Fotodinamik Terapiye Yönelik Yeni Kimyasal Reaktiflerin Tasarım, Sentez ve Uygulaması

Proje No: 106T124

Prof.Dr. Engin U. AKKAYA

TEMMUZ 2008
ANKARA

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje No: 106T124
Proje Başlığı: Fotodinamik Terapiye Yönelik Yeni Kimyasal Reaktiflerin Tasarım, Sentez ve Uygulaması
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Yürütücü: Prof. Dr. Engin U. Akkaya
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: ODTÜ ve Bilkent Üniversitesi
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: TÜBİTAK
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01/07/2006-01/07/2008
Öz (en çok 70 kelime) **Bu çalışmada, boradiazaindasen kromoforlarının uygun türevlendirilmesi ile etkin fotouyarıcılara dönüştürülebileceğini göstermiş bulunuyoruz. Asidik karakterdeki metil gruplarının aldehitlerle Knoevenagel tipi bir reaksiyonu, 600 nm'nin üzerinde absorpsiyonu olan boyarmaddeler oluşturmaktadır. Sistemler arası geçişi hızlandıran ağır atomların kromofor sistemine yerleştirilmesi ile singlet oksijen verimi artırılmaktadır. Daha sonra bu fotouyarıcılar kanser hücre hatlarında denenmiş ve çok düşük konsantrasyonlarda fotouyarımlı sitotoksisite gösterdikleri anlaşılmıştır.**
Anahtar Kelimeler: Fotodinamik terapi, organik sentez, floroforlar, BODIPY, boyarmadde
Projeden Yapılan Yayınlar: Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy, Atilgan, S.; Dost, Z.; Dogan, A. L.; Guc, D.; Akkaya, E. U. *Chemical Commun.* **2006**, 4398-4400. (RSC tarafından HOT PAPER olarak seçilip, web sitesinde duyurulmuştur)

ÖNSÖZ

TÜBİTAK tarafından desteklenen bu projede, fotodinamik kanser tedavisi modalitesine yönelik yeni fotouyarıcılar sentezlenmiştir. Elde edilen etken maddelerin singlet oksijen oluşturduğu, tuzak molekül kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, fotouyarıcılar, kırmızı LED kaynağı kullanılarak uyarılmıştır. In vitro biyolojik etkinlik, K562 lösemi hücre hattı kullanılarak incelenmiş ve nanomolar konsantrasyonlarda sitotoksisite gösterilmiştir. Proje, daha sonraki aşamaların ne olabileceği konusunu da netleştirebilecek bir şekilde tamamlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

Kapak 1
Proje özet bilgi formu 2
Önsöz 3
İçindekiler 4
Şekiller 5
Özet 6
Abstract 7
I. Giriş 8
II. Gereç ve yöntem 9
III. Bulgular 10
III-1. Fotodinamik Terapiye Yönelik Kimyasal Reaktiflerin Sentez Prosedürleri 14
IV. Tartışma 32
V. Sonuç 32
VI. Kaynaklar 34
VII. Ekler 36

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sentezleri üzerinde çalışılan hedef moleküllerin yapısı 11
Şekil 2. Etanolde sensitizerlerin (1-3) normalize edilmiş absorbans ve emisyon spektrumları 12
Şekil 3. 1,3-difenilisobennzofuranın (50 μM) 1, 2 ve 3 sensitizerlerle isopropanol içindeki degradasyonu 12
Şekil 4. Standart MTT assayi ile belirlenen canlılık oranları. 13
Şekil 5. Acridine orange (AO) ve propidium iodide (PI) ile boyanmış K562 hücreleri. 13
Şekil 6. Dimerik BODIPY PDT sensitizerleri için sentez şeması 22
Şekil 7. Tuzak molekülü DPBF'nin kırmızı LED ışığı altında (660 nm) 411nm'deki absorbans değişikliği 31
Şekil 8. 1,3-difenilizobenzofuran ve dimerik bodipy molekülünün 660nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler..... 31
Şekil 9. Singlet oksijen tuzağının absorbansındaki değişimine neden olan reaksiyon..... 32

ÖZET

Fotodinamik terapi (FDT) kötü huylu tümörlerin ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonun tedavisinde kullanılan noninvazif bir yöntemdir ve birden fazla ilaca direnç gösteren (multi-drug resistant) tümörlerin tedavisinde özellikle ümit vericidir. FDT stratejisi, tümör dokularında fotouyarıcıların tercihli lokalizasyonuna dayanan sistemik bir yöntemdir. Daha sonra bu 'sensitizer' kırmızı ışık ile uyarılır. Singlet oksijeni ($^1O_2$) de içeren reaktif oksijen türleri oluşur ve tümör hücrelerini öldürülür. FDT'nin günümüzdeki klinik uygulamaları, birkaç porfirin türevi ile sınırlıdır. Fakat bu moleküller, FDT' de kullanılmak için ideal ilaç olarak değildir. Porfirinlerin limitasyonları arasında en önemlisi, vücudun 'tedavi aralığı' olarak bilinen bölgesindeki (650-800 nm tipik memeli dokularındaki düşük absorpsiyon bölgesidir) ekstinksiyon katsayılarının düşük olmasıdır. Bundan dolayı, FDT'de kullanılma üzere yeni ve daha etkili 'sensitizer' ler geliştirmek için yoğun bir aktivite vardır.

Bu çalışmada, laboratuvarımızda kimyasal özellikleri irdelenen BODIPY sınıfı kromoforların fotodinamik terapi reaktiflerine dönüştürmenin yolları aranmıştır. Uygun bir şekilde türevlendirilme sonucunda spektrumun kırmızı bölgesine kaydırılan absorbans piki ve triplet sistemine geçişini hızlandıran ağır atom sübstitüentleri ile BODIPY kromoforları başarılı fotodinamik terapi reaktifi niteliğine sahip olmuşlardır. Bu türevlerin, daha sonra da singlet oksijen oluşturma özelliği ve kanser hücre hatları üzerindeki etkileri incelenmiştir ve umut verici sonuçlar alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Fotodinamik terapi, organik sentez, floroforlar, BODIPY, boyarmadde

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a noninvasive method of treating malignant tumors and age-related macular degeneration, and is particularly promising in the treatment of multidrug-resistant (MDR) tumors. The PDT strategy is based on the preferential localization of certain photosensitizers in tumor tissues upon systemic administration. The sensitizer is then excited with red or near infrared (NIR) light, generating reactive oxygen species (ROS) including singlet oxygen ($^1O_2$) and thus irreversibly damaging tumor cells. Current practice of PDT is limited to a few functionalized porphyrins, however these compounds are not considered to be ideal drugs for use in PDT. Among the limitations, the most prominent is the low extinction coefficient of porphyrins in the body's therapeutic window (650–800 nm, low absorptivity region in typical mammalian tissues). Therefore, there is a significant impetus to develop novel and more efficient sensitizers for use in PDT.

In this study, we investigated strategies of transforming BODIPY class chromophores which are intensively studied in our laboratory, into novel photodynamic therapy reagents. By appropriate derivatization, absorbance peak can be shifted to the red end of the visible spectrum; and the substitution of heavy atoms facilitate intersystem crossing, thus we were able to obtain BODIPY chromophores which can be considered satisfactory photodynamic therapy agents. These derivatives were then studied in relation to singlet oxygen generation capacity and cytotoxicity on cancer cell lines, yielding promising results.

Keywords: Photodynamic therapy, organic synthesis, fluorophores, BODIPY, dyes

I. GİRİŞ

Projemizin amacı, boradiazainsasen fonksiyonlandırılmasında, laboratuvarımızda geliştirilen bir metodolojiyle, uzun dalga boyunda (>650 nm) kuvvetli absorpsiyonu olan yeni boyar maddeler geliştirmektir. Bu bileşikler fotodinamik sensitizer olarak tasarlanacağından, "sistemler-arası-geçişi" (intersystem crossing) hızlandıracak ağır atom taşıyan gruplar moleküle yerleştirilmiştir ve son olarak da suda çözünürlüğü artırmak için polar ya da yüklü fonksiyonel gruplar eklenmiştir.

Günümüzde, kanserin fotodinamik terapisinde, hala her türlü yeterlisizliğine rağmen porfirin türevleri kullanılmaktadır. Son yıllarda, alternatif fotodinamik terapi (PDT) reaktifi geliştirme çalışmaları hız kazanmış, bazıları FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak, bunların hiçbiri ideal bir fotodinamik terapi reaktifinde olması gereken bütün niteliklere sahip değildir. Bu niteliklere, iyi singlet oksijen verimi, 650 nm'nin ötesinde (yakın IR) kuvvetli absorpsiyon pikleri, suda çözünürlük, lipid çözünürlüğü, düşük karanlık toksisitesi örnek gösterilebilir. Biz bu çalışmamızda ilk kez boradiazaindasen kromoforu oldukça kestirme bir yöntemle uzun dalgaboyunda kuvvetli absorpsiyonu olan bir yeni bir kromofora dönüştürme hedeflenmiştir. Daha sonra pirol halkasının bromlanma, ya da iyotlanmasıyla ISC etkinliğini artırıp, son olarak da suda çözünürlük sağlanmıştır. Bu aşamadan sonra, önce kimyasal tuzak moleküller ile singlet oksijen verimini, daha sonra da çeşitli hücre hatlarını kullanarak, kanser hücreleri üzerindeki etkinliği çalışılmıştır.

Fotodinamik terapi (FDT) kötü huylu tümörlerin ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonun tedavisinde kullanılan noninvazif bir yöntemdir ve birden fazla ilaca direnç gösteren (multi-drug resistant) tümörlerin tedavisinde özellikle ümit vericidir. FDT stratejisi, tümör dokularında fotouyarıcıların tercihli lokalizasyonuna dayanan sistemik bir yöntemdir. Daha sonra bu 'sensitizer' kırmızı ışık ile ujyarılır. Singlet oksijeni ($^1O_2$) de içeren reaktif oksijen türleri oluşur ve tümör hücrelerini öldürülür. FDT'nin günümüzdeki klinik uygulamaları, birkaç porfirin türevi ile sınırlıdır. Fakat bu moleküller, FDT'de kullanılmak için ideal fotouyarıcı olmaktan uzaktır. Porfirinlerin limitasyonları arasında en önemlisi, vücudun 'tedavi aralığı'

olarak bilinen bölgesindeki (650- 800 nm tipik memeli dokularındaki düşük absorpsiyon bölgesidir) ekstinksiyon katsayılarının düşük olmasıdır. Bundan dolayı, FDT'de kullanılma üzere yeni ve daha etkili 'sensitizer' ler geliştirmek için yoğun bir çalışma vardır. Yapısal değişiklikler içeren porfirinler bir alternatiftir. Porfirin olmayan 'fotosensitizer'ler arasında; teksafirinler, ftalosiyaninler, skuarenler, kalkojenopirilyum boyar maddeleri, azaboradiazaindasenler ve perilendiimidler bulunmaktadır. Hatta sensitizer olarak iyot-sübstitüe boradiazaindasen (BODIPY) türevi ile ilgili kısa bir süre önce bir çalışma yayınlanmıştır. Fakat bu maddenin tedavi aralığının dışında uyarılması gerekmektedir.

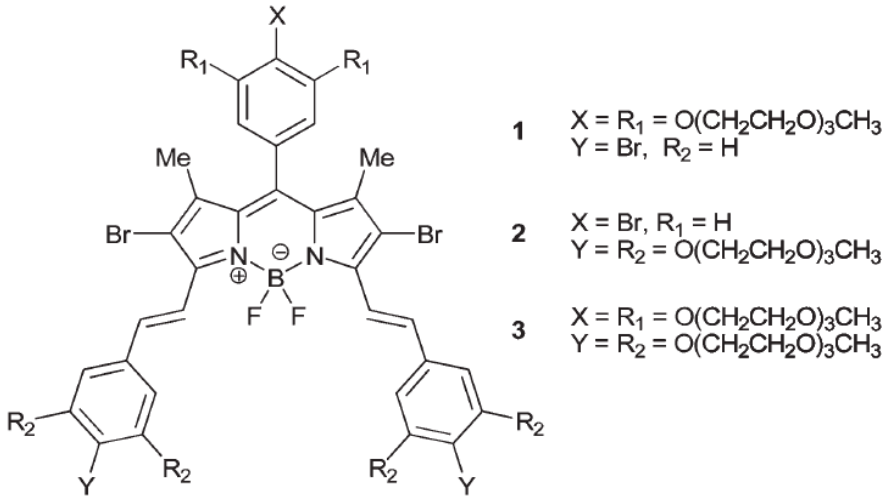
Başarılı bir fotosensitizer için önemli özellikleri arasında, uyarılabilirliğinin yanı sıra singlet oksijen üretme kapasitesi ve iyi çözünebilme en değerlileridir. Birçok sensitizer sistemlerinde, boyar maddelerin hidrofobik özelliğini aşabilmek için misel oluşturacak katkı maddeleri kullanılır. Ancak, bu gibi emulsifikasyon maddeleri *in vivo* koşullarda anafilaktik reaksiyonlara neden olmaktadırlar. Bu nedenle sensitizer özelliğindeki maddelerin, suda çözünür olması yine de çok önemlidir.

II. GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasal ve solventler Sigma-Aldrich GmbH'dan alınmış ve ayrıca bir saflaştırma işlemi uygulamadan kullanılmıştır. ^{1}H and ^{13}C NMR spektrumları DPX-400 kullanılarak ve $CDCl_3$ veya DMSO-d_6 içinde, TMS referans alınarak kaydedilmiştir. Absorpsiyon spektrometri işlemi Varian spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. Kolon kromotografisi için Merck Silica Gel 60 (parçacık boyutu: 0.040-0.063mm, 230-400 mesh ASTM) kullanılmıştır. Reaksiyonlar floresan kaplı alüminyum tabakalar kullanılarak ince tabak kromatografi metoduyla izlenmiştir. Spektroskopi deneyleri için kullanılan çözücüler spektrofotometrik kalitededir. Kütle speektrumları, Kütle Spektroskopi ve Proteomik Birimi, Ohio; ABD'de alınmıştır.

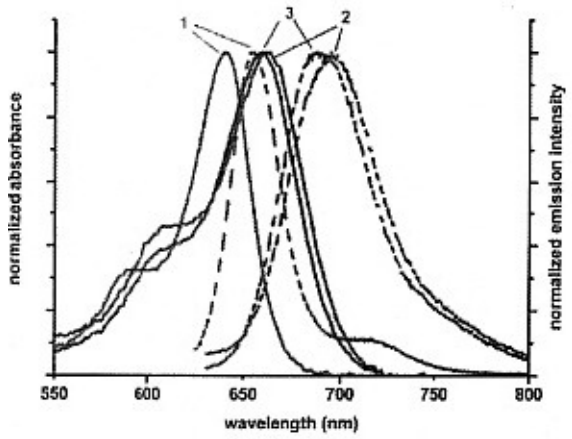
III. BULGULAR

Boradiazaindasenler (BODIPY boyar maddeleri yada diflorobordipirinler), ışık hasatı sistemleri ve moleküler algılayıcı alanlarında uygulamaları bulunan ve iyi bilinen florasan boyar maddelerdir. Geçmiş yıllarda, bunların çok yönlü kimyasını gösteren heyecan verici çalışmalar yayınlanmıştır. 3 ve 5 pozisyonlarında metil grubu bulunan boradiazaindasenler daha önce gösterildiği gibi molekül içi yük transferi (ICT, internal charge transfer) özelliği olan ve daha uzun dalga boyunda ışık absorplayabilen boyar maddeler (100 nm kırmızı bölgeye doğru kaymış) üretmek üzere aldehitlerle kondensasyon tepkimesine girerler. Bu boyalardaki arttırılmış konjugasyon, absorbans pikini 590-600 nm ye kaydırır. İkinci stiril grubunun etkisi ile absorbans spektrumunda kırmızı bölgeye doğru daha büyük bir kayma oluşturacaktır. Bu tür boradiazaindasenlerle ilgili tek bir örnek bulunmaktadır, ama bu örnek boradiazaindasen yapısının modifikasyonu ile değil, önce stiril pirollerin sentezlenmesi ve bunlardan daha sonra BODIPY kromoforlarına dönüştürülmesi ile mümkün olmuştur. Grubumuzda boradiazaindasen boyar maddelerinin direkt bir reaksiyonla distril boradiazaindasenlere dönüştürülmesi için bir bir yöntem geliştirdik. Bu boyar maddeler, 650-680 nm bölgelerinde kuvvetli absorbansa sahiptirler. Bu yeni boyar maddeleri potansiyel FDT maddelerine dönüştürmek amacıyla iki yapısal modifikasyon yapılmıştır. İlk olarak, sistemler arası geçişi kolaylaştırmak için (intersystem crossing, S_1-T_1) ağır atom etkisi ile kolaylaştırmak için boradiazaindasen üzerinde brom değişikliği yapıldı.İkinci olarak standart organik kimyasal kromatografik manipulasyonlar için zorunluluk olan organik çözünürlüğü tehlikeye atmadan, suda çözünürlüğü arttırmak için ana maddeye birkaç amfifilik trietilenglikol (TEG) fragmanları ekledik. Oligoetilenglikol grupları hücre geçirgenliğini olumlu yöde etkilediği bilinmektedir. Böylece Şekil-1' de gösterilen üç boyarmadde hedeflenmiştir. Sentezler bilinen 3,4,5-trihidroksibenzaldehit TEG türevi ile veya 2 numaralı bileşik için 4-bromobenzaldehitten ile başlamaktadır. Standart prosedürle elde edilen boradiazaindasen kromoforları NBS ve AIBN kullanılarak 2 ve 6 pozisyonlarından bromlanır. Daha sonraki

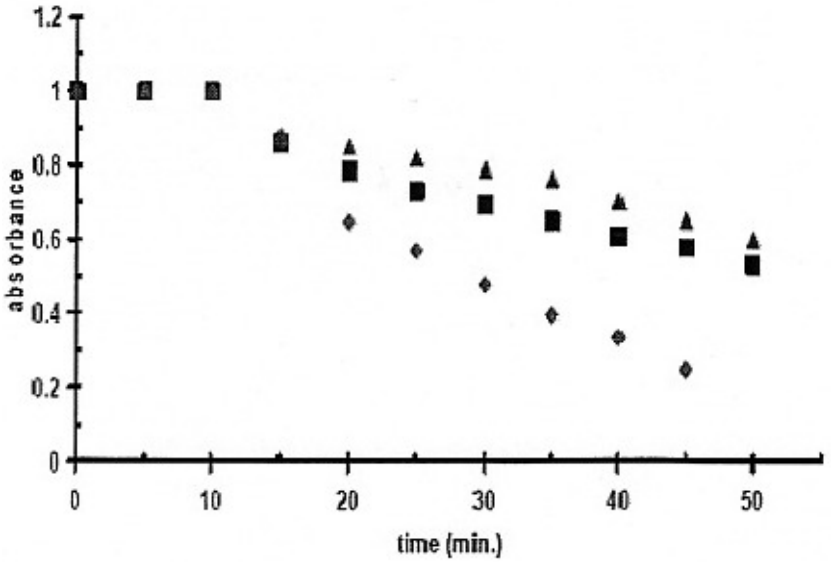


Şekil 1. Sentezleri üzerinde çalışılan hedef moleküllerin yapısı

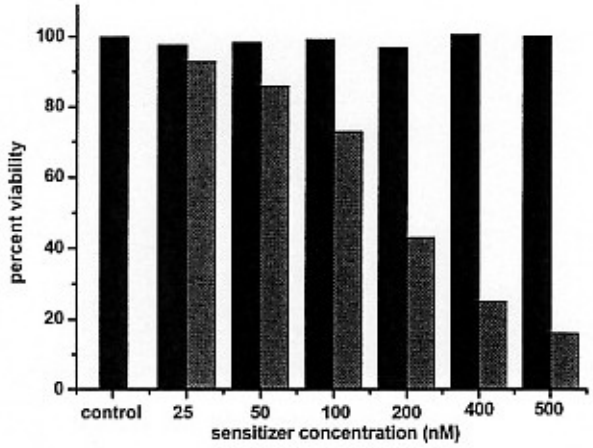
basamakta, bir çift kondensasyon sonucu fotouyarıcılar elde edilmiştir. Elde edilen kromoforların asborbans ve emisyon özellikleri çalışıldı (şekil 2). 4-bromofenil türevi (**1**) ile karşılaştırıldığında alkoksifenil türevlerinin (**2** ve **3**) absorbans ve emisyon spektrumalrında daha fazla kırmızıya kayma gözlemlendi. Absorpsiyon spektrumlarında agregasyon problemi incelendi. Milimolar konsantrasyon da bile tamponlu sulu çözeltiside **3** numaralı bileşik bir agregasyon belirtisi göstermedi. Singlet oksijen veriminin rölatif tayini, singlet oksijen tuzak molekülü olarak 1,3-difenilbenzofuran kullanıalrak yapıldı. Çok düşük konsantrasyon seviyesinde (9 nM) sensitizer (**1**-**3**) ve 625 nm de (suboptimal) düşük şiddette kırmızı LED uyarılmasıyla bile kaydadeğer verimler gözlemlendi.



Şekil 2. Etanolde sensitizerlerin (1-3) normalize edilmiş absorbans ve emisyon spektrumları



Şekil 3. 1,3-difenilisobennzofuranın (50 μM) 1, 2 ve 3 sensitizerlerle isopropanol içindeki degradasyonu.İlk 10 dakika için çözeltilerde karanlıkta tutulmuş ve 10. Dakikada 625 nm'de ışımaya tabii tutulması ile birlikte tuzak molekülün hzılı degradasyonu başlamıştır. Üçgen, bileşik 3 ;kare, bileşik 2 ; ve baklava,bileşik 1

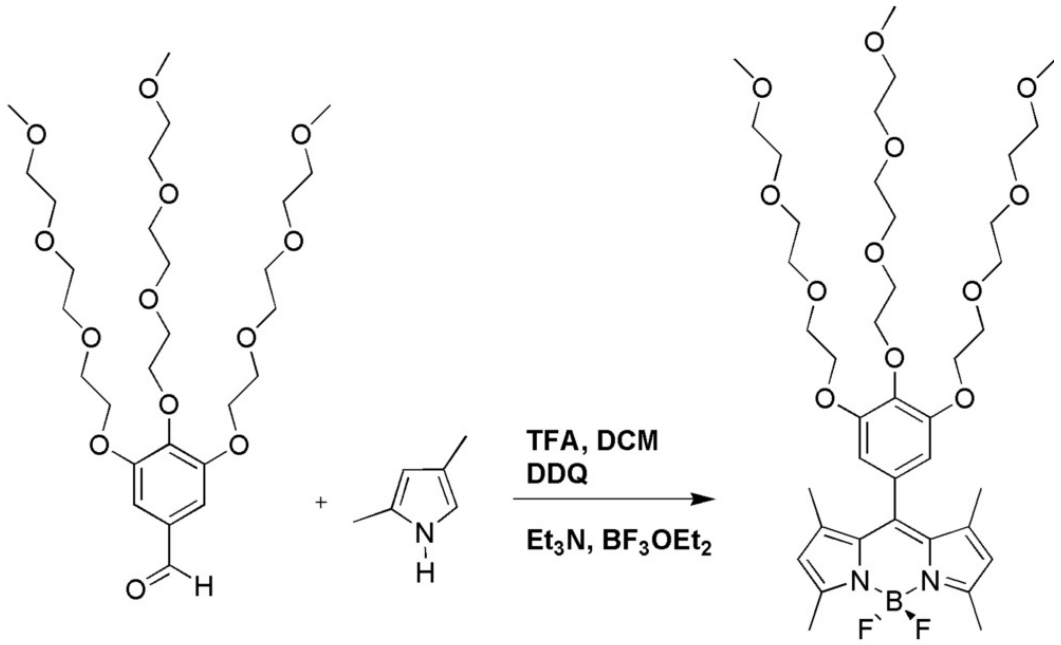


Şekil 4. Standart MTT assayi ile belirlenen canlılık oranları.'Control' 37°C karanlıkta bekletilen K562 datasıdır. Diğer siyah çubuklar farklı konsantrasyonalarda fotouyarıcı 3 kullanıldığında elde edilen canlılık oranlarıdır. Gri çubuklar ise , belirtilen konsantrasyonlarda (3) 4 saat kırmız LED ışığı altında daha sonra da 24 saat karanlıkta bekletilen hücrelerin canlılık oranlarıdır.

Şekil 5. Acridine orange (AO) ve propidium iodide (PI) ile boyanmış K562 hücreleri, hğcreler 'full medium' içinde 500nM uyarıcı 3 ile karanlıkta bekletilmiş (orta fotoğraf); 4 saat 625 nm kırmızı LED ışığına maruz bırakılmış ve daha sonra, 20 saat 37°C de inkübe edilmiştir.(sağdaki fotoğraf); ya da 24 saat karanlıkta bekletilmişlerdir.(soldaki fotoğraf). Canlı hücreler tercihen yeşil floroforlarla boyanırken ölü hücreler kırmızı floroforlarla boyanmışlardır.

III-1. Fotodinamik Terapiye Yönelik Kimyasal Reaktiflerin Sentez Prosedürleri

Aldrich'ten alınan bütün kimyasallar ve çözücüler ayrıca bir saflaştırma uygulamadan kullanılmıştır. ^{1}H and ^{13}C NMR spektrumları DPX-400 kullanılarak ve $CDCl_3$ veya DMSO-d_6 içinde, TMS referans alınarak kaydedilmiştir. Absorpsiyon spektrometri işlemi Varian spektrofotometre kullanıalrak yapılmıştır. Kolon kromotografisi için Merck Silica Gel 60 (parçacık boyutu: 0.040-0.063mm, 230-400 mesh ASTM) kullanılmıştır. Reaksiyonlar floresan kaplı alüminyum tabakalar kullanılarak ince kromatografi metoduyla izlenmiştir. Spektroskopi deneyleri için kullanılan çözücüler spektrofotometrik gradedir. Kütle Spektrometresi ve Proteomik Birimi, Ohio; ABD veya Hacettepe Üniversitesi Kütle Spektrometresi Birimi, Ankara, Türkiye'de alınmıştır.



4 **5** **6**

4,4-difloro-8-[3,4,5-tris(2-(2-(2-metoksietoksi)etoksi)]fenil-1,3,5,7-tetra metil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (6)

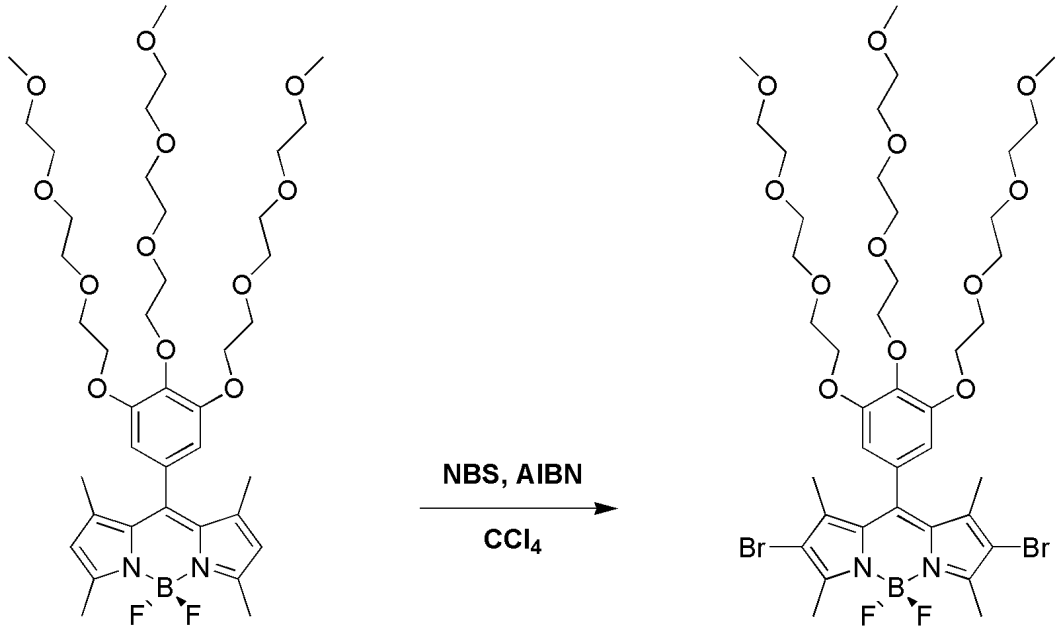
3,4,5-tris(2-(2-(2-metoksietoksi)etoksi)benzaldehit (**4**) (0.34mmol, 200mg) and 2,4-dimetilpirol (**5**) (0.68 mmol), CH_2Cl_2 (250ml) içinde çözüldü ve 100

mL lik balon içerisinde argon ile temizlendi. 1 damla TFA eklendikten sonra karışım oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı. TLC yoluyla ortamdaki aldehidin tamamen tükendiği gözlendikten sonra diklorometan içinde 166mg (0.68 mmol) DDQ (tetrakloro- 1,4-benzokinon) karışımı eklendi. 3 saat sonra Et_3N (3 ml) ve $BF_3.OEt_2$ (3 ml) eklendi. $BF_3.OEt_2$ eklendikten hemen sonra parlak yeşil bir floresans gözlendi. Saflaştırılmamış katı ürün 3 defa suyla yıkandı, ve Na_2SO_4 ile kurutulup düşük vakum altında uçuruldu. Daha sonra $CHCl_3/CH_3OH$ (99/1, v/v) sisteminde silika jel kolon kromotografisiyle saflaştırıldı. Yeşil parlak floresansa sahip turuncu kısım toplandı. Turuncu katı **(6)** (0.147 mmol, 120mg, 43%) alındı.

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.15 (t, J= 5.0 Hz, 2H), 4.06 (t, J= 5.0 Hz, 4H), 3.76 (t, J= 4.9 Hz, 4H), 3.42, 3.70 (m, 26H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s,6H), 2.48 (s,6H), 1.46 (s, 6H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.6, 153.7, 143.0, 141.2, 139.2, 131.3, 129.9, 121.1, 107.8, 72.7, 72.0, 71.9, 70.9, 70.7, 70.6, 70.5, 69.8, 69.3, 59.0, 14.5, 14.3.

M^+ -Na için hesaplanan **ESI-HRMS** değer= 833.4191, deneysel değer= 833.4171, Δ=2.4 ppm



6 **7**

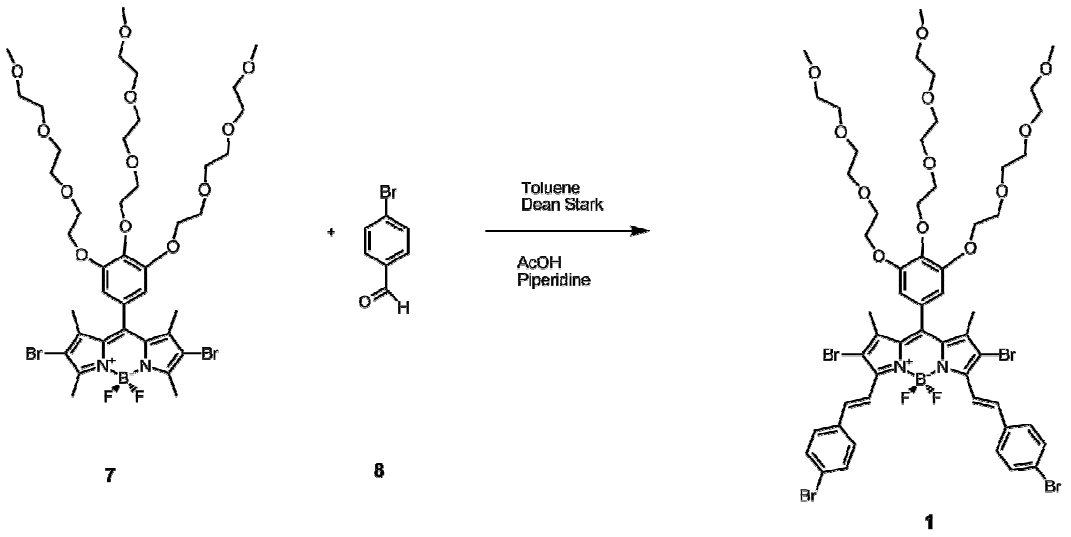
2,6-dibromo-4,4,-difloro-8-[3,4,5-tris(2-(2-(2-methoksietoksi)etoksi)etoksi)] -1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (7).

Boradiazaindasen boyarmadde **6** (0.123 mmol, 100mg), α,α'-Azoisobütironitril (AIBN) (0.0123 mmol, 2 mg) ve N-Bromosaksinamid (NBS) (0.246 mmol, 43.78 mg) CCl_4 (20 ml) içinde ısıtıldı. 30 dakika sonra, hammade vakum altında konsantre edilip kloroform kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kırmızı renkli kısım toplandı ve çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırılarak **7** numaralı bileşik elde edildi. (0.0984 mmol, 95.28 mg, %81)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.3 (s, 2H), 4.0 (t,J= 4.9Hz, 2H), 3.9 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.5(m, 30H), 3.14 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 1.28 (s, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz) δ 154, 141.6, 140, 139, 130, 129, 111, 107, 72.8, 72, 71.9, 71, 70.8, 70.7,70.4, 69.7, 69, 61.7, 59, 58.7, 14, 13.6

ESI-HRMS hesaplanan M^+ Na 991.2385, bulunan 991.2379, Δ=0.6 ppm



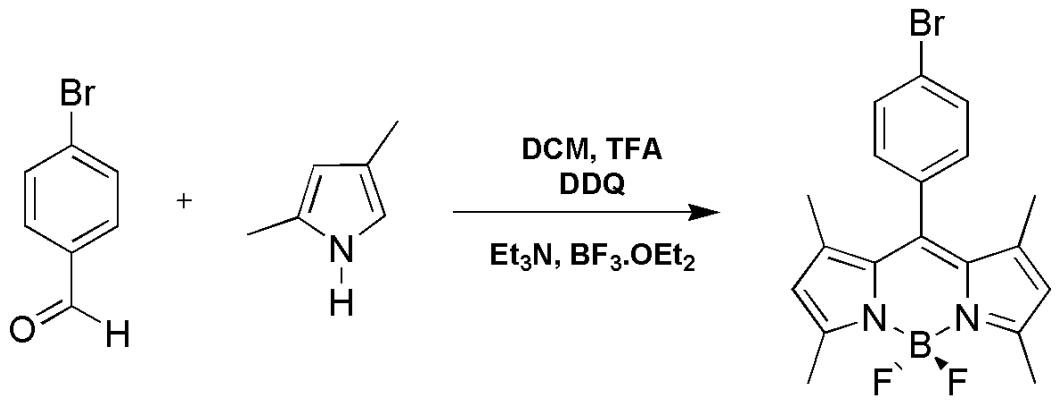
Boraazaindasen boyarmadde 1

Bileşik **7** (0.103 mmol,100 mg) ve bileşik **8** (4-bromobenzaldehit), 20 ml toluen,1.5 ml asetik asit ve 2 ml piperidinden oluşan karışımla birleştirilerek ısıtıldı. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan su ortramdan Dean-Stark düzeneğiyle uzaklaştırıldı. Geriye kalan çözücü düşük basınç altında uçuruldu ve ürün $CHCl_3$/Hexane (75/25,v/v) kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Daha sonra yeşil renkli kısım toplandı ve çözücüsü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı; bu sayede **1** numaralı bileşik elde edildi (0.021 mmol, 27.0mg, %20).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-7.95 (d, J=16 Hz, 2H), 7.57-7.66 (d, J=16Hz, 2H), 7.44 (q, J=8Hz, 8H), 6.49 (s, 2Hz), 4.20 (t, J=4.9Hz, 2H), 4.08 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.82- 3.41(m,30H), 33.32 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 154.1, 148.3, 141.6, 139.8, 139.7, 138.0, 135.7, 132.3, 129.3, 129.1, 123.5, 118.7, 110.6, 107.9, 72.8, 72.0, 71.9, 70.9, 70.7, 70.6, 70.5, 69.8, 69.4, 69.2, 59.0, 13.8

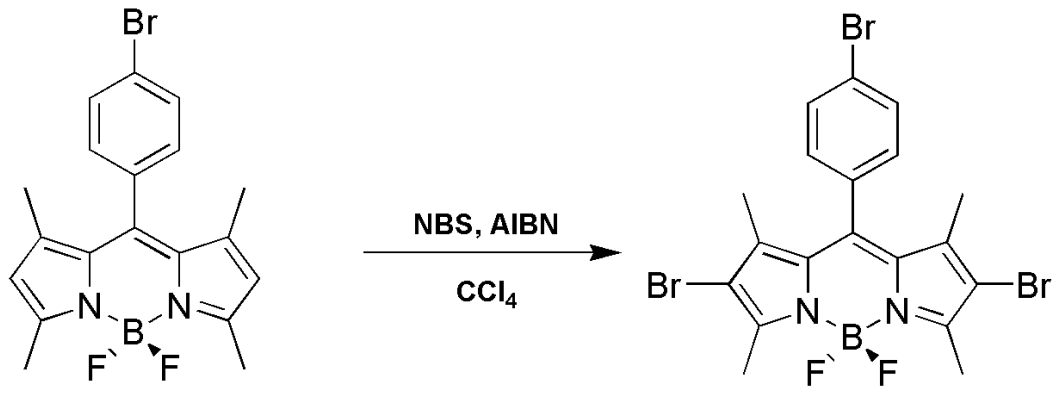
MALDI-MS, M^+ 1302.1 (hesaplanan 1302.1);$(M-F)^+$ 1283.1(hesaplanan 1283.1)



8 **5** **9**

4,4-difloro-8-(4-bromofenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen

Bileşik **9** literatürde tanımlanmıştır. 4-Bromobenzaldehit (**8**) (1.08 mmol, 200mg) ve 2,4-dimetilpirol (**5**) (2.16 mmol, 205.0 mg) 100 ml beherde argon ortamında 250 mL diklorometan (CH_2Cl_2) içinde çözüldü. Daha sonra 1 damla TFA eklendi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. TLC sonucu aldehit bittiğinde, 20 mL diklorometan (CH_2Cl_2) içinde DDQ karışımı eklendi. 3 saat sonra karışıma, Et_3N (3 mL) ve $BF_3.OEt_2$ (3 mL) ilave edildi. $BF_3.OEt_2$ eklenmesinden hemen sonra açık yeşil floresans gözlendi. Elde edilen madde 3 kez su ile yıkandı ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. Daha sonra madde koloroform ($CHCl_3$) kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Turuncu kısım toplandı. (0.46 mmol, 187 mg, 45%).



9 **10**

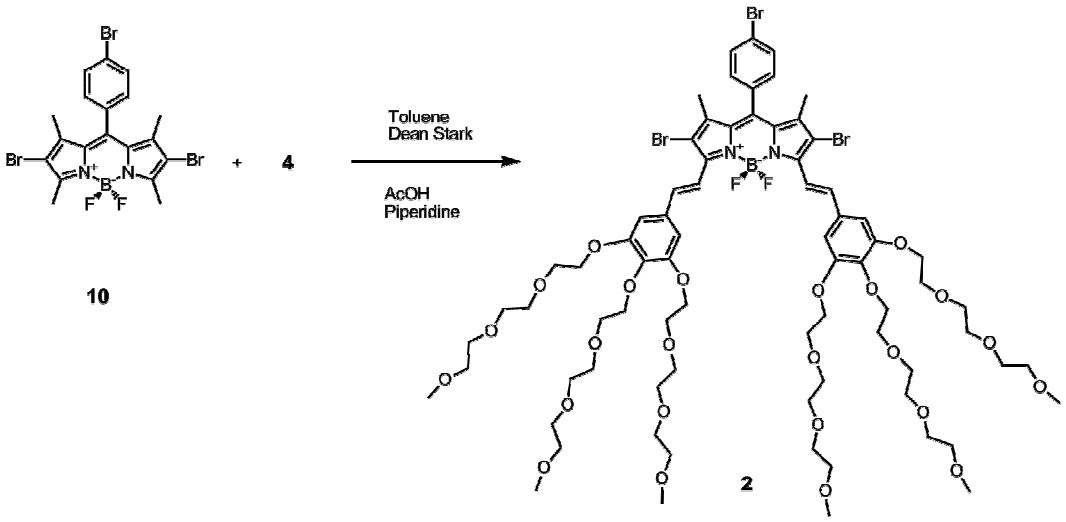
2,6-dibromo-4,4-difloro-8-(4-bromofenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-diaza-s-indasen

Bileşik **9** (0.37 mmol, 150mg), NBS (0.74 mmol, 132.0 mg) ve AIBN (0.037 mmol, 6.0 mg) karbontetraklorür CCl_4 (20 ml) içerisinde ısıtıldı. 30 dakika sonra hammadde vakum altında konsantre hale getirildi, daha sonra kloroforom kullanılarak saflaştırıldı. Kırmızı renkli kısım toplandı ve çözücü düşük basınç altında uçurularak bileşik **10** elde edildi. (0.29 mmol,162 mg,78%)

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 1.34(s, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ154.5, 140.4, 133.3, 132.8, 130.2, 138.0, 129.7, 124.0, 129, 112.0, 14.0, 13.7

ESI-HRMS hesaplanan for M^+ Na 582.8806, bulunan 582.8806, Δ=0 ppm



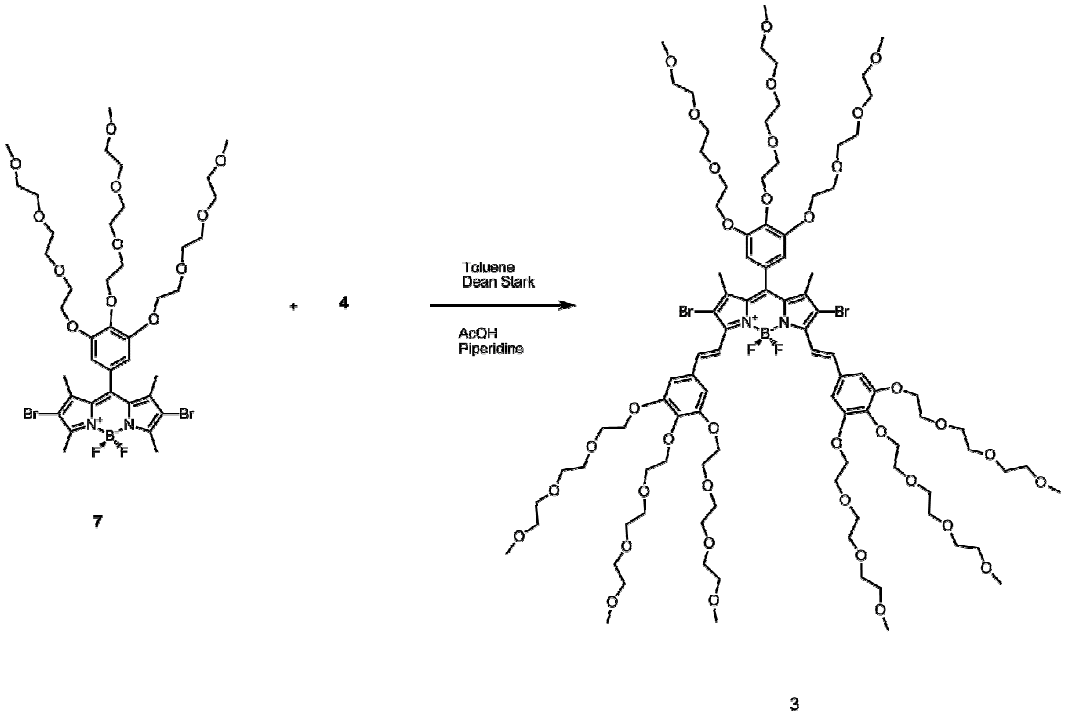
Boradiazaindasen boyarmadde 2

Bileşik **10** (0.178 mmol, 100 mg) ve bileşik **4** (0.356 mmol, 211 mg), 20 ml toluen, 1.5 ml asetik asit ve 2 ml piperidinden oluşan karışımla birleştirilerek ısıtıldı. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan su ortramdan Dean-

Stark düzeneğiyle uzaklaştırıldı. Geriye kalan çözücü düşük basınç altında uçuruldu ve ürün $CHCl_3/CH_3OH$ (75/25,v/v) kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Daha sonra yeşil renkli kısım toplandı ve çözücüsü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı; bu sayede **2** numaralı bileşik elde edildi (0.043 mmol, 74.0 mg, %24)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92- 7.85 (d, J=16.5 Hz, 2H), 7.65 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.47- 7.38 (d, J=16.5 Hz, 2H), 7.15- 7.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.77 (s, 4H), 4.19-4.11 (m, 12H), 3.82- 3.41(m, 60 H), 3.31 (s, 6H), 3.28 (s, 12 H), 1.41 (s, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.9, 148.8, 140.5, 139.8, 132.7, 132.7, 132.0, 130.5, 130.2, 129.0, 128.4, 125.5, 124.0, 117.2, 111.0, 107.9, 77.3, 77.0, 76.7, 72.5, 71.9, 70.8, 70.7, 70.5, 69.7, 69.2, 61.8, 59.0, 14.1.



Boraazaindasen boyarmadde 3

Bileşik **7** (0.093 mmol, 90 mg) ve bileşik **4** (0.186mmol, 110.2mg), 20 ml toluen, 1.5 ml asetik asit ve 2 ml piperidinden oluşan karışımla birleştirilerek ısıtıldı. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan su ortamdan Dean-Stark düzeneğiyle uzaklaştırıldı. Geriye kalan çözücü düşük basınç altında uçuruldu ve ürün $CHCl_3/CH_3OH$(95/5,v/v) kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Daha sonra yeşil renkli kısım toplandı ve çözücüsü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı; bu sayede **3** numaralı bileşik elde edildi (0.0186 mmol, 39.5 mg,%21)

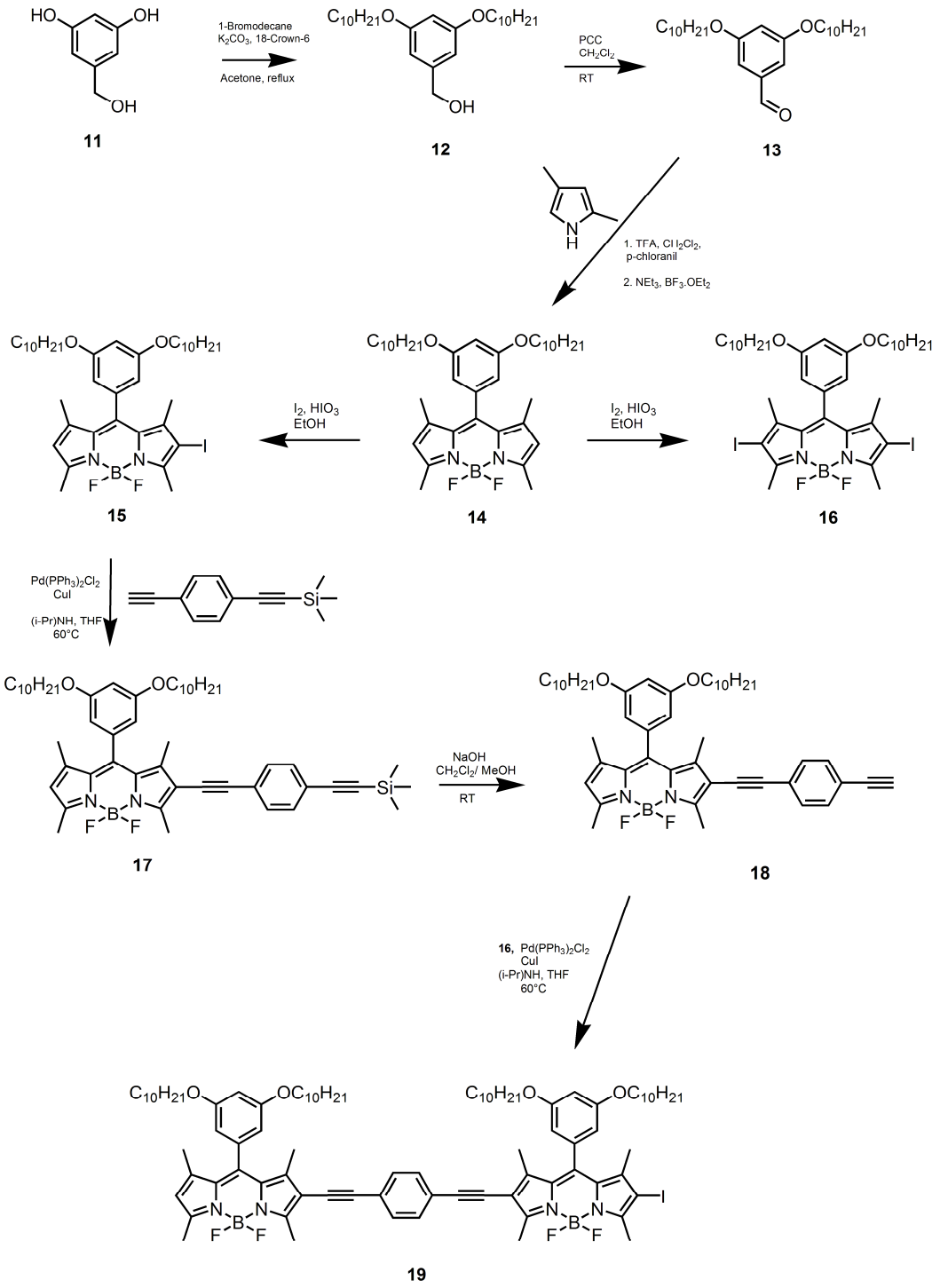
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.86 (d, J=16 Hz, 2H), 7.44-7.39 (d, J=16 Hz, 2H), 6.78 (s, 4H), 6.50 (s, 2Hz), 4.22-3.22 (m, 135H), 1.50 (s, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 153.0, 148.5, 141.1,140.4,139.7, 139.5,139.0, 132.3, 132.2, 129.5, 117.2, 110.7, 108.0, 107.9, 72.8, 72.5, 72.0, 71.9, 70.9, 70.7, 70.6, 70.5, 69.7, 69.4, 69.2, 59.0, 53.4, 13.8

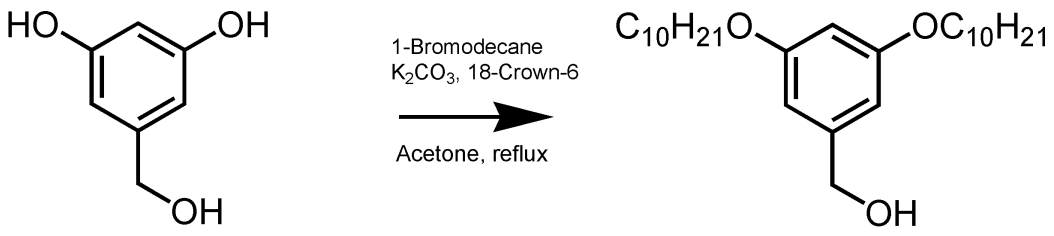
MALDI-MS, M^+ 2117.5 (hesaplanan 2117.8); $(M-F)^+$ 2098.5(hesaplanan 2098.8)

DİMERİK BODIPY SENSİTİZERLERİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR:

Projenin bu kısmında, önceki sonuçların ışığında, dimerik boradiazaindasenlerin sentezini başlatmak ve singlet oksijen oluşturma aktivitelerini çalışmaya karar verdik. Üzerinde çalışılan sentez şeması sonraki sayfada gösterilmiştir.



Şekil 6. Dimerik BODIPY PDT sensitizerleri için sentez şeması



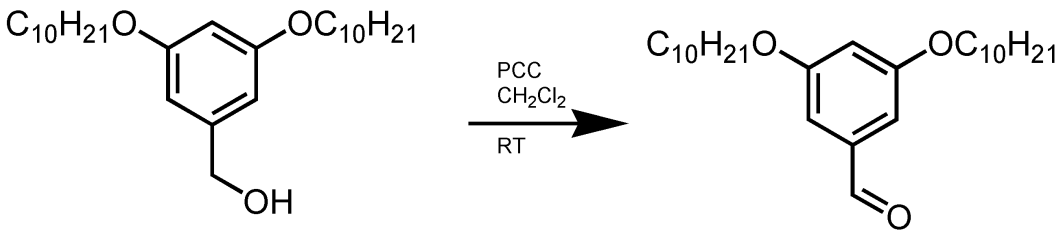
11 **12**

3,5-Bis(desiloksi)benzil alkol (12)

3,5-dihidroksibenzilalkol **11** (3.038 g, 21,68 mmol) ve 250 ml aseton çözeltisinin üstüne 1-bromo dekan (9 ml, 43,35 mmol), K_2CO_3 (7,189 g, 52,02 mmol) ve 18-Taç-6 (5 mg) ilave edildi. Bu çözelti 1 gün boyunca reflaks edildi. Düşük basınçta çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 150 ml kloroform ve 150 ml su ile 3 defa ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz alındı. Daha sonra organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözelti düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra uygun çözelti sistemiyle silika jel kolon kromotografisi yapıldıktan sonra madde saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (s, 2H), 6,25(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.30(t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.36 (s, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J= 6.5 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3) δ 160.5, 143.2, 105.0, 100.5, 68.1, 65.3, 34.0, 32.9, 31.91, 31.89, 29.60, 29.58, 29.52, 29.46, 29.41, 29.34, 29.30, 29.27, 28.8, 28.2, 26.1, 24.8, 22.7, 14.1.



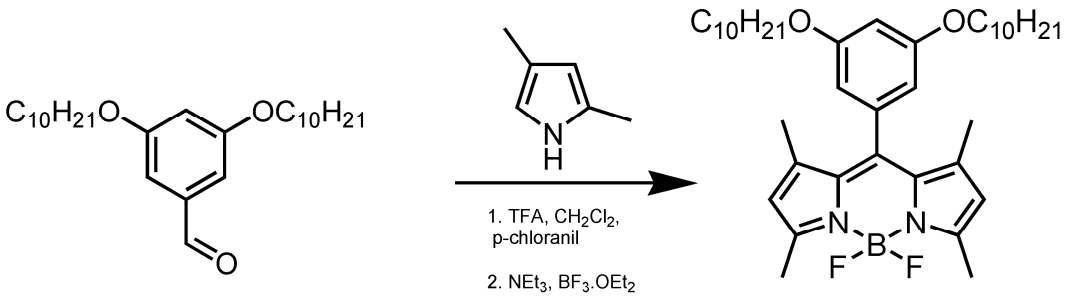
12 **13**

3,5-Bis(desiloksi)benzaldehit (13)

Piridinyum diklorokromat (768 mg , 3.57 mmol) ile 3,5-Bis(desiloksi)benzil alkol **12** (1 g, 2.38 mmol) diklorometan içinde çözüldü. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra ürün elde edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra kloroform: hekzan (1:1) çözücü sisteminde silika jel kolon kromotografisi uygulanarak ürün saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.8 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 3.9 (t, J=6.6 Hz, 4H), 1.7 (m, 4H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J=6.1, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 192.1, 161.0, 139.2, 108.2, 107.1, 69.0, 32.0, 29.2, 29.2, 29.4, 29.5, 26.3, 23.2, 14.1



13 **14**

8-(3,5-Bis(Desiloksifenil))-4,4-difloro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (14)

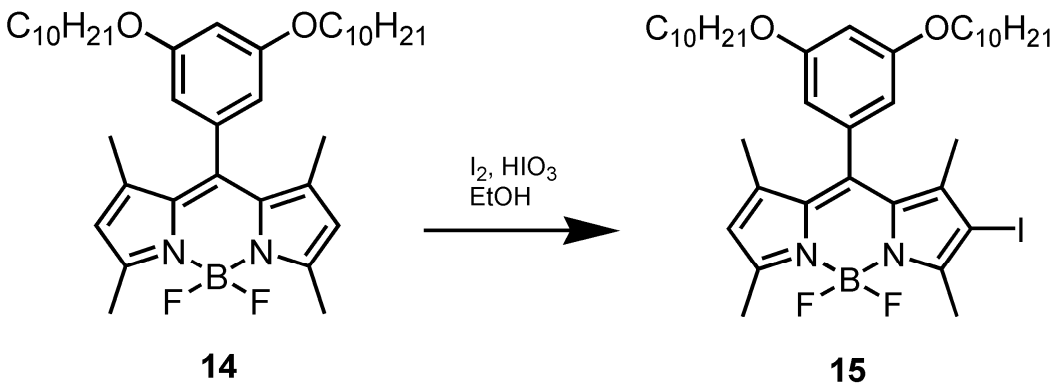
40 dk süreyle içerisinden Argon gazı geçirilen 500 mL diklorometan içerisine 3,5 bis(desiloksi)benzaldehit **13** (1 g, 2.39 mmol) ve 2,4-dimetil pirol (0.123 ml,1.194 mmol) eklendi ve reaksiyonu katalizlemesi için 1 damla trifloroasetik asit ilave edilerek reaksiyon 1 gün süreyle oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Bu süre sonunda DDQ (293 mg, 1,194 mmol) ve 30 dk sonra da 5 mL trietilamin ve 10 mL bortriflorür dietileterat eklendi. Su ve diklorometanla ekstraksiyon işlemlerinden sonra organik fazlar

birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve çözgenin düşük basınçta uzaklaştırıldıkdan sonra ele geçen reaksiyon karışımından BODIPY türevi, silika jel kolon kromatografisiyle kloroform: hekzan (1:1) çözelti sisteminde saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.45(s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.85 (t, J= 6.5, 4H), 2.48 (s, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.1.-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J= 6.1, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1, 155.0, 143.2, 142.4, 137.3, 132.4, 131.2, 121.0, 107.2, 103.1, 69.3, 32.5, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 26.0, 22.7, 14.6, 14.2, 14.1

HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{59}BF_2N_2O_2Na$ (M+Na) 658.4572, found 658.4542. Δ=4.6ppm.



8-(3,5-Bis(Desiloksifenil))-4,4-difloro-2-iyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (15)

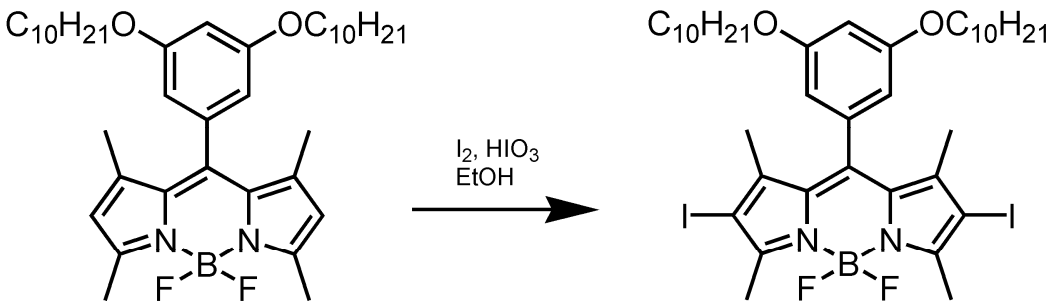
3,5-Bis(Desiloksifenil) BODIPY **14** (1 g, 3.09 mmol) ve I_2 (548 mg, 2.16 mmol) 200 ml etanol içinde çözüldükten sonra, üzerine 20 dk boyunca minimum miktarda suda çözünmüş HIO_3 (380 mg, 2,16 mmol) ilave edildi. Reaksiyon kabı 60 derecede başlangıç maddesi bitene kadar ince tabaka kromotografisi ile kontrol edilerek devam ettirildi. Reksiyon bittikten sonra

oda sıcaklığına soğutuldu. Derişik sodyum tiyosolfat çözeltisi ve kloroform ile 3 kere ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve düşük basınçta çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ürün kloroform: hekzan (1:1) çözelti sisteminde silika jel kolon kromotografisiyle elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (s, 1H), 6.32 (d, J=1.9, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.85 (t, J=6.6, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.49 (d, J= 9.4, 6H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J=6.4, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.3, 157.7, 154.4, 145.1, 143.2, 141.5, 136.2, 131.6, 130.7, 122.1, 106.2, 102.5, 84.1, 68.4, 38.2, 33.8, 32.9, 31.9, 31.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.8, 28.2, 26.1, 26.0, 25.8, 22.7, 16.5, 15.7, 14.7, 14.5, 14.1

HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{58}BF_2IN_2O_2Na$ (M+Na) 784.3538, found 784.3513. Δ=3.2 ppm.



14 **16**

8-(3,5-Bis(Desiloksifenil))-4,4-difloro-2,6-diiyodo-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (16)

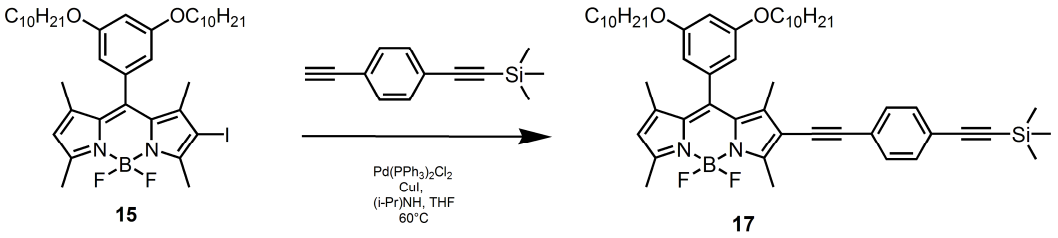
3,5-Bis(Desiloksifenil)BODIPY **14** (1 g, 3.09 mmol) ve I_2 (1.962 g, 7.725 mmol) 200 ml etanol içinde çözüldükten sonra, üzerine 20 dk boyunca minimum miktarda suda çözünmüş HIO_3 (1.087 g, 6.18 mmol) ilave edildi. Reaksiyon kabı 60 derecede başlangıç maddesi bitene kadar ince tabaka kromotografisi ile kontrol edilerek devam ettirildi. Reksiyon bittikten sonra

oda sıcaklığına soğutuldu. Derişik sodyum tiyosolfat çözeltisi ve kloroform ile 3 kere ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve düşük basınçta çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ürün saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.5 (s, 1H), 6.3 (s, 2H), 3.85 (t, J=6.4, 4H), 2.55 (s, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.49 (s,6H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J=6.8, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1, 156.0,145.2, 141.3, 136.2, 131.0, 106.1, 102.1, 85.2, 76.7, 68.1, 31.2, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.1, 25.0, 22.2, 16.2, 15.1, 14.2

HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{57}BF_2I_2N_2O_2Na$ (M+Na) 910.2505, found 910.2495. Δ=1.1 ppm



8-(3,5-Bis(Desiloksifenil))-4,4-difloro-2-(4-trimetilsililetinil)etinilbenzene - 1,3,5,7- tetrametil -4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (17)

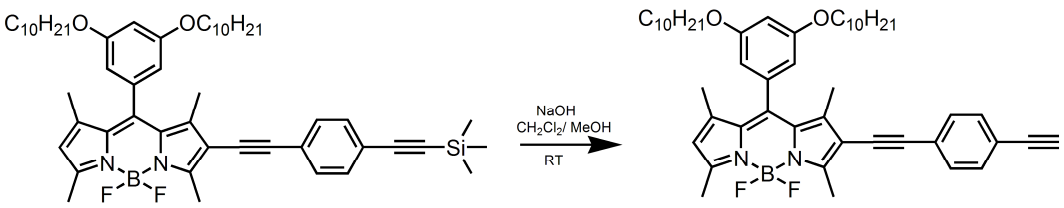
MonoiyodoBODIPY **15** (240 mg, 0,316 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (13,3 mg, 0.019 mmol), CuI (6.02 mg, 0,032 mmol) ve 5 mL diisopropilamin 5 mL THF içinde çözüldü ve 20 dakika boyunca Argon geçirildi. Sonra (4-trimetilsililetinil)etinil benzene (190 mg, 0.947 mmol) 5 mL THF içinde çözündü ve reaksiyon ortamına eklendi. Ve Argon atmosferinde 6 saat 60 derecede reaksiyon devam ettirildikten sonra reaksiyon kloroform ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz alınıp Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra

düşük basınçta çözücü uzaklaştırıldı. Silika jel kolon kromotografisiyle, kloroform: hekzan (3:1) çözücü sisteminde madde saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (m, 4H), 6.49 (d, J=2.07, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.85 (t, J=6.5, 4H), 2.45- 2.65 (m, 6H), 1.7 (m, 4H), 1.45-1.60 (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J=6.3, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161.0, 157.1, 156.2, 145.0, 142.7, 142.1, 136.3, 136.1, 132.0, 131.9, 131.1, 130.2, 123.2, 122.5, 122.1, 113.0, 106.3, 104.2, 102.1, 96.1, 95.3, 84.2, 68.3, 58.1, 53.1, 31.0, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 26.4, 22.1, 18.2, 16.1, 14.8, 14.5, 14.1, 13.5, 13.1, 1.0

HRMS (ESI) calcd for $C_{52}H_{71}BF_2N_2O_2SiNa$ (M+Na) 854.5280, found 854.5209. Δ=8.3 ppm.



17 **18**

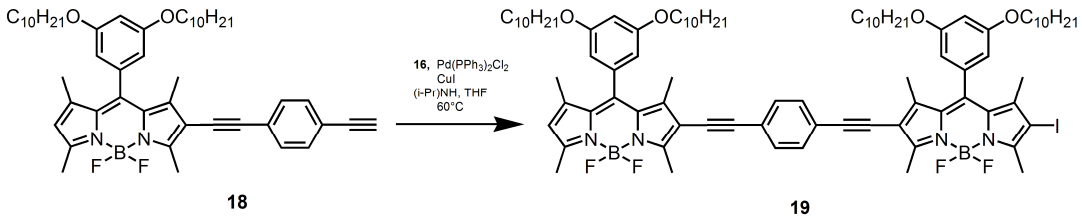
8-(3,5-Bis(Desiloksifenil))-4,4-difloro-2-dietinilbenzene-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (18)

2-(4-trimetilsililetinil)etinil BODIPY **(17)** (150 mg, 0,181 mmol) 10 mL diklorometan ve 10 mL MeOH içinde çözüldü. NaOH (72.4 mg, 1.81 mmol) reaksiyon ortamına eklendi. 30 dakika sonra reaksiyon bitirildi ve su-kloroform ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $NaSO_4$ ile kurutuldu ve düşük basınçta çözücü uzaklaştırldıktan sonra madde saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.33 (d, J=2, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.85 (t, J=6.5, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.6 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J=7, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161.0, 157.1, 156.0, 144.2, 142.6, 142.1, 136.0, 132.3, 132.0, 131.1, 129.3, 124.5, 122.4, 121.1, 114.2, 106.0, 102.3, 95.1, 84.2, 83.1, 78.0, 76.1, 68.2, 31.3, 29.5, 29.3, 29.3, 29.1, 25.0, 22.3,14.7, 14.4, 14.1, 13.5, 13.1

HRMS (ESI) calcd for $C_{49}H_{63}BF_2N_2O_2Na$ (M+Na) 782.4885, found 782.4845. Δ=5.1 ppm.



İyodo Dimer BODIPY (19)

Diiyodobenzene (91.1 mg, 0.103 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.33 mg, 0.006 mmol), CuI (1.96 mg, 0.010 mmol) ve 5 mL diisopropilamin 5 mL THF içinde çözüldü ve 20 dakika boyunca Argon geçirildi. Sonra 2-dietinil benzene BODIPY **18** (78 mg, 0.103 mmol) 5 mL THF içinde çözündü ve reaksiyon ortamına eklendi. Ve Argon atmosferinde 6 saat 60 derecede reaksiyon devam ettirildikten sonra reaksiyon kloroform ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz alınıp Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra düşük basınçta çözücü uzaklaştırıldı. Silika jel kolon kromotografisiyle, kloroform: hekzan (3:1) çözücü sisteminde madde ayırıldıktan sonra saf olarak elde edildi.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (s, 4H), 6.5 (d, J=7.3, 2H), 6.35 (d, J=6.9, 4H), 6 (s, 1H), 3.85 (t, J=6.5, 8H), 2.62 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.5 (s,

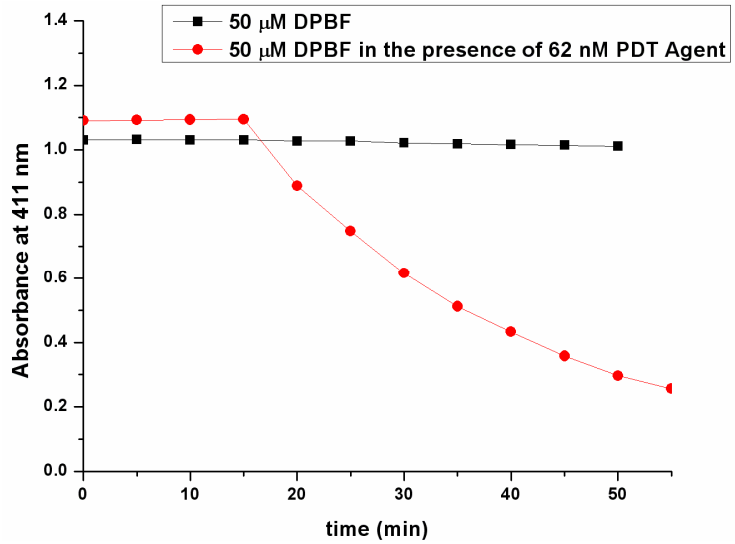
3H), 1.68 (m, 8H), .1.6 (d, J=7.1, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.1-1.4 (m, 28H), 0.8 (t, J=6.9, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4, 160.3, 157.1, 155.2, 141.6, 141.1, 165.2, 134.3, 131.2, 130.7, 130.1, 130.1, 129.2, 122.3, 121.7, 121.2, 115.1, 113.0, 111.2, 105.2, 105.1, 101.6, 101.5, 95.1, 94.2, 83.2, 82.1, 67.0, 30.8, 30.4, 28.7, 28.6, 28.5, 28.3, 28.3, 28.1, 24,2, 15.2, 13.7, 13.4, 13.1, 12.7, 12.5, 12.4

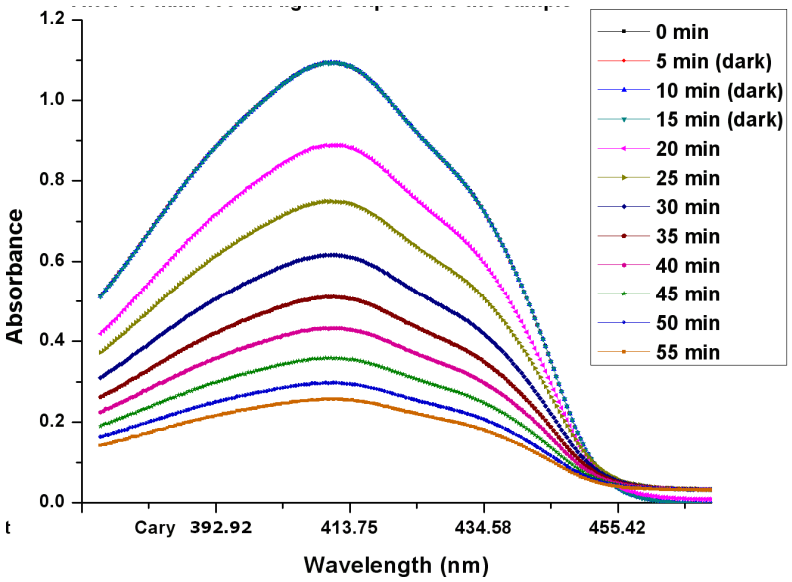
MS (MALDI) calcd for $C_{88}H_{119}B_2F_4IN_4O_4$ 1520.8398, found 1519.995.

Singlet oksijen oluşumu deneyleri

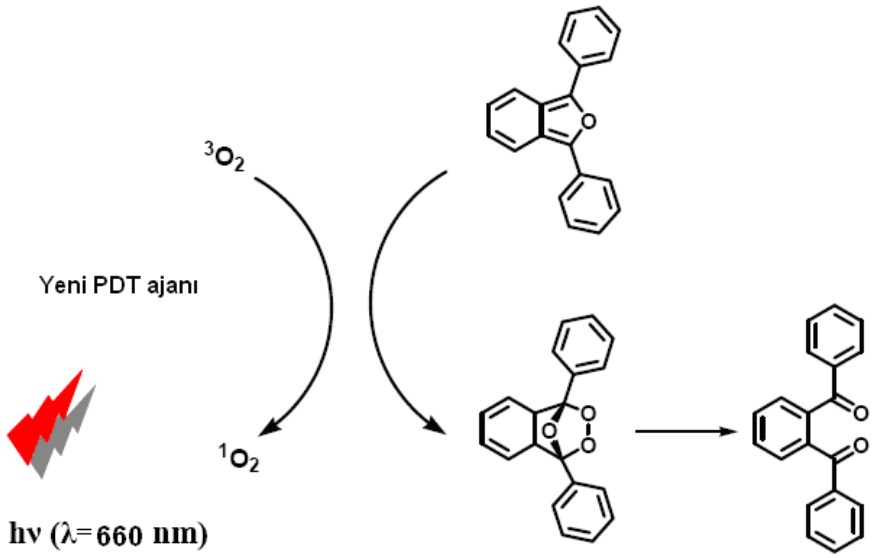
3.13mM'lık 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) stok çözeltisi, 12,69mg DPBF ve 15 ml izopropanol kullanılarak hazırlandı. Çözelti 50μM olacak şekilde 0,4ml stok çözelti 24,6ml izopropanol içine konularak seyreltildi. Deneyler, biri kontrol olmak üzere iki kez gerçekleştirildi. Kontrol deneyinde hazırlanan çözelti 5 dakika hava ile doyuruldu. 15 dakika karanlıkta tutuldu ve her 5 dakikada bir 375-475nm aralığında spektrum alındı. DPBF'in maximum absorbans verdiği nokta olan 411nm'de absorbaslarına bakıldı. Kullanılan ışığın dalga boyu isopronal içindeki dimerik bodipy molekülünün floresans ölçümlerine göre belirlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Tuzak molekülü DPBF'nin kırmızı LED ışığı altında (660 nm) 411nm'deki absorbans değişikliği: siyah : sadece DPBF ve kırmızı : DPBF ve 62 nM dimerik bodipy türevi



Şekil 8. 1,3-difenilizobenzofuran ve dimerik bodipy molekülünün 660nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler



Şekil 9. Singlet oksijen tuzağının absorbansındaki değişimine neden olan reaksiyon

IV. TARTIŞMA

Yapılan çalışmada singlet oksijen tuzağı olan DPBF'in verdiği absorbans değerleri, bize sentezlenen molekülün iyi bir singlet oksijen üreticisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan çalışmada görülmüştür ki DPBF karanlıkta ya da havasız bırakılan solüsyonda değişikliğe uğramamıştır.

V. SONUÇ

Çalışmamız, potansiyel olarak önemli bir pdt ajanı olma değeri taşıyan yeni reaktiflerin sentez ve karakterizasyonu ile sonuçlanmıştır. Hücre kültürleriyle yapılan çalışmalar beklenen nitelikte fototoksisite göstermiştir. Etkinliğin nanomolar düzeyde olması özellikle sevindirici olmuştur. Çalşmamızın bir kısmı Chemical Communications dergisinde yayınlanmış ve editör tarafından hakemlerin önerisiyle "hot paper" kategorisine alınmıştır. Bu çalışmayla ilgili yazı "Royal Society of Chemistry" web sitesinde uzun bir süre duyurulmuştur (eklidir, EK-A).

Daha sonra da, yine RSC tarafından yayınlanan ve haber niteliği taşıyan bilimsel çalışmların duyurulduğu “Chemical Science” dergisinde başka bir tanıtıcı yazı yayınlanmıştır (eklidir, EK-B).

Öte yandan, çalışmamızın sonuçları, ve fotodinamik etkinin kalp damarlarında oluşan plakların uzaklaştırılması veya etkisizleştirilmesinde de önemli olduğu göz önüne alınarak, stent üretimi yapan yerli bir üreticinin ilgisini çekmiştir. Yeni başlatacağımız çalışma, bodipy tabanlı fotodinamik ajanların bu konudaki etkiniğinin araştırılması üzerine olacaktır.

Sonuç olarak, proje seçkin bir yayına yol açmış ve uygulamaya aktarılma olanağı görülen olumlu bulgularla sonuçlanmıştır.

VI. KAYNAKLAR

1) R. Bonnet, Chemical Aspects of Photodynamic Therapy; Gordon and Breach Science: Amsterdam, 2000.

2) R. Bonnet and G. Martinez, Tetrahedron, 2001, 57, 9513–9547.

3) M. A. M. Capella and L. S. J. Capella, J. Biomed. Sci., 2003, 10, 361–366.

4) (a) Y. Chen, A. Graham, W. Potter, J. Morgan, L. Vaughan, D. A. Bellnier, B. W. Henderson, A. Oseroff, T. J. Dougherty and R. K. Pandey, J. Med. Chem., 2002, 45, 255–258; (b)G. Li, S. K. Pandey, M. P. Dobhal, R.Mehta, Y. Chen, A. Gryshuk, K. Olson, A. R. Oseroff and R. K. Pandey, J. Org. Chem., 2004, 69, 158–172.

5) (a) J. L. Sessler and R. A. Miller, Biochem. Pharmacol., 2000, 59, 733–739; (b) T. D. Mody and J. L. Sessler, J. Porphyrins Phthalocyanines, 2001, 5, 134–142; (c) D. J. Magda, Z. Wang, N. Gerasimchuk, W. Wei, P. Anzenbacher and J. L. Sessler, Pure Appl. Chem., 2004, 76, 365–374.

6) M. E. Rodriguez, F. Moran, A. Bonansea, M. Monetti, D. A. Fernandez, C. A. Strassert, V. Rivarola, J. Awruch and L. E. Dicelio, Photochem. Photobiol. Sci., 2003, 2, 988–994.

7) (a) D. Ramaiah, I. Eckert, K. T. Arun, L. Weidenfeller and B. Epe, Photochem. Photobiol., 2002, 76, 672–677; (b) D. Ramaiah, I. Eckert, K. T. Arun, L. Weidenfeller and B. Epe, Photochem. Photobiol., 2004, 79, 99–104.

8) M. R. Detty, S. L. Gibson and S. J.Wagner, J. Med. Chem., 2004, 47, 3897–3915.

9) (a) J. Killoran, L. Allen, J. F. Gallagher, W. M. Gallagher and D. F. O'Shea, Chem. Commun., 2002, 1862–1863; (b) A. Gorman, J. Killoran, C. O'Shea, T. Kenna, W. M. Gallagher and D. F. O'Shea, J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 10619–10631; (c) S. O. McDonnell, M. J. Hall, L. T. Allen, A. Byrne, W. M. Gallagher and D. F. O'Shea, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 16360–16361.

10) F.Yukruk, A. L. Dogan, H. Canpinar,D.Guc andE.U.Akkaya, Org. Lett., 2005, 7, 2885–2887.

11) T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa and T. Nagano, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 12162–12163.

12) (a) D. Dye and J. Watkins, Br. Med. J., 1980, 280, 1353–1353; (b) L. B. Michaud, Ann. Pharmacother., 1997, 31, 1402–1404.

13) (a) A. Treibs and F.-H. Kreuzer, Justus Liebigs Ann. Chem., 1968, 718, 208–223; (b) R. P. Haugland, The Handbook. A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies, 10th edn, Molecular Probes, Inc.: Eugene, 2005.

14) (a)A. Burghart, L.H. Thoresen, J. Chen, K. Burgess, F. Bergstrom and L. B. A. Johansson, Chem. Commun., 2000, 2203–2204; (b) G. Ulrich, C. Goze, C. M. Guardigli, A. Roda and R. Ziessel, Angew. Chem., Int. Ed., 2005, 44, 3694–3698.

15) Recent examples: (a) B. Turfan and E. U. Akkaya, Org. Lett., 2002, 4, 2857–2859; (b) G. Ulrich and R. Ziessel, J. Org. Chem., 2004, 69, 2070–2083; (c) Y. Gabe, Y. Urano, K. Kikuchi, H. Kojima and T. Nagano, J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 3357–3367; (d) K. Rurack, M. Kollmannsberger, U. Resch-Genger and J. Daub, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 968–969; (e) A. Coskun and E. U. Akkaya, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 10464–10465; (f)N. Basaric,M. Baruah,W.Qin, B. Metten, M. Smet, W. Dehaen and N. Boens, Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 2755–2761; (g) L. Zeng, E. W. Miller, A. Pralle, E. Y. Isacoff and C. J. Chang, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 10–11.

16) (a) R. Ziessel, C. Goze, G. Ulrich, M. Cesario, P. Retailleau, A. Harriman and J. P. Rostron, Chem.–Eur. J., 2005, 11, 7366–7378; (b) M. Baruah, W. Qin, R. A. L. Vallee, D. Beljonne, T. Rohand, W. Dehaen and N. Boens, Org. Lett., 2005, 7, 4377–4380; (c) Z. Dost, S. Atilgan and E. U. Akkaya, Tetrahedron, 2006, 62, 8484–8488; (d) T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens and W. Dehaen, Chem. Commun., 2006, 266–268; (e) A. Coskun, E. Deniz and E. U. Akkaya, Org. Lett., 2005, 7, 5187–5189; (f) N. Saki, T. Dinc and E. U. Akkaya, Tetrahedron, 2006, 62, 2721–2725.

17) (a) R. P. Haugland and H. C. Kang (Molecular Probes Inc.), US Patent 4, 774,339, 1988; (b) K. Rurack, M. Kollmannsberger and J. Daub, Angew. Chem., Int. Ed., 2001, 40, 385–387; (c) A. Coskun and E. U. Akkaya, Tetrahedron Lett., 2004, 45, 4947–4949.

18) K. Rurack, M. Kollmannsberger and J. Daub, New J. Chem., 2001, 25, 289–292.

19) (a) M. R. Hamblin, J. L. Miller, I. Rizvi, B. Ortel, E. V. Maytin and T. Hasan, Cancer Res., 2002, 61, 7155–7162; (b) S. K. Sahoo, T. Sawa, J. Fang, S. Tanaka, Y. Miyamoto, T. Akaike and H. Maeda, Bioconjugate Chem., 2002, 13, 1031–1038.

20) M. A. Oar, J. M. Serin, W. R. Dichtel, J. M. J. Frechet, T. Y. Ohulchanskyy and P. N. Prasad, Chem. Mater., 2005, 17, 2267–2275.

21) M. Shah, K. Thangaraj, M. L. Soong, L. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer and T. G. Pavlopoulos, Heteroat. Chem., 1990, 1, 389–399.

VII. EKLER

EK-A: RSC sitesinde çalışma ile ilgili haber

RSC Publishing

Contact us Advanced search

Publishing | Other RSC site areas... GO | Site Search GO

Home Publishing Journals Chemical Communications News

About this Journal

Journal Home
About this Journal
Subscriptions
People and Contacts
Cover Gallery
Copyright & Permissions

Reader Services

Current Issue
Search RSC Journals
Article Finder
Advance Articles
Previous Issues
Hot Articles
Top 10

Alerting Services

E-Alerts Service
RSS

Author Services

Submissions
Guidelines
Journals Grants for International Authors

Referee Services

Referee Report Forms

Customer Services

ChemComm

... the perfect mix. A vibrant blend of high quality research from across the chemical sciences.

RSC quicklinks

I want information on: Select a subject GO

Information for: Select a role GO

I am interested in: Select a product GO

Free to Subscribers

Molecular BioSystems
Chemical Biology
Chemical Science
Chemical Technology

Hot Paper: New dye for cancer treatment

24 October 2006

A photosensitising dye for use in a targeted and non-invasive form of cancer therapy has been developed by scientists in Turkey.

Engin Akkaya and colleagues at the Middle East Technical University and at Hacettepe University have synthesised and assessed the suitability of a new class of water-soluble dyes for use in photodynamic therapy (PDT).

PDT, still a relatively young technique, uses a light-sensitive drug (or photosensitiser) and visible light energy to produce reactive oxygen species which attack surrounding cancer cells. The light used for PDT can come from a laser or other sources such as light-emitting diodes (LEDs) and is preferably red in colour since this penetrates cell tissues better than blue light.

The photosensitiser, which is introduced into the cells before light is shone onto the tumour, must have certain properties to make it suitable and successful. For example, it must absorb light within a certain wavelength range for the method not to be actively harmful. This is known as the therapeutic window. It must absorb strongly so that it can efficiently produce the reactive oxygen species needed to attack the surrounding cancer cells and it has to be ineffective until exposed to light. In addition, a prime requirement for use in human cells is that it is water-soluble.

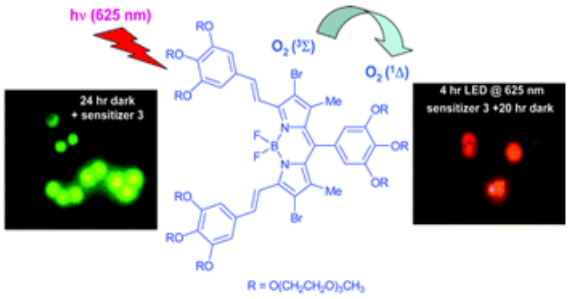
Advertising
Librarians
Sample Content

Related Links

Chemical Biology
Chemical Science
Chemical Technology
Molecular BioSystems
Soft Matter

Tools

Email Icon Email this to a friend
Email your librarian



There are current PDT sensitisers which do not satisfy all of these requirements. However, all of these requirements appear to be met by the dye developed by Akkaya's group, and this new dye has 'spectacular photoinduced cytotoxicity at very low concentrations and even under low fluence rate LED irradiation,' said Akkaya.

The lower dose and light illumination levels required as a result of the improved efficiency of the photosensitiser can only benefit the further development of non-invasive and less toxic forms of targeted cancer therapy.

Sue Askey

References

S Atilgan, Z Ekmekci, A L Dogan, D Guc and E U Akkaya, *Chem. Commun.*, 2006, 4398.

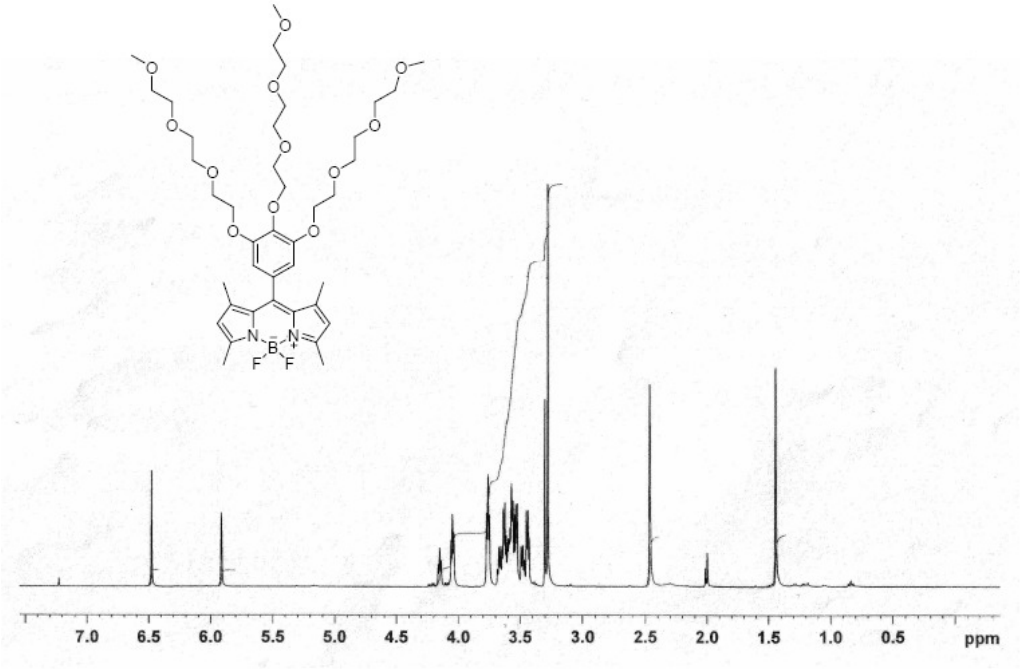
DOI: 10.1039/b612347c

Terms & Conditions | Privacy | Accessibility | Help

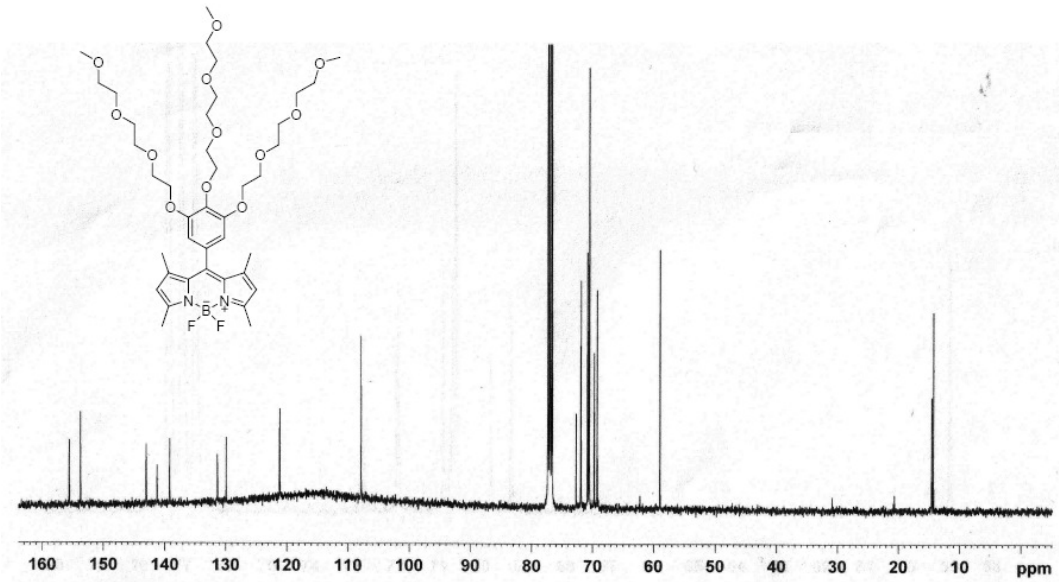
© Ro

^{1}H-NMR, ^{13}C NMR ve HRMS kütle spektrumları

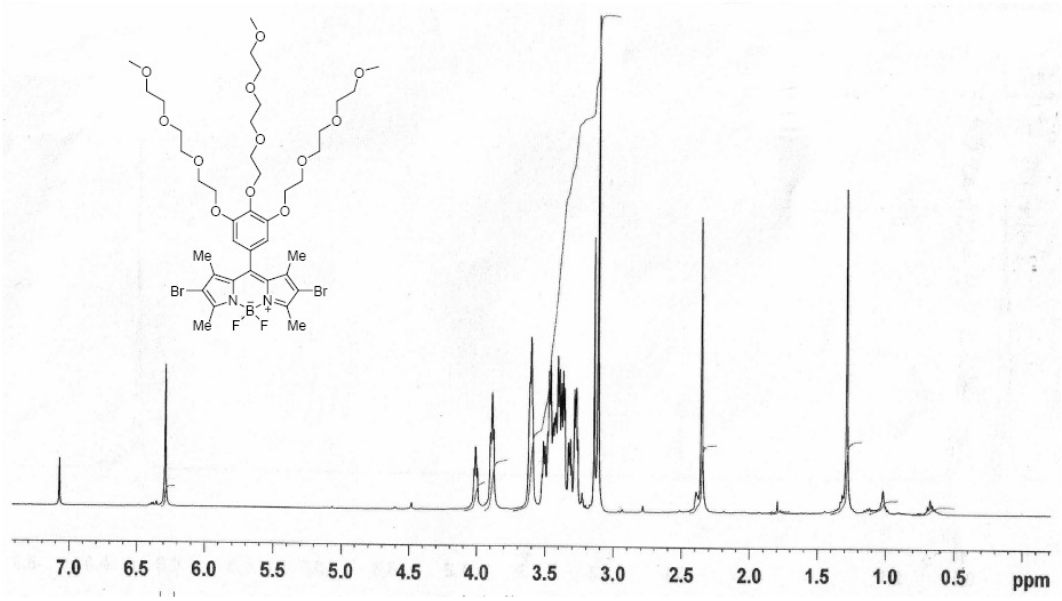
Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR Spektrumu



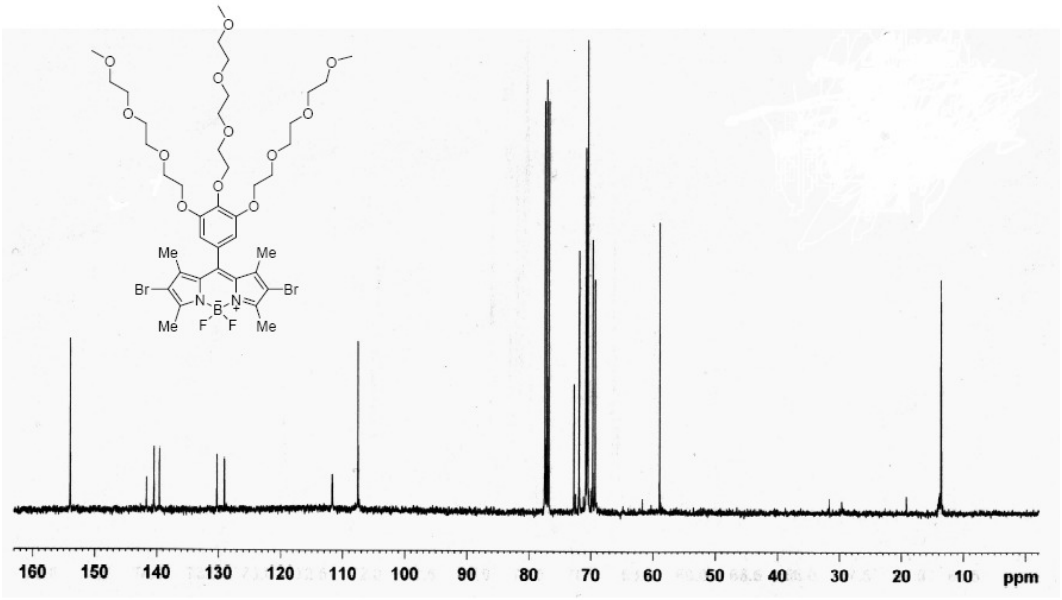
Bileşik **6**' nın ^{13}C NMR Spektrumu



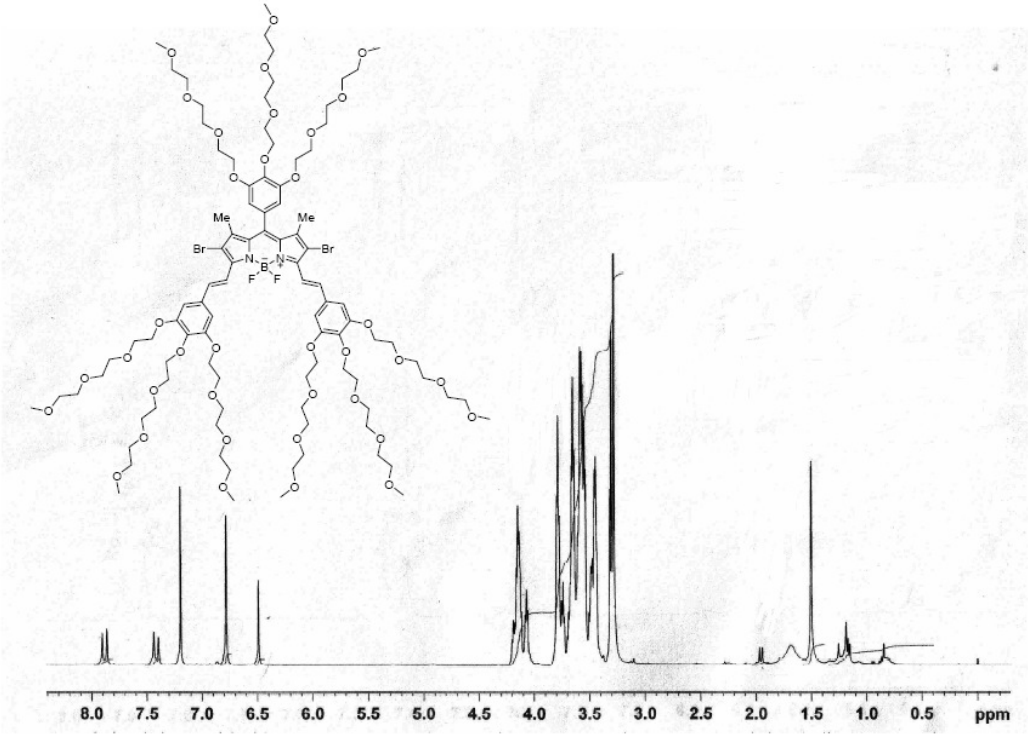
Bileşik **7**' nin ^{1}H NMR Spektrumu



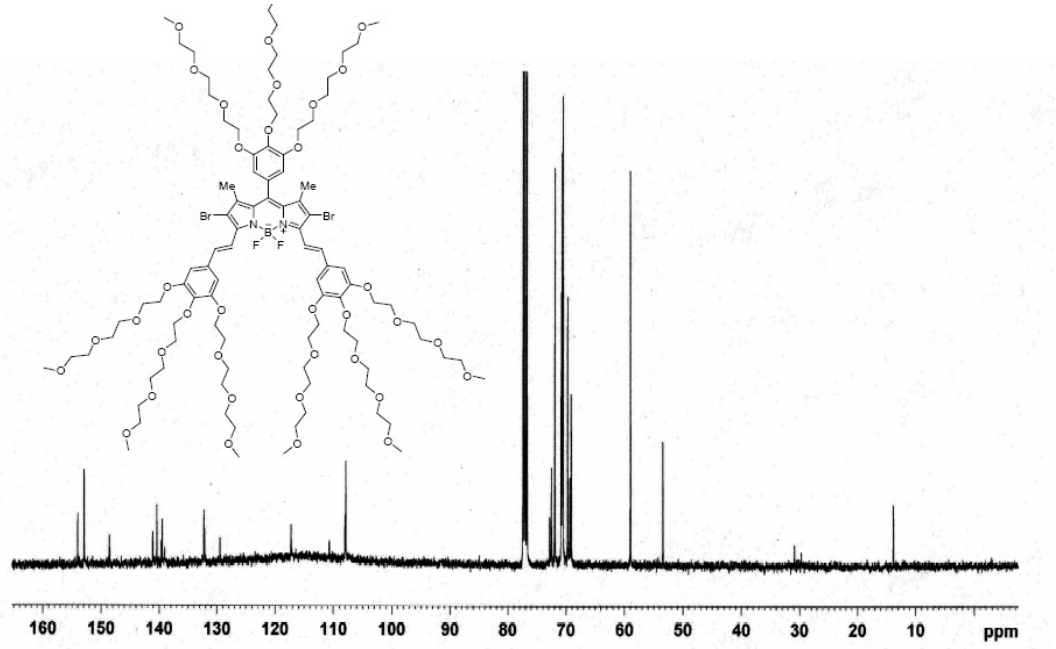
Bileşik **7**' nin ^{13}C NMR Spektrumu



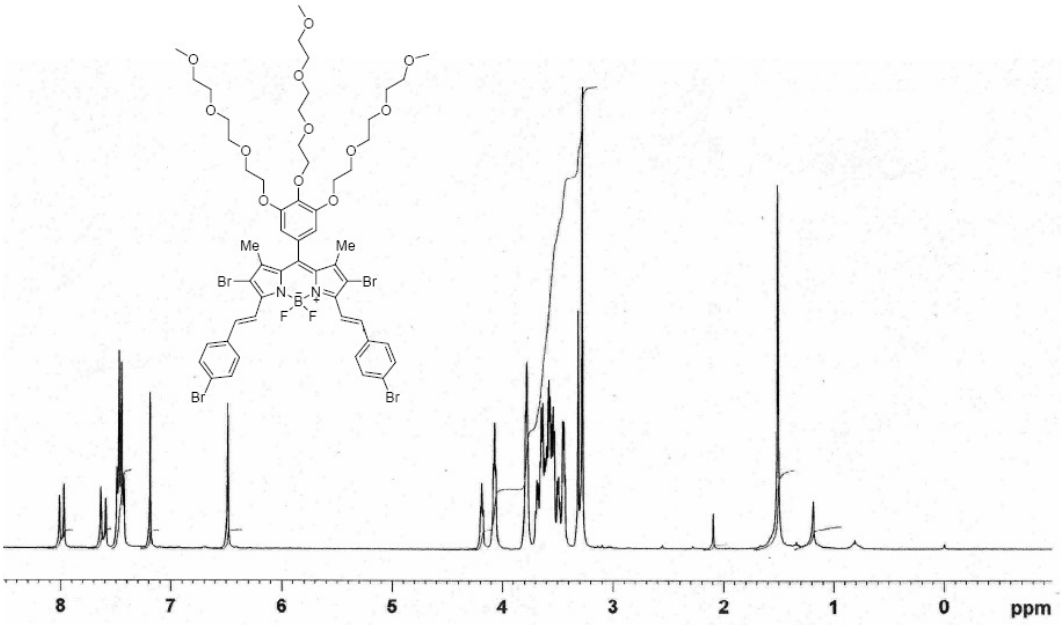
Bileşik **3**' ün ^{1}H NMR Spektrumu



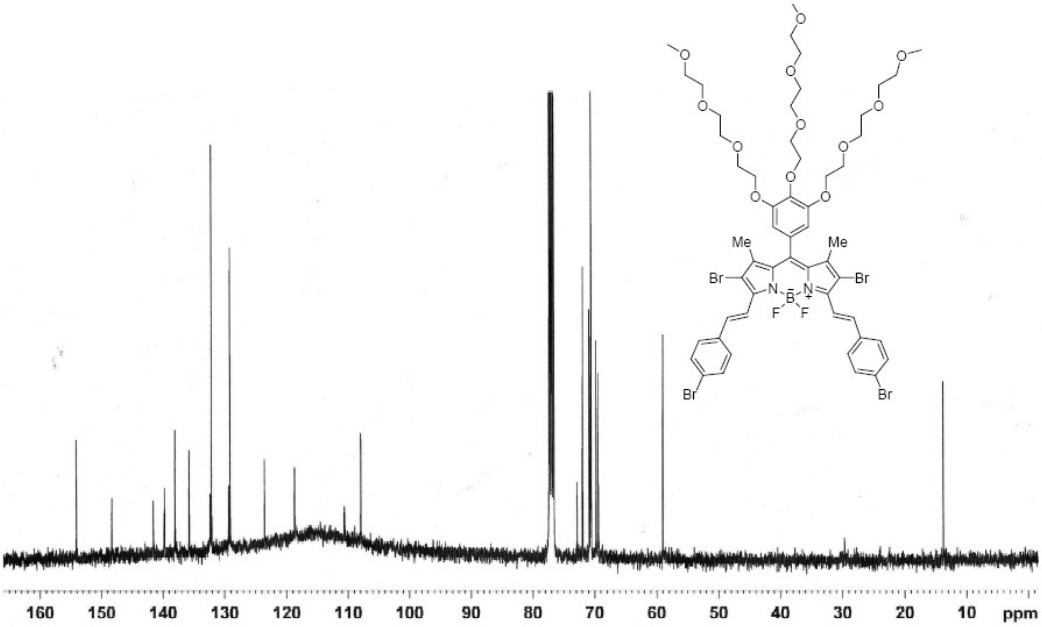
Bileşik **3**' ün ^{13}C NMR Spektrumu



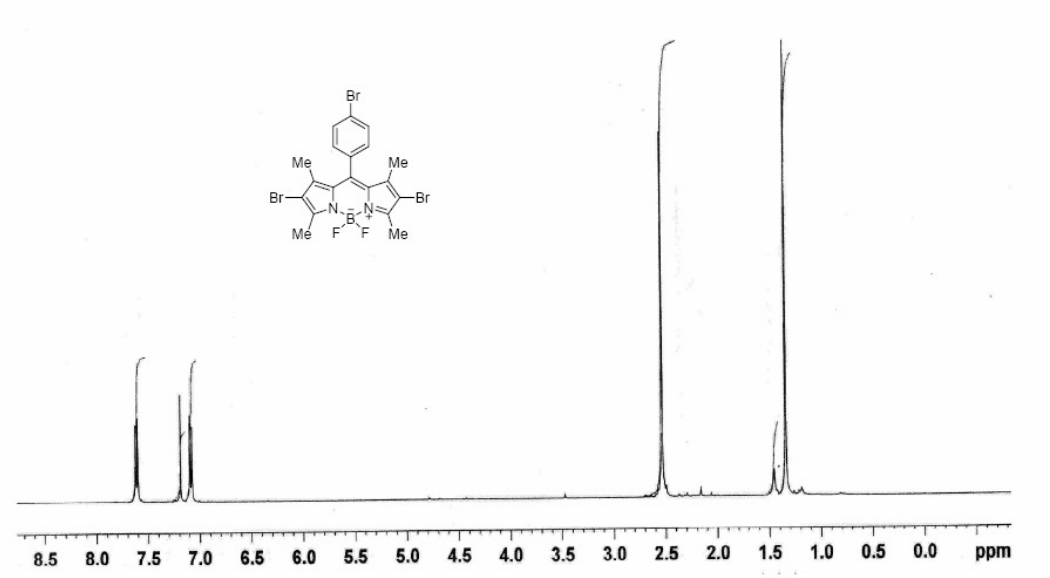
Bileşik **1**'in ^{1}H NMR Spektrumu



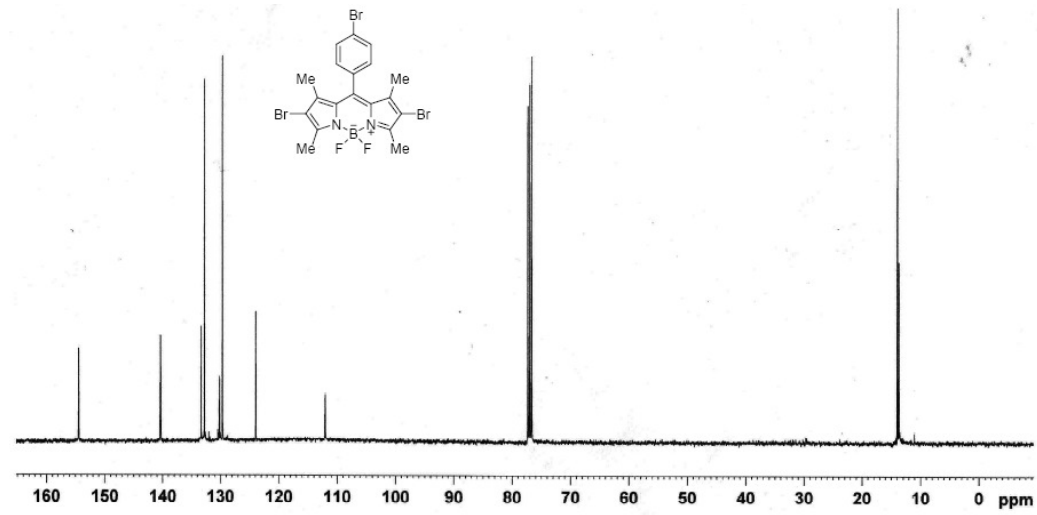
Bileşik **1**'in ^{13}C NMR Spektrumu



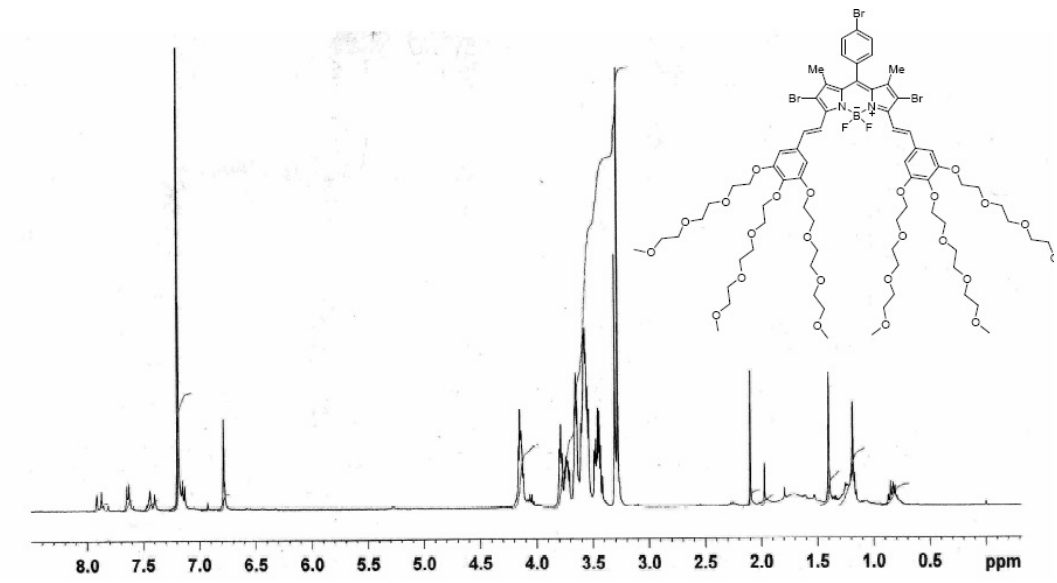
Bileşik **10**' un ^{1}H NMR Spektrumu



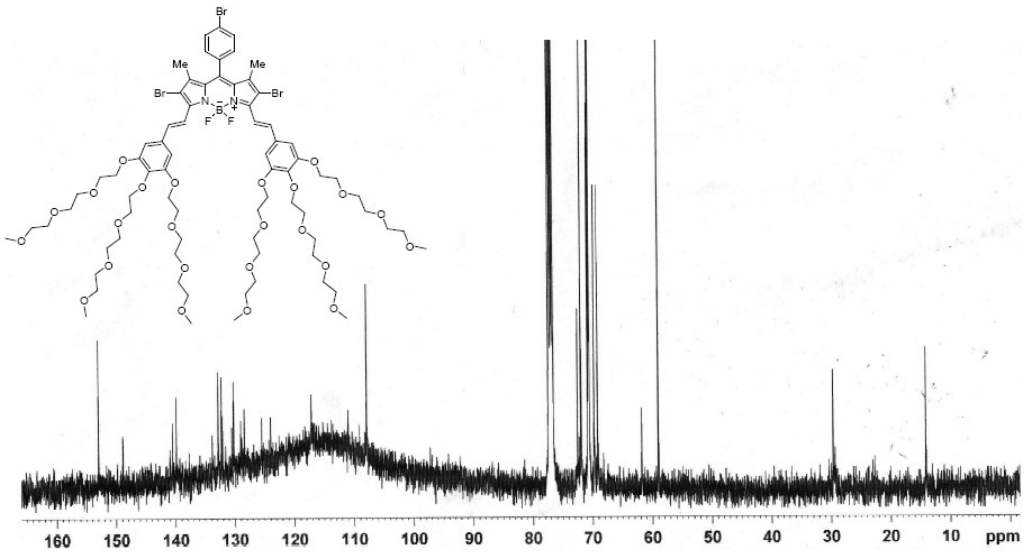
Bileşik **10**' un ^{13}C NMR Spektrumu



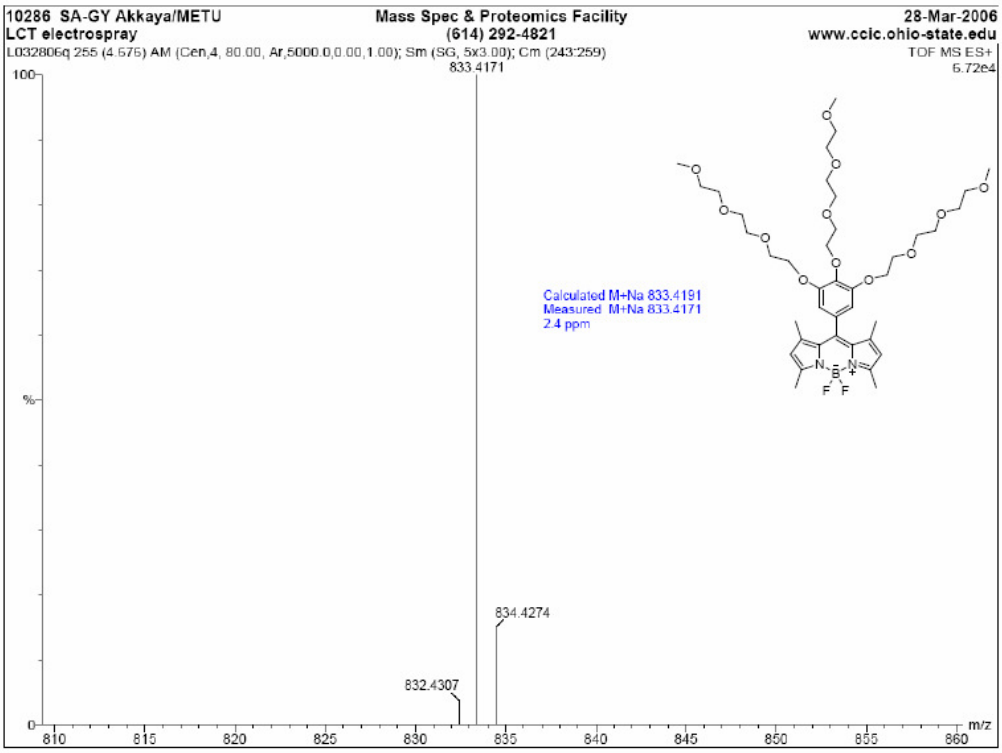
Bileşik **2**' nin ^{1}H NMR Spektrumu



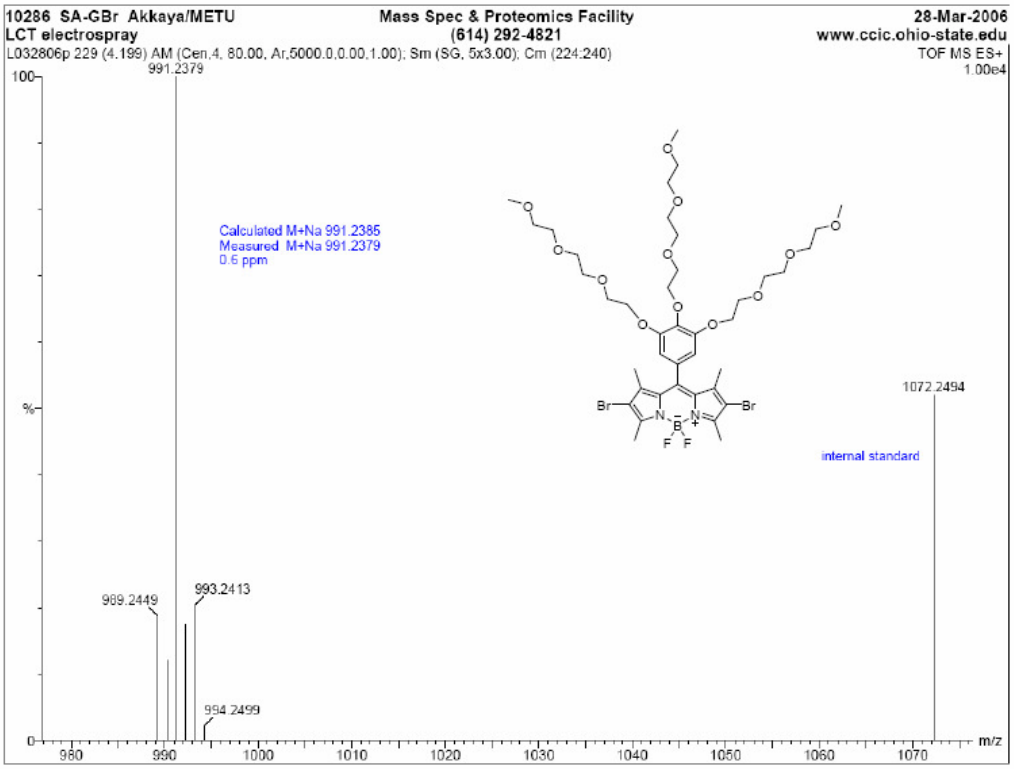
Bileşik **2**' nin ^{13}C NMR Spektrumu



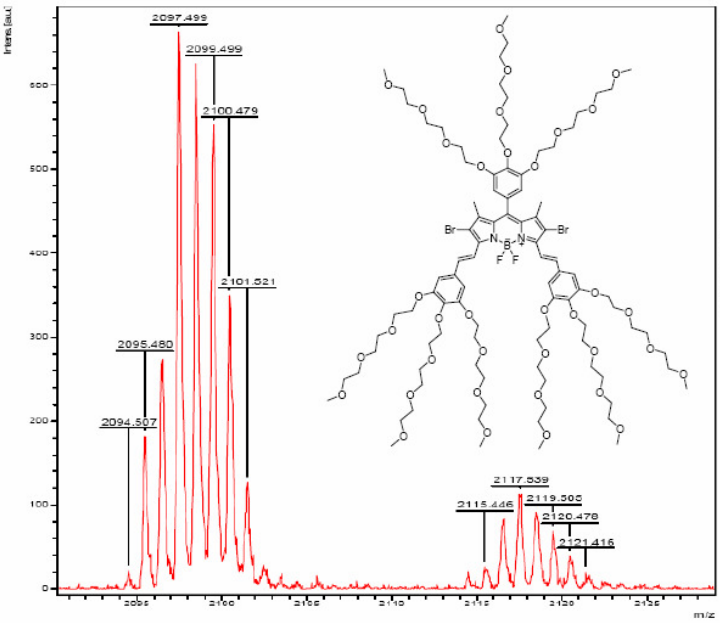
Bileşik **3**' ün ESI-HRMS Spektrumu



Bileşik **7**' nin ESI-HRMS Spektrumu

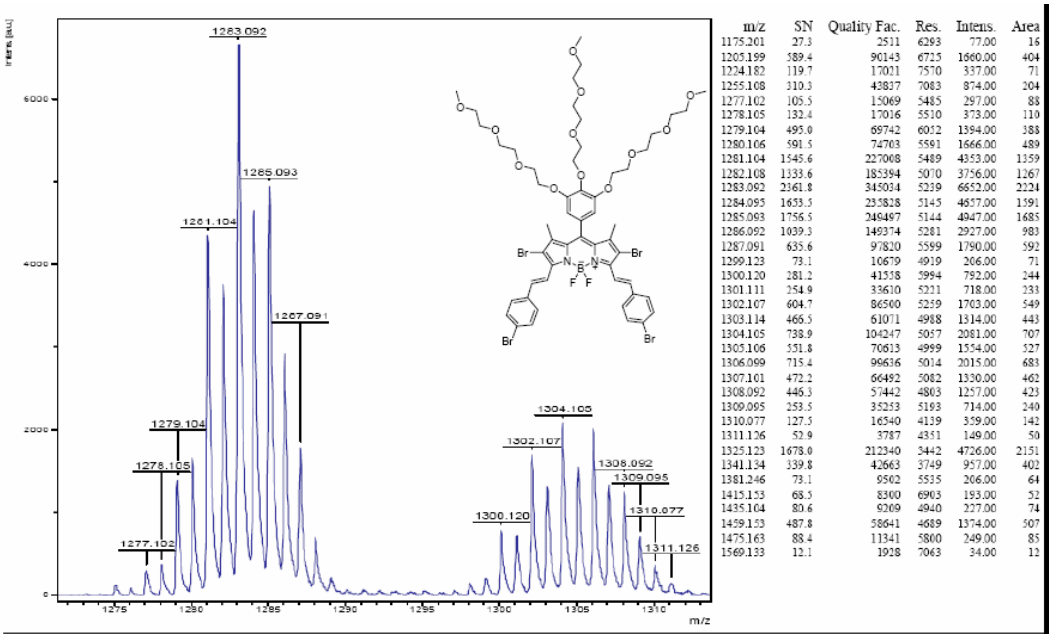


Bileşik **3**' ün MALDI MS Spektrumu



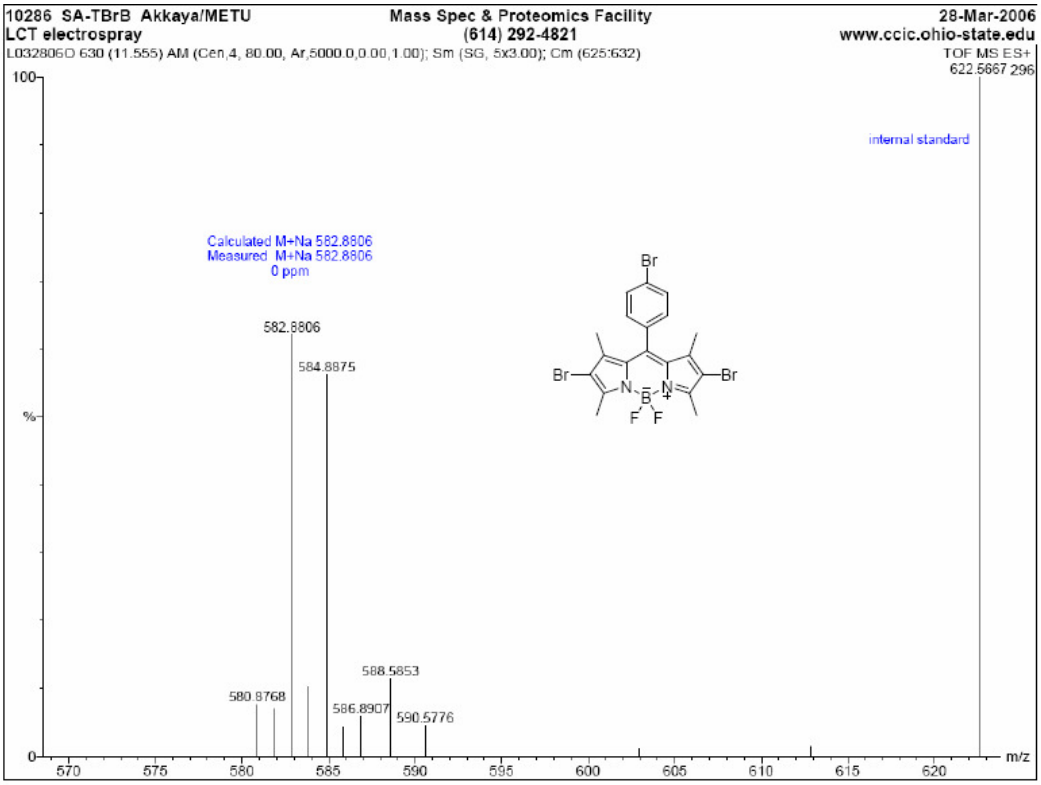
m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
2019.566	87.2	4373	7516	133.00	41
2038.603	11.8	881	25103	18.00	3
2069.491	49.8	3222	8872	76.00	24
2094.507	14.4	832	13405	22.00	5
2095.480	119.3	6682	7731	182.00	58
2096.489	179.6	10300	7917	274.00	91
2097.499	434.7	23002	7441	663.00	224
2098.501	410.4	21637	7058	626.00	222
2099.499	362.5	18500	6612	553.00	203
2100.479	229.5	12711	7159	350.00	124
2101.521	83.3	4004	6261	127.00	48
2115.446	17.0	561	5508	26.00	9
2116.541	55.1	2914	5919	84.00	34
2117.539	74.1	3823	7468	113.00	40
2118.528	60.3	3593	5969	92.00	40
2119.505	45.2	1611	5521	69.00	24
2120.478	25.6	1409	6445	39.00	16
2121.416	13.1	3770	35272	20.00	7
2139.516	177.0	9545	7195	270.00	98
2273.547	49.2	2729	6753	75.00	31

Bileşik **1**' in MALDI MS Spektrumu

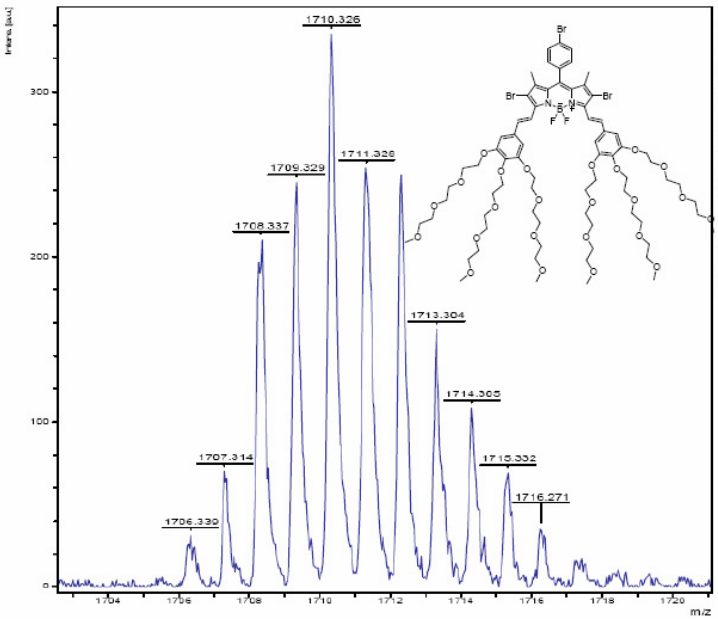


m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
1175.201	27.3	2511	6293	77.00	16
1205.199	589.4	90143	6725	1660.00	404
1224.182	119.7	17021	7570	337.00	71
1255.108	310.3	43837	7083	874.00	204
1277.102	105.5	15069	5485	297.00	88
1278.105	132.4	17016	5510	373.00	110
1279.104	495.0	69742	6052	1394.00	388
1280.106	591.5	74703	5591	1666.00	489
1281.104	1545.6	227008	5489	4353.00	1359
1282.108	1133.6	185394	5070	3756.00	1267
1283.092	2361.8	345034	5239	6652.00	2224
1284.095	1633.5	235828	5145	4657.00	1391
1285.093	1756.5	249497	5144	4947.00	1685
1286.092	1039.3	149374	5281	2927.00	983
1287.091	635.6	97820	5599	1790.00	592
1299.123	73.1	10679	4919	206.00	71
1300.120	281.2	41538	5994	792.00	244
1301.111	254.9	33610	5211	718.00	233
1302.107	604.7	86500	5259	1703.00	549
1303.114	466.5	61071	4988	1314.00	443
1304.105	738.9	104247	5057	2081.00	707
1305.106	551.8	70613	4999	1554.00	527
1306.099	715.4	99636	5014	2015.00	683
1307.101	472.2	66492	5082	1330.00	462
1308.092	446.3	57442	4803	1257.00	423
1309.095	253.5	35253	5193	714.00	240
1310.077	127.5	16540	4139	359.00	142
1311.126	52.9	3787	4351	149.00	50
1325.123	1678.0	212340	3442	4726.00	2151
1341.134	339.8	42663	3749	957.00	402
1381.246	73.1	9502	5535	206.00	64
1415.153	68.5	8300	6903	193.00	52
1435.104	80.6	9209	4940	227.00	74
1459.153	487.8	58641	4689	1374.00	507
1475.163	88.4	11341	5800	249.00	85
1569.133	12.1	1928	7063	34.00	12

Bileşik **10**' un ESI-HRMS Spektrumu

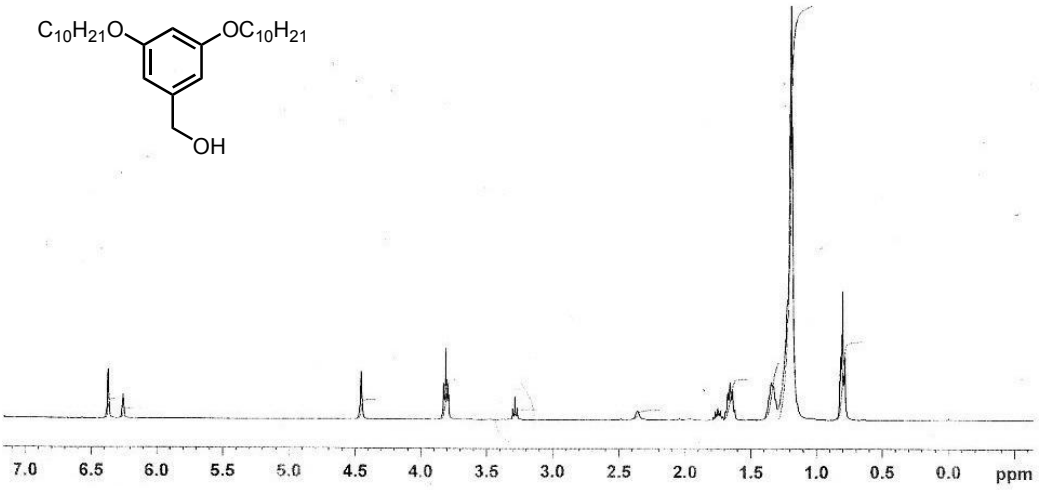


Bileşik **2'** nin MALDI MS Spektrumu

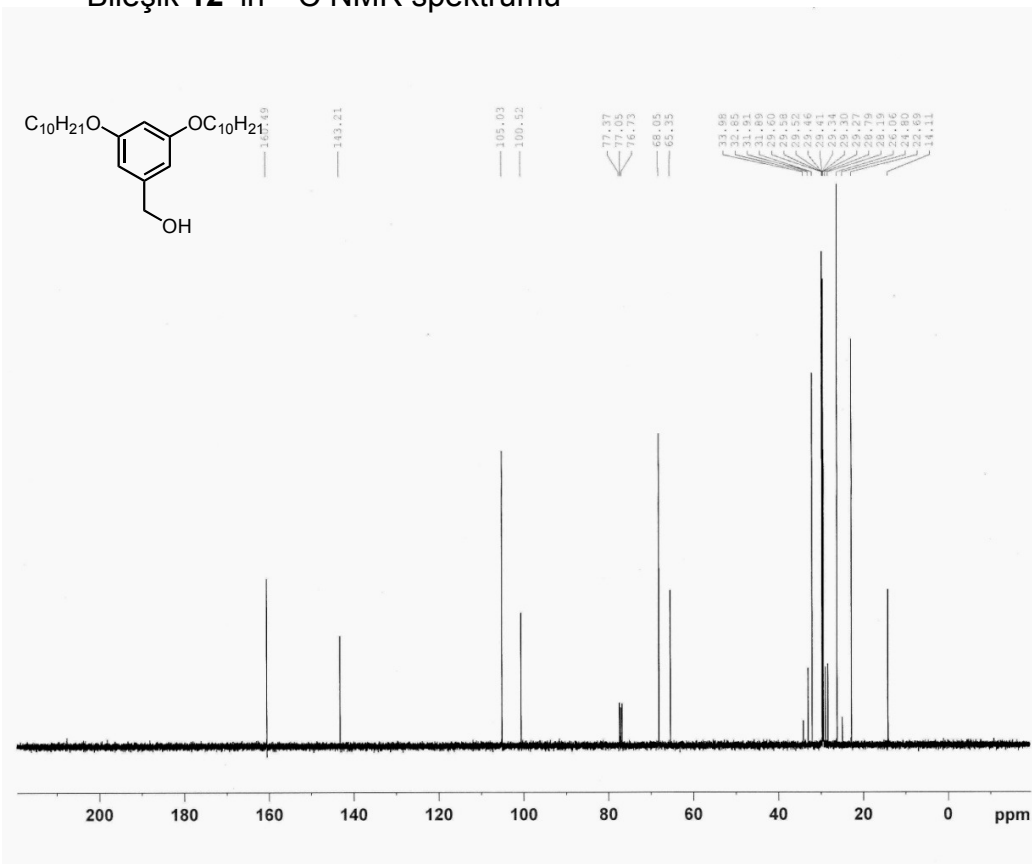


m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
1611.393	145.0	11785	11500	285.00	50
1630.377	18.8	1136	8918	37.00	8
1653.392	42.2	3380	8444	83.00	19
1663.304	119.5	10462	9781	235.00	51
1691.296	753.3	65204	8432	1481.00	396
1706.339	15.8	891	5963	31.00	9
1707.314	35.6	2402	8112	70.00	17
1708.337	106.8	8728	6731	210.00	65
1709.329	124.6	8993	6906	245.00	72
1710.326	170.4	13347	6177	335.00	112
1711.328	129.2	9676	6011	254.00	86
1712.314	127.2	9312	6639	250.00	75
1713.304	79.3	7139	8085	156.00	46
1714.305	54.9	4507	7399	108.00	33
1715.332	35.1	2342	7147	69.00	19
1716.271	17.8	1617	7225	35.00	11
1733.313	565.6	45320	5886	1112.00	417
1749.316	71.2	4963	5764	140.00	50
1867.371	156.1	10946	6458	307.00	106

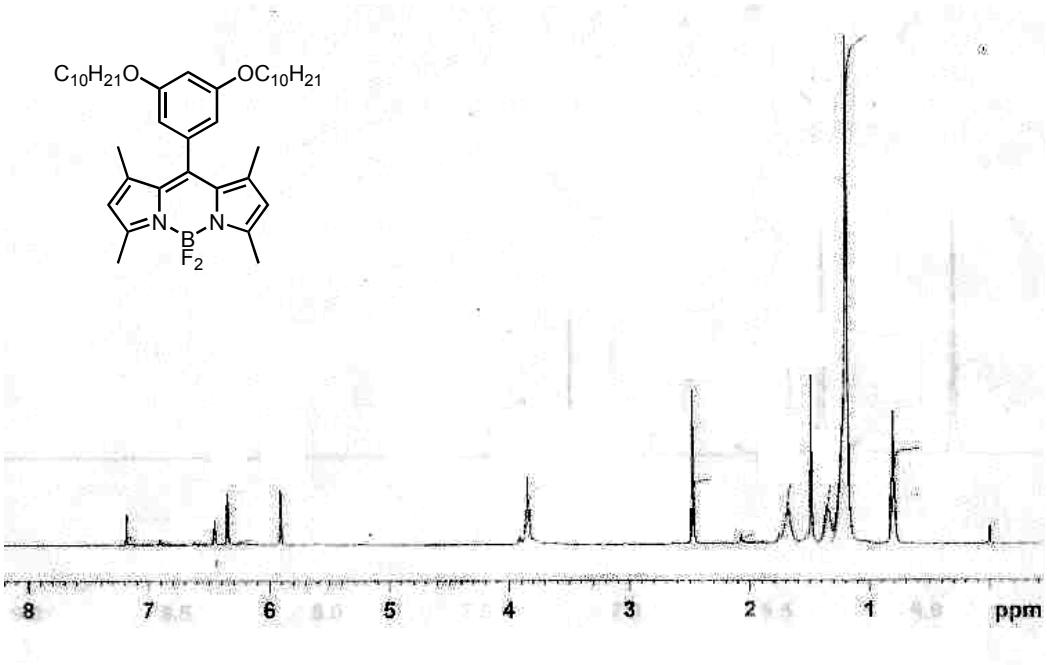
Bileşik **12**' in ^{1}H NMR spektrumu



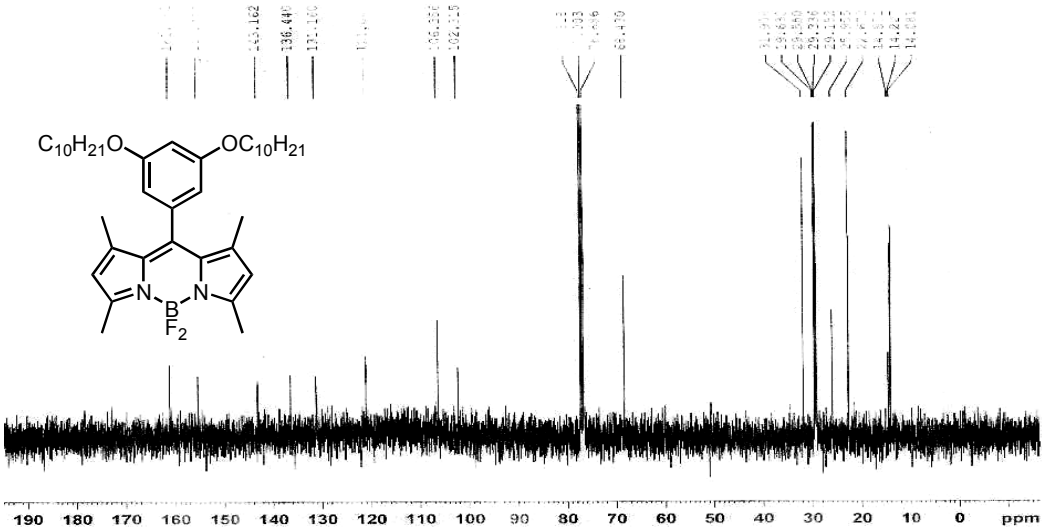
Bileşik **12**' in ^{13}C NMR spektrumu



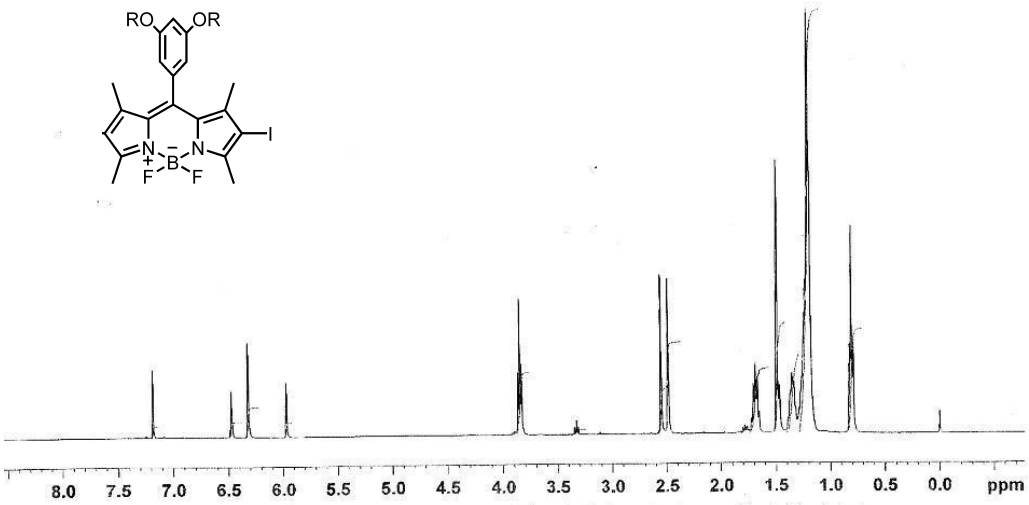
Bileşik **14**' ün ^{1}H-NMR Spektrumu



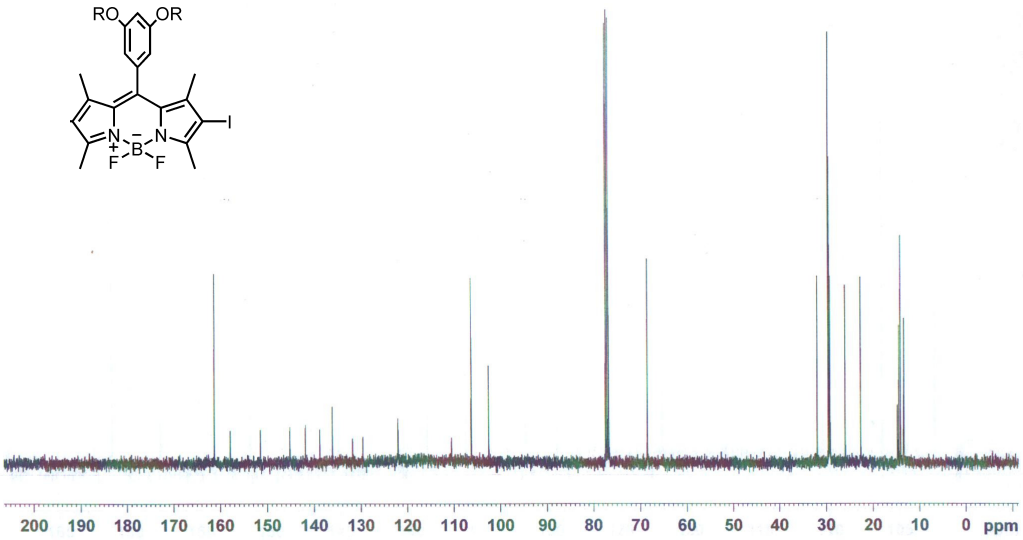
Bileşik **14**' ün ^{13}C NMR Spektrumu



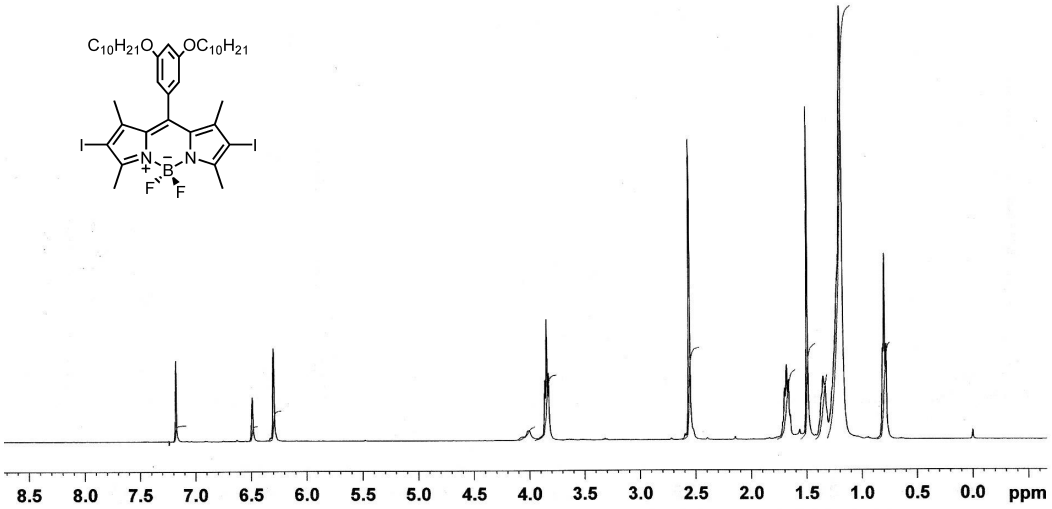
Bileşik **15**' in ^{1}H-NMR spektrumu



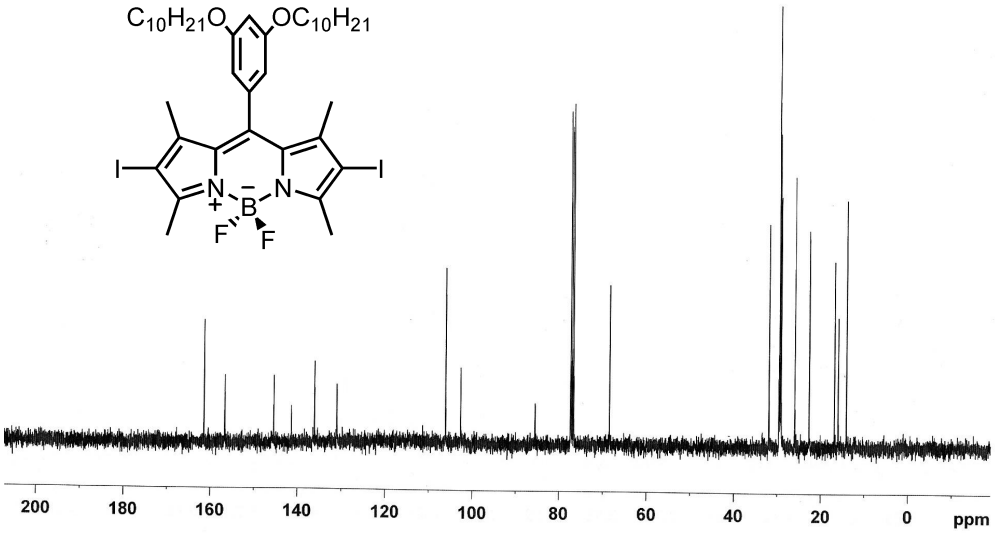
Bileşik **15**' in ^{13}C-NMR spektrumu



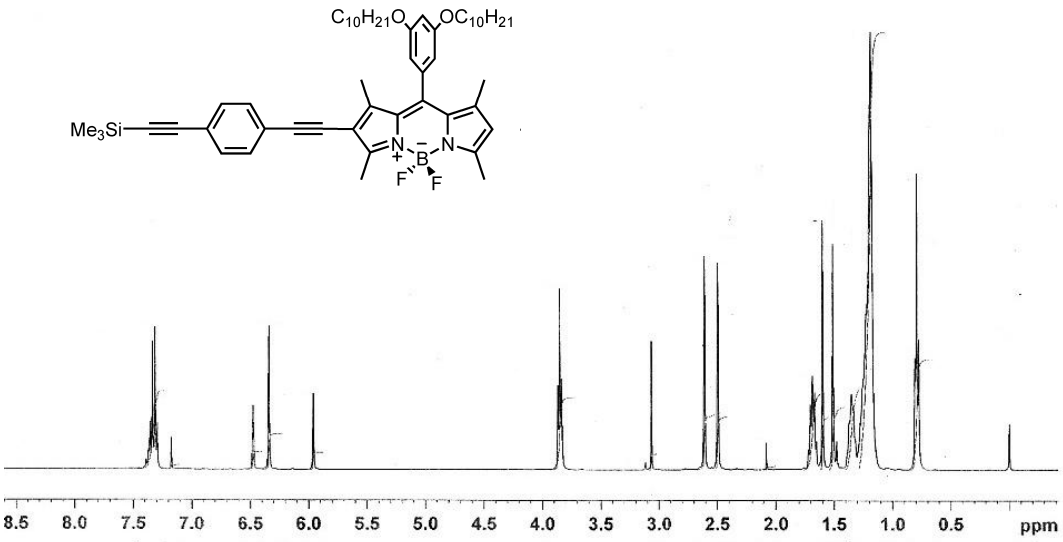
Bileşik **16**' nın ^{1}H-NMR spektrumu



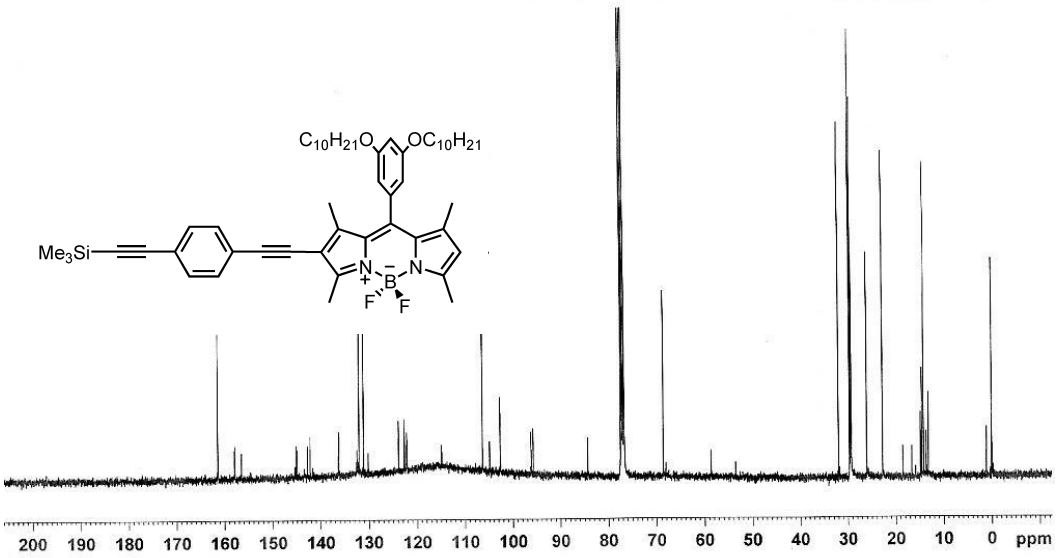
Bileşik **16**' nın ^{13}C-NMR spektrumu



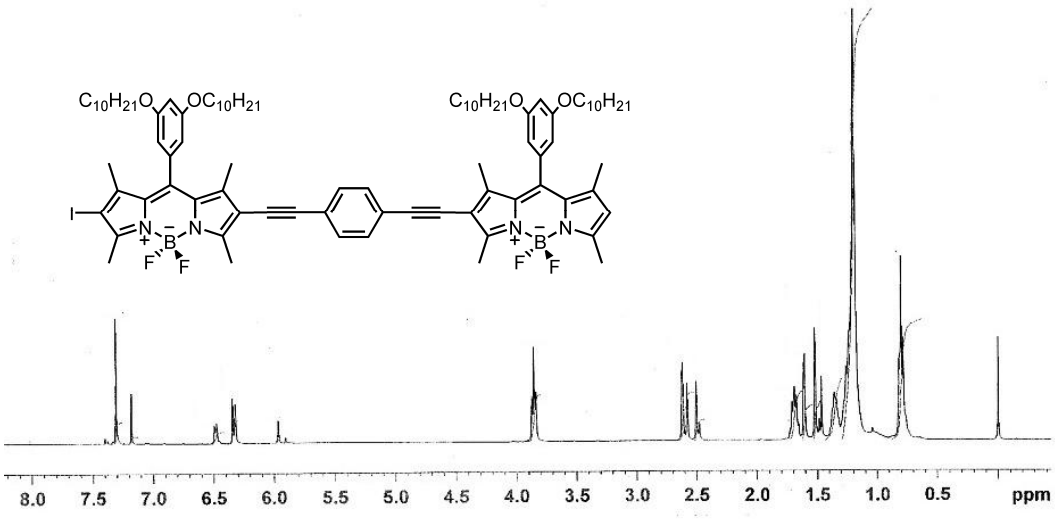
Bileşik **17**' nin ^{1}H-NMR spektrumu



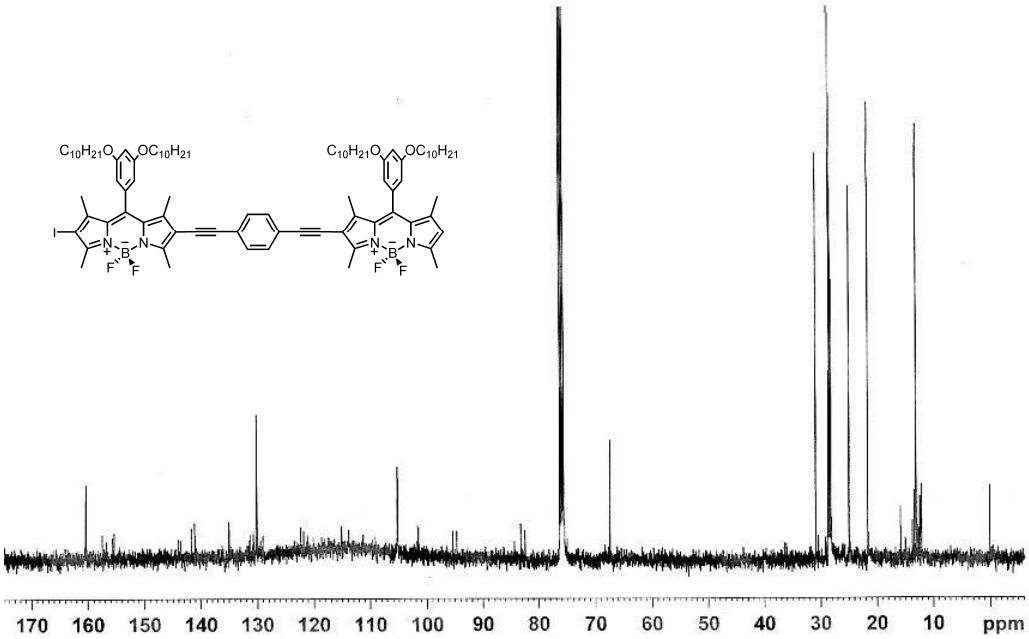
Bileşik **17**'nin ^{13}C-NMR spektrumu



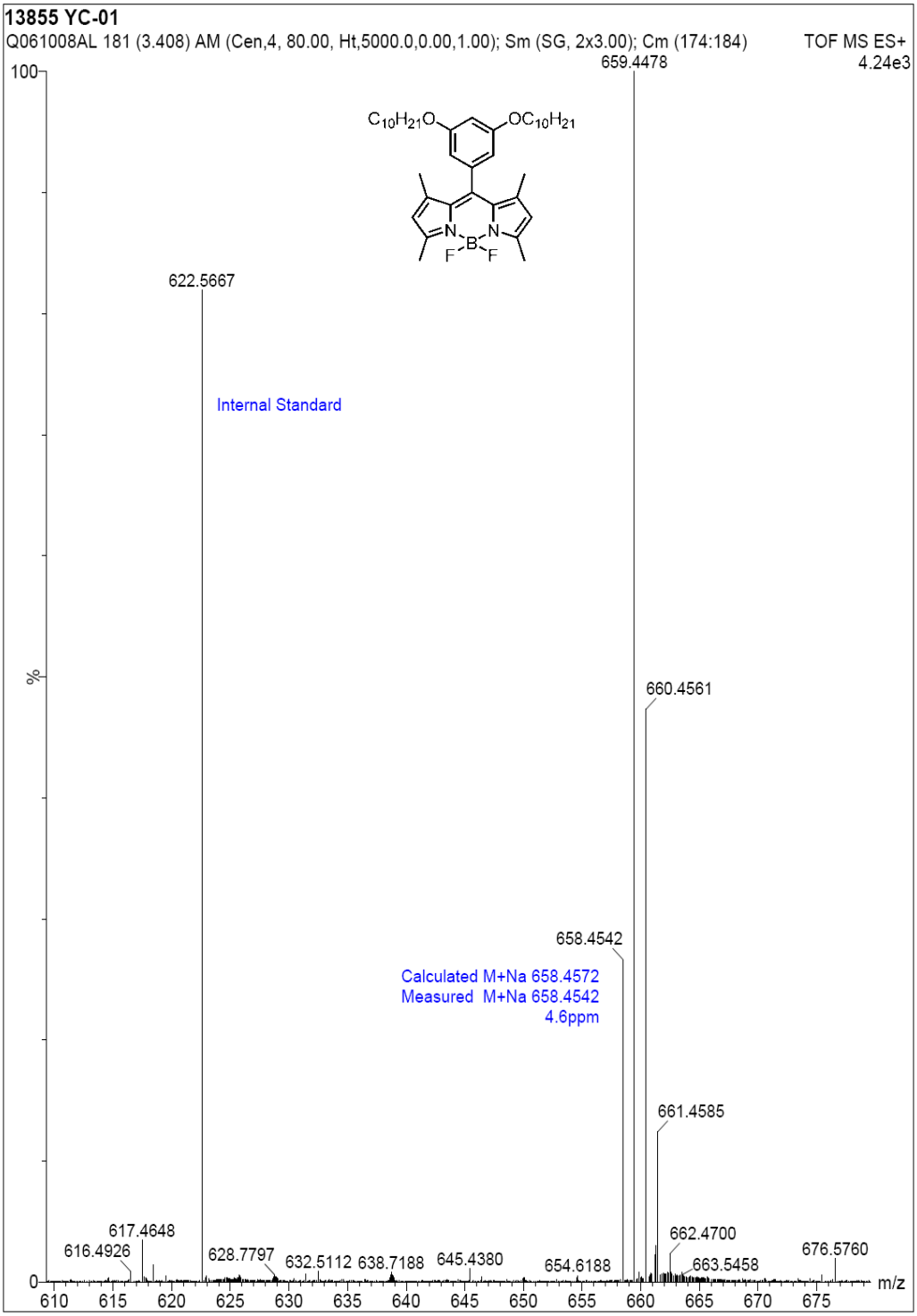
Monoiyodo-Dimerik BODIPY'nin ^{1}H NMR spektrumu



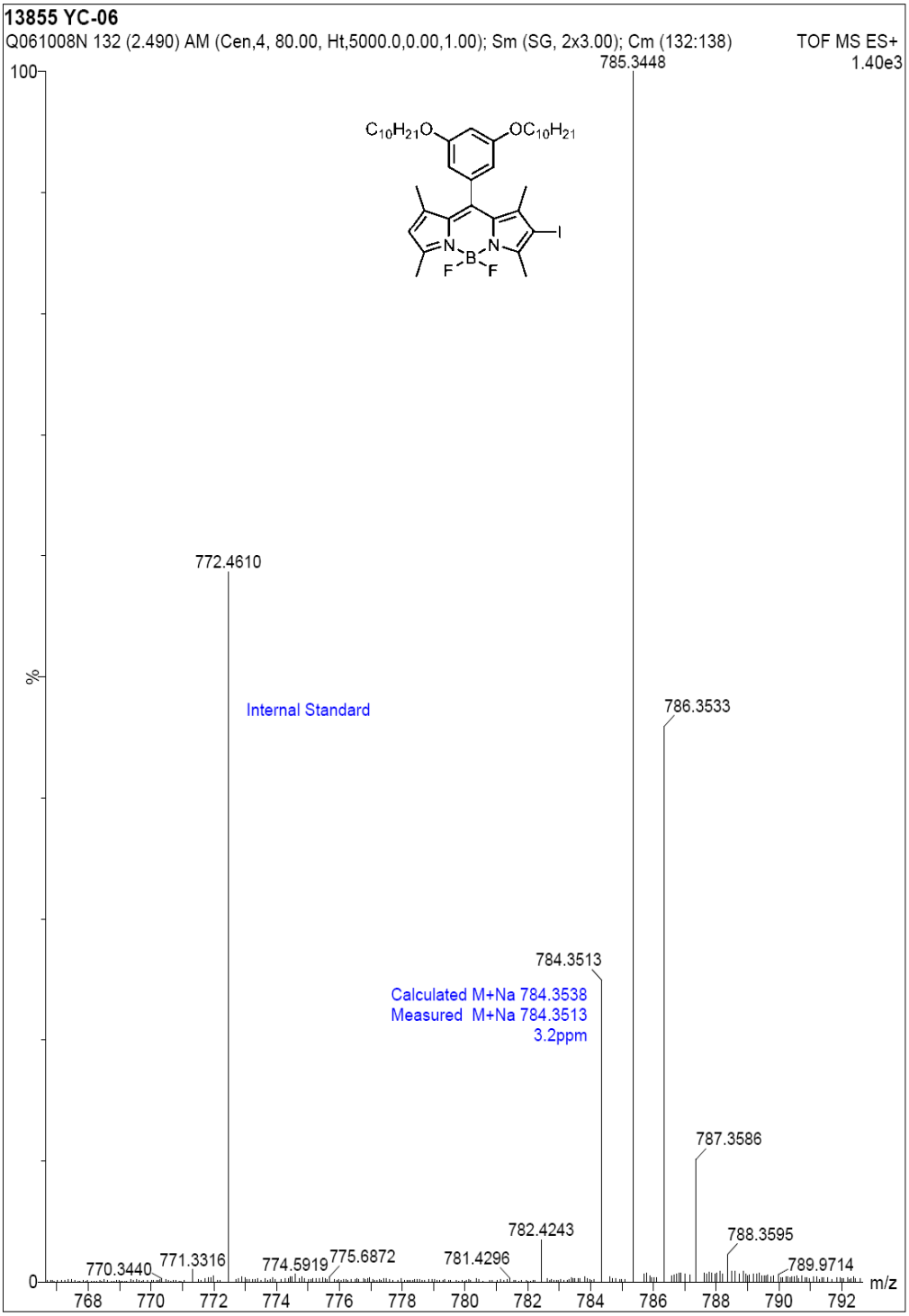
İyodo dimer BODIPY ^{13}C NMR spektrumu



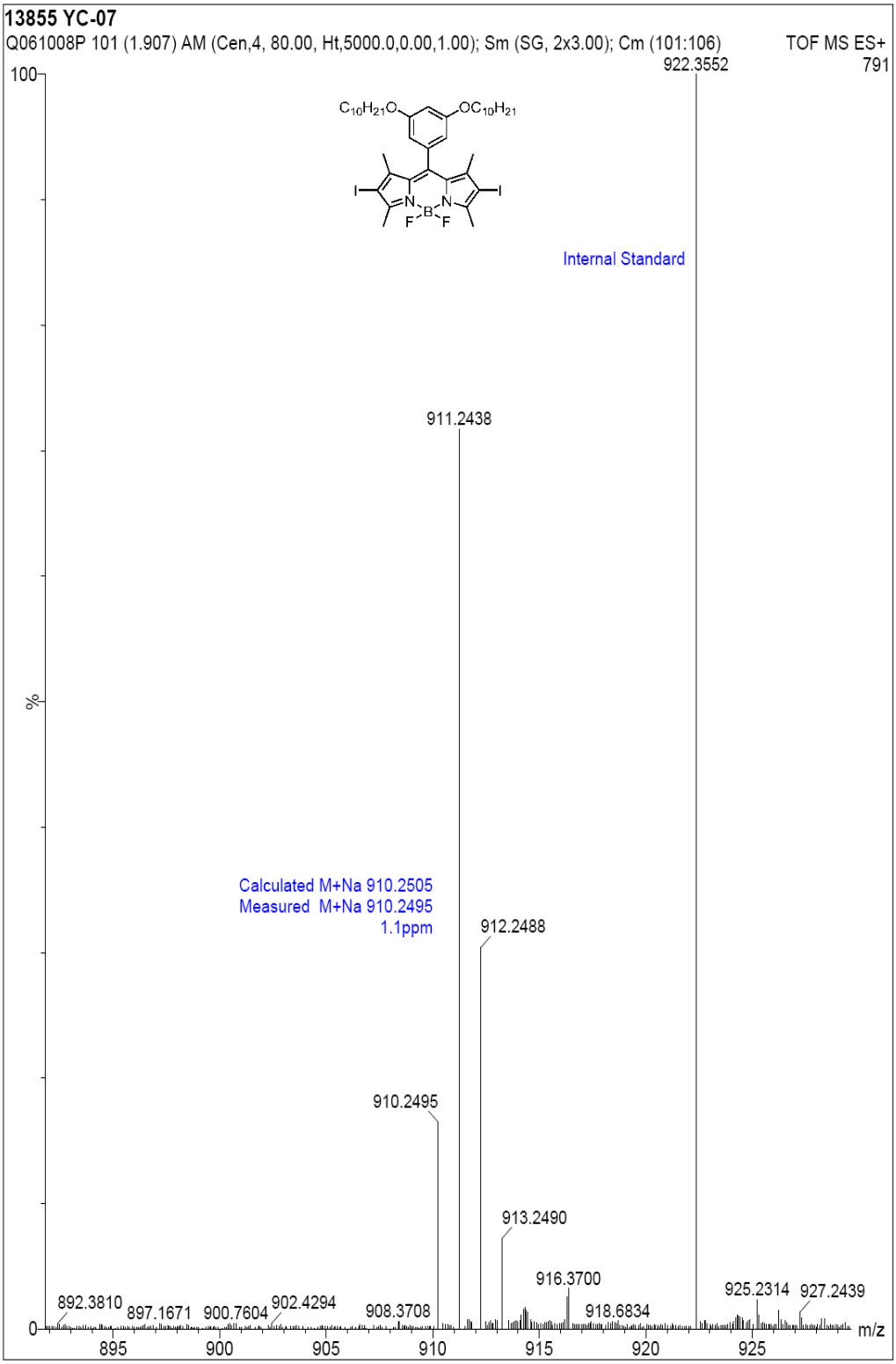
Bileşik **14**' ün ESI-HRMS spektrumu



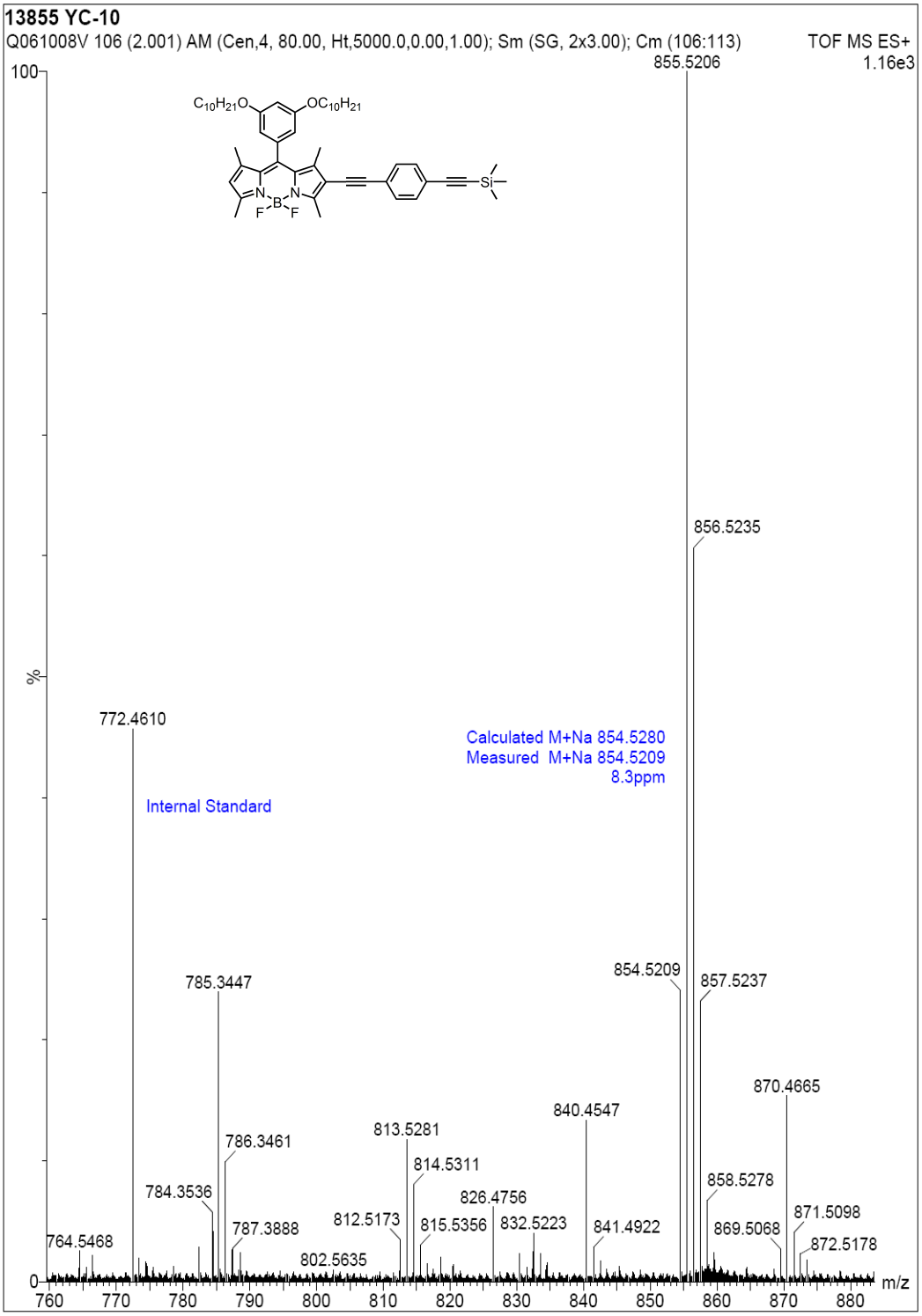
Bileşik **15**' in ESI-HRMS spektrumu



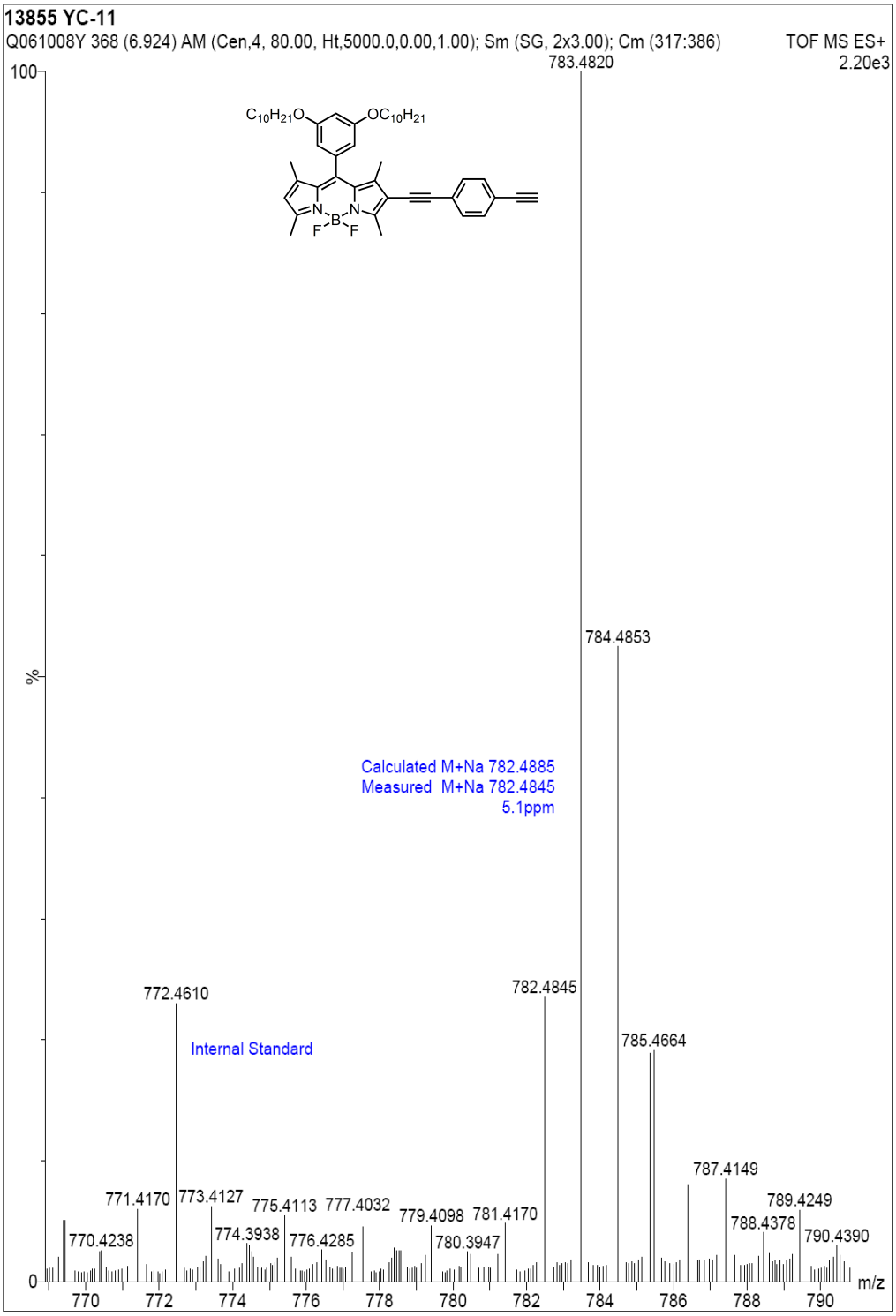
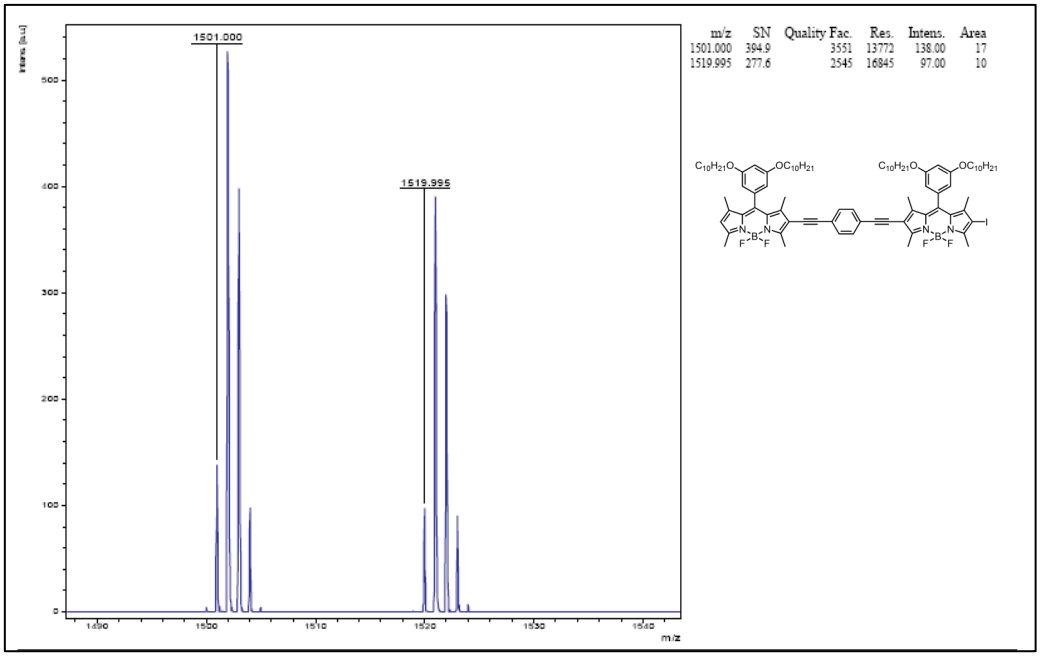
Bileşik **16**’ nın ESI-HRMS spektrumu



Bileşik **17**' nin ESI-HRMS spektrumu



Bileşik **18**' in ESI-HRMS spektrumu



Bileşik **19**' un MALDI MS spektrumu