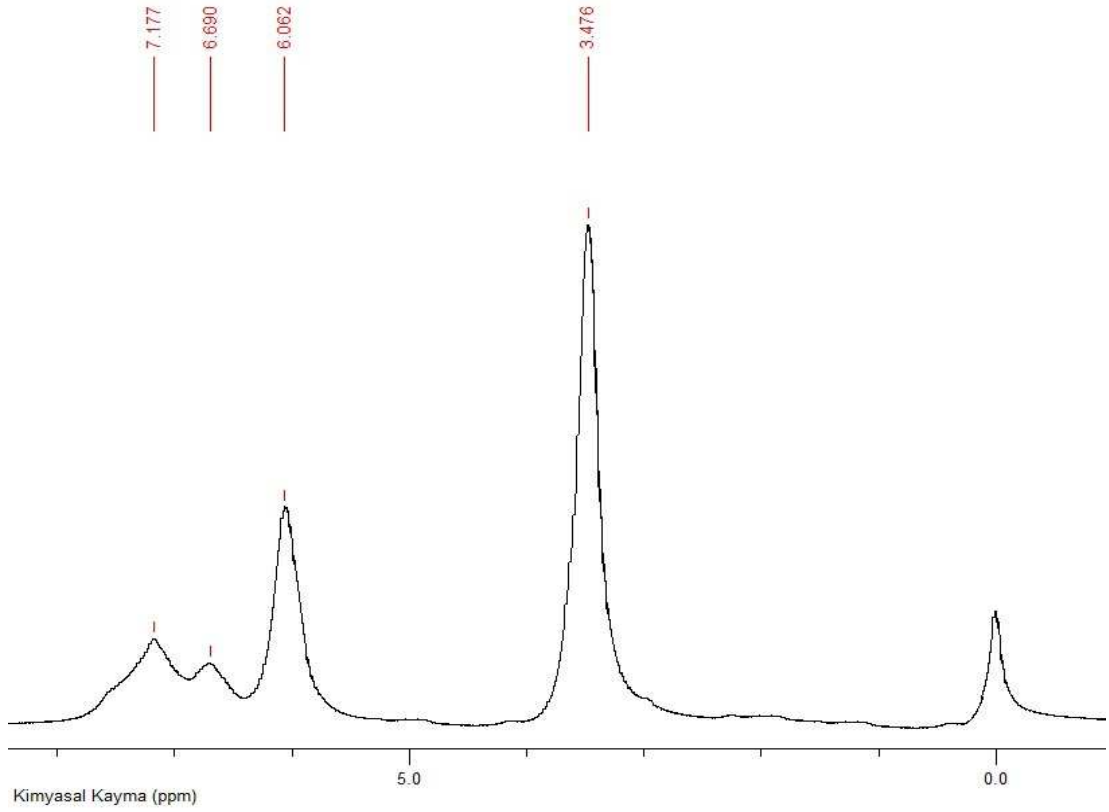


Şekil 6.12 : 7, 8, 9, 10 bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.

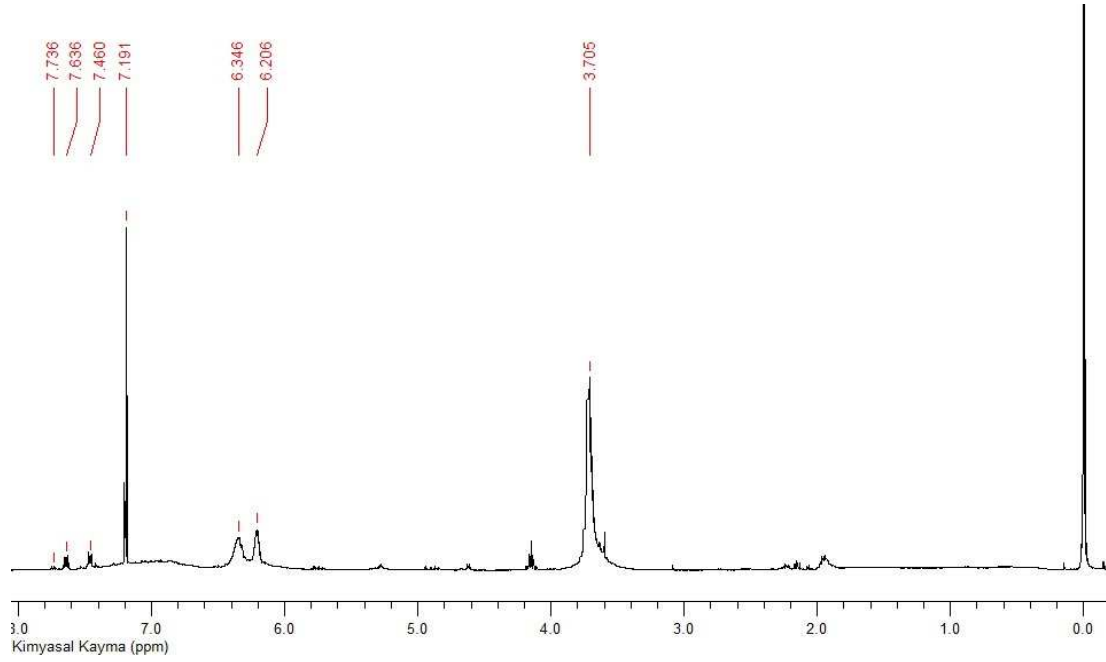
7 nolu metalsiz ftalosiyanine ait kloroform içinde alınan ^1H NMR spektrumunda O-CH₃ metoksi protonlarına ait titreşim bandı 3,83 ppm civarında gözlenmektedir. Bununla birlikte 6,55-6,14 ppm aralığında gözlenen multipler pikler aromatik protonların varlığını ispatlarken metalsiz halka çekirdeğinde bulunan N-H pikleri - 2,1 ppm de geniş bir pik olarak kendini göstermektedir. 8 ve 10 nolu bileşiklere ait kloroform içinde alınan ^1H NMR spektrumlarında O-CH₃ metoksi protonlarına ait pikler sırasıyla 3,48 ppm ve 3,70 ppm titreşim bandında ortaya çıkmıştır (Şekil 6.13, Şekil 6.14, Şekil 6.15).



Şekil 6.13 : 7 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

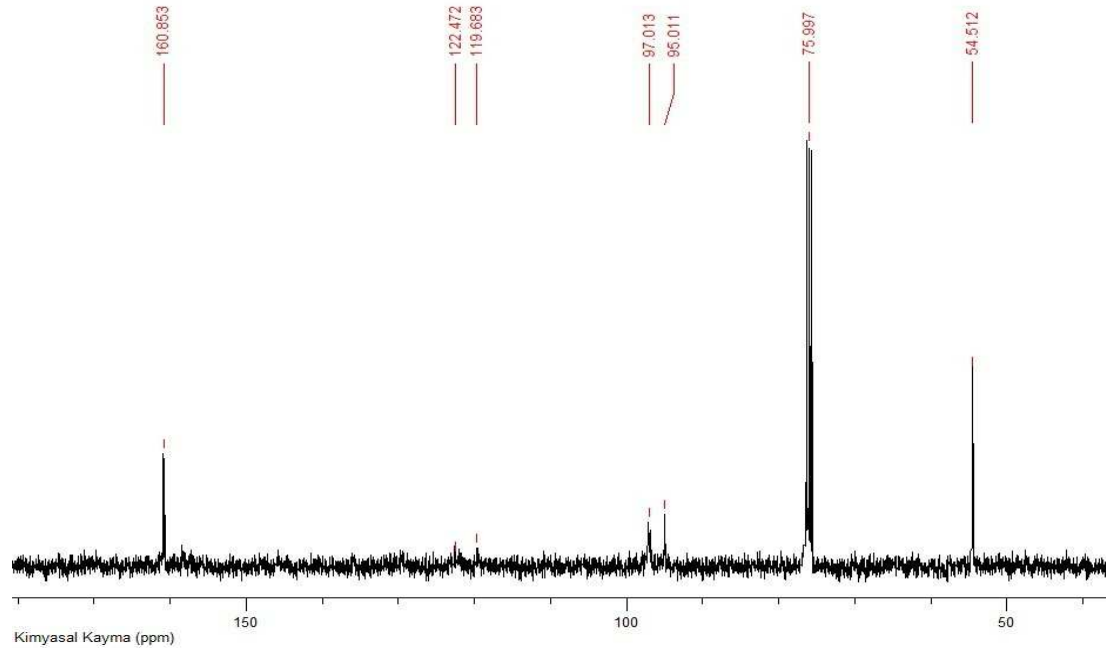


Şekil 6.14 : 8 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

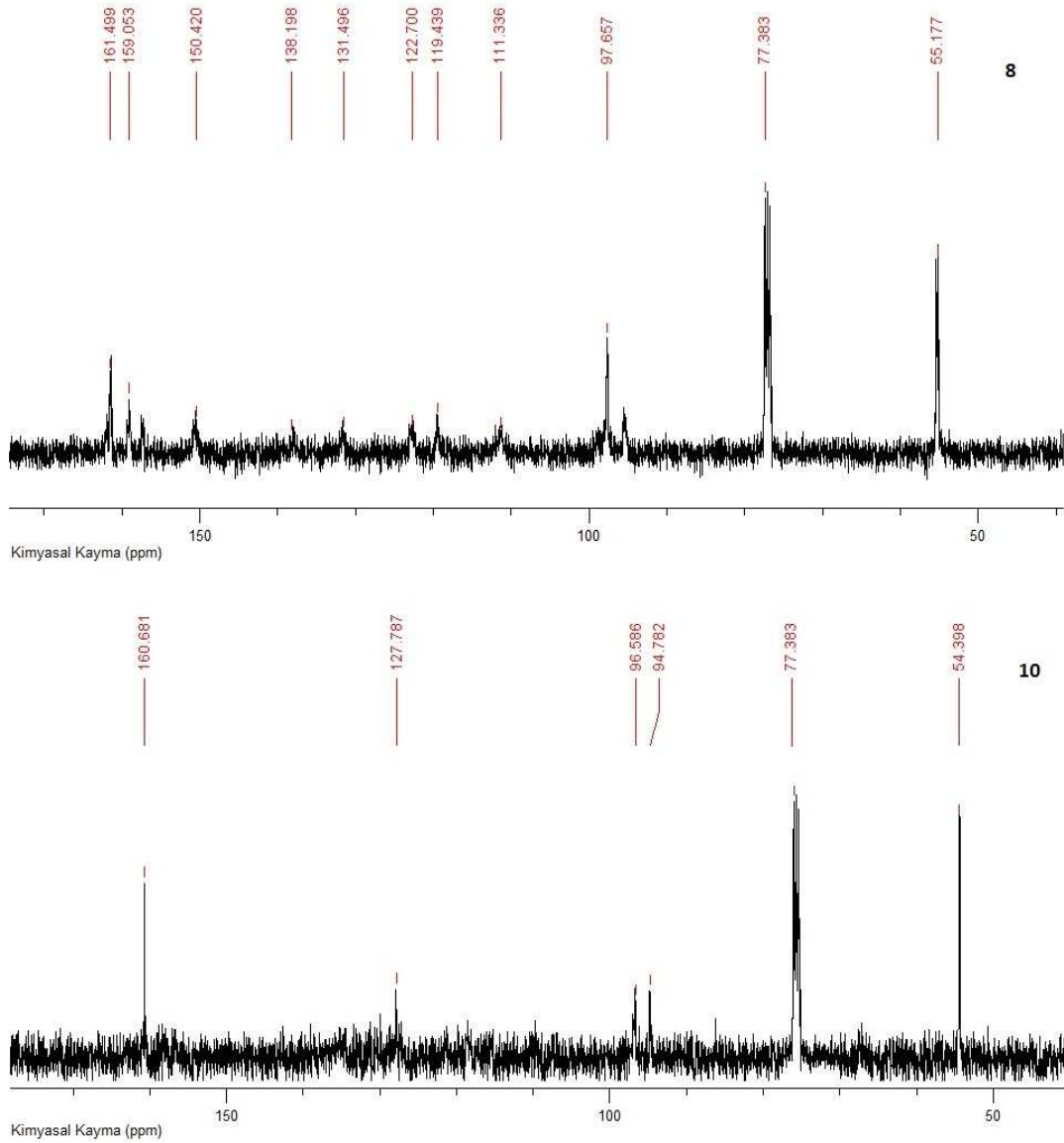


Şekil 6.15 : 10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

7, 8 ve 10 nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları; ^1H -NMR spektrum sonuçlarını destekler niteliktedir. Dimetoksifenoksi süstitüte 7, 8 ve 10 nolu ftalosiyanın bileşiklerinde bulunan metoksi gruplarına ait O-CH₃ karbon pikleri sırasıyla 54,51 ppm, 55,20 ppm ve 54,40 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumlarında aromatik karbon atomlarına karşılık gelen pikler ise 94,78-162,371 ppm aralığında bulunmaktadır.



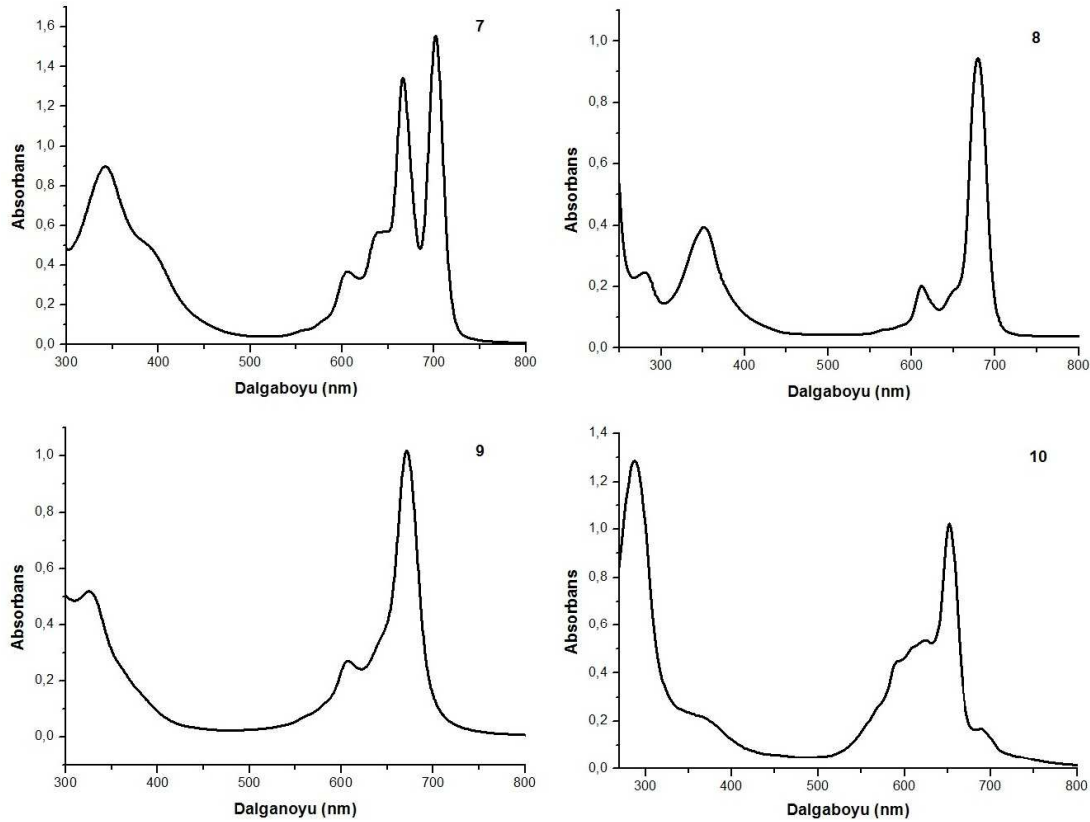
Şekil 6.16 : 7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 6.17 : 8 ve 10 bileşiklerine ait ^{13}C NMR spektrumu.

Sübsitüe metalli ve metallsiz ftalosiyeninler görünür bölgede 650-690 nm aralığında Q bandı adı verilen, UV bölgesinde 320-370 aralığında Soret bandı denilen kuvvetli absorpsiyon pikleri vermektedir Soret bandı daha içteki π -düzeyleri/LUMO geçişlerinden; Q bandı ise ftalosiyenin halkasındaki en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ile en düşük boş moleküler orbital (LUMO) arasında gerçekleşen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır [102]. Şekil 6.19'da 7 nolu metallsiz ftalosiyenin bileşiğinin CHCl_3 içerisinde alınan UV-Vis spektrumu görülmektedir. Bu spektruma göre 7 bileşiğinin kloroformdaki UV-Vis spektrumunda Q bandı yarılmış halde 667 nm ve 701 nm'de, B bandı ise 343 nm'de gözlenmiştir. 8 nolu ftalosiyenin bileşiğine ait kloroform içerisinde alınan absorpsiyon spektrumu 680 nm'de $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan ve 612 nm'de bir omuza sahip kuvvetli bir Q bandı

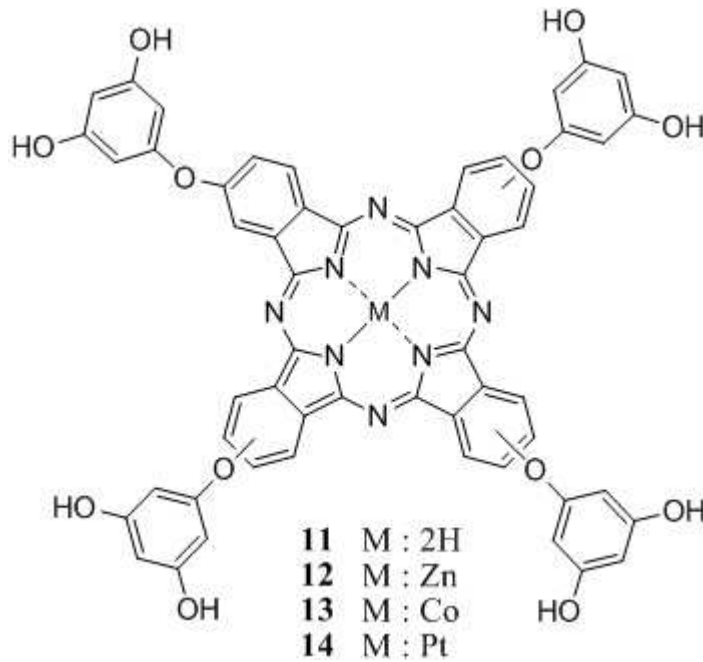
gösterirken B bandı 352 nm’de gözlenmiştir. **9** ve **10** nolu metoksifenoksi sübstitüe ftalosiyenin bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarında Q bandı **9** nolu bileşik için 605 nm’de bir omuz vererek 671 nm’de gözlenirken **10** nolu bileşik 621 nm’de omuz vererek 651 nm’de gözlenirken, B bandı sırasıyla 326 nm ve 287 nm de ortaya çıkmıştır. UV-Vis spektrumları karşılaştırıldığında **8** nolu metoksifenoksi sübstitüe çinko ftalosiyenin ile **9** nolu metoksifenoksi sübstitüe kobalt ftalosiyenin arasında kaymalar gözlenmektedir. Bu durum; $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^0 3d^7$ elektron konfigürasyonuna sahip Co^{2+} iyonları paramanyetik kompleksler oluştururken, $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^0 3d^{10}$ elektron konfigürasyonuna sahip Zn^{2+} iyonlarının diamanyetik kompleksler oluşturmasıyla açıklanabilir. Ayrıca **10** nolu metoksifenoksi sübstitüe platin ftalosiyenin bileşiğinin absorpsiyon spektrumuna göre Q bandında genişleme (broadening) olduğu görülmektedir. Platin metalinin ftalosiyenin halkasına yerleştirilmesi agregasyonun artmasına neden olmaktadır. **10** nolu bileşiğin UV-Vis spektrumunun **8** ve **9** bileşiklerinin spektrumlarına göre daha genişlemiş absorpsiyon pikleri içermesi platin metalinden kaynaklanan agregasyonla açıklanmaktadır [103].



Şekil 6.18 : 7, 8, 9, 10 nolu ftalosiyenin bileşiklerine ait UV-vis spektrumu.

6.3 Dihidroksifenoksi Süstitüe Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu

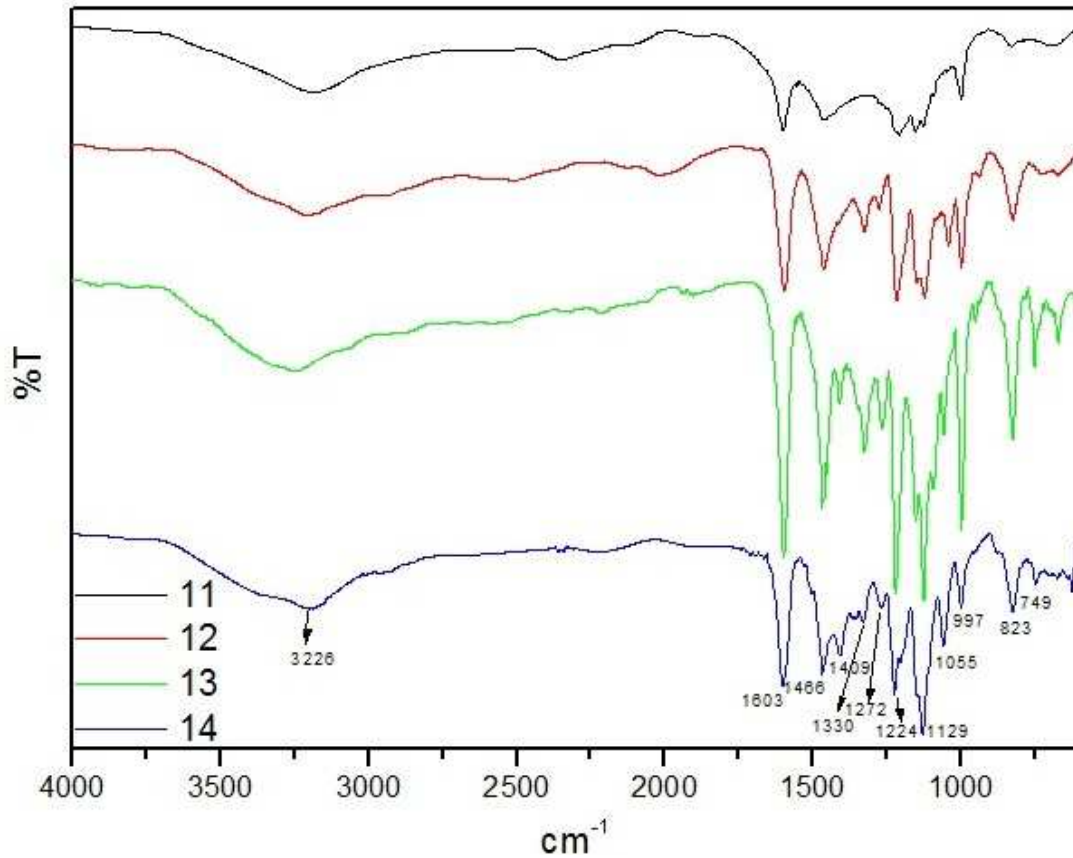
Tez çalışmasının üçüncü kısmında, tetradimetoksifenoksi süstitüentler içeren metalsiz (7), çinko (8), kobalt (9) ve platin ftalosiyanin (10) bileşiklerinin hidroksi türevlerine dönüştürülerek tetradihidroksifenoksi süstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin (11, 12, 13, 14) oluşturulması çalışmaları yapılmış ve sentezler başarıyla gerçekleştirilmiştir. Hidroksilleme reaksiyonu için; öncelikle 7, 8, 9 veya 10 bileşiği kuru diklorometan içerisinde çözünmüş ve -80 °C'de karıştırılmıştır. Ardından bu karışıma bor tribromür (diklorometan çözeltisi halinde) damla damla eklenir ve karışımın 1 saat süreyle -80 °C'de ve 24 saat süreyle de oda sıcaklığında karışması sağlanır. Buzlu suya dökülerek elde edilen katı sırasıyla %90, %92, %54, %50 verimle elde edilmişlerdir (Şekil 6.19). 7, 8, 9 ve 10 B ileşiklerinde bulunan korunmuş metoksi gruplarının kesilmesi işlemi için kuvvetli bir Levis asidi olan BBr₃ kullanılmıştır. BBr₃ eterik oksijenlere yönelerek C-O bağıyı koparır, alkil bromür ve alkoksiboran oluşmasını sağlar. Oluşan alkoksiboran reaksiyon ortamında hidroksillenerek alkol oluşumuna neden olur.



Şekil 6.19 : Dihidroksifenoksi süstitüe metalsiz, çinko, kobalt, platin ftalosiyanin bileşikleri (11, 12, 13, 14).

Sentezi ilk kez bu çalışmada gerçekleştirilen, süstitüent olarak tetra dihidroksifenoksi gruplarını taşıyan ftalosiyaninlerin karakterizasyonu elementel analiz, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV-vis spektral teknikleri kullanılarak

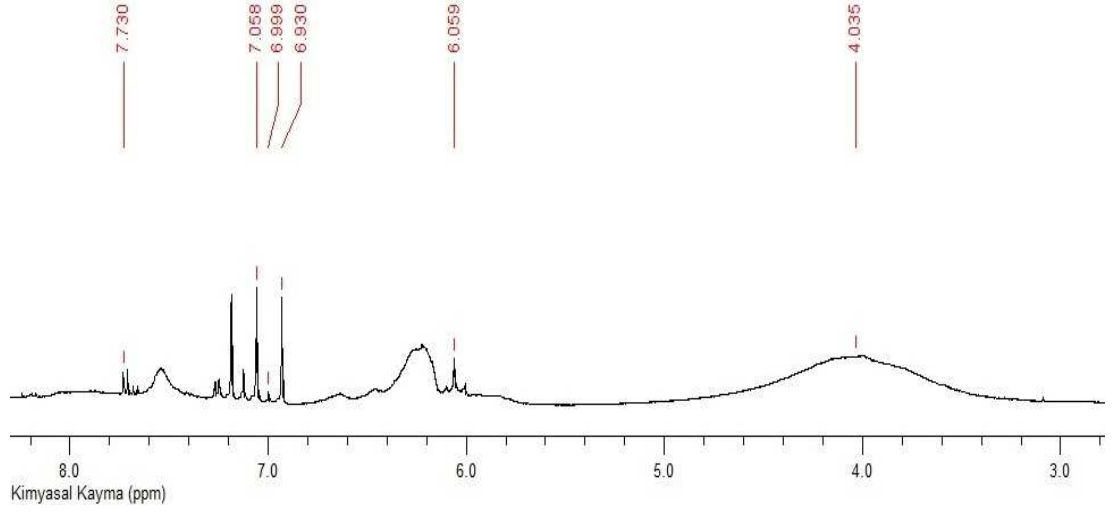
aydınlatılmıştır. **11, 12, 13, 14** nolu ftalosiyanin bileşiklerinin IR spektrumları birbiriyle benzerlik göstermektedir (Şekil 6.20). Dimetoksifenoksi sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinden (**7, 8, 9, 10**) farklı olarak hidroksil gruplarına ait, 3226 cm^{-1} civarındaki geniş -OH bandlarının oluşumu **11, 12, 13, 14** bileşiklerinin sentezinin gerçekleştiğinin bir kanıtıdır. 1603 cm^{-1} civarında gözlenen HC=N grubunun gerilme bandı her bir ftalosiyanin bileşiğinin spektrumunda kuvvetli bir absorbsiyon piki olarak gözlenmiştir.



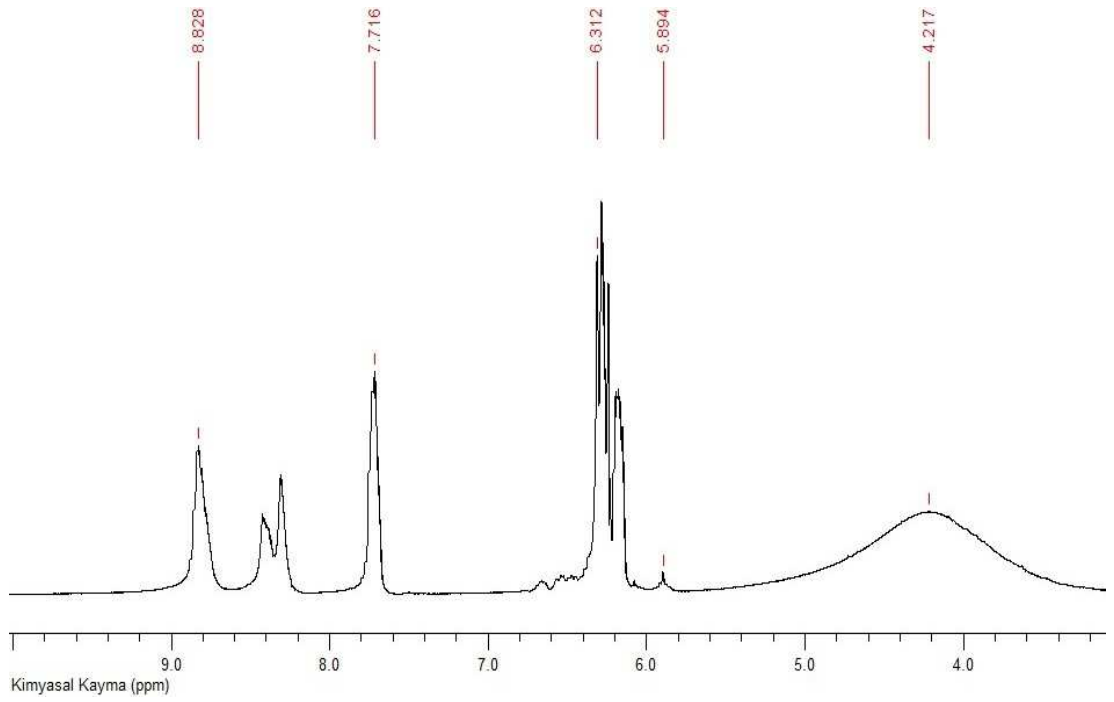
Şekil 6.20 : **11, 12, 13, 14** bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.

11, 12, 14 nolu ftalosiyanin bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları DMSO içerisinde alınmıştır. Buna göre; **11** nolu ftalosiyanin bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda hidroksil gruplarına ait 8 adet protona ait kimyasal kayma $4,035\text{ ppm}$ civarında ortaya çıkarken $6,06\text{-}6,99\text{ ppm}$ aralığında 12H ve $7,06\text{-}7,73\text{ ppm}$ aralığında 12H olmak üzere aromatik protonların varlığından da söz etmek mümkündür (Şekil 6.21). **12** nolu çinko ftalosiyanin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu hidroksil gruplarının titreşim bandının $4,22\text{ ppm}$ civarına kaydığını göstermektedir. Aromatik protonlara ait multipler pikler ise $5,89\text{-}6,31\text{ ppm}$ (12H) ve $7,73\text{-}8,83\text{ ppm}$ (12H) civarında gözlenmektedir (Şekil 6.22). **14** nolu platin ftalosiyanin bileşiğinde ise hidroksil

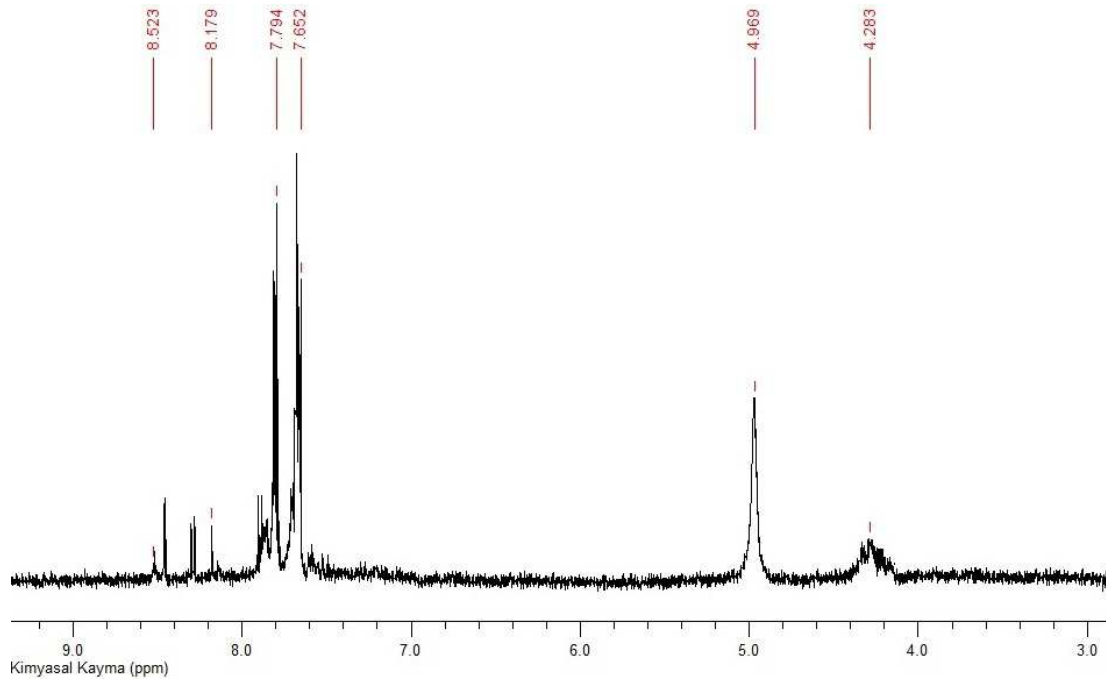
protonlarına ait pik 4,28 ppm de gözlenirken aromatik protonlara ait multipler pikler ise 7,65-7,79 ppm (12H) ve 8,18-8,52 ppm (12H) aralıklarında bulunmaktadır (Şekil 6.23).



Şekil 6.21 : 11 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

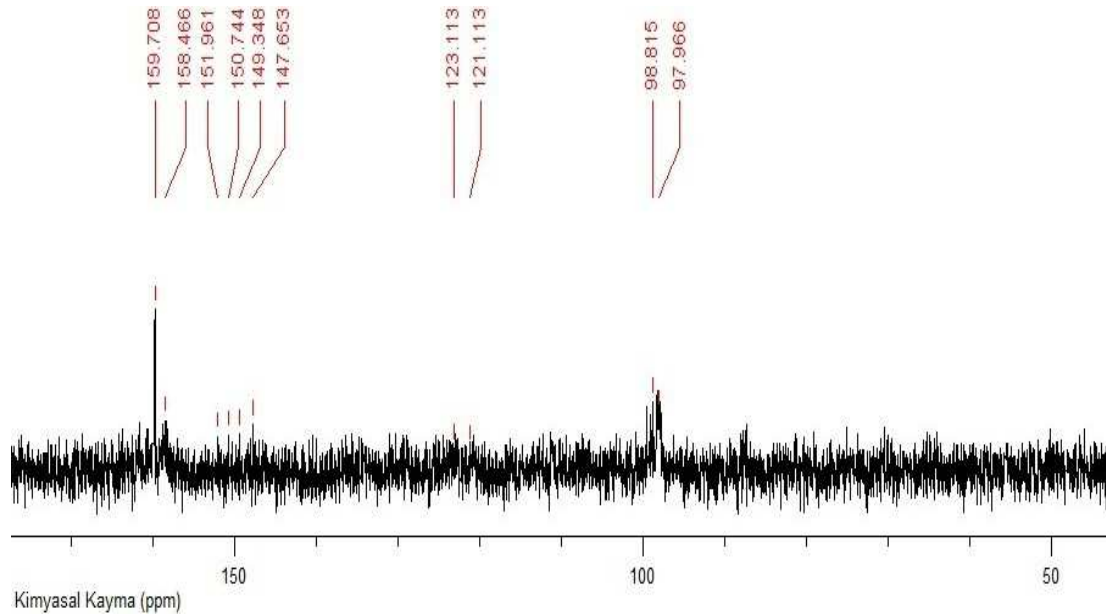


Şekil 6.22 : 12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

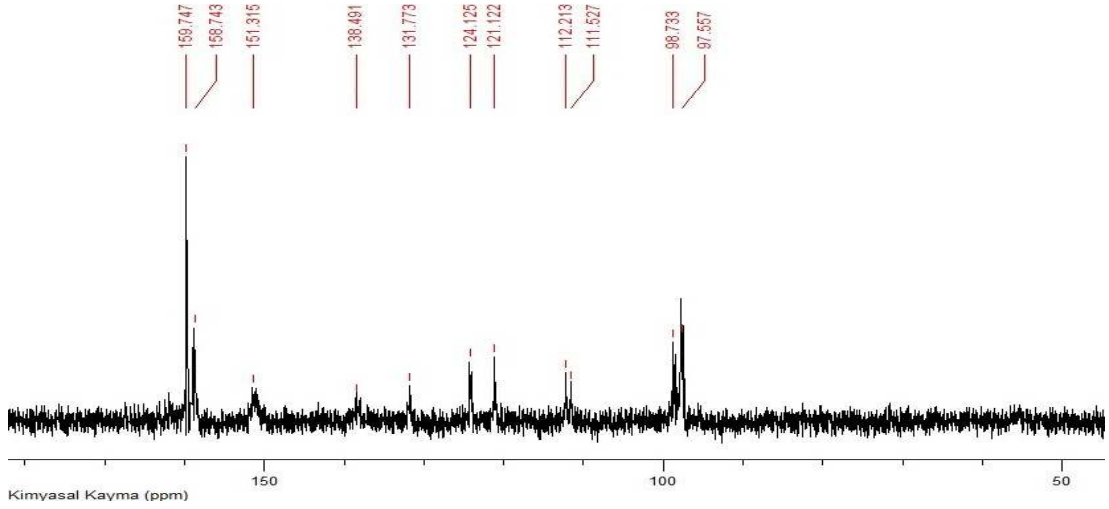


Şekil 6.23 : 14 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

^{13}C -NMR spektrumlarına göre 55 ppm civarında gözlenen $\text{O}-\text{CH}_3$ karbon piklerinin **11**, **12**, **14** nolu bileşiklerde gözlenmemesi bu bileşiklerinin sentezinin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Ayrıca bu bileşiklere ait aromatik karbon atomlarına karşılık gelen piklerin varlığı 97,6-159,7 ppm aralığında gözlenmektedir (Şekil 6.24, Şekil. 6.25).

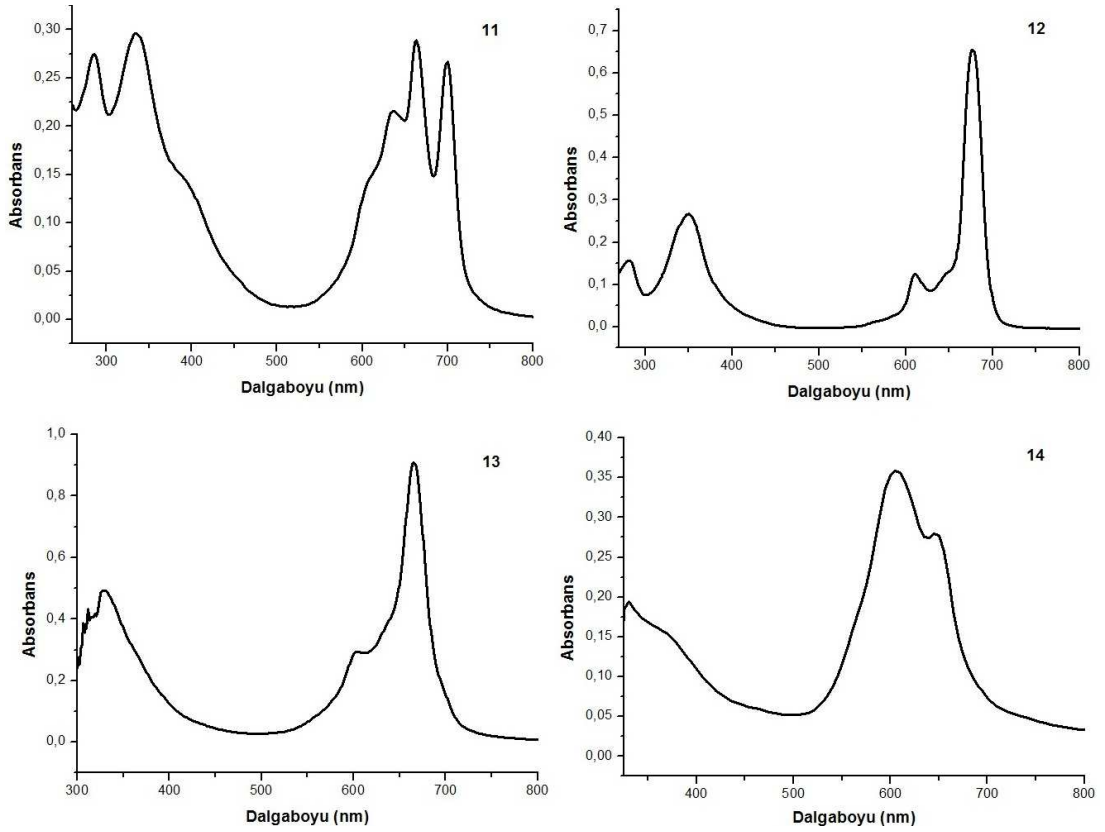


Şekil 6.24 : 11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



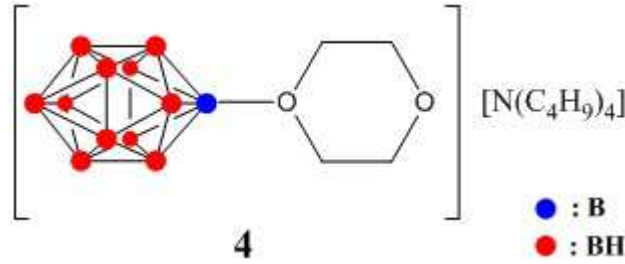
Şekil 6.25 : 12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

11 bileşiğinin etanoldeki UV-Vis spektrumunda Q bandı yarılmış iki pik halinde 663 nm ve 699 nm’de, B bandı ise 335 nm’de gözlenmiştir. **12** ve **13** bileşiklerinin etanoldeki UV-Vis spektrumlarında Q bandı D_{4h} simetrisinden dolayı tek pik olarak 660-680 nm aralığında, B bandı ise 320-350 nm aralığında gözlenmiştir. **14** bileşiğinin aseton içerisinde alınan spektrumunda ise Q bandı 646 nm’de omuz veren bir pik halinde 606 nm’de, B bandı ise 330 nm’de ortaya çıkmıştır (Şekil 6.26).



Şekil 6.26 : 11, 12, 13, 14 nolu ftalosiyanın bileşiklerine ait UV-vis spektrumu.

6.4 (Bu₄N)[B₁₂H₁₁O(CH₂CH₂)₂O] (4) Sentezi ve Karakterizasyonu



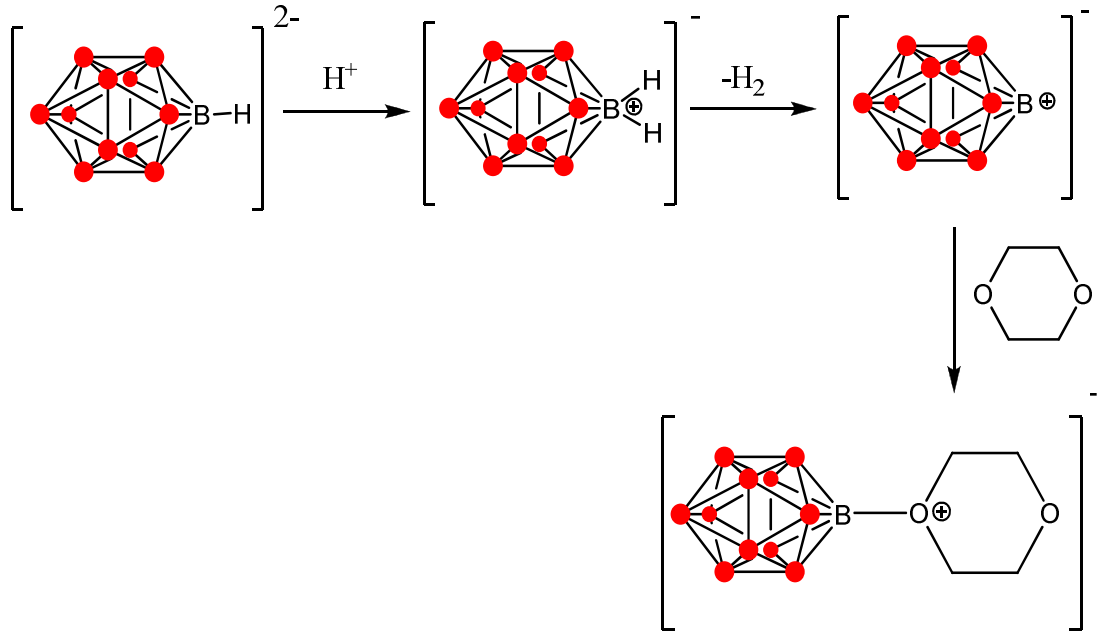
Şekil 6.27 : Okzonyum süstitüte kloso-dodekaborat bileşiği (4).

Bu çalışmada da üzerinde durulan kloso-dodekaborat anyonu [B₁₂H₁₂]²⁻ (Şekil 6.27) bor nötron yakalama terapisi için (BNCT) düşünülmüş bir bor kaynağıdır. [B₁₂H₁₂]²⁻ anyonunun okzonyum türevinin fenol bileşikleri gibi nükleofillerle yaptığı halka açılma reaksiyonu oldukça ilgi çekici bir reaksiyondur [102].

(Bu₄N)[B₁₂H₁₁O(CH₂CH₂)₂O] (4) bileşiğinin sentezi; sodyum tetrafloroborat (NaBF₄) varlığında, 1,4-diokzan içinde bulunan HCl çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilir. Bu reaksiyonun ilk aşamasında kloso-dodekaborat anyonunun protonlanarak oldukça kararsız olan [B₁₂H₁₃]⁻ ara ürününün oluşturulması gerçekleşir. Bu kararsız ara ürün, [B₁₂H₁₃]⁻, hidrojen molekülünü çıkararak [B₁₂H₁₁]⁻ elektrofilinin oluşmasına neden olur ve bu elektrofil 1,4-diokzan molekülüne saldırır (Şekil 6.28). Bu reaksiyonda ki NaBF₄ bileşiğinin görevi; nükleofilik asit olmayan H[BF₄] bileşiğinin oluşumunu sağlamak ve klorür nükleofilini çözünmeyen NaCl şeklinde reaksiyon ortamından uzaklaştırmaktır. Bu mekanizma asit-destekli nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu olarak veya elektrofil ile indüklenmiş nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu olarak isimlendirilir [95].

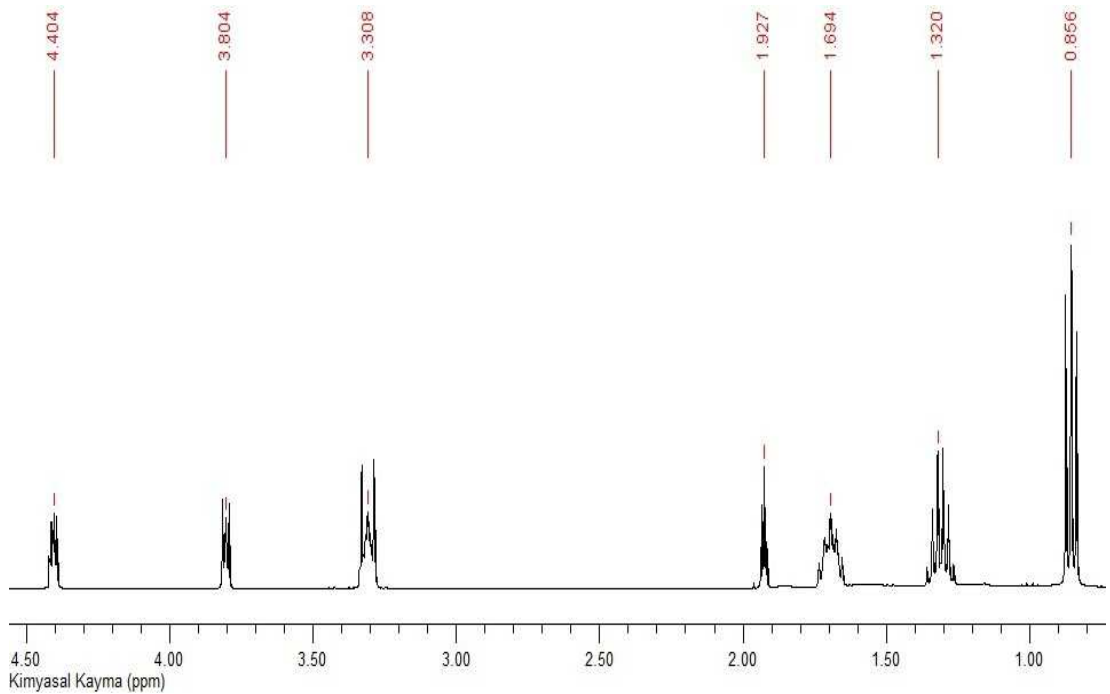
4 bileşiğinin karakterizasyonu elemental analiz, ¹H ve ¹¹B NMR metotları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşikten elde edilen spektral veriler hedef yapıyla uyumludur.

4 nolu bileşiğin aseton-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 4,40 ppm (4H) ve 3,80 ppm (4H) civarında gözlenen triplet pikler diokzan üzerinde bulunan protonlara aittir. Ayrıca 3,31 ppm (8H), 1,70 ppm (8H), 1,32 ppm (8H), 0,86 ppm'de (12H) ortaya çıkan multipler pikler ise tetrabutylamonyum gruplarının varlığını ispatlamaktadır (Şekil 6.29).



Şekil 6.28 : $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ (**4**) bileşiğinin sentez mekanizması.

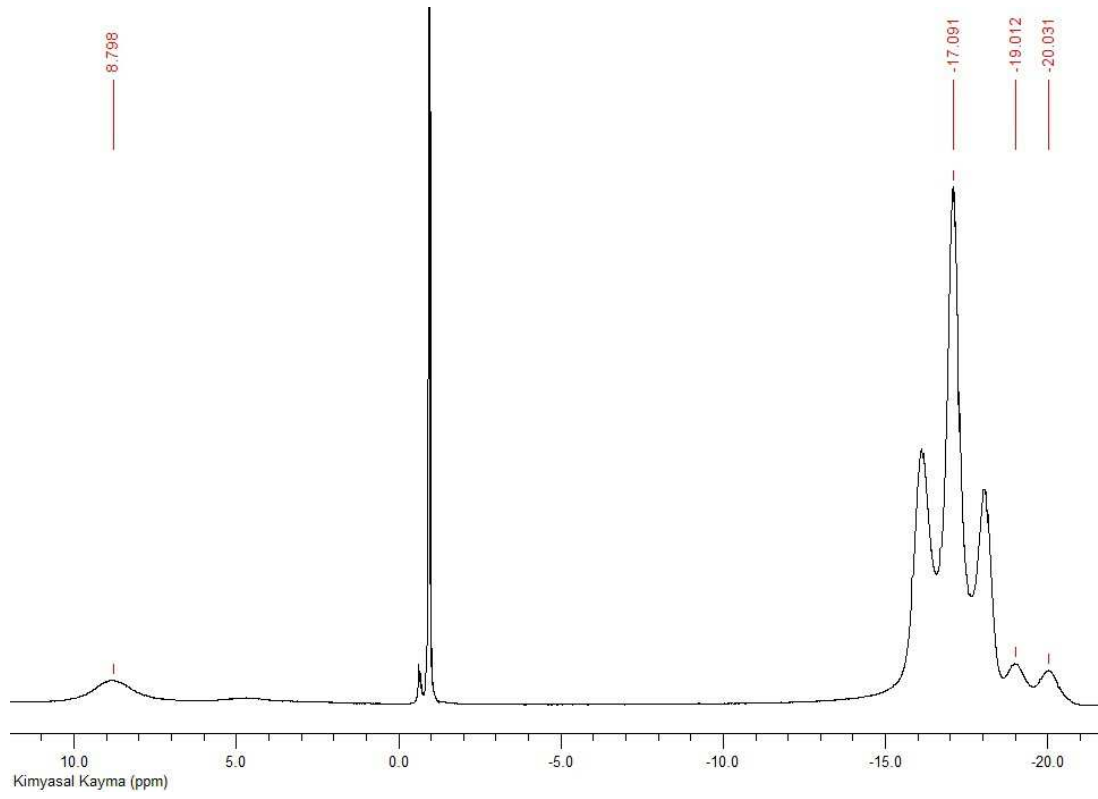
4 bileşiğinin aseton- d_6 içerisinde alınan ^{11}B -NMR spektrumuna göre 4 farklı sinyalin gözlenmesi gerekmektedir. Spektruma göre 12 bor atomuna ait pikler 1:5:5:1 oranındaki pik yoğunluğu ile birlikte 8.8 ppm (singlet), -16.1 ppm (dublet), -18.06 ppm (dublet) ve -19.01 ppm (singlet) civarında ortaya çıkmaktadır (Şekil 6.30).



Şekil 6.29 : **4** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

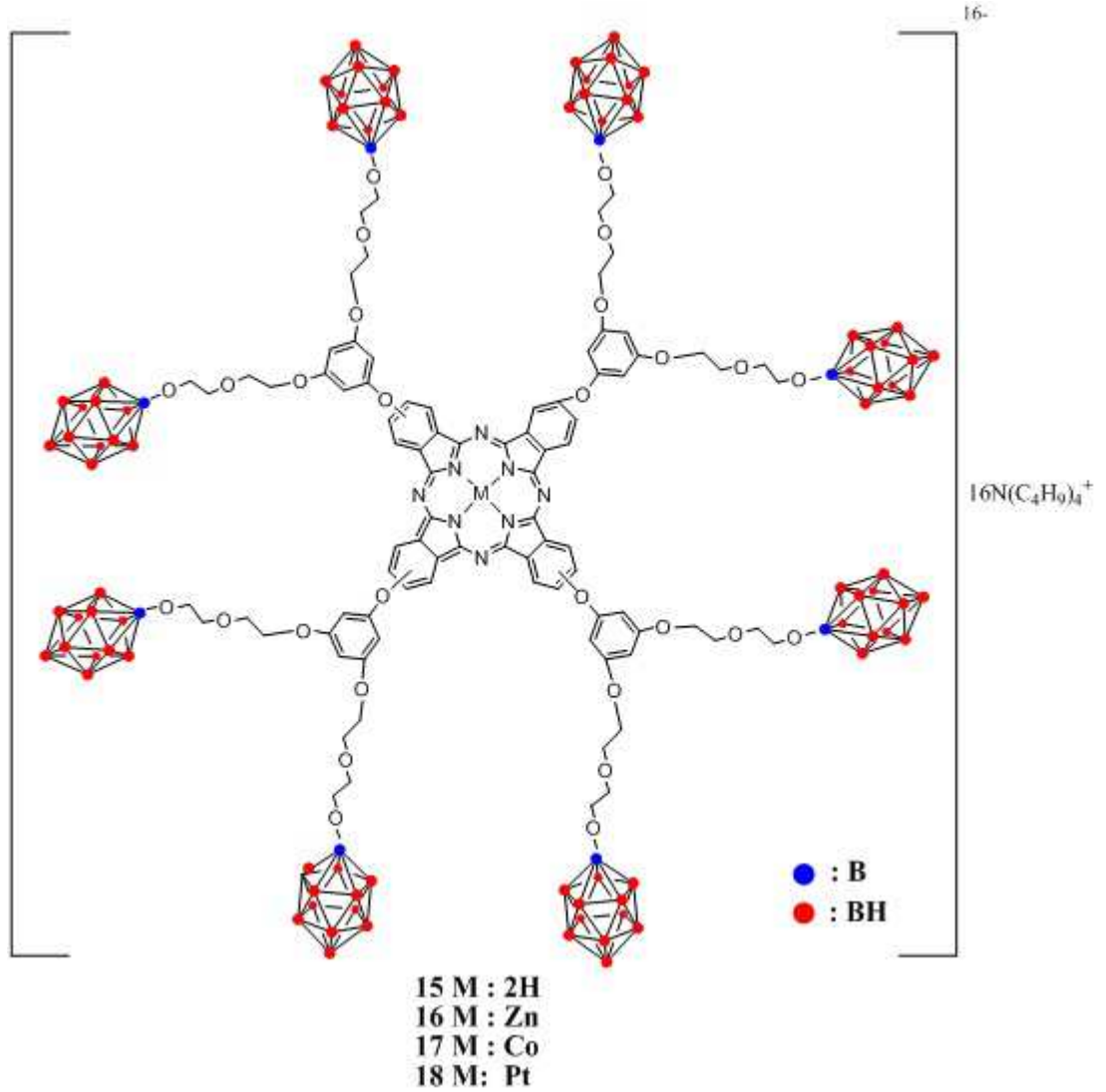
4 bileşiğinin aseton- d_6 içerisinde alınan ^{11}B -NMR spektrumuna göre 4 farklı sinyalin gözlenmesi gerekmektedir. Spektruma göre 12 bor atomuna ait pikler 1:5:5:1

oranındaki pik yoğunluğu ile birlikte 8.8 ppm (singlet), -16.1 ppm (dublet), -18.06 ppm (dublet) ve -19.01 ppm (singlet) civarında ortaya çıkmaktadır (Şekil 6.30).



Şekil 6.30 : 4 bileşiğine ait ^{11}B NMR spektrumu.

6.5 Sekiz Adet Dodekaboran İçeren Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu

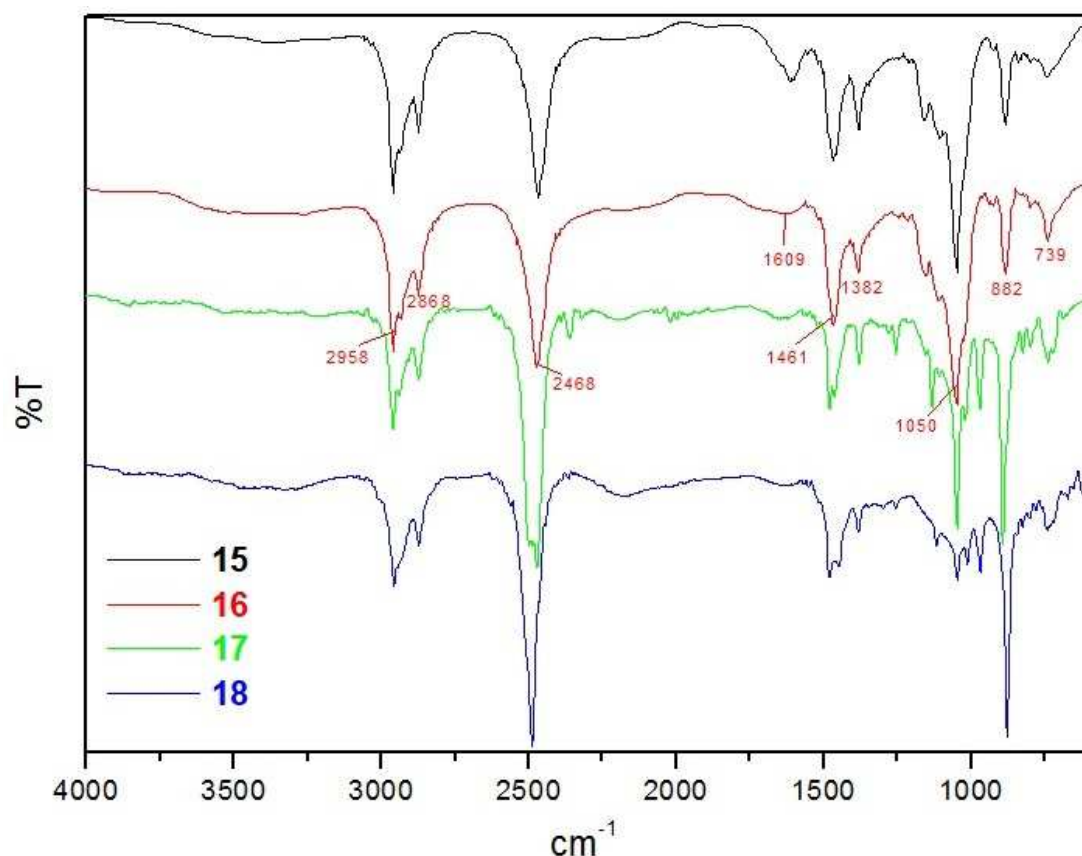


Şekil 6.31 : 8 adet kloso-dodekaborat içeren metalsız, çinko, kobalt, platin ftalosiyanin bileşikleri (15, 16, 17, 18).

Tez çalışmasının son kısmında ise periferik pozisyonlarda dietilenoksifenoksi gruplarıyla bağlanmış 8 adet dodekaboran süstitüenti bulunduran metalsız (15), çinko (16), kobalt (17) ve platin ftalosiyanin (18) bileşiklerinin sentezi hedeflenmiş ve sentezler başarıyla gerçekleştirilmiştir. Halka açılma reaksiyonuyla gerçekleştirilecek sentez için öncelikle asetonitril veya aseton içerisinde çözünen 10, 11, 12, 13 bileşikleri üzerine diokzonyum süstitüe kloso-dodekaborat bileşiği (4) eklenir. 10, 11, 12 bileşikleri asetonitrilde çözünürken 13 bileşiğinin asetonitril içerisindeki çözünürlüğü çok düşüktür. Bu nedenle 13 bileşiği için aseton çözücü

olarak kullanılmıştır. Daha sonra baz olarak kullanılan K_2CO_3 ve faz transfer katalizi görevi gören Bu_4NBr bileşikler porsiyonlar halinde çözeltiye eklenerek reaksiyon başlatılır (Şekil 6.31).

İlk kez bu çalışmada sentezlenen sekiz adet dodekaboran sübstitüenti yada 96 adet bor atomu içeren ftalosiyanın bileşiklerinin (**15**, **16**, **17**, **18**) karakterizasyonu elementel analiz, UV-vis, IR, 1H -, ^{13}C - ve ^{11}B -NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



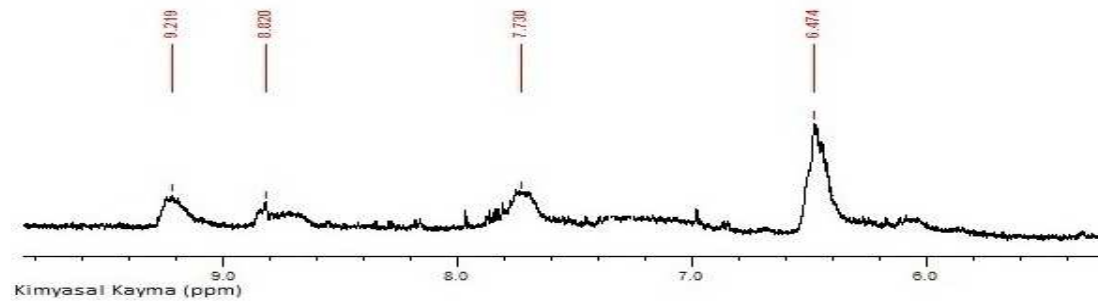
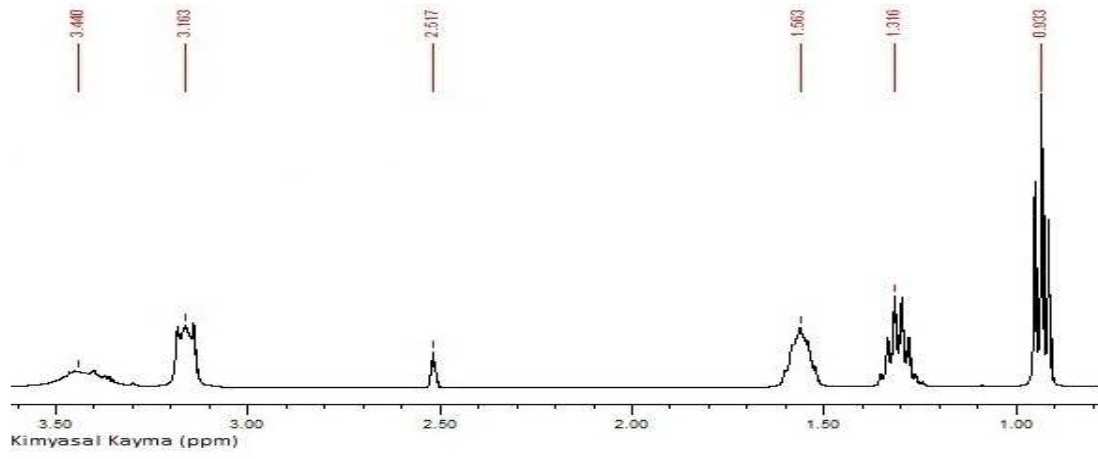
Şekil 6.32 : **15**, **16**, **17**, **18** bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.

15, **16**, **17**, **18** bileşiklerinin IR spektrumları birbiriyle benzerlik göstermektedir (Şekil 6.32). Dihidroksifenoksi sübstitüe ftalosiyanın bileşiklerine ait hidroksil gruplarını temsil eden 3226 cm^{-1} civarındaki gerilme titreşimine ait pikin kaybolması halka açılma reaksiyonu sonucu oluşan **15**, **16**, **17**, **18** bileşiklerinin sentezinin bir kanıtı olarak kabul edilebilir. Ayrıca, kloso-dodekaborat gruplarının bağlanmasıyla birlikte spektrumlarda beliren 2468 cm^{-1} civarındaki pik B-H gruplarının varlığını göstermektedir [103]. $1300\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$ civarında bulunan aromatik C-O-C yapısından kaynaklanan piklerin varlığının yanısıra $2958\text{-}2868\text{ cm}^{-1}$ 'deki alifatik CH gerilme

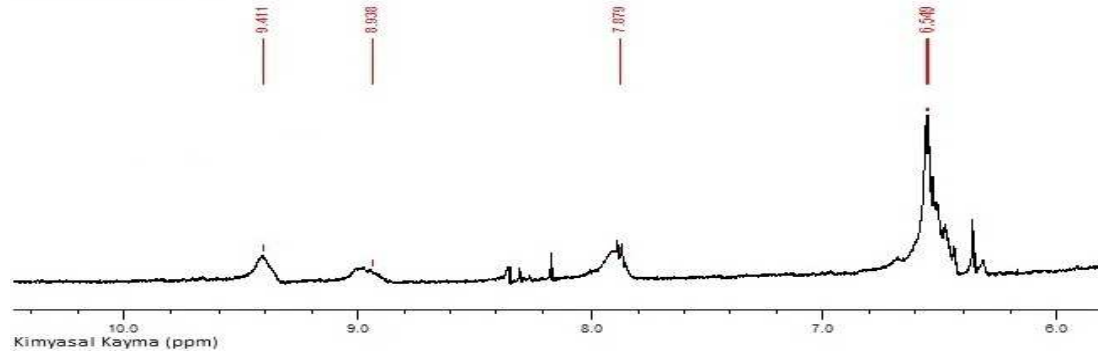
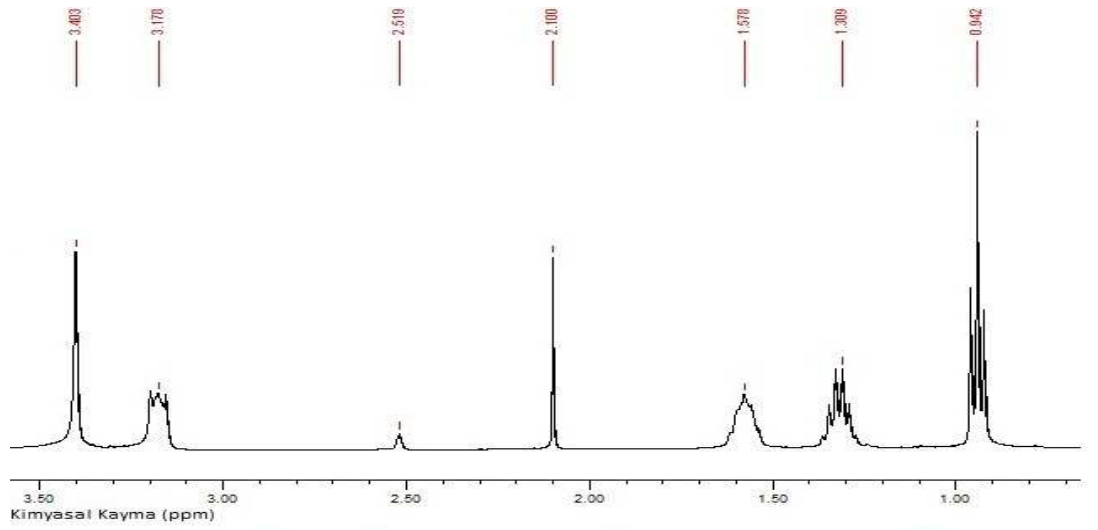
titreşimleri diğer IR spektrumlarında olduğu gibi bu spektrumlarda da ortaya çıkmaktadır.

15, 16, 18 bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde 64 adet butil grubuna ait protonların varlığı ftalosiyanine ait aromatik protonların ve alifatik protonların gözlenmesini güçleştirdiğini ortaya çıkarmaktadır (Şekil 6.33, 6.34, 6.35). Bu sebeple ftalosiyanine ait protonlar ancak spektrumun birkaç kere büyütülmesi sonucu gözlenebilmektedir. **15, 16** ve **18** bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrumları sırasıyla Şekil 6.33, 6.34 ve 6.35’de gösterilmektedir. **15** nolu bileşik için Bu_4N^+ protonlarına ait pikler 0,93 ppm (192H), 1,31 ppm (128H), 1,56 ppm (128H), 3,16 ppm (128H) titreşim bantlarında ortaya çıkmaktadır. Fenoksietoksi gruplarına ait alifatik protonların varlığı 3,44 ppm (64H)’de gözlenirken aromatik protonlara ait pikler 6,47 ppm (12H), 7,73 ppm (4H), 8,82 ppm (4H) ve 9,21 ppm (4H) civarında kendini göstermektedir. **16** nolu bileşik için ise Bu_4N^+ protonlarına ait pikler 0,94 ppm (192H), 1,30 ppm (128H), 1,57 ppm (128H), 3,17 ppm (128H) titreşim bantlarında gözlenmektedir. **16** nolu bileşik için fenoksietoksi gruplarına ait alifatik protonların varlığı 3,40 ppm (64H)’de ortaya çıkarken aromatik protonlara ait pikler 6,54 ppm (12H), 7,87 ppm (4H), 8,93 ppm (4H) ve 9,41 ppm (4H) civarında gözlenmektedir. Benzer titreşim bantlarına sahip olan **18** nolu bileşik için Bu_4N^+ protonlarına ait pikler 0,99 ppm (192H), 1,38 ppm (128H), 1,62 ppm (128H), 3,23 ppm (128H) titreşim bantlarında ortaya çıkmaktadır. Fenoksietoksi gruplarına ait alifatik protonların varlığı 3,42 ppm (64H)’de gözlenirken aromatik protonlara ait pikler ancak bu bölgeye ait sinyallerin büyütülmüşü durumunda 6,67 ppm (12H), 7,76 ppm (4H), 8,39 ppm (4H) ve 9,42 ppm (4H) civarında farkedilmektedir.

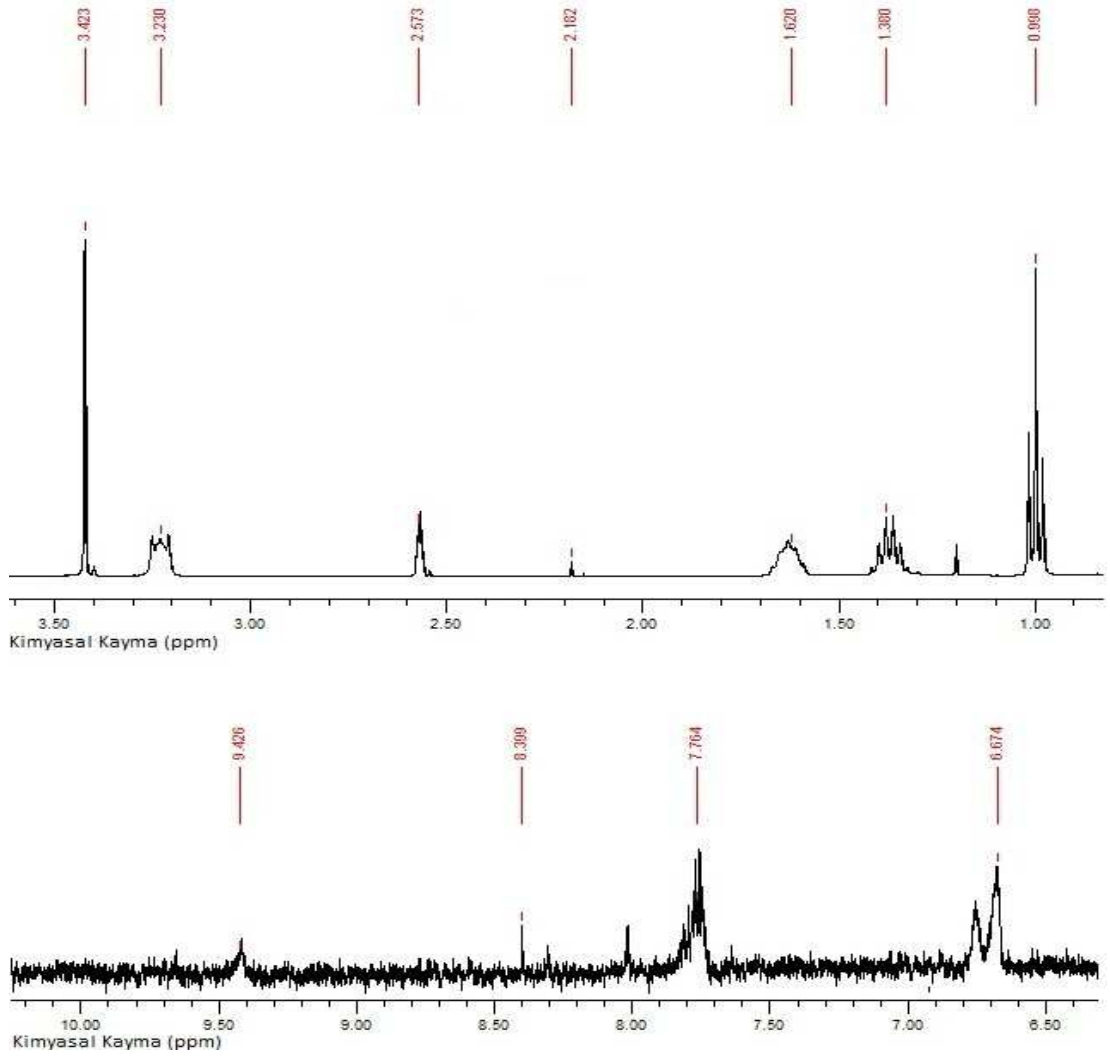
15, 16 ve **18** nolu ftalosiyanın bileşiklerinde bulunan 16 adet tetrabutilamonyum grupları ^{13}C -NMR spektrumunda ftalosiyanine ait aromatik karbonların ve alifatik karbonların gözlenmesine engel olmaktadır. 16 adet tetrabutilamonyum gruplarında bulunan 256 adet karbon atomu, ftalosiyaninde bulunan 16 adet karbon, benzen gruplarından gelen 24 adet karbon ve $\text{CH}_2\text{-O}$ karbonlarından gelen 32 adet karbon atomuna ait titreşim sinyallerinin gözlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle **15, 16, 18** bileşiklerine ait ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde sadece bileşik içerisinde yoğun olarak bulunan tetrabutilamonyum gruplarına ait karbon atomlarının titreşim pikleri gözlenmektedir.



Şekil 6.33 : 15 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

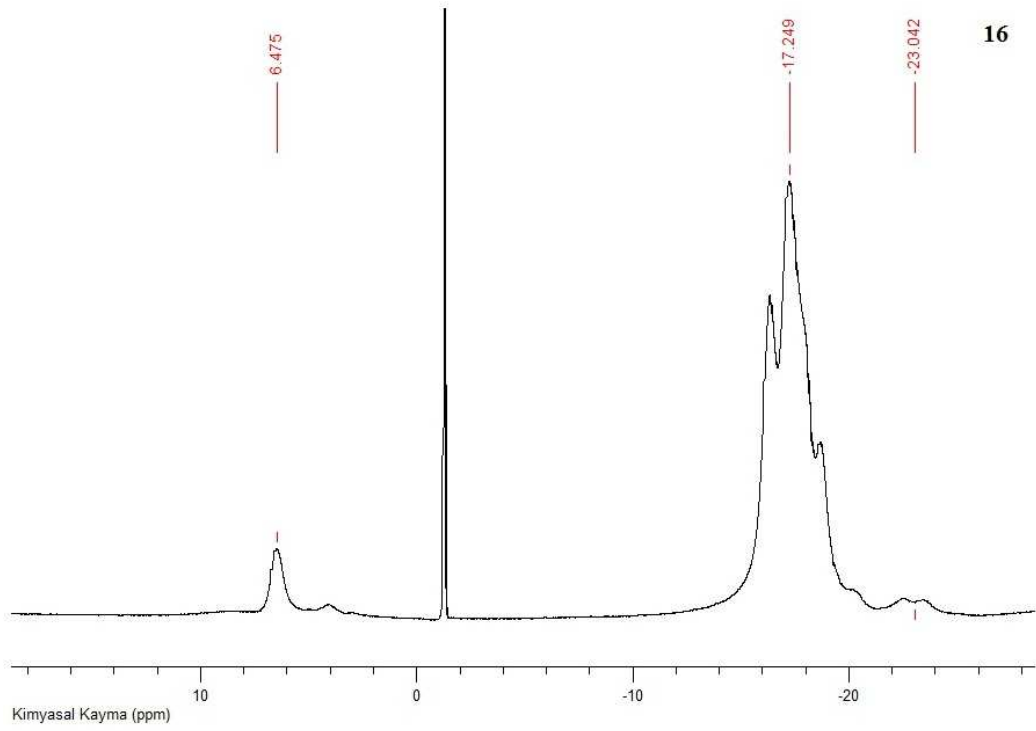
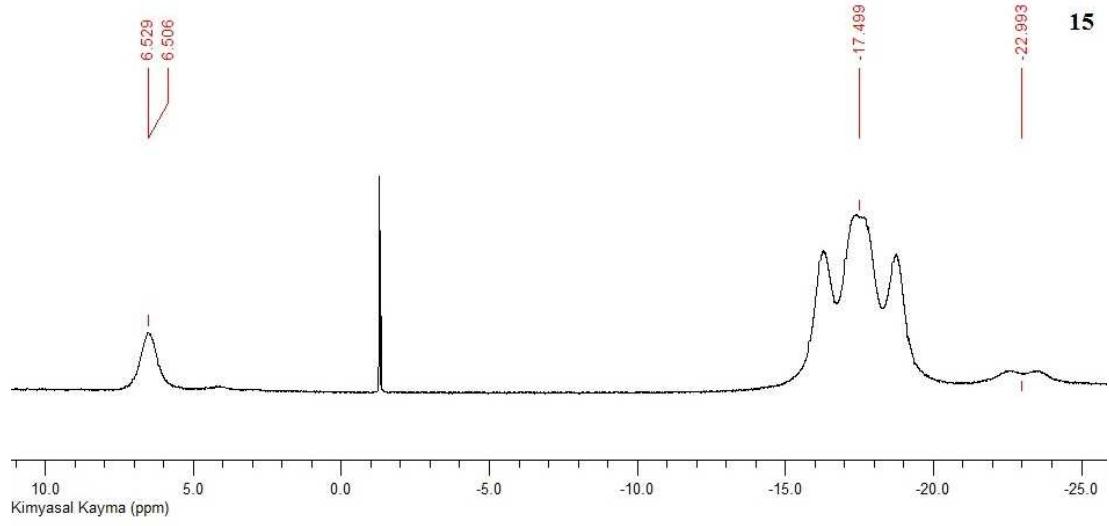


Şekil 6.34 : 16 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

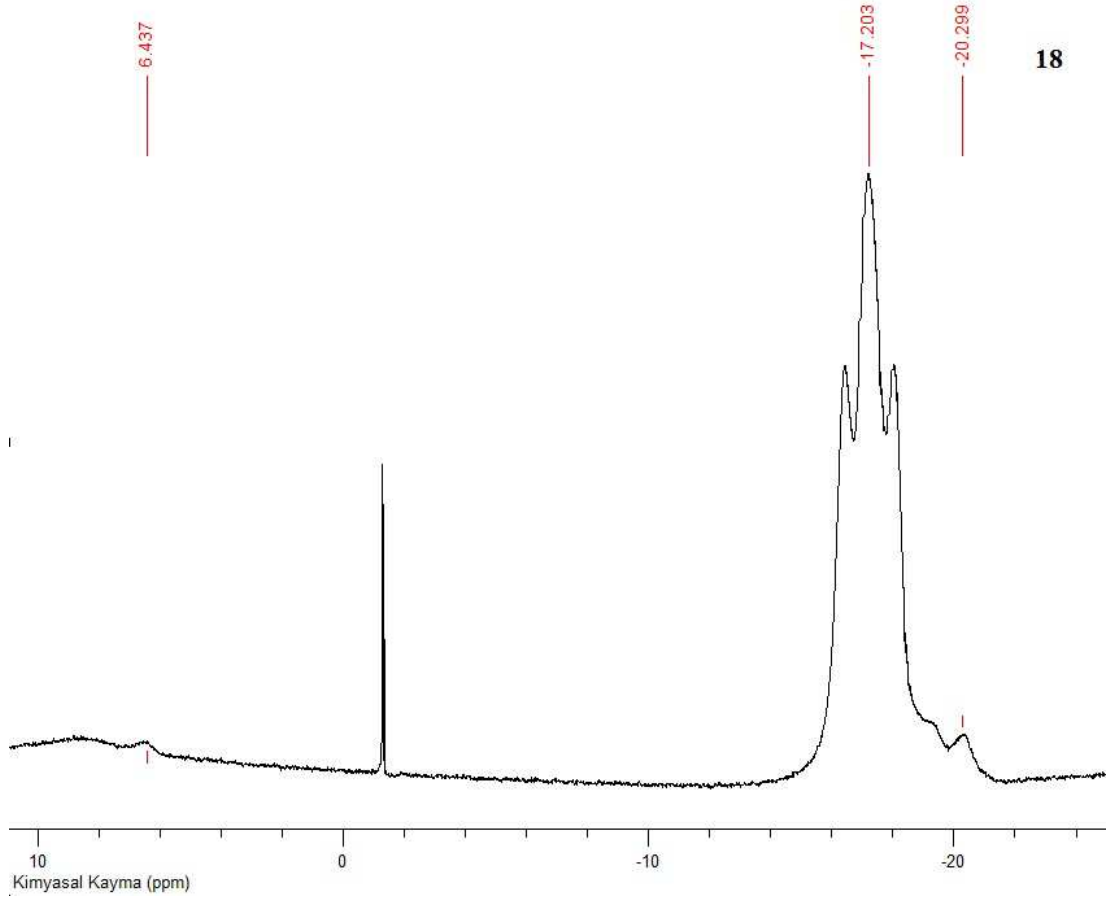


Şekil 6.35 : **18** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

15, **16** ve **18** nolu ftalosiyanın bileşiklerine ait ^{11}B -NMR spektrumları Şekil 6.36 ve 6.37’de gösterilmektedir. 12 adet bor atomu için beklenen dört farklı titreşim sinyali **15** nolu bileşik için 6,51 ppm (1B, s), üstüste çakışmış halde iki dublet sinyali -17,49 ppm (5B, d; 5B, d), -22,99 ppm (1B, d)’de ortaya çıkmaktadır. **16** ftalosiyanın ^{11}B -NMR spektrumunda, 6,48 ppm’de singlet, -17,24 ppm’de üst üste çakışmış halde iki dublet ve -23,04 ppm’de dublet olarak farkedilmektedir. **18** ftalosiyanın ^{11}B -NMR spektrumunda ise 6,44 ppm’de singlet, -17,20 ppm’de üst üste çakışmış halde iki dublet ve -20,29 ppm’de dublet olmak üzere dört adet sinyal gözlenmektedir.

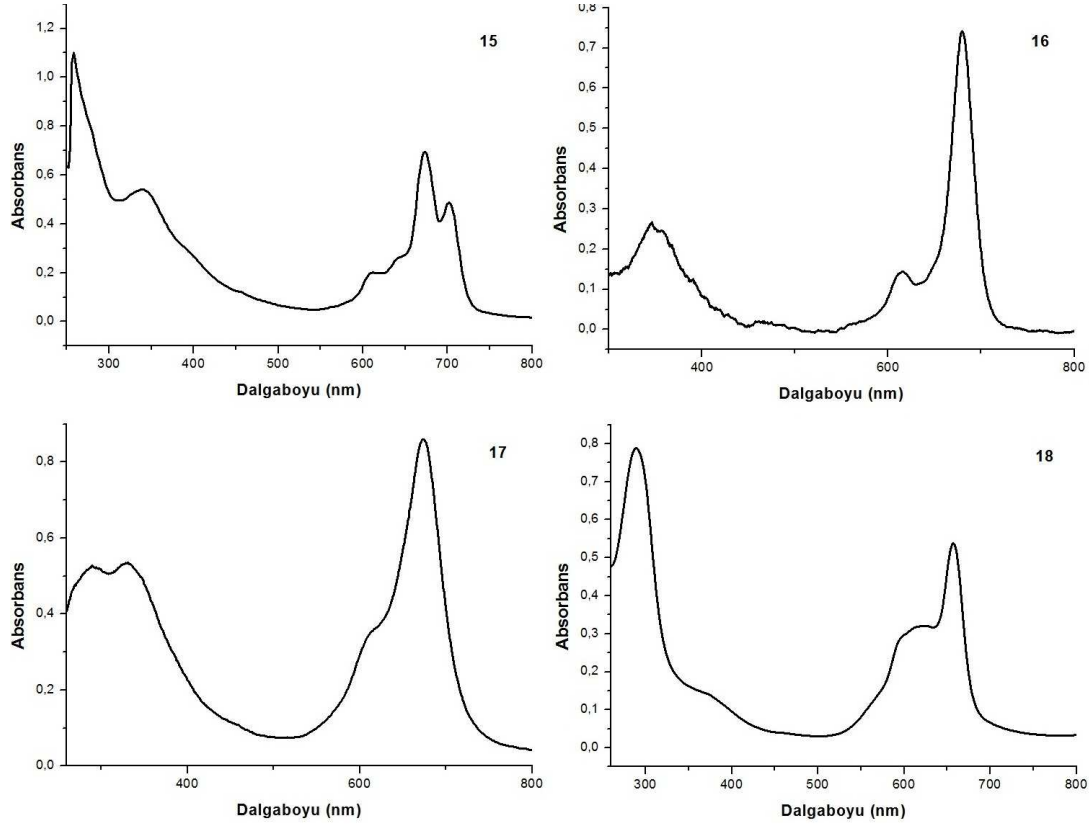


Şekil 6.36 : 15 ve 16 bileşiklerine ait ¹¹B NMR spektrumu.



Şekil 6.37 : 18 bileşiğine ait ^{11}B NMR spektrumu.

15, 16, 17 ve 18 nolu ftalosiyanın bileşiklerinin UV-vis spektrumları Şekil 6.38’de gösterilmektedir. 15 bileşiğinin DMSO içerisinde alınan UV-vis spektrumunda Q bandı yarılmış iki pik halinde 673 nm ve 701 nm’de, B bandı ise 340 nm’de gözlenmektedir. 16 ve 17 bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon spektrumlarında Q bandı D_{4h} simetrisinden dolayı tek pik olarak sırasıyla 614 nm’de omuz vererek 679 nm’de, 612 nm’de omuz vererek 674 nm’de gözlenmektedir. 16 ve 17 bileşiklerinin B bantları sırasıyla 345 nm ve 330 nm’de ortaya çıkmaktadır. 18 bileşiğine ait UV-vis spektrumunda Q bandı 616 nm’de omuz vererek 657 nm’de, B bandı ise 290 nm’de gözlenmektedir.



Şekil 6.38 : 15, 16, 17, 18 nolu ftalosiyanin bileşiklerine ait UV-vis spektrumu.

6.6 Zn-Ftalosiyanin Bileşiği (16) İçin Yapılan Uygulama Sonuçları

Uygun çözücü ortamının hazırlanması, bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki davranışlarının incelenmesinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle DMSO (4 mM) içinde çok iyi çözünen, etanol (0,13 mM) içinde kısmen çözünen, su içerisinde ise hiç çözünürlüğü olmayan **16** nolu ftalosiyanin bileşiği için çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Suda çözünmeyen ilaçların uygulama çalışmalarında %100 CrEL veya sulu CrEL emülsiyonları kullanılır. **16** nolu ftalosiyanin bileşiğinin, biyolojik açıdan aktif fakat hidrofobik olan bileşikler için sulu çözeltilerde etkili ve popüler bir çözücü olan %100 CrEL veya sulu CrEL emülsiyonlarında doğrudan çözünmediği gözlenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, bileşik **16**; DMSO veya etanol çözeltisi şeklinde CrEL emülsiyonlarına eklendiği zaman CrEL damlalarına bağlanabildiği ve kararlı monomerik çözeltiler oluşturabildiği sonucuna ulaşılmıştır (Çizelge 6.1).

Çizelge 6.1: Bileşik 16 için DMSO, Su, CrEL emülsiyonu ve biyolojik moleküllerin sulu çözeltileri içindeki floresans karakteristiği.

Çözelti	λ_f , nm	R	FWHM, nm
100% DMSO*	692	1,04	25
PBS (pH 7,4), DMSO (5%)*	698	0,06	25
CrEL (1 %, pH 7,4), DMSO (5%)*	689	1,0	24
CrEL (1 %, pH 7,4)#	689	1,0	24
PBS (pH 7,4)#	nd	-	-
α -globulinler (10 g L ⁻¹ , pH 7,4)#	692	0,13	23
α - ve β - globulinler karışımı (10 g L ⁻¹ , pH 7,4) #	692	0,11	23
γ -globulinler (10 g L ⁻¹ , pH 7,4)#	694	0,04	24
lizozim (10 g L ⁻¹ , pH 7,4) #	nd	-	-
HSA (10 g L ⁻¹ , pH 7,4) #	nd	-	-
BSA (10 g L ⁻¹ , pH 7,4) #	nd	-	-
RNA (10 g L ⁻¹ , pH 7,4) #	nd	-	-
DNA (10 g L ⁻¹ , pH 7,4) #	nd	-	-

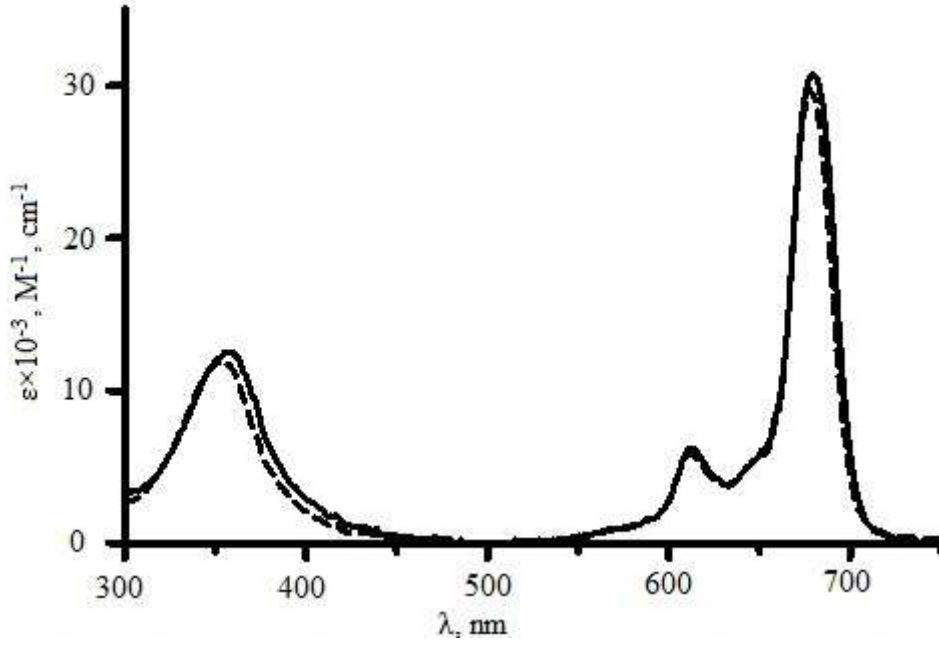
λ_f maksimum floresans ışıması. R, bileşik 5 in entegre floresans yoğunluk oranı. FWHM, floresans spektrumun maksimumunun yarısındaki tam genişlik.

*bileşik 16 in derişimi 75 μ M.

#bileşik 16 in derişimi 10 μ M ve çözelti % 2 etanol içerir.

nd – floresans gözlenmemiştir.

Bileşik 16'nın DMSO içerisindeki derişik çözeltisi (4 mM) 2 ay boyunca 4 °C'de karanlıkta saklandığında kararlı halde kaldığı yani herhangi bir çökelmenin gerçekleşmediği ve absorpsiyon spektrumlarında herhangi bir değişimin olmadığı gözlenmiştir. Bileşik 16'nın DMSO içerisindeki (Şekil 6.39) absorpsiyon spektrumu 680 nm ($\epsilon = 116460 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) de kuvvetli Q absorpsiyon bandı, 350 nm civarında ise B absorpsiyon bandı açığa çıkarmıştır.



Şekil 6.39 : Saf DMSO içinde (tam çizgi) ve 1% CrEL içeren DMSO içinde (kesik çizgi) **16** bileşiğine ait UV-vis spektrumu.

6.6.1 Zn-ftalosiyanın bileşiğinin (**16**) biyolojik moleküllerle olan etkileşimi

Bileşiklerin biyolojik moleküllere bağlanabilirliği durumu biyolojik sistemlerdeki taşınımı oldukça etkilemektedir. Bu nedenle **16** nolu bileşiğin hem biyolojik sistemlerdeki taşınımı hem de hücre içerisindeki lokalizasyonu ve birikimi hakkında bilgi sahibi olabilmek için bu bileşiğin biyolojik moleküller ile yaptığı bağlar incelenmiştir. Bileşiklerin biyolojik moleküllere bağlanmasıyla ortaya çıkan floresans spektrumlarındaki karakteristik değişiklikler, bu komplekslerin hücre içinde belirlenmesine imkan sağladığı için konfokal spektral görüntüleme teknikleri kullanılarak **16** nolu bileşiğin hücre içi birikimi analiz edilmiştir.

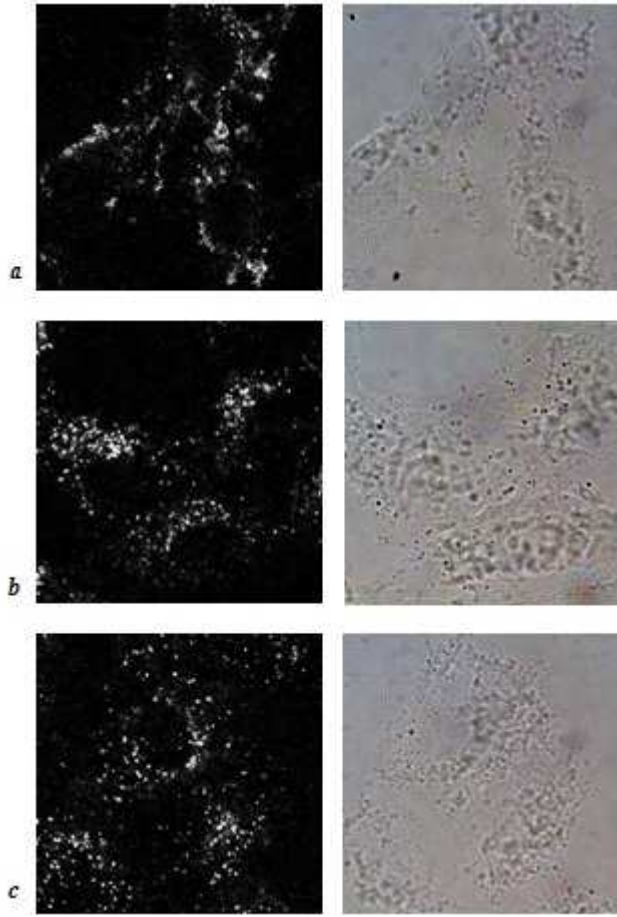
Bu çalışmada bileşik **16**'nın nükleik asitlerle (DNA, RNA) ve bazı proteinlerle (BSA, HSA, lizozom, α - β - ve γ - globulinler) olan etkileşiminin yanı sıra bileşik **16**'nın sulu (PBS pH 7,4) ve membran mimetik ortamı (CrEL emülsiyonu) içinde kaydedilen floresans spektrumları da incelenmiştir. Bileşik **16** için ölçülen floresans spektrum parametreleri Çizelge 6.1'de özetlenmiştir.

DMSO içinde hazırlanan **16** nolu bileşik (4 mM) için fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) kullanılarak yapılan 20 kat seyreltme işlemi konjugatlarının birleşmesi oluşumuna neden olmaktadır. Bileşik **16**'nın DMSO içindeki eşmolar (75 μ M) çözeltisiyle karşılaştırıldığında bu durum düşük floresans değerlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Çizelge 6.1).

Etanol içinde hazırlanan **16** nolu bileşik (0,5 mM) için PBS ile yapılan 50 kat seyreltme işlemi bileşik **16**'nın floresan olmayan birleşme oluşumuna neden olmaktadır (Çizelge 6.1). Bileşik **16**'nın su içinde biyolojik moleküller ile oluşturduğu komplekslerin varlığı floresans spektrumlarında karakteristik değişikliklerin gözlenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Elde edilen veriler, bileşik **16**'nın insan globulinleri ile kompleks oluşturduğunu ve CrEL damlalarına kolayca bağlandığını göstermektedir (Çizelge 6.1). Proteinlerle kompleks oluşturan ve hidrofobik ortamda bulunan (CrEL emülsiyonu ile modellenmiştir) **16** nolu bileşiğin biyolojik sistemlerde ve özellikle hücrelerde ayırtedilebilmesini sağlayan farklı floresans spektrumları vardır (Çizelge 6.1). **16** nolu bileşiğin DNA, RNA, HSA, BSA ve lizozim ile bağ yapmadığı gözlenmiştir (Çizelge 6.1).

6.6.2 Zn-ftalosiyanın bileşiğinin (16) hücre içi birikimi ve dağılımı

Bileşik **16**'nın A549 insan akciğer adenokarsinom hücreleri ile olan etkileşimi lazer tarama konfokal mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda **16** nolu bileşiğin A549 hücrelerinin içine nüfuz ettiği ve sitoplazma içinde dağıldığı sonucuna ulaşılmıştır. Hücre çekirdeğinde ve membran plazmasında herhangi bir birikim oluşturmadığı gözlenmiştir. **16** nolu bileşiğin sitoplazmik dağılımının karakterizasyonu, mikronaltı boyuttaki kesecik yapılarında oluşan birikimin artması durumunun ve sitoplazma üzerinde yapılan zayıf dağılım boyamasının incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.40). Bileşik **16** ile 1-3 saat boyunca yapılan inkübasyon sonrası alınan sonuçlar, sitoplazmadaki yaygın dağılımla karşılaştırıldığında, inkübasyon süresi arttıkça kesecikler içindeki konjugat birikiminin de arttığını ortaya çıkarmıştır. Inkübasyon süresinin 6 saate kadar uzatılması bileşik **16**'nın hücre içi dağılım şeklinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır (Şekil 6.40).

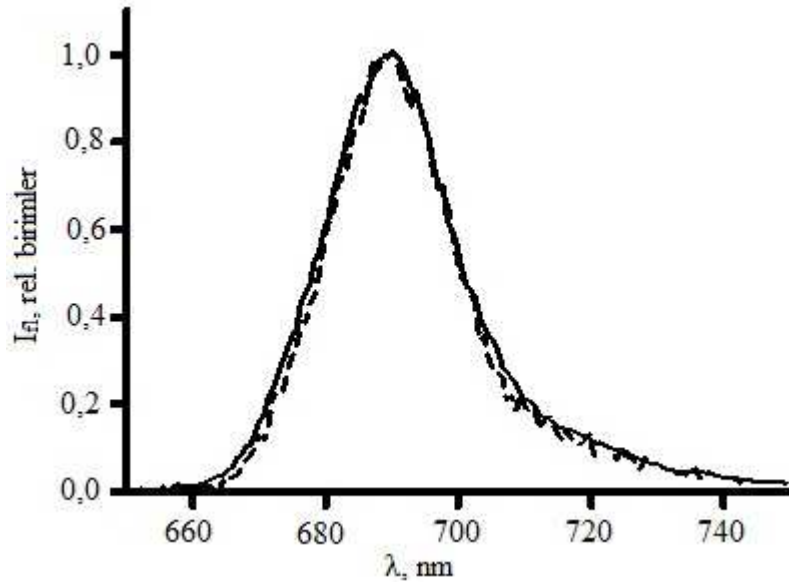


Şekil 6.40 : Bileşik **16**'nın A549 hücreleri içindeki hücreiçi dağılımı. Sol: hücrelerdeki bileşik **16**'nın konfokal floresans görüntüleri. Sağ: hücrelerin iletilen ışık görüntüsü; bar 10 μm yi belirtir. Hücreler bileşik **16** (8 μM) ile inkübe edilmiştir 1 (a), 3 (b) ve 6 (c) saat.

Konfokal spektral görüntüleme analizi ile ortaya çıkarılan sonuçlara göre; bileşik **16**'nın hücre içi floresans spektrumları şekil olarak birbiriyle benzerlik göstermekte, sitoplazmanın her noktasında maksimum vermekte ve bileşik **16**'nın CrEL emülsiyonu içindeki floresans spektrumu ile uyuşmaktadır (Şekil 6.41). Bileşik **16**'nın yağ yapılarına bağlanması durumu canlı hücreleri içerisinde gerçekleşen konjugat etkileşimlerinin baskın bir türüdür.

6.6.3 Zn-ftalosiyanın bileşiğinin (16) hücre içi birikme seviyesi

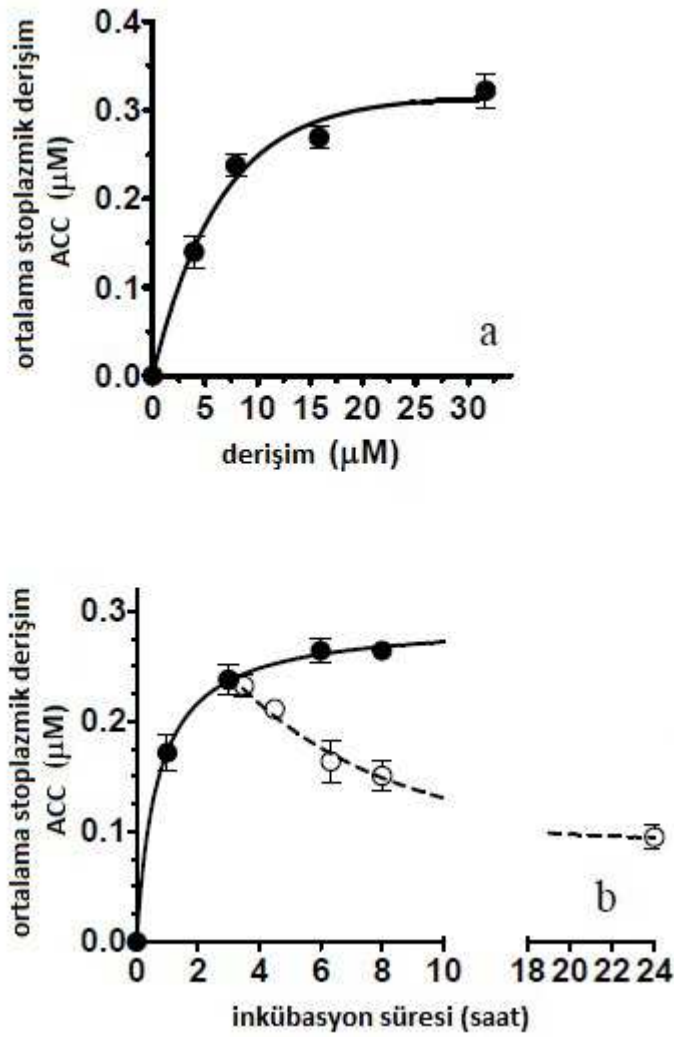
Moleküler spektroskopik sonuçları (Çizelge 6.1) ve hücresel mikrospektroskopi çalışmaları konjugatın hücre içindeki birikiminin ölçülmesine ve hücre başına düşen



Şekil 6.41 : Bileşik 16'nın sitoplazma içindeki tipik hücre içi floresans spektrumu (kesikli çizgi) ve bileşik 16'nın %1 CrEL çözeltisi içindeki model spektrumu (tam çizgi).

bor atom derişiminin tahmin edilmesine yardımcı olmuştur. **16** nolu bileşiğe ait olan ortalama sitoplazmik derişim (ACC), hücre dışındaki konjugat derişimi 8 μM 'a kadar arttığında doğrusal olarak yükselmiştir ve daha yüksek derişimlerde doygun hale gelmiştir (Şekil 6.42a). $0,32 \pm 0,03 \mu\text{M}$ doygun ACC değeri, A549 hücrelerinin 32 μM bileşik **16** ile 3 saat boyunca inkübasyon edilmesinin ardından elde edilmiştir. Konjugat için alınım oldukça hızlıdır ve A549 hücrelerindeki alıkonma nispeten uzundur (Şekil 6.42b). Bileşik **16**'nın hücreler içindeki %50 alınım süresi 41 ± 5 dakikadır. Bileşik **16**'nın hücrelerden %50 akış süresi $9,1 \pm 0,4$ saattir.

16 nolu bileşiğin her molekülü bir hücreye 96 adet bor atomu taşır. A549 hücrelerinin sitoplazma içindeki bileşik **16** ile elde edilen maksimum bor derişimi $32 \pm 3 \mu\text{M}$ dir. Bir hücredeki sitoplazma hacminin ca. 1.2×10^{-12} L olduğu düşünülürse, bileşik **16**'nın hücre başına sağladığı birikme miktarı $2,4 \times 10^7$ bor atomudur. Teorik olarak yapılan tahminlere göre etkili bir BNCT uygulaması için hücre başına 10^9 bor atomu gerekmektedir [99]. Genel olarak, yüksek negatif yüke ve oldukça düşük hücre içi molar derişime rağmen **16** nolu ftalosiyanın bileşiği tümör hücrelerinde yüksek seviyede bor birikimi sağlar ve yeni bor içeren ftalosiyanın sentezleri için umut verici bir model olarak değerlendirilebilir.



Şekil 6.42 : Bileşik 16'nın A549 hücreleri içindeki birikme ve alıkonması. (a) farklı bileşik 16 derişimleri ile 3 saat boyunca hücrelerin inkübe edilmesi sonucu bileşik 16'nın birikimi. (b) 30 μM bileşik 16 ile inkübe edilen bileşik 16'nın alınımlı (tam çizgi) ve 30 μM bileşik 16 ile 3 saat boyunca yapılan inkübasyon ardından konjugatsız ortam içerisindeki hücrelerde bileşik 16'nın alıkonması (kesikli çizgi).

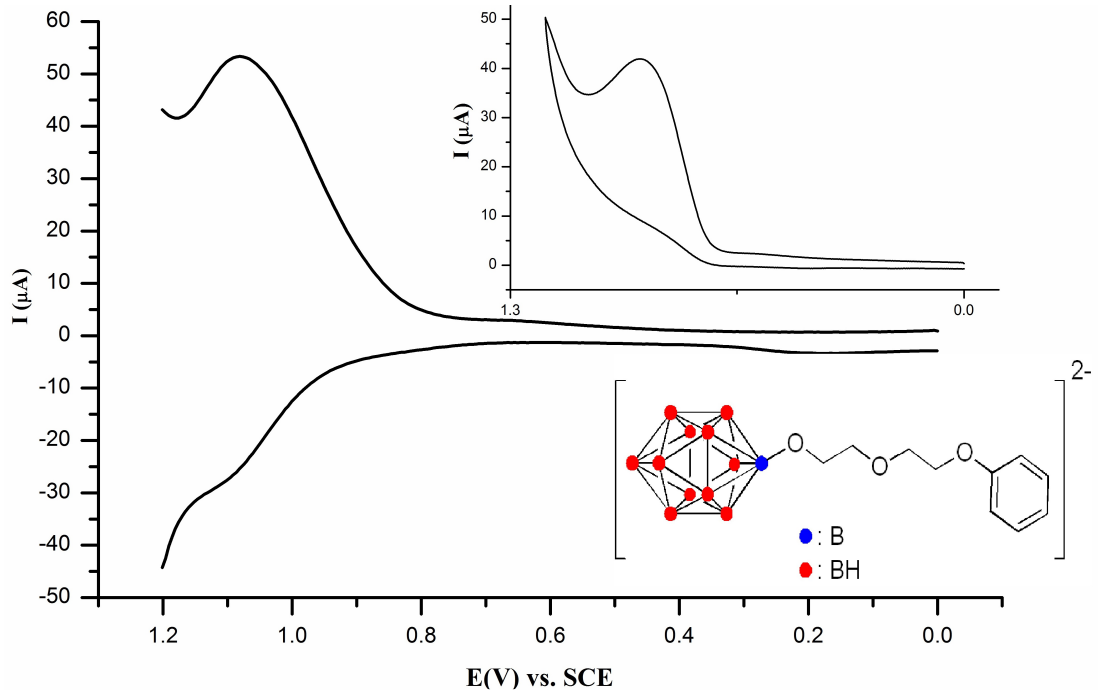
6.7 16 ve 17 Bileşikleri İçin Elektrokimya Ölçümleri

6.7.1 16 ve 17 bileşikleri için elektrokimyasal ölçüm sonuçları

Dodekaborat sübstitüentleri içeren ftalosiyanimlerin elektrokimyasal özellikleri hakkında kapsamlı bir çalışma yapabilmek için Zn(II)-ftalosiyanim (16) ve Co(II)-ftalosiyanim (17) bileşikleriyle birlikte fenoksi sübstitüe dodekaborat anyonu bileşiğinin de üzerinde durulmuştur.

Literatüre göre, kloso-dodekaborat anyonu $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ 1,50 V vs SCE civarında tek-elektron yükseltgenmesi yaparak dimerik tür olan $[\text{B}_{24}\text{H}_{23}]^{3-}$ oluşumuna neden olur

[104]. Dodekaborat bileşiğinin alkil ve alkoksi türevleri için yapılan elektrokimyasal çalışmalarda, bu bileşiklerin yükseltgenme potansiyellerinin sübstitüentlere oldukça bağlı olduğu sonucu ortaya çıkartılmıştır [105,106]. Şekil 6.43’de fenoksi sübstitüe dodekaborat anyonunun CV ve SWV ölçümleri gösterilmektedir. Bu bileşiğin TBAP/DMSO içerisinde alınan ölçümlerinde 1,05 V vs SCE noktasında bir tersinemez işlem oluşturduğu gözlenmektedir.

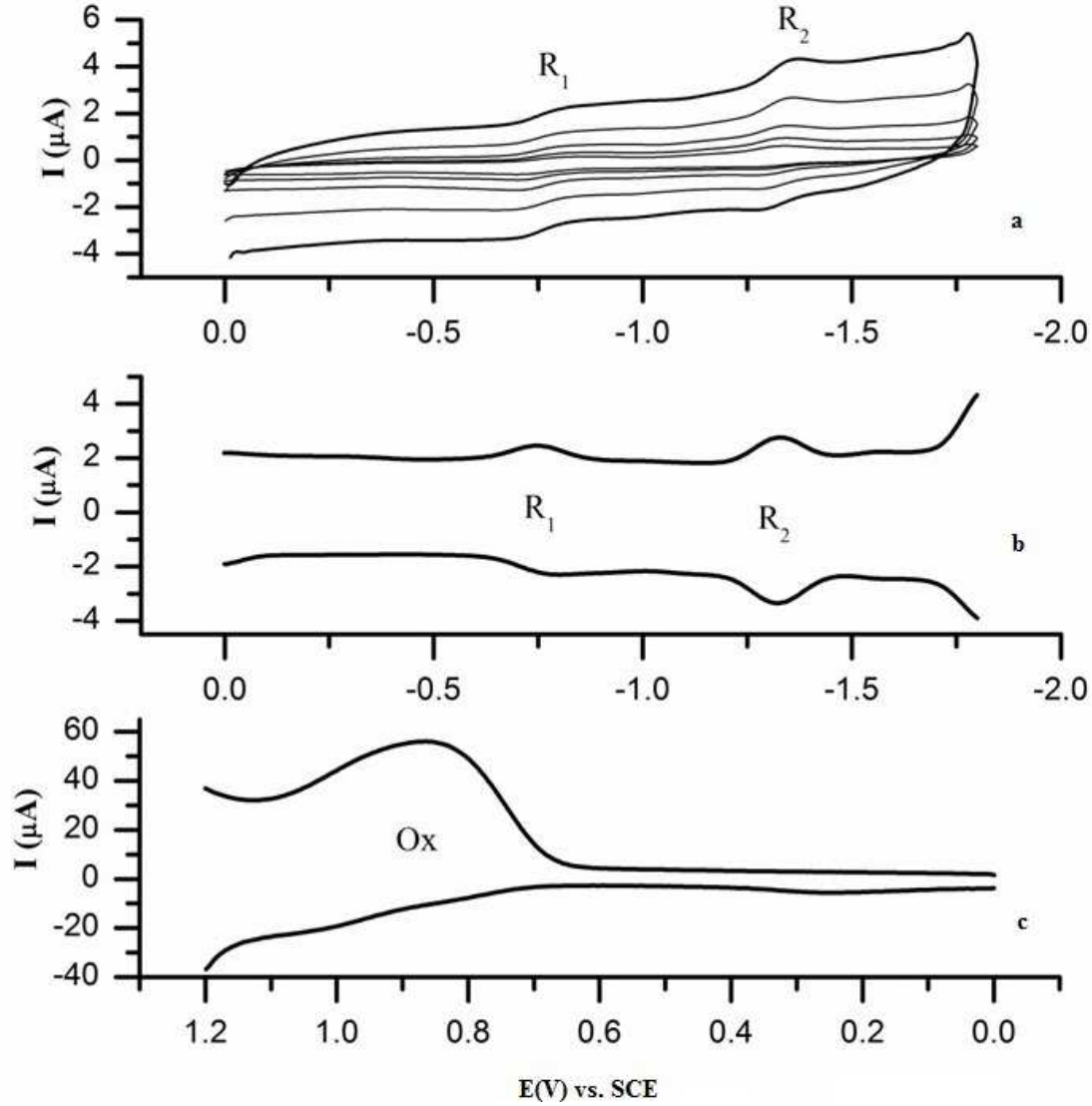


Şekil 6.43 : Fenoksi sübstitüe dodekaborat bileşiğinin DMSO/TBAP içerisindeki siklik (CV) ve kare dalga voltamogramları (SWV).

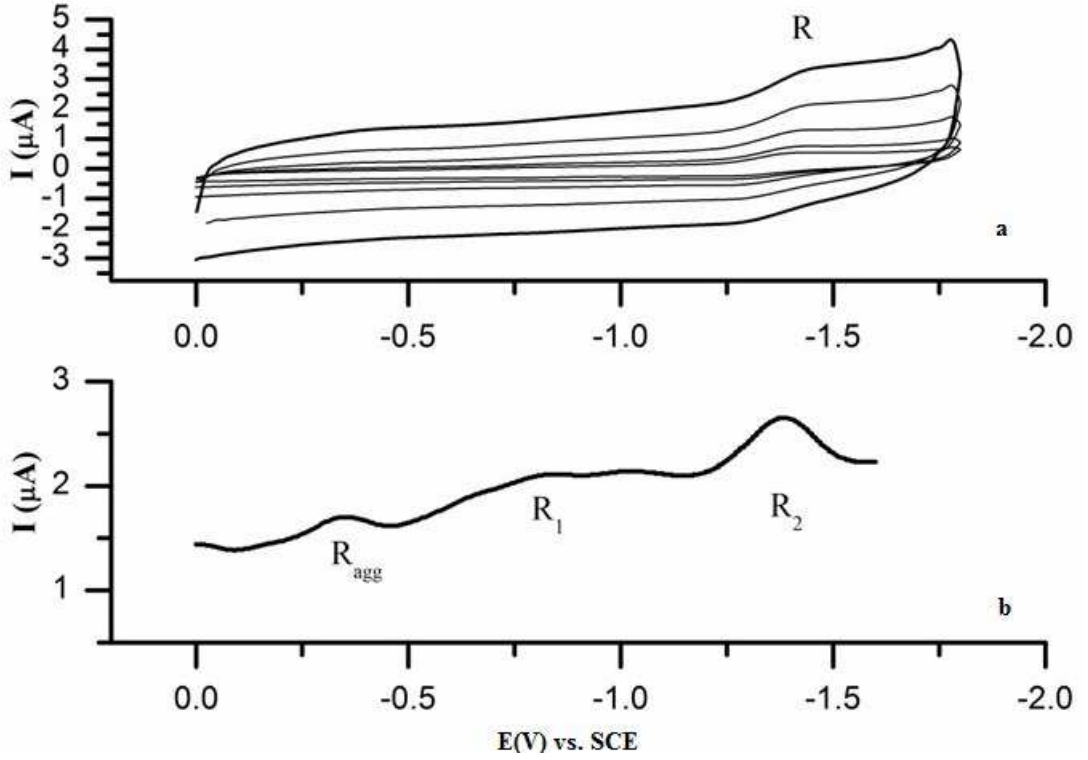
Sekiz adet dodekaborat grubu içeren **16** ve **17** nolu ftalosiyanın bileşiklerinin redoks potansiyelleri destek elektrolit olarak kullanılan tetrabutilamonyum perklorat (TBAP) ile DMSO içinde siklik voltametri (CV) ve kare dalga voltametrisi (SWV) kullanılarak belirlenmiştir. **16** bileşiği için Şekil 6.44’de belirtilen siklik ve kare dalga voltamogramlarına göre iki adet indirgenme ve bir adet yükseltgenme gözlenmektedir. Yarı-dalga potansiyelleri, $E_{1/2}$, $(E_{pa} + E_{pc})/2$ eşitliği kullanılarak bulunurken, pik ayırma değeri, ΔE , $E_{pa} - E_{pc}$ (E_{pa} : anodik ve E_{pc} : katodik akım pik potansiyeli) eşitliği ile bulunur. $0,025 \text{ Vs}^{-1}$ noktasındaki birinci ve ikinci indirgenme dalgaları için hesaplanan $E_{1/2}$ ($\Delta E / \text{mV}$) değerleri, $-0,77 \text{ V}$ (90) ve $-1,32 \text{ V}$ (60) olarak belirlenirken yükseltgenme için bu değer $0,86 \text{ V}$ olarak belirlenmiştir.

17 nolu Co(II)-ftalosiyanın bileşiğinin CV ve SWV ölçümleri Şekil 6.45’de gösterilmiştir. TBAP/DMSO içerisinde alınan CV ölçümlerinde bileşik **17**’ye ait

sadece ikinci indirgenme değeri belirlenmiştir. Birinci indirgenme ve yükseltgenme potansiyelleri SWV ile belirlenmiştir. Kompleksin DMSO içinde oluşturduğu agregasyona bağlı olarak birinci indirgenme bandı iki pik şeklinde yarılmıştır. $E_{1/2}$ (ΔE / mV) değerleri, birinci ve ikinci indirgenme için -0,81 V (-0,34 agregasyon türleri) ve -1,35 V (100) olarak belirlenirken yükseltgenme için bu değer 0,82 V olarak belirlenmiştir.



Şekil 6.44 : (a) 16 bileşiğinin farklı tarama hızlarındaki (25 mVs^{-1} - 500 mVs^{-1}) CV ölçümleri. (b, c) 16 bileşiğinin DMSO/TBAP içindeki SWV ölçümleri.

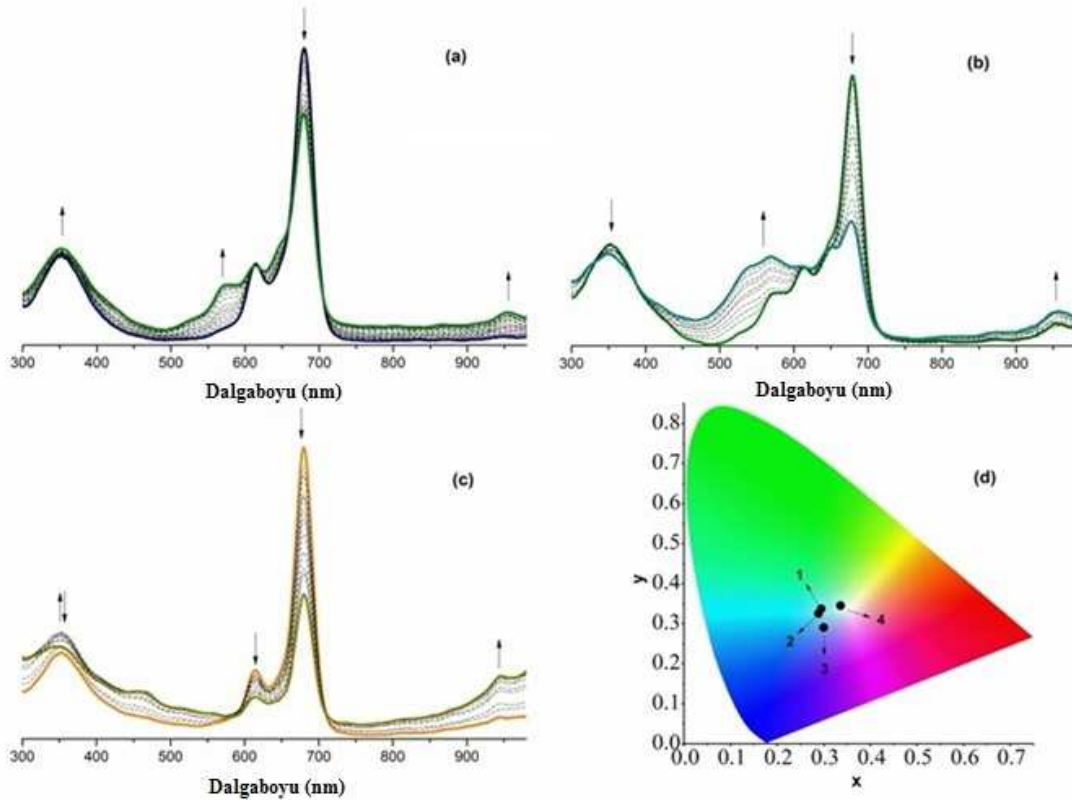


Şekil 6.45 : (a) 17 bileşiğinin farklı tarama hızlarındaki (25 mVs^{-1} - 500 mVs^{-1}) CV ölçümleri. (b) 17 bileşiğinin DMSO/TBAP içindeki SWV ölçümleri.

6.7.2 16 ve 17 bileşikleri için spektroeletrokimyasal ölçüm sonuçları

Redoks açısından inaktif bir metal olan Zn(II) içermesi sebebiyle **16** nolu bileşik spektroeletrokimyasal ölçümler boyunca halka temelli karakter sergilemiştir. Bileşik **16**'ya ait spektral değişiklikler Şekil 6.46'da gösterilmektedir. Spektrumda 610, 620, 659 ve 703 nm'lerde izobestik noktalar gözlenmektedir. 353 nm'deki B bandının şiddeti herhangi bir kayma olmadan artarken 680 nm'deki Q bandının şiddeti düşmektedir. Ayrıca 16 nolu bileşiğin -0,85 V potansiyelinde gerçekleşen kontrollü potansiyel indirgemeleri boyunca 571 ve 954 nm'lerde yeni band oluşumları gözlenmektedir. Elde edilen bu veriler gözlenen indirgenme potansiyellerinin tipik ftalosiyanın halkasına ait indirgenmeler olduğu sonucunu vermektedir (Şekil 6.46a) [44, 107-114]. Kontrollü olarak -1,4 V potansiyelinde gerçekleşen uygulama boyunca, 680 nm'de Q bandının şiddeti herhangi bir kayma olmadan azalırken, B bandının şiddetinde ise hem azalma hem de 349 nm'ye doğru gerçekleşen bir kayma gözlenmektedir. Ayrıca 570 nm'de ki band şiddetindeki artma ikinci halka indirgenme işleminin gerçekleştiğini göstermektedir. Bileşik **16**'nın oksidasyon işlemi boyunca Q bandının şiddetinde herhangi bir kayma olmadan azalma gözlenirken B bandının şiddetinde ise kayma olmadan öncelikle artma sonra

azalma gözlenmektedir. Spektrumda izobestik noktalar 590 ve 709 nm’lerde ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler daha önceden çalışılmış ZnPc bileşikleri için gözlenen halka temelli yükseltgenme değerleriyle benzerlik göstermektedir ve muhtemelen bu durum ftalosiyanın halkasının yükseltgenmesinden kaynaklanmaktadır [107, 110, 112-114].



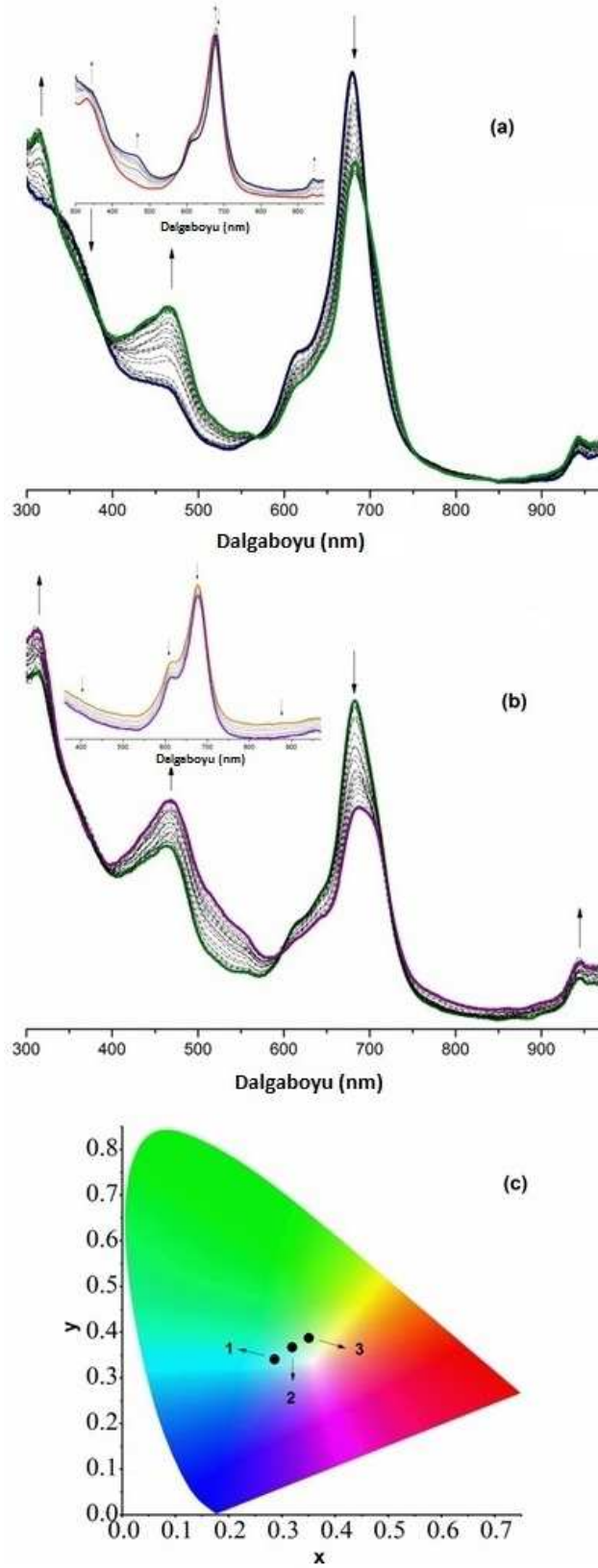
Şekil 6.46 : Bileşik **16**’nın spektroeletrokimyası. (a) $E_{app} = -0.85$ V. (b) $E_{app} = -1.4$ V. (c) $E_{app} = 1.00$ V. (d) Bileşik **16**’nın kromatisite diyagramı: (1) nötr ZnPc, (2) $[ZnPc^{3-}]$, (3) $[ZnPc^{4-}]$, (4) $E_{app} = 1.00$ V.

Bileşik **16**’ya ait indirgenme ve yükseltgenme işlemleri boyunca alınan kolorimetrik ölçüm sonuçları Şekil 6.46d’de gösterilmektedir. Bileşik **16**’nın CIE renk koordinatları $x = 0.2944$ ve $y = 0.3372$ olarak görülmektedir. Birinci indirgenmenin sonunda, potansiyel 0’dan -0,85 V değerine değiştirildiğinde bileşik **16**’nın monoanyonik formu elde edilmiş ve renk değişikliği olmamıştır ($x = 0.2889$ ve $y = 0.3250$). Aynı şekilde dianyonik türlerin koordinatları $x = 0.300$ ve $y = 0.2906$ şeklinde kaymaya uğramıştır. Yükseltgenmeden sonra oluşan renk koordinatları $x = 0.336$ ve $y = 0.3452$ şeklindedir.

Bileşik **17**’ye ait DMSO/TBAP içerisinde alınan redoks işlemlerine ait potansiyel uygulamaların UV-vis spektral değişiklikleri Şekil 6.47’de gösterilmektedir.

Literatürde bulunan spektroelektrokimyasal çalışmalar üzerine yapılan detaylı araştırma sonuçlarına göre; gözlenen ilk indirgenme çiftinin kobalt(I) türünün oluşumundan kaynaklandığı belirtilmektedir [42]. İlk indirgenme boyunca gerçekleşen; agregasyona uğramış CoPc türlerinin indirgenmesi sonucu oluşan ve deaggrege olmuş türlerin indirgenmesinden oluşan, muhtemel iki farklı spektral değişiklik vardır [110, 114-118]. Q bandının 672 nm'den 682 nm'ye kayması ve 338 nm'deki B bandının şiddetinin artması, agregasyona uğramış **17** nolu bileşiğin -0,4 V potansiyel uygulaması esnasında indirgendiğini göstermektedir (Şekil 6.47a). B bandının 338 nm'den 310 nm'ye kayması ve 682 nm'deki Q bandının şiddetinin azalması ve 465 ve 943 nm'lerde yeni bandların oluşması, deagregasyona uğramış **17** nolu bileşiğin -0,9 V potansiyel uygulaması esnasında indirgendiğini göstermektedir (Şekil 6.47a). **17** nolu bileşiğin -1,4 V potansiyelinde oluşan diğer indirgenme durumu ise halka temelli redoks işlemlerini göstermektedir. Herhangi bir kayma oluşmadan gerçekleşen 680 nm'deki Q bandının ve 310 nm'deki B bandının şiddetlerindeki azalma, 468 nm'de bulunan band şiddetindeki artma halka indirgenme işlemlerinin gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 6.47b). Bileşik **17**'nin sabit potansiyeldeki (0,9 V) yükseltgenme işlemleri boyunca oluşan tüm band şiddetlerinde ki azalmanın mevcut türlerin bozunmasından dolayı meydana geldiği düşünülmektedir [114, 119, 120].

Şekil 6.47c'de bileşik **17**'ye ait indirgenme işlemleri boyunca kaydedilen kolorimetrik ölçüm sonuçları gösterilmektedir. Nötr bileşik **17**'ye ait CIE renk koordinatlarının $x = 0.2861$ ve $y = 0.3402$ şeklinde olduğu görülmektedir. İlk indirgenme işleminde potansiyelin 0'dan -0,9 V değerine alınması nötr **17** bileşiğine ait renk koordinatlarının değişmesine yol açtığı ve $x = 0.3196$, $y = 0.3670$ şeklinde kaymaya neden olduğu gözlenmektedir. İkinci indirgenmeden sonra renk koordinatları $x = 0.3505$ ve $y = 0.3878$ şeklinde kaydedilmiştir.



Şekil 6.47 : Bileşik 17'nin spektroeletkimyası. (a) $E_{app} = -0.9$ V (iç grafik: $E_{app} = -0.4$ V). (b) $E_{app} = -1.4$ V (iç grafik: $E_{app} = 1$ V). (c) Bileşik 17'nin kromatisite diyagramı: (1) nötr CoPc, (2) $[Co(I)Pc^{2-}]$, (3) $[Co(I)Pc^{3-}]$.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında çeşitli ftalosiyanın başlangıç maddeleri, farklı metaller içeren ftalosiyanın türevleri ve 96 adet bor atomu bulunduran ftalosiyanın türevleri ilk defa ele alınmıştır. Sentezlenen yeni bileşikler bu bölümde de belirtilen yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. 96 adet bor atomu içeren çinko-ftalosiyanın türevi (**16**) için kanser tedavisinin tıbbi uygulamalarında kullanılan BNCT yöntemindeki etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalar, **16** bileşiğinin hücre başına $2,4 \times 10^7$ adet bor atomu kadar birikme sağladığını göstermiştir. Literatüre göre etkin bir BNCT uygulaması için hücre başına gerekli bor atomu miktarı 10^9 iken, **16** bileşiğinin sağladığı bor atomu değeri oldukça umut vericidir. Bu sebeple bundan sonraki çalışmalarda **15**, **17** ve **18** bileşiklerinin de BNCT uygulamasındaki etkinlikleri değerlendirilecektir.

KAYNAKLAR

- [1] **Leznoff, C. C., Lever, A. B. P.** (1989-1996). *Phthalocyanines Properties and Applications*. Vol. 1-4, Weinheim: Wiley-VCH Press.
- [2] **Gema de la, T., Giovanni, B., Uwe, H., Tomas, T.** (2010). *Struct Bond*. 135, 1–44.
- [3] **Melson, G. A.** (1979). *Coordination chemistry of macro cyclic compounds*. 461-512. Plenum Press, New York.
- [4] **Stillman, M.J., Thomson, A.** (1974). Assignment of charge-transfer bands in some metal phthalocyanines-evidence for S:1 state of Iron(II) phthalocyanine in solution. *J. Chem. Soc.-Faraday Trans.*, 70 (5), 790-804.
- [5] **Öztürk, Z., Musluoğlu, E., Ahsen, V., Gül A., Bekaroglu, Ö.** (1992). Electrical properties of monoazacrown ether-substituted phthalocyanines. *J. Mater Sci*, 27, 6183-6186.
- [6] **Leznoff, C. C., Lever, A. B. P.** (1993). Phthalocyanine properties and applications. Vol. II, VCH, New York.
- [7] **Mack, J., Stillman M. J.** (2001). Assignment of the optical spectra of metal phthalocyanines through spectral band deconvolution analysis and ZINDO calculations. *Coord. Chem. Rev.*, 219, 993–1032.
- [8] **Sivaev, I. B., Bregadze, V. I., Gül, A., Mironov, A. F.** (2012). Boron-containing phthalocyanines and porphyrazines. *Macroheterocycles*, 5, 4-5, 292-301.
- [9] **Hairong, L., Fronczek, F. R., Vicente M. G. H.** (2009). Cobaltocarborane-phthalocyanine conjugates. *J. Orgmet. Chem*, 694, 1607-1611.
- [10] **Moser, F. H.** (1983). *The Phthalocyanines, Properties*, CRC. Boca Raton, Florida, 1-20.
- [11] **Diesbach, D., Von der Weid, E.** (1927). Quelques Sels Complexes Des O-Nitriles Avec Le Cuivre Et La Pyridine. *Helv. Chim. Acta*, 10 (1), 886-888.
- [12] **Gregory, P.** (1999). Steamrollers, Sports Cars and Security: Phthalocyanine Progress Through the Ages. *Porphyr. Phthalocyanines*, 3, 468-475.
- [13] **Gregory, P.** (2000). Industrial Applications of Phthalocyanines. *Porphyr. Phthalocyanines*, 4, 432-437.
- [14] **Linstead, R. P.** (1934). Phthalocyanines I. A New Type of Synthetic Coloring Matters. *J. Chem. Soc.*, 28, 1016-1017.
- [15] **Byrne, G. T., Linstead, R. P., Lowe, A. R.** (1934). Phthalocyanines. Part II. The Preparation of Phthalocyanine and Some Metallic Derivatives

from Ocyanobenzamide and Phthalimide. *J. Chem. Soc.*, 28, 1017-1022.

- [16] **Dent, C. E., Linstead, R. P.** (1934). Phthalocyanines. Part IV. Copper phthalocyanines. *J. Chem. Soc.*, 28, 1027-1031.
- [17] **Dent, C. E., Linstead, R. P.** (1934). Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines. *J. Chem. Soc.*, 28, 1033-1039.
- [18] **Linstead, R. P., Lowe A. R.** (1934). Phthalocyanines. Part III. Preliminary experiments on the preparation of phthalocyanines from phthalonitrile. *J. Chem. Soc.* 28, 1022-1027.
- [19] **Linstead, R. P., Lowe, A. R.** (1934). Phthalocyanines V. The Molecular Weight of Magnesium Phthalocyanine. *J. Chem. Soc.*, 28, 1031-1033.
- [20] **McKeown, N. B.** (2003). *The Porphyrin Handbook; Phthalocyanines: Synthesis; The Synthesis of Symmetrical Phthalocyanines*, 15 (98), 61-124.
- [21] **Robertson, J. M.** (1935). An X-Ray Study of the Structure of the Phthalocyanines. I. Metal-Free, Nickel, Copper and Platinum Compounds. *J. Chem. Soc.*, 29, 615-621.
- [22] **McKeown, N. B.** (1998). *Phthalocyanine Materials Synthesis, Structure and Function*. Cambridge University Press.
- [23] **Gregory, P.** (1991). *High Technology Applications of Organic Colorants*. Plenum. Ed., 59, Chapter 7, New York.
- [24] **Diesbach, H., Von der Weid, E.** (1927). Derivatives of Cumidinic and Pyromellitic Acids. *Helv. Chim. Acta.*, 10, 886.
- [25] **Selçukoğlu, M.** (2005). *Florlu Gruplar İçeren Fatalosiyeninler*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [26] **Dini, D., Hanack, M.** (2003). *The Porphyrin Handbook; Phthalocyanines: Properties and Materials; Physical Properties of Phthalocyanine-based Materials*. 17 (107), 1-36.
- [27] **Gao, Y., Ma, P., Chen, Y., Zhang, Y., Bian, Y., Li, X., Jiang, J., Ma, C.** (2009). Design, Synthesis, Characterization, and OFET Properties of Amphiphilic Heteroleptic Tris(phthalocyaninato) Europium(III) Complexes. The Effect of Crown Ether Hydrophilic Substituents. *Inorg. Chem.*, 48 (1), 45-54.
- [28] **Geyer, M., Plenzig, F., Rauschnabel, J., Hanack, M., del Rey, B., Sastre, A., Torres, T.** (1996). Subphthalocyanines: Preparation, Reactivity and Physical Properties. *Synthesis*, 9, 1139-1152.
- [29] **Day, V. W., Marks, T. J. and Wachter, W. A.** (1975). Large Metal Ion-Centered Template Reactions. A Uranyl Complex of Cyclopentakis(2-iminoisoindoline). *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (16), 4519-4527.
- [30] **McKeown, N. B.** (2003). *The Porphyrin Handbook; Phthalocyanines: Synthesis; The Synthesis of Symmetrical Phthalocyanines*. 15 (98), 61-124.

- [31] **Geyer, M., Plenzig, F., Rauschnabel, J., Hanack, M., del Rey, B., Sastre, A., Torres, T.** (1996). Subphthalocyanines: Preparation, Reactivity and Physical Properties. *Synthesis*, 9, 1139-1152.
- [32] **Day, V. W., Marks, T. J., Wachter, W. A.** (1975). Large Metal Ion-Centered Template Reactions. A Uranyl Complex of Cyclopentakis(2-iminoisoindoline). *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (16), 4519-4527.
- [33] **Marks, T. J., Stojakovic, D. R.** (1977). Large Metal Ion-Centered Template Reactions. Chemical and Spectral Studies of the "Superphthalocyanine" Dicyclopentakis(1-iminoisoindolato)uranium-(VI) and Its Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (6), 1695-1705.
- [34] **Hanack, M., Renz, G., Ströhle, J., Schmid, S.** (1991). Synthesis and Characterization of Substituted (1,2-naphthalocyaninato)iron Compounds and Bisaxially, Coordinated Isocyanide Complexes. *J. Org. Chem.*, 56, 3501-3509.
- [35] **Hanack, M., Lang, M.** (1994). Conducting Stacked Metallophthalocyanines and Related-Compounds. *Adv. Mater.*, 6, 819-833.
- [36] **Mc Keown, N. B.** (1998). *Phthalocyanine Materials Synthesis, Structure and Function*. Cambridge University Press.
- [37] **Sharman, W. M., van Lier, J. E.** (2003). The Porphyrin Handbook. *Phthalocyanines: Synthesis; Synthesis of Phthalocyanine Precursors*, 15 (97), 1-60.
- [38] **Berezin, B. D.** (1981). *Coordination Compounds of Porphyrins and Phthalocyanines*. New York: John Wiley and Sons Ltd.
- [39] **Weiss, R., Fischer, J.** (2003). *The Porphyrin Handbook.*, 15, 63-67.
- [40] **Young, J. G., Onyebuagu, W.** (1990). Synthesis and characterization of di-substituted phthalocyanines. *Journal of Organic Chemistry*, 55, 7, 2155-2159.
- [41] **Aoudia, M., Cheng, G. Z., Kennedy, V. O., Kenney, M. E., Rodgers, M. A. J.** (1997). Synthesis of a series of octabutoxy- and octabutoxybenzophthalocyanines and photophysical properties of two members of the series. *Journal of the American Chemical Society*, 119, 26, 6029-6039.
- [42] **Leznoff, C. C., Hall, T. W.** (1982). The synthesis of a soluble, unsymmetrical phthalocyanine on a polymer support. *Tetrahedron Letters*, 23 (30), 3023-3026.
- [43] **Leznoff, C. C., Lever, A. B. P.** (1993). *Phthalocyanines Properties and Applications.*, 3, VCH, Weinheim.
- [44] **Leznoff, C. C., Lever, A. B. P.** (1996). *Phthalocyanines Properties and Applications.*, 4, VCH, Weinheim.
- [45] **Leznoff, C. C., Lever, A. B. P.** (1989). *Phthalocyanines Properties and Applications.*, 1, VCH, Weinheim.
- [46] **Templeton, D. H., Fischer, M. S., Zalkin, A., Calvin, M.** (1971). Structure and Chemistry of The Porphyrins. The Crystal and Molecular

Structure of The Monohydrated Dipyridinated Magnesium Phthalocyanine Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (11), 2622-2628.

- [47] **Durmuş, M.** (2004). *Yeni tip non-periferel alkoksi süstitüe ftalosiyanin türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması.* (Doktora Tezi). Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, Kocaeli.
- [48] **Stillman, M. J., Nyokong, T.** (1989). *Phthalocyanines: Properties and Applications.* Vol.1, VCH Publishers, New York.
- [49] **Huang, T. H., Reickhoff K. E., Voight, E. M.** (1982). Shpol'skii Effect and Vibronic Spectra of the Phthalocyanines. *J. Chem. Phys.*, 77, 3424.
- [50] **Orti, E., Bredas, J. L., Clarisse, C.** (1990). Electronic Structure Of Phthalocyanines: Theoretical Investigation of the Optical Properties of Phthalocyanine Monomers, Dimers, and Crystals. *J. Chem. Phys.*, 92, 1228.
- [51] **Özçesmeçi, İ., Gül, A., Okur, A. İ.** (2007). New Phthalocyanines Bearing tetra(hydroxyethylthia) Functionalities. *Dyes and Pigments*, 75, 761-765.
- [52] **Yanık, H., Aydın, D., Durmuş, M., Ahsen, V.** (2009). Peripheral and Non-Peripheral Tetrasubstituted Aluminium, Gallium and Indium Phthalocyanines: Synthesis, Photophysics and Photochemistry. *Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 206, 18-26.
- [53] **Kroenke, W. J., Kenney, M. E.** (1964). The Infrared Spectra of Some Tin and Lead Phthalocyanines. *Inorg. Chem.*, 3 (5), 696-698.
- [54] **Tau, P., Nyokong, T.** (2006). Synthesis, electrochemical and photophysical properties of phthalocyaninato oxotitanium(IV) complexes tetra-substituted at the alpha and beta positions with arylthio groups. *Dalton Transactions*, 37, 4482-4490.
- [55] **Kalkan, A.** (2003). *Yeni bir Ftalosiyanin Porfirazin Hibrit Bileşiminin Sentezi.* (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [56] **Hush, N.S. and Woolsey, I.S.,** (1971). The Electronic Absorption Spectra of Phthalocyanine Monomers and Dimers. *Mol. Phys.*, 21, 465.
- [57] **Darwent, J.R., Douglas, P., Harriman, A., Porter, G. and Richoux, M.C.,** (1982). Metal Phthalocyanines and Porphyrins as Photosensitizers for Reduction of Water to Hydrogen. *Coord. Chem. Rev.*, 44, 83-126.
- [58] **Özçesmeçi, M.** (2010). *Multi-florosüstitüe ftalosiyaninler ve reaksiyonları.* (Doktora Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [59] **Snow, A. W.** (2003). *The Porphyrin Handbook; Phthalocyanines: Synthesis; Properties and Materials.* 17 (109), 129-176.
- [60] **Thomas, A. L.** (1990). *Phthalocyanine Research and Applications.* CRC, Boca Raton, Florida.

- [61] Emmelius, M., Pawlowski, G., Vollmann, H. W. (1989). Materials for optical-data storage. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 28 (11), 1445-1471.
- [62] Moussavi, M., Decian, A., Fischer, J., Weiss, R. (1988). Synthesis, structure, and spectroscopic properties of the reduced and reduced protonated forms of lutetium diphtalocyanine. *Inorganic Chemistry*, 27 (7), 1287-1291.
- [63] Chandrasekhar, S., Sadashiva, B. K., Suresh, K. A. (1977). Liquid-crystals of disc-like molecules. *Pramana*, 9 (5) 471-480.
- [64] Herwig, P., Kayser, C. W., Mullen, K., Spiess, H. W. (1996). Columnar mesophases of alkylated hexa-peri-hexabenzocoronenes with remarkably large phase widths. *Advanced Materials*, 8 (6), 510.
- [65] Fox, M. A., Grant, J. V., Melamed, D., Torimoto, T., Liu, C. Y., Bard, A. J. (1998). Effect of structural variation on photocurrent efficiency in alkyl-substituted porphyrin solid-state thin layer photocells. *Chemistry of Materials*, 10 (7), 1771-1776.
- [66] Liu, C. Y., Pan, H. L., Tang, H. J., Fox, M. A., Bard, A. J. (1995). Effect of structural order on the dark current and photocurrent in zinc octakis(beta-decoxyethyl)porphyrin thin-layer cells. *Journal of Physical Chemistry*, 99 (19), 7632-7636.
- [67] Van de Craats, A. M., Warman, J. M., Mullen, K., Geerts, Y., Brand, J. D. (1998). Rapid charge transport along self-assembling graphitic nanowires. *Advanced Materials*, 10, 1, 36-38.
- [68] Piechocki, C., Simon, J., Skoulios, A., Guillon, D., Weber, P. (1982). Discotic mesophases obtained from substituted metallophthalocyanines - toward liquid-crystalline one-dimensional conductors. *Journal of the American Chemical Society*, 104 (19), 5245-5247.
- [69] Liu, C. Y., Pan, H. L., Fox, M. A., Bard, A. J. (1997). Reversible charge trapping/detrapping in a photoconductive insulator of liquid crystal zinc porphyrin. *Chemistry of Materials*, 9 (6), 1422-1429.
- [70] Terlizzi, R., Colonna, N., Bisceglie, E., Colongeleo, P., Marrone, S., Raino, A., Tagliente, G., Variale, V. (2004). Feasibility of an epithermal neutron source for BNCT based on RFQ accelerator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, B 213, 210-213.
- [71] Soloway, A. H., Tjarks, W., Barnum, B. A., Rong, F., Barth, R. F. (1998). The chemistry of neutron capture therapy. *Chemical Reviews*, 98 (4), 1515-1562.
- [72] Azab, A. K., Abu Ali, H., Srebnik, M. (2006). Boron Neutron Capture Therapy, Chapter 5. *Studies in Inorganic Chemistry*, 22, 337-366.
- [73] Ratajski M. (2005). Boronated porphyrazines as potential boron neutron capture therapy agent. (Doktora tezi). University of Bremen, Germany.
- [74] Coderre, J. A., Turcotte, J. C., Riley K. J. (2003). Boron Neutron Capture Therapy: Cellular Targeting of High Linear Energy Transfer

Radiation. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2 (5), 355-376.

- [75] **Narayan, S. H., Maguire, J. A., Yinghuai, Z., Masao, T.** (2012). *Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment*. World Scientific.
- [76] **Mori, Y., Suzuki, A., Yoshino, K., Kakihana, H.** (1989). Complex Formation of p-Boronophenylalanine with some monosaccharides. *Pigment Cell Res.*, 2, 273.
- [77] **Nemoto, H., Iwamoto, S., Nakamura, H., Yamamoto, Y.** (1993). A new water-soluble p-boronophenylalanine derivative for neutron capture therapy. *Chem Lett*, 22, 465.
- [78] **Karnbrock, W., Musiol, H. J., Moroder, L.** (1995). Enantioselective synthesis of S-o-carboranylalanine via methylated bislactim ethers of 2,5-diketopiperazines. *Tetrahedron*, 51, 1187.
- [79] **Wyzlic, I. M., Soloway, A. H.** (1992). A general, convenient way to carborane-containing amino acids for boron neutron capture therapy. *Tetrahedron Lett.*, 33, 7489.
- [80] **Adel, P. A., Kahl, S. B.** (1996). Enantioselective Synthesis of l- and d-Carboranylalanine. *J. Org. Chem.*, 61, 4582.
- [81] **Prashar, J. K., Moore, D. E.** (1993). Synthesis of carboranyl phenylalanine for potential use in neutron capture therapy of melanoma. *J. Chem.Soc.Perkin Trans.*, 1051.
- [82] **Pettersson, O. A., Lindström, P., Olsson, P., Carlsson, J., Sjöberg, S., Larsson, B. S., Carpenter, D. E.** (1993). adl. Eds, Plenum Press, New York, 629.
- [83] **Spielvogel, B. F., McPhail, A. T., Das, M. K., Hall, I. H.** (1980). Boron analogs of the .alpha.-amino acids. Synthesis, x-ray crystal structure, and biological activity of ammonia-carboxyborane, the boron analog of glycine. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6343.
- [84] **Liao, T. K., Pondrebarac, E. G., Cheng, C. C.** (1869). The development of carboranyl nucleic acid precursors for use in neutron capture therapy of tumors. *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1869.
- [85] **Oawa, T., Afzal, J., Lamborn, K. R., Bollen, A. W., Bauer, W. F., Koo, M. S., Kahl, S. B., Deen, D. F.** (2005). Toxicity, biodistribution, and convection-enhanced delivery of the boronated porphyrin BOPP in the 9L intracerebral rat glioma model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 63, 247-252.
- [86] **Ozawa, T., Santos, R. A., Lamborn, K. R., Bauer, W. F., Koo, M. S., Kahl, S. B., Deen, D. F.** (2004). In Vivo Evaluation of the Boronated Porphyrin TABP-1 in U-87 MG Intracerebral Human Glioblastoma Xenografts. *Mol. Pharm.*, 1, 368-374.
- [87] **Renner, M. W., Miura, M., Easson, M. W., Vicente, M. G. H.** (2006). Recent Progress in the Syntheses and Biological Evaluation of Boronated Porphyrins for Boron Neutron-Capture TherapyAnti Cancer Agents. *Med. Chem.*, 6, 145-157.

- [88] **Hao, E., Jensen, T. J., Courtney, B. H., Vicente, M. G.** (2005). Synthesis and Cellular Studies of Porphyrin–Cobaltacarborane Conjugates. *Bioconjugate Chem.*, 16, 1495-1502.
- [89] **Levy, G. J., Obochi, M.** (1996). New applications in photodynamic therapy introduction. *Photochem. Photobiol.*, 64, 737-739.
- [90] **Bonnett, R.** (1995). Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.*, 24, 19-33.
- [91] **Phillips, D.** (1997). Chemical mechanisms in photodynamic therapy with phthalocyanines. *Prog. Reaction Kinetics*, 22, 175-300.
- [92] **Wilson, B. C.** (1989). *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use*. Chichester, UK: Wiley&Sons Ltd.
- [93] **Tabata, K., Fukushima, K., Oda, K., Okura, I.** (2000). Selective aggregation of zinc phthalocyanines in the skin. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 4, 278-284.
- [94] **Fairchild, R. G., Bond, V.P. and Woodhead, A. D.** (1988). *Clinical Aspects of Neutron Capture Therapy*. Plenum, New York.
- [95] **Igor, B. S., Nadezhda, Y., Kulikova, E. A., Nizhnik, M. V., Vichuzhanin, Z. A. S., Semioshkin, A. A., Vladimir, I. B.** (2008). Practical synthesis of 1,4-dioxane derivative of the closo-dodecaborate anion and its ring opening with acetylenic alkoxides. *J. Org. Chem.*, 693, 519-525.
- [96] **Sekkat, N., van den Bergh, H., Nyokong, T., Lange, N.** (2012). Like a bolt from the blue: Phthalocyanines in biomedical optics. *Molecules*, 17 (1), 98-144.
- [97] **Allen, C. M., Sharman, W. M., van Lier, J. E.** (2001). Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 5 (2), 161-169.
- [98] **Hawthorne, M. F.** (1993). The role of chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32 (7), 950-984.
- [99] **Barth, R. F., Vicente, M. G. H., Harling, O. K., Kiger, W. S., Riley, K. J., Binns, P. J., Wagner, F. M., Suzuki, M., Aihara, T., Kato, I., Kawabata, S.** (2012). Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat. Oncol.*, 7 (1), 146-166.
- [100] **Joseph, G. Y., Onyebuagu, W.** (1990). Synthesis and Characterization of Di-disubstituted Phthalocyanines. *J. Org. Chem.*, 55 (7), 2155-2159.
- [101] **Vacus, J., Doppelt, P., Simon J., Memetzidis, G.** (1992). Towards nanometre-scale gratings: synthesis and characterization of dodecyloxy-substituted platinum phthalocyanines. *J.Mater.Chem.*, 2 (10), 1065-1068.
- [102] **Nyokong, T.** (2010). Electronic spectral and electrochemical behavior of near infrared absorbing metallophthalocyanines. *Functional phthalocyanine molecular materials structure and bonding*. In J. Jiang (Ed.), Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 45-87.

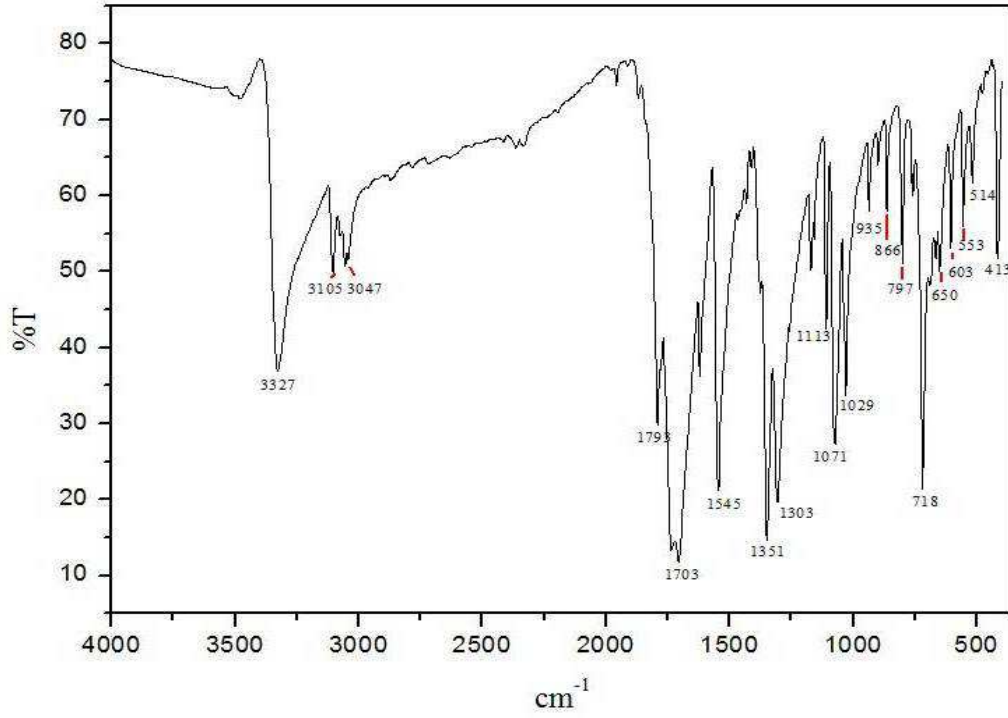
- [103] **Zorlu, Y., Dumoulin, F., Durmuş, M., Ahsen, V.** (2010). Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted platinum(II) and zinc(II) phthalocyanine sets. *Tetrahedron*, 66, 3248-3258.
- [104] **Wiersema, R. J., Middaugh, R. L.** (1967). Electrochemical oxidation of $B_{12}H_{12}^{2-}$. *J.Am.Chem.Soc.* 89, 5079.
- [105] **Peymann, T., Knobler, C. B., Hawthorne, M. F.** (1999). An unpaired electron incarcerated within an icosahedral borane cage: synthesis and crystal structure of the blue, air-stable $\{[closo-B_{12}(CH_3)_{12}]^-\}$. *Chem. Commun.*, 2039.
- [106] **Lee, M. W., Farha, O. K., Hawthorne, M. F., Hansch, C. H.** (2007). Alkoxy Derivatives of Dodecaborate: Discrete Nanomolecular Ions with Tunable Pseudometallic Properties. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 3018–3022;
- [107] **Karaoğlu, G. K., Gümrükçü, G., Koca, A., Gül, A., Avcıata, U.** (2011). Synthesis and characterization of novel soluble phthalocyanines with fused conjugated unsaturated groups. *Dyes Pigm.*, 90, 11-20.
- [108] **Koca, A., Özkaya, A.R., Selcukoglu, M., Hamuryudan, E.** (2007). Electrochemical and spectroelectrochemical characterization of the phthalocyanines with pentafluorobenzyloxy substituents. *Electrochim. Acta*, 52, 2683–2690.
- [109] **Obirai, J., Nyokong, T.** (2005). Synthesis, spectral and electrochemical characterization of mercaptopyrimidine-substituted cobalt, manganese and Zn (II) phthalocyanine complexes. *Electrochim. Acta* 50, 3296–3304.
- [110] **Erdoğan, A., Koca, A., Uğur, A. L., Erden, I.** (2011). Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical properties of highly soluble tetra substituted phthalocyanines with [4-(thiophen-3-yl)-phenoxy]. *Synthetic Metals*, 161, 1319– 1329.
- [111] **Hesse, K., Schlettwein, D.** (1999). Spectroelectrochemical investigations on the reduction of thin films of hexadecafluorophthalocyaninatozinc. *J. Electroanal. Chem.*, 476, 148–158.
- [112] **Yıldız, H. K., Korkut, S. E., Koca, A., Şener, M. K.** (2011). 3,4-Ethylenedioxythiophene substituted phthalocyanines. *Synthetic Metals*, 161, 1946– 1952.
- [113] **Acar, I., Bıyıkhoğlu, Z., Koca, A., Kantekin, H.** (2010). Synthesis, electrochemical, in situ spectroelectrochemical and in situ electrocolorimetric characterization of new metal-free and metallophthalocyanines substituted with 4-{2-[2-(1-naphthyl)ethoxy]ethoxy} groups. *Polyhedron*, 29, 1475–1484.
- [114] **Altun, S., Özkaya, A. R., Bulut, M.** (2012). Peripheral octa-substituted metal-free, cobalt(II) and zinc(II) phthalocyanines bearing coumarin and chloro groups: Synthesis, characterization, spectral and electrochemical properties. *Polyhedron*, 48, 31–42.

- [115] **Esenpınar, A. A., Özkaya, A. R., Bulut, M.** (2009). Synthesis and electrochemistry of tetrakis(7-coumarinthio-4-methyl)-phthalocyanines, and preparation of their cinnamic acid and sodium cinnamate derivatives. *Polyhedron*, 28, 33-42.
- [116] **Burat, A. K., Koca, A., Lewtak, J. P., Gryko, D. T.** (2010). Preparation, electrochemistry and optical properties of unsymmetrical phthalocyanines bearing morpholine and tert-butylphenoxy substituents. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 14, 605–614.
- [117] **Agboola, B., Ozoemena, K. I., Nyokong, T.** (2006). Synthesis and electrochemical characterisation of benzylmercapto and dodecylmercapto tetra substituted cobalt, iron, and zinc phthalocyanines complexes. *Electrochimica Acta*, 51, 4379–4387.
- [118] **Esenpınar, A. A., Özkaya, A. R., Bulut, M.** (2011). Synthesis and electrochemical properties of crown ether functionalized coumarin substituted cobalt and copper phthalocyanines. *J. Organomet. Chem.*, 696, 3873-3881.
- [119] **Osmanbaş, O. A., Koca, A., Özçeşmeci, I., Okur, A. I., Gül, A.** (2008). Voltammetric, spectroelectrochemical, and electrocatalytic properties of thiol-derivatized phthalocyanines. *Electrochimica Acta*, 53, 4969–4980.
- [120] **Atsay, A., Koca, A., Koçak, M. B.** (2009). Synthesis, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry of water-soluble phthalocyanines. *Transition Met. Chem.*, 34, 877–890.

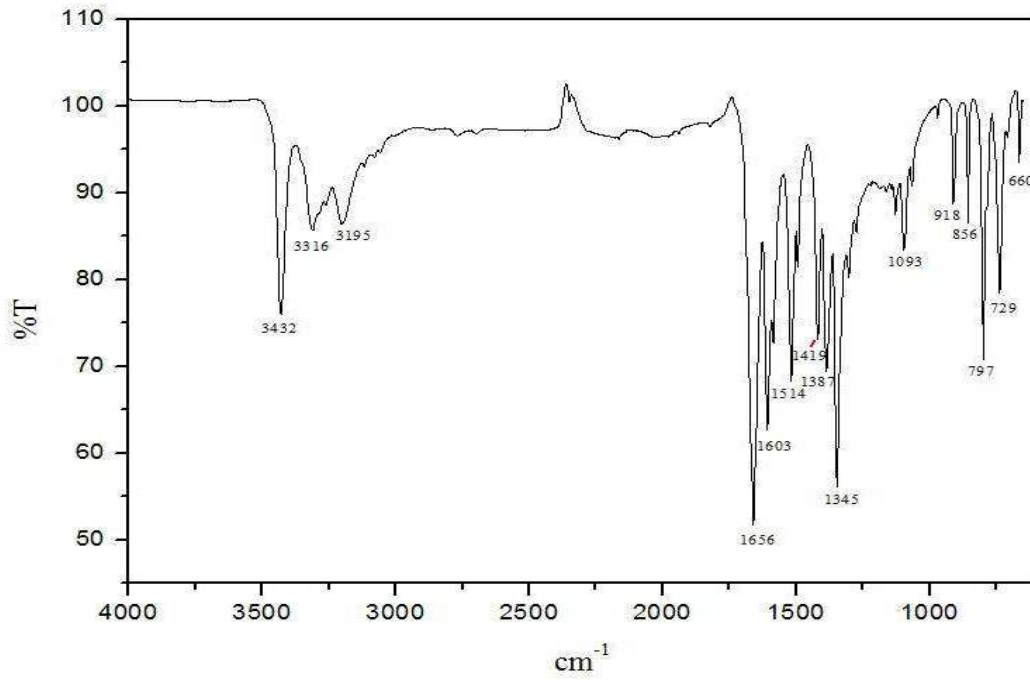
EKLER

EK A: Sentezlenen bileşiklere ait yapısal analiz spektrumları

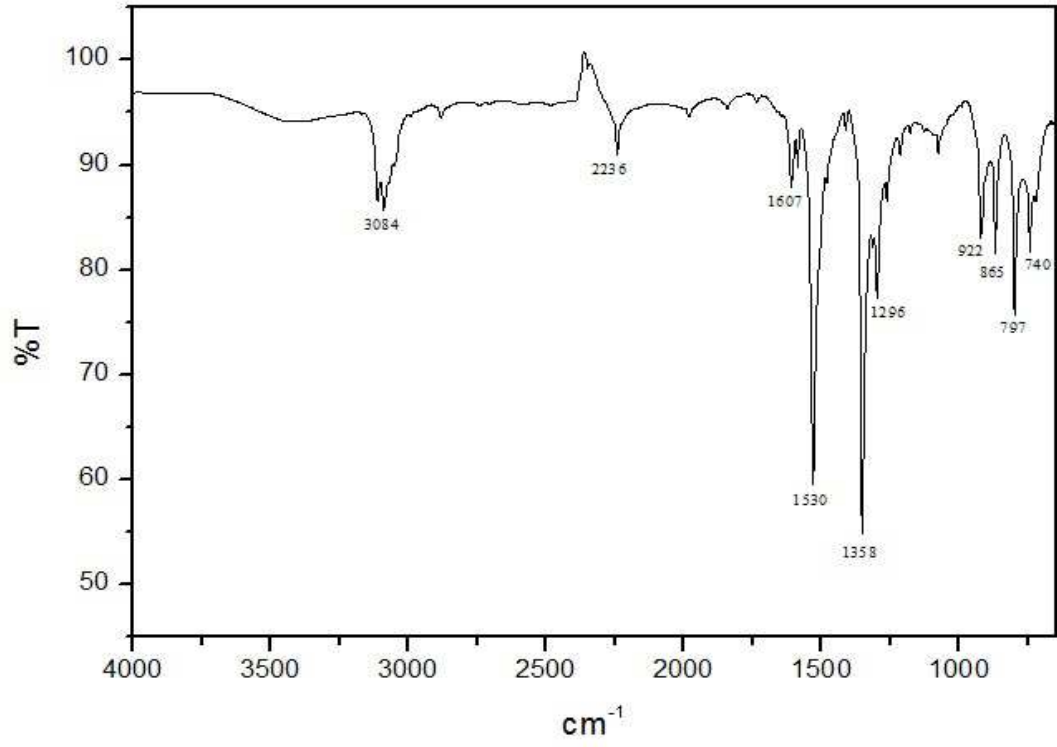
EK A: Sentezlenen bileşiklere ait yapısal analiz spektrumları



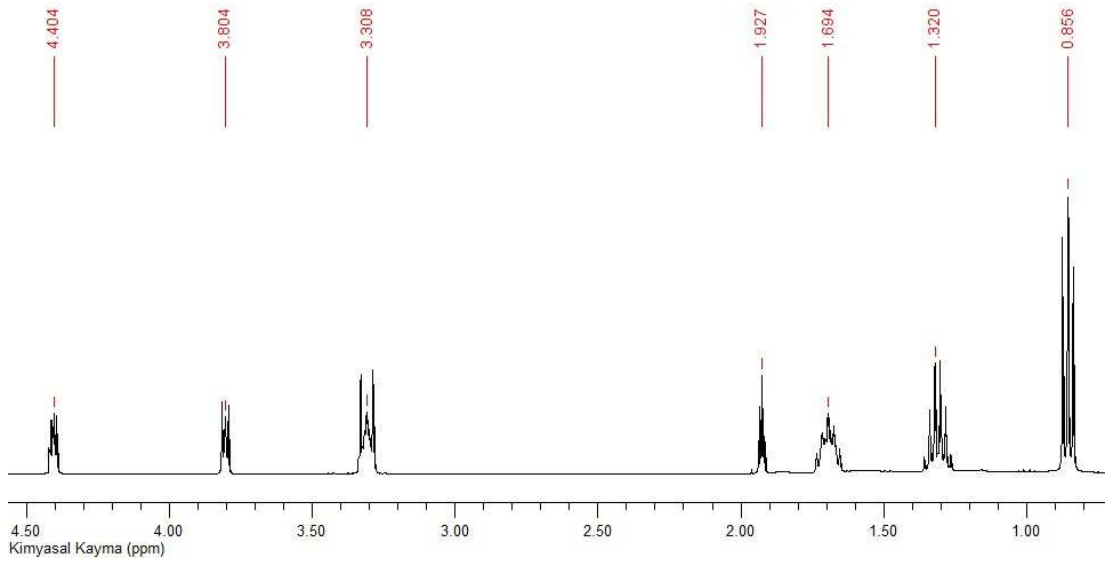
Şekil A.1 : 1 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



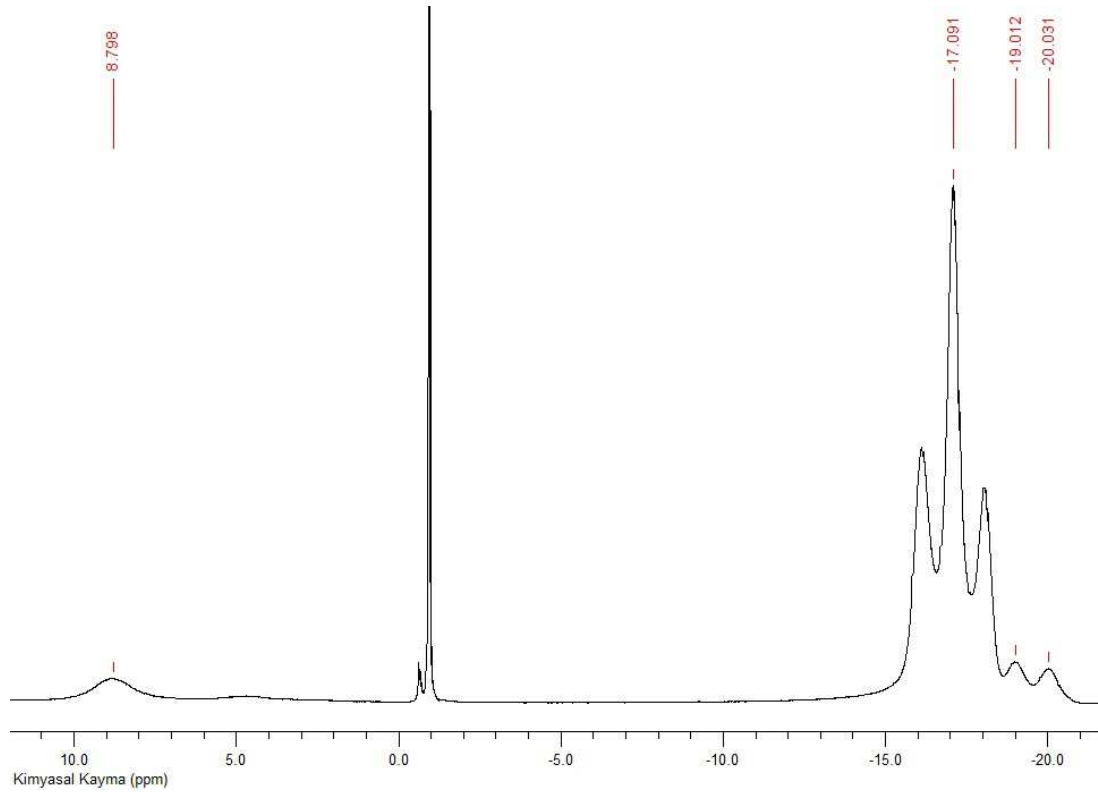
Şekil A.2 : 2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



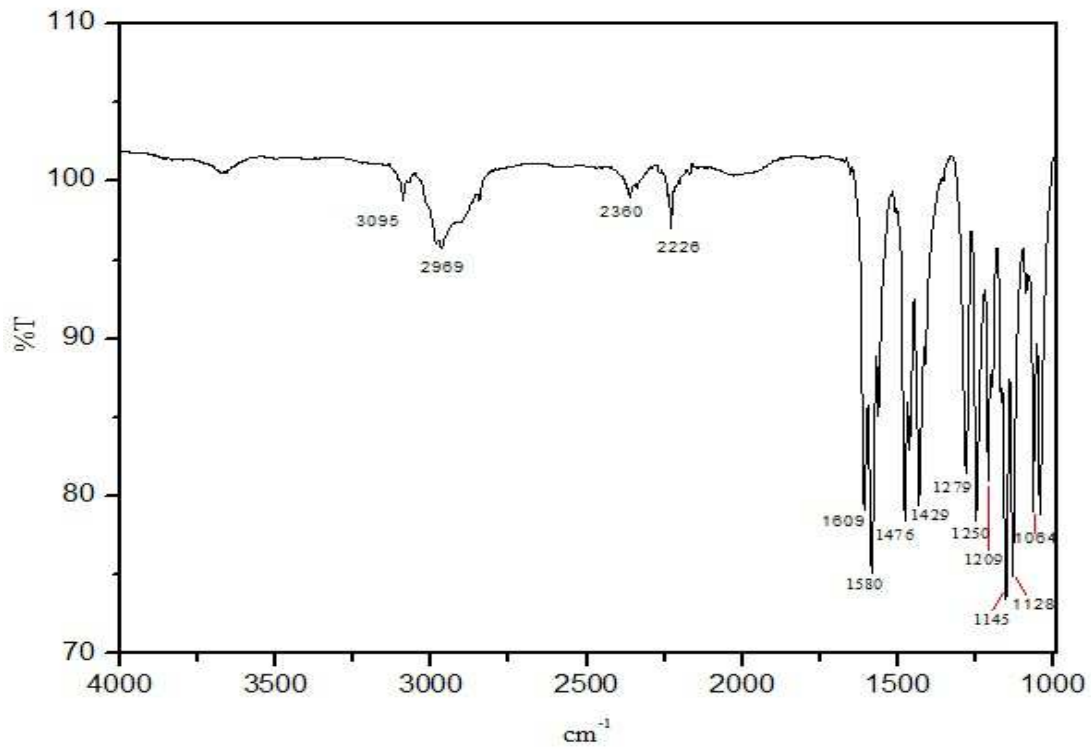
Şekil A.3 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



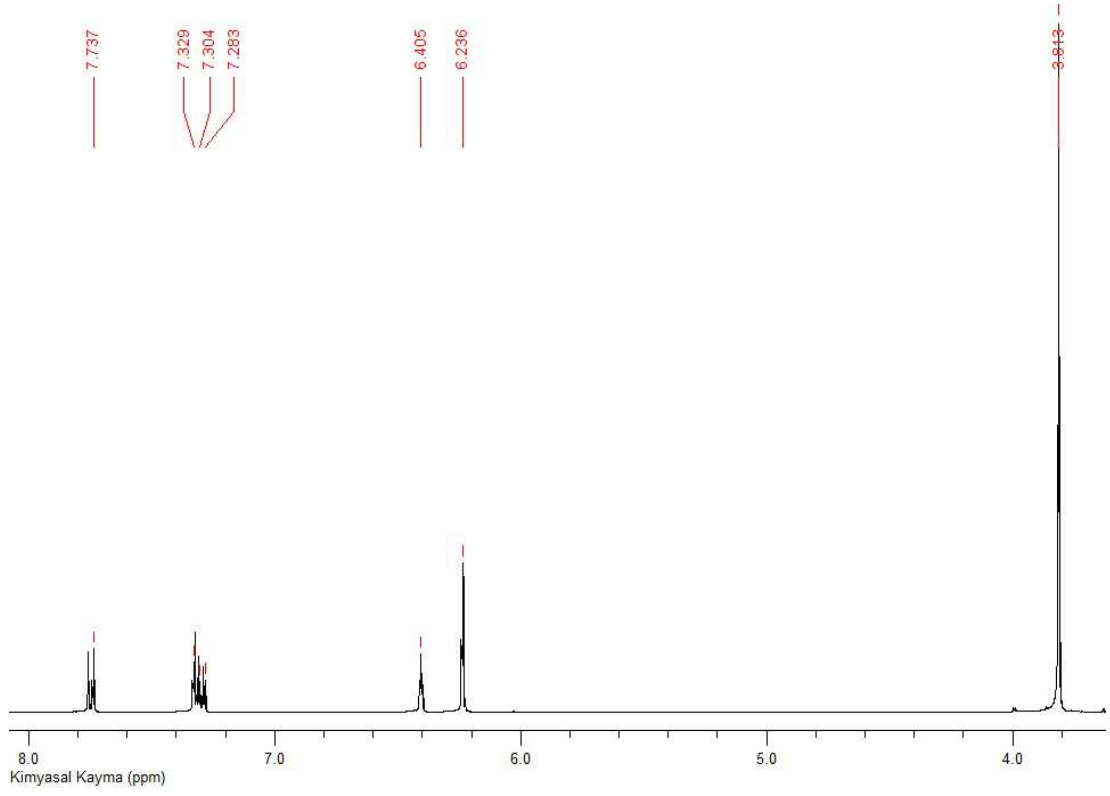
Şekil A.4 : 4 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



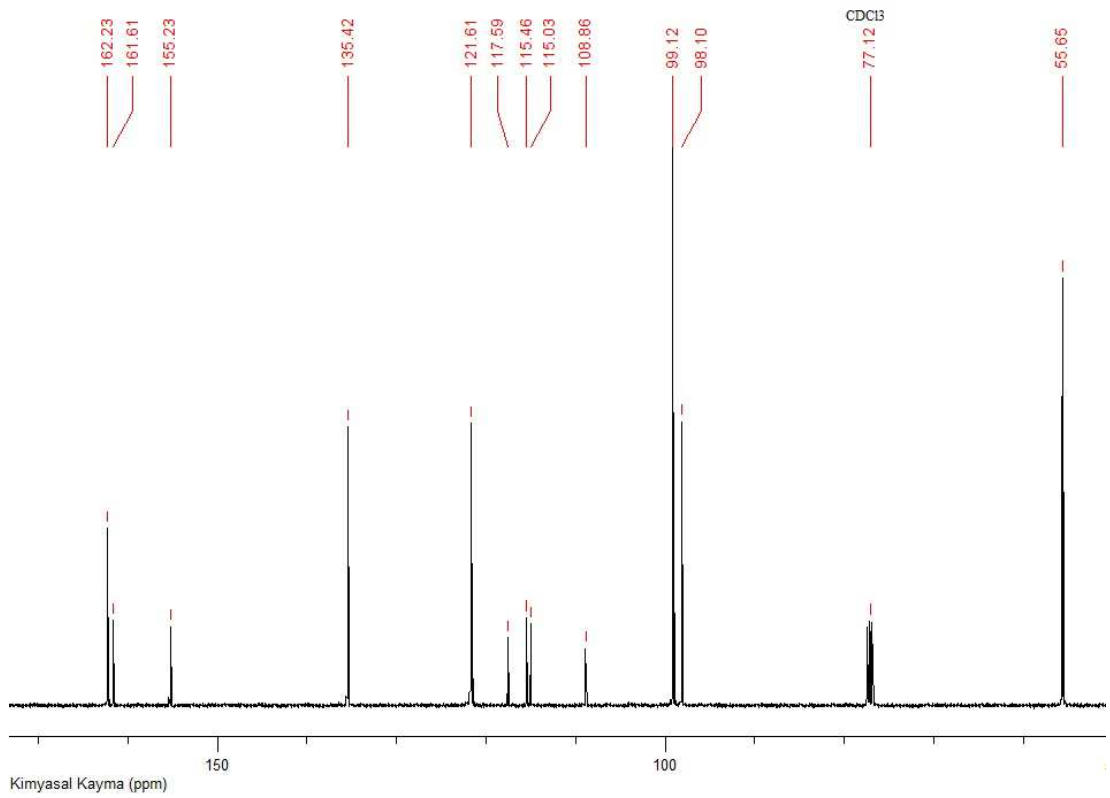
Şekil A.5 : 4 bileşiğine ait ^{11}B -NMR spektrumu.



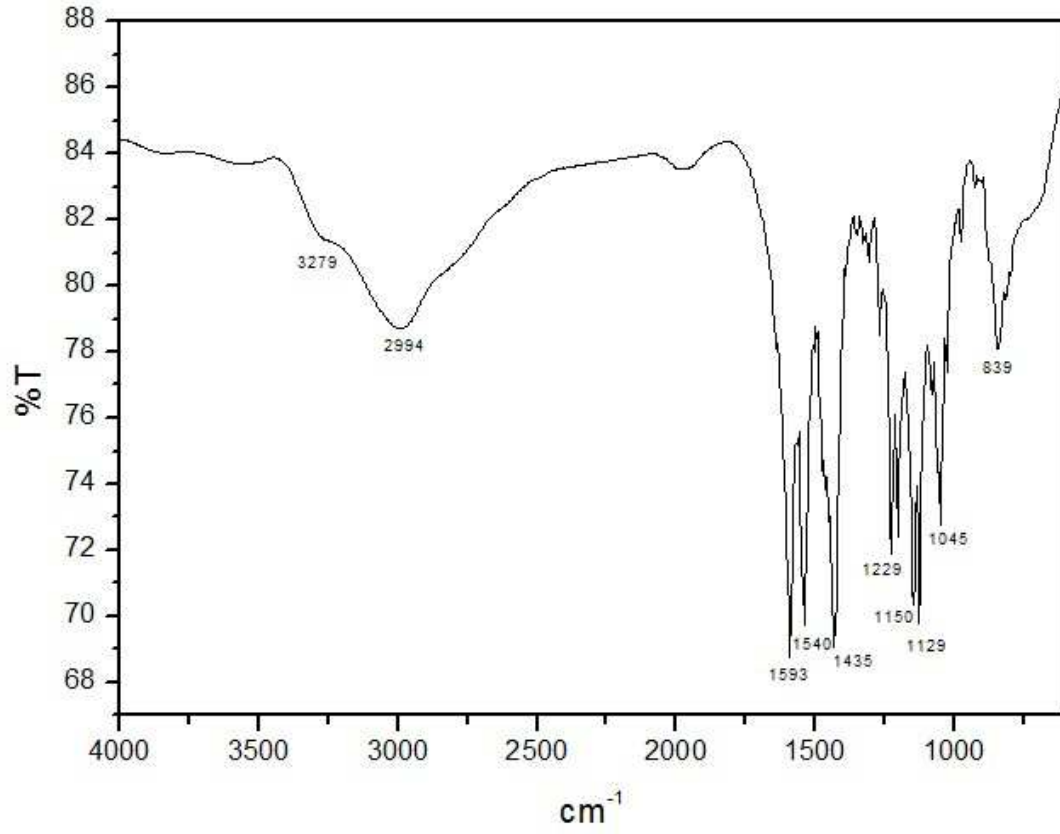
Şekil A.6 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



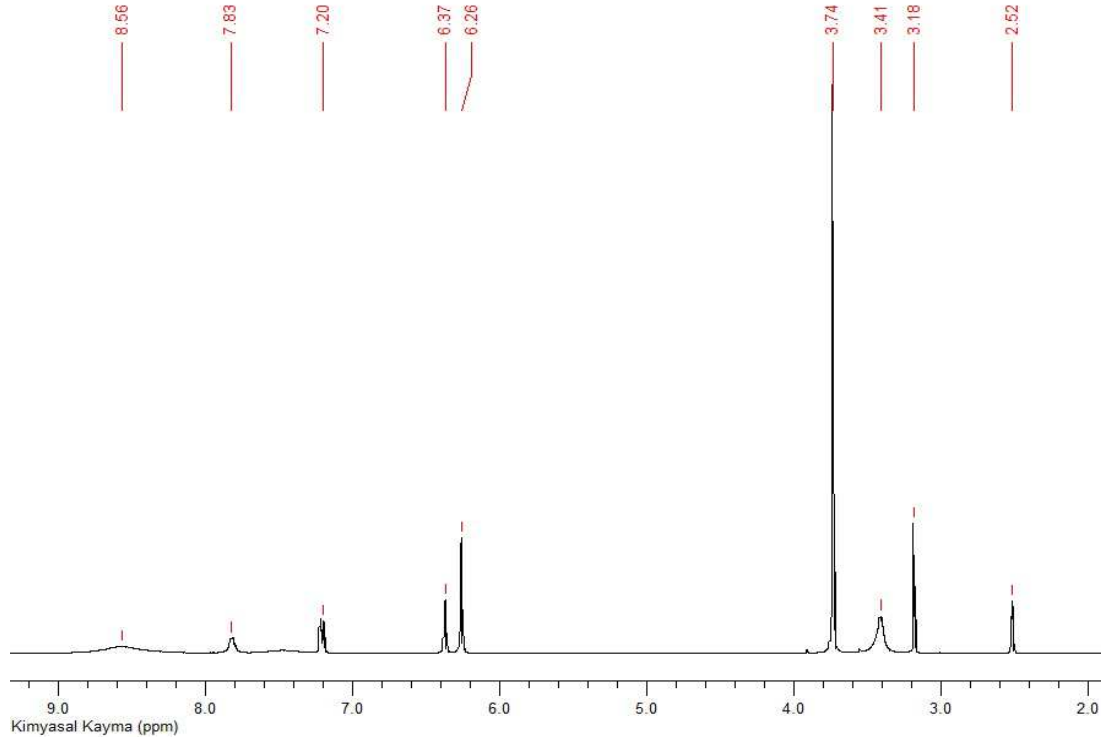
Şekil A.7 : 5 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



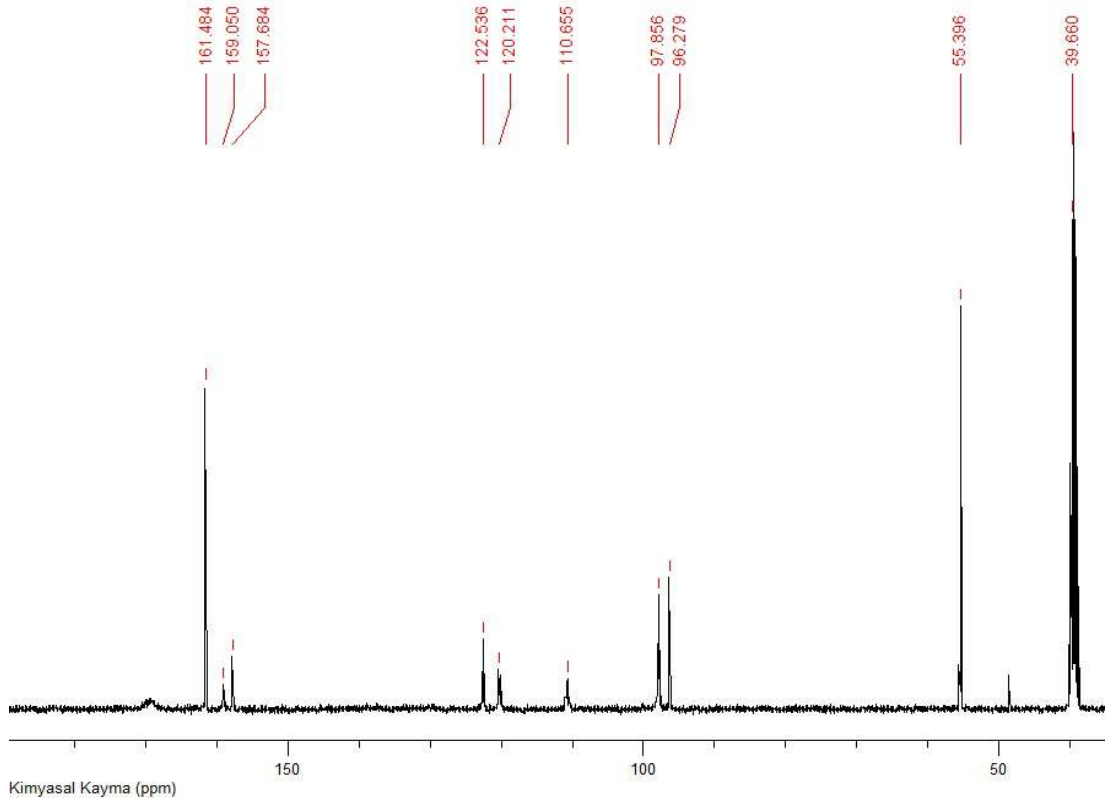
Şekil A.8 : 5 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



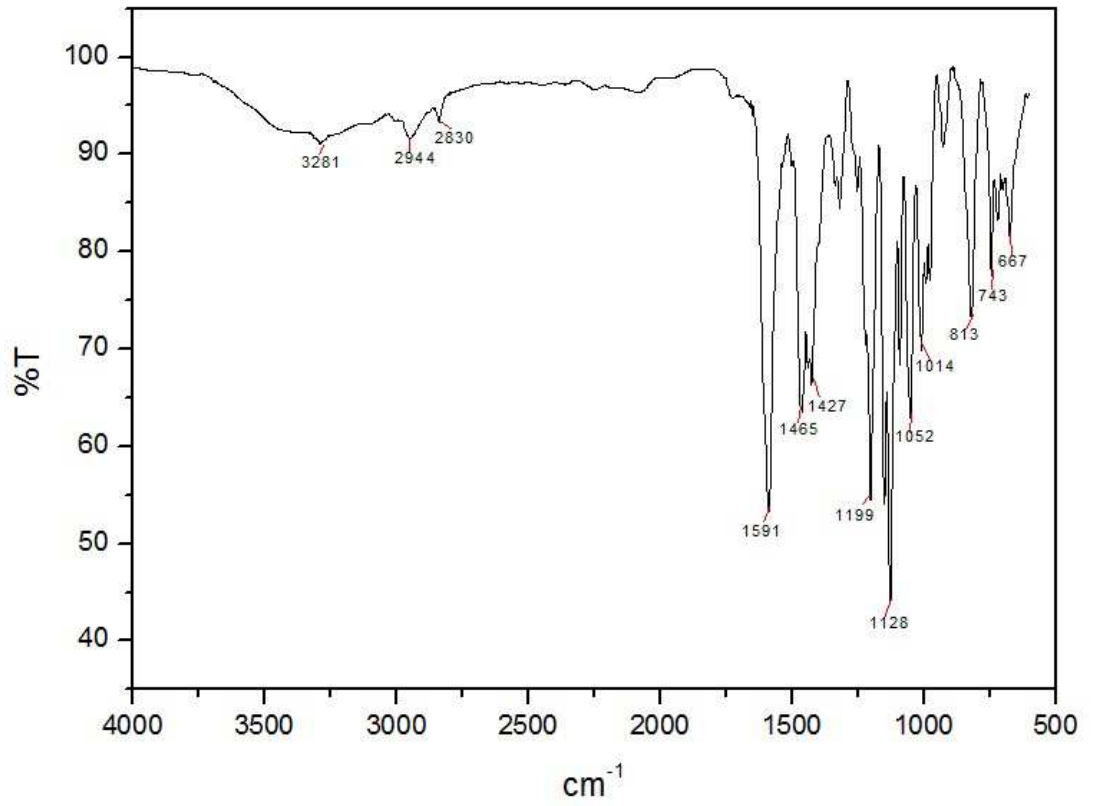
Şekil A.9 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



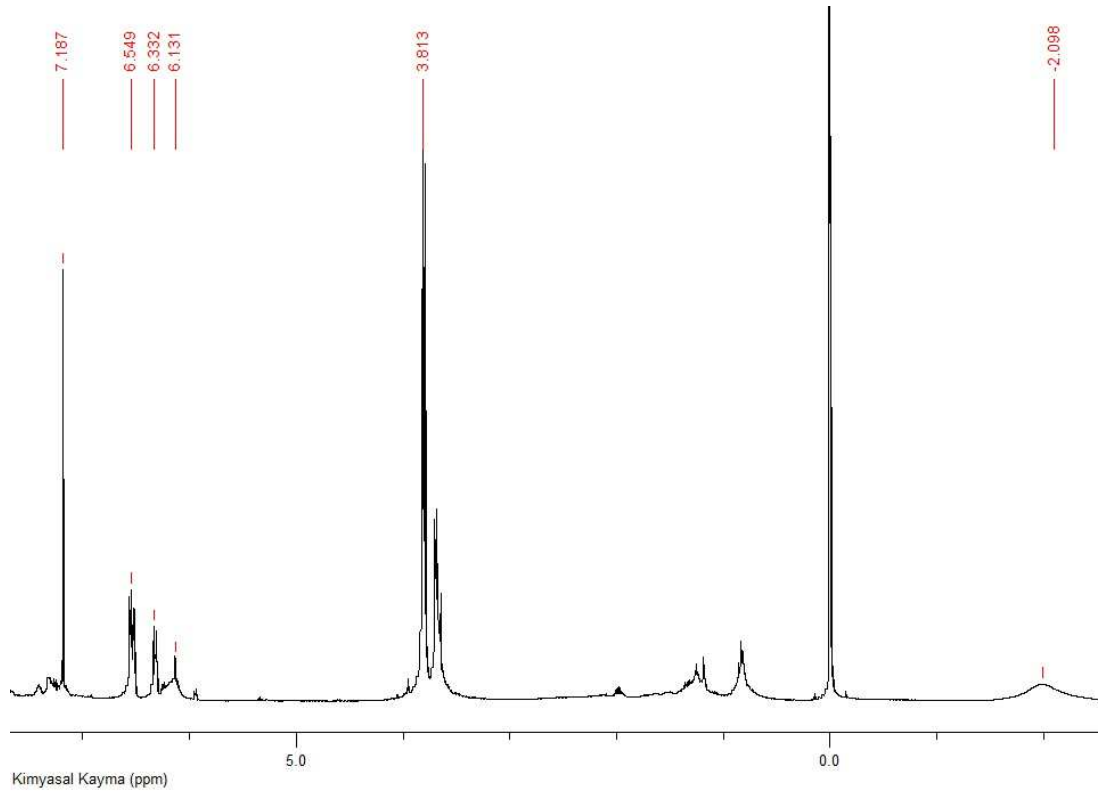
Şekil A.10 : 6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



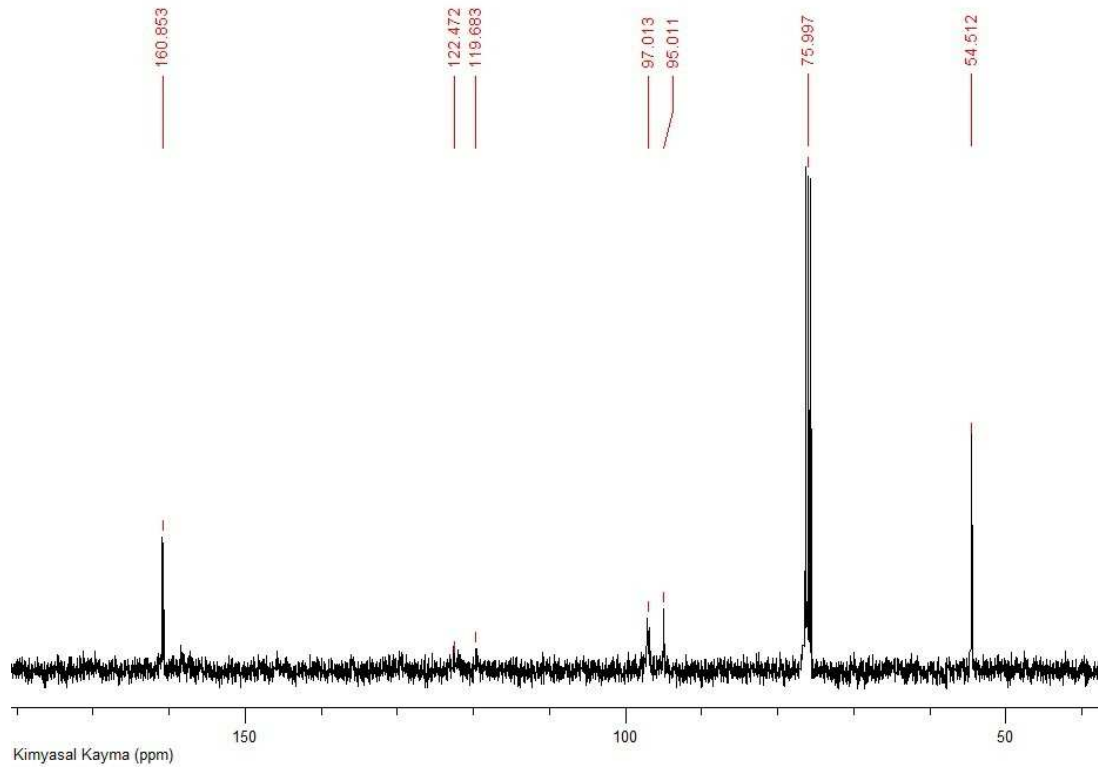
Şekil A.11 : 6 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



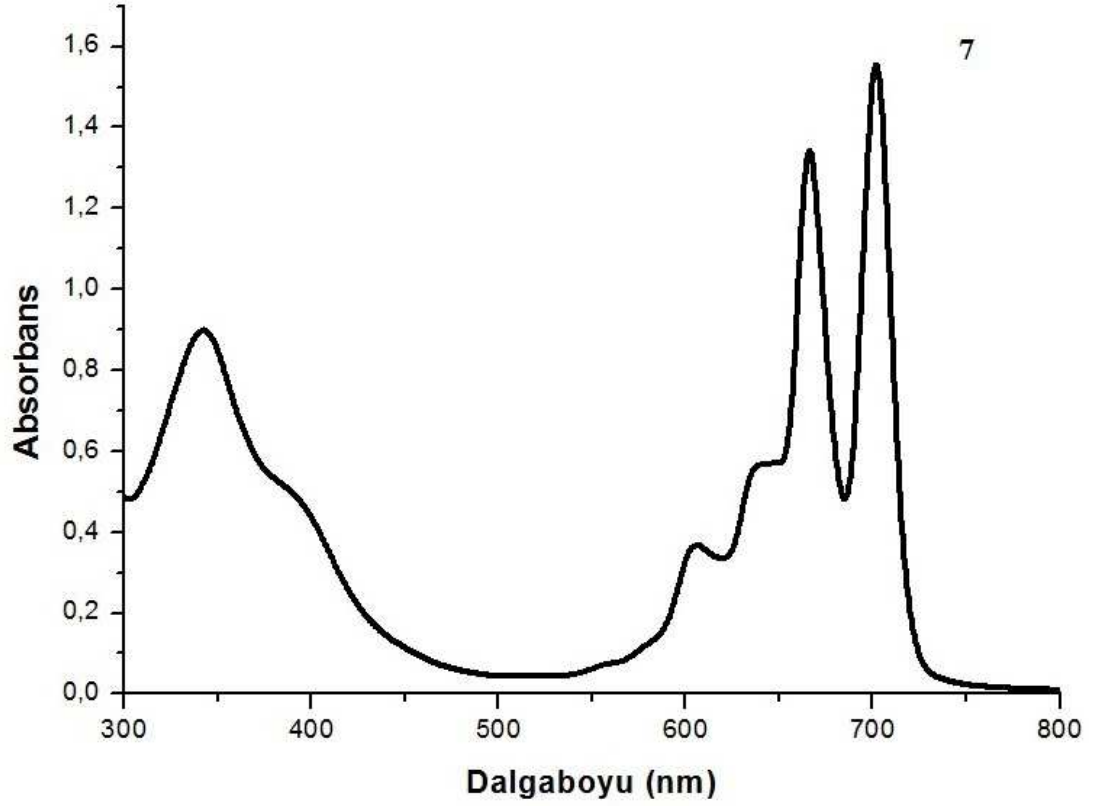
Şekil A.12 : 7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



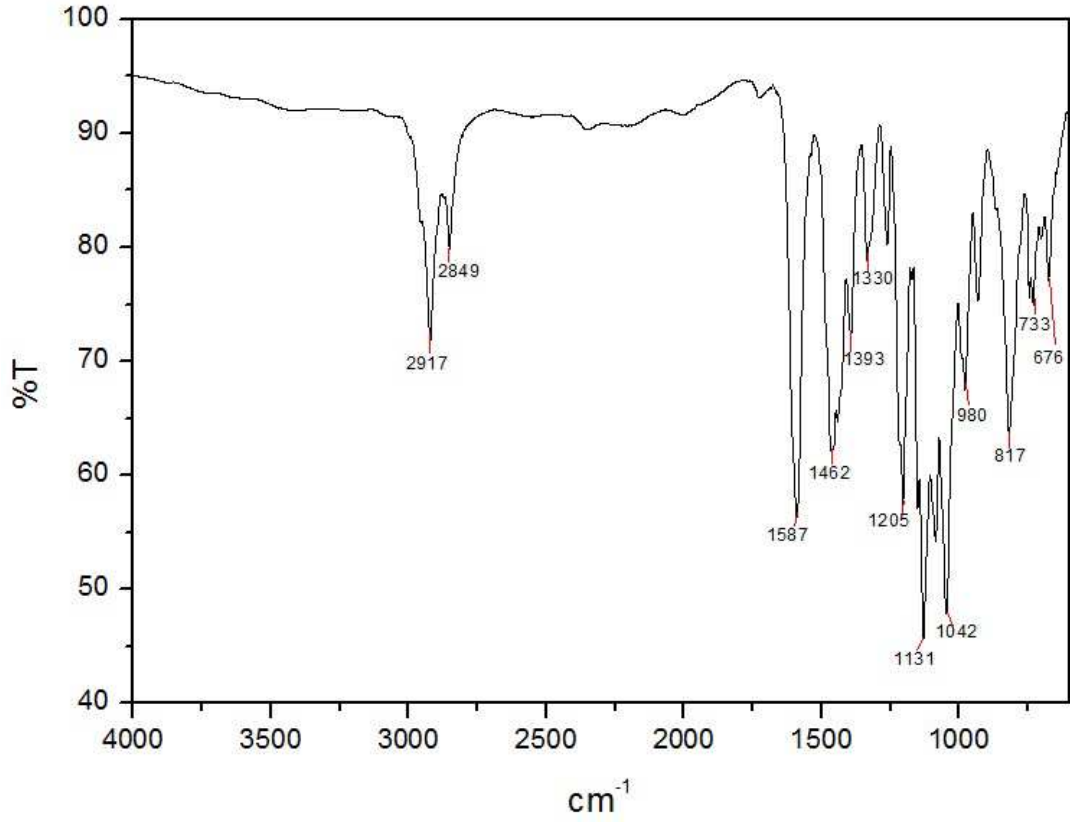
Şekil A.13 : 7 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



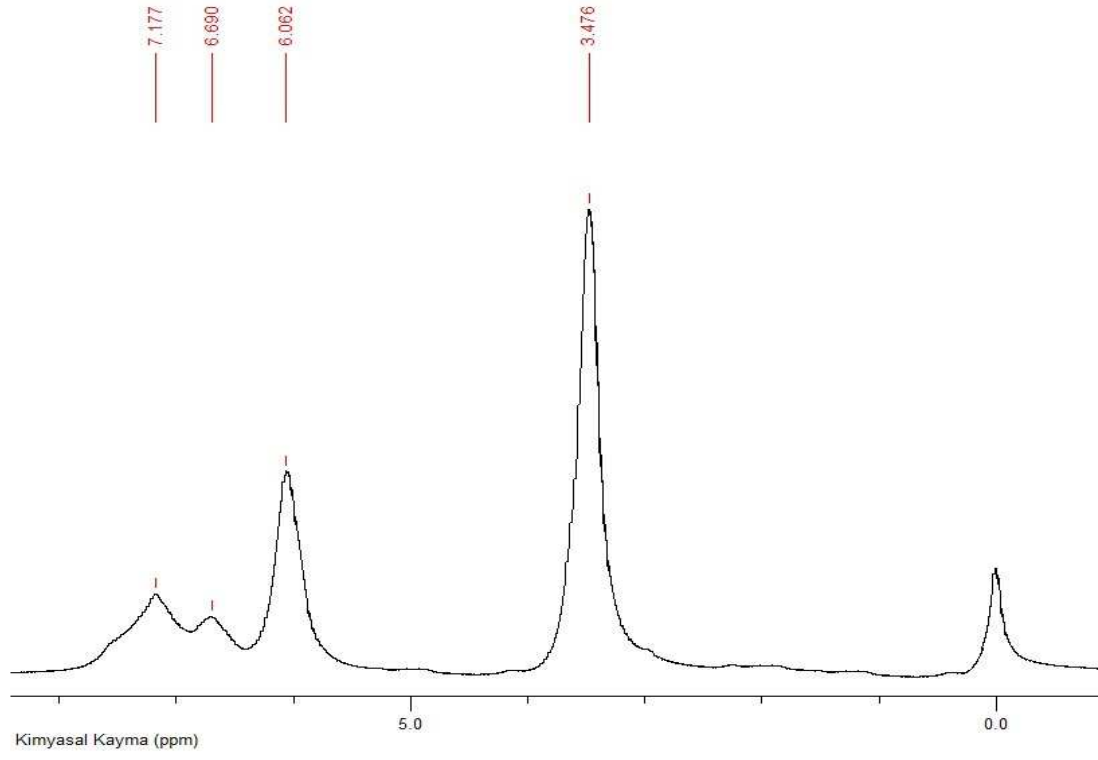
Şekil A.14 : 7 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



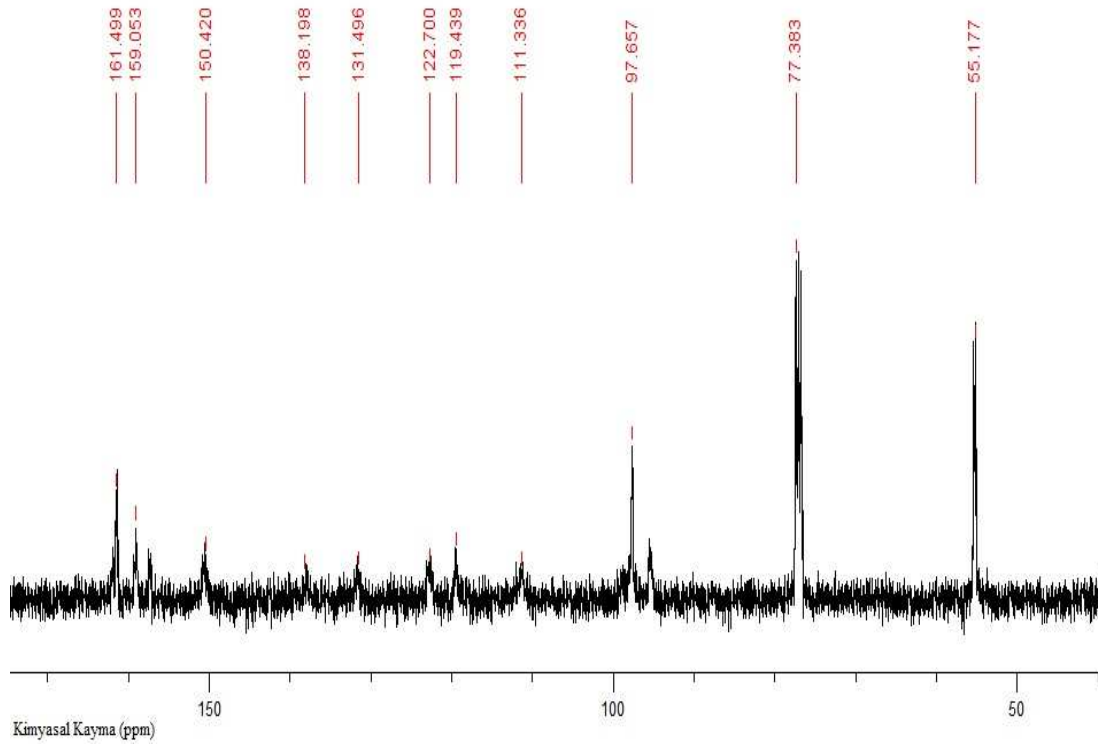
Şekil A.15 : 7 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



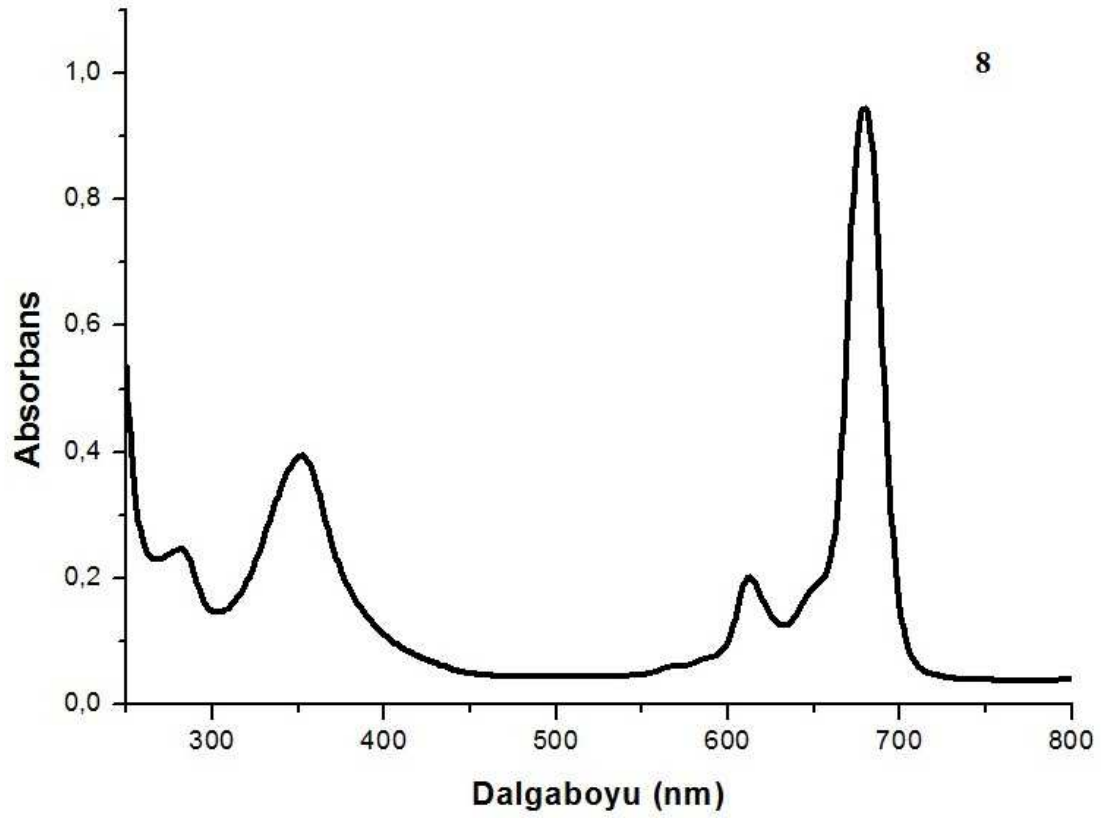
Şekil A.16 : 8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



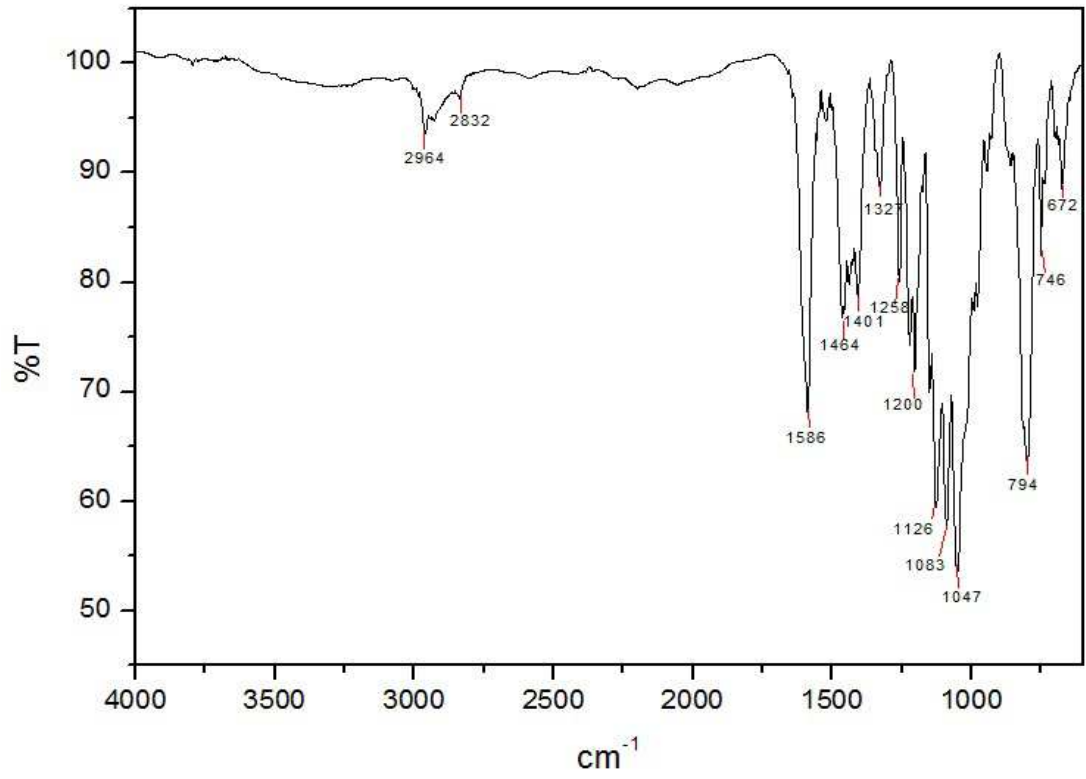
Şekil A.17 : 8 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



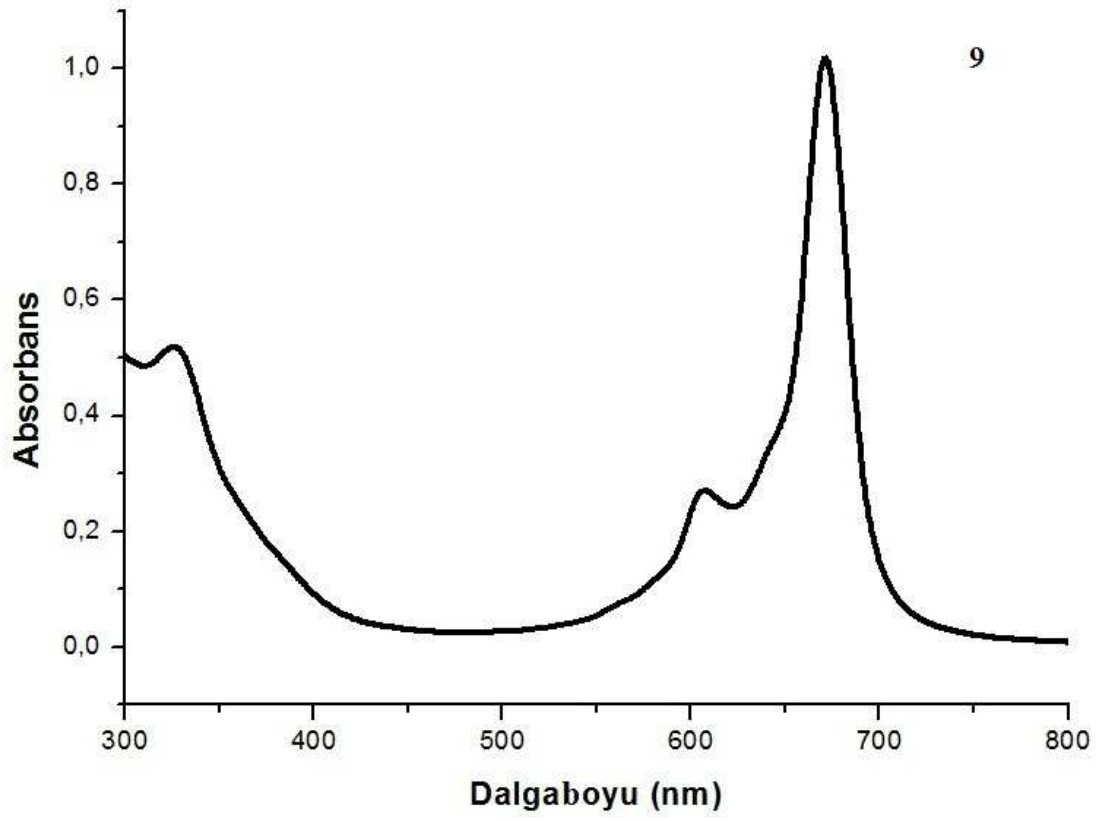
Şekil A.18 : 8 bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



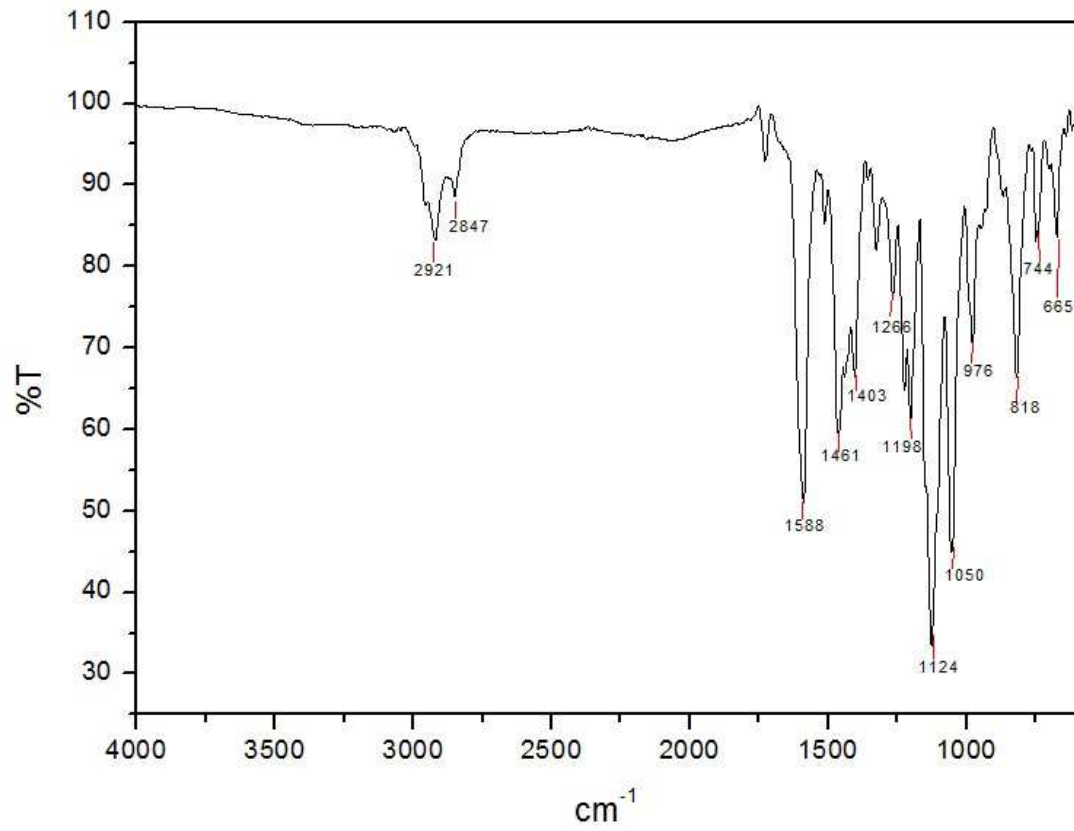
Şekil A.19 : 8 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



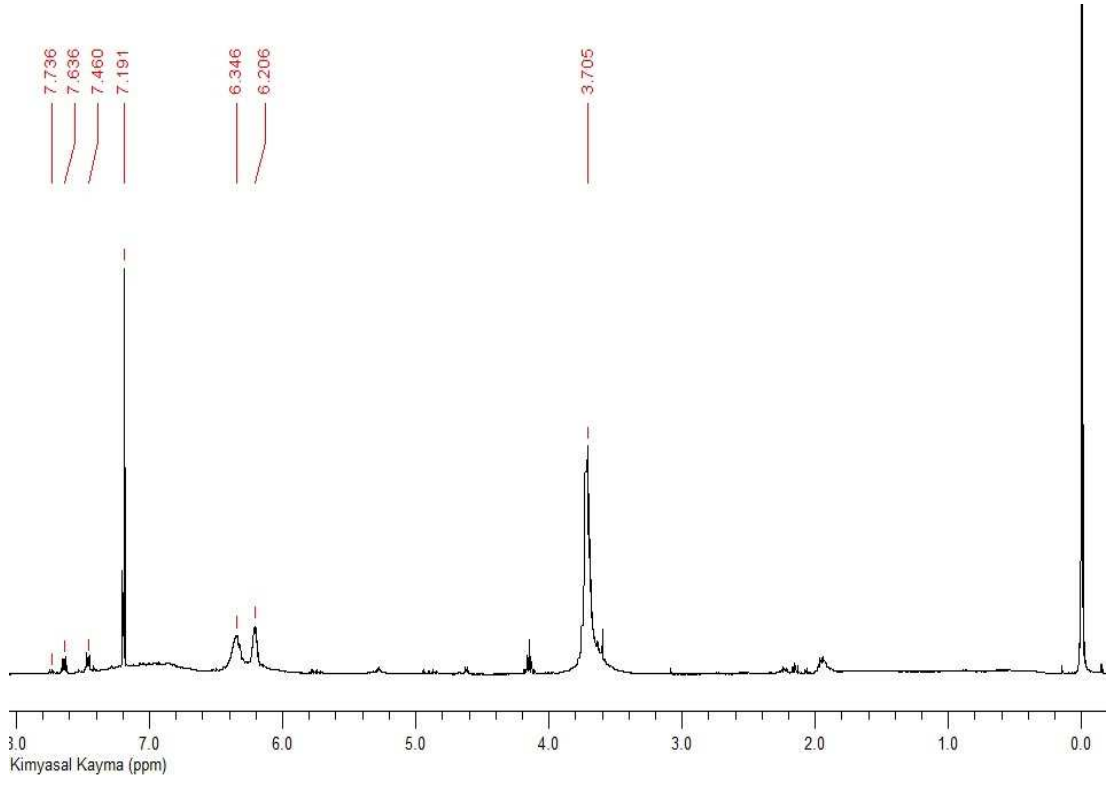
Şekil A.20 : 9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



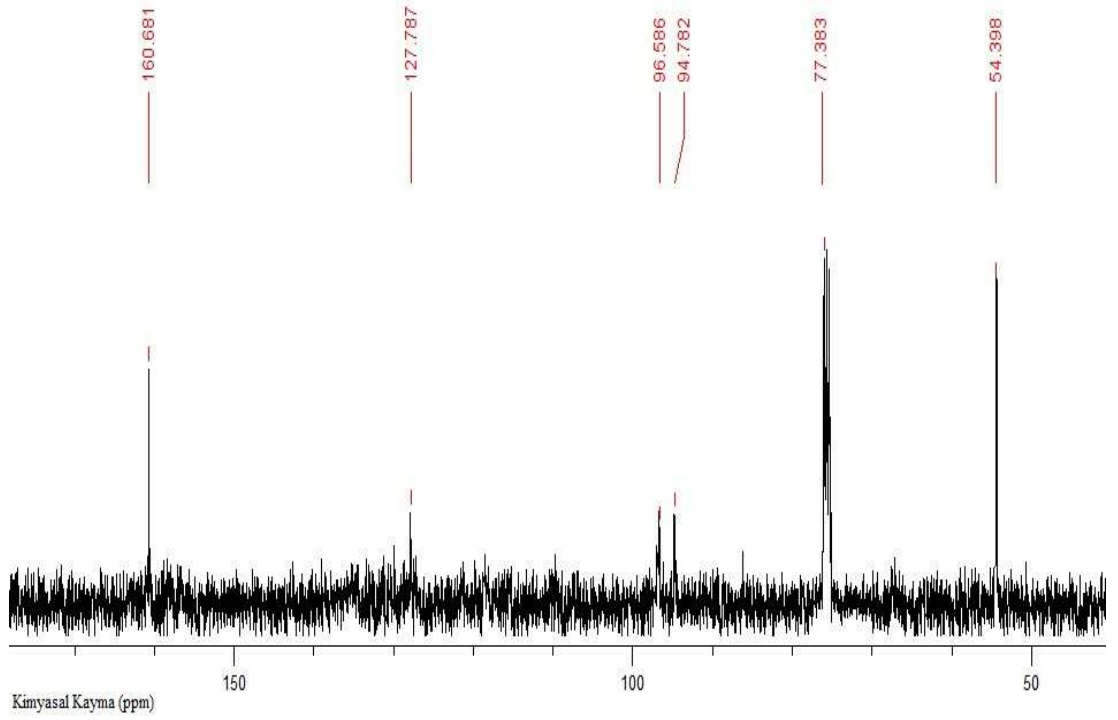
Şekil A.21 : 9 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



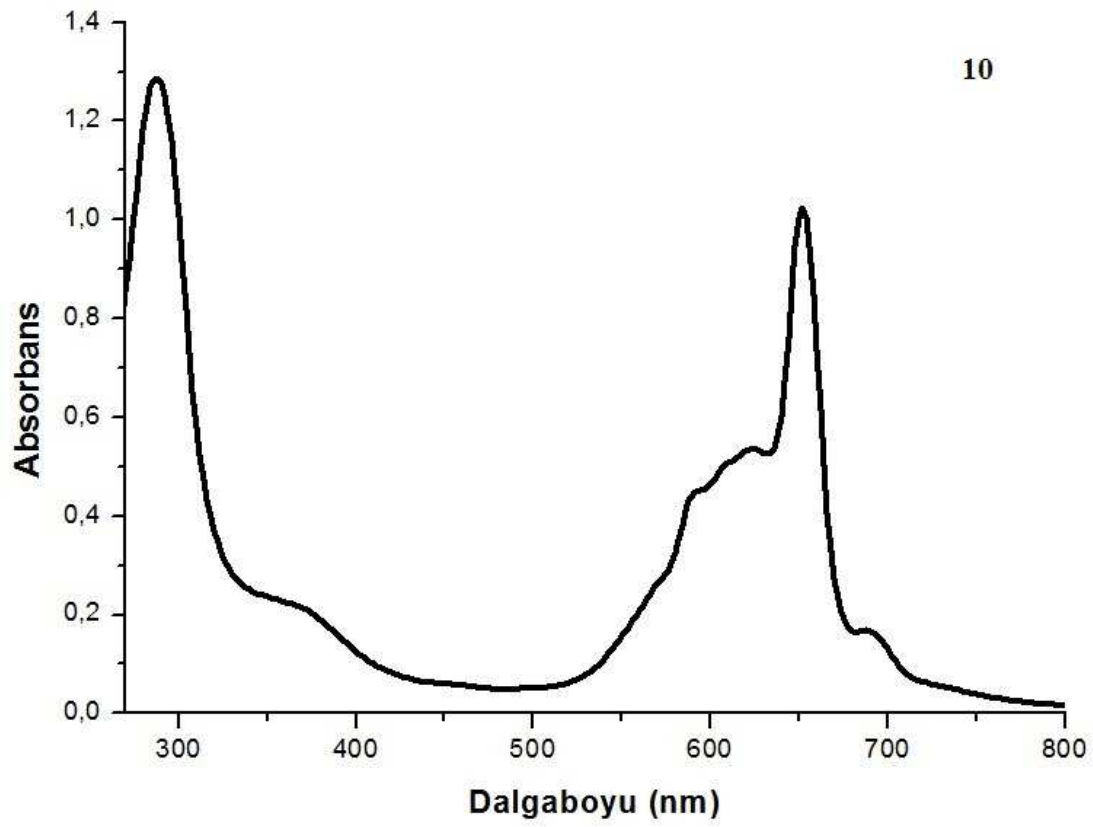
Şekil A.22 : 10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



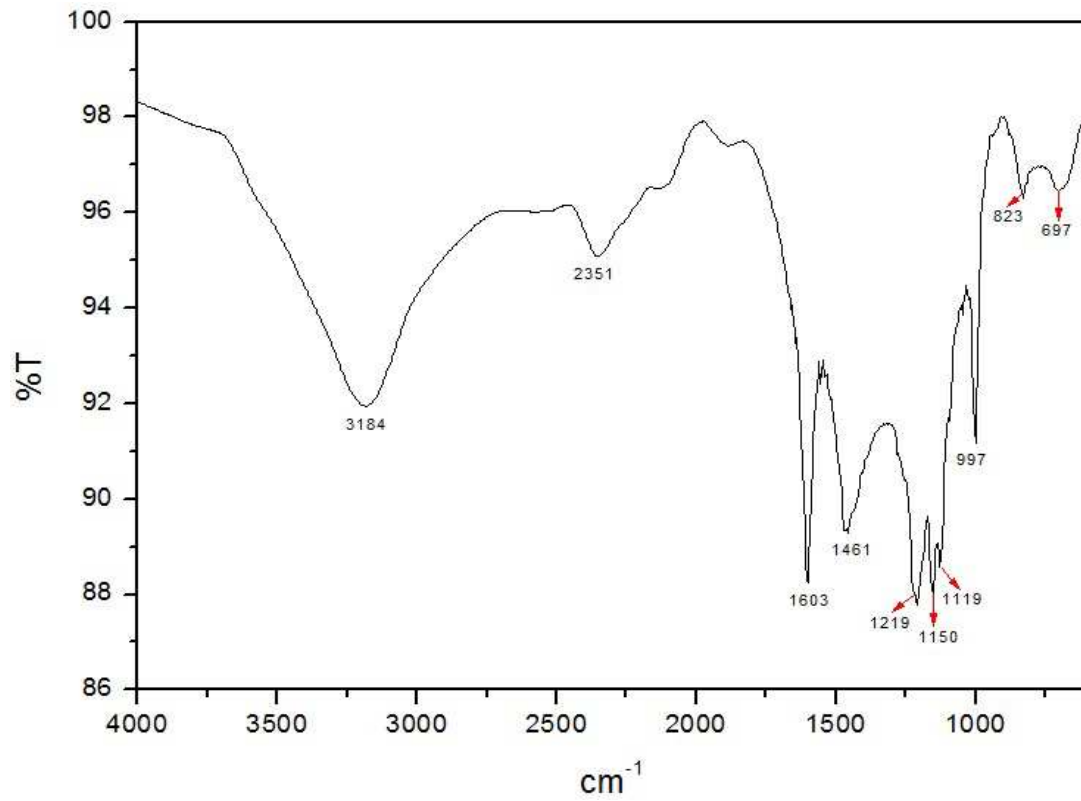
Şekil A.23 : 10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



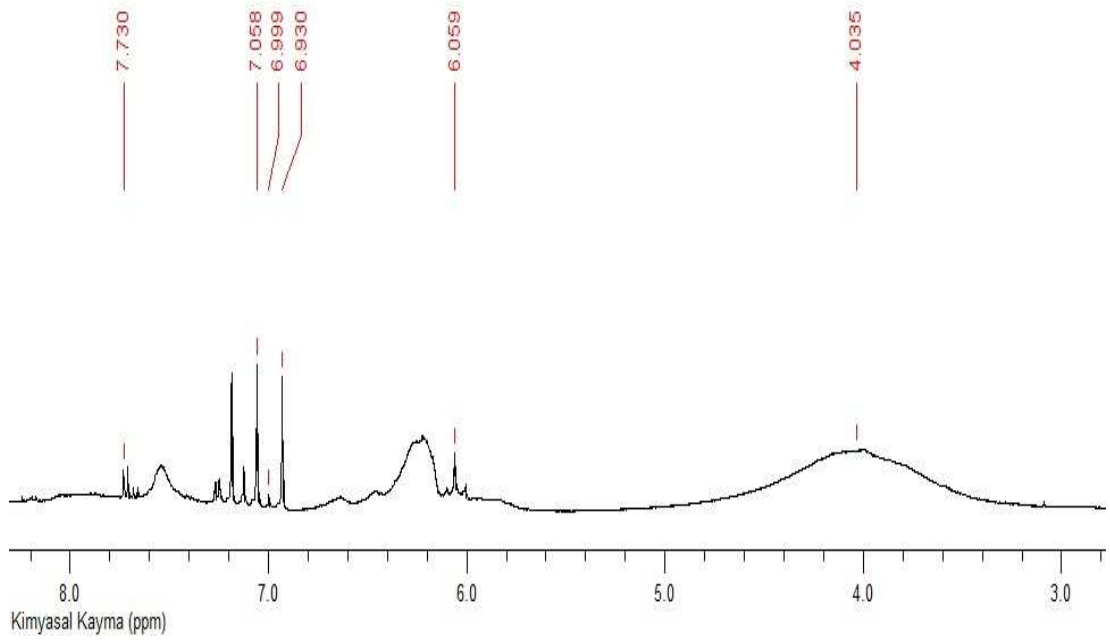
Şekil A.24 : 10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



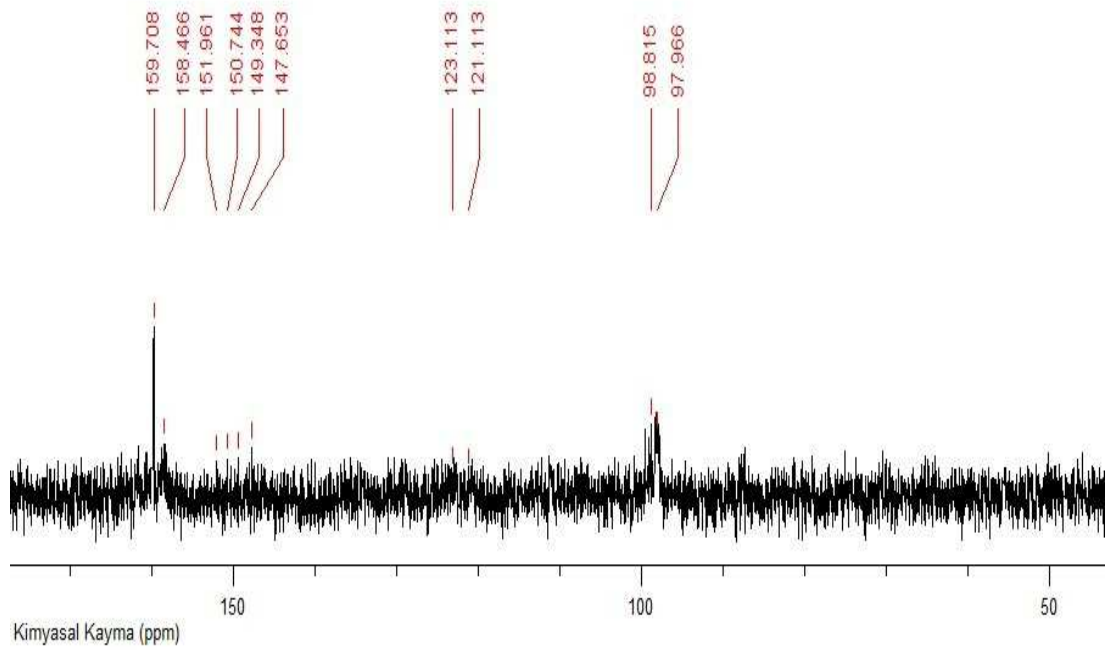
Şekil A.25 : 10 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



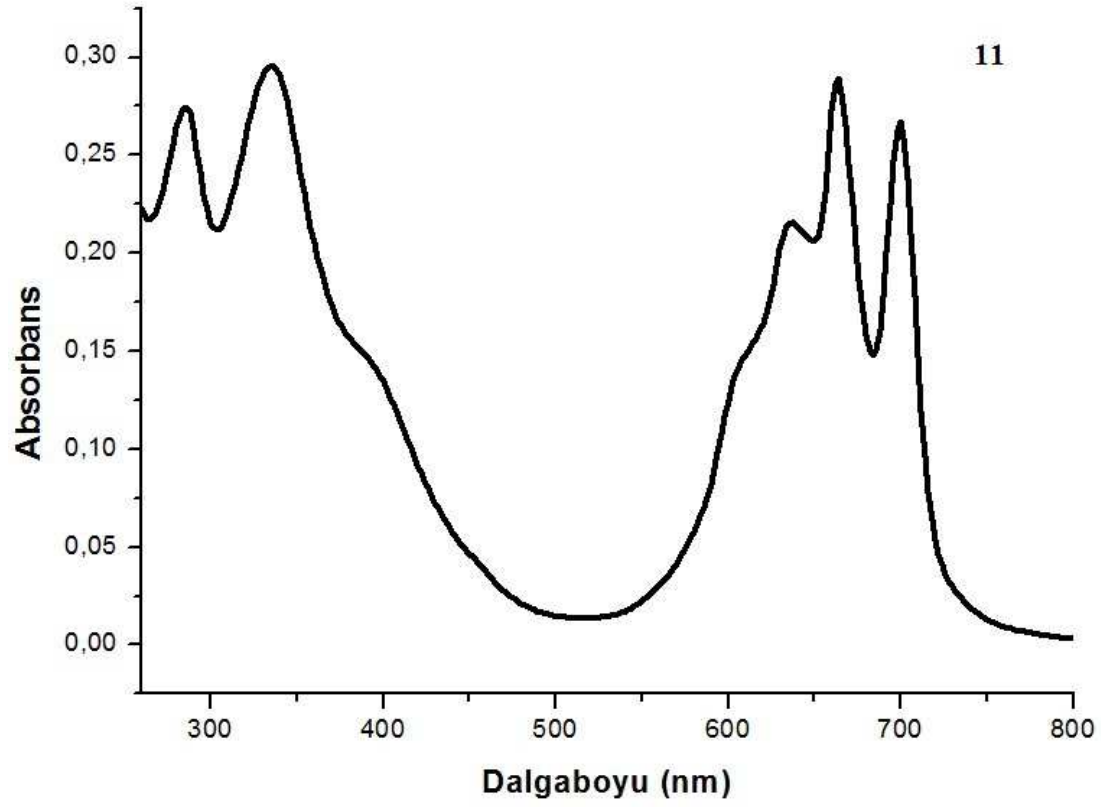
Şekil A.26 : 11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



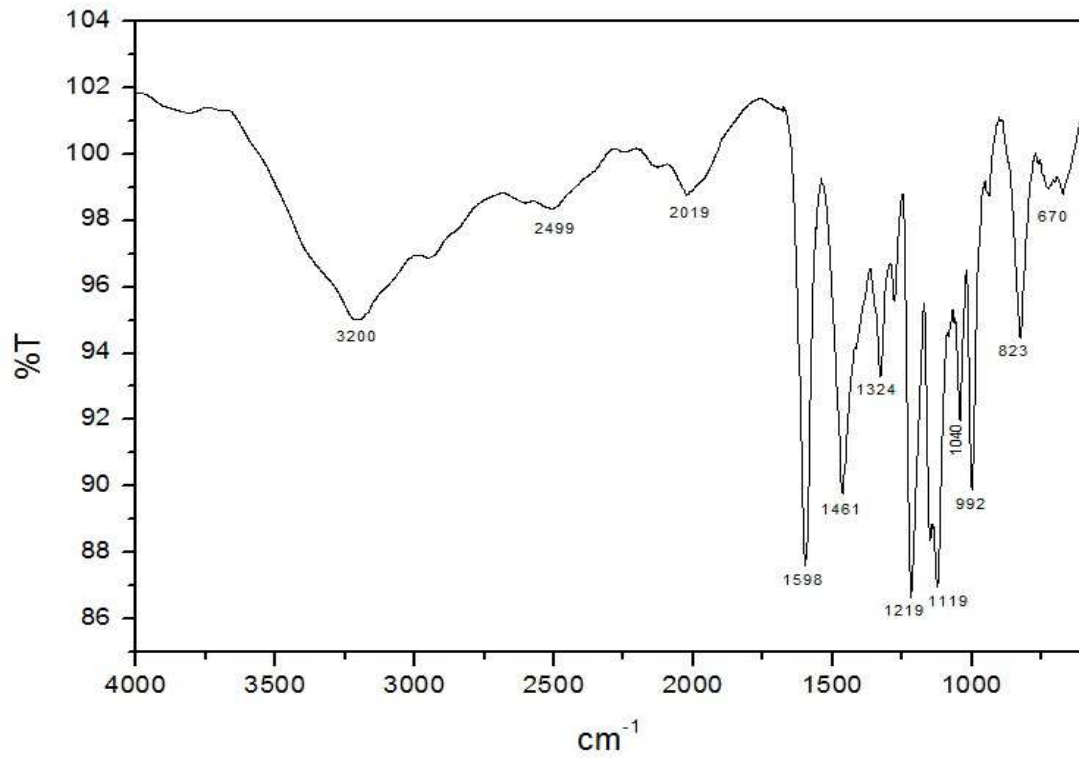
Şekil A.27 : 11 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



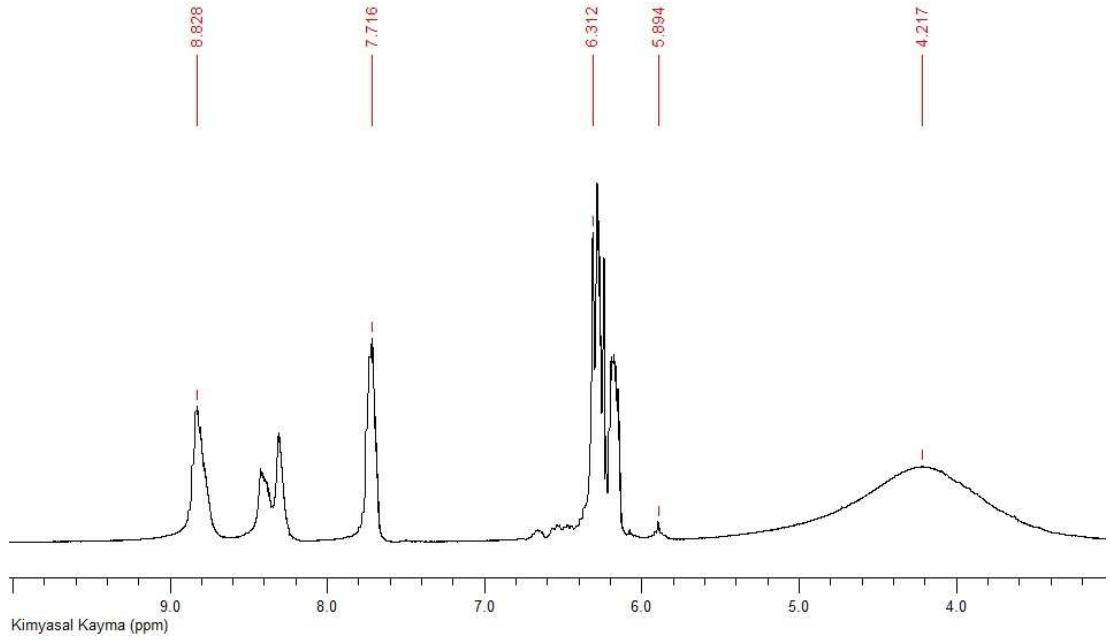
Şekil A.28 : 11 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



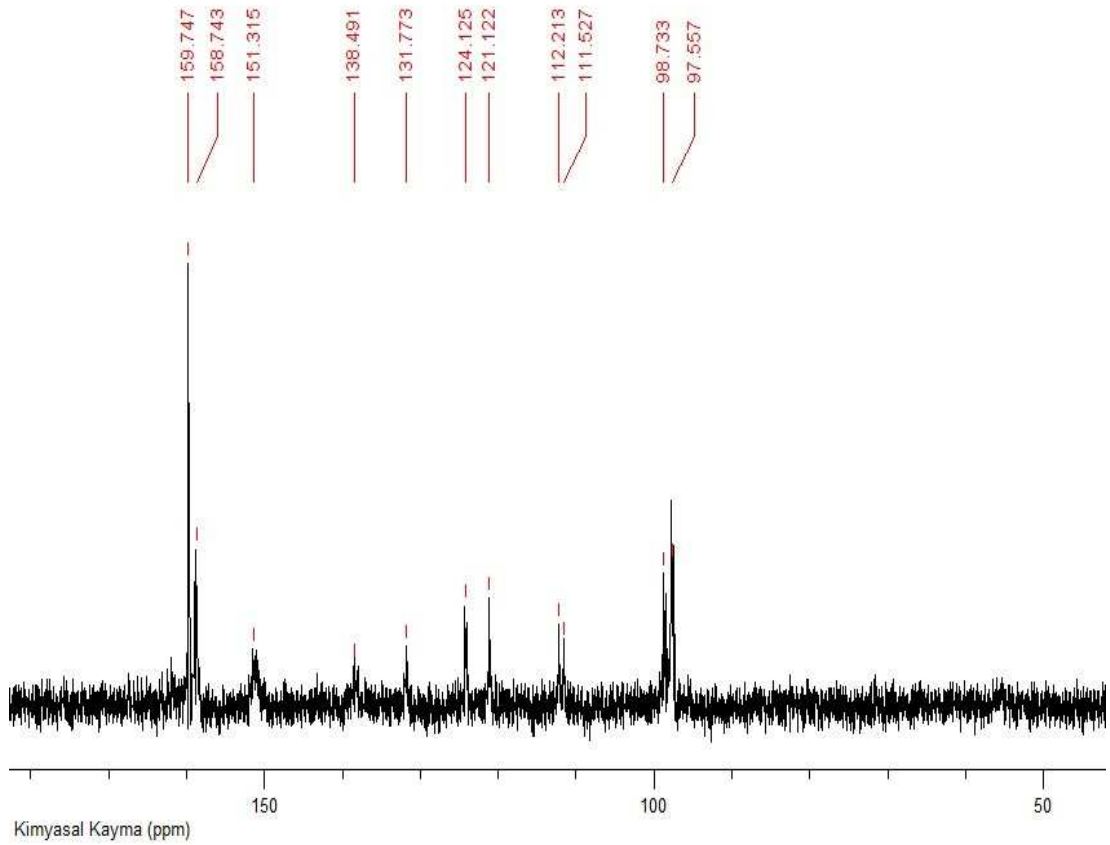
Şekil A.29 : 11 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



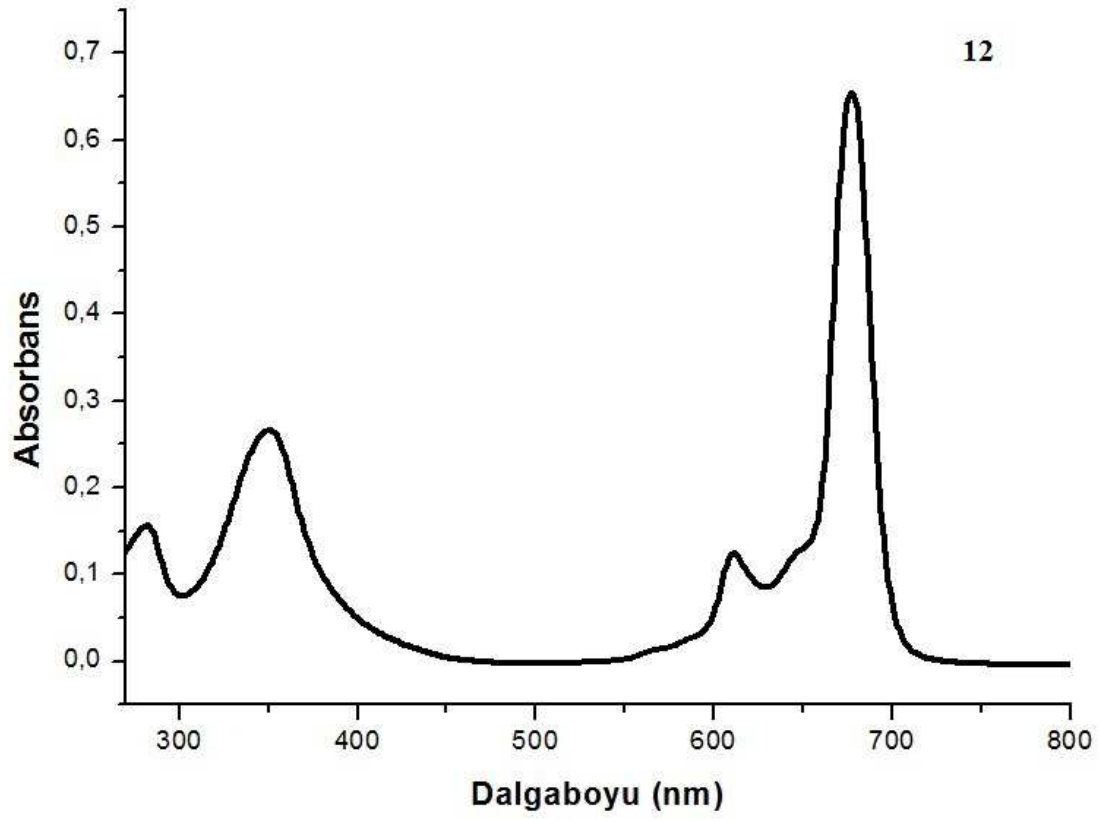
Şekil A.30 : 12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



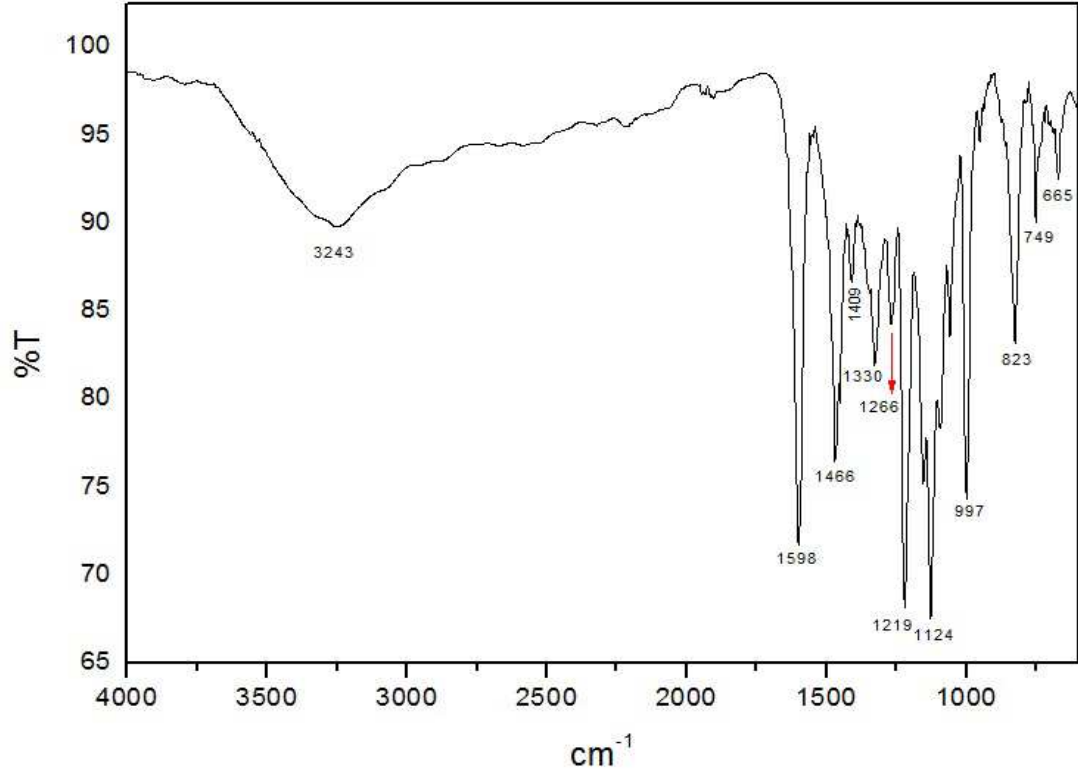
Şekil A.31 : 12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



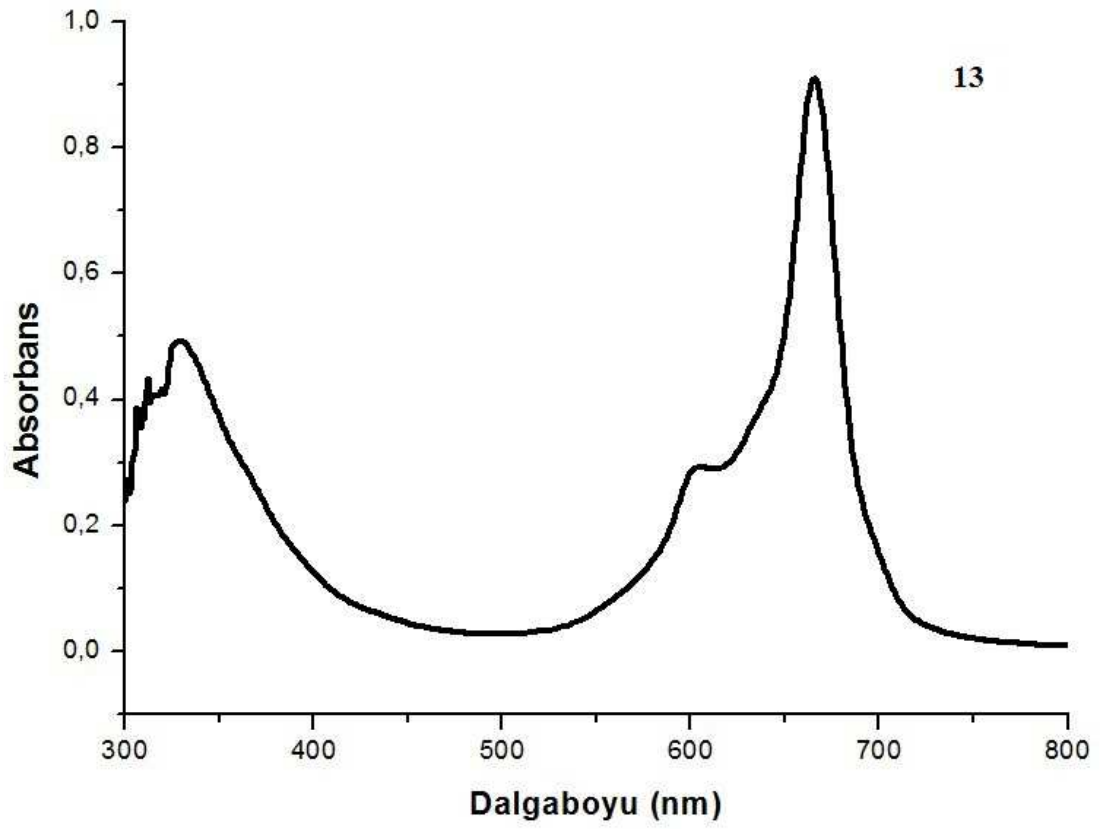
Şekil A.32 : 12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



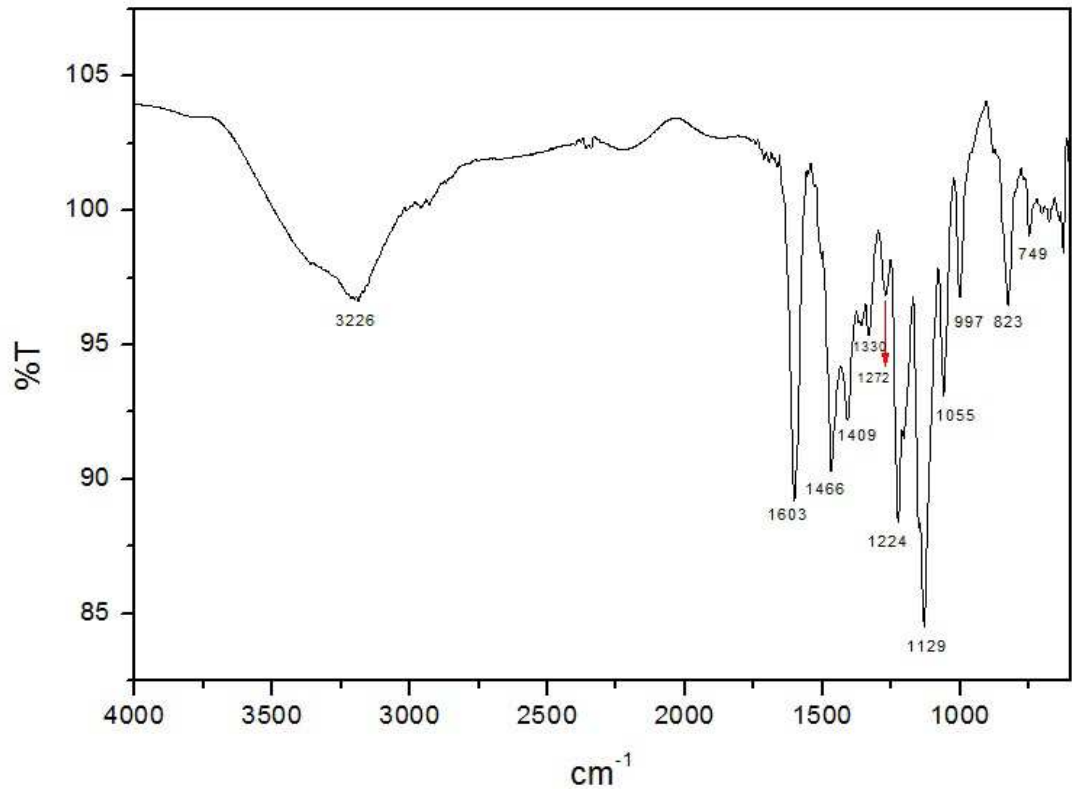
Şekil A.33 : 12 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



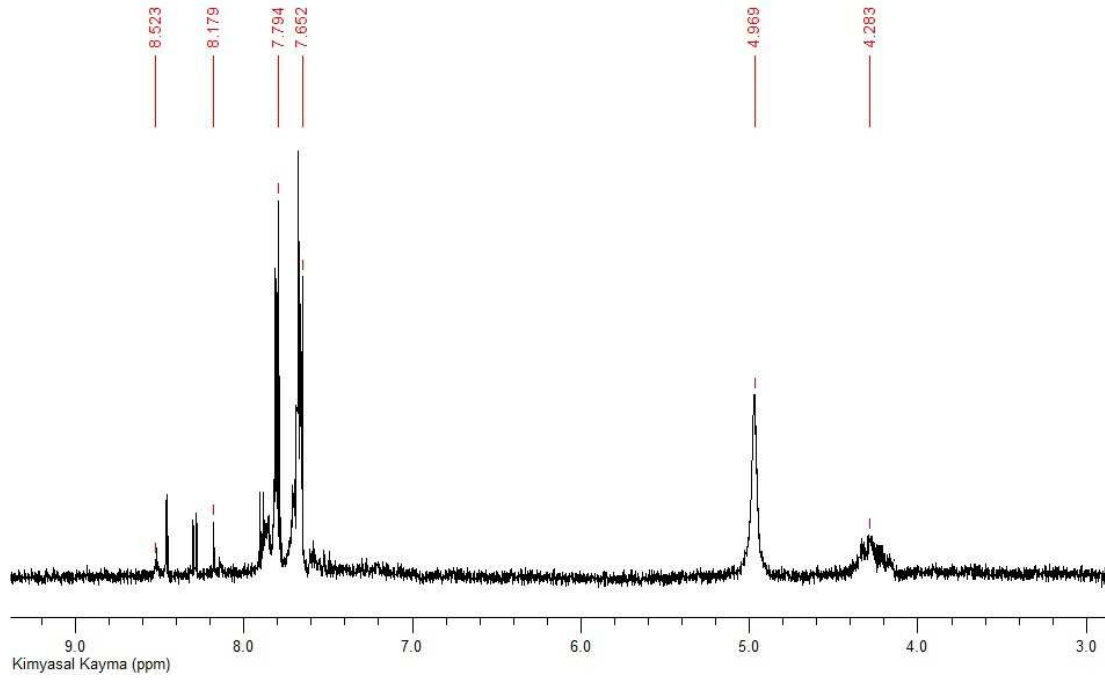
Şekil A.34 : 13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



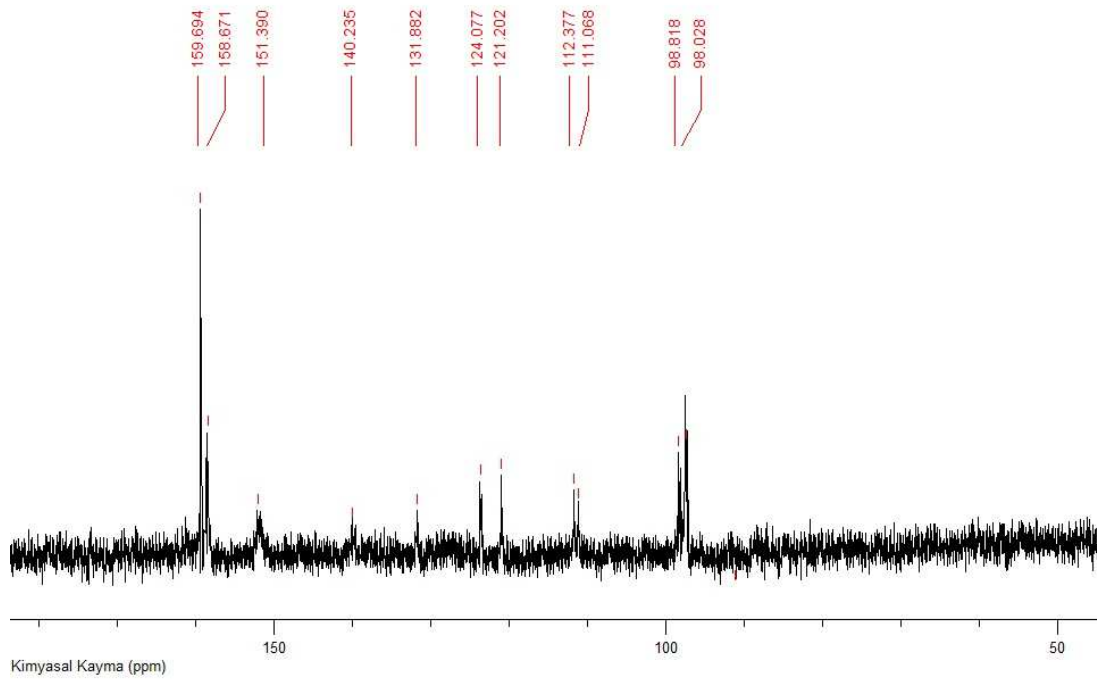
Şekil A.35 : 13 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



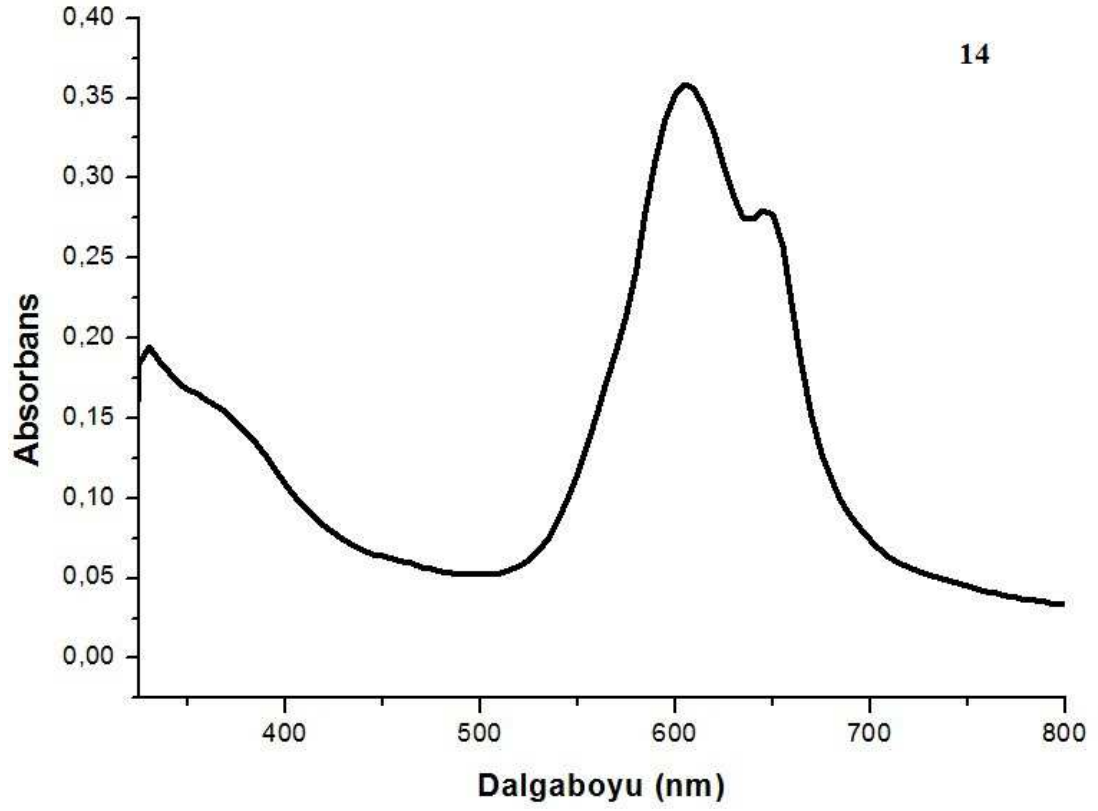
Şekil A.36 : 14 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



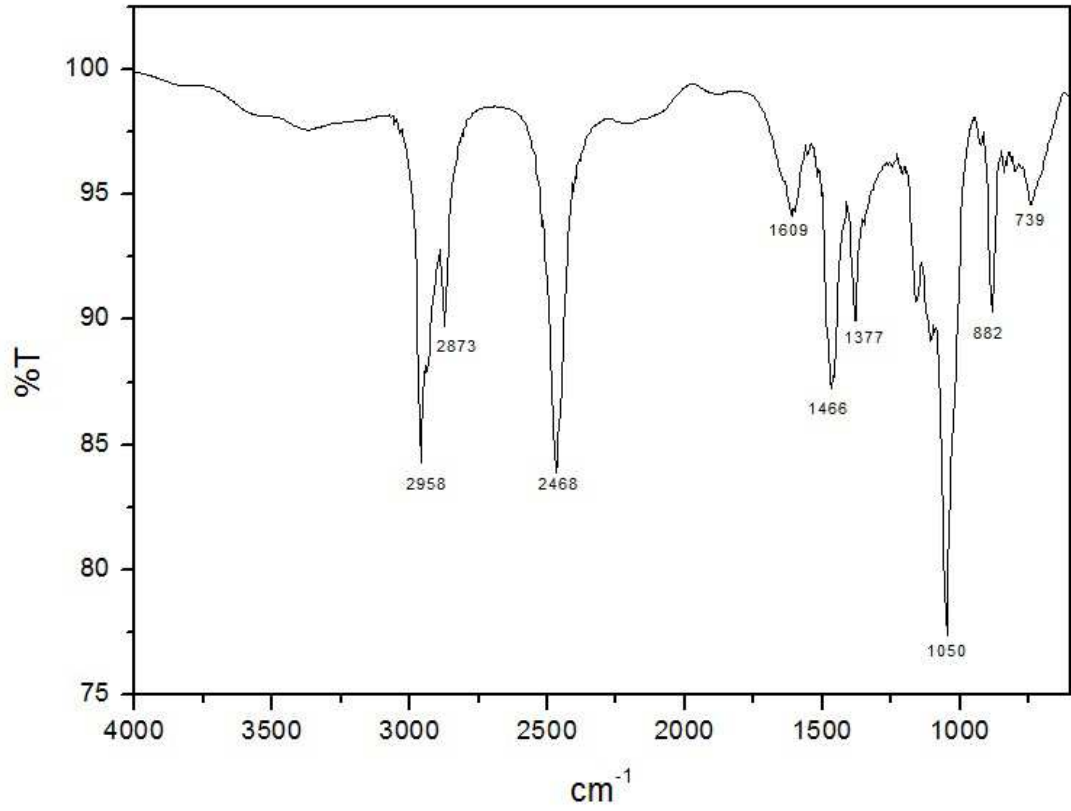
Şekil A.37 : 14 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



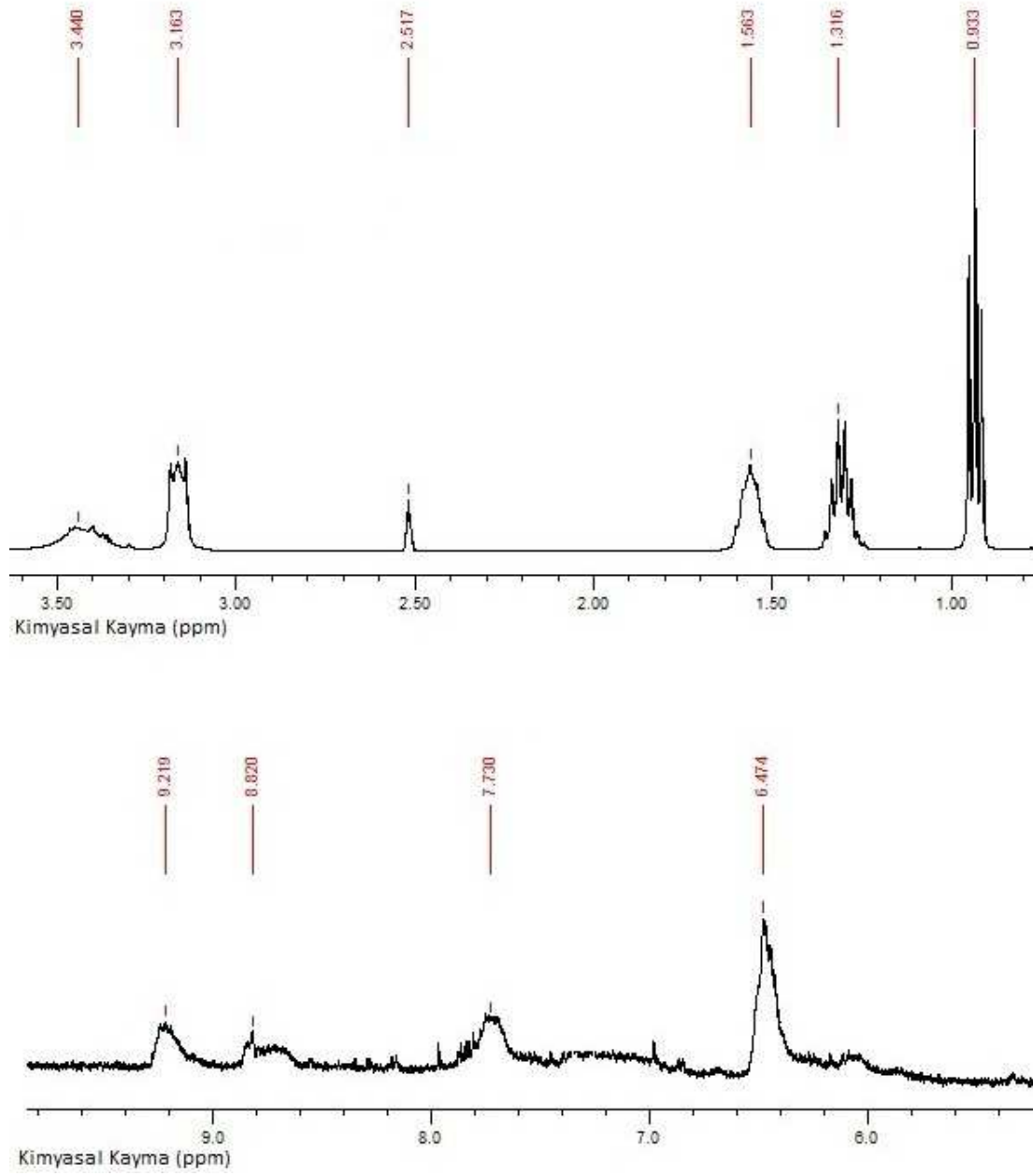
Şekil A.38 : 14 bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



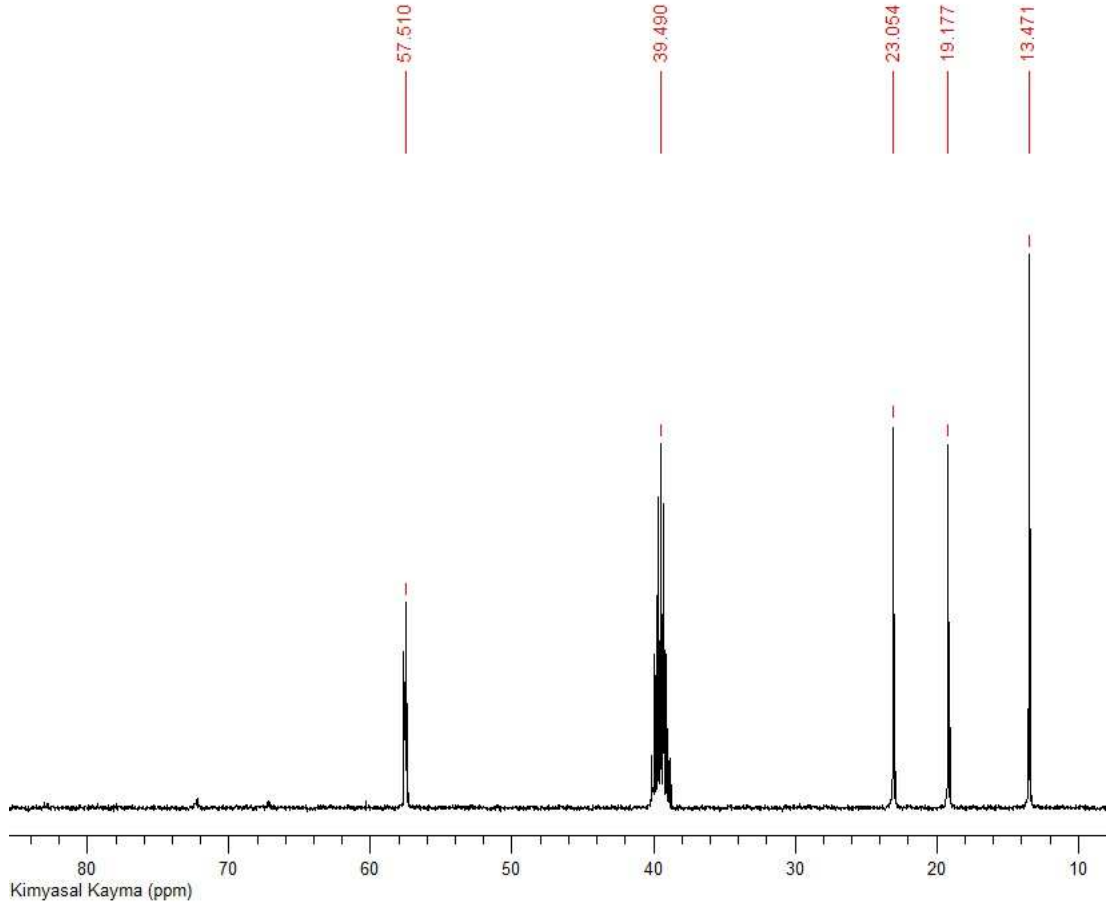
Şekil A.39 : 14 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



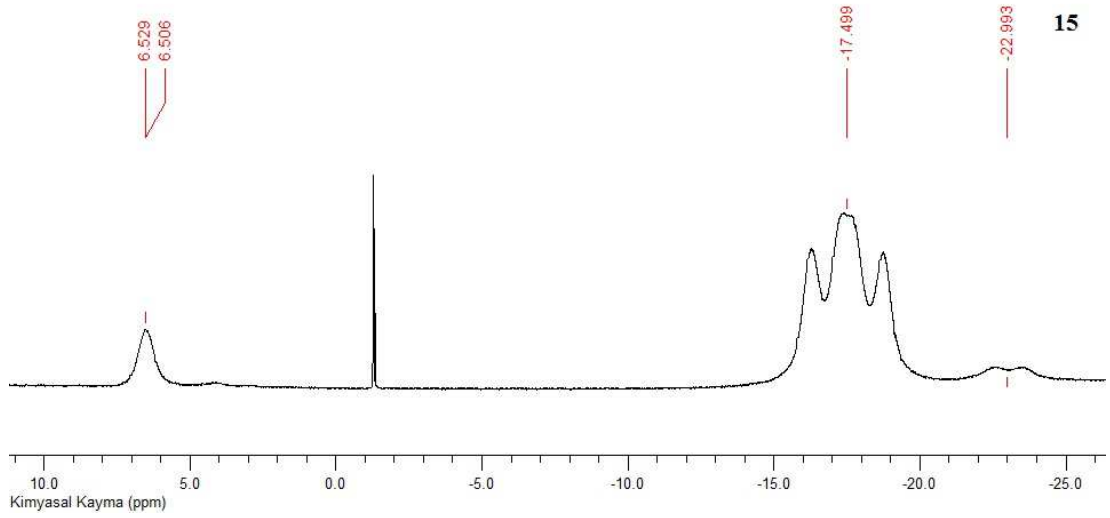
Şekil A.40 : 15 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



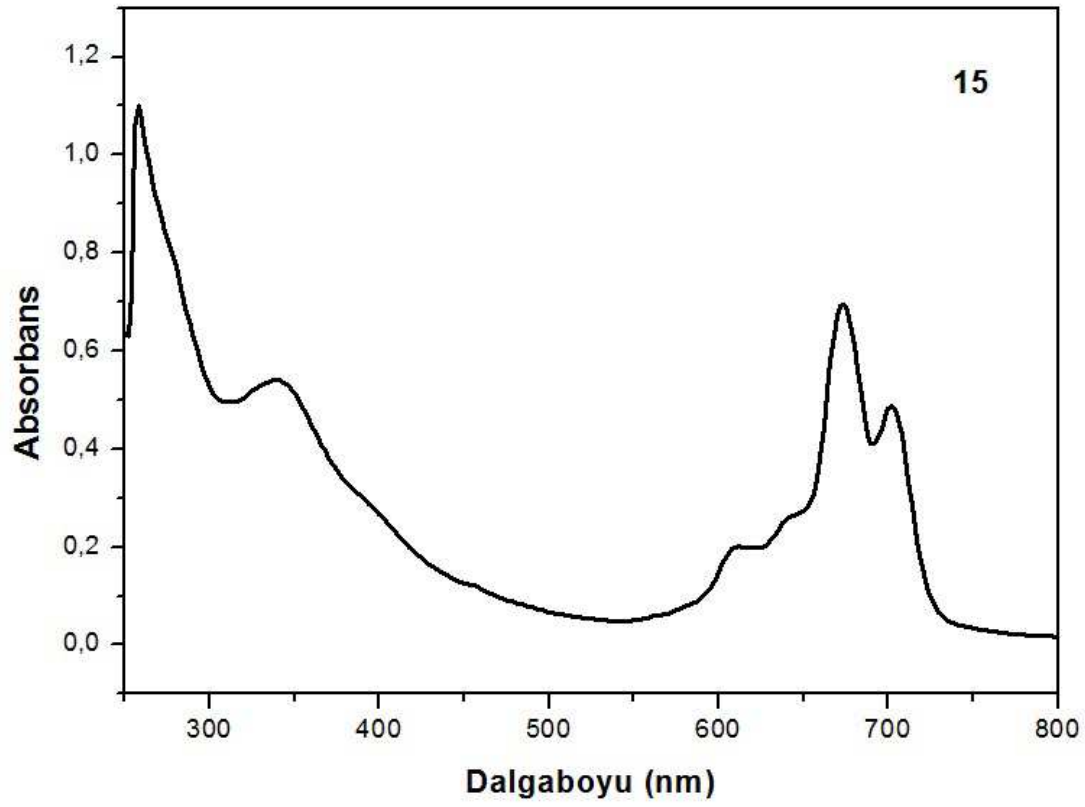
Şekil A.41 : 15 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



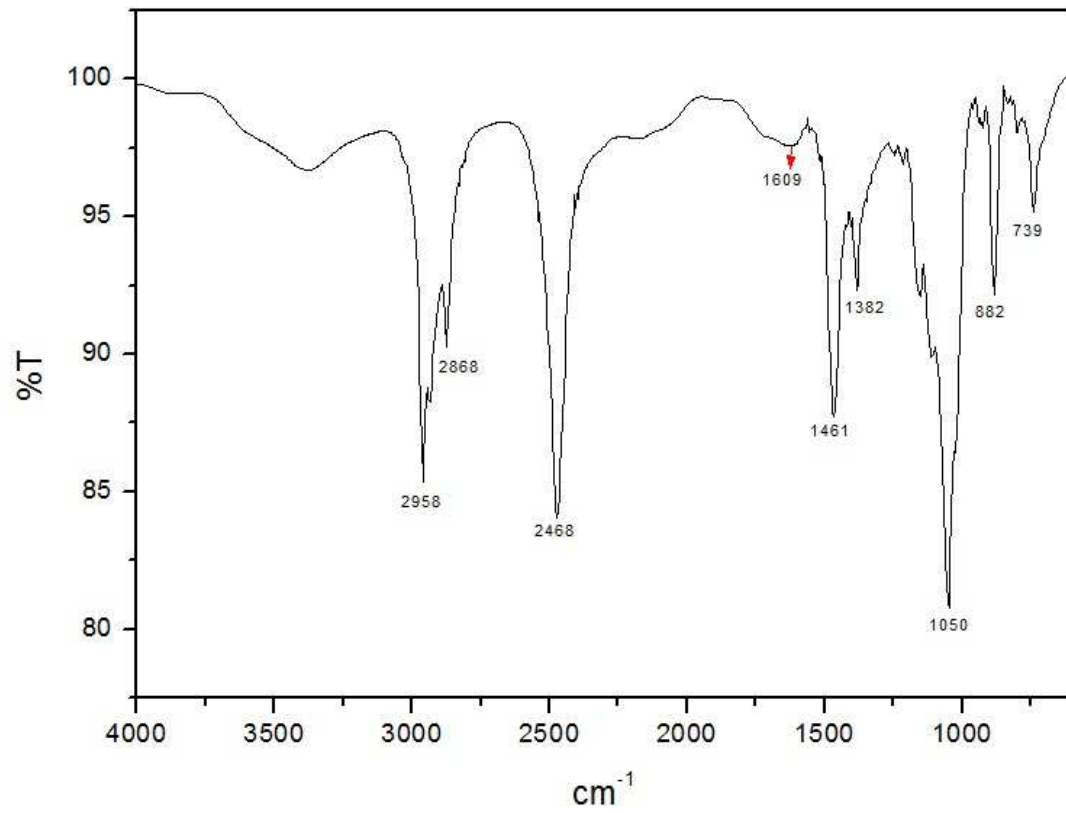
Şekil A.42 : 15 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



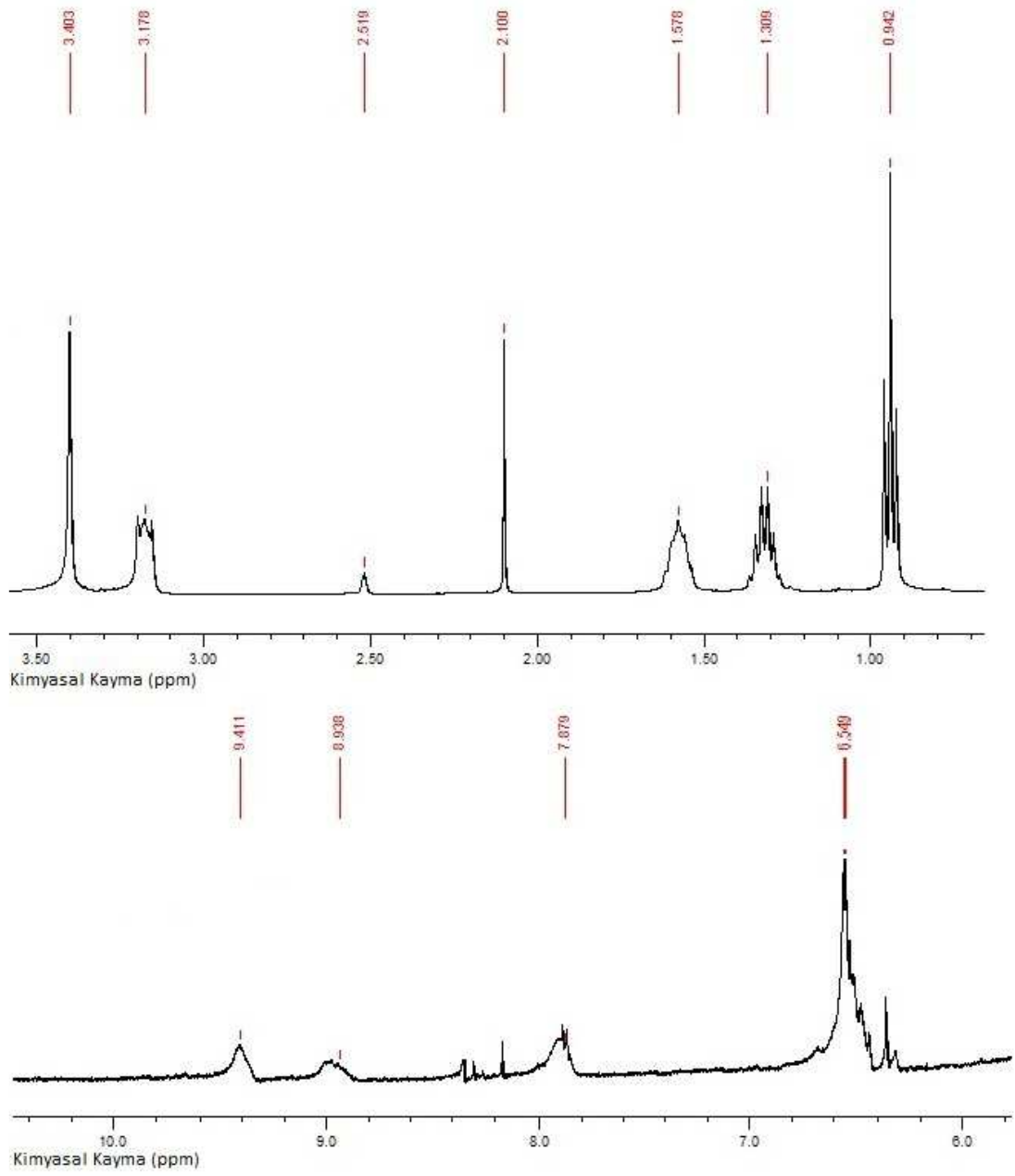
Şekil A.43 : 15 bileşiğine ait ^{11}B -NMR spektrumu.



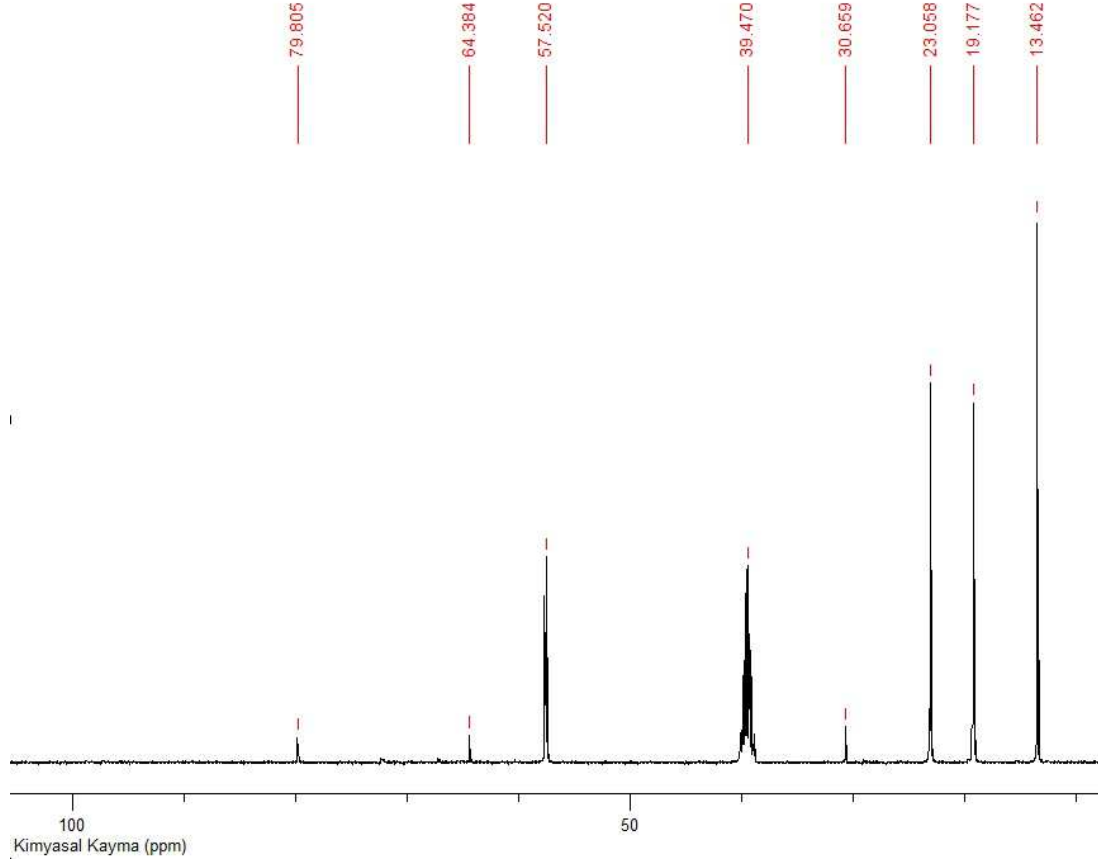
Şekil A.44 : 15 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



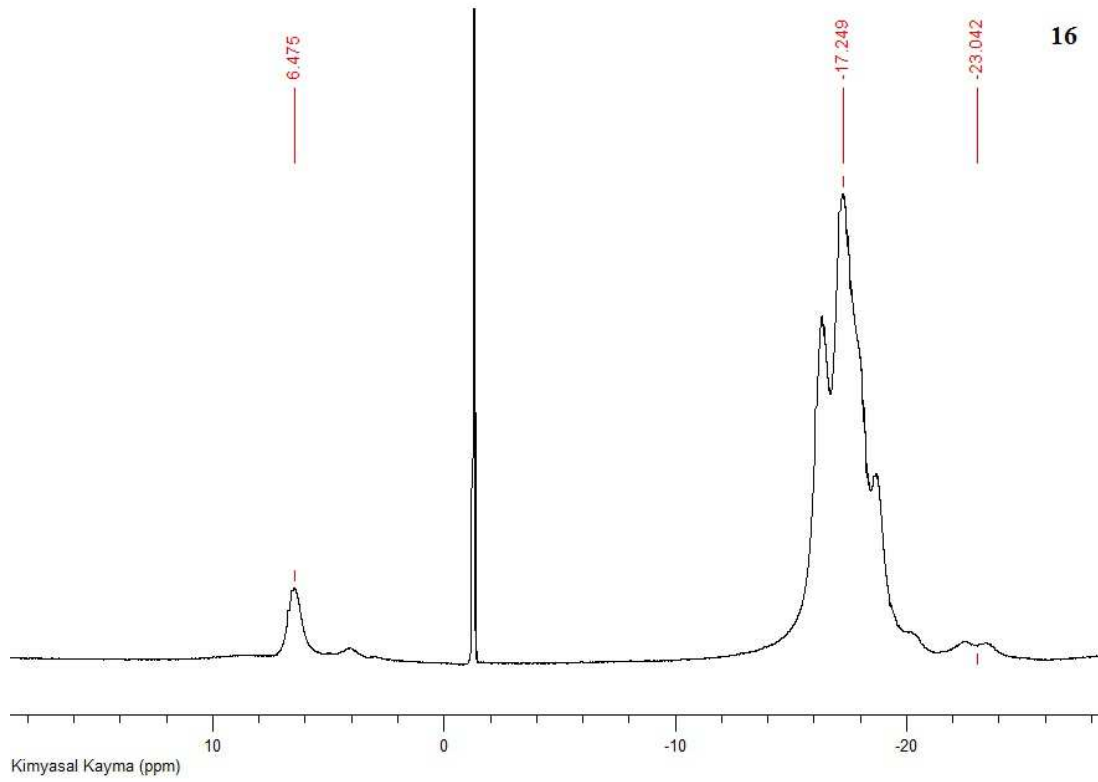
Şekil A.45 : 16 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



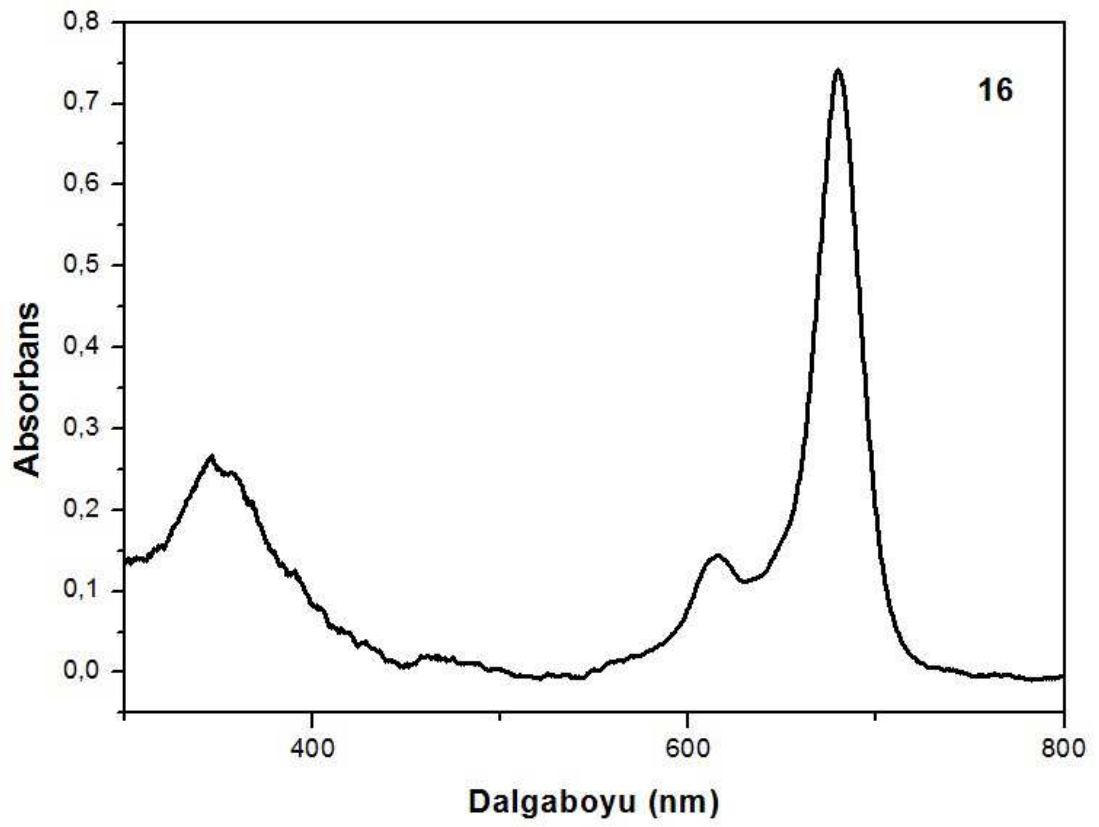
Şekil A.46 : 16 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



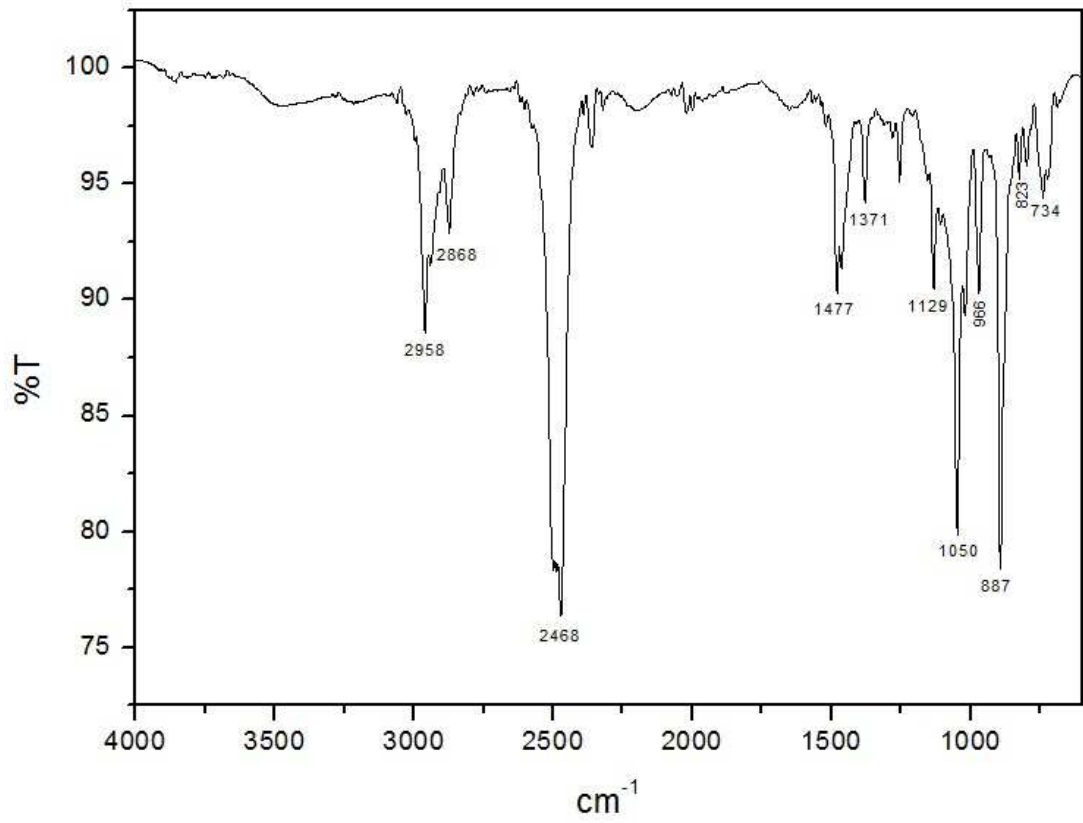
Şekil A.47 : 16 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



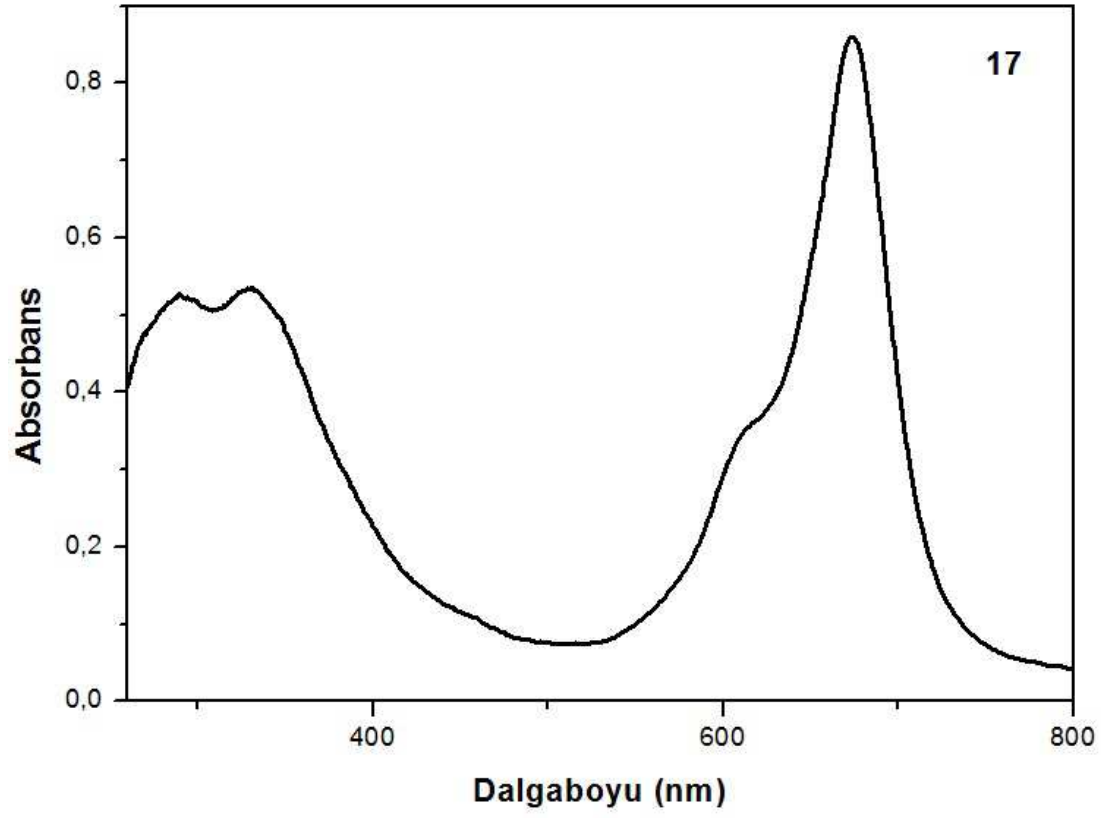
Şekil A.48 : 16 bileşiğine ait ^{11}B -NMR spektrumu.



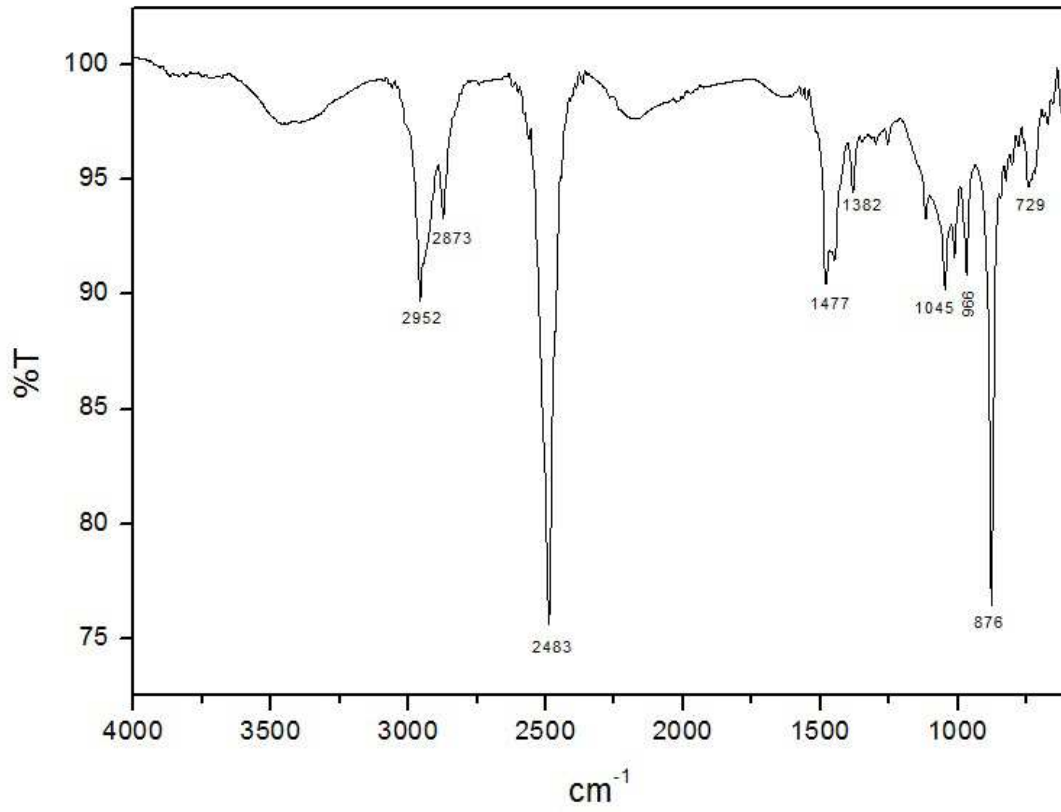
Şekil A.49 : 16 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



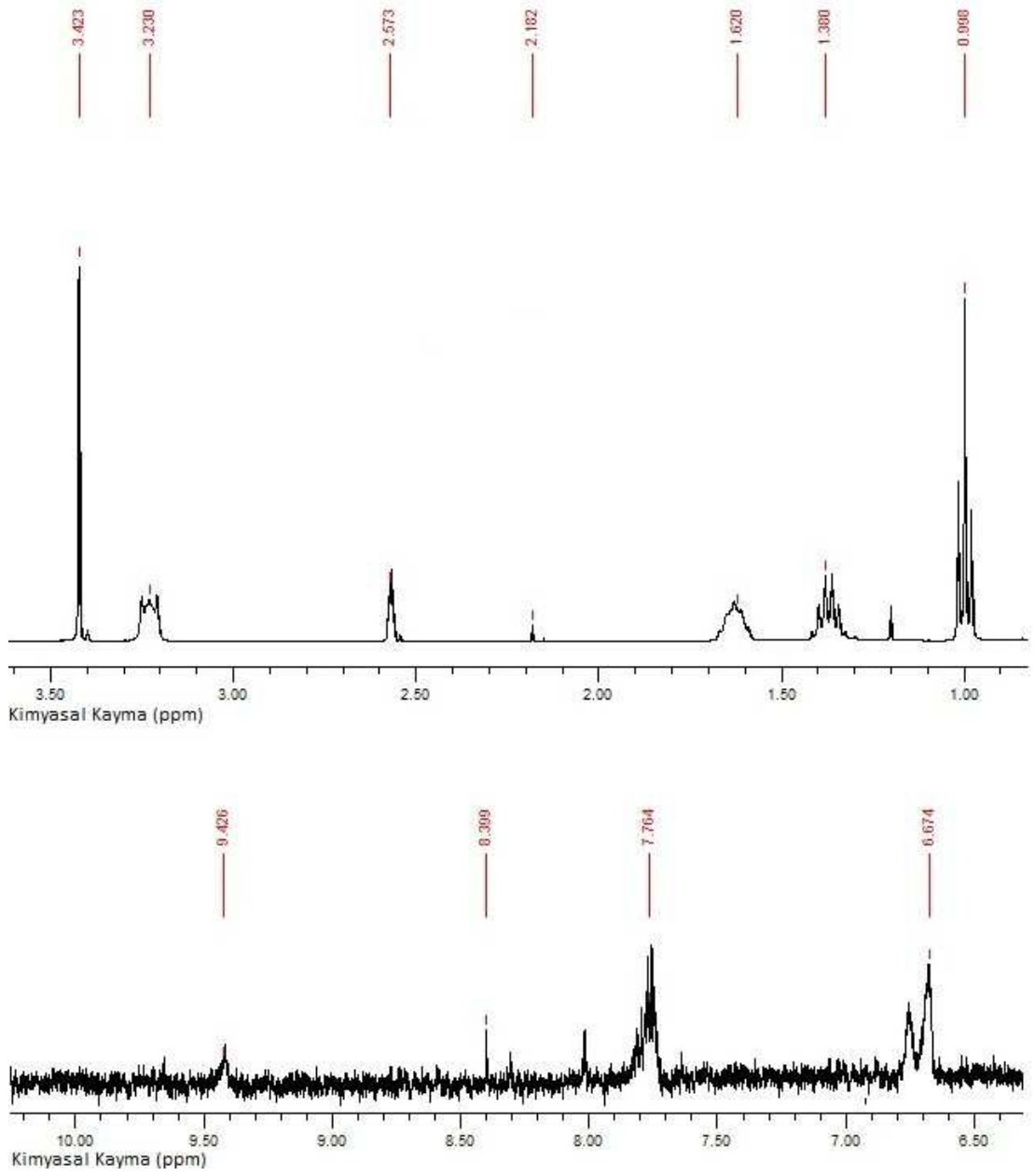
Şekil A.50 : 17 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



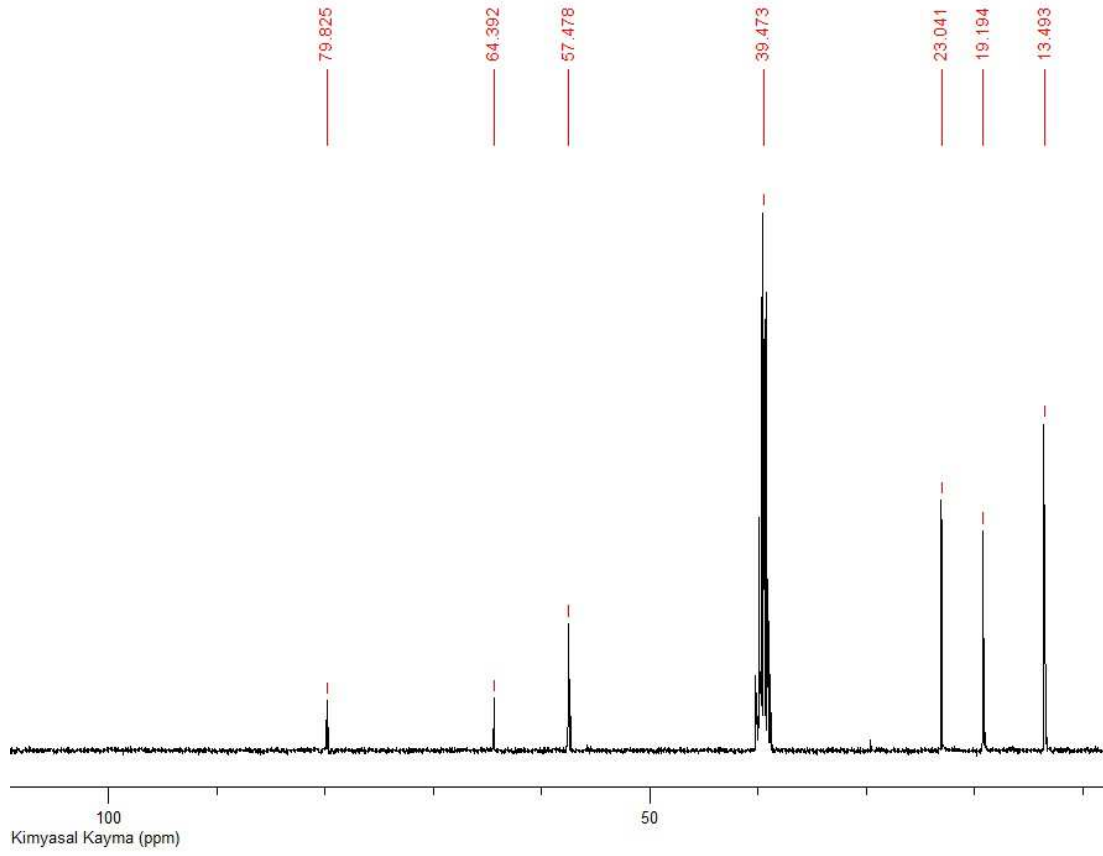
Şekil A.51 : 17 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



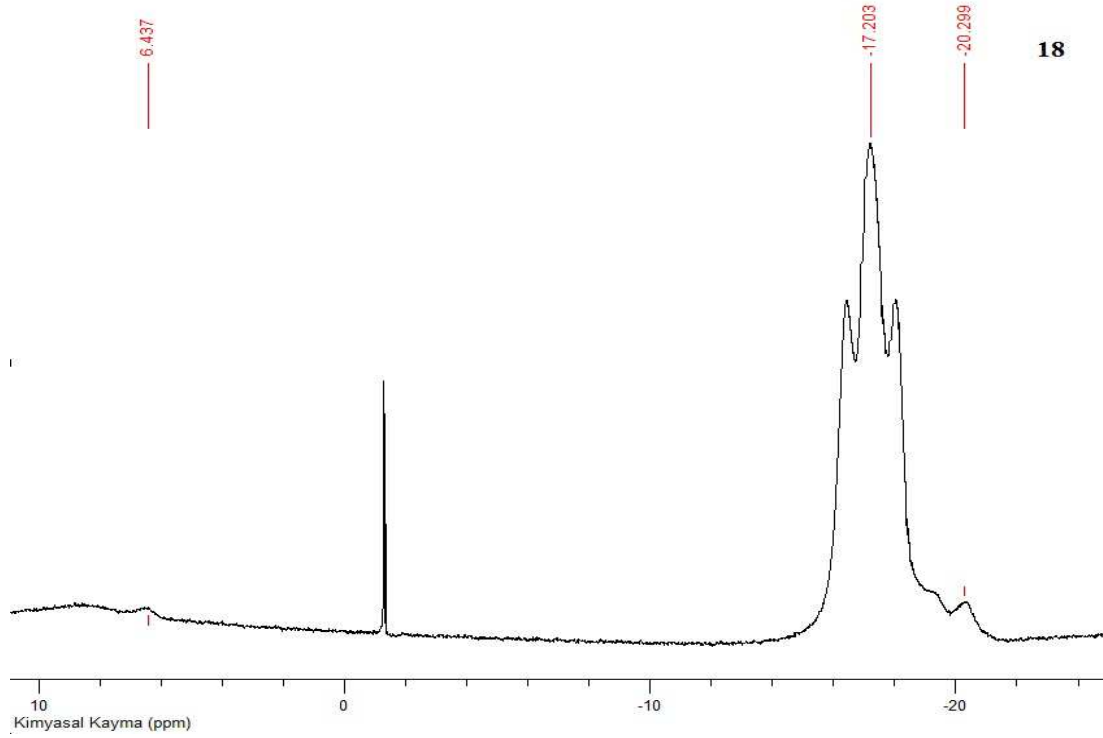
Şekil A.52 : 18 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



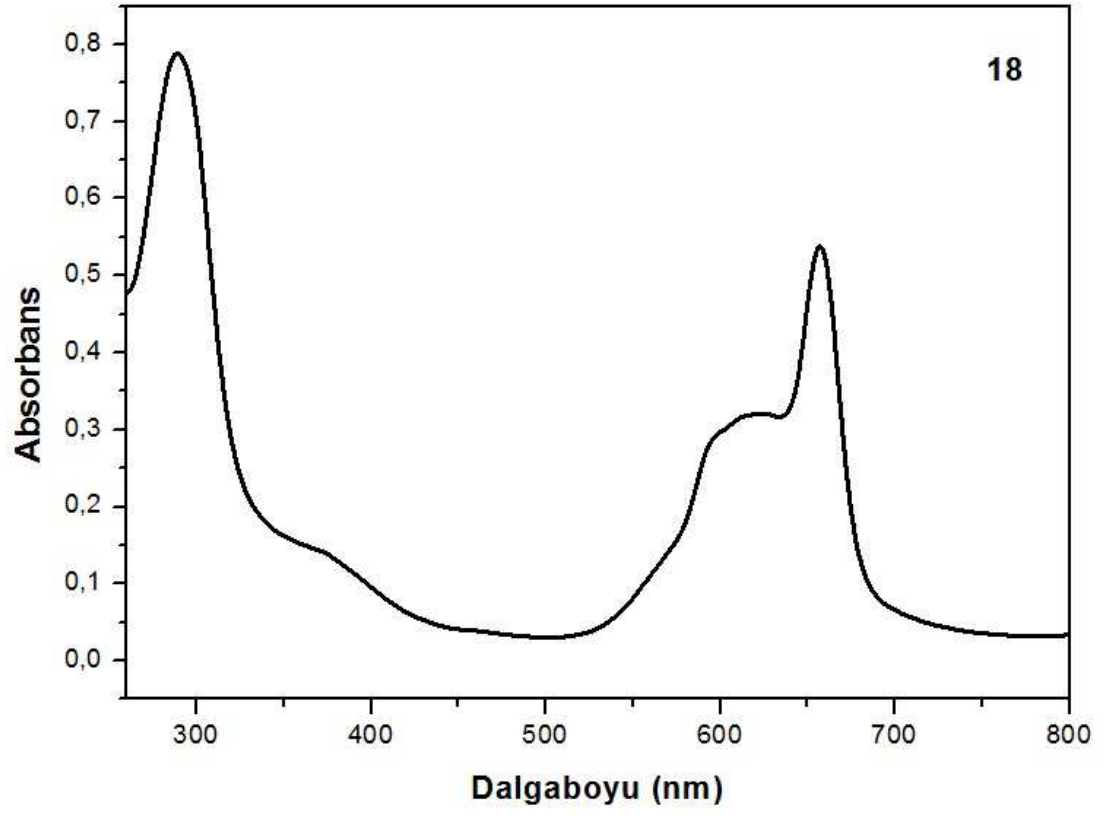
Şekil A.53 : 18 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil A.54 : 18 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil A.55 : 18 bileşiğine ait ^{11}B -NMR spektrumu.



Şekil A.56 : 18 bileşiğine ait UV-vis spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Bahar BİRSÖZ

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul, 03.05.1982

Adres: Bizimkent 186 Ada B1/09 Blok D:15,
Beylikdüzü/İstanbul

E-Posta: bbirsoz@gmail.com

Lisans: Fatih Üniversitesi Kimya Bölümü, 2004.

Yüksek Lisans: Fatih Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Programı, 2007.

Yayın Listesi:

- Bahar Birsöz, Anastasiya V. Efremenko, Anastasiya A. Ignatova, Ahmet Gül, Alexey V. Feofanov, Igor B. Sivaev, and Vladimir I. Bregadze (2013). New Highly-Boronated Zn(II)-Phthalocyanines: Synthesis and *in vitro* Study, Biochemical and Biophysical Journal of Neutron Therapy & Cancer Treatments, 1, 8-14.
- Bahar Birsöz, Ilgın Nar, Ahmet Gül. (2013). Synthesis, characterization and electrochemical investigation of phthalocyanines carrying 96 boron atoms, J. Orgmet. Chem., DOI: 10.1016/j.jorganchem.2014.01.004.
- Bahar Birsöz, A. Baykal, H. Sözeri, M.S. Toprak. (2010). Synthesis and characterization of polypyrrole–BaFe₁₂O₁₉ nanocomposite, Journal of Alloys and Compounds, 493, 481-485.
- Bahar Birsöz, Abdülhadi Baykal. (2008). X-Ray Diffraction, FTIR and Raman study of Strontium Boroarsenate, SrBaSO₅, Russian journal of inorganic chemistry, 53 (7), 1090 - 1093.
- Bahar Birsöz, Abdülhadi Baykal, Muhammed Toprak, Yüksel Köseoğlu. (2007). Synthesis, characterization and magnetic investigation of (NH₄)_{0.5}Mn_{1.25}(H₂O)₂[BP₂O₈].0.5H₂O, Central European Journal of Chemistry, 5(2), 536-545.
- Nermin Kasapoğlu, Bahar Birsöz, Abdülhadi Baykal, Yüksel Köseoğlu, Muhammed Toprak. (2007). Synthesis and magnetic properties of octahedral ferrite Ni_xCo_{1-x}Fe₂O₄ nanocrystals, Central European Journal of Chemistry, 5(2), 570-580.

Sunum Listesi:

- Ahmet Gül, Şennur Özçelik, Sükran C. Başeren, Bahar Birsöz, 2012: Synthesis and Characterization Of Boronated Tetrapyrroles and Their Applications, *Seventh International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-7)*, July 1-6, 2012 Jeju, Kore.
- Ahmet Gül, Bahar Birsöz, 2013: Bor Nötron Yakalama Terapisi için 8 adet dodekaboran içeren tetrasüstitüe Zn(II)-Ftalosiyanin sentezi ve karakterizasyonu, *IV. Ulusal Anorganik Kimya Günleri*, 30 Mayıs-2 Haziran, Tokat.
- Bahar Birsöz, Ahmet Gül. 2013: Novel tetrasubstituted phthalocyanines containing eight dodecaborane units for boron neutron capture Therapy, *44th World Chemistry Congress, IUPAC*, 11-16 Ağustos, İstanbul.