

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİKANSER AMAÇLI YENİ ÇİNKO VE İNDİYUM
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE SONO-FOTOKİMYASAL
UYGULAMALARI

Pelin AYDOĞMUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı
Anorganik Kimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA

Nisan, 2024

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİ KANSER AMAÇLI YENİ ÇİNKO VE İNDİYUM
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE SONO-FOTOKİMYASAL
UYGULAMALARI

Pelin AYDOĞMUŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 15.04.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA

Yıldız Teknik Üniversitesi

Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA, Danışman

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Pınar ŞEN, Üye

Yeditepe Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. Gökner YAŞA ATMACA sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “Antikanser amaçlı yeni çinko ve indiyum ftalosiyenin sentezi ve sono-fotokimyasal uygulamaları” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Pelin AYDOĞMUŞ

İmza



Aileme

TEŞEKKÜR

Üniversite öğrenimim esnasında bana yol gösterici olan üniversite hocalarımdan özellikle Prof.Dr. Salih Zeki Yıldız ve Doç. Dr. Murat Tuna ile kimyanın laboratuvar ve inceleme kısmında yaptıkları güzel yönlendirmeler sonucu 2013 yılında yüksek lisans yapmaya karar vermiştim. Çeşitli nedenlerden ötürü yüksek lisansımı zamanında tamamlayamamıştım. Fakat sonrasında danışmanım Doç.Dr. Göknur YAŞA ATMACA sayesinde uzun bir aradan sonra tekrar devam etme şansı buldum ve desteklerini hiçbir zaman esirgemediği için kendisine teşekkür ediyorum. Aynı zamanda laboratuvar aşamalarında hep destek olan Kevser CELEP'e, bu uzun ve zorlu yolda hep birlikte olduğum canım dostum Cansu ARDIÇ'a, beni büyütüp okutan ve bugünlere getiren annem Melek DEMİR, babam Yücel DEMİR ve canım kızkardeşim Şule DEMİR'e, desteğini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım İlker AYDOĞMUŞ'a ve belki de bu serüvenimin en güzel haberi olan onunla çalışma yaptığım için sonsuz kere mutlu olduğum canım bebeğime teşekkür ederim.

Pelin AYDOĞMUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	2
2 FTALOSİYANİNLER	3
2.1 Keşfi.....	3
2.2 Yapısı.....	3
2.3 Spektral Özellikleri.....	6
2.3.1 UV-Vis Spektroskopisi.....	6
2.3.2 ¹ H NMR Spektroskopisi.....	7
2.3.3 Kütle Spektroskopisi.....	8
2.3.4 FT-IR Spektroskopisi.....	8
2.4 Sentez Yöntemleri.....	8
2.5 Agregasyon.....	9

2.6 Saflaştırma Yöntemleri.....	10
2.7 Kullanım Alanları.....	10
3 .FOTODİNAMİK TERAPİ	11
3.1 Fotodinamik Terap.....	11
3.2 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi.....	13
3.3 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler.....	17
3.3.1 Singlet Oksijen.....	17
3.3.2 Fotobozunma.....	18
3.4 Hedefleme	18
3.5 Fotodinamik Terapide Işık.....	19
3.5.1 Dalga Boyu	20
3.6 Hücre Ölümü.....	21
3.7 Kullanım Alanları.....	22
4 .SONO-FOTODİNAMİK TERAPİ	23
4.1 Sonodinamik Terapi.....	23
4.2 Sonodinamik Terapi(SDT) Mekanizması... ..	23
4.2.1 Ultrasonik Kavitasyon Etkisi Teorisi.....	23
4.2.2 Reaktif Oksijen Teorisi	23
4.2.3 Apoptoz	23
4.2.4 Bağışıklığın Etkisi.....	23
4.3 Sono-Fotodinamik Terapi... ..	24

5 .DENEYSEL KISIM	25
5.1 Kullanılan Kimyasallar	25
5.2 Kullanılan Cihazlar	25
5.3 Sentezler ve Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu	26
5.3.1 (E) -4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	26
5.3.2 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	28
5.3.3 (E) 4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenolftalonitril Sentezi ve Karakterizasyonu.....	31
5.3.4 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenolftalonitril Sentezi ve Karakterizasyonu	33
5.3.5 (E) 4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol çinko (II) ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu.....	36
5.3.6 (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol indiyum (III) ftalosiyanın Sentezi	40
5.3.7 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol çinko (II) ftalosiyanın Sentezi	43
5.3.8 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol indiyum (III) ftalosiyanın Sentezi	47
5.4 Ftalosiyanın Bileşiklerinin Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	51
5.4.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})	52
5.4.2 Fotobozunma Kuantum Verimleri (Φ_d).....	57
6 SONUÇ	60
KAYNAKÇA	61
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	70

SİMGE LİSTESİ

$\text{\AA}$	Angström
λ	Dalga boyu
Φ_F	Floresans Kuantum Verimi
τ_F	Floresans Ömrü (lifetime)
Φ_d	Fotobozunma Kuantum Verimi
Φ_d	Fotobozunma Kuantum Verimi
Δ	Isı
ε	Molar ekstinksiyon katsayısı
S_n	n.seviye singlet hal
T_n	n.seviye triplet hal
h	Plank Sabiti
1O_2	Singlet Oksijen
Φ_Δ	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
Δ_{Stokes}	Stokes kasması
S_0	Temel Hal

KISALTMA LİSTESİ

DBU	1,8-diazabisiklo-5,4,0-undesen-7
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPBF	1,3-Diphenylisobenzofuran
FT-IR	Fourier Transform Infrared
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LED	Ligth Emitting Diodes
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
Pc	Ftalosiyanin
PcH ₂	Metalsiz Ftalosiyanin
PcM	Metalli Ftalosiyanin
PDT	Fotoninamik Terapi
PF	Porfirin
Ps	Fotosensitizer
SDT	Sono-Dinamik Terapi
SPDT	Sono-FotoDinamik Terapi
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography
UV/Vis.	Ultraviyole/Visible

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Metalsiz ve metalli ftalosiyanin moleküler yapıları.....	3
Şekil 2.2	Periyodik cetvelde ftalosiyaninlerin merkez boşluğuna bağlanabilen elementler.....	4
Şekil 2.3	ZnPc yapısı.....	5
Şekil 2.4	FePc yapısı.....	5
Şekil 2.5	Ultraviyole spektrumunda görülen Q ve B bandı pikleri....	6
Şekil 2.6	o-siyanobenzamid ve alkol kullanılarak ftalosiyanin sentezi...	8
Şekil 2.7	Ftalikanhidrit kullanılarak ftalosiyanin sentezi.....	9
Şekil 3.1	Fotodinamik terapinin multidisipliner yapısı.....	13
Şekil 3.2	Singlet oksijen reaksiyonları.....	14
Şekil 3.3	Singlet oksijen oluşumu.....	15
Şekil 3.4	Çeşitli fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumları.....	18
Şekil 3.5	Klinik PDT için tedavi aralığı.....	19
Şekil 3.6	Hücre ölüm mekanizmaları.....	20
Şekil 4.1	SDT'nin olası mekanizmalarını gösteren şematik diyagram...	23
Şekil 5.1	P1 bileşiği.....	26
Şekil 5.2	P1 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	27
Şekil 5.3	P1 bileşiğinin kütle spektrumu.....	27
Şekil 5.4	P1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	28
Şekil 5.5	D1 bileşiği.....	29
Şekil 5.6	D1 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	29
Şekil 5.7	D1 bileşiğinin kütle spektrumu.....	30
Şekil 5.8	D1 bileşiğinin ¹ HNMR spektrumu.....	30
Şekil 5.9	P2 bileşiği.....	31
Şekil 5.10	P2 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	31
Şekil 5.11	P2 bileşiğinin kütle spektrumu.....	32
Şekil 5.12	P2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	33
Şekil 5.13	D2 bileşiği.....	34
Şekil 5.14	D2 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	34
Şekil 5.15	D2 bileşiğinin kütle spektrumu.....	35
Şekil 5.16	D2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	35

Şekil 5.17	P3 bileşiği.....	37
Şekil 5.18	P3 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	37
Şekil 5.19	P3 bileşiğinin Kütle spektrumu.....	38
Şekil 5.20	P3 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 5.21	P3 bileşiği için UV-Vis spektrum grafiği.....	39
Şekil 5.22	P4 bileşiği.....	40
Şekil 5.23	P4 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	41
Şekil 5.24	P4 bileşiğinin kütle spektrumu.....	41
Şekil 5.25	P4 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 5.26	P4 bileşiği için UV-Vis spektrum grafiği.....	43
Şekil 5.27	D3 bileşiği.....	44
Şekil 5.28	D3 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	44
Şekil 5.29	D3 bileşiğinin kütle spektrumu.....	45
Şekil 5.30	D3 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 5.31	D3 bileşiği için UV-Vis spektrum grafiği.....	46
Şekil 5.32	D4 bileşiği.....	48
Şekil 5.33	D4 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	48
Şekil 5.34	D4 bileşiğinin kütle spektrumu.....	49
Şekil 5.35	D4 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 5.36	D4 bileşiği için UV-Vis spektrum grafiği.....	50
Şekil 5.37	P3 bileşiği için PDT çalışması sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait spektrum.....	53
Şekil 5.38	P3 bileşiği için SPDT çalışması sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait spektrum.....	53
Şekil 5.39	P4 bileşiği için PDT çalışması sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait spektrum.....	54
Şekil 5.40	P4 bileşiği için SPDT çalışması sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait spektrum.....	54
Şekil 5.41	D3 bileşiği için PDT çalışması sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait spektrum.....	55
Şekil 5.42	D3 bileşiği için SPDT çalışması sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait spektrum.....	55
Şekil 5.43	P3 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	56
Şekil 5.44	P4 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	56
Şekil 5.45	D3 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	57



TABLO LİSTESİ

Tablo 5.1 Kullanılan Cihazlar	25
Tablo 5.2 Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ)	51
Tablo 5.3 Sentezlenen ftalosiyanin komplekslerinin singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimi sonuçları	59



Antikanser Amaçlı Yeni Çinko Ve İndiyum Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Sono-Fotokimyasal Uygulamaları

Pelin AYDOĞMUŞ

Kimya Anabilim Dalı
Anorganik Kimya Programı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Gökür YAŞA ATMACA

Çağımızın en büyük sağlık sorunlarında olan kanser hızla yayılım göstermektedir. Canlı hücrede orantısız büyüme ile çeşitli vücut dokularına yerleşerek kişide yıkım reaksiyonlarına neden olmaktadır. Kanserli hücre dokusu tespit edildikten sonra hastalığın evresine göre ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler ile tedavisi gerçekleştirilmektedir. Fakat bu tedaviler sırasında hem sağlıklı dokulara zarar verilmesi hemde hastada ağır yan etkilere sebep olması sebebiyle alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Bu alternatif tedavi yöntemlerinden biri de Fotodinamik Terapi (PDT)'dir. Bu yöntemde ışığa duyarlı madde (fotosensitizer) hastaya damar yolu ile verilerek tümörlü dokuda birikmesi hedeflenir. Hedef dokudaki fotosensitizer uygun bir dalga boyunda ışık ile uyarılarak singlet oksijen oluşturur ve oluşan reaktif oksijen tümörü nekroz etmektedir. Günümüzde dikkat çekici olan bir diğer

yöntem de Sono-Fotodinamik Terapi (SPDT)'dir. Bu yöntemde fotosensitizer hem ses hem de ışıqla aynı anda uyarılarak daha etkili singlet oksijen oluşumu sağlamaktadır. Her iki yöntemde de kullanılan sono/fotosensitizer en önemli parametrelerden biridir. Bu noktada ftalosiyaninler geniş konjugasyon içeren yapıları, 600-700 nm arasında yüksek absorpsiyona sahip olmaları, ışığa-sese karşı kararlı olmaları ve toksik olmamaları ile iyi birer fotosensitizer adaylarıdır. Yapısına farklı grupların süstitüsünu ile amaca yönelik çeşitlendirilebilmeleri en büyük avantajlarındanır. Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada; antikanser amaçlı yeni çinko ve indiyum ftalosiyaninlerin sentezi ve sono-fotokimyasal uygulamaları üzerinde çalışılmıştır. Ftalosiyanin sentezi için (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol ve (E)-4-tiyofen-2-metil)amino)fenol kullanılarak organik çözücülerde çözünürlüğü çok iyi olan Çinko(II) ve İndiyum(III) ftalosiyanin kompleksleri sentezlenmiştir. Kompleks yapıların saflaştırılması ve karakterizasyonları UV/Vis, IR, H-NMR ve MALDI-TOF-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Elde edilen ftalosiyaninlerin fotokimyasal ve sono-fotokimyasal özellikleri incelenip karşılaştırıldığında, terapötik etkinliği yüksek, antikanser çalışmalar için uygun fotosensitizer adayları sentezlendiği görölmektedir.

Anahtar kelimeler: Ftalosiyanin, çinko, indiyum, sono-fotodinamik terapi, singlet oksijen

ABSTRACT

Synthesis And Sono-Photochemical Applications of New Zinc and Indium Phthalocyanines For Anti-Cancer Purposes

Pelin AYDOĞMUŞ

Department of Chemistry
Inorganic Chemistry Program
Master of Science Thesis

Supervisor: Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA

Cancer, one of the biggest health problems of our age, is spreading rapidly. It grows disproportionately in living cells and settles in various body tissues, causing destruction reactions in the person. Once the cancerous cell tissue is detected, treatment can be carried out with methods such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, depending on the stage of the disease. However, alternative methods are being investigated because these treatments damage healthy tissues and cause severe side effects in the patient. One of these alternative treatment methods is Photodynamic Therapy (PDT). In this method, a light-sensitive substance (photosensitizer) is given to the patient intravenously, aiming for its accumulation in the tumor tissue. The photosensitizer in the target tissue is stimulated with light at an appropriate wavelength, creating singlet oxygen, and the resulting reactive oxygen necroses the tumor. Another remarkable method today is Sono-Photodynamic Therapy (SPDT). In this method, the photosensitizer is stimulated simultaneously with both sound and light, providing more effective singlet oxygen formation. At this point, phthalocyanines are good photosensitizer candidates with their structures containing extensive conjugation, high absorption between 600-700 nm, stability against light and sound, and non-toxicity. One of their biggest

advantages is that they can be diversified for purposes by substituting different groups into their structure. In the light of this information, in this study; The synthesis and sono-photochemical applications of new zinc and indium phthalocyanines for anticancer purposes were studied. For the synthesis of phthalocyanine, (E)-4-((2-nitrobenzylidene)amino)phenol and (E)-4-(thiophene-2-methyl)amino)phenol are used to synthesize Zinc(II) and Indium(III), which have very good solubility in organic solvents. Phthalocyanine complexes have been synthesized. Purification and characterization of the complex structures were elucidated by UV/Vis, IR, H-NMR and MALDI-TOF-MS methods. When photochemical and sono-photochemical properties of the obtained phthalocyanines are examined and compared, it is seen that photosensitizer candidates with high therapeutic efficacy and suitable for anticancer studies have been synthesized.

Keywords: Phthalocyanine, zinc, indium, sono-photodynamic therapy, singlet oxygen

1.1 Literatür Özeti

Çağımızda kanser hastalığı hızla artış göstermektedir. Vücutta kontrolsüzce büyüyen hücrelerin artma hızı ve kullanılan tedavi yöntemlerinin eksikliklerinin olması, alternatif terapötik yöntemlerin arayışına sebep olmuştur. Fotodinamik terapi (PDT), Sonodinamik terapi (SDT) ve Sono-fotodinamik terapi (SPDT) bu alternatif tedavi yöntemleri arasında en dikkat çekici olanlardır.

PDT yönteminde fotosensitizer adı verilen yapılar kullanılarak uygun dalga boylu ışık altında singlet oksijen üretimini sağlanarak kanser hücresinin nekrozu sağlanır. SDT yönteminde ise PDT'den farklı olarak uyarıcı olarak ultrases kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda bu iki yöntemin sinerjik etkisiyle daha başarılı sonuçlar elde edilen SPDT yöntemi geliştirilmiştir.

İkinci nesil fotosensitizer olan ftalosiyeninler yapı avantajları sayesinde yüksek singlet oksijen üretimine sahip olmaları ile terapötik çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

Bu çalışmada kullanılan ftalosiyeninlerin sentezlenmesi aşamasında Schiff bazları ftalonitril ile uygun koşullar altında etkinleştirilmiş ve farklı metaller kullanılarak ftalosiyenin sentezi gerçekleştirildi.

1.2 Tezin Amacı

Ftalosiyanın molekülündeki terapötik etki merkez metal atomları ve halkasına süstitüe olan grupların değıştirilmesi sağlanmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, fotodinamik terapide kullanılacak, yüksek singlet oksijen üretimi, vücuda biyo uyumlu, suda çözünebilen ftalosiyanın molekülü elde etmektir. Bu nedenle çeşitli organik çözücülerde çözünebilen (E)-4-(2)nitrobenzilidin)amino)fenolftalonitril ve (E)-4-(tiyofen-2-metilen)amino)fenolftalonitril sentezlenmiştir. İlgili metal tuzları ve uygun çözücülerde yeşil renkli Çinko (II) ve İndiyum (II) ftalosiyanın kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu tamamlandıktan sonra fotokimyasal işlemler için singlet oksijen verimi hesaplanarak PDT için uygunlukları incelenmiştir.

2.1 Keşfi

Ftalosiyanimler, yirminci yüzyılın başında tesadüfen keşfedilmiş ve moleküler yapıları tam olarak aydınlatılamamış koyu mavi renkli bileşiklerdir [1] [2].

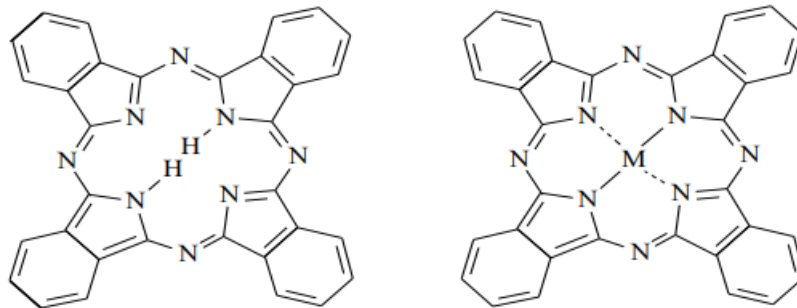
Bu bileşikler, sentetik olarak elde edilen en önemli boyar madde gruplarından biridir. İlk kez 1927'de koyu mavi renkli bir bileşik olarak gözlemlenmiş ve 1928'de ise demir metali ile oluşan mavi-yeşil renkli, çözünürlüğü düşük bir kompleks olarak tanımlanmıştır [3] [4].

Metalli ve metalsiz olmak üzere iki farklı yapıya sahip olan ftalosiyanimlerin makro yapısının aydınlatılması için X-ışını kırınımı yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, Linstead tarafından ilk kez "ftalosiyanim" terimi kullanılmıştır [5].

2.2 Yapısı

Ftalosiyanim kelime anlamı olarak nafta ve siyanin kelimelerinden türetilmiştir. Dört tane pirol türevinin azo-metin bağlarıyla birbirine bağlanmasıyla oluşur. Yapılarında konjuge π elektronlarının simetrik dağılmasından dolayı aromatik özellik göstermekte ve makrosiklik bileşikler sınıfında olmaktadır. Renkleri maviden sarımsı yeşile kadar değişiklik göstermektedir. Porfirinlere benzer olsalarda doğal olarak bulunma durumları yoktur [6].

Ftalosiyanimler sentetik olarak üretilirler. Bu molekül yapısal olarak, bazı diğer moleküllerle benzerlik göstermektedir [7]. Şekil 1.1'de ftalosiyanim ve benzer yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Metalsiz ve metalli ftalosiyanim moleküler yapıları

Ftalosiyaninler periyodik cetvelde çoğunlukla bütün metallere bağlanabilirler [8]. Şekil 1.2 deki periyodik tabloda ftalosiyanin molekülüne bağlanabilen metaller ve yarı metaller gösterilmiştir.

H																	He				
Li	Be															B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg															Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr				
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe				
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn				
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg											

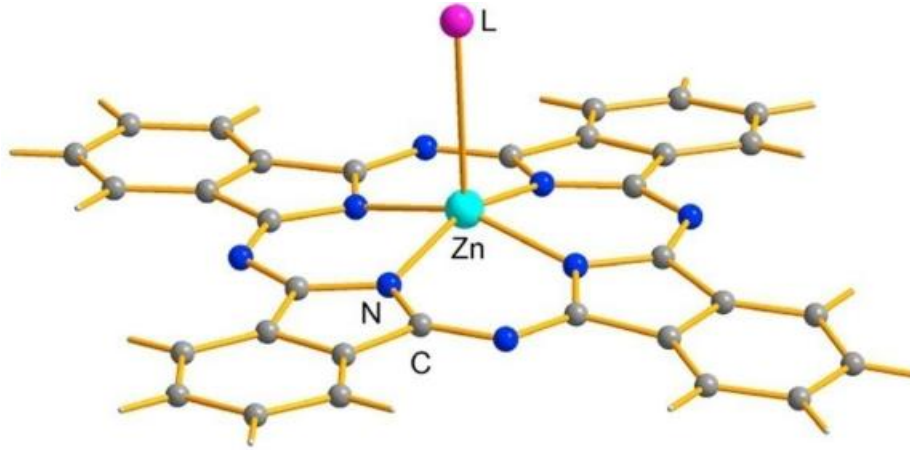
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Şekil 2.2 Periyodik sistemde ftalosiyanın merkez boşluğuna bağlanabilen elementleri

Metalli ftalosiyaninlerde metal iyon çapı azaldıkça sistem daha kararlı ve stabil hale gelmektedir. Metalloftalosiyaninler (MPc) izomerleşme, polimerleşme, otooksidasyon, indirgen dehalojenlenme, hidrojelenme gibi tepkimelerde katalizör görevi görürler [9].

Metalli ftalosiyeninlerde merkez metal iyonu ile çeşitli moleküllerin farklı konumlarda bağlanması ile koordinasyon geometrilerinde farklılaşmalar olur [10]. Ftalosiyenin ligandı metallerin hepsiyle koordine edilebilmektedir. Kare piramit, tetrahedral ve oktahedral yapıları da bulunmaktadır. Yarıçapı büyük metaller ise sekiz koordinasyonlu çift katlı moleküler sistemler oluşturabilirler [11].

Şekilde 1.3 ve şekil 1.4 de beş ve altı koordinasyonlu ZnPc ve FePc moleküler yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.3 Zn Pc yapısı



Şekil 2.4 FePc yapısı

Metalsiz ftalosiyanın (H_2Pc) sentezinde genelde verim daha azdır. Merkezde yer alan metal iyonu ‘‘template’’ etkisi verimi artırıcı etkide bulunur [12]. Kullanılan metal iyonunun türü ftalosiyanın özelliklerini etkilemektedir [13].

Oluşan yeni ftalosiyanın türevlerinin kimyasal, fiziksel özellikleri yeni gruplar tarafından belirlenir [14].

Polar ve apolar sübstitüentler vardır. Polar sübstitüentler polar olan çözücülerde; apolar sübstitüentler ise apolar çözücülerde çözünürlüğü artırır. Sudaki çözünürlüğün artırılmasında merkezdeki metal iyonuna bağlı hidrofilik gruplar fazlasıyla önemlidir [15].

Ftalosiyanınlar kristal yapıli polimorf halkalardır. Bileşiğın rengini krsital yapı tipi belirlese de termodinamik kararlılığı da etkilemektedir. En bilindik rengi CuPc olup yarı kararlı olan α formu mavi yeşil renklidir [16].

Ftalosiyanınlerde oluşın π konjugasyonu nedeniyle agregasyon eğilimi de artar. Bu da çözünürlüğü azaltıcı etki göstermektedir [17]. Nitrojenlerin yapıda yer alması yüksek kararlılık sağlamaktadır. Elektrik iletkenlikleri ise 10^{-16} ile 10^{-5} S/cm arasında değışkenlik

göstermektedir [18].

Ftalosiyenin molekülleri ışığa, kuvvetli asit ve bazlara karşı dayanıklıdır. Havada 400-500°C ' de, vakumda ise metalfталosiyeninler 900°C ' de bile ileri seviyede bozunma göstermezler ve süblimleşirler. Hacimli sübstitüeller erime noktasını düşürerek ısıya dayanıklılığı azaltırlar [19].

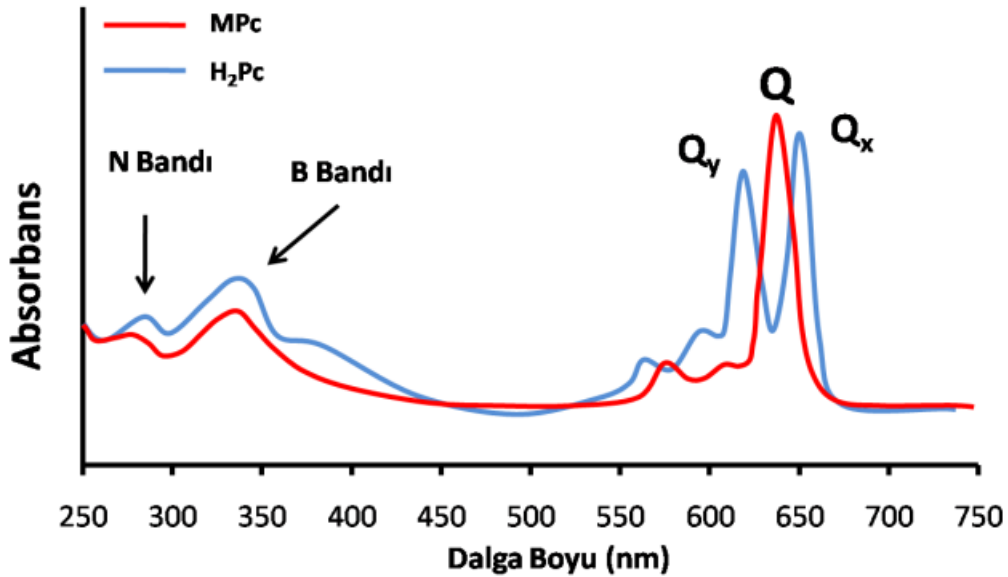
2.3 Spektral Özellikleri

2.3.1 UV-Vis Spektroskopisi

Ftalosiyenin molekülleri, renkli maddeler olduğundan genellikle mavi ve yeşil renklere görünür ve ultraviyole bölgede karakteristik absorpsiyon bandları verirler. Çeşitli derişimlerde yapılan ölçümler sonucunda 600-700 nm aralığında HOMO-LUMO geçişlerinden kaynaklı Q bandına sahiptirler.

Metalli ftalosiyenin molekülleri 600-700 nm aralığında tek bir band oluştururken, metalsiz ftalosiyeninler ise bu bölgede iki eşit band oluştururlar.

Bir diğer karakteristik band ise 320-400 nm aralığında $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklı B bandıdır. Metallik ve metalsiz ftalosiyenin moleküllerinin UV-Vis spektrumunda görülen karakteristik bantları şekil 1.5' de gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Ultraviyole spektrumunda görülen Q ve B bandı pikleri

Numunede çözünenen daha çok kullanılan çözücünün türü ve derişimi, kimyasal reaksiyonlarda önemli rol oynar; elektrovalent bağ sayısı, metal iyonlarının etkileşimini belirler; molekül simetrisi, reaksiyonların kararlılık ve özelliklerini etkiler. Agregasyon oluşumu, moleküllerin birleşmesini, molar absorpsiyon katsayısı ise bir maddenin ışığı ne kadar absorbe ettiğini gösterir, bu da spektrum değerlerini belirler [20].

Periyodik sistem de yer alan ve sentezlerde sıkça kullanılan metaller genelde +2 ve +3 yüklü olanlardır. Bunlar da kendi içerisinde merkezde yer alan +2 değerlikli ftalosiyanınlerde görülen Q bantları 660-880 nm arasındadır. Merkez metal iyonu yükü +3 olan ftalosiyanınlerde ise Q bantlarının 700 nm üzerine çıktığı görülmektedir [21].

2.3.2 ^1H NMR Spektroskopisi

Ftalosiyanınler, ^1H NMR spektrumlarında geniş bir diyamanyetik halka akımı gösterirler. Paramanyetik olanların ise spesifik ve karmaşıktır [22].

Süstitüsyon olmayan ftalosiyanınlerde NMR spektrumunda hidrojen protonları eşit sinyaller gönderir. Tek izomerden oluşan ftalosiyanınlerde pikler daha dar ve düzgündür. İzomer karışımı halinde bulunanlar da geniş pikler görülmektedir. Süstitüe olmamış ftalosiyanınlerin hidrojen protonlarının dağılımı düzenli olduğundan, izomer karışımı içeren tetra-süstitüe ftalosiyanınlerde ise pikler geniş ve düzensizdir [23].

Metalsiz ftalosiyanınlerde, aromatik yapının sonucu olarak -NH protonları genellikle geniş piklere ve yüksek alanda kimyasal kaymalara neden olur. Bu durum, -NH gruplarının aromatik halka ile konjugasyon içinde olmalarından kaynaklanır. Aromatik halka, -NH gruplarına ek bir manyetik anizotropi etkisi uygular ve bu da protonların kimyasal kaymalarını etkiler. Sonuç olarak, -NH protonları genellikle geniş ve yüksek alanda pikler olarak görünür [24].

Metalli ftalosiyanınlerin spektrumları genellikle elektron alıcı ve verici grupların etkilerine bağlı olarak değişir. Elektron alıcı gruplar, molekülün elektron yoğunluğunu artırarak manyetik alan sinyallerini daha yüksek alana kaydırabilir. Bu durum, çoğu durumda sinyallerin kimyasal kaymalarını artırır. Elektron verici gruplar, molekülün elektron yoğunluğunu azaltarak manyetik alan sinyallerini daha düşük alana kaydırır [25].

2.3.3 Kütle Spektroskopisi

Kütle spektroskopisi metalli ve metalsiz tüm ftalosiyaninler için kullanılır [26].

Kütle tayin yöntemlerinde MALDI-TOF, SIMS, FAB ve ESI gibi sıklıkla kullanılanlardır [27].

Kütle spektroskopisinde numuneler THF, diklorometan, kloroform gibi numunede kalıntı bırakmayan kolayca buharlaşabilen çözücüler kullanılmalıdır [28].

Bu tayin yönteminde moleküler iyonların kararlılığı moleküler parçalanma hakkında bilgiler vermektedir.

2.3.4 FT-IR Spektroskopisi

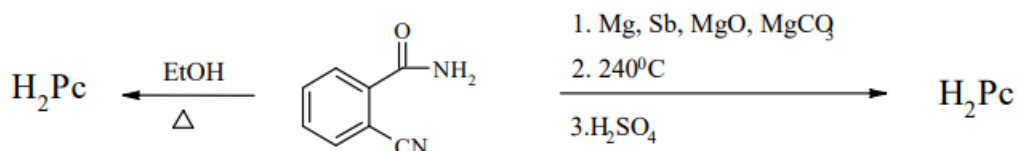
Metalli ve metalsiz ftalosiyaninler de pikler farklılık göstermektedir. Metalsiz ftalosiyaninlerde, merkezde bulunan -NH grupları genellikle 3280 cm^{-1} dalga boylarında bir pik oluşturur. [29].

Metalli olanları daha karmaşık olmaktadır. Aromatik halkadan kaynaklanan karakteristik bantlardan C-H gerilme bandı $3000\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=C gerilme bandı $1580\text{--}1610\text{ cm}^{-1}$, C-C gerilme titreşim bandı $1450\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ ve 1475 cm^{-1} civarında, düzlem dışı C-H eğilme bantları $750\text{--}790\text{ cm}^{-1}$ arasında görülür [30].

2230 cm^{-1} 'de orta şiddetli pikin kaybolması ftalosiyanin sentezinde ortamdaki dinitril bileşiklerinin tükendiğini göstermektedir [31].

2.4 Sentez Yöntemleri

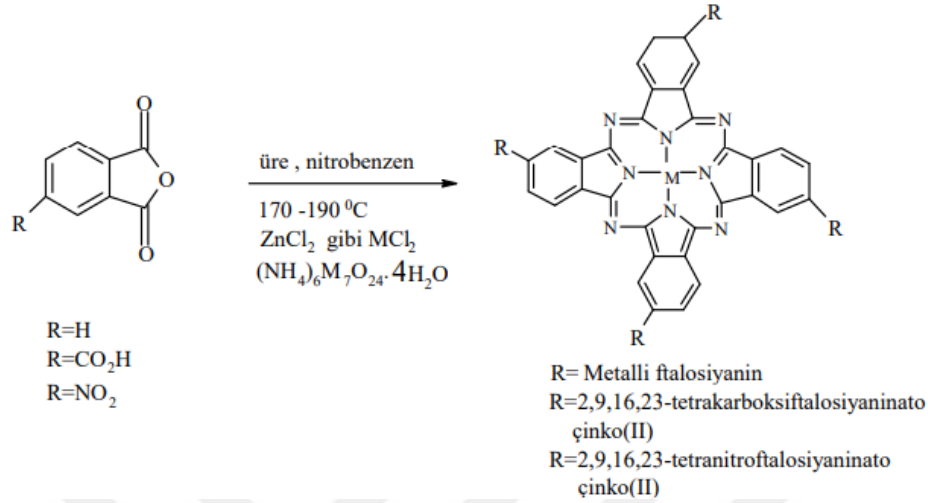
Ftalosiyaninler o-siyanobenzamidin alkol ile kaynama sıcaklığına getirilerek sentezlenmiştir. Elde edilen ürün mavi renklidir [32].



Şekil 2.6 o-siyanobenzamid ve alkol kullanılarak ftalosiyanin sentezi

Ftalonitrilin metal oksit ve alkol varlığında $135\text{--}140^\circ\text{C}$ 'de ısıtılmasıyla metalli ftalosiyanin sentezlenir. Seyreltik H_2SO_4 ile metalsiz ftalosiyanine geçişi sağlanır [33].

Nitrobenzen içerisinde ftalikanhidrit, amonyum molibdat, üre, metal tuzu(MCl_2) 170-190°C’ de ısıtılarak metallerik ftalosiyanimler sentezlenir [34].



Şekil 2.7 Ftalikanhidrit kullanılarak ftalosiyanim sentezi

2.5 Agregasyon

Agregasyon, aynı tür atomların veya moleküllerin, moleküler arası çekim kuvvetlerinden kaynaklı bir araya gelerek üst üste istiflenmesi ile oluşur. Oluşan bu kümelere agregat adı verilir.

Ftalosiyanimler de meydana gelen agregasyonlar fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişim meydana getirmektedir. Bu değişimler molekülün rengini, fotodinamik özelliklerini etkiler [35]

Aşağıda agregasyona sebep olan bazı etkenler sıralanmıştır.

- Sıcaklık
- Çözücü etkisi
- Merkezde yer alan iyonun atom ağırlığının artması
- Merkez iyonla bağlı ligantların kaç farklı verici atoma sahip olması,
- Derişim etkisi
- Çözeltiye ilave edilen tuzlar

şeklinde gösterilmiştir [36].

Agregasyonu karakterizasyon da görmek mümkündür. ¹HNMR da piklerin yayvanlaşmasına ve eşleşmelerin görülmemesine sebebiyet verir. UV-Visible spekturumun da ise daha kısa

dalga boyuna kaymasına ve pikin genişlemesine neden olur [37].

Çözücü içerisindeki polarite durumu agregasyona uğrama durumunda değişkenlik göstermektedir. Çözücülerde polar ve apolar olanlar kullanılabilir. Polar olanlar kullanıldığında UV-Vis spektrumunda belirli dalga boyundaki pik yoğunluğunu azaltmakta, apolar olanlar ise aynı yükseklikte belirli dalga boyunda iki bant göstermektedir [38].

Sıcaklık- agregasyon etkisine bakıldığında sıcaklık artışı agregasyonu azalttığı ve yapının monomer formuna döndüğünü göstermektedir [39].

Agregasyon fotodinamik terapi çalışmalarında problem teşkil edici bir etkiye sahiptir. Ftalosiyanın molekülleri PDT’de fotouyarıcı olarak kullanılırken agregasyon olduğunda inaktif hale gelmektedir [40].

2.6 Saflaştırma Yöntemleri

Süstitüe olmamış ftalosiyanınlar yüksek kararlılık göstermeleri nedeniyle çeşitli metotlarla saflaştırılırlar [41].

- TLC yöntemi,
- HPLC yöntemi,
- Süblimasyon teknikleri,
- Kolon kromatografisinde sabit faz olarak alümina sonrasında çözücünün kristallendirilmesi veya ortamdan uzaklaştırılması,
- Derişik H_2SO_4 içerisindeki çözeltilerine buz veya su ekleyerek çöktürülmeleri gibi yöntemlerle saflaştırma işlemleri gerçekleştirilir [42].

2.7 Kullanım Alanları

Ftalosiyanın molekülleri mavi yeşil olması nedeni ile boyar madde olarak, yüzeylerin renklendirilmesinde kullanılmaktadır [43].

Tekstil de baskı mürekkeplerinin formülasyonunda çeşitli yüzdeliklerde pigment içeren ftalosiyanınlar kullanılmaktadır [44].

Ftalosiyanın molekülleri kimyasal reaksiyonları katalizleme etkisine sahiptir [45].

Elektronik görüntüleme [46], güneş pillerinde [47], optik veri depolama [48], sinyalizasyon sistemleri [49], sensör yapımı [50], sudan hidrojen indirgenmesi [51], fotodinamik terapi, sono-fotodinamik terapi gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır.

FOTODİNAMİK TERAPİ

3.1 Fotodinamik Terapi

Çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biri olan kanser, her yıl milyonlarca insanın ölümüne sebebiyet vermektedir. Bu tehlikeli hastalığın tedavisinde, kanserin türüne, aşamasına göre değişen farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında en çok bilinenler; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir [7].

Cerrahi yöntemlerde kanserli doku çeşitli cihazlarla analiz edilerek ilk etapta tümörlü dokunun tamamı ya da bir kısmı ameliyat ile alınır. Ameliyat öncesinde kişiye genel aneztesi uygulanır. İyileşme süresi ameliyattan sonrasında hafta ile ay arasında değişkenlik göstermektedir ve hastada ağrılar meydana gelebilir. Cerrahi müdahaleden sonrasında ise duruma göre kemoterapi ya da radyoterapi uygulanabilir. Kemoterapi, olası kanserli dokuya ilaç vererek hücreyi öldüren bir ilaç tedavi yöntemidir. Kemoterapi alma sıklığı hangi bölgede tümörlü dokunun olduğuna göre de değişkenlik göstermektedir. Bazen haftada bir ya da iki bazen de ay da iki kere olmak üzere çeşitli aralıklarla hastaya uygulanır. Ağır ilaçlar olduğundan hasta da mide bulantısı, kusma, halsizlik, saç dökülmesi, iştahsızlık gibi bir çok yan etkide bulunur [52].

Radyoterapi de X-ışınları veya proton ışınları ile kanserli hücrelerin çoğalması durdurulup, hücrenin genetik yapısı bozularak küçülmesi ile tümörün ameliyat ile alınması sağlanır. Tümörlü dokunun aynı bölge de olması ya da vücudun çeşitli bölgelerine dağılması durumunda radyoterapi de kullanılan ışın dozu da değişkenlik göstermektedir. Radyoterapi seanslar halinde uygulanır. Radyoterapiden sonrasında yorgunluk, mide yanması, mide bulantısı ve bağırsaklarda bozulma gibi yan etkiler görülmektedir [53].

Radyoterapi ile kemoterapi birlikte uygulanabilmektedir. Kılcal kan damarları olan lenfler sayesinde vücudun çeşitli bölgelerine yayılım gösteren kanserli hücreleri de tedavi edebilmektedir. Kanserli hücreler kontrol altında olmadan çoğaldıkları için antikanser kimyasallar ile durdurulması hedeflenmektedir [54].

İmmünoterapi, bağışıklık sistemini güçlendirerek veya yönlendirerek kanser hücrelerini hedef almayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif immünoterapi ve kemoterapi

immünoterapisi, özel antikorlar veya kemoterapi ilaçları aracılığıyla kanser hücrelerine yönlendirilmiş tedavi sağlayarak bu yöntemi destekler [55].

Kanser aşılarının etkinliği tamamen kanıtlanmamakla birlikte geleneksel aşılarla benzer şekilde, zayıflatılmış moleküllerle bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesini ve kanser hücreleriyle savaşılmasını amaçlar. Çeşitli kanser aşılarının ciddi yan etkileri olduğu tespit edilmiştir ve bazı ülkeler bunu sağlık programlarından çıkarmıştır [56].

Gen terapileri yöntemi de kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemde hastaların genetik mühendisliğine şüpheli yaklaşımı durumu zorlaştırmaktadır. Kanserli hücrelerin kemoterapi ilaçlarına ve radyoterapiye direncinin azaltılması için genetik değişkenlikler yapılabilir veya bağışıklık sisteminin kanserli hücreleri tanımasını ve yok etmesini sağlamak için hücrelere genetik yöntemlerle müdahale edilebilir [57]. Vektör olarak virüsler sıklıkla kullanılır. Fakat bazende ters etki göstermektedirler [58].

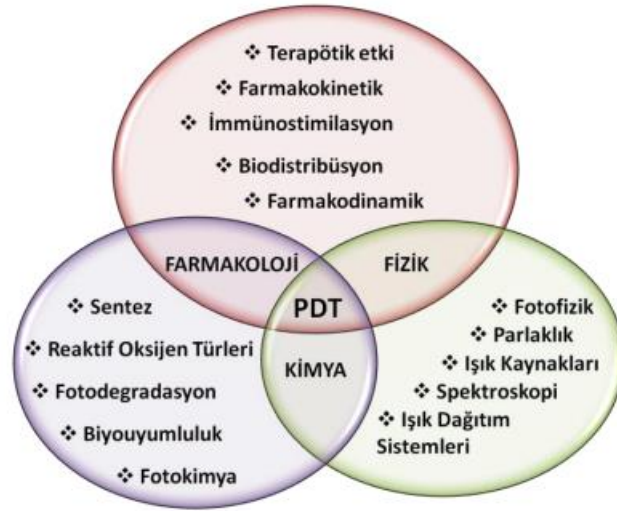
Hormonal terapi, çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde vücudun kendi üretilen hormonları hedef alarak kanser hücreleri durdurmaya ve yavaşlatmaya çalışır. Burada kanser hücrelerinin büyümesini kontrol altına almak önemlidir. Büyümeye sebep olan hormonlar baskılanarak fazla salgılanan hormonlar hasta hücrede toksik etkiye sebebiyet vermesi sonucu üremesi durdurulur.[55].

Hipertermi yönteminde ise kanserli dokuda ısı artışı sağlanarak bu hücrelerin tahrip edilmesi sağlanır. Bu yöntem belirli bir bölgeye uygulanır [59]. Verilen ısı derecesi yükseğe ulaştığında vücudun korunması henüz tam olarak geliştirilememesi dezavantajları arasındadır. [60].

Kanserli bölgeye yoğunlaştırılan yüksek seviyede ses dalgaları verilerek ile gerçekleşen hücre ölümüdür. Fakat bazı vücut organlarında hava olduğundan iletim gerçekleşmez ve ses dalgaları tümörlü dokunun tedavisinde yetersiz kalmaktadır [61].

Kriyoterapi yönteminde kanserli hücrelerin çeşitli sıvılar yardımıyla soğutma işlemine tabii tutulmasıdır. Uygulama bölgesinde ağrı, şişlik, sıvı birikmesi gibi yan etkiler ile damar büzülmesi ve sinir hasarına da neden olmaktadır [62].

Fototerapi de iyileştirme unsuru olarak ışık kullanılmaktadır. Fotodinamik terapi çeşitli alanlardan oluşmaktadır [63].



Şekil 3.1 Fotodinamik terapinin multidisipliner yapısı

3.1.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Simya döneminden beri güneş ışığı insanların ilgisini çekmektedir. Uzak Doğu ve Roma medeniyetleri güneş ışığını tedavi edici olarak kullanmışlardır [64].

1898 yılında Oscar Raab tıp öğrencisi olduğu sırada ışığın terliksi hayvanlar üzerinde etkilerini ve bunun miktara bağlı olarak değiştiği ile ilgili çalışmayı yapmıştır [65].

1903 yılında Hermann Von Tappenier ilk defa insanlar üzerinde deri karsinomu tedavisinde ışığın hastalıklı hücreler üzerindeki tahrip edici etkisini göstermişlerdir [66].

1904 yılında ise fototoksik etkinin oksijen yokluğunda gerçekleşmediği keşfedildi ve “fotodinamik etki” adı verilmiştir [67].

1978 yılında klinik uygulamalar deri tümörü tedavisi için başlatılmıştır [68].

Uluslararası Fotodinamik Derneği 1986 yılı itibari ile hızla gelişim kaydetmeye başlamıştır. Yıllar içerisinde yemek borusu kanseri, deri hastalıkları tedavisi için onay almıştır [69].

3.2 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

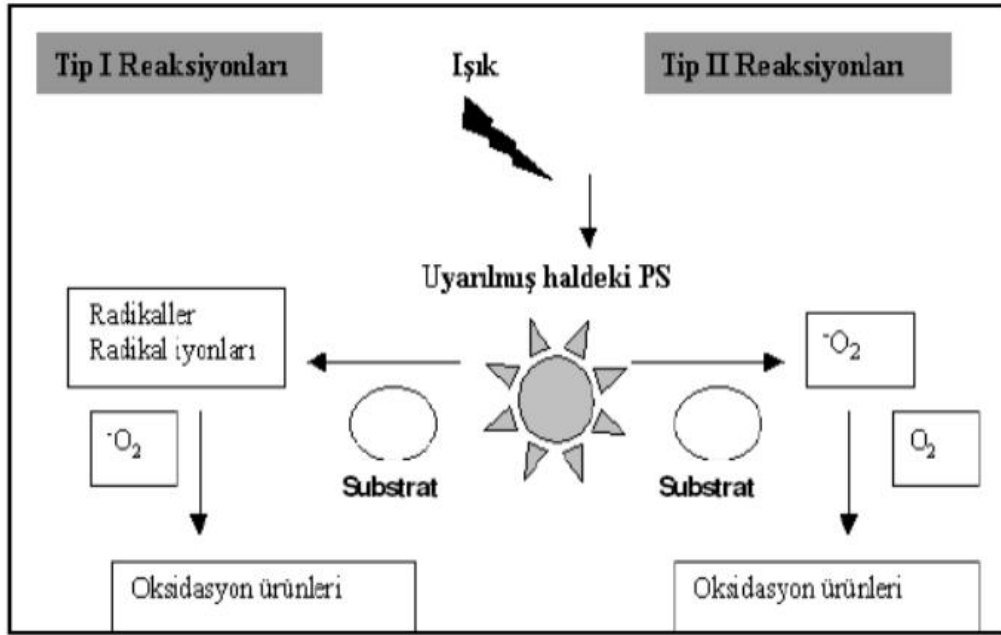
Ftalosiyanın moleküllerinde elektrongeçişleri vardır ve absorpsiyon pikleri verirler. Ftalosiyanınların çözüldükten sonra absorpsiyon spektrumları Q ve B bandı olmak üzere iki bant içermektedirler. Q bantları 650-750 nm’de metalli ve metallsiz ftalosiyanınlerde pik verirler.

Metalli ftalosiyeninler bir, metalsiz olanları ise eşit çift bant verirler. Metalli ftalosiyeninler D_{4h} simetrisine sahip olduğundan tek Q bandı verir. Metalsiz ftalosiyeninlerde molekül simetrisi D_{2h} olur.

Işığın madde ile etkileşimini fotokimya incelemektedir. Bu etkileşim sırasında ortaya çıkan fiziksel süreçleri fotofiziksel kısmın konu alanıdır. Aktivasyon enerjisinin ısıtılan sistemdeki ışık absorpsiyonundan sağlanmasına fotokimyasal tepkime denir. Moleküldeki ışığın absorpsiyonu atomun çekirdeğindeki elektronların hangi enerji katmanında olduğuna bağlıdır. Molekül bir foton aldığı anda üst enerjili orbitale elektron geçişi sağlanır ve molekül uyarılmış durumda ve kararsız bir yapıya sahiptir.

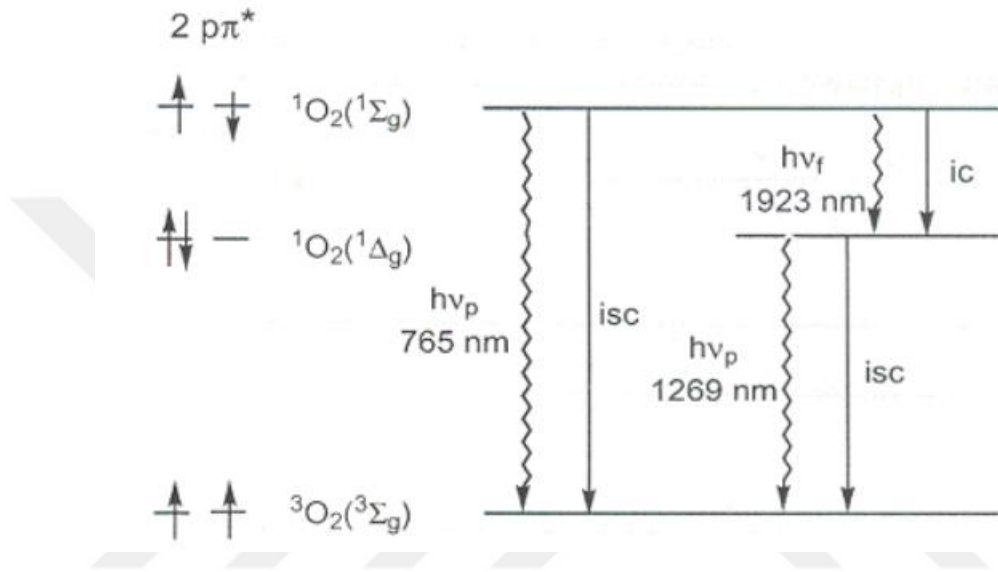
3.2.1 Singlet Oksijen (1O_2)

Oksijen molekül halinde olduğundan görünür bölge, ultraviyole ve infrared'de absorpsiyon bantları gösterir. Direk ışıkla uyarma ile singlet O_2 düşük verimli olduğundan kullanımı zordur. Uyarma bir diğer kısımda ışığa duyarlı bir madde ile yapılır [8].



Şekil 3.2 Singlet oksijen reaksiyonları

Singlet oksijen C=C bağları ile tepkimeye girer. Doymamış yağ asitleri ile direk tepkime vererek peroksi radikali oluşturur ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Bu nedenle singlet oksijen PDT uygulamalarında geniş kullanım alanı bulmuştur [70].



Şekil 3.3 Singlet oksijen oluşumu

3.2.1.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

İstenilen bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimi;

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R * I_{abs}^{Std}}{R^{Std} * I_{abs}} \quad (3.1)$$

Burada;

Φ_{Δ} :Singlet oksijenin kuantum verimini,

R :Maddenin ve söndürücüyle hazırlanan çözeltinin ışıkla etkileşimi sonucu absorbands değişimini,

I_{abs} :Maddenin soğurduğu ışığın miktarını ifade etmektedir.

3.2.2 Fotobozunma

Fotobozunma, kuantumlar tarafından aktiveleştirilen ışığa duyarlı moleküller arasında biriken enerjinin çeşitli mekanizmalara sebep olmasıdır. Alman kimyacı Max Planck tarafından formülle hesaplanmıştır.

$$E = h * V \quad (3.2)$$

E :Kuantum enerjisini (j),

h : Planck sabitini ($6.62 * 10^{-34}$ j.s),

V :Işığın frekansı (1/s)'nı ifade etmektedir.

3.2.2.1 Fotobozunma Kuantum Verimi

Fotosensitizerlerin uygulanan ışığa dayanıklılığı fotobozunma kuantum verimini tanımlar. Bu değeri hesaplamak için absorpsiyon spektrumu üzerinde Q bantlarında gözlemlenen değişimler ile ışığın uygulanması sonucu bozulan Q bandının kalibrasyon eğrilerinden elde edilen veriler ile hesaplanır. Kullanılan formül aşağıda verilmiştir.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) * V * N_A}{I_{abs} * S * t} \quad (3.3)$$

Burada;

Φ_d	:Fotobozunma kuantum verimini,
C_0	:İlk konsantrasyonu (uyarılmamış hal),
C_t	: Son konsantrasyonu (uyarılmış hal),
V	: Hacimi,
S	:UV küvetinin alanını,
t	:Işınlama zamanını,
I_{abs}	:Işığın gücünü,
N_A	:Avagadro sayısını ifade etmektedir.

3.3 Hedefleme

Kanser tedavilerinden en temel sorunlardan biri tümörlü hücrelerin yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesidir. PDT doğru hedeflendiğinde en minimum zararı vermektedir. Fotodinamik terapinin başarılı olması fotosensitizer maddenin mitokondri gibi bölgelere yakın konumlanması gerekir.

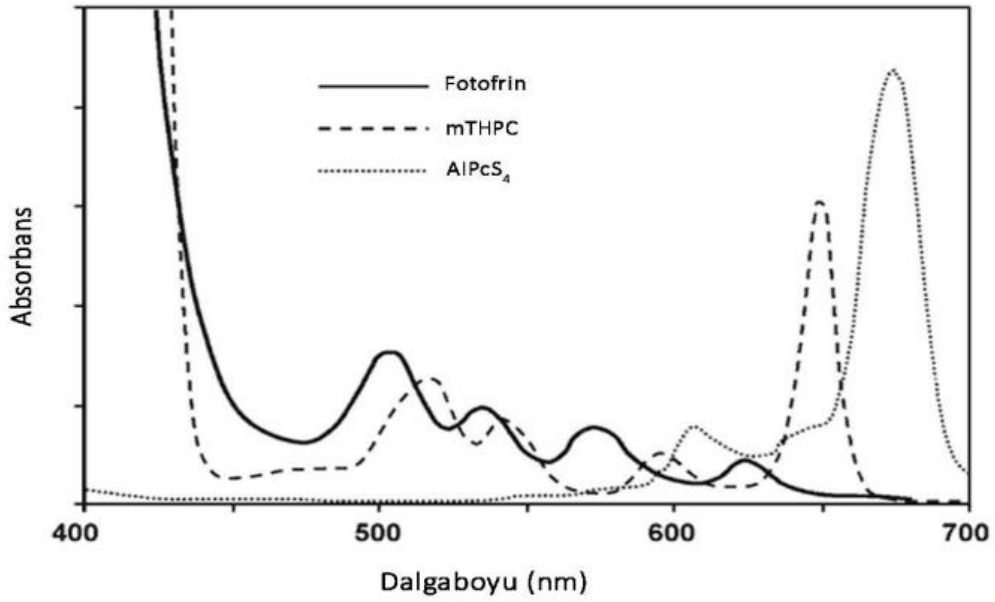
Bu tedaviden yüksek verim alınabilmesi kullanılan fotosensitizer maddenin iyi hedeflenmesi önemlidir.

3.4 Fotodinamik Terapide Işık

Fotodinamik tedavide çeşitli ışık kaynakları kullanılmaktadır. Güçlü radyasyon etkisine sahip lazer ışık kaynakları tercih edilmektedir. LED'ler geniş alanları ışıklandırma özelliklerine sahip olmaları ve termal olarak tahrip etkisi olmamaları sebebiyle fotodinamik tedavi uygulamalarında kullanılmıştır [71].

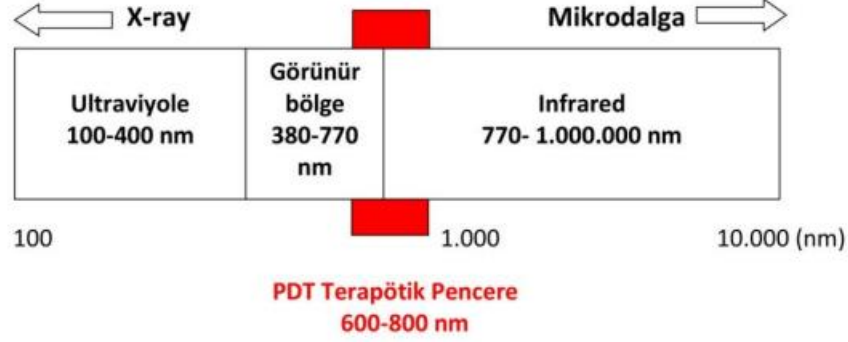
3.4.1 Dalga Boyu

Singlet oksijen oluşumunda Tip I ve Tip II reaksiyonların başlayabilmesi için uygun dalga boyu önemlidir. Fotosensitizerler en iyi absorpsiyonu verecek şekilde uyarılmalıdır. Eğer doğru aktivite edilmezse hücrede nekrozu sağlayan ürünler elde edilemez [71].



Şekil 3.4 Çeşitli fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumları

Şekil 2.4'deki birinci nesil ve ikinci nesil fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumlarını göstermektedir. Birinci nesil bir fotosensitizer 650 nm üzerinde oldukça düşük absorpsiyona sahipken, ikinci nesil 650 nm de yaptıkları güçlü absorpsiyon görülmektedir [72].



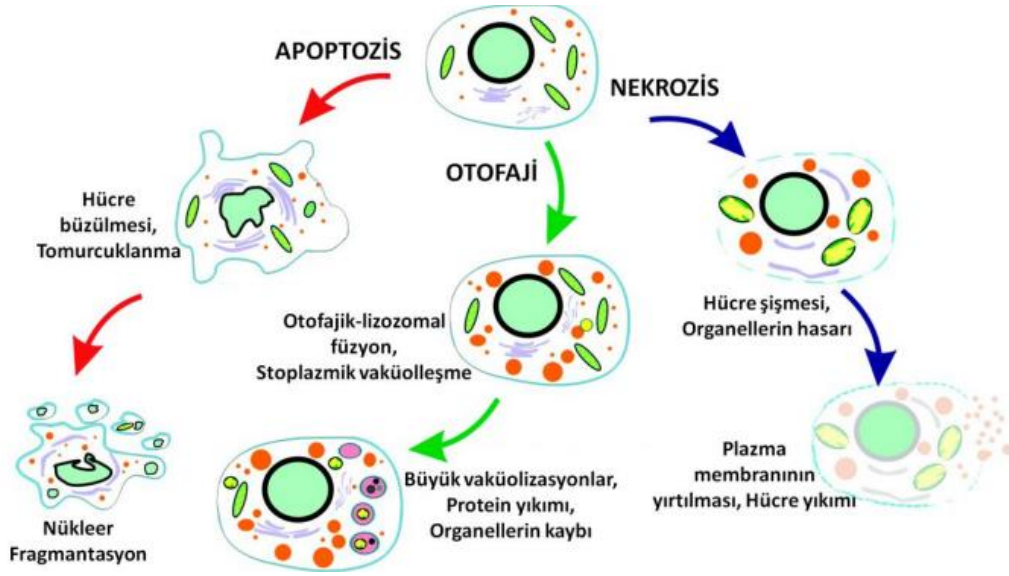
Şekil 3.5 Klinik PDT için tedavi aralığı

Işık dokunun içine girer. Fotosensitizerler ise güçlü absorpsiyon yaptıklarından sınırlılık getirirler [73].

Fotosensitizerler molekül yapısına bağlı olarak bozunma gösterirler [74]. Photobleaching fotosensitizerin kuantum verimini azaltan bir etkidir. Kanserli doku da yıkım oluşturabilmek için düşük derişimlerde fotosensitizer kullanılmalıdır [75].

3.5 Hücre Ölümü

Canlı vücudunda yapım ve yıkım olayları meydana gelmektedir. Yaşlandıkça hücrelerin yenilenmesi gerekmektedir. PDT' de bu durum üç evrede gerçekleşir. Bunlar nekrozis, apoptozis ve otofajidir. Bunların dışında paraptozis, pironekrozis, onkozis, anoikis, katastrofi, kornifikasyon, eksitotoksisite, wallerian dejenerasyonu ve entozis mekanizmalarıdır [76]. Şekil 2.6' de üç temel yıkım mekanizması şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.6 Hücre ölüm mekanizmaları

PDT'nin hedefi kanserli dokuyu yok etmektedir. Bu sebeple doğal bağışıklık sistemini harekete geçirir. Kanserli dokuya besin desteği sağlayan damar ağı tahrip edilerek kanserli hücrelerin öldürülmesi sağlanmaktadır[77].

3.5.1.Nekrozis

Yüksek basınç, kimyasal hasarlar gibi normalin dışındaki etkilerle hücre şişer ve parçalanır. Lökositlerin hasar alan bölgede yoğunlaşmasına neden olur [78]. Doku boşluğuna sızan sitoplazmik sıvı ve nekrotik atıklar iltihaplanma nedeni olur [79].

3.5.2.Otofaji

Hücre uzun süre aç kaldığı zaman vücut strese girmektedir. Bunun sonucunda besin elde edilmesinde kesecik içerisine organellerini lizozomlar aracılığıyla parçalamaktadır [80]. Bu mekanizma ya hücrenin ölmesini ya da hayatta kalmasına programlanmıştır [81].

3.5.3.Apoptozi

Programlanmış intihar durumuna benzetilmektedir. Hücre büzölmeye uğrayarak parçalara ayrılır. Fagositik hücreler tarafından sindirilir [82].

3.6. Kullanım Alanları

Kanserli hücrelere uygulanan tedaviler sırasında diğer sağlıklı hücrelerde hasar almaktadır. PDT de ise toksik etkisinin ihmal edilebilir seviyede olması sağlıklı dokuların hasarının en aza indirger ve yan etkilerinin daha hafif olması sağlanır [83]. Kozmetik açıdan da iyi sonuçlar vermesi ve vücutta kalıcı birikim yapmaması da önemli özellikleri arasındadır [84].

Ftalosiyanın ve porfirin türevi ile ilgili yapılan çalışmalarda birçok fotosensitizerin patojenik bakterilere, protozoonlara, virüslere, parazitlere ve mantarlara karşı oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur [85]. Tanısal görüntülemeye, antimikrobiyal kaplamalardan organ nakillerine, immün sistemin güçlendirilmesinden kardiyoolojiye çok geniş kullanım alanlarına sahiptir [86], [87], [88].

SONO-FOTODİNAMİK TERAPİ

4.1 Sonodinamik Terapi

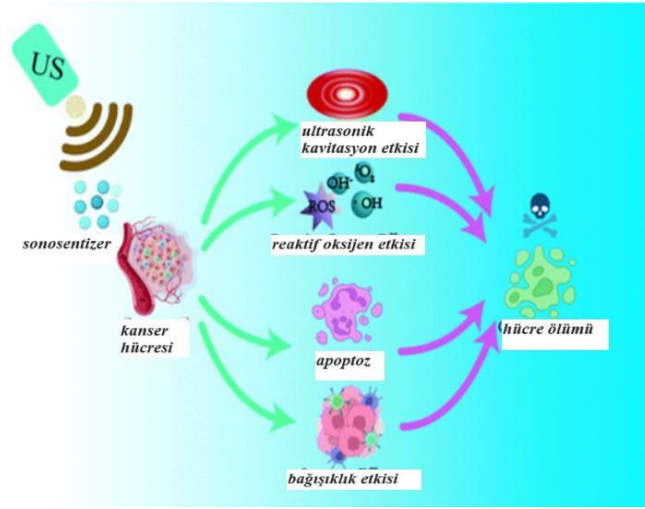
Sonodinamik terapi, moleküler oksijen ve reaktif oksijen türleri üretilmesi esasına dayanmaktadır. Burada en önemli etken düşük yoğunluklu ultrases özelliğidir. Ultrasesin varlığında sensitif ajan reaktif oksijen türleri (ROS) üretir ve bu hücrelerde toksik etkiye sahip olabilir. Ultrasesin yokluğunda sensitif ajan toksik değildir ve moleküler oksijen varlığında ultrases ile etkileşime girerek toksik etkiler uygular. Bu sayede SDT, hedeflenen hücrelerde ROS üreterek hücre ölümünü sağlayabilir [89].

SDT hedeflenen hücreleri yok etmesi için 6 ana mekanizmadan oluşur.

- ROS teorisi
- Kavitasyon etkisi teorisi
- Apoptozu indükleme
- Anti-tümör bağışıklığını iyileştirme
- Anjiyogenezi sınırlama
- Hipertermi
-

4.2 Sonodinamik Terapi (SDT) Mekanizması

SDT üzerine birçok in vitro ve in vivo deney yapılmıştır. Şekil 4.1'de SDT'nin ultrason altında hücre ölümüne neden olan olası mekanizmaları göstermektedir.



Şekil 4.1 SDT' nin olası mekanizmalarını gösteren şematik diyagramı

4.2.1 Ultrasonik Kavitasyon Etkisi Teorisi

Bu teoride ses dalgası mekanik basınçla ilişkilidir. Kavitasyon hücre zarının geçirgenliğini değiştirebilme gücüne sahiptir. Bu esnada çöken kabarcıklar enerji ROS üretir [90].

4.2.2 Reaktif Oksijen Etkisi

Birçok hücresel bölmede üretilen yan ürünlerden en önemlisi reaktif oksijen türüdür. ROS (Reaktif oksijen türü) üretiminin normalin üzerine çıkmasıyla çeşitli hastalıklar, iltihaplanma olabilir. Tümörler, gelişim zamanlarında artarak ROS üretirler. Yüksek ROS seviyeleri tümör hücresi ölümünü tetikleyebilir [91].

4.2.3 Apoptoz

SDT mitokondriyal membrana etki eder ve üzerinde kalsiyum iyonu aşırı yüklenir. Bu da hücreleri apoptoza sürükler. Bu sayede ROS üretimi artar [92].

4.2.4 Bağışıklığın Etkisi

SDT ile vücudun bağışıklık sistemi aktivasyonu gerçekleşerek, antitümör bağışıklığı artar. CRT yüksek kalsiyum bağlayıcı proteindir. Vücutta çeşitli hücrelere bağlanarak bağışıklığa verilen tepkileri artırabilirler.

SDT, T hücrelerini aktive ederek kanser hücrelerini daha iyi tanır ve öldürülebilir hale getirilmesini sağlar [92].

4.3 Sono-Fotodinamik Terapi (SPDT)

Sono-fotodinamik terapi, kanser tedavisi için kullanılan yenilikçi bir yaklaşımdır. Bu terapi, sonodinamik ve fotodinamik terapinin kombinasyonu olarak uygulanır. Hem ışık hem de ultrason dalgalarını kullanarak fotosensitizerleri aktive eder. Bu kombinasyon, tedavi etkinliğini artırabilir ve daha derin dokulardaki kanser hücrelerine ulaşmayı sağlayabilir. Ayrıca daha düşük dozlarda fotosensitizer kullanarak yan etkileri azaltabilir ve tedavi süresini kısaltabilir. Sono-fotodinamik terapi, antikanser çalışmalar arasında umut verici bir yöntem olup, gelecekte daha yaygın hale gelebilir ve kanser tedavisinde devrim yaratabilir.

5.1 Kullanılan Kimyasallar

Etanol, metanol, dietileter, diklorometan (DCM), kloroform, aseton, saf su, n-hekzan, kuru n-pentanol, tetrahidrofuran (THF), dimetilsülfat, etilasetat, argon gazı, kuru potasyum karbonat, çinko (II) asetat, indiyum (III) klorür, süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın, 4-nitroftalonitril, dimetilformamid (DMF), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU), 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF), 4-aminofenol, 2-nitro benzaldehit, tiyofen-2-karbaldehit

5.2. Kullanılan Cihazlar

Karakterizasyon ve sentez çalışmaları esnasında kullanılan cihazlar Tablo 4.1’de verilmiş olup, sentezi gerçekleştirilen bileşikler uygun çözücülerde yıkama yapılarak saflaştırılmış ve TLC kontrolü yapılmıştır. Fotokimyasal ölçümlerde ışık kaynağı olarak 300 Watt’lık General Electricquartz lamba, ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm ve 700 nm’lik birer filtre ve bir su filtresi kullanılmıştır.

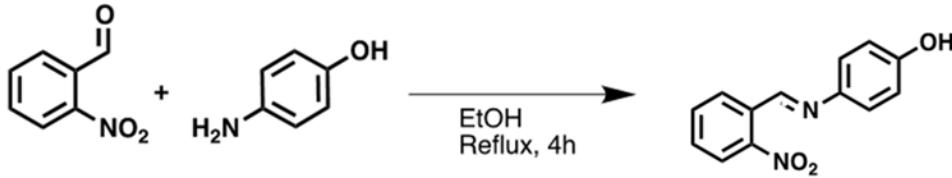
Tablo 5.1 Kullanılan cihazlar

FT-Infrared Spektrofotometresi	PerkinElmerSpektrum 100	YıldızTeknikÜniversitesi
H-NMR Spektrofotometresi	Varian 500 Mhz	YıldızTeknikÜniversitesi
Kütle Spektrometresi	BrukerDaltonicsMicro flex MALDI-TOF MS	GebzeTeknikÜniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	YıldızTeknikÜniversitesi

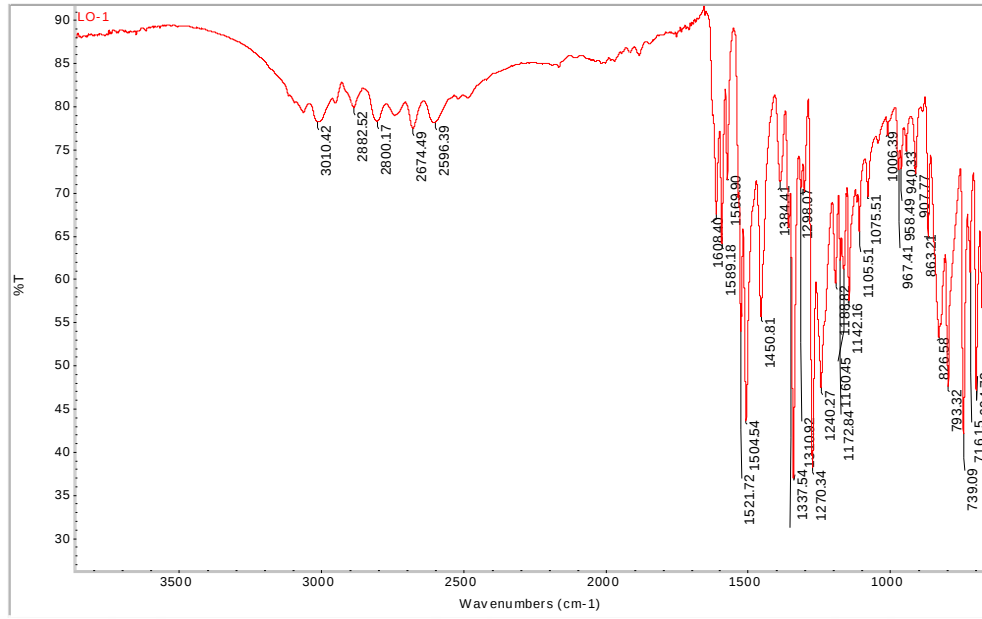
5.3 Sentezler ve Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

5.3.1 (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol sentezi ve Karakterizasyonu (P1)

10 mmol (1,091 g) 4-aminofenol iki boyunlu 100 mL'lik bir balona ilave edildi ve 30 mL etanol ile çözüldü. Ardından 10 mmol (1,511 g) 2-nitrobenzaldehit reaksiyon ortamına eklendi. 10 mL daha etanol ilavesinden sonra reaksiyon çoklu ısıtıcıya alındı ve 80 °C'de 4-5 saat reflux edildi ve TLC kontrolünden sonra sonlandırıldı (1:1 EA:Hx). Tamamlanan reaksiyondaki çözücü (etanol) evaporatör ile uzaklaştırıldı. Etanol tamamen buharlaştırıldıktan sonra uygun çözücü belirlenerek kristallendirme yapıldı. Oluşan kristallere TLC kontrolü yapılarak, saf madde Schlenk-Line sisteminde tamamen kurutuldu. Verim %85 dir.

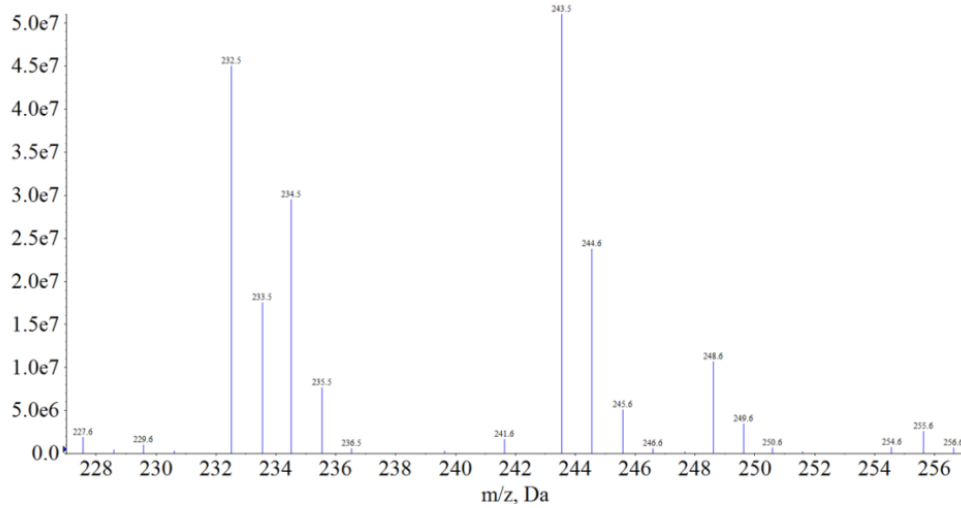


Şekil 5.1 P1 bileşiğinin sentez şeması



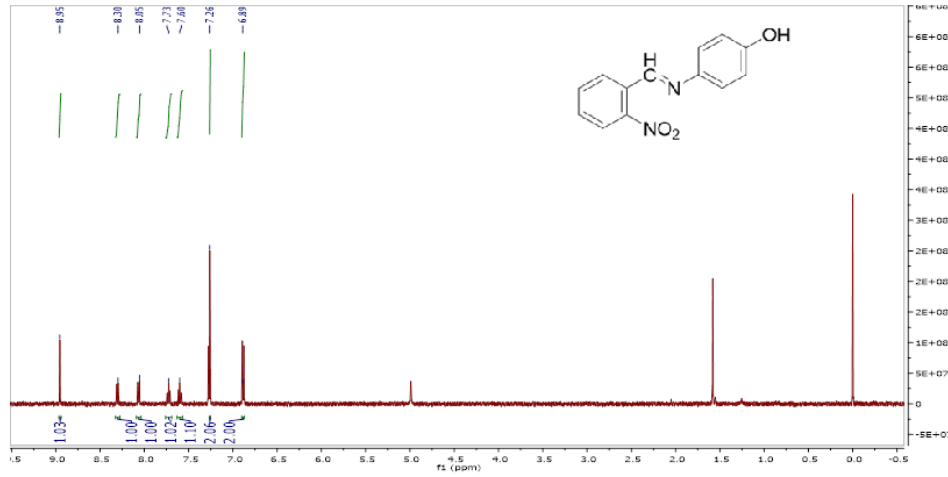
Şekil 5.2 P1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: –OH titreşimi 3100 cm^{-1} 'de, aromatik C-H piki 3010 cm^{-1} 'de, 1608 cm^{-1} 'de C=N, 1589 cm^{-1} 'de aromatik C=C, 1569 cm^{-1} 'de –NO, 1337 cm^{-1} 'de C-N piki gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerleri beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.3 P1 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 242,23 dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 243.5 [M+H]^+ olarak kaydedildi.

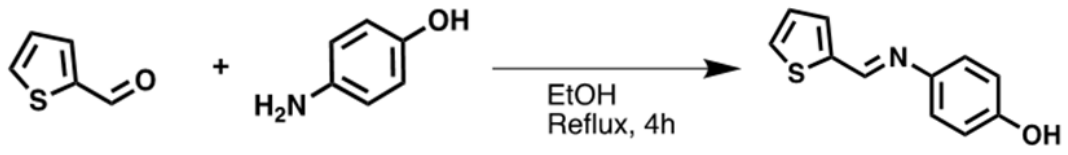


Şekil 5.4 P1 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

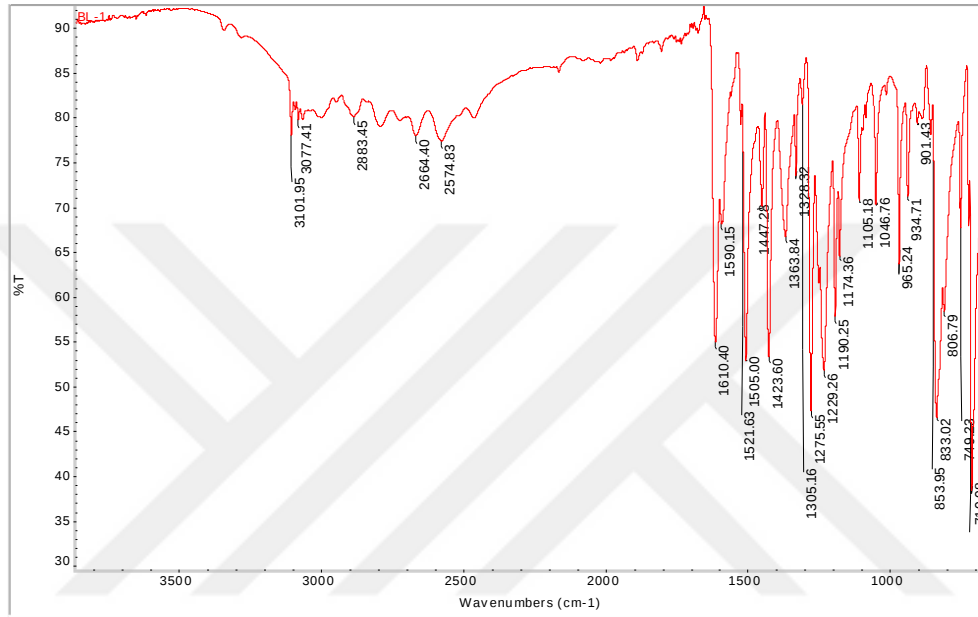
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H, N=CH), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.73 (t, J = 7.1 Hz, 1H, ArH), 7.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H, ArH) ppm olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.3.2 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol sentezi ve Karakterizasyonu (D1)

10 mmol (1,091 g) 4-aminofenol iki boyunlu 100 mL'lik bir balona ilave edildi ve 30 mL etanol eklendi. Ardından 10 mmol (1,121 g) tiyofen-2-karbaldehit reaksiyon ortamına eklendi. 10 mL daha etanol ilavesinden sonra reaksiyon çoklu ısıtıcıya alındı ve 80 °C'de 4-5 saat reflux edildi ve TLC kontrolünden sonra sonlandırıldı (3:1 EA:Hx). Tamamlanan reaksiyondaki çözücü (etanol) rotary evaporatör ile uzaklaştırıldı. Etanol tamamen buharlaştırıldıktan sonra uygun çözücü belirlenerek kristallendirme yapıldı. Oluşan kristallere TLC kontrolü yapıldı. Saf madde Schlenk-Line sisteminde tamamen kurutuldu. Verim %:87,2'dir.

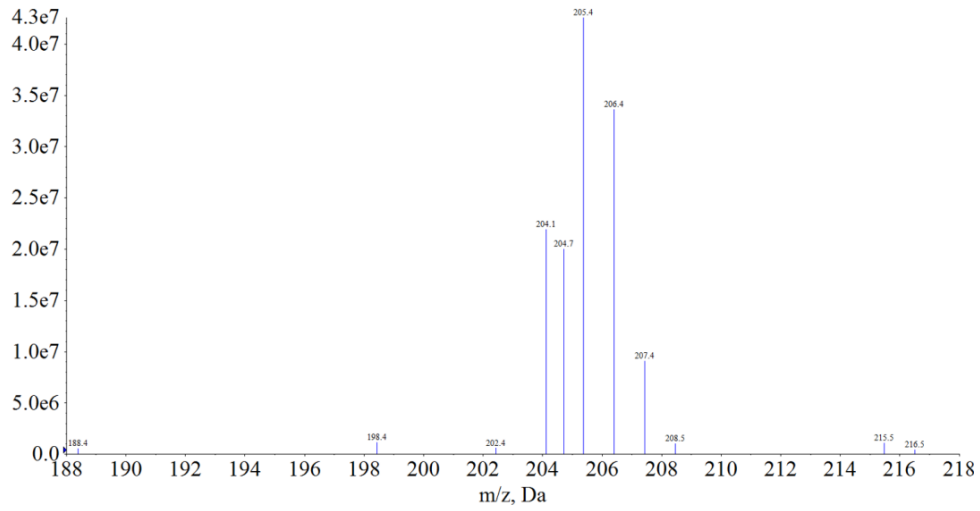


Şekil 5.5 D1 bileşiğinin sentez şeması



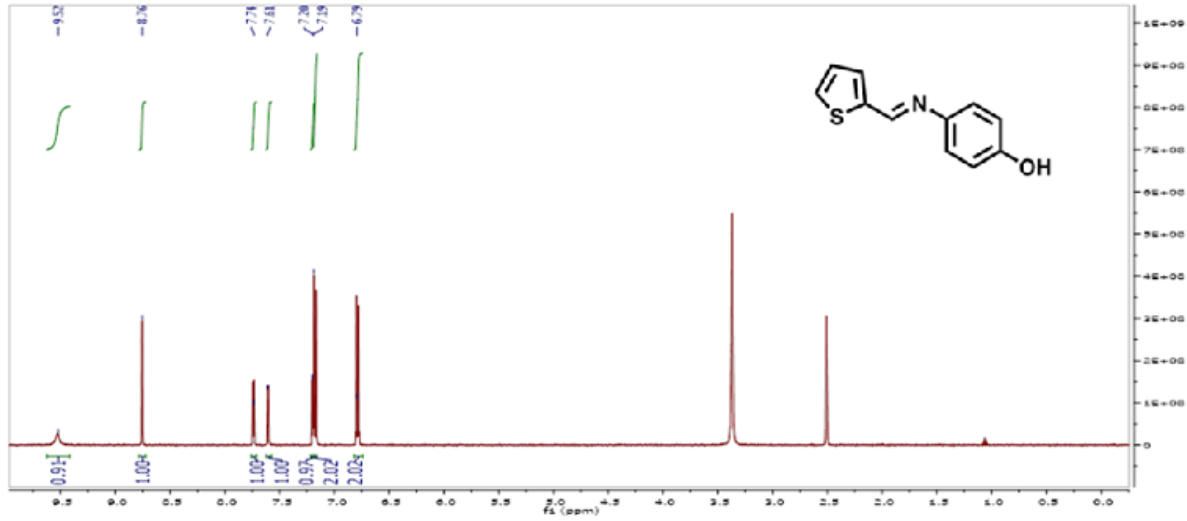
Şekil 5.6 D1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: –OH titreşimi 3101 cm^{-1} 'de, aromatik C-H piki 3077 cm^{-1} 'de, C=N piki 1610 cm^{-1} 'de, aromatik C=C piki 1590 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerleri beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.7 D1 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 203,26 dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 204,1 $[M]^+$ olarak kaydedildi.

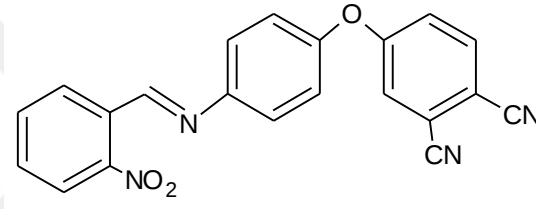


Şekil 5.8 D1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

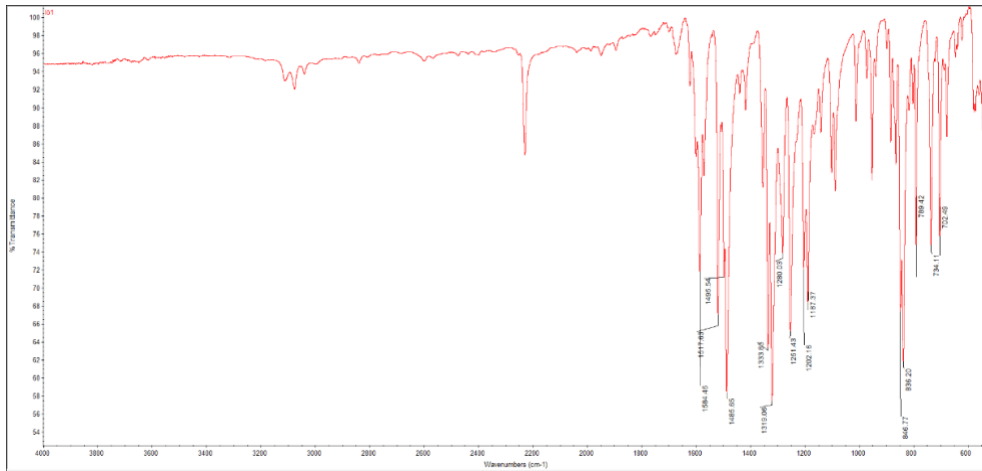
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H, OH), 8.76 (s, 1H, N=CH), 7.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, ArH), 7.22 – 7.19 (m, 1H, ArH), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 6.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, ArH) ppm olarak bulunmuş olup, integral değerleri ile uyum içindedir.

5.3.3 (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenolftalonitril sentezi ve Karakterizasyonu (P2)

0.5 g (2.15 mmol) (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol bileşiği, 0.357 g (2.15 mmol) 4-nitroftalonitril ve 4 ml DMF (Dimetilformamid) bir balona eklenerek argon gazı altında oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Eklenen maddeler çözündükten sonra, 0,828 g K_2CO_3 (6.3 mmol) 15'er dakikalık aralıklarla, iki ayrı seferde reaksiyona eklendi ve reaksiyon 24 saat devam ettirildi. Reaksiyon bitiminde oluşan karışım, 200 ml buzlu su içinde çöktüldü ve süzöldü. Çöktü, potasyum karbonatları temizlemek için bol miktarda su ile yıkandı ve nihayetinde etanol, metanol ile yıkama işlemleri tamamlandı. Vakumda kurutulmadan önce tekrar etanol ve metanol ile kristallendirildi. Deneyin sonucunda beyaz renkli saf ürün elde edildi. Kapalı formülü $C_{21}H_{12}N_4O_3$ olan bileşiğin (P2) erişilebilen verimi %56 olarak bulundu.

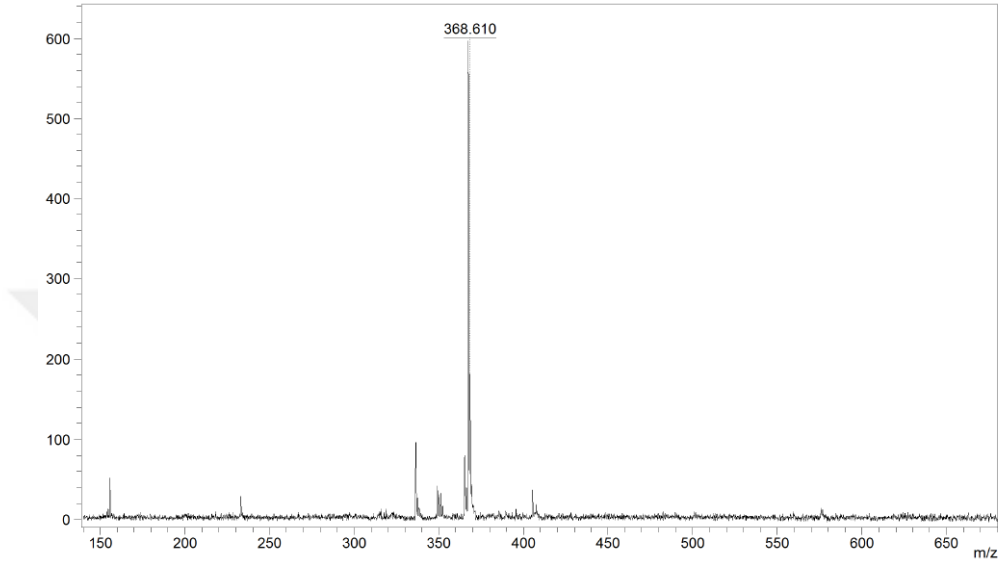


Şekil 5.9 P2 bileşiği



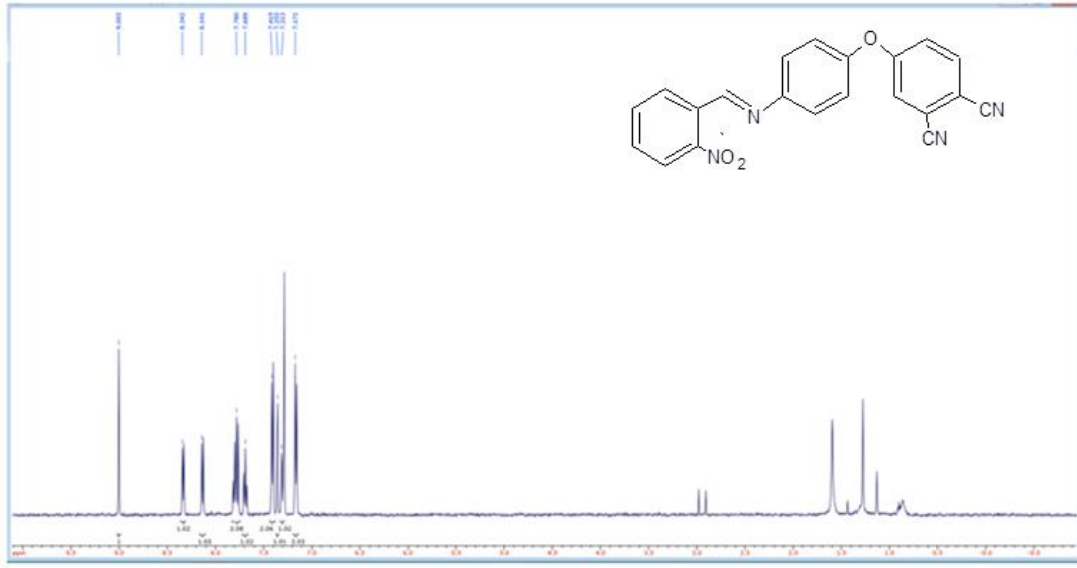
Şekil 5.10 P2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $v_{\max}/\text{cm}^{-1}$: $\text{C}\equiv\text{N}$ 'ye karşılık gelen karakteristik titreşim 2200 cm^{-1} , C- O- C titreşimi $1251,43\text{ cm}^{-1}$ ve N=O titreşimi $1517,03\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 5.11 P2 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 368,345'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 368,610 $[\text{M}]^+$ olarak kaydedildi.

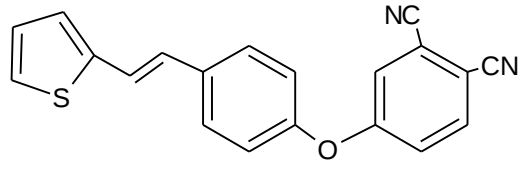


Şekil 5.12 P2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

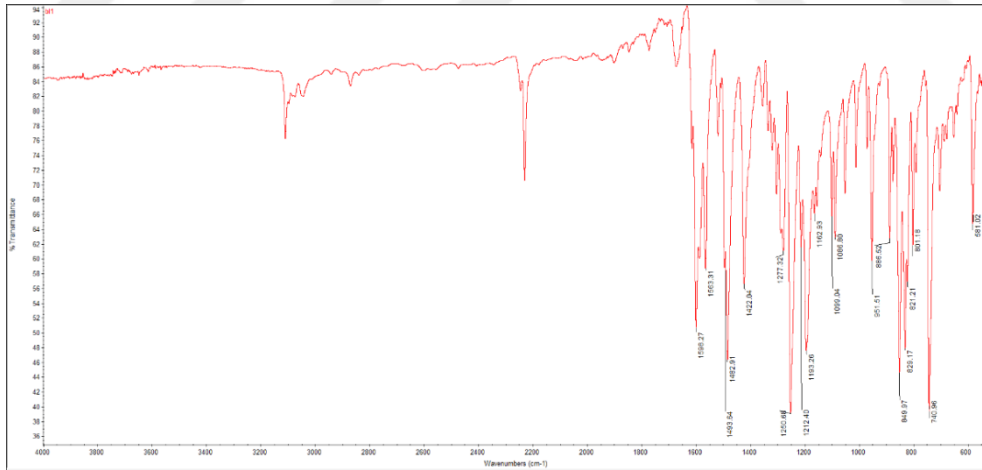
¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl_3): P2 bileşiğine ait protonlar 9.01 (s, 1H, -C=N), 8.34 (d, 1H, Ar-H), 8.14 (d, 1H, Ar-H), 7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.41 (d, 2H, Ar-H), 7.35 (s, 1H, Ar-H), 7.31 (d, 1H, Ar-H), 7.17 (d, 2H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.3.4 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenolftalonitril sentezi ve Karakterizasyonu (D2)

(E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol bileşiğinden 425 mg (1,43 mmol) tartıldı. 4-nitroftalonitril ve 4 ml DMF (Dimetilformamid) bir balona eklenerek argon gazı altında oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Eklenen maddeler çözüldükten sonra, K_2CO_3 (4,29 mmol, 1,035 g) reaksiyona 15'er dakikalık aralıklarla iki ayrı seferde eklendi ve reaksiyon 24 saat devam ettirildi. Reaksiyon bitiminde oluşan karışım, 200 ml buzlu su içinde çökteltildi ve süzüldü. Çöktelti, potasyum karbonatları temizlemek için bol miktarda su ile yıkandı ve nihayetinde etanol metanol ile yıkama işlemleri tamamlandı. Vakumda kurutulmadan önce tekrar etanol ve metanol ile kristallendirildi. Deneyin sonucunda saf ürün elde edildi. Kapalı formülü $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ olan bileşiğin (**D2**) ürünün erişilebilen verimi %48 olarak bulundu.

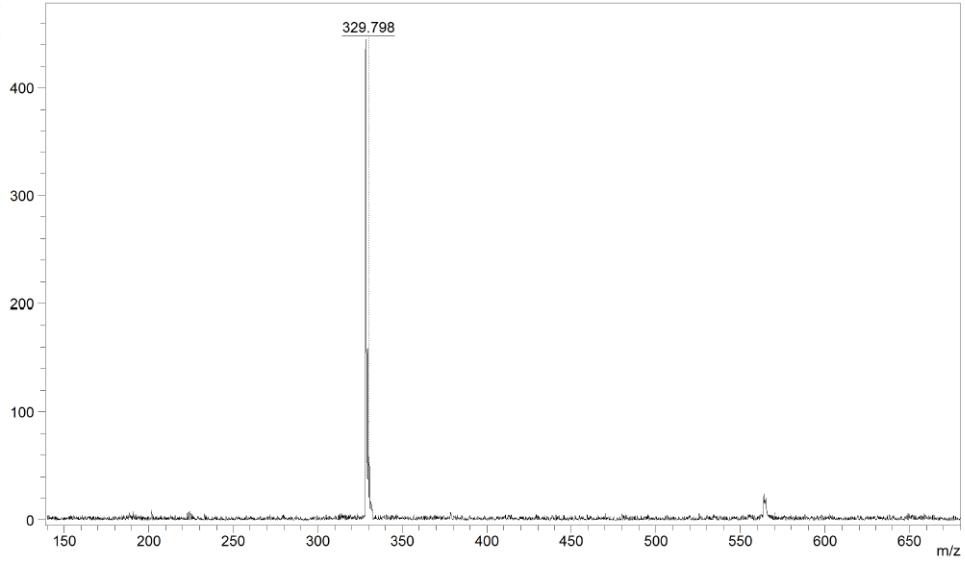


Şekil 5.13 D2 bileşiği



Şekil 5.14 D2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: C $\equiv$ N titreşimi 2200 cm^{-1} , C-O-C titreşimi $1250,63\text{ cm}^{-1}$, C=N titreşimi ise $1596,27\text{ cm}^{-1}$ gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 5.15 D2 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 329,377'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 329,798 $[M]^+$ olarak kaydedildi.

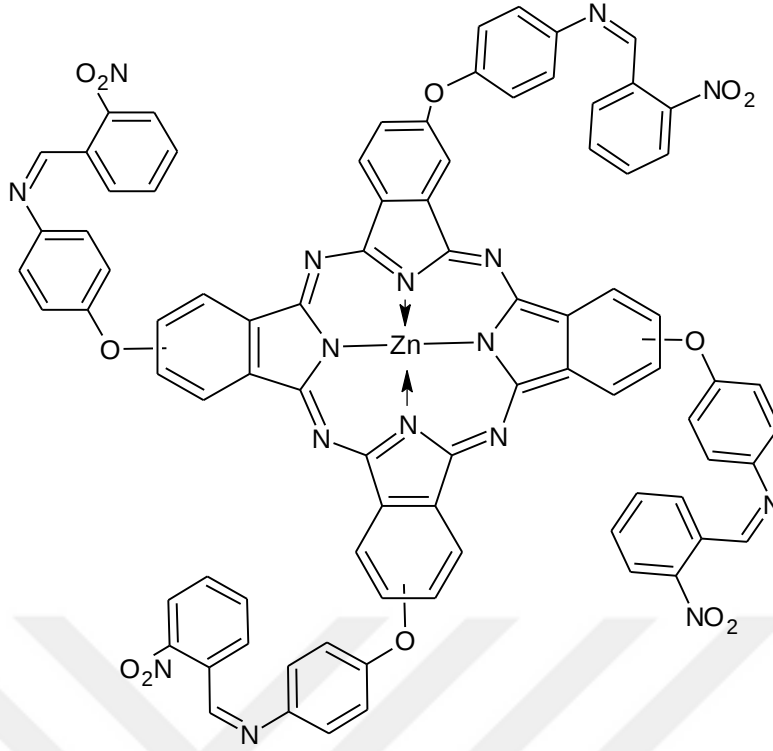


Şekil 5.16 D2 bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

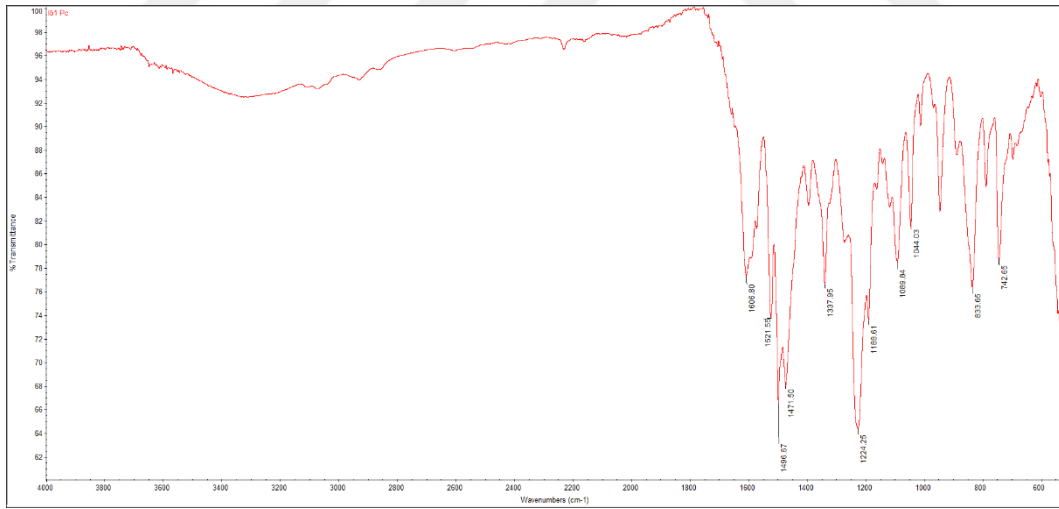
¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl₃): D2 bileşğine ait protonlar 8.62 (s, 1H-C=N), 7.76 (d, 1H, Ar-H), 7.58 (d, 1H, Ar-H), 7.55 (d, 1H, Ar-H), 7.33 (d, 3H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.12 (d, 2H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.3.5 (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol süstitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi ve Karakterizasyonu (P3)

0.1 g (0.28 mmol) P2 no'lu bileşik, 0.05 g (0.27 mmol) çinko asetat, 3 ml kuru pentanol ve 3 damla DBU (0.18 ml, 0.12 mmol) reaksiyon tüpüne alınarak, 140°C'de 6 saat boyunca argon atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına soğutulan yeşil karışım, damla damla 50 ml n-hekzan içine çöktürüldü. Çöken ürün, etanol, hekzan ve metanol ile yıkandıktan sonra CHCl₃-MeOH (10/1) çözücü karışımında TLC yapıldı. Kapalı formülü C₈₄H₄₈N₁₆O₁₂Zn olan bileşğin (P3) erişilebilen verimi %34'dir.

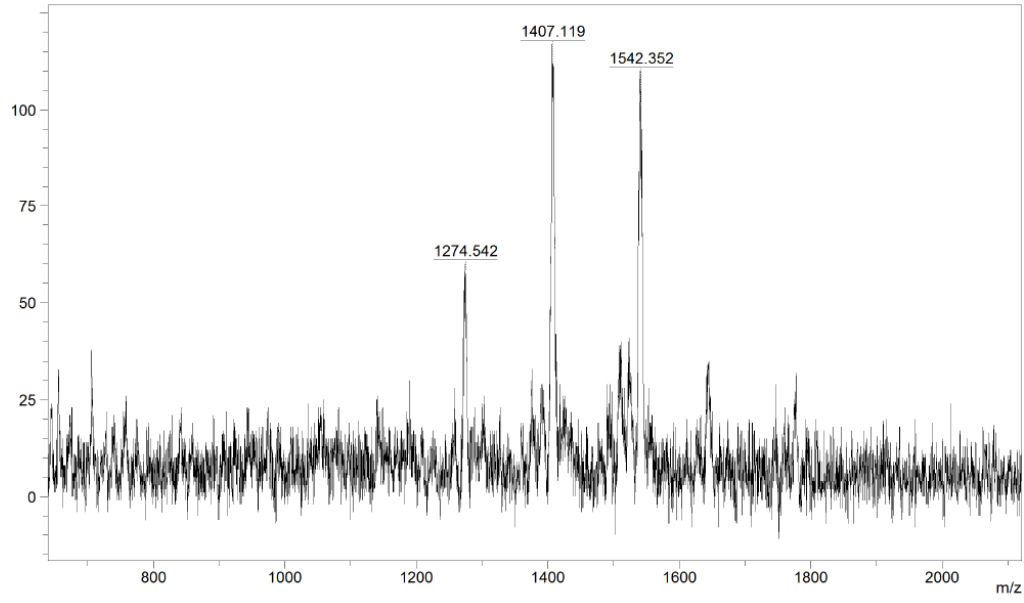


Şekil 5.17 P3 bileşiğinin sentezi



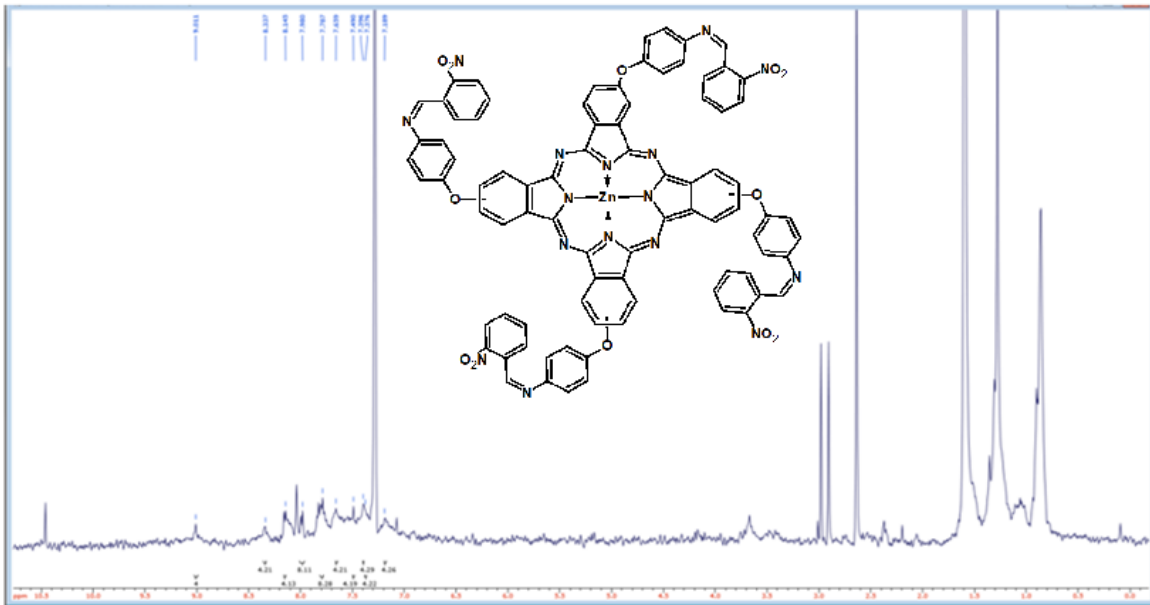
Şekil 5.18 P3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: Ftalosiyanın oluşumu nedeniyle karakteristik $\text{C}\equiv\text{N}$ piki kaybolmuştur. C-O-C titreşimi $1224,25 \text{ cm}^{-1}$, C=N titreşimi $1496,67 \text{ cm}^{-1}$, aromatik C - H piki $2800\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$ arasında, C=C titreşimi $1606,80 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



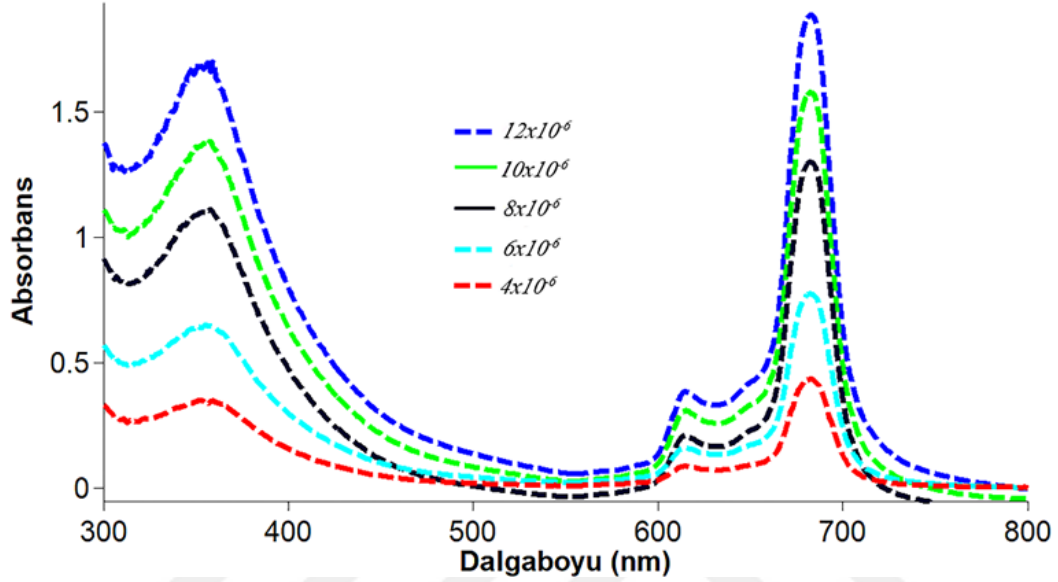
Şekil 5.19 P3 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 1431,188'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 1542,352 $[M+3Na+K+3H]^+$ olarak bulunmuştur.



Şekil 5.20 P3 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl_3): P3 bileşiğine ait protonlar 9.01 (s, 4H, -C=N), 8.33 (d, 4H, Ar-H), 8.14 (d, 4H, Ar-H), 7.98 (d, 8H, Ar-H), 7.78 (m, 8H, Ar-H), 7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.49 (s, 4H, Ar-H), 7.39 (d, 4H, Ar-H), 7.37 (d, 4H, Ar-H), 7.18 (d, 4H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir

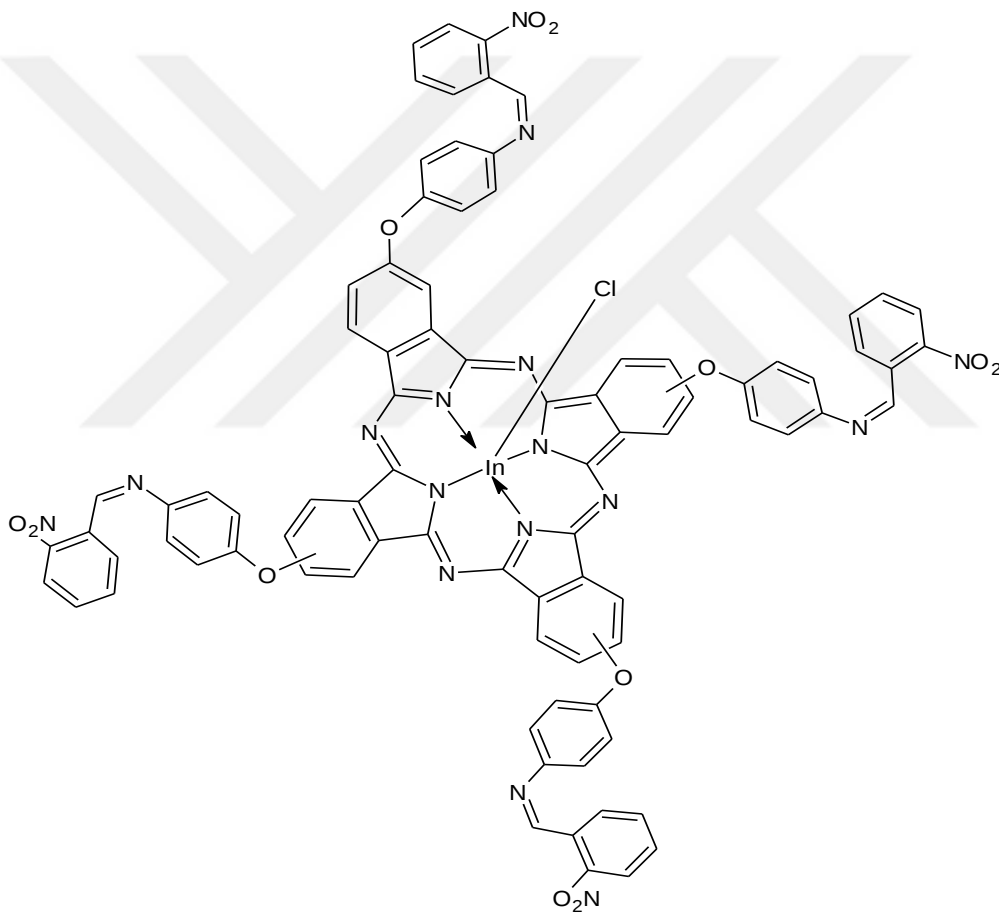


Şekil 5.21 P3 bileşiği için UV-Vis spektrum grafiği

UV-Vis Spektrumu λ_{max} /nm : P3 bileşiğinin UV-Vis spektrumu alınırken DMSO kullanılmıştır. $4 \cdot 10^{-6}$, $6 \cdot 10^{-6}$, $8 \cdot 10^{-6}$, $10 \cdot 10^{-6}$ ve $12 \cdot 10^{-6}$ konsantrasyon değerlerinde çözeltiler hazırlanmıştır. Spektrumda gözlemlenen dalga boyları (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) kaydedilmiştir. Değerler Tablo 5.2’de verilmiştir. Şekil 5.21 de verilen grafik incelendiğinde agresyon görülmediği anlaşılmıştır.

5.3.6 (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol süstitüe indiyum(III) ftalosiyanın sentezi (P4)

0.1 g (0.28 mmol) P2 no'lu bileşik, 0.035 g (0.15 mmol) indiyum klorür, 3 ml kuru pentanol ve 3 damla DBU (0.18 ml, 0.12 mmol) reaksiyon tüpüne alınarak, 140°C'de 6 saat boyunca argon gazı atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına soğutulan yeşil karışım, damla damla 50 ml n-hekzan içine çöktürüldü. Çöken ürün, etanol, hekzan ve metanol ile yıkandıktan sonra CHCl₃-MeOH (10/1) çözücü karışımında TLC yapıldı. Kapalı formülü C₁₂₆H₇₃InN₂₅O₂₀⁺ olan bileşiğin (P4) erişilebilen verimi %24'dur.

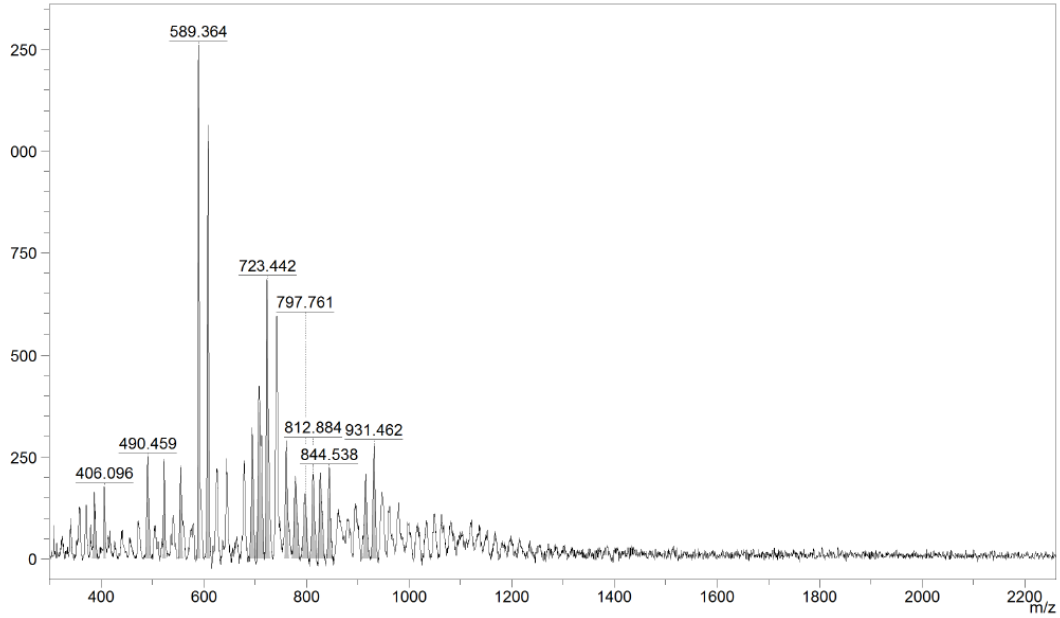


Şekil 5.22 P4 bileşiği



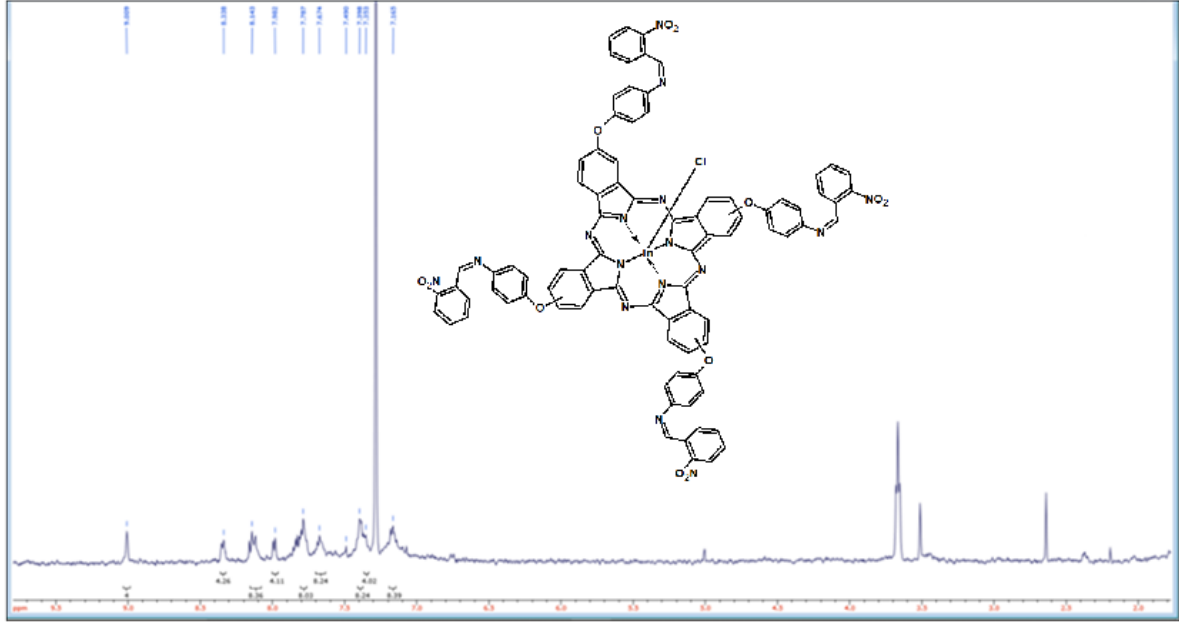
Şekil 5.23 P4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: Ftalosiyenin oluşumu nedeniyle karakteristik $\text{C}\equiv\text{N}$ piki kaybolmuştur. C-O-C titreşimi $1186,32$ ve $1278,55$ cm^{-1} , C=N titreşimi $1597,66$ cm^{-1} 'de görülmüştür. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



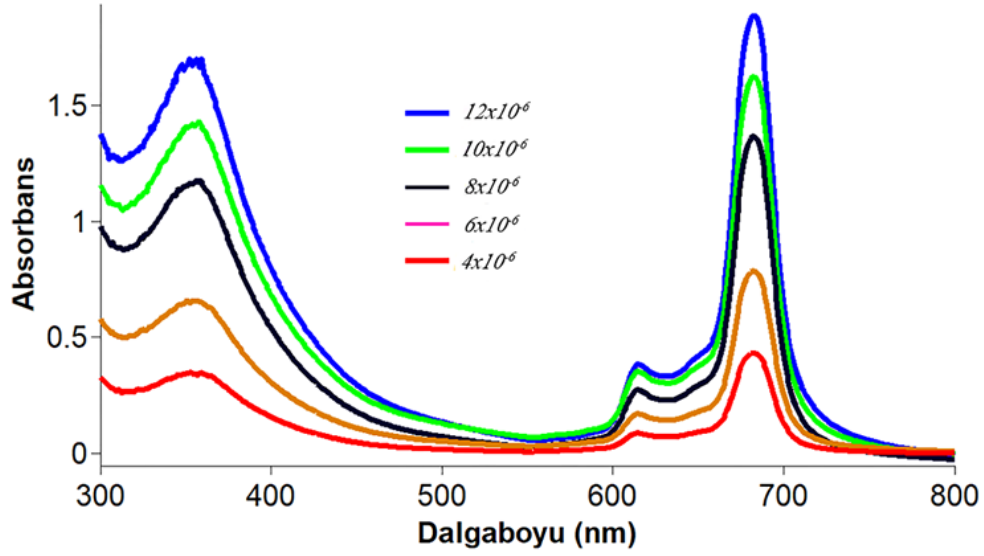
Şekil 5.24 P4 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 1623,65'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 931,46 [$C_{45}H_{24}ClInN_{10}O_3+Na+5H$], 844,53 [$C_{44}H_{26}InN_{10}O_2+2H$]⁺ olarak bulunmuştur.



Şekil 5.25 P4 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, $CHCl_3$): P4 bileşiğine ait protonlar 9.01 (s, 4H, -C=N), 8.33 (d, 4H, Ar-H), 8.14 (d, 4H, Ar-H), 7.98 (d, 8H, Ar-H), 7.79 (m, 8H, Ar-H), 7.67 (m, 4H, Ar-H), 7.49 (s, 4H, Ar-H), 7.39 (d, 4H, Ar-H), 7.35 (d, 4H, Ar-H), 7.16 (d, 4H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.



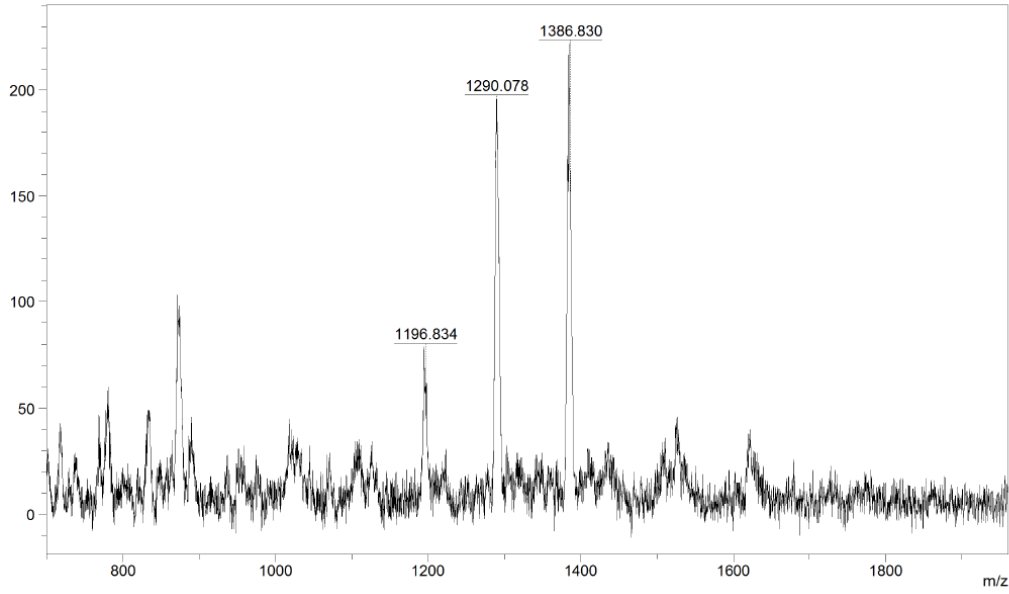
Şekil 5.26 P4 bileşiği için UV - Vis spektrum grafiği

UV-Vis Spektrumu λ_{max}/nm : P4 bileşiğinin UV-Vis spektrumu alınırken DMSO kullanılmıştır. $4 \cdot 10^{-6}$, $6 \cdot 10^{-6}$, $8 \cdot 10^{-6}$, $10 \cdot 10^{-6}$ ve $12 \cdot 10^{-6}$ konsantrasyon değerlerinde çözeltiler hazırlanmıştır. Spektrumda gözlemlenen dalga boyları (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) kaydedilmiştir. Değerler Tablo 5.2’ de verilmiştir. Şekil 5.26 de verilen grafik incelendiğinde agresyon görülmediği anlaşılmıştır.

5.3.7 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol süstitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi (D3)

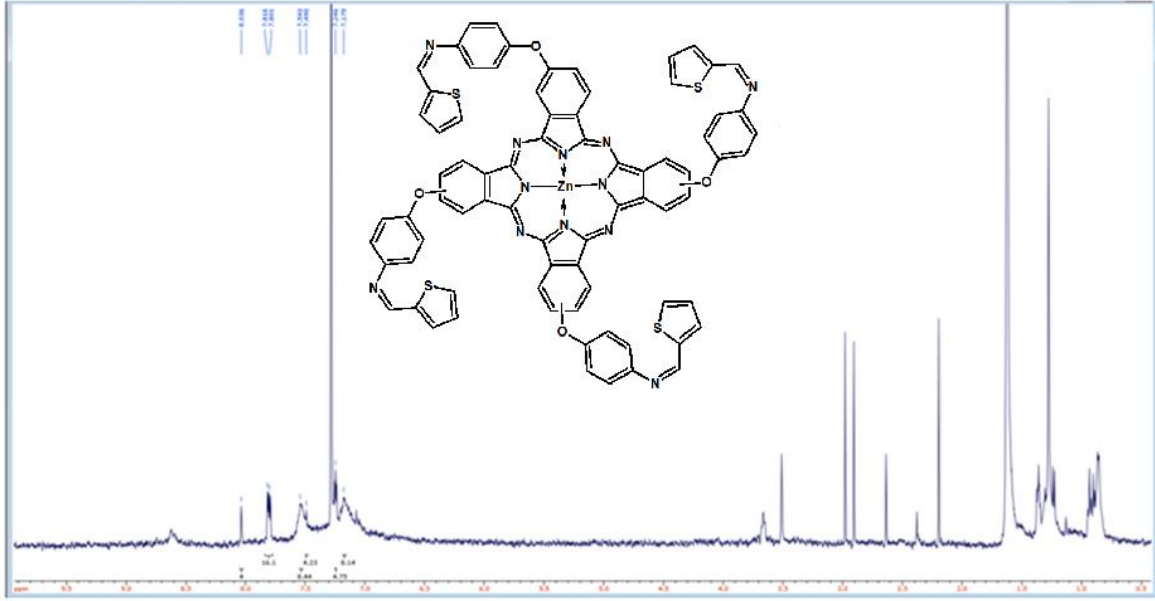
0.1 g (0.25 mmol) D2 no’lu bileşik, 0.05 g (0.27 mmol) çinko asetat, 3 ml kuru pentanol ve 3 damla DBU (0.18 ml , 0.12 mmol) reaksiyon tüpüne alınarak, $140^{\circ}C$ ’de 6 saat boyunca argon gazı atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına soğutulan yeşil karışım, damla damla 50 ml n-hekzan içine çöktürüldü. Çöken ürün, etanol, hekzan ve metanol ile yıkandıktan sonra $CHCl_3$ -MeOH (10/1) çözücü karışımında TLC yapıldı. Kapalı formülü $C_{76}H_{44}ZnN_{12}O_4S_4$ olan bileşiğin (D3) erişilebilen verimi %29’dir.

FT-IR spektrumu: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: Ftalosiyanın oluşumu nedeniyle karakteristik $\text{C}\equiv\text{N}$ piki kaybolmuştur. C-O-C titreşimi $1224,38\text{ cm}^{-1}$, C=N titreşimi ise $1518,63\text{ cm}^{-1}$, C=C titreşimi $1605,05\text{ cm}^{-1}$ değerinde gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



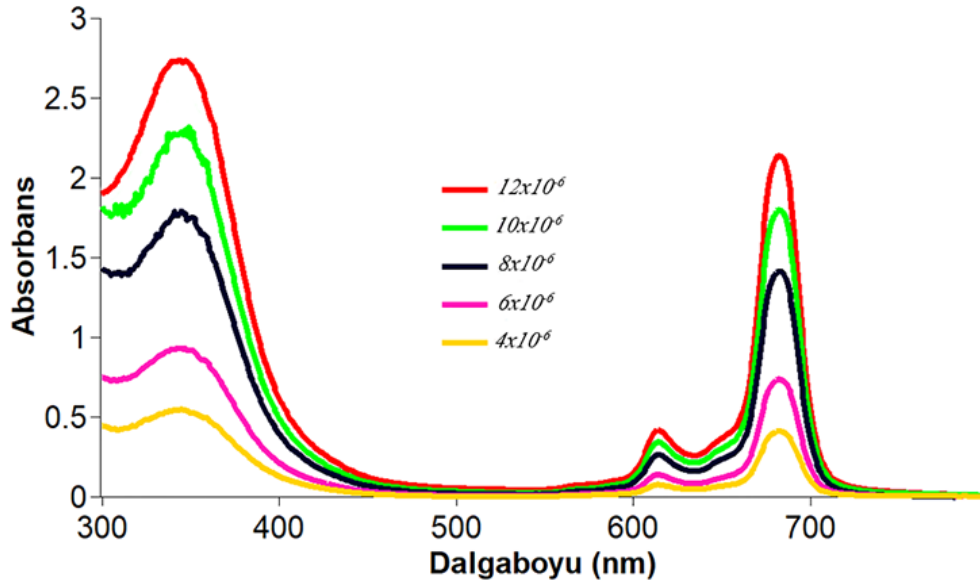
Şekil 5.29 D3 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 1382,909'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki $1386,830\text{ [M+4H]}^+$ olarak bulunmuştur.



Şekil 5.30 D3 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl_3):D3 bileşiğine ait protonlar 8.03 (s, 4H, -C=N), 7.81 (d, 8H, Ar-H), 7.80 (d, 8H, Ar-H), 7.54 (d, 8H, Ar-H), 7.49 (s, 4H, Ar-H), 7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.17 (d, 8H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

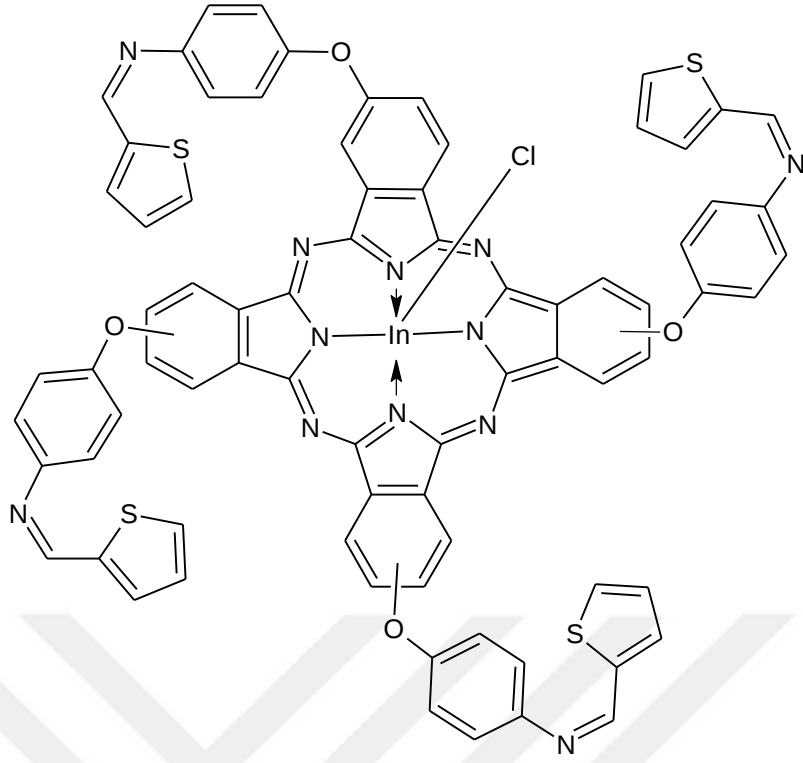


Şekil 5.31 D3 bileşiği için UV -Vis spektrum grafiği

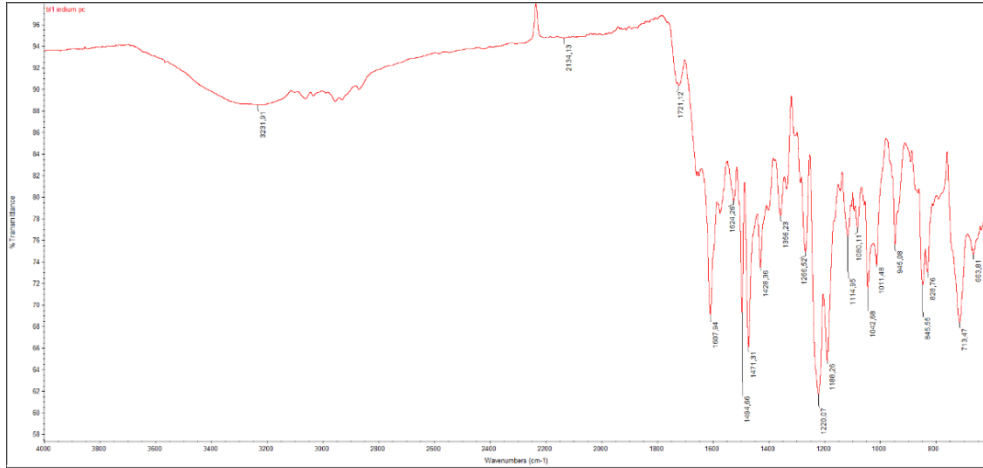
D3 bileşiğinin UV-Vis spektrumu alınırken DMSO kullanılmıştır. $4 \cdot 10^{-6}$, $6 \cdot 10^{-6}$, $8 \cdot 10^{-6}$, $10 \cdot 10^{-6}$ ve $12 \cdot 10^{-6}$ konsantrasyon değerlerinde çözeltiler hazırlanmıştır. Spektrumda gözlemlenen dalga boyları (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) kaydedilmiştir. Değerler Tablo 5.2’de verilmiştir. Şekil 5.31 de verilen grafik incelendiğinde agresyon görülmediği anlaşılmıştır.

5.3.8 (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol süstitüe indiyum(III) ftalosiyanın sentezi (D4)

0.1 g (0.28 mmol) D2 no’lu bileşik, 0.035 g (0.15 mmol) indiyum klorür, 3 ml kuru pentanol ve 3 damla DBU (0.18 ml , 0.12 mmol) reaksiyon tüpüne alınarak, 140°C ’de 6 saat boyunca argon atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına soğutulan yeşil karışım, damla damla 50 ml n-hekzan içine çöktürüldü. Çöken ürün, etanol, hekzan ve metanol ile yıkandıktan sonra CHCl_3 -MeOH (10/1) çözücü karışımında TLC yapıldı. Kapalı formülü $\text{C}_{76}\text{H}_{44}\text{InN}_{12}\text{O}_4\text{S}_4^+$ olan bileşiğin (D4) erişilebilen verimi %26’dur.

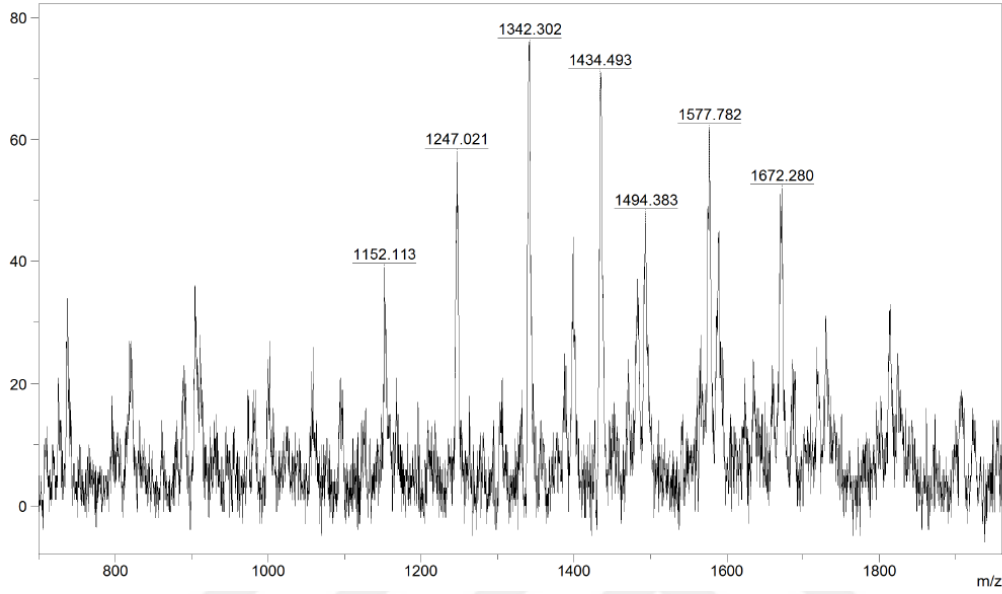


Şekil 5.32 D4 bileşiği



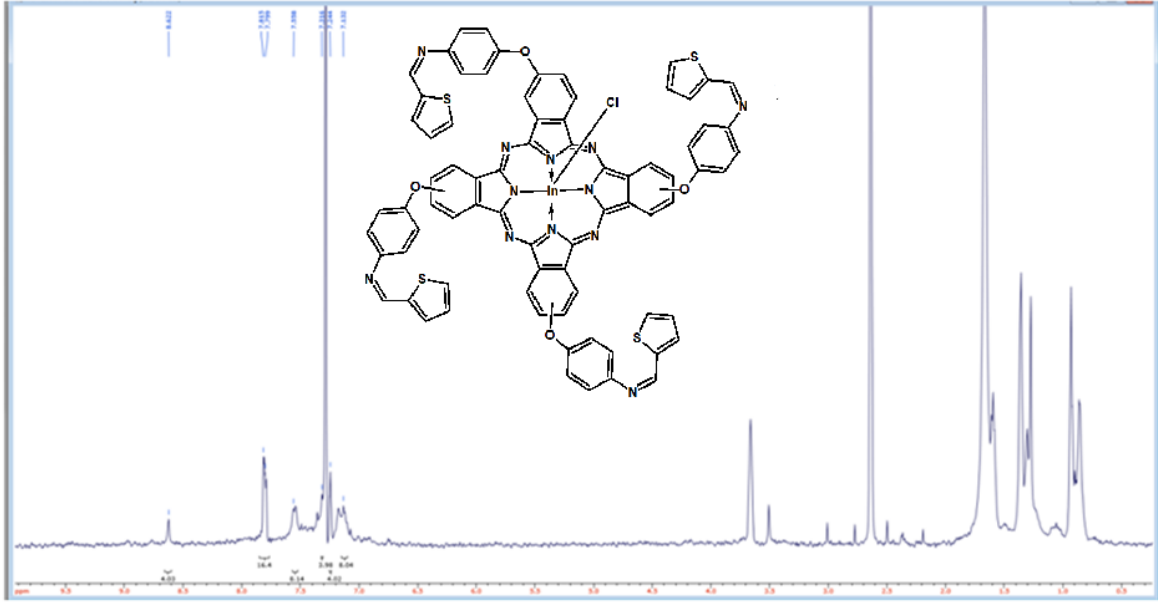
Şekil 5.33 D4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: Ftalosiyanin oluşumu nedeniyle karakteristik $\text{C}\equiv\text{N}$ piki kaybolmuştur. C-O-C titreşimi 1188,26 ve 1266,52 cm^{-1} , C=N titreşimi 1607,94 cm^{-1} 'de görülmüştür. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



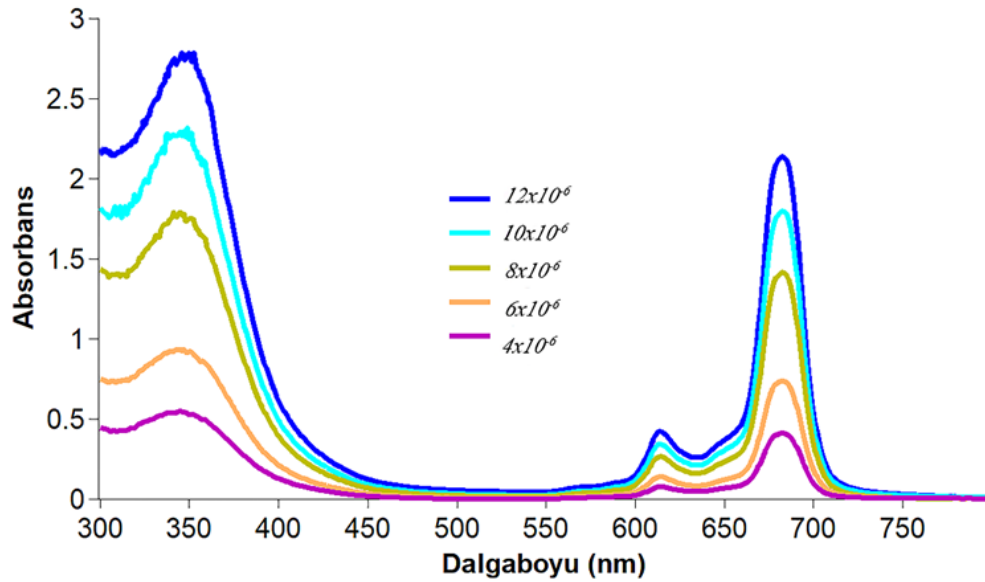
Şekil 5.34 D4 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 1432,318'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 1434,493 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ olarak kaydedildi.



Şekil 5.35 D4 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl_3): D4 bileşiğine ait protonlar 8.03 (s, 4H, -C=N), 7.81 (d, 8H, Ar-H), 7.79 (d, 8H, Ar-H), 7.55 (d, 8H, Ar-H), 7.31(s, 4H, Ar-H), 7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.13 (d, 8H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir



Şekil 5.36 D4 bileşiği için UV - Vis spektrum grafiği

UV-Vis Spektrumu λ_{max}/nm : D4 bileşiğinin UV-Vis spektrumu alınırken DMSO kullanılmıştır. 4.10^{-6} , 6.10^{-6} , 8.10^{-6} , 10.10^{-6} ve 12.10^{-6} konsantrasyon değerlerinde çözeltiler hazırlanmıştır. Spektrumda gözlemlenen dalga boyları (λ_{max}) ve bu değerlere karşılık gelen molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) kaydedilmiştir. Değerler Tablo 5.2’de verilmiştir. Şekil 5.36 de verilen grafik incelendiğinde agresyon görülmediği anlaşılmıştır.

Tablo 5.2 Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis spektrumunda gözlemlenen B ve Q bandı değerleri ile molar ekstinksiyon katsayıları (ϵ) değerleri

Bileşik	Log ϵ	B bandı (nm)	Q bandı (nm)
P3	4,12	338	678
P4	4,31	358	694
D3	4,11	339	670
D4	4,15	399	683

5.4 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Bu bölümde sentezlenen ve karakterizasyonu yapılan (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol sübstitüe çinko (II) ftalosiyanin, (E)-4-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol sübstitüe indiyum (III) ftalosiyanin, (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol sübstitüe çinko (II) ftalosiyanin, (E)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)fenol sübstitüe indiyum (III) ftalosiyanin bileşiklerinin fotokimyasal (singlet oksijen (PDT ve SPDT için) ve fotobozunma kuantum verimleri) çalışılmıştır.

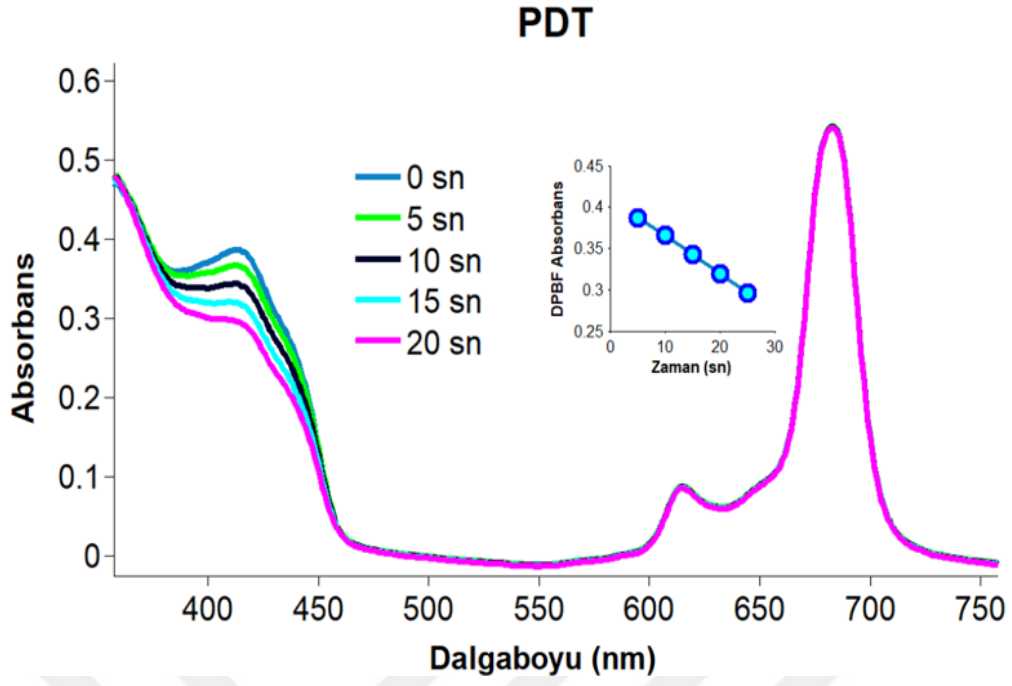
5.4.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})

Bu çalışmada, sono-foto sensitizer adayları, singlet oksijen üretimindeki etkinliklerinin ölçülmesi için önce sadece ışığa, sonra hem ışığa hem de sese aynı anda maruz bırakıldı. Fotokimyasal çalışmalarda kompleksler DMSO içerisinde çözülerek 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) ilave edildikten sonra, 5 saniye aralıklarla $7,05 \times 10^{15}$ foton $s^{-1}cm^{-2}$ şiddetinde ışığa maruz bırakılmıştır. Elde edilen sonuçlar, DMSO'da D3 için ($\Phi_{\Delta PDT}$) = 0,71, D4 için ($\Phi_{\Delta PDT}$) = 0,75, P3 için ($\Phi_{\Delta PDT}$) = 0,62 ve P4 için ($\Phi_{\Delta PDT}$) = 0,74'tür. Elde edilen sonuçlar, fotokimyasal çalışmalarda standart süstitüe edilmemiş ZnPc verileriyle karşılaştırıldığında (DMSO'da Φ_{Δ} = 0,67), standart ZnPc'den daha düşük olan P3 dışında tüm ftalosiyanimler üzerindeki süstitüsyonun singlet oksijen üretimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

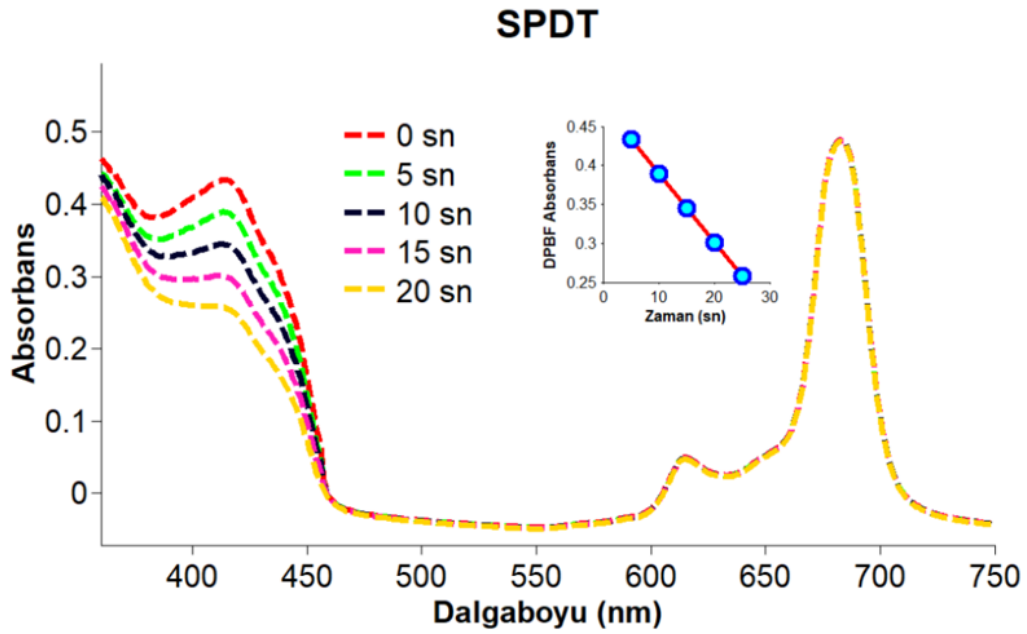
Sono-fotokimyasal çalışmalarda ise, çözelti aynı şekilde hazırlandıktan sonra, önce 35 kHz'de ultrasese 5 saniye maruz bırakılmış ve hemen ardından $7,05 \times 10^{15}$ foton $s^{-1}cm^{-2}$ ışığa 5 saniye maruz bırakılarak DPBF absorpsiyonundaki değişiklik kaydedilmiştir. Elde edilen verimler, DMSO'da D3 için ($\Phi_{\Delta SPDT}$) = 0,91, D4 için ($\Phi_{\Delta SPDT}$) = 0,94, P3 için ($\Phi_{\Delta SPDT}$) = 0,81 ve P4 için ($\Phi_{\Delta SPDT}$) = 0,93'tür. Fotokimyasal ve sono-fotokimyasal kuantum verim sonuçları karşılaştırıldığında, sentezlenen tüm kompleksler için sono-fotokimyasal kuantum verim değerlerinin fotokimyasal kuantum verim değerlerinden daha yüksek olduğu görülmekte ve bu durum singlet oksijen üretiminde ışık ve ses kombinasyonunun etkinliğini kanıtlamaktadır.

Singlet oksijen kuantum verimliliğinde beklenen eğilim, daha ağır bir atomun varlığının sistemler arası geçişi (ISC) ve dolayısıyla singlet oksijen üretimini desteklemesidir. Bu durum Pc halkasındaki merkezi veya halojen atomunun atom numarasındaki artışın muhtemel singlet oksijen verimliliğini artıracakını göstermektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar da, bu bilgiyi desteklemiştir ve indiyumun çinkodan daha ağır bir atom olması nedeniyle hem fotokimyasal hem de sono-fotokimyasal çalışmalarda D4 'ün, D3'den ve P4 'ün P3'den daha yüksek singlet oksijen kuantum verimi sağladığı görülmüştür. Ayrıca D1 komplekslerinin yapılarında kükürt atomları içermeleri nedeniyle P1 kompleksleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek kuantum sonuçları gösterdiğini de belirtmek gerekir.

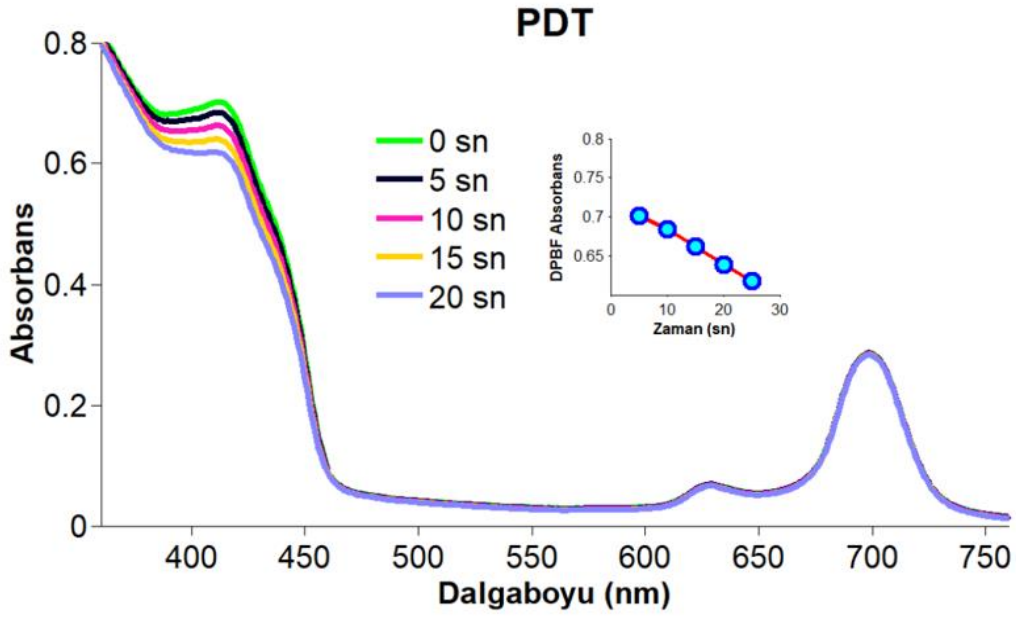
Bileşiklerin PDT ve SPDT amaçlı yapılan sono-fotokimyasal çalışmalarına ait UV-Vis spektrumları Şekil 4.37-4.44 'de verilmiştir.



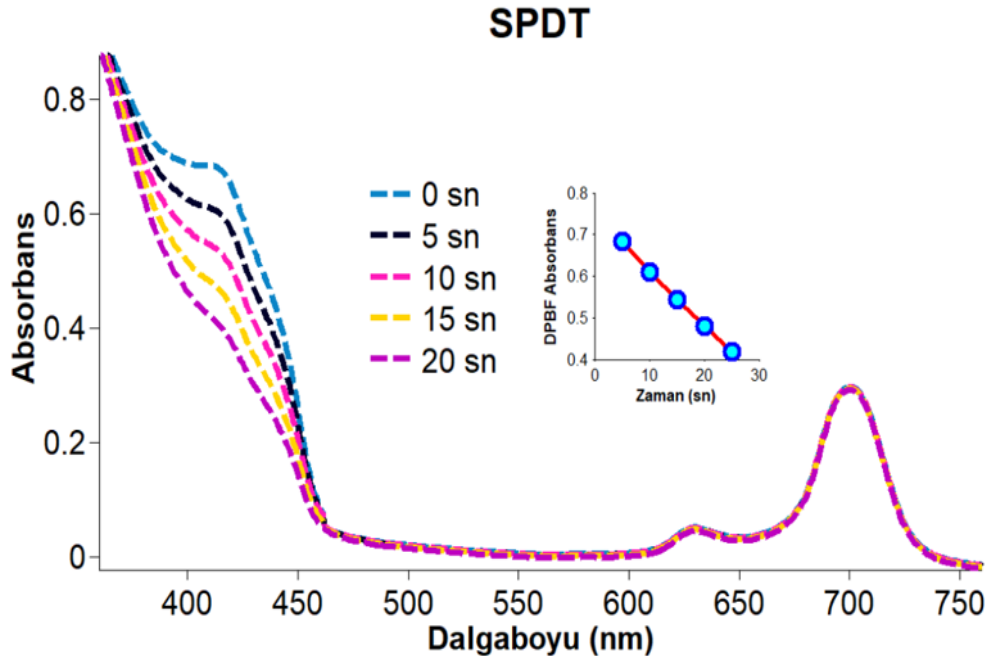
Şekil 5.37 P3 bileşiği için fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



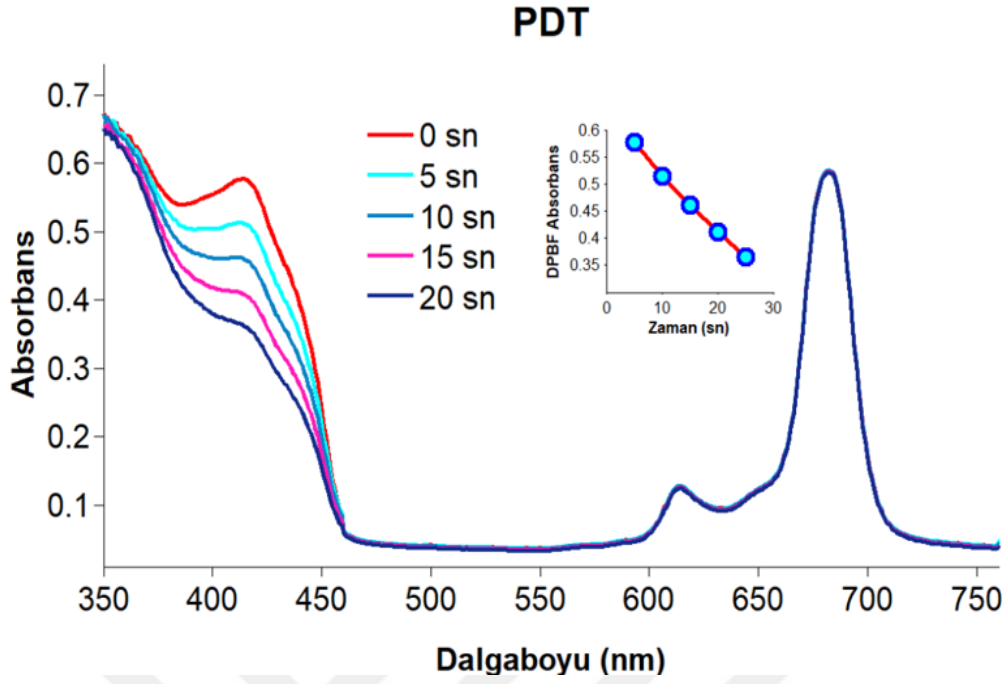
Şekil 5.38 P3 bileşiği için sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



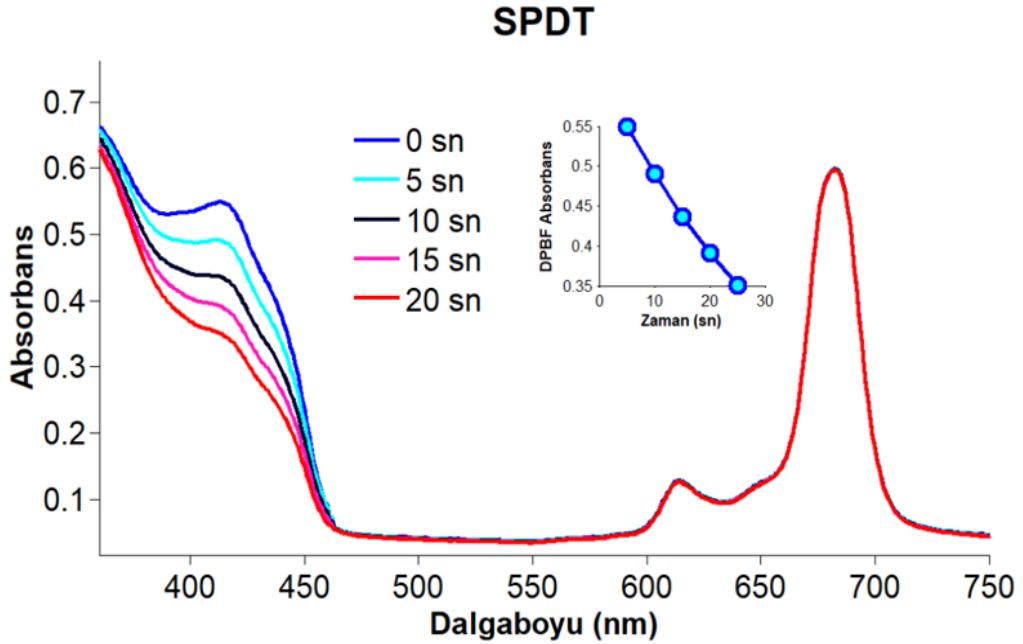
Şekil 5.39 P4 bileşiği için fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



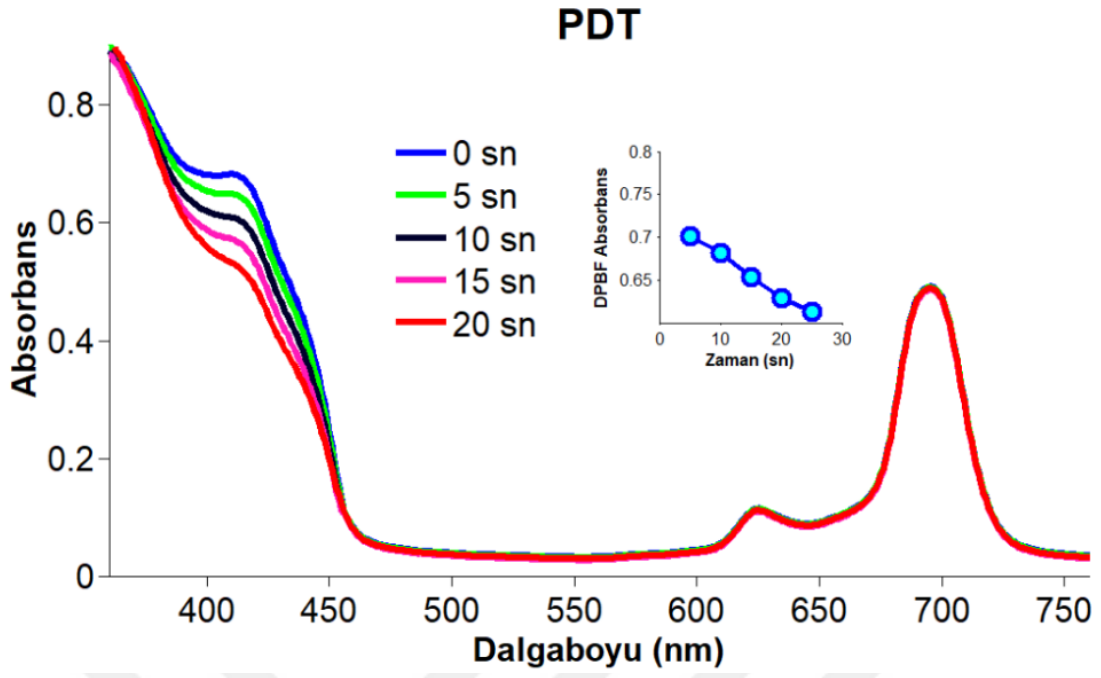
Şekil 5.40 P4 bileşiği için sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



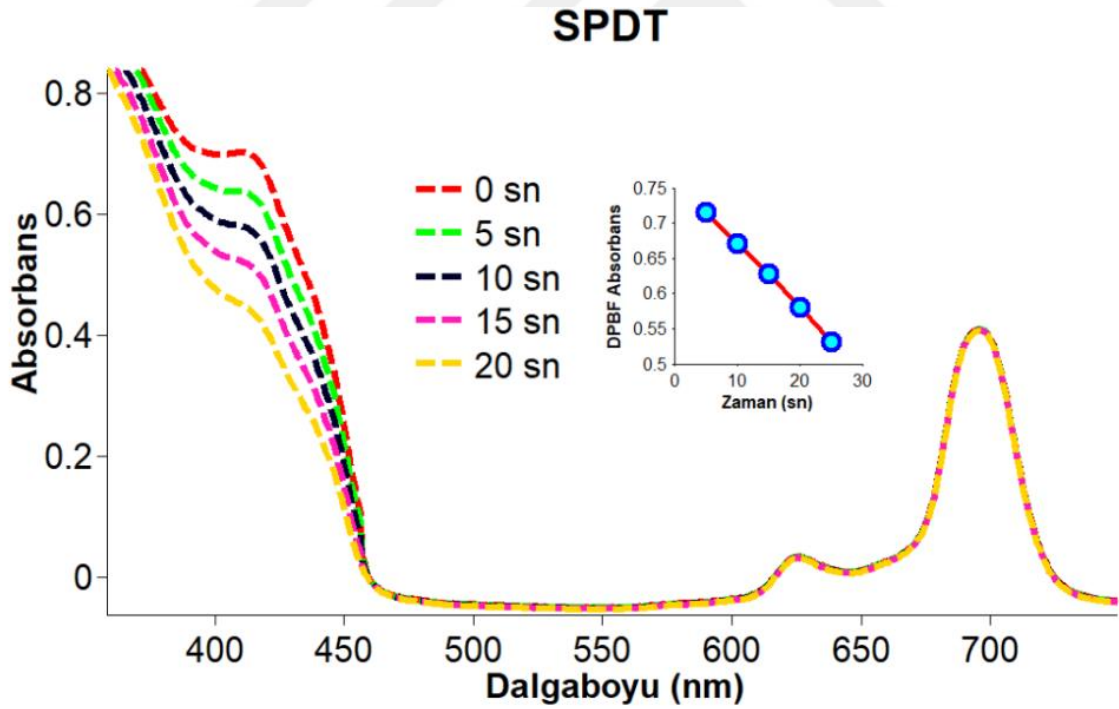
Şekil 5.41 D3 bileşiği için fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



Şekil 5.42 D3 bileşiği için sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



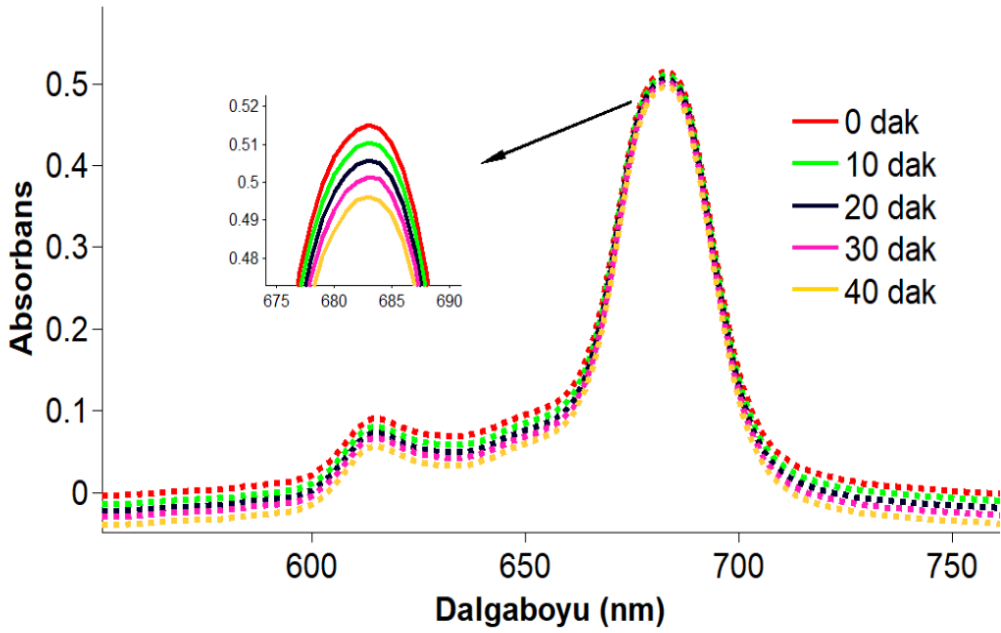
Şekil 5.43 D4 bileşiği için fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum



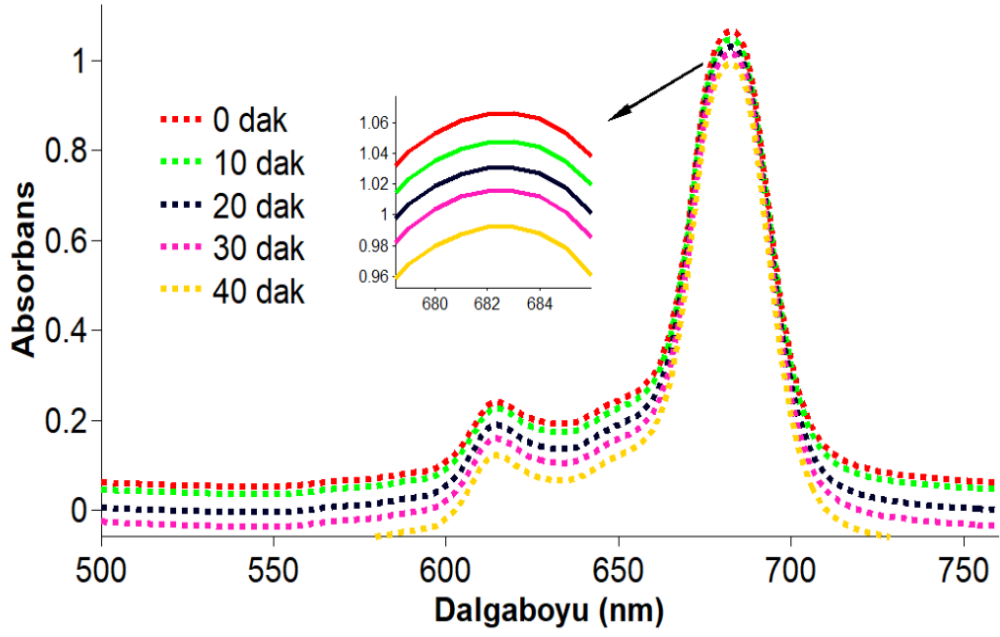
Şekil 5.44 D4 bileşiği için sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum

5.4.2 Fotobozunma Kuantum Verimleri (ϕ_d)

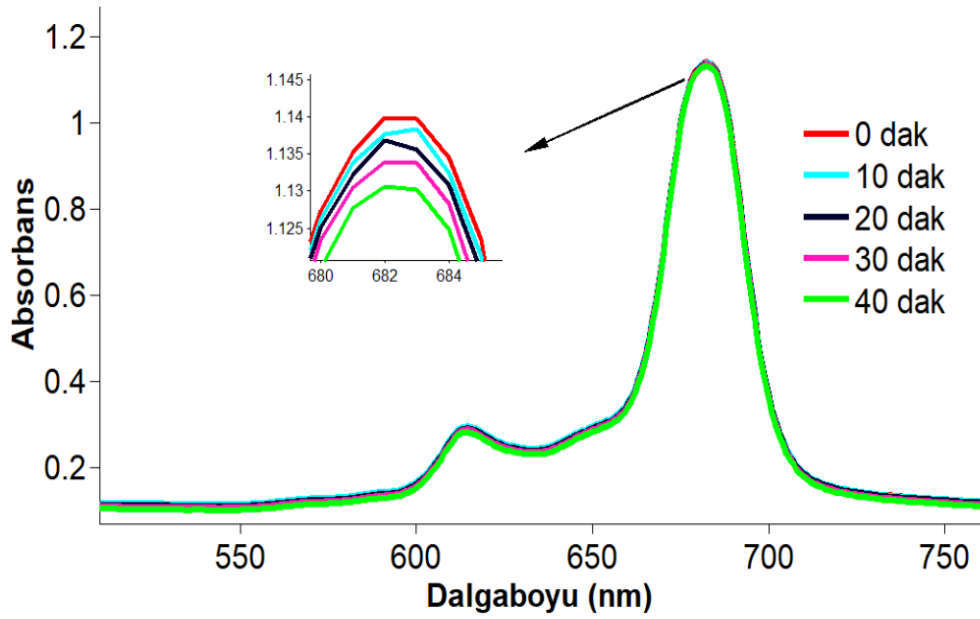
Bu bölümde, elde edilen ftalosiyanın komplekslerinin ışık karşısındaki kimyasal kararlılığını gösteren fotobozunma kuantum verimleri ölçülmüştür. Bu ölçüm için sentezlenen ftalosiyanınlar DMSO içerisinde çözülmüş ve sonra 10 dakika aralıklar ile $2,42 \times 10^{16} \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ foton şiddetinde ışığa maruz bırakılmıştır ve UV-Vis spektrumunda, Q bandına ait 600-700 nm aralığındaki absorpsiyonun değişimi kaydedilmiştir. P3 bileşiği için $\phi_d (10^{-4})=3.6$, P4 bileşiği için $\phi_d (10^{-4})=6.5$, D3 bileşiği için $\phi_d (10^{-4})=5.3$, D4 bileşiği için $\phi_d (10^{-4})=3.1$ değerleri hesaplanmıştır. Literatüre göre stabil komplekslerin fotodegradasyon kuantum verimleri 10^{-6} ile 10^{-3} aralığındadır [132]. Bu sonuçlar, sentezlenen komplekslerin ışığa karşı stabil olduğunu ve PDT-SPDT uygulamaları için uygun fotosensitizer adayları olduğunu göstermektedir. Sentezlenen komplekslerin fotobozunma kuantum verimi ölçümlerine ait UV-Vis spektrumları Şekil 5.45-5.48'da, sonuçlar ise Tablo 4.3' de verilmiştir.



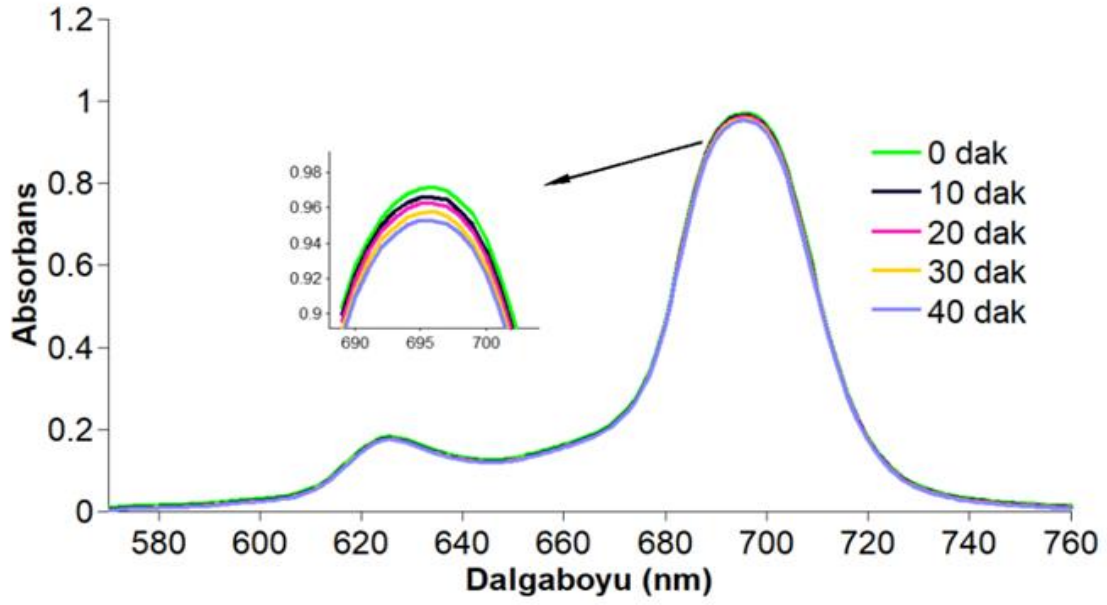
Şekil 5.45 P3 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği



Şekil 5.46 P4 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği



Şekil 5.47 D3 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği



Şekil 5.48 D3 bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği

Tablo 5.3 Sentezlenen ftalosiyanın komplekslerinin singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimi sonuçları.

Bileşik	Φ_{Δ} (PDT)	Φ_{Δ} (SPDT)	$\Phi_d (10^{-4})$
D4	0.75	0.94	3.1
D3	0.71	0.91	5.3
P4	0.74	0.93	6.5
P3	0.62	0.81	3.6

6

SONUÇ

Bu çalışmada da Zn ve In ftalosiyenin türevleri sentezlenerek, bu bileşiklerin, antikanser amaçlı fotokimyasal ve sono-fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla, sentezlenen bileşikler önce uygun yöntemlerle ile saflaştırıldı ve daha sonra MALDI-TOF, UV-Vis, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ölçümleri karakterize edildi. Elde edilen tüm sonuçlar beklenen yapılar ile uyum içindeydi. Sentezlenen ftalosiyeninlerin, $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri tarafından oluşturulan Q bantları 680-700 nm civarında, B bantları ise 340-350 nm civarında gözlemlenmiştir. Bileşiklerin yapılan konsantrasyon çalışmaları sonucunda, organik çözücülerde (DMSO-THF, Kloroform) iyi çözüldüğü ve agregasyon göstermediği görülmüştür.

Fotokimyasal ve sono-fotokimyasal kuantum verim sonuçları karşılaştırıldığında, sentezlenen tüm kompleksler için sono-fotokimyasal kuantum verim değerlerinin fotokimyasal kuantum verim değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir ve bu durum singlet oksijen üretiminde ışık ve ses kombinasyonunun etkinliğini kanıtlamaktadır.

-CH=N kısmı ile karakterize edilen imin (azometin veya Schiff bazı) fonksiyonel grubunu içeren bileşikler, eczacılık, tıp ve tarım endüstrilerinde yaygın uygulamalar bulur. Biyolojik bağlamda, araştırmacıların dikkati, bunların kapsamlı olarak incelenen antibakteriyel, antitümör ve antioksidan özelliklerine çekilmektedir. Bu çalışmada da kullanılan Schiff bazıları halkaya kolay bağlanmakta ve metal ile kolay koordine olmaktadır. Ayrıca aynı moleküler yapı içindeki imin ve kükürt atomlarının kombinasyonu, duyarlılaştırıcı adaylarının fotokimyasal özelliklerini geliştirmiştir. Yapılan fotodegradasyon çalışmaları sonucu ise en kararlı molekülün D4 bulunması yanında, elde edilen tüm ftalosiyeninlerin literatürün belirlediği aralıkta fotobozunma kuantum verimine sahip olup ışığa karşı kararlı olduklarını göstermektedir.

Sonuç olarak, elde edilen tüm bileşiklerin, yüksek verimli singlet oksijen sonuçları ile sono-fotosensitizer olarak önemli potansiyele sahip olduğu ve artan sitotoksosite ve geliştirilmiş terapötik etkinlikleri sebebiyle antikanser çalışmalar için aday sono-fotosensitizerler oldukları söylenebilir.

- [1] Hanack, M., Renz, G., Ströhle, J. ve Schmid, S., (1991). Synthesis and Characterization of Substituted (1,2-Naphthalocyaninato) Iron Compounds and Bisaxially, Coordinated Isocyanide Complexes, J. Org. Chem., 56: 3501- 3509.
- [2] A. Sönmez, ‘Phthalocyanines: Structure, Synthesis, Purification and Applications’, Journal of Life Sciences, 6, 2/2, 2016.
- [3] Ö. Zayin, "1,1’-Tiyobis (Naftalen-2-Oksi) Grubu İçeren Diftalonitril Bileşiklerinden Metalli Ve Metalsiz Ftalosiyaninlerin Sentezi Ve Karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2021.
- [4] G. Y. Atmaca, " Fotodinamik Terapi Amaçlı Çözünür Yeni Ftalosiyanin Sentezi",Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2012.
- [5] G. Y. Atmaca, "Fotodinamik Terapi Amaçlı Yeni Tip Silisyum Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi ",DoktoraTezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2018.
- [6] H. Dinçer, H. Mert, E. Çalışkan, G. Y. Atmaca, ve A. Erdoğan, ‘Synthesis and photophysicochemical studies of poly(ethylene glycol) conjugated symmetrical and asymmetrical zinc phthalocyanines’, Journal of Molecular Structure, 1120, 190-196, 2015.
- [7] Y.Zhou,D.Wang,Y.Zhang,U.Chitgupi,J.Geng,Y.Wang,Y.Zhang, T.R. Cook, J. Xia, ve J.F. Lovell, “A Phosphorus Phthalocyanine Formulation with Intense Absorbance at 1000 nm for Deep Optical Imaging”, Theranostics, 6(5):688–697, 2016.
- [8] A.V. Ziminov, S.M. Ramsh, E.I. Terukov, I.N. Trapeznikova, V.V. Shamanin, ve T.A. Yurre, “Correlation Dependences in Infrared Spectra of Metal Phthalocyanines”, Electronic and Optical Properties of Semiconductors, 40(10):1131-1136, 2006.
- [9] S. Arıkan, Karboran Sübstitüe Yeni Çözünür Ftalosiyanin Sentezi,

Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2013.

- [10] H.R.P. Karaoğlu, A. Gül, ve M.B. Koçak, “Synthesis and Characterization of a New Tetracationic Phthalocyanine”, *Dyes and Pigments*, 76(1):231-235, 2008.
- [11] J.C. Buchholz, ve G. Somorjai, “The Surface Structures of Phthalocyanine Monolayers and Vapor Grown Films: A Low-Energy Electron Diffraction Study”, *Journal of Chemical Physics*, 66(2):573-580, 1977. C.E.Dent, R.P.Linstead, ve A.R.Lowe, “217. Phthalocyanines. Part VI. The Structure of the Phthalocyanines ”, *Journal of the Chemical Society*, 0:1033-1037, 1934.
- [12] K. Ishii, ve N. Kobayashi, “The Excited Multiplet States of Metalloporphyrins and Metallophthalocyanines Coordinated or Linked to Nitroxide Radicals”, *Coordination Chemistry Reviews*, 198(1):231-250, 2000.
- [13] E.L. Blinn, ve D.H. Busch, “Reaction of Coordinated Ligands. XV. Demonstration of The Kinetic Coordination Template Effect”, *Inorganic Chemistry*, 7(4):820-824, 1968.
- [14] V.W. Day, T.J. Marks, ve W.A. Wachter, “Large Metal Ion-Centered Template Reactions. Uranyl Complex of Cyclopentakis (2-Iminoisoindoline)”, *Journal of the American Chemical Society*, 97(16):4519-4527, 1975.
- [15] E.L. Eliel, “Stereochemie Der Kohlenstoffverbindungen”, 250; Tercüme Edenler: Lüttringhaus Und R. Cruse, Verlag Chemie, Weinheim, 1966.
- [16] W. Baker, ve J. F. W. Mc Omie, “Eight- and Higher Membered Ring Compounds. I. General Introduction”, *J. Chem. Soc.*, 200-201, 1951.
- [17] G. Can, 4-(4'-Fenoksi-3-Klorokalkon) Ftalonitril'den Çıkarılarak Yeni Ftalosiyanınların Eldesi, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2016.
- [18] C.C. Leznoff, ve A.B.P. Lever, *Phthalocyanines: Properties and Applications Vol.1-4*, First Edition, VCH Publications, New York,

1996.

- [19] P. K. Demircioglu, "Fotodinamik Terapide Fotoduyarlastırıcı Olarak Kullanılabilecek Yeni Ftalosiyanın Türevlerinin Hazırlanması ve Uygulama Çalışmaları", Tarsus Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tarsus, 2022.
- [20] M. Kasha, "Energy Transfer Mechanisms and The Molecular Exciton Model for Molecular Aggregates", Radiation Research, 20(1):55-70, 1963.
- [21] L. Antonov, G. Gergov, V. Petrov, M. Kubista, ve J. Nygren, "UV-Vis Spectroscopic and Chemometric Study on The Aggregation of Ionic Dyes in Water", Talanta, 49(1):99-106, 1999.
- [22] S. Kim, M. Fujitsuka, N. Tohnai, T. Tachikawa, I. Hisaki, M. Miyata, ve T. Majima, "The Unprecedented J-Aggregate Formation of Rhodamine Moieties Induced By 9-phenylanthracenyl Substitution", Chemical Communications, 51(58):11580-11583, 2015.
- [23] O. Baykara, "Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.", Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(3), 154-165, 2016.
- [24] Acıbadem Sağlık Grubu, Kanser Tedavi Yöntemleri Nelerdir?, <http://www.acibadem.com.tr/HayatBilgiGalerisi/kanser-tedavi-yontemleri-nelerdir>, (Erişim tarihi: Nis.11,2024).
- [25] T. Kobayashi, J-Aggregates, First Edition, World Scientific, Singapur,1996.
- [26] Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, Radyoterapi Nedir?, <http://www.kanservakfi.com/radyoterapi-nedir--131.html>, (Erişim tarihi: Nis. 11, 2024).
- [27] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Radyoterapi Nedir?, http://hastaneler.erciyes.edu.tr/Content/files/pdf/yayin/53_yayin_radyo_terapi.pdf, (Erişim tarihi: Nis.11, 2024).
- [28] "Hastalar için Kemoterapi Rehberi.", İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü.,<http://onkoloji.istanbul.edu.tr/wpcontent/uploads/2015/06/kemoterapi-kitapçığı.pdf>, (Erişim tarihi: Nis.11,2024).

- [29] Hematoloji Uzmanlık Derneği, Kemoterapi ve Siz, http://www.kanhastaliklari.org.tr/files/pdf/nci_chemotherapy_and_you.pdf, 01.01.2018. (Erişim tarihi: Nis.11, 2024).
- [30] Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, Cerrahi (Ameliyat) Nedir?, <http://www.kanservakfi.com/cerrahi-ameliyat-nedir-125.html>, (Erişim tarihi: Nis.11, 2024).
- [31] E. Alp, Hedeflendirilmiş Kanser Tedavisi İçin Biyopolimerik Nanopartiküllerin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2010.
- [32] R.Bonnett, Chemical Aspects of Photodynamic Therapy, First Edition, Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, 2000.
- [33] M.D. Janusz, ve G.A. Luis, “Photodynamic Therapy (PDT) of Cancer: from Local to Systemic Treatment ”, Photochemical and Photobiological Sciences, 14: 1765-1780, 2015.
- [34] R. Ackroyd, et al. The history of photodetection and photodynamic therapy. Photochem Photobiol 2001; 74(5):656—69.
- [35] H. von Trappeiner, A. Jesionek Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Med Wochenschr,1903; 47:2042—4. H. von Trappeiner,A. Jodlabauer ,Über Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozan und Enzyme. Dtsche Arch Klin Med,1904 ;80:427—87.
- [36] H. Von Trappeiner, A. Jodebauer Die Sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Gesamte Untersuchungen über die photodynamische erscheinung, F. C. W. Vogel, Leipzig, 1907.
- [37] D. Kessel Photodynamic therapy: from the beginning. Photodiagn Photodyn Ther;1:3—7, 2004.
- [38] H.Kato,etal.The history of the study of photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnosis (PDD) in the department of Surgery. Tokyo Medical University. Photodiagn Photodyn Ther, 2004;1(2):107—10.
- [39] T. Nyokong, “Desired properties of new phthalocyanines for

- photodynamic therapy,” *Pure Appl. Chem.*, 83, 1763, 2011.
- [40] Z. Diwu and J. William Lown, “Photo therapeutic potential of alternative photosensitizers to porphyrins,” *Pharmacol. Ther.*, 63, 1, 1994.
- [41] O. Raab, “Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien,” *Z. Biol.*, 1900 ;39:524—46.
- [42] J. Prime, *Les accidents toxiques par l’eosinate de sodium*. Paris: Jouve and Boyer; 1900.
- [43] C. Morville, J. Chaud, F. Bolze, and A. Specht, “Photolytical reactions for light induced biological effectors release: on the road to the phototherapeutic window,” *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 101, 291, 2021.
- [44] X. Li, K. Jeong, Y. Lee, T. Guo, D. Lee, J. Park, N. Kwon, J. H. Na, S. K. Hong, S. S. Cha, J. D. Huang, S. Choi, S. Kim and J. Yoon, “Water-soluble phthalocyanines selectively bind to albumin dimers: A green approach toward enhancing tumor-targeted photodynamic therapy,” *Theranostics*, 9, 6412, 2019.
- [45] Y. Chin, S. H. Lim, Y. Zorlu, V. Ahsen, L. V. Kiew, L. Y. Chung, F. Dumoulin and H. B. Lee, “Improved Photo dynamic Efficacy of Zn(II) Phthalocyanines via Glycerol Substitution,” *PLoS One*, 9, e97894, 2014.
- [46] A. L. Lin, P. P. Fan, S. F. Liu, J. H. Chen, Y. Y. Zhao, B. Y. Zheng, M. R. Ke and J. D. Huang, “A phthalocyanine-based liposomal nanophotosensitizer with highly efficient tumor-targeting and photodynamic activity,” *Dye. Pigment*, 180, 108455, 2020.
- [47] A. Ormond and H. Freeman, “Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy,” *Materials (Basel)*, 6, 817, 2013.
- [48] H. Abrahamse and M. R. Hamblin, “New photosensitizers for photodynamic therapy,” *Biochem.*, 473, 347, 2016.
- [49] T. P. Mthethwa, S. Tuncel, M. Durmuş, and T. Nyokong, “Photo physical and photo chemical properties of a novel thiol terminated low symmetry zinc phthalocyanine complex and its gold nanoparticles

- conjugate,” *Dalt. Trans.*, 42, 4922, 2013.
- [50] M. Van Leeuwen, A. Beeby, I. Fernandes, and S. H. Ashworth, “The photochemistry and photophysics of a series of alpha octa(alkyl-substituted) silicon, zinc and palladium phthalocyanines,” *Photochem. Photobiol. Sci.*, 13, 62, 2014.
- [51] L. Huang, Y. Xuan, Y. Koide, T. Zhiyentayev, M. Tanaka, and M. R. Hamblin, “Type i and Type II mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy: An in vitro study on gram-negative and gram-positive bacteria,” *Lasers Surg. Med.*, 44, 490, 2012.
- [52] M. S. Baptista, J. Cadet, P. D. Mascio, A. A. Ghogare, A. Greer, M. R. Hamblin, C. Lorente, S. C. Nunez, M. S. Ribeiro, A. H. Thomas, M. Vignoni and T. MYoshimura, “Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways,” *Photochem. Photobiol.*, 93, 912, 2017.
- [53] C. M. Quinzii, L. López, R. W. Gilkerson, B. Dorado, J. Coku, A. B. Naini, C. Lagier-Tourenne, M. Schuelke, L. Salviati, R. Carrozzo, F. Santorelli, S. Rahman, M. Tazir, M. Koenig, S. DiMauro and M. Hirano “Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ10 deficiency,” 24, 3733, 2010.
- [54] A. Allegra, G. Pioggia, A. Tonacci, C. Musolino, and S. Gangemi, “Oxidative stress and photodynamic therapy of skin cancers: Mechanisms, challenges and promising developments,” *Antioxidants*, 9, 448, 2020.
- [55] Ö. Er, 131I İle İşaretli Ni-Klorofil Türevi Fotosensitizerin Hazırlanması ve Biyolojik Potansiyelinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2013.
- [56] M. A. Calin, ve S. V. Parascaa, “Photodynamic Therapy in Oncology”, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 8(3):1173-1179, 2006.
- [57] K. Briviba, L. O. Klotz, ve H. Sies, “Toxic and Signaling Effects of Photochemically or Chemically Generated Singlet Oxygen in Biological Systems”, *Biological Chemistry*, 378(11):1259-1265, 1997.

- [58] S. Luqman, K. Fatima, ve N. Masood, A High Throughput Spectrophotometric Method for Singlet Oxygen Quenching, Protocol Exchange, 2016.
- [59] W.M. Sharman, C.M. Allen, van J.E. Lier, "Photodynamic Therapeutics: Basic, 1999.
- [60] Principles and Clinical Applications'', Drug Discovery Today, 4(11): 507- 517, 1999.
- [61] A.F.Kamanli, G. Çetinel, M.Z. Yıldız, "A New Handheld Singlet Oxygen, 2020.
- [62] S. Luqman, K. Fatima, ve N. Masood, A High Throughput Spectrophotometric Method for Singlet Oxygen Quenching, Protocol Exchange, 2016.
- [63] M. Idowu, ve T. Nyokong, "Photophysical and Photochemical Properties of Zinc and Aluminum Phthalocyanines in The Presence of Magnetic Fluid", Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 188(2-3):200-206, 2007.
- [64] D.Fengel, ve G.Wegener, Wood Chemistry, Ultrastructure, Reactions, Walter de Gruyter, New York, 1984.
- [65] G. Schnurpfeil, A.K. Sobbi, W. Spiller, H. Kliesch, ve D. Wöhrle, "Photo-Oxidative Stability And its Correlation with Semi-Empirical MO Calculations of Various Tetraazaporphyrin Derivatives in Solution", Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 1(2):159-167, 1997.
- [66] Y.N. Konan, M. Berton, R. Gurny, ve E. Allémann, "Enhanced Photodynamic Activity of Meso-tetra(4-hydroxyphenyl)porphyrin by Incorporation into Sub-200 nm Nanoparticles", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 18(3-4):2419-249, 2003.
- [67] M.J. Stillman, and T. Nyokong, Phthalocyanines: Properties and Applications, VCH Publishers Incorporated, New York, 1989.
- [68] F.Meyer-Betz, "Untersuchungen über die Biologische

(Photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und Anderer Derivate des Blut - Und Galenfarbstoffs“, Deutsches Archiv Fur Klinische Medizin, 112:475-503, 1913.

- [69] Ş. Işık, Photodynamic Therapy Activities of Phthalocyanines on Cancer, Master Thesis, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Institute of Health Sciences, İstanbul ,2020.
- [70] D. Nowis, M. Makovski, T. Stoklosa, M. Legat, T. Issat, ve G. Jakub, “Direct Tumor Damage Mech of Photodynamic Therapy”, *Acta Biochimica Polonica*, 52(2):339-352, 2005.
- [71] M.Trendowski, *Cancer Metastasis Rev.* ;33:143–160.-PubMed, 2014.
- [72] S.Dai, C.Xu, Y.Tian, W.Cheng, B.Li, *Oncol.Lett.* ;8:1675–1681.
- [73] Q.Chen, J.Chen, Z.Yang, J.Xu, L.Xu, C.Liang, X.Han, Z.Liu, *Adv. Mater.* ;31:1802228. - PubMed, 2019.
- [74] S.Kwon, H.Ko, D.G.You, K.Kataoka, J.H.Park, *Acc.Chem. Res.* ;52:1771–1782. - PubMed, 2019.
- [75] N.Yumita, R.Nishigaki, K.Umemura,S.Umemura,J.Jpn.Cancer Res. ;80:219–222. - PMC - PubMed, 1989.
- [76] S.Mitragotri,*Nat.Rev.DrugDiscov.*;4:255–260.-PubMed, 2005.
- [77] L.-S.Lin, J.-F.Wang, J.Song, Y.Liu, G.Zhu, Y.Dai, Z.Shen, R.Tian, J. Song, and Z. Wang, "Theranostics," *Theranostics*, vol. 9, pp. 7200, 2019.
- [78] Q. Wan, C. Zou, D. Hu, J. Zhou, M. Chen, C. Tie, Y. Qiao, F. Yan, C. Cheng, and Z.Sheng, "Biomater.Sci. ,"*Biomaterials Science*,vol.7,pp. 3007-3015, 2019.
- [79] M.Trendowski,"Cancer Metastasis Rev.,"*Cancer Metastasis Reviews*, vol. 33, pp. 143-160, 2014.
- [80] S.-T.Kang, J.-L.Lin, C.-H.Wang, Y.-C.Chang, and C.-K.Yeh,"J. Mater. Chem. B.," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 3, pp. 5938-5941, 2015.
- [81] S.Umemura, N.Yumita, R.Nishigaki, and K.Umemura, "Jpn.J.Cancer Res.," *Japanese Journal of Cancer Research*, vol. 81, pp. 962-966, 1990.

- [82] Y. Zhang, X.Zhang, H.Yang, L. Yu, Y. Xu, A.Sharma, P.Yin, X.Li, J. S. Kim, and Y. Sun, "Chem. Soc. Rev.," *Chemical Society Reviews*, vol. 50, pp. 11227-11248, 2021.
- [83] A. Singh, R. Kukreti, L.Saso, and S. Kukreti, "Molecules," *Molecules*, vol. 24, p. 1583, 2019.
- [84] C.Liang, J.Xie, S.Luo, C.Huang, Q.Zhang, H.Huang, and P.Zhang, "Nat. Commun. ," *Nature Communications*, vol. 12, pp. 1-9, 2021.
- [85] Y.Jin, Q.Zhou, J.Geng, Q. Meng, Z.Wei, M. Ding, J.Zhou, Y.Zeng, W.Cao, F.Liu, *Front.Pharmacol.* :3584. -PMC - PubMed, 2021.
- [86] J. Hutcheson, R. Schlicher, H. Hicks, M. Prausnitz, *Ultrasound Med.Biol.* ;36:1008–1021. - PMC - PubMed, 2010.
- [87] McKeown, N. B., (1998). "Phthalocyanine Materials Synthesis, Structure and Function", Cambridge University Press, Cambridge.
- [88] Ciocca, D. R., Cappello, F., Cuello-Carrion, E., & Arrigo, A.-P. (2015). Molecular approaches to target heat shock proteins for cancer treatment. *Frontiers in clinical drug research-anti-cancer agents*, 2, 3-47.
- [89] Huang, W.-C., Shen, M.-Y., Chen, H.-H., Lin, S.-C., Chiang, W.-H., Wu, P.-H., Chang, C.- W., Chiang, C.-S., & Chiu, H.-C. (2015). Monocytic delivery of therapeutic oxygen bubbles for dual-modality treatment of tumor hypoxia. *Journal of Controlled Release*, 220, 738-750.
- [90] S.I.Umemura, K.I.Kawabata, K.Sasaki In vitro and in vivo enhancement of sonodynamically active cavitation by second-harmonic superimposition *J. Acoust. Soc. Am.*, 101 ,pp. 569-577, 1996.
- [91] R.Li, Z.Chen, Z.Dai, Y.Yu, *Cancer Biol.Med.* ;18:388.PMC -PubMed , 2021.
- [92] B.M.Borah, J.Cacaccio, F.A.Durrani, W.Bshara, S.G.Turowski, J.A .Sperryak, R.K.Pandey Sonodynamic therapy in combination with photodynamic therapy shows enhanced long-term cure of brain tumor *Sci. Rep.* , 10 , p. 21791, 2020.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Pelin Aydoğmuş, Kevser Celep, Göknur Yaşa Atmaca, Ali Erdoğan, “Antikanser Amaçlı Yeni Çinko Ve İndiyum Ftalosiyanın Sentezi Ve Sono-Fotokimyasal Uygulamaları”, International Topkapı Congress-II, 20-21 Ekim 2023, İstanbul/Turkey.

