T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FOTODİNAMİK TERAPİYE YÖNELİK YENİ KONJUGE BODIPY BİLEŞİKLER: SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE FOTOFİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ceren CAN KARANLIK

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Haziran, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FOTODİNAMİK TERAPİYE YÖNELİK YENİ KONJUGE BODIPY BİLEŞİKLER: SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE FOTOFİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ceren CAN KARANLIK tarafından hazırlanan tez çalışması 21.06.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Meryem Nilüfer YARAŞIR, Üye
Sakarya Üniversitesi _____

Doç. Dr. Gülşah GÜMRÜKÇÜ KÖSE, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Muhammet Kasım ŞENER, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Erbil AĞAR, Üye
Ondokuz Mayıs Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Fotodinamik Terapiye Yönelik Yeni Konjuge BODIPY Bileşikler: Sentezi, Karakterizasyonu ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Ceren CAN KARANLIK

İmza

Bu çalışma, “Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu’nun (TÜBİTAK) 221Z066, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nin FBA-2020-3927 ve FBA-2020-4036” numaralı projeleri ile desteklenmiştir.

Ablam Asil Ece CAN'a

TEŞEKKÜR

Yıldız Teknik Üniversitesi'nde geçirmiş olduğum yedi yıllık doktora eğitimimin ilk yıllarında karşılaştığım çeşitli zorlukların ve yıldırıcı engellerin sonunda, kendisi ile çalışmaya başladıktan ve bana kattıklarına şahit olduktan sonra sıklıkla ″keşke daha önce öğrencisi olsaydım″ dediğim, erdemli bir bilim insanının nasıl olması gerektiğini her daim duruşuyla ve öğrencilerine davranışıyla ortaya koyan; doktora serüvenimin dördüncü yılından itibaren çalışma fırsatına nail olduğum, çok değerli danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ'a bana inandığı ve her daim yanımda olduğu için sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Hayatımın zorlu süreçlerinde yol göstermesi ile akademik hayatıma devam etmemi sağlayan, ne zaman başım sıkışsa yardımıma koşan ve yüksek lisansımda olduğu gibi doktora serüvenimde de elini üzerimden ayırmayan kıymetli Hocam Prof. Dr. Erbil AĞAR'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezim sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Öznur DÜLGER KUTLU'ya ve doktora öğrencisi Nagihan KOCAAĞA'ya; her zaman yanımda olan ve enerjisi ile hayatıma renk katan sevgili arkadaşım Pınar ÇAĞLAR'a çok teşekkür ederim.

Değerli Tez İzleme Komitesi üyelerim Prof. Dr. Ahmet GÜL'e ve Doç.Dr. Gülşah GÜMRÜKÇÜ KÖSE'ye çalışmalarıma olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Doktora tezimi *FBA-2020-3927* ve *FBA-2020-4036* numaralı araştırma projeleri ile destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve *221Z066* numaralı TÜBİTAK-1001 projesi ile tezimin desteklenmesini sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İnanmanın, sıfırdan üretmenin, başarmanın ve asla yılmamanın ne demek olduğunu birlikte tecrübe ederek öğrendiğim, bu zorlu ve yorucu süreçte çokça dertlendiğim bu dönemde evimizdeki huzur, mutluluk ve eşsiz kalbi sayesinde nefes aldığım bana en büyük desteği veren, bir çok engele rağmen iki kişilik kocaman bir dünya yaratmayı başardığım canım Eşim Dr. Gürkan KARANLIK'a sevgiyle teşekkür ederim.

En derin sevgim, en güzel varlığım ve ne yazık ki yokluğu ile bu hayattaki en büyük acım ve en büyük imtihanım olan biricik Ablam *Asil Ece*; birlikte geçirdiğimiz yirmi dört yılda bana ömürlük tecrübeler kattığın, beni ben yaptığın, bütün düşüncelerime, bütün benliğime sindiğin ve her zaman yolumu aydınlattığın için sana teşekkür ederim. Her gün, bir gün daha yakınız…

Sevgili Babaannem Nermin CAN'a ve Dedem Yaşar CAN'a; kıymetli halalarım Aysun UZUNER'e ve İlkay ŞEN'e, biricik ″enim″ Rahmi UZUNER'e, sevgili kuzenlerim İrem ŞEN'e ve İzlem ŞEN'e verdikleri sonsuz sevgi ve desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Son olarak, en büyük teşekkür canım aileme… Beni sevgi dolu bir ortamda yetiştirdikleri, kendi doğruları dışında bir hayatın da var olduğunu gösterdikleri, ruhumdaki kanatları cesurca çırpmama olanak sağladıkları ve her daim yanımda oldukları için Babam Ali CAN'a, Annem Serpil CAN'a, Ablam Asil Ece CAN'a ve Kardeşim Cankat CAN'a ve köpeğim Pamuk CAN'a ise varlığı ile kalbimde bambaşka bir kapı açtığı için sonsuz teşekkür ederim.

Ceren CAN KARANLIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **v**
SİMGE LİSTESİ **ix**
KISALTMA LİSTESİ **x**
TABLO LİSTESİ **xxii**
ÖZET **xxiii**
ABSTRACT **xxv**
1 GİRİŞ **1**
1.1 Literatür Özeti 1
2 BODIPY KİMYASI **4**
2.1 Tarihçesi ve Gelişimi 4
2.2 BODIPY İskeletinin IUPAC Numaralandırma Sistemi 4
2.3 BODIPY Çekirdeğinin Sentezi 6
2.4 BODIPY Çekirdeğinin Reaksiyonları 8
2.5 BODIPY Bileşiklerinin Karakteristikleri 18
2.6 BODIPY Bileşiklerinin Kullanım Alanları 19
3 FOTODİNAMİK TERAPİ **26**
3.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi 26
3.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması 27
3.3 Fotodinamik Terapinin Üç Bileşeni 29
3.4 Elektron Transfer Süreçleri 35
4 BODIPY ESASLI FOTODUYARLAŞTIRICILAR **41**
4.1 Ağır Atom Etkisi ve Halojenleme Reaksiyonu 42
4.2 Mono- ve Distiril Sübstitüeli BODIPY Yapıları 47
4.3 *Meso*- Pozisyonundan Türevlendirilmiş BODIPY Yapıları 52
5 MATERYAL **57**
5.1 Deneysel Çalışmalar Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler 57
5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 60
6 DENEYSEL ÇALIŞMA **61**
6.1 Sentez ve Yapısal Karakterizasyon 61
6.2 BODIPY Bileşiklerinin (1-16) Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 127
7 SONUÇLAR VE TARTIŞMA **173**
7.1 Sentez ve Yapısal Karakterizasyon 173

7.2 Fotofizikokimyasal Özellikler.....185
8 SONUÇLAR VE ÖNERİLER 213
KAYNAKÇA 215
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 226

SİMGE LİSTESİ

Φ_F	Floresans Kuantum Verimi
Φ_d	Fotobozunma Kuantum Verimi
δ	Kimyasal Kayma Değeri
m/z	Kütle/Yük Oranı
λ_{Abs}	Maksimum Absorpsiyondaki Dalga Boyu
λ_{mak}	Maksimum Dalga Boyu
υ_{mak}	Maksimum Dalga Sayısı
λ_{Em}	Maksimum Emisyondaki Dalga Boyu
ε	Molar Ekstinksiyon Katsayısı
$[M]^+$	Moleküler İyon Pıki
$^1O_2$	Singlet Oksijen
Φ_Δ	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
Δ_{Stokes}	Stokes Kayması

KISALTMA LİSTESİ

ADMA	9,10-antrasendiil-bis(metilen) dimalonoik asit
$BF_3{\cdot}OEt_2$	Bor triflorür dietil eterat
BODIPY	4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen
$CDCl_3$	Dötero kloroform
CH_2Cl_2	Diklorometan
$CHCl_3$	Kloroform
CHCA	α-siyano-4-hidroksisinnamik asit
^{13}C-NMR	Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
DDQ	2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DHB	2,5-dihidroksibenzoik asit
DIT	Ditranol
DMF	Dimetilformamid
DMS	Dimetil sülfat
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMSO-d6	Dötero dimetilsülfoksit
DPBF	1,3-difenilizobenzofuran
DSSCs	Boya Duyarlı Güneş Pilleri (*Dye-Sensitized Solar Cells*)
EA	Elementel Analiz
Et_3N	Trietilamin
EtOH	Etil alkol
FDT	Fotodinamik Terapi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
H / EA	Hekzan / Etil asetat
^{1}H-NMR	Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HIO_3	İyodik asit
HOMO	En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital (*Highest Occupied Molecular Orbital*)
I_2	İyot
ICT	Moleküliçi Yük Transferi (*Intramolecular Charge Transfer*)
ISC	Sistemlerarası Geçiş (*Intersystem Crossing*)

IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (*International Union of Pure and Applied Chemistry*)
K_2CO_3	Potasyum karbonat
l	Yörünge Açısal Momentumu
LUMO	En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)
MALDI-TOF	Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon Uçuş Zamanı
MB	Metilen Mavisi (*Methylene Blue*)
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MS	Kütle Spektroskopisi (*Mass Spectroscopy*)
MetOH	Metil alkol
NaCl	Sodyum klorür
NaH	Sodyum hidrür
Na_2SO_4	Sodyum sülfat
NBS	*N*-bromosüksinimit
NCS	*N*-klorosüksinimit
NIR	Yakın Kızılötesi
NIS	*N*-iyodosüksinimit
NXS	*N*-halosüksinimit
$^3O_2$	Triplet Oksijen
OLEDs	Organik Işık Yayan Diyotlar (*Organic Light Emitting Diodes*)
Pd(0)	Paladyum (0) Katalizörü
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakistrifenilfosfinpaladyum
PET	Fotoindüklenmiş Elektron Transferi (*Photoinduced Electron Transfer*)
PN	Fenalenon
$^1PS^*$	Uyarılmış Fotoduyarlaştırıcı
PS	Fotoduyarlaştırıcı (*Photosensitizer*)
RB	Rose Bengal
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (*Reactive Oxygen Species*)
S_EAr	Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon
S_n	n. Seviye Singlet Hal

SOCT	Spin-Yörünge Yük Transferi (*Spin-Orbit Charge Transfer*)
TFA	Trifloroasetik asit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi (*Thin Layer Chromatography*)
TMS	Tetrametilsilan
T_n	n. Seviye Triplet Hal
UV-Vis	Morötesi(*Ultraviyole*)-Görünür

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Treibs ve Kreuzer tarafından keşfedilen ilk BODIPY bileşikleri. **4**

Şekil 2.2 BODIPY çekirdeğini oluşturan başlangıç iskelet yapıları **5**

Şekil 2.3 Sübstitüe olmamış BODIPY yapısının olası delokalizasyonu ve halka üzerindeki formal yükleri..... **6**

Şekil 2.4 BODIPY çekirdeğinin örnek bir sentezi. **6**

Şekil 2.5 BODIPY ünitesinin sentezinde açil türevlerinin kullanımı **7**

Şekil 2.6 Burgess ve ekibi tarafından önerilen, $POCl_3$ varlığında ve dekarboksilatif yoluyla BODIPY ünitesinin eldesi..... **8**

Şekil 2.7 Tetrametil-BODIPY bileşiğine elektrofilik saldırı..... **9**

Şekil 2.8 BODIPY bileşiklerinin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu aracılığıyla sülfolanması **9**

Şekil 2.9 BODIPY bileşiklerinin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu aracılığıyla nitrolanması..... **9**

Şekil 2.10 Akkaya ve grubu tarafından sentezlenen iyotlanmış BODIPY bileşikleri **10**

Şekil 2.11 Ortiz ve ekibi tarafından, farklı miktarda iyot atomunun kullanımıyla elde edilen BODIPY türevleri..... **11**

Şekil 2.12 Dehaen ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, oksijen merkezli nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu **12**

Şekil 2.13 Matano ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, 3,5-dikloro BODIPY türevinin çeşitli N-heteroaromatiklerle olan nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu..... **12**

Şekil 2.14 Hao ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, 3,5-dikloro BODIPY türevinin pirol halkası ile olan nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu **...13**

Şekil 2.15 Dehaen ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, 1,7-dikloro BODIPY türevinin tiyofenol ile nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu **14**

Şekil 2.16 8-kloro BODIPY türevinin çeşitli nükleofillerle olan reaksiyonuna bir örnek **14**

Şekil 2.17 BODIPY ünitesinin BF_2 grubunda flor atomlarının yer değişimi**.....15**

Şekil 2.18 3,5-dimetil BODIPY türevlerinin Knoevenagel reaksiyonuna bir örnek **16**

Şekil 2.19 Akkaya ve çalışma grubu tarafından, farklı oranlarda aldehit türevinin kullanılmasıyla elde edilen mono- ve distiril BODIPY türevleri **.....17**

Şekil 2.20 Akkaya ve çalışma grubu tarafından sunulan, BODIPY molekülünün 3- ve 5- pozisyonlarından Knoevenagel reaksiyonunun gerçekleştirilmesi **.....17**

Şekil 2.21 Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile 3-, 5- ve 1-, 7- pozisyonlarından elde edilen farklı distiril yapıları **18**

Şekil 2.22 BODIPY iskeletinin temsili absorpsiyon ve emisyon dalga boyları .. **19**

Şekil 2.23 BODIPY esaslı fonksiyonel materyallerin çeşitli uygulamalarda kullanımının tarihsel gelişimi. **20**

Şekil 2.24 BODIPY türevlerini içeren yayınların Scopus veri tabanından alınan, çalışma alanlarına göre değişimi **21**

Şekil 2.25 Fu ve ekibi tarafından sentezlenen, florür ve siyanür anyonlarının floresans sensöründe kullanılan BODIPY türevleri **22**

Şekil 2.26 Singh ve ekibi tarafından sentezlenen, Hg^{2+} ve Cr^{3+} katyonlarının algılanmasında kullanılan BODIPY türevleri **22**

Şekil 2.27 Xie ve çalışma grubu tarafından sentezlenen BODIPY bileşiği ve anestezi uygulanmış farede BODIPY nanopartikülünün *in vivo* floresans görüntülenmesi **24**

Şekil 3.1 Fotodinamik terapi ajanı olarak onaylanan ilk molekül olan porfimersodyum **27**

Şekil 3.2 Fotodinamik terapinin etki mekanizmasının Jablonski diyagramı üzerinden gösterilmesi. **28**

Şekil 3.3 Fotoduyarlaştırıcıların FDT uygulamalarındaki tarihsel gelişimi. **31**

Şekil 3.4 Sistemlerarası geçiş (ISC) ve triplet-triplet enerji transferi yoluyla $^1O_2$ üretimi. **35**

Şekil 3.5 PET proesesi üzerinden $^1O_2$ ayarlama mekanizması **37**

Şekil 3.6 Akkaya ve ekibi tarafından sentezlenen, taç eter ve piridil-sübstitüeli BODIPY türevinin, $^1O_2$ üretiminin PET mekanizması üzerinden kontrol edilmesi **38**

Şekil 3.7 Zhao ve ekibi tarafından sentezlenen ve PET süreciyle pH kontrollü $^1O_2$ üretimi ayarlanan BODIPY-C_{60} bileşiği **38**

Şekil 3.8 Akkaya ve çalışma grubu tarafından sentezlenen ve ICT mekanizması incelenen 3,5-distiril-BODIPY bileşikleri **40**

Şekil 4.1 Nagano ve ekibi tarafından sentezlenen, halojen içeren ilk BODIPY bileşiği **43**

Şekil 4.2 *2-* ve *6-* pozisyonlarında farklı halojen atomları içeren BODIPY bileşikleri **43**

Şekil 4.3 Montero ve ekibinin, farklı pozisyonlarda farklı halojenler kullanarak sentezlediği BODIPY bileşikleri **45**

Şekil 4.4 Kondenzasyon reaksiyonu ile elde edilen, farklı stiril ünitelerine sahip BODIPY bileşikleri. **48**

Şekil 4.5 Padrutt ve ekibi tarafından sentezlenen, 3,5-distiril BODIPY bileşikleri ve transplatin türevleri **49**

Şekil 4.6 Wang ve ekibi tarafından sentezlenen ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenen BODIPY bileşikleri **51**

Şekil 4.7 Boens ve ekibi tarafından sentezlenen, *meso*-pozisyonu farklandırılmış BODIPY türevleri **53**

Şekil 4.8 Lindsey ve ekibi tarafından sentezlenen, *meso*-aril türevli BODIPY bileşikleri..... **54**

Şekil 4.9 Epelde-Elezcano ve ekibi tarafından sentezlenen ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenen, farklı yapıdaki meso-aril sübstitüentleri içeren BODIPY türevleri..... **55**

Şekil 6.1 1-3. Grup BODIPY bileşiklerinin (1-13) şematize gösterimi. **61**

Şekil 6.2 Suda çözünür (4. Grup) BODIPY bileşiklerinin (14-16) şematize gösterimi. **62**

Şekil 6.3 Merkezi BODIPY ünitesinin (1) sentez şeması..... **63**

Şekil 6.4 Bileşik 1'in ^{1}H-NMR spektrumu..... **65**

Şekil 6.5 Bileşik 1'in ^{13}C-NMR spektrumu..... **65**

Şekil 6.6 Bileşik 1'in FT-IR (ATR) spektrumu..... **66**

Şekil 6.7 Bileşik 1'in kütle spektrumu..... **66**

Şekil 6.8 1. Grup BODIPY bileşiklerinin (2-5) sentez şeması. **68**

Şekil 6.9 Bileşik 2'nin sentezi..... **69**

Şekil 6.10 Bileşik 2'nin ^{1}H-NMR spektrumu. **71**

Şekil 6.11 Bileşik 2'nin ^{13}C-NMR spektrumu. **71**

Şekil 6.12 Bileşik 2'nin FT-IR (ATR) spektrumu. **72**

Şekil 6.13 Bileşik 2'nin kütle spektrumu. **72**

Şekil 6.14 Bileşik 3'ün sentezi..... **73**

Şekil 6.15 Bileşik 3'ün ^{1}H-NMR spektrumu. **75**

Şekil 6.16 Bileşik 3'ün ^{13}C-NMR spektrumu. **75**

Şekil 6.17 Bileşik 3'ün FT-IR (ATR) spektrumu. **76**

Şekil 6.18 Bileşik 3'ün kütle spektrumu. **76**

Şekil 6.19 Bileşik 4'ün sentezi..... **77**

Şekil 6.20 Bileşik 4'ün ^{1}H-NMR spektrumu. **79**

Şekil 6.21 Bileşik 4'ün APT spektrumu..... **79**

Şekil 6.22 Bileşik 4'ün FT-IR (ATR) spektrumu. **80**

Şekil 6.23 Bileşik 4'ün kütle spektrumu. **80**

Şekil 6.24 Bileşik 5'in sentezi..... **81**

Şekil 6.25 Bileşik 5'in ^{1}H-NMR spektrumu **83**

Şekil 6.26 Bileşik 5'in FT-IR (ATR) spektrumu. **83**

Şekil 6.27 Bileşik 5'in kütle spektrumu. **84**

Şekil 6.28 2.Grup BODIPY bileşiklerinin (6-9) sentez şeması..... **85**

Şekil 6.29 Bileşik 6'nın sentezi..... **86**

Şekil 6.30 Bileşik 6'nın ^{1}H-NMR spektrumu **88**

Şekil 6.31 Bileşik 6'nın ^{13}C-NMR spektrumu. **88**
Şekil 6.32 Bileşik 6'nın FT-IR (ATR) spektrumu. **89**
Şekil 6.33 Bileşik 6'nın kütle spektrumu. **89**
Şekil 6.34 Bileşik 7'nin sentezi. **90**
Şekil 6.35 Bileşik 7'nin ^{1}H-NMR spektrumu. **92**
Şekil 6.36 Bileşik 7'nin ^{13}C-NMR spektrumu. **92**
Şekil 6.37 Bileşik 7'nin FT-IR (ATR) spektrumu. **93**
Şekil 6.38 Bileşik 7'nin kütle spektrumu. **93**
Şekil 6.39 Bileşik 8'in sentezi **94**
Şekil 6.40 Bileşik 8'in ^{1}H-NMR spektrumu. **96**
Şekil 6.41 Bileşik 8'in FT-IR (ATR) spektrumu. **96**
Şekil 6.42 Bileşik 8'in kütle spektrumu **97**
Şekil 6.43 Bileşik 9'un sentezi **97**
Şekil 6.44 Bileşik 9'un ^{1}H-NMR spektrumu. **99**
Şekil 6.45 Bileşik 9'un FT-IR (ATR) spektrumu. **99**
Şekil 6.46 Bileşik 9'un kütle spektrumu. **100**
Şekil 6.47 3. Grup BODIPY bileşiklerinin (10-13) sentez şeması. **101**
Şekil 6.48 Bileşik 10'un sentezi. **102**
Şekil 6.49 Bileşik 10'un ^{1}H-NMR spektrumu. **104**
Şekil 6.50 Bileşik 10'un APT spektrumu. **104**
Şekil 6.51 Bileşik 10'un FT-IR (ATR) spektrumu. **105**
Şekil 6.52 Bileşik 10'un kütle spektrumu **105**
Şekil 6.53 Bileşik 11'in sentezi. **106**
Şekil 6.54 Bileşik 11'in ^{1}H-NMR spektrumu. **108**
Şekil 6.55 Bileşik 11'in APT spektrumu. **108**
Şekil 6.56 Bileşik 11'in FT-IR (ATR) spektrumu. **109**
Şekil 6.57 Bileşik 11'in kütle spektrumu **109**
Şekil 6.58 Bileşik 12'nin sentezi. **110**
Şekil 6.59 Bileşik 12'nin ^{1}H-NMR spektrumu **111**
Şekil 6.60 Bileşik 12'nin FT-IR (ATR) spektrumu. **112**
Şekil 6.61 Bileşik 12'nin kütle spektrumu. **112**
Şekil 6.62 Bileşik 13'ün sentezi **113**
Şekil 6.63 Bileşik 13'ün ^{1}H-NMR spektrumu. **115**
Şekil 6.64 Bileşik 13'ün FT-IR (ATR) spektrumu. **115**
Şekil 6.65 Bileşik 13'ün kütle spektrumu. **116**

Şekil 6.66 4. Grup BODIPY bileşiklerinin (14-16) sentez şeması. **116**
Şekil 6.67 Bileşik 14'ün sentezi. **117**
Şekil 6.68 Bileşik 14'ün ^{1}H-NMR spektrumu. **119**
Şekil 6.69 Bileşik 14'ün FT-IR (ATR) spektrumu. **119**
Şekil 6.70 Bileşik 14'ün kütle spektrumu. **120**
Şekil 6.71 Bileşik 15'in sentezi. **120**
Şekil 6.72 Bileşik 15'in ^{1}H-NMR spektrumu. **122**
Şekil 6.73 Bileşik 15'in ^{13}C-NMR spektrumu. **122**
Şekil 6.74 Bileşik 15'in FT-IR (ATR) spektrumu. **123**
Şekil 6.75 Bileşik 15'in kütle spektrumu. **123**
Şekil 6.76 Bileşik 16'nın sentezi. **124**
Şekil 6.77 Bileşik 16'nın ^{1}H-NMR spektrumu. **125**
Şekil 6.78 Bileşik 16'nın FT-IR (ATR) spektrumu. **126**
Şekil 6.79 Bileşik 16'nın kütle spektrumu. **126**
Şekil 6.80 Bileşik 1'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **128**
Şekil 6.81 Bileşik 2'nin DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **129**
Şekil 6.82 Bileşik 3'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **129**
Şekil 6.83 Bileşik 4'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **130**
Şekil 6.84 Bileşik 5'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **130**
Şekil 6.85 Bileşik 6'nın DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **131**
Şekil 6.86 Bileşik 7'nin DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **132**
Şekil 6.87 Bileşik 8'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **132**
Şekil 6.88 Bileşik 9'un DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **133**
Şekil 6.89 Bileşik 10'un DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **134**
Şekil 6.90 Bileşik 11'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **134**
Şekil 6.91 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **135**

Şekil 6.92 Bileşik 13'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **.....135**

Şekil 6.93 Bileşik 14'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **.....136**

Şekil 6.94 Bileşik 15'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu. **.....137**

Şekil 6.95 Bileşik 16'nın DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu**.....137**

Şekil 6.96 Bileşik 1'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu. **.....139**

Şekil 6.97 Bileşik 2'nin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu. **..... 140**

Şekil 6.98 Bileşik 3'ün DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....141**

Şekil 6.99 Bileşik 4'ün DMSO içerisinde emisyon spektrumu. **.....141**

Şekil 6.100 Bileşik 6'nın DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**..... 142**

Şekil 6.101 Bileşik 7'nin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....143**

Şekil 6.102 Bileşik 8'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....143**

Şekil 6.103 Bileşik 10'un DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu. **..... 144**

Şekil 6.104 Bileşik 11'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....145**

Şekil 6.105 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....145**

Şekil 6.106 Bileşik 14'ün DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**..... 146**

Şekil 6.107 Bileşik 15'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....147**

Şekil 6.108 Bileşik 16'nın DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu**.....147**

Şekil 6.109 Bileşik 1'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **..... 150**

Şekil 6.110 Bileşik 2'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **..... 151**

Şekil 6.111 Bileşik 3'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **..... 151**

Şekil 6.112 Bileşik 4'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **.....152**

Şekil 6.113 Bileşik 5'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **.....152**

Şekil 6.114 Bileşik 6'nın DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **.....153**

Şekil 6.115 Bileşik 7'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 154**

Şekil 6.116 Bileşik 8'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 154**

Şekil 6.117 Bileşik 9'un DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 155**

Şekil 6.118 Bileşik 10'un DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 156**

Şekil 6.119 Bileşik 11'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 156**

Şekil 6.120 Bileşik 12'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 157**

Şekil 6.121 Bileşik 13'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 157**

Şekil 6.122 Bileşik 14'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 158**

Şekil 6.123 Bileşik 15'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 159**

Şekil 6.124 Bileşik 16'nın DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 159**

Şekil 6.125 Bileşik 14'ün H_2O içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 160**

Şekil 6.126 Bileşik 15'in H_2O içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **..... 160**

Şekil 6.127 Bileşik 16'nın H_2O içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 161**

Şekil 6.128 Bileşik 1'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 163**

Şekil 6.129 Bileşik 2'nin DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 164**

Şekil 6.130 Bileşik 3'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 164**

Şekil 6.131 Bileşik 4'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 165**

Şekil 6.132 Bileşik 5'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **.....165**

Şekil 6.133 Bileşik 6'nın DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 166**

Şekil 6.134 Bileşik 7'nin DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 167**

Şekil 6.135 Bileşik 8'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi**. 167**

Şekil 6.136 Bileşik 9'un DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **168**

Şekil 6.137 Bileşik 10'un DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **169**

Şekil 6.138 Bileşik 11'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **169**

Şekil 6.139 Bileşik 12'nin DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **170**

Şekil 6.140 Bileşik 13'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **170**

Şekil 6.141 Bileşik 14'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **171**

Şekil 6.142 Bileşik 15'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **172**

Şekil 6.143 Bileşik 16'nın DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi. **172**

Şekil 7.1 1. Grup BODIPY bileşiklerinin (2-5) sentez prosedürü. **175**

Şekil 7.2 2. Grup BODIPY bileşiklerinin (6-9) sentez prosedürü. **178**

Şekil 7.3 3. Grup BODIPY bileşiklerinin (10-13) sentez prosedürü. **181**

Şekil 7.4 4. Grup BODIPY bileşiklerinin (14-16) sentez prosedürü.....**183**

Şekil 7.5 Bileşik 1 (517 nm), Bileşik 2 (516 nm), Bileşik 3 (554 nm), Bileşik 4 (689 nm) ve Bileşik 5'in (783 nm) normalize absorpsiyon spektrumu..... **186**

Şekil 7.6 Bileşik 1 (517 nm), Bileşik 6 (515 nm), Bileşik 7 (553 nm), Bileşik 8 (688 nm) ve Bileşik 9 (784 nm) için normalize absorpsiyon spektrumu. **187**

Şekil 7.7 Bileşik 1 (517), Bileşik 10 (515), Bileşik 11 (533), Bileşik 12 (675) ve Bileşik 13'ün (775) normalize absorpsiyon spektrumu. **188**

Şekil 7.8 Bileşik 14 (658), Bileşik 15 (653) ve Bileşik 16'nın (654) DMSO içerisindeki normalize absorpsiyon spektrumu..... **189**

Şekil 7.9 Bileşik 14 (660), Bileşik 15 (657) ve Bileşik 16'nın (657) H_2O içerisindeki normalize absorpsiyon spektrumu..... **189**

Şekil 7.10 Bileşik 1'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu..... **190**

Şekil 7.11 Bileşik 2 (531), Bileşik 3 (578) ve Bileşik 4'ün (731) DMSO içerisindeki normalize emisyon spektrumu. **192**

Şekil 7.12 Bileşik 2'nin DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu..... **192**

Şekil 7.13 Bileşik 3'ün DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.....**193**

Şekil 7.14 Bileşik 4'ün DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**.....193**

Şekil 7.15 Bileşik 6 (529 nm), Bileşik 7 (578 nm) ve Bileşik 8'in (729 nm) DMSO içerisindeki normalize emisyon spektrumu**. 195**

Şekil 7.16 Bileşik 6'nın DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**.....195**

Şekil 7.17 Bileşik 7'nin DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 196**

Şekil 7.18 Bileşik 8'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 196**

Şekil 7.19 Bileşik 10 (529 nm), Bileşik 11 (550 nm) ve Bileşik 12'nin (709 nm) DMSO içerisindeki normalize emisyon spektrumu. **..... 198**

Şekil 7.20 Bileşik 10'un DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 198**

Şekil 7.21 Bileşik 11'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 199**

Şekil 7.22 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 199**

Şekil 7.24 Bileşik 14'ün DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**.....200**

Şekil 7.25 Bileşik 15'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 201**

Şekil 7.26 Bileşik 16'nın DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu**..... 201**

Şekil 7.27 1. grup bileşiklerinin (2-5), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği**. 203**

Şekil 7.28 2. grup bileşikleri (6-9), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği**. 204**

Şekil 7.29 3. grup bileşikleri (10-13), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği. **.....205**

Şekil 7.30 4. grup bileşikleri (14-16), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği**. 206**

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 *2-* ve *6-* pozisyonlarında farklı halojen atomları içeren BODIPY bileşiklerinin metanol içerisindeki fotofizikokimyasal özellikleri **....44**

Tablo 4.2 Çeşitli pozisyonlardan halojenlenmiş BODIPY bileşiklerinin asetonitril içerisindeki fotofiziksel özellikleri **.....46**

Tablo 4.3 Farklı elektron yoğunluklarına sahip aldehitlerin kullanıldığı monostiril yapılarına sahip BODIPY türevlerinin fotofiziksel özellikleri **.....48**

Tablo 4.4 Padrutt ve ekibi tarafından sentezlenen BODIPY türevi bileşiklerin fotofizikokimyasal özellikleri **.....50**

Tablo 4.5 Wang ve ekibi tarafından sentezlenen BODIPY bileşiklerinin fotofizikokimyasal özellikleri **.....52**

Tablo 4.6 Boens ve ekibi tarafından çalışılan, *meso*-pozisyonu farklandırılmış BODIPY türevlerinin metanol içerisindeki fotofizikokimyasal özellikleri **.....53**

Tablo 4.7 Lindsey ve ekibi tarafından, *meso*-pozisyonu farklandırılmış BODIPY türevlerinin toluen içerisindeki fotofizikokimyasal özellikleri **.....55**

Tablo 4.8 Epelde-Elezcano ve ekibi tarafından sentezlenen ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenen, farklı yapıdaki meso-aril sübstitüentleri içeren BODIPY türevlerinin fotofizikokimyasal özellikleri **.....56**

Tablo 5.1 Deneysel çalışmalar esnasında yararlanılan kimyasal bileşikler, firmalar ve katalog numaraları**.....57**

Tablo 7.1 Merkezi ünite (1) ve 1.grup BODIPY bileşiklerinin (2-5) spektral ve fotofiziksel özellikleri**. 191**

Tablo 7.2 2. grup BODIPY bileşiklerinin (6-9) spektral ve fotofiziksel özellikleri **..... 194**

Tablo 7.3 3. grup BODIPY bileşiklerinin (10-13) spektral ve fotofiziksel **.....197**

Tablo 7.4 4. grup BODIPY bileşiklerinin (14-16) spektral ve fotofiziksel **.....200**

Tablo 7.5 1. grup BODIPY bileşiklerinin (2-5) fotokimyasal özellikleri **.....207**

Tablo 7.6 2. grup BODIPY bileşiklerinin (6-9) fotokimyasal özellikleri **.....208**

Tablo 7.7 3. grup BODIPY bileşiklerinin (10-13) fotokimyasal özellikleri**.....208**

Tablo 7.8 4. grup BODIPY bileşiklerinin (14-16) fotokimyasal özellikleri **.....209**

ÖZET

Fotodinamik Terapiye Yönelik Yeni Konjuge BODIPY Bileşikler: Sentezi, Karakterizasyonu ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Ceren CAN KARANLIK

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Günümüzde en sık görülen ölüm nedenlerinden biri kanserdir. Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve anormal hücre yapılarının kontrolsüz olarak organizmaya yayılması suretiyle kendini gösteren bir hastalıktır. Tüm hastalıkların tedavisinde olduğu gibi, kanser tedavisinde de esas rolü vücudun bağışıklık sistemi üstlenmektedir. Ancak, kanser tedavisinde kullanılan geleneksel yöntemlerin birçoğu tümör ile birlikte hastanın bağışıklık sistemine de oldukça zarar vermekte ve tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin, tümörlü doku ile birlikte sağlıklı dokuları da tahrip etmesi nedeniyle, daha yenilikçi ve ılımlı tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaca cevap olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, alternatif tıp ve immünoterapi gibi tedavilerin yanı sıra fotodinamik terapi (FDT) uygulamaları da dikkat çekmektedir.

Modern bir teröpatik kanser tedavisi olan FDT, toksik olmayan üç bileşenin kombinasyonunu kullanır: Fotoduyarlaştırıcı (PS), ışık ve oksidatif hücre hasarına yol açan reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturmak üzere moleküler oksijen (O_2).

Fotoduyarlaştırıcının hastaya enejkte edilmesi ve bu duyarlaştırıcının kanserli dokuda birikmesinin ardından, uygun dalga boyundaki ışık ile uyarılmasıyla tümörün yok edilmesi, FDT'nin temel prensibini oluşturmaktadır.

4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**BODIPY**) floroforları, kanser ve ilgili hastalıklarda hücre ölümünden sorumlu olan singlet oksijeni ($^1O_2$) üretme yeteneklerinden dolayı FDT uygulamaları için umut verici fotoduyarlaştırıcı adaylarıdır. Moleküler yapıya uygun segmentlerin dahil edilmesi, BODIPY'lerin fototerapötik pencerede (700-900 nm) absorpsiyon yapmasını sağlar. Singlet oksijen oluşumu temel olarak fotoduyarlaştırıcıya bağlı olduğundan, uygun fotoduyarlaştırıcının tasarlanması hayati önem taşır.

Bu bağlamda, doktora tezi kapsamında *meso*-pozisyonunda farklı segmentlerin yer verildiği, *2*-,*6*- konumlarında ağır atom barındıran ve *3*-,*5*- konumlarında distiril yapısı ile yeni BODIPY türevlerinin tasarımı, sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen BODIPY türevi bileşiklerin yapısal karakterizasyonları çeşitli spektroskopik yöntemler (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, APT, FT-IR (ATR), UV-Vis ve Kütle) ile sağlanmıştır. Ayrıca, BODIPY bileşiklerinin FDT uygulamalarındaki potansiyellerinin değerlendirilmesi amacıyla fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: BODIPY, Singlet Oksijen, Fotodinamik Terapi (FDT), Fotoduyarlaştırıcı.

ABSTRACT

Novel Conjugated BODIPY Compounds for Photodynamic Therapy: Synthesis, Characterization and Investigation of Photophysicochemical Properties

Ceren CAN KARANLIK

Department of Chemistry

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

One of the most common causes of death today is cancer. It is a disease that manifests itself by uncontrolled cell growth and uncontrolled spread of abnormal cell structures to the organism. As in the treatment of all diseases, the immune system of the body assumes the main role in the treatment of cancer. However, many of the traditional methods used in the treatment of cancer damage the immune system of the patient along with the tumor and adversely affect the treatment process. Since traditional treatment methods destroy healthy tissues as well as damaged tissue, more innovative and moderate treatment methods are needed. In response to this need, photodynamic therapy (PDT) applications draw attention as well as treatments such as surgery, radiotherapy, chemotherapy, alternative medicine and immunotherapy.

Photodynamic therapy, a modern therapeutic cancer treatment, uses a combination of three non-toxic ingredients: Photosensitizer (PS), light, and molecular oxygen (O_2) which forms reactive oxygen species (ROS) that cause oxidative cell damage. The basic principle of PDT is the administration of a photosensitive drug to the

patient and the destruction of the tumor by stimulating it with light of a certain wavelength after this drug accumulates in the tumor tissue.

4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (**BODIPY**) fluorophores are promising photosensitizer candidates for PDT applications due to their ability to produce singlet oxygen ($^1O_2$), which is responsible for cell death in cancer and related diseases. Incorporating suitable segments into the molecular structure allows BODIPYs to be absorbed within the phototherapeutic window (700-900 nm). Since the formation of singlet oxygen is mainly dependent on the photosensitizer, it is vital to design the appropriate photosensitizer.

In this context, the design, synthesis and characterization of new BODIPY derivatives with different segments in the *meso*- position, heavy atoms in the *2*-,*6*-positions and distyryl structure in the *3*-,*5*- positions were carried out within the scope of the doctoral thesis. Structural characterizations of all synthesized BODIPY derivatives were provided by various spectroscopic methods (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, APT, UV-Vis, FT-IR (ATR) and MS). In addition, photophysical and photochemical measurements of BODIPY compounds were carried out to evaluate their potential in PDT applications.

Keywords: BODIPY, Singlet Oxygen, Photodynamic Therapy, Photosensitizer.

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

BODIPY'ler; yüksek molar absorpsiyon katsayıları, yüksek floresans kuantum verimleri, dar emisyon bantları, fotofiziksel ve fotokimyasal kararlılıkları gibi eşsiz optik özelliklere sahip olmalarından dolayı giderek daha değerli bir florofor sınıfı haline gelmiştir [1]. Organik açıdan bakıldığında ise, BODIPY kromoforlarının yaygın organik çözücülerde iyi çözünürlükleri ve molekül iskeletlerinin bütün pozisyonlarından türevlendirilebilir olması, bu molekülleri arzu edilen özelliklere sahip yapıların elde edilebilmelerine olanak sağlamaları bakımından öne çıkarmaktadır [2]. Ayrıca, BODIPY bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri, bu bileşikleri biyogörüntüleme (*bioimaging*) ve FDT'de fotoduyarlaştırıcı (PS) olarak uygun hale getirmektedir. Fotodinamik Terapi (FDT); fotoduyarlaştırıcı, ışık ve moleküler oksijen varlığında gerçekleşen, diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha az zararlı olması ve yüksek terapötik etkisi ile günümüzde kullanımı giderek artmakta olan yeni bir kanser tedavi uygulamasıdır. Bu tedavi yönteminde, öncelikle fotoduyarlaştırıcı ajan kan yoluyla vücuda verilir. PS, canlı içerisinde tüm hücreler tarafından absorbe edilir. Uygun dalga boyunda ışıkla uyarıldığında ise tümörde birikmiş olan PS uyarılarak temel halden uyarılmış hale (PS*) geçer. Uyarılmış düzeyden tekrar temel hale dönerken açığa çıkan enerji, hücre içindeki moleküler oksijene transfer olarak hücreye zarar verecek reaktif oksijen türlerinin (kısaca Tip 1 ve Tip 2 yoluyla) (ROS) oluşumuna neden olur. Oluşan ROS tümör hücrelerinde apoptoz veya nekroza neden olarak kanser hücrelerini yok eder. Singlet oksijen ($^1O_2$) üretiminin fotoduyarlaştırıcı ile yakın ilişkisinden dolayı, iyi bir fotoduyarlaştırıcı seçimi etkin bir tedavi yönteminin de ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu sebeple FDT'de uygun fotoduyarlaştırıcı arayışı araştırmacılar tarafından oldukça ilgi gösterilen bir konu haline gelmiştir. İyi bir fotoduyarlaştırıcının en önemli özelliği, yüksek singlet oksijen üretebilme kapasitesi ve ışık altında kararlı davranabilmesidir. BODIPY çekirdeğine brom veya iyot gibi ağır atomların dahil edilmesi yüksek $^1O_2$ üretimini arttırır [3]. Benzer şekilde, molekül iskeletlerinde kükürt gibi eşsiz fotofiziksel ve fotokimyasal

özelliklere sahip heteroatomların varlığı sistemler arası geçiş (ISC) prosesini indükleyerek singlet oksijen üretimini arttırdığı rapor edilmiştir [4]. Ayrıca, BODIPY ünitelerinin yapısal iskeletlerine distiril segmentlerinin ilavesi, bu boyalarının görünür bölgede absorpsiyon yapmalarına neden olur [5]. Yapısında yukarıda bahsedilen moleküler segmentleri barındıran BODIPY moleküllerinin iyi birer fotoduyarlaştırıcı adayı olduklarına literatürde yer verilmiştir.

1.1.1 Tezin Amacı

Doktora tezi kapsamında, FDT uygulamalarında BODIPY temelli, potansiyel öneme sahip fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesine odaklanılmıştır. Bu bağlamda ileri organik teranostik materyaller sınıfına dahil olan BODIPY türevi bileşiklerin moleküler düzeyde sahip olduğu eşsiz fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinden yararlanılmıştır.

Doktora tezi çalışmasının şekillenmesini sağlayan bilgiler ışığında; tez kapsamında, ara ürünler de dahil olmak üzere tamamen özgün olan hedef moleküller tasarlanırken aşağıdaki hususlar dikkate alınmıştır:

- ✓ Tiyofen içeren heteroaromatik yapıların morötesi (UV) ve görünür (Vis) ışık altında ROS üretebilme kapasitelerinden [6], fotofiziksel-fotokimyasal özelliklere olumlu katkılarından ve sistemler arası geçişi (ISC) desteklemelerinden dolayı [7] *meso*- pozisyonunda tiyofen ve benzo[*b*]tiyofen sübstitüentine yer verilmiştir.
- ✓ Piridin türevi yapıların anti-kanser tedavilerinde kullanılmalarından dolayı [8] bu yapıların Suzuki-Coupling reaksiyonu ile BODIPY ünitesinin *meso*-pozisyonuna entegre edilerek kullanılmasına karar verilmiştir.
- ✓ BODIPY'lerin *2*- ve *6*- pozisyonlarında yer alan iyot veya brom gibi ağır atomlarının varlığının sistemler arası geçişi (ISC) desteklemesinden kaynaklı [9] dizayn edilen moleküllerin *2*- ve *6*- pozisyonlarında iyot atomlarına yer verilmiştir.
- ✓ *3*- ve *5*- pozisyonlarında Knoevenagel Kondenzasyonu ile BODIPY çekirdeğine konjugasyonu arttıran segmentler ilave edildiğinde, absorpsiyon ve emisyon bölgelerinin kırmızı bölgeye kayması ve bu durumun BODIPY boyalarını iyon algılama, biyomolekül etiketlemesi, fotodinamik terapi gibi uygulamalar için mükemmel adaylar haline getirmesinden dolayı [10] sentezi tasarlanan moleküllerin *3*- ve *5*- pozisyonlarında distiril yapılarına yer verilmiştir.

- ✓ BODIPY bileşiklerinin sudaki çözünürlüğünün arttırılarak biyolojik sistemlere uygulanabilirliğinin geliştirilmesi amacıyla *3*- ve *5*- pozisyonlarındaki sübstitüentler üzerinde yer alan azot atomlarının kuaternizasyonu hedeflenmiştir. Doktora tezi kapsamında sentezi gerçekleştirilen BODIPY türevi bileşiklerin fotofizikokimyasal karakterizasyonlarının gerçekleştirilerek, fotodinamik terapi uygulamalarında fotoduyarlaştırıcı ajan olarak potansiyellerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1.2 Hipotez

BODIPY türevi moleküllerin, yapısal iskeletlerinde gerçekleştirilen ufak bir değişiklik, moleküllerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinde büyük değişimlere yol açabilmektedir. Bu sayede, arzu edilen fotofizikokimyasal özelliklere sahip olabilecek BODIPY bileşikleri dizayn edilebilmektedir.

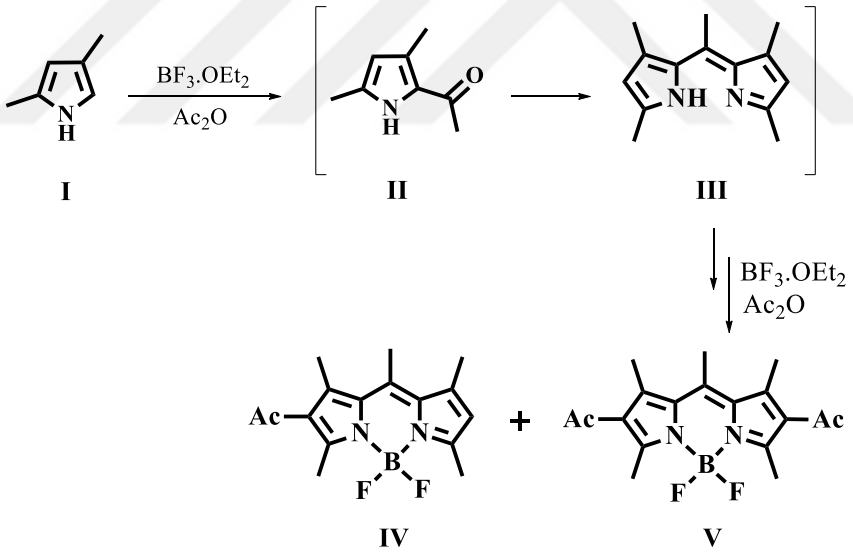
Gerçekleştirilen kapsamlı literatür çalışmasının sonucunda, doktora tezi kapsamında dizayn edilen moleküllerde;

- ✓ Moleküler yapılarına iyot atomlarının entegrasyonu ile singlet oksijen üretme kapasitelerinin artması,
- ✓ Moleküler iskeletlerinde distiril segmentlerinin oluşturulmasıyla moleküllerin dalga boylarının kırmızıya kayması (batokromik kayma),
- ✓ *N,N*-dimetil sübstitüentli moleküllerin, ICT etkisiyle düşük singlet oksijen üretmesi,
- ✓ *N*-*N*-dimetil sübstitüenti üzerinden gerçekleştirilen kuaternizasyon ile ICT etkisinin inhibe edilmesi, bu sayede singlet oksijen üretiminin artması ve dalga boylarında maviye kaymanın gözlemlenmesi,
- ✓ Moleküler yapıya dahil edilen kükürt heteroatomunun ISC sürecine olumlu etkisiyle singlet oksijen üretimini arttırması düşünülmektedir.

2
BODIPY KİMYASI

2.1 Tarihçesi ve Gelişimi

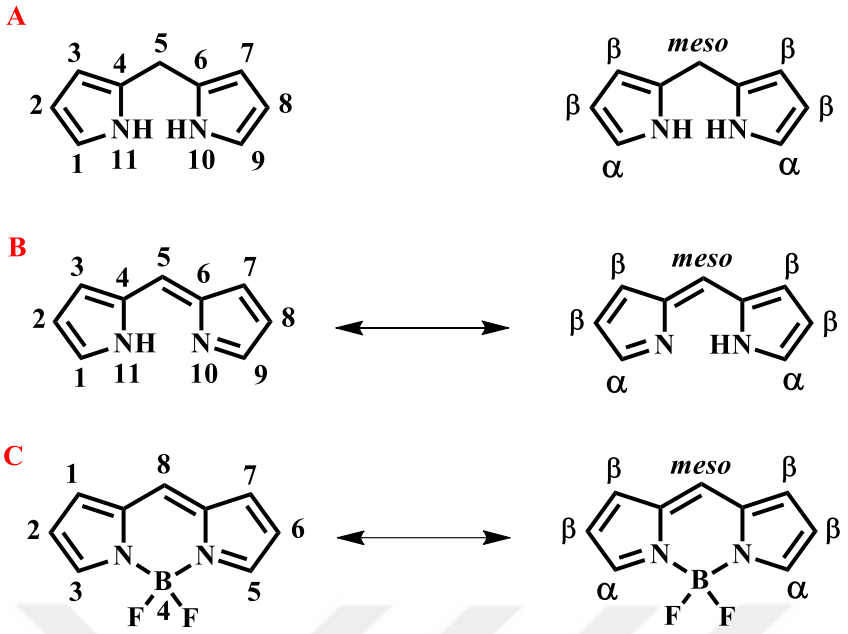
Literatürde yaygın olarak **BODIPY** olarak bilinen boyalar, ilk olarak 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından, 2,4-dimetilpirol'ün asetik anhidrit ile Lewis asidi katalizörü olarak bor triflorür dietil eterat ($BF_3{\cdot}OEt_2$) varlığında açillenmesi sırasında, istenilen ürünün (**II**) aksine oldukça düşük verimle iki parlak floresans maddenin (**IV** ve **V**) oluşumu ile elde edilmiştir (bkz. Şekil 2.1). Bu floresans bileşikler, karşılık gelen dipirometen bileşiğini (**III**) oluşturmak için **I** ve **II** pirollerinin asit katalizli kondenzasyonunu takiben bor diflorür ünitesi ile şelatlaşması sonucunda ortaya çıkmıştır [11]. BODIPY moleküllerinin Treibs ve Kreuzer tarafından beklenmedik bu keşfi, bilimsel araştırmalara yeni kapılar açmıştır.



Şekil 2.1 Treibs ve Kreuzer tarafından keşfedilen ilk BODIPY bileşikleri [11].

2.2 BODIPY İskeletinin IUPAC Numaralandırma Sistemi

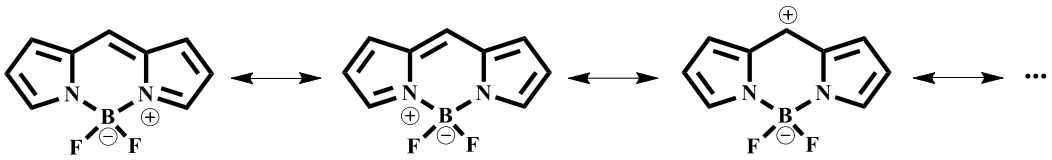
BODIPY iskeletini oluşturan iki öncü, sırasıyla dipirometan ve dipirometen parçaları olup, BODIPY yapısının IUPAC numaralandırma sistemi, bu iki segmentin numaralandırılma sisteminden farklıdır (bkz. Şekil 2.2).



Şekil 2.2 BODIPY çekirdeğini oluşturan başlangıç iskelet yapıları; (A) dipirometan, (B) dipirometen ve (C) BODIPY çekirdeği ve bu yapıların halka üzerindeki numaralandırılmaları [12].

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi, BODIPY yapısının numaralandırılmasında, molekülün *3*- ve *5*- pozisyonları genellikle α- olarak belirtilirken, *2*-,*6*- ve *1*-,*7*- pozisyonlarına ise β- olarak atıfta bulunulur. Molekülün *8*- pozisyonu ise sıklıkla *meso*- olarak adlandırılır. *4*- pozisyonunda ise merkez atom olarak bor yer alır ve bu atoma iki flor atomu bağlanmıştır. Bu nedenle BODIPY olarak kısaltılan bu yapı, ***dipirometenlerin BF_2 kompleksi***, ***BF_2 dipirrin*** ve ***F*-BODIPY** isimleri ile de literatürde kendisine yer bulabilmektedir. BODIPY iskeletinin bütün pozisyonları (*1-8*), molekülün türevlendirilebilmesine olanak sağlar ve bu özellik, ileriki bölümlerde detaylı olarak anlatılacağı üzere, BODIPY bileşiklerine, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin ayarlanmasında olağanüstü avantaj sağlar.

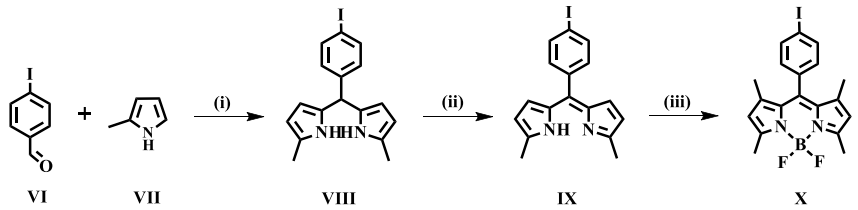
Şekil 2.3'te ise sübstitüe olmamış BODIPY çekirdeğinin olası yedi adet delokalize yapısından üç tanesi verilmiş, formal yükler gösterilmiştir. Negatif formal yük, daima bor atomu üzerinde kalmaktadır [10].



Şekil 2.3 Sübstitüe olmamış BODIPY yapısının olası delokalizasyonu ve halka üzerindeki formal yükleri [10].

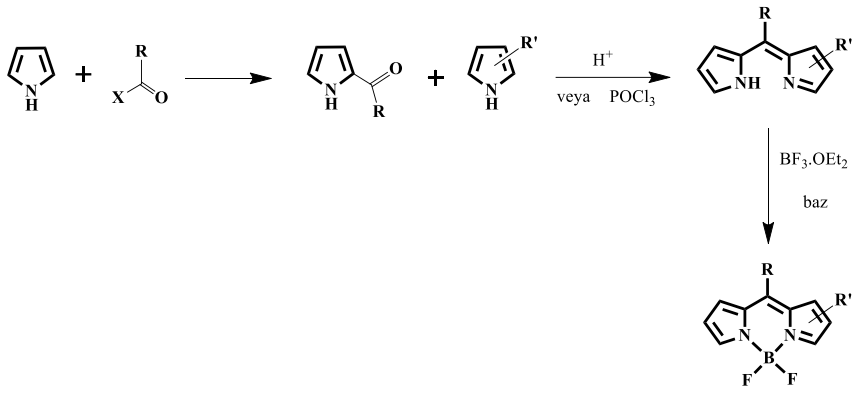
2.3 BODIPY Çekirdeğinin Sentezi

BODIPY çekirdeğinin sentezinde birçok farklı yaklaşım bulunmasına karşın, en popüler sentetik yaklaşımlardan biri Lindsey [13] tarafından geliştirilmiştir. *Meso*-porfirinlerin sentezine dayanan erken dönem çalışmasında Lindsey'in metodu, ilk aşamada bir aldehit (genellikle bir aril aldehit) ile α-sübstitüeli pirol'ün (örneğin 2-metilpirol), simetrik dipirometan (**VIII**) oluşturmak üzere asit katalizli bir kondenzasyon reaksiyonuna dayanır. Daha sonrasında *p*-kloranil veya 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) varlığında oksidasyon reaksiyonu ile dipirometen (**IX**) elde edilir. Son aşamada ise bir amin (genellikle trietilamin) ortamında borun şelatlaşması ile arzu edilen 3,5-dimetil-8-aril-sübstitüeli BODIPY (**X**) elde edilmiş olunur. Şekil 2.4'te örnek bir BODIPY çekirdeğinin sentezi görülmektedir [13].



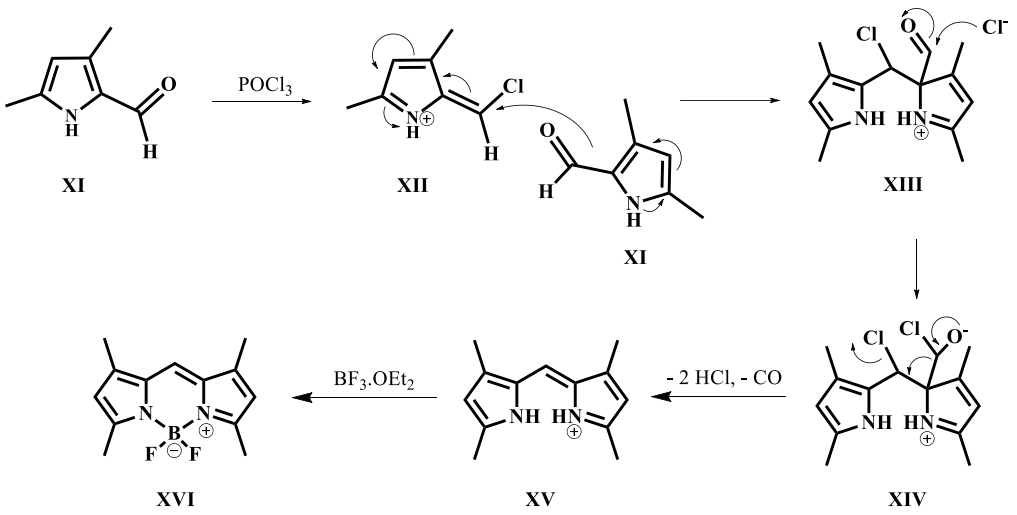
Şekil 2.4 BODIPY çekirdeğinin örnek bir sentezi. Reaktifler ve koşullar: (i) CH_2Cl_2, $TFA_{(kat.)}$, oda sıc., 1,5 sa, (ii) *p*-kloranil, toluen, oda sıc., 5 dk., (iii) Et_3N, $BF_3.OEt_2$, oda sıc., 1 sa. [13].

BODIPY çekirdeğinin sentezinde ikinci bir yol, pirol ünitesinin açil türevleriyle olan kondenzasyon reaksiyonuna dayanır. Burada, açilpirol ünitesi genellikle izole edilemez, çünkü dipirinyum tuzunu oluşturmak üzere asidik şartlarda pirolün aşırısı ile reaksiyona girebilir. Açil türevleri olarak açil klorür [14, 15], açil anhidrit [16] veya açil ester [17] rol alabilir. Bu yaklaşımın özel bir avantajı, asimetrik BODIPY'lerin sentezinde yatmaktadır, çünkü izole edilmiş açilpirol, asidik bir kondenzasyonda ikinci bir pirol ünitesi ile birleştirilebilmektedir (bkz. Şekil 2.5).



Şekil 2.5 BODIPY ünitesinin sentezinde açil türevlerinin kullanımı [18].

Açillenmiş pirolün kondenzasyonuna alternatif bir metod, Burgess ve ekibi [19] tarafından geliştirilmiştir. Burada, ikinci bir pirol ünitesine her zaman ihtiyaç duyulmayıp, fosforil klorür, pirol-2-karbaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu verir. Reaksiyon mekanizmasına göre, fosforil klorür, aldehit oksijeninin yerine geçer ve ikinci bir pirol aldehiti tarafından saldırıya uğrayan klorlanmış azafulven elde edilir. Bir klorür anyonu tarafından nükleofilik saldırıyı takiben, kararsız ara ürünün bozunması sonucunda dipirrin elde edilir. Dipirrin ise şelatlaşma yolu ile BODIPY çekirdeğine dönüşür. Yapıdan eksilen karbon atomunun ise, karbon monoksit formunda uzaklaştığı belirtilmektedir (bkz. Şekil 2.6).



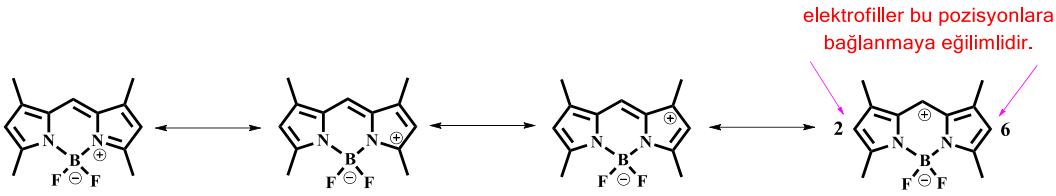
Şekil 2.6 Burgess ve ekibi tarafından önerilen, $POCl_3$ varlığında ve dekarboksilatif yoluyla BODIPY ünitesinin eldesi [19].

2.4 BODIPY Çekirdeğinin Reaksiyonları

BODIPY boyaları, molekül üzerinde bulunan sekiz farklı pozisyonun tamamından türevlendirilebilme özelliğine sahip, eşsiz bir florofor sınıfıdır. Bu bağlamda, bu bileşikler, elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu, nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu, Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu, palladyum katalizli Cross-Coupling reaksiyonları ile bor ve flor atomları üzerinden sübstitüsyon reaksiyonları gibi çok çeşitli reaksiyonlar verebilmektedirler.

2.4.1 Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonları

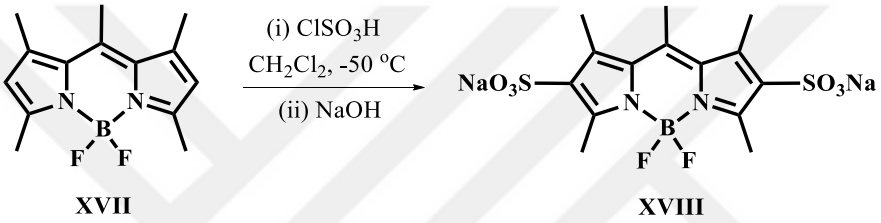
BODIPY boyaları özünde elektronca zengin heteroaromatik bileşiklerdir ve bu nedenle elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonlarına karşı oldukça duyarlıdır. Yapılan ölçümler, BODIPY molekülünün *2*- ve *6*- pozisyonlarının en az pozitif yük taşıyan pozisyonlar olduğunu göstermiştir (bkz. Şekil 2.7). Bu nedenle, BODIPY bileşiklerinin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu oldukça bölge seçicidir ve *2*- ve *6*- pozisyonları öncelikli olarak sübstitüsyon reaksiyonuna maruz kalır. Elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu, *2*- ve *6*- pozisyonlarının sterik olarak engelli olduğu durumlarda, *3*- ve *5*- pozisyonları ile *1*- ve *7*- pozisyonlarında da gerçekleşebilir. Yapılan değerlendirmelere göre, BODIPY çekirdeğinde elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu için reaktivite *2,6*- > *3,5*- > *1,7*- pozisyonları şeklinde belirlenmiştir.



Şekil 2.7 Tetrametil-BODIPY bileşiğine elektrofilik saldırı [20].

2.4.1.1 Sülfolama Reaksiyonu

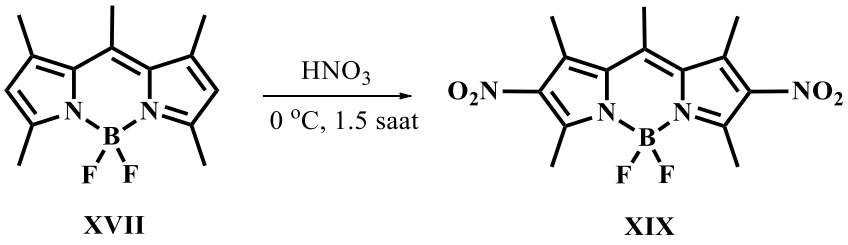
Tetra- veya penta-sübstitüeli BODIPY bileşiklerinin klorosülfonik asit ile muamelesi ve sonrasında bir baz ile nötralizasyonu sonucunda, 2,6-disülfolanmış BODIPY ürünleri elde edilir (bkz. Şekil 2.8). 1 eşdeğer klorosülfonik asit kullanıldığında ise, monosülfolanmış BODIPY ürünlerine ulaşılır.



Şekil 2.8 BODIPY bileşiklerinin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu aracılığıyla sülfolanması [14].

2.4.1.2 Nitrolama Reaksiyonu

BODIPY bileşiklerinin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu ile *2*- ve *6*-pozisyonlarından nitrolanması, nitrik asit varlığında 0 °C'de gerçekleştirilir (bkz. Şekil 2.9).



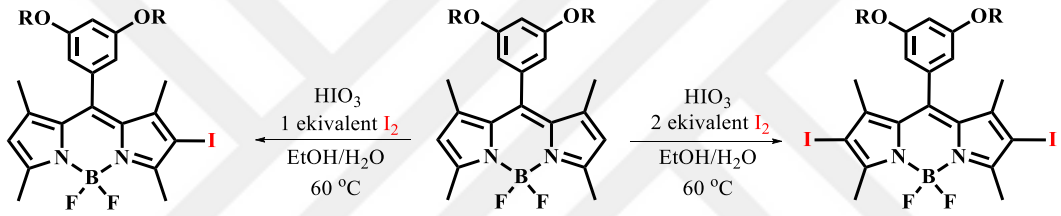
Şekil 2.9 BODIPY bileşiklerinin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu aracılığıyla nitrolanması [14].

2.4.1.3 Halojenleme Reaksiyonu

Sıvı brom veya iyodik asit gibi reaktifler kullanılarak yapılan klasik halojenleme ile göreceli olarak sübstitüent içermeyen BODIPY'lerin fonksiyonlandırılmasında,

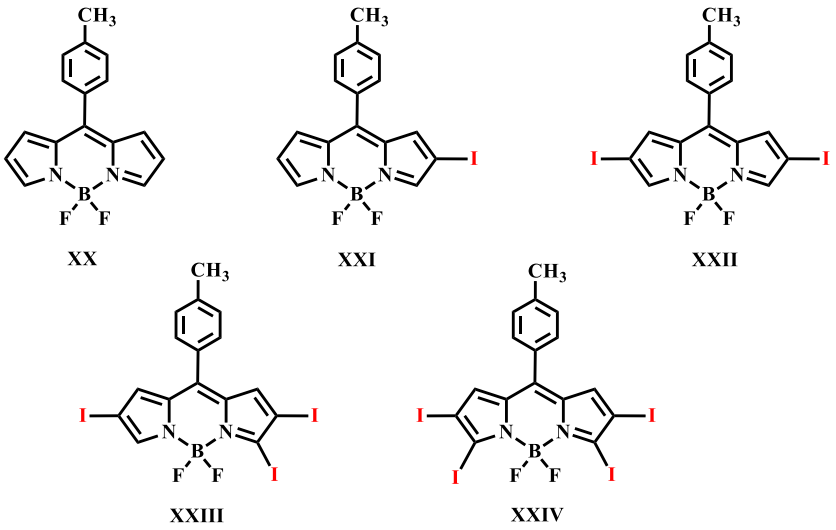
2- ve *6*- pozisyonlarının halojenlenmesinden sonra, aşırı halojenlenme gerçekleşerek, önce *3,5*- ve ardından *1,7*- pozisyonlarında istenmeyen reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle, daha fazla bölgesel seçicilik sağlamak ve aşırı halojenasyon yan ürünlerinin oluşmasını azaltmak için daha ılımlı koşullar tercih edilir. *N*-halosüksinimit (NXS: NCS, NBS ve NIS gibi) ve I_2/HIO_3 reaktifleri, BODIPY çekirdeğinin halojenleme reaksiyonlarının daha fazla kontrol edilebilmesinde kullanılabilir.

Akkaya ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada [21], BODIPY bileşiğinin HIO_3 varlığında iyotlanması sağlanmıştır. Elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu aracılığı ile, 1 ekivalent I_2 kullanımıyla önce 6-iyodo BODIPY türevinin, 2 ekivalent I_2 kullanımıyla ise 2,6-diiyodo BODIPY türevinin eldesi sağlanmıştır (bkz. Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Akkaya ve grubu tarafından sentezlenen iyotlanmış BODIPY bileşikleri [21].

Ortiz ve ekibi tarafından yapılan bir başka çalışmada [22] ise, iyot atomunun BODIPY ünitesine (**XX**) kademeli olarak bağlanması rapor edilmiştir. Artan iyot miktarına göre, öncelikli olarak BODIPY ünitesinin *2*- pozisyonunun iyotlanarak 2-iyodo BODIPY türevinin (**XXI**), daha sonra ise sırasıyla 2,6-diiyodo (**XXII**), 2,5,6-triiyodo (**XXIII**) ve 2,3,5,6-tetraiyodo (**XXIV**) BODIPY türevlerinin eldesi gerçekleştirilmiştir (bkz. Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Ortiz ve ekibi tarafından, farklı miktarda iyot atomunun kullanımıyla elde edilen BODIPY türevleri [22].

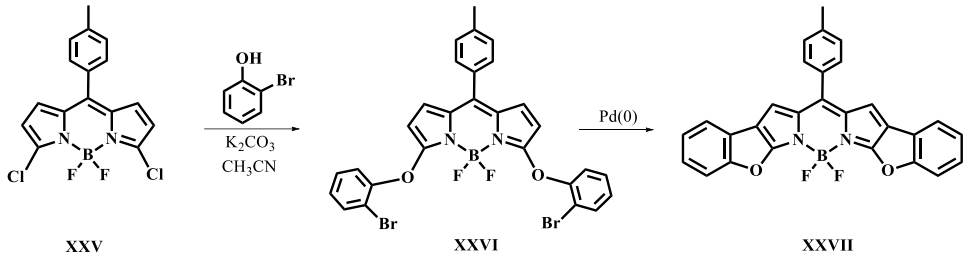
2.4.2 Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonları

BODIPY bileşiklerinin sentezinde nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonlarının kullanımı ilk kez Dehaen ve ekibi tarafından, oksijen, azot, karbon ve kükürt merkezli nükleofil örneklerinin kullanılmasıyla rapor edilmiştir [23, 24]. *3*- ve *5*- pozisyonlarında ayrılabilen gruplara sahip BODIPY'ler, uygun nükleofillerle kolaylıkla nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu verebilir.

Nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu için en yaygın başlangıç materyali, 3,5-dikloro BODIPY bileşikleridir. Klor atomu burada hem elektron çekici grup olarak hem de ayrılan grup olarak rol oynar. Klor atomunun elektron çekici doğasından dolayı, 3,5-dikloro BODIPY'ler, karşılık gelen 3-kloro BODIPY'lerden nükleofilik aromatik reaksiyonuna daha yatkındırlar [12].

2.4.2.1 Oksijen Merkezli Nükleofillerle 3- ve 5- Pozisyonlarından Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Dehaen ve ekibi, 3,5-dikloro BODIPY bileşiğinin (**XXV**) 2-bromofenol ile baz ortamında sübstitüsyonu reaksiyonu sonucunda BODIPY bileşiği **XXVI**'yı elde etmiştir. BODIPY bileşiği **XXVI**'nın $Pd(CH_3COO)_2$ ile reaksiyonu sonucunda ise benzofuran halkası içeren BODIPY bileşiği **XXVII** elde edilmiştir (bkz. Şekil 2.12) [25].

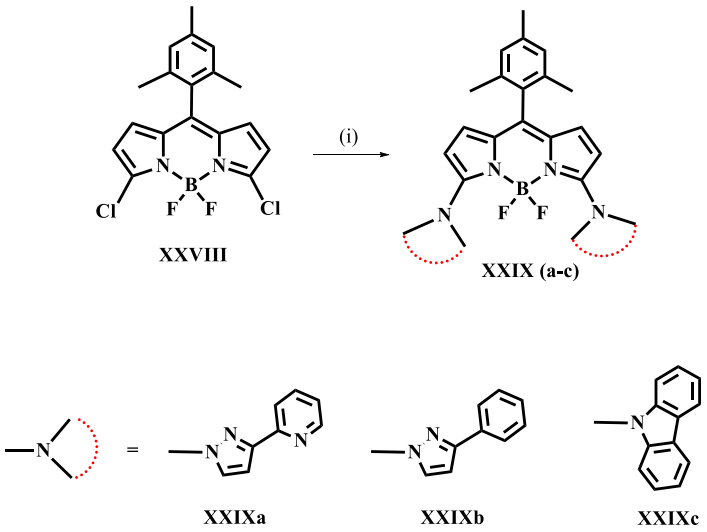


Şekil 2.12 Dehaen ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, oksijen merkezli nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu [25].

2.4.2.2 Azot Merkezli Nükleofillerle 3- ve 5- Pozisyonlarından Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonu

3,5-dikloro BODIPY bileşiklerinin amin nükleofilleriyle olan nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu oda sıcaklığında ve hızlı bir şekilde gerçekleşir ve karşılık gelen mono- ve diamino BODIPY bileşikleri elde edilir [24, 26]. Bu reaksiyonun aynı zamanda, sodyum azit [27], ftalimit [28] ve benzamin [29] gibi diğer azot bazlı nükleofillerin kullanımını da desteklediği literatürde belirtilmiştir.

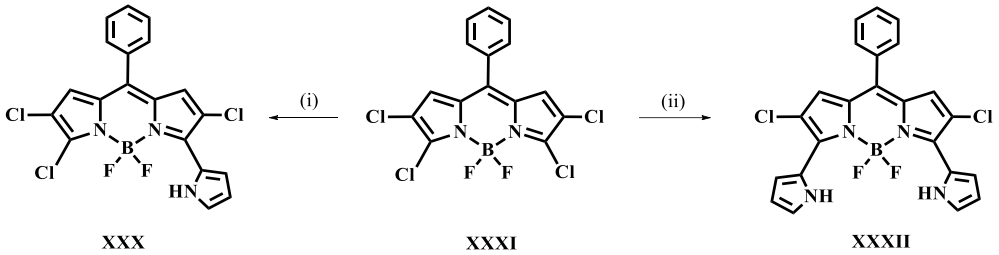
Zhao ve ekibi, 3-kloro BODIPY türevinin imidazollerle [30], Matano ve ekibi ise [31] (bkz. Şekil 2.13) 3,5-dikloro BODIPY türevinin çeşitli N-heteroaromatiklerle reaksiyonunu gerçekleştirmiştir.



Şekil 2.13 Matano ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, 3,5-dikloro BODIPY türevinin çeşitli N-heteroaromatiklerle olan nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu (Reaktifler ve koşullar; i) N-heteroaromatik bileşik, NaH, THF, oda sıcaklığı) [31].

2.4.2.3 Karbon Merkezli Nükleofillerle 3- ve 5- Pozisyonlarından Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Dehaen ve ekibi tarafından yapılan çalışmada, NaH varlığında dietil malonatın, 3,5-dikloro BODIPY'nin mono- ve difonksiyonelleştirmesinde karbon merkezli bir nükleofil olarak kullanıldığı rapor edilmiştir [24]. Hao ve ekibi ise bu çalışmayı genişleterek, elektronca zengin çeşitli heteroaromatikleri karbon merkezli nükleofil olarak kullanarak nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirmiştir (bkz. Şekil 2.14) [32].

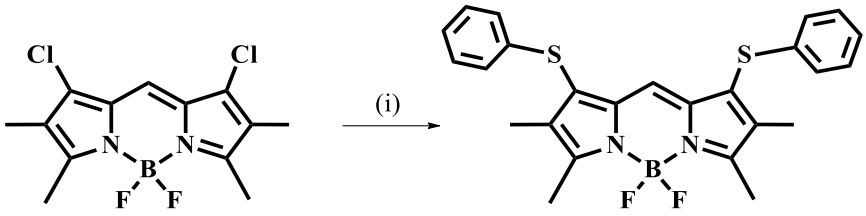


Şekil 2.14 Hao ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, 3,5-dikloro BODIPY türevinin pirol halkası ile olan nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu (Reaktifler ve koşullar; (i) pirol, 60 °C, 24 saat, % 78 verim, (ii) pirol, 120 °C, 72 saat, % 52 verim [32].

Benzer koşullar altında, 3-bromo veya 3,5-dibromo BODIPY bileşiklerinin de pirol üniteleri ile nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu verebildiği rapor edimiştir [33].

2.4.2.4 1- ve 7- Pozisyonlarından Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonları

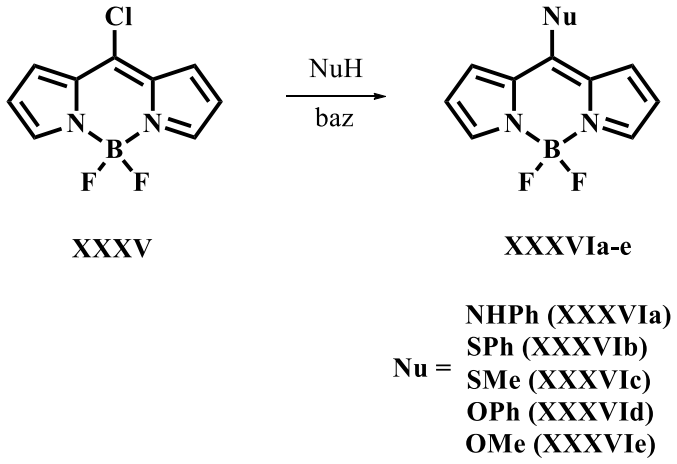
1-,7-dikloro BODIPY'ler de nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonları için uygun substratlar olmakla birlikte, 8- (*meso*-) konumunda sübstitüentlerin varlığı, *1-,7*- konumlarını sterik olarak koruyarak bu pozisyonların reaktivitesini azaltır. Diğer taraftan, *meso*- pozisyonunda sübstitüent içermeyen *1-,7*-dikloro BODIPY'lerin nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonunda yetkin bir elektrofil olması beklenir. Dehaen ve ekibi, *1-,7*-dikloro BODIPY türevlerinin tiyofenol ile nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu verdiğini göstermiştir (bkz. Şekil 2.15) [34].



Şekil 2.15 Dehaen ve ekibi tarafından gerçekleştirilen, 1,7-dikloro BODIPY türevinin tiyofenol ile nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu [34].

2.4.2.5 8- Pozisyonundan Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonu

8-pozisyonunda halojen atomu içeren BODIPY türevleri; oksijen, azot ve kükürt nükleofilleriyle nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonuna girerek, karşılık gelen BODIPY bileşikleri elde edilebilir. Yapılan bir çalışmada, 8-kloro BODIPY türevinin çeşitli nükleofillerle olan nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu rapor edilmiştir (bkz. 2.16) [35].

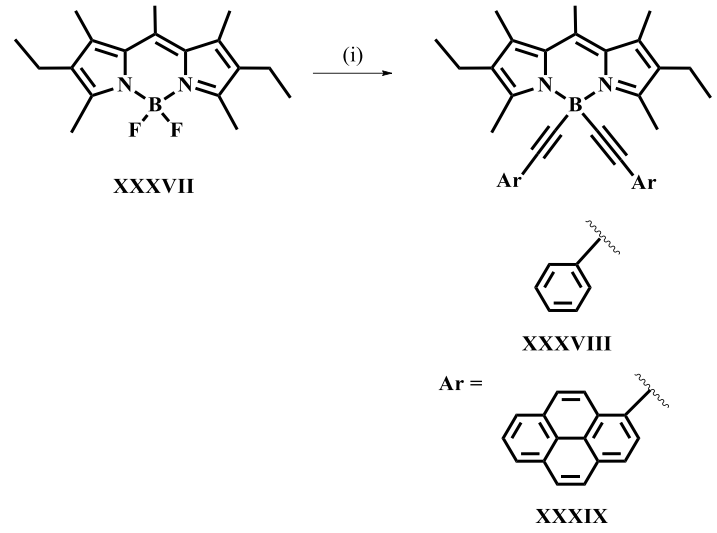


Şekil 2.16 8-kloro BODIPY türevinin çeşitli nükleofillerle olan reaksiyonuna bir örnek [35].

2.4.3 Bor Atomu Üzerinde Sübstitüsyon

BODIPY çekirdeğinin modifikasyonu için kullanılan çok sayıda sentetik strateji arasında, nispeten yeni bir yaklaşım, klasik BF_2-şelatlama grubunun bir BX_2 grubu ile değiştirilmesini içerir. X, Cl ile değiştirildiğinde, değerli sentetik ara ürünlere erişilebilirken, X'in C, O veya N olduğu durumlarda, genellikle BODIPY çekirdeğinin fotofiziği üzerinde minimum etkiyle kararlı şelatlar elde edilebilir. Tipik olarak flor atomlarının değişimi, bir nükleofilik sübstitüsyon yaklaşımı (uygun bir Lewis asit katalizörü ile veya Lewis asit katalizörü olmadan)

kullanılarak gerçekleştirilir. Bununla birlikte, öncü dipirometenin halihazırda gerekli X gruplarını taşıyan bor reaktifleri ile şelatlandığı alternatif yollar mevcuttur (bkz. Şekil 2.17).



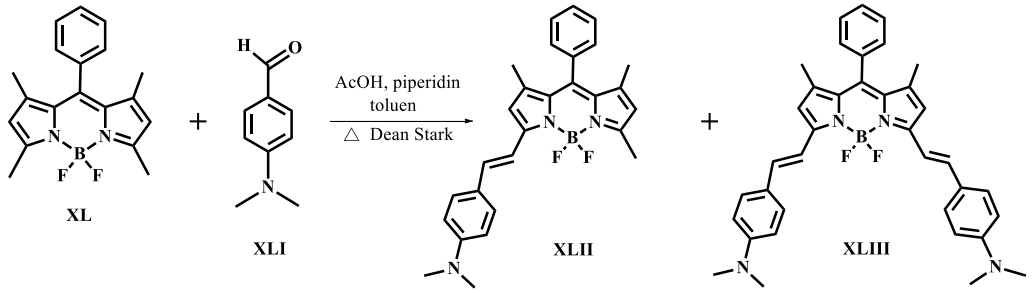
Şekil 2.17 BODIPY ünitesinin BF_2 grubunda flor atomlarının yer değişimi (Reaktifler ve koşullar; (i) 1-etinilpiren veya 1-etiniltoluen, n-butillityum, THF, -78 °C (1 saat), oda sıcaklığı (30 dk.) [36].

2.4.4 Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu

Yapılan çalışmalar, 3,5-dimetil grubu içeren BODIPY türevlerinin bu pozisyonlarında yer alan metil hidrojenlerinin (α-hidrojenleri) asidik yapıda olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, α-pozisyonlarında (*3*- ve *5*- pozisyonları) metil grubu bulunduran 3,5-dimetil sübstitüeli BODIPY'ler, kolaylıkla Knoevenagel-tipi kondenzasyon reaksiyonu verirler. Bu reaksiyon ilk kez Glossman [37] tarafından rapor edilmiş ve fonksiyonlandırılmış BODIPY yapılarının elde edilmesinde kullanılmıştır. Bu reaksiyon genel olarak bazik şartlar altında gerçekleşir ve reaksiyon sırasında oluşan suyun uzaklaştırılması için Dean-Stark aparatından yararlanılır. Bu reaksiyonların kolaylığı, yaygın kullanıma yol açmış olsa da verimleri genellikle düşüktür. Knoevenagel reaksiyonunun ilk aşamasında, baz (örneğin piperidin), α-pozisyonlarında (*3*- ve *5*- pozisyonları) yer alan asidik metil hidrojenlerini koparır ve karbanyon oluşur. Oluşan bu karbanyon ise, aldehit grubunun karbonil grubuna saldırır ve ortamdan suyun ayrılması ile birlikte sonuçta alken yapısı elde edilir. Bu dönüşüm, sonuçta elde edilen π-konjugasyonu genişlemiş BODIPY yapısının arzu edilen fotofiziksel özelliklerinin oluşturulmasına olanak sağlar. Knoevenagel reaksiyonu için gereken üniteler olan

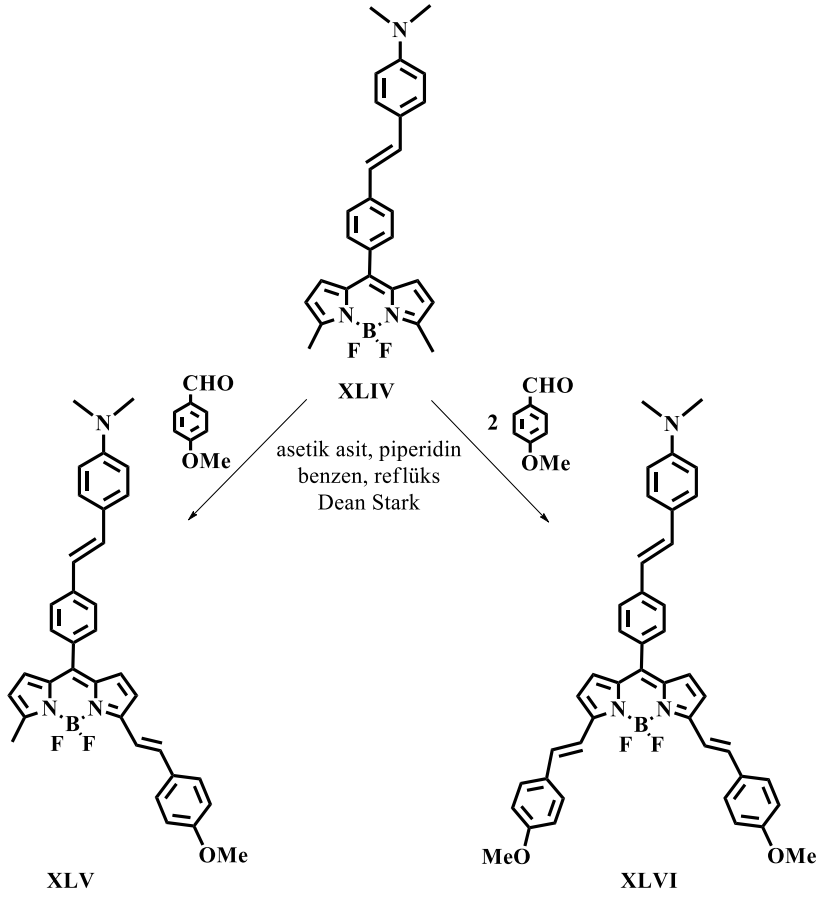
bir aldehit türevi ile 3,5-dimetil sübstitüeli BODIPY türevine ek olarak, en yaygın kullanılan reaktifler ve koşullar; piperidin, asetik asit, benzen (veya toluen) ve ısıdır. α-alkenil (vinil) grupları ile fonksiyonlandırılmış BODIPY türevlerinin en önemli özelliği, absorpsiyon ve emisyon dalga boylarının artarak elektromanyetik spektrumda kırmızı bölgeye (yakın kızılötesi, NIR) kaymasıdır (batokromik etki).

Knoevenagel reaksiyonunda kullanılan aldehit ünitesinde elektron-verici sübstitüentlerin olması durumunda, elde edilen BODIPY ürünlerinin absorbans ve floresans spektrumlarında kırmızıya kayma gözlemlenir. Örnek bir çalışmada, 4-dimetilaminobenzaldehit ünitesinin kullanıldığı bir Knoevenagel reaksiyonunda, elde edilen mono- ve distiril ürünlerinin kırmızı ve yakın kızılötesi (NIR) bölge aralığında emisyon gösterdiği belirtilmiştir (bkz. Şekil 2.18) [38, 39].



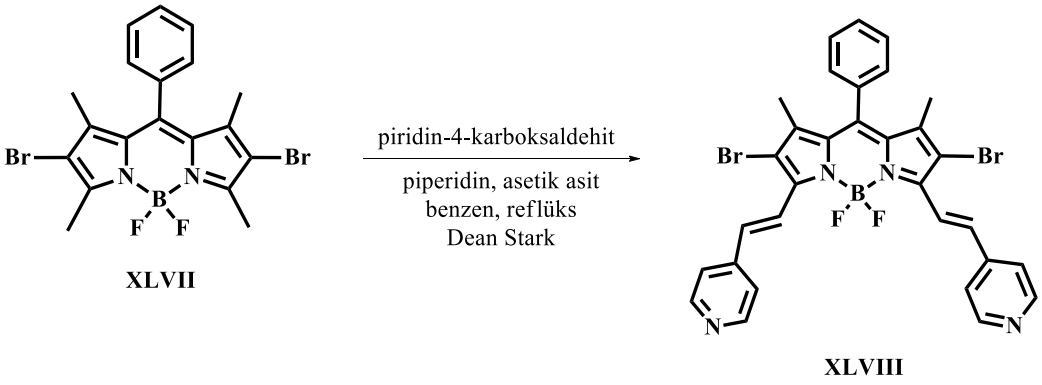
Şekil 2.18 3,5-dimetil BODIPY türevlerinin Knoevenagel reaksiyonuna bir örnek [38, 39].

Akkaya ve çalışma grubu [40] tarafından yapılan benzer bir çalışmada, kondenzasyon reaksiyonunda kullanılan aldehit türevinin farklı oranlarda reaksiyona sokulmasıyla, kondenzasyonun tek ve çift taraftan gerçekleştiği gözlemlenmiştir (bkz. Şekil 2.19).



Şekil 2.19 Akkaya ve çalışma grubu tarafından, farklı oranlarda aldehit türevinin kullanılmasıyla elde edilen mono- ve distiril BODIPY türevleri [40].

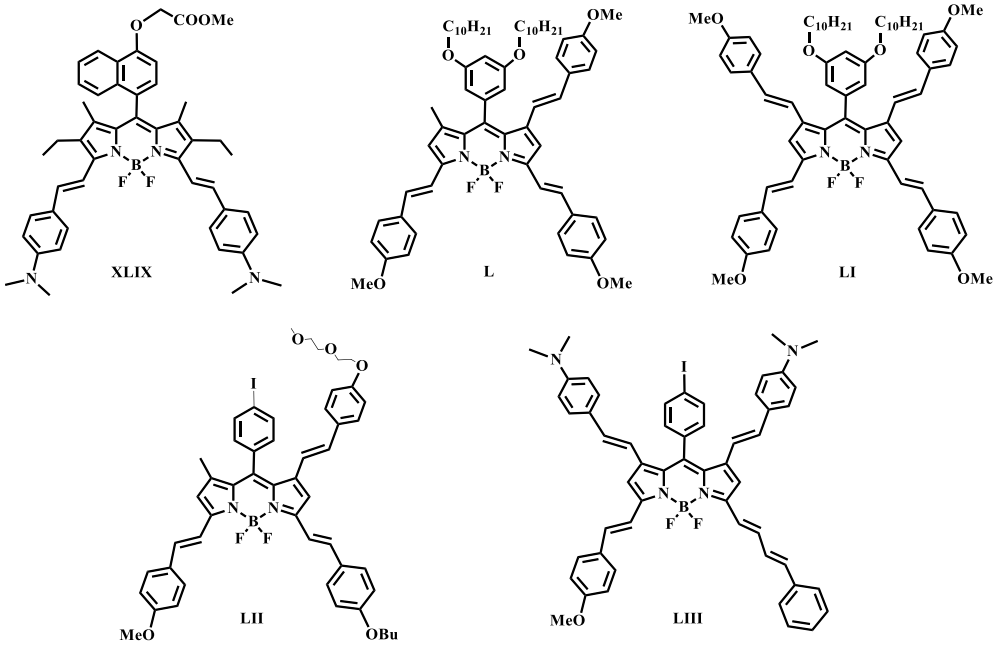
Akkaya ve çalışma grubu [38] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, 8-fenil sübstitüeli BODIPY türevinin *3*- ve *5*- pozisyonlarından piridin-4-karboksaldehit ile verdiği Knoevenagel reaksiyonunu sunulmuştur (bkz. Şekil 2.20).



Şekil 2.20 Akkaya ve çalışma grubu tarafından sunulan, BODIPY molekülünün 3- ve 5- pozisyonlarından Knoevenagel reaksiyonunun gerçekleştirilmesi [38].

BODIPY ünitesinin asidik metil protonlarını içeren 3- ve 5- pozisyonlarında olduğu gibi, reaksiyon koşulları elverdiğinde, molekülün 1- ve 7- pozisyonlarında yer alan

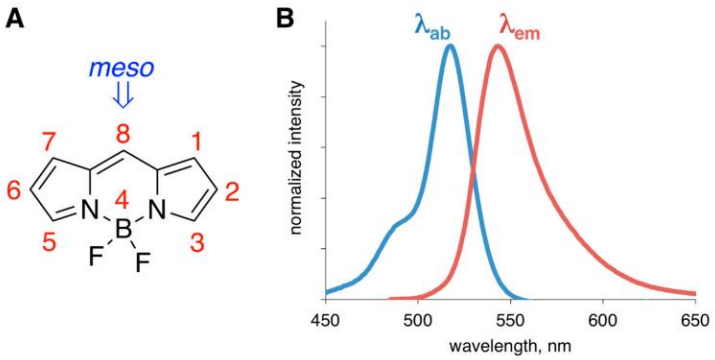
metil gruplarından da Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu gerçekleşebilir (bkz. Şekil 2.21) [10].



Şekil 2.21 Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile 3-, 5- ve 1-, 7-pozisyonlarından elde edilen farklı distiril yapıları [10].

2.5 BODIPY Bileşiklerinin Karakteristikleri

BODIPY çekirdek birimi, orta ila yüksek molar absorpsiyon katsayıları (40.000 - 100.000 $M^{-1}cm^{-1}$) ile 500-520 nm civarında büyük bir absorpsiyon pikine (S_0-S_1 geçişi) sahiptir (bkz. Şekil 2.22). Ayrıca, bir BODIPY boyasının absorpsiyon spektrumunda, S_0-S_2 geçişine karşılık gelen, yüksek enerjili bölgede 370 ± 10 nm civarında zayıf bir pik gözlemlenmesi çok yaygındır. Uyarılmış bir elektronun S_1 halinden durulmasından kaynaklanan keskin ve güçlü bir emisyon piki çoğunlukla 530-550 nm arasında gözlemlenir ve bu da yaklaşık 30 nm Stokes kaymasına işaret eder. Ayrıca BODIPY boyaları, yüksek floresans kuantum verimine ve uzun floresans ömürlerine (nanosaniye mertebesinde) sahiptir. Fosforesans ise çok nadir gözlemlenir, çünkü bu boya sınıfı normalde çok düşük triplet kuantum verimlerine sahiptir. Yüksek termal ve fotostabilitenin yanı sıra fizyolojik ortam uyumluluğuna da sahiptirler.



Şekil 2.22 BODIPY iskeletinin temsili absorpsiyon ve emisyon dalga boyları [41].

Basit BODIPY çekirdeği, sulu çözeltide çözünürlük, ileri modifikasyonlar için uygun fonksiyonel grupların olmaması ve biyomedikal uygulamalar için düşük absorpsiyon/emisyon dalga boyları gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Bu zorluklar, çekirdeğin *meso*-, *3*-,*5*-, *1*-,*7*-, *2*-,*6*- ve bor merkezinin uygun şekilde türevlendirilmesiyle çözülebilir. BODIPY bileşiğinin sahip olduğu her pozisyon, molekülün türevlendirilmesi için oldukça uygun olup, arzu edilen fotofiziksel özelliklerin ayarlanmasının altında bu türevlendirme yatmaktadır. BODIPY boyaları farklı ortam türlerinde termal ve fotokararlılığa sahiptirler ve organik çözücülerde çözünürlükleri oldukça iyidir. Genellikle nötr moleküller olup, bu nedenle pH'a ve çözücülerin polaritesine karşı duyarsızdırlar.

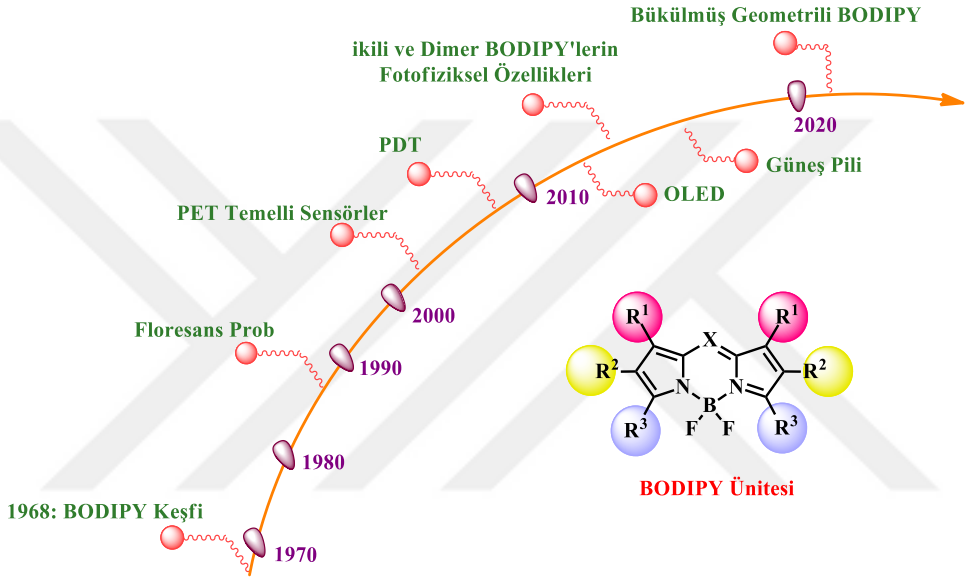
2.6 BODIPY Bileşiklerinin Kullanım Alanları

1990'lı yıllardan sonra, BODIPY'ler bilim camiasının büyük ilgisini çekmiş ve başarılı bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu tarihten itibaren BODIPY boyaları, birçok bilimsel ve teknolojik alanda kullanılarak kendilerine yer bulmuşlardır. BODIPY'lerin bu büyük başarısı, sahip olduğu olağanüstü optik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. BODIPY esaslı kromoforlar, aşağıda belirtilen çok çeşitli spektral özelliklere sahiptir:

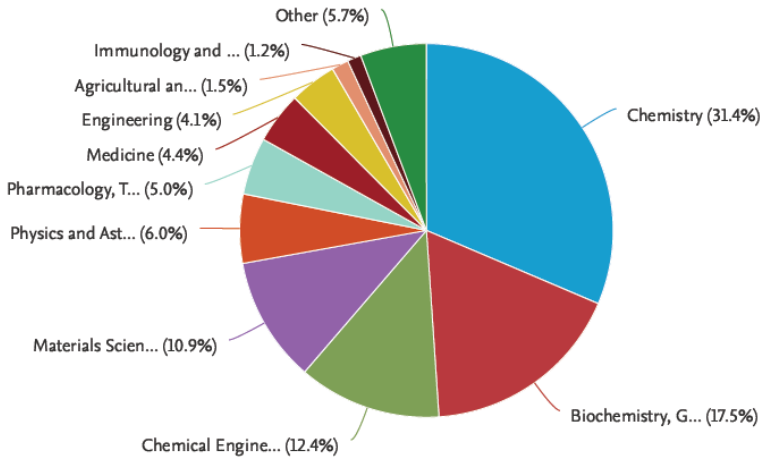
- ✓ UV-Görünür bölgesi boyunca güçlü absorpsiyon ve floresans göstermesi,
- ✓ Nispeten yüksek molar ekstinksiyon katsayısı ve floresans kuantum verimine sahip olması,
- ✓ Fotokimyasal ve termal kararlılık, dayanıklılık,
- ✓ Yüksek elektron ilgisi,
- ✓ Sentetik fonksiyonlandırılmasının kolaylığı,

✓ Ayarlanabilir elektronik ve fotonik özellikler.

BODIPY boyalarının sahip olduğu bu fotofiziksel ve elektrokimyasal özellikler, bu bileşikleri boya duyarlı güneş pilleri (DSSCs) [42], organik ışık yayan diyotlar (OLEDs) [43], lazerler [44], floresans problar [45], biyogörüntüleme [46] ve fotodinamik terapi (FDT) [47] gibi çok çeşitli uygulama alanları için uygun bir aday haline getirmektedir. Şekil 2.23'te, BODIPY esaslı fonksiyonel materyallerin çeşitli uygulamalarda kullanımının tarihsel gelişimi ve Şekil 2.24'te BODIPY türevlerini içeren yayınların çalışma alanlarına göre değişimi sunulmuştur [48].



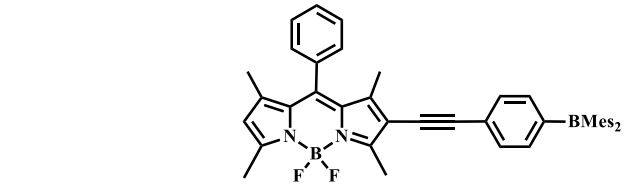
Şekil 2.23 BODIPY esaslı fonksiyonel materyallerin çeşitli uygulamalarda kullanımının tarihsel gelişimi.



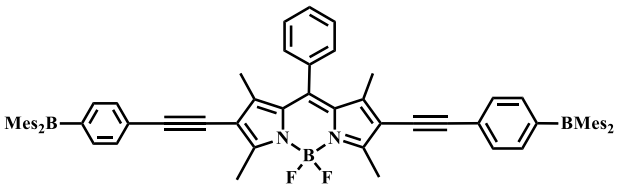
Şekil 2.24 BODIPY türevlerini içeren yayınların Scopus veri tabanından alınan, çalışma alanlarına göre değişimi.

2.6.1 Sensörler

Sıradışı fotofiziksel özelliklere ve daha da önemlisi iyi fotokimyasal kararlılığa sahip BODIPY türevleri, floresan sensör olarak kullanılabilirler. BODIPY çekirdeğinin çevresine uygun reseptör (alıcı) veya reaktif işlevselliklerin dahil edilmesi ile bu bileşikler anyonların, katyonların, fosgenlerin, formaldehitlerin ve sinir gazlarının vb. tespiti için kemosensör olarak görev alabilirler. Fu ve ekibi, *6*- ve *2*-,*6*- pozisyonlarında hacimli [(4-dimesitilboril)fenil]etinil grup içeren ve florür ve siyanür anyonlarının floresans sensöründe kullanılan iki BODIPY türevini sentezlemiştir (bkz. Şekil 2.25) [49].



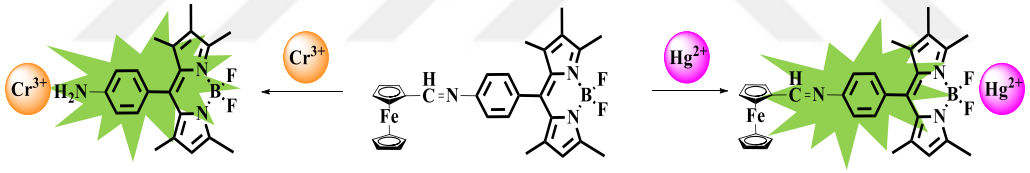
LIV



LV

Şekil 2.25 Fu ve ekibi tarafından sentezlenen, florür ve siyanür anyonlarının floresans sensöründe kullanılan BODIPY türevleri [49].

Singh ve ekibi, Hg^{2+} ve Cr^{3+} katyonlarının algılanması amacıyla donör-akseptör esaslı ferrosenil-imin sübstitüeli BODIPY türevi bileşiğini sentezlemişlerdir. Ekip, sentezlenen BODIPY bileşiğinin, çok çeşitli metal iyonları arasında (Li^{+}, Na^{+}, K^{+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Ba^{2+}, Ni^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Pb^{2+}, Fe^{3+}, Cr^{3+} ve Al^{3+} gibi) Hg^{2+} ve Cr^{3+} iyonlarına karşı duyarlı olduğunu göstermiştir (bkz. Şekil 2.26) [50].



LVII LVI LVIII

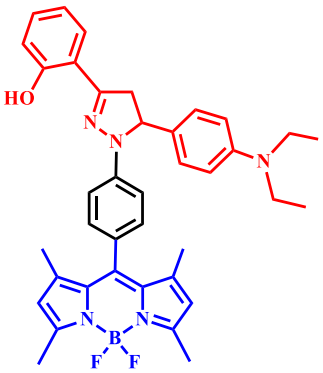
Şekil 2.26 Singh ve ekibi tarafından sentezlenen, Hg^{2+} ve Cr^{3+} katyonlarının algılanmasında kullanılan BODIPY türevleri [50].

2.6.2 Biyogörüntüleme

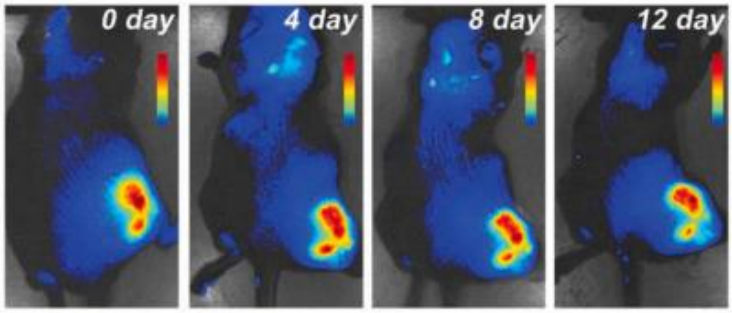
Olağanüstü fotofiziksel özelliklere sahip bir tür floresan boya olarak, "push-pull(*çekme-itme*)" elektron etkisi yoluyla BODIPY molekülleri, floresan görüntülemede büyük potansiyele sahip olan yakın kızılötesi (NIR) absorpsiyonu ve emisyonu gösterebilir [51]. Diğer taraftan, birçok BODIPY türevi hidrofobiktir ve biyolojik ortamda çözünmez. BODIPY boyalarının suda çözünürlüğünü ve biyouyumluluğunu geliştirmek için, çeşitli fonksiyonel gruplar veya iyonik yapılar gibi modifiye ediciler kullanılır [52]. Bununla birlikte, BODIPY türevlerinin suda çözünürlüğünü arttırmak için bu sübstitüentlerin veya grupların kullanılması, hücre zarlarının geçirgenliğini azaltır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için Mazitschek

ve çalışma arkadaşları [53], BF_2 grubunda yer alan florun seçici olarak monoalkoksi grubu ile değiştirildiği bir dizi yeni monoalkoksi sübstitüeli BODIPY türevleri geliştirmişlerdir. Elde edilen bileşik, fosfat tamponu içerisinde iyi çözünürlük göstermiştir. Diğer bir yöntem ise, sulu çözelti içerisinde oldukça kararlı BODIPY nanopartikülleri hazırlamaktır. Bu yeni oluşturulan nanopartiküllerin, floresan görüntüleme ve biyotıp uygulamalarında BODIPY boyalarının güvenliğini arttırmaya yardımcı olacak şekilde iyi hidrofiliklik ve biyouyumluluk gösterdiği belirtilmiştir [54].

Yukarıda bahsedilen BODIPY esaslı floresan görüntüleme uygulamalarına ek olarak, BODIPY türevleri, tümörlerin floresan takibi için potansiyel kanser teşhis reaktifleri olarak da kullanılabilir. Xie ve çalışma grubu [55], elektron donör-akseptör özelliğine sahip pirazolin BODIPY türevini sentezlemiştir. Ekip, elde ettiği nanoparçacıkların *in vivo* uzun vadeli floresan görüntüleme alanında mükemmel performans gösterdiğini ve U14 tümörü taşıyan farelerin 10 günden fazla tümör floresans takibi sağlayabildiğini belirtmiştir (bkz. Şekil 2.27) [55].



LIX



Şekil 2.27 Xie ve çalışma grubu tarafından sentezlenen BODIPY bileşiği ve anestezi uygulanmış farede BODIPY nanopartikülünün *in vivo* floresans görüntülenmesi [55].

2.6.3 Organik Işık Yayan Diyotlar (OLEDs)

BODIPY'ler, absorpsiyon ve emisyon bantlarının örtüşmesi nedeniyle katı halde küçük Stokes değişimine sahiptir ve bu da zayıf katı hal floresan verimliliğine neden olur. Ayrıca, düz π-konjuge BODIPY sistemleri, kendi kendini söndürmeye yol açan moleküller arası düzlemsel π-π etkileşimleri yoluyla katı halde kompakt florofor agregasyonu sergiler. Bu moleküller arası π-π etkileşimleri, OLED'ler için BODIPY esaslı materyallerin yapımında sınırları oluşturmaktadır [56].

2.6.4 Fotodinamik Terapide Fotoduyarlaştırıcı

Bir sonraki bölümde (bkz. Bölüm 3) detaylı olarak anlatılacağı üzere fotodinamik terapi (FDT), fotokimyaya dayalı ve yan etkisi minimum olan bir kanser tedavi yöntemidir. Kısaca FDT, ışıkla aktive olan ilaç (fotoduyarlaştırıcı), ışık ve oksijenin birleşmesi sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin ve/veya singlet oksijenin hücrede bir dizi reaksiyon başlatarak hücre ölümüne sebep olması prensibine dayanır. Oksijen, ışık ve fotoduyarlaştırıcı tek başına herhangi bir toksik etki

göstermeyip, ancak bir araya geldiklerinde başlayan fotokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan sitotoksisite sebebiyle hedeflenen hücrenin ölümü gerçekleşir.

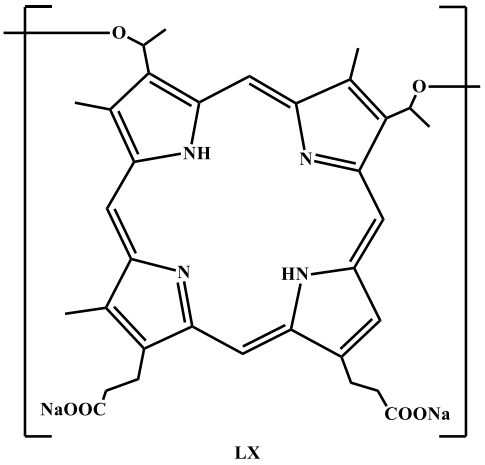
Fotodinamik terapinin en önemli bileşeni, hücre içinde ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürebilen ajan olarak görev yapan fotoduyarlaştırıcıdır. Fotodinamik Terapide fotoduyarlaştırıcı madde sistemik ya da yerel olarak uygulanabilir. Kullanılacak ideal ajanın kimyasal olarak saf olması, ışık absorpsiyonunun yüksek oranda olması, yerel uygulama sonrası etkinliğini kaybetmemesi ve doku seçiciliği göstermesi beklenir. Yapılan çalışmalar, BODIPY boyalarının sahip oldukları yüksek floresans kuantum verimleri, termal ve foto kararlılıkları, yüksek molar ekstinksiyon katsayıları gibi eşsiz özellikleri nedeniyle, fotodinamik terapide 3. nesil fotoduyarlaştırıcı ajan olarak kullanılabildiklerini göstermektedir. Bu doğrultuda her geçen gün yeni BODIPY türevleri elde edilmekte ve fotodinamik terapide kullanılmaları için çok çeşitli yönlerden incelenmektedir. Bu konu, "Bölüm 4: BODIPY Esaslı Fotoduyarlaştırıcılar" kısmında daha detaylı incelenmiştir.

3
FOTODİNAMİK TERAPİ

3.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Işık, binlerce yıldır Mısırlılar, Çinliler ve Hintliler gibi eski medeniyetler tarafından sedef hastalığı, raşitizm veya cilt kanseri gibi birçok hastalıkta yaygın olarak kullanılan bir tedavi aracıydı [57]. Bununla birlikte, fotodinamik terapi yüz yılı aşkın süredir bilinmektedir [58]. 1900 yılında akridin turuncusunun sitotoksik etkisi gün ışığı ile gözlemlenmiştir [58]. 1903'te ise Niels Finsen, çiçek hastalığı ve kutanöz tüberkülozu fototerapi ile tedavi ettiği için Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. 1900'lerin ortalarından sonra ise hematoporfirin türevi ile birçok başarılı çalışma rapor edilmiş [59-62], ilacın klinik denemeleri ise 1976 yılında başlatılmıştır [63]. İlk insan denemeleri ise başarılı olmuş ve tekrarlayan mesane kanserinin tedavisi için bir hematoporfirin türevi kullanılmıştır. Bu kanser dokuları, kötü doku büyümesini yavaşlatarak nekrozla yok edilmiş ve daha sonra 25 hasta aynı yöntemle başarıyla tedavi edilmiştir.

Daha sonraki yıllarda fotodinamik terapi, beyin tümörleri, cilt kanseri ve pankreas kanseri gibi farklı kanser türlerinde kullanılmıştır [64, 65]. 1993 yılında, porfimer sodyum ilk onaylanmış fotodinamik terapi ajanı olarak rapor edilmiştir (bkz. Şekil 3.1) [66].

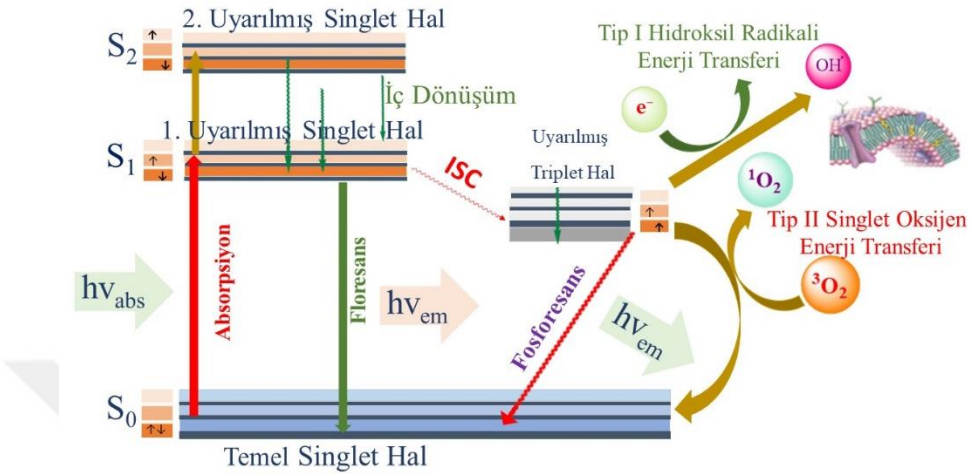


Şekil 3.1 Fotodinamik terapi ajanı olarak onaylanan ilk molekül olan porfimer sodyum [66].

3.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması

Fotodinamik terapi (FDT); ışık, oksijen ve fotoduyarlaştırıcı üçlüsünün varlığında etkin bir çalışma mekanizmasına sahiptir. Reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, fotodinamik terapi uygulamasının en önemli basamağıdır. Uygun dalga boyunda ışık uygulandığında, fotoduyarlaştırıcı enerjisel olarak aktive olur (PS → PS*). Oluşan uyarılmış singlet hal kararlı değildir ve nanosaniye cinsinden çok kısa bir ömre sahiptir. Bu nedenle, burada, bu kısa ömürlü türler, floresans oluşması için temel haline bozunabilir veya bu türler, sistemler arası geçiş (intersystem crossing, ISC) yoluyla daha kararlı bir triplet hale geçebilir. Triplet halin, mikrosaniye cinsinden bir ömrü olup, singlet halden daha uzun bir ömre sahiptir. Triplet halden, ya reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine gidilir ya da elektron temel haline geri dönerek floresans ve fosforesans oluşur. Reaktif oksijen türlerinin üretimine gidilmesi, Tip I ve Tip II yolları olarak bilinen iki mekanizmanın biri veya her ikisi vasıtasıyla gerçekleşir. ***Tip I mekanizmasında***, triplet haldeki fotoduyarlaştırıcı ile bir substrat arasında kimyasal bir reaksiyon meydana gelir ve radikallerin (ROS) oluşumuna yol açan elektron transferini başlatır. Bu radikaller ise moleküler oksijen ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit, hidroksil iyonları ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerini üretir. ***Tip II mekanizmasında*** ise, triplet haldeki fotoduyarlaştırıcı, enerjisini direkt olarak kendisini çevreleyen triplet oksijene ($^3O_2$) aktarır ve sonuçta, enerji transfer sürecinde genellikle fotodinamik terapi etkisinden sorumlu birincil tür olarak kabul edilen oldukça reaktif singlet oksijen ($^1O_2$) üretilir. Bu yüksek derecede reaktif oksijen türü (singlet oksijen) daha sonra apoptoz

ve/veya nekroz yoluyla doğrudan hücre ölümü, mikrovasküler sistemin kapatılması ve dokuların iskemik ölümü ve hedeflenen hücrelere karşı sistemik yanıtı teşvik eden konakçı bağışıklık belleğinin aktivasyonu dahil üç ana biyokimyasal olayı indükler (bkz. Şekil 3.2) [67].



Şekil 3.2 Fotodinamik terapinin etki mekanizmasının Jablonski diyagramı üzerinden gösterilmesi.

Fotodinamik terapi, geleneksel tedavi yaklaşımlarına göre çeşitli avantajlara sahiptir. Bu avantajlar arasında;

- ✓ Yayılmacı olmayan (non-invaziv) doğası,
- ✓ Doğal seçiciliği,
- ✓ Fotoduyarlaştırıcının sadece uygun ışık varlığında aktif olması,
- ✓ Düşük toksisiteye sahip olması,
- ✓ Tekrar kullanılabilir olması,
- ✓ Az yara izi veya hiç yara izi olmadan hızlı iyileşme göstermesi gibi özellikler sayılabilir.

3.3 Fotodinamik Terapinin Üç Bileşeni

3.3.1 Işık

Fotodinamik terapide ışığın kullanımı, güneş ışığının kullanımı ile başlamış ve sofistike ışık kaynaklarına ve optiksel teknoloji yardımıyla ışık taşıyıcı cihazların kullanımına kadar geniş bir yelpazeye yayılmıştır [68-70]. Fotodinamik terapide ışık; lazer ve lazer olmayan ışık kaynakları olmak üzere sınıflandırılabilir. Lazer ışığı; yüksek yoğunluk, tek renklilik, tek başına lazerle (400-800 nm) termal etki olmaması ve fiber optik iletim ile kolay uyarlanabilirlik gibi avantajlar sunar. Gelen ışığın doku tarafından zayıflatılması nedeniyle, hacimli hedefleri tedavi etmek için nispeten yüksek akıcılık oranları gereklidir. Tek renkli (monokromatik) ışık, dozimetriyi en azından hedef alanının yüzeyinde tek renkli olmayan ışığa göre daha doğru hale getirir. Fotofrin ve Visudyne, lazer ışınlaması (sırasıyla 630 nm ve 689 nm) kombinasyonu ile birlikte onaylanmaktadır. Ancak, geleneksel lazer sistemlerine (örneğin argon/boya veya KTP:YAG/boya) yüksek maliyetleri ve büyük boyutları nedeniyle kolayca erişilebilir değildi. Diyot lazerler, bu sorunları bir dereceye kadar çözerek FDT topluluğunda daha popüler hale gelmiştir. Öte yandan, uyumlu olmayan ışık kaynakları; lazerlere göre düşük maliyet, geniş spektrum aralığı, kompakt boyut, daha kolay kullanım ve daha az düzenleme gibi bazı avantajlar sunmaktadır. Bu ışık kaynakları dermatolojik hastalıklar için daha avantajlıdır. Akne keratozu için Levulan ilacında, dar bantlı bir floresans ışık kaynağı (BLU-U, 400-450 nm) kullanılmaktadır. Geniş bir spektrum aralığını kapsayan dar bant çıkışları yapmak için özel filtrelerin kullanıldığı Lumacare gibi klinik öncesi uygulamalar için diğer bir floresans kaynağı türü mevcuttur. Son zamanlarda, ışık yayan diyotlar (light-emitting diodes, LEDs), FDT uygulaması için kullanılabilir duruma gelmiştir. Bu diyotlar taşınabilirdirler ve uyumlu değildirler; ancak yarı iletken malzemelere bağlı olarak dar aralıklara ayarlanabilirler. Bu diyotların dalga boyları 350-1100 nm aralığında olup, 150 mW cm^{-2}'ye kadar güç çıkışı sağlayabilirler. FDT, en azından kısmen, ışık kaynaklarındaki gelişmeler, kaliteli ışığın mevcudiyeti, yüksek güç, düşük maliyet ve fiberler kullanılarak spesifik aralık nedeniyle daha popüler ve erişilebilir hale gelmiştir.

Fotodinamik terapinin, derin doku penetrasyonu için terapötik pencere (700 - 900 nm) olarak tanımlanan dalga boyları üzerinden geliştiğini belirtmek oldukça

önemlidir. Bu nedenle, daha uzun bir dalga boyunda uyaran bir ışık kaynağı tasarlamak, yayılmacı olmayan FDT tedavisi için uygundur. Bu tür ışık kaynaklarının dikkate değer örnekleri, 690 nm ve 785 nm diyot lazerlerinin yanı sıra Lumacare'in değişken uzun dalga boylu filtreleridir (> 700 nm).

3.3.2 Singlet Oksijen

Singlet oksijeni verimli bir şekilde üretmek için, fotoduyarlaştırıcının S_1 uyarılmış hali, triplet uyarılmış halini (T_1) doldurmak için etkin bir sistemler arası geçiş (ISC) süreci göstermelidir. Daha sonra, T_1 hali, Dexter enerji transfer mekanizması tarafından bir oksijen molekülünün singlet haline uyarılmasına eşlik ederek, geri uyarılmaya maruz kalır (bkz. Şekil 3.2). ISC, dönüş-yasaklı (spin-forbidden) bir geçiş olduğundan, elektron spin-yörünge eşleşmesi ihmal edilemez olduğunda bu durum daha olası hale gelmektedir. Spin-yörünge eşleşmesi, sırasıyla spin (*s*) ve yörünge açısal momentumu (*l*) ile ilişkili elektron manyetik momentlerinin etkileşiminden oluşur. Elektron spin-yörünge eşleşmesinin bir sonucu, farklı çokluktaki hallerin karıştırılmasıdır (örneğin S_1 ile T_n). Sonuç olarak, ilgili triplet T_n hali, bazı singlet hal karakterini alır; bunun tersi olarak ise, S_1, bazı triplet karakterini alır [71, 72]. Bu kuantum karışımı sayesinde, yasaklanmış S_1-T_n geçişi gerçekleşebilir (ISC) ve sonunda T_1 halini doldurur. Daha sonra, çarpışmalı bir enerji transferi işlemiyle, moleküler oksijen ($^3O_2$), singlet haline ($^1O_2$) uyarılır [73, 74]. Bu nedenle, elektronik spin-yörünge eşleşmesi, $^1O_2$ üretimini arttırmanın anahtarıdır. Bu eşleşme, ya moleküler yapının herhangi bir parçası olabilen (iç spin-yörünge etkisi) yüksek atom numarasına sahip bir atomun mevcudiyetiyle spin-yasaklı bir sürecin hızının arttırılmasına karşılık gelen ***ağır atom etkisi*** adı verilen bir etki ile desteklenebilir ya da ortamda mevcut olabilir (dış spin-yörünge etkisi), ancak her zaman uyarılmış moleküler varlığa yeterince yakın olmalıdır.

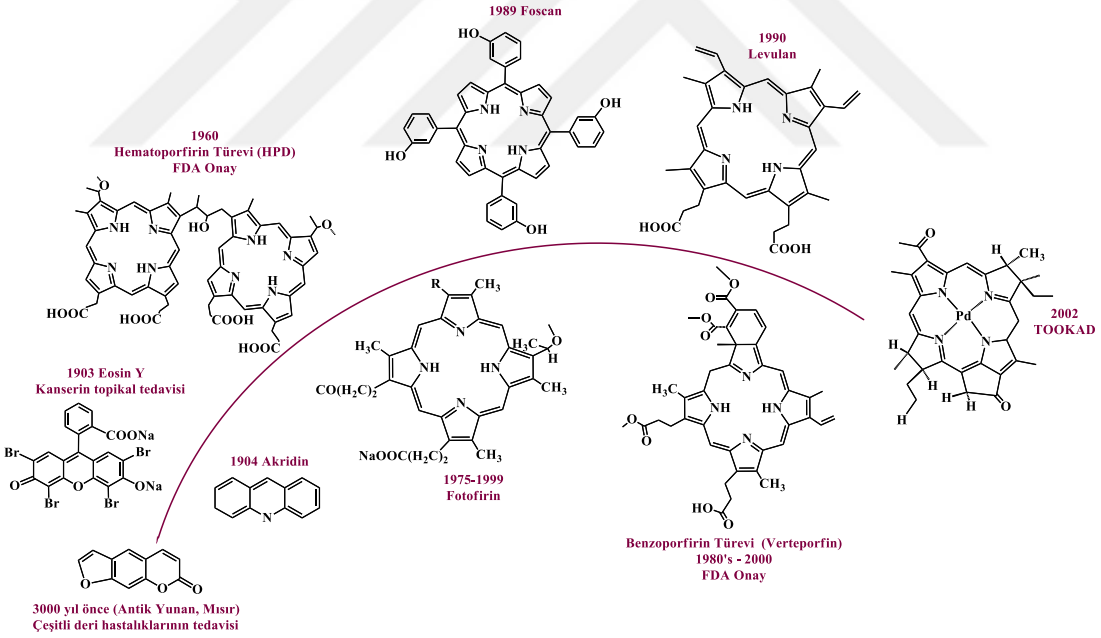
Bir fotoduyarlaştırıcının singlet oksijen üretme kapasitesi, singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) ile ölçülür. Fotoduyarlaştırıcılar, yüksek verimli ISC ($\Phi_{ISC} \sim 1$) ve böyle bir triplet halden moleküler oksijenin temel haline (T_0) eş zamanlı dönüşe izin verilen enerji aktarımı nedeniyle, genellikle yalnızca uyarılmış triplet hallerinden singlet oksijen üretirler. Bu fotoduyarlaştırıcılar, en fazla 1 değerinde singlet oksijen kuantum verimi sergileyebilirler ($\Phi_\Delta = 1$). Öte yandan, fotoduyarlaştırıcının singlet halinden de singlet oksijenin üretilebildiği ve bu durumda singlet oksijen kuantum veriminin teorik olarak 2'ye kadar çıktığı özel

durumlar da mevcuttur. Bununla birlikte, bu son mekanizma, uyarılmış singlet ve triplet hal arasındaki enerji aralığının singlet oksijen ve temel hal oksijeni arasındaki enerji aralığından daha yüksek olan nispeten küçük bir fotoduyarlaştırıcı grubu için mümkündür [75].

Nihayet, singlet oksijen üretildiğinde: (1) lüminesans emisyon (yaklaşık 1270 nm'de fosforerans), (2) bir substrat ile kimyasal reaksiyon, (3) $^1O_2$'in uzun yaşam ömrünün bir sonucu olarak fiziksel sönümleme (örneğin çözücü ve/veya diğer söndürücü moleküllerle çarpışma) olmak üzere üç yol izlenir [76].

3.3.3 Fotoduyarlaştırıcılar

Fotoduyarlaştırıcılar, hücre hasarı gerçekleştirmek üzere ışık varlığında reaktif oksijen türleri üretebilen potansiyel ilaç molekülleri olup, FDT'de önemli bir rol oynamaktadır. Jesionek ve Von Tappeiner'in 1903'te beyaz ışığa maruz bırakılan eozinli tümörlerin topikal tedavisinin etkisi hakkındaki raporu, fotodinamik olaylarda kilometre taşlarından birini işaret etmektedir (bkz. Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Fotoduyarlaştırıcıların FDT uygulamalarındaki tarihsel gelişimi.

Fotodinamik aktivitenin kanser alanında kullanılmaya genişletilmesi ise, Polycard tarafından 1924 yılında, tümörlerde porfirinlerin gözlemlenmesiyle başlamıştır. Birkaç fare modeli deneyi, tümörlerde hematoporfirin ve analoglarının lokalizasyonunu doğrulasa da Richard Lipson ve çalışma arkadaşlarının tümörlerde lokalizasyon üzerine floresans yayan "hematoporfirin türevini" 1960 yılında

geliştirmelerine kadar bu konuda ciddi bir ilerleme sağlanamamıştır. Dougherty ve meslektaşları tarafından meme tümörlerinin hematoporfirin türeviyle ve kırmızı ışıkla *in vivo* tedavisi ise, fotodinamik etkilerde büyük bir dönüşüm yapmıştır. Daha sonraları Kelly ve Snell, mesane kanseri için hematoporfirin ile ilk insan tedavisini gerçekleştirmişlerdir. Hematoporfirin ve saflaştırılmış hematoporfirinin birkaç klinik öncesi ve klinik denemesi, birkaç ülkede Barrett özofagusu, rahim ağzı kanseri, endobronş kanseri, yemek borusu kanseri, mide kanseri ve papiller mesane kanserinin fotodinamik terapi tedavisinde Photofrin ticari adı altında onaylanmasına yol açmıştır. Photofrin, hücre içi oksijen seviyelerine dayanan bir hücresel alım mekanizması yoluyla fototoksisiteyi indükler. Photofrin aracılı FDT hücre ölümü fenotipinin büyük ölçüde Photofrin'in hücre altı lokalizasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur. Photofrin'in kimyasal kompleksliği, derideki ışık hassasiyeti ve 630 nm'de küçük ekstinksiyon katsayısına sahip olmasından kaynaklı kısa doku penetrasyonu gibi dezavantajlarının üstesinden gelebilmek için daha ileri nesil fotoduyarlaştırıcıların arayışı ihtiyacı doğmuştur. Daha ideal fotoduyarlaştırıcıların arayışı ise, porfirin-esaslı ve porfirin-esaslı olmayan fotoduyarlaştırıcılara kapı açmıştır.

En sık kullanılan fotoduyarlaştırıcılar arasında, diğer fotoduyarlaştırıcıların Φ_Δ değerlerini belirlenmesinde standart olarak kullanılan, Rose Bengal (RB), Metilen Mavisi (methylene blue, MB) ve fenalenon (PN) öne çıkmaktadır. RB, görünür bölgede güçlü absorpsiyon bantlarına ve hava ile dengelenmiş polar solventlerde ışınlama altında $^1O_2$ üretimi için yüksek verimliliğe sahip ksanten-esaslı bir boyadır. Bu faktörler, RB'yi, yalnızca polar ortamlarda olmak kaydıyla, görünür bölgede absorpsiyon yapan fotoduyarlaştırıcılar için Φ_Δ'nin ölçülmesinde en popüler referans haline getirmektedir. Fenotiyazin-esaslı bir boya olan MB ise, terapötik pencerede güçlü absorbans (yaklaşık 650 nm) ve belirgin Φ_Δ (metanol, etanol, DMSO ve su gibi polar çözücülerde yaklaşık 0.50) gibi özellikleri ile aynı amaç için kullanılmaktadır.

FDT'de kullanılan bir diğer fotoduyarlaştırıcı, temoporfin (ticari adıyla Foscan)'dir. Foscan, klor esaslı fotoduyarlaştırıcı ailesine ait olup, 650 nm'de fotoaktive olabilen çok basit bir klorlu yapıdan oluşur. Ayrıca, insan plazmasında önemli bir çözünürlük ve vücutta bekleme süresi (45-65 saat) sergiler ki bu hem intravenöz uygulamayı hem de ardından yeniden dağılımı kolaylaştırır. Temoporfin, Avrupa

Birliği'nde belirli baş ve boyun kanseri tümörlerini tedavi etmek için kullanılmakta, ancak hastalar tedaviden birkaç hafta sonra ışığa duyarlı olabilmekte, bu da fotodinamik terapi tedavilerinde yaygın bir yan etkidir.

3.3.3.1 Üç-Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Fotoduyarlaştırıcılar genellikle ortak bir özellik olarak, π-elektronlarının görünür ışık gibi düşük enerjili radyasyonlarla etkileşime girmesine izin vermek için çok sayıda konjuge çift bağ ile kapsamlı bir elektronik konjugasyonu paylaşan renkli maddelerdir.

Yıllar boyunca, ideal fotoduyarlaştırıcının tüm gereksinimlerini karşılamak için çeşitli fotoduyarlaştırıcı nesilleri geliştirilmiştir. Tarihsel olarak fotoduyarlaştırcılar; üç nesle ayrılmaktadır. ***İlk nesil fotoduyarlaştırıcılar***, 1970'lerde ve 1980'lerin başında geliştirilen porfirin ailesine ait doğal türevli fotoduyalaştırıcıları içerir. FDT'de kullanım için ilk örmekler, oldukça karmaşık bir Hematoporfirin türevli porfirinlerin karışımına dayanıyordu. Hematoporfirin türevleri, tümörler için daha iyi doku seçiciliği ve cildi ışığa karşı daha az duyarlı hale getirme potansiyeli göstermiş, ancak düşük kimyasal saflık, zayıf doku penetrasyonu ve cildin ışığa karşı aşırı duyarlılığı gibi sınırlamalarının olduğu gözlemlenmiştir.

1980'lerde, bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için, ışığa duyarlı hale gelme potansiyeline sahip yüzlerce madde önerilmiş, ancak klinik deneylerde yalnızca birkaçı kullanılmıştır. ***İkinci nesil fotoduyarlaştırıcılar***, 5-aminolevulinik asit, benzoporfirin türevleri, teksafirinler, klorinler, bakteriyoklorinler, antrakinonlar, ksantenler, siyaninler ve kurkuminoidler gibi sentetik fotoduyarlaştırıcıları içerir. Bu bileşikler daha yüksek kimyasal saflık, daha yüksek $^1O_2$ verimi ve daha iyi penetrasyon göstermektedir. İkinci nesil fotoduyarlaştırcılar temel alınarak ve tümör bölgesinde hedeflenen birikime izin vermesi için kargolarla bağlanmasıyla ise ***üçüncü nesil fotoduyarlaştırcılar*** elde edilmiştir. Bu kategorideki fotoduyarlaştırcılar; organik ve inorganik polimerler, nanoparçacıklar, lipozomlar, monoklonal antikorlar, antikor parçaları, protein/peptitler (transferrin, EGF, somatostatin ve insülin gibi), karbonhidratlar, folik asit ve diğerleri ile konjuge edilir. Bu modifikasyonlar, tümörler içindeki tümöral ve süzülmüş damarlı hücrelerde fotoduyarlaştırıcının hedeflenmesini ve emilimini artırmaya yol

açmaktadır. Bu nesile ait birçok fotoduyarlaştırıcı halen iyileştirme veya klinik deneme aşamasındadır.

3.3.3.2 İdeal Fotoduyarlaştıcıların Özellikleri

Fotoduyarlaştırıcıların çoğu, hemoglobinde bulunan protoporfirin protez grubunda bulunana benzer bir yapı olan tetrapirol iskeletine dayanmaktadır. Işığın dokuya penetrasyonu dalga boyu arttıkça arttığından; klorinler, bakteriyoklorinler, ftalosiyaninler ve BODIPY'ler gibi koyu kırmızı spektral bölgede güçlü absorbansa sahip ajanlar çok daha etkin fotoduyarlaştırıcı oluşturma eğilimindedir.

Bir fotoduyarlaştırıcı ideal olarak;

- ✓ Kalite kontrol ve düşük üretim maliyetleri ile iyi üretim uygulaması (good manufacturing practice, GMP) koşulları altında üretime izin vermesi ve depolamada daha iyi stabilite sağlaması adına tek bir saf bileşik olmalı,
- ✓ 800 nm'den daha uzun dalga boylarına sahip tekli fotonların absorpsiyonu, moleküler oksijeni singlet haline uyarmak için yeterli enerji sağlamadığından, ideal bir fotoduyarlaştırıcı sadece kırmızıdan yakın kızılötesi spektral bölgeye kadar (650 ve 800 nm arasında) güçlü bir absorpsiyon pikine sahip olmalı,
- ✓ Işınlama üzerine iyi reaktif oksijen türleri üretimine yol açan kayda değer bir triplet kuantum verimine sahip olmalı,
- ✓ Işığa ve kimyasallara karşı kararlı olmalı,
- ✓ Yüksek floresans kuantum verimi ile büyük molar absorpsiyon katsayısının (ε) kombinasyonundan kaynaklı, parlak floresans özellikte olmalı,
- ✓ Karanlık toksisitesi olmamalı ve normal dokulardan nispeten hızlı temizlenmeli, (fototoksisitenin yan etkilerinin en aza indirilmesi bakımından) [77],
- ✓ Büyük Stokes kaymasına sahip olmalı,
- ✓ Özellikle biyolojik uygulamalar açısından suda iyi çözünür olmalı,
- ✓ Nanosaniye seviyesinde floresans yaşam ömrüne sahip olmalı,
- ✓ Fiziksel özellikleri kolay ayarlanabilmeli,

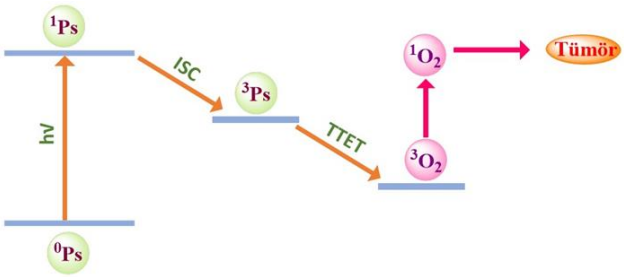
- ✓ Sentezinin kolay olması gerekmektedir.

Keşfedilen ve ticari özellikleri ile öne çıkan sayısız floresans organik molekül olmasına rağmen, floresans boyaların hiçbiri aynı anda yukarıdaki gereksinimlerin tümünü karşılayamamaktadır. Bu nedenle, ideal florofor arayışı durmaksızın devam etmekte ve yeni, değerli floresans moleküllerin geliştirilmesi, floresans araştırmasındaki ana zorluklardan birini teşkil etmektedir.

3.4 Elektron Transfer Süreçleri

3.4.1 Sistemlerarası Geçiş (ISC)

ISC, aynı zamanda $^1O_2$ üretimi için kilit bir mekanizma olup, fotokimyasal ve fotofiziksel alanlarda yer alan önemli bir radyasyon dışı süreçtir [78]. ISC genellikle, S_1 ile T_n veya T_1 ile S_0 gibi farklı enerji seviyeleri arasında gerçekleşir (bkz. Şekil 3.4) ve ISC'nin kuantum verimi, ağır atom etkisi [79], elektron konfigürasyonu [80] ve oksijen pertürbasyonu [81] gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bilindiği kadarıyla, $^1O_2$ üretimi esas olarak, fotoduyarlaştırıcının triplet halinden triplet haldeki temel hal oksijene geçen bir *triplet-triplet enerji transferi* (*TTET*) tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenle, farklı ortamlarla ISC verimliliğini ayarlayarak $^1O_2$ üretimini arttırmak mümkündür [82].



Şekil 3.4 Sistemlerarası geçiş (ISC) ve triplet-triplet enerji transferi yoluyla $^1O_2$ üretimi.

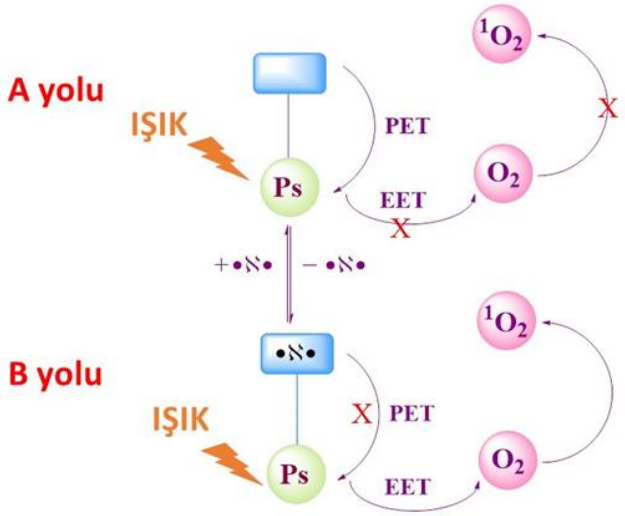
$^1O_2$ üretimi doğrudan ISC ile ilgilidir; genellikle yüksek ISC etkinliği, yüksek $^1O_2$ kuantum verimi ile sonuçlanır. Fakat burada kritik nokta, ISC verimliliğinin nasıl düzenleneceğidir. ISC, aslında, uyarılmış haldeki moleküler deaktivasyon sürecinde bir tür inaktif yoldur ve uyarılmış haldeki moleküllerin inaktivasyonunu teşvik eden fotoindüklenmiş elektron transferi (photoinduced electron transfer, PET) [83], floresans rezonans enerji transferi (fluorescence resonance energy transfer, FRET) [84] ve moleküliçi yük transferi (intramolecular charge transfer,

ICT) [85] gibi birçok başka mekanizma da vardır. Uyarılmanın deaktivasyon sürecinde, iki veya daha fazla inaktif yol daima birbiriyle yarış içerisindedir. ISC'nin baskın rol oynadığı durumlarda, $^1O_2$ üretilebilir. Aksi takdirde, diğer yollar ISC'yi baskılarsa, $^1O_2$ söndürülür veya inhibe edilir. Özet olarak, ISC etkinliğini modüle ederek $^1O_2$ kuantum verimini dolaylı olarak düzenlemek, yeni bir stratejidir.

3.4.2 Fotoindüklenmiş Elektron Transferi (PET)

PET, başta ISC olmak üzere diğer mekanizmalarla rekabet halindeyken $^1O_2$ üretimini modüle etmek için kullanılabilir. Genellikle PET ve ISC, uyarılmış hallerin deaktivasyon sürecinde birbirleriyle rekabet halindedir. PET'in inhibisyonu, ISC'nin etkinliğini önemli ölçüde arttırabilir ve bu da $^1O_2$ kuantum veriminin artmasına neden olur. Bu nedenle, $^1O_2$ üretimi, PET prosesi modüle edilerek de kontrol edilebilir [86-92].

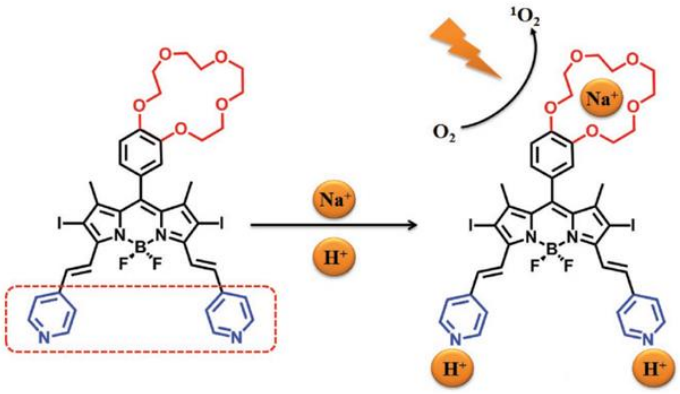
Kontrol edilebilir PET sistemi, çözelti içerisinde birbirinden ayrılabilen bir elektron verici (D, donör) ve elektron alıcı (A, akseptör) ünitelerinden oluşur. Yapılan çalışmalar, PET sisteminin iyonlar, pH, karbohidratlar ve fosfatlar vb. gibi birçok uyaran tarafından düzenlenebileceğini göstermiştir. O'Shea ve ekibi [93] tarafından yapılan bir çalışmada, çözeltinin pH değişimi aracılığıyla, PET mekanizması tarafından $^1O_2$ üretimini modüle etmek için bir strateji sunulmuştur. Buna göre, O'Shea ve ekibi, PET sürecini aktif veya inaktif halde tutarak, $^1O_2$ kuantum verimini kontrol etmişlerdir. Bu tür bir ayarlama etkisini başarmak için, fotoduyarlaştırıcılara kovalent bağ ile amin grupları bağlanmıştır (Amin grubu burada H^+ iyonu alıcısı ve PET donörü olarak rol almaktadır). Substratın (H^+ iyonu) yokluğunda, bağlanmamış reseptör, PET işlemi tarafından uyarılmış fotoduyarlaştırıcı halinin hızlı bir şekilde söndürülmesiyle birliktedir, dolayısıyla $^1O_2$ üretimi kapatılır (bkz. Şekil 3.5, A yolu). Tersi durumda, yani asit ilave edildiğinde, PET yolu aminin protonasyonu ile kapatılacağı için $^1O_2$ oluşumu meydana gelir (bkz. Şekil 3.5, B yolu) [93].



Şekil 3.5 PET proesesi üzerinden $^1O_2$ ayarlama mekanizması.

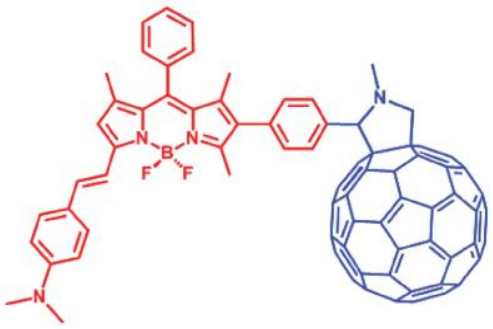
Nagano ve ekibi ise [94], $^1O_2$ üretimini kontrol etmek için bir başka strateji geliştirerek çevreye duyarlı fotoduarlaştırıcıların hidrofobik (düşük polariteli) ortamlarda aktif olarak yüksek $^1O_2$ üretimi elde edildiğini, buna karşılık, yüksek polariteli ortamlarda ise düşük $^1O_2$ üretimi gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir. PET işleminin elektron donörünün en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) enerji seviyesine ve çözücü polaritesine bağlı olduğu bilindiğinden, Nagano ve ekibi, çeşitli elektron donör özellikteki segmentler içeren bir dizi fotoduyarlaştırıcı türevi tasarlayıp sentezlemiştir. Ekip, polar çözücüler içerisinde singlet oksijen üretiminin çok düşük olduğunu, polaritesi düşük çözücüler içerisinde ise singlet oksijen üretiminin iyi oranda elde edildiği sonucuna varmıştır.

Akkaya ve ekibi ise [95], PET mekanizması aracılığıyla $^1O_2$ üretimini ayarlamak için, taç eter ve piridin sübstitüeli BODIPY türevini sentezlemiştir. Tümör dokularının pH değerinin çok düşük ve hücre içi sodyum iyonu konsantrasyonunun sağlıklı hücrelerden 3 kat daha yüksek olduğu gerçeğinden yola çıkarak, Akkaya ve ekibi, tümör hücrelerinde hem proton ve hem de sodyum iyonu için yüksek hassasiyet göstermesi açısından, taç eteri ve piridil-stiril sübstitüentlerini BODIPY molekülünün yapısına entegre etmiştir (bkz. Şekil 3.6). Hem H^+ ve hem de Na^+ iyonları birlikte kullanıldığında, $^1O_2$ kuantum veriminin 5 kat arttırıldığı görülmüştür. Burada, amino grubu PET sürecinde donör ve taç eter ise akseptör rolündedir. PET sürecinin H^+ ve Na^+ iyonlarının varlığı nedeniyle önemli ölçüde engellendiği, bu durumun da yüksek etkinlikte ISC ve dolayısıyla $^1O_2$ üretimi ile sonuçlandığı söylenebilmektedir.



Şekil 3.6 Akkaya ve ekibi tarafından sentezlenen, taç eter ve piridil-sübstitüeli BODIPY türevinin, $^1O_2$ üretiminin PET mekanizması üzerinden kontrol edilmesi [95].

Zhao ve ekibi [96] tarafından yapılan bir başka PET mekanizmasına dayalı pH kontrollü $^1O_2$ üretimi ayarlama çalışmasında ise, N,N-dimetil sübstitüentine sahip BODIPY-C_{60} yapısı kullanılmıştır (bkz. Şekil 3.7). Yapılan çalışmalarda, asit varlığında, dimetilamino grubunun protonlanmasından dolayı PET prosesi engellenmiş, BODIPY bileşiğinin triplet-triplet enerji transferi (TTET) süreci aracılığıyla singlet oksijen üretimi gerçekleşmiştir. Nötral şartlarda singlet oksijen kuantum verimi % 1.9 olarak ölçülürken, asit varlığında protonlanma sonucunda ise singlet oksijen kuantum verimi % 73 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3. 7 Zhao ve ekibi tarafından sentezlenen ve PET süreciyle pH kontrollü $^1O_2$ üretimi ayarlanan BODIPY-C_{60} bileşiği [96].

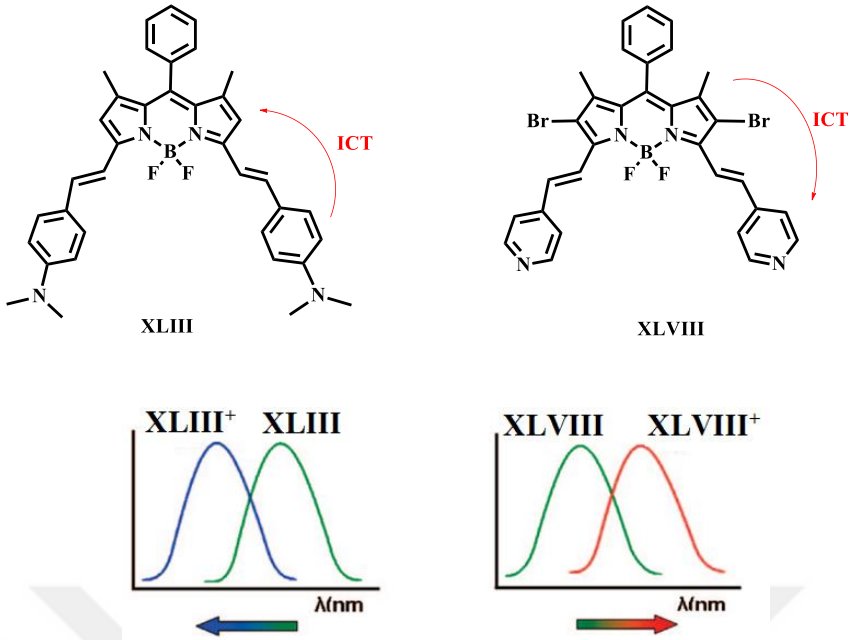
3.4.3 Moleküliçi Yük Transferi (ICT)

BODIPY boyalarının optoelektronik özellikleri, elektron verici ve alıcı sübstitüentlerin indüktüf etkilerine karşı oldukça hassas olup, ICT süreci genellikle donör-akseptör yapılarına sahip moleküllerde gerçekleşir [97-99]. Donör-akseptör yapıların boyalara dahil edilmesiyle, karşılık gelen BODIPY türevleri, artan

HOMO enerji seviyesi ve azalmış LUMO enerji seviyesi gösterir. Bu nedenle, azaltılmış enerji aralığı, fotofiziksel özelliklerin ayarlanmasında oldukça önemli olan, spektrumda bir kırmızıya kayma ile sonuçlanır.

ICT mekanizmasının kullanımı günümüzde BODIPY boyalarının fotofiziksel özelliklerini ayarlamak için yaygın bir yöntemdir. Akkaya ve çalışma grubu [38] tarafından yapılan bir çalışmada, ICT sürecinin BODIPY bileşikleri üzerine olan etkisini incelemek amacıyla, *3*- ve *5*- pozisyonlarında stiril üniteleri içeren iki farklı BODIPY bileşiği sentezlenmiştir (bkz. Şekil 3.8).

Yapılan çalışmada, Bileşik XLIII'ün kloroform içerisinde 700 nm civarında bir absorpsiyon bandı ve 750 nm civarında ise zayıf bir emisyon bandı sergilediği gözlemlenmiştir. Burada, Bileşik XLIII'te yer alan *N,N*-dimetil sübstitüentleri, elektron verici özelliğinden dolayı donör, BODIPY ünitesi ise akseptör rolündedir. Protonlama sonrasında ise, ICT sürecinin engellenmesi nedeniyle floresans kuantum veriminde belirgin bir artış olduğu, buna karşın hem absorpsiyonda ve hem de emisyonda önemli bir maviye kayma tespit edilmiştir. Protonlamaya karşı benzer tepki, Bileşik XLVIII için de gözlemlenmiştir. Fakat Bileşik XLVIII'te, protonlama sonrasında absorpsiyon ve emisyonda kırmızıya kayma gözlemlenmiştir (bkz. Şekil 3.8). Bunun sebebi ise, Bileşik XLIII'ün aksine, Bileşik XLVIII 'in yapısında yer alan piridil sübstitüentlerinin, elektron çekici özelliğinden dolayı ICT mekanizmasında akseptör olarak rol oynamasıdır. Bileşik XLVIII'te olduğu gibi, bu tür floroforlarda, moleküler yapıda yer alan akseptör grubunu daha güçlü bir akseptör grubu haline getiren durumlar (protonlama veya katyon bağlanması gibi), absorbans ve emisyonda kırmızıya kayma ile sonuçlanır [38].



Şekil 3.8 Akkaya ve çalışma grubu tarafından sentezlenen ve ICT mekanizması incelenen 3,5-distiril-BODIPY bileşikleri [38].

4
BODIPY ESASLI FOTODUYARLAŞTIRICILAR

BODIPY'lerin ilgi uyandıran eşsiz optik özelliklerine rağmen, bu alandaki ilerleme; zayıf suda çözünürlük, agregasyon kaynaklı floresans söndürme, fotobozunma, düşük hücre geçirgenliği ve sınırlı fotokatalitik reaktivite gibi bir dizi sorundan dolayı sekteye uğramaktadır. Bu nedenle, büyüleyici optik ve elektronik özellikler elde etmek amacıyla, BODIPY bileşiklerinin yapısal modifikasyonunda çeşitli stratejilerin uygulanması gereklidir. Bu bağlamda, bu yönde yoğun çabalar harcanmakta ve çok sayıda ilgi çekici çalışma rapor edilmektedir. Nitekim yapısal modifikasyon, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerin iyileştirilmesine katkıda bulunur ve bu sayede çok çeşitli faydalı uygulamalar yapılabilir. Bu nedenle, yapısal modifikasyonun kontrolü büyük önem arz etmektedir. BODIPY iskeletinin tüm pozisyonlarında çeşitlendirmeye izin veren kimyasal modifikasyonlar yoluyla BODIPY esaslı fotoduyarlaştırıcılara kolayca erişilebilir [100, 101]. Diğer taraftan, yüksek performanslı BODIPY fotoduyarlaştırıcıların eldesi, büyük ölçüde ihtiyatlı bir stratejik işlevselleştirmeye bağlıdır. İşlevselleştirmenin birincil hedefleri ise temel olarak aşağıdaki yönlere odaklanmaktadır:

- ✓ Örneğin BODIPY boyalarının absorpsiyon alanını yakın kızılötesi veya kızılötesi alana genişletmek veya derin dokulardaki geçirgenliği arttırmak amacıyla, farklı elektronik özelliklere sahip çeşitli sübstitüentlerin eklenmesi yoluyla optik özellikleri ayarlamak,
- ✓ Triplet halleri doldurmak ve etkili ROS üretimine veya etkili enerji transferine izin vermek için sistemlerarası geçiş (ISC) verimliliğini arttırmak,
- ✓ BODIPY yapı iskeletinin hidrofobikliğinin sınırlamasını kaldırmak için, hidrofilik grupların dahil edilmesi yoluyla sulu ortamdaki çözünürlüğünü iyileştirmek,

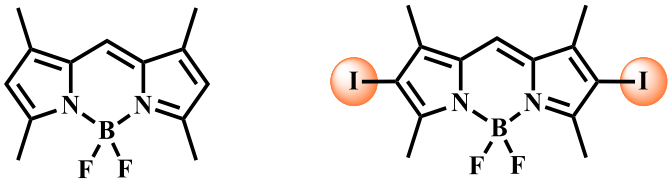
Bu nedenle, yapı-özellik ilişkilerini, moleküler dizaynın temel ilkelerini ve işlev odaklı BODIPY fotoduyarlaştırıcıların çeşitli biçimlerini oluşturmak için temel teknikleri anlamak oldukça önemlidir.

4.1 Ağır Atom Etkisi ve Halojenleme Reaksiyonu

Ağır atom etkisi, singlet oksijen üretiminde iyileştirmeler elde etmek için sıklıkla kullanılan bir strateji olup, singlet halden triplet hale sistemler arası geçişi (ISC) destekleyen gelişmiş bir spin-yörünge eşleşmesi ile sonuçlanır [102, 103]. Mekanik olarak, bir fotoduyarlaştırıcı, moleküler oksijeni singlet oksijene dönüştürebilir ve çok çeşitli kanser ve diğer hastalıkların tedavisi için klinik olarak ümit verici bir yaklaşım haline gelen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla fototoksisiteyi indükleyebilir [104, 105].

Moleküler yapıya ağır atom etkisinin girişi, genellikle halojen atomları veya koordinasyon reaksiyonları ile sağlanır. Genel bir kural olarak, ağır atomların atom numaraları, spin-yörünge eşleşmesiyle doğru orantılıdır ki bu durum, daha büyük atom numarasının, daha yüksek ISC verimi sergilediğini gösterir. Bununla birlikte, ISC verimliliğini arttırmak amacıyla spin-yörünge yük transferinin (spin-orbit charge transfer, SOCT) geliştirilmesinde altın, palladyum, iridyum ve rubidyum gibi geçiş metalleri de kullanılabilir.

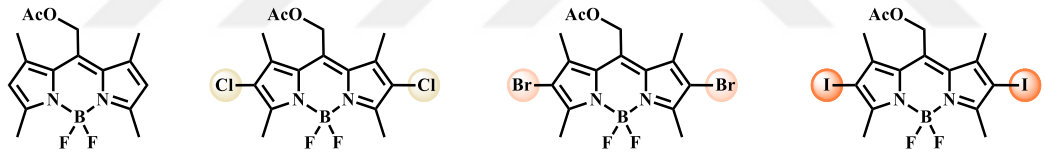
Bir organik molekülde halojen atomlarının, özellikle iyot veya brom atomunun varlığı, özellikle ağır halojen atomu kromoforik birimin bir parçası olup, bunun sonucunda HOMO ve/veya LUMO orbitalleri halojen atomuna doğru genişlediğinde, ağır atom etkisiyle, spin-yörünge eşleşmesini güçlü bir şekilde arttırır. Ağır halojen atomlarının direkt olarak BODIPY ünitesine entegrasyonu ilk kez 2005 yılında Nagano ve ekibi [102] tarafından sağlanmıştır. Nagano ve ekibi, BODIPY ünitesinin *2*- ve *6*- pozisyonlarına iyot atomunu entegre etmiş ve elde edilen bileşiğin fotofiziksel özelliklerini incelemiştir (bkz. Şekil 4.1). **XVI** bileşiği 502 nm'de maksimum absorbans gösterip, 120.000 $M^{-1}cm^{-1}$ molar absorpsiyon katsayısına sahipken, iyotlanmış analoğu **LXI** bileşiği ise benzer değerlerde, 534 nm'de maksimum absorbans sergileyip, 110.000 $M^{-1}.cm^{-1}$ molar absorpsiyon katsayısına sahiptir. Diğer taraftan, **XVI** bileşiği 0.70 değerinde bir floresans kuantum verimi sergilerken, iyotlanmış analoğu **LXI** bileşiği çok daha düşük değerde, 0.02'lik bir floresans kuantum verimi göstermiştir. Buna karşın, **LXI** bileşiğinin, kıyaslama fotoduyarlaştırıcı bileşiği olan Rose Bengal'den 1.34 kat daha fazla singlet oksijen ürettiği gözlemlenmiştir [102].



XVI LXI

Şekil 4.1 Nagano ve ekibi tarafından sentezlenen, halojen içeren ilk BODIPY bileşiği [102].

BODIPY boyalarının fotofiziksel ve elektrokimyasal özellikleri, farklı halojen sübstitüentlerinin varlığından kayda değer bir şekilde etkilenmektedir. Halojen atomunun atom numarası arttıkça (bkz. Şekil 4.2), absorpsiyon ve emisyon maksimumu kırmızıya kayarken, molar absorpsiyon katsayıları halojenleme ile çok az azalmaktadır. Floresans kuantum verimleri ise, klor atomundan iyot atomuna geçişte 0.68'den 0.018'e, güçlü bir şekilde düşerken, singlet oksijen kuantum verimleri ise 0.22'den 0.84'e yükselmektedir (bkz. Tablo 4.1). Beklendiği gibi, BODIPY çekirdeğinde daha yüksek atom numarasına sahip halojen atomları varsa, ağır atom etkisi ISC'yi daha verimli hale getirmektedir. Ek olarak, halojen atomlarının elektron çeken doğası, indirgeme sürecini kolaylaştırmaktadır [106].



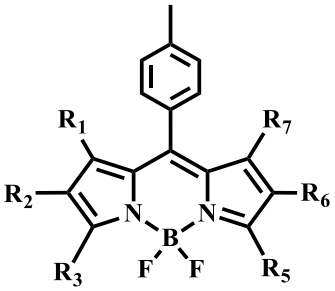
LXII LXIII LXIV LXV

Şekil 4.2 *2*- ve *6*- pozisyonlarında farklı halojen atomları içeren BODIPY bileşikleri [106].

Tablo 4.1 *2-* ve *6-* pozisyonlarında farklı halojen atomları içeren BODIPY bileşiklerinin metanol içerisindeki fotofizikokimyasal özellikleri [106].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	ε (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F	Φ_Δ
LXII	517	529	71.000	0.73	< 0.0005
LXIII	544	562	48.000	0.68	0.22
LXIV	545	565	56.300	0.16	0.54
LXV	553	575	49.000	0.018	0.84

BODIPY ünitesinde farklı halojen atomlarının (brom ve iyot) yer almasının fotofizikokimyasal özellikler üzerine bir etkisi, Montero ve ekibi [76] tarafından yapılmıştır. Ekip, halojen esaslı BODIPY bileşiklerine dayalı fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesine katkıda bulunmuş ve BODIPY çekirdek yapısının, halojen atomunun türünün, sayısının ve molekül üzerindeki pozisyonunun, singlet oksijen üretimi verimliliği üzerindeki etkisi üzerine bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışma ile Montero ve ekibi, halojen esaslı BODIPY bileşiklerinin gelecekteki FDT çalışmalarında fotoduyarlaştırıcı olarak dizaynını kontrol eden temel faktörlerin oluşturulmasını hedeflemiştir (bkz. Şekil 4.3) [76].



XX: R^1 = H R^7 = H R^2 = H R^6 = H R^3 = H R^5 = H

LXVI: R^1 = H R^7 = H R^2 = Br R^6 = Br R^3 = H R^5 = H

LXVII: R^1 = H R^7 = H R^2 = H R^6 = H R^3 = Br R^5 = Br

LXVIII: R^1 = H R^7 = H R^2 = Br R^6 = Br R^3 = Br R^5 = Br

LXIX: R^1 = Br R^7 = Br R^2 = Br R^6 = Br R^3 = Br R^5 = Br

LXX: R^1 = H R^7 = H R^2 = I R^6 = I R^3 = H R^5 = H

LXXI: R^1 = H R^7 = H R^2 = I R^6 = I R^3 = I R^5 = H

LXXII: R^1 = H R^7 = H R^2 = I R^6 = I R^3 = I R^5 = I

Şekil 4.3 Montero ve ekibinin, farklı pozisyonlarda farklı halojenler kullanarak sentezlediği BODIPY bileşikleri [76].

Yapılan çalışmada, Montero ve ekibi, halojen atomlarının sayısının ve konumunun, absorpsiyon ve emisyon bantlarının konumunu güçlü bir şekilde etkilediğini gözlemlemiştir. 1- ve/veya 7- pozisyonları hariç, BODIPY çekirdeğinin art arda halojenlenmesinin spektral bantlarda bir batokromik kaymaya yol açtığını belirlemişlerdir. Oldukça önemli olan bir nokta şudur ki, bu etki, bromlamadan (Bileşik **LXVI-LXIX**, Tablo 4.2) ziyade, iyotlama ile (Bileşik **LXX-LXXII**, Tablo 4.2) daha belirgindir. Örneğin, Bileşik **LXXII**'deki tetraiyodinasyon, bu boyanın görünür bölge spektrumunun kırmızı bölgesine yakın spektral bantlar göstermesini sağlamıştır (absorpsiyon/emisyon bantları yaklaşık olarak sırasıyla 580/595 nm).

Diğer taraftan Montero ve ekibi, ağır atom sayısı arttıkça, singlet oksijen üretiminin de artmasının mutlak bir gereklilik olmadığını vurgulamıştır. Seride en yüksek singlet oksijen üretimine, halojen atomlarının BODIPY çekirdeğinin *2*- ve *6*-pozisyonlarında sübstitüe olduğunda ulaşıldığını belirtmişlerdir. İlave halojenasyon ile moleküllerin *3*- ve *5*- pozisyonlarının halojenlenmesi ile (Bileşik **LXVIII, LXIX** ve **LXXII**) kayda değer bir singlet oksijen üretimi artışı gözlememişlerdir (bkz. Tablo 4.2) [76].

Montero ve ekibinin, gerçekleştirdikleri çalışmadan çıkardıkları bir diğer önemli sonuç ise, halojen atomunun türünün, hem singlet oksijen üretiminde hem de

floresans üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğudur. İyotlanmış BODIPY bileşikleri **LXX-LXXII**'in, bromlanmış **LXVI-LXIX** analoglarına göre daha yüksek singlet oksijen ürettiği gözlemlenmiştir. Bu durum, iyot atomunun, brom atomuna göre daha yüksek bir spin-yörünge eşleşmesi sağladığı ve dolayısıyla daha etkin bir ISC oluşturduğu ile açıklanabilir. Son olarak, 2,6-diiyotlanmış BODIPY bileşiğinin (**LXX**), 2,6-dibromlanmış analoğuna (**LXVI**) göre daha yüksek singlet oksijen değeri sergilerken, floresans kuantum veriminin ise beklendiği üzere daha düşük değerde gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 4.2) [76].

Tablo 4.2 Çeşitli pozisyonlardan halojenlenmiş BODIPY bileşiklerinin asetonitril içerisindeki fotofiziksel özellikleri [76].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	ε (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F	Φ_Δ
XX	550	516	69.000	0.04	0
LXVI	531	554	46.200	0.33	0.57*
LXVII	515	t.e.	75.700	t.e.	0.26*
LXVIII	546	t.e.	57.300	t.e.	0.58*
LXIX	544	t.e.	70.500	t.e.	0.47*
LXX	548	567	43.000	0.01	0.83*
LXXI	573	577	48.000	0.06	0.86*
LXXII	581	593	43.800	0.10	0.94*

t.e. : tespit edilemedi. *: Referans olarak Rose Bengal kullanılmıştır (Φ_Δ = 0.53, asetonitril içerisinde)

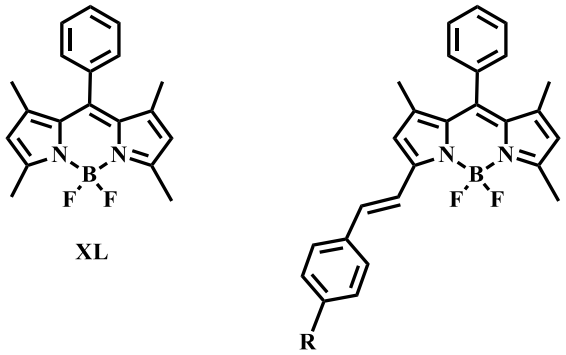
4.2 Mono- ve Distiril Sübstitüeli BODIPY Yapıları

Knoevenagel kondenzasyonu, FDT uygulamalarında ışığa duyarlaştırıcılar olarak potansiyel olarak yararlı olan BODIPY bileşiklerinin sentezinde sıklıkla önemli bir adım olarak kullanılmaktadır. Özellikle, asidik özellikte olan *3*- ve *5*-pozisyonlarındaki metil hidrojenlerinin, yeni sübstitüentlerle değiştirilmesi, spektroskopik ve fotofiziksel özellikler üzerinde büyük değişimler yaratır.

Stiril sübstitüentlerinin varlığı, kırmızı/yakın kızılötesi bölgede absorpsiyon yapan BODIPY boyalarının oluşturulmasında faydalı bir strateji olduğu kanıtlanmıştır. BODIPY yapılarının *3*- ve *5*- pozisyonlarına eklenen farklı elektron yoğunluğuna sahip sübstitüentler, π-konjugasyon sisteminin genişlemesine neden olur ve ilgili BODIPY bileşiğinin kırmızı/yakın kızılötesi bölgede absorpsiyon yapmasını sağlar. Bu sayede, özellikle terapötik pencere aralığında (700 - 900 nm) absorpsiyon yapan fotoduyarlaştırıcı adayları sentezlenmiş olur. Knoevenagel reaksiyonu ile stiril ve distiril BODIPY yapılarının eldesinde kullanılan bazı elektronca fakir aldehitlerin, bu reaksiyon şartları altında reaktif olmadıkları gözlemlenmiştir. Aromatik aldehitler üzerinde elektron-verici sübstitüentlerin kullanımı ile elde edilen BODIPY yapısının absorbans ve floresans spektrumlarının kırmızı bölgeye kaydığı rapor edilmiştir. Ek olarak, farklı aldehit türevlerinin kullanımı ile, BODIPY türevlerinin fotofiziksel özellikleri, arzu edilen seviyelere getirilebilmektedir.

Örnek olarak, 8-fenil sübstitüeli BODIPY ünitesinin (**XL**) 1 eşdeğer benzaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilen monostiril BODIPY türevinin (**LXXIII**) absorpsiyon maksimumunun, başlangıç bileşiğine göre yaklaşık 60 nm kadar görünür spektrumun kırmızı bölgesine kaydığı belirtilmiştir [107]. Benzaldehit yerine, *para*- pozisyonunda, güçlü elektron-verici grup olan -$N(CH_3)_2$ sübstitüentinin yer aldığı 4-dimetilaminobenzaldehit örneğinde (**XLII**) ise, absorpsiyon maksimumunun 34 nm daha kırmızıya kaydığı rapor edilmiştir [39]. Diğer taraftan, benzaldehit yerine, *para*- pozisyonunda, hidroksi sübstitüentinin yer aldığı 4-hidroksibenzaldehit örneğinde ise (**LXXIV**) yalnızca 5 nm'lik bir kırmızıya kayma gözlemlenmiştir [108]. Bileşik **XLII**'nin maksimum floresans emisyonu, elektron verici olarak dimetilamino grubu ve elektron alıcısı olarak BODIPY çekirdeği ile ilişkili bir yük-transfer bantı nedeniyle, asetonitril gibi polar solventlerde 731 nm'de bulunur. –NMe_2 grubunun protonasyonu, bu yük-transfer sürecini ortadan kaldırır ve absorpsiyon ve emisyon bantlarının sırasıyla 555 nm ve 565 nm'de maviye

kaymasına neden olur. Protonlanmış türler, Bileşik **XL**'e benzer şekilde yüksek floresans kuantum verimlerine sahiptir (bkz. Şekil 4.4, Tablo 4.3) [39].

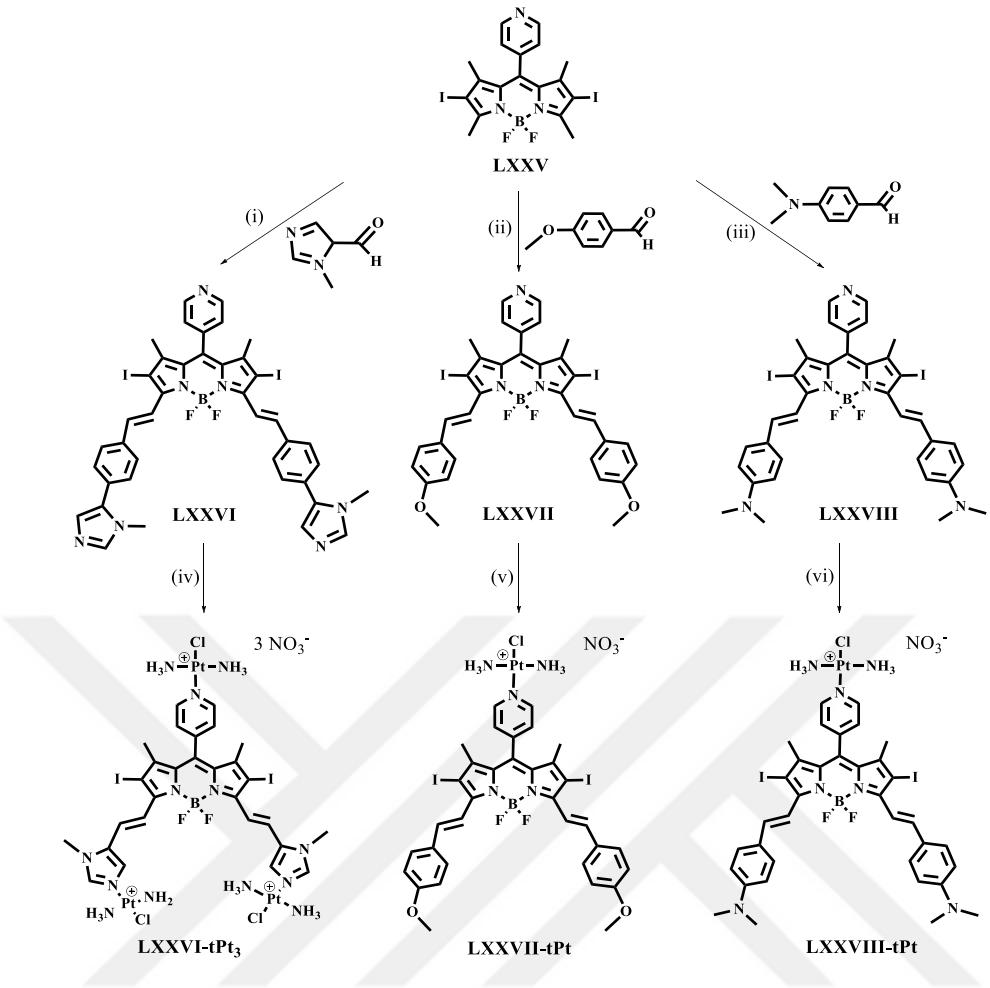


Şekil 4.4 Kondenzasyon reaksiyonu ile elde edilen, farklı stiril ünitelerine sahip BODIPY bileşikleri.

Tablo 4.3 Farklı elektron yoğunluklarına sahip aldehitlerin kullanıldığı monostiril yapılarına sahip BODIPY türevlerinin fotofiziksel özellikleri [39].

Bileşik	R	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	ε (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F	Çözücü
LXXIII	**-H**	560	569	71.000	0.70	MeCN
LXXIV	**-OH**	565	590	-	0.37	MeOH/H_2O
XLII	**-N(CH_3)$_2$**	594	638	98.000	0.83	Et_2O

Padrutt ve ekibi [109] tarafından yapılan bir çalışmada, *meso*- pozisyonunda 4-piridin ünitesi içeren BODIPY türevi bileşiği, sırasıyla 1-metil-5-imidazolkarboksaldehit, *p*-anisaldehit ve *p*-dimetilaminobenzaldehit bileşikleri ile reaksiyona sokularak, ilgili 3,5-distiril BODIPY yapıları (sırasıyla **LXXVI**, **LXXVII** ve **LXXVIII**) elde edilmiştir. Ardından, bu bileşiklerin transplatin ile reaksiyonu sonucunda transplatin türevleri (sırasıyla Bileşik **LXXVI-tPt$_3$**, **LXXVII-tPt** ve **LXXVIII-tPt**) sentezlenmiştir (bkz. Şekil 4.5). Padrutt ve ekibi, daha sonra elde edilen bileşiklerin fotofizikokimyasal özelliklerini incelemişlerdir (bkz. Tablo 4.4).



Şekil 4.5 Padrutt ve ekibi tarafından sentezlenen, 3,5-distiril BODIPY bileşikleri ve transplatin türevleri (Reaktifler ve koşular: (i) asetik asit, piperidin, toluen, 110 °C, 1 saat; (ii) asetik asit, piperidin, toluen, 100 °C, 3 saat; (iii) asetik asit, piperidin, toluen, 100 °C, 3 saat; (iv) *trans*-$Pt(NH_3)_2NO_3Cl$, DMF, 55 °C, 65 saat; (v) *trans*-$Pt(NH_3)_2NO_3Cl$, DMF, 50 °C, 26 saat) [109].

İlgili bileşiklerin fotofiziksel özellikleri incelendiğinde, Bileşik **LXXVI** ve Bileşik **LXXVII**'nin absorbans/emisyon maksimumlarının birbirine oldukça yakın değerlerde olduğu görülmektedir (Bileşik **LXXVI** için 666/705 nm ve Bileşik **LXXVII** için 666/700 nm). *p*-dimetilaminobenzaldehit sübstitüenti içeren 3,5-distiril BODIPY bileşiği Bileşik **LXXVIII**'nin ise absorbans/emisyon maksimumu, bu iki bileşiğe göre kırmızıya kayarak 745/821 nm değerinde görülmüştür. İlgili bileşiklerin transplatin türevlerinin absorbans/emisyon maksimumları incelendiğinde ise, Bileşik **LXXVI-tPt$_3$**'nın ve Bileşik **LXXVII-tPt**'nin absorbans/emisyon maksimumları birbirlerine yakın değerlerde iken (Bileşik **LXXVI-tPt$_3$** için 660/703 nm ve Bileşik **LXXVII-tPt** için 676/730 nm), Bileşik

LXXVIII-tPt için absorbans/emisyon maksimumu 768/834 nm olarak hesaplanmıştır.

Bileşiklerin fotokimyasal özellikleri incelendiğinde ise, Bileşik **LXXVI**'in singlet oksijen kuantum verimi 0.24 iken, *p*-anisaldehit sübstitüenti içeren analoğunun (Bileşik **LXXVII**) singlet oksijen kuantum verimi 0.40 olarak hesaplanmıştır. *p*-dimetilaminobenzaldehit sübstitüenti içeren analoğunun (Bileşik **LXXVIII**) ise singlet oksijen üretmediği gözlemlenmiştir. 3,5-distiril yapılarından türetilen transplatin türevlerinin singlet oksijen kuantum verimleri ise, transplatin içermeyen türevlerine benzer şekilde artış göstermiştir: Bileşik **LXXVI-tPt$_3$**'nın singlet oksijen kuantum verimi 0.07 olarak hesaplanmışken, Bileşik **LXXVII-tPt**'nin singlet oksijen kuantum verimi 0.26 olarak ölçülmüştür. Bileşik **LXXVIII-tPt**'nin ise, transplatin içermeyen Bileşik **LXXVIII** ile benzer şekilde, singlet oksijen üretmediği gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 4.4).

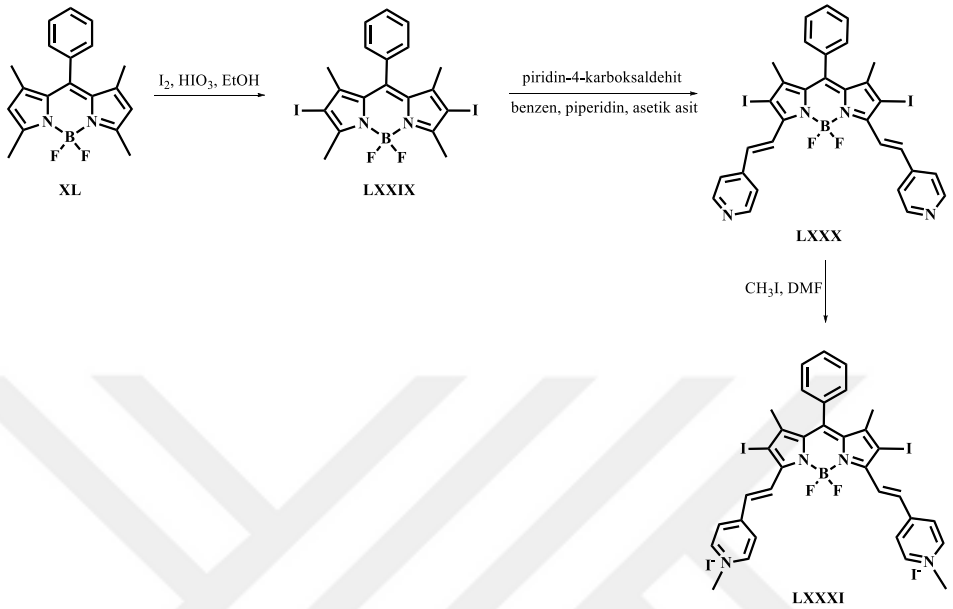
Tablo 4.4 Padrutt ve ekibi tarafından sentezlenen BODIPY türevi bileşiklerin fotofizikokimyasal özellikleri [109].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)[a]	λ_{Em}(nm)[a]	Φ_{Δ}[b]
LXXVI	666	705	0.24 ± 0.09
LXXVII	666	700	0.40 ± 0.03
LXXVIII	745	821	0
LXXVI-tPt$_3$	660	703	0.07 ± 0.04
LXXVII-tPt	676	730	0.26 ± 0.04
LXXVIII-tPt	768	834	0

[a]: absorpsiyon ve emisyon spektrumları metanol içerisinde alınmıştır.

[b]: singlet oksijen kuantum verimleri dötero metanol içerisinde alınmıştır.

Wang ve ekibi [110] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, *3*- ve *5*-pozisyonlarında 4-piridin ünitesi içeren 3,5-distiril bileşiği (**LXXX**) ve bu bileşiğin piridinyum tuzu (**LXXXI**) sentezlenmiş (bkz. Şekil 4.6) ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir (bkz. Tablo 4.5).



Şekil 4.6 Wang ve ekibi tarafından sentezlenen ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenen BODIPY bileşikleri [110].

LXXX ve **LXXXI** bileşiklerinin fotofiziksel özellikleri incelendiğinde, **LXXX** bileşiğinin absorpsiyon/emisyon maksimumu 620/643 nm iken, bileşiğin metil iyodür ile reaksiyonu sonucu elde edilen piridinyum tuzu **LXXXI**'nin ise absorpsiyon/emisyon maksimumu kırmızıya kayma eğilimi göstererek, 649/686 nm olarak ölçülmüştür. Floresans kuantum verimleri ise **LXXX** ve **LXXXI** bileşikleri için sırasıyla 0.04 ve 0.014 olarak hesaplanmıştır. Bileşiklerin fotokimyasal özellikleri incelendiğinde ise, **LXXX** bileşiğinin singlet oksijen üretmediği, buna karşılık piridinyum tuzu **LXXXI** bileşiğinin 0.22 değerinde bir singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu belirlenmiştir (bkz. Tablo 4.5) [110].

Tablo 4.5 Wang ve ekibi tarafından sentezlenen BODIPY bileşiklerinin fotofizikokimyasal özellikleri [110].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)[a]	λ_{Em}(nm)[a]	ε (M^{-1} cm^{-1})[a]	Φ_F[b]	Φ_Δ[c]
LXXX	620	643	64.000	0.04	t.e.
LXXXI	649	586	56.000	0.014	0.22

[a]: absorpsiyon ve emisyon spektrumları ile molar ekstinksiyon katsayıları asetonitril içerisinde ölçülmüştür. [b]: Floresans kantum verimleri, 25 °C'de, standart olarak etanol içerisindeki metilen mavisi (methylene blue) (Φ_F = 0.04) kullanılarak ölçülmüştür. [c]: Singlet oksijen kuantum verimleri, fosfat tamponu (PBS) içerisindeki metilen mavisi (methylene blue) (Φ_Δ = 0.52) referans alınarak hesaplanmıştır. t.e. : tespit edilemedi.

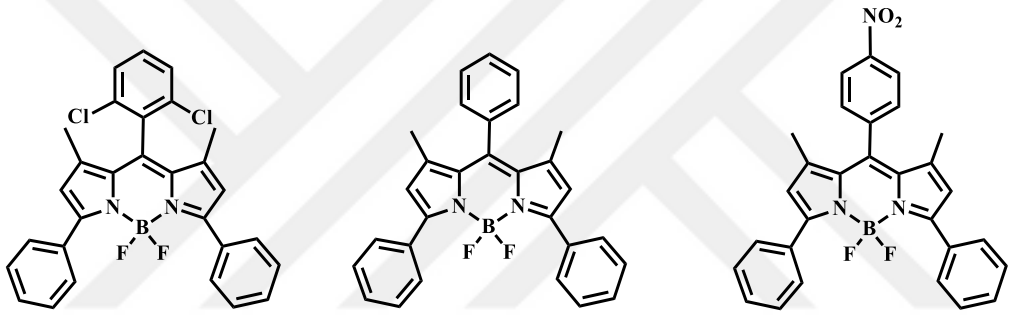
4.3 *Meso*- Pozisyonundan Türevlendirilmiş BODIPY Yapıları

BODIPY bileşiğinin moleküler yapısında yer alan diğer tüm pozisyonlarında olduğu gibi, *meso*- (*8*-) pozisyonu da kolaylıkla fonksiyonelleştirilebilir ve bu sayede arzu edilen fotofiziksel özelliklere sahip yeni BODIPY türevleri elde edilebilir [106].

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, BODIPY iskeletinin *meso*- pozisyonunda yapılan modifikasyonlar, bileşiğin absorpsiyon ve emisyon bantlarında kayda değer bir etki yaratmaz. Hesaplamalı çalışmalar, *meso*-aril BODIPY türevlerindeki HOMO ve LUMO orbitallerinin kromoforik çekirdek üzerinde bulunduğunu ve aril sübstitüentini içermediğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, absorpsiyon ve emisyon bantlarındaki esas etki, BODIPY çekirdek ünitesine eklenen gruplar tarafından gerçekleştirilir. Diğer taraftan, floresans kuantum verimi ise, *meso*-aril sübstitüentinin doğasından bariz bir şekilde etkilenir [111].

Boens ve ekibi [112] tarafından yapılan bir çalışmada, *meso*- pozisyonunda farklı sübstitüentler içeren BODIPY türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Metanol içerisinde alınan ölçümlerde, *meso*- pozisyonunda 2,6-diklorofenil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXII**'nin absorpsiyon/emisyon maksimumu 565/596 nm iken, bu değer fenil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXIII** için 550/583 nm ve nitrofenil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXIV** için ise 559/603 nm olarak ölçülmüştür. Her üç bileşiğin de absorpsiyon/emisyon maksimumları birbirine oldukça yakın değerlerde iken,

floresans kuantum verimleri arasında kayda değer bir farklılık göze çarpmaktadır: Bileşik **LXXXII**'nin floresans kuantum değeri 0.850 iken, Bileşik **LXXXIII** için bu değer 0.165 ve Bileşik **LXXXIV** için ise 0.015 civarındadır (bkz. Şekil 4.7, Tablo 4.6). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, *meso*-aril grubunun serbest dönüşünün, S_1 uyarılmış halinin ışınımsız deaktivasyonunu arttırmaktadır. Sonuç olarak, *meso*-aril sübstitüentinin dönüşünün kısıtlanmasının, S_1'in ışınımsız bozunmasını azaltarak daha yüksek floresans kuantum verimi değerlerine yol açacağı belirtilmektedir. Bu durum, *meso*-pozisyonunda 2,6-diklorofenil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXII**'de bariz olarak görülmektedir: Klor atomları ile BODIPY çekirdeğinin 1,7-hidrojenleri arasındaki sterik engel, *meso*-aril grubunun dönüşünü kısıtlamakta ve bu durum da Bileşik **LXXXII**'nin yüksek değerde floresans kuantum verimine sahip olması ile sonuçlanmaktadır [112].



LXXXII **LXXXIII** **LXXXIV**

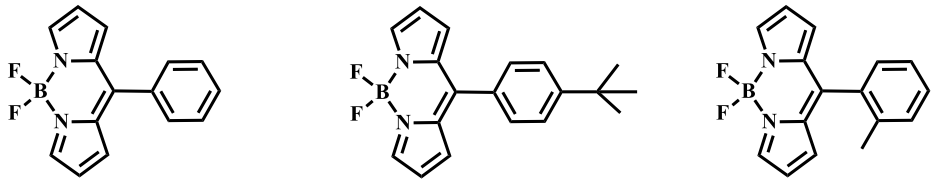
Şekil 4.7 Boens ve ekibi tarafından sentezlenen, *meso*-pozisyonu farklandırılmış BODIPY türevleri [112].

Tablo 4.6 Boens ve ekibi tarafından çalışılan, *meso*-pozisyonu farklandırılmış BODIPY türevlerinin metanol içerisindeki fotofizikokimyasal özellikleri [112].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	Φ_F[a]
LXXXII	565	596	0.85 ± 0.02
LXXXIII	550	583	0.165 ± 0.002
LXXXIV	559	603	0.015 ± 0.001

[a]: Floresans kantum verimleri, standart olarak metanol içerisindeki rodamin 6G (Φ_F = 0.86) kullanılarak ölçülmüştür.

Lindsey ve ekibi [113] tarafından yapılan bir çalışmada ise, *meso*- pozisyonunda fenil, *t*-butilfenil ve *o*-tolil sübstitüentleri içeren BODIPY türevlerinin fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. İlgili bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon maksimumları birbirine oldukça yakın değerlerde ölçülmüştür: *Meso*-pozisyonunda fenil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXV**'in absorpsiyon/emisyon maksimumu 504/521 nm iken, *t*-butilfenil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXVI** için bu değer 502/522 nm ve *o*-tolil sübstitüenti içeren Bileşik **LXXXVII** için ise 503/518 nm olarak ölçülmüştür. İlgili bileşikler fotokimyasal yönden incelendiğinde ise, toluen içerisinde alınan ölçümlerde, Bileşik **LXXXV**'in floresans kuantum verimi 0.062 olarak hesaplanmış iken, Bileşik **LXXXVI** için bu değer 0.069 ve Bileşik **LXXXVII** için 0.93 olarak hesaplanmıştır. Boens ve ekibinin çalışmasına benzer olarak, burada da *meso*-aril grubunun sterik olarak engellendiği ve dolayısıyla serbest dönüşün kısıtlanarak sonuçta yüksek floresans kuantum veriminin elde edildiği durum söz konusudur: *Meso*- pozisyonunda yer alan *o*-tolil sübstitüentindeki metil grubu ile BODIPY iskeletinin 7-pozisyonundaki hidrojen atomu arasındaki sterik engel, *meso*- grubunun serbest dönüşünü engellemekte ve bu da sonuçta Bileşik **LXXXVII**'nin yüksek floresans kuantum verimine sahip olması ile sonuçlanmaktadır (bkz. Tablo 4.7) [113].



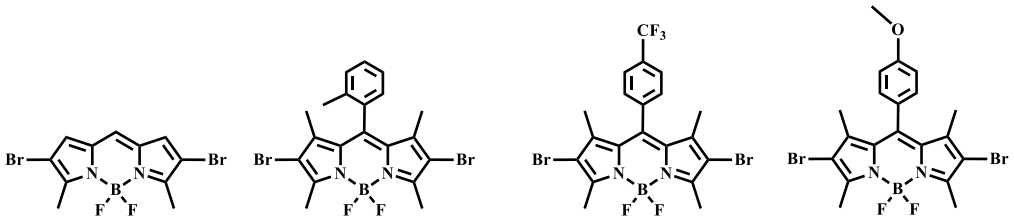
LXXXV **LXXXVI** **LXXXVII**

Şekil 4.8 Lindsey ve ekibi tarafından sentezlenen, *meso*-aril türevli BODIPY bileşikleri [113].

Tablo 4.7 Lindsey ve ekibi tarafından, *meso*-pozisyonu farklandırılmış BODIPY türevlerinin toluen içerisindeki fotofizikokimyasal özellikleri [113].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	Φ_F
LXXXV	504	521	0.062
LXXXVI	502	522	0.069
LXXXVII	503	518	0.93

Epelde-Elezcano ve ekibi [114] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, 2,6-dibromo BODIPY bileşiğinin *meso*- pozisyonunda farklı yapıdaki elektron-çekici ve elektron verici grupların kullanımının fotofizikokimyasal özellikler üzerinde etkileri araştırılmıştır (bkz. Şekil 4.9, Tablo 4.8).



Şekil 4.9 Epelde-Elezcano ve ekibi tarafından sentezlenen ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenen, farklı yapıdaki meso-aril sübstitüentleri içeren BODIPY türevleri [114].

Tablo 4.8'de görüldüğü üzere, yapılan çalışmada, BODIPY bileşiğinin *meso*-pozisyonunda farklı elektron yoğunluğuna sahip, elektron çekici ve elektron verici grupların kullanılmasıyla, absorpsiyon ve emisyon maksimumlarının kayda değer oranda değişmediği, buna karşın bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimlerinde belirgin farklar olduğu görülmektedir. Bileşik **LXXXIX**'nin en yüksek $^1O_2$ kuantum verimi sergilerken, elektron çekici olarak *meso*-aril pozisyonunda CF_3 sübstitüenti içeren Bileşik **XC**'nin en düşük $^1O_2$ kuantum verimine sahip olduğu gözlemlenmiştir [114].

Tablo 4.8 Epelde-Elezcano ve ekibi tarafından sentezlenen ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenen, farklı yapıdaki meso-aril sübstitüentleri içeren BODIPY türevlerinin fotofizikokimyasal özellikleri [114].

Bileşik	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	ε (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F	Φ_Δ
LXXXVIII	538	529	25.000	0.40	0.50
LXXXIX	538	562	75.000	0.33	0.57
XC	542	565	51.000	0.20	0.33
XCI	534	575	85.000	0.30	0.41

[a]: Singlet oksijen kuantum verimleri, asetonitril içerisindeki Rose Bengal (Φ_Δ = 0.53) referans alınarak hesaplanmıştır.

5
MATERYAL

5.1 Deneysel Çalışmalar Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalar esnasında yararlanılan kimyasal bileşikler, firmalar ve katalog numaraları **Tablo 5.1**'de verilmiştir.

Tablo 5.1 Deneysel çalışmalar esnasında yararlanılan kimyasal bileşikler, firmalar ve katalog numaraları.

Kimyasal Adı	Firma	Katalog No
2,4-dimetilpirol	Sigma-Aldrich	625-82-1
Trifloroasetik asit	Sigma-Aldrich	76-05-1
2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon	Sigma-Aldrich	84-58-2
Trietilamin	Sigma-Aldrich	121-44-8
Bor triflorür dietileterat	Sigma-Aldrich	109-63-7
5-bromo-2-tiyofenkarboksialdehit	Sigma-Aldrich	4701-17-1
5-feniltiyofen-2-karboksialdehit	Sigma-Aldrich	19163-21-4
4-piridinboronik asit	Sigma-Aldrich	1692-15-5

Tablo 5.1 Deneysel çalışmalar esnasında yararlanılan kimyasal bileşikler, firmalar ve katalog numaraları (devam)

Madde Adı	**Firma Adı**	**Katalog Numarası**
Tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0)	Sigma-Aldrich	14221-01-3
İyodik asit	Sigma-Aldrich	77-68-5
İyot	Alfa Aesar	7553-56-2
4-metoksibenzaldehit	Merck	123-11-5
4-dimetilaminobenzaldehit	Sigma-Aldrich	100-10-7
Piperidin	Sigma-Aldrich	110-89-4
Asetik asit %100 Glacial	Merck	64-19-7
Silica gel 60	Merck	7631-86-9
Silica gel 60 F254 TLC	Merck	105554
Aliminyum oksit 90 aktif nötral	Merck-Milipore	1344-28-1
Potasyum Karbonat	Merck	584-08-7
Sodyum Sülfat	Merck	7757-82-6
Diklorometan	Merck	75-09-2

Tablo 5.1 Deneysel çalışmalar esnasında yararlanılan kimyasal bileşikler, firmalar ve katalog numaraları (devam)

Madde Adı	**Firma Adı**	**Katalog Numarası**
Kloroform	Merck	67-66-3
Dimetil sülfat	Sigma-Aldrich	77-78-1
N-N-dimetilformamid	Merck	68-12-2
Toluen	Riedel-de-Haen	32249
Etil asetat	Merck	141-78-6
Tetrahidrofuran	Fluka	109-99-8
Metanol	Merck	67-56-1
Etanol	Honeywell	32221
Hekzan	Merck	110-54-3
Dimetil sülfoksit	Merck	67-68-5
Fluorescein	Merck	2321-07-5
Difenilbenzofuran	Merck-Milipore	1344-28-1
9,10-antracenil-bis(metilen)dimalonik asit	Sigma-Aldrich	307554-62-7

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Deneysel çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin moleküler yapılarının aydınlatılması ve fotofizikokimyasal özelliklerinin araştırılması, aşağıda sunulan cihazlar yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

5.2.1 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

Elde edilen bileşiklerin ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve APT spektrumları, kloroform-d_1 ($CDCl_3$) veya DMSO-d_6 çözücüleri ve tetrametilsilan (TMS) standardı ile Bruker Avance III 500 (Bezmi Alem Üniversitesi) spektrometresi yardımıyla çekilmiştir.

5.2.2 Elementel Analiz (EA):

Eldesi gerçekleştirilen bileşiklerin EA verileri, Yıldız Teknik Üniversitesi'nde bulunan Thermo Fischer Scientific Flash EA 1112 Series cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

5.2.3 Kütle Spektroskopisi (MS):

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin kütle spektrumları Gebze Teknik Üniversitesi'nde yer alan Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS cihazı ile alınmıştır.

5.2.4 Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR)

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin FT-IR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi'nde yer alan Perkin Elmer Spektrum One Spektrofotometre cihazı ile alınmıştır.

5.2.5 Ultraviyole Visible Spektroskopisi (UV-Vis)

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin UV-Vis spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi'nde yer alan Shimadzu 2001 spektrofotometre cihazı ile alınmıştır.

5.2.6 Floresans Spektroskopisi

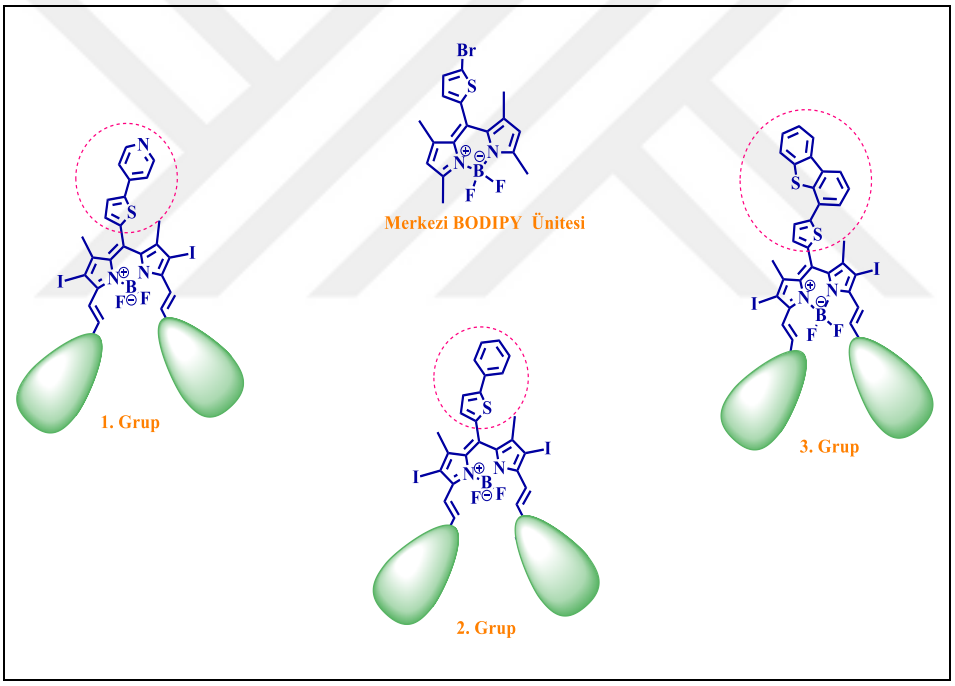
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin emisyon spektrumları Varian Eclipse cihazı ile alınmıştır.

6
DENEYSEL ÇALIŞMA

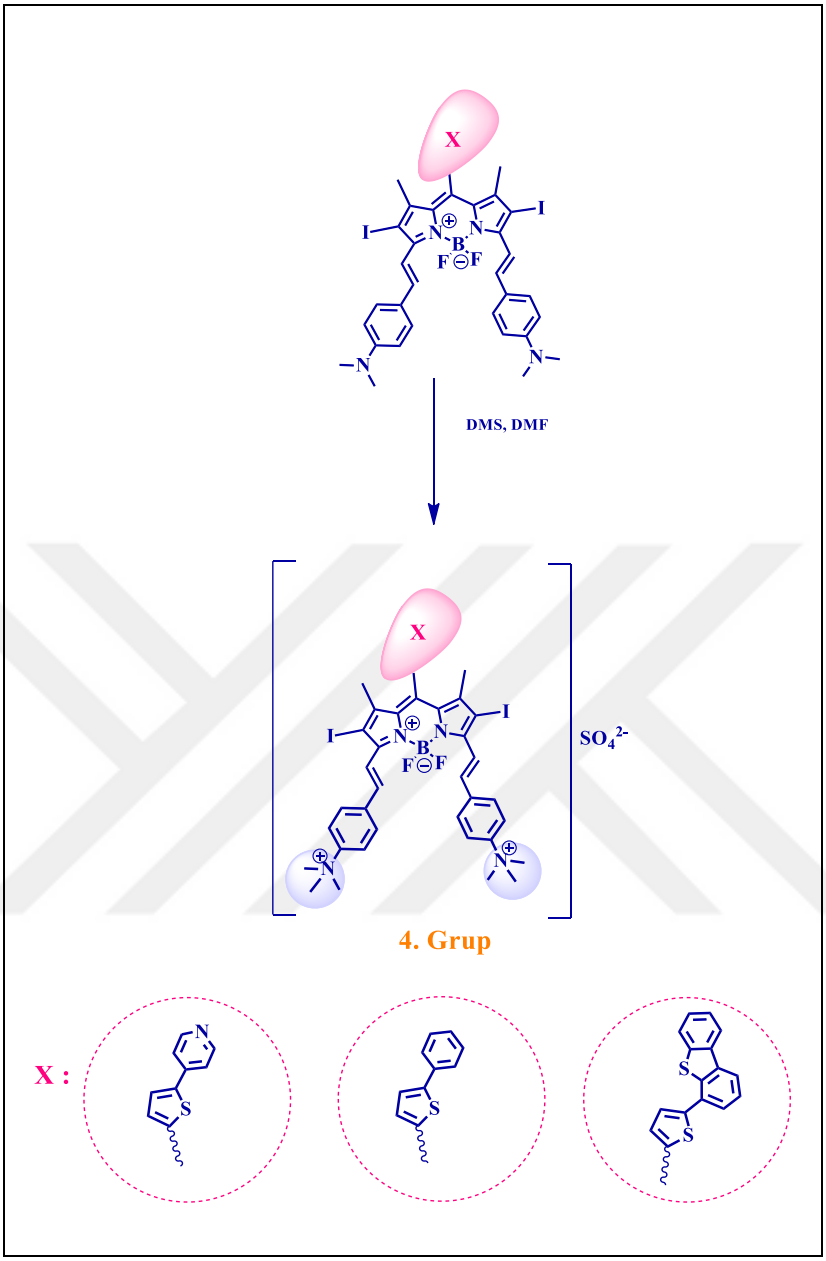
6.1 Sentez ve Yapısal Karakterizasyon

Doktora tezi çerçevesinde dizayn edilen BODIPY türevlerinin sentezi 5 ana başlık altında toplanmıştır:

- Merkezi BODIPY Ünitesinin Sentezi
- 1. Grup BODIPY Türevlerinin Sentezi
- 2. Grup BODIPY Türevlerinin Sentezi
- 3. Grup BODIPY Türevlerinin Sentezi
- 4. Grup BODIPY (Suda Çözünür) Türevlerinin Sentezi



Şekil 6.1 1-3. Grup BODIPY bileşiklerinin (**1-13**) şematize gösterimi.



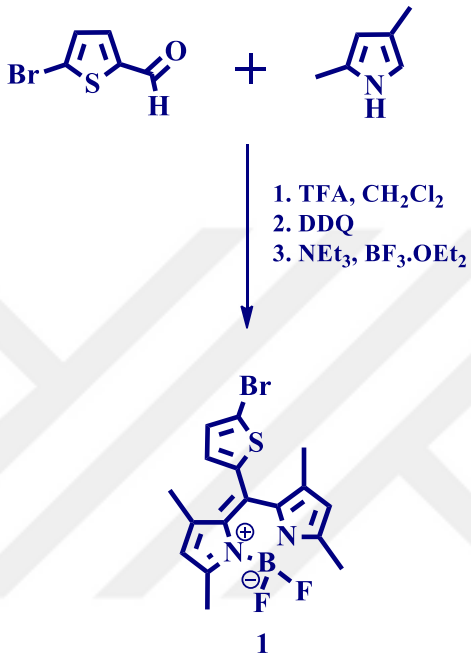
Şekil 6.2 Suda çözünür (4. Grup) BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) şematize gösterimi.

6.1.1 Merkezi BODIPY Ünitesinin (1) Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

BODIPY merkezi ünitenin (**1**) sentezi Şekil 6.3'te verilen sentez yolu üzerinden gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon serisi, üç adımda gerçekleşir: İlk olarak, ticari olarak temin edilebilen 5-bromotiyofen-2-karboksaldehit ve 2,4-dimetilpirol; trifloroasetik asit (TFA) katalizörlüğünde reaksiyona girerek dipirometan iskeletini meydana getirir. Daha sonra, oldukça kararsız olan dipirometan, oksitleyici reaktif

2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) varlığında daha kararlı bir yapı olan dipirometene hızlıca oksitlenir. Son olarak, trietil amin ve bor triflorür dietil eterat ($BF_3 \cdot OEt_2$) varlığında şelatlaşma reaksiyonu ile BODIPY ünitesi (**1**) elde edilir.

6.1.1.1 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-bromotiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (1) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyou



Şekil 6.3 Merkezi BODIPY ünitesinin (**1**) sentez şeması.

Reaktifler:

2 mmol 5-Bromotiyofen-2-karboksaldehit

6.20 mmol 2,4-dimetilpirol

2 mmol 2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ)

35.34 mmol Trietilamin (NEt_3)

49.60 mmol Bor triflorür detil eterat ($BF_3 \cdot OEt_2$)

Katalitik miktar Trifloroasetik asit (TFA)

100 mL Diklorometan

Bileşik **1**'in sentezi için, ilk aşamada, 80 mL diklorometan, 30 dk. argon atmosferi altında ve oda sıcaklığında karıştırılır. Üzerine, şırınga yardımıyla 10 mL diklorometan içerisinde çözünmüş 5-bromotiyofen-2-karboksaldehit ve 2,4-

dimetilpirol sırasıyla ilave edilir. Reaksiyon karışımı, inert (argon) atmosferde ve oda sıcaklığında 30 dk. daha karıştırılır. Daha sonra, reaksiyon ortamına katalitik miktar TFA ilave edilir ve 48 saat argon atmosferinde ve oda sıcaklığında karışmaya bırakılır. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) yardımıyla 5-bromotiyofen-2-karboksaldehit'in tükendiği görüldükten sonra, ikinci aşamada, 2 mmol DDQ, 10 mL diklorometan içerisinde çözülerek reaksiyon karışımına ilave edilir ve 12 saat daha karışmaya bırakılır. Son aşamada ise, sırasıyla 35.34 mmol NEt_3 ve 49.60 mmol $BF_3{\cdot}OEt_2$ yavaşça ilave edilir ve 6 saat daha karıştırılır. Karışım, CH_2Cl_2 ile üç kez ekstrakte edilir ve NaCl çözeltisi ile yıkanır. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulur. Çözücü, vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ham ürün, kolon kromatografisi (Silikajel 60, H:EA/20:1) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **1** için ilgili spektrumlar Şekil 6.4 – Şekil 6.7'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: 0.11 g (%14), kırmızı kristal.

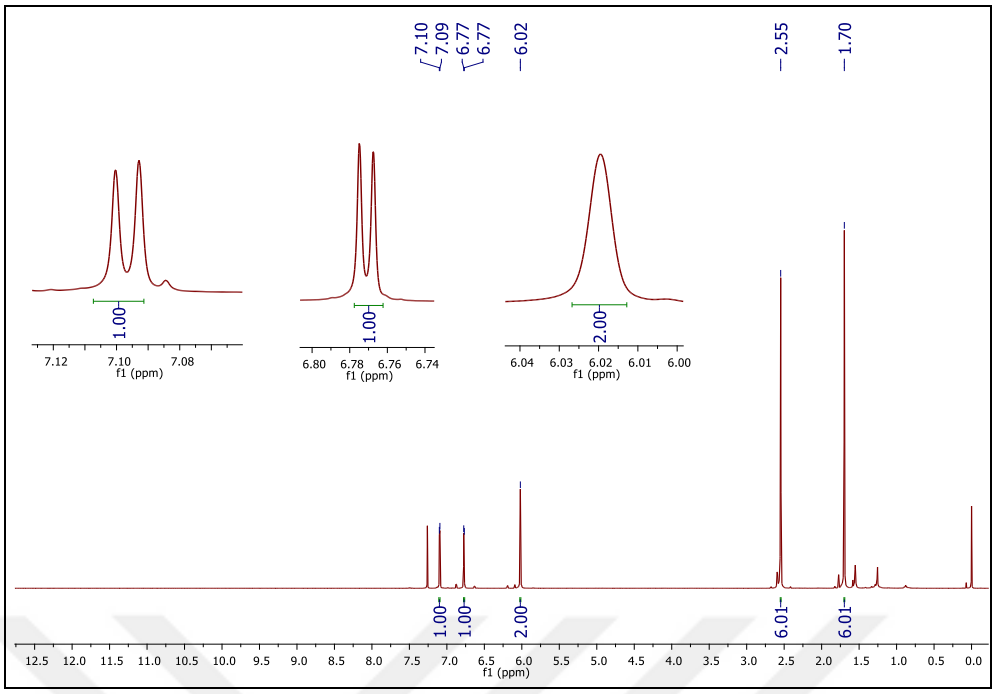
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.10 (d, J ≈ 3.7 Hz; 1 Ar-H), 6.77 (d, J ≈ 3.7 Hz; 1 Ar-H), 6.02 (s, 2H), 2.55 (s, 6H, 2 CH_3), 1.70 (s, 6H, 2 CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 130.35, 128.42, 121.73 (3 Ar-CH), 156.59, 143.34, 136.35, 132.23, 132.11, 113.85 (6 Ar-C), 14.67 (2 CH_3), 13.89 (2 CH_3.

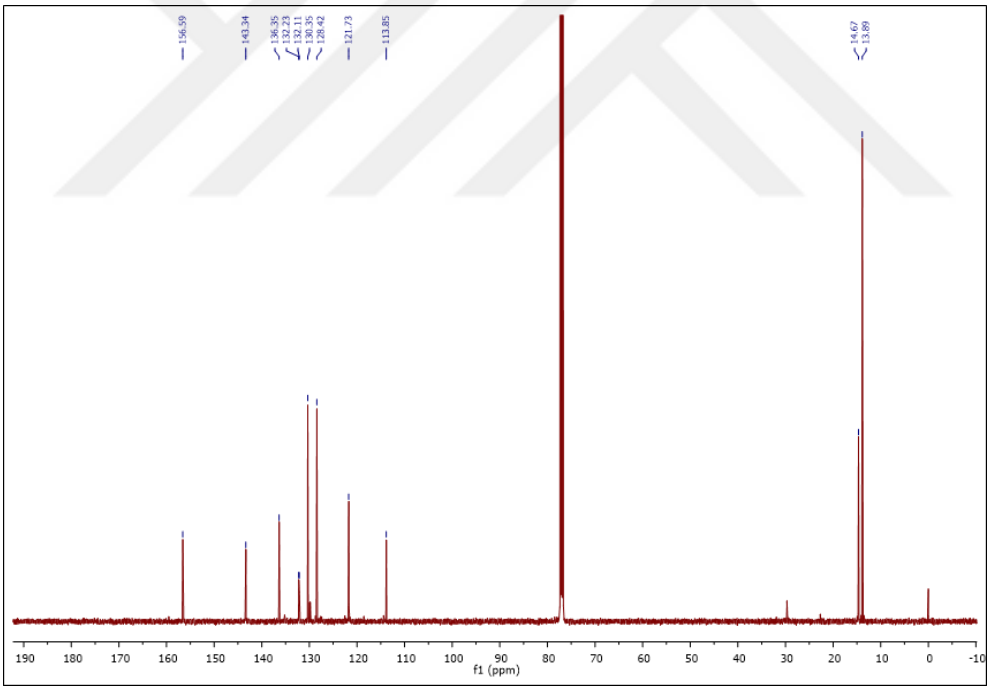
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3094.84 (Aromatik C-H), 2959.11, 2918.25 (Alifatik C-H), 1590 (C=N), 1402.64 (B-N), 1304.17 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 517.

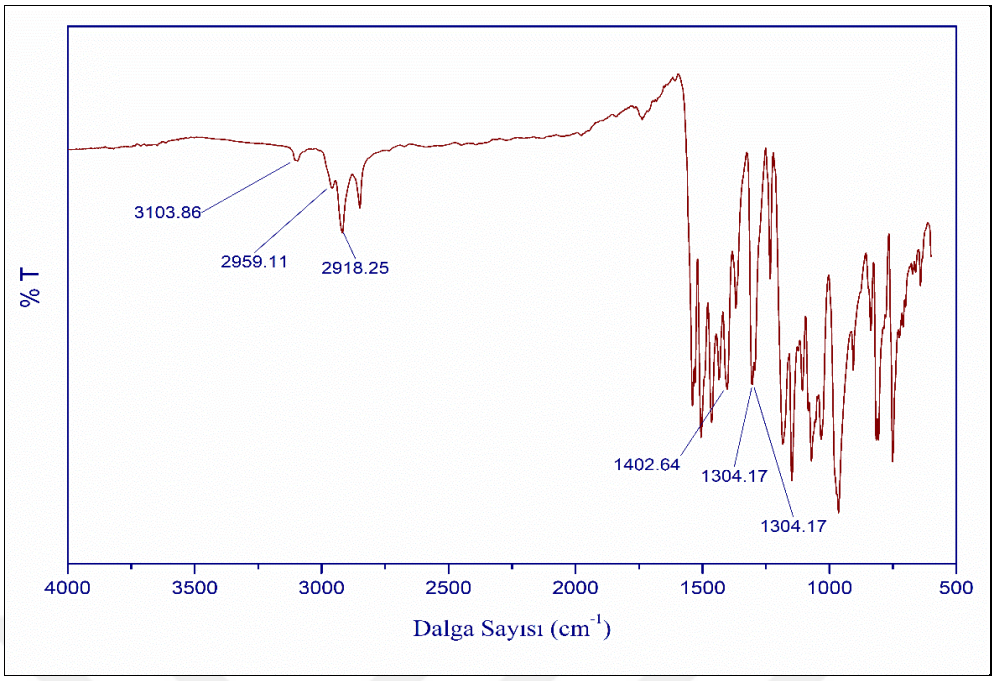
MS (MALDI-TOF): m/z = Hesaplanan: 409.10 g/mol, Bulunan: 409.05 g/mol $[M]^+$, 389.16 $[M^+$-F].



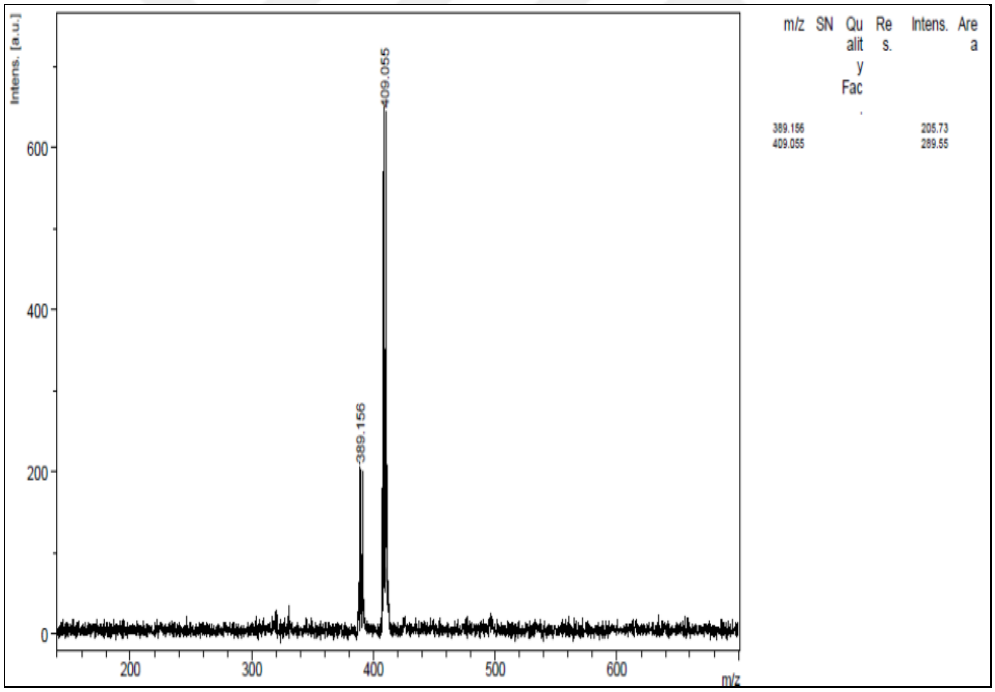
Şekil 6.4 Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.5 Bileşik **1**'in ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 6.6 Bileşik **1**'in FT-IR (ATR) spektrumu.



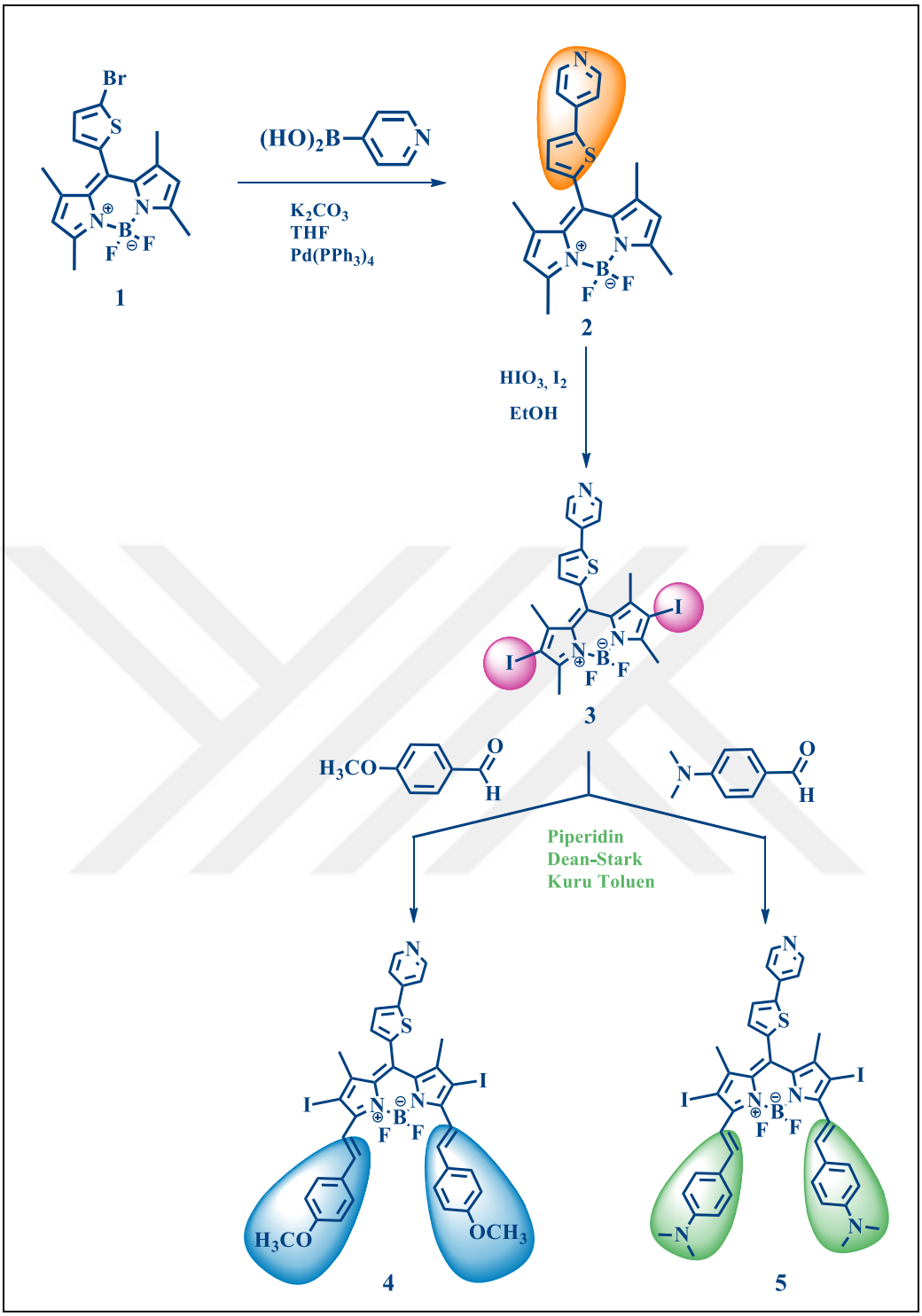
Şekil 6.7 Bileşik **1**'in kütle spektrumu.

6.1.2 1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

1. Grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) eldesi, Şekil 6.8'de sunulan sentez yolu ile sağlanmıştır. Reaksiyon serisinin birinci adımı, Bileşik **1** ile ticari olarak temin edilebilen 4-piridinilboronik asit arasında, $Pd(PPh_3)_4$ katalizörlüğünde gerçekleşen Suzuki-Miyaura Coupling reaksiyonu aracılığıyla Bileşik **2**'nin eldesi ile başlar.

Reaksiyon serisinin ikinci adımı, Bileşik **2**'nin regioselektif olarak *2*- ve *6*-pozisyonlarından iyodik asit (HIO_3) ve iyot (I_2) varlığında iyotlaşma reaksiyonu ile devam eder ve Bileşik **3** elde edilir.

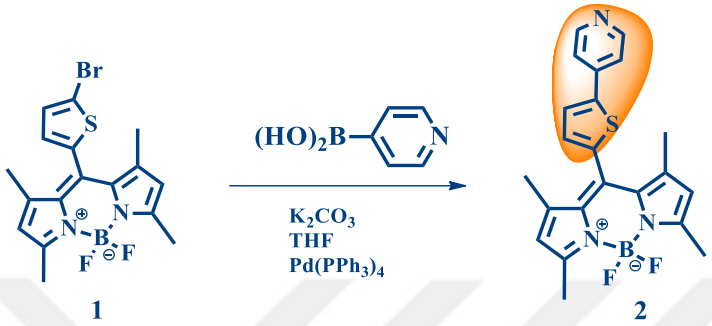
Reaksiyon serisinin son aşamasında ise görünür ve yakın kızılötesi (Vis-NIR) bölgede absorpsiyon yapan BODIPY türevlerinin elde edilmesinde sıklıkla kullanılan ve bu sayede BODIPY moleküllerinin çeşitli uygulamalarda kullanımına büyük katkı sağlayan Knoevenagel Kondenzasyon reaksiyonu yer almaktadır. BODIPY kimyasında Knovenagel Kondenzasyonu, BODIPY ünitesinin regioselektif olarak *3*- ve *5*- konumlarında yer alan metil hidrojenlerinin asidik doğasından yararlanır. Asidik metil hidrojenlerinin piperidin gibi güçlü bir baz tarafından koparılmasıyla nükleofil (karbanyon) elde edilir ve oluşan nükleofil farklı aldehitler ile reaksiyona girerek distiril yapılarının elde edilmesini sağlar. Reaksiyon sırasında oluşan su ortamdan Dean-Stark aparatı yardımıyla uzaklaştırılır. Bu yöntem kullanılarak Bileşik **3** ve ticari olarak temin edilebilen 4-metoksibenzaldehit ve 4-dimetilaminobenzaldehit arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda sırası ile Bileşik **4** ve Bileşik **5** elde edilir.



Şekil 6.8 1. Grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) sentez şeması.

6.1.2.1 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-piridinil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (2) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

Bileşik **2**'nin sentezi, Bileşik **1**'in $Pd(PPh_3)_4$ katalizörlüğünde ve K_2CO_3 varlığında Suzuki Coupling Reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.9 Bileşik **2**'nin sentezi.

Reaktifler:

1 mmol 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-bromotiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**1**)

1.10 mmol 4-piridinilboronik asit

2M 1.40 mL K_2CO_3

10 mL THF

Bileşik **2**'nin sentezi için, argon atmosferi altında ve THF içerisinde çözünmüş olan 4-piridinilboronik asit, Bileşik **1** ve $Pd(PPh_3)_4$ üzerine doymuş K_2CO_3 çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon, argon atmosferinde ve geri soğutucu altında TLC (H:EA/1:2) ile kontrol edilerek 9 saat kaynatılır. Reaksiyon çözücüsü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalıntı, kloroform ile 3 kez ekstrakte edilir. Toplanan organik fazlar doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır ve Na_2SO_4 üzerinden kurutulur. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçurulur. Katalizörü uzaklaştırmak amacıyla kalıntı, kloroformda çözülür ve silikajel üzerinden süzülür. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulan ham ürünün saflaştırılması, kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla gerçekleştirilir.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **2** için ilgili spektrumlar Şekil 6.10 – Şekil 6.13'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: 0.38 g (% 94), turuncu kristal.

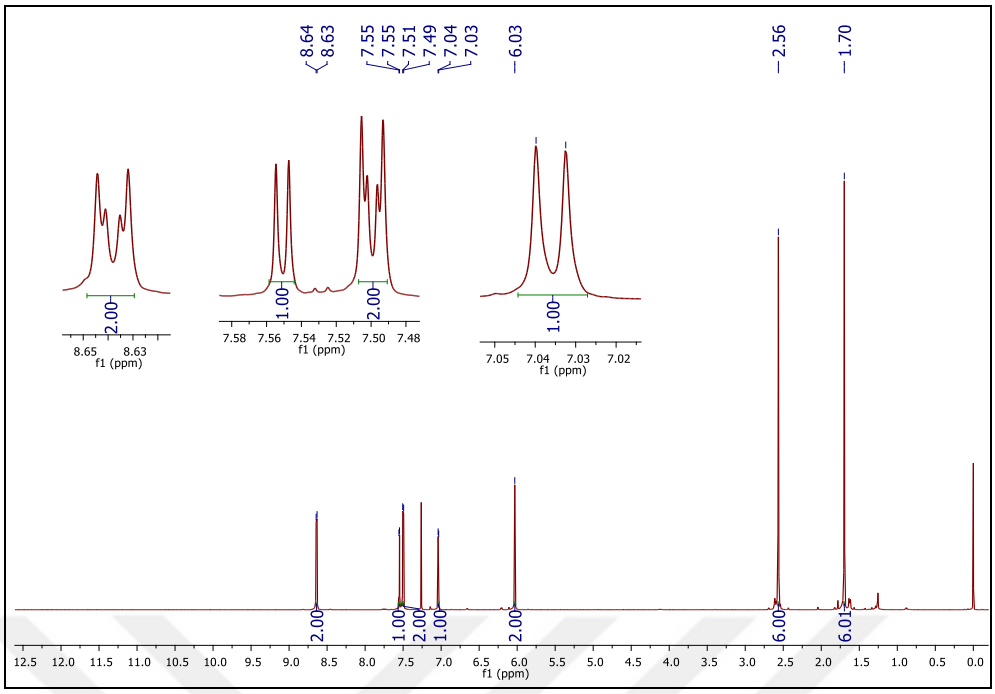
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.64 (d, J ≈ 6.2 Hz; 2 Ar-H), 7.55 (d, J ≈ 3.7 Hz; 1 Ar-H), 7.50 (d, J ≈ 6.2 Hz; 2 Ar-H), 7.04 (d, J ≈ 3.7 Hz; 1 Ar-H), 6.03 (s, 2 Ar-H), 2.56 (s, 6H, 2 CH_3), 1.70 (s, 6H, 2 CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 150.63, 143.27, 129.36, 125.56, 119.73 (5 Ar-CH), 156.62, 140.47, 136.45, 132.49, 132.15, 121.76 (7 Ar-C), 14.69 (2 CH_3), 13.89 (2 CH_3).

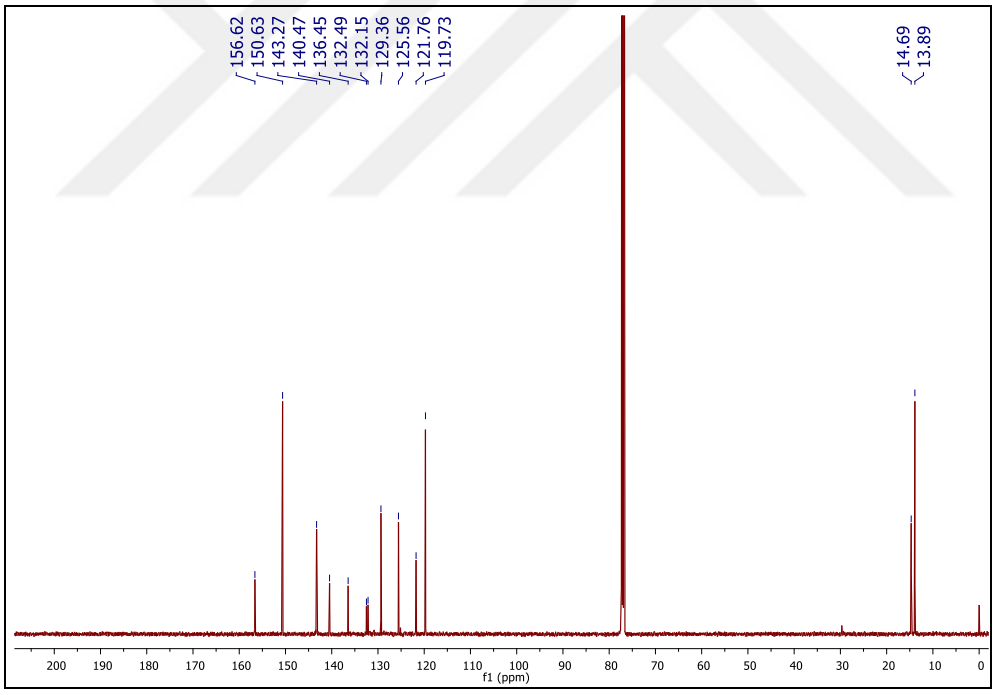
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3043.86 (Aromatik C-H), 2980.64, 2915.16 (Alifatik C-H), 1591.77 (C=N), 1407.47 (B-N), 1303.48 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 516.

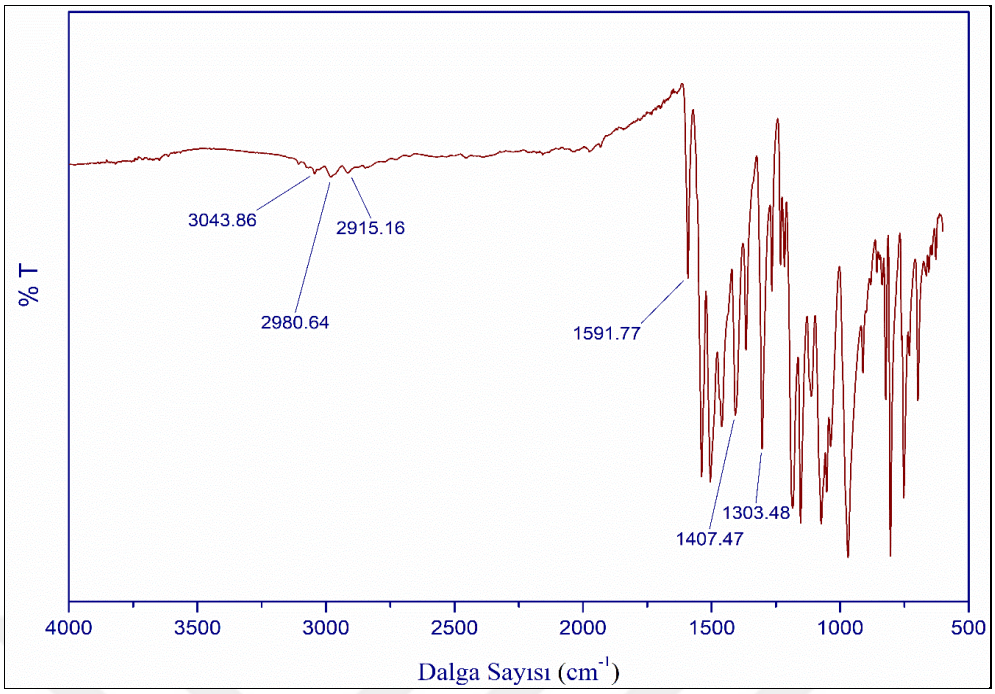
MS (MALDI-TOF): m/z = Hesaplanan: 407.29 g/mol, Bulunan: 407.66 g/mol $[M]^+$, 388.43 $[M^+$-F].



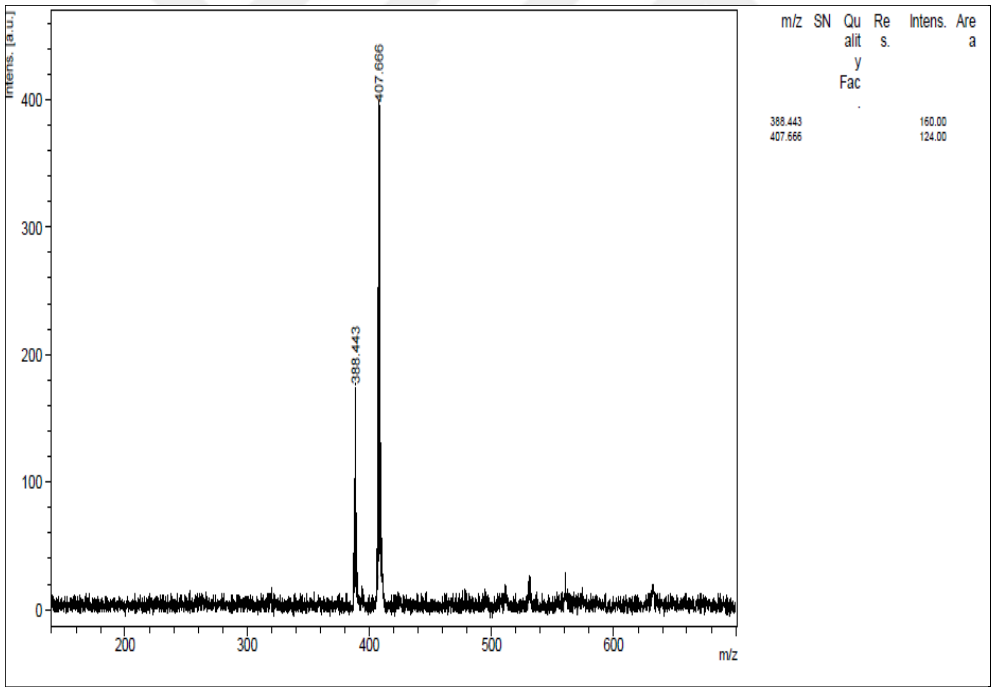
Şekil 6.10 Bileşik **2**'nin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.11 Bileşik **2**'nin ^{13}C-NMR spektrumu.



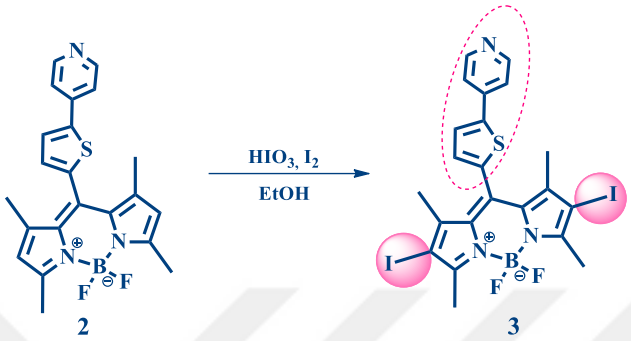
Şekil 6.12 Bileşik **2**'nin FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.13 Bileşik **2**'nin kütle spektrumu.

6.1.2.2 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-piridinil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (3) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

İyotlanmış BODIPY bileşiği **3**'ün sentezi, Bileşik **2**'nin I_2 ve HIO_3 varlığında iyotlanması sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.14 Bileşik **3**'ün sentezi.

Reaktifler:

0.6 mmol 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-piridinil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**2**)

1.2 mmol HIO_3

1.5 mmol I_2

10 mL EtOH

Bileşik **3**'ün sentezi için, Bileşik **2**, 5 mL EtOH içerisinde çözülür. Üzerine, katı haldeki I_2 ilave edilir ve azot atmosferinde karıştırılır. Reaksiyon karışımına, minimum miktarda su içerisinde çözünmüş olan HIO_3, yaklaşık 20 dk. süre boyunca damla damla ilave edilir. İlave sonunda, reaksiyon karışımı, 60 °C'ye getirilerek 30 dk. geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrıol edilir. Başlangıç materyali (Bileşik **2**) tükendiğinde, 5 mL doygun $Na_2S_2O_3$ çözeltisi reaksiyon karşımına ilave edilir ve 30 dk. oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı, $CHCl_3$ ile ekstrakte edilir. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulur, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **3** için ilgili spektrumlar Şekil 6.15 – Şekil 6.18'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: 0.36 g (% 91), pembe kristal.

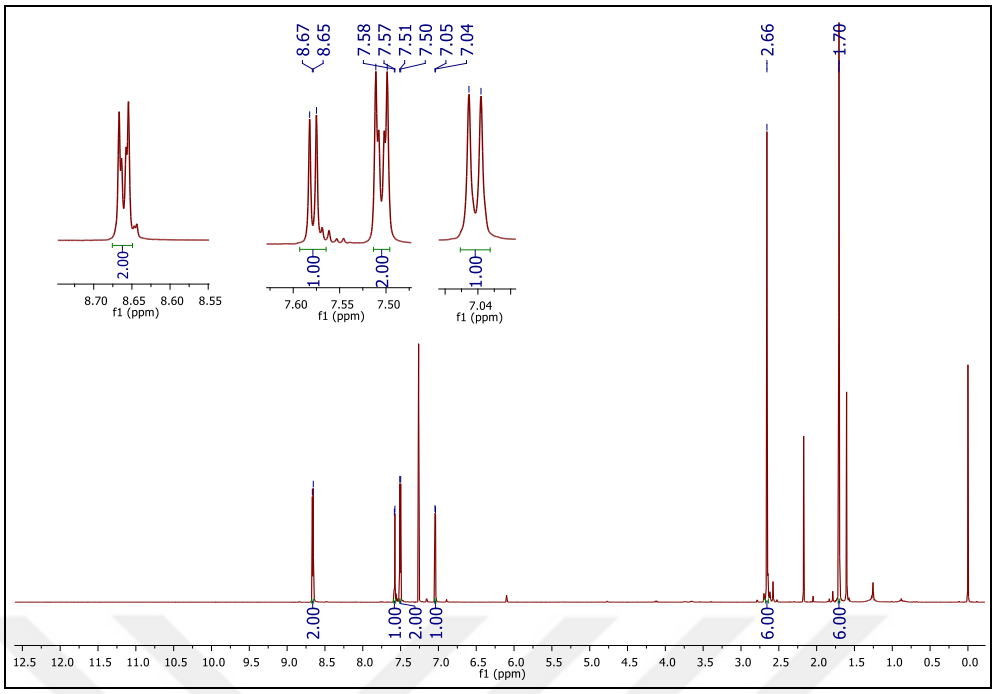
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.66 (d, J ≈ 6.2 Hz; 2 Ar-H), 7.57 (d, J ≈ 3.7 Hz; 1 Ar-H), 7.50 (d, J ≈ 6.2 Hz; 2 Ar-H), 7.04 (d, J ≈ 3.7 Hz; 1 Ar-H), 2.66 (s, 6H, 2 CH_3), 1.70 (s, 6H, 2 CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 150.70, 129.68, 125.77, 119.79 (4 Ar-CH), 157.89, 145.42, 144.02, 140.18, 135.98, 132.18, 132.01 (8 Ar-C), 16.62 (2 CH_3), 16.15 (2 CH_3).

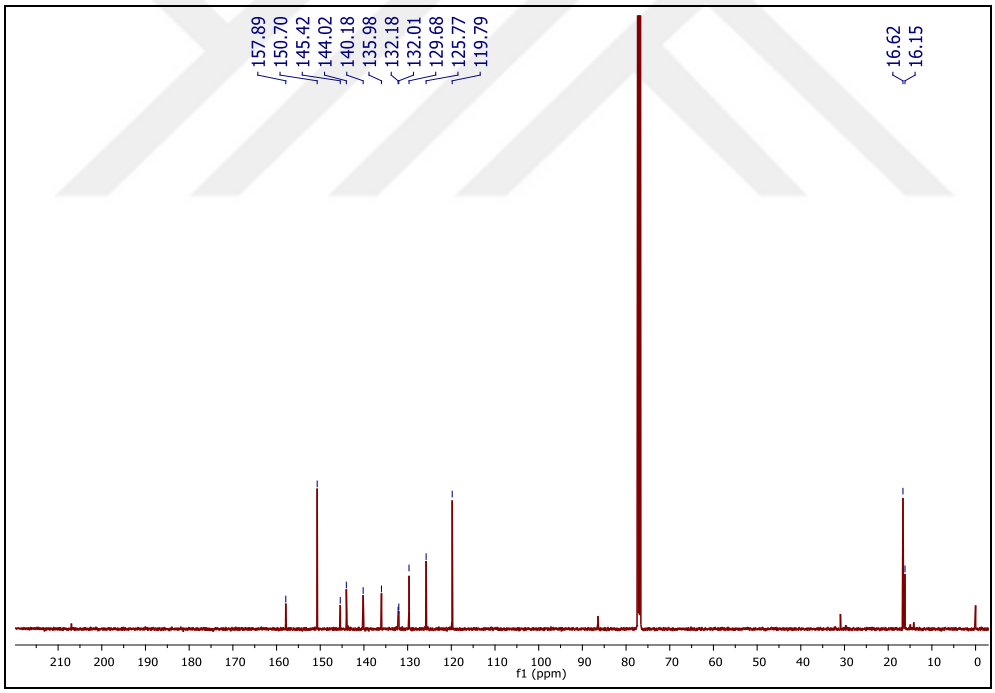
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3030.00 (Aromatik C-H), 2967.50, 2920.67 (Alifatik C-H), 1593.08 (C=N), 1396.77 (B-N), 1305.72 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 554.

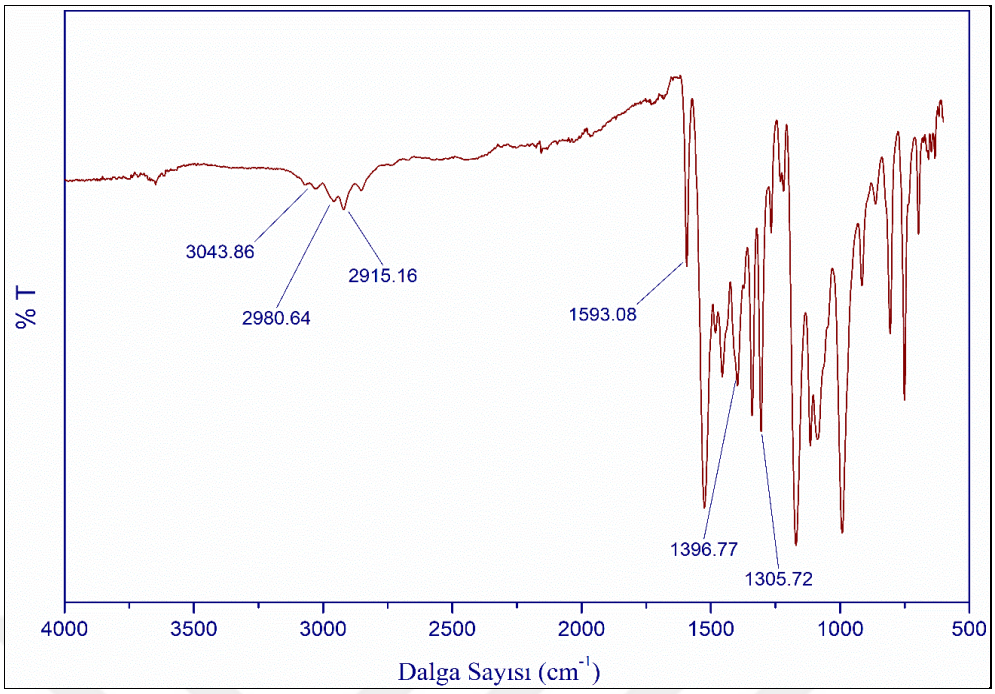
MS (MALDI-TOF): m/z = Hesaplanan: 659.08 g/mol, Bulunan: 659.71 g/mol $[M]^+$.



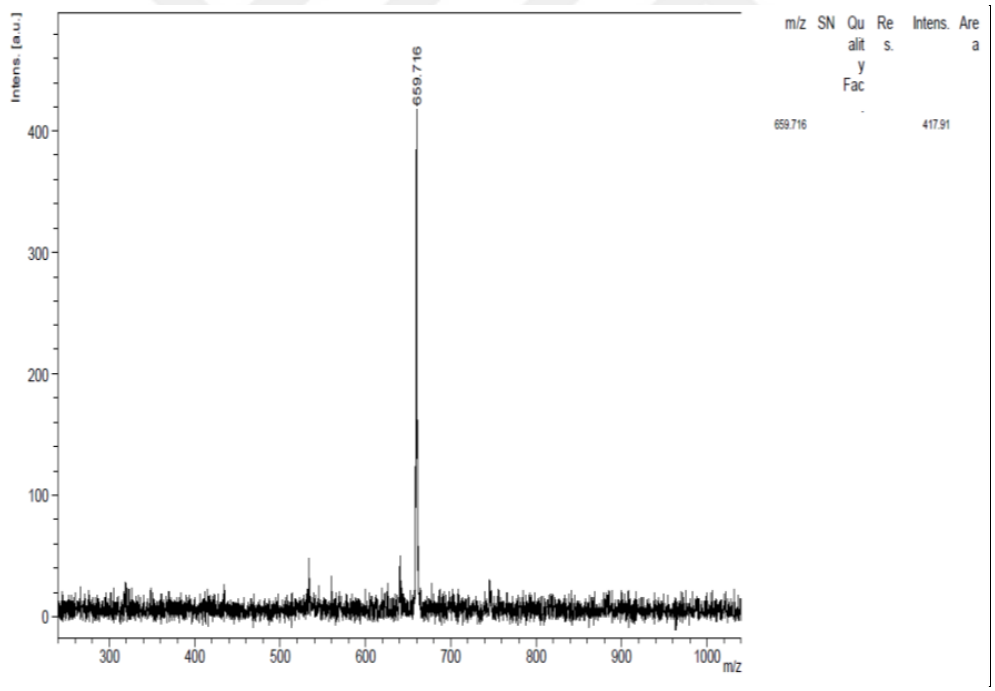
Şekil 6.15 Bileşik **3**'ün ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.16 Bileşik **3**'ün ^{13}C-NMR spektrumu.



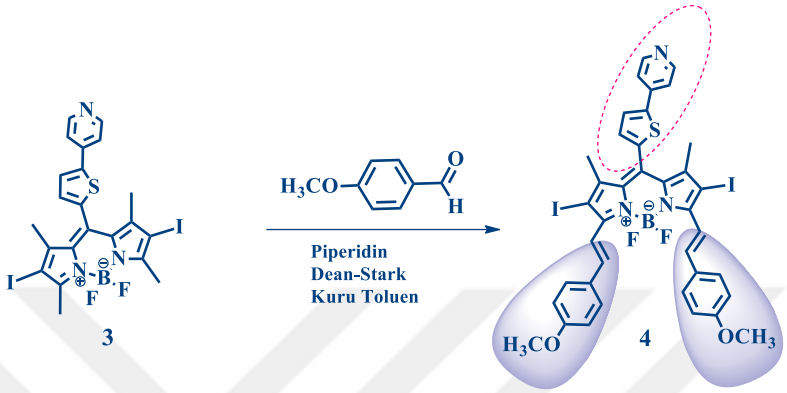
Şekil 6.17 Bileşik **3**'ün FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.18 Bileşik **3**'ün kütle spektrumu.

6.1.2.3 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(metoksi)stiril)-8-(5-piridiniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (4) Bileşiğinin Sentezi

BODIPY bileşiği **4**'ün sentezi, Bileşik **3**'ün piperidin varlığında Knoevenagel kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.19 Bileşik **4**'ün sentezi.

Reaktifler:

0.15 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-piridinil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**3**)

0.60 mmol 4-metoksibenzaldehit

10 mL kuru toluen

0.5 mL piperidin

0.5 mL asetik asit

Bileşik **4**'ün sentezi için, Bileşik **3** ve 4-metoksibenzaldehit, 10 mL kuru toluen içerisinde çözülür. Üzerine 0.5 mL piperidin ve asetik asit ilave edilerek argon atmosferinde 140 °C'de ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç materyali (Bileşik **3**) tükendiğinde reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, APT, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **4** için ilgili spektrumlar Şekil 6.20 – Şekil 6.23'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: 0.04 g (% 30), koyu yeşil kristal.

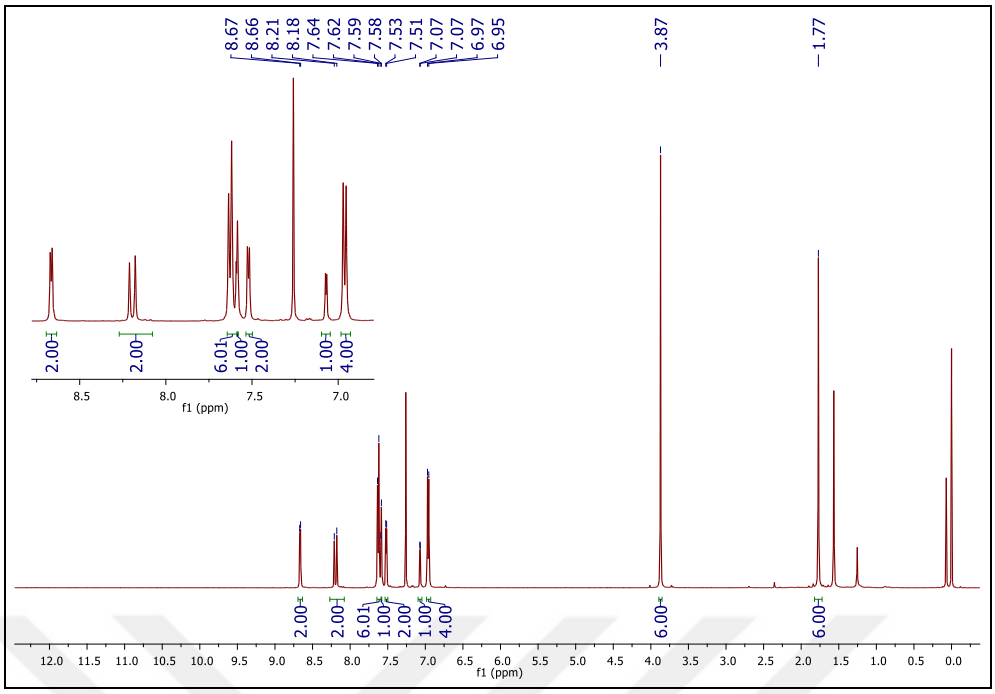
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.67 (d, J ≈ 5.8 Hz; 2 Ar-H), 8.20 (d, J ≈ 16.63 Hz; 2 Ar-H), 7.64-7.62 (m, 6 Ar-H), 7.58 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.52 (d, J ≈ 5.8 Hz; 2 Ar-H), 7.07 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.66 (d, J ≈ 8.6 Hz; 4 Ar-H), 3.87 (s, 6H, 2 CH_3),1.77 (s, 6H, 2 CH_3).

APT (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 150.81, 139.93, 130.22, 129.46, 125.79, 119.71, 116.70, 114.44 (6 Ar C-H), 160.97, 151.09, 145.54, 144.02, 140.31, 137.03, 133.63, 129.51, 128.53 (10 Ar C), 55.26 (O$\underline{C}H_3$), 17.37 (CH_3).

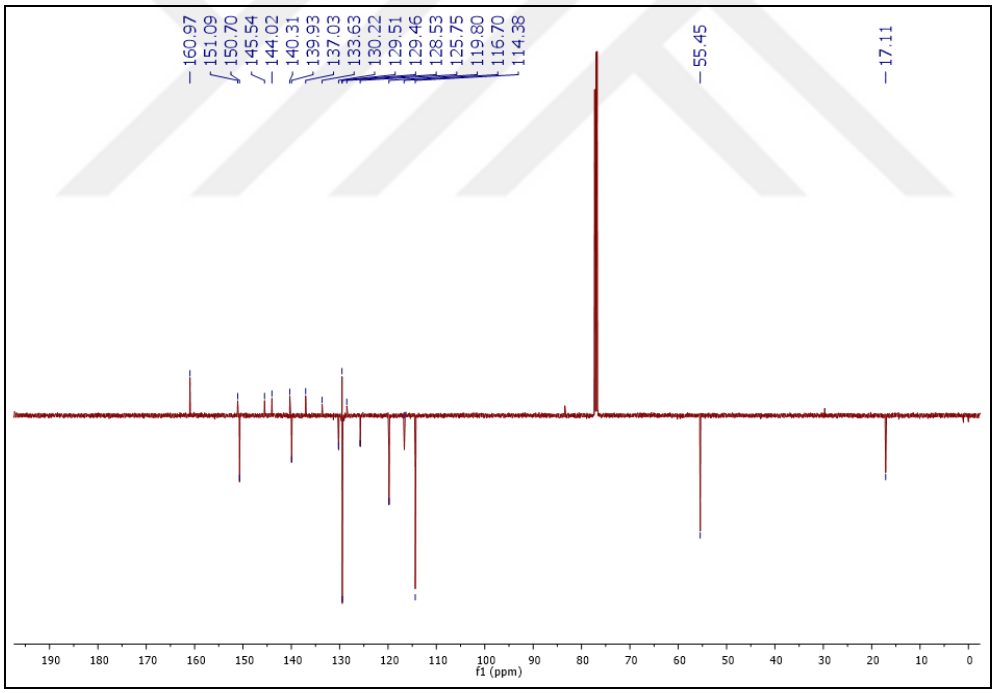
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3034.97 (Aromatik C-H), 2995.97, 2953.89 (Alifatik C-H), 1621.98 (C=C), 1593.30 (C=N), 1395.42 (B-N), 1302.49 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 689.

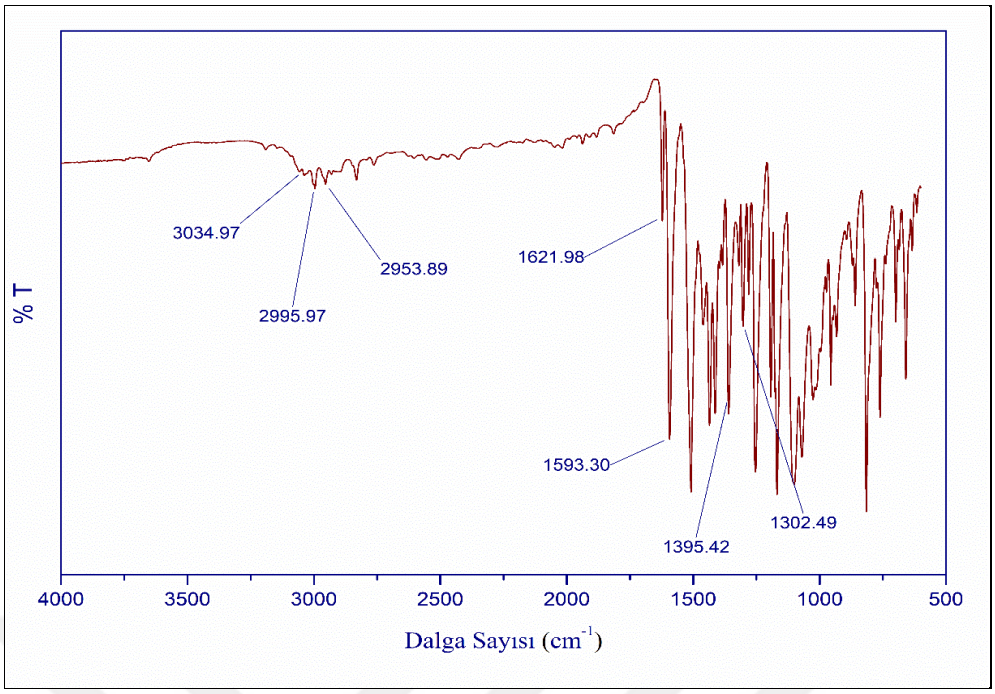
MS (MALDI-TOF): m/z = Hesaplanan: 895.35 g/mol, Bulunan: 895.59 g/mol $[M]^+$, 876.93 $[M^+$-F], 770.16 $[M^+$-(-C_7H_7O)-F].



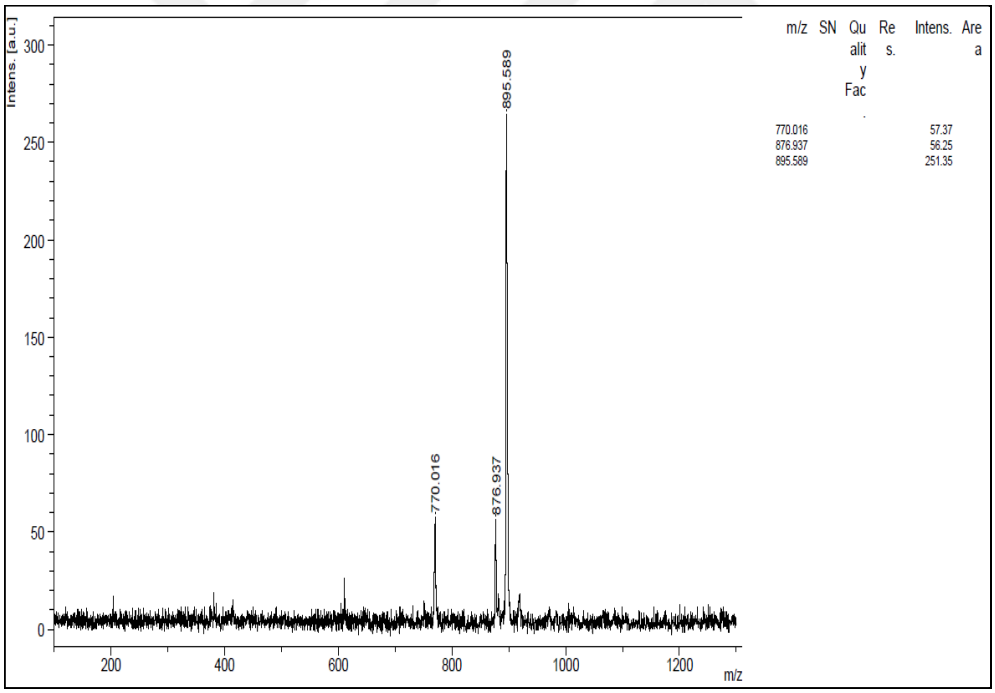
Şekil 6.20 Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.21 Bileşik **4**'ün APT spektrumu.



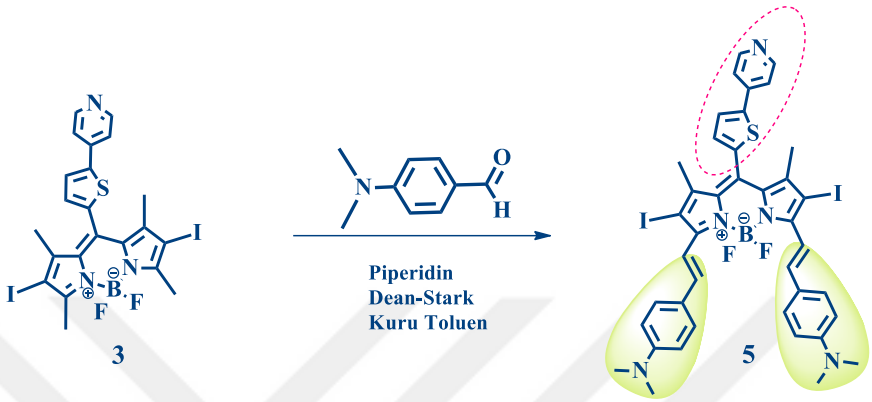
Şekil 6.22 Bileşik **4**'ün FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.23 Bileşik **4**'ün kütle spektrumu.

6.1.2.4 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-(5-piridiniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (5) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

BODIPY bileşiği **5**'in sentezi, Bileşik **3**'ün piperidin varlığında Knoevenagel kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.24 Bileşik **5**'in sentezi.

Reaktifler:

0.15 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-piridinil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**3**)

0.60 mmol 4-dimetilaminobenzaldehit

10 mL kuru toluen

0.5 mL piperidin

0.5 mL asetik asit

Bileşik **5**'in sentezi için, Bileşik **3** ve 4-dimetilaminobenzaldehit, 10 mL kuru toluen içerisinde çözülür. Üzerine 0.5 mL piperidin ve asetik asit ilave edilerek argon atmosferinde 140 °C'de ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç materyali (Bileşik **3**) tükendiğinde reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **5** için ilgili spektrumlar Şekil 6.25 – Şekil 6.27'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

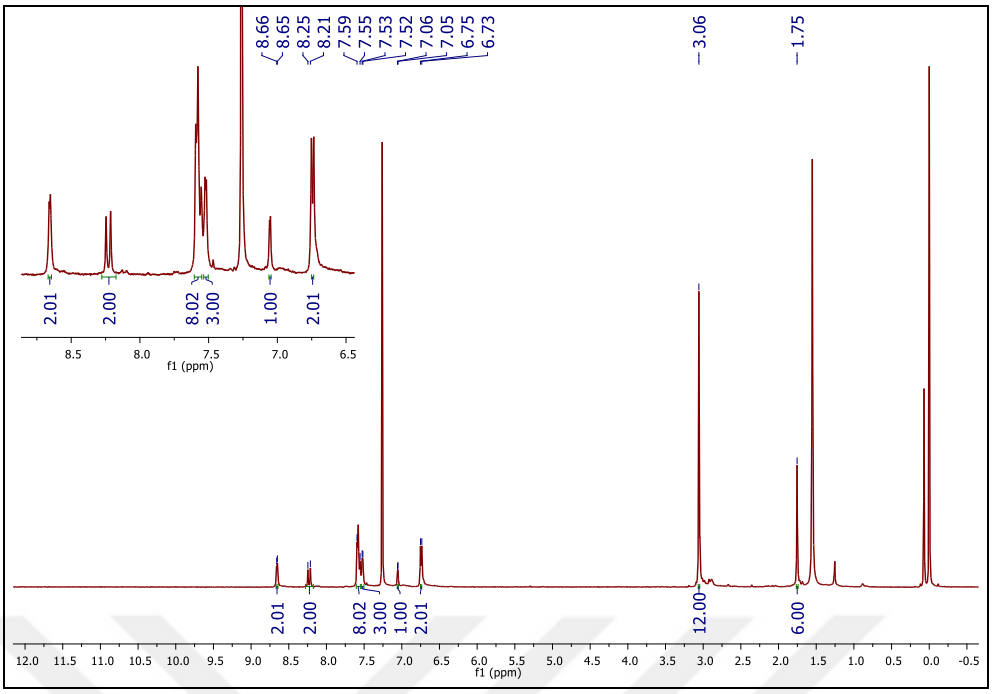
Verim: 0.049 g (% 36), siyah kristal.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.66 (d, J ≈ 4.6 Hz; 2 Ar-H), 8.23 (d, J ≈ 16.52 Hz; 2 Ar-H), 7.59-7.55 (m, 8 Ar-H), 7.53-7.52 (m, 3 Ar-H), 7.06 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.74 (d, J ≈ 8.5 Hz; 2 Ar-H), 3.06 (s, 12H, 2 $N(CH_3)_2$) 1.75 (s, 6H, 2 CH_3).

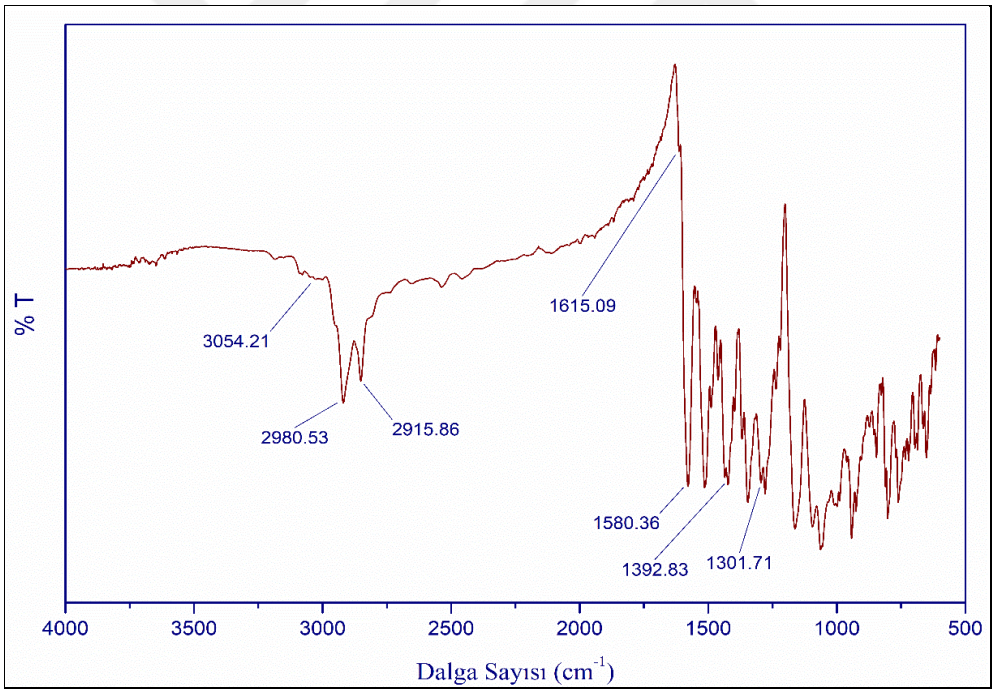
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3054.21 (Aromatik C-H), 2980.53, 2915.86 (Alifatik C-H), 1615.09 (C=C), 1580.36 (C=N), 1392.83 (B-N), 1301.71 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 783.

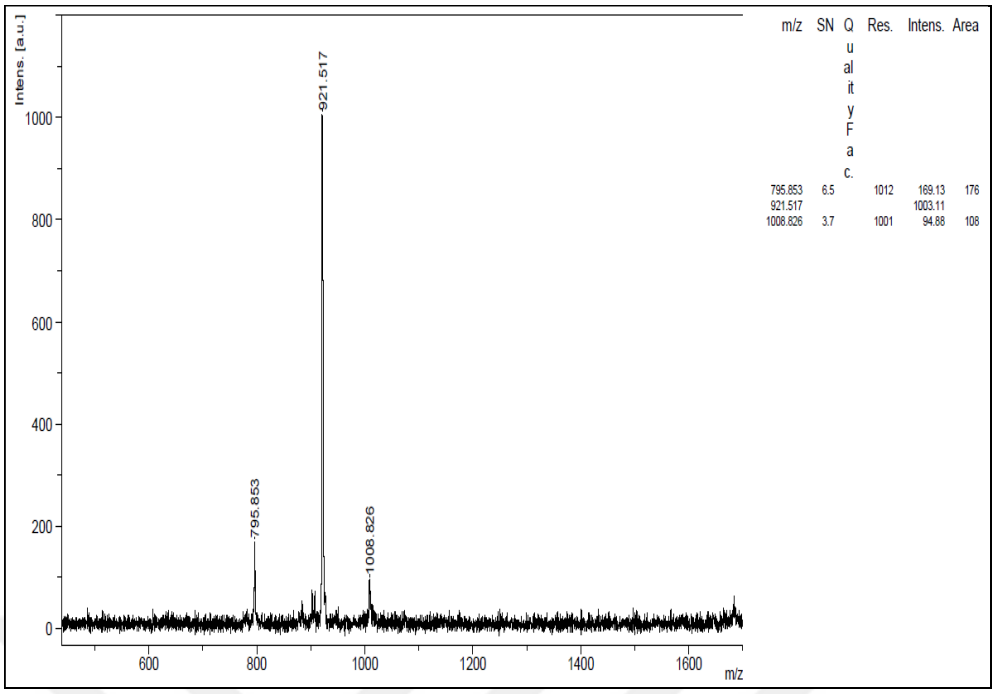
MS (MALDI-TOF): m/z = Hesaplanan: 921.43 g/mol, Bulunan: 921.51 $[M]^+$, 795.85 $[M^+-I]$.



Şekil 6.25 Bileşik **5**'in ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.26 Bileşik **5**'in FT-IR (ATR) spektrumu.

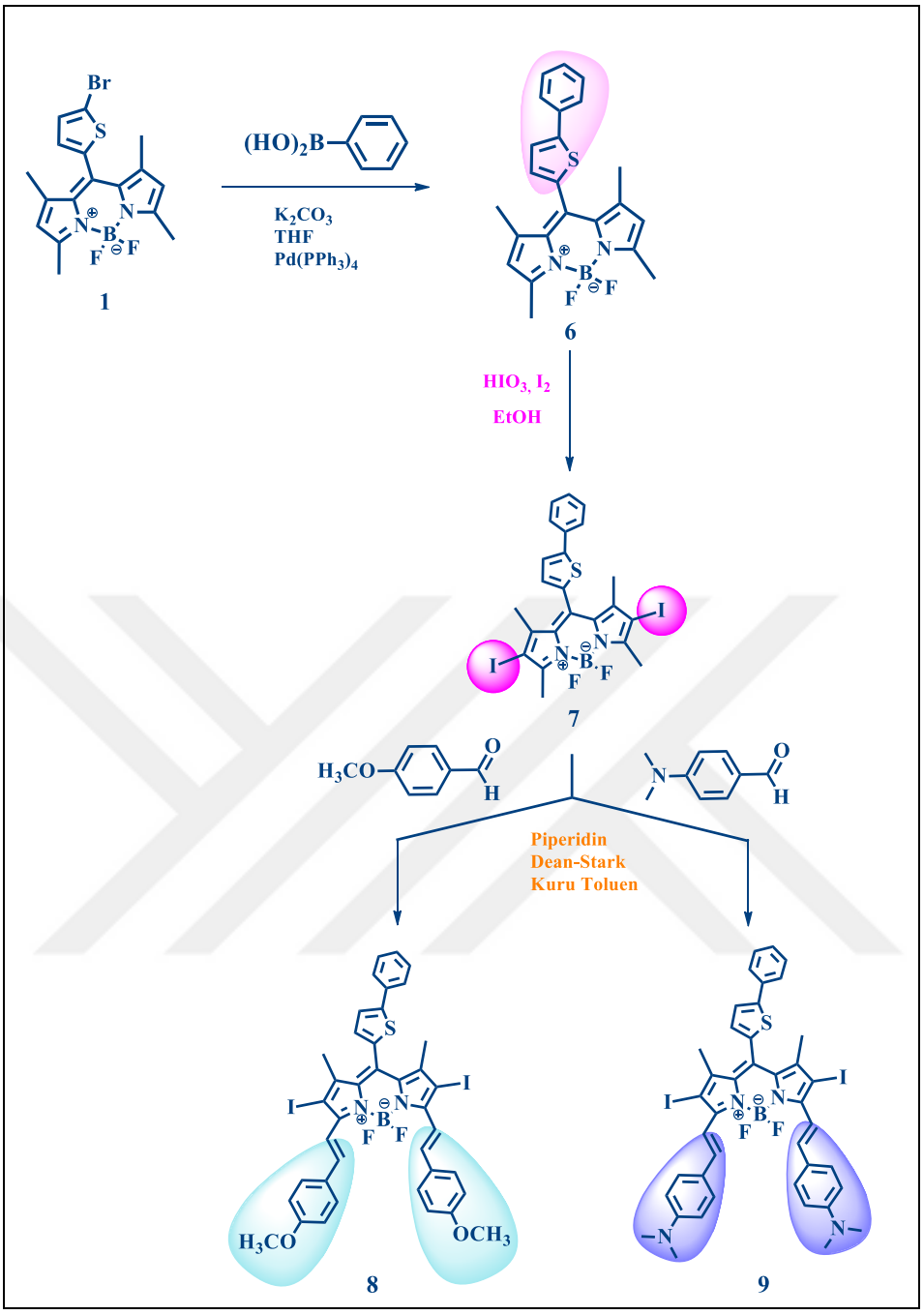


Şekil 6.27 Bileşik **5**'in kütle spektrumu.

6.1.3 2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

2. Grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) sentezi, Şekil 6.28'de sunulan sentez şeması üzerinden gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon dizisinin ilk aşaması, ticari olarak temin edilebilen fenil boronik asit ve Bileşik **1** arasında Pd(0) katalizörlüğünde gerçekleşen Suzuki-Miyaura Coupling reaksiyonu ile başlar ve Bileşik **6** elde edilir. Birinci aşamayı takiben elde edilen Bileşik **6**'nın, iyodik asit (HIO_3) ve iyot (I_2) reaktifleri varlığında iyotlanmasıyla reaksiyon dizisinin 2. aşaması Bileşik **7'**nin sentezi ile sonlanır.

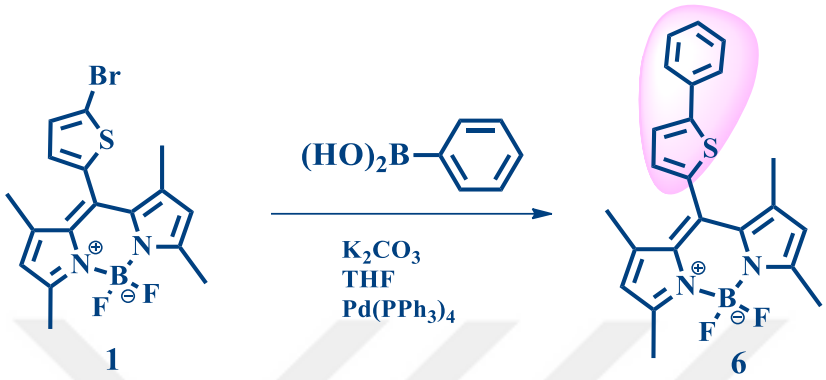
Reaksiyon dizisinin son basamağı, 2 farklı distiril yapılarının sentezini içermektedir. Bileşik **7** ve ticari olarak temin edilebilen 4-metoksibenzaldehit arasında gerçekleşen Knoevenagel Kondenzasyon reaksiyonu ile Bileşik **8** elde edilirken; Bileşik **7**'nin, 4-dimetilaminobenzaldehit ile reaksiyonu ile Bileşik **9**'a ulaşılır. Her iki ürünün sentezi piperidin varlığında Dean-Stark aparatı kullanılarak gerçekleştirilir.



Şekil 6.28 2.Grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) sentez şeması.

6.1.3.1 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (6) Bileşiğinin Sentezi

Bileşik **6**'nın sentezi, Bileşik **1**'in $Pd(PPh_3)_4$ katalizörlüğünde ve K_2CO_3 varlığında Suzuki Coupling Reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir.



Şekil 6.29 Bileşik **6**'nın sentezi.

Reaktifler:

1 mmol 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-bromotiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**1**)

1.10 mmol fenilboronik asit

2M 1.4 mL K_2CO_3

10 mL kuru THF

Bileşik **6**'nın sentezi, argon atmosferi altında ve kuru THF içerisinde çözünmüş olan fenilboronik asit, Bileşik **1** ve $Pd(PPh_3)_4$ üzerine doymuş K_2CO_3 çözeltisi ilave edilerek gerçekleştirilir. Reaksiyon, argon atmosferinde ve geri soğutucu altında TLC (H:EA/1:2) ile kontrol edilerek 9 saat kaynatılır. Reaksiyon çözücüsü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalıntı, kloroform ile 3 kez ekstrakte edilir. Toplanan organik fazlar doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır ve Na_2SO_4 üzerinden kurutulur. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçurulur. Katalizörü uzaklaştırmak amacıyla kalıntı, kloroformda çözülür ve silikajel üzerinden süzülür. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulan ham ürünün saflaştırılması, kolon kromatografisi (Silikajel 60, H:EA/1:2) yardımıyla gerçekleştirilir.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **6** için ilgili spektrumlar Şekil 6.30 – Şekil 6.33'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: 0.35 g (% 88), kırmızı kristal.

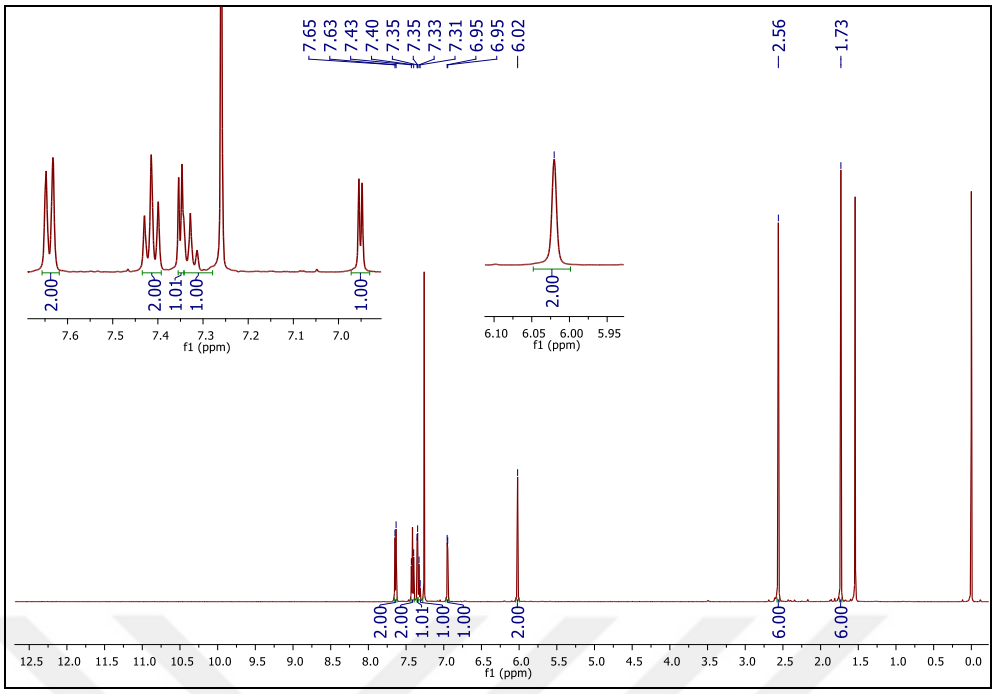
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.64 (d, J ≈ 7.4 Hz; 2 Ar-H), 7.42 (t, J ≈ 7.6 Hz; 2 Ar-H), 7.35 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.32 (d, J ≈ 7.4 Hz; 1 Ar-H), 6.95 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.02 (s, 2 Ar-H), 2.56 (s, 6H; 2 CH_3), 1.73 (s, 6H; 2 CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 156.19, 146.60, 143.49, 133.72, 133.58, 133.54, 132.38 (7 Ar-C), 129.08, 128.86, 128.11, 125.79, 123.22, 121.53 (6 Ar-CH), 14.66 (2 CH_3), 13.88 (2 CH_3).

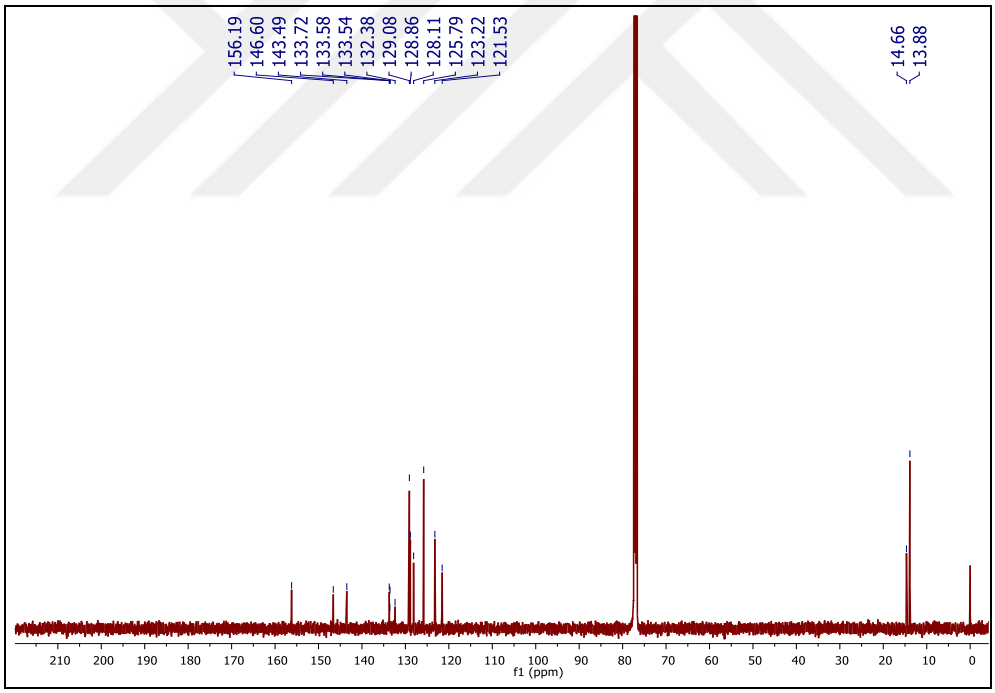
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3054.30 (Aromatik C-H), 2955.22, 2922.12 (Alifatik C-H), 1597.75 (C=N), 1402.15 (B-N), 1304.59 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 515.

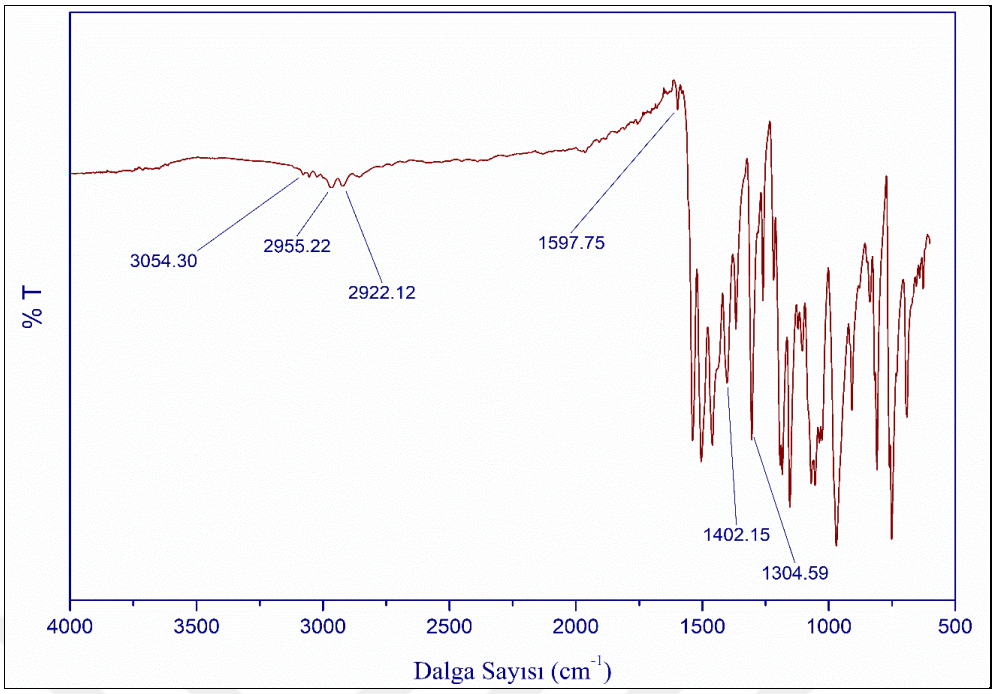
MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 406.30 g/mol; Bulunan: 406.52 [M^+], 387.23 [M^+-F], 226.73 [M^+-$C_{10}H_7S$-F-H].



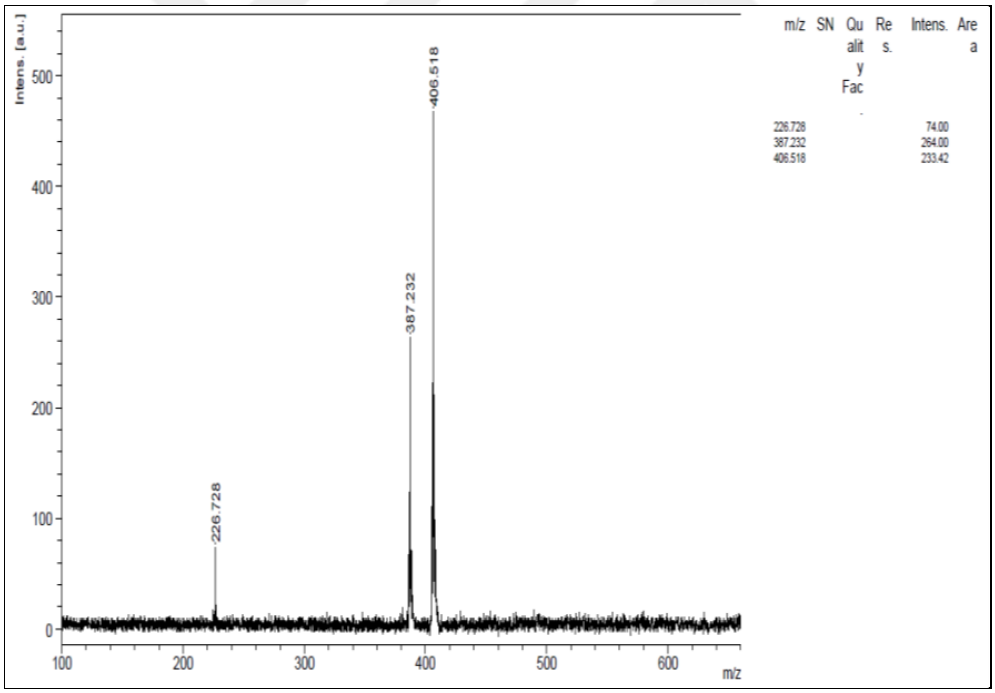
Şekil 6.30 Bileşik **6**'nın ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.31 Bileşik **6**'nın ^{13}C-NMR spektrumu.



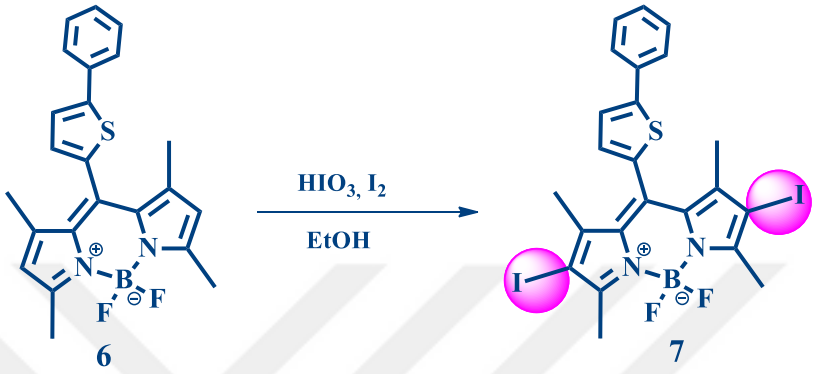
Şekil 6.32 Bileşik **6**'nın FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.33 Bileşik **6**'nın kütle spektrumu.

6.1.3.2 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (7) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

İyotlanmış BODIPY bileşiği **2**'nin sentezi, Bileşik **1**'in I_2 ve HIO_3 varlığında iyotlanması sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.34 Bileşik **7**'nin sentezi.

Reaktifler:

0.5 mmol 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**6**)

1 mmol HIO_3

1.25 mmol I_2

10 mL EtOH

Bileşik **7**'nin sentezi için, Bileşik **6**, 5 mL EtOH içerisinde çözülür. Üzerine, katı haldeki I_2 ilave edilir ve azot atmosferinde karıştırılır. Reaksiyon karışımına, minimum miktarda su içerisinde çözünmüş olan HIO_3, yaklaşık 20 dk. süre boyunca damla damla ilave edilir. İlave sonunda, reaksiyon karışımı, 60 $^{\circ}$C'ye getirilerek 30 dk. geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç materyali (Bileşik **6**) tükendiğinde, 5 mL doygun $Na_2S_2O_3$ çözeltisi reaksiyon karşımına ilave edilir ve 30 dk. oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı, kloroform ile ekstrakte edilir. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden

kurutulur, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **7** için ilgili spektrumlar Şekil 6.35 – Şekil 6.38'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: 0.29 g (% 90), pembe kristal.

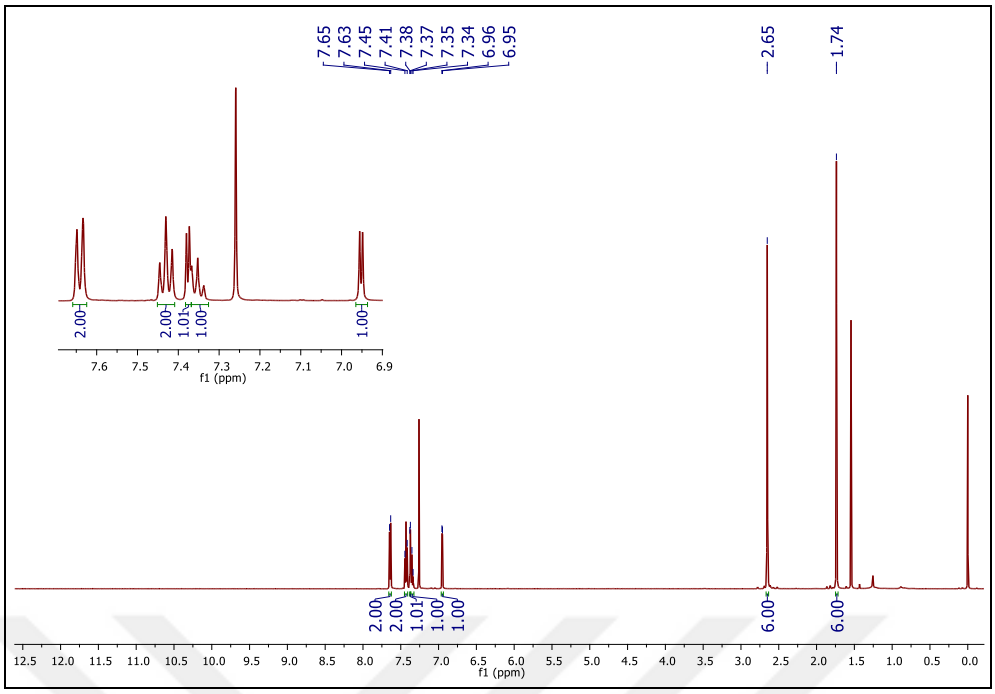
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.64 (d, J ≈ 7.4 Hz; 2 Ar-H), 7.42 (t, J ≈ 7.6 Hz; 2 Ar-H), 7.37 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.34 (d, J ≈ 7.4 Hz; 1 Ar-H), 6.95 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 2.65 (s, 6H; 2 CH_3), 1.74 (s, 6H; 2 CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.45, 147.40, 145.62, 133.34, 133.27, 133.23, 132.25, 132.24 (8 Ar-C), 129.22, 129.16, 128.39, 125.88, 123.45 (5 Ar-CH), 16.60 (2CH_3), 16.11 (2 CH_3).

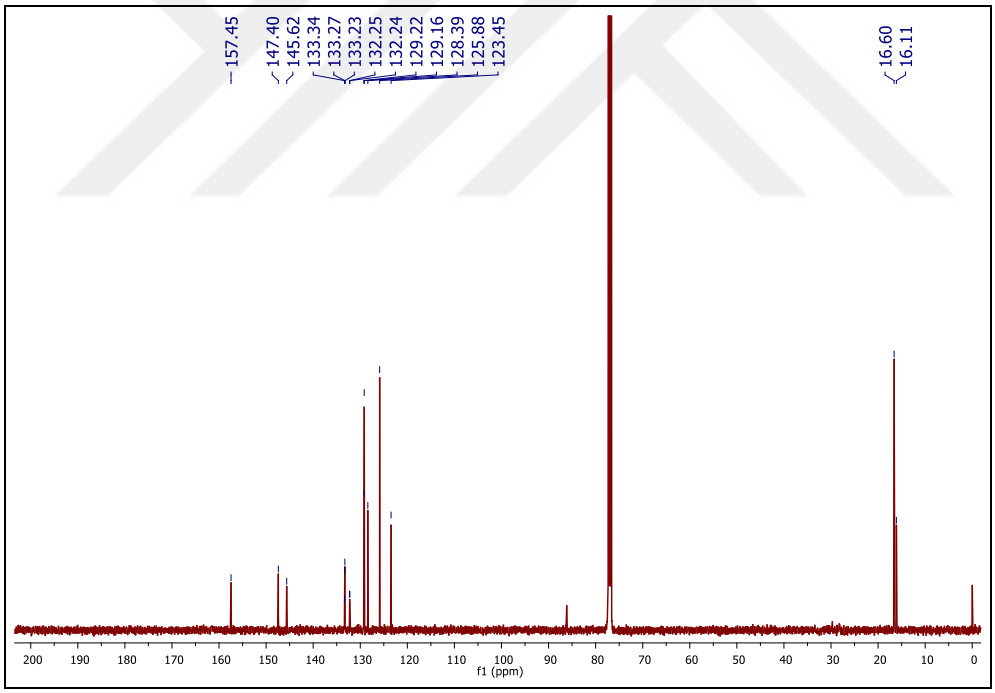
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3058.48 (Aromatik C-H), 2967.44, 2922.34 (Alifatik C-H), 1595.74 (C=N), 1394.88 (B-N), 1305.77 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 553.

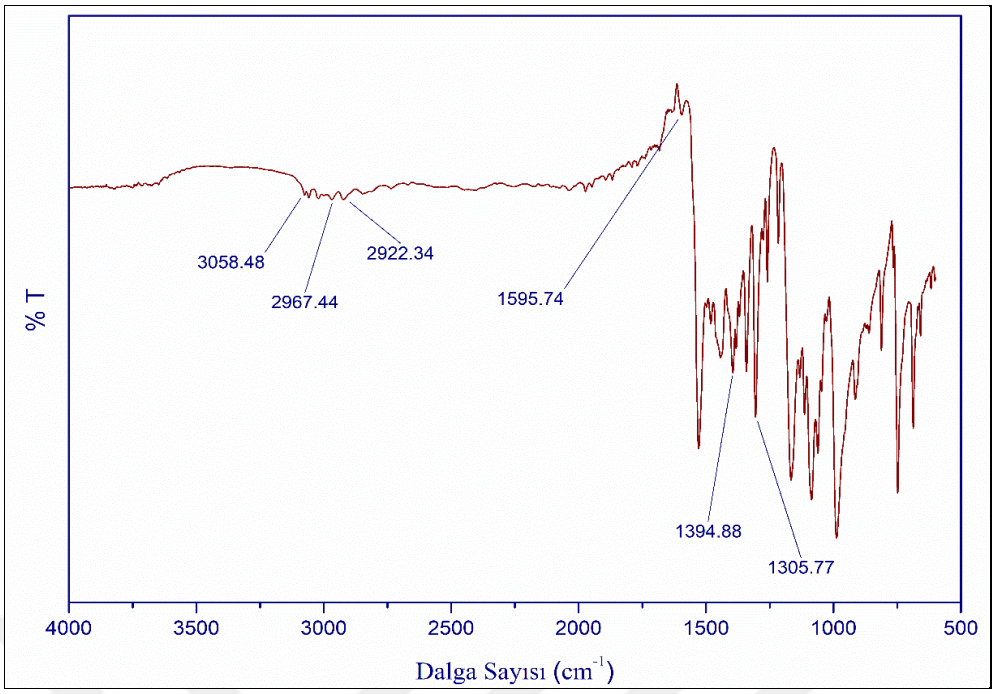
MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 658.09 g/mol; Bulunan: 658.41 [M^+], 639.19 [M^+-F], 532.50 [M^+-I].



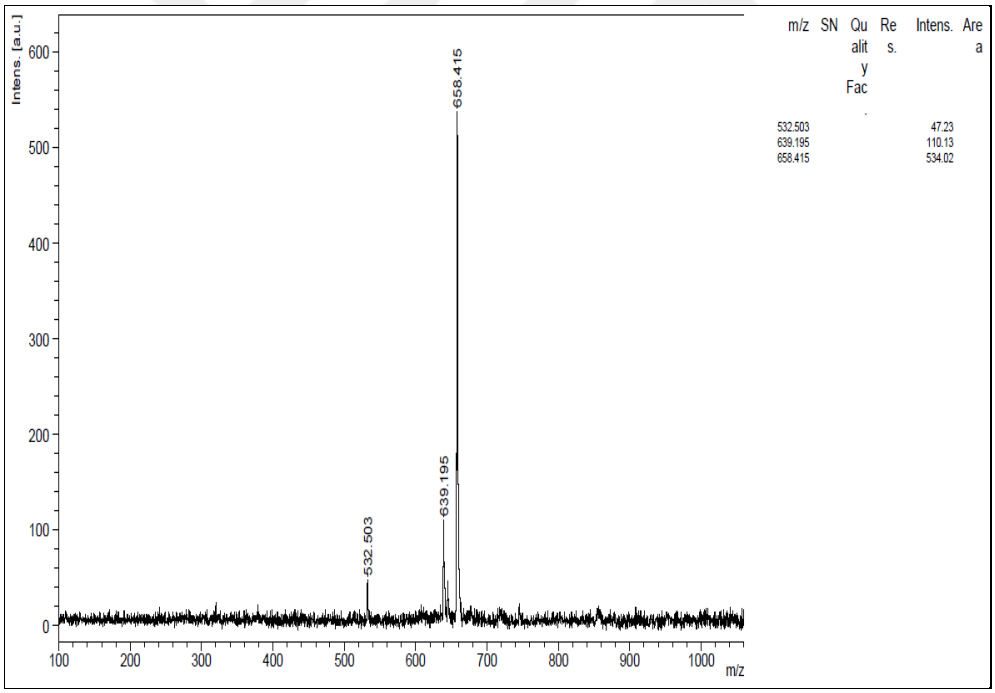
Şekil 6.35 Bileşik **7**'nin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.36 Bileşik **7**'nin ^{13}C-NMR spektrumu.



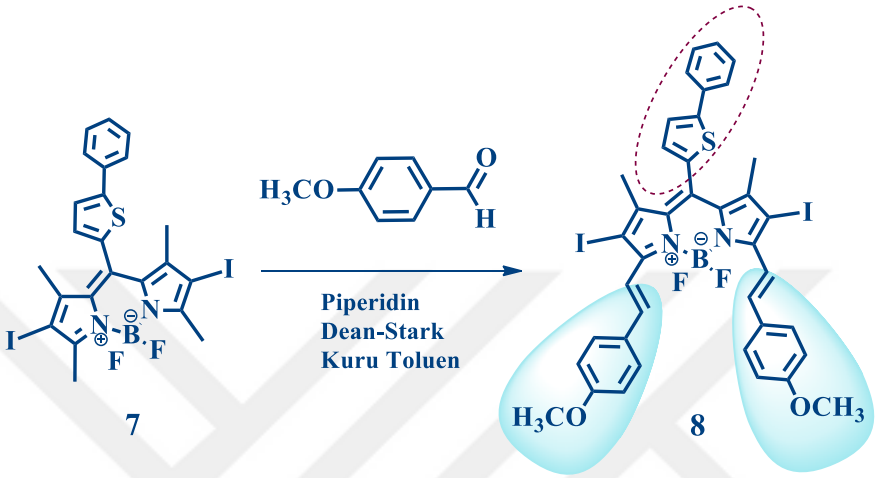
Şekil 6.37 Bileşik **7**'nin FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.38 Bileşik **7**'nin kütle spektrumu.

6.1.3.3 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(metoksi)stiril)-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (8) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

BODIPY bileşiği **8**'in sentezi, Bileşik **7**'nin piperidin varlığında Knoevenagel kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.39 Bileşik **8**'in sentezi.

Reaktifler:

0.15 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**7**)

0.60 mmol 4-metoksibenzaldehit

10 mL kuru toluen

0.5 mL piperidin

0.5 mL asetik asit

Bileşik **8**'in sentezi için, Bileşik **7** ve 4-metoksibenzaldehit, 10 mL kuru toluen içerisinde çözülür. Üzerine 0.5 mL piperidin ve asetik asit ilave edilerek argon atmosferinde 140 °C'de ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç materyali (Bileşik **7**) tükendiğinde reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **8** için ilgili spektrumlar Şekil 6.40 – Şekil 6.42'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: % 30, 0.04 g; yeşil kristal.

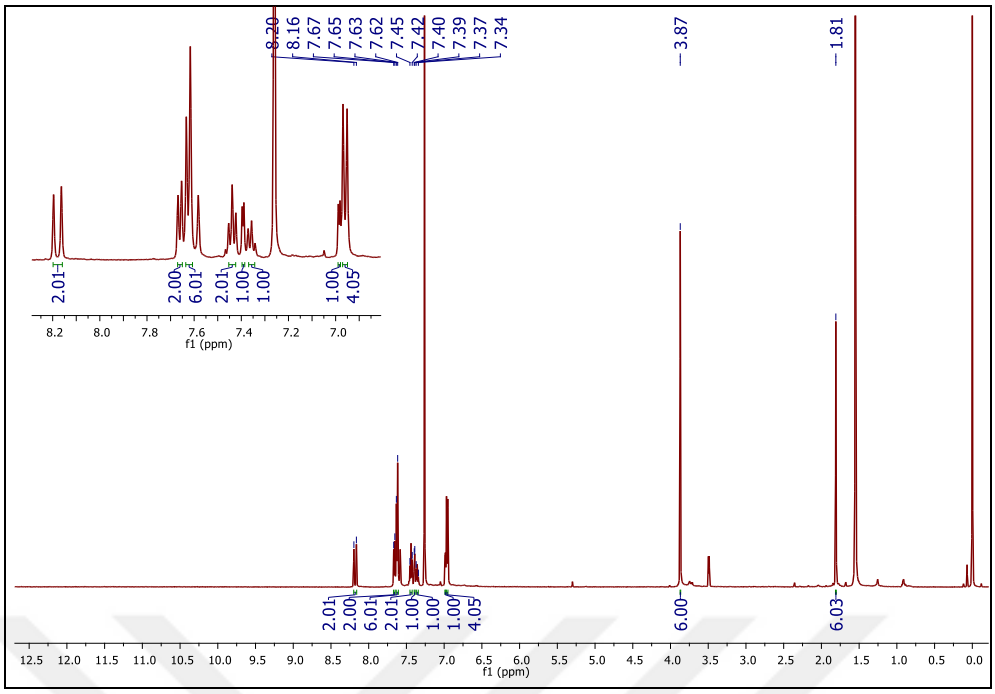
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.18 (d, J ≈ 16.6 Hz; 2 -C=C-H), 7.66 (d, J ≈ 7.5 Hz; 2 Ar-H), 7.63 (d, J ≈ 8.6 Hz; 6 Ar-H), 7.45-7.42 (m, 2 Ar-H), 7.40 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.37-7.34 (m, 1 Ar-H), 6.99 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.96 (d, J ≈ 8.6 Hz; 4 Ar-H), 3.87 (s, 6H; 2 OCH_3), 1.81 (s, 6H; 2 CH_3).

FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3037.97 (Aromatik C-H), 2995.97, 2953.89 (Alifatik C-H), 1621.98 (C=C), 1593.30 (C=N), 1395.42 (B-N), 1302.49 (B-F).

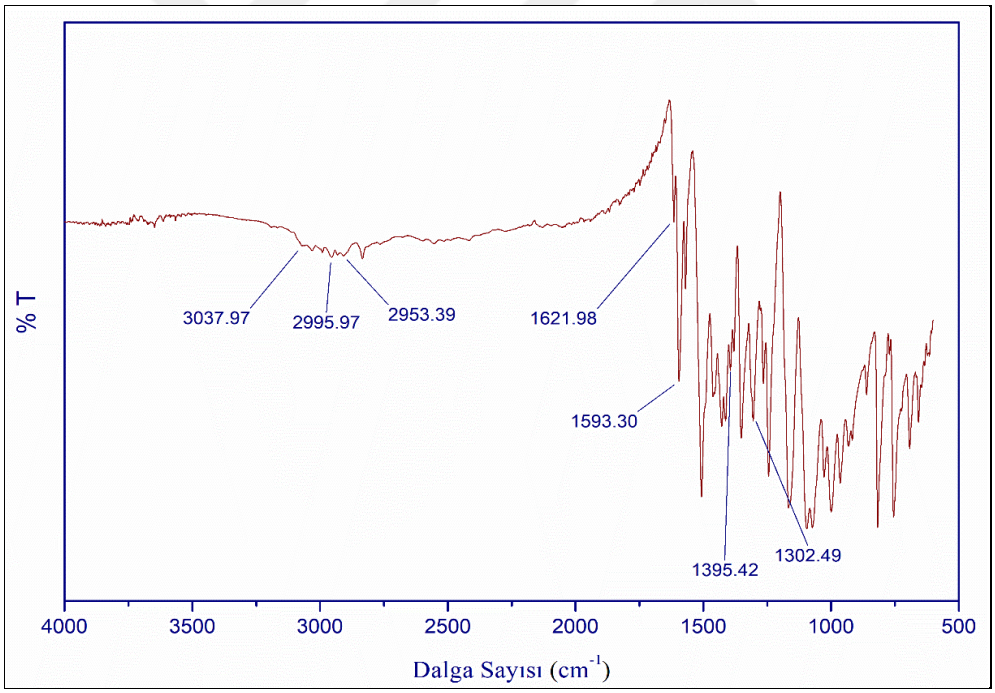
UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 688.

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 894.36; Bulunan: 894.72 [M^+], 1089.17 [M^++CHCA+3H^+], 876.43 [M^+-F], 845.86 [M^+-F-OCH_3+H^+], 768.89 [M^+-I], 645.93 [M^+-2I+3H^+].

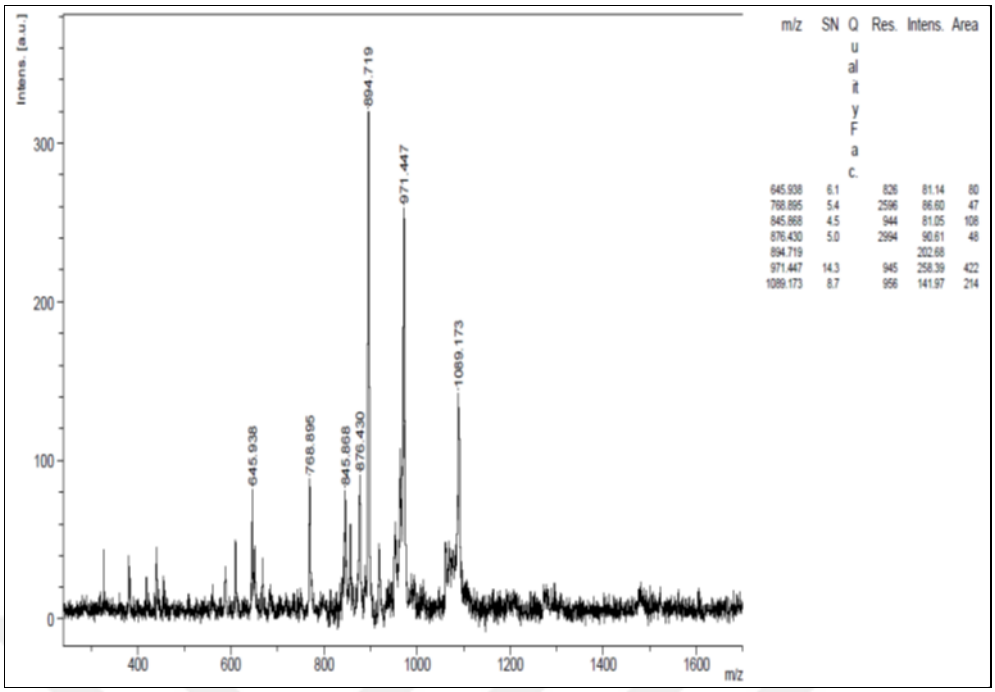
Elementel Analiz: Hesaplanan (%): C, 52.38; H, 3.49; N, 3.13; bulunan (%): C, 52.32; H, 3.43; N, 3.08.



Şekil 6.40 Bileşik **8**'in ^{1}H-NMR spektrumu.



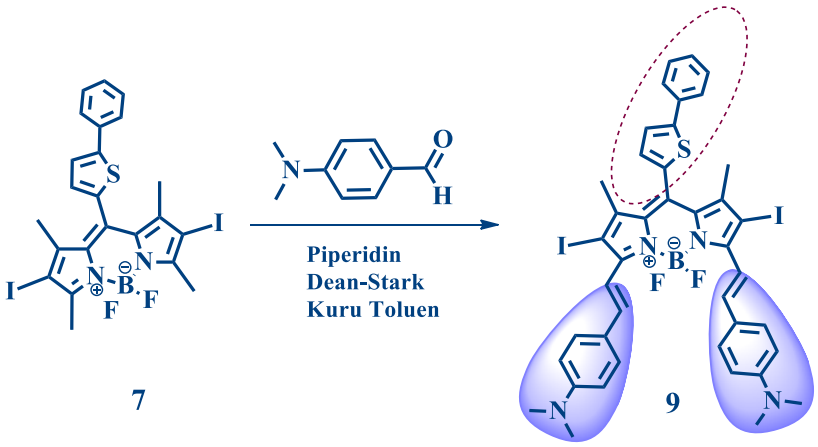
Şekil 6.41 Bileşik **8**'in FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.42 Bileşik **8**'in kütle spektrumu.

6.1.3.4 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (9) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

BODIPY bileşiği **9**'un sentezi, Bileşik **7**'nin piperidin ve asetik asit varlığında Knoevenagel kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.43 Bileşik **9**'un sentezi.

Reaktifler:

0.15 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**7**)

0.60 mmol 4-dimetilaminobenzaldehit

10 mL kuru toluen

0.5 mL piperidin

0.5 mL asetik asit

Bileşik **9**'un sentezi için, Bileşik **7** ve 4-dimetilaminobenzaldehit, 10 mL kuru toluen içerisinde çözülür. Üzerine 0.5 mL piperidin ve asetik asit ilave edilerek argon atmosferinde 140 °C'de ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç materyali (Bileşik **7**) tükendiğinde reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **9** için ilgili spektrumlar Şekil 6.44 – Şekil 6.46'da sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

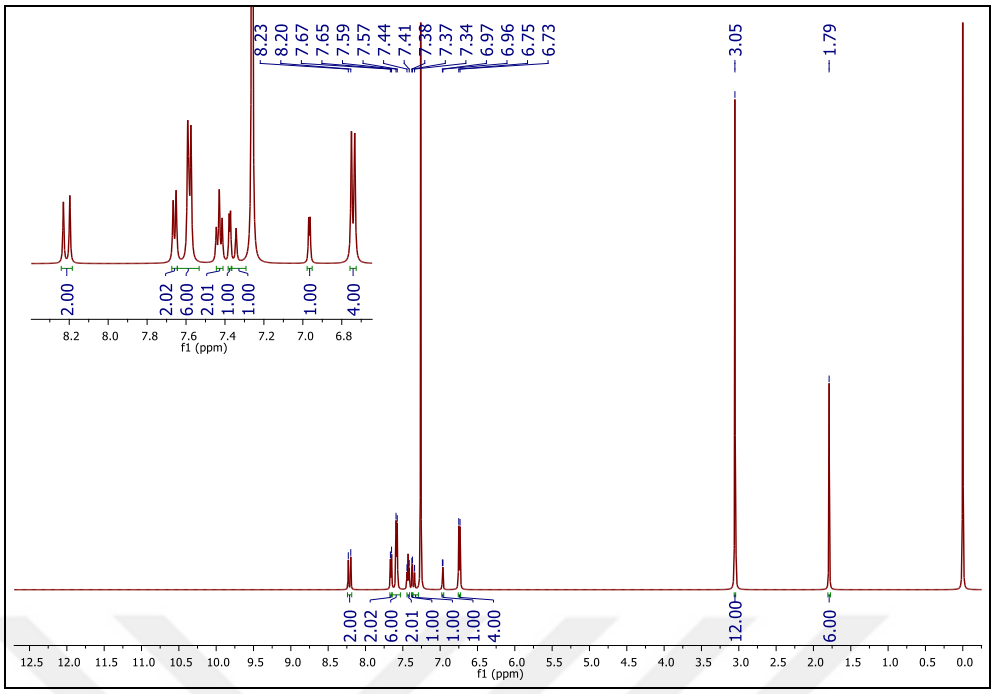
Verim: % 31, 0.04 g; koyu yeşil kristal.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.22 (d, J ≈ 16.5 Hz; 2 Ar-H), 7.66 (d, J ≈ 7.4 Hz; 2 Ar-H), 7.59-7.55 (d, J ≈ 8.5 Hz; 6 Ar-H), 7.44-7.41 (m, 2 Ar-H), 7.38 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.34 (s, 1 Ar-H), 6.97 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.74 (d, J ≈ 8.5 Hz; 4 Ar-H), 3.05 (s, 12H, 4 CH_3), 1.79 (s, 6H, 2 CH_3).

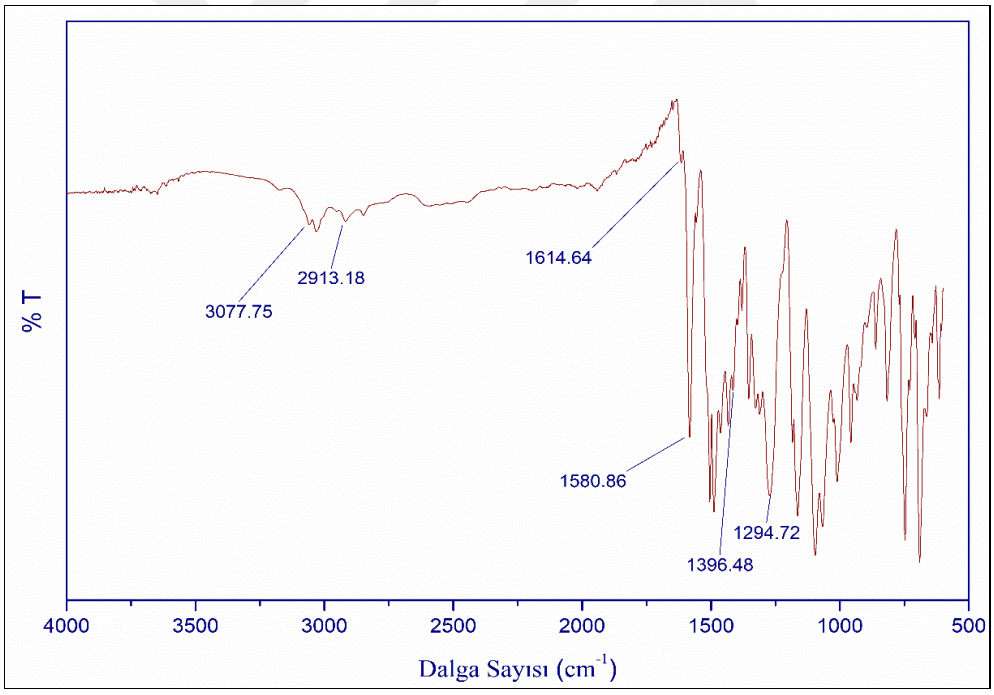
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3077.75 (Aromatik C-H), 2913.86 (Alifatik C-H), 1614.64 (C=C), 1580.86 (C=N), 1396.48 (B-N), 1294.72 (B-F).

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 920.44; Bulunan: 920.79 [M^+], 882.86 [M^+-2F], 326.82 [M^+-$C_{10}H_7S$-$C_8H_{10}N$-2I-F–$N(CH_3)_2$].

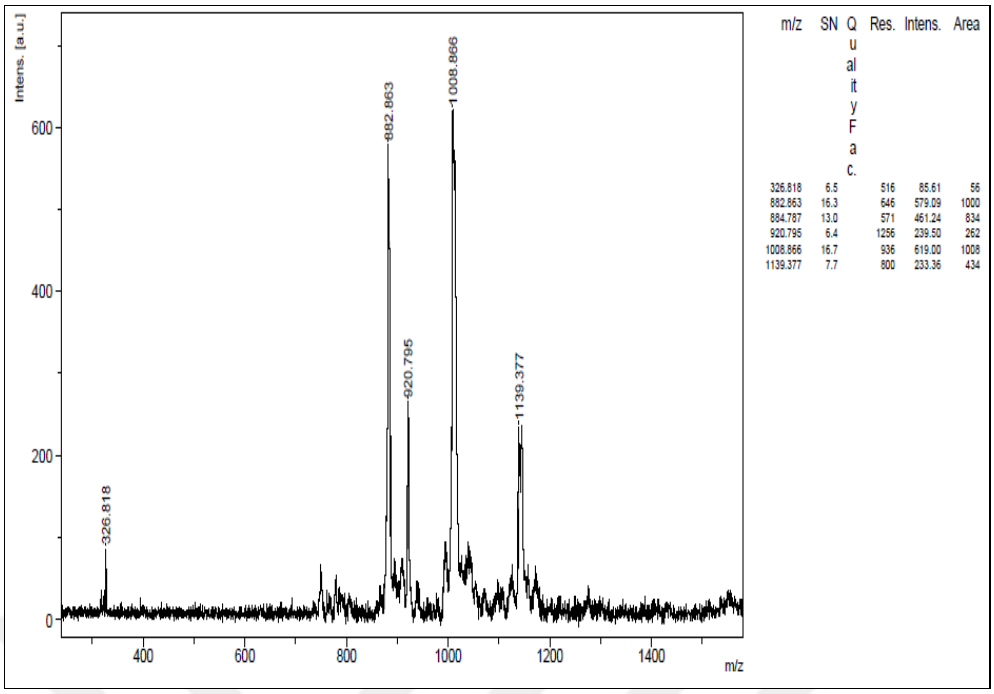
UV-Vis (DMSO) λ_{mak} (nm) = 784.



Şekil 6.44 Bileşik **9**'un ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.45 Bileşik **9**'un FT-IR (ATR) spektrumu.



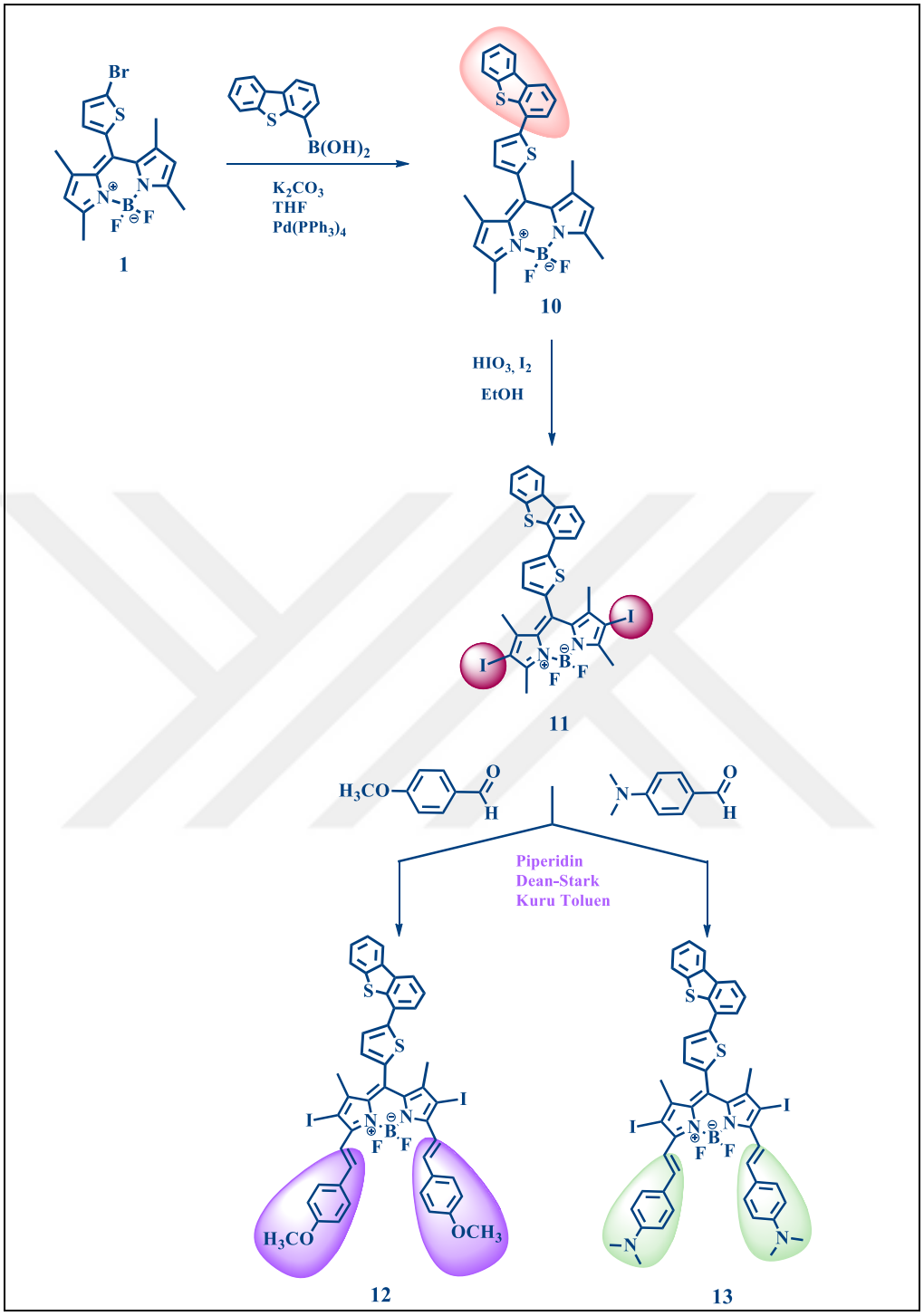
Şekil 6.46 Bileşik **9**'un kütle spektrumu.

6.1.4 3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

3. Grup BODIPY bileşikleri (**10-13**) Şekil 6.47'de sunulan sentez yolu kullanılarak elde edilmiştir. İlk aşama, Bileşik **1**'in, ticari olarak temin edilebilen 4-(dibenzotiyenil)boronik asit ve Paladyum(0) katalizörlüğünde gerçekleşen Suzuki Coupling reaksiyonu aracılığıyla Bileşik **10**'un elde edilmesi ile başlar.

Reaksyon dizisinin ikinci aşaması, Bileşik **10**'un regioselektif olarak *2*- ve *6*-pozisyonlarından iyodik asit (HIO_3) ve iyot (I_2) varlığında halojenlenerek Bileşik **11**'in elde edilmesi ile sonuçlanır.

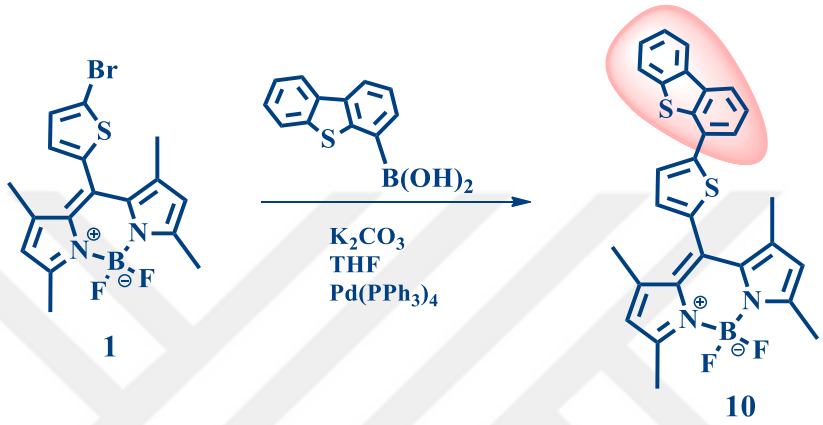
Reaksiyon serisinin son aşamasında, distiril yapılarının sentezlenmesinde sıklıkla kullanılan Knoevenagel Kondenzasyon reaksiyonu yer almaktadır. Bileşik **11**'in *3*- ve *5*- konumlarında yer alan asidik metil hidrojenleri piperidin varlığında nükleofil (karbanyon) oluşturur ve oluşan nükleofil, 4-metoksibenzaldehit ve 4-dimetilaminobenzaldehit ile reaksiyona girerek sırasıyla Bileşik **12** ve Bileşik **13**'ü oluşturur.



Şekil 6.47 3. Grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) sentez şeması.

6.1.4.1 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (10) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

Meso- pozisyonunda, tiyofen halkası üzerinden türevlendirilmiş BODIPY bileşiği **10**'un sentezi, Bileşik **1**'in 4-(dibenzotiyenil)boronik asit ile $Pd(PPh_3)_4(0)$ katalizörlüğünde ve K_2CO_3 varlığında Suzuki-Coupling reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.48 Bileşik **10**'un sentezi.

Reaktifler:

0.50 mmol Bileşik **1**

0.55 mmol 4-(dibenzotiyenil)boronik asit

0.75 mL 2 M K_2CO_3

10 mL THF

0.02 mmol $Pd(PPh_3)_4$

Bileşik **10'**un sentezi için, 50 mL'lik iki boyunlu balonda, sırasıyla Bileşik **1** ve 4-(dibenzotiyenil)boronik asit, 5 mL THF içerisinde çözünerek, argon atmosferi altında karıştırılır. Bu karışıma, THF içerisinde çözünmüş olan $Pd(PPh_3)_4$ şırınga yardımıyla ilave edilir. Oda sıcaklığında 20 dk. karıştırıldıktan sonra, karışıma 2 M doymuş K_2CO_3 çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon, inert (argon) atmosferde TLC (H:EA/3:1) kontrolü yapılarak 10 saat reflüks edilir. Başlangıç materyalinin tükendiği görüldükten sonra, reaksiyon çözücüsü döner buharlaştırıcı yardımıyla

uzaklaştırılır. Kalıntı, kloroform ile 3 kez ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar doygun NaCl ile yıkanır ve Na_2SO_4 eklenerek kurutulur. İndirgenmiş basınç altında çözücüsü uçurulan kalıntının katalizörden elimine edilmesi için silikajel üzerinden süzülür. Ham ürün, kolon kromatografisi (Silikajel 60, H:EA/3:1) kullanılarak saf olarak elde edilir.

^{1}H-NMR, APT, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **10** için ilgili spektrumlar Şekil 6.49 – Şekil 6.52'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: % 80, 0.20 g, kırmızı kristal.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.24-8.21 (m, 1 Ar-H), 8.20 (d, J ≈ 8.09 Hz; 1 Ar-H), 7.93-7.90 (m, 1 Ar-H), 7.72 (d, J ≈ 6.85 Hz; 1 Ar-H), 7.65 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.59-7.56 (m, 1 Ar-H), 7.54-7.52 (m, 2 Ar-H), 7.11 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.08 (s, 2 Ar-H), 2.61 (s, 6H, 2 CH_3), 1.82 (s, 6H, 2 CH_3).

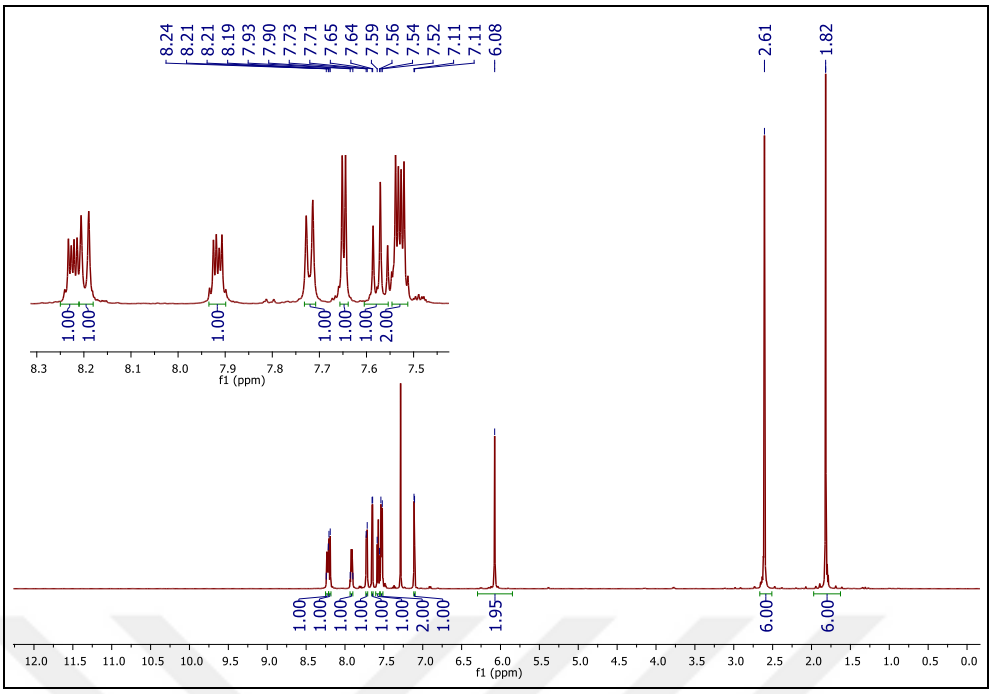
APT (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 128.57, 127.20, 126.54, 126.05, 125.07, 124.75, 122.69 (11 Ar-CH), 156.31, 144.72, 143.55, 139.31, 137.74, 136.81, 135.50, 134.74, 133.28, 132.42, 128.99 (14 Ar-C), 14.70 (2 CH_3), 13.91 (2 CH_3).

FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3047.16 (Aromatik C-H), 2956.49 (Alifatik C-H), 1539.36 (C=N), 1407.45 (B-N), 1302.64 (B-F).

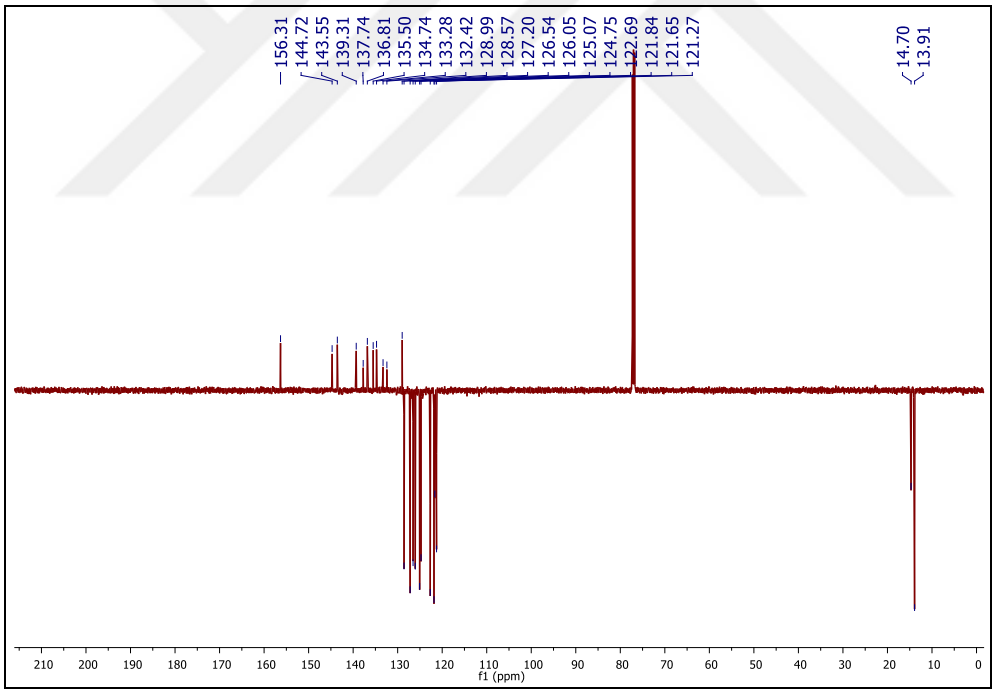
UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 515.

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 512.57; Bulunan: 511.05 [M^+-H], 491.96 [M^+-F], 444.36 [M^+-2F-2CH_3+H], 338.04 [M^+-$C_{16}H_9S_2$-2F-2CH_3-4H].

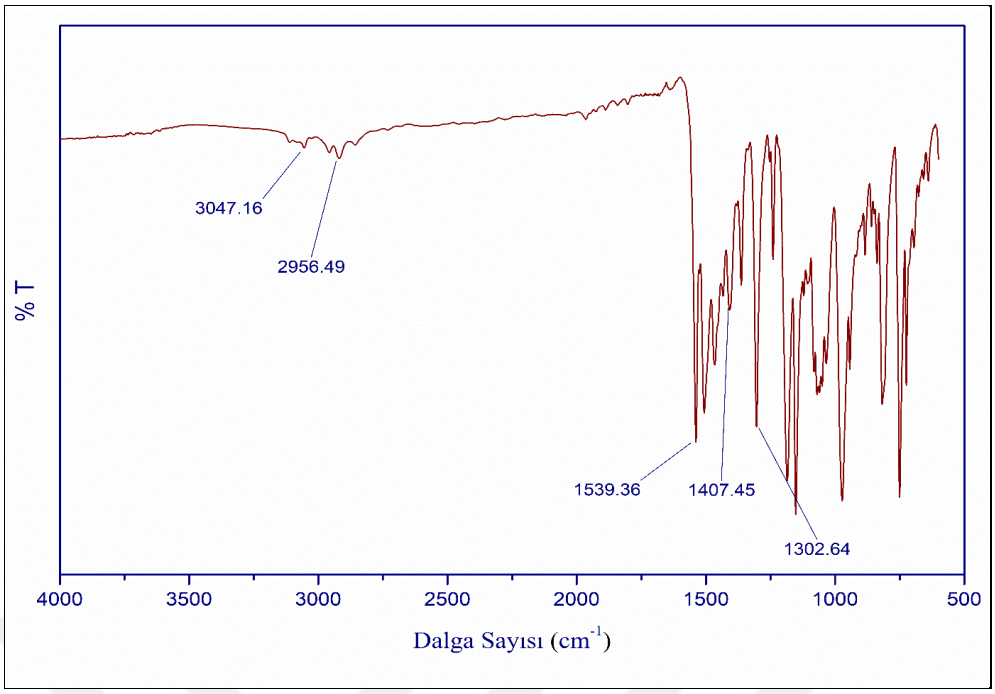
Elementel Analiz: Hesaplanan (%): C, 67.99; H, 4.52; N, 5.46; bulunan (%): C, 67.93; H, 4.46; N, 5.39.



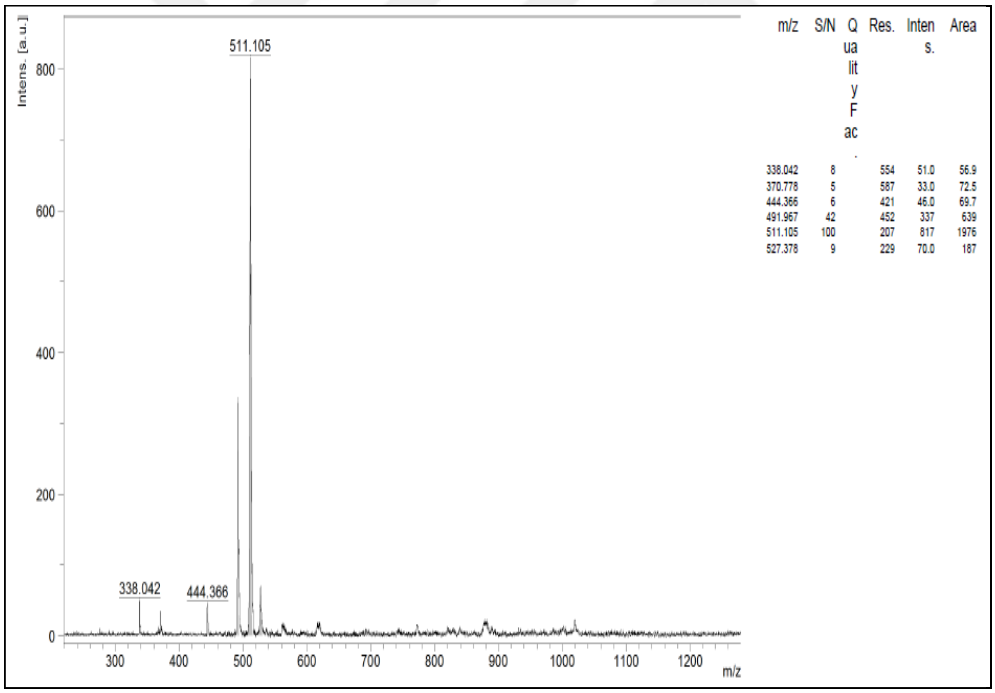
Şekil 6.49 Bileşik **10**'un ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.50 Bileşik **10**'un APT spektrumu.



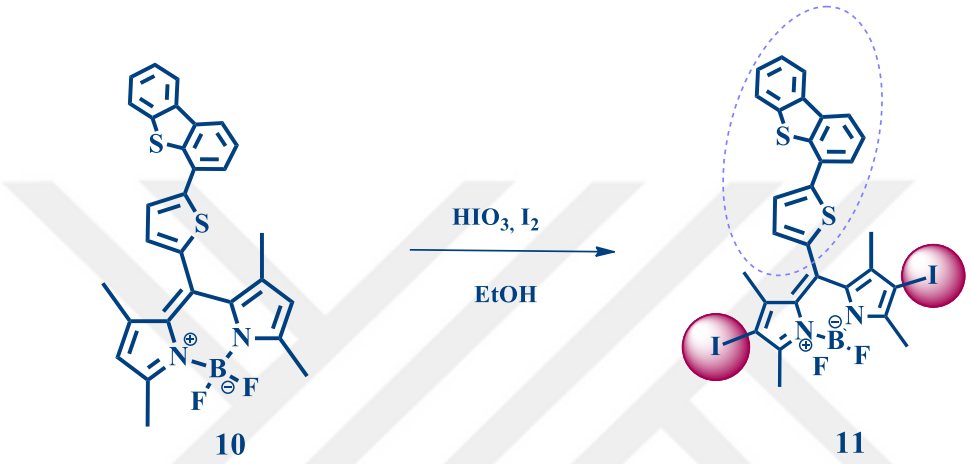
Şekil 6.51 Bileşik **10**'un FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.52 Bileşik **10**'un kütle spektrumu.

6.1.4.2 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (11) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

BODIPY bileşiği **11**'in, *2*- ve *6*- pozisyonlarından iyotlanması, elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu aracılığı ile HIO_3 ve I_2 varlığında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.53 Bileşik **11**'in sentezi.

Reaktifler:

0.32 mmol 4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen **(10)**

0.64 mmol HIO_3

0.80 mmol I_2

10 mL EtOH

Bileşik **11**'in sentezi için, 50 mL'lik iki boyunlu balonda Bileşik **10**, 10 mL EtOH içerisinde çözülür. Üzerine, katı I_2 ilave edilir ve argon atmosferinde karıştırılır. Reaksiyon karışımına, minimum miktarda su içerisinde çözünmüş olan HIO_3, yaklaşık 20 dk. süre boyunca damla damla ilave edilir. İlave sonunda, reaksiyon karışımı, 60 °C'ye getirilerek 30 dk. geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon

sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç materyali (**10**) tükendiğinde, ortamdaki aşırı I_2'yi uzaklaştırmak için, 5 mL doygun $Na_2S_2O_3$ çözeltisi reaksiyon karşımına ilave edilir ve 30 dk. oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı, kloroform ile üç kez ekstrakte edilir. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulur, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi (Silikajel 60, $CHCl_3$) yardımıyla saflaştırılır.

^{1}H-NMR, APT, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **11** için ilgili spektrumlar Şekil 6.54 – Şekil 6.57'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: % 85, 0.21 g, pembe kristal

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.22 (dd, J ≈ 8.0 Hz ve 1.2 Hz; 1 Ar-H), 7.94-7.91 (m, 1 Ar-H), 7.72 (dd, J ≈ 7.5 Hz ve 1.2 Hz; 1 Ar-H), 7.67 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.60-7.57 (m, 1 Ar-H), 7.56-7.52 (m, 3 Ar-H), 7.11 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 2.69 (s, 6H, 2 CH_3), 1.83 (s, 6H, 2 CH_3).

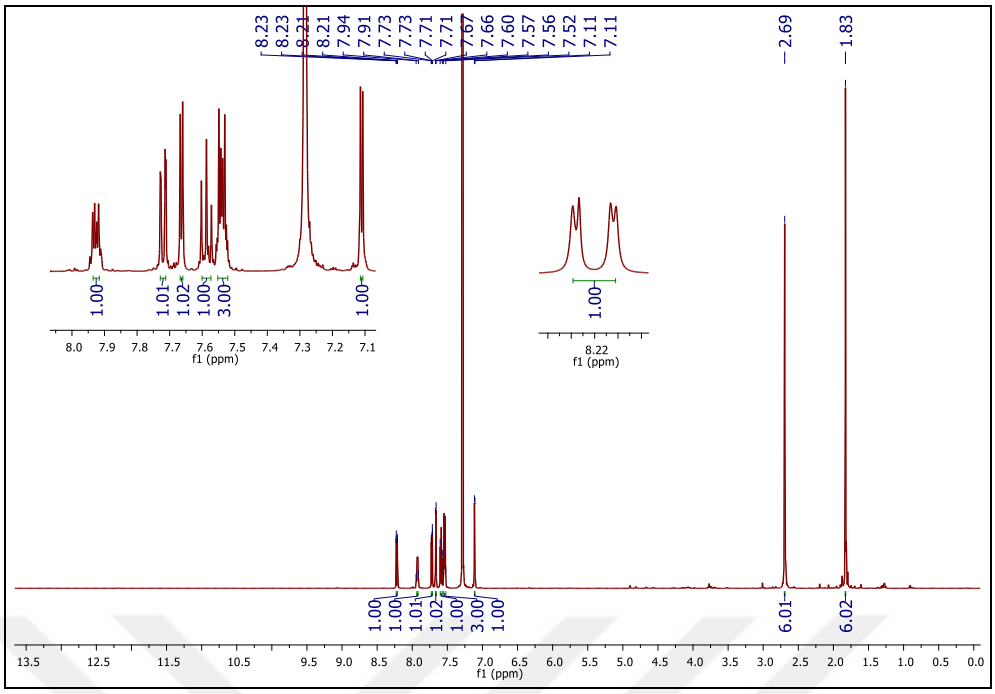
APT (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 128.91, 127.28, 126.62, 126.30, 125.11, 124.82, 122.72, 121.88, 121.52 (9 Ar-CH), 157.57, 145.70, 145.48, 139.24, 137.87, 136.87, 135.47, 134.34, 133.05, 132.29, 131.69, 128.67 (16 Ar-C), 16.63 (2 CH_3), 16.14 (2 CH_3).

FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3062.78 (Aromatik C-H), 2955.15 (Alifatik C-H), 1524.57 (C=N), 1390.91 (B-N), 1302.28 (B-F).

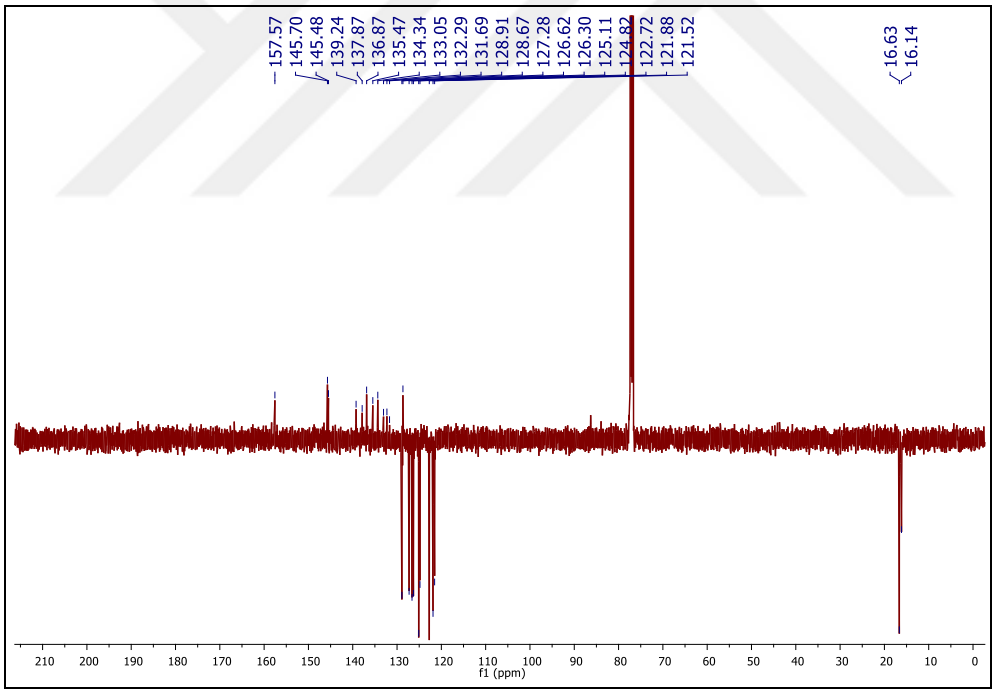
UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 533.

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 763.93; Bulunan: 762.69 [M^+ - H], 743.68 [M^+ - F], 681.13 [M^+ - 2F - 3CH_3 + 2H], 617.87 [M^+ - I - F + H].

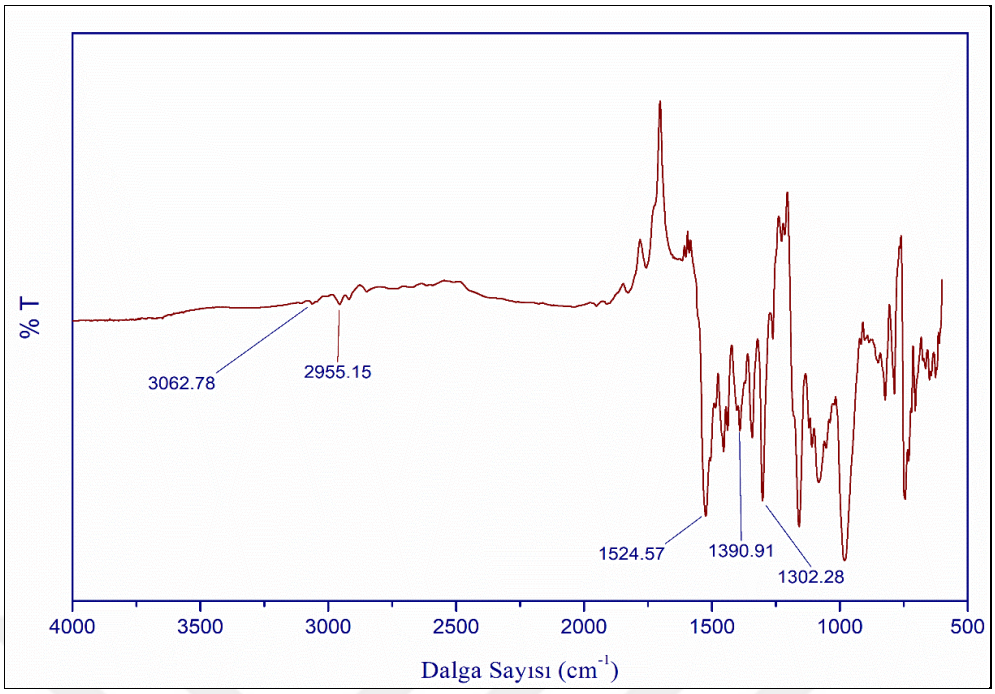
Elementel Analiz: Hesaplanan (%): C, 42.04; H, 2.68; N, 3.92; bulunan (%): C, 41.98; H, 2.62; N, 3.87.



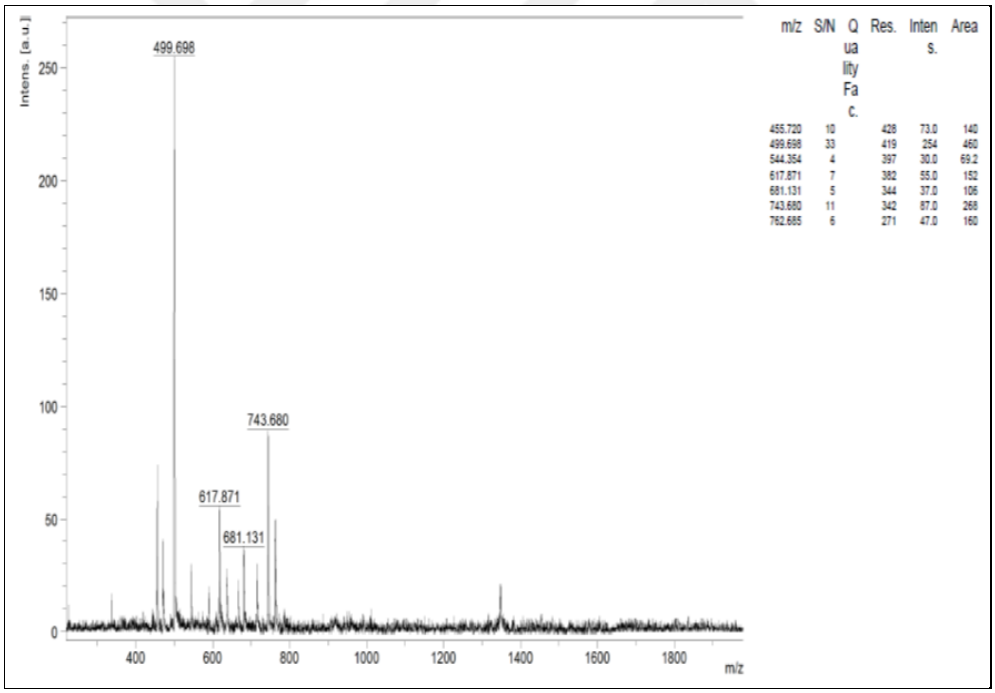
Şekil 6.54 Bileşik **11**'in ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.55 Bileşik **11**'in APT spektrumu.

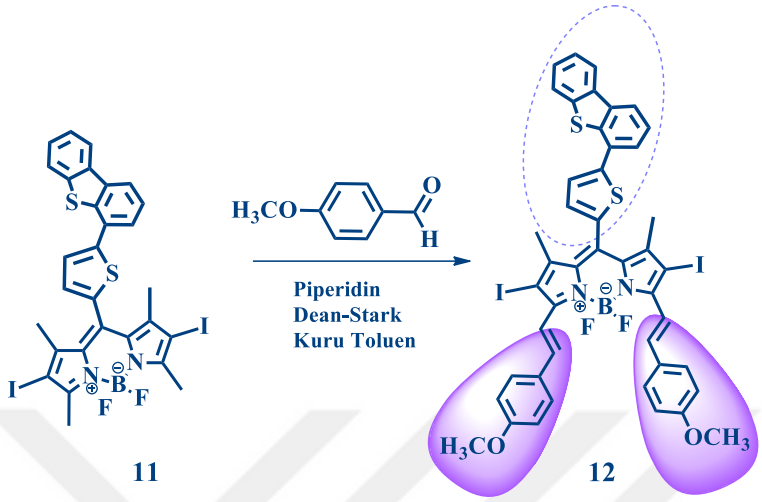


Şekil 6.56 Bileşik **11**'in FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.57 Bileşik **11**'in kütle spektrumu.

6.1.4.3 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(metoksi)stiril)-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (12) Bileşiğinin Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu



Şekil 6.58 Bileşik **12**'nin sentezi.

Reaktifler:

0.14 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**11**)

0.56 mmol 4-(metoksi)benzaldehit

0.50 mL piperidin

Katalitik miktar glasiyal asetik asit

10 mL kuru Toluen

Bileşik **12**'nin eldesi için, Bileşik **11** ve 4-(metoksi)benzaldehit, 10 mL kuru toluen içerisinde çözülür ve üzerine 0.50 mL piperidin ilave edilerek argon atmosferinde ve 140 °C'de 2 saat kaynatılır. Reaksiyon sırasında oluşan suyun uzaklaştırılması için, reaksiyon, Dean-Stark aparatı yardımıyla gerçekleştirilir. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç maddesi tükendiğinde, reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve çözücü, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün, kloroform ve metanol ile kristallendirilerek saflaştırılır.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **12** için ilgili spektrumlar Şekil 6.59 – Şekil 6.61'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

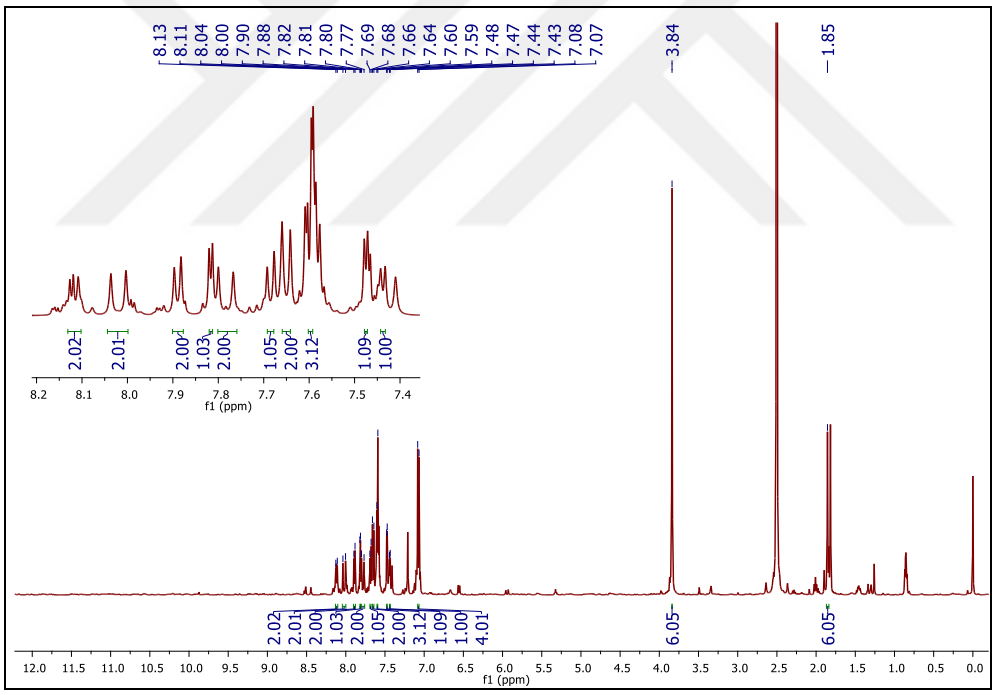
Verim: % 24, 0.033 g, yeşil kristal.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8.13-8.11 (m, 2 Ar-H), 8.22 (d, J ≈ 16.6 Hz; 2 -C=C-H), 7.89 (d, J ≈ 7.5 Hz; 2 Ar-H), 7.82 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.89 (d, J ≈ 16.6 Hz; 2 -C=C-H), 7.69 (d, J ≈ 7.5 Hz; 1 Ar-H), 7.65 (d, J ≈ 8.9 Hz; 2 Ar-H), 7.60-7.58 (m, 3 Ar-H), 7.48 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.44 (d, J ≈ 5.0 Hz; 1 Ar-H), 7.08 (d, J ≈ 8.9 Hz; 4 Ar-H), 3.87 (s, 6H, 2 CH_3), 1.85 (s, 6H, 2 CH_3).

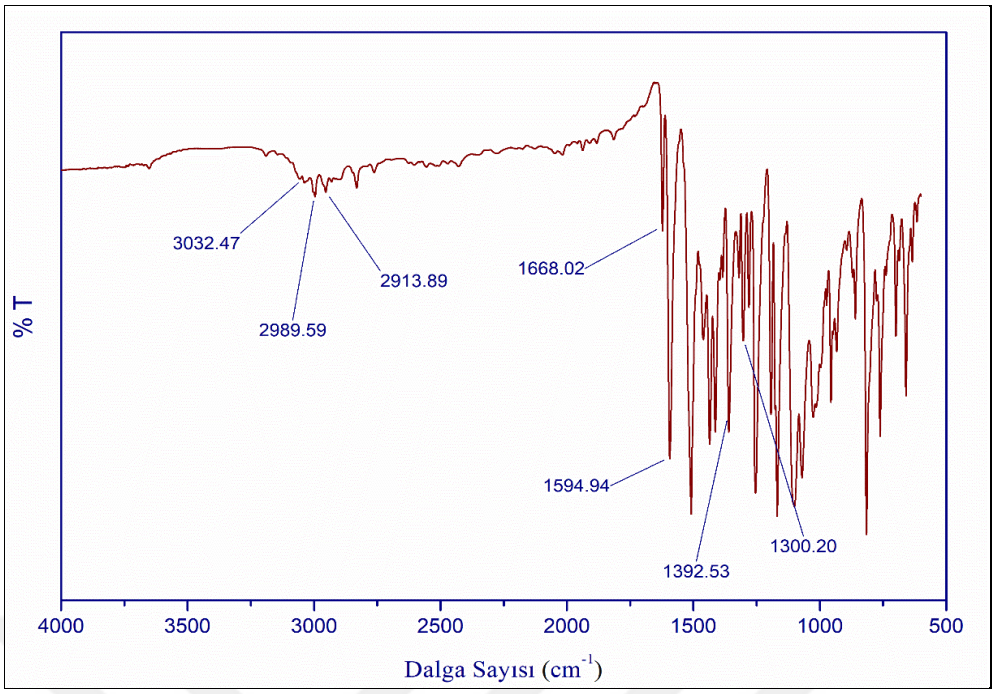
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3032.47 (Aromatik C-H), 2989.59, 2913.89 (Alifatik C-H), 1668.02 (C=C), 1594.94 (C=N), 1392.53 (B-N), 1300.20 (B-F).

UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 675.

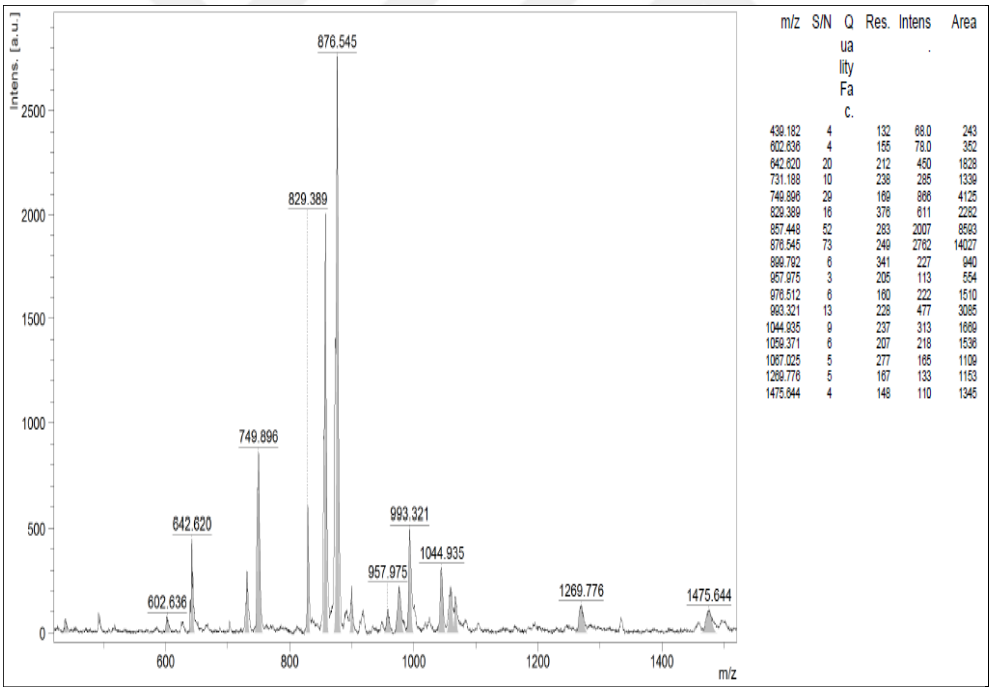
MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 1000.50; Bulunan: 876.545 [M^+-I+H], 829.38 [M^+-I-2F+6H], 749.89 [M-2I].



Şekil 6.59 Bileşik **12**'nin ^{1}H-NMR spektrumu



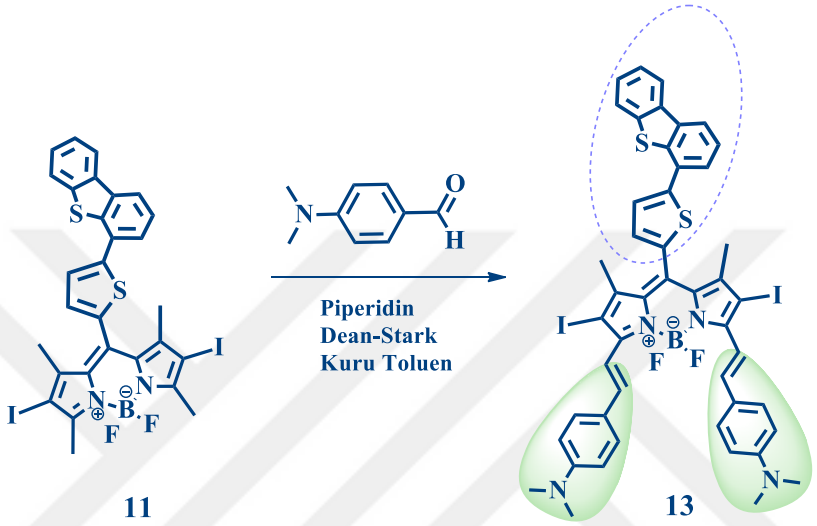
Şekil 6.60 Bileşik **12**'nin FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.61 Bileşik **12**'nin kütle spektrumu.

6.1.4.4 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (13) Bileşiğinin Sentez ve Yapısal Karaterizasyonu

Bileşik **13**'ün sentezi, önceki basamakta sentezi ve yapısal karakterizasyonu gerçekleştirilmiş olan Bileşik **11** ve 4-dimetilaminobenzaldehit arasında gerçekleşen Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir.



Şekil 6.62 Bileşik **13**'ün sentezi.

Reaktifler:

0.14 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**11**)

0.56 mmol 4-dimetilaminobenzaldehit

0.50 mL piperidin

Katalitik miktar glasiyal asetik asit

10 mL kuru Toluen

Bileşik **13**'ün eldesi için, Bileşik **11** ve 4-dimetilaminobenzaldehit, 10 mL kuru toluen içerisinde çözülür ve üzerine 0.50 mL piperidin ilave edilerek karışım argon atmosferinde ve 140 °C'de 2 saat kaynatılır. Reaksiyon sırasında oluşan suyun uzaklaştırılması için, reaksiyon, Dean-Stark aparatı yardımıyla gerçekleştirilir. Reaksiyon sonu TLC ($CHCl_3$) ile kontrol edilir. Başlangıç maddesi tükendiğinde,

reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve çözücü, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ham ürün, kloroform ve metanol ile kristallendirilerek saflaştırılır.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **13** için ilgili spektrumlar Şekil 6.63 – Şekil 6.65'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim*:* % 15, 0.021 g, siyah kristal.

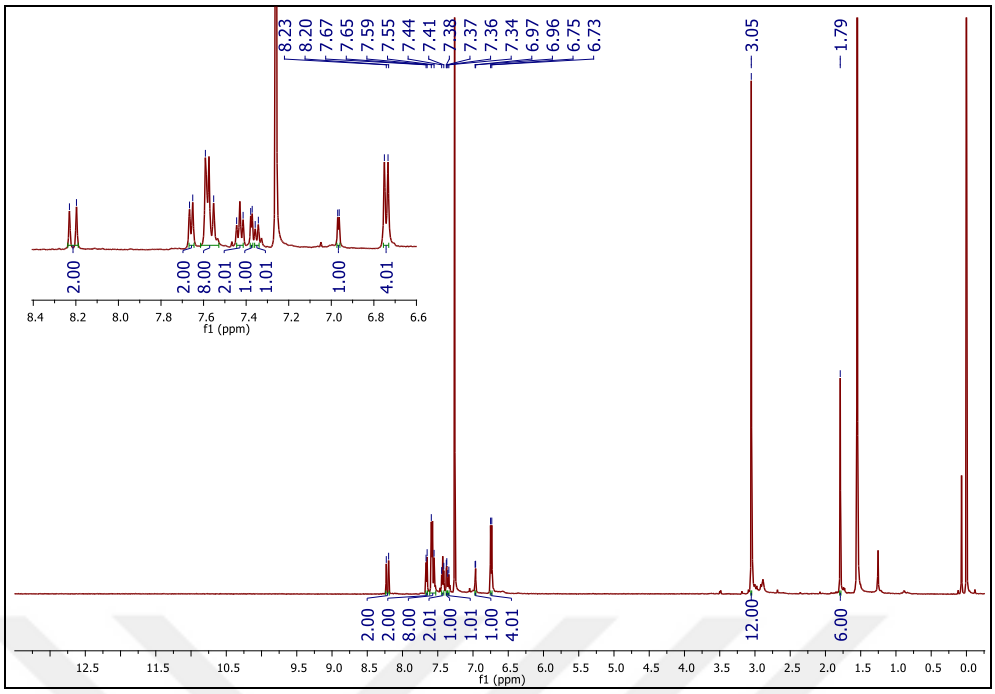
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.23 (d, J ≈ 16.5 Hz; 2 -C=C-H), 7,66 (d, J ≈ 7.5 Hz; 2 Ar-H), 7.59-7.55 (m, 8 Ar-H), 7.44-7.41 (m, 2 Ar-H), 7.38 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.36-7.34 (m, 1 Ar-H), 6.97 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 6.74 (d, J ≈ 8.5 Hz; 4 Ar-H), 3.05 (s, 12H, 4 CH_3), 1.79 (s, 6H, 2 CH_3).

FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3076.04 (Aromatik C-H), 2911.87 (Alifatik C-H), 1611.21 (C=C), 1578.16 (C=N), 1348.78 (B-N), 1290.03 (B-F).

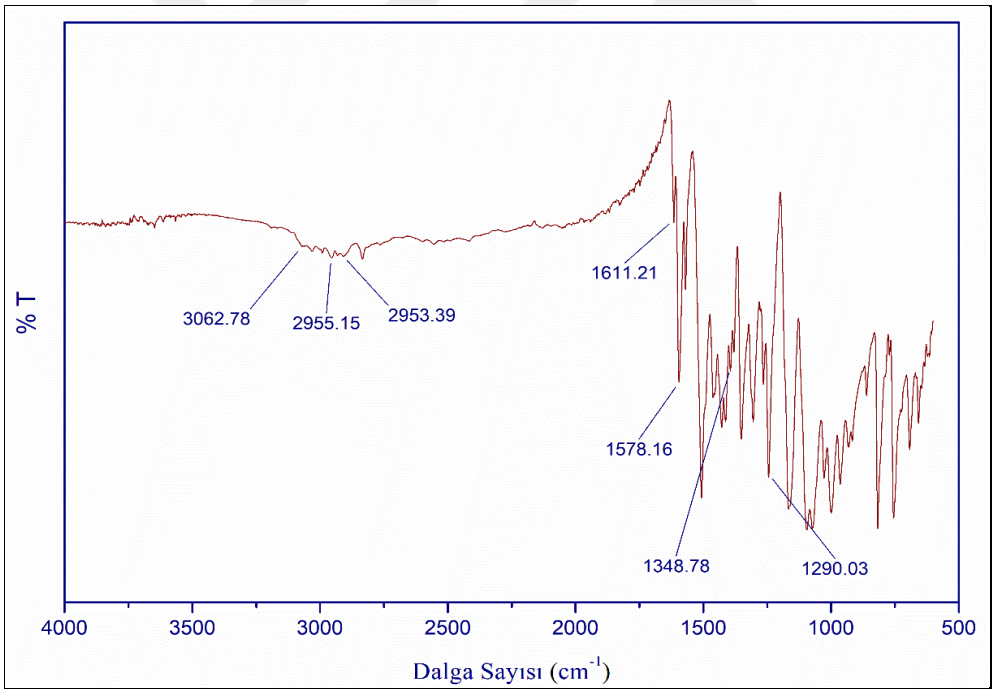
UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 775.

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 1026.59; Bulunan: 1026.084 [M^+], 900.200 [M^+-I].

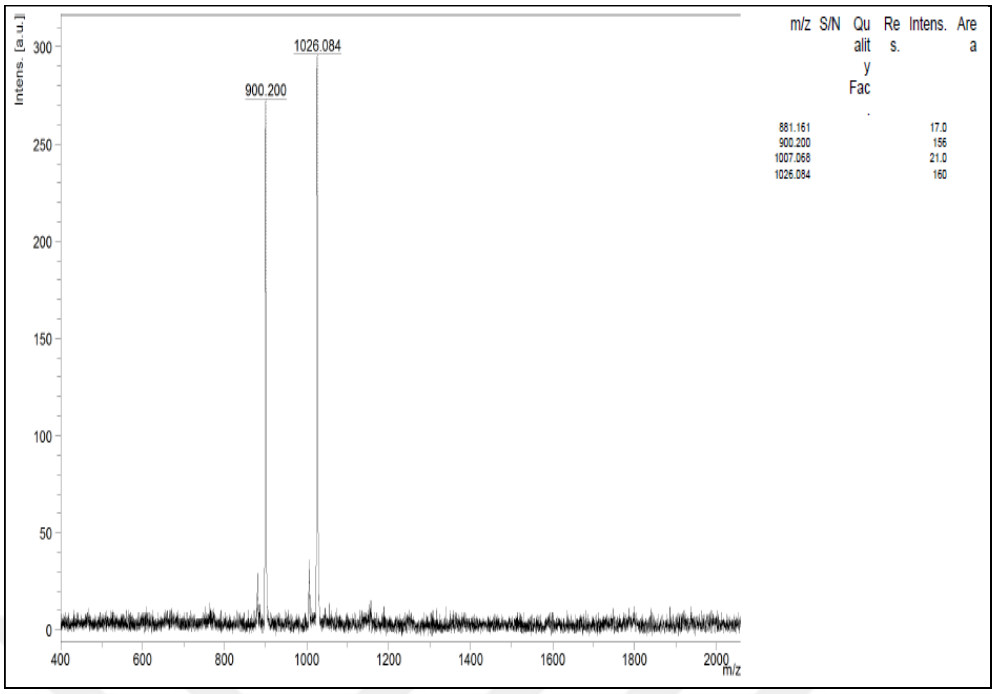
Elementel Analiz: Hesaplanan (%): C, 54.99; H, 3.83; N, 5.46; bulunan (%): C, 54.94; H, 3.78; N, 5.39.



Şekil 6.63 Bileşik **13**'ün ^{1}H-NMR spektrumu.



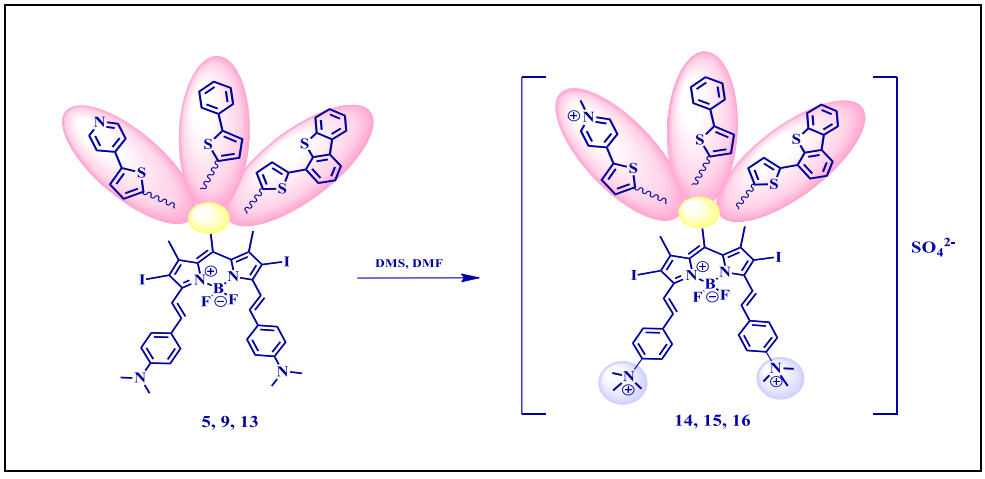
Şekil 6.64 Bileşik **13**'ün FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.65 Bileşik **13**'ün kütle spektrumu.

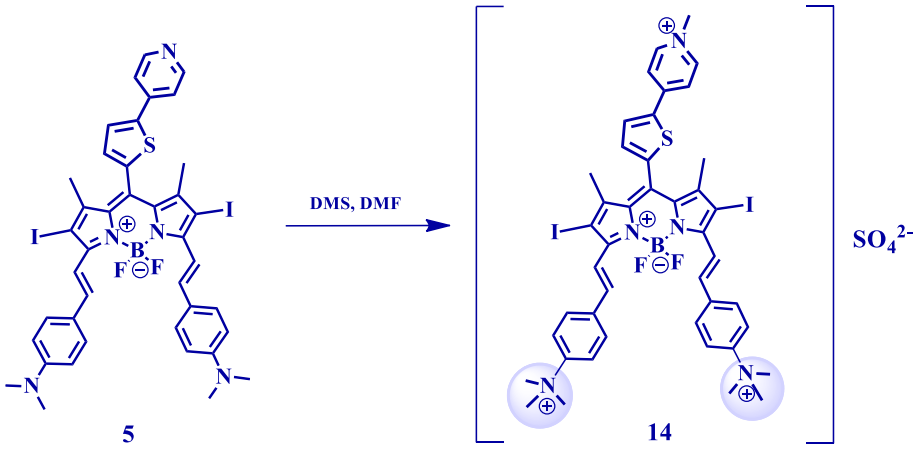
6.1.5 4. Grup (Suda Çözünür) BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu

Kuaternize BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) sentezi, Şekil 6.66'da sunulan sentez yolu kullanılarak sağlanmıştır. Bileşik **5**, Bileşik **9** ve Bileşik **13**'ün, dimetil sülfat (DMS) varlığında kuaternizasyonu sonucunda sırasıyla Bileşik **14**, Bileşik **15** ve Bileşik **16**'nın eldesi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.66 4. Grup BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) sentez şeması.

6.1.5.1 Bileşik 14'ün Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu



Şekil 6.67 Bileşik **14**'ün sentezi.

Reaktifler:

0.02 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-(5-piridiniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**5**)

0.40 mL dimetil sülfat (DMS)

1.50 mL kuru DMF

Kuaternize BODIPY bileşiği **14**'ün sentezi için ilk olarak, 4,4-difloro-2,6 diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-(5-piridiniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**5**) bileşiği, 5 mL kuru DMF içerisinde çözülür. Ardından, DMS ilave edilir ve reaksiyon karışımı 110 °C'de 4 saat kaynatılır. Reaksiyon TLC ($CHCl_3$) ile izlenir. Ham ürün, aseton ile çöktürülerek ve sonrasında kloroform ve *n*-hekzan ile yıkanarak saflaştırılır.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **14** için ilgili spektrumlar Şekil 6.68 – Şekil 6.70'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: % 80, 0.01 g; mavi kristal.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8.86 (d, J ≈ 6.5 Hz; 2 Ar-H), 8.38 (d, J ≈ 6.37 Hz; 2 Ar-H), 8.34 (d, J ≈ 4.05 Hz; Ar -H), 8.11 (d, J ≈ 16.6 Hz; 2 -C=C-H),

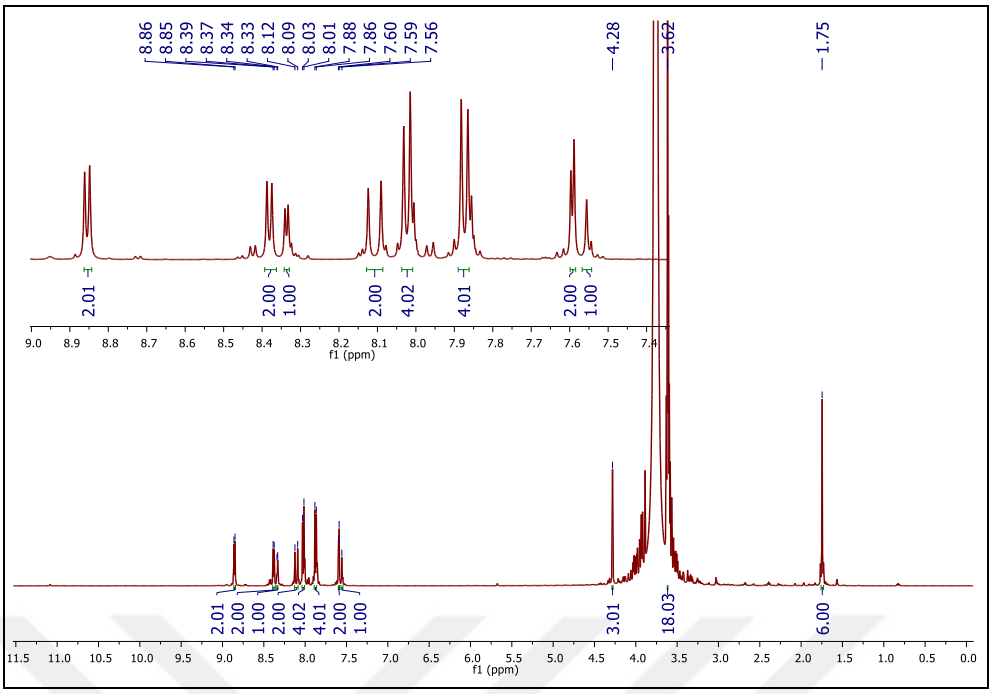
8.02 (d, J ≈ 8.5 Hz; 4 Ar-H), 7.87 (d, J ≈ 8.5 Hz; 4 Ar -H), 7.59 (d, J ≈ 4.05 Hz; 2 Ar-H), 7.56 (s, 1 Ar-H), 4.28 (s, $N^+(CH_3)$), 3.62 (s, 18H, 6 CH_3), 1.75 (s, 6H, 2 CH_3).

FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3077.35 (Aromatik C-H), 2921.63, 2851.72 (Alifatik C-H), 1652.21(C=C), 1581.82(C=N), 1409.18 (B-N), 1295.48 (B-F).

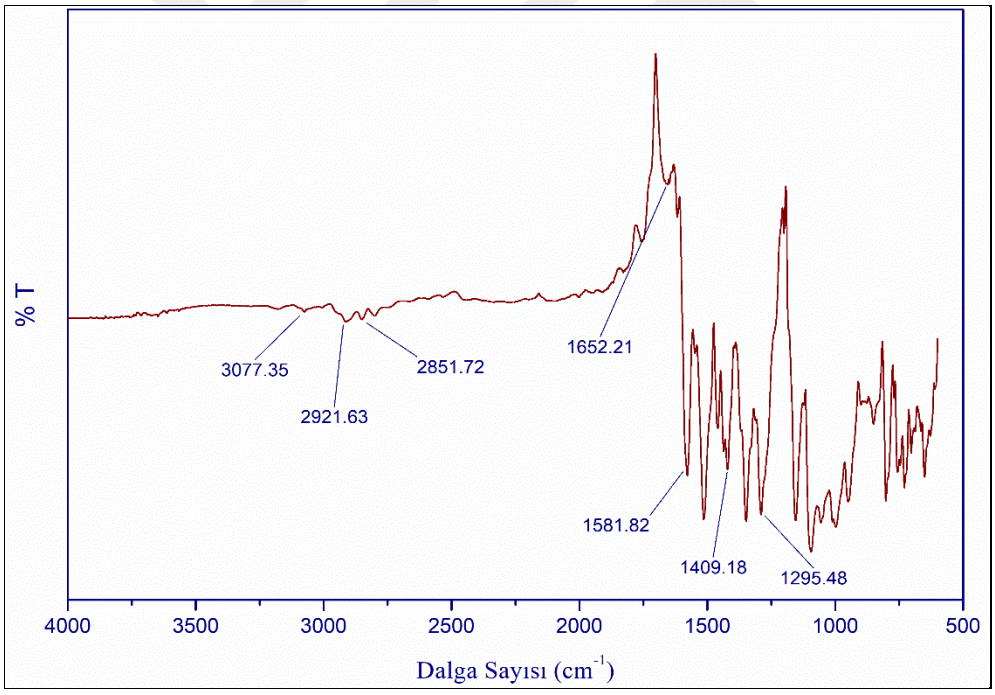
UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 658.

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 1077.63; Bulunan: 1077.34 [M^+], 1061.63 [M^+- O], 950.98 [M^+-I].

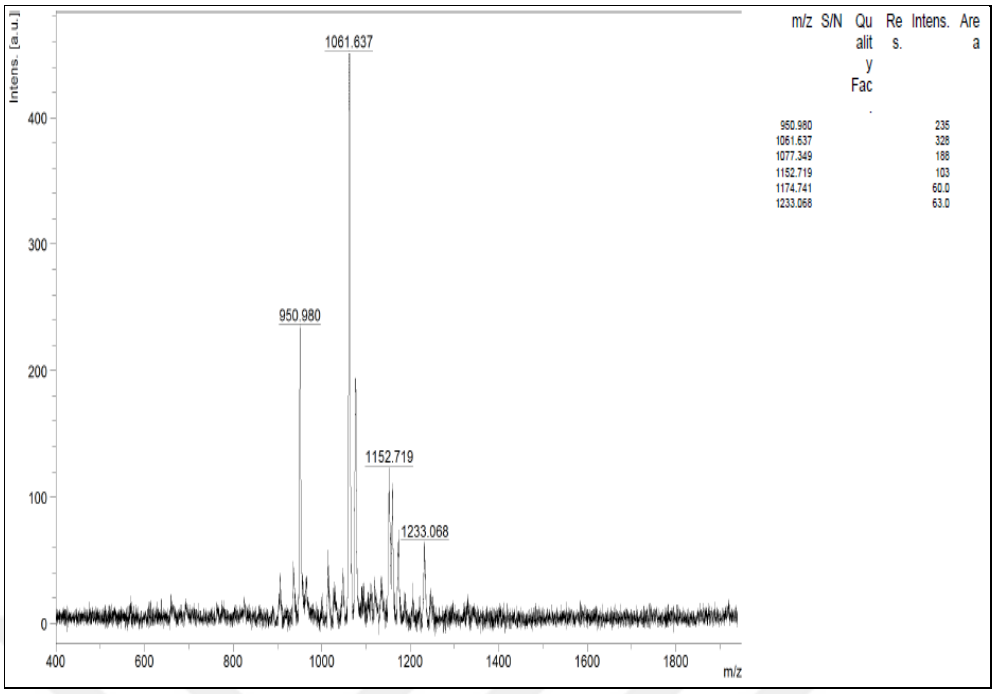
Elementel Analiz: Hesaplanan (%): C, 54.99; H, 3.83; N, 5.46; bulunan (%): C, 54.94; H, 3.78; N, 5.39.



Şekil 6.68 Bileşik **14**'ün ^{1}H-NMR spektrumu.

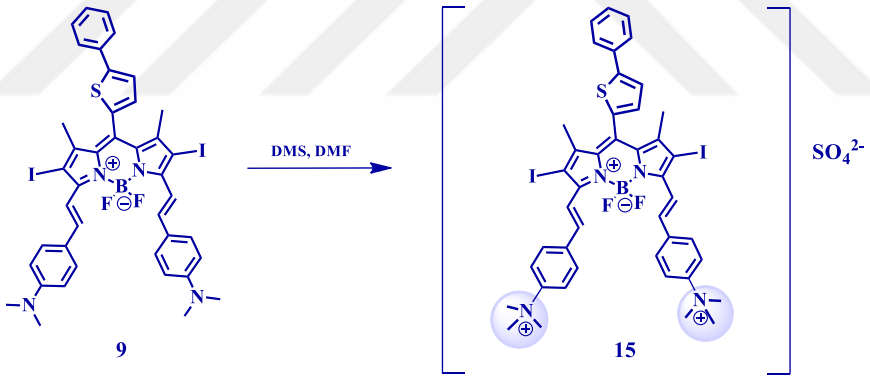


Şekil 6.69 Bileşik **14**'ün FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.70 Bileşik **14**'ün kütle spektrumu.

6.1.5.2 Bileşik 15'in Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu



Şekil 6.71 Bileşik **15**'in sentezi.

Reaktifler:

0.02 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-(5-feniltiyofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**9**)

0.40 mL dimetil sülfat (DMS)

1.50 mL kuru DMF

Kuaternize BODIPY bileşiği **15**'in sentezi, Bileşik **14**'te verilen sentez yöntemine göre gerçekleştirilmiştir.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **15** için ilgili spektrumlar Şekil 6.72 – Şekil 6.75'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

Verim: % 89, 0.018 g; mavi kristal.

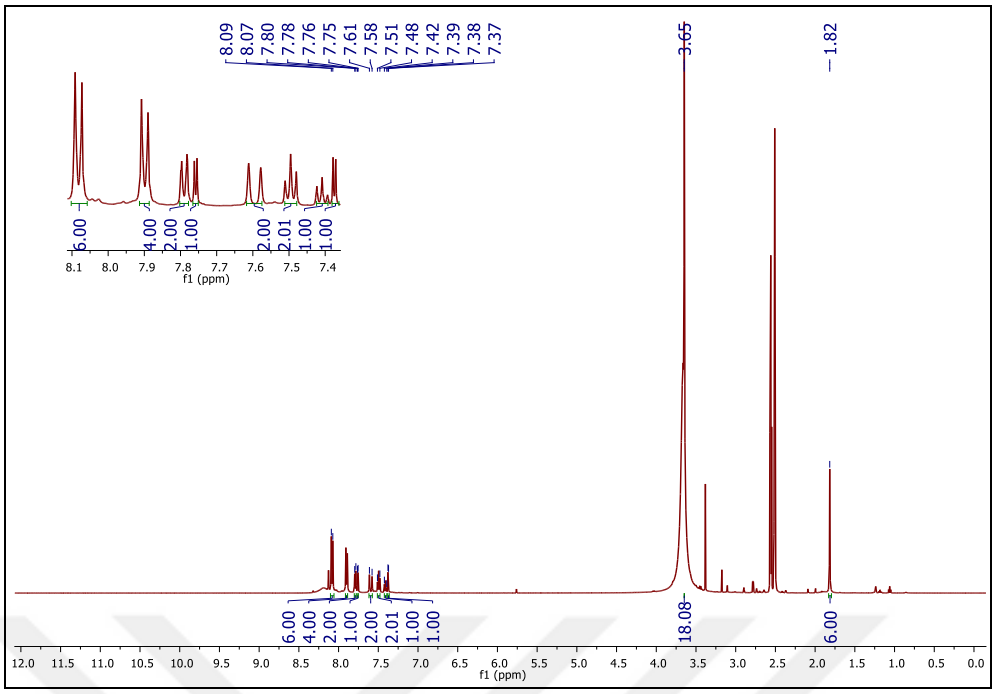
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8.08 (d, J ≈ 9.1 Hz; 6 Ar-H), 7.90 (d, J ≈ 9.1 Hz; 4 Ar-H), 7.79 (d, J ≈ 7.8 Hz; 2 Ar-H), 7.76 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.60 (d, J ≈ 16.6 Hz; 2 -C=C-H), 7.51-7.48 (m, 2 Ar-H), 7.42-7.39 (m, 1 Ar-H) 7.38 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 3.65 (s, 18 H; 6 CH_3), 1.82 (s, 6H; 2 CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO): δ (ppm) = 148.02, 137.94, 137.82, 129.81, 129.02, 126.14, 121.97, 150.84, 147.53, 147.20, 139.49, 134.40, 133.38, 133.12, 132.54, 131.71, 125.21, 121.14, 56.85, 53.29, 34.87, 17.25.

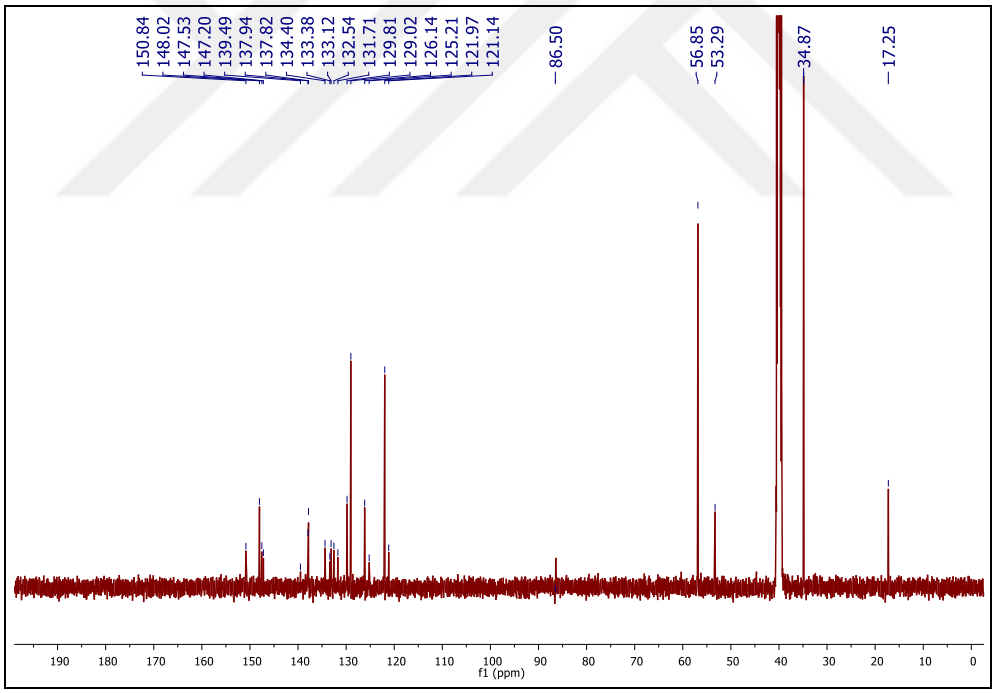
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3015.40 (Aromatik C-H), 2905.25, 2892.12 (Alifatik C-H), 1627.15 (C=C), 1540.36 (C=N), 1401.07 (B-N), 1302.15 (B-F).

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 1046.57; Bulunan: 1046.22 [M^+], 933.45 [M^+-SO_4-CH_3-2H], 885.79 [M^+-$C_{10}H_7S$-H], 794.03 [M^+-2I].

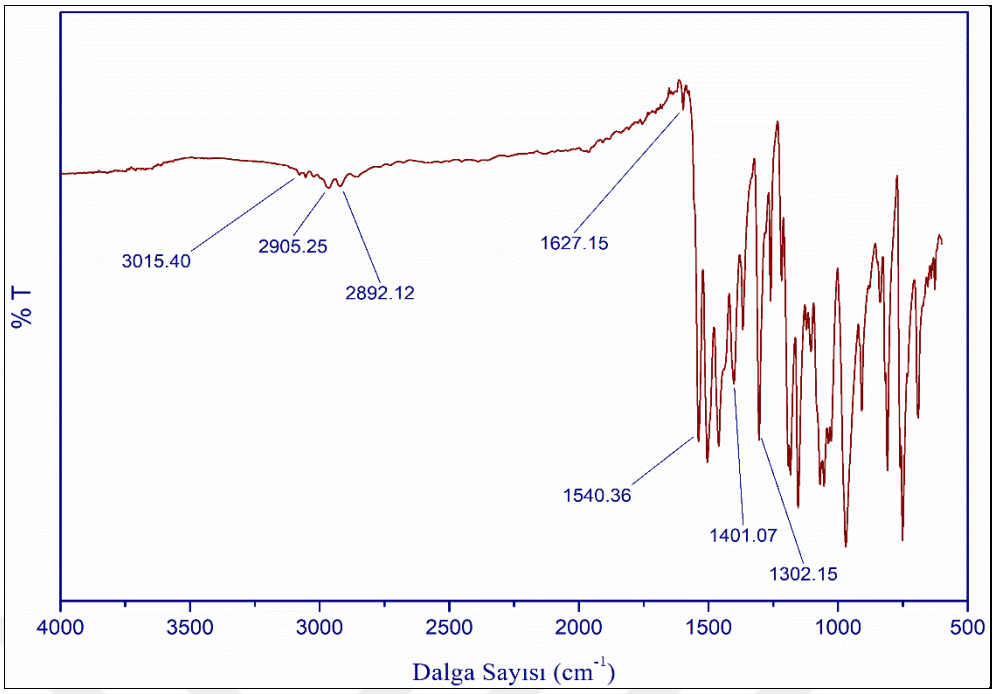
UV-Vis (DMSO): λ_{mak} (nm) = 653.



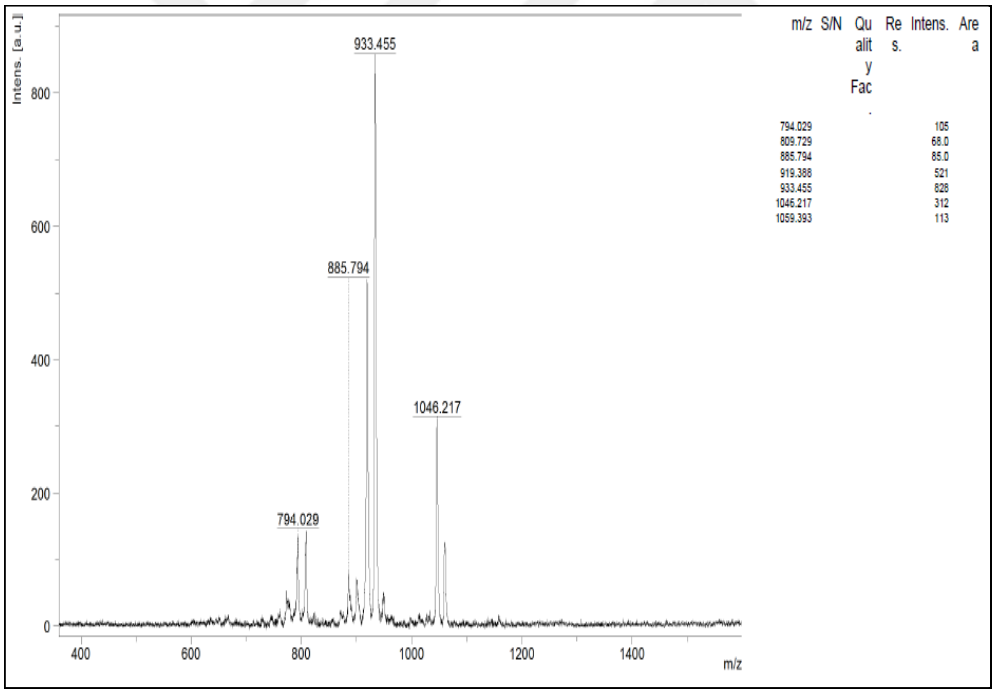
Şekil 6.72 Bileşik **15**'in ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.73 Bileşik **15**'in ^{13}C-NMR spektrumu.

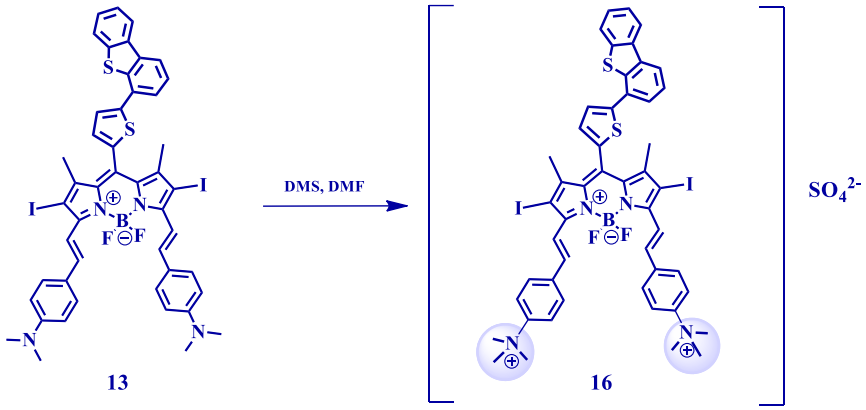


Şekil 6.74 Bileşik **15**'in FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.75 Bileşik **15**'in kütle spektrumu.

6.1.5.3 Bileşik 16'nın Sentezi ve Yapısal Karakterizasyonu



Şekil 6.76 Bileşik **16**'nın sentezi.

Reaktifler:

0.02 mmol 4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,7-dimetil-3,5-Bis((E)-4-(dimetilamino)stiril)-8-[5-(4-dibenzotiyenil)tiyofen-2-il]-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen (**13**)

0.40 mL dimetil sülfat (DMS)

1.50 mL kuru DMF

Kuaternize BODIPY bileşiği **16**'nın sentezi, Bileşik **14**'te verilen sentez yöntemine göre gerçekleştirilmiştir.

^{1}H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve MS spektral analiz yöntemleri vasıtasıyla moleküler yapısı aydınlatılan Bileşik **16** için ilgili spektrumlar Şekil 6.77 – Şekil 6.79'de sunulmuştur. Spektroskopik veriler, moleküler yapı ile uyum içerisindedir.

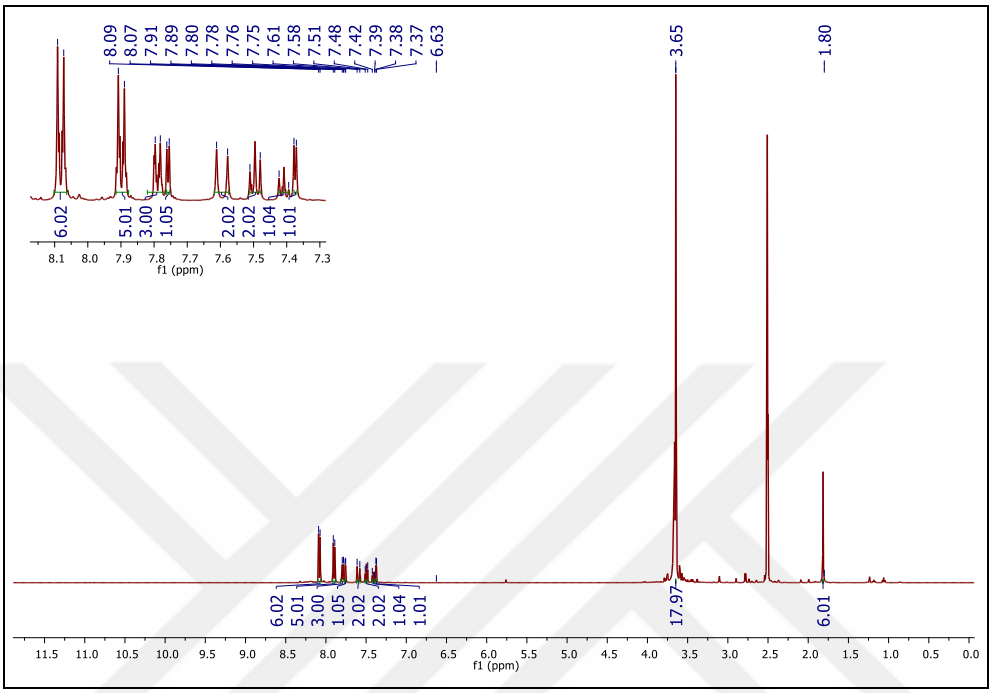
Verim: % 60, 0.014 g, mavi kristal.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8.09 (d, J ≈ 9.1 Hz; 6 Ar-H), 7.90 (d, J ≈ 9.1 Hz; 5 Ar-H), 7.80 (d, J ≈ 7.8 Hz; 3 Ar-H), 7.75 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 7.60 (d, J ≈ 16.6 Hz; 2 -C=C-H), 7.51-7.48 (m, 2 Ar-H), 7.42-7.39 (m, 1 Ar-H) 7.38 (d, J ≈ 3.6 Hz; 1 Ar-H), 3.65 (s, 18 H; 6 CH_3), 1.82 (s, 6H; 2 CH_3).

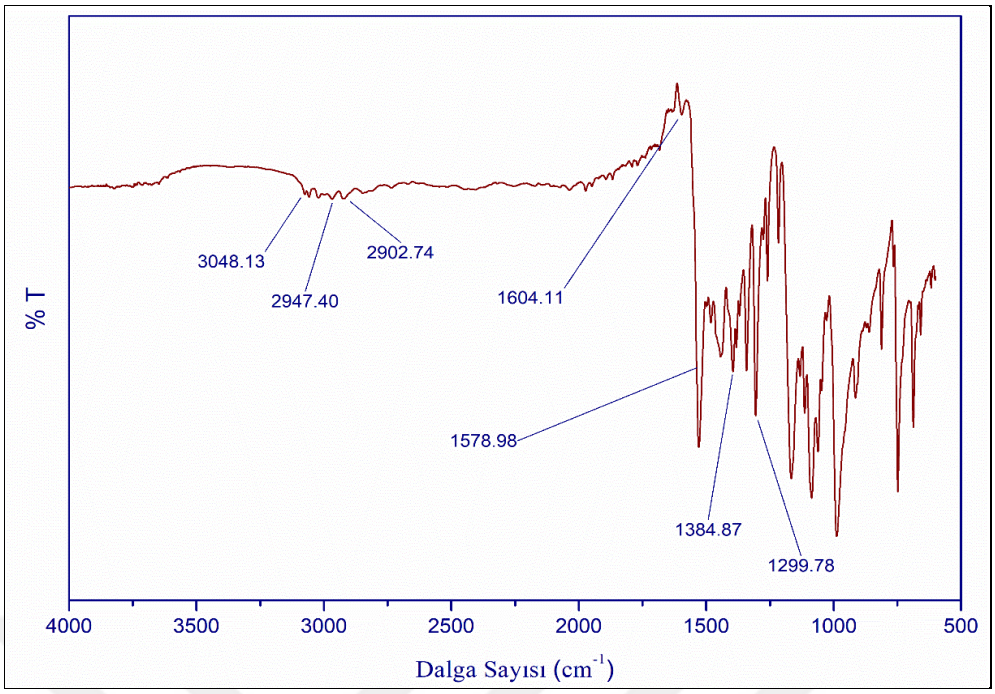
FT-IR (ATR): υ_{mak} (cm^{-1}) = 3048.13 (Aromatik C-H), 2947.40, 2902.74 (Alifatik C-H), 1604.11 (C=C), 1578.98 (C=N), 1384.87 (B-N), 1299.78 (B-F).

MS (MALDI-MS): m/z = Hesaplanan: 1152.72; Bulunan: 1152.28 [M^+], 1120.69 [M^+-2F+6H], 995.023 [M^+-I-2F+7H], 628.459 [M^+-2I-2F-2$C_8H_{10}N$+8H].

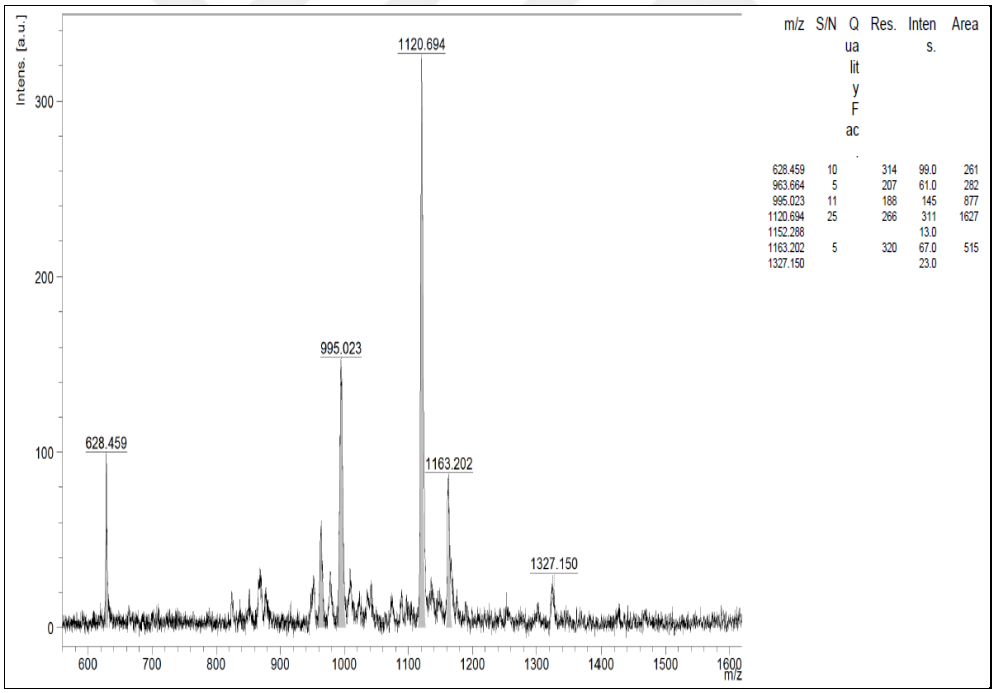
Elementel Analiz: Hesaplanan (%): C, 51.06; H, 3.93; N, 4.86; bulunan (%): C, 51.01; H, 3.87; N, 4.81.



Şekil 6.77 Bileşik **16**'nın ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 6.78 Bileşik **16**'nın FT-IR (ATR) spektrumu.



Şekil 6.79 Bileşik **16**'nın kütle spektrumu.

6.2 BODIPY Bileşiklerinin (1-16) Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

6.2.1 Fotofiziksel Ölçümler

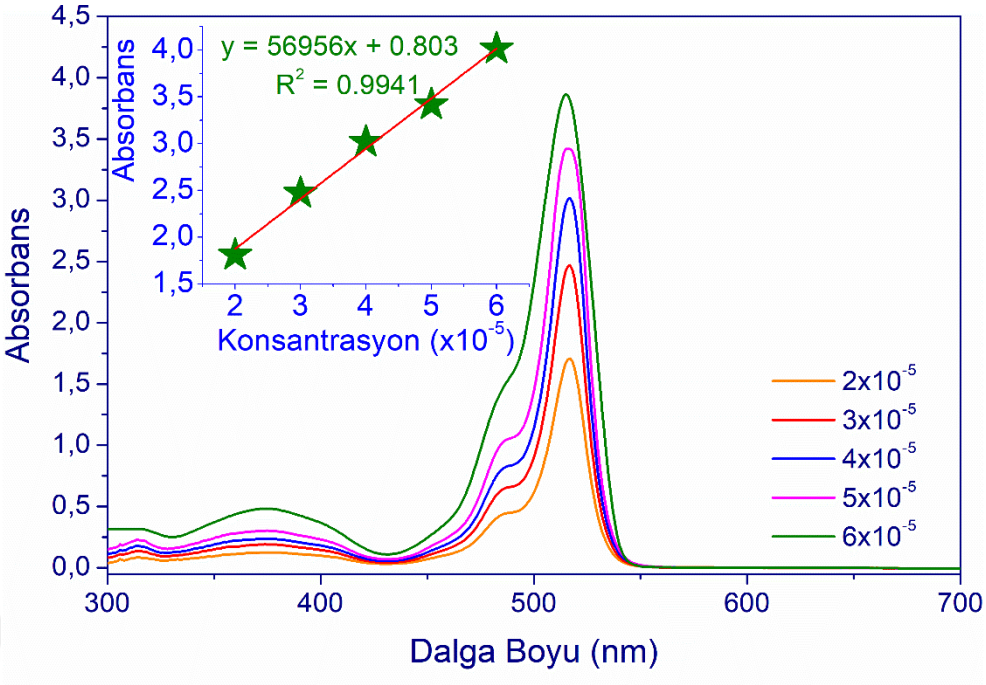
Genel olarak, 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indasen'ler olarak bilinen **BODIPY** bileşiklerinde, merkezi ünitenin kimyasal çevresinde ve BODIPY iskeletinde yer alan elektron verici ve elektron alıcı sübstitüentler, etrafındaki elektron delokalizasyonunun etkisi olarak bu bileşikler; uzun dalga boyu emisyonu, yüksek molar absorpsiyon katsayısı, yüksek floresans kuantum verimi ve dar emisyon bant genişliği vb. gibi gelişmiş fotofiziksel özelliklere sahiptirler.

6.2.1.1 BODIPY Bileşiklerinin (1-16) UV-Vis Çalışması

BODIPY bileşiklerinin elektronik absorpsiyon spektrumları, çözücü polaritesi ve konsantrasyona bağlı olarak değişebilmektedir [115]. Yüksek konsantrasyonlarda veya polaritesi yüksek çözücülerle BODIPY bileşikleri agregatlar oluşturma eğilimindedir. Bu sebeple doktora tezi kapsamında sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilen BODIPY bileşiklerinin (**1-16**) doğrusal (orantılı) olarak artan derişimlerdeki absorpsiyon spektrumları elde edilerek absorpsiyon özellikleri incelenmiştir (bkz. Şekil 6.80 – Şekil 6.95).

- ***Merkezi Ünitenin (1) Konsantrasyon Çalışması***

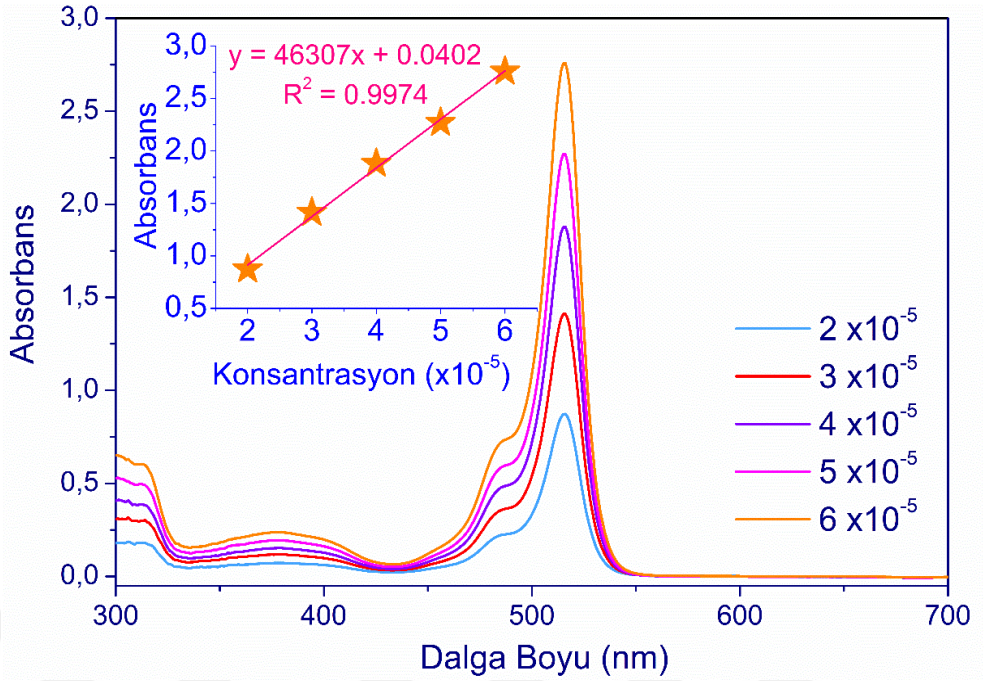
Bileşik **1**'in elektronik absorpsiyon spektrumu, oda sıcaklığında DMSO çözücüsü içerisinde alınmıştır. Bileşik **1**'in maksimum absorbansı 517 nm olarak kaydedilirken, molar absorpsiyon katsayısı (Ɛ) 5.69×10^4'tür. Elde edilen spektrum Şekil 6.80'de gösterilmiştir.



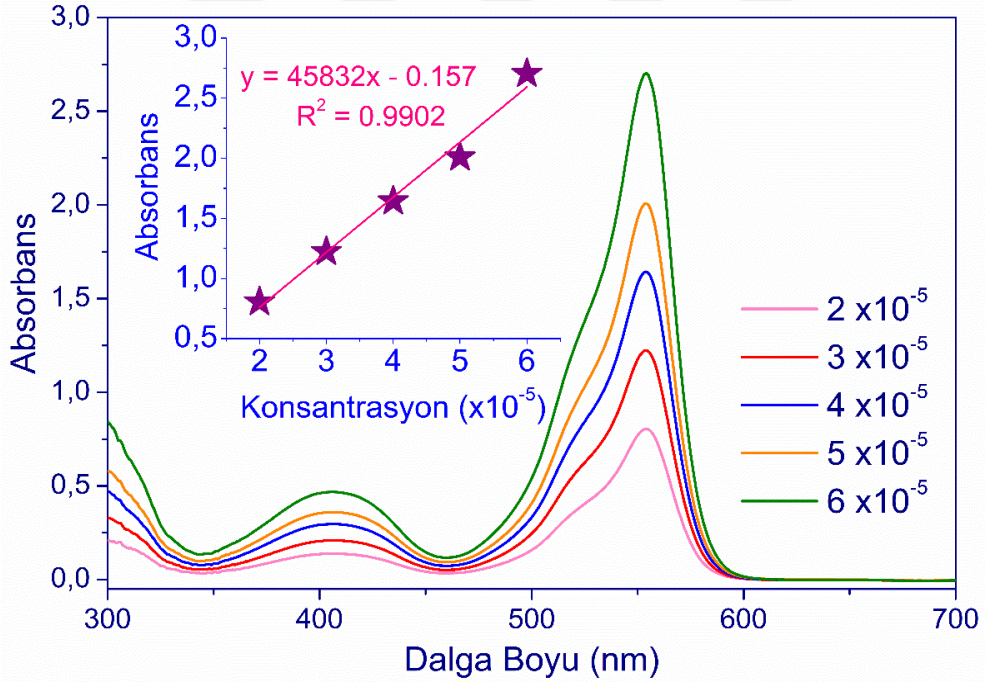
Şekil 6.80 Bileşik **1**'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.

❖ ***1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Konsantrasyon Çalışması***

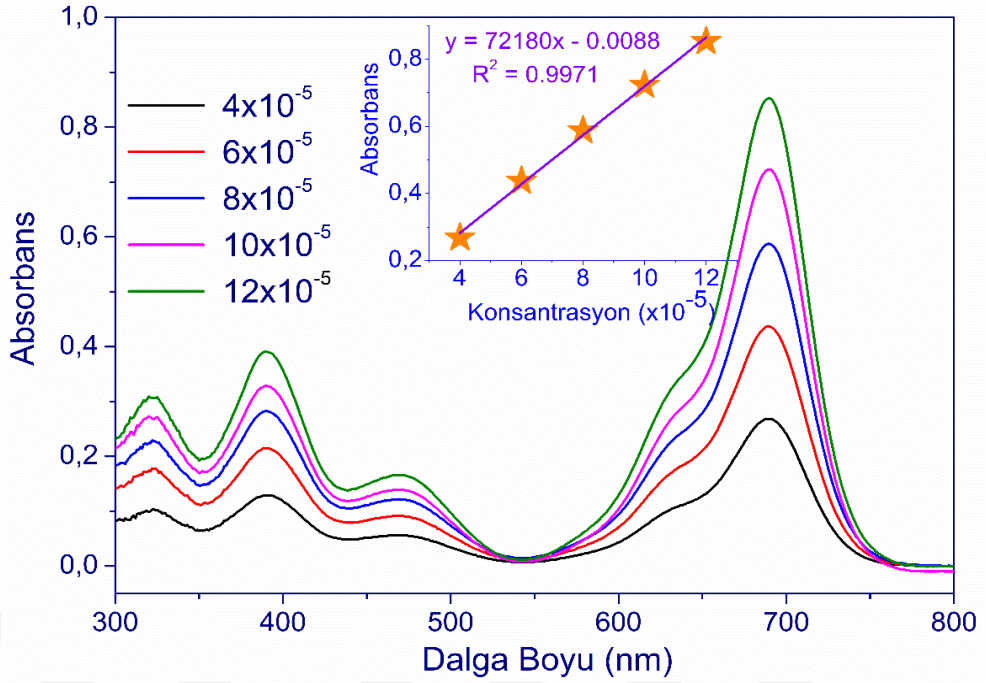
Bileşik **2-5**'in elektronik absorpsiyon spektrumu, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, elde edilen spektrumlar Şekil 6.81 – Şekil 6.84'te sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum absorbansları, Bileşik **2** için 516 nm'de, Bileşik **3** için 554 nm'de, Bileşik **4** için 689 nm'de ve Bileşik **5** için 783 nm'de gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 7.1).



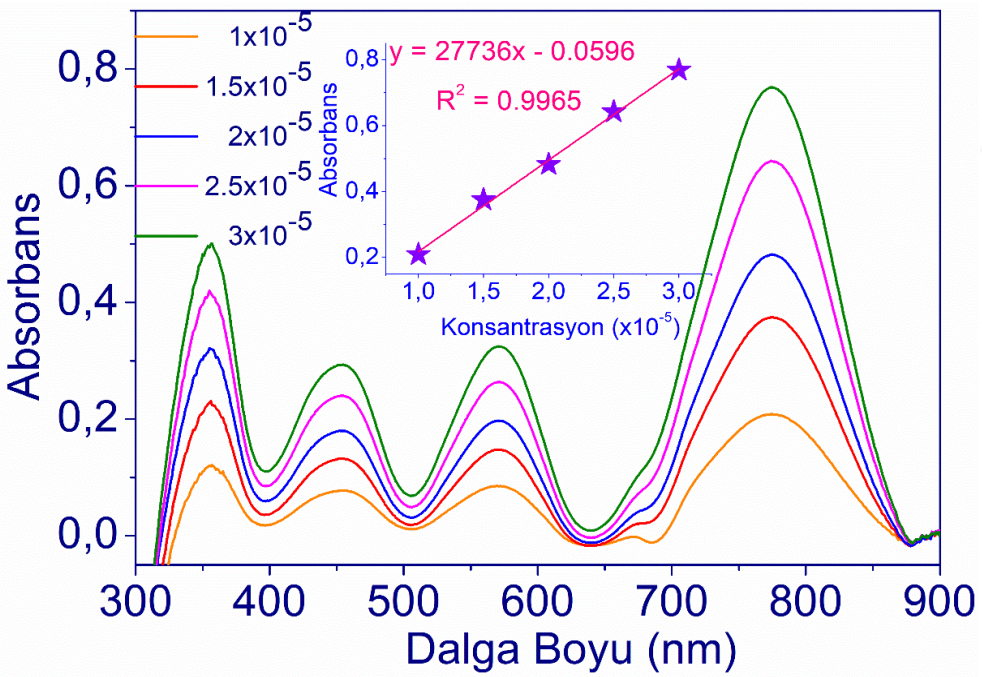
Şekil 6.81 Bileşik **2**'nin DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.82 Bileşik **3**'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



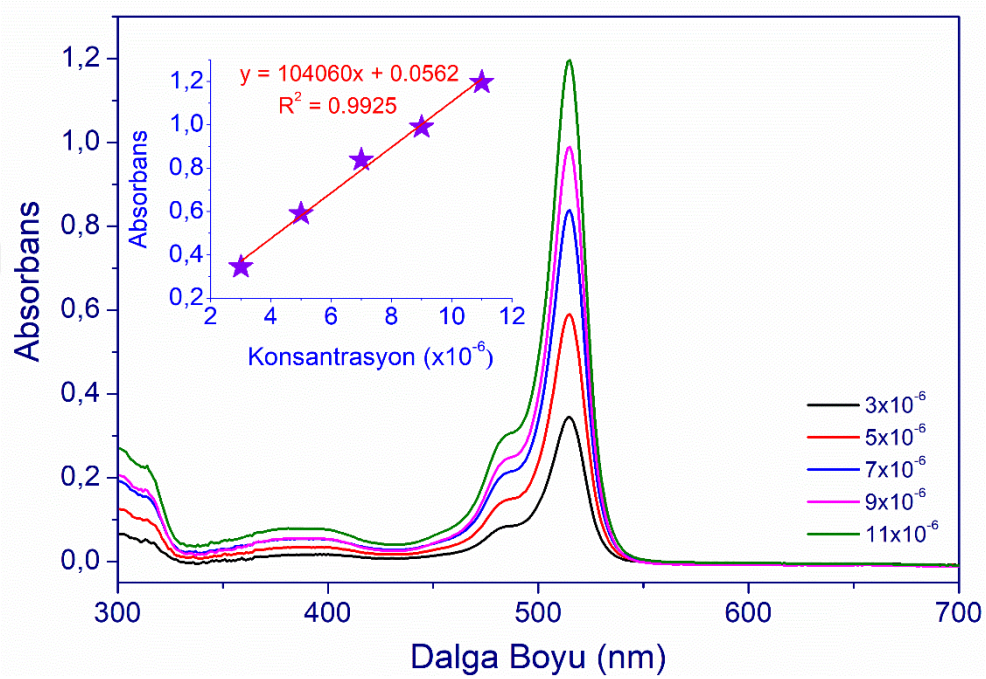
Şekil 6.83 Bileşik **4**'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



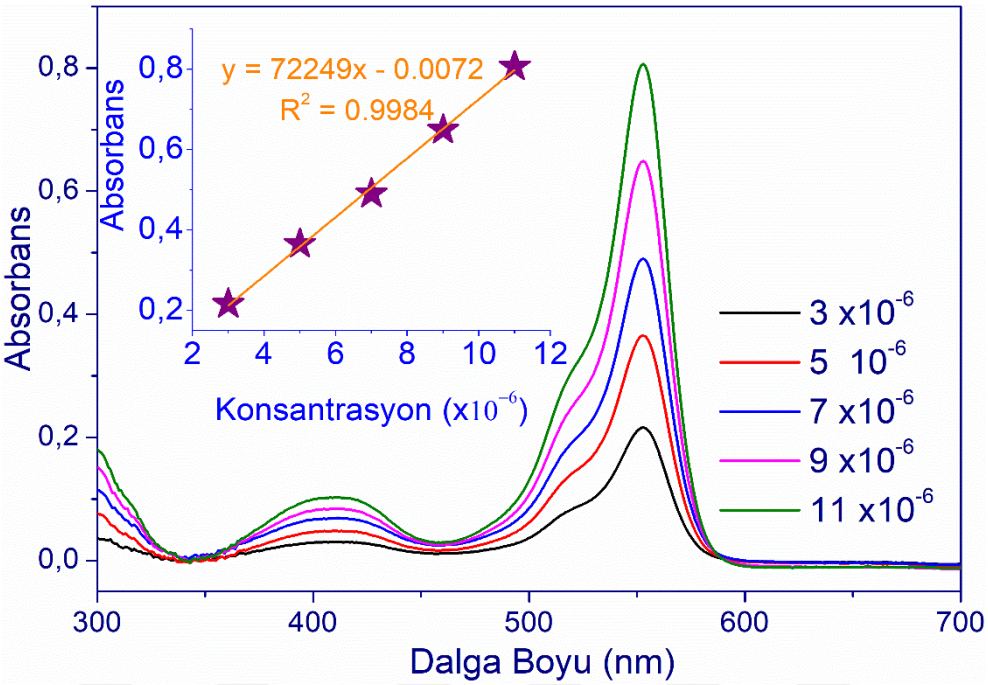
Şekil 6.84 Bileşik **5**'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.

❖ *2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Konsantrasyon Çalışması*

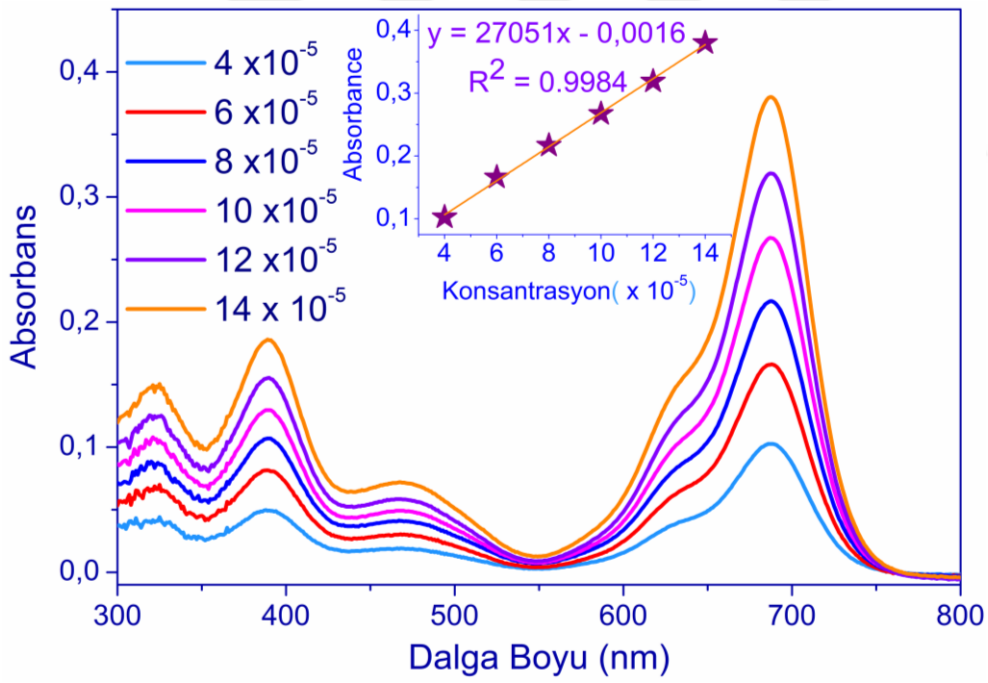
Bileşik **6-9**'un elektronik absorpsiyon spektrumu, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, elde edilen spektrumlar Şekil 6.85 – Şekil 6.88'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum absorbansları, Bileşik **6** için 515 nm'de, Bileşik **7** için 553 nm'de, Bileşik **8** için 688 nm'de ve Bileşik **9** için 784 nm'de gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 7.2).



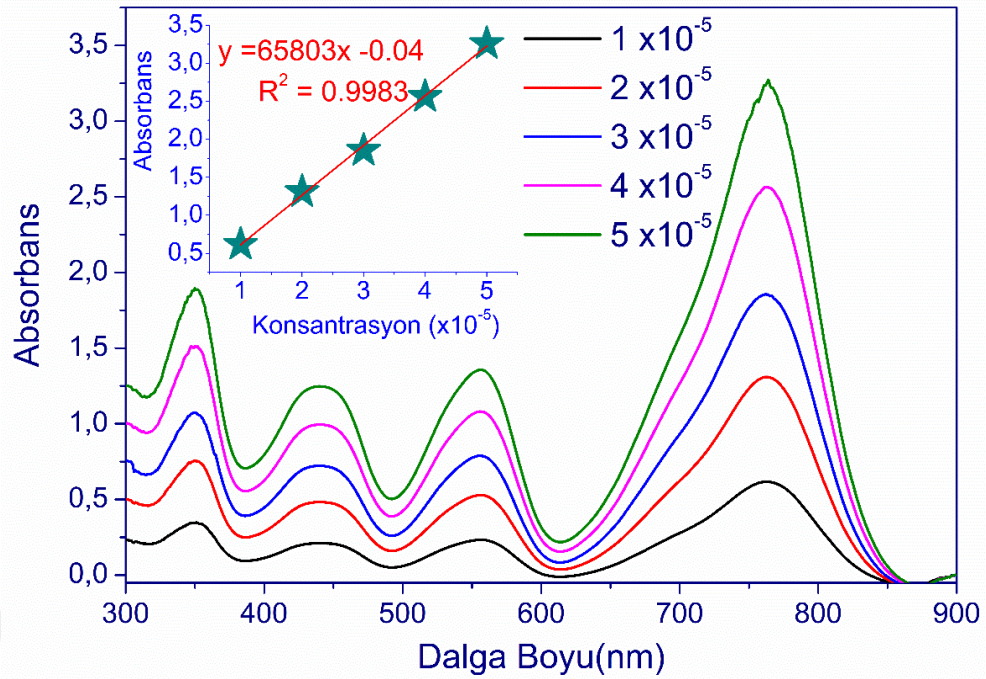
Şekil 6.85 Bileşik **6**'nın DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.86 Bileşik **7**'nin DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



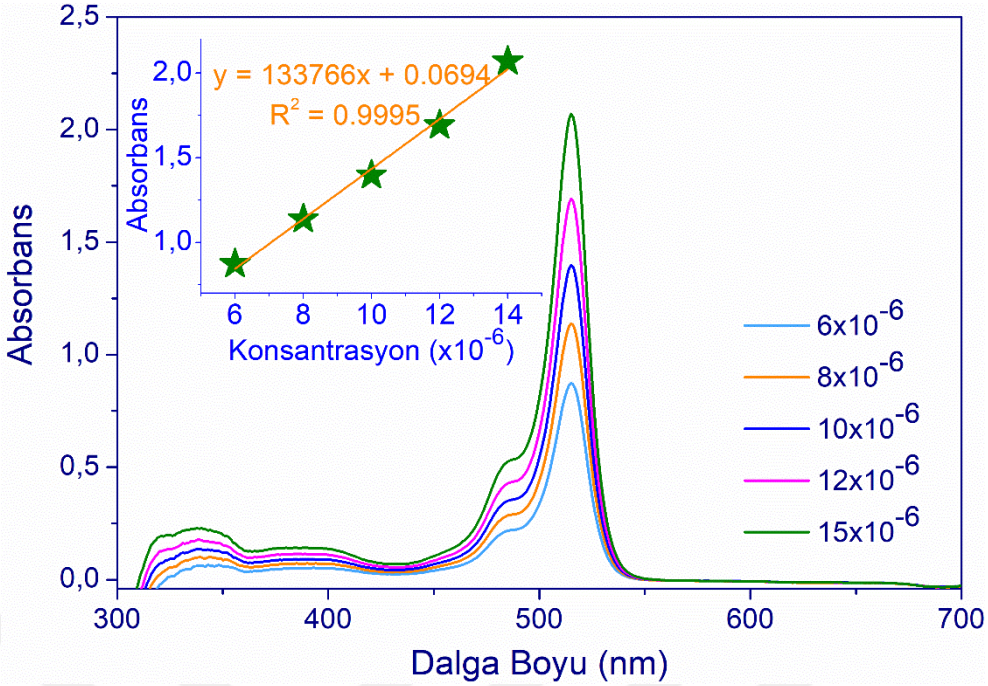
Şekil 6.87 Bileşik **8**'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



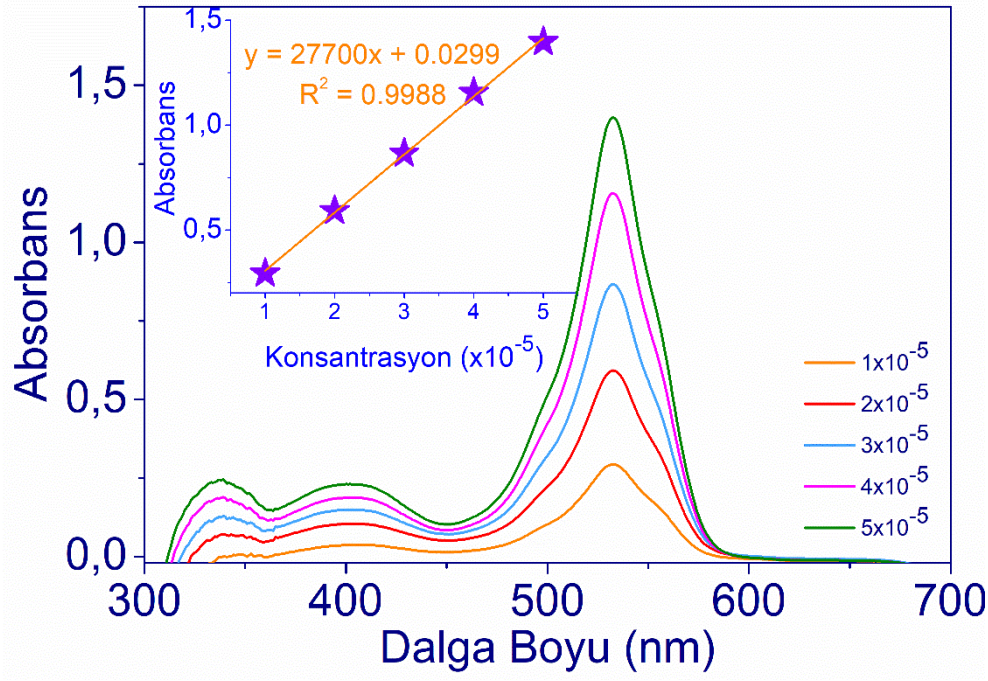
Şekil 6.88 Bileşik **9**'un DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.

❖ ***3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Konsantrasyon Çalışması***

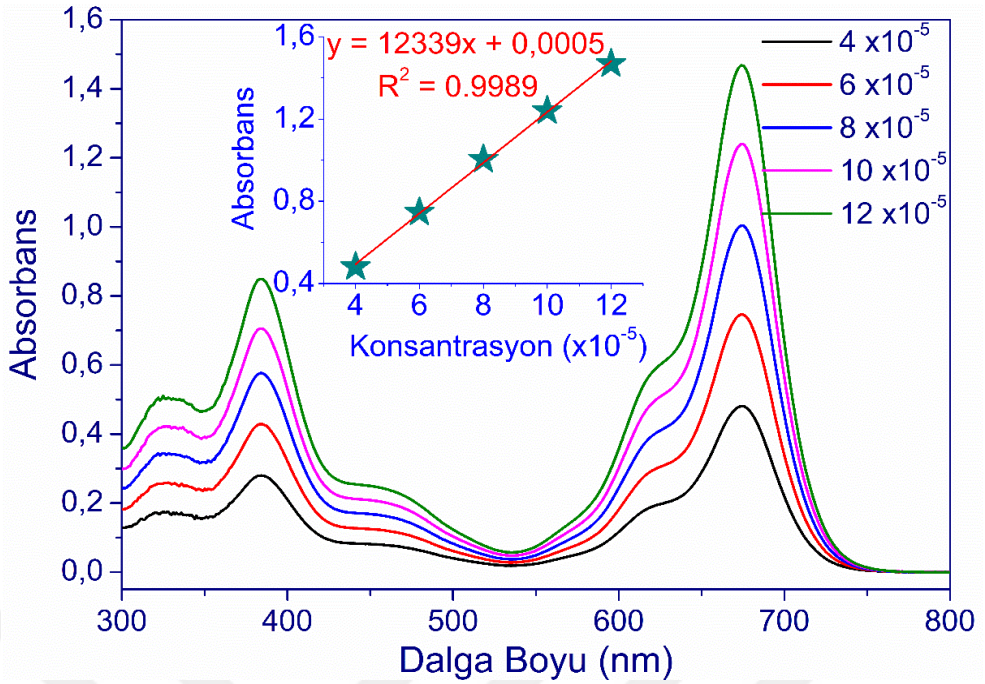
Bileşik **10-13**'ün elektronik absorpsiyon spektrumu, oda sıcaklığında DMSO içinde çekilmiştir ve elde edilen spektrumlar Şekil 6.89 – Şekil 6.92'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum absorbansları, Bileşik **10** için 515 nm'de, Bileşik **11** için 533 nm'de, Bileşik **12** için 675 nm'de ve Bileşik **13** için 775 nm'de gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 7.3).



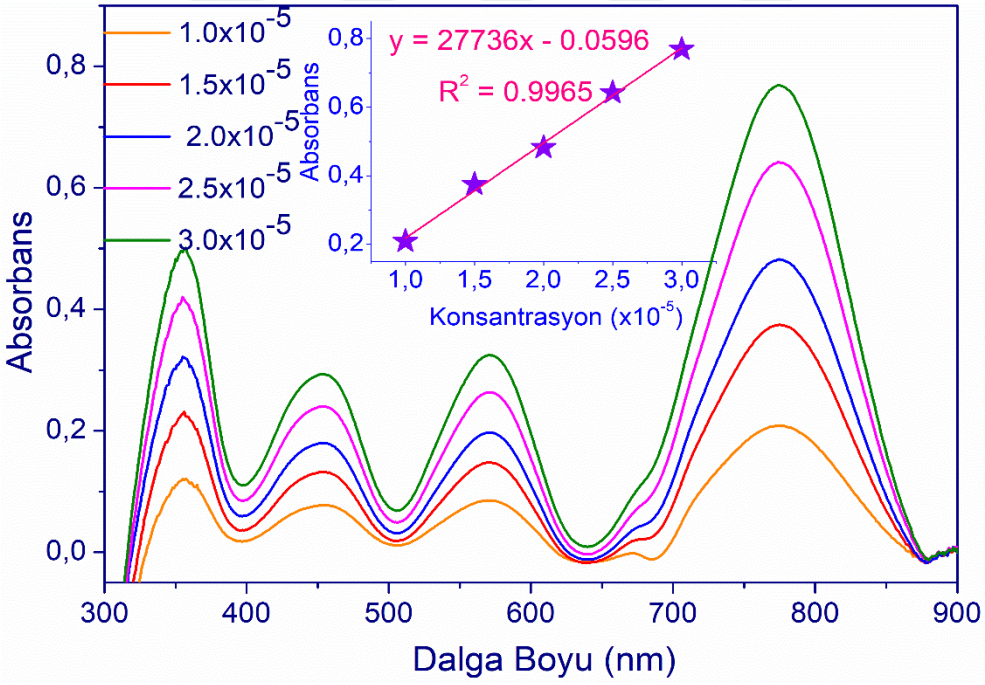
Şekil 6.89 Bileşik **10**'un DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.90 Bileşik **11**'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



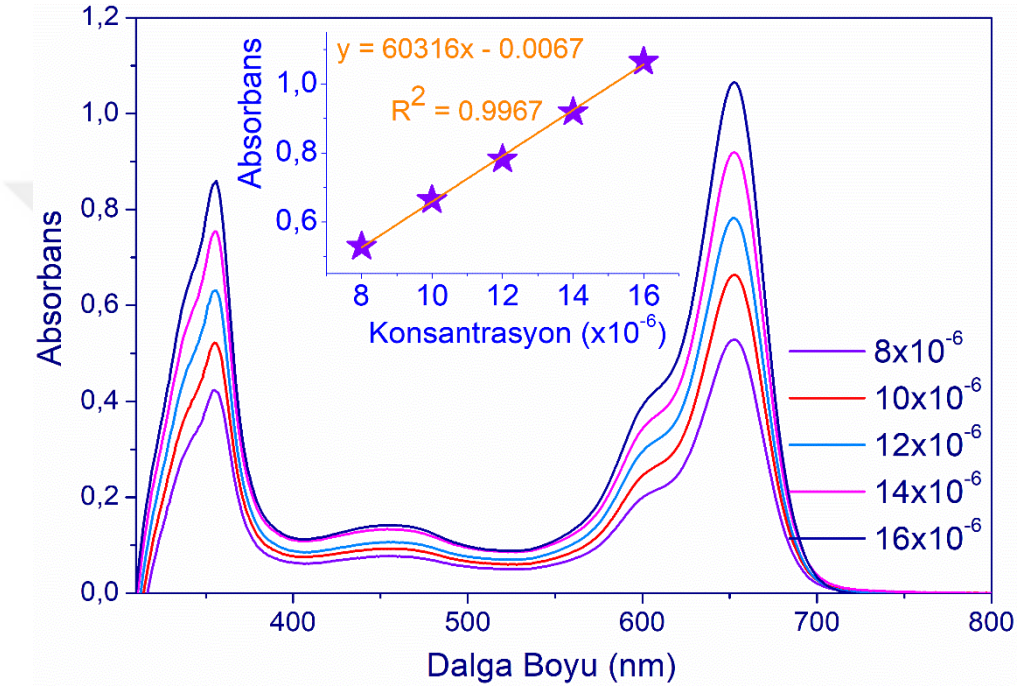
Şekil 6.91 Bileşik **12**'nin DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



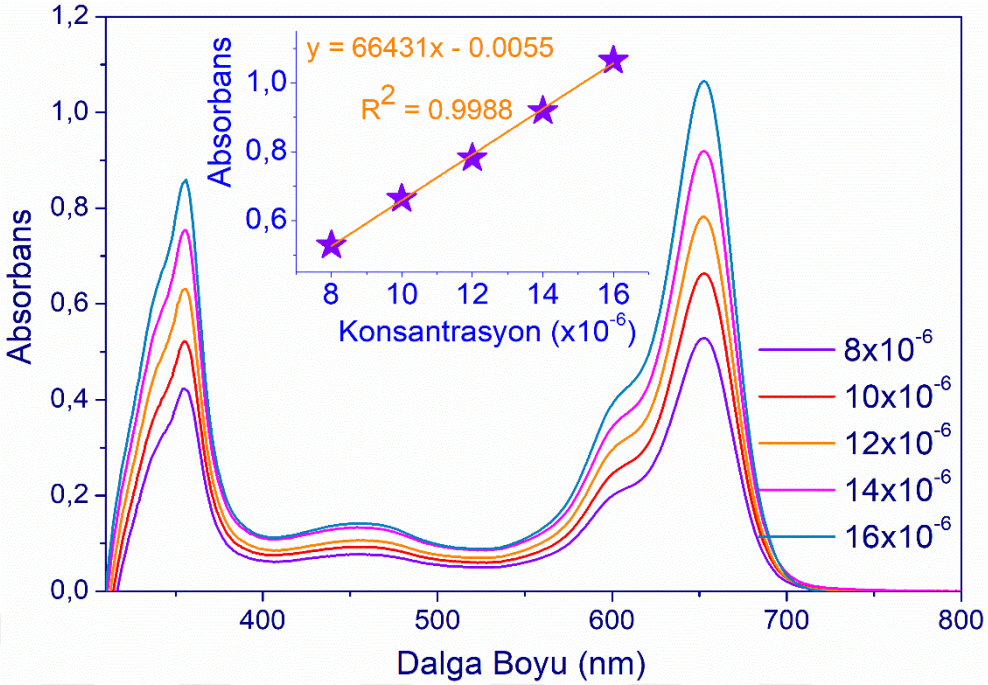
Şekil 6.92 Bileşik **13**'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.

❖ *4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Konsantrasyon Çalışması*

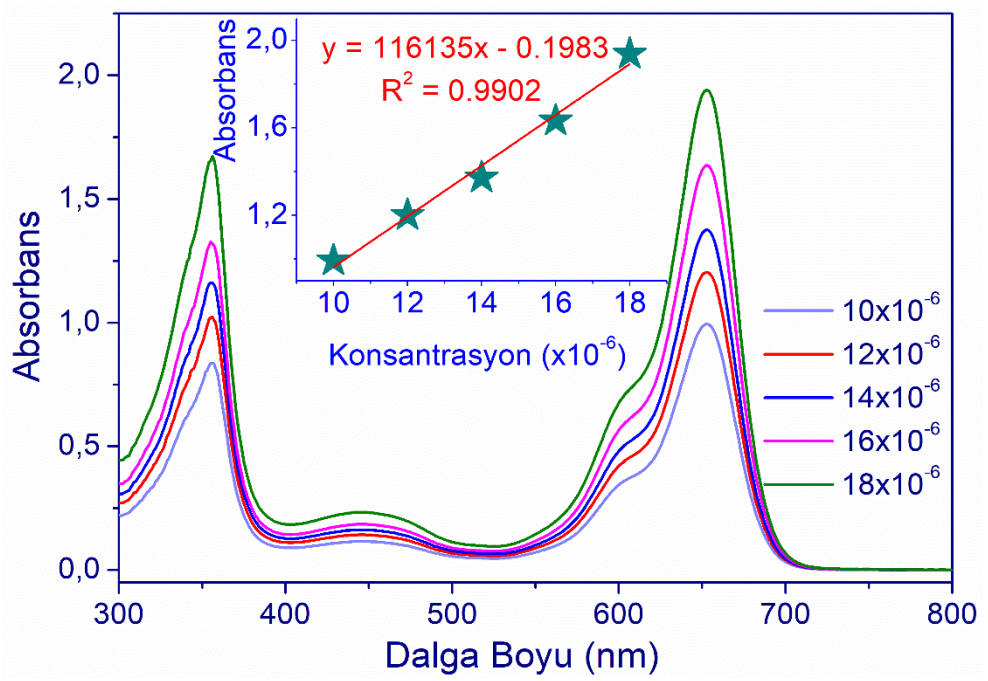
Bileşik **14-16**'nın elektronik absorpsiyon spektrumu, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, elde edilen spektrumlar Şekil 6.93 – Şekil 6.95'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum absorbansları, Bileşik **14** için 658 nm'de, Bileşik **15** için 653 nm'de ve Bileşik **16** için 654 nm'de gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 7.4).



Şekil 6.93 Bileşik **14**'ün DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.94 Bileşik **15**'in DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.95 Bileşik **16**'nın DMSO içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.

6.2.1.2 Emisyon Spektrumu ve Floresans Kuantum Verimi (Φ_F)

BODIPY kromoforunun kolay işlevselleştirilebilmesi ve sahip olduğu eşsiz fotofiziksel özellikleri; bu bileşiklerin floresan sensörler, biyogörüntüleme için floresan etiketler/reaktifler, organik ışık yayan cihazlar, organik fotovoltaik cihazlarda fotoaktif malzemeler, FDT'de fotoduyarlaştırıcılar ve teranostik uygulamalarda floresans boyalar olmak üzere oldukça geniş bir yelpazede kullanımını destekler.

Bu sebeple doktora tezi kapsamında sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilen BODIPY bileşiklerinin (**1-16**) emisyon spektrumları incelenmiş (bkz. Şekil 6.96 – Şekil 6.108) ve DMSO çözücüsü içerisinde floresans kuantum verimleri hesaplanmış olup, ilgili veriler Tablo 7.1 – Tablo 7.4'te listelenmiştir.

Moleküler spektroskopide, Jablonski diyagramı, bir molekülün elektronik durumlarını ve genellikle titreşim seviyelerini ve ayrıca bunlar arasındaki geçişleri gösteren bir diyagramdır. Bu diyagramda floresans emisyonunun oluşumu: ilk uyarılmış singlet halindeki (S_1) bir elektronun, bir ışık fotonu üreterek singlet temel hale (S_0) geri dönmesi ile meydana gelir. Fotoduyarlaştırıcının uyarılmasından sonra temel hale dönerken ışın yayınlamasına ise floresans adı verilir. Floresans kuantum verimi ise, yayılan fotonların sayısının, absorplanan fotonların sayısına oranı ile hesaplanırken; pH, elektronik enerji transferi, çözücünün cinsi ve agregasyon davranışlarına bağlı olarak farklılık gösterebilir. BODIPY türevi bileşiklerin floresans kuantum verimi Fluorescein molekülü referans alınarak aşağıdaki Eşitlik (**6.1**) yardımıyla hesaplanır. Floresans ölçümlerinin önemi bu moleküllerin biyo-görüntüleme özellikleri için de fikir vermesidir. Bir fotoduyarlaştırıcının etkin singlet oksijen üretimi özelliği yanında kanserli dokuda birikmesinin takibi biyo görüntülemeyle, yani emisyon özellikleriyle belirlenebilir.

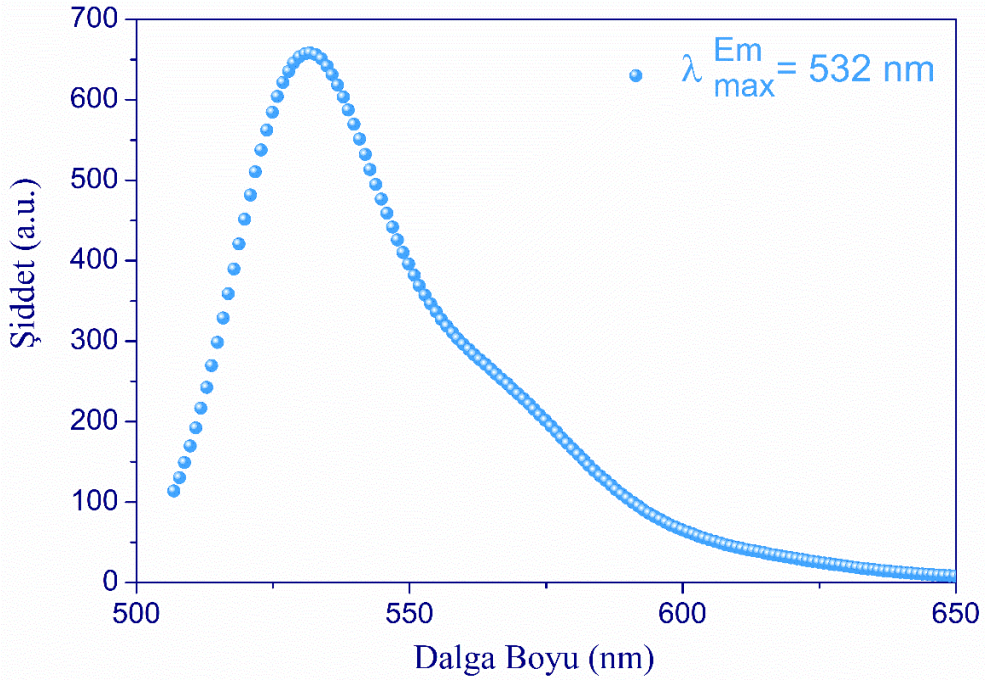
$$\Phi_F = \Phi_F^{std} \frac{F}{F_{std}} \times \frac{A_{std}}{A} \times \frac{\eta^2}{\eta_{std}^2} \qquad (\mathbf{6.1})$$

Bu formülde:

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

❖ **Merkezi Ünitenin (1) Emisyon Spektrumu**

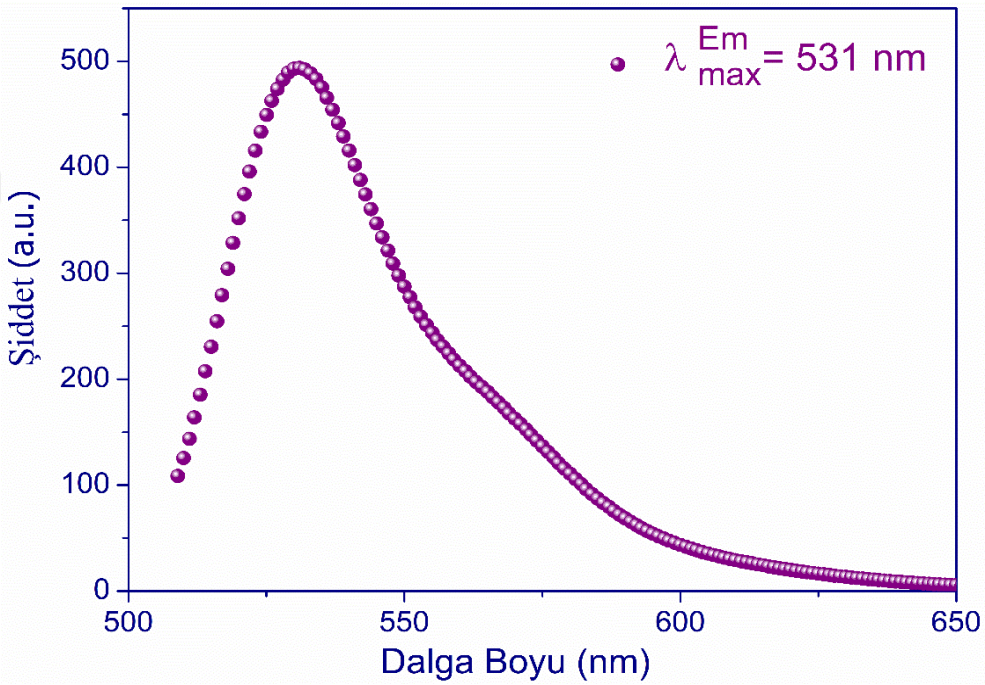
Bileşik **1**'in emisyon spektrumu, oda sıcaklığında DMSO çözücüsü içerisinde çekilmiştir. Bileşik **1**'in emisyon maksimumu 532 nm olarak kaydedilirken floresans kuantum verimi Eşitlik **1** kullanılarak 0.19 olarak hesaplanmıştır (bkz. Tablo 7.1). Bileşik **1**'e ait emisyon spektrumu Şekil 6.96'da verilmiştir.



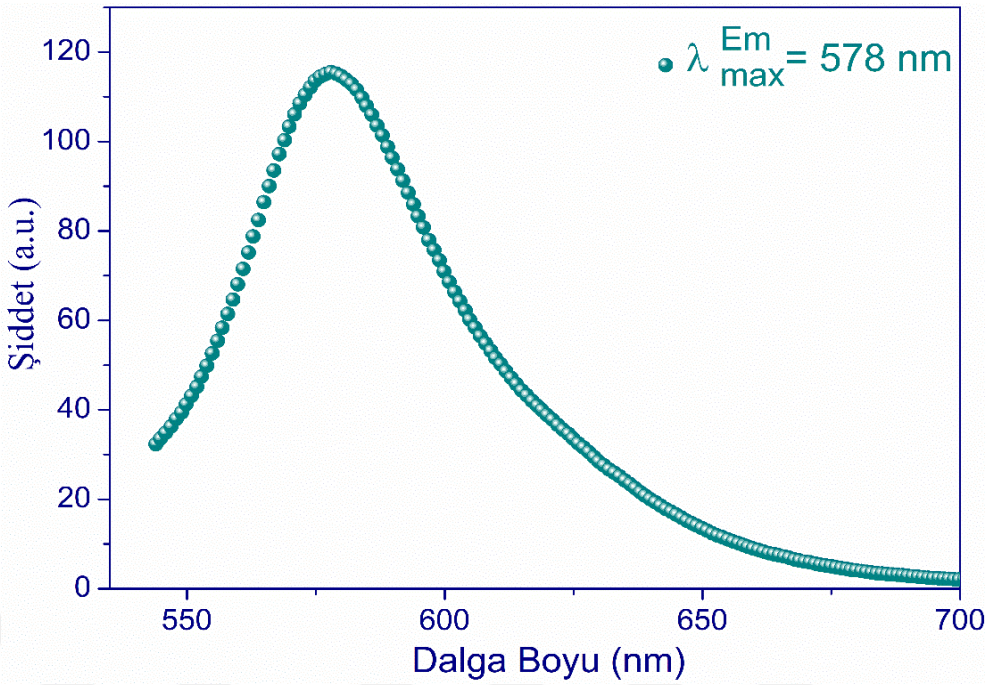
Şekil 6.96 Bileşik **1**'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.

❖ ***1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Emisyon Spektrumları***

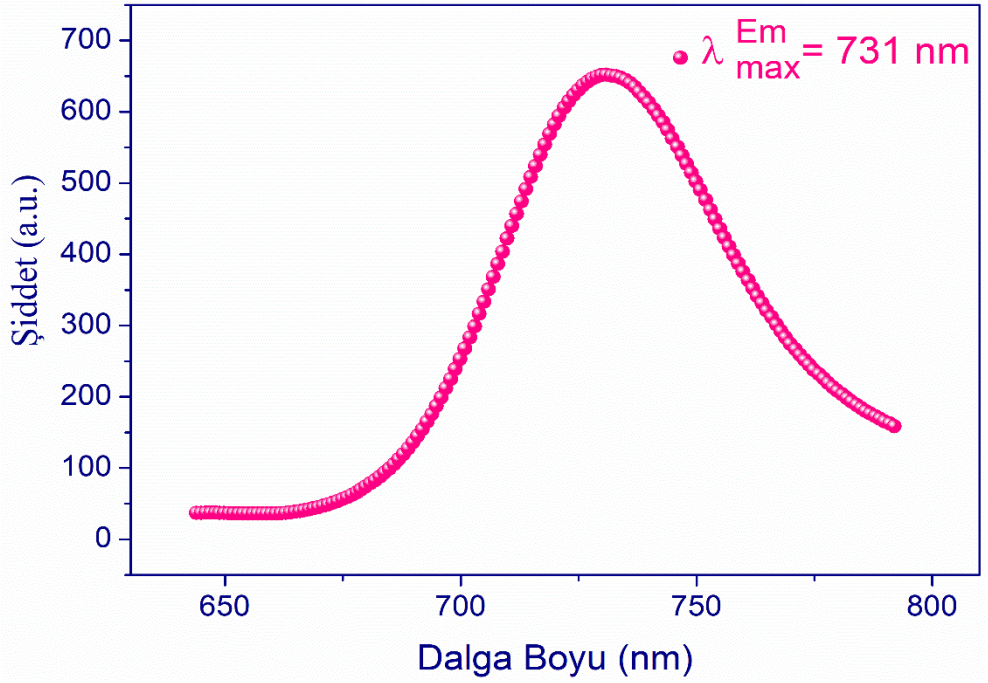
Bileşik **2-5**'in emisyon spektrumları, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, ilgili spektrumlar Şekil 6.97 – Şekil 6.99'da sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum emisyonları, Bileşik **2** için 531 nm'de, Bileşik **3** için 578 nm'de, Bileşik **4** için 731 nm'de gözlemlenirken Bileşik **5** emisyon vermemiştir. Bileşik **2-5**'in floresans kuantum verimleri ve stoke kaymaları Tablo 7.1'de verilmiştir.



Şekil 6.97 Bileşik **2**'nin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



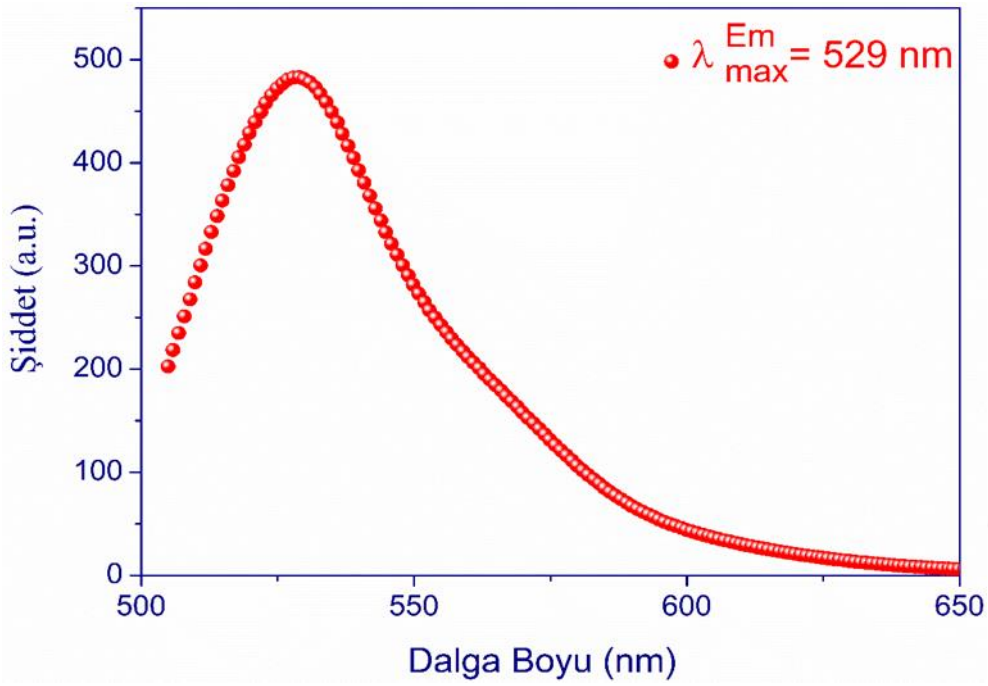
Şekil 6.98 Bileşik **3**'ün DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



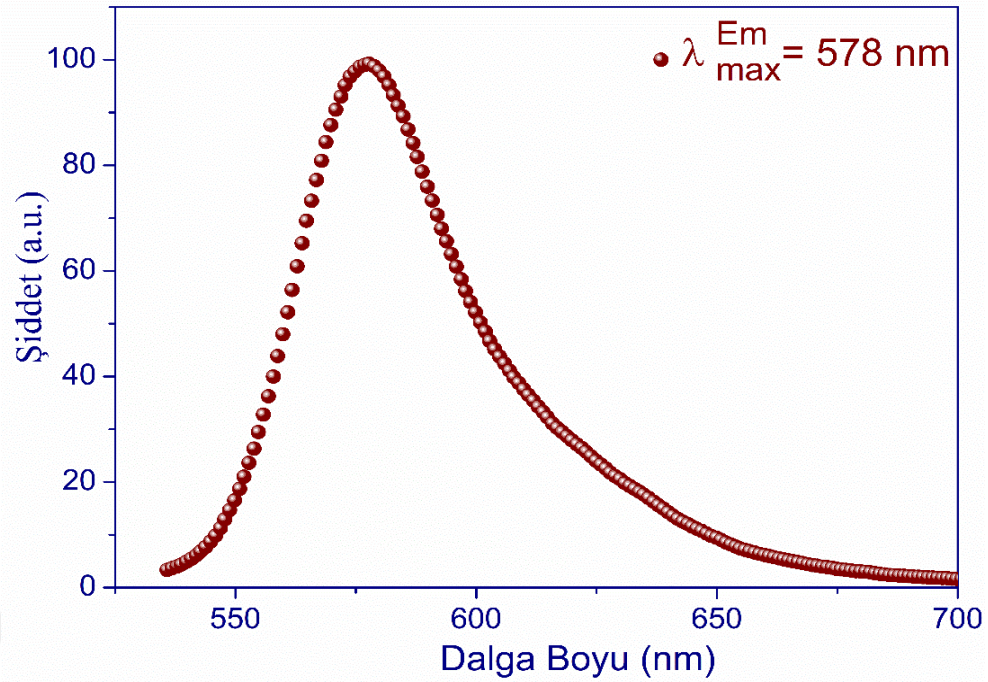
Şekil 6.99 Bileşik **4**'ün DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.

❖ ***2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Emisyon Spektrumları***

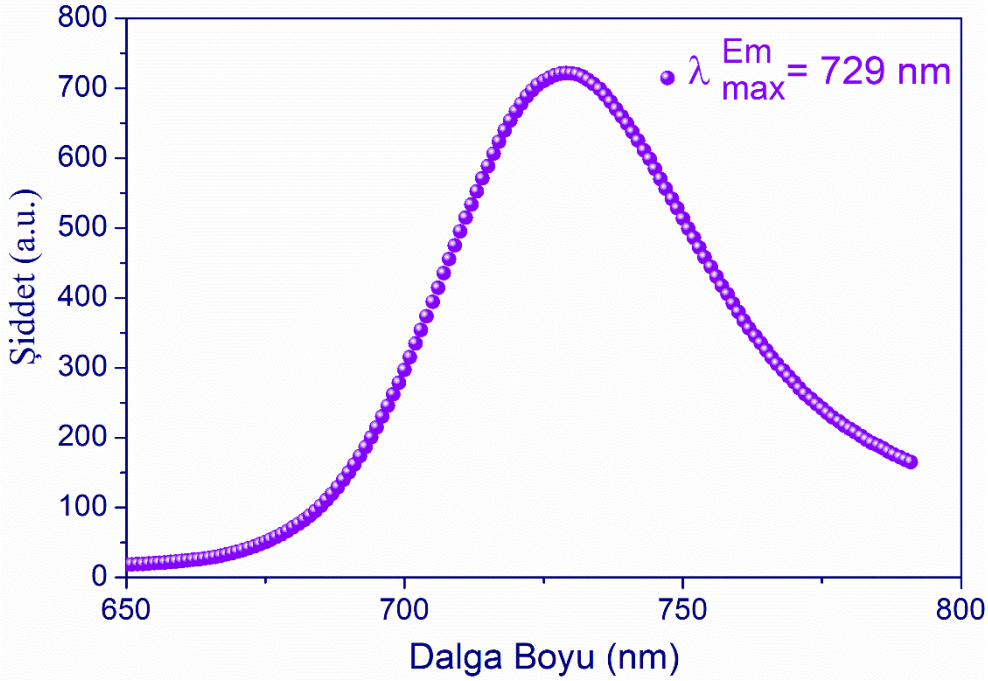
Bileşik **6-9**'un emisyon spektrumları, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, elde edilen spektrumlar Şekil 6.100 – Şekil 6.102'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum emisyonları, Bileşik **6** için 529 nm'de, Bileşik **7** için 578 nm'de, Bileşik **8** için 729 nm'de gözlemlenirken, Bileşik **9** emisyon vermemiştir. Bileşik **6-9**'un floresans kuantum verimleri ve stoke kaymaları Tablo 7.2'de verilmiştir.



Şekil 6.100 Bileşik **6**'nın DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



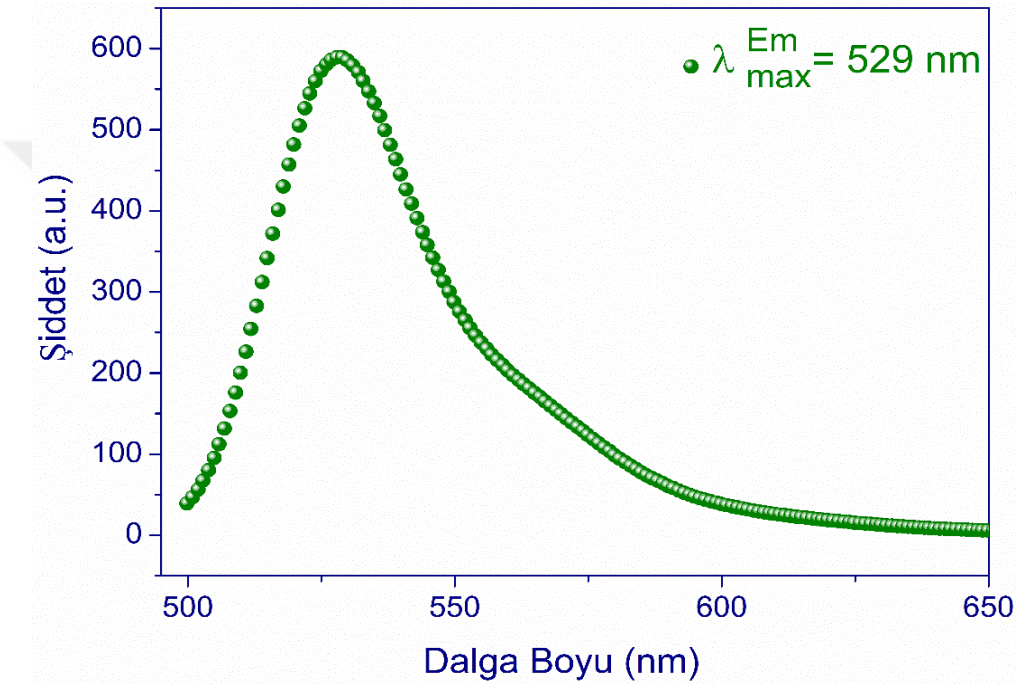
Şekil 6.101 Bileşik **7**'nin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



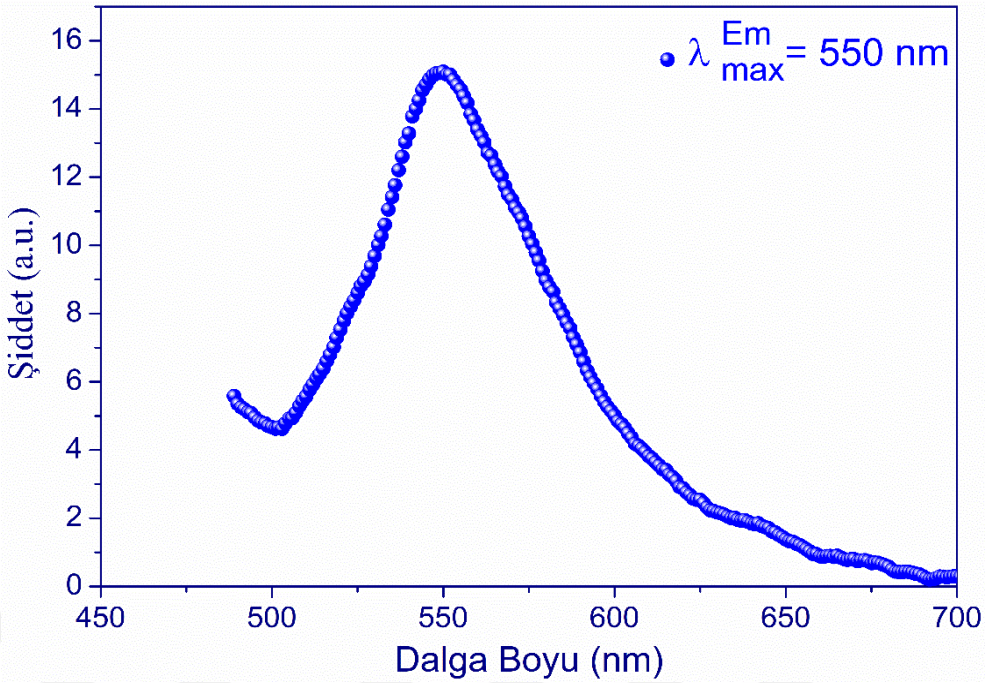
Şekil 6.102 Bileşik **8**'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.

❖ ***3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Emisyon Spektrumları***

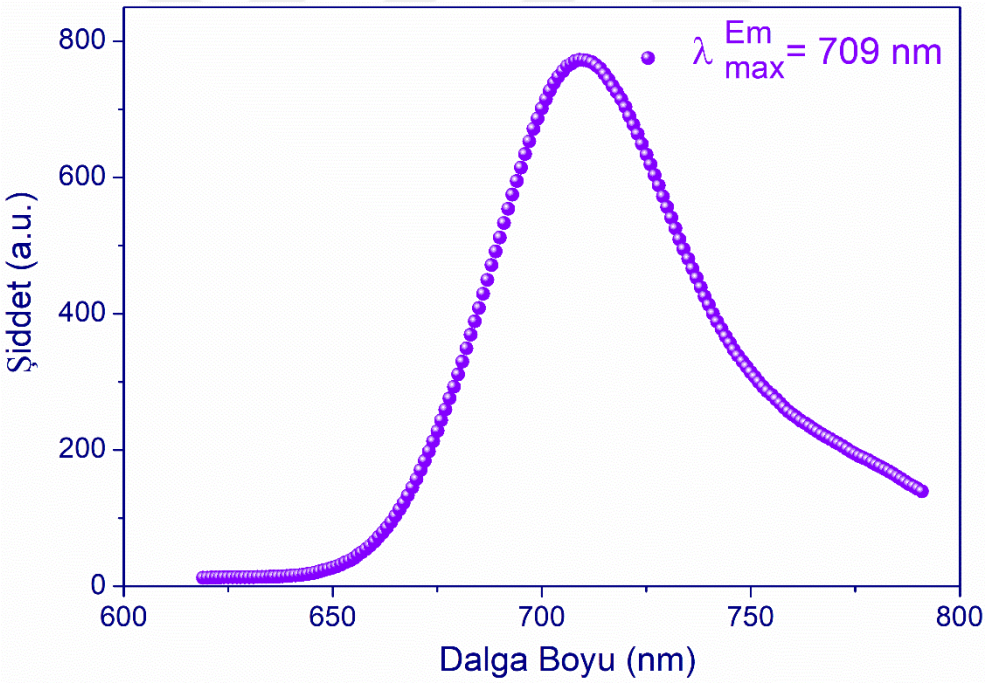
Bileşik **10-13**'ün emisyon spektrumları, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, elde edilen spektrumlar Şekil 6.103 – 6.105'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum emisyonları, Bileşik **10** için 529 nm'de, Bileşik **11** için 550 nm'de, Bileşik **12** için 709 nm'de gözlemlenirken Bileşik 1**3** emisyon vermemiştir. Bileşik **10-13**'ün floresans kuantum verimleri ve stoke kaymaları Tablo 7.3'de verilmiştir.



Şekil 6.103 Bileşik **10**'un DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



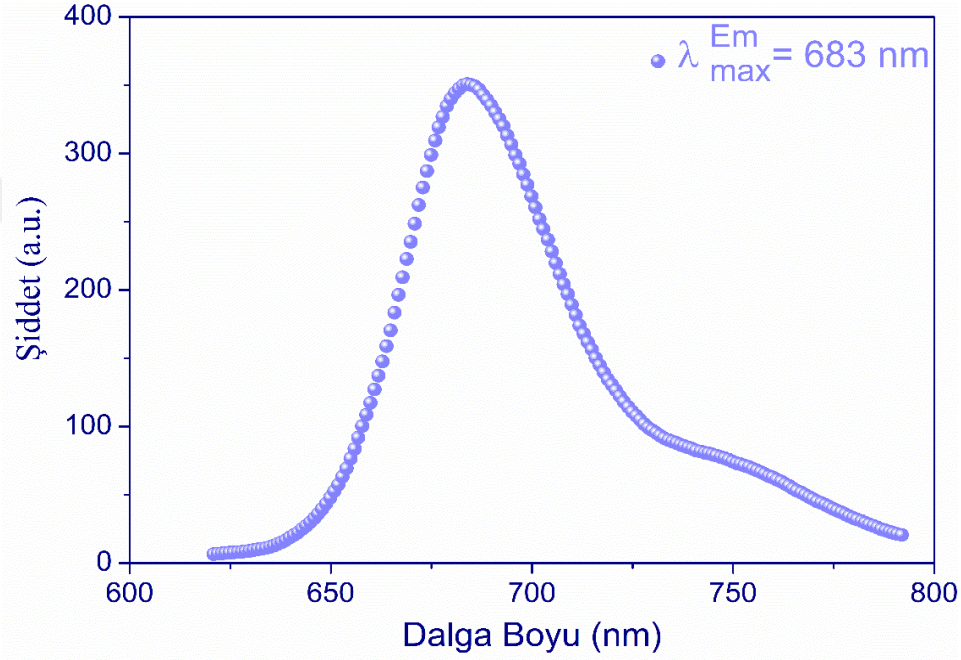
Şekil 6.104 Bileşik **11**'in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



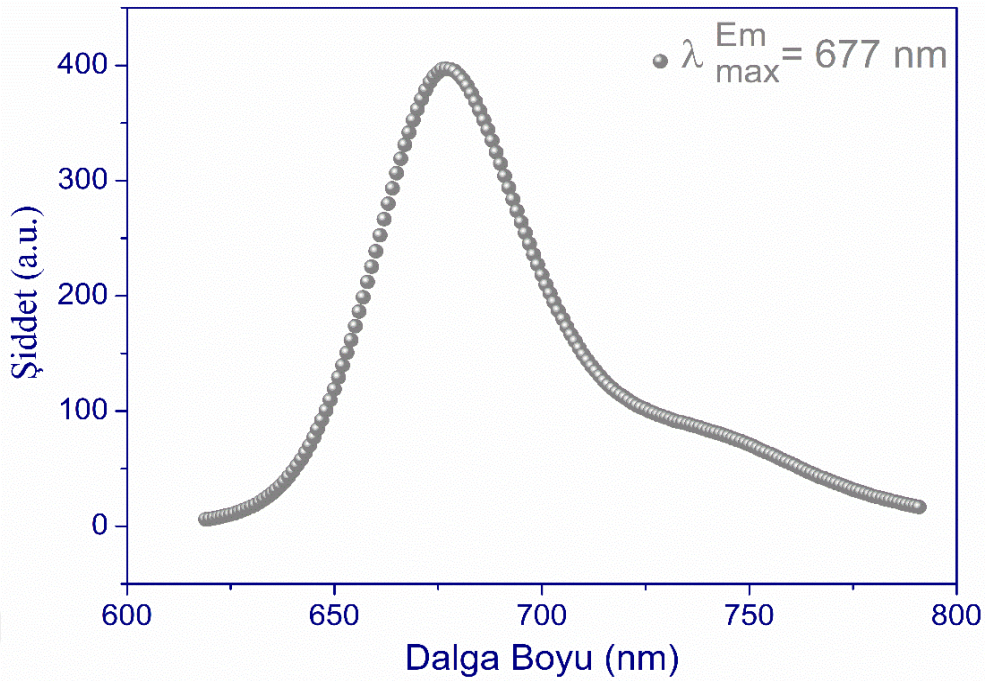
Şekil 6.105 Bileşik **12**'nin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.

❖ *4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Emisyon Spektrumları*

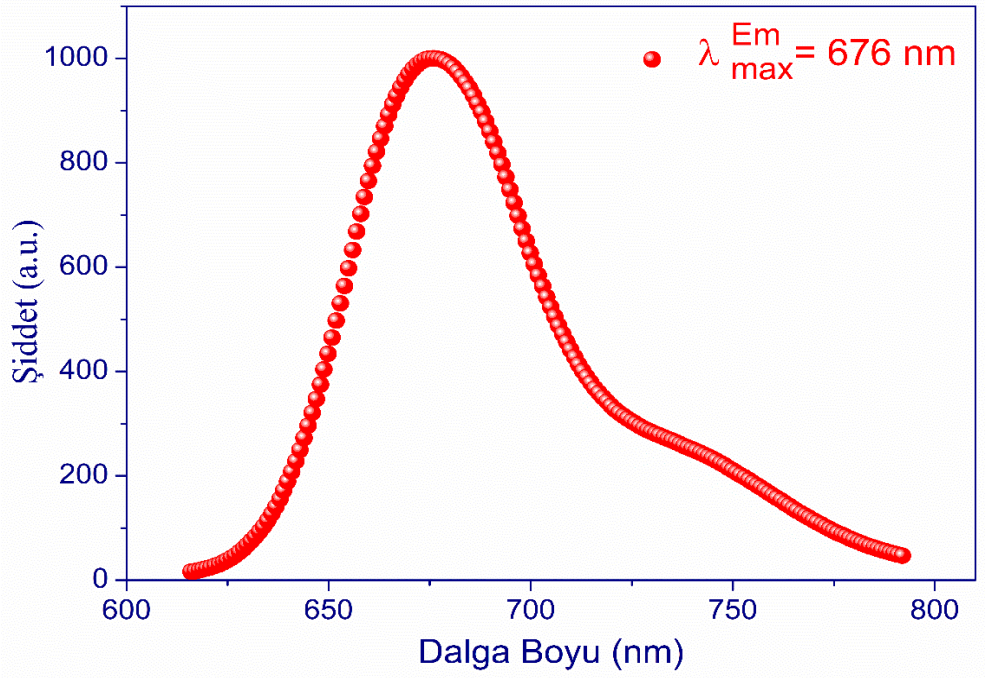
Bileşik **14-16**'nın emisyon spektrumları, oda sıcaklığında DMSO içerisinde çekilmiş olup, elde edilen spektrumlar Şekil 6.106 – Şekil 6.108'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin maksimum emisyonları, Bileşik **14** için 683 nm'de, Bileşik **15** için 677 nm'de ve Bileşik **16** için 676 nm'de emisyon vermiştir. Bileşik **14-16**'nın floresans kuantum verimleri ve stoke kaymaları Tablo 7.4' de verilmiştir.



Şekil 6.106 Bileşik **14'**ün DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



Şekil 6.107 Bileşik **15'**in DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.



Şekil 6.108 Bileşik **16'**nın DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumu.

6.2.2 BODIPY Bileşiklerinin Fotokimyasal Ölçümleri

6.2.2.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

FDT'nin temel prensibi, fotoduyarlaştırıcının hastaya verilmesi ve fotoduyarlaştırıcının tümör dokusunda biriktikten sonra, belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılarak yok edilmesidir [116]. FDT'de, fotoduyarlaştırıcıyı uyarmak için görünür veya NIR ışık kullanılır ve daha sonra uyarılmış fotoduyarlaştırıcı, singlet oksijen üretmek için, uyarılmış triplet hal ile temel hal arasında kazandığı enerjiyi moleküler oksijene aktarır. Singlet oksijen üretimi doğrudan fotoduyarlaştırıcı ile ilgili olduğundan, FDT uygulamalarında fotoduyarlaştırıcının seçimi oldukça önemlidir. Bu nedenle, uygun fotoduyarlaştırıcı seçimi uzmanlar arasında devam eden bir araştırma konusudur.

Singlet oksijen kuantum verimi, kimyasal yakalama yöntemi kullanılarak Eşitlik **6.2** yardımıyla hesaplanır. Bu yöntemde; BODIPY bileşikleri (**1-16**) ve ışık arasındaki etkileşim, 1,2-difenilizobenzofuran (DPBF) ve 9,10-antrasendiil-bis(metilen) dimalonoik asit (ADMA) yardımıyla UV-Vis spektrofotometre cihazı kullanılarak hesaplanır. Karanlık ortamda hazırlanan DPBF / ADMA içeren BODIPY çözeltileri uyarılır ve DPBF / ADMA'nın absorbansındaki azalma, UV-Vis spektrofotometresi ile takip edilir. DPBF ve ADMA, singlet oksijenin kimyasal söndürücüsü olarak kullanılır. DPBF, organik çözücüler içerisinde çözünen BODIPY bileşikleri (**1-13**) için kullanılırken, ADMA suda çözünen BODIPY bileşikleri (**14-16**) için singlet oksijen yakalayıcısı olarak kullanılır.

FDT'de; BODIPY bileşikleri ve DPBF içeren çözeltiler, her 5 saniyede bir ışığa (7.05×10^{15} foton $s^{-1}cm^{-2}$ yoğunluk) maruz bırakılır ve 417 nm'de DPBF'nin absorbansındaki değişim UV-Vis spektrofotometre kullanılarak izlenir. Singlet oksijen kuantum verim değerleri Tablo 7.5 – Tablo 7.8'de listelenmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 6.109 – Şekil 6.127'de gösterilmektedir.

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{std} \frac{m_{örnek}}{m_{std}} \times \frac{F_{std}}{F_{örnek}} \qquad (\mathbf{6.2})$$

Bu formülde;

Φ_{Δ}: Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.

Φ_{Δ}^{std}: Standardın singlet oksijen kuantum verimi.

$M_{örnek}$: Numunenin ışınlama süresine karşı DPBF'nin (417 nm'de) absorbansının grafiğinin eğimini temsil eder.

m_{std}: Standardın ışınlama süresine karşı DPBF'nin (417 nm'de) absorbansının grafiğinin eğimini temsil eder.

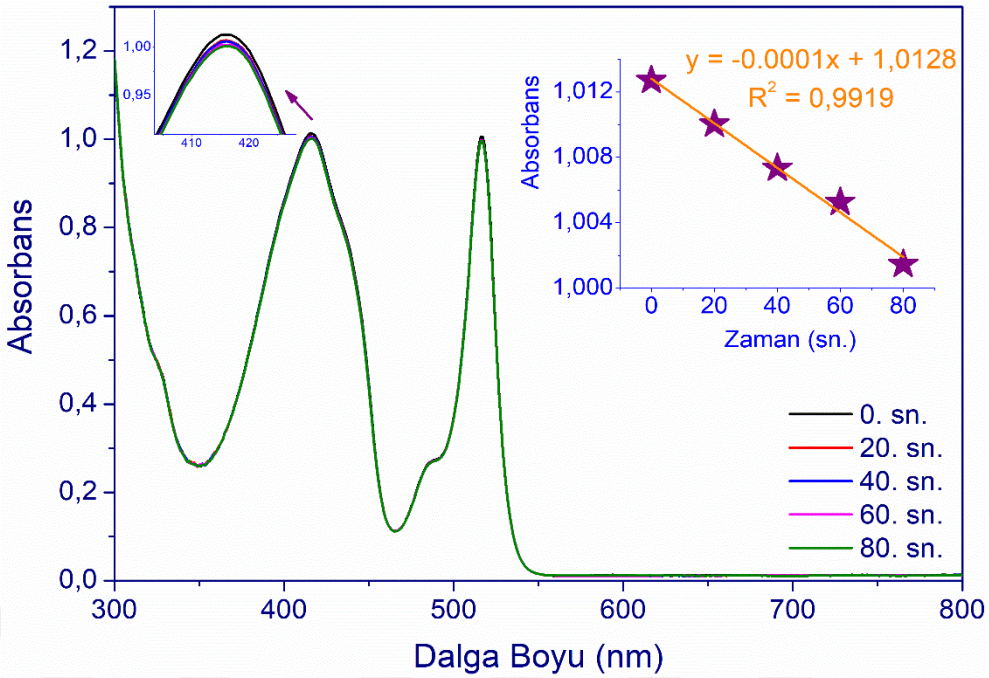
F_{std}: Standardın absorbans düzeltme faktörü.

$F_{örnek}$: Numunenin absorbans düzeltme faktörü.

F; F: $1\text{-}10^{-OD}$ formülü ile hesaplanabilir. OD optik yoğunluğu temsil eder.

❖ ***Merkezi Ünitenin (1) Singlet Oksijen Kuantum Veriminin Belirlenmesi***

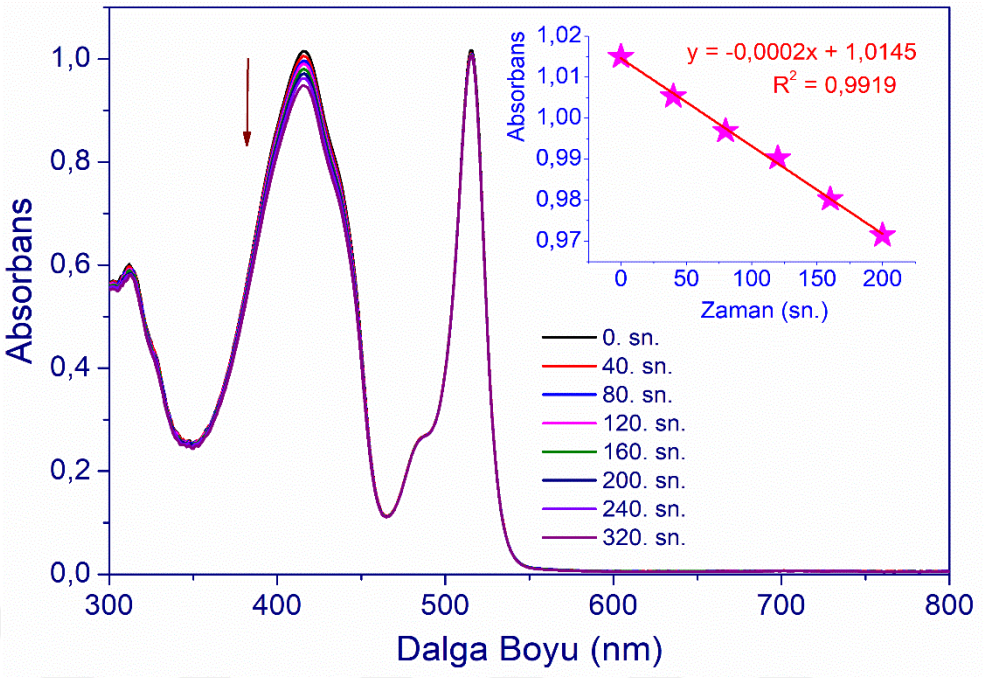
Bileşik **1**'in singlet oksijen kuantum verimi DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmış olup, ölçümlerde 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **1**'in singlet oksijen kuantum verimi 0.006 olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.5) ve elde edilen grafik ise Şekil 6.109'da gösterilmiştir.



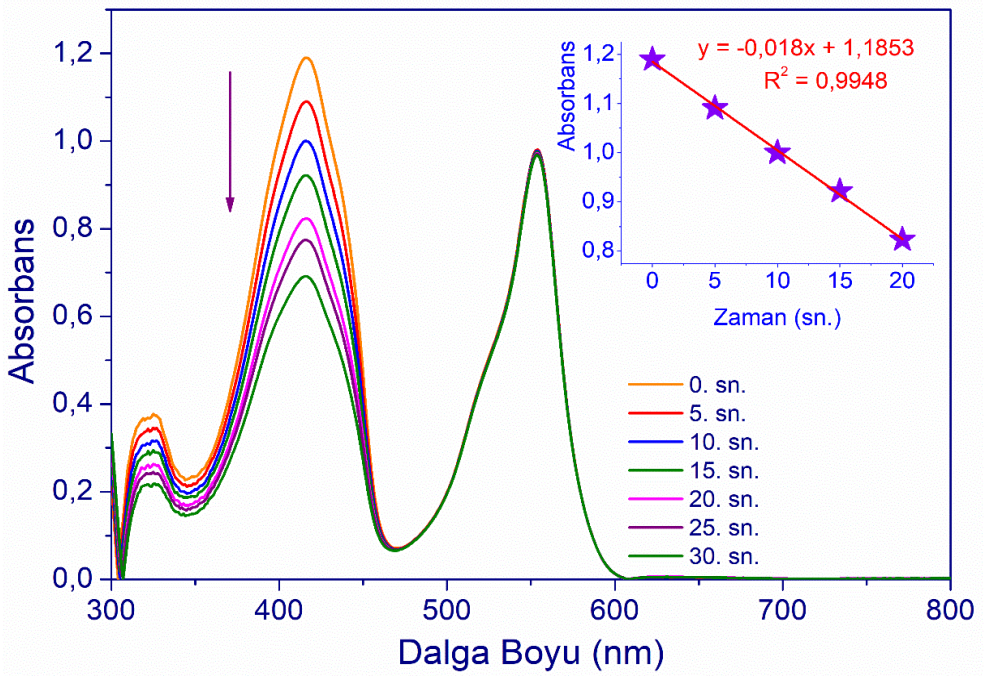
Şekil 6.109 Bileşik **1**'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

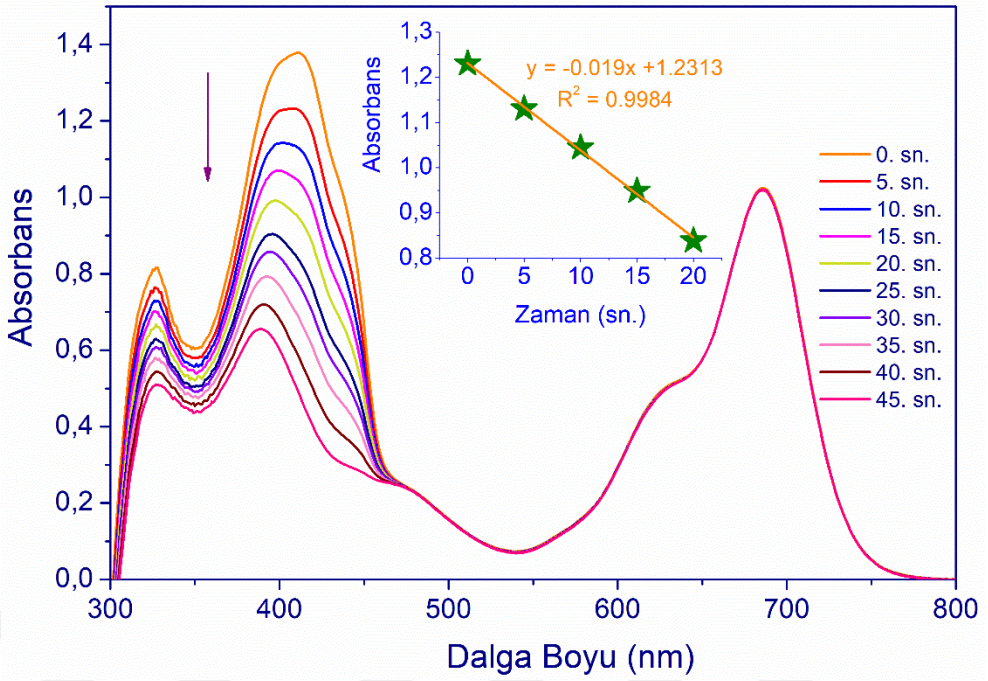
1. Grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) singlet oksijen kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **2** ve Bileşik **3**'ün singlet oksijen kuantum verimi ölçümü sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*), Bileşik **4**'ün 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) ve Bileşik **5**'in 750 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB750-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **2-5**'in singlet oksijen kuantum verimleri Bileşik **2** için 0.01, Bileşik **3** için 0.83, Bileşik **4** için 0.73 ve Bileşik **5** için 0.24 olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.5) ve elde edilen grafik ise Şekil 6.110 – Şekil 6.113'de gösterilmiştir.



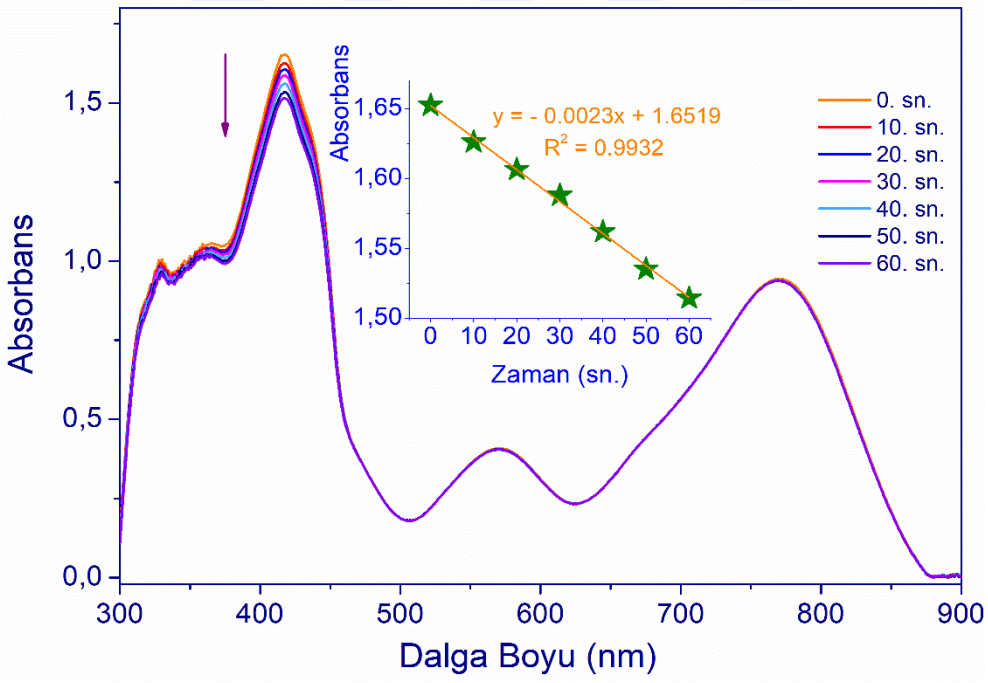
Şekil 6.110 Bileşik **2**'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.111 Bileşik **3**'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



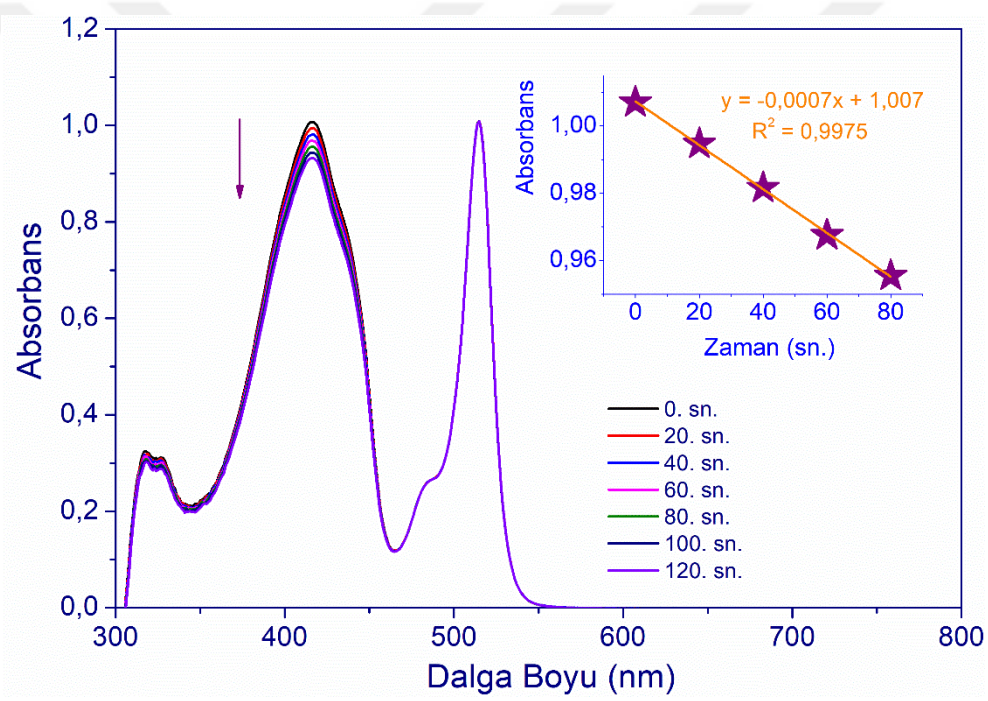
Şekil 6.112 Bileşik **4**'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



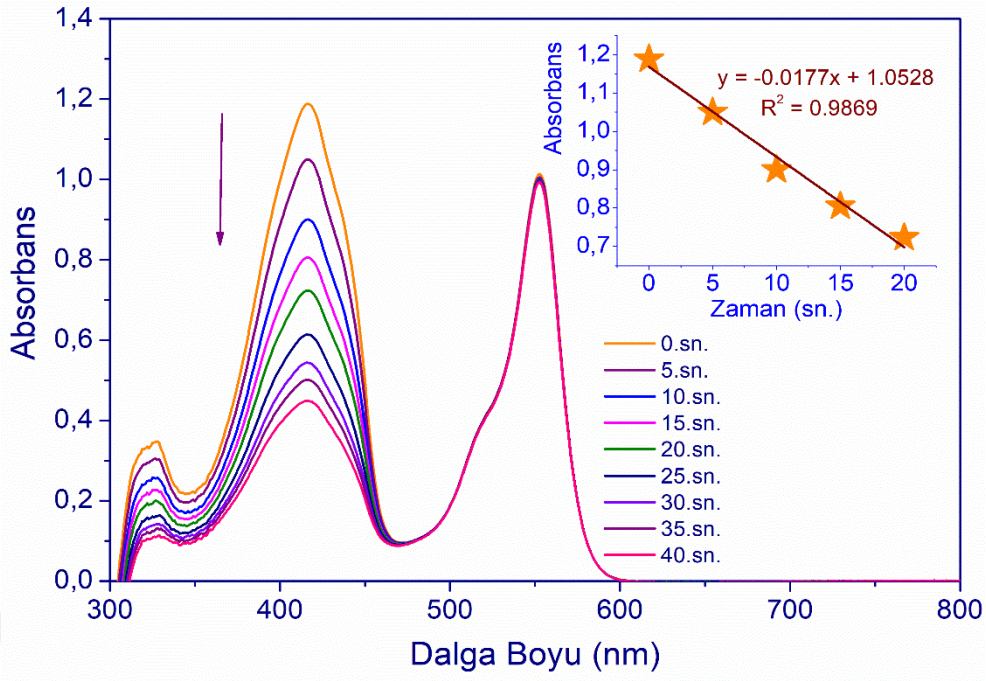
Şekil 6.113 Bileşik **5**'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

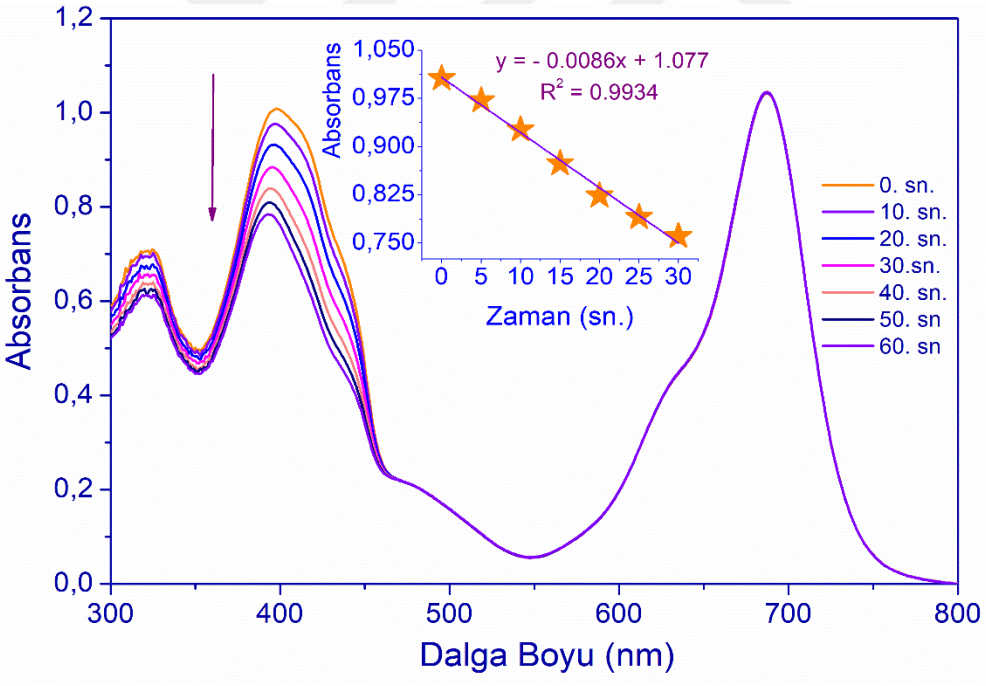
2. Grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) singlet oksijen kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **6** ve Bileşik **7**'nin singlet oksijen kuantum verimi ölçümü sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*), Bileşik **8**'in 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) ve Bileşik **9**'un 750 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB750-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **6-9**'un singlet oksijen kuantum verimleri Bileşik **6** için 0.03, Bileşik **7** için 0.84, Bileşik **8** için 0.33 ve Bileşik **9** için 0.13 olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.6) ve elde edilen grafikler ise Şekil 6.114- Şekil 6.117'de gösterilmiştir.



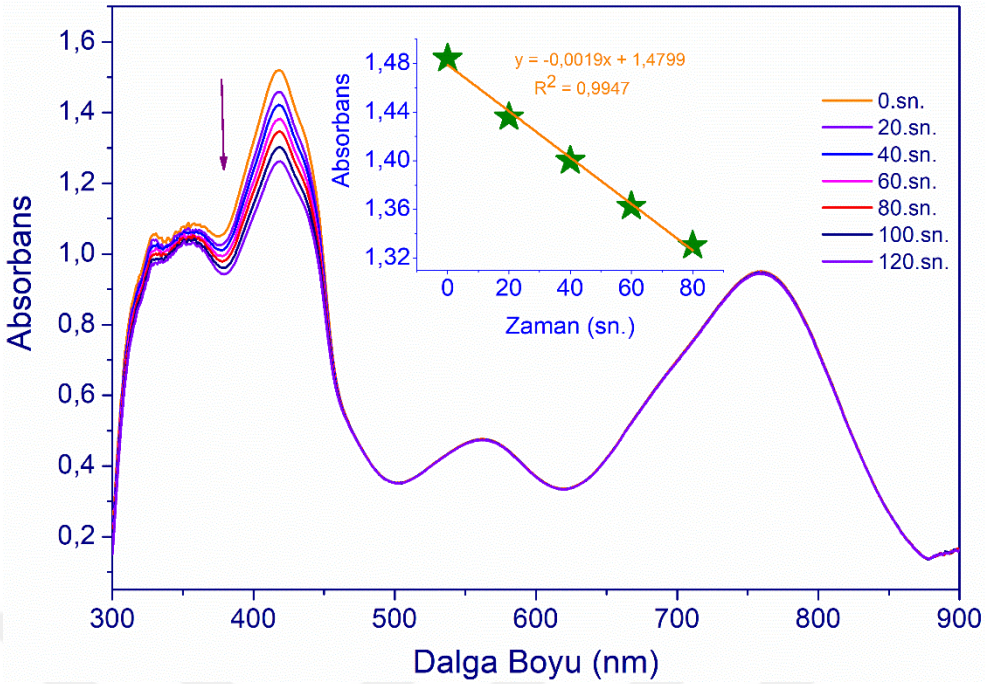
Şekil 6.114 Bileşik **6**'nın DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.115 Bileşik **7**'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



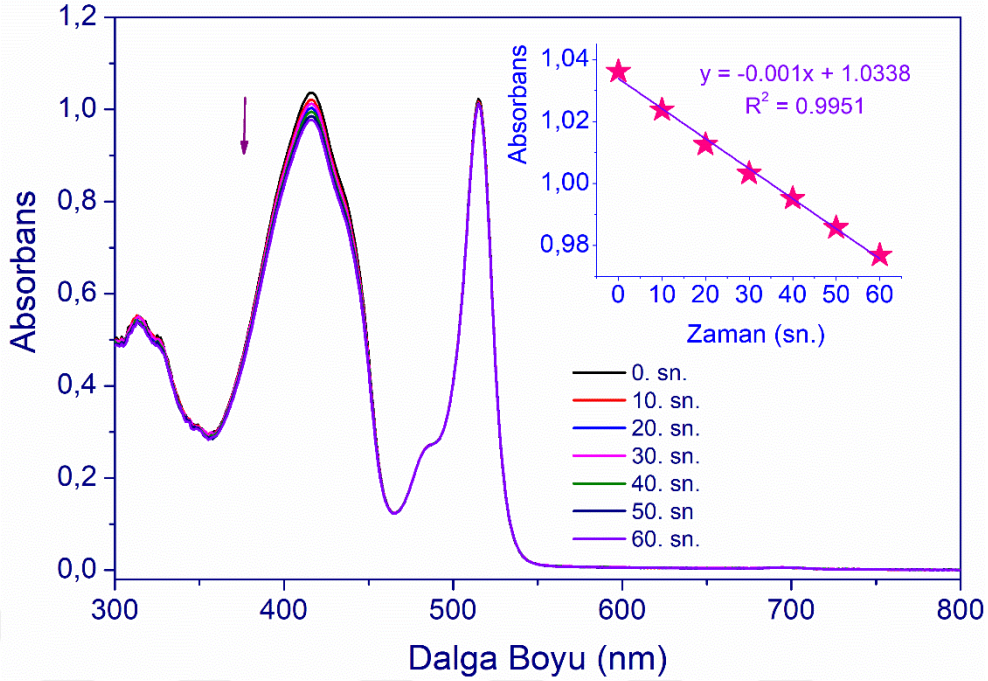
Şekil 6.116 Bileşik **8**'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



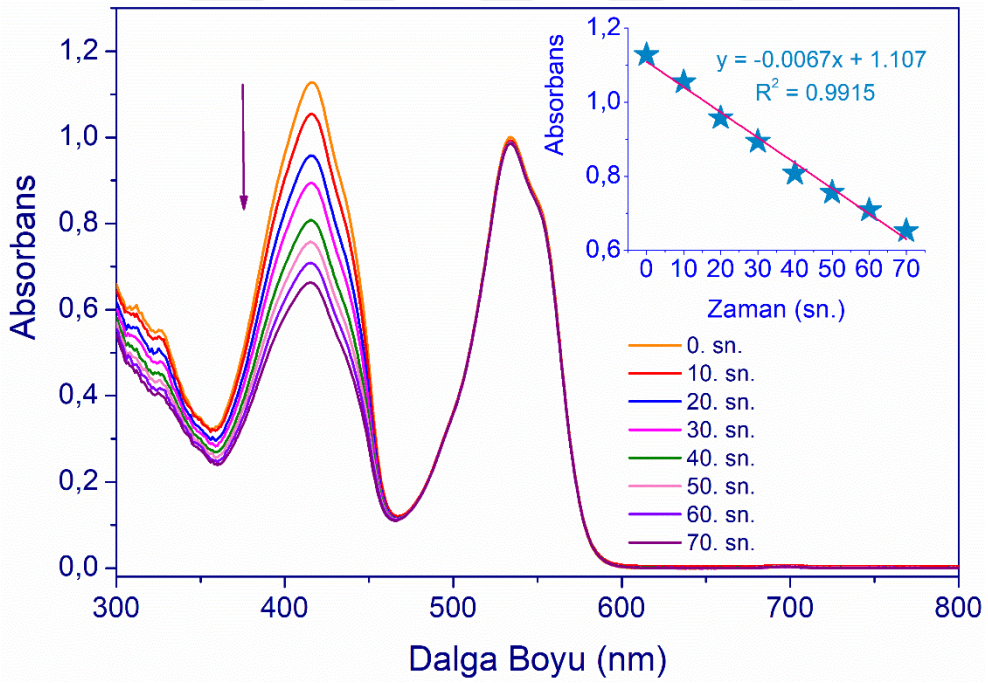
Şekil 6.117 Bileşik **9**'un DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ *3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi*

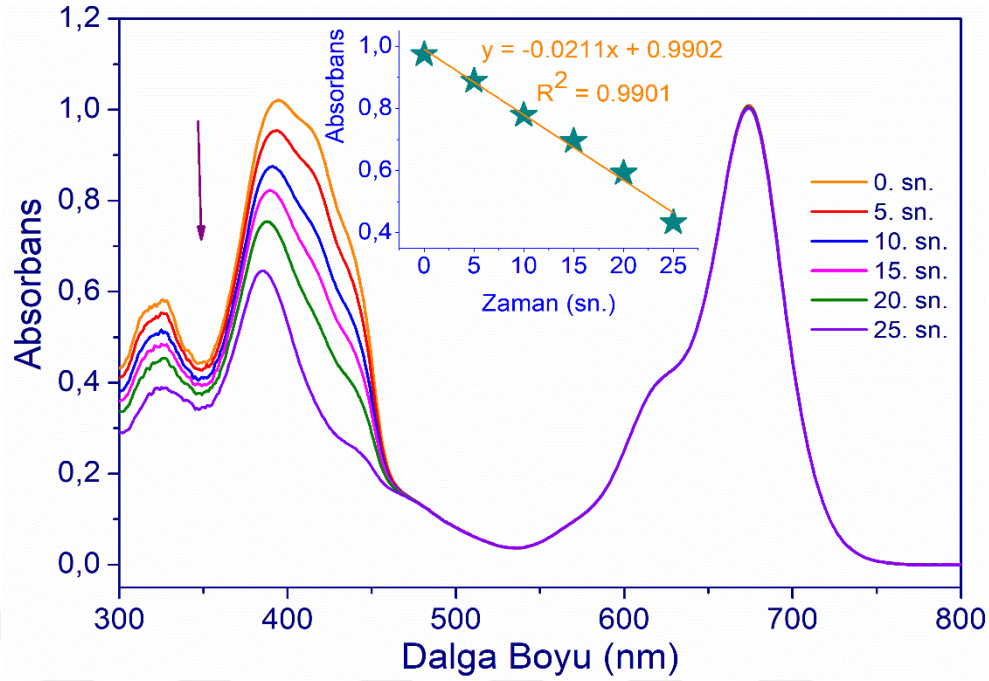
3. Grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) singlet oksijen kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **10** ve Bileşik **11**'in singlet oksijen kuantum verimi ölçümü sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*), Bileşik **12**'nin 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) ve Bileşik **13**'ün 750 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB750-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **10-13**'ün singlet oksijen kuantum verimleri Bileşik **10** için 0.11, Bileşik **11** için 0.72, Bileşik **12** için 0.80 ve Bileşik **13** için 0.34 olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.7) ve elde edilen grafikler ise Şekil 6.118 - Şekil 6.121'de gösterilmiştir.



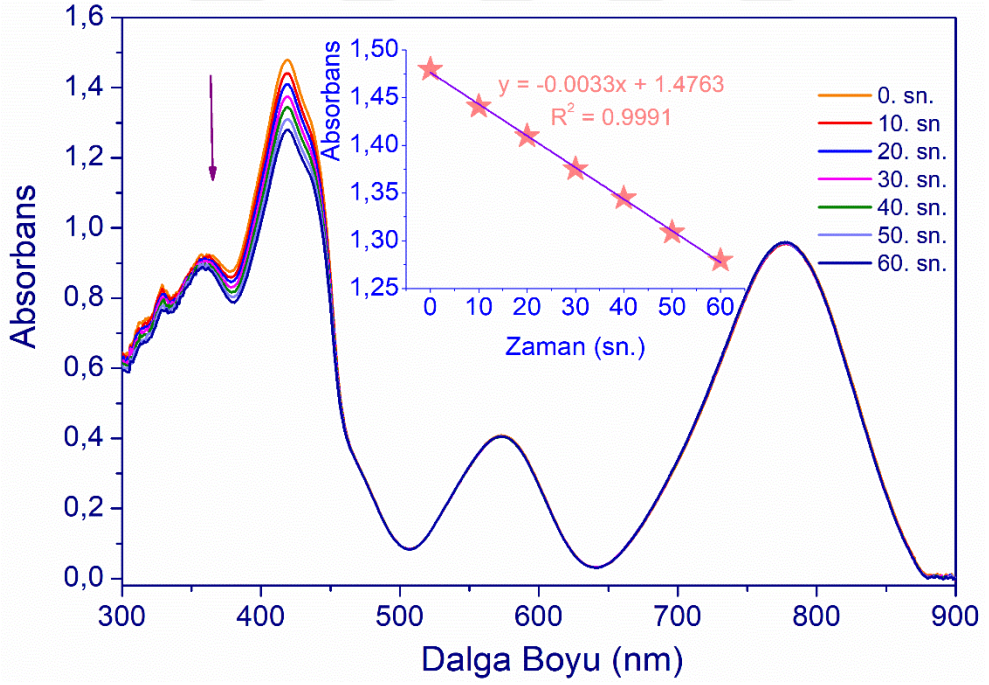
Şekil 6.118 Bileşik **10**'un DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.119 Bileşik **11**'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



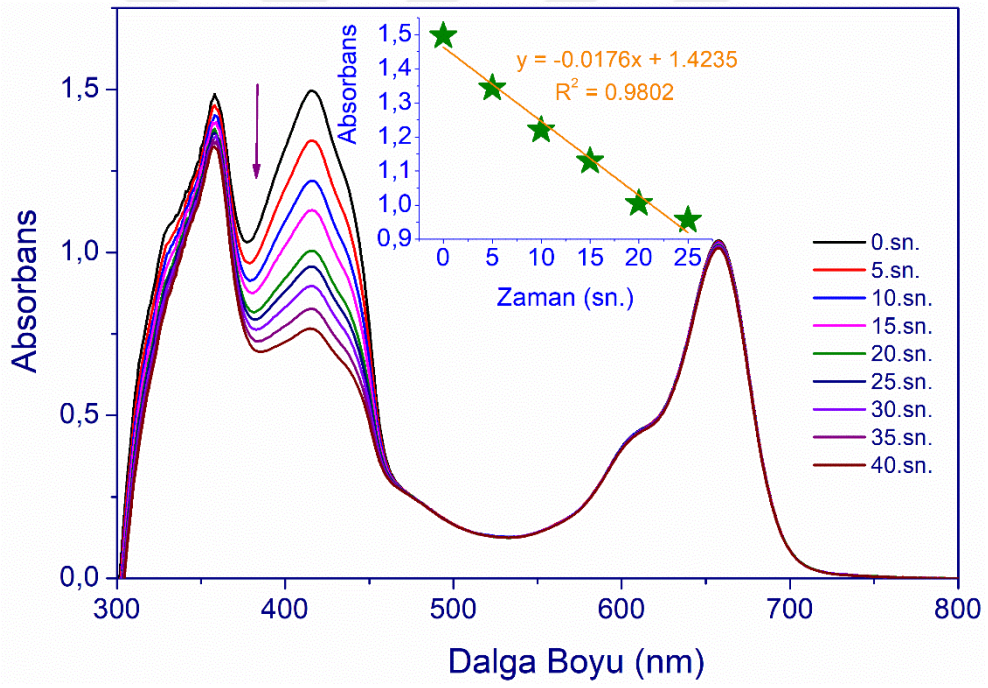
Şekil 6.120 Bileşik **12**'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



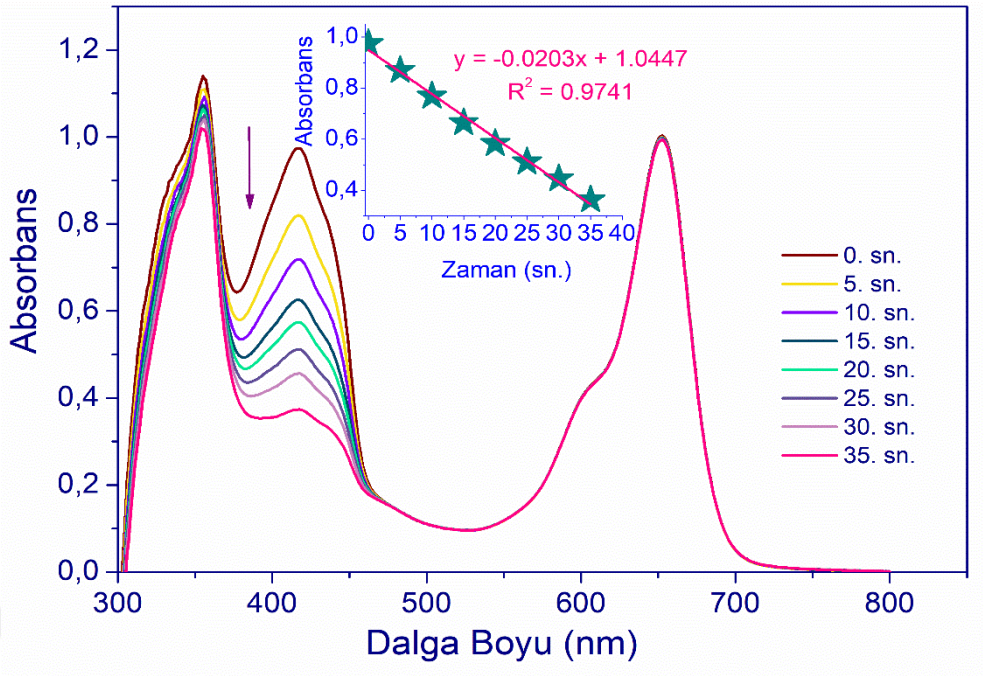
Şekil 6.121 Bileşik **13**'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

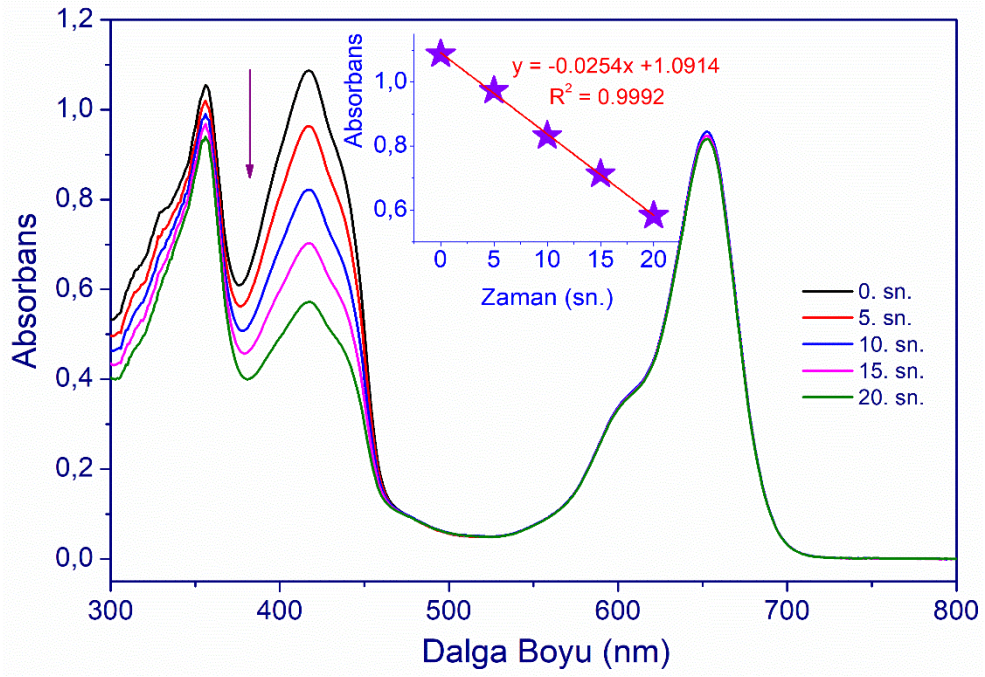
4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (**14-16**) singlet oksijen kuantum verimleri DMSO ve H_2O çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **14-16**'nın singlet oksijen kuantum verimi ölçümü sırasında 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **14-16**'nın DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimleri Bileşik **14** için 0.67, Bileşik **15** için 0.76 ve Bileşik **16** için 0.95 olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.8) elde edilen grafikler Şekil 6.107 – Şekil 6.109'da verilmiştir. Bileşik **14-16**'nın H_2O içerisinde singlet oksijen kuantum verimleri Bileşik **14** için 0.42, Bileşik **15** için 0.17 ve Bileşik **16** için 0.68 olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.8) ve Singlet oksijen kuantum verimi ölçümü sırasında elde edilen grafikler ise Şekil 6.122 – Şekil 6.127'de gösterilmiştir.



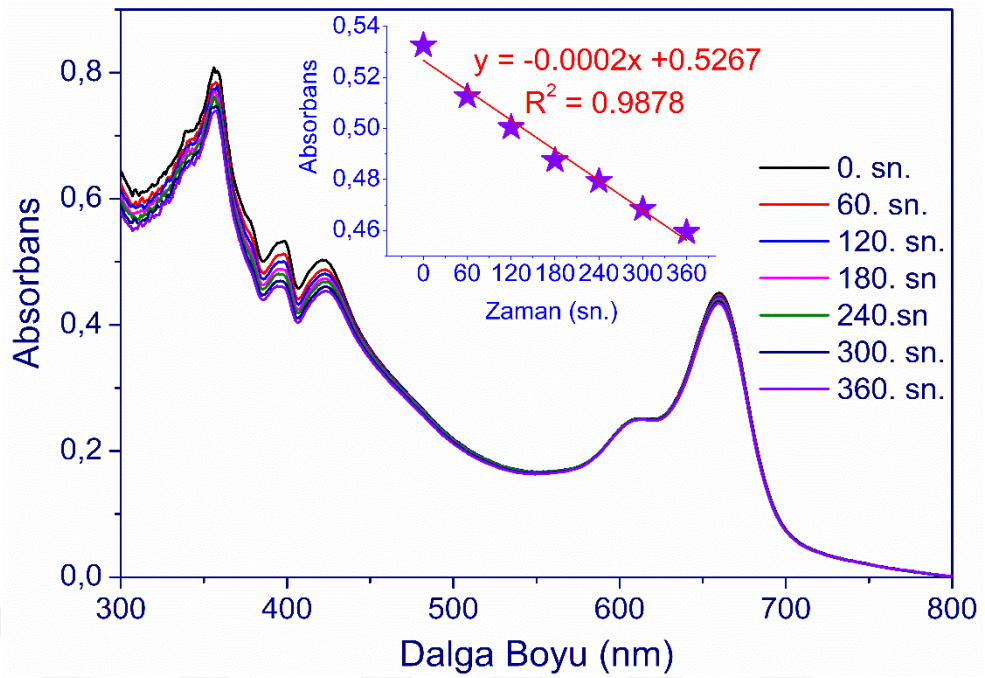
Şekil 6.122 Bileşik **14**'ün DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



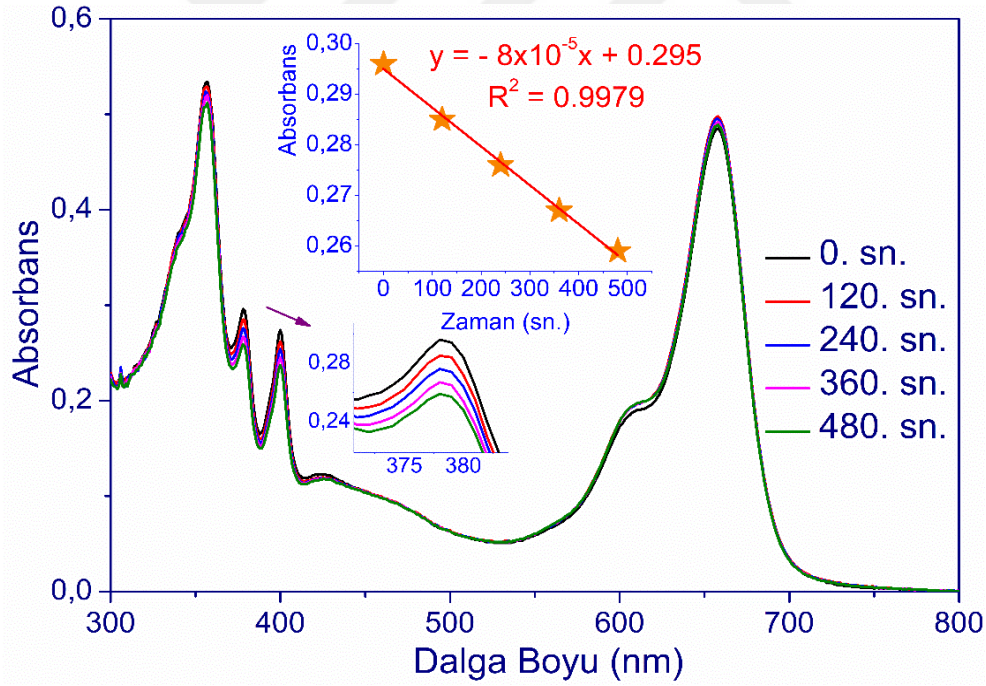
Şekil 6.123 Bileşik **15**'in DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



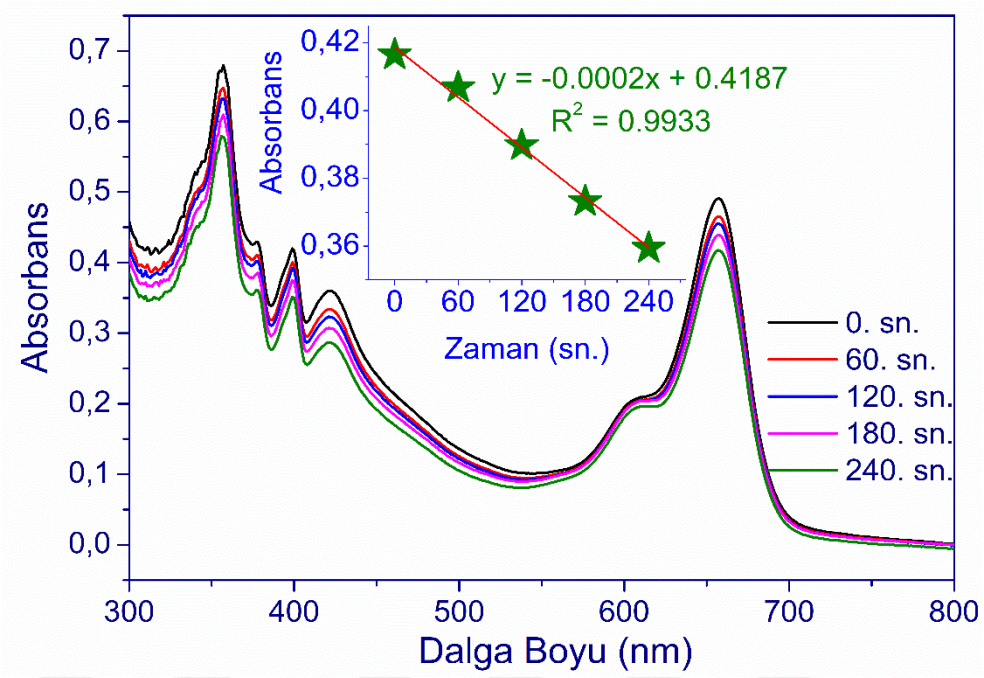
Şekil 6.124 Bileşik **16**'nın DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.125 Bileşik **14**'ün H_2O içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.126 Bileşik **15**'in H_2O içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.127 Bileşik **16**'nın H_2O içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

6.2.2.2 Fotodegradasyon Kuantum Verimi (Φ_d)

Fotodegradasyon, fotodinamik terapi uygulamalarında önemli bir yere sahip olup, BODIPY moleküllerinin yoğun ışık altında fotostabilitesi hakkında önemli bilgiler verir. Fotodinamik terapi sürecinde kullanılan ışık altında fotoduyarlaştırıcı kararlı olmalıdır. Bu kararlılık, fotoduyarlaştırıcının singlet oksijen oluşturma kapasitesini ve ilaç konsantrasyonunun değişmeden korunması için son derece önemlidir. BODIPY bileşiklerinin (**1-16**) fotostabilitesi, ışık (2.42 x 10^{16} foton s^{-1} cm^{-2}) altında her 10 dakikada bir absorpsiyon bandının yoğunluğundaki azalmanın izlenmesiyle Eşitlik **6.3** kullanılarak belirlenmiştir.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \times V \times N_A}{I_{abs} \times S \times t} \qquad (\mathbf{6.3})$$

Bu formülde;

Φ_d Numunenin fotobozunma kuantum verimi.

C_0 Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

C_t Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.

V Kullanılan hacim.

N_A Avagadro sabiti.

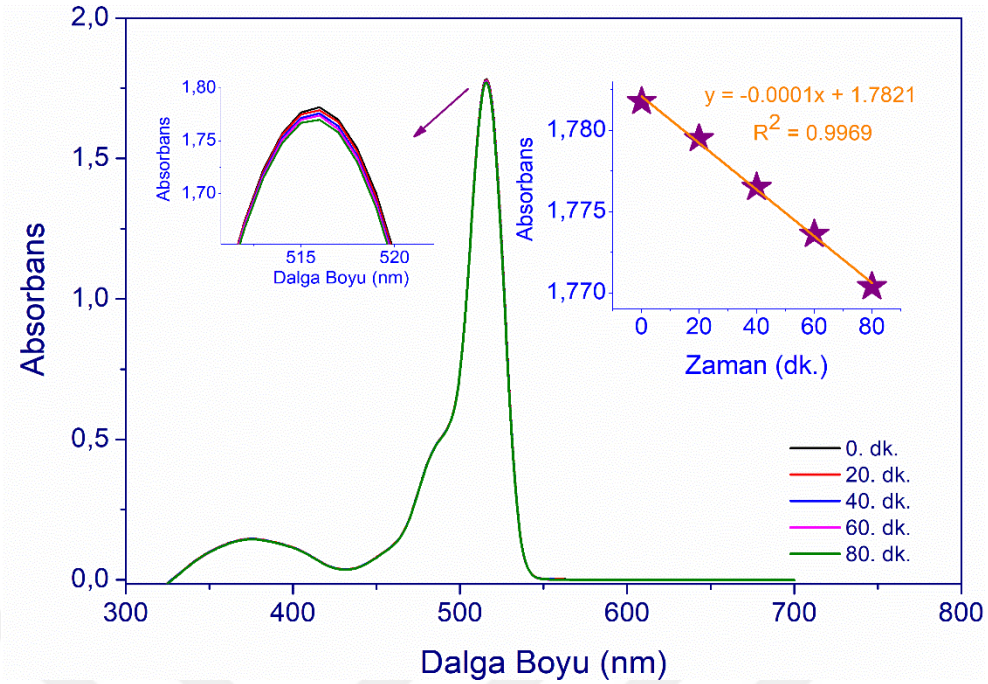
t Işınlama zamanı.

S Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı.

I_{abs} Kullanılan ışığın gücü.

❖ ***Merkezi Ünitenin (1) Fotodegradasyon Kuantum Veriminin Belirlenmesi***

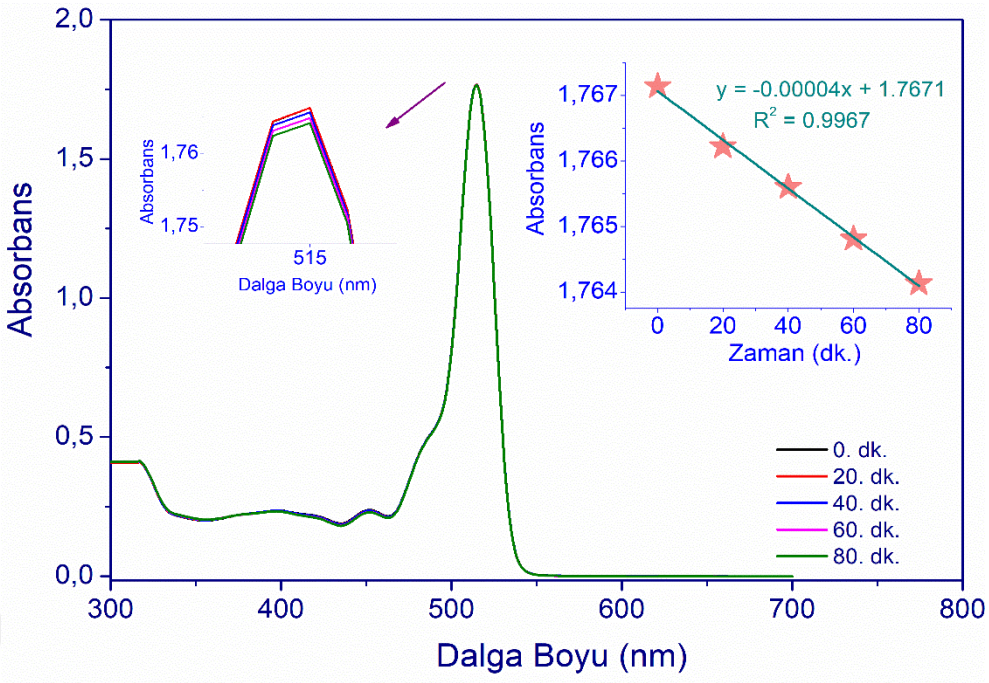
Bileşik **1**'in fotodegradasyon kuantum verimi DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmış olup ölçümler sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **1**'in fotodegradasyon kuantum verimi $1.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.5) ve elde edilen grafik ise Şekil 6.128'de gösterilmiştir.



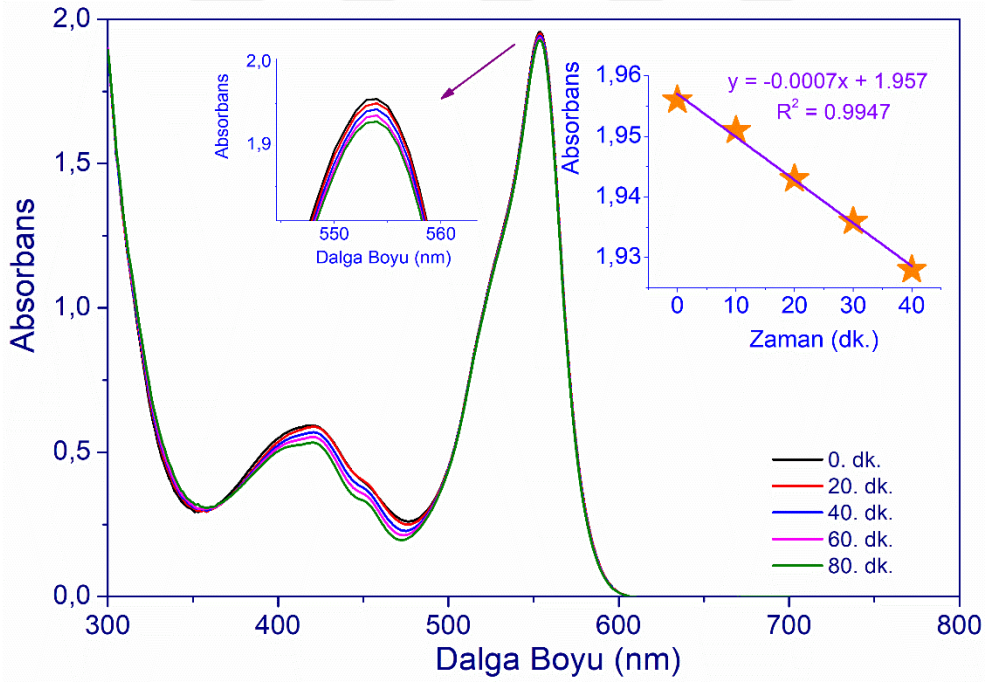
Şekil 6.128 Bileşik **1**'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Fotodegradasyon Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

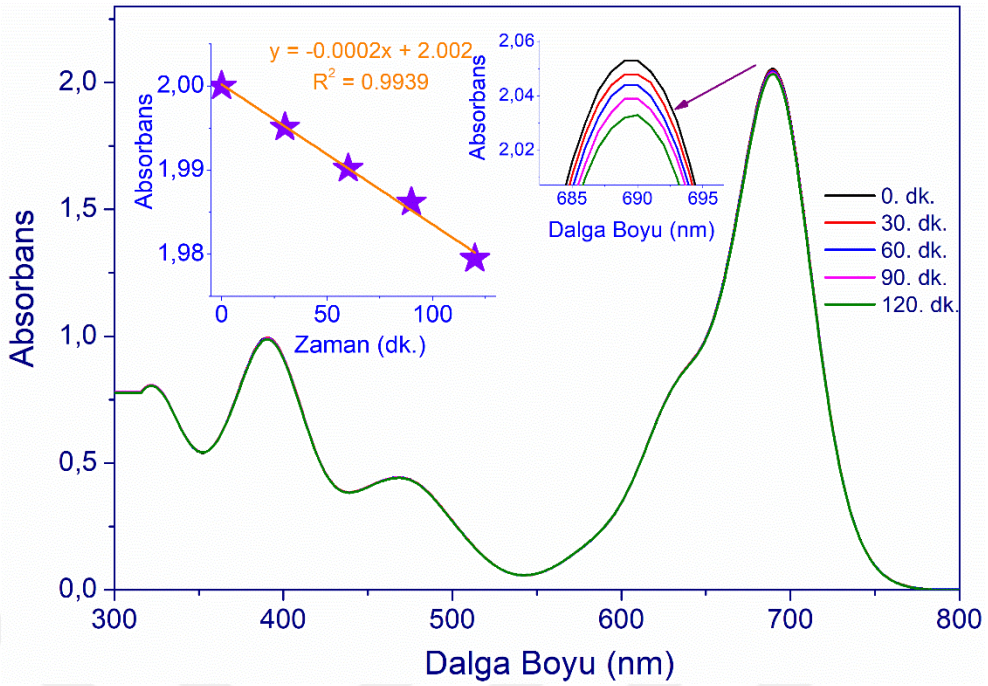
1.Grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) fotodegradasyon kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **2** ve Bileşik **3**'ün fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*), Bileşik **4**'ün 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) ve Bileşik **5**'in 750 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB750-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **2-5**'in fotodegradasyon kuantum verimleri Bileşik **2** için $0.2x10^{-4}$, Bileşik **3** için $3.0x10^{-4}$, Bileşik **4** için $0.4x10^{-4}$ ve Bileşik **5** için $3.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.5) ve elde edilen grafikler ise Şekil 6.129 –Şekil 6.132'de gösterilmiştir.



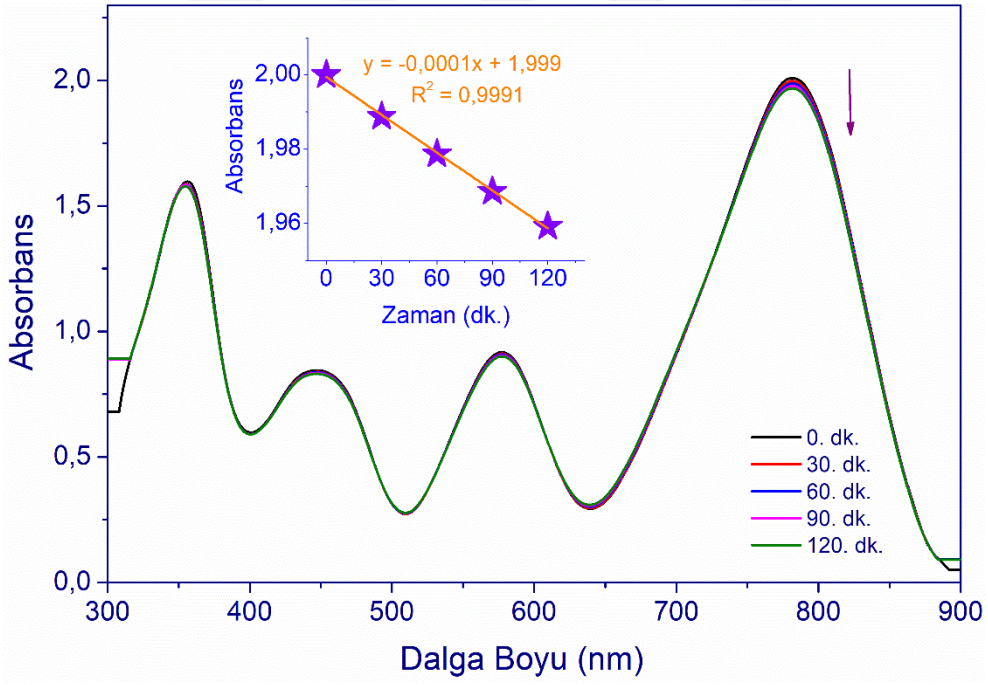
Şekil 6.129 Bileşik **2**'nin DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.130 Bileşik **3**'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



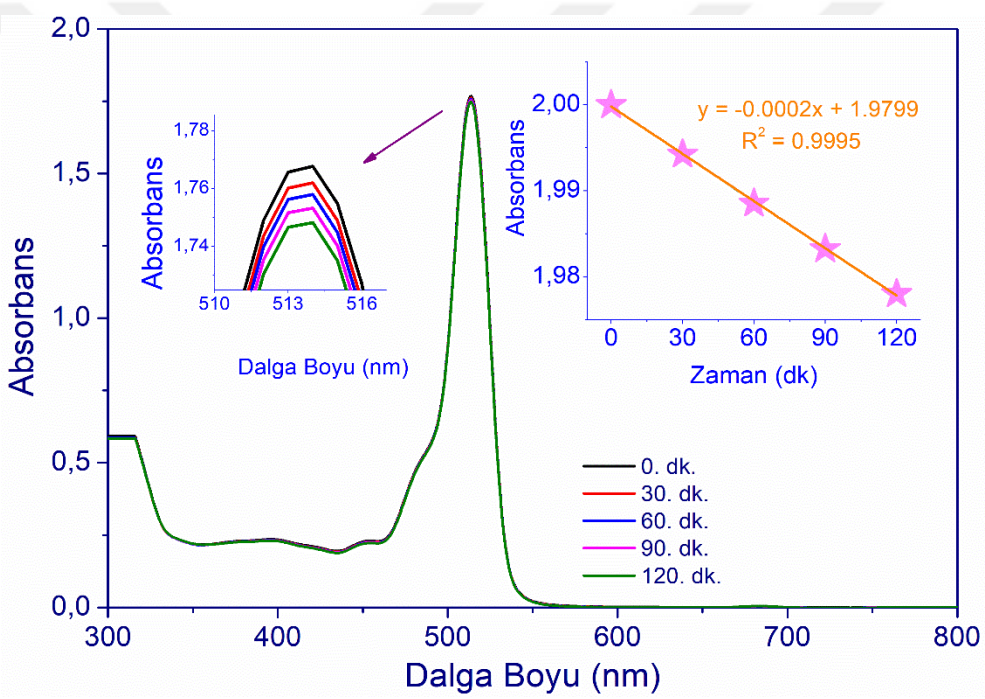
Şekil 6.131 Bileşik **4**'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



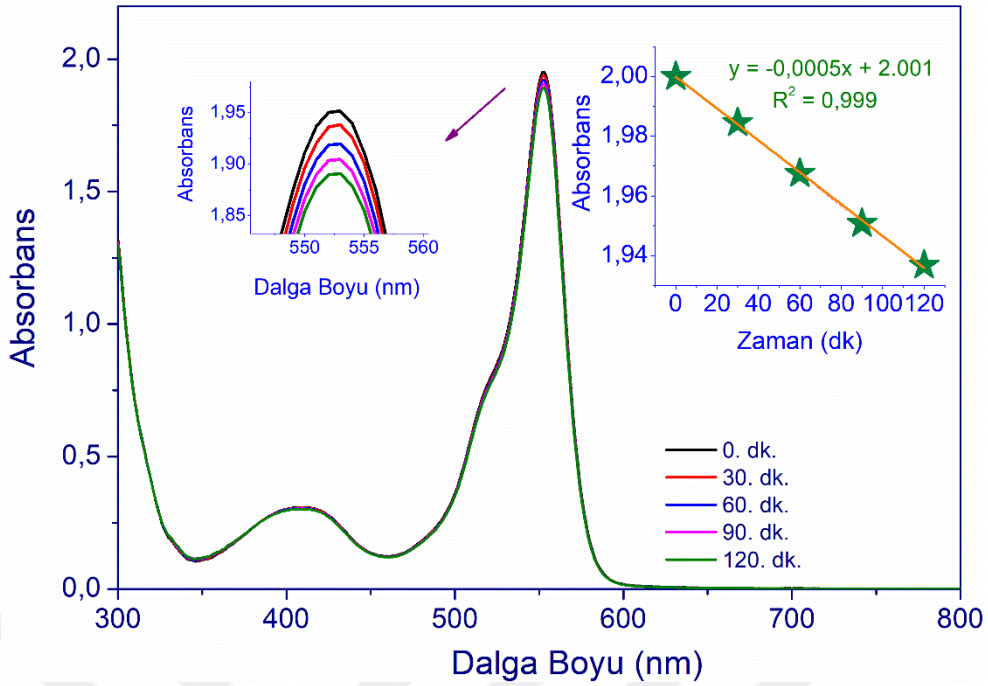
Şekil 6.132 Bileşik **5**'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Fotodegradasyon Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

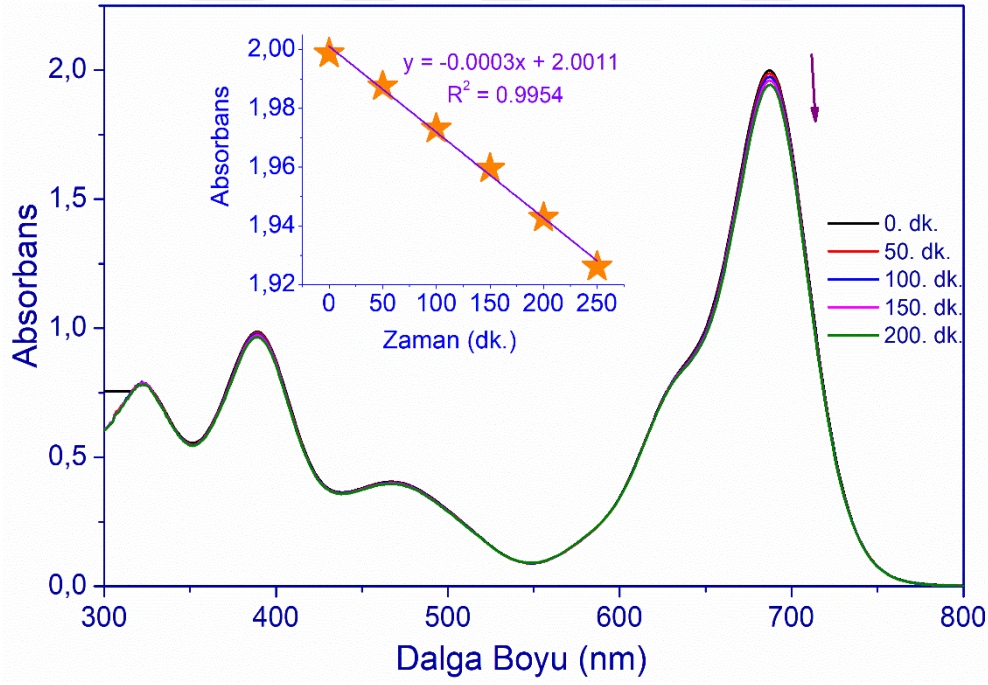
2.Grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) fotodegradasyon kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **6** ve Bileşik **7**'nin fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*), Bileşik **8**'in 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) ve Bileşik **9**'un 750 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB750-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **6-9**'un fotodegradasyon kuantum verimleri Bileşik **6** için $1.0x10^{-4}$, Bileşik **7** için $3.0x10^{-4}$, Bileşik **8** için $0.5x10^{-4}$ ve Bileşik **9** için $0.5x10^{-4}$ olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.6) ve elde edilen grafikler ise Şekil 6.133 – Şekil 6.136'da gösterilmiştir.



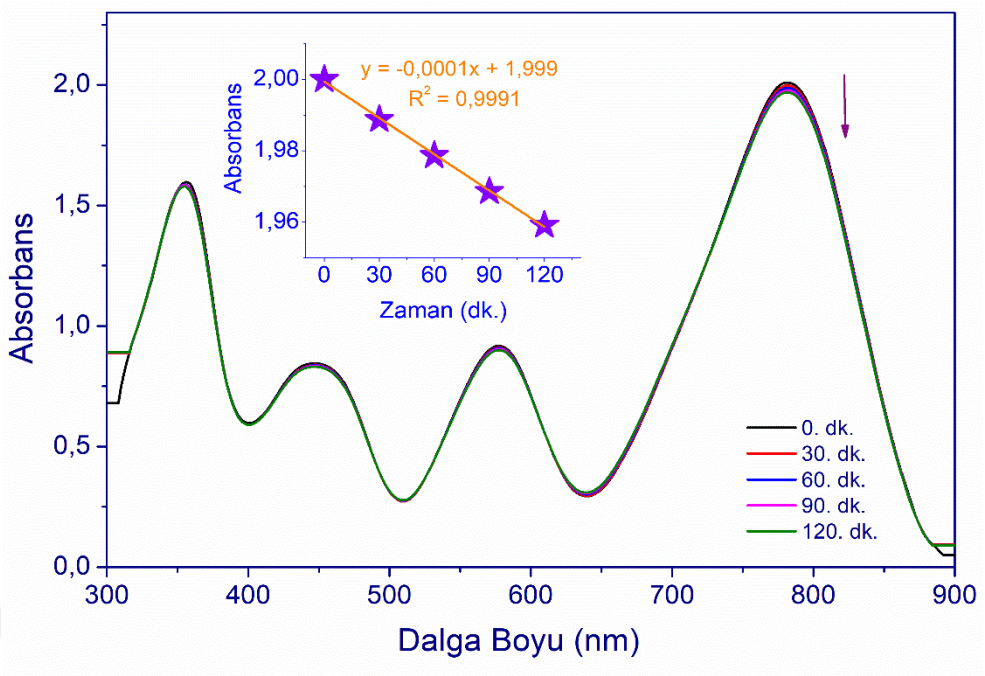
Şekil 6.133 Bileşik **6**'nın DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.134 Bileşik **7**'nin DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



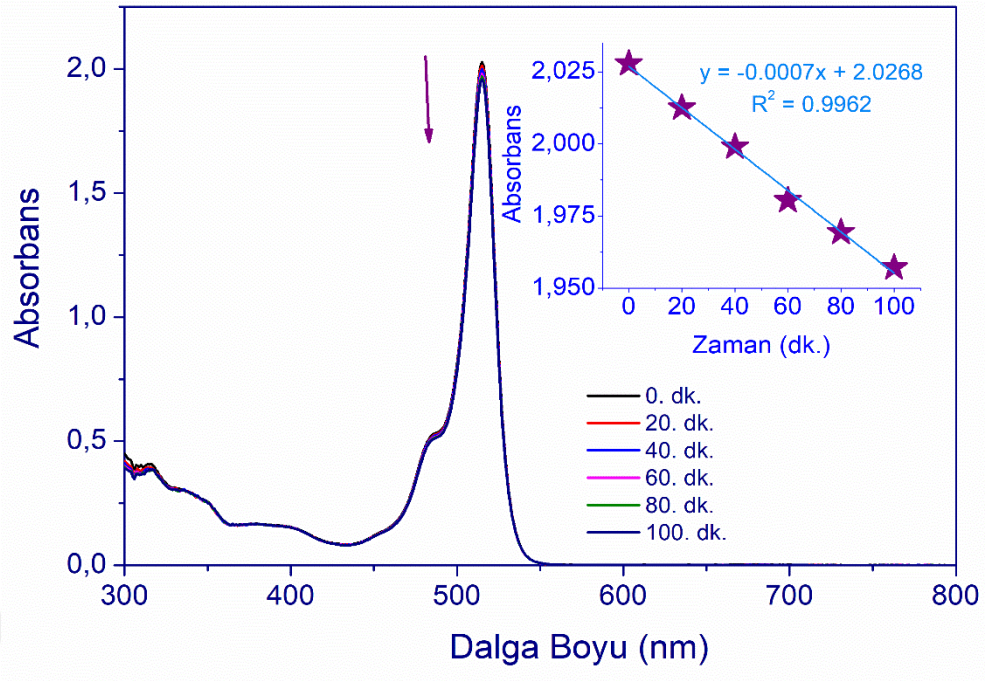
Şekil 6.135 Bileşik **8**'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



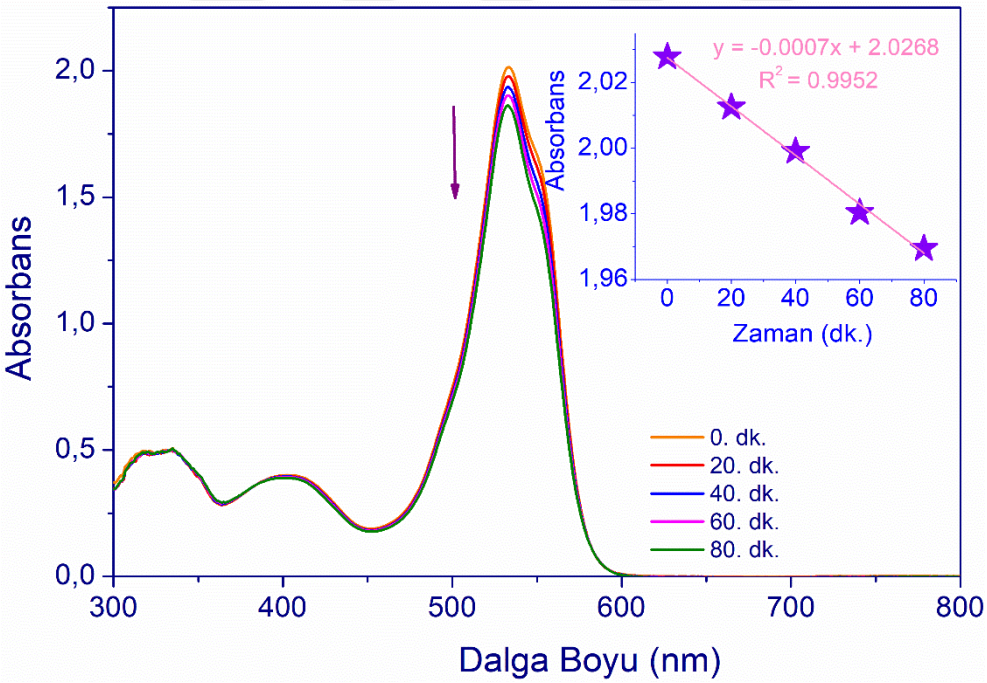
Şekil 6.136 Bileşik **9**'un DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Fotodegradasyon Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

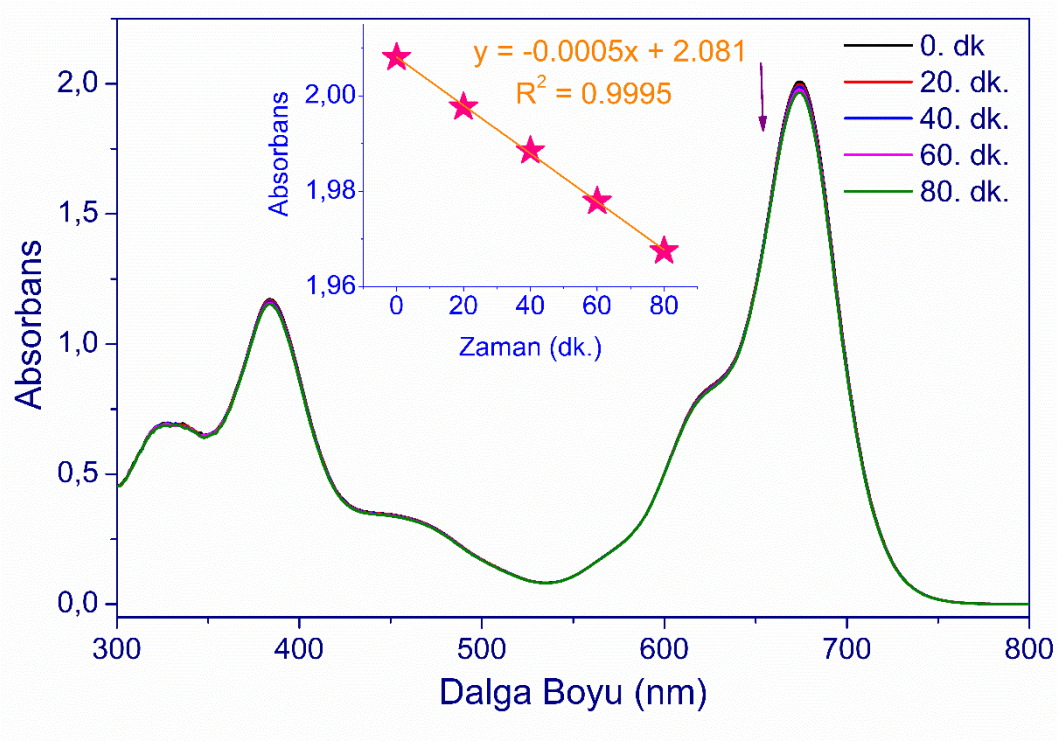
3.Grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) fotodegradasyon kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşik **10** ve Bileşik **11**'in fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü sırasında 550 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB550-40 Q1-Bandpass filter*), Bileşik **12**'nin 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) ve Bileşik **13**'ün 750 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB750-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **10-13**'ün fotodegradasyon kuantum verimleri Bileşik **10** için $13x10^{-4}$, Bileşik **11** için $19x10^{-4}$, Bileşik **12** için $2.0x10^{-4}$ ve Bileşik **13** için $4.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.7) ve elde edilen grafikler ise Şekil 6.137 – Şekil 6.140'ta gösterilmiştir.



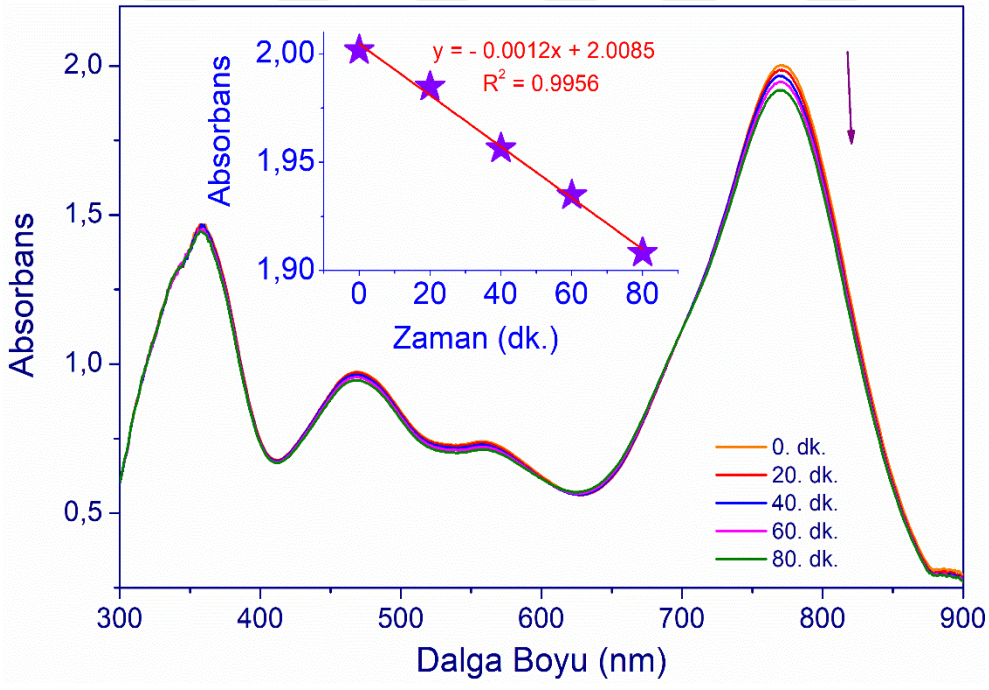
Şekil 6.137 Bileşik **10**'un DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.138 Bileşik **11**'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



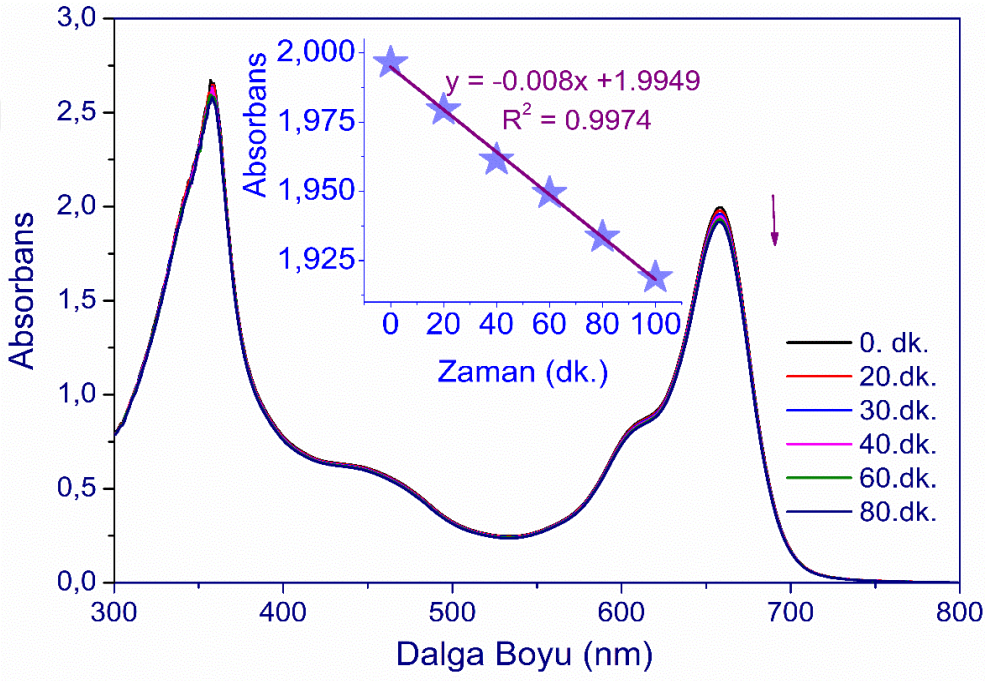
Şekil 6.139 Bileşik **12**'nin DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



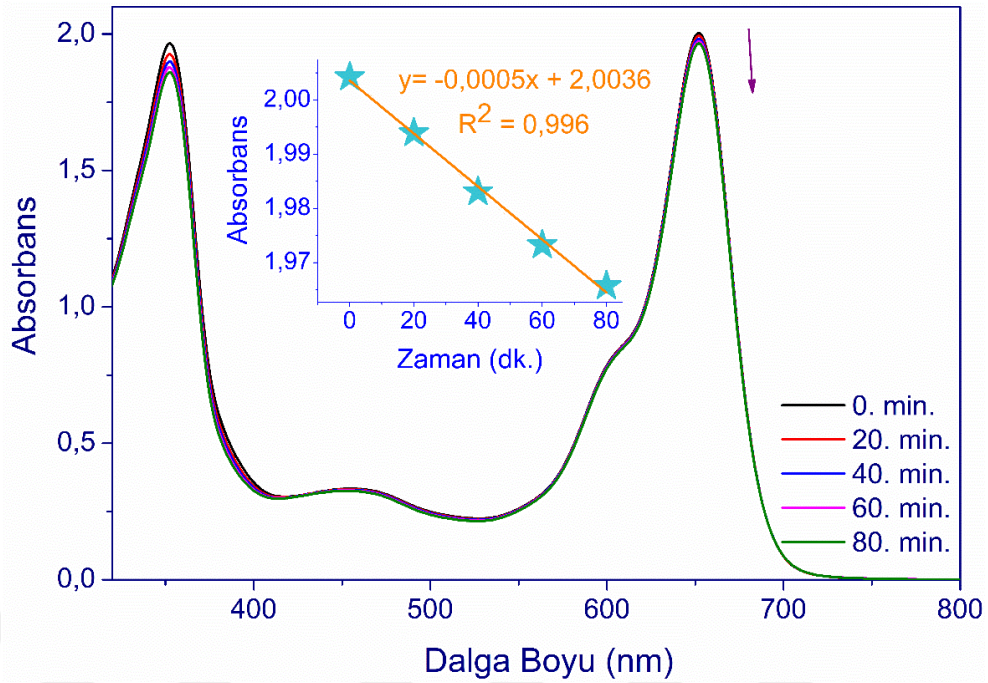
Şekil 6.140 Bileşik **13**'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

❖ ***4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Fotodegradasyon Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi***

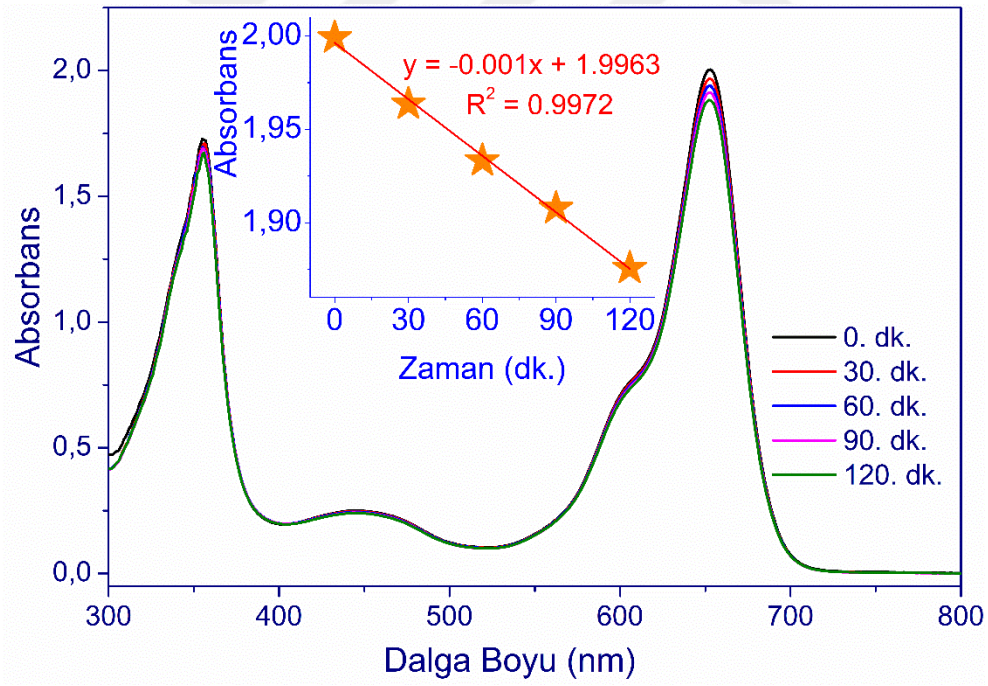
4.Grup BODIPY Bileşikleri (**14-16**)'nın fotodegradasyon kuantum verimleri DMSO çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşil **14-16**'nın fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında 670 (± 40 nm) nm'lik filtre (*FB670-40 Q1-Bandpass filter*) kullanılmıştır. Bileşik **14-16**'nın fotodegradasyon kuantum verimleri Bileşik **14** için $8.0x10^{-3}$, Bileşik **15** için $0.4x10^{-3}$ ve Bileşik **16** için $0.2x10^{-3}$ olarak hesaplanmış (bkz. Tablo 7.8) ve elde edilen grafikler ise Şekil 6.141 - Şekil 6.143'de gösterilmiştir.



Şekil 6.141 Bileşik **14**'ün DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.142 Bileşik **15**'in DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.



Şekil 6.143 Bileşik **16**'nın DMSO içerisindeki fotodegradasyon kuantum verimi ölçümü esnasında UV-Vis spektrumunda gözlemlenen değişimi.

7
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

7.1 Sentez ve Yapısal Karakterizasyon

BODIPY türevi bileşiklerin yapı-fotofizikokimyasal ilişki ve özellikleri, molekülün geometrisi ve molekülde yer alan sübstitüentlerin çeşitliliği gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler, molekülün absorpsiyon ve emisyon, fotoiletkenlik, floresans, oksidasyon-redüksiyon vb. özelliklerinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Molekül geometrisi, BODIPY türevi bileşiklerin elektronik yapısını etkilemektedir. Molekül düzlemi içindeki konformasyonel esneklik, BODIPY türevi bileşiklerin optik özelliklerinin belirlenmesinde, molekülün absorpsiyon ve emisyon piklerinin dalga boyuna, şiddetine ve bant genişliğine etki etmektedir. Bu nedenle, BODIPY türevi bileşiklerin yapı-fotofizikokimyasal özellik ilişkisini anlamak için, molekülün geometrisi ve moleküldeki sübstitüentlerin yapısı ve pozisyonu gibi faktörlerin tümü dikkate alınmalıdır. Bu özellikler:

- Moleküler iskeletinde heteroatom barındıran BODIPY türevi bileşikler, heteroatomların güçlü elektronegatif doğasından ötürü ilginç fotofiziksel özellikler sergileyebilirler. Azot, kükürt ve iyot gibi heteroatomların varlığı, molekülün polarlığını ve molekülün fotofizikokimyasal özelliklerinde belirgin değişikliklerin oluşmasına sebep olur. Bu nedenle, heteroatom içeren BODIPY türevi bileşikler, heteroatomların varlığına bağlı olarak farklı fotofiziksel özellikler sergileyebilir ve bu özellikleri anlamak için bu bileşiklerin moleküler yapısını ve molekül üzerindeki heteroatomların pozisyonlarını dikkate almak gerekmektedir.

- Heteroatom varlığının fotofizikokimyasal özellikler üzerine olan etkisini inceleyen bu doktora tezi çalışmasında, BODIPY türevi bileşiklerin, *meso*-pozisyonunda farklı segmentlere sahip, *2*-,*6*- pozisyonlarında iyot atomu barındıran ve *3*-,*5*- pozisyonlarında farklı aldehitler kullanılarak distiril yapılarının oluşturulduğu yeni BODIPY türevi bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilerek, fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir.

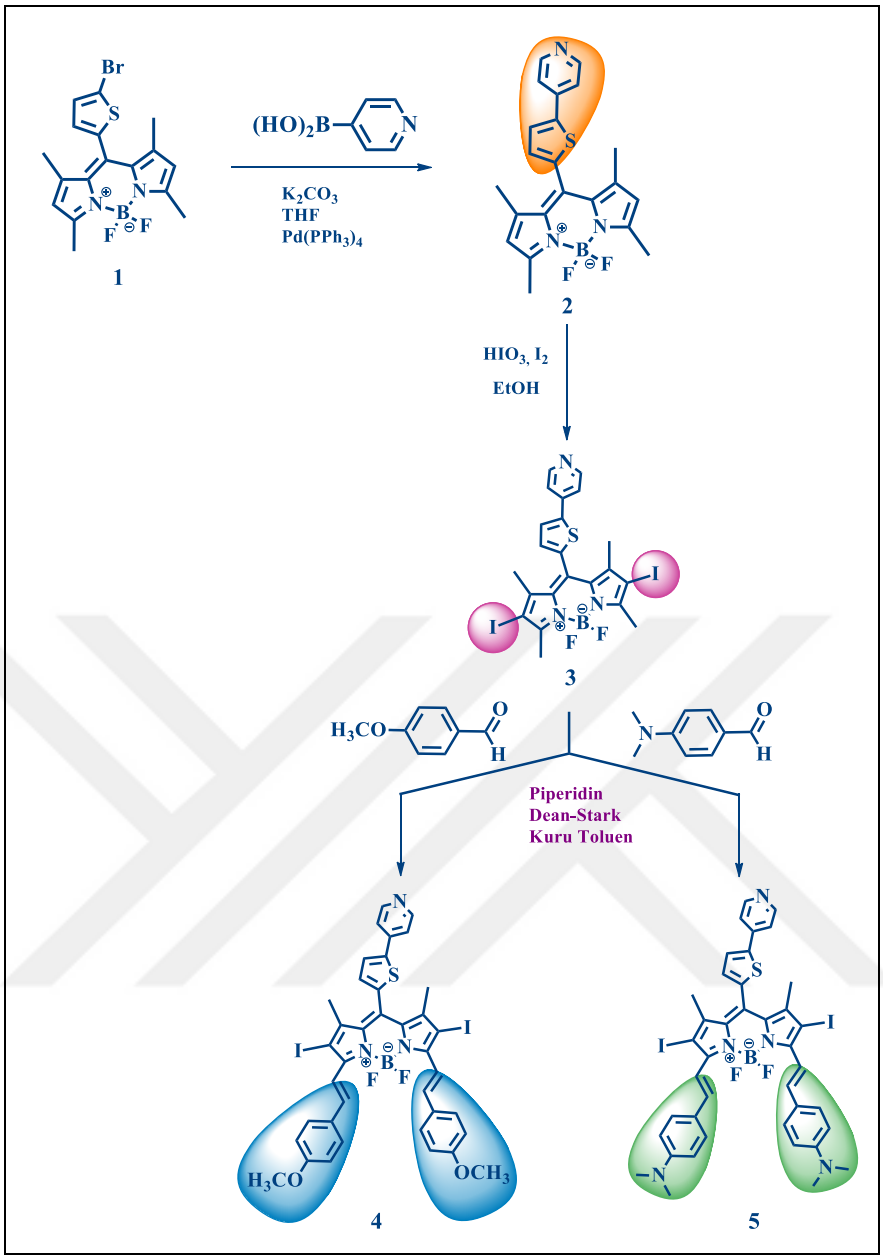
- BODIPY ailesine kazandırılan yeni BODIPY türevlerinin moleküler yapıları, çeşitli spektral analiz yöntemleri (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, APT, FT-IR (ATR), UV-Vis ve MS) ve bazı türevler için elementel analiz yönteminden

yararlanılarak aydınlatılmış, fotofizikokimyasal özellikleri UV-Vis spektrofotometresi ve floresans spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. Doktora tezi kapsamında eldesi sağlanan bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu dört başlık altında incelenmiştir:

- 1. Grup BODIPY Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu
- 2. Grup BODIPY Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu
- 3. Grup BODIPY Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu
- 4. Grup BODIPY (Suda Çözünür) Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

7.1.1 1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Sentezi ve Karakterizasyonu

1. Grup BODIPY türevi bileşiklerinin (**2-5**) eldesi, *meso*- pozisyonunda farklandırılan Bileşik **2**'nin sentezi ile başlamıştır. Merkezi ünite **1** ve 4-piridinboronik asidin, Suzuki-Coupling reaksiyonu ile Bileşik **2**'ye ulaşılmıştır. Serinin devamı iyotlama ve farklı aldehitler kullanılarak Knoevenagel Kondenzasyon reaksiyonları ile son bulmuştur. Sentez şeması Şekil 7.1'de özetlenen 1. Grup bileşiklerinin yapısal karakterizasyonları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR ve MS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış olup, önerilen tüm yapılar spektroskopik veriler ile uyum içerisindedir.



Şekil 7.1 1. Grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) sentez prosedürü.

Bileşik **2**'nin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.64 ve 7.50 ppm'de 6.2 Hz Jiromanyetik (*J*) değerine sahip dublet pikler piridin sübstitüentinin protonlarına aittir. 7.55 ve 7.04 ppm' de 3.7 Hz *J* değerine sahip singlet pikler tiyofen halkasında bulunan protonlardan kaynaklanmaktadır. Bileşik **2**'nin *2-,6-* pozisyonlarında bulunan hidrojelere ait pikler singlet olarak 6.03 ppm'de resonans olmuştur. Bileşik **2**'nin *1-,7-* ve *3-,5-* pozisyonunda metil sübstitüentleri bulunmaktadır. *1-,7-* poziyonunda bulunan metil protonları 1.70 ppm'de singlet olarak resonans olurken, *3-,5-* pozisyonundaki metil protonları 2.56 ppm'de resonans olmuştur.

Bileşik **3**'ün ^{1}H-NMR spektrumunda ise, *2-,6-* pozisyonunda bulunan hidrojen atomları iyot ağır atomları ile yer değiştirmiştir. Bileşik **3**'ün sentezinin en büyük kanıtı bileşiğin *2-,6-* pozisyonlarında bulunan hidrojenlere ait 6.03 ppm'de resonans olan pikin kaybolmasıdır. 8.66 ve 7.50 ppm'de 6.2 Hz *J* değeriyle dublet pikler piridin ünitesinde bulunan hidrojen atomlarından kaynaklanmaktadır. 7.57 ve 7.04 ppm'de 3.7 Hz *J* değerine sahip dublet pikler *meso-* poziyonunda sübstitüe tiyofen halkasında bulun hidrojen atomlarına aittir. *1-,7-* pozisyonunda bulunan metil hidrojenleri 1.70 ppm'de resonans olurken, *3-,5-* pozisyonundaki metil hidrojenlerine ait pikler 2.66 ppm'de singlet olarak resonans olmuştur.

Bileşik **4'**ün ^{1}H-NMR spektrumunda 8.20 ppm'de 16.63 Hz *J* değerine sahip dublet pik distiril yapılarında bulunan alkenik (C=C- H) hidrojen atomlarına aittir. 3.87 ppm'de bulunan 6 integral oranına sahip singlet pik -OCH_3 sübstitüentinde bulanan metil hidrojenlerinden kaynaklanır. 2.66 ppm'de *3-,5-* pozisyonlarında bulunan metil hidrojenlerine ait pik yok olmuştur. Bu üç veri, Bileşik **4**'ün başarılı bir şekilde sentezlendiğinin kanıtıdır. 8.67 ve 6.66 ppm aralığında aromatik hidrojenler resonans olurken, 1.77 ppm'de ise *1-,7-* pozisyonunda bulunan metil hidrojenleri resonans olmuştur.

Bileşik **5**'in ^{1}H-NMR spektrumunda 8.23 ppm'de 16.52 Hz *J* değerine sahip dublet pik distiril yapısındaki alkenik hidrojenlere aittir. 3.06 ppm'de bulunan ve 12 integral oranına sahip singlet pik, -$N(CH_3)_2$ substitüentinde bulunan metil hidrojenlerine aittir. 8.23 ppm'deki alkenik hidrojenlere ait pikin ve 3.06 ppm'de resonans olan -$N(CH_3)_2$ hidrojenlere ait pikin varlığı ve ayrıca *3-,5-* pozisyonlarında bulunan metil protonlarına ait 2.66 pmm'deki pikin kaybolmuş olması Bileşik **5**'in başarıyla sentezlendiğinin en önemli göstergesidir.

1. Grup bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında aromatik ve alifatik C-H titreşimleri sırasıyla Bileşik **2** için 3043.86; 2980.64, 2915.16 cm^{-1}'de, Bileşik **3** için 3030.00; 2967.50, 2920.67 cm^{-1}'de, Bileşik **4** için 3037.97; 2995.97, 2953.89 cm^{-1}'de, ve Bileşik **5** için, 3054.21; 2980.53, 2915.86 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. C=N titreşimleri sırasıyla Bileşik **2** için 1591.77 cm^{-1}'de, Bileşik **3** için 1593.08 cm^{-1}'de, Bileşik **4** için 1593.30 cm^{-1}'de, Bileşik **5** için 1580.37 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-N bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **2** için 1407.47 cm^{-1}'de, Bileşik **3** için 1396.77 cm^{-1}'de, Bileşik **4** için 1395.42 cm^{-1}'de ve Bileşik **5** için 1392.83 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-F bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **2** için 1303.48 cm^{-1}'de,

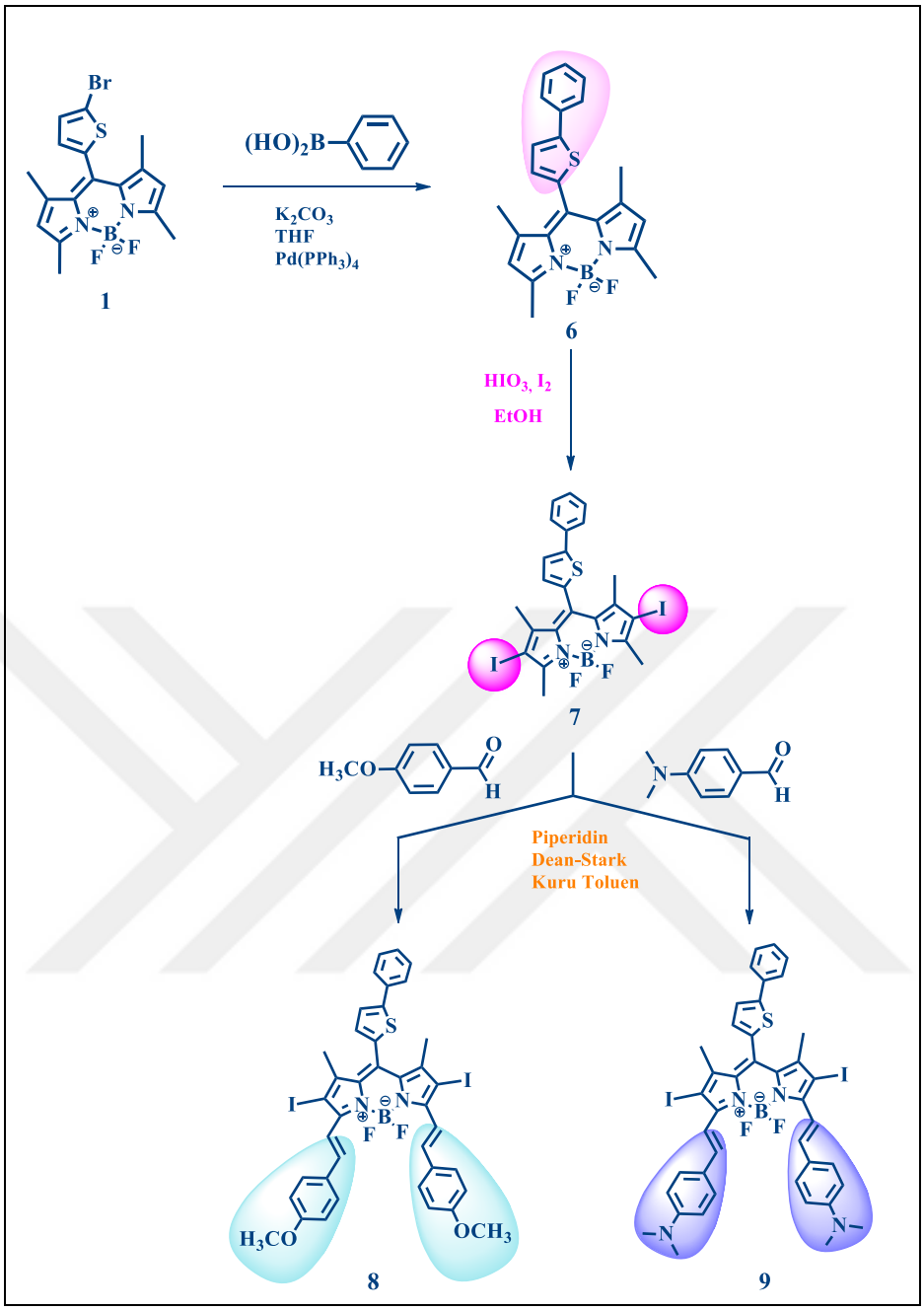
Bileşik **3** için 1305.72 cm^{-1}'de Bileşik **4** için 1302.49 cm^{-1}'de ve Bileşik **5** için 1301.71 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. Bileşik **4** ve Bileşik **5**'de moleküler iskelete distiril yapılarının eklenmesiyle alkenik C=C bağına ait titreşimler sırasıyla 1621.98 ve 1615.09 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.

1. Grup bileşiklerinin kütle analizlerinde, Bileşik **2-5** için ditranol matriks olarak kullanılmıştır. Bileşik **2** için moleküler iyon piki, $[M]^+$, 407.66'da gözlemlenirken; Bileşik **3'**de 659.71'de; Bileşik **4**'de 895.59'de ve Bileşik **5**'da 921.51'da gözlemlenmiştir. Bulunan $[M]^+$ değerleri moleküllerin hesaplanan molekül kütleri ile uyum içerisindedir.

Elde edilen spektroskopik veriler, 1. Grup Bileşiklerinin (**2-5**) öngörülen moleküller yapılar ile uyum içerisinde olduğunu sergilemektedir.

7.1.2 2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Sentezi ve Karakterizasyonu

2. Grup BODIPY türevi bileşiklerinin sentezi, serinin *meso*- pozisyonunun farklandırması için merkezi ünite **1** ve fenilboronik asit arasında gerçekleşen Suzuki-Coupling reaksiyonu ile başlar. Şekil 7.2'de özetlenen sentez şemasına göre iyotlama reaksiyonunu takiben 4-metoksibenzaldehit ve 4-dimetilaminobenzaldehit ile Knoevenagel Kondenzasyonu ile serinin son bileşiklerinin sentezi tamamlanmıştır. 2. Grup bileşiklerinin yapısal karakterizasyonları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR ve MS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



Şekil 7.2 2. Grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) sentez prosedürü.

Bileşik **6**'nın ^{1}H-NMR spektrumunda, 7.64 ppm, 7.43-7.40 ppm ve 7.32 ppm'deki sinyaller, *meso*- pozisyonunda bulunan fenil sübstitüentine aittir. Ayrıca, 7.35 ppm ve 6.95 ppm'deki sinyaller aynı *J* sabitine (3.6 Hz.) sahiptir ve meso-pozisyonunda yer alan tiyofen halkasındaki hidrojenlere aittir. Tiyofen halkasında yer alan protonlar ile fenil halkasında yer alan protonların integrallerinin orantılı olması Bileşik **6**'nın Suzuki-Coupling reaksiyonunun sonucunda sentezlendiğinin göstergesidir. 6.02 ppm'de görünen singlet pik, Bileşik **6**'nın *2*- ve *6*-pozisyonlarındaki protonları gösterir. Bileşik **6**'nın *3*- ve *5*- pozisyonlarındaki metil

protonları, 2,56 ppm'de singlet olarak rezonans olurken, *1*- ve *7*- pozisyonlarında ki protonlar ise singlet olarak 1,73 ppm'de rezonans olmuştur. Bileşik **7** için; 7.64 ppm ile 6.95 ppm arasında aromatik protonlar gözlemlenirken, 6.02 ppm'de singlet pikin kaybolması, Bileşik **7**'nin sentezindeki iyodinasyon reaksiyonunun başarıyla gerçekleştiğinin kanıtıdır. Bileşik **7**'nin *3*-,*5*- ve *1*-,*7*- pozisyonlarındaki metil protonları, sırasıyla 2.65 ppm ve 1.74 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Bileşik **8**'in spektrumunda 8,18 ppm'de 16.6 Hz'lik *J* değerine sahip dublet pik C=C –H bağına ait olup, -OCH_3 sübstitüentine ait singlet sinyalinin 3.87 ppm'de görülmesi ve ayrıca *3*- ve *5*- pozisyonlarında bulunan metil protonlarının kaybolması Bileşik **8**'in başarıyla sentezlendiğini teyit etmektedir. Bileşik 8 için aromatik protonlar 7.66 – 6.96 ppm arasında ve *1*- ve *7*- konumunda bulunan metil protonları 1.81 ppm'de rezonans olmaktadır.

Bileşik **9**'un, alkenik protonlarının 8.22 ppm'de 16.5 Hz *J* değeriyle dublet olarak ortaya çıkışı, 2.56 ppm'de *3*-, *5*- metil protonların kaybolması ve 3.05 ppm'de N-$N(CH_3)_2$ sübstitüentine ait 12 protonluk singlet sinyal Bileşik **9**'un oluşumunun kanıtıdır. Ayrıca Bileşik **9**'un spektrumunda 7.66-6.74 ppm arasında aromatik protonlar ve 1.79 ppm'de *1*-,*7*- pozisyonundaki metil protonları gözlemlenmiştir.

2. Grup bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında aromatik ve alifatik C-H titreşimleri sırasıyla Bileşik **6** için 3054.30; 2955.22, 2922.12 cm^{-1}'de, Bileşik **7** için 3058.48; 2967.44, 2922.34 cm^{-1}'de, Bileşik **8** için 3037.97; 2995.97, 2953.89 cm^{-1}'de, Bileşik **9** için, 3077.75; 2913.86 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. C=N titreşimleri sırasıyla Bileşik **6** için 1597.75 cm^{-1}'de, Bileşik **7** için 1595.74 cm-1'de, Bileşik **8** için 1593.30 cm^{-1}'de, Bileşik **9** için 1580.86 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-N bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **6** için 1402.15 cm-1'de, Bileşik **7** için 1394.88 cm^{-1}'de, Bileşik **8** için 1395.42 cm^{-1}'de ve Bileşik **9** için 1396.48 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-F bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **6** için 1304.59 cm^{-1}'de, Bileşik **7** için 1305.77 cm^{-1}'de Bileşik **8** için 1302.49 cm^{-1}'de ve Bileşik **9** için 1294.72 cm-1'de gözlemlenmiştir. Bileşik **8** ve Bileşik **9**'da yapıya distiril yapılarının eklenmesiyle alkenik C=C bağına ait titreşimler sırasıyla 1621.98 ve 1614.64 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.

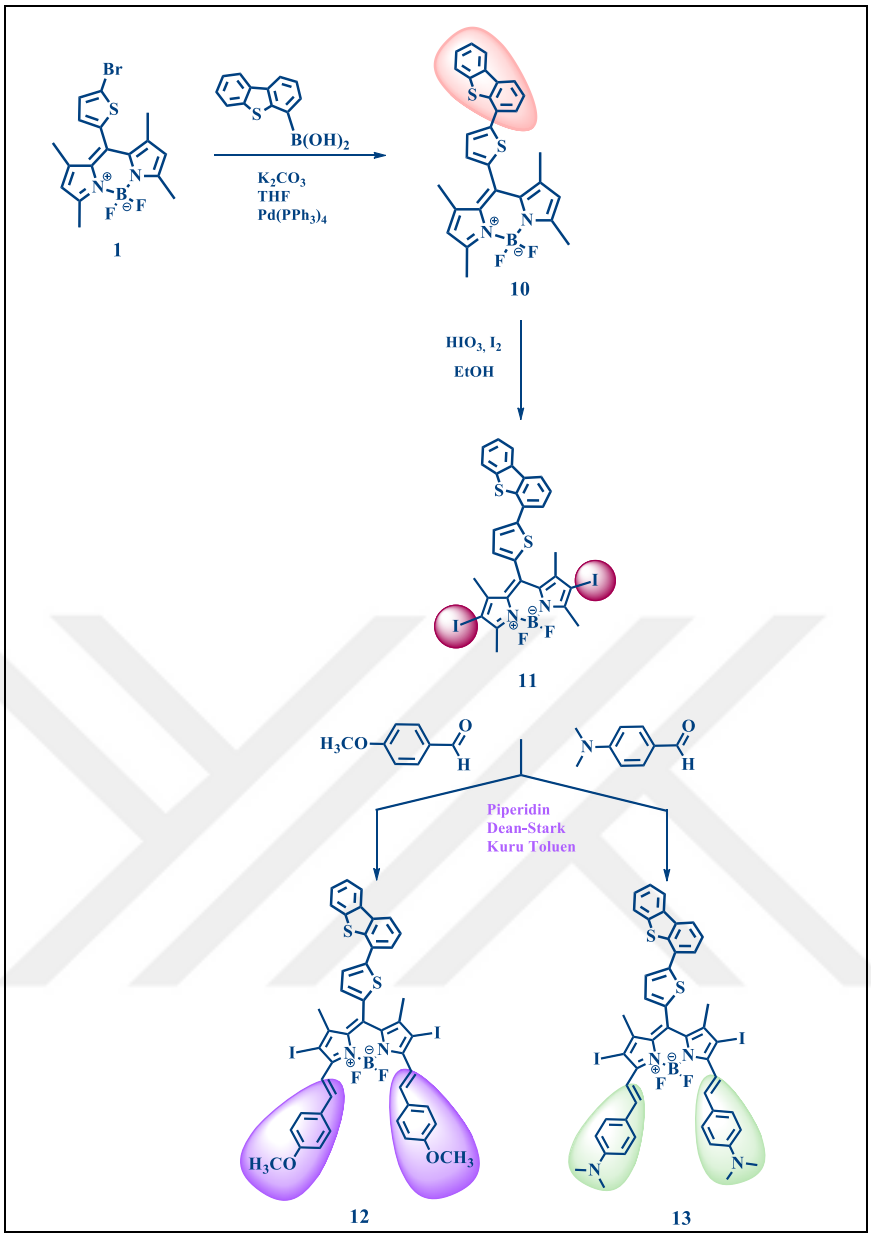
2. Grup Bileşiklerinin kütle analizlerinde, Bileşik **6** ve Bileşik **7** için ditranol; Bileşik **8** ve Bileşik **9** için α-siyano-4-hidroksi-sinamik asit (α-CHCA) matriks olarak kullanılmıştır. Bileşik **6** için moleküler iyon piki, $[M]^+$, 406.52'de

gözlemlenirken; Bileşik **7**'de 658.42'de; Bileşik **8**'de 894.72'de ve Bileşik **9**'da 920.79'da gözlemlenmiştir. Bulunan $[M]^+$ değerleri moleküllerin hesaplanan molekül kütleri ile uyum içerisinde olup bu durum bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiğinin bir diğer göstergesidir.

Elde edilen spektroskopik veriler, 2. Grup Bileşiklerinin (**6-9**) öngörülen moleküler yapılar ile uyum içerisinde olduğunu kanıtlamıştır.

7.1.3 3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Sentezi ve Karakterizasyonu

3. Grup BODIPY türevi bileşiklerinin (**10-13**) sentezi, merkezi ünite **1** ve 4-dibenzotiyenilboronik asit arasında gerçekleşen Suzuki-Coupling reaksiyonu ile başlar. Şekil 7.3'te özetlenen sentez şemasına göre önce iyotlama reaksiyonu, sonrasında ise 4-metoksibenzaldehit ve 4-dimetilaminobenzaldehit ile Knoevenagel Kondenzasyonu ile serinin son bileşiklerinin (**12** ve **13**) sentezi tamamlanmış olur. 3. Grup bileşiklerinin yapısal karakterizasyonları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR ve MS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



Şekil 7.3 3. Grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) sentez prosedürü.

Bileşik **10**'un ^{1}H-NMR spektrumunda, aromatik protonların 8.24 ppm ile 6.08 ppm arasında rezonans oldukları gözlemlenmiştir. 7.11 ppm ve 7.65 ppm'de dublet olarak gözlemlenen ve 3.6 Hz'lik *J* değerine sahip pik, tiyofen halkasında yer alan protona aittir. Bileşik **10**'un *2-,6-* pozisyonlarındaki özdeş aromatik protonlar ise, 6.08 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Bileşik **10**'un *3-,5-* ve *1-,7-* pozisyonlarındaki metil protonları ise sırasıyla 2.61 ppm'de ve 1.82 ppm'de gözlemlenmiştir.

Bileşik **11**'in spektrumunda 8.22-7.11 ppm aralığında aromatik hidrojenlere ait pikler resonans olmuştur. Bileşik **11**'in *2-* ve *6-* pozisyonlarından iyotlanmış

olduğuna dair en güçlü gösterge, Bileşik **10**'un ^{1}H-NMR spektrumunda 6.08 ppm'de gözlemlenen, *2*- ve *6*- pozisyonlarındaki protonlara ait pikin, Bileşik **11**'in ^{1}H-NMR spektrumunda gözlemlenmemesidir. Bileşik **11**'in *3-,5*- ve *1-,7*- pozisyonlarındaki metil protonları ise sırasıyla 2.69 ppm'de ve 1.83 ppm'de resonans olmuştur. Bileşik **12'**nin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.22 ppm'de 16.6 Hz *J* değerine sahip dublet pik distiril yapılarında bulunan alkenik (C=C- H) hidrojen atomlarına aittir. 3.87 ppm'de bulunan singlet pik OCH_3 sübstitüentinde bulanan metil hidrojenlerinden kaynaklanır. 2.59 ppm'de *3-,5*- pozisyonlarında bulunan metil hidrojenlerine ait pik yok olmuştur. Bu üç veri Bileşik **12**'nin başarılı bir şekilde sentezlendiğinin kanıtıdır. 8.13 ve 7.08 ppm aralığında aromatik hidrojenler resonan olurken, 1.85 ppm'de ise *1-,7*- pozisyonunda bulunan metil hidrojenleri resonans olmuştur.

Bileşik **13**'ün, alkenik protonlarının 8.23 ppm'de 16.5 Hz *J* değeriyle dublet olarak ortaya çıkışı, 2.59 ppm'de *3-, 5*- metil protonların kaybolması ve 3.07 ppm'de -$N(CH_3)_2$ sübstitüentine ait 12 integral oranına sahip singlet pik, Bileşik **13**'ün oluşumunun kanıtıdır. Ayrıca Bileşik **13**'ün spektrumunda 8.66-6.74 ppm arasında aromatik protonlar ve 1.75 ppm'de *1-,7*- pozisyonundaki metil protonları gözlemlenmiştir.

3. Grup Bileşiklerinin (**10-13**) FT-IR spektrumlarında aromatik ve alifatik C-H titreşimleri sırasıyla Bileşik **10** için 3047.16; 2956.49 cm^{-1}'de, Bileşik **11** için 3062.78; 2955.15 cm^{-1}'de, Bileşik **12** için 3032.47; 2989.59;2913.89 cm^{-1}'de, Bileşik **13** için, 3076.04; 2911.87 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. C=N titreşimleri sırasıyla Bileşik **10** için 1539.36 cm^{-1}'de, Bileşik **11** için 1524.57 cm^{-1}'de, Bileşik **12** için 1594.94 cm^{-1}'de, Bileşik **13** için 1578.16 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-N bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **10** için 1407.45 cm^{-1}'de, Bileşik **11** için 1390.91 cm^{-1}'de, Bileşik **12** için 1392.53 cm^{-1}'de ve Bileşik **13** için 1348.78 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-F bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **10** için 1302.64 cm^{-1}'de, Bileşik **11** için 1302.28 cm^{-1}'de Bileşik **12** için 1300.20 cm^{-1}'de ve Bileşik **13** için 1290.03 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. Bileşik **12** ve Bileşik **13**'de yapıya disitiril yapılarının eklenmesiyle alkenik C=C bağına ait titreşimler sırasıyla 1668.02 ve 1611.21 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.

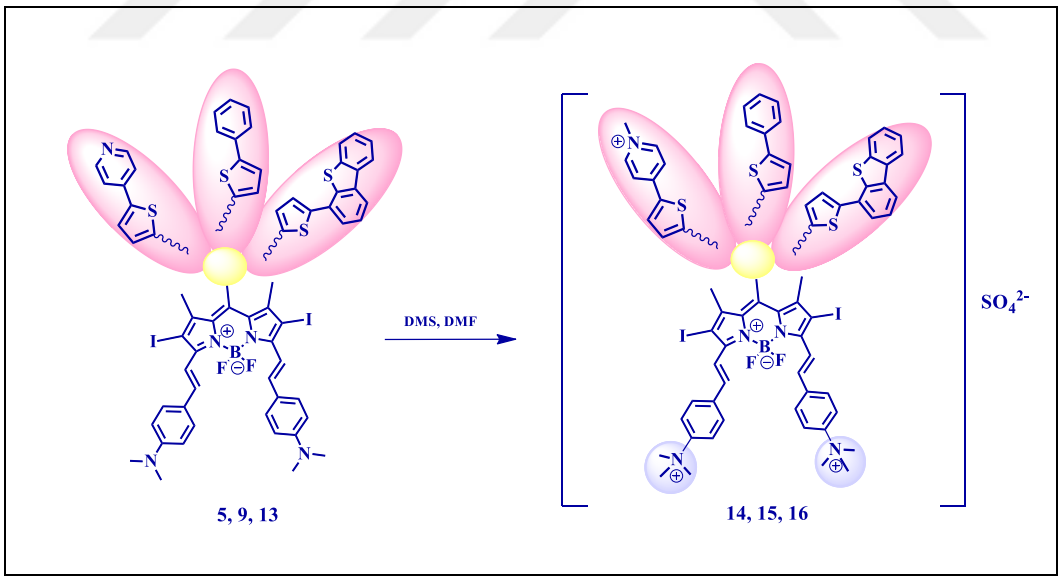
3.Grup Bileşiklerinin (**10-13**) kütle analizlerinde, Bileşik **10** ve Bileşik **11** için ditranol; Bileşik **12** ve Bileşik **13** için α-siyano-4-hidroksi-sinamik asit (α-*CHCA*)

matriks olarak kullanılmıştır. Bileşik **10** için moleküler iyon piki, $[M]^+$, 511.05'de gözlemlenirken; Bileşik **11**'de 762.69'de ve Bileşik **13**'te 1026.084'de gözlemlenmiştir. Bileşik 12'de ise 876.54' te $[M^+-I+H]$ piki parçalanma ürünü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bulunan $[M]^+$ değerleri moleküllerin hesaplanan molekül kütleleri ile uyum içerisinde olup bu durum bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiğinin bir diğer göstergesidir.

Elde edilen spektroskopik veriler, 3. Grup bileşiklerinin (**10-13**) öngörülen moleküler yapılar ile uyum içerisinde olduğunu kanıtlamıştır.

7.1.4 4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Sentezi ve Karakterizasyonu

4. Grup Bileşikleri (**14-16**), her bir serinin suda çözünür türevlerinin elde edilmesini amaçlar. Bu amaç doğrultusunda, Bileşik **14**, Bileşik **5**'in; Bileşik **15**, Bileşik **9**'un ve Bileşik **16**, Bileşik **13**'ün kuaternize türevidir. Bu serinin reaksiyon şemasında (bkz Şekil 7.4) belirtildiği üzere DMS varlığında DMF çözücüsü içerisinde reaksiyon gerçekleştirilir. 4. Grup bileşiklerinin (**14-16**) yapısal karakterizasyonları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR ve MS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



Şekil 7.4 4. Grup BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) sentez prosedürü.

Bileşik **14**'ün ^{1}H-NMR spektrumunda, piridin azotunun kuaternize olduğunu gösteren 4.28 ppm'de singlet pik ve $N(CH_3)_2$ sübstitüentinin 3.62 ppm'de 18 integral oranına sahip singlet pik bileşiğin başarılı bir şekilde kuaternize olduğunun göstergesidir. Bileşik **14**' ün aromatik hidrojenleri 8.86-7.56 ppm aralığında

rezonans olurken *1-,7-* pozisyonlarındaki alifatik protonlar 1.75 ppm'de rezonans olmuştur.

Bileşik **15**'in ^{1}H-NMR spektrumunda 3.65 ppm'de 18 integrale oranına sahip singlet pik kuaternizasyon reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğinin göstergesidir. Bileşik **15**'in aromatik hidrojenleri 8.08-7.38 ppm aralığında rezonans olmuştur. Molekülün *1-,7-* pozisyonlarında bulunan metil gruplarının hidrojen atomları 1.82 ppm'de rezonans olmuştur.

Bileşik **16**'nın ^{1}H-NMR spektrumunda 3.62 ppm gözlemlenen, 6 adet CH_3 grubundaki toplam 18 adet protonun, integral değerinin 18 olarak gözlemlenmesi bileşiğin başarıyla sentezlendiğinin kanıtıdır. 8.86-7.56 ppm arasında gözlemlenen pikler aromatik hidrojenlere ait olup, 1.75 ppm'de gözlemlenen singlet pik Bileşik **16**'nın *1-,7-* pozisyonunda bulunan metil protonlarına aittir. ^{1}H-NMR spektrumunda gözlemlenen pikler, molekülün beklenen yapısıyla uyum içerisindedir.

4. Grup Bileşiklerinin (**14-16**) FT-IR spektrumlarında aromatik ve alifatik C-H titreşimleri sırasıyla Bileşik **14** için 3077.35; 2921.63, 2851.72 cm^{-1}'de, Bileşik **15** için 3015.40; 2905.25, 2892.12 cm^{-1}'de ve Bileşik **16** için, 3048.13; 2947.40, 2902.74 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. C=C titreşimleri sırasıyla Bileşik **14** için 1652.21 cm^{-1}'de, Bileşik **15** için 1627.15 cm^{-1}'de ve Bileşik **16** 1604.11 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. C=N titreşimleri sırasıyla Bileşik **14** için 1581.82 cm^{-1}'de, Bileşik **15** için 1540.36 cm^{-1}'de ve Bileşik **16** için 1578.98 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-N bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **14** için 1352.33 cm^{-1}'de, Bileşik **15** için 1302 cm^{-1}'de ve Bileşik **16** için 1388.88 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. B-F bağına ait titreşimler sırasıyla Bileşik **14** için 1295.48 cm^{-1}'de, Bileşik **15** için 1302.15 cm^{-1}'de ve Bileşik **16** için 1299.78 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.

4. Grup Bileşiklerinin (**14-16**) kütle analizlerinde, Bileşik **14** için α-siyano-4-hidroksi-sinamik asit (α-*CHCA*), Bileşik **15** için ditranol ve Bileşik **16** için 2,5dihidroksibenzoik asit (DHB) matriks olarak kullanılmıştır. Bileşik **14** için moleküler iyon piki, $[M]^{+}$, 1077.34'de gözlemlenirken; Bileşik **15**'de 1046.22'de ve Bileşik **16**'da 1152.28'de gözlemlenmiştir. Bulunan $[M]^{+}$ değerleri moleküllerin hesaplanan molekül kütleri ile uyum içerisinde olup bu durum bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiğinin bir diğer kanıtıdır.

Elde edilen spektroskopik veriler, 4. Grup Bileşiklerinin (**14-16**) öngörülen moleküler yapılar ile uyum içerisinde olduğunu kanıtlamıştır.

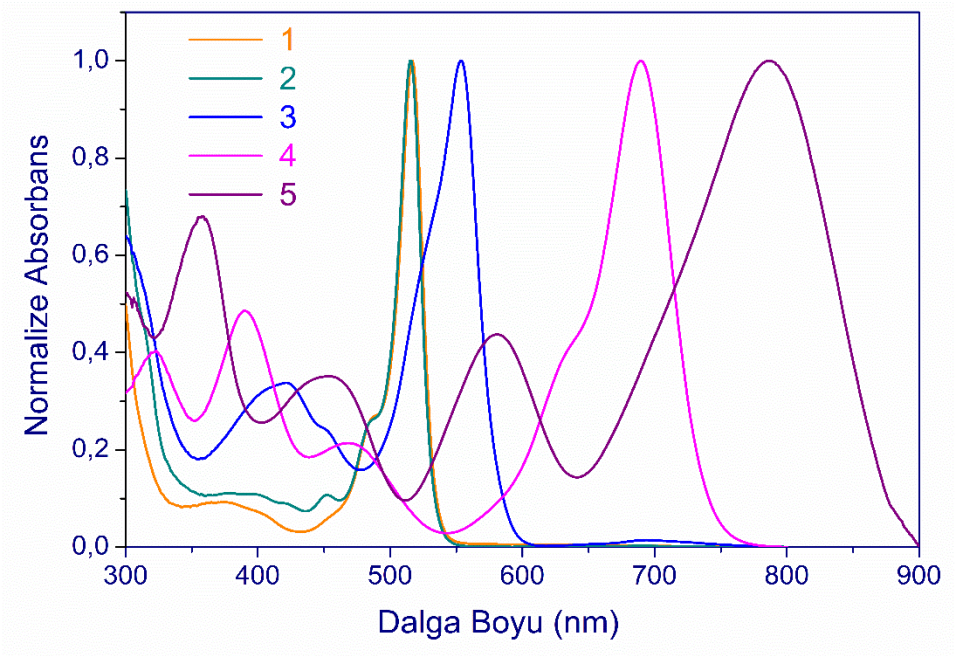
7.2 Fotofizikokimyasal Özellikler

7.2.1 Fotofiziksel Özellikler

7.2.1.1 UV-Vis Çalışması

- **1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) UV-Vis Çalışması**

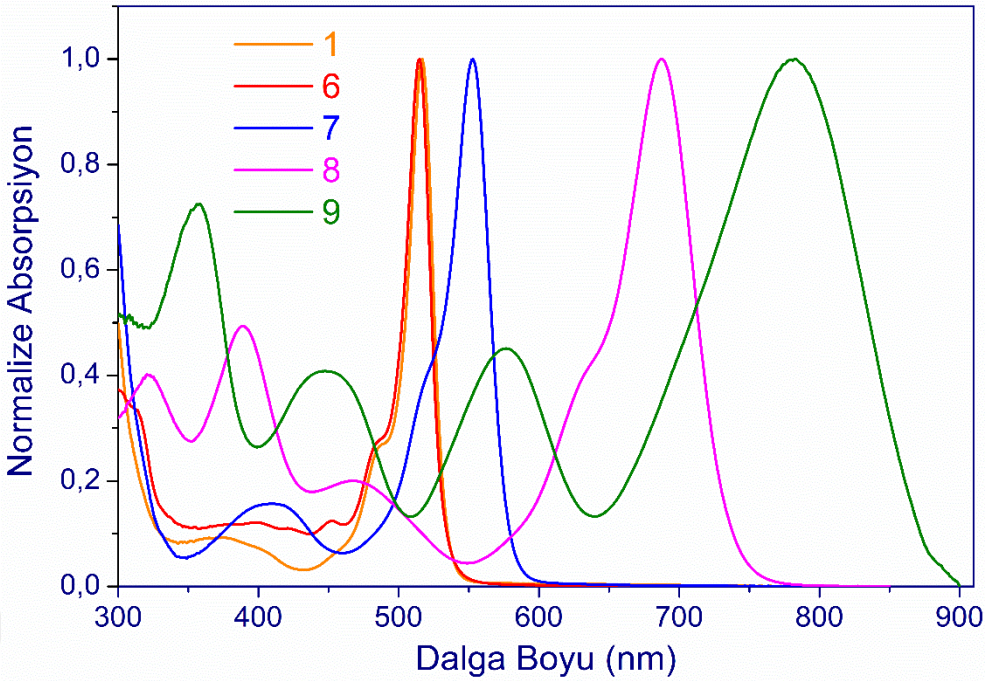
Bileşik **2**'de, Bileşik **1**'in *meso*- pozisyonunda Suzuki-Coupling reaksiyonu ile yapıya entegre olan piridin halkası, elektron verici doğası nedeniyle dalga boyunda maviye kaymaya neden olmuştur [117]. Bileşik **3**'te bulanan ağır atomlar nedeniyle Bileşik **2** ve Bileşik **3** arasında 38 nm'lik batokromik kaymaya neden olmuştur. Bileşik **4** ve Bileşik **5**'te moleküler iskelete disitiril yapıları eklenmiştir. π-delokalizasyonunun distiril yapıları ile genişletilmesi sonucunda dalga boyunda ciddi batokromik etki gözlemlenmiş ve bileşiklerin dalga boyları kırmızıya kaymıştır. Bileşik **4** ve Bileşik **5** arasındaki 94 nm'lik batokromik kayma, Bileşik **5**'te distiril yapısına *N,N*-dimetil segmentinin doğrudan entegrasyonu sebebiyle gerçekleşmiştir. 1. Grup bileşiklerinin (**2-5**) çakıştırılmış UV-Vis spektrumları Şekil 7.5'te sunulmuştur.



Şekil 7.5 Bileşik **1** (517 nm), Bileşik **2** (516 nm), Bileşik **3** (554 nm), Bileşik **4** (689 nm) ve Bileşik **5**'in (783 nm) normalize absorpsiyon spektrumu.

❖ 2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) UV-Vis Çalışması

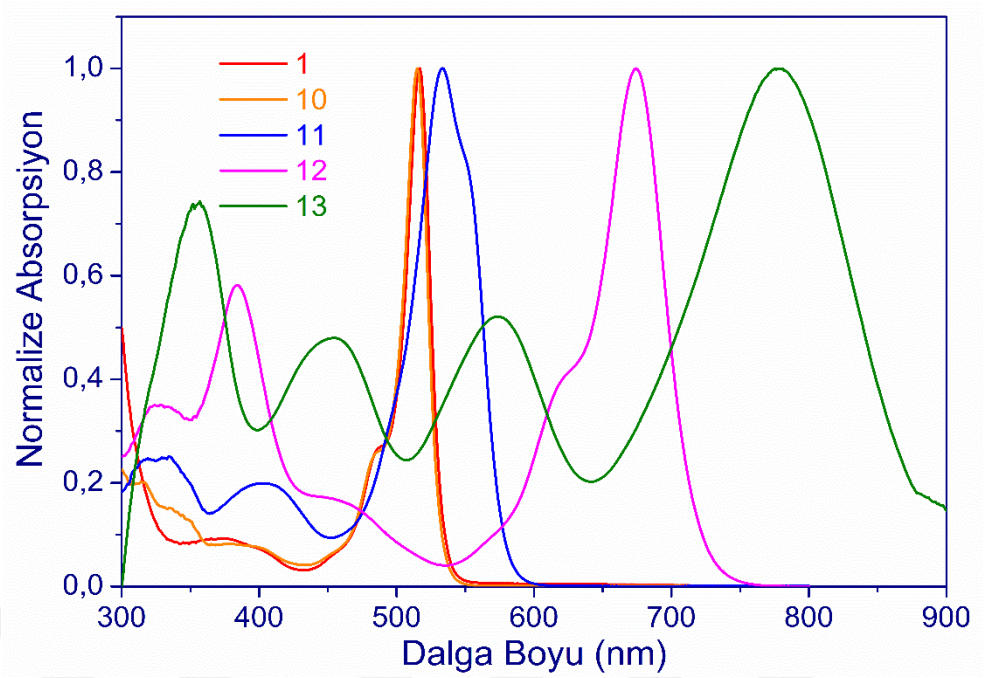
Bileşik **6** ve Bileşik **7** arasındaki 38 nm'lik batokromik kayma Bileşik **7**'nin molekül iskeletinde bulunan iyot atomlarının varlığından kaynaklanmaktadır. Bu durum literatürle uyumlu olarak, BODIPY ünitesinde ağır atomların (örn. iyot) varlığının absorpsiyon dalga boyu üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır [118]. Diğer yandan, Bileşik **7** ile Bileşik **8** arasında 135 nm'lik ve Bileşik **7** ile Bileşik **9** arasında 231 nm'lik batokromik kayma, BODIPY birimine Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile eklenen distiril yapılarından kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlar, *2*- ve *6*- pozisyonlarında ağır atomların varlığının kırmızıya kayma üzerindeki etkisinin dikkat çekici olmasına rağmen, asıl etkinin, Knoevenagel kondenzasyonu ile doğrudan BODIPY birimine entegre edilen π-delokalizasyon derecesinin genişletilmesiyle elde edilmiştir. Ayrıca, *N*,*N*-dimetil segmentinin distiril yapılara doğrudan entegrasyonu, dalga boyunun maksimum kırmızıya kaymasına neden olmuştur [20]. 2. Grup bileşiklerinin (**6-9**) çakıştırılmış UV-Vis spektrumları Şekil 7.6'da sunulmuştur.



Şekil 7.6 Bileşik **1** (517 nm), Bileşik **6** (515 nm), Bileşik **7** (553 nm), Bileşik **8** (688 nm) ve Bileşik **9** (784 nm) için normalize absorpsiyon spektrumu.

❖ **3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) UV-Vis Çalışması**

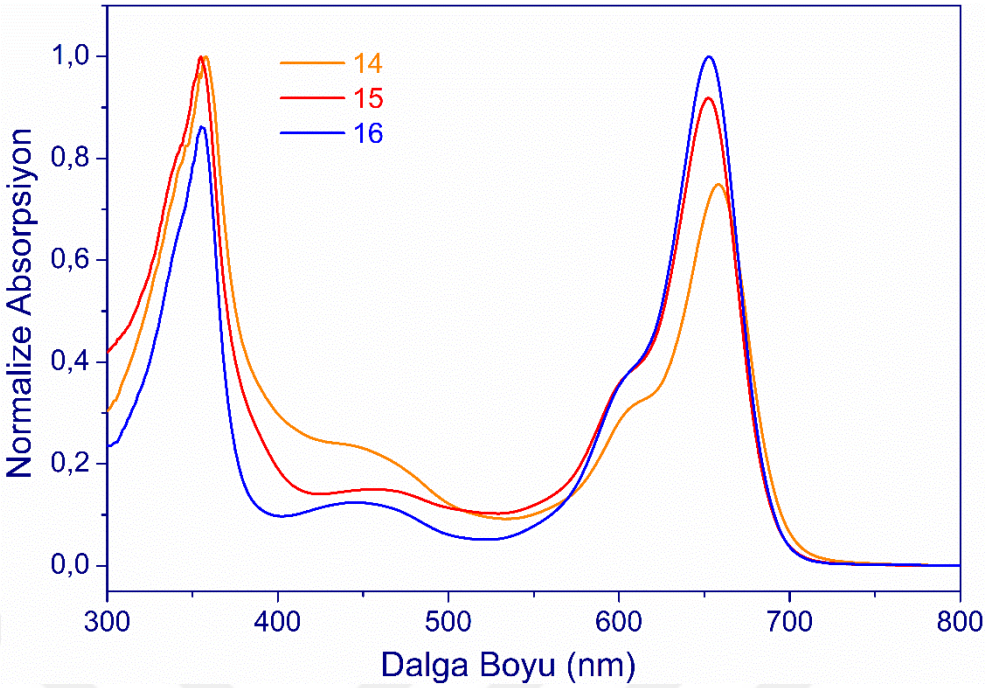
Bileşik **1** ve Bileşik **10** 515 nm'de absorpsiyon verirken, Bileşik **11** yapısındaki ağır atomlardan kaynaklı 18 nm'lik batokromik kayma ile 533 nm'de absorpsiyon vermiştir. Bileşik **12** ve Bileşik **13**'ün distiril yapılarından kaynaklı, dalga boylarında ciddi oranda kırmızıya kayma gözlemlenmiştir. Distiril yapıları ile sağlanan batokromik kayma π-delokalizasyon sisteminin uzatılması ile elde edilmiştir. 3. Grup bileşiklerinin (**10-13**) çakıştırılmış UV-Vis spektrumları Şekil 7.7'de sunulmuştur.



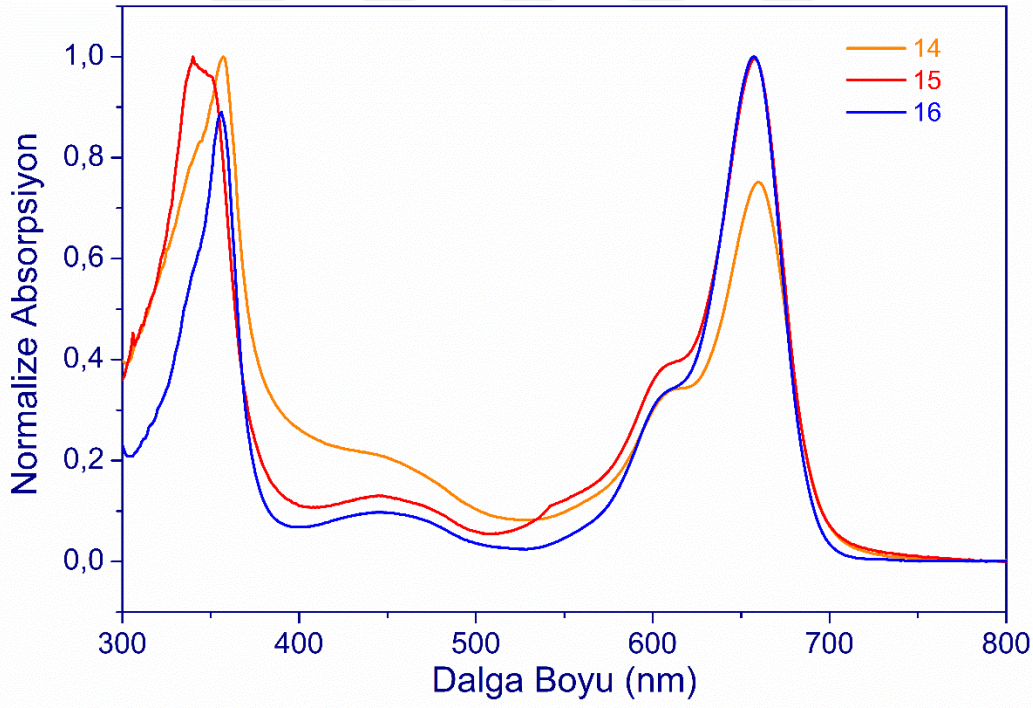
Şekil 7.7 Bileşik **1** (517), Bileşik **10** (515), Bileşik **11** (533), Bileşik **12** (675) ve Bileşik **13**'ün (775) normalize absorpsiyon spektrumu.

❖ 4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) UV-Vis Çalışması

Bileşik **14-16** suda çözünür BODIPY türevleridir ve sırasıyla Bileşik **5**'in kuaternizasyonu ile Bileşik **14**, Bileşik **9**'un kuaternizasyonu ile Bileşik **15** ve Bileşik **13**'ün kuaternizasyonu ile Bileşik **16** elde edilmiştir. Bileşiklerin kuaternizasyonu ile beklendiği üzere dalga boylarında maviye kayma gözlemlenmiştir (bkz Şekil 7.8). Elde edilen veriler literatür ile uyumludur [119]. Bileşik **14**'ün DMSO içerisindeki absorpsiyonu 658 nm iken H_2O içerisindeki absorpsiyonu 660 nm'dir. Bileşik **15**'in DMSO içerisindeki absorpsiyonu 653 nm iken H_2O içerisindeki absorpsiyonu 657 nm'dir. Bileşik **16**'nın DMSO içerisindeki absorpsiyonu 654 nm iken H_2O içerisindeki absorpsiyonu 657 nm'dir.



Şekil 7.8 Bileşik **14** (658), Bileşik **15** (653) ve Bileşik **16**'nın (654) DMSO içerisindeki normalize absorpsiyon spektrumu.

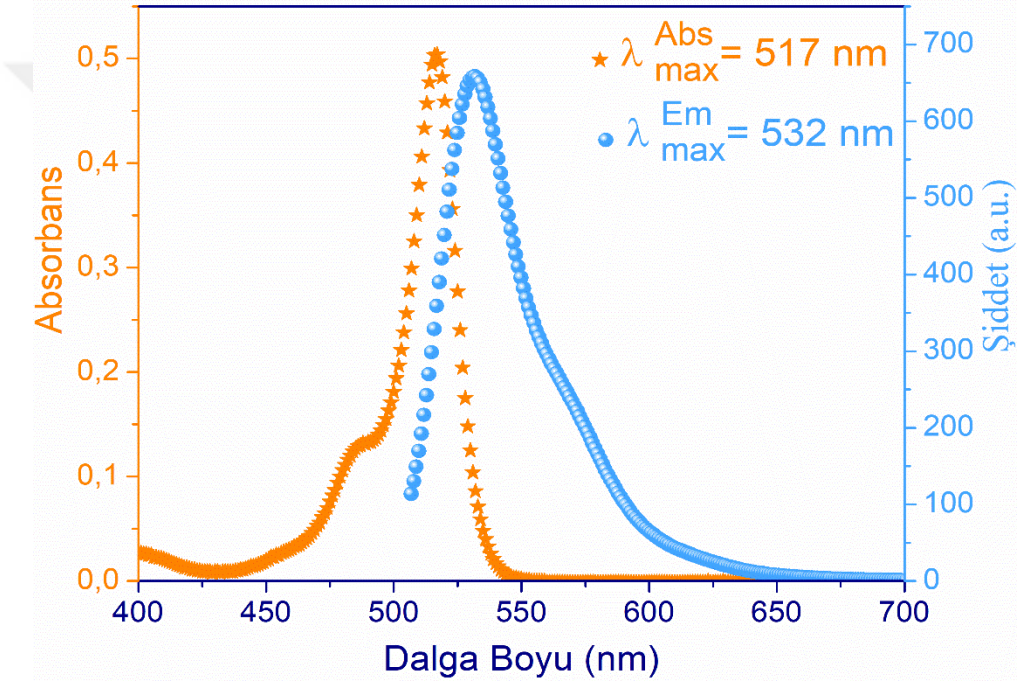


Şekil 7.9 Bileşik **14** (660), Bileşik **15** (657) ve Bileşik **16**'nın (657) H_2O içerisindeki normalize absorpsiyon spektrumu.

7.2.1.2 Floresans Kuantum Verimi (Φ_F)

Literatürde *meso*- pozisyonunda (*meso*-tiyenil) küçük boyutlu sübstitüentlerin floresans kuantum verimlerinin daha büyük boyutlu (*meso*-fenil) sübstitüentlere sahip bileşiklerin floresans kuantum verimlerinden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir [120]. Bu durum küçük boyutlu sübstitüentlerin daha fazla dönme özgürlüğüne sahip olması ve bu dönmenin, sistemin enerjisini arttırması ve floresans tarafından uyarılan ve soğurulan fotonların sayısını azaltmasıyla ve dolayısıyla floresans kuantum verimini düşürmesi ile sonuçlanır.

❖ **Merkezi Ünitenin (1) Floresans Kuantum Verimi**



Şekil 7.10 Bileşik **1**'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.

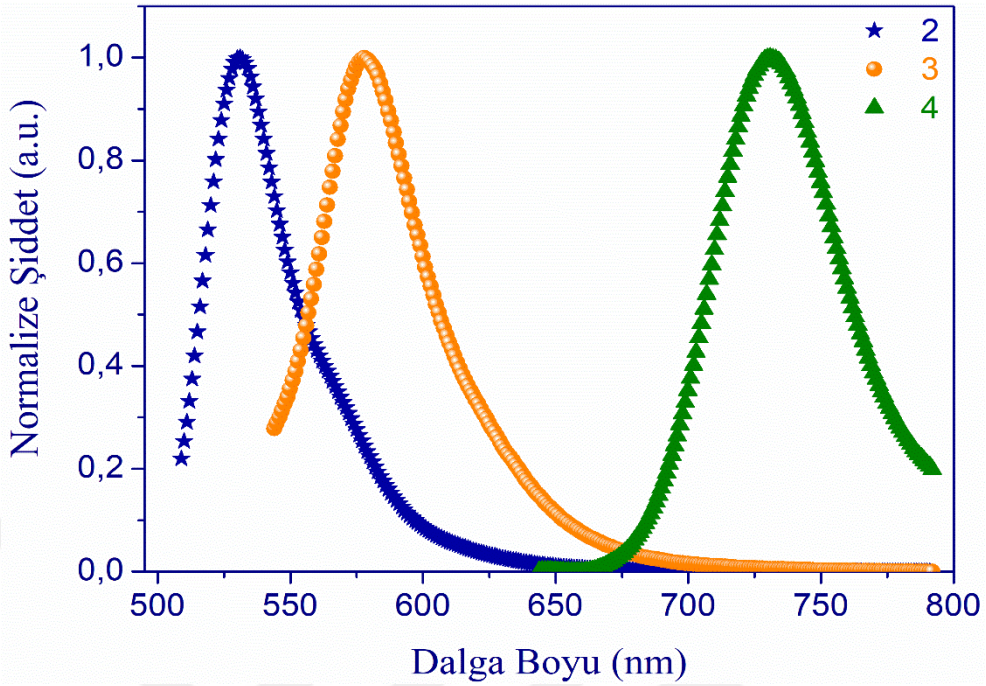
❖ **1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Floresans Kuantum Verimi**

Bileşik **2**'de yapıya piridin halkasının entegrasyonu ile florensans kuantum verimi 0.14 olarak hesaplanmıştır. Bileşik **3**'de ise molekülün *2-,6-* pozisyonlarına iyot atomlarının ilavesiyle ISC sürecine katkı arttırılmış ve dolayısıyla floresans kuantum verimi oldukça düşmüştür [121]. Distiril segmentlerinin bulunduğu Bileşik **4** ve **5**'te Bileşik **4**'ün floresans kuantum verimi 0.19 iken Bileşik **5**'in emisyon vermediği gözlemlenmiştir. Bileşik **5**, *"pull-push"* yapısına sahiptir. Bu *"pull-push"* etkisi, verimli moleküliçi yük transferini (ICT) mümkün kılar. Bileşik

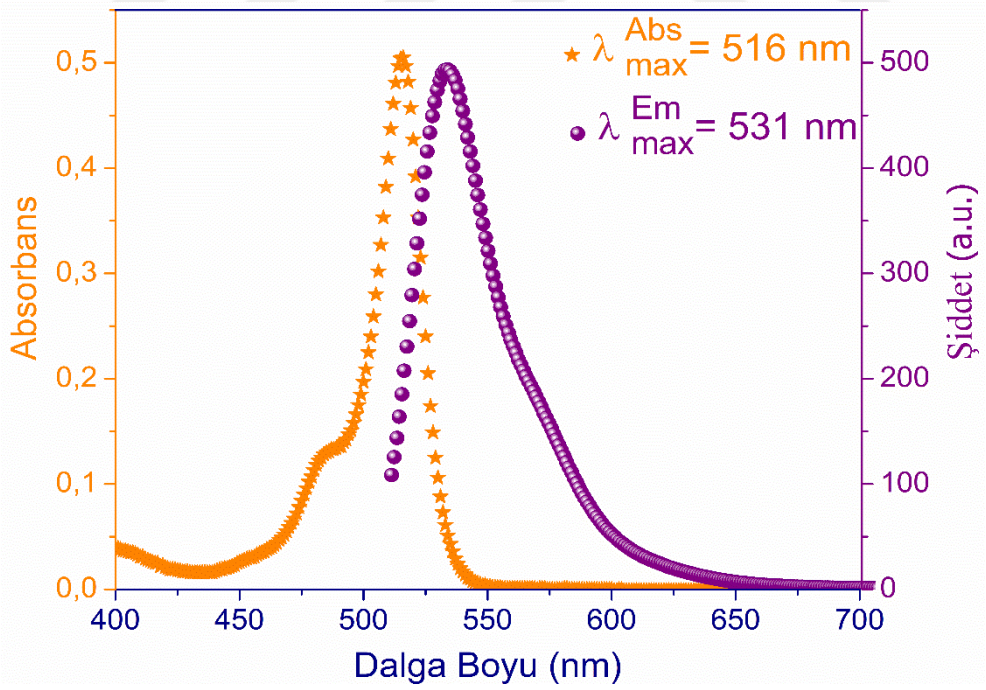
4 ve Bileşik **5**'in UV-Vis spektrumunda 300-500 nm'de gözlemlenen pikler, kısmi yük transferiyle S_0-S_2 geçişlerinden kaynaklanıyor olabilir. ICT durumları 'zayıf yayıcıdır' ve genellikle yük rekombinasyonuyla ışınımsal olmayan bir şekilde bozunur, bu da akseptör yarınımının floresansını kısmen söndürmeye neden olur. Bu durum Bileşik **5**'in emisyon vermemesine neden olmaktadır. 1. Grup Bileşiklerinin spektral ve fotofiziksel özellikleri Tablo 7.1'de özetlenmiş olup, çakıştırılmış emisyon/absorpsiyon grafikleri Şekil 7.11 – Şekil 7.14'te sunulmuştur.

Tablo 7.1 Merkezi ünite (**1**) ve 1.grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) spektral ve fotofiziksel özellikleri.

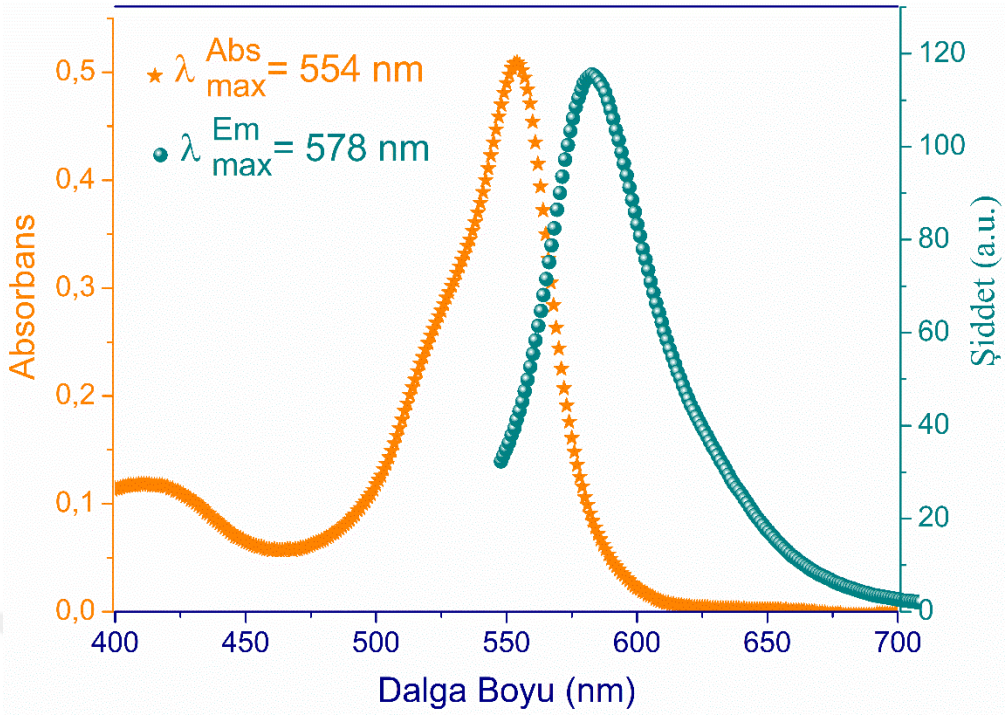
BODIPY	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	Δ_{Stokes}(nm)	ε x10^4 (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F
1	517	532	15	5.69	0.19
2	516	531	15	4.63	0.14
3	554	578	24	4.58	0.019
4	689	731	42	7.21	0.19
5	783	-	-	2.77	-



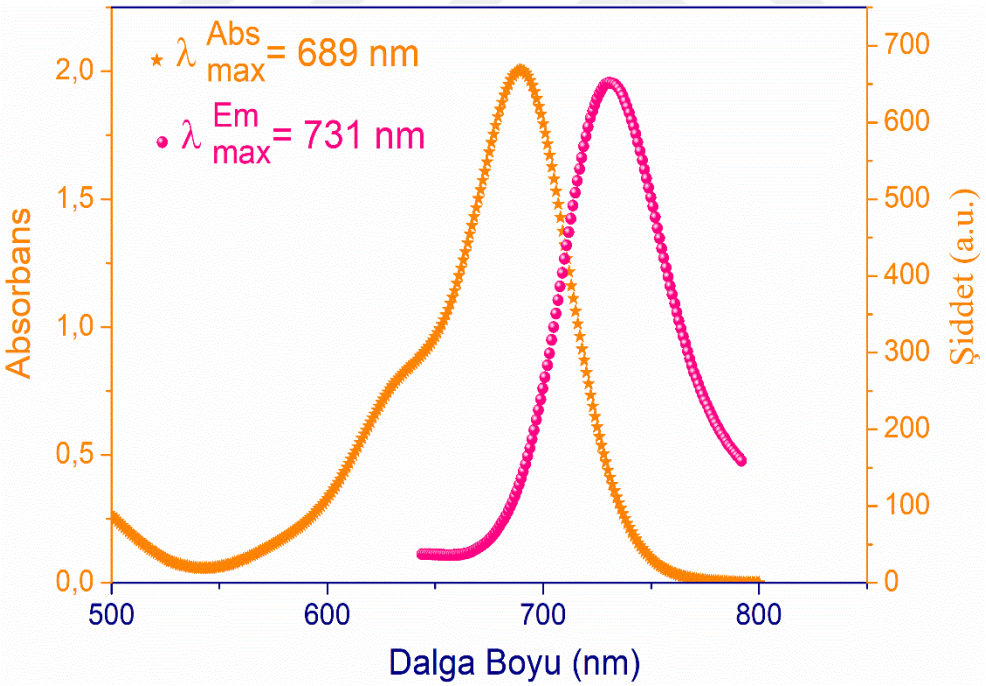
Şekil 7.11 Bileşik **2** (531), Bileşik **3** (578) ve Bileşik **4**'ün (731) DMSO içerisindeki normalize emisyon spektrumu.



Şekil 7.12 Bileşik **2**'nin DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



Şekil 7.13 Bileşik **3**'ün DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



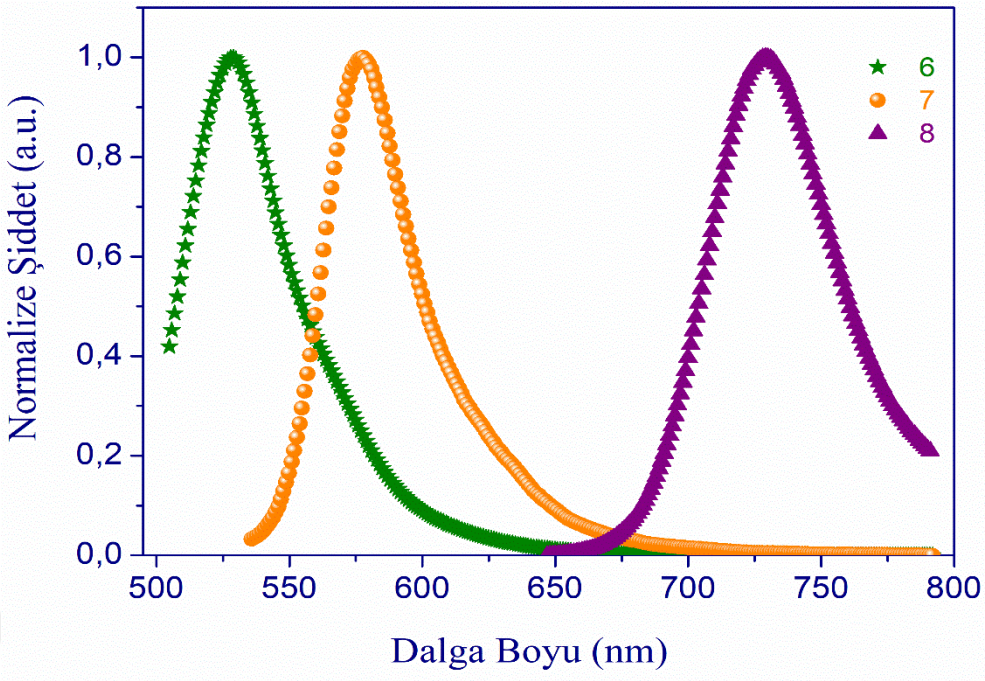
Şekil 7.14 Bileşik **4**'ün DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.

❖ 2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Floresans Kuantum Verimi

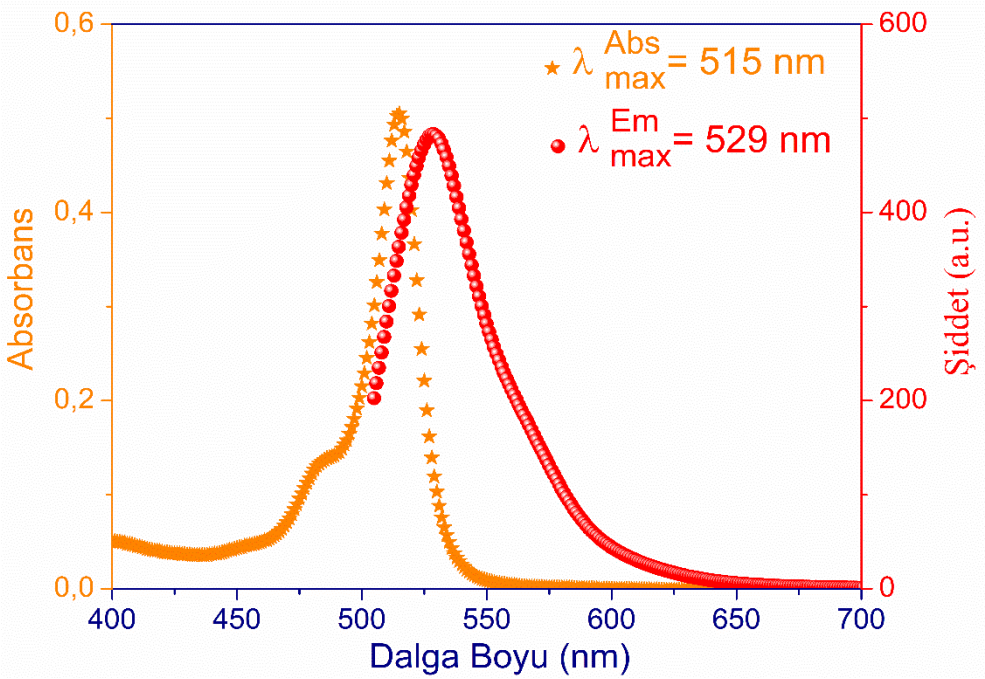
Bileşik **6**'nın floresans kuantum verimi 0.15 olarak hesaplanmıştır. Bileşik **7**'de ise Bileşik **3**'e benzer şekilde floresans kuantum veriminde ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir. Bileşik **7**'de bulunan ağır atomlar ISC'ye katkıda bulunarak singlet oksijen kuantum verimini arttırırken floresans kuantum veriminin düşmesine neden olmuştur. Bileşik **8** ve Bileşik **9** yukarıda da açıklandığı gibi *"pull-push"* yapısında moleküllerdir ve özellikle *N*,*N*-dimetil segmentinin yer aldığı Bileşik **9**'da bu durum molekülün emisyon vermemesine neden olmuştur. 2. Grup bileşiklerinin spektral ve fotofiziksel özellikleri Tablo 7.2'de özetlenmiş olup, çakıştırılmış emisyon/absorpsiyon grafikleri Şekil 7.15 – Şekil 7.18'de sunulmuştur.

Tablo 7.2 2. grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) spektral ve fotofiziksel özellikleri.

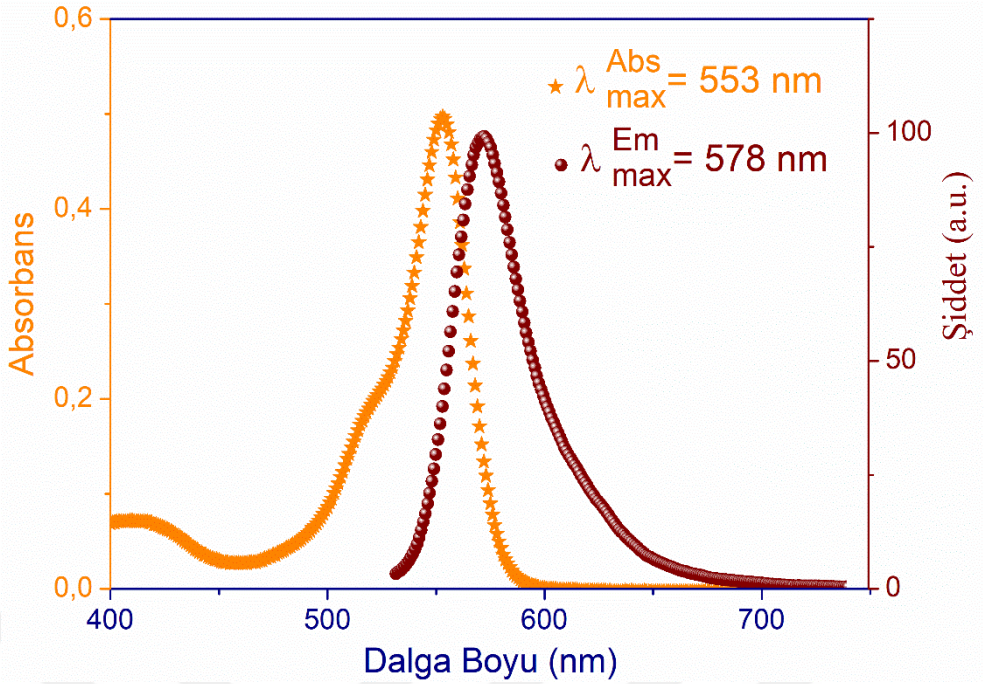
BODIPY	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	Δ_{Stokes}(nm)	ε x10^4 (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F
6	515	529	14	1.04	0.15
7	553	578	25	7.22	0.022
8	688	729	41	2.70	0.15
9	784	-	-	6.58	-



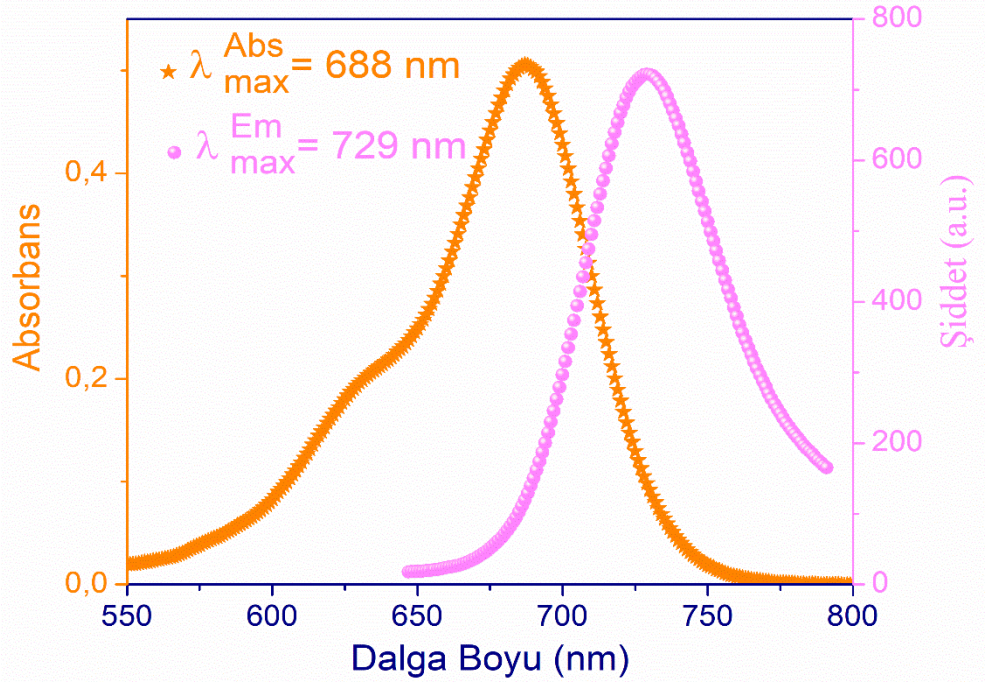
Şekil 7.15 Bileşik **6** (529 nm), Bileşik **7** (578 nm) ve Bileşik **8**'in (729 nm) DMSO içerisindeki normalize emisyon spektrumu.



Şekil 7.16 Bileşik **6**'nın DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



Şekil 7.17 Bileşik **7**'nin DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



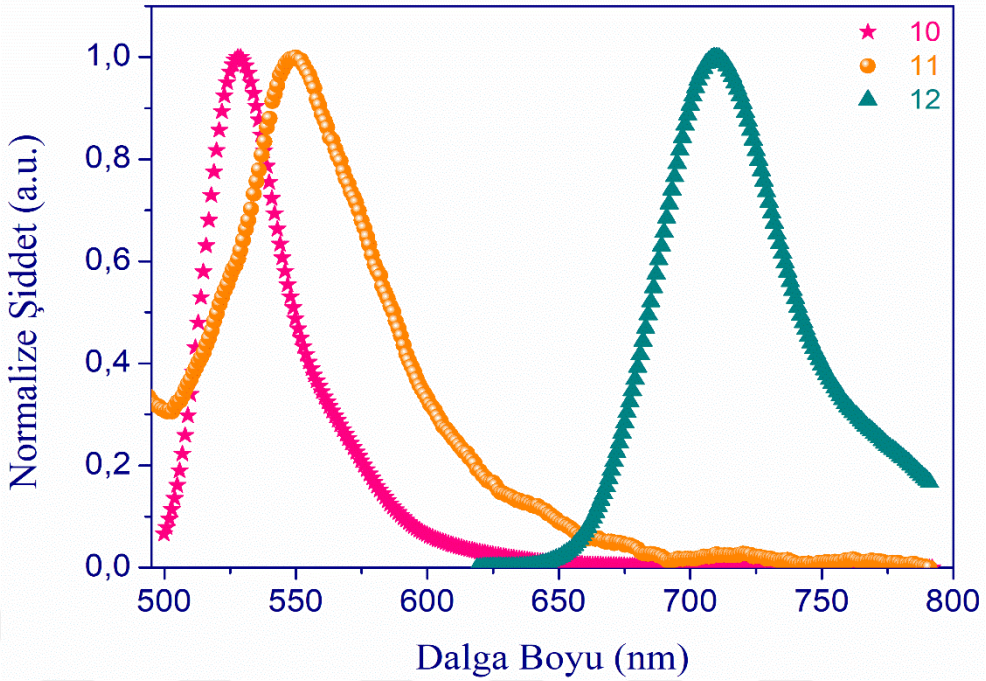
Şekil 7.18 Bileşik **8**'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.

❖ 3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Floresans Kuantum Verimi

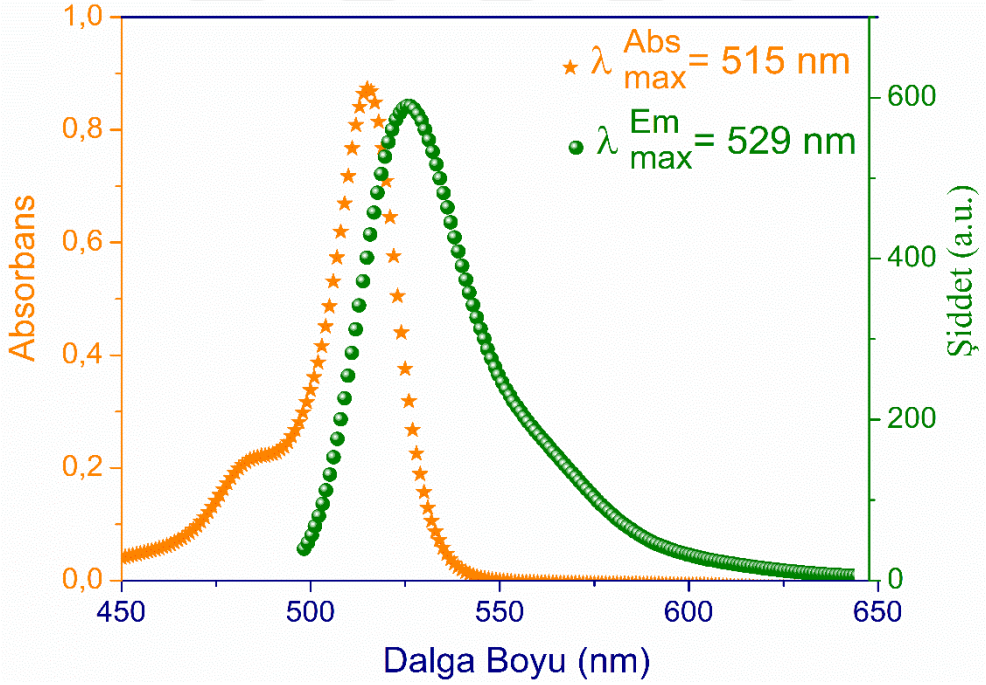
Bileşik **10**'un floresans kuantum verimi 0.19'dur. Yapıya iyot atomlarının entegrasyonu ile elde edilen Bileşik **11**'de ise floresans kuantum verimi 0.09'a kadar düşmektedir. Yapıda bulunan iyot atomları floresans kuantum veriminin düşmesine neden olmuştur [122]. Bileşik **13** "*pull-push*" moleküler yapısından kaynaklı, emisyon vermezken Bileşik **12**'nin floresans kuantum verimi 0.36 olarak hesaplanmıştır. 3. Grup Bileşiklerinin spektral ve fotofiziksel özellikleri Tablo 7.3'de özetlenmiş olup, çakıştırılmış emisyon/absorpsiyon grafikleri Şekil 7.19 – Şekil 7.22'de sunulmuştur.

Tablo 7.3 3. grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) spektral ve fotofiziksel özellikleri.

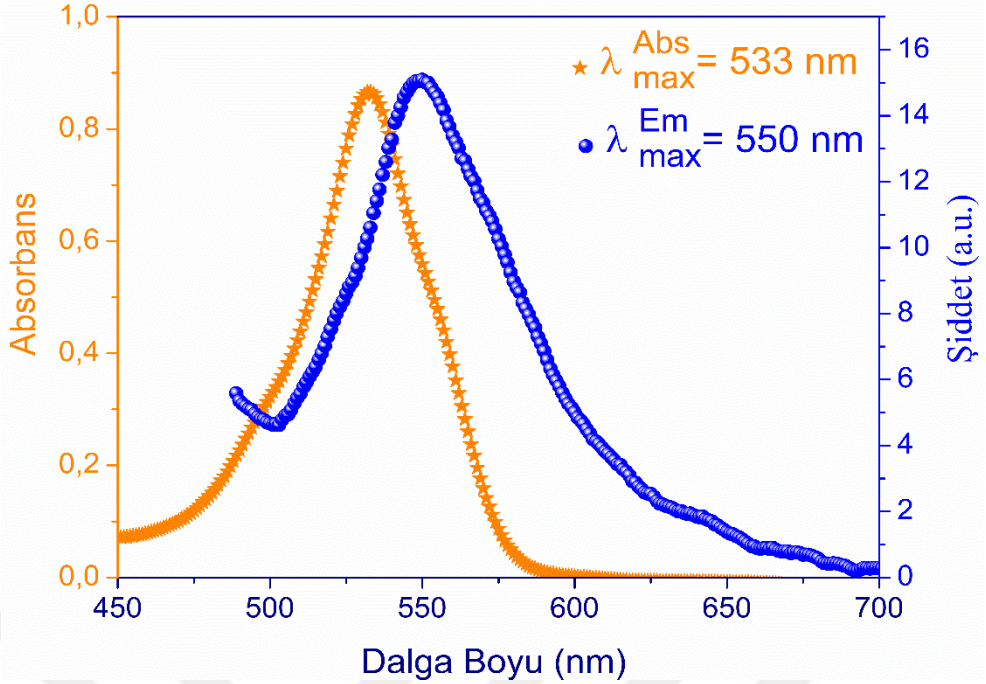
BODIPY	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	Δ_{Stokes}(nm)	ε x10^4 (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F
10	515	529	14	13.37	0.19
11	533	550	17	2.70	0.09
12	675	709	34	1.23	0.36
13	775	-	-	2.77	-



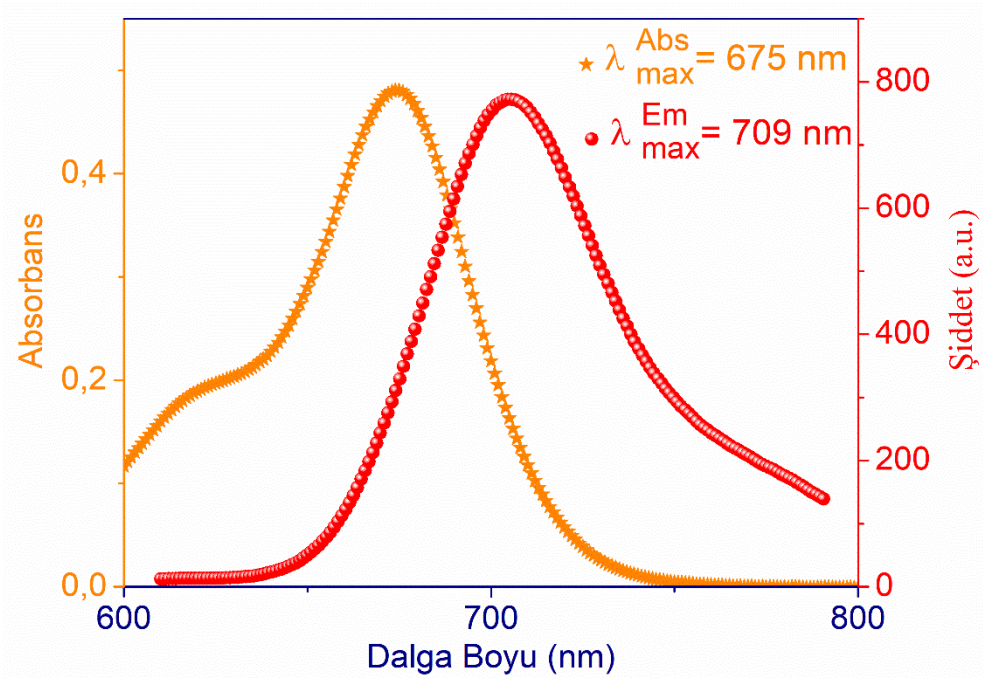
Şekil 7.19 Bileşik **10** (529 nm), Bileşik **11** (550 nm) ve Bileşik **12**'nin (709 nm) DMSO içerisindeki normalize emisyon spektrumu.



Şekil 7.20 Bileşik **10**'un DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



Şekil 7.21 Bileşik **11**'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



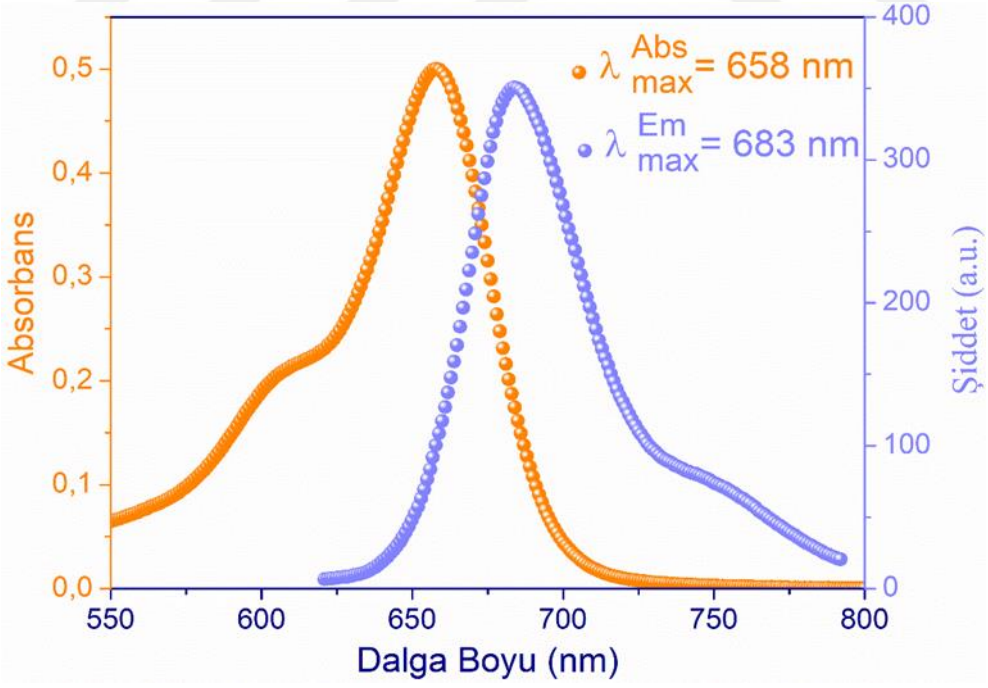
Şekil 7.22 Bileşik **12**'nin DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.

❖ 4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Floresans Kuantum Verimi

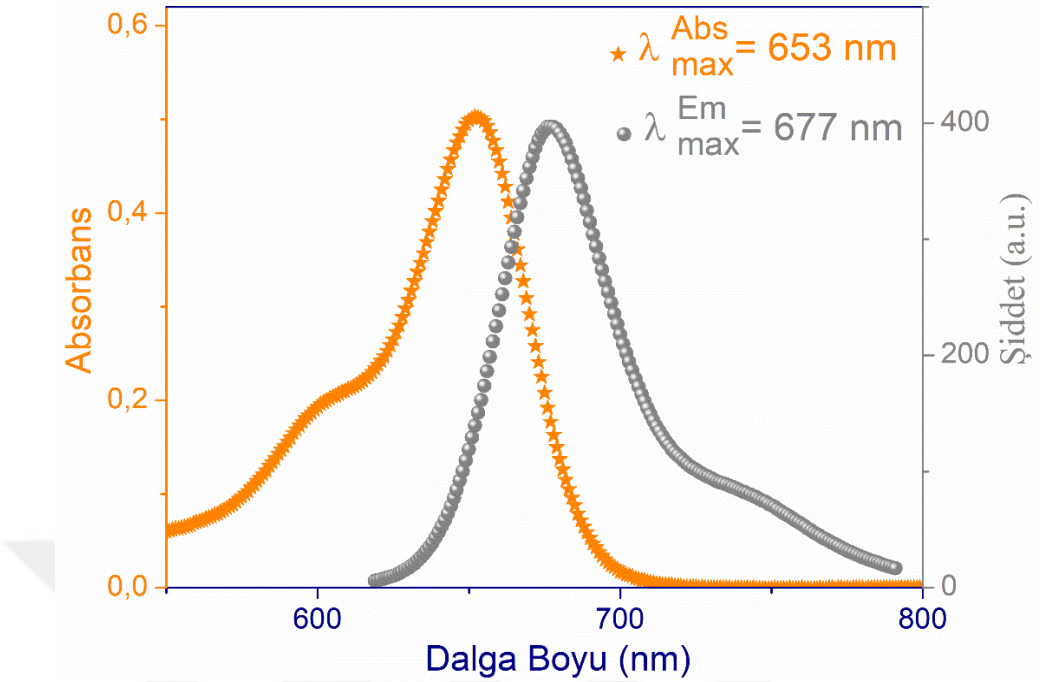
Suda çözünür BODIPY türevleri **14-16**'da *N*,*N*-dimetil segmentlerinin kuaternizasyonu ile pull-push yapısının neden olduğu ICT etkisi kırılır [123] ve bu durum az da olsa moleküllerin floresans özellik göstermesine neden olmaktadır. 4. Grup Bileşiklerinin spektral ve fotofiziksel özellikleri Tablo 7.4'te özetlenmiş olup, çakıştırılmış emisyon/absorpsiyon grafikleri Şekil 7.23–Şekil 7.25'te sunulmuştur.

Tablo 7.4 4. grup BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) spektral ve fotofiziksel özellikleri.

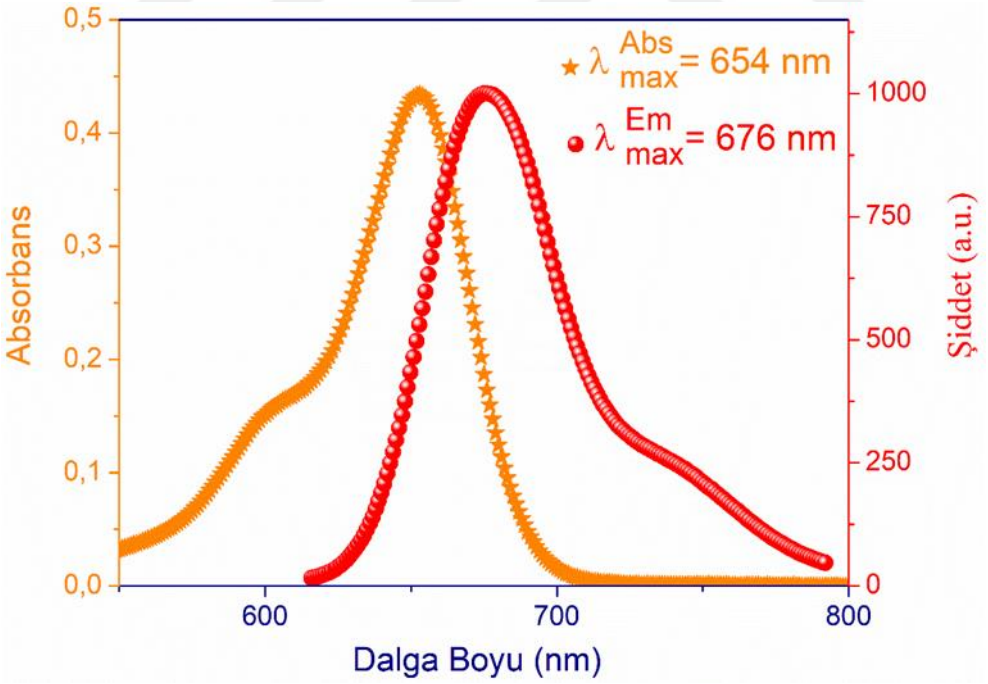
BODIPY	λ_{Abs}(nm)	λ_{Em}(nm)	Δ_{Stokes}(nm)	ε x10^4 (M^{-1} cm^{-1})	Φ_F
14	658	683	25	6.31	0.08
15	653	677	24	6.64	0.10
16	654	676	22	11.61	0.40



Şekil 7.23 Bileşik **14**'ün DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



Şekil 7.24 Bileşik **15**'in DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.



Şekil 7.25 Bileşik **16**'nın DMSO içerisinde çakıştırılmış absorpsiyon ve emisyon spektrumu.

7.2.2 Fotokimyasal Özellikler

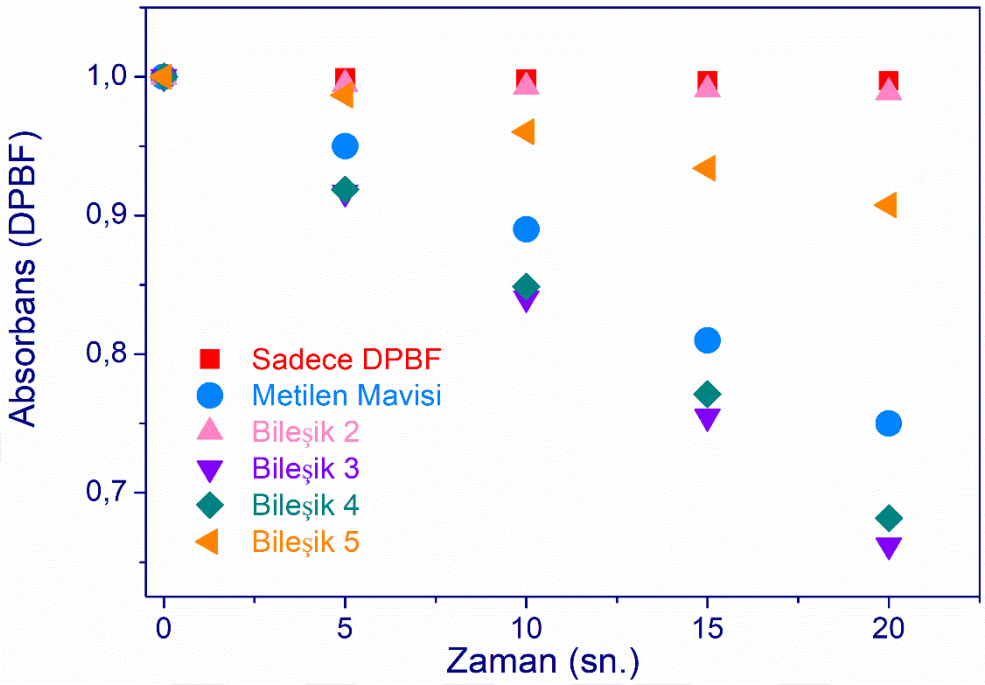
7.2.2.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

FDT'de tedavi, hastalıklı dokuya PS uygulanması ve belirli dalga boyundaki ışıkla uyarılması yoluyla ROS üretilmesine ve üretilen ROS'un tümör tahribatı esasına dayanır. Reaktif oksijen türlerinden biri olan singlet oksijen, tümör mortalitesi ile doğrudan ilişkili olduğu için, FDT'nin en önemli temel bileşenini oluşturmaktadır. Singlet oksijen, temel haldeki moleküler oksijen ile ışığa duyarlılaştırıcının triplet hali arasındaki enerji dönüşümünden üretilir. Bu nedenle FDT'nin etkinliği, singlet oksijen üretiminden sorumlu PS ile de doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, doktora tezi kapsamında; *meso*- pozisyonunda kükürt atomuna, kayda değer elektron verme özelliğine sahip olması ve bu özelliğinin fotofiziksel ve fotokimyasal davranışları etkilemesinden dolayı yer verilmiş olup, molekül iskeletlerinin *2*-,*6*-pozisyonlarında ağır atomlara ISC'ye olumlu katkısından dolayı yer verilmiştir. Ayrıca moleküllerin dalga boylarının görünür bölgeye kaydırılması amacıyla distiril segmentleri moleküler iskelete dahil edilmiştir.

- **1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Singlet Oksijen Kuantum Verimleri**

Merkezi ünite Bileşik **1'**in singlet oksijen kuantum verimi 0.006 olarak hesaplanmıştır. Moleküle piridin ünitesinin entegrasyonu ile Bileşik **2**'de singlet oksijen kuantum verimi 0.01'e yükselmiş olup en çarpıcı etki Bileşik **3**'te iyot atomlarının entegrasyonu ile elde edilmiştir. İyotlamanın ISC'ye olumlu katkısıyla Bileşik **3**'ün singlet oksijen kuantum verimi 0.83'e kadar yükselmiştir. Distiril yapısına sahip Bileşik **4**'ün singlet oksijen kuantum verimi 0.73 olarak hesaplanırken, Bileşik **5**'in singlet oksijen kuantum verimi 0.24 olarak hesaplanmıştır. Bunun nedeni, Bileşik **5**'teki *N*,*N*-dimetil gruplarının neden olduğu moleküliçi yük transferi (ICT) işlemidir. Bu etki, elektron bakımından zengin dimetilamin gruplarından, elektron eksikliği olan BODIPY birimine elektron transferi aracılığı ile gerçekleşir. Bu etkileşim singlet oksijen üretiminde azalmaya neden olur. Ayrıca, singlet oksijen yakalayıcısı olarak kullanılan DPBF'nin fotokimyasal ölçümleri 1. Grup bileşikleri (**2-5**) olmadanda gerçekleşitirilmiş ve beklendiği gibi, DPBF absorbansında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

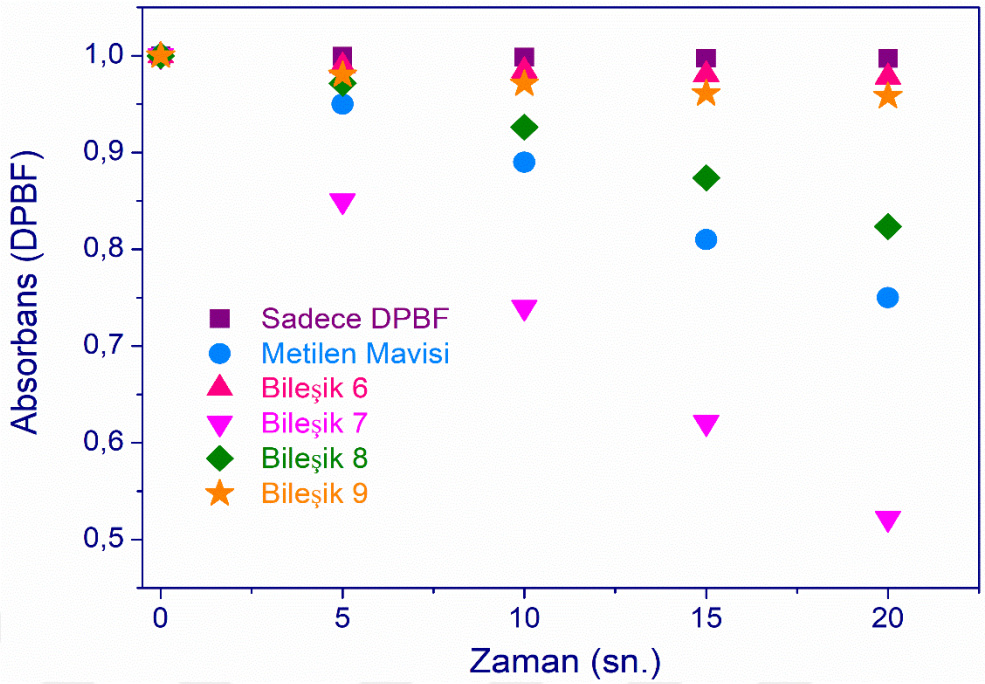
1. Grup BODIPY bileşiklerinin fotokimyasal özellikleri Tablo 7.5'te özetlenmiştir. 1.Grup Bileşikleri (**2-5**)'nin ve DPBF'in, 417 nm'de DPBF absorbansındaki zamana bağlı değişim grafiği Şekil 7.26'da verilmiştir.



Şekil 7.26 1. grup bileşiklerinin (**2-5**), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği.

- **2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Singlet Oksijen Kuantum Verimleri**

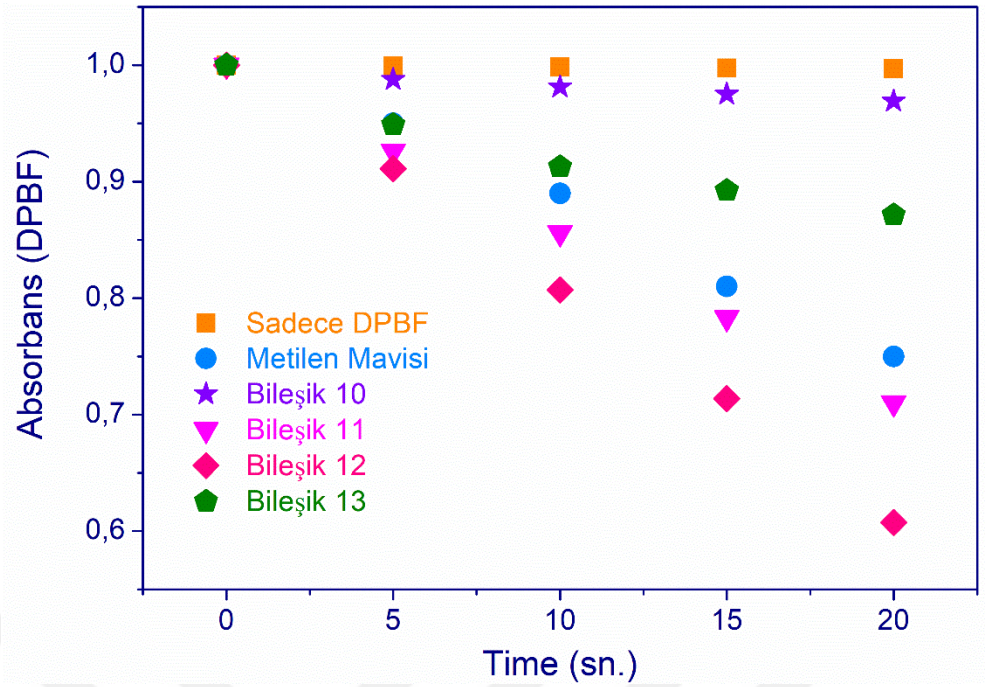
Fotokimyasal ölçümler sonucunda Bileşik **6**'nın singlet oksijen kuantum verimi 0.03 olarak hesaplanmıştır. Bileşik **7**, bu grubun en yüksek singlet oksijen kuantum verimi değerine sahip olan bileşiğidir. Bu durum, Bileşik **7**'de ISC sürecine kükürt atomunun [4] katkısına ek olarak molekül iskeletindeki ağır atom etkisi ile elde edilmiştir. Bileşik **8** için 0.33 olan singlet oksijen kuantum verimi değeri Bileşik **9** için 0.13 olarak hesaplanmıştır. Bileşik **9**'da ortaya çıkan ICT etkisi daha düşük singlet oksijen kuantum verimine neden olmuştur. Ölçümler sırasında moleküllerin absorpsiyon bandı yoğunluğunda herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir. 2. Grup BODIPY bileşiklerinin fotokimyasal özellikleri Tablo 7.6'da özetlenmiştir. 2.Grup Bileşiklerinin (**6-9**) ve DPBF'in, 417 nm'de DPBF absorbansında zamana bağlı değişim grafiği Şekil 7.27'de verilmiştir.



Şekil 7.27 2. grup bileşikleri (**6-9**), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği.

❖ 3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Singlet Oksijen Kuantum Verimleri

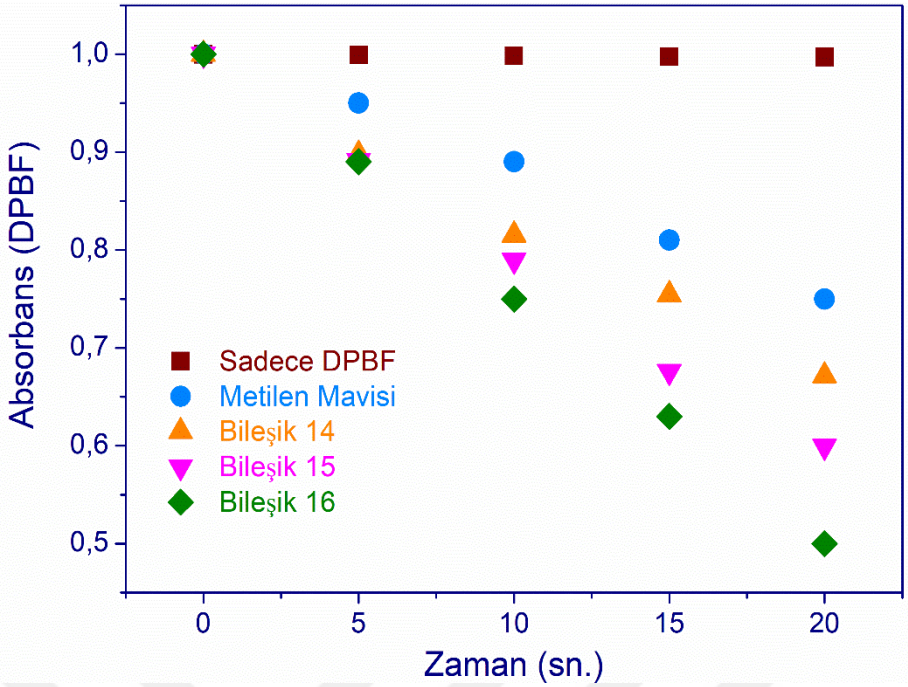
Bileşik **10**'da *meso*- pozisyonunda artan heteroatom sayısının ISC'ye olumlu yönde katkıda bulunmasıyla singlet oksijen kuantum verimi 0.11 olarak hesaplanmıştır. Bileşik **4** ve Bileşik **7**'ye benzer şekilde Bileşik **11**'in molekül iskeletinin *2-,6-* pozisyonlarına ağır atom (iyot) entegrasyonu ile singlet oksijen üretimi 0.72'ye çıkarılmıştır. Bileşik **12**'nin singlet oksijen kuantum verimi 0.80 olarak kaydedilirken, Bileşik **13**'ün singlet oksijen kuantum verimi *N,N*-dimetil segmenti ile BODIPY iskeleti arasında elektron transferinden kaynaklanan ICT etkisi sebebiyle 0.34 olarak hesaplanmıştır. 3.Grup Bileşiklerinin (**10-13**) ve DPBF'in, 417 nm'de DPBF absorbansında zamana bağlı değişim grafiği Şekil 7.28'de verilmiştir.



Şekil 7.28 3. grup bileşikleri (**10-13**), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği.

❖ 4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Singlet Oksijen Kuantum Verimleri

4. Grup Bileşikleri, kuaternize olmayan türevleri ile karşılaştırıldıklarında, singlet oksijen kuantum verimlerinde ciddi bir artış gözlemlenmektedir. Bileşik **5**, Bileşik **9** ve Bileşik **13**'ün kuaternizasyonu ile sırasıyla Bileşik **14**, Bileşik **15** ve Bileşik **16** elde edilmiştir. Kuaternize olmayan moleküllerde (**5, 9** ve **13**) elektron transferi elektronca zengin *N*,*N*-dimetil segmentlerinden elektronca fakir BODIPY ünitesine doğru gerçekleşir. Bu durumda moleküliçi yük transferi indüklenir ve ICT'nin baskın olduğu moleküllerde düşük singlet oksijen kuantum verimlerine ulaşılır. Moleküllerin kuaternize edilerek hem suda çözünürlüğü sağlanırken hem de ICT etkisi engellenmiş olur, dolayısıyla kuaternize moleküller kuaternize olmayan türevlerine göre daha yüksek singlet oksijen kunatum verimlerine sahiptirler. 4. Grup bileşiklerinin yüksek singlet oksijen kuantum verimleri ICT etkisinin inhibisyonu ile açıklanabilir. 4. Grup Bileşiklerinin (**14-16**) ve DPBF'in, 417 nm'de DPBF absorbansında zamana bağlı değişim grafiği Şekil 7.29'da verilmiştir.



Şekil 7.29 4. grup bileşikleri (**14-16**), MB ve DPBF absorbansının 417 nm'deki zamana bağlı azalma grafiği.

7.2.2.2 Fotodegradasyon Kuantum Verimi (Φ_d)

FDT uygulamalarında fotoduyarlaştırıcıyı uyarmak için, fotoduyarlaştırıcının Q-bandına bağlı olarak belirli bir dalga boyunda ışık kullanılır. Fotoduyarlaştırıcının bu dalga boyu aralığındaki kararlılığı, etkili singlet oksijen üretimi ve ilaç dozunun korunması açısından önemli bir parametredir. BODIPY türevi bileşiklerin fotokararlılığı molekülde bulunan sübstitüentlerin doğasından etkilenir. Dolayısıyla fotofizikokimyasal özellikler sübstitüentlerin değiştirilmesiyle ayarlanabilir. Uyarılmış BODIPY, singlet oksijen oluşumuna neden olur ve bu, sıklıkla BODIPY bileşiklerinin foto-ışınlanmasının ana nedeni olarak anılır. Ek olarak; iyot, brom gibi ağır atom içeren BODIPY türevleri genellikle yüksek ROS verimleri, yüksek triplet kuantum verimi ve uzun yaşam ömrü elde etmek için bir fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılır. Fotoışınlama mekanizması genellikle $^1O_2$'nin halkaya saldırması ile ilgilidir. Bu anlamda, daha yüksek singlet oksijen üretimine sahip bir bileşiğin, BODIPY halkası ile daha yüksek $^1O_2$ oluşumu olasılığı nedeniyle daha az fotokararlı olması beklenir.

Doktora tezi kapsamında sentezi ve karakterizasyonu tamamlanan BODIPY Bileşiklerinin (**1-16**) fotodegradasyon kuantum verimleri $10^{-3}/10^{-5}$ mertebesi aralığında olup, literatür ile uyum göstermektedir [124, 125].

❖ 1. Grup BODIPY Bileşiklerinin (2-5) Fotodegradasyon Kuantum Verimleri

1. Grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) fotodegradasyon kuantum verimleri; Bileşik **2** için $0.2x10^{-4}$ iken, yapıya iyot atomlarının girmesiyle elde edilen Bileşik **3**'ün fotodegradasyon kuantum verimi $3.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmıştır. Distiril yapılarına sahip Bileşik **4** ve Bileşik **5**'in fotodegradasyon kuantum verimleri ise sırasıyla $0.4x10^{-4}$ ve $3.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmıştır. 1. Grup bileşiklerinin fotokimyasal özelliklerini içeren veriler Tablo 7.5'te verilmiştir.

Tablo 7.5 1. grup BODIPY bileşiklerinin (**2-5**) fotokimyasal özellikleri.

BODIPY	Φ_Δ	Φ_d (10^{-4})
1	0.006	1.0
2	0.01	0.2
3	0.83	3.0
4	0.73	0.4
5	0.24	3.0

❖ 2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (6-9) Fotodegradasyon Kuantum Verimleri

2. Grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) fotodegradasyon kuantum verimleri; Bileşik **6** için $1.0x10^{-4}$, Bileşik **7** için $3.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmıştır. Distiril yapılarına sahip Bileşik **8** ve Bileşik **9**'un fotodegradasyon kuantum verimleri ise sırasıyla $0.5x10^{-4}$ ve $0.5x10^{-4}$ olarak hesaplanmıştır. 2. Grup bileşiklerinin fotokimyasal özelliklerini içeren veriler Tablo 7.6'da verilmiştir.

Tablo 7.6 2. grup BODIPY bileşiklerinin (**6-9**) fotokimyasal özellikleri.

BODIPY	Φ_Δ	Φ_d (10^{-4})
6	0.03	1.0
7	0.84	3.0
8	0.33	0.5
9	0.13	0.5

❖ 3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (10-13) Fotodegradasyon Kuantum Verimleri

3. Grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) fotodegradasyon kuantum verimleri; Bileşik **10** için $13.0x10^{-4}$, Bileşik **11** için $19.0x10^{-4}$ olarak hesaplanmıştır. Disitiril yapılarına sahip Bileşik **12** ve Bileşik **13**'un fotodegradasyon kuantum verimleri ise sırasıyla $2.0x10^{-4}$ ve $4.0x10^{-34}$ olarak hesaplanmıştır. 3. Grup bileşiklerinin fotokimyasal özelliklerini içeren veriler Tablo 7.7'de verilmiştir.

Tablo 7.7 3. grup BODIPY bileşiklerinin (**10-13**) fotokimyasal özellikleri.

BODIPY	Φ_Δ	Φ_d (10^{-4})
10	0.11	13.0
11	0.72	19.0
12	0.80	0.2
13	0.34	0.4

❖ 4. Grup BODIPY Bileşiklerinin (14-16) Fotodegradasyon Kuantum Verimleri

4. Grup BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) fotodegradasyon kuantum verimleri; Bileşik **14** için $8.0x10^{-3}$, Bileşik **15** için $0.4x10^{-3}$ ve Bileşik **16** için $0.2x10^{-3}$ olarak hesaplanmıştır. 4. Grup bileşiklerinin fotokimyasal özelliklerini içeren veriler Tablo 7.8'de verilmiştir.

Tablo 7.8 4. grup BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) fotokimyasal özellikleri.

BODIPY	$\Phi_{\Delta(DMSO)}$	$\Phi_{\Delta(H2O)}$	Φ_d (10^{-3})
14	0.67	0.42	8.0
15	0.76	0.17	0.4
16	0.95	0.68	0.2

8
SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Doktora tezi çalışması kapsamında, sergiledikleri olağanüstü fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinden dolayı ileri organik teranostik materyaller sınıfına dahil olan ve her geçen gün artan bir ilgi ile araştırılan, özellikle son dönemde yaşam bilimi ve malzeme bilimi olmak üzere çeşitli araştırma alanlarındaki çok yönlü yeni teknolojik ve biyolojik uygulamalarda kendilerine genişçe yer bulan **BODIPY** türevi bileşiklerin tasarımı, sentezi, yapısal karakterizasyonu ve fotofizikokimyasal özelliklerinin incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

BODIPY kromoforlarının, özellikle yaşam bilimi olmak üzere çeşitli araştırma alanlarında öne çıkan çok yönlü florofor yapı taşlarından biri olması ve fotoduyarlaştırıcı olarak nitelendirilmesi, bu bileşiklerin son yıllarda büyük ilgi görmesine ve dikkate değer araştırmalara konu olmasına olanak sağlamıştır.
BODIPY bileşiklerinin sentezlerindeki çok yönlülük, çekirdek yapısının etrafındaki kapsamlı ve seçici bir yapısal modifikasyon / fonksiyonelleştirme yoluyla terapötik etkinliklerini arttırmak için optik özelliklerin modüle edilmesine izin verir.

Halojenlenmemiş BODIPY'lerin "Φ_Δ" değerlerinin düşük olması nedeniyle düşük triplet uyarılmış hal oluşumu gösterdiği bilinmektedir. BODIPY yapısına iyot veya brom gibi ağır atomların entegre edilmesi, sistemler arası geçişi (ISC) desteklerken, emisyon özelliğini azalttığını gösteren bazı çalışmalar da belirtilmiştir [9]. Yine BODIPY yapısına iyot atomlarının veya heteroaril yapılarının eklenmesinin, sistemler arası geçişi (ISC) teşvik ettiğini gösteren çalışmalar rapor edilmiştir [7]**.** Benzer bir şekilde tiyofen veya benzotiyofen grupları gibi heteroaromatik yapıların BODIPY çekirdeği üzerindeki fotofiziksel ve singlet oksijen kuantum verimi gibi fotokimyasal özellikleri değiştirdiği gözlemlenmiştir. Tiyofen ve türevleri, ultraviyole (UV) ve görünür (Vis) ışık altında ROS üretme yetenekleri sayesinde fotodinamik terapi (FDT)'de fotoduyarlaştırıcı olarak iyi adaylardır [6]. Yüzyılı aşkın bir süredir, heterosiklik bileşikler medisinal kimyada önemli bir rol oynamaktadır ve organik kimyada merkezi bir konuma sahiptir. Heteroatom içeren

heterosiklik bileşikler, paylaşılmamış elektron çiftlerinin varlığı ve hetero-atomlar ile karbon arasındaki elektronegatiflik farkı nedeniyle siklik moleküler yapıda dikkate değer değişiklikler sergilemektedir. Sülfür heterosiklikleri arasında, tiyofen ve benzo[b]tiyofen, bazı biyoaktif moleküllerin önemli bir farmakoforu olarak resmedilen ve bu nedenle büyük ilgi gören benzersiz heterosiklik çekirdeklerdir [8]. Bu bileşikler çok çeşitli biyolojik/farmakolojik aktiviteler sergilerler: anti-kanser, anti-inflamatuar analjezikler, anti-fungal, anti-depresan vb. birçok tiyofen türevi bileşik kemoterapötik ajanlar olarak geliştirilmiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır [8, 126].

Fotodinamik terapinin üç ana bileşeni arasında terapötik sonucu belirleyen etken fotoduyarlaştırıcının davranışıdır. Bir fotoduyarlaştırıcının; klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için gerekli birçok parametre arasında en önemlisi yüksek singlet oksijen üretme kapasitesidir. Bu sebeple, singlet oksijen üretiminin doğrudan fotoduyarlaştırıcıya bağlı olması, fotoduyarlaştırıcının seçimini FDT uygulamalarında oldukça önemli kılmaktadır.

Sentezi gerçekleştirilen BODIPY bileşiklerinin (**1-16**) Fotodinamik Terapi uygulamalarında, potansiyel fotosensitizer özelliklerinin incelenmesi amacıyla fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri biyouyumlu DMSO çözücüsü içerisinde gerçekleştirilmiştir. Suda çözünür türevler olan 4.Grup Bileşiklerinin (**14-16**) hem H_2O içerisinde hem de DMSO içerisinde fotofizikokimyasal ölçümleri alınmıştır.

Fotofiziksel ölçümler kapsamında bileşiklerin UV-Vis spektrumları, agregasyon çalışmaları ve floresans kuantum verimleri incelenmiştir. Bileşiklerin Uv-Vis spektrumları göz önüne alındığında etkili batokromik kaymanın bileşiklere iyot atomu ilave edilmesiyle ve disitiril yapılarının entegrasyonu ile sağlandığı gözlemlenmiştir. Yapılarında iyot atomu bulunduran Bileşik **3**, Bileşik **7** ve Bileşik **11**'in maksimum absorpsiyon değerleri surasıyla 554 nm, 553 nm ve 533 nm olarak buunmuştur. En etkili batokromik kaymanın molekül iskeletine disitiril yapısına *N,N*-dimetil segmentinin sübstitüsyonu ile edilmiş olup Bileşik **5**, Bileşik **9** ve Bileşik **13**'te sırasıyla 783 nm, 784 nm ve 775 nm olarak kaydedilmiştir. Bir diğer göze çarpan Batokromik etki ise yine disitiril segmentine sahip Bileşik **4**, Bileşik **8** ve Bileşik **12**' de sırasıyla 689 nm, 688 nm ve 675 nm olarak kaydedilmiştir. 4. grup (**14-16**) Bileşiklerinde kuaternize olmayan türevlerine oranla kuaternizasyonun etkisiyle yaklaşık 100 nm'lik bir maviye kayma gözlemlenmiş olup Bileşik **14** için

maksimum absorbans 658 nm, Bileşik **15** için 653 nm ve Bileşik **16** için 654 nm olarak kaydedilmiştir.

BODIPY Bileşiklerinin (**1-16**) agregasyon çalışmaları DMSO çözücü içerisinde FDT uygulamaları için gerekli konsantrasyonlarda herhangi bir agregasyon eğilimi göstermedikleri tespit edilmiştir.

BODIPY Bileşiklerinin (**1-16**) emisyon spektrumları DMSO içerisinde alınmıştır. Bileşik **5**, Bileşik **9** ve Bileşik **13**'ün emisyon vermediği gözlemlenmiştir. Molekül iskeletinin ″pull-push″ yapısına sahip olması nedeniyle ICT etkisinin indüklenmesiyle floresans özelliğinin sönümlenmesine neden olmuştur [127]. Bileşik **1**, 532 nm emisyon değerine ve 15 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **2,** 531 nm emisyon değerine ve 15 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **3,** 578 emisyon değerine ve 24 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **4** 731 emisyon değerine ve 42 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **6**, 529 emisyon değerine ve 14 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **7** 578 emisyon ve 25 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **8** 729 nm emisyon ve 41 nm'lik stokes kaymasına, Bileşik **10,** 529 nm emisyon ve 14 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **11,** 550 nm emisyon ve 17 nm'lik stokes kaymasına; Bileşik **12**, 709 nm emisyon ve 34 nm'lik stokes kaymasına sahiptir. Bileşik **5**, Bileşik **9** ve Bielşik **13**'ün kuaternize türevleri olan 4. Grup Bileşiklerinde kuaternizasyon ile ICT etkisinin engellenmesiyle Bileşik **14-16**'nın emisyon verdiği ve sırasıyla Bileşik **14** için 25 nm, Bileşik **15** için 24 nm, Bileşik **16** için 22 nm stokes kaymasına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Floresans kuantum verimi ölçümleri sonucunda molekül iskeletinde iyot atomu bulunduran Bileşik **3**, Bileşik **7** ve Bileşik **11**'in sırasıyla 0.019, 0.022, 0.09 floresans kuantum verimleriyle serilerin en düşük florensans kuantum verimine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bu değerler, ağır atomların ISC etkisini indükleyerek florensans özelliğinin azalmasına sebep olmasından kaynaklanmaktadır [128].

BODIPY Bileşiklerinin (**1-16**) fotokimyasal ölçümleriden singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri singlet oksijen yakalayıcısı DPBF varlığında Metilen Mavisi standart alınarak DMSO içerisinde gerçekleştirilmiştir ve elde edilen veriler Tablo 7. 5 - Tablo 7. 8'de özetlenmiştir. 1. Grup BODIPY Bileşikleri (**2-5**) singlet oksijen kuantum verimi değerleri Bileşik **3** > Bileşik **4** > Metilen Mavisi > Bileşik **5** > Bileşik **2** şeklindedir. 2. Grup BODIPY Bileşiklerinin (**6-9**) singlet oksijen kuantum verimi değerleri Bileşik **7** > Metilen Mavisi > Bileşik **8** > Bileşik **9** > Bileşik **6**

olarak hesaplanmıştır. 3. Grup BODIPY Bileşiklerinin (**10-13**) singlet oksijen kuantum verimleri değerleri Bileşik **12** > Bileşik **11** > Metilen Mavisi > Bileşik **13** > Bileşik **10** olarak hesaplanmıştır. Her seride dikkat çeken, yapısında iyot atomu bulunduran Bileşiklerin (**3**, **7** ve **11**) en yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olmasıdır. Molekül yapısında bulunan ağır atomlar ISC etkisini indükleyerek molekülün singlet oksijen üretme kabiliyiteni arttırır [129]. Distiril segmenti taşıyan moleküllerden, yapısında -OCH_3 segmenti taşıyan türevlerin singlet oksijen üretme kapasitesi -$N(CH_3)_2$ segmenti taşıyan türevlere göre daha yüksektir. Bu durumun sebebi elektronca zengin -$N(CH_3)_2$ sübstitüentlerinden elektronca fakir BODIPY halkasına elektron transferinin olması ve bu transferin ICT sürecini indükleyerek singlet oksijen üretimini düşürmesinden kaynaklanmaktadır. Distiril yapılarına sahip, -$N(CH_3)_2$ segmenti taşıyan bileşiklerden en yüsek singlet oksijen üretme kapasitesi 3. Grup Bileşiği olan Bileşik **13**'e aittir. Benzer şekilde -OCH_3 segmenti taşıyan bileşikler arasında en yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip molekül 3. Gruba Bileşik **12**'dir. Bu durum 3. Grup Bileşiklerinin *meso*-pozisyonunda yer 4-dibenzotiyenil sübstitüentinin kükürt atomunun sistemler arası geçişi indükleyerek singlet oksijen üretimini arttırmasından kaynaklanmaktadır [130, 131]. Literatürde -$N(CH_3)_2$ segmenti taşıyan distiril BODIPY türevlerinin singlet oksijen üretmediğine yer verilmiştir [109]. Ancak doktora tezi kapsamında tasarlanan ve sentezi gerçekleştirilen Bileşik **5**, Bileşik **9** ve Bileşik **13**'ün singlet oksijen üretebilmesi *meso*- pozisyonunda yer alan kükürt atomunun kayda değer elektron verme özelliğinin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini etkilemesinden kaynaklanmaktadır.

Suda çözünür türevler olan 4.Grup Bileşikleri (**14-16**) -$N(CH_3)_2$ sübstitüentinde bulunan azot atomları üzerinden kuaternizasyon ile elde edilir. Bu kuaternizasyon soucunda elektronca zengin sübstitüentlerden elektronca fakir BODIPY çekirdeğine elektron akışı engellenmiş olur, bu engelleme ile birlikte ICT süreci engellenir ve singlet oksijen üretebilme kabiliyeti artar. Bu sebeple Bileşik **14**'ün singlet oksijen kuantum verimi Bileşik **5**'ten; Bileşik **15**'in singlet oksijen kuantum verimi Bileşik **9**'dan ve Bileşik **16**'nın singlet oksijen kuantum vermi Bileşik **13**'ten büyüktür.

4.Grup Bileşiklerinin (**14-16**) singlet oksijen kuantum verimleri singlet oksijen yakalayıcısı ADMA varlığında Metilen Mavisi standart alınarak H_2O içerisinde

gerçekleştirilmiştir. Su içerisinde ölçülen singlet oksijen kuantum verimleri, DMSO içerisinde ölçülen singlet oksijen kuantum verimlerinden daha düşük değerlere sahiptir. Bu durum, oksijenin organik çözücülerdeki çözünürlüğünün sudaki çözünürlüğünden daha yüksek olmasıyla açıklanır [132]. Bu sebeple, sulu ortamda daha az çözünen oksijenin daha düşük singlet oksijen oluşumuna neden olduğu bilinmektedir.

BODIPY Bileşiklerinin (**1-16**) fotodegradasyon kuantum verimleri ortalama stabiliteye sahip olup, elde edilen değerler 10^{-3} ve 10^{-5} mertebesindendir.

Sonuç olarak; doktora tezi kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal verileri değerlendirildiğinde, özellikle yüksek singlet oksijen üretme kapasitesine sahip bileşiklerin FDT uygulamalarında fotoduyarlaştırıcı arayışında potansiyel adaylar olarak değerlendirilebilmeleri ve gerçekleştirilen doktora tezi çalışmasının güncel araştırma yönü ile bir sonraki çalışmalara yeni fikirler sağlayabilmesi ve yeni projelere veri oluşturabilmesi hedeflenmiştir. Doktora tezi kapsamında sentezi ve fotofizikokimyasal ölçümleri tamamlanan 4. Grup BODIPY bileşiklerinin (**14-16**) *in vivo* ve *in vit*ro çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKÇA

[1] V. K. Shukla, G. Chakraborty, A. K. Ray, and S. Nagaiyan, "Red and NIR emitting ring-fused BODIPY/aza-BODIPY dyes," *Dyes and Pigments,* p. 111245, 2023.

[2] M. Liu, S. Ma, M. She, J. Chen, Z. Wang, P. Liu, *et al.*, "Structural modification of BODIPY: Improve its applicability," *Chinese Chemical Letters,* vol. 30, pp. 1815-1824, 2019.

[3] J. Zou, P. Wang, Y. Wang, G. Liu, Y. Zhang, Q. Zhang, *et al.*, "Penetration depth tunable BODIPY derivatives for pH triggered enhanced photothermal/photodynamic synergistic therapy," *Chemical science,* vol. 10, pp. 268-276, 2019.

[4] J. Bai, L. Zhang, and Y. Qian, "A near-infrared and lysosomal targeting thiophene-BODIPY photosensitizer: Synthesis and its imaging guided photodynamic therapy of cancer cells," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy,* vol. 252, p. 119512, 2021.

[5] H. Kang, Y. Si, Y. Liu, X. Zhang, W. Zhang, Y. Zhao, *et al.*, "Photophysical/chemistry properties of distyryl-BODIPY derivatives: An experimental and density functional theoretical study," *The Journal of Physical Chemistry A,* vol. 122, pp. 5574-5579, 2018.

[6] L. Vallan, E. Istif, I. J. Gómez, N. Alegret, and D. Mantione, "Thiophene-Based Trimers and Their Bioapplications: An Overview," *Polymers,* vol. 13, p. 1977, 2021.

[7] D. Lakhe, K. K. Jairaj, M. Pradhan, U. Ladiwala, and N. Agarwal, "Synthesis and photophysical studies of heteroaryl substituted-BODIPy derivatives for biological applications," *Tetrahedron Letters,* vol. 55, pp. 7124-7129, 2014.

[8] R. S. Keri, K. Chand, S. Budagumpi, S. B. Somappa, S. A. Patil, and B. M. Nagaraja, "An overview of benzo [b] thiophene-based medicinal chemistry," *European journal of medicinal chemistry,* vol. 138, pp. 1002-1033, 2017.

[9] V.-C. Alejandro, F.-P. Mónica, A.-P. Xelha, R. Mario, R.-O. Gabriel, F. Norberto, *et al.*, "Brominated BODIPYs as potential photosensitizers for photodynamic therapy using a low irradiance excitation," *Polyhedron,* vol. 176, p. 114207, 2020.

[10] N. Boens, B. Verbelen, M. J. Ortiz, L. Jiao, and W. Dehaen, "Synthesis of BODIPY dyes through postfunctionalization of the boron dipyrromethene core," *Coordination Chemistry Reviews,* vol. 399, p. 213024, 2019.

[11] T. Alfred and K. Heinrich, "Difluorboryl-Komplexe von Di-und Tripyrrylmethenen," *Justus Liebigs Annalen der Chemie,* vol. 718, pp. 208-223, 1968.

[12] R. G. Clarke and M. J. Hall, "Recent developments in the synthesis of the BODIPY dyes," *Advances in heterocyclic chemistry,* vol. 128, pp. 181-261, 2019.

[13] R. W. Wagner and J. S. Lindsey, "Boron-dipyrromethene dyes for incorporation in synthetic multi-pigment light-harvesting arrays," *Pure and applied chemistry,* vol. 68, pp. 1373-1380, 1996.

[14] M. Shah, K. Thangaraj, M. L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer, *et al.*, "Pyrromethene–BF2 complexes as laser dyes: 1," *Heteroatom Chemistry,* vol. 1, pp. 389-399, 1990.

[15] J. H. Boyer, A. M. Haag, G. Sathyamoorthi, M. L. Soong, K. Thangaraj, and T. G. Pavlopoulos, "Pyrromethene–BF2 complexes as laser dyes: 2," *Heteroatom Chemistry,* vol. 4, pp. 39-49, 1993.

[16] Z. Li, E. Mintzer, and R. Bittman, "First synthesis of free cholesterol− BODIPY conjugates," *The Journal of organic chemistry,* vol. 71, pp. 1718-1721, 2006.

[17] V. P. Yakubovskyi, M. P. Shandura, and Y. P. Kovtun, "Boradipyrromethenecyanines," ed: Wiley Online Library, 2009.

[18] N. Boens, V. Leen, and W. Dehaen, "Fluorescent indicators based on BODIPY," *Chemical Society Reviews,* vol. 41, pp. 1130-1172, 2012.

[19] L. Wu and K. Burgess, "A new synthesis of symmetric boraindacene (BODIPY) dyes," *Chemical Communications,* pp. 4933-4935, 2008.

[20] A. Loudet and K. Burgess, "BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties," *Chemical reviews,* vol. 107, pp. 4891-4932, 2007.

[21] Ö. A. Bozdemir, O. Büyükcakir, and E. U. Akkaya, "Novel molecular building blocks based on the boradiazaindacene chromophore: applications in fluorescent metallosupramolecular coordination polymers," *Chemistry–A European Journal,* vol. 15, pp. 3830-3838, 2009.

[22] M. J. Ortiz, A. R. Agarrabeitia, G. Duran-Sampedro, J. B. Prieto, T. A. Lopez, W. A. Massad, *et al.*, "Synthesis and functionalization of new polyhalogenated BODIPY dyes. Study of their photophysical properties and singlet oxygen generation," *Tetrahedron,* vol. 68, pp. 1153-1162, 2012.

[23] M. Baruah, W. Qin, R. A. Vallée, D. Beljonne, T. Rohand, W. Dehaen, *et al.*, "A highly potassium-selective ratiometric fluorescent indicator based on BODIPY azacrown ether excitable with visible light," *Organic letters,* vol. 7, pp. 4377-4380, 2005.

[24] T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, and W. Dehaen, "Functionalisation of fluorescent BODIPY dyes by nucleophilic substitution," *Chemical communications,* pp. 266-268, 2006.

[25] V. Leen, W. Qin, W. Yang, J. Cui, C. Xu, X. Tang, *et al.*, "Synthesis, Spectroscopy, Crystal Structure Determination, and Quantum Chemical Calculations of BODIPY Dyes with Increasing Conformational Restriction and Concomitant Red-Shifted Visible Absorption and Fluorescence Spectra," *Chemistry–An Asian Journal,* vol. 5, pp. 2016-2026, 2010.

[26] L. Li, B. Nguyen, and K. Burgess, "Functionalization of the 4, 4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY) core," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 18, pp. 3112-3116, 2008.

[27] E. Ganapathi, S. Madhu, T. Chatterjee, R. Gonnade, and M. Ravikanth, "Synthesis, structure, spectral, electrochemical and sensing properties of 3-amino boron-dipyrromethene and its derivatives," *Dyes and Pigments*, vol. 102, pp. 218-227, 2014.

[28] B. Li, Z. He, H. Zhou, H. Zhang, W. Li, T. Cheng, *et al.*, "Reaction based colorimetric and fluorescence probes for selective detection of hydrazine," *Dyes and Pigments*, vol. 146, pp. 300-304, 2017.

[29] C. Ripoll, C. Cheng, E. Garcia-Fernandez, J. Li, A. Orte, H. Do, *et al.*, "Synthesis and Spectroscopy of Benzylamine-Substituted BODIPYs for Bioimaging," *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2018, pp. 2561-2571, 2018.

[30] C. Zhao, Y. Zhang, X. Wang, and J. Cao, "Development of BODIPY-based fluorescent DNA intercalating probes," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 264, pp. 41-47, 2013.

[31] T. Satoh, K. Fujii, Y. Kimura, and Y. Matano, "Synthesis of 3, 5-disubstituted BODIPYs bearing N-containing five-membered heteroaryl groups via nucleophilic C–N bond formation," *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 83, pp. 5274-5281, 2018.

[32] T. Jiang, P. Zhang, C. Yu, J. Yin, L. Jiao, E. Dai, *et al.*, "Straightforward synthesis of oligopyrroles through a regioselective SNAr reaction of pyrroles and halogenated boron dipyrrins," *Organic letters*, vol. 16, pp. 1952-1955, 2014.

[33] A. Savoldelli, Q. Meng, R. Paolesse, F. R. Fronczek, K. M. Smith, and M. G. H. Vicente, "Tetrafluorobenzo-fused BODIPY: a platform for regioselective synthesis of BODIPY dye derivatives," *The Journal of organic chemistry*, vol. 83, pp. 6498-6507, 2018.

[34] V. Leen, D. Miscoria, S. Yin, A. Filarowski, J. Molisho Ngongo, M. Van der Auweraer, *et al.*, "1, 7-Disubstituted boron dipyrromethene (BODIPY) dyes: synthesis and spectroscopic properties," *The Journal of organic chemistry*, vol. 76, pp. 8168-8176, 2011.

[35] V. Leen, P. Yuan, L. Wang, N. Boens, and W. Dehaen, "Synthesis of meso-halogenated BODIPYs and access to meso-substituted analogues," *Organic letters*, vol. 14, pp. 6150-6153, 2012.

[36] G. Ulrich, C. Goze, S. Goeb, P. Retailleau, and R. Ziessel, "New fluorescent aryl-or ethynylaryl-boron-substituted indacenes as promising dyes," *New Journal of Chemistry*, vol. 30, pp. 982-986, 2006.

[37] H.-G. Knaus, T. Moshammer, K. Friedrich, H. C. Kang, R. P. Haugland, and H. Glossman, "In vivo labeling of L-type Ca2+ channels by fluorescent dihydropyridines: evidence for a functional, extracellular heparin-binding site," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 89, pp. 3586-3590, 1992.

[38] E. Deniz, G. C. Isbasar, O. A. Bozdemir, L. T. Yildirim, A. Siemiarczuk, and E. U. Akkaya, "Bidirectional switching of near IR emitting boradiazaindacene fluorophores," *Organic letters,* vol. 10, pp. 3401-3403, 2008.

[39] K. Rurack, M. Kollmannsberger, and J. Daub, "Molecular switching in the near infrared (NIR) with a functionalized boron–dipyrromethene dye," *Angewandte Chemie International Edition,* vol. 40, pp. 385-387, 2001.

[40] F. Sozmen, S. Kolemen, H.-O. Kumada, M. Ono, H. Saji, and E. U. Akkaya, "Designing BODIPY-based probes for fluorescence imaging of β-amyloid plaques," *RSC advances,* vol. 4, pp. 51032-51037, 2014.

[41] S. V. Dzyuba, "BODIPY dyes as probes and sensors to study amyloid-β-related processes," *Biosensors,* vol. 10, p. 192, 2020.

[42] E. A. Yildiz, G. Sevinc, H. G. Yaglioglu, and M. Hayvali, "Strategies towards enhancing the efficiency of BODIPY dyes in dye sensitized solar cells," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry,* vol. 375, pp. 148-157, 2019.

[43] D. Merkushev, S. Usoltsev, Y. S. Marfin, A. Pushkarev, D. Volyniuk, J. Grazulevicius, *et al.*, "BODIPY associates in organic matrices: Spectral properties, photostability and evaluation as OLED emitters," *Materials Chemistry and Physics,* vol. 187, pp. 104-111, 2017.

[44] A. Maity, A. Sarkar, A. Sil, S. B. BN, and S. K. Patra, "Synthesis, photophysical and concentration-dependent tunable lasing behavior of 2, 6-diacetylenyl-functionalized BODIPY dyes," *New Journal of Chemistry,* vol. 41, pp. 2296-2308, 2017.

[45] Y. Ni and J. Wu, "Far-red and near infrared BODIPY dyes: synthesis and applications for fluorescent pH probes and bio-imaging," *Organic & biomolecular chemistry,* vol. 12, pp. 3774-3791, 2014.

[46] S. Kolemen and E. U. Akkaya, "Reaction-based BODIPY probes for selective bio-imaging," *Coordination Chemistry Reviews,* vol. 354, pp. 121-134, 2018.

[47] H. Ş. Çınar, Ş. Özçelik, K. Kaya, Ö. D. Kutlu, A. Erdoğmuş, and A. Gül, "Synthesis and photophysical properties of monomeric and dimeric halogenated aza-BODIPYs," *Journal of Molecular Structure,* vol. 1200, p. 127108, 2020.

[48] D. Wang, X. Wang, S. Zhou, P. Gu, X. Zhu, C. Wang, *et al.*, "Evolution of BODIPY as triplet photosensitizers from homogeneous to heterogeneous: The strategies of functionalization to various forms and their recent applications," *Coordination Chemistry Reviews,* vol. 482, p. 215074, 2023.

[49] G.-L. Fu, H. Pan, Y.-H. Zhao, and C.-H. Zhao, "Solid-state emissive triarylborane-based BODIPY dyes: Photophysical properties and fluorescent sensing for fluoride and cyanide ions," *Organic & Biomolecular Chemistry,* vol. 9, pp. 8141-8146, 2011.

[50] N. Kaur, P. Kaur, and K. Singh, "Ferrocene-BODIPY push–pull dyad: A common platform for the sensing of Hg2+ and Cr3+," *Sensors and Actuators B: Chemical,* vol. 229, pp. 499-505, 2016.

[51] W. Hu, H. Ma, B. Hou, H. Zhao, Y. Ji, R. Jiang, *et al.*, "Engineering lysosome-targeting BODIPY nanoparticles for photoacoustic imaging and photodynamic

therapy under near-infrared light," *ACS Applied Materials & Interfaces,* vol. 8, pp. 12039-12047, 2016.

[52] O. Florès, J. Pliquett, L. Abad Galan, R. Lescure, F. Denat, O. Maury, *et al.*, "Aza-BODIPY platform: toward an efficient water-soluble bimodal imaging probe for MRI and near-infrared fluorescence," *Inorganic Chemistry,* vol. 59, pp. 1306-1314, 2020.

[53] A. M. Courtis, S. A. Santos, Y. Guan, J. A. Hendricks, B. Ghosh, D. M. Szantai-Kis, *et al.*, "Monoalkoxy BODIPYs A Fluorophore Class for Bioimaging," *Bioconjugate chemistry,* vol. 25, pp. 1043-1051, 2014.

[54] T. Zhang, C. Ma, T. Sun, and Z. Xie, "Unadulterated BODIPY nanoparticles for biomedical applications," *Coordination Chemistry Reviews,* vol. 390, pp. 76-85, 2019.

[55] Y. Zhang, X. Zheng, L. Zhang, Z. Yang, L. Chen, L. Wang, *et al.*, "Red fluorescent pyrazoline-BODIPY nanoparticles for ultrafast and long-term bioimaging," *Organic & Biomolecular Chemistry,* vol. 18, pp. 707-714, 2020.

[56] C.-L. Liu, Y. Chen, D. P. Shelar, C. Li, G. Cheng, and W.-F. Fu, "Bodipy dyes bearing oligo (ethylene glycol) groups on the meso-phenyl ring: tuneable solid-state photoluminescence and highly efficient OLEDs," *Journal of Materials Chemistry C,* vol. 2, pp. 5471-5478, 2014.

[57] M. Daniell and J. Hill, "A history of photodynamic therapy," *Australian and New Zealand Journal of Surgery,* vol. 61, pp. 340-348, 1991.

[58] M. H. Gold, "A historical look at photodynamic therapy," *Cosmetic photodynamic therapy,* vol. 3, pp. 1-7, 2016.

[59] R. L. Lipson, E. J. Baldes, and A. M. Olsen, "Hematoporphyrin derivative: a new aid for endoscopic detection of malignant disease," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery,* vol. 42, pp. 623-629, 1961.

[60] R. L. LIPSON and E. J. BALDES, "The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative," *Archives of dermatology,* vol. 82, pp. 508-516, 1960.

[61] I. Diamond, A. Mcdonagh, C. Wilson, S. Granelli, S. Nielsen, and R. Jaenicke, "Photodynamic therapy of malignant tumours," *The Lancet,* vol. 300, pp. 1175-1177, 1972.

[62] J. Kelly, M. Snell, and M. Berenbaum, "Photodynamic destruction of human bladder carcinoma," *British journal of cancer,* vol. 31, pp. 237-244, 1975.

[63] D. E. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain, "Photodynamic therapy for cancer," *Nature reviews cancer,* vol. 3, pp. 380-387, 2003.

[64] S. Bown, A. Rogowska, D. Whitelaw, W. Lees, L. Lovat, P. Ripley, *et al.*, "Photodynamic therapy for cancer of the pancreas," *Gut,* vol. 50, pp. 549-557, 2002.

[65] M. A. Biel, "Photodynamic therapy of head and neck cancers," *Photodynamic Therapy: Methods and Protocols,* pp. 281-293, 2010.

[66] M. O. Senge and J. C. Brandt, "Temoporfin (Foscan®, 5, 10, 15, 20-tetra (m-hydroxyphenyl) chlorin)—a second-generation photosensitizer," *Photochemistry and photobiology,* vol. 87, pp. 1240-1296, 2011.

[67] S. G. Awuah and Y. You, "Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy," *Rsc Advances,* vol. 2, pp. 11169-11183, 2012.

[68] A. Juzeniene, Q. Peng, and J. Moan, "Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis," *Photochemical & Photobiological Sciences,* vol. 6, pp. 1234-1245, 2007.

[69] L. Brancaleon and H. Moseley, "Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy," *Lasers in medical science,* vol. 17, pp. 173-186, 2002.

[70] T. S. Mang, "Lasers and light sources for PDT: past, present and future," *Photodiagnosis and photodynamic therapy,* vol. 1, pp. 43-48, 2004.

[71] M. Fagnoni, "Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules. By Nicholas J. Turro, V. Ramamurthy and Juan C. Scaiano," ed: Wiley Online Library, 2010.

[72] A. M. Braun and E. Oliveros, "Applications of singlet oxygen reactions: mechanistic and kinetic investigations," *Pure and applied chemistry,* vol. 62, pp. 1467-1476, 1990.

[73] P. R. Ogilby, "Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun," *Chemical Society Reviews,* vol. 39, pp. 3181-3209, 2010.

[74] M. C. DeRosa and R. J. Crutchley, "Photosensitized singlet oxygen and its applications," *Coordination Chemistry Reviews,* vol. 233, pp. 351-371, 2002.

[75] F. Wilkinson, W. P. Helman, and A. B. Ross, "Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution," *Journal of physical and chemical reference data,* vol. 22, pp. 113-262, 1993.

[76] R. Prieto-Montero, A. Prieto-Castañeda, R. Sola-Llano, A. R. Agarrabeitia, D. García-Fresnadillo, I. López-Arbeloa, *et al.*, "Exploring BODIPY derivatives as singlet oxygen photosensitizers for PDT," *Photochemistry and Photobiology,* vol. 96, pp. 458-477, 2020.

[77] H. Abrahamse and M. R. Hamblin, "New photosensitizers for photodynamic therapy," *Biochemical Journal,* vol. 473, pp. 347-364, 2016.

[78] E. I. Carrera, A. E. Lanterna, A. J. Lough, J. C. Scaiano, and D. S. Seferos, "A mechanistic study of halogen addition and photoelimination from π-Conjugated tellurophenes," *Journal of the American Chemical Society,* vol. 138, pp. 2678-2689, 2016.

[79] S. G. Awuah, J. Polreis, V. Biradar, and Y. You, "Singlet oxygen generation by novel NIR BODIPY dyes," *Organic Letters,* vol. 13, pp. 3884-3887, 2011.

[80] J. Zhao, W. Wu, J. Sun, and S. Guo, "Triplet photosensitizers: from molecular design to applications," *Chemical Society Reviews,* vol. 42, pp. 5323-5351, 2013.

[81] S. Wang, H. Liu, J. Mack, J. Tian, B. Zou, H. Lu, *et al.*, "A BODIPY-based 'turn-on'fluorescent probe for hypoxic cell imaging," *Chemical Communications,* vol. 51, pp. 13389-13392, 2015.

[82] G. Mazzone, A. D. Quartarolo, and N. Russo, "PDT-correlated photophysical properties of thienopyrrole BODIPY derivatives. Theoretical insights," *Dyes and Pigments,* vol. 130, pp. 9-15, 2016.

[83] X.-F. Zhang and W. Guo, "Indole substituted zinc phthalocyanine: Improved photosensitizing ability and modified photooxidation mechanism," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry,* vol. 225, pp. 117-124, 2011.

[84] J. Fan, M. Hu, P. Zhan, and X. Peng, "Energy transfer cassettes based on organic fluorophores: construction and applications in ratiometric sensing," *Chemical Society Reviews,* vol. 42, pp. 29-43, 2013.

[85] Y. Urano, D. Asanuma, Y. Hama, Y. Koyama, T. Barrett, M. Kamiya, *et al.*, "Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes," *Nature medicine,* vol. 15, pp. 104-109, 2009.

[86] W. Hu, Y. Lin, X.-F. Zhang, M. Feng, S. Zhao, and J. Zhang, "Heavy-atom-free charge transfer photosensitizers: Tuning the efficiency of BODIPY in singlet oxygen generation via intramolecular electron donor-acceptor interaction," *Dyes and Pigments,* vol. 164, pp. 139-147, 2019.

[87] Y. Cakmak, S. Kolemen, S. Duman, Y. Dede, Y. Dolen, B. Kilic, *et al.*, "Designing excited states: Theory-guided access to efficient photosensitizers for photodynamic action," *Angewandte Chemie International Edition,* vol. 50, pp. 11937-11941, 2011.

[88] W. Hu, X.-F. Zhang, X. Lu, S. Lan, D. Tian, T. Li, *et al.*, "Modifying the meso-phenyl with electron donating amino groups strongly enhances BODIPY's ability as good singlet oxygen photosensitizer," *Dyes and Pigments,* vol. 149, pp. 306-314, 2018.

[89] X. F. Zhang and N. Feng, "Photoinduced Electron Transfer-based Halogen-free Photosensitizers: Covalent meso-Aryl (Phenyl, Naphthyl, Anthryl, and Pyrenyl) as Electron Donors to Effectively Induce the Formation of the Excited Triplet State and Singlet Oxygen for BODIPY Compounds," *Chemistry–An Asian Journal,* vol. 12, pp. 2447-2456, 2017.

[90] X.-F. Zhang and N. Feng, "Attaching naphthalene derivatives onto BODIPY for generating excited triplet state and singlet oxygen: Tuning PET-based photosensitizer by electron donors," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy,* vol. 189, pp. 13-21, 2018.

[91] H. Sunahara, Y. Urano, H. Kojima, and T. Nagano, "Design and synthesis of a library of BODIPY-based environmental polarity sensors utilizing photoinduced electron-transfer-controlled fluorescence ON/OFF switching," *Journal of the American Chemical Society,* vol. 129, pp. 5597-5604, 2007.

[92] W. Qin, M. Baruah, M. Van der Auweraer, F. C. De Schryver, and N. Boens, "Photophysical properties of borondipyrromethene analogues in solution," *The Journal of Physical Chemistry A,* vol. 109, pp. 7371-7384, 2005.

[93] S. O. McDonnell, M. J. Hall, L. T. Allen, A. Byrne, W. M. Gallagher, and D. F. O'Shea, "Supramolecular photonic therapeutic agents," *Journal of the American Chemical Society,* vol. 127, pp. 16360-16361, 2005.

[94] T. Yogo, Y. Urano, A. Mizushima, H. Sunahara, T. Inoue, K. Hirose, *et al.*, "Selective photoinactivation of protein function through environment-sensitive

switching of singlet oxygen generation by photosensitizer," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, pp. 28-32, 2008.

[95] S. Ozlem and E. U. Akkaya, "Thinking outside the silicon box: molecular and logic as an additional layer of selectivity in singlet oxygen generation for photodynamic therapy," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 131, pp. 48-49, 2009.

[96] L. Huang and J. Zhao, "Switching of the triplet excited state of the C 60-dimethylaminostyryl BODIPY dyads/triads," *Journal of Materials Chemistry C*, vol. 3, pp. 538-550, 2015.

[97] J. Wu, W. Liu, J. Ge, H. Zhang, and P. Wang, "New sensing mechanisms for design of fluorescent chemosensors emerging in recent years," *Chemical Society Reviews*, vol. 40, pp. 3483-3495, 2011.

[98] T. Xu, C. Yan, Y. Wu, C. Yuan, and X. Shao, "Decorating BODIPY with electron-rich unit THDTAP: an ICT-based fluorometric sensor toward peroxide, acid, and electrochemical stimuli," *Dyes and Pigments*, vol. 168, pp. 235-247, 2019.

[99] Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, and W. Rettig, "Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures," *Chemical reviews*, vol. 103, pp. 3899-4032, 2003.

[100] B. M. Squeo and M. Pasini, "BODIPY platform: A tunable tool for green to NIR OLEDs," *Supramolecular Chemistry*, vol. 32, pp. 56-70, 2020.

[101] W. Sheng, F. Lv, B. Tang, E. Hao, and L. Jiao, "Toward the most versatile fluorophore: Direct functionalization of BODIPY dyes via regioselective C–H bond activation," *Chinese Chemical Letters*, vol. 30, pp. 1825-1833, 2019.

[102] T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, and T. Nagano, "Highly efficient and photostable photosensitizer based on BODIPY chromophore," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, pp. 12162-12163, 2005.

[103] A. Gorman, J. Killoran, C. O'Shea, T. Kenna, W. M. Gallagher, and D. F. O'Shea, "In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 126, pp. 10619-10631, 2004.

[104] J. P. Celli, B. Q. Spring, I. Rizvi, C. L. Evans, K. S. Samkoe, S. Verma, *et al.*, "Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization," *Chemical reviews*, vol. 110, pp. 2795-2838, 2010.

[105] X. Li, S. Lee, and J. Yoon, "Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy," *Chemical Society Reviews*, vol. 47, pp. 1174-1188, 2018.

[106] E. Bassan, A. Gualandi, P. G. Cozzi, and P. Ceroni, "Design of BODIPY dyes as triplet photosensitizers: electronic properties tailored for solar energy conversion, photoredox catalysis and photodynamic therapy," *Chemical Science*, vol. 12, pp. 6607-6628, 2021.

[107] D. Zhang, V. Martín, I. García-Moreno, A. Costela, M. E. Pérez-Ojeda, and Y. Xiao, "Development of excellent long-wavelength BODIPY laser dyes with

a strategy that combines extending π-conjugation and tuning ICT effect," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, pp. 13026-13033, 2011.

[108] J. Shao, H. Guo, S. Ji, and J. Zhao, "Styryl-BODIPY based red-emitting fluorescent OFF–ON molecular probe for specific detection of cysteine," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 26, pp. 3012-3017, 2011.

[109] R. Padrutt, V. Babu, S. Klingler, M. Kalt, F. Schumer, M. I. Anania, *et al.*, "Highly Phototoxic Transplatin-Modified Distyryl-BODIPY Photosensitizers for Photodynamic Therapy," *ChemMedChem*, vol. 16, pp. 694-701, 2021.

[110] J. Wang, Y. Hou, W. Lei, Q. Zhou, C. Li, B. Zhang, *et al.*, "DNA photocleavage by a cationic BODIPY dye through both singlet oxygen and hydroxyl radical: new insight into the photodynamic mechanism of BODIPYs," *ChemPhysChem*, vol. 13, pp. 2739-2747, 2012.

[111] W. Li, L. Li, H. Xiao, R. Qi, Y. Huang, Z. Xie, *et al.*, "Iodo-BODIPY: a visible-light-driven, highly efficient and photostable metal-free organic photocatalyst," *RSC advances*, vol. 3, pp. 13417-13421, 2013.

[112] L. Wang, B. Verbelen, C. Tonnelé, D. Beljonne, R. Lazzaroni, V. Leen, *et al.*, "UV–vis spectroscopy of the coupling products of the palladium-catalyzed C–H arylation of the BODIPY core," *Photochemical & Photobiological Sciences*, vol. 12, pp. 835-847, 2013.

[113] H. L. Kee, C. Kirmaier, L. Yu, P. Thamyongkit, W. J. Youngblood, M. E. Calder, *et al.*, "Structural control of the photodynamics of boron− dipyrrin complexes," *The journal of physical chemistry B*, vol. 109, pp. 20433-20443, 2005.

[114] N. Epelde-Elezcano, V. Martínez-Martínez, E. Pena-Cabrera, C. F. Gómez-Durán, I. L. Arbeloa, and S. Lacombe, "Modulation of singlet oxygen generation in halogenated BODIPY dyes by substitution at their meso position: towards a solvent-independent standard in the vis region," *RSC advances*, vol. 6, pp. 41991-41998, 2016.

[115] Y. S. Marfin, E. A. Banakova, D. A. Merkushev, S. D. Usoltsev, and A. V. Churakov, "Effects of concentration on aggregation of BODIPY-based fluorescent dyes solution," *Journal of Fluorescence*, vol. 30, pp. 1611-1621, 2020.

[116] A. Nas, N. Kahriman, H. Kantekin, N. Yaylı, and M. Durmuş, "The synthesis of novel unmetallated and metallated phthalocyanines including (E)-4-(3-cinnamoylphenoxy) groups at the peripheral positions and photophysicochemical properties of their zinc phthalocyanine derivatives," *Dyes and Pigments*, vol. 99, pp. 90-98, 2013.

[117] I. K. Petrushenko and K. Petrushenko, "Effect of meso-substituents on the electronic transitions of BODIPY dyes: DFT and RI-CC2 study," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 138, pp. 623-627, 2015.

[118] E. N. Nuraneeva, G. B. Guseva, E. V. Antina, and A. I. V'yugin, "The influence of structural effects and the solvent properties on spectral, generation characteristics, photostability and lipophilicity of 1, 3, 5, 7-tetramethyl-

BODIPY and its alkylated and iodinated derivatives," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 439, p. 114611, 2023.

[119] T. Papalia, G. Siracusano, I. Colao, A. Barattucci, M. C. Aversa, S. Serroni, *et al.*, "Cell internalization of BODIPY-based fluorescent dyes bearing carbohydrate residues," *Dyes and Pigments*, vol. 110, pp. 67-71, 2014.

[120] Y. Dong, M. Taddei, S. Doria, L. Bussotti, J. Zhao, G. Mazzone, *et al.*, "Torsion-induced nonradiative relaxation of the singlet excited state of meso-thienyl bodipy and charge separation, charge recombination-induced intersystem crossing in its compact electron donor/acceptor dyads," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 125, pp. 4779-4793, 2021.

[121] Y. Zhang, Z. Yang, X. Zheng, L. Yang, N. Song, L. Zhang, *et al.*, "Heavy atom substituted near-infrared BODIPY nanoparticles for photodynamic therapy," *Dyes and Pigments*, vol. 178, p. 108348, 2020.

[122] P. Sen, G. Y. Atmaca, A. Erdoğmuş, N. Dege, H. Genç, Y. Atalay, *et al.*, "The synthesis, characterization, crystal structure and photophysical properties of a new meso-BODIPY substituted phthalonitrile," *Journal of fluorescence*, vol. 25, pp. 1225-1234, 2015.

[123] C. Liu, Y. Jin, X. Ji, W. Zhao, and X. Dong, "Access to Pyridinyl or Pyridinium Aza-BODIPYs with Tunable Near-Infrared Fluorescence through ICT from 4-Pyridinyl Pyrroles," *Chemistry–A European Journal*, vol. 28, p. e202201503, 2022.

[124] P. Verwilst, H.-R. Kim, J. Seo, N.-W. Sohn, S.-Y. Cha, Y. Kim, *et al.*, "Rational design of in vivo tau tangle-selective near-infrared fluorophores: expanding the BODIPY universe," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 139, pp. 13393-13403, 2017.

[125] B. P. Wittmershaus, J. J. Skibicki, J. B. McLafferty, Y.-Z. Zhang, and S. Swan, "Spectral properties of single BODIPY dyes in polystyrene microspheres and in solutions," *Journal of Fluorescence*, vol. 11, pp. 119-128, 2001.

[126] R. Mishra, K. Jha, S. Kumar, and I. Tomer, "Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review," *Der Pharma Chemica*, vol. 3, pp. 38-54, 2011.

[127] R. Gotor, P. Gavina, L. E. Ochando, K. Chulvi, A. Lorente, R. Martínez-Máñez, *et al.*, "BODIPY dyes functionalized with 2-(2-dimethylaminophenyl) ethanol moieties as selective OFF–ON fluorescent chemodosimeters for the nerve agent mimics DCNP and DFP," *RSC Advances*, vol. 4, pp. 15975-15982, 2014.

[128] I. W. Badon, J.-P. Jee, T. P. Vales, C. Kim, S. Lee, J. Yang, *et al.*, "Cationic BODIPY Photosensitizers for Mitochondrion-Targeted Fluorescence Cell-Imaging and Photodynamic Therapy," *Pharmaceutics*, vol. 15, p. 1512, 2023.

[129] X.-F. Zhang, "BODIPY photosensitizers based on PET and heavy atom effect: A comparative study on the efficient formation of excited triplet state and singlet oxygen in BODIPY dimers and monomers," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 355, pp. 431-443, 2018.

[130] S. Ji, J. Ge, D. Escudero, Z. Wang, J. Zhao, and D. Jacquemin, "Molecular structure–intersystem crossing relationship of heavy-atom-free BODIPY triplet photosensitizers," *The Journal of organic chemistry*, vol. 80, pp. 5958-5963, 2015.

[131] X. Lin, F. Chen, X. Yu, H. Wang, H. Qiu, Y. Li, *et al.*, "Phenylthiol-BODIPY-based supramolecular metallacycles for synergistic tumor chemo-photodynamic therapy," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 119, p. e2203994119, 2022.

[132] H. Ramesh, T. Mayr, M. Hobisch, S. Borisov, I. Klimant, U. Krühne, *et al.*, "Measurement of oxygen transfer from air into organic solvents," *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, vol. 91, pp. 832-836, 2016.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. A. Erdoğmuş, **C. C. Karanlık** and G. Karanlık, New BODIPY-based Photosensitizers: A Comparative Study of Photodynamic and Sonophotodynamic Therapy Applications, 25th Spring Symposium (25th Frühjahrssymposium - FJS2023), Giessen, Almanya, 21 - 24 Mart 2023, ss.139.

2. G. Karanlık, **C. C. Karanlık** and A. Erdoğmuş, Cisplatin Conjugated BODIPY Complex: Synthesis, Photophysical and Photochemical Properties, 25th Spring Symposium (25th Frühjahrssymposium - FJS2023), Giessen, Almanya, 21 - 24 Mart 2023, ss.163.

Makaleler

1. **Can Karanlık C.,** Karanlık G., Erdoğmuş, Water-Soluble Meso-Thienyl BODIPY Therapeutics: Synthesis, Characterization, Exploring Photophysicochemical and DNA/BSA Binding Properties. A. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry (2023)* **438,** 114581.
2. **Can Karanlık C.**, Karanlık G., Taslimi P., Erdoğmuş A., Improvement of photochemical and enzyme inhibition properties of new BODIPY compound by conjugation with cisplatin. *Polyhedron (2022)*, **225**.
3. **Can Karanlık C.**, Karanlık G., Özdemir S., Tollu G, Erdoğmuş A., Synthesis and characterization of novel BODIPYs and their antioxidant, antimicrobial, photodynamic antimicrobial, antibiofilm and DNA interaction activities. *Photochemistry and Photobiology (2023).*
4. **Can Karanlık C.,** Karanlık G., Gök B., Kılınç Budama Y., Kecel Gunduz S., Erdoğmuş A., Exploring Anticancer Properties of Novel Nano-Formulation of BODIPY Compound, Photophysicochemical, In Vitro and In Silico Evaluations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy (2023),* ***122965***.

Projeler

1. **TÜBİTAK 1001 / 221Z066:** Terapötik Uygulamalara Yönelik Yeni Bodipy Foto/SonoDuyarlaştırıcıların Sentezi, Mide ve Kolon Kanser Hücre Hatlarında Fotodinamik ve Sono/Fotodinamik Terapi Etkinliğinin İn Vitro İncelenmesi.

2. **YTÜ BAPKB-FBA-2020-4036:** 3,5-Distiril Sübstitüeli Yeni BODIPY Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Fotofiziksel-Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi.

3. YTÜ BAPKB-FBA-2020-3927: Fotodinamik Terapiye Yönelik Yeni BODIPY Fotosensitizerlerin Sentezi ve Fotofiziksel-Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi