

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FOTODİNAMİK TERAPİ AMAÇLI BODIPY-KONJUGELİ YÜKSEK
DÖNÜŞTÜRÜCÜ NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ**

Seda DEMİREL TOPEL

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

2013

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FOTODİNAMİK TERAPİ AMAÇLI BODIPY-KONJUGELİ YÜKSEK
DÖNÜŞTÜRÜCÜ NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ**

Seda DEMİREL TOPEL

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**(Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 2011.03.0121.017 nolu proje ile desteklenmiştir.)**

2013

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FOTODİNAMİK TERAPİ AMAÇLI BODIPY-KONJUGE YÜKSEK
DÖNÜŞTÜRÜCÜ NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ

Seda DEMİREL TOPEL

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez .././201..tarihindeaşağıdakijüritarafındanOybirliği/Oyçokluğuilekabuledilmiştir.

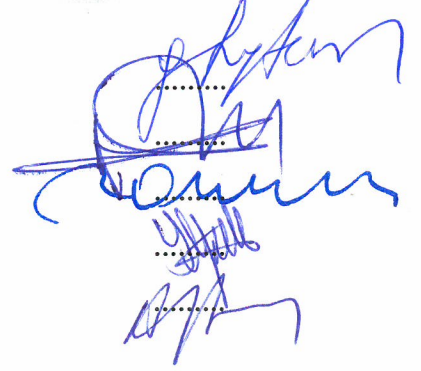
Yrd. Doç. Dr. Günseli TURGUT CİN (Danışman)

Prof. Dr. Mehmet TUTAŞ

Prof. Dr. Mustafa ODABAŞOĞLU

Yrd. Doç. Dr. Şerafettin YALTKAYA

Yrd.Doç. Dr. Ö.Altan BOZDEMİR



ÖZET

FOTODİNAMİK TERAPİ AMAÇLI BODIPY-KONJUGELİ YÜKSEK DÖNÜŞTÜRÜCÜ NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ

Seda DEMİREL TOPEL

Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd.Doç.Dr. Günseli TURGUT CİN,

Yardımcı Danışman: Prof. Dr.Engin Umut AKKAYA

Ocak 2013, 133 sayfa

Bu çalışmada, BODIPY-konjuge $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ yüksek dönüştürücü nanopartiküller (YDNP) sentezlenmiştir. Öncelikle karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevlerinin sentezi (53, 54, 56, 61, 68) gerçekleştirilmiş, NMR (^1H , ^{13}C) ve kütle spektrometresi ile karakterize edilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında, yüzeyi polietilenimin (PEI) kaplı $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ YDNP'ler solvotermal yöntem ile sentezlenmiştir. Sentezlenen YDNP'ler, karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevleri ile DCC/DMAP varlığında reaksiyona sokularak BODIPY türevlerinin YDNP'lere kovalent olarak bağlanması sağlanmıştır. Elde edilen BODIPY-konjuge $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin singlet oksijen ölçümleri gerçekleştirilmiş ve başarılı bir şekilde singlet oksijen üretebildikleri görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: BODIPY, lantanit, yüksek dönüştürücü nanopartikül, fotodinamik terapi, singlet oksijen.

JÜRİ: Yrd. Doç. Dr. Günseli TURGUT CİN (Danışman)

Prof. Dr. Mehmet TUTAŞ

Prof. Dr. Mustafa ODABAŞOĞLU

Yrd. Doç. Dr. Şerafettin YALTKAYA

Yrd. Doç. Dr. Ö.Altan BOZDEMİR

ABSTRACT

SYNTHESIS OF BODIPY-CONJUGATED UPCONVERSION NANOPARTICLES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY

Seda DEMİREL TOPEL

PhD in Chemistry

Supervisor: Assist.Prof.Dr. Günseli TURGUT CİN,

Co-supervisor: Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA

Ocak 2013, 133 page

In this study, BODIPY-conjugated upconversion nanoparticles (UCNP) have been synthesized. Firstly, BODIPY derivatives (53, 54, 56, 61, 68) having carboxylic acid functional groups were synthesized and characterized by NMR (^1H , ^{13}C) and mass spectrometry. In the second part of the study, PEI coated $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ UCNPs were synthesized by solvothermal method. The synthesized PEI coated $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ UCNPs were reacted with BODIPY derivatives having carboxylic acid functional group in the presence of DCC/DMAP for covalent modification. The singlet oxygen measurements of the synthesized BODIPY-conjugated upconversion nanoparticles (UCNP) were made and it was demonstrated that these nanoparticles produced singlet oxygen successfully.

KEYWORDS: BODIPY, lanthanide, upconversion nanoparticle, photodynamic therapy, singlet oxygen.

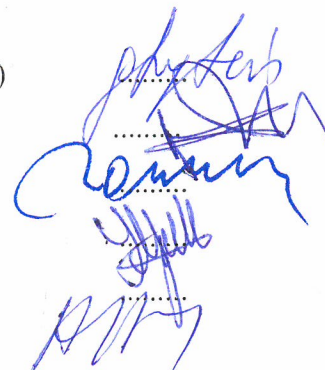
COMMITTEE: Assist. Prof. Dr. Günseli TURGUT CİN (Supervisor)

Prof. Dr. Mehmet TUTAŞ

Prof. Dr. Mustafa ODABAŞOĞLU

Assist. Prof. Dr. Şerafettin YALTKAYA

Assist. Prof. Dr. Ö.Altan BOZDEMİR



ÖNSÖZ

Kanser hastalığı, günümüzde giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunu haline gelmiştir. Bilinen tedavi yöntemlerine alternatif olabilecek, yan etkisi bu yöntemlere kıyasla yok denecek kadar az olan, fotodinamik terapi (FDT) çoğu ülkede sağlık kurumu tarafından birçok kanser türünün tedavisi için onaylanıp, kanser türünün tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. FDT, ışığa duyarlı ilacın hastaya damar yoluyla verilmesinin (veya topikal olarak uygulanmasının) ardından bu ilacın tümörlü dokuda birikmesini ve belli dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörü yok etmesi ilkesine dayanır. Son zamanlarda, fotosensitizan ilaç içeren nanopartiküllerin fotodinamik terapide daha etkili oldukları kanıtlanmıştır. Bu ilaçların hedef hücrelere taşınmasını kolaylaştırmaları bakımından nanopartiküller büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada beni destekleyen ve yönlendiren danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Günseli TURGUT CİN'e (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü), yine doktora çalışmalarım boyunca beni destekleyen, supramoleküler kimya grup laboratuvarında çalışmalar yapma imkanını sunan yardımcı-danışman hocam Sayın Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA'ya (UNAM, Bilkent Üniversitesi), çalışmalarımız boyunca destek ve yardımlarını sunan Gülcan VEREP'e (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü), bölümümüzün diğer Sayın Öğretim Üyelerine, bölümümüzün diğer tüm çalışanlarına, tez çalışmasının önemli bir bölümünü oluşturan TEM görüntülerinin alınmasını sağlayan Sayın Mustafa GÜLER'e (UNAM, Bilkent Üniversitesi), organik bileşiklerin kütle spektrumlarının alınmasını sağlayan Sayın Zeynep ERDOĞAN'a (UNAM, Bilkent Üniversitesi), nanopartiküllerin fotofiziksel ölçümlerinin alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Aykutlu DANA (UNAM, Bilkent Üniversitesi) ve Yrd. Doç. Dr. Şerafettin YALTKAYA (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi Fizik Bölümü) hocamıza, XRD ölçümlerinin alınmasını sağlayan arkadaşım Aslı ÇELEBİOĞLU ve grup arkadaşlarına (UNAM, Bilkent Üniversitesi), destek ve dayanışmalarını eksik etmeyen tüm Supramoleküler Kimya Grup Laboratuvar arkadaşlarıma (UNAM, Bilkent Üniversitesi), proje desteği sağlayan Akdeniz Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimine, eğitim-öğrenim hayatım boyunca fedakarlık gösteren ve beni destekleyen sevgili aileme ve her zaman yanımda olan, destek ve moral kaynağım sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Fotodinamik Terapi.....	1
1.2. Fotodinamik Terapinin Çalışma Mekanizması.....	2
1.3. Fotodinamik Terapide Kullanılan Fotosensitizan Ajanlar.....	3
1.4. Yeni Bir Fotosensitizan Ajan: BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen).....	5
1.5. Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküller (YDNP).....	16
1.5.1. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin çalışma prensibi.....	16
1.5.2. Yüksek dönüştürücü özellik gösteren maddeler.....	18
1.5.3. Katkılama seviyesi.....	20
1.5.4. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin sentezlenme yöntemleri.....	21
1.5.4.1.Çöktürme metodu.....	21
1.5.4.2.Termal bozunma yöntemi.....	22
1.5.4.3.Hidrotermal/solvotermal metod.....	23
1.5.5. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin fotodinamik terapide kullanımı.....	24
1.6. Çalışmanın Amacı.....	27
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
2.1. Materyal.....	30
2.2. Sentez Yöntemleri.....	31
2.2.1. 2,4-Dimetilpirol'ün (48) sentezi.....	31
2.2.2. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) bileşiğinin sentezi.....	32

2.2.2.1.	6-(4-Formilfenoksi)hegzanoik asit (51)'nin sentez yöntemi.....	32
2.2.2.2.	1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (52) bileşiğinin sentez yöntemi.....	33
2.2.2.3.1.	1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) bileşiğinin sentez yöntemi.....	34
2.2.3.	1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen(54) bileşiğinin sentezi.....	34
2.2.4.	1,3,5,7-tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) bileşiğinin sentezi.....	35
2.2.4.1.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) bileşiğinin sentez yöntemi.....	36
2.2.4.2.	1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) bileşiğinin sentez yöntemi.....	37
2.2.5.	1,3,5,7-Tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) bileşiğinin sentezi	38
2.2.5.1.	1,3,5,7-Tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (58) bileşiğinin sentez yöntemi	38
2.2.5.2.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (59) bileşiğinin sentez yöntemi	39
2.2.5.3.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]- 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (60) bileşiğinin sentez yöntemi.....	39
2.2.5.4.	1,3,5,7-tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) bileşiğinin sentez yöntemi.....	40

2.2.5.	1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(3,5-di-(5-karboksimetilpentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) bileşığının sentezi	41
2.2.6.1.	Metil-6-bromoheksanoat (63) bileşığının sentez yöntemi	42
2.2.6.2.	3,5-di(5-karboksimetilpentiloksi)benzilalkol (65) bileşığının sentez yöntemi	42
2.2.6.3.	3,5-di(5-karboksimetilpentiloksi)benzaldehit (66) bileşığının sentez yöntemi	43
2.2.6.4.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (67) bileşığının sentez yöntemi	43
2.2.6.5.1.	1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) bileşığının sentez yöntemi	44
2.3.	BODIPY-53, 54, 56, 61 ve 68 Bileşiklerinin Singlet Oksijen Deneyleri	45
2.4.	PEI-Kaplı Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküllerin Sentezi	45
2.5.	BODIPY-Konjugeli Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküllerin Sentezi	48
2.5.1.	BODIPY-53 türevinin yüzeyi PEI kaplı YDNP'lere bağlanması	49
2.5.2.	BODIPY-54 türevinin yüzeyi PEI kaplı YDNP'lere bağlanması	49
2.5.3.	BODIPY-56 türevinin yüzeyi PEI kaplı YDNP'lere bağlanması	49
2.5.4.	BODIPY-61 türevinin yüzeyi PEI kaplı YDNP'lere bağlanması	50
2.5.5.	BODIPY-68 türevinin yüzeyi PEI kaplı YDNP'lere bağlanması	50
2.6.	BODIPY-Konjugeli Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküllerin Singlet Oksijen Deneyleri	50
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	51
3.1.	2,4-Dimetilpirol'ün (48) Sentezi İle ilgili Bulgular	51
3.2.	6-(4-Formilfenoksi)hegzanoik asit (51) Sentezi İle ilgili Bulgular	53
3.3.	1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (52) Sentezi İle ilgili Bulgular	54
3.4.	1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) Bileşığının Sentezi İle ilgili Bulgular	56

3.5.	1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentiloksi) fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	59
3.6.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	62
3.7.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	63
3.8.	1,3,5,7-Tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (58) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	66
3.9.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (59) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	68
3.10.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (60) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	70
3.11.	1,3,5,7-Tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) Sentezi İle İlgili Bulgular	72
3.12.	Metil-6-bromohekzanoat (63) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	75
3.13.	3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzil alkol (65) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	76
3.14.	3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzaldehit (66) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	78
3.15.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (67) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	80
3.16.	1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-di-(5-karboksimetilpentiloksi)] fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) Sentezi İle İlgili Bulgular.....	82
3.17.	BODIPY- 53, 54, 56, 61 ve 68 Türevlerinin Singlet Oksijen Deneyi ve Bulguları.....	85
3.18.	PEI kaplı NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ /Ce ⁺³ YDNP'lerin Sentezi ile Bulgular.....	98
3.19.	BODIPY-konjuge NaYF ₄ : Yb ⁺³ , Er ⁺³ / Ce ⁺³ YDNP'lerin Karakterizasyonu..	113

3.20. BODIPY-Konjuge NaYF ₄ : Yb ⁺³ , Er ⁺³ / Ce ⁺³ YDNP'lerin Singlet Oksijen	
Ölçümleri.....	116
4. SONUÇ.....	123
5. KAYNAKLAR.....	128
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR DİZİNİ

ALA	: Amino levülünik asit
BODIPY	: 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen
DCC	: N-N'-disikloheksilkarbodiimid
DCM	: Diklorometan
DLS	:Dinamik ışık dağıtıcısı
DMAP	:4-dimetiaminopiridin
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamid
DPBF	: 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF)
EDTA	:Etilendiamin tetraasetik asit
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDT	: Fotodinamik Terapi
Hb	: Hemoglobin
HbO ₂	:Oksihemoglobin
Hp	: Hematoporfirin
HpD	:Hematoporfirin türevi
LED	: Işık saçan diod
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PEG	: Polietilen glikol
PL	:Fotoluminesans
POCl ₃	: Fosfor oksitriklorür
TEM	:Transmisyon elektron mikroskobu
TFA	: Trifloroasetik asit
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
UV-Vis	: Ultraviyole-visible
XPS	:X-ray fotoelektron spektroskopisi
XRD	:X-ray kırınımı
Yakın-IR	: Yakın-infrared

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.1. Dokuda bulunan, su, hemoglobin (Hb), oksihemoglobin (HbO₂) ve melaninin absorbands grafiği ve optik pencere aralığı.....2
- Şekil 1.2. Basitleştirilmiş enerji diyagramı. S₀, S₁ ve S₂ molekülün singlet elektronik halleri, T₁ ve T_n molekülün triplet halleri.....3
- Şekil 1.3. Klinik ve klinik öncesi çalışmalarda kullanılan bazı fotosensitizanların yapıları ve isimleri (Bunlardan üç tanesi klinik FDT uygulamaları için onaylı kullanılmaktadır: fotofrin, verteporfin ve aminolevulinik asit).....4
- Şekil 1.4. (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) BODIPY çekirdeği.....5
- Şekil 1.5. Nagano, O'Shea, Akkaya ve ekibi tarafından sentezlenen yüksek sitotoksiteye sahip ve yüksek singlet oksijen üretebilen BODIPY bazlı kromofor yapılar.....6
- Şekil 1.6. FDT'de kullanılmak amacıyla sentezlenen BODIPY türevli fotosensitizanlar7
- Şekil 1.7. Singlet oksijen üretebilen BODIPY 19'un sentezi.....8
- Şekil 1.8. Sodyum iyonu (Na⁺) (1mM), TFA (trifloroasetik asit), p: TFA veya Na iyonu içermeyen ortam ve BODIPY 19 (200 nM) içeren DPBF çözeltisinin 660nm LED ile A: Her 5 dakikada bir, B: Her 10 dakikada bir uyarıldıktan sonraki absorbands grafiği.....9
- Şekil 1.9. Yakın IR bölgede absorblama yapabilen BODIPY fotosensitizanların (26-29) sentezi.....10
- Şekil 1.10. Geniş dalga boyunu kapsayan (400-850 nm, 0.5mW/cm²) ışık altında BODIPY içeren DPBF'in 410 nm'de zamana bağlı absorbandsındaki azalma grafiği.....11
- Şekil 1.11. BODIPY 37'nin sentezi.....12
- Şekil 1.12. A: 62 nM BODIPY-37 varlığında, 50 µM DPBF'in isopropanol içerisindeki absorbands grafiği. B: 660 nm ışık ile uyarıldıktan sonra 50 µM DPBF'in zamana bağlı absorbandsındaki azalma grafiği.....13
- Şekil 1.13. BODIPY 40, 43 ve 44'ün sentezi. a: POCl₃, DMF, ClCH₂CH₂Cl, b: 2,4-dimetilpirol, TFA, DCM, p-kloranil, TEA, BF₃.OEt₂, c: TFA, DCM, p-kloranil, TEA, BF₃.OEt₂.....14
- Şekil 1.14. A: 40 bileşiği, B: 43 bileşiği, C: 44 bileşiği varlığında DCM (diklorometan) içerisindeki DPBF'nin absorbands grafiği, D: DCM içerisindeki DPBF'nin zamana karşı absorbandsındaki azalma grafiği.....15

Şekil 1.15. Yüksek dönüştürme mekanizmalarının enerji diyagramları. Yukarı ve aşağı yöndeki koyu renkli oklar sırasıyla absorpsiyon ve emisyonu, noktalı oklar ise duyarlaştırıcı ile aktivator arasındaki enerji transferini ve iyonlar arasındaki çapraz relaksasyonu göstermektedir. GSA: Temel hal absorpsiyonu; ESA: Uyarılmış hal absorpsiyonu, ETU: Enerji transfer yüksek dönüştürme, PA: Foton çığı.....	17
Şekil 1.16. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerde başlıca kullanılan katkı iyonlarının enerji diyagramları. Foton yüksek dönüştürme olayı, duyarlaştırıcı olarak (absorplayan iyon) Yb^{+3} , aktivatör olarak (ışık veren iyon) (a) Er^{+3} , (b) Tm^{+3} , (c) Ho^{+3} iyonlarını içeren ETU mekanizmasıyla gerçekleşmiştir	20
Şekil 1.17. Sentezlenen BODIPY türevleri.....	28
Şekil 1.18. PEI-kaplı yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin BODIPY türevlerine bağlanmasının şematik gösterimi.....	29
Şekil 1.19. PEI-kaplı YDNP'lerin 980 nm lazer altında singlet oksijen oluşturmasının şematik gösterimi.....	29
Şekil 2.1. Karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevleri ile PEI kaplı YDNP'lerin DCC/DMAP varlığındaki reaksiyonun mekanizması.....	48
Şekil 3.1. 2,4-Dimetilpirol'ün (48) 1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 400 MHz).....	52
Şekil 3.2. 6-(4-formilfenoksi)hegzanoik asit (51) 1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 400 MHz).....	53
Şekil 3.3. 6-(4-formilfenoksi)hegzanoik asit (51) ^{13}C -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 100 MHz).....	54
Şekil 3.4. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (52) 1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 400 MHz).....	55
Şekil 3.5. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (52) ^{13}C -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 100 MHz).....	56
Şekil 3.6. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) 1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 400 MHz).....	57
Şekil 3.7. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) ^{13}C -NMR Spektrumu ($CDCl_3$, 100 MHz).....	58
Şekil 3.8. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) bileşiğinin HRMS spektrumu.....	58

Şekil 3.9.	1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksi pentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	60
Şekil 3.10	1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	61
Şekil 3.11.	1,5,7-Trimetil -2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentil oksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) HRMS Spektrumu.....	61
Şekil 3.12.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	62
Şekil 3.13.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	63
Şekil 3.14.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	64
Şekil 3.15.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	65
Şekil 3.16.	1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) HRMS spektrumu.....	66
Şekil 3.17.	1,3,5,7-Tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (58) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	67
Şekil 3.18.	1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (58) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz)	68
Şekil 3.19.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (59) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	69
Şekil 3.20.	1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (59) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	70
Şekil 3.21.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]- 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (60) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	71

Şekil 3.22.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (60) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	72
Şekil 3.23.	1,3,5,7-tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	73
Şekil 3.24.	1,3,5,7-tetrametil-6-(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	74
Şekil 3.25.	1,3,5,7-Tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) bileşiğinin HRMS spektrumu.....	74
Şekil 3.26.	Metil-6-bromohekzanoat (63) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	75
Şekil 3.27.	Metil-6-bromohekzanoat (63) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	76
Şekil 3.28.	3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzil alkol (65) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	77
Şekil 3.29.	3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzil alkol (65) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	78
Şekil 3.30.	3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzaldehit (66) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	79
Şekil 3.31.	3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzaldehit (66) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	80
Şekil 3.32.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (67) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	81
Şekil 3.33.	1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (67) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz)	82
Şekil 3.34.	1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz)	83

- Şekil 3.35. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz).....84
- Şekil 3.36. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) bileşiğinin HRMS spektrumu...84
- Şekil 3.37. BODIPY fotosensitizanının uyarılması ve meydana gelen singlet oksijenin DPBF ile Ene Reaksiyonu.....85
- Şekil 3.38. A: DCM çözücü içerisinde BODIPY-53 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma grafiği. B: BODIPY-53 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma grafiği.....86
- Şekil 3.39. A: DCM çözücü içerisinde BODIPY-54 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma grafiği. B: BODIPY-54 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma grafiği.....87
- Şekil 3.40. A: DCM çözücü içerisinde BODIPY-56 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma grafiği. B: BODIPY-56 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma grafiği.....88
- Şekil 3.41 A: DCM çözücü içerisinde BODIPY- 61 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma grafiği. B: BODIPY- 61 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma grafiği.....89
- Şekil 3.42. A: DCM çözücü içerisinde BODIPY- 68 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma grafiği. B: BODIPY- 68 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma grafiği.....90
- Şekil 3.43. A: 1.10^{-6} M BODIPY-53 çözeltisinin absorpsiyon grafiği, B: 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-53'ün emisyon grafiği.....92
- Şekil 3.44. A: 1.10^{-6} M BODIPY-54 çözeltisinin absorpsiyon grafiği, B: 630 nm'den uyarıldığında BODIPY-54'ün emisyon grafiği.....93
- Şekil 3.45. A: 1.10^{-6} M BODIPY-56 çözeltisinin absorpsiyon grafiği, B: 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-56'nın emisyon grafiği.....94
- Şekil 3.46. A: 1.10^{-6} M BODIPY-61 çözeltisinin absorpsiyon grafiği, B: 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-61'in emisyon grafiği.....95
- Şekil 3.47. A: 1.10^{-6} M BODIPY-68 çözeltisinin absorpsiyon grafiği, B: 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-68'in emisyon grafiği.....96
- Şekil 3.48. Deney 1, 2 ve 3'den elde edilen $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, Er^{+3} YDNP'lerin TEM görüntüleri.....98

Şekil 3.49. Deney 1, 2 ve 3'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin XRD spektrumu (k:kübik fazın pikleri).....	99
Şekil 3.50. Deney 4 ve 5'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin TEM görüntüleri.....	100
Şekil 3.51. Deney 4 ve 5'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin XRD spektrumu (h: hekzagonal fazın pikleri).....	101
Şekil 3.52. Deney 6, 7, 8 ve 9'dan elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin TEM görüntüleri.....	102
Şekil 3.53. Deney 6, 7, 8 ve 9'dan elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin XRD spektrumu (k: kübik faz, h:hekzagonal faz pikleri).....	103
Şekil 3.54. Deney 10 ve 11'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin TEM görüntüleri.....	104
Şekil 3.55. Deney 10 ve 11'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin XRD spektrumu (k: kübik faz, h:hekzagonal faz pikleri).....	105
Şekil 3.56. Deney 13'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin TEM görüntüleri.....	106
Şekil 3.57. Deney 13'den elde edilen NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ YDNP'lerin XRD spektrumu.....	107
Şekil 3.58. PEI kaplı NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ /Ce ⁺³ YDNP'lerin TEM fotoğrafları.....	108
Şekil 3.59. TEM üzerinden PEI kaplı NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ /Ce ⁺³ YDNP'lerin EDAX'I.....	108
Şekil 3.60. NaYF ₄ : Yb ⁺³ , Er ⁺³ / Ce ⁺³ nanopartiküllerinin partikül çapına (nm) karşı sayı değerli dağılım grafiği.....	109
Şekil 3.61. PEI kaplı NaYF ₄ : Yb ⁺³ , Er ⁺³ / Ce ⁺³ YDNP'lerin XRD paterni.....	110
Şekil 3.62. PEI kaplı NaYF ₄ : Yb ⁺³ , Er ⁺³ / Ce ⁺³ YDNP'lerin XPS spektrumu, A: 0-1400 eV arasındaki bölgenin grafiği, B: 392-412 eV arasındaki bölgenin grafiği.....	111
Şekil 3.63. A. PEI kaplı NaYF ₄ : Yb ⁺³ , Er ⁺³ / Ce ⁺³ YDNP'lerin emisyon spektrumu; B: PEI kaplı YDNP'ün metanol içerisindeki çözeltisinin (1mg /1 ml) 980 nm lazer (50mW) ile uyarılması sonucu konfokal raman mikroskop görüntüsü; C. YDNP'deki elementlerin enerji diyagramları.....	112
Şekil 3.64. TEM üzerinde BODIPY-YDNP'lerin bor elementi haritalandırılması.....	114

- Şekil 3.65. BODIPY-konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'lerin metanol içerisindeki çözeltileri (1mg/ ml) (A, B, C, D, E sırasıyla 53, 54, 56, 61 ve 68 nolu BODIPY'lerden elde edilen).....114
- Şekil 3.66. BODIPY konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'lerin FTIR spektrumu.....115
- Şekil 3.67. A. BOD-21-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BOD-21 absorbands-YDNP emisyon grafiği, C: BOD-21-YDNP, 980 nmm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu.....117
- Şekil 3.68. A. BOD-22-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BOD-22 absorbands-YDNP emisyon grafiği, C: BOD-22-YDNP, 980 nm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu.....118
- Şekil 3.69. A. BOD-23-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BOD-23 absorbands-YDNP emisyon grafiği, C: BOD-23-YDNP, 980 nmm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu119
- Şekil 3.70. A. BOD-24-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BOD-24 absorbands-YDNP emisyon grafiği, C: BOD-24-YDNP, 980 nmm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu.....120
- Şekil 3.71. A. BOD-24-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BOD-24 absorbands-YDNP emisyon grafiği, C: BOD-24-YDNP, 980 nmm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu.....121
- Şekil 3.72. BODIPY içermeyen YDNP'ün singlet oksijen kontrol deneyi.....122
- Şekil 4.1. A: YDNP bağlı BODIPY türevlerinin singlet oksijen deneylerinde, DPBF'nin absorbandsının % azalış grafiği; B: BODIPY türevlerinin (21-25) singlet oksijen deneylerinde, DPBF'nin absorbandsının % azalış grafiği.....126

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Yüksek dönüştürücü nanopartikülü (YDNP) oluşturan ana madde, katkılı halde bulunan iyonlar, düşük enerjili ışık kaynağı (980 nm) ile uyarılma sonucu oluşturulan emisyon renkleri ve dalga boyları.....	21
Çizelge 1.2. Fotodinamik terapide kullanılan nanopartiküllerin sınıflandırılması.....	25
Çizelge 1.3. Literatürde bulunan bazı fotosensitizan-konjugeli YDNP'ler.....	26
Çizelge 2.1. YDNP'lerin sentezlenmesinde kullanılan deneysel yöntemler.....	47
Çizelge 4.1. BODIPY türevlerinin singlet oksijen ölçümlerinde DPBF'nin zamana bağlı olarak birim azalış ve yüzde azalış tablosu.....	91
Çizelge 4.2. Fotosensitizan maddelerinin fotofiziksel özellikleri.....	97
Çizelge 4.3. YDNP içerisinde bulunan elementlerin bağlanma enerjileri (eV).....	110

1. GİRİŞ

1.1. Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (FDT), kanser hastalığı tedavisinde kullanılan yeni bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, fotoduyarlaştırıcı ajanlarla ışığa duyarlı hale getirilen lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak tahrip edilmesi prensibine dayanır (Dai vd 2009).

FDT konusundaki ilk deneysel gözlem 1900 yılında "Oscar Raab" isimli bir tıp öğrencisi tarafından yapılmıştır. Oscar Raab, akrinin boyası ve ışığın "paramecium" isimli protozoonlar üzerindeki letal etkilerini gözlemlemiştir (Raab vd 1900). 1903 yılında Tappeiner ve Jesionek isimli araştırmacılar eozin ve beyaz ışığı kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmeye çalışmışlardır (Von Tappainer vd 1903). 1990 yılında Avustralyalı Kennedy ve arkadaşları ilk kez topikal amino levülinik asit (ALA) kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmeyi başarmışlardır. Bu tedavi yöntemi 1995 yılında FDA onayı almıştır (Kennedy vd 1990). Deri hastalıkları alanında ise, ilk kez 1999 yılında aktinik keratozlar için FDA onayı verilmiştir.

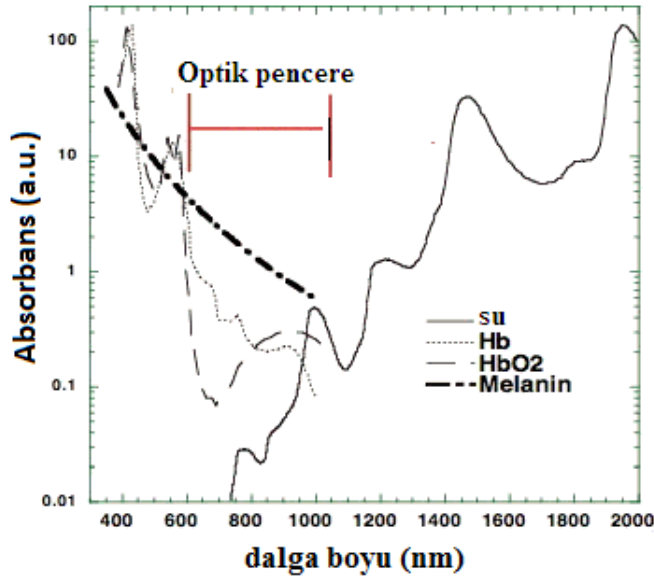
Bir fotoduyarlaştırıcının fotodinamik terapide etkili bir ajan olarak kullanılabilmesi için aşağıda belirtilen dört faktörün kombinasyonuna sahip olması gerekir:

i) Terapatik pencere denilen 650-1100 nm arasındaki dalga boylarına sahip ışığı absorblayabilmelidir, çünkü bu bölge aralığında canlı dokusunda absorblama yapacak herhangi bir madde olmadığından, ışık direkt olarak fotoduyarlaştırıcı tarafından absorblanır (Şekil 1.1). Uzun dalga boylu ışık, dokunun daha derinlerine nüfuz edebildiğinden, belirtilen limitlerdeki yüksek dalga boylarında ışığı absorblayan fotoduyarlaştırıcıların kullanımı önemlidir.

ii) Singlet oksijen üretebilmek için, fotoduyarlaştırıcı yüksek kuantum verimine sahip olmalıdır.

iii) Hastalıklı hücrede etkili bir şekilde tutunabilmelidir.

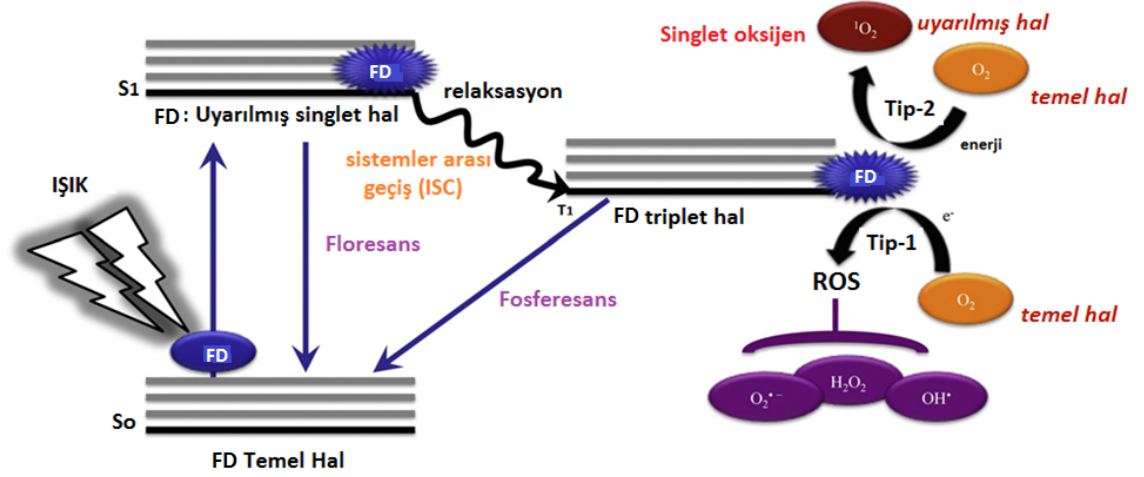
iv) Yerleştiği kanserli hücrede çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermeden singlet oksijen üretebilmelidir (Moor vd 2003).



Şekil 1.1. Dokuda bulunan, su, hemoglobin (Hb), oksihemoglobin (HbO₂) ve melaninin absorbans spektrumu ve optik pencere aralığı

1.2. Fotodinamik Terapinin Çalışma Mekanizması

Bir fotonun fotoduyarlaştırıcı tarafından absorblanması, molekülde elektronik olarak uyarılmaya yol açar. Molekül bu uyarılmış singlet halden (S_1), sistemler arası geçiş yaparak daha uzun ömürlü olan triplet hale (T_1) geçer. Bu durumda, Tip I ve Tip II olmak üzere iki farklı fotodinamik reaksiyon tanımlanır. Tip I’de fotoduyarlaştırıcı molekülünden bir elektron transfer edilerek oldukça reaktif oksijen parçaları (ROS) oluşturulur. Bunlar genellikle hidroksi radikalleri, oksijen radikal anyonu veya hidrojen peroksit gibi yapılardır. Bu reaktif yapılar, kanserli hücreyi parçalayarak yok eder. Tip II reaksiyonunda ise, fotoduyarlaştırıcı molekül, triplet haldeki enerjisini, ortamda bulunan moleküler haldeki oksijene aktararak singlet oksijen meydana getirir ve oluşan bu oldukça reaktif singlet oksijen kanserli hücreyi parçalar ve yok eder (Şekil 1.2). Her iki Tip I ve Tip II fotokimyasal reaksiyonu birbirlerine paralel oluşur ve oranları kullanılan fotoduyarlaştırıcıya ve ortamın oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak değişir (Ochsner M vd 1997 ve Foote C.S 1991). FDT’de kullanılan çoğu fotoduyarlaştırıcı için Tip II reaksiyonu daha baskındır (Valenzano vd 1987, Weishaupt vd 1976)



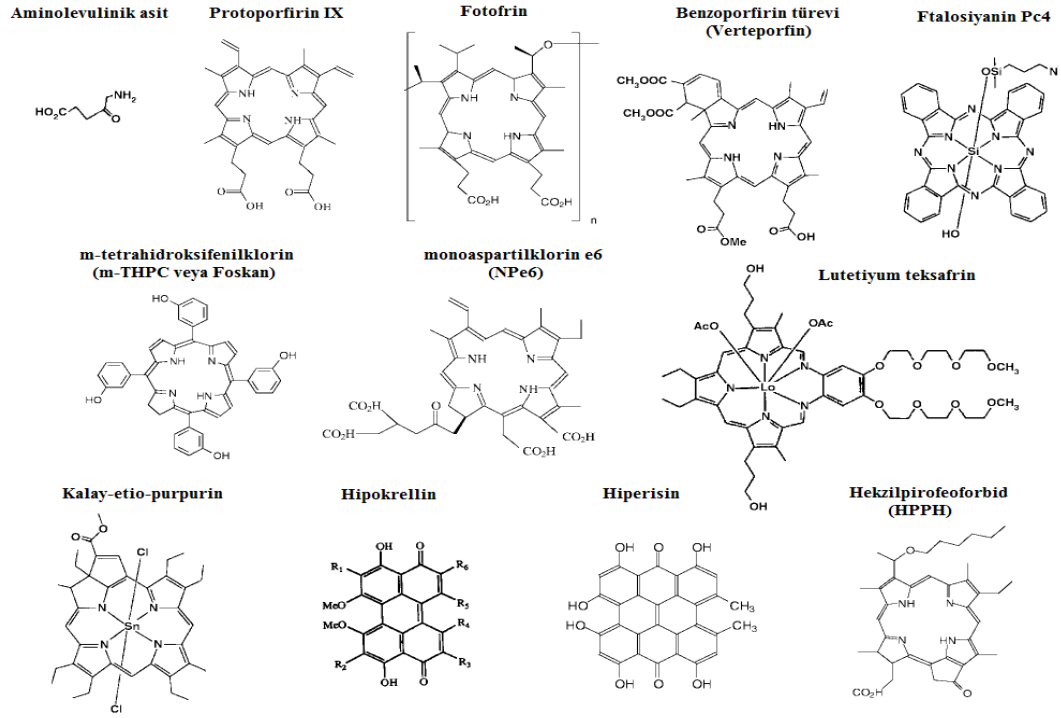
Şekil 1.2. Basitleştirilmiş Jablonski çizimi. S_0 ve S_1 molekülün singlet elektronik halleri, T_1 molekülün triplet hali

1.3. Fotodinamik Terapide Kullanılan Fotoduyarlaştırıcı Ajanlar

FDT için kullanılan fotoduyarlaştırıcı ajanlar, birinci, ikinci ve üçüncü nesil olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Juzeniene vd 2007). Birinci nesil fotoduyarlaştırıcı ajanlar, hematoporfirin (Hp), hematoporfirin türevi (HpD) ve fotofrin bileşikleridir.

1912 yılında Meyer-Betz isimli araştırmacı Hp'nin oldukça güçlü bir fotoduyarlaştırıcı ajan olduğunu tespit etmiştir (Meyer-Betz 1913). 1950 yılının başlarında ise, Figge ve çalışma arkadaşları bu bileşiğin tümör üzerinde lokalize olabildiğini görmüşlerdir (Figge vd 1948). Daha sonraki yıllarda hematoporfirin klorohidratın, katalizör olarak sülfirik asit varlığında, asetik asitle etkileştirilmesiyle oluşan hemin bileşiğinden HpD sentezlenmiştir (Gomer vd 1979). HpD'nin ilk klinik deneyleri, 1982 yılında Hayata ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş olup, karaciğer kanserinin tedavisinde kullanılmıştır (Hayata vd 1982). HpD daha sonra Dougherty ve ekibi tarafından ileri kromatografik yöntemler ile saflaştırılmış ve günümüz fotodinamik tedavisinde kullanılan fotofrin® elde edilmiştir (Şekil 1.3) (Dougherty vd 1984). Fotofrin®, 1995 yılında Amerika'da FDA onayını aldıktan sonra, ikinci nesil fotoduyarlaştırıcıların sentezi ve gelişimi hız kazanmıştır. Bunun yanında, birinci nesil fotoduyarlaştırıcı ajanların (Hp, HpD ve fotofrin) safsızlıklarla etkileşmeleri ve 630 nm'de düşük absorbansa sahip olmaları gibi dezavantajlarından dolayı, bilim adamları ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı maddelerin sentezine yönelmişlerdir (Dougherty vd 1998).

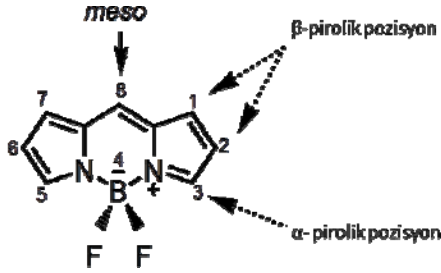
İkinci nesil fotoduyarlaştırıcı ajanlar (ftalosiyaninler, naftalosiyaninler, benzoporfirinler, klorinler, porfisenler, bakterioklorinler) bu sorunların üstesinden gelerek, etkili şekilde singlet oksijen üretebilme ve 650-850 nm arasındaki bölgede absorplama yapabilme özelliklerine sahiptirler (Pushpan vd 2002). Meta-tetra hidroksifenil klorin (m-THPC, Foscan®) ve benzoporfirin türeği monoacid A (BPD-MA, Visudyne®) klinik testleri yapılmış olan klinik kullanımlar için uygun ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılardır (Şekil 1.3). İkinci nesil fotoduyarlaştırıcıların, monoklonal antبادiler ve lipozomlar gibi biyomoleküller ile konjuge edilmesiyle üçüncü nesil fotoduyarlaştırıcılar elde edilmiştir (Wohrle vd 1998, Derycke vd 2002).



Şekil 1.3. Klinik ve klinik öncesi çalışmalarda kullanılan bazı fotoduyarlaştırıcıların yapıları ve isimleri (Bunlardan üç tanesi FDA onaylıdır ve klinik uygulamalarda kullanılmaktadır: fotofrin, verteporfirin ve aminolevulinik asit)

1.4. Yeni Bir Fotoduyarlaştırıcı Ajan: BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen)

Bilinen porfirin bazlı fotoduyarlaştırıcı ajanlara alternatif yeni bir sınıf olarak, BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) kromoforu örnek gösterilebilir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) BODIPY çekirdeği

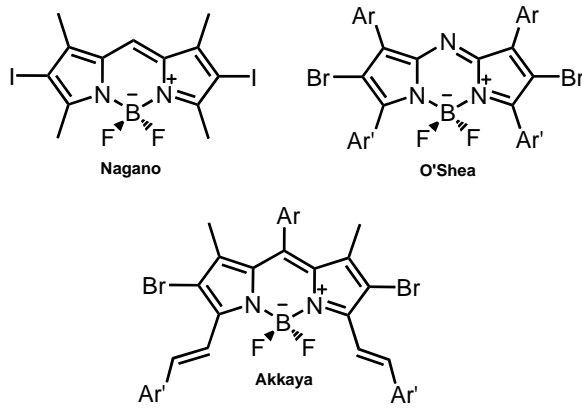
BODIPY türevleri ilk olarak 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından keşfedilmiştir (Treibs vd 1968). 1990'ların başından bu yana BODIPY türevleri floresans etiketlemeden dolayı biyokimyacıların ve biyologların ilgisini çekmeye devam etmektedir.

BODIPY türevleri oldukça renkli maddelerdir ve BODIPY iskeletinin meso, α , β -pirolik veya 4 pozisyonundan fonksiyonlandırılması ile BODIPY türevlerinin emisyon maksimumu 510-800 nm arasında genişletilebilir (Buyukcakir O. vd 2009). BODIPY türevleri yüksek absorpsiyon katsayısına ($\epsilon > 50,000$), yüksek floresans kuantum verimine ($\phi > 70\%$), keskin emisyon pikine, iyi fotostabiliteye ve kimyasal kararlılığa sahiptir. BODIPY'ler tüm bu özelliklerinden dolayı biyoetiketlemede, hücre görüntülemede, kimyasal sensörlerde veya güneş pillerinde kullanılmaktadır. Bunun yanında Bodipy türevleri oldukça ideal bir fotoduyarlaştırıcı ajan olarak da görev yapabilmektedir (Lim vd 2010).

Nagano ve ekibi FDT'de kullanılmak üzere diiyodo-sübstitüeli BODIPY sentezlemişlerdir. BODIPY'nin 2,6 pozisyonunda bulunan iyot atomları, ağır atom

etkisinden dolayı, singlet halden triplet hale sistem içi geçişi arttırarak, singlet oksijen üretme verimini arttırmıştır (Yogo vd 2005). O'Shea ve ekibi uzak kırmızı dalga boylarında yüksek absorbsiyon yapan bir seri azadipirometen türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin tümör hücre hatları üzerindeki toksite verimlerini çalışmışlardır. Bu çalışma sonucunda bazı azadipirometen türevlerinin MDA-231 kodlu meme tümörlerini yok etmede etkili olduğunu tespit etmişlerdir (Gorman vd 2004, Byrne vd 2009).

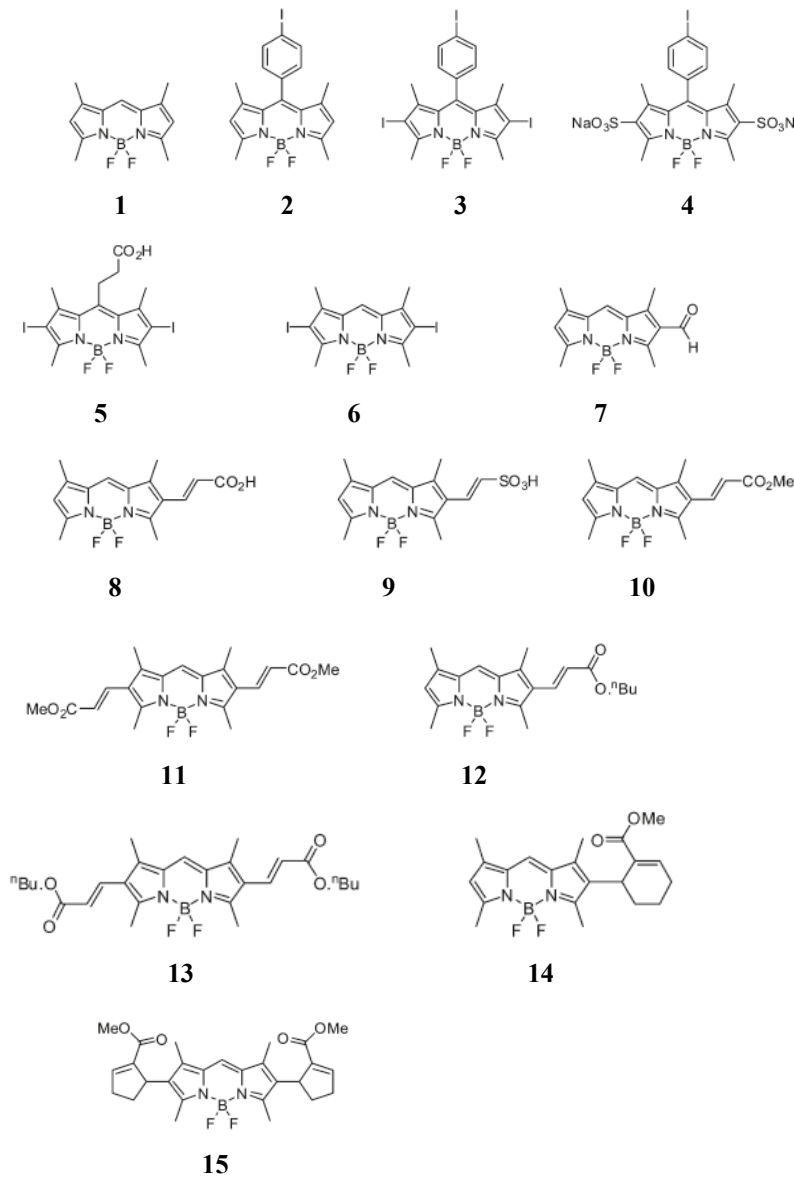
Akkaya ve ekibi ise, suda çözünebilen BODIPY boyaları sentezlemişlerdir (Atilgan vd 2006). BODIPY'nin 3,5-pozisyonlarından konjuge gruplar ile fonksiyonlandırılması sonucu absorbsiyon dalga boyunun kırmızıya kayması sağlanmıştır. Böylelikle etkili bir tedavi için gerekli olan uzun dalga boylarının kullanımıyla, canlı dokusunun daha derinlerine nüfuz edilebilecektir. Sentezlenen BODIPY boyaları 650-680 nm (terapatik pencere) aralığında güçlü absorbsiyona sahiptir ve submikromolar konsantrasyonlarda dahi K562 leukeima hücre hatları üzerinde oldukça güçlü fotositotoksiteye sahiptir (Şekil 1.5) (Atilgan vd 2006).



Şekil 1.5. Nagano, O'Shea, Akkaya ve ekibi tarafından sentezlenen yüksek sitotoksiteye sahip ve yüksek singlet oksijen üretebilen BODIPY bazlı kromofor yapılar (Lim vd 2010)

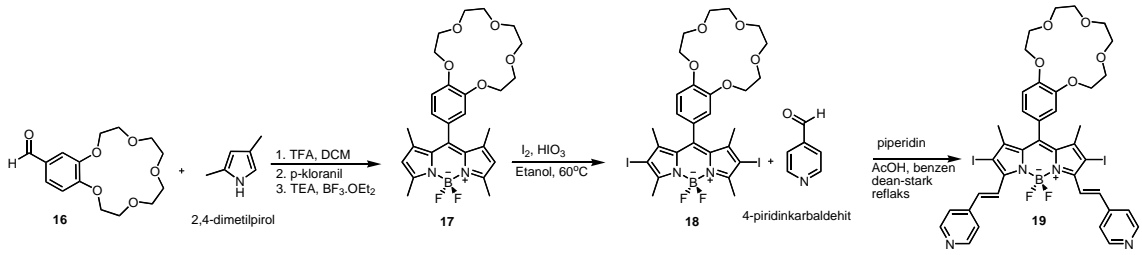
BODIPY'nin şimdiye kadar araştırmacılar tarafından farklı yapısal varyasyonları sentezlenmiş (1-15) ve bunların fotofiziksel özellikleri incelenmiştir (Şekil 1.6). Genellikle yapılan çalışmalarda, BODIPY çekirdeğinin (1) iki yapısal varyasyonu üzerinde durulmuştur. Birincil varyasyonda, ağır atom etkisini arttırmak amacıyla BODIPY türevleri iyotlandırılarak (2-6), fotositotoksiteleri incelenmiştir. İyotlanmış

BODIPY bazlı yapıların biyolojik aktivitelerini geliştirmek adına, yapı üzerine ilave fonksiyonlandirmalar yapılmıştır. Örneğin BODIPY çekirdeğine sülfü grubunun takılmasıyla (4) ya da meso pozisyonundan alkil veya aril grupları ile fonksiyonlandırılmasıyla (2-6) hidrofilitesinin geliştirilmesi sağlanmıştır. 5 ve 8 bileşikleri karboksilli asit fonksiyonel grubu ile fonksiyonlandırılarak biyomoleküllere kolayca takılabilmektedir. İkincil varyasyonda ise, BODIPY'nin 2,6-pozisyonlarından konjugasyonu ile oluşan bileşiğin absorpsiyonu kırmızı alana kaydırılabilmekte ve daha derin dokularda bulunan tümörlerin tedavisinde etkili olunabilmektedir (7-15) (Lim vd 2010).



Şekil 1.6. FDT'de kullanılmak amacıyla sentezlenen BODIPY türevli fotoduyarlaştırıcılar

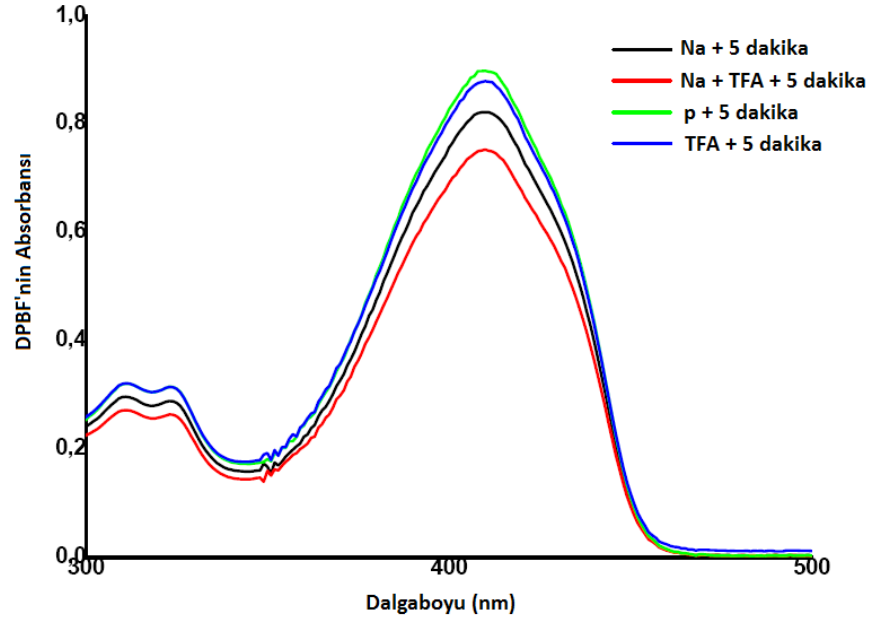
Akkaya ve ekibi, kanserli hücre parametrelerini inceleyen BODIPY bazlı bir fotoduyarlayıcı sentezlemiştir (Özlem vd 2009). Kanserli hücrelerde sodyum iyonu konsantrasyonu normal hücelere göre 3 kat daha fazladır. Bunun yanında hücreler asidiktir (pH~6). Sentezlenen molekülün singlet oksijen üretmesi, sadece sodyum ve hidrojen iyonu konsantrasyonunun yüksek olduğu şartlar altında gerçekleşmektedir. Molekül tasarımına göre sodyum iyonunu tutabilmek için taç eter içeren aldehit türevi (**16**) 2,4-dimetilpirol ile reaksiyona sokularak taç eterli BODIPY çekirdeği (**17**) elde edilmiştir. Molekülün singlet oksijen üretebilmesi için BODIPY, 2,6 pozisyonlarından iyotlandırılarak **18** bileşiği sentezlenmiştir. Molekülün asidik ortamda çalışabilmesi için **18** bileşiği 4-piridinkarbaldehit ile Knoevenagel reaksiyonu ile 3,5 pozisyonlarından piridin halkaları içeren distiril türevi (**19**) sentezlenmiştir (Şekil 1.7) (Özlem vd 2009).



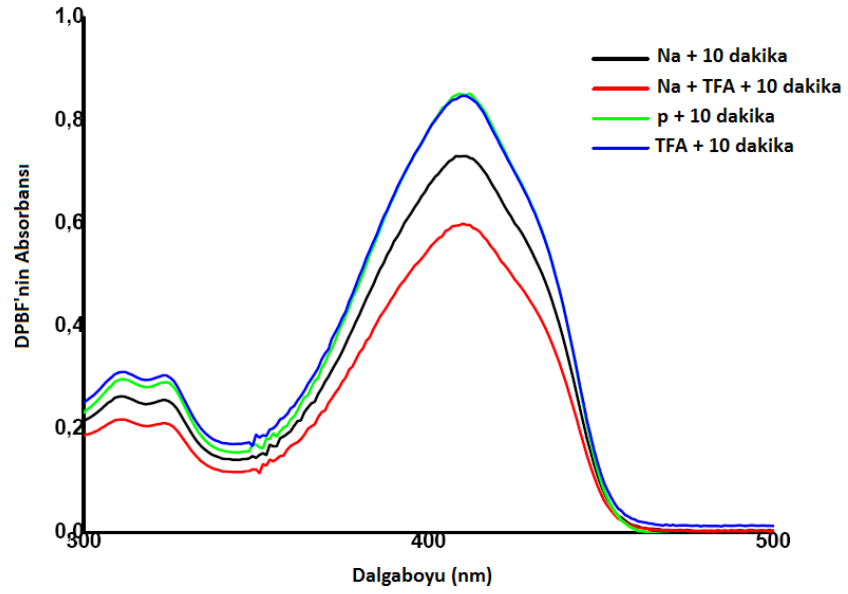
Şekil 1.7. Singlet oksijen üretebilen BODIPY **19**'un sentezi

Sentezlenen BODIPY **19**'un sodyum iyonu (Na⁺) (1mM), TFA (trifloroasetik asit) varlığında çözeltisi hazırlanmış ve tuzak molekül olarak 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) içerisine ilave edilmiştir. BODIPY **19** bileşiği, 660 nm LED ışık ile uyarıldığında meydana gelen singlet oksijen molekülleri DPBF'in kimyasal yapısına katılarak absorbansında azalmaya neden olmuştur (Şekil 1.8) (Özlem vd 2009).

A

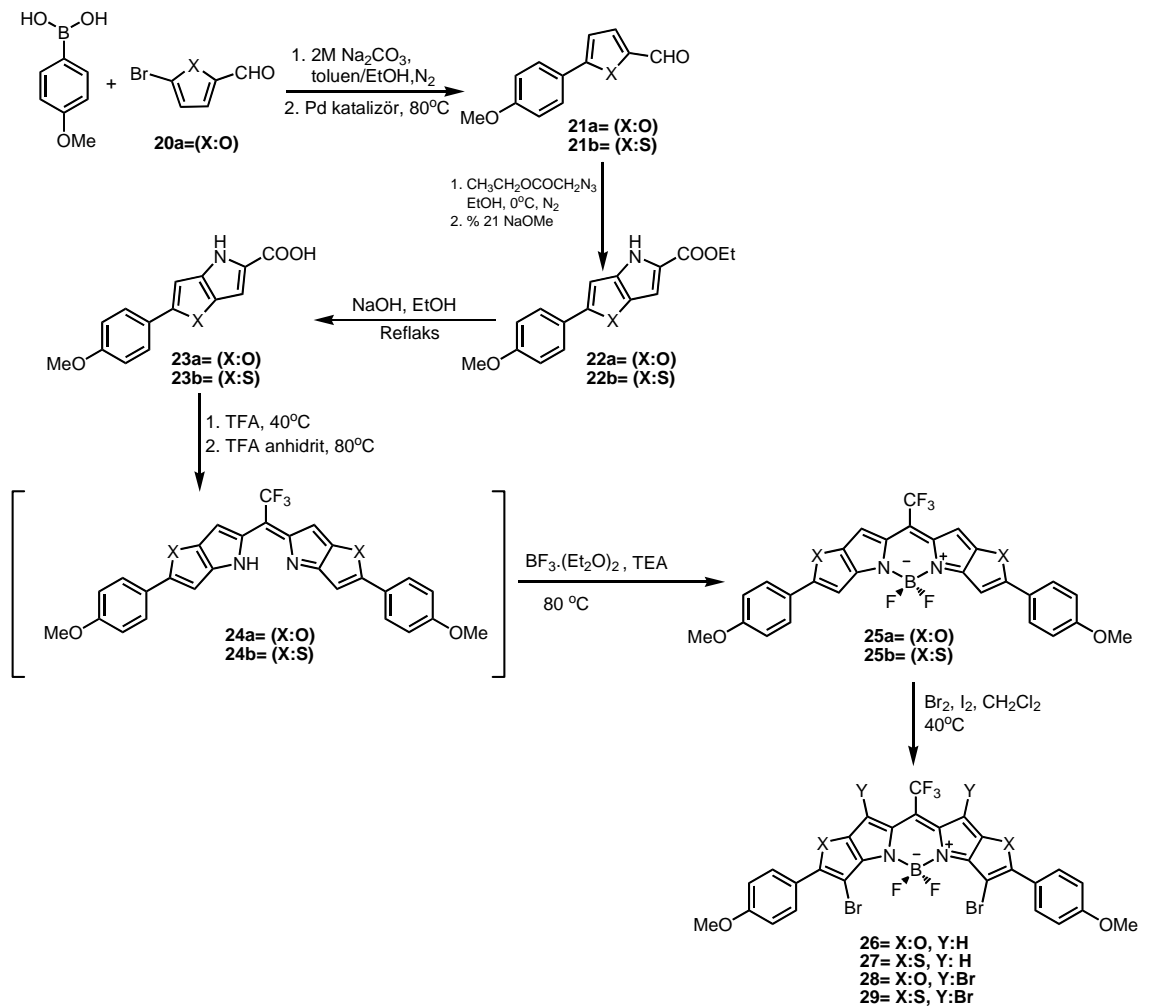


B



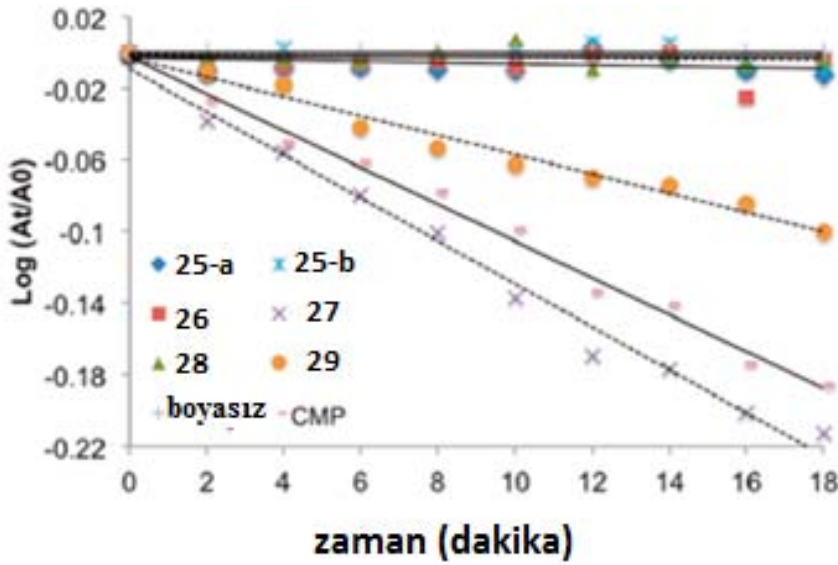
Şekil 1.8. Sodyum iyonu (Na⁺) (1mM), TFA (trifloroasetik asit), p: TFA veya Na iyonu içermeyen ortam ve BODIPY 19 (200 nM) içeren DPBF çözeltisinin 660nm LED ile **A**: Her 5 dakikada bir, **B**: Her 10 dakikada bir uyarıldıktan sonraki absorbans spektrumu

You ve ekibi, yakın infrared bölgede absorbsiyon yapabilen (> 700 nm) ve singlet oksijen üretebilen BODIPY türevleri (26-29) sentezlemiştir (Samuel vd 2011). İnfrared bölgede absorbsiyonu tercih etmelerinin sebebi, infrared ışığının dokunun daha derinlerine nüfuz edebilmesinden kaynaklanmaktadır. Böylelikle daha derinlerde bulunan tümörlerin tedavisi mümkün hale gelebilecektir. Molekülün singlet oksijen üretebilmesi için de triplet konumuna geçişi kolaylaştırmak amacıyla BODIPY çekirdeğini 1 ve 7 pozisyonlarından brom ile süstitüe etmişlerdir (Şekil 1.9) (Samuel vd 2011).



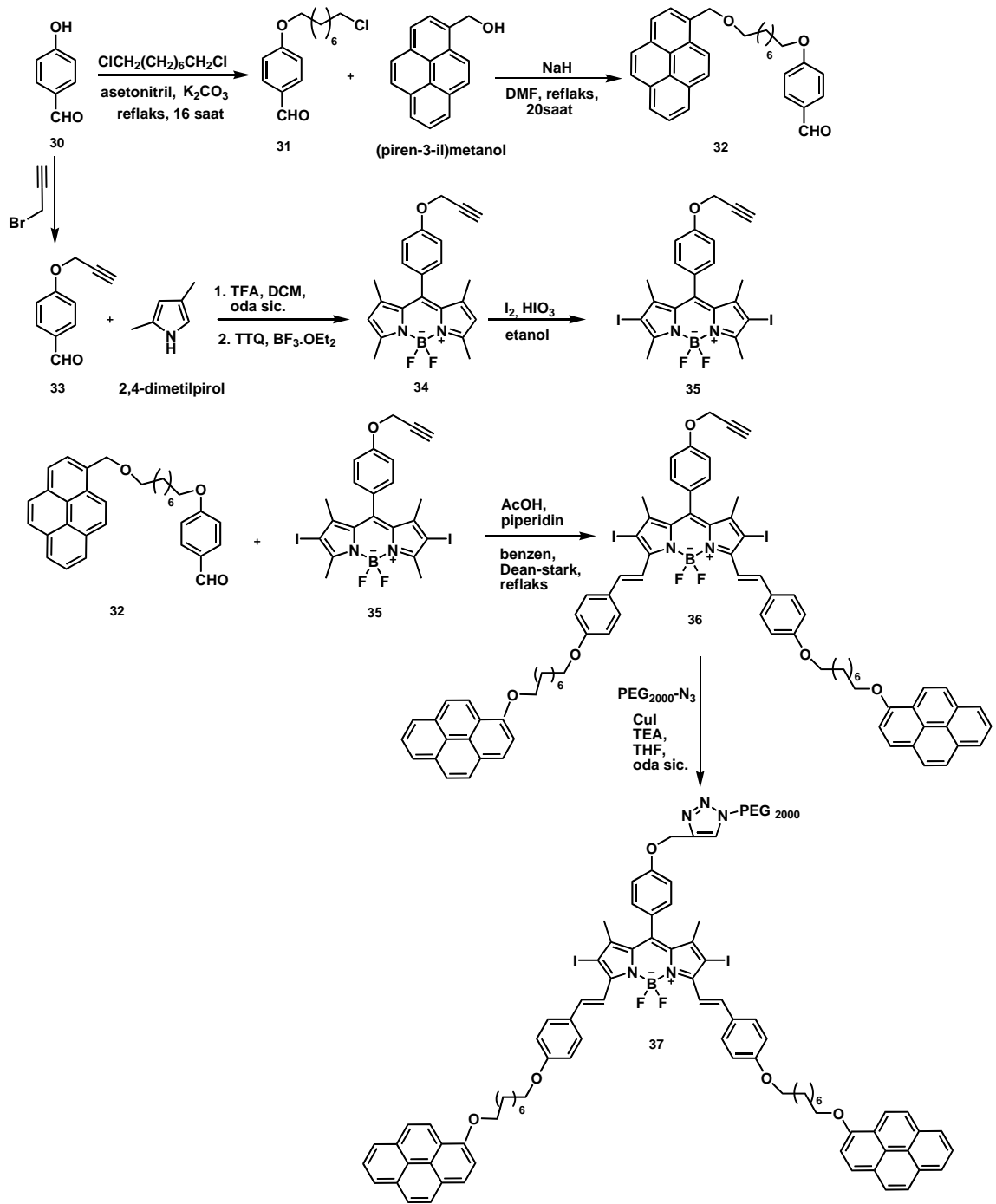
Şekil 1.9. Yakın IR bölgede absorblama yapabilen BODIPY fotoduyarlaştırıcıların (26-29) sentezi

Sentezlenen BODIPY türevlerinin (25a,b-29) singlet oksijen ölçümleri 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) tuzak molekülü varlığında UV-vis spektrometresi ile alınmıştır. Bunun için THF çözgeni içerisinde $9 \cdot 10^{-5}$ M'lık DPBF ve $5 \cdot 10^{-6}$ M'lık BODIPY türev çözeltileri (26-29) hazırlanmıştır. Kuartz küvet içerisinde, hazırlanan DPBF çözeltisinden 2 mL ve BODIPY türevi çözeltisinden 1 mL eklenmiştir. Kuartz küvet, 400-850 nm dalgaboyu aralığını kapsayan bir ışık ile 2'şer dakika boyunca uyarılmıştır ve DPBF'nin 410 nm'deki absorbansındaki azalmalar kaydedilmiştir. Buna göre t zamandaki absorbans değeri, DPBF'nin başlangıçtaki absorbans değerine bölünerek elde edilen değer logaritması alınmıştır. Elde edilen logaritmik fonksiyon değerlerine karşı, zaman grafiği çizilmiştir (Şekil 1.10). Referans madde olarak 5-(4-metoksifenil)-10,15,20-tetrafenil-21,23-ditiyaporfirin (CMP) alınmıştır. Buna göre BODIPY 27 ve 29 moleküllerinin en fazla singlet oksijen ürettiği tespit edilmiştir (Şekil 1.10).



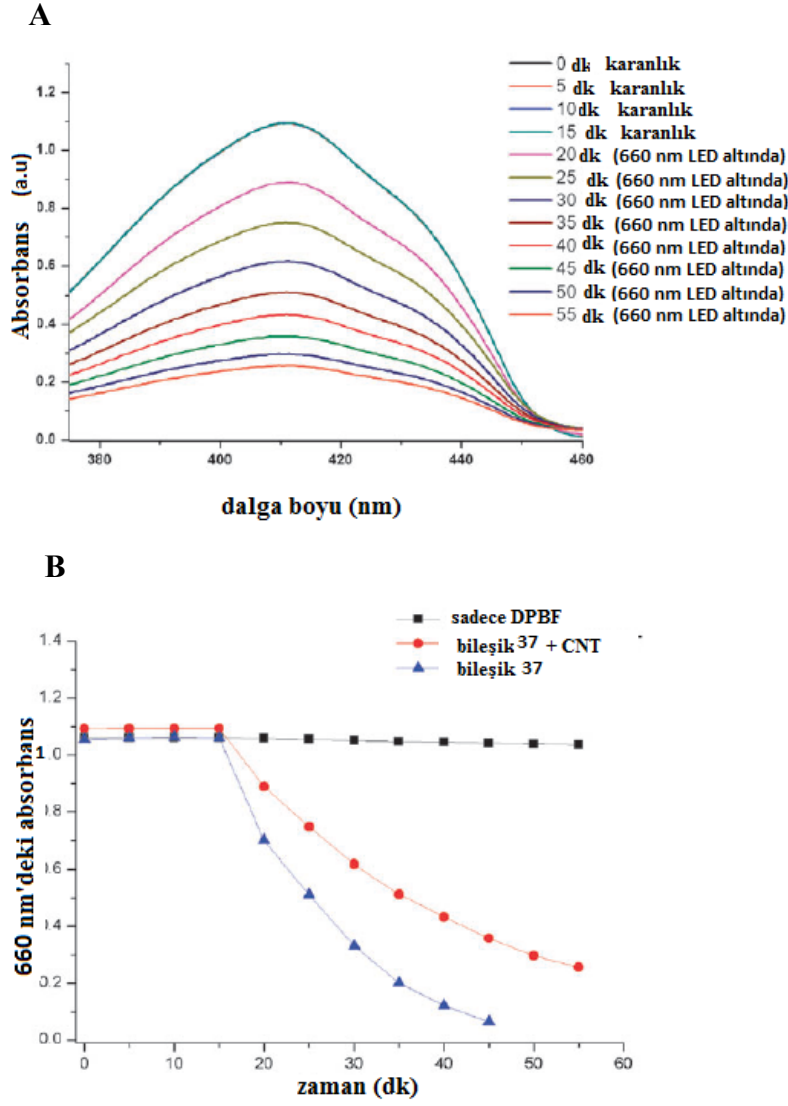
Şekil 1.10. Geniş dalga boyunu kapsayan (400-850 nm, 0.5mW/cm²) ışık altında BODIPY içeren (25a,b-29) DPBF'in 410 nm'de zamana bağlı absorbansındaki azalma

Akkaya ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise, suda çözünebilir (polietilen glikol (PEG) süstitü) ve kanserli dokulara kolay ulaşabilmesi için taşıyıcı bir molekül olan karbon nanotüp üzerine adsorbe edilmiş BODIPY-37 fotoduyarlatıcısı tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Şekil 1.11) (Erbaş vd 2009).



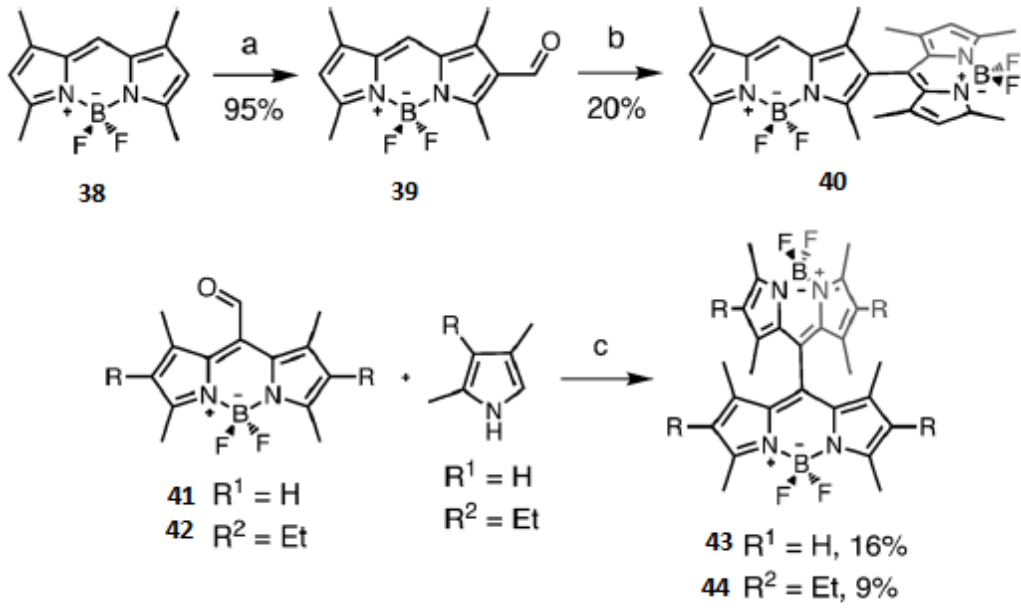
Şekil 1.11. BODIPY 37'nin sentezi

Singlet oksijen deneylerinde BODIPY 37'nin etkili bir şekilde singlet oksijen ürettiği yapılan ölçümlerle tespit edilmiştir (Şekil 1.12).



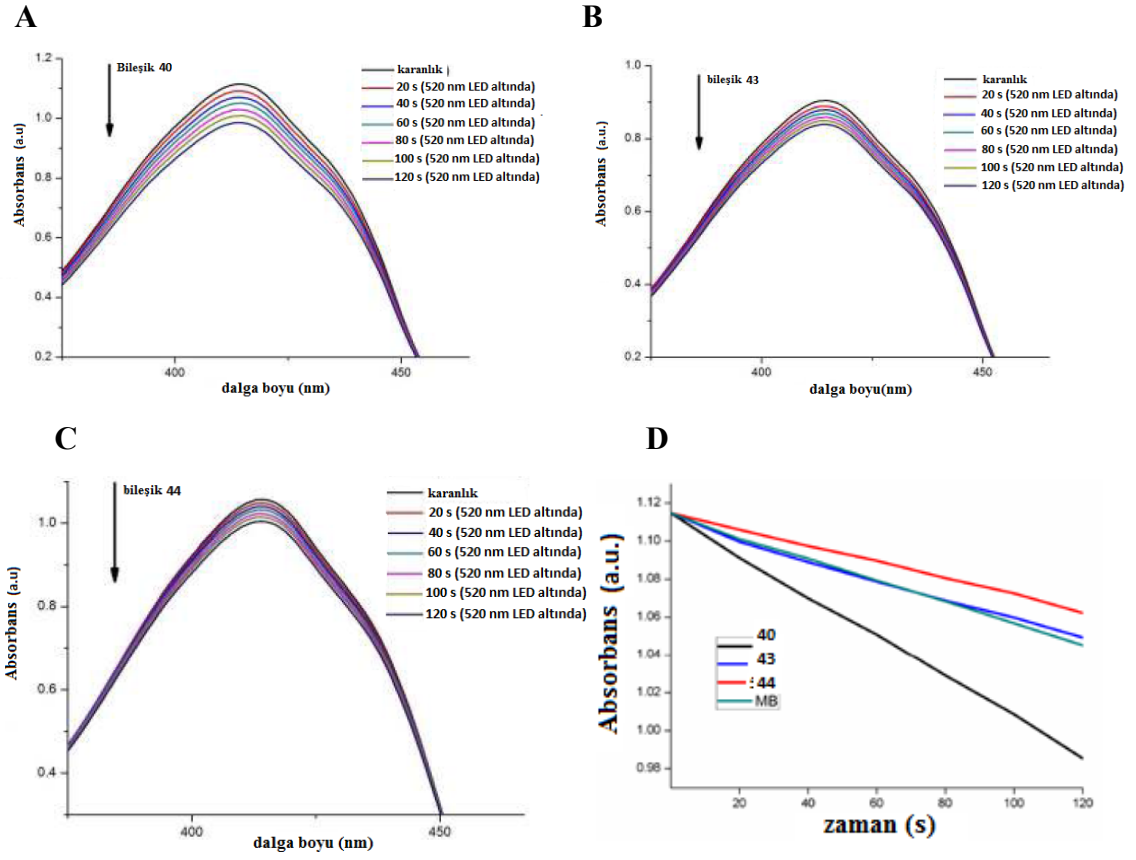
Şekil 1.12. **A:** 62 nM BODIPY-37 varlığında, 50 μ M DPBF'in isopropanol içerisindeki absorbans spektrumu. **B:** 660 nm ışık ile uyarıldıktan sonra 50 μ M DPBF'in zamana bağlı absorbansındaki azalma.

Diğer bir çalışmada ise, Akkaya ve ekibi, molekül yapısında ağır atom (iyot ya da brom) bulundurmeyen ve singlet oksijen üretebilen BODIPY türevlerini sentezlemişlerdir. Molekülde bulunan BODIPY yapılarının birbirine dik (ortagonal) durmasından dolayı, molekül ışık ile uyarıldığında triplet hale geçiş kolaylaşır ve molekül triplet haldeki enerjisini moleküler haldeki oksijene aktararak, singlet oksijen üretimi sağlanır. Molekülün sentez şeması Şekil 1.13'deki gibidir (Cakmak vd 2011).



Şekil 1.13. BODIPY 40, 43 ve 44'ün sentezi. a: POCl₃, DMF, ClCH₂CH₂Cl, b: 2,4-dimetilpirol, TFA, DCM, p-kloranil, TEA, BF₃.OEt₂, c: TFA, DCM, p-kloranil, TEA, BF₃.OEt₂.

Sentezlenen ortogonal BODIPY türevlerinin singlet oksijen ölçümleri DCM içerisinde yapılmış olup, en fazla singlet oksijen üretebilen türevin BODIPY 40 yapısı olduğu tespit edilirken, BODIPY çekirdeklerinin 2 ve 6 pozisyonlarında etil gruplarının bağlı olduğu BODIPY 44 türevinin en az singlet oksijen üreten türev olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.14) (Cakmak vd 2011).



Şekil 1.14. A: **40** bileşiği, B: **43** bileşiği, C: **44** bileşiği varlığında DCM (diklorometan) içerisindeki DPBF'nin absorbans grafiği, D: DCM içerisindeki DPBF'nin zamana karşı absorbansındaki azalma grafiği.

1.5. Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküller (YDNP)

Çoğu fotoduyarlaştırıcı ajan oldukça hidrofobiktir ve hedef hücreye iletilebilmesi için bir taşıma sistemine ihtiyaç duymaktadır. Bu amaçla fotoduyarlaştırıcı bir ajana bağlı nanopartiküller sayesinde, fotoduyarlaştırıcı moleküller kanserli dokuya taşınımı daha kolay olabilmektedir (Konan vd 2002). Literatürde bu amaçla kullanılan çok sayıda nanopartikül çeşidi bulunmaktadır (Konan vd 2003, Samia vd 2003, Chen vd 2006). Bunlar arasında en çok ilgi çeken yüksek dönüştürücü nanopartiküller (YDNP)'dir. YDNP, düşük enerjili bir ışık kaynağı (yakın-IR) tarafından uyarıldığı takdirde, daha yüksek enerjili ışık (UV-Vis) üretebilmektedir.

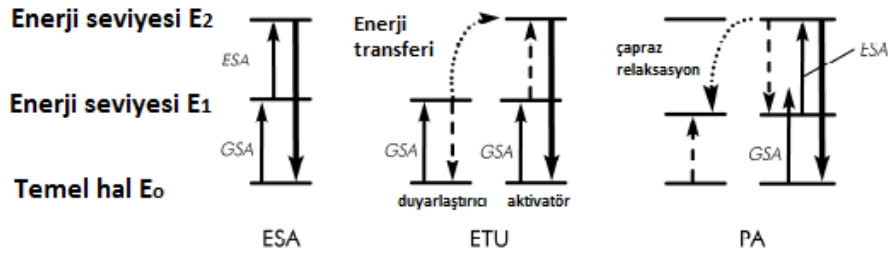
Bu sistem Azuel, Ovsyankin ve Feofilov isimli bilim adamları tarafından birbirlerinden bağımsız olarak 1960'lı yılların ortalarında keşfedilmiştir (Azuel vd 1966). Bu parçacıkların ($\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}$) sentezi ise 1972 yılında Menyuk (Menyuk vd 1972) ve Kano (Kano vd 1973) isimli bilim adamları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu nanomalzemelerde bulunan lantanit iyonları 4f veya 4f-5d geçişleri sayesinde keskin lüminesans emisyonu sahiptir (Azuel 2004). YDNP'lerin yakın infraredle uyarılması sonucu görünür bölgede ışımaya olgusu sebebiyle, disiplinler arası (fotokimya, biofizik, katı hal fiziği ve materyal bilimi gibi) uygulama sahaları bulmuştur (Wang vd 2009, Vetrone vd 2008). YDNP'ler dar band genişliği, uzun zamanlı emisyon ve anti-Stoke emisyon gibi önemli lüminesans özellikleri sebebiyle 1990'lı yılların başından bu yana lazerlerde (Scheps vd 1996, Lenth vd 1990), güneş pillerinde (DeWild vd 2010, Shalav vd 2005), analitik sensörlerde (Xie vd. 2012, Chen vd 2012, Kumar vd 2009) ve biyolojik çalışmalarda *in-vivo* veya *in-vitro* ortamlarda optik işaretleme tekniklerinde (Vetrone vd 2008, Wang vd 2010, Bunzli vd 2010) oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.5.1. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin çalışma prensibi

Foton yüksek dönüştürme prosesi, düşük enerjili radyasyondan yüksek enerjili emisyon oluşması prensibine dayanır. Enerjinin artması çoklu fotonların (genellikle iki yada üç fotonun) absorplanmasıyla gerçekleşir. Uyarılmış elektronik halden temel hale geçiş yada daha düşük enerjili hale geçiş sırasında, uyarılan dalga boyundan daha kısa

dalga boyunda lüminesans üretilir. Bu lineer olmayan optiksel yöntem “anti-stoke fotolüminesans” adı verilir.

Literatürde bazı yüksek dönüştürme mekanizmaları rapor edilmiştir. Bu mekanizmalar tek başına ya da kombinasyonlar halinde olabilir. En basit yüksek dönüştürme mekanizması olarak bilinen uyarılmış hal absorpsiyonu (ESA) ilk olarak 1959 yılında Bloembergen tarafından keşfedilmiştir (Bloembergen vd 1962). Bu mekanizmaya göre, uyarılma sonucu temel halden (E_0) uyarılmış hale (E_1) geçen elektron (GSA), tekrar uyarılarak E_1 seviyesinden E_2 seviyesine geçer (ESA). Elektron transfer yüksek dönüştürme (ETU) mekanizmasında ise, iki farklı komşu iyon (duyarlaştırıcı ve aktivatör) bulunmaktadır. Buna göre dışarıdan uygulanan enerji ile hem duyarlaştırıcı hem de aktivatör temel halden uyarılmış hale geçer (GSA). Sonrasında duyarlaştırıcı iyondan aktivatöre ışımaz rezonans enerji transferi olur. Aktivatörün E_2 seviyesinde bulunan elektron, temel hale dönerken lüminesans özellik gösterir. Bu mekanizma ESA mekanizmasına göre 100 kat daha etkilidir (Azuel vd 1966). Foton çıkışı (PA), komşu iyonlar arasında çapraz relaksasyon enerji transferini içermektedir. Bu kompleks mekanizma ışık pompa akının kritik eşik değerini aşması durumunda gözlenmektedir (Chivian vd 1979, Joubert vd 1993). Bu mekanizmalar Şekil 1.15’de özetlenmiştir.



Şekil 1.15. Yüksek dönüştürme mekanizmalarının enerji diyagramları. Yukarı ve aşağı yöndeki koyu renkli oklar sırasıyla absorpsiyon ve emisyonu, noktali oklar ise duyarlaştırıcı ile aktivator arasındaki enerji transferini ve iyonlar arasındaki çapraz relaksasyonu göstermektedir. **GSA**: Temel hal absorpsiyonu; **ESA**: Uyarılmış hal absorpsiyonu, **ETU**: Enerji transfer yüksek dönüştürme, **PA**: Foton çıkışı

1.5.2. Yüksek dönüştürücü özellik gösteren maddeler

Yüksek dönüştürücü özellik gösteren maddeler, inorganik kristallerden oluşmaktadır. İnorganik yapılarda şeffaf kristallerin içerisi trivalent lantanit iyonları veya geçiş metalleri ile katkılanmıştır. Yüksek dönüştürücü kristallerin fotofiziksel özelliklerini ayarlamak için kullanılan her elementin rolü bilinmelidir.

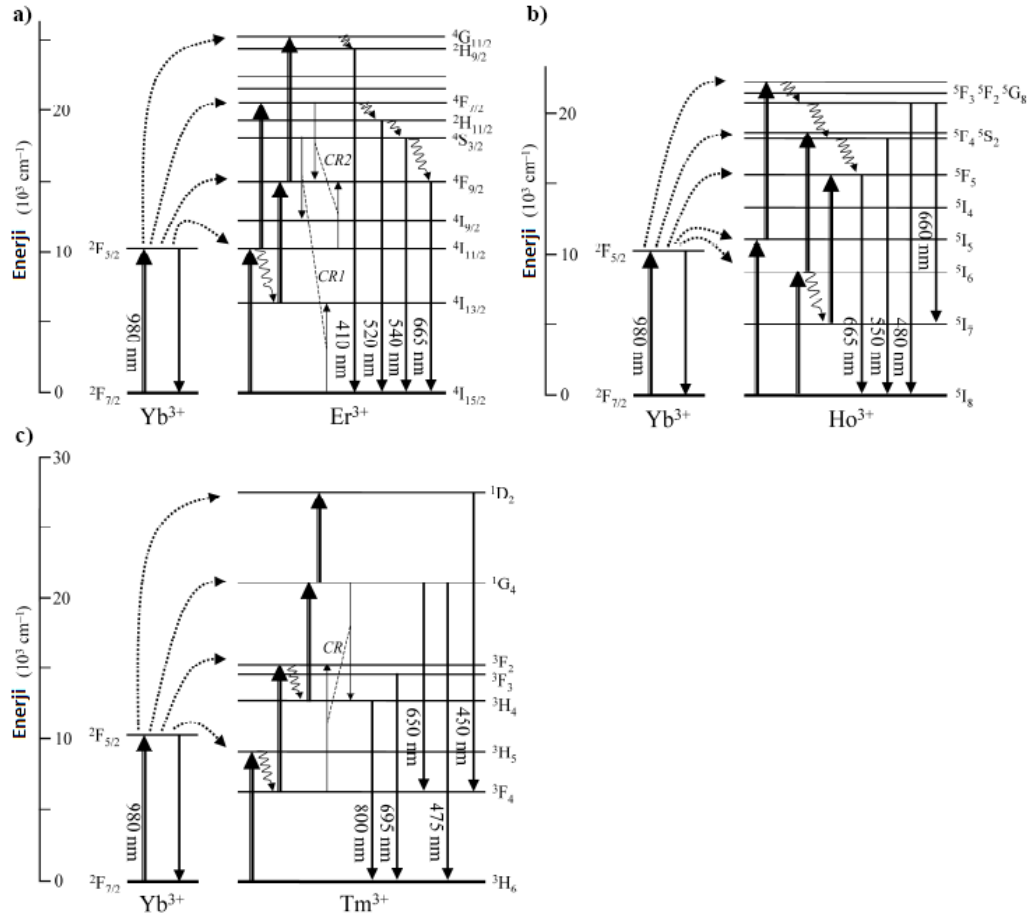
Ana kristal örgü: Ana materyal hibrit materyallerin doğru oranda birleşmesiyle oluşan kristal örgüden meydana gelmiştir. Uygun inorganik bileşikler, nadir toprak elementleri (Y^{+3} , La^{+3} , Gd^{+3} , Sc^{+3}), toprak alkali elementleri (Ca^{+2} , Sr^{+2} , Ba^{+2}) veya belirli geçiş metalleri (Zr^{+4} , Ti^{+4}) gibi elementlerden oluşabilir (Wang vd 2009). Kristalin düşük fonon enerji örgüsüne sahip olması enerji kayıplarını önlemek açısından önemlidir. Böylelikle yüksek dönüştürücüde yer alan ara basamaklardaki ortalama ömürde artmaktadır (Riedener vd 1995). En çok kullanılan ana kristal örgüler: halojenür içerikli yapılar ($NaYF_4$, YF_3 , LaF_3), oksit yapılar (Y_2O_3 , ZrO_2) ve oksisülfid yapılardan (Y_2O_2S , La_2O_2S) oluşmaktadır (Suyver vd 2005, Zarling vd 1994, Güdel vd 1998). En düşük fonon enerjisine ($< 400 \text{ cm}^{-1}$) sahip olan örgüler halojenür bazlı yapılardır. Oksit bazlı örgüler ise kimyasal kararlılığa sahiptirler fakat fonon enerjileri yüksektir. ($> 500 \text{ cm}^{-1}$) (Wang vd 2009, Ong vd 2010).

Katkı iyonları: Katkı iyonları fotonların absorplanması ve ışıması bakımından sistemde başrol oynamaktadır. Aynı zamanda açığa çıkan ışığın renginin belirlenmesi bu faktöre bağlıdır. Çoğu trivalent lantanit iyonu yüksek dönüştürücü emisyonun oluşması için yarı kararlı ara elektronik hollere sahiptirler.

Literatürde ışımayı sağlayan ve katkı iyonu olarak kullanılan elementler Er^{+3} , Tm^{+3} , Ho^{+3} , Pr^{+3} , Nd^{+3} , Dy^{+3} 'dir. Bu katkı iyonları ana kristal örgü içerisinde katyon halinde bulunmaktadır. Katkı iyonlarının ve ana kristal örgüde bulunan katyonların benzer büyüklükte olması enerji transferlerinin verimi açısından avantaj sağlamaktadır. Diğer taraftan absorplanmayı sağlayan katkı iyonu olarak çoğunlukla Yb^{+3} iyonu kullanılmaktadır. Yb^{+3} iyonları, diğer lantanit iyonlarla karşılaştırıldığında, derişime bağlı olarak görülen sönümlenme eğiliminin daha az olduğu tespit edilmiştir. Bundan

dolayı Yb^{+3} 'ün yüksek konsantrasyonları, aktivatör iyonlarının uyarılma ihtimalini arttırmaktadır. Yb^{+3} 'ün $^2\text{F}_{5/2}$ enerji seviyesi 980 nm ışığa enerjisi ile çakışmaktadır (Şekil 1.16). Bu çakışma neticesinde, yakın-IR ışığı altında, Yb^{+3} 'den yukarıda bahsedilen ışığa katkı iyonlarına ETU mekanizması yoluyla enerji transfer edilmiş olur. En uyumlu absorblama ve ışığa katkı iyonları sırasıyla Yb^{+3} ($^2\text{F}_{5/2}$) ve Er^{+3} ($^4\text{I}_{11/2}$)'dur. Her bir katkı iyonu (Yb^{+3} hariç), enerji yayan hallerde sahiptir ve her bir relaksasyon yolu sonucunda farklı renkte bir emisyon meydana getirmektedir (Suyver vd 2005). Ana kristal örgünün fonon enerjileri hangi relaksasyon yolunun baskın olacağını belirlemede rol oynar. Örneğin düşük fonon enerjili ana kristal örgüde (örneğin florür ağ örgülü) Er^{+3} 'ün yeşil emisyonu baskın olurken, yüksek fonon enerjili ana kristal örgülerde kırmızı emisyon baskın olabilmektedir (Mita 2007).

Lantanitlere ek olarak, bazı geçiş metalleri de (Ti^{+2} , Ni^{+2} , Mo^{+2} , Re^{+4}) yüksek dönüştürücü özelliğe sahiptirler (Gamelin vd 2001). Fakat uyarılmış haldeki d elektronlarının ışımsız relaksasyon derecesi, lantanitlerdeki f elektronlarınınkinden daha yüksektir. Bundan dolayı geçiş metali katkı elementlerinin yüksek dönüştürme verimi daha düşüktür ve bu sebeple bio-görüntüleme sahasında uygulama alanları bulunmamaktadır.



Şekil 1.16. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerde başlıca kullanılan katkı iyonlarının enerji diyagramları. Foton yüksek dönüştürme olayı, duyarlaştırıcı olarak (absorplayan iyon) Yb⁺³, aktivatör olarak (ışık veren iyon) (a) Er⁺³, (b) Tm⁺³, (c) Ho⁺³ iyonlarını içeren ETU mekanizmasıyla gerçekleşmiştir

1.5.3. Katkılama seviyesi

Yüksek dönüştürme verimini arttırmak için, absorplayıcı ve ışık veren iyonların miktarı kristal ağ örgüsü içerisinde optimum seviyede olmalıdır. Genellikle emisyon şiddeti aktivatör iyonun (Er⁺³, Tm⁺³) derişimi ile doğru orantılıdır fakat aktivatörün derişiminin çok yoğun olması ile de komşu aktivatör iyonları arasında çapraz relaksasyon sonucu sönümlenme olabilmektedir. Bunun yanında farklı emisyon renklerinin oranı aktivatör iyonları arasındaki uzaklığın değişmesi ile de ayarlanabilmektedir. Örneğın katkılama miktarları değiştirilerek aktivatör iyonlar arası uzaklık ayarlanabilmektedir. (Mita 2007, Zeng vd 2005, Zhang vd 2011). Genel olarak, nadir toprak element katkı iyonlarının molar yüzdeleri (absorplayıcı iyon, örneğın Yb⁺³ için) % 18-25, bunu takiben ışık veren

iyon (Er^{+3} için) % 1-3 veya (Tm^{+3} ve Ho^{+3} için) % 0,1-0,6 arasındadır (Zarling vd 1994). Çizelge 1.1'de bazı yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin ana maddeleri ve katkılı olduğu iyonlara örnekler verilmiştir (Soukka vd 2005).

Çizelge 1.1. Yüksek dönüştürücü nanopartikülü (YDNP) oluşturan ana madde, katkılı halde bulunan iyonlar, düşük enerjili ışık kaynağı (980 nm) ile uyarılma sonucu oluşturulan emisyon renkleri ve dalga boyları

Ana Madde	Absorblayıcı iyon	Işıyan iyon	Emisyon	Dalga Boyu
YF_3	Yb	Er	Mavi	411
GdF_3	Yb	Er	Yeşil, kırmızı	520-550, 652-655
NaYF_4	Yb	Er, Tm	Yeşil, kırmızı, mavi	518-545, 652-655, 475
LaF_3	Yb	Er, Tm, Ho	Yeşil, mavi, kırmızı	545, 475.2, 657.8
$\text{Y}_2\text{O}_2\text{S}$	Yb	Er, Tm, Ho	Yeşil, mavi	520-580, 650-700
			Mavi, kırmızı	460, 640-680
$\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}$	Yb	Er	Yeşil, kırmızı	520-580, 650-700
Y_2O_3	Yb	Er	Kırmızı	662
$\text{La}_2(\text{MoO}_4)_3$	Yb	Er	Yeşil, kırmızı	519-541, 653
ZnO		Er	Yeşil	520-550
Gd_2O_3	Yb	Er	Yeşil, kırmızı	520-580, 650-700
Y_3NbO_7		Er	Yeşil, kırmızı	550, 665
Lu_2O_3	Yb	Ho	Yeşil, kırmızı	548, 667
$\text{Cs}_2\text{NaGdCl}_6$	Tm	Ho	Mavi, yeşil	492, 543

1.5.4. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin sentezlenme yöntemleri

1.5.4.1.Çöktürme metodu

YDNP'lerin sentezinde çöktürme metodu, düşük maliyetli, ılımlı reaksiyon şartları ve sentezin kısa zaman içerisinde olması dolayısıyla en basit ve etkili yöntemlerden biridir. Yi ve ekibi, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) varlığında NaYF_4 : Yb, Er içerikli YDNP'lerini ilk defa çöktürme metodu ile sentezlemişlerdir (Yie vd 2004). Bu prosedüre göre nadir toprak elementleri-EDTA kompleksi, NaF çözeltisi içerisinde hızlıca enjekte edilmiş ve α - NaYF_4 : Yb, Er içerikli YDNP'ler sentezlenmiştir. Bu yöntem ile partikül boyutları EDTA ve toplam nadir toprak elementlerinin molar oranının değişmesi ile 37-166 nm arasında ayarlanabilmektedir. Fakat elde edilen

(kübik) α - NaYF₄: Yb, Er içerikli YDNP'lerin floresans şiddetlerinin oldukça zayıf olması nedeniyle uygulama alanları kısıtlı kalmaktadır. Bu nedenle, kübik yapıya göre 40 kat daha fazla floresans şiddetine sahip olan (hekzagonal) β -NaYF₄: Yb, Er yapıda YDNP'lerin sentezlenmesi gerekmektedir. Kübik yapının yüksek sıcaklık etkisiyle faz dönüşümüne uğraması sonucu hekzagonal faz oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar kübik yapıya sahip nanopartiküllerin 400°C'nin üzerine ısıtılarak hekzagonal yapılara dönüştürülebildiğini göstermiştir, ancak bu durumda partiküllerin aglomerasyon ile mikro boyutlara kadar büyüebildiği belirlenmiştir.

Wei ve ekibi ise, benzer bir yöntemle EDTA varlığında NaYF₄: Yb, Er yapıda YDNP'leri sentezlemiş ve elde ettikleri partiküllerin pH ile morfoloji ve boyut değişimlerini incelemişlerdir (Wei vd 2007). pH: 10 civarlarında partiküllerin agrege olduğunu, pH:12 civarında ise fibroid (lif benzeri) yapıların oluştuğunu gözlemlemişlerdir. DSC ölçümlerinin neticesinde ise, EDTA'nın nanopartikül yüzeyine kompleks yapmasının kübik yapıdan hekzagonal yapıya geçmeyi engellediğini görmüşlerdir.

1.5.4.2.Termal bozunma yöntemi

Zhang ve ekibi, metalik trifloroasetatların termal bozunma sonucunda karşılık gelen metal florürlere dönüştüğünü rapor etmiştir (Zhang vd 2005). Bunun keşfinden sonra termal bozunma yöntemi, nadir toprak element katkılı (RE) (RE: Pr'den, Lu'ya kadar olan elementleri ve Y elementini temsil etmektedir) YDNP'lerin sentezinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

Mai ve ekibi, Na(CF₃COO) ve RE(CF₃COO)₃ öncülleri kullanarak yüksek kalitede NaREF₄ sentezlemişlerdir (Mai vd 2007). Koordine edici ve koordine etmeyen çözümlerin karışımıyla kombine bir çözümler hazırlanmıştır. Tepkime içerisinde yüksek sıcaklık ortamı sağlamak için, yüksek kaynama noktasına sahip 1-oktadesen (koordine etmeyen çözümler) kullanılmıştır. Koordine edici çözümler olarak ise oleik asit ve oleyilamin kullanılmıştır. Oleik asit ve oleyilamin nanopartikül yüzeyine elektrostatik etkileşim ile tutunarak aglomerasyonu önlemektedir. Mai ve ekibinin yaptığı bir seri

deney sonucunda oleik asit/1-oktadesen sistemi içerisinde β -NaYF₄ zorlu koşullar altında (Na/RE oranı büyük, yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi) sentezlenmiştir.

Shan ve ekibi trioktilfosfin oksit (TOPO), çözügeni kullanılarak termal bozunma yöntemi ile monodispers yaklaşık 10 nm boyutunda β -NaYF₄: Yb, Er/Tm/Ho YDNP'lerini elde etmişlerdir (Shan vd 2007). TOPO'nun hem yüksek sıcaklık ortamı sağlama hemde kristal büyümesini kontrol edici özelliği bulunmaktadır. Aynı zamanda kübik fazdan hekzagonal faza geçişte enerji bariyeri TOPO sayesinde azaltılmış böylece hekzagonal faza geçiş kolaylaşmıştır.

1.5.4.3.Hidrotermal/solvotermal metod

Hidrotermal/solvotermal metodta yüksek basınç ve sıcaklık altında, kapalı ortamda reaksiyonun gerçekleşmesiyle nanopartiküller üretilir. Bu metotta sıcaklık ve basınç kontrollü otoklav olarak bilinen özel reaksiyon kapları içerisinde tepkime gerçekleştirilir.

Sun ve ekibi, RE-EDTA ve RE-sitrat kompleksleri kullanarak α - ve β -fazlı NaYF₄:Yb,Er nanopartikülleri sentezlenmiştir (Sun vd 2007). EDTA ve sitrat nanopartiküllerin morfolojisini ve partikül boyutunu kontrol etmek için ilave edilmiştir.

Liang ve ekibi, metanol-su içerisinde setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) varlığında NaYF₄:Yb,Er nanopartiküllerin solvotermal yöntemle sentezini gerçekleştirmiştir (Liang vd 2007). Burada CTAB, nanopartikülün yüzeyini fonksiyonlandırır ve sonrasında polistiren içerisine ilave edilerek polimere tutundurulması kolaylaştırılır. Böylelikle 980 nm lazer ışığı altında yeşil emisyon yayabilen çok fonksiyonlu bir polimer elde edilmiştir.

Zeng ve ekibi, EDTA ve CTAB'ı kullanarak su, asetik asit veya etanol çözügenleri içerisinde oluşturulan β -fazlı NaYF₄: Yb, Er nanopartiküllerini solvotermal yöntemle sentezlemiştir (Zeng vd 2005). Bu çalışmada EDTA ve CTAB'ı kullanarak partiküllerin şekil ve morfolojisini kontrol etmişlerdir. EDTA oldukça iyi şelat oluşturma özelliğine

sahiptir ve bu özelliğinden dolayı partikül boyutunu azaltmada rol oynayıcıdır. CTAB ise, nanopartikülün nanokristalden nanoçubuğa kadar değişebilen morfolojisini kontrol etme özelliğine sahiptir.

Wang ve ekibi ise, solvotermal yöntemle polietilenimin (PEI) kaplı NaYF₄: Yb, Er/Tm, YDNP'leri sentezlemiştir (Wang vd 2006). Bu yöntemle ilk defa suda çözünebilir biyouyumlu NaYF₄: Yb, Er/Tm nanopartiküller elde edilmiştir. PEI, partikül boyutunu kontrol etmede ve agremasyonu önlemede kullanılmıştır. Aynı zamanda nanopartikül yüzeyindeki PEI'in serbest amin grupları sayesinde biyomoleküllere kolaylıkla takılabilmesi söz konusudur. Böylelikle yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin biyolojik uygulama alanları geliştirilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda ise PEI dışında, YDNP'lerin yüzeyi polivinilpirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG) ve poliakrilik asit (PAA) ile kaplanabilmiştir.

Hidrotermal/solvotermal yöntemle YDNP'lerin sentezlenmesinin birçok avantajı vardır:

- (a) Yüksek saflıkta ürün eldesi,
- (b) Nanopartiküllerin boyutu, yapısı ve morfolojisinin kolaylıkla kontrol edilebilir olması
- (c) Düşük sıcaklıklarda çalışılabilir olması (genellikle 200°C'nin altında)

1.5.5. Yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin fotodinamik terapide kullanımı

Yüksek dönüştürücü (upconversion) nanopartiküllerin düşük enerjili ışık kaynağı (yakın IR) ile aktif hale getirilmesi ve sonucunda yüksek enerjili ışık elde edilmesi özelliği, YDNP'leri fotodinamik terapi uygulamalarında önemli hale getirmiştir. Yakın IR ışığının dokulardaki geçirgenliği yüksek olduğundan, daha derinde bulunan kanserli dokuların tedavisi mümkün olabilecektir.

Fotodinamik terapide kullanılan nanopartiküller aktif ve pasif nanopartiküller olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (Çizelge 1.2) (Chatterjee vd 2008).

Çizelge 1.2. Fotodinamik terapide kullanılan nanopartiküllerin sınıflandırılması

Kategori	Materyal	Mekanizma
Pasif Nanopartiküller		
<i>a-Biyo-bozunabilir</i>	PLA (poli-laktid) PLGA (poli-laktid-co-glikolid)	Fotoduyarlaştırıcı içeren katı matriks/kapsüllerin kontrollü salınımı
<i>b-Biyo-bozunamaz</i>	Seramik (Silika) Altın Demir oksit Poliakrilamid	Fotoduyarlaştırıcı kovalent olarak Silika yüzeye bağlanır 5 nm boyutlu altın nanopartiküller sadece taşıyıcı olarak rol oynar Direk olarak ilacı taşır yada misel içerisinde beraber kapsüle olurlar İki foton ışıklı enkapsülasyon
Aktif Nanopartiküller		
<i>a-Fotoduyarlaştırıcı</i>	CdSe	Nanopartiküller, görünür ışıktan çevredeki oksijene enerji transfer ederler.
<i>b-Kendinden ışık yayanlar</i>	BaFBr: Eu ⁺ , Mn ⁺	X-ray ile sintilasyon sonucu fotoduyarlaştırıcı aktive olur.
<i>c-Yüksek dönüştürücü (Upconversion)</i>	NaYF ₄ :Yb ⁺³ , Er ⁺³ /Tm ⁺³	Düşük enerjili ışığı yüksek enerjili ışığa dönüştürerek emisyon yaparlar ve fotoduyarlaştırıcıyı aktive ederler.

Yüksek dönüştürücü nanopartiküller, Çizelge 1.2’ de gösterildiği gibi aktif nanopartiküller grubu içerisinde yer almaktadır. Literatürde, yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin yüzeylerinin fonksiyonlandırılmasıyla fotoduyarlaştırıcı ajanlara kovalent bağla bağlanmış fotosensitizan- konjugeli YDNP’lerin sentezi rapor edilmiştir (Zhang vd 2007, Qian vd 2009). Böylelikle YDNP, 980 nm dalga boylu ışık ile uyarıldığında daha yüksek enerjili emisyon yayacak ve YDNP’e bağlı fotoduyarlaştırıcı molekülde bu enerjiyi absorblayarak ortamda bulunan oksijene aktararak singlet oksijen üretecektir. Çizelge 1.3’de ise, literatürde bulunan bazı fotoduyarlaştırıcı -konjugeli YDNP’ler gösterilmiştir (Zhang vd 2007, Qian vd 2009).

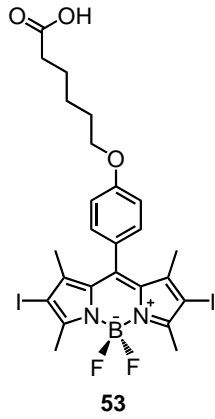
Çizelge1.3. Literatürde bulunan bazı fotoduyarlaştırıcı -konjugeli YDNP'ler

Fotoduyarlaştırıcı	Yüzey Modifikasyonu	FDT Aktivitesi
Merosiyenin 540	Gözenekli silika	İn vitro: MCF-7/AZ mesane kanser hücre hatlarına zarar vermiş
Çinko ftalosiyenin	Poli(etenimin (PEI)	Singlet oksijen (SO) oluşumuna belirteç olarak, ADPA(antrasendi propanoikası)tının floresansının sönümlenmesi
Tetrafenilporfirin	Poli(etilenglikol) (PEG)	SO oluşumuna belirteç olarak, ADPA'nın floresansının sönümlenmesi
Çinko ftalosiyenin	Mesogözenekli silika	SO oluşumuna belirteç olarak, ADPA'nın floresansının sönümlenmesi Mesane kanseri hücre hatlarında azalma
Çinko ftalosiyenin	Mesogözenekli silika	SO oluşumuna belirteç olarak, canlı hücrelerdeki oksitlenmiş floresein türevinden yeşil floresans gözlenmesi Mesane kanseri hücre hatlarında azalma

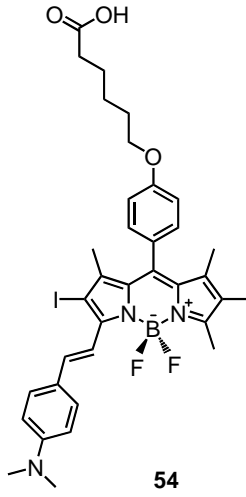
1.6. Çalışmanın Amacı

Bu doktora tezinde, fotodinamik terapi için singlet oksijen üretebilen bazı yeni BODIPY türevlerinin sentezi, spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmesi ve singlet oksijen ölçümlerinin yapılması amaçlanmıştır. Bunun yanında yüzeyi PEI-kaplı NaYF₄: Yb, Er içerikli yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin sentezi, TEM, XRD, XPS ve zetasizer ile karakterize edilmesi ve sentezlenen BODIPY türevlerinin YDNP'lere kovalent olarak bağlanması amaçlanarak, BODIPY bağlı YDNP'lerin singlet oksijen ölçümlerinin alınması sağlanmıştır.

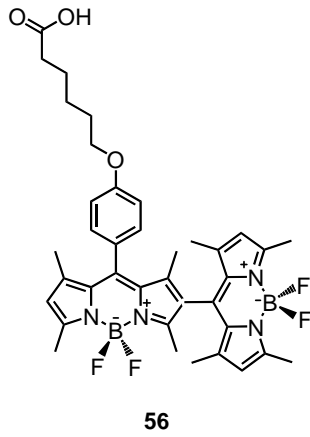
Şekil 1.17'de gösterilen **53**, **54** ve **68** yapılarında BODIPY çekirdeği 2 ve 6 pozisyonlarından iyotlandırılarak triplet hale geçişin kolaylaştırılması (ağır atom etkisinden dolayı) ile yüksek kuantum verimine sahip singlet oksijen üretiminin sağlanabileceği, **56** ve **61** nolu bileşiklerin ortogonal yapısından dolayı, iyot kullanılmaksızın, singlet oksijen üretebilmesi amaçlanmıştır (Cakmak vd 2011).



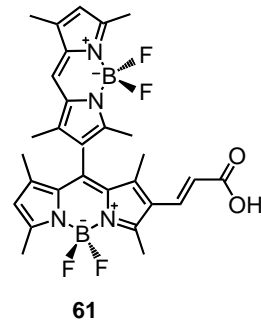
1,3,5,7-tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen



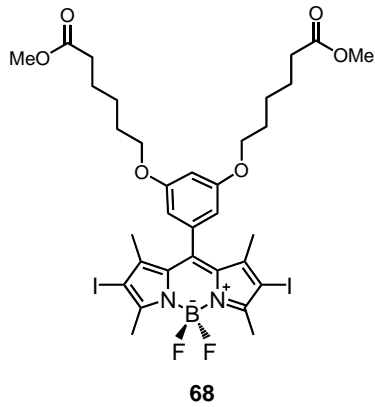
1,5,7-trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-(dimetilamino)stiril)-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen



1,3,5,7-tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil)-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen



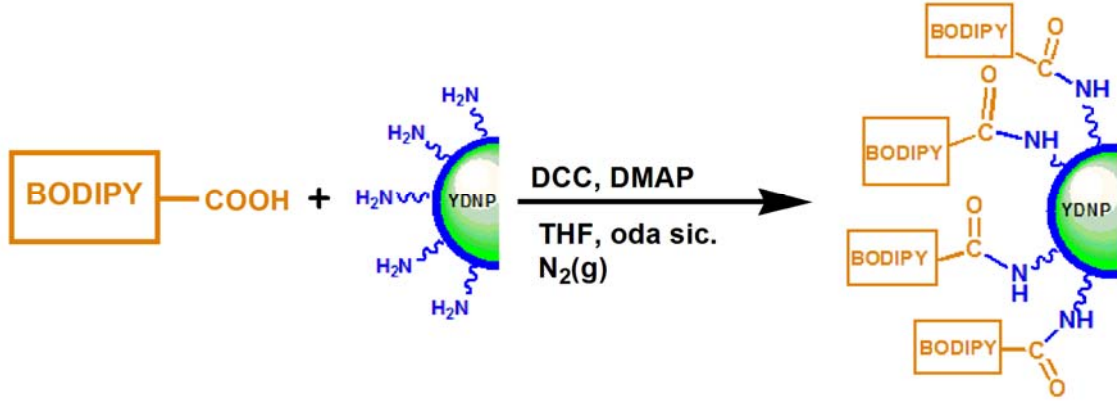
1,3,5,7-tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen



1,3,5,7-tetrametil-2,6-diiyodo-8-(3,5-di-(5-metoksikarbonilpentiloksi)fenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen

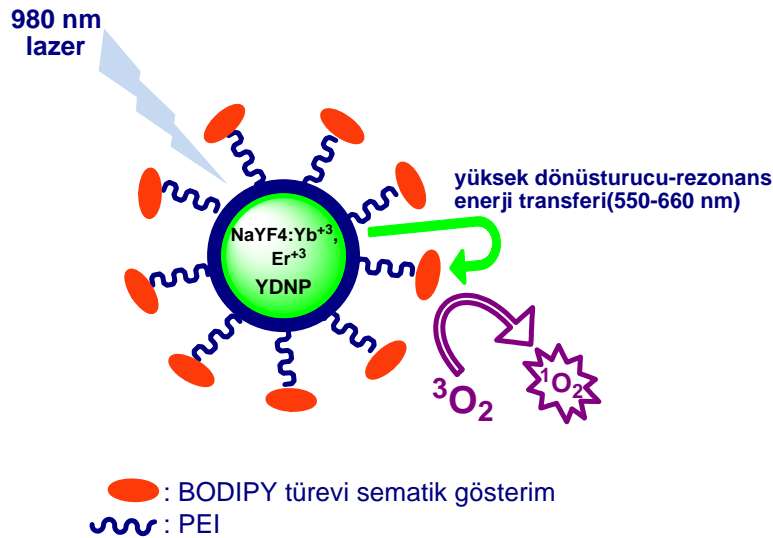
Şekil 1.17. Sentezlenen BODIPY türevleri

PEI-kaplı yüksek dönüştürücü nanopartiküller solvotermal yöntemle sentezlenmiştir. Sentezlenen PEI-kaplı YDNP'ler, karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevleri ile DCC/DMAP varlığında kovalent bağla birbirine tutturulmuştur(Şekil 1.18).



Şekil 1.18. PEI-kaplı yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin BODIPY türevlerine bağlanmasının şematik gösterimi

Son olarak UV-Vis spektrometresi kullanılarak, DPBF tuzak maddesi varlığında 980 nm lazer ışığı altında, BODIPY bağlı YDNP'lerin uyarılması sonucu oluşacak singlet oksijen ölçümlerinin yapılması amaçlanmıştır (Şekil 1.19).



Şekil 1.19. PEI-kaplı YDNP'lerin 980 nm lazer altında singlet oksijen oluşturmasının şematik gösterimi

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Çalışmada maddelerin sentezlenmesi ve saflaştırılmasında kullanılan tüm kimyasal madde ve çözücüler Merck, Fluka, Aldrich, Akkimya ve Birpa firmalarından temin edilmiştir. Tüm reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (TLC) (Merck Silika Gel 60 F₂₅₄ 20x20 cm² alüminyum plaka) ile izlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşikler flash kolon kromatografisi (Merck Silika Gel 60, 230–400 mesh) ile saflaştırılmıştır.

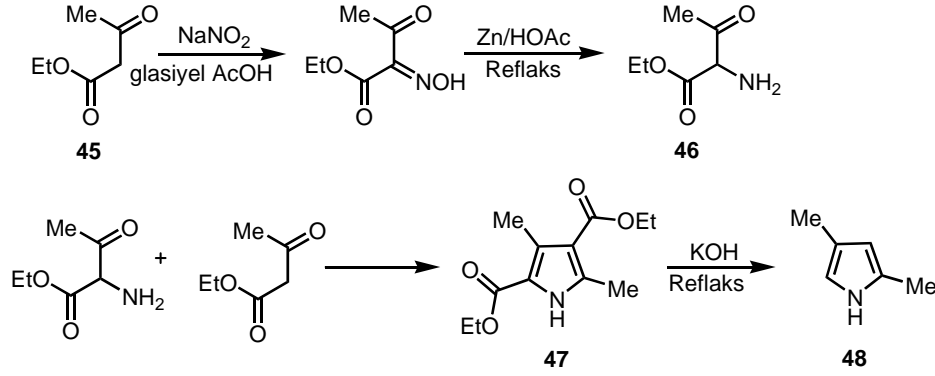
¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)'da alınmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları Bruker DPX-400 (¹H-NMR için 400 MHz, ¹³C-NMR için 100 MHz) cihazında alınmış olup, solvent olarak dötoro-kloroform (CDCl₃), dötoro-dimetilsülfoksit (DMSO-D₆) ve standart olarak da tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır. Eşleşme sabitleri (J) Hz, kimyasal kayma değerleri ise ppm cinsinden verilmiştir.

Absorbsiyon Spektrumları Varian-Cary-100 ve Varian Cary 5000 UV-Vis-NIR Absorbsiyon Spektrometrelerinde, Floresans ölçümleri Varian Eclipse Spektrofotometresinde ve Kütle Spektrumları ESI (elektrospray iyonlaşma) tekniği kullanılarak, Agilent 6224 TOF LC/MS ve 6350 Kütle Q-TOF LC/MS cihazlarında Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)'da alınmıştır.

TEM fotoğrafları FEI, Tecnai G2F30 cihazında, XRD spektrumları Rigaku, micromax 007HFDW cihazında, XPS spektrumu Thermo, K-Alpha-monochromated high performance cihazında, DLS ölçümleri Malvern, Nano ZS cihazında, Raman mikroskop görüntüsü ve PL ölçümleri Wited, Alpha 300S, raman module cihazında Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)'da alınmıştır.

2.2. Sentez Yöntemleri

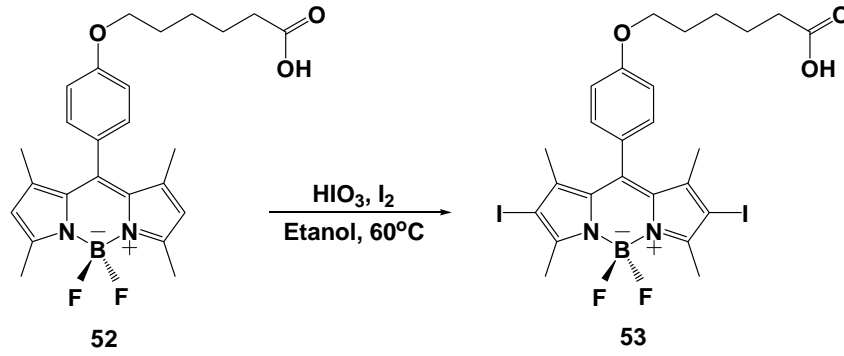
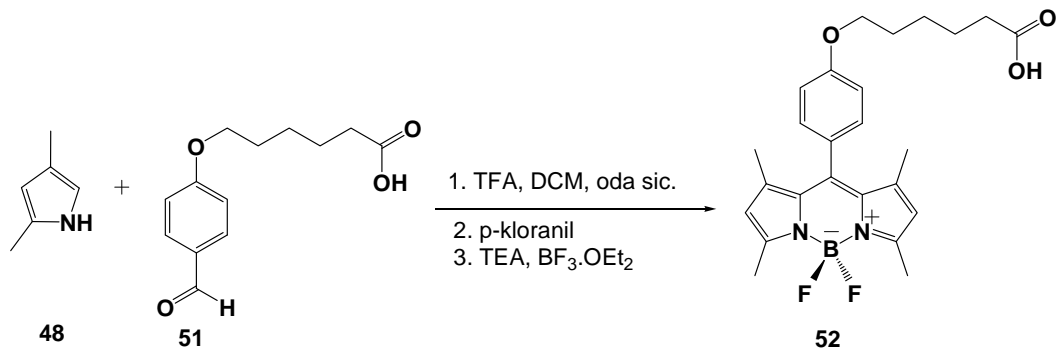
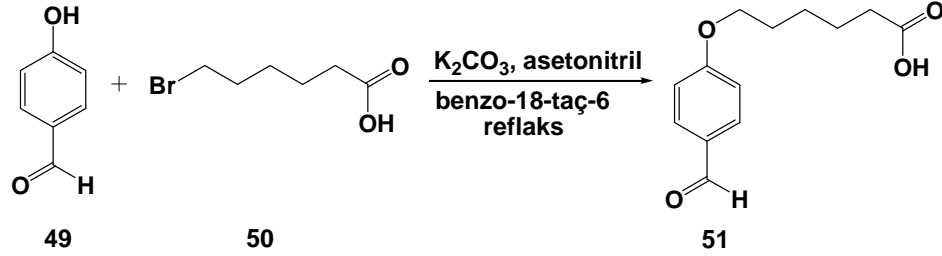
2.2.1. 2,4-Dimetilpirol'ün (48) sentezi



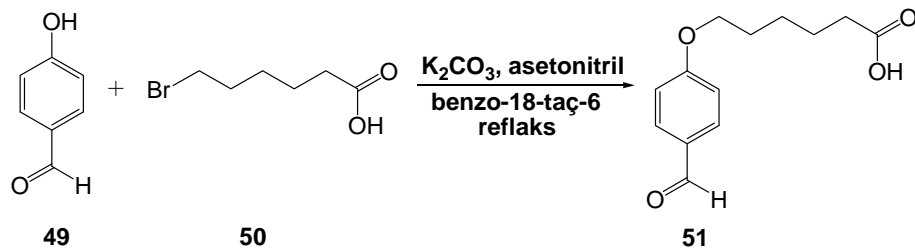
İlk aşamada, iki boyunlu 2L'lik dibi yuvarlak balonun içerisine etilasetoasetat (45) (190 mL, 0,15 mol) ve 450 mL glasiyel asetik asit ilave edildi. 100 mL su içerisinde sodyum nitrit (NaNO₂) (52 g, 0,75 mol) çözüldü ve başlangıçtaki karışıma yarım saat içerisinde ilave edildi. Elde edilen karışım buz banyosu içerisinde 5°C'ye kadar soğutuldu. Daha sonra karışım 30 dakika boyunca buz banyosu içerisinde, 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Damlatma hunisi geri soğutucu ile yer değiştirildi ve çinko (100 g, 1,53 mol) porsiyonlar halinde reaksiyon karışımına ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışım 125°C'de 5 saat boyunca reflaks edildi. Sonrasında reaksiyon karışımı sıcak halde iken, 5L buzlu suyun içerisinde boşaltıldı ve bir gün bekletildi. Oluşan katı parçacıklar (47) süzüldü ve kurutuldu.

İkinci aşamada, KOH (potasyum hidroksit) (225 g, 4,01 mol) 126 mL suda çözüldü ve 1L'lik balon içerisine aktarıldı. Dietil-3,5-dimetil-1H-pirol-2,4-dikarboksilat (47) (100 g, 0,42 mol) balona ilave edilerek 3-4 saat boyunca karışım sıvılaşana kadar reflaks edildi. Daha sonra geri soğutucu, clevenger aparatı ile yer değiştirilerek sıcaklık 2,4-dimetilpirol'ün (48) kaynama noktası olan 160°C'ye yükseltildi. Azot gazı altında 2,4-dimetilpirol (48) kuru bir erlene toplandı. Elde edilen 2,4-dimetilpirol (48), dietileter:su (100 mL:100 mL) karışımında iki kere ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ (sodyum sülfat) ile kurutuldu, süzüldü ve evapore edildi. Sonuç olarak, sarı renkte sıvı halde olan 15 mL 2,4-dimetilpirol (48) bileşiği elde edildi. (Verim: % 35).

2.2.2. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) bileşinin sentezi

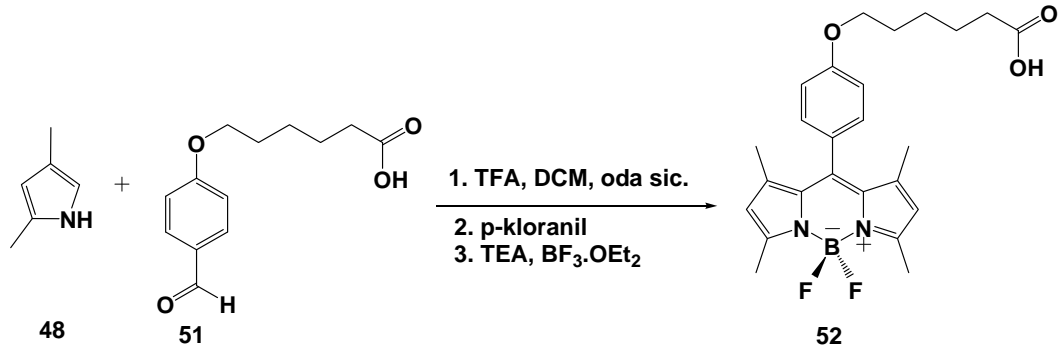


2.2.2.1. 6-(4-Formilfenoksi)hekzanoik asit (51)'nin sentez yöntemi:



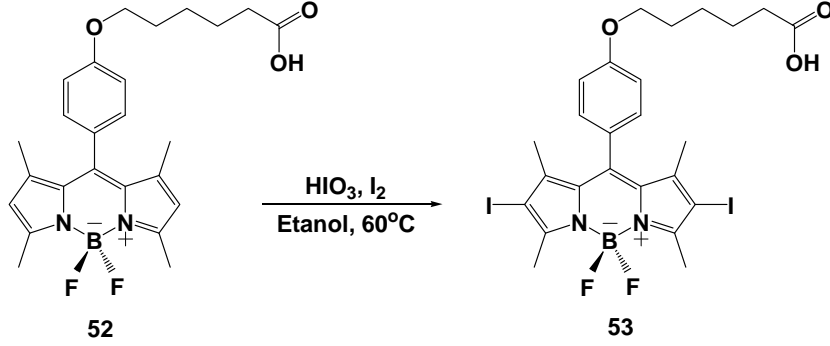
p-Hidroksibenzaldehit (**49**) (1000 mg, 8,18 mmol) 20 mL asetonitril içerisinde çözüldü. K_2CO_3 (potasyum karbonat) (9,58 mg, 49,08 mmol) ve benzo-18-taç-6 (26 mg, 0,08 mmol) başlangıçta hazırlanan çözeltiye ilave edildi. Elde edilen bu karışım içerisinde, 15 mL asetonitril içinde çözülmüş 6-bromohekzanoik asit (**50**) (2,40 mg, 12,28 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca reflaks edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü. Elde edilen katı iki kere soğuk asetonitril ile yıkandı. Katı kısım, 15 mL su içerisinde çözüldü ve 4M HCl ile nötrleştirildi. Oluşan beyaz renkli katılar süzüldü ve kurutuldu. Sonuç olarak 2,45 g 6-(4-formilfenoksi)hekzanoik asit (**51**) elde edildi. (Verim: % 58).

2.2.2.2. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**52**) bileşiğinin sentez yöntemi



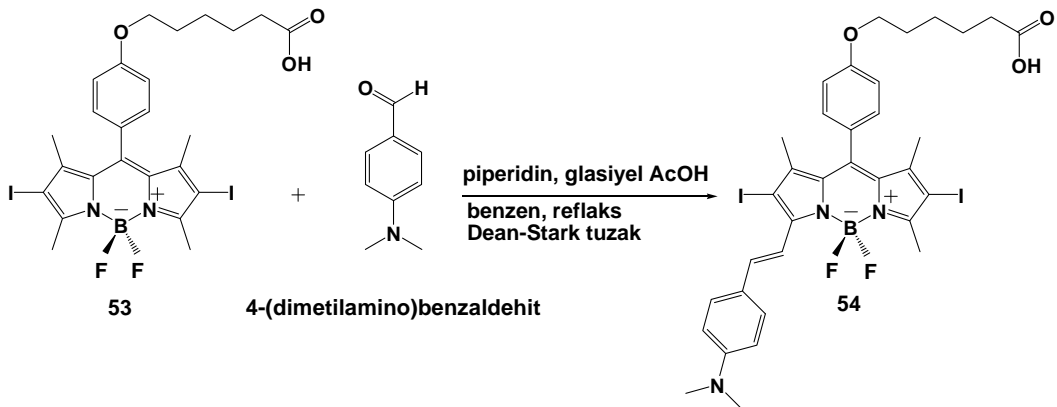
250 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde 200 mL DCM konuldu. Çözgenden 20 dakika boyunca azot gazı geçirildi. Daha sonra balona 6-(4-formilfenoksi)hekzanoik asit (**51**) (700 mg, 2,96 mmol) eklendi. Aldehit bileşiği (**51**) çözüldükten sonra 2,4-dimetilpirol (**48**) bileşiği (564 mg, 5,92 mmol) ilave edildi. Sonrasında 3 damla TFA (trifloroasetik asit) eklenip, oda sıcaklığında bir gün boyunca magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından karışıma p-kloranil (800 mg, 3,26 mmol) eklenerek 5 saat karıştırıldıktan sonra TEA (triethylamin) (5 mL) eklenip, yarım saat daha karıştırıldıktan sonra $BF_3 \cdot OEt_2$ (5 mL) eklendi. Karışım yaklaşık yarım saat daha karıştırıldıktan sonra tuzla doyurulmuş su ile (3x100 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen katı $CHCl_3$ -MeOH (%3) karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Turuncu renkte 300 mg katı elde (**52**) edildi. (Verim: % 22)

2.2.2.3. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (53) bileşğinin sentez yöntemi



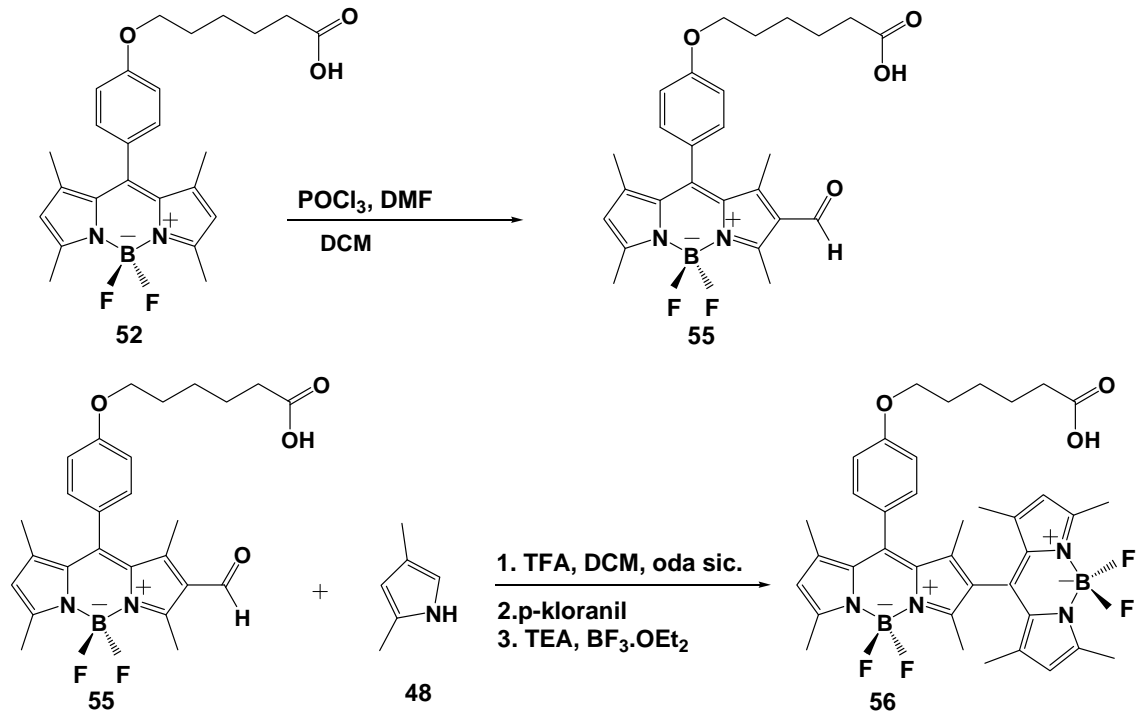
1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**52**) bileşğii (500 mg, 1,1 mmol), 200 mL etanolde çözülererek, çözeltiliye iyot (586,30 mg, 2,31 mmol) eklendi. Hazırlanan karışım 60°C'ye kadar ısıtıldıktan sonra HIO₃ (iyodik asit) (483,8 mg, 2,75 mmol) eklenip 60°C'de 1,5 saat boyunca ısıtıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra etanol evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen katı DCM'da çözümlüp, sodyum tiyosülfat ile doyurulmuş suyla (100 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü ve DCM evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen katı MeOH (%3)-CHCl₃ karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Pembe renkte 270 mg katı (**53**) elde edildi. (Verim: % 35)

2.2.3. 1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentiloksi) fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) bileşğinin sentezi

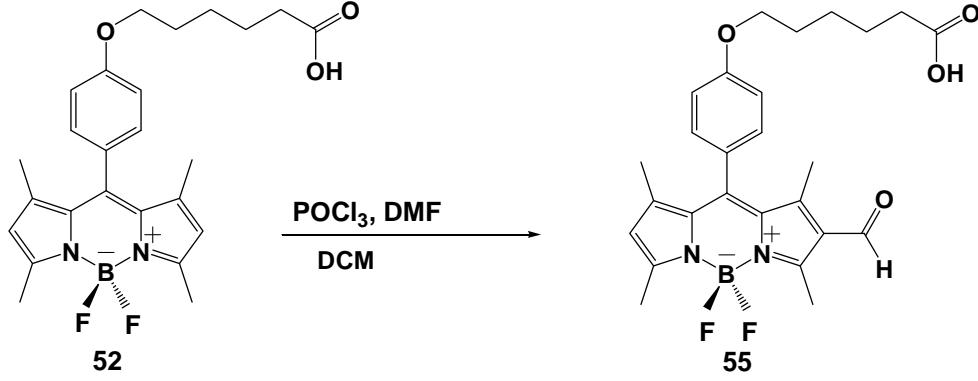


Dibi yuvarlak 100 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde, **53** maddesi (238.2 mg, 0.34 mmol) ile 4-(dimetilamino)benzaldehit (125.8 mg, 0.84 mmol) bileşiği eklendi ve benzen (50 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına piperidin (0.5 mL, 5 mmol) ve asetik asit (0.5 mL, 7.4 mmol) ilave edildi. Dean-Stark aparatı kullanılarak, reaksiyon balonu içerisinde hiç çözügen kalmayınca kadar, reaksiyon karışımı reflaks edildi. Reaksiyonun tamamlandığı TLC ile kontrol edildikten sonra çözügen evaporatörde buharlaştırıldı ve reaksiyon karışımı, DCM (10 mL) içerisinde çözülerek, tuzla doyurulmuş su ile (3x100 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzülme ve çözügen evaporatörde buharlaştırıldı. Reaksiyon karışımı, MeOH (%5)-CHCl₃ çözügen karışımı kullanılarak, silikajel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Mavi renkli ürün (**54**) elde edildi (Verim: %12).

2.2.4. 1,3,5,7-tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**56**) bileşiğinin sentezi

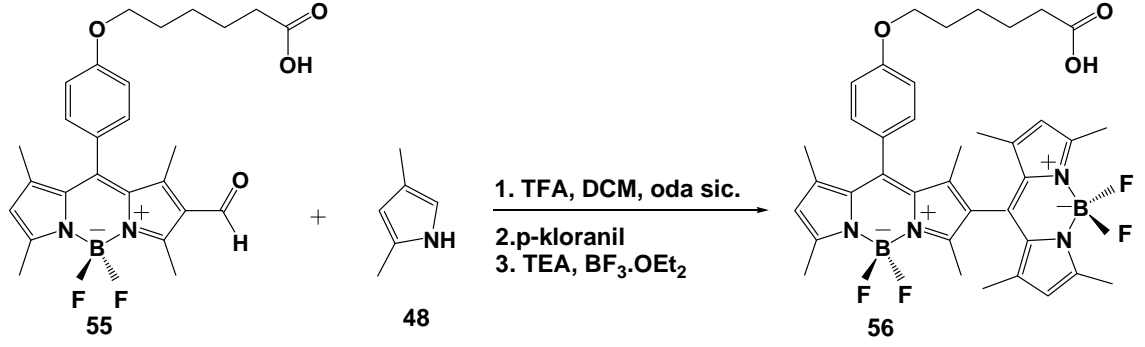


2.2.4.1. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) bileşğinin sentez yöntemi



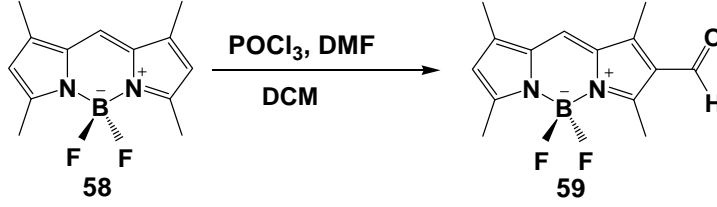
Dibi yuvarlak 250 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde, POCl₃ (10 mL, 100 mmol) ile DMF (10 mL, 12 mmol) argon atmosferi altında ve buz banyosu içerisinde 15 dakika karıştırıldı. Sonrasında karışım 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen **52** bileşğii DCM (100 mL) içerisinde çözülerek oda sıcaklığında reaksiyon karışımına yavaş yavaş ilave edildi. 3 saat sonra TLC ile tepkime kontrol edildiğinde, reaksiyonun tamamlandığı görüldü. Reaksiyon karışımı soğuk, doygun NaHCO₃ çözeltisi içerisine buz banyosu içerisinde yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 30 dakika karıştırılarak DCM ile 3 kere ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. Reaksiyon karışımı MeOH (%1)-CHCl₃ çözgen karışımı kullanılarak, silikajel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Turuncu renkli ürün (**55**) elde edildi. (Verim: %75)

2.2.4.2. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil)-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) bileşğinin sentez yöntemi



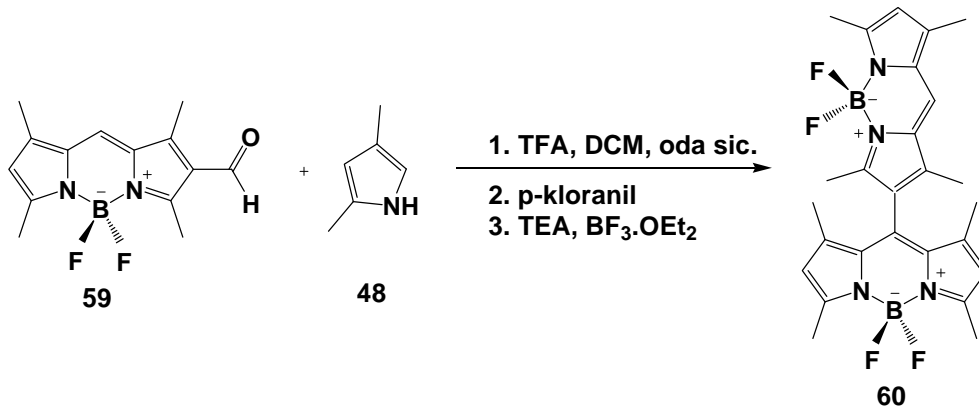
Dibi yuvarlak 250 mL'lik reaksiyon balonuna 200 mL DCM konularak içerisinde 15 dakika boyunca argon gazı geçirildi. Daha sonra balona sırasıyla **55** bileşği (173 mg, 0.36 mmol), 2,4-dimetilpirol (**48**) (68.26 mg, 0.72 mmol) ve 2-3 damla TFA ilave edildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımına *p*-kloranil (97.36 mg, 0.396 mmol) eklenip, 4 saat karıştırıldıktan sonra TEA (5 mL) eklenip 1 saat daha karıştırıldı. Ardından BF₃.OEt₂ (5 mL) eklendi. Tepkime sona erdikten sonra, tuzla doyurulmuş su ile (3x100 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. MeOH (%3)-CHCl₃ çözgen sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kırmızı renkli ürün (**56**) elde edildi. (Verim: % 32)

2.2.5.2. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (59) bileşğinin sentez yöntemi



Buz banyosu içerisinde dibi yuvarlak 250 mL’lik reaksiyon balonunda azot atmosferinde DMF (1 mL) ve POCl_3 (1 mL) 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına getirilip 30 dak. daha karıştırıldı. BODIPY **58** bileşği (621 mg, 2,5 mmol) DCM (100 mL) içerisinde çözümlenerek hazırlanan ilk karışıma yavaş yavaş ilave edildi. 4 saat oda sıcaklığında karıştırılan karışıma doymuş NaHCO_3 çözeltisine yavaş yavaş ilave edilip, 2 saat karıştırıldıktan sonra karışım DCM ile 3 kere ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözügen evaporatörde buharlaştırıldı. Solvent olarak CHCl_3 kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Turuncu renkli katı (**59**) ürün elde edildi. (Verim: % 78)

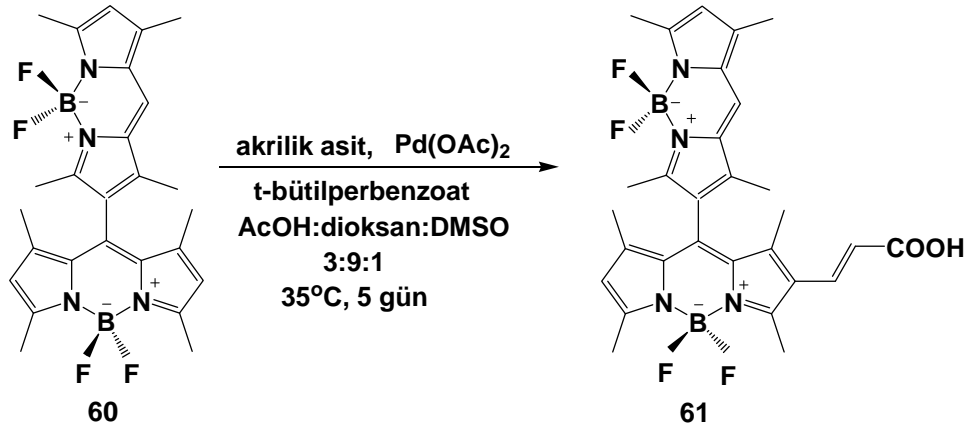
2.2.5.3. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]- 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (60) bileşğinin sentez yöntemi



Dibi yuvarlak 250 mL’lik reaksiyon balonu içerisinde 200 mL DCM konularak içerisinde 15 dakika boyunca argon gazı geçirildi. Daha sonra balona sırasıyla BODIPY **59** (460 mg, 1,67 mmol), 2,4-dimetilpirol (**48**) (313,67 mg, 3,33 mmol) ve 2-3

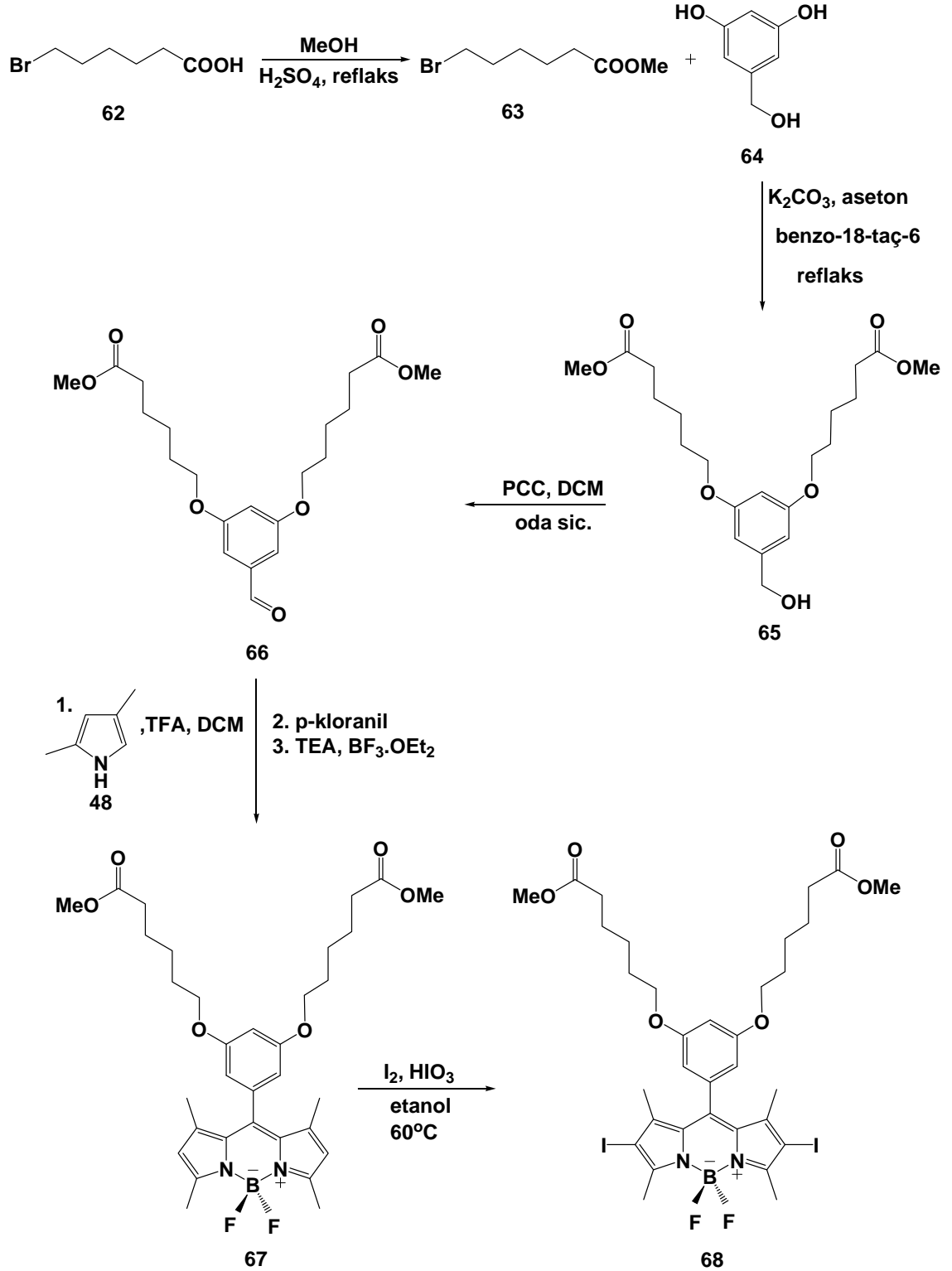
damla TFA ilave edilerek bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımına *p*-kloranil (452,4 mg, 1,84 mmol) eklenip 4 saat karıştırıldı. Ardından karışıma TEA (5 mL) eklenip 1 saat daha karıştırılıp, BF₃.OEt₂ (5 mL) eklendi. Tepkime sona erdikten sonra, reaksiyon karışımı DCM ile 3 kere ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄'da kurutuldu ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. MeOH (%3)-CHCl₃ çözgen sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kırmızı renkli ürün (**60**) elde edildi. (Verim: % 42)

2.2.5.4. 1,3,5,7-tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (61) bileşiğinin sentez yöntemi

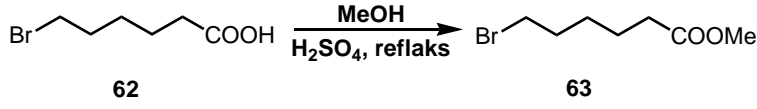


Dibi yuvarlak 50 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde BODIPY **60** (97,24 mg, 0,2 mmol), akrilik asit (72,06 mg, 1 mmol) ve t-butilperbenzoat (77,69 mg, 0,4 mmol) bileşikleri asetik asit: dioksan: DMSO (3:9:1) çözgen karışımı ile çözüldü. Sonra karışıma, Pd(OAc)₂ (8,98 mg, 0,04 mmol) katalizörü ilave edilerek reaksiyon karışımı 5 gün boyunca 35°C'de karıştırıldı. Tepkime TLC ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. Etilasetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kırmızı renkli ürün (**61**) elde edildi. (Verim: % 20)

2.2.6. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(3,5-di-(5-karboksimetilpentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (68) bileşğinin sentezi

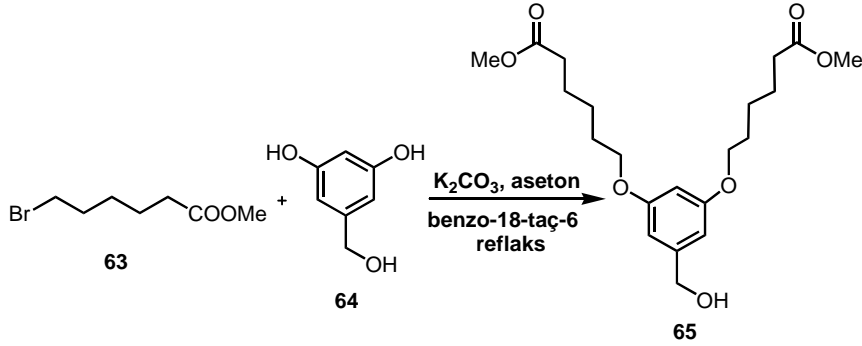


2.2.6.1. Metil-6-bromohekzanoat (63) bileşiğinin sentez yöntemi



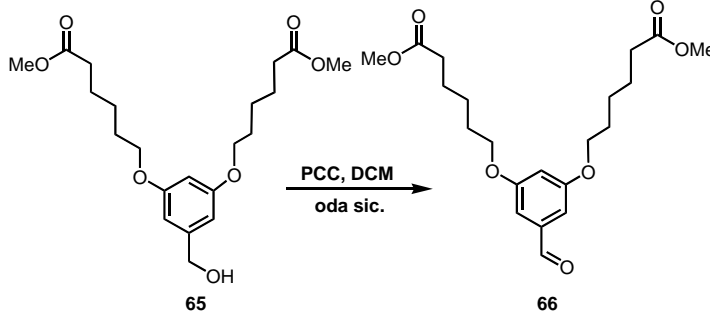
Dibi yuvarlak 250 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde, 6-bromohekzanoik asit (**62**) (2 g, 10,25) 100 mL metanolde çözüldü. Çözeltiye, 2 mL H₂SO₄ ilave edilerek karışım bir gün boyunca reflaks edildi. Sonra reaksiyon karışımı içerisindeki metanol evapore edildi. Kalıntı, kloroform (50 mL) içerisinde çözüldü ve tuzla doyurulmuş su ile iki kere ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. Renksiz sıvı ürün (**63**) elde edildi (Verim: %100). Ele geçen sıvı içerisinde herhangi bir yan ürün bulunmadı.

2.2.6.2. 3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzilalkol (65) bileşiğinin sentez yöntemi



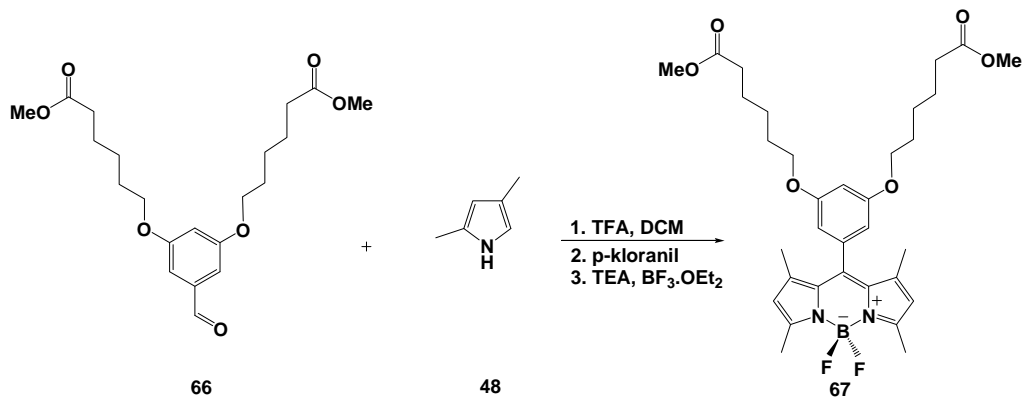
Dibi yuvarlak 250 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde metil-6-bromohekzanoat (**63**) (3,00 g, 14,35 mmol), 3,5-dihidroksitbenzilalkol (**64**) (957,6 mg, 6,83 mmol) ve K₂CO₃ (6,61 g, 47,81 mmol) 100 mL aseton çözüldü. Elde edilen çözeltiye, benzo-18-taç-6 (43,7 mg, 0,14 mmol) ilave edilerek gece boyunca reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım süzülde, süzüntü evaporatörde uçuruldu ve hekzan:etilasetat (1:1) çözgen sistemi ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen renksiz sıvı (**65**) üründür. (Verim: % 64).

2.2.6.3. 3,5-Di(5-karboksimetilpentiloksi)benzaldehit (**66**) bileşiğinin sentez yöntemi



Dibi yuvarlak 50 mL'lik balon içerisinde, **65** bileşiği (1,01 g, 2,55 mmol) DCM (5 mL) ile çözüldü. Hazırlanan çözeltiye 5 mL DCM'de çözülen PCC (1,09 g, 5,1 mmol) çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. Kalıntı, hekzan:etilasetat (1:1) çözgen sistemi ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen renksiz sıvı (**66**) üründür. (Verim: % 78).

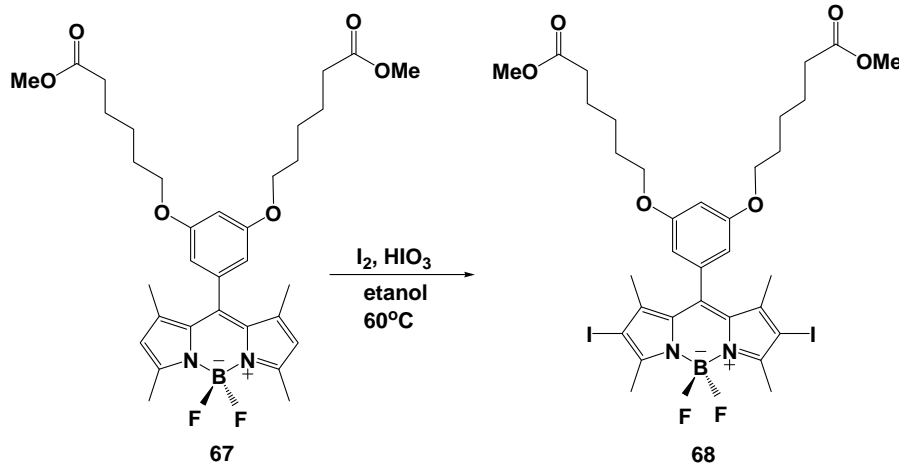
2.2.6.4. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**67**) bileşiğinin sentez yöntemi



Dibi yuvarlak 250 mL'lik reaksiyon balona 200 mL DCM konulup, içerisinde 15 dakika boyunca argon gazı geçirildi. Balona sırasıyla **66** bileşiği (1,80 mg, 4,55 mmol), 2,4-dimetilpirol (**48**) (856,7 mg, 9,1 mmol) ve 2-3 damla TFA ilave edildi. Reaksiyon

karışımı bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma *p*-kloranil (1,23 g, 5 mmol) eklenerek 4 saat karıştırıldıktan sonra TEA (6 mL) eklenip 1 saat daha karıştırıldıktan sonra BF₃.OEt₂ (6 mL) eklendi. Tepkime sona erdikten sonra, reaksiyon karışımı tuzla doyurulmuş su ile 3 kere ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. MeOH (%3)-CHCl₃ çözgen sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kırmızı renkli ürün (**67**) elde edildi. (Verim: % 34)

2.2.6.5. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-karboksimetilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**68**) bileşiğinin sentez yöntemi



Dibi yuvarlak 250 mL'lik reaksiyon balonunda, BODIPY **67** (418 mg, 0,68 mmol) 150 mL etanolde çözüldü. Hazırlanan bu çözeltiye iyot (431,5 mg, 1,7 mmol) ilave edilerek karışım 60°C'ye ısıtıldı, sonra 1 mL suda çözülmüş olan HIO₃ (239,2 mg, 1,36 mmol) reaksiyon karışımına yavaş yavaş ilave edildi. 1,5 saat sonra reaksiyonun tamamlandığı TLC ile gözlemlendi. Reaksiyon karışımı buharlaştırıldı, kalıntı kloroform içerisinde çözüldü ve 2 kere tuzla doyurulmuş su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözgen evaporatörde buharlaştırıldı. Kloroform kullanılarak, reaksiyon karışımı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Koyu pembe renkli ürün (**68**) elde edildi. (Verim: % 44)

2.3. BODIPY-53, 54, 56, 61 ve 68 Bileşiklerinin Singlet Oksijen Deneyleri

DCM çözücü içerisinde 15 dakika boyunca hava geçirilerek, hava ile doymuş çözeltisi elde edildi. Hazırlanan tüm çözeltilerde hava doymuş DCM çözücü kullanıldı. Sentezlenen her BODIPY maddesinin DCM içerisinde 1 μM 'lık çözeltileri hazırlandı. 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) maddesi tuzak bileşik olarak kullanıldı. Öncelikle DPBF'in absorbanasının yaklaşık 1 olacak şekilde çözeltisi hazırlanarak UV-Vis spektrometresinde absorbanası alındı. Maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu (λ_{max}) 414 nm olarak kaydedildi. Daha sonra kuartz küvete sırasıyla, 4,5 μl DPBF çözeltisi ve hazırlanan 1 μM 'lık BODIPY çözeltisinden de 0,5 μl konuldu. Öncelikle absorbanas değerinin düşmediğini göstermek için hazırlanan karışımdan 30 s'de bir 3 kere ışık ile uyarılmadan (karanlıkta) ölçüm alındı. Ardından da her 30 s'de bir, 10 cm uzaktan 520 nm (BODIPY 53, 56, 61 ve 68) ve 610 nm (BODIPY 54) monokromatör ışık ile BODIPY içeren DPBF çözeltisi uyarılarak, absorbanas değerleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar, bulgular ve tartışma kısmında verilmiştir.

2.4. PEI-Kaplı Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküllerin Sentezi

Suda ya da alkolde dispers edilebilir nanopartikül elde etmek için yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin sentezinde solvotermal yöntem kullanılmıştır. Sentezlenecek YDNP'lerin hücre membranlarından geçebilmesi için yaklaşık 50 nm partikül boyutuna sahip olması gerekmektedir. Ayrıca, lüminesans veriminin yüksek olması için YDNP'ler hegzagonal fazda sentezlenmelidir. Bu bakımdan istenilen şartları elde etmek amacıyla Çizelge 2.1'de özetlenen sentez yöntemleri denenmiştir. Çizelge 2.1'deki deneylerde, kullanılan reaktiflerin bağıl oranları, tepkime kabının cinsi, sıcaklık ve zaman parametreleri değiştirilip, buna karşın elde edilen TEM fotoğraflarına göre nanopartikülün morfolojisi ve XRD sonuçlarından da nanopartikülün faz hali (hegzagonal ya da kübik olduğu) rapor edilmiştir.

Wang ve ekibi, $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}$ YDNP'lerine Ce^{+3} iyonu katkılamışlardır ve bunun sonucunda Ce^{+3} iyonunun, hem YDNP'leri hegzagonal faza dönüştürmede yardımcı olduğunu, hem de partikül boyutunu azalttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmadan yararlanarak nanopartiküllere Ce^{+3} iyonu katkılandırılarak hegzagonal yapı

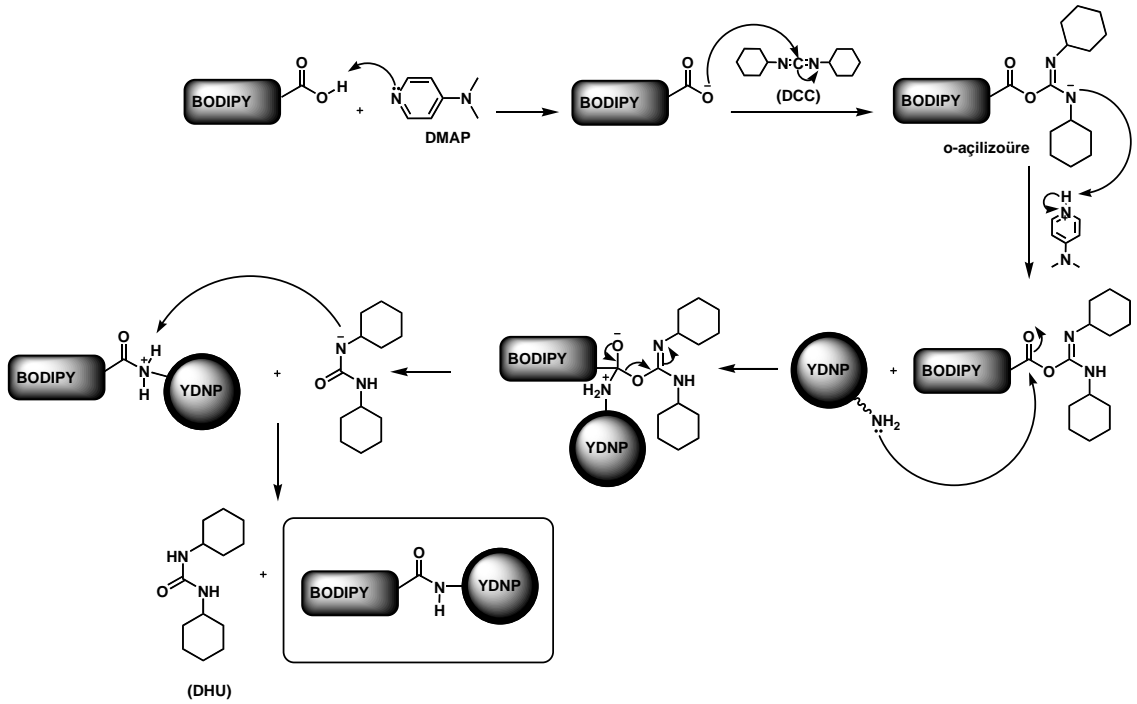
elde edilebilmiş ve partikül boyutu da **10** ve **11** nolu deneylerde oldukça düşürülerek istenen boyutlar elde edilmiştir. En uygun parametrelerin ve sonuçların 12 no'lu deney sonucunda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu deneye göre, 100 mL'lik teflon kap içerisine $YCl_3 \cdot 6H_2O$ (140.59 mg, 0.72 mmol), $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ (55.88 mg, 0.2 mmol), $ErCl_3 \cdot 6H_2O$ (13.68 mg, 0.05 mmol), $CeCl_3 \cdot 6H_2O$ (7.39 mmol, 0.03 mmol) maddelerinden (% 72:20:5:3 molar orana göre) ilave edildi. Nadir toprak elementlerinin toplam mmol'ü 1 olacak şekilde ayarlandı. Ardından teflon kaba NaCl (58.44 mg, 1 mmol) ve 4 mL distile su ilave edilerek, maddeler çözüldü. Bunun sonucunda NaCl ve nadir toprak elementlerinin toplam derişimi 0,5 M' oldu. Üzerine 50 mL susuz etanol eklenecek 5 dakika hızlı ayarda karıştırıldı. 50 mL'lik cam beher içerisinde PEI (1 g, 0.1 mmol, MA: 10.000 g/mol) 20 mL su içerisinde çözüldü ve 10 mL PEI çözeltisi, teflon kabın içerisine ilave edildi. Ardından NH_4F (185.2 mg, 5 mmol) teflon kaba ilave edilerek, karışımdan 20 dakika boyunca azot gazı geçirildi. Sonrasında teflon kap otoklava yerleştirilerek, otoklavın ağzı sıkılarak kapatıldı. Sıcaklık 200°C'ye, zaman 3 saate ayarlandı. 3 saat sonunda sıcaklık ayarı kapatıldı ve teflon kap soğumaya bırakıldı. Sistem oda sıcaklığına geldikten sonra, otoklav açıldı ve teflon kap dışarı çıkarıldı. İçerisindeki açık sarı renkli karışım falkon tüpüne aktarılarak, 8500 rpm'de 30 dakika boyunca santrifuj edildi. Dekantasyon yapıldıktan sonra etanol/su (10:10 mL) karışımı içerisinde iki kere yıkandı. Son aşamada nanopartiküller vakum etüvünde 40°C'de kurutularak, beyaz renkli toz elde edildi.

Çizelge 2.1. YDNP'lerin sentezlenmesinde kullanılan deneysel yöntemler

No	RE: Y, Yb ⁺³ , Er ⁺³ , Ce ⁺³ (%)	NaCl	NH ₄ F	PEI	Yöntem	Çözgen (mL)	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	XRD	TEM
1	80:18:2	1,8 katı	2 katı	PEI (%2.25)	Teflon kap	EG (40mL)	200	2	Kübik	40 nm
2	80:18:2	1,8 katı	2 katı	PEI (%2.25)	Kapalı tüp	EG (40mL)	200	2	Kübik	22 nm
3	72:20:5:5	1,8 katı	2 katı	PEI (%2.25)	Solvotermal (Otoklav)	EG (40mL)	200	24	Kübik	120 nm
4	0.2 M RECl ₃ (Ce ⁺³ yok)	1.8 katı	1.1 katı	PEI (%2.25)	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (10mL)	188-200	96	Hekzagonal	5 mikron
5	0.2 M RECl ₃ (Ce ⁺³ yok)	1.8 katı	1.1 katı	PEI (%2.25)	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (10mL)	200	2	Hekzagonal	5 mikron
6	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	0.5 katı	2.5 katı	%5'lik PEI, 5 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (15mL)	200	2	Hekzagonal Kübik	Heks:1,5 µ Küb:25-30 nm
7	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	1 katı	5 katı	%5'lik PEI, 5 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (15mL)	200	2	Hekzagonal Kübik	Heks:1,5 µ Küb:25-30 nm
8	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	1 katı	5 katı	%5'lik PEI, 5 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (30mL)	200	1	Hekzagonal Kübik	Heks:1,5 µ Küb:25-30 nm
9	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	1 katı	5 katı	%5'lik PEI, 5 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (30mL)	200	1	Hekzagonal Kübik	Heks:1,5 µ Küb:25-30 nm
10	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	0.5 katı	2.5 katı	%5'lik PEI, 10 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (15mL)	200	2	Hekzagonal Kübik	Heks:100nm küb:50 nm
11	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	1 katı	5 katı	%5'lik PEI, 10 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (30mL)	200	45 dakika	Hekzagonal Kübik	heks:70-90 nm küb:25 nm
12	72:20:5:3; NaCl (M:0,5)	1 katı	5 katı	%5'lik PEI, 20 mL'si	Solvotermal (Otoklav)	EtOH (50mL)	200	3	Hekzagonal Kübik	Heks:60 nm küb:30 nm
13	80:18:2	NaOH (2.5 katı)	4 katı	-	Geri soğutucu altında	Oleik asit-Sıvı paraf.15 mL	280	2	Hekzagonal Kübik Karışık	heks:75-100 nm küb:15-20 nm

2.5. BODIPY-Konjugeli Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküllerin Sentezi

Karboksilli asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevleri ile PEI kaplı YDNP'lerin DCC/DMAP varlığındaki reaksiyon mekanizmasına göre, amin bileşiklerinden daha güçlü nükleofil ve baz olan 4-dimetilaminopiridin (DMAP), karboksilik asit grubundaki hidrojeni koparır, oluşan karboksilat anyonu disikloheksilkarbodiimid (DCC) ile reaksiyona girerek o-açilizoüre bileşimini oluşturur. YDNP'lerin yüzeyinde bulunan serbest amin grupları, o-açilizoüre bileşiğinin karbonil grubuna katıldıktan sonra, molekül içi düzenlenme ile yapıdan disikloheksilüre (DHU) ayrılır ve ürün olarak YDNP'ün yüzeyine bağlanmış BODIPY türevleri oluşur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevleri ile PEI kaplı YDNP'lerin DCC/DMAP varlığındaki reaksiyonun mekanizması

2.5.1. BODIPY 53 türevinin yüzeyi PEI-kaplı YDNP'lere bağlanması

Dibi yuvarlak 50 mL'lik reaksiyon balonunda, BODIPY 53 türevi (10 mg, 0,014 mmol), 10 mL THF içerisinde çözüldü. DCC (2,9 mg, 0,014 mmol) ve DMAP (0,17 mg, $1,4 \cdot 10^{-3}$ mmol) reaksiyon balonuna ilave edildi. Yüzeyi PEI kaplı NaYF₄; Yb⁺³, Er⁺³, Ce⁺³ nanopartikülleri (10 mg) 2 mL THF içerisinde dispers edildi ve reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon karışımından 20 dakika boyunca azot gazı geçirildi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 50 mL'lik falkon tüpüne aktarıldı ve 8500 rpm'de yarım saat santrifuj edildi. Dekantason sonucunda elde edilen nanopartiküller, 20 mL methanol ile 3 kere yıkandı ve vakum etüvünde 40°C'de kurutuldu. Pembe renkli BODIPY 53-YDNP'ler (7 mg) elde edildi.

2.5.2. BODIPY 54 türevinin yüzeyi PEI-kaplı YDNP'lere bağlanması

Dibi yuvarlak 50 mL'lik reaksiyon balonunda, BODIPY 54 türevi (10 mg, 0,012 mmol), 10 mL THF içerisinde çözüldü. DCC (2,5 mg, 0,012 mmol) ve DMAP (0,15 mg, $1,2 \cdot 10^{-3}$ mmol) reaksiyon balonuna ilave edildi. Yüzeyi PEI kaplı NaYF₄; Yb⁺³, Er⁺³, Ce⁺³ nanopartikülleri (10 mg) 2 mL THF içerisinde dispers edildi ve reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon karışımından 20 dakika boyunca azot gazı geçirildi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 50 mL'lik falkon tüpüne aktarıldı ve 8500 rpm'de yarım saat santrifuj edildi. Dekantason sonucunda elde edilen nanopartiküller, 20 mL methanol ile 3 kere yıkandı ve vakum etüvünde 40°C'de kurutuldu. Mavi renkli BODIPY 54-YDNP'ler (7 mg) elde edildi.

2.5.3. BODIPY 56 Türevinin Yüzeyi PEI-Kaplı YDNP'lere Bağlanması

Dibi yuvarlak 50 mL'lik reaksiyon balonunda, BODIPY 56 türevi (10 mg, 0,014 mmol), 10 mL THF içerisinde çözüldü. DCC (2,9 mg, 0,014 mmol) ve DMAP (0,17 mg, $1,4 \cdot 10^{-3}$ mmol) reaksiyon balonuna ilave edildi. Yüzeyi PEI kaplı NaYF₄; Yb⁺³, Er⁺³, Ce⁺³ nanopartikülleri (10 mg) 2 mL THF içerisinde dispers edildi ve reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon karışımından 20 dakika boyunca azot gazı geçirildi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 50 mL'lik falkon tüpüne aktarıldı ve 8500 rpm'de yarım saat santrifuj edildi. Dekantason sonucunda elde edilen

nanopartiküller, 20 mL metanol ile 3 kere yıkandı ve vakum etüvünde 40°C'de kurutuldu. Kırmızı renkli BODIPY 56-YDNP'ler (8 mg) elde edildi.

2.5.4. BODIPY 61 türevinin yüzeyi PEI-kaplı YDNP'lere bağlanması

Dibi yuvarlak 50 mL'lik reaksiyon balonunda, BODIPY 61 türevi (10 mg, 0,018 mmol), 10 mL THF içerisinde çözüldü. DCC (3,7 mg, 0,018 mmol) ve DMAP (0,22 mg, $1,8 \cdot 10^{-3}$ mmol) reaksiyon balonuna ilave edildi. Yüzeyi PEI kaplı NaYF₄; Yb⁺³, Er⁺³, Ce⁺³ nanopartikülleri (10 mg) 2 mL THF içerisinde dispers edildi ve reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon karışımından 20 dakika boyunca azot gazı geçirildi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 50 mL'lik falkon tüpüne aktarıldı ve 8500 rpm'de yarım saat santrifuj edildi. Dekantason sonucunda elde edilen nanopartiküller, 20 mL metanol ile 3 kere yıkandı ve vakum etüvünde 40°C'de kurutuldu. Kırmızı renkli BODIPY 61-YDNP'ler (8 mg) elde edildi.

2.5.5. BODIPY 68 türevinin yüzeyi PEI-kaplı YDNP'lere bağlanması

Dibi yuvarlak 50 mL'lik reaksiyon balonunda, BODIPY 68 türevi (20 mg, 0,023 mmol) ve yüzeyi PEI kaplı NaYF₄; Yb⁺³, Er⁺³, Ce⁺³ nanopartiküller (20 mg) 10 mL metanol ve 1 mL su içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı gece boyunca reflax edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, 50 mL'lik falkon tüpüne aktarıldı. ve 8500 rpm'de yarım saat santrifuj edildi. Dekantason sonucunda elde edilen nanopartiküller, 20 mL metanol ile 3 kere yıkandı ve vakum etüvünde 40°C'de kurutuldu. Koyu pembe renkli BODIPY 61-YDNP'ler (6 mg) elde edildi.

2.6. BODIPY-Konjugeli Yüksek Dönüştürücü Nanopartiküllerin Singlet Oksijen Deneyleri

Metanol çözgeni içerisinde 15 dakika boyunca hava geçirilerek, hava ile doymuş çözeltisi elde edildi. Hazırlanan tüm çözeltilerde hava doymuş metanol çözgeni kullanıldı. Sentezlenen her BODIPY-YDNP türevinin 0,4 mg'ı, 1 mL metanol içerisinde dispers edildi. 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) maddesi tuzak bileşik olarak kullanıldı. Öncelikle DPBF'in absorbansının yaklaşık 1 olacak şekilde çözeltisi

hazırlanarak UV-Vis spektrometresinde absorbanası alındı. Maksimum absorbsiyon yaptığı dalga boyu (λ_{max}) 414 nm olarak kaydedildi. Daha sonra kuartz küvete sırasıyla, 2 mL DPBF çözeltisi ve hazırlanan BODIPY-YDNP çözeltisinden 1 mL konuldu. Öncelikle absorban değerinin düşmediğini göstermek için hazırlanan karışımdan 3 dakikada bir 3 kere 980 nm lazer ile uyarmadan (karanlıkta) ölçüm alındı. Ardından da her 3 dakikada bir, 1 cm uzaktan 980 nm lazer ile BODIPY-YDNP içeren DPBF çözeltisi uyarılarak, absorban değerleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar, bulgular ve tartışma kısmında verilmiştir.

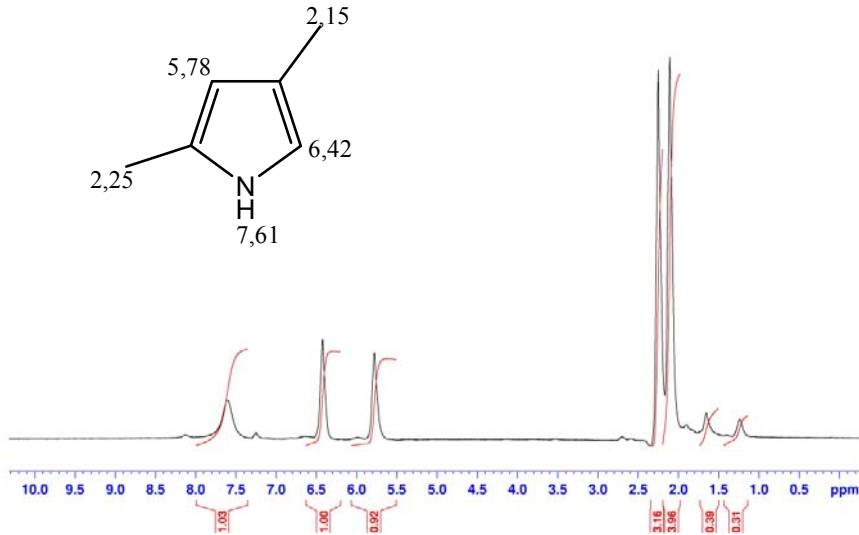
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin karakterizasyonunda $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi tekniklerinden ve ayrıca bu yöntemlere ilaveten sonuç ürünlerin yapı analizlerinde kütle spektroskopisinden faydalanılmıştır. Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları CDCl_3 ve $d_6\text{-DMSO}$ içerisinde TMS ile birlikte kaydedilmiştir.

Bileşiklerin singlet oksijen ölçümleri UV-Vis spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. Ölçüm için, bileşiklerin diklorometan içerisinde çözeltisi hazırlanmıştır.

3.1. 2,4-Dimetilpirol'ün (48) Sentezi İle ilgili Bulgular

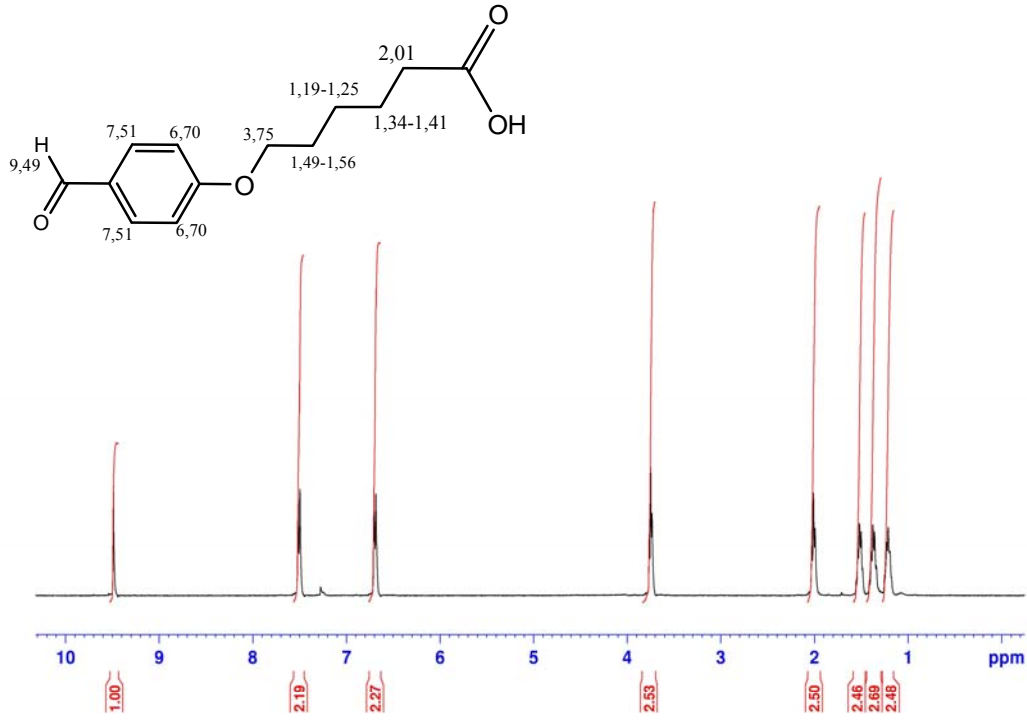
2,4-dimetilpirol (48) bileşiğinin yapısı $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile aydınlatılmıştır. Buna göre pirol iskeletinde bulunan azot atomuna bağlı proton 7,61 ppm'de (s, 1H, NH) rezonansa gelmiştir. 1H-Pirol iskeletindeki diğer protonların ise 6,42 (s, 1H, CH) ve 5,78 (s, 1H, CH) ppm'de gözlenmiştir. Metil protonlarının rezonansı ise 2,25 (s, 3H, CH_3) ve 2,15 ppm'de (s, 3H, CH_3) görülmüştür (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 2,4-Dimetilpirol'ün (48) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

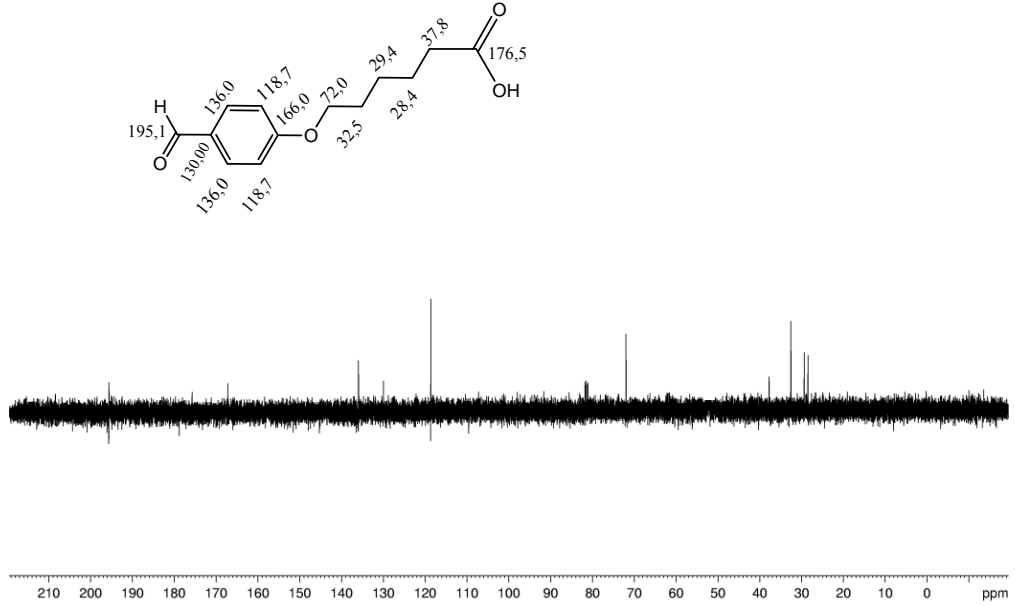
3.2. 6-(4-Formilfenoksi)hekzanoik asit (51) Sentezi İle ilgili Bulgular

51 bileşiminin Şekil 3.2'deki $^1\text{H-NMR}$ spekturumu incelendiğinde, aldehit grubuna ait protonun 9,49 ppm'de (s,1H) rezonansa geldiği görülmüştür. Fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri ise 7,51 (d, 2H, $J=8,4$ Hz) ve 6,70 (d, 2H, $J=8,4$ Hz) ppm'de gelmiştir. Alifatik protonların kimyasal kayma değerleri ise sırasıyla 3,75 (t, 2H, $J= 6,3$ Hz), 2,01 (t, 2H $J= 7,2$ Hz), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,25-1,19 (m, 2H) ppm'dir.



Şekil 3.2. 6-(4-formilfenoksi)hekzanoik asit (**51**) $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu (CDCl_3 , 400 MHz)

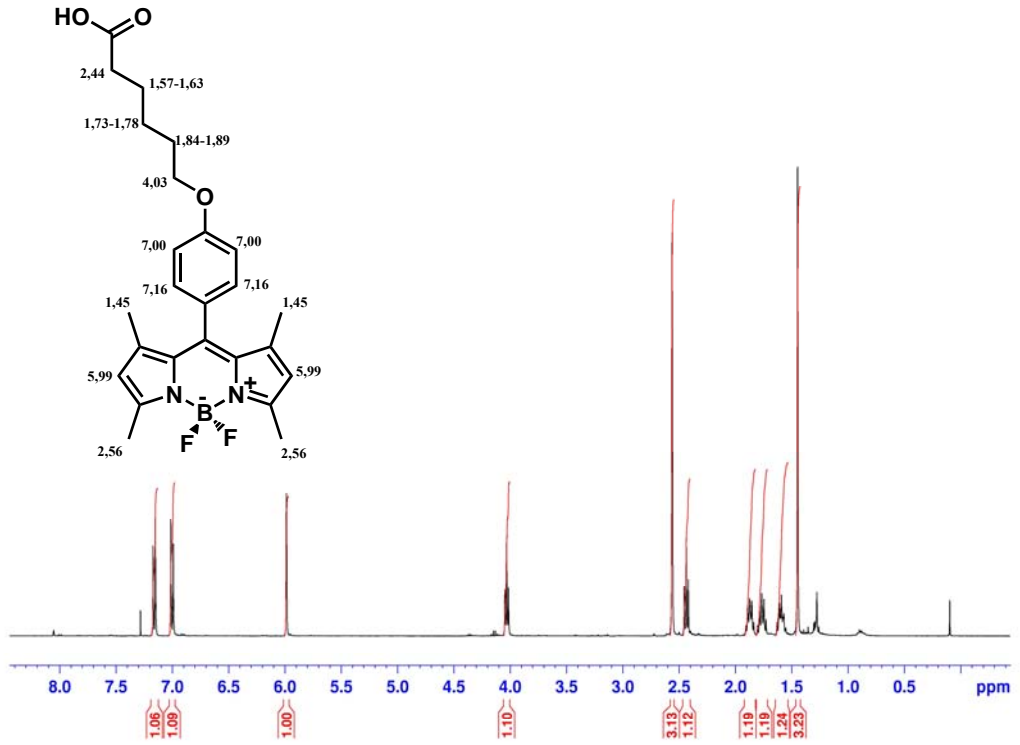
51 bileşiminin Şekil 3.3'deki $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumu incelendiğinde, aldehit grubunun karbon atomu 195,1 ppm'de ve karboksilik asit grubunun karbonu 176,5 ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına ait karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri sırasıyla 166,0 (C_{ipso}), 136,0 (CH), 130 (C_{ipso}), 118,7 (CH) ppm'dir. Alifatik karbonlara ait pikler ise 72,0 (CH_2), 37,8 (CH_2), 32,5 (CH_2), 29,4 (CH_2), 28,4 (CH_2) ppm'de gelmiştir.



Şekil 3.3. 6-(4-formilfenoksi)heksanoik asit (**51**) ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

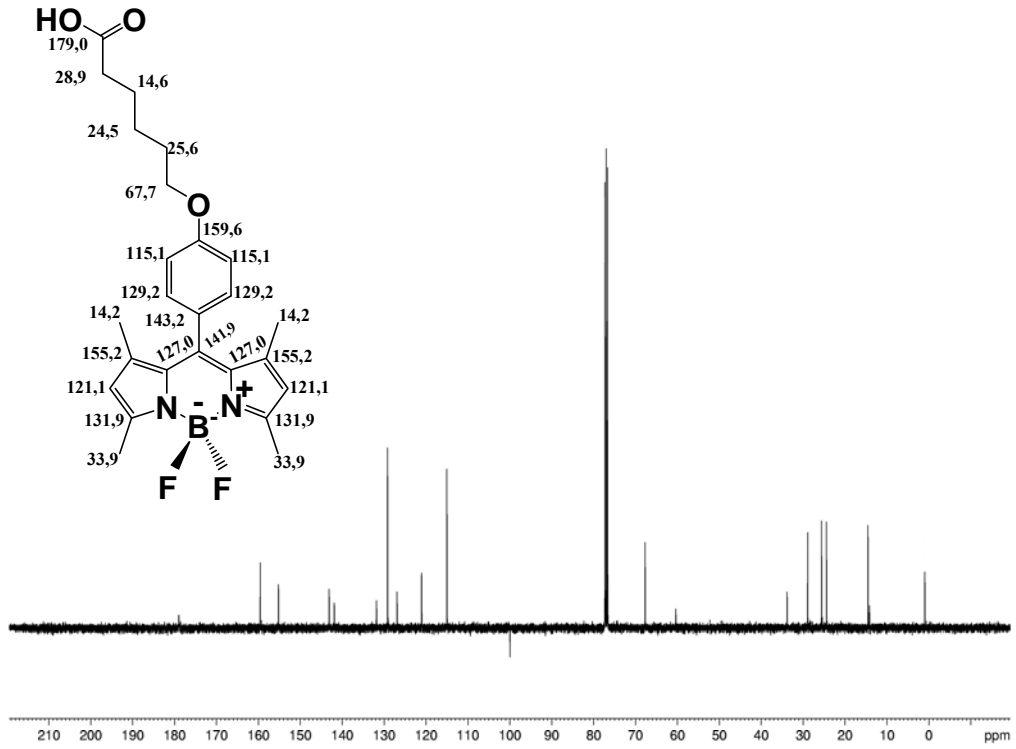
3.3. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**52**) Sentezi İle ilgili Bulgular

51 bileşiğinin 2,4-dimetilpirol (**48**) ile reaksiyonu sonucu oluşan BODIPY **52** bileşiğinin Şekil 3.4.'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletininin C2 ve C6 pozisyonlarında bulunan protonların 5,99 ppm'de (s, 2H, CH) rezonansa geldiği görülmüştür. BODIPY iskeletinin C3 ile C5 ve C1 ile C7 pozisyonlarında bulunan metil protonları ise sırasıyla 2,56 (s, 6H, CH_3) ve 1,45 ppm'de (s, 6H, CH_3) rezonansa gelmiştir. BODIPY **52**'ye C8 den bağlı bulunan fenil halkası protonlarının 7,16 (d, 2H, $J=8,6$ Hz, Ar-CH) ve 7,00 (d, 2H, $J=8,6$ Hz, Ar-CH) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH_2 protonlarının kimyasal kayma değerleri ise sırası ile 4,03 (t, 2H, $J=6,4$ Hz, CH_2), 2,44 (t, 2H, $J=7,4$ Hz, CH_2), 1,89-1,84 (m, 2H, CH_2), 1,78-1,73 (m, 2H, CH_2), 1,63-1,57 (m, 2H, CH_2) ppm'dir.



Şekil 3.4. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboxipentiloksi)fenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**52**) ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

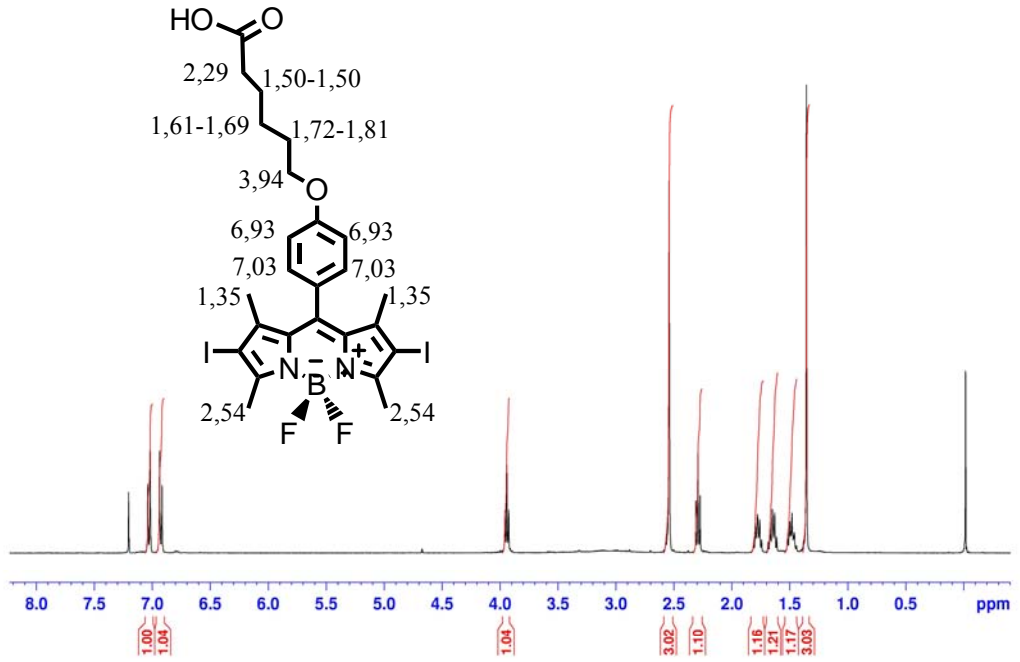
BODIPY **52** bileşiğinin Şekil 3.5 deki ¹³C-NMR spektrumu, bileşiğin ¹H-NMR spektrumu ile uyumludur. BODIPY **52** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletine ait karbon pikleri sırasıyla 155,2 (C_{ipso}), 141,9 (C_{ipso}), 131,9 (C_{ipso}), 127,0 (C_{ipso}), 121,1 (CH) ppm de rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletinin C3 ile C5 ve C1 ile C7 pozisyonlarında bulunan metil grubu karbonları ise sırasıyla 33,9 ve 14,2 ppm'de gözlenmiştir. BODIPY iskeletine C8 pozisyonundan süstitüe olan fenil halkası karbon pikleri ise 159,6 (C_{ipso}), 143,2 (C_{ipso}), 129,2 (CH) ve 115,1 (CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH₂ karbonları ise 67,7, 28,9, 25,6, 24,5 ve 14,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. Alifatik zincire bağlı karboksilik asit grubu karbonu ise 179,0 ppm'de gelmiştir.



Şekil 3.5. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (**52**) ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

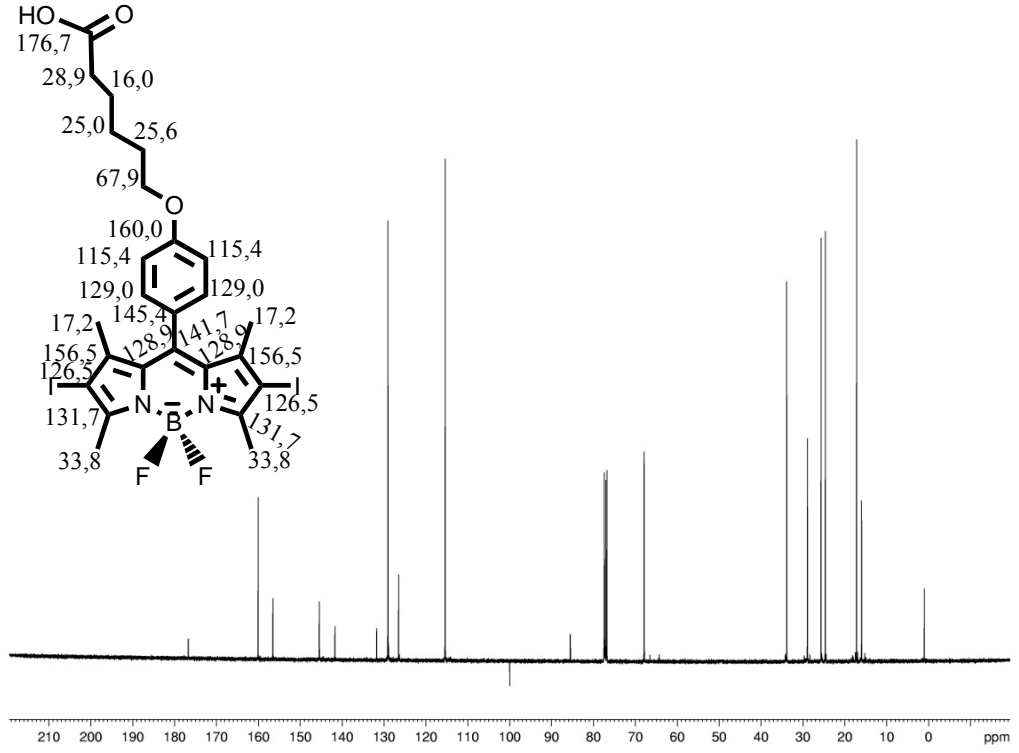
3.4. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**53**) Bileşiğinin Sentezi İle ilgili Bulgular

BODIPY **52** bileşiği 2 ve 6 pozisyonlarından iyotlandırılarak BODIPY **53** bileşiği elde edilmiştir. Şekil 3.4'deki BODIPY **52** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda, 5,99 ppm'de rezonansa gelen C2 ve C6 pozisyonlarındaki protonlar, Şekil 3.6'daki BODIPY **53** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda kaybolmuştur. Bu veri BODIPY **53** bileşiğinin C2 ve C6 pozisyonlarından iyotlandığını gösterir. BODIPY iskeletinin C3 ile C5 ve C1 ile C7 pozisyonlarında bulunan metil protonları ise sırasıyla 2,54 (s, 6H, CH_3) ve 1,35 (s, 6H, CH_3) ppm'de rezonansa gelmiştir. BODIPY **53**'e C8 den bağlı bulunan fenil halkası protonlarının 7,03 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ar-CH) ve 6,93 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ar-CH) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH_2 protonlarının kimyasal kayma değerleri ise sırası ile 3,94 (t, 2H, $J= 6,4$ Hz, CH_2), 2,29 (t, 2H, $J= 7,4$ Hz, CH_2), 1,81- 1,72 (m, 2H, CH_2), 1,69-1,61 (m, 2H, CH_2) ve 1,52- 1,50 (m, 2H, CH_2) ppm'dir.



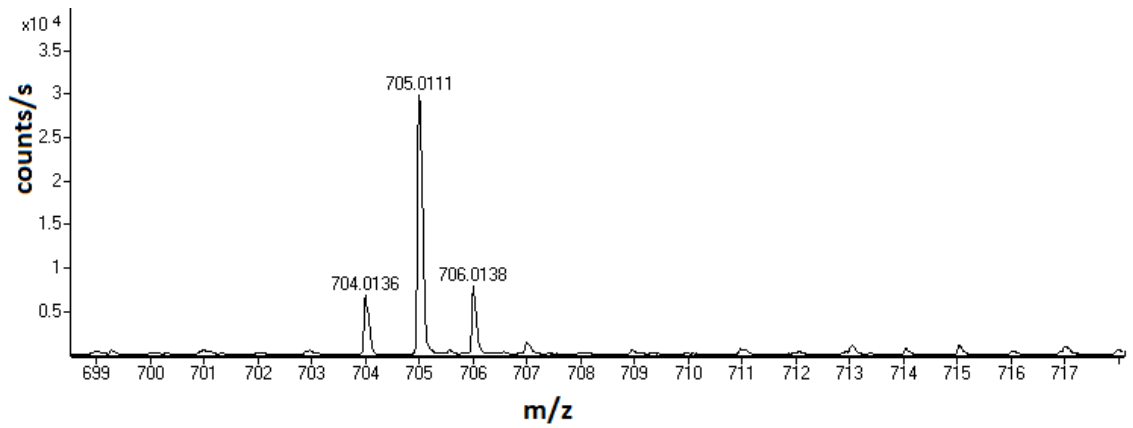
Şekil 3.6. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**53**) ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

BODIPY **53** bileşiminin Şekil 3.7'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletine ait karbon pikleri sırasıyla 156,5 (C_{ipso}), 141,7 (C_{ipso}), 131,7 (C_{ipso}), 128,9 (C_{ipso}), 126,5 (C_{ipso}) ppm de rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletinin C3 ile C5 ve C1 ile C7 pozisyonlarında bulunan metil grubu karbonları ise sırasıyla 33,8 ve 17,2 ppm'de gözlenmiştir. BODIPY iskeletine 8 pozisyonundan süstitüe olan fenil halkası karbon pikleri ise 160,0 (C_{ipso}), 145,4 (C_{ipso}), 129,0 (CH) ve 115,4 (CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH_2 karbonları ise 67,9, 28,9, 25,6, 25,0 ve 16,0 ppm'de rezonansa gelmiştir. Alifatik zincire bağlı karboksilik asit grubu karbonu ise 176,7 ppm'de gelmiştir.



Şekil 3.7. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**53**) ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

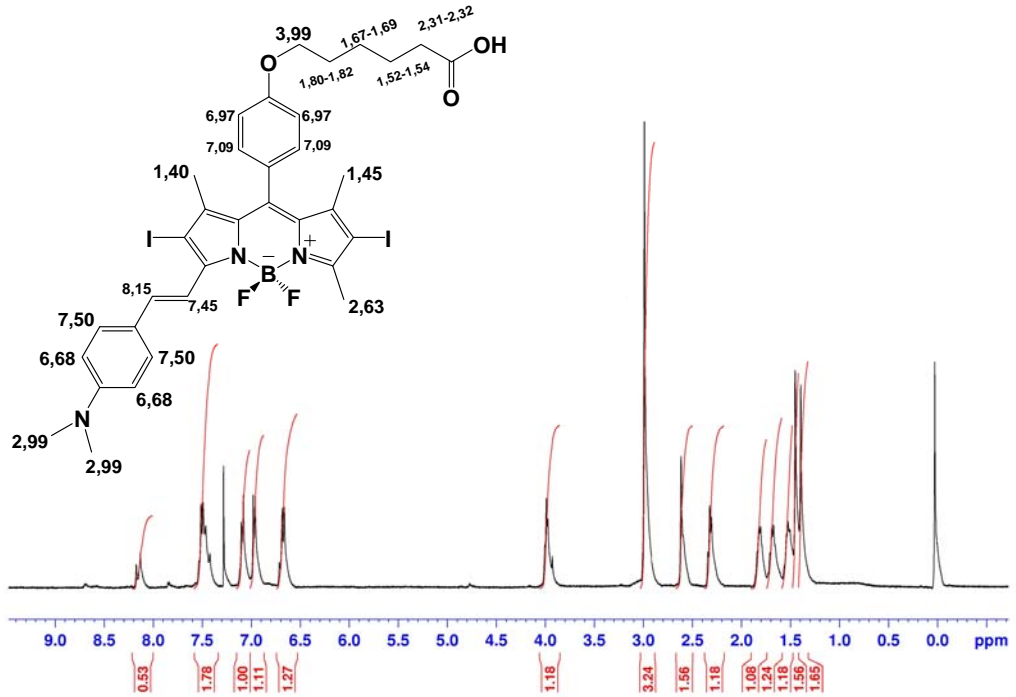
BODIPY **53** ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$) bileşiğinin Şekil 3.8 deki Kütle Spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon pikinin $[\text{M}-\text{H}]^-$:705, 0111 olarak geldiği görülmüştür. Teorik olarak hesaplandığında $[\text{M}-\text{H}]^-$:705, 0172 olarak bulunmuştur (Δ : 8.7).



Şekil 3.8. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**53**) bileşiğinin ESI- HRMS spektrumu

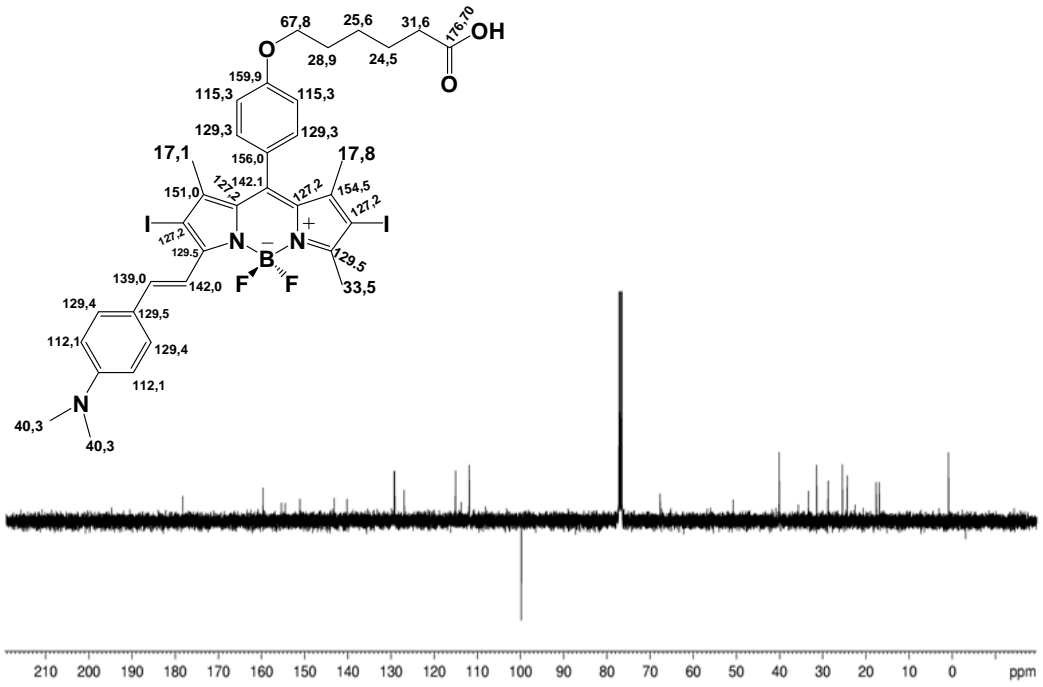
3.5. 1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentil oksisi) fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY-53 bileşiminin, 4-(dimetilamino)benzaldehit ile Knoevenagel Raksiyonuna girmesi sonucu oluşan BODIPY-54 bileşiminin Şekil 3.9 daki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletinin C3 pozisyonuna 4-dimetilaminostiril grubunun bağlandığı görülmektedir. Vinilik protonların sırası ile 8,15 (d, 1H, *J*= 16,7 Hz, CH) ve 7,45 (d, 1H, *J*= 16,7 Hz, CH) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Eşleşme sabitlerine bakıldığında vinilik protonların trans- konumda olduğu tespit edilmiştir. 4-dimetilaminostiril grubundaki fenil protonları sırası ile 7,50 (d, 2H, *J*= 8,6 Hz, Ar-CH) ve 6,68 ppm'de (d, 2H, *J*= 8,6 Hz, Ar-CH) görülmüştür. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı dimetilamin grubunun metil protonlarının kimyasal kayma değerleri 2,99 ppm'de (s, 6H, CH₃) gözlenmiştir. BODIPY iskeletinin C1 ile C7 ve C5 pozisyonlarında bulunan metil protonları ise sırasıyla ve 1,40 (s, 3H, CH₃) ve 1,45 ppm'de (s, 3H, CH₃) 2,63 (s, 3H, CH₃) ppm'de rezonansa gelmiştir. BODIPY 54'e 8 pozisyonundan bağlı bulunan fenil halkası protonlarının 7,15 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, Ar-CH) ve 6,97 ppm'de (d, 2H, *J*=8,2 Hz, Ar-CH) rezonansa geldiği görülmüştür. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH₂ protonlarının kimyasal kayma değerleri ise sırası ile 3,99 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz, CH₂), 2,32-2,31 (m, 2H, CH₂), 1,82-1,80 (m, 2H, CH₂), 1,69-1,67 (m, 2H, CH₂) ve 1,54-1,52 ppm (m, 2H, CH₂)'dir.



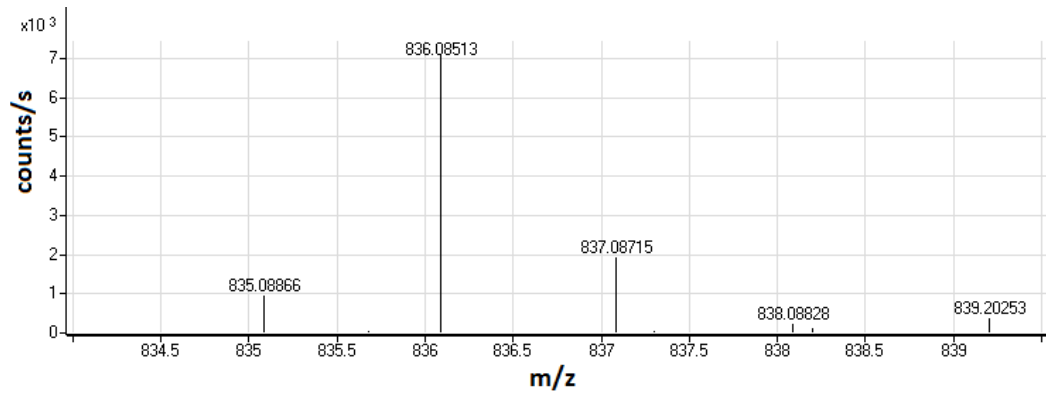
Şekil3.9.1,5,7-Trimetil-2,6-diyodo-3-(4-dimetilamino)stiril-8-(4-(5-karboksi pentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (54) ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

BODIPY **54** bileşiğinin, Şekil 3.10 daki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletine ait karbon pikleri sırasıyla 154,5 (C_{ipso}), 151,0 (C_{ipso}), 142,1 (C_{ipso}), 129,5 (C_{ipso}), 127,2 (C_{ipso}) ppm de rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletinin C1 ile C7 ve C5 pozisyonlarında bulunan metil karbonları ise sırasıyla 17,1, 17,8 ve 33,5 ppm'de gözlenmiştir. C3 pozisyonundaki vinilik karbonlar ise 142,0 (CH) ve 139,0 (CH) ppm'de gelmiştir. Vinilik gruba bağlı fenil halkası karbonları ise sırası ile 129,5 (Ar-C_{ipso}), 129,4 (Ar-CH), 112,1 ppm'de (Ar-CH) gözlenmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı dimetilamin grubu karbonları ise 40,3 ppm'de rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletine 8 pozisyonundan süstitüe olan fenil halkası karbon pikleri ise 159,9 (C_{ipso}), 156,0 (C_{ipso}), 129,3 (CH) ve 115,3 (CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH₂ karbonları ise 67,8, 31,6, 28,9, 25,6 ve 24,5 ppm'de rezonansa gelmiştir. Alifatik zincire bağlı karboksilik asit grubu karbonu ise 176,7 ppm'de gelmiştir.



Şekil 3.10. 1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**54**) ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

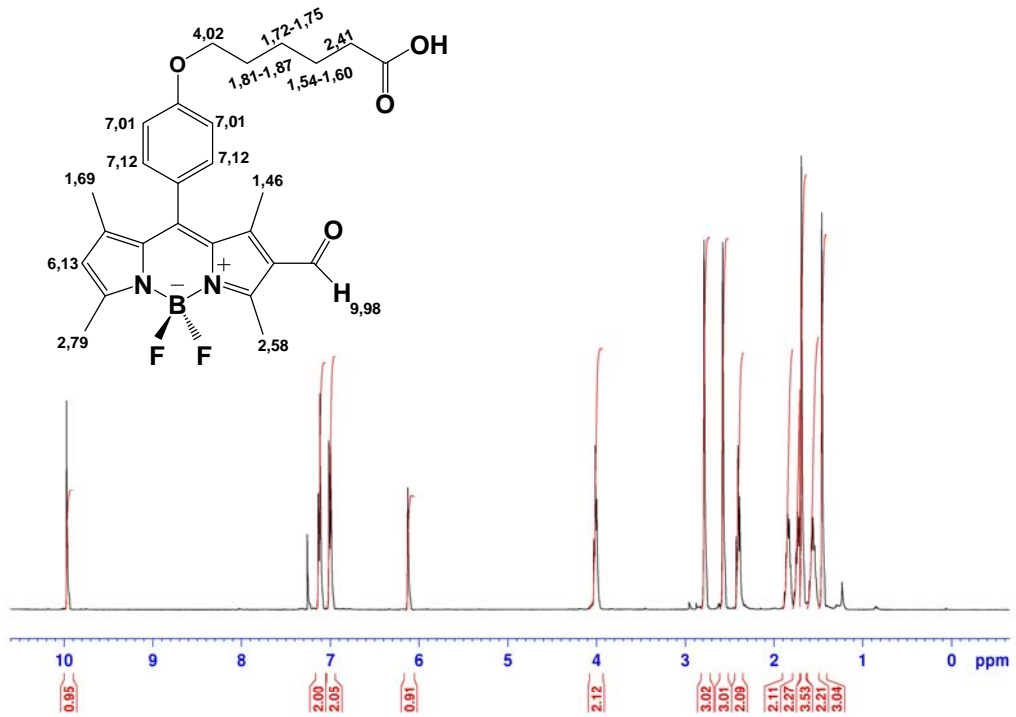
BODIPY-**54** ($\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$) bileşiğinin Şekil 3.11 deki Kütle Spektrumuna bakıldığında, moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$:836,08513 değerinde geldiği görülmüştür. Teorik olarak hesaplandığında bu değer $[\text{M}-\text{H}]^-$:836, 0907 olarak bulunmuştur (Δ : 6.7).



Şekil 3.11. 1,5,7-Trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentil oksifenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**54**) ESI-HRMS Spektrumu

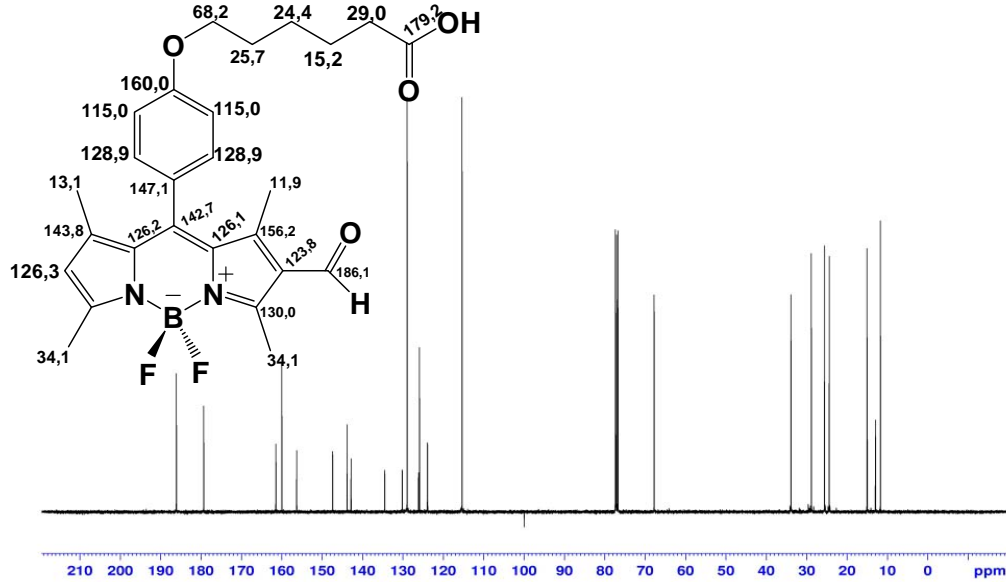
3.6. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY-52 bileşiğinin POCl₃ ile formilleme reaksiyonu sonucu BODIPY iskeleti C6 pozisyonundan formillenerek BODIPY-55 bileşiği elde edilmiştir. BODIPY iskeletinin C2 pozisyonundaki hidrojen atomu 6,13 ppm'de (s, 1H, CH) rezonansa gelmiştir. BODIPY-55'in C1, C7, C3 ve C5 pozisyonlarındaki metil protonları sırası ile 1,46 (s, 3H, CH₃), 1,69 (s, 3H, CH₃), 2,58 (s, 3H, CH₃) ve 2,79 ppm'de (s, 3H, CH₃) gözlenmiştir. BODIPY-55'e 8 pozisyonundan bağlı bulunan fenil protonları ise 7,01 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, Ar-H) ve 7,12 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, Ar-H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasının para pozisyonunda bulunan alifatik protonlar ise sırasıyla 4,02 (t, 2H, *J*=6,3 Hz CH₂), 2,41 (t, 2H, *J*=7,3 Hz CH₂), 1,87-1,81 (m, 2H, CH₂), 1,75-1,72 (m, 2H, CH₂), 1,60-1,54 (m, 2H, CH₂), Moleküldeki aldehit proton ise 9,98 (s, 1H, -CHO) ppm'de gelmiştir. (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (55) ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

BODIPY-55 bileşiminin Şekil 3.13 deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletine ait karbon pikleri sırasıyla 156,2 (C_{ipso}), 142,7 (C_{ipso}), 130,0 (C_{ipso}), 126,1 (C_{ipso}), 123,8 (C_{ipso}) ppm'de rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletinin 1, 3, 5 ve 7 pozisyonlarında bulunan metil karbonları ise sırasıyla 11,9, 34,0, 34,1 ve 13,1 ppm'de gözlenmiştir. BODIPY iskeletine 8 pozisyonundan süstitüe olan fenil halkası karbon pikleri ise 160,0 ($\text{Ar-C}_{\text{ipso}}$), 147,1 ($\text{Ar-C}_{\text{ipso}}$), 128,9 (Ar-CH) ve 115,0 (Ar-CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH_2 karbonları ise 68,2, 29,0, 25,7, 24,4 ve 15,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. Alifatik zincire bağlı karboksilik asit grubu karbonu ise 179,2 (COOH) ppm'de gelmiştir. Aldehit grubu karbonu ise 186,1 (CHO) ppm'de gözlenmiştir.

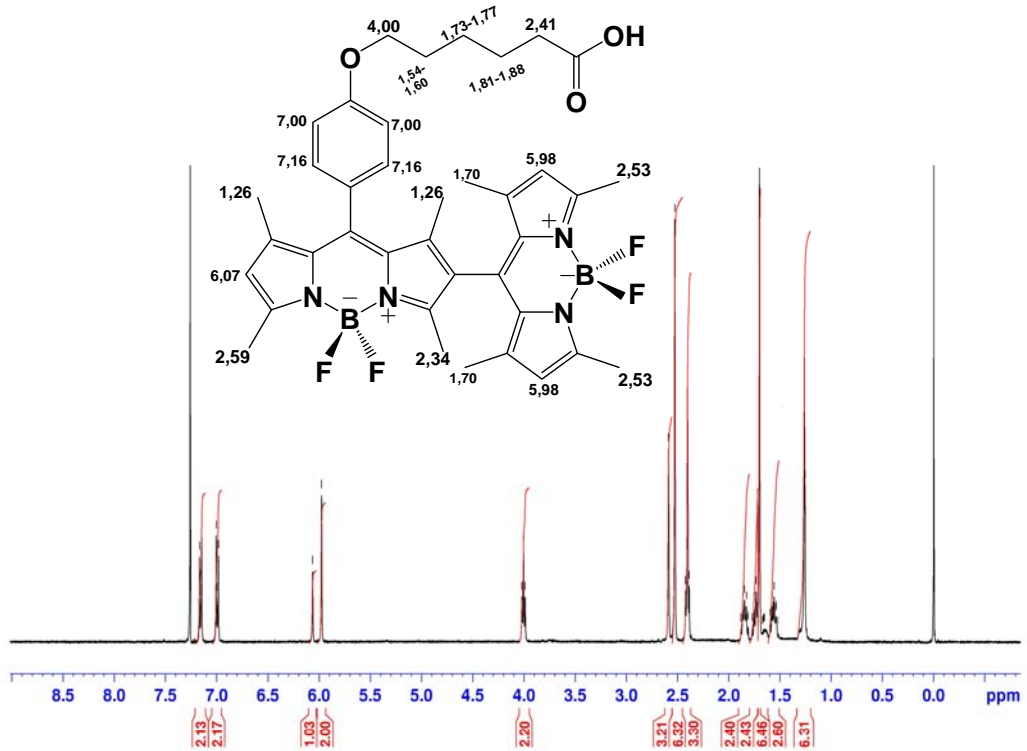


Şekil 3.13. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil)-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**55**) ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

3.7. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**56**) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY-55 bileşiği 2,4-dimetilpirol (**48**) ile reaksiyona girdiğinde ortogonal bodipy yapısına sahip **56** bileşiği elde edilmiştir. BODIPY-56 bileşiminin Şekil 3.14 deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletlerine ait protonların 6,07

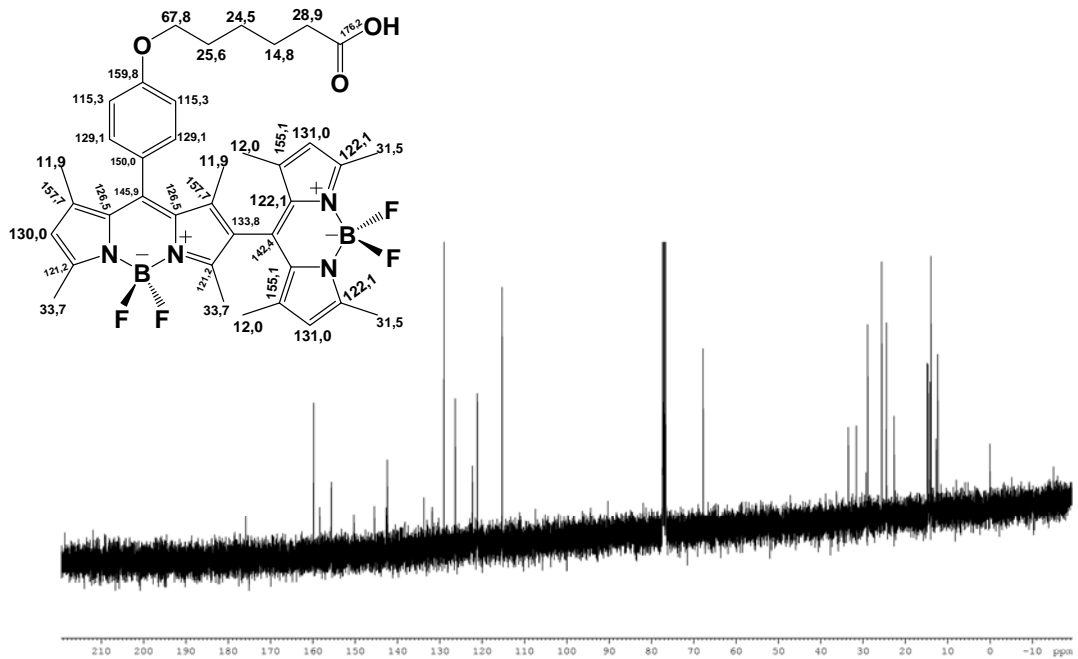
ppm'de (s, 1H, CH) ve 5,98 ppm'de (s, 2H, CH) rezonansa geldiği görülmüştür. BODIPY iskeletlerine bağlı metil protonlarının ise, 2,59 ppm'de (s, 3H, CH₃), 2,53 (s, 6H, CH₃), 2,34 (s, 3H, CH₃), 1,70 (s, 6H, CH₃) ve 1,26 (s, 6H, CH₃) rezonansa geldiği gözlenmiştir. BODIPY iskeletinin 8 pozisyonundan bağlı olan fenil halkası protonlarının kimyasal kayma değerleri ise 7,16 ppm'de (d, 2H, *J*=8,4 Hz, Ar-H) ve 7,00 ppm'de (d, 2H, *J*=8,4 Hz, Ar-H) gözlenmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik zincire ait protonların ise sırası ile 4,00 ppm'de (t, 2H, *J*=6,4 Hz, CH₂), 2,41 spektrumda (t, 2H, *J*=8,0 Hz, CH₂), 1,88-1,81 (m, 2H, CH₂), 1,77-1,73 (m, 2H, CH₂) ve 1,60-1,54 ppm'de (m, 2H, CH₂) geldiği gözlenmiştir.



Şekil 3.14. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**56**) ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

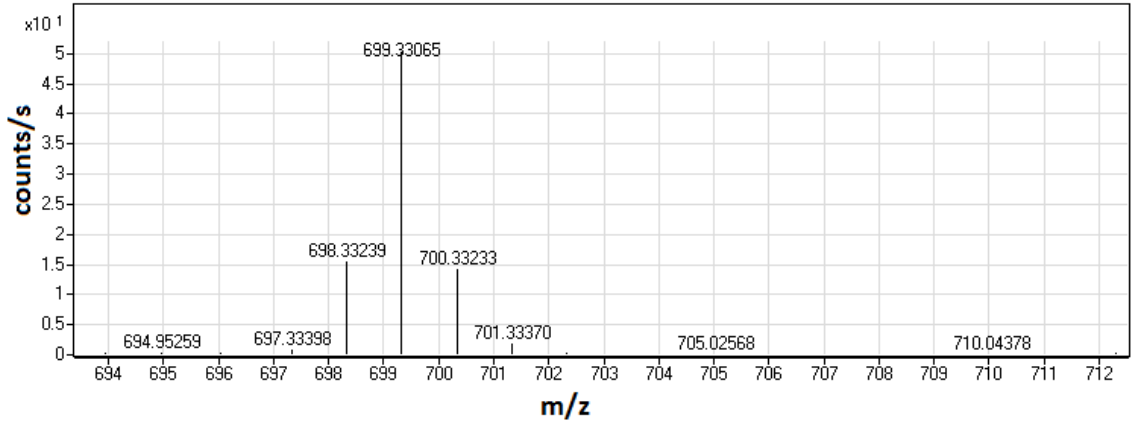
BODIPY- **56** bileşiğinin, Şekil 3.15 deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY-**55** bileşiğinde bulunan aldehit grubu piklerinin kaybolduğu gözlenmiştir. BODIPY iskeletine ait karbon pikleri sırasıyla 157,7 (C_{ipso}), 155,1 (C_{ipso}), 145,9 (C_{ipso}), 142,4 (C_{ipso}), 133,8 (C_{ipso}), 131,0 (CH), 130,0 (CH), 126,5 ppm'de (C_{ipso}), 122,1 (C_{ipso}), 121,2 (C_{ipso}), rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletinin 3, 5 ve 1, 7

pozisyonlarında bulunan metil karbonları ise sırasıyla 33,7 (CH₃), 31,5 (CH₃), 12,0 (CH₃) ve 11,9 (CH₃) ppm'de gözlenmiştir. BODIPY iskeletine 8 pozisyonundan süstitüe olan fenil halkası karbon pikleri ise 159,8 (Ar-C_{ipso}), 150,0 (Ar-C_{ipso}), 129,1 (Ar-CH) ve 115,3 (Ar-CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına para pozisyonundan bağlı alifatik CH₂ karbonları ise 67,8, 28,9, 25,6, 24,5 ve 14,8 ppm'de rezonansa gelmiştir. Alifatik zincire bağlı karboksilik asit grubu karbonu ise 176,2 (COOH) ppm'de gelmiştir.



Şekil 3.15. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[4-(5-karboxipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**56**) ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 100 MHz)

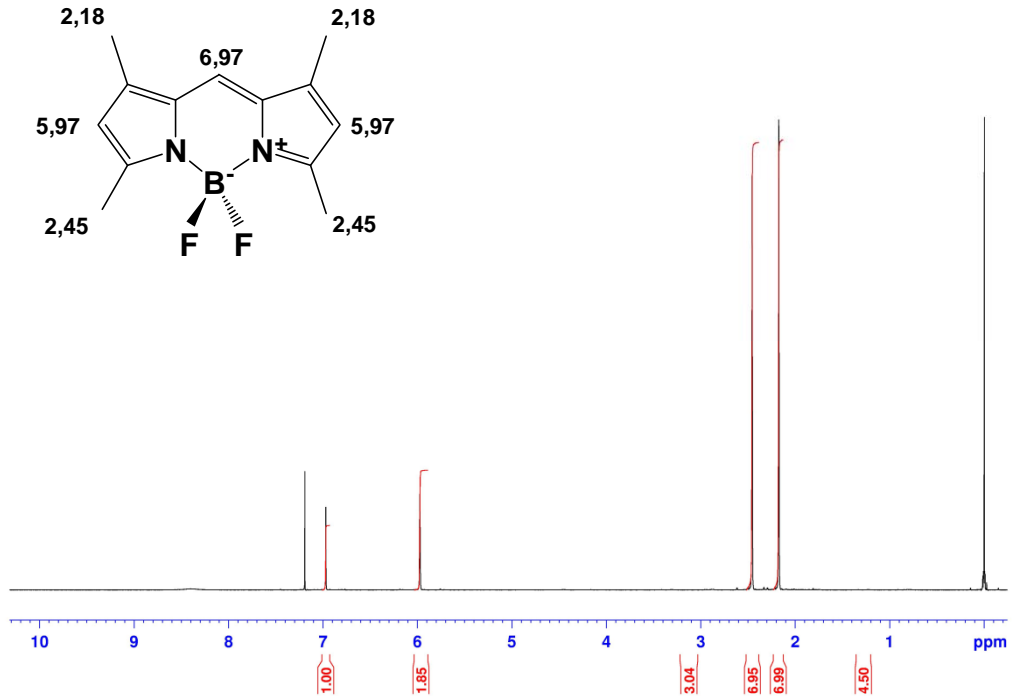
BODIPY- **56** (C₃₈H₄₂B₂F₄N₄O₃) bileşiğinin Şekil 3.16 daki Kütle Spektrumuna bakıldığında, moleküler iyon pikinin [M-H]⁻ :699,33065 değerinde geldiği görülmüştür. Teorik olarak hesaplandığında [M-H]⁻ : 699,3379 olarak bulunmuştur (Δ: 10.4).



Şekil 3.16. 1,3,5,7-Tetrametil-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (56) ESI-HRMS spektrumu

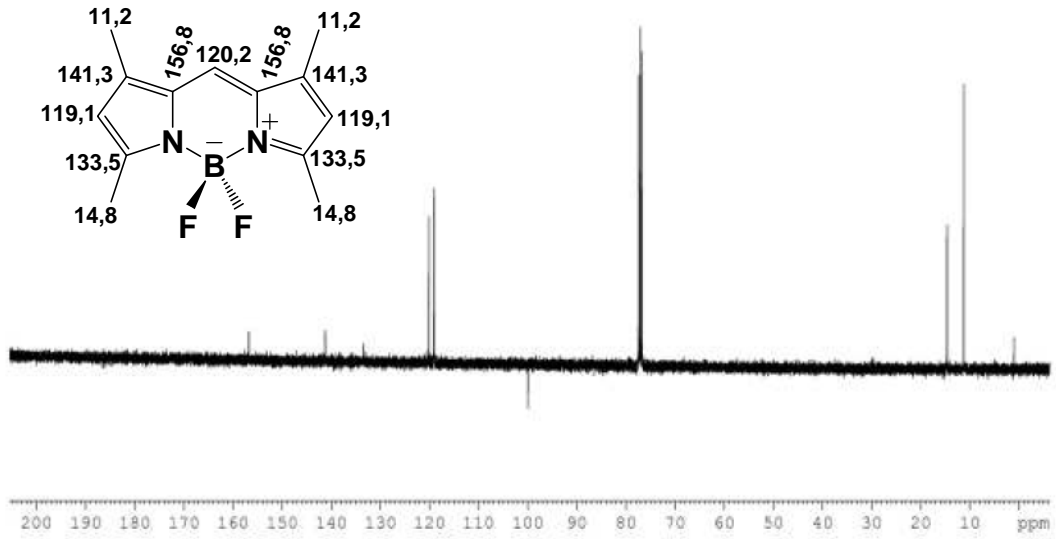
3.8. 1,3,5,7-Tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (58) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY- 61 bileşiğinin sentezi için gerekli olan ara ürünlerin yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ ile karakterize edilmiştir. Buna göre ilk basamağın ara ürünü olan BODIPY- 58 bileşiğinin Şekil 3.17 deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletine ait protonların sırası ile 6,97 (s, 1H, CH) ve 5,97 ppm'de (s, 2H, CH) rezonansa geldiği görülmüştür. BODIPY iskeletine C3 ile C5 ve C1 ile C7 pozisyonlarından bağlı metil protonları ise sırası ile 2,45 (s, 6H, CH_3) ve 2,18 ppm'de (s, 6H, CH_3) gelmiştir.



Şekil 3.17. 1,3,5,7-Tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**58**) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

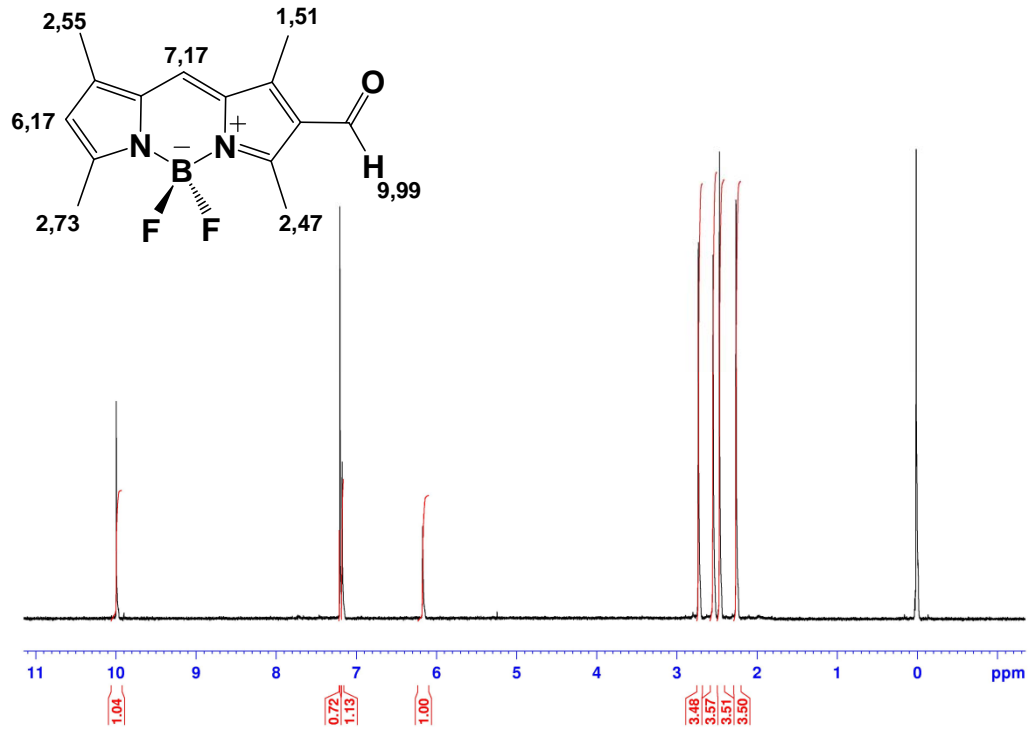
BODIPY- **58** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde ise, bodipy iskeletine ait olan karbon piklerinin kimyasal kayma değeri sırası ile 156,8 (C_{ipso}), 141,3 (C_{ipso}), 133,5 (C_{ipso}), 120,2 (CH) ve 119,1 ppm'de (CH) gözlenmiştir. BODIPY iskeletinin 3-5 ve 1-7 pozisyonlarındaki metil grubu karbonları sırası ile 14,8 (CH₃) ve 11,2 ppm'de (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. 1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**58**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

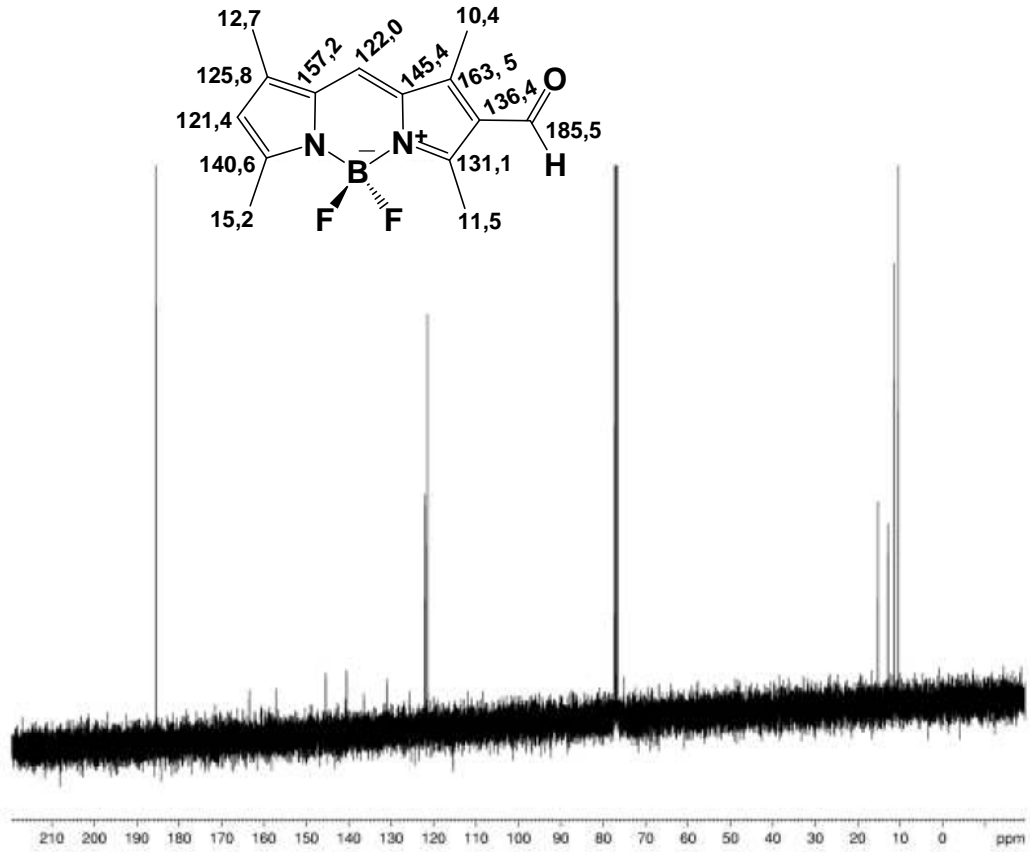
3.9. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**59**) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY- **58** bileşiği 6 pozisyonundan formillenerek BODIPY- **59** bileşiğın elde edilmiştir. Elde edilen bileşiğın Şekil 3.19 daki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde yapıdaki aldehit protonunun 9,99 ppm'de (s, 1H, CH) rezonansa geldiği gözlenmiştir. BODIPY iskeletine ait protonların ise 7,17 (s, 1H, CH) ve 6,17 (s, 1H, CH) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Bunun yanında yapıda bulunan metil protonları sırası ile 2,73 (s, 3H, CH_3), 2,55 (s, 3H, CH_3), 2,47 (s, 3H, CH_3) ve 1,51 ppm'de (s, 3H, CH_3) rezonansa gelmiştir.



Şekil 3.19. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**59**) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

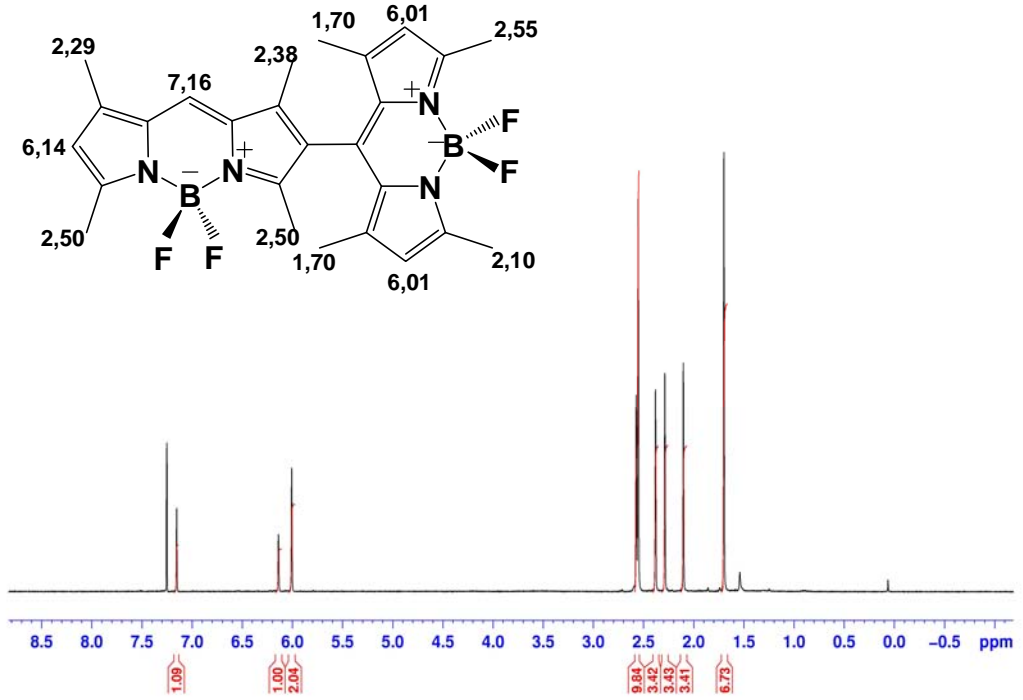
BODIPY- **59** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, aldehit grubu karbonun 185,5 ppm'de (CHO) geldiği gözlenmiştir. BODIPY iskeletine ait karbon kimyasal değerlerinin ise sırası ile 163,5 (C_{ipso}), 157,2 (C_{ipso}), 145,4 (C_{ipso}), 140,6 (C_{ipso}), 136,4 (C_{ipso}), 131,1 (C_{ipso}), 125,8 (C_{ipso}), 122,0 (CH), 121,4 (CH) ppm de olduğu ve moleküldeki metil karbonlarının kimyasal kayma değerlerinin de 15,2 (CH₃), 12,7 (CH₃), 11,5 (CH₃), 10,4 (CH₃) ppm olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. 1,3,5,7-Tetrametil-6-formil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**59**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

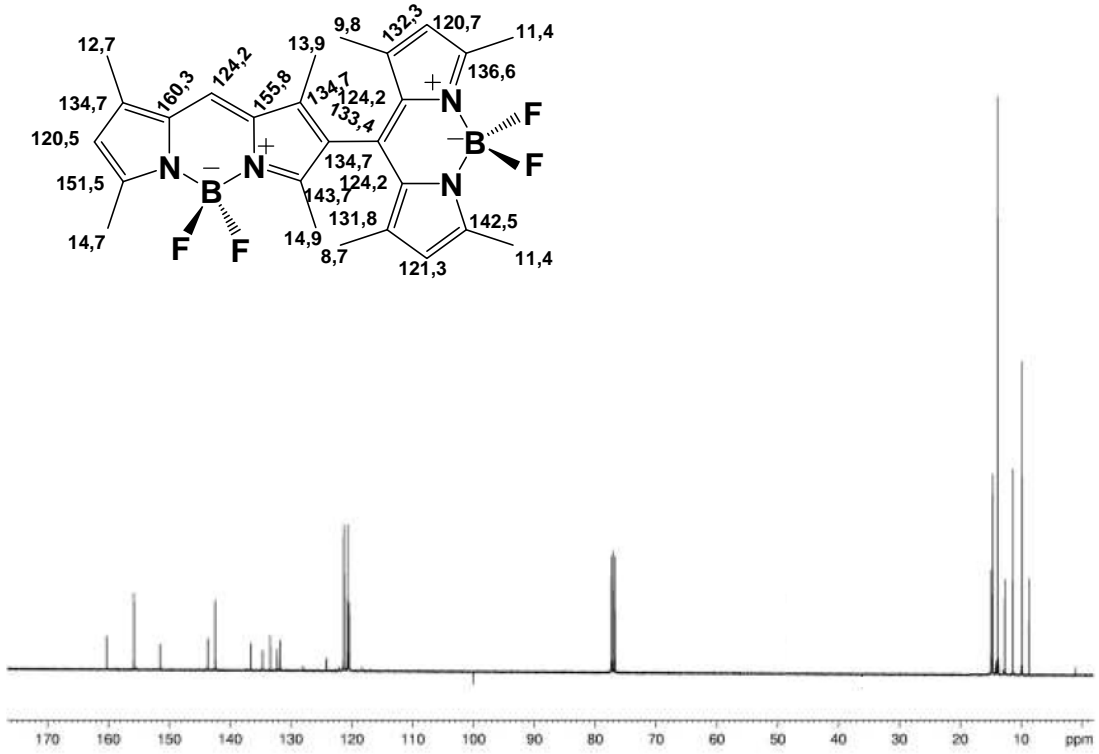
3.10. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**60**) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY- **59** bileşiği 2,4-dimetilpirol (**48**) bileşiği ile reaksiyona girince ortogonal BODIPY- **60** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY iskeletlerine ait protonların 7,16 (s, 1H, CH), 6,14 (s, 1H, CH), 6,01 (s, 2H, CH) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. BODIPY iskeletlerine substitüe metil protonlarının kimyasal kayma değerleri ise 2,55 (s, 3H, CH_3), 2,50 (s, 6H, CH_3), 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,10 (s, 3H, CH_3), 1,70 (s, 6H, CH_3) ppm de olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]- 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**60**) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

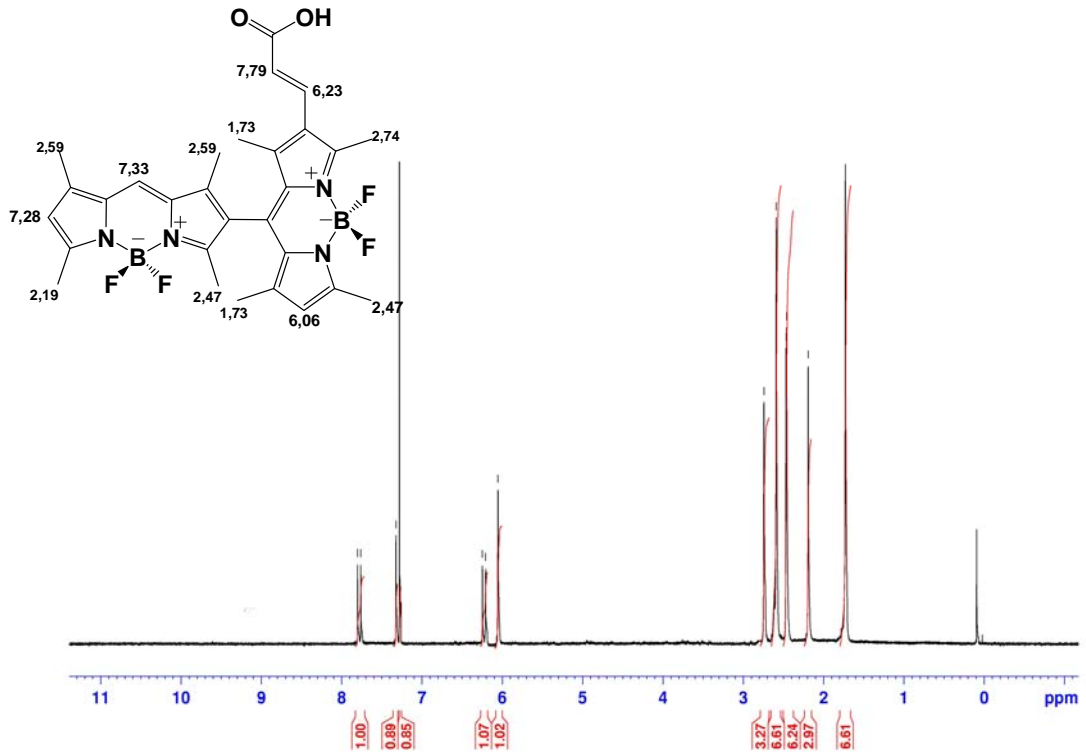
BODIPY **60** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde ise, BODIPY iskeletine ait karbonlar 160,3 (C_{ipso}), 155,8 (C_{ipso}), 151,5 (C_{ipso}), 143,7 (C_{ipso}), 142,5 (C_{ipso}), 136,6 (C_{ipso}), 134,7 (C_{ipso}), 133,4 (C_{ipso}), 132,3 (C_{ipso}), 124,2 (C-H), 121,3 (C-H), 120,7 (CH), 120,5 (C-H) ppm'de rezonansa gelmiştir Yapıda bulunan metil karbonları ise 14,9 (CH₃), 14,7 (CH₃), 13,9 (CH₃), 12,7 (CH₃), 11,4 (CH₃), 9,8 (CH₃), 8,7 (CH₃) ppm'de kimyasal kayma değerlerine sahiptir (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**60**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

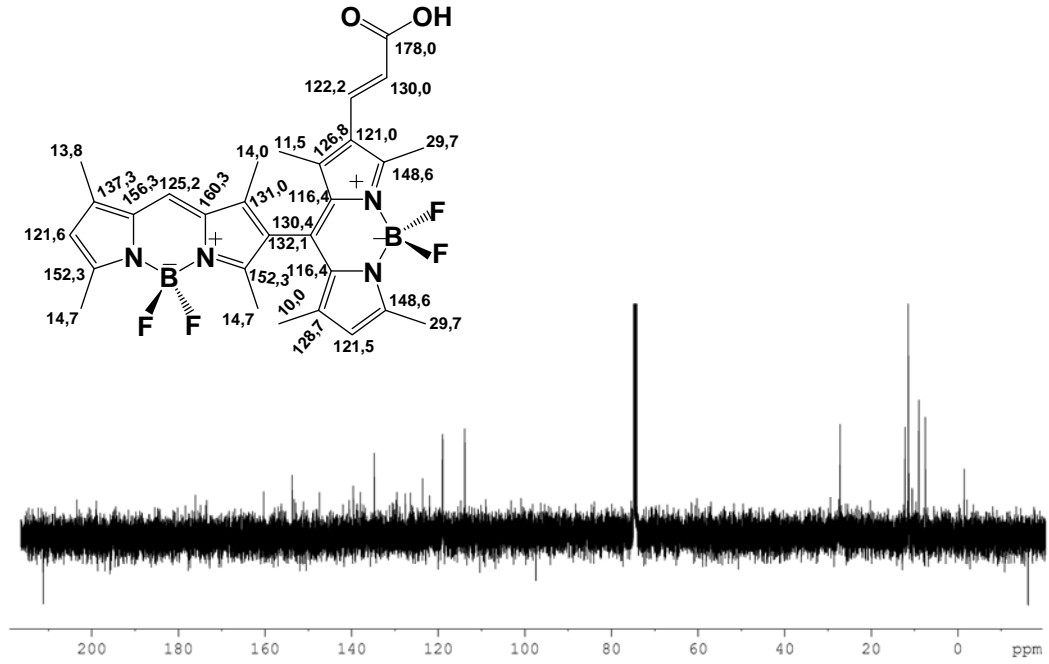
3.11. 1,3,5,7-Tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**61**) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY- **60** bileşiğinin 6 pozisyonundan ile akrilik asit ile Heck Kenetlenme Reaksiyonu sonucu BODIPY- **61** bileşiği elde edilmiştir. BODIPY- **61** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, vinilik protonların sırası ile 7,79 (d, 1H, $J= 16,0$ Hz, CH), 6,23 ppm'de (d, 1H, $J= 16,0$ Hz, CH) rezonansa geldiği gözlenmiştir. BODIPY iskeletine ait protonların kimyasal kayma değerleri sırası ile 7,33 (s, 1H, CH), 7,28 (s, 1H, CH), 6,06 (s, 1H, CH) ppm olarak tespit edilmiştir. BODIPY iskeletine süstitüe metil protonları sırası ile 2,74 (s, 3H, CH_3), 2,59 (s, 6H, CH_3), 2,47 (s, 6H, CH_3), 2,19 (s, 3H, CH_3), 1,73 (s, 6H, CH_3) ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 3.23).



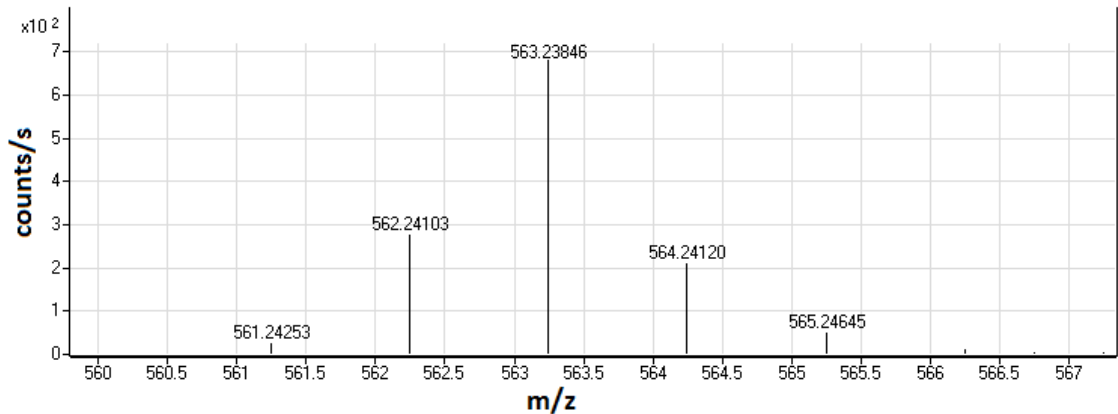
Şekil 3.23. 1,3,5,7-tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**61**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

BODIPY-**61** bileşiğinin Şekil 3.24 deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde ise, BODIPY iskeletine ait karbonlar 160,3 (C_{ipso}), 156,3 (C_{ipso}), 152,3 (C_{ipso}), 148,6 (C_{ipso}), 137,3 (C_{ipso}), 132,1 (C_{ipso}), 131,0 (C_{ipso}), 130,4 (C_{ipso}), 128,7 (C_{ipso}), 126,8 (C_{ipso}), 125,2 (CH), 121,6 (CH), 121,5 (CH), 121,0 (C_{ipso}), 116,4 (C_{ipso}) ppm'de rezonansa gelmiştir. Yapıda bulunan metil karbonları ise 29,7 (CH_3), 14,7 (CH_3), 14,0 (CH_3), 13,8 (CH_3), 11,5 (CH_3), 10,0 (CH_3) ppm gözlenirken, Bodipy iskeletinin 2 pozisyonundan bağlı akrilik asit süstitüentine ait karbonlar sırasıyla 178,0 (COOH), 130,0 (CH), 122,2 (CH) ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.24. 1,3,5,7-tetrametil-6-(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**61**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

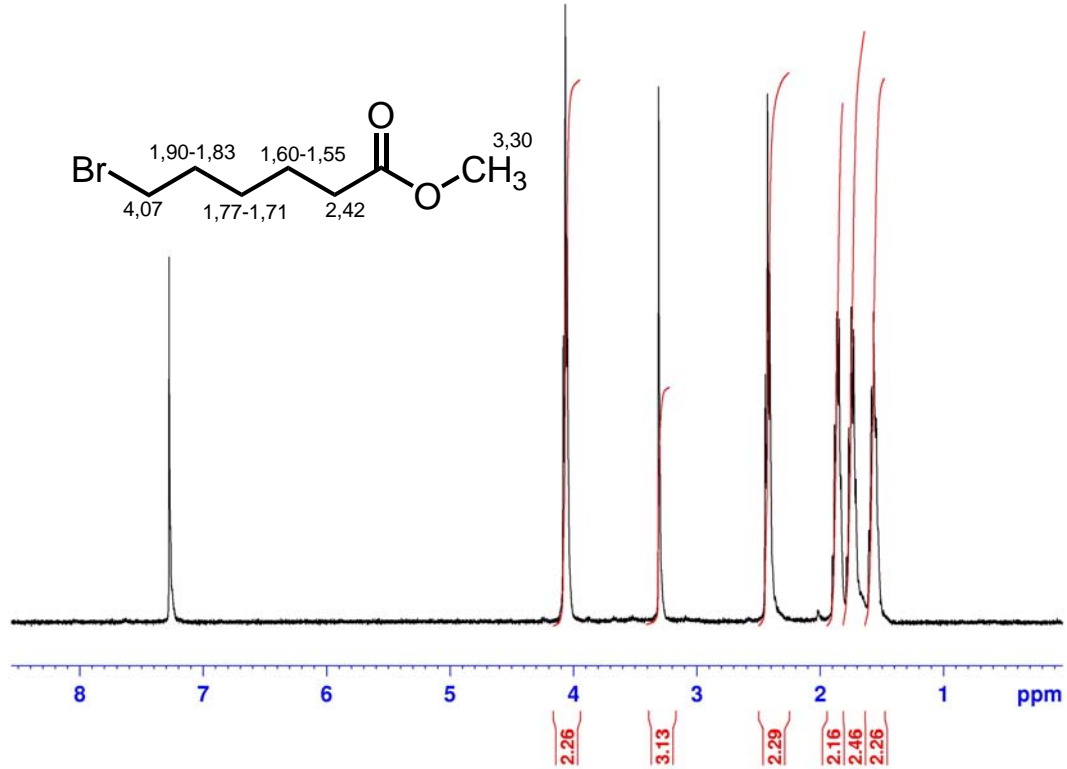
BODIPY-**61** ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$) bileşiğinin Şekil 3.25 deki Kütle Spektrumuna bakıldığında, moleküler iyon pikinin $[\text{M}-\text{H}]^-$:563,2385 değerinde geldiği görülmüştür. Teorik olarak hesaplandığında $[\text{M}-\text{H}]^-$: 563,2491 olarak bulunmuştur (Δ :19).



Şekil 3.25. 1,3,5,7-Tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**61**) bileşiğinin ESI-HRMS spektrumu

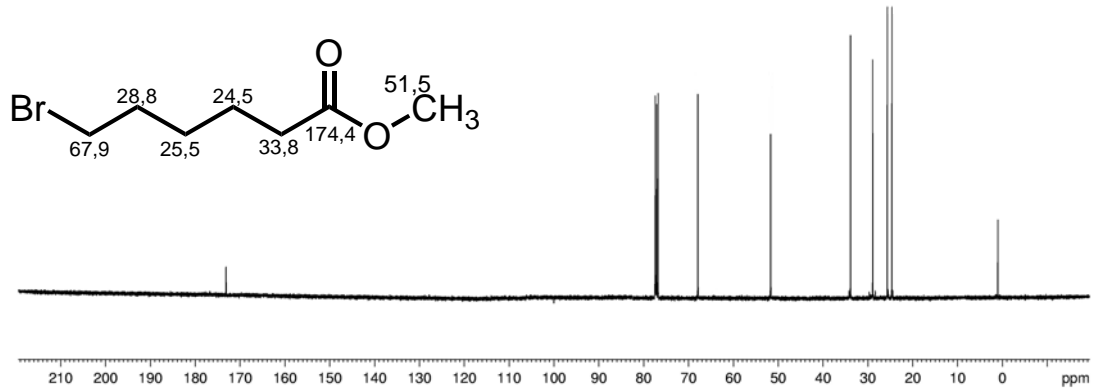
3.12. Metil-6-bromoheksanoat (63) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY- **68**'in sentezi için gerekli olan ara ürünler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ ile karakterize edilmiştir. İlk sentez adımında **63** bileşiği elde edilmiştir. **63** bileşiğinin Şekil 3.26 daki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, alifatik protonların 4,07 (t, 2H, $J=6,1$ Hz, CH_2), 2,42 (t, 2H, $J=7,4$ Hz, CH_2), 1,90-1,83 (m, 2H, CH_2), 1,77-1,71 (m, 2H, CH_2), 1,60-1,55 (m, 2H, CH_2) ppm'de rezonansa geldiği gözlenmiştir. Ester grubundaki metil proton ise 3,30 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 3.26. Metil-6-bromoheksanoat (**63**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

63 bileşiğinin Şekil 3.27 deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, alifatik karbonların 67,9 (CH_2), 33,8 (CH_2), 28,8 (CH_2), 25,5 (CH_2), 24,5 (CH_2) ppm'de geldiği görülmüştür. Ester grubuna ait karbonil karbonu 174,4 ppm'de ve metil karbonu ise 51,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.

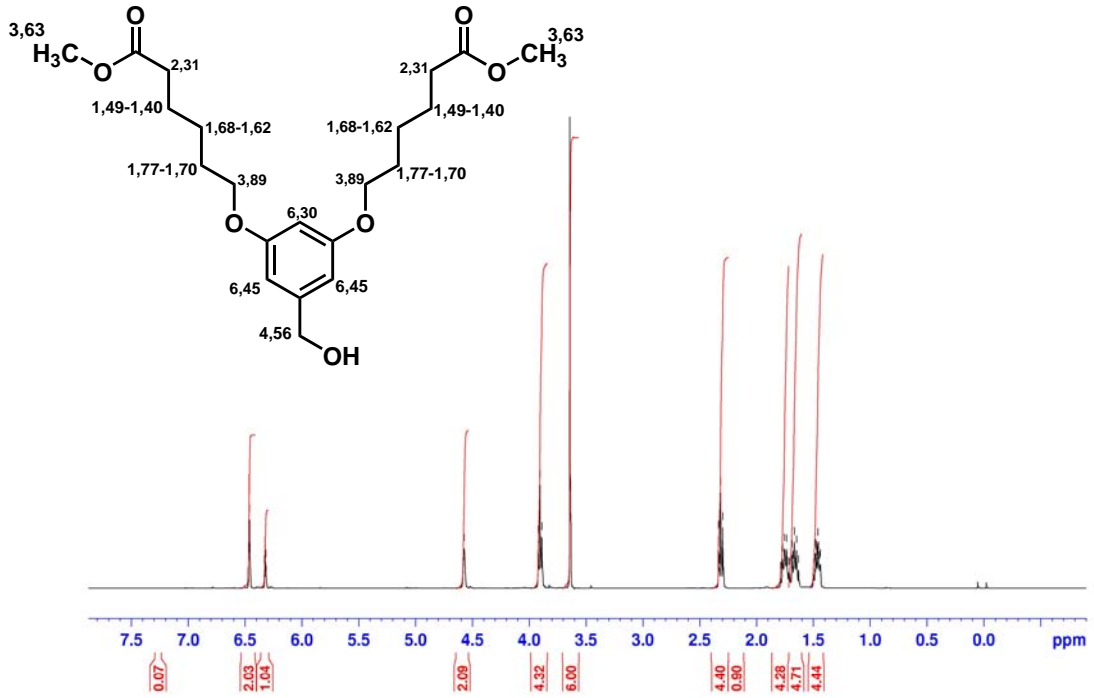


Şekil 3.27. Metil-6-bromoheksanoat (**63**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

3.13. 3,5-Di(5-metoksikarbonilpentiloksi)benzil alkol (**65**) Sentezi İle İlgili

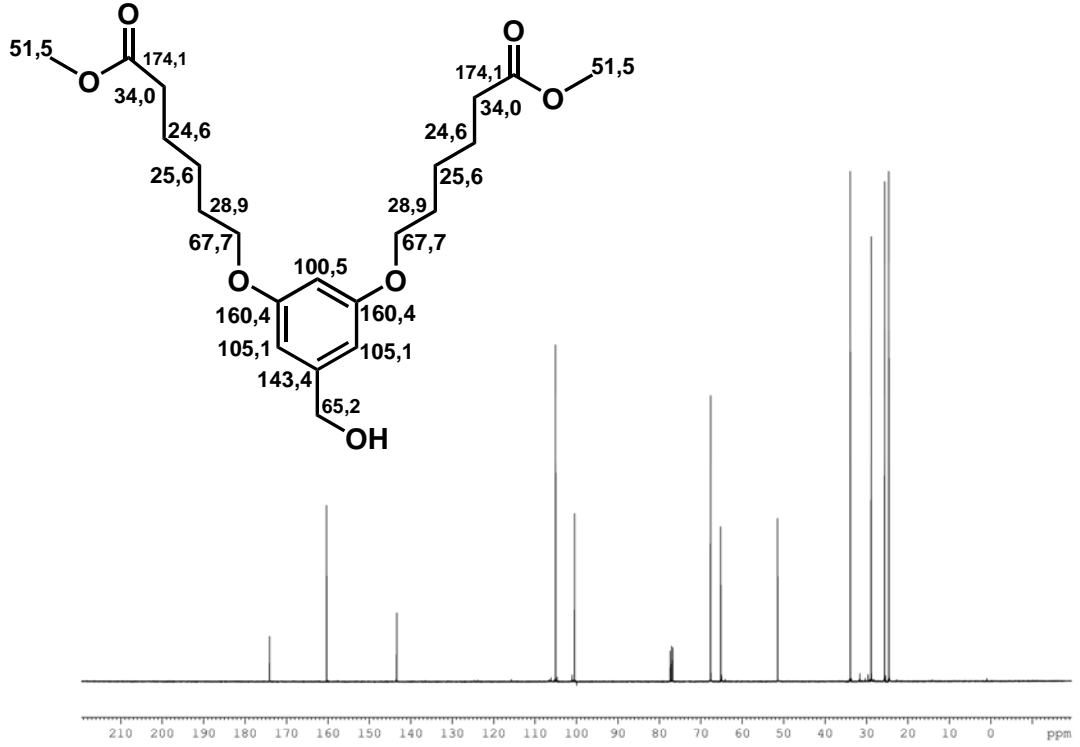
Bulgular

65 bileşiğinin Şekil 3.28 daki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil protonları sırası ile 6,45 (s, 2H, Ar-CH) ve 6,30 ppm'de (s, 1H, Ar-CH) rezonansa gelmiştir. Benzilik proton kimyasal kayma değeri ise 4,56 ppm'de (s, 1H, CH) gözlenmiştir. Fenil halkasına 3 ve 5 pozisyonlarda süstitüe alkil zinciri protonları ise sırasıyla 3,89 (t, 4H, $J= 6,4 \text{ Hz}$, CH_2), 2,31 (t, 4H, $J= 7,2 \text{ Hz}$, CH_2), 1,77-1,70 (m, 4H, CH_2), 1,68-1,62 (m, 4H, CH_2) ve 1,49-1,40 (m, 4H, CH_2) ppm'de rezonansa gelmişlerdir. Yapıdaki metil ester grubunun metil protonları ise 3,63 (s, 6H, CH_3) ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.28. 3,5-Di(5-metoksikarbonilpentiloksi)benzil alkol (**65**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

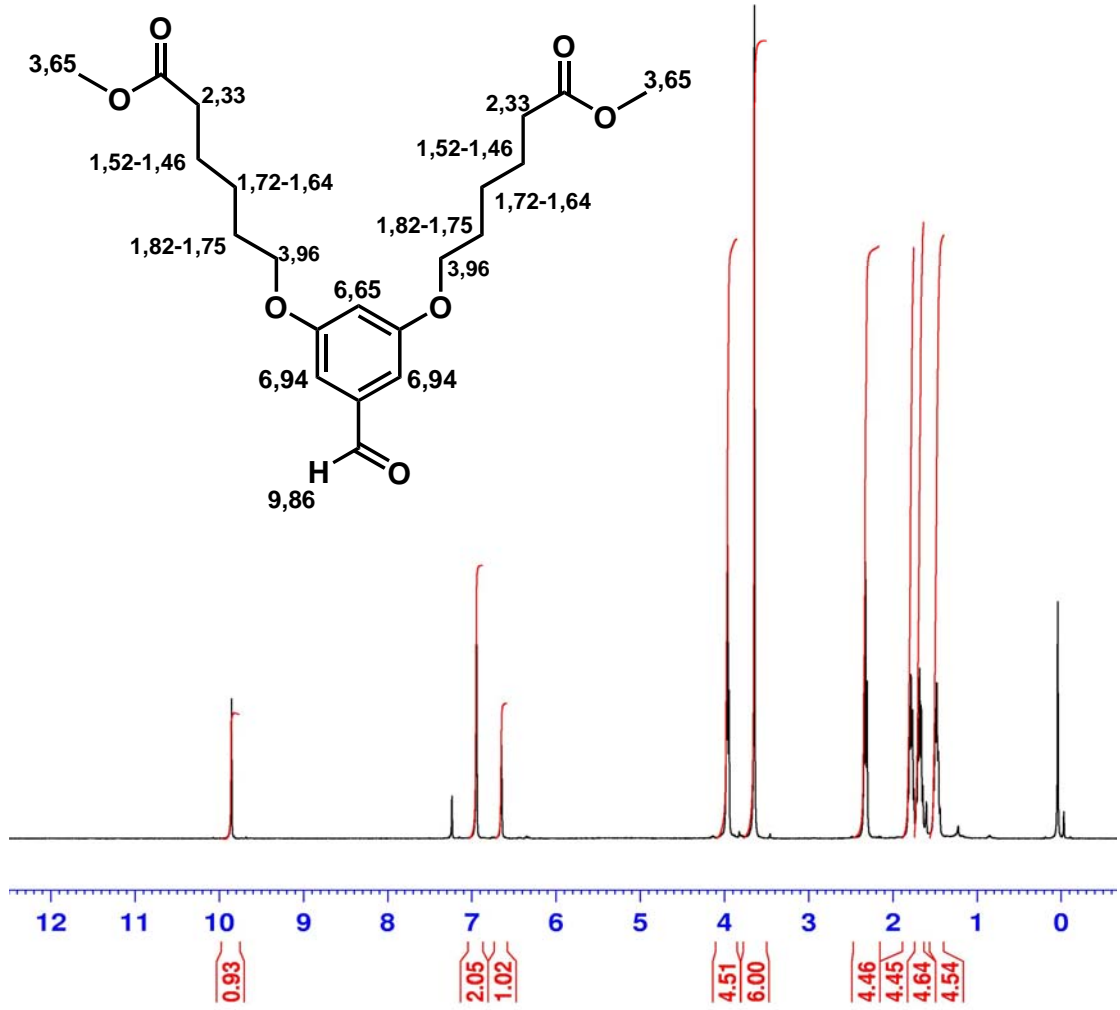
65 bileşiğinin Şekil 3.29 deki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkasına ait karbon piklerinin 160,4 (C_{ipso}), 143,4 (C_{ipso}), 105,1 (CH) ve 100,5 (CH) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Benzilik karbon piki ise 65,2 (CH_2) ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasına 3,5 pozisyonlarından substitüe alkil zinciri karbonları ise sırasıyla, 67,7 (CH_2), 34,0 (CH_2), 28,9 (CH_2), 25,6 (CH_2) ve 24,6 (CH_2) ppm'de rezonansa gelmiştir. Ester grubuna ait karbonil grubu karbonu 174,1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm'de, metil karbonu ise 51,5 (CH_3) ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.29. 3,5-Di(5-metoksikarbonilpentiloksi)benzil alkol (**65**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

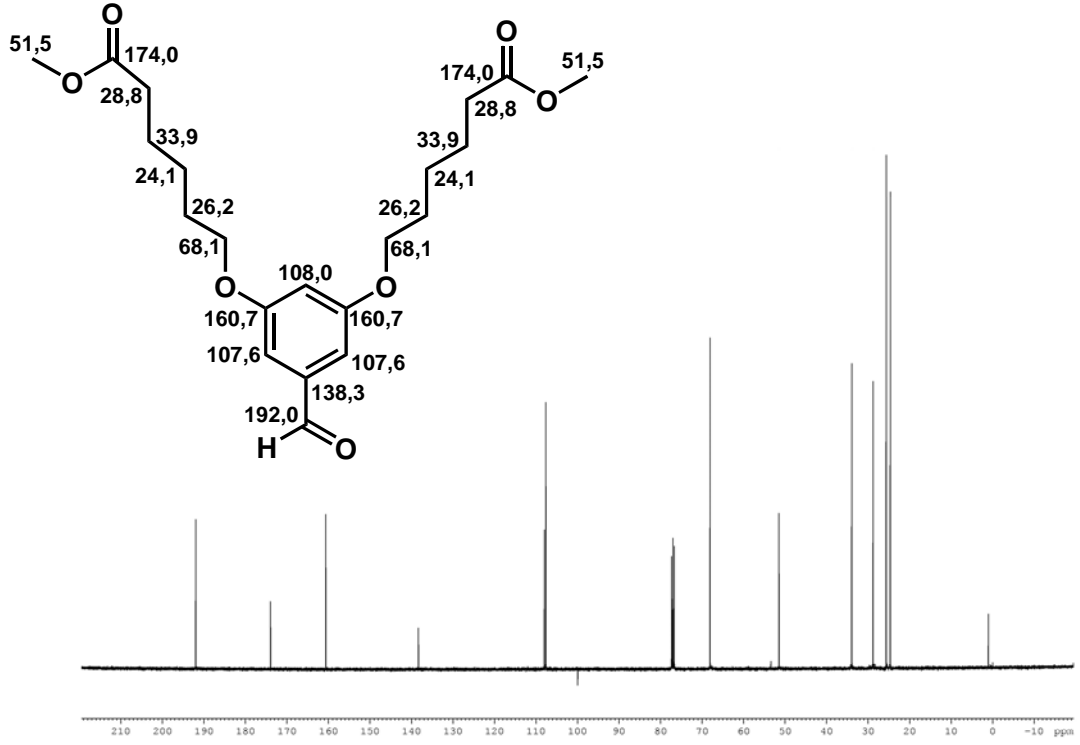
3.14. 3,5-Di(5-metilkarboksimetilpentiloksi)benzaldehit (**66**) Sentezi İle İlgili Bulgular

Sentezlenen **65** bileşiğinin alkol grubu PCC reaktifi ile yükseltgenip, aldehit türevi türevi olan **66** bileşiği sentezlenmiştir. **66** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.30), aldehit grubu protonunun 9,86 (CHO) ppm'de rezonansa geldiği görülmektedir. Fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri 6,94 (s, 2H, Ar-CH) ve 6,65 ppm'de (s, 1H, Ar-CH) gözlenmektedir. Fenil halkasına 3 ve 5 pozisyonlarından süstitüe olan alkil zinciri protonları sırasıyla 3,96 (t, 4H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 2,33 (t, 4H, $J=7,2$ Hz, CH_2), 1,82-1,75 (m, 4H, CH_2), 1,72-1,64 (m, 4H, CH_2) ve 1,52-1,46 (m, 4H, CH_2) ppm'de gözlenmiştir. Metil ester fonksiyonel grubundaki metil protonları ise 3,65 (s, 6H, CH_3) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 3.30. 3,5-Di(5-metoksikarbonilpentiloksi)benzaldehit (**66**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

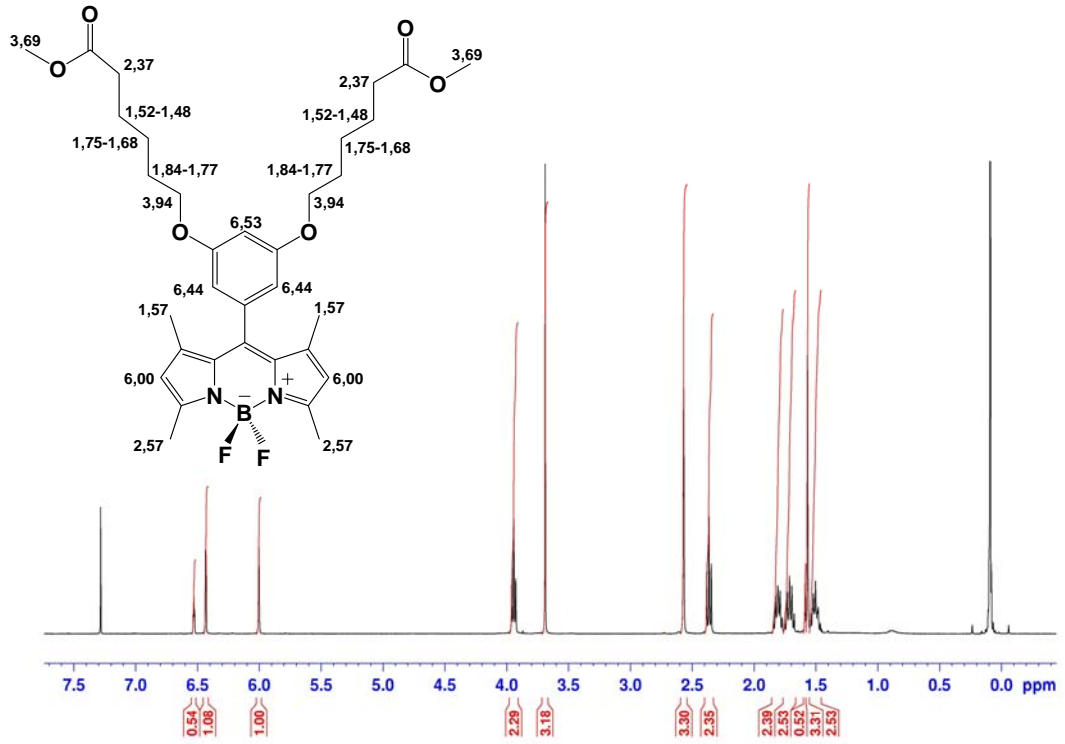
66 bileşiğinin Şekil 3.31 daki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkası karbon piklerinin 160,7 (C_{ipso}), 138,3 (C_{ipso}), 108,0 (CH) ve 107,6 ppm (CH)'de geldiği gözlenmiştir. Benzaldehitin aldehit grubu karbonu 192,0 ppm (CHO)'de gözlenirken, fenil halkasına 3 ve 5 pozisyonlarından substitüe alkil zinciri karbonlarının kimyasal kayma değerleri ise sırası ile 68,1 (CH_2), 33,9 (CH_2), 28,8 (CH_2), 26,2 (CH_2) ve 24,1 (CH_2) ppm'de gözlenmiştir. Ester grubunun karbonil karbonu 174,0 ($\text{C}=\text{O}$) ppm'de, metil karbonları ise 51,5 ppm (CH_3)'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 3.31. 3,5-Di(5-metoksikarbonilpentiloksi)benzaldehit (**66**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

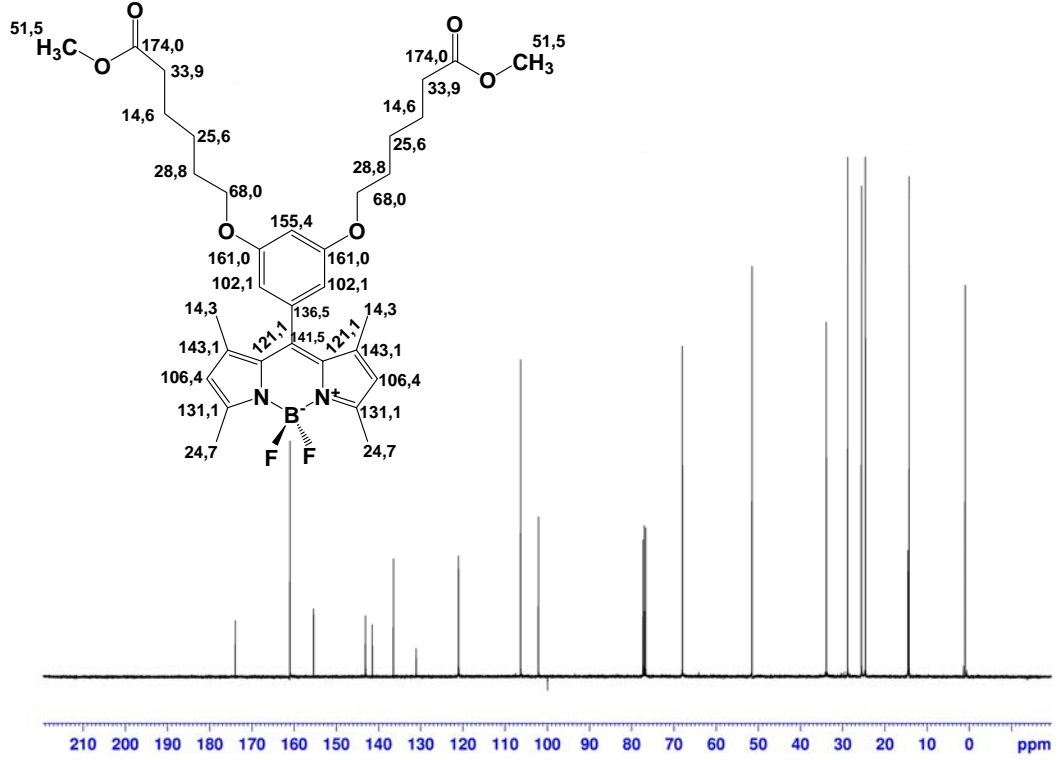
3.15. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**67**) Sentezi İle İlgili Bulgular

66 bileşiği ile 2,4-dimetilpirolün (**48**) reaksiyonu sonucu meydana gelen BODIPY **67** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.32), BODIPY iskeletinin 2 ve 6 pozisyonlarındaki protonların 6,00 (s, 2H, CH) ppm'de, C1-C7 ve C3-C5 pozisyonlarındaki metil protonlarının ise sırası ile 1,57 (s, 6H, CH_3) ve 2,57 (s, 6H, CH_3) ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. BODIPY iskeletinine 8 pozisyonundan substitüe fenil halkası protonları ise sırası ile 6,44 (s, 2H, Ar-H) ve 6,53 (s, 1H, Ar-H) ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki alkil zincirine ait CH_2 protonları sırası ile 3,94 (t, 4H, $J=6,4\text{Hz}$), 2,37 (t, 4H, $J=7,4\text{Hz}$), 1,84-1,77 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 4H) ve 1,52-1,48 (m, 4H) ppm de rezonansa gelirken, metil ester grubundaki metil protonları 3,69 ppm de rezonans olmuştur.



Şekil 3.32. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**67**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

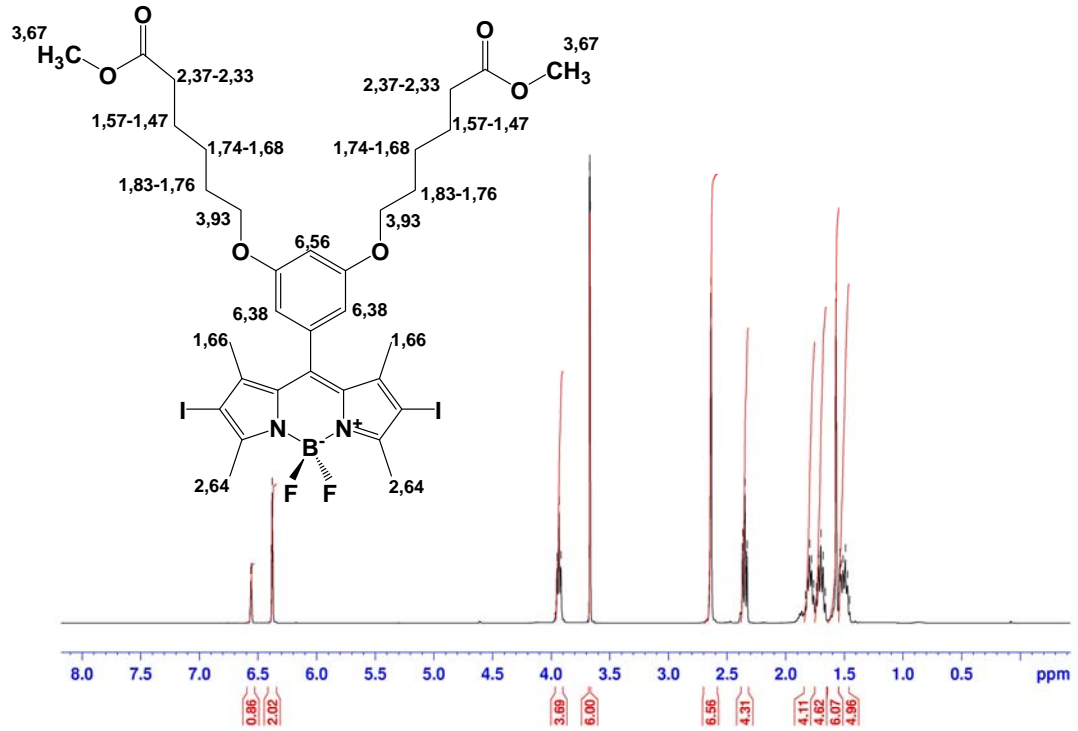
BODIPY- **67** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.33), BODIPY iskeletine ait karbonların 143,1 (C_{ipso}), 141,5 (C_{ipso}), 131,1 (C_{ipso}), 121,1 (C_{ipso}), ve 106,4 (CH) ppm'de rezonansa geldiği gözlenmektedir. BODIPY iskeletine bağlı metil karbonları ise sırası ile 24,7 (CH_3) ve 14,3 (CH_3) ppm'de rezonansa gelirken, BODIPY iskeletinin 8 pozisyonundan süstitüe olmuş fenil halkası karbonları ise sırası ile 161,0 (Ar- C_{ipso}), 155,4 (Ar-CH), 136,5 (Ar- C_{ipso}), 102,1 (Ar-CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasına 3 ve 5 pozisyonlarından substitüe olmuş alkil zinciri CH_2 karbonları ise sırası ile 68,0, 33,9, 28,8, 25,6 ve 14,6 ppm'de rezonans olmuşlardır. Ester grubu karbonil karbonu 174,0 ($\text{C}=\text{O}$) ppm'de, metil karbonları ise 51,5 (CH_3) ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.33. 1,3,5,7-Tetrametil-8-[3,5-di-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**67**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

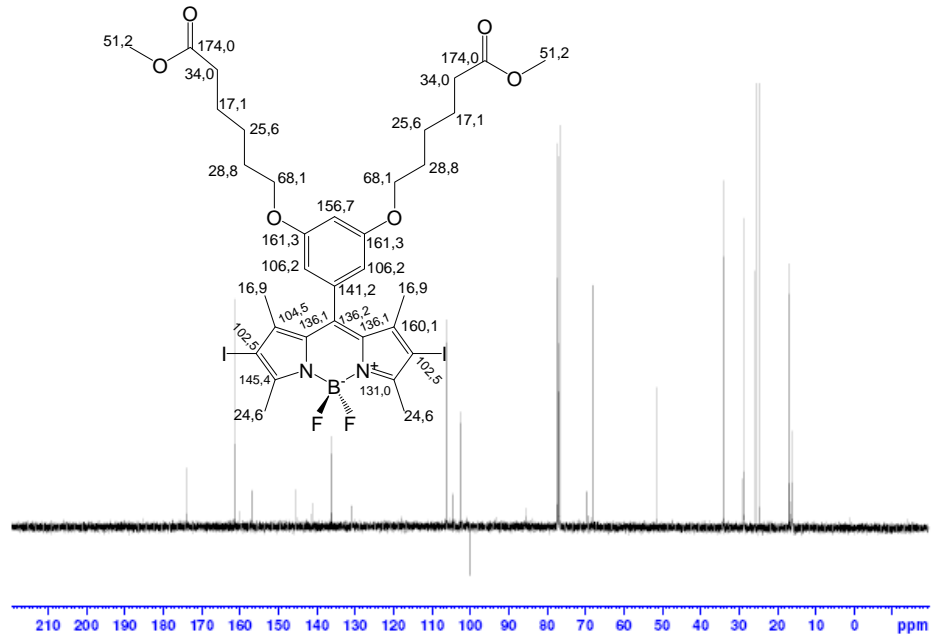
3.16. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diyodo-8-[3,5-di-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**68**) Sentezi İle İlgili Bulgular

BODIPY- **67** bileşiği 2 ve 6 pozisyonlarından iyotlandırılarak BODIPY- **68** bileşiği elde edilmiştir. BODIPY- **68** bileşiğinin Şekil 3.34 deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, BODIPY- **67** bileşiğinde 6,00 ppm'de gözlenen pik kaybolmuştur. BODIPY iskeletine bağlı metil protonları 2,64 (s, 6H, CH_3) ve 1,66 (s, 6H, CH_3) ppm'de rezonans olurken, BODIPY iskeletinin 8 pozisyonuna bağlı fenil halkası protonları sırası ile 6,56 (s, 1H, Ar-H) ve 6,38 (s, 2H, Ar-H) ppm'de rezonans olmuşlardır. Fenil halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki alkil zinciri protonları ise 3,93 (t, 4H, $J=6,4$ Hz, CH_2), 2,37-2,33 (m, 4H, CH_2), 1,83-1,76 (m, 4H, CH_2), 1,74-1,68 (m, 4H, CH_2) ve 1,57-1,47 (m, 4H, CH_2) ppm'de rezonansa gelirken, metil ester grubundaki metil protonları da 3,67 (s, 6H, CH_3) ppm'de rezonansa gelmişlerdir.



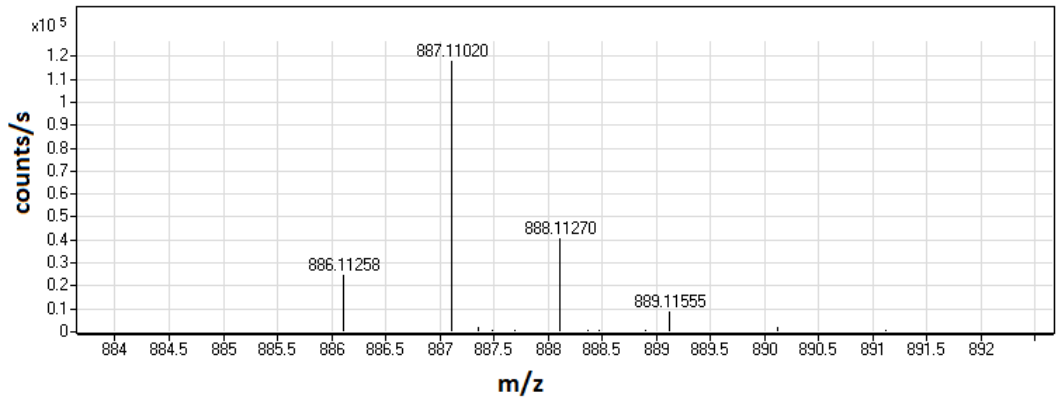
Şekil 3.34. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**68**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

BODIPY-**68** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.35), BODIPY iskeletine ait karbonlar sırası ile 160,1 (C_{ipso}), 145,4 (C_{ipso}), 136,2 (C_{ipso}), 136,1 (C_{ipso}), 131,0 (C_{ipso}), 104,5 (C_{ipso}) ve 102,5 (C_{ipso}) ppm'de rezonansa gelmiştir. BODIPY iskeletine bağlı metil karbonları ise sırası ile 24,6 (CH_3) ve 16,9 (CH_3) ppm'de gelmektedir. BODIPY iskeletinin 8 pozisyonundan süstitüe fenil halkası karbonları ise sırası ile 161,3 ($\text{Ar-C}_{\text{ipso}}$), 156,7 (Ar-CH), 141,2 ($\text{Ar-C}_{\text{ipso}}$), 106,2 (Ar-CH) ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenil halkasının 3 ve 5 pozisyonlarından substitute alkil zinciri karbonları ise sırası ile 68,1 (CH_2), 34,0 (CH_2), 28,8 (CH_2), 25,6 (CH_2) ve 17,1 (CH_2) ppm'de gelmiştir. Ester grubu karbonil karbonu 174,0 (C=O) ppm'de ve metil karbonu da 51,2 (CH_3) ppm'de rezonansa gelmektedir.



Şekil3.35. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diyodo-8-[3,5-di-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**68**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz)

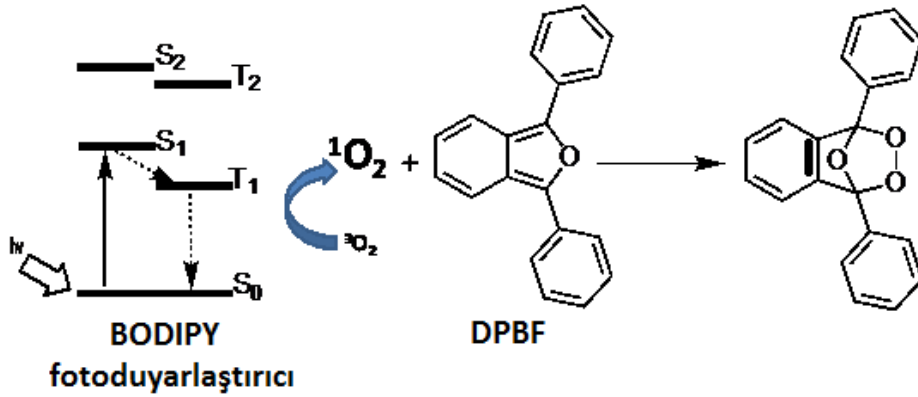
BODIPY- **68** ($\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{BF}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_6$) bileşiğinin Şekil 3.36 deki Kütle Spektrumuna bakıldığında, moleküler iyon pikinin $[\text{M}+\text{Na}]^+$:887,1102 değerinde geldiği görülmüştür. Teorik olarak hesaplandığında $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 887,111 olarak bulunmuştur (Δ : 0.9).



Şekil 3.36. 1,3,5,7-Tetrametil-2,6-diyodo-8-[3,5-di-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**68**) bileşiğinin ESI-HRMS spektrumu

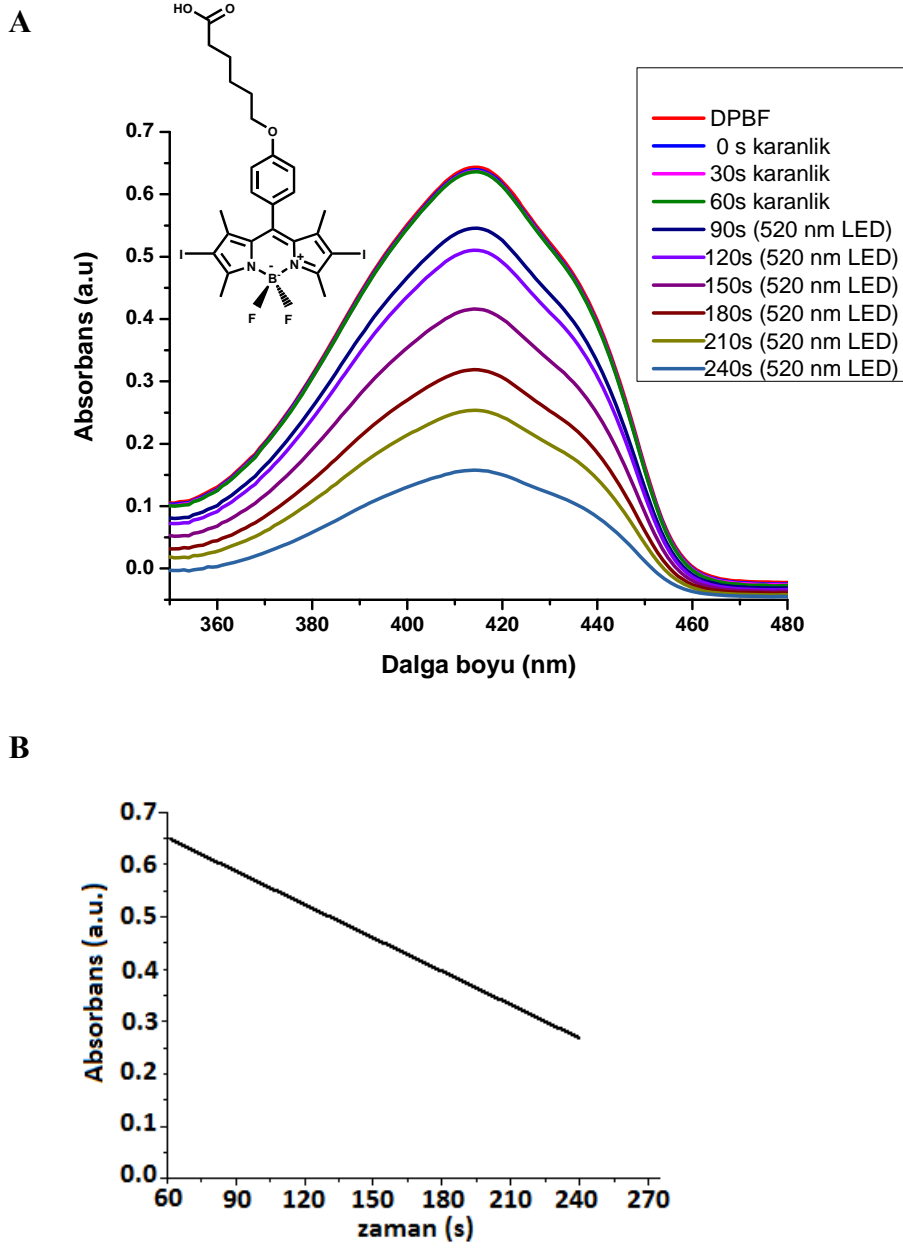
3.17. BODIPY- 53, 54, 56, 61 ve 68 Türevlerinin Singlet Oksijen Deneyi ve Bulguları

DPBF (4,5µl) ve BODIPY (0,5µl) çözeltisi içeren küvet, 10 cm mesafeden her 30 saniyede bir, BODIPY **53**, **56**, **61** ve **68** için 520 nm, BODIPY **54** için ise 610 nm dalga boyuna sahip ışığa tutulmuştur. Bu dalga boylarındaki lambaların seçilmesinin sebebi ise, BODIPY türevlerinin bu dalga boylarında absorpsiyon yapabilmelerinden dolayıdır. Yeşil ışık ile uyarılan BODIPY moleküllerinin enerjisi temel halden (S_0) sistem içi geçiş yaparak daha uzun ömürlü olan triplet hale (T_1) geçer. BODIPY triplet haldeki enerjisini, ortamda bulunan moleküler haldeki oksijene aktararak singlet oksijen üretir (Şekil 3.37). Oluşan bu singlet oksijen ortamda bulunan uzak madde (DPBF) ile *Diels-Alder reaksiyonuna* girerek, DPBF'nin başka bir bileşiğe dönüşmesine sebep olur. Bunun sonucunda DPBF'nin mevcut absorptans değerinde düşme meydana gelir.

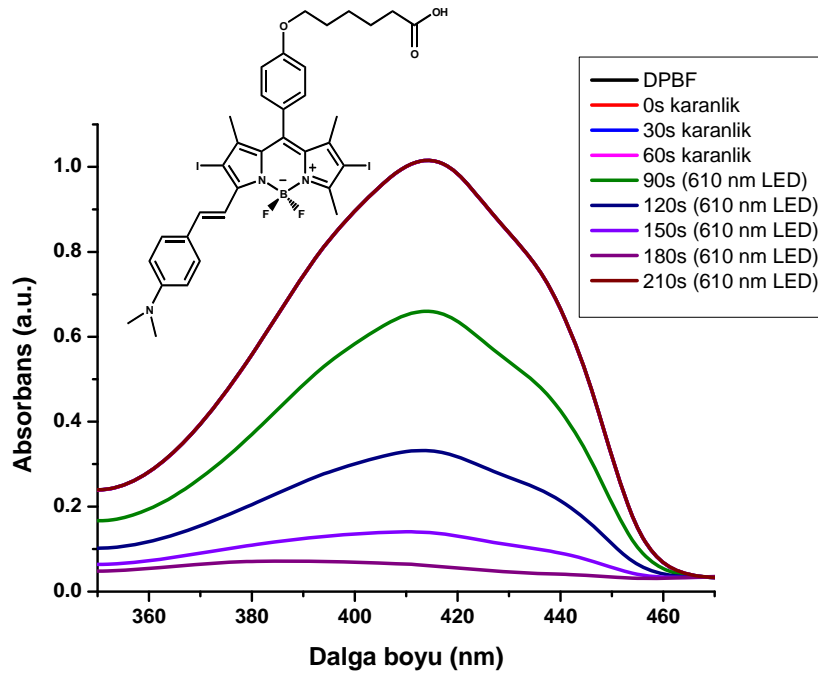
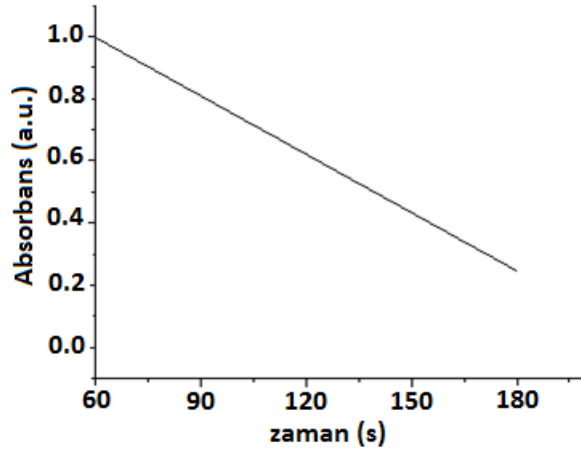


Şekil 3.37. BODIPY fotoduyarlaştırıcısının uyarılması ve meydana gelen singlet oksijenin DPBF ile Diels-Alder Reaksiyonu

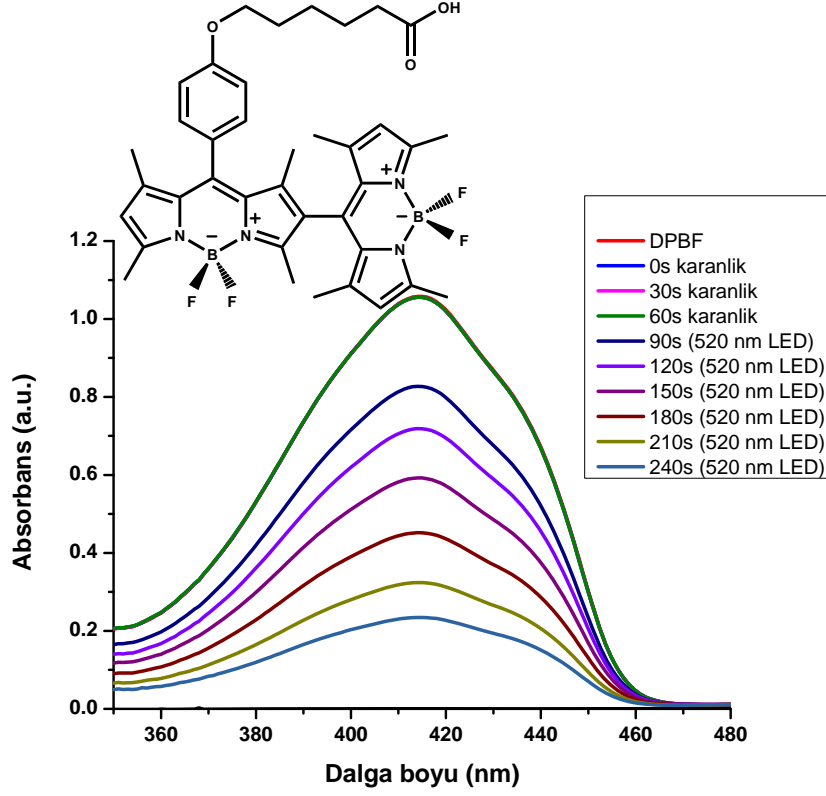
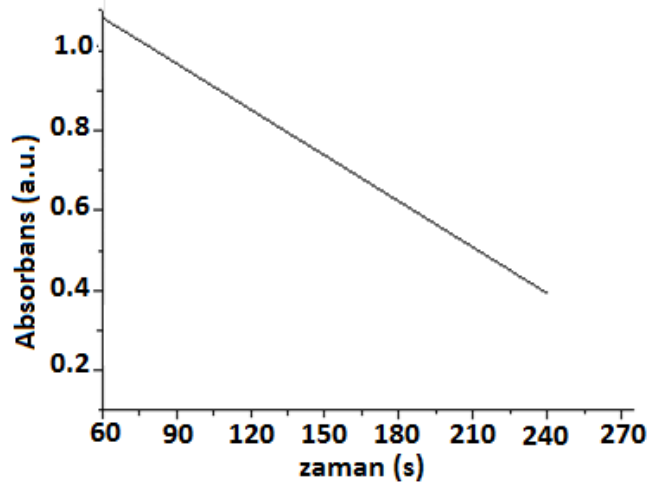
Singlet oksijen deneyi sonucunda elde edilen bulgulara göre DPBF'nin mevcut absorptans değerinde düşmeler kaydedilmiştir. Buna göre, sentezlenen tüm BODIPY türevlerinin etkin bir şekilde singlet oksijen ürettiği tespit edilmiştir (Şekil 3.38-3.42).



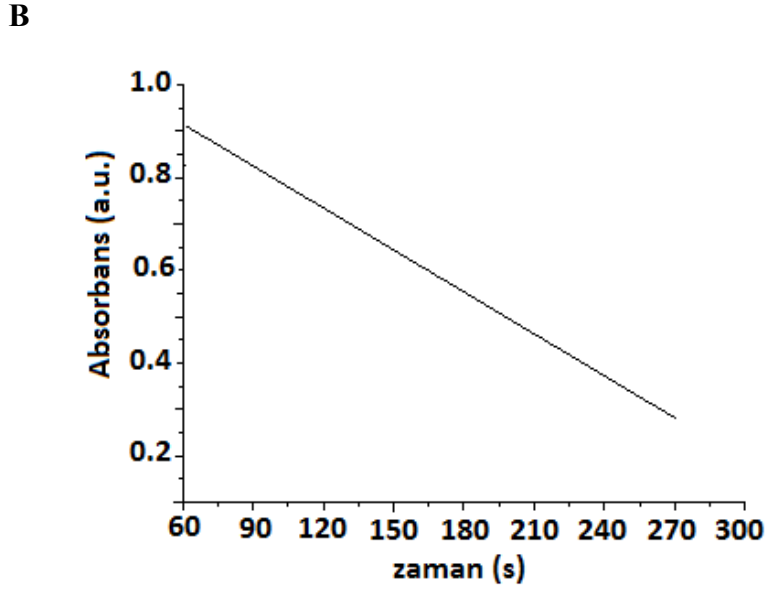
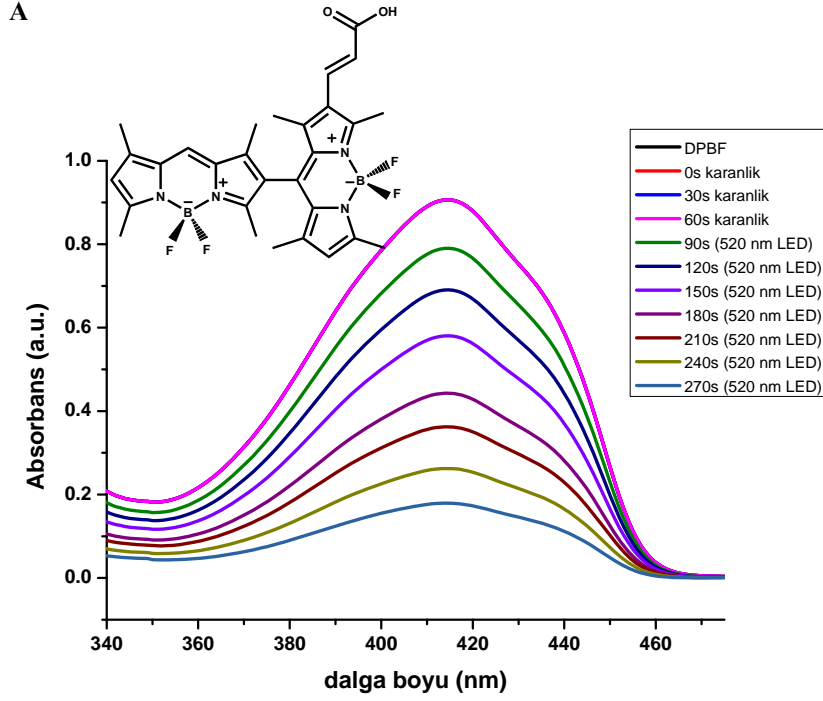
Şekil 3.38. **A:** DCM çözüne içerisinde BODIPY-53 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma. **B:** BODIPY-53 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma.

A**B**

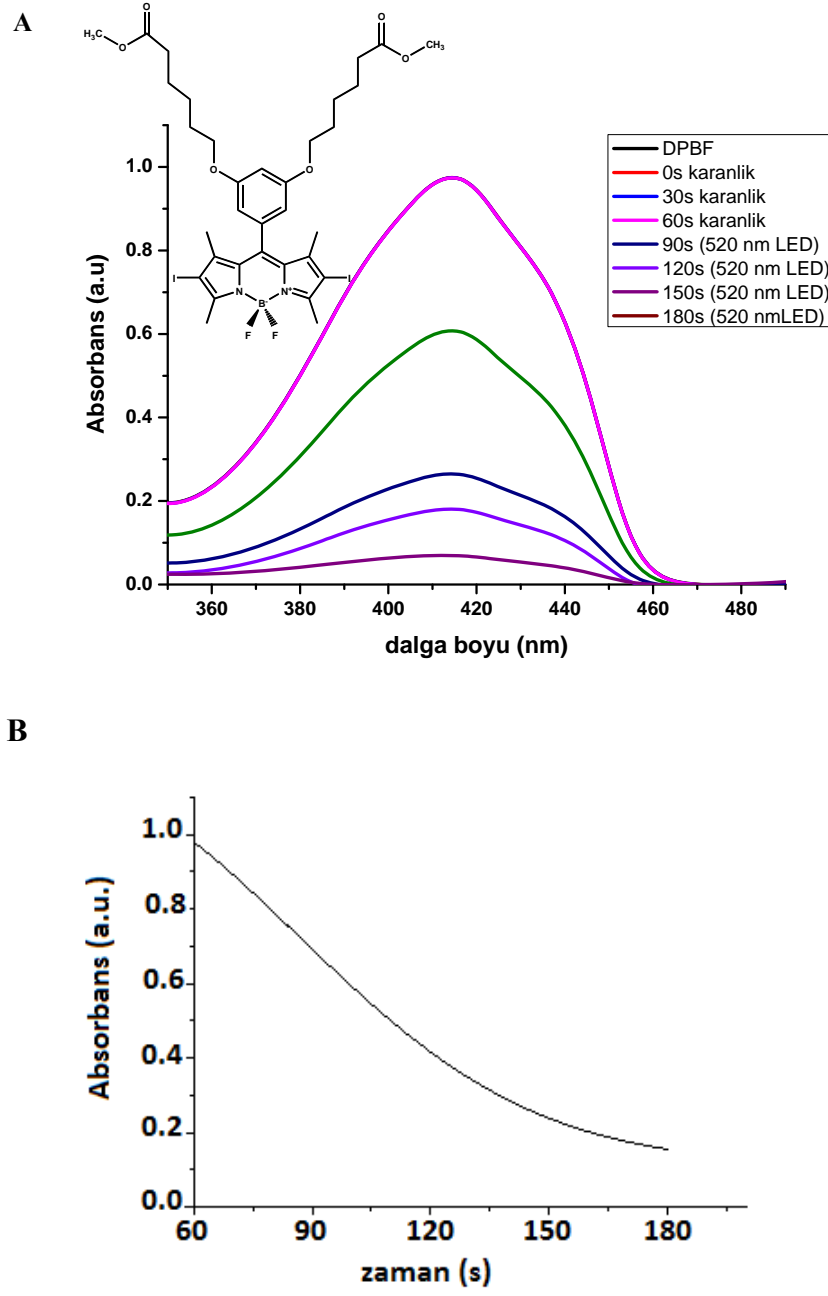
Şekil 3.39. **A:** DCM çözüne içerisinde BODIPY-54 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma. **B:** BODIPY-54 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma.

A**B**

Şekil 3.40. **A:** DCM çözgeni içerisinde BODIPY-56 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma. **B:** BODIPY-56 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma.



Şekil 3.41 **A**: DCM çözgeni içerisinde BODIPY- 61 içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma. **B**: BODIPY- 61 içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma.



Şekil 3.42. **A:** DCM çözgeni içerisinde BODIPY- **68** içeren DPBF çözeltisinin UV-Vis spektrometresindeki absorbansındaki azalma. **B:** BODIPY- **68** içeren DPBF çözeltisinin absorbansının zamana karşı azalma.

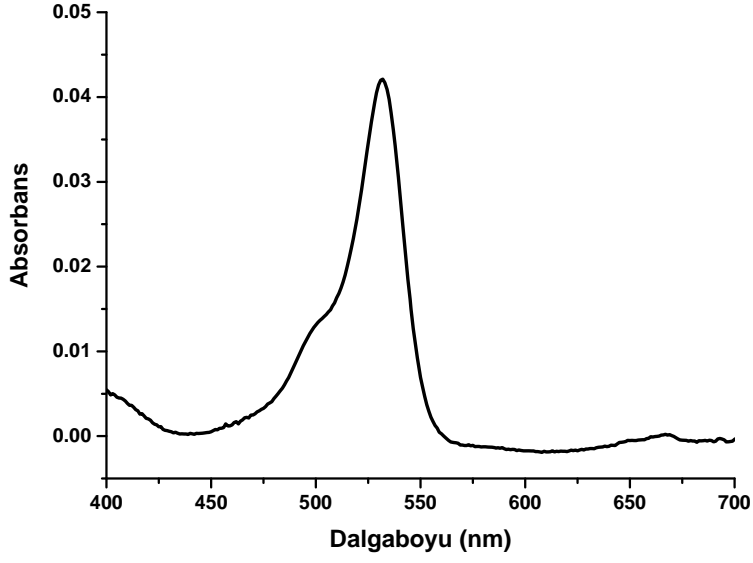
Çizelge 4.1. BODIPY türevlerinin singlet oksijen ölçümlerinde DPBF'nin zamana bağlı olarak birim azalış ve yüzde azalış tablosu

Bileşikler	Birim azalış	Zaman (saniye)	Yüzde (%) azalış miktarı
<i>BODIPY-53</i>	0,47	240	75,8
<i>BODIPY-54</i>	0,89	180	96,7
<i>BODIPY-56</i>	0,77	240	77,0
<i>BODIPY-61</i>	0,73	270	81,1
<i>BODIPY-68</i>	0,81	180	90,0

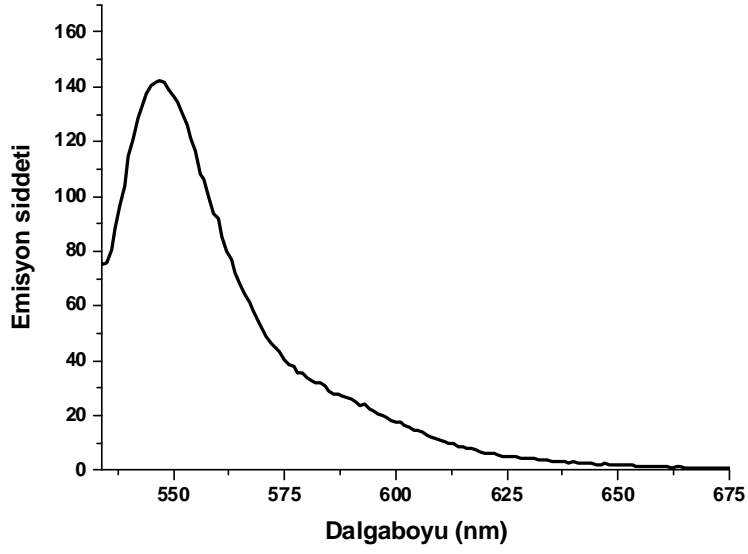
Singlet oksijen ölçümlerinde, DPBF absorbansının zamana karşı azalma grafiklerinin (Şekil 3.38 B- 3.42 B) incelenmesi sonucunda Çizelge 4.1 oluşturulmuştur. Buna göre, örneğin BODIPY-53 bileşiği için Şekil 3.38 B incelendiğinde, DPBF'nin absorbansı, 240 saniye sonunda, 0,62'den 0,15'e düşmüştür. Bunun sonucunda 0,47 birimlik azalma görülmüştür. Yüzde olarak ise 0,62 birimden 0,47'lik bir azalma mevcut ise, BODIPY-53 bileşiği için 240 saniyenin sonunda % 75,8'lik bir azalma değeri bulunur. Diğer türevlerinde Şekil 3.39 B- 3.42 B'nin incelenmesi sonucunda, DPBF'nin yüzde (%) azalış miktarları hesaplanmıştır (Çizelge 4.1).

Sentezlenen BODIPY türevlerinin fotofiziksel özelliklerini incelemek amacıyla, absorpsiyon ve emisyon değeri ölçülmüştür. Rodamin 6G bileşiği referans alınarak, sentezlenen türevlerin floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır. BODIPY fotoduyarlaştırıcılarının absorpsiyon ve emisyon spektrumları aşağıdaki gibidir:

A

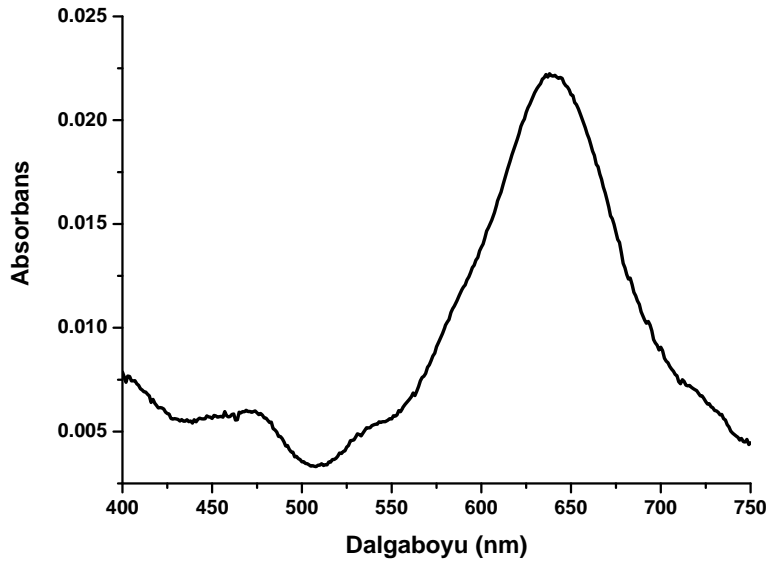


B

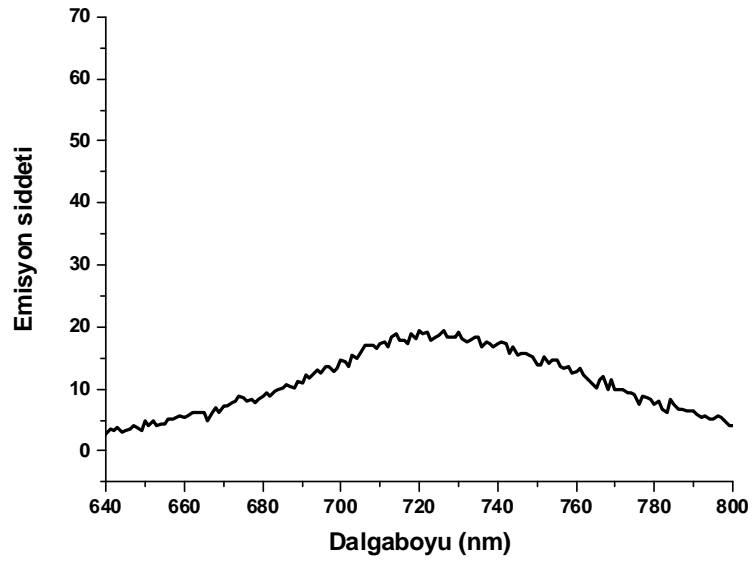


Şekil 3.43. **A:** 1.10^{-6} M BODIPY-53 çözeltisinin absorpsiyon spektrumu, **B:** 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-53'ün emisyon spektrumu.

A

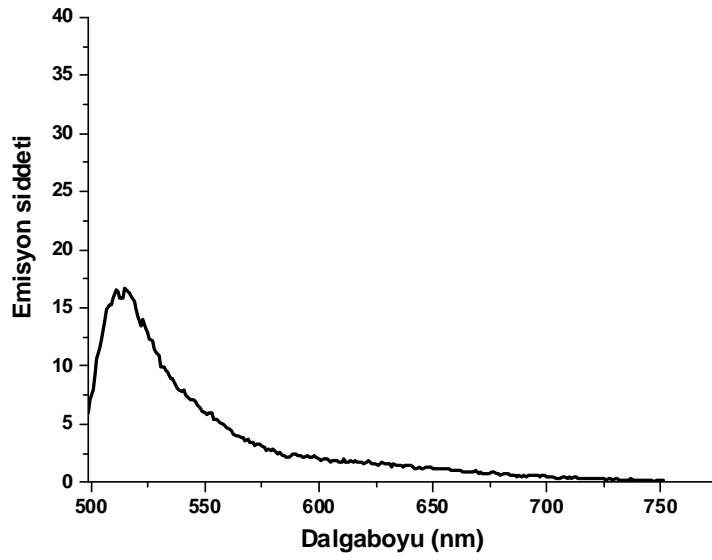
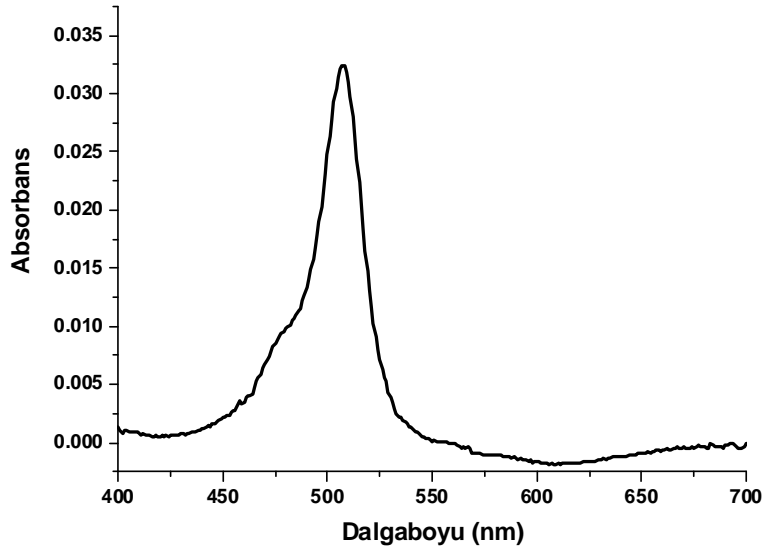


B



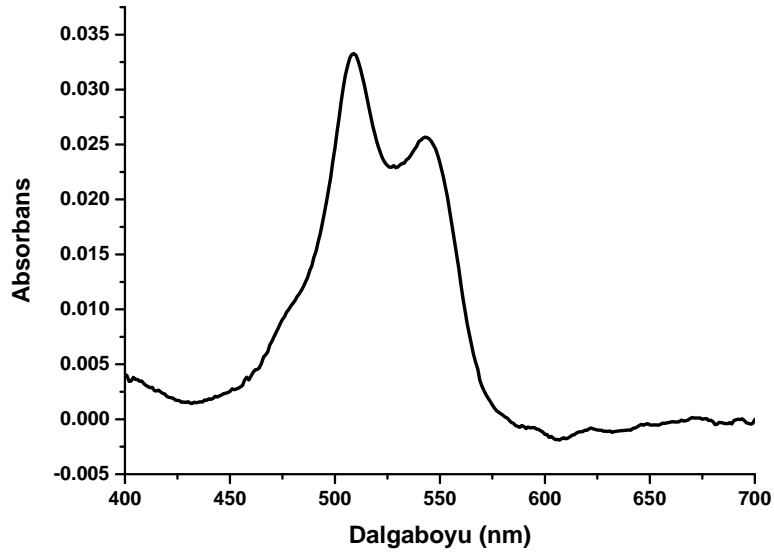
Şekil 3.44. **A**: $1 \cdot 10^{-6}$ M BODIPY-54 çözeltisinin absorpsiyon spektrumu, **B**: 630 nm'den uyarıldığında BODIPY-54'ün emisyon spektrumu.

A

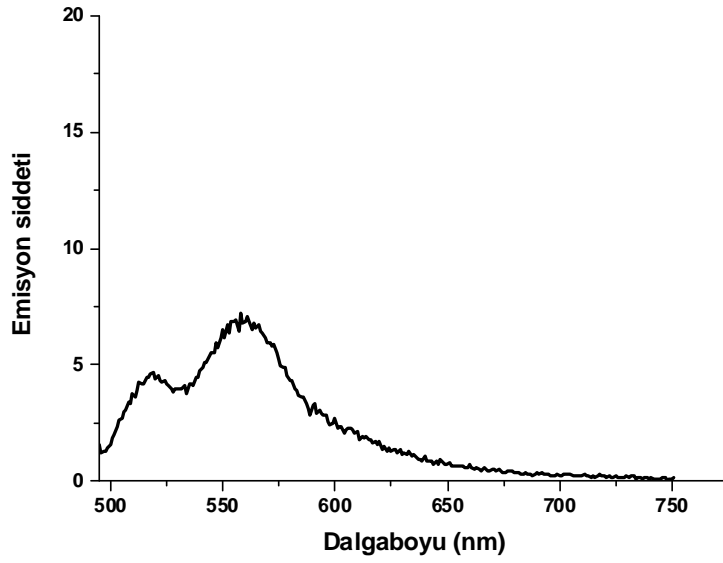


Şekil 3.45. **A**: 1.10^{-6} M BODIPY-56 çözeltisinin absorpsiyon spektrumu, **B**: 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-56'nin emisyon spektrumu.

A

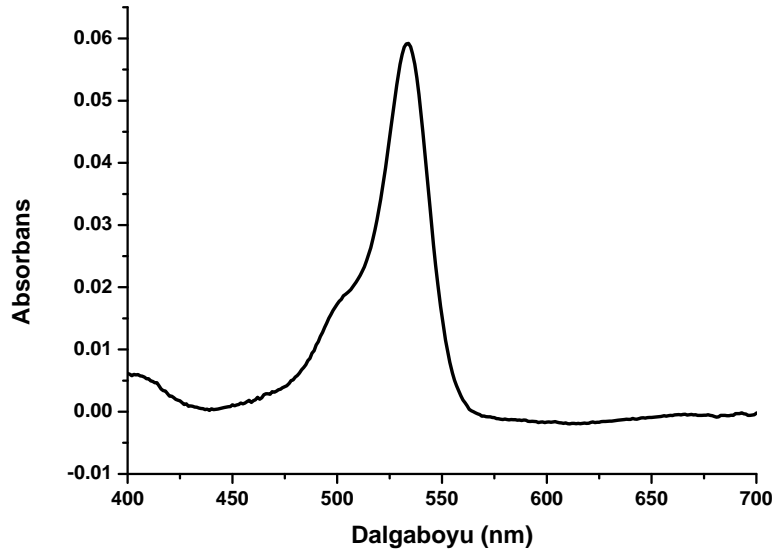


B

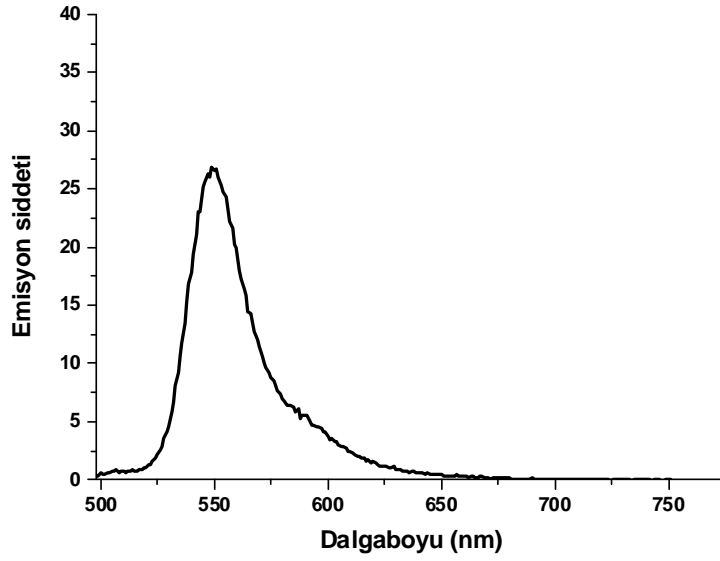


Şekil 3.46. **A**: 1.10^{-6} M BODIPY-61 çözeltisinin absorpsiyon spektrumu, **B**: 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-61'in emisyon spektrumu.

A



B



Şekil 3.47. **A:** 1.10^{-6} M BODIPY-68 çözeltisinin absorpsiyon spektrumu, **B:** 488 nm'den uyarıldığında BODIPY-68'in emisyon spektrumu

Çizelge 4.2. Sentezlenen fotoduyarlaştırıcıların fotofiziksel özellikleri.

Fotoduyarlaştırıcı	λ_{\max}	λ_{emisyon}	C (Molarite)	Absorbans	I	Φ_F
BODIPY-53	532	547	1×10^{-6}	0,042	5470	0,32
BODIPY -54	638	720	1×10^{-6}	0,022	1965	0,24
BODIPY -56	508	515	1×10^{-6}	0,032	1355	0,11
BODIPY -61	509	558	1×10^{-6}	0,033	982	0,08
BODIPY -68	534	549	1×10^{-6}	0,059	1541	0,07
Rodamin 6G	525	549	1×10^{-6}	0,05	17,370	0,95

Yukarıdaki Çizelge 4.2, aşağıda verilen eşitlikteki hesaplamalar sonucu oluşturulmuştur:

$$\Phi = \Phi_R \cdot I / I_R \cdot A_R / A \cdot n^2 / n^2 R$$

Φ_R : Referansın kuantum verimi (Rodamin 6G, su içerisinde Φ_R : 0,95)

I: Emisyon şiddeti altında kalan alanın integrasyon değeri (Şekil 3.44 B-3.48 B'deki grafiklerden hesaplanmıştır)

n: Çözgenin reflaktif indeksi (BODIPY çözeltileri metanolde, Rodamin 6G çözeltisi ise suda hazırlanmıştır)

A: Absorbans (<0,1)

Örneğin; BODIPY-53 bileşiği için Φ değeri aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

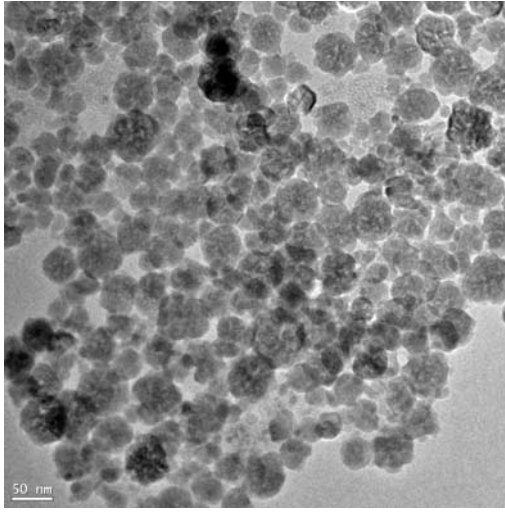
$$\Phi_{\text{BOD 53}} = 0,95 \cdot 5470 / 17.370 \cdot 0,05 / 0,042 \cdot (1,328)^2 / (1,333)^2 = 0,32$$

Diğer BODIPY türevleri için, Φ değeri, çizelge 4.2'deki değerler, eşitlikte yerlerine konularak hesaplanmıştır.

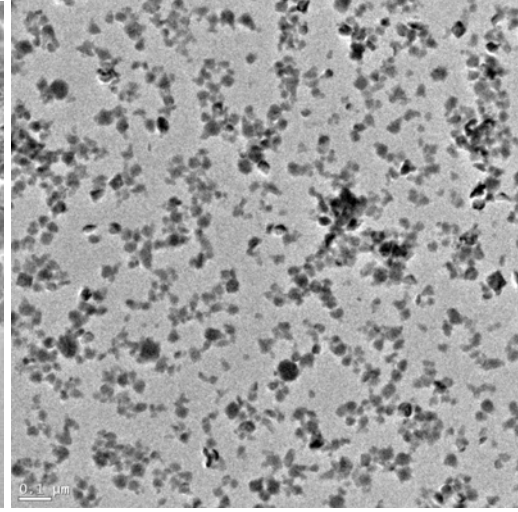
3.18. PEI kaplı NaYF₄:Yb⁺³, Er⁺³/Ce⁺³ YDNP'lerin Sentezi ile Bulgular

YDNP'lerin sentez yöntemleri Çizelge 2.1'de özetlenmiştir. Bu verilerden elde edilen TEM ve XRD bulgularına göre, etilen glikol (EG) içerisinde yapılan 1, 2 ve 3 no'lu deneyler sonucunda boyutları sırasıyla 40, 22 ve 120 nm arasında olan kübik nanopartiküller sentezlendi (Şekil 3.49 ve Şekil 3.50).

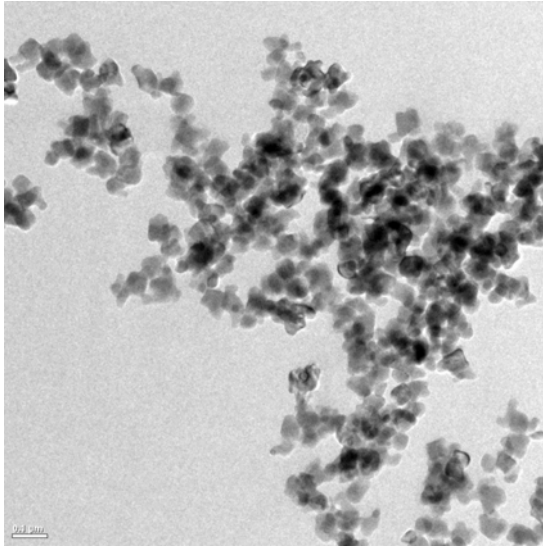
Deney-1



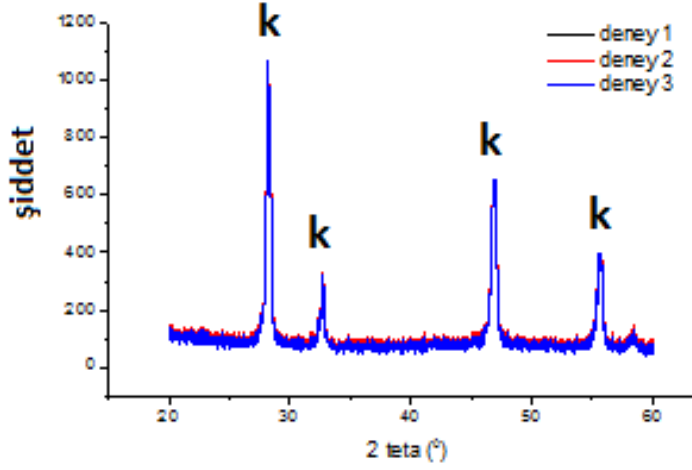
Deney-2



Deney-3



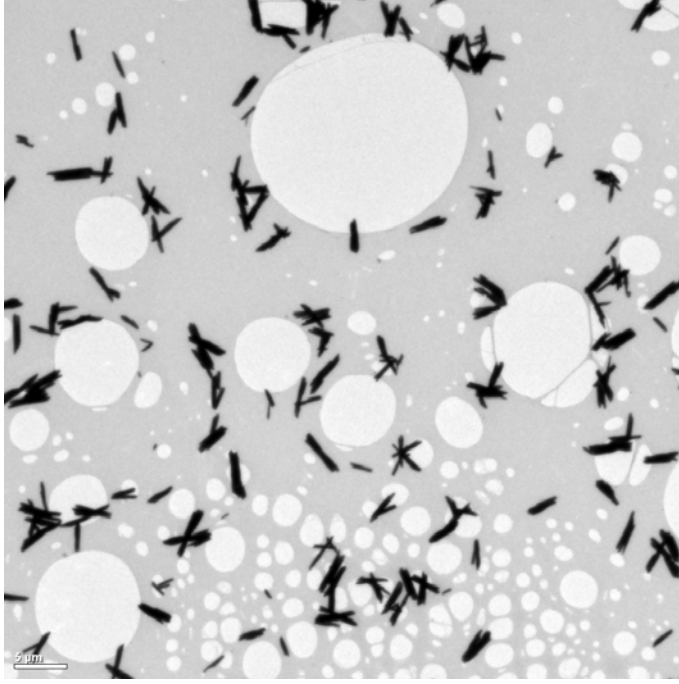
Şekil 3.48. Deney 1, 2 ve 3'den elde edilen NaYF₄:Yb⁺³, Er⁺³ YDNP'lerin TEM görüntüleri



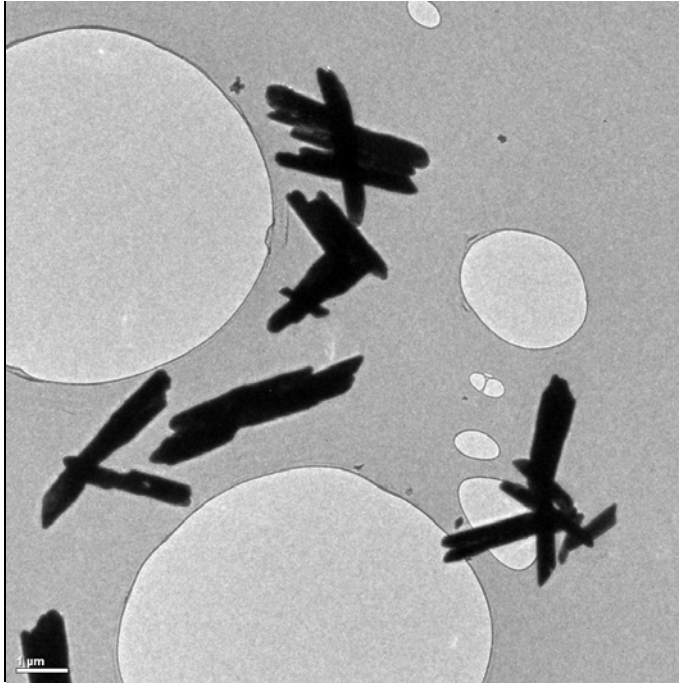
Şekil 3.49. Deney 1, 2 ve 3' den elde edilen NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ YDNP'lerin XRD spektrumu (k:kübik fazın pikleri)

Kübik fazlı nanopartiküllerin ışımasının çok zayıf olması ve ışıması güçlü olan hekzagonal fazda nanopartiküllerin sentezlenmek istenmesi sebebiyle, çözgen sistemi değiştirildi. Etanol-su varlığında, otoklav içerisinde solvotermal yöntemle NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ nanopartikülleri sentezlendi. 4 nolu deneyde 96 saat, 5 nolu deneyde ise 2 saat tepkime süresi olmasına rağmen her iki yöntemde de yaklaşık 5 mikron boyutunda sadece hekzagonal fazda yapılar elde edildi (Şekil 3.51, Şekil 3.52). Sonuç olarak çözgen sisteminin etanol-su olarak değiştirilmesi ile istenen hekzagonal fazda nanopartiküller elde edilmiş oldu. Ancak partikül boyutunun küçültülmesi gerekmektedir.

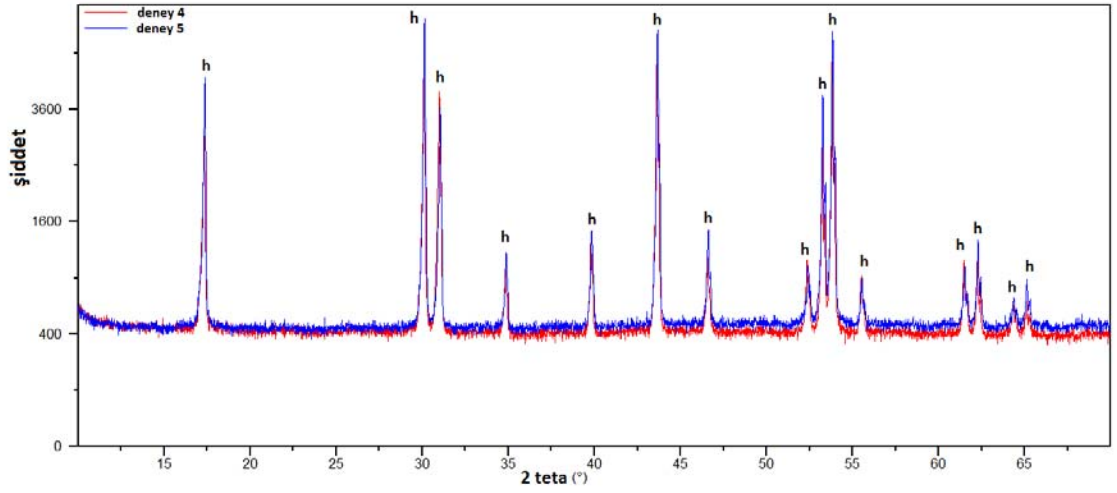
Deney-4



Deney-5



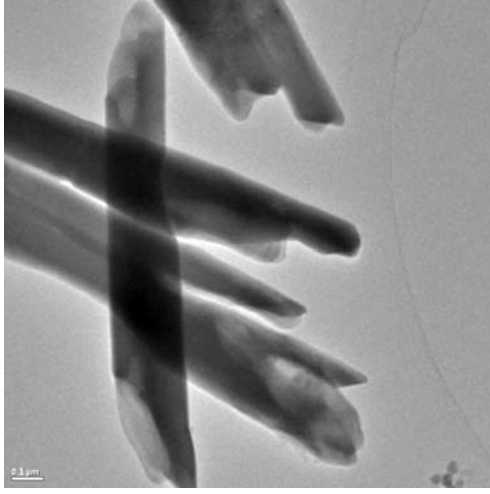
Şekil 3.50. Deney 4 ve 5'ten elde edilen NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ YDNP'lerin TEM görüntüleri



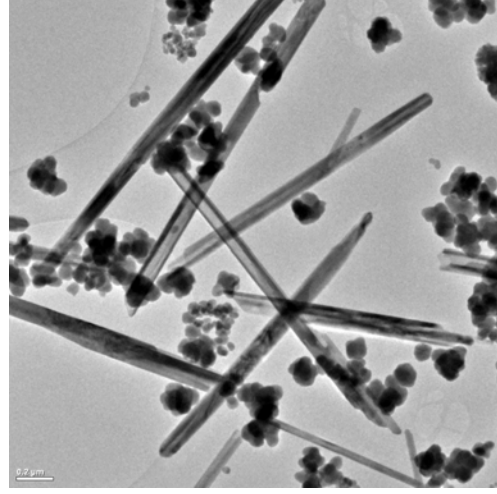
Şekil 3.51. Deney 4 ve 5’ den elde edilen NaYF₄:Yb⁺³, Er⁺³ YDNP’lerin XRD spektrumu (h: hekzagonal fazın pikleri)

Çizelge 2.1’deki 6, 7, 8 ve 9 nolu deneylerde, NaYF₄:Yb⁺³, Er⁺³ nanopartiküllerine %3 mmol’lük Ce⁺³ iyonu katkılanması, %5’lik PEI çözeltisinden 5 mL kullanılması ve etanolün 6 ve 7. deneyler için 15 mL ile 8 ve 9. deneyler için 30’ar mililitrelerde sırasıyla 2’şer (6, 7. deney) ve 1’er saat tutulması (8, 9.deney) sonucunda yaklaşık 1,5 mikron boyutunda hekzagonal nanopartiküller ile 25-30 nm arasında kübik nanopartiküller elde edildi (Şekil 3.53, Şekil 3.54).

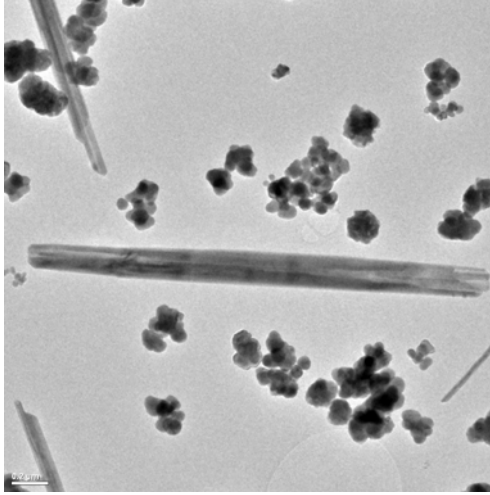
Deney-6



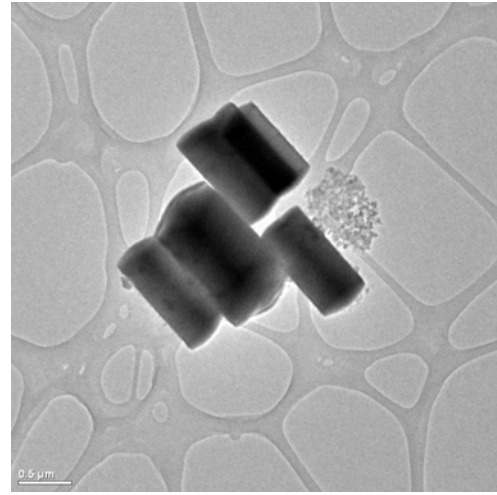
Deney-7



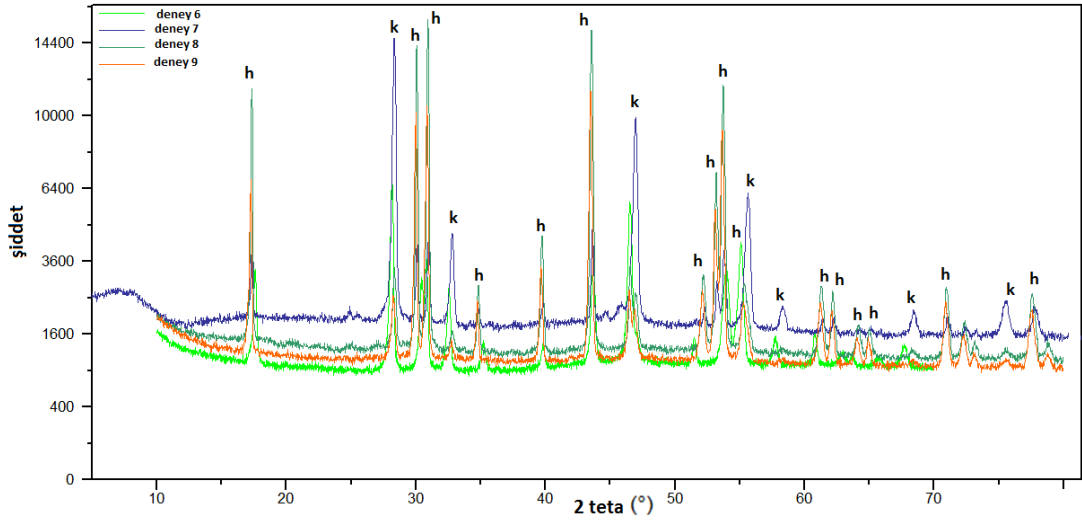
Deney-8



Deney-9



Şekil 3.52. Deney 6, 7, 8 ve 9'dan elde edilen NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ YDNP'lerin TEM görüntüleri

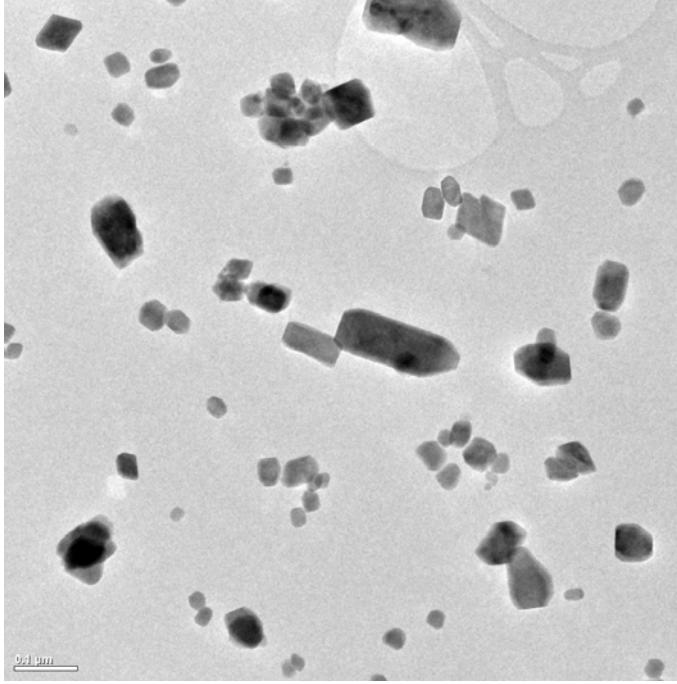


Şekil 3.53. Deney 6, 7, 8 ve 9'dan elde edilen $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, Er^{+3} YDNP'lerin XRD spektrumu (k: kübik faz, h:hekzagonal faz pikleri)

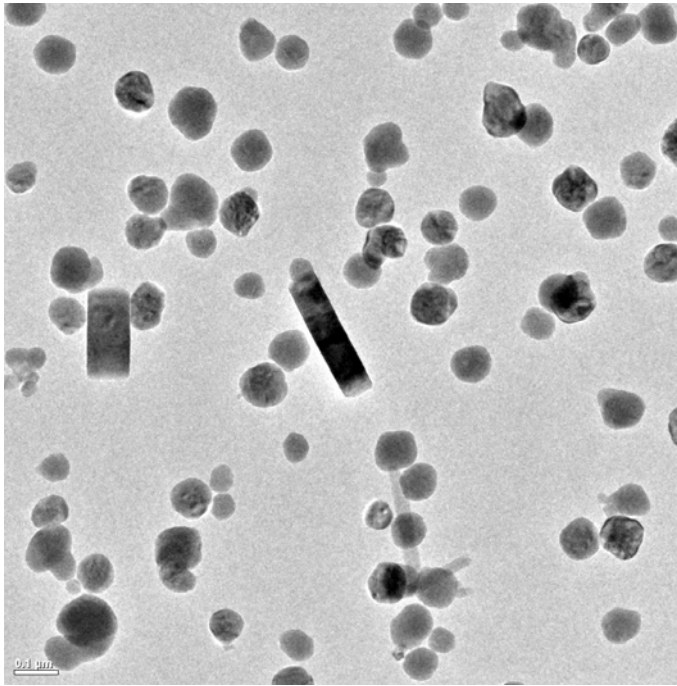
Çizelge 2.1'deki 10 no'lu deneyde %5'lik PEI çözeltisinden 10 mL alınması (PEI miktarının artması) ve 10 mL etanol kullanılması ile hekzagonal fazın boyutları yaklaşık 100 nm'ye düşürülmeye başlandı (Şekil 3.55, Şekil 3.56). Sonrasında 11 no'lu deney ile %5'lik PEI çözeltisinden 10 mL alınması (PEI miktarının artması) ve etanol miktarının artması ile (30 mL) hekzagonal fazdaki partikül boyutunda (70-90 nm) daha da düşme gözlemlendi.

Buradan çıkarılacak sonuç, yüzeyi PEI kaplı hekzagonal fazda YDNP'leri sentezlerken, belirli oranda Ce^{+3} katkılındıkça, PEI miktarı arttırıldıkça ve kullanılan çözen (etanol) miktarı arttırıldıkça hekzagonal fazdaki nanopartiküllerin boyutları giderek düşmektedir.

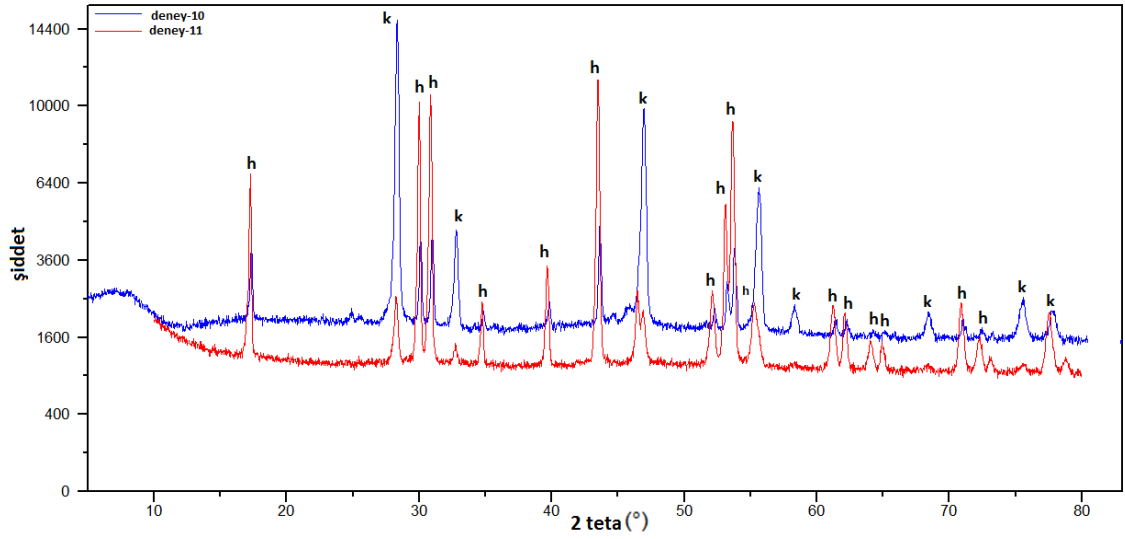
Deney-10



Deney-11



Şekil 3.54. Deney 10 ve 11'den elde edilen NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ YDNP'lerin TEM görüntüleri

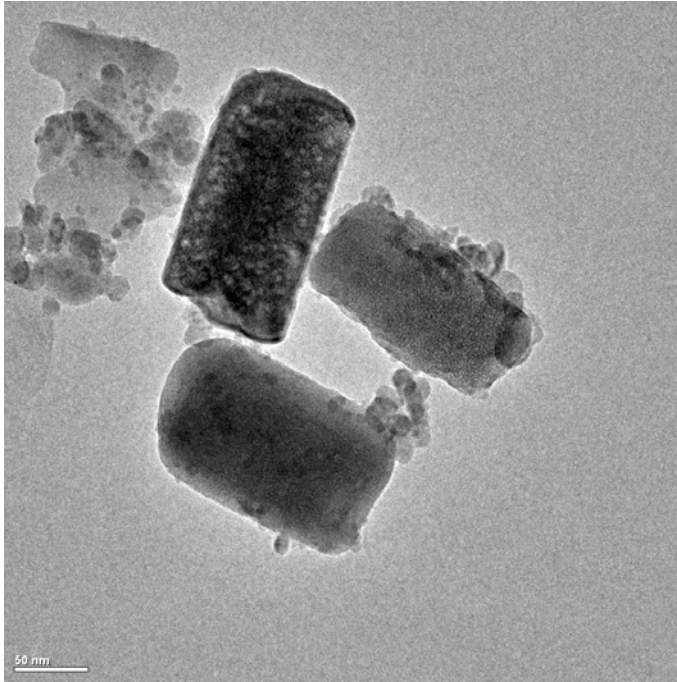
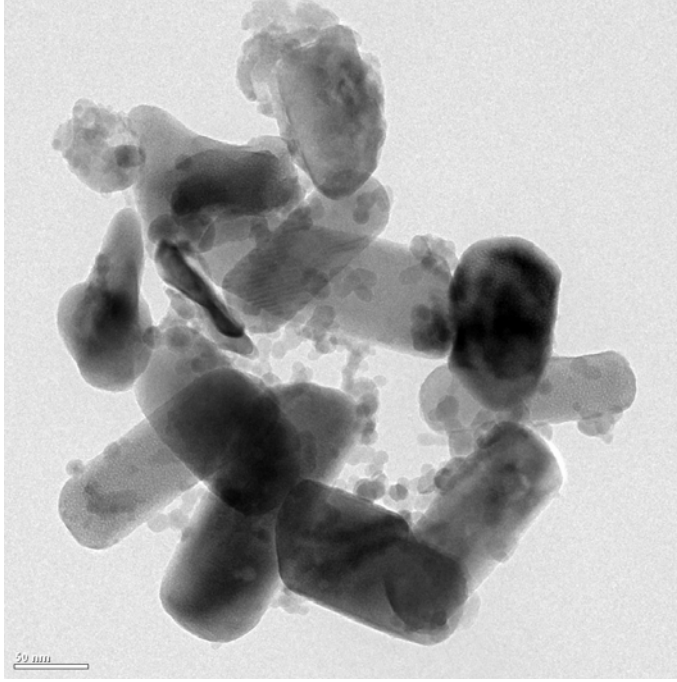


Şekil 3.55. Deney 10 ve 11'den elde edilen $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, Er^{+3} YDNP'lerin XRD spektrumu (k: kübik faz, h:hekzagonal faz pikleri)

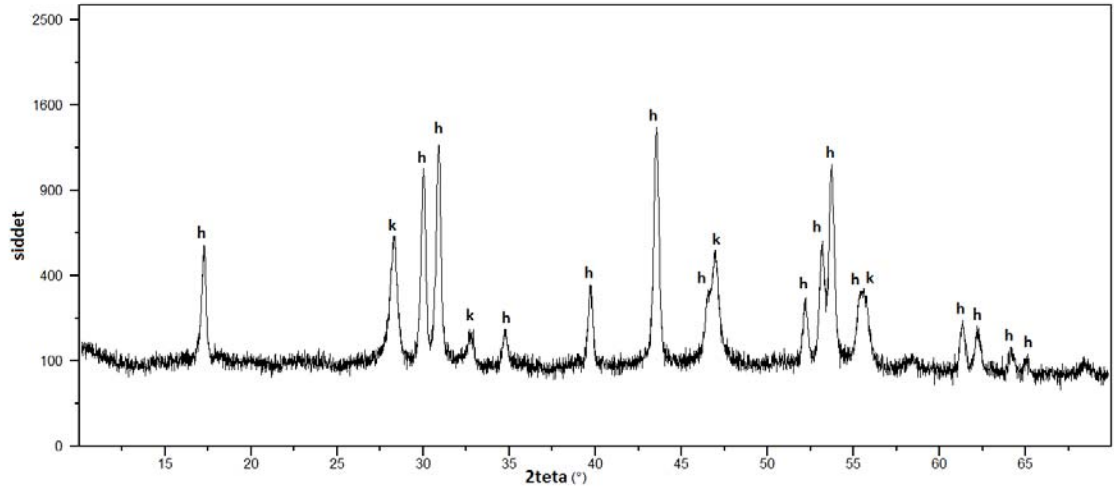
En uygun yöntem olarak, Çizelge 2.1'deki 12 no'lu deneyde %5'lik PEI çözeltisinden 20 mL alınması ve etanol hacminin 50 mL'ye çıkarılması ile yaklaşık 60 nm'de hekzagonal fazda ve 30 nm'de kübik fazda nanopartiküller elde edildi. Bu şartlarda partikül boyutu hekzagonal faz için istenilen değerler arasında olduğundan BODIPY türevlerinin bağlanacağı nanopartiküller 12 nolu deneysel yöntemle sentezlenmişlerdir. Kübik fazdan hekzagonal faza geçişi kolaylaştıran ve partikül boyutunu düşüren Ce^{+3} iyonu rolünü tam olarak seyreltik reaksiyon şartları altında gösterebilmektedir.

Çizelge 2.1'deki 13 nolu deneyde ise oleik asit-sıvı parafin içerisinde 280°C 'de geri soğutucu altında yaklaşık 75-100 nm arasında hekzagonal fazda ve yaklaşık 15-20 nm kübik fazda $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, Er^{+3} YDNP'ler sentezlendi (Şekil 3.57, Şekil 3.58).

Deney 13



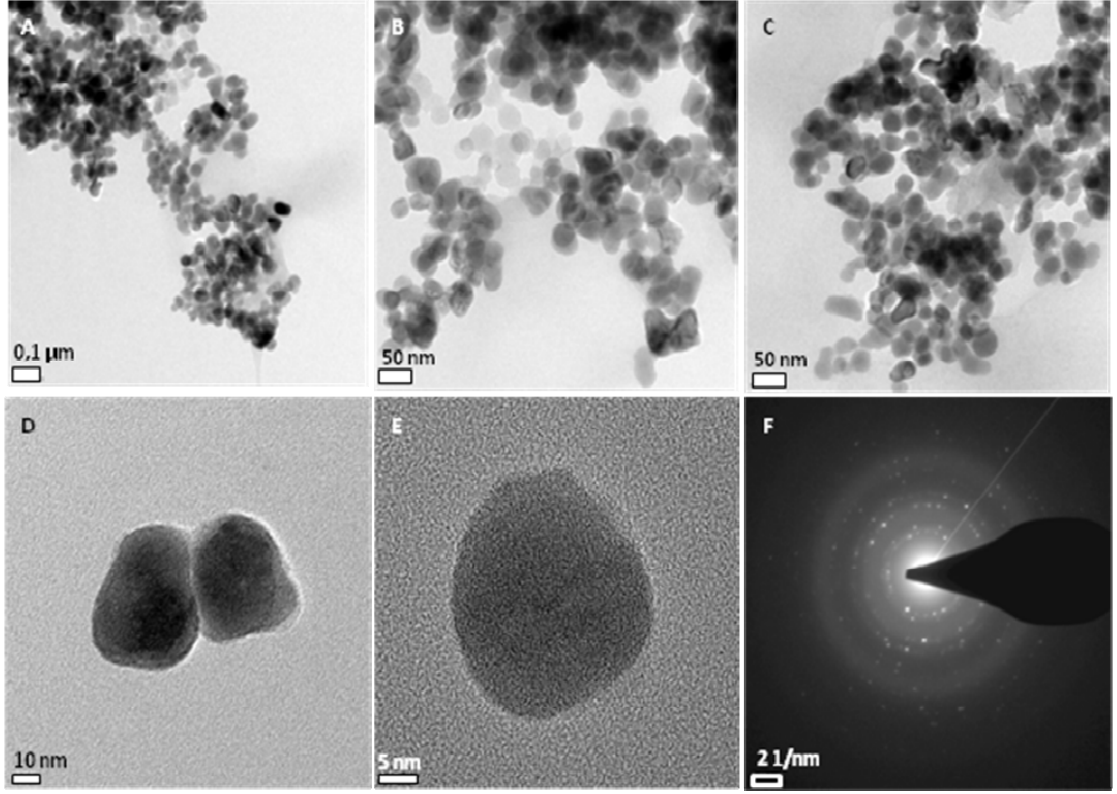
Şekil 3.56. Deney 13'den elde edilen NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ YDNP'lerin TEM görüntüleri



Şekil 3.57. Deney 13'den elde edilen $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}$ YDNP'lerin XRD spektrumu

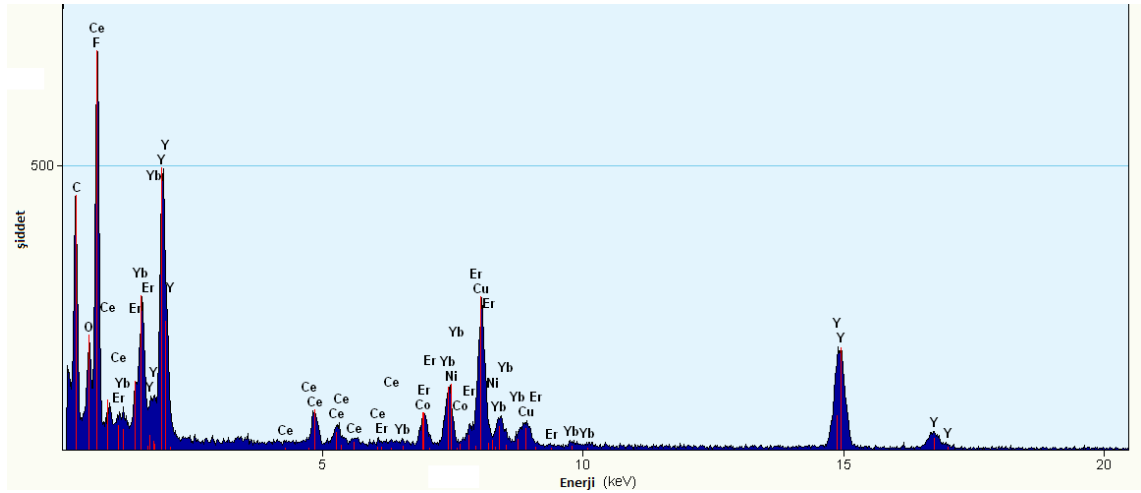
Fakat sentezlenen nanopartiküllerin sıvı parafinden gelen kirlilikten dolayı tam saflaştırılamaması ve yüksek sıcaklıkta çalışılması (280°C) riskli olacağından bu yöntem tercih edilmemiştir. Bir diğer neden ise, solvotermal yöntemle sentezlenen nanopartiküller tek basamakta reaksiyon içerisinde kendiliğinden PEI ile kaplanabilmektedir. Fakat 13 nolu deneysel yöntem için böyle bir durum söz konusu değildir.

BODIPY türevlerinin bağlanacağı nanopartikül, sentez yöntemi olarak belirlenen 12 nolu yöntemle göre çoğaltılmış ve TEM, EDAX, XRD, XPS, FTIR yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Şekil 3.59'daki PEI kaplı $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin TEM fotoğrafları incelendiğinde, A, B ve C fotoğrafları nanopartiküllerin uzaktan görünümünü gösterirken, D ve E görüntüleri nanopartiküllerin daha yakın görüntüleridir. Sentezlenen PEI kaplı $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin TEM fotoğraflarının skala barları incelendiğinde, ortalama 35-40 nm arasında partikül boyutuna sahip oldukları görülmektedir. F görüntüsü ise TEM kırınım paternini vermektedir. Dairesel alanlarda bulunan parlak noktalar kristalin koordinatlarını vermektedir. Bu görüntüden nanopartikülün kristal yapıya sahip olduğu anlaşılmaktadır.



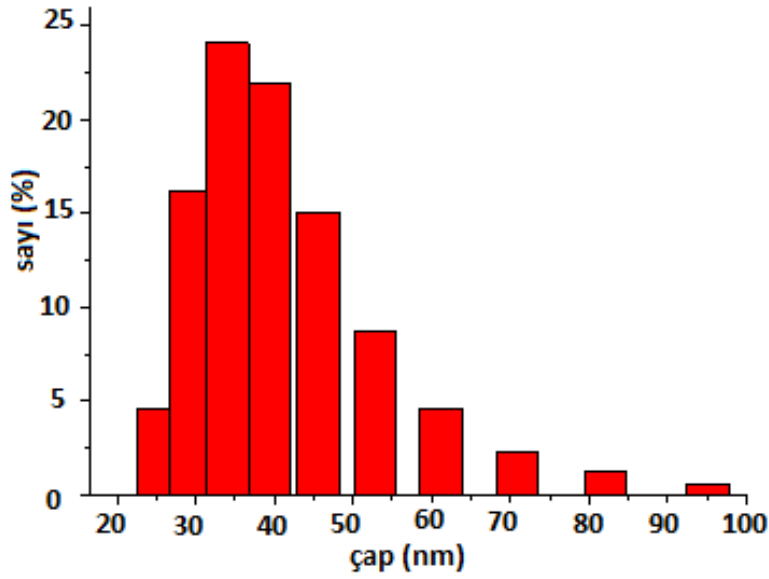
Şekil 3.58. Deney 12'den elde edilen PEI kaplı $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin TEM fotoğrafları

TEM görüntülemesi yapılırken seçilen herhangi bir nanopartikül üzerinden EDAX (Enerji ayırıcı X-ray analizi) alınmıştır (Şekil 3.60). Bu analiz nanopartikül içerisinde bulunan elementleri kalitatif/kantitatif olarak verebilmektedir. Y, Yb, Er ve Ce elementlerinin EDAX analizi sonucunda YDNP içerisine katkılandıkları kanıtlanmıştır.



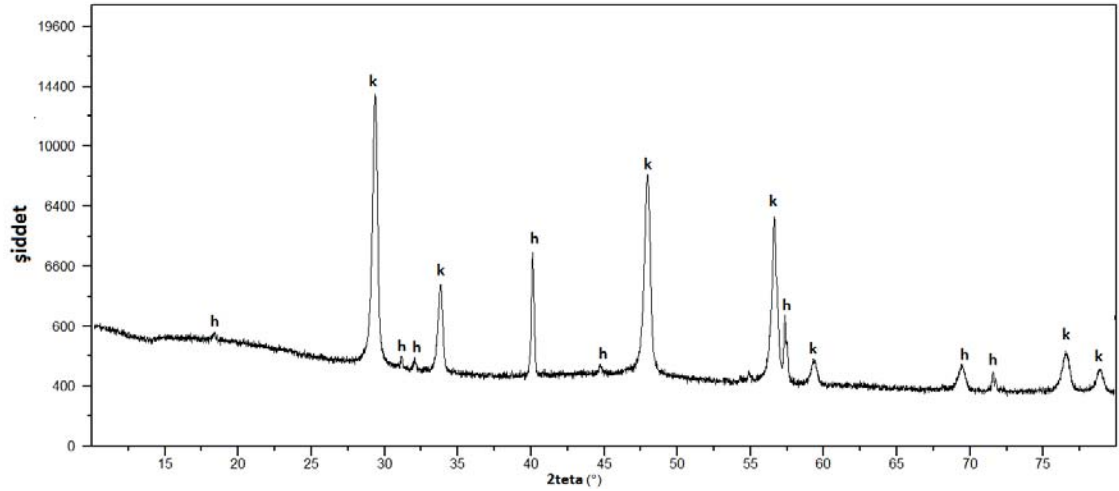
Şekil 3.59. TEM üzerinden PEI kaplı $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{+3}$, $\text{Er}^{+3}/\text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin EDAX'ı

Elde edilen YDNP'lerin partikül boyutunu belirlemede yararlanılan bir diğer yöntem ise DLS (Dinamik Işık Saçılması)'dır. Burada küvet içerisindeki 1mg YDNP, 1 mL metanol içerisinde dispers edilerek, küvet cihaza yerleştirilip, ölçüm alınmış ve partikül boyutu belirlenmiştir. Buna göre çözelti içerisinde 25-95 nm partikül boyut dağılımı mevcuttur. Fakat yüzdece en fazla 35 ve 40 nm arasında partiküller bulunmaktadır (Şekil 3.61).



Şekil 3.60. NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ nanopartiküllerinin partikül çapına (nm) karşı sayı değerli dağılımı

YDNP'lerin kristal fazını belirlemek için XRD (X-ray Kırınım) analizi yapılmıştır. XRD analizine göre, sentezlenen NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ içerikli YDNP'lerin yapısı hem hekzagonal hem de kübik faz olarak bulunmaktadır. (Şekil 3.62).



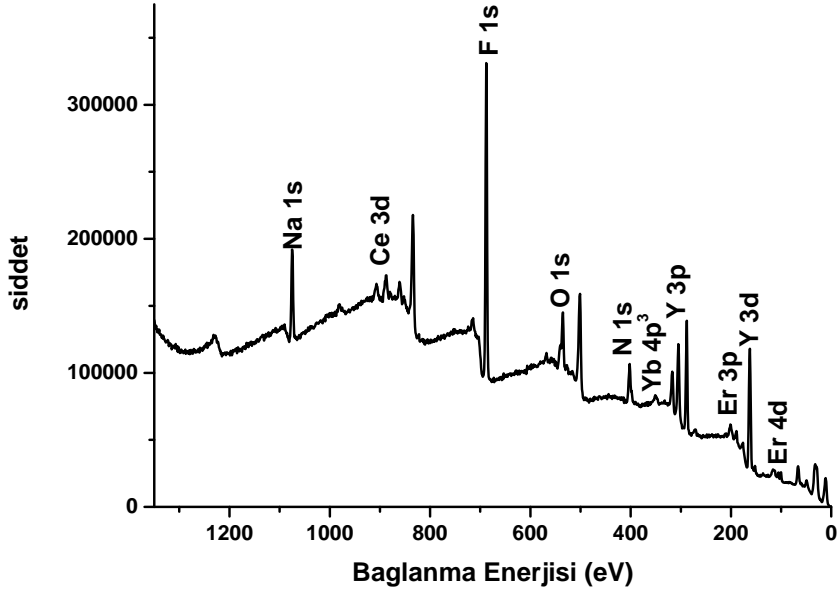
Şekil 3.61. PEI kaplı NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'lerin XRD spektrumu

NaYF₄:Yb⁺³,Er⁺³/Ce⁺³ nanopartiküllerin yüzeyinin PEI ile kaplı olup olmadığının anlaşılması için de nanopartiküllerin XPS (X-ray Fotoelektron Spektrometresi) ölçümleri alınmıştır. Bir yüzey analiz yöntemi olan XPS, yüzeyde bulunan atomların iç kabuklarındaki enerji seviyelerinde bulunan elektronların, fotoelektrik olay sonucu uyarılması mantığına dayanır. Bu seviyelerden uyarılan ve fotoelektron adı verilen elektronların kinetik enerjilerinden yola çıkarak, Einstein prensibince bağlanma enerjileri (eV) hesap edilebilir ve buradan XPS spektrumları elde edilir. Şekil 3.63'de yüzeyi PEI kaplı NaYF₄:Yb⁺³,Er⁺³/Ce⁺³ nanopartiküllerinin XPS spektrumu alınmıştır. Bu spektruma göre YDNP içerisinde bulunan elementlerin bağlanma enerjileri (eV) Çizelge 4.3'de gösterilmiştir. Bu verilerden de görüldüğü gibi, 402 eV'daki pik azot atomunun 1s kabuğundaki bağlanma enerjisidir. Bu da YDNP üzerinde PEI'nin kaplı olduğunu göstermektedir.

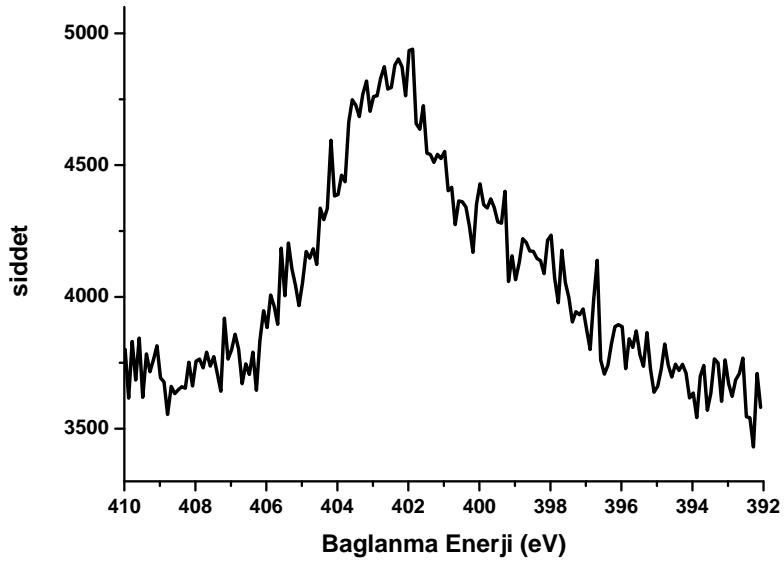
Çizelge 4.3. YDNP içerisinde bulunan elementlerin bağlanma enerjileri (eV)

	Na	Ce	F	O	N	Yb	Y	C	Y	Er	Er
	1s	3d	1s	1s	1s	4s	3p	1s	3d	3p	4d
Bağ.En.	1075	902	688	536	402	347	301	288	204	188	150
(eV)		884									

A



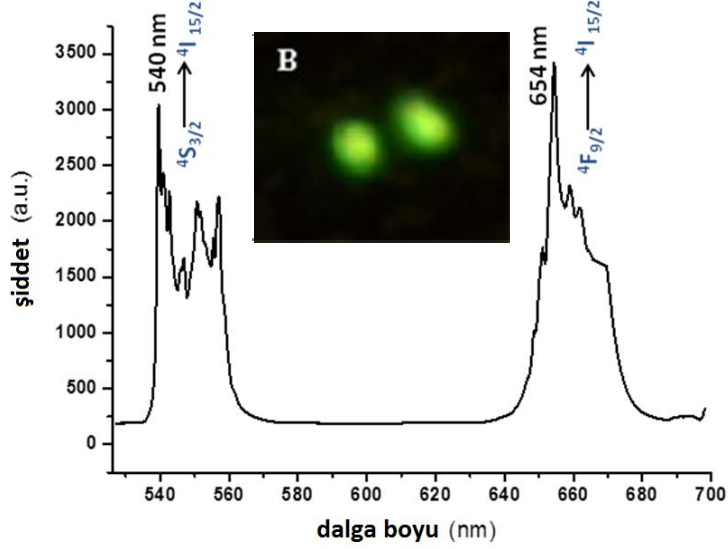
B



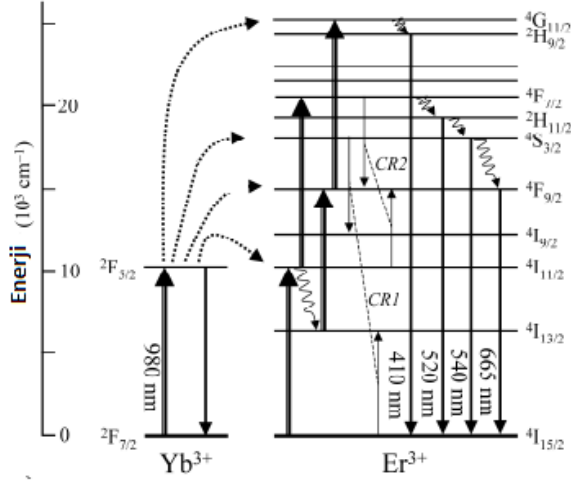
Şekil 3.62. PEI kaplı NaYF₄: Yb³⁺, Er³⁺/ Ce³⁺ YDNP'lerin XPS spektrumu, A: 0-1400 eV arasındaki bölgenin grafiği, B: 392-412 eV arasındaki bölgenin XPS spektrumu

PEI kaplı NaYF₄: Yb³⁺, Er³⁺/Ce³⁺ YDNP'lerin 980 nm lazer ile uyarılması sonucunda elde edilen emisyon spektrumu incelendiğinde, 540 ve 654 nm'de pik maksimumlarına sahip emisyon pikleri görülmektedir (Şekil 3.64).

A



C



Şekil 3.63. **A.** PEI kaplı NaYF₄: Yb³⁺, Er³⁺/ Ce³⁺ YDNP'lerin emisyon spektrumu; **B:** PEI kaplı YDNP'ün metanol içerisindeki çözeltisinin (1mg /1 mL) 980 nm lazer (50mW) ile uyarılması sonucu konfokal raman mikroskop görüntüsü; **C.** YDNP'deki elementlerin enerji diyagramları

Şekil 3.64-A'daki emisyon spektrumundan elde edilen maksimum dalga boyları, enerji (cm^{-1}) birimine çevrilerek, Er^{+3} iyonunun (ışıyan iyon) tekabül ettiği enerji seviyeleri bulunur (Şekil 3.64- C grafiği).

$\lambda = 540,0 \text{ nm}$ ($540 \times 10^{-9} \text{ m}$) dalga boyu için enerji (cm^{-1}) değeri hesaplanırsa;

$E = hc/\lambda$ eşitliğinde;

$$E = 6,626 \times 10^{-34} \text{ joule.s. } 3 \times 10^8 \text{ m/s } / 540 \times 10^{-9} \text{ m} = 3,68 \times 10^{-19} \text{ joule}$$

$$1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ joule ise } 3,68 \times 10^{-19} \text{ joule} = 2,297 \text{ eV' dir.}$$

$$1 \text{ cm}^{-1} = 0,000123986 \text{ eV ise } 2,297 \text{ eV} = 18,5 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}' \text{ dir.}$$

Şekil 3.64-C grafiğinde, $18,5 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ enerji değeri, Er^{+3} ' ün enerji seviyelerinden $^4\text{S}_{3/2}$ 'ye tekabül etmektedir.

$\lambda = 654 \text{ nm}$ ($654 \times 10^{-9} \text{ m}$) dalga boyu için enerji (cm^{-1}) değeri hesaplanırsa;

$E = hc/\lambda$ eşitliğinde;

$$E = 6,626 \times 10^{-34} \text{ joule.s. } 3 \times 10^8 \text{ m/s } / 654 \times 10^{-9} \text{ m} = 3,04 \times 10^{-19} \text{ joule}$$

$$1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19} \text{ joule ise } 3,04 \times 10^{-19} \text{ joule} = 1,897 \text{ eV' dir.}$$

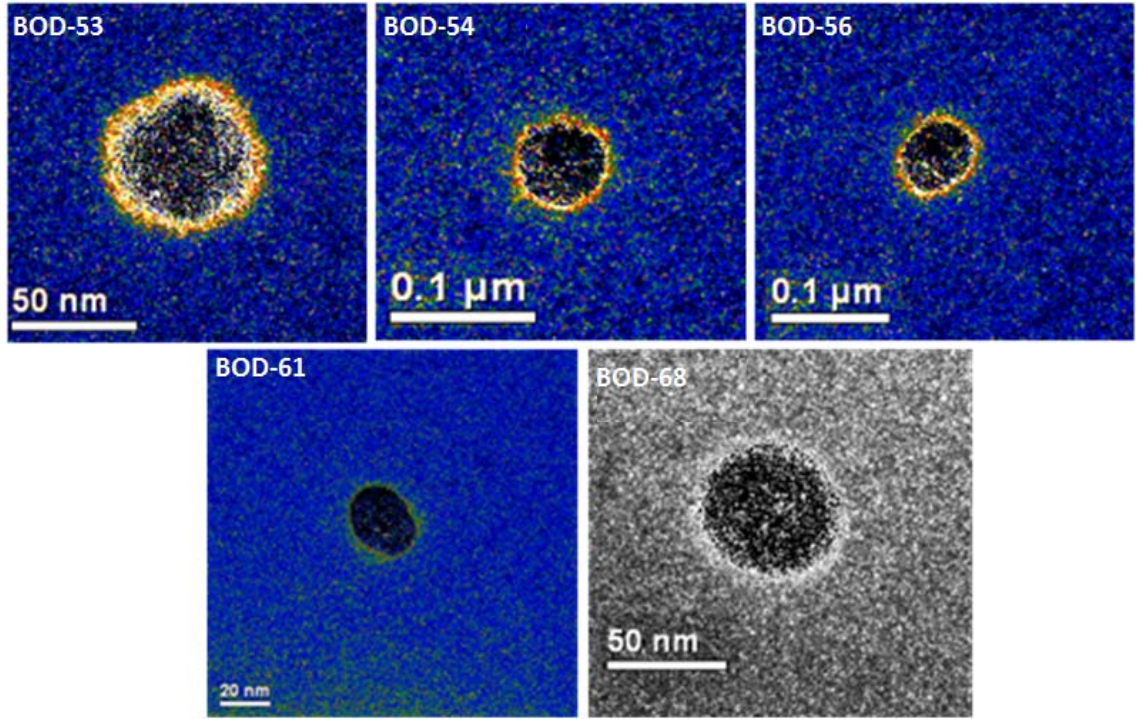
$$1 \text{ cm}^{-1} = 0,000123986 \text{ eV ise } 1,897 \text{ eV} = 15 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}' \text{ dir.}$$

Şekil 3.6- C grafiğinde, $15 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ enerji değeri, Er^{+3} ' ün enerji seviyelerinden $^4\text{F}_{9/2}$ 'ye tekabül etmektedir.

Buna göre, sentezlenen PEI kaplı $\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}/ \text{Ce}^{+3}$ YDNP'ler 980 nm lazer ışığı altında uyarıldığı takdirde, Yb^{+3} gönderilen dalga boyundaki ışığı absorplayıp, bir üst enerji seviyesine uyarılmaktadır. Sonrasında lazerinde etkisiyle uyarılmış haldeki elektronlar Er^{+3} 'ün $^4\text{S}_{3/2}$ ve $^4\text{F}_{9/2}$ enerji seviyelerine geçer. Bu enerji seviyelerinden temel hale geçerken ($^4\text{I}_{15/2}$) sırasıyla 540 ve 654 nm'de yeşil renkte emisyon yapar.

3.19. BODIPY-konjuge $\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}/ \text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin Karakterizasyonu

Sentezlenen BODIPY türevleri (**53,54,56,61,68**) serbest amin grupları içeren PEI kaplı YDNP'lere DCC/DMAP reaktifleri ile kovalent olarak amit bağı ile bağlanmıştır. Elde edilen BODIPY-bağlı YDNP'lerin TEM üzerinden haritalandırılması yapılmış ve sonuçta partikül etrafındaki turuncu renkli halkada bor elementi tespit edilmiştir. BODIPY-25 bileşiği için ise, partikül etrafındaki beyaz halka Bor elementinin varlığını göstermektedir (Şekil 3.65).



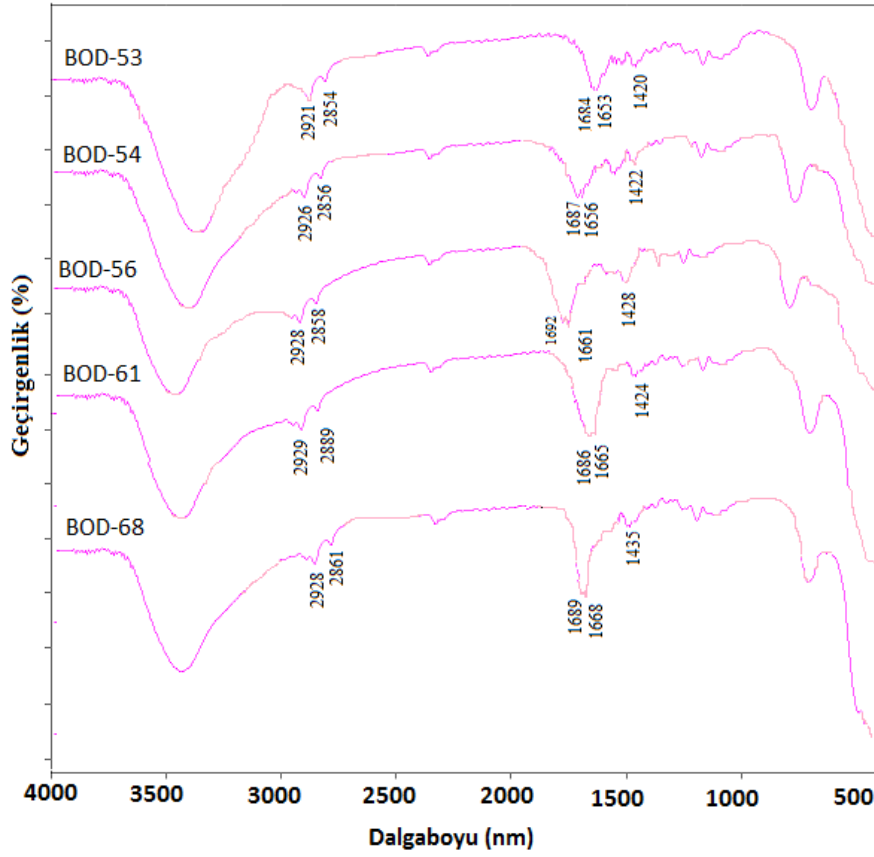
Şekil 3.64. TEM üzerinde BODIPY-YDNP'lerin bor elementi haritalandırılması.

Sentezlenen BODIPY-konjuge $\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}/ \text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin (A, B, C, D, E sırasıyla **53**, **54**, **56**, **61** ve **68** nolu BODIPY'lerden elde edilen) metanol içerisindeki çözeltileri (1mg/ mL) aşağıdaki gibidir (Şekil 3.67).



Şekil 3.65. BODIPY-konjuge $\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{+3}, \text{Er}^{+3}/ \text{Ce}^{+3}$ YDNP'lerin metanol içerisindeki çözeltileri (1mg/ mL) (A, B, C, D, E sırasıyla **53**, **54**, **56**, **61** ve **68** nolu BODIPY'lerden elde edilen)

PEI kaplı NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ nanopartiküllerinin, BODIPY türevlerine bağlanarak amid bağı oluşturduğunun anlaşılması için kullanılan bir diğer teknik FTIR spektrumunun alınmasıdır. BODIPY konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'lerin FTIR spektrumu incelendiğinde, 2929-2854 cm⁻¹'de alifatik zincire ait C-H gerilmeleri görülmektedir. 1692-1684 cm⁻¹'de karbonil grubu (C=O) (1.amid bandı), 1668-1653'de N-H gerilmesi (2.amit bandı) ve 1435-1420 cm⁻¹'de ise sırasıyla, ve C-N gerilmesi (3. amit bandı) gözlenmiştir (Şekil 3.66).



Şekil 3.66. BODIPY konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'lerin FTIR spektrumu

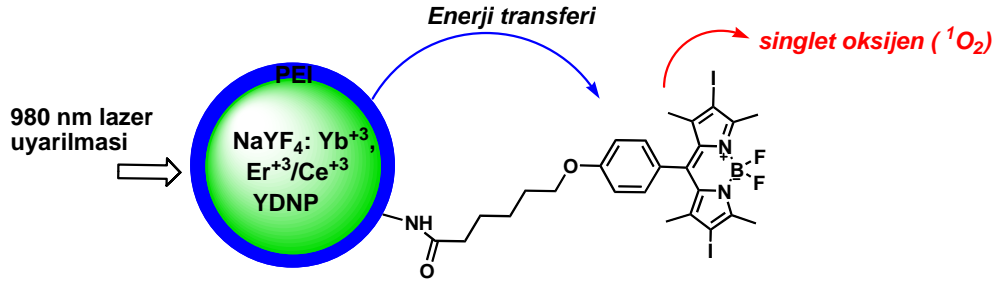
3.20. BODIPY-Konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'lerin Singlet Oksijen Ölçümleri

Metanol içerisinde dispers edilmiş 0,4 mg/ mL BODIPY-konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ çözeltisi (1 mL), absorbanı 1'e ayarlanan metanol içinde hazırlanan DPBF çözeltisi (2 mL) ile karıştırıldı. Karışım kuartz küvete aktarıldı. Her 3 dakika boyunca 980 nm lazer ışığı altında (150 mW) tutulduktan sonra, UV-Vis spektrometresinde ölçüm alındı. Alınan ölçümler sonucunda her üç dakikada bir düzenli olarak absorban şiddetinde azalmaların olduğu gözlemlendi.

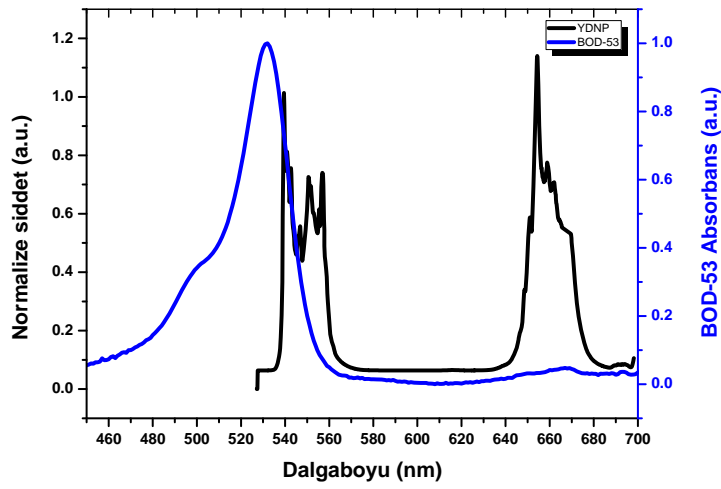
BODIPY-konjuge NaYF₄: Yb⁺³,Er⁺³/Ce⁺³ YDNP'lerin 980 nm lazer ile uyarılmaları sonucunda YDNP'ler 540 ve 654 nm'de emisyon vermektedir. BODIPY türevleri (53, 54, 56, 61, 68) ise YDNP'den çıkan emisyon ile uyarılmaktadır. Bunun sonucunda uyarılan BODIPY enerjisini ortamda bulunan moleküler haldeki oksijene aktararak singlet oksijen oluşturmaktadır. Oluşan singlet oksijen ortamdaki tuzak madde (DPBF) ile *Diels-Alder* reaksiyonuna girerek DPBF'nin absorban değerinde azalmaya neden olmaktadır.

Şekil 3.68-3.72'deki A resimlerinde 980 nm lazer ile YDNP'lerin uyarılması sonucu çıkan emisyon ile BODIPY türevlerinin uyarılması (enerji transferi) ve BODIPY türevlerinin de enerjisini ortamdaki oksijene aktararak singlet oksijen oluşturması anlatılmıştır. B'deki grafiklerde ise enerji transferi için gerekli olan YDNP'lerin emisyon spektrumu ile BODIPY türevlerinin absorpsiyon spektrumlarının çakıştığı gösterilmektedir. C'deki spektrumlarda da BODIPY-konjuge YDNP'lerin singlet oksijen ölçümlerinde tuzak molekül olarak kullanılan DPBF'nin absorbanındaki azalmalar görülmektedir.

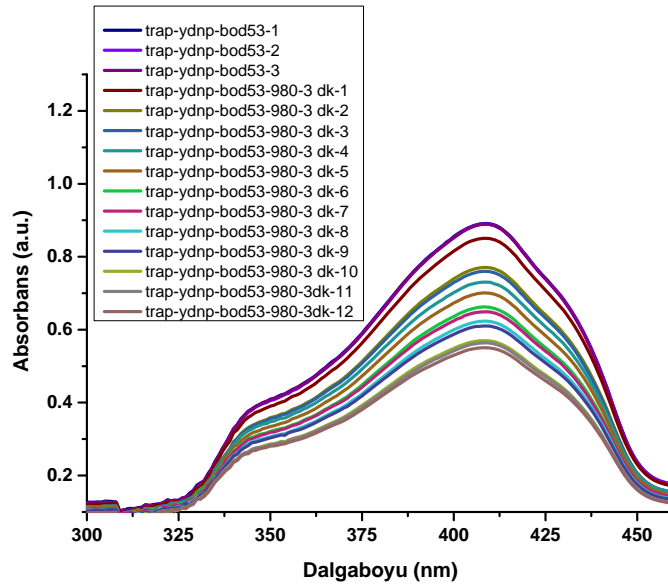
A



B

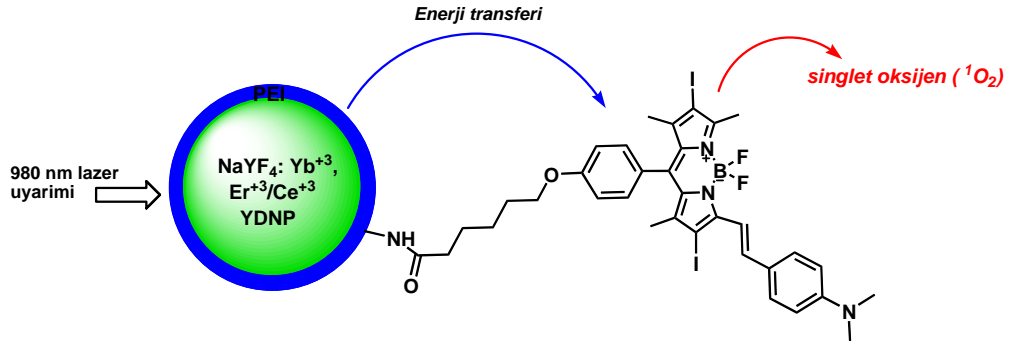


C

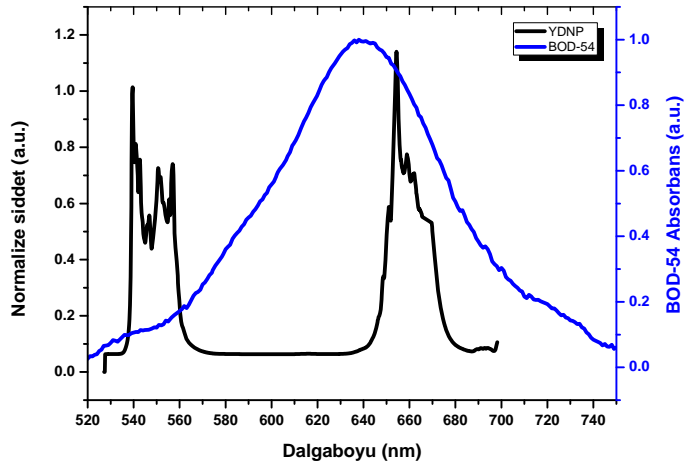


Şekil 3.67. A. BODIPY53-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BODIPY53 absorbans-YDNP emisyon spektrumu, C: BODIPY53-YDNP, 980 nm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu

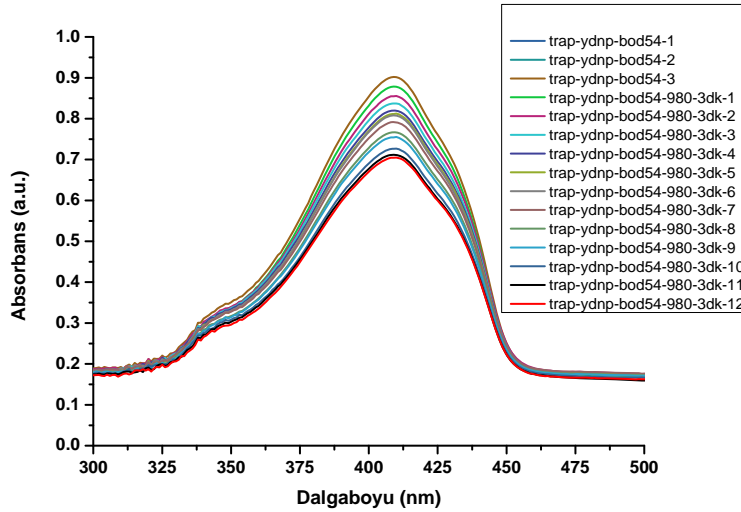
A



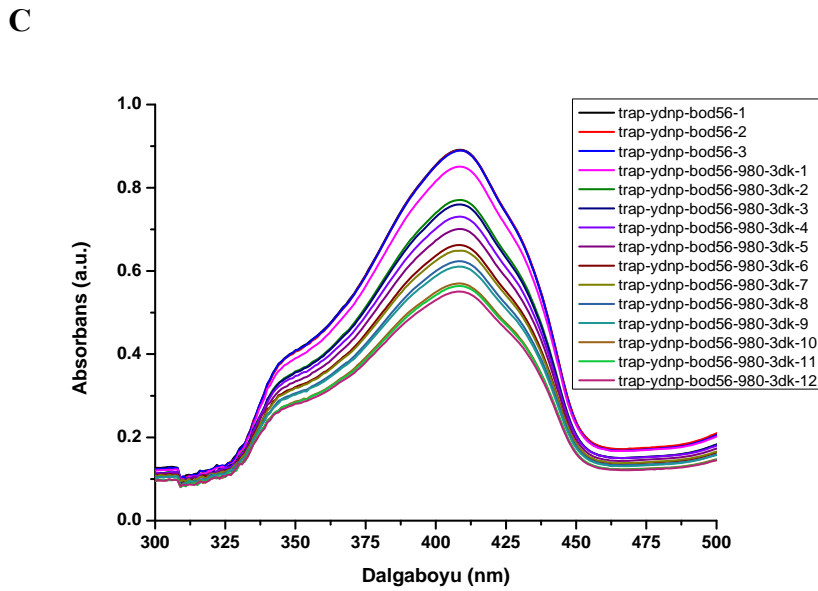
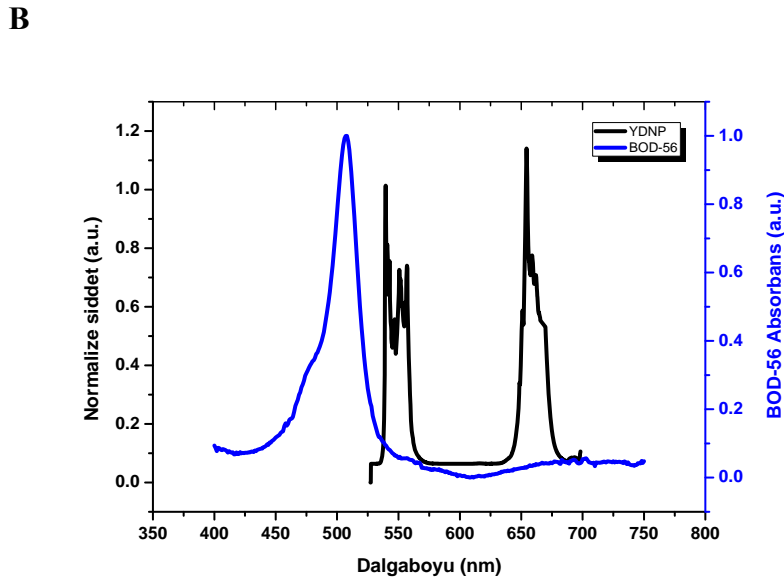
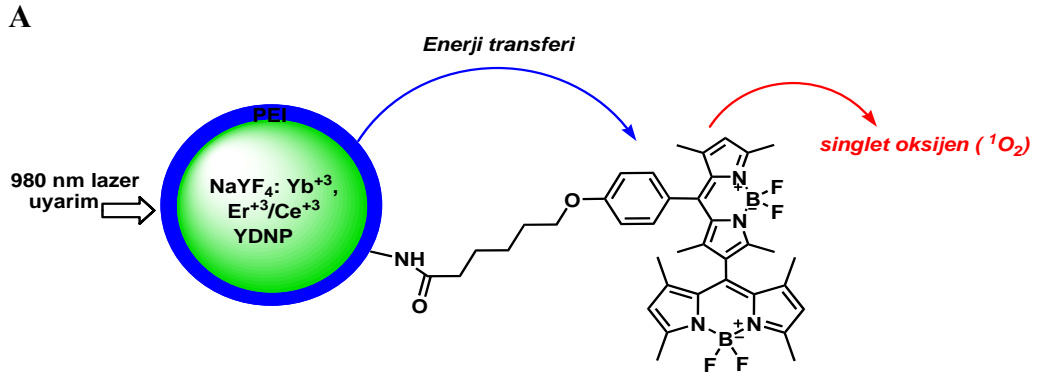
B



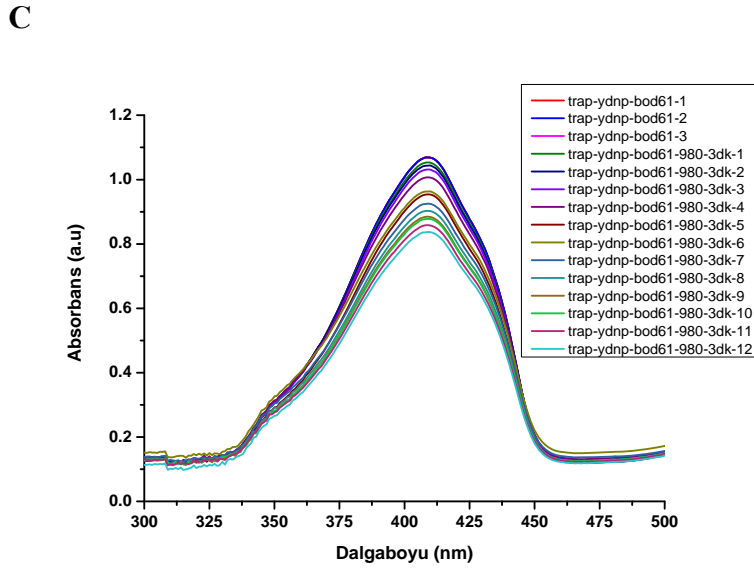
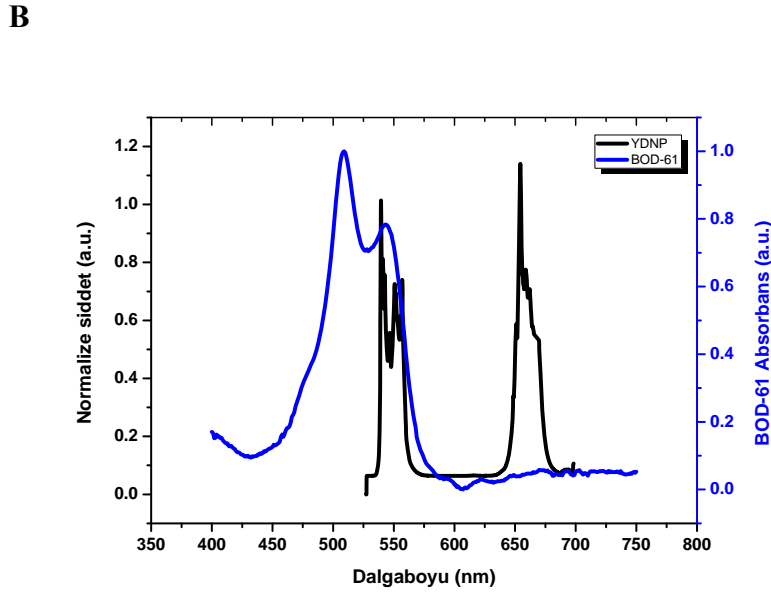
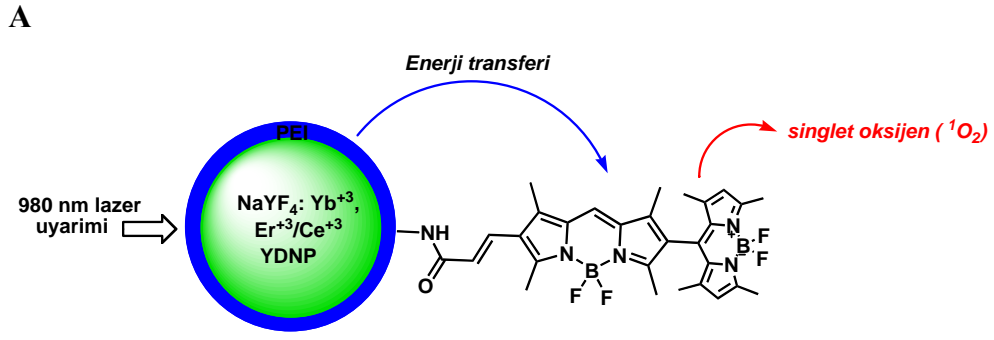
C



Şekil 3.68. A. BODIPY54-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BODIPY54 absorbans-YDNP emisyon spektrumu, C: BODIPY54-YDNP, 980 nm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu

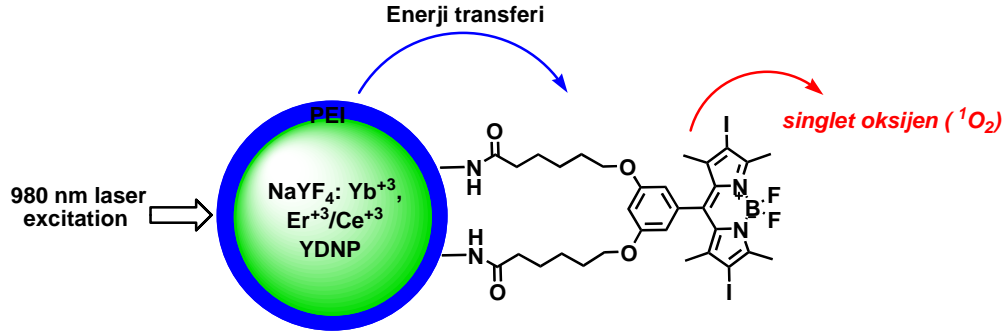


Şekil 3.69. A. BODIPY56-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BODIPY56 absorbans-YDNP emisyon spektrumu, C: BODIPY56-YDNP, 980 nm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu

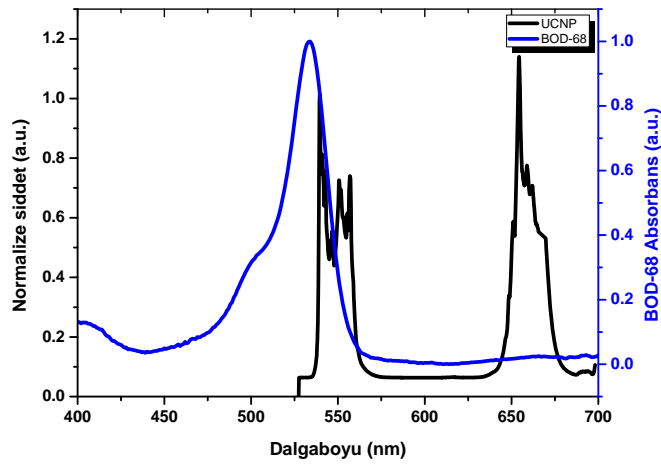


Şekil 3.70. A. BODIPY61-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BODIPY61 absorbans-YDNP emisyon spektrumu, C: BODIPY61-YDNP, 980 nm lazer altındaki $^1\text{O}_2$ oluşumu

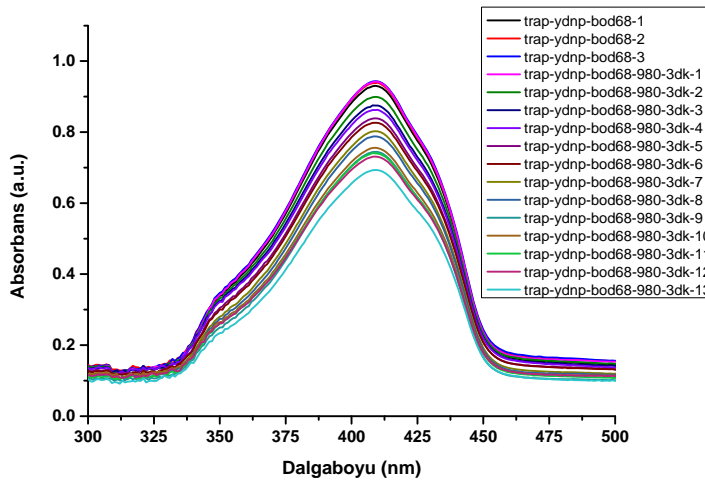
A



B

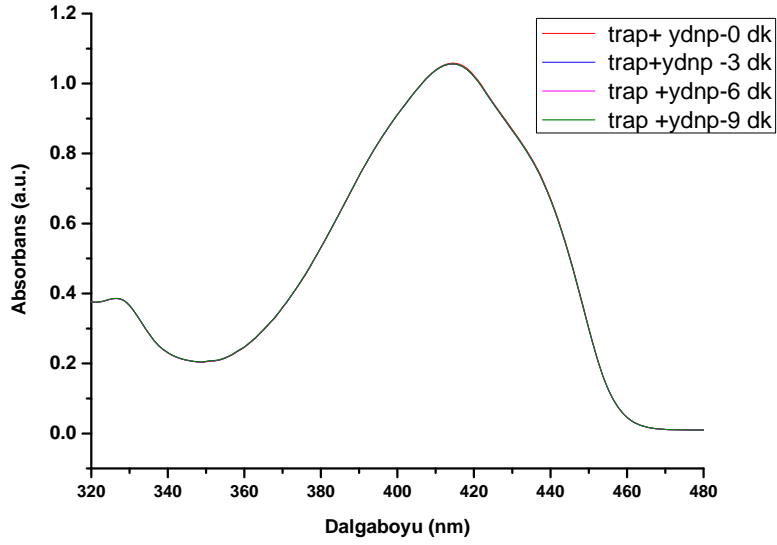


C



Şekil 3.71. A. BODIPY68-YDNP enerji transferi şematik görüntüsü, B: BODIPY68 absorbans-YDNP emisyon spektrumu, C: BODIPY68-YDNP, 980 nm lazer altındaki ¹O₂ oluşumu

BODIPY-konjuge YDNP'lerin singlet oksijen ölçümlerinde kontrol deneyleri yapılmıştır. BODIPY türevi içermeyen YDNP (0,4 mg/ mL) ve DPBF çözeltisi (2 mL) içeren karışım, 980 nm lazer ışığına 3'er dakika tutulmuş ve her 3 dakikanın ardından karışımın absorbansı alınmıştır. Beklendiği gibi, DPBF'nin absorbansında düşme gözlenmemiştir. Bu da BODIPY içermeyen YDNP'lerin 980 nm lazer ışığı altında uyarıldığında singlet oksijen üretmediğini gösterir (Şekil 3.73).



Şekil 3.72. BODIPY içermeyen YDNP'ün singlet oksijen kontrol deneyi

4. SONUÇ

Doktora çalışması kapsamında, 1,3,5,7-tetrametil-2,6-diiyodo-8-(4-(5-karboksipentiloksi) fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**53**), 1,5,7-trimetil-2,6-diiyodo-3-(4-dimetilamino)stiril)-8-(4-(5-karboksipentiloksi)fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**54**), 1,3,5,7-tetrametil-8-[4-(5-karboksipentiloksi)fenil]-6-(1,3,5,7-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen-8-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**56**), 1,3,5,7-tetrametil-6(2-karboksivinil)-8-[(1,3,5,7)-tetrametil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasenil]-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**61**) ve 1,3,5,7-tetrametil-2,6-diiyodo-8-[3,5-(5-metoksikarbonilpentiloksi)]fenil-4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**68**) bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen BODIPY türevlerinin oda sıcaklığında oldukça kararlı olduğu görülmüştür.

Sentezlenen ara ürünlerin ve sonuç maddelerinin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS ile karakterize edilmiştir ve bu yöntemlerden elde edilen verilerin literatür ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Sentezlenen BODIPY türevlerinin singlet oksijen deneyleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.38-4.42). DPBF'nin absorbandsındaki birim ya da yüzde azalma miktarı ne kadar fazla ise, buna bağlı olarak ürettiği singlet oksijen miktarı da o kadar fazla olacaktır. Buna göre, BODIPY türevlerinden bir kısmının (BODIPY **53**, **54** ve **68**) ağır atom etkisinden dolayı singlet oksijen ürettiği gözlenirken, BODIPY **56** ve **61** bileşiklerinin ağır atom içermeden de, ortogonalite özelliklerinden dolayı, singlet oksijen ürettiği gözlenmiştir.

BODIPY türevleri için DPBF'nin absorbandsındaki yüzde azalma miktarları incelendiğinde, yapısında iyot içeren BODIPY türevlerinin, ortogonal yapıya sahip BODIPY türevlerine göre daha fazla azalma gözlenmektedir. Yapısında iyot içeren türevler arasında en fazla singlet oksijen üreten BODIPY **54** bileşiğidir. Bu türev, diğer türevlere kıyasla BODIPY iskeletinin 3 pozisyonundan süstitüe 4-dimetilaminostiril grubu taşımaktadır. Bu süstitüe grup, BODIPY **54** bileşiğinin absorbsiyon dalga boyunu (λ_{\max} : 630 nm) kırmızıya kaydırmaktadır. Bu yüzden singlet oksijen

deneylerinde, bu bileşiği uyarmak için daha yüksek dalga boylu ışık (610 nm) kullanılmaktadır. Yani daha düşük enerji ile molekül uyarılarak, diğer BODIPY türevlerine kıyasla, daha fazla singlet oksijen üretebilmektedir. Kanser tedavisinde düşük enerjili ışık kullanımı kanserli doku çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermemesi bakımından son derece önemlidir.

Yapısında iyot içermeyen BODIPY türevleri içerisinde **56** bileşiği, **61** bileşiğine göre daha fazla singlet oksijen üretebilmektedir. Bu türevler, yapısında iki tane birbirine dik konumda bulunan (ortagonal) BODIPY iskeleti içermektedir. Singlet oksijen fazla üreten bileşiğin (**56**) yapısında ortagonal iskelete ek olarak, 8 pozisyonundan substitute *p*-(5-karboksipentiloksi)fenil bileşiği bağlı iken, daha az singlet oksijen üreten **61** bileşiğinin yapısında 6 pozisyonunda substitüe 2-karboksivinil grubu yer almaktadır. Sonuç olarak, bu iki türevde yapısında ağır atom (iyot) içermeksizin singlet oksijen üretebilmektedir.

BODIPY türevlerinin fotofiziksel özellikleri incelendiğinde (Şekil 3.44-3.48), sentezlenen fotoduyarlayıcı moleküllerin maksimum absorpsiyon dalga boyları 508-638 nm arasında değişmektedir. Grafiklerden de görüldüğü gibi, etkin şekilde bir emisyon gözlenmemektedir. Yapılan hesaplamalar sonucunda sentezlenen fotoduyarlayıcı moleküllerin floresans kuantum verimleri 0,07-0,32 arasında değişmektedir. Emisyonu en fazla olan türev ise BODIPY **53** bileşiğidir.

Yüksek dönüştürücü nanopartikülleri uygun parametrelerde sentezlemek için (~ 50-60 nm boyutunda, hekzagonal faz olma ve, suda yada alkolde dispers olması) için bir dizi sentez çalışması yapılmıştır (Çizelge 2.1). Yapılan deneysel yöntemlerde istenen özelliklerde YDNP'ler 12 no'lu deney sonucunda elde edilmiştir. Bu deneysel yöntemle göre, yüzeyi PEI kaplı NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ YDNP'ler solvotermal yöntemle otoklav içerisinde sentezlenmiştir. Sentezlenen nanopartiküllerin boyutları DLS ölçümlerine göre 35-40 nm arasındadır. Nanopartiküllerin TEM fotoğrafları da bu veriyi desteklemektedir. YDNP yüzeyinin PEI ile kaplanmış olduğu XPS (X-Ray fotoelektron spektroskopisi) ile belirlenmiş ve XPS spektrumundaki 402eV'daki pik nanopartikül yüzeyine azotun bağlandığını göstermiştir. Sentezlenen nanopartiküller su veya alkol

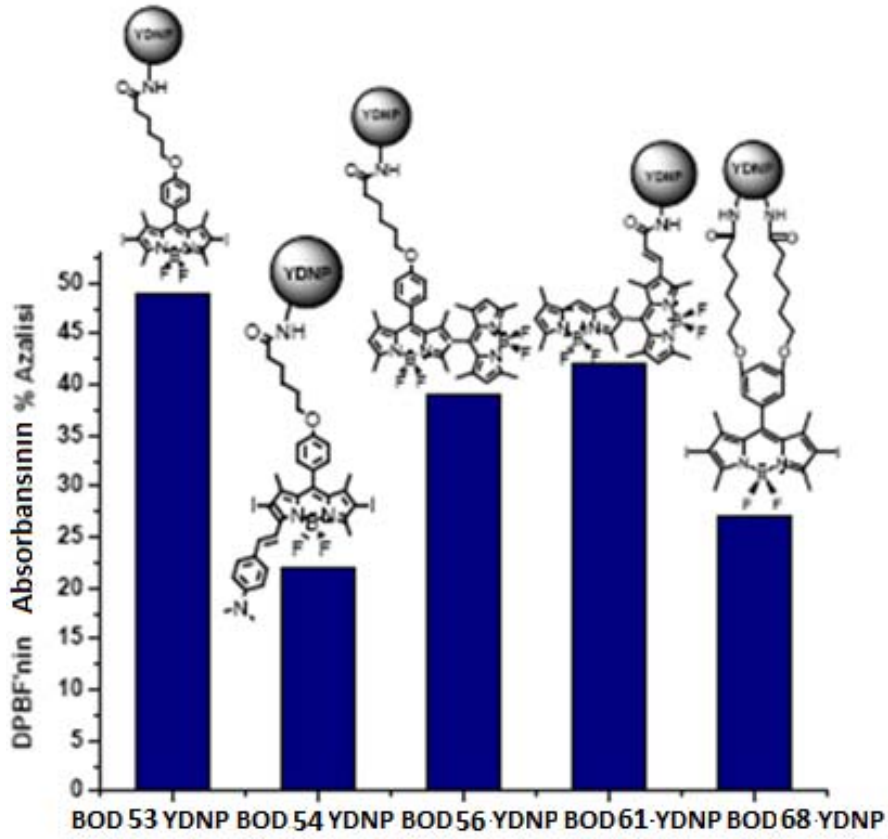
(metanol, etanol) içerisinde kolaylıkla dispers olabilmektedir. Hem nanopartikül boyutunun biyolojik uygulamalar için uygun oluşu, hem de nanopartiküllerin suda dispers olabilmesi, yüksek dönüştürücü nanopartiküllerin fotodinamik terapi alanında uygulanmasını sağlamaktadır.

Karboksilli asit fonksiyonel grubuna sahip BODIPY türevleri (**53,54,56,61,68**), yüzeyi serbest amino grupları içeren PEI ile kaplanmış NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ içerikli YDNP'ler ile DCC/ DMAP varlığında konjuge olarak YDNP yüzeyine bağlanmıştır. Bağlanmanın en önemli kanıtı, TEM üzerinden görüntülenen bor haritalandırılması sonucunda, bor elementlerinin nanopartikül üzerinde görülmesidir (Şekil 3.66). Bunun yanında BODIPY-konjuge YDNP'lerin FTIR spektrumları alındığında, amid bağına ait gerilmeler 1684 (C=O, 1.amid bandı), 1653 (N-H gerilmesi, 2.amid bandı) ve 1420 (C-N gerilmesi, 3. amid bandı) cm⁻¹'de gözlenmiştir (Şekil 3.64).

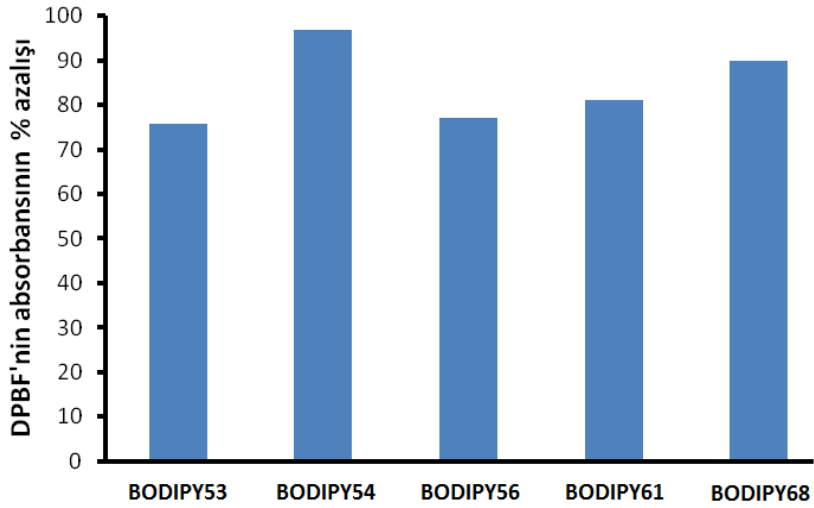
Elde edilen BODIPY konjuge YDNP'lerin 980 nm lazer ışığı altında gerçekleştirilen singlet oksijen deney sonuçlarına göre, en fazla singlet oksijen üreten bileşiğin BODIPY**53**-YDNP olduğu tespit edilmiştir. Bunu sırası ile BODIPY**61**-YDNP, BODIPY**56**-YDNP, BODIPY**68**-YDNP ve BODIPY**54**-YDNP'ü izler (Şekil 4.2-A). Bu sıra YDNP'den BODIPY bileşiklerine enerji transferinin verimi ile doğru orantılıdır.

Yüksek dönüştürücü nanopartikül bağlanmadan önce, sadece BODIPY türevlerinin singlet oksijen ölçümleri (BODIPY **53**, **56**, **61** ve **68** için 520 nm, BODIPY **54** için ise 610 nm ışığı altında uyarılma) alındığında, en fazla singlet oksijen üreten bileşiğin BODIPY-**54** olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla BODIPY-**68**, BODIPY-**61**, BODIPY-**56** ve BODIPY-**53** izlemektedir. YDNP'ler bağlanmadan önce BODIPY türevleri, DPBF'nin absorbanı üzerinde % 96,7-75,8 arasında bir azalma gösterirken, YDNP'lerin bağlı olduğu BODIPY türevlerinde ise % 49-22 arasında azalma göstermektedir (Şekil 4.2).

A



B



Şekil 4.1. A: YDNP bağı BODIPY türevlerinin singlet oksijen deneylerinde, DPBF'nin absorbansının % azalış grafiğı; B: BODIPY türevlerinin (53, 54, 56, 61, 68) singlet oksijen deneylerinde, DPBF'nin absorbansının % azalış grafiğı

Bu azalma yüzdesinin YDNP'lerin bağlı olduğu BODIPY turevlerinde daha az olmasının sebebi, 980 nm lazer ile önce YDNP'lerin uyarılması ardından 540 ve 654 nm'de YDNP'lerden çıkan ışık ile BODIPY turevlerinin uyarılması sonucu singlet oksijen üretiminin sağlanmasıdır. Dolayısıyla YDNP içermeyen BODIPY turevleri direk olarak bir ışık kaynağı ile uyarılmaları sonucu singlet oksijen üretirken, YDNP'lerin bağlı olduğu BODIPY turevleri YDNP'den gelen enerji transferi sonucu singlet oksijen üretebilmektedir. Bu enerji transferinin verimi doğru orantılı olarak singlet oksijen verimini de etkilemektedir. YDNP'den BODIPY'ye olan enerji transferinin verimi, kullanılan ışığın gücüne (bu çalışmada, 980 nm'de 150 mW), YDNP'den çıkan ışığın kuantum verimine, YDNP'e bağlanan BODIPY moleküllerinin sayısına bağlı olarak değişme göstermektedir.

Sonuçta başarılı bir şekilde BODIPY konjuge NaYF₄: Yb⁺³, Er⁺³/ Ce⁺³ içerikli YDNP'lerin sentezleri gerçekleştirilmiş ve yakın kızıkötesi uyarılma ile singlet oksijen ürettiği yapılan deneyler sonucunda kanıtlanmıştır.

5. KAYNAKLAR

- ACKROYD, R. KELTY, C. BROWN, N. REED, M. 2001. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.*, 74: 656-669.
- ANNE, C.E. MOOR, BERNHARD, O. TAYYABA, H. 2003. Photodynamic therapy, RSC, pp 19-59, Cambridge.
- ATILGAN, S. EKMEKÇİ, Z. DOĞAN, A. L. GÜC, D. AKKAYA, E. U. 2006. Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy. *Chem. Commun.*, 42:4398–4400.
- AUZEL, F. 1966-a. Compteur quantique par transfert d'énergie entre deux ions de terres rares dans un tungstate mixte et dans un verre. *Compt Rend Acad Sci (Paris)* 262:1016–1019.
- AUZEL, F. 1966-b. Compteur quantique par transfert d'énergie entre de Yb³⁺ a Tm³⁺ dans un tungstate mixte et dans verre germanate. *Compt Rend Acad Sci (Paris)* 163:819–821.
- AZUEL, F. 2004. Upconversion and anti-stokes processes with f and d ions in solids. *Chem Rev.*, 104: 139-173.
- BLOEMBERGEN, N. ARMSTRONG, J. DUCUING, J. PERSHAN, P. 1962. Interactions between light waves in a nonlinear dielectric. *Phys. Rev.*, 127:1918–1939.
- BUNZLI JEAN-CLAUDE, G. 2010. Lanthanide luminescence for biomedical analyses and imaging. *Chem Rev.*, 110: 2729-2755.
- BUYUKCAKIR, O. BOZDEMİR, O. A. KOLEMEN, S. ERBAŞ, S. AKKAYA, E. U. 2009. Tetra-styryl-bodipy dyes: convenient synthesis and characterization of elusive near IR fluorophores. *Org. Lett.*, 11:4644-4647.
- BYRNE, A. T. O'CONNOR, A. E. HALL, M. MURTAGH, J. O'NEILL, K. CURRAN, K. M. MONGRAIN, K. ROUSSEAU, J. A. LECOMTE, R. MCGEE, S. CALLANAN, J. J. O'SHEA, D. F. GALLAGHER, W. M. 2009. Vascular-targeted photodynamic therapy with BF₂-chelated tetraaryl-azadipyromethene agents: a multi-modality molecular imaging approach to therapeutic assessment. *Br. J. Cancer*, 101: 1565–1573.
- CAKMAK, Y. KOLEMEN, S. DUMAN, S. DEDE, Y. DOLEN, Y. KİLİC, B. KOSTERELİ, Z. YILDIRIM TATAR, L. DOĞAN A. L. GÜC, D. AKKAYA, E. U. 2011. Designing excited states: theory-guided access to efficient photosensitizers for photodynamic action. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50: 11937 – 11941.

- CHATTERJEE, D.K. FONG, L.S. ZHANG, Y. 2008. Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm. *Advanced Drug Delivery Rev.*, 60:1627-1637.
- CHEN, H. LI, H. LIN, J.M. 2012. Determination of Ammonia in Water Based on Chemiluminescence Resonance Energy Transfer between Peroxymonocarbonate and Branched NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺ Nanoparticles, *Anal. Chem.*, 84: 8871–8879.
- CHEN, W. and ZHANG, J. 2006. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J. Nanosci Nanotech.*, 6: 1159-1166.
- CHIVIAN, J.S. CASE, W.E. EDEN, D.D. 1979. The photon avalanche: a new phenomenon in Pr³⁺-based infrared quantum counters. *Appl Phys Lett* 35:124–125.
- DAI, T. HUANG and Y. HAMBLIN, M. R. 2009. Photodynamic therapy for localized infections-state of the art. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.*, 6: 170-188.
- DERYCKE, A. S. and DE WITTE, P. A. 2002. Transferrinmediated targeting of hypericin embedded in sterically stabilized pegliposomes. *Int. J. Oncol.*, 20: 181–187.
- DEWILD, J. RATH, J.K. MEIJERINK, A. VANSARK, W.G.J.H.M. SCHROPP, R.E.I. 2010. Enhanced near-infrared response of Si:H solar cells with β-NaYF₄:Yb³⁺ (18%), Er³⁺ (2%) upconversion phosphors. *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 94: 2395–2398.
- DOUGHERTY, T. J. GOMER, C. J. HENDERSON, B. W., JORI, G., KESSEL, D. KORBELIK, M. MOAN, J. PENG, Q. J. 1998. Photodynamic therapy. *Natl. Cancer Inst.*, 90: 889–905.
- DOUGHERTY, T. J. POTTER, W. R. WEISHAUPT, K. R. 1984. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 170:301–314.
- ERBAS, S. GORGULU, A. KOCAKUSAKOGULLARIC, M. AKKAYA, E. U. 2009. Non-covalent functionalized swnts as delivery agents for novel bodipy-based potential pdt sensitizers. *Chem. Commun.*, 13: 4956–4958.
- FIGGE, F. H. J. WEILAND, G. S. MANGANIELLO, O. J. 1948. Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic, embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metalloporphyrins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68: 640–641.
- FOOTE, C.S. 1991. Definition of type i and type ii photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol.*, 54: 659.

- GAMELIN, D.R. GÜDEL, H.U. 2001. Upconversion processes in transition metal and rare earth metal systems. *Top Curr Chem* 214:1–56.
- GOMER, C.J. DOUGHERTY, T.J. 1979. Determination of [3h]- and [14c] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. *Cancer Res.*, 39: 146-151.
- GORMAN, A. KILLORAN, J. O'SHEA, C. KENNA, T. GALLAGHER, W.M. O'SHEA, D. F. 2004. In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy. *J. Am. Chem. Soc.*, 126: 10619–10631.
- GÜDEL, H.U. 1998. New light-emitting inorganic materials. *Chimia*, 52: 561–565.
- HAYATA, Y. KATO, H. KONAKA, C. ONO, J. TAKIZAWA, N. 1982. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest.*, 81: 269-277.
- JOUBERT, M.GUY, S. JACQUIER, B. 1993. Model of the photon-avalanche effect. *Phys Rev B*, 48:10031– 10037.
- JUZENIENE, A. PENG, Q. MOAN, J. 2007. Milestones in the development of photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 6: 1234–1245.
- KANO, T. SUZUKI, T. SUZUKI, A. MINAGAWA, S. 1973. Improvement in the r-value of aluminum strip by a continuous shear deformation process. *J. Electrochem. Soc.* 120: C87.
- KENNEDY, J.C. POTTIER, R.H. PROSS, D.C. J. 1990. The possible role of ionic species in selective biodistribution of photochemotherapeutic agents toward neoplastic tissue. *Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 6: 143-148.
- KONAN, Y.N. BERTON, M. GURNY, R. ALLEMAN, E. 2003. Enhanced photodynamic activity of meso-tetra(4-hydroxyphenyl)porphyrin by incorporation into sub-200 nm nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 18: 241-249.
- KONAN, Y.N. GURNY, R. ALLEMAN, E. J. 2002. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol. B*, 66: 89-106.
- KUMAR, M. GUO, Y. ZHANG, P. 2009. Highly sensitive and selective oligonucleotide sensor for sickle cell disease gene using photon upconverting nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics* 24: 1522–1526.
- LENTH, W. and MACFARLANE, R. M. 1990. Excitation mechanisms for upconversion lasers *J. Lumin.*, 45:345- 346.
- LIANG, X. WANG, X. ZHUANG, J. PENG, Q. LI, Y.D. 2007. Branched NaYF₄ nanocrystals with luminescent properties. *Inorg Chem.*, 46:6050-6055.

- LÌM, S. H. THIVIERGE, C. NOWAK-SLIWINSKA, P. HAN, J. VAN DEN BERGH, H. WAGNIERES, G. BURGESS, K. BOON LEE, H. 2010. *In vitro* and *in vivo* photocytotoxicity of boron dipyrromethene derivatives for photodynamic therapy. *J. Med. Chem.*, 53: 2865–2874.
- MAI, H.X. ZHANG, Y.W. SUN, L.D. YAN, C.H. 2007. Size- and phase-controlled synthesis of monodisperse NaYF₄:Yb,Er nanocrystals from a unique delayed nucleation pathway monitored with upconversion spectroscopy. *J Phys Chem C*, 111:13730-13739.
- MENYUK, N. DWIGHT, K. PIERCE, J.W. 1972. NaYF₄:Yb, Er- an efficient upconversion phosphor. *Appl. Phys. Lett.*, 21: 159-161.
- MEYER-BETZ. 1913. Untersuchung über die biologische (photodynamische) Wirkung des haematoporphyrins. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 112: 476–503.
- MITA, Y. 2007. Infrared up-converting phosphors in Phosphor Handbook. CRC Press, Boca Raton, FL. pp. 775–783.
- OCHSNER, M. J. 1997. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. *Photochem Photobiol B.*, 39: 1–18.
- ONG, L.C. GNANASAMMANDHAN, M.K. NAGARAJAN, S. ZHANG, Y. 2010. Upconversion: road to El Dorado of the fluorescence world. *Luminescence*, 25: 290–293.
- ÖZLEM, S. AKKAYA, E. U. 2009. Thinking outside the silicon box: molecular and logic as an additional layer of selectivity in singlet oxygen generation for photodynamic therapy. *JACS.*, 131: 48–49.
- PUSHPAN, S. K. VENKATRAMAN, S. ANAND, V.G. SANKAR, J. PARMESWARAN, D. GANESAN, S. CHANDRASHEKAR, T. K. 2002. Porphyrins in photodynamic therapy - a search for ideal photosensitizers. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.*, 2: 187–207.
- QIAN, H. S. GUO, H. C. HO, P. C. MAHENDRAN, R. ZHANG, Y. 2009. Mesoporous-Silica-Coated ... Fluorescent Nanoparticles for Photodynamic Therapy *Small*, 5: 2285-2290.
- RIEDENER, T. KRÄMER, K. GÜDEL, H.U. 1995. Upconversion luminescence in Er³⁺-doped RbGd₂Cl₇ and RbGd₂Br₇. *Inorg Chem*, 34:2745–2752.
- SAMIA, A.C. CHEN, X. BURDA, C. 2003. Semiconductor quantum dots for photodynamic therapy. *J. Am. Chem. Soc.*, 125:15736-15737.
- SAMUEL, G. A. JASON, P. VIDYA, B. YOUNGJAE, Y. 2011. Singlet oxygen generation by novel NIR bodipy dyes. *Org. Lett.*, 13: 3884-3887.

- SCHEPS, R. 1996. Upconversion laser processes, *Prog. Quantum Electron.*, 20: 271.
- SHALAV, A. RICHARDS, B. S. TRUPKE, T. KRAMER, K. W. GÜDEL, H. U. 2005. Application of NaYF₄:Er³⁺ up-converting phosphors for enhanced near-infrared silicon solar cell response. *Appl. Phys. Lett.*, 86: 503-506.
- SHAN, J.N. QIN. X. YAO, N. JU, Y.G. 2007. Synthesis of monodisperse hexagonal NaYF₄:Yb, Ln (Ln = Er, Ho and Tm) upconversion nanocrystals in TOPO. *Nanotechnology*, 18:445607.
- SOUKKA, T. KUNINGAS, K. RANTANEN T. HAASLAHTI, V. LÖVINGREN V. 2005. Photochemical characterization of up-converting inorganic lanthanide phosphors as potential labels. *J of fluorescence*. 15: 513-528.
- SUN, Y.J. CHEN, Y. TIAN, L.J. YU, Y. KONG, X.G. ZHAO, J.W. 2007. Controlled synthesis and morphology dependent upconversion luminescence of NaYF₄:Yb,Er nanocrystals. *Nanotechnology*.18: 275609.
- SUYVER, J.F. AEBISCHER, A. BINER, D. GERNER, P. GRIMM, J. HEER, S. KRÄMER, K. REINHARD, C. GÜDEL, H.U. 2005. Novel materials doped with trivalent lanthanides and transition metal ions showing near-infrared to visible photon upconversion. *Opt Mater.*, 27:1111–1130.
- SUYVER, J.F. GRIMM, J. KRÄMER, K.W. GÜDEL, H.U. 2005. Highly efficient near-infrared to visible upconversion process in NaYF₄:Er³⁺:Yb³⁺. *J Lumin.*, 114:53–59.
- TREIBS, A. and KREUZER, F. H. 1968. Difluorboryl-komplexe von di- und tripyrrylmethenen. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 718: 208.
- VALENZENO D.P. 1987. Photomodification of biological membranes with emphasis on singlet oxygen mechanisms. *Photochem Photobiol.*, 46: 147–160.
- VETRONE, F. and CAPOBIANCO, J. A. 2008. Lanthanide-doped fluoride nanoparticles: luminescence, upconversion, and biological applications, *Int. J. Nanotechnol.*, 5:1306-1339.
- VON TAPPAINER, H. JESIONEK, A. 1903. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen. *Much Med Wochenschr*, 47: 2042-2044.
- WANG, F. and LIU, X. 2009. Recent advances in the chemistry of lanthanide-doped upconversion nanocrystals. *Chem. Soc. Rev.*, 38: 976-989.
- WANG, F. BANARJEE, D. LIU, Y.S. CHEN X.Y. LIU X.G. 2010. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging and therapy. *Analyst*, 135: 1839-54.

- WANG, F. CHATTERJEE, D.K. LI, Z.Q. ZHANG, Y. FAN, X.P. WANG, M.Q. 2006. Synthesis of polyethylenimine/NaYF₄ nanoparticles with upconversion fluorescence. *Nanotechnology*, 17: 5786-91.
- WEI, Y. LU, F.Q. ZHANG, X.R. CHEN. D.P. 2007. Synthesis and characterization of efficient near-infrared upconversion Yb and Tm codoped NaYF₄ nanocrystal reporter. *J. Alloys Compd.*, 427: 333-340.
- WEISHAUPT, K.R. GOMER, C.J. DOUGHERTY, T.J. 1976. Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor. *Cancer Res.*, 36: 2326-2329.
- WOHRLE, D. HIRTH, A. BOGDAHN-RAI, T. SCHNURPFEIL, G. SHOPOVA M. 1998. Cancer: second and third generations of photosensitizers. *Russ. Chem. Bull.*, 47: 807-816.
- XIE, L. QIN, Y. CHEN, H. 2012. Polymeric optodes based on upconverting nanorods for fluorescent measurements of pH and metal ions in blood samples. *Anal. Chem.*, 84:1969-1974.
- YI, G.S. LU, H.C. ZHAO, S.Y. YUE, G. YANG, W.J. CHEN, D.P. 2004. Synthesis, characterization, and biological application of size-controlled nanocrystalline NaYF₄:Yb, Er infrared-to-visible up-conversion phosphors. *Nano Lett.*, 4: 2191-2196.
- YOGO, T. URANO, Y. ISHITSUKA, Y. MANIWA, F. NAGANO, N. 2005. Highly efficient and photostable photosensitizer based on bodipy chromophore. *J. Am. Chem. Soc.*, 127:12162-12163.
- ZARLING, D.A. ROSSI, M.J. PEPPERS, N.A. KANE, J. FARIS, G.W. DYER, M.J. 1994. Up-converting reporters for biological and other assays using laser excitation techniques. *PCT*, US93:08712.
- ZENG, J.H. SU, J. LI, Z.H. YAN, R.X. LI, Y.D. 2005. Synthesis and upconversion luminescence of hexagonal-phase NaYF₄:Yb, Er phosphors of controlled size and morphology. *Adv Mater.*, 17: 2119-23.
- ZHANG, H. LI, Y. LIN, Y. HUANG, Y. DUAN, X. 2011. Composition tuning the upconversion emission in NaYF₄:Yb/Tm hexaplate nanocrystals. *Nanoscale* 3:963-966.
- ZHANG, P. STEELANT, W. KUMAR, M. SCHOLFIELD, M. 2007. Versatile photosensitizers for photodynamic therapy at infrared excitation. *J. Am. Chem. Soc.*, 129:4526-4527.
- ZHANG, Y.W. SUN, X. SI, R. YOU, L.P. YAN, C.H. 2005. Single-crystalline and monodisperse LaF₃ triangular nanoplates from a single-source precursor. *J. Am. Chem. Soc.*, 127:3260-3261.

ÖZGEÇMİŞ

Seda Demirel Topel 1984 yılında İstanbul'da doğdu. İlkokul öğrenimi İstanbul'da, ortaokul ve lise öğrenimini Antalya'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Akdeniz Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden 2006 yılında kimya bölüm birincisi olarak mezun oldu. 2006-2009 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim dalında Yrd.Doç.Dr. Günseli Turgut Cin danışmanlığında yüksek lisansını tamamladı. 2009 yılında Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim dalında Yrd.Doç. Dr. Günseli Turgut Cin danışmanlığında doktora eğitimine başladı. Doktora başladığı ilk dönem içerisinde Erasmus yerdeğiştirme programı ile altı ay boyunca İsveç'in Lund şehrinde Prof. Olov Sterner danışmanlığında Organik Kimya alanında sentez çalışmalarına katıldı. Doktora çalışmalarına Akdeniz Üniversitesi-Bilkent Üniversitesi /UNAM ortaklı yapılan çalışmalar dahilinde Prof. Dr. Engin U. Akkaya yardımcı-danışmanlığında devam etmiştir.