

**T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**ALFA-TOKOFEROL İLE SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ,
YAPI TAYİNİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elif KURT

TEMMUZ - 2021

**T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**ALFA-TOKOFEROL İLE SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ,
YAPI TAYİNİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elif KURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR

Temmuz – 2021

ETİK BEYAN

Kırkırelili Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez ve Proje Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum bilgileri, verileri ve dokümanları, değişik sonuç verebilecek şekilde araştırma araç gereçleri kullanmadan, işlem veya kayıt sonuçlarını değiştirmeden akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Elif KURT
27/07/2021

ÖZET

ALFA-TOKOFEROL İLE SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, YAPI TAYİNİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif KURT

Yüksek Lisans Tezi

Kırklareli Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Danışman: Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR

Temmuz 2021, 44 sayfa

Alfa-Tokoferol insanlarda E vitaminin biyolojik olarak aktif olan antioksidan bileşenidir. E vitamini, ilk olarak 1922’de Katharine Bishop ve Herbert M. Evans’ın yaptıkları çalışmalar doğrultusunda keşfedilmiştir. Tokoferoller, tokol çekirdeğinden türemiş olup aralarındaki farklılık, tokol çekirdeğine bağlı olan metil gruplarının sayısı ve konumu bakımından ileri gelmektedir. Farklı yapıdaki tokoferollerin, biyolojik etkinlikleri farklılık göstermektedir. Diğer tokoferollere göre kimyasal ve biyolojik olarak etkin olan tokoferol, α -tokoferoldür. Açık sarı renkli, viskoz ve hafif kokuludur. Alfa-tokoferoller, bitkisel yağda çözünen önemli bir antioksidandır. Antioksidanlar, serbest radikallerin insan vücudundaki hücrelere zarar vermesinin engeller.

Ftalosiyanimler (Pc), yeşil renkli, $18-\pi$ elektron konjuge sistemine sahip makro halkalı bileşiklerdir. Pc’lerin sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikler sayesinde çeşitli kullanım alanları vardır. Kanser tedavisinde yeni bir tedavi yöntemi olan fotodinamik terapi (PDT) alanında kullanımları yaygınlaşmıştır.

Tez çalışması Kırklareli Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirildi. İlk aşamada 3-/4- nitroftalonitril ile alfa-tokoferol bileşiklerinin süstitüsyon tepkimesinde iki adet yeni ftalonitril bileşiği sentezlendi. Daha sonra bu ftalonitril bileşiklerini kullanılarak çinko ve indiyum metalli Pc’ler periferik ve periferik olmayan konumlarda süstitüye olarak sentezlendi. FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve MALDI-TOF spektroskopik yöntemleriyle yapıları aydınlatılarak, fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri UV-Vis ve floresans spektrofotometre cihazları kullanılarak incelendi.

Anahtar Kelimeler: Alfa- Tokoferol, Metalli Ftalosiyanimler, PDT, Fotofiziksel özellikler, Fotokimyasal özellikler.

ABSTRACT

SYNTHESIS, STRUCTURE DETERMINATION AND INVESTIGATION OF SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF PHTHALOCYANINES SUBSTITUTED WITH ALPHA-TOCOPHEROL

Elif KURT

MSc Thesis

Kirklareli University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Supervisor: Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR

July 2021, 44 pages

Alpha-Tocopherol is a biologically active antioxidant component of vitamin E in humans. Vitamin E was first discovered in 1922 in line with the studies of Katharine Bishop and Herbert M. Evans. Tocopherols have been derived from the tocol core, and the difference between them is number and location of the methyl groups attached to the tocol core. Biological efficiency of different structure tocopherols is showing differences. According to other tocopherols, chemically and biologically effective tocopherol is α -tocopherol. It is light yellow in color, viscous and lightly scented. Alpha-tocopherols are vegetable oil-soluble and an important antioxidant. Antioxidants prevent free radicals from damaging cells in the human body.

Phthalocyanines (Pcs) are green colored, macrocyclic compounds with an 18- π electron conjugate system. Pc's have various usage areas thanks to their physical and chemical properties. Its use in the field of photodynamic therapy (PDT) which is a novel operation method has become widespread in cancer treatment. It is applied to cancer patients alone or together with traditional cancer methods.

This Master's thesis study was carried out in Kirklareli University Advanced Technologies Application and Research Center Laboratory. In the first step, two new phthalonitrile compounds were synthesized from the substitution reaction of 3-/4-nitrophthalonitrile and alpha-tocopherol compounds. Then using these phthalonitrile compounds, peripherally and non-peripherally substitute, zinc and indium metal phthalocyanine compounds were synthesized. Their characterization were explained with FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ and MALDI-TOF spectroscopic methods, photochemical and photophysical properties were examined using UV-Vis and fluorescence spectrophotometer devices.

Keywords: Alpha- Tocopherol, Metallic Phthalocyanines, PDT, Photophysical properties, Photochemical properties.

TEŞEKKÜR

İlk olarak bu süreçte desteğini hiç esirgemeyen, bilgi birikimi ile desteğini hep hissettiğim, her duruma anlayıő ve bir yol gösteren, nezaketi ve sabrı için danıőmanım Sayın Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR'e

Desteęini her an hissettięim aileme,

Bu süreçte bana destek olan sevgili arkadaőım Ülkü YILDIRIM'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	X
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR	XIII
1. GİRİŞ	1
2. ALFA-TOKOFEROL (E VİTAMİNİ)	3
2.1. Tarihi	3
2.2. Tanımı ve Özellikleri.....	3
2.3. Alfa-Tokoferol'ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	5
2.4. Bir Antioksidan Olarak Alfa-Tokoferol	5
3. FTALOSİYANİNLER	7
3.1. Tarihi	7
3.2. Ftalosiyanınların Yapısı ve Özellikleri.....	7
3.3. Ftalosiyanınların Adlandırılması.....	10
3.4. Ftalosiyanınların (Pc) Sentez Metotları.....	11
3.4.1. Metalsiz ftalosiyanın (H ₂ Pc) sentezi.....	11
3.4.2. Metalli ftalosiyanın (MPc) sentezi	12
3.5. Ftalosiyanınların Kullanım Alanları.....	13
3.6. Ftalosiyanınların PDT Tedavisinde Kullanımı	14
3.6.1. Günümüzde fotodinamik terapinin uygulamaları	15
4. MATERYAL VE METOD	17
5. DENEYSEL BÖLÜM	19
5.1. Ftalonitril Sentezleri	19
5.1.1. 3-[(2,5,7,8-tetrametil -2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril sentezi.....	19
5.1.2. 4-[(2,5,7,8-tetrametil -2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril sentezi.....	22

5.2 Ftalosiyenin Sentezi	25
5.2.1. Non-periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyenin sentezi (3NZnPc).....	25
5.2.2. Non-periferal süstitüe indiyım (II) klorür ftalosiyenin sentezi (3NInPc).....	27
5.2.3. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyenin sentezi (4NZnPc)	29
5.2.4. Periferal süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin sentezi (4NInPc).....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
6.1. Sonuç	33
6.2. Öneriler	43
KAYNAKLAR	45



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 2.1. Alfa-tokoferol'e ait fiziksel ve kimyasal özellikler.....	5
Çizelge 6.1. Sentezlenen Pc'lerin fotokimyasal ve fotofiziksel değerleri	42
Çizelge 6.2. Sentezlenen Pc'lerin adsorpsiyon, emisyon ve uyarma değerleri	42



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2.1. Tokotrienol moleküler yapısı.....	3
Şekil 2.2. Tokoferol moleküler yapısı.....	4
Şekil 2.3. Alfa-tokoferol (vitamin E)'nin moleküler yapısı	4
Şekil 3.1. Ftalosiyanın ilk sentez yöntemi	7
Şekil 3.2. Ftalosiyanın perifer ve perifer olmayan konumları	8
Şekil 3.3. Metallsiz ftalosiyanın kimyasal yapısı	9
Şekil 3.4. Metalli ftalosiyanın kimyasal yapısı.....	9
Şekil 3.5. Ftalosiyanın isimlendirilmesi.....	10
Şekil 3.6. Metallsiz ftalosiyanın sentez yöntemleri	11
Şekil 3.7. Metalli ftalosiyanın sentez yöntemleri	13
Şekil 5.1. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2(4,8,12-trimetiltridesil-6-il)oksi]ftalonitril sentezi	19
Şekil 5.2. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	20
Şekil 5.3. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	20
Şekil 5.4. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	21
Şekil 5.5. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	21
Şekil 5.6. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	23
Şekil 5.7. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	23
Şekil 5.8. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	24
Şekil 5.9. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	24
Şekil 5.10. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]	25
Şekil 5.11. Non-perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi.....	26
Şekil 5.12. Non-perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın sentezi.....	28
Şekil 5.13. Non-perifer indiyum (II) klorür ftalosiyanın FT-IR spektrumu	29
Şekil 5.14. Perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi.....	30
Şekil 5.15. Perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın FT-IR spektrumu	31
Şekil 5.16. Perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın MALDI-TOF spekturumu	31
Şekil 5.17. Perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın sentezi.....	32
Şekil 6.1. Non-perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (3NInPc).....	34
Şekil 6.2. Non-perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (3NInPc).....	34
Şekil 6.3. Non-perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (3NInPc).....	35
Şekil 6.4. Non-perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (3NInPc).....	35
Şekil 6.5. Non-perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (3NZnPc)	36
Şekil 6.6. Non-perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (3NZnPc)	36
Şekil 6.7. Non-perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (3NZnPc)	37
Şekil 6.8. Non-perifer süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (3NZnPc)	37
Şekil 6.9. Perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (4NInPc)	38
Şekil 6.10. Perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (4NInPc)	38
Şekil 6.11. Perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (4NInPc)	39
Şekil 6.12. Perifer süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (4NInPc)	39

Şekil 6.13. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (4NZnPc).....	40
Şekil 6.14. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (4NZnPc).....	40
Şekil 6.15. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (4NZnPc).....	41
Şekil 6.16. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (4NZnPc).....	41



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
E_x	Uyarma
E_m	Emisyon
M	Metal
nm	Nanometre
Φ_F	Floresans Kuantum Verimi
Φ_{Δ}	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
Φ_d	Fotobozunma Kuantum Verimi
τ_F	Floresans Ömrü
τ_0	Doğal Işıma Ömrü
k_F	Floresans Oran Sabiti
Zn	Çinko
In	İndiyum

Kısaltmalar

Açıklamalar

$\alpha\text{-TOC}$	Alfa-Tokoferol
$^{13}\text{C-NMR}$	^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0] undek-7-ene
FT-IR	Kızılötesi Spektroskopisi
$^1\text{H-NMR}$	Proton Nükleer Magnetik Rezonans
H_2Pc	Metalsiz Ftalosiyenin
MPc	Metalli Ftalosiyenin

Pc	Ftalosiyenin
PDT	Fotodinamik Terapi
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV-Vis	Morötesi-Görünür Bölge Spektroskopisi



1. GİRİŞ

Ftalosiyanimler uygulamalı bilimlerde potansiyel önemi olan makrosiklik bileşiklerdir. Bazı kanser türlerinin Fotodinamik Terapi (PDT) ile tedavisinde mükemmel bir potansiyele sahiptirler (Oniszcuk, 2016). Pc'lerin çözünürlüğü merkezinde bulunan metal iyonu ile birlikte fiziksel, kimyasal özelliklerinin yanında sentezlenen liganda bağlanan süstitüenlere göre farklılık göstermektedir. Son zamanlarda Pc'lerin ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı olarak kanser tedavisinde PDT' de kullanılması ile önem kazanarak bu alanda çalışmalar yapılmaktadır (Senge, 2013).

Alfa-Tokoferol insanlarda E vitaminin biyolojik olarak aktif olan antioksidan bileşenidir. Alfa- Tokoferol çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyona karşı korunması ve biyolojik hücre hasarının önlenmesi gibi önemli rollere sahiptir (L. Zhang, 2019), (B. Mishra, 2019).

Bu çalışmada Alfa-Tokoferol bileşiğinin öncelikle 3-/4- nitroftalonitril ile tepkimesinden elde edilen ftalonitril türevleri üzerinden çinko(Zn) ve indiyum (In) metalli ftalosiyanim bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ftalosiyanimler saflaştırılıp yapıları tayin edildikten sonra spektroskopik ve fotokimyasal özellikleri (singlet oksijen, fotobozunma kuantum verimleri), Ultraviyole Visible (UV-vis) ve floresans spektroskopisi ile incelenmiştir.

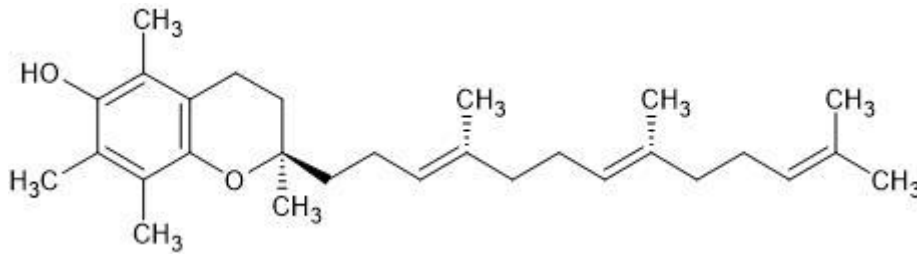
2. ALFA-TOKOFEROL (E VİTAMİNİ)

2.1. Tarihi

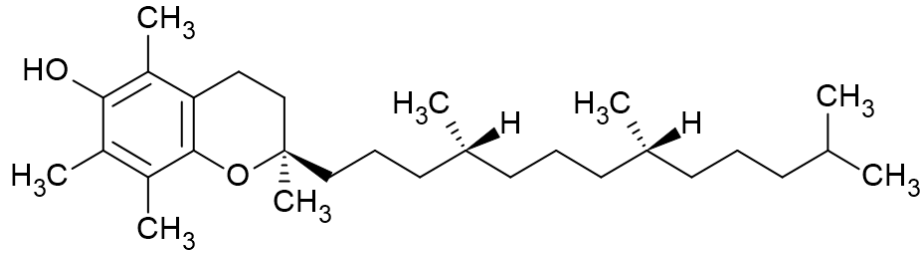
E vitamini, 1922’ de Katharine Bishop ve Herbet M. Evans’ın yaptıkları çalışmalar doğrultusunda ilk kez keşfedilmiştir. Evans ve Bishop beslenmenin sıçan üremesine etkisini incelerken üreme için gerekli bir faktör olan E vitaminini keşfetmiştir. Çalışmalarında bilinmeyen bir faktör olan E vitamini, ”X” maddesi olarak adlandırılmıştır. Daha sonra 1936 yılında izole edilmesinin ardından, tanımlanmıştır (Konger, 2006).

2.2. Tanımı ve Özellikleri

4-tokoferol ve 4-tokotrienol yapıları ile toplamda sekiz bileşik E vitamini aktivitesi göstermektedir. Bu formlar monometil (δ), dimetil (β veya γ) ve trimetil (α) tokoferoller ve aynı şekilde tokotrienol bileşikleridir. Tokoferoller, tokol çekirdeğinden türemiş olup aralarındaki farklılık tokol çekirdeğine bağlı olan metil gruplarının sayısı ve konumu bakımından ileri gelmektedir. Farklı formlardaki tokoferoller biyolojik etkinlikleri ile de farklılık göstermektedir. Doğada yaygın olarak bulunan vitamin E’nin kimyasal ve biyolojik açıdan en aktif formu alfa-tokoferoldür (Schneider, 2005).



Şekil 2.1. Tokotrienol moleküler yapısı

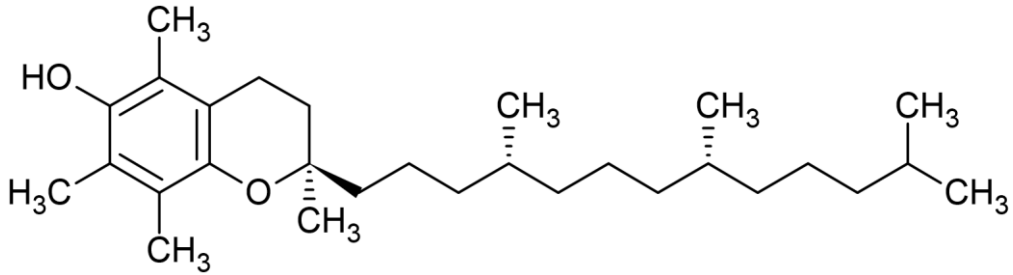


Şekil 2.2.Tokoferol moleküler yapısı

Tokoferoller, bir kromanol halkası ve izoprenoid zinciri içermektedir. Yağda çözünen bir vitamindir. İnsan vücudunda E vitamini sentezlenemez. Besinler ve takviyeler ile vücudun E vitamini ihtiyacı karşılanır (Al-Salih, 2013).

E vitamini sadece bitkiler tarafından üretilmektedir. Tokoferoller in yoğun olarak sentezlendiği yüksek bitkiler gibi fotosentez yapan organizmalardır. Tüm yeşil dokularda önemli kısımları bulunur, fakat çoğunlukla tohumlarda oluşturulurlar (Altınır, 2017).

Tüm tokoferol ve tokotrienoller için E vitamini genel bir tanımlamadır. Tokofereoller, oda sıcaklığında viskoz yağlardır ve açık sarı renklidir. Suda çözünmezler fakat aseton, alkoller, kloroform, heksan, tetrahidrofuran (THF) gibi organik çözücülerde ve bitkisel yağlarda çözünürler (Craft, 2016).



Şekil 2.3.Alfa-tokoferol (vitamin E)'nin moleküler yapısı

2.3. Alfa-Tokoferol'ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Alfa-Tokoferol'e ait fiziksel ve kimyasal özellikler Çizelge 2.1.'de verilmiştir (Fiume, 2002).

Çizelge 2.1. Alfa-tokoferol'e ait fiziksel ve kimyasal özellikler

Özellik	Tanımlama	Referans
Fiziksel Özellikler	Hafif kokulu, viskoz ve yağlı sıvı	CTFA 1999a
Kimyasal Formül	$C_{29}H_{50}O_2$	Wenninger and McEwen 1997
Molekül Ağırlığı	430,7 g/mol	BASF 1994a
Erime Noktası	3°C	BASF 1994a
Kaynama Noktası	200°C -220 °C (0,1mm Hg)	CTFA 1999a
Çözünürlük	Eter, kloroform,aseton ve bitkisel yağlarda kolayca çözünür, suda hemen hemen çözünmez.	CTFA 1999a
Yoğunluk	0,947-0,958 (25 °C)	CTFA 1999a
Kırılma İndeksi	1,503-1,507 (25 °C)	CTFA 1999a
Asit Değeri	1,0 max.	Henkel 1996
Parlama Noktası	Yaklaşık olarak 260 °C	BASF 1995
Kararlılık	Işığa ve oksijene duyarlı	CTFA 1999a

2.4. Bir Antioksidan Olarak Alfa-Tokoferol

Tokoferollerin bilinen en önemli özelliklerinden biri antioksidan olmasıdır. Tokoferollerin ve tokotrienollerin antioksidan aktivitesi (kromanoller olarak gruplandırılmış olup) esas olarak fenolik hidrojenlerini serbest radikallerine dönüştürme kabiliyetlerinden kaynaklanmaktadır. Antioksidan aktiviteleri karşılaştırıldığında en etkin bileşen alfa-tokoferol'dür (Kamal-Eldin, 1996).

Fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halka alfa-tokoferol'ün aktif bölgesidir. Bu halkanın hidrojeni, peroksidasyona uğrayan çoklu doymamış yağ asidinin sahip olduğu peroksil radikallerine vererek zincir reaksiyonun kırılması ile antioksidan etkiler gözlenir. Alfa-tokoferol'ün kolay oksitlenebilme özelliği vardır (İriş C., 2019).

Vitamin E gelişme, üreme, çeşitli hastalıkları önler ve dokulardaki bütünlüğün korunmasına yardımcı olmakta işlevseldir (Altınar, 2017).

Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda alfa- tokoferolün kanser riskini düşürüldüğü ortaya koyulmuştur. Vitamin E sahip olduğu antikanserojik özelliği ile bazı kanser türlerinin büyümesini önlemektedir (Yang, 2012),(Gaziano, 2009).



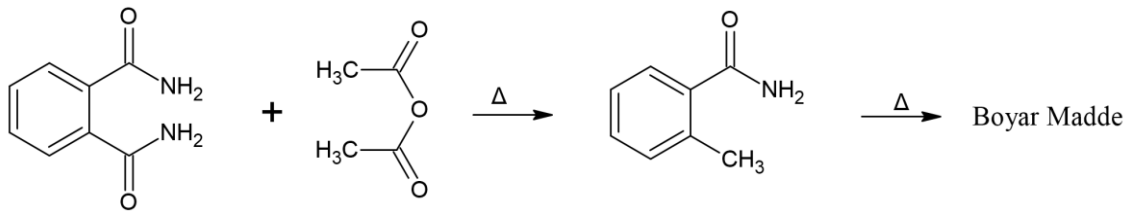
3. FTALOSİYANİNLER

3.1. Tarihi

Ftalosiyeninler araştırmacı Braun ve Tcherilac tarafından ilk kez 1907 yılında sentetik olarak elde edilen önemli boyar madde gruplarındandır. Asetilanhidrit ve ftalimid reaksiyonu ile o-siyanobenzamid sentezlenmesi sonucunda yan ürün olarak tesadüf eseri sentezlenmiştir (Bkz. Şekil 3.1.), (Moser F. , 1983).

20 yıl sonrasında, ilk defa o-dibromobenzen ile bakır siyanürün 200 °C'ye ısıtılmasıyla mavi renge sahip ve çözünmeyen bir bakır metalli ftalosiyenin bileşigi sentezlenmiştir. Ancak yapısı aydınlatılmamıştır. 1928 yılında, ftalik anhidrit ile amonyak bileşikleri ftalimid üretimi sırasında mavi-yeşil renge sahip bir kirlilik gözlemlenmiştir. Bu kirliliğin, demir metali ile ftalamid bileşiginin tepkimesi ile oluşan yan ürün olması ile birlikte kararlı ve çözünmeyen bir boyar madde özelliği sahip olduğu gözlenmiştir. 1929'dan 1933 yılına kadar Linstead ve grubu ftalosiyeninler üzerinde yaptıkları çalışmalar doğrultusunda ftalosiyeninlerin yapıları aydınlatılmıştır (Yılmaz, 2017).

Ftalosiyenin sözcüğünün kelime anlamı, Yunan terimleri olan nafta (kaya yağı) ve siyanin (koyu mavi) sözcüklerinden ileri gelmektedir.1933'te ilk defa Prof. Reginald P. Linstead, metalli ve metallsiz ftalosiyeninlerin türevlerinden meydana gelen organik bileşikleri tanımlayarak ftalosiyenin (Pc) ismini kullanmıştır (Thomas, 1990).



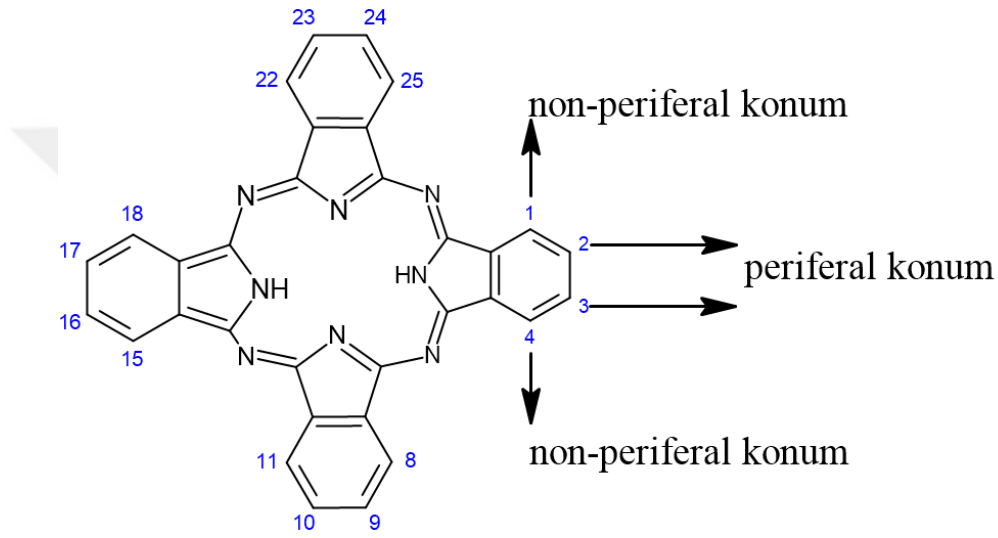
Şekil 3.1. Ftalosiyeninlerin ilk sentez yöntemi

3.2. Ftalosiyeninlerin Yapısı ve Özellikleri

Ftalosiyeninler, 18- π elektron konjuge sistemine sahip makro halkalı bileşikler ve bunların çeşitli metal kompleksleridir (Alemdar, 2010).

Renkleri maviden sarımtırak yeşile dek değişim gösteren ftalosiyanimler (Pc), (Moser & Thomas, 1983), yapı bakımında porfinlere benzeyen hemoglobin, vitamin B₁₂ gibi doğal bulunmazlar (Stillman & Thomson, 1974).

Pc'ler çekirdeğinde bir boşluğa sahiptir. Ftalosiyanimlerin sahip olduğu çekirdek boşluğuna yetmişten fazla değişik metalin ikame olmasıyla birlikte farklı işlevsel gruplar benzen halkasının periferal veya non-periferal kısımlarına bağlanarak farklı kombinasyonlarla, farklı özelliklere sahip ftalosiyanim bileşiklerinin sentezlenmesi mümkün olur (Gürek, 1996).



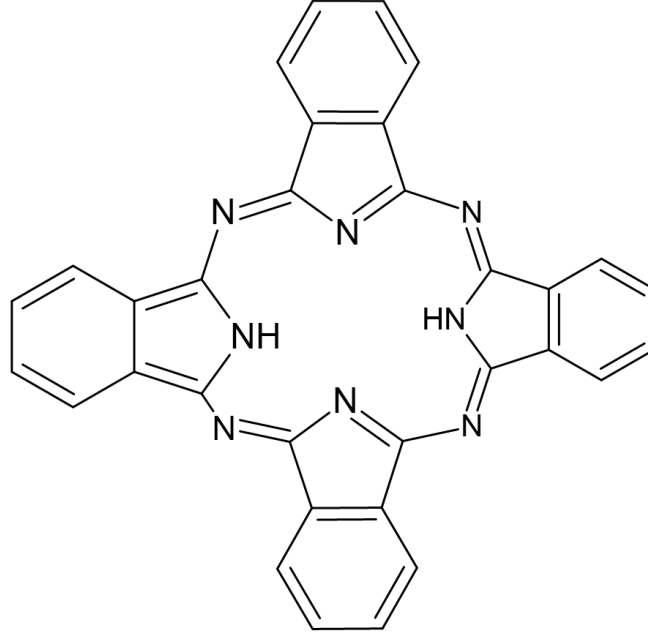
Şekil 3.2. Ftalosiyanimlerin periferal ve periferal olmayan konumları

Ftalosiyanimlerin sahip olduğu makrosiklik yapı güçlü konjügasyona neden olmaktadır. Bu güçlü çekim ftalosiyanim halkasının her yanına yayılarak oluşan kuvvetli konjügasyon ile ftalosiyanimlere önemli özellikler kazandırır. Ftalosiyanimler kimyasal, termal olarak kararlılık, fotokararlılık, düzlemsellik ve kırmızı bölgede yüksek molar absorpsiyon katsayısı gibi birçok önemli özelliğe sahip olur (Demirbaş, Akyüz, Akçay, Bekircan, Koca, & Kantekin, 2018).

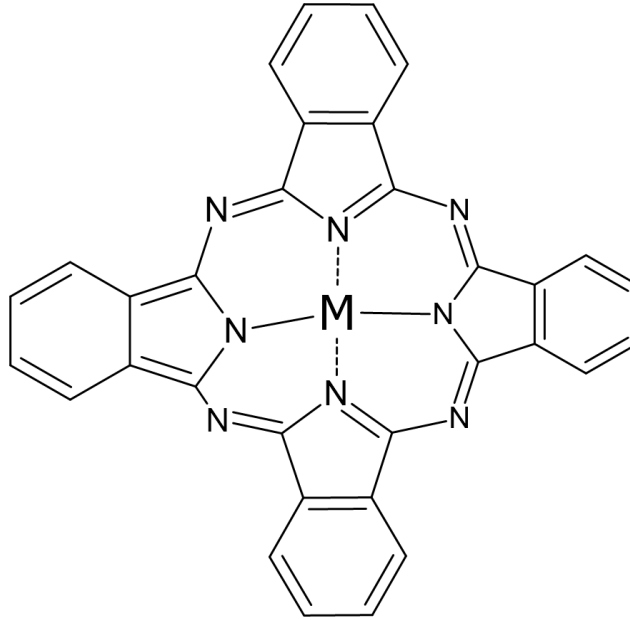
Ftalosiyanimler, 400-500 °C aralığında havada önemli bir bozulma göstermezler. Çoğu metal kompleksi 900 °C'ye kadar vakum altında dekompoze olmaz. Güçlü asit ve bazlar karşısında dayanıklıdır. Makrosiklik yapı yalnızca güçlü dikromat veya seryum tuzlarının ftalik asit veya ftalamide parçalanması ile bozunur (Çamur, 2005).

Bu sebeple, güçlü konjüge π bağları nedeniyle ftalosiyanimler makrosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır (Keleş, 2017).

Ftalosiyenin yapısındaki 18 π elektron sisteminin $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi sırasında ultraviyole (UV) bölgesinde 400-700 nm aralığında güçlü absorpsiyon gözlenir. UV-Vis spektrumunda gözlenen bu piklerden biri 600-700 nm'de Q Bandı, diğeri ise 300-350 nm'de B bandıdır (Yalçinkaya, 2010).



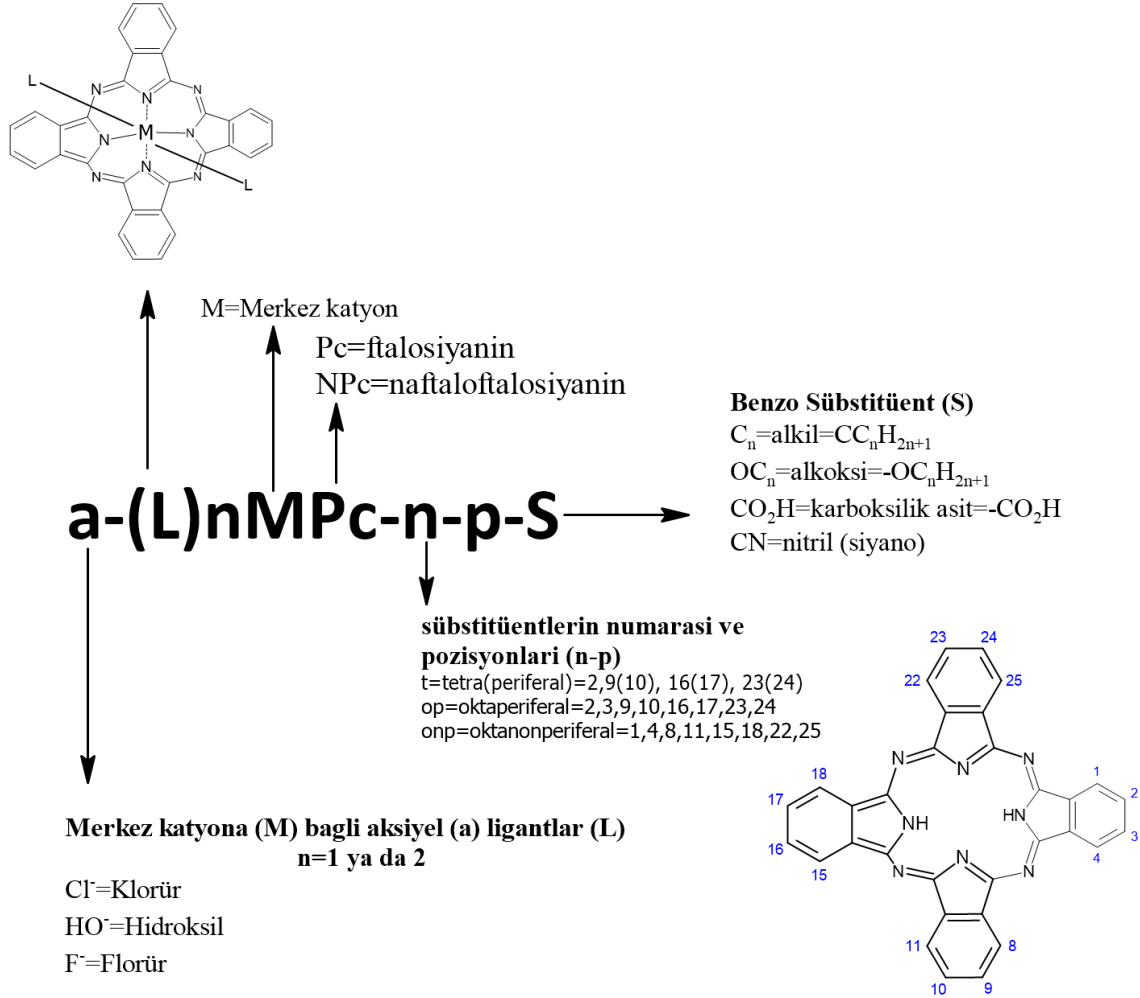
Şekil 3.3 Metalsiz ftalosiyenin kimyasal yapısı



Şekil 3.4. Metalli ftalosiyenin kimyasal yapısı

3.3. Ftalosiyeninlerin Adlandırılması

Ftalosiyenin bileşiklerinin şematik isimlendirilmesi aşağıda(Şekil 3.5.) verilmiştir (Mckeown, 1998).



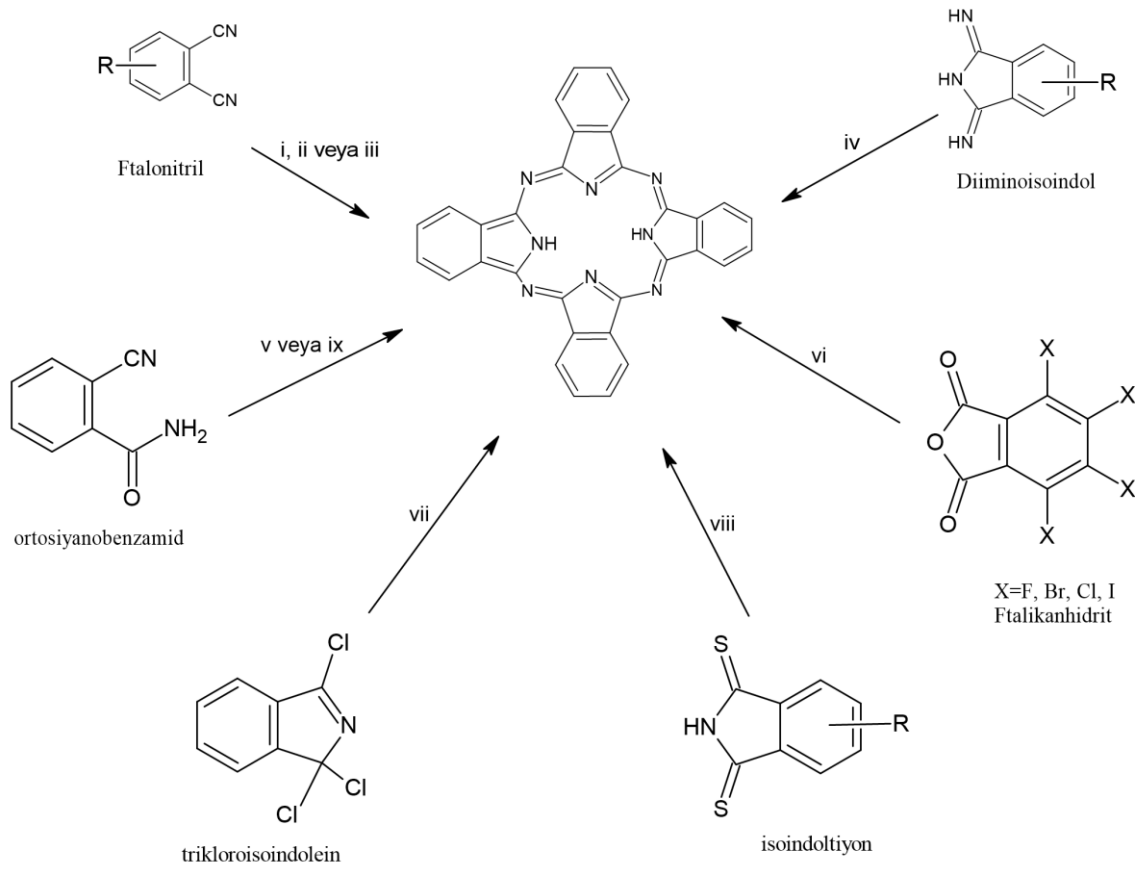
Şekil 3.5. Ftalosiyeninlerin isimlendirilmesi

3.4. Ftalosiyanın (Pc) Sentez Metotları

3.4.1. Metalsiz ftalosiyanın (H₂Pc) sentezi

Alkali metaller ve toprak alkali metaller, metal içermeyen ftalosiyanın sentezinde kullanılabilir. Bu tür ftalosiyanınlerdeki merkezi metal iyonu, bir asit protonu ile kolaylıkla yer değiştirebilir (Erdoğan, 2014).

H₂Pc'ler birçok farklı başlangıç maddesinden (Bkz. Şekil 3.6.) pek çok farklı yöntemle elde edilebilir.



Şekil 3.6. Metalsiz ftalosiyanın sentez yöntemleri

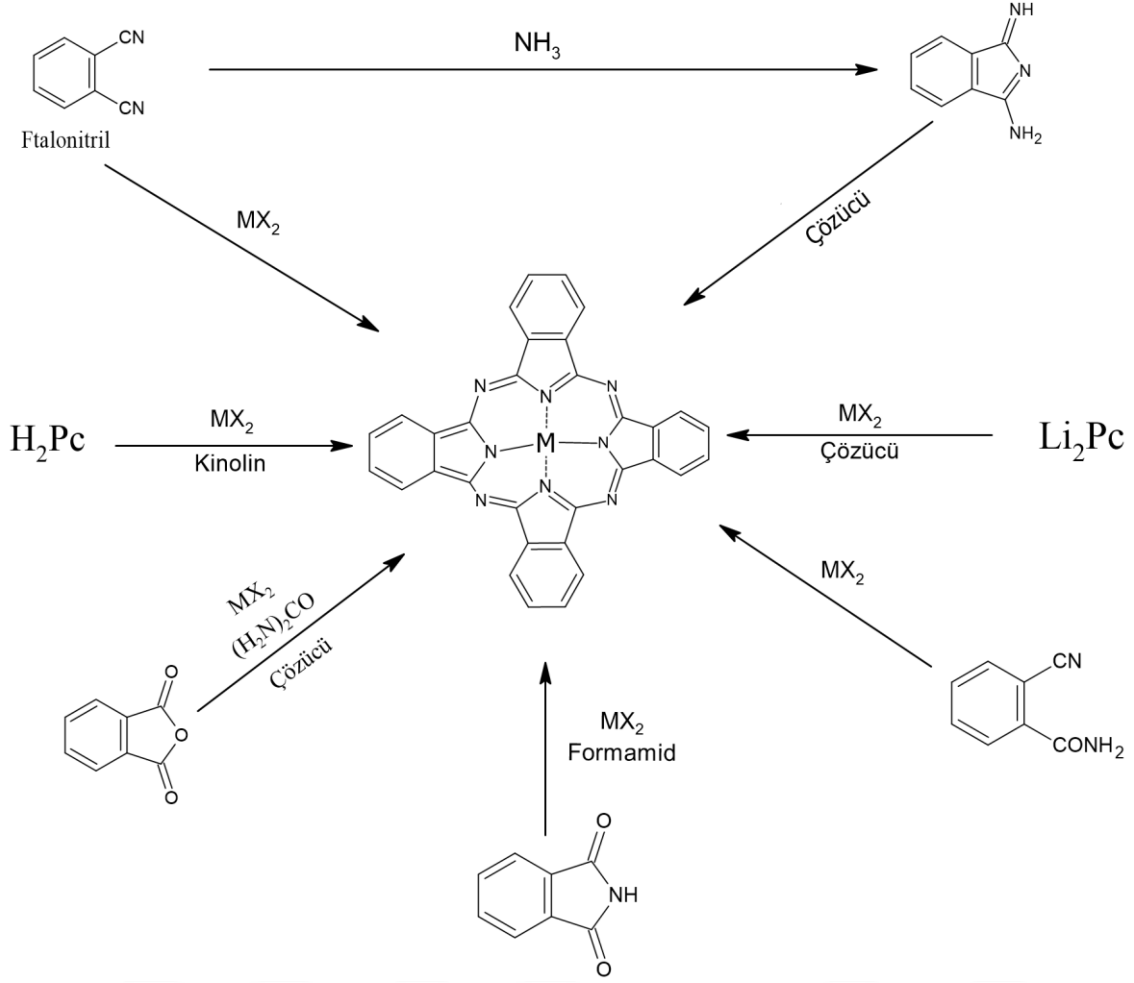
- (i): Li(k) ve 135-140 °C' kaynayan pentanol, daha sonra suda asit hidrolizi,
- (ii): Hidrokinon ile eş zamanlı ısıtma,
- (iii): 1,8-Diazobisiklo (4.3.0) on-5-en (DBN) içinde ısıtma veya pentanol ile ısıtma
- (iv): Pentanol veya 2-(dimetilamino)etanol (DMAE) içinde kaynatma,
- (v): Etil alkolde kaynatma,

- (vi): 1-klornaftalin, üre, Co, 263 °C'de ısıtma veya Nitrobenzen, üre, ZnCl₂ karışımı,
- (vii): DMF, Hidrokinon ve trietanolamin (TEA) ile diiminoizindol ile ısıtma,
- (viii): 80-90 °C'de diiminoizindol ve DMAE ile ısıtma,
- (ix): Mg, Sb, MgO veya MgCO₃ beraberinde 240 °C'de ısıtma daha sonra asit hidrolizi (Özdemir & Özgüney, 2017).

3.4.2. Metalli ftalosiyanın (MPc) sentezi

MPc'lerden, H₂Pc'e göre çok daha kolay ve daha fazla verimli ürünler sentezlenir. Metalli ftalosiyanın ürünlerinin veriminin yüksek olması reaksiyon sırasında metalinin yaptığı template etkiden kaynaklanmaktadır. Bu etki sayesinde reaktantlar uygun pozisyon ile birbirine bağlanır. Metalli ftalosiyanın sentezinde n-pentanol veya benzer alkoller kullanılır. Reaksiyon, n-pentanol veya benzer alkollerin kaynama sıcaklığında oluşur. Gene olarak, bazik katalizör DBU kullanılır. MPc'lerin iletkenlikleri çok iyidir. Ayrıca çok kaliteli ince film oluşturma eğiliminde olduğundan günümüzde metalli ftalosiyanın sentezi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır (Hanack, 1991).

MPc'lerin sentez yöntemlerinin şeması (Bkz Şekil 3.7.) aşağıda verilmiştir.



Şekil 3.7. Metalli ftalosiyanınların sentez yöntemleri

3.5. Ftalosiyanınların Kullanım Alanları

Ftalosiyanınlar sentetik yöntemler ile elde edilir. Ftalosiyanınlar birçok önemli fiziksel ve kimyasal özellik gösterirler. Yüksek elektron transferi yeteneğinin bir sonucu olarak (Aydın, 2017), 1907 tarihinde yapılan ilk sentezin ardından, mavi-yeşil pigment olarak kullanılmasının yanı sıra, reaksiyon katalizleme, optik veri toplama, nükleer kimyada uygulamaları, kimyasal sensör, Langmuir Blodgett filmlerinde (LBF), kanser tedavisi için fotodinamik reaktif olarak kullanılmaktadır. Görünür ışığı yakalayan ve kızılötesi (Ir) ışınların geçmesine izin veren optik filtreler, metalli veya metallsiz ftalosiyanın kullanılarak üretilir. Ftalosiyanınlar, koku adsorplayıcı filtrelerde, korozyon önlemede, fotovoltaik hücrelerinde yük ayırımında, sıvı kristal göstergelerinde, fotoiletken olarak kırmızıya duyarlı fotokopi uygulamalarında ve lazer boyalarında kullanılmaktadır (Çamur, Özkaya, & Bulut, 2007), (Yaşa, 2012).

Ftalosiyanınların merkezinde yer alan metalin sahip olduğu özellikler, sentezlenecek metalli ftalosiyanın (MPc) özellikleri, tepkime ve uygulama nedeniyle önemlidir.

Metalli ftalosiyeninler genel olarak bakıldığında endüstri, teknoloji, tıp ve bilim ile ilgili alanlarda çeşitli bir uygulanabilirlik söz konusudur. Ayrıca çeşitli tıbbi durumların fotodinamik tedavisi (PDT) ve fotodinamik tanısı (PDD) için potansiyel foto-duyarlı maddeler (PS) olarak araştırılmaktadırlar (Boyar, 2018).

3.6. Ftalosiyeninlerin PDT Tedavisinde Kullanımı

1900 yılında tıp öğrencisi ‘‘Oscar Rabb’’ tarafından ilk kez fotodinamik terapi yapılmıştır. Oscar, protozoonlar üzerinde gözlenen ölümcül etkiyi akrinin turuncu çözelti ve ışık ile olduğunu gözlemlemiştir. Tappeiner ve Jesionek 1903 yılında bu konuyu daha kapsamlı olarak incelemiştir. Eozin ve beyaz ışık kullanmak sureti ile cilt kanserini iyileştirmeye çalışmışlardır (Allen, 2001).

Auler ve Banzer 1942’de hayvan ve insanlarda hematoporfirin ve ultraviyole ile tümör tedavisini ele almışlardır. Tümör tedavisi ilk defa 1978’de yapılmıştır (Erdoğan, 2014).

Fotodinamik tedavi (PDT), kanser için alternatif bir tedavidir. Moleküler oksijeni varlığında ışığa duyarlı ilaç ve ışığın bir birleşimidir (Çamur, Ahsen, & Durmuş, 2011). Fotosensitizer (ışığa duyarlı) moleküller özgül dalga boyunda ışık kaynağı ile uyarıldığında hedef dokuda çok toksik singlet oksijen oluştur ve oksidatif hasar ile hedef dokuyu yok eder (Mroz, 2011).

PDT için ideal bir sensitizerin sahip olması gereken özellikler;

1. Kırmızıya yakın IR ışık absorpsiyonu (bu dalga boyları doku tarafından hissedilebilir miktarda absorplanmadığı için, aktif olan ışık tarafından dokuya nüfuzu optimize etmek için)
2. Tümörlü dokuda seçici olarak kalması,
3. Toksik olmamalı,
4. 1O_2 ’nin üretiminin yüksek verimli olmalı,
5. Kimyasal olarak saf olmalı,
6. Tespit için flüoresan olmalı,
7. Çözünürlüğü yüksek olmalıdır (Çamur, Ahsen, & Durmuş, 2011).

Pc'ler PDT tedavilerinde fotofiziksel ve fotokimyasal olarak belirtilen özelliklerin pek çoğuna sahiptir. Ftalosiyanınlar, PDT tedavileri için önemlidir. Ftalosiyanınların kırmızıyı absorplama, hedef dokuya yeterli oranda ışık girerek ve derinin ışığa olan fotosenzivitesini minimuma indirir. Ftalosiyanınlar toksik olmadığından, flüoresandırılar ve etkili fotodinamik aktivite göstermektedir. Ayrıca 600-800 nm aralığında absorpsiyon yapmaları ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme ve yüksek çözünürlüğe sahiptir. Göstermiş oldukları bu özellikler sayesinde ftalosiyanın bileşikleri fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılmaktadır (Allen, 2001).

Ftalosiyanın bileşiğine yüksek çözünürlük özelliği makrosiklik yapının periferel veya non-periferel konumlarına bağlanan süstitüentler ile sağlanır. Ftalosiyanınlar ikinci nesil fotosensitizerlardır. Ftalosiyanın halkasında ikame eden metal iyonu, bileşiğin fotofiziksel özelliklerini oldukça etkilemektedir. Çinko, magnezyum ve indiyum gibi metelli ftalosiyanınlar önemli miktarda singlet oksijen üretmeleri nedeniyle ilgi odağı olmuşlardır (Atilla, 2007).

3.6.1.Günümüzde fotodinamik terapinin uygulamaları

Tedaviye yönelik çok fazla PS ajan üretilmiş ve halen üretilmeye çalışılmaktadır. Ancak bunların en başında gelen ve klinik tedavilerde uygulanmaya başlanmış, Amerika Kanser Derneği (American Cancer Society=ACS 2007) tarafından belirlenen birkaç fotosensitizer bulunmaktadır. Bunlar:

1. Porfimer Sodyum (photofrin)
2. Aminolevulinik Asit (ALA ya da Levulan)
3. Aminolevulinik Asit'in Metil Esteri (Metvixia)
4. Meso-tetra-hidroksifenil-klorin (mTHPC)
5. Verteporfirin (Visudin) dir.

Porfimer Sodyum (photofrin), en fazla kullanılan PS ajandır. Diğer PDT' de kullanılan ajanlar gibi belirli dalga boyunda ışık kullanılarak uygulanır. Profimer sodyumun kullanıldığı en bilindik kanser çeşidi özefagus (yemek borusu) kanseridir. Ayrıca mesane kanseri üzerine de çalışmalar mevcuttur.

Aminolevulinik Asit (ALA ya da Levulan), yine PS ajanın ışıkla duyarlı hale getirilmesi ilkesine dayanan yöntemde kullanılan ilaç direkt olarak deriye uygulanır. Özellikle aktinik keratosis (AK), tedavisinde kullanılır. Aktinik keratoz genellikle güneş

maruziyetinden kaynaklanan bir prekanseröz bir cilt gelişimidir. ALA fotodinamik terapide sıklıkla kullanılan bir sensitizer ajandır.

Aminolevulinik Asit'in Metil Esteri (Metvixia) ,ALA'nın metil ester formu ALA'nın geliştirilen birçok formundan sadece bir tanesidir. ALA'nın kanser hücreleri üzerine etki etme süresine göre çok daha hızlı bir etki mekanizması vardır. Farklı kanser türleri üzerinde etkileri araştırılmıştır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2004 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

Meso-tetra-hidroksifenil-klorin (mTHPC) 2001 yılında baş ve boyun kanserinden doğan problemlerin yatıştırılmasında kullanılmıştır. Bu PS ajan çok aktiftir ve porfimer sodyuma göre daha düşük dozda kullanılması uygun bulunmuştur. İlacın kullanılmasından ancak 4 gün sonra ışık uygulaması yapılabilmektedir. mTHPC'nin etkinliği birçok araştırmada incelenmiştir.

Verteporfirin (Visudin) yaşa bağlı oluşan lekelerin tedavisinde ve ilerleyen göz problemlerinde kullanılmaktadır. Yöntem PDT yöntemi olmasına karşın kanser tedavilerinde kullanımı henüz tartışma konusudur.

PDT gelecekte farklı kanserler ve hastalıkların tedavisinde kullanılabilmek için geçen gün geliştirilmektedir (Görgülü, 2008).

4. MATERYAL VE METOD

Yapılan çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin mor ötesi- görünür bölge ve floresans spektrumları Kırklareli Üniversitesi İTUAM'da, Shimadzu UV-2600 UV-Vis Spektrometre cihazı ile PTI/QM30 floresans spektrofotometre cihazında THF çözücüsü kullanılarak alınmıştır. Infraed spektrumları, Namık Kemal Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan Bruker VERTEX 70ATR cihazında alınmıştır. ¹H-NMR ve MALDI-TOF MS analizleri, Gebze Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda, Varian Unity Onova 500 MHz NMR Spektrometre cihazı ve Bruker Microflex Lt Maldi-Tof MS cihazında yapılmıştır.

Ftalosiyanın sentezinde başlangıç maddesi olarak kullandığımız alfa-tokoferol Aldrich firmasından satın alınmıştır. (Young, 1990) 3-Nitroftalonitril (George, 1995) ve 4-nitroftalonitril (Young, 1990) bileşikleri literatüre göre hazırlanmıştır.



5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1. Ftalonitril Sentezleri

5.1.1. 3-[(2,5,7,8-tetrametil -2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril sentezi

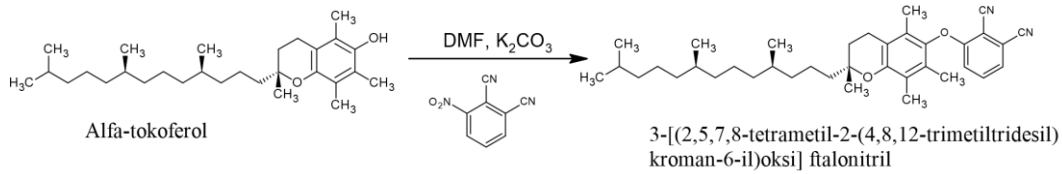
3-Nitroftalonitril 1,0 g (5,78 mmol), alfa tokoferol 2,4913 g (5,78 mmol), potasyum karbonat 1,1965 g (8,67 mmol) ve 5 mL kuru DMF bir tepkime balonuna alınır. Reaksiyon karışımı, vakumlu bir balonda magnetik karıştırıcıda 5 gün boyunca reaksiyon 50°C'ye ısıtılır ve karıştırılır. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edilerek sonlandırılır ve ürün buzlu ortamda %10 HCl ile muamele edilir. Vaks ham ürün kloroform/su ile ekstrakte edilir ve sodyum karbonat ilave edilerek kalan su uzaklaştırılır. Ürün desikatörde kurutulur.

Verim: 2.499 g (%77.37)

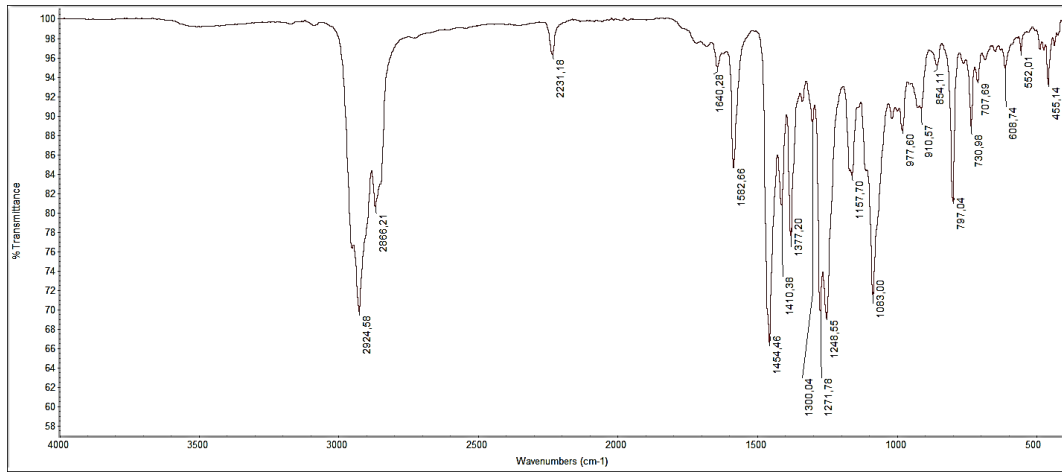
E.N.: Yoğun sıvı

FT-IR (ATR), $\nu_{\max}/(\text{cm}^{-1})$: 3060-3055 (Ar C-H), 2924-2866 (Al C-H), 2231 (C≡N), 1582 (C=N), 1454-1377 (Ar C=C), 1271-1083 (C-O).

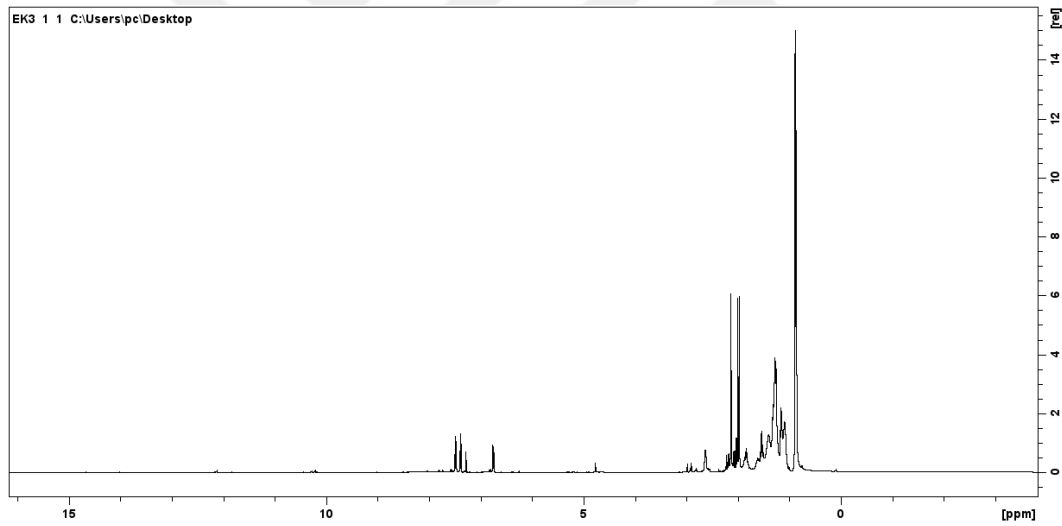
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} : 6.76 (d, J= 9 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (t, J= 9 Hz, 1H, Ar-H), 0.86-0.89 (m, 12H, Al-H), 1.08-1.18 (m, 10H, Al-H), 1.26-1.33 (m, 6H, Al-H), 1.37-1.42 (m, 5H, Al-H), 1.50-1.58 (m, 3H, Al-H), 2.14 (s, 9H), 1.97 (broad s, 2H), 2.0 (broad s, 2H).



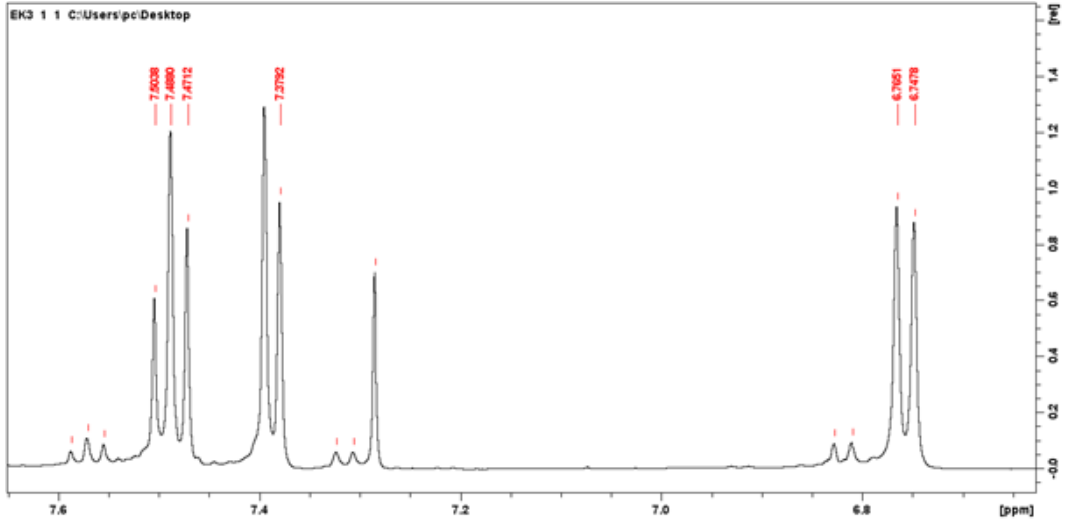
Şekil 5.1. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2(4,8,12-trimetiltridesil-6-il)oksi]ftalonitril sentezi



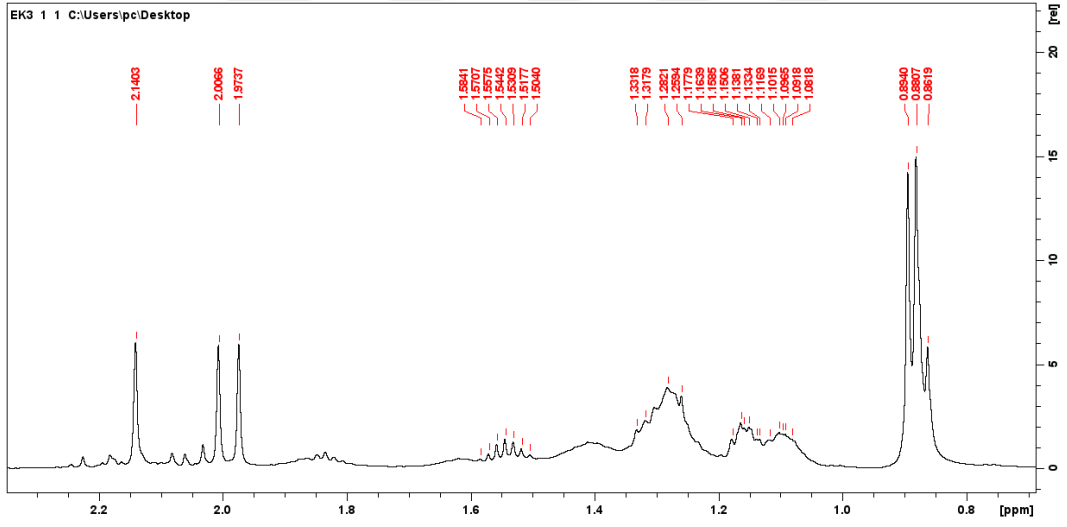
Şekil 5.2. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]ftalonitril FT-IR spekturumu



Şekil 5.3. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]ftalonitril ¹H-NMR spekturumu



Şekil 5.4. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il]oksi]ftalonitril $^1\text{H-NMR}$ spekturumu (aromatik bölge)



Şekil 5.5. 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il]oksi]ftalonitril $^1\text{H-NMR}$ spekturumu (alifatik bölge)

5.1.2. 4-[(2,5,7,8-tetrametil -2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril sentezi

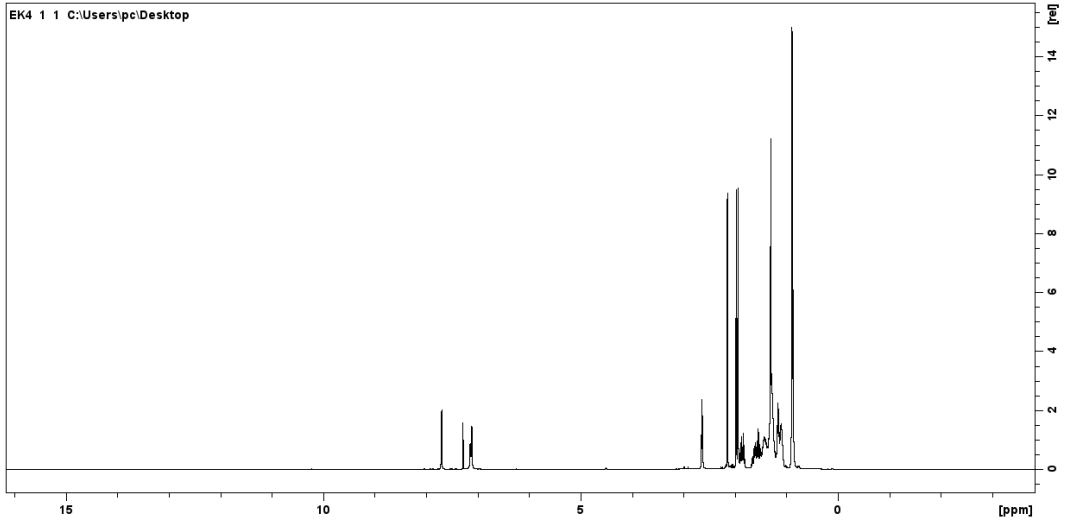
4-Nitroftalonitril 1,0 g (5,78 mmol), alfa tokoferol 2,4913 g (5,78 mmol), potasyum karbonat 1,1965 g (8,67 mmol) ve 5 mL kuru DMF bir tepkime balonuna alınır. Reaksiyon karışımı, vakumlu bir balonda magnetik karıştırıcıda 5 gün boyunca reaksiyon 50°C'ye ısıtılır ve karıştırılır. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edilerek sonlandırılır ve ürün buzlu ortamda %10 HCl ile muamele edilir. Vaks ham ürün kloroform/su ile ekstrakte edilir ve sodyum karbonat ilave edilerek kalan su uzaklaştırılır. Ürün desikatörde kurutulur.

Verim: 2.495 g (%77.48)

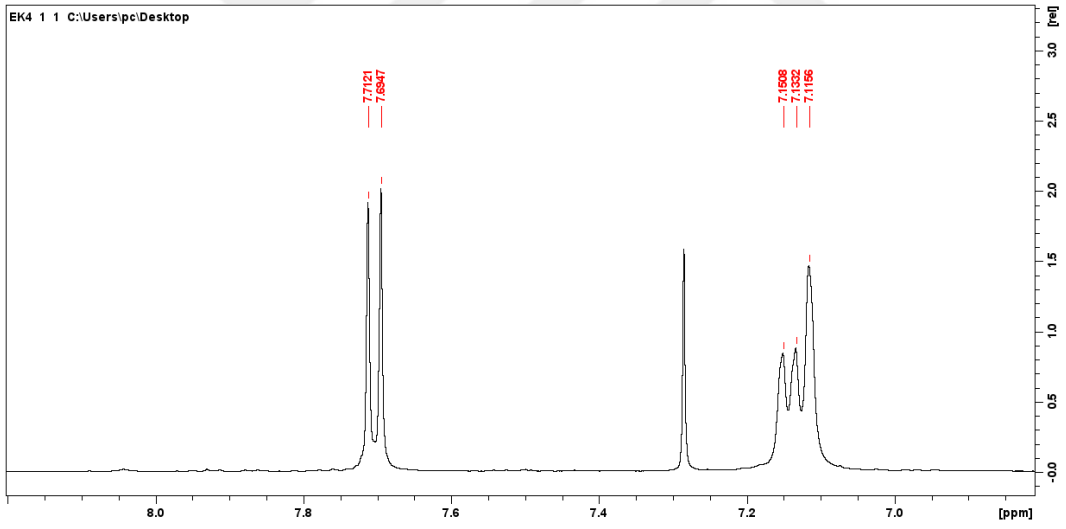
E.N.: Yoğun sıvı

FT-IR (ATR), $\nu_{\max}/(\text{cm}^{-1})$: 3068-3055 (Ar C-H), 2924-2866 (Al C-H), 2231 (C \equiv N), 1598 (C=N), 1455-1377 (Ar C=C), 1300-1089 (C-O).

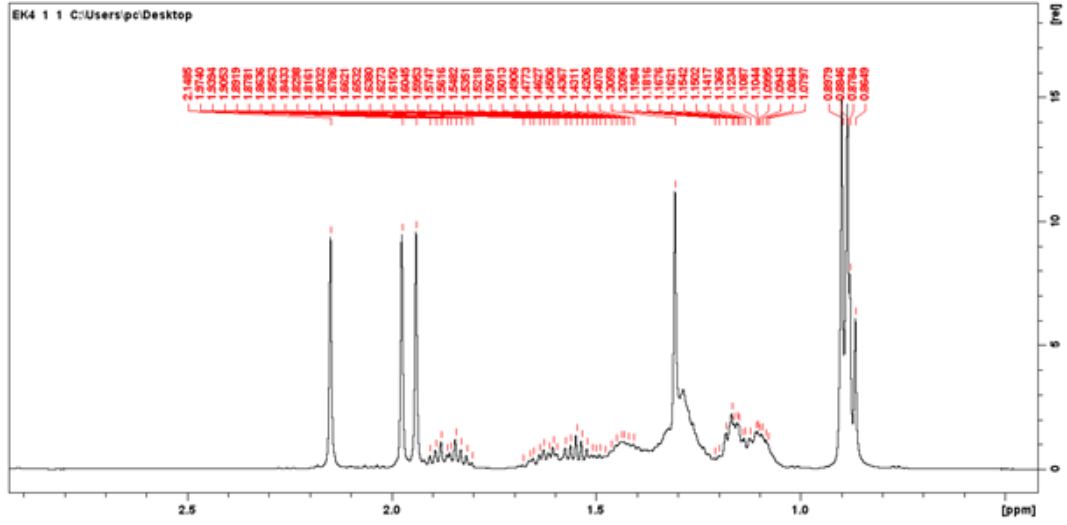
^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} : 7.12 (s, 1H, Ar-H), 7.14 (d, J= 9 Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (d, J= 9 Hz, 1H, Ar-H), 0.86-0.89 (m, 12H, Al-H), 1.08-1.18 (m, 10H, Al-H), 1.26-1.29 (m, 6H, Al-H), 1.31 (s, 3H, Al-H), 1.39-1.46 (m, 2H, Al-H), 1.55 (t, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 2.15 (s, 9H).



Şekil 5.8. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]ftalonitril ¹H-NMR spekturumu



Şekil 5.9. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]ftalonitril ¹H-NMR spekturumu (aromatik bölge)



Şekil 5.10. 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2)4,8,12-trimetiltridesil]kroman-6-il)oksi]ftalonitril $^1\text{H-NMR}$ spekturumu (alifatik bölge)

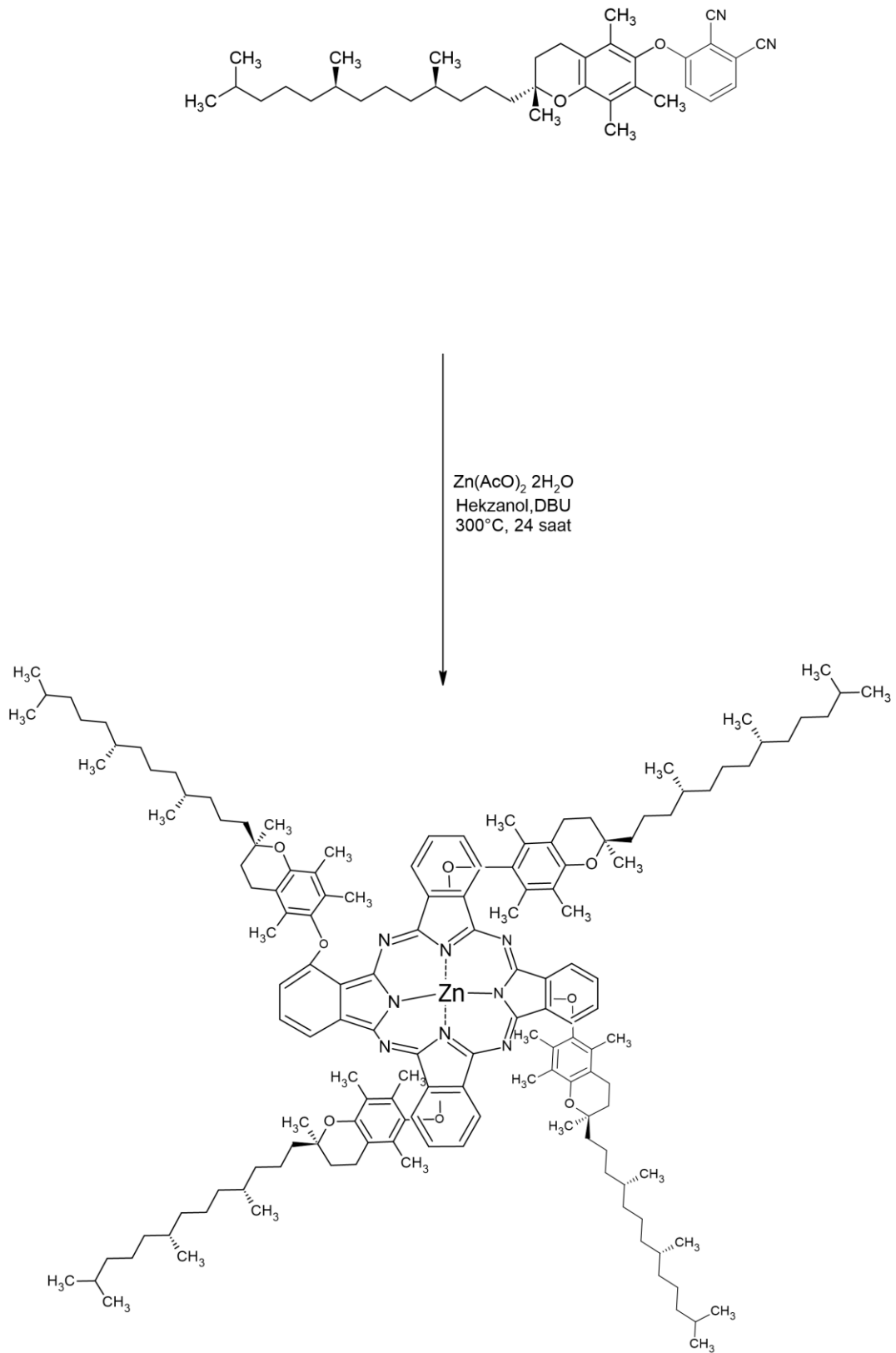
5.2 Ftalosiyenin Sentezi

5.2.1. Non-periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyenin sentezi (3NZnPc)

3-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril 0.1656 g (0.298 mmol) ile $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.016 g (0.0745 mmol) 5 mL hekzanol ve 2-3 damla 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7ene (DBU) birlikte tepkime tüpüne alınır. Vakumlanan tepkime karışımı, magnetik karıştırıcıda 24 saat boyunca 300 °C'ye kadar ısıtılır. Tamamlanan reaksiyon sonucunda elde edilen yeşil katı metanol yardımı ile çökmesi sağlanır. MeOH, EtOH, asetonitril, aseton ve etil asetat ile yıkanır, yıkama işlemi tamamlanan ürün desikatörde kurumaya bırakılır.

Verim: 0.08 g (%47.0)

E.N.: > 300°C



Şekil 5.11. Non-periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi

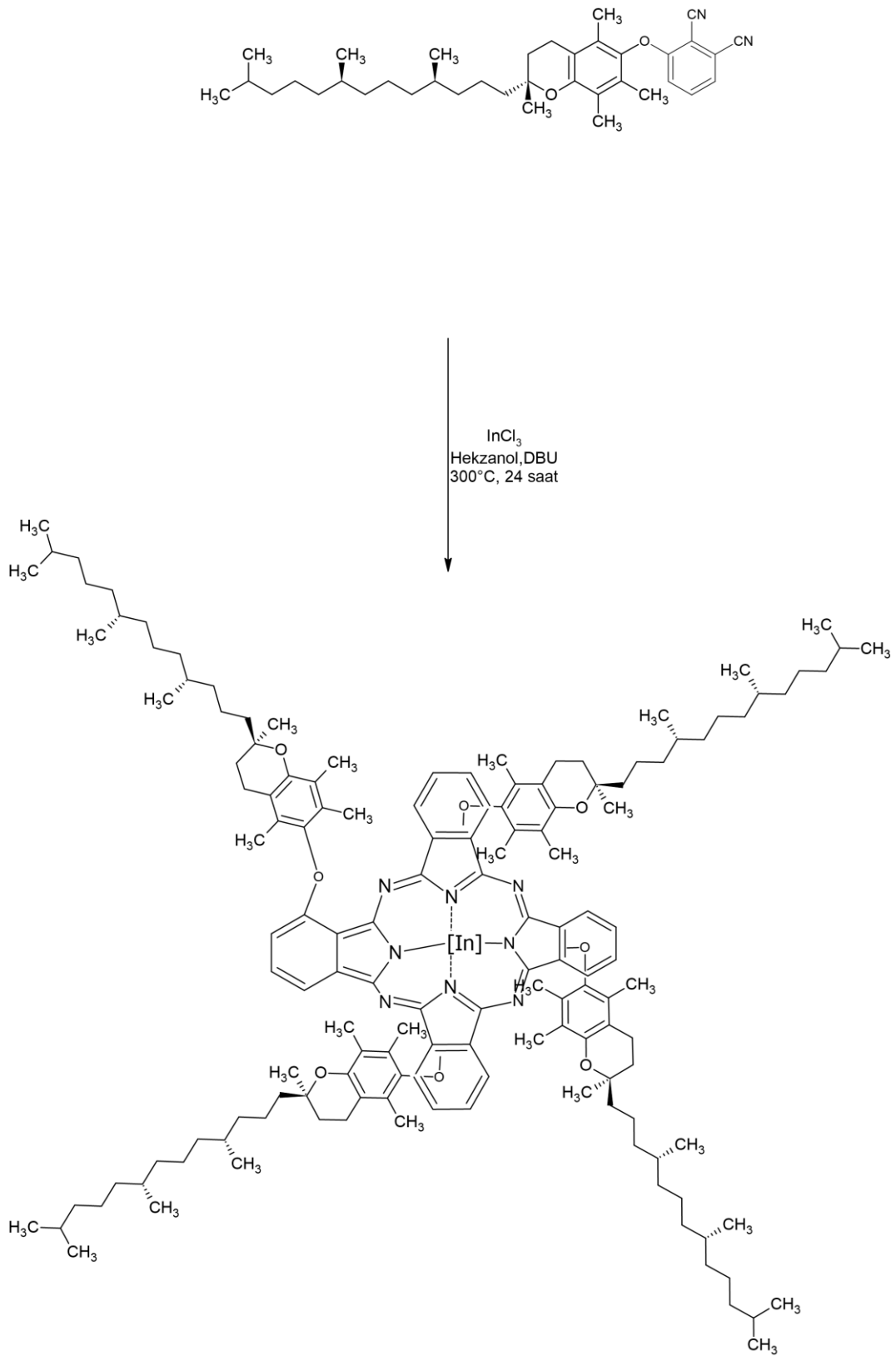
5.2.2. Non-periferal sübtitüe indiyım (II) klorür ftalosiyanın sentezi (3NInPc)

3-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril 0.1513 g (0.272 mmol) InCl₃ 0.015 g (0.068 mmol) 5 mL hekzanol ve 2-3 damla 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7ene (DBU) birlikte tepkime tüpüne alınır. Vakumlanan tepkime karışımı, magnetik karıştırıcıda 24 saat boyunca 300 °C'ye kadar ısıtılır. Tamamlanan reaksiyon sonucunda elde edilen yeşil katı metanol yardımı ile çökmesi sağlanır. MeOH, EtOH, asetonitril, aseton ve etil asetat ile yıkanır, yıkama işlemi tamamlanan ürün desikatörde kurumaya bırakılır.

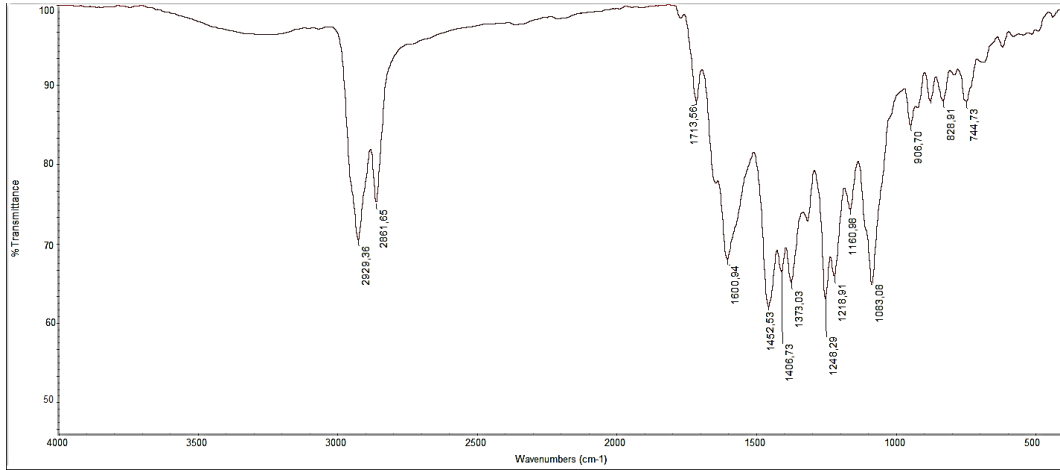
Verim: 0.054 g(%33.98)

E.N.: > 300 °C

FT-IR (ATR), $\nu_{\max}/(\text{cm}^{-1})$: 3058-3050 (Ar C-H), 2929-2861 (Al C-H), 1600 (C=N), 1452-1373 (Ar C=C), 1248-1083 (C-O).



Şekil 5.12. Non-periferal sübtitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın sentezi



Şekil 5.13. Non-periferal indiyum (II) klorür ftalosiyanın FT-IR spektrumu

5.2.3. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi (4NZnPc)

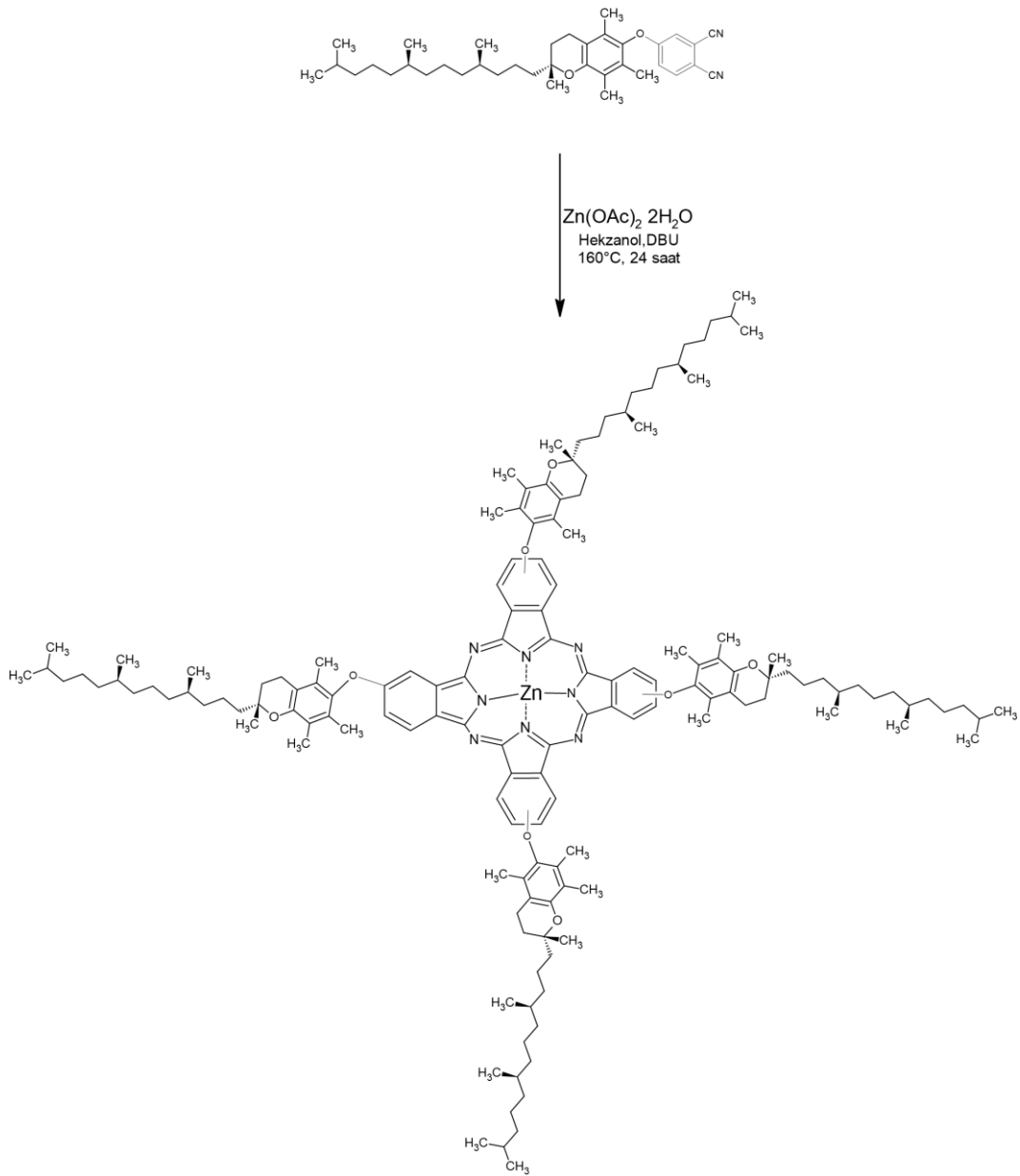
4-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril 0.1725 g (0.31 mmol) $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ 0.017 g (0.0775 mmol) 5 mL hekzanol ve 2-3 damla 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7ene (DBU) birlikte tepkime tüpüne alınır. Vakumlanan tepkime karışımı, magnetik karıştırıcıda 24 saat boyunca 160 °C'ye kadar ısıtılır. Tamamlanan reaksiyon sonucunda elde edilen yeşil katı metanol yardımı ile çökmesi sağlanır. MeOH, EtOH, asetonitril, aseton ve etil asetat ile yıkanır, yıkama işlemi tamamlanan ürün desikatörde kurumaya bırakılır.

Verim: 0.072 g(%40.61)

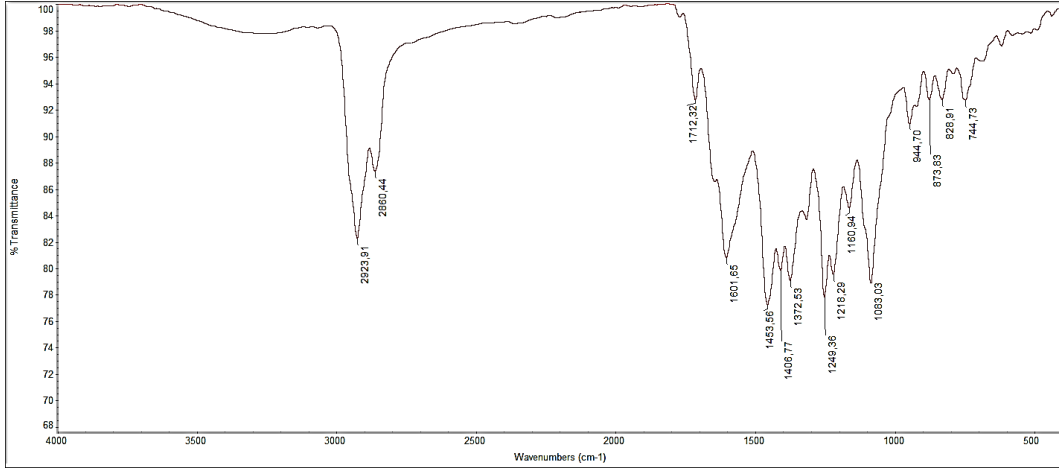
E.N.: > 300 °C

FT-IR (ATR), $\nu_{max}/(cm^{-1})$: 3059-3048 (Ar C-H), 2923-2860 (Al C-H), 1601 (C=N), 1453-1372 (Ar C=C), 1249-1083 (C-O).

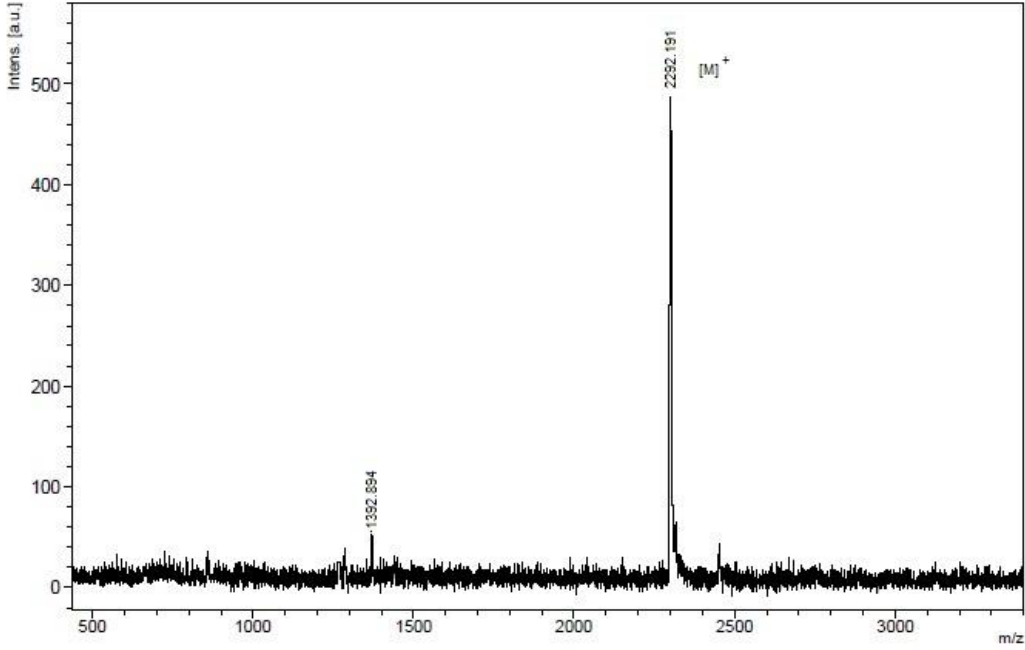
(MALDI-TOF) m/z: 2292.191 [M]⁺.



Şekil 5.14. Periferai sübtitüe çinko (II) ftalosiyaniin sentezi



Şekil 5.15. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın FT-IR spektrumu



Şekil 5.16. Periferal süstitüe çinko (II) ftalosiyanın MALDI-TOF spektrumu

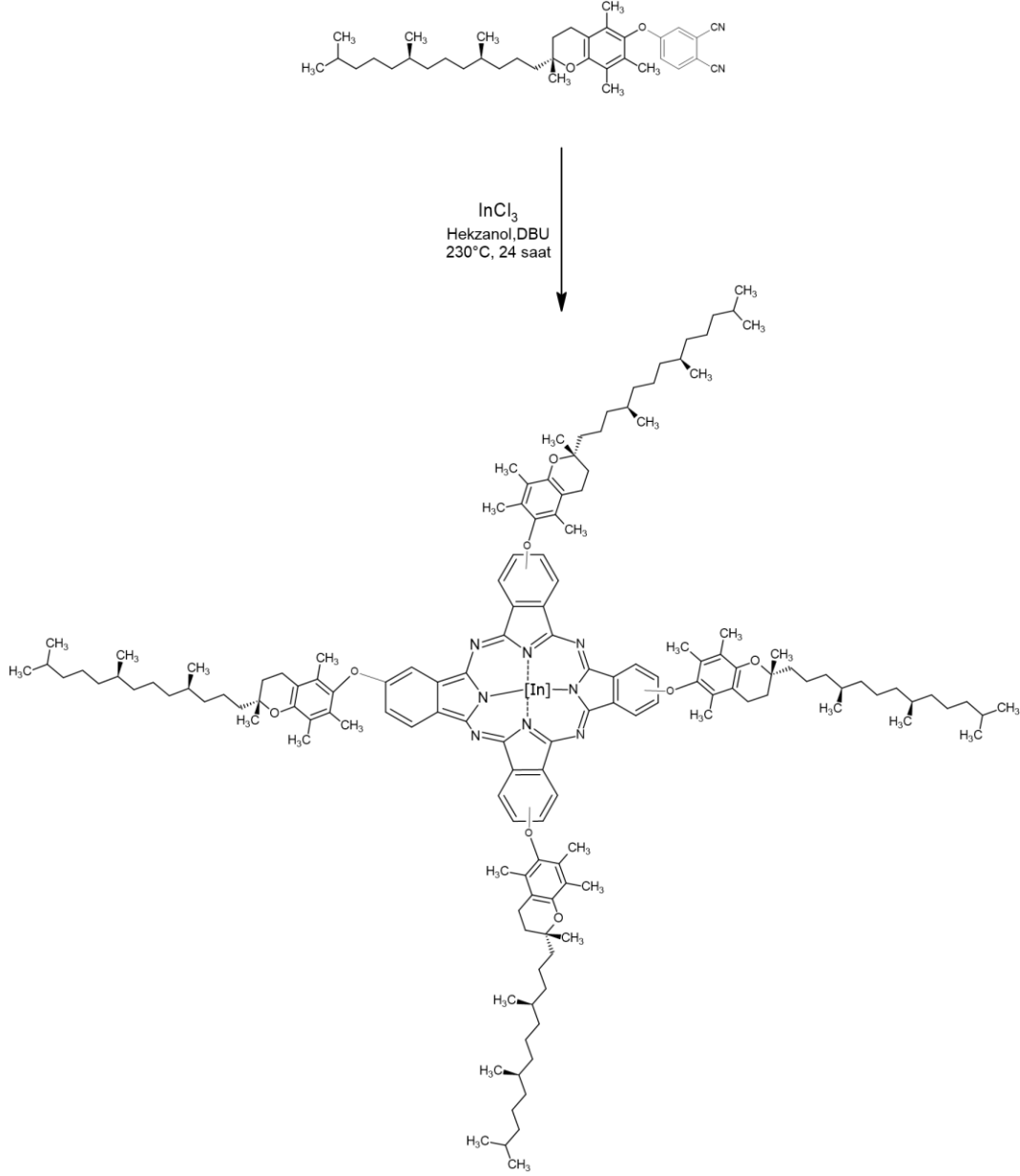
5.2.4. Periferal süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın sentezi (4NInPc)

4-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril 0.1597 g (0.287 mmol) InCl₃ 0.016 g (0.0718 mmol) 5 mL hekzanol ve 2-3 damla 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7ene (DBU) birlikte tepkime tüpüne alınır. Vakumlanan tepkime karışımı, magnetik karıştırıcıda 24 saat boyunca 230 °C'ye kadar ısıtılır. Tamamlanan reaksiyon sonucunda elde edilen yeşil katı metanol yardımı ile çökmesi

sağlanır. MeOH, EtOH, asetonitril, aseton ve etil asetat ile yıkanır, yıkama işlemi tamamlanan ürün desikatörde kurumaya bırakılır.

Verim: 0.072 g(%42.93)

E.N.: > 300 °C



Şekil 5.17. Periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın sentezi

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Bu yüksek lisans tezi sürecinde, alfa-tokoferol başlangıç maddesi, 3-/4- nitroftalonitril bileşikleri ile reaksiyona sokularak reaksiyon sonrasında 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril ve 4-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril bileşikleri sentezlendi. Elde edilen bileşikler saflaştırıldı.

Ardından 3-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril bileşiği kullanılarak,

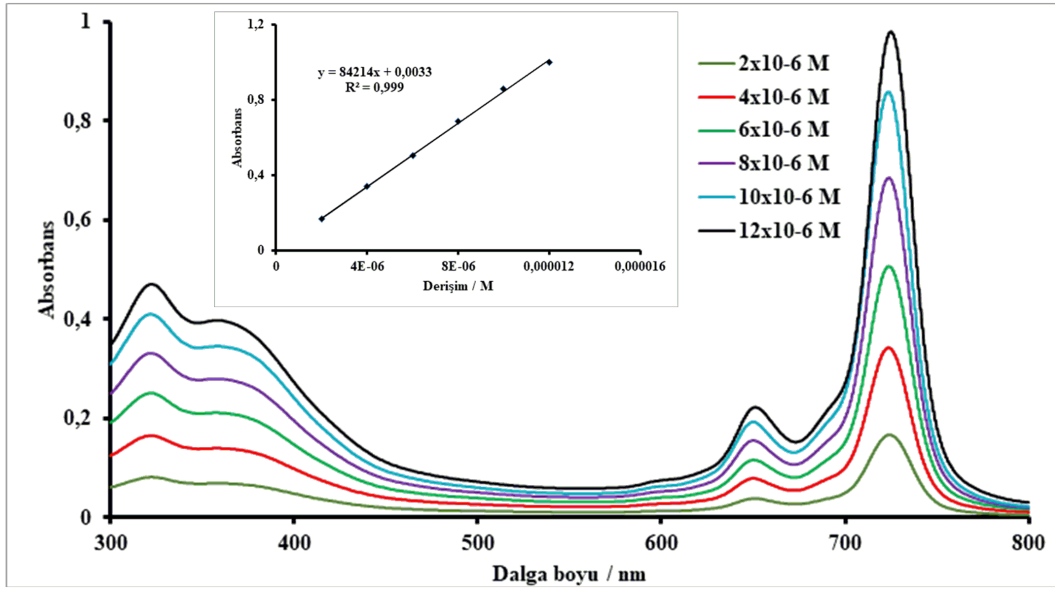
- Periferol olmayan süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (3N_{Zn}Pc),
- Periferol olmayan süstitüe indiyum (II) ftalosiyenin (3N_{In}Pc),

4-[(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)kroman-6-il)oksi]ftalonitril bileşiği kullanılarak,

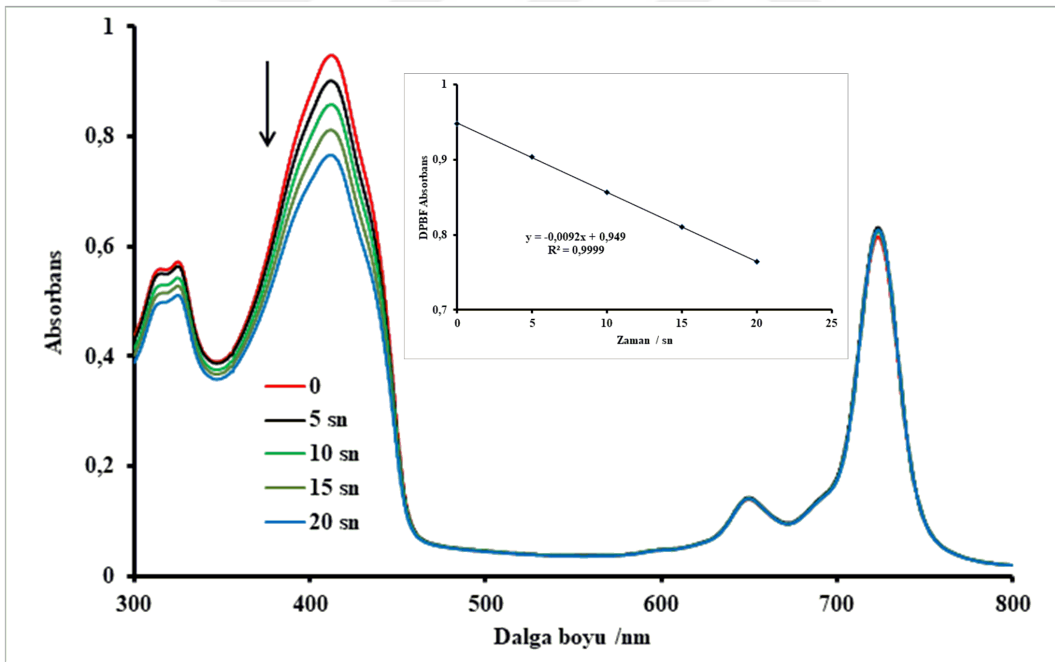
- Periferol süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (4N_{Zn}Pc),
- Periferol süstitüe indiyum (II) ftalosiyenin (4N_{In}Pc) bileşikleri elde edildi ve saflaştırma işleminin ardından desikatöre konuldu.

Sentezlenen ftalonitril ve metalli ftalosiyeninlerin yapılarının ve özelliklerinin incelenmesinde UV-Vis, FT-IR, MALDI-TOF, ¹H-NMR ve floresan spektrometre kullanıldı. Çinko (Zn) ve indiyum (In) metalli ftalosiyenlere ait, singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi ve fotobozunma kuantum verimi ölçümleri için çözücü olarak THF kullanılmıştır.

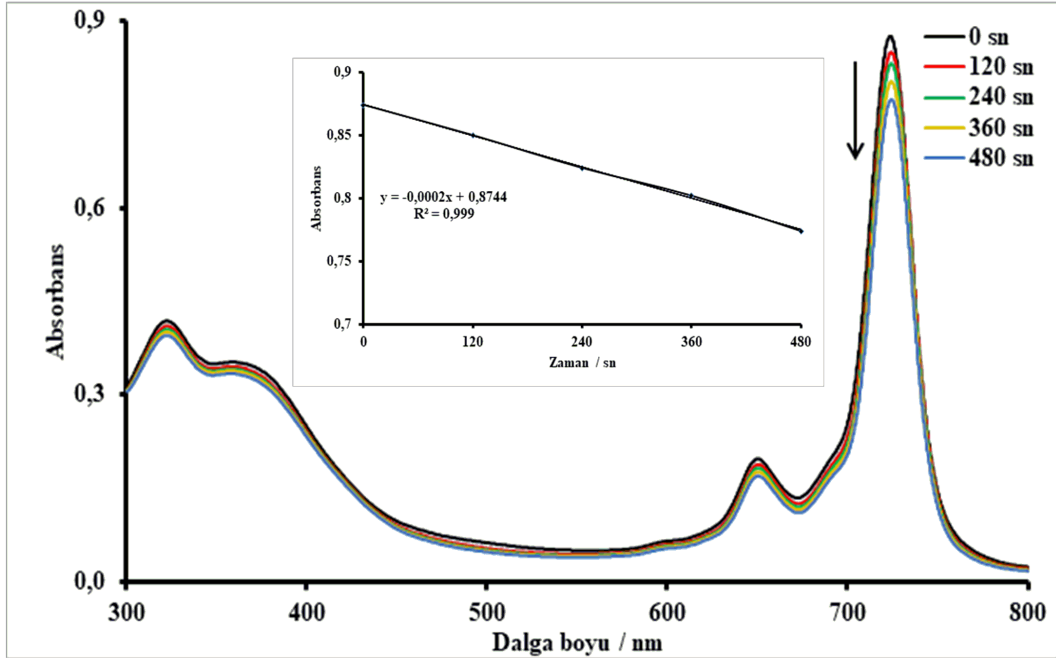
Bu çalışma ile ftalosiyenin halkasına alfa-tokoferol gibi farkı grup süstitüe edilmiş ve bunların farklı metalli (Zn, In) ftalosiyenin türevleri sentezlenerek karakterizasyonları yapılmış ayrıca fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir.



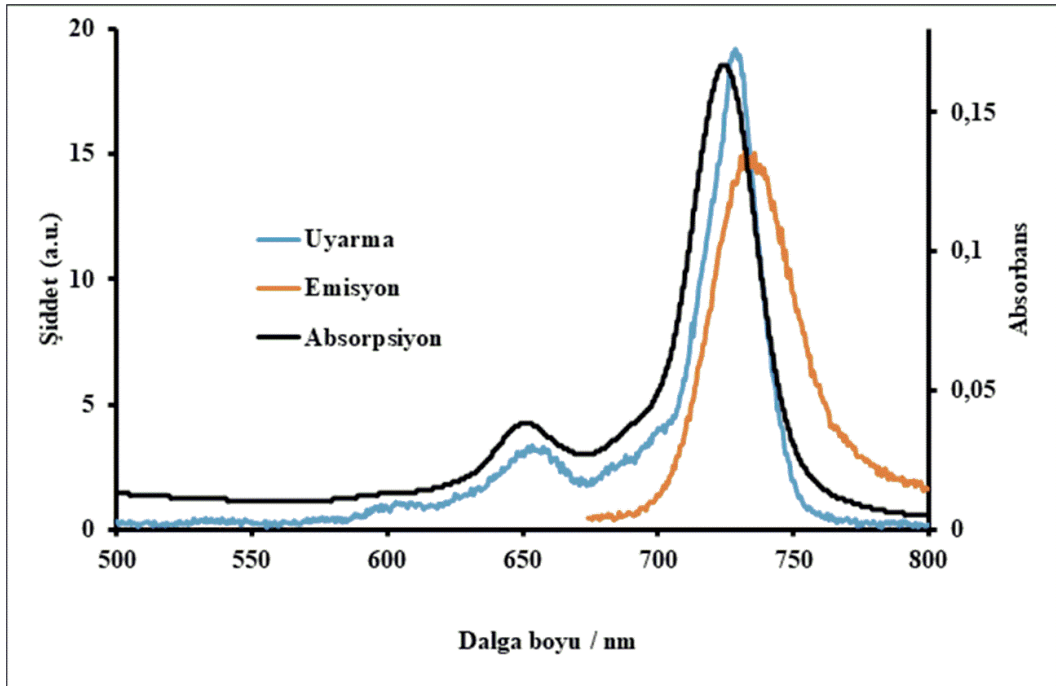
Şekil 6.1. Non-periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin (3NInPc) bileşigine ait UV-visible spektrumları



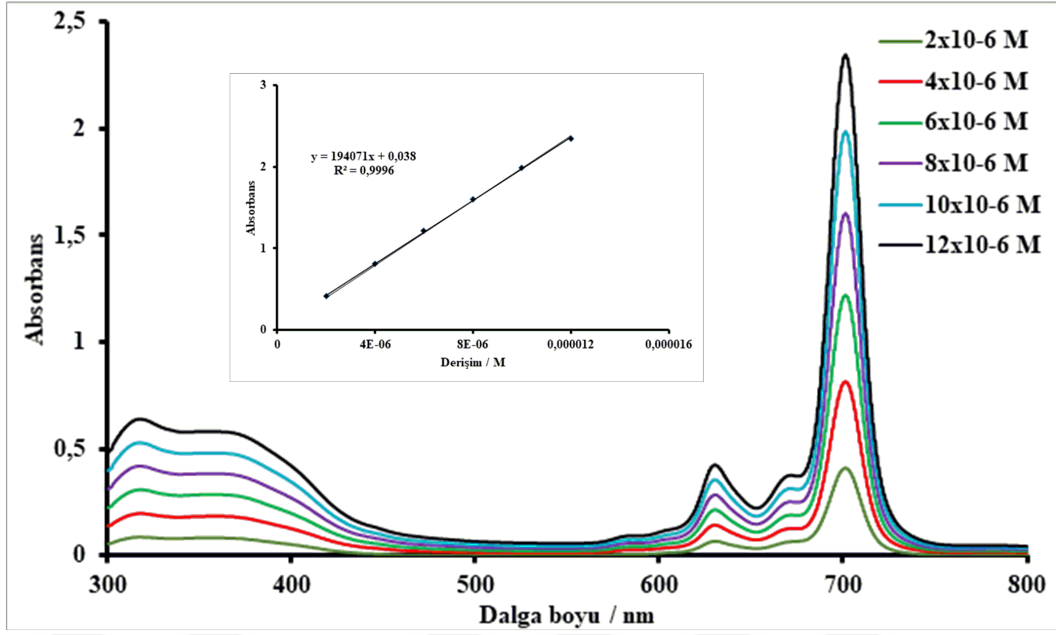
Şekil 6.2. Non-periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin (3NInPc) bileşigine ait singlet oksijen kuantum verimi ölçümü



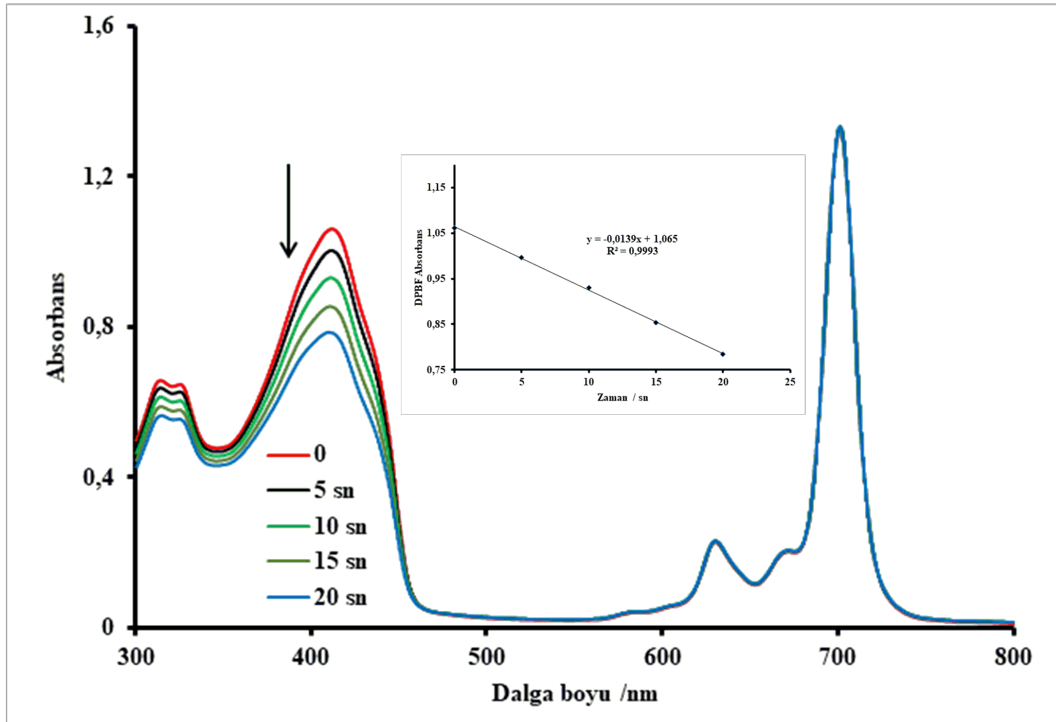
Şekil 6.3. Non-periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin (3NInPc) bileşğine ait fotobozunma kuantum verimi ölçümü



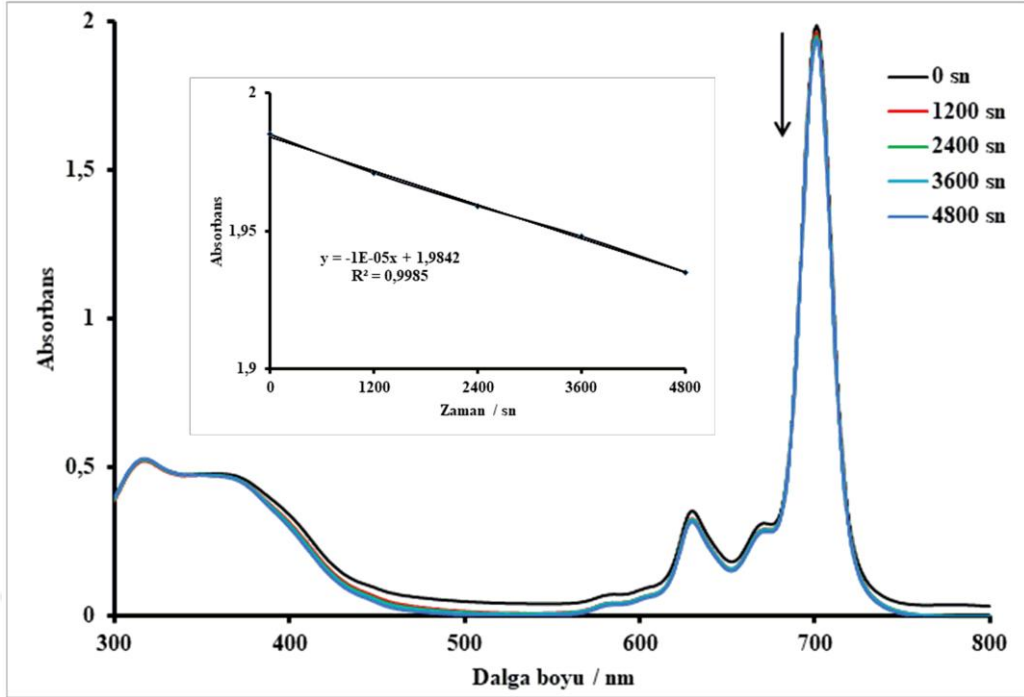
Şekil 6.4. Non-periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin (3NInPc) bileşğine ait emisyon, uyarma ve absorpsiyon spektrumları



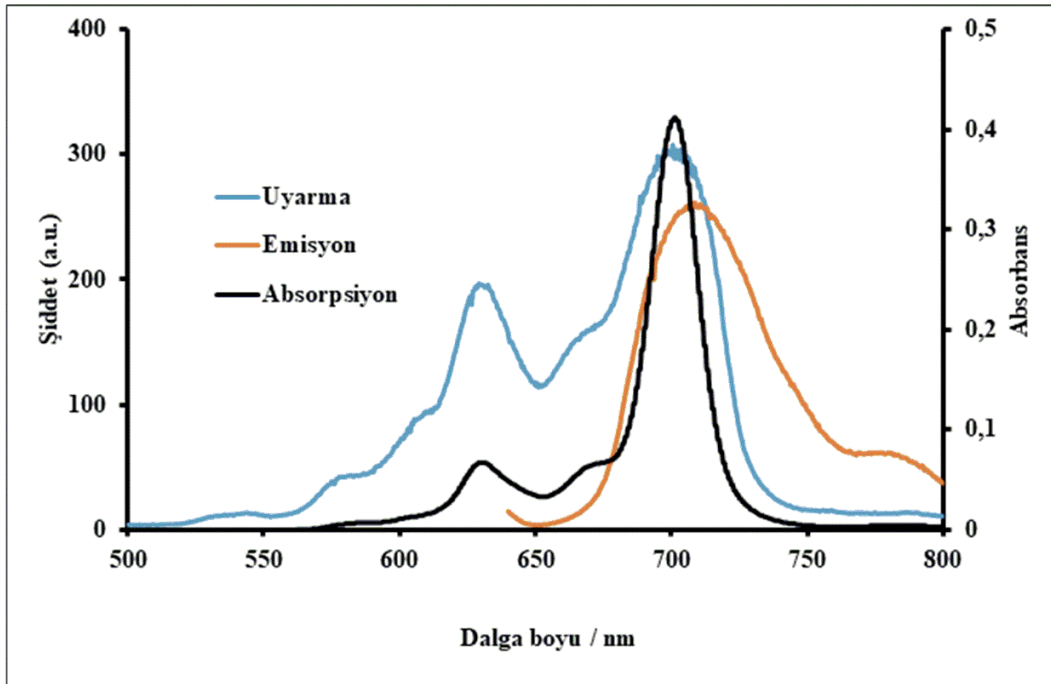
Şekil 6.5. Non-periferal sübtitüe çinko (II) ftalosiyenin (3NZnPc) bileşiğine ait UV-visible spektrumları



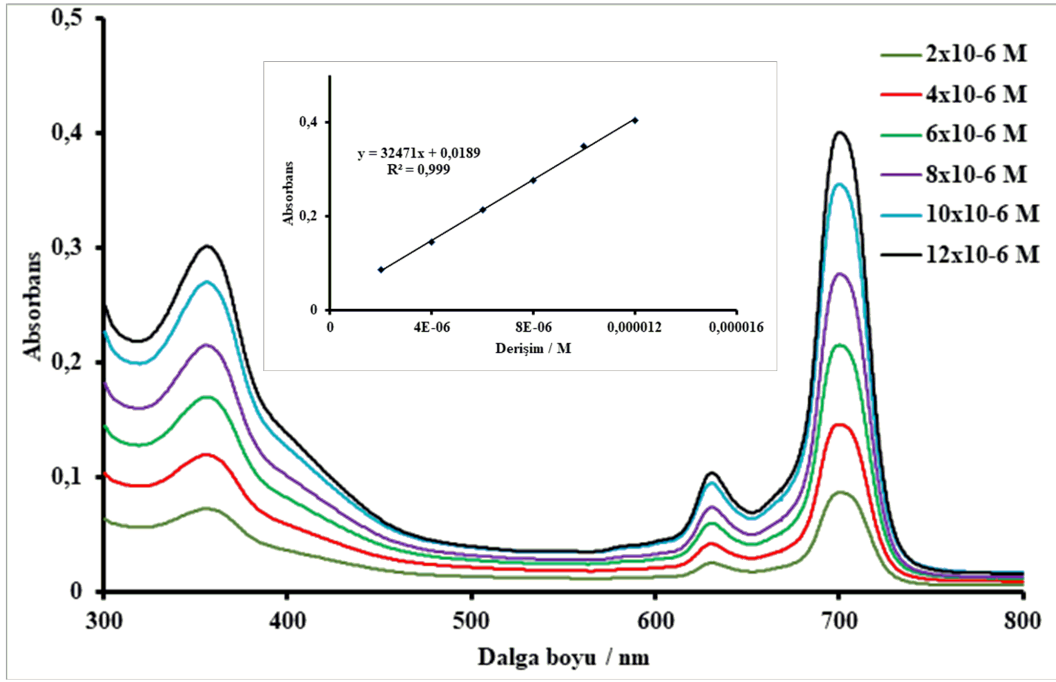
Şekil 6.6. Non-periferal sübtitüe çinko (II) ftalosiyenin (3NZnPc) bileşiğine ait singlet oksijen kuantum verimi ölçümü



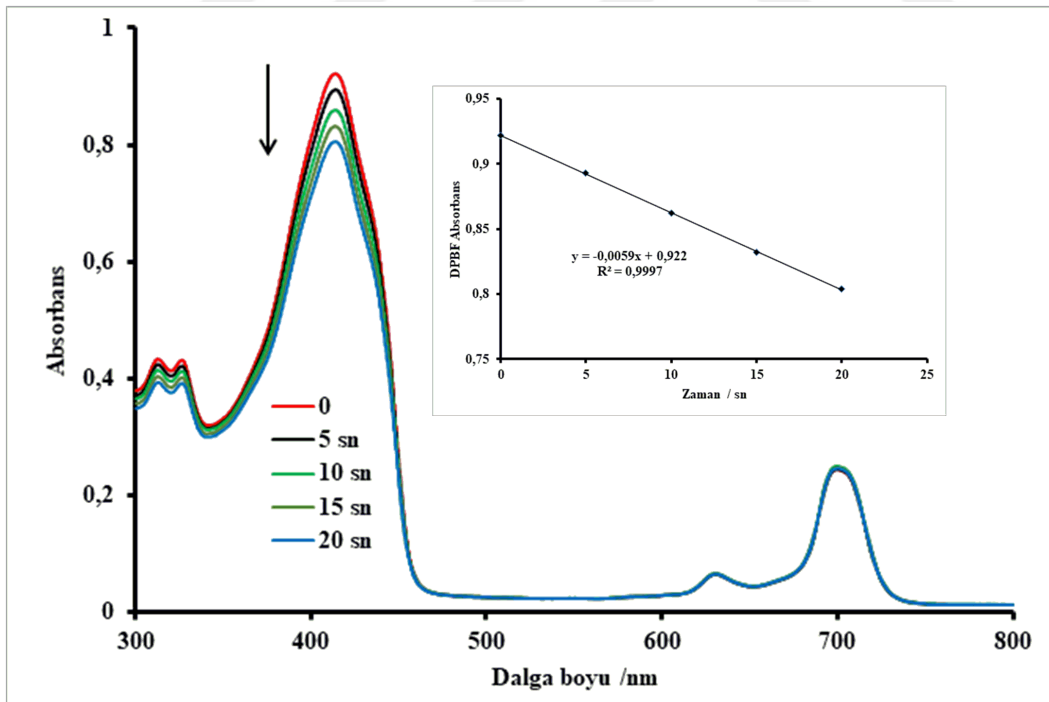
Şekil 6.7. Non-periferel süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (3NZnPc) bileşğine ait fotobozunma kuantum verimi ölçümü



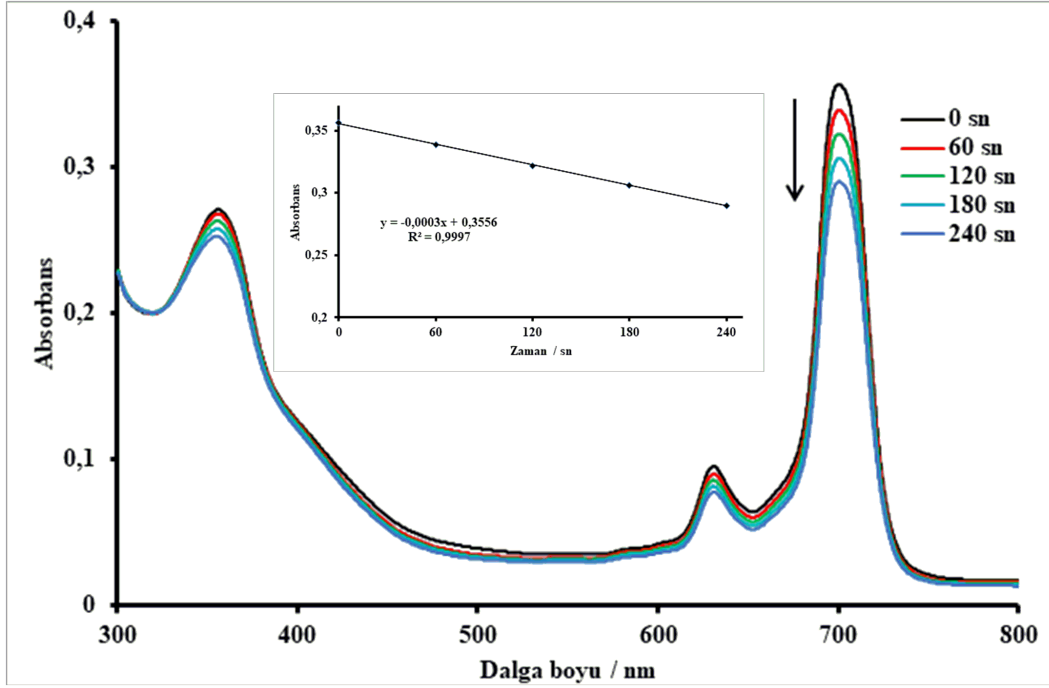
Şekil 6.8. Non-periferel süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (3NZnPc) bileşğine ait emisyon, uyarma ve absorpsiyon spektrumları



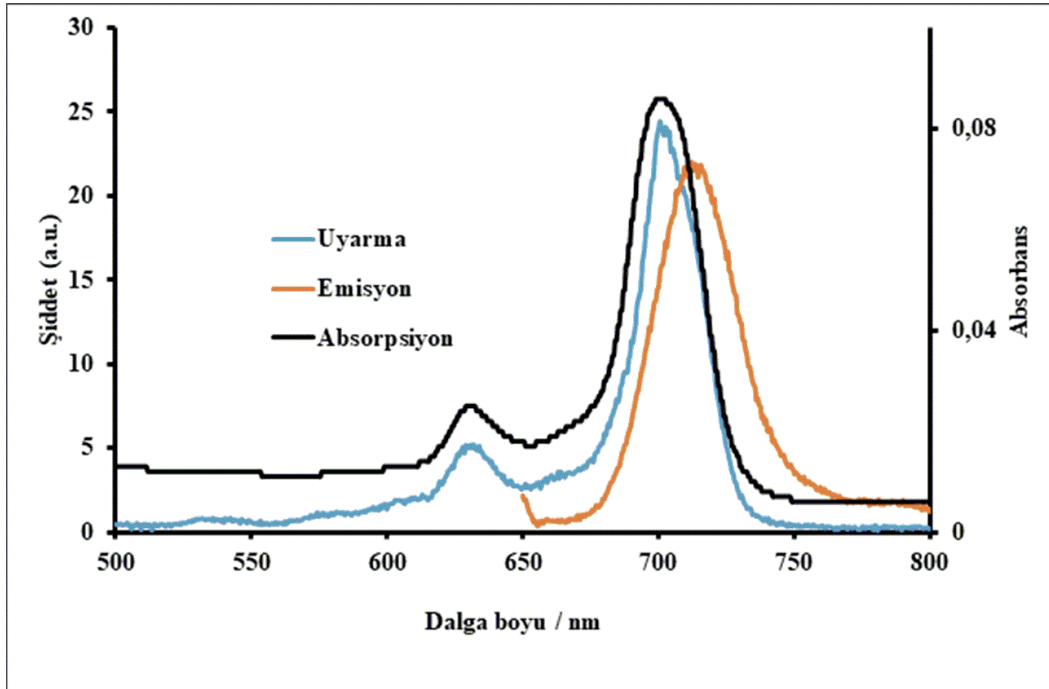
Şekil 6.9. Periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin (4NInPc) bileşğine ait UV-visible spektrumları



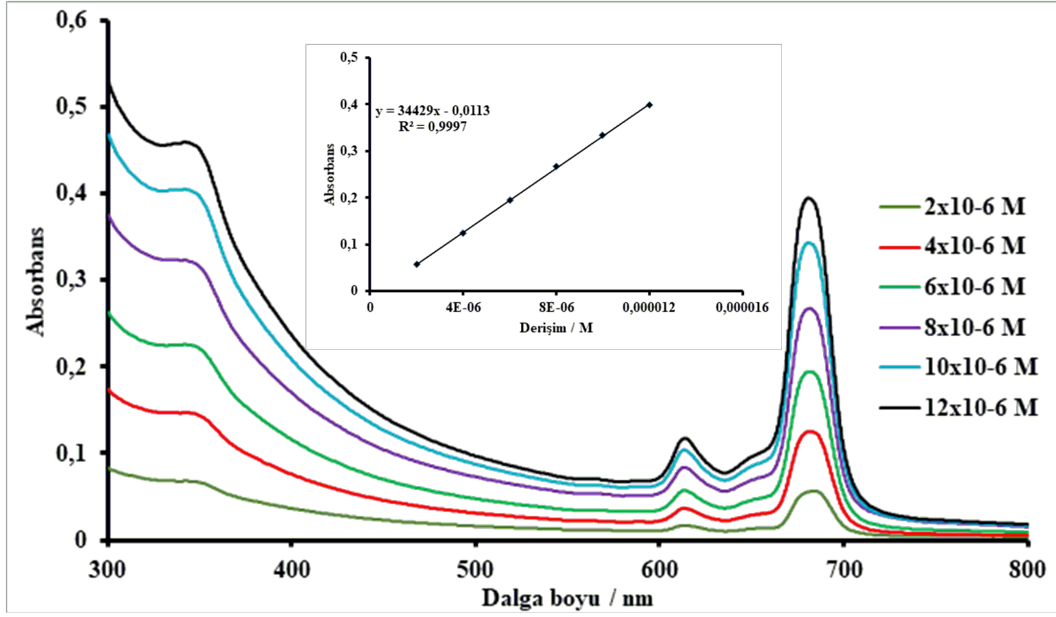
Şekil 6.10. Periferel süstitüe indiyum (II) klorür ftalosiyenin (4NInPc) bileşğine ait singlet oksijen kuantum verimi ölçümü



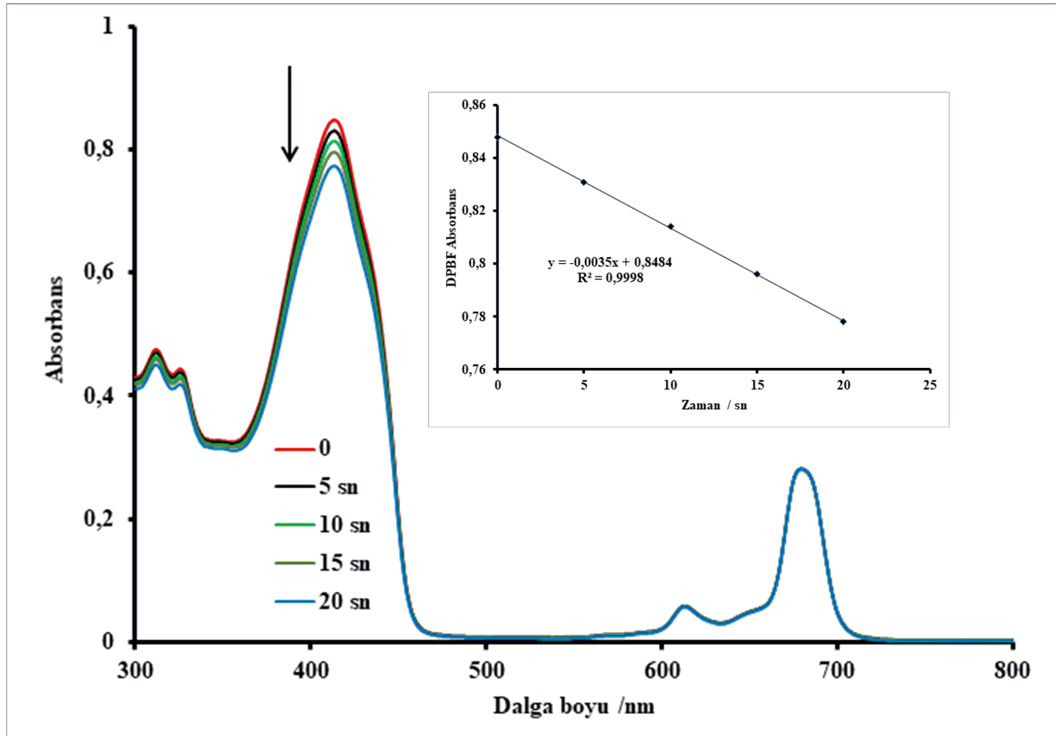
Şekil 6.11. Periferal sübtitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (4NInPc) bileşiğine ait fotobozunma kuantum verimi ölçümü



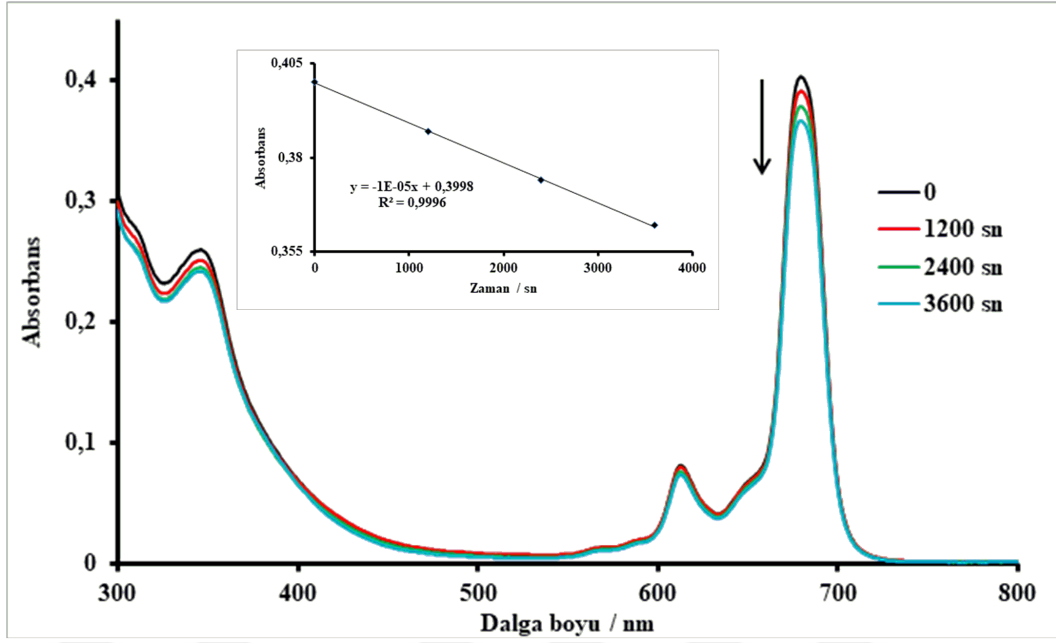
Şekil 6.12. Periferal sübtitüe indiyum (II) klorür ftalosiyanın (4NInPc) bileşiğine ait emisyon, uyarma ve absorpsiyon spektrumları



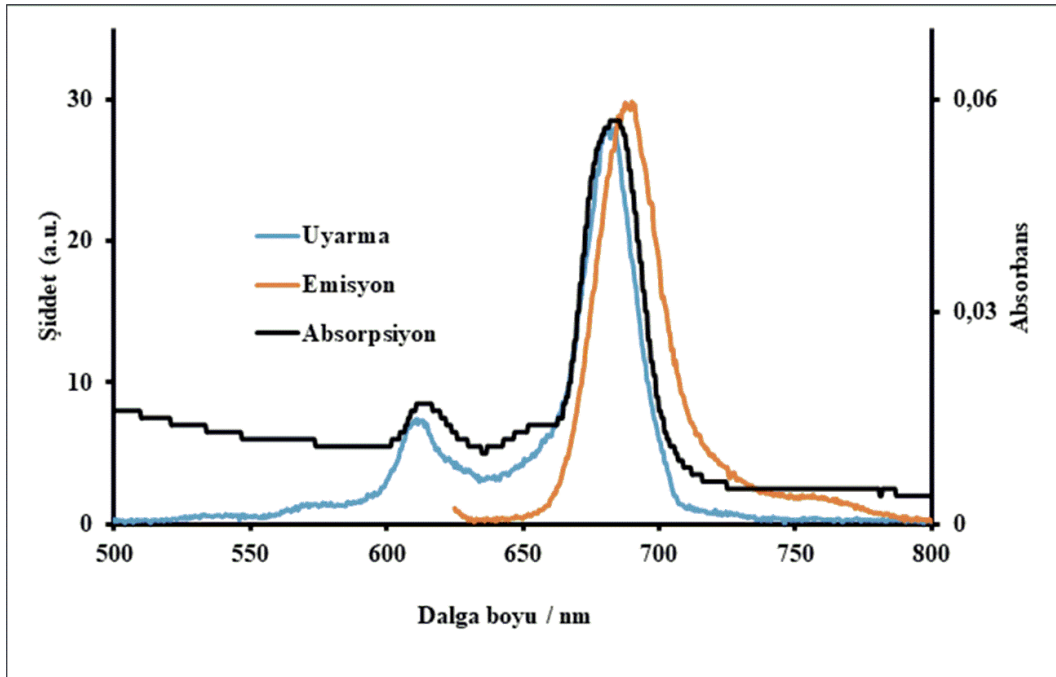
Şekil 6.13. Periferel sübtitüe çinko (II) ftalosiyenin (4NzZnPc) bileşigine ait UV-visible spektrumları



Şekil 6.14. Periferel sübtitüe çinko (II) ftalosiyenin (4NzZnPc) bileşigine ait singlet oksijen kuantum verimi ölçümü



Şekil 6.15. Periferel süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (4NZnPc) bileşğine ait fotobozunma kuantum verimi ölçümü



Şekil 6.16. Periferel süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (4NZnPc) bileşğine ait emisyon, uyarma ve absorpsiyon spektrumları

Çizelge 6.1. Sentezlenen Pc'lerin fotokimyasal ve fotofiziksel değerleri

Bileşik	Çözücü	Φ_F	τ_F (ns)	τ_0 (ns)	k_F ($\times 10^8$)(s^{-1})	Φ_d ($\times 10^{-4}$)	Φ_Δ
Std ZnPc ^{(Saka,}	THF	0.25	2.72	10.9	0.917	0.0002	0.53
4NZnPc	THF	0.12	4.01	33.12	0.30	0.195	0.18
4NInPc	THF	0.08	2.16	28.81	0.35	10.22	0.23
3NZnPc	THF	0.28	2.67	8.18	1.22	0.0278	0.26
3NInPc	THF	0.03	0.37	13.79	0.73	2.293	0.32

Çizelge 6.2. Sentezlenen Pc'lerin adsorpsiyon, emisyon ve uyarma değerleri

Bileşik	Çözücü	Q band λ_{max} , (nm)	$\log \epsilon$	Uyarma λ_{Ex} , (nm)	Emisyon λ_{Em} , (nm)	Stokes Kayması Δ_{Stokes} , (nm)
Std ZnPc ^{(Saka,}	THF	666	5.19	666	673	7
4NZnPc	THF	682	4.54	682	688	6
4NInPc	THF	702	4.52	702	713	11
3NZnPc	THF	701	5.29	701	710	9
3NInPc	THF	726	4.93	726	734	8

6.2. Öneriler

Yüksek lisans tezi kapsamında yapılan çalışmalarda, 3- / 4-nitroftalonitril bileşikleri ile alfa-tokoferol'ün tepkimeleri sonucunda ftalonitril ligandları sentezlenmiş, bu ligandların $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ ve $InCl_3$ tuzları ile hekzanol / DBU içinde tepkimelerinden nonperiferal / periferal olarak süstitüe metalli ftalosiyeninler (3NZnPc, 3NInPc, 4NZnPc, 4NInPc) sentezlenmiştir. Elde edilen ftalosiyeninler metanol, asetonitril, etanol, aseton ve etil asetat ile yıkanarak temizlenmiştir. Elde edilen metalli ftalosiyeninler THF'te çözünmektedir.

Ligandların FT-IR spektrumlarında 2231 cm^{-1} 'de verdikleri pik nitril ($-C\equiv N$) gruplarının varlığını kanıtlamaktadır. Aromatik C-H piki $3060-3050\text{ cm}^{-1}$ civarında, alifatik C-H pikleri şiddetli olarak $2920-2860\text{ cm}^{-1}$ civarında görülmüştür. $CDCl_3$ çözücüsü içinde alınan ^1H-NMR spektrumlarında 3-nitro türevi ftalonitril ligandına ait aromatik protonlar yapı ile uyumlu olarak 6.76 ppm 'de dublet, 7.38 ppm 'de dublet ve 7.49 ppm 'de triplet verirken, alifatik protonlar $0,86-2.00\text{ ppm}$ aralığında multipler ve singletler vermiştir. 4-Nitro türevi ftalonitril ligandına ait aromatik protonlar da yapı ile uyumlu olarak 7.12 ppm 'de singlet, 7.14 ppm 'de dublet ve 7.70 ppm 'de dublet verirken, alifatik protonlar $0,86-2.15\text{ ppm}$ aralığında multipler ve singletler vermiştir. Her iki ligand da yoğun akışkan sıvı olarak elde edilmiştir.

Ftalosiyenin bileşiklerinde (3NInPc, 4NZnPc) 2200 cm^{-1} civarında nitril pikinin ($-C\equiv N$) görülmemesi bize ftalonitril bileşiklerinin tamamen ftalosiyeninlere dönüştüğünü göstermektedir. FT-IR spektrumlarında görülen diğer pikler ligandlar ile benzerdir. MALDI-TOF spektrumunda 4NZnPc için $2292,191$ 'de görülen moleküler iyon piki yapıyı doğrulamaktadır.

THF içinde mor ötesi-görünür bölge ve floresans spektrofotometre cihazları kullanılarak, Pc'lerin aşağıdaki özelliklerinin incelenmesi yapılmıştır:

- spektroskopik ölçümlerle agregasyon özellikleri,
- fotofiziksel ölçümler ve hesaplamalar (Φ_F)
- fotokimyasal ölçümler ve hesaplamalar (Φ_Δ ve Φ_d)

Pc'lerin UV-Vis spektrumlarında metalli ftalosiyenin yapısına uygun olarak tekli ve şiddetli Q bandları gözlenirken, agregasyon meydana gelmemiştir. Nonperiferal süstitüe çinko ftalosiyenin UV-vis spektrumunda, periferal süstitüe olana göre 19 nm

kırmızıya kayma görülürken, nonperiferal süstitüe indiyum ftalosiyanın UV-vis spektrumunda, periferal süstitüe olana göre 24 nm kırmızıya kayma görülmüştür. Uyarma spektrumları Q bandları ile aynı dalga boyunda gözlenmiştir. Emisyon spektrumları yapı ile uyumlu olarak uyarma spektrumlarının ayna görüntüsü şeklinde gözlenmiştir.

Singlet oksijen kuantum verimlerinde nonperiferal süstitüe indiyum ftalosiyanın standarda en yakın değeri vermiştir. Fotobozunma kuantum verimleri 10^{-4} civarında olup, PDT çalışmaları için uygun değerler elde edilmiştir. Floresans kuantum verimleri incelendiğinde ise tüm ftalosiyanınler standarda yakın değerler verirken, nonperiferal süstitüe indiyum ftalosiyanın THF içinde en iyi verime ($\Phi_F = 0,30$) sahiptir.

Yüksek lisans tez çalışmasından elde edilen sonuçlara göre In metalli nonperiferal süstitüe ftalosiyanın PDT'de uygulama alanı bulabilecek potansiyele sahiptir.

KAYNAKLAR

- Alemdar, A. Ö.** (2010). Preparation, characterization, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry of novel α -tetra[7-oxo-3-(2-chloro-4-fluorophenyl)coumarin]-substituted metal-free, cobalt and zinc phthalocyanines. *Synthetic Metals*, s. 1556-1565.
- Allen, C. S.** (2001, 5). Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer, *J. Porphyrins Phthalocyanines*. s. 161-169.
- Al-Salih, D. A.** (2013). Antibacterial Effects of Vitamin E: *in Vitro Study*. Journal of Biotechnology Research Center . s. 17-23.
- Altın, A. A.** (2017). Bir Antioksidan Olarak E Vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* . s. 149-157.
- Atila, D. S.** (2007). Synthesis and photodynamic potential of tetra- and octa-triethyleneoxysulfonyl substituted zinc phthalocyanines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. s. 298-307.
- Aydın, M. A.** (2017). Synthesis, characterization, aggregation, fluorescence and antioxidant properties of bearing (4-(methylthio)phenylthio) tetra substituted phthalocyanines. *Inorganica Chimica Acta*. s. 1-10.
- B. Mishra, S. C.** (2019). Plant Physiology and Biochemistry , s. 620-629.
- Boyar, C. Y.** (2018). Yeni Tür Ftalosiyanın Sentezi, Karakterizasyonu ve Spektroskopik Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kırklareli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü .
- Craft, N.** (2016). Tocopherols: Properties and Determination. 309-318.
- Çamur, M.** (2005). Bazı 4-Hidroksifenilasetik asit Türevi Ftalosiyanın Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi .
- Çamur, M., Ahsen, V., & Durmuş, M.** (2011). The first comparison of photophysical and photochemical properties of non-ionic, ionic and zwitterionic gallium (III) and indium (III) phthalocyanines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. s. 219.
- Çamur, M., Özkaya, A. R., & Bulut, M.** (2007). Novel phthalocyanines bearing four 4-phenyloxyacetic. s. 2638-2646.
- Demirbaş, Ü., Akyüz, D., Akçay, H. T., Bekircan, O., Koca, A., & Kantekin, H.** (2018). Electrochemical and spectroelectrochemical study on novel non-peripherally tetra 1,2,4-triazole substituted phthalocyanines. *Journal of Molecular Structure* , s. 1155, 380-38.

- Erdoğan, T.** (2014). Periferel ve nonperiferel 7-oksi-3-(3,5-difloroklorofenil kumarin içeren çinko, indiyum ftalosiyenin bileşiklerin sentezi, karakterizasyonu, fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, s. 1-168
- Fiume, Z.** (2002). Final Report on the Safety Assessment of TC and Tocopheryl Acetate, Tocopheryl Linoleate, Tocopheryl Linoleate/Oleate, Tocopheryl .
- Gaziano, J. M.** (2009). Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men. *JAMA*. s. 52.
- George, R. D.** (1995). Synthesis of 3-nitrophthalonitrile and tetra- α -substituted phthalocyanines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. s. 495-498.
- Görgülü, A.** (2008). Boradiazaindasen Türevi Yeni Fotodinamik Terapi Reaktifin Tasarım, Sentez ve Karakterizasyonu. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü .
- Gürek, A. G.** (1996). “Tetratiya-Makrohalkaları İçeren Yeni Tip Ftalosiyeninler”, Doktora Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. s. 33-77.
- Hanack, M. R.** (1991). Synthesis and Characterization of Substituted (1,2-Naphthalocyaninato)Iron Compound and Bisaxially, Coordinated Isocyanide Complexes. *J. Org. Chem.* 56 . s. 3501-3509.
- İriş C., Çınar, M.** (2019). Antioksidan Vitaminler ve Ağır Metal Toksikitesi Üzerine Etkileri Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni *Kırkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı*. s. 135-151.
- Kamal-Eldin, A. &-A.** (1996). The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids*. s. 671-701.
- Keleş, T. B.** (2017). A comparative study on DNA/BSA binding, DNA photocleavage and antioxidant activities of water soluble peripherally and non-peripherally tetra-3-pyridin-3-ylpropoxy-substituted Mn(III), Cu(II) phtha. *Dyes and Pigments*. 139 , s. 575-586.
- Konger, R. L.** (2006). A New Wrinkle on Topical Vitamin E and Photo-inflammation: Mechanistic Studies of a Hydrophilic γ -Tocopherol Derivative Compared with α -Tocopherol. *Journal of Investigative Dermatology*. s. 1447-1449.
- L. Zhang, T. Z.** (2019). *LWT - Food Science and Technology*. s. 108206-108213.
- Mckeown, N. B.** (1998). Phthalocyanine Materials; Synthesis, Structure and Function. Cambridge: *Cambridge University Press*.
- Moser, F. H., & Thomas, A. L.** (1983). The Phthalocyanines. M. a. Applications. içinde CRC, Boca Raton, Florida, .
- Moser, F.** (1983). The Phthalocyanines, Properties. CRC. Boca Raton, Florida. s. 1-20.
- Mroz, P. H.** (2011). Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*. s. 75-91.

- Oniszcuk, A. W.-K.** (2016). The potential of photodynamic therapy (PDT)—Experimental investigations and clinical use. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. s. 912–929.
- Saka, E. T., Durmuş, M., & Kantekin, H.** (2011). Solvent and central metal effects on the photophysical and photochemical properties of 4-benzyloxybenzoxy substituted phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(4), s. 913-924.
- Özdemir S. P & Özgüney A. T.**(2017). Ftalosiyenin esaslı boyarmaddelerin kimyasal yapıları ve fonksiyonel tekstillerin üretilmesinde kullanımı. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi* . s. 809-817.
- Schneider, C.** (2005). Chemistry and biology of vitamin E. *Molecular Nutrition & Food Research*. s. 7-30.
- Senge, O. M.** (2013). Platelets, photosensitizers, and PDT. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. s. 1-16.
- Stillman, M. J., & Thomson, A.** (1974). Assignment of Charge-transfer bands İn some Metal Phthalocyanines-evidence for S:1 state of Iron(II) Phthalocyanine in Solution. *J. Chem. Soc.-Faraday Trans.* s. 790-804.
- Thomas, A.** (1990). *Phthalocyanine Research and Applications*. CRC Press, Florida.
- Yalçınkaya, H.** (2010). Tiyofen Grupları İçeren Ftalosiyaninlerin Sentezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- Yang, C. Suh, N.** (2012). Does Vitamin E Prevent or Promote Cancer? *Cancer Prevention Research*. s. 701-705.
- Yaşa, G.** (2012). Fotodinamik Terapi Amaçlı Çözünür Yeni Ftalosiyanin Sentezi. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/ Yüksek Lisans Tezi Kimya Anabilim Dalı Anorganik Kimya Programı İstanbul . s. 1-124.
- Yılmaz, Y.** (2017). Suda Çözünür Yeni Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* . s. 469-478.
- Young, J. G.** (1990). Synthesis and characterization of di-disubstituted phthalocyanines. *The Journal of Organic Chemistry*. s. 2155-2159.