

**KİRAL FONKSİYONEL GRUPLAR İÇEREN YENİ PORFİRİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW  
PORPHYRIN DERIVATIVES CONTAINING CHIRAL  
FUNCTIONAL GROUPS**

**DAMLA ERKEN**

**PROF. DR. CANAN ÜNALEROĞLU**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
Kimya Anabilim Dalı İçin Öngördüğü  
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2014

DAMLA KARABELOĐLU'nun hazırladığı “**Kiral Fonksiyonel Gruplar İçeren Yeni Porfirin Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI** 'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin ZORA

Bařkan

.....

Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Danıřman

.....

Prof. Dr. Nazan TUNOĐLU

ye

.....

Doç. Dr. Hülya řENZ

ye

.....

Yrd. Doç. Dr. Cengiz UZUN

ye

.....

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*Aileme*

## ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

03/07/2014

DAMLA ERKEN

## ÖZET

# FONKSİYONEL VE KROMOFOR GRUPLAR İÇEREN YENİ PORFİRİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

**Damla ERKEN**

**Yüksek Lisans, Kimya Bölümü**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU**

**(Eş Danışmanı: Doç. Dr. Barış TEMELLİ)**

**Temmuz 2014, 71 sayfa**

Porfirinler doğada birçok önemli doğal bileşikte bulunan ve biyolojik sistemler için oldukça büyük öneme sahip bileşiklerdir.

Bu çalışma kapsamında öncelikle pirol bileşiğinden yola çıkarak kiral mezo-süstitüye metalloporfirin ve kiral mezo-süstitüye porfirin bileşiklerinin sentezi amaçlanmıştır. Kiral mezo-süstitüye metalloporfirin bileşiği başarıyla sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında, sentezlenen kiral mezo-süstitüye metalloporfirin bileşiği dietilçinkonun benzaldehite 1,2-katılma tepkimesinde katalizör olarak kullanılmıştır. Sentezlenen ürünler <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FTIR ve HRMS teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Çalışmanın son bölümünde ise mezo pozisyonunda formil grubu içeren porfirin bileşiğinin kondenzasyon tepkimesi sonucunda mezo pozisyonlarından birbirlerine bağlı üçlü porfirin yapısının sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürün kütle spektroskopisi yöntemiyle tanımlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** porfirin, metalloporfirin, kiral katalizör, 1,2-katılma tepkimesi.

## ABSTRACT

# SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL PORPHYRIN DERIVATIVES BEARING FUNCTIONAL AND CHROMOPHORE GROUPS

**Damla ERKEN**

**Master's Degree, Department of Chemistry**

**Supervisor: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU**

**(Co-Supervisor: Doç. Dr. Barış TEMELLİ)**

**July 2014, 71 page**

Porphyrins are compounds which are found in many important natural compounds and have significant importance for biological systems.

In this work, the synthesis of chiral meso-substituted metalloporphyrin and chiral meso-substituted porphyrin compounds from pyrrole compounds was aimed. Chiral meso-substituted metalloporphyrin compound was successfully synthesized.

In the second part of the study, the synthesized chiral meso-substituted metalloporphyrin compound was used as catalyst in the 1,2-addition reaction of diethylzinc to benzaldehyde. Synthesized products were characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FTIR AND HRMS techniques.

In the last part of the study, three porphyrin molecules connected to each other from meso positions were synthesized by condensation reaction of porphyrin compound which contains formyl group on meso position. Obtained product was identified by mass spectroscopy technique.

**Keywords:** porphyrin, metalloporphyrin, chiral catalysis, 1,2-addition.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, ilgi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan, bana karşı daima sabır ve anlayışla yaklaşan, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum danışmanım Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU'na,

Çalışmalarım boyunca eş danışmanlığımı yapan, teorik ve pratik bilgisi ile bana her konuda yardımcı olan, tezimin her aşamasında benden ilgi ve alakasını eksik etmeyen, değerli zamanını bana ayıran ve tezime çok büyük katkıları olan kıymetli hocam Doç. Dr. Barış TEMELLİ'ye,

Tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteğini benden esirgemeyen çok değerli hocam Dr. Dilek IŞIK TAŞGIN'a,

NMR analizlerini gerçekleştiren Merkezi Analiz Laboratuvarı uzman personelleri Beray TEMELLİ ve Esin BAYRAKÇI'ya,

Kütle spektroskopisi analizlerini gerçekleştiren Doç. Dr. Ömür ÇELİKBIÇAK'a,

Organik Kimya araştırma laboratuvarındaki çalışma grubu arkadaşlarıma,

Çalışmam boyunca yardım ve destekleri için arkadaşlarım Bilsen AYTEKİN ve Zehra OLUZ'a,

Adını sayamadığım bana yardımcı olan ve destek veren tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Bugüne kadar, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİ .....	2
2.1. Porfirinler ve Genel Özellikleri .....	2
2.1.1. Doğada Bulunan Porfirin Bileşikleri.....	3
2.1.2. Porfirin Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri.....	5
2.2. Porfirin Bileşiklerinin Sentezinde Genel Yaklaşımlar .....	6
2.2.1. Adler-Longo Metodu.....	7
2.2.2. Lindsey Metodu.....	9
2.2.3. Porfirinlerin 2-Sübstitüye Pirel Bileşiklerinden Sentezi.....	11
2.2.4. [2+2] Porfirin Sentezi.....	12
2.2.5. [3+1] Porfirin Sentezi.....	15
2.2.6. Lineer Tetrapirellerden Porfirin Sentezi.....	16
2.3. Porfirin Bileşiklerinin Uygulama Alanları.....	17
2.3.1. Foto Dinamik Terapi.....	17
2.3.2. Katalizör Uygulamaları.....	20
2.3.2.1. Alken Epoksidasyonu.....	20
2.3.2.2. Hidroksilasyon Tepkimeleri.....	23
2.3.2.3. Siklopropanasyon Tepkimeleri.....	24
3. ÇALIŞMANIN AMACI.....	26
4. DENEYSEL KISIM .....	29
4.1. Genel Prosedürler .....	29
4.2. Di(1 <i>H</i> -pirel-2-il)metan (19), 2,5-Bis((1 <i>H</i> -pirel-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirel (25) ve Bis(5-((1 <i>H</i> -pirel-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirel-2-il)metan (43) Sentezi.....	30
4.3. 5,15-Difenilporfirin (45) Sentezi.....	31



4.4. (5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) (46) Sentezi.....	31
4.5. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (47) Sentezi.....	32
4.6. 49 Nolu İmin Bileşiminin Sentezi.....	32
4.7. Kiral Mezo-Süstitüye Metalloporfirin Bileşimi 50' nin Sentezi.....	33
4.8. (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) (51) Bileşiminin Sentezi.....	33
4.9. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (52) Bileşiminin Sentezi.....	33
4.10. 5-Formil-10,20-difenilporfirin (53) Bileşiminin Sentezi.....	34
4.11. 54 Nolu İmin Bileşiminin Sentezi.....	34
4.12. Kiral Mezo-Süstitüye Porfirin Bileşimi 55' in Sentezi.....	34
4.13. 1-Fenilpropanol (57) Bileşiminin Sentezi.....	35
4.14. Üçlü Porfirin 58 Bileşiminin Sentezi.....	35
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR .....	36
5.1. Mezo-Süstitüye Kiral Metalloporfirin Türevlerinin Sentezi.....	36
5.1.1. Di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan (19) Bileşiminin Sentezi.....	36
5.1.2. 5,15-Difenilporfirin (45) Bileşiminin Sentezi.....	42
5.1.3. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (47) Bileşiminin Sentezi.....	44
5.1.4. Kiral Mezo-Süstitüye Metalloporfirin 50 Bileşiminin Sentezi.....	48
5.2. Mezo-Süstitüye Kiral Porfirin Türevlerinin Sentezi.....	51
5.2.1. (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) (51) Bileşiminin Sentezi.....	52
5.2.2. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (52) Bileşiminin Sentezi.....	53
5.2.3. 5-Formil-10,20-difenilporfirin (53) Bileşiminin Sentezi.....	54
5.2.4. Kiral Mezo-Süstitüye Porfirin 55 Bileşiminin Sentezi.....	55
5.3. Sentezlenen Kiral Metalloporfirin Katalizörünün 1,2-Katılma Tepkimesinde Uygulanması.....	57
5.4. Üçlü Porfirin Yapısının Sentezi.....	59
6. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKLAR .....	67
ÖZGEÇMİŞ .....	71

## ŞEMALAR DİZİNİ

### Sayfa

Şema 1. Adler-Longo metodu ile tetrafenil porfirin sentezi.....	7
Şema 2. Adler-Longo metodu ile sübstitüye porfirin sentezi.....	8
Şema 3. Lindsey metodu ile tetraaril porfirin sentezi.....	9
Şema 4. $\text{VOCl}_3$ varlığında TTP sentezi.....	10
Şema 5. <i>N</i> -tosilimin ve dipirolmetan ile mezo-sübstitüye porfirin sentezi.....	11
Şema 6. <i>N</i> -tosilimin ve pirol ile mezo-sübstitüye porfirin sentezi.....	11
Şema 7. 2-Sübstitüye pirol bileşiğinden metalloporfirin sentezi.....	12
Şema 8. MacDonald [2+2] porfirin sentezi.....	13
Şema 9. [2+2] Mezo-sübstitüye porfirin sentezi.....	14
Şema 10. [2+2] Metoduyla ABCD mezo-sübstitüye porfirin sentezi.....	15
Şema 11. [3+1] Sentez yöntemi ile porfirin sentezi.....	16
Şema 12. Lineer tetrapirollerden porfirin sentezi.....	16
Şema 13. Optikçe aktif 5,10,15,20-tetrakis(o-aminofenol) porfirin türevlerinin sentezi ve uygulamaları.....	21
Şema 14. Alkenlerin epoksidasyonunda katalizör olarak kullanılan kiral metalloporfirin <b>36</b> sentezi .....	22
Şema 15. Metalloporfirin katalizörü ile hidroksilasyon tepkimesi.....	24
Şema 16. Olefinlerin kiral metalloporfirinler varlığında siklopropanasyon tepkimeleri.....	24
Şema 17. Mezo-formil metalloporfirinlerin sentezi.....	26
Şema 18. Kiral metalloporfirin katalizör sentezi.....	27
Şema 19. Kiral porfirin katalizör sentezi.....	27
Şema 20. Kiral katalizörlerin 1,2-katılma tepkimesinde uygulanması.....	28
Şema 21. Üçlü porfirin bileşiğinin <b>58</b> sentezi.....	28
Şema 22. Di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan ( <b>19</b> ), 2,5-Bis((1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirol ( <b>25</b> ) ve Bis(5-((1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan ( <b>43</b> ) bileşiklerinin sentezi.....	37
Şema 23. 5,15-Difenilporfirin ( <b>45</b> ) bileşiğinin sentezi.....	42
Şema 24. (5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) ( <b>46</b> ) bileşiğinin sentezi.....	45
Şema 25. (5-formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) ( <b>47</b> ) bileşiğinin sentezi.....	46
Şema 26. Kiral mezo-sübstitüye metalloporfirin <b>50</b> bileşiğinin sentezi.....	49
Şema 27. Mezo-sübstitüye kiral porfirin sentezinin retrosentetik planı.....	52

Şema 28. (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) ( <b>51</b> ) bileşiminin sentezi.....	53
Şema 29. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato) bakır(II) ( <b>52</b> ) bileşiminin sentezi.....	53
Şema 30. 5-Formil-10,20-difenil porfirin ( <b>53</b> ) bileşiminin sentezi.....	54
Şema 31. <b>54</b> Nolu imin bileşiminin sentezi.....	55
Şema 32. Kiral porfirin katalizör sentez çalışması.....	57
Şema 33. Kiral metalloporfirin katalizörü ile 1,2-katılma tepkimesi.....	57
Şema 34. <b>58</b> Nolu porfirin bileşiminin sentezi.....	59

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1. Porfin ve porfirin bileşiklerinde farklı karbon atomları .....	2
Şekil 2. Porfirin halkasının numaralandırılması .....	3
Şekil 3. Protoheme X yapısı .....	3
Şekil 4. Klorofil ve Vitamin B <sub>12</sub> yapısı .....	4
Şekil 5. <i>Ethio</i> - türü porfirinlere ve metalloporfirinlere ait UV spektrum.....	6
Şekil 6. Tripyrrane .....	15
Şekil 7. Foto dinamik terapi mekanizması .....	19
Şekil 8. Photofrin.....	20
Şekil 9. Alkenlerin epoksidasyon tepkimesinde kullanılan kiral porfirin katalizörü.....	23
Şekil 10. Simetrik kiral mangan dinorbornabenzen tetraarilporfirin bileşiği .....	24
Şekil 11. Siklopropanasyon tepkimelerinde kullanılan kiral porfirin bileşikleri.....	25
Şekil 12. Di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan ( <b>19</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> -CCl <sub>4</sub> ).....	37
Şekil 13. Di(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan ( <b>19</b> ) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> -CCl <sub>4</sub> ).....	38
Şekil 14. 2,5-Bis((1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirol ( <b>25</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> -CCl <sub>4</sub> ).....	39
Şekil 15. 2,5-Bis((1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirol ( <b>25</b> ) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> -CCl <sub>4</sub> ).....	40
Şekil 16. Bis(5-((1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan ( <b>43</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> -CCl <sub>4</sub> ).....	41
Şekil 17. Bis(5-((1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metan ( <b>43</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> -CCl <sub>4</sub> ).....	41
Şekil 18. 5,15-Difenilporfirin ( <b>45</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	43
Şekil 19. 5,15-Difenilporfirin ( <b>45</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> )....	44
Şekil 20. (5,15-difenilporfirinato)nikel(II) ( <b>46</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	46
Şekil 21. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) ( <b>47</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	47

Şekil 22. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) ( <b>47</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	48
Şekil 23. Kiral mezo-süstitüye metalloporfirin <b>50</b> bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	50
Şekil 24. Kiral mezo-süstitüye metalloporfirin bileşiğinin <b>50</b> <sup>13</sup> C NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	51
Şekil 25. 5-Formil-10,20-difenilporfirin ( <b>53</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	55
Şekil 26. İmin oluşum tepkimesinin ham <sup>1</sup> H NMR spektrum (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	56
Şekil 27. 1-Fenilpropanol ( <b>57</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (Çözücü CDCl <sub>3</sub> ).....	58
Şekil 28. 1-Fenilpropanol ( <b>57</b> ) bileşiğinin HPLC kolon kromatografisi.....	59
Şekil 29. <b>58</b> Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.....	60

# 1.GİRİŞ

Porfirinler, dört pirolik halkanın metilen (-CH=) köprüsüyle birbirine bağlanarak oluşturdukları makrohalkalı aromatik bileşiklerdir. Doğada bulunan porfirinler genellikle pirol halkaları üzerindeki  $\beta$  karbonları üzerinden türevlenirken, mezo köprü karbonları kullanılarak sentezi gerçekleştirilen porfirinler laboratuvar ortamlarında elde edilmektedir.

Porfirinler, biyolojik sistemler için çok büyük öneme sahip bileşiklerdir. Porfirin ve porfirin türevleri doğada metal kompleksleri şeklinde bulunarak biyokimyasal olaylarda rol oynarlar. Yaşam için çok önemli bir yapı olan heme içinde porfirin bileşiği demir kompleksi halinde bulunur. Heme grupları hemoglobin, miyoglobin ve sitokrom içinde de bulunarak yaşamsal fonksiyon gösterirler. İnsan vücudunda oksijen taşınması hemoglobin ile olurken oksijen depolanması miyoglobin ile sağlanır. Aynı zamanda doğada bulunan B<sub>12</sub> vitamini ve klorofil de porfirin içeren temel moleküllerdendir.

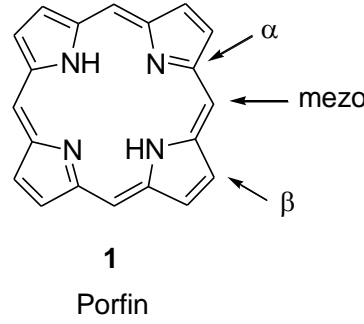
Porfirinlerle ilgili ilk çalışmalar Fischer tarafından yapılmıştır ve bunu çeşitli porfirinlerin sentezi takip etmiştir. Porfirinler eski ve hala geliştirilmekte olan birçok metotla sentezlenebilmektedir. Bunlardan biri Rothemund metodu olup, ilk sentetik porfirin olan tetrafenilporfirin (TPP) Rothemund tarafından 1936 yılında sentezlenmiştir. Bu metotla TPP, aldehit ve pirolün zor reaksiyon şartlarındaki tepkimesi sonucu %5 verimi ile elde edilmiştir. Bu metodu Adler-Longo (1967) ve Lindsey (1987)'in geliştirdikleri metotlar takip etmiştir. Porfirin bileşiklerinin kimya ve biyomedikal alanlarında bir çok uygulamaları vardır. Bunlardan bazıları;

- Foto dinamik terapi
- Katalizör uygulamaları
- Sensör uygulamaları
- Biomimetik modelleme çalışmaları
- Moleküler elektronik cihaz uygulamalarıdır.

## 2. GENEL BİLGİ

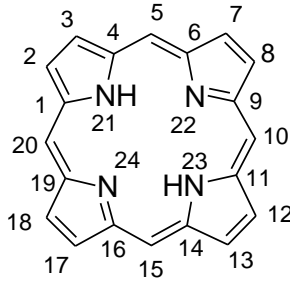
### 2.1.Porfirinler ve Genel Özellikleri

Porfirin halka sisteminin en basit temel birimi pirol halkasıdır. Porfirin bileşikleri dört pirolik halkanın metilen (-CH=) köprüsüyle birbirine bağlanarak oluşturdukları makro halkalı aromatik bileşiklerdir. Makro halka içerisindeki 22 elektronun 18'inin konjugasyona katıldığı porfirinler bu özellikleri ile aromatik ve kararlı bir yapıya sahiptirler. Sübstitüent içermeyen en basit porfirin yapısı porfin (**1**) olarak adlandırılır. Porfirin bileşikleri köprü mezo karbonları ve  $\beta$ -pirolik karbonlarında sübstitüent içerebilirler. Köprü başı kuartarner karbonları ise  $\alpha$ - karbonları olarak adlandırılırlar (Şekil 1).



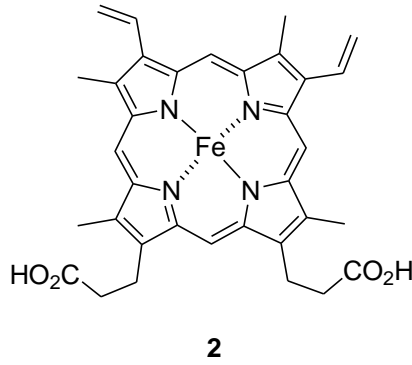
**Şekil 1.** Porfin ve porfirin bileşiklerinde farklı karbon atomları

Porfirin halkasının ilk isimlendirilmesi Fisher tarafından porfirinlerin  $\beta$ -pozisyonlarında içerdikleri sübstitüentlere bağlı olarak yapılmıştır. Örneğin yan grup olarak asetat ve propiyonat grupları içeren porfirinler uro porfirinler olarak bilinmektedir. Bu isimlendirme şekli günümüzde kısmen de olsa kullanılmaktadır. Porfirin halkasının isimlendirilmesine ait kurallar IUPAC tarafından 1989 yılında kesinleştirilmiş ve porfirin halkası Şekil 2'de gösterildiği biçimde numaralandırılmıştır.



**Şekil 2.** Porphirin halkasının numaralandırılması

Porfirin bileşiklerinin halkasal tetrapirolik yapısı ilk kez 1912 yılında Küster tarafından öne sürülmüştür. O dönemde bu denli büyük bir halkanın kararsız olacağı varsayılmış ve bu yapı kabul görmemiştir. Ancak 1929 yılında Fischer'in protoheme (2) senteziyle birlikte bu yapının kararlılığı anlaşılmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Protoheme X yapısı

### 2.1.1. Doğada Bulunan Porfirin Bileşikleri

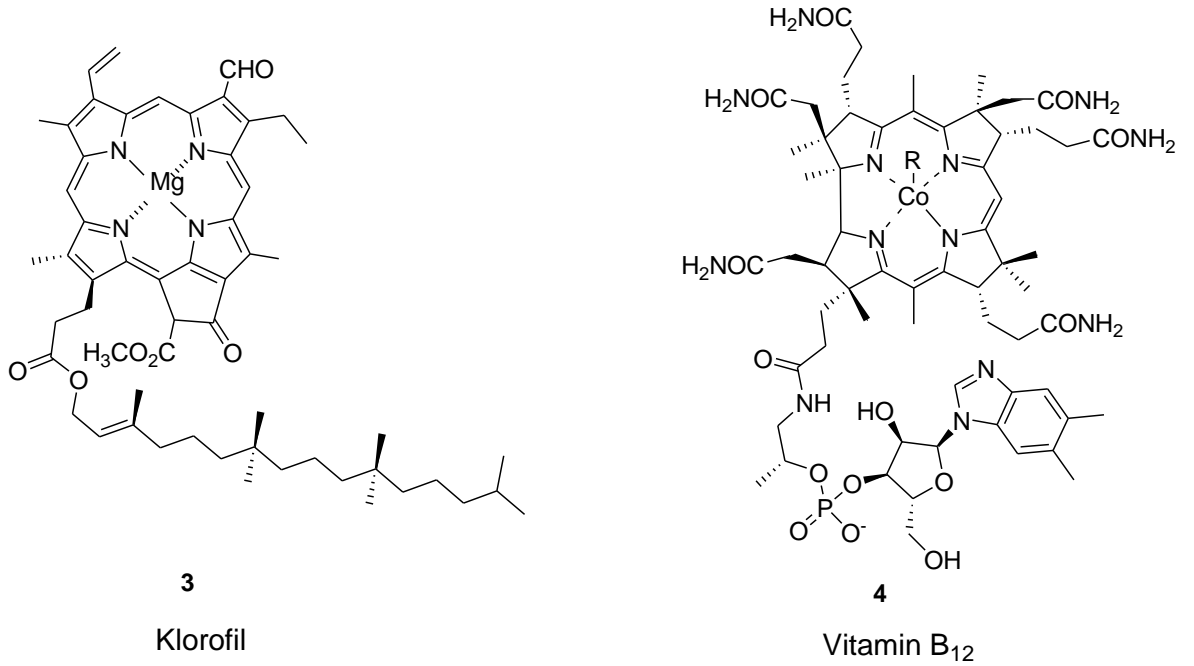
Porfirinler doğada birçok önemli doğal bileşikte bulunan yapılardır ve bu özelliklerinden dolayı üzerinde yoğun çalışmaların yürütüldüğü bir araştırma konusunu oluşturmaktadır [1]. Doğada bulunan porfirinler çoğu zaman merkezlerinde metal iyonu bulunan kompleksler şeklinde bulunur. Porfirinler metal atomları ile koordinasyon yaparak metalporfirin bileşiklerini oluştururlar. Porfirin halkası içerisinde bulunan iki NH protonu yapıdan uzaklaşarak metal iyonları ile kovalent bağlar oluştururken, porfirin halkasındaki tersiyer azot atomları da metal iyonları ile koordinasyona girebilmektedir. Doğada porfirin bileşikleri Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu ve Zn metalleri ile kompleks halinde bulunurken, bu metaller dışında sentetik olarak



birçok metal-porfirin bileşikleri sentezlenmiş, spektroskopik özellikleri incelenerek yapıları tanımlanmıştır [2]. Bu büyük porfirin ailesi içerisinde doğada en sık rastlanan porfirin türevleri birçok biyolojik sistemde hayati önem taşıyan demir ve magnezyum kompleksleridir. Örneğin, demir kompleksi olan hemoglobin ve miyoglobin sırasıyla kana ve kaslara kırmızı rengini veren bileşiklerdir.

Porfirin bileşiğindeki demir iyonu ferro ( $Fe^{+2}$ ) şeklinde olursa bu hem yapısını oluştururken, ferri ( $Fe^{+3}$ ) şeklinde olursa hemin yapısını oluşturmaktadır. Demir porfirin içeren diğer yapılara sitokrom, katalaz, peroksidaz örnek olarak gösterilebilir.

Diğer porfirin komplekslerine örnek olarak bitkilere yeşil rengini veren ve bir magnezyum-porfirin bileşiği olan klorofil (3) verilebilir. Ayrıca insan vücudunda folik asit düzenlenmesi, protein sentezi, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarında önemli roller üstlenen  $B_{12}$  vitamini (4) bir porfirin türevi olan korrin yapısının kobalt kompleksidir (Şekil 4).



Şekil 4. Klorofil ve Vitamin B<sub>12</sub> Yapıları

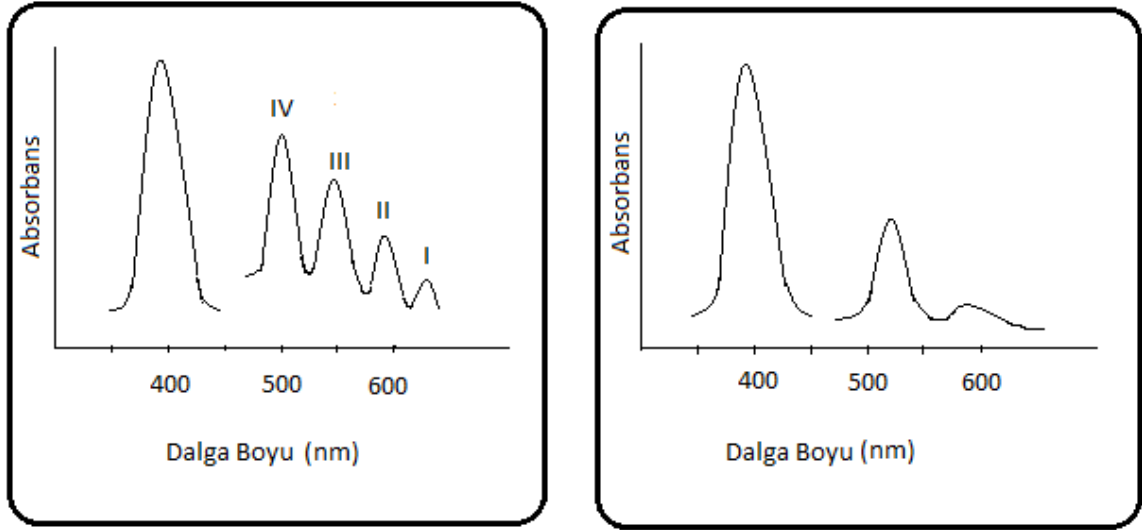
## 2.1.2. Porfirin Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri

Porfirin bileşiklerinin tanımlanmasında kullanılan en önemli yöntemlerden biri UV/VIS spektroskopisidir. Porfirin bileşikleri karakteristik olarak 390-425 nm arasında B bandı veya Soret bandı adı verilen kuvvetli absorpsiyon bandına sahiptirler. Bu bandın maksimum absorpsiyon dalga boyu porfirin türevinin  $\beta$  veya mezo-süstitüye olmasına göre değişmektedir. Soret bandının yanı sıra porfirin bileşikleri 480-700 nm arasında Q bantları olarak adlandırılan dört adet zayıf absorpsiyon bandı verirler. Q bantlarının şiddeti porfirinlerin süstitüentleri ve halkanın metal içerip içermediği hakkında önemli ipuçları verirler [3].

Porfirin bileşiklerinin spektrumları Q bantlarının şiddetine ve sayısına dayanan görsel bir sınıflandırma ile kategorize edilirler. Metal içermeyen serbest porfirin bileşikleri dalga boyları IV,III,II,I şeklinde azalan dört Q bandına sahiptir. Bu dört bandın şiddeti  $IV>III>II>I$  biçiminde sıralandığında *etio-* türü spektrum olarak adlandırılır ve  $\beta$  süstitüentlerinin tümünün alkil gurubu içerdiğini gösterir (Şekil 5a) [3].

Porfirin bileşikleri  $\beta$  pozisyonlarında karbonil veya vinil gibi elektron çeken süstitüentler içerdiklerinde Q bantlarının şiddeti  $III>IV>II>I$  şeklinde sıralanır. Bu tür spektrumlara *rhodo-* türü spektrumlar denir. Elektron çeken grupların porfirin halkasında farklı pirol birimlerinde bulunması durumunda spektrum *oxo-rhodo-* türü spektrum olarak adlandırılır ve Q bantlarının şiddeti  $III>II>IV>I$  şeklindedir. Porfirin üzerindeki  $\beta$  pozisyonları dörtten az olmayacak şekilde boş durumda ise spektrum *phyllo-* türü spektrum ismini alır ve Q bantlarının şiddetinin sırası  $IV>II>III>I$  şeklinde görülür [3].

Metalloporfirinler serbest porfirin eşleniklerine göre daha simetrik yapıda olduklarından Q bantlarının sayısı dörtten ikiye düşer ve Şekil 5b'de verilen karakteristik UV spektrumlarına sahiptirler.



**Şekil 5. a)** *Ethio-* türü porfirinlerin UV Spektrumu

**b)** Metalloporfirinlere ait UV Spektrumu

Porfirinler tüm aromatik bileşikler gibi karakteristik  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarına sahiptirler. Anizotropik etki ile porfirin halkası içerisindeki NH protonları yüksek alana kayarak -5 ppm civarında rezonans olurlar. Halka üzerindeki pirolük protonlar ise anti-perdelenme ile 8-9 ppm arasına kaymaktadır.

Porfirin bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları ise NH tautomerizmi ile halka üzerindeki  $\alpha$  ve  $\beta$  karbon sinyallerinin genişlemesi nedeniyle oldukça karmaşık şekilde gözlenir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumundaki sinyallerin genişlemesi en etkin şekilde  $\alpha$  karbonları üzerinde etkilidir ve genellikle bu karbonlar spektrumda gözlenemeyecek derecede yayvan şekilde rezonans olurlar.

## 2.2.Porfirin Bileşiklerinin Sentezinde Genel Yaklaşımlar

Porfirin bileşiklerinin sentezi bu bileşiklerin gerek biyolojik sistemlerde gerekse malzeme kimyasında önemli roller üstlenmeleri nedeniyle üzerinde yoğun çalışmalar yapıldığı bir alan olmuştur. Porfirinler üzerine ilk çalışmalar bu bileşiklerin doğal bileşiklerden izolasyonu üzerine gerçekleştirilmişse de sentetik olarak porfirinlerin laboratuvar ortamında elde edilmesi 1900'lü yılların ilk yarısında organik kimyacıların üzerinde çalıştığı önemli bir konu haline gelmiştir [4].

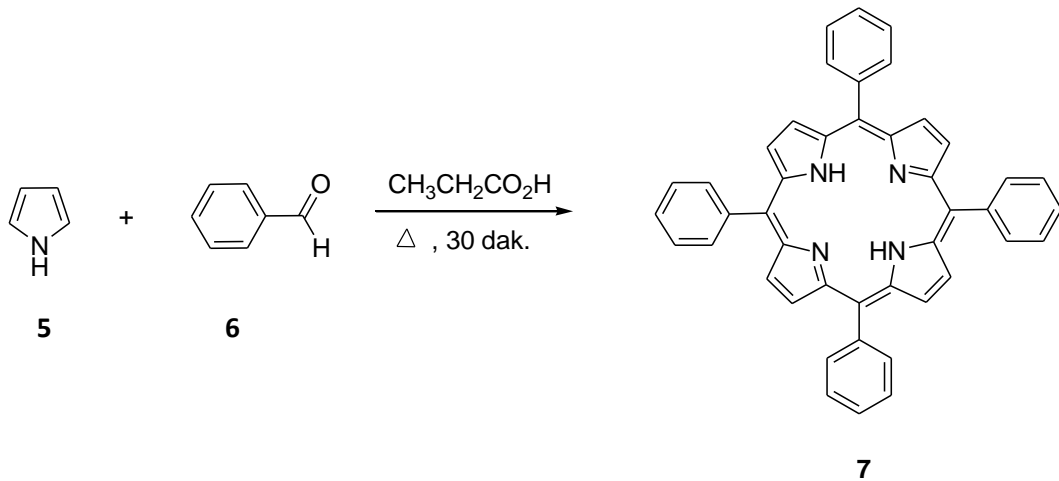
Porfirin bileşiklerinin sentetik olarak elde edilmesi çalışmalarını altı başlık altında toplamak mümkündür.

- Adler-Longo Metodu
- Lindsey Metodu
- Porfirinlerin 2-Süstitüye Pirol Bileşiklerinden Sentezi
- 2+2 Porfirin Sentezi
- 3+1 Porfirin Sentezi
- Lineer Tetrapirollerden Porfirin Sentezi

### 2.2.1. Adler-Longo Metodu

Sentetik olarak ilk elde edilen mezo-süstitüye porfirin bileşiği olan tetrafenil porfirin (TPP) ilk defa Rothemund tarafından 1936 yılında benzaldehit ile pirolün 150 °C de kapalı bir tüp içerisinde 24 saat tepkimesi sonucu elde edildi [5]. Bu metodun en büyük problemi çok düşük verimlerde gerçekleşmesi ve zorlu tepkime koşullarının sadece belli sayıda aromatik aldehitlere uygulanabiliyor olmasıdır.

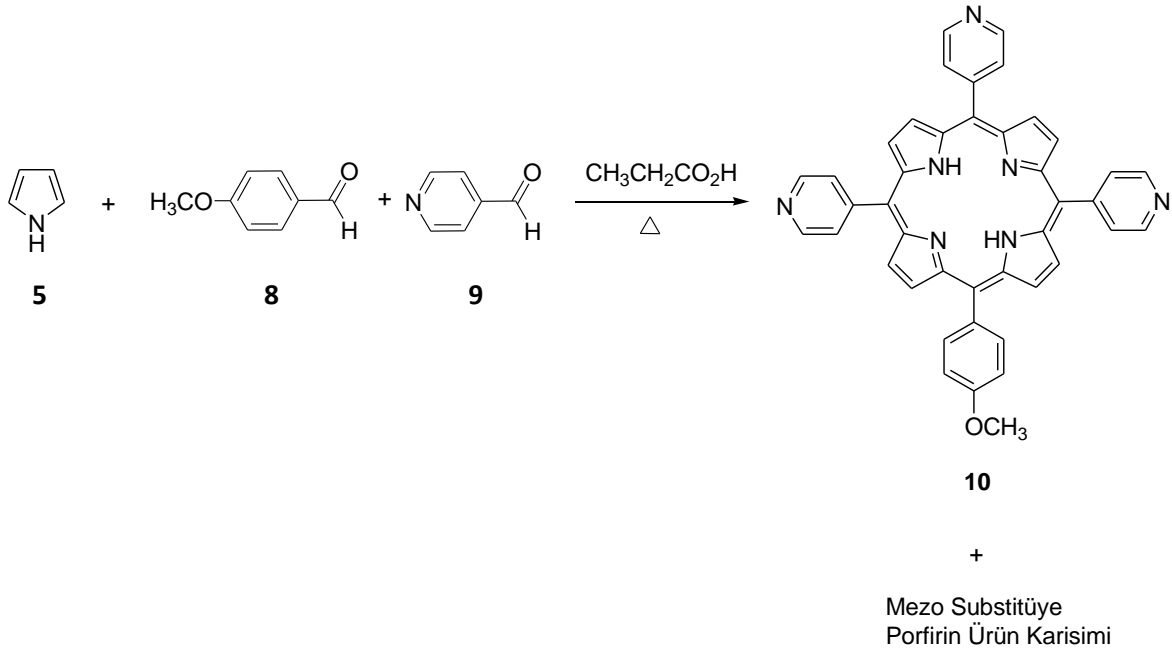
Rothemund'un gerçekleştirdiği bu tepkimedeki problemlerin giderilmesi için Adler ve Longo 1967 yılında pirol (5) ile benzaldehiti (6) propiyonik asit içerisinde geri soğutucu altında 30 dakika tepkimeye sokarak TPP (7) bileşiğini elde etmişlerdir [6] (Şema 1).



**Şema 1.** Adler-Longo metodu ile tetrafenil porfirin sentezi

Bu yöntemle bir çok 5,10,15,20-tetraaril porfirin bileşikleri gram mertebesinde %20'lere varan verimlerle elde edilmiştir. Bu metot günümüzde yüksek miktarda porfirin sentezlenmesi gerektiğinde ve asidik koşullara dayanıklı aldehitlerin varlığındaki tepkimelerin gerçekleştirilmesinde tercih edilen yöntemlerden birisidir.

Adler-Longo metodunun uygulamasına bir örnek olarak Czuchajowski ve arkadaşlarının çalışması verilebilir. Bu çalışmada 4-metoksibenzaldehit (**8**) ve 4-karboksaldehit piridin (**9**) pirol ile propiyonik asit varlığında tepkimeye sokulmuş ve mezo pozisyonunda piridin ve 4-metoksifenil grupları içeren birçok mezo-sübstitüye porfirin ürün karışımı **10** elde edilmiştir. Bu ürünlerin saflaştırılması kromatografik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir [7] (Şema 2).

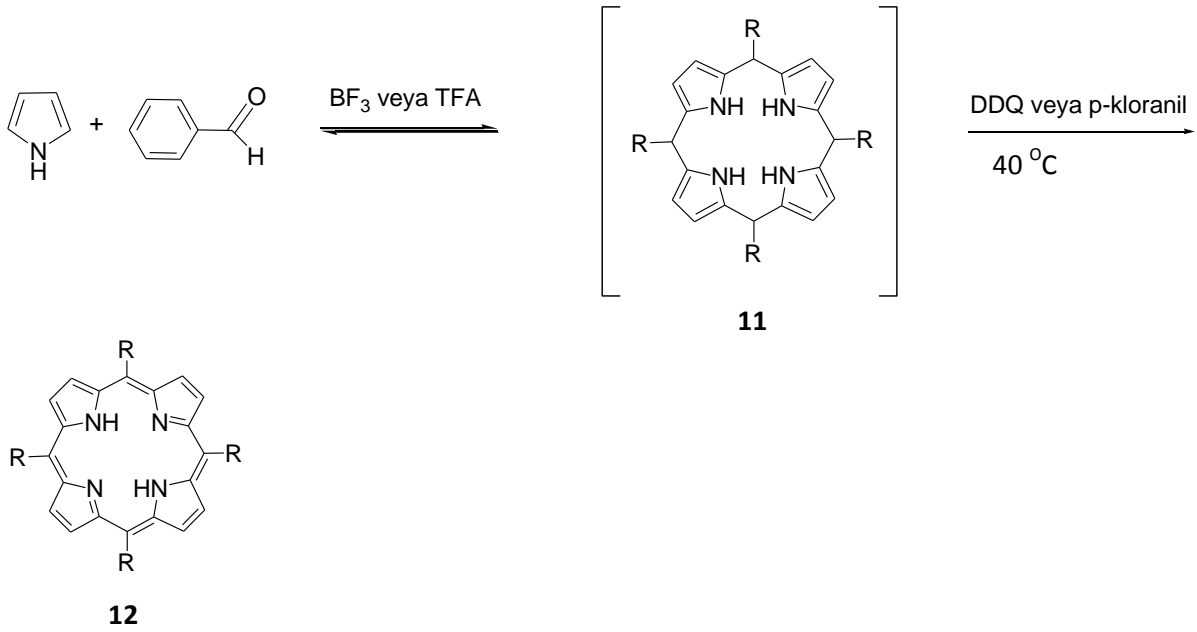


## Şema 2. Adler-Longo metodu ile sübstitüye porfirin sentezi

Adler-Longo tarafından oluşturulan bu yöntem Rothemund yöntemine önemli iyileştirmeler katsa da, klorin gibi indirgenmiş porfirin bileşiklerinin tepkime sonunda açığa çıkması, önemli miktarda yan ürünlerin oluşması ve aside duyarlı fonksiyonel gruplar içeren aldehitler için uygun olmaması gibi dezavantajlar içermektedir [8].

### 2.2.2. Lindsey Metodu

Adler-Longo metodunda karşılaşılan problemlerin giderilmesi amacıyla Lindsey ve arkadaşları tarafından daha ılımlı koşulların kullanıldığı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu metot tepkime ortamında pirol ve aldehitin kondenzasyonu sonucu kararsız porfirinojen ara ürünü **11**'in oluşturulması ve uygun bir yükseltgen ile porfirin bileşiği **12**'ye yükseltgenmesini içermektedir [9] (Şema 3).



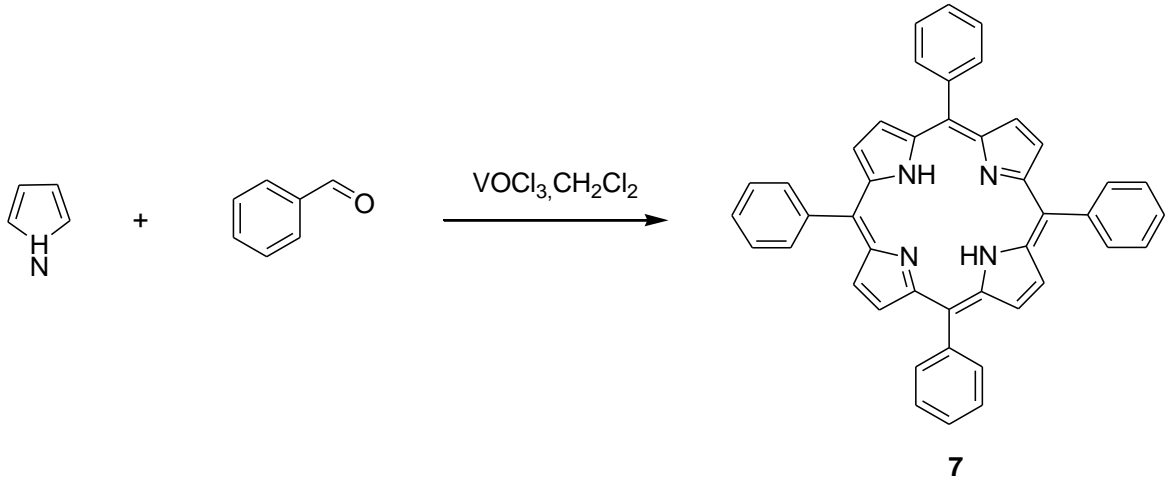
**Şema 3.** Lindsey metodu ile tetraaril porfirin sentezi

Bu yöntem aside duyarlı aldehitlerden porfirin sentezine olanak sağlaması, daha yüksek verimle ürün elde edilmesi ve daha kolay saflaştırılmaları gibi avantajları içermektedir. Ayrıca Lindsey metodu kullanılarak kalabalık gruplar içeren o-süstitüye tetrafenil porfirinlerin elde edilmesi de mümkün hale gelmiştir [10]. Bu yöntemle genellikle bor triflorür ( $\text{BF}_3$ ) katalizör olarak kullanılırken, yükseltgen olarak 2,3-disiyano-5,6-diklorobenzokinon (DDQ) veya 2,3,5,6-tetraklorobenzokinon (p-kloranil) kullanılmıştır [9].

Bu avantajlarının yanı sıra Lindsey metodu bazı dezavantajlarda içermektedir. Bunlardan en önemlisi tepkimenin düşük konsantrasyonlarda gerçekleştirilme zorunluluğu ve buna bağlı olarak metodun yüksek miktarda porfirin eldesine olanak sağlamamasıdır.

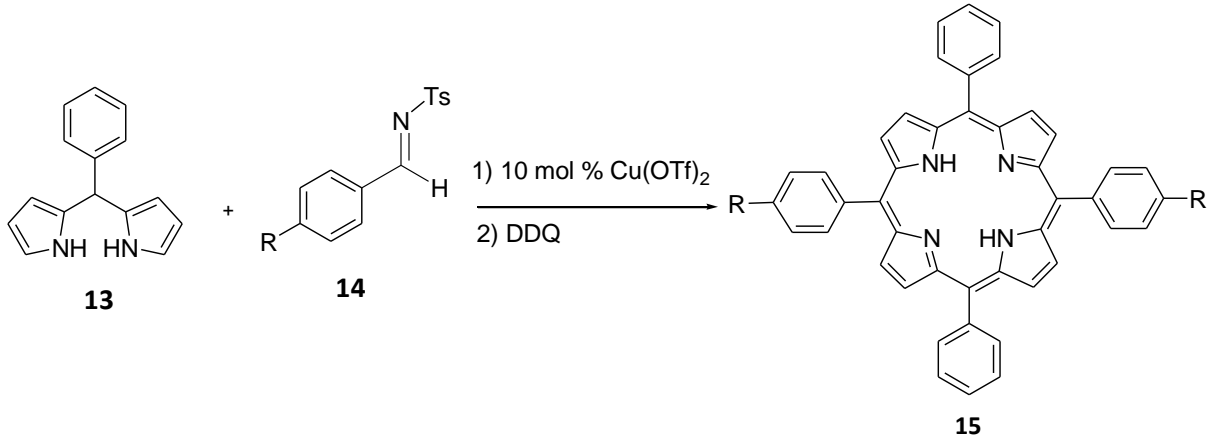
Lindsey ve arkadaşlarının geliştirdiği bu metodunun üzerine birçok çalışma yapılarak farklı porfirinlerin sentezi değişik tepkime koşullarında araştırılmıştır. Bunlara örnek olarak metal tuzlarının ve kil katalizörlerinin kullanımı verilebilir.

Llama ve arkadaşları vanadyum (V), titanyum (IV) ve mangan (III) metal tuzlarını kullanarak yüksek konsantrasyonda ve verimde porfirin **7** sentezini gerçekleştirmişlerdir [11] (Şema 4).



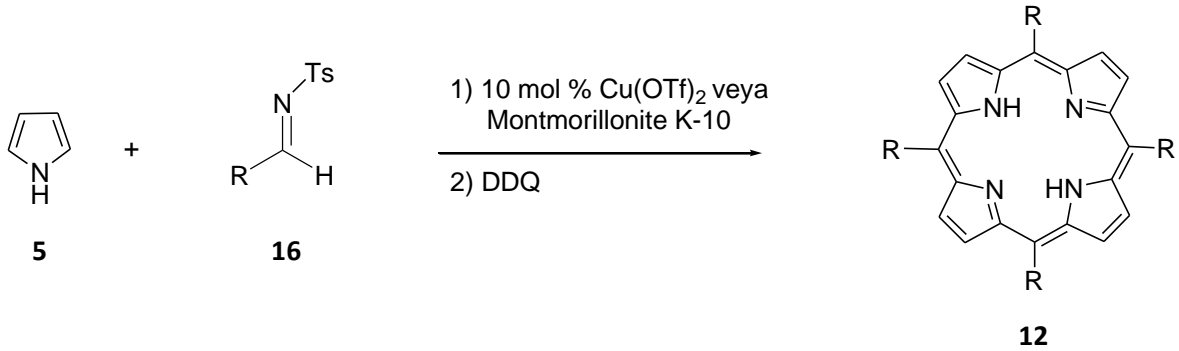
#### Şema 4. $\text{VOCl}_3$ varlığında TTP sentezi

Farklı katalizörlerin yanı sıra farklı reaktiflerin de Lindsey metodunda kullanımı bu metodun uygulama alanlarının genişlemesine katkı sunmuştur. Temelli ve Unaleroglu 5-fenil dipirolmetan (**13**) ile *N*-tosilimin türevlerini **14** metal triflat katalizörleri ile tepkimeye sokarak  $\text{A}_4^-$  ve  $\text{A}_2\text{B}_2^-$  porfirin bileşiklerini **15** elde etmişlerdir [12]. Kullanılan katalizörler arasında bakır triflatın,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , porfirin sentezi için en uygun metal triflat katalizörü olduğu tespit edilmiştir. Geliştirilen yöntemin en büyük avantajı özellikle  $\text{A}_2\text{B}_2^-$  porfirin sentezinde karşılaşılan en büyük problemlerden birisi olan yan ürünlerin oluşumunu en alt seviyeye indirgemiş olmasıdır (Şema 5).



**Şema 5.** *N*-tosilimin ve dipirolmetan ile mezo-sübstitüye porfirin sentezi

Temelli ve Ozdemir pirol ve *N*-tosilimin bileşiklerini **16** çevre dostu, tepkime sonrası sulu ortamlarda dahi yapıları bozulmayan ve tekrar elde edilebilen katalizörlerle tepkimeye sokarak mezo-sübstitüye A<sub>4</sub>- porfirin türevlerini **12** elde etmişlerdir. Bu çalışmada Cu(OTf)<sub>2</sub> ve Montmorillonite K-10 katalizörleri kullanıldıktan sonra bu katalizörlerin tekrar elde edilebildiği ve aktivitelerini beş deney sonunda dahi kaybetmedikleri gösterilmiştir [13] (Şema 6).



**Şema 6.** *N*-tosilimin ve pirol ile mezo-sübstitüye porfirin sentezi

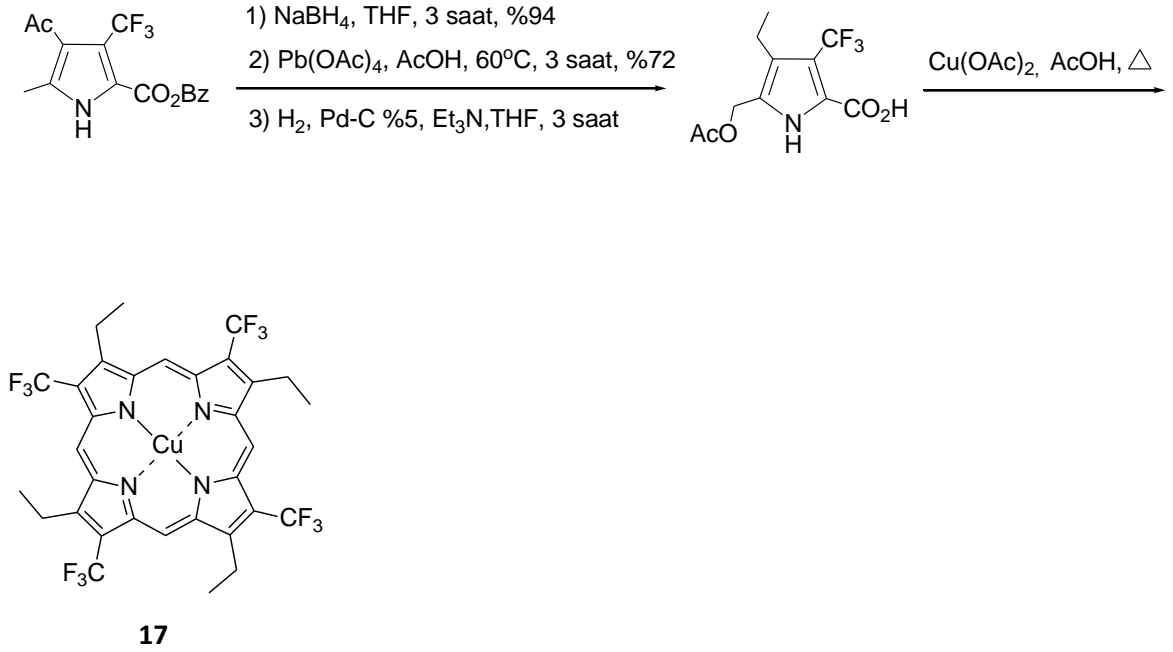
**2.2.3. Porfirinlerin 2-Sübstitüye Pirol Bileşiklerinden Sentezi**

Porfirin türevlerinin sentezine yönelik yaklaşımlardan biri de 2 ve 5 pozisyonlarında uygun sübstitüentler içeren dört pirol bileşiğinin asidik koşullarda baş-kuyruk siklo kondenzasyonudur. Bu metotta pirol halkası üzerinde 2- veya 5- pozisyonlarında



süstitüent bulunmaması veya karboksil grupları gibi asidik koşullarda kolay ayrılabilen grupların bulunması gerekmektedir. Bu yöntem özellikle  $\beta$ -süstitüye doğal porfirinlerin sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntemin diğer metotlara göre zorluğu baş-kuyruk kondenzasyonu için uygun süstitüent içeren pirol türevlerinin genellikle birçok basamak içeren bir dizi tepkime sonucunda elde edilebiliyor olmasıdır [14].

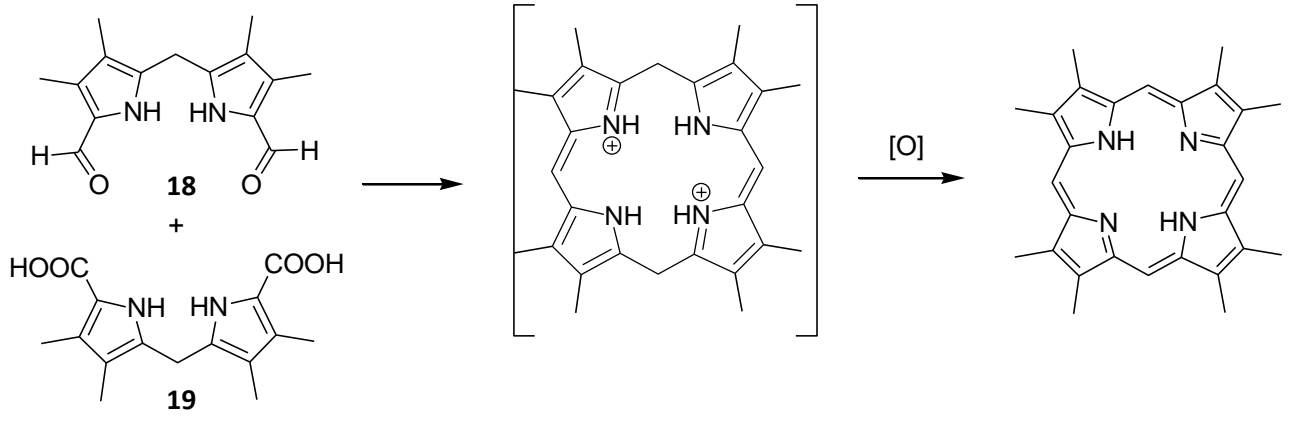
Bu yönteme bir örnek olarak Ogoshi ve arkadaşlarının Şema 7' de gösterilen tepkimeler sonucunda 4-triflorometil grubu içeren porfirin bileşiklerini **17** sentezlemesi verilebilir [15].



**Şema 7.** 2-Süstitüye pirol bileşiğinden metalloporfirin sentezi

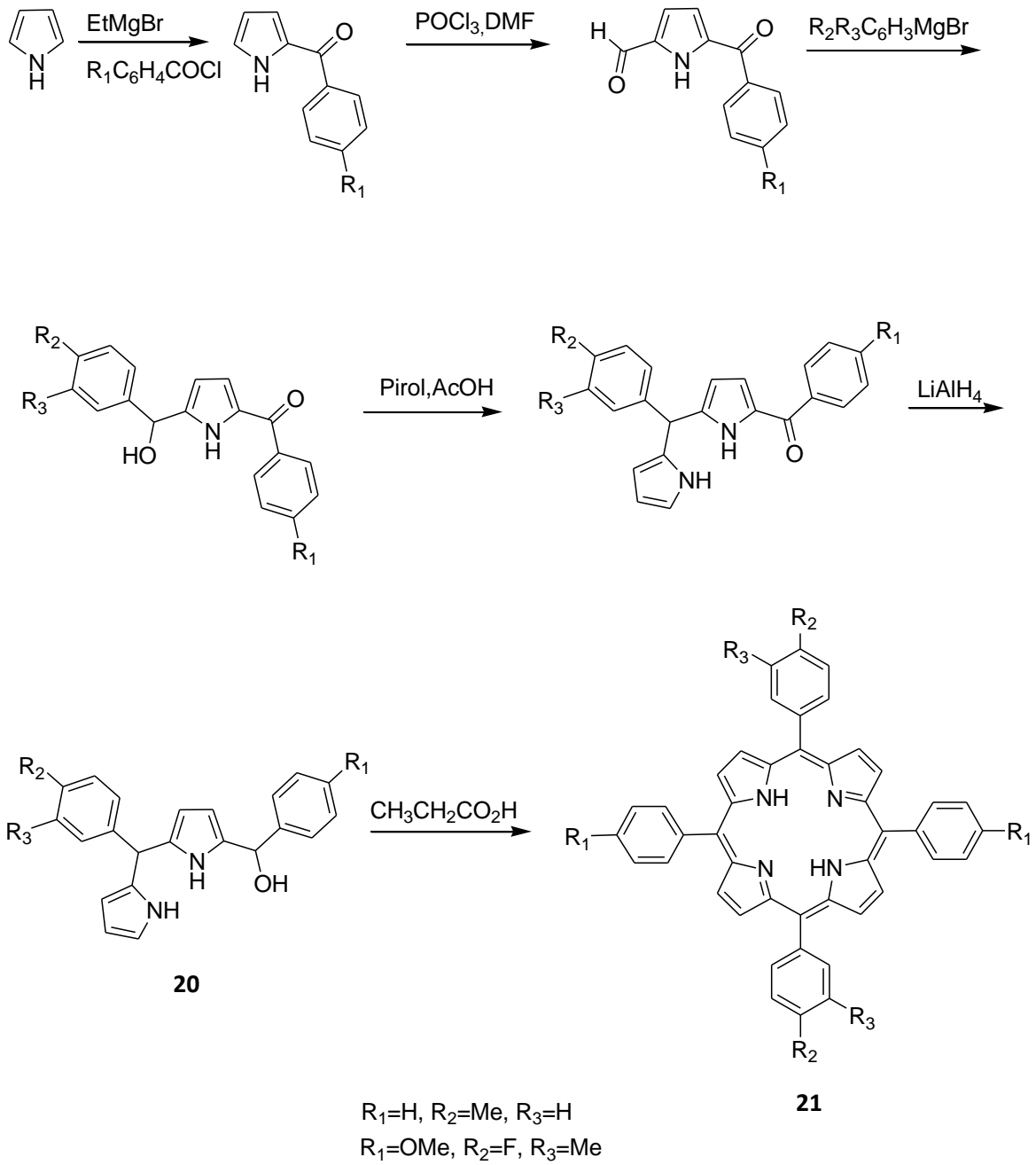
#### 2.2.4. [2+2] Porfirin Sentezi

Porfirin bileşiklerinin sentezi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisi iki dipirolmetan türevinin kondenzasyonu sonucunda makro halkalı ürünlerin elde edilmesidir. Bu alandaki ilk çalışmalar MacDonald tarafından 1 ve 9 pozisyonlarında formil gurubu içeren dipirolmetan **18** ile  $\alpha$ -pozisyonunda süstitüent içermeyen dipirolmetanın **19** kondenzasyonu sonucu gerçekleştirilmiştir [16] (Şema 8).



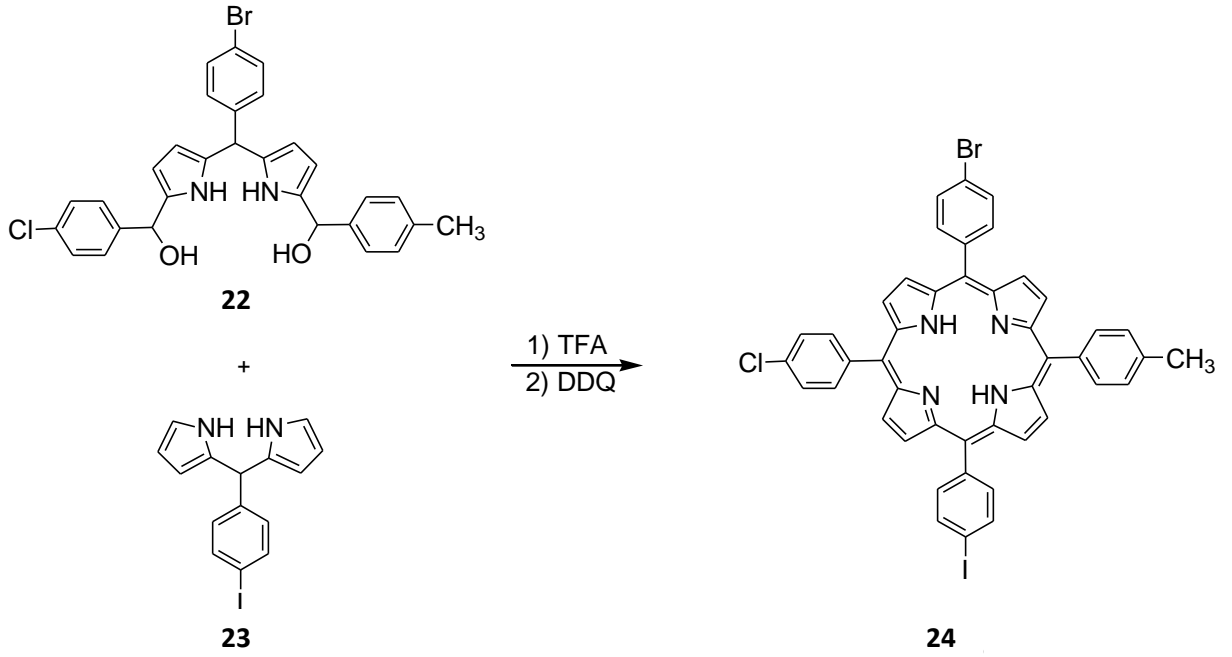
**Şema 8.** MacDonald [2+2] porfirin sentezi

MacDonald'ın çalışmasından sonra bu alanda birçok yeni yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan birisi Smith ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen  $\alpha$ -pozisyonunda uygun sübstitüent içeren dipirolmetan türevi **20**'nin moleküller arası baş-kuyruk kondenzasyonu ile mezo sübstitüye porfirin türevleri **21**'in elde edilmesidir [17] (Şema 9).



**Şema 9.** [2+2] Mezo-süstitüye porfirin sentezi

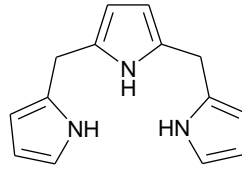
Bu yöntemle mezo pozisyonunda dört farklı süstitüent içeren porfirin türevlerinin **24** (ABCD-türü porfirinler) sentezi de Lindsey ve arkadaşları tarafından **22** ve **23** nolu dipirolmetan bileşiklerinin kondenzasyonu sonucu %14 verimle gerçekleştirilmiştir [18] (Şema 10).



**Şema 10.** [2+2] Metoduyla ABCD mezo-sübstitüye porfirin sentezi

### 2.2.5. [3+1] Porfirin Sentezi

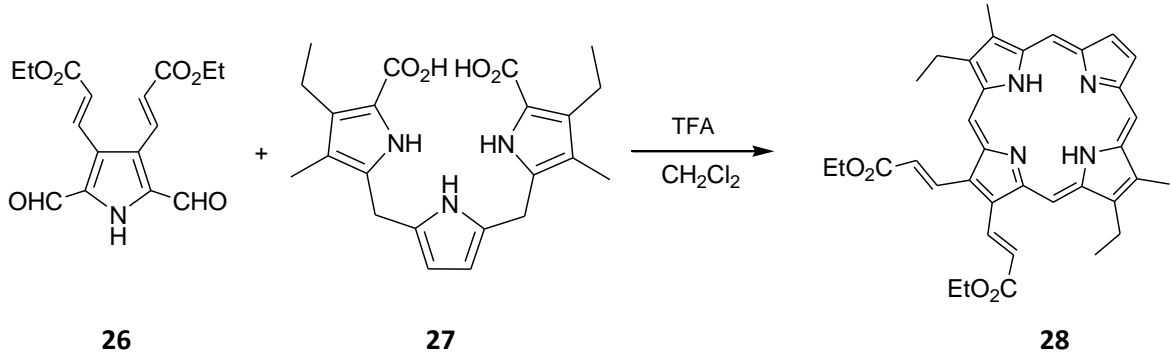
Porfirin türevlerinin elde edilmesinde kullanılan önemli yapı taşlarından birisi de  $\alpha$ -pozisyonlarından birbirlerine bağlı üç pirol halkasından oluşan tripyrrane (**25**) bileşikleridir (Şekil 6).



**25**

**Şekil 6.** Tripyrrane

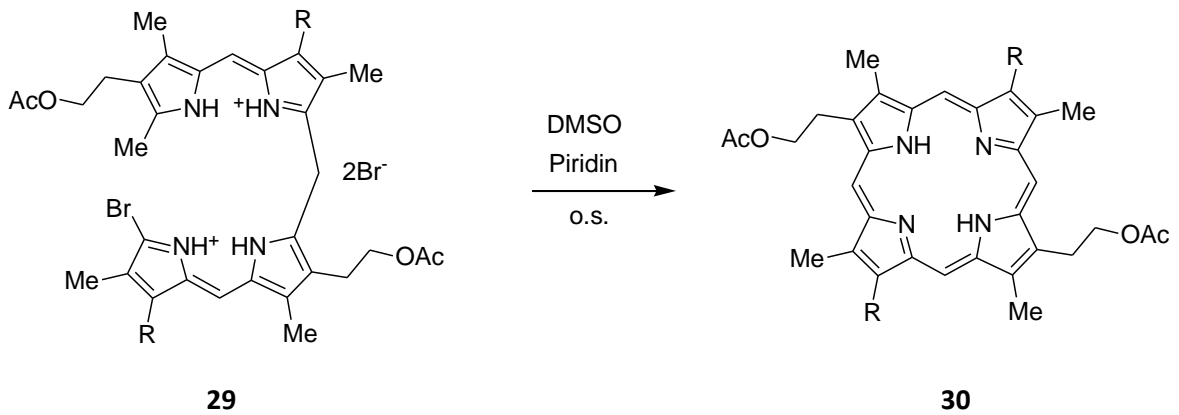
Tripyrrane bileşiği **27** ile 1,5-diformil pirol bileşiği **26**'nın kondenzasyonu sonucu %33 verimle porfirin **28** sentezi Momenteau ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [19],[20] (Şema 11). 3+1 Porfirin sentez yöntemi için kısıtlayıcı en önemli faktör olarak tripyrrane bileşiklerinin dipirolmetan ve pirole göre kararlılığının düşük olması ve izolasyonunun güç olması gösterilebilir.



**Şema 11.** [3+1] Sentez yöntemi ile porfirin sentezi

### 2.2.6. Lineer Tetrapirollerden Porfirin Sentezi

Lineer tetra pirol türevleri porfirin bileşiklerinin elde edilmesi için oldukça uygun çıkış maddeleridir. Bu alandaki literatür çalışmaları incelendiğinde bu metodun özellikle simetrik olmayan porfirin bileşiklerinin sentezi ve  $\beta$ -pozisyonunda sübstitüent içeren porfirinlerin sentezinde kullanıldığı görülmektedir. Bu tür tepkimelere bir örnek olarak 1-bromo-19-a,c-metil-biladien bileşiği **29**'un DMSO ve piridin varlığında halkalaşması sonucu  $\beta$ -sübstitüye porfirin türevi **30**'un elde edilmesi verilebilir [21] (Şema 12).



**Şema 12.** Lineer tetrapirollerden porfirin sentezi

### **2.3. Porfirin Bileşiklerinin Uygulama Alanları**

Doğada birçok önemli fonksiyonu bulunan makro halkalı aromatik bileşikler olan porfirinler yaşamsal dönüşümler içerisinde önemli roller üstlenmektedir. Bu önemlerinin yanı sıra porfirin bileşikleri ve metal kompleksleri önemli uygulama alanlarına sahiptirler. Bu uygulama alanlarından başlıcaları:

- Foto dinamik terapi
- Katalizör uygulamaları
- Sensör uygulamaları
- Biyomimetik modelleme çalışmaları
- Moleküler elektronik cihaz uygulamaları

Bu uygulama alanlarından en önemli iki başlık kanserli hücrelerin görüntülenmesinde ve tedavisinde kullanılan foto dinamik terapi uygulamaları ve özellikle yükseltgenme tepkimelerinde kullanılan katalizör uygulamalarıdır.

#### **2.3.1. Foto Dinamik Terapi**

Foto terapinin özel bir uygulama şekli olan foto dinamik terapi vücut içerisindeki reaksiyonların ışık ile hasta yararına olacak şekilde uyarılmasını içeren bir uygulamadır. Foto dinamik terapi uygulaması belli kanser türlerinin tedavisi ve görüntülenmesi için geliştirilmiş bir tekniktir. Bu teknik sabit frekansta gönderilen lazer ışığı ile porfirinler ve fitalosiyeninler gibi foto duyarlayıcı ajanların birleşmesiyle kanserli hücrelerin imha edilmesi prensibine dayanmaktadır. Kanser tedavisinin yanı sıra foto dinamik terapi kardiyo vasküler rahatsızlıklar, kronik deri hastalıkları, yaşa bağlı göz dejenerasyonları gibi farklı tedavi amaçlı uygulamalarda da kullanılmaktadır.

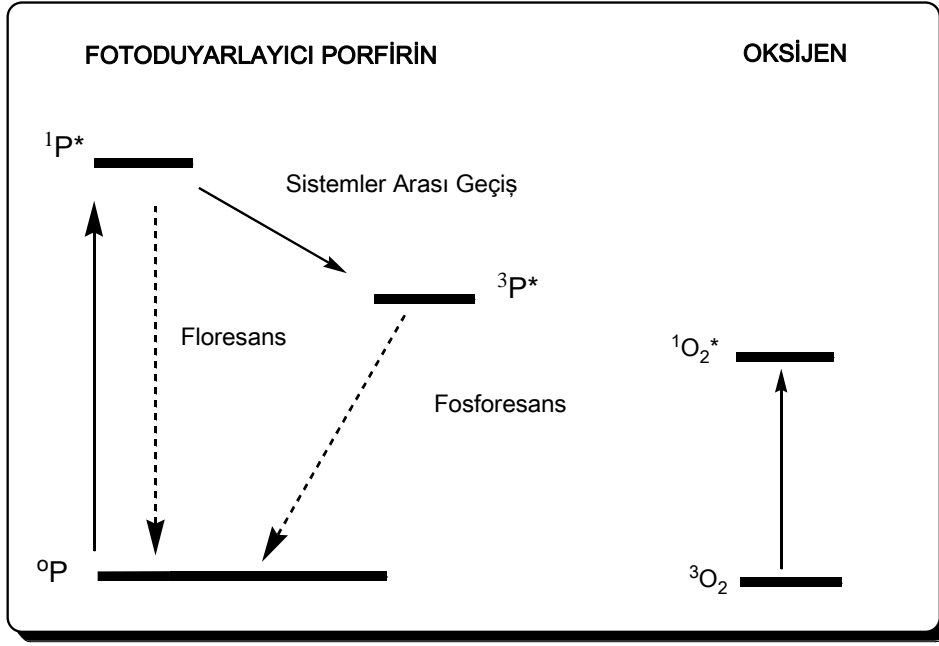
Uygulamanın ilk aşamasında foto duyarlayıcı madde hastaya enjekte edilir. Foto duyarlayıcı madde kendi başına zararsızdır ve sağlıklı veya sağlıklı hücrelere herhangi bir etkisi yoktur. Lazer ışığı spesifik olarak foto duyarlayıcı ilacın biriktiği hücrelere gönderildiğinde ilaç aktive olur ve hücre parçalanması gerçekleşir. Işın sinyalinin anormal hücreler üzerine seçimli olarak gönderilmesiyle sağlıklı hücrelerin zarar görmesi engellenmiş olur [22],[23].

Porfirin bileşikleri foto dinamik terapide yaygın olarak kullanılan ve bu alanda üzerine çalışmaların her geçen gün arttığı bileşiklerdir. Foto duyarlayıcılar ışığı absorplayan ve bu enerjiyi hücre ve vücut dokuları içerisindeki kimyasal reaksiyonları gerçekleştirmek için kullanan moleküllerdir. İdeal bir foto duyarlayıcı bileşiğin sahip olması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- 650 nm üzerinde kuvvetli absorpsiyon yapması
- Yüksek kuantum verimine sahip olması
- Yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olması
- Karanlıkta toksisite göstermemesi
- Uzun raf ömrüne sahip olması

Porfirinler bu özelliklerin birçoğunu barındırmalarından dolayı foto dinamik terapide foto duyarlayıcı malzemeler olarak kullanılmaktadır. Bütün porfirin türü bileşikler 400 nm civarında kuvvetli absorpsiyon bandı içermelerine rağmen doku içerisine derinlemesine nüfus edemeyen bu ışık foto dinamik terapi için uygun değildir. Ancak porfirin bileşiklerinin 600-800 nm arasındaki zayıf Q bantları tedavi amaçlı kullanılabilir. Porfirin bileşiklerinin bu özellikleri nedeniyle son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle 650 nm üzerinde kuvvetli absorpsiyon yapan klorin ve bakteroklorin gibi porfirin türevlerinin üzerinde yoğunlaşmaktadır [22],[24].

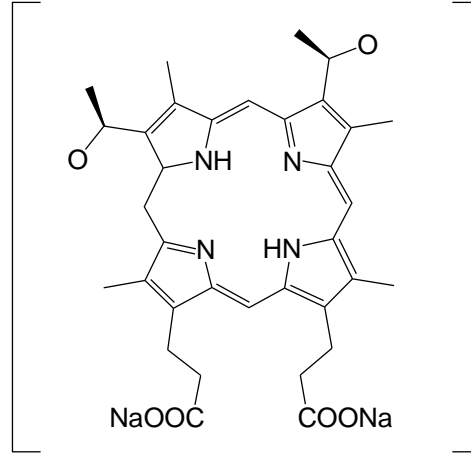
Foto dinamik terapi uygulamasının hücre içerisindeki mekanizması Şekil 7' de gösterilen Jablonski diyagramı ile açıklanabilir. Temel düzeyde ( $^0P$ ) bulunan foto duyarlayıcı porfirin bileşiği üzerine gönderilen lazer ışını sayesinde enerji absorplayarak uyarılmış düzeye ( $^1P^*$ ) geçiş yapmaktadır. Porfirin bileşiği floresans yaparak tekrar temel düzeye ( $^0P$ ) geri dönebilir. ( $^1P^*$ ) uyarılmış düzeyindeki fotoduyarlayıcı uyarılmış düzey ömrü yeterli ise triplet uyarılmış düzeye ( $^3P^*$ ) sistemler arası geçiş ile dönüşebilir. Triplet haldeki foto duyarlayıcı maddenin temel düzeye geri dönmesi (fosforesans) ile açığa çıkan enerji hücre içerisindeki triplet oksijen ( $^3O_2$ ) tarafından absorplanarak hücre parçalanmasını sağlayacak olan yüksek toksisiteye sahip singlet oksijen ( $^1O_2$ ) oluşturulur [22].



**Şekil 7.** Foto Dinamik Terapi Mekanizması

Porfirin bileşikleri içerisinde foto duyarlayıcı madde olarak kullanılan ilk bileşik ticari ismi Visudyne olan ve etken bileşiği Photofrin (**31**) (Şekil 8) olan maddedir. Amerikan Ulusal İlaç Dairesi (FDA) 1994 yılında Visudyne'i yaşlılığa bağlı göz dejenerasyonu tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır. FDA ve diğer kanser enstitüleri birçok kanser tedavisinde kullanılmak üzere foto dinamik uygulamaların geliştirilmesini desteklemektedir. Photofrin bileşiğinin başarısından sonra daha üstün özellikler gösterebilen yeni nesil foto duyarlayıcı malzemelerin sentezi ve uygulamaları üzerine çalışmalar hız kazanmıştır [22].





31

Şekil 8. Photofrin

### 2.3.2. Katalizör Uygulamaları

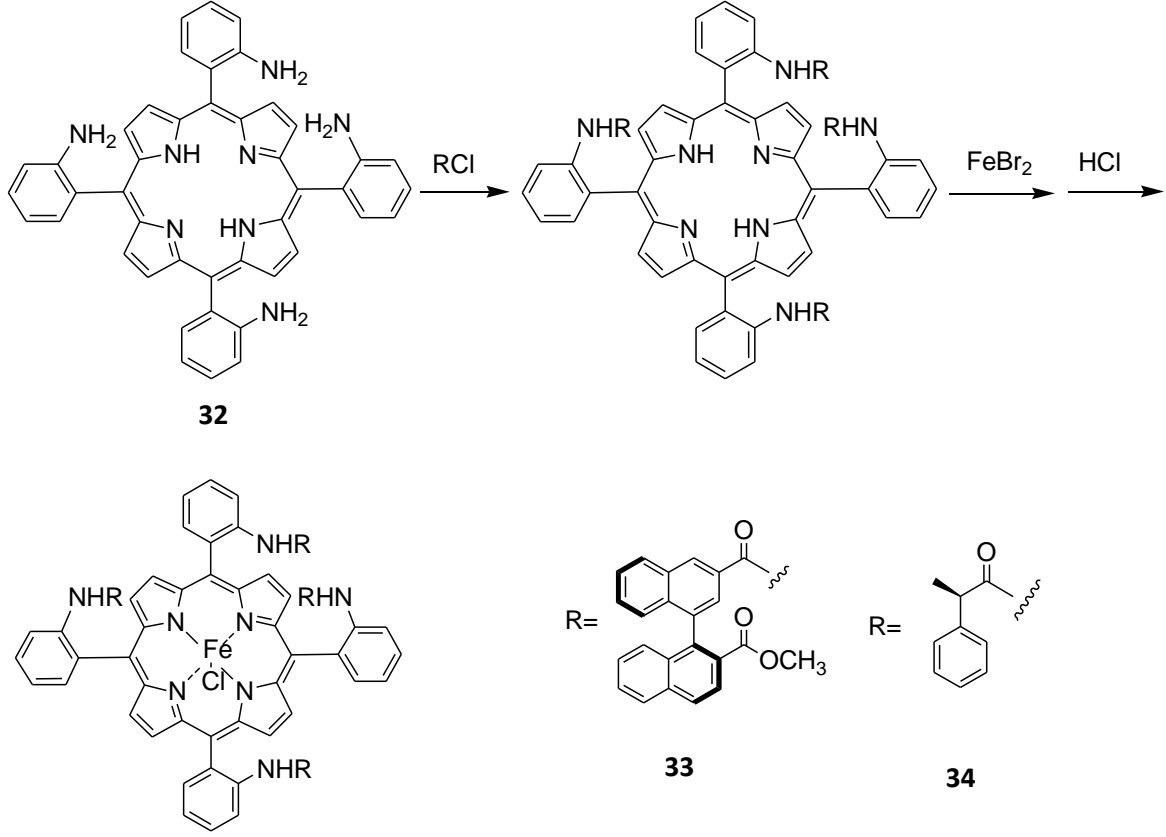
Porfirin bileşiklerinin en önemli uygulama alanlarından birisini de porfirinlerin katalizör olarak kullanımı oluşturmaktadır. Literatür çalışmaları incelendiğinde porfirin bileşiklerinin yoğun olarak yükseltgenme tepkimelerinde katalizör olarak kullanıldığı görülmektedir. Bunun yanı sıra porfirinler asimetrik tepkimelerde de katalizör olarak kullanılmaktadır. Kiral metalloporfirinlerin katalizör olarak kullanıldığı asimetrik tepkimeler literatür çalışmalarında aşağıdaki üç temel reaksiyon üzerinde yoğunlaşmaktadır:

- Alkenlerin Epoksidasyonu
- Hidroksilasyon Tepkimeleri
- Siklopropanasyon Tepkimeleri

#### 2.3.2.1. Alkenlerin Epoksidasyonu

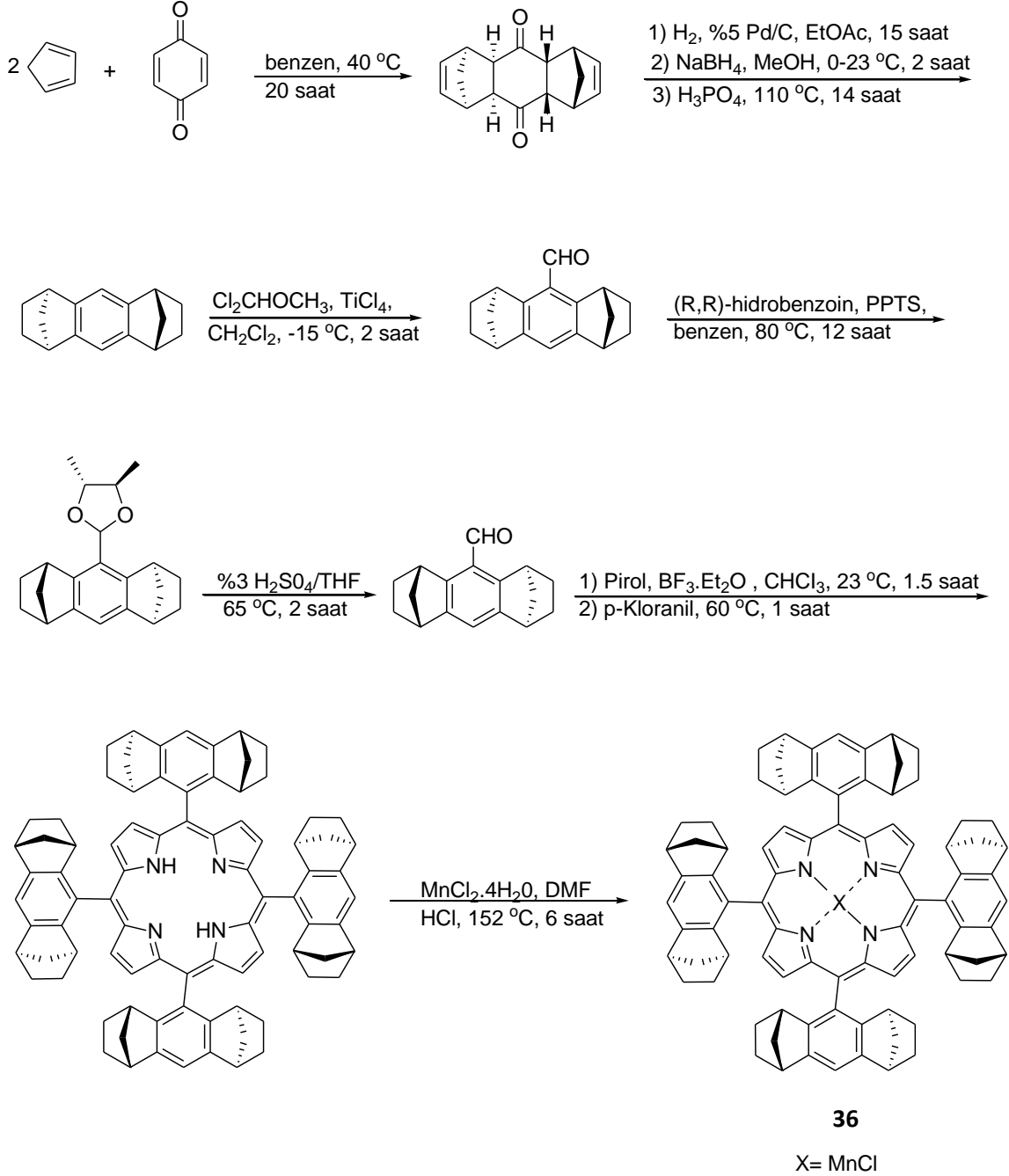
1983 yılında Groves ve Myers tarafından yapılan çalışmalarda metalloporfirinler asimetrik sentezlerde katalizör olarak ilk defa kullanılmışlardır [25]. Yapılan çalışmalarda mezo-süstitüye porfirin bileşiği **32** ile optikçe aktif açıl klorür bileşikleri tepkimeye sokularak farklı kirial porfirin bileşikleri **33** ve **34** elde edilmiştir (Şema 13). Elde edilen bu kirial katalizörler ise olefinlerin iyodosil benzen ile epoksidasyonunda

kullanılmıştır. **33** Nolu katalizör ile en fazla %76 verim ve %51 enantiyomerik çoklukla ürün elde ederken **34** nolu katalizörle en yüksek %65 verim ve %31 enantiyomerik çoklukla kiral epoksit ürünleri **35** elde edilmiştir.



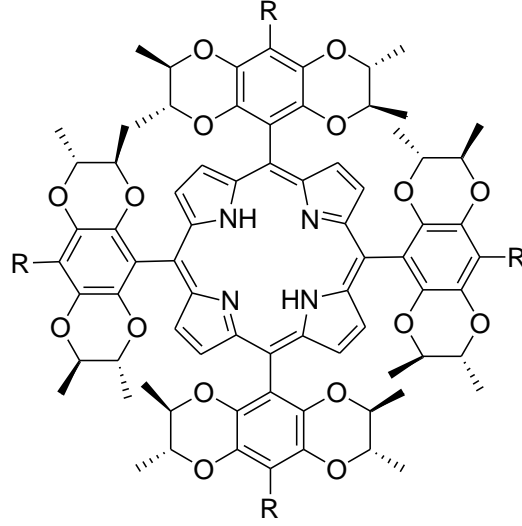
**Şema 13.** Optikçe aktif 5,10,15,20-tetrakis(o-aminofenol) porfirin türevlerinin sentezi ve uygulamaları

Alkenlerin epoksidasyon tepkimesinde kullanılan kiral metalloporfirin katalizörüne 1991 yılında Halterman ve Jan tarafından yapılan çalışma örnek gösterilebilir [26] (Şema 14). Bu çalışmada kiral metalloporfirin katalizörü **36** %82 verimle sentezlenmiştir.



**Şema 14.** Alkenlerin epoksidasyonunda katalizör olarak kullanılan kiral metalloporfirin **36** sentezi

Katalizör olarak kullanılan kiral porfirin bileşiğine bir diğer örnek ise 2004 yılında Nakagawa ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır [27]. Bu çalışmada kullanılan katalizör porfirin bileşiği **37** Şekil 9' da gösterilmiştir.



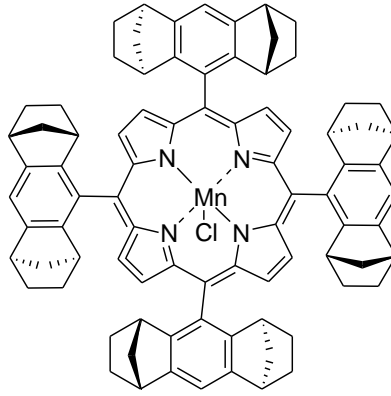
**37**

R= H, t-BuCO, Br, Me, n-BuO

**Şekil 9.** Alkenlerin epoksidasyonu tepkimesinde kullanılan kiral porfirin katalizörü

### 2.3.2.2.Hidroksilasyon Tepkimeleri

Metalloporfirinlerin kiral katalizör olarak kullanıldığı hidroksilasyon tepkimelerine örnek olarak 1997 yılında Halterman ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma gösterilebilir. Halterman ve arkadaşları bu çalışmada  $D_4$ -simetrik mangan dinorbornabenzen tetraarilporfirin (**36**) (Şekil 10) bileşiğini, benzilik metilen gruplarını iyodosilbenzen ile hidroksilasyonunda katalizör olarak kullanarak %9-53 aralığında enantiyomerik çokluk içeren ürünler elde etmişlerdir (Şema 15) [28].



36

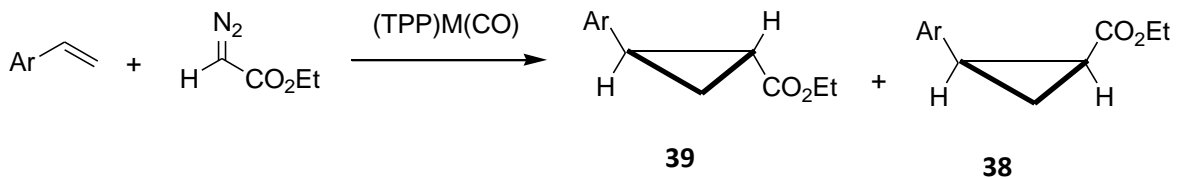
Şekil 10. Simetrik kiral mangan dinorbornabenzen tetraarilporfirin bileşiği



Şema 15. Metalloporfirin katalizörü ile hidroksilasyon tepkimesi

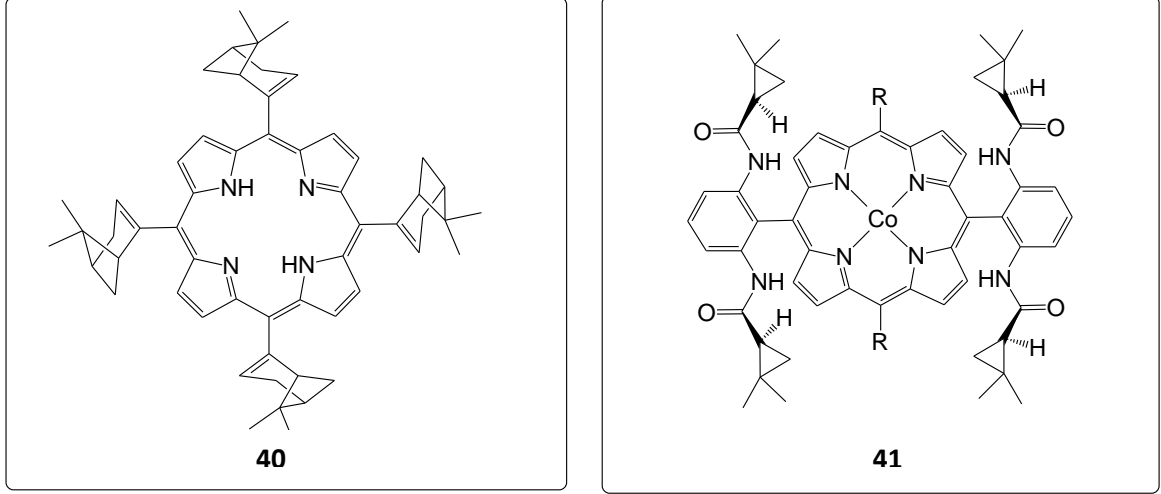
### 2.3.2.3. Siklopropanasyon Tepkimeleri

Kiral metalloporfirin bileşiklerinin katalizör olarak kullanıldığı diğer tepkime türü de siklopropanasyon tepkimeleridir (Şema 16). Bu alanda ilk kez sentezlenen ve uygulaması yapılan metalloporfirin bileşikleri kiral rodyum, osmiyum ve demir metallerini içeren porfirin bileşikleri olmuştur. Yapılan bu çalışmalar sonucunda porfirin bileşiğine bağlı bulunan metalin ürün dağılımında önemli bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Örneğin rodyum metali kullanılan tepkimeler sonucunda cis siklopropil esteri **38** seçimli olarak daha fazla elde edilirken, osmiyum ve demir metallerinin katalizörleri trans ürünü **39** daha seçimli vermektedir.



Şema 16. Olefinlerin kiral metalloporfirinler varlığında siklopropanasyon tepkimeleri

Son yıllarda siklopropanasyon tepkimelerinde kullanılan kiral porfirin yapılarına örnek olarak Caselli ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada sentezledikleri **40** nolu katalizör [29] ve Chen ve arkadaşlarının 2004 yılında sentezledikleri **41** nolu katalizör [30] gösterilebilir (Şekil 11).

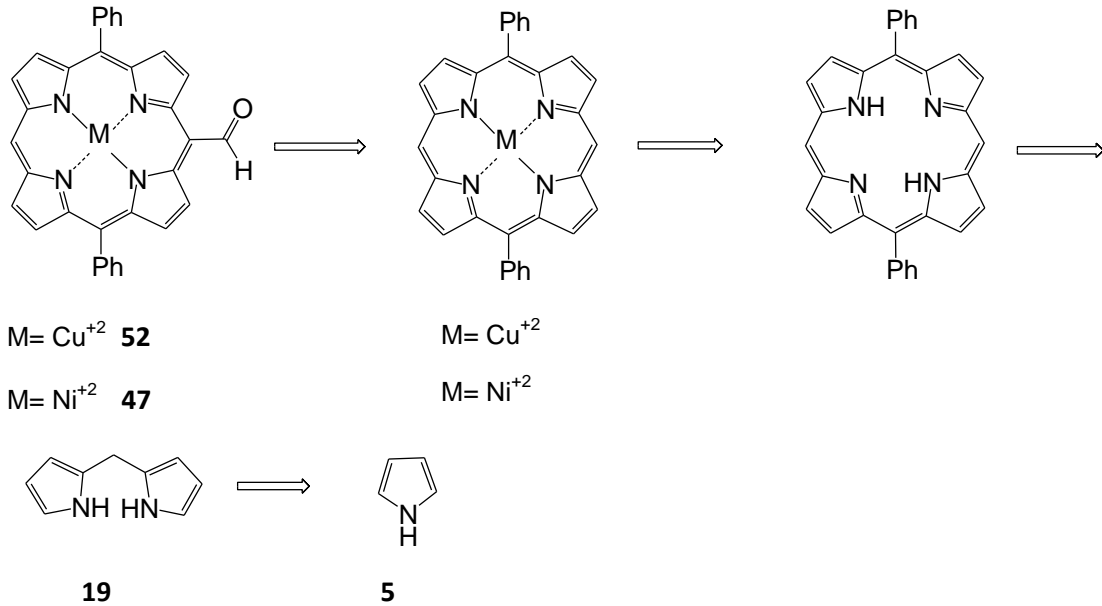


**Şekil 11.** Siklopropanasyon tepkimelerinde kullanılan kiral porfirin bileşikleri

### 3. ÇALIŞMANIN AMACI

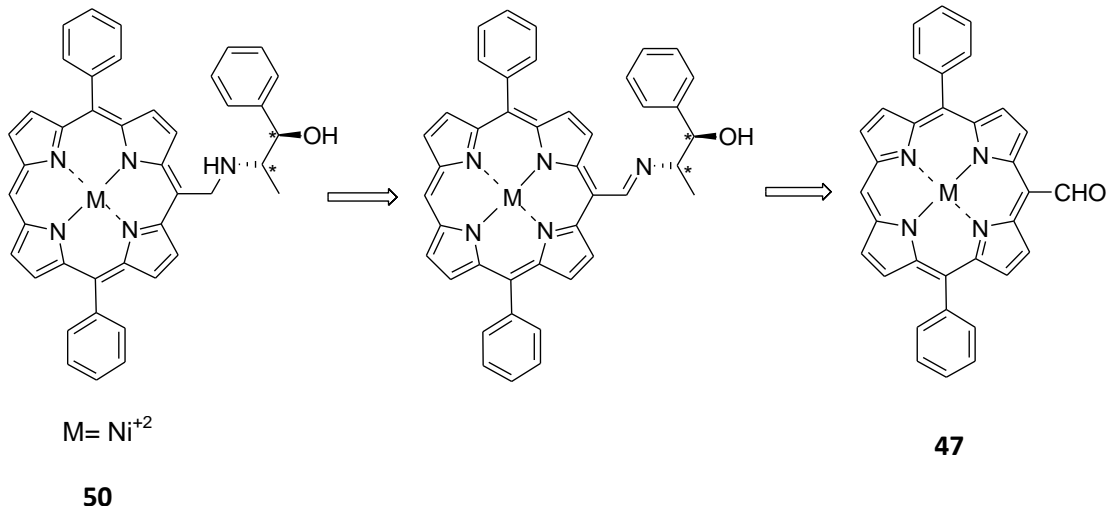
Porfirin bileşikleri biyolojik sistemlerde önemli rol oynayan ve birçok uygulama alanına sahip makro halkalı aromatik bileşiklerdir. Mezo-süstitüye porfirin bileşikleri porfirin ailesi içerisinde sentetik organik kimyada üzerinde yoğun çalışmaların yürütüldüğü bileşiklerdir. Bu nedenle fonksiyonel gruplar içeren yeni porfirin türevlerinin sentezi ve porfirin bileşiklerinin yeni tepkimelerinin incelenmesi oldukça önemli bir konudur.

Bu çalışma kapsamında öncelikle mezo pozisyonunda fonksiyonel gruplar içeren yeni kiral porfirin bileşiklerinin sentezi amaçlanmıştır. Bu hedef doğrultusunda porfirin bileşiklerinin en temel birimi durumundaki pirol bileşiğinden yola çıkarak Şema 17’deki retrosentetik plan çerçevesinde mezo pozisyonunda formil grubu içeren metalloporfirin bileşiği **52** ve **47**’nin sentezi hedeflenmiştir.

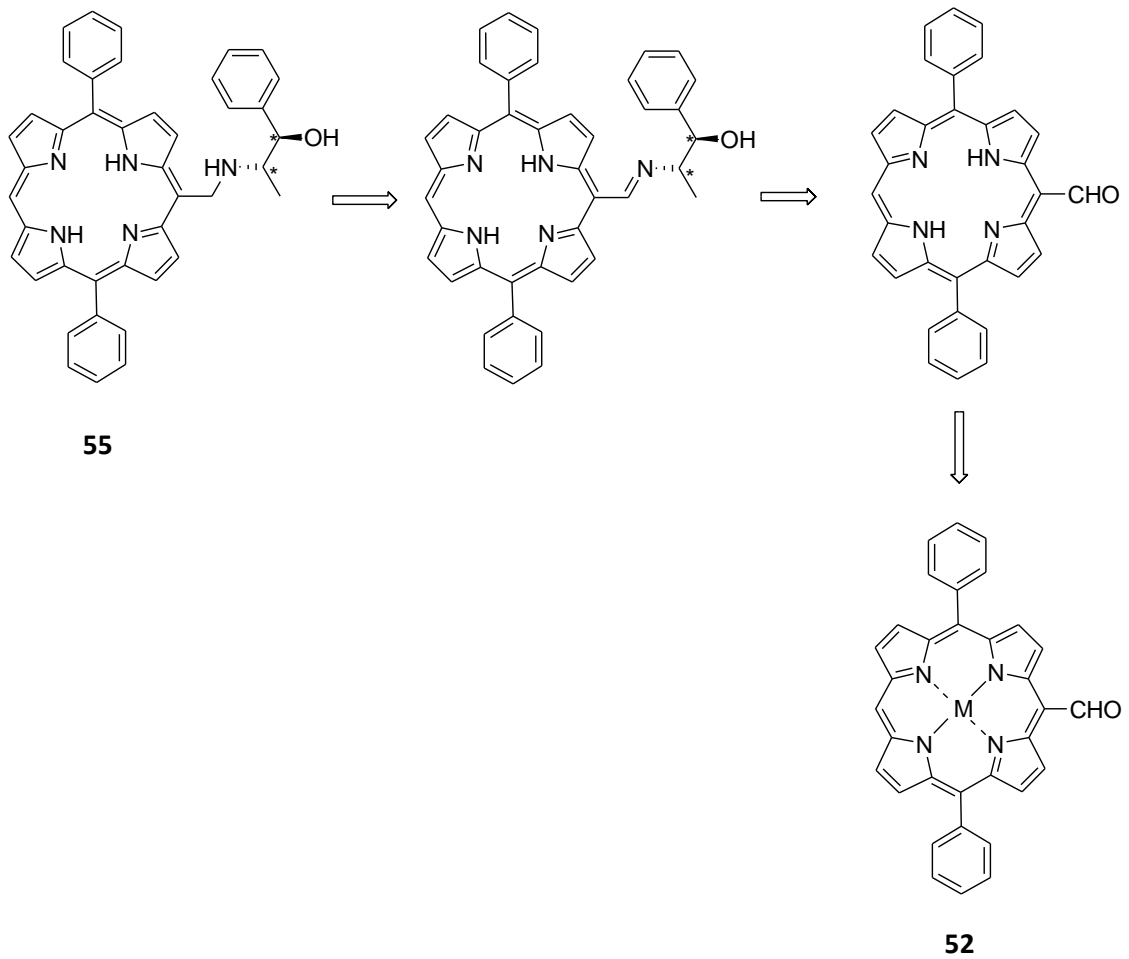


#### Şema 17. Mezo-formil metalloporfirinlerin sentezi

Porfirin bileşiklerinin fonksiyonlandırılması için önemli bir ara yapı konumundaki **47** ve **52** nolu bileşiklerden yola çıkarak mezo pozisyonunda kiral norefedrin grubu içeren metalloporfirinlerin **50** (Şema18) ve metal içermeyen porfirinlerin **55** sentezi (Şema 19) amaçlanmıştır.



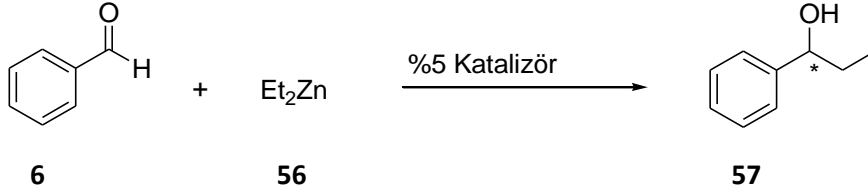
**Şema 18.** Kiral metalloporfirin katalizör sentezi



**Şema 19.** Kiral porfirin katalizör sentezi

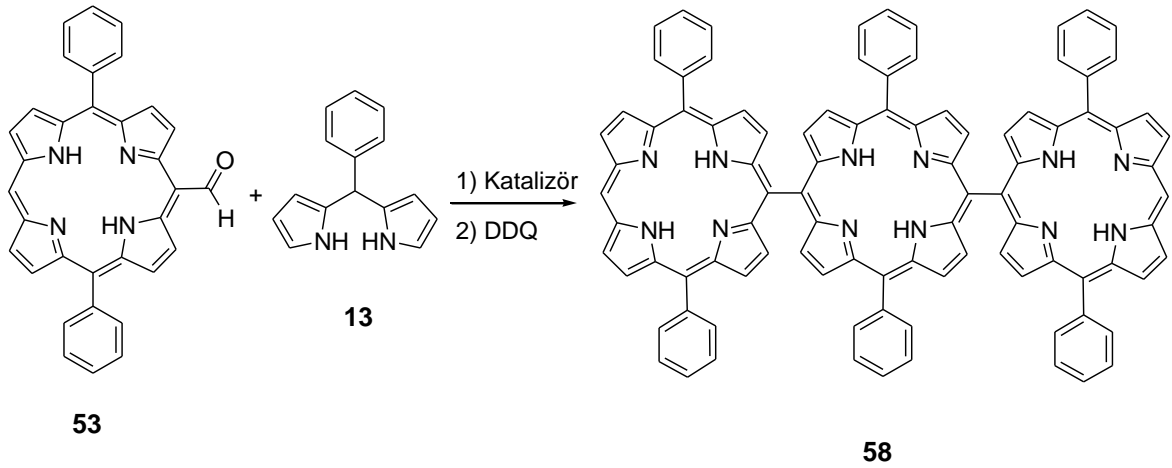


Sentezi gerçekleştirilecek yeni kiral porfirin bileşiklerinin **57** kiral katalizör olarak dietilçinkonun (**56**) benzaldehite (**6**) 1,2-katılma tepkimesinde test edilmesi ve kiral alkol bileşiği **57**'nin stereo seçimli elde edilmesi çalışmanın ilk kısmının hedeflerinden birini oluşturmaktadır (Şema 20).



**Şema 20.** Kiral katalizörlerin 1,2-katılma tepkimesinde uygulanması

Çalışmanın diğer bölümünde ise mezo pozisyonunda formil grubu içeren porfirin bileşiği **53** ile 5-fenil dipirolmetanın (**13**) kondenzasyon tepkimelerinin incelenmesi ve literatürde daha önce sentezi gerçekleştirilmemiş mezo pozisyonlarından birbirlerine bağlı üçlü porfirin yapıları **58**'in sentezi amaçlanmıştır (Şema 21).



**Şema 21.** Üçlü porfirin bileşiği **58**'in sentezi

## 4. DENEYSEL KISIM

### 4.1. Genel Prosedürler

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar Sigma Aldrich ve Acros Organics firmalarından temin edilmiştir. Elde edilen organik ürünler  $MgSO_4$  ile kurutulmuş ve ortamda kalan çözücüler düşük basınç altında döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılmıştır.

Tepkimeler ince tabaka kromatografisi (Kiesegel 60, F<sub>254</sub>, E.Merck) kullanılarak takip edilmiş ve oluşan ürünler UV-ışığı altında veya fosfomolibdik asitin metanol içindeki çözeltisinde boyanarak görüntülenmiştir. Tepkime sonucunda oluşan ürünlerin saflaştırılmasında flaş kolon kromatografisi ile silika jel (0.05-0.63 nm, 230-400 mesh ASTM, Merck) kullanılmıştır.

Elde edilen ürünlerin yapılarının tanımlanmasında <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopik yöntemleri (Bruker DPX-400, ultra shield, 400 MHz) kullanılmış ve spin çoklukları; t (tekli), i (ikili), ii (ikilinin ikilisi), ü (üçlü), pç (pik çokluğu), gt (geniş tekli) olarak verilmiştir.

İnfrared spektrumları, FT-IR Spektrofotometresi (Thermo Scientific, Nicolet IS10) ile alınmıştır.

Erime noktaları Gallenkamp kapiler erime noktası tayin cihazı ile kontrol edilmiştir.

Kütle yapıları Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon İyonlaşmalı Kütle Spektrometresi (MALDI-MS) ile tanımlanmıştır. İyonlar azot lazeriyle 337 nm dalga boyunda UV lazer ışınlarıyla oluşturuldu ve iyonlara 10<sup>-7</sup> torr basınç altında 20 kV elektrik potansiyeli uygulandı.

#### 4.2. Di(1*H*-pirol-2-il)metan (19), 2,5-Bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (25) ve Bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (43) Sentezi

Pirol (86.4 mmol, 5.8 g) ve formaldehit (2 mmol, 0.064 g) azot ortamında karıştırılıp üzerine 3 mL metanol ve 9 mL asetik asit çözeltisi ilave edildi. Tepkime oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile seyreltilip 2 kez 0.1M KOH ve 2 kez de su ile yıkandı. Organik faz ayırma hunisiyle ayrıldıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözeltinin çözücüsü uçuruldu ve ortamda bulunan pirolün fazlası destilasyonla ayrıldı. Daha sonra ürünler flaş kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (EtOAc:Hek 1:6). Di(1*H*-pirol-2-il)metan (19) ana ürün olarak elde edilirken, 2,5-bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (25) ve bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (43) yan ürün olarak elde edildi.

**Di(1*H*-pirol-2-il)metan (19):** Beyaz katı; en 76-77 °C; R<sub>f</sub> 0.51 (1:3 Etil asetat/hekzan); IR (ATR): 3338, 3097, 2962, 2921, 1712, 1556, 1197, 1025, 956, 886, 796, 719 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.71 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.89 (gt, 2H, pirol-*H*), 6.01 (gt, 2H, pirol-*H*), 6.36 (gt, 2H, pirol-*H*), 7.24 (gt, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.2, 106.6, 108.1, 117.4, 129.0. Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [31].

**2,5-Bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (25):** Krem rengi katı; en 94.5-95 °C; R<sub>f</sub> 0.37 (1:3 Etil asetat/hekzan); IR (ATR): 3448, 3413, 3349,3102, 2897, 1588,1555, 1506, 1466, 954, 809, 780, 715 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.68 (t, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.78 (gt, 2H, pirol-*H*), 5.86 (gt, 2H, pirol-*H*), 6.00 (gt, 2H, pirol-*H*), 6.43 (gt, 2H, pirol-*H*), 7.30 (gt, 1H, NH), 7.59 (gt, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.4, 106.3, 106.6, 108.5, 117.1, 128.7, 129.2. Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [32].

**Bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (43):** Kahverengi yağ; R<sub>f</sub> 0.29 (1:3 Etil asetat/hekzan); IR (ATR): 3358, 3101, 3003, 2905, 1675, 1589, 1561, 1417, 1303, 1217, 1168, 1091, 1021, 960, 878, 747, 711 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.68 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (t, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.80 (gt, 2H, pirol-*H*), 5.84 (gt, 2H, pirol-*H*), 5.93 (gt, 2H, pirol-*H*), 6.07 (gt, 2H, pirol-*H*), 6.54 (gt, 2H, pirol-*H*), 7.51 (gt, 2H, NH),

7.75 (gt, 2H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.4, 26.5, 106.3, 106.4, 106.6, 106.7, 108.5, 117.1, 128.5, 128.9, 129.1. Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [33].

#### 4.3. 5,15-Difenilporfirin (45) Sentezi

Di(1*H*-pirol-2-il)metan (**19**) (6.84 mmol, 1 g) ve benzaldehit (**6**) (6.84 mmol, 0.726 g) argon gazı altında 1300 mL diklorometan içerisinde çözüldü. 10 dakika sonra üzerine karanlık ortamda trifloro asetik asit (TFA) (4.275 mmol, 0.487 g) ilave edildi. 3 saat sonra karışımın üzerine DDQ (2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon) ilave edildi ve 30 dakika daha karıştırıldı. Karışım 6.7 mL trietilamin (TEA) ile nötrleştirildi. Çözelti vakum süzgecinde diklorometan ile madde bitene kadar yıkandı ve çözücüsü uçuruldu ve kolon kromatografisi ile ürün saflaştırıldı ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**5,15-Difenilporfirin (45):** Mor katı; e.n.> 300 °C;  $R_f$  0.89 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (ATR): 3236, 3060, 2921, 2872, 2770, 2594, 2513, 2231, 2165, 1961, 1806, 1595, 1579, 1530, 1484, 1434, 1324, 1268, 1237, 1201, 1175, 1146, 1067, 1050, 956, 845, 794, 788, 745, 719, 686  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.19 (gt, 2H, NH), 7.72-7.76 (ç, 6H, Ar-*H*), 8.18-8.21 (ç, 4H, Ar-*H*), 9.00 (i,  $J=4.4$  Hz, 4H, pirol-*H*), 9.30 (i,  $J=4.4$  Hz, 4H, pirol-*H*), 10.22 (t, 2H, CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  105.3, 119.1, 127.0, 127.7, 131.0, 131.6, 134.8, 141.4, 145.2, 147.2. Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [34].

#### 4.4. (5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) (46) Sentezi

5,15-Difenil porfirin (**45**) (1.9 mmol) ve  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (9.73 mmol) kloroform içinde 24 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra çözücü uzaklaştırılarak kolon kromatografisi ile ürün saflaştırıldı ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) (46):** Mor katı; e.n.> 300 °C;  $R_f$  0.97 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (ATR): 3065, 3023, 2954, 2929, 2864, 1953, 1736, 1597, 1488, 1462, 1390, 1363, 1304, 1230, 1070, 992, 956, 850, 780, 743, 716, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65-7.68 (ç, 6H, Ar-*H*), 7.99-8.01 (ç, 4H, Ar-*H*), 8.87 (i,  $J=4.8$  Hz, 4H, pirol-

*H*), 9.12 (i,  $J=4.4$  Hz, 4H, pirol-*H*), 9.87 (t, 2H, *CH*). Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [35].

#### 4.5. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (47) Sentezi

Buz banyosunda 0 °C'de ve argon atmosferi altında bulunan DMF (26.00 mmol) üzerine POCl<sub>3</sub> (25.27 mmol) damla damla ilave edildi. 20 dakika sonra POCl<sub>3</sub>-DMF kompleksi çöktü. Daha sonra buz banyosu kaldırılarak 1,2-dikloroetan (5 mL) ilave edildi ve çözelti 50 °C'ye yavaşça ısıtıldı. 50 °C'ye ısıtılmış (5,15-difenilporfirinato)nikel(II)'nin (46) 20 mL 1,2-dikloroetan içindeki çözeltisi tepkime ortamına yavaşça ilave edildi. Karışım 12 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buz banyosunda soğutulup üzerine doygun sodyum asetat çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon 80°C'de 3 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına gelene kadar soğutuldu ve diklorometan ile üç defa ekstrakte edildi. 1 Kez su, 2 kez NaHCO<sub>3</sub> ve 2 kez doygun tuzlu su ile yıkandı. Organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (47):** Mor katı; e.n. 285 °C;  $R_f$  0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60-7.68 (ç, 6H, Ar-*H*), 7.87 (i,  $J=8.0$  Hz, 4H, Ar-*H*), 8.62 (i,  $J=4.8$  Hz, 2H, pirol-*H*), 8.78 (i,  $J=5.2$  Hz, 2H, pirol-*H*), 8.92 (i,  $J=4.8$  Hz, 2H, pirol-*H*), 9.59 (t, 1H, *CH*), 9.74 (i,  $J=5.2$  Hz, 2H, pirol-*H*), 12.0 (t, 1H, *CHO*); <sup>13</sup>C NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 106.3, 108.5, 120.4, 127.1, 128.1, 130.5, 132.4, 133.2, 133.5, 135.3, 140.0, 141.2, 141.8, 144.1, 144.2, 193.1. Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [36].

#### 4.6. 49 Nolu İmin Bileşiğinin Sentezi

49 Nolu imin bileşiğinin sentezlenmesi için Dean-Stark kullanarak (5-formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (47) (0.120 mmol) ve (1*R*, 2*S*) norefedrin (48) (0.156 mmol) benzen içerisinde 10 saat kaynatıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

#### 4.7. Kiral Mezo-Sübstitüye Metalloporfirin Bileşiği 50' nin Sentezi

49 Nolu imin (0.147 mmol) 2 mL metanolde çözüldükten sonra üzerine NaBH<sub>4</sub>'ün 1 mL metanoldeki çözeltisi ilave edildi. Tepkime karışımı 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve daha sonra tepkime karışımı soğutulularak oda sıcaklığında 3 mL su ilave edildi. Sulu faz 2x10 mL eter ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurtuldu ve çözücü indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Kiral Mezo-Sübstitüye Metalloporfirin Bileşiği (50):** Mor katı; en 155.6-157 °C; R<sub>f</sub> 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (ATR): 3060, 2950, 2917, 2844, 1736, 1458, 1385, 1364, 1332, 1225, 1156, 1066, 1005, 784, 756, 698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (i, J=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.23-3.29 (ç, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.97 (i, J=4.0 Hz, 1H, CHOH), 5.62 (i, J=12.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 5.67 (i, J=12.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 7.12-7.22 (ç, 5H, Ar-H), 7.60-7.66 (ç, 6H, Ar-H), 7.92 (i, J=7.6 Hz, 4H, Ar-H), 8.75-8.77 (ç, 4H, pirol-H), 8.99 (i, J=4.8 Hz, 2H, pirol-H), 9.25 (i, J=4.8 Hz, 2H, pirol-H), 9.66 (t, 1H, CH); <sup>13</sup>C NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.1, 49.6, 59.1, 73.3, 104.7, 118.4, 126.1, 126.9, 127.1, 127.8, 128.1, 128.8, 122.2, 132.6, 133.1, 133.7, 140.7, 141.1, 142.3, 142.4, 142.5, 142.6.

#### 4.8. (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) (51) Bileşiğinin Sentezi

5,15-Difenilporfirinin (45) (4.4 mmol, 2.037g) kloroform (460 mL) içerisindeki çözeltisi 75 °C'de 10 dakika geri soğutucu altında ısıtıldı. Üzerine yavaş yavaş 55 °C'de ısıtılmış bakır asetatın (Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O ) (4.82 mmol, 0.965g) metanol içindeki çözeltisi (105 mL) eklendi ve 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Daha sonra karışım soğutulup çözücüsü uçuruldu ve oluşan katı madde metanol ile yıkandı.

#### 4.9. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (52) Bileşiğinin Sentezi

N,N-Dimetilformamit (61.75 mmol, 4.51 g) ile fosforil klorür (POCl<sub>3</sub>) (61.75 mmol, 9.47g) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra üzerine (5,15-difenilporfirinato)bakır(II)'in (51) 1,2-dikloroetan (220 mL) içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi ve 60 °C'de azot altında 2 saat ısıtıldı. Karışım 600 mL doymun sodyum asetat (CH<sub>3</sub>COONa) çözeltisi ile seyreltilip 60 °C'de 2 saat daha ısıtıldı.

Organik faz H<sub>2</sub>O (2×400 mL) ile yıkanarak ekstrakte edilip, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücüsü uçuruldu. Oluşan ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-Heksan ,1:15 ).

#### 4.10. 5-Formil-10,20-difenilporfirin (53) Bileşiğinin Sentezi

(5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (52) üzerine sülfirik asit ve trifloro asetik asit karışımı (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/TFA) (1:10 v/v, 3.8 mL) (0.35mL, 3.5mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra üzerine buz eklendi ve diklorometan (2×10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz üzerine %20'lik 12.5 mL sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi ve çözelti su ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü uzaklaştırıldı ve madde MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Oluşan ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Diklorometan-Heksan ,1:6).

**5-Formil-10,20-difenilporfirin (53):** Mor katı; e.n.> 300 °C; R<sub>f</sub> 0.25 (EtOAc:Heksan, 1:10); <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -2.55 (gt, 2H, NH), 7.72-7.85 (ç, 6H, Ar-H), 8.08-8.21 (ç, 4H, Ar-H), 8.85 (i, J=4.5 Hz, 2H, pirol-H), 9.01 (i, J=4.9 Hz, 2H, pirol-H), 9.21 (i, J=4.5 Hz, 2H, pirol-H), 10.01(gt, 2H, pirol-H), 10.17 (t, 1H, mezo-H), 12.51(t, 1H, CHO) . Spektroskopik veriler literatürde verilen değerler ile uyumludur [36].

#### 4.11. 54 Nolu İmin Bileşiğinin Sentezi

5-Formil-10,20-difenilporfirin (53) (0.046 mmol, 0.023 g) ve (1*R*, 2*S*) norefedrin (48) (0.061 mmol, 0.0092 g) azot gazı altında 130 °C' de 30 mL toluen içinde Dean-Stark saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

#### 4.12. Kiral Mezo-Süstitüye Porfirin Bileşiği 55' in Sentezi

54 Nolu imin bileşiği (0.046 mmol, 0.029 g) metanol içerisinde 60 °C' de geri soğutucuda yarım saat kaynatıldı. Daha sonra üzerine NaBH<sub>4</sub> (0.07 mmol, 0.0026 g) ilave edildi ve deney azot altında 85 °C' de geri soğutucu kullanılarak 8 saat daha kaynatıldı. Oda sıcaklığında soğutulan tepkime karışımı flaş kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (EtOAc:Heksan 1:4).

#### 4.13. 1-Fenilpropanol (57) Bileşiminin Sentezi

Üç boyunlu 25 mL'lik balon Schlenk tekniği uygulanarak vakum altında 5 kere kurutuldu. 0.05 mmol kiral katalizör **50** argon atmosferi altında kurutulmuş çözücü ile çözüldü ve 0 °C'ye soğutuldu. Çözelti üzerine 5.0 mmol dietil çinko (**56**) (hekzan içinde 1M) 5 dakikada şırınga ile eklendi. Karışım 0 °C'de 5 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 1 mmol benzaldehit eklendi. Tepkime 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Tepkime tamamlanınca 5 mL 1N HCl çözeltisi ile sonlandırıldı. Organik faz ayrılarak sulu faz eter ile ekstrakte edildi (3x10 mL). Organik fazlar birleştirilerek susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtoAc/Heksan; 1:6). Saf ürünün enantiyomerik çokluğu HPLC'de Chiracel OD kolon ile tayin edildi (Heksan; 2-propanol, 98:2; akış hızı: 1.0 mL/dak. UV dedektör (254 nm)).

**1-Fenilpropanol (57):** Renksiz yağimsı; R<sub>f</sub> 0.32 (EtOAc:Heksan, 1:5); <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (ü, J=7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69-1.88 (ç, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.16 (gt, 1H, OH), 4.56 (ü, J=6.5 Hz, 1H, CHOH), 7.23-7.39 (ç, 5H, Ar-H).

#### 4.14. Üçlü Porfirin 58 Bileşiminin Sentezi

5-Formil-10,20-difenilporfirin (**53**) (0.068 mmol, 33.6 mg) ve 5-fenildipirolometan (**13**) (0.068 mmol, 15.18 mg) azot gazı altında 7 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile çözüldü. Daha sonra üzerine karanlık ortamda TFA (0.122 mmol, 7.66 mg) ilave edildi. 1.5 saat sonra reaksiyon ortamına DDQ (0.068 mmol, 15.5 mg) eklendi ve reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Ürün kısa silika jel kolondan kloroform ile geçirilerek saflaştırıldı.

**Üçlü Porfirin 58:** MALDI-MS ile yapılan analizlerde C<sub>96</sub>H<sub>62</sub>N<sub>12</sub> kapalı formülüne sahip 58 nolu üçlü porfirin bileşiminin [M+H]<sup>+</sup> iyonuna ait sinyal 1382,61 m/z değerinde gözlenmiştir.



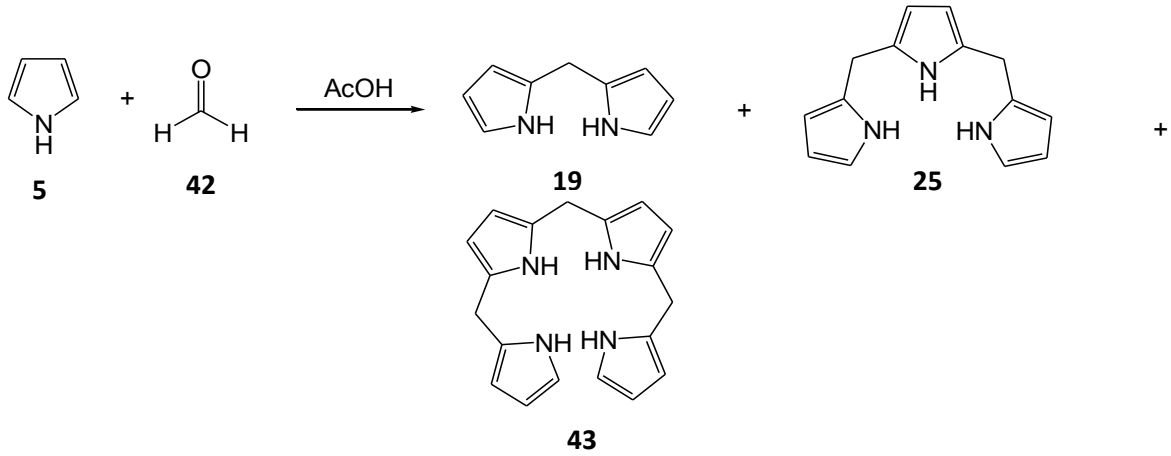
## 5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 5.1. Mezo-Süstitüye Kiral Metalloporfirin Türevinin Sentezi

Porfirin bileşiklerine ait literatür bilgisi incelendiğinde çok geniş porfirin ailesi içerisinde kiral gruplar içeren porfirin bileşiklerine ait çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Uygun fonksiyonel gruplar içeren kiral porfirin bileşikleri özellikle asimetrik sentez uygulamalarında kiral katalizör görevi görebilir. Bu nedenle çalışmanın ilk kısmı mezo pozisyonunda norefedrin grupları içeren kiral metalloporfirin bileşiklerinin sentezini içermektedir.

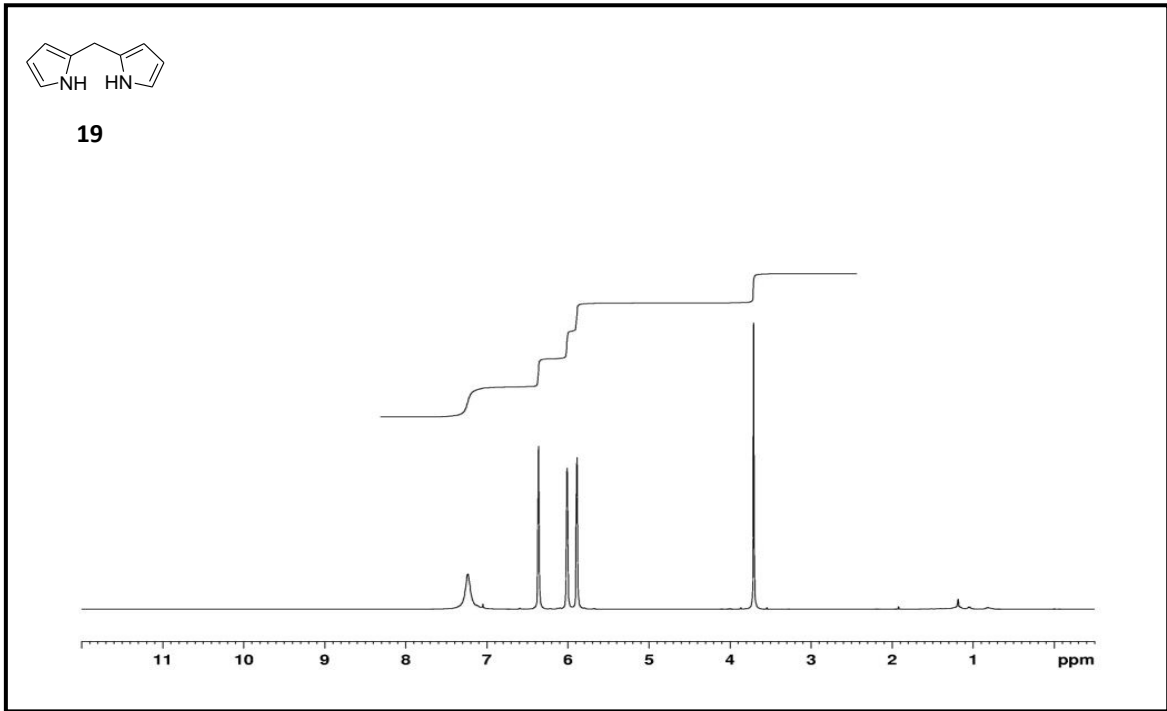
#### 5.1.1. Di(1*H*-pirol-2-il)metan (19) Bileşiğinin Sentezi

Porfirin bileşiklerinin önemli yapı taşlarından birisini oluşturan dipirolmetan bileşiklerinin sentezi deneysel çalışmaların başlangıç noktasını oluşturmaktadır. Bu amaçla mezo pozisyonunda süstitüent içermeyen di(1*H*-pirol-2-il)metan (19) bileşiği pirol (5) ve formaldehitin (42) asetik asit varlığında tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Yapılan ince tabaka kromatografi çalışmalarında birbirleriyle oldukça yakın  $R_f$  değerlerine sahip bileşiklerin tepkime ortamında bulunduğu tespit edilmiştir. Elde edilen ürün karışımının saflaştırılması kolon kromatografisi ile gerçekleştirildiğinde ana ürün olarak %70 verimle di(1*H*-pirol-2-il)metan (19) bileşiği izole edilmiştir. Sentezlenen dipirolmetan bileşiğinin yanı sıra tepkime ortamında oluşan üçlü ve dörtlü pirolik yapılar 2,5-bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (25) %14 verimle, bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (43) %7 verimle elde edilmiştir (Şema 22). Elde edilen ürünler  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve FT-IR teknikleri ile karakterize edilmiştir.



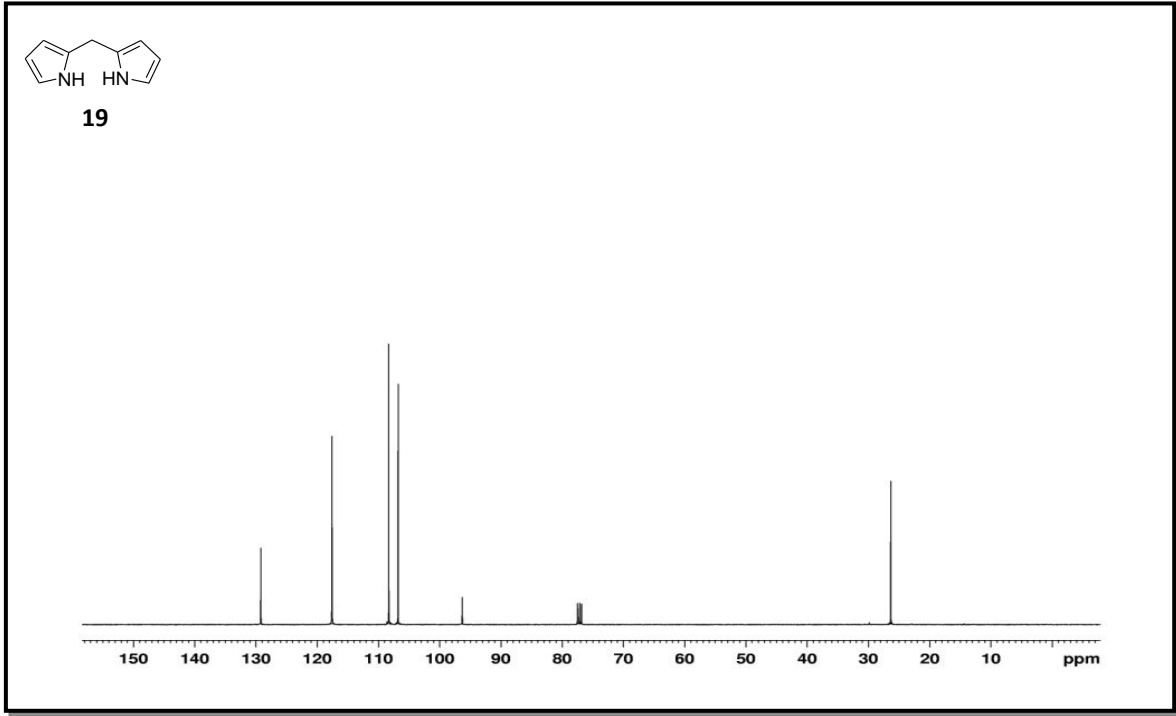
**Şema 22.** Di(1*H*-pirol-2-il)metan (**19**), 2,5-Bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (**25**) ve Bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (**43**) bileşiklerinin sentezi

Şekil 12' de verilen (**19**) nolu bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde 3.71 ppm'de mezo pozisyonundaki  $\text{CH}_2$  protonlarının rezonansa girdiği görülmektedir. 5.89, 6.01 ve 6.36 ppm'de bulunan pikler sırasıyla pirol halkasına ait C(1), C(2) ve C(3) karbonlarına bağlı bulunan hidrojen atomlarına ait piklerdir. Pirol halkasında azot atomuna bağlı bulunan hidrojen atomlarına ait NH piki 7.24 ppm' de gözlenmiştir.



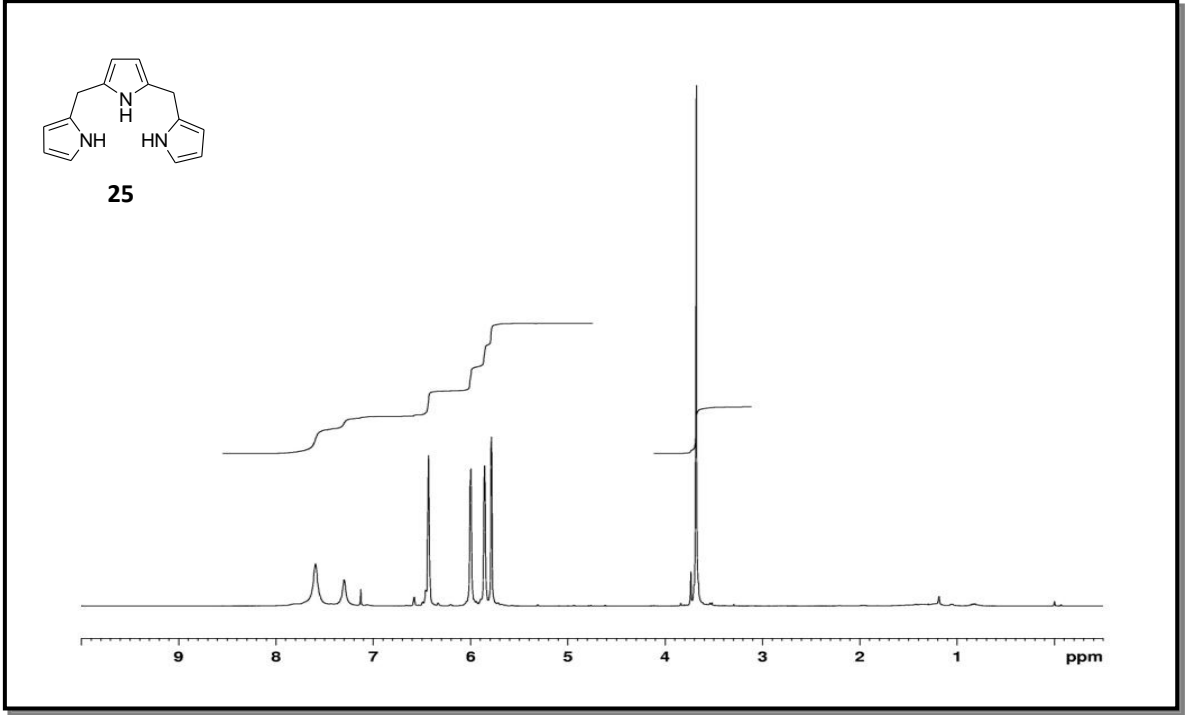
**Şekil 12.** Di(1*H*-pirol-2-il)metan (**19**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (Çözücü CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>)

Di(1*H*-pirol-2-il)metan (**19**) bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu Şekil 13'de verilmiştir. İki pirol halkasını birleştiren köprü CH<sub>2</sub> karbonu 26.2 ppm' de gözlenmektedir. Pirol halkası üzerindeki karbonlara ait pikler 105-130 ppm arasında resonans vermiştir.



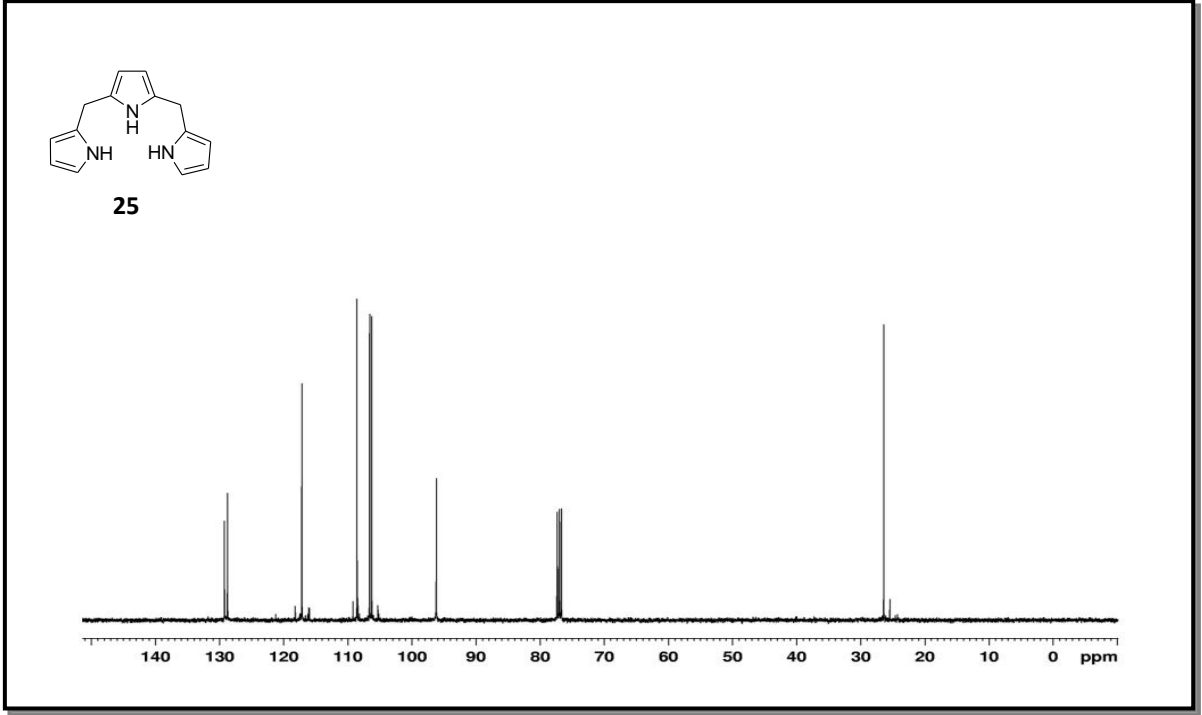
**Şekil 13.** Di(1*H*-pirol-2-il)metan (**19**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (Çözücü CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>)

Tepkime sonunda elde edilen yan ürünlerden 2,5-bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (**25**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (Şekil 14) incelendiğinde köprü mezo protonlarının 3.68 ppm' de tekli pik verdiği görülmektedir. 5.78, 5.86, 6.00 ve 6.43 ppm' de gözlemlenen geniş tekli pikler pirol halkası üzerinde bulunan karbon atomlarına bağlı hidrojen protonlarıdır. 7.30 ppm' de gözlenen tek protona karşılık gelen yayvan pik üçlü pirolik yapıdaki orta pirol halkasına bağlı NH protonuna aittir. Üçlü pirol zincirinin her iki yanında bulunan pirollere ait iki adet NH protonu ise 7.59 ppm'de gözlenmektedir.



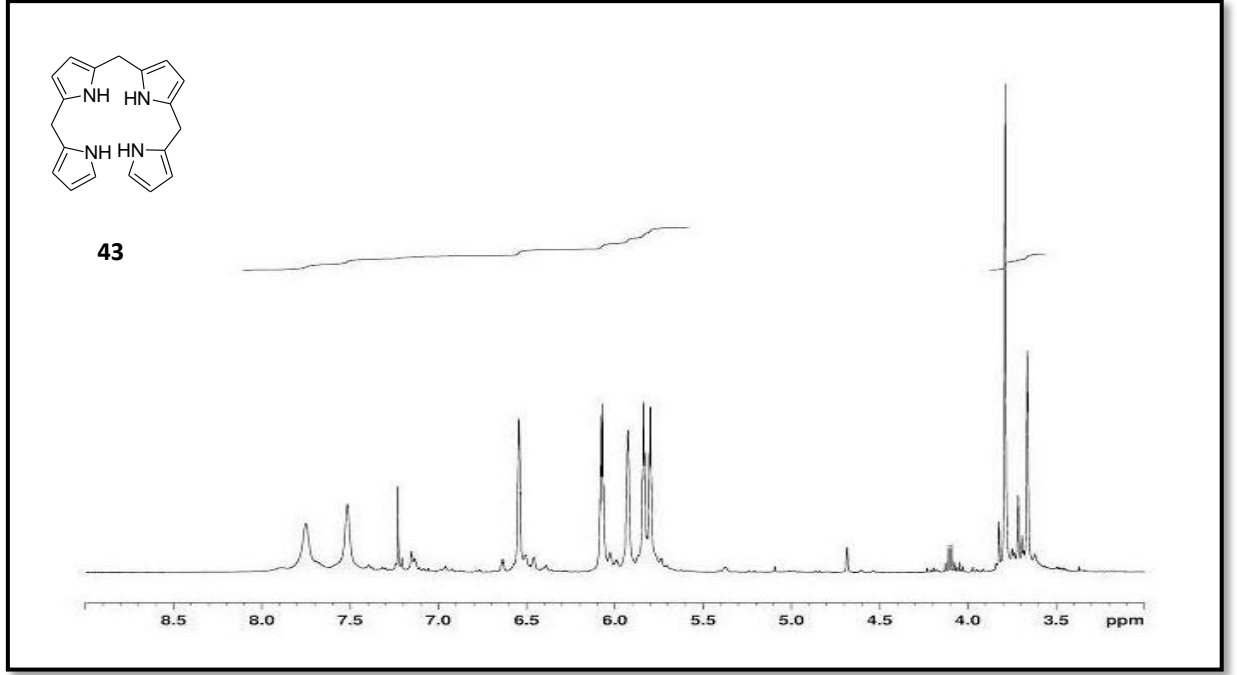
**Şekil 14.** 2,5-Bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (**25**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ )

Şekil 15’de verilen 2,5-bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (**25**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 26.4 ppm’de gözlenen pik köprü  $\text{CH}_2$  karbonlarına aittir. Bileşiğin yapısında bulunan altı farklı pirol karbonuna ait pikler 106.3, 106.6, 108.5, 117.1, 128.7 ve 129.2 ppm’ de gözlemlenmektedir.



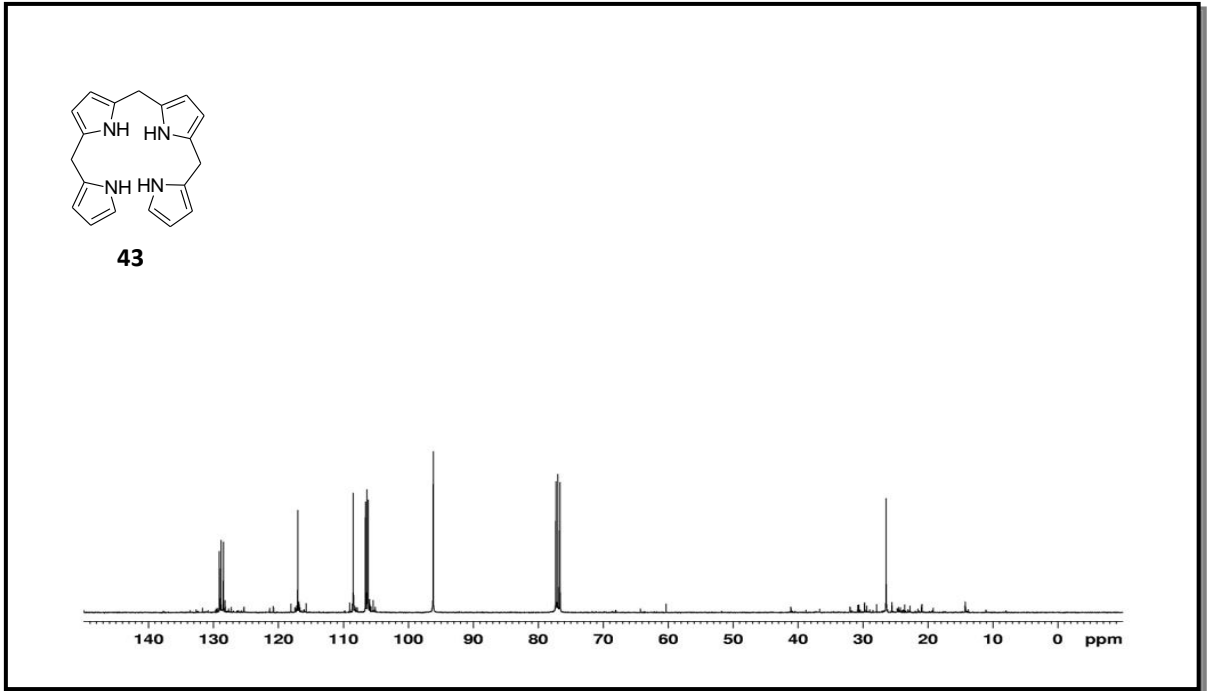
**Şekil 15.** 2,5-Bis((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol (**25**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (Çözücü CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>)

Tepkime sonunda %7 verimle izole edilen bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (**43**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 16' da verilmiştir. Yapı üzerindeki iki farklı CH<sub>2</sub> köprü protonları 3.68 ve 3.79 ppm' de tekli pik olarak gözlemlenmiştir. Pirol halkaları üzerindeki beş farklı karbon atomuna bağlı protonlar karakteristik olarak 5-7 ppm aralığında geniş tekli pikler şeklinde rezonansa girmektedir. Pirol halkaları üzerinde bulunan iki farklı NH protonları ise 7.51 ve 7.75 ppm'de eşit integral değerlerinde geniş tekli pikler vermektedir.



**Şekil 16.** Bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (**43**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (Çözücü CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>)

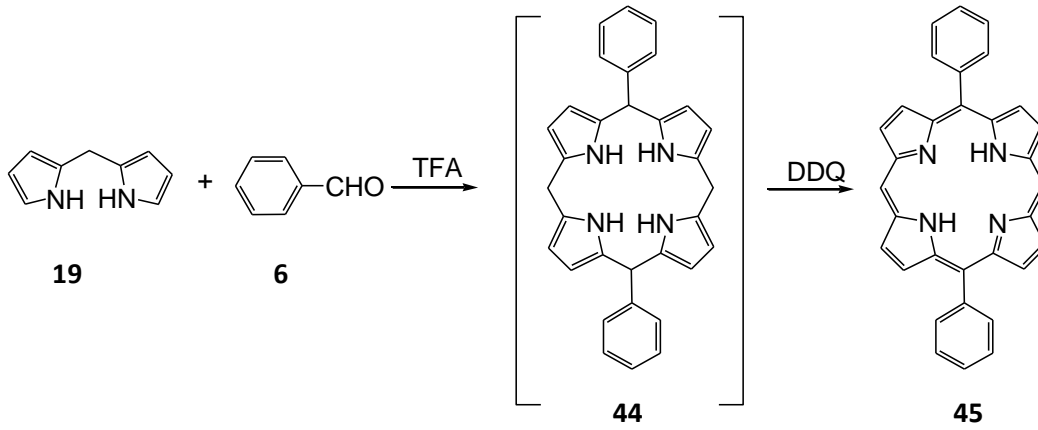
Bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (**43**) bileşiğinin Şekil 17’de verilen <sup>13</sup>C NMR spektrumunda 26.4 ve 26.5 ppm’deki pikler mezo karbonlarına aittir. Pirel halkasına ait karbon pikleri 105-130 ppm aralığında gözlenmektedir.



**Şekil 17.** Bis(5-((1*H*-pirol-2-il)metil)-1*H*-pirol-2-il)metan (**43**) bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu (Çözücü CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>)

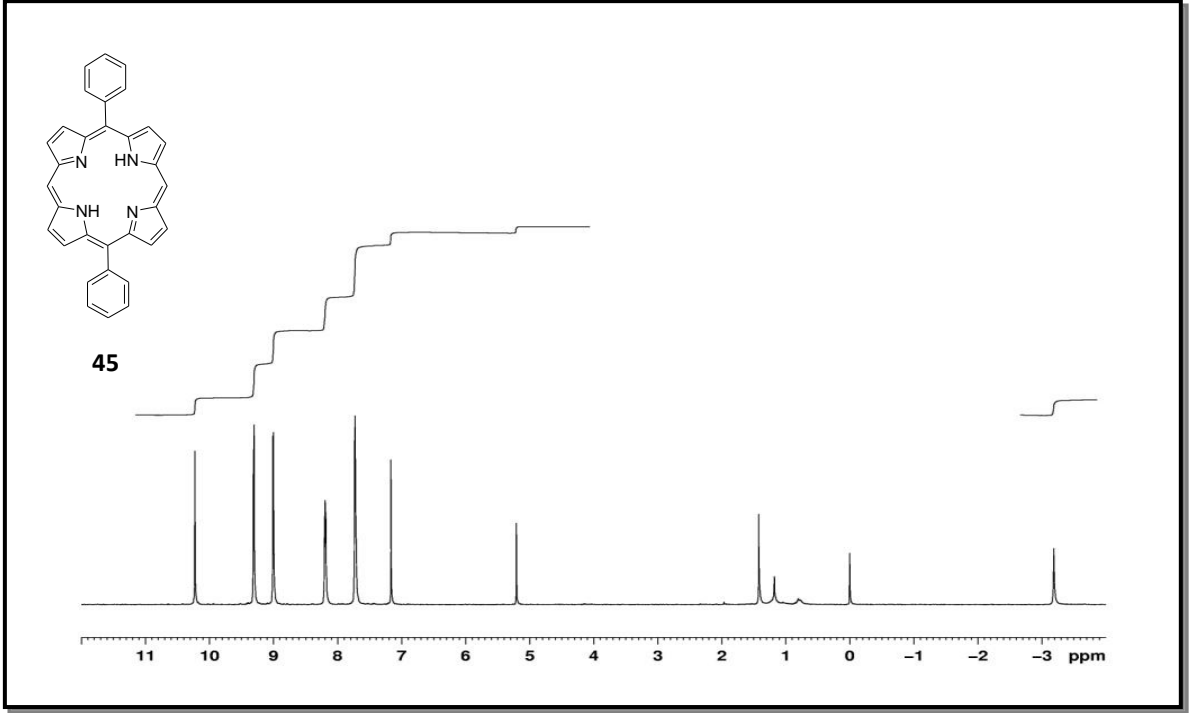
### 5.1.2. 5,15-Difenilporfirin (45) Bileşiminin Sentezi

5,15-Difenilporfirin bileşiminin sentezi di(1*H*-pirol-2-il)metan (**19**) ile benzaldehitin (**6**) trifloroasetik asit (TFA) katalizörlüğünde kondenzasyonu sonucu gerçekleştirildi. Tepkime ortamında oluşan kararsız porfirinojen **44** bileşimi 2,3-dikloro-5,6-disiyano benzokinon (DDQ) ile yükseltgenerek kararlı 5,15-difenilporfirin (**45**) bileşimi %54 verimle elde edildi (Şema 23).



#### Şema 23. 5,15-Difenilporfirin (45) bileşiminin sentezi

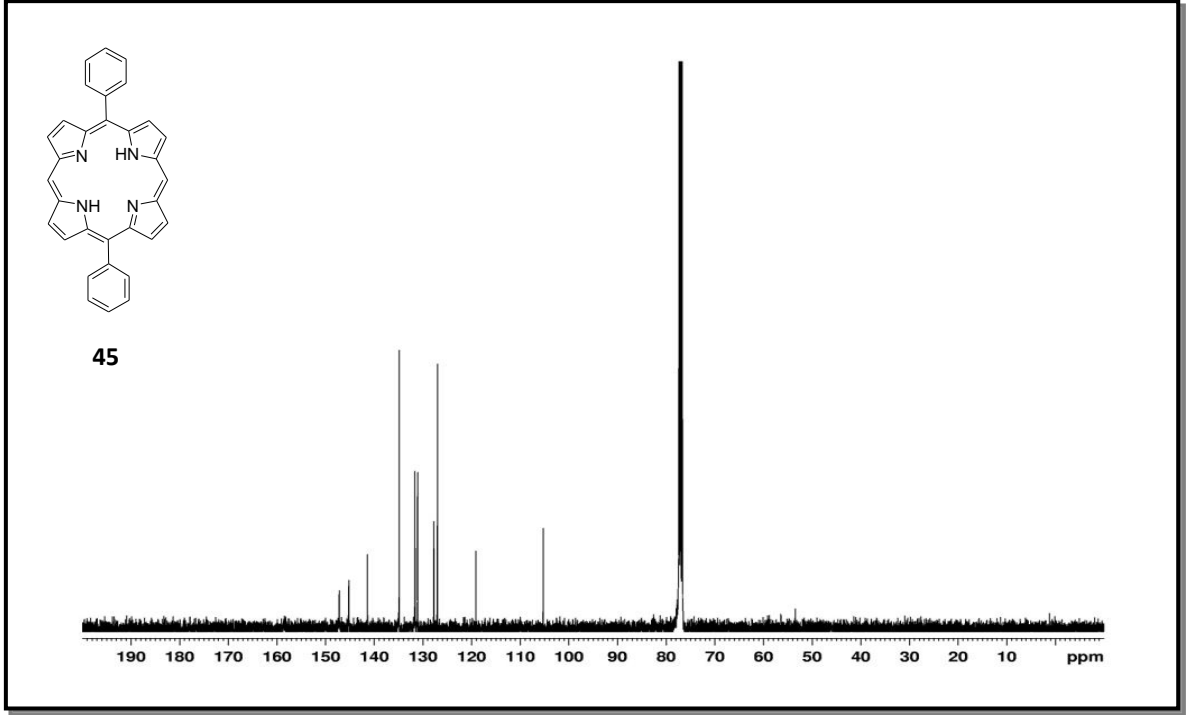
5,15-Difenilporfirin (**45**) bileşiminin Şekil 18'de verilen <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde makro halka içerisinde kalan NH protonlarının anizotropik etki ile yüksek alana kayarak -3.19 ppm'de rezonansa girdiği görülmektedir. Fenil gruplarına ait pikler 7.72-7.76 ppm ve 8.18-8.21 ppm aralığında pik çoklukları şeklinde gözlenmiştir. Porphirin halkası üzerindeki CH protonları 9.00 ve 9.30 ppm'de 4.4 Hz yarılanma sabitleriyle ikili olarak görülmektedir. 10.22 ppm'de gözlenen pik ise porfirin halkasının mezo pozisyonundaki CH protonlarına aittir.



**Şekil 18.** 5,15-Difenilporfirin (**45**) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu Çözücü (CDCl<sub>3</sub>)

5,15-difenilporfirin (**45**) bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu Şekil 19'da verilmiştir. Spektrumda gözlenen karbon sinyalleri yapı ile tam bir uyum içerisindedir. 100-150 ppm aralığında porfirin halkası üzerindeki karbonlar ve fenil halkası üzerindeki karbonlara ait on farklı sinyal gözlenmiştir.



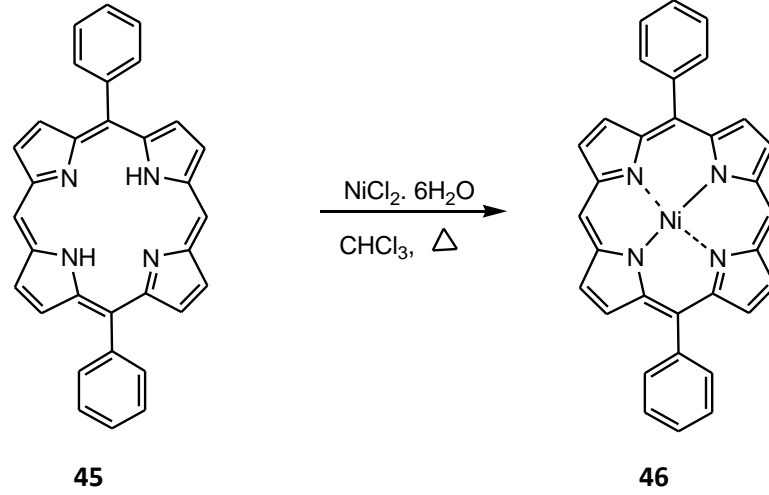


**Şekil 19.** 5,15-Difenilporfirin (**45**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

### 5.1.3. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (**47**) Bileşiğinin Sentezi

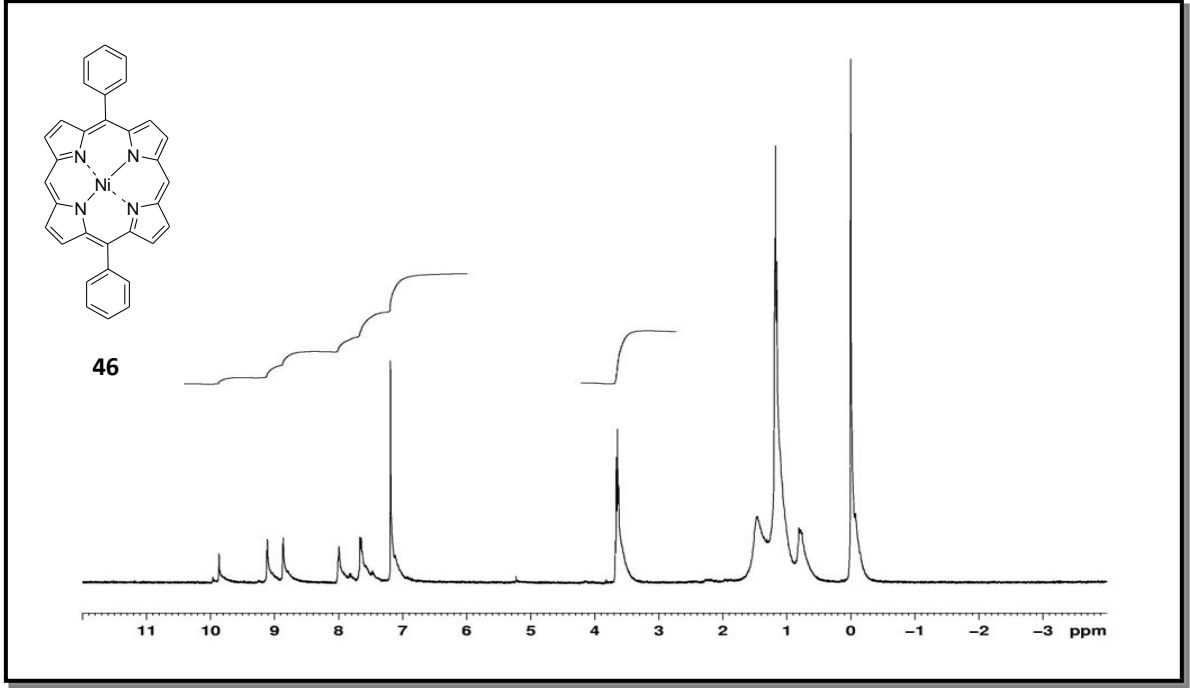
Porfirin bileşiklerinin mezo pozisyonundan formillenmesi bakır veya nikel gibi kuvvetli asidik koşullara dayanıklı metalloporfirinler üzerinden yürümektedir. Formillemenin ilk aşamasını porfirinlerden metalloporfirinlerin sentezi, ikinci aşamasını ise metalloporfirinlerin formillenmesi oluşturmaktadır.

Bu genel yaklaşım doğrultusunda sentezi gerçekleştirilen 5,15-difenilporfirin (**45**) bileşiği nikel klorür ile kloroform içerisinde 24 saat geri soğutucu altında tepkimeye sokularak (5,15-difenilporfirinato)nikel(II) (**46**) bileşiği %60 verimle elde edilmiştir (Şema 24). Elde edilen ürün kromatografik yöntemlerle saflaştırılarak yapısı  $^1\text{H}$  NMR, FT-IR ve UV-vis spektrumları ile aydınlatılmıştır.



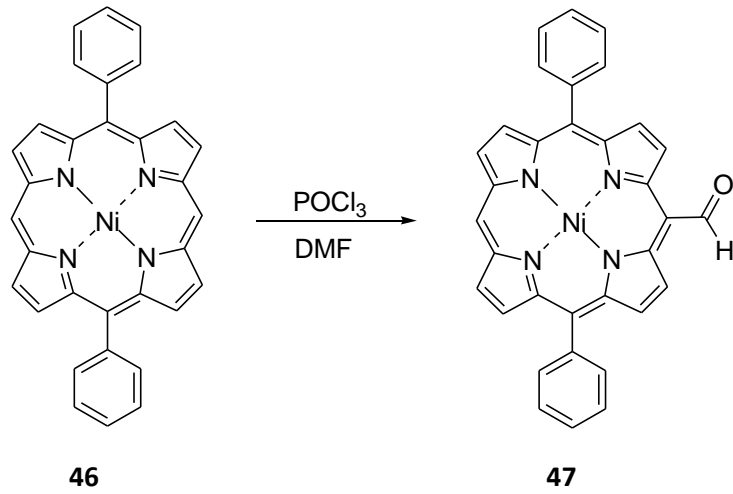
**Şema 24.** (5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) (**46**) bileşiğinin sentezi

(5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) (**46**) bileşiğine ait olan  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 20'de verilmiştir. Porphirin metal kompleksinin çözünürlüğünün son derece düşük olması elde edilen spektrumdaki sinyallerin genişlemesine ve şiddetinin oldukça düşük gözlenmesine neden olmuştur. Spektrumun düşük alan bölgesinde 7-8 ppm aralığında fenil protonları resonans olurken pirol halkasındaki hidrojen atomlarına ait resonans pikleri 8.87 ve 9.12 ppm'de sinyal vermektedir. Porphirin halkasının mezo konumunda bulunan karbon atomlarına bağlı CH protonları ise 9.87 ppm'de görülmektedir. Spektrumun incelenmesi gereken en önemli bölgesi halka içerisindeki NH protonlarına ait piklerin kaybolduğu negatif ppm'değerlerinin bulunduğu yüksek alan bölgesidir. Negatif ppm'değerlerindeki sinyalin gözlenmemesi yapının tamamen nikel kompleksine dönüştüğünü göstermektedir. Bileşiğin çözünürlüğünün son derece düşük olması yapının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun alınmasını güçleştirmiştir. Bu nedenle yapının karakterizasyonu için  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu kullanılmamıştır.



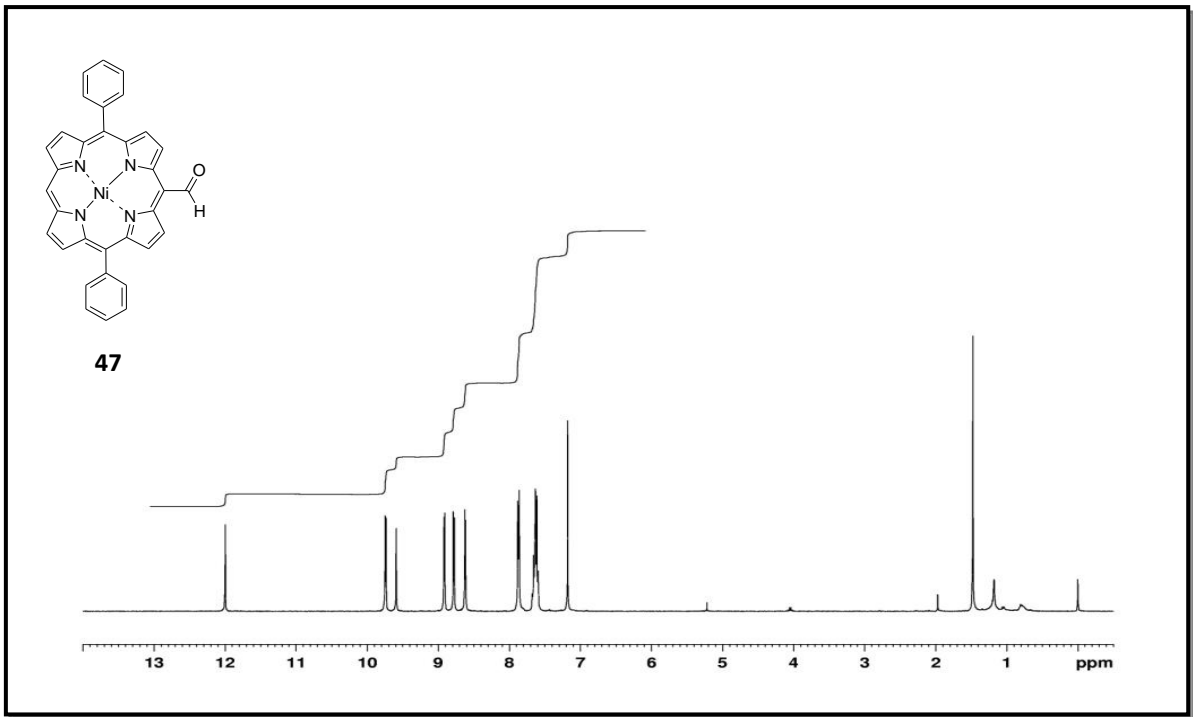
**Şekil 20.** (5,15-difenilporfirinato)nikel(II) (**46**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

Sentezlenen (5,15-difenilporfirinato)nikel(II) (**46**) bileşiği Vilsmeier-Haack yöntemiyle,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ' de  $\text{POCl}_3$  ve DMF karışımında formillenmiş ve (5-formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (**47**) bileşiği %30 verimle elde edilmiştir (Şema 25). Sentezlenen ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve yapısı  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR teknikleri ile aydınlatılmıştır.



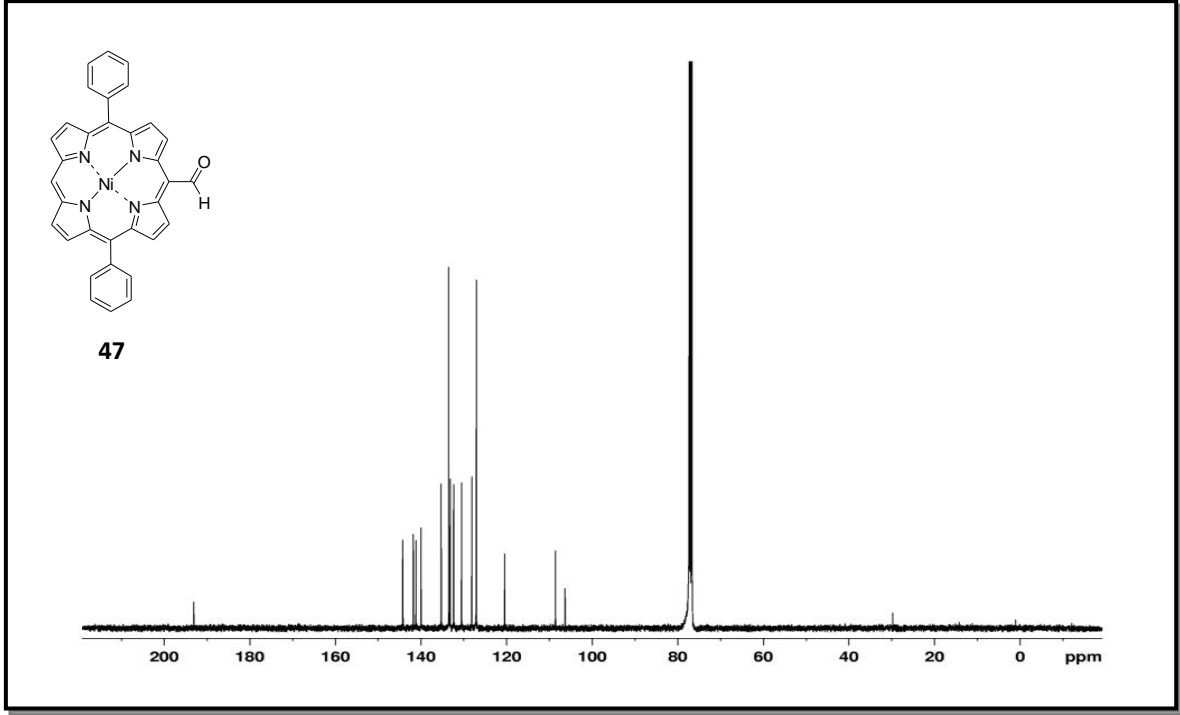
**Şema 25.** (5-formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (**47**) bileşiğinin sentezi

(5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (**47**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Şekil 21) 7.60-7.68 ppm arasında gözlenen çoklu pik ve 7.87 ppm'de gözlenen ikili pik bileşikteki fenil sübstitüentlerinde bulunan protonlara aittir. Spektrumda 8-10 ppm aralığında gözlenen dört adet 2H integrale sahip pikler porfirin halkası üzerindeki  $\beta$  pozisyonundaki hidrojen atomlarına aittir. Porfirin halkası üzerinde sübstitüent bulunmayan mezo konumundaki tek protona ait pik 9.59 ppm 'de bulunmaktadır. Porfirin halkasında mezo konumunda bulunan aldehit protonu tekli pik olarak 12.00 ppm'de resonans olmaktadır.



**Şekil 21.** (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (**47**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

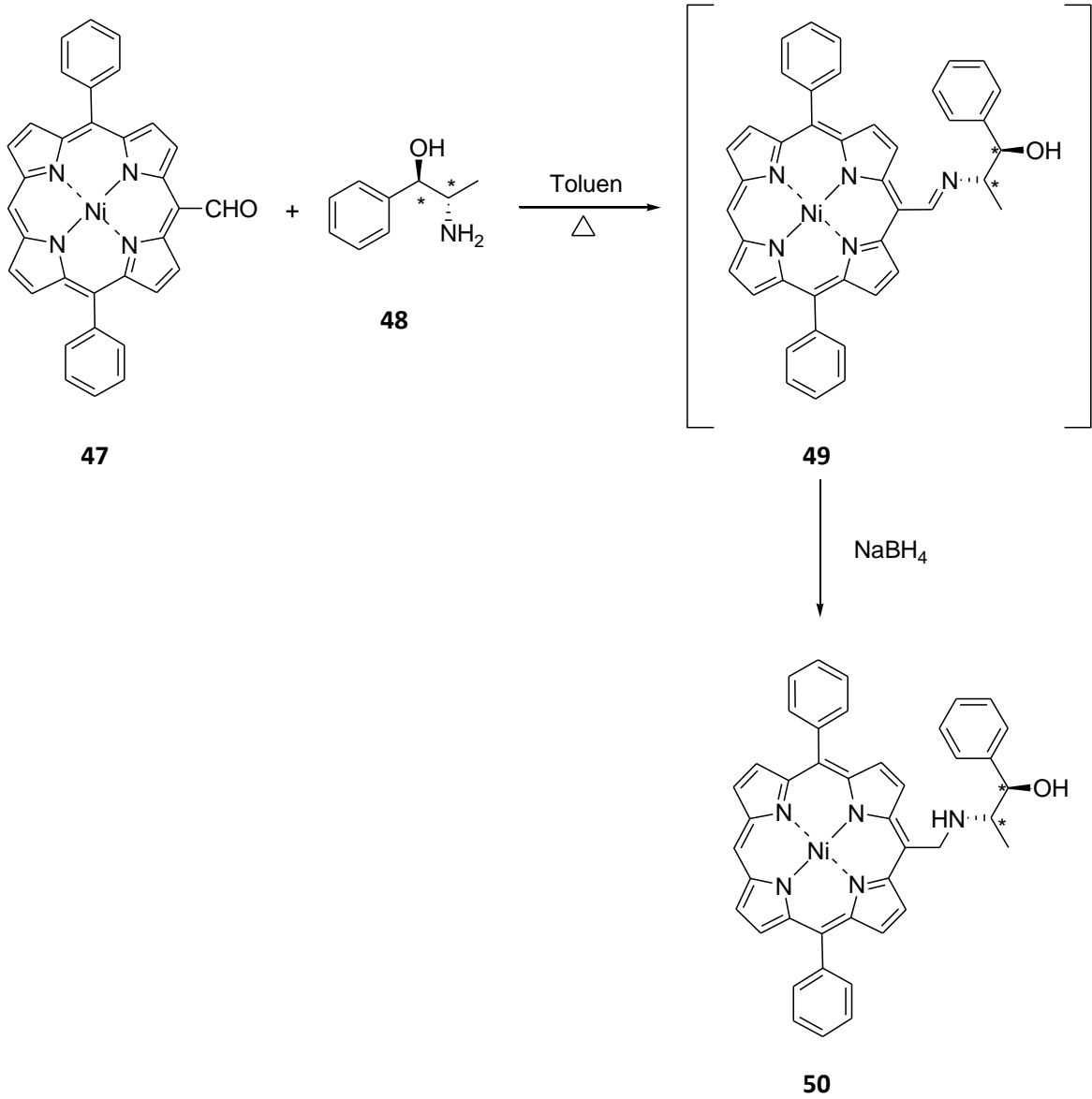
Bu yapının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu incelendiğinde 100-150 ppm aralığında aromatik karbonlara ait sinyal gözlenmektedir. Yapının tanımlanması için en karakteristik grup olan aldehit grubuna ait karbonil karbonu spektrumda 193.1 ppm'de resonans olmaktadır (Şekil 22).



**Şekil 22.** 5-Formil-10,20-difenilporfirinato nikel(II) (**47**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

#### 5.1.4. Kiral Mezo-Süstitüye Metalloporfirin Bileşiğinin (**50**) Sentezi

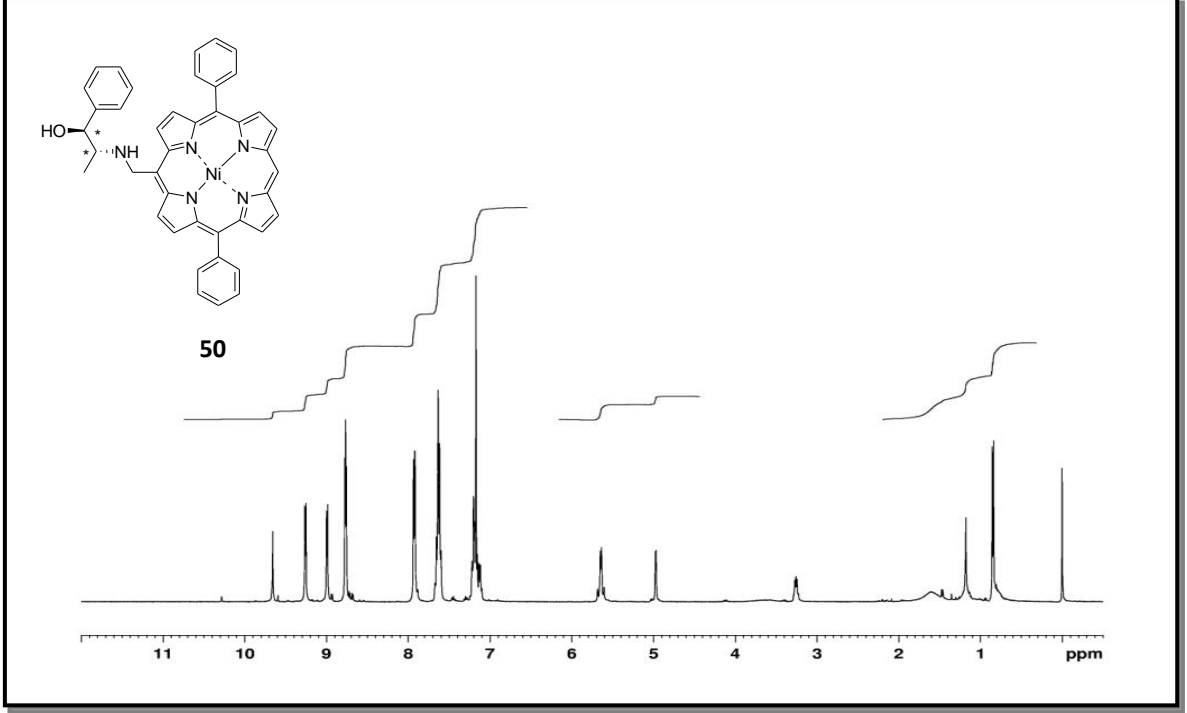
Sentezi gerçekleştirilen mono formillenmiş porfirin bileşiği 5-formil-10,20-difenilporfirinato nikel(II) (**47**) ile (1*R*,2*S*)-(-)-Norefedrin'in (**48**) toluen içerisinde kondenzasyonu sonucu **49** nolu iminin sentezi gerçekleştirildi. Tepkime ortamında oluşan imin bileşiğinin kararlılığının çok yüksek olmaması nedeniyle sentezlenen bu bileşik toluenin uzaklaştırılmasıyla saflaştırılmadan indirgenme tepkimesinde kullanılmak üzere izole edildi. Elde edilen imin bileşiği metanol içerisinde çözülerek  $\text{NaBH}_4$  ile indirgendi ve optikçe saf norefedrin grubu içeren kirale mezo-süstitüye metalloporfirin bileşiği **50** yaklaşık %100 verimle elde edildi (Şema 26). Bileşik flaş kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı ve yapısı  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları ile aydınlatıldı.



**Şema 26.** Kiral mezo-süstitüye metalloporfirin **50** bileşiğinin sentezi

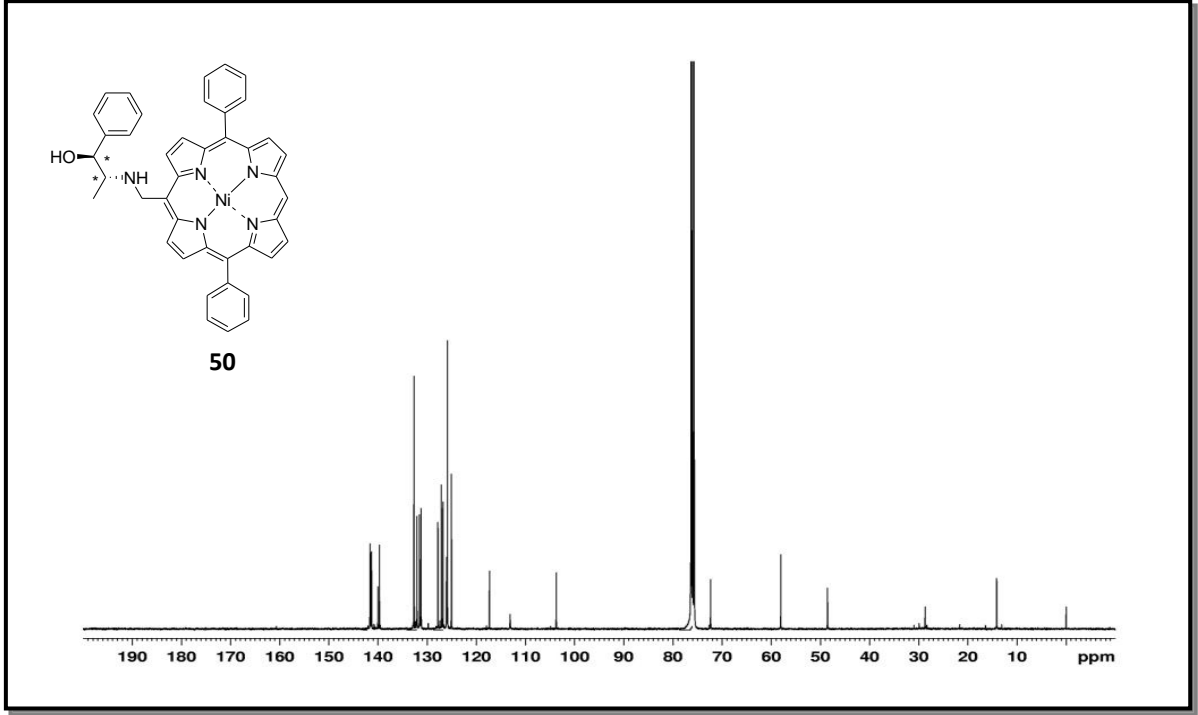
Kiral mezo-süstitüye metalloporfirin bileşiğine **50** ait Şekil 23'de verilen  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda gözlemlenen 0.85 ppm'deki ikili pik norefedrin grubundaki  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. Norefedrin yapısında metil grubunun bağlı bulunduğu CH protonu 3.23-3.29 ppm'de çoklu pik olarak sinyal vermektedir. Norefedrin grubunda hidroksi (OH) grubunun bağlı olduğu CH protonu ikili olarak 4.97 ppm'de gözlenmektedir. Bileşikte bulunan diastereotopik  $\text{CH}_2$  protonları yakınında bulunan asimetric merkezin etkisiyle AB sistemi şeklinde 5.62-5.67 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Bileşikte bulunan üç fenil grubuna ait protonlar 7-8 ppm aralığında çoklu pik grupları şeklinde gözlenmektedir. 8.75-8.77 ppm aralığındaki çoklu pik, 8.99 ve 9.25 ppm'de gözlenen

ikili pikler porfirin halkası üzerindeki pirolik protonlara ait sinyallerdir. Porfirin halkasının mezo konumundaki CH protonu ise 9.66 ppm'de tekli olarak resonans vermektedir.



**Şekil 23.** Kiral mezo-süstitüye metalloporfirin **50** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

**50** Nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 24 'de verilmiştir. Spektrumda 15.1 ppm'de gözlenen sinyal yapıdaki  $\text{CH}_3$  karbonuna aittir. Bileşik üzerindeki  $\text{CH}_2$  karbonuna ait sinyal 49.6 ppm'de gözlenirken,  $\text{CH}_3$  ve OH gruplarının bağlı olduğu karbon atomları sırasıyla 59.1 ve 73.3 ppm'de gözlenmektedir. Spektrumda 100-150 ppm aralığında bulunan diğer pikler aromatik porfirin ve fenil gruplarına ait karbon atomları sinyalleridir.



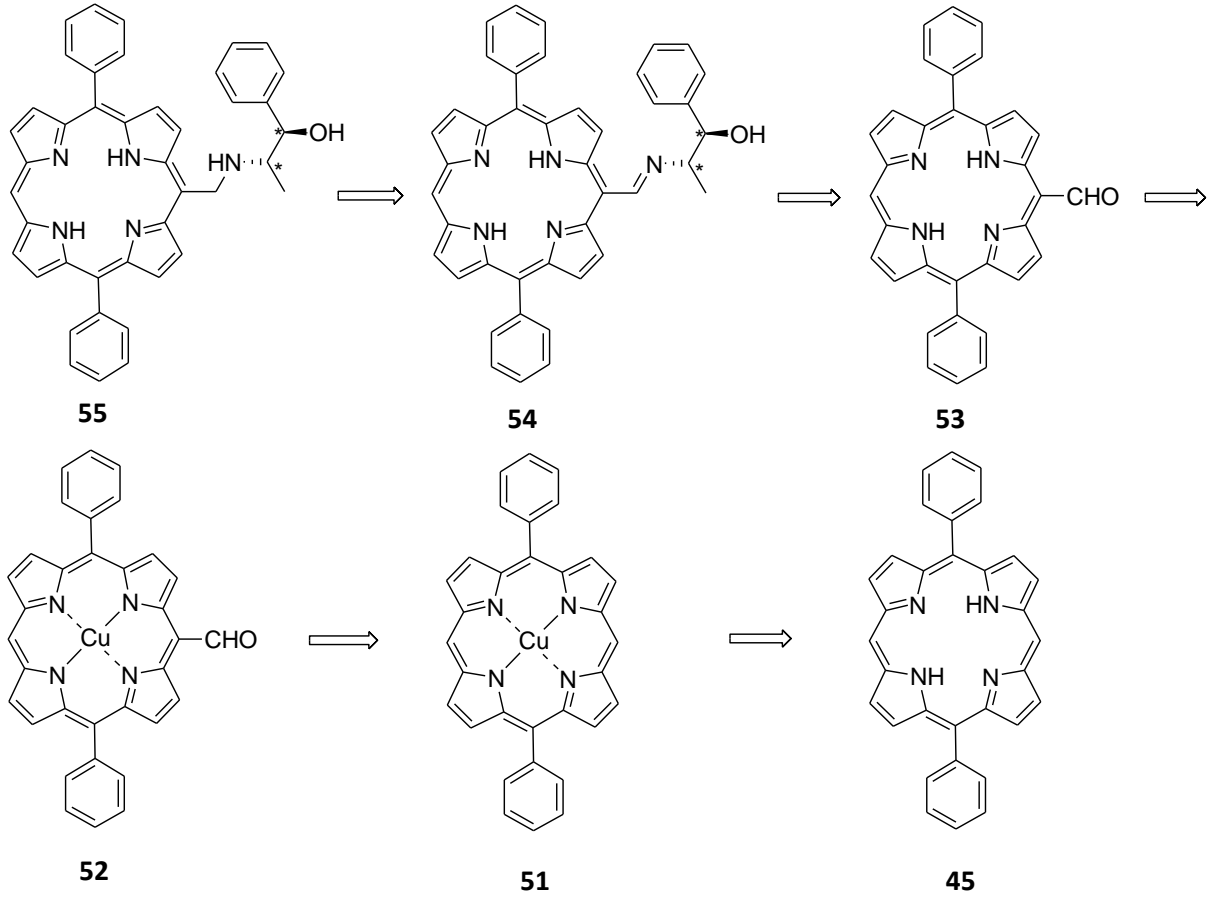
**Şekil 24.** Kiral mezo-sübstitüye metalloporfirin bileşiğinin **50** <sup>13</sup>C NMR spektrumu (Çözücü CDCl<sub>3</sub>)

## 5.2. Mezo-Sübstitüye Kiral Porfirin Türevinin Sentezi

Mezo-sübstitüye kirale metalloporfirinlerin başarıyla sentezinden sonra asimetric tepkimelerde katalizör görevi görmek üzere makro halka içerisinde metal içermeyen serbest baz kirale porfirin bileşiklerinin sentezi amacıyla 5,15-difenil porfirin bileşiğinden başlanarak Şema 27' deki retrosentetik plan uygulanmıştır. Mezo pozisyonunda formil grubu içeren porfirin bileşiğinin sentezi serbest baz porfirinler üzerinden gerçekleşmeyip bakır veya nikel gibi kuvvetli asidik koşullara dayanıklı metalloporfirinler üzerinden yürümektedir. Metal içermeyen porfirin bileşiklerinin formillemesi sırasıyla üç aşamada gerçekleşir:

- Porfirinlerden metalloporfirinlerin sentezi
- Metalloporfirinlerin formillenmesi
- Formillenmiş metalloporfirinlerden metalin uzaklaştırılması

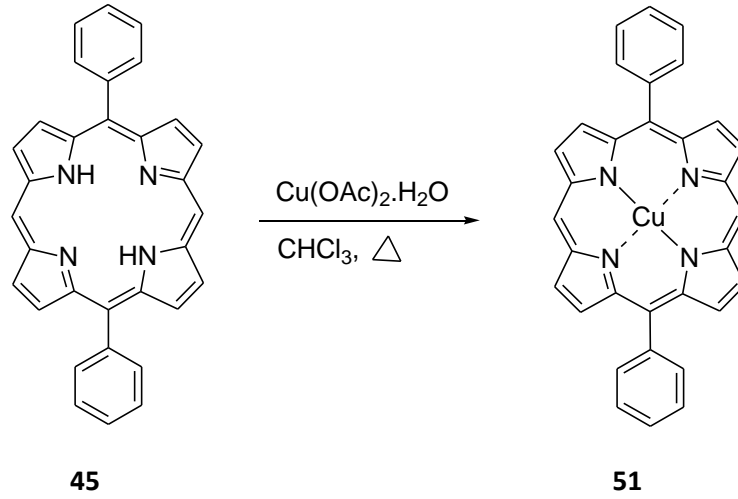




**Şema 27.** Mezo-sübstitüye kiral porfirin sentezinin retrosentetik planı

### 5.2.1. (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) (51) Bileşiğinin Sentezi

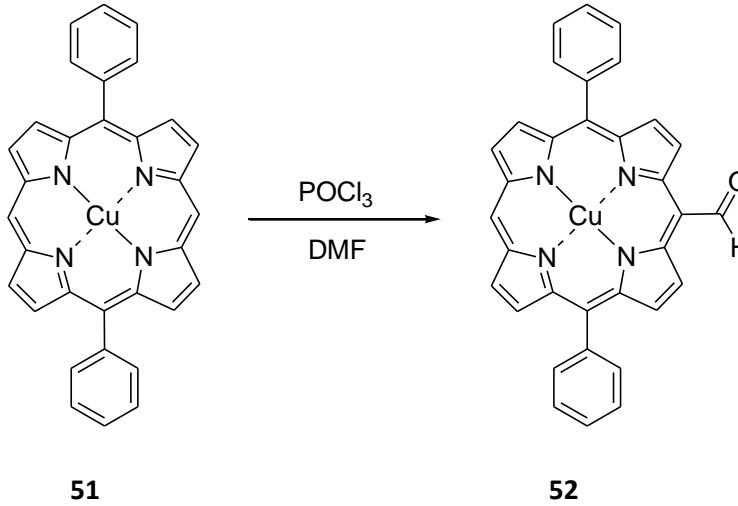
Şema 28'de verilen sentez planının ilk aşamasında daha önce sentezi gerçekleştirilen,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Şekil 18 ve Şekil 19'da verilen 5,15-difenilporfirin (**45**) bileşiği bakır asetat ile kloroform içerisinde 24 saat geri soğutucu altında tepkimeye sokulmuş ve (5,15-difenilporfirinato)bakır(II) (**51**) bileşiği kantitatif olarak sentezlenmiştir (Şema 28). Bileşik yapısında bulunan bakırın paramanyetik özelliği ve buna bağlı olarak manyetik alandan etkilenmesi sebebiyle bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR yöntemleriyle tanımlanması mümkün olmamıştır. Elde edilen ürün kromatografik yöntemlerle saflaştırılarak bir sonraki basamakta kullanılmıştır.



**Şema 28.** (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) (**51**) bileşiğinin sentezi

### 5.2.2. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (**52**) Bileşiğinin Sentezi

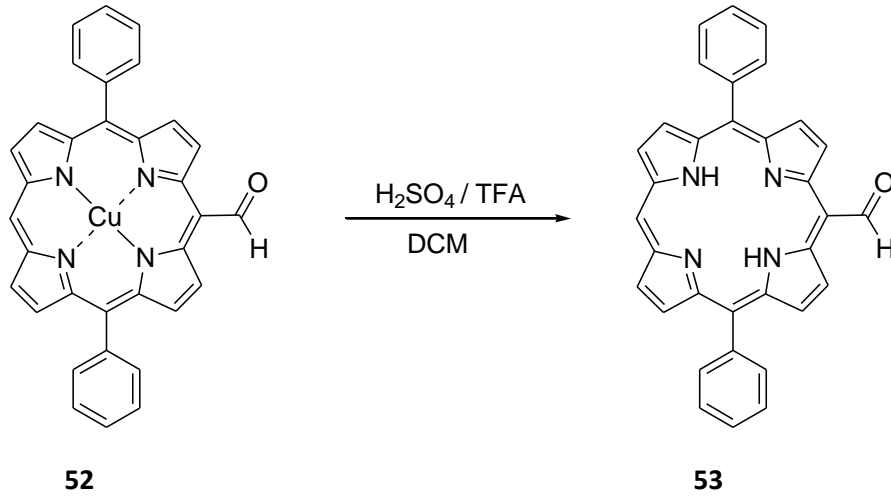
Sentezlenen (5,15-difenilporfirinato)bakır(II) (**51**) bileşiği Vilsmeier-Haack yöntemiyle, 60 °C' de geri soğutucu altında POCl<sub>3</sub> ve DMF karışımında formillenmiş ve (5-formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (**52**) bileşiği %30 verimle elde edilmiştir (Şema 29). Sentezlenen ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Paramanyetik bakır metali içeren ürün spektroskopik tanımlaması yapılamadan bir sonraki basamakta kullanılmıştır.



**Şema 29.** (5-Formil-10,20-difenilporfirinato) bakır(II) (**52**) bileşiğinin sentezi

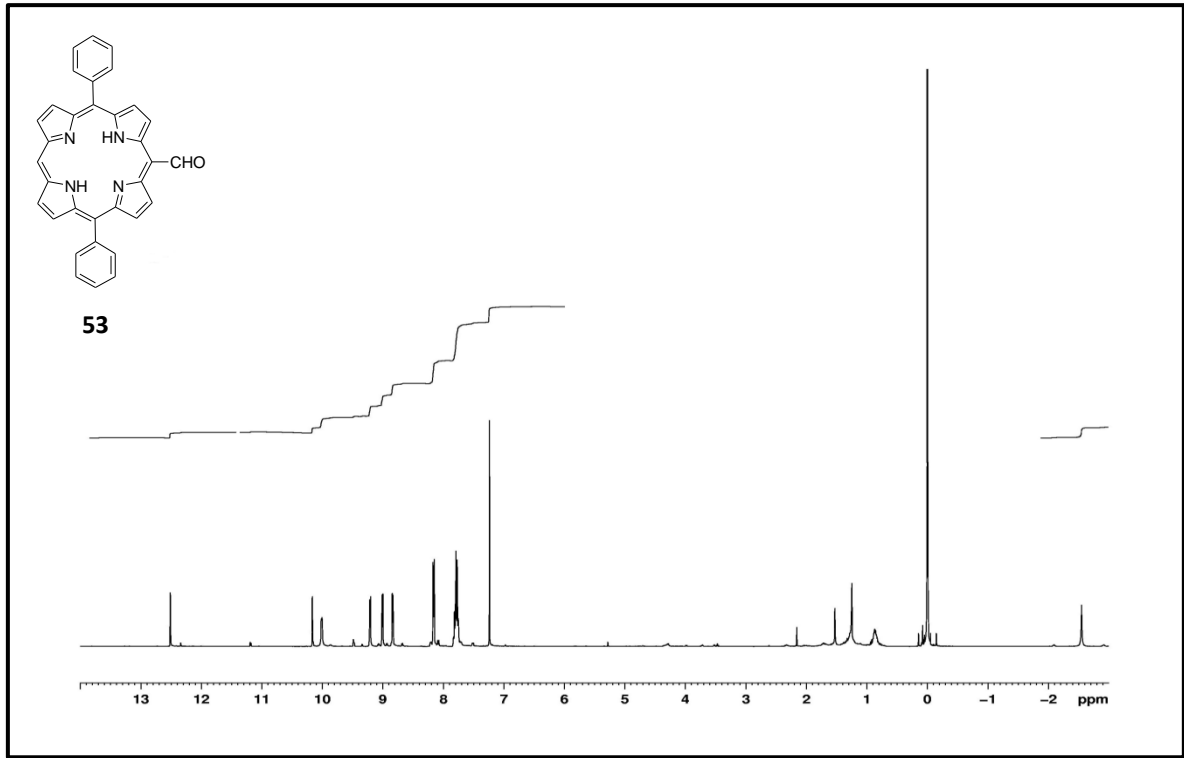
### 5.2.3. 5-Formil-10,20-difenilporfirin (53) Bileşiğinin Sentezi

Sentezlenen (5-formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (52) bileşiğinden metal uzaklaştırılması kuvvetli asidik tepkime koşullarında literatürdeki bir metot kullanılarak gerçekleştirilmiştir [37]. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (52) bileşiği üzerine oda sıcaklığında H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/TFA karışımı eklenmesiyle metal atomu porfirin halkasından uzaklaşmış ve 5-formil-10,20-difenilporfirin (53) bileşiği %69 verimle elde edilmiştir (Şema 30).



**Şema 30.** 5-Formil-10,20-difenil porfirin (53) bileşiğinin sentezi

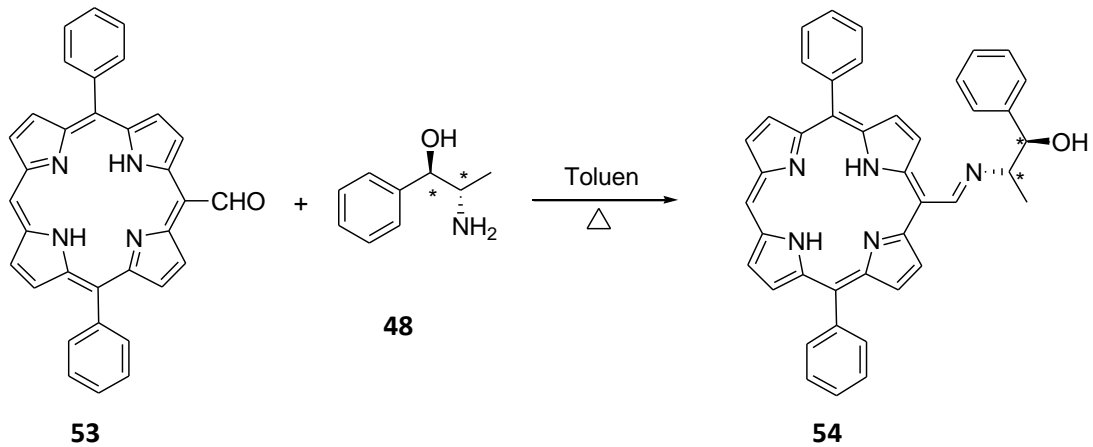
Sentezi gerçekleştirilen ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. 5-Formil-10,20-difenilporfirin (53) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 25'de verilmiştir. Bileşiğin spektroskopik verileri literatürdeki veriler ile uyum içerisindedir [36]. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde halka içerisindeki NH protonlarının -2.55 ppm'de rezonansa girdiği görülmektedir. Yapı içerisindeki fenil protonları 7.72-7.85 ppm ve 8.08-8.21 ppm aralıklarında çoklu pikler olarak sinyal vermektedir. Porphirin halkası üzerinde bulunan β-hidrojenleri 8.85, 9.01, 9.21 ve 10.01 ppm'değerlerinde görülmektedir. Porphirin halkası üzerinde mezo pozisyonunda bulunan tek hidrojen atomu 10.17 ppm'de tekli sinyal olarak rezonans vermektedir. Formil grubuna ait CHO piki ise 12.51 ppm'de sinyal vermektedir.



**Şekil 25.** 5-Formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

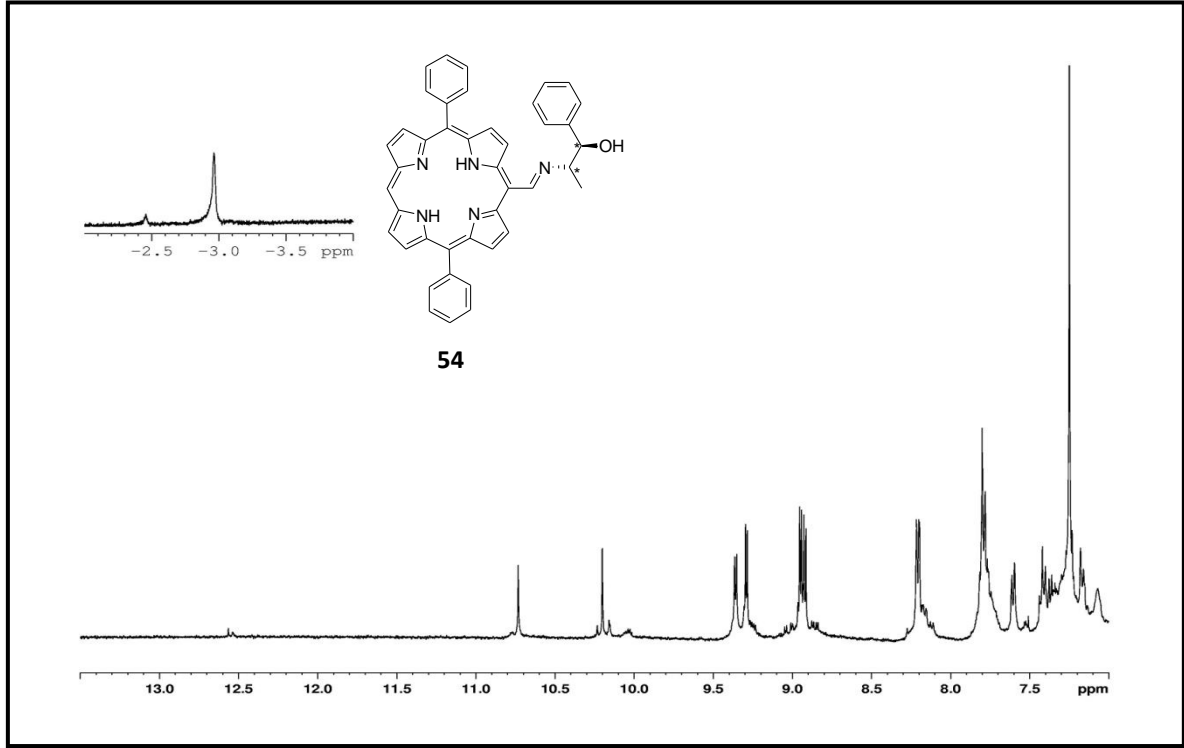
#### 5.2.4. Kiral Mezo-Sübstitüye Porfirin Bileşiğinin **55** Sentezi

Kiral mezo-sübstitüye porfirin bileşiğinin **55** sentezlenebilmesi için ilk olarak imin bileşiği **54** sentezlendi. 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiğinin (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrin (**48**) ile kondenzasyonu toluen içerisinde  $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de geri soğutucu altında 10 saat süreyle gerçekleştirilerek **54** nolu imin bileşiği elde edildi (Şema 31).



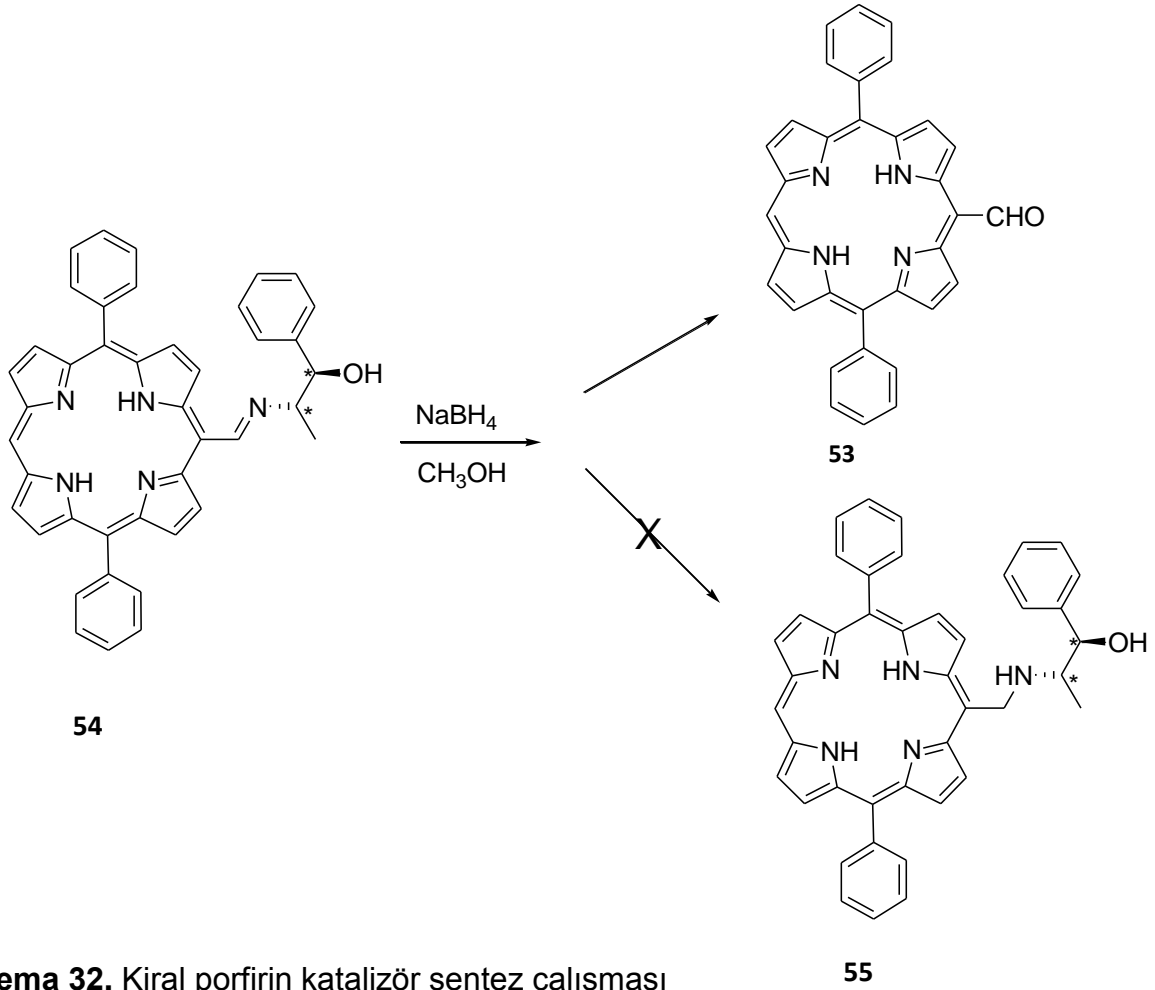
**Şema 31.** **54** Nolu imin bileşiğinin sentezi

Ürün oluşumu tepkime ortamından alınan örneğin hızlı bir şekilde kurutulularak  $^1\text{H}$  NMR spektrumunun alınması ile takip edildi. 10 saat sonunda alınan spektrumda tepkime ortamında başlangıç aldehit bileşiğinin tamamen tükendiği 12.51 ppm'de bulunan aldehit protonuna ait pikin kaybolması ile tespit edildi. Spektrumda imin bileşiğine ait karakteristik CH piki 10.75 ppm'de gözlemlendi (Şekil 26).



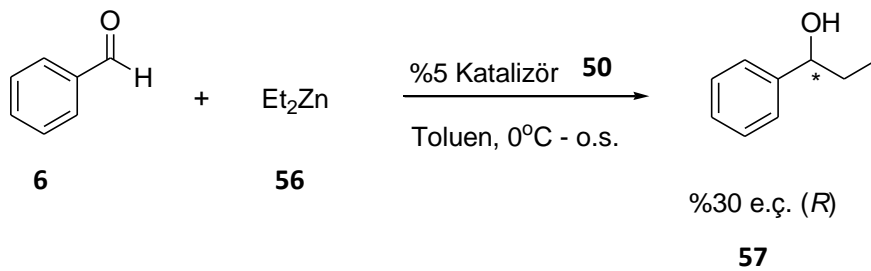
**Şekil 26.** İmin oluşum tepkimesinin ham  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

Tepkime ortamından çözücünün uzaklaştırılmasıyla saflaştırılmadan elde edilen imin bileşiği **54** metanol içerisinde çözümlenerek  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmiştir. Tepkime sonucunda elde edilen reaksiyon karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırıldığında izole edilen bileşiklerin (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrin (**48**) ve başlangıç aldehit bileşiği 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) olduğu tespit edildi (Şema 32).



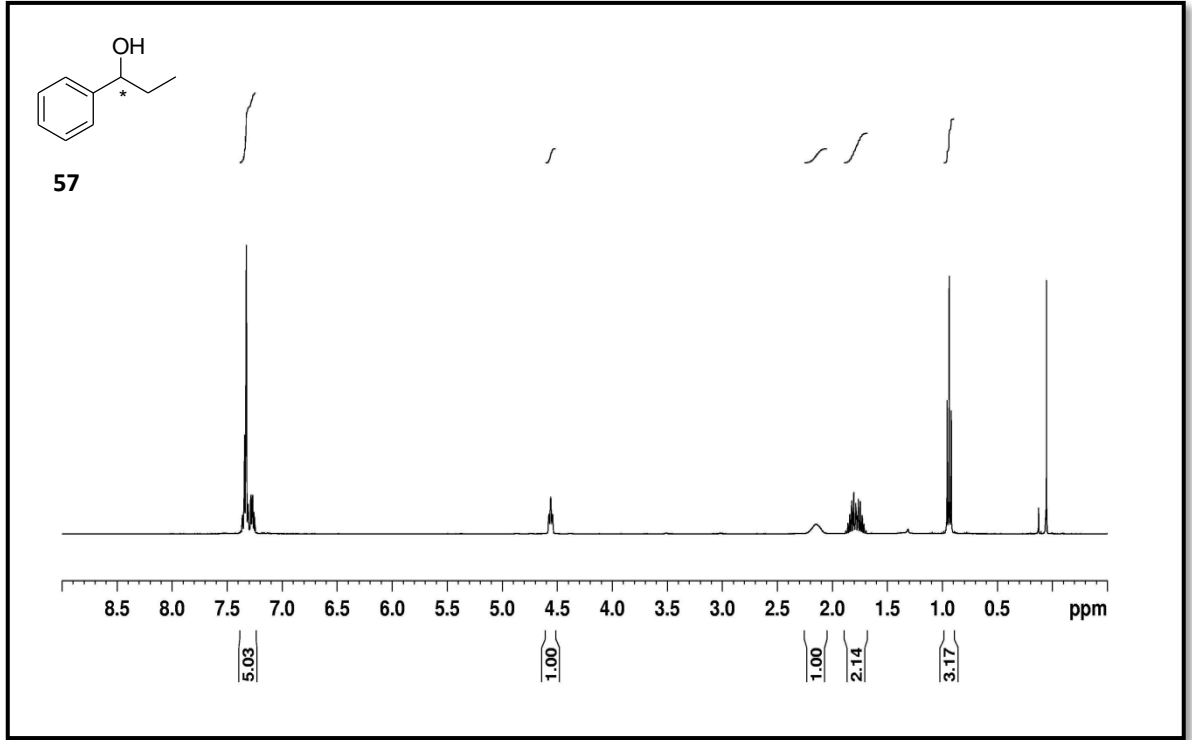
### 5.3. Sentezlenen Kiral Metalloporfirin Katalizörünün 1,2-Katılma Tepkimesinde Uygulanması

Sentezi gerçekleştirilen norefedrin bazlı kiral metalloporfirin bileşiği **50** benzaldehit'e (**6**) dietil çinkonun (**56**) 1,2-katılma tepkimesinde kiral katalizör olarak test edildi. Toluen içerisinde %5 katalizör oranında 0 °C - oda sıcaklığında gerçekleştirilen tepkime sonucunda %98 verimle 1-fenilpraonol (**57**) bileşiği sentezlendi (Şema 33).



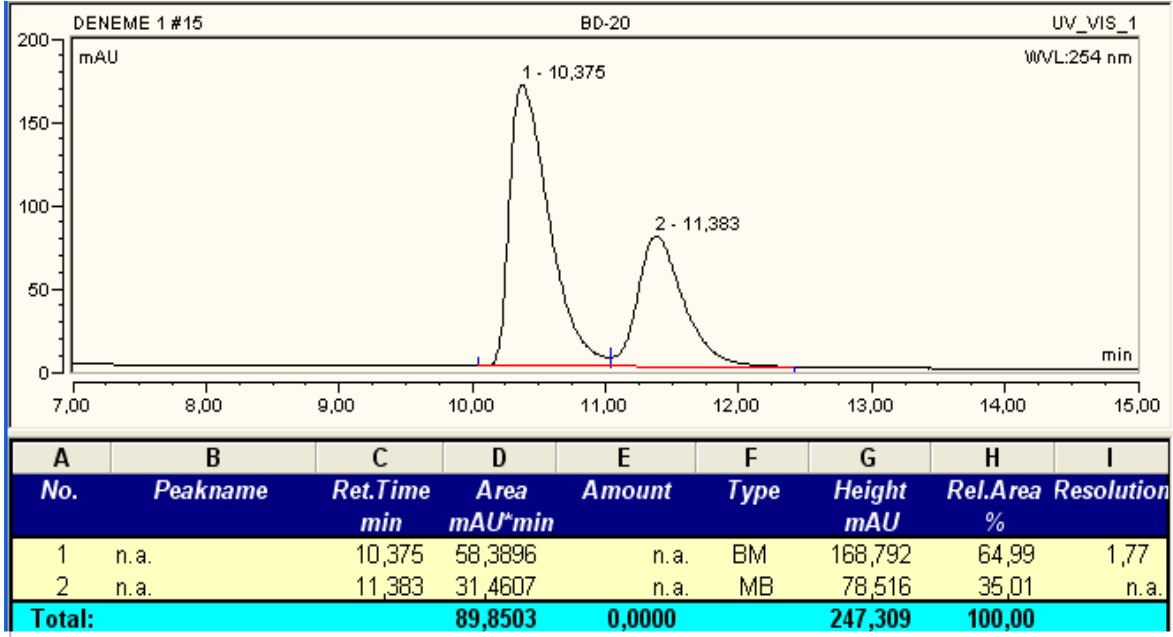
**Şema 33.** Kiral metalloporfirin katalizörü ile 1,2-katılma tepkimesi

Elde edilen 1-fenilpropanol (**57**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 27'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde  $\text{CH}_3$  protonlarının 0.94 ppm'de üçlü olarak rezonans olduğu  $\text{CH}_2$  protonlarının ise 1.69-1.88 ppm aralığında çoklu olarak sinyal verdiği görülmektedir. 2.16 ppm'de gözlenen geniş tekli pik OH protonlarına aittir. Yapıdaki CH protonu ise üçlü olarak 4.56 ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik protonlar ise 7.23-7.39 ppm aralığında karakteristik fenil sinyalleri şeklinde görülmektedir.



**Şekil 27.** 1-Fenilpropanol (**57**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Çözücü  $\text{CDCl}_3$ )

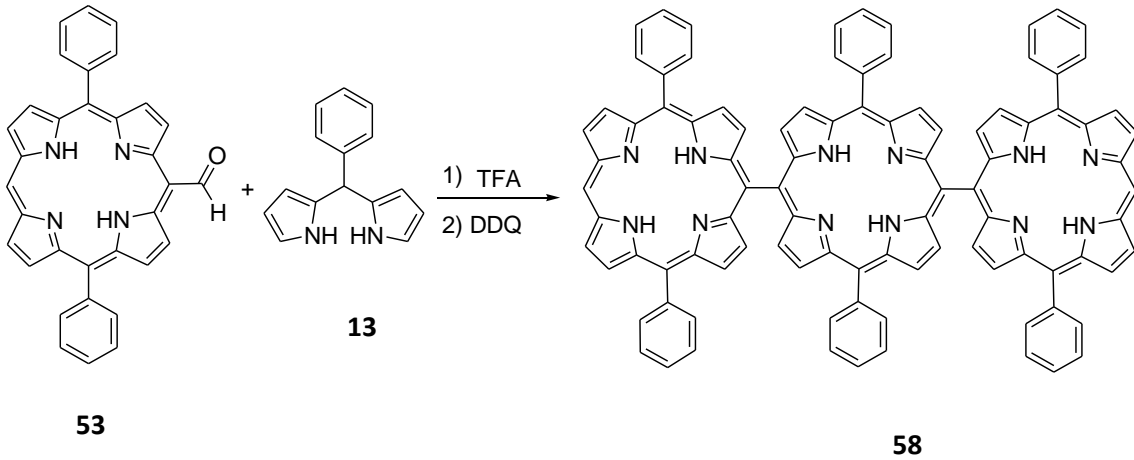
Sentezlenen 1-fenilpropanol (**57**) bileşiği kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra enantiyomerik çokluğu HPLC ile Chiracel OD kolon kullanılarak gerçekleştirilmiş ve %30 enantiyomerik çoklukla *R* konfigürasyonu elde edildiği tespit edilmiştir (Şekil 29).



**Şekil 28.** 1-Fenilpropanol (**57**) bileşiğinin HPLC kolon kromatografisi

#### 5.4. Üçlü Porfirin Yapısı **58**'in Sentezi

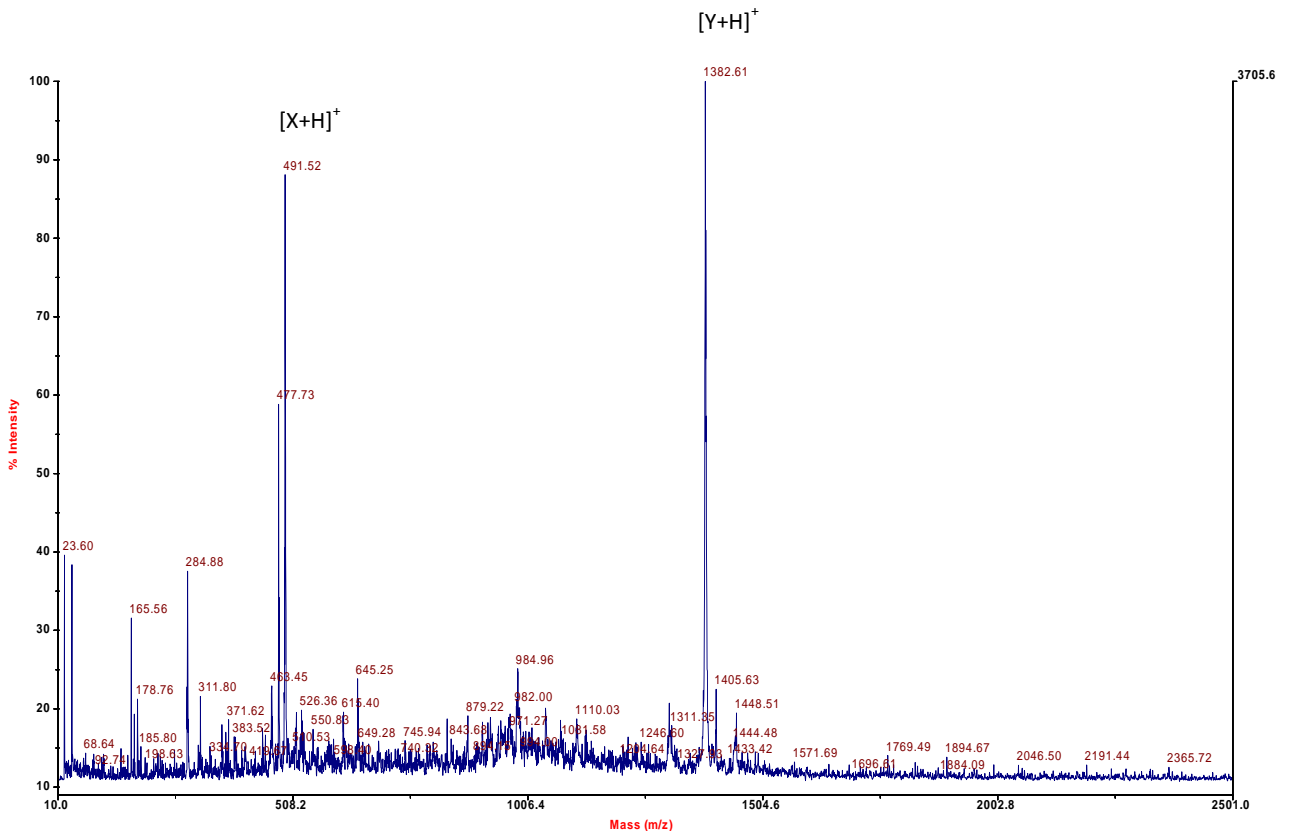
Üçlü porfirin bileşiğinin sentezi daha önce elde edilmiş olan 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiği ile 5-fenil dipirolmetan (**13**) bileşiğinin TFA katalizörü eşliğindeki kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirildi. Oluşan kararsız porfirinojen yapısı DDQ ile yükseltgenerek kararlı hale getirildi ve daha önce sentezi gerçekleştirilmemiş olan **58** nolu üçlü porfirin bileşiği %10'dan düşük bir verimle sentezlendi (Şema 34).



**Şema 34.** **58** Nolu porfirin bileşiğinin sentezi



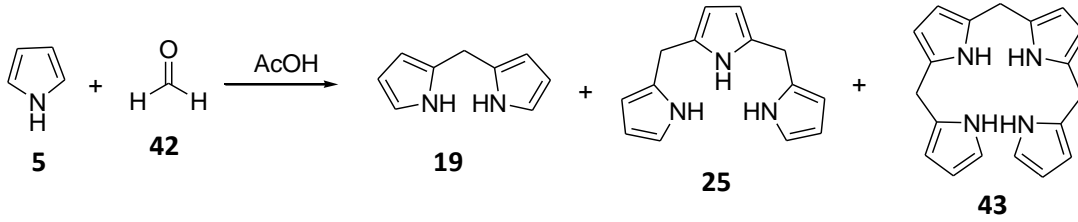
Sentezlenen ürünün saf olarak elde edilme çalışmaları birçok farklı kromatografik yöntem ve çözücü sistemi uygulanarak gerçekleştirilmeye çalışılsa da saf bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları elde edilememiştir. Bunun üzerine bileşiğin yapı aydınlatma çalışmaları kütle spektroskopisi yöntemi gerçekleştirilmiştir. **58** Nolu bileşiğe ait kütle spektroskopisi Şekil 30' da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde iki adet ana pik gözlemlenmektedir. 491.52' de gözlenen pik başlangıç maddemiz olan 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiğine ait olan küttedir. Kütle 1382.61 olan pik ise sentezlenen **58** nolu porfirin bileşiğine aittir.



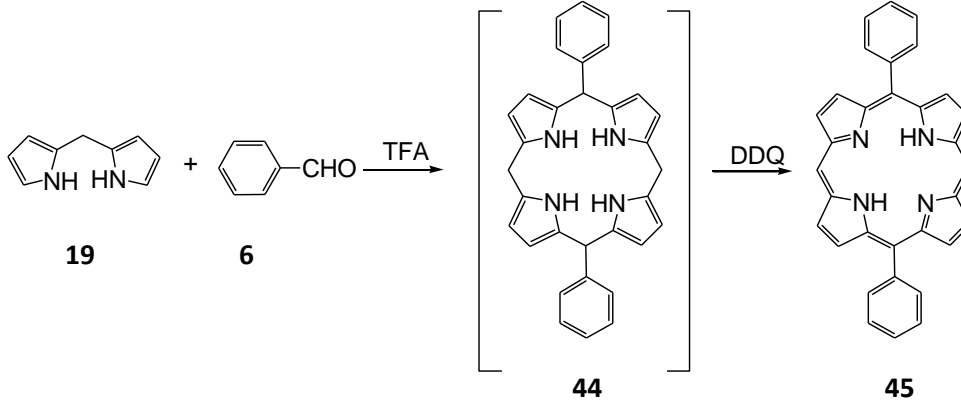
Şekil 29. 58 Nolu bileşiğe ait kütle spektrogramu (X= 53 nolu bileşik, Y= 58 nolu bileşik)

## 6. SONUÇLAR

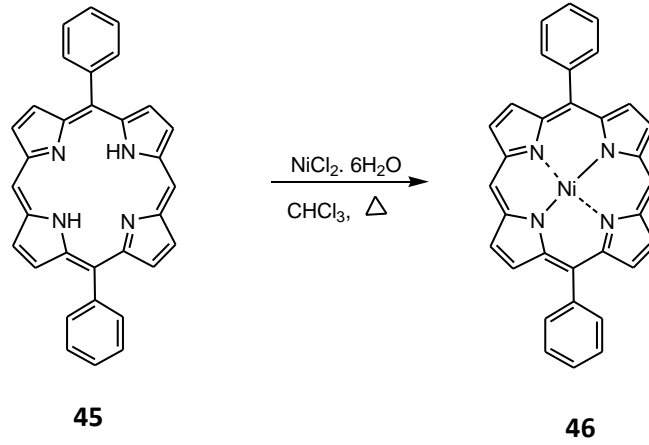
1. Piyrol (5) ve formaldehitin (42) asetik asit varlığındaki tepkimesi sonucunda di(1*H*-piyrol-2-il)metan bileşiği (19) %70 verimle, 2,5-bis((1*H*-piyrol-2-il)metil)-1*H*-piyrol bileşiği (25) %14 verimle ve bis(5-((1*H*-piyrol-2-il)metil)-1*H*-piyrol-2-il)metan bileşiği (43) ise %7 verimle sentezlenmiştir.



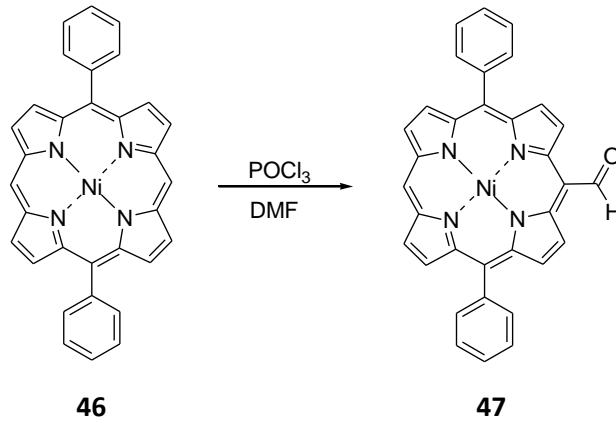
2. Di(1*H*-piyrol-2-il)metan (19) ile benzaldehitin (6) trifloroasetik asit (TFA) katalizörlüğünde kondenzasyonu sonucu kararsız porfirinojen 44 bileşiği elde edildi. 44 Nolu bileşik 2,3-dikloro-5,6-disiyano benzokininon (DDQ) ile yükseltgenerek 5,15-difenilporfirin (45) bileşiğinin sentezi %54 verimle gerçekleştirildi.



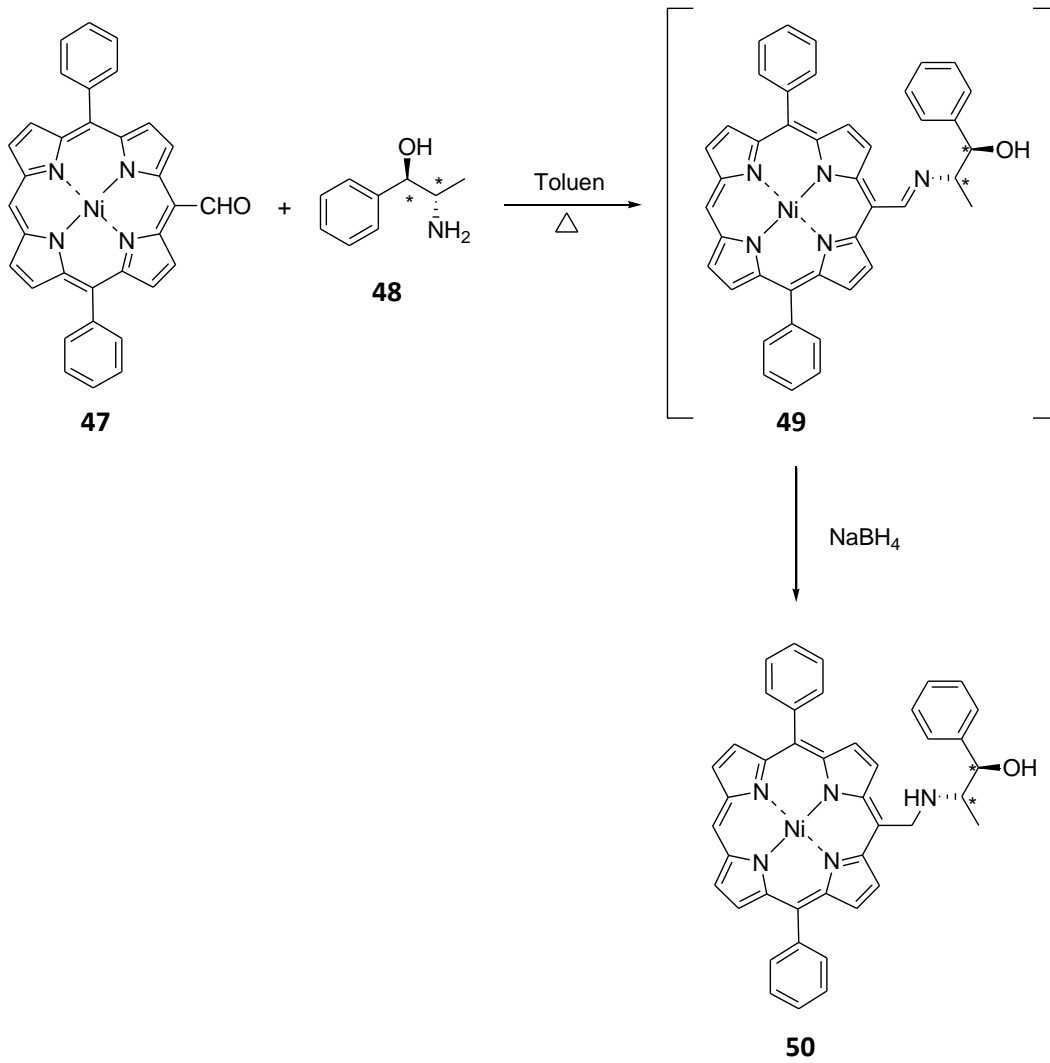
3. (5,15-Difenilporfirinato)nikel(II) (46) bileşiği %60 verimle 5,15-difenilporfirin (45) bileşiğinin nikel klorür ile kloroform içerisinde 24 saat geri soğutucu altında tepkimeye sokulması sonucu elde edilmiştir.



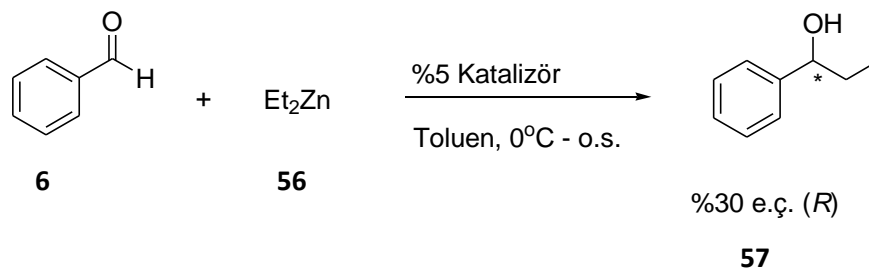
4.(5-Formil-10,20-difenilporfirinato)nikel(II) (**47**) bileşiği (5,15-difenilporfirinato)nikel(II) (**46**) bileşiğinin Vilsmeier-Haack yöntemiyle  $\text{POCl}_3$  ve DMF karışımında formillenmesiyle %30 verimle sentezlenmiştir.



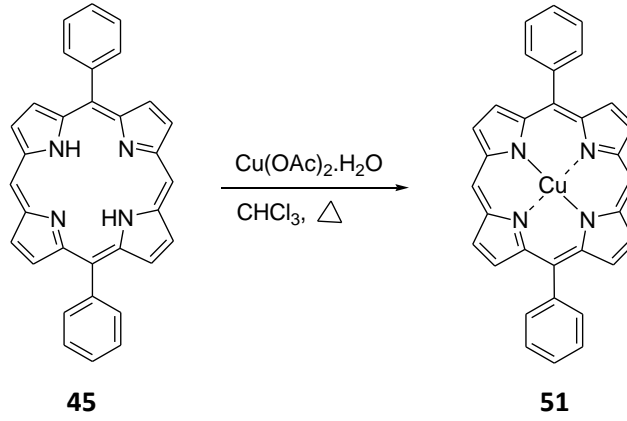
5. 5-Formil-10,20-difenilporfirinato nikel(II) (**47**) ile (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrin'in (**48**) toluen içerisinde kondenzasyonu sonucu **49** nolu iminin sentezi gerçekleştirildi ve sentezlenen imin bileşiğinin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi sonucu kiral mezo-süstitüye metalloporfirin bileşiği **50** yaklaşık %100 verimle elde edildi.



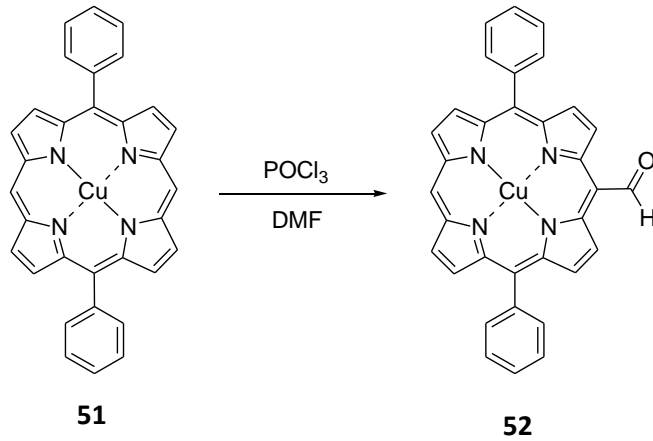
6. Sentezlenen **50** Nolu kiral metalporfirin bileşiği benzaldehit'e (**6**) dietil çinkonun (**56**) 1,2-katılma tepkimesinde kiral katalizör olarak test edildi. 1-Fenilprapanol bileşiği (**57**) %98 verimle sentezlendi.



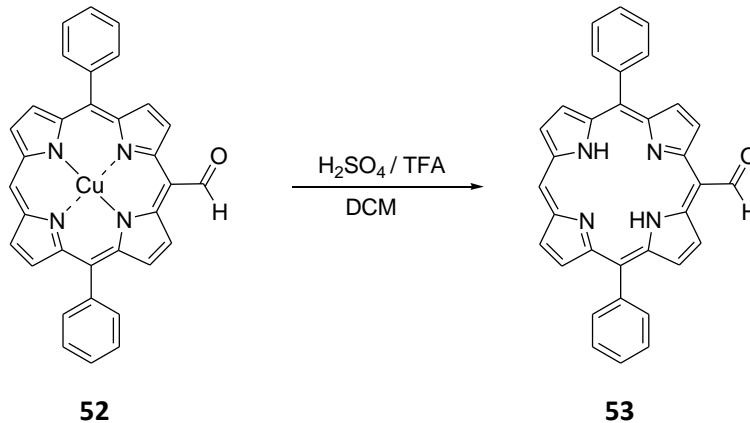
7. (5,15-Difenilporfirinato)bakır(II) (**51**) bileşiği, 5,15-difenilporfirin (**45**) bileşiğinin bakır asetat ile kloroform içerisinde 24 saat geri soğutucu altında tepkimeye sokulması ile kantitatif olarak sentezlenmiştir.



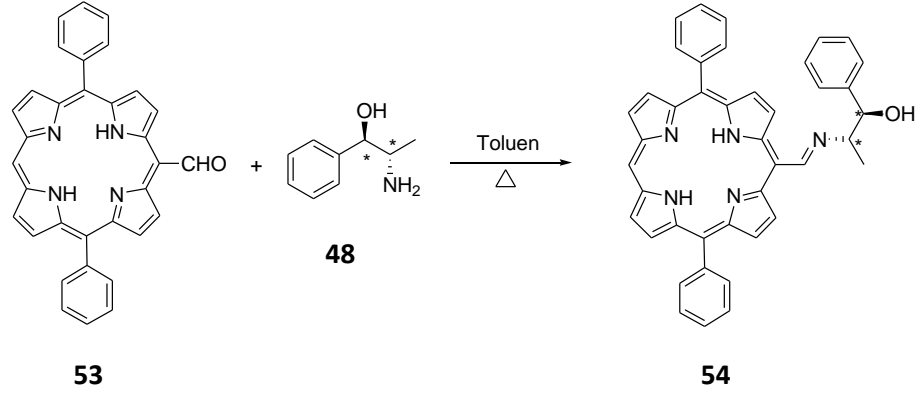
8. (5-Formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (**52**) bileşiği, Vilsmeier-Haack yöntemi kullanılarak (5,15-difenilporfirinato)bakır(II) (**51**) bileşiğinin 60 °C' de geri soğutucu altında POCl<sub>3</sub> ve DMF karışımında formillenmesi sonucu %30 verimle sentezlenmiştir.



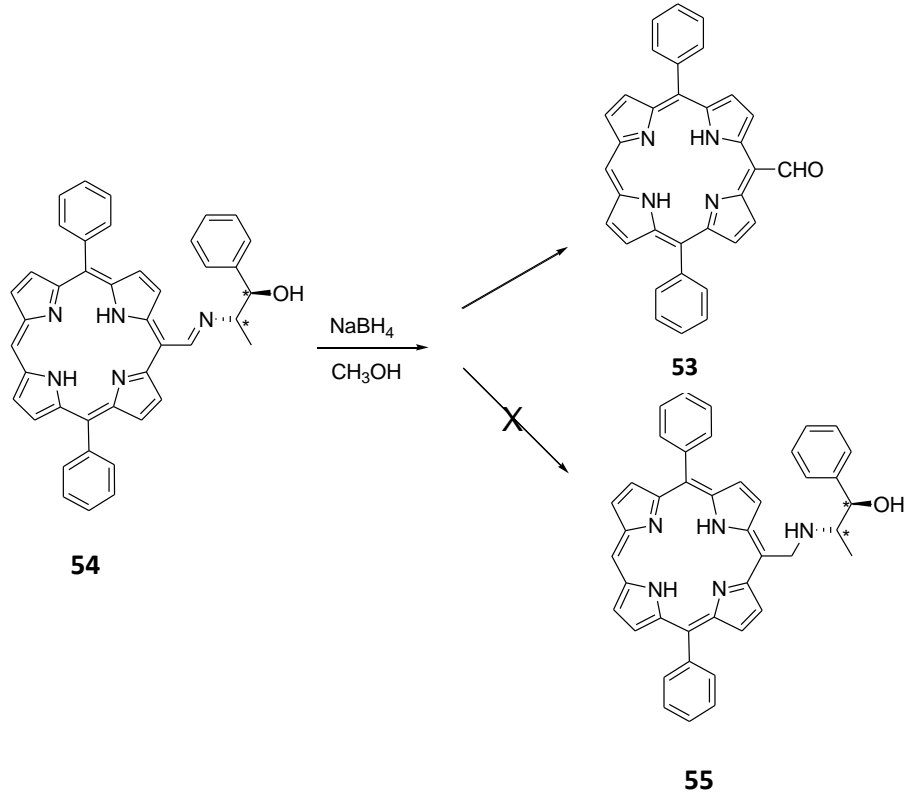
9. Oda sıcaklığındaki (5-formil-10,20-difenilporfirinato)bakır(II) (**52**) bileşiği üzerine H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/TFA karışımının eklenmesiyle metal atomu halkadan uzaklaştırılmış ve 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiği %69 verimle sentezlenmiştir.



**10. 54** Nolu imin bileşiğinin sentezi 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiğinin (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrin (**48**) ile kondenzasyonu sonucu gerçekleştirildi.

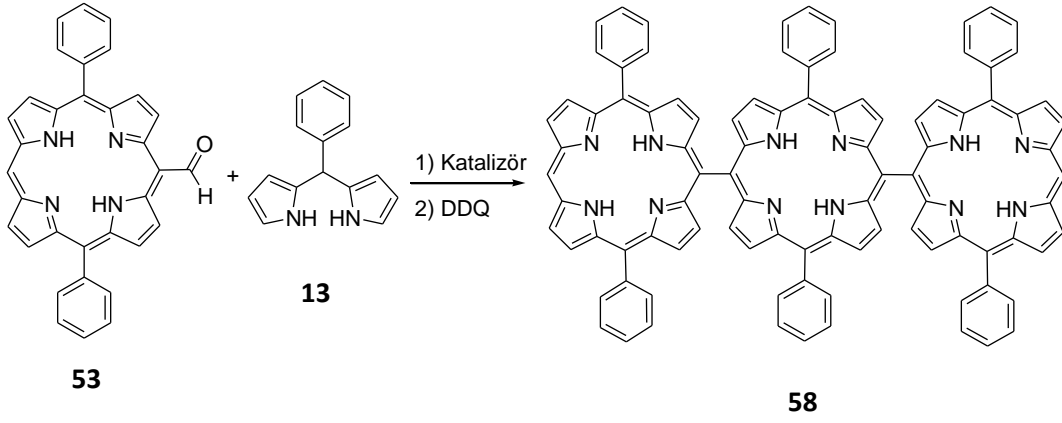


Elde edilen imin bileşiği **54** saflaştırılmadan  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenildi. Tepkime sonunda elde edilen ürünler incelendiğinde imin bileşiğinin indirgenmediği ve oluşan ürünlerin başlangıç maddesi olan (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrin (**48**) ve 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) olduğu tespit edildi.



**11.** 5-Fenil dipirolmetan (**13**) bileşiğinin 5-formil-10,20-difenilporfirin (**53**) bileşiği ile kondenzasyonu sonucunda kararsız porfirinojen yapısı elde edildi ve oluşan bu kararsız porfirinojen yapısı DDQ ile yükseltgenerek kararlı hale getirildi. Daha önce

sentezi gerçekleştirilmemiş olan **58** nolu üçlü porfirin bileşiği %10'dan düşük bir verimle sentezlendi. Porfirin bileşiğinin yapısı kütle spektrometresi ile tanımlandı.



## KAYNAKLAR

- [1] Balaz, M., Holmes, A.E., Benedetti, M., Proni, G. and Berova, N., Porphyrin Substituted Phosphoramidites: New Building Blocks for Porphyrin oligonucleotide Syntheses , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13 (7), 2413-2421, **2005**.
- [2] Yang, C.H., Tung, J.H. and Liao, B.C., Monodentate and bidentate trifluoroacetato ligands in bis(trifluoroacetato)-(N-methyl-meso-tetraphenylporphyrinato)-thallium(III) - a new dynamic 4:3 piano stool seven-coordinate geometry, *Polyhedron*, 20, 3257-3264, **2001**.
- [3] Milgrom L. R., An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds: *The Colours of Life*, Oxford University, New York, 84-85, **1997**.
- [4] Wijesekera, T.P., Dolphin, D., In Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations; Sheldon, R. A., Ed., Marcel Dekker: New York, pp 193-231, **1994**.
- [5] Rothmund, P., New porphyrin synthesis. The synthesis of porphin, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 625-627, **1936**.
- [6] Adler, A. D., Longo, F. R., Finarelli, J. D., Goldmacher, J., Assour, J., Korsakoff, L., A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphin, *J. Org. Chem.*, 32, 476, **1967**.
- [7] Czuchajowski, L., Habdas, J., Niedbala, H., Wandrekar, K., Porphyrinyl-uridines as the first water soluble porphyrinyl-nucleosides, *Tetrahedron Lett.*, 32, 7511-7512, **1991**.
- [8] Shanmugathan, S., Edwards, C., Boyle, R. W., Advances in Modern Synthetic Porphyrin Chemistry, *Tetrahedron*, 56, 1025-1046, **2000**.
- [9] Lindsey, J. S., Schreiman, I. C., Hsu, H. C., Kearney, P. C., Marguerettaz, A. M., Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions, *J. Org. Chem.*, 52, 827-836, **1987**.



- [10] Lindsey, J. S., Wagner, R. W., Investigation of the synthesis of ortho-substituted tetraphenylporphyrins, *J. Org. Chem.*, 54, 828-836, **1989**.
- [11] Gradillas, A., Del Campo, C., Sinisterra, J. V., Lima, E. F., Novel synthesis of 5,10,15,20-tetraarylporphyrins using high-valent transition metal salts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2611-2613, **1995**.
- [12] Temelli, B., Unaleroglu, C., Synthesis of mezo-tetra phenyl porphyrins via condensation of dipyrromethanes with *N*-tosyl imines, *Tetrahedron*, 65, 2043-2050, **2009**.
- [13] Temelli, B., Ozdemir, S. S., Recoverable and reusable catalyst for the reaction of *N*-tosyl imines with pyrrole: synthesis of mezo-tetraarylporphyrins, *Heterocycles*, 85, 851-860, **2012**.
- [14] Milgrom L. R., An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds: *The Colours of Life*, Oxford University, New York, 6-13, **1997**.
- [15] Homma, M., Aoyagi, K., Aoyama, Y., Ogoshi, H., Electron-deficient porphyrins. 1. Tetrakis(trifluoromethyl)porphyrin and its metal complexes, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4343-4346, **1983**.
- [16] Arsenault, G. P., Bullock, E., MacDonald, S. F., Pyrromethanes and porphyrins therefrom, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 4384-4389, **1960**.
- [17] Wallace, D. M., Smith, K. M., Stepwise syntheses of unsymmetrical tetraarylporphyrins. Adaptation of the Macdonald, *Tetrahedron Lett.*, 31, 7265-7268, **1990**.
- [18] Lee, C. -H., Li, F., Iwamoto, K., Dadok, J., Bothner-By, A. A., Lindsey, J. S., Synthetic approach to regioisomerically pure porphyrins bearing four different mezo-substituents, *Tetrahedron*, 51, 11645-11672, **1995**.
- [19] Boudif, A., Momenteau, M., Synthesis of a porphyrin-2,3-diacrylic acid using a new '3 + 1' type procedure, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 18, 2069-2070, **1994**.
- [20] Boudif, A., Momenteau, M., A new convergent method for porphyrin synthesis based on a '3 + 1' condensation, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 11, 1235-1242, **1996**.

- [21] Hin, P. Y., Wijesekera, T., Dolphin, D., An efficient route to vinylporphyrins, *Can. J. Chem.*, 68, 1867-1875, **1990**.
- [22] MacDonald, I. J., Dougherty, J., Basic principles of photodynamic therapy of cancer, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5, 105-129, **2001**.
- [23] Lukyanets, E. A., Phthalocyanines as photosensitizers in the Photodynamic therapy of cancer, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 3, 424-432, **1999**.
- [24] Cunningham, K. L., McNett, K. M., Pierce, R. A., Davis, K. A., Harris, H. H., Falck, D. M., McMillin, D. R., EPR Spectra, Luminescence Data, and Radiationless Decay Processes of copper(II) Porphyrins, *Inorganic Chemistry*, 36, 608-613, **1997**.
- [25] Groves, J. T., Myers, R. S., Catalytic asymmetric epoxidations with chiral iron porphyrins, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5791-5796, **1983**.
- [26] Halterman, R. L., Jan, S. T., Nimmons, H. L., Standlee, D. J., Khan, M. A., 1997, Synthesis and catalytic reactivity of D<sub>4</sub>-symmetric Dinorbornabenzene-derived metallotetraarylporphyrins, *Tetrahedron*, 53, 33, 11257-11276., **1991**.
- [27] Nagakawa, H., Sei Y., Yamaguchi K., Nagano T., Higuchi T, Catalytic and asymmetric epoxidation by novel D<sub>4</sub>-symmetric chiral porphyrin derived from C<sub>2</sub>-symmetric diol, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 219, 221-226, **2004**.
- [28] Halterman, R. L., Jan, S. T., Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized alkenes using the first D<sub>4</sub>-symmetric metallotetraphenylporphyrin, *J. Org. Chem.*, 56, 5253-5254, **1997**.
- [29] Caselli, A., Gallo, E., Ragaini, F., Ricatto, F., Abbiati, G., Cenini, S., Chiral porphyrin complexes of cobalt(II) and ruthenium(II) in catalytic cyclopropanation and asymmetric reactions, *Inorganica Chimica Acta*, 359, 9, 2924-2932, **2006**.
- [30] Chen Y., Fields K. B., Zhang X. P., Bromoporphyrins as Versatile Synthons for Modular Construction of Chiral Porphyrins: Cobalt-Catalyzed Highly Enantioselective and Diastereoselective Cyclopropanation, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 14718-14719, **2004**.

- [31] Fang, Z., Breslow, R., Metal Coordination-Directed Hydroxylation of Steroids with a Novel Artificial P-450 Catalyist, *Am. Chem. Soc.*, 8, 251-254, **2005**.
- [32] Taniguchi, S., Hasegawa, H., Yanagiya, S., Tabeta, Y., Nakano, Y., Takahashi, M., The first isolation of unsubstituted porphyrinogen and unsubstituted 21-oxaporphyrinogen by the '3+1' approach from 2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrole and tripyrrane derivatives, *Tetrahedron*, 11, 2103-2108, **2001**.
- [33] Saltsman, I., Gross, Z., Microwave-assisted synthesis of non-substituted tripyrrane, tetrapyrane and pentapyrrane, *Tetrahedron Lett.*, 49, 247-249, **2008**.
- [34] Abada, Z., t Ferrié, L., Akagah, B., Lormier, A. T., Figadère, B., Synthesis of 5,15-diarylporphyrins via orthoesters condensation with aryldipyrromethanes, *Tetrahedron Lett.*, 52, 3175-3178, **2011**.
- [35] Xiu-Qiang, L., Yong, G., Yun, Q., Efficient synthesis of meso-meso-Linked diporphyrins by nickel(0)-mediated Ullmann homocoupling, *Synlett.*, 1, 77-80, **2011**.
- [36] Dahms, K., Senge, M. O., Bakar, M. B., Exploration of mezo-Substituted Formylporphyrins and Their Grignard and Wittig Reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, 23, 3833-3848, **2007**.
- [37] Morotti, T., Pizzotti, M., Ugo, R., Quici, S., Bruschi, M., Mussini, P., Righetto, S., Electronic characterisation and significant second-order NLO response, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 9, 1743-1757, **2006**.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Damla ERKEN

Doğum Yeri : Ankara

Medeni Hali : Evli

Doğum Tarihi : 1987

E-posta: [damlakarabeloglu@gmail.com](mailto:damlakarabeloglu@gmail.com)

### Eğitim

Lise : 2004, Eryaman Lisesi, Ankara, TÜRKİYE

Lisans : 2010, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

Yüksek lisans : 2014, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Yabancı Dil : İngilizce

İş Deneyimi: -

Deneyim Alanları: -

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi:-

Tezden Üretilmiş Yayınlar: -

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar: -