

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**AĞIR ATOM SÜBSTİTÜE TETRAARİLAZADİPİROMETEN BORDİFLORÜR
(AZA-BODIPY) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE FOTOFİZİKSEL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Melike Ceren MİSER

KİMYA ANABİLİM DALI

**ANKARA
2017**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Melike Ceren MİSER tarafından hazırlanan “Ağır Atom Süstitüe Tetraarilazadiopirometen Bordiflorür (Aza-BODIPY) Bileşiklerinin Sentezi ve Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 13/07/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Mustafa HAYVALI
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Jüri Üyeleri:

Başkan: Prof. Dr. Nurşen SARI
Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Üye : Doç. Dr. Nuran ASMAFİLİZ
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Mustafa HAYVALI
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Atıla YETİŞEMİYEN
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

13/07/2017



Melike Ceren MİSER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AĞIR ATOM SÜBSTİTÜE TETRAARİLAZADİPİROMETEN BODİFLORÜR (AZA-BODIPY) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE FOTOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Melike Ceren MİSER

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa HAYVALI

Bu tez Aza-BODIPY bileşiklerine farklı sayı ve konumlarda bağlanan ağır atomların, moleküllerin fotofiziksel özelliklerinin belirlenmesi üzerine kurgulanmıştır. Bu amaçla aromatik aldehit ve asetofenon türevleri çıkış maddesi olarak kullanılarak, azadipirometen çekirdeğinin 1,7,3,5 konumlarında *p*-bromofenil grubu taşıyan azadipirometen ligand ve bunların BF₂⁻ kompleksleri sentezlendi. Buna ilave olarak sentezlenen bileşiklerin 2,6 konumları da bromlanarak ağır atom sayısı artırılarak yeni bileşikler sentezlendi. Bu bileşiklerin yapıları IR, UV-VIS, ¹H-, ¹³C NMR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatıldı. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon karakteristikleri ve bunlara bağlı olarak kuantum verimleri hesaplandı. Aza-BODIPY çekirdeğine brom bağlanması ile sistemler arası geçişi etkileyen ağır atom etkisi pompa gözlem spektroskopisi ile incelendi.

Temmuz 2017, 109 sayfa

Anahtar Kelimeler: Aza-BODIPY, azadipirometen, ağır atom etkisi, iki foton soğurma

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL CHARACTERISTIC OF HEAVY ATOM SUBSTITUTED TETRAARYLAZADIPYRROMETHENE (AZA-BODIPY)

Melike Ceren MİSER

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa HAYVALI

This thesis is based on the determination of the photophysical properties of molecules of heavy atoms bound to Aza-BODIPY compounds in different numbers and positions. For this purpose, azadipyrromethane ligands bearing the p-bromophenyl group at 1,7,3,5-positions of the azadipyrromethane nucleus and their BF_4^{2-} complexes were synthesized using aromatic aldehyde and acetophenone derivatives as starting materials. In addition, the 2,6 positions of the synthesized compounds were also brominated to increase the number of heavy atoms and the new compounds were synthesized. The structures of these compounds were elucidated by IR, UV-VIS, ^1H , ^{13}C NMR, MS spectroscopic methods. The absorption and emission characteristics of the synthesized compounds and their quantum yields were calculated. The heavy atom effect which affects the interconnection of bromine to the Aza-BODIPY core was investigated by pump observation spectroscopy.

July 2017, 109 pages

Key Words: Aza-BODIPY, azadipyrromethene, heavy atom effect, two photon absorption.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her aşamada büyük bir sabırla bilgisini, alakasını, zor durumlarımda anlayışını ve yardımlarını esirgemeyen; engin görüşleriyle akademik alanda gelişmeye katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Mustafa HAYVALI'ya (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi) teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana her türlü desteği veren Dr. Halil YILMAZ'a, Arş. Gör. Gökhan SEVİNÇ'e (Bilecik Şeyh Edabali Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi), Öğr. Gör. Duygu ŞAHİN'ne (Trakya Üniversitesi Arda Meslek Yüksekokulu Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü Öğretim Elemanı), Arş. Gör. Öznur ŞENER'e (Akdeniz Üniversitesi) ve Arş. Gör. Reşit CEMALOĞLU'na (19 Mayıs Üniversitesi), Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü doktora öğrencisi Gürcü MUTLU'ya şükranlarımı sunarım.

Son olarak her türlü sonsuz anlayış, desteği ve büyük sabrı için önce annem Fatma MİSER'e, babam Muharrem MİSER'e ve ablam doktora öğrencisi Arş. Gör. Ece MİSER SALİHOĞLU'na (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı) teşekkürü bir borç bilirim.

Melike Ceren MİSER
Ankara, Temmuz 2017

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ	9
2.1 Lüminesans	9
2.1.1 Floresans ve fosforesans teorisi.....	10
2.1.1.1 Elektron spinleri ve uyarılmış haller.....	10
2.1.2 Floresansı ve fosforesansı etkileyen değişkenler	12
2.1.2.1 Moleküler yapısının etkisi	13
2.1.2.2 Sıcaklık ve çözelti etkisi	13
2.1.2.3 pH etkisi	14
2.1.2.4 Çözünmüş oksijen etkisi	14
2.1.2.5 Gelen ışığın dalga boyunun ve şiddetinin etkisi	14
2.1.2.6 Derişim etkisi	14
2.1.3 Stokes kayması	15
2.1.4 Kuantum verimi	15
2.2 Fotofiziksel Mekanizmalar	15
2.2.1 Işıkla uyarılmış elektron transferi (PET)	15
2.2.2 Molekül içi yük transferi (ICT)	17
2.2.3 Floresans rezonans enerji aktarımı (FRET).....	18
2.2.4. Dexter rezonans enerji transferi	19
2.3 Azadipirometen Ligandı ve Sentezi.....	19
2.3.1 Azadipirometen ligandlarının yapısal özellikleri	21
2.3.2 Azadipirometen ligandlarının optik özellikleri	23
2.4 Aza-BODIPY Bileşikleri.....	23

2.4.1 Aza-BODIPY bileşiğinin adlandırılması ve numaralandırılması.....	23
2.4.2 Aza-BODİPY bileşiklerinin genel özellikleri	24
2.4.3 Aza-BODIPY bileşiklerinin optik (fotofiziksel) özellikleri.....	24
2.4.3.1 Absorpsiyon özellikleri	24
2.4.3.2 Floresans (emisyon) özellikleri.....	25
2.4.4 Aza-BODIPY bileşiklerinin fotofiziksel özelliklerine etki eden faktörler	26
2.4.4.1 Rijit yapı ve konjugasyon etkisi	26
2.4.4.2 Yan grup etkisi	27
2.4.4.3 Fotofiziksel özelliklere çözücü etkisi	28
2.4.5 Aza-BODIPY bileşiklerinin reaksiyonları	30
2.4.5.1 Suzuki-Miyaura yer değiştirme reaksiyonu	30
2.4.5.2 Sonogashira reaksiyonu.....	32
2.4.5.3 Wills-Mayer reaksiyonu	33
2.4.5.4 Halojenlenme	34
2.5 İki Foton Soğurma	35
2.6 Fotodinamik Terapi	38
2.6.1 Singlet oksijen ve ağır atom etkisi	38
2.7 Aza-BODIPY Bileşiklerinin Sensör Olarak Kullanımı	45
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	53
3.1 Materyal	53
3.1.1 Kullanılan cihazlar	53
3.1.2 Kullanılan maddeler, çözücüler ve saflaştırılması	53
3.2 Yöntem	55
3.2.1 1,3-diaril-2-propenon (Kalkon) türevlerinin (1a, 1b, 1c, 1d) sentez yöntemi .	55
3.2.2 1,3-diaril-2-propenon'un nitrometanlanması (2a, 2b, 2c, 2d).....	56
3.2.3 Azadipirometen türevlerinin sentez yöntemi (3a, 3b, 3c, 3d).....	56
3.2.4 Aza-BODİPY bileşiklerinin sentez yöntemi (4a, 4b, 4c, 4d).....	57
3.2.5 Aza-BODİPY bileşiklerinin 2 ve 6 konumlarının bromlanması (5a, 5b, 5c, 5d).....	57
4. DENEYSEL BÖLÜM	59
4.1 Kalkon Bileşiklerinin Sentezi	59
4.1.1 1,3-difenilprop-2-en-1-on (1a)	59
4.1.2 1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (1b).....	59
4.1.3 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (1c)	59

4.1.4 1,3-bis(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (1d)	60
4.2 Kalkon Türevlerinin Nitrometan Katılması	60
4.2.1 4-nitro-1,3-difenilbutan-1-on (2a)	60
4.2.2 1-(4-bromofenil)-4-nitro-3-fenilbutan-1-on (2b)	60
4.2.3 3-(4-bromofenil)-4-nitro-1-fenilbutan-1-on (2c)	61
4.2.4 1,3-bis(4-bromofenil)-4-nitrobutan-1-on (2d)	61
4.3 Azadipirometen Ligandlarının Sentezi	62
4.3.1 N-[3,5-difenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3,5-difenil-1H-pirol-2-amin (3a)	62
4.3.2 Bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4 brom ofenil) pirol-2-iliden] amin (3b)	62
4.3.3 3-(4-bromofenil)-N-[3-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2- iliden]-5-fenil-1H-pirol-2-amin (3c)	62
4.3.4 N-[3,5-bis(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3,5-bis(4-bromo fenil)-1H-pirol-2-amin (3d)	63
4.4 Azadipirometenlerin BF ₂ Komplekslerinin Sentezi	63
4.4.1 Bor diflorür [3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [3,5-bisfenilpirol-2-iliden]amin (4a)	63
4.4.2 Bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4-bromo fenil) pirol-2-iliden] amin (4b)	64
4.4.3 Bor diflorür [3-(4-bromofenil)-5-fenil)-1H-pirol-2-il] [3-(4-bromofenil)- 5-fenil pirol-2-iliden] amin (4c)	64
4.4.4 Bor diflorür [3,5-bis(p-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3,5-bis(p-bromo fenil)pirol-2-iliden]amin (4d)	64
4.5 Aza-BODİPY Bileşiklerinin 2,6 Konumlarının Bromlanması	65
4.5.1 Bor diflorür [4-bromo-3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [4-bromo-3,5-bisfenil pirol-2-iliden]amin (5a)	65
4.5.2 Bor diflorür [4-bromo-3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il][4-bromo- 3-fenil -5-(4-bromofenil)pirol-2-iliden] amin (5b)	65
4.5.3 Bor diflorür [4-brom-3-(4-bromfenil)-5-fenil)-1H-pirol-2-il] [4-brom-3- (4-bromfenil)-5-fenilpirol-2-iliden] amin (5c)	66
4.5.4 Bor diflorür [4-bromo-3,5-bis(p-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [4-bromo- 3,5-bis (p-bromofenil)pirol-2-iliden]amin (5d)	66
5. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	67
5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar	67
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları	68
5.3 Spektral Analiz Yorumları	68

5.3.1 IR spektrumu ile ilgili yorumlar	68
5.3.2 ¹ H-NMR spektrumu ile ilgili yorumlar	69
5.3.3 ¹³ C-NMR spektrumu ile ilgili yorumlar	71
5.3.4 Kütle spektrumları ile ilgili yorumlar	72
5.3.5 UV ve floresans spektrumları ile ilgili yorumlar.....	73
5.4 Ağır Atom Etkisinin İncelenmesi.....	76
6. SONUÇLAR	79
KAYNAKLAR	81
EKLER.....	87
EK 1 IR Spektrumları	88
EK 2 ¹ H NMR Spektrumları.....	90
EK 3 ¹³ C NMR Spektrumları.....	93
EK 4 Kütle Spektrumları	98
EK 5 UV Spektrumları	101
EK 6 Floresans Spektrumları	105
ÖZGEÇMİŞ.....	109

SİMGELER DİZİNİ

$\text{BF}_3.\text{OEt}_2$	Bor Triflorür Dietil Eterat
CH_2Cl_2	Diklorometan
CHCl_3	Kloroform
CH_3NO_2	Nitro metan
DIEA	Diizopropiletilamin
EtOH	Etil Alkol
EtOAc	Etil asetat
K_2PO_4	Potasyum fosfat
K_2CO_3	Potasyum karbonat
NBS	N-Bromosüksinimid
NH_4OAc	Amonyum asetat

Kısaltmalar

Aza-BODIPY	Azadipirometenlerin BF_2 kompleksi
BODIPY	Dipirometenlerin BF_2 kompleksi
DFT	Yoğunlu fonksiyon teorisi
FRET	Floresans rezonans enerji aktarımı
ICT	Molekül içi yük transferi
IR	Kızıl ötesi
ISC	Sistemler arası geçiş
MS	Kütle spektroskopisi
NIR	Yakın İnfrared Bölge
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
nm	Nanometre
PDT	Fotodinamik terapi
PET	Işıkla uyarılmış elektron transferi
TPA	İki foton soğurma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 BODIPY ve Aza-BODIPY bileşikleri	2
Şekil 1.2 Azadipirometen ligandı ve Aza-BODIPY	3
Şekil 2.1 Uyarılmış durumlar	10
Şekil 2.2 Jablonski enerji diyagramı	11
Şekil 2.3 Kuantum verimi	15
Şekil 2.4 PET sistemi	16
Şekil 2.5 PET mekanizması	16
Şekil 2.6 PET mekanizmasının sönümlenmesi	17
Şekil 2.7 ICT mekanizması	17
Şekil 2.8 FRET ve Dexter rezonans enerji sistemi	18
Şekil 2.9 Donör-Akseptör spektrum örtüşmesi ve FRET mekanizması	18
Şekil 2.10 Dexter enerji transferi	19
Şekil 2.11 Azadipirometen bileşiğinin sentez yöntemi.....	20
Şekil 2.12 Pirel moleküllerinden azadipirometen sentezi.....	20
Şekil 2.13 Azaporfirin ve Azadipirometen yapısı.....	21
Şekil 2.14 Ligand-metal kompleksler	22
Şekil 2.15 Üçlü koordinasyon azadipirometen bor kompleksi	22
Şekil 2.16 Aza-BODIPY bileşiklerinin adlandırılması.....	24
Şekil 2.17 Rijit yapı Aza-BODIPY bileşikleri.....	27
Şekil 2.18 Elektron salıcı grup taşıyan Aza-BODIPY bileşikleri.....	27
Şekil 2.19 Floresans sönümlenme mekanizması.....	28
Şekil 2.20 Çözücü özellikleri karşılaştırılan Aza-BODIPY bileşikleri.....	29
Şekil 2.21 Absorpsiyon spektrumları.....	29
Şekil 2.22 Bileşiklerin floresans spektrumu.....	30
Şekil 2.23 SuzukiMiyaura tepkimesinin şematik gösterimi.....	31
Şekil 2.24 Suzuki-Miyaura tepkimesi ile elde edilen Aza-BODIPY bileşikleri.....	31
Şekil 2.25 Sonogashira tepkimesinin reaksiyon şeması.....	32
Şekil 2.26 Sonogashira reaksiyonu ile elde edilen Aza-BODIPY bileşikleri	33
Şekil 2.27 Aza-BODIPY bileşiklerinde Wills-Mayer reaksiyonu	34
Şekil 2.28 Bromlama ve iyotlama reaksiyonları	34
Şekil 2.29 İki foton soğurma.....	35

Şekil 2.31 Bileşiklerin absorpsiyon spektrumları	37
Şekil 2.33 Bileşiklerin açık-yarık Z-taraması	38
Şekil 2.34 Fotodinamik terapi uygulaması	41
Şekil 2.35 Singlet oksijen oluşum mekanizması.....	42
Şekil 2.36 15a-d bileşikleri için singlet oksijen üretiminin karşılaştırılması.....	43
Şekil 2.37 16a-c bileşikleri için singlet oksijen üretiminin karşılaştırılması	44
Şekil 2.38 1,3,5,7-tetratolil aza-BODIPY (17) ve siyanür iyonun nükleofilik atak sonucu oluşan (18) numaralı bileşik	45
Şekil 2.39 Farklı anyonlara karşı Aza-BODIPY (17)'nin optik tepkileri	46
Şekil 2.40 Aza-BODIPY (17)'nin değişen absorpsiyon titrasyon spektrumları	47
Şekil 2.41 Aza-BODIPY (17)'nin değişen floresans titrasyon spektrumları.....	47
Şekil 2.42 Aza-BODIPY bileşiğinin katyon sensörü olarak incelenmesi.....	48
Şekil 2.43 Cıva sensörü olarak incelenen Aza-BODIPY bileşikleri.....	49
Şekil 2.44 21 ve 22 bileşiğin hücre görüntülemesi	50
Şekil 2.45 pH sensörü olarak incelenen aza-BODIPY bileşikleri.....	51
Şekil 2.46 pH sensörü olarak tasarlanan Aza-BODIPY bileşikleri.....	52
Şekil 3.1 Kalkon sentezi.....	55
Şekil 3.2 Micheal katılma reaksiyonu	56
Şekil 3.3 Azadipirimetin sentezi	57
Şekil 3.4 Aza-BODIPY sentezi.....	57
Şekil 3.5 Aza-BODIPY bileşiklerinin 2,6 konumlarının bromlanması reaksiyonu.....	58
Şekil 5.1 Sentezlenen 4a-c ve 5a-d bileşiklerinin protonları.....	70
Şekil 5.2 Sentezlenen 4a-d ve 5a-d bileşikleri için absorpsiyon spektrumu	75
Şekil 5.3 Sentezlenen 4a-d ve 5a-d bileşikleri için floresans spektrumu	75
Şekil 5.4 4a ve 5a bileşikleri için geçiş absorpsiyon spektrumu.....	76
Şekil 5.5 4a (a) ve 5a (b) için ultrahızlı pompa-gözlem spektroskopi deneyleri için 3D diyagramı	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşikler	4
Çizelge 2.1 Lüminesans türleri	9
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler	53
Çizelge 3.2 Kullanılan çözücülerin listesi.....	54
Çizelge 5.1 Element analizi sonuçları	68
Çizelge 5.2 Bileşikler IR analiz verileri.....	69
Çizelge 5.3 ¹ H-NMR spektrum verileri	71
Çizelge 5.4 Bileşikler için ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	72
Çizelge 5.5 Bileşikler için kütle spektrum verileri.....	73
Çizelge 5.6 Bromlu azabodipy komplekslerinin optik özellikleri	74

1. GİRİŞ

Doğada renk tüm canlılar için oldukça önemlidir. Çünkü renk; savunma, dikkat çekme ve duygu ifadelerinde önemli bir araçtır. İnsanoğlu var olduğundan beri doğadan birçok boya ve boyar madde elde etmiştir.

Günümüzde pek çok organik boyar madde sentezlenmekte ve bunlar; tekstil, deri, kozmetik, kâğıt, matbaacılık, plastik, farmasötik, gıda vb. endüstrilerde, ürünleri renklendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlk sentetik organik boyar madde, 1856 yılında İngiliz kimyacı William Henry Perkin tarafından tesadüfen sentezlenmiştir. Bu organik boyar maddeye Mauvein veya Perkin Menekşesi adı verilmiştir. Bu tarihten sonra bilim insanları yeni boyar maddeler geliştirmek için çalışmalarını sürdürmüşlerdir.

Boyar maddelerin yapısı ve renk oluşumunun aydınlatılması, ilk olarak 1863 yılında Alman kimyacılar Graebe ve Liebermann tarafından gerçekleştirilmiştir. Organik bileşiklerin renkli olmasının doymamış karakterde olmaları ile ilgili olduğunu fark etmişlerdir. Başka bir teori ise, 1876 yılında Witt tarafından ortaya atılan kromofor gruplar teorisidir. Witt'e göre bir bileşiğin renkliliği, molekülünde doymamış karakterde nitrozo $-N=O$ veya nitro NO_2 , karbonil $>C=O$, azo $-N=N-$ gibi gruplar ile zayıf asidik veya zayıf bazik karakterde amino $-NH_2$, hidroksil $-OH$ gibi grupların bulunması ve bunların karşılıklı etkileşiminden ileri gelmektedir. Buna göre; doymamış karakterdeki gruplara, renk verici anlamında kromofor, diğerlerine ise renk arttırıcı anlamında oksokrom, bu grupları taşıyan bileşiklere de kromojen adı verilmiştir.

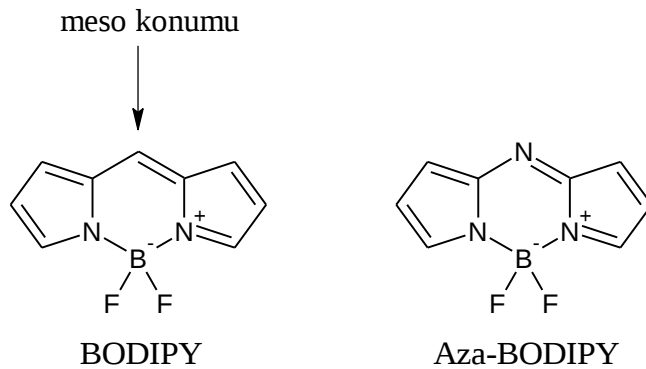
Bir kimyasal maddenin boyar madde olarak değerlendirilmesi için; elektromanyetik spektrum görünür bölgesinde (400-700 nm) absorplama özelliği göstermesi, en az bir adet renk sağlayıcı yani kromofor gruba, konjuge bağ sistemine sahip olması gerekmektedir.

Boyar maddelerin üzerinde elektron donör veya akseptör gruplar varsa, bunlar ortamdaki iyonlardan etkilenir ve sistemin elektron dağılımı değişir. Bu da moleküllerin absorpsiyon veya emisyon dalga boyunun değişmesine neden olur.

Bu değişim ile absorpsiyon uzun dalga boyuna kayarsa “batokromik etki” (kırmızıya kayma), kısa dalga boyuna kayarsa “hipsokromik etki” (maviye kayma) olarak adlandırılır. Ayrıca absorpsiyon şiddetinin artmasına “hiperkromik etki”, azalmasına ise “hipokromik etki” adı verilir.

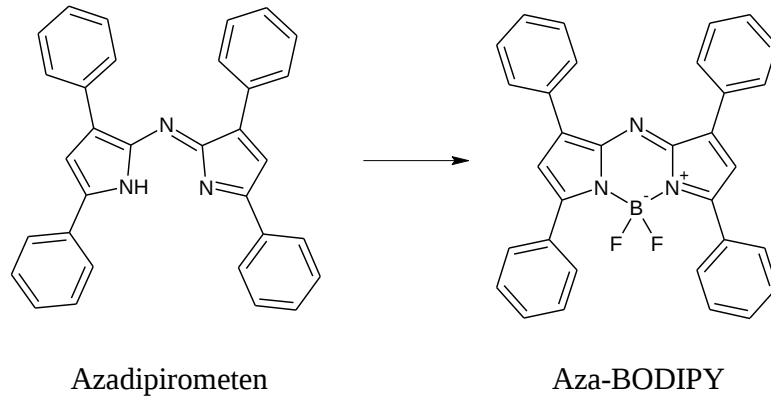
Günümüzde araştırılan önemli boyar maddelerden biri de BODIPY (dipirometen) boyar maddeleridir. BODIPY çekirdeğinin genellikle yüksek floresans şiddetine sahip olduğu, çözücü polaritesine ve pH’ına karşı etkisiz olduğu bilinir. Ancak BODIPY çekirdeğine bağlanan donör ve akseptör gruplar ile moleküllerin absorpsiyon ve emisyon dalga boyları ve şiddetleri ayarlanabilir. Bu da bu moleküllerin biyoloji ve tıp alanında çeşitli uygulamalarda kullanımını sağlar (Jiang vd. 2014).

Aza-BODIPY boyar maddeleri, BODIPY molekülünün meso konumundaki karbon atomunun azot atomu ile yer değiştirmiş halidir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 BODIPY ve Aza-BODIPY bileşikleri

Bu boyalar azadipirometen ligandının bordiflorür (BF_2^+) kompleksleridir (Şekil 1.2). Azadipirometen ligandı 1943’ten beri bilinmektedir (Rogers 1943).



Şekil 1.2 Azadipirometen ligandı ve Aza-BODIPY

Aza-BODIPY bileşiklerinin en büyük özelliği yakın kızılötesi (NIR) bölgesinde (700-1100 nm) absorpsiyon yapabilmeleridir. Bu nedenle çeşitli görüntüleme sistemlerinde kullanılabilir. Ayrıca triplet üretebilen Aza-BODIPY'ler fotodinamik kanser tedavisi içinde uygun bir boyar maddedir (Jiang vd. 2014) .

Bu önemli özellikler ve uygulama alanlarından dolayı; Aza-BODIPY bileşiklerinin dizayn ve sentezine büyük ilgi vardır.

Bu tez kapsamında fotodinamik terapi (PDT) ve benzeri uygulamalarda kullanılabileceği düşünülen, çeşitli konumlarında brom atomu içeren Aza-BODIPY bileşikleri tasarlandı ve sentezlendi.

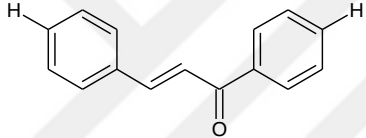
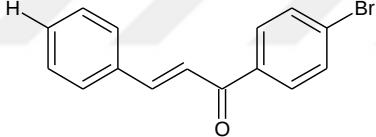
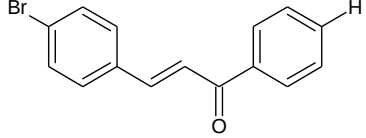
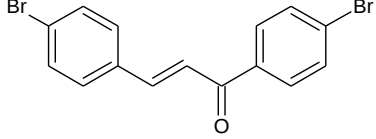
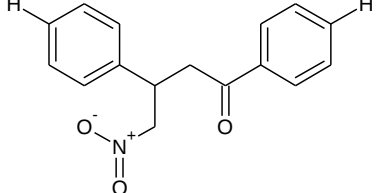
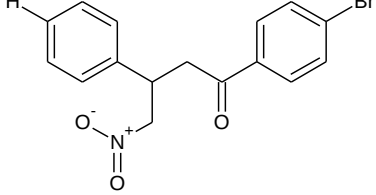
Bu amaçla; aromatik aldehit ve asetofenon türevlerinin kondensasyon reaksiyonu sonucu oluşan 1,3-diaril-2-propenon (kalkon) bileşikleri sentezlendi (1a, 1b, 1c, 1d). İkinci basamakta sentezlenen 1,3-diaril-2-propenon bileşikleri, nitrometan katılmasıyla (2a, 2b, 2c, 2d) elde edildi. Daha sonra alkol ortamında amonyum asetat ile tetraarilazadipirometen bileşikleri (azadipirometen ligantları) sentezlendi (3a, 3b, 3c, 3d) . Daha sonra azadipirometen ligandlardan, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ve Hunik bazı (diizopropiletilamin) kullanılarak Aza-BODIPY bileşikleri sentezlendi (4a, 4b, 4c, 4d) . Hazırlanan bu Aza-BODIPY bileşiklerinin, 2,6 konumları NBS ile bromlanarak 5a, 5b, 5c, 5d bileşikleri sentezlendi.

Aza-BODIPY halkasına bağlanan brom atomlarının, Aza-BODIPY çekirdeğinin fotofiziksel özelliklerine etkisi sistematik olarak araştırılmıştır.

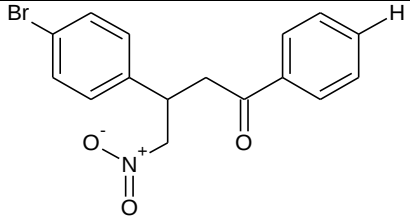
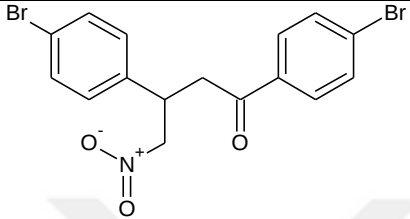
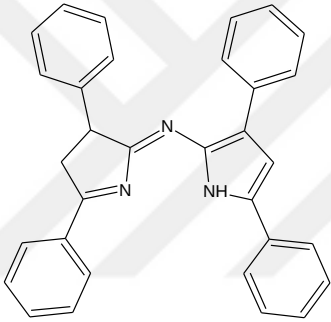
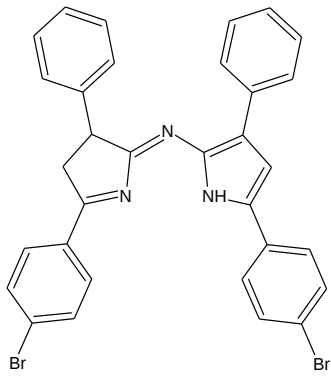
Sentezlenen Aza-BODIPY komplekslerinin absorpsiyon ve emisyon özellikleri incelenmiş ve floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik olarak aydınlatılmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında formülleri ve adları çizelge 1.1’de verilen toplam 20 bileşik sentezlenmiştir.

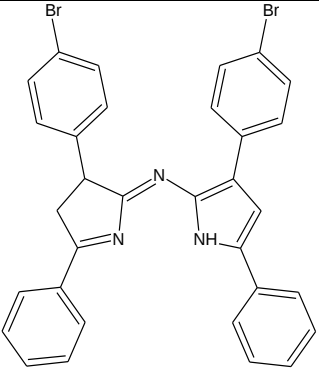
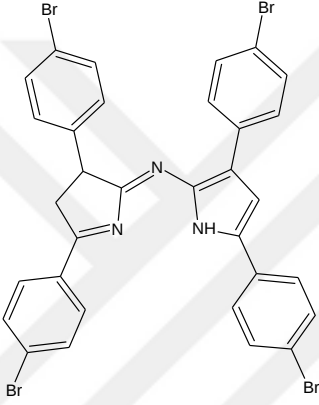
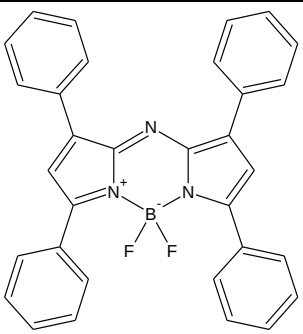
Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşikler

Açık Yapısı	IUPAC Adı	Bileşik No
	1,3-difenilprop-2-en-1-on	1a
	1-(4-bromfenil)-3-fenilprop-2-en-1-on	1b
	3-(4-bromfenil)-1-fenilprop-2-en-1-on	1c
	1,3-bis(4-bromfenil)prop-2-en-1-on	1d
	4-nitro-1,3-difenilbutan-1-on	2a
	1-(4-bromfenil)-4-nitro-3-fenilbutan-1-on	2b

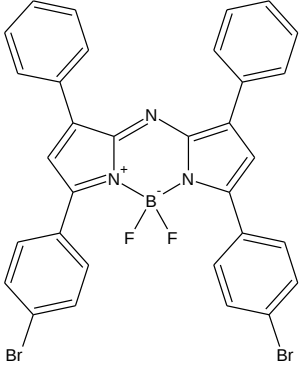
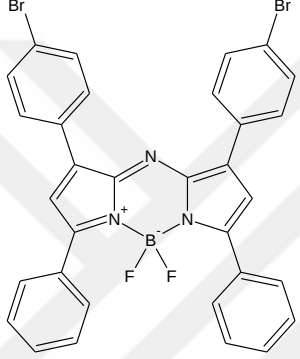
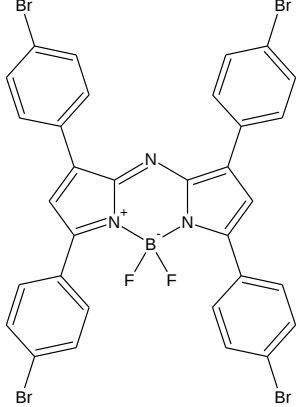
Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşikler (devam)

	3-(4-bromfenil)-4-nitro-1-fenilbutan-1-on	2c
	1,3-bis(4-bromfenil)-4-nitrobutan-1-on	2d
	<i>N</i>-(3,5-difenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden)-3,5-difenil-1H-pirol-2-amin	3a
	5-(4-bromfenil)-<i>N</i>-[5-(4-bromfenil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3-fenil-1H-pirol-2-amin	3b

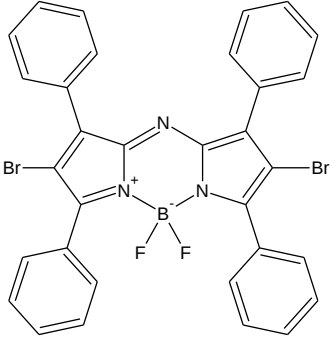
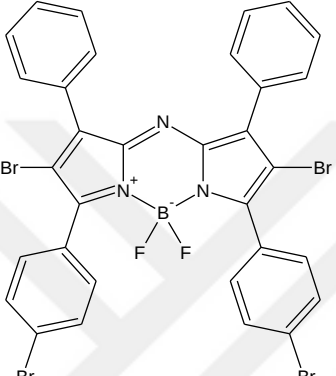
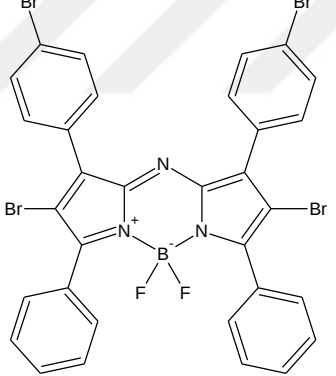
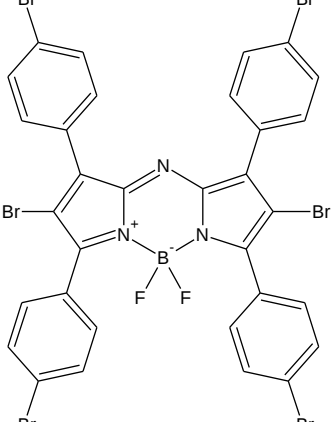
Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşikler (devam)

	3-(4-bromfenil)-<i>N</i>-[3-(4-bromfenil)-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-5-fenil-1H-pirol-2-amin	3c
	<i>N</i>-[3,5-bis(4-bromfenil)-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3,5-bis(4-bromfenil)-1H-pirol-2-amin	3d
	Bor diflorür [3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [3,5-bisfenilpirol-2-iliden]amin	4a

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşikler (devam)

	Bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromfenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4-bromfenil)pirol-2-iliden] amin	4b
	Bor diflorür [3-(4-bromfenil)-5-fenil)-1H-pirol-2-il] [3-(4-bromfenil)-5-fenilpirol-2-iliden] amin	4c
	Bor diflorür [3,5-bis(p-bromfenil)-1H-pirol-2-il] [3,5-bis(p-bromfenil)pirol-2-iliden]amin	4d

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşikler (devam)

	Bor diflorür [4-brom-3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [4-brom-3,5-bisfenilpirol-2-iliden]amin	5a
	Bor diflorür [4-brom-3-fenil-5-(4-bromfenil)-1H-pirol-2-il][4-brom-3-fenil-5-(4-bromfenil)pirol-2-iliden] amin	5b
	Bor diflorür [4-brom-3-(4-bromfenil)-5-fenil]-1H-pirol-2-il] [4-brom-3-(4-bromfenil)-5-fenilpirol-2-iliden] amin	5c
	Bor diflorür [4-brom-3,5-bis(<i>p</i>-bromfenil)-1H-pirol-2-il] [4-brom-3,5-bis(<i>p</i>-beromfenil)pirol-2-iliden]amin	5d

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Lüminesans

Bir atom, iyon veya moleküler tür için oda sıcaklığında en kararlı elektron konfigürasyonu, elektronların en düşük enerjili orbitallere Hund kuralına göre yerleşimi ile oluşur. Bu yerleşime temel hal denir. Elektronların dışarıdan bir enerjiyle uyarılıp daha üst enerji düzeylerine yerleşmesine de uyarılmış hal denir. Uyarılmış halde bulunan atom, iyon ve molekül ise kararsızdır. Fazla enerjisini vererek kararlı olan temel hale geçmek ister. Bu sırada elektromanyetik salınımında bulunur. Bu olaya lüminesans denir. Bu salınım ultraviyole (UV), görünür veya infrared (IR) bölgelerinde gerçekleşir.

Lüminesans sırasında atomun ve molekülün ısısında bir değişiklik olmaz. Uyarılma çeşitli yollarla yapılabilir. Uyarılma şekline göre çeşitli lüminesans türleri çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Lüminesans türleri

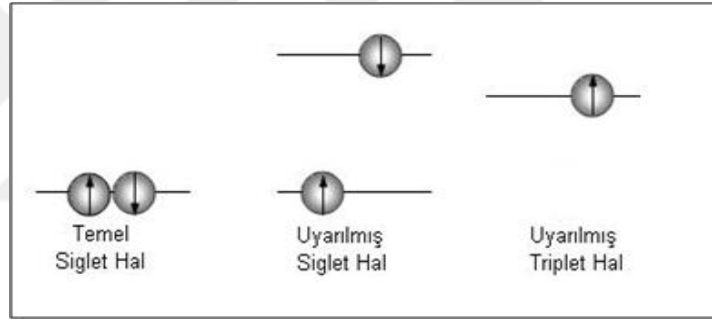
Gerçekleşen olay	Uyarılma şekli
Fotolüminesans (fosforesans ve floresans)	Işığın absorpsiyonu
Radiolüminesans	Işımalı iyonlaşma (X-ray, α , β , γ)
Elektrolüminesans	Elektriksel alan
Kemilüminesans	Kimyasal işlem
Biyolüminesans	Biyokimyasal işlem
Termolüminesans	Isısal işlem
Sonolüminesans	Sessel işlem

Uyarılma olayı, atom, iyon veya moleküllerin fotonları soğurması sonucu gerçekleşiyorsa, gözlenen ışık emisyonuna fotolüminesans denir. Fotolüminesans ise gerçekleşme süresinin uzunluğuna göre floresans ve fosforesans olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.1 Floresans ve fosforesans teorisi

2.1.1.1 Elektron spinleri ve uyarılmış haller

Pauli dışarlama ilkesinde; bir atomdaki iki elektronun dört kuantum sayısının tümünün birden aynı olamayacağı belirtilir. Bu sınırlama, bir orbitalde iki elektrondan daha fazla elektronun bulunmamasının ve bu iki elektronun da zıt spinli yani; eşleşmiş olmasını gerektirir. Bu nedenle, moleküllerin çoğu net manyetik alan göstermez ve diamanyetiktir. Bu moleküllerin elektronik hali singlet haldir. Buna karşılık, eşleşmemiş elektronlar içeren serbest radikaller, var olan manyetik momentleri sonucu bir manyetik alan tarafından çekilirler. Bu sebeple serbest radikaller paramanyetiktir. Serbest radikal için ise temel hal bir dublet haldir.



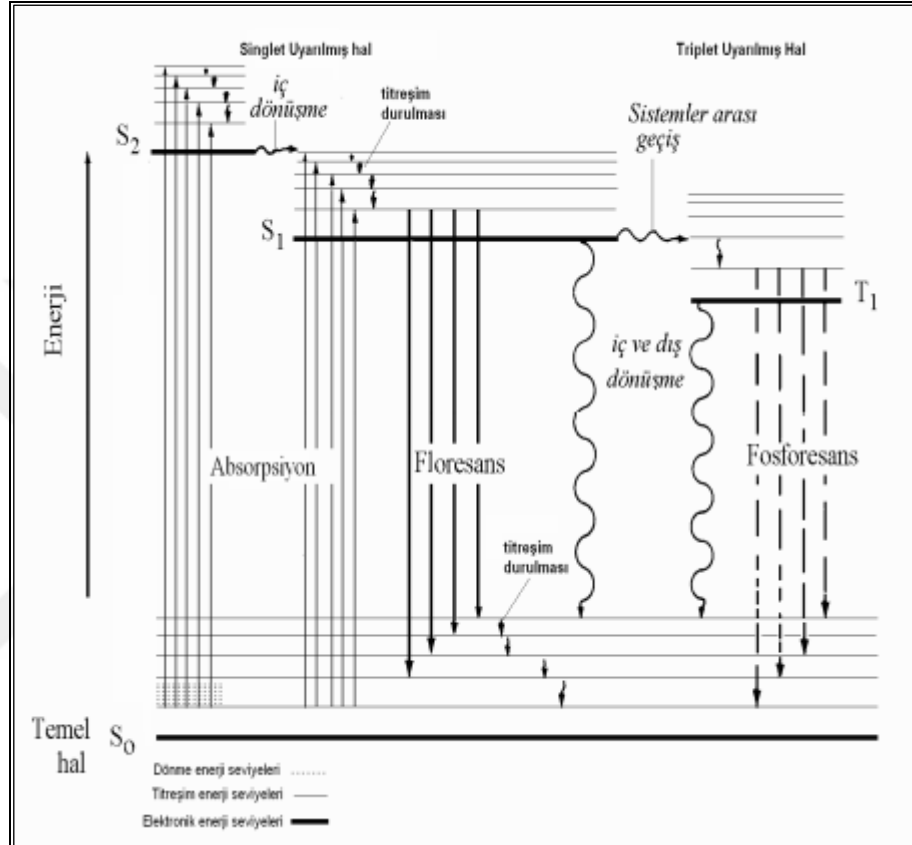
Şekil 2.1 Uyarılmış durumlar

Molekülün bir çift elektronundan bir tanesi daha yüksek enerji seviyesine uyarılırsa uyarılmış singlet ya da triplet hal oluşur. Uyarılmış singlet halde, uyarılmış durumdaki elektronun spini, temel haldeki elektron ile eşleşmiş haldedir. Uyarılmış triplet halde ise iki elektronun spinleri eşleşmemiş yani; paralel haldedir (Şekil 2.1).

Bir molekülün uyarılmış triplet hali ile uyarılmış singlet hali arasında farklılıklar vardır. Triplet durumunda molekül paramanyetik; singlet durumunda ise diamanyetiktir. Singlet-triplet geçişinin gerçekleşme olasılığı, singlet-singlet geçişine göre daha düşüktür. Bu işlem sonucu oluşan absorpsiyon piklerinin şiddeti, singlet-singlet geçişlerine göre daha düşüktür.

2.1.1.2 Fotolüminesans moleküller için enerji seviyesi diyagramı

Fotolüminesans moleküllerin enerji seviyeleri Jablonski enerji diyagramı ile verilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Jablonski enerji diyagramı

En alttaki koyu siyah renkli yatay çizgi, singlet haldeki molekülün temel hal enerjisini (S_0) gösterir. Bu hal, oda sıcaklığında bir çözeltideki moleküllerin hemen hemen tamamının enerjisini gösterir. En üstteki koyu siyah renkli çizgiler, dört elektronik halin temel titreşim halleri için enerji seviyeleridir. Soldaki iki çizgi, bir molekülün birinci (S_1) ve ikinci (S_2) elektronik singlet halleridir. Sağdaki tek çizgi (T_1) birinci elektronik triplet halinin enerjisidir. Birinci uyarılmış triplet halin enerjisi (T_1), karşı gelen singlet halin enerjisinden (S_1) daha düşüktür.

Bir molekülün fotonu absorplaması için uyarıcı fotonun enerjisinin, molekülün temel hali (S_0) ile uyarılmış herhangi bir enerji seviyesi arasındaki enerji farkına eşit olması gerekir. Bu enerji farkı her molekül için farklı ve ayırt edicidir. Bu nedenle absorplanan ışığın frekansı molekülün (atomun veya iyonun) tanınmasını sağlar. Bunun yanında bir molekülün ışın fotonunu absorplama hızı çok büyüktür. Molekül, ışını 10^{-15} s gibi kısa bir sürede absorplar ve bir üst enerji seviyesine çıkar. Buradan temel hale dönüşü ise birkaç basamakta gerçekleşebilir ve burada uyarılmış hal ömrünün en az olduğu yol tercih edilir.

Jablonski diyagramında da görüldüğü gibi uyarılma sonrasında molekül, bir ışın fotonunun emisyonunu içeren floresans ve fosforesans şeklinde temel hale dönebilir. Molekülün uyarılmış elektronik singlet halinden titreşim durulmasıyla en düşük titreşim seviyesine ve buradan temel haldeki elektronik singlet haline geçişi sırasında yayılan ışığa floresans ($S_0 \rightarrow S_1$) denir. Uyarılan elektronun spini değişmez. Bu emisyonda, ışınlandırma durdurulduktan hemen sonra ($< 10^{-6}$ s) ışıldama kesilir. Fosforesans ise uyarılmış bir triplet halden temel haldeki singlet hale geçiş sırasında yayılan ışıktır ($T_1 \rightarrow S_0$). Fosforesansın ortalama ömrü floresanstan daha fazladır (10^{-4} -10 s). Böyle bir geçişte ışınlandırma kesildikten sonra ışıldama biraz daha sürebilir. Gerçekte doğrudan triplet hale uyarılma mümkün değildir. Çünkü bu işlem çoklukta bir değişiklik gerektirir. Bu sebeple geçişin gerçekleşme ihtimali azdır ve bu tarz geçişe yasaklanmış denir.

Bu geçişlerin yanında temel hale geçiş farklı yollarla da gerçekleşebilir. Titreşim durulması, iç ve dış dönüşüm, sistemler arası geçiş gibi ışımasız yollarla; molekül içi yük transferi, konformasyonel değişikliklerle; uyarılmış molekülün diğer moleküllerle etkileşimiyle olan moleküller arası fotofiziksel etkileşimlerle yani; elektron transferi etkileşimleri, enerji transferleri vb. yollarla da gerçekleşebilir.

2.1.2 Floresansı ve fosforesansı etkileyen değişkenler

Bir maddenin lüminesansını hem moleküler yapı hem de kimyasal çevre etkiler.

2.1.2.1 Moleküler yapısının etkisi

Moleküllerde düzlemsellik, rijitlik, konjugasyon ve halka sayısının artması genellikle floresans verimini artırır.

En şiddetli floresans düşük enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine sahip aromatik fonksiyonel grupları kapsayan bileşiklerde görülür. Alifatik ve alisiklik karbonil grupları, fazla sayıda konjüge çift bağ içeren bileşikler, aromatik bileşikler kadar olmasa da, floresans özellik gösterirler.

Yapıda bulunan halojen süstitüsüyonu, floresansın azalmasına neden olur. Bu olaya ağır atom etkisi denir. Bu sistemlerde halojenin atom numarası arttıkça floresans görülme olasılığı azalır ve sistemler arası geçiş olasılığı artar.

Bir molekülün yapısının rijitliği floresans özelliğini artırır. Çünkü; rijit bir molekülün üzerine düşen foton enerjisi titreşim enerjisine çevrilemez ve geri yansıtılır. Rijit olmayan molekülde ise iç dönüşüm daha kolay olduğundan, ışımasız geçiş olasılığı çok daha fazladır ve bu floresans şiddetini azaltır.

Bileşiklerin π elektronlarını delokalize edebilen süstitüentler genellikle, uyarılmış singlet halden temel hale geçiş sırasında ışık geçişini yani; floresansı artırır.

2.1.2.2 Sıcaklık ve çözelti etkisi

Sıcaklığın artmasıyla molekülün floresansında azalma görülür. Çünkü; sıcaklığın artmasıyla çarpışma olasılığı artacağı için dış dönüşüm olasılığını artırır.

Çözeltilerin polarlığı arttıkça uyarılmış enerji düzeyi daha kararlı hale gelir ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçiş enerjisi düşer. Bu nedenle floresans verimi artar. Buna karşılık ağır atom içeren çözücülerde floresans şiddeti azalır.

Çözücü viskozitesindeki azalma sıcaklıktaki etki gibi dış dönüşümü artırır ve floresansı düşürür.

2.1.2.3 pH etkisi

Ortamın pH değişikliği temel haldeki ve uyarılmış haldeki molekülleri etkiler.

Asidik ve bazik sübstitüent bulunduran aromatik bileşiklerde floresans pH'ya bağlı olarak değişir. Bileşiğin iyonlaşmamış ve iyonlaşmış durumlarının hem absorpsiyon hem emisyon şiddetleri farklılık gösterir.

2.1.2.4 Çözünmüş oksijen etkisi

Çözeltide bulunan çözünmüş oksijen genel olarak floresansı azaltır. Bu hem floresans yapan türlerin yükseltgenmesinden hem de paramanyetik özellikteki moleküler oksijenin sönmeye neden olmasından kaynaklı olabilir. Paramanyetik özellikteki türler oksijende olduğu gibi sistemler arası geçiş olasılığını artırıp, uyarılmış durumdaki molekülleri triplet hale geçirebilir.

2.1.2.5 Gelen ışığın dalga boyunun ve şiddetinin etkisi

250 nm ve üzeri dalga boyundaki ışık floresansın gerçekleşmesini sağlar. Gelen ışığın şiddetindeki artış da floresansı artırır.

2.1.2.6 Derişim etkisi

Çözeltideki molekül derişimi floresans şiddeti ile orantılıdır. Emisyon yapan molekülün düşük derişimine göre floresans gücü doğrusaldır. Yüksek derişimlerde ise doğrusallıktan negatif sapma gözlenir.

2.1.3 Stokes kayması

Emisyon enerjisi absorpsiyon enerjisinden daha azdır. Bu yüzden floresans, daha düşük enerjide yani; daha yüksek dalga boyunda meydana gelir. Floresans moleküllerin çözeltilerde uyarılma ve emisyon olayları sırasında enerji kaybı meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak emisyon spektrumu daha yüksek dalga boyuna kayar. Bu farka “Stokes’ kayması” denir.

2.1.4 Kuantum verimi

Floresans veya fosforesans için “kuantum verimi” veya “kuantum verimi oranı” basit olarak lüminesans yapan moleküllerin sayısının toplam uyarılmış molekül sayısına oranıdır (Şekil 2.3). Floresein gibi floresans şiddeti oldukça yüksek bir molekül için kuantum verimi bire yaklaşır. Önemli derecede floresans şiddetine sahip olmayan kimyasal türler sıfıra yakın verimlere sahiptir.

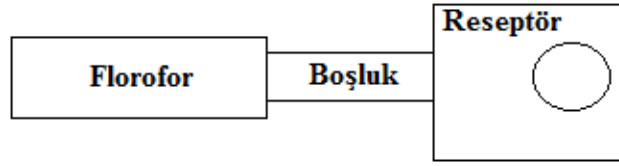
$\Phi_f = \frac{k_f}{k_f + k_s + k_{dd} + k_{id} + k_{oa} + k_a}$	k_f=floresans bağıl hız sabiti k_s=sistemler arası geçiş bağıl hız sabiti k_{dd}=dış dönüşüm bağıl hız sabiti k_{id}=iç dönüşüm bağıl hız sabiti k_{oa}= ön ayrışma bağıl hız sabiti k_a=ayrışma bağıl hız sabiti
---	--

Şekil 2.3 Kuantum verimi

2.2 Fotofiziksel Mekanizmalar

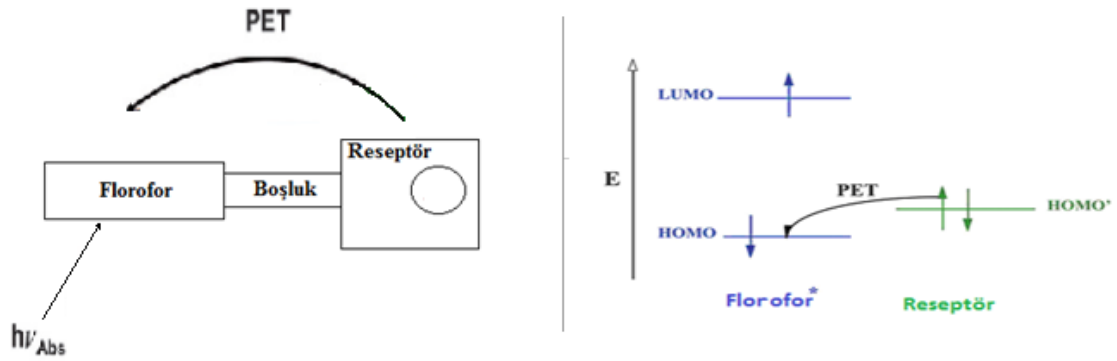
2.2.1 Işıkla uyarılmış elektron transferi (PET)

Işıkla uyarılmış elektron transferi (Photoinduced Electron Transfer); bir molekülün, kendi içindeki bir π -sisteminden elektron transferiyle var olan floresansın nasıl sönmüldüğünün veya şiddetindeki azalmanın açıklandığı ışımsız bir sistemdir.



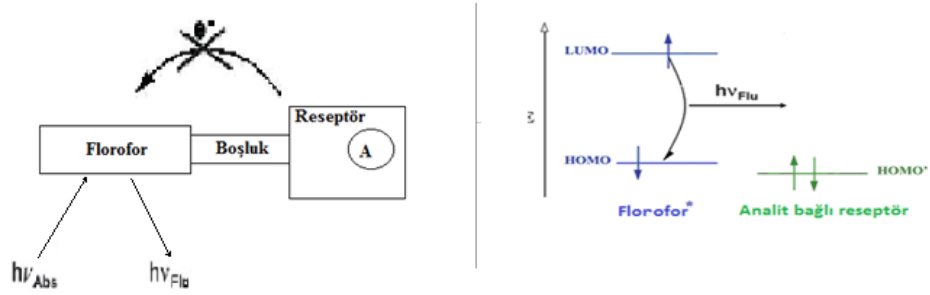
Şekil 2.4 PET sistemi

PET sistemleri; flofor, π -elektron sistemine sahip olup flofor ile konjüge olmayan bir reseptör grup ve kısa bir alifatik boşluk (köprü) ile "flofor-boşluk-reseptör" şeklinde tasarlanır (Şekil 2.4). Mekanizma ise floforun HOMO-LUMO enerji düzeyleri ile reseptörün HOMO-LUMO enerji düzeyleri arasındaki elektron transferi ile açıklanır. Floforun uyarılmasıyla HOMO'daki bir elektron LUMO enerji düzeyine geçer. Doğal olarak elektronun tekrar HOMO enerji düzeyine geçmesiyle emisyon gözlenir. Ancak; donör grubu içeren bir reseptörün olması halinde reseptörün HOMO enerji düzeyinden, floforun HOMO'sunda oluşan boşluğa elektron aktarımı gerçekleşir ve uyarılmış seviyedeki elektronun geriye dönmesi engellenir. Bu da floresansın sönümlenmesine veya şiddetinde azalmasına neden olur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 PET mekanizması

Reseptöre bir analit bağlanmasıyla ise reseptörün HOMO enerji düzeyi floforun HOMO'sunun altına iner ve PET mekanizması gerçekleşmez. Sonuç olarak da flofor tekrar floresans özellik kazanır (Kim vd. 2007), (Şekil 2.6).

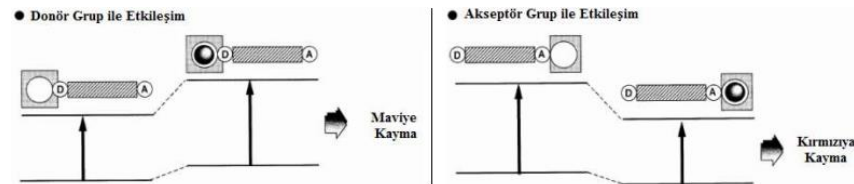


Şekil 2.6 PET mekanizmasının sönümlenmesi

2.2.2 Molekül içi yük transferi (ICT)

Bir molekülde konjüge donör ve akseptör grupların bir arada olması halinde molekülün dipol momenti artar. Ancak moleküller, dipol momentlerinin en düşük olduğu durumları tercih ederler ve dipol momentini azaltacak şekilde hareket ederler. Bu amaçla florofofor ışıqla uyarıldığında, donör gruptan akseptör gruba doğru molekül içi yük transferi (ICT) gerçekleşir.

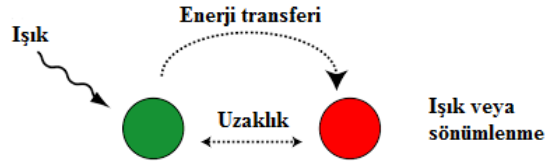
Bu mekanizmayı gösteren moleküllerin donör ve akseptör grupları ile yakın etkileşime geçen katyonlar iyon-dipol etkileşimi nedeniyle, floroforun mikro çevresini ve fotofiziksel özelliklerini değiştirir. Florofoforun donör grubuyla katyon etkileştiği, zaman bu grubun elektron verme özelliği azalır. Bu durum absorpsiyon spektrumunda maviye kayma şeklinde gözlenir. Akseptör grubuyla etkileştiği zaman ise bu grubun elektron çekme özelliği artar. Bu durum da absorpsiyon spektrumunda kırmızıya kayma şeklinde gözlenir (Kim vd. 2007), (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 ICT mekanizması

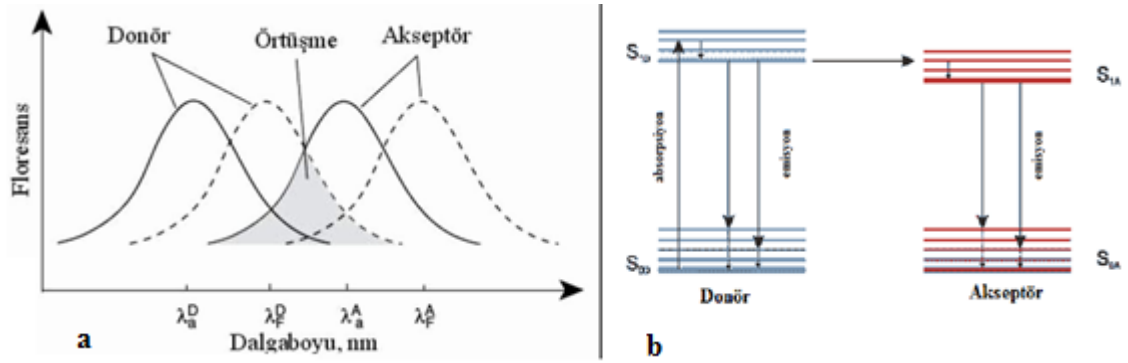
2.2.3 Floresans rezonans enerji aktarımı (FRET)

Floresans rezonans enerji aktarımı (Fluorescence Resonance Energy Transfer) birbirlerine yakın enerjili iki farklı floroforun aralarındaki dipol-dipol rezonans etkileşimlerinden kaynaklı donör gruptan akseptör gruba enerji transferidir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 FRET ve Dexter rezonans enerji sistemi

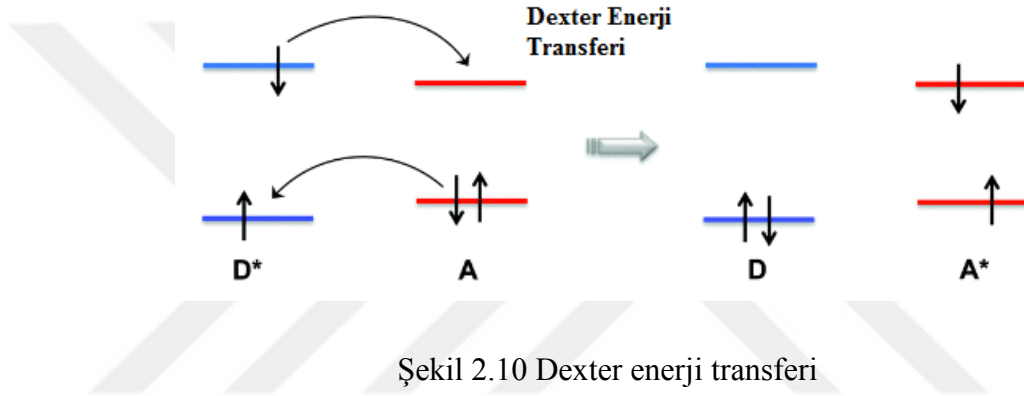
Bu mekanizmada uyarılan donör grubun enerjisi temel haldeki akseptöre boşluk yoluyla aktarılır ve akseptör uyarılır (Şekil 2.9.b). Bunun gerçekleşmesi için de donör ve akseptör grupların arasındaki mesafenin 1-10 nm olması ve donör emisyon spektrumunun akseptör absorpsiyon spektrumu ile örtüşmesi gerekir (Şekil 2.9.a). Eğer donör ile akseptör arasındaki mesafe yakınsa sonuçta akseptörün emisyonu; değilse donörün emisyonu gözlenir (Sözmen 2012).



Şekil 2.9 Donör-Akseptör spektrum örtüşmesi ve FRET mekanizması

2.2.4. Dexter rezonans enerji transferi

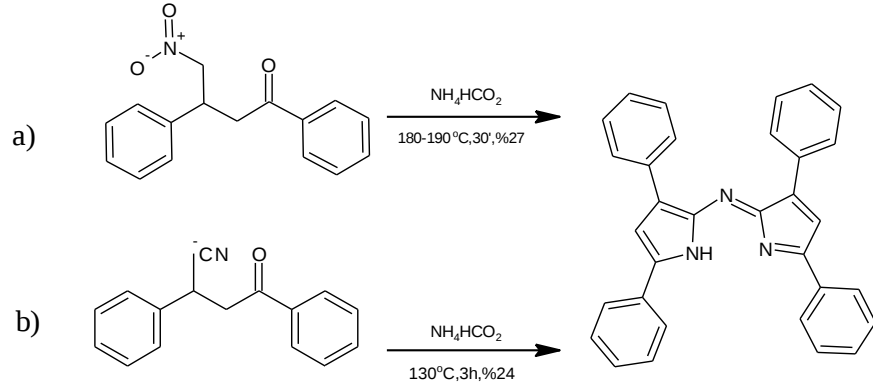
Donör ve akseptör birimlerinin konjuge edilmiş bir bağlayıcı sistemle veya doğrudan bağlanmasıyla, aralarındaki mesafenin en fazla 1 nm olduğundaki orbital eşleşmesi üzerinden gerçekleşen enerji transferidir (Dexter 1953). Orbital eşleşmesi ile uyarılmış donör grubunun LUMO'sundaki elektron, akseptörün LUMO'suna aktarılır. Akseptörün HOMO'sundaki elektron da donörün HOMO'suna aktarılır (Şekil 2.10). Bunun sonucunda da bir ışıma gözlenmez (Şekil 2.8).



2.3 Azadirometen Ligandı ve Sentezi

Azadirometenler 1943 yılında ilk kez M. Rogers tarafından rapor edilmiştir.

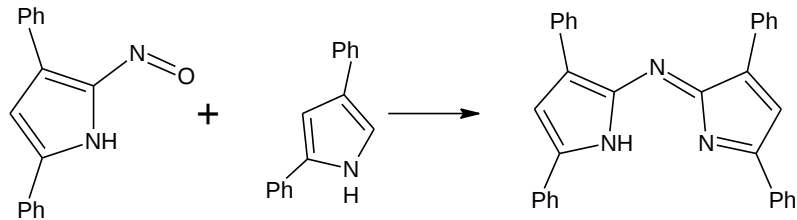
Burada çözücüsüz ortamda 4-nitro-1,3-fenilbütan-1-on bileşiğinin, amonyum format ile ısıtılması sonucunda ortaya çıkmıştır (Şekil 2.11.a). Aynı ürün, 4-okso-2,4-difenilbutannitril kullanıldığında da elde edilmiştir (Şekil 2.11.b).



Şekil 2.11 Azadipirometen bileşiğinin sentez yöntemi

Rogers bu yeni bileşiğin, mavi renkte önemli bir pigment olan ftalosiyaninlerle bağlantılı yeni bir kromoforik sistem olduğunu düşünmüştür. Ancak ftalosiyaninler oldukça fazla kullanıldıklarından dolayı, bilim insanları belli bir süre azadipirometen ligandlarına yeterince ilgi göstermemişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin optik özelliklerinin porfirin ve dipirometene benzerlik göstermesiyle yeniden ilgi odağı haline gelmiştir (O'Shea ve Ge 2016).

Azadipirometen ligandlarının sentezi için pirol ve pirol türevleri de kullanılabilir. Burada genellikle simetrik olmayan azadipirometenler elde edilir. Bu amaçla 2,4-diaril piroller, 5-nitrozo türevlerine dönüştürülür ve ardından ikinci bir pirol molekülüyle kondenzasyona sokulur (Gallagher vd. 2005, Loudet vd. 2008). Eğer ikinci pirol, ilk pirol ile aynı ise simetrik, farklı ise ansimetrik azadipirometenler oluşur.



Şekil 2.12 Pirol moleküllerinden azadipirometen sentezi

Ancak 2,4-diarilpirollerin sentezi hem çok zor hem de uzun zaman almaktadır. Bu nedenle; başka bir sentez yöntemi daha geliştirilmiştir. Bu yöntem en yaygın sentez

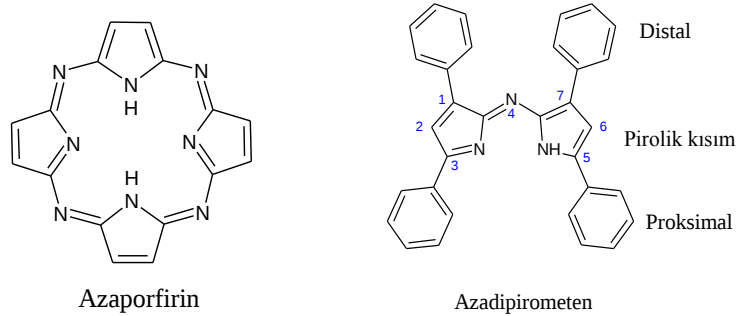
yöntemidir. Birinci basamakta çeşitli benzaldehit ve asetofenon türevlerinin Claisen-Schmidt kondensasyonu sonucunda karşılık gelen kalkon türevleri hazırlanır. Bu ara basamağının ardından, Michael katılması ile kalkonlara nitrometan katılır. Ardında da istenen azadipirometene dönüştürülmesiyle sentez devam eder (Loudet vd. 2008). Çözücü olarak ve saflaştırma basamağında genellikle alkol kullanılır. Bu sayede hem verim yükselir hem de basamaklar daha kolay gerçekleşir (Chanawanno vd. 2015).

Sentez açısından porfirinlerde olan düşük verimli makrosiklizasyon basamakları ve zor saflaştırılma basamakları gözlenmez. Bu da sentez için oldukça faydalıdır (Bessette vd. 2014).

2.3.1 Azadipirometen ligandlarının yapısal özellikleri

Azadipirometen ligandlarının en küçük birimi, yapısında dört fenil grubu bulunduran tetraarilazadipirometenlerdir.

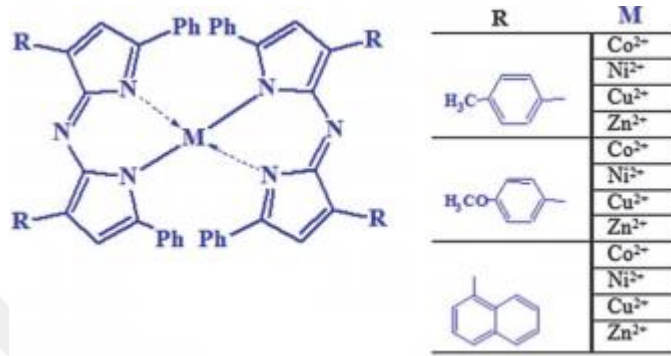
Dipirometen çekirdeğinin 1 ve 7 konumları distal, 3 ve 5 konumları ise proksimal bölgeler olarak adlandırılır. Proksimal ariller merkeze yakın ve asetofenon türevlerinin aril grubundan kaynaklanır. Distal ariller merkezden uzak ve de bir aromatik aldehitten kaynaklanır (Carreira ve Zhao 2006).



Şekil 2.13 Azaporphin ve Azadipirometen yapısı

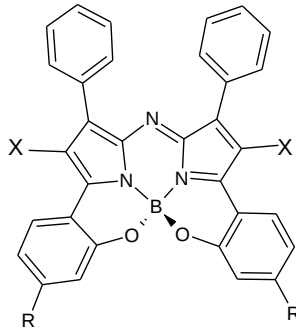
Bu ligandlar azaporfirinlerin yarısı olarak kabul edilir ve periyodik tabloda bulunan elementlerin pek çoğu ile kompleks oluşturur (Chanawanno vd. 2015).

Bu ligandlar geçiş metal katyonlarıyla (2:1) ligand-metal türü kompleksler oluşturur (Akhüseyin vd. 2016), (Şekil 2.14) .



Şekil 2.14 Ligand-metal kompleksler

Azadipirometen ligandlarının proksimal konumundaki fenil halkalarının orto konumunda donör gruplar bulunması halinde bu atomlarla koordinasyona girerek, koordinasyon sayısını arttırabilir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 Üçlü koordinasyon azadipirometen bor kompleksi

Azadipirometen ligantlarının kristal yapısı incelendiğinde merkezindeki iki pirol halkasının düzlemsel yapıda olduğu; proksimal ve distal aril gruplarının ise bu düzlem ile aynı düzlemde olmadığı görülmüştür.

2.3.2 Azadipirometen ligandlarının optik özellikleri

Azadipirometenler, dipirometen ve porfirin ligandlarına benzer optik özelliklerini güçlü göstermektedir.

Bunların soğurma bandları, dipirometen ile karşılaştırıldığında 50 nm daha kırmızı bölgededir. Bunun nedeni, meso konumunda karbon atomu yerine azot atomunun bulunmasıdır.

Azadipirometen ligandlarında bulunan aril grupları üzerinde bulunan süstitüentler, bu ligandların fotofiziksel özelliklerinde önemli bir değişikliğe neden olmaktadır. Ancak bu ligandların komplekslerinin fotofiziksel özellikleri süstitüentlere bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir (Gorman vd. 2004, Gao vd. 2012, Bessette vd. 2014).

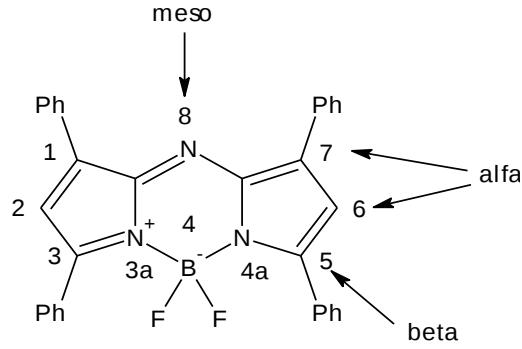
2.4 Aza-BODIPY Bileşikleri

Aza-BODIPY bileşikleri, azadipirometen ligantlarının $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ bileşiği ile kompleksleştirilmesiyle oluşur. Bu kompleksler ilk kez 1994 yılında Allik ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Çekirdeğinde dört fenil grubu bulunduran bileşiğin 695 nm civarında emisyon yaptığı bulunmuştur. Bu emisyon dalga boyu BODIPY'lerle kıyaslandığında belirgin olarak kırmızıya kaymaktadır (Loudet vd. 2008).

O'Shea ve grubunun 2000'li yılların başında yapmış olduğu çalışmalar Aza-BODIPY bileşiği üzerindeki çalışmalara ivme kazandırmıştır (Killoran vd. 2002).

2.4.1 Aza-BODIPY bileşiğinin adlandırılması ve numaralandırılması

Aza-BODIPY bileşikleri genel olarak IUPAC sistemine göre adlandırılır. Buna ilave olarak geleneksel adlandırma sistemi de kullanılır. Buna göre 8- konumu meso; 6, 7 ve 1, 2 konumları α ; 3, 5 konumları β olarak adlandırılır (Şekil 2.16).



Bor diflorür [3,5-bis(4-fenil)-1H-pirol-2-il]-3,5-bis(4-fenil)pirol-2-iliden]amin

Şekil 2.16 Aza-BODIPY bileşiklerinin adlandırılması

2.4.2 Aza-BODIPY bileşiklerinin genel özellikleri

Aza-BODIPY bileşikleri suda çözünmeyen, koyu mavi renkte ve yüksek erime noktasına sahip boyar maddelerdir. Bu moleküller ortamın pH değerine karşı oldukça stabildir. Güçlü absorpsiyon, emisyon yapabilme özelliklerine sahiptirler. Floresans özellikleri yapılarındaki modifikasyonla değiştirilebilmektedir (McDonnell vd. 2005).

2.4.3 Aza-BODIPY bileşiklerinin optik (fotofiziksel) özellikleri

2.4.3.1 Absorpsiyon özellikleri

Aza-BODIPY bileşikleri güçlü absorpsiyon özelliklere sahiptir. Bu bileşiklerin absorpsiyon dalga boyları yakın kızıl ötesi bölgesindedir. Bunun yanında Aza-BODIPY bileşikleri 70.000-160.0000 arasında yüksek molar absorpsiyon katsayısına (ϵ) ve floresans kuantum verimine sahiptir.

Aza-BODIPY bileşiklerinin absorpsiyon dalga boyu, benzer BODIPY bileşiklerinin absorpsiyon dalga boyu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 nm kadar daha kırmızıya kaymıştır. Bu kaymanın nedeni, BODIPY bileşiğinin meso konumundaki karbon atomunun azot atomu ile yer değiştirmesidir. Yapılan hesaplamalarda bu değişim ile daha elektronegatif olan azot atomu, Aza-BODIPY bileşiklerinin LUMO enerji

seviyesini düşürmüştür. HOMO enerji seviyesine ise çok az etki etmiştir (Joshua vd. 2016).

LUMO enerji seviyesinin düşmesiyle Aza-BODIPY bileşiklerinin HOMO-LUMO enerji aralığı azalır. Bu sayede uyarılan temel haldeki elektronun, bir üst uyarılmış enerji seviyesine geçmesi ($S_0 \rightarrow S_1$) daha düşük enerjiyle gerçekleşir.

Aza-BODIPY bileşiklerinin absorpsiyon dalga boyu, çekirdeğine (1, 7, 3, 5) bağlanan aril gruplarındaki elektron verici veya elektron çekici fonksiyonel gruplara bağlıdır. Elektron salıcı gruplar absorpsiyon bandını kırmızıya kaydırırken; elektron çekici gruplar maviye kaydırır. 1, 7 ve 3, 5 konumlarının etkileri karşılaştırıldığında hem elektron çekici hem de elektron salıcı sübstitüentler, 3, 5 konumunda bulunması halinde dalga boyunun değişmesi konusunda daha etkilidir.

Aza-BODIPY bileşiklerinin 2, 6 konumlarına bağlanan elektron çekici ve salıcı gruplar absorpsiyon bandını maviye kaydırır. Özellikle bu etki elektron salıcı ve konjüge grup içeren sübstitüentlerde daha fazladır

2.4.3.2 Floresans (emisyon) özellikleri

Bu bileşiklerin floresans dalga boyları yakın kızıl ötesi bölgesindedir. Bunun nedeni de bu bileşiklerin HOMO-LUMO bant aralığının azalması olarak bilinir.

Aza-BODIPY bileşiklerinin emisyon özelliklerini, absorpsiyon özelliklerindeki gibi aril sübstitüe gruplar ve bunların bağlı olduğu konumlar etkiler. Özellikle 3, 5 konumlarının emisyon özellikleri üzerindeki etkisi 1, 7 konumuna göre daha fazladır. Bu bileşiklerin çekirdeğine doğrudan bağlanan elektron salıcı gruplar, floresans kuantum verimini düşürür ve emisyon şiddetini molekül içi yük aktarım mekanizması ile sönmletirler. Elektron salıcı grupların çekirdeğe uzak veya tek bağlarla bağlanması halinde, uzaktan elektron aktarımı ile de emisyon şiddetini azaltırlar.

Çekirdeğe doğrudan bağlanan elektron çekici gruplar da floresans kuantum verimini azaltmaktadır.

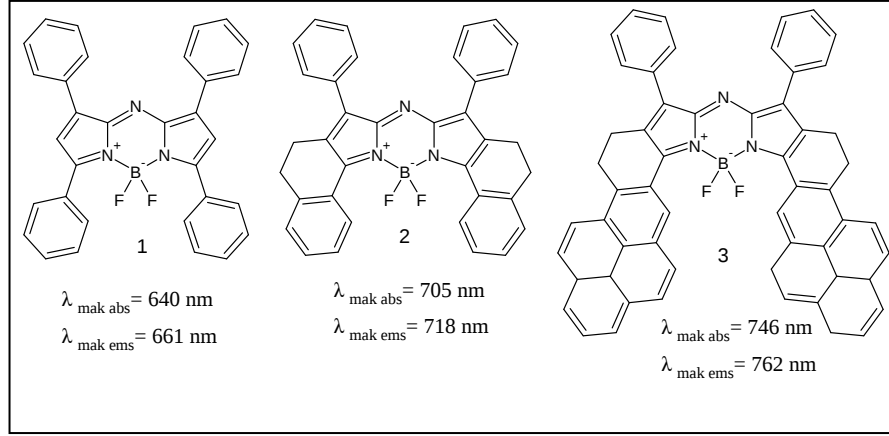
2.4.4 Aza-BODIPY bileşiklerinin fotofiziksel özelliklerine etki eden faktörler

Aza-BODIPY bileşiklerinin yakın kızıl ötesi bölgesinde absorpsiyon ve floresans yapması, yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahip olması hücre görüntüleme sistemi, fotodinamik terapi vb. uygulamalarda kullanılması için önemlidir. Bu nedenle Aza-BODIPY bileşiklerinin fotofiziksel özelliklerinin geliştirilmesi son yıllarda daha da önem kazanmıştır. Bu amaçla Aza-BODIPY bileşiklerinin yapısındaki değişiklikler ile bu moleküllerin fotofiziksel özellikleri ayarlanabilir.

2.4.4.1 Rijit yapı ve konjugasyon etkisi

Aza-BODIPY bileşiklerinin rijit hale gelmesi ve bu bileşiklere konjüge grupların bağlanması absorpsiyon ve floresans bantlarının kırmızıya kaydırılmasında çok etkilidir. 2015 yılında Jiang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu etkiler araştırılmıştır. Bu çalışmada Aza-BODIPY bileşiklerinin proksimal (3, 5 konumları) aril gruplarının dönmesi engellenecek şekilde rijit 2 bileşiği; hem rijit yapılı hem de konjüge piren grubu içeren simetrik 3 bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.17). Dönme engeli bulunmayan 1 bileşiği ile bu bileşiklerin absorpsiyon ve floresans dalga boyları karşılaştırılmıştır. Buna göre sadece rijit yapılı 2 bileşiğinde absorpsiyon ve emisyon dalga boyları sırayla 65 nm ve 57 nm kırmızıya; hem rijit yapılı hem de konjüge grup içeren 3 bileşiğinde absorpsiyon ve emisyon dalga boyları ise 106 nm ve 101 nm kadar kırmızıya kaymıştır.

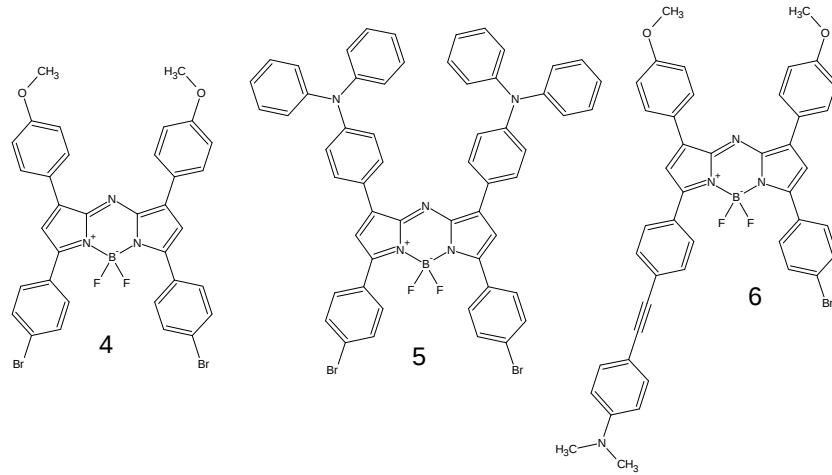
Yapılan yoğunlu fonksiyon teorisi (DFT) hesaplamaları sonucunda 3 bileşiğinin $S_0 \rightarrow S_1$ (HOMO-LUMO) bant aralığının 746 nm olduğu hesaplanmıştır (Jiang vd. 2015).



Şekil 2.17 Rijit yapıli Aza-BODIPY bileşikleri

2.4.4.2 Yan grup etkisi

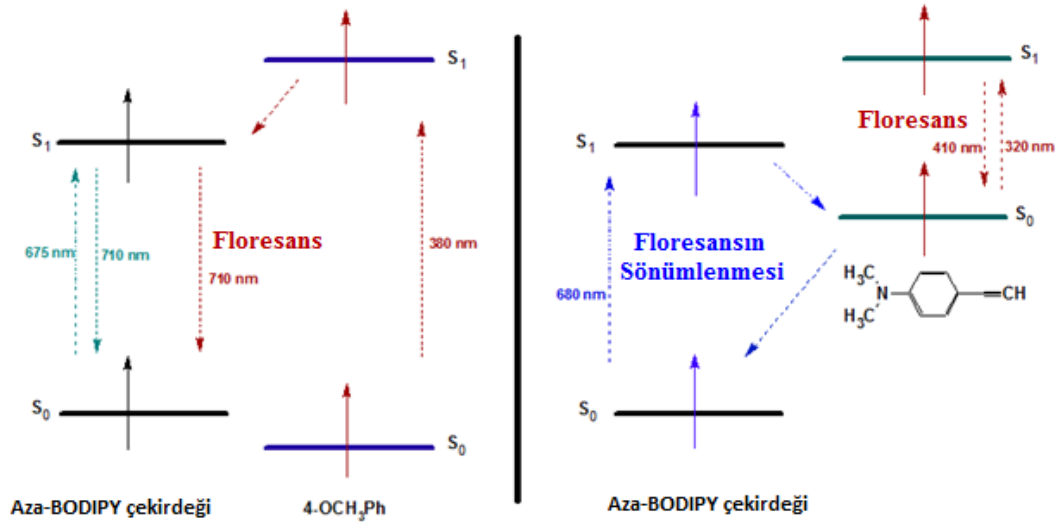
Aza-BODIPY bileşiklerine bağlanan yan grup etkisi grubumuz tarafından incelenmiştir. Buna göre Aza-BODIPY çekirdeğinin 1, 7 konumlarına bağlanan elektron donörü gruplar ve konjügasyon (Şekil 2.18), absorpsiyon dalga boyunu kırmızıya kaymıştır. Bunlar içinde daha güçlü donör özelliğe sahip trifenilamin bağlı bileşikte daha fazla kırmızıya kayma gözlenmiştir (Tekin vd. 2013) .



Şekil 2.18 Elektron salıcı grup taşıyan Aza-BODIPY bileşikleri

Aynı bileşiklerin floresans özellikleri incelendiğinde 1, 7 konumlarında metoksi grubu bağlı bileşikte floresans gözlenmiş ancak; daha güçlü elektron verici grup trifenilamin

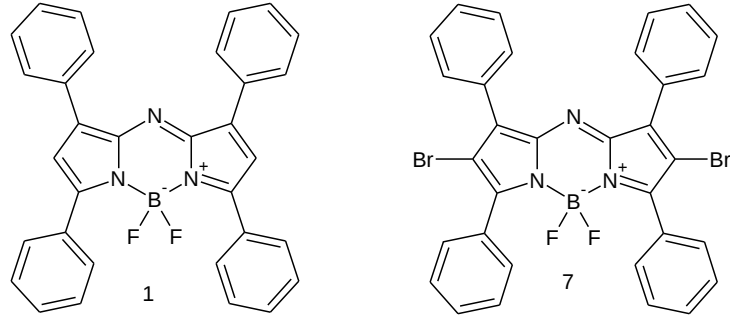
bağlı bileşikte floresans gözlenmemiştir. Bunun nedeni trifenilaminde bulunan azot atomunun, üzerindeki elektron çiftini Aza-BODIPY çekirdeğine aktarmasıdır. Bu yük aktarımı nedeniyle floresans sönümlenmiştir. Burada trifenilamin grubunun HOMO enerji düzeyi çekirdeğin HOMO-LUMO enerji düzeyleri arasında kalmıştır. Bu durumu detaylı aydınlatmak için diğer bir bileşikte (Şekil 2.18 6 no'lu bileşik) elektron salıcı grubunun floresans üzerine etkisi 3- konumuna 4-etenil-N,N-dimetilanilin grubu bağlanmasıyla floresans sönümlendiği açıklanmıştır. Bu sönümlenmenin mekanizması şekil 2.19'da gösterilmiştir (Tekin vd. 2013).



Şekil 2.19 Floresans sönümlenme mekanizması

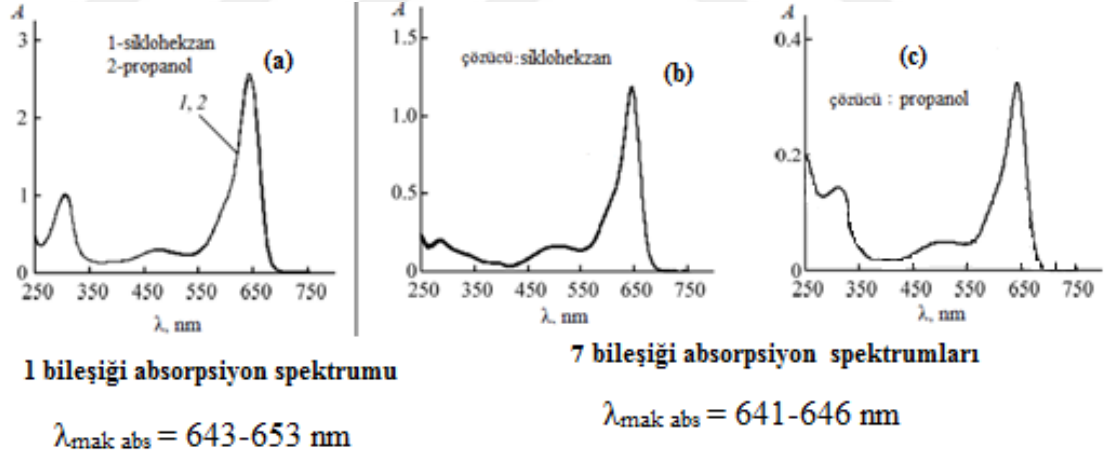
2.4.4.3 Fotofiziksel özelliklere çözücü etkisi

Aza-BODIPY bileşiklerinin absorpsiyon dalga boyuna çözücünün etkisi 2015 yılında Dudina ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. İncelemeler farklı organik çözücüler içerisinde 1 ve 7 bileşikleri için yapılmıştır (Şekil 2.20).



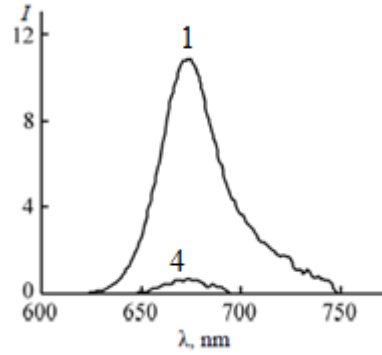
Şekil 2.20 Çözücü özellikleri karşılaştırılan Aza-BODIPY bileşikler

Şekil 2.21’de bulunan a, b ve c spektrumlarında görüldüğü gibi her iki bileşik için tüm çözücülerde benzer güçlü bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir. Polar çözücü propanol ile apolar çözücü sikloheksan içerisindeki bileşiklerin absorpsiyon dalga boyu karşılaştırılmıştır. Polar çözücü içerisindeki absorpsiyon dalga boyuna göre, apolar çözücü içerisinde absorpsiyon dalga boyu 1 bileşiğinde 4 nm kadar maviye; 7 bileşiğinde ise 5 nm kadar kırmızıya kaymıştır.



Şekil 2.21 Absorpsiyon spektrumları

Floresans spektrumları incelendiğinde her iki bileşik için tek pik olarak gözlenmiştir (Şekil 2.22). Bunun yanında 1 bileşiğin floresans olması daha fazladır (Dudina vd. 2015).



Şekil 2.22 Bileşiklerin floresans spektrumu

2.4.5 Aza-BODIPY bileşiklerinin reaksiyonları

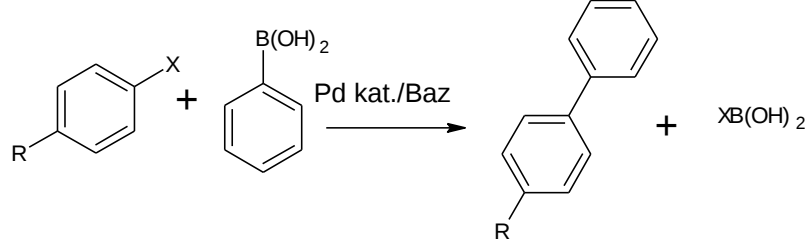
2.4.5.1 Suzuki-Miyaura yer değiştirme reaksiyonu

Alkenlere ve alkinlere BH_3 katılmasıyla elde edilen organoboranların en önemli reaksiyonu; bir aril halojenürle paladyum katalizörlüğünde ve bir baz varlığında karbon-karbon eşleşmesini sağlayan Suzuki-Miyaura yer değiştirme tepkimesidir. 1979 yılında Akira Suzuki ve Miyaura tarafından bulunan bu önemli tepkime, 2010 yılında Nobel ödülünü kazandırmıştır.

Organoboran bileşiklerinin rahatlıkla hazırlanması, ucuz olması, ılımlı reaksiyon koşullarına sahip olması, çevre dostu olması, birçok fonksiyonel gruba karşı uygunluğu ve yüksek stereoseçiciliği bu reaksiyonun önemli faydalarıdır.

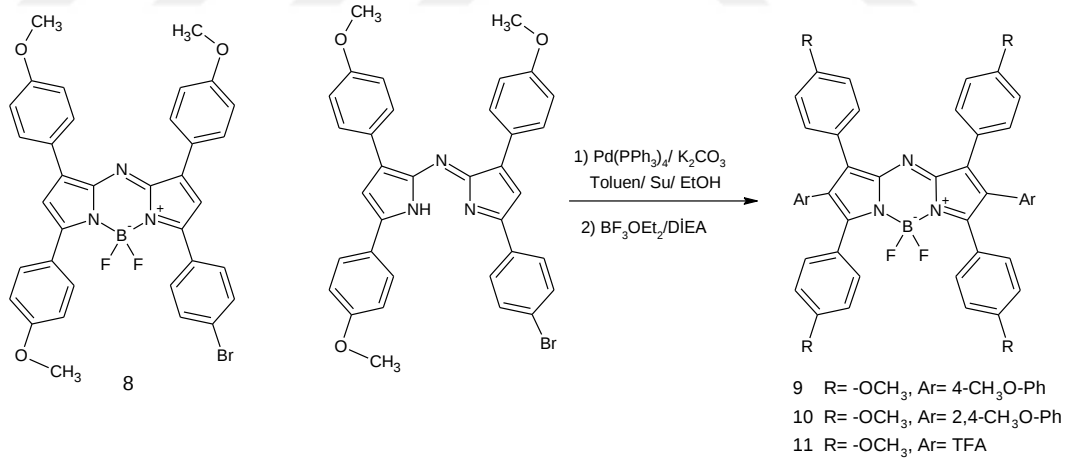
Suzuki-Miyaura reaksiyonu için çeşitli bazlar, katalizörler ve çözücüler denenmiştir. Brom süstitüe aril bileşiklerinin reaksiyonu için K_2CO_3 bazı, paladyum katalizörü, aril boronik asit ile 1,2-dimetoksietan-su karışımı en iyi reaksiyon şartları olarak bulunmuştur. Ancak bu ortam şartları Aza-BODIPY bileşikleri için geçerli olmamıştır. Deneyler sonucu Aza-BODIPY bileşikleri için en uygun yöntemde; önce beş dakika süreyle argon gazı geçirilerek oksijen uzaklaştırılmış ve ardından K_2CO_3 bazı yerine Na_2CO_3 kullanılmıştır. Çözücü karışımı olarak ise, THF/Toluen/Su (1:1:1) karışımı

kullanılmıştır. Tepkime 80 °C’de ısıtılmasıyla bu reaksiyon Aza-BODIPY bileşikleri için gerçekleştirilmiştir (Khan vd. 2014).



Şekil 2.23 SuzukiMiyaura tepkimesinin şematik gösterimi

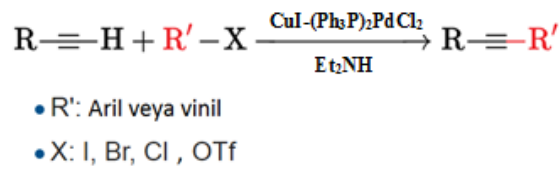
Grubumuzun yaptığı çalışmada 8 ansimetrik Aza-BODIPY bileşiğinin 5- konumundaki p-bromofenil grubu Suzuki-Miyaura eşleşme ile şekil 2.24’deki 9, 10 ve 11 bileşiklerine çevrilmiştir. Bu reaksiyon sayesinde konjügasyon artmış ve sırayla absorpsiyon dalga boyları 12, 11, 18 nm; emisyon dalga boyları 15, 19 ve 21 nm kırmızıya kaymıştır (Yılmaz 2016).



Şekil 2.24 Suzuki-Miyaura tepkimesi ile elde edilen Aza-BODIPY bileşikleri

2.4.5.2 Sonogashira reaksiyonu

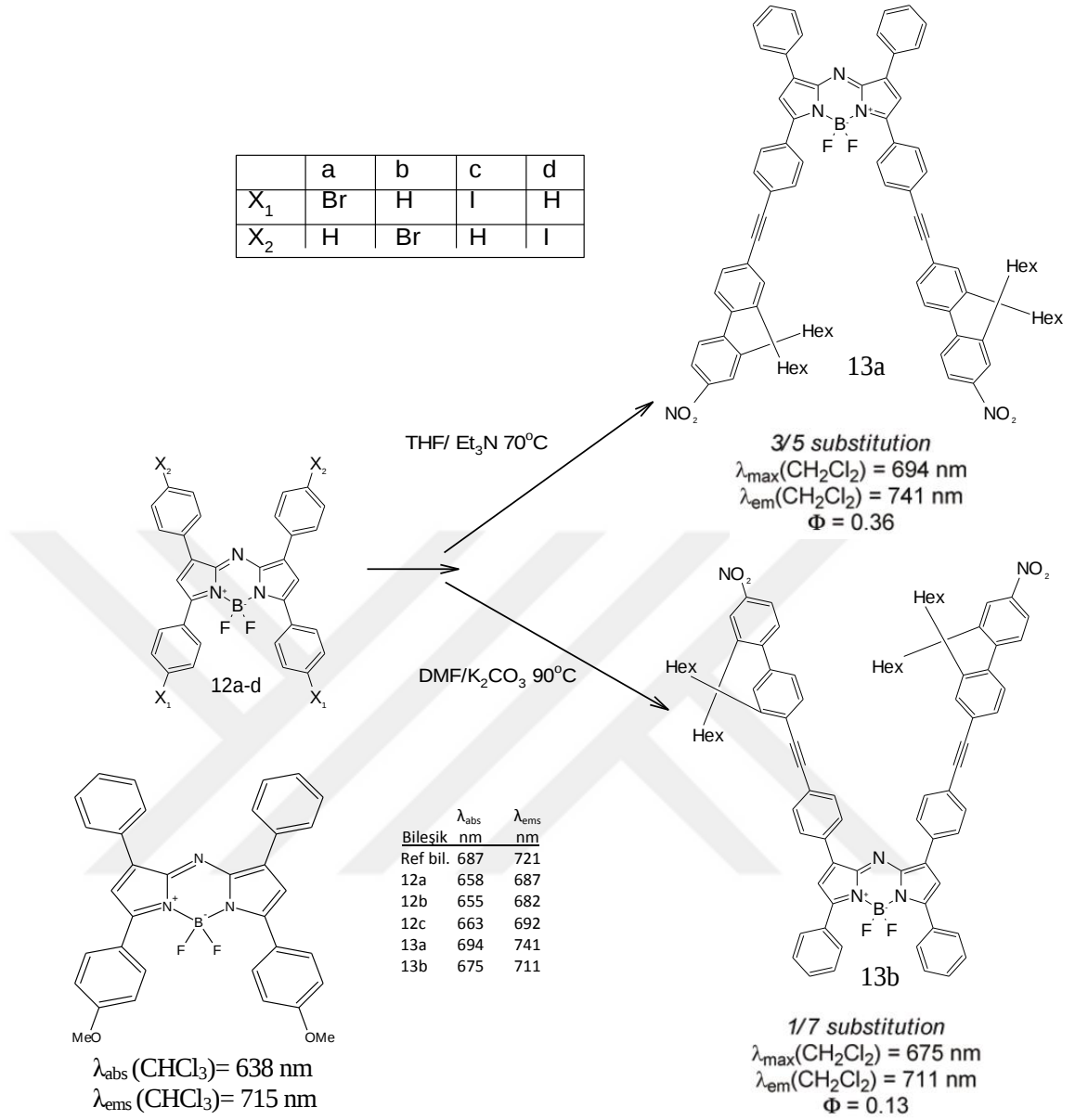
Sonogashira reaksiyonu süstitüe aril alkinlerin sentezi için organik sentezde kullanılan bir çapraz bağlama reaksiyonudur. Süstitüe aril veya vinil halojenürle bir uç alkinin amin içerisinde Pd katalizörü veya Cu yardımcı katalizörü kullanılarak elde edilir.



Şekil 2.25 Sonogashira tepkimesinin reaksiyon şeması

Bu konuyla ilgili ilk çalışmalar birbirinden bağımsız olarak 1975 yılında Heck ve Cassar tarafından yapılmıştır. Heck prosedürü alkenlerin paladyum katalizli arilasyon veya alkenilleme için bilinen Mizoroki-Heck reaksiyonuna dayanan ve katalizör olarak fosfan-paladyum kompleksi, baz ve çözücü olarak trietilamin veya piperidin kullanmıştır. Cassar ise çözücü olarak DMF ve baz olarak sodyum metoksit ve fosfan-paladyum katalizörü kullanmıştır. Her iki yöntem de, genel olarak (100 °C'ye kadar) yüksek sıcaklık gerekir. Aynı yıl, Sonogashira ve Hagihara tarafından bakır (I) iyodürün katalitik eklenmesiyle reaksiyon büyük ölçüde hızlandırılmıştır. Böylece oda sıcaklığında alkinilasyon sağlanmıştır. Bu nedenle, Sonogashira Hagihara yöntemi aril ya da alkenil halojenürlerin alkinilasyonu için en popüler yöntem haline gelmiştir (Chinchilla ve Nájera 2007).

Aza-BODIPY bileşikleri için bu reaksiyon 2011 yılında Quentin ve çalışma grubu tarafından sentezlenmiştir. 12a-c bileşiklerinden çıkılarak, konjügasyon artırılarak 13a ve 13b bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2.26) . Konjügasyonun artmasıyla absorpsiyon ve floresans dalga boylarında önemli derecede kırmızıya kayma olmuştur. Ayrıca proksimal konumdaki konjügasyon artışının etkisi distal konuma göre fazladır (Quentin vd. 2011).

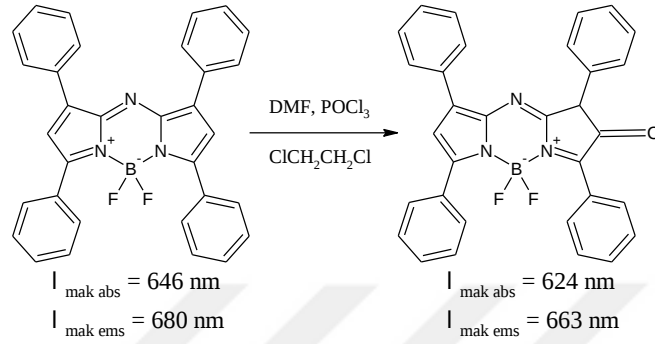


Şekil 2.26 Sonogashira reaksiyonu ile elde edilen Aza-BODIPY bileşikler

2.4.5.3 Wills-Mayer reaksiyonu

2009 yılında Jiao ve çalışma grubu, geri soğutucu altında ve 1, 2-dikloreten içerisinde aşırı miktarda DMF/POCl₃ kullanılarak BODIPY bileşikler için Vilsmeier-Haack reaksiyonu uygulamışlardır. BODIPY çekirdeğinin β -konumunun formillenmesi için yapılan bu deney, yüksek verimle başarıyla sonuçlanmıştır.

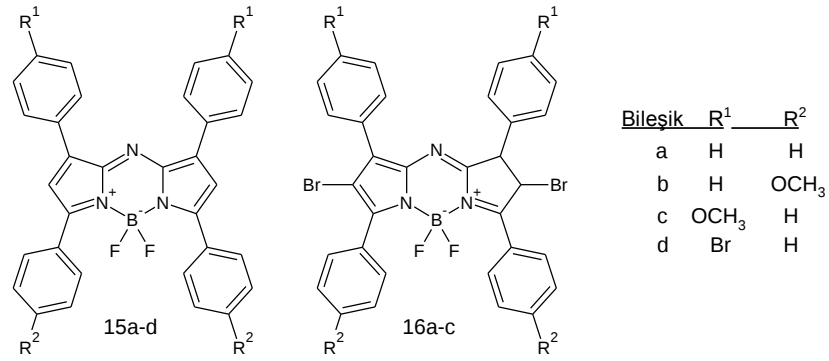
Aynı reaksiyon aza-BODIPY bileşiği 1 için de denenmiştir. Deney sonucu Aza-BODİPY çekirdeğinin sadece 6- pozisyonundan formillendiği (14) bulunmuştur. Formillenme sonucu absorpsiyon dalga boyu 22 nm kadar mavi bölgeye kaymıştır (Jiao vd. 2009), (Şekil 2.27).



Şekil 2.27 Aza-BODIPY bileşiklerinde Wills-Mayer reaksiyonu

2.4.5.4 Halojenlenme

Aza-BODİPY bileşiklerinin 2, 6 konumlarına, brom veya iyot halojenleri eklenmesiyle, absorpsiyon dalga boyu mavi bölgeye kaymaktadır (Gorman vd. 2004).



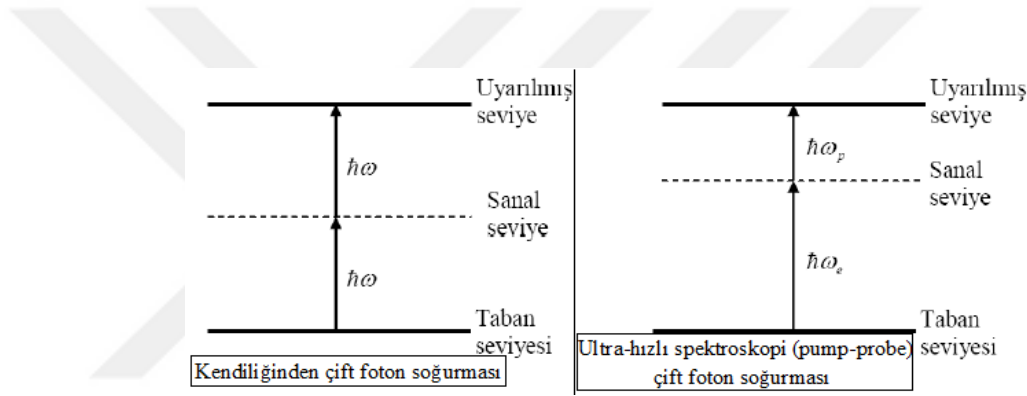
Şekil 2.28 Bromlama ve iyotlama reaksiyonları

Şekil 2.28'te 15a-c ile 16a-c türevleri, 1 bileşiği ile karşılaştırıldığında absorpsiyon dalga boylarında 7 ile 16 nm arasında bir maviye kayma görülmüştür. Ağır atom etkisi olarak bilinen olay aynı zamanda floresansın sönümlenmesine de neden olmuştur.

2.5 İki Foton Soğurma

İki foton soğurması (TPA); gelen ışık demetinden iki fotonun kendiliğinden soğurulmaları sonucu sistemin taban seviyesinden bir üst seviyeye geçişini içerir. Tek foton soğurması yalnızca gelen fotonun enerjisine bağlı iken; iki foton soğurması hem enerjiye hem de şiddete bağlıdır.

İki foton soğurma olasılığı teorisi 1931 yılında Göppert-Mayer tarafından öne sürülmüştür (Göppert 1931). Teorinin deneysel olarak doğrulanması lazerin keşfiyle, ilk kez 1961 yılında Kaiser ve Garrett tarafından yapılmıştır.



Şekil 2.29 İki foton soğurma

İki foton soğurma şekil 2.29’da görüldüğü gibi iki şekilde açıklanır. Kendiliğinden iki foton soğurmada, ω frekansında salınan, aynı optik alandan iki fotonun yaklaşık olarak rezonansa (2ω) geçişini sağlayan soğurmadır. İkinci durumda, ω_e ve ω_p frekanslarına sahip iki alandan birer foton soğurularak yaklaşık olarak $\omega_e + \omega_p$ ile rezonansta olan geçiş sağlanır. Bu durumdaki ilk alan (e alt indisli olan) pompa veya uyarma ışını, ikincisi ise (p alt indisli olan) pompa ışınına göre geciktirilmiş diğer bir ışın (probe) olarak düşünülebilir. Her iki durumda, aradaki seviye sanaldır. Bu yüzden iki fotonun eş zamanlı olarak soğurulması gerekmektedir. Bu olayın olabilmesi için de birim zamanda birim yüzeyden çok sayıda foton geçmelidir ki bu da şiddetin yeterince yüksek olması gerektiğinin bir ifadesidir.

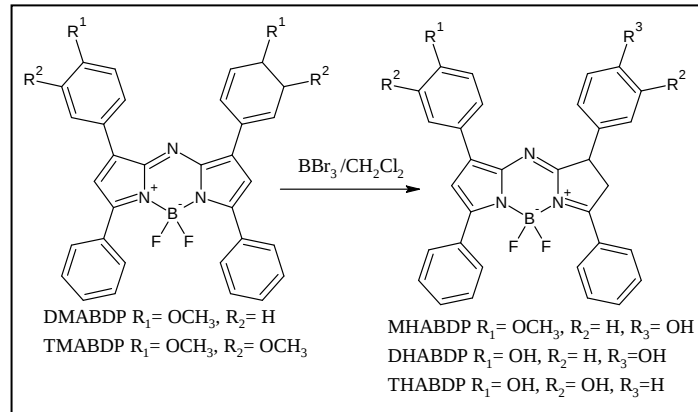
$$\sigma_2 = h\nu\beta/(N_A d_0 \times 10^{-3})$$

Soğurma tesir kesiti (σ_2), foton soğurulma olasılığını veren bir ifadedir. Birimi $\text{cm}^2 \cdot \text{s} / \text{foton dur}$. İki foton soğurmasının ilk teorisini ortaya koyması nedeniyle iki foton soğurma tesir kesiti Goeppert- Mayer (GM) biriminde verilir (Göppert 1931). N_A , avagadro sayısı; d_0 , molar derişim; β , iki foton soğurma katsayısıdır.

Küçük bir σ_2 değerine sahip bir molekülde iki foton soğurma olması için; yüksek yoğunluklu lazer titreşimlerine gerek vardır ki bu da örneğe zarar verebilir. Bu nedenle yüksek σ_2 değerine sahip materyaller pratik uygulamalar için gereklidir. Bu materyaller fotodinamik soğurma, fotokatalitik organik reaksiyonlar, iki foton uyarmalı floresans mikroskobu, optik data depolama vb. uygulamalarda kullanılır (Yılmaz 2016).

Bu uygulamalar için kullanılan bileşiklerden biride yakın kızıl ötesinde soğurma yapan Aza-BODIPY maddeleridir. Özellikle 800-1000 nm arasında, tanı koymak için hücre görüntüleme sistemlerinde ve optik sınırlama ve veri depolama alanlarında kullanılması için 1200-1600 nm arasındaki telekominükasyon dalga boylarında çalışmalarının yapılabileceği düşünülmüştür (Yılmaz 2016).

Grubumuzun 2012’de yapmış olduğu çalışmada, telekominükasyon dalga boyunda süstitüentlerin elektron verme özelliklerine göre değişen iki foton soğurma özellikleri araştırılmıştır (Şekil 2.30). Bu amaçla fenil halkasının orto ve meta konumlarında metoksi ve hidroksi bulunan aza-BODIPY bileşikleri ve bu bileşiklerin fenolat formları elde edilmiştir.

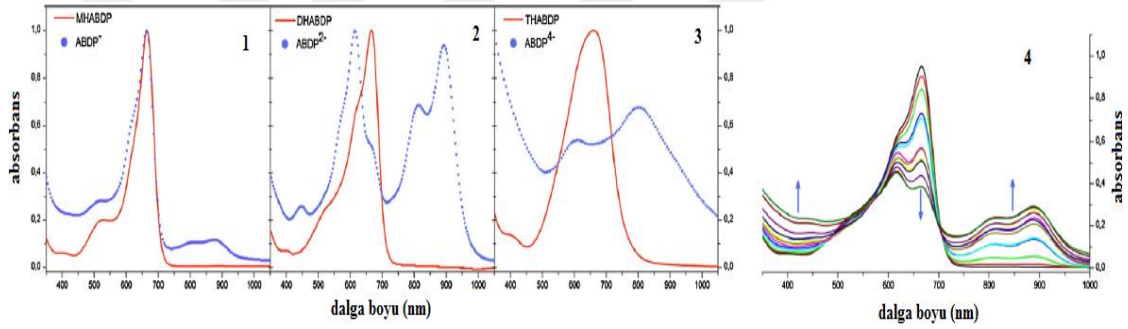


Şekil 2.30 Telekominükasyon dalga boyunda çalışılan Aza-BODIPY bileşikleri

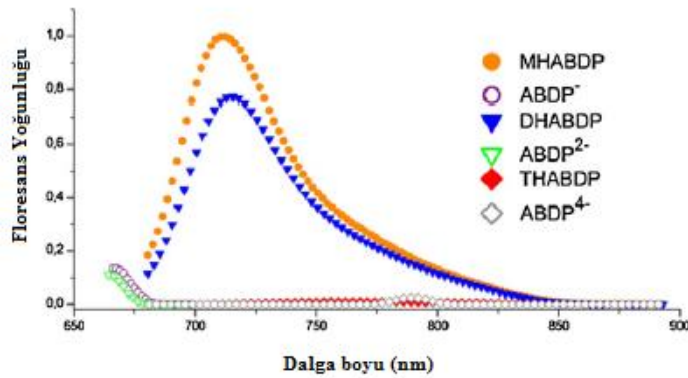
Sentezlenen bileşiklerin absorpsiyon spektrumları incelendiğinde; fenolat forma geçiş sırasında maksimum absorpsiyon yoğunluklarında bir azalma gözlenirken; 500 nm altında ve 700 nm üzerinde geniş iki yeni absorpsiyon piki gözlenmiştir (Şekil 2.31).

Floresans spektrumları incelendiğinde de THABDP ve bileşiklerin fenolat formları için floresans gözlenmemiştir (Şekil 2.32). Bunun; güçlü elektron verici grupların sebep olduğu molekül içi yük transferinden kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır.

Fenolat forma geçişte 700 nm üzerinde gözlenen yeni absorpsiyon bandı da molekül içi yük transferine karşılık gelmektedir. Ultrahızlı pompa gözlem spektroskopisi deneyleri ile de bu sonuç desteklenmiştir.

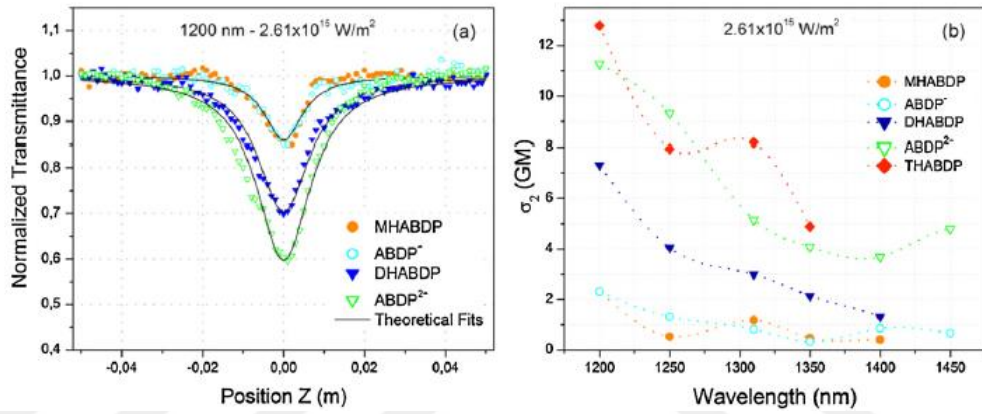


Şekil 2.31 Bileşiklerin absorpsiyon spektrumları



Şekil 2.32 Bileşiklerin floresans spektrumu

Bu bilgiler doğrultusunda, iki foton soğurma özellikleri açık-yarık Z-taraması tekniği ile incelenmiştir (Şekil 2.33.a). Yapılan çalışmada, metoksi grubunun zayıf elektron verme gücünden dolayı DMABDP ve TMABDP’de iki foton soğurma özelliği gözlenmemiştir. MHABDP, DHABDP ve THABDP örneklerinde ise elektron verme gücünün artmasıyla σ_2 değerleri artmış ve geniş spektral aralıkta (1200-1450 nm) iki foton soğurma özelliği göstermişlerdir (Şekil 2.33.b). Fenolat formda elektron verme özelliği arttığından dolayı daha fazla iki foton soğurma özelliği göstermişlerdir. Bu sonuçlar da molekül içi yük yoğunluğunun iki foton soğurma üzerindeki etkisini göstermiştir (Küçüköz vd. 2012).



Şekil 2.33 Bileşiklerin açık-yarık Z-taraması

2.6 Fotodinamik Terapi

2.6.1 Singlet oksijen ve ağır atom etkisi

Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından olan kanser hastalığının tedavisi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar; cerrahi, vücutta yan etkilere neden olan kemoterapi ve radyoterapi yöntemleridir. Bunlara ek olarak son yıllarda fotodinamik terapi alternatif yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntem zararsız bileşenler içeren yeni bir teşhis ve tedavi yöntemidir.

Fotodinamik terapi 1960’lı yıllarda, tıp öğrencisi Oscar Raab tarafından kanser tedavisi için uygulanmıştır. Buna göre; infusoria olarak bilinen küçük sucul canlıların akridin ve

ışığın varlığında öldüğünü gözlemlemiştir. 1993 yılında Herman Von Tappeiner ve A. Jezionek, eozin boyar maddesi ve ışık kullanarak deri tümörlerini tedavi etmeye çalışmışlardır. Bu işlemi de fotodinamik terapi olarak adlandırmışlardır (Çakmak 2013). 1942 yılında Auler ve Banzer, insan ve hayvanlarda sistemik hematoporfirin ve UV ile tümör tedavisi üzerinde araştırma yapmışlardır. İlk kez tümör tedavisinde kullanımı ise 1978 yılında gerçekleşmiştir. 1990 yılında Avustralyalı Kennedy ve arkadaşları, ilk kez yerel amino levülinik asit (ALA)'yı kullanarak deri tümörlerini tedavi etmişlerdir. Tedavi yöntemi ilk kez 1995 yılında özefagus (yemek borusu) kanseri için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay almış, deri hastalıkları alanında ise ilk kez 1999 yılında FDA'dan onaylanmıştır (Kutlubay 2011).

Daha sonraki yıllarda da Birleşik Devletler'de, Japonya'da ve Avrupa'da erken ve geç evre akciğer kanseri, mide, mesane, deri vb. kanserlerde kullanılmak için onaylanmıştır.

Fotodinamik terapide üç bileşen bulunur: ışık, fotoduyarlılaştırıcı ve singlet oksijen.

Fotodinamik tedavide genellikle kullanılan ışık kaynağı monokromatik dalga boyundaki lazer ışık kaynaklarıdır. Bu tedavide, yüksek enerjili ışık kullanılan radyoterapinin aksine, kesintisiz düşük enerjili, görünür/yakın kızılötesi ışık kullanılır. Işık kaynağında önemli olan nokta ise; ışığın dalga boyu, kullanılan fotoduyarlılaştırıcının absorpsiyon spektrumu ile örtüşecek biçimde olmasıdır.

Önemli diğer bir bileşen ise; bir organik molekül olan fotoduyarlılaştırıcılardır. Günümüzde ikinci kuşak PDT ajanları olan ve büyük ölçüde çeşitli polipirol makrosiklik sınıfından gelen fotoduyarlılaştırıcılara yönelik araştırmalar artmaktadır. Bu ajanlar kanser hücrelerindeki lokalizasyonu, terapötik penceredeki ışığı absorplaması ve singlet oksijen üretme kapasitesi gibi doğal fotofiziksel özelliklerinden dolayı, fotodinamik terapi için oldukça başarılıdır. Bu bileşik sınıfıyla ilgili dezavantajlar ise zorlu sentezleri ve saflaştırılmalarıdır.

PDT’de kullanılacak ideal bir fotoduyarlılaştırıcının özellikleri şöyle olmalıdır; kimyasal olarak saf olması, ışık absorpsiyonunun yüksek oranda olması, yerel uygulama sonrası etkinliğini kaybetmemesi ve doku seçiciliği göstermesi, hızlı hedef doku birikimi ve hızlı atılım, yeterli patolojik doku hasarı potansiyeli taşıması ve düşük toksisiteye sahip olmasıdır.

En yüksek seviyede terapötik etki elde edebilmek için fotoduyarlılaştırıcının konsantrasyonu ve ışığın dozu önemlidir. PDT’de belirlenmiş standart bir doz yoktur. Kullanılacak doz miktarı; tümörlü dokunun cinsine, konumuna, boyutuna ve fotoduyarlılaştırıcıya göre değişmektedir (Kutlubay 2011).

Bir fotoduyarlılaştırıcının etkinliği ise üç faktör tarafından belirlenebilir: (i) fotoduyarlılaştırıcının lokalizasyonu, (ii) in vivo ortamında fotoduyarlılaştırıcının ışık aktivasyonunun derecesi ve (iii) sistemler arası geçişin verimliliği (ISC). Özellikle tedavi etkinliğinin temel kontrol noktaları olarak iki fotokimyasal yöntem (absorpsiyon ve ISC), fotodinamik tedavi yöntemini tamamen özgün kılmıştır. Fotoduyarlılaştırıcının değiştirilebilen absorpsiyon dalga boyu ile doku tipinden, yerleşiminden, boyutundan, yoğunluğundan kaynaklı farklı absorpsiyon dalga boyundaki dokulara etki ederek büyük avantaj sağlar. Ayrıca ışığın vücut içine geçişi doğrudan dalga boyu ile ilgili olduğundan kullanılan fotoduyarlılaştırıcılarda yapılan değişikliklerle dalga boyları ayarlanabilir.

Üçüncü önemli bileşen ise singlet oksijendir. Tedavide hücrelerin ölümünden sorumlu anahtar sitotoksik madde singlet oksijendir. Öyle ki; hem in vivo hem in vitro çalışmalarda düşük oksijen konsantrasyonlarında PDT etkilerinin azaldığı veya kaybolduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kontrolün bu bileşen üzerinde uygulanabilmesi gereklidir. Bu da sistemler arası geçiş (ISC) ile sağlanmaktadır.

Organik moleküllere ağır atom eklenmesi, sistemler arası geçişi etkiler ve buna da ağır atom etkisi denir. Fotoduyarlılaştırıcıya eklenen ağır bir atom da singlet oksijen verimi üzerindeki kontrolü sağlamak için iyi bir uygulamadır (Gorman vd. 2004).



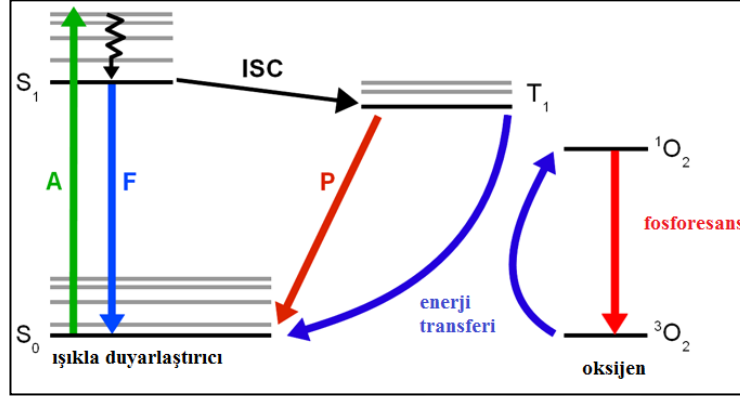
Şekil 2.34 Fotodinamik terapi uygulaması

Tedavi sırasında fotoduyarlılaştırıcılar, kan damarına enjeksiyonla verilir ve vücutta kan dolaşımı ile tüm hücrelere ulaşır. Hastalar, yirmi dört saat boyunca karanlık bir odada istirahat ettirilir. Bu sırada boyar madde hastanın vücudundan atılır. Ancak kanser hücrelerinde, normal hücrelere göre daha uzun süre kalır.

Fotoduyarlılaştırıcı madde normal hücrelerden 24-72 saat içinde temizlendikten sonra; tümör hücreleri vücudun terapötik penceresinden, 650-900 nm arasındaki bir dalga boyundan, geçebilen düşük enerjili ışıkla seçici bir şekilde ışınlanır. Böylece fotoduyarlılaştırıcı uyarılmış ($S_0 \rightarrow S_1$) olur. Uyarılmış durum enerjisi, ağır atom etkiyle sistemler arası geçiş yaparak triplet hale geçer ($S_1 \rightarrow T_1$). Buradaki enerjide, hücre içerisindeki çözünmüş oksijene iletilerek singlet oksijen oluşumunu sağlar. Fotoduyarlılaştırıcı ise tekrar temel duruma geri döner. Oluşan singlet oksijen çevredeki kanser hücrelerinin ölümüne neden olur. Singlet oksijenin yarı ömrünün çok kısa olması ($<0.04 \mu s$) ve yalnızca $<0.02 \mu m$ yarıçapındaki bölgede etkili olması nedeniyle, diğer hücrelere zarar vermemektedir (Çakmak 2013).

Son basamakta, ağır atom süstitüentleri, temel seviyeye ışımasız iç geri dönüşüme sebep olabileceği gibi, temel halde oksijen enerji transferi için fotoduyarlılaştırıcının tripletini de engelleyebilir. Bu yarışmalı yollar singlet oksijen üretimi olmadan uyarılmış durum enerjisinin düşmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ışıkla fotoduyarlılaştırıcılarda bulunan ağır atomların konumları önemlidir. Bu atomların konumları spin-orbital örtüşme derecesini önemli derecede etkileyecek şekilde konumlandırılmalı ancak; yarışmalı uyarılmış durum enerjisini düşüren yollara neden

olmamalıdır. İster istemez gelişmiş bir singlet oksijen üretimiyle sonuçlanmasa bile, böyle bir ağır atom $S_1 \rightarrow T_1$, yani sistemler arası geçişi artırabilir.



Şekil 2.35 Singlet oksijen oluşum mekanizması

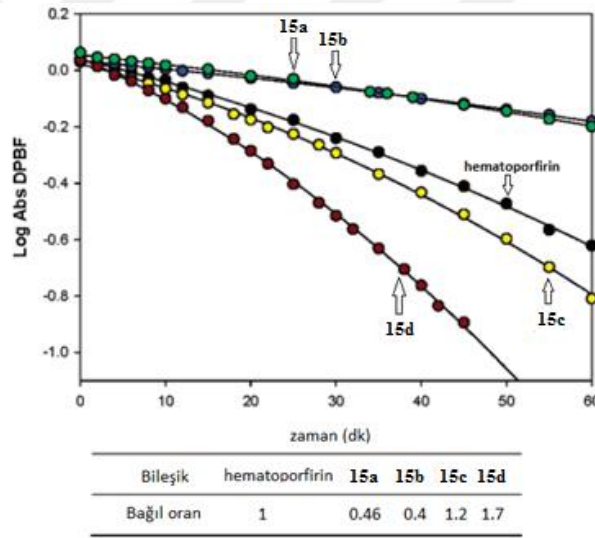
Literatürde, organik moleküller ve selenyum atomu için mezo-tetraaril porfirinler, poli halojenlenmiş mezo-tetraaril porfirinler ve bakterioklorin molekülleri, BODIPY ve Aza-BODIPY bileşikleri gibi moleküllerin çeşitli kompleksleri için fotofiziksel özelliklerine ağır atom etkisi incelenmiştir.

O'Shea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, spin-orbital pertürbasyonunu arttırmak için, şekil 2.28'de görülen aza-BODIPY bileşiklerinin çekirdeğine (2,6 konumuna) doğrudan ağır atom eklenmesiyle iç ağır atom etkisi (16a-c); fenil halkalarına brom eklenmesiyle dış ağır atom etkisi (15d) ve bu etkilerin singlet oksijen üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hiç ağır atom içermeyen fotoduyarlılaştırıcının (15a-c) doğal spin-orbital birleşmesine dayanarak bu etkiler karşılaştırılmıştır.

O'Shea ve arkadaşları bu çalışmada, karşılaştırılmalı bir singlet oksijen analizi gerçekleştirmişlerdir. Bunun için iyi bilinen singlet oksijen üretimine sahip bir fotoduyarlılaştırıcı, 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) gibi singlet oksijen akseptörünün reaksiyonu izlenerek bu çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada 15a-d bileşikleri 5×10^{-6} M konsantrasyonda ve hemotoporfirin referans alınarak singlet oksijen verimi incelenmiş; buna karşılık 16a-c bileşikleri daha düşük konsantrasyonda 5×10^{-8} M'de metilen mavisi referans alınarak incelenmiştir. Hemotoporfirin ve metilen mavisine karşılık 15a-d ve

16a-c bileşikleri ile DPBF (5×10^{-5} M)'nin oksijenlenmesinin göreceli oranları, her bir deneyin ilk aşamalarında DPBF tüketilme hızlarının karşılaştırılmasıyla hesaplanmıştır. Buna göre hem hemotoporfirin hem de metilen mavisi yüksek singlet oksijen kuantum verimi göstermişlerdir (sırasıyla 0,65 ve 0,50). Bu değerler, tedavi edici ışınım koşulları altında singlet oksijen üretiminin verimliliği için doğru bir gösterge değildir ancak; ışınlama dalga boylarında (600 nm'nin üzerinde) fotoduyarlılaştırıcının ekstinksiyon katsayısı olarak da önemli bir faktördür.

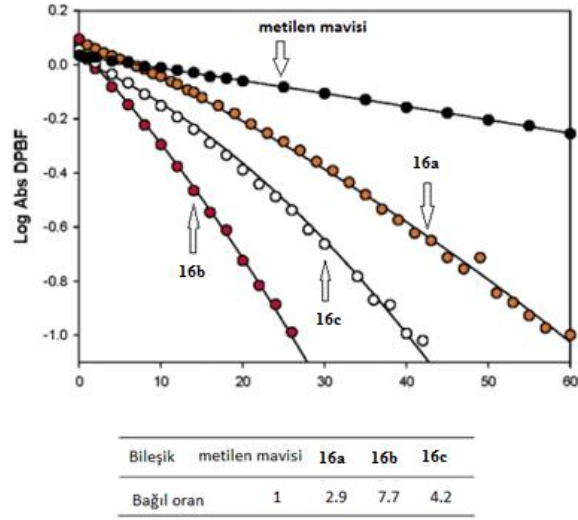
Bu çalışmada hemotoporfirin ile karşılaştırıldığında, 15a ve 15b bileşiklerinin orta derecede singlet oksijen üretimine sahip olduğu buna karşılık 15c bileşiğinin daha iyi singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu bulunmuştur (Şekil 2.36).



Şekil 2.36 15a-d bileşikleri için singlet oksijen üretiminin karşılaştırılması

Buna göre 1, 7 konumlarında 4-bromofenil grubu bulunduran bileşiğin (15d) beklenildiği gibi spin-orbital etkileşimi katkısından dolayı, 15a-c ve hemotoporfirin ile karşılaştırıldığında daha iyi singlet oksijen üretimi göstermiştir.

Fotoduyarlılaştırıcının çekirdeğine doğrudan brom bağlanmasıyla elde edilen 16a-c bileşikleri, 15a-c ile karşılaştırılarak incelendiğinde ise; daha düşük konsantrasyonda bile 100 kat daha fazla singlet oksijen üretimi gösterdikleri bulunmuştur (Şekil 2.37).



Şekil 2.37 16a-c bileşikleri için singlet oksijen üretiminin karşılaştırılması

Şekilde de görüldüğü gibi 16a-c bileşikleri metilen mavisinden daha iyi performans göstermişlerdir. Buna ek olarak 16b bileşiği içlerinde en iyi bağıl oranına sahiptir. Bu da göstermiştir ki, ağır atom etkisi bu fotoduyarlılaştırıcılarda sitotoksik maddenin kontrol seviyelerini sağlamak için kullanılabilir. 16a-c bileşikleri 15a-c bileşikleriyle karşılaştırıldığında, gelişmiş singlet oksijen üretimi gösterdikleri ve doğrudan bileşiklerin çekirdeğine ağır atom bağlanmasıyla iç ışımasız geçişle uyarılmış durum enerjisi kaybına neden olmadığını göstermiştir.

Kısacası fotodinamik terapinin etkinliği şu faktörlere bağlıdır. Fotoduyarlılaştırıcının tipi, hücre içi ve hücre dışı lokalizasyonu; verilen fotoduyarlılaştırıcı miktarı, ışığa maruz kalma miktarı ve akıcılık hızı, bölgedeki oksijen miktarı, ilacın vücuda girişi ile ışığa maruz kalma arasındaki süre vb. dir.

Fotodinamik tedavinin avantajları şöyledir; cerrahi operasyona gerek duymadan uygulanabilecek bir tedavidir. Etkisi 48-72 saat gibi kısa bir sürede görülmeye başlar. Hedef dokuya özgün olması sayesinde tüm kanser hücrelerini, hatta gözle görülmeyen kanser hücreleri de dahil olmak üzere, ortadan kaldırır ve kanser tekrarlanmaz. Bir seansta çok sayıda lezyon iyileştirilir. Hastalar tarafından iyi tolere edilir ve tekrarlayan

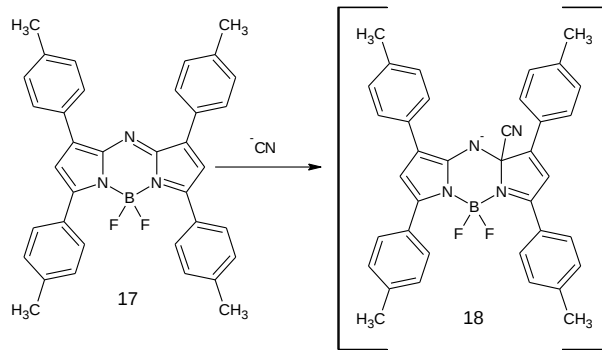
uygulamalarla birikim toksisitesi göstermez. Bu sayede ameliyatı kaldıramayacak yaşlı ve başka bir takım hastalıkları olan hastalara rahatlıkla uygulanabilir.

Yan etkileri ise şöyledir; tedavi sırasında uygulanan ışık, tedavi sonrası 6 hafta kadar süreyle gözleri ve deriyi ışığa karşı duyarlılaştırır. Bu sebeple, hastaların direk güneş ışığı veya aşırı parlak ışık kaynaklarından uzak durması tavsiye edilir. Her ne kadar kanser hücrelerine yönlendirilmiş bir tedavi şekli olsa da, kanser hücrelerinin çevresinde, uygulama alanındaki normal hücreler de etkilenebilir ve yanma, şişlik ve ağrı hissedilebilir (Kutlubay 2011) .

2.7 Aza-BODIPY Bileşiklerinin Sensör Olarak Kullanımı

Aza-BODIPY bileşikleri sahip oldukları fotofiziksel özelliklerinden dolayı sensör uygulamalarında kullanılmaktadır. Ancak literatürde bu bileşikler için sensör çalışmaları BODIPY türevine göre daha azdır.

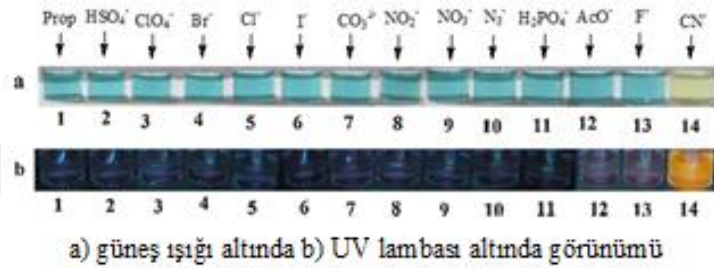
2016 yılında Dvivedi ve arkadaşları CH_3CN içinde hazırlanan $1 \times 10^{-5}\text{M}$ 'lık 1, 3, 5, 7-tetratolil Aza-BODIPY'e (17), 10 ekivalent değerinde farklı anyonlar eklenmesiyle oluşan optik tepkileri incelemişlerdir (Şekil 2.38).



Şekil 2.38 1,3,5,7-tetratolil aza-BODIPY (17) ve siyanür iyonun nükleofilik atak sonucu oluşan (18) numaralı bileşik

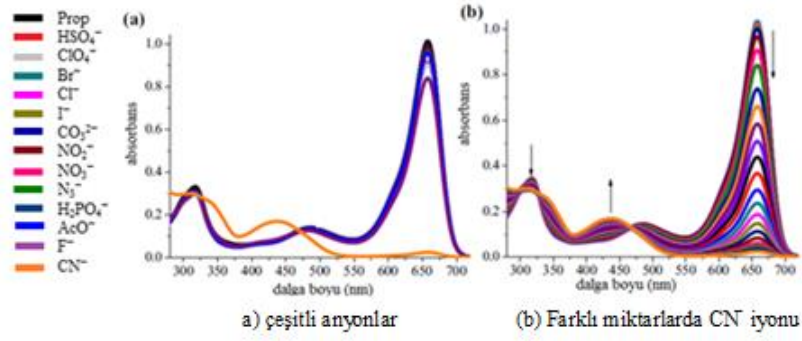
Siyanür iyonu dışında diğer anyonlarda, ne renk değişimi ne de spektroskopik olarak değişim gözlenmemiştir. Siyanür iyonu eklendiğinde ise, gözle görülebilir şekilde maviden açık sarı rengine doğru bir değişim gözlenmiştir (Şekil 2.39).

UV lambası altında bakıldığında da orta derecede floresans olan 17 numaralı bileşik, siyanür iyonu eklenmesiyle, son derece sarı floresans 18 numaralı bileşiğe dönüşmüştür (Şekil 2.39).



Şekil 2.39 Farklı anyonlara karşı Aza-BODIPY (17)'nin optik tepkileri

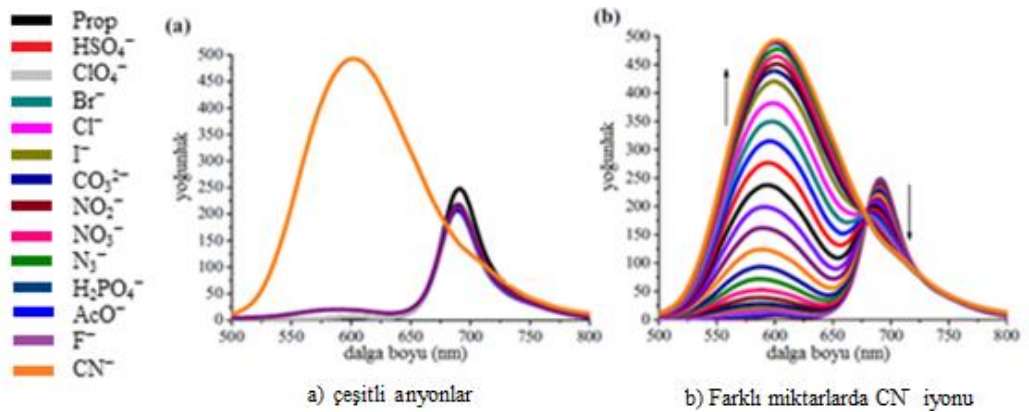
18 numaralı bileşiğin oluşumu spektroskopik olarak da açıklanmıştır. Asetonitril içerisinde tetrabütilamonyum siyanür (TBACN) artan miktarlarda 17 no'lu bileşiğe eklenmiş ve absorpsiyon spektrum titrasyonu incelenmiştir. Buna göre siyanür iyonunun miktarındaki artışla, 658 nm'deki ve de 467 nm ve 327 nm' deki iki belirgin izosbestik noktalarının absorpsiyon bant yoğunluklarında kademeli bir azalma görülürken; eş zamanlı olarak 438 nm'de absorpsiyon bandı gözlenmiştir. Bu bant yoğunluğu ise CN⁻ iyon miktarına göre artış göstermiştir. Bu da 18 numaralı bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 2.40).



Şekil 2.40 Aza-BODIPY (17)'nin değişen absorpsiyon titrasyon spektrumları

Emisyon özelliklerine (Şekil 2.40) bakıldığında, 17 no'lu bileşik için 691 nm'de bir floresans piki gözlenmiştir. Bu pikin şiddeti, CN^- iyonu konsantrasyonunu arttıkça kademeli bir şekilde düşmüştür. Bunun yanında; yeni oluşan moleküle ait (18) yeni pik 602 nm'de ortaya çıkmıştır.

Absorpsiyon ve floresans dalga boylarındaki bu önemli kaymanın nedeni aza-BODIPY bileşiğine (17) siyanür iyonu katılmasıyla oluşan yeni bileşikteki (18) konjugasyonun ortadan kalkarak yeni bir tür bileşik meydana gelmesinden kaynaklanmaktadır.

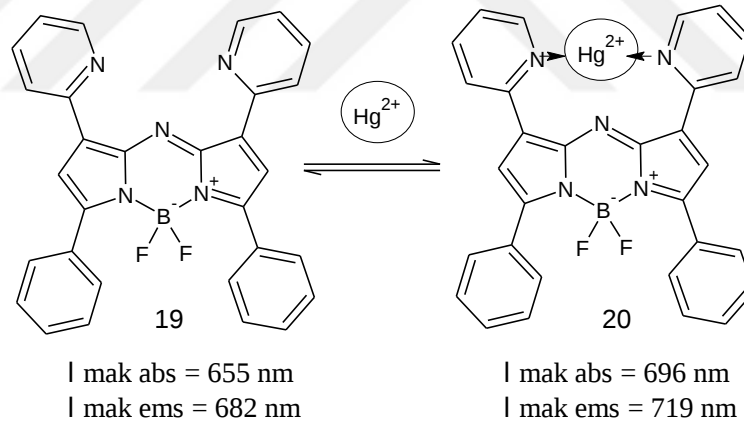


Şekil 2.41 Aza-BODIPY (17)'nin değişen floresans titrasyon spektrumları

Yine bu grup, zamana bağlı floresans çalışmalarında; siyanür iyonuna karşı Aza-BODIPY bileşiğinin oldukça duyarlı olduğu ve sadece 6 dakikada reaksiyonun tamamlandığı bulunmuştur. Bu özelliklerinden dolayı da 1,3,5,7-tetraaril Aza-BODIPY

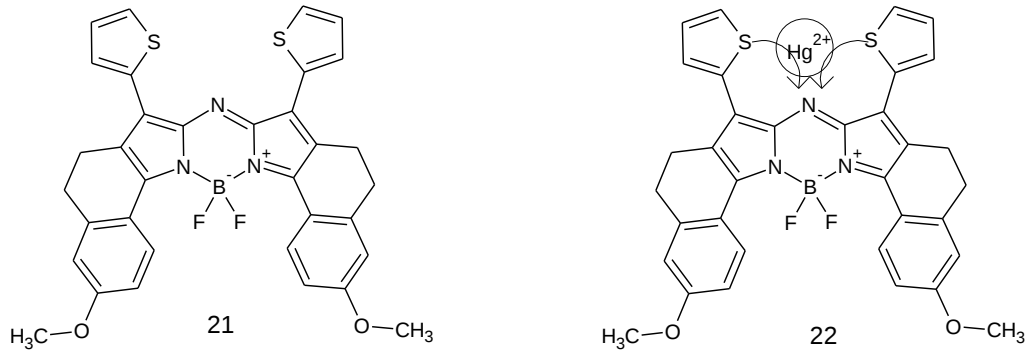
bileşiklerinin siyanür iyonuna karşı floresans sensör kullanılabileceği açıklanmıştır (Dvivedi vd 2016).

Katyon sensörü olarak Aza-BODIPY bileşiği ilk kez 2007 yılında incelenmiştir. 1- ve 7-konumunda 2-piridil grubu taşıyan 19 numaralı aza-BODIPY bileşiğine (Şekil 2.42) Ba(II), Ca(II), Cd(II), Co(II), Cu(II), Fe(II), Hg(II), K(I), Li(II) Mn(II), Pb(II) ve Zn(II) metalleri eklenmiş ve bileşiğin optik özelliği incelenmiştir. Eklenen metallere Cu(II) ve Zn(II) absorpsiyon ve floresans dalga boyunu az da olsa kırmızıya kaydırmıştır. Hg(II) eklenmesiyle (20) ise absorpsiyon dalga boyu (672 nm'den 690 nm'ye) kırmızıya kaymıştır. Aynı konsantrasyonda floresans şiddeti ise 90 kat daha fazla gözlenmiş ve floresans dalga boyu 682 nm'den 719 nm'ye yani; kırmızıya kaymıştır. Kırmızıya kaymadaki artışın sebebi, bileşiğin çekirdeği ile konjüge durumda olan elektron çekici 2-piridil grubu ve grubun Hg(II) ile etkileşmesiyle S_0 - S_1 enerji aralığının düşmesidir (Coşkun vd 2007).



Şekil 2.42 Aza-BODIPY bileşiğinin katyon sensörü olarak incelenmesi

Yapılan başka bir çalışmada cıva sensörü olarak farklı bir aza-BODIPY bileşiği incelenmiştir (Şekil 2.43).

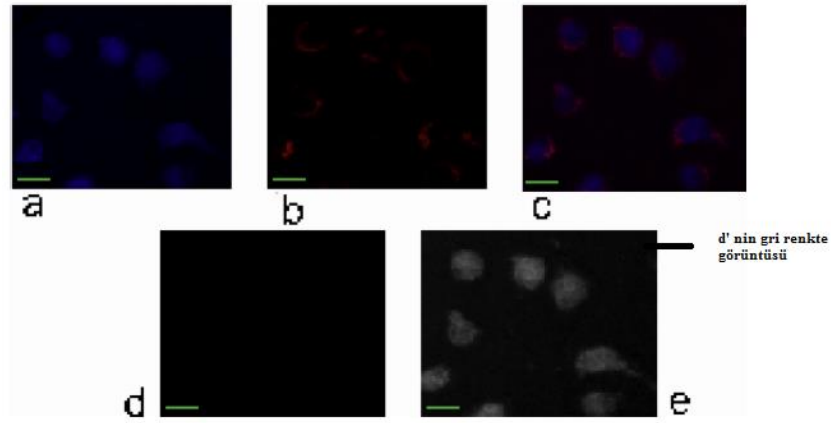


Şekil 2.43 Cıva sensörü olarak incelenen Aza-BODIPY bileşikler

Kloroform içinde (21) absorpsiyon dalga boyu 760 nm ve floresans dalga boyu 782 nm olarak yakın kızıl ötesi bölgesinde ölçülmüştür. Hg(II) eklenmesiyle bileşikte floresans sönümlenmiştir (22). Bu bileşikteki sönümlenmenin nedeni ise; elektronların elektronca zengin tiyenil grubundan aza-BODIPY çekirdeğine geçmesiyle molekül içi yük transfer mekanizması sonucu floresansın sönümlenmesidir.

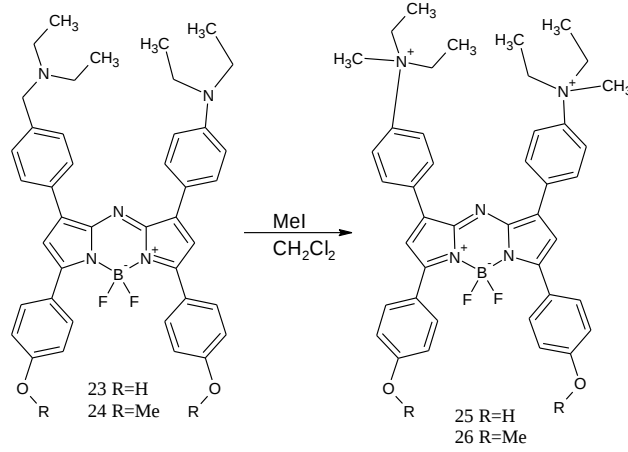
Floresans kapalı sensör olarak bulunan bileşik (22) hücre görüntüleme çalışmaları ile doğrulanmıştır. Bu amaçla MCF-7 hücrelerine 21 bileşiği ve Hoechst33342 hücre çekirdeği boyası inkübe edilmiş ve floresans görüntüleri alınmıştır (Şekil 2.44). Bu görüntülerde çekirdek mavi renkte şekil 2.44.a, stoplazma ise kırmızı renkte görüntülenmiştir şekil 2.44.b. 22 bileşiğinin eklenmesiyle alınan görüntüde ise floresansın hem çekirdekte hem de stoplazmada sönümlendiği görülmüştür (Şekil 2.44.c).

Araştırma sonucu cıvasız bileşiğin biyolojik sistemlerde hücre içi Hg(II) belirlemede kullanabileceğini göstermiştir (Jiang vd. 2016).



Şekil 2.44 21 ve 22 bileşiğin hücre görüntülemesi

Aza-BODIPY bileşiklerinin bir başka sensör çalışması pH sensörü üzerine yapılmıştır. pH'ın belirlenmesi canlılar için oldukça önemlidir. Çünkü; canlılardaki biyolojik tepkimelerin tümü belirli bir pH ortamında gerçekleşir. Biyolojik bir ortamın pH'nın değişmesi ise çeşitli bozukluklara neden olmaktadır. Örneğin; hücre içi pH değişimi kanser, Alzheimer gibi hastalıklara sebebiyet vermektedir. Bu nedenle biyolojik ortamların pH'larının belirlenmesi için geliştirilen sensörler, hastalık teşhisinde ve tedavisinde oldukça önemlidir. Bu amaçla 2013 yılında yapılan bir çalışmada bir seri pH'a duyarlı yakın kızıl ötesi aza-BODIPY bileşiklerinin hücre içindeki floresans özellikleri incelenmiştir (Şekil 2.45). Sentezlenen bileşikler (23 ve 24), sadece asidik ortamda protonlanmaları sonucu (25 ve 26) PET mekanizması sönmülmüş ve floresans özellik kazanmışlardır. Bazik veya nötral bir ortamda ise hidrofobik misel, lipozom gibi bir mikro çevreye katılırlarsa yüksek floresans özellik göstermişlerdir. Hücre görüntülemeleri incelendiğinde de asidik organellerde renklendirme yapımları beklenirken, tüm sitoplazmada renklenmeye neden olmuşlardır. Özellikle 23 düşük konsantrasyonda bile sitoplazmada yüksek floresans göstermiştir. Bunun sonucu olarak floresansın pH'dan daha çok hücre içi bileşenler sayesinde olduğu kanısına varılmıştır. Bu nedenle bu bileşiklerin pH indikatöründen ziyade hücre görüntülemeye kullanılabileceği düşünülmüştür (Zhang vd. 2013).



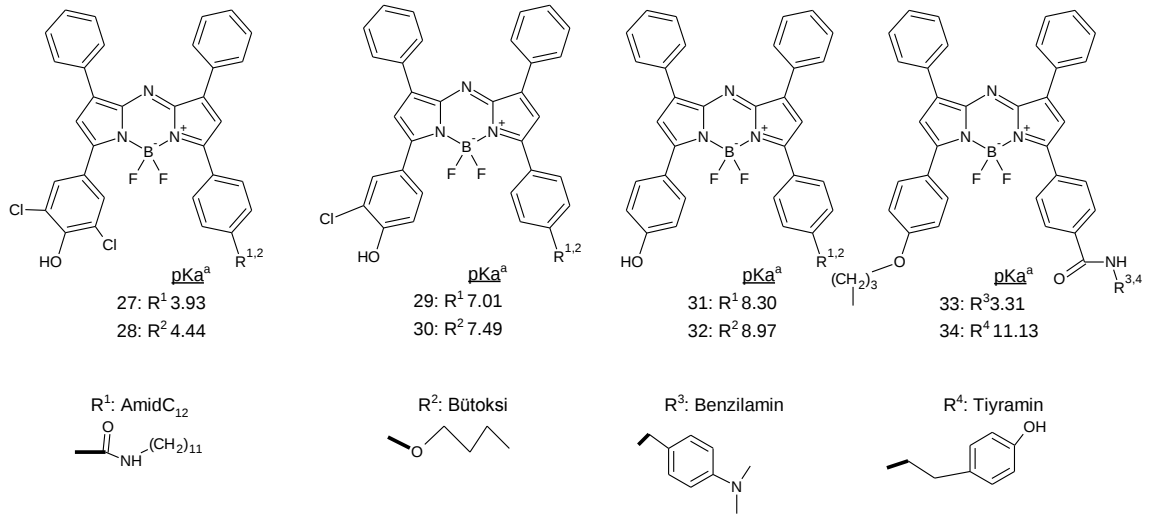
Şekil 2.45 pH sensörü olarak incelenen aza-BODIPY bileşikleri

Diğer bir pH sensörü çalışması 2015 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen yeni aza-BODIPY bileşikleri (Şekil 2.46), 2,60 ile 11,90 gibi geniş bir pH aralığında algılama yapabilmişlerdir.

Bu bileşiklerin pKa değerleri, farklı sayıdaki süstitüe klor atomları (27, 28, 29, 30) ile çekirdekten uzakta süstitüe elektron çekici karboksamit grubu (27, 29, 31) ve elektron alıcı bütoksi grubu (28, 30, 32) ile yapılmıştır.

Tüm boyaların protonlanmış absorpsiyon spektrumları benzer özellik göstermiştir.

Emisyon spektrumları ise 697-715 nm arasında bulunmuştur. Fenol grubu içeren bu aza-BODIPY bileşiklerinde (27, 28, 29, 30, 31, 32) deprotonlanmadan sonra absorpsiyon spektrumlarında batokromik kayma gerçekleşmiş ve PET yoluyla floresans sönümlenmiştir.



Şekil 2.46 pH sensörü olarak tasarlanan Aza-BODIPY bileşikleri

Bu bilgilerden yola çıkarak asidik ve bazik pH aralığını kapsayabileceği düşünülen 33 ve 34 numaralı bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklere konjüge durumda olmayan ancak boşluk grubu ile aza-BODIPY bileşiğine kovalent bağla bağlı gruplar eklenmiştir. Ancak bu PET grupları bu bileşiklerde floresansın sönümlenmesine neden olmuştur. Ayrıca absorpsiyon spektrumlarında deprotonlanmadan sonra herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Yani; tasarlanan 33 ve 34 bileşiklerinin optik özelliklerinde pH'ya bağlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.

27, 28, 29 ve 31 bileşiklerinin kombinasyonu ise pH 2'den 9'a kadar iyi bir algılama sergilemiş ve bunun yanında oldukça iyi fotokararlılık sağlamıştır (Strobl vd. 2015).

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşikler için erime noktaları, kapiler tüpler kullanılarak Gallenkamp erime noktası cihazı ile tespit edildi. IR spektrumları; Shimadzu Infinity FTIR Spektrometresi (ATR ünitesi ile, 4000-600 cm^{-1} aralıkta) spektrometresiyle ve ACD Labs. Yazılım programı ile değerlendirildi. UV spektrumları “Shimadzu UV-1800 UV-VIS” spektrometreyle kaydedildi. Floresans spektrumları “Perkin Elmer L5S55 Fluorescence Spectrometer” cihazıyla kaydedildi. Bileşiklerin ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve kütle spektrumları; Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında alındı. ^1H -NMR (400 MHz SiMe_4 , iç standart) spektrumları Bruker DPX FT NMR spectrometer, ^{13}C -NMR (101.6 MHz, CDCl_3 , SiMe_4 , iç standart) spektrumları ve kütle spektrumları Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazı ile kaydedildi.

3.1.2 Kullanılan maddeler, çözücüler ve saflaştırılması

Kullanılan maddeler çizelge 3.1’de ve çözücüler ise, çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

<u>KİMYASALIN ADI</u>	<u>ÜRETİCİ FİRMA</u>
Asetofenon	Sigma-Aldrich
Amonyum asetat	Sigma-Aldrich
Dietiltriflorbor eter	Sigma-Aldrich
Diizopropiletilamin (hünig bazı)	Sigma-Aldrich
Benzaldehit	Sigma-Aldrich
4-bromoasetofenon	Sigma-Aldrich

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devam)

4-bromobenzaldehit	Sigma-Aldrich
Nitrometan	Sigma-Aldrich
NBS	Sigma-Aldrich
Potasyum fosfat	Sigma-Aldrich
Potasyum karbonat	Sigma-Aldrich
silikajel	Merck

Çizelge 3.2 Kullanılan çözücülerin listesi

<u>KULLANILAN ÇÖZÜCÜ</u>	<u>ÜRETİCİ FİRMA</u>
diklormetan	Merck
etanol	Merck
hekzan	Sigma-Aldrich
Etilasetat	Sigma-Aldrich
Dietil eter kristal için	Riedel-de Haen

Sentez aşamasında kullanılan çözücülerin saflaştırılması için yapılan işlemler aşağıda sıralanmıştır

EtOH: İlk olarak CaO 150 °C kül fırınında kurutuldu. Elde edilen kuru CaO ile EtOH geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı ve bir gece boyunca bekletildi. Son olarak fraksiyon başlığı kullanılarak destillendikten sonra kullanıldı.

Diklormetan: İçerisine fosfor pentaoksit (P₂O₅) ilave edildi ve bu şekilde bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda destillenerek kullanıldı.

Kloroform: İçerisinde bulunan su ve oluşan asitten (HCl) kurtulmak amacı ile su ile ekstrakte edildikten sonra CaCl₂ üzerinden destillenerek kullanıldı.

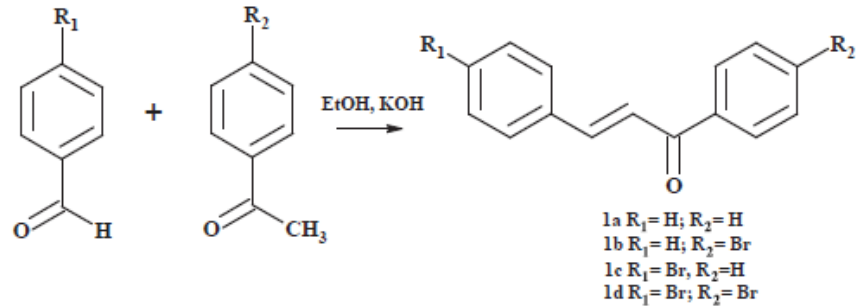
Silikajel: Aktifleşmesi amacıyla 150 °C kül üç saat fırınında bekletildikten sonra kullanıldı.

K₂CO₃: Sudan arındırmak için 300 °C kül fırınında üç saat bekletildikten sonra kullanıldı.

3.2 Yöntem

3.2.1 1,3-diaril-2-propenon (Kalkon) türevlerinin (1a, 1b, 1c, 1d) sentez yöntemi

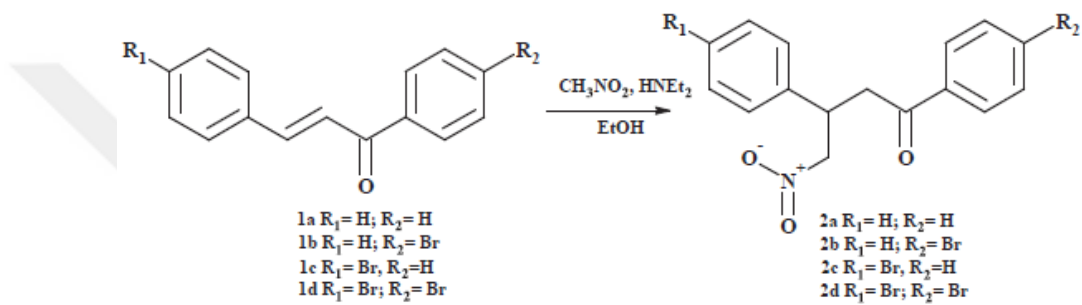
Kalkon sentezi genel olarak Claisen-Schmidt kondensasyonu ile gerçekleşmektedir. Bu tepkimeler bazik ortamda gerçekleşir. İlk basamakta baz, keton molekülünün α karbonundan bir hidrojen koparır ve enolat anyonu oluşur. 2. basamakta ise enolat anyonu bir nükleofil olarak davranır ve aldehit molekülünün karbonil karbonuna atak yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur. 3. ve 4. basamakta kararsız halde bulunan alkoksit anyonu sudan bir hidrojen alır. Yapıya hafif bir ısı verildiğinde eliminasyon gerçekleşir. 1 mol aldehit ve 1 mol asetofenonun kondensasyonu ile kalkon türevleri 1a, 1b, 1c, 1d elde edilir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Kalkon sentezi

3.2.2 1,3-diaril-2-propenon'un nitrometanlanması (2a, 2b, 2c, 2d)

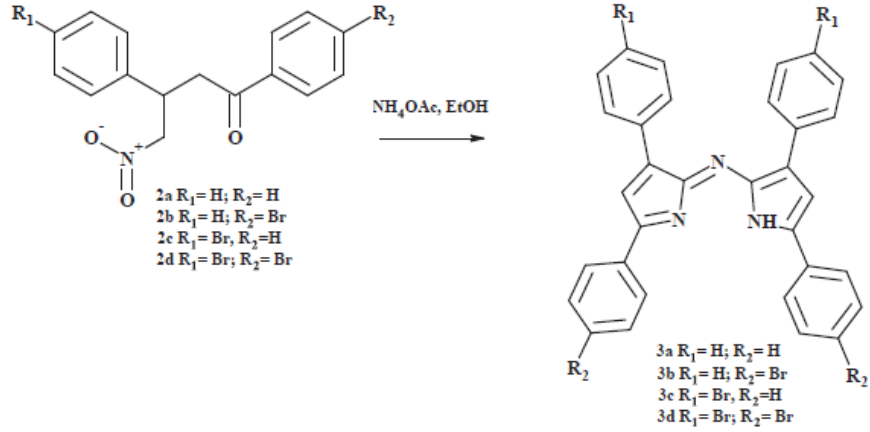
Nitrometan, α , β doymamış karbonil bileşiklerine nükleofilik katılma reaksiyonu ile katılabilir. Bu reaksiyona Michael katılması denir. Genel olarak bir baz varlığında gerçekleştirilir. Bu reaksiyon sırasında genel olarak K_2CO_3 kullanılmaktadır Michael katılma tepkimesi; en eski ve en verimli karbon-karbon bağı oluşturma metodudur. 1 ekivalent kalkona 1 ekivalent nitrometanin, Micheal katılma reaksiyonu ile bileşik 2a, 2b, 2c, 2d elde edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Micheal katılma reaksiyonu

3.2.3 Azadipirometen türevlerinin sentez yöntemi (3a, 3b, 3c, 3d)

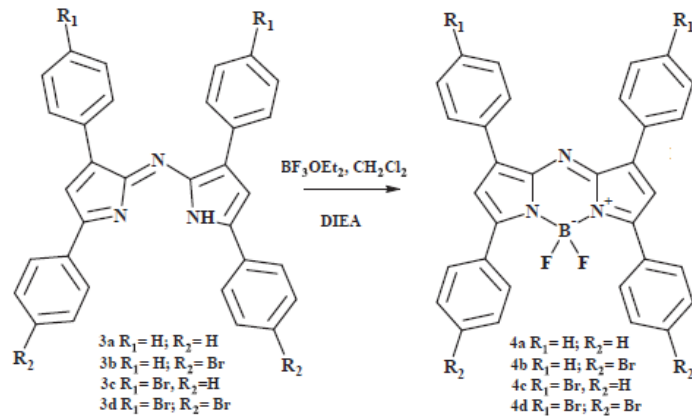
Nitrolanmış ürünler (2a, 2b, 2c, 2d) amonyum asetat kullanarak, aza-dipirometen ligantları sentezlendi. Bu basamak sadece katı amonyum asetat içerisinde gerçekleşebileceği gibi çözücü olarak etanol veya bütanol kullanarak da sentezlenir. Yapılan bu çalışmada azadipirometenlerin etanol ortamındaki çözünürlüğü daha düşük olduğundan, çözücü olarak EtOH tercih edilmiştir. Etanol ortamında 3,70 mmol nitrolanmış ürün ve yaklaşık 35 kat fazlası NH_4CH_3COO kullanılarak azadipirometen türevleri 3a, 3b, 3c, 3d sentezlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Azadipirimeten sentezi

3.2.4 Aza-BODİPY bileşiklerinin sentez yöntemi (4a, 4b, 4c, 4d)

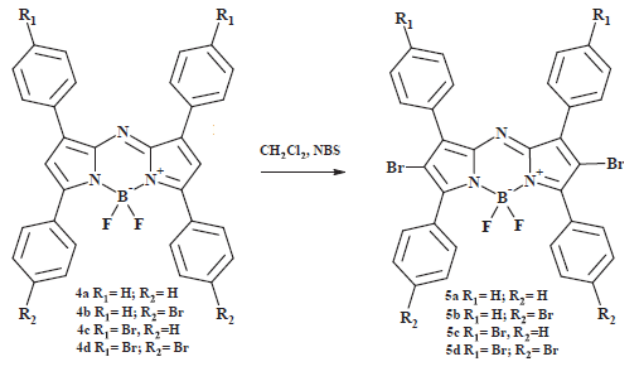
Azadipirimeten bileşikleri diizopropiletil amin (Hünik bazı) kullanarak bazik ortamda ve bor triflorür eteratın (BF₃OEt₂) çözücü ortamındaki reaksiyonundan elde edilir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Aza-BODIPY sentezi

3.2.5 Aza-BODİPY bileşiklerinin 2 ve 6 konumlarının bromlanması (5a, 5b, 5c, 5d)

Aza-BODİPY bileşikleri, CH₂Cl₂ içerisinde, 1:2,1 N-bromosüksinimid (NBS) kullanılarak pirol halkalarının 2 ve 6 pozisyonundan bromlanır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Aza-BODIPY bileşiklerinin 2,6 konumlarının bromlanması reaksiyonu

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 Kalkon Bileşiklerinin Sentezi

4.1.1 1,3-difenilprop-2-en-1-on (1a)

Tek ağızlı bir balon içerisinde 3,70 g (20,0 mmol) asetofenon, 24,50 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 2,12 g (20,0 mmol) benzaldehit ve 0,50 g K_3PO_4 ilave edilerek 24 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sonucunda açık sarı renkli bir katı elde edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzüldü. EN: 57 °C; elde edilen miktar: 4,00 g; verim: % 96.

4.1.2 1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (1b)

Tek ağızlı bir balon içerisinde 2,98 g (15,0 mmol) p-bromoasetofenon, 24,50 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 1,59 g (15,0 mmol) benzaldehit ve 0,50 g K_3PO_4 ilave edilerek 24 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sonucunda açık sarı renkli bir katı elde edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzüldü. EN: 91 °C; elde edilen miktar: 3,73 g; verim: % 86.

4.1.3 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (1c)

Tek ağızlı bir balon içerisinde 1,80 g (15,0 mmol) p-bromobenzaldehit, 24,50 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 2,77 g (15,0 mmol) asetofenon ve 0,50 g K_3PO_4 ilave edilerek 24 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sonucunda açık sarı renkli bir katı elde edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzüldü. EN: 110 °C; elde edilen miktar: 4,05 g; verim: % 94.

4.1.4 1,3-bis(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (1d)

Tek ağızlı bir balon içerisinde 2,98 g (15,0 mmol) p-bromobenzaldehit ve 2,77 g (15 mmol) p-bromoasetofenon 24,50 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 0,50 g K_3PO_4 ilave edilerek 24 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sonucunda açık sarı renkli bir katı elde edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzüldü. EN: 172 °C; elde edilen miktar: 5,32 g; verim: % 97.

4.2 Kalkon Türevlerinin Nitrometan Katılması

4.2.1 4-nitro-1,3-difenilbutan-1-on (2a)

Bir balon içerisinde 4,00 g (19,2 mmol) 1,3-difenilprop-2-en-1-on bileşiği, 96,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 0,26 g (1,9 mmol) K_2CO_3 eklenerek bir süre daha karıştırıldı. Daha sonra 5,00 mL (96,0 mmol) CH_3NO_2 konularak önce 20 dakika kadar 100 °C'de ardından sıcaklık yükseltilerek tekrar 20 dakika kadar 120 °C'de ısıtıldı. Daha sonra sıcaklık 140 °C'ye çıkarılarak geri soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. İnce tabaka kromatografi ile reaksiyon takip edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Daha sonra üzerine 40,00 mL saf su eklendi. Bir gün boyunca yaklaşık -18 °C'de bekletilen karışımdan açık sarı renkli çökelek oluştu. Süzülen katının (3,56 g) veriminin % 89 olduğu belirlendi. EN: 77 °C.

4.2.2 1-(4-bromofenil)-4-nitro-3-fenilbutan-1-on (2b)

Bir balon içerisinde 3,60 g (12,5 mmol) 1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiği, 63,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 0,17 g (1,3 mmol) K_2CO_3 eklenerek bir süre daha karıştırıldı. Daha sonra 3,40 mL (63,0 mmol) CH_3NO_2 konularak önce 20 dakika kadar 100 °C'de ardından sıcaklık yükseltilerek tekrar 20 dakika kadar 120 °C'de ısıtıldı. Daha sonra sıcaklık 140 °C'ye çıkarılarak geri soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. İnce tabaka kromatografi ile reaksiyon takip edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Daha sonra üzerine 40,00 mL saf su

eklendi. Bir gün boyunca yaklaşık -18 °C'de bekletilen karışımdan açık sarı renkli çökelek oluştu. Süzülen katının (3,04 g) veriminin % 85 olduğu belirlendi. EN: 81 °C.

4.2.3 3-(4-bromofenil)-4-nitro-1-fenilbutan-1-on (2c)

Bir balon içerisinde 3,90 g (13,6 mmol) 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on bileşiği, 68,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 0,19 g (1,4 mmol) K₂CO₃ eklenerek bir süre daha karıştırıldı. Daha sonra 3,60 mL (68,0 mmol) CH₃NO₂ konularak önce 20 dakika kadar 100 °C'de ardından sıcaklık yükseltilerek tekrar 20 dakika kadar 120 °C'de ısıtıldı. Daha sonra sıcaklık 140 °C'ye çıkarılarak geri soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. İnce tabaka kromatografi ile reaksiyon takip edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve oda sıcaklığına gelmesi bekledi. Daha sonra üzerine 40,00 mL saf su eklendi. Bir gün boyunca yaklaşık -18 °C'de bekletilen karışımdan açık sarı renkli çökelek oluştu. Süzülen katının (3,80 g) veriminin % 84 olduğu belirlendi. EN: 75-76 °C.

4.2.4 1,3-bis(4-bromofenil)-4-nitrobutan-1-on (2d)

Bir balon içerisinde 5,00 g (13,7 mmol) 1,3-bis(4-bromofenil)prop-2-en-1-on bileşiği, 69,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Ardından 0,19 g (1,4 mmol) K₂CO₃ eklenerek bir süre daha karıştırıldı. Daha sonra 3,70 mL (68,0 mmol) CH₃NO₂ konularak önce 20 dakika kadar 100 °C'de ardından sıcaklık yükseltilerek tekrar 20 dakika kadar 120 °C'de ısıtıldı. Daha sonra sıcaklık 140 °C'ye çıkarılarak geri soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. İnce tabaka kromatografi ile reaksiyon takip edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve oda sıcaklığına gelmesi bekledi. Daha sonra üzerine 40,00 mL saf su eklendi. Bir gün boyunca yaklaşık -18 °C'de bekletilen karışımdan kehribar renkli yağimsı madde oluştu. Süzülen katının (3,15 g) veriminin % 63 olduğu belirlendi.

4.3 Azadipirometen Ligandlarının Sentezi

4.3.1 N-[3,5-difenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3,5-difenil-1H-pirol-2-amin (3a)

Bir balon içerisinde 3,50 g (13,0 mmol) 4-nitro-1,3-difenilbutan-1-on bileşiği, 160,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine 35,00 g (493,0 mmol) NH₄OAc eklenerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çözeltinin rengi koyu mor renge dönüştü. Ayrıca ince tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. İnce tabakaya göre nitrometanlanmış ürünün kaybolduğu görülünce deney sonlandırıldı. Çözücünün bir kısmı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldığında çöken madde süzüldü ve koyu mor renkli katı elde edildi. Oluşan katı etil alkol ile yıkandı. EN: 260 °C; elde edilen miktar: 2,15 g; verim: %74.

4.3.2 Bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4 bromofenil) pirol-2-iliden] amin (3b)

Bir balon içerisinde 2,56 g (7,35 mmol) 1-(4-bromofenil)-4-nitro-3-fenilbutan-1-on, 91,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine 20,00 g (259,0 mmol) NH₄OAc eklenerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çözeltinin rengi koyu mor renge dönüştü. Ayrıca ince tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. İnce tabakaya göre nitrometanlanmış ürünün kaybolduğu görülünce deney sonlandırıldı. Çözücünün bir kısmı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldığında çöken madde süzüldü ve koyu mor renkli katı elde edildi. Oluşan katı etil alkol ile yıkandı. EN: 278 °C; elde edilen miktar: 0,87 g; verim: % 37.

4.3.3 3-(4-bromofenil)-N-[3-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-5-fenil-1H-pirol-2-amin (3c)

Bir balon içerisinde 3,50 g (10,1 mmol) 3-(4-bromofenil)-4-nitro-1-fenilbutan-1-on, 124,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine 27,00 g (350,2 mmol) NH₄OAc eklenerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çözeltinin rengi koyu mor renge dönüştü. Ayrıca ince tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. İnce tabakaya göre nitrometanlanmış ürünün kaybolduğu görülünce deney

sonlandırıldı. Çözücünün bir kısmı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldığında çöken madde süzüldü ve koyu mor renkli katı elde edildi. Oluşan katı etil alkol ile yıkandı. EN: 300 °C'den büyük; elde edilen miktar: 2,53 g; verim: % 79.

4.3.4 N-[3,5-bis(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3,5-bis(4-bromofenil)-1H-pirol-2-amin (3d)

Bir balon içerisinde 3,16 g (7,40 mmol) 1,3-bis(4-bromofenil)-4-nitrobutan-1-on, 91,00 mL EtOH içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine 20,00 g (259,0 mmol) NH₄OAc eklenerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çözeltinin rengi koyu mor renge dönüştü. Ayrıca ince tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. İnce tabakaya göre nitrometanlanmış ürünün kaybolduğu görülünce deney sonlandırıldı. Çözücünün bir kısmı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldığında çöken madde süzüldü ve koyu mor renkli katı elde edildi. Oluşan katı etil alkol ile yıkandı. EN: 300 °C'den büyük; elde edilen miktar: 0,54 g; verim: % 18.

4.4 Azadipirometenlerin BF₂ Komplekslerinin Sentezi

4.4.1 Bor diflorür [3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [3,5-bisfenilpirol-2-iliden]amin (4a)

Bir balon içerisinde 0,97 g (2,1 mmol) N-[3,5-difenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-3,5-difenil-1H-pirol-2-amin bileşiği 100,00 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Üzerine 1:10 oranında 3,75 mL (21,5 mmol) DIEA ve 1:15 oranında 4,00 mL (32,0 mmol) BF₃OEt₂ konularak 24 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun gidişi takip edildi ve azadipirometen ligandı tamamen kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Evaporatörde çözücü uzaklaştırıldığında kalan kısım üzerine saf su ilave edilerek BF₃OEt₂'nin fazlası uzaklaştırıldı. Bu sırada oluşan koyu kırmızı katı saf su ile yıkandı ve süzüldü. Oluşan katı silika dolgululu kolon (2:1 hekzan:etilasetat) kullanarak saflaştırıldı. EN:212 °C; elde edilen miktar: 0,73 g; verim: % 73.

4.4.2 Bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4-bromofenil) pirol-2-iliden] amin (4b)

Bir balon içerisinde 0,40 g (0,6 mmol) bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4-bromofenil)pirol-2-iliden] bileşiği 100,00 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Üzerine 1:10 oranında 1,13 mL (8,74 mmol) DIEA ve 1:15 oranında 1,2 mL (9,7 mmol) BF₃OEt₂ konularak 24 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun gidişi takip edildi ve azadipirometen ligandı tamamen kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Evaporatörde çözücü uzaklaştırıldığında kalan kısım üzerine saf su ilave edilerek BF₃OEt₂'nin fazlası uzaklaştırıldı. Bu sırada oluşan koyu kırmızı katı, saf su ile yıkandı ve süzüldü. Oluşan katı silika dolgulu kolon (2:1 hekzan:etilasetat) kullanarak saflaştırıldı. EN:253 °C; elde edilen miktar: 0,39 g; verim: % 92.

4.4.3 Bor diflorür [3-(4-bromofenil)-5-fenil]-1H-pirol-2-il] [3-(4-bromofenil)-5-fenil pirol-2-iliden] amin (4c)

Bir balon içerisinde 0,60 g (0,9 mmol) 3-(4-bromofenil)-N-[3-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-5-fenil-1H-pirol-2-amin bileşiği 100,00 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Üzerine 1:10 oranında 1,7 mL (9,8 mmol) DIEA ve 1:15 oranında 1,8 mL (13,0 mmol) BF₃OEt₂ konularak 24 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun gidişi takip edildi ve azadipirometen ligandı tamamen kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Evaporatörde çözücü uzaklaştırıldığında kalan kısım üzerine saf su ilave edilerek BF₃OEt₂'nin fazlası uzaklaştırıldı. Bu sırada oluşan koyu kırmızı katı, saf su ile yıkandı ve süzüldü. Oluşan katı silika dolgulu kolon (2:1 hekzan:etilasetat) kullanarak saflaştırıldı. EN:246 °C; elde edilen miktar: 0,40 g; verim: % 61.

4.4.4 Bor diflorür [3,5-bis(p-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3,5-bis(p-bromofenil)pirol-2-iliden]amin (4d)

Bir balon içerisinde 0,23 g (0,3 mmol) 3-(4-bromofenil)-N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirol-2-iliden]-5-fenil-1H-pirol-2-amin bileşiği 100,00 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülür. Üzerine 1:10 oranında 0,52 mL (3 mmol) DIEA ve 1:15 oranında 0,55 mL (4,5 mmol) BF₃OEt₂ konularak 24 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi

ile reaksiyonun gidişi takip edildi ve azadipirometen ligandı tamamen kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Evaporatörde çözücü uzaklaştırıldığında kalan kısım üzerine saf su ilave edilerek BF_3OEt_2 'nın fazlası uzaklaştırıldı. Bu sırada oluşan koyu kırmızı katı, saf su ile yıkandı ve süzüldü. Oluşan katı silika dolgulu kolon (2:1 hekzan:etilasetat) kullanarak saflaştırıldı. EN: 270-273 °C; elde edilen miktar: 0,20 g; verim: % 83.

4.5 Aza-BODİPY Bileşiklerinin 2,6 Konumlarının Bromlanması

4.5.1 Bor diflorür [4-bromo-3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [4-bromo-3,5-bisfenilpirol-2-iliden]amin (5a)

Bir balon içerisinde 0,20 g (0,4 mmol) bor diflorür [3,5-bisfenil-1H-pirol-2-il] [3,5-bisfenilpirol-2-iliden]amin, 8,12 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Çözelti üzerine 0,16 g (0,9 mmol) NBS eklendi ve oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. Ortamda çıkış maddesi kalmadığından reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Çöken katı silika dolgulu kolondan 2:1 hekzan:etilasetat ile saflaştırıldı. Koyu mavi renkli katı elde edildi. EN: 268-270 °C; elde edilen miktar: 0,16 g; verim: %63.

4.5.2 Bor diflorür [4-bromo-3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il][4-bromo-3-fenil-5-(4-bromofenil)pirol-2-iliden] amin (5b)

Bir balon içerisinde 0,21 g (0,3 mmol) bor diflorür [3-fenil-5-(4-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3-fenil-5-(4-bromofenil)pirol-2-iliden] amin, 6,50 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Çözelti üzerine 0,13 g (0,7 mmol) NBS eklendi ve oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. Ortamda çıkış maddesi kalmadığından reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Çöken katı silika dolgulu kolondan 2:1 hekzan:etilasetat ile saflaştırıldı. Koyu mavi renkli katı elde edildi. EN: 282-284 °C; elde edilen miktar: 0,20 g; verim: % 76.

4.5.3 Bor diflorür [4-brom-3-(4-bromfenil)-5-fenil]-1H-pirol-2-il] [4-brom-3- (4-bromfenil)-5-fenilpirol-2-iliden] amin (5c)

Bir balon içerisinde 0,20 g (0,3 mmol) bor diflorür [3-(4-bromofenil)-5-fenil]-1H-pirol-2-il] [3-(4-bromofenil)-5-fenilpirol-2-iliden]amin bileşiği 6,15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Çözelti üzerine 0,12 g NBS (0,7 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. Ortamda çıkış maddesi kalmadığından reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Çöken katı silika dolgulu kolondan 2:1 hekzan:etilasetat ile saflaştırıldı. Koyu mavi renkli katı elde edildi. EN: 245 °C; elde edilen miktar: 0,14 g; verim: % 56.

4.5.4 Bor diflorür [4-bromo-3,5-bis(*p*-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [4-bromo-3,5-bis(*p*-bromofenil)pirol-2-iliden]amin (5d)

Bir balon içerisinde 0,10 g (0,1 mmol) bor diflorür [3,5-bis(*p*-bromofenil)-1H-pirol-2-il] [3,5-bis(*p*-bromofenil)pirol-2-iliden]amin bileşiği 2,5 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Çözelti üzerine 0,05 g (0,28 mmol) NBS eklendi ve oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edildi. Ortamda çıkış maddesi kalmadığından reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Çöken katı silika dolgulu kolondan 2:1 hekzan:etilasetat ile saflaştırıldı. Koyu mavi renkli katı elde edildi. EN: >300 °C'; elde edilen miktar: 0,05 g; verim: % 38.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar

Bu çalışmada; 2 farklı aromatik aldehit (4-bromobenzaldehit, benzaldehit) ve 2 farklı asetofenon (4-bromoasetofenon ve asetofenon) ile Claisen Schmidt kondensasyonu eşleşmeleri sonucu (1a), (1b), (1c) ve (1d) kalkon bileşikler sentezlendi. Kalkon bileşiklerine Michael Katılma reaksiyonu ile nitrometan katıldı ve nitrolanmış (2a), (2b), (2c) ve (2d) bileşikler yüksek verimle sentezlendi. Bu reaksiyon sonunda (2a), (2b), (2c) 4-nitro-1,3 diarilbutan-1-on bileşikler açık sarı ve katı olarak elde edilirken; (2d) bileşiği yağimsı olarak elde edildi. Daha sonra sentezlenen 4-nitro-1,3 difenilbutan-1-on türevleri (2a), (2b), (2c), (2d) etanol içerisinde amonyum asetat ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun başlangıcında NH_3 gaz çıkışı reaksiyonun başlamasının kanıtı olarak değerlendirildi. 24 saat sonunda koyu mavi renkli katılar (3a, 3b, 3c, 3d) elde edildi ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Reaksiyon sonucunda azadiprometenin ortamda çökmesi, ayırmada kolaylık ve verim artışı sağlamıştır (Gorman vd. 2004).

Safsızlaştırılan aza-diprometen bileşiklerine diizopropiletilamin (DIEA) ve BF_3OEt_2 eklenmesi ile bor kompleksleri (4a, 4b, 4c, 4d) elde edildi. Bu bileşiklerin sentezinde BF_3OEt_2 ile reaksiyona girmeyen çözücülerin kullanılması gerekir. THF ve alkol gibi çözücüler bor kompleksleri oluşturdıklarından dolayı; çözücü olarak CH_2Cl_2 kullanılmıştır. Son basamakta da aza-diprometen BF_2 kompleksleri (Aza-BODIPY), CH_2Cl_2 içerisinde N-bromsüksinimit ile 2,6 konumlarında bulunan H, ağır atom olan brom ile yer değiştirilerek; 2,6 konumlarında brom içeren aza-BODIPY bileşikler elde edildi (5a, 5b, 5c, 5d) .

Bu çalışma kapsamında sentezlenen ve özgün olmayan çıkış maddelerinin 1a (Shaterian vd. 2010), 1b (Vieira vd. 2012), 1c (Stroba vd. 2009), 1d (Gao vd. 2012), 2a (Gao vd. 2012), 2b (Bouit vd. 2009), 2c (Gorman vd. 2004), 2d (Gao vd. 2012), 3a (Gao vd. 2012), 3b (Bouit vd. 2009), 3c (Gorman vd. 2004), 3d (Gao vd. 2012), 4a, 4c, 5a (5a için ^1H NMR spektrumu hariç) (Gorman vd. 2004) erime noktaları literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğundan spektral analizleri yapılmamıştır.

5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları

Sentezlenen orijinal 4d, 5b, 5c, 5d bileşiklerinin element analizi neticeleri çizelge 5.1’ de verilmiştir. Bu bileşiklerin hesaplanan element analizi sonuçlarının, bulunan element analizi sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu durum, sentezlenen bileşikler için öngörülen yapıların doğruluğunu ispatlamaktadır.

Çizelge 5.1 Element analizi sonuçları

Bileşik Numarası	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi	Hesaplanan Element Analiz (%)			Bulunan Element Analizi (%)		
			C	H	N	C	H	N
4d	$C_{32}H_{18}BBr_4F_2N_3$	813,7	47,28	2,23	5,17	47,06	2,14	5,23
5b	$C_{32}H_{18}BBr_4F_2N_3$	813,0	47,28	2,23	5,17	46,83	2,32	5,09
5c	$C_{32}H_{18}BBr_4F_2N_3$	812,9	47,28	2,23	5,17	46,92	2,28	5,11
5d	$C_{32}H_{16}BBr_6F_2N_3$	971,8	39,59	1,66	4,33	39,83	1,41	4,49

5.3 Spektral Analiz Yorumları

5.3.1 IR spektrumu ile ilgili yorumlar

Orijinal 4d, 5b, 5c, 5d bileşiklerine ait IR spektrumları sırası ile EK 1’de ve gözlenen karakteristik pikler çizelge 5.2’de verildi.

4d ve 5b, 5c, 5d bileşiklerine ait C-N bağının gerilme titreşim pikleri $1230-1300\text{ cm}^{-1}$ aralığında; C=N bağına ait gerilme titreşim pikleri $1580-1590\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlendi. Bunun yanında; 4d bileşiği için, yapıda bulunan pirol halkasındaki β -H bağının titreşim gerilim piki 808 cm^{-1} ‘de; 5b, 5c, 5d bileşikleri için de pirol halkasındaki β -Br bağının titreşim gerilim pikleri $810-830\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlendi.

B-N bağına ait pikler 1270-1320 cm^{-1} aralığında bulundu. Bunun yanı sıra tüm bileşiklerin içerdiği aromatik C-H gerilme titreşimleri 3000 cm^{-1} 'in hemen üstünde ve alifatik C-H gerilme titreşimleri 3000 cm^{-1} 'nin hemen altında gözlemlendi.

Çizelge 5.2 Bileşikler IR analiz verileri

Bileşik numarası	ν_{CH} (alif)	ν_{CH} (aro)	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{B-N}}$	$\nu_{\beta\text{-H}}$ (pirol)	$\nu_{\text{C-Br}}$ (pirol)
4d	2987	3062	1581	1232	1292	808	----
5b	2848	3105	1587	1296	1313	----	829
5c	3032	3062	1587	1222	1274	----	810
5d	2966	3064	1587	1296	1311	----	821

5.3.2 $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile ilgili yorumlar

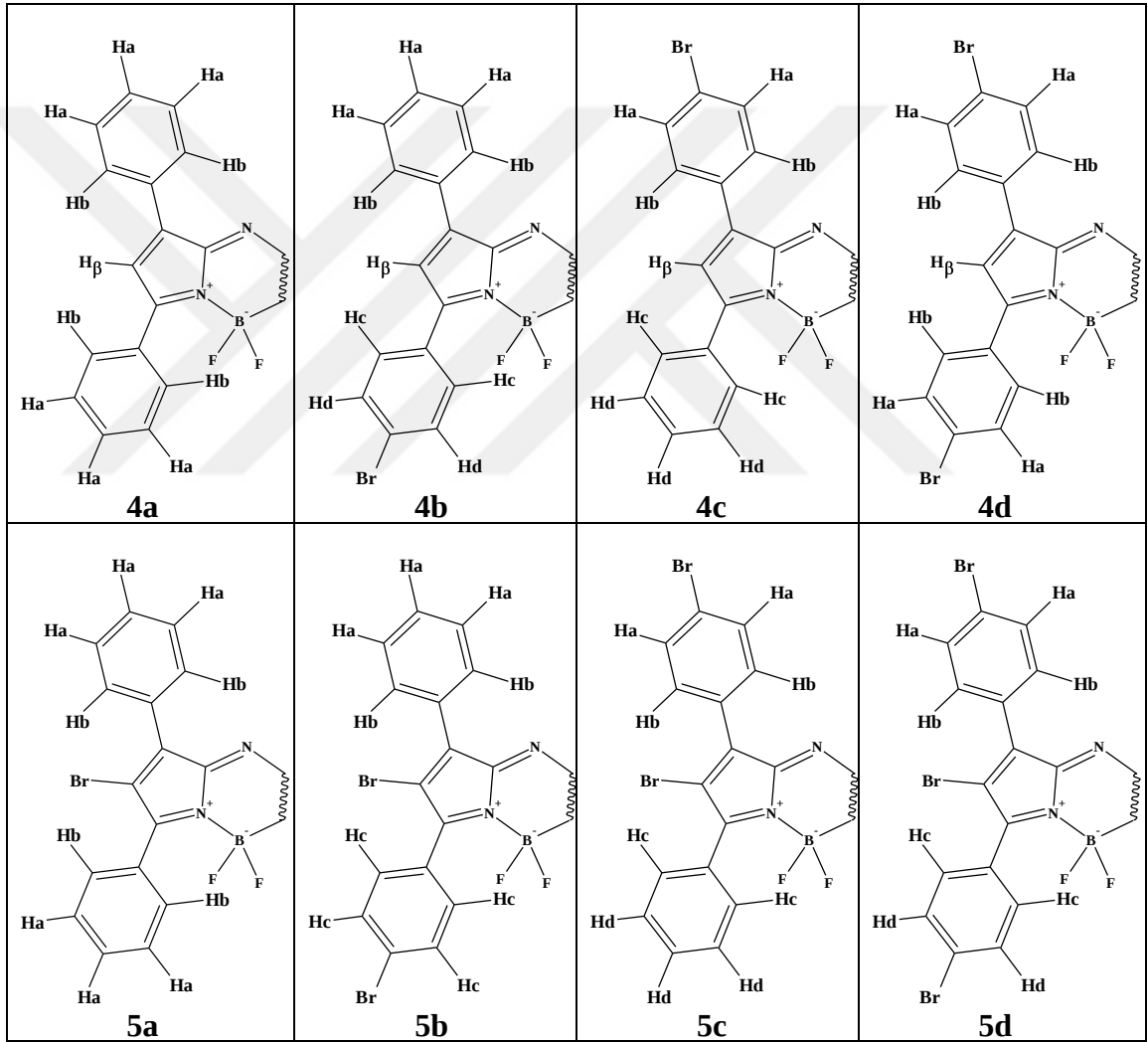
Sentezlenmiş olan 4b ve 5a bileşikler ve orijinal 4d, 5b, 5c, 5d bileşikler için $^1\text{H-NMR}$ spektrumları EK 2'de yer almaktadır. 4a bileşiği daha önce sentezlendiği için $^1\text{H-NMR}$ verileri literatürden alınmıştır (O'Shea vd 2004). Spektrumların analizi neticesinde bulunan hidrojen atomlarının kimyasal kayma değerleri (δ) çizelge 5.3'de verilmiştir. Bileşikler simetrik olduğundan yarıları dikkate alınarak incelenmiştir.

Bütün bileşiklerin spektrumlardaki integral oranları, bileşiklerdeki hidrojen sayıları ile uyumludur.

Sentezlenen 4a, 4b, 4d bileşikler için $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki en karakteristik pikler; 6,9-7,1 ppm'deki iki hidrojene ait pirol halkalarındaki β -protonlarıdır. Bileşiklerin 1, 3, 5, 7- konumlarında bulunan fenil halkasına ait protonların pikleri ise 7,20-8,10 ppm civarındadır.

β -konumları bromlanmış 5a, 5b, 5c, 5d bileşiklerinde ise pirol halkalarına ait olan β -H piklerinin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Bu da aza-BODIPY bileşiklerinin 2,6 konumlarının bromlandığını ispatlamaktadır. 5b bileşiği için ise 7.62 ppm'de sekiz hidrojene ait tek

bir pik gözlemlendi. Burada beklenen farklı sübstitütlere sahip *p*-disübtitüe benzende olduğu gibi iki tane ikili pik görülmesidir. Ancak; *p*-brom sübstitüe fenil halkalarının aza-BODIPY çekirdeği ile eş düzlemsel olmadığından H_c protonlarının, 2,6 konumlarındaki brom ile H_d'nin *p*- konumundaki bromdan etkilendiği gibi etkilenmekte olduğu ve bu sebepten bu protonların birbirlerinin sinyallerini yarmayıp tek pik şeklinde çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca çözünürlükten kaynaklı 5d bileşiğinin protonları iç içe çıktığından tabloda belirtilmemiştir.



Şekil 5.1 Sentezlenen 4a-c ve 5a-d bileşiklerinin protonları

Çizelge 5.3 ¹H-NMR spektrum verileri

Bileşik numarası	H _β (β-H pirol)	Ha	Hd	Hc	Hb
4a	7,07 (t, 2H)	7,44- 7,58 (ç, 12H)	-----	-----	8,04-8,15 (ç, 8H)
4b	7,00 (t, 2H)	7,47- 7,45 (ç, 6H)	7,63- 7,61 (i, 4H)	7,91- 7,89 (i, 4H)	8,03-8,05 (ii, 4H)
4d	7,00 (t, 2H)	7,64- 7,62 (ç, 8H)	-----	-----	7,87-7,85 (ç, 8H)
5a	-----	7,46- 7,51 (ç, 12H)	-----	-----	7,74-7,91 (ç, 8H)
5b	-----	7,47- 7,45 (ç, 6H)	-----	7,62 (t, 8H)	7,87-7,85 (ç, 4H)
5c	-----	7,60 (i, 4H)	7,50- 7,47 (ç, 6H)	7,74 (i, 4H)	7,71 (i, 4H)

5.3.3 ¹³C-NMR spektrumu ile ilgili yorumlar

¹³C-NMR spektrumları incelenen bileşiklerden 4b, 4d, 5b, 5c, 5d'nin spektrumları sırası ile EK 3'te ve kimyasal kayma değerleri çizelge 5.4'te verilmiştir. Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları CDCl₃'da kaydedilmiştir. Bileşik 4a ve 5a'nın için ¹³C-NMR spektral verileri literatüden alınmıştır (Gorman vd. 2004).

Sentezlenen tüm bileşiklerde aromatik karbon atomları bulunduğundan, pikler 100-160 ppm aralığında gözlenmiştir.

Bu bileşikler için en belirgin pikler; pirol halkasındaki 163,21-157,29 ppm aralığındaki C=N ve 100,89-118,92 ppm aralığında C_β pikleridir.

Çizelge 5.4 Bileşikler için ^{13}C -NMR spektrum verileri

Bileşik Adı	Fenil karbonları	C_β	$\text{C}=\text{N}$
4a	145,70-128,50	111,40	160,01
4b	145,75-125,99	118,92	158,34
4d	125,10-132,30	112,72	163,21
5a	126,02-122,01	105,10	159,21
5b	144,40-126,00	100,89	157,29
5c	144,30-124,80	110,82	159,04
5d	144,30-124,90	100,89	160,82

5.3.4 Kütle spektrumları ile ilgili yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları ESI-MS yöntemine göre alındı. Bileşiklere ait molekül parçaları, en bol bulunan izotopun kütesine göre hesaplandı. Sırası ile kütle spektrumları EK 4'te ve veriler çizelge 5.5'te verilmiştir.

Sentezlenen bileşikler 4b, 4d, 5b, 5c için moleküler iyon piki, $[\text{M}]^+$, gözlenmiştir. 5d bileşiği için ise $[\text{M}-19]^+$ piki gözlenmiştir.

Buna göre 4b bileşiği için $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki ve bir protonun molekülden ayrılmasıyla oluşan $[\text{M}-\text{H}]^+$ piki; 4d bileşiği için $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{H}]^+$; 5b bileşiği için $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{H}]^+$ ve $[\text{M}+2\text{H}]^+$; 5c için $[\text{M}-\text{H}]^+$ pikleri gözlemlendi.

Brom içeren bileşiklerde, brom izotopunun bağlı bolluğu yüksektir ve bu bileşiklerin kütle spektrumlarında izotop pikleri, bu atomların sayısına bağlı olarak değişik şiddette $\text{M}+2^+$, $\text{M}+4^+$, $\text{M}+6^+$, ... pikleri olarak ortaya çıkar. Ayrıca bileşikteki brom atomu sayısı hakkında da kolayca karar verilebilir. Eğer bileşikte $\text{M}+2^+$ gözlenmişse, $\text{M}+2^+/\text{M}^+ \sim 1/1$ oranı bir tane brom atomu; $\text{M}+4^+$ 'de 1:2:1 oranında iki tane brom atomu; $\text{M}+6^+$ 'da 1:3:3:1 oranında üç tane brom atomu içermekte yani; 2u kütle farklı izotop pikleri görülmektedir. Sentezlenen bileşikler 4b, 4d, 5b için bu kütle spektrumu beklenmekteydi ancak gözlenmemiştir.

Bileşiklerde tek izotoplu olduğu için flor atomundan kaynaklı izotop piki gözlenmez ancak; 4d, 5c, 5d bileşikleri için $[M-19]^+$ piki gözlenmiştir. Bunun yanında; 5d, 5c için bromdan kaynaklı iki izotop piki gözlenmiştir.

Çizelge 5.5 Bileşikler için kütle spektrum verileri

BİLEŞİK NUMARASI	Moleküler İyon Piki	Hesaplanan Değer (m/z)	Bulunan Değer (m/z)
4b	$[M]^+$	655,1	655,3
4d	$[M]^+$	812,9	813,5
5b	$[M]^+$	812,9	813,0
5c	$[M]^+$	812,9	813,1
5d	$[M-19]^+$	970,7	951,7

5.3.5 UV ve floresans spektrumları ile ilgili yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin soğurma ve emisyon spektrumları, $CHCl_3$ içerisinde 5×10^{-6} M'lık çözeltilerinden 1 cm'lik kuartz hücrelerde ve ± 1 nm duyarlılıkta kaydedildi. Sentezlenen 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 5c, 5d bileşikleri için UV-Vis spektrumları sırasıyla EK 5'te ve bileşiklerin λ_{abs} ve λ_{ems} değerleri çizelge 5.6'da verilmiştir.

Floresans kuantum verimleri literatürde belirtildiği gibi 4a bileşiği referans alınarak hesaplanmıştır ($\Phi_F = 0.34$), (Gorman vd. 2004).

4a bileşiğinin 650 nm'de $S_0 \rightarrow S_1$ geçişine karşılık gelen absorpsiyon bandı görülmektedir. Benzer şekilde brom içeren bileşiklerin (4b-4d ve 5a-5d) $S_0 \rightarrow S_1$ absorpsiyon dalga boyunun 650 nm ile 661 nm arasında olduğu tespit edilmiştir. Absorpsiyon spektrumundaki bu farklılık, aza-BODIPY çekirdeğindeki brom atomlarının konumuna bağlıdır. 3,5 pozisyonunda bulunan *p*-fenilbrom 10 nm ve 1,7 pozisyonunda bulunan *p*-fenilbrom 6 nm kadar kırmızıya kaydırmıştır (4b-d, 5b-d). Bunun aksine; doğrudan aza-BODIPY çekirdeğine, 2,6 konumuna, brom atomu eklendiğinde 0-5 nm arası maviye kaydırmıştır.

İncelenen bileşikler için FWHM (Yarı yükselikteki tam genişlik) değerleri ağır atomların sayısı arttıkça artmıştır (Şekil 5. 2).

Aza-BODIPY bileşiklerinin yüksek floresans kuantum verimlerine sahip olduğu bilinmektedir. Şekil 5.3'te floresans spektrumunda da görüldüğü gibi, tek bir floresans sinyali 4a, 4b, 4c, 4d bileşikleri için gözlenmiştir. Floresans şiddeti, aza-BODIPY çekirdeğinin 1, 7, 3, 5 konumlarına bağlanan *p*-Br fenil grubunun sayısına göre artmıştır. Diğer yandan singlet-triplet geçişinin, 2,6 konumlarına yerleştirilen brom atomları sayesinde kolaylaştığı bilinmektedir. Bu nedenle, sistemler arası geçişten dolayı, aza-BODIPY çekirdeğinin 2,6 konumunda brom atomu içeren 5a, 5b, 5c, 5d bileşikleri için floresans kuantum verimi büyük ölçüde azalmıştır. Bu azalan floresans sinyalleri, tez kapsamında sentezlenen bu düşük floresans bileşiklerin etkin bir sistemler arası geçişe sahip olduğunu kanıtlayabilir.

Bulunan 80.000 ile 90.000 arasındaki molar absorpsiyon katsayıları, sentezlenen bu bileşiklerin iyi bir boyar maddesi olduğunu da göstermektedir.

Çizelge 5.6 Bromlu azabodipy komplekslerinin optik özellikleri

Bileşik no	λ_{abs}^a (max/nm)	λ_{ems} (max/nm)	ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	Φ_F^a	Stokes shift (nm)	Fwhm (nm)
4a	650	680	95200	0,34	30	48
4b	660	691	86000	0,48	31	50
4c	656	688	99600	0,38	32	47
4d	666	697	77400	0,53	31	51
5a	650	678	98800	0,0093	28	45
5b	656	690	83400	0,0172	34	47
5c	655	687	94000	0,0095	32	46
5d	661	697	94500	0,0013	36	48

Kuantum verimi hesabı aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

$$Q_{std} \cdot F_{num} \cdot A_{std} \cdot n_{num}^2 / F_{std} \cdot A_{num} \cdot n_{std}^2$$

Q_{std} : Standardın kuantum verimi

F_{num} : Numunenin floresans emisyon eğrilerinin altındaki alan

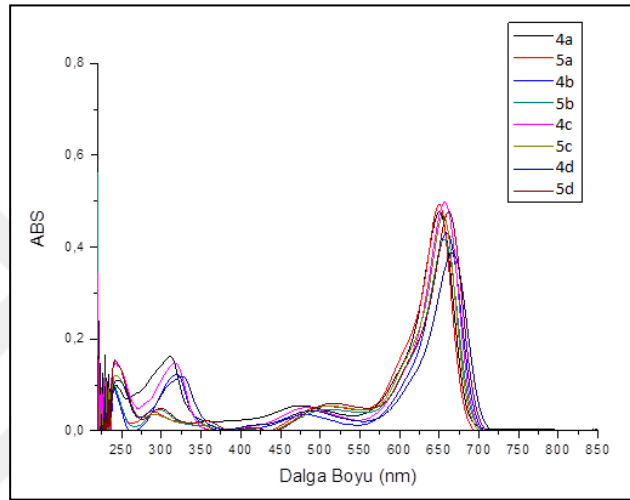
A_{std} : Standardın Abs. değeri

n_{num} : Numunenin çözücü kırılma indisi

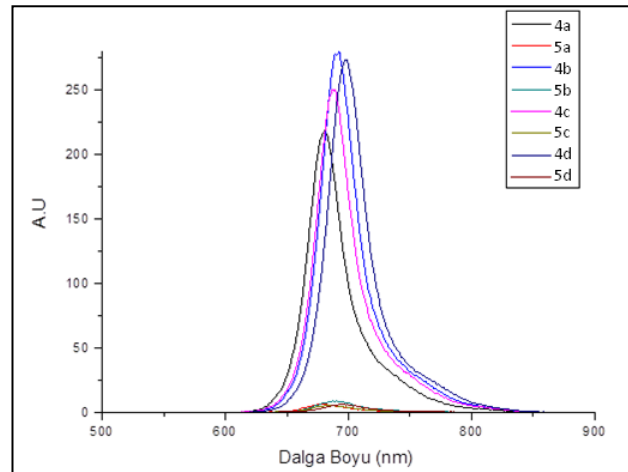
F_{std} : Standardın floresans emisyon eğrilerinin altındaki alan

A_{num} : Numunenin Abs. değeri

n_{std} : Standardın çözücü kırılma indisi



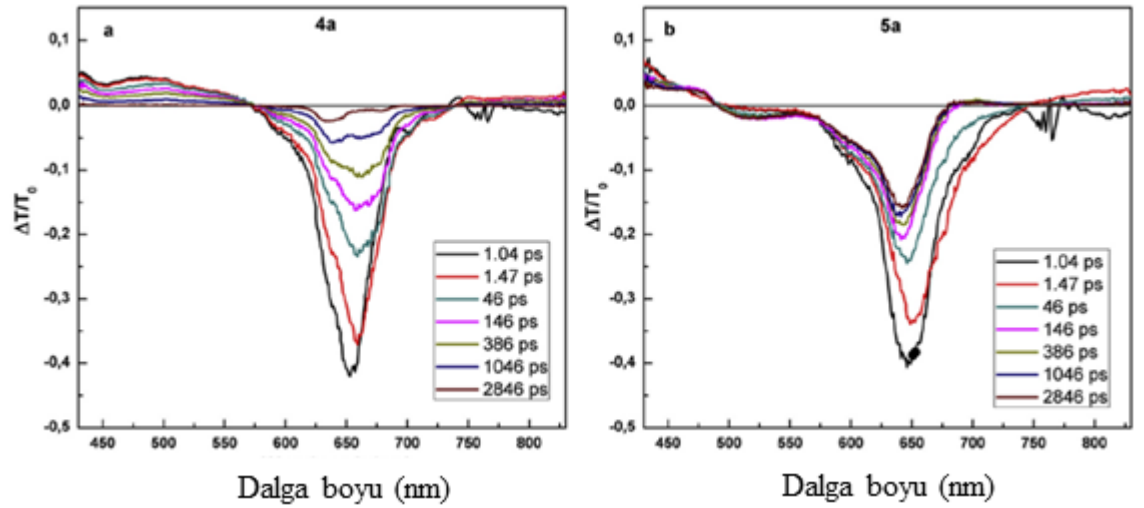
Şekil 5.2 Sentezlenen 4a-d ve 5a-d bileşikleri için absorpsiyon spektrumu



Şekil 5.3 Sentezlenen 4a-d ve 5a-d bileşikleri için floresans spektrumu

5.4 Ağır Atom Etkisinin İncelenmesi

Ağır atom etkisinin ve konumunun ISC mekanizması üzerindeki etkisi ve sentezlenen bileşiklerin uyarılmış durum bozunma süreçleri hakkında daha fazla bilgi edinmek amacıyla pompa gözlem spektroskopisi deneyleri (Ankara Üniversitesi Fizik Mühendisliği Bölümü Optik Araştırma Grubu Laboratuvarlarında) yapılmıştır. Şekil 5.4'te, THF içinde 4a ve 5a bileşikleri için 640 nm'de uyarma ışını dalga boyu ile femtosaniye geçiş absorpsiyon spektrumu görülmektedir. Bileşikler, ağır atomun sayısına ve konumuna bağlı olarak farklı özellikler göstermiştir. 4a bileşiğinin geçiş absorpsiyon spektrumu 650 nm'de büyük bir bleach sinyali sahiptir (Şekil 5.4.a). Ayrıca uyarılmış durum absorpsiyon sinyali 575 nm'nin altında ve 750 nm'nin üzerindedir. Benzer özellikler 4b-d bileşikleri içinde geçerlidir.

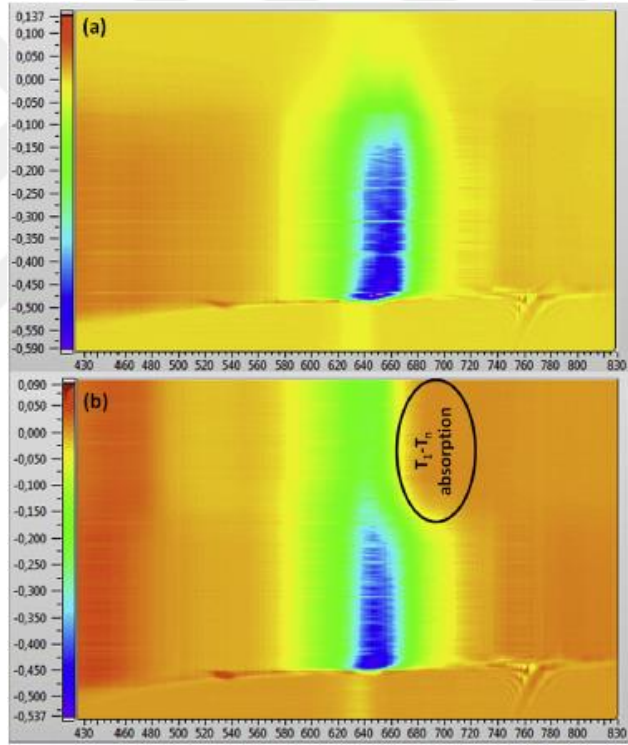


Şekil 5.4 4a ve 5a bileşikleri için geçiş absorpsiyon spektrumu

5a bileşiği için ise bu özellikler oldukça farklıdır. Örneğin; doğrusal absorpsiyon spektrumun 520 nm civarında görülen titreşim seviyeleri, 2,6 konumuna brom bağlanmasıyla absorpsiyon pikini arttırmıştır (Şekil 5.4.b). Bu da 520 nm'de fazladan bir bleach sinyalinin görünmesine neden olmuştur. Buna ek olarak, T_1 - T_n geçişine karşılık gelen 120 ps ömür ve 695 nm'de uyarılmış durum absorpsiyon sinyali gözlenmiştir (Şekil 5.5). Tüm bu özellikler 5b-d bileşikleri için de benzer bulunmuştur.

4a-d ile 5a-d bileşiklerinin bleach sinyali ömürleri karşılaştırıldığında ise 5a-d bileşiklerinin daha uzun bozunma süresine sahip olduğu görülmüştür. Bu sürenin de triplet durum ömrüne karşılık geldiği ve iç ağır atom etkisiyle sistemler arası geçişe neden olduğu görülmüştür.

Yoğunlu foksiyon teorisi hesaplamalarında ise 2,6 konumlarına brom eklenmesiyle; singlet enerji seviyesinin düştüğü ve bu enerji seviyesinin triplet enerji seviyesine yakınlaştığı; sonucunda da spin-orbital örtüşmesiyle (ağır atom etkisi), sistemler arası geçiş olasılığının arttığı görülmüştür. Floresansın sönümlenmesi ve ultra hızlı pompa gözlem spektroskopisi deneyleri de bu etkiyi desteklemektedir.



Şekil 5.5 4a (a) ve 5a (b) için ultrahızlı pompa-gözlem spektroskopisi deneyleri için 3D diyagramı

4a-d ve 5a-d bileşikleri için iki foton soğurma özellikleri ise açık-yarık Z taraması deneyleri ile araştırılmıştır. Deneyler sonucu 4a-d bileşikleri için iki foton soğurma etkisi gözlenmemiştir. Buna karşılık 2,6 konumların bromlandığı 5a, 5b, 5c, 5d bileşikleri için sırasıyla 347, 444, 218, 610 GM iki foton soğurma katsayısı elde

edilmiştir yani; sistemler arası geçiş aza-BODIPY bileşiklerinde iki foton soğurma özelliğini önemli oranda artırmıştır. Ayrıca; 1,7 konumlarının, 3,5 konumlarına göre daha düşük dihedral açıda olması ve bu konumun yk transferinde daha etkili olması, iki foton soğurma özelliği üzerinde etkili olmuştur.



6. SONUÇLAR

Tez kapsamında farklı sayılarda ve konumlarında ağır atom içeren dört adet azadipirometen ve bu bileşiklerin 2,6 konumlarının bromlanmasıyla oluşan dört adet Aza-BODIPY bileşikleri sentezlenmiştir. Bunlardan azadipirometen 4d ve 5b, 5c, 5d Aza-BODIPY bileşikleri orijinal olarak sentezlenmiştir.

Bileşiklerin yapısı IR, ^1H NMR, kütle spektroskopisi, ^{13}C NMR gibi spektroskopik yöntemlerle araştırılmıştır.

Brom içeren bu Aza-BODIPY bileşiklerinin sistemler arası geçiş üzerindeki ağır atom etkisi ise DFT, floresans ve ultrahızlı pump prop spektroskopisi deneyleri ile araştırılmıştır.

Azadipirometen bileşiklerinin (4a, 4b, 4c, 4d) maksimum absorpsiyon dalga boyları sırasıyla, 650, 659, 658 ve 667 nm’lerde bulunmuştur. Maksimum absorpsiyon dalga boylarına bakıldığında; 1,7 ve 3,5 konumlarına eklenen p-bromfenil grupları batokromik kaymaya neden olmuştur. Bu bileşiklerin 2,6 konumlarının bromlanmasıyla bu değerler sırasıyla; 645, 651, 651 ve 657 nm olarak, hipokromik etki şeklinde gözlenmiştir. Ayrıca 2,6 konumları brom içeren bileşiklerin floresans kuantum verimlerinde önemli derecede azalma meydana gelmiştir. Bu da eklenen brom atomlarının sistemler arası geçişe neden olduğunu göstermektedir.

Floresans yoğunluğundaki bu azalmanın nedeni yapılan ultrahızlı pump prop deneyleri ile de açıklanmıştır. Bu deney sonucu; Aza-BODIPY bileşiklerinin uyarılmış durum sürecinin uzadığı yani; sistemler arası geçişin olduğu kanıtlanmıştır. DFT hesaplamaları sonucunda da, Aza- BODIPY çekirdeğinin 2,6 konumlarına bağlanan brom atomlarının; singlet seviye ile triplet seviyenin birbirine yaklaşmasına neden olduğu doğrulanmıştır. Buna karşılık fenil halkalarında bulunan brom atomlarının bu etkilere neden olmadığı görülmüştür.

İki foton soğurma özellikleri ise açık-yarık Z taraması deneyleri ile araştırılmıştır. Deney sonucunda 4a-d bileşiklerinde iki foton soğurma etkisi gözlenmezken; 2,6 konumlarına brom eklenmesiyle elde edilen 5a-d bileşiklerinde iki foton soğurma katsayıları elde edilmiştir. Bu da gösteriyor ki ağır atom etkisiyle sistemler arası geçiş iki foton soğurma özelliğini arttırmıştır.

Özetle; yaptığımız deneysel ve teorik araştırmalar gösterdi ki, aza-BODIPY bileşiklerinin 1, 3, 5, 7 konumlarında fenil halkasına bağlı bulunan Br atomlarının, triplet hal oluşumuna bir etkisi yoktur. Bunun yanında 2,6 konumlarına bağlanan brom atomlarının etkisi oldukça fazladır. İncelediğimiz bileşikler için 800 nm dalga boyundaki açık-yarı Z tarama deneyleri, sistemler arası geçişi için önemli derecede yüksek iki foton soğurma katsayısı gösterdi. 800 nm dalga boylarında bu değer, literatürdeki Aza-BODIPY bileşikleri içinde en yüksek değerdir.

Sistemler arası geçişin artması, singlet oksijen üretiminde oldukça önemlidir. Singlet oksijen verimi ise fotodinamik terapi de diğer hücrelere zarar vermeden, hedef kanser hücresinin oksidasyonu için çok önemlidir. Elde edilen bu veriler ışığında; tez kapsamında sentezlenen bu bileşiklerin, fotodinamik tedavi yönteminde etkin rol oynayabilecek ışıkla duyarlaştırıcılar olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adarsh, N., Shanmugasundaram, M., Avirah, R. and Ramaiah, D. 2012. Aza-BODIPY Derivatives: Enhanced Quantum Yields of Triplet Excited States and the Generation of Singlet Oxygen and their Role as Facile Sustainable Photooxygenation Catalysts. *Chem. Eur. J.*,18(40),12655-12662.
- Akhüseyin, E., Türkmen, O., Küçüköz, B., Yılmaz, H., Karatay, A., Sevinç, G., Xu, K., Hayvali, M. and Yaglioglu, H.G. 2016. Two Photon Absorption Properties of Four Coordinated Transition Metal Complexes of Tetraaryl-Azadiptyrromethene Compounds. *Physical Chemistry Chemical Physics*. Doi: 10.1039/C5CP06410D.
- Akers, W.J., Kim, C., Berezin, M., Guo, K., Fuhrhop, R. and Lanza, G.M. 2011. Noninvasive photoacoustic and fluorescence sentinel lymph node identification using dyeloaded perfluorocarbon nanoparticles. *ACS Nano*, 5, 173-812.
- Allik, T.H., Hermes, R.E., Sathyamoorthi, G. and Boyer, J.H. 1994. Spectroscopy and Laser Performance of New BF₂-Complex Dyes in Solution. *SPIE Proceedings: Visible and UV Laser*.240; 2115.
- Belfield, K.D., Yao, S. and Bonder, M.V. 2008. *Adv. Polym. Sci.*, 213, 97.
- Bessette, A., Cibian, M., Bélanger, F., Désilets, D. and Hanan, G. 2014. Introducing asymmetry in tetradentate azadiptyrromethene chromophores: a systematic study of the impact on electronic and photophysical properties. *Phys. Chem. Chem. Phys.*,16, 22207-22221.
- Bouit, P.A., Kamada, K., Feneyrou, P., Berginc, G., Toupet, L., Maury, O. and Andraud, C. 2009. Two-Photon Absorption-Related Properties of Functionalized BODIPY Dyes in the Infrared Range up to Telecommunication Wavelengths *Adv. Mater.*, 21, 1151–1154.DOI: 10.1002/adma.200801778.
- Carreira, E. and Zhao, W. 2006. Conformationally Restricted Aza BODIPY: HighlyFluorescent, Stable Near-Infrared Absorbing Dyes. *Chem. Eur. J.*, 12, 7254-7263.
- Chan, J., Li, H., Zhang, P., Smaga, L.P. and Hoffman, R. A. 2015. Photoacoustic probes for radiometric imaging of copper (II). *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 15628-15631.
- Chanawanno, K., Hasheminasab, A., Engle, J. and Ziegler, C. 2015. The synthesis and structures of arene-substituted azadiptyrromethenes. *Polyhedron*, 101, 276-281.
- Chinchilla, R. and Nájera, C. 2007. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry *Chem. Rev.*, 107, 874-922.

- Coskun, A., Yilmaz, M.D. and Akkaya, E.U. 2007. Bis(2-pyridyl)-Substituted Boratriazaindacene as an NIR-Emitting Chemosensor for Hg(II). *Org. Lett.*, 9 (4), 607-609.
- Çakmak, Y. 2013. Chiral bodipy dyes and photosensitizers for photodynamic therapy and dye sensitized solar cells. Doktora tezi. Bilkent Üniversitesi. Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji bölümü. Ankara.
- DeRosa, M. and Crutchley, R. 2002. *Coord. Chem. Rev.*, 233 – 234.
- Detty, M., Gibson, S. and Wagner, S. 2004. *J. Med. Chem.*, 47, 3897 – 3915.
- Dexter, D.L. 1953. A Theory of Sensitized Luminescence in Solids. *J. Chem. Phys.*, 21; 836-851.
- Dvivedi, A., Kumar, S. and Ravikanth, M. 2016. Nucleophilic addition of CN^- ion to -C=N bond of aza-BODIPY leading to turn-on fluorescence sensor. *Sensors and Actuators B*, 224, 364–371.
- Dudina, N.A., Berezin, M.B., Semeikin, A.S. and Antina, E.V. 2015. Difluoroborates of phenyl-substituted aza-dipyrrromethenes: preparation, spectral properties, and stability in solution. *Russian J. Of General Chem.*, 85 (12), 2739-2742.
- Gallagher, W.M., Allen, L.T., O'Shea, C., Kenna, T., Hall, M., Gorman, A., Killoran, J. and O'Shea, D.F. 2005. A potent nonporphyrin class of photodynamic therapeutic agent: cellular localisation, cytotoxic potential and influence of hypoxia. *Br. J. Cancer*. 92; 1702 – 1710.
- Gao, L., Deligonul, N. and Gray, T. 2012. Gold(I) Complexes of Brominated Azadipyrrromethene Ligands. *Inorg. Chem.*, 51, 7682–7688.
- Gorman, A., Killoran, J., O'Shea, C., Kenna, T., Gallagher, M.W. and O'Shea, D.F. 2004. In Vitro Demonstration of the Heavy Atom Photodynamic Therapy. *J. Am. Chem. Soc.*, 126; 10619-10631.
- Göppert, M. 1931. Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen. *Ann. Phys.*, 401; 273-294.
- Greer, A. 2006. *Acc. Chem. Res.*, 39, 797 – 804.
- He, G.S., Tan, L.S., Zheng, Q. and Prasad, P.N. 2008. *Chem. Rev.*, 108, 1245.
- Jiang, X., Lo, P., Tsang, Y., Yeung, S., Pong, W. and Ng, D. 2010. *Chem. Eur. J.*, 16, 4777 – 4783.
- Jiang, X., Fu, Y., Zhang, T. and Zhao, W. 2012. Synthesis and properties of NIR aza-BODIPYs with aryl and alkynyl substituents on the boron center. *Tetrahedron Letters*, 53, 5703–5706.

- Jiang, X., Xi, D., Zhao, J., Yu, H., Sunb, G. and Xiaoa, L. 2014. A styryl-containing aza- BODIPY as a near-infrared. RSC Adv., 4, 60970–60973.
- Jiang, H., Wu, D., Huang, L. and Jiang, M.S. 2014. Contrast agents for photoacoustic and thermoacoustic imaging: A review. Int J Mol Sc. 15 (12) , 23616-23639.
- Jiang, X., Xi, D., Guennic, B., Guan, J., Jacquemin, D., Guan, J. and Xiao, L. 2015. Synthesis of NIR naphthyl-containing aza-BODIPYs and measure of the singlet oxygen generation. Tetrahedron, 71, 7676-7680.
- Jiang, X-D., Zhao, J., Li, Q., Sun, C.-L., Guan, J., Sun, G.-T. and Xiao, L.-J. 2016. Synthesis of NIR fluorescent thienyl-containing aza-BODIPY and its application for detection of Hg^{2+} : Electron transfer by bonding with Hg^{2+} . Dyes and Pigments, 125, 136-141.
- Jiao, L., Yu, C., Li, J., Wang, Z., Wu, M., and Hao, E. 2009. β -Formyl-BODIPYs from the Vilsmeier-Haack reaction. J. Org. Chem., 74, 7525-7528.
- Kaiser, W. and Garrett, C.G.B. 1961. Phys. Rev. Lett., 7, 229. Khan, K. T., Sheokand, P., and Agarwal, N. 2014. Synthesis and Studies of Aza-BODIPY Based π -Conjugates for Organic Electronic Applications. Eur. J. Org. Chem., 1416-1422.
- Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J.F., Gallagher, W. M. and O'Shea, D. F. 2002. Synthesis of BF₂ chelates of tetraarylazadipyrrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behaviour. Chem. Commun., 1962-1893.
- Kim, J.S. and Quang, D.T. 2007. Calixarene-Derived Fluorescent Probes. Chem. Rev. 107, 3780-3799.
- Kutlubay, Z., Pehlivan, Ö. ve Engin, B. 2011. Fotodinamik terapi. Dermatoloj, 2 (4), 391-404.
- Kozlar, J. and Cowan, D. 1978. Acc. Chem. Res., 11, 334 – 341.
- Küçüköz, B., Hayvalı, M., Yılmaz, H., Uğuz, B., Kürüm, U., Yaglioglu, H. G. and Elmali, A. 2012. Synthesis, optical properties and ultrafast dynamics of azaborondipyrrromethene compounds containing methoxy and hydroxy groups and two-photon absorption cross section. J Photoch Photobio A. 247, 24-29.
- LaFratta, C.N., Fourkas, J.T., Baldacchini, T. and Farrer, R.A. 2007. Angew. Chem., Int. Ed., 46, 6238.
- Lee, H.M., Lu, C.Y., Chen, C.Y., Chen, W.L., Lin, H. C., Pei, L.C. and Cheng, P.Y. 2004. Palladium complexes with ethylene bridged bis(Nheterocyclic carbene) for C–C coupling reactions. Tetrahedron, 60, 5807–5825.

- Liu, S., Shi, Z., Xu, W., Yang, H., Xi, N., Liu, X., Zhao, Q. and Huang, W. 2014. A class of wavelength-tunable near-infrared aza-BODIPY dyes and their application for sensing mercury ion. *Dyes and Pigments*, 103,145-153.
- Loudet, A., Bandichhor, R., Wu, L. and Burgess, K. 2008. Functionalized BF₂ chelated azadipyrrromethene dyes. *Tetrahedron*, 64, 3642-3654.
- Lovell, J.F., Jin, C.S., Huynh, E., Jin, H., Kim, C. and Rubinstein, J.L. 2011. Porphysome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents. *Nat Mater*, 10, 324-332.
- McDonnell, S., Hall, M., Allen, L., Byrne, A., Gallagher, W., and O'Shea, D. 2005. Supramolecular Photonic Therapeutic Agents.,125,16360-16361.
- Nyman, E. and Hynninen, P. 2004. *J. Photochem. Photobiol. B*, 73, 1 –28.
- O'Shea, D.F. and Ge, Y. 2016. Azadipyrrromethenes: from traditional dye chemistry to leading edge applications. *Chem. Soc. Rev.*, 45, 3546-3864.
- Palma, A., Gallagher, J., Bunz, H., Wolowska, J., McInnes, E. and O'Shea, D. 2009. Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of tetraphenylazadipyrrromethene. *Dalton Trans*, 2009, 273–279.
- Pawlicki, M., Collins, H.A., Denning, R.G. and Anderson, H.L. 2009. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48 (18), 3244-3266. Doi: 10.1002/anie.200805257.
- Pu, K., Shuhendler, A.J., Jokerst, J.V., Mei, J., Gambhir, S.S. and Bao, Z. 2014. Semiconducting polymer nanoparticles as photoacoustic molecular imaging probes in living mice. *Nat Nanotechnol*, 9, 233-239.
- Quentin, B., Sarah, P., Christophe, A., Boris, L., Chantal, A. and Olivier, M. 2011. Near-Infrared Nitrofluorene Substitued Aza- Boron-dipyrrromethenes Dyes. *Org. Lettters*, 13 (1), 22-25.
- Rogers, M.A.T. 1943. 2:4-Diarylpyrroles. Part I. Synthesis of 2-4-diarylpyrroles and 2-2¹-4-4¹-tetra-arylazadipyrrromethines. *J. Chem. Soc.*, 590-596.
- Rogers, M.A.T. 1943. 2:4-Diarylpyrroles. Part II. Methines *J. Chem. Soc.* 596-597.
- Rogers, M.A.T. 1943. 4-Diarylpyrroles. Part III. 3-Amino-2:4-diphenylpyrrole. *J. Chem. Soc.*, 597-598.
- Rumi, M., Barlow, B., Wang, J., Perry, J.W. and Marder, S. R. 2008. *Adv. Polym. Sci.*, 213, 1-95.
- Salmani, S., Ara, M.H.M., Zakerhamidi, M.S. and Safari, E. 2016. The acoustical sensor: The photoacoustic effect in an azo-dye. *Dyes and Pigment*. 125, 132-135.

- Sarkar, A.R., Kang, D.E., Kim, H.M. and Cho, B.R. 2014. *Inorg. Chem.*, 53(4), 1794-1803.
- Sathyamoorthi, G., Soong, M., Ross, T. and Boyer, J. 1993. Fluorescent tricyclic β -azavinamidine-BF₂ complexes. *Heteroatom Chemistry*, 4, 603-608.
- Schweitzer, C. and Schmidt, R. 2003. *Chem. Rev.*, 103, 1685 –1757.
- Shaterian, H.R., Honarmand, M. and Oveisi, A.R. 2010. Multicomponent synthesis of 3,5-diaryl-2,6-dicyanoanilines under thermal solvent-free conditions. *Monatsh Chem.*, 141, 557–560. DOI:10.1007/s00706-010-0302-8.
- Sözmen, F. 2012. Terpiridin ve fenantrolin içerin yeni bodipy türevlerinin sentezi, metallo supra moleküler komplekslerinin hazırlanması ve enerji transferi. Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Strehmel, B. and Strehmel, V. 2007. *Adv. Photochem.*, 29, 111.
- Stroba, A., Schaeffer, F., Hindie, V., Garcia, L.L., Adrian, I., Frohner, W., Hartmann, R.W., Biondi, R.M. and Engel, M. 2009. 3,5-Diphenylpent-2-enoic Acids as Allosteric Activators of the Protein Kinase PDK1: Structure-Activity Relationships and Thermodynamic Characterization of Binding as Paradigms for PIF-Binding Pocket-Targeting Compounds. *J. Med. Chem.*, 52, 4683–4693. DOI: 10.1021/jm9001499.
- Strobl, M., Rappitsch, T., Borisov, S.M., Mayr, T., Klimant, M. and Klimant, I. 2012. *Anal. Chem.*, 84, 6723.
- Strobl, M., Rappitsch, T., Borisov, S.M., Mayr, T. and Klimant, I. 2015. NIR-emitting aza-BODIPY dyes – new building blocks for broad-range optical pH sensors. *Analyst*, 140, 7150–7153.
- Tekin, S., Kuçukoz, B., Yılmaz, H., Sevinc, G., Hayvalı, M., Yaglioglu, H.G. and Elmali, A. 2013. Enhancement of two photon absorption properties by charge transfer in newly synthesized aza-boron-dipyrromethene compounds containing triphenylamine, 4 ethynyl-N,N-dimethylaniline and methoxy moieties. *J. Photochem. Photobiol. A*. 256, 23– 28.
- Thoresen, L.H., Kim, H., Welch, M.B., Burghart, A. and Burgess, K. 1998. Synthesis of 3,5-Diaryl-4,4 difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes. *Synlett*.1276–1278.
- Vieira, L.C.C., Paixão, M.W. and Corrêa, A.G. 2012. Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction. *Tetrahedron Letters*, 53, 2715-2718.

- Yılmaz, H., 2016. Simetrik ve ansimetrik azadipirometen ligand ve BF_2 komplekslerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Anorganik Anabilim Dalı, Ankara.
- Zhang, X.-X., Wang, Z., Yue, X., Ma, Y., Kieseewetter, D.O. and Chen, X. 2013. pH-Sensitive Fluorescent Dyes: Are They Really pH-Sensitive in Cells? Mol. Pharmaceutics,10, 1910–1917.
- Zhao, W. and Carreira, E. 2006. Conformationally Restricted Aza-BODIPY: Highly Fluorescent, Stable Near-Infrared Absorbing Dyes. Chem. Eur. J., 12, 7254 – 7263.



EKLER

EK 1 IR SPEKTRUMLARI

EK 2 ^1H NMR SPEKTRUMLARI

EK 3 ^{13}C NMR SPEKTRUMLARI

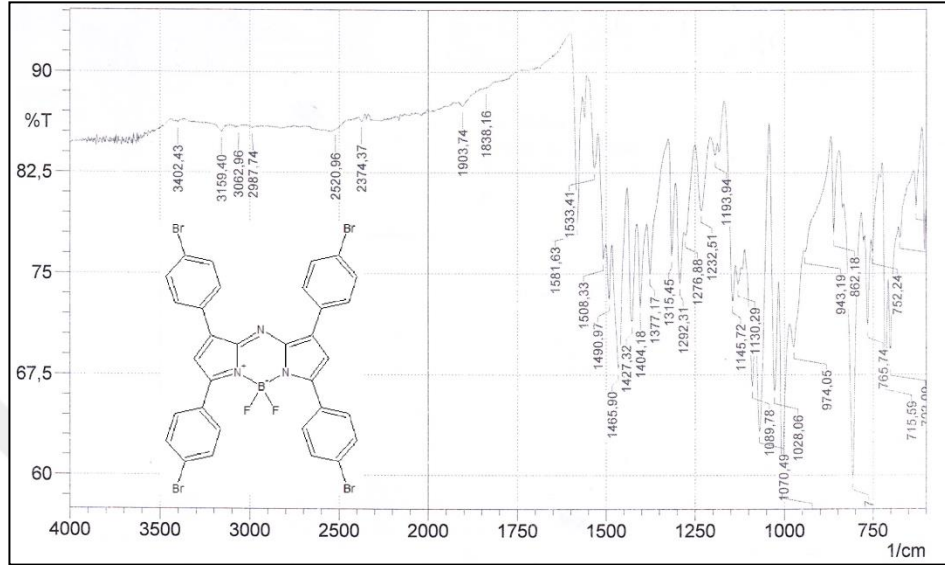
EK 4 KÜTLE SPEKTRUMLARI

EK 5 UV SPEKTRUMLARI

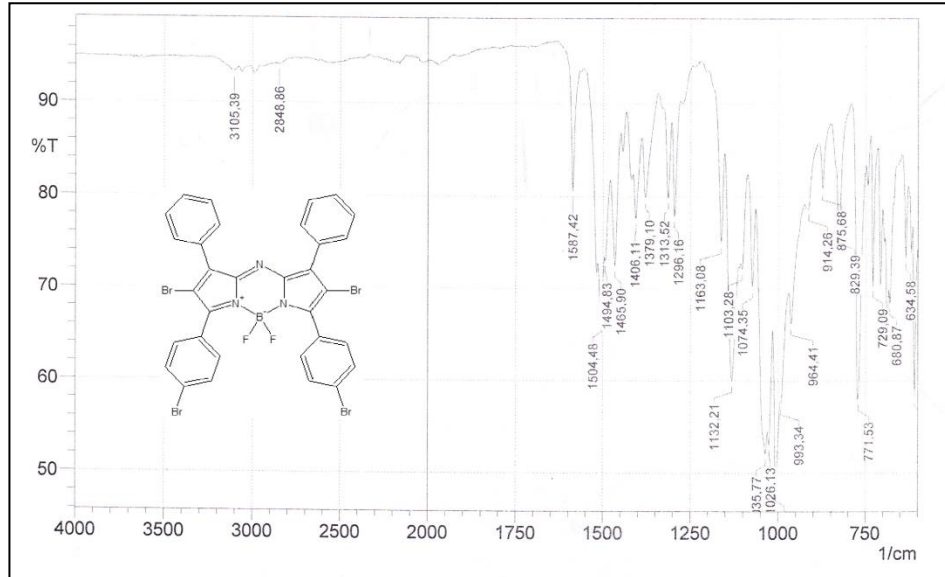
EK 6 FLORESANS SPEKTRUMLARI

EK 1 IR Spektrumları

Bileşik (4d)'nin IR spektrumu

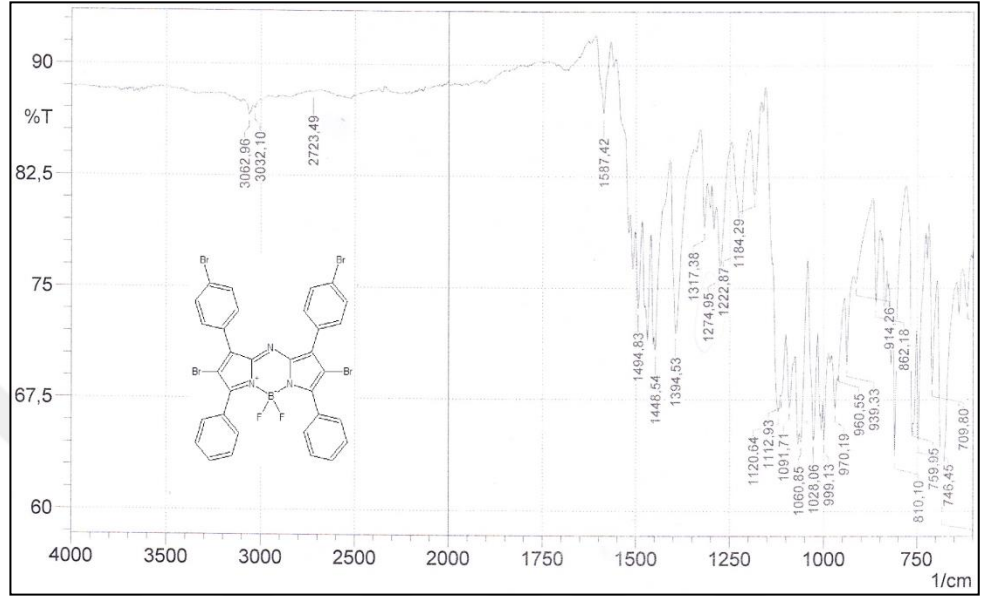


Bileşik (5b)'nin IR spektrumu

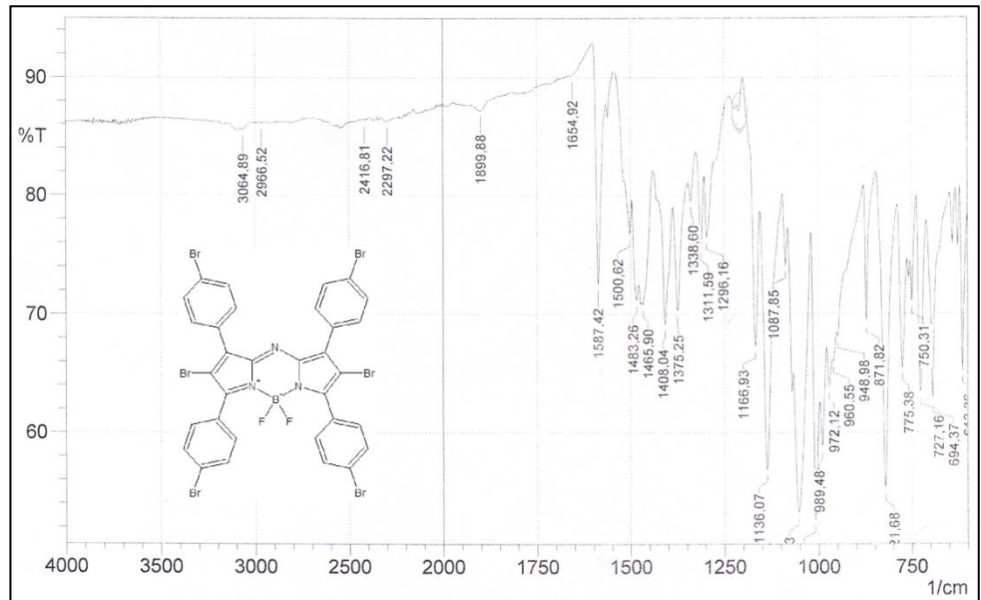


EK 1 IR Spektrumları (devam)

Bileşik (5c)' nin IR spektrumu

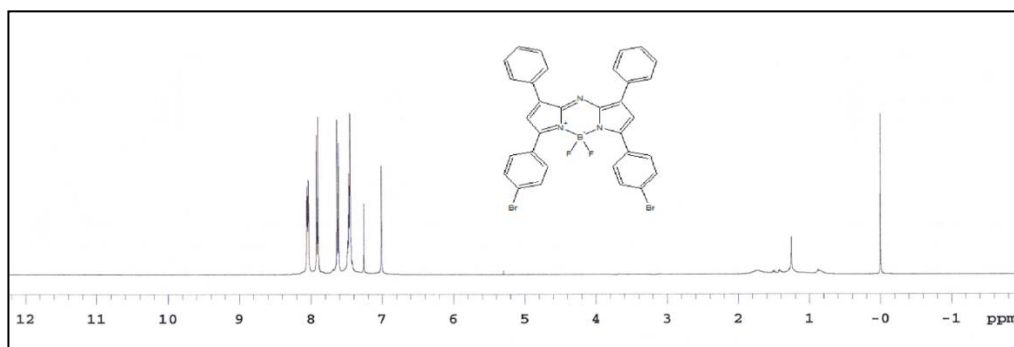


Bileşik (5d)' nin IR spektrumu

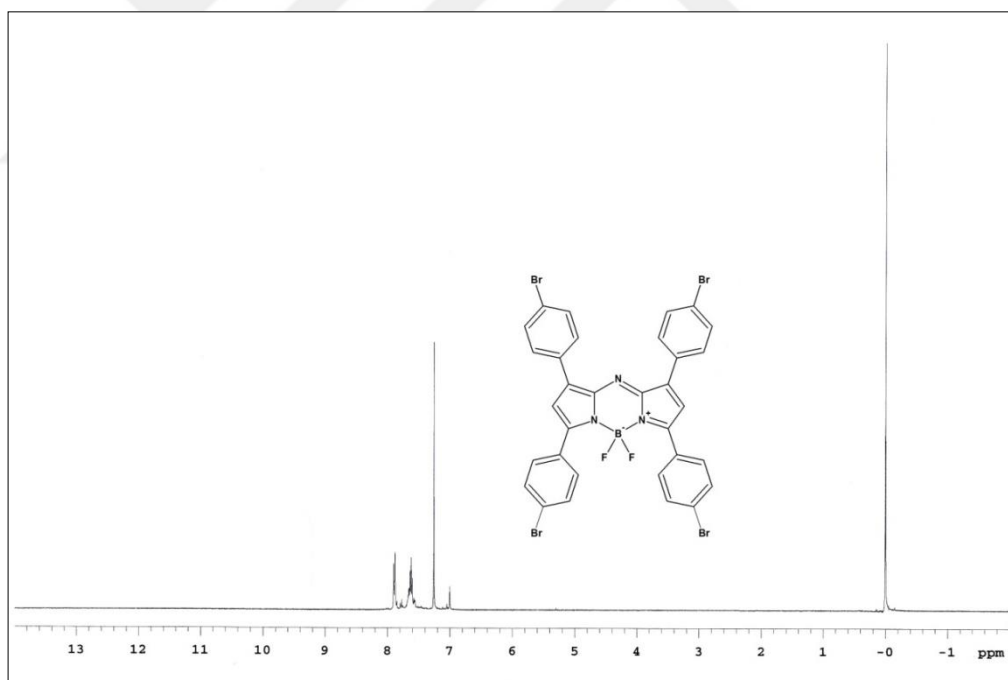


EK 2 ^1H NMR Spektrumları

Bileşik (**4b**)'nin ^1H NMR spektrumu

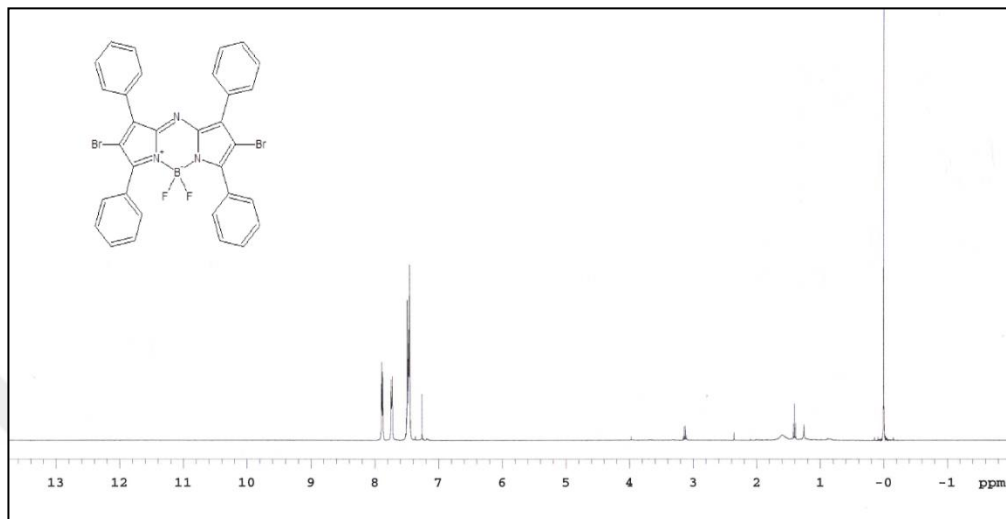


Bileşik (**4d**)'nin ^1H NMR spektrumu

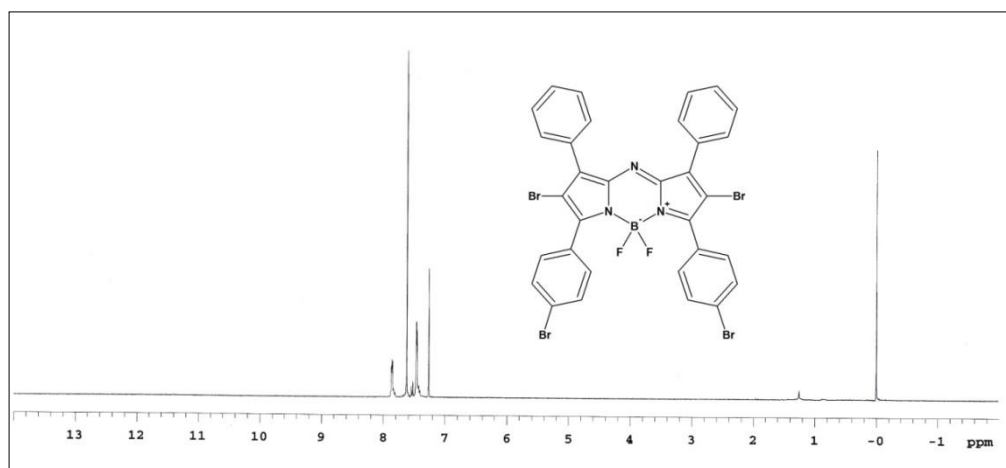


EK 2 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (5a)' nin ^1H NMR spektrumu

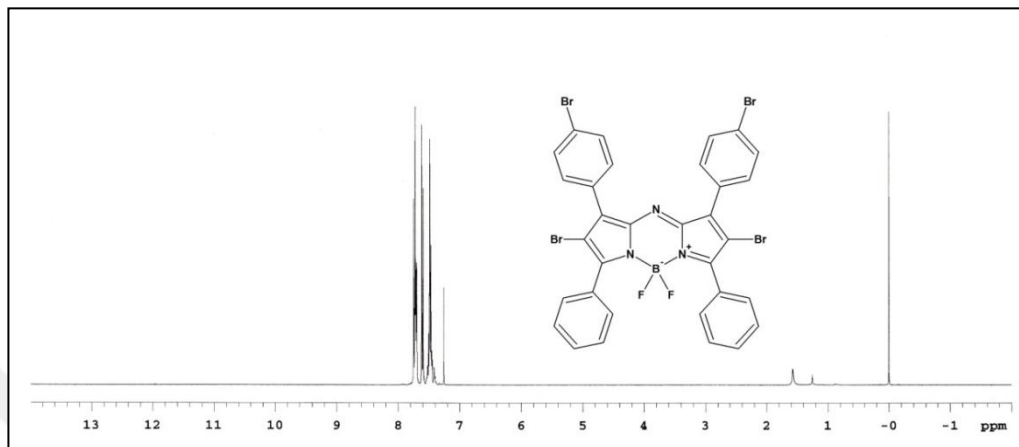


Bileşik (5b)' nin ^1H NMR spektrumu

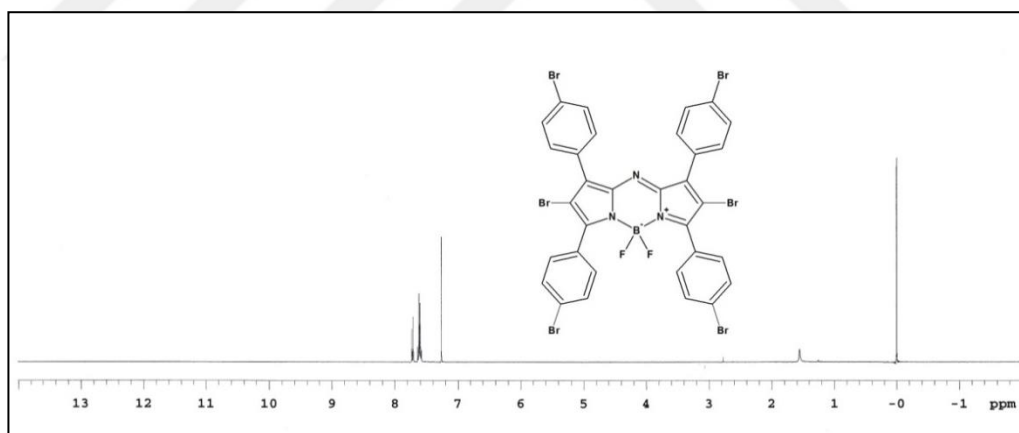


EK 2 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (5c)' nin ^1H NMR spektrumu

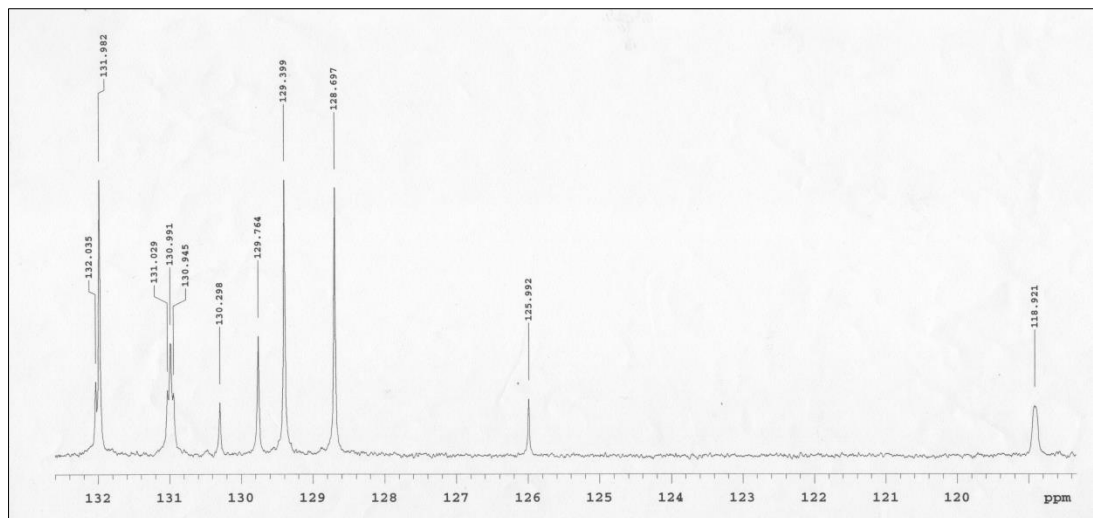
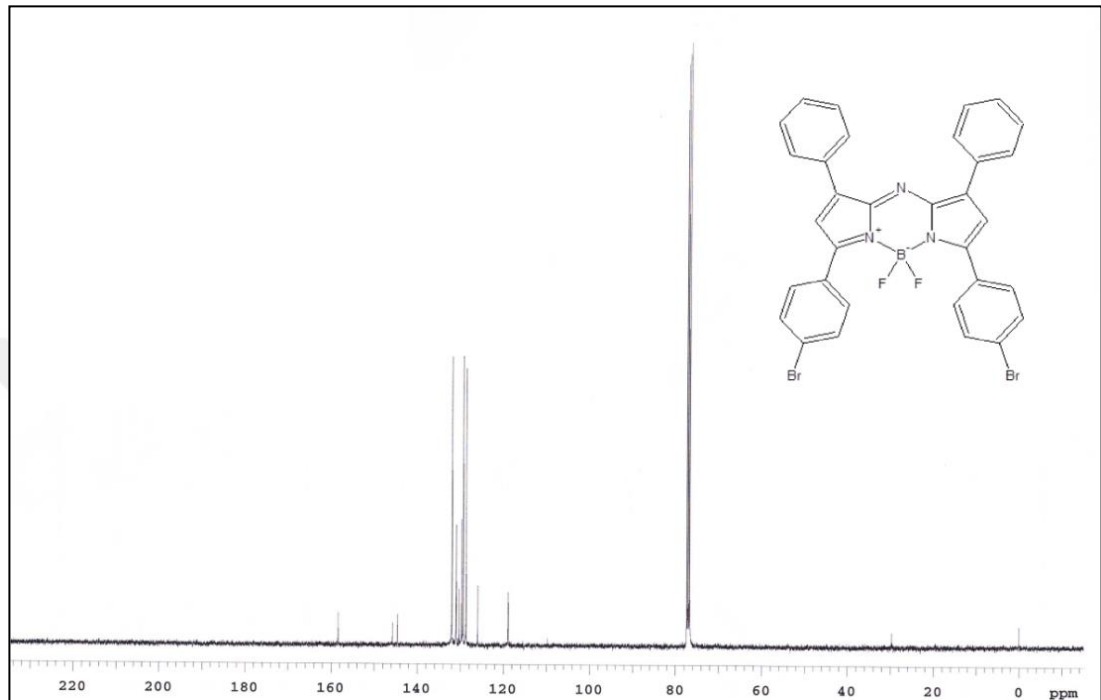


Bileşik (5d)' nin ^1H NMR spektrumu



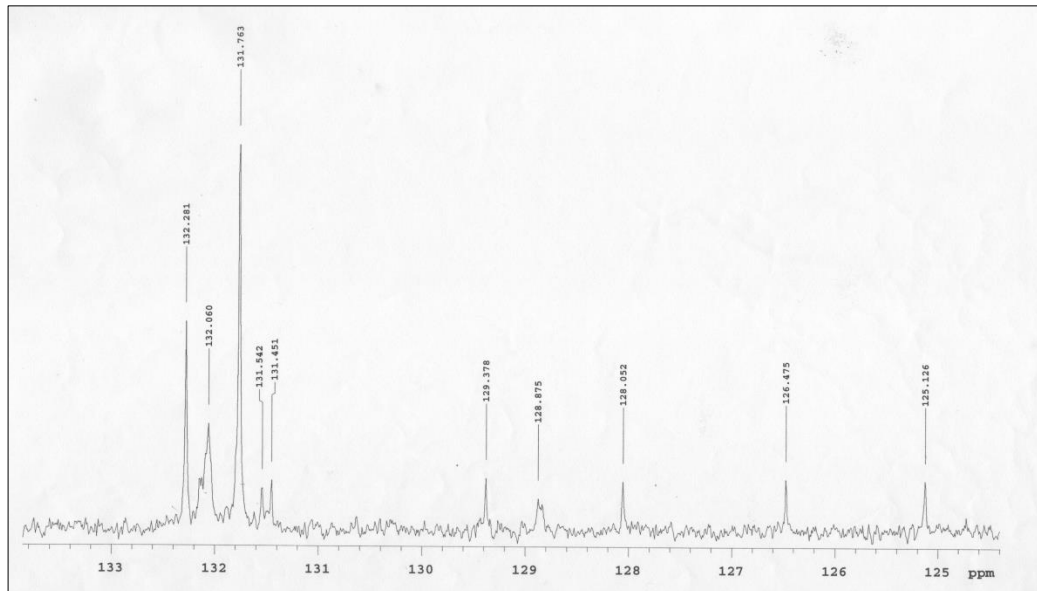
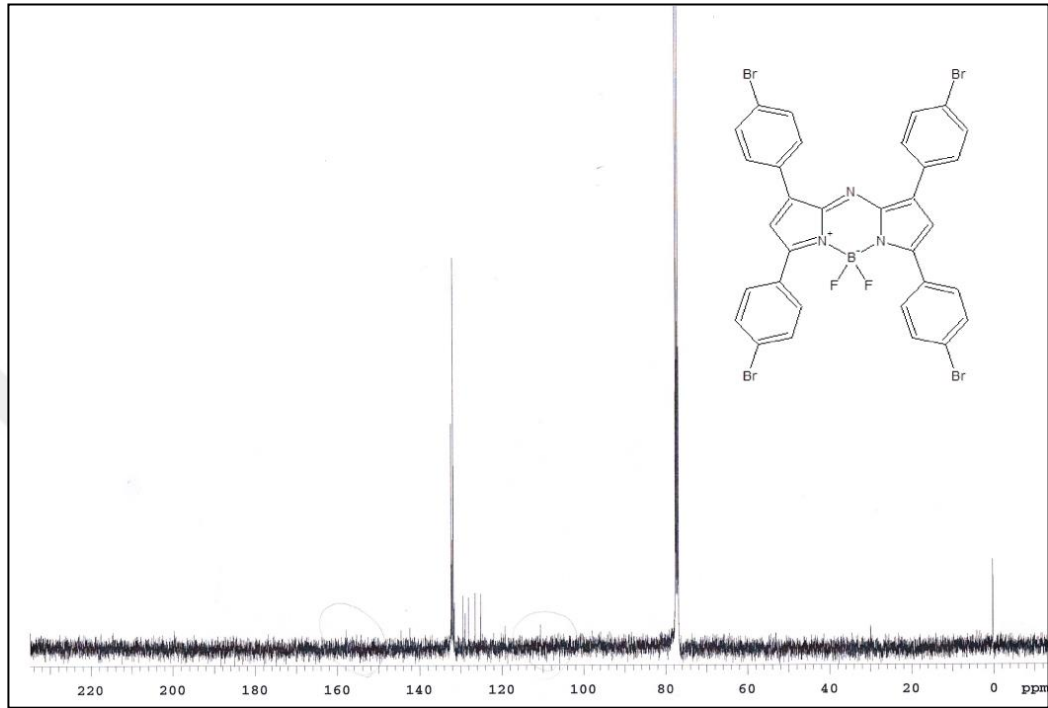
EK 3 ^{13}C NMR Spektrumları

Bileşik (**4b**)' nin ^{13}C -NMR spektrumu



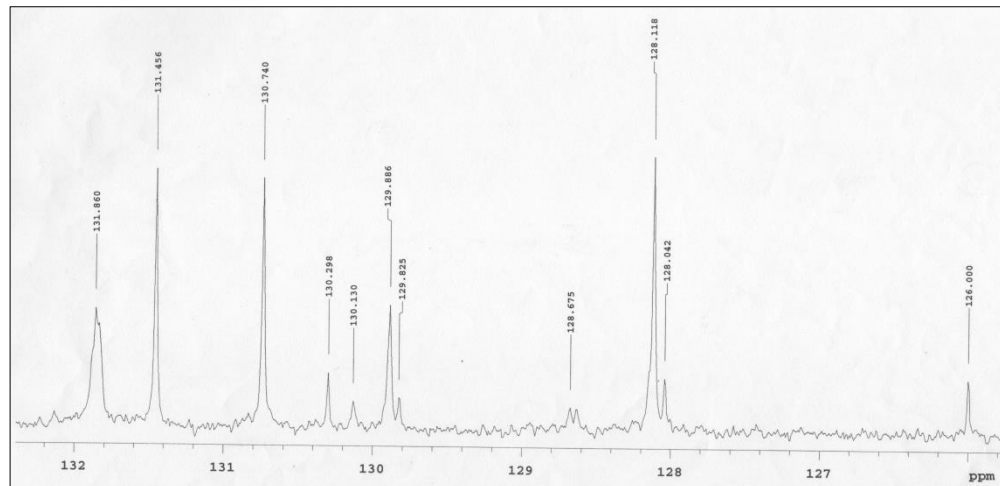
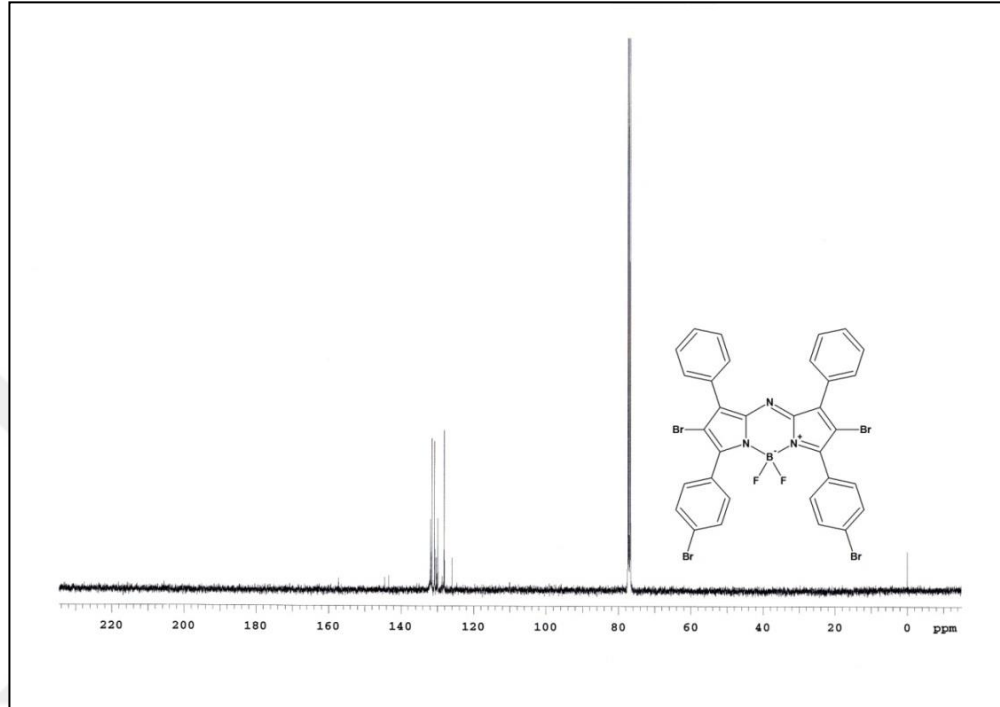
EK 3 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**4d**)' nin ^{13}C -NMR spektrumu



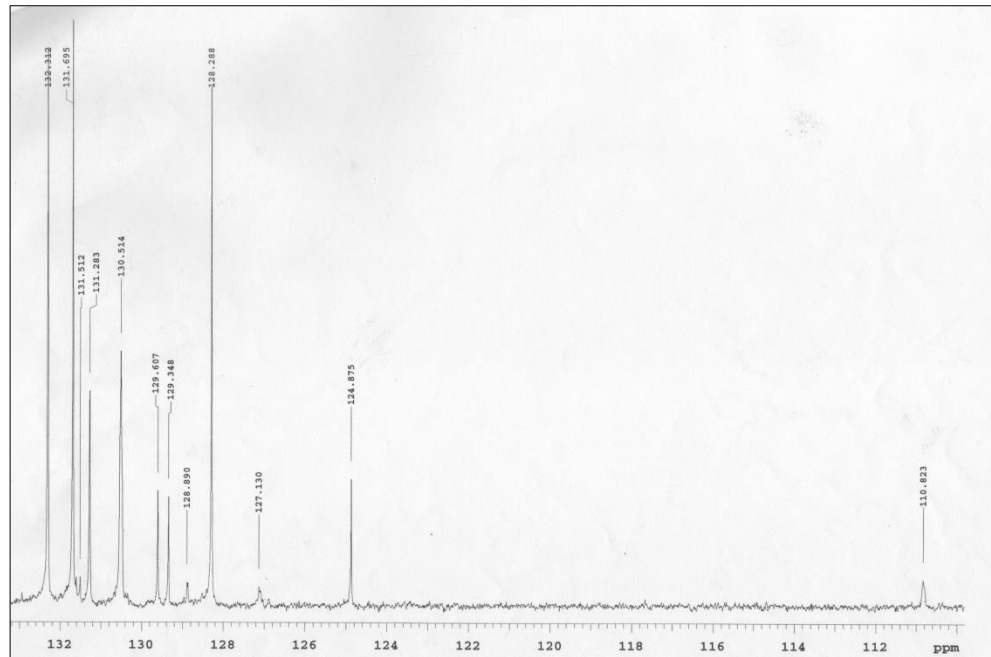
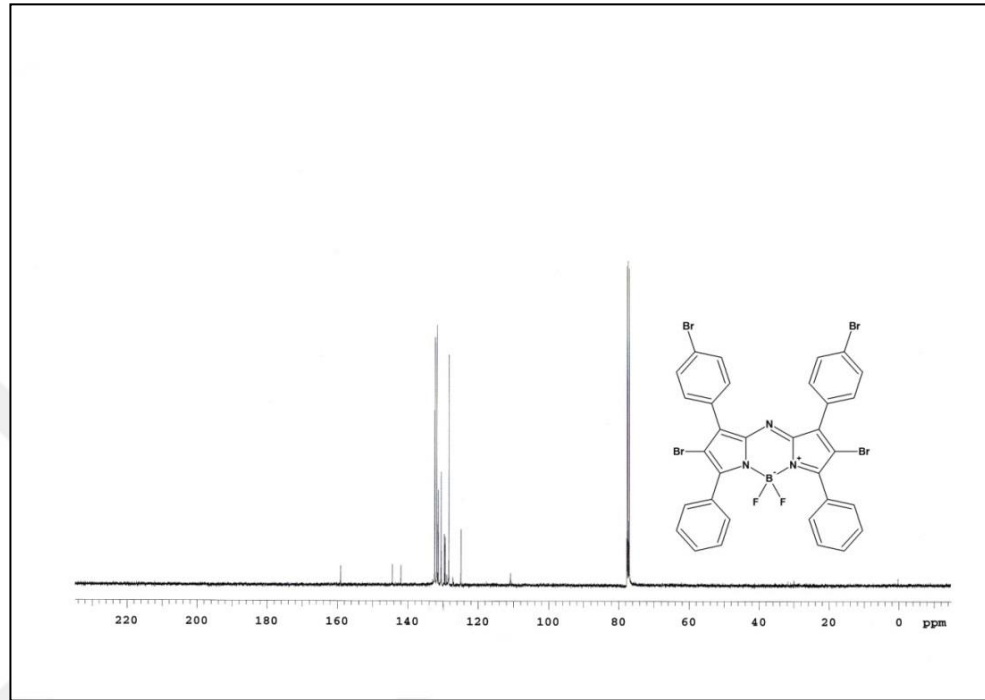
EK 3 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**5b**)' nin ^{13}C -NMR spektrumu



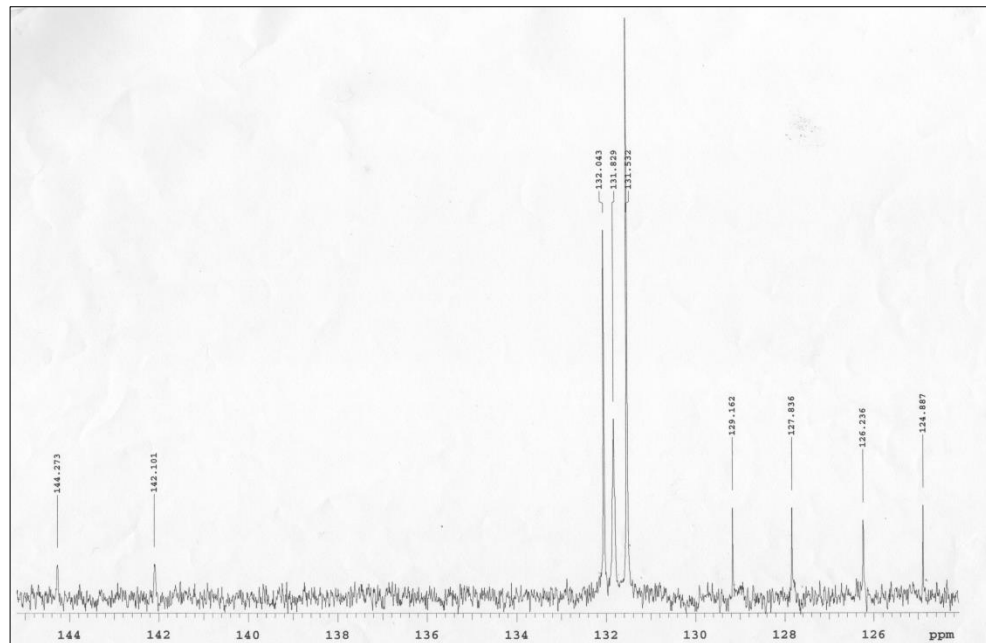
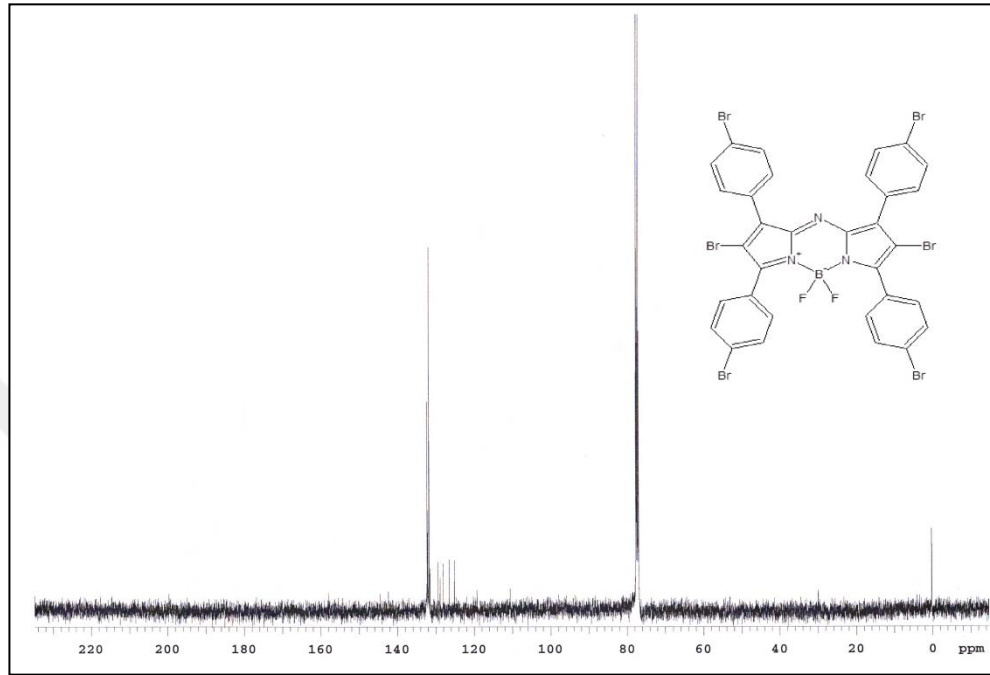
EK 3 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (5c)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



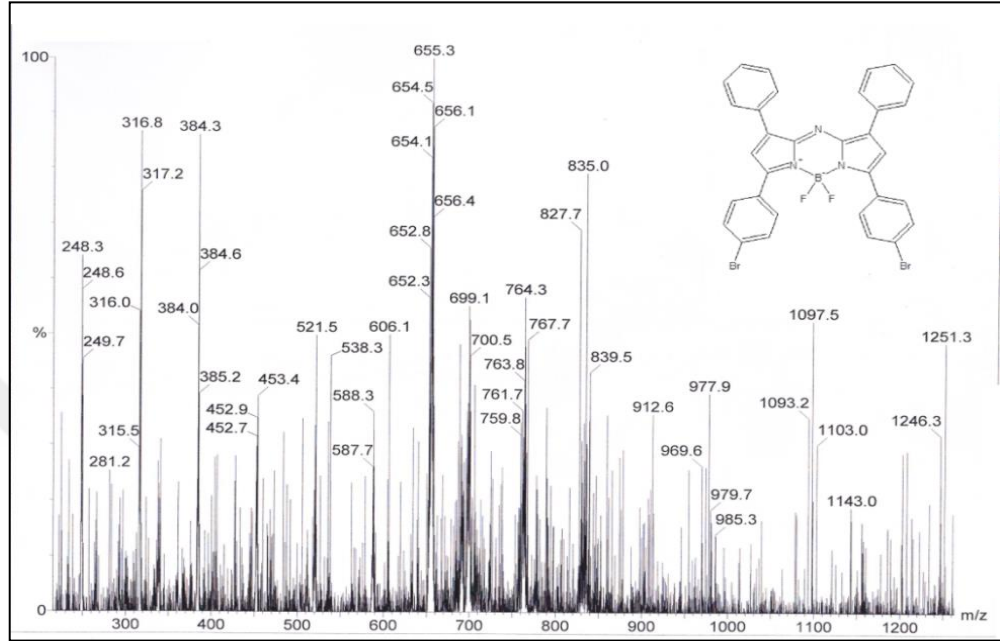
EK 3 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (5d)' nin ^{13}C -NMR spektrumu

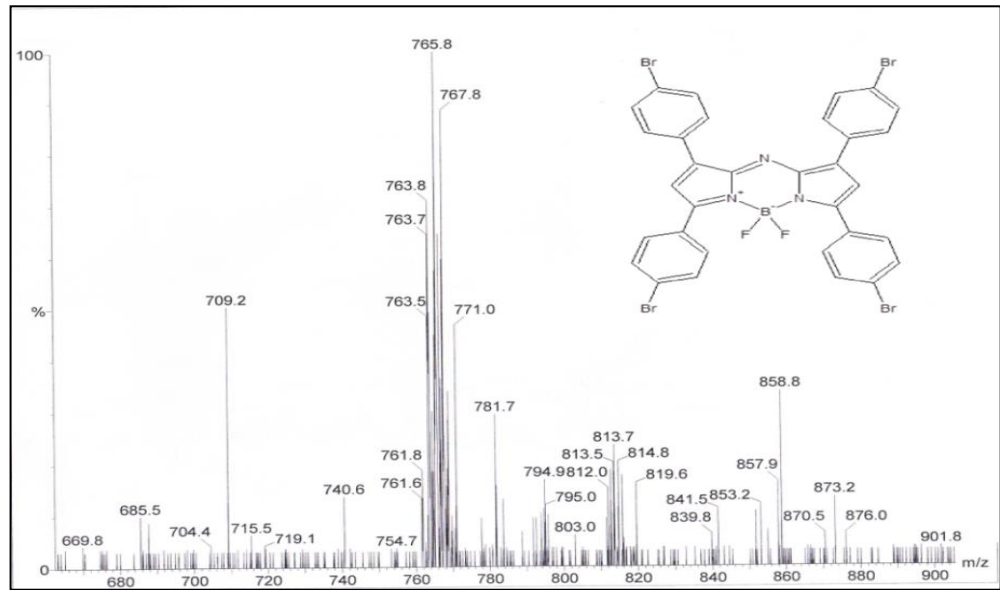


EK 4 Kütle Spektrumları

Bileşik (4b)'nin kütle spektrumu

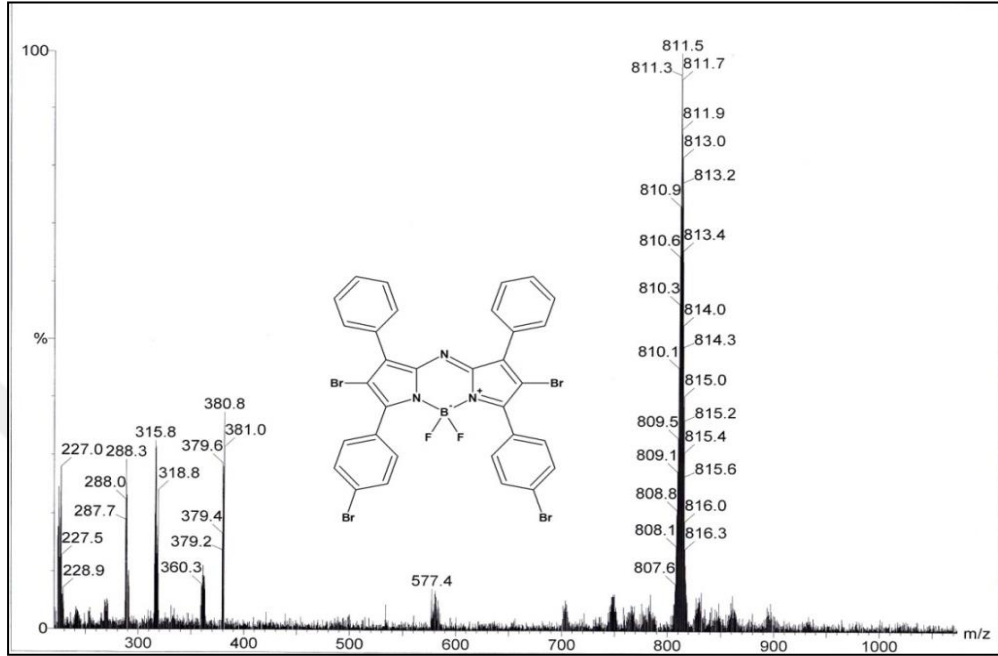


Bileşik (4d)'nin kütle spektrumu

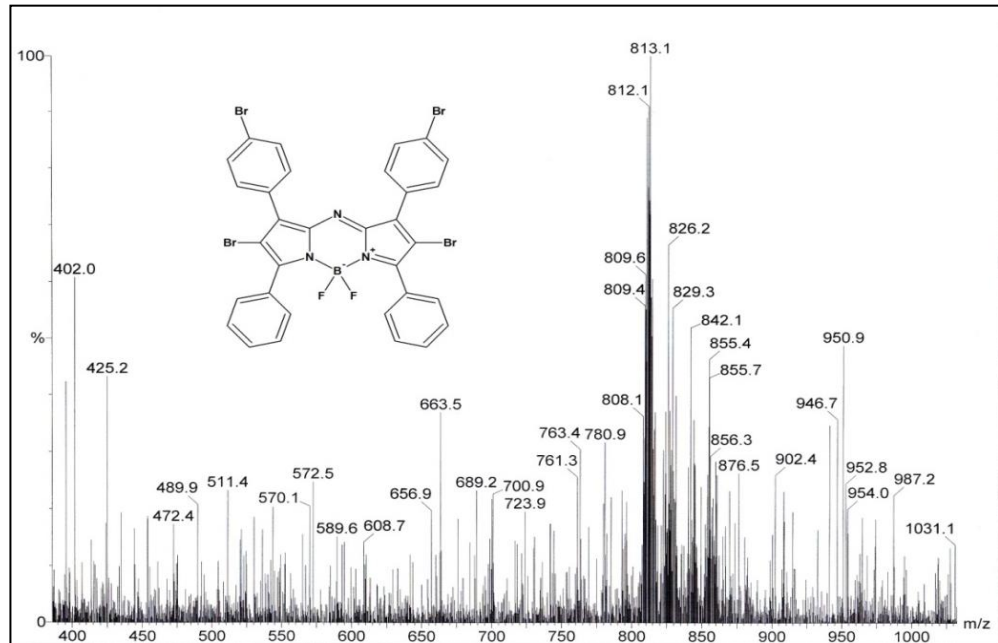


EK 4 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (5b)' nin kütle spektrumu

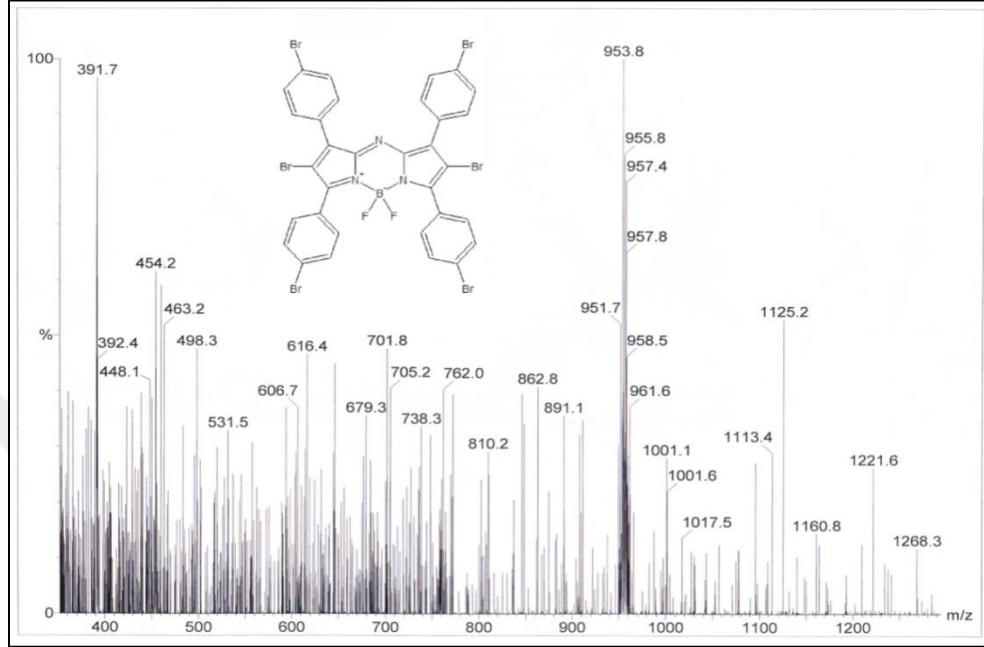


Bileşik (5c)' nin kütle spektrumu



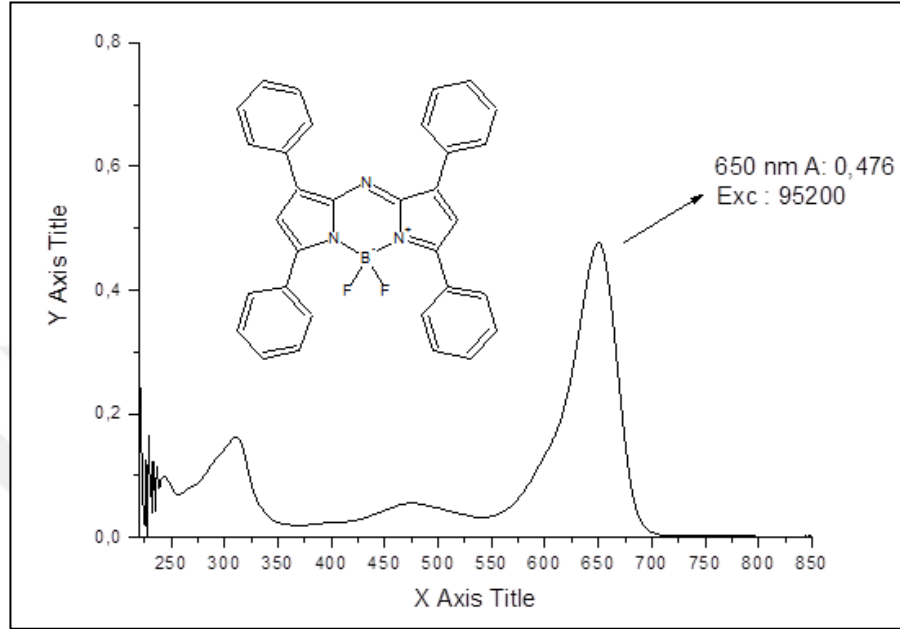
EK 4 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (5d)' nin k tle spektrumu

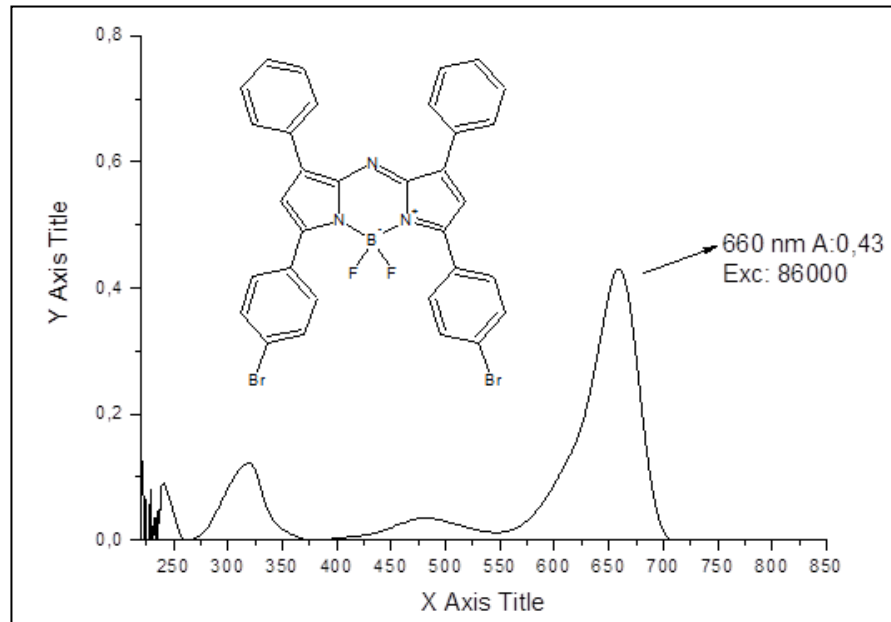


EK 5 UV Spektrumları

Bileşik (4a)'nın UV spektrumu

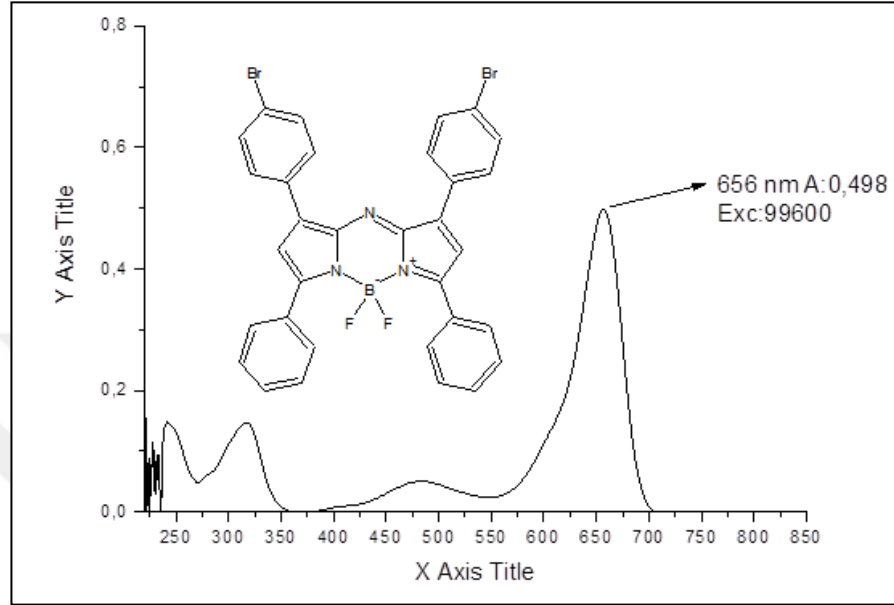


Bileşik (4b)'nin UV spektrumu

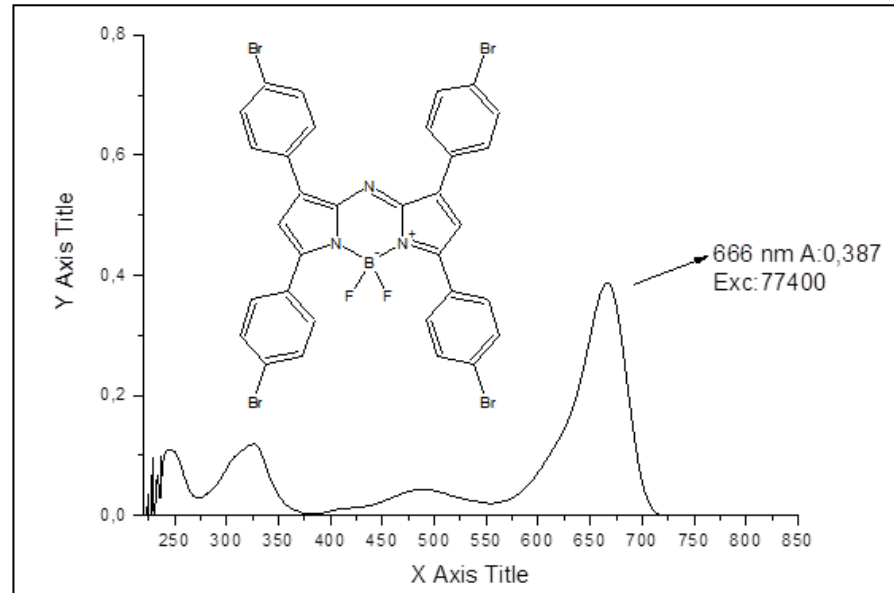


EK 5 UV Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)'nin UV spektrumu

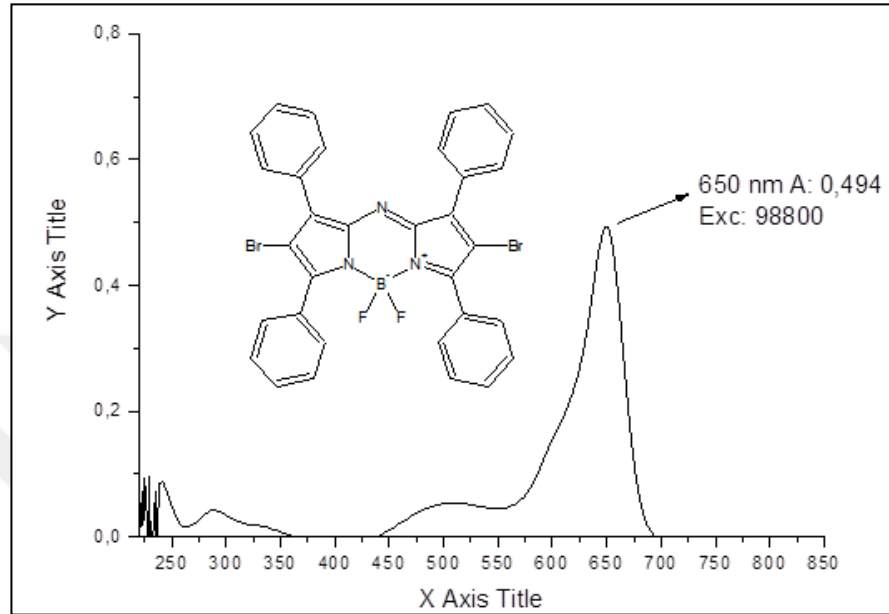


Bileşik (4d)'nin UV spektrumu

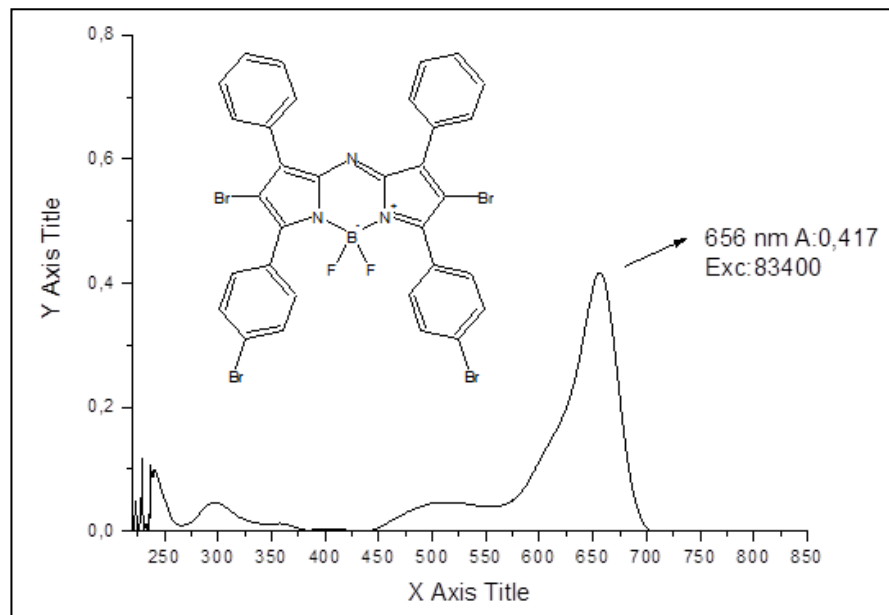


EK 5 UV Spektrumları (devam)

Bileşik (5a)'nın UV spektrumu

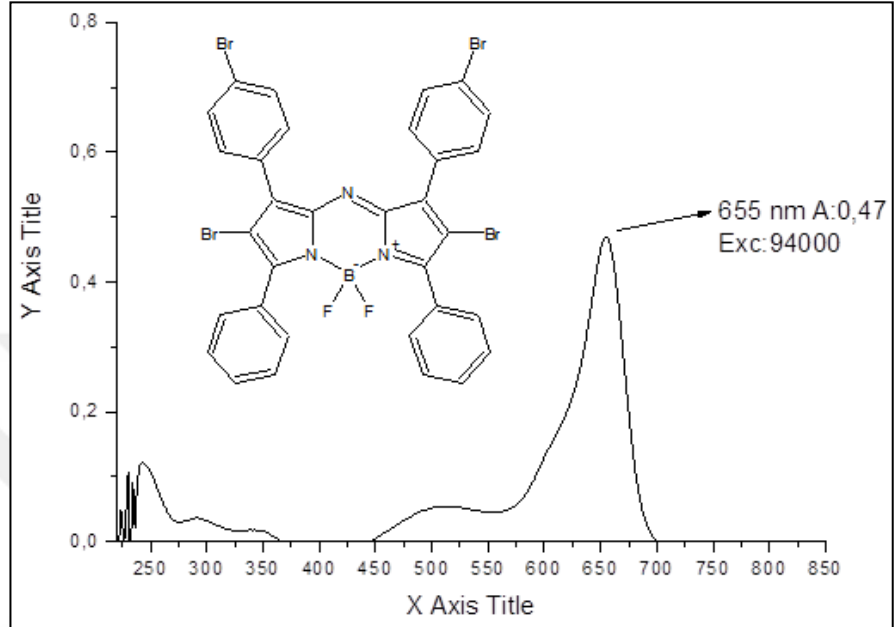


Bileşik (5b)'nin UV spektrumu

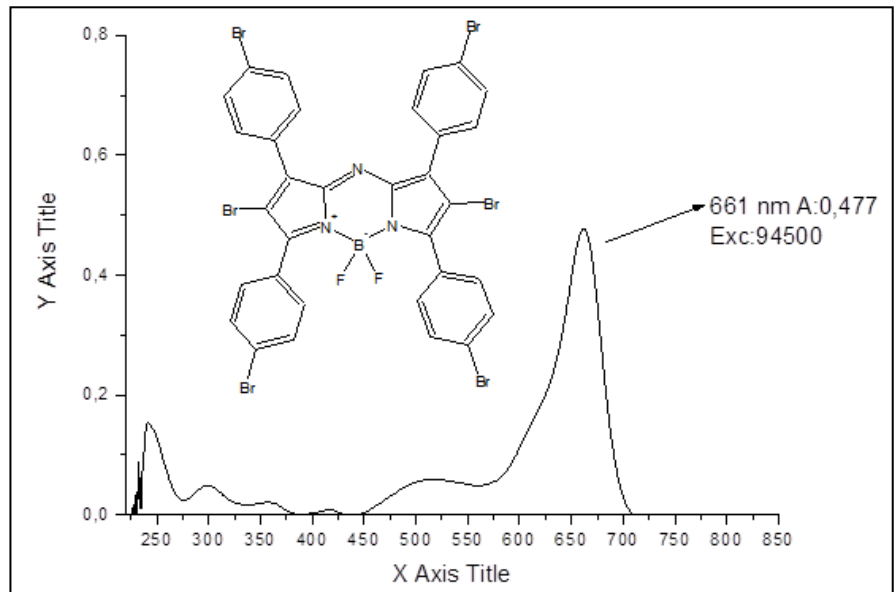


EK 5 UV Spektrumları (devam)

Bileşik (5c)'nin UV spektrumu

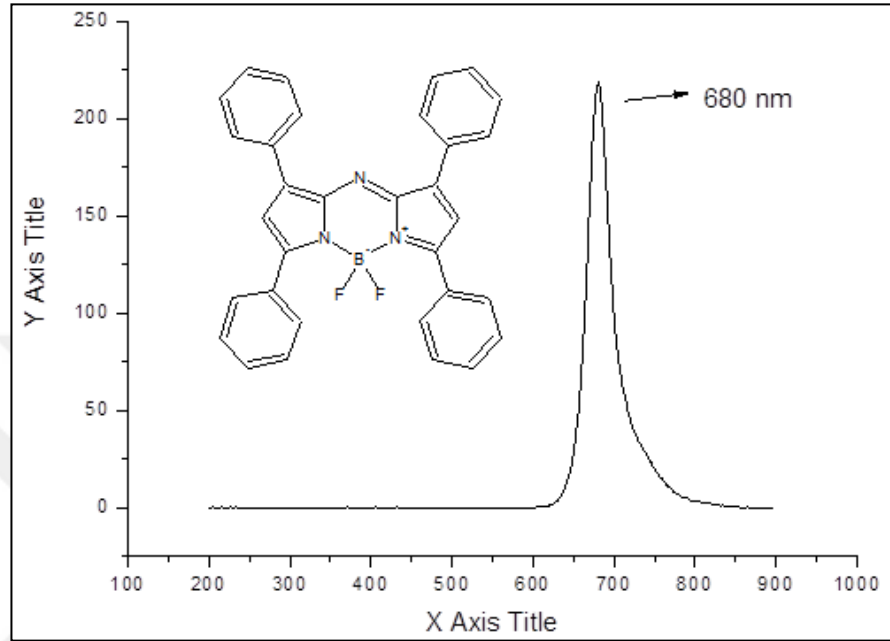


Bileşik (5d)'nin UV spektrumu

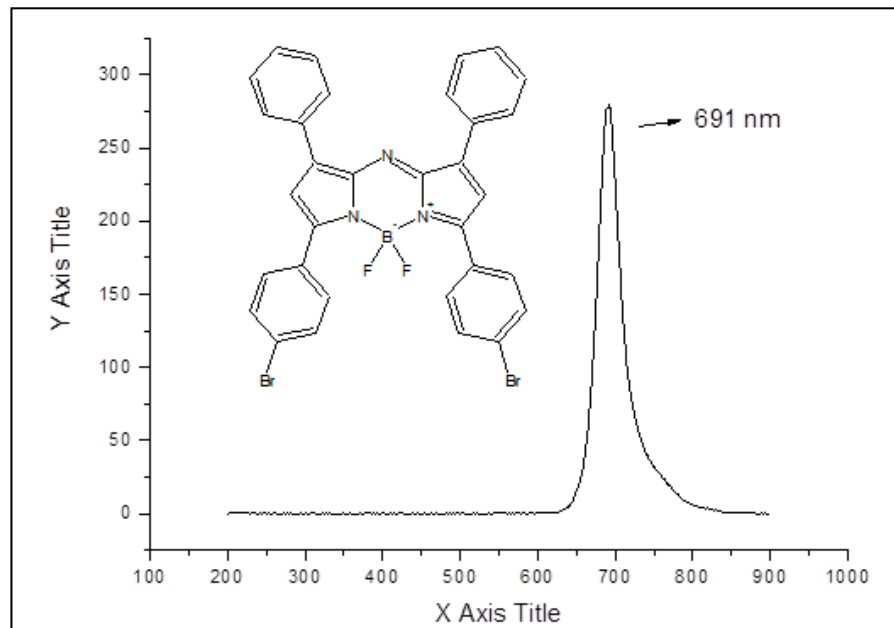


EK 6 Floresans Spektrumları

Bileşik (4a)'nın floresans spektrumu

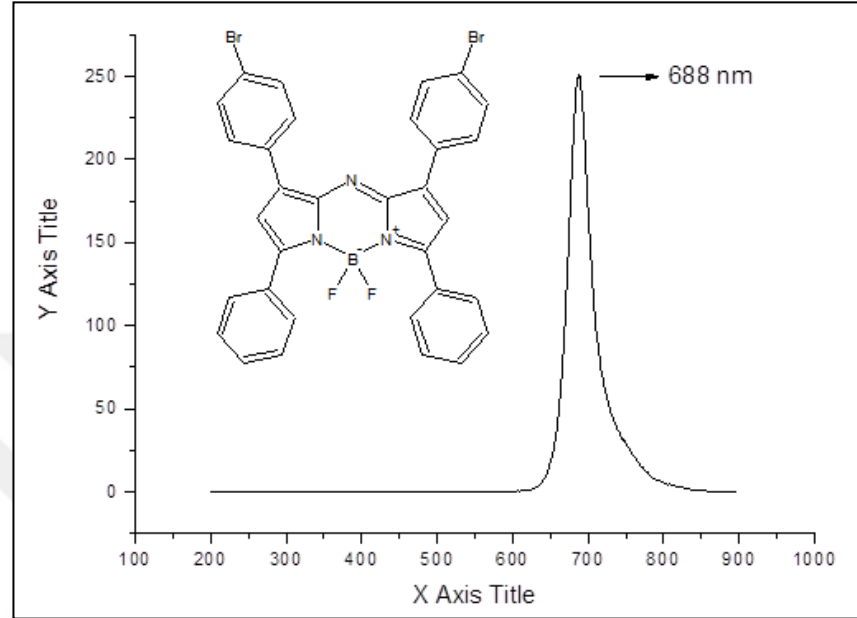


Bileşik (4b)'nin floresans spektrumu

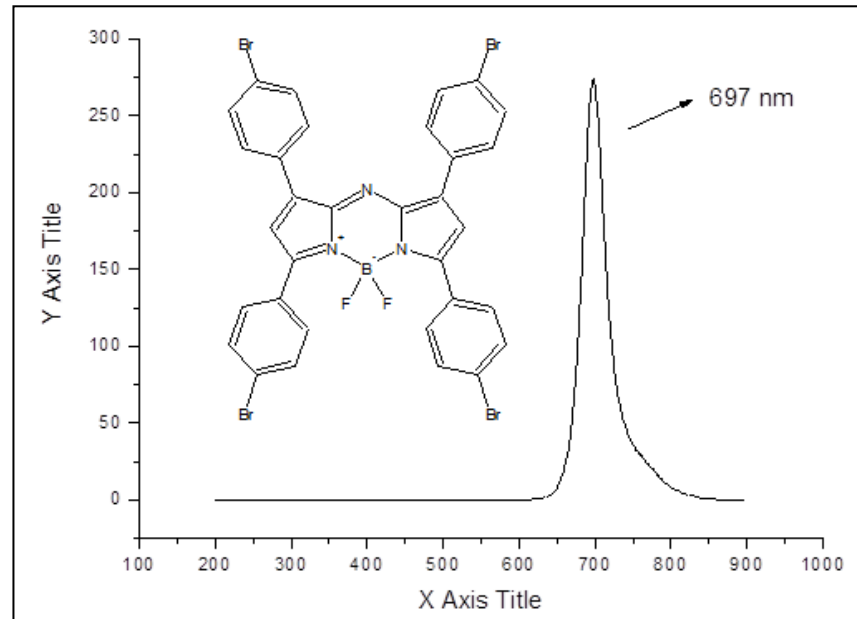


EK 6 Floresans Spektrumları (devam)

Bileşik (**4c**)'nin floresans spektrumu

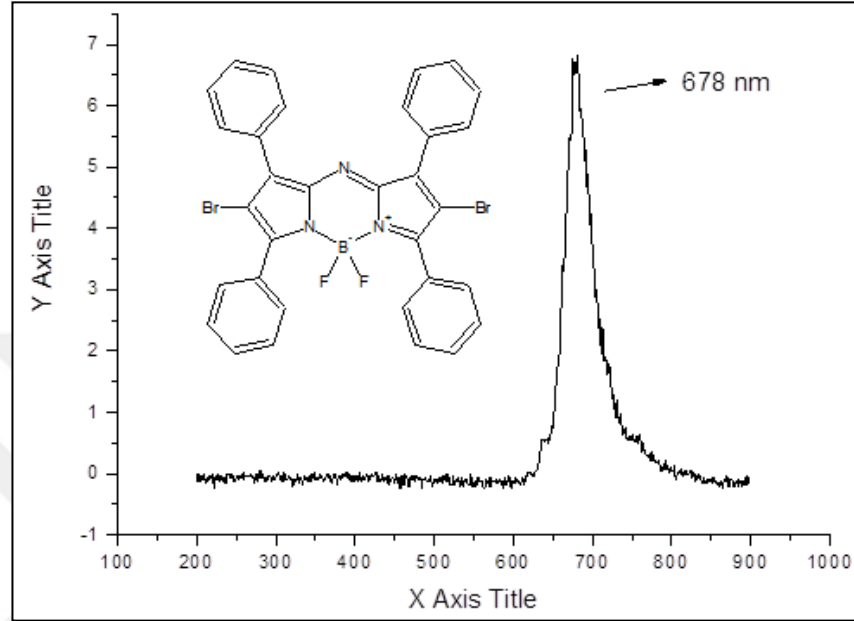


Bileşik (**4d**)'nin floresans spektrumu

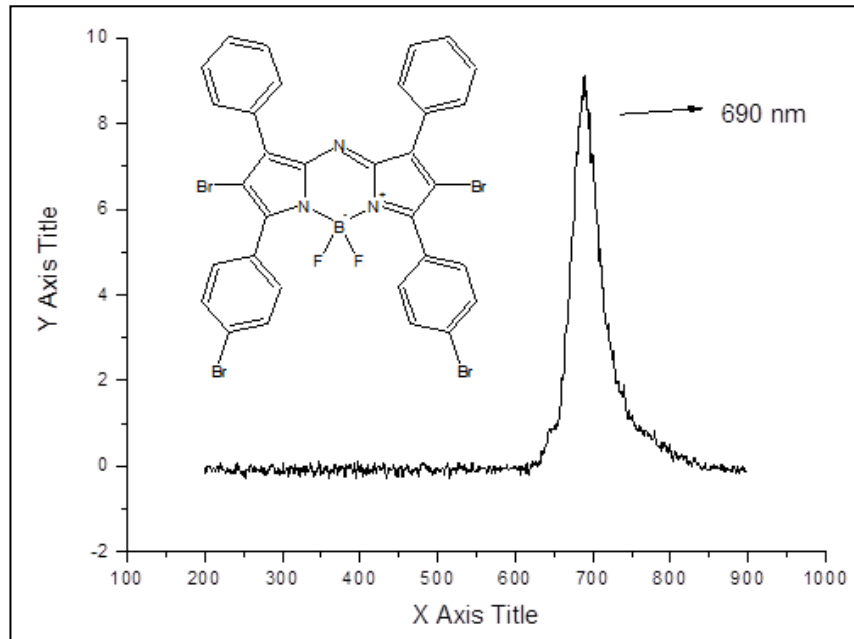


EK 6 Floresans Spektrumları (devam)

Bileşik (5a)'nin floresans spektrumu

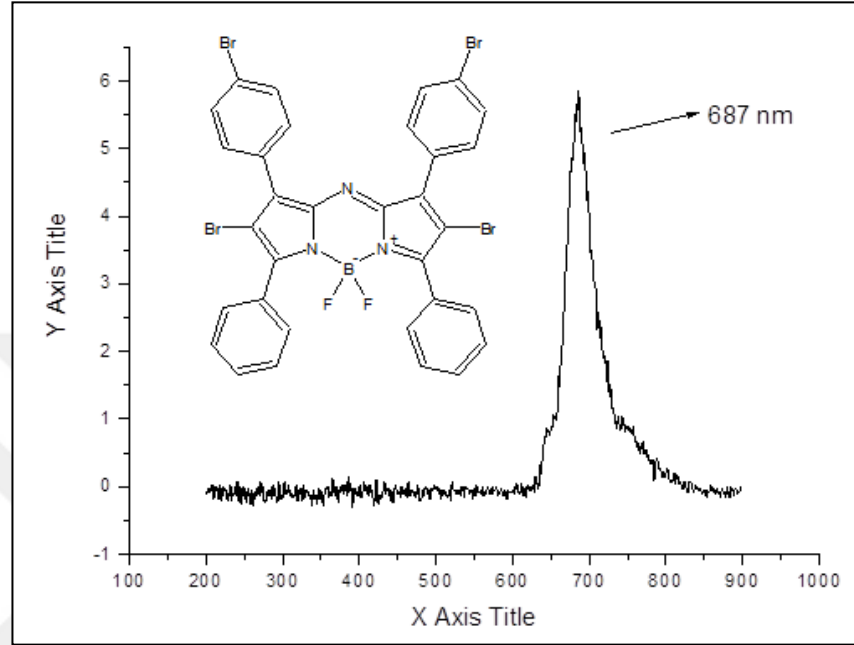


Bileşik (5b)'nin floresans spektrumu

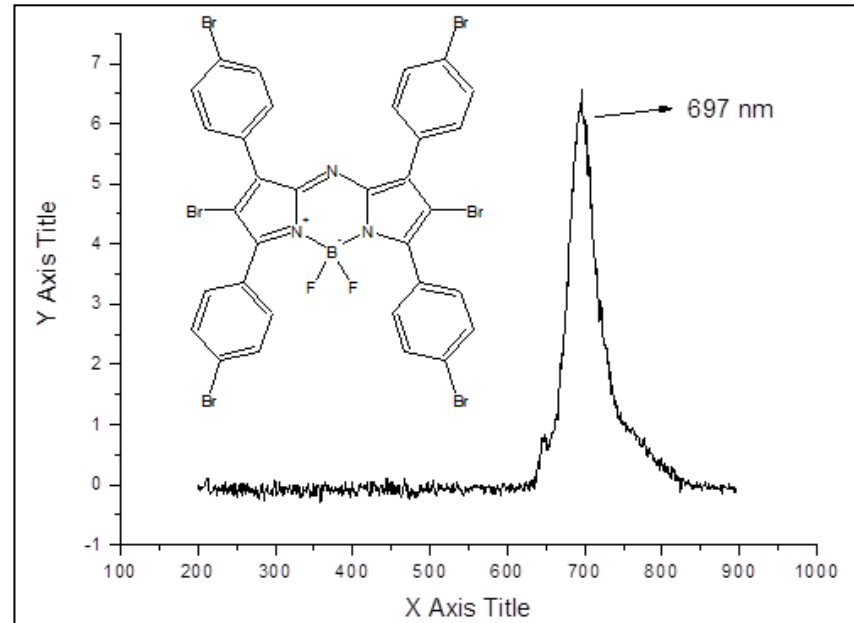


EK 6 Floresans Spektrumları (devam)

Bileşik (5c)'nin floresans spektrumu



Bileşik (5d)'nin floresans spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Melike Ceren MİSER
Doğum Yeri : Ankara
Doğum Tarihi : 22.01.1989
Medeni Hali : Bekar
Bildiği Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Ankara Ayrancı Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi (2003-2007)
Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2008-2012)
Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı (Şubat 2013-Temmuz 2017)

HAKEMLİ DERGİ

Karatay, A., **Miser, M.C.**, Cui, X., Küçüköz, B., Yılmaz, H., Sevinç, G., Akhüseyin, E., Wu, X., Hayvalı, M., Yaglioglu, H.G., Zhao, J. and Elmali A. 2015. The effect of heavy atom to two photon absorption properties and intersystem crossing mechanism in azaboron-dipyrrromethene compounds. Dyes and Pigments 122; 286-294.

ULUSAL KONGRELER

IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 30 Mayıs-2 Haziran 2013, Tokat; **Melike Ceren Miser**, Halil Yılmaz ve Mustafa Hayvalı "Brom Süstitüe Aza-BODIPY Bileşiklerinin Sentezi ve Fotofiziksel Özellikleri", Poster Bildiri.

FOTONİK 2015 | 17. Ulusal Optik, Elektro-Optik ve Fotonik Çalıştayı, Ankara Üniversitesi. Ahmet Karatay, **M. Ceren Miser**, Xiaoneng Cui, Betül Küçüköz, Halil Yılmaz, Gökhan Sevinç, Elif Akhüseyin, Xueyan Wu, Mustafa Hayvalı, H. Gül Yağlıoğlu, Jianzhang Zhao, Ayhan Elmali. "The Effect Of Heavy Atom To Two Photon Absorption Properties And Intersystem Crossing Mechanism In AzaboronDipyrrromethene Compounds", Poster Bildiri.