

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEZO-SÜBSTİTÜE BODIPY BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ, FOTOFİZİKSEL VE ELEKTROKİMYASAL
ÖZELLİKLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra ALBAYRAK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet TUTAR

Aralık 2018

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEZO-SÜBSTİTÜE BODIPY BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ, FOTOFİZİKSEL VE ELEKTROKİMYASAL
ÖZELLİKLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra ALBAYRAK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 28 / 12 / 2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Ahmet TUTAR
Jüri Başkanı



Doç. Dr.
Aytağ OKUMUŞ
Üye



Dr. Öğr. Üyesi
Murat TUNA
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Büşra ALBAYRAK

28/12/2018



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, her koşulda ilgisini ve önerilerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet TUTAR’a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu tez çalışmasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Abdil ÖZDEMİR’e, Doç. Dr. İlkay ŞİŞMAN’a, Dr. Öğr. Üyesi Salih ÖKTEN’e teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım ve laboratuvar arkadaşlarım Dr. Raşit Fikret YILMAZ’a, Dr. Yadigar ADİLOĞLU’na, Arş. Gör. Yavuz DERİN’e, Öğr. Gör. İbrahim Halil BAYDİLEK’e, Zahid ul İSLAM’a, Akın ÖZDEMİR’e, Ömer Faruk TUTAR’a, Merve MUTLU’ya, Şerife ÇETİN’e teşekkürlerimi sunarım.

Akademik hayatımın başlangıcında bana yol gösteren Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, Prof. Dr. Şeref GÜÇER’e ve Prof. Dr. Belgin İZGİ’ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve koşulsuz yanımda olan aileme, anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan TÜBİTAK’a (Proje no: 114Z176) ve SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna (Proje no: 2018-2-7-170) teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. BODIPY	2
2.1.1. BODIPY sentezi	4
2.1.1.1. BODIPY'nin ilk sentezi	4
2.1.1.2. Sübstitüentsiz BODIPY sentezi	4
2.1.1.3. Simetrik BODIPY sentezi	5
2.1.1.4. Asimetrik BODIPY sentezi	8
2.2. BODIPY'lerin Fonksiyonlandırılması	9
2.3. BODIPY Yapısının Spektral Özelliklere Etkisi	11
2.4. BODIPY'lerin Halojenasyonu	13
2.4.1. BODIPY'lerin elektrofilik brominasyon reaksiyonları	15
2.5. BODIPY'lerin Kullanım Alanları	19
2.6. Floresans	20

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT	22
3.1. Kullanılan Yöntemler, Cihazlar ve Sarf Malzemeler	22
3.1.1. Çözücü ve kurutucular	22
3.1.2. Kolon dolgu maddeleri	23
3.1.3. Spektroskopik yöntemler	23
3.1.4. UV lambası ve kabini	24
3.1.5. Rotari evaporatör	24
3.1.6. Hassas terazi	24
3.2. Saflaştırma Yöntemleri	25
3.2.1. Kolon kromatografisi	25
3.2.2. İnce tabaka kromatografisi	26
3.2.3. Kristallendirme	26
3.3. Sübstitüent İçermeyen BODIPY Bileşikleri İçin Genel Sentez Metodu (GM1)	26
3.4. BODIPY'lerin C2 ve C6 Konumlarından Brominasyonu İçin Genel Sentez Metodu (GM2)	27

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR	28
4.1. BODIPY'lerin Sentezi	28
4.1.1. 4,4-Diflor-8-(4-bromfenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (78)	28
4.1.2. 4,4-Diflor-8-etil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (81)	30
4.1.3. 4,4-Diflor-8-fenil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (60)	31
4.1.4. 4,4-Diflor-8-(4-metoksifenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s indasen (85)	33
4.2. BODIPY'lerin C2 ve C6 Pozisyonlarından Brominasyonu	36
4.2.1. 2,6-Dibrom-4,4-diflor-8-etil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (86)	35
4.2.2. 2,6-Dibrom-4,4-diflor-8-fenil-4-bor-3a,4a-diaza-s indasen (87)	36

4.2.3. 2,6-Dibrom-4,4-diflor-8-(4-metoksifenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (88)	38
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR VE TARTIŞMA	40
5.1. BODIPY'lerin Sentezi	40
5.2. BODIPY'lerin Brominasyonu	41
5.3. BODIPY'lerin Fotofiziksel Özellikleri	43
5.4. 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin Fotofiziksel Özellikleri	45
5.5. BODIPY ve 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin Elektrokimyasal Özellikleri	46
5.6. Sonuç ve Öneriler	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	54
ÖZGEÇMİŞ	67

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrat derece
¹³ C NMR	: Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹⁹ F NMR	: Flor 19 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Å	: Angstrom
BF ₃ .OEt ₂	: Bor triflorür dietil eterat
BODIPY	: 4,4-Difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen
bs	: Broad singlet
CDCl ₃	: Dötero-kloroform
cm	: Santimetre
CuTC	: Bakır (I) tiyofen-2-karboksilat
d	: Dublet
DCM	: Diklorometan
DDQ	: 2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
dk	: Dakika
Eg	: Band Aralığı
ek	: Ekvivalent
eV	: Elektrovolt
g	: Gram
h	: Saat
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
LA	: Lewis Asiti
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
M	: Molar

m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mV	: Milivolt
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
<i>p</i> -kloranil	: 2,3,5,6-Tetraklor- <i>p</i> -benzokinon
ppm	: Milyonda bir kısım
q	: Kuartet
RT	: Oda sıcaklığı
s	: Saniye
s	: Singlet
S ₀	: Temel hal
S ₁ , S ₂	: Singlet Uyarılmış Haller
S _N Ar	: Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon
t	: Triplet
T ₁	: Triplet Uyarılmış Hal
TEA	: Trietilamin
TFA	: Trifloroasetik asit
TFP	: Tris(2-furanil)fosfin
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV-vis	: Ultraviyole-Visible Spektrofotometre
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Kimyasal Kayma
δ_C	: ¹³ C NMR spektrumundaki kimyasal kayma
δ_F	: ¹⁹ F NMR spektrumundaki kimyasal kayma
δ_H	: ¹ H NMR spektrumundaki kimyasal kayma
ϵ	: Molar Absorplama Katsayısı
λ	: Dalga Boyu

Φ : Kuantum Verimi
 Φ_f : Floresans Kuantum Verimi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	BODIPY çekirdeği, dipirometen ve dipirometan çekirdeği	2
Şekil 2.2.	BODIPY çekirdeğinin rezonans yapısı	3
Şekil 2.3.	Ticari olarak kullanılan bazı BODIPY bileşikleri	3
Şekil 2.4.	BODIPY'nin ilk sentezi	4
Şekil 2.5.	Sübstitüentsiz BODIPY sentezi	5
Şekil 2.6.	Pirol ve asit klorürler ile simetrik BODIPY sentezi	5
Şekil 2.7.	Pirol ve asit anhidritler ile simetrik BODIPY sentezi	6
Şekil 2.8.	Aromatik aldehitler ve pirollerin asit katalizli reaksiyonu ile simetrik BODIPY sentezi	7
Şekil 2.9.	Mezo-sübstitüentsiz BODIPY sentezi	7
Şekil 2.10.	Sadece pirol aldehit ile mezo-sübstitüentsiz BODIPY sentezi	8
Şekil 2.11.	Asimetrik BODIPY sentezi	8
Şekil 2.12.	Fonksiyonlandırılmış pirollerin amin etiketleme ajanı reaksiyonunda kullanımı	9
Şekil 2.13.	Fonksiyonlandırılmış pirollerden sistein etiketleme ajanı sentezi	10
Şekil 2.14.	Bazı mezo-BODIPY türevleri	11
Şekil 2.15.	Alkillenmiş BODIPY'lerin yapısı ve fotokimyasal özellikleri	11
Şekil 2.16.	Çeşitli BODIPY analoglarının yapısı ve fotokimyasal özellikleri	13
Şekil 2.17.	S _N Ar reaksiyonu üzerinden BODIPY'nin C3 ve C5 pozisyonuna N,N-bis(2-hidroksietil)amin bağlanması	14
Şekil 2.18.	2,3-Dihalojenlenmiş BODIPY sentezi için pirollerin halojenasyonu	14
Şekil 2.19.	Kompleks halojenasyon ürünleri için çoklu kondenzasyon halojenasyonu	15
Şekil 2.20.	BODIPY'lerin moleküler brom ile brominasyonu	16
Şekil 2.21.	BODIPY'lerin NBS ile kademeli brominasyonu	17

Şekil 2.22.	BODIPY'lerin benzil trietil amonyum perbromür ile kademeli brominasyonu	19
Şekil 2.23.	Uyarılmış moleküllerin relaksasyon yolları	20
Şekil 2.24.	Jablonski diyagramı	21
Şekil 3.1.	Laboratuvarda kullanılan bazı cihazlar	24
Şekil 4.1.	Bileşik 78 'in sentezi	28
Şekil 4.2.	Bileşik 78 'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	29
Şekil 4.3.	Bileşik 78 'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	29
Şekil 4.4.	Bileşik 81 'in sentezi	30
Şekil 4.5.	Bileşik 81 'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	31
Şekil 4.6.	Bileşik 81 'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	31
Şekil 4.7.	Bileşik 60 'in sentezi	31
Şekil 4.8.	Bileşik 60 'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	32
Şekil 4.9.	Bileşik 60 'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	33
Şekil 4.10.	Bileşik 85 'in sentezi	33
Şekil 4.11.	Bileşik 85 'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	34
Şekil 4.12.	Bileşik 85 'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	34
Şekil 4.13.	Bileşik 86 'nin sentezi	35
Şekil 4.14.	Bileşik 86 'nin ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	36
Şekil 4.15.	Bileşik 86 'nin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	36
Şekil 4.16.	Bileşik 87 'nin sentezi	36
Şekil 4.17.	Bileşik 87 'nin ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	37
Şekil 4.18.	Bileşik 87 'nin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	37
Şekil 4.19.	Bileşik 88 'in sentezi	38
Şekil 4.20.	Bileşik 88 'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)	39
Şekil 4.21.	Bileşik 88 'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	39
Şekil 5.1.	BODIPY'lerin normalize edilmiş absorpsiyon spektrumları	44
Şekil 5.2.	BODIPY'lerin normalize edilmiş emisyon spektrumları	44
Şekil 5.3.	Bromlu BODIPY'lerin normalize edilmiş absorpsiyon spektrumları	45
Şekil 5.4.	Bromlu BODIPY'lerin normalize edilmiş emisyon spektrumları ..	45

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	2,3-Dihalojenlenmiş çeşitli BODIPY boyalarının sentezi	14
Tablo 2.2.	Halojenlenmiş BODIPY çekirdeğinin ürünleri ve verimleri	15
Tablo 2.3.	BODIPY'lerin kullanım alanları	19
Tablo 5.1.	BODIPY'lerin sentezi, verimleri ve erime noktaları	40
Tablo 5.2.	2,6-Dibromlu BODIPY'lerin sentezi, verimleri ve erime noktaları	41
Tablo 5.3.	BODIPY ve bromlu BODIPY'lerin ^1H NMR ve ^{19}F NMR spektrumlarının karşılaştırılması	42
Tablo 5.4.	Floresans kuantum veriminin hesaplanması	43
Tablo 5.5.	BODIPY'lerin fotofiziksel özellikleri	44
Tablo 5.6.	2,6-Dibromlu BODIPY'lerin fotofiziksel özellikleri	45
Tablo 5.7.	HOMO-LUMO ve band aralığı hesaplama formülleri	46
Tablo 5.8.	BODIPY ve 2,6-dibromlu BODIPY'lerin elektrokimyasal özellikleri	46

ÖZET

Anahtar kelimeler: BODIPY, brominasyon, floresans, fotofiziksel özellikler, elektrokimyasal özellikler.

BODIPY (4,4-Difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) boyaları floresans özellik gösteren oldukça renkli bileşiklerdir ve yüksek floresans kuantum verimi, düşük absorpsiyon-emisyon bant genişliği ve yüksek kararlılık gibi arzu edilen çok farklı özellikler sergilemektedirler. Ayrıca bu boyaların önemli özelliklerinden biri de BODIPY çekirdeğine farklı sübstitüentlerin bağlanması ile fotofiziksel ve elektrokimyasal özelliklerinin istenen uygulama alanı için kolayca tasarlanabilmesidir.

Bu tez çalışması kapsamında ilk olarak 4 farklı *mezo*-BODIPY bileşikleri sentezlenmiştir. İkinci adımda ise bu bileşiklere C2 ve C6 konumlarından brom bağlanmıştır. Son olarak da sübstitüentlerin (fenil, 4-bromfenil, 4-metoksifenil, etil) ve brom atomunun fotofiziksel ve elektrokimyasal özelliklere etkileri incelenmiştir. Sübstitüentlerin fotofiziksel özelliklere etkisini anlamak için, BODIPY çekirdeğinin *mezo* konumuna bağlamak üzere elektron çekici ve verici gruplar seçilmiştir.

Bütün BODIPY türevleri ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve FT-IR teknikleriyle karakterize edilmiştir. Spektral özellikleri incelemek amacıyla UV-Vis, floresans spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin *mezo* konumunda elektron çekici bir grubun bulunması Stokes kaymasını artırırken molar absorpsiyon katsayısını azalttığı gözlenmiştir. Bileşik **78**'in 4-bromfenil grubunun elektron çekici doğasından dolayı maksimum absorpsiyon ve emisyon yaptığı dalgaboyunda batokromik kayma gözlenmiştir. Ayrıca elektron verici grup bağlı olan bileşik **81**, daha düşük dalga boyunda absorpsiyon spektrumu göstermiştir. Yapıya brom eklenmesi Stokes kaymalarında önemli bir değişikliğe sebep olmazken molar absorpsiyon katsayısını artırmış ve daha yüksek absorpsiyon dalga boyuna kaymaya neden olmuştur.

SYNTHESIS, PHOTOPHYSICAL AND ELECTROCHEMICAL PROPERTIES OF *MESO*-SUBSTITUTED BODIPY COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: BODIPY, bromination, fluorescence, photophysical properties, electrochemical properties.

BODIPY (4,4-Difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen) dyes are highly colored compounds which show fluorescence properties and exhibit desirable very different properties such as high fluorescence quantum yield, low absorption-emission bandwidth and high stability. In addition, one of the important characteristics of these dyes is that the photophysical and electrochemical properties of the desired application area can be easily designed by introducing different substituents to the BODIPY core.

In this thesis, firstly 4 different *meso*-BODIPY compounds were synthesized. In the second step, bromine was bound to C2 and C6 positions of these compounds. Finally, the effects on the photophysical and electrochemical properties of the substituents (phenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl, ethyl) and the bromine atom were investigated. In order to understand the effect of the substituents on photophysical properties, electron donor and acceptor groups bearing at *meso* position of the BODIPY core are chosen.

All BODIPY derivatives were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR and FT-IR spectroscopy techniques. In addition, UV-Vis, fluorescence spectroscopy and cyclic voltammetry were used to investigate their spectral properties. The presence of an electron acceptor group at the *meso* position of the synthesized compounds was shown to decrease the molar absorption coefficient while increasing Stokes shift. Because of the electron acceptor nature of 4-bromophenyl group, compound **78** shows the red shift at absorption and emission spectra. Besides, the compound **81** with the electron donating group shows the absorption spectra at lower wavelength. The addition of bromine to the structure did not cause a significant change in Stokes shifts, but increased the molar absorption coefficient and lead to a higher absorption wavelength shift.

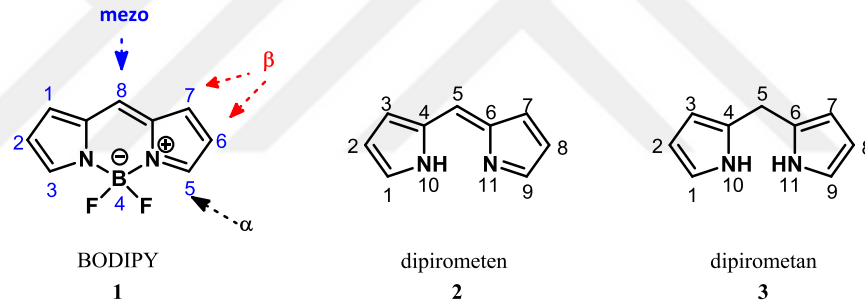
BÖLÜM 1. GİRİŞ

İlk kez Treibs ve Kreuzer tarafından 1968 yılında sentezlenen ve IUPAC adı 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen olan BODIPY boyaları çok önemli özelliklere sahip oldukça popüler florofor sınıfını temsil etmektedirler. BODIPY boyaları; Stokes kayması, keskin absorpsiyon ve emisyon pikleriyle, birçok organik çözücünde çözünmesi özelliğiyle farklılaşmış moleküllerdir. Bu bileşikler suda çözünmez veya çok az çözünür, organik çözücülerdeki çözünürlükleri ise iyidir. Termal ve fotokimyasal kararlılık, yüksek floresans kuantum verimi ve kimyasal kararlılığı bu boyaların cezbedici özelliklerinden bazılarıdır. BODIPY yukarıda sayılan birçok farklı özelliklerinden dolayı biyomoleküllerde etiketleme ajanı, enerji transfer kasetleri, kemösensörler ve lazer boyalar gibi çeşitli uygulama alanlarında kullanılmaktadırlar. Ayrıca yapıda küçük değişiklikler yapılarak fotokimyasal özelliklerinin istenilen uygulama alanına göre tasarlanabilmesi de önemli avantajlarından. Yapı modifikasyonu noktasında ise kolay ayrılabilen grupların bağlanması yani halojenasyon reaksiyonları, ileri kademedeki reaksiyonlar ve çalışmalar için oldukça önemli bir köprü görevi görmektedirler. Sonuç olarak, floresans boyaların birçok sınıfının arasında, türevlendirilmiş BODIPY bazlı boyalar popülaritesi en çok artan boya olma özelliğini göstermektedir (Goud ve ark., 2006; Vasiuta, 2018).

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

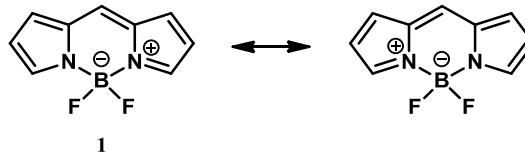
2.1. BODIPY

Bordiprometenler (BODIPY) çok yönlü boya sınıfını temsil eden, IUPAC adı 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen olan bileşiklerdir. BODIPY boyaları, iki pirol halkasının *mezo* pozisyonundan bir meten köprüsü ve BF₂ birimi ile bağlanması sonucunda oluşur. BODIPY çekirdeği ve diprometenler IUPAC sisteminde farklı numaralandırılırlar.



Şekil 2.1. BODIPY çekirdeği, diprometen ve diprometan çekirdeği

BODIPY boyaları yüksek kuantum verimleri sayesinde floresans özellik gösteren ve UV-görünür bölgede ışığı absorplayan moleküllerdir. Bu bileşik sınıfı absorpsiyon ve emisyon piklerinin yüksek olmasının yanında yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahiptir (Ulrich ve ark., 2008). Ayrıca bulunduğu ortamın pH'ına ve çözücü polaritesine duyarlı olmaları sebebiyle oldukça kararlı bileşiklerdir. Bu boyaların fotokimyasal özellikleri yapıda küçük değişiklikler yapılması ile kolaylıkla geliştirilebilmektedir. Örneğin yapının uygun şekilde fonksiyonlandırılması ile düşük toksisiteye sahip bileşikler elde edilebilmektedir. Bu düşük toksisiteli bileşikler de özellikle biyolojik uygulamalarda oldukça önemlidir (Karolin ve ark., 1994; Yee ve ark., 2005).

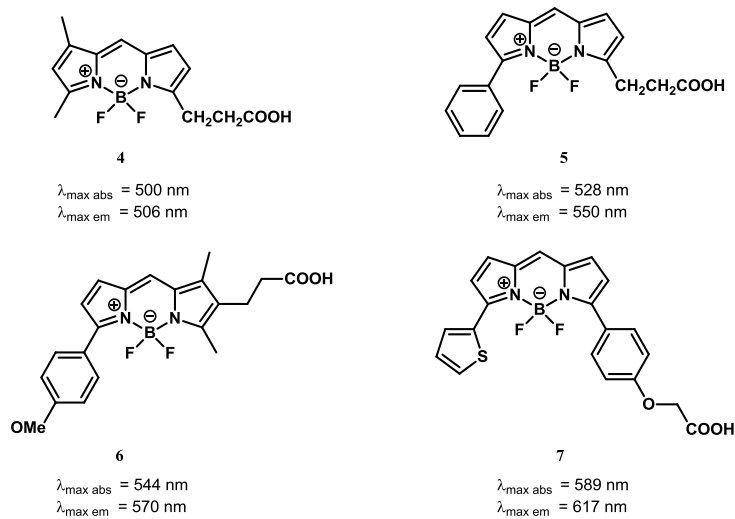


Şekil 2.2. BODIPY çekirdeğinin rezonans yapısı

BODIPY çekirdeğinin rezonans yapısı incelendiğinde elektriksel olarak nötral olması konjugasyonu en aza indirmiş olur (Şekil 2.2.).

Etiketleme amacıyla kullanılan diğer uzun dalga boylu floresans bileşiklere göre BODIPY, fotokararlı olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir (Xie ve ark., 2006; Middleton ve ark., 2007).

BODIPY türevleri görünür bölge spektrumunun oldukça büyük bir kısmını kapsamaktadır. Ayrıca bu bileşikler yüksek kuantum verimleri, singlet uyarılmış haldeki yaşam sürelerinin uzun olması, birçok çözücü sistemlerinde çözünebilir ve kararlı olması, yapısının kolayca modifikasyona uğratılabilmesi gibi özellikleri sayesinde; anyon-kasyon sensörü, ilaç dağıtım ajanı, lazer boyalar, floresans anahtarlar, elektrolüminesans filmler, güneş pilleri, biyolojik etiketleme ve fotodinamik terapi gibi birçok alanda kullanılan önemli bir boya sınıfı haline gelmiştir (Şekil 2.3.).



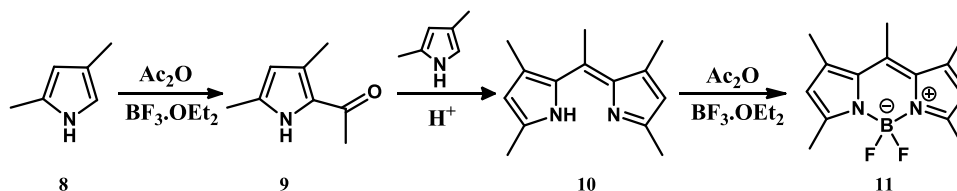
Şekil 2.3. Ticari olarak kullanılan bazı BODIPY bileşikler

2.1.1. BODIPY sentezi

İlk kez 1968 yılında (Treibs ve Kreuzer, 1968) sentezlenen BODIPY'nin asimetrik ve simetrik türleri geliştirilen yeni yöntemler ile birlikte sentezlenmeye başlanmıştır. Sübstitüentsiz BODIPY boyalarının sentezi ise ilk defa 2009 yılında farklı gruplar tarafından eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde sübstitüentsiz, simetrik ve asimetrik BODIPY sentezlerinde kullanılan yöntemler anlatılacaktır.

2.1.1.1. BODIPY'nin ilk sentezi

BODIPY ilk olarak Lewis asit katalizörü olan bor triflorür dietil eterat varlığında oda sıcaklığında asetik anhidrit ile 2,4-dimetilpirol (**8**)'in açillenmesi sonucunda bileşik **9** elde edilmiştir. Sonrasında pirol (**8**) ve açillenmiş pirol (**9**) bileşikleri asit katalizli kondenzasyon ile dipirin (**10**) bileşiğine dönüştürülmüştür. Dipirinden de bor triflorür dietil eterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) ile kompleksleşme reaksiyonu sonucunda hedef bileşik olan ve yüksek floresans özellik gösteren bileşik **11** sentezlenmiştir (Treibs ve Kreuzer, 1968), (Şekil 2.4.).

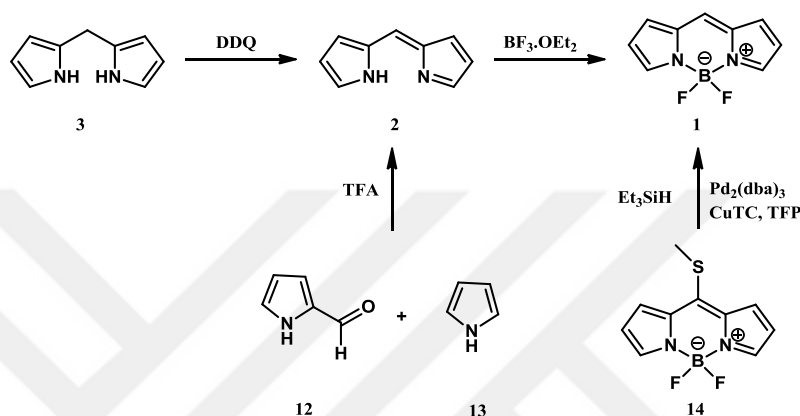


Şekil 2.4. BODIPY'nin ilk sentezi

2.1.1.2. Sübstitüentsiz BODIPY sentezi

Sübstitüentsiz BODIPY bileşikleri ilk olarak 2009 yılında farklı çalışma grupları tarafından eş zamanlı olarak sentezlenmiştir (Şekil 2.5.). Bu BODIPY'lerin sentezindeki ana problem ara ürün olan dipirometan (**3**) bileşiğinin kararsız olması, ortamın pH'sı, hava, ışık gibi etkilere karşı hassas olması ve -40°C 'nin üzerindeki sıcaklıklarda bozunmasıdır (De Wael ve ark., 1977). Bunun üzerine Tram ve arkadaşları aynı sentez rotasını -78°C 'de deneyerek ve 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) kullanarak dipirometan (**3**) bileşiğini yükseltgemişler ve %5-10

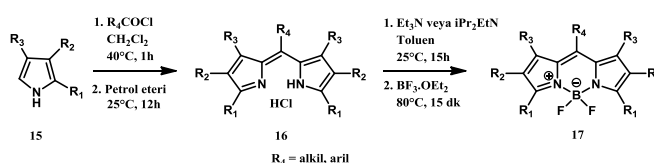
verimle sübstüentsiz BODIPY (**1**) elde edebilmişlerdir (Tram ve ark., 2009). Ayrıca Scmitt ve arkadaşları, pirol (**13**) ve bileşik **12** arasında McDonald tipi kondenzasyon ile trifloroasetik asit (TFA) kullanarak sentezi gerçekleştirmişlerdir (Schmitt ve ark., 2009). Bu yöntemlere ek olarak, tiyometil bağlı BODIPY'nin indirgenmesi sonucunda sübstüentsiz BODIPY sentezlenebilmiştir. Bu sübstüentsiz BODIPY boyaları oldukça yüksek floresans özelliği göstermektedir (Arroyo ve ark., 2009).



Şekil 2.5. Sübstüentsiz BODIPY sentezi

2.1.1.3. Simetrik BODIPY sentezi

Simetrik BODIPY boyaları yaygın olarak pirol ile asit klorür veya anhidritlerin reaksiyonundan sentezlenmektedir (Şekil 2.6.). *Mezo*-sübstitüe BODIPY (**17**) sentezi piroller ve açıl klorürlerin kondenzasyonu ile kolaylıkla gerçekleştirilmektedir. Ayrıca pirol (**15**) üzerindeki sübstüentlerin veya asit klorürlerin değiştirilmesi ile çok çeşitli özelliklere ve aynı zamanda çok yönlü uygulama alanına sahip simetrik BODIPY boyaları elde edilebilmektedir (Shah ve ark., 1990).

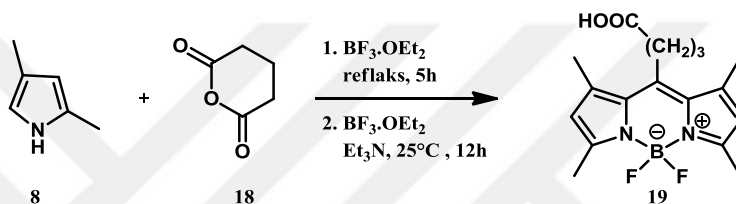


Şekil 2.6. Pirol ve asit klorürler ile simetrik BODIPY sentezi

Bu sentez yönteminde hem aromatik hem de alifatik açıl klorürler kullanılabilir. Reaksiyonda görülen kararsız dipirometan hidroklorür tuzu bir ara üründür ve

reaksiyon ortamından izole edilmesinin zor olduğu kaydedilmiştir (Şekil 2.6.). Eğer karbon sübstituentlerinin sayısı arttırılırsa izole edilmesi kolaylaşmaktadır. Genellikle BODIPY sentezleri tek kapta gerçekleşmekte ve ara ürünler izole edilememektedir.

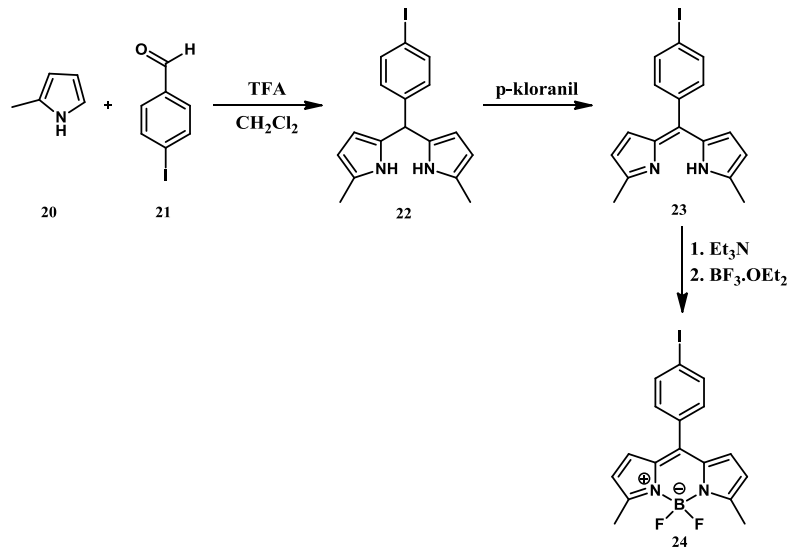
Glutarik anhidrit (**18**) gibi aktive edilmiş karboksilik asit türevleri de asit klorürler yerine kullanılmaktadır. Reaksiyonun ilgi çekici bir özelliği hedef molekülü bağlamak için kullanılan serbest karboksilik asit üretmesidir (Şekil 2.7.). Fakat bu reaksiyonun düşük verimlerde gerçekleştiği görülmektedir (Li ve ark., 2006).



Şekil 2.7. Piyrol ve asit anhidritler ile simetrik BODIPY sentezi

Bu yöntemlere ek olarak, simetrik BODIPY boyaları pirolün aromatik aldehytler ile kondenzasyonu ve sonrasında ise bor triflorür dietil eterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) ile kompleksleştirilmesi sonucunda da elde edilebilmektedir (Wagner ve Lindsey, 1996). Bu yöntem aynı zamanda pirol sübstituentlerinin ve aromatik aldehytlerin değiştirilmesi ile BODIPY yapısına çeşitli fonksiyonel grupların bağlanmasına da olanak sağlamaktadır. 2-Metilpirol (**20**) ve 4-iyodobenzaldehyt (**21**) arasındaki asit katalizli kondenzasyon simetrik dipirometan (**22**) bileşiğini vermektedir (Şekil 2.8.).

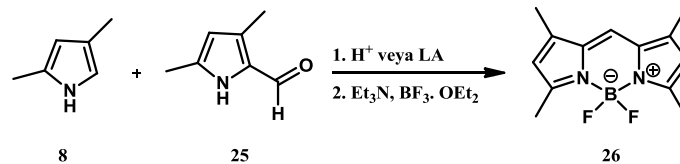
Dipirollerin oksidasyonu genellikle DDQ veya *p*-kloranil kullanılarak dipirometan (**23**) formuna dönüştürülmesi şeklinde gerçekleşir. Oksidasyonda *p*-kloranil kullanılması DDQ ile yapılanlara göre daha ılımlı reaksiyon şartları sağlamaktadır. Bu avantajlarının aksine *p*-kloranil kullanıldığında DDQ'ya göre daha uzun reaksiyon süresi gerekmektedir. Yükseltgenmiş haldeki dipirometan (**23**) bazik ortamda $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile etkileştirilerek BODIPY bileşiği (**24**) elde edilir. Eğer alifatik aldehytler kullanılırsa bu sentez yöntemi geçersiz olmaktadır (Yu ve ark., 2003; Sazanovich ve ark., 2004).



Şekil 2.8. Aromatik aldehitler ve pirolerin asit katalizli reaksiyonu ile simetrik BODIPY sentezi

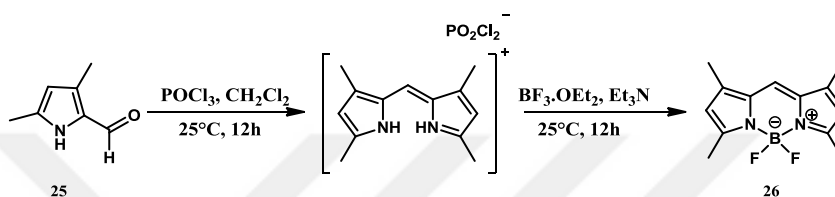
BODIPY sentezi genellikle pirol ile aldehit kullanılarak tek balonda üç basamakta ilerler fakat ara ürün olan dipirometen izole edildiğinde daha yüksek verimli ürün elde etmek mümkündür. Bu ara ürünün izole edilmesi kararsız yapısından dolayı oldukça zorlu bir işlemdir. Dipirometenin izolasyonu için silikajel kullanıldığında bozunma gerçekleştiği, nötrleştirilmiş alümina kolonu kullanıldığında ise bozunma gerçekleşmediği ve oldukça yüksek verimli saflaştırmanın mümkün olduğu kaydedilmiştir (Burghart ve ark., 1999).

C8 konumunda sübstituent bulunmayan BODIPY boyalarının sentezi ise pirol-2-karbaldehit türevleri vasıtasıyla yapılmaktadır. Bu sentez pirol-2-karbaldehit (25) ve bir pirolün (8) kondenzasyonu ile yapılır (Şekil 2.9.). Ayrıca bu sentez yöntemi ile başlangıç bileşikleri üzerindeki sübstitüentler değiştirilerek asimetrik BODIPY bileşikleri de sentezlemek mümkündür (Lee ve ark., 2009).



Şekil 2.9. Mezo-sübstitüentsiz BODIPY sentezi

Mezo-süstitüentsiz BODIPY (**26**) sentezi için Wu ve Burgess, aldehit grubu bulunduran pirol kullanarak bir sentez yöntemi önermişlerdir (Şekil 2.10.), (Wu ve Burgess, 2008). Ayrıca bu bileşik (**26**) fosfor oksiklorür varlığında ikinci bir pirole gerek olmadan pirol-2-karbaldehitin kendi kendine kondenzasyonu ile de sentezlenebilmektedir. Bu reaksiyon mekanizması sadece 5-süstitüe pirol aldehitler için geçerlidir ve karışık saflaştırma işlemleri gerektirmeden yüksek verimlerle bileşik **26** elde edilebilmektedir.

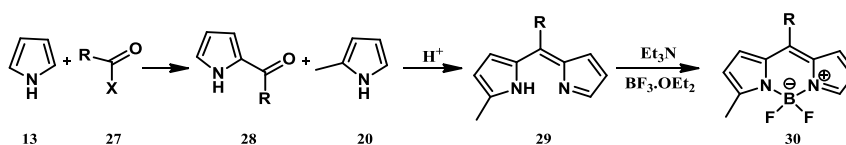


Şekil 2.10. Sadece pirol aldehit ile *mezo*-süstitüentsiz BODIPY sentezi

2.1.1.4. Asimetrik BODIPY sentezi

Asimetrik BODIPY boyaları pirolün (**11**) kondenzasyonu sonucunda sentezlenmektedir (Şekil 2.11.). Burada açıl bileşiği olarak asit klorür, anhidrit veya ortoester kullanılabilmektedir (Li ve ark., 2006; Yakubovskiy ve ark. 2009). Ara ürün olan açıl pirol (**28**) izole edilmiş ve asidik ortamda ikinci bir pirol ile reaksiyona girerek dipirometen (**29**) bileşiğine dönüştürülmüştür. Sonrasında ise bazik ortamda BF₃·OEt₂ ile kompleksleşmesi sonucunda asimetrik BODIPY bileşiği (**30**) sentezlenmiştir (Lee ve ark., 2009; Boens ve ark., 2012).

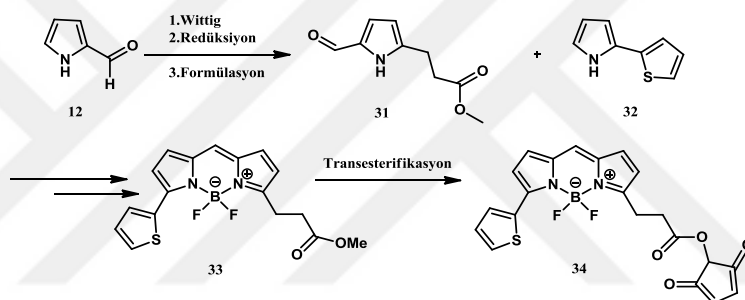
Yukarıda anlatılan aynı sentez yöntemi ile simetrik BODIPY sentezlemek de mümkündür. Bunun için açıl pirol (**28**) bileşiğinin pirolün aşırısı ile asidik şartlar altında ve sonrasında BF₃·OEt₂ ile reaksiyona girmesi gerekmektedir.



Şekil 2.11. Asimetrik BODIPY sentezi

2.2. BODIPY'lerin Fonksiyonlandırılması

BODIPY çekirdeğinin α pozisyonundan fonksiyonlandırılması için çok çeşitli yöntemler mevcuttur (Boens ve ark., 2015). Bunlardan en önemlisi ise α -halojenlenmiş BODIPY'ler sentezlemektir (Lakshmi ve ark., 2015). Bunun için kullanılan en önemli yöntem başlangıç bileşiği olan pirol grubuna farklı sübstitüentlerin bağlanmasıdır (Baruah ve ark., 2005). Bu yöntem üzerine geniş çalışmalar yapılmış ve prob olarak kullanılabilecek BODIPY boyaları sentezlenmiştir (Rezende ve Emery, 2013). Bu yöntemle yapıya çok çeşitli fonksiyonel grup bağlamak mümkündür fakat uzun sentez rotası ve düşük verim bu yöntemin ana problemleridir.

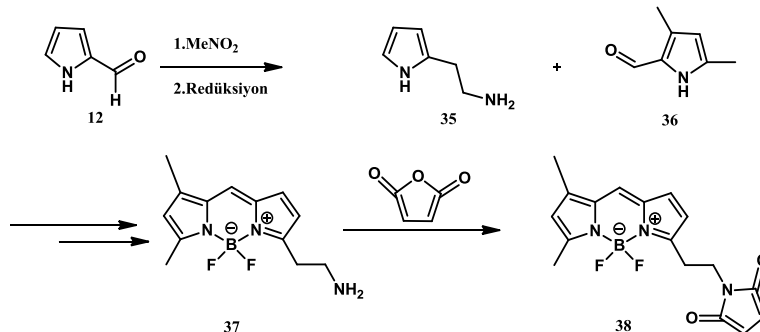


Şekil 2.12. Fonksiyonlandırılmış pirollerin amin etiketleme ajanı reaksiyonunda kullanımı

Bu uygulamanın başka bir örneği ise protein konjugasyonu için kullanılan kırmızıya kaymış boyaların sentezidir. Standart olarak pirol aldehitten yola çıkılarak doğru karboksilik ester seçilmesi ile bu bileşiklerin elde edilmesi oldukça kolaydır (Yakubovskiyi ve ark. 2009). Bileşik **31**'in 2-tienil pirol (**32**) ile kondenzasyonu ve bunu takiben kompleksleşme reaksiyonu sonucunda ester BODIPY bileşiği (**33**) sentezlenmiş olur (Şekil 2.12.). Elde edilen bu bileşiğin *N*-hidroksisüksinimid ile transesterifikasyonu da aminler için aktifleştirilmiş olan ester BODIPY türevinin (**34**) sentezlenmesini sağlamıştır.

Aşağıdaki reaksiyonda 2-aminoetilpirol (**35**) ve sonrasında amin bağlı BODIPY (**37**) sentezi görülmektedir (Şekil 2.13.). Bu amin maleik anhidrit ile kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutulursa bir maleimid bağlı BODIPY türevi (**38**) elde

edilebilmektedir (Li ve ark., 2006) Bu yöntemin esnek ve çok yönlü olmasının yanında, pirol sentezinin zahmetli olması bir dezavantajdır (Baruah ve ark., 2005).



Şekil 2.13. Fonksiyonlandırılmış pirollerden sistein etiketleme ajanı sentezi

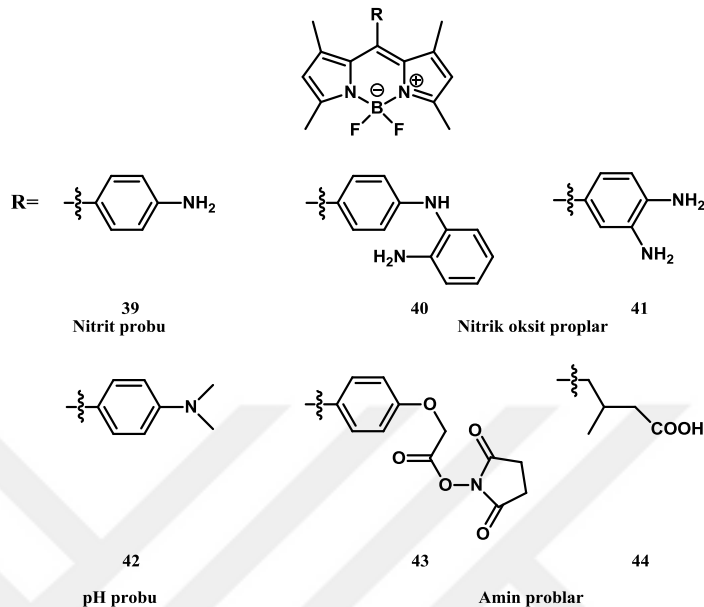
BODIPY çekirdeğinin modifikasyonu için başka bir yöntem ise *mezo* konumundan aromatik grupların bağlanmasıdır (Wagner ve Lindsey, 1996; Li ve ark., 2008). Bunun için pirolerin aromatik aldehyitlerle kondenzasyonu, bunu takiben oksidasyon ve kompleksleşme basamaklarını içeren reaksiyonlar kullanılmaktadır (Baruah ve ark., 2005).

Bu sentez yönteminin en önemli avantajı çok çeşitli aromatik aldehyitlerin mevcut olması ve *mezo* grubunun değiştirilmesinin spektroskopik özellikler üzerine doğrudan etkisinin olmamasıdır. Literatürde de *mezo* pozisyonundaki süstitüentlerin absorbans ve emisyon maksimumlarını değiştirmedeği görülmektedir (Li ve ark., 2008).

Diğer bir önemli faktör de BODIPY çekirdeğinin sentez sonrası modifikasyonunun mümkün olmasıdır. Bu sebeple uygun türevlendirilmiş BODIPY boyaları elde etmek için çeşitli aromatik grupların *mezo* pozisyonundan bağlanması gerekmektedir (Leen ve ark., 2011; Leen ve ark., 2012; Duran-Sampedro ve ark., 2014).

Farklı uygulamalara sahip çeşitli boyalar, *mezo* pozisyonundan özel gruplar bağlanarak elde edilmiştir. Bu gibi işlevselleştirilmiş BODIPY boyaların birkaç örneği literatürde mevcuttur (Şekil 2.14.). Bu tip türevler, özel redoks aktif sensörler (39, 40, 41), pH probolar (42) ve biyomoleküller ile reaksiyona girebilen gruplar (43,

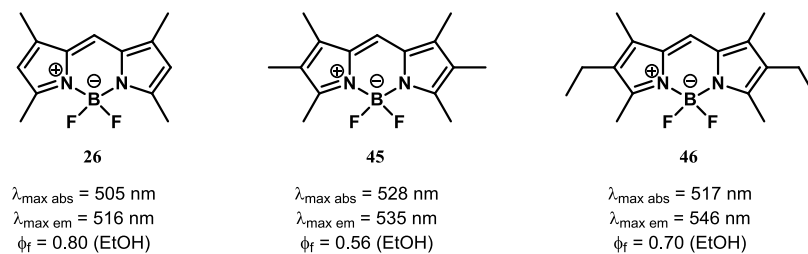
44) olarak oluşturulmuştur (Lakowicz, 1986; Monsma Jr ve ark., 1989; Yee ve ark., 2005).



Şekil 2.14. Bazı mezo-BODIPY türevleri

2.3. BODIPY Yapısının Spektral Özelliklere Etkisi

Süstitüentlerin absorpsiyon-emisyon dalga boyları ve BODIPY'lerin kuantum verimi üzerindeki etkileri her zaman kolayca yorumlanamaz. Ancak simetrik olarak oluşmuş tetra (26), hekza (45) ve hepta (46) alkillenmiş sistemler (Şekil 2.15.) karşılaştırıldığında, absorpsiyon ve emisyon maksimumunda kırmızıya doğru bir kayma eğilimi gözlenmektedir (De Wael ve ark., 1977).

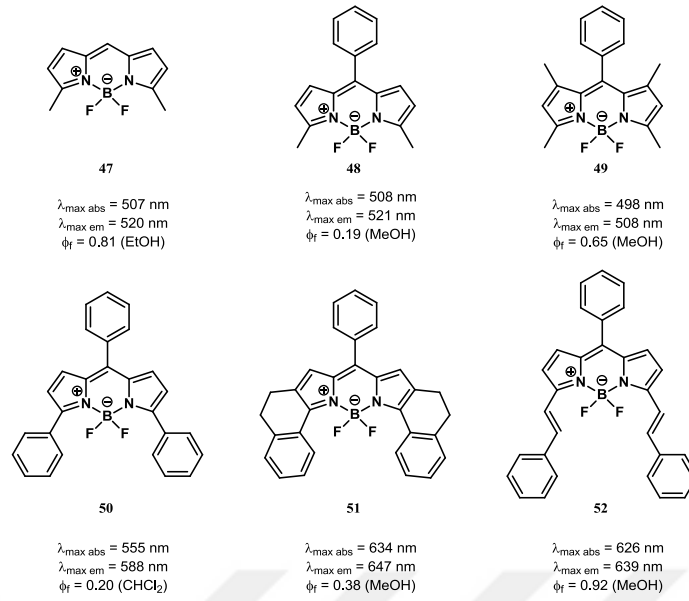


Şekil 2.15. Alkilenmiş BODIPY'lerin yapısı ve fotokimyasal özellikleri

Mezo pozisyonundaki alkilleme veya arillemenin absorpsiyon ve emisyon dalga boyları üzerinde özel bir etkisi olmadığını bileşik **47** ve **48**'i karşılaştırdığımızda görmek mümkündür. Bununla birlikte, *mezo*-fenil bileşiği (**48**) daha sübstitüe edilmiş olan bileşik **49**'dan daha düşük bir kuantum verimine sahiptir. Bu farkın nedeni C1 ve C7 sübstitüentlerinin, fenil grubunun serbest dönmesini engelleme kabiliyeti ile ilgili olduğu öngörülmüştür (Şekil 2.16.).

Kırmızı alanda absorpsiyon ve emisyon dalga boylarına sahip boyalar yapıdaki konjugasyon artırılarak elde edilebilir (Şekil 2.16.). Bileşik **48** ve **50** karşılaştırıldığında, aril gruplarının yapıya girişinin kırmızıya kaymış dalga boylarını elde etmek için uygun bir yöntem olduğu görülmektedir. C3 ve C5 pozisyonuna fenil gruplarının bağlanmasından dolayı, absorbans maksimumu 47 nm artmış, emisyon maksimumu ise 67 nm artmıştır. Daha büyük aromatik sistemler ve alkenler ile konjugasyonun uzatılması, bileşik **51** ve **52**'de olduğu gibi boyaların absorpsiyon ve emisyon maksimumlarını kırmızıya daha da kaydırır (Beiser, 1997; McDonnel ve O'Shea, 2006).

Yapı ve spektral özellik ilişkilerinin karşılaştırmalı çalışması, farklı uygulamalar için istenen özelliklere sahip boyaların tasarlanması açısından çok yararlı olabilmektedir. Örneğin, yüksek kuantum verimine sahip kırmızıya kayan absorpsiyon ve emisyon maksimumu olan BODIPY, uzun konjugasyona sahip sübstitüentlerin eklenmesiyle ve aril gruplarının serbest rotasyonunun bloke edilmesiyle sağlanabilir (Dost ve ark., 2006).

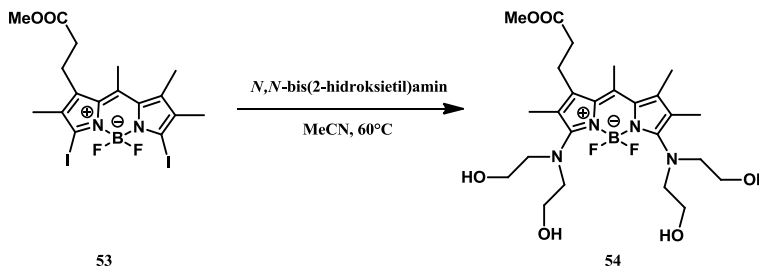


Şekil 2.16. Çeşitli BODIPY analoglarının yapısı ve fotokimyasal özellikleri

2.4. BODIPY'lerin Halojenasyonu

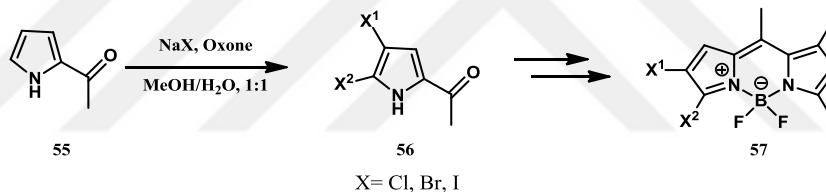
Organik bileşiklerin halojenasyonu, organik kimyada çok yönlü ara ürünler olarak kullanılan bileşiklerin sentezlenmesi bakımından çok önemlidir ve oldukça yararlıdır. Bir karbon atomu bromlandığında; elektronik karakteri değişir ve karbon atomu elektronunu yetersiz kılar. Böylece yeni oluşturulan karbon atomu bir nükleofil tarafından saldırı için uygun hale getirilmiş olur (Plata, 2006).

Halojenlenmiş BODIPY bileşikleri, oldukça gelişmiş spektral özelliklere sahip sübstitüe olmuş BODIPY türevlerini sentezlemek için önemli anahtar bileşiklerdir. Örneğin, BODIPY çekirdeğinin C3 ve C5 pozisyonundan halojenlenmesi yani iyi ayrılabilen grup haline getirilmesi ile S_NAr reaksiyonu (Şekil 2.17.) üzerinden BODIPY yapısına farklı fonksiyonel grupların takılması mümkündür (Qin ve ark., 2006; Rohand ve ark., 2006).



Şekil 2.17. S_NAr reaksiyonu üzerinden BODIPY'nin C3 ve C5 pozisyonuna *N,N*-bis-(2-hidroksietil)amin bağlanması

Seçici olarak halojenlenmiş açıl pirollerin kullanılması ile çeşitli halojenlenmiş türler sentezlenebilmektedir (Leen, 2010). 4-Halojenlenmiş pirollerin (55) daha ileri halojenasyonu ile 4,5-dihaloypiroller (56) sonrasında ise kondenzasyon ve kompleksleşme reaksiyonları ile 2,3-dihalojenlenmiş BODIPY boyaları (57) sentezlenmiştir (Şekil 2.18.). Elde edilen ürünlere ait verimler %35-55 arasındadır (Tablo 2.1.).

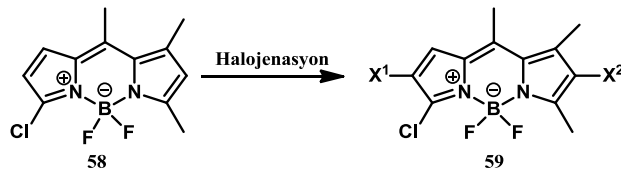


Şekil 2.18. 2,3-Dihalojenlenmiş BODIPY sentezi için pirollerin halojenasyonu

Tablo 2.1. 2,3-Dihalojenlenmiş çeşitli BODIPY boyalarının sentezi

Ürün	X ¹	X ²	Verim(%)
57a	Br	Br	36
57b	Cl	Br	47
57c	I	I	35
57d	Cl	I	55

C2 veya C3 konumundan halojenlenmiş BODIPY boyalarının elektrofilik halojenasyonu ile C2, C3, C6 veya C3, C6 konumundan çoklu halojenlenmiş BODIPY türevleri sentezlenebilmektedir (Şekil 2.19.). Farklı halojenler ile sentezlenmiş olan bu ürünlere ait verimler %36-55 aralığındadır (Tablo 2.2.), (Leen, 2010).



Şekil 2.19. Kompleks halojenasyon ürünleri için çoklu kondenzasyon halojenasyonu

Tablo 2.2. Halojenlenmiş BODIPY çekirdeğinin ürünleri ve verimleri

Ürün	X ¹	X ²	Verim(%)
59a	H	Br	54
59b	Br	Br	87
59c	H	I	65
59d	I	I	78

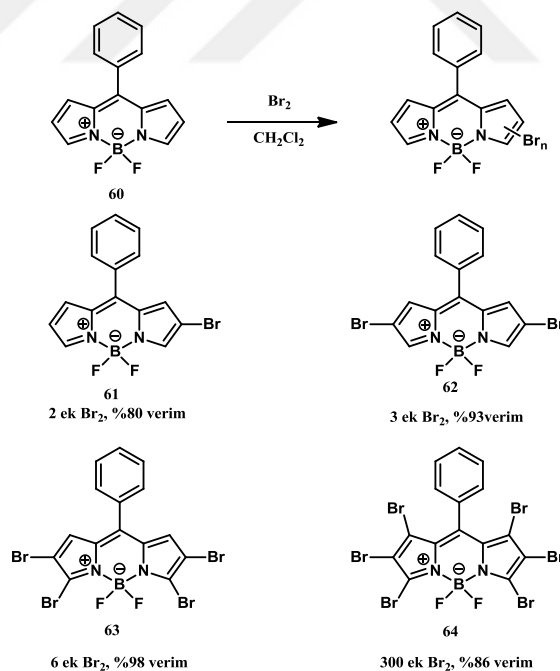
Bu tür kompleks sistemlerin hazırlanmasında ve uygulamalarında yukarıda gösterilen halojenlenmiş sistemlerin kullanılması hem spektroskopik özelliklerin optimize edilmesi hem de yapının fonksiyonlandırılabilmesi açısından bu halojenasyonu önemli kılmaktadır.

2.4.1. BODIPY'lerin elektrofilik brominasyon reaksiyonları

Bir elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu olan brominasyon, BODIPY çekirdeğinin en az pozitif yüklü pozisyonlarında oluşmayı tercih eder (Loudet ve Burgess, 2007). BODIPY çekirdeğinin mezomerik yapısına göre C2 ve C6 (β -) pozisyonları en az pozitif yüklüdür ve bu da onları elektrofilik saldırıya en uygun bölge yapmaktadır. Böylece 2-monobromlu veya 2,6-dibromlu BODIPY'ler brom miktarını dikkatlice kontrol ederek elde edilebilirler (Jiao ve ark., 2011).

Bileşik **60** oda sıcaklığında ve diklorometan içerisinde bir ekivalent brom ile muamele edildiğinde monobromlu BODIPY olan bileşik **61** oluşur (Şekil 2.20.). Mono brominasyon bu reaksiyon şartlarında sadece C2 ve C6 pozisyonlarından gerçekleşmektedir. Eklenen brom miktarı arttırılıp iki ekivalente çıkarıldığında ise hala bileşik **61** oluşmaktadır. Brom miktarı üç ekivalente çıkarıldığında %93 verimle dibromlu BODIPY (**62**) ana ürün olarak elde edilmektedir. Sadece ihmal edilebilir düzeyde bileşik **61** ve diğer ürünler oluşmuştur. Daha ileri aşamada altı ekivalent

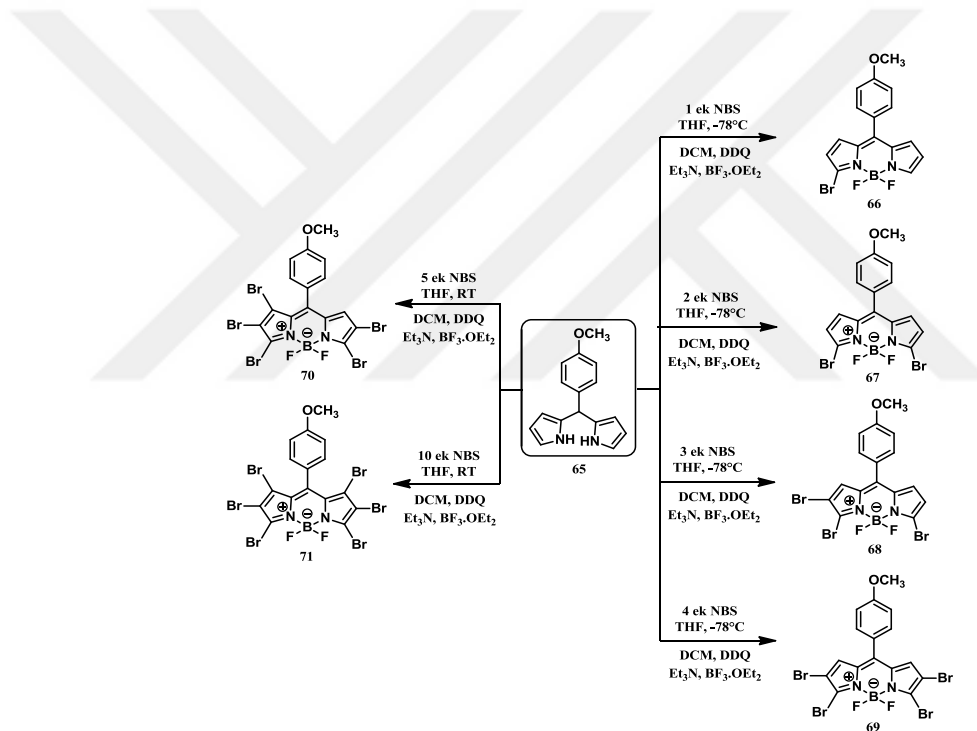
brom eklenmesi ise sadece tetrabromlu BODIPY (**63**) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Reaksiyon sürecinde TLC’de tribromlu BODIPY oluşumu saptanmasına rağmen ortamda bulunan bromlu BODIPY türevlerinin benzer polariteleri nedeniyle saf bir şekilde izole edilmesi zor olmaktadır. Ayrıca BODIPY çekirdeğinin C3 ve C5 pozisyonları arasındaki benzer reaktivite nedeniyle de tribromlu BODIPY ana ürün olarak elde edilememektedir. Bileşik **61**’in daha ileri düzeyde brominasyonu için C1 ve C7 pozisyonlarının elektrofilik süstitüsyon reaksiyonuna karşı en az reaktif alanlar olması sebebiyle üç yüz ekivalent brom gerekmektedir ve bunun sonucunda %86 verimle heksabromlu BODIPY (**64**) oluşmaktadır. Aynı zamanda bu olay hem elektronik hem de sterik engel ile açıklanabilmektedir. Altı pirolük pozisyon arasında bu ikisi en pozitif yükü taşır ve bitişik pozisyonlarında bir *mezo*-süstitüente sahiptir. Reaksiyon boyunca alınan TLC ve kütle spektrumuna göre ortamda pentabromlu BODIPY oluşumu gözlenmiştir fakat C1 ve C7 pozisyonlarının benzer reaktiviteleri ve polariteleri sebebiyle pentabromlu BODIPY ana ürün olarak elde edilememiştir (Jiao ve ark., 2011).



Şekil 2.20. BODIPY’lerin moleküler brom ile brominasyonu

Bir önceki yöntemde başlangıç bileşiği olarak BODIPY kullanıp, bunun diklorometan içerisinde moleküler brom (Br_2) ile regioselektif kademeli

brominasyondan bahsetmiştik. Bu bölümde ise bromlu BODIPY sentezine yönelik uygulama tamamen farklıdır. Burada başlangıç bileşiği olarak *mezo*-anisil dipirometan kullanılmış ve -78°C 'de THF içerisinde *N*-bromsüksinimit (NBS) ile muamele edilmiştir. Daha sonrasında 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) ile oksidasyon yapılmış ardından da $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ile kompleksleşme reaksiyonu sonucunda bromlu BODIPY türevleri elde edilebilmiştir (Şekil 2.21.). Ayrıca tribromlu BODIPY bu yöntemde başarıyla elde edilebilmiştir. Bu avantajlarından dolayı yeni BODIPY türevlerini sentezlemekte öncü bileşikler olan bromlu BODIPY sentezlemek açısından oldukça kullanışlı bir yöntem olmuştur (Lakshmi ve Ravikanth, 2012).



Şekil 2.21. BODIPY'lerin NBS ile kademeli brominasyonu

3-Bromo *mezo*-anisil BODIPY (66) ve 3,5-dibromo *mezo*-anisil BODIPY (67), dipirometanin (65) sırasıyla bir ve iki ekivalent NBS ile -78°C 'de ve THF içerisinde muamele edilmesinden sonra DDQ ile oksidasyon ve $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ile kompleksleşme reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Şekil 2.21.). Tribromlu BODIPY (68) ve tetrabromlu BODIPY (69) de sırasıyla üç ve dört ekivalent NBS ile aynı adımlar izlenerek sentezlenmiştir. Pentabromlu BODIPY (70) ve heksabromlu BODIPY (71) sentezi için ise ilk olarak dipirometanin (65) sırasıyla beş ve on ekivalent NBS ile

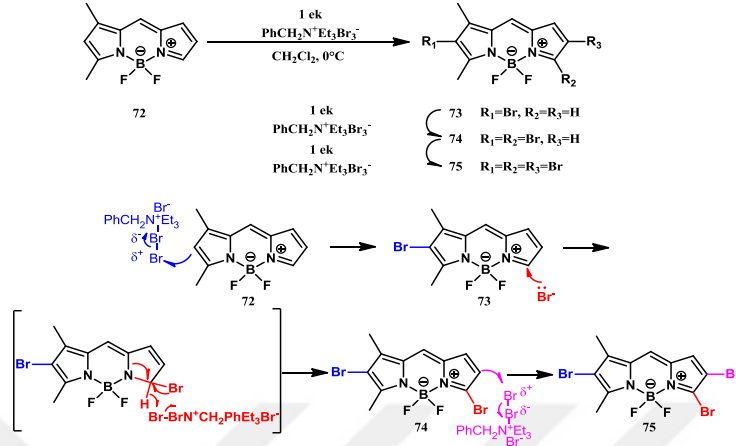
THF içerisinde oda sıcaklığında 5-6 saat muamele edilmesi sonucunda bromlu dipirometanlara dönüştürülmüştür. Elde edilen bu ürün silikajel üzerinden flaş kromatografiye tabi tutulmuştur. Sonrasında oda sıcaklığında 1 saat DDQ ile oksidasyonun ve $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile kompleksleşme reaksiyonundan penta ve hekzabromlu BODIPY sentezlenmiştir (Baruah ve ark., 2005; Rohand ve ark., 2006; Lakshmi ve Ravikanth, 2012).

Genel olarak bromlama reaksiyonları için moleküler brom (Br_2) veya NBS kullanılmaktadır. Fakat reaksiyon sonucunda çoklu ürün karışımlarının oluşması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan zorlu saflaştırma aşamalarından dolayı bazı durumlarda bu yöntemler verimsiz olarak değerlendirilmiştir. Daha hafif koşullarda bromlama yapabilmek için ise benzil trietil amonyum perbromür kullanılabilir. Bu yöntemle bromlamanın mekanizması aşağıda gösterilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, BODIPY (**73**) sentezleyebilmek için başka bir çalışmadan (Jiao ve ark., 2011) yola çıkarak moleküler brom (Br_2) kullanılmıştır. Fakat beklenilenin aksine kullanılan bu yöntem olumlu sonuç vermemiştir. Moleküler brom ile yapılan reaksiyon sonucunda spesifik ürün yerine bir ürün karışımı elde edilmiştir ve dolayısıyla kromatografik olarak saflaştırılması oldukça zordur. Alınan ^1H NMR spektrumundan karışımda mono, di ve tri bromlanmış ürünlerin olduğunu görmüşlerdir. Bu yaşanan sorunların önüne geçebilmek için ise daha hafif bromlama ajanı olan benzil trietil amonyum perbromür ($\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Et}_3\text{Br}_3^-$) kullanmışlardır.

Bu yöntemle brominasyon için üç adımlı bir mekanizma önerilmiştir (Şekil 2.22.). Bu mekanizma elektrofilik brominasyon-oksidatif nükleofilik süstitüsyon-elektrofilik brominasyon aşamalarından oluşmaktadır. BODIPY bileşiği (**72**) diklorometan içerisinde ve 0°C 'de bir ekivalent benzil trietil amonyum perbromür eklendiğinde monobromlanmış ürün olan bileşik **73** oldukça basit bir şekilde sentezlenebilmektedir. Aynı koşullar altında bileşik **73**'e bir ekivalent daha bromlama ajanı eklendiğinde dibromlanmış BODIPY (**74**) ve aynı şekilde bileşik

74'e de bir ekivalent bromlama ajanı eklediğinde tribromlanmış BODIPY (75) elde edilmiştir (Li ve ark., 2012).



Şekil 2.22. BODIPY'lerin benzil trietil amonyum perbromür ile kademeli brominasyonu

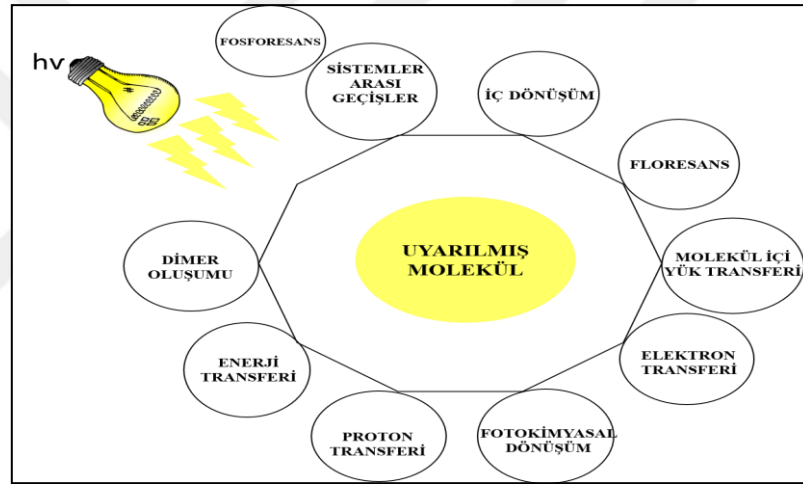
2.5. BODIPY'lerin Kullanım Alanları

Tablo 2.3. BODIPY'lerin kullanım alanları

pH Sensörü	BODIPY tabanlı pH sensörü bazik ve nötral ortamda floresans yapmazken asidik ortamda floresans özellik gösterir ve bu floresan şiddeti gittikçe artar (Gareis ve ark., 1997; Wu ve Burgess, 2008; Urano ve ark., 2009).
Biyomolekül Problemleri	BODIPY bileşiklerine entegre edilen fonksiyonel gruplar ile biyomoleküller arasında kimyasal bağlar oluşabilir. Bu şekilde floresan monosakkarit ve amin problemleri geliştirilmiş ve bu moleküllerin florometrik yöntemler ile analizinin yapılmasına olanak sağlamıştır (Baydilek, 2016).
Anyon ve Katyon Sensörü	Anyon/katyon sensörlerinde reseptör grup büyük oranda veya sadece belirli bir anyon/katyon ile etkileşime girmesi gerekir, diğer anyon/katyonların ortamda bulunması floresan özellikte herhangi bir değişime yol açmamaktadır (Baydilek, 2016).
Fotodinamik Terapi	Bromlu BODIPY'ler sahip oldukları ağır atom etkisi özelliğinden dolayı fotodinamik terapi için sensör olarak kullanıma uygun bileşiklerdir (Shah ve ark., 1990; Adarsh, 2010).
Enerji Transfer Kasetleri	Enerji transfer kasetleri sentezlerinde floresans şiddetlerinin yüksek olması sebebiyle BODIPY boyaları çok fazla tercih edilmektedir (Sekar ve Periasamy, 2003).

2.6. Floresans

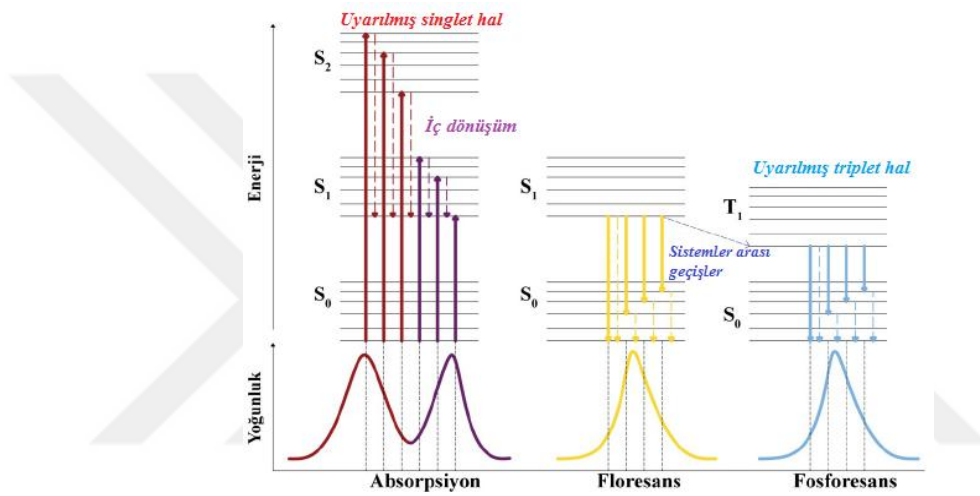
Moleküler yapılar oda sıcaklığında genellikle temel halde bulunurlar. Bunlar uygun enerji ile uyarıldıkları zaman elektronlar bir üst enerji seviyesine çıkar, bu duruma uyarılmış hal denir. Daha sonra absorplanan uyarılmış molekül floresans emisyon vererek temel hale geri döner. Ancak uyarılmış olan molekülün emisyon vermesi dışında başka yollar da mümkündür. Bunlar iç dönüşüm, sistemler arası geçiş, molekül içi yük transferi ve konformasyon değişiklikleridir. Ayrıca, uyarılmış haldeki moleküllerin elektron transfer geçişleri ve enerji transferi de mümkündür (Şekil 2.23.), (Baytak, 2015).



Şekil 2.23. Uyarılmış moleküllerin relaksasyon yolları (Baytak, 2015)

Jablonski diyagramında absorpsiyon, floresans ve fosforesans olayları görülmektedir (Şekil 2.24.). En alttaki yatay çizgi S_0 , molekülün temel haldeki enerji seviyesini göstermektedir. Çözeltideki moleküllerin hepsi oda sıcaklığında bu enerji seviyesinde bulunmaktadır. S_1 ve S_2 , birinci ve ikinci uyarılmış singlet durumları ifade ederken T_1 birinci uyarılmış triplet durumdur. Birinci uyarılmış triplet durumun enerjisi eşdeğer singlet durumun enerjisinden daha düşüktür. Uyarılmış triplet haldeki bir molekülün özellikleri, uyarılmış singlet haldeki molekülün özelliklerinden oldukça farklıdır. Örneğin; triplet haldeki bir molekül paramanyetik özellik gösterirken, singlet halde diamanyetik olabilmektedir. Ayrıca singlet-triplet geçişi buna karşılık gelen singlet-singlet geçişine göre daha az mümkün olmaktadır.

Bundan dolayı uyarılmış triplet halin ortalama ömrü 10^{-4} s'den birkaç saniye uzayabilmektedir. Bir uyarılmış singlet halin ortalama ömrü de 10^{-5} - 10^{-8} s kadardır. Ayrıca, temel haldeki bir molekülü ışınla uyarılmış triplet hale uyarmak çok düşük olasılığa sahiptir. Bu işlemle oluşan soğurma piklerinin şiddeti, benzer şekilde singlet-singlet geçişine karşı gelen soğurma piklerinin şiddetinden ondalık mertebesinde bir kaç kat daha düşüktür. Bir molekülün uyarılmış singlet halden uyarılmış triplet hale geçmesi ve daha sonra triplet hale dönmesi ile yayılan ışına fosforesans denir.



Şekil 2.24. Jablonski diyagramı

Bir kavram olarak floresans birçok parametre tarafından karakterize edilir. Floresans şiddeti (F) belirli uyarma ve emisyon dalga boylarındaki florofor tarafından yayılan ışının ölçülen şiddetidir. Floresans şiddetinin dalga boyuna bağlılığı emisyon spektrumunu verir. Floroforun diğer karakteristik parametreleri absorptans ve emisyon maksimumudur (λ_{abs} , λ_{em}). Floresans genellikle uyarılmaya göre daha düşük enerjili ve daha uzun dalga boylarında meydana gelir. λ_{abs} ve λ_{em} arasındaki farka stokes kayması denir. Floresans kuantum verimi, floresansla yayılan foton sayısının absorplanan toplam foton sayısına oranıdır. Φ değeri 1 yakın olan floroforlar en iyi ışın yayan moleküller iken floresans olmayan moleküller için bu değer 0'a yaklaşır. Son olarak floroforların bir diğer önemli parametresi floresans ömrü (τ) dır. Temel olarak floresans ömrü molekülün temel hale dönmeden önce uyarılmış halde harcadığı ve floresans spektroskopisi tarafından tayin edilen ortalama süredir.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

TÜBİTAK 114Z176 ve SAÜ-BAPK (2018-2-7-170) tarafından desteklenen bu tez projesi Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Araştırma Laboratuvarı-1’de gerçekleştirilmiştir.

3.1. Kullanılan Yöntemler, Cihazlar ve Sarf Malzemeler

Pirol (Aldrich), trietilamin (TEA) (Aldrich), DDQ (Alfa Easer, A11879, %98), trifloroasetik asit (TFA) (Aldrich), bor triflorür dietil eterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) (Aldrich), propionaldehit (Aldrich), 4-brombenzaldehit (Aldrich), benzaldehit (Aldrich), 4-metoksibenzaldehit (Aldrich), tetrahidrofuran (THF) (Merck), metilen klorür (Aldrich), kloroform (Aldrich), hekzan (Aldrich), NaOH (Merck), indiyum klorür (InCl_3) (Aldrich) bu reaktifler ticari olarak temin edilmiştir.

3.1.1. Çözücü ve kurutucular

Metilen klorür, kloroform, hekzan, etilasetat, tetrahidrofuran, literatürde belirtilen yöntemlere göre saflaştırılarak kullanılmıştır (Perrin ve Armarego, 1997). ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizleri için kullanılan CDCl_3 (Merck) saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır.

Tetrahidrofuran: (Merck, %99) THF (250 mL)’deki safsızlıklar su ve peroksitlerden kaynaklanmaktadır. THF bir gece NaOH (5 g) üzerinde bekletildiğinde suyun büyük çoğunluğu uzaklaşmaktadır. Çözücü süzildükten sonra küçük parçalara ayrılmış potasyum veya sodyum (5 g) içinde, indikatör olarak benzofenon (2 g) ilave edilerek ortamda suyun kalmadığını gösteren mavi renk oluşuncaya kadar geri soğutucu

altında kaynatılır. Azot atmosferinde destillenerek moleküler elek (4 Å) üzerinde saklanır (66°C).

Sodyum sülfat: Teknik kalitede alınan sodyum sülfat kurutma işlemleri için kullanılmıştır. Teknik sodyum sülfat 80°C’de etüvde bir gece bekletilerek kurutulur.

3.1.2. Kolon dolgu maddeleri

Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde çoğunlukla klasik kolon kromatografisi kullanılmıştır. Dolgu maddesi olarak Merck marka silikajel 60-230 mesh kullanılmıştır. Kolon kromatografisi ile ayırma ve saflaştırma işlemlerinde hareketli faz olarak hekzan, hekzan-dikolorometan, hekzan-etilasetat, hekzan-kloroform gibi çözücü ve çözücü sistemleri kullanılmıştır.

3.1.3. Spektroskopik yöntemler

Deneyisel çalışmalarda sentezlenen ve saflaştırılan tüm bileşiklerin yapı karakterizasyonu için Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan cihazlardan yararlanılmıştır.

^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR analizleri için NMR laboratuvarında bulunan Varian Mercury markalı Infinity Plus 300 MHz’lik cihaz kullanılmıştır.

Infrared spektrumları için Perkin-Elmer Spectrum Two FT-IR marka cihaz kullanılmıştır. Floresans ölçümleri Hitachi F-7000 FL 5J1 marka cihazda, elektrokimyasal ölçümler ise GAMRY Interface-1000 marka potansiyostat cihazı ile yapılmıştır. Bileşiklerin erime noktaları Schorpp MPM-H1 marka cihazla belirlenmiştir.

3.1.4. UV lambası ve kabini

Reaksiyon ve kolon kromatografisinin takibinde ince tabaka kromatografisi (TLC, silikajel 60 F₂₅₄) kullanılmış ve TLC tabakası üzerinde oluşan spotlar uygun çözücü karışımında belli bir mesafede yürütüldükten sonra CAMAG marka UV lambası altında incelenmiştir.

3.1.5. Rotari evaporatör

Reaksiyon ortamındaki ve kolon kromatografisinden elde edilen çözücülerini düşük vakumda uzaklaştırmak için Heidolph marka 4003-G3 dik tipli rotari evaporatör kullanılmıştır.

3.1.6. Hassas terazi

Tartım işlemleri Precisa markalı, 220 g kapasiteli, 0.0001 hassasiyetli hassas terazi ile yapılmıştır.



Şekil 3.1. Laboratuvarında kullanılan bazı cihazlar

Deneysel çalışmalarda Heidolph-MR marka ısıtıcı karıştırıcılar ve mantolu ısıtıcılar kullanıldı. Azot gazı, laboratuvara özel olarak tasarlanan gaz sisteminden sağlandı. 0°C'nin altında yapılması gereken reaksiyonlar için Julabo FT902 marka -90°C'ye inebilen daldırmalı soğutucu sistemi kullanıldı. Tepkime ortamında sıcaklık kontrolünü sağlamak amacıyla Kerman marka termostatlar kullanıldı. Deneylerde kullanılan tüm cam malzemeler Thermo-Heraeus marka etüvde kurutuldu. Tepkime öncesi kullanılacak cam malzemeler Dewalt D26411 marka ısı tabancası ile yüksek sıcaklıkta ısıtılarak kurutuldu.

3.2. Saflaştırma Yöntemleri

Elde edilen ham ürünlerin ayırma ve saflaştırma işlemleri için kolon kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve kristallendirme teknikleri uygulandı.

3.2.1. Kolon kromatografisi

Kolon dolgu maddesi olarak Silikajel 60 (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM, Merck) ve hareketli faz olarak hekzan, dikolorometan, etilasetat, kloroform ve farklı çözücü sistemleri kullanıldı.

Cam kolon (farklı çap ve boylarda), hekzan ile bulamaç haline getirilen kolon dolgu maddesi (ayrılacak maddenin miktarına bağlı olarak) belirli miktarda doldurulur. Saflaştırma işlemi yapılacak olan madde konsantre bir şekilde kolona damla damla yüklenir. Çözücünün polaritesi, kolona yüklenen madde karışımındaki ürünlerin polaritesine göre ayarlanır. Yürütme işlemine apolar çözücü hekzan ile başlanır. Daha sonra polaritesi ayarlanan çözücü ile yürütme işlemine devam edilir. Maddenin özelliğine göre fraksiyonlar toplanır. Toplanan fraksiyonlardaki maddeler ince tabaka kromatografisi ile incelenir ve benzer olanlar birleştirilerek çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır.

3.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Reaksiyon takibi ve kromatografik kolonla ayrılmayan ve Rf değerleri birbirine çok yakın fraksiyonlarda maddelerin saflaştırılmasında ince tabaka kromatografisi kullanıldı (Silikajel 60 HF Preparatif, Merck).

Reaksiyon esnasında oluşan ürünlerin takibi için reaksiyon karışımından ve başlangıç maddelerinden kapiler ile numune alınarak ince tabakaya yan yana uygulanır. İnce tabaka kromatografi kabına (Şale) polaritesi düşük çözücü karışımı eklenerek üzerine numune uygulanan ince tabaka yerleştirilir. Uygulanan numunelerin belirli bir seviyede yürütülmesi sağlanır ve ince tabaka çözücü kabından çıkartılarak oda sıcaklığında kurutulduktan sonra UV ışık altında kaç maddenin oluştuğu ve Rf değerleri belirlenir. Kolon kromatografisi için çözücü polaritesi bu şekilde belirlenir.

3.2.3. Kristallendirme

Reaksiyon sonunda oluşan ürünler izole edildikten sonra metilen klorür/hekzan çözücü sisteminde çözüldükten sonra oda sıcaklığında kristallenmeye bırakılır ve saat saat takip edilir. Kristallenme başladığında buzdolabına konulur. Kristallenme tamamlandıktan sonra kristal üstü ayrılarak tekrar kristallenmeye bırakılır. Ayrılan kristaller döner buharlaştırıcı ile kurutulur.

3.3. Sübstitüent İçermeyen BODIPY Bileşikleri İçin Genel Sentez Metodu (GM1)

Alevde kurutulmuş yuvarlak tipli iki boyunlu balona (50 mL) taze destillenmiş pirol (100 eşdeğer mol) (**11**) ve ilgili aldehit (1 eşdeğer mol) ilave edildi. Reaksiyon balonuna argon gazı 30 dakika boyunca verildi. İndiyum klorür (InCl_3) (0.1 eşdeğer mol) eklendi ve reaksiyon karışımı argon gazı altında oda sıcaklığında 90 dakika karıştırıldı. Daha sonra NaOH çözeltisi (0.1 M, 100 mL) eklendi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra, susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Pirolün aşırısı vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra, elde edilen dipirometan silikajel kolon kromatografisi

(hekzan) ile saflaştırıldı (50 g SiO₂, 40 cm boyunda, 3 cm çaplı kolon). Elde edilen katı madde (dipirometan, 1 eşdeğer mol) diklorometanda (25 mL) çözüldü, DDQ (1.1 eşdeğer mol) eklendi ve reaksiyon çözeltisinin otuz dakika süre ile oda sıcaklığında karışmasına izin verildi. Reaksiyon çözeltisi buz banyosuna yerleştirildi ve trietilamin (TEA, 5.5 eşdeğer mol) 15 dakika sürede damla damla ilave edildi. Reaksiyon çözeltisine bortriflorür dietileterat (BF₃·OEt₂, 11 eşdeğer mol) eklendikten sonra oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Kolon kromatografisi ile saflaştırma (50 g SiO₂, 40 cm boyunda, 3 cm çaplı kolon) yapıldı (hekzan/metilen klorür; 3:1) ve sübstitüent içermeyen BODIPY bileşikleri elde edildikten sonra yeniden kristallendirildi (metilen klorür/hekzan; 1:3).

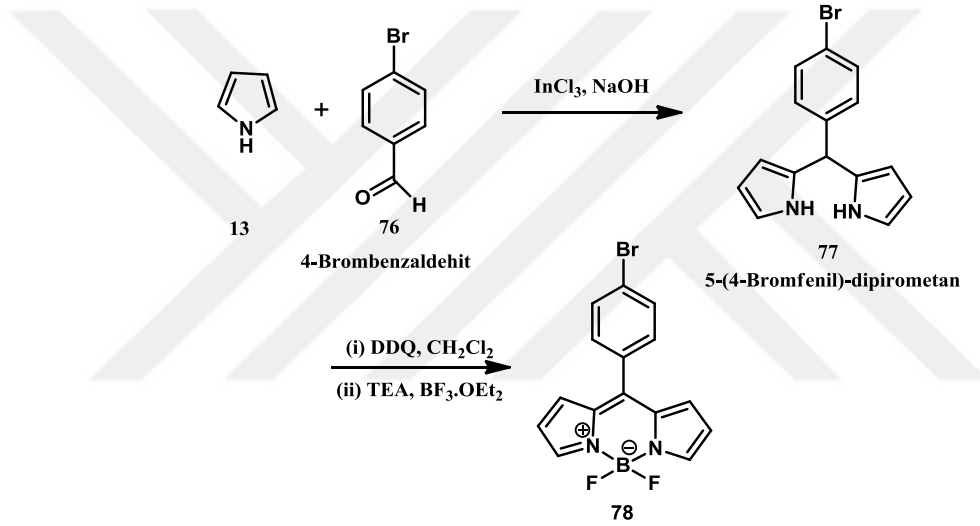
3.4. BODIPY'lerin C2 ve C6 Konumlarından Brominasyonu İçin Genel Sentez Metodu (GM2)

Alevde kurutulmuş, argon gazı geçirilmiş reaksiyon balonuna (100 mL) ilgili BODIPY bileşiği (1 eşdeğer mol) ve NBS (4 eşdeğer mol) alınarak kuru metilen klorürde (50 mL) çözüldü ve oda sıcaklığında karıştırılmaya başlandı. 3 saat sonunda başlangıç maddesinin bittiği TLC ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı (hekzan/etilasetat; 10:1). Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra, kolon kromatografisi (SiO₂, 50 g, 40 cm boyunda 3 cm çaplı kolon) ile hekzan/etilasetat (7:1) çözücü sisteminde saflaştırıldı ve dibromlu BODIPY bileşiği elde edildikten sonra yeniden kristallendirildi (metilen klorür/hekzan; 1:3).

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. BODIPY'lerin Sentezi

4.1.1. 4,4-Diflor-8-(4-bromfenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (78)



Şekil 4.1. Bileşik 78'in sentezi

Bileşik 78, pirol (13) (21 mL, 302 mmol, 100 eşdeğer) ve 4-brombenzaldehit (76) (0.6 g, 3.24 mmol, 1 eşdeğer) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

Kırmızı renkli katı madde (0.45 g, %40). Erime noktası: 198-200°C.

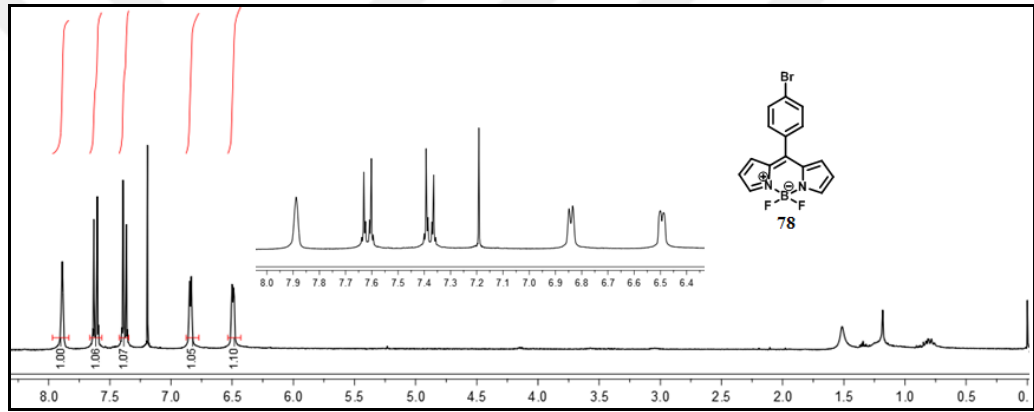
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.89 (d, 2H, Pi-H), 7.62-7.59 (d, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, Ar-H), 7.37-7.25 (d, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, Ar-H), 6.86-6.82 (d, 2H, Pi-H), 6.51-6.48 (d, 2H, Pi-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 146.0, 144.8, 134.9, 132.8, 132.1 (2C), 131.6, 125.8, 119.1.

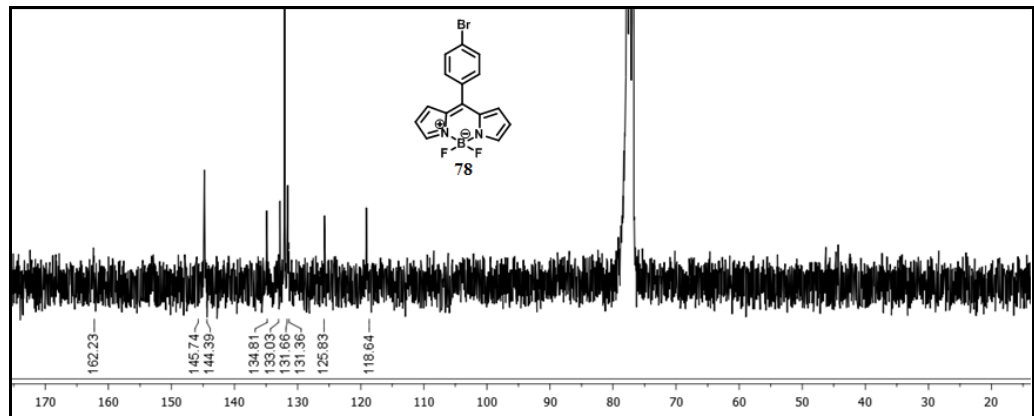
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -145.2, -145.3, -145.4, -145.5.

FT-IR (cm^{-1}): 3109, 1565, 1531, 1479, 1381, 1257, 1223, 1065, 1043, 975, 904, 768, 734, 641, 622, 577.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrF}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.9690; bulunan: 347.0118.

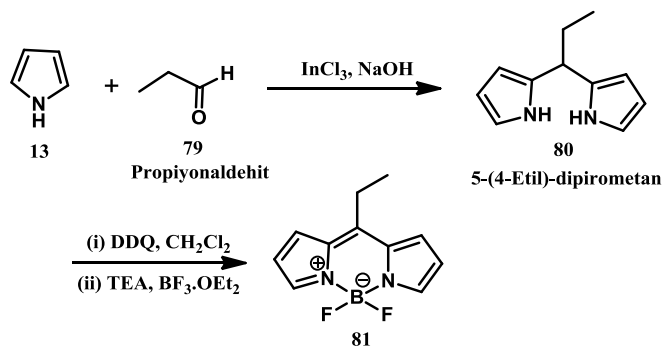


Şekil 4.2. Bileşik **78**'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.3. Bileşik **78**'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

4.1.2. 4,4-Diflor-8-etil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (81)



Şekil 4.4. Bileşik **81**'in sentezi

Bileşik **81**, pirol (**13**) (21 mL, 302 mmol, 100 eşdeğer) ve propiyonaldehit (**79**) (0.23 ml, 3.24 mmol, 1 eşdeğer) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

Yeşil katı madde (0.15 g, %23). Erime noktası: 128-130°C.

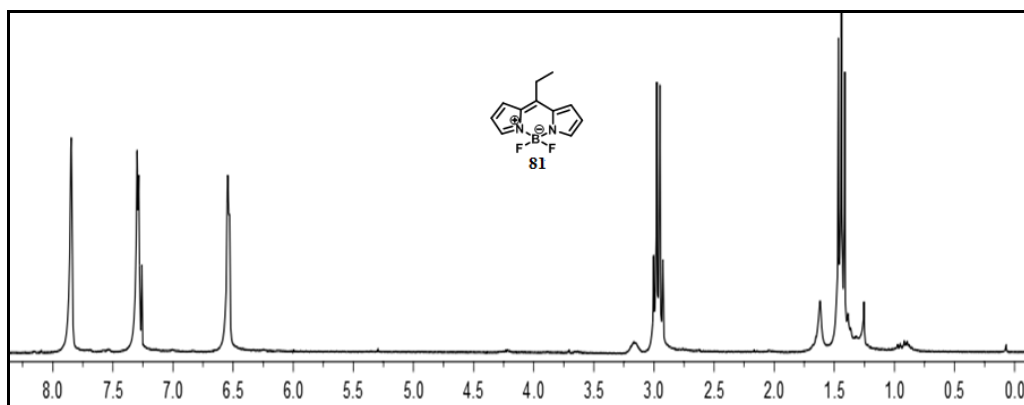
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.85 (bs, 2H, Pi-H), 7.29 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H, Pi-H), 6.56 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H, Pi-H), 2.97 (q, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.44 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 152.7, 143.8, 135.0, 127.9, 118.2, 24.7, 18.5.

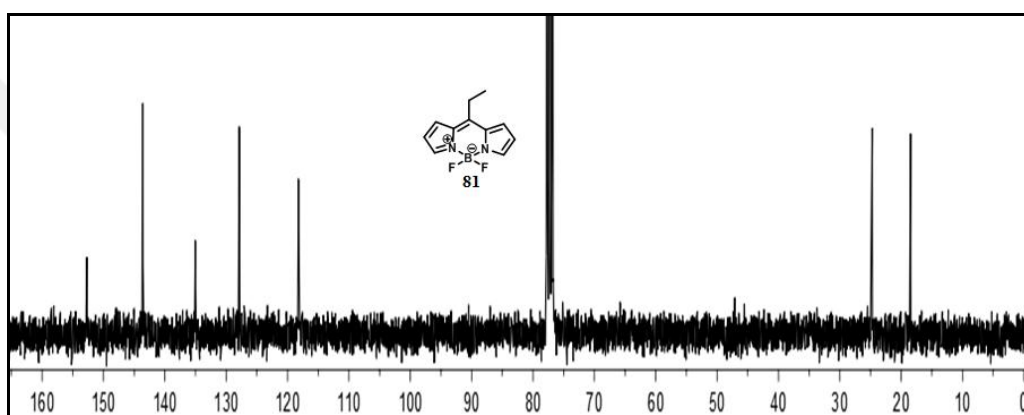
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -146.0, -146.5, -146.2, -146.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3134, 2978, 2930, 2877, 1725, 1565, 1483, 1394, 1353, 1249, 1190, 1101, 963, 930, 777, 736, 699, 654, 617, 580.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220.0293; bulunan: 221.0481.

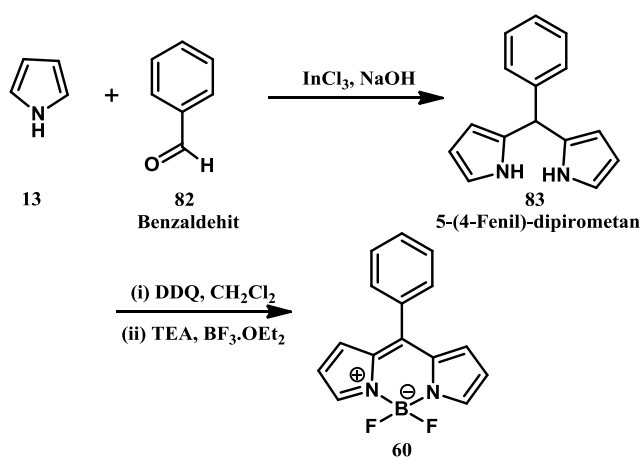


Şekil 4.5. Bileşik **81**'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.6. Bileşik **81**'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

4.1.3. 4,4-Diflor-8-fenil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (**60**)



Şekil 4.7. Bileşik **60**'ın sentezi

Bileşik **60**, pirol (**13**) (21 mL, 302 mmol, 100 eşdeğer) ve benzaldehit (**82**) (0.33 mL, 3.24 mmol, 1 eşdeğer) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

İğne şeklinde turuncu kristal (0.32 g, %40). Erime noktası: 158-160°C.

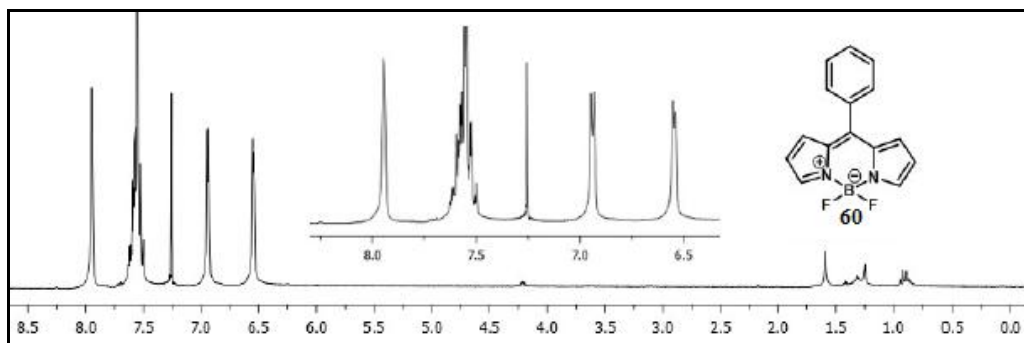
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.95 (bs, 2H, Pi-H), 7.60-7.49 (m, 5H, ArH), 6.94 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H, Pi-H), 6.55 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H, Pi-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 147.6, 144.4, 135.2, 134.0, 131.9, 131.0, 130.7, 128.7, 118.8.

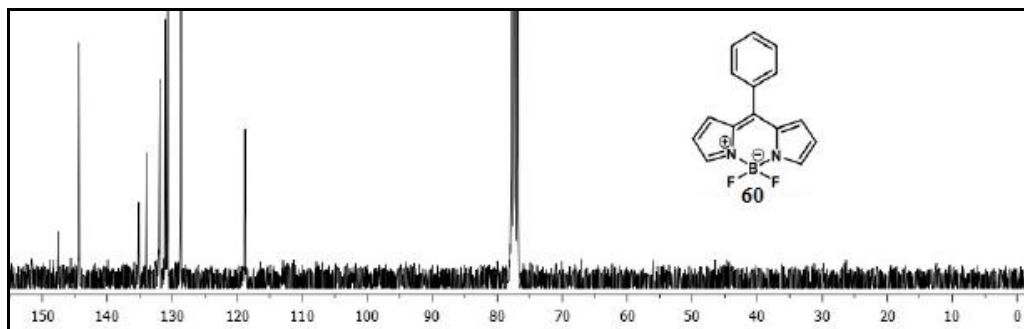
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -145.3, -145.4, -145.5, -145.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3122, 2952, 2926, 2854, 1727, 1580, 1535, 1474, 1410, 1384, 1350, 1256, 1222, 1154, 1109, 1067, 973, 909, 773, 751, 720, 634, 581.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.0734; bulunan: 269.0990.

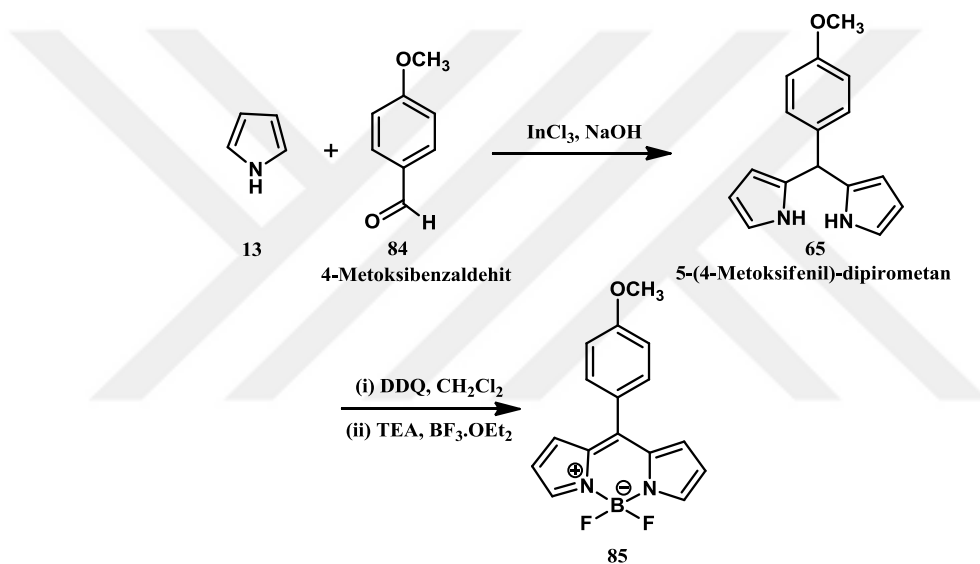


Şekil 4.8. Bileşik **60**'ın ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.9. Bileşik **60**'ın ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

4.1.4. 4,4-Diflor-8-(4-metoksifenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (**85**)



Şekil 4.10. Bileşik **85**'in sentezi

Bileşik **85**, pirol (**13**) (21 mL, 302 mmol, 100 eşdeğer) ve 4-metoksibenzaldehit (**84**) (0.4 ml, 3.24 mmol, 1 eşdeğer) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

İğne şeklinde turuncu kristal (0.36 g, %40). Erime noktası: 138-140°C.

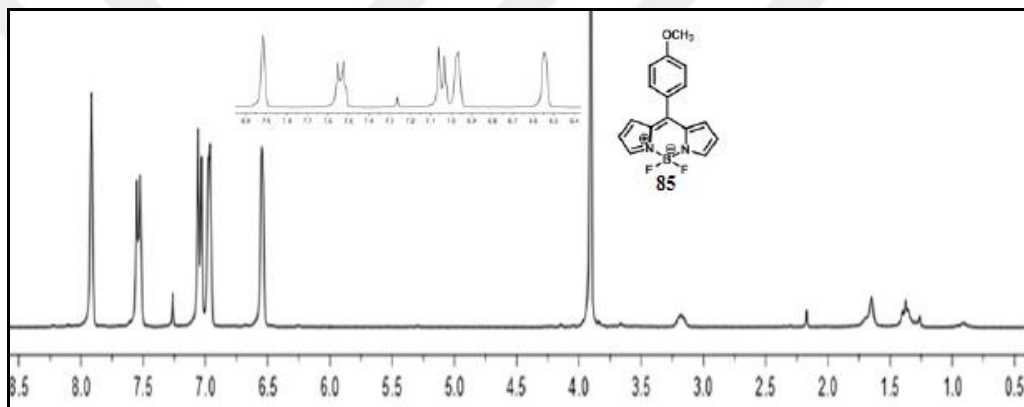
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.92 (bs, 2H, Pi-H), 7.54-7.50 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, Ar-OCH₃), 7.11-7.04 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, Ar-OCH₃), 6.96 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, Pi-H), 6.54 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, Pi-H), 3.91 (s, 3H, -OCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 162.3, 147.7, 143.6, 135.1, 132.7, 131.6, 126.5, 118.5, 114.3, 55.8.

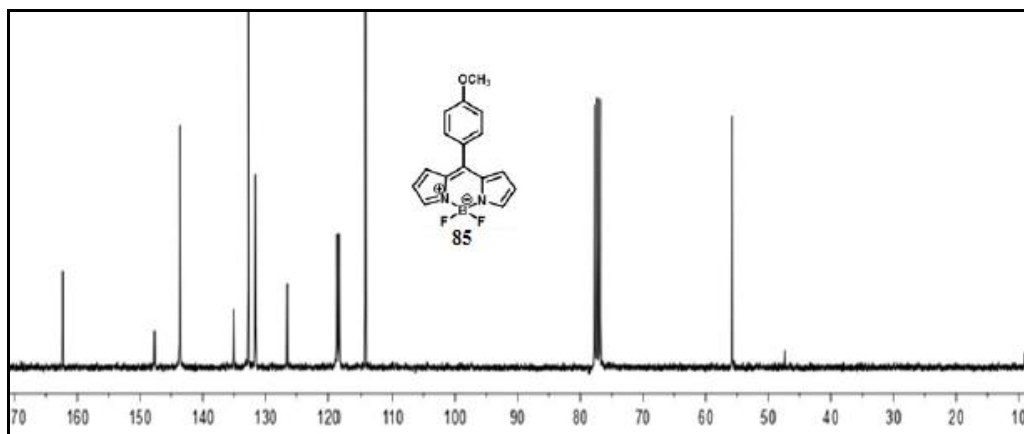
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -145.3, -145.4, -145.6, -145.7.

FT-IR (cm^{-1}): 3195, 2987, 1599, 1570, 1534, 1475, 1410, 1387, 1299, 1254, 1224, 1179, 1117, 1055, 1013, 970, 905, 846, 771, 739, 710, 641, 615, 579, 537.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.0997; bulunan: 299.1299.



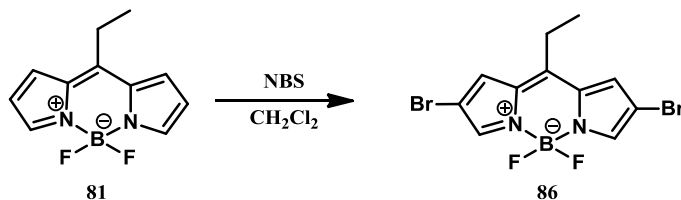
Şekil 4.11. Bileşik 85'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.12. Bileşik 85'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

4.2. BODIPY'lerin C2 ve C6 Pozisyonlarından Brominasyonu

4.2.1. 2,6-Dibrom-4,4-diflor-8-etil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (86)



Şekil 4.13. Bileşik **86**'nın sentezi

Bileşik **86**, 4,4-diflor-8-etil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (**81**) (0.1 g, 0.45 mmol, 1 eşdeğer) ve NBS (0.24 g, 1.35 mmol, 4 eşdeğer) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

Yeşil toz madde (0.08 g, %32). Erime noktası: 165-167°C.

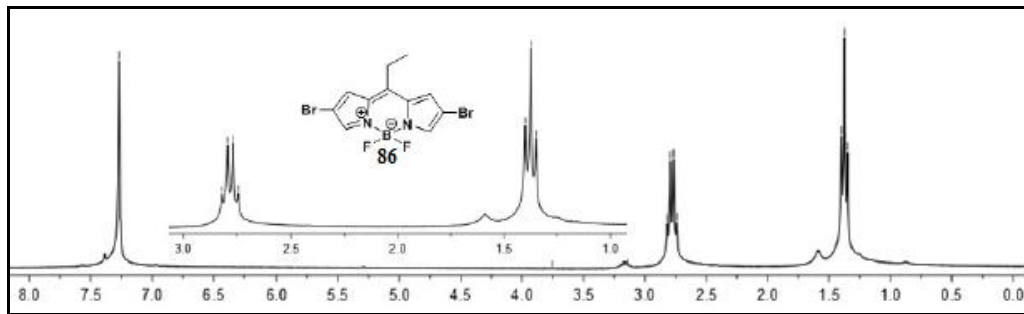
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.30-7.25 (m, 4H, Pi-H), 2.77 (q, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.37 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 147.9, 134.8, 134.4, 128.3, 111.7, 24.0, 18.3.

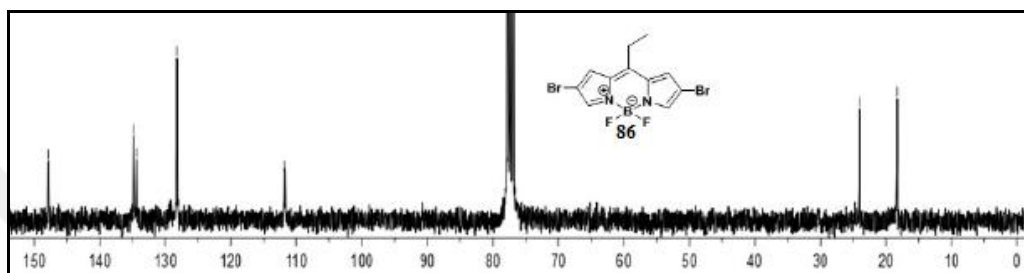
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -149.3, -149.4, -149.5, -149.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3117, 2993, 2944, 1648, 1566, 1534, 1452, 1410, 1355, 1312, 1270, 1228, 1195, 1153, 1107, 1081, 983, 967, 925, 827, 804, 742, 700, 644, 589, 514.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 377.8204; bulunan: 377.6142.

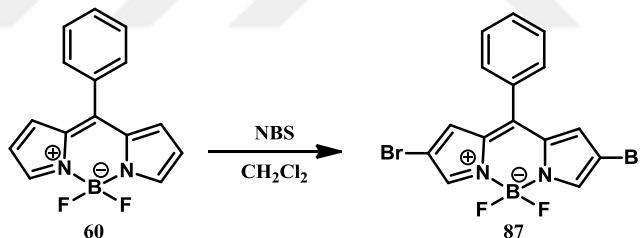


Şekil 4.14. Bileşik **86**'nin ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.15. Bileşik **86**'nin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

4.2.2. 2,6-Dibrom-4,4-diflor-8-fenil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (**87**)



Şekil 4.16. Bileşik **87**'nin sentezi

Bileşik **87**, 4,4-diflor-8-fenil-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (**60**) (0.20 g, 0.75 mmol, 1 eşdeğer) ve NBS (0.53 g, 3 mmol, 4 eşdeğer) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

Sarı-kahve toz madde (0.35 g, %37). Erime noktası: 185-187°C.

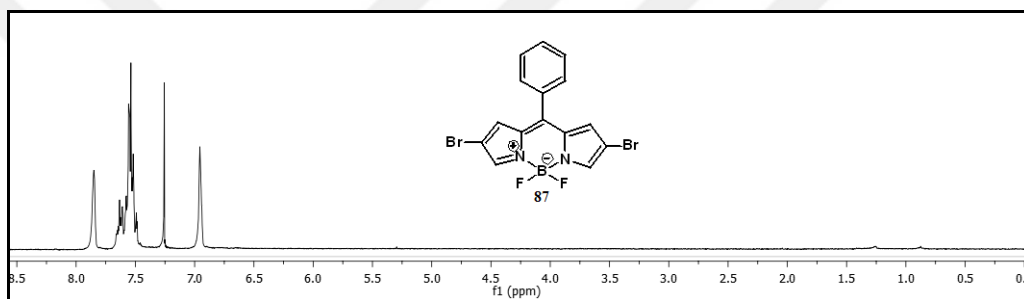
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.83 (s, 2H, Pi-H), 7.62-7.50 (m, 5H, Ar-H), 7.00-6.90 (m, 2H, Pi-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 144.7, 132.1, 131.8, 130.7, 130.6, 130.5, 129.2, 129.1, 129.0.

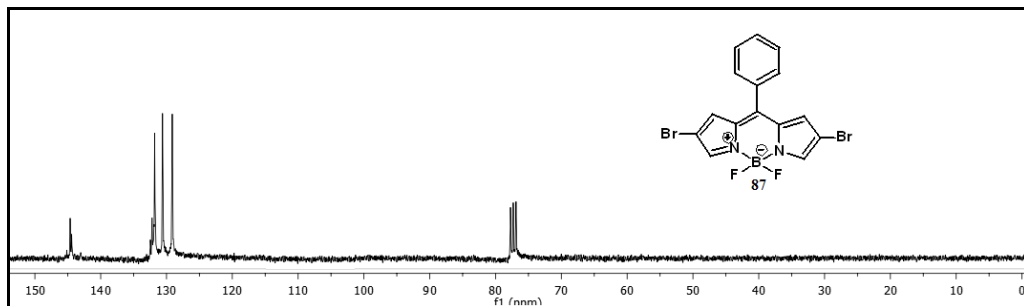
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -147.3, -147.4, -147.5, -147.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3114, 1579, 1547, 1478, 1439, 1345, 1247, 1159, 1094, 1068, 986, 902, 850, 749, 716, 667, 631, 612, 573, 501.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.8646; bulunan: 426.6421.

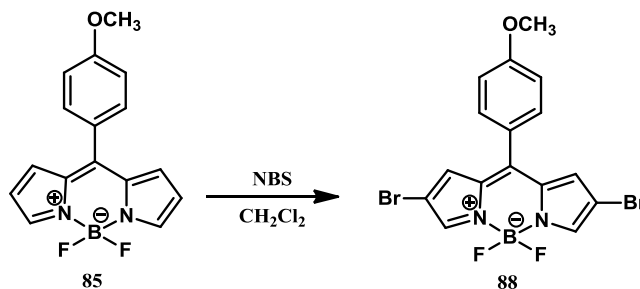


Şekil 4.17. Bileşik **87**'nin ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.18. Bileşik **87**'nin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

4.2.3. 2,6-Dibrom-4,4-diflor-8-(4-metoksifenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (88)



Şekil 4.19. Bileşik **88**'in sentezi

Bileşik **88**, 4,4-diflor-8-(4-metoksifenil)-4-bor-3a,4a-diaza-s-indasen (**85**) (0.15 g, 0.5 mmol, 1 eşdeğer) ve NBS (0.35 g, 2 mmol, 4 eşdeğer) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

Parlak yeşil toz madde (0.15 g, %39). Erime noktası: 161-163°C.

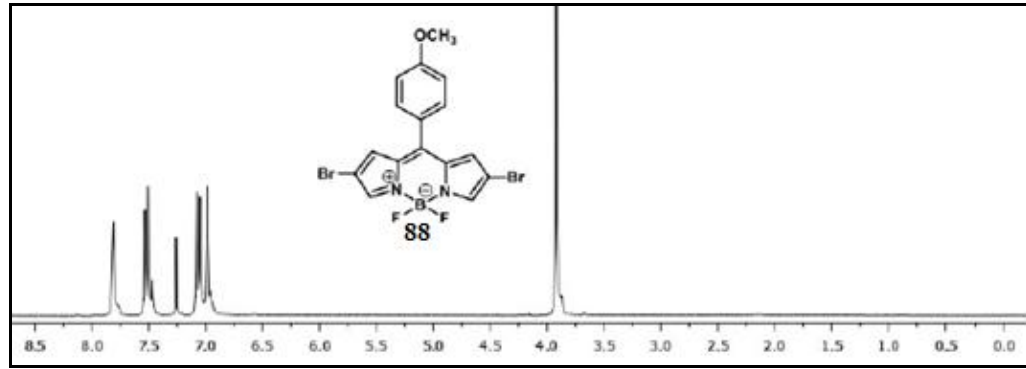
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.81 (s, 2H, Pi-H), 7.53-7.48 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, Ar-OCH₃), 7.08-7.01 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, Ar-OCH₃), 6.98 (s, 2H, Pi-H), 3.92 (s, 3H, -OCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 163.1, 147.3, 143.5, 134.7, 132.8, 131.7, 125.6, 114.7, 107.2, 55.9.

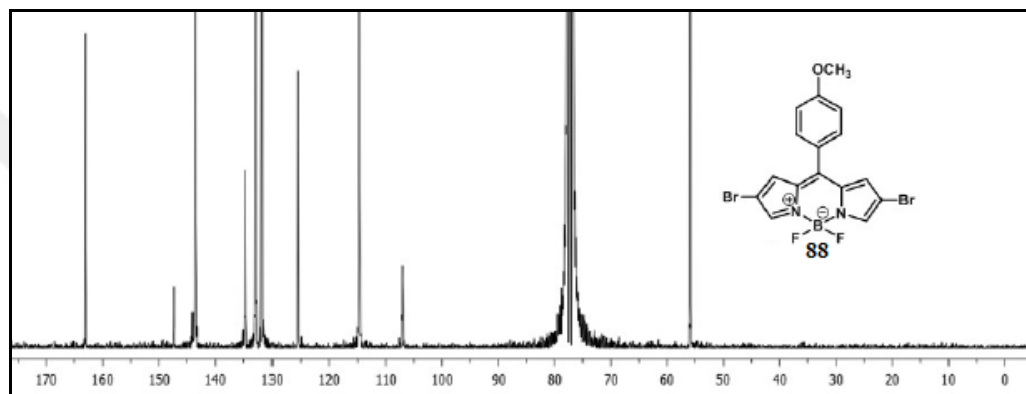
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz, ppm) δ_{F} -145.3, -145.4, -145.5, -145.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3114, 2967, 2935, 2879, 1768, 1759, 1602, 1570, 1537, 1504, 1472, 1355, 1299, 1247, 1172, 1091, 1022, 990, 905, 833, 745, 706, 651, 628, 540.

MALDI-TOF: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.8909; bulunan: 456.0891.



Şekil 4.20. Bileşik **88**'in ^1H NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.21. Bileşik **88**'in ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1. BODIPY'lerin Sentezi

Bu çalışmada *mezo* konumunda etil, fenil, 4-metoksifenil ve 4-bromfenil süstituentlerini içeren BODIPY bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin pirol halkasında ise süstituent bulunmayan 4 tane bileşik elde edilmiştir (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. BODIPY'lerin sentezi, verimleri ve erime noktaları

Bileşik	81	60	78	85
R				
^a Verim (%)	23	40	40	40
Erime Noktası (°C)	128-130	158-160	198-200	138-140

a. İzole verim

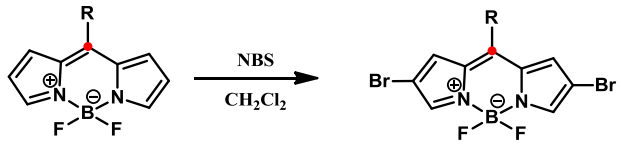
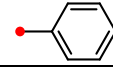
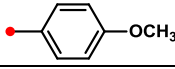
Pirol ile 4-brombenzaldehit (**76**), propiyanolaldehit (**79**), benzaldehit (**82**) ve 4-metoksibenzaldehit (**84**) herbiri ayrı ayrı indiyum klorür ve NaOH ortamında karıştırılarak ara ürün olan dipirometanlar elde edildi. Bu ara ürünler de metilen klorür içerisinde DDQ ile oksidasyon ve sonrasında bazık ortamda (TEA) BF₃.OEt₂ ile kompleksleştirilerek sadece *mezo* konumundan süstitüe **81**, **60**, **78** ve **85** bileşikleri elde edildi. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra yapılar ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, FT-IR spektroskopi teknikleriyle karakterize edildi. Alınan ¹H NMR spektrumu sonuçlarına göre **78** bileşiğine ait δ 7.62-7.59 ve δ 7.54-7.50 ppm'de dublet olarak rezonans olan protonlar (Şekil 4.2.) ve

85 bileşiğine ait δ 7.37-7.35 ve δ 7.11-7.04 ppm'de dublet olarak rezonans olan protonlar (Şekil 4.11.) fenil gruplarına aittir. Ayrıca metoksifenil içeren bileşik **85**'in δ 3.91 ppm'de verdiği metoksi sinyali yapıyı doğrulamaktadır. Bileşik **81**'in ^1H NMR spektrumundaki 3 adet aromatik ve 2 adet alifatik proton sinyalleri yapıyla uyumludur (Şekil 4.5.). BODIPY'lerin pirol halkasındaki protonlar ise simetrik yapıdan dolayı üç sinyal grubu vererek rezonans olmuştur. Bileşik **81**, **60**, **78** ve **85**'in ^{19}F NMR spektrumları δ -145-146 ppm'de kuartet olarak rezonans olmuştur.

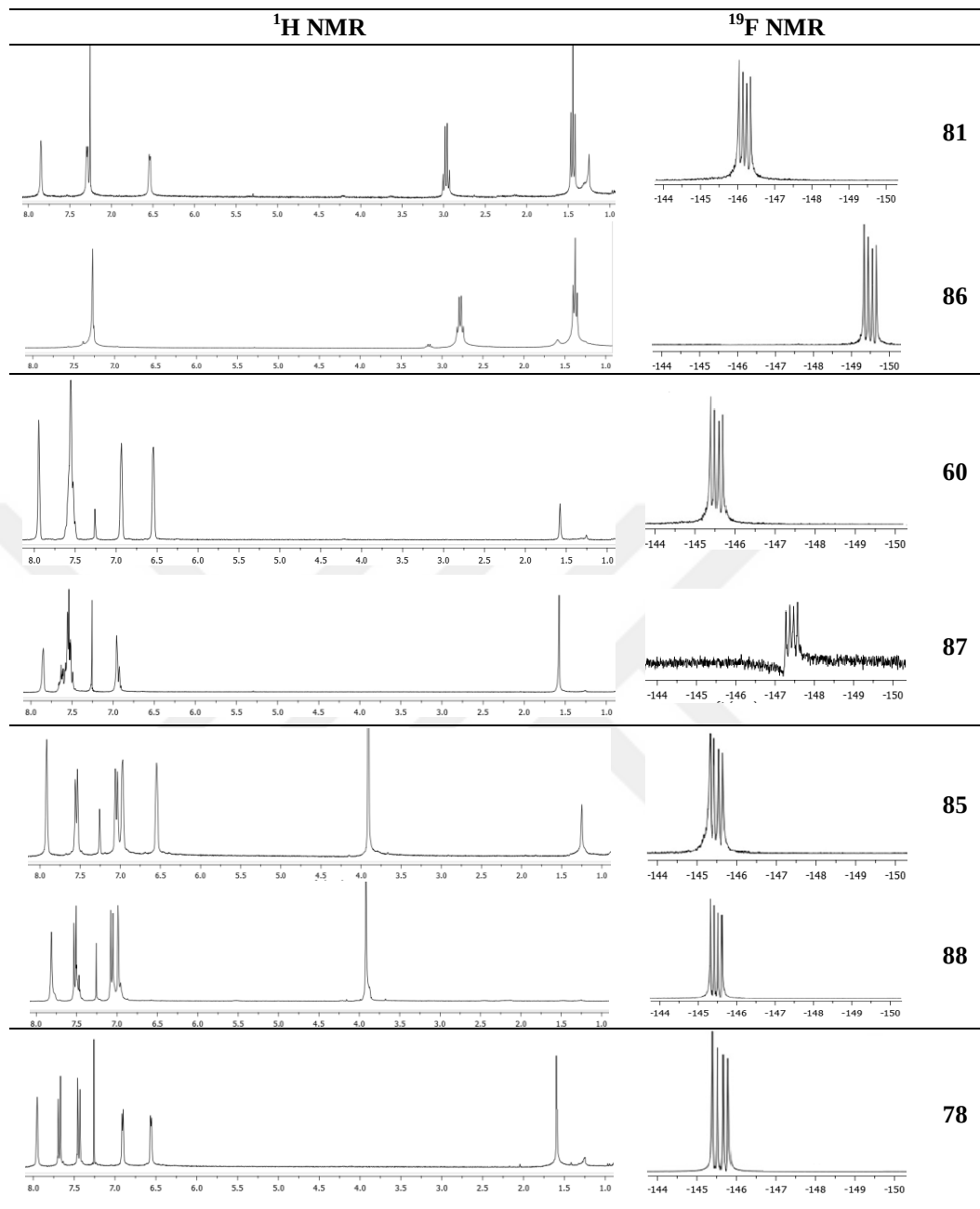
5.2. BODIPY'lerin Brominasyonu

Mezo-süstitüe BODIPY bileşiklerini C2 ve C6 konumlarından fonksiyonlandırmak için ilgili bileşikler oda sıcaklığında NBS ile muamele edildi ve reaksiyon sonucunda elde edilen ürünler silikajel kolondan saflaştırılarak bileşik **86**, **87** ve **88** elde edildi (Tablo 5.2.). Bu bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve FT-IR spektroskopisi ile aydınlatıldı. ^1H NMR spektrumları incelendiğinde 2,6-dibrom BODIPY bileşiklerinin pirol halkasına ait protonlar iki singlet vermektedir. ^{19}F NMR spektrumlarında δ -145-149 ppm'de kuartet sinyal verdiği görülmektedir.

Tablo 5.2. 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin sentezi, verimleri ve erime noktaları

			
Bileşik	86	87	88
R			
^a Verim (%)	32	37	39
Erime Noktası (°C)	165-167	185-187	161-163

a. İzole verim

Tablo 5.3. BODIPY ve bromlu BODIPY'lerin ^1H NMR ve ^{19}F NMR spektrumlarının karşılaştırılması

Bileşik **81**'in ^1H NMR'ında δ 2.97 ve 1.44 ppm'de görülen kuartet ve triplet pikler *mezo* konumundaki etil ve metil protonlarına ait piklerdir. δ 6.56 ve 7.29 ppm'de görülen dublet pikler sırasıyla pirol halkasındaki C2, C6 ve C1, C7 konumlarına ait protonlardır. C3 ve C5 konumundaki proton ise dötero kloroform pikiyle çakışarak δ 7.85 ppm'de yayvan pik göstermiştir. Bu bileşiğin bromlanmış hali olan bileşik **86** ile karşılaştırıldığında, C2 ve C6 konumundaki protonlara ait pik kaybolmuş ve pirol halkasındaki diğer protonlar ise yapıya brom girmesi sebebiyle kayma göstererek δ

7.25-7.30 ppm’de multipler pik göstermiştir. Bileşik **60**’ın spektrumu incelendiğinde, δ 6.55 ve 6.94 ppm’de görülen dublet pikler pirol halkasındaki C2, C6 ve C1, C7 konumlarındaki protonlara aittir. Bu spektrum bileşik **87**’nin spektrumu ile karşılaştırıldığında δ 6.55 ppm’de bulunan pikin kaybolması bileşiğin C2 ve C6 konumlarından bromlandığını desteklemektedir. Aynı şekilde **85** ve **88** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları karşılaştırıldığında δ 6.54 ppm’de gelen pikin kaybolması yapının istenilen konumlardan bromlandığını göstermektedir (Tablo 5.3.).

5.3. BODIPY’lerin Fotofiziksel Özellikleri

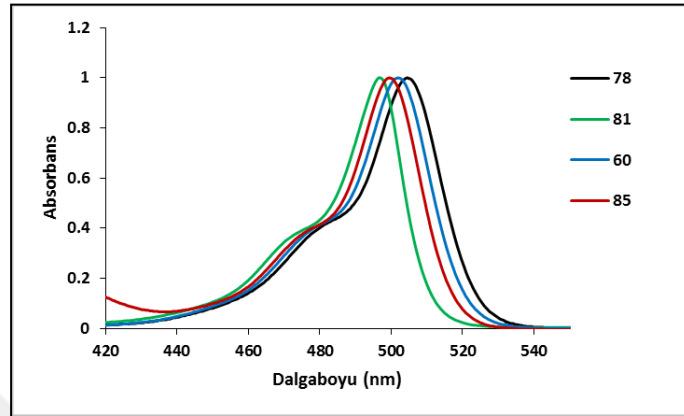
BODIPY çekirdeğine bağlı grupların elektron verebilme ya da alabilme özelliklerine bağlı olarak BODIPY çekirdeği elektron alıcı veya verici olarak davranabilmektedir. Tez kapsamında sentezlenen BODIPY türevlerinin fotofiziksel davranışları incelenmiştir (Shimadzu UV-2600 Spektrofotometre ve Hitachi F7000 Floresans Spektrofotometre). Bu kapsamda her bileşikten 10^{-5} M’lık çözelti kloroform ($\mu = 1.44$) içinde hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin UV-vis ve emisyon spektrumları ± 2 nm hassasiyetle 1 cm’lik kuartz hücrelerde alınmıştır. Floresans kuantum verimleri; standart olarak Rhodaminin etanol içerisindeki ($\mu_{\text{EtOH}} = 1.36$) ve floreseinin 0.1 N NaOH_(aq) içerisindeki ($\mu_{\text{NaOH(aq)}} = 1.33$) çözeltileri kullanılarak Tablo 5.4’deki eşitlik ile hesaplanmıştır.

Tablo 5.4. Floresans kuantum veriminin hesaplanması

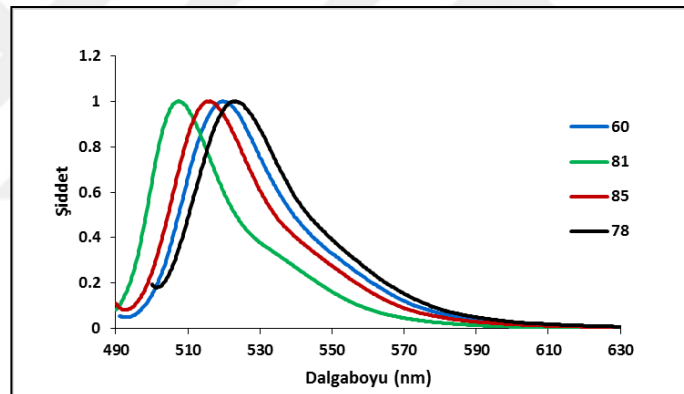
$\phi_s = \phi_r \left(\frac{I_s}{I_r} \right) \left(\frac{A_r}{A_s} \right) \left(\frac{\mu_s}{\mu_r} \right)^2$	
ϕ_s = Kuantum verimi	A_s = Örneğin uyarma dalga boyundaki absorbans değeri
ϕ_r = Standardın kuantum verimi	A_r = Standardın uyarma dalga boyundaki absorbans değeri
I_s = Örneğin floresans emisyon eğrilerinin altında kalan alan	μ_s = Örneği çözmede kullanılan çözücünün kırılma indisi
I_r = Standardın floresans emisyon eğrilerinin altında kalan alan	μ_r = Standardı çözmede kullanılan çözücünün kırılma indisi

Bu tez çalışmasında sentezlenen BODIPY yapılarında *mezo* konumunda elektron çekici bir grubun bulunması Stokes kaymasını artırırken molar absorpsiyon katsayısını azalttığı gözlenmiştir. Bileşik **78**’in *mezo* konumunda bromfenil grubunun

bulunması elektron çekici özelliğinden dolayı spektrumda kırmızıya kaymaya sebep olmuştur. Ayrıca *mezo* konumunda elektron verici bir grup olan etil bağlı bileşik **81** daha düşük dalga boyunda absorpsiyon spektrumu vermiştir (Tablo 5.5.).



Şekil 5.1. BODIPY'lerin normalize edilmiş absorpsiyon spektrumları



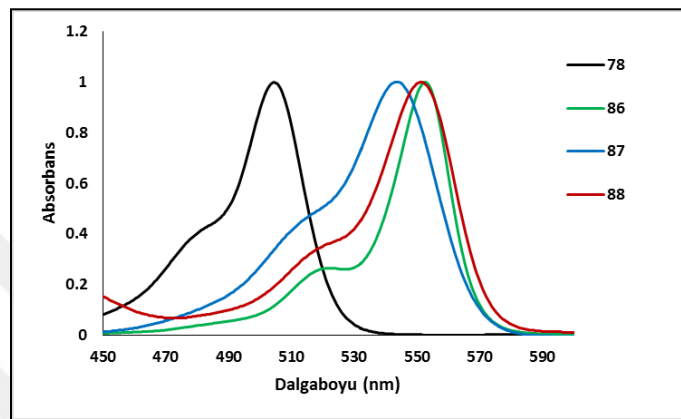
Şekil 5.2. BODIPY'lerin normalize edilmiş emisyon spektrumları

Tablo 5.5. BODIPY'lerin fotofiziksel özellikleri

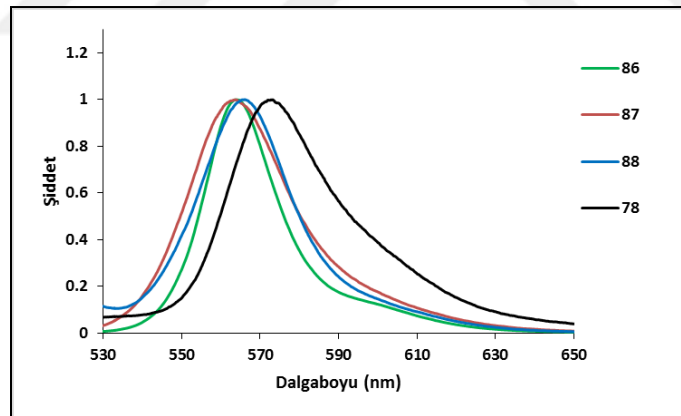
Bileşik	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Stokes kayması $\Delta\lambda$ (nm)	Kuantum Verimi (Φ)	$\epsilon(M^{-1}.cm^{-1})$
81	497	509	12	~1.00	58748
60	502	520	18	0.10	53793
78	504	523	19	0.03	45800
85	500	516	16	0.19	55618

5.4. 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin Fotofiziksel Özellikleri

BODIPY ve bromlu BODIPY türevleri karşılaştırıldığında yapıya halojen eklenmesi Stokes kaymalarında önemli bir değişikliğe sebep olmazken molar absorpsiyon katsayısını artırmış ve daha yüksek absorpsiyon dalga boyuna kaymaya neden olmuştur (Tablo 5.6.).



Şekil 5.3. Bromlu BODIPY'lerin normalize edilmiş absorpsiyon spektrumları



Şekil 5.4. Bromlu BODIPY'lerin normalize edilmiş emisyon spektrumları

Tablo 5.6. 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin fotofiziksel özellikleri

Bileşik	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Stokes kayması $\Delta\lambda$ (nm)	Kuantum Verimi (Φ)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)
86	552	564	12	0.42	73800
87	544	564	20	0.05	49259
88	551	566	15	0.07	51969

5.5. BODIPY ve 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin Elektrokimyasal Özellikleri

Bu tez çalışmasında sentezlenen BODIPY ve bromlu BODIPY türevlerinin elektrokimyasal davranışları incelenmiştir (Gamry Interface 1000 potansiyostat). Ölçümler için her bileşikten 10^{-3} M'lık çözelti metilen klorür ortamında hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin dönüşümlü voltamogramlarını elde etmek için çalışma elektrodu, karşıt elektrot ve referans elektrot olarak sırasıyla glasiyal karbon elektrot, platin tel ve gümüş tel kullanılmıştır. Ayrıca destek elektrolit olarak tetrabütilamonyum hekzaflorofosfat ($n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$) kullanılmış ve taramalar 100 mV/s hızında yapılmıştır. Elde edilen voltamogramlardan HOMO değeri ve UV-vis spektrumundan hesaplanan band aralığı değeri kullanılarak da LUMO değerleri hesaplanmıştır. Tüm ölçümler için standart olarak ferrosen çözeltisi kullanılmıştır ve ölçümler azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Hesaplama kullanılan formüller tabloda verilmiştir (Yılmaz, 2018), (Tablo 5.7.).

Tablo 5.7. HOMO-LUMO ve band aralığı hesaplama formülleri

$E_g = 1240/\lambda$
$E_{\text{HOMO}}(\text{eV}) = - (E_{\text{ox}}^{\text{onset}} - E_{\text{Fc/Fc}^+}^{\text{onset}}) - 4.80 \text{ eV}$
$E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$

Sentezlenen tüm BODIPY türevleri karşılaştırıldığında *mezo* konumunda bulunan 4 farklı grubun band aralığını çok değiştirmedeği gözlenmiştir. Ancak bu bileşiklerin bromlanması ile band aralığında yaklaşık 0.2-0.3 eV'luk bir azalma meydana gelmiştir. Hem sübstitüent içermeyen BODIPY bileşiklerinde hem de bromlu BODIPY bileşiklerinde *mezo* konumunda bulunan bromfenil ve metoksifenil grupları E_{HOMO} değerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Tablo 5.8.).

Tablo 5.8. BODIPY ve 2,6-Dibromlu BODIPY'lerin elektrokimyasal özellikleri

Bileşik	81	60	78	85	86	87	88
E_{HOMO}	-4.97	-4.95	-5.45	-5.40	-5.07	-5.02	-5.95
E_{LUMO}	-2.54	-2.56	-3.08	-3.00	-2.89	-2.84	-3.78
Band Aralığı (E_g)	2.43	2.38	2.37	2.40	2.18	2.17	2.17

5.6. Sonuç ve Öneriler

Bu tez çalışmasında *mezo* konumundan süstitüe 4 farklı BODIPY türevi ve bunların C2 ve C6 konumundan brominasyonu ile 8 farklı bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve FT-IR spektroskopisi ile aydınlatılmış ve UV-vis, floresans ve elektrokimyasal ölçümleri yapılmıştır.

BODIPY bileşikleri pirolün propiyonaldehit, benzaldehit, 4-brombenzaldehit ve 4-metoksibenzaldehit ile kondenzasyonu sonrasında ise bor triflorür dietil eterat ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) ile kompleksleştirilmesi sonucunda elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin izole verimleri %23 ile %40 arasındadır.

Brominasyon için literatürde dipirometan eldesinden sonra NBS ile muamele edildiği ve daha sonra kompleksleştirme işleminin gerçekleştirildiği görülmektedir (Lakshmi ve Ravikanth, 2012). Biz bu çalışmada bundan farklı olarak öncelikle BODIPY çekirdeğini oluşturduk sonrasında NBS ile metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında muamele ettik. Yapılan denemeler sonucunda hedef bileşiklerimiz olan 2,6-dibromlu BODIPY'lerin sentezi için 1:4 oranında NBS kullanımı uygun görülmüştür. Sentezlenen C2 ve C6 konumlarından bromlu bileşiklerin izole verimleri %32 ile %39 arasındadır.

BODIPY bileşiklerini saflaştırmak için genellikle tepkime sonunda ekstraksiyondan sonra kolon kromatografisi önerilse de ekstraksiyon yapıldığında tepkime karışımının renginin ekstraksiyon balonunun çeperlerini boyaması faz ayrımını görebilmeyi zorlaştırdığından dolayı bu yöntem bizim için kullanışlı olmamıştır. Bu sebeple en etkili yöntem olarak tepkime çözücüsünün uzaklaştırıldıktan sonra silika dolgulu kolon ile saflaştırılma yapılması uygun görülmüştür (Yılmaz, 2018).

Sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel özellikleri incelendiğinde yapıya C2 ve C6 konumlarından ağır atom olan bromun bağlanması elektromanyetik spektrumda kırmızıya kaymaya (daha yüksek dalga boylarına kayma) sebep olmuştur. Bu noktada özellikle BODIPY'lerin oldukça önemli bir uygulama alanı olan

fotodinamik terapi akıllara gelmektedir. Yaşa bağılı dejenerasyon ve tümör tedavisinde kullanılan fotodinamik terapi kırmızı ve yakın kızılötesi ışık ve tümörlü dokuları öldüren singlet oksijen üreten bir duyarlaştırıcıya ihtiyaç duyar (Gorman ve ark., 2004; Atılğan ve ark., 2006). Akkaya araştırma grubu tarafından yayınlanan bir çalışmada, brom ve iyot gibi ağır atomlar BODIPY iskeletinin C2 ve C6 pozisyonlarına bağlandığında bu ağır atomların sistemler arası geçişleri arttırdığı ve bunun sonucunda singlet oksijen oluşumunun arttığı kaydedilmiştir. Ayrıca bunlara bağılı olarak da kuantum veriminin sistemler arası geçişlerde önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir (Ozlem ve Akkaya, 2009; Duman ve ark., 2012). Bu bilgilerden yola çıkarak sentezlediğimiz bileşikler arasında özellikle birbirinin türevi olan bileşik **81** ve **86**'nın özellikleri incelendiğinde fotodinamik terapi için kullanımlarının mümkün olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adarsh, N., Avirah, R. R., Ramaiah, D. 2010. Tuning Photosensitized Singlet Oxygen Generation Efficiency of Novel Aza-BODIPY Dyes. *Org. Lett.*, 12(24), 5720-5723.
- Arroyo, I. J., Hu, R., Merino, G., Tang, B. Z., Pena-Cabrera, E. 2009. The Smallest and one of the Brightest. Efficient Preparation and Optical Description of the Parent Borondipyrromethene System. *J. Org. Chem.*, 74(15), 5719-5722.
- Atilgan, S., Ekmekci, Z., Dogan, A. L., Guc, D., Akkaya, E. U. 2006. Water Soluble Distyryl-boradiazaindacenes as Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Chem. Commun.*, (42), 4398-4400.
- Baruah, M., Qin, W., Basarić, N., De Borggraeve, W. M., Boens, N. 2005. BODIPY-based Hydroxyaryl Derivatives as Fluorescent pH Probes. *J. Org. Chem.*, 70(10), 4152-4157.
- Baydilek, I. H. 2016. 3,5-Dietilpirol ve 3,5-Dimetilpirol BODIPY'lerin Sentezi, Fotofiziksel ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Baytak, M. 2015. pH'a Duyarlı Enerji Transfer Kasetleri İçin Modül Tasarım ve Sentezi. Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Beiser, A. 1997. Modern Fiziğin Kavramları. Akademi Yayınevi, İstanbul
- Boens, N., Leen, V., Dehaen, W., Wang, L., Robeyns, K., Qin, W., Tang, X., Beljonne, D., Tonnele, C., Parades, J. M., Ruedas-Rama, M. J., Orte, A., Talavera, E. M., Alvarez-Pez, J. M. 2012. Visible Absorption and Fluorescence Spectroscopy of Conformationally Constrained, Annulated BODIPY Dyes. *J. Phys. Chem. A*, 116(39), 9621-9631.
- Boens, N., Verbelen, B., Dehaen, W. 2015. Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.*, (30), 6577-6595.
- Burghart, A., Kim, H., Welch, M. B., Thoresen, L. H., Reibenspies, J., Burgess, K., Johansson, L. B. A. 1999. 3, 5-Diaryl-4, 4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes: Synthesis, Spectroscopic, Electrochemical, and Structural Properties. *J. Org. Chem.*, 64(21), 7813-7819.

- Derin, Y. 2017. 3,5-Diaril BODIPY Boronik Asit Pinakol Esterlerin Sentezi, Fotofiziksel ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- De Wael, E. V., Pardoën, J. A., Van Koeveringe, J. A., Lugtenburg, J. 1977. Pyrromethene-BF₂ Complexes (4, 4'-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacenes). Synthesis and Luminescence Properties. *Recl. Trav. Chim. Pays-B.*, 96(12), 306-309.
- Dost, Z., Atılğan, S., Akkaya, E. U. 2006. Distyryl-Boradiazaindacenes: Facile Synthesis of Novel Near IR Emitting Fluorophores. *Tetrahedron*, 62, 8484.
- Duman, S., Cakmak, Y., Kolemen, S., Akkaya, E. U., Dede, Y. 2012. Heavy Atom Free Singlet Oxygen Generation: Doubly Substituted Configurations Dominate S1 States of bis-BODIPYs. *J. Org. Chem.*, 77(10), 4516-4527.
- Duran-Sampedro, G., Palao, E., Agarrabeitia, A. R., de la Moya, S., Boens, N., Ortiz, M. J. 2014. Negishi Reaction in BODIPY Dyes. Unprecedented Alkylation by Palladium-catalyzed C-C Coupling in Boron Dipyrromethene Derivatives. *RSC Adv.*, 4(37), 19210-19213.
- Gareis, T., Huber, C., Wolfbeis, O. S., Daub, J. 1997. Phenol/phenolate-dependent on/off Switching of the Luminescence of 4, 4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacenes. *Chem. Commun.*, (18), 1717-1718.
- 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(34), 10619-10631.
- Goud, T. V., Tutar, A., Biellmann, J. F. 2006. Synthesis of 8-heteroatom-Substituted 4, 4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene Dyes (BODIPY). *Tetrahedron*, 62(21), 5084-5091.
- Jiao, L., Pang, W., Zhou, J., Wei, Y., Mu, X., Bai, G., Hao, E. 2011. Regioselective Stepwise Bromination of Boron Dipyrromethene (BODIPY) Dyes. *J. Org. Chem.*, 76(24), 9988-9996.
- Karolin, J., Johansson, L. B. A., Strandberg, L., Ny, T. 1994. Fluorescence and Absorption Spectroscopic Properties of Dipyrrometheneboron Difluoride (BODIPY) Derivatives in Liquids, Lipid Membranes and Proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, 116(17), 7801-7806.
- Lakowicz, J. R. 1986. Frequency-Domain Lifetime Measurements. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Plenum Press, New York and London.
- Lakshmi, V., Rao, M. R., Ravikanth, M. 2015. Halogenated Boron-dipyrromethenes: Synthesis, Properties and Applications. *Org. Biomol. Chem.*, 13(9), 2501-2517.

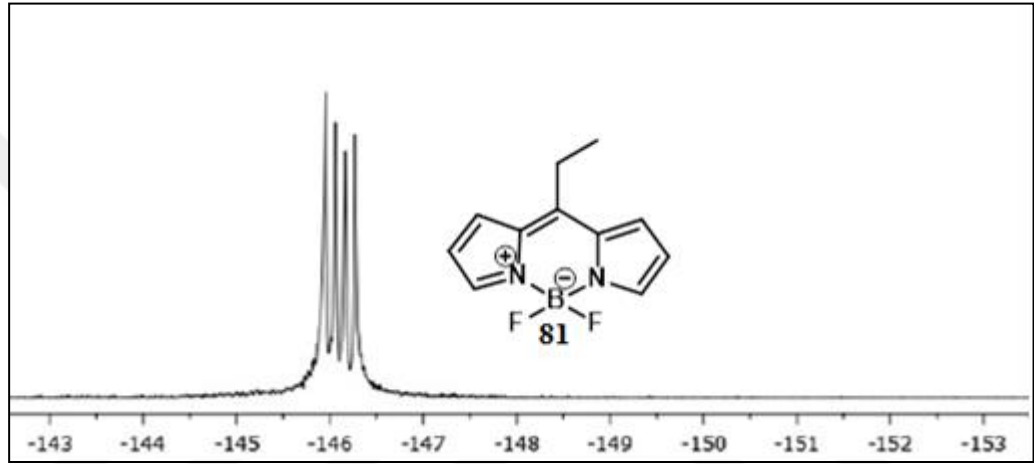
- Lakshmi, V., Ravikanth, M. 2012. Brominated Boron Dipyrins: Synthesis, Structure, Spectral and Electrochemical Properties. *Dalton Trans.*, 41(19), 5903-5911.
- Lee, J. S., Kang, N. Y., Kim, Y. K., Samanta, A., Feng, S., Kim, H. K., Chang, Y. T. 2009. Synthesis of a BODIPY Library and Its Application to the Development of Live Cell Glucagon Imaging Probe. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(29), 10077-10082.
- Leen, V. 2010. Synthesis and Application of Reactive BODIPY Dyes. Katholieke Universiteit Leuven, Faculty of Science Department of Chemistry Molecular Design and Synthesis, PhD Thesis.
- Leen, V., Leemans, T., Boens, N., Dehaen, W. 2011. 2-and 3-Monohalogenated BODIPY Dyes and Their Functionalized Analogues: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.*, (23), 4386-4396.
- Leen, V., Yuan, P., Wang, L., Boens, N., Dehaen, W. 2012. Synthesis of *meso*-Halogenated BODIPYs and Access to *meso*-Substituted Analogues. *Org. Lett.*, 14(24), 6150-6153.
- Li, L., Nguyen, B., Burgess, K. 2008. Functionalization of the 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Core. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(10), 3112-3116.
- Li, X., Huang, S., Hu, Y. 2012. Diversity-oriented Derivatization of BODIPY Based on Regioselective Bromination. *Org. Biomol. Chem.*, 10(12), 2369-2372.
- Li, Z., Mintzer, E., Bittman, R. 2006. First Synthesis of Free Cholesterol-BODIPY Conjugates. *J. Org. Chem.* 71, 1718-1721.
- Loudet, A., Burgess, K. 2007. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.*, 107(11), 4891-4932.
- McDonnell, S. O., O'Shea, D. F. 2006. Near-Infrared Sensing Properties of Dimethylamino Substituted BF₂-azadipyrromethenes. *Org. Lett.*, 8(16), 3493-3496.
- Middleton, R. J., Briddon, S. J., Cordeaux, Y., Yates, A. S., Dale, C. L., George, M. W., Kellam, B. 2007. New Fluorescent Adenosine A1-receptor Agonists that Allow Quantification of Ligand-receptor Interactions in Microdomains of Single Living Cells. *J. Med. Chem.*, 50(4), 782-793.
- Monsma Jr, F. J., Barton, A. C., Choe, H., Brassard, D. L., Haugland, R. P., Sibley, D. R. 1989. Characterization of Novel Fluorescent Ligands with High Affinity for D₁ and D₂ Dopaminergic Receptors. *J. Neurochem.*, 52(5), 1641-1644.

- Ozlem, S., Akkaya, E. U. 2008. Thinking Outside the Silicon Box: Molecular and Logic as an Additional Layer of Selectivity in Singlet Oxygen Generation for Photodynamic Therapy. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(1), 48-49.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. 1997. Purification of Laboratory Chemicals. 4th Ed., Pergamon Pres, Oxford, England.
- Plata, R. E. 2006. Green Technology in Organic Synthesis: Environmentally Friendly, Waste-free Bromination of Substituted Acetophenones, Benzocyclic Ketones, and Aromatic Compounds. Texas A&M University-Kingsville, Master Thesis.
- Qin, W., Rohand, T., Baruah, M., Stefan, A., Van der Auweraer, M., Dehaen, W., Boens, N. 2006. Solvent-dependent Photophysical Properties of Borondipyrromethene Dyes in Solution. *Chem. Phys. Lett.*, 420(4-6), 562-568.
- Rezende, L. C., Emery, F. S. 2013. A Review of the Synthetic Strategies for the Development of BODIPY Dyes for Conjugation with Proteins. *Orbital Elec. J. Chem.*, 5(1), 62-83.
- Rohand, T., Baruah, M., Qin, W., Boens, N., Dehaen, W. 2006. Functionalisation of Fluorescent BODIPY Dyes by Nucleophilic Substitution. *Chem. Commun.*, (3), 266-268.
- Sazanovich, I. V., Kirmaier, C., Hindin, E., Yu, L., Bocian, D. F., Lindsey, J. S., Holten, D. 2004. Structural Control of the Excited-state Dynamics of Bis (dipyrinato) Zinc Complexes: Self-assembling Chromophores for Light-harvesting Architectures. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(9), 2664-2665.
- Schmitt, A., Hinkeldey, B., Wild, M., Jung, G. 2009. Synthesis of the Core Compound of the BODIPY Dye Class: 4, 4'-Difluoro-4-bora-(3a, 4a)-diazas-indacene. *J. Fluoresc.*, 19(4), 755-758.
- Sekar, R. B., Periasamy, A. 2003. Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) Microscopy Imaging of Live Cell Protein Localizations. *J. Cell. Bio.*, 160(5), 629-633.
- Shah, M., Thangaraj, K., Soong, M. L., Wolford, L. T., Boyer, J. H., Politzer, I. R., Pavlopoulos, T. G. 1990. Pyrromethene-BF₂ Complexes as Laser Dyes: 1. Heteroatom Chem., 1(5), 389-399.
- Tram, K., Yan, H., Jenkins, H. A., Vassiliev, S., Bruce, D. 2009. The Synthesis and Crystal Structure of Unsubstituted 4, 4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY). *Dyes and Pigments*, 82(3), 392-395.
- Treibs, A., Kreuzer, F. H. 1968. Difluoroboryl Complexes of Di- and Tripyrrylmethenes. *Liebigs Ann. Chem.*, 718(1), 208-223.
- Ulrich, G., Ziessel, R., Harriman, A. 2008. The Chemistry of Fluorescent BODIPY Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 120(7), 1202-1219.

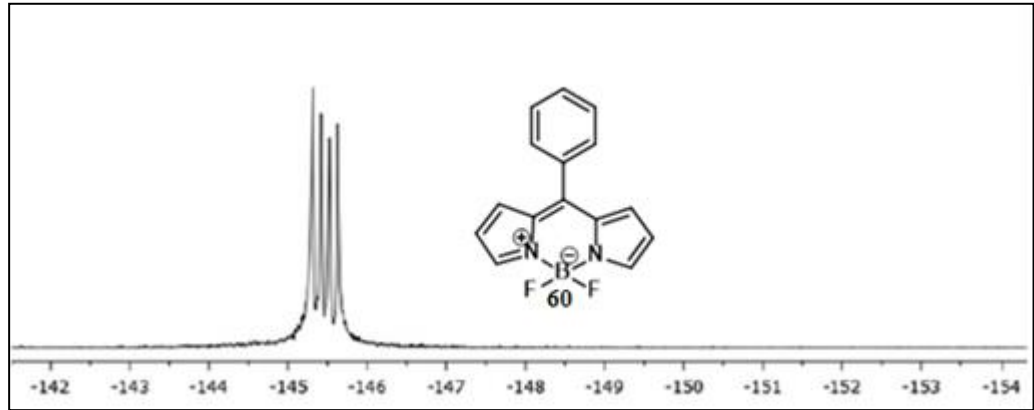
- Urano, Y., Asanuma, D., Hama, Y., Koyama, Y., Barrett, T., Kamiya, M., Kobayashi, H. 2009. Selective Molecular Imaging of Viable Cancer Cells with pH-activatable Fluorescence Probes. *Nat. Med.*, 15(1), 104.
- Vasiuta, R. 2018. Synthesis of BODIPY-tagged Transition-metal Complexes Technical University Darmstadt. PhD Thesis.
- Wagner, R. W., Lindsey, J. S. 1996. Boron-dipyrromethene Dyes for Incorporation in Synthetic Multi-pigment Light-harvesting Arrays. *Pure Appl. Chem.*, 68(7), 1373-1380.
- Wu, L., Burgess, K. 2008. A New Synthesis of Symmetric Boraindacene (BODIPY) Dyes. *Chem. Commun.*, (40), 4933-4935.
- Xie, S. X., Petrache, G., Schneider, E., Ye, Q. Z., Bernhardt, G., Seifert, R., Buschauer, A. 2006. Synthesis and Pharmacological Characterization of Novel Fluorescent Histamine H₂-receptor Ligands Derived from Aminopotentidine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(15), 3886-3890.
- Yakubovskiy, V. P., Shandura, M. P., Kovtun, Y. P. 2009. Boradipyrromethenecyanines. *Eur. J. Org. Chem.*, (19), 3237-3243.
- Yee, M. C., Fas, S. C., Stohlmeyer, M. M., Wandless, T. J., Cimprich, K. A. 2005. A Cell-permeable, Activity-based Probe for Protein and Lipid Kinases. *J. Biol. Chem.*, 280(32), 29053-29059.
- Yılmaz, R. F. 2018. BODIPY İçerikli Ninhidrin Türevlerinin Sentezi, Fotofiziksel ve Elektrokimyasal Özellikleri, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Yu, L., Muthukumar, K., Sazanovich, I. V., Kirmaier, C., Hindin, E., Diers, J. R., Lindsey, J. S. 2003. Excited-state Energy-transfer Dynamics in Self-assembled Triads Composed of Two Porphyrins and an Intervening Bis (dipyrinato) Metal Complex. *Inorg. Chem.*, 42(21), 6629-6647.

EKLER

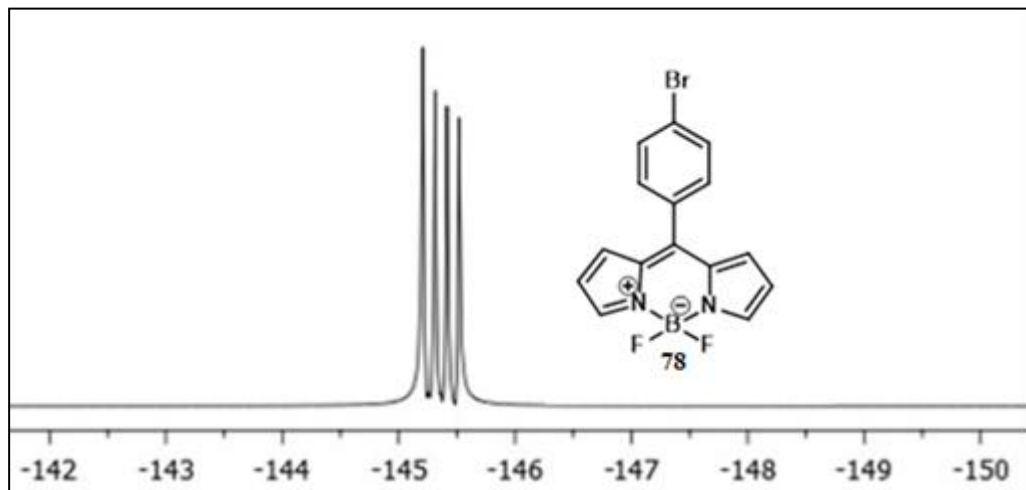
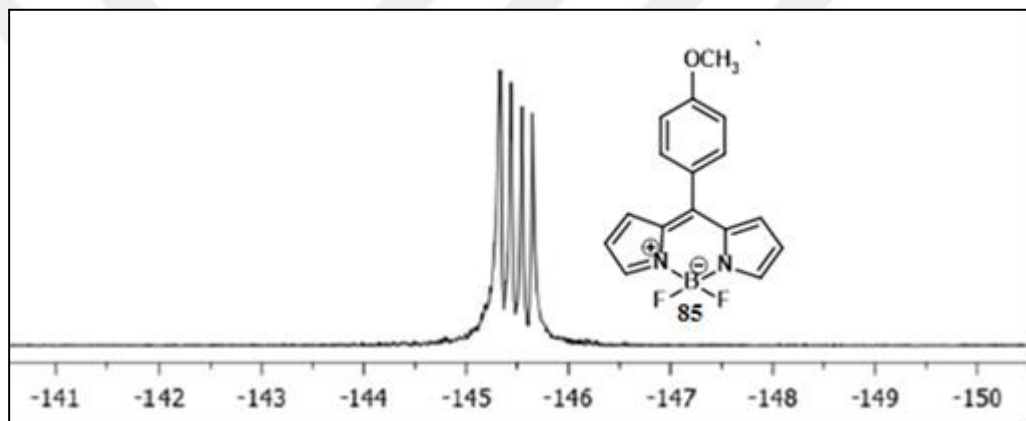
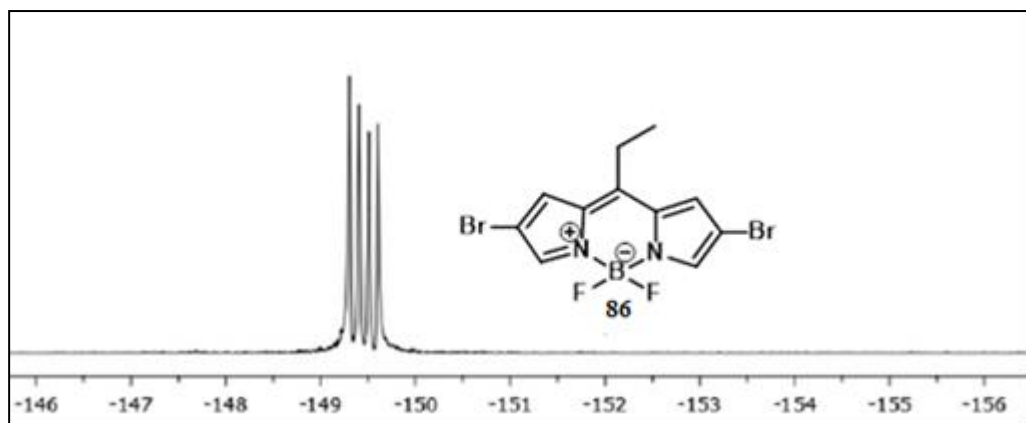
EK 1: Sentezlenen bileşiklere ait ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) spektrumları

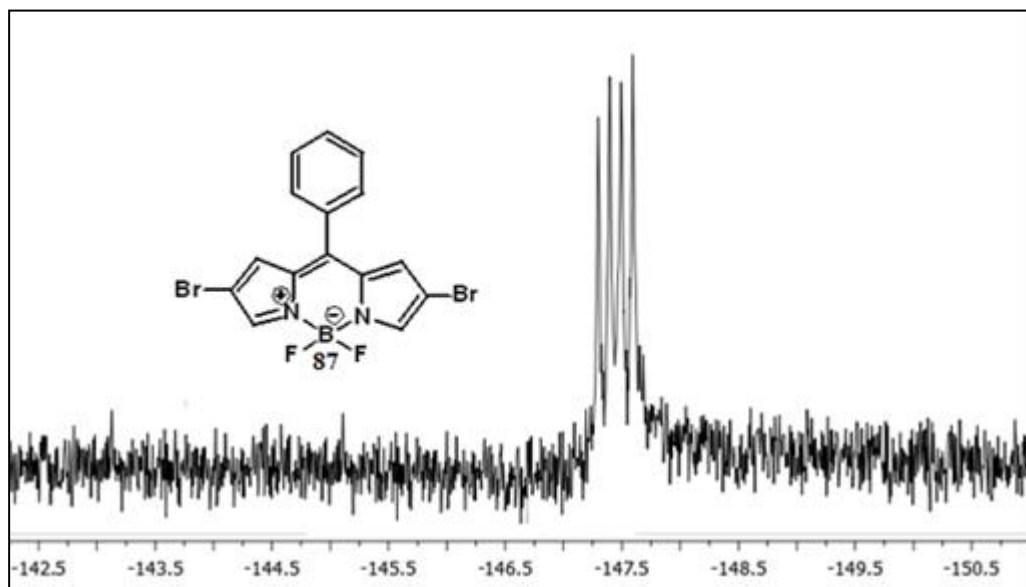
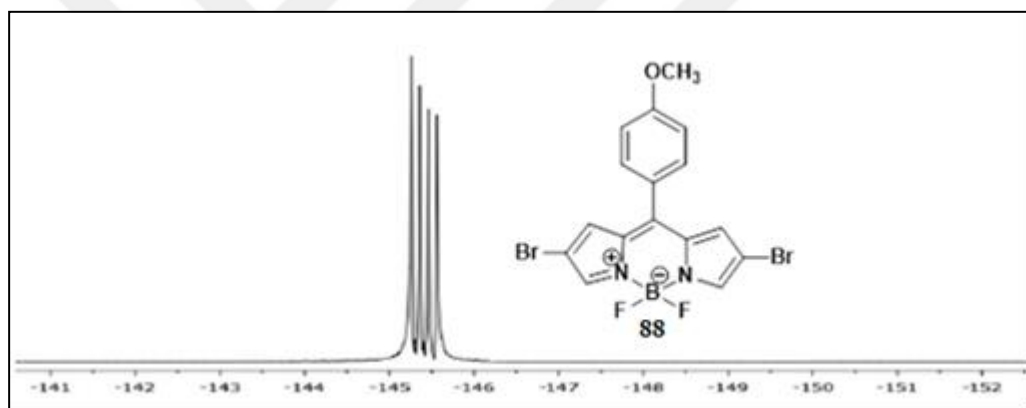


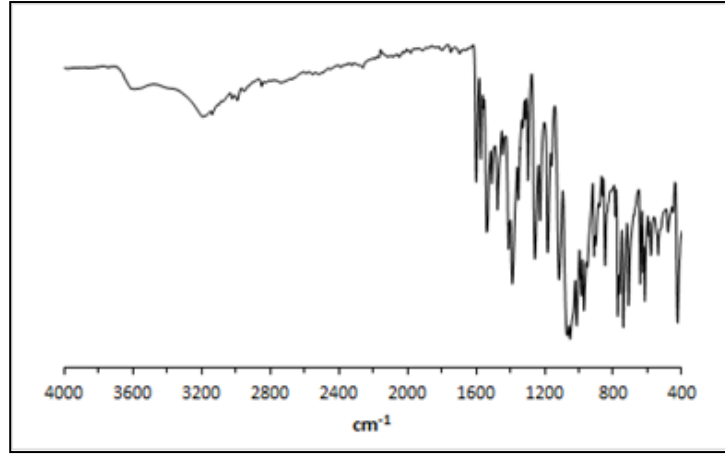
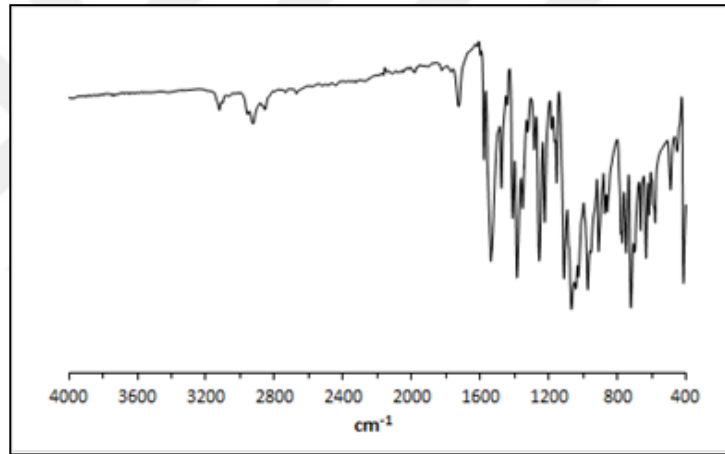
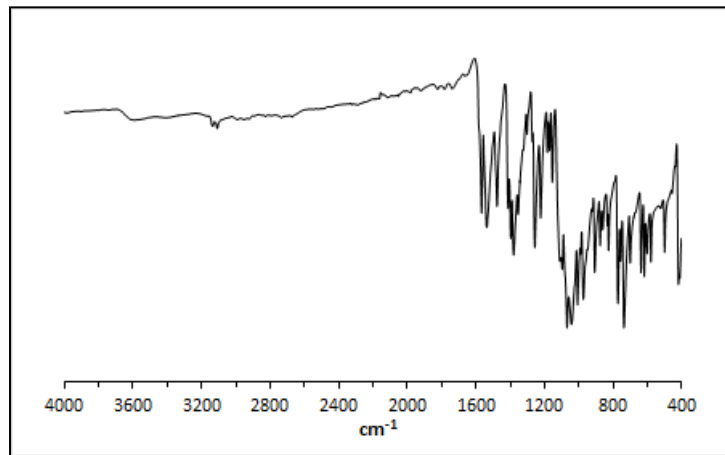
Ek 1.1. Bileşik **81**'in ^{19}F NMR spektrumu

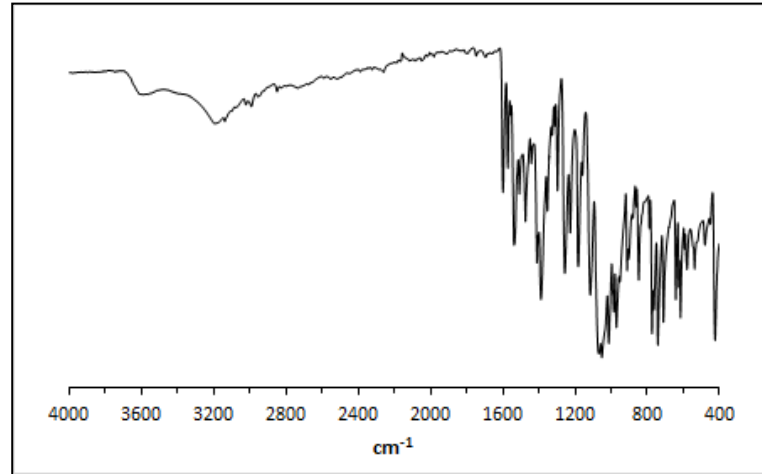


Ek 1.2. Bileşik **60**'ın ^{19}F NMR spektrumu

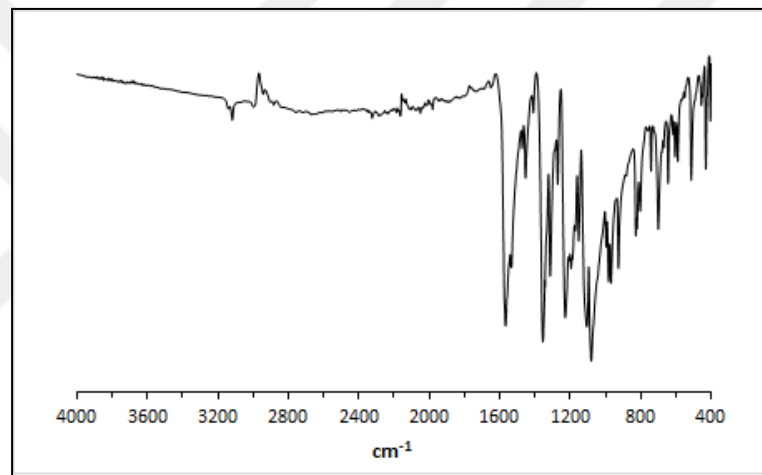
Ek 1.3. Bileşik **78**'in ^{19}F NMR spektrumuEk 1.4. Bileşik **85**'in ^{19}F NMR spektrumuEk 1.5. Bileşik **86**'nın ^{19}F NMR spektrumu

Ek 1.6. Bileşik **87**'nin ^{19}F NMR spektrumuEk 1.7. Bileşik **88**'in ^{19}F NMR spektrumu

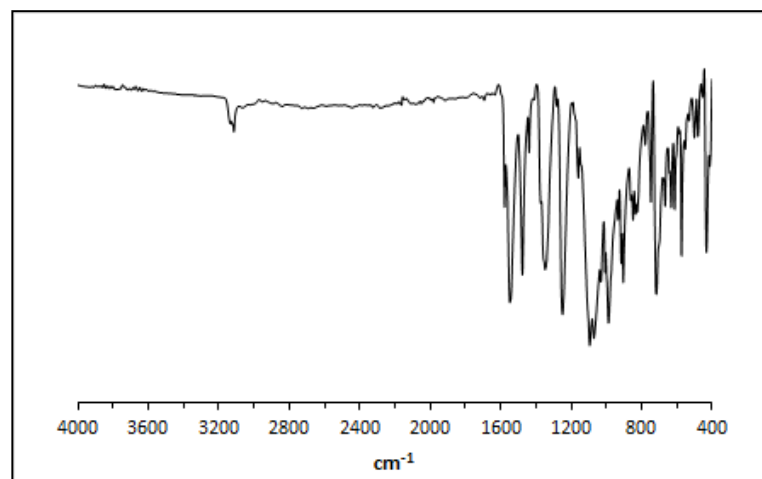
EK 2: Sentezlenen bileşiklere ait FT-IR spektrumlarıEk 2.1. Bileşik **81**'in FT-IR spektrumuEk 2.2. Bileşik **60**'in FT-IR spektrumuEk 2.3. Bileşik **78**'in FT-IR spektrumu



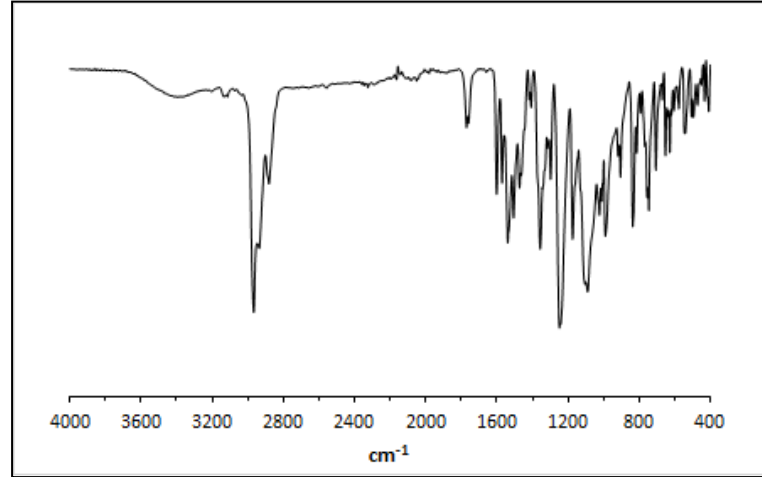
Ek 2.4. Bileşik 85'in FT-IR spektrumu



Ek 2.5. Bileşik 86'nın FT-IR spektrumu

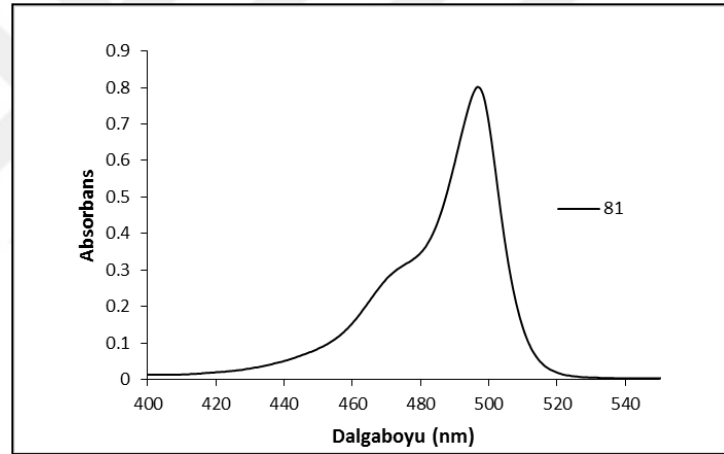


Ek 2.6. Bileşik 87'nin FT-IR spektrumu

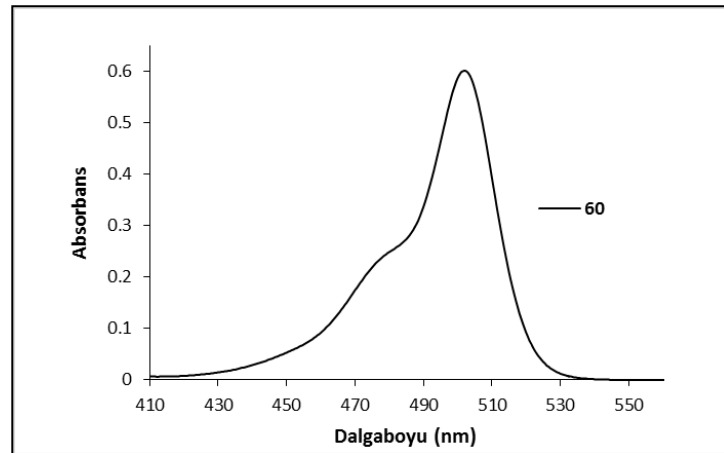


Ek 2.7. Bileşik **88**'in FT-IR spektrumu

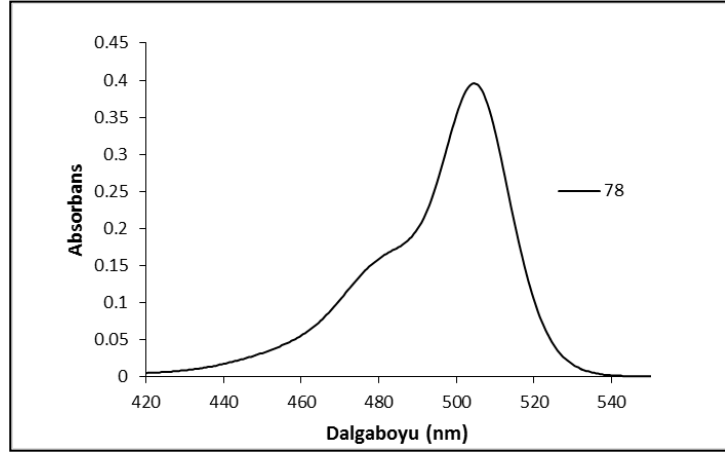
EK 3: Sentezlenen bileşiklere ait absorpsiyon spektrumları



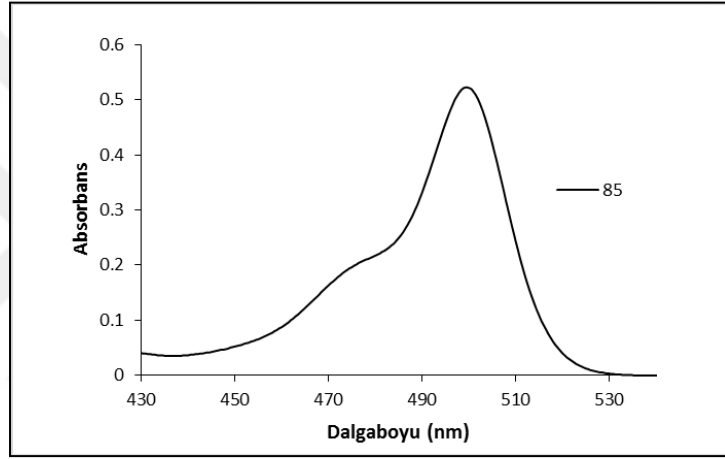
Ek 3.1. Bileşik **81**'in absorpsiyon spektrumu



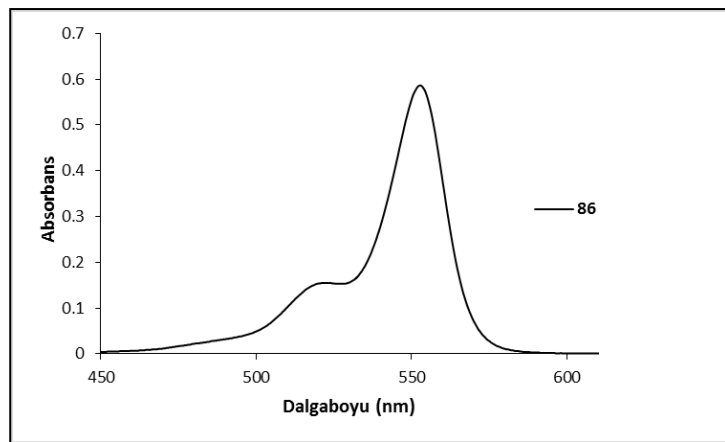
Ek 3.2. Bileşik **60**'ın absorpsiyon spektrumu



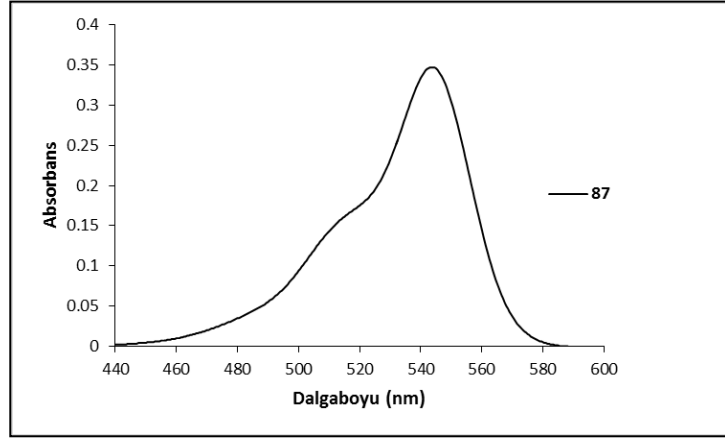
Ek 3.3. Bileşik 78'in absorpsiyon spektrumu



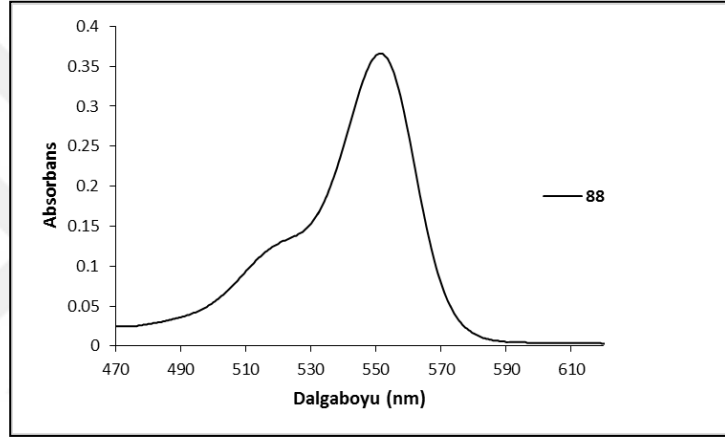
Ek 3.4. Bileşik 85'in absorpsiyon spektrumu



Ek 3.5. Bileşik 86'nın absorpsiyon spektrumu

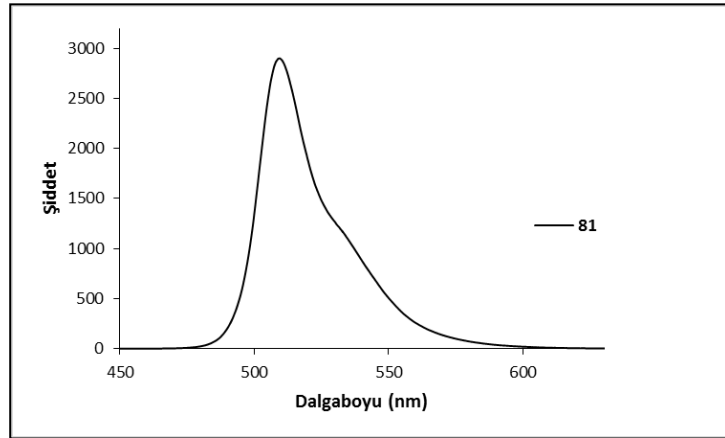


Ek 3.6. Bileşik **87**'nin absorpsiyon spektrumu

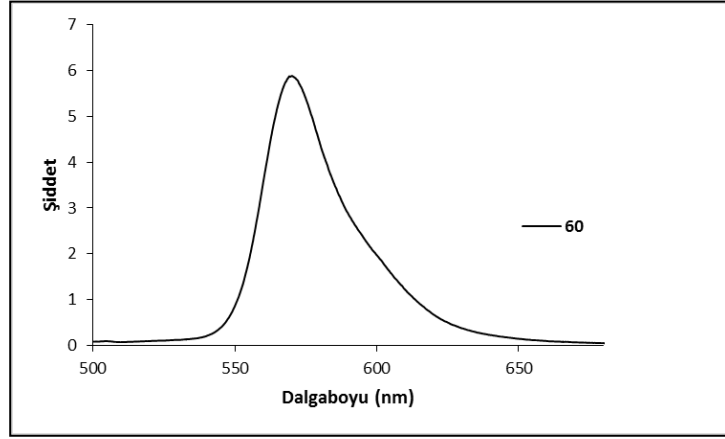


Ek 3.7. Bileşik **88**'in absorpsiyon spektrumu

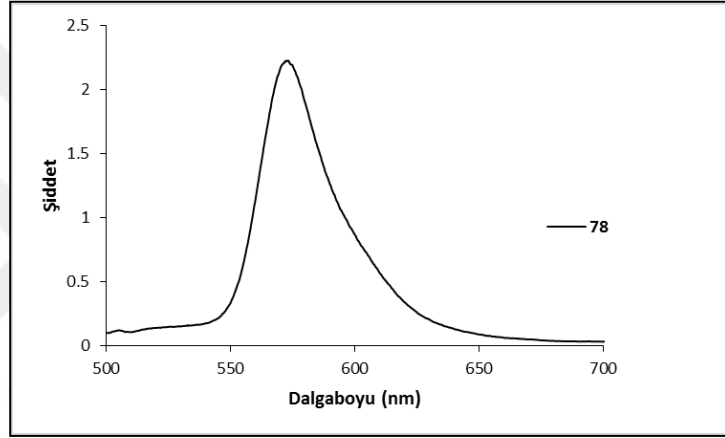
EK 4: Sentezlenen bileşiklere ait emisyon spektrumları



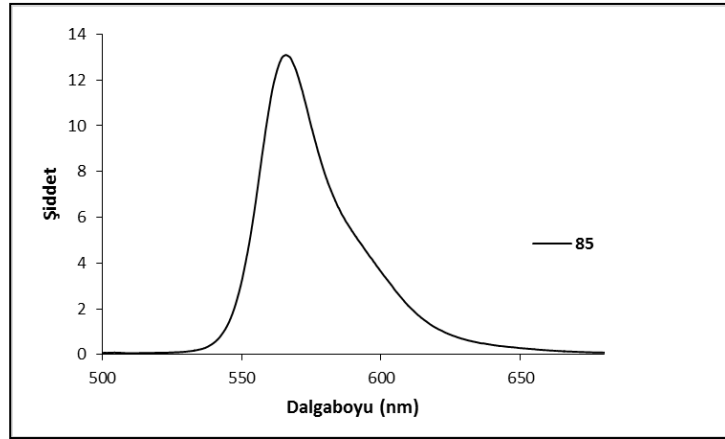
Ek 4.1. Bileşik **81**'in emisyon spektrumu



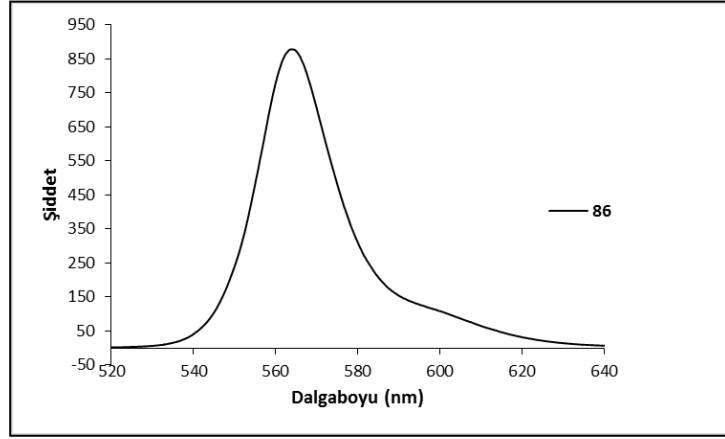
Ek 4.2. Bileşik **60**'in emisyon spektrumu



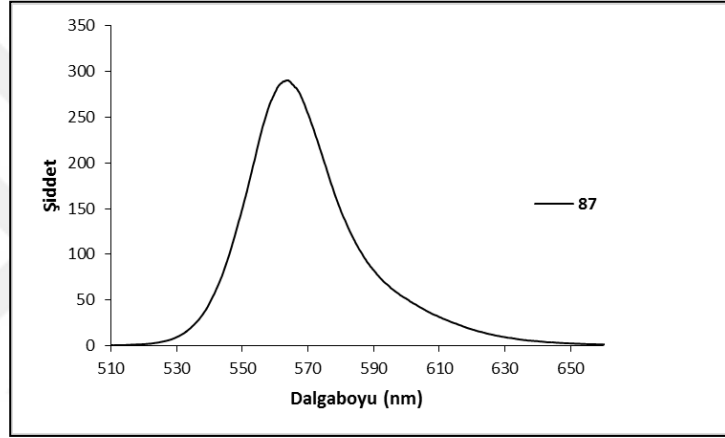
Ek 4.3. Bileşik **78**'in emisyon spektrumu



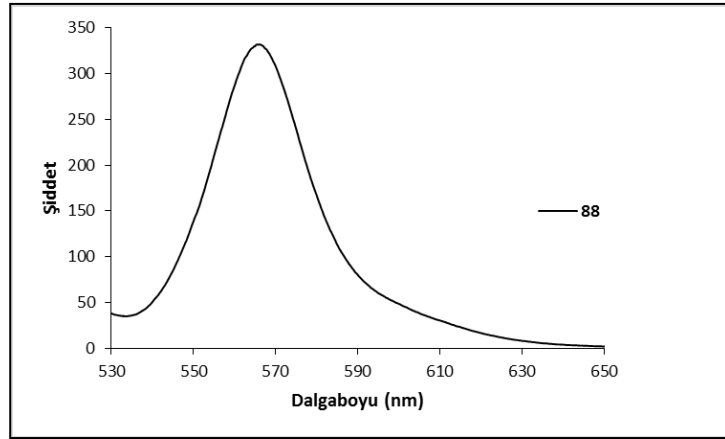
Ek 4.4. Bileşik **85**'in emisyon spektrumu



Ek 4.5. Bileşik 86'nin emisyon spektrumu

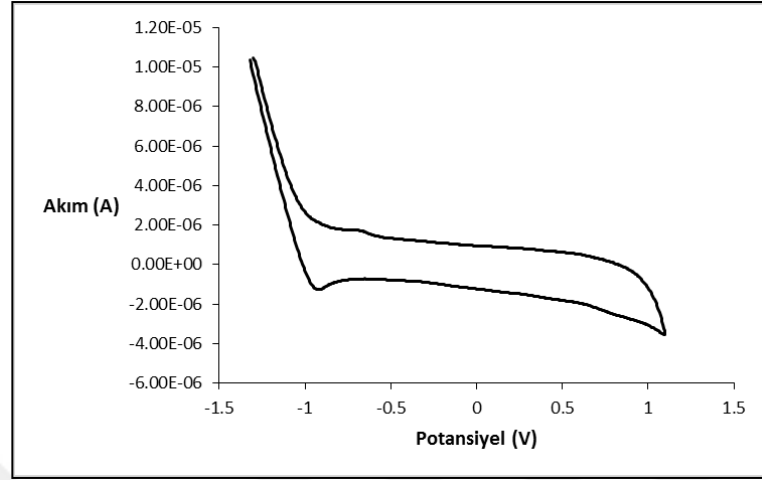


Ek 4.6. Bileşik 87'nin emisyon spektrumu

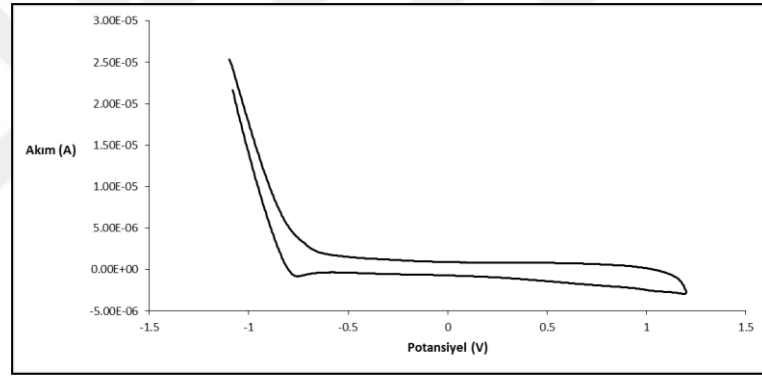


Ek 4.7. Bileşik 88'in emisyon spektrumu

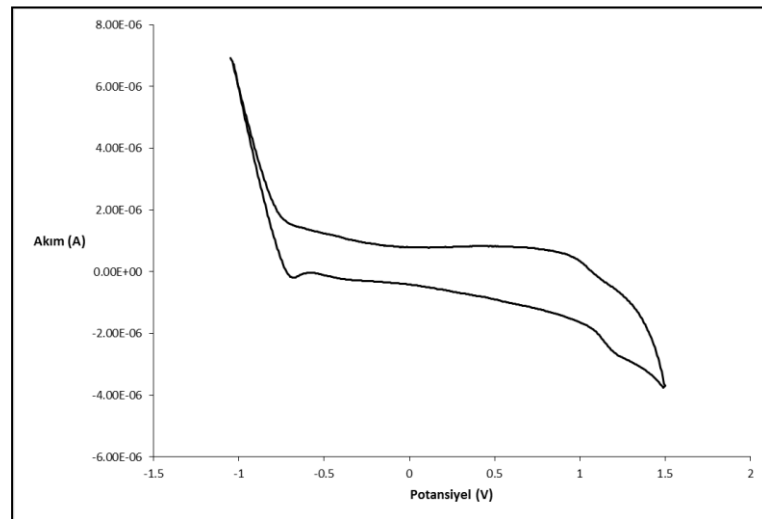
EK 5: Sentezlenen bileşiklere ait dönüşümlü voltamogramlar



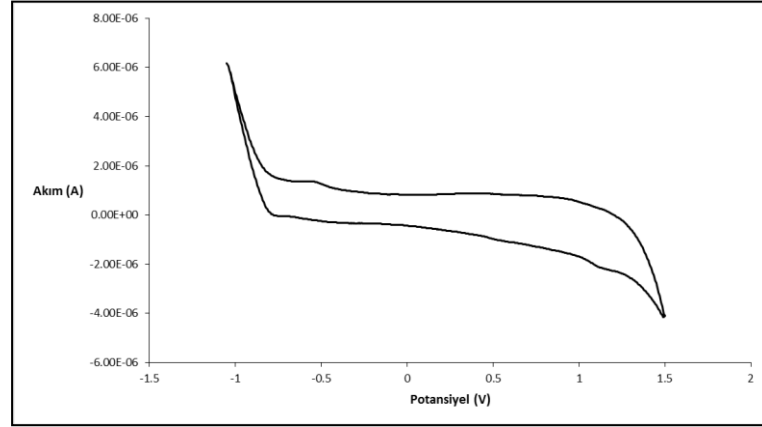
Ek 5.1. Bileşik **81**'in voltamogramı



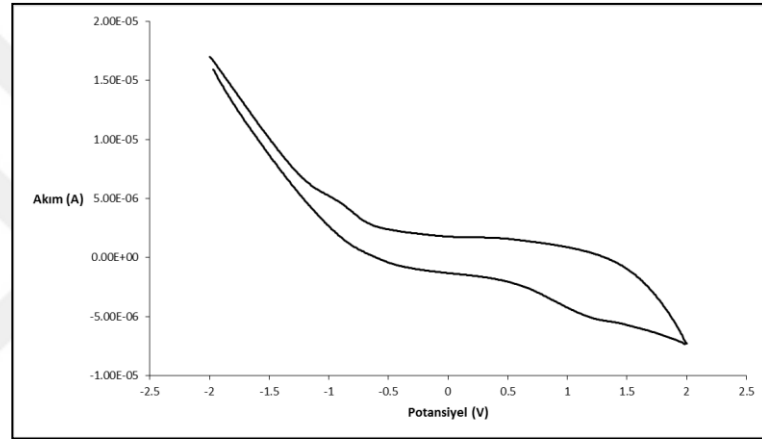
Ek 5.2. Bileşik **60**'ın voltamogramı



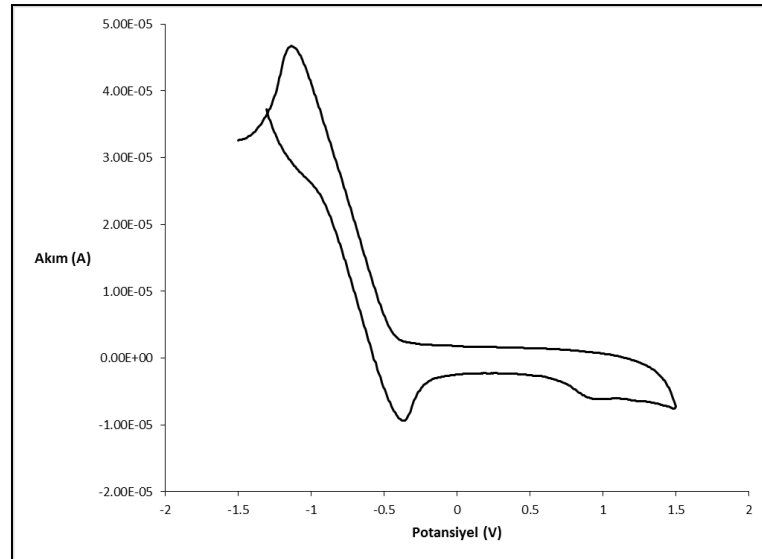
Ek 5.3. Bileşik **78**'in voltamogramı



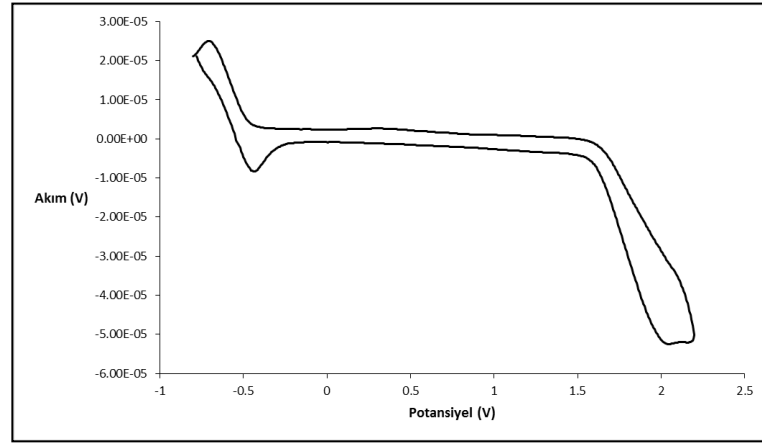
Ek 5.4. Bileşik 85'in voltamogramı



Ek 5.5. Bileşik 86'nın voltamogramı



Ek 5.6. Bileşik 87'nin voltamogramı



Ek 5.7. Bileşik **88**'in voltamogramı

ÖZGEÇMİŞ

Büşra ALBAYRAK, 16 Ocak 1992 yılında Sakarya’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Sakarya’da tamamladı. 2010 yılında başladığı Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2015 yılında bitirdi. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.