

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİMİDİN TÜREVİ İÇEREN YENİ TÜR FTALOSİYANİNLERİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bilge YAZAR

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Bilim Dalı

MART 2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİRİMİDİN TÜREVİ İÇEREN YENİ TÜR FTALOSİYANİNLERİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bilge YAZAR

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Nilüfer YARAŞIR

MART 2024

Bilge YAZAR tarafından hazırlanan “Pirimidin Türevi İçeren Yeni Tür Ftalosiyanınların Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 16.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Anorganik Bilim Dalı’nda (varsa) Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı :	Prof. Dr. M. Nilüfer YARAŞIR (Danışman)
	Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Doç. Dr. Armağan GÜNSEL
	Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Doç. Dr. Keziban ATACAN
	Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “PİRİMİDİN TÜREVİ İÇEREN YENİ TİP FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(27/03/2024).

Bilge YAZAR





Aileme ve Kıymetli Hocama...



TEŞEKKÜR

Çalışmamı titizlikle ve özveri ile yöneten, bana maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, beni çalışmaya teşvik eden, tezin hazırlanmasında hiçbir yardımını esirgemeyen bilgi ve tecrübesinden yararlandığım saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Meryem Nilüfer YARAŞIR'a en kalbi duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Hiçbir konuda yardımını esirgemeyen yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Armağan GÜNSEL'e ve Doç. Dr. Ahmet Turgut BİLİĞİÇLİ'ye çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek veren maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen değerli aileme ve sevgili arkadaşım Mücahit KARACA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına (Proje No:2021-24-63) teşekkürlerimi sunarım.

Bilge YAZAR



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ftalosiyanınların Tarihsel Gelişimi	3
2.2. Ftalosiyanınların Adlandırılması	4
2.3. Ftalosiyanınların Özellikleri	5
2.3.1. Ftalosiyanınların fiziksel özellikleri	5
2.3.2. Ftalosiyanınların kimyasal özellikleri	6
2.3.3. Ftalosiyanınların spektral özellikleri	7
2.3.3.1. UV-Vis spektroskopisi	7
2.3.3.2. IR spektromu	8
2.3.3.3. ¹ H-NMR spektrumu	8
2.3.4. Ftalosiyanınların manyetik özellikleri	8
2.4. Ftalosiyanınların Türleri	9
2.4.1. Metalli ftalosiyanınlar (MPc)	9
2.4.2. Metalsiz ftalosiyanınlar (H ₂ Pc)	9
2.4.3. Polimer ftalosiyanınlar	10
2.4.4. Naftaftalosiyanınlar	11
2.4.5. Subftalosiyanınlar	11
2.4.6. Süper ftalosiyanınlar	12
2.4.7. Çözünebilir ftalosiyanınlar	13
2.5. Ftalosiyanınların Sentezi	14
2.5.1. O-siyanobenzamid üzerinden sentez	14
2.5.2. Ftalonitril üzerinden sentezi	14
2.5.3. Ftalik asit üzerinden sentezi	15
2.5.4. Ftalimit üzerinden sentezi	15
2.5.5. Halka genişlemesi ile subftalosiyanın üzerinden sentezi	16
2.6. Ftalosiyanınların Saflaştırılma Yöntemleri	17
2.7. Ftalosiyanınların Uygulama Alanları	17
2.7.1. Boyama	17
2.7.2. Katalizleme	18
2.7.3. Kromatografik ayırma	18
2.7.4. Fotodinamik terapi	18

2.7.5. Kimyasal sensör yapımı	19
2.7.6. Optik ve depolama	19
3. DENEYSEL KISIM	21
3.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	21
3.2. Kullanılan Cihazlar	21
3.3. Başlangıç Maddesinin (1) Ve Yeni Maddelerin (2-3) Sentezi	21
3.3.1. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (1)	21
3.3.2. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanin (2); 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanin (3)	22
3.3.3. Kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanin (2a); Kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanin (3a)	24
4. SONUÇLAR	27
4.1. 4-(4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Ftalonitril (1)	29
4.2. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Bakır (II) Ftalosiyanin (2)	29
4.3. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Kobalt (II) Ftalosiyanin (3)	29
4.4. Kuartenize Edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Bakır (II) Fatalosiyanin (2a)	30
4.5. Kuartenize Edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Kobalt (II) Ftalosiyanin (3a)	30
4.6. 4- (4-Aminopirimidin-2- İltiyo) Ftalonitril İçin XRD Veri Toplama Ve Arıtma İşlemi	31
4.7. Agregasyon Çalışması	34
KAYNAKLAR	35
EKLER	45
ÖZGEÇMİŞ	65

KISALTMALAR

¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi
¹³C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi
DBU	: 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-ene
DMAE	: N,N-dimetilaminoetanol
DMF	: Dimetilformamit
DMS	: Dimetil sülfat
DMSO	: Dimetilsülfoksit
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HOMO	: En yüksek dolu moleküler orbital
LUMO	: En düşük dolu olmayan moleküler orbital
LB	: Langmuir-Blodgett
MALDI-TOFMS	: Kütle spektrometresi maldi-tof Bruker micrOTOF MS
MPc	: Metal içeren ftalosiyanın
NNDMAE	: N,N-dimetilaminoetanol
OFET	: Organik alan etkili transistörler
Pc	: Ftalosiyanın
PDT	: Fotodinamik terapi
PH	: Photofrin
Pz	: Fotosensitizer
ROS	: Singlet oksijen
TLC	: İnce Kağıt Kromatografisi
USFDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
UV-Vis	: Ultraviyole ve görünür ışık spektrofotometresi
XRD	: X-ışını kırınımı



SİMGELER

CHCl₃	: Kloroform
H₂Pc	: Metal içermeyen ftalosiyanın
IC₅₀	: Yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyon
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
MeOH	: Metanol
μL	: Mikrolitre
μM	: Mikrometre



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. (1) 'e ait elementel analiz sonuçları	22
Tablo 3.2. (2) 'ye ait elementel analiz sonuçları	23
Tablo 3.3. (3) 'e ait elementel analiz sonuçları	23
Tablo 3.4. (2a) 'ya ait elementel analiz sonuçları	24
Tablo 3.5. (3a) 'ya ait elementel analiz sonuçları	24
Tablo 4.1. Moleküller arası $\pi.. \pi$ (Cg..Cg) etkileşimler	32
Tablo 4.2. Hidrojen bağı geometrisi.....	32
Tablo 4.3. Bileşik (1) kristalografik bilgi, veri toplama ve iyileştirme parametreleri için özet	33



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. a. Porfirin b. Porfirizin c. Tetrabenzoporfirin d. Ftalosiyanin	4
Şekil 2.2. Ftalosiyaninlerin adlandırılması	5
Şekil 2.3. Metal iyonu içeren ve metal iyonu içermeyen ftalosiyaninlerde UV-Vis spektrumu.....	7
Şekil 2.4. Metalli ftalosiyaninler (MPc)	9
Şekil 2.5. Metalsiz (H2Pc) ftalosiyaninler	10
Şekil 2.6. Polimer ftalosiyanin.....	10
Şekil 2.7. Naftaftalosiyanin	11
Şekil 2.8. Subftalosiyanin	12
Şekil 2.9. Süper ftalosiyanin	12
Şekil 2.10. Suda çözünabilir süstitüe ftalosiyanin	13
Şekil 2.11. o-siyanobenzamidin üzerinden ftalosiyanin sentezi	14
Şekil 2.12. Ftalonitriller üzerinden ftalosiyanin eldesi	15
Şekil 2.13. Fenilftalikasitler üzerinden ftalosiyanin sentezi	15
Şekil 2.14. Ftalimit üzerinden ftalosiyanin sentezi.....	16
Şekil 2.15. Halkanın büyümesi ile subftalosiyanin yapısı üzerinden ftalosiyanin sentezi.....	16
Şekil 3.1. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril sentezi (1).	22
Şekil 3.2. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanin (2) ve 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanin (3) moleküllerinin sentezi.	23
Şekil 3.3. Kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanin (2a) ve kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanin (3a) maddelerinin sentezi.	25



PIRİMİDİN TÜREVİ İÇEREN YENİ TÜR FTALOSİYANİNLERİN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Ftalosiyanimler, 18 π elektronlu delokalize bir sistem içeren önemli aromatik yapıları makrosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler, benzersiz elektronik, optik ve yapısal özelliklere sahiptir ve tetrapirel halkasının bir parçası olarak, yüksek teknolojik uygulama potansiyali nedeniyle büyük ilgi çeker. Bu çalışmada, başlangıç maddesi 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) 2-tiyositozin/ 4-amino-2-tiyopirimidin ve 4-nitroftalonitrilin susuz K_2CO_3 içeren kuru DMF çözeltisinde oda sıcaklığında azot altında reaksiyona sokulması ile elde edilmiştir. Sentezlenen başlangıç maddesi 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) ile yeni tip pirimidin türevi içeren 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ve kobalt (II) ftalosiyanim molekülleri (**2,3**) ve bu moleküllerin metillenmiş türevlerinin (**2a,3a**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Başlangıç maddesi 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) 'in molekül yapısı tek bir kristal X-ışını kırınım (XRD) deneyi ile doğrulanmıştır. Deneyde 0,24×0,23×0,12 mm boyutlarında renksiz ve plaka tipi tek kristal numune kullanılmıştır. Daha sonra 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) maddesi kullanılarak periferik pozisyonlardan kükürt köprüleri ile bağlı tetra süstitüye bakır ve kobalt içeren ftalosiyanim türevleri (**2,3**) ve bunların metillenmiş türevleri (**2a,3a**) sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, sıcak ve soğuk organik/inorganik çözücülerle yıkama ve kolon kromatografisi gibi yöntemlerle saflaştırılmıştır. Elde edilen tüm bileşiklerin yapısı, elementel analiz UV-Vis, FT-IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve MALDI-TOF MS kullanılarak doğrulanmıştır. Kuarternize işleminden sonra metillenmiş türevlerin (**2a,3a**) biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliği için önemli olan su, organik çözücü DMF ve DMSO gibi çözücülerde iyi bir çözünürlüğe sahip olduğu gözlenmiştir. Ftalosiyanimlerin konsantrasyonları artırıldığında, Lambert-Beer yasasına göre agregasyonun olmamasını desteklemiştir. Ancak, metillenmiş türevler (**2a, 3a**), su çözücüsünde bir H tipi agregasyon olduğunun bir göstergesi olan yeni bir bandın mavi dalga boyuna doğru kayması ftalosiyanimler için tipik absorpsiyon spektrumları olduğunu göstermektedir. Agregasyonun oluşması nedeniyle, bu mavi dalga boyuna kayan bantlar sırasıyla (**2a**) için 630 nm ve (**3a**) için 617 nm'de gözlenmiştir. Metillenmiş türevlerin (**2a,3a**) su çözeltilerine bir yüzey aktif maddesi olan (triton x-100) eklenmesinden sonra, kobalt metali içeren metaloftalosiyanim (**2a**) için herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu mevcut agregasyonun triton x-100 ilavesiyle kırıldığını ve 668 (Q-bandı), 600 ($n-\pi^*$) ve 336 (Soret-band)'da yeni bantların gözlemlenmesine uygun olarak (**3a**) için monomerik türlerin oluşumunu desteklemiştir.



SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW TYPES OF PHTHALOCYANINES CONTAINING PYRIMIDINE DERIVATIVES

SUMMARY

The word "phthalocyanine" comes from the Greek words "cyanine," which means dark blue, and "naphtha," which means mineral oil. The synthesis of phthalocyanine happened by accident in 1907; Reginald P. Linstead was working at the Imperial College of Science and Technology when he coined the term to describe a new class of organic compounds. Phthalocyanines are mostly used in dye and pigment formulations. They are also used in many other applications, including chemical sensors, photoconductive materials in copying devices, electrocatalysis, electrochromism agents, photodynamic therapy, and in biological applications. Almost any metal ion can be used in place of two hydrogen atoms to create a variety of metal phthalocyanines. At the moment, approximately seventy different elements are used as the center atom in phthalocyanines. When substituents are added to peripheral positions, intermolecular distance rises and resolution improves. Metal-free phthalocyanines and metal phthalocyanines without peripheral substituents show low solubility in organic solvents, restricting their potential. Phthalocyanine characterization also makes use of standard organic compound characterization techniques like elemental analysis, IR, NMR, and UV-Vis. Since substituents and the central metal atom affect the Q-band's position in the visible zone, this technique is crucial for understanding phthalocyanine.

Beginning with the synthesis of a novel starting material, 4-(4-aminopyrimidin-2-ylthio) phthalonitrile (**1**), the molecular structure of this compound was confirmed by means of a single crystal X-ray diffraction (XRD) experiment. To summarize, the synthesis of 4-(4-aminopyrimidin-2-ylthio) phthalonitrile (**1**), as the initial compound, involved a reaction between 4-Amino-2-thiopyrimidine and 4-nitrophthalonitrile in dry DMF solvent containing anhydrous K_2CO_3 at room temperature under a nitrogen atmosphere for roughly two days. After a number of purification techniques, including column chromatography, the compound was crystallized in methanol-acetone (1/1 (v/v)) in order to remove impurities. The crystallization process allowed the compound to crystallize out of the solution. Then, In order to synthesise phthalocyanines (**2,3**), the starting material, "4-(4-aminopyrimidin-2-ylthio) phthalonitrile (**1**)," was combined with anhydrous metal salts (copper (II) chloride/cobalt (II) chloride) in dry (N,N-dimethylaminoethanol) DMAE solvent (2 mL) containing a catalytic amount of DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene). The reaction was carried out at reflux temperature with stirring for eight hours. After that, a quaternization process was used to give phthalocyanines (**2,3**) water solubility. In order to synthesize the methylated derivatives (**2a,3a**), (dimethyl sulfate) DMS, a quaternizing agent, was used in DMF solvent at 120 °C.

The Q band and Soret band (B) are two prominent absorption peaks found in UV-Vis spectroscopy. When synthesized phthalocyanines (**2,3**) were analyzed in a DMSO solvent, the Q band absorptions were found at 684 nm and 670 nm, respectively, which

is similar to typical metallophthalocyanines. Moreover, the Soret (B) band absorptions, which are indicative of phthalocyanine formation, were found at 347 nm and 334 nm for compounds **(2)** and **(3)** respectively.

The FT-IR spectra of 4-(4-aminopyrimidin-2-ylthio) phthalonitrile **(1)** showed that the -NH₂ group had peaks at 3453 cm⁻¹ (asymmetric N-H stretch), 3381 cm⁻¹ (symmetric N-H stretch), and 3295 cm⁻¹ (N-H bend overtone), in addition to strong peaks like NH₂ scissors at 1635 cm⁻¹ and out-of-plane bend at 721 cm⁻¹. The CN stretching vibration at 2240 cm⁻¹ vanished when starting material **(1)** was converted to phthalocyanine, confirming the formation of phthalocyanines **(2,3)**. All obtained phthalocyanines showed similarities to the starting material **(1)**, with the exception of minor shifts. The specific vibrations at 1321-1310 cm⁻¹ (strong asymmetric stretching of S=O), 1205-1203 cm⁻¹ (strong symmetric stretching of S=O), 744-742 cm⁻¹ (C-S stretching), and 608-531 cm⁻¹ (S-O stretching) that the methylated derivatives **(2a,3a)** displayed upon reaction with DMS indicated the quaternization of the corresponding phthalocyanines **(2,3)**.

The proton signal from the -NH₂ group was found at 7.16 ppm as a singlet in the ¹H-NMR and ¹³C-NMR ([d₆]-DMSO) spectra of the first compound **(1)**. The carbon signals (ppm) of **(1)** were found at 167.70, 164.09, 155.88, 139.78, 138.67, 138.37, 134.58, 116.52, 116.21, 115.54, 114.10, and 103.61. The protonated ion peak of the starting material **(1)** was prominently seen at 253.935 [M]⁺.

The MALDI-TOF MS (Dithranol, m/z) analysis produced data consistent with the intended structures, validating the structures of all compounds studied in this study. The synthesized phthalocyanines **(2,3)** had protonated ion peaks of 1077.754 [M+H]⁺ and 1073.786 [M+H]⁺ respectively. The methylated derivatives **(2a,3a)** gave good results with peaks for potassium and sodium adducts, including 1132.863 [M-2SO₄-4H]⁺, 1330.741 [M+2H]⁺, and 1129.328 [M-2SO₄-3H]⁺ for **(2a)** and 1132.863 [M-2SO₄-4H]⁺ for **(3a)**.

The possible aggregation of phthalocyanines **(2,3)** in DMSO solvent at different concentrations was investigated in this work using dilution studies. As the concentration of phthalocyanine increased, the rise in Q band absorption that was seen along with the lack of any additional band formation in the spectrum supported the idea that there was no aggregation. This was the case in the concentration range of roughly 10.0 × 10⁻⁶ M to 6.25 × 10⁻⁷ M, which is in line with the Lambert-Beer law. The methylated derivatives **(2a,3a)** on the other hand showed characteristic absorption spectra suggestive of aggregated phthalocyanines in water, as demonstrated by the appearance of a new blue-shifted band at 630 nm for **(2a)** and 617 nm for **(3a)**, respectively, indicating the presence of H-type aggregation (facial aggregation) in the aqueous solvent. The methylated derivatives **(2a, 3a)** were subjected to the addition of a surfactant (Triton X-100) to the water solutions. The results showed that the metallophthalocyanine **(3a)** with cobalt in the inner core inhibited the formation of aggregation, while the metallophthalocyanine **(2a)** with copper in the inner core did not exhibit any change. This suggests that the aggregation that was already present was broken up by the addition of Triton X-100, resulting in the formation of monomeric species for **(3a)**, which is consistent with the observation of new bands at 668 (Q-band), 600 (n-π*), and 336 (Soret-band).

Aggregation, one of the most striking properties of phthalocyanines, occurs when the two or more extended π-system of phthalocyanines are top of each other or side by side due to intermolecular attraction forces. These clusters, which are formed by molecules

or atoms coming together as a result of these interactions, depending on the metal atom placed in the inner core, the nature and concentration of the substituents, the solvent used and the temperature, are called aggregates. In the study, whether phthalocyanines (**2,3**) aggregated at different concentrations was investigated by dilution studies in DMSO solvent. However, phthalocyanines with methylated structured derivatives (**2a,3a**) gave typical drop ranges for phthalocyanines collected in water, observing a new blue slip group that appears in turn as a result of H-type aggregation in aqueous solvents.





1. GİRİŞ

20. yüzyılın ilk zamanlarında rastlantılar sonucu bulunan ftalosiyanin bileşiklerinin yapılarının aydınlatılıp yayınlanmasından sonra mavi -yeşil arası tonlarda renkler çok uzun zamanlar boyar madde yapımında kullanılmıştır. Başlarda orto-1,2-disüstitue benzen yapısının türevlerinin kimyasal dönüşümlerinde yan ürün olarak gözlemlenmiştir [1]. Yine benzer şekilde; De Diesbach ve onunla birlikte Von der Weid, bakır siyanür ile ortodibromo benzenin pirimidin içerisindeki reaksiyonu sırasında koyu mavi renkli kararlı bir yapıya sahip madde elde etmişlerdir [2]. Hintsight, daha sonra ilk yan ürün olarak adlandırılan metalsiz yapılı ftalosiyanin olarak adlandırırken, ikinci yan ürün olarak Cu(II) metalli ftalosiyanin olarak tanımlanmıştır.

Ftalosiyaninlerin 1930'lerden günümüz kullanımına, metal yüzeylerin renklendirilmesinde, giysilerin boyanmasında ve özellikle mürekkeplerde boyar madde veya pigment olarak değerlendirilmesinin yanı sıra ticari olarak kullanımı giderek önem kazanmıştır [3]. Son yıllarda bilimsel uygulamalardaki çalışmalar üzerinde önem taşıyan konulardan biri olan ftalosiyaninler, oldukça geniş koordinasyon kimyasıyla, kataliz ve malzeme bilimindeki uygulamalarıyla ilgili çekmektedir [3-4].

Ftalosiyaninler (Pc) dört pirol türevinin azometin bağlarıyla birbirine bağlanmasından oluşan 18- π elektronlu sisteme sahip makrosiklik yapılı bileşiklerdir [5]. Ftalosiyaninlerin ligantları metallerin neredeyse hepsiyle koordine edilir. Ftalosiyaninlerin kare düzlem yapılı halkasının koordinasyon sayısı dört iken, daha fazla yüksek olan koordinasyon sayısına sahip metallerle birleşerek oktahedral yapılar oluşur [6-7]. Bu yapıda sekiz azot atomu bulunan iki ftalosiyanin halkasıyla koordine düzene sahip bir metal atomu merkezde bulunur [6-8]. Ftalosiyaninlerde benzen halkalarıyla pirol gruplarının aza nitrojenlerle birbirine bağlanmasından dolayı absorpsiyon spektrumu daha uzun dalga boyuna kaymaktadır ve bundan dolayı DNA bölünmesi, anti kanser aktivitesi ve fotodinamik terapi için uygun moleküllerdir [9-10].

Bilim adamları bu maddelerin araştırılması konusunda son yıllarda antioksidan ve anti bakteriyel faaliyet olarak önemli ilerlemeler kaydetmişlerdir [11-12].

Metalli ftalosiyeninler (MPc), düşük çözünürlüğü ve bir araya gelme potansiyellerinden dolayı üzerinde geniş çalışma olmasına bağlı olarak özellikleri tamamen açıklanamamış konjuge- π elektronlara sahip olan makrosiklik bileşiklerdir [13].

Bu çalışmada, yeni tip sitozin türevi içeren 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) başlangıç maddesi sentezlenmiştir ve moleküler yapısı tek kristal X-ışını kırınımı (XRD) deneyi ile doğrulanmıştır. Sonrasında sitozin türevi içeren bu başlangıç maddesi (**1**) kullanılarak peripheral pozisyonlarından kükürt köprüleriyle bağlı tetra sübstitüye bakır ve kobalt metalli ftalosiyeninleri (**2,3**) ve onun metillenmiş türevleri (**2a,3a**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bütün bileşikler sıcak ve soğuk organik / inorganik çözücülerle yıkama ve kolon kromatografisi gibi yöntemlerle saflaştırılmıştır. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV-Vis, FT-IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR ve MALDI TOF yardımıyla doğrulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ftalosiyaninlerin Tarihsel Gelişimi

Naphtha (maden yağı) ve cyanine (koyu mavi) olarak yunanca terimlerden meydana gelen ftalosiyanin bileşiklerinin çok fazla sentezlenmesinin nedeni yapılarında bulunan on altı reaktifli 4 iminoizindolin birimine sahip olmasıyla birlikte fazla sayıda element ile koordine olmasından kaynaklıdır [14].

Önemli bir boyar madde gruplarında biri olarak bilinen ftalosiyaninler, Braun ve Tcherniac adında araştırmacılar tarafından, o-siyanobenzamid sentezi sırasında oluşan mavi renge sahip bir yan ürün olarak 1907 yıllarında rastlantı sonucu bulunmuştur [14-15].

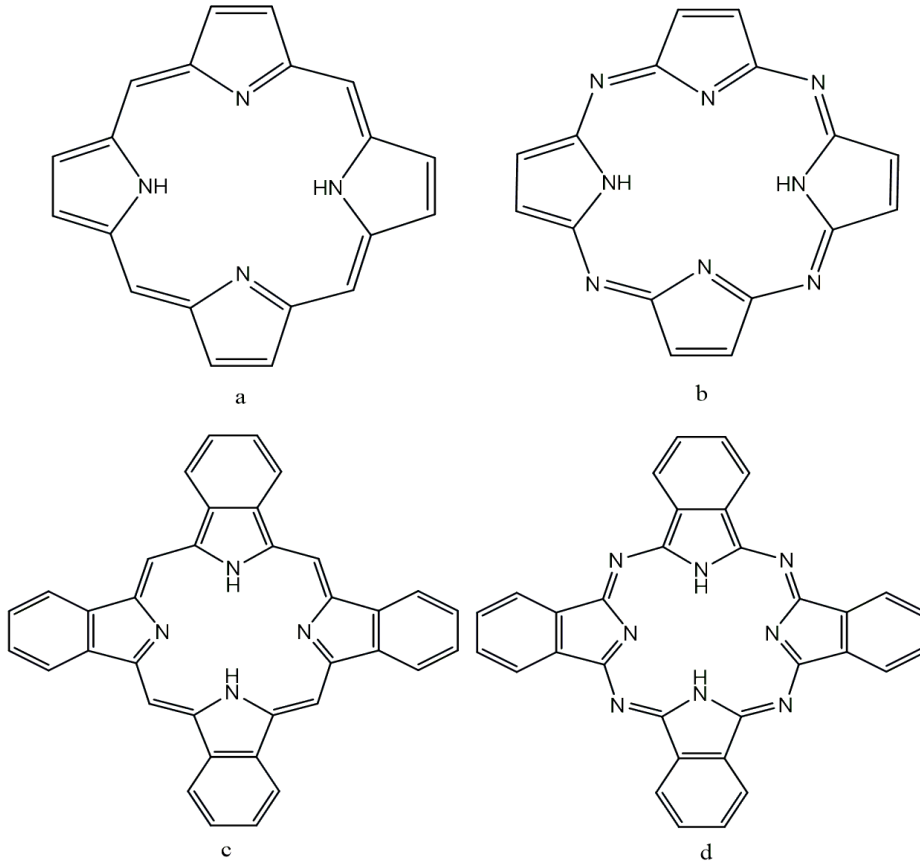
Linstead ve çalışma arkadaşları tarafından ftalosiyaninlerin gerçek yapısı 1929 yılında yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur [16].

1933 yıllarında metalli (MPC) ve metalsiz (H₂Pc) türevleriyle organik yapıli bileşik sınıfı olarak tanımlanmıştır. Nikel, platin, bakır gibi metallerden oluşan ftalosiyanin bileşiklerinin yapılarının çalışmaları Robertsan ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda oluşturulan metalli ftalosiyaninlerde ftalosiyanin yapısının merkezdeki metalle uyumluluk göstererek kooordine kovalent bağ ile moleküller oluşturması ve makro halkaya bağlı azot gruplarının aromatik özelliklerinin yüksek oranda çıkması metalli ftalosiyaninlerin kararlılığı ile açıklanabilir[17-20].

1928 yılında endüstriyel olarak hazırlık aşamasında olan ftalimid reaksiyonunun hazırlık aşamasında gerçekleşen çatlama sırasında dışarıdaki çelik kap ile reaksiyona girerek mavi-yeşil bir madde oluşmuştur [21]. Bu oluşan maddenin çözünür olmayan kararlı yapıda bir pigment özelliğine sahip olduğu görülmüştür[22].

İlk kez 1935 yılında üretilerek endüstriyel alanda piyasaya sürülmüştür ve bu yapıda ftalosiyanin halkalarının aralarında moleküler etkileşime neden olmakla birlikte yapının çözünürlüğünün de artmasına neden olur [23].

Ftalosiyeninlerin yapısı 18 π elektron ve makro halkadan oluşur ve yapısı dolayısıyla hemoglobin, klorofil ve B-12 gibi doğal porfirin yapılar değildir (Şekil 2.1) [24].

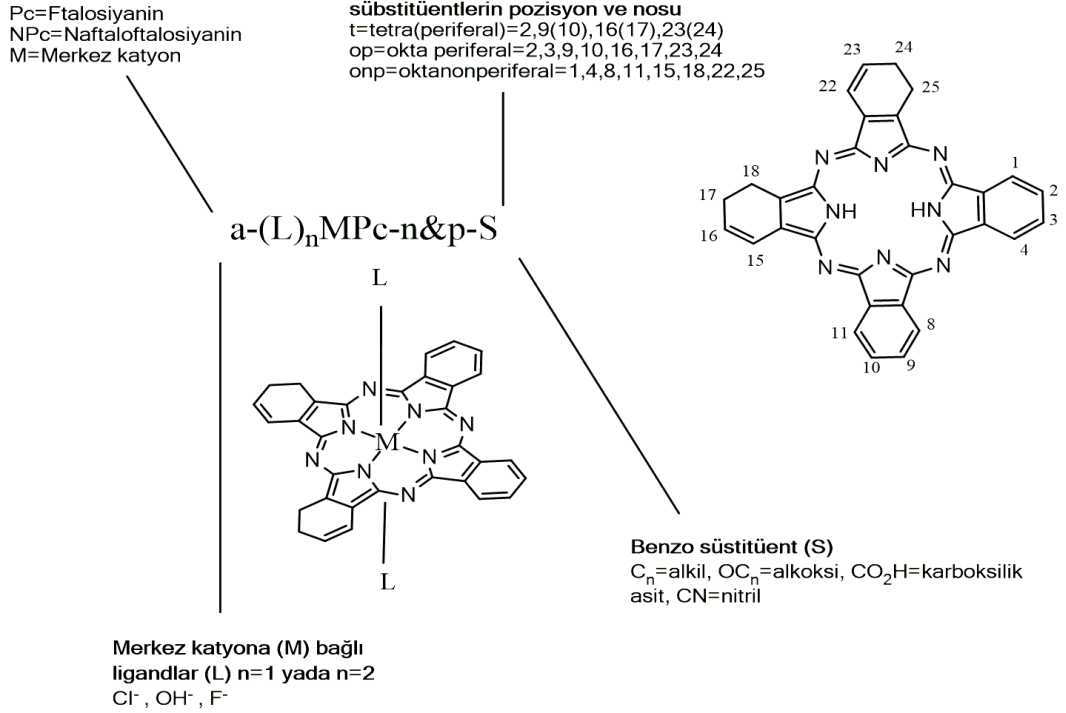


Şekil 2.1. a. Porphirin b. Porphirizin c. Tetrabenzoporphirin d. Ftalosiyenin

Rebertson yaptığı çalışmalarda ftalosiyeninlerin düzlemsel yapı ve D_{2h} simetrik yapı olduğunu göstermiştir. Ftalosiyeninler, porfirinlerden farklı özelliklere sahiptir ve bu farklılık atomlar arası farklılıktan ortaya çıkmaktadır. [21-25].

2.2. Ftalosiyeninlerin Adlandırılması

Ftalosiyeninler diğer atomlar veya gruplar ile yer değiştirerek içerdikleri reaksiyon aktivitesi sonucu yeni türevlerini oluştururlar. Makro halkada yer değiştirme için uygun konumda 16 tane benzen birimleri üzerinde bulunurlar. ‘2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 ve 24’ numaraya sahip karbon atomları periferik olup, ‘1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 ve 25’ numaraya sahip karbon atomları non-periferik konumdadır [26-28].



Şekil 2.2. Ftalosiyeninlerin adlandırılması

2.3. Ftalosiyeninlerin Özellikleri

2.3.1. Ftalosiyeninlerin fiziksel özellikleri

α ve β olmak üzere iki forma sahip ftalosiyeninlerin yanı sıra α - formunun işlenmesiyle elde edilen bir diğer form X-formudur [29].

Renk, çözünürlük ve kararlılık özellikleri bakımından farklılık gösteren bu türde kristal yapıya sahip yapı olan β - formu, α - formundaki yapıya göre daha fazla karardır. Ayrıca, α - yapısı yüksek sıcaklıklarda ısıtılmasıyla veya aromatik olan organik yapıda çözücülerle birleştirilmesiyle β - yapılı ftalosiyenin elde edilir.

Kristal merkezli yapıya sahip ftalosiyeninlerin kristal kafesleri (H) veya Ni, Pt, Cu atomları gibi metaller ile doludur. Bu tür ftalosiyeninler D_{4h} simetrik yapıya sahiptir.

Hückel kuralı göz önüne alındığında, substituent yapı bulundurmeyan ftalosiyeninlerin benzen yapılı halkaları benzenoid yapıları korurken, oluşan bu makrosiklik halkası 16 atom sistemiyle aromatik bir yapıya sahiptir [30-35].

Ftalosiyeninler yüksek vakumda 500 °C'de süblimleşirken, bazı ftalosiyeninler 900 °C'ye kadar stabildirler. Bundan dolayı çoğu ftalosiyeninler erime noktasına sahip değildirler.

Ftalosiyaninlerin iletkenlikleri, I_2 gibi yük yoğunluğunu alan akseptörlerle muhafaza edilerek arttırılırken iletkenlik değerleri 1000 S/cm' e kadar yükselebilmektedir.

Ftalosiyaninlerin birçoğu özelliklerine göre çeşitlilik gösterirler. Bakır ftalosiyaninin renginin yüzeyinde bulunan substitue klor atom sayısının artmasıyla maviden yeşile renk dönüşümü meydana gelir [36-41].

2.3.2. Ftalosiyaninlerin kimyasal özellikleri

Ftalosiyaninler o-dikarboksil yapıları asitlere sahip yapıların amid, imid ve nitril olan türevlerinden elde edilirler. Bunun yanında karboksil grupları taşıyan karbon atomlarının arasında çift bağ olmalıdır.

Ftalosiyanin molekülünde iminoizindoldeki hidrojen atomları merkezi oluştururken aynı zamanda metal iyonlarıyla kolaylıkla yer değiştirerek metalli ftalosiyaninleri meydana getirirler. Metal atomları içeren ftalosiyaninlerin elde edilmesinde ürün verimi metal içermeyen ftalosiyaninlere göre daha yüksek verimde olmaktadır. Bunun nedeni metalli ftalosiyanin eldesinde ortamda bulunan metal iyonunun ısı etkisinin ürün verimini arttırmasıdır [42-46].

Metal iyonunun çapının ftalosiyanin yapısının ortasındaki oyuk alanın çapının boyutuna uygun olması molekülün daha kararlı halde olmasını sağlar. Metal iyonu içeren ftalosiyaninler elektrovalent yapıları ve kovalent yapıları olmak üzere iki tipde ftalosiyaninlerdir ve elektrovalent yapıları ftalosiyaninler özellik olarak toprak alkali metalleri içermelerinin yanı sıra organik çözücülerde genellikle çözünmezler ve seyreltik asit ve alkollerle muamele edildiklerinde metal iyonu molekülden kolayca ayrılabilir, bunun sonucunda metallsiz ftalosiyanin elde edilir[46-49].

Kovalent ftalosiyaninler daha kararlı olmakla birlikte bazı aromatik çözücülerde kısmen çözünürler. Bazı anorganik yapıları asitler ile muamele edildiklerinde yapılarında çok fazla bir varyasyon meydana gelmez. Bunun nedeni ftalosiyanin ve metal iyonu arasında oluşan bağın sağlam olmasıdır. Ancak kurşun, mangan, magnezyum gibi metal içeren ftalosiyaninler çok fazla kararlı değildirler.

Ftalosiyaninler periferel pozisyonundaki substitue grupları sayesinde suda çözünür hale gelirler. Bu tür sentez ile elde edilen ftalosiyaninlerde ise izomer ayırması mümkün olmamaktadır.

Genellikle bütün ftalosiyanimler kuvvetli oksitleyici reaktiflerle (nitrik asit gibi) muamele edilerek ftalimid olarak adlandırılan yükseltgenme ürününe dönüşürler. Fakat nitrik asit ile bozunduğundan dolayı nitrolanamazlar. Ftalosiyanimlere bağlanan metaller ve substitue gruplar ftalosiyanimlerin kimyasal yapı ve kristal yapısına bağlı olarak maviden yeşile kadar farklı renklere sahip olmasına neden olur. Örneğin sülfolanmış bakır ftalosiyanimin yeşil renkte sentezlenmiştir. Ftalosiyanimlerin diğer bir özelliği de katalizör olarak kullanılmasıdır [50-56].

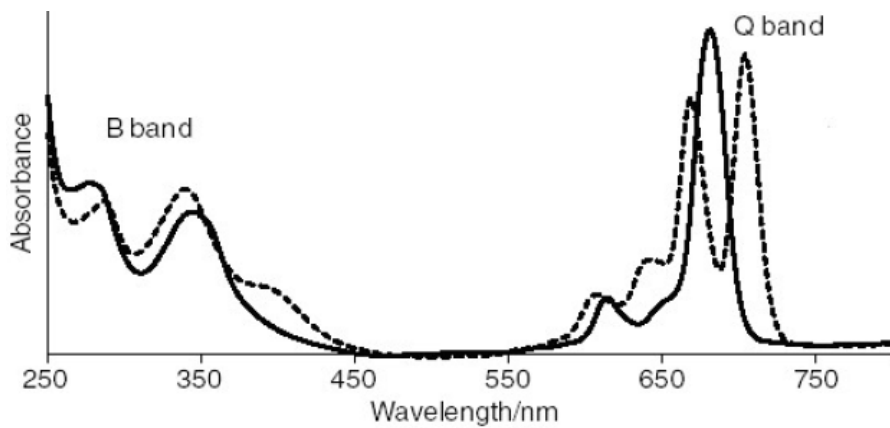
2.3.3. Ftalosiyanimlerin spektral özellikleri

2.3.3.1. UV-Vis spektroskopisi

Ftalosiyanimler UV-Vis spektrumunda π elektronlarınca zengin olmasıyla $\pi \rightarrow \pi^*$ (Q bandları 720-500nm) ve $n \rightarrow \pi^*$ (B ve ya soiret bandları 420-320 nm) olmak üzere farklı absorpsiyonlar arasında pik verirler. Q bandları ftalosiyanimlerin metalli ve metalsiz olma özelliği hakkında bilgi verirler ve 670-720 nm aralığında da karakteristik spektrumlarıyla tanınırlar. Bunun yanında 320-370 nm aralığında soiret absorpsiyon bandı da bulunur.

Periferel substitusyonun Q- bandlarının konumuna etkisi azdır. Substituentler π -yörüngelerdeki sisteminin uzamasına neden olarak naftalosiyanimlerin (NPC) Q-bantlarını 90 nm, antrosiyanimlerin ise 170 nm'ye kadar kırmızı spektruma kaydırırlar.

Elektronik spektrumda periferel substitüe olmayan gruplar absorpsiyon bantlarının uzun olan dalga boyuna kaymasına sebep olurlar (Şekil 2.3) [57-61].



Şekil 2.3. Metal iyonu içeren ve metal iyonu içermeyen ftalosiyanimlerde UV-Vis spektrumu.

Ftalosiyeninler spektral özelliklerini metal olan merkez atomu, agregasyon, π -konjugasyonu, moleküler yapının simetrisi, çözücüler, ftalosiyenin halkasına bağlı gruplar önemli ölçüde etkiler.

2.3.3.2. IR spektromu

Infrared spektroskopisi infrared ışınlarının organik yapıli moleküller üzerindeki gruplar hakkında bilgi veren bir spektroskopi türüdür. Işığın geçirgenliğine denk gelen dalga sayısı infrared spektrum grafiğı çizilerek tespit edilir. İnfrared spektrumlarda ftalosiyenin yapısının büyük olmasından dolayı çok fazla pik gözlenir.

Merkezinde metal atom bulundurmayan ftalosiyenin infrared spektroskopisinde -NH atomlarından dolayı gerilme ve eğilme pikleri gözlenir ve bu pikler de aynı zamanda metalli-metalsiz ftalosiyeninler farkını da ortaya koymaktadır [61-63].

2.3.3.3. ¹H-NMR spektromu

Ftalosiyeninlerde bağlı bir grup bulunmazsa periferel-nonperiferel yapıların ¹H-NMR sinyalleri eşit olur ve spektrumlarda çok karışık sinyallerde pikler oluşur. Örneğın tetra substitue ftalosiyeninler okta substitue ftalosiyenin yapılarına göre pik sinyalleri geniştir. Bu substitue grupların farklı konumlarda ve yapılarda olmasından dolayı manyetik özellikli alandan yüksek veya düşük alana doğru kayabilirler. Bu grubun elektron verici grup olmasıyla kayma yüksek alana doğru, elektron çekici grup olmasıyla kayma düşük alana doğru yönelebilir [64].

Metalli olmayan ftalosiyeninler halkaların içerisindeki N-H grupları piklerin spektrumda yüksek alana kaymasına sebep olur.

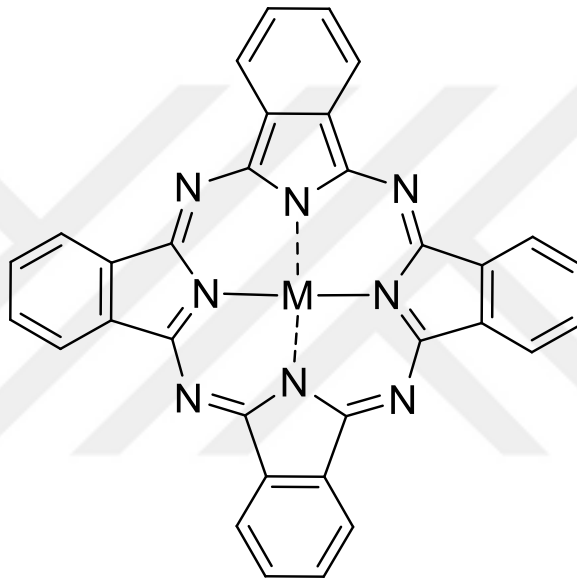
2.3.4. Ftalosiyeninler manyetik özellikleri

Lee ve arkadaşları tarafından β -CuPc'nin kristal yığınlarında tek boyutlu manyetik etkileşimler incelenmiş ve kristallenme çözücüsü olarak diklormetan kullanılarak elde edilen kristal şekillerin ferromanyetik zincirler oluşturduğu görülmüştür. Demir, kobalt ve mangan ftalosiyeninler benzer özellik göstermesine ve bundan dolayı da kritik sıcaklıklarının yüksek noktada çıkmasına neden olduğu görülmüştür. Solvasyon, saydamlık gibi özellikleri dışında farklı özellikteki materyallerle birleştirilmiş mıknatısların çalışmaları devam etmektedir [65-68].

2.4. Ftalosiyaninlerin Türleri

2.4.1. Metalli ftalosiyaninler (MPc)

Metalik kompleks ftalosiyaninler genellikle yeşil veya mavi renklerde ve merkeze bağlı metal atomu etrafında bulunan halkanın düzlemsel yapıda olduğu X-ray çalışmalarıyla görülmektedir. Bu ftalosiyaninler alkan, alken, fenollerin yükseltgenmesinde kolaylıkla sentezlenmesi, kararlılığı, yüksek kimyasal yapıda olmaları nedeniyle katalizör olarak kullanılmaktadır. Bu tür ftalosiyaninler elektron aktarımını hızlıca yapabilme özelliğine sahip katalizörler olduğundan tekrarlı bir şekilde yükseltgenip indirgenebilirler [69]

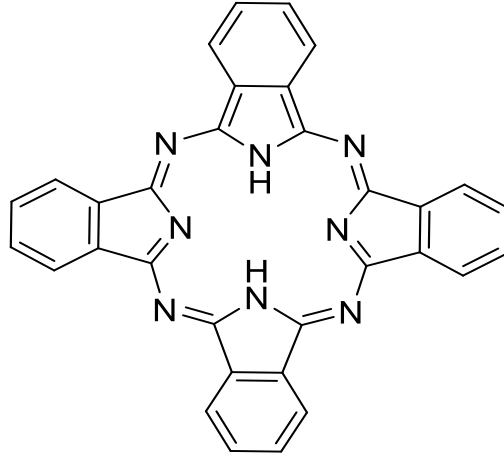


Şekil 2.4. Metalli ftalosiyaninler (MPc)

Bugüne kadar çok sayıda merkez atoma bağlı metalin olmasının temel nedeni ftalosiyaninlerin ligandının metallerle koordine olmasıdır ve bu da farklı ftalosiyaninlerin sentezlenmesine neden olmuştur [70]

2.4.2. Metalsiz ftalosiyaninler (H₂Pc)

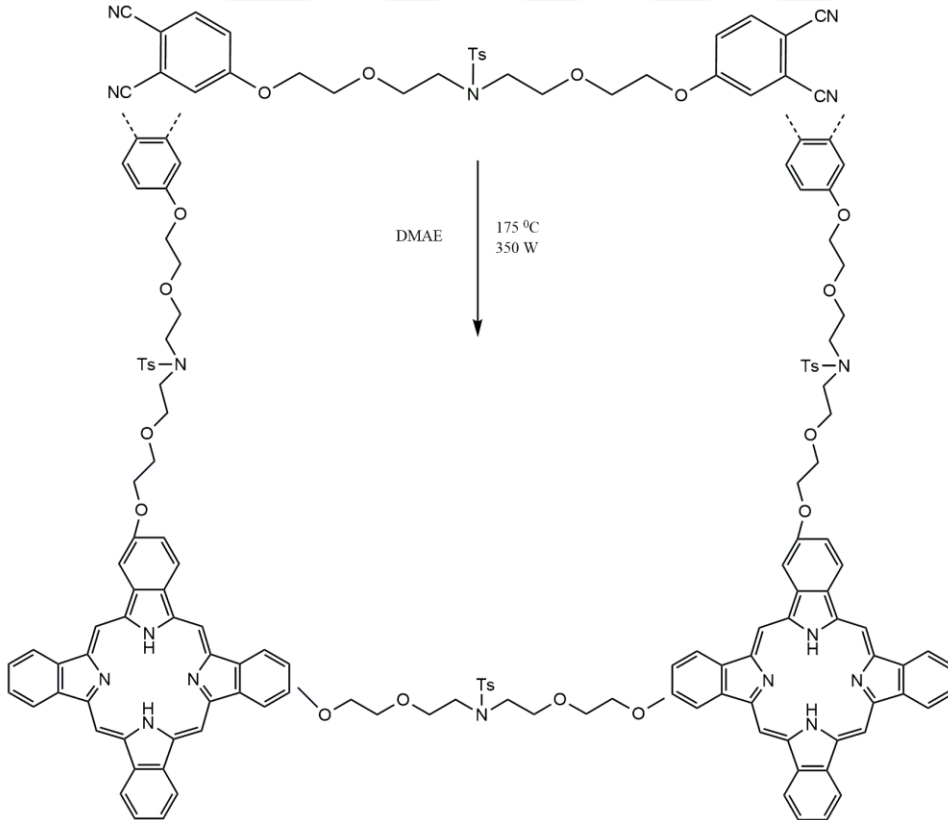
Başlangıç maddesi diiminoizoidol, ftalonitril yada diğer maddelerden metalsiz ftalosiyaninler elde edilebilir. Bu maddelerin oluşmasında çözücü olarak donörlü çözücülerdir ve bazik katalizörler kullanılır. Tercihen sodyum, lityum gibi bazik reaktif olan alkoloidler kullanılırsa alkali metal kompleksler elde edilir ve bu madde su ve asit ile yıkanarak metalsiz ftalosiyanine dönüştürülür [70-71].



Şekil 2.5. Metalsız (H₂Pc) ftalosiyaninler

2.4.3. Polimer ftalosiyaninler

Polimer ftalosiyaninlerin diğer tür ftalosiyanin türlerine göre molekül ağırlıkları büyüktür. Polimer zincir olan polikondenzenin yan gruplara bağlanmasıyla polimer ftalosiyaninler oluşabilmektedir [72].

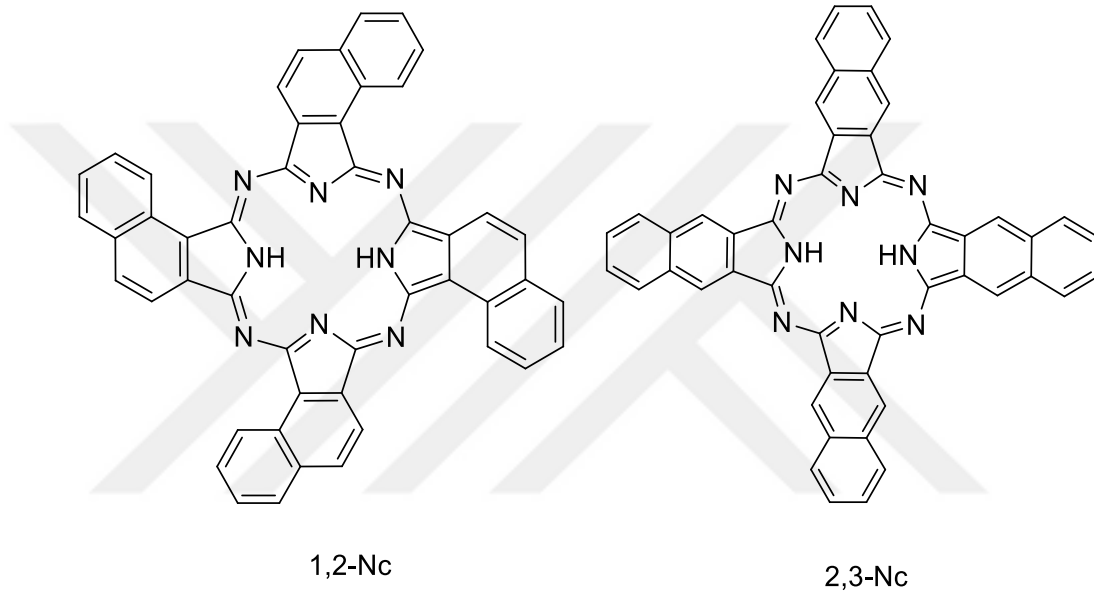


Şekil 2.6. Polimer ftalosiyanin

Polimer ftalosiyaninler yapısal ve elektriksel özelliklerinden dolayı oldukça dayanıklıdır. Polimerik ftalosiyaninler organik yapılı çözücülerde çözünmezler ve bu nedenle seyreltilmiş asit çözeltileriyle saflaştırılabilirler [73].

2.4.4. Naftaftalosiyaninler

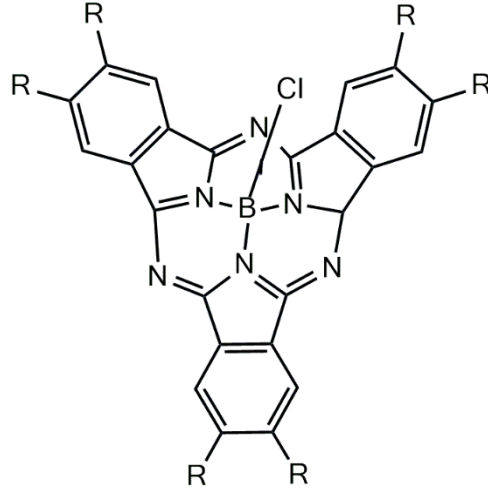
Naftaftalosiyaninler, benzo halkasının her bir izoindol alt birimlerine eklenmesiyle koyu yeşil renkte kristal bileşiklerden oluşur. Bu kristal bileşiklerin tekrardan saflaştırılması için yüksek dereceli kaynama noktasına sahip olan çözücüler tercih edilir. Q bandına ait absorpsiyon pikleri 740-780 nm’de sonuç verirler [73].



Şekil 2.7. Naftaftalosiyanin

2.4.5. Subftalosiyaninler

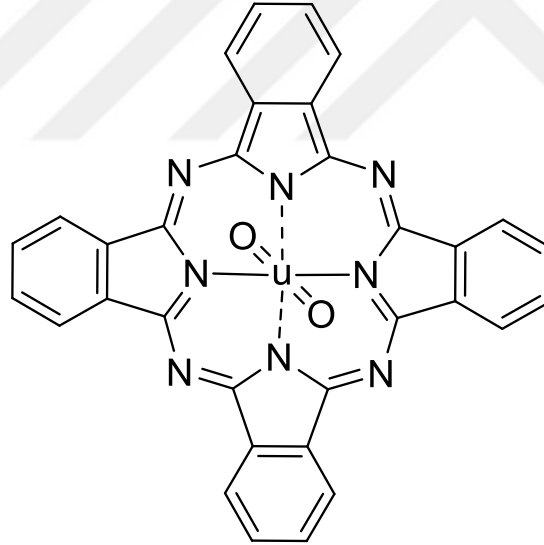
1972’de ftalonitril reaksiyonundan kase görünlü bir örgü ortaya çıkarılmış ve ortaya çıkarılan bu yapı UV-Vis spektrumunda 305-563 nm’de Q bandı ve Soret bandına benzer absorpsiyonda yüksek pikler verirler. Büyük absorpsiyon ve optik özellikleri nedeniyle ışıklı cihaz kullanımı için tercih edilmektedir [74].



Şekil 2.8. Subftalosiyanin

2.4.6. Süper ftalosiyaninler

o-disiyanobenzen ve susuz uranyum klorürün tepkimeye girmesi ile meydana gelen pentakis kompleksi olarak adlandırılan süper ftalosiyanin oluşur.



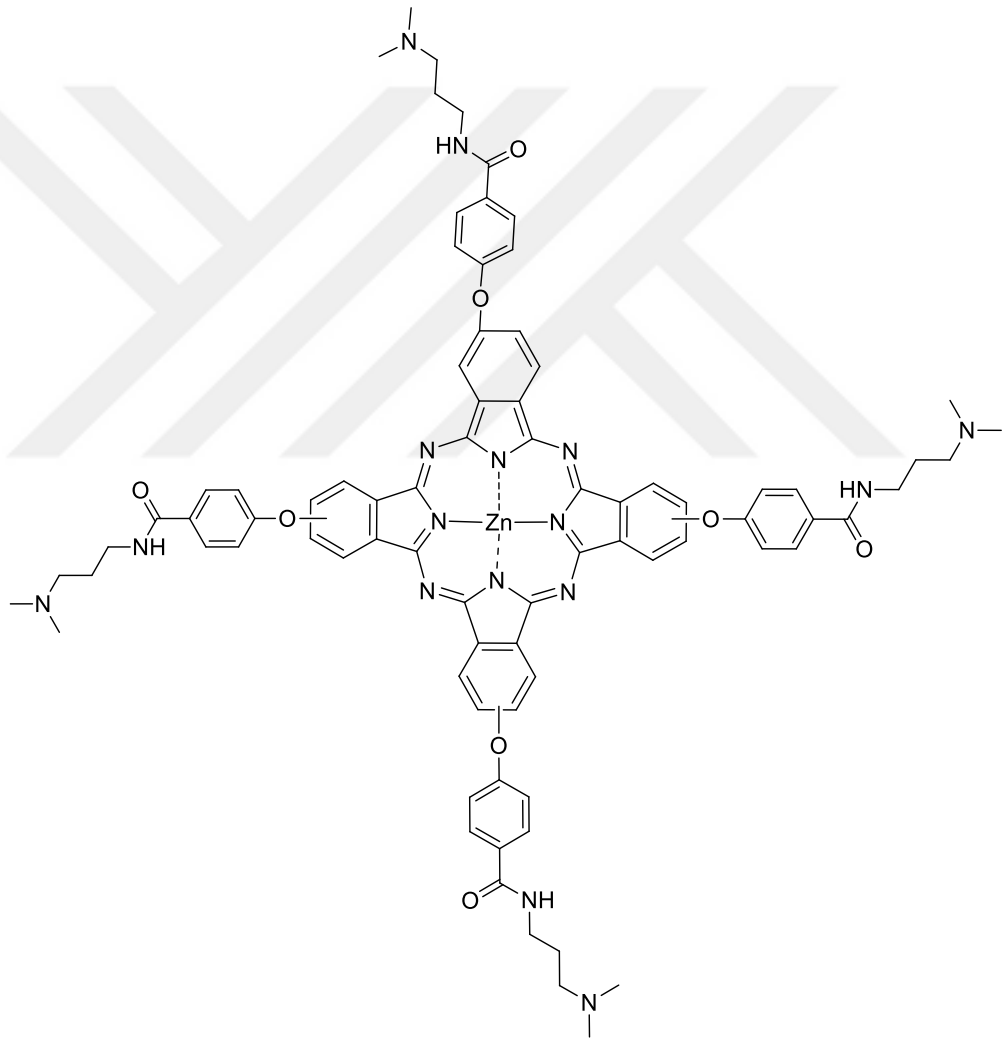
Şekil 2.9. Süper ftalosiyanin

Süper ftalosiyaninlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlemlendiğinde düzlemsel yapıdan uzaklaştığı görülür. Süper ftalosiyaninlerin asitler ile tepkimeye girmesiyle süper ftalosiyaninin çekirdeğindeki iminoizoinol birimi bulunan diğer türdeki ftalosiyaninlere dönüştüğü görülür. Yapıdaki uranyumun Zn^{2+} (çinko), Cu^{2+} (bakır), Ni^{2+} (nikel), Co^{2+} (kobalt), Fe^{3+} (demir) metalleri ile yer değiştirmesi sonucu metal özellikli ftalosiyaninlerin eldesine sebep olur [75-78].

2.4.7. Çözünebilir ftalosiyaninler

Ftalosiyaninlerin büyük hacime sahip gruplar bulundurması çekirdeği çevresinde yer alan periferel süstitüentlerin uzun zincire sahip olmasıyla metalli ftalosiyanin yapılarındaki aksiyal ligandlar olan merkezdeki metallerle etkileşimi sonucunda ftalosiyaninlerin çözünürlüğü arttırılabilir.

Moleküller arası güçlü etkileşimler substitüent olmayan ftalosiyaninlerin organik çözücülerde çözünmemesine neden olur. Ftalosiyaninlerin çözünürlüklerinin arttırılması için makro moleküllerin periferel konumlarına büyük hacimli hidrofik grupların bağlanmasıyla sağlanabilir.



Şekil 2.10. Suda çözünebilir süstitüe ftalosiyanin

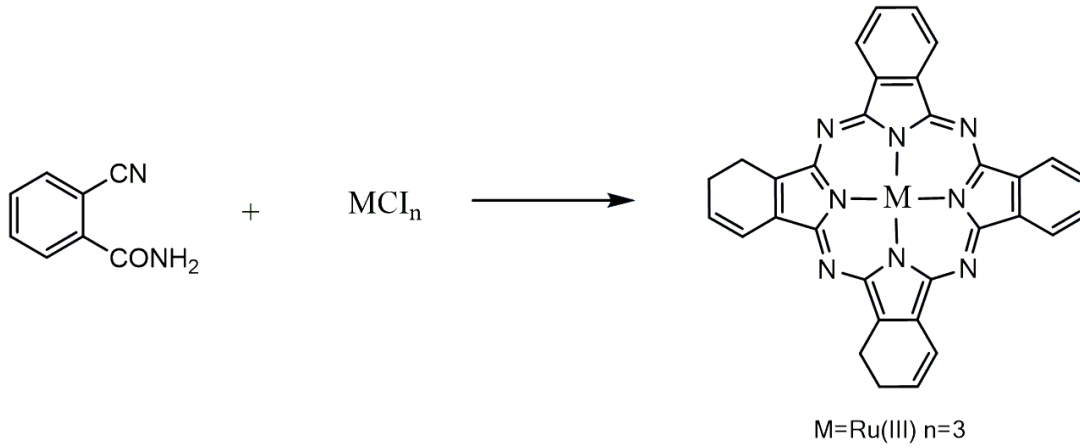
Çözünürlüğün arttırılmasında bir diğer etki merkez atoma aksiyel özellikde bir grup olan ligand bağlanmasıdır [79-82].

2.5. Ftalosiyaninlerin Sentezi

2.5.1. O-siyanobenzamid üzerinden sentez

Orto siyanobenzamidin yapısının eldesi sırasında çözünmeyen ftalosiyanin sentezlenmiştir. Siyanobenzamid ile RuCl_3 moleküllerine naftalin molekülünün de eklenmesiyle yaklaşık bir saat geri distilasyon edilir (Şekil 2.11).

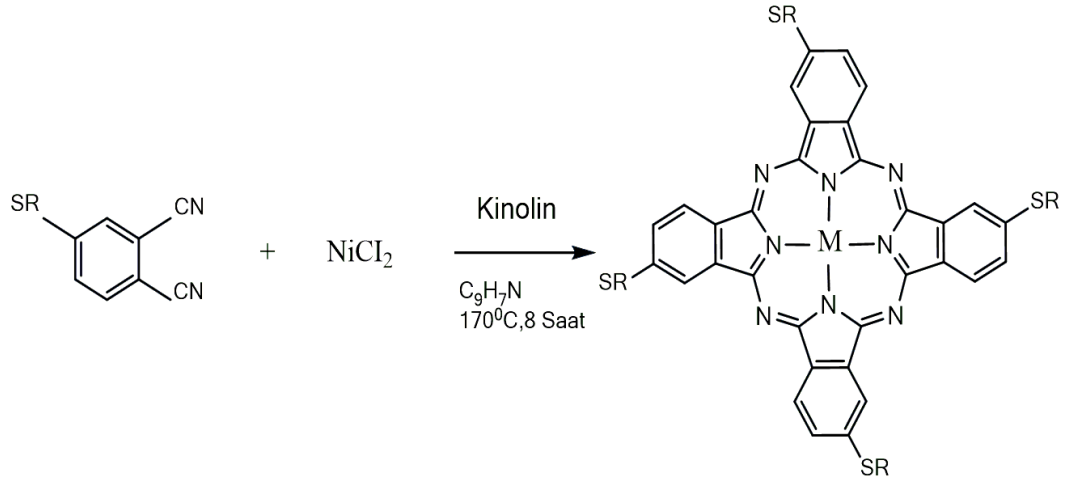
Bunun sonucu olarak oluşan mavi renkli katı ile CH_3COOH karıştırılır. Renksiz bir çözeltiye sahip olana kadar bu karışım ekstrakte edilir. Daha sonra asetik asetin fazlası 100°C de 12 saat kuruma sağlanarak ortamdan uzaklaştırılır [83-85].



Şekil 2.11. o-siyanobenzamidin üzerinden ftalosiyanin sentezi

2.5.2. Ftalonitril üzerinden sentezi

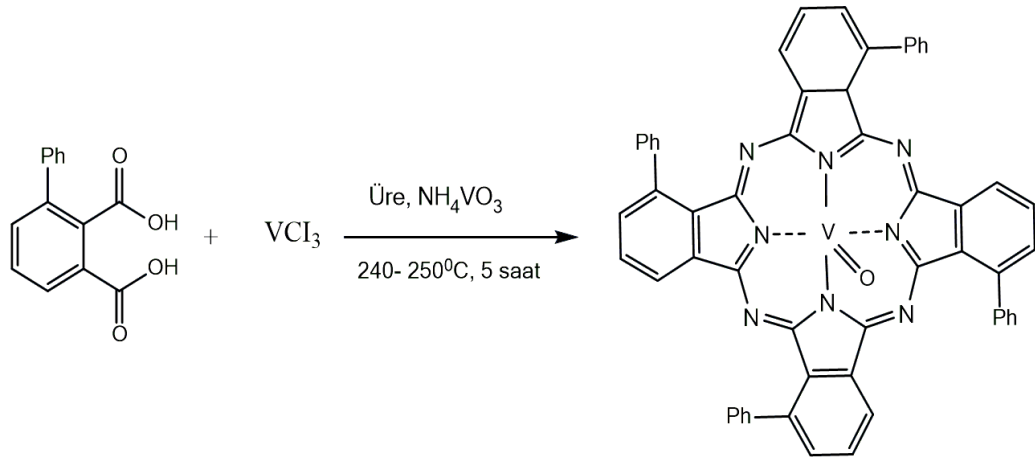
Ftalonitril sentez yönteminde NiCl_2 ve susuz kinolin 170°C de geri soğutucuda yaklaşık 8 saatlik bir reaksiyon sürecinde bekletilir. Yeşil renkli karışımın oluşmasından sonra soğutulur. Oluşan bu karışım dietileter ile çöktürülür. Kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilir (Şekil 2.12) [86].



Şekil 2.12. Ftalonitriller üzerinden ftalosiyanin eldesi

2.5.3. Ftalik asit üzerinden sentezi

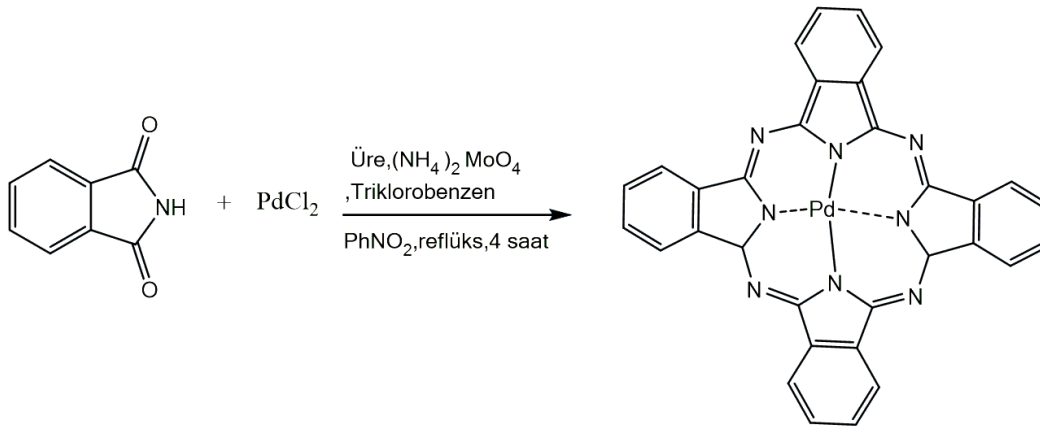
Uygun deney koşullarının sağlanmasıyla NH_4VO_3 katalizörlüğünde üre, vanadyum triklorür ve 3-fenil ftalikasit maddesinin 240-250°C de yaklaşık 5 saat kadar reaksiyona sokularak oda koşullarında daha sonra soğumaya bırakılır (Şekil 2.13). Oluşan ftalosiyanine önce HCl daha sonra ardından da NaOH eklenerek çökmesi sağlanır. Kolon kromatografisi kullanılarak ftalosiyaninin saflaştırılması sağlanır [86-88].



Şekil 2.13. Fenilftalikasitler üzerinden ftalosiyanin sentezi

2.5.4. Ftalimit üzerinden sentezi

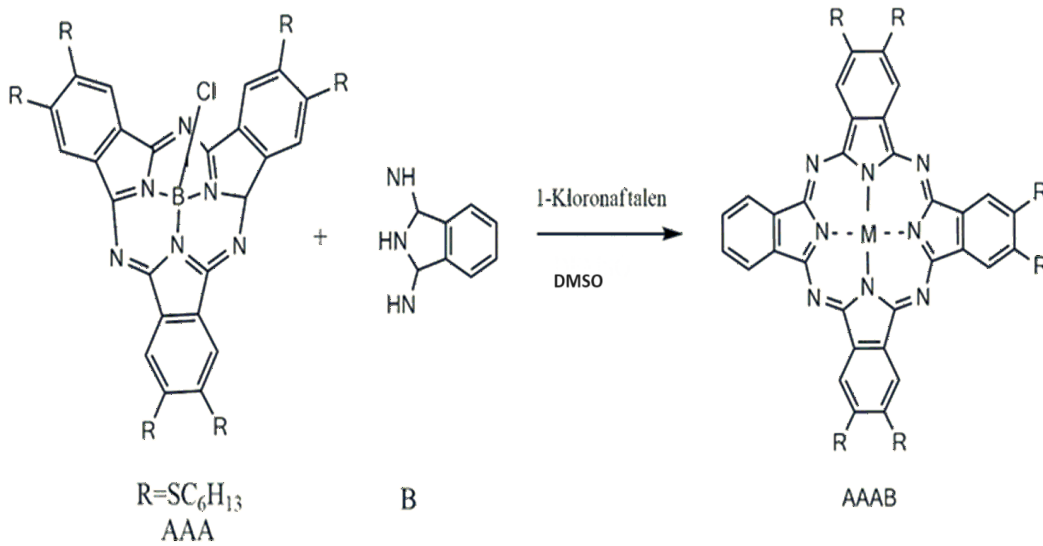
Platinyum(II) klorür ve ftalimit, üre katalizörlüğünde tepkimeye sokularak geri akış edilir (Şekil 2.14). Meydana gelen bileşik sırası ile 2-propanol, NaOH, HCl çözeltileri ile yıkanır. Bunun sonucu elde edilen ftalosiyanin H_2SO_4 'den saflaştırılarak kristallendirilir [89].



Şekil 2.14. Ftalimit üzerinden ftalosiyanin sentezi

2.5.5. Halka genişlemesi ile subftalosiyanin üzerinden sentezi

Bu sentez yönteminde kullanılan hekzasülfonil subftalosiyanin ($R=\text{SC}_6\text{H}_{13}$), izoindolindiimin, susuz olan 1-kloronaftalen ve susuz dimetilsülfoksit den oluşan bir karışım hazırlanır. Basınç uygulanarak 80⁰C de yaklaşık dört saat argon gazı ile ısıtılır ve geri soğutucu ile geri reflüks yapılır. Elde edilen ürün 25⁰C ye soğutulur (Şekil 2.15). Elde edilen karışım CH₃COOH (etil alkol) ile yıkanarak süzülür ve ayrılır. Oluşan üründen safsızlıklar uzaklaştırılır [90].



Şekil 2.15. Halkanın büyümesi ile subftalosiyanin yapısı üzerinden ftalosiyanin sentezi

2.6. Ftalosiyaninlerin Saflaştırılma Yöntemleri

Sübstitüe olmayan ve onların metalli türevleri olan ftalosiyaninler HNO_3 (derişik) ve H_2SO_4 (derişik) de çözdürölüp süzölerek saflaştırılır. Süblimasyon işleml yapılarak, buzlu suyla çöktürölür.

Ftalosiyaninlere uygulanan bu yöntem yüksek sıcaklıklara karşı kararlılık ve dayanıklılıklarına bağıdır. Asitlere karşı daha az dayanıklı olan ftalosiyaninlerin saflaştırılması pek tercih edilmemektedir.

Süblimasyon yöntemi, sübstitüe olan ftalosiyaninlerin gruplar arasındaki dipol-dipol etkileşimlerden dolayı uygun bulunmamaktadır [90-94].

Saflařtırma yöntemleri;

- H_2SO_4 'de çözdürölüp süzmek,
- Organik kirlilikleri sübstitüe ftalosiyaninleri suda çözdürölerek ekstrakte yapmak,
- Kolon kromatografisi uygulamak,
- Safsızlıkları uzaklaştırmak,
- HPLC ile,
- TLC ile,
- Süblimasyon yöntemi,

2.7. Ftalosiyaninlerin Uygulama Alanları

2.7.1. Boyama

İlk kez 1935 'de Monastral Blue ticari adıyla üstün pigment özelliğı bulunan ftalosiyanin, endüstriyel sektörde kullanılmıştır. Ftalosiyaninlerin küçük alfa taneciklere sahip pigmentlerinin H_2SO_4 ile çöktürölmesiyle parlaklığı arttırılıp, taneciklerin kararlılığını sağılayıcı halojenlenen ftalosiyanin kullanılmasıyla büyük beta taneciklere dönüşmesi önlenmiştir.

Kalıcı ve çözünür boyalar sülfolanmış ftalosiyaninler olarak tekstil sektöründe kullanılmıştır. Yeşil-mavi boyalar olarak bilinen boyar maddeler ayrıca metal yüzeylerin parlatılmasında da kullanılmaktadır. Günümüzde ise sanayi ve endüstriyel talepleri karşılamak için tonlarca üretilmektedir.

Ftalosiyanimler, plastik ve metal yüzey alanlarının boyanmasında kullanılabilen bir boyar maddedir, ayrıca dolma kalem mürekkeplerinde de kullanılmaktadır [95-100].

2.7.2. Katalizleme

Ftalosiyanimlerin birçok önemli reaksiyonda katalizör olarak kullanıldığı bilinmektedir. Birçok araştırmada katalizör olarak yakıt pillerinin geliştirilmesinde reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesinde rol oynar [101].

Birçok yükseltgenme reaksiyonunda kataliz olarak kullanılmıştır. Petrolün içerisinde bulunan kokulu olan tiyollerin ayrıştırılmasında yükseltgen katalizör olarak kullanılmıştır.

Metalloftalosiyanimler, hidrojenin indirgenmesini katalizler ve böylece suyu hidrojene dönüştürme avantajı sağlar. Aynı zamanda oksidasyon reaksiyonlarında zeolit matrisini immobilize eder.

2.7.3. Kromatografik ayırma

Silikajelin ftalosiyanimler ile kaplanmasıyla oluşan sabit faz kromatografik ayırma yöntemi ile ayrılabilir. Bu özellik aromatik bileşiklerin ftalosiyanimlerin üzerinde adsorplanmasından ileri gelmektedir.

2.7.4. Fotodinamik terapi

Periferal süstitüe ftalosiyanimlerin foto hissedici olarak tümörlerin iyileştirilmesinde foto-dinamik terapi umut veren bir tedavi yöntemi olmuştur. Tümörün üzerine yerleştirilen foto hissedici madde oksijenli ortamda çok daha fazla kararlı ve daha fazla yüksek enerjili bir yapıya sahip singlet oksijeni sayesinde hastalıklı dokuyu ortadan kaldırır. Bunun nedeni, temel halden oksijen spinleri aynı yöne doğru iki elektron taşıırken uyarılmış olan oksijen farklı yöne doğru elektron taşımasından kaynaklıdır.

Fotodinamik tedavi alan hastalar foto hissedici maddenin vücutlarına yayılmasından dolayı kendilerini uzun süreli güneş ışığından korumalıdır. Bu yayılmanın önüne geçmek için yeni maddeler sentezlenmiştir. Bu maddeler kanser hücrelerindeki antikorun yapısında bulunan amin gruplarına bağlanarak tümörlü hücrelerin yayılmamasını sağlamıştır. Bu tümör hücrelerine uygulanan lazer ışınlarıyla meydana gelen singlet oksijeni hastalıklı olan hücreleri yok etmenin yanında diğer hücrelerin de zarar görmesini önlemiştir [101-105].

2.7.5. Kimyasal sensör yapımı

Ftalosiyaninlerin elektriksel iletkenlik, optik gibi özelliklerinin kolaylıkla değişebilir olması sensör olarak kullanılmasını sağlamaktadır [102]. Ftalosiyaninler bazı kimyasallara karşı dirençli gazların indirgen-yükseltgen olarak kullanılması elektriksel özelliğini değiştirebilir. Bu nedenle oldukça yaygın kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda ısı ve kimyasallara karşı direnç göstermeleri avantaj sağlamaktadır [103-107].

2.7.6. Optik ve depolama

Bilgiler bantlardan ve disklerden manyetik ortamda depolanmaktadır. Kompakt olan diske yüksek optik verilerinin kaydedilebilmesi birçok alanda da kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Ftalosiyaninlerin üzerine ince bir film olarak gönderilen lazer, ısıtma sağlayarak maddeyi farklı bir görünüme süblimleştirir [107].



3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

K₂CO₃ (potasyum karbonat), DMF (dimetil formamid), CHCl₃ (kloroform), DMSO (dimetil sülfoksit), DMAE (N,N-dimetilaminoetanol), THF (tetrahidrofuran), n-heksan, ftalonitril, 4-amino-2-tiyopirimidin, 4-nitroftaloftalonitril, metanol, dimetil sülfat, DBU (1,8-diazobisiklo[5,4,0] undeka-7-ene), silikajel, CuCl₂ (bakır (II) klorür), CoCl₂ (kobalt (II) klorür).

3.2. Kullanılan Cihazlar

¹³C-NMR: Bruker 300 MHz

¹H-NMR: Bruker 300 MHz

Kütle spektrumları: Bruker Microflex LT-MALDI-TOF MS

FT-IR spektrumları: Shimadzu IR-Prestige-2

UV-Vis spektrumları: Agilent Model 8453

3.3. Başlangıç Maddesinin (1) ve Yeni Maddelerin (2-3) Sentezi

3.3.1. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (1)

2-tiyopirimidin (0,81 g, 6,35 mmol) ve K₂CO₃ (1,33 g, 6,35 mmol) 10 ml kuru DMF (dimetilformamid) çözücüsü içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma damla damla 4-nitroftalonitril (1,00 g, 5,7 mmol) DMF içerisindeki çözeltisi ilave edildi ve azot atmosferi altında 40 °C 'de 2 gün boyunca karıştırıldı.

Oda sıcaklığına getirilen karışım toplam 200 ml buzlu su karışımı dökülerek istenmeyen safsızlıkları gidermek için su ile yıkandı. Elde edilen çökelti CHCl₃ içerisinde çözüldü ve %5 NaHCO₃ ile yıkandı. Çözelti susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Numune CHCl₃-MeOH (10/1 v/v) kullanılarak silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılıp, vakum altında kurutuldu.

Son olarak, 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitrili açık sarı kristal olarak elde etmek için metanol/aseton karışımı ile kristalizasyonu gerçekleştirildi (Şekil 3.1).

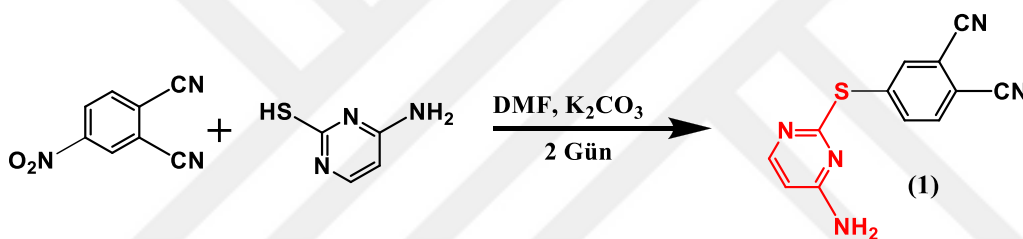
Verim(**1**)= %85 (1,25 g)

E.N= 197 °C

MA (C₁₂H₇N₅)= 253,28 g/mol

Tablo 3.1. (1) 'e ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz(%)	C	H	N
Teorik (%)	56,90	2,79	27,65
Deneyisel (%)	56,89	2,78	27,64



Şekil 3.1. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril sentezi (1).

3.3.2. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanın (2); 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanın (3)

4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) (200 mg, 0,79 mmol) N₂ atmosferi altında susuz CuCl₂ (bakır (II) klorür)/ CoCl₂ (kobalt (II) klorür) (26,5 mg, 0,20 mmol), susuz DMAE (N-N-dimetilaminoetanol) (2 ml) ve (katalitik miktarda DBU (1,8-di-azabisiklo [5,4,0] undec-7-ene)) karışımı şilifli bir cam tüp içerisinde 140 °C' de 8 saat karıştırılarak reaksiyona sokuldu.

8 saat sonunda elde edilen yeşil renkli ürün oda sıcaklığına gelene kadar soğutulduktan sonra inorganik ve organik kirlilikleri uzaklaştırmak için öncelikle n-heksan çözücüsü ile daha sonra etil asetat, metanol, aseton, ve kloroform çözücülerini ile sırasıyla yıkandı. Son olarak, silika jel üzerinden CHCl₃:MeOH (10:1 v/v) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.2).

Verim **(2)** = %21 (45 mg)

MA (C₄₈H₂₈CuN₂₀S₄)=1076,68 g/mol

Tablo 3.2. (2) 'ye ait elementel analiz sonuçları.

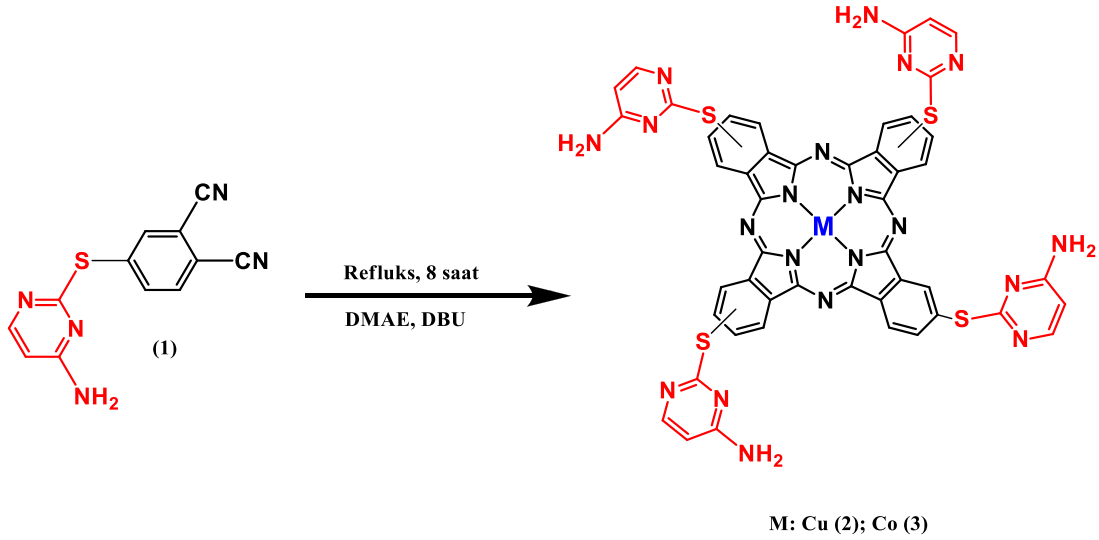
Elementel Analiz(%)	C	H	N
Teorik (%)	53,55	2,62	26,02
Deneysel (%)	53,54	2,61	26,03

Verim **(3)** =%19 (40 mg)

MA (C₄₈H₂₈CoN₂₀S₄)=1072,06 g/mol

Tablo 3.3. (3) 'e ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz(%)	C	H	N
Teorik (%)	53,78	2,63	26,13
Deneysel (%)	53,77	2,64	26,12



Şekil 3.2. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanın **(2)** ve 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanın **(3)** moleküllerinin sentezi.

3.3.3. Kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanın (2a); Kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanın (3a)

Bir önceki aşamada hazırlanan ürün (2,3) (100 mg, 0,092 mmol) DMF (dimetil formamid) (5 ml) çözücücü içerisinde 120 °C' de karıştırılırken, üzerine damla damla dimetil sülfat çözeltisinden 0,2 ml ilave edildi. 12 saat sonunda reaksiyon oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Elde edilen ürünün aseton ile çöktürülmesinin ardından süzme işlemi yapıldı. Oluşan yeşil renkli katı ürün sırasıyla etil asetat, metanol, THF (tetrahidrofuran) çözücülleri ile yıkandı ve son olarak vakumlu etüvde kurutma işlemi gerçekleştirildi. (Şekil 3.4).

Verim (2a) = %72 (89 mg)

MA (C₅₂H₄₀CuN₂₀O₈S₆)= 1328,94 g/mol

Tablo 3.4. (2a) 'ya ait elementel analiz sonuçları.

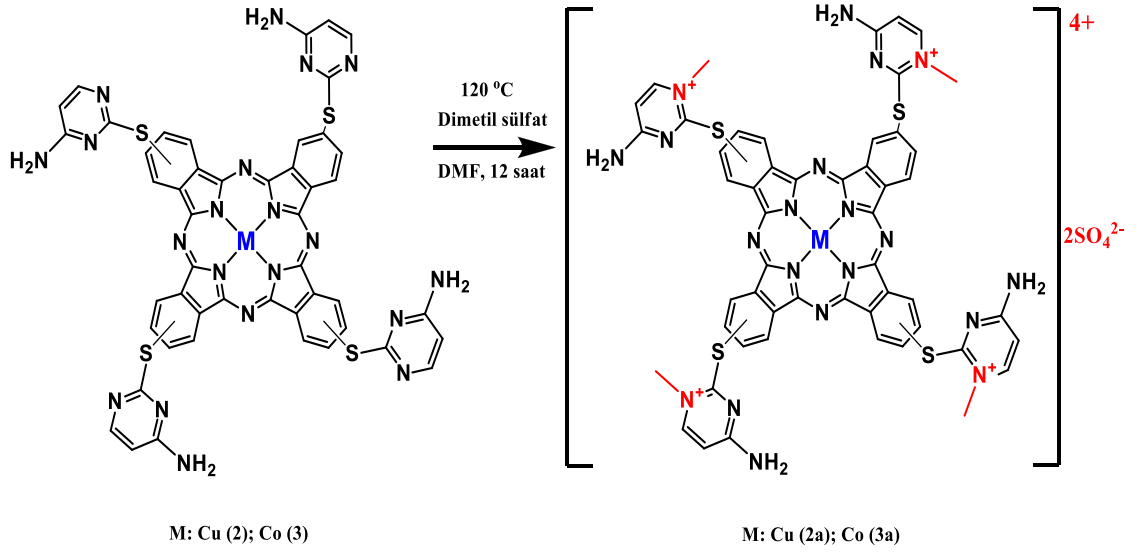
Elementel Analiz(%)	C	H	N
Teorik (%)	47,00	3,03	21,08
Deneyisel (%)	47,01	3,04	21,07

Verim (3a) = %67 (83 mg)

MA (C₅₂H₄₀CoN₂₀O₈S₆)= 1324,33 g/mol

Tablo 3.5. (3a) 'ya ait elementel analiz sonuçları.

Elementel Analiz(%)	C	H	N
Teorik (%)	47,16	3,04	21,15
Deneyisel (%)	47,15	3,05	21,14



Şekil 3.3. Kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ftalosiyanın (**2a**) ve kuartenize edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) kobalt (II) ftalosiyanın (**3a**) maddelerinin sentezi.



4. SONUÇLAR

Bu çalışmada hedeflenen ftalosiyanin moleküllerinin sentezinden önce, ilk olarak başlangıç maddesi olan 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) molekülü sentezlendi. Bunun için 2-tiyopirimidin (0,81 g, 6,35 mmol) ve K₂CO₃ (1,33 g, 6,35 mmol) susuz 10 ml DMF (dimetilformamid) çözücüsü içerisinde çözdürüldü. Daha sonra bu karışıma damla damla 4-nitroftalonitril (1,00 g, 5,7 mmol) DMF içerisindeki çözeltisi ilave edildi ve azot atmosferi altında 40 °C 'de 2 gün boyunca reaksiyona sokulmasıyla başlangıç maddesi (**1**) sentezlendi.

Başlangıç maddesi 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**), (200 mg, 0,79 mmol) N₂ atmosferi altında susuz bakır (II) klorür/kobalt (II) klorür (26,5 mg, 0,20 mmol), susuz DMAE (N-N-dimetilaminoetanol) (2 ml) ve katalitik miktarda DBU (1,8-di-azabisiklo [5,4,0] undec-7-ene)) karışımı 8 saat reflüks sıcaklığında karıştırılarak (**2,3**) sentezlendi.

Daha sonra, ftalosiyaninlere suda çözünürlük kazandırmak için kuaternizasyon işlemi yapıldı. Bu işlem için metillenmiş (kuaternize) türevlerin (**2a**, **3a**) sentezi DMF çözücüsünde 120 °C 'de kuaternize edici faktör olan DMS (dimetil sülfat) yardımıyla gerçekleştirildi. Her iki bileşik de (**2a**, **3a**) DMSO ve DMF gibi çözücülerde iyi çözünür özellik göstermektedir.

Bu çalışmada hedeflenen bileşiklerin karakterizasyonu elemental analiz, 'UV-Vis, FT-IR, 1H-NMR, 13C-NMR ve MALDI-TOF MS' başta olmak üzere çeşitli spektroskopik yöntemler yardımıyla belirlenmiştir.

UV-Vis spektroskopisinde ftalosiyanin bileşikleri, Q bandı ve Soret bandı (B) olarak adlandırılan iki önemli güçlü absorpsiyon pikleri vermektedir. Sentezlenen ftalosiyaninlerin (**2,3**) UV-Vis spektrumları DMSO solventinde incelenmiş ve elde edilen sonuçlara göre Q bandı absorpsiyonları sırasıyla 684 nm ve 670 nm'de tipik metalli ftalosiyaninlerde olduğu gibi tek bir bant olarak gözlemlenmiştir. Ftalosiyaninlerin (**2,3**) oluşumunu gösteren bir diğer önemli bant olan Soret (B) bandı absorpsiyonları da sırasıyla 347 nm ve 334 nm'lerde gözlenmiştir (EK A.6 ve EK A.9).

FT-IR spektrumlarında 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitrildeki (**1**) -NH₂ grubuna ait asimetrik N-H gerilmesi 3453 cm⁻¹'de, simetrik N-H gerilmesi 3381 cm⁻¹ 'de gözlemlenmiştir. Başlangıç maddesi (**1**)'in ftalosiyanın moleküllerine dönüştürüldüğünde, 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitrile (**1**) ait 2240 cm⁻¹ 'de gözlenen C≡N gerilme titreşiminin kaybolması, ftalosiyanınlerin (**2,3**) oluşumunu desteklemiştir.

Küçük kaymalar dışında, elde edilen tüm ftalosiyanınler başlangıç maddesi 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**) ile benzer sonuçlar vermiştir. DMS ile reaksiyonun ardından, metillenmiş (kuarternize) türevler (**2a,3a**) 1310-1321 cm⁻¹ (S=O (güçlü) asimetrik gerilme), 1203-1205 cm⁻¹ (S=O(güçlü) simetrik gerilme), 742-744 cm⁻¹ (C-S gerilme), 608-531 cm⁻¹ 'de (S-O gerilme) gibi spesifik bazı titreşimler vermesi literatüre uygun olduğunu göstermiştir. (EK A.1, EK A.5, EK A.8) [104,105].

Başlangıç malzemesi 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**)' in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ([d6]-DMSO) spektrumlarında, -NH₂ grubunun proton sinyali, tekli olarak 7,16 ppm'de gözlenmiştir (EK A.2).

4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**)' in karbon sinyalleri (ppm) 167,70; 164,09; 155,88; 138,78; 138,67; 138,37; 134,58; 116,52; 116,21; 115,54; 114,10; 103,61 sonuçları elde edilmiştir (EK A.3).

MALDI-TOF MS (Ditranol, m/z) analizinde elde edilen sonuçlar bu çalışmada hedeflenen bütün yapılarla oldukça uyumlu olarak elde edilmiş ve bu çalışmalarda kullanılan yapıları doğrulamıştır. Başlangıç maddesi (**1**)'in protonlanmış iyon piki, yüksek yoğunlukta 253,935 [M]⁺ olarak gözlemlenmiştir (EK A.4).

Sentezlenen ftalosiyanınlerin (**2,3**) protonlanmış iyon seviyeleri sırasıyla 1077,754 [M +H]⁺ ve 1073,786 [M+H]⁺ değerlerinde elde edilmiştir (EK A.7 ve EK A.10). Metillenmiş (kuarternize) türevler (**2a,3a**), (**2a**) için 1132,863 [M-2SO₄-4H]⁺, 1330,741 [M+2H]⁺ ve (**3a**) için 1129,328 [M-2SO₄-3H]⁺ olarak elde edilmiştir [106]. EK A.12 ve EK A.14' de sırasıyla verilmiştir. MALDI-TOF MS spektrumlarında, anyon ve metil grupları gibi yapı kopmalarının gözlenmesi bu tür bileşikler için oldukça yaygın bir durum olduğu bilinmektedir [107].

4.1. 4-(4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Ftalonitril (1)

FT-IR (ince film) ν/cm^{-1} : 3453, 3381, 3295, 3081(w), (Ar-CH), 2240 (CN) 1635 (C-N; C-C), 1580, 1474, 1336, 1254 (C-S-C), 1061, 797, 814, 721, 518.

^1H -NMR ([d6]-DMSO) δ (ppm): 8,40 (1H, dd, orto-S-Ar), 8,11 (2H, m, orto-S-Ar ve CN /orto -CN ve meta-S-Ar), 7,88 (1H, d, meta -NH₂), 7,16 (2H,s), 6,22 (1H, d, orto -NH₂).

^{13}C -NMR (DMSO) δ (ppm): 167,72; 164,11; 155,90; 139,79; 138,69; 138,38; 134,59; 116,54; 116,22; 115,55; 114,11; 103,63.

MALDI-TOF-MS, (Ditranol): m/z: 253,935 [M]⁺.

(1) Maddesine ait FT-IR spektromu EK A.1’de verilmiştir.

(1) Maddesine ait DMSO-d₆’da alınan ^1H -NMR spektrumda spektrum değerleri EK A.2’de verilmiştir.

(1) Maddesine ait DMSO-d₆’da alınan ^{13}C -NMR spektrumda spektrum değerleri EK A.3’de verilmiştir.

(1) Maddesine ait MALDI-TOF-MS spektromu EK A.4’de verilmiştir.

4.2. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) -Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Bakır (II) Ftalosiyanın (2)

FT-IR (ince film) ν/cm^{-1} : 3449, 3314, 3180, 3027, 1642, 1584, 1456, 1330, 1196, 1082, 969, 715, 562.

UV-Vis (DMSO) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 684 (Q), 627 (n- π^*), 347 (B).

MALDI-TOF MS, (Ditranol) m/z: 1077,754 [M+H]⁺.

(2) Maddesine ait FT-IR spektromu EK A.5’de verilmiştir.

(2) Maddesine ait DMSO ‘da alınan UV-Vis spektrum değerleri EK A.6’de verilmiştir.

(2) Maddesine ait MALDI-TOF-MS spektromu EK A.7’de verilmiştir.

4.3. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Kobalt (II) Ftalosiyanın (3)

FT-IR (ince film) ν/cm^{-1} : 3450, 3328, 3191, 3040, 1632, 1584, 1470, 1337, 1203, 805, 749, 528.

UV-Vis (DMSO) λ_{max} /nm: 670 (Q), 601 (n- π^*), 334 (B).

MALDI-TOF MS, (Ditranol) m/z: 1073,786 [M+H]⁺.

(3) Maddesine ait FT-IR spektrumları EK A.8'de verilmiştir.

(3) Maddesine ait DMSO'da alınan UV-Vis spektrum değerleri EK A.9'da verilmiştir.

(3) Maddesine ait MALDI-TOF MS spektrumu EK A.10'da verilmiştir.

4.4. Kuartenize Edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Bakır (II) Fatalosiyanin (2a)

FT-IR (ince film) ν/cm^{-1} : 3437, 3338, 3170, 3072, 2988, 1643, 1544, 1497, 1310, 1203, 1089, 1050, 1001, 742, 608.

UV-Vis (H₂O) λ_{max} /nm: 630 (agrega edilmiş türler).

MALDI-TOF MS, (Ditranol) m/z: 1132,863 [M-2SO₄-4H]⁺, 1330,741 [M+2H]⁺.

(2a) Maddesine ait FT-IR spektrumları EK A.5'de verilmiştir.

(2a) Maddesine ait DMSO'da alınan UV-Vis spektrum değerleri EK A.11'de verilmiştir

(2a) Maddesine ait MALDI-TOF MS spektrumları EK A.12'de verilmiştir.

4.5. Kuartenize Edilmiş 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Kobalt (II) Ftalosiyanin (3a)

FT-IR (ince film) ν/cm^{-1} : 3442, 3329, 3171, 3082, 2953, 1640, 1551, 1494, 1321, 1205, 1078, 1005, 744, 531.

UV-Vis (H₂O) λ_{max} / nm: 617 (agrega edilmiş türler). UV-Vis (H₂O+Triton X-100) λ_{max} / nm: 668 (Q), 600 (n- π^*), 336 (B).

MALDI-TOF MS, (Ditranol) m/z: 1129,328 [M-2SO₄-3H]⁺.

(3a) Maddesine ait FT-IR spektrumları EK A.8'de verilmiştir.

(3a) Maddesinin DMSO'da alınan UV-Vis spektrum değerleri EK A.13'de verilmiştir.

(3a) Maddesine ait MALDI-TOF MS spektrumları EK A.14'de verilmiştir.

4.6. 4- (4-Aminopirimidin-2-İltiyo) Ftalonitril İçin XRD Veri Toplama ve Arıtma İşlemi

Deneyde 0,24×0,23×0,12 mm boyutlarında renksiz ve plaka tipi tek kristal numune kullanılmıştır. Bir Bruker APEX II QUAZAR üç daire kırınım ölçer kullanılarak XRD ışını verileri oda koşullarında 296 K’de toplanmıştır [108]. Toplamda 11470 yansıma toplanmıştır. Bunlardan 1832’si bağımsız yansıma olup 1617 yansıma $2\sigma(F^2)$ ’den büyüktür [108]. Toplanan HKL verileri Olex2 kabuk programında sağlanan SHELXS yazılımında (doğrudan yöntemler) kullanılarak moleküler yapı çözülmüştür. [109].

Daha sonra SHELXL kullanılarak F^2 tabanlı tam matris en küçük kareler yöntemiyle yapı iyileştirilmiştir. Analizde tüm hidrojen atomları elektron yoğunluk haritasındaki farklılıklar belirlenerek yerleştirilmiştir [110] . Son olarak, tamamlanan moleküler yapının matematik modelle en iyi uyumunu elde etmek için birkaç kez arıtma işlemi uygulanmıştır. Elde edilen uyum iyiliği (S), güvenilirlik (R) ve ağırlıklı güvenilirlik (wR_2) parametreleri sırasıyla 1,05, 0,031, 0,073 olarak elde edilmiştir [111-112].

Kristalografik özellikler, veri toplama ve iyileştirme parametrelerinin bir özeti tablo 4.3’de sunulmuştur. Son aşamada elde edilen kristalografik bilgi dosyası (cif, CCDC No: 2068485) PLATON ve Crystalexplorer programları aracılığıyla analiz edilerek kristal stabilizasyon dinamikleri ve Hirshfeld yüzeyleri incelenmiştir [113-114]. Ayrıca, kristalografik bilgi dosyası web tabanlı IUCr hizmeti aracılığıyla kontrol edilmiştir [113] ve CCDC (CCDC No:2068485) veri tabanına yüklenmiştir. Yine bu veriler PLATON [114] ve Crystalexplorer (V17,5) [113] yazılımlarında kullanılarak sırasıyla supramoleküler dinamikler ve Hirshfeld yüzeyleri araştırılmıştır.

Veri toplama: Bruker Instrument Service; veri entegrasyonu ve azaltma: SAINT V8.34A; absorpsiyon düzeltilmesi: SADABS'da uygulanan çoklu tarama yöntemi; yapıyı çözmek için kullanılan program: SHELXS; yapıyı iyileştirmek için kullanılan program: SHELXL; materyali yayına hazırlamada ve moleküler grafikleri elde etmede kullanılan yazılım: Olex2; cif doğrulaması: web tabanlı IUCr hizmeti; kristal dinamiği: PLATON, Hirshfeld yüzey analizi: Crystalexplorer (V17.5).

Birim Hücre Tanımı: XRD deneyi, araştırılan tek kristal için bir ortorombik (Pca_1) birim hücrenin oluştuğunu göstermektedir. Burada belirlenen birim hücre boyutları şu şekildedir; $a = 17,791 \text{ Å}$, $b = 17,791 \text{ Å}$, $c = 14,958 \text{ Å}$ ve $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Ayrıca, birim hücre içerisinde dört adet $C_{12}H_7N_5S$ molekülü vardır ve bu moleküllerden bir tanesi asimetrik birimi temsil etmektedir [EK A.19]. EK A.19’de altı üyeli halkaların

ağırlık merkezleri Cg1 (C9—N3—C10—C11—C12—N4, Halka A) ve Cg2 (C1—C6, Halka B) olarak işaretlenmiştir.

Moleküler Tanım: Asimetrik ünite, N4 ve H2 atomlarının Van der Waals yarıçapına kıyasla % 6,2 kısalmış mesafe ($N4 \cdots H2 = 2,58 \text{ Å}$) nedeniyle N4 ve H2 atomları arasında olası bir molekül içi etkileşim söz konusudur (N için $r_w = 1,55 \text{ Å}$ ve H için $r_w = 1,20 \text{ Å}$). Asimetrik birim, S1 atomu aracılığıyla bağlanan altı üyeli iki halkadan (A ve B Halkası) oluşur. Burada C9—S1 ve C1—S1 bağ uzunlukları sırasıyla $1,772 \text{ Å}$ ve $1,768 \text{ Å}$ olarak belirlenirken, bağ açısı $102,95^\circ$ (C9-S1-C1) olarak belirlenmiştir. Halka A ve B'nin ortalama düzlemleri arasında $60,39^\circ$ 'lik bir dihedral açı belirlenmiştir.

Asimetrik birimde ayrıca moleküler içi etkileşimde gözlemlenmiştir. PLATON analizinden sunulan 3D katı kristal yapının, dört $Cg \cdots Cg$ (Tablo 4.1) ve iki $N-H \cdots N$ (Tablo 4.2) ile stabilize edildiği anlaşılmaktadır (EK A.15 ve EK A.16).

Tablo 4.1. Moleküller arası $\pi \cdots \pi$ (Cg..Cg) etkileşimler

No	Cg(I) $\cdots$ Cg(J)	Simetri	Cg $\cdots$ Cg ^b	Cg(I)-perp ^c	Cg(J)-perp ^d	α ^e
1	Cg(1) $\cdots$ Cg(2)	-1/2+y, 1-x, -1/4+z	4,334	3,6745	3,4635	13,36
2	Cg(1) $\cdots$ Cg(2)	x, 1-y, -1/2+z	3,869	3,6155	3,8193	12,36
3	Cg(2) $\cdots$ Cg(1)	1-y, 1/2+x, 1/4+z	4,334	3,4634	3,6745	13,36
4	Cg(2) $\cdots$ Cg(1)	x, 1-y, -1/2+z	3,869	3,8193	3,6155	12,36

^a Cg $\cdots$ Cg < 6.0 Å. ^b Halkaların merkezleri arasındaki mesafe. ^c J halkası düzleminde Cg(I) nın dik mesafesi (Å).
^d I halkası düzleminde Cg(J) nın dik mesafesi (Å). ^e I ve J düzlemleri arasındaki dihedral açı (°).

Tablo 4.2. Hidrojen bağı geometrisi

D—H $\cdots$ A	D—H (Å)	H $\cdots$ A (Å)	D $\cdots$ A (Å)	D—H $\cdots$ A (°)
N5—H5A $\cdots$ N2 ⁱ	0.93	2.35	3.120	140
N5—H5B $\cdots$ N4 ⁱⁱ	0.89	2.17	3.023	161

Simetri kodları: (i) -1/2+y, x, -3/4+z; (ii) -1/2+y, 1-x, -1/4+z.

Ayrıca, kaydırma görünümü 3D kristal yapının yapı boyunca uzatılmış iki sarmal oluşum içerdiğini göstermektedir. Ek olarak, , moleküller arasında bulunan diğer tüm atomik temaslara kıyasla N $\cdots$ H (%39,3) ve H $\cdots$ H (%16,6) temaları Hirshfeld yüzeyine ana katkıda bulunanlardır [115-116] (EK A.17 ve EK A.18).

Tablo 4.3. Bileşik (1) kristalografik bilgi, veri toplama ve iyileştirme parametreleri için özet

CCDC Numarası	2068485
Ampirik Formül	C ₁₂ H ₇ N ₅ S
Formül Ağırlığı (g/mol)	253,29
Sıcaklık (K)	296
Dalga Boyu (Å)	Mo K α radyasyon (0,71073)
Kristal Sistem	Tetragonal
Uzay Grubu	I41cd
a (Å)	17.791 (4)
b (Å)	17.791 (8)
c (Å)	14.958 (4)
Hacim Å	4734 (10)
Z	16
Kristal Boyutu (mm)	0,24×0,23×0,12
Kristal Açıklaması	Siyah, yeşil
Hesaplanan Yoğunluk (g cm ⁻³)	1.421
Soğurma Katsayısı	0,261
F (000)	2080
Veri Toplama Aralığı	2.9 ile 22.3
Toplanan Yansımalar	11470
Bağımsız Yansımalar	1832
Veri/Sınırlamalar/Parametreler	1617 /1 /191
F2 Uyum İyiliği	1,05
Son R Endeksleri	R1=0,031, wR2= 0,073
En Büyük Fark. Tepe Ve Delik	0,11 ve -0,14 ile 0,029 rms

4.7. Agregasyon Çalışması

Ftalosiyanın en çarpıcı özelliklerinde biri olan agregasyon, moleküler arası çekim kuvvetleri nedeniyle iki veya daha fazla genişletilmiş π -ftalosiyanın sistemi üst üste veya yanyana istiflendiğinde meydana gelir. Agregasyon, çözücünün cinsi, konsantrasyon, fonksiyonel grubun yapısı gibi bazı parametrelere göre değişkenlik göstermektedir [117].

Bu çalışmada ftalosiyanın komplekslerinin (2,3) farklı konsantrasyonda DMSO solventi içerisinde agrega olup olmadıkları seyreltme çalışmalarıyla araştırılmıştır (EK A.6 ve EK A.9).

Ftalosiyanın konsantrasyonları arttırıldığında, $10,0 \times 10^{-6}$ M ile $6,25 \times 10^{-7}$ M arasındaki konsantrasyonlar Lambert-Beer yasasına göre agregasyonun olmamasını desteklemiştir. Ancak, metillenmiş türevler (2a,3a), su çözücüsünde bir H tipi agregasyon olduğunun bir göstergesi olan yeni bir bandın mavi dalga boyuna doğru kayması ftalosiyanın için tipik absorpsiyon spektrumları olduğunu göstermektedir [118].

Agregasyonun oluşması nedeniyle, bu mavi dalga boyuna kayan bantlar sırasıyla (2a) için 630 nm ve (3a) için 617 nm’de gözlenmiştir. Metillenmiş türevlerin (2a,3a) su çözeltilerine bir yüzey aktif maddesi olan (Triton X-100) eklenmesinden sonra, kobalt metali içeren metaloftalosiyanın (2a) için herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu, mevcut agregasyonun Triton X-100 ilavesiyle kırıldığını ve 668 (Q-bandı), 600 ($n-\pi^*$) ve 336 (Soret (B)-bandı)’da yeni bantların gözlemlenmesine uygun olarak (3a) için monomerik türlerin oluşumunu desteklemiştir (EK A.11 ve EK A.13) [119].

Bu çalışmada, sentezlenen yeni tip pirimidin türevi içeren 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis (4-aminopirimidin-2-iltiyo) bakır (II) ve kobalt (II) ftalosiyanın molekülleri (2,3) ile bu moleküllerin metillenmiş (kuaternize) türevlerinin (2a,3a) sentezini ve karakterizasyonunu tanımlamaktadır. Kuaternize işleminden sonra metillenmiş türevlerin (2a,3a) biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliği için önemli olan su, organik çözücü DMF ve DMSO gibi çözücülerde iyi bir çözünürlüğe sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmada bileşiklerin sitotoksit etkileri analiz edilmiştir. Sentezlenen maddelerin (2,3,2a,3a) biyolojik özellikleri İ. Gülçin, T. Taskin-Tok, P. Taslimi, Y. Erden tarafından incelenmiş olup, (2,3,2a,3a) AChE inhibitörleri ve Alfa-glukozidaz inhibitörlerine karşı etkinlikleri araştırılmıştır [120].

KAYNAKLAR

- [1] Thomas, A. L. (1990). Phthalocyanine research and applications. CRC Press.
- [2] Leznoff C. C., Lever A. B. P., (1996), "Phthalocyanines, Properties and Applications", Vol. 1: 79.
- [3] Orti E., Bredas J. L., Clarisse C., (1989)," Electronic structure of phthalocyanines: Theoretical investigation of the optical properties of phthalocyanine monomers, dimers, and crystals." . *J. Chem. Phys.*, 92, 1228.
- [4] Dogo, S., Germain, J. P., Maleysson, C. and Pauly, A. (1992). Interaction of NO₂ with copper phthalocyanine thin films II: Application to gas sensing. *Thin Solid Films*, 219:1, 251-256.
- [5] Engel, M. K., Bassoul, P., Bosio, L., Lehmanns, H., Hanacks, M. and Simon, J. (1993). Mesomorphic molecular materials. Influence of chain length on the structural properties of octa-alkyl substituted phthalocyanines. *Liquid Crystals*, 15:5, 709-722.
- [6] Koçan, H and B, Ayfer, (2013). Synthesis and characterization of [7-(trifluoromethyl) quinolin – 4 - yl] oxy - substituted phthalocyanines. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 144, 171-177.
- [7] Swavey S., Tran M., (2013). Porphyrin and Phthalocyanine Photosensitizers as PDT Agents: A New Modality for the Treatment of Melanoma (Chapter 11). Dr. Lester Davids (Ed.). *InTech*. doi: 10.5772/54940.
- [8] Braun A., Tcherniac J., (1907). "Über die producte der einwirkung von acetanhydrid auf phthalamid", *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 40, 2709-2714.
- [9] Gürsoy, S., *Yeni Substitue Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi* [Doktora Tezi], İstanbul Teknik Üniv. Fen Bilimleri Enstirüsü, İstanbul, Türkiye, 3-48, 1199.
- [10] Melson, G.A., (1979). Coordination Chemistry of Macro Cyclic Compounds, Plenum Press, Ch. 7, 416-512, New York,.
- [11] Leznoff, C.C., Lever, A.B.P. (1989). Phthalocyanines Properties And Applications, Vol.1, New York.
- [12] Gottfried M. J., (2015), "Surface chemistry of porphyrins and phthalocyanines". *Surface Science Reports*, 70, 259-379.
- [13] Ali, H., Van Lier, J.E., (1999). Metal Complexes As Photo and Radio Sensitizers. *Chem. Rev.*, 99, 2379-2450
- [14] Geyer, M., Plenzig, F., Rauschnabel, J., Hanack, M., Del Rey, B., Sastre, A. and Torres, T., (1996). Subphthalocyanines: Preparation, Reactivity And Physical Properties. *Synthesis*, 9, 1139-1152.

- [15] Andre, J.J., Holczer, K., Petit, P., Riou, M.T., Clarisse, C., Even, R., Fourmigue, M., and Simon, J., (1985). *J. Chem. Phys. Let.*, 115,463.
- [16] Meller, A., Ossko, A., (1972). Phthalocyaninatige Bor Komplexe. *Monatsh. Chem.*, 103, 150-155.
- [17] Okura, I., (2000). Photosensitization Of Porphyrins and Phthalocyanines. Gordon and Breach Science Publishers, 45-48, Tokyo.
- [18] Chan, W., Zuk, M., Benhur, E., (1998). Phthalocyanines In Photodynamic Therapy, 2nd and 3rd Generation Photosemsitizers, (Moser J.G., Ed.), *Harward Academic Publishers*.
- [19] Ağırtaş, M.S., Solğun, D.G., Özdemir, S., İzgi, M.S. (2018). Synthesis Of Tetra 3,4-Dimethoxyphenethoxy Peripheral Substituted Metallophthalocyanines and Investigation Of Some Properties. *Chemistryselect*, 3, 3523-3528.
- [20] Akın, M., Alıcı. E.H., Bilgiçli, A.T., Yaraşır, M.N., Arabacı, G. (2018). Synthesis, Characterization, Antioxidant and Antibacterial Properties of Non-Peripherally Tetra-Substituted Phthalocyanines. *Journal of Coordination Chemistry*, 1-13, 3077-3089.
- [21] Arslan, S., Yılmaz, İ., (2009). Yeni Suda Çözünür Kobalt (I) Ftalosiyinin Spektroelektrokimyasal ve Elektrokatalitik Davranışlarının İncelenmesi. *İTÜ Dergisi*, 7, 99-110.
- [22] Moser, F.H., (1983). The Phthalocyanines, Properties. CRC. Boca Raton, Florida, pp. 1-20.
- [23] Linstead, R.P., (1934). Phthalocyanines. *J.Chem.Soc.*, pp. 1016-1031.
- [24] Sevim, A.M., (2004). *Yeni çözünür ftalossiyaninlerin sentezi ve agregasyon özelliklerinin incelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi], İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [25] Smith, P.A.S. (1966). The Chemistry Of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, W.A.Benjamin, Vol. II, Second Ed, New York.
- [26] Dandridge, A.G., Dresvher, H.A.E., Thomas, J. British Patent. (1929). No:322 Dated 16.09.1929.
- [27] Ziola, R.F., Guenther, Troup, J.M. (1981). Planar, pleated and saddle-shaped structures of the phthalovyonines dianion in two novel multidentate oxygen-donor complexes of dipotassium phthalocyanine. *J.Am.Chem.Soc.*, 103(15):4629-4630,
- [28] Solto, E., Ueda, N. (1980). *J. Phys. Chem.*, 84, 3223.
- [29] Leznoff C.C. ve Lever A.B.P. (1993). Phthalocyanines:Properties and Applications, Vol.2, *New York*.
- [30] Leznoff C.C. ve Lever A.B.P. (1993). Phthalocyanines:Properties and Applications, Vol.3, *New York*.
- [31] Leznoff C.C. ve Lever A.B.P. (1996). Phthalocyanines:Properties and Applications, Vol.4, *New York*.
- [32] Nalwa H.S. ve Shirk J.S. (1996). Phthalocyanines:Properties and Applications; Leznoff, C.C.; Lever, A.B.P., Eds.; VCH: *New York*, Vol. 4, 79.

- [33] Van Der Pol J.F., Neeleman E., Zwikker J.W., Nolte R.J.M., Drenth W., Aerts J., Visser R. ve Picken S.J. (1989). *Liq. Cryst.*, 6: 577.
- [34] Simon J. ve Sirlin C. (1989). *Pure Appl. Chem.*, 61: 1625.
- [35] a)Engel M.K., Bassoul P., Bosio L., Lehmann H., Hanack M. ve Simon J. (1993). *Liq. Cryst.* 15: 709 b) Gürek A.G., . Ahsen V, Heinemann F., Zugenmaier P. (2000). *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 338, 75-97c) Gürek A.G., Durmuş M., Ahsen V. (2004). *New J. Chem.*, 28, 693-699.
- [36] Simon J. ve Andre J. (1985). *Molecular Semiconductors*; Lehn, J.M.; Rees, C.W., Eds.; Chapter 3, Springer: Berlin,; 73.
- [37] Snow, A. W., Barger, W. R. (1989). Phthalocyanine Films in Chemical Sensor” *Phthalocyanines, Properties and Applications*, ed. Leznoff, C. C. and Lever. A.B.P., VCH, Weinheim, ch. 5, 1:341–390.
- [38] Linstead, R. P., Weiss, F.T. (1950). Phtalociyanines and Related Compounds, XX. Further Investigations on Tetrabenzoporphine and Allied Substance. *J.Chem.Soc.*, 2975-2981.
- [39] Sharp, .H.J., Lardon, M. (1968). *J. Phys. Chem.*, 72, 3230.
- [40] Kobayashi, T., Isoda, S. (1993). Lattice Images and Molecular Images of Organic Materials. *J. Mat. Chem*, 3, 1-14.
- [41] Cook, M.J., Dunn, A.J., Howe, S.D., Thompson, A.J., Harrison, K.J. (1988). Oktaalkoxyphthalocyanine and Naphthalocyanine Dervatives, Dyes with Q-Band Absorption in the Far Red or Near-Infrared. *J. Chem. Soc.* 1, 2453- 2458.
- [42] Tau, P., Nyokong, T. (2006). Synthesis, Electrochemical and Photophysical Properties of Phthalocyaninato Oxotitanium(IV) Complexes Tetrasubstituted at the Alpha and Beta Positions with Arylthio Groups. *Dalton Trans.*, 37 4482–4490.
- [43] Kobayashi, N., Lever, A. B. P. (1987). Cation or solvent induced super molecular phthalocyanine formation: crown ethers substituted phthalocyanines. *J.Am. Chem. Soc.*, 109:7433-7441.
- [44] Sheng, N., Pei-Hua, Zhu., Chang-Oin, Ma., Jian-zhuang, Jiang. (2009). “The synthesis, spectroscopy, electrochemistry and photophysical Properties of novel, sandwich europium(III) complexes with a porphyrin ligand bearing four pyrenyl groups in meso-positions”. *Dyes and Pigments* 81, 91-96.
- [45] Turek, P., Petit, P., Simon, J., Even, R., Boudjema, B.,Gillaud and G.,Maitrot, M. (1987). “A new series of molecular semiconductors - phthalocyanine radicals .2.”*J.Am. Chem. Soc.*, 109,5119-5122.
- [46] Terekhov, D. S., Nolan, K. J. M., Mcarthur, C. R., Leznoff, C. C. (1996). Synthesis of 2,3,9,10,16,17,23,24-octa alkyl phthalocyanines and the effect of concetration and temperature on their ¹H-NMR spectra. *J.Org. Chem.*, 61:3034-3040.
- [47] Quia, L., Zhaia, J., Shena, Y., Guob, L., Mab, G., Liub, Y., Mib, J., Qianb, S. (2005). Prepration ofA Novel Class of Phthalocyanine Containing Cross-Linked Polymers and Their Thin Films., *Thin Solid Films*, 471,96-99.

- [48] Wöhrle, D., Benders, R., Suvorova, O., Schnurpfeil, G., Trombach, N. ve Rai, B. (2000). Synthesis of Structurally Uniform Polymeric Phthalocyanines, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 4, 491-497.
- [49] Kennedy, B. J., Murray, K. S., Zwack, P. R., Homborg, H., Kalz, W. (1986). Spin states in iron (III) phthalocyanines studied by mössbauer magnetic susceptibility and ESR measurements. *Inorg. Chem.*, 25:2539-2545.
- [50] Ali, H., Van Lier, J. E. (1999). Metal complexes as photo- and radio sensitizers. *Chem.Rev.*, 2379-2450.
- [51] Zyskowski, C. D., Kennedy, V. O. (2000). Compounds in the series from boron subphthalocyanine to boron subphthalocyanine. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 4:707-712.
- [52] Marks, T. J., Stojakovic, D. R. (1978). Large Metal-Ion Centered Template Reactions Chemical and Spectra Studies of The "Superphthalocyanine" Dioxocyclopentakis(1-iminoisoindolate) Uranium(VI) and Its Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 100 ,1695-1705.
- [53] Seven, O., Dindar, B. and Gueltekin, B. (2009). Microwave-assisted synthesis of some metal-free phthalocyanine derivatives and a comparison with conventional methods of their synthesis. *Turkish Journal of Chemistry*, 33:1, 123-134.
- [54] Öztürk, E. (2019). "İzotiyosiyanat Grubu İçeren Asimetrik Ftalosiyanın Sentezi" [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 38-103.
- [55] Ceylan, T., Altındal, A., Erbil, M. K., Bekaroğlu, Ö. (2006). Synthesis, Characterization, conduction and Gas Sensing Properties of Novel Multinuclear Metallo Phthalocyanines (Zn, Co) with Alkylthio Substituents, *Polyhedron. IEEE Geoscience And Remote Sensing Magazine*, 25 : 737– 746.
- [56] Altunbaş, A. K. (2012). *Periferik Konumda Oksa-Aza Grubu Taşıyan Metalli Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu* [Yüksek Lisans Tezi]. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Shf.28.
- [57] Demir, S. (2020). *Yeni tetra süstitüe ftalosiyanınlar* [Yüksek Lisans Tezi]. Gebze Teknik Üniversitesi.
- [58] Göktuğ Ö. (2016). *Suda Çözünür Ftalosiyanın Bileşiklerinden Nanoteknoloji Yapıdaki Malzemelerin Eldesi ve Özelliklerinin İncelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Gebze Teknik Üniversitesi.
- [59] S. Ambika, Y. Manojkumar, R. Senthilkumar, M. Sathiyaraj, S. Arunachalam, (2016), Nucleic Acid Binding and Invitro Cytotoxicity Studies of Polymer Grafted Intercalating Copper(II) Complex.". *J Inorg Organomet Polym*, 26, 579–588.
- [60] Schmid, G., Sommerauer, M., Geyer, M. and Hanack, M. (1997). Synthesis and chromatographic separation of tetrasubstituted and unsymmetrically substituted phthalocyanines. *Chem. Inform.*, 28:48.
- [61] Waesama-Ae, (2020). N. *Siklododesiloksi içeren ftalosiyanınların sentezi ve karakterizasyonu* [Yüksek Lisans Tezi]. On Dokuz Mayıs Üniversitesi.

- [62] Moser, F. and Thomas, A. (1983). The Phthalocyanine Manufacture and Applications. *CRC*, Boca Raton, Florida, 11.
- [63] Leznoff, C. C. and Hall, T. W. (1982). The synthesis of a soluble, unsymmetrical phthalocyanine on a polymer support. *Tetrahedron letters*, 23:30, 3023-3026.
- [64] Hesse, K., Schlettwein, D. (1999). Spectroelectrochemical investigations on the reduction of thin films of exadecafluorophthalocyaninatozinc (F16PcZn). *Journal of Electroanalytical Chemistry* 476,148-158.
- [65] Roberts, G.G. (1990). Langmuir-Blodgett Films, Plenum Press, New York.
- [66] Ziminov, A.V., Ramsh, S.M., Terukov, E.I., Trapeznikova, I.N., Shamanin, V.V. ve Yurre, T.A. (2006). Correlation Dependences İn İnfrared Spectra Of Metal Phthalocyanines. *Electronic and Optical Properties Of Semiconductors*, 1131-1136.
- [67] Ziminov, A.V., Ramsh, S.M., Terukov, E.I., Trapeznikova, I.N., Shamanin, V.V. ve Yurre, T.A., (2006). Correlation Dependences in Infrared Spectra of Metal Phthalocyanines. *Electronic and Optical Properties of Semiconductors*, 40(10):1131-1136.
- [68] Metz, J., Schneider, O. Hanack, M., (1984). Synthesis and Properties of Substitued(Phthalocyaninato)iron and (Phthalocyaninato)cobalt Compounds and Their Pyridine Adducts. *Inorganic Chemistry*, 23(8), 1065-1071.
- [69] Mercan, Y., (2017). *Siklohekzen halkası içeren metalli fialosiyininlerin sentezi ve karakterizasyonları* [Yüksek Lisans Tezi]. Sakarya Üniversitesi.
- [70] Akihiko, N., Takeo, O., Tsuyoshi, A., Atsushi, S. (2014). Effects of Au nanoparticle addition to hole transfer layer in organic solar cells based on copper naphthalocyanine and fullerene. *Progress in Natural Science Materials International*, 24, 179-183.
- [71] Viswanath, L.C.K., Shirtcliff, L.D., Krishnan, S., Handa, N.V., Berlin, D.K. (2014). Synthesis, photophysical and electrochemical properties of bay-axial perylene diimide-subphthalocyanine dyads. *Tetrahedron Letters*, 55, 4199-4202.
- [72] Kantekin, H., Dilber, G., Bıyıklıoğlu, Z., (2008). A new polymeric phthalocyanine containing 16-membered tetrathia macrocyclic moieties by microwave irradiation: Synthesis and characterization. *J. of Organom. Chem.*, 693, 1038-1042.
- [73] Mckeown, N. B. (1999). Phthalocyanine-Containing Dendrimers. *Advanced Materials*, 11:1, 67-69.
- [74] Ruiz-González, R., Setaro, F., Gulías, Ò., Agut, M., Hahn, U., Torres, T. and Nonell, S. (2017). Cationic phthalocyanine dendrimers as potential antimicrobial photosensitisers. *Organic & biomolecular chemistry*, 15:42, 9008-9017.
- [75] Jiang, J. and Ng, D. K. (2008). A decade journey in the chemistry of sandwich-type tetrapyrrolo- rare earth complexes. *Accounts of chemical research*, 42:1, 79-88.

- [76] Dumoulin, F., Durmuğ, M., Ahsen, V. and Nyokong, T. (2010). Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs. *Coordination chemistry reviews*, 254:23, 2792-2847.
- [77] Çakır, V., Çakır, D., Piçkin, M., Durmuğ, M. and Bıyıklıoğlu, Z. (2015). New peripherally and non-peripherally tetra-substituted water soluble zinc phthalocyanines: synthesis, photophysics and photochemistry. *Journal of Organometallic Chemistry*, 783, 120-129.
- [78] Karabörk, M. and Serin, S. (2002). Synthesis and characterization of phthalocyanines with non-ionic solubilizing groups. *Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry*, 32:9, 1635-1647.
- [79] Çolak, S., Durmuş, M. and Yıldız, S. Z. (2016). Investigation of the photophysical and photochemical properties of peripherally tetra-substituted water-soluble zwitterionic and cationic zinc (II) phthalocyanines. *Dalton Transactions*, 45:25, 10402-10410.
- [80] Robertson, J. M. (1935). An x-ray study of the structure of the phthalocyanines, part I. the metal-free, nickel, copper and platinum complexes. *J. Chem. Soc.*, 615-621.
- [81] Erdemir, F., Celepci, B., Aktaş, D. Gök, A. Y., Kaya, R., Taslimi, P., Demir, Y., Gülçin, İ. (2019). Novel 2-aminopyridine liganded Pd(II) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterization, crystal structure and bioactivity properties. *Bioorganic Chemistry*, 91, 103134.
- [82] Boztas, M. Taslimi, P., Yavari, M.A., Gülçin, İ. Sahin, E., Menzek, A. (2019). Synthesis and biological evaluation of bromophenol derivatives with cyclopropyl moiety: Ring opening of cyclopropane with monoester. *Bioorganic Chemistry*, 89, 103017.
- [83] Genc Bilgicli, H., Kestane, A., Taslimi, P., Karabay, O., Bytyqi-Damoni, A., Zengin, M., Gulçin, İ. (2019). Novel eugenol bearing oxypropanolamines: Synthesis, characterization, antibacterial, antidiabetic, and anticholinergic potentials. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102931.
- [84] Koçyiğit, U.M., Budak, Y., Gürdere, M.B., Dürü, N., Taslimi, P., Gülçin, İ., Ceylan, M. (2019). Synthesis and investigation of anticancer, antibacterial activities and carbonic anhydrase, acetylcholinesterase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(1-acetyl-5-(aryl/heteroaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-diones. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 150(4), 721-731.
- [85] Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö., Taslimi, P., Gören, A.C., Gülçin, İ. (2019). Phytochemical content, antioxidant activity and enzyme inhibition effect of *Salvia eriophora* Boiss. & Kotschy against acetylcholin esterase, α -amylase, butyrylcholinesterase and α -glycosidase enzymes. *Journal of Food Biochemistry*, 43(3), 12776.
- [86] Maharramov, A., Kaya, R., Taslimi, P., Kurbanova, M., Sadigova, A., Farzaliyev, V., Sujayev, A., Gülçin, İ. (2019). Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of optically active 2-amino-4-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4h-chromen-3-carbonitriles: antiepileptic, antidiabetic, and anticholinergics potentials. *Archiv der Pharmazie*, 352(2), 1800317.

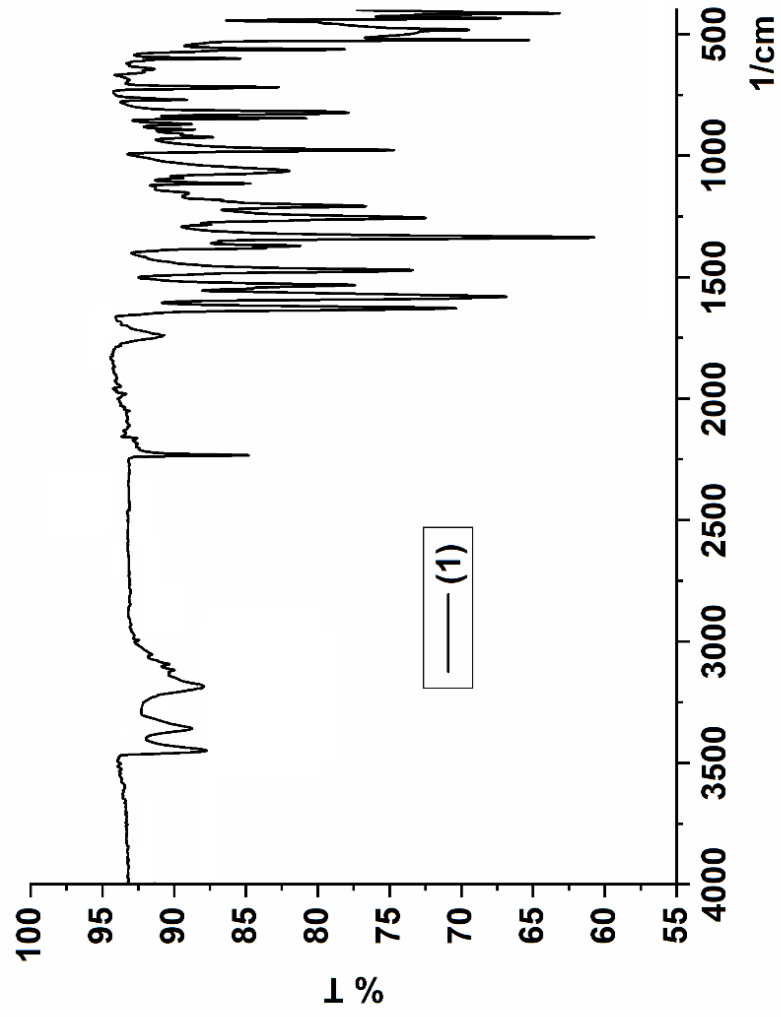
- [87] Pui-Chi Lo, M. Salomé Rodríguez-Morgade, Ravindra K. Pandey, Dennis K. P. Ng, Tomás Torres, Fabienne Dumoulin. (2020). The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer. *Chem. Soc. Rev.*, 49, 1041-1056.
- [88] Keleş, T., Barut, B., Biyiklioglu, Z., Özel, A. (2017). A comparative study on DNA/BSA binding, DNA photocleavage and antioxidant activities of water soluble peripherally and non-peripherally tetra-3-pyridin-3-ylpropoxy-substituted Mn(III), Cu(II) phthalocyanines. *Dyes and Pigments*, 139, 575-586.
- [89] Bayrak, R., Akçay, H.T., Beris, F.S., Şahin, E., Bayrak, H., Demirbas, Ü. (2014). Synthesis, aggregation and spectroscopic studies of novel water soluble metal free, zinc, copper and magnesium phthalocyanines and investigation of their anti-bacterial properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 133, 272-280.
- [90] Kırbaç, E., Erdoğan, A. (2020). New non-peripherally substituted zinc phthalocyanines; synthesis, and comparative photo physico chemical properties. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127392.
- [91] Kahl, S.B., Li, J. (1996). Synthesis and Characterization of a Boronated Metallophthalocyanine for Boron Neutron Capture Therapy. *Inorg. Chem.*, 35, 3878.
- [92] Bilgiçli, A.T., Günsel, A., Barut, B., Taslimi, P., Özel, A., Gulcin, I., Biyiklioglu, Z., Yarasir, M.N. (2020). Synthesis of water soluble tetra-substituted phthalocyanines: Investigation of DNA cleavage, cytotoxic effects and metabolic enzyme inhibition. *Journal of Molecular Structure* 1214, 128210.
- [93] Rastogi, B.V.K., Palafox, M.A., Lang, K., Singhal, S.K., Soni, R.K., Sharma, R. (2006). Vibrational spectra and thermodynamics of biomolecule: 5-chlorocytosine. *Ind. J Pure Appl Phys*, 44, 653-660.
- [94] Alam, O., Khan, S.A., Siddiqui, N., Ahsan, W., Verma, S.P., Gilani, S.J. (2010). Antihypertensive activity of newer 1,4-dihydro-5-pyrimidine carboxamides: synthesis and pharmacological evaluation. *Eur J Med Chem.*, 45, 5113-19.
- [95] Tripathi, J., Tripathi, P.K., Singh, L., Soni, R.K., Palafox, M.A., Rastogi, V.K. (2010). Tautomeric and Electronic Properties of Biomolecule 2-Thiocyto-sine. *International J. Current Chemistry*, 1(2), 119-132.
- [96] Pollum, M., Martínez-Fernandez, L., Crespo-Hernandez, C.E. (2014). Photochemistry of Nucleic Acid Bases and Their Thio- and Aza-Analogues in Solution. *In Top Curr. Chem.; Photoinduced Phenomena in Nucleic Acids*, 355, 245-327.
- [97] Favre, A., Saintomé, C., Fourrey, J.-L., Clivio, P., Laugâa, P. (1998). Thionucleobases as intrinsic photoaffinity probes of nucleic acid structure and nucleic acid-protein interactions. *J. Photochem. Photobiol. B*, 42, 109-124.
- [98] Pollum, M., Ashwood, B., Jockusch, S., Lam, M., Crespo-Hernández, C.E. (2016). Unintended consequences of expanding the genetic alphabet. *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 11457-11460.

- [99] Günsel, A., Kandaz, M., Koca, A., Salih, B. (2011). Peripheral and non-peripheral-designed multifunctional phthalocyanines; synthesis, electrochemistry, spectroelectrochemistry and metal ion binding studies. *Polyhedron*, 30, 2011, 1446-1455.
- [100] Günsel, A., Yaraşır, M.N., Kandaz, M., Koca, A. (2010). Synthesis, H-or-J-type aggregations, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry of metal ion sensing lead (II) phthalocyanines. *Polyhedron*, 29, 3394-3404.
- [101] Panda, M.K., Elazhary, N., Alzaabi, M.A., Wahba, B.M., Jacob, J., Naumov, P. (2014). APEX2, Photomechanical and photochromic behavior of a molecule containing multiple photoactive groups. Version 9-0, *Bruker AXS Inc., Madison, WI*.
- [102] Sheldrick, G.M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Cryst.*, A64, 112-122.
- [103] Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.*, 42, 339-341.
- [104] Spek, A.L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst.*, D65, 148-155.
- [105] Turner, M. J., McKinnon, J. J., S Wolff, K. D., Grimwood, J., Spackman, P. R., Jayatilaka D. and Spackman, M. A. (2017). *CrystalExplorer17*, University of Western Australia. <http://hirshfeldsurface.net>,
- [106] Bilgiçli, A.T., Günsel, A., Kandaz, M., Özkaya, A.R. (2012). Highly selective thioalcohol modified phthalocyanine sensors for Ag(I) and Pd (II) based on target induced J- and H-type aggregations: synthesis, electrochemistry and peripheral metal ion binding studies. *Dalton Trans.*, 41, 7047.
- [107] Atmaca, G., Erdoğan, A., Uğur, A.L., Şener, M.K., Avcıata U. and Nyokong, T. (2012). Photophysical and photochemical properties of novel phthalocyanines bearing non-peripherally substituted mercaptoquinoline moiety. *J Porphyr Phthalocyanines*, 16, 845-854.
- [108] Günsel, A., Bilgiçli, A.T., Kırbaç, E., Güney, S., Kandaz, M. (2015). Water soluble quarternizable gallium and indium phthalocyanines bearing quinoline 5-sulfonic acid: synthesis, aggregation, photophysical and electrochemical studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 310, 155-164.
- [109] Tripathi, J., Tripathi, P.K., Singh, L., Soni, R.K., Palafox, M.A., Rastogi, V.K. (2010). Tautomeric and Electronic Properties of Biomolecule 2-Thiocyto sine. *International J. Current Chemistry*, 1(2), 119-132.
- [110] Sharman, W.M., Kudrevich, S.V., Van Lier, J.E. (1996). Novel water-soluble phthalocyanines substituted with phosphonate moieties on the benzo rings. *Tetrahedron Lett.*, 37, 5831.
- [111] Çakır, D., Göksel, M., Çakır, V., Durmuş, M., Biyiklioglu, Z., Kantekin, H. (2015). Amphiphilic zinc phthalocyanine photosensitizers: synthesis, photophysicochemical properties and in vitro studies for photodynamic therapy. *Dalton Trans.*, 44, 9646.

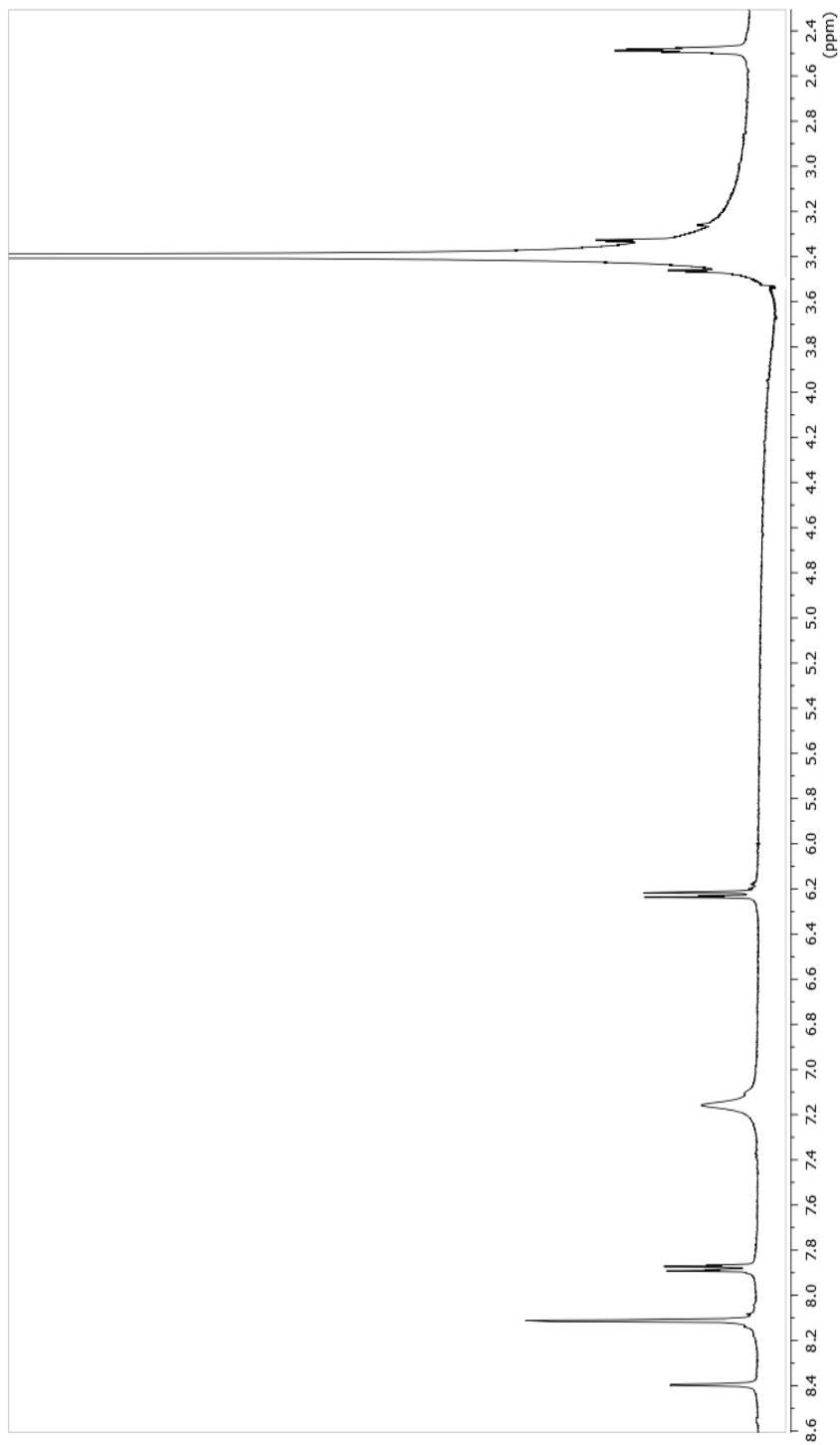
- [112] Idowu, M.A., Xego, S., Arslanoglu, Y., Mark, J., Antunes, E., Nyokong, T. (2018). Photophysicochemical behaviour and antimicrobial properties of monocarboxy Mg (II) and Al (III) phthalocyanine-magnetite conjugates. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 193, 407-414.
- [113] Barut, B., Demirbas, Ü. (2020). Synthesis, anti-cholinesterase, α -glucosidase inhibitory, antioxidant and DNA nuclease properties of non-peripheral triclosan substituted metal-free, copper (II), and nickel(II) phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 923, 121423.
- [114] Maharramov, A., Kaya, R., Taslimi, P., Kurbanova, M., Sadigova, A., Farzaliyev, V., Sujayev, A., Gulçin, İ. (2019). Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of optically active 2-amino-4-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4h-chromen-3-carbonitriles: antiepileptic, antidiabetic, and anticholinergics potentials. *Archiv der Pharmazie*, 352(2), 1800317.
- [115] Turkan, F., Cetin, A., Taslimi, P., Karaman, M., Gülçin, İ. (2019). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel pyrazole derivatives as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 86, 420-427.
- [116] Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö., Taslimi, P., Gören, A.C., Gulçin, İ. (2019). Phytochemical content, antioxidant activity and enzyme inhibition effect of *Salvia eriophora* Boiss. & Kotschy against acetylcholin esterase, α -amylase, butyrylcholinesterase and α -glycosidase enzymes. *Journal of Food Biochemistry*, 43(3), 12776.
- [117] Genc Bilgicli, H., Kestane, A., Taslimi, P., Karabay, O., Bytyqi-Damoni, A., Zengin, M., Gulçin, İ. (2019). Novel eugenol bearing oxypropanolamines: Synthesis, characterization, antibacterial, antidiabetic, and anticholinergic potentials. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102931.
- [118] Boztas, M., Taslimi, P., Yavari, M.A., Gülçin, İ., Sahin, E., Menzek, A. (2019). Synthesis and biological evaluation of bromophenol derivatives with cyclopropyl moiety: Ring opening of cyclopropane with monoester. *Bioorganic Chemistry*, 89, 103017.
- [119] Robertson, J. M. (1935). An x-ray study of the structure of the phthalocyanines, part I. the metal-free, nickel, copper and platinum complexes. *J. Chem. Soc.*, 615-621.
- [120] Günsel, A., Yazar, B., Taslimi, P., Erden, Y., Taskin-Tok, T., Pişkin, H., Bilgiçli, A. T., Yarasir, M. N., Gülçin, İ. (2021). Novel tetrakis-phthalocyanines bearing pyrimidine derivative: crystal XRD analysis, enzyme inhibition, molecular docking, and anticancer effects. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: 10.1080/07391102.2021.2004923

EKLER

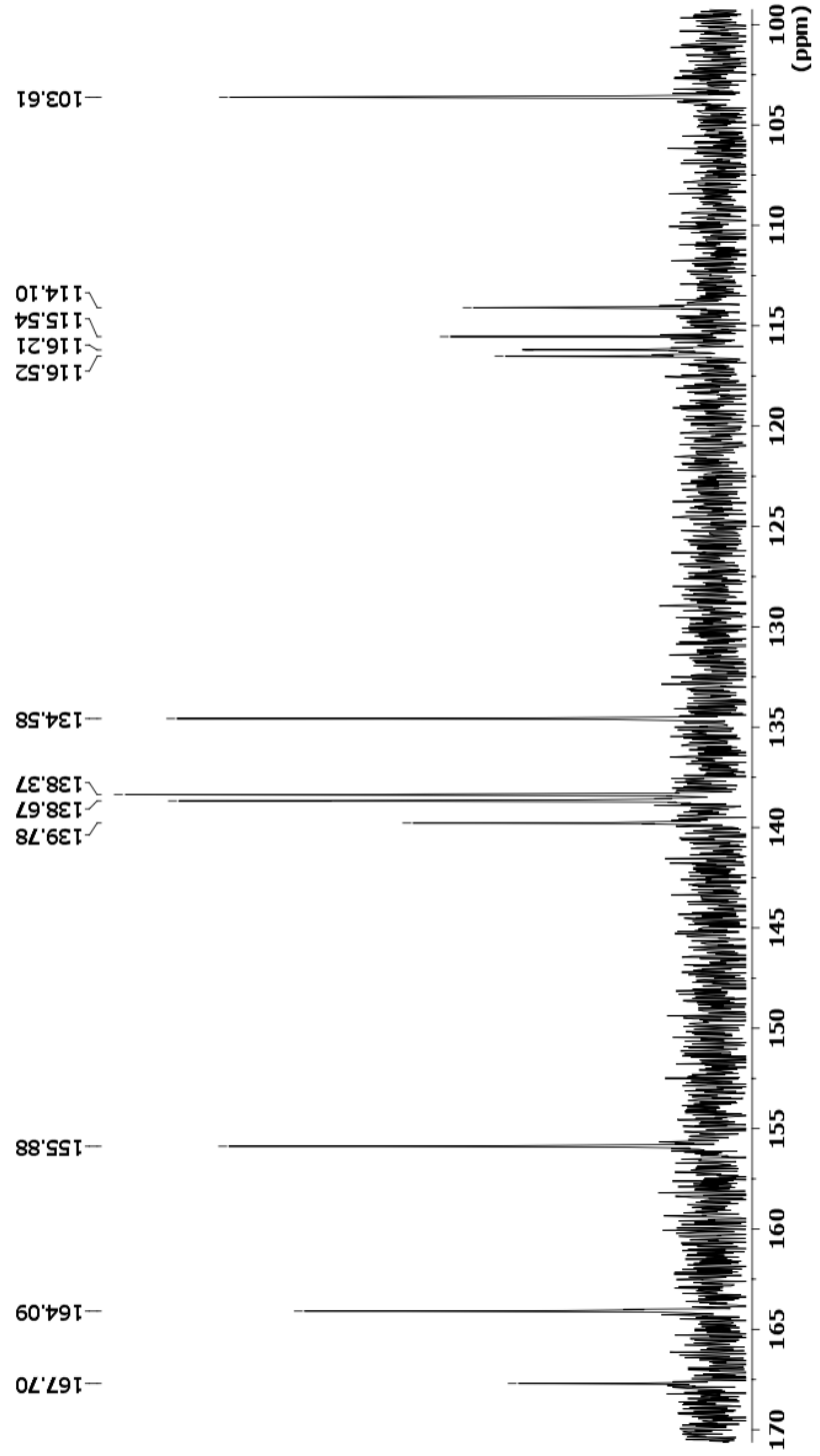
EK A.1. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**)'in FT-IR spektrumu.



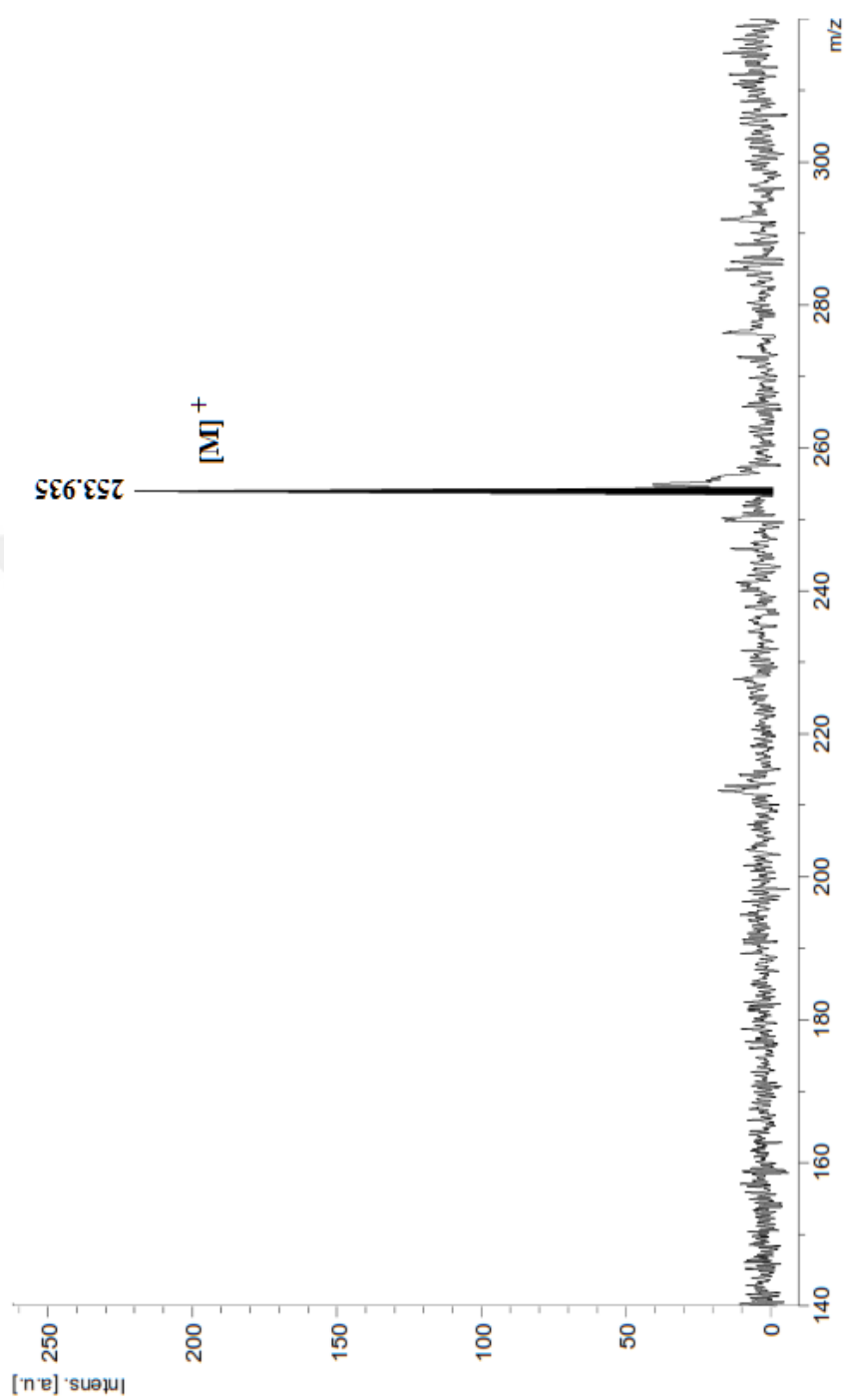
EK A.2. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**)’in DMSO çözücüsünde alınan ^1H -NMR spektrumu.



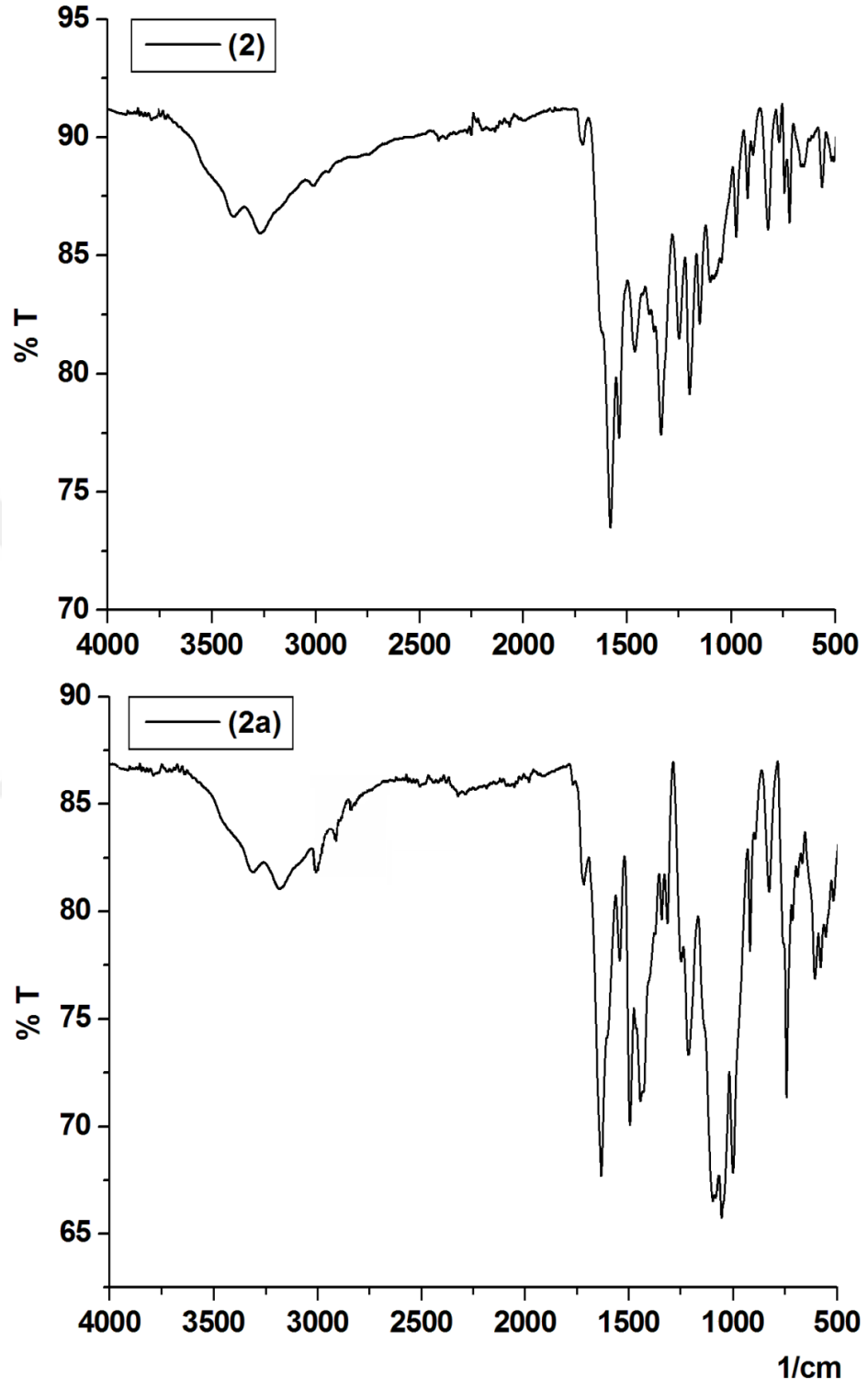
EK A.3. 4-(4-aminopirimidin-2-iltiyo) ftalonitril (**1**)'in DMSO çözücüsünde alınan ^{13}C -NMR spektrumu.



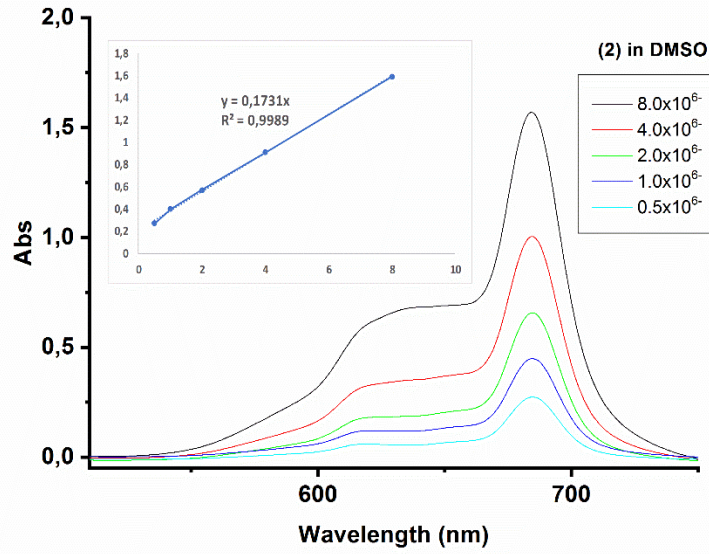
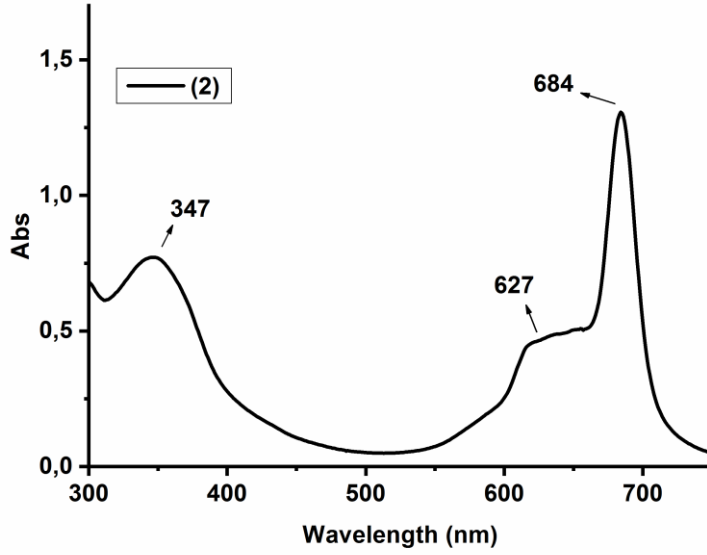
EK A.4. 4-(4-aminopirimidin-2-itiyo) ftalonitril (**1**)'in MALDI-MS spektrumu.



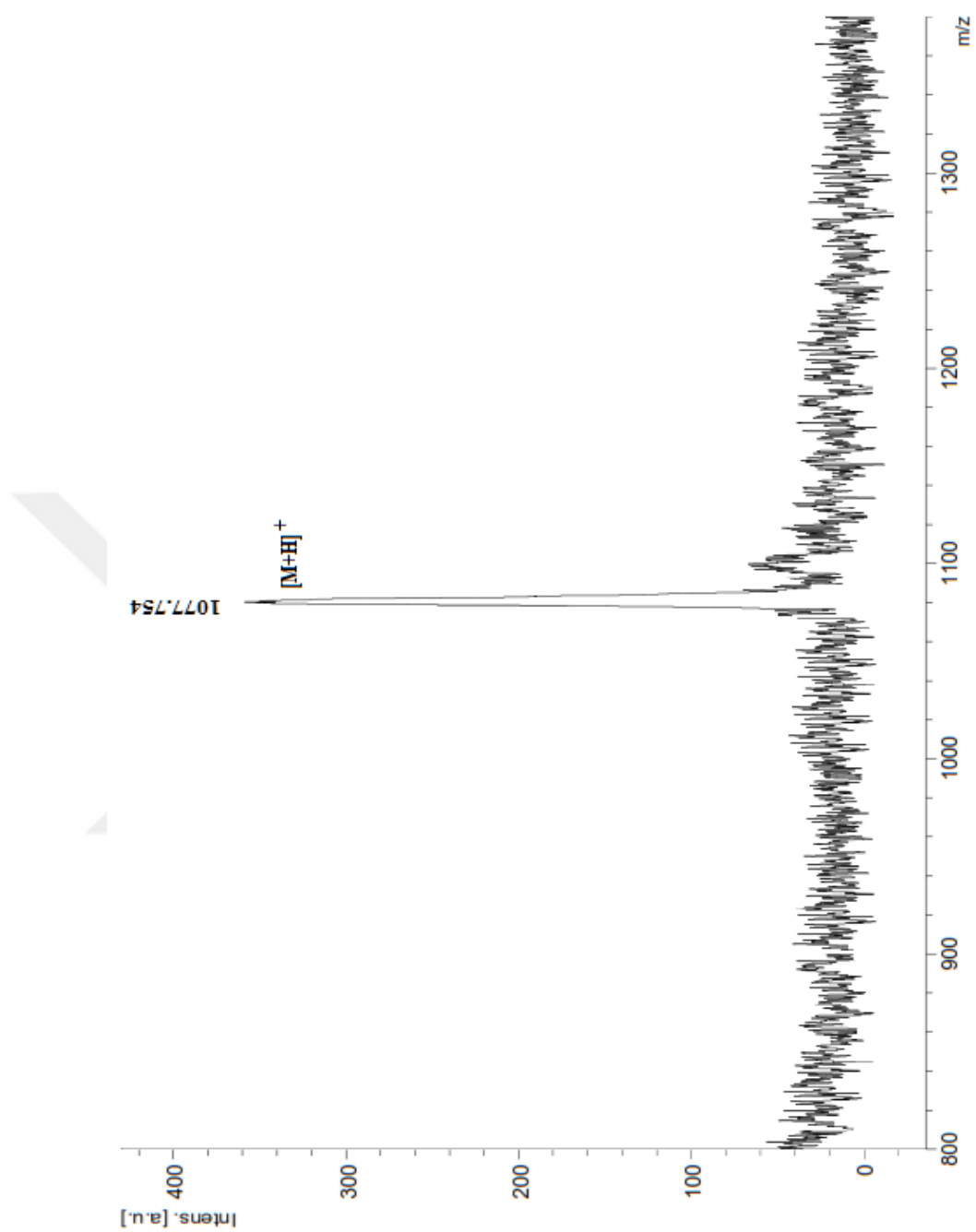
EK A.5. Ftalosiyanın (2) ve (2a) 'nin FT-IR spektrumları.



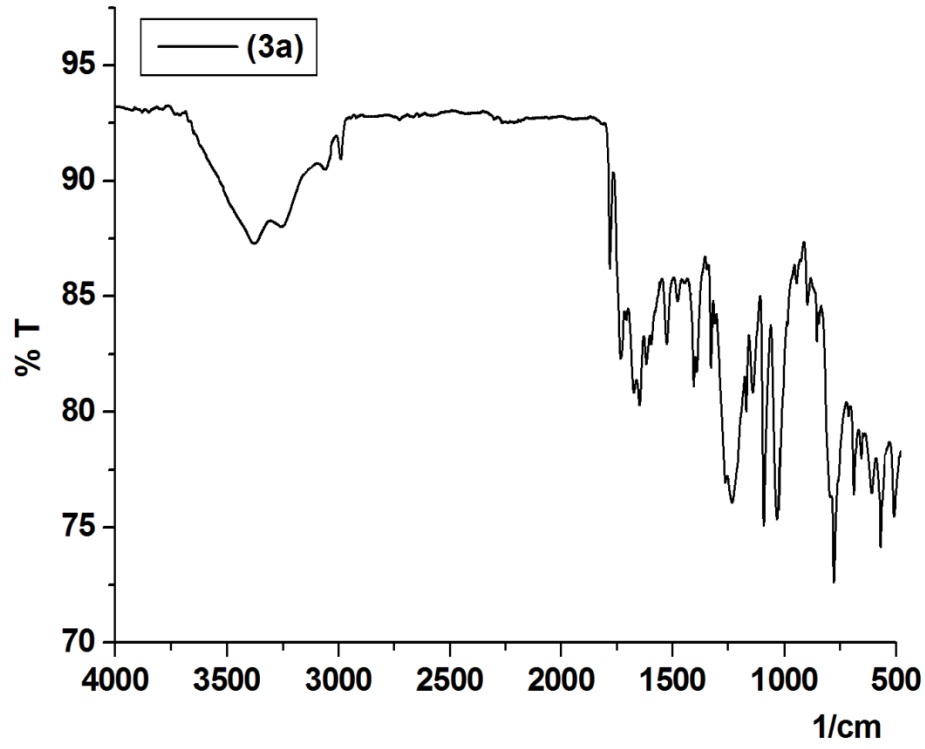
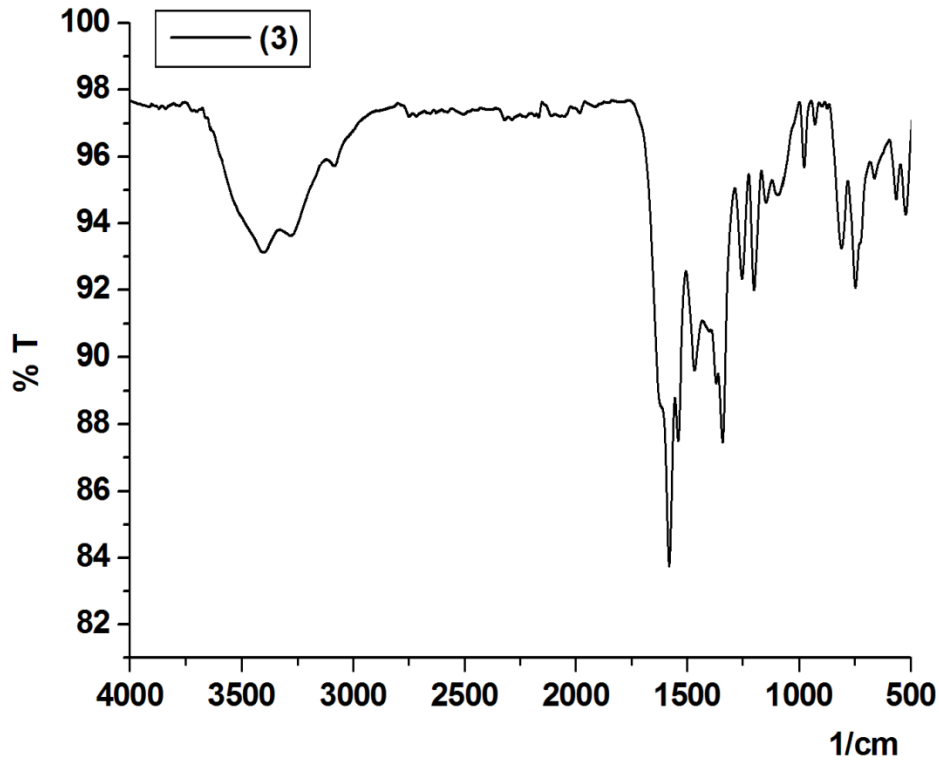
EK A.6. a) Ftalosiyenin (2)'nin DMSO içinde alınan UV-Vis spektrumu ($\sim 4.0 \times 10^{-6}$ M), b) Ftalosiyenin (2)'nin farklı konsantrasyonlarda DMSO'da alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları.



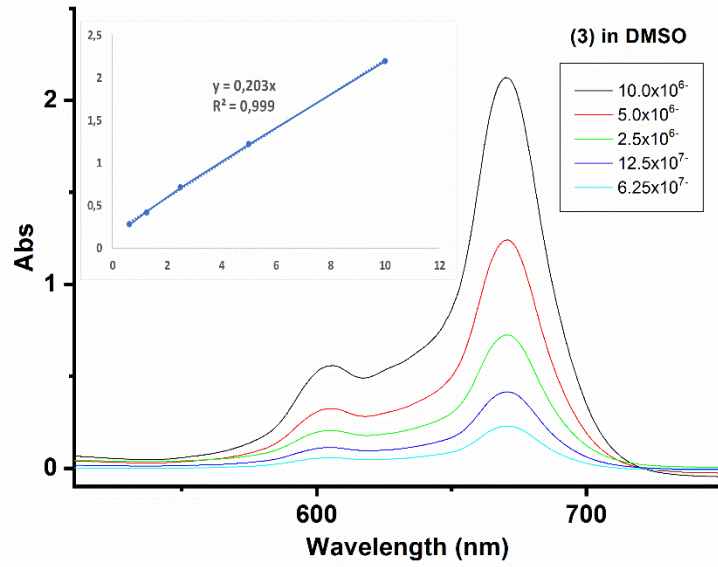
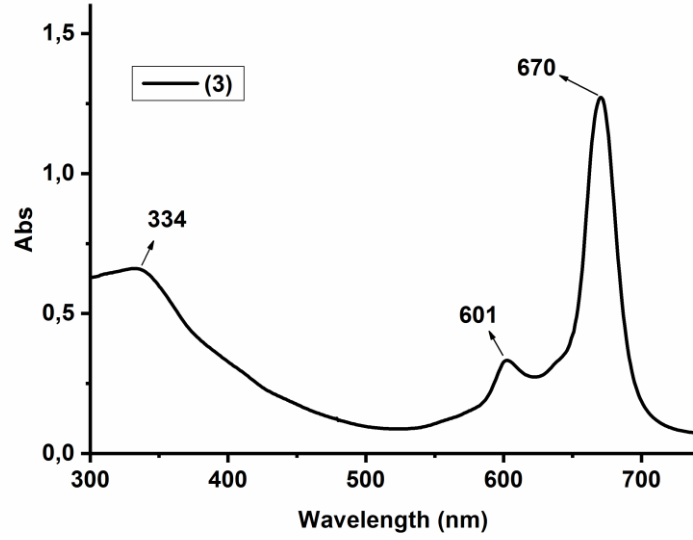
EK A.7. Ftalosiyenin (2)'nin MALDI-TOF MS spektrumu.



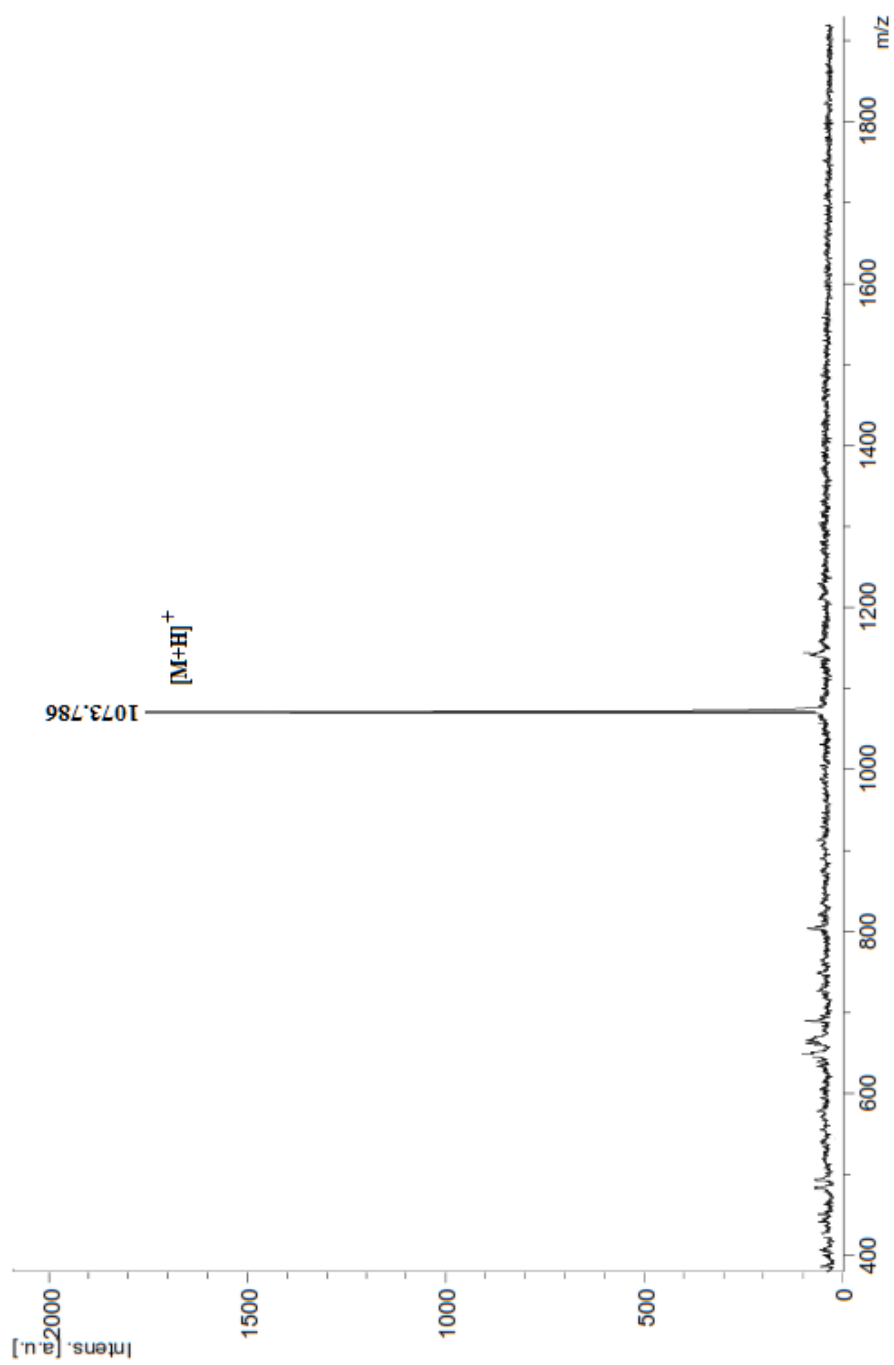
EK A.8. Ftalosiyenin (3) ve (3a)'nin FT-IR spektrumları.



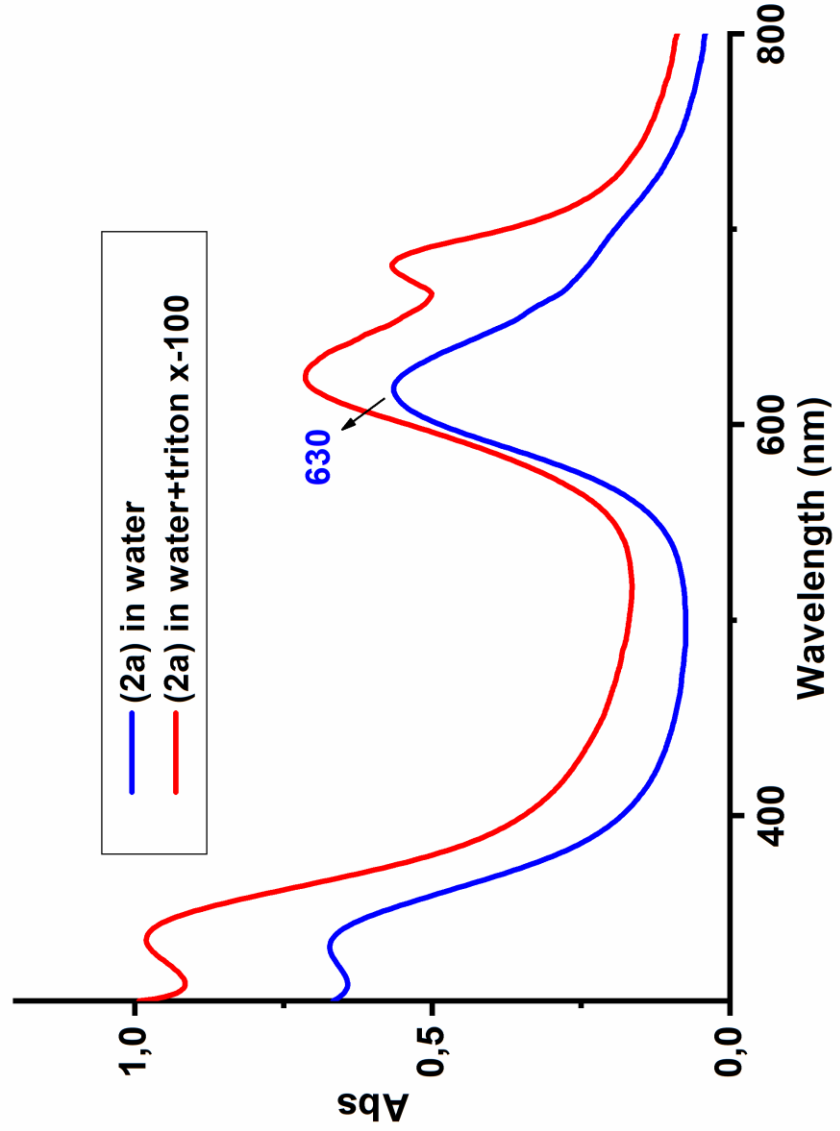
EK A.9. A) Ftalosiyanin (3)'nin DMSO içinde alınan UV-Vis spektrumu ($\sim 4.0 \times 10^{-6}$ M), b) Ftalosiyanin (3)'nin farklı konsantrasyonlarda DMSO'da alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları.



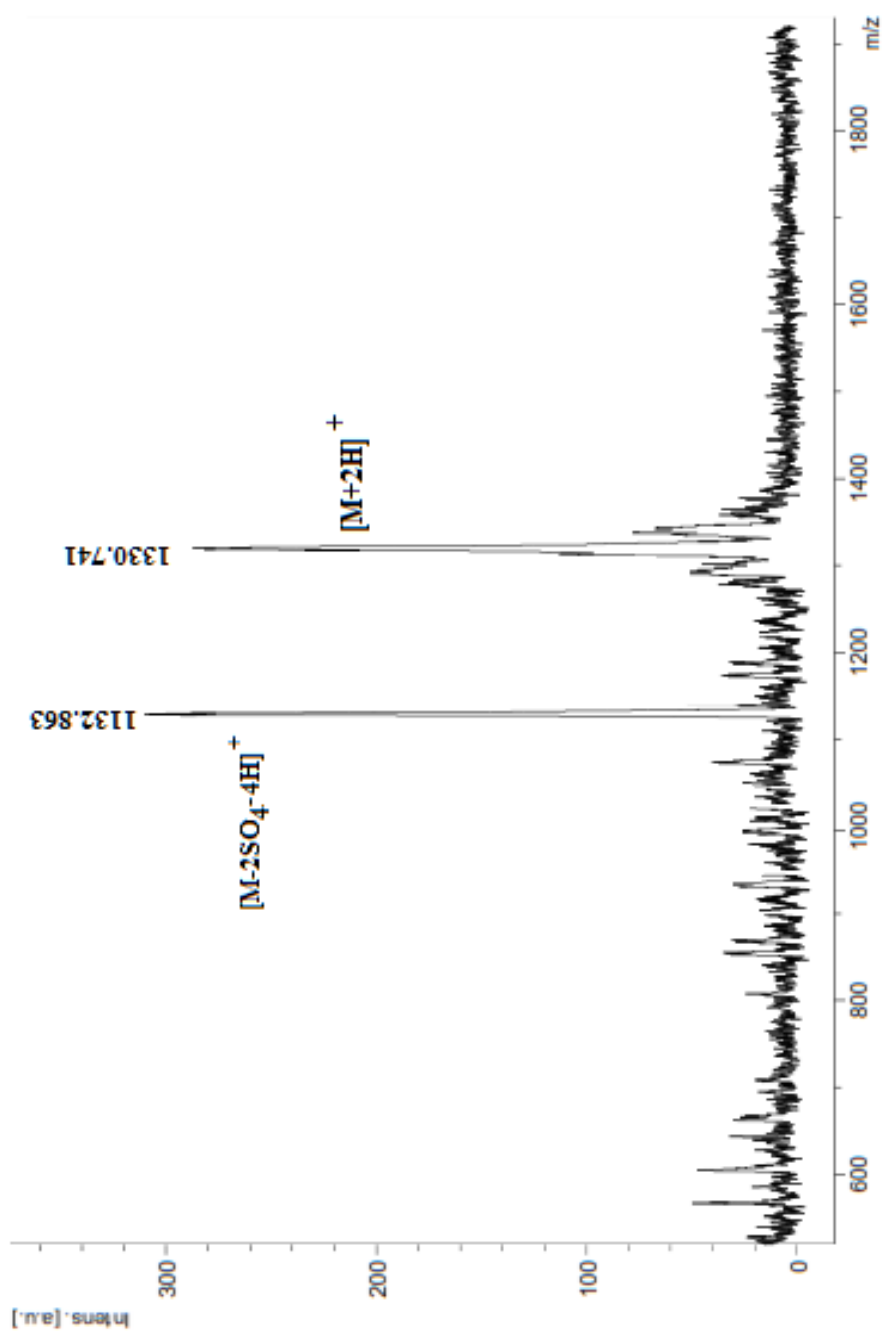
EK A.10. Ftalosiyenin (3)'ün MALDI-TOF MS spektrumu.



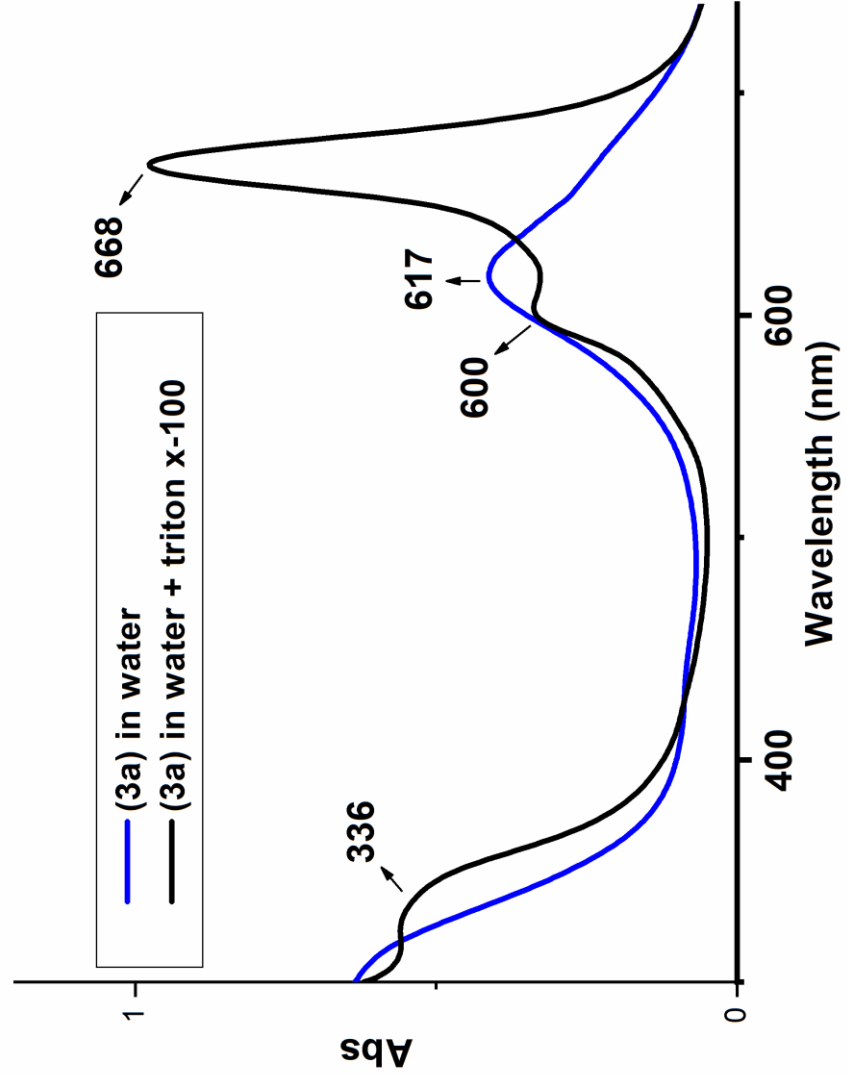
EK A.11. Kuaternize ftalosiyenin (**2a**)'nın su çözücüsü içinde alınan ($\sim 4.0 \times 10^{-6}$ M) ve triton x-100 ilavesi sonrası gözlenen UV-Vis absorpsiyon değışiklikleri.



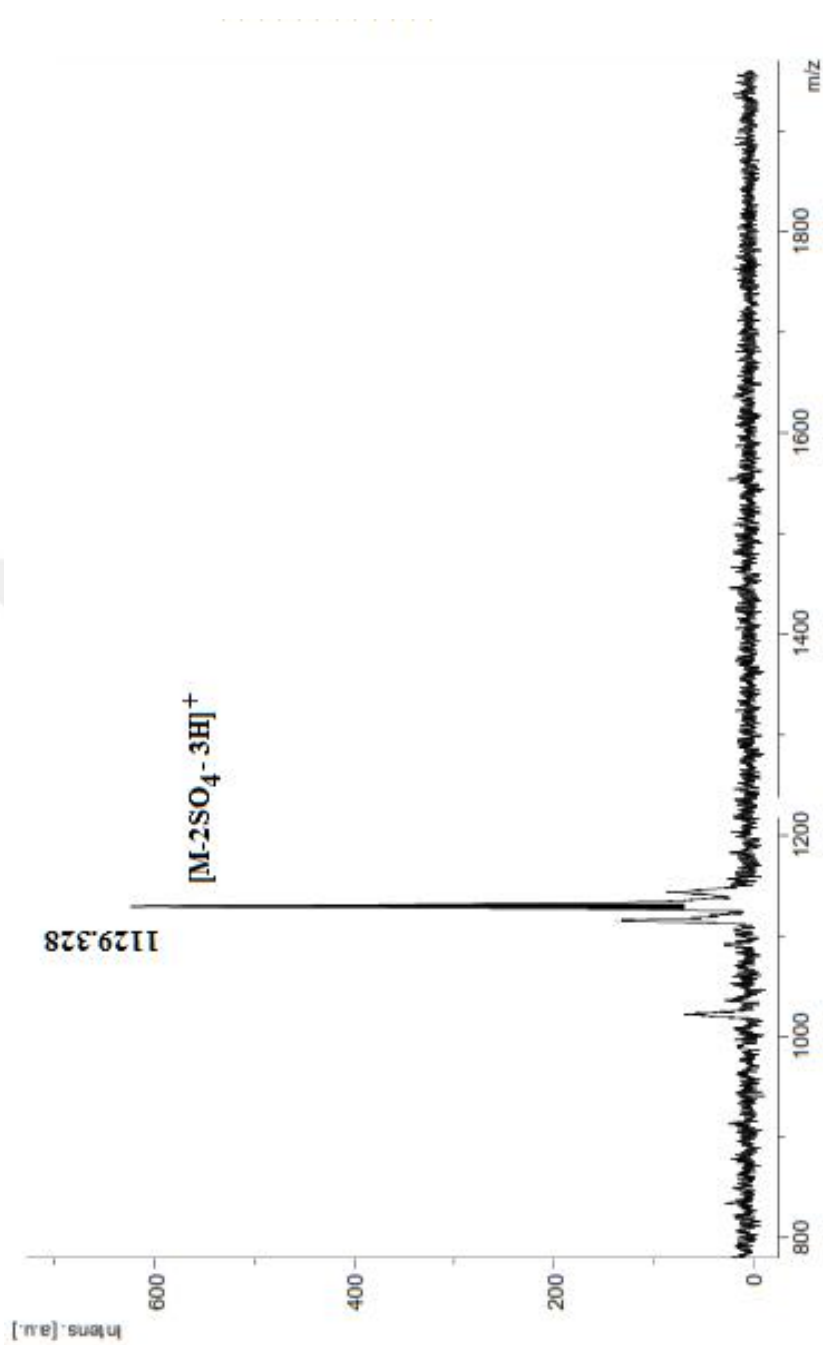
EK A.12. Kuaternize ftalosiyenin (**2a**)'nın MALDI-TOF MS spektrumu.



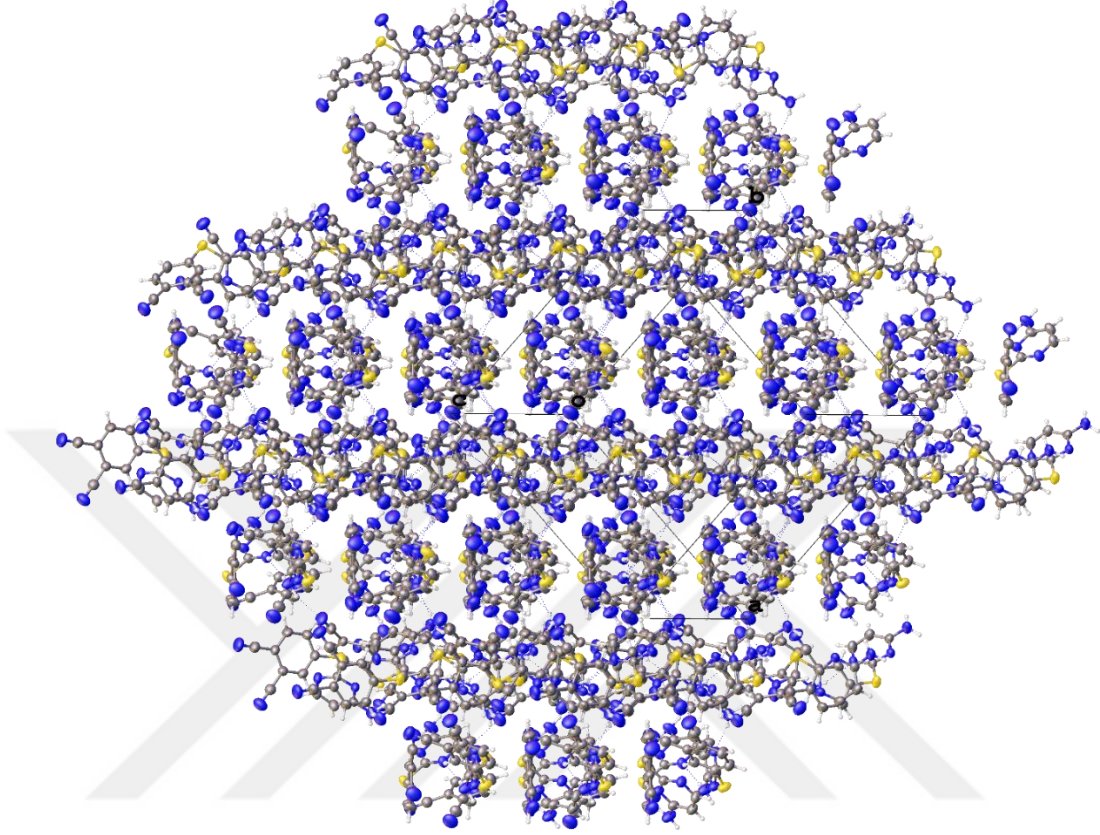
EK A.13. Kuaternize ftalosiyenin (**3a**)'nın su çözücüsü içinde alınan ($\sim 4.0 \times 10^{-6}$ M) ve triton x-100 ilavesi sonrası gözlenen UV-Vis absorpsiyon değışiklikleri.



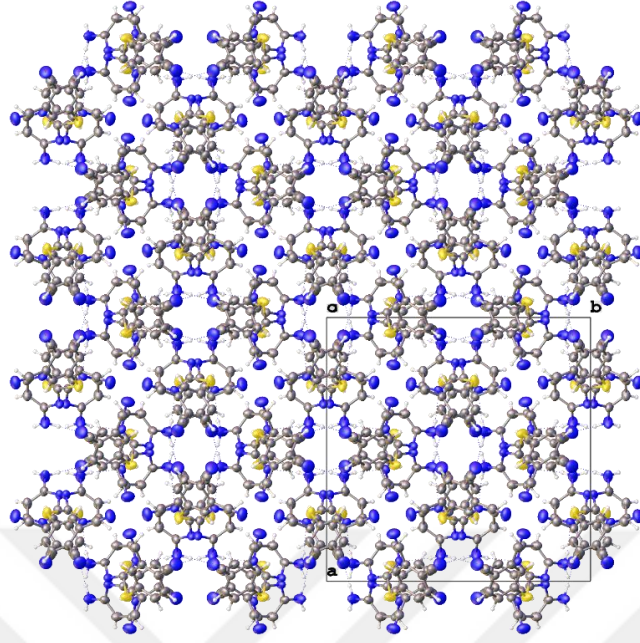
EK A.14. Kuaternize ftalosiyenin (**3a**) MALDI-TOF MS spektrumu.



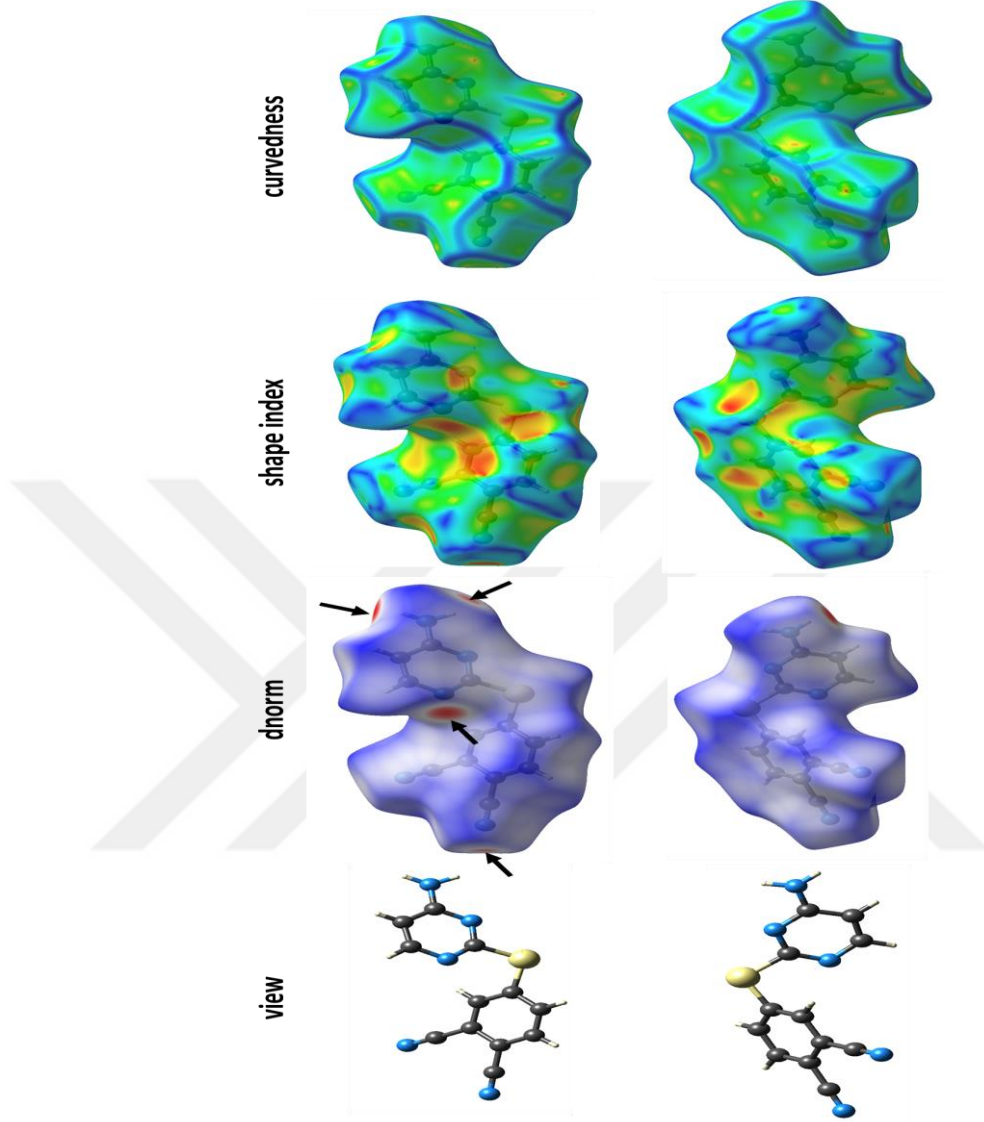
EK A.15. Bileşğin birim hücresi için kaydırma görünümü (1). Mavi noktalar, listelenen moleküller arası etkileşimleri gösterir.



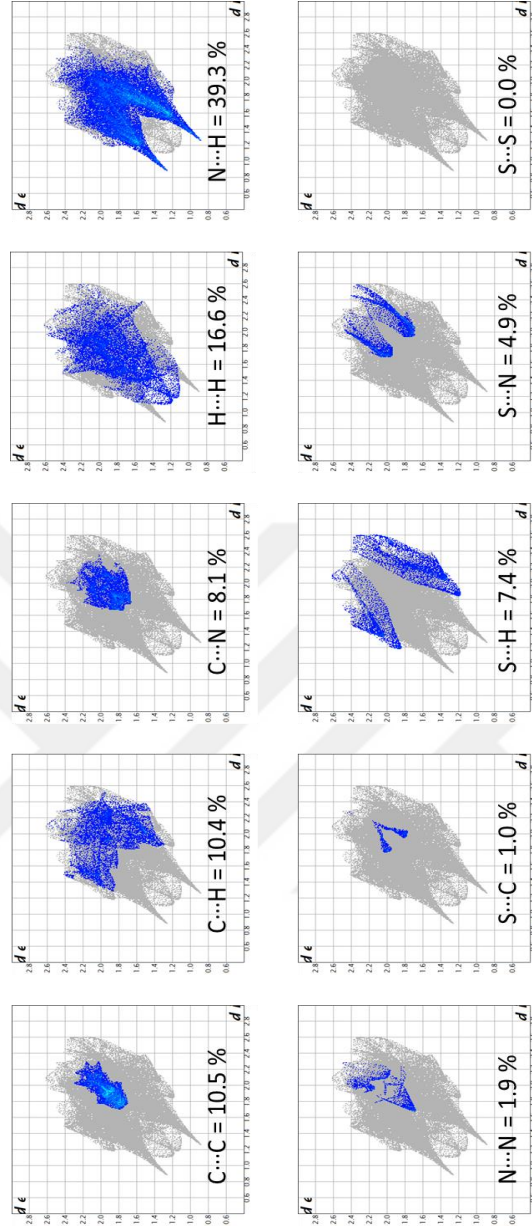
EK A.16. 001 düzleminde bir birim hücre görünümü.



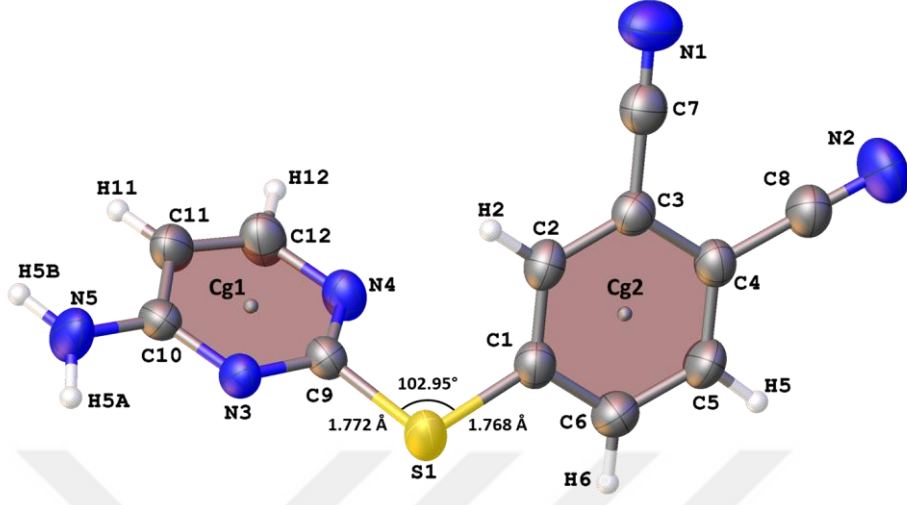
EK A.17. Hirshfeld, moleküller arası etkileşimleri (dnorm), Cg $\cdots$ Cg etkileşimlerini (şekil indeksi) ve nispeten düz yüzeyleri (eğrilik) gösteren 3 boyutlu yüzeyler.



EK A.18. Asimetrik birim için 2D parmak izi grafiğinin bir görünümü. Burada N ...
H teması, Hirshfeld yüzeylerine en büyük katkıdır.



EK A.19. Atom etiketleri ile asimetrik birimin atomik dizilimi. Burada, Cg1 ve Cg2, altı üyeli halkaların ağırlık merkezlerini göstermektedir.





ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Bilge YAZAR

ÖĞRENİM DURUMU:

- Lisans** : 2019, Sakarya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- Yükseklisans** : 2024, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2024-devam ediyor Sakarya Üniversitesi / Araştırma Görevlisi.
- 2023-2024 Saruhan Kimya San. Ve Tic. A.Ş. / Kalite Kontrol Uzmanı.
- 2023-2023 Rompharm İlaç San. Ve Tic. A.Ş. /Kalite Kontrol Uzman Yardımcısı.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Armağan Günsel, Bilge Yazar, Parham Taslimi, Yavuz Erden, Tuğba Taskin-Tok, Hasan Pişkin, Ahmet T. Bilgiçli, M. Nilüfer Yarasir & İlhami Gülçin, Novel tetrakis-phthalocyanines bearing pyrimidine derivative: crystal XRD analysis, enzyme inhibition, molecular docking, and anticancer effects, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, DOI: 10.1080/07391102.2021.2004923