

T.C
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANSERİN TEŞHİS VE TEDAVİSİNE YÖNELİK YENİ TİP
SİLİSYUM FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ASUMAN DAKOĞLU GÜLMEZ
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2017

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANSERİN TEŞHİS VE TEDAVİSİNE
YÖNELİK YENİ TIP SİLİSYUM
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ASUMAN DAKOĞLU GÜLMEZ
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

GEBZE
2017

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION
OF NEW TYPE SILICON
PHTHALOCYANINES FOR DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF CANCER

ASUMAN DAKOĞLU GÜLMEZ

A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF PHILOSOPHY
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

GEBZE
2017



DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22/06/2017 tarih ve 2017/34 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 12/07/2017 tarihinde tez savunma sınavı yapılan ASUMAN DAKOĞLU GÜLMEZ'in tez çalışması KİMYA Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE
(TEZ DANIŞMANI) : Prof.Dr. MAHMUT DURMUŞ

ÜYE : Prof.Dr. DEVRİM ATILLA

ÜYE : Prof.Dr. AYŞE GÜL GÜREK

ÜYE : Prof.Dr. HALİT KANTEKİN

ÜYE : Doç.Dr. ZEKERİYA BIYIKLIOĞLU

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

Doç. Dr. Arif Çağdaş AYDINOĞLU
Gebze Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Kanser, vücuttaki dokulardan birine ait bir veya birkaç hücrenin normal özelliklerinin dışında bir değişim göstererek kontrolsüz çoğalması ile meydana gelen ve genellikle tümör (kitle) oluşumuna sebep olan en öldürücü hastalıklardan biridir. Günümüzde klinik tedavilerde kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerinin dezavantajlarından dolayı, yeni kanser tedavi yöntemlerinin gelişmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Fotodinamik terapi (PDT) kanserle mücadelede geleneksel tedavi yöntemleri arasında yan etkilerinin az olması nedeniyle gelecek vaat eden tedavilerin başında gelmektedir.

PDT ile kanser tedavisinin temelinde ışık bulunmaktadır. Bu tedavi için gerekli olan diğer gereksinimler ise ışık ile aktive olabilen fotoduyarlaştırıcı adı verilen maddeler ve oksijendir. Uzun dalga boyunda (yakın IR) ışığı absorbe edebilecek fotoduyarlaştırıcıların (ftalosiyanın gibi) geliştirilmesi PDT için son derece önemlidir. Aksiyel pozisyonda süstitüent içeren silisyum ftalosiyanınlar PDT için iyi sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Son yıllarda çok fonksiyonlu yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Kanser tedavisinin gereksinimlerini karşılamak için birden çok fonksiyonel grup içeren yeni fotoduyarlaştırıcılar geliştirilmektedir. Bu amaçla çeşitli aminoasitler, kemoterapi ajanları ve hedefleme bileşikler yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Bu tez çalışmasında, fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılan silisyum ftalosiyanın bileşiğinin biotin, kumarin ve gemsitabin bileşikleriyle süstitüe edilerek kanser tedavisinde hedefleme, görüntüleme ve kemoterapi amaçları için kullanılacak çok fonksiyonlu fotoduyarlaştırıcı bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Silisyum Ftalosiyanın, Fotodinamik Terapi, Biotin, Gemsitabin, Kumarin, Fotoduyarlaştırıcı, Hedefleme.

SUMMARY

Cancer is one of the most fatal diseases that usually cause tumor (mass) formation and occur with uncontrolled proliferation, with a change outside normal properties of one or more cells of the tissues in the body. Today, new cancer treatments are needed to develop because of the disadvantages of conventional cancer treatments that used in the clinical applications. Photodynamic therapy (PDT) is the most promising method among the others because it has the least side effects.

The basis of the cancer treatment by PDT depends on light irradiation. The other necessary requirements for this treatment are photosensitizers which can be activated by light and oxygen. It is extremely important for PDT to develop photosensitizers (such as phthalocyanines) which can absorb light at long wavelength region show (near IR). Silicon phthalocyanines which containing substituent at the axial positions give good results for PDT. Recently a lot of studies are made related to the development of multifunctional new fotosensitizers. These photosensitizers have been developed that contain multiple functional groups to supply the needs of cancer treatment. Various amino acids, chemotherapy agents and targeting compounds are widely used for this purpose.

In this thesis, it is aimed to synthesize multifunctional photosensitizer compounds including targeting, imaging and chemotherapy agents such as biotin, coumarin and gemcitabine for cancer treatment by substituting of silicon phthalocyanine.

Key words: Cancer, Silicon Phthalocyanine, Photodynamic Therapy, Biotin, Gemcitabine, Coumarin, Photosensitizer, Targeting.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, gerekli olan her türlü imkânı sağlayan, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Devrim ATILLA ve Doç. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Tez jürilerimden Prof. Dr. Ayşe Gül Gürek ve Prof. Dr. Halit Kantekin'e destekleri, bilimsel ve manevi katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitimim boyunca her türlü deneyim, bilgi ve manevi desteklerini esirgemeyen, laboratuvarın yorgunluğunu ve stresini atmakta yardımcı olan değerli laboratuvar arkadaşlarım ve özellikle de Yrd. Doç. Dr. Meltem GÖKSEL ŞAHİN'e sabırları, dostlukları ve destekleri için çok ama çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi destekleriyle her an yanımda hissettiğim canım babam Fikret DAKOĞLU'na, dualarını eksik etmeyen yüce gönüllü annem Sevgi DAKOĞLU'na, bana yol gösteren, hep destek olan ve beni cesaretlendiren eşsiz kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tabiki, doktora eğitimim boyunca hep yanımda olan, sonsuz sabır, destek, moral ve yardımlarını esirgemeyen hayat arkadaşım değerli eşim Yunus GÜLMEZ'e, doktora eğitimime başladığım yıl hayatımıza giren, ailemizin küçük üyesi, yol arkadaşım, stres gidericim, benim canım yakışıklı oğlum Yusuf Buğra GÜLMEZ'e eşsiz teşekkür ve minnettarlıklarımı sunarım.

Bu çalışmayı, Doğrudan Yurt İçi Doktora Bursu Programı (2211-E) ve 114Z924 No'lu proje kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ	1
2. FOTODİNAMİK TERAPİ	3
2.1. Fotodinamik Terapiyi Oluşturan Bileşenler	4
2.1.1. Moleküler Oksijen ve Singlet Oksijen	4
2.1.2. Fotodinamik Terapide Işık	5
2.1.3. Fotodinamik Terapide Seçicilik	8
2.2. Fotodinamik Terapide Fotokimyasal Özellikler	8
2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})	8
2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)	10
2.3. Fotodinamik Terapide Fotofiziksel Özellikler	11
2.3.1. Floresans Kuantum Verimi (Φ_F) ve Ömrü (τ_F)	11
2.4. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi ve Ftalosiyanın Fotoduyarlaştırıcılar	12
3.ÇALIŞMANIN AMACI ve LİTERATÜRDEKİ YERİ	16
4. KULLANILAN MADDELER ve CİHAZLAR	23
5. DENEYSEL KISIM	26
5.1.Sentezlenen Bileşikler	26
5.1.1. 3-Asetamido-7-asetokso-kumarin (1) Bileşiğinin Sentezi	26
5.1.2. 3-Amino-7-hidroksi kumarin (2) Bileşiğinin Sentezi	26
5.1.3. 3-Azido-7-hidroksi kumarin (3) Bileşiğinin Sentezi	27
5.1.4. N-(7-Hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-	

1H-tieno [3,4 -d] imidazol-4-il) pentanamid (4) Bileşığının Sentezi	28
5.1.5. 1-3-Diiminoisoindolin (5) Bileşığının Sentezi	29
5.1.6. Diklorosilisyum Ftalosiyenin SiPc(Cl) ₂ (6) Bileşığının Sentezi	30
5.1.7. Aksiyel-bis-(2-propinoksi) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (7) Bileşığının Sentezi	31
5.1.8. Aksiyel-bis-(5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno (3,4-d) imidazol-il) pentanoat) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (8) Bileşığının Sentezi	32
5.1.9. Aksiyel-mono-(kloro-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno(3,4-d)imidazol- 4-il) pentanoat) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (9) Bileşığının Sentezi	33
5.1.10. Aksiyel-bis-(4-amino-1-(3,3-difloro-4-hidroksi-5-(hidroksimetil) tetrahidrofuran-2-il) pirimidin-2-(1H)-on) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (10) Bileşığının Sentezi	34
5.1.11. Aksiyel-bis-(7-hidroksi-3-(4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)- 2H-kumarin-2-on) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (11) Bileşığının Sentezi	35
5.1.12. Aksiyel-bis-N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksohekse hidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamid) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (12) Bileşığının Sentezi	36
6. BULGULAR	37
6.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Tayinleri	37
6.1.1. 3-Asetamido-7-asetokso-kumarin (1) Bileşığının Yapı Tayini	37
6.1.2. 3-Amino-7-hidroksi kumarin (2) Bileşığının Yapı Tayini	39
6.1.3. 3-Azido-7-hidroksi kumarin (3) Bileşığının Yapı Tayini	41
6.1.4. N-(7-Hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H- tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamid (4) Bileşığının Yapı Tayini	43
6.1.5. 1-3-Diiminoisoindolin (5) Bileşığının Yapı Tayini	46
6.1.6. Diklorosilisyum ftalosiyenin SiPc(Cl) ₂ (6) Bileşığının Yapı Tayini	47
6.1.7. Aksiyel-bis-(2-propinoksi) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (7) Bileşığının Yapı Tayini	49
6.1.8. Aksiyel-bis-(5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno (3,4-d) imidazol-4-il) pentanoat) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (8) Bileşığının Yapı Tayini	52
6.1.9. Aksiyel-[kloro]-[5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno(3,4-d)imidazol-4-il) pentanoat]] Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (9) Bileşığının Yapı Tayini	56

6.1.10. Aksiyel-bis-(4-amino-1-(3,3-difloro-4-hidroksi-5-(oksimetil) tetra- hidrofuran-2-il)pirimidin-2-(1H)-on) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (10) Bileşiminin Yapı Tayini	60
6.1.11. Aksiyel-bis-(7-hidroksi-3-(4-(oksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H- kumarin-2-on) ftalosiyanimato silisyum (IV) (11) Bileşiminin Yapı Tayini	64
6.1.12. Aksiyel-bis-(N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-okso heksahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4il) pentanamid) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (12) Bileşiminin Yapı Tayini	68
6.2. Sentezlenen Silisyum (IV) Ftalosiyanimato Bileşiklerinin (8-12) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	72
6.2.1. Agregasyon Ölçümleri	72
6.2.2. Fotokimyasal Ölçümler	75
6.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ}) Ölçümleri	76
6.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d) Ölçümleri	79
6.2.3. Fotofiziksel Ölçümler	82
6.2.3.1. Floresans Spektrumları	82
6.2.3.2. Floresans Ömür (Life Time) Ölçümleri	85
6.3. <i>İn vitro</i> Hücre Çalışmaları	87
6.3.1. Hücrelerin çoğaltılması	87
6.3.2. Hücre canlılığı ve proliferasyon testi (MTS)	88
7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	91
KAYNAKLAR	99
ÖZGEÇMİŞ	105
EKLER	106

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Acıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
δ_{ppm}	: Kimyasal Kayma Değeri
ν_{max}	: Dalga Sayısı
λ_{max}	: Dalga Boyu
ϵ	: Molar Absorplama Katsayısı
g	: Gram
M	: Molarite
ADMA	: Tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat
mg	: Miligram
O ₂	: Moleküler Oksijen
mL	: Mililitre
¹ O ₂	: Singlet Oksijen
μ L	: Mikrolitre
DCM	: Diklorometan
LED	: Işıık Yayan Diyotlar
BODIPY	: Bor Dipirometen
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
DPBF	: 1,3-Difenilisobenzofuran
DHB	: 2,5-Dihidroksibenzoik Asit
DMF	: N,N-Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötero Dimetilsülfoksit
CHCA	: α -Siyano-4-hidroksisinamik Asit
DCTB	: Trans-2-[3-(4-tert-bütilfenil)-2-metil-2-propeniliden]malononitril
CuSO ₄ .5H ₂ O	: Bakır(II) Sülfat Penta Hidrat
MeOH	: Metanol
SiCl ₄	: Silisyum Tetraklorür
FT-IR	: Fourier Transform Infrared

EtOH	: Etanol
H ₂ O	: Su
SiPc	: Silisyum Ftalosiyenin
MALDI	: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonlaşma
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
Pc	: Ftalosiyenin
Φ_{Δ}	: Singlet Oksijen Kuantum Verimi
Φ_d	: Fotobozunma Kuantum Verimi
τ_F	: Floresans Ömrü (Lifetime)
PS	: Işığa Duyarlı Madde (Photosensitizer)
Φ_F	: Floresans Kuantum Verimi
PDT	: Foto Dinamik Terapi (Photodynamic Therapy)
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
UV/Vis.	: Ultraviyole/Visible
ZnPc	: Çinko (II) Ftalosiyenin
DIT	: Ditiranol

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Fotodinamik Terapiyi oluşturan bileşenler.	3
2.2: Moleküler Oksijen ve Singlet Oksijene ait Moleküler Orbital Diyagramları.	5
2.3: Jablonski Enerji Diyagramı.	7
2.4: Singlet Oksijen ve DPBF'in katılma tepkimesi.	9
2.5: Hematoporfirin bileşiği.	13
2.6: Fotofrin bileşiği.	13
2.7: Ftalosiyanın bileşiği.	15
2.8: Fotosens bileşiği.	15
3.1: Pc4 bileşiği.	17
3.2: BODIPY-ZnPc bileşiği.	17
3.3: Biotin-ZnPc bileşiği.	18
3.4: Kumarin- Ftalosiyanın bileşikleri.	18
3.5: ZnPc-tetrapeptit-Doksorubisin ve ZnPc-Doksorubisin bileşikleri.	19
3.6: SiPc-Translocator Protein (TSPO) bileşiği.	19
3.7: ZnPc-Oksaplatin bileşiği.	20
3.8: SiPc-Cisplatin bileşikleri.	20
3.9: ZnPc-Peptit-Folik Asit bileşikleri.	21
3.10: ZnPc-Kumarin bileşikleri.	21
3.11: SiPc-BAM bileşiği.	22
5.1: 1 Numaralı bileşiğin sentezi.	26
5.3: 2 Numaralı bileşiğin sentezi.	26
5.2: 3 Numaralı bileşiğin sentezi.	27
5.4: 4 Numaralı bileşiğin sentezi.	28
5.5: 5 Numaralı bileşiğin sentezi.	29
5.6: 6 Numaralı bileşiğin sentezi.	30
5.7: 7 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin sentezi.	31
5.8: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin sentezi.	32
5.9: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin sentezi.	33

5.10:	10 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin sentezi.	34
5.11:	11 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin sentezi.	35
5.12:	12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin sentezi.	36
6.1:	1 Numaralı bileşimin yapısı.	37
6.2:	1 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	38
6.3:	1 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	38
6.4:	2 Numaralı Bileşimin yapısı.	39
6.5:	2 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	39
6.6:	2 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	40
6.7:	2 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	40
6.8:	3 Numaralı bileşimin yapısı.	41
6.9:	3 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	41
6.10:	3 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	42
6.11:	3 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	43
6.12:	4 Numaralı bileşimin yapısı.	43
6.13:	4 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	44
6.14:	4 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	44
6.15:	4 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	45
6.16:	5 Numaralı bileşimin yapısı.	46
6.17:	5 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	46
6.18:	6 Numaralı bileşimin yapısı.	47
6.19:	6 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	47
6.20:	6 Numaralı bileşiğe ait Toluen çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	48
6.21:	7 Numaralı bileşimin yapısı.	49
6.22:	7 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	49
6.23:	7 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	50
6.24:	7 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	50
6.25:	7 Numaralı bileşiğe ait Kloroform çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	51
6.26:	8 Numaralı bileşimin yapısı.	52
6.27:	8 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	52
6.28:	8 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	53
6.29:	8 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	54
6.30:	8 Numaralı bileşiğe ait DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	55

6.31: 9 Numaralı bileşiğin yapısı.	56
6.32: 9 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	56
6.33: 9 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	57
6.34: 9 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	58
6.35: 9 Numaralı bileşiğe ait DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	59
6.36: 10 Numaralı bileşiğin yapısı.	60
6.37: 10 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	61
6.38: 10 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	61
6.39: 10 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	62
6.40: 10 Numaralı bileşiğe ait DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	63
6.41: 11 Numaralı bileşiğin yapısı.	64
6.42: 11 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	64
6.43: 11 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	65
6.44: 11 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	66
6.45: 11 Numaralı bileşiğe ait DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	67
6.46: 12 Numaralı bileşiğin yapısı.	68
6.47: 12 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	68
6.48: 12 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	69
6.49: 12 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	70
6.50: 12 Numaralı bileşiğe ait DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.	71
6.51: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	73
6.52: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	73
6.53: 10 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	74
6.54: 11 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	74
6.55: 12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.	75
6.56: Fotokimyasal ölçüm düzeneği.	75
6.57: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis	

spektrumları.	76
6.58: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.	77
6.59: 10 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.	77
6.60: 11 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.	78
6.61: 12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.	78
6.62: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.	79
6.63: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.	80
6.64: 10 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.	80
6.65: 11 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.	81
6.66: 12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiminin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.	81
6.67: 8 Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=640$ nm).	82
6.68: 9 Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=640$ nm).	83
6.69: 10 Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=645$ nm).	83
6.70: 11 Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=645$ nm).	84
6.71: 12 Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=655$ nm).	84

6.72:	8 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.	85
6.73:	9 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.	85
6.74:	10 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.	86
6.75:	11 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.	86
6.76:	12 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.	87
6.77:	8 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.	88
6.78:	9 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.	89
6.79:	10 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı 2J enerjili ışık uygulandığındaki konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.	89
6.80:	10 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı 3J enerjili ışık uygulandığındaki konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.	90
6.81:	11 Numaralı bileşiğin HeLa ve HuH-7 kanser hücrelerine karşı konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.	90
7.1:	8, 9, 10,11 ve 12 Numaralı Ftalosiyanın bileşiklerine ait Singlet Oksijen üretimi karşılaştırması.	94
7.2:	8 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.	96
7.3:	9 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.	96
7.4:	10 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.	97
7.5:	11 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.	97
7.6:	12 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.	98

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
4.1: Sentezler ve saflaştırma çalışmalarında kullanılan kimyasal maddeler.	23
4.2: Tez çalışmasında kullanılan cihazlar.	25
6.1: 6 Numaralı bileşiğe ait Toluen içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	48
6.2: 7 Numaralı bileşiğe ait Kloroform içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	51
6.3: 8 Numaralı bileşiğe ait DMSO içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	55
6.4: 9 Numaralı bileşiğe ait DMSO içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	59
6.5: 10 Numaralı bileşiğe ait DMSO içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	63
6.6: 11 Numaralı bileşiğe ait DMSO içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	67
6.7: 12 Numaralı bileşiğe ait DMSO içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).	71
7.1: Sentezlenen Silisyum Ftalosiyanın bileşikleri için denenmiş sentez metotları.	92
7.2: Sentezlenen Silisyum Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO çözücüsü içindeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon değerleri.	93
7.3: Sentezlenen Silisyum Ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO çözücüsü içindeki Fotofiziksel ve Fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi.	93

1. GİRİŞ

Kanser son yıllarda insanlığın karşılaştığı en ölümcül hastalıkların başında gelmektedir. Kanser hücrelerinin büyüme sebebi DNA hasarıdır. Normalde vücut bu hasarı tamir edebilirken, kanser hücrelerindeki hasarı onaramamaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre kanser hastalığına yakalananların sayısı dünyada 2012 yılında 14 milyona ulaşmış ve bu hastalardan yaklaşık 8.2 milyonu hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde ise bu hastalığa yakalananların sayısı 2012 yılında 1 milyon 234 bin'e ulaşmış ve bu hastalık nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı 100 bin den fazla olmuştur.

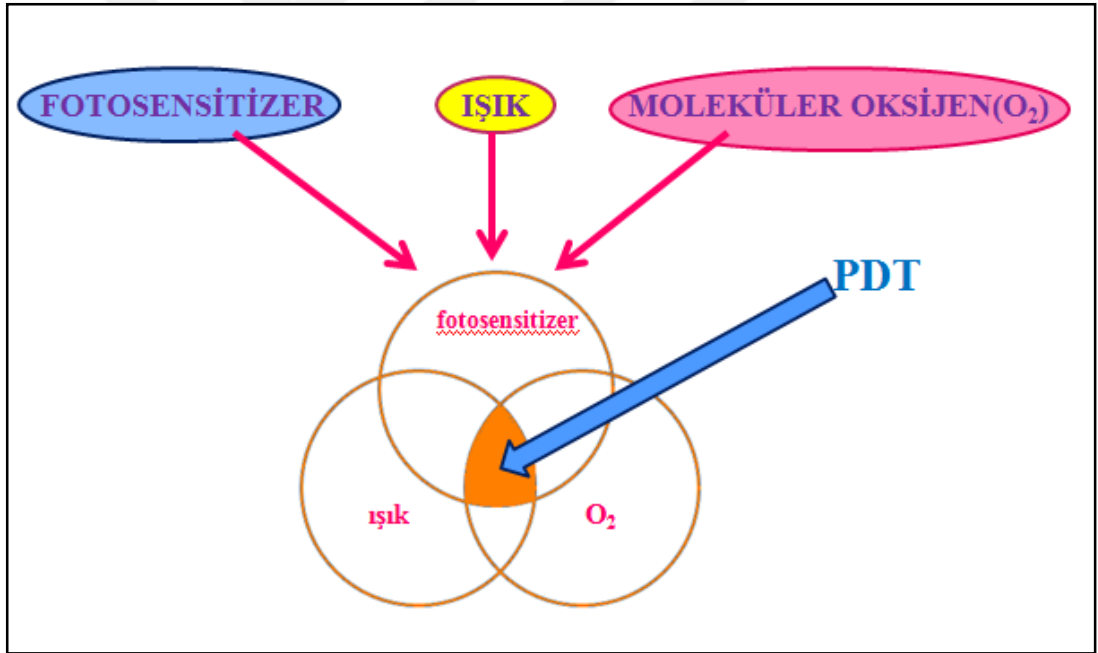
Günümüzde klinik tedavilerde kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerinin dezavantajlarından dolayı, yeni kanser tedavi yöntemlerinin gelişmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Fotodinamik terapi (PDT) kanser tedavisi için daha az yan tesirli bir alternatif sunmaktadır. Fotodinamik tedavi çeşitli tümörlerin tedavisinin yanı sıra, son zamanlarda gözlerde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan retina tabakasında oluşan sarı benek hastalığı, yüzeysel deri lezyonları olan aktinik keratoz, acne vulgaris, bowen gibi çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [Dougherty et al., 1998], [Levy et al., 1996], [Jeffes et al., 1997], [Gold et al., 2004]. PDT ile kanser tedavisinin temelinde ışık bulunmaktadır [Sharman et al., 1999]. Bu tedavi için gerekli olan diğer gereksinimler ise ışık ile aktive olabilen fotoduyarlaştırıcı adı verilen maddeler ve oksijendir. Uzun dalga boyunda (yakın IR) ışığı absorbe edebilecek fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi PDT için son derece önemlidir. Fotoduyarlaştırıcı, normal dokuda nontoksiktir, tümör kitlesi etrafında yada içinde lokalize haldedir. Tümör ve tümör içeren normal dokuların ikisinin de içine derinlemesine nüfuz eder ve sitotoksik ajanların üretiminde fotokimyasal olarak etkilidir. Ne ışık ne de fotoduyarlaştırıcı tek başına zararlı olmadığı için, hem hastalıklı hem de normal doku birlikte aynı ışık dozuna maruz kalabilir. Bu tür terapide, sağlam normal doku zarar görmeyerek tümörlü dokunun seçici olarak yok edilmesi sağlanır. Fotodinamik terapinin bileşenlerinden olan ışık ve oksijenin değiştirilmesi mümkün olmadığı için bu tedavinin daha aktif hale getirilmesi için kullanılan fotoduyarlaştırıcı bileşiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle son yıllarda çok fonksiyonlu yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Kanser tedavisinin gereksinimlerini karşılamak amacıyla birden çok fonksiyonel grup içeren yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi ile kanser tedavisinde daha etkili çalışmalar meydana gelmiş olacaktır. Kanser PDT ile tedavisinde fotoduyarlaştırıcı özellik göstermesi için ftalosiyanın bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, fotoduyarlaştırıcı olarak silisyum ftalosiyanın bileşiği seçilmiştir. Vücuda verildikten sonra takibini mümkün kılmak için floresans özellik gösteren kumarin grubu, fotoduyarlaştırıcının tümör hücrelerinde seçici olarak birikmeleri için biotin grubu, ayrıca kanser hücrelerinin ölüm oranlarını arttırmak amacıyla, kemoterapi etkisi göstermesi amacıyla gemitabin grupları seçilmiş ve her birinin kanser terapideki etkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesinin ardından in vitro hücre çalışmaları yapılarak bu yeni fotoduyarlaştırıcı bileşiklerin kanser tedavisindeki rolü incelenmiştir.

2. FOTODİNAMİK TERAPİ

PDT ile kanser tedavisinin temelinde ışık bulunmaktadır [Sharman et al., 1999]. Bu tedavi için gerekli olan diğer gereksinimler ise ışık ile aktive olabilen fotoduyarlaştırıcı adı verilen maddeler ve moleküler oksijendir (O_2) (Şekil 2.1). Fotodinamik terapi, hastalıklı hücreler ve dokuların bölgesel bertaraf edilmesinde seçici bir tedavi şeklidir. Seçicilik öncelikli olarak fotoduyarlaştırıcının hastalıklı dokuda toplanma ve hedef kanser hücrelerinin ölümü için etkili bir şekilde singlet oksijen (1O_2) veya radikaller gibi daha reaktif türler oluşturmasına bağlıdır. Fotoduyarlaştırıcılar ışık ile uyarıldıklarında kimyasal reaksiyonların neden olduğu enerjiden faydalanarak öldürücü toksik ajanlar üreten moleküllerdir [Luksiene et al., 2003].



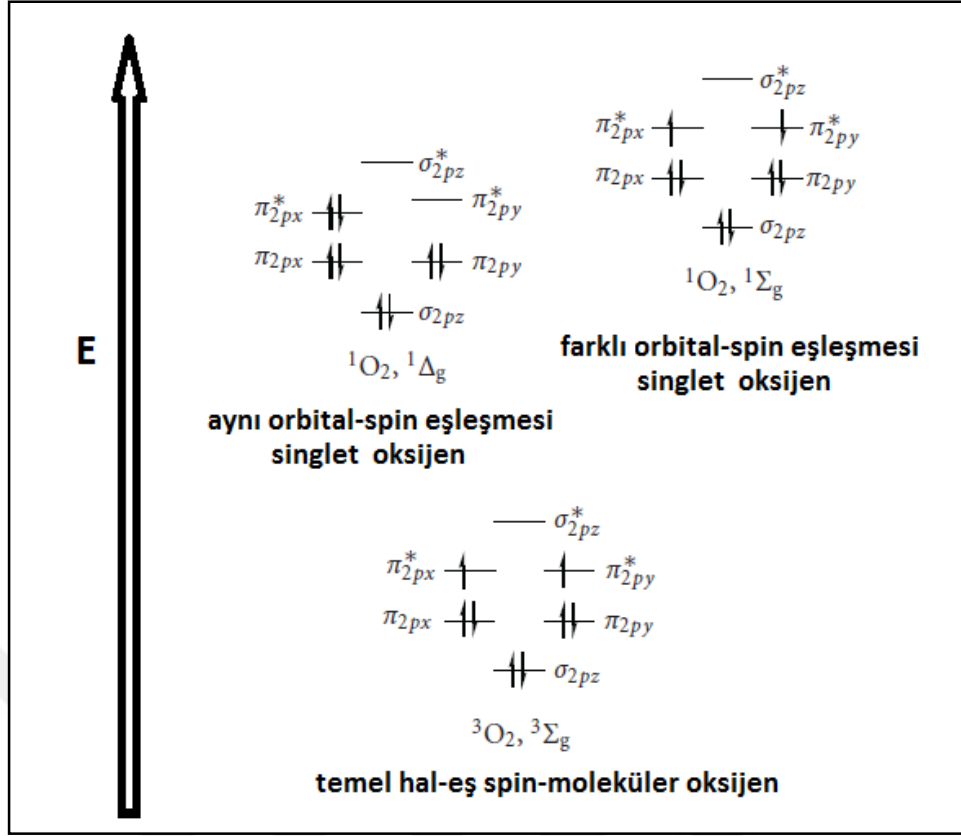
Şekil 2.1: Fotodinamik Terapiyi oluşturan bileşenler.

2.1. Fotodinamik Terapiyi Oluşturan Bileşenler

2.1.1. Moleküler Oksijen ve Singlet Oksijen

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken minimum enerji seviyesindedirler (Şekil 2.2). Radikal tanımına göre oksijen “diradikal” yapıya sahip bir moleküldür. Oysa oksijenin reaktivitesi beklenenin aksine çok düşüktür. Diradikal bir yapıya sahip olan oksijenin herhangi bir molekül ile tepkimeye girebilmesi için, tepkimeye gireceği molekülün de benzer yapıya (farklı orbitallerde spinlerin aynı yönde elektron içermesi) sahip olması gerekir. Oysa başta organik moleküller olmak üzere atom ve moleküller orbitallerinde elektronları antiparalel ve eşleşmiş olarak içerirler veya paylaşılmamış elektronlar kovalent bağlara katılmışlardır. Bunun sonucu olarak oksijenin diğer moleküllere olan reaktivitesi son derece kısıtlanmıştır. Bu kısıtlama “spin kısıtlaması” olarak adlandırılır.

Oksijenin enerjetik olarak uyarılan singlet oksijen formunda spin kısıtlamasının kaldırılmış olması nedeniyle reaktivite çok yüksektir. Singlet oksijen spinleri ise moleküler oksijenin aksine birbirine zıt olan iki elektron bulundurmaktadır ve bu elektronlar temel haldeki elektronlardan daha yüksek enerjili ve daha kısa ömürlüdürler [Gilbert et al., 1991]. Sonuç olarak uygun dalga boyunda ışın uygulanması sonucunda meydana gelen singlet oksijen, sağlıklı hücrelerde hasar oluşturmaksızın kanser hücrelerini yok eder.



Şekil 2.2: Moleküler Oksijen ve Singlet Oksijene ait Moleküler Orbital Diyagramları.

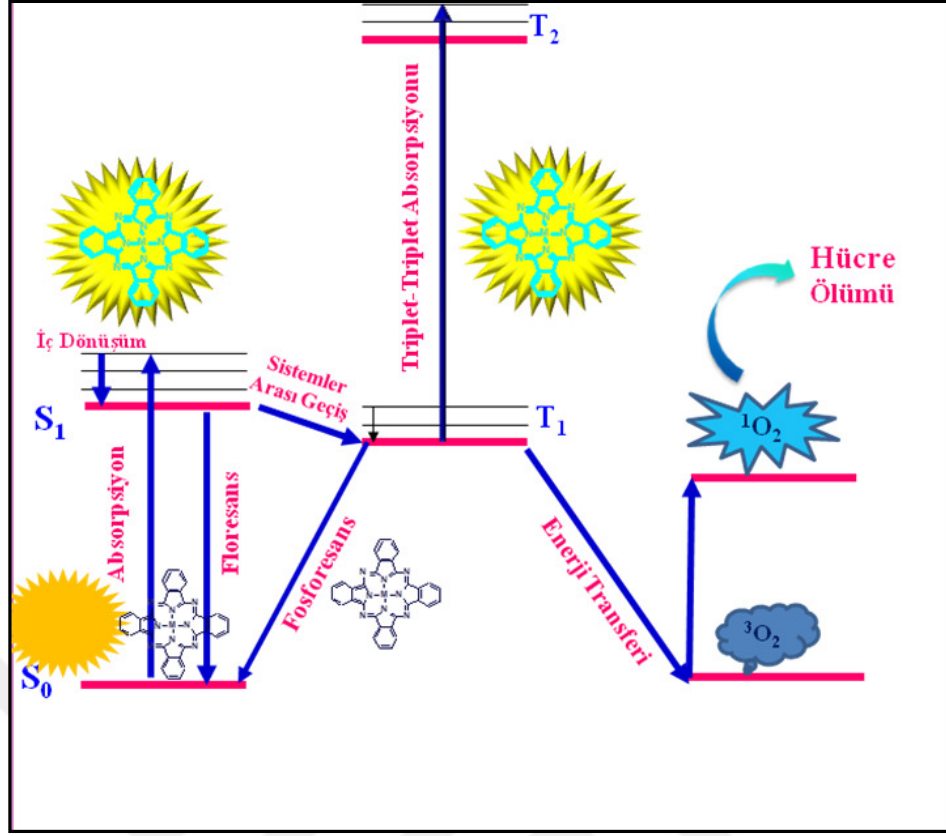
2.1.2. Fotodinamik Terapide Işık

PDT’de kırmızı ya da kızılötesi denen, gözle görünmeyen, uzun dalga boyundaki ışık kullanılır. Fotobiyolojik reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ışığın fotoduyarlaştırıcı tarafından absorbe edilmesi, başka bir deyişle kullanılan ışığın dalga boyunun fotoduyarlaştırıcının absorpsiyon spektrumu ile uygunluk göstermesi gereklidir [Nowis et al .,2005]. Kullanılan ışığın dalga boyu, ışığın doku içinde ulaşabildiği derinlik (penetrasyon) ile ilişkilidir ancak dalga boyuyla birlikte, ışığın hücreler ve diğer mikroyapılar tarafından kırılması ve bazı moleküller tarafından (özellikle hemoglobin, melanin ve su) absorbe edilmesi de penetrasyonu etkiler. 630 nm civarında ışığın etkili olabildiği derinlik (penetrasyon) 2-3 mm iken, 700 nm üzerindeki dalga boyları söz konusu olduğunda hemoglobinin absorbanı düştüğünden, ışığın dokuya penetrasyonu 5-6 mm’ye ulaşır. 800 nm’nin üzerinde ise, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters ilişkili olduğundan, 1O_2 oluşumuna yetecek foton enerjisi ortaya çıkmaz. Bu nedenle derinde yer alan, geniş çaplı kanser dokuları üzerinde çalışırken, fotoduyarlaştırıcı maksimum absorpsiyon değeri ile

uygunluk göstermese de uzun dalga boyundaki ışık uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [Wilson et al.,2003]. Moleküllerin ışıkla etkileşmeleri sonucunda uyarılmaları ve bu uyarılmanın hangi yolla sonlandığı en açık şekilde Jablonski diyagramı kullanılarak açıklanabilir (Şekil 2.3). Jablonski diyagramı, bir molekülün elektronik enerji seviyelerinin bağlı konumlarının basitleştirilmiş bir portresidir. Temel enerji seviyesindeki (S_0) bir elektron ışığı absorbladığında uyarılmış singlet hale (S_1) geçer. Uyarılan molekül etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır ve enerjisini ışın yaymadan verirken, titreşim seviyelerini basamak basamak inerek elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyelerine düşer. Fakat çevredeki moleküller, molekülü temel enerji seviyesine getirmek için gerekli daha büyük enerji sönmelenmesini sağlayamayabilirler. Bu nedenle elektronik uyarılmış molekül kendiliğinden ışın yaymak için yeterli ömür kazanarak kalan fazla enerjisini ışın olarak yayabilir. Bu olaya floresans denir [Gollnick, 1968], [Schenk, 1963], [Foote, 1991]. Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1 'e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrayarak triplet hale geçebilir. Bu durumda molekül üç farklı şekilde davranabilir. Molekül triplet enerji düzeyindeyken; Fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında, titreşim enerjisine dönüştürerek T_2 seviyesine çıkabilir. Işıma ile enerji kaybederek temel hale dönebilir ki, bu olaya fosforesans denir. Üzerindeki enerjiyi 3O_2 molekülüne vererek 1O_2 (singlet oksijen) oluşturabilir.

Oksijen molekülü ftalosiyanın tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Başka bir deyişle ftalosiyanın, ışık enerjisini oksijene transfer eder ve oluşan singlet oksijen, farklı hücrel bileşenler olan DNA, protein ve lipidlerle, hücrel yapıların hasarına sebep olan foto-oksidatif reaksiyonlara sebep olur [Josefsen et al., 2008], [Kim et al., 2008]. Bu özellikleri ile ftalosiyanınler fotodinamik terapide kullanılabilirlik sağlamaktadırlar.

Absorplanan ışık kimyasal olaylar yanında floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylara ve moleküller arası enerji aktarımı gibi birçok olaya neden olmaktadır. Basit olarak, birlikte yürüyen bu olaylardan birinde yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı o olay için kuantum verimi olarak tanımlanmıştır. Fotokimyasal tepkimeler için kuantum verimi tepkime hızının absorplanan ışık şiddetine oranı olarak bilinir ve genellikle 1'den küçüktür.



Şekil 2.3: Jablonski Enerji Diyagramı.

PDT' de kullanılan ışık kaynakları lazerler, ışık yayan diodlar (Light Emitting Diodes- LEDs) ve dalga boyu belirlenmiş olan filtreli lambalar olmak üzere üç sınıfta incelenebilir.

Lazerler, ışık ışınlarını odaklanmayı kolaylaştıran az bir sapma ile tek bir renkte (monokromatik) ve senkronize ışık dalgaları halinde verirler. Kullanılan ışığın dalga boyu ile in vivo aktivasyon pikinin birbiriyle uyumlu olması şarttır. Lazer ışık kaynaklarında ışık, düşük bir sapma ile ve odaklanarak ilerlediğinden doğrudan retinada konsantre olabilir ve gözde kalıcı hasarlar bırakabilir .

PDT etkisi ve ¹O₂ oluşumu yönünden değerlendirildiğinde, LED ya da filtreli lambalar kullanıldığında uygulanması gereken güç, lazer kullanıldığında uygulanacak güçten fazla olmalıdır [Wilson et al., 2003]. Kullanılan fotoduyarlaştırıcıların absorpsiyon bandına uygun dalga boyundaki ışığı bir filtre vasıtasıyla veren lamba sistemleri ise özellikle endoskopik olmayan PDT uygulamalarında tercih edilir. Lazer sistemlerine göre daha ucuzdurlar ve kullanımları daha kolaydır.

Geniş bir dalga boyu aralığında kullanılabilen LED'ler yarı iletkenlerdir. Yüksek ışık gücüne sahip olmasalar da ucuz ve küçüktürler [Stepp et al., 2003].

2.1.3. Fotodinamik Terapide Seçicilik

Fotodinamik terapi, hastalıklı hücreler ve dokuların bölgesel bertaraf edilmesinde seçici bir tedavi şeklidir. Seçicilik öncelikli olarak fotoduyarlaştırıcının hastalıklı dokuda toplanma ve hedef kanser hücrelerinin ölümü için etkili bir şekilde singlet oksijen (1O_2) veya radikaller gibi daha reaktif türler oluşturmaya bağlıdır. Fotoduyarlaştırıcılar ışık ile uyarıldıklarında kimyasal reaksiyonların neden olduğu enerjiden faydalanarak öldürücü toksik ajanlar üreten moleküllerdir [Luksiene et al., 2003]. İyi bir fotoduyarlaştırıcıda olması gereken özellikler [Sharman, et al.,1999], [Dougherty, et al.,1998], [Castano, et al.,2004], [Lang, et al.,2004], [Oschner, et al.,1997] aşağıda sıralanmıştır.

- Elektromagnetik spektrumun kırmızı/yakın IR bölgesinde (600-850 nm) yüksek molar absorplama katsayısı ile güçlü absorpsiyon yapabilmelidir.
- Singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türlerini oluşturmada etkili olmalıdır.
- Uygun fotofiziksel özelliklere sahip olmalıdır.
- Sağlıklı dokuya nazaran hastalıklı dokuda daha fazla birikebilmelidir.
- Vücuttan çabuk atılabilmelidir.
- İzomer karışımı olmamalıdır.
- Basit ve kararlı ilaç oluşturabilmelidir.
- Kısa süreli ve yüksek verimde elde edilebilmelidir.
- Biyolojik ortamda çözünür olmalıdır.

2.2. Fotodinamik Terapide Fotokimyasal Özellikler

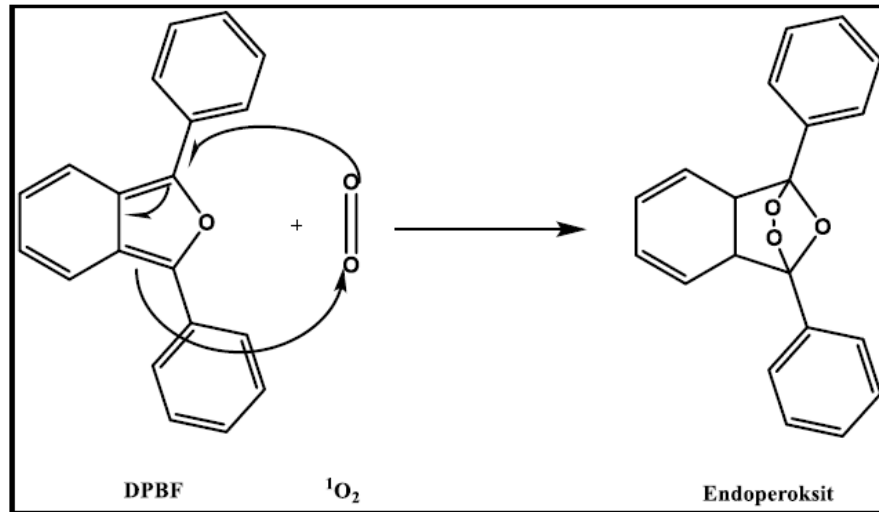
2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

Singlet oksijen kuantum verimi, teorik olarak oluşan singlet oksijen mol sayısının absorplanan fotonun mol sayısına oranıdır. Pratikte ise uygun bir söndürücü tarafından söndürülen singlet oksijen miktarının tüketilmesi sırasındaki UV-Vis spektrumdaki değişimi incelenerek hesaplanabilir. Singlet oksijen iki yolla sönmürlenir:

- Oksijenin fiziksel bir söndürücü tarafından söndürülmesi. Bu söndürücünün elektronik olarak uyarılması (biomoleküler) veya çözücü moleküllerinin titreşimsel deaktivasyonu ile oluşur (monomoleküler).
- Oksijenin kimyasal bir söndürücü ile söndürülmesi. Burada singlet oksijen söndürücüyü yükseltgeyerek yeni bir ürün oluşturur.

Singlet oksijen kuantum verimi kimyasal söndürme uygulanarak hesaplanır ve bu amaçla quencher (söndürücü) adındaki bileşikler kullanılır. Bunlardan bazıları 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF), tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat (ADMA), keroten, askorbat ve histidin bileşikleridir [Merkel et al.,1989], [Ogunsipe et al.,2005]. Kullanılan söndürücüler molekülün yapısına ve kullanılan çözücüye göre değişiklik gösterir. Örneğin; DPBF suda çözünmediği için, suda çözünen fotoduyarlatıcıların singlet oksijen ölçümlerinde suda çözünür bir söndürücü olan ADMA kullanılır.

DPBF molekülünün singlet oksijen ile etkileşimi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.4). Ortamdaki singlet oksijen DPBF molekülü ile etkileşerek endoperoksit molekülünü oluşturur. Oluşan endoperoksit molekülünün ışık ile söndürülmesi sırasında meydana gelen değişim spektroskopik yöntemlerle kolayca izlenebilir.



Şekil 2.4: Singlet Oksijen ve DPBF'in Katılma Tepkimesi.

Singlet oksijen kuantum verimini hesaplamak için singlet oksijen kuantum verimi bilinen bir referans madde ile söndürücünün spektral özellikleri karşılaştırılır.

Bunun için referans ve söndürücü için belirli derişim aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranı kullanılır. Standart madde numunenin spektral özellikleriyle uyumlu olmalıdır, yani kullanılan standardın numunenin dalgaboyuna yakın bir yerde absorpsiyon yapıyor olması gerekir. Ftalosiyanın bileşikleri için standart madde olarak genellikle süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşigi kullanılmaktadır. ZnPc referans alınıp aşğıdaki formül (2.1) kullanılarak istenilen bileşigin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanabilir.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{Std}} \frac{R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (2.1)$$

- Φ_{Δ} : Numuneye ait singlet oksijen kuantum verimi,
- $\Phi_{\Delta}^{\text{Std}}$: Standart maddeye ait singlet oksijen kuantum verimi,
- R : DPBF bileşiginin numune varlığında absorbans değişimi,
- R_{Std} : DPBF bileşiginin standart bileşik varlığında absorbans değişimi,
- I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı,
- $I_{\text{abs}}^{\text{Std}}$: Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)

Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), molekülün ışığa karşı gösterdiği dayanıklılıktır. Maddenin ışıkla bozunması sonucunda absorpsiyon spektrumunda oluşan değişimin incelenmesiyle hesaplanabilir. Ftalosiyanın bileşiklerinde fotobozunma, Q bandlarında meydana gelen azalma ile gözlenmektedir ve belirli zaman aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri kullanılarak aşğıda verilen formül (2.2) yardımı ile fotobozunma kuantum verimi (Φ_d) hesaplanabilir [Ogunsipe et al., 2005], [Ogunsipe et al., 2003], [Zhao et al., 2005], [Idowu et al., 2007], [Chidawanyika et al., 2007].

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (2.2)$$

- Φ_d : Numuneye ait fotobozunma kuantum verimi,
- C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki molar konsantrasyonu,
- C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki molar konsantrasyonu,
- V : Kullanılan çözelti hacmi,
- N_A : Avogadro sayısı,
- t : Işınlama zamanı,
- S : Işınlamada kullanılan UV küvetinin hacmi,
- I_{abs} : Kullanılan ışığın şiddeti.

2.3. Fotodinamik Terapide Fotofiziksel Özellikler

2.3.1. Floresans Kuantum Verimi (Φ_F) ve Ömrü (τ_F)

Işıkla uyarılan fotoduyarlayıcı bileşiği (S_1), Jablonski diyagramında da görüldüğü gibi fotokimyasal olayların dışında floresans ve fosforesans gibi ışınlar yayarak da temel hale (S_0) dönebilmesi mümkündür. Uyarılmış singlet halden (S_1), ışın yayarak temel hale dönme (S_0) olayı floresans olarak tanımlanırken, uyarılmış triplet halden (T_1) temel hale dönme (S_0) olayı ise fosforesans olarak tanımlanır. Floresans olayında yani, fotoduyarlayıcının ($S_1 \rightarrow S_0$) geçişi izinli bir geçişken, fosforesans olayı yani, ($T_1 \rightarrow S_0$) geçişi yasaklı bir geçiştir. Birbirini takip eden bu olaylarda floresans yapan moleküllerin sayısının toplam uyarılmış molekül sayısına oranı kuantum verimi olarak adlandırılır ve aşağıda verilen formül (2.3) yardımı ile floresans kuantum verimi (Φ_F) hesaplanabilir [Fery-Forgues et al., 1999], [Fu et al., 2002].

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot n^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot n_{\text{Std}}^2} \quad (2.3)$$

- Φ_F : Numuye ait floresans kuantum verimi,
- $\Phi_F(\text{std})$: Standart bileşiğe ait floresans kuantum verimi,
- F: Numuneye ait floresans emisyon eğrisinin altında kalan alan,
- F_{std} : Standart bileşiğe ait floresans emisyon eğrisinin altında kalan alan,
- A: Numunenin absorbanası,
- A_{std} : Standart bileşiğin absorbanası,
- n: Numunenin çözündüğü çözücüye ait refraktif indisi,
- n_{std} : Standart bileşiğin çözündüğü çözücüye ait refraktif indisi.

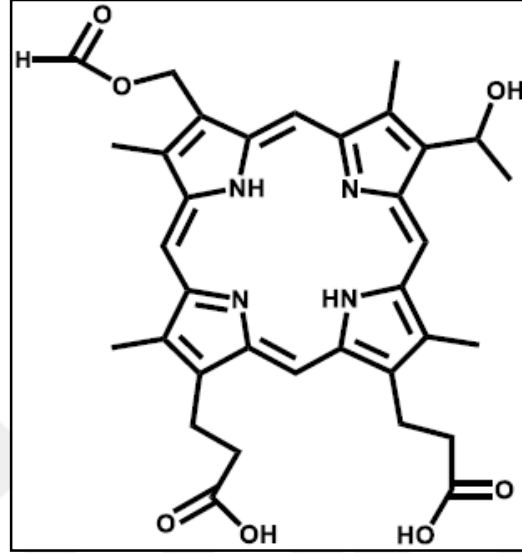
Işıkla uyarılan bir molekülün floresans yarı ömrü (lifetime, τ_F) başlangıçtaki konsantrasyonunun 1/e değerine düşebilmesi için gerekli olan zamandır [MacNaught et al.,1997]. Bu tez çalışmasındaki bileşikler için floresans yarı ömür değeri, zaman taramalı tek foton sayımı (TCSPC) yöntemi kullanan Horiba FLUOROLOG-3 spektrofloreometre cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

2.4. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi ve Ftalosiyanın Fotoduyarlaştırıcılar

Fotodinamik terapi ilk olarak 19. yüzyıl sonlarında Finsen'in liderliğindeki araştırmalarla rapor edilmiştir. Finsen, karbon ark lambasından (Finsen lamba) ısı ile filtrelenmiş ışık kullanarak tüberküloz rahatsızlığının tedavisinde fototerapiyi başarılı bir şekilde kullanmış ve 1903'te Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü almıştır [Bonnett, 1995]. Fakat yirminci yüzyılın başlarına kadar bu tedavi kullanılamamıştır. Kanserli hastaların tedavisinde fotodinamik terapi Von Tappeiner'in grubu tarafından Münih'te uygulanmıştır [Tappeiner et al., 1900], [Sternberg, et al., 1998], [Allison, et al., 2004], [MacDonald, et al., 2001], [Detty, et al., 2004].

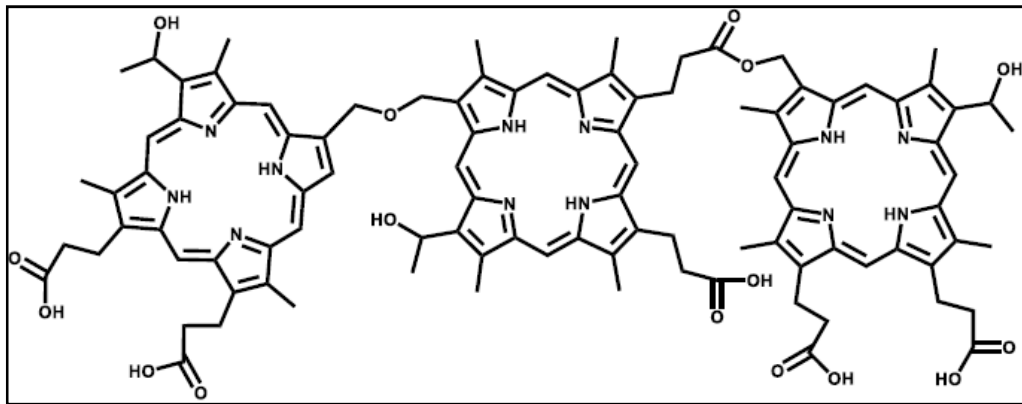
1913'te Alman bilim adamı Meyer-Betz, fotodinamik terapinin önündeki asıl sorunu tanımladı. Kendisine fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılan hematoporfirin (Şekil 2.5) enjekte ettikten sonra hızlıca güneş ışığına maruz kalmanın deriye karşı olan

hassasiyetini test etti. Bu problem günümüz fotoduyarlaştırıcılarında hala devam etmektedir [Sternberg, et al.,1998], [Bonnett, et al., 2001], [Dougherty, et al., 1998], [Nyman, et al., 2004]. Hematoporfirin türevleri, hematoporfirin asetillenmesiyle hazırlanır [Gomer et al., 1979].



Şekil 2.5: Hematoporfirin bileşiği.

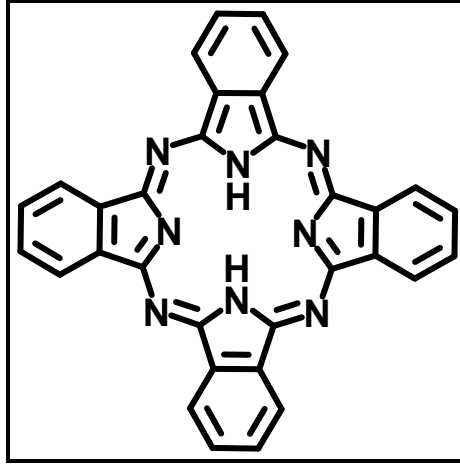
Hematoporfirin'in tümörler üzerindeki birikimi ve saflaştırma işlemleri üzerine yönelik ileri çalışmalar, 1980'lerin sonlarında Fotofrin (Şekil 2.6) fotoduyarlaştırıcı bileşiğinin bulunmasıyla birlikte doruğa ulaşmıştır.



Şekil 2.6: Fotofrin bileşiği.

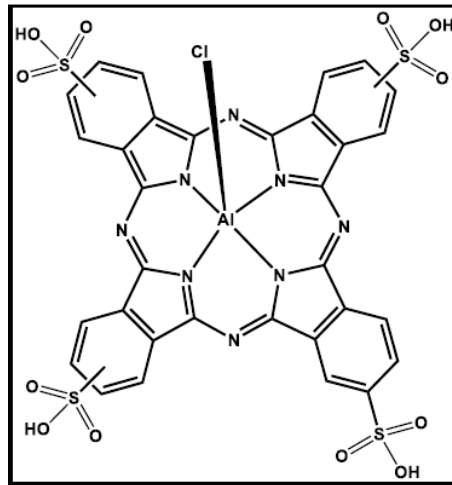
Fotofrin saflaştırma işlemlerinden sonra ilk olarak Kanada Sağlık Örgütünün izni ile mesane kanserine karşı kullanılmış ardından, Japonya'da, ABD'de ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde yutak, akciğer, mesane, mide ve servik kanserlerinin tedavisinde kullanılmıştır [Bonnett et al., 2001], [Allison et al., 2004], [Sharman et al., 1999], [MacDonald et al., 2001], [Dougherty et al., 1998], [Detty et al., 2004], [Castano et al., 2004], [Nyman et al., 2004], [Jori et al.,1996], [Decreau et al., 1999]. Bu yönleriyle Fotofrin kanser tedavisinde onaylanan ilk fotoduyarlaştırıcı olarak birinci nesil fotoduyarlaştırıcı sınıfına girmektedir. Fakat bileşiğin aktif bileşenlerinin belirlenmesinin güçlüğü, tekrarlanabilir bir sentez metodunun olmayışı, 630 nm' de absorpsiyon vermesi ve molar absorpsiyon katsayısının düşük olması gibi dezavantajlarından dolayı Fotofrin'in yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerekmekte ve ideal bir fotoduyarlaştırıcı olmaktan çıkmaktadır [MacDonald et al., 2001], [Dougherty et al., 1998], [Jori et al.,1996]. Bununla birlikte, 630 nm'lik dalga boyundaki ışık, doku içinde ancak birkaç mm derinliğe kadar etki edebilir. En az 4-6 hafta kadar vücuttan uzaklaşmaz, başka bir deyişle bu zaman içinde fototoksiktir. Seçici olarak tümörde birikme eğilimi de düşük olduğu için PDT uygulamaları için çok elverişli değildir [Bonnett et al., 2000], [Boyle et al., 1996]. Klinik olarak PDT uygulamalarında kullanılan diğer fotoduyarlaştırıcı bileşiklerin başında 5-aminolaevunik asid (ALA), Foscan, Verteporfirin ve Purlytin gelmektedir [Josefsen et al., 2008].

Bu nedenlerden dolayı, ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı bileşiklerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Yüksek dalga boyunda (yaklaşık 700 nm civarında) absorpsiyon yapabilmeleri, yüksek triplet hal kuantum verimleri, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması (lifetime), etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri, ışık kullanılmadığı zaman herhangi bir toksik etkilerinin olmaması ve vücuttan atılma sürelerinin kısa olması gibi birinci nesil fotoduyarlaştırıcıların sahip olmadığı özellikleri nedeniyle ftalosiyanın bileşikleri (Şekil 2.7) fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılacak ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı bileşik grupları arasında yer almaktadırlar [Rovers et al., 2000].



Şekil 2.7: Ftalosiyani bileşiği.

Ftalosiyani fotoduyarlaştırıcı bileşiklere örnek olarak fotosens ve Pc-4 bileşikleri verilebilir. AlPcS4, fotosens bileşiği (Şekil 2.8) 676 nm’de güçlü absorpsiyon pikine sahip olan, singlet oksijen kuantum verimi 0.38 olan, ilk olarak Rusya’da cilt, ağız, dudak, mide ve göğüs kanserinde kullanılan klinik olarak uygulamaya sahip ftalosiyani bileşiklerindedir [Zimcik et al., 2008]. Fakat fotosens hastalara uygulandığında, bir kaç haftalığına ciltte ışığa karşı duyarlılık yaratmaktadır ve bu gibi yan etkilerden ötürü, fotodinamik terapinin kanser tedavisinde daha etkili sonuçlar vermesini sağlamak amacıyla, bu tedavinin daha aktif hale getirilmesi için üçüncü nesil fotoduyarlaştırıcı adı altında son yıllarda çok fonksiyonlu yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır.



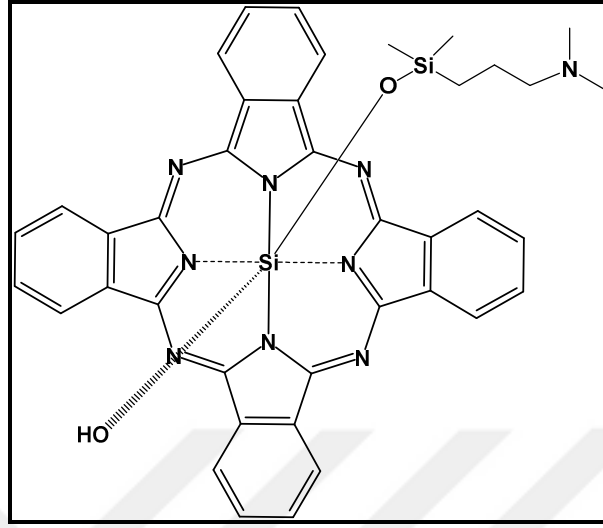
Şekil 2.8: Fotosens bileşiği.

3.ÇALIŞMANIN AMACI ve LİTERATÜRDEKİ YERİ

Son yıllarda fotodinamik terapinin kanser tedavisi üzerine olan etkisini arttırmak amacıyla hedef doku üzerinde daha etkili olabilmesi için çok fonksiyonlu yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda amaç, fotodinamik terapinin etkisine ek olarak kanser hücrelerinde birikmeyi sağlayan, kanser hücrelerinin görüntülenmesini sağlayan ve ayrıca kemoterapi etkisi yapabilecek bileşikler tasarlamaktır. Bu amaç doğrultusunda tez kapsamında, periferal ve non periferal olarak süstitüe edilmiş metal içeren ftalosiyanın türevleri [Bonnett et al., 1995], [Ng et al., 2007], [Durmuş et al., 2007] ile kıyaslandığında, makrosiklik π sisteminden kaynaklanan agregasyonu engellemesi, moleküller arası etkileşimi azaltması, çözünürlüğü artırması, cazip fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri nedeniyle aksiyel pozisyonda süstitüent içeren silisyum ftalosiyanınler fotodinamik terapiyle kanser tedavisinde kullanılabilir fotoduyarlaştırıcı bileşikler olarak seçilmiştir. Floresans özelliğiyle vücutta görüntülenme işlevini sağlaması amacıyla KUMARİN, fotoduyarlaştırıcı bileşiğin seçimli olarak kanser hücrelerine yönlendirilerek sağlıklı hücrelere nazaran kanserli hücrelerde daha yüksek oranda birikebilmesi amacıyla BİOTİN ve kemoterapi etkisi ile kanser tedavisi gösterebilmesi amacıyla da GEMSİTABİN gruplarını içeren farklı farklı fonksiyonlandırılmış yeni silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin sentezlenmesi ve özelliklerinin incelenerek umut vaat edici yeni kanser terapi ajanlarının sentezlenmesi tez kapsamında amaçlanmıştır.

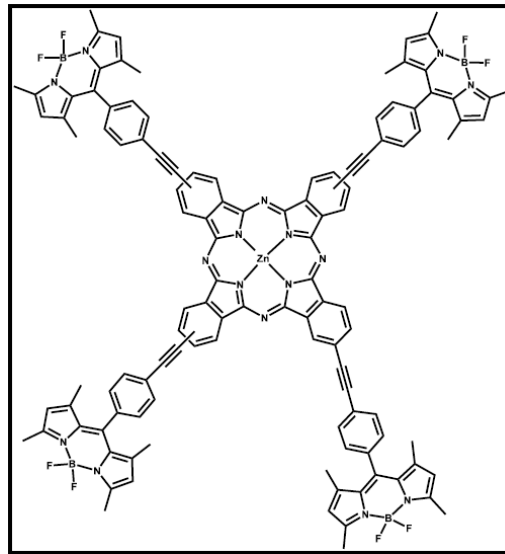
1993 yılında Oleinick ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen Pc4 isimli silisyum ftalosiyanın bileşiği PDT'de ilaç olarak kullanılmak üzere Faz II çalışmaları yapılan ikinci nesil ışığa duyarlı maddelerin en iyi temsilcilerindendir (Şekil 3.1) [Oleinick et al., 1993]. Pc4 bileşiği, silikon (IV) ftalosiyanın türevi olup, 670 nm'de kuvvetli bir absorpsiyon bandına sahiptir. Yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapması daha derindeki tümörlerin yok edilmesinde kullanılma potansiyeli sağlamaktadır. Yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahiptir ve bu özelliği onun dokuda daha derinlerde bile ışığı çok iyi absorplayacağını göstermektedir. Fare ve insan hücreleri olarak lenfoid hücreleri kullanılarak yapılan deneylerde, kanser hücrelerini apoptoz ile öldürdüğü gözlenmiştir [Ahmad et al., 2000], [Ke et al.,

2008]. Hayvan hücrelerinde yapılan in vivo çalışmalarda ise, tümörleri azalttığı ya da ortadan kaldırdığı gözlemlenmiştir [Colussi et al., 1999].



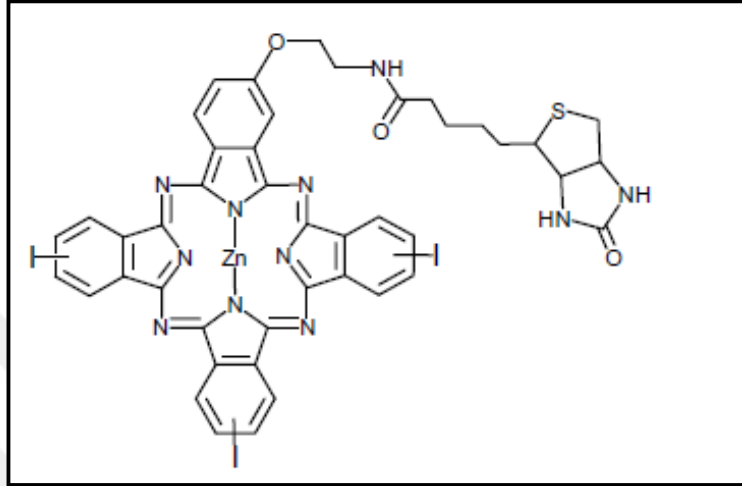
Şekil 3.1: Pc4 bileşiği.

2014 yılında Göl ve çalışma arkadaşları tarafından vücutta görüntülenebilme özelliği gösteren BODIPY bileşiği süstitüe edilmiş periferel simetrik çinko ftalosiyanın bileşiği (Şekil 3.2) sentezlenerek, literatürde ilk kez görüntüleme amaçlı hazırlanan BODIPY-ftalosiyanın bileşiğinin PDT uygulamaları incelenmiştir [Göl et al., 2014].



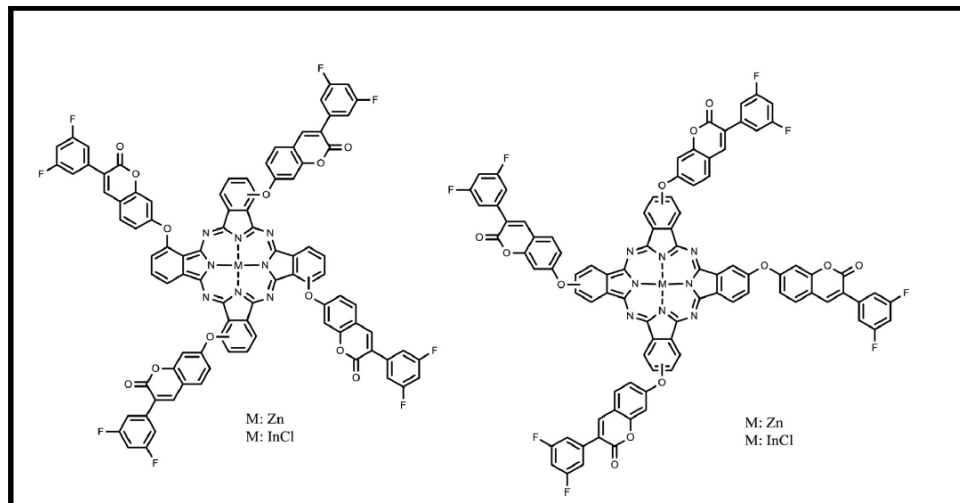
Şekil 3.2: BODIPY-ZnPc bileşiği.

2016 yılında Meltem Göksel tarafından biotin içeren asimetrik çinko ftalosiyanın bileşiği (Şekil 3.3) sentezlenerek, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleriyle birlikte, HeLa ve HuH-7 kanser hücreleri üzerinde in-vitro hücre çalışmaları yapılarak PDT aktivitesi incelenmiştir [Göksel, 2016].



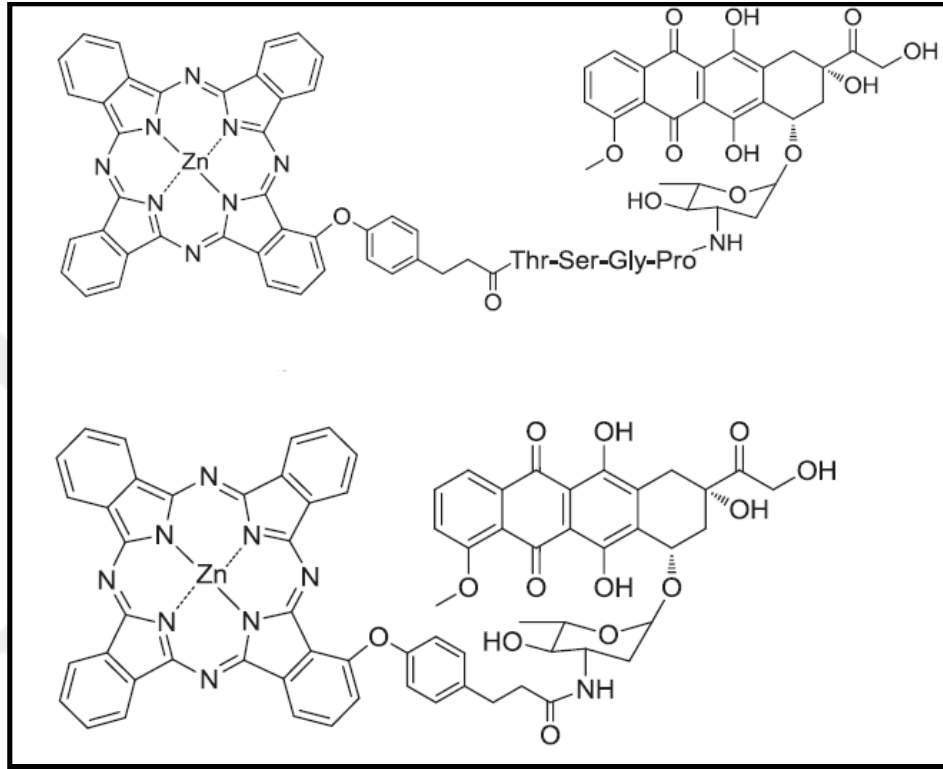
Şekil 3.3: Biotin-ZnPc bileşiği.

2015 yılında Erdoğan ve arkadaşları tarafından floresans özellik göstermesi özelliğiyle kumarin bileşiği konjuge edilmiş ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 3.4). Bileşiklerin PDT aktivitelerini incelemek amacıyla fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümler yapılmıştır [Erdoğan et al., 2015].



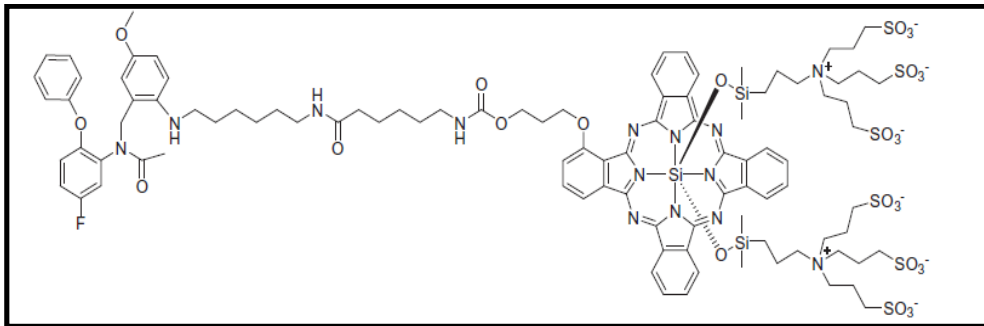
Şekil 3.4: Kumarin- Ftalosiyanın bileşikleri.

2017 yılında Ke ve arkadaşları tarafından çinko ftalosiyanın bileşiğine fotodinamik terapi yanında kemoterapi etki göstermesi amacıyla doksorubisin ve tetra peptit-doksorubicin bileşikleri konjuge edilerek (Şekil 3.5) asimetrik ftalosiyanın bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin PDT aktiviteleri in vivo ve in vitro çalışmalar yapılarak incelenmiştir [Ke et al.,2017].



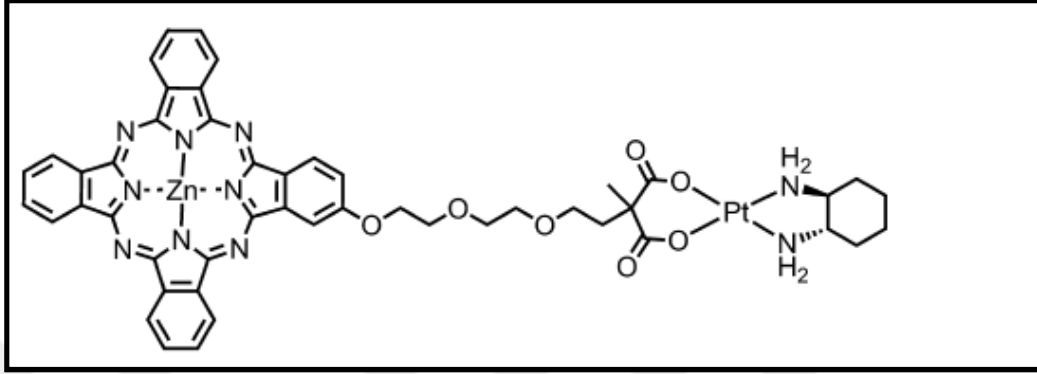
Şekil 3.5: ZnPc-Tetrapeptit-Doksorubisin ve ZnPc-Doksorubisin bileşikleri.

2015 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından hedefleme ajanı olarak protein konjuge edilmiş silisyum ftalosiyanın bileşiği sentezlenmiş (Şekil 3.6), PDT aktivitesi in vivo ve in vitro çalışmalar yapılarak incelenmiştir [Zhang et al.,2015].



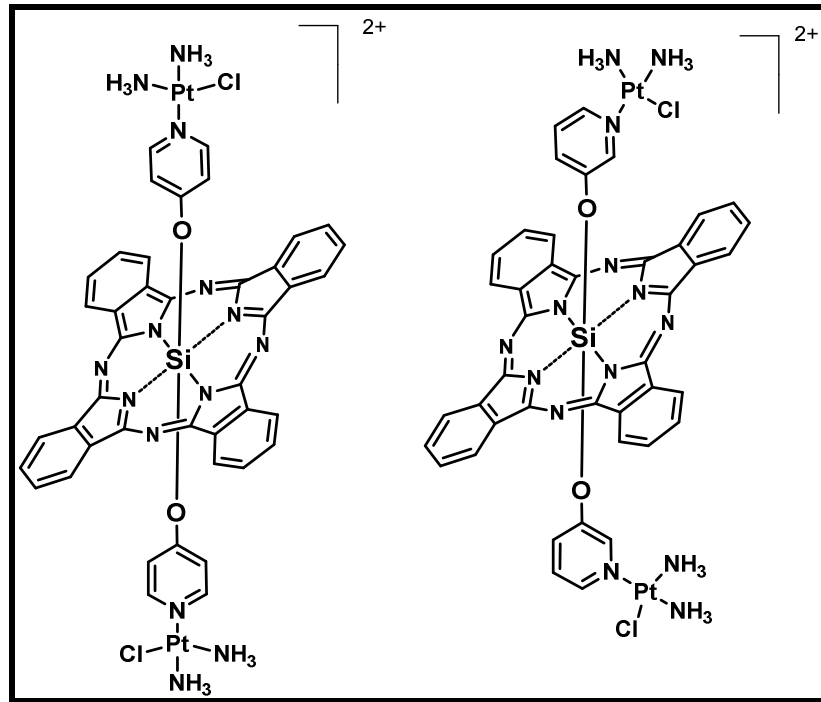
Şekil 3.6.: SiPc-Translocator Protein (TSPO) bileşiği.

2012 yılında Lau ve arkadaşları kemoterapi özellik göstermesi amacıyla oksaplatin bileşiği ile çinko ftalosiyanın bileşiklerini konjuge etmişler ve elde edilen asimetrik ftalosiyanın bileşiğinin (Şekil 3.7) PDT aktivitesini incelemişlerdir [Lau et al.,2012].



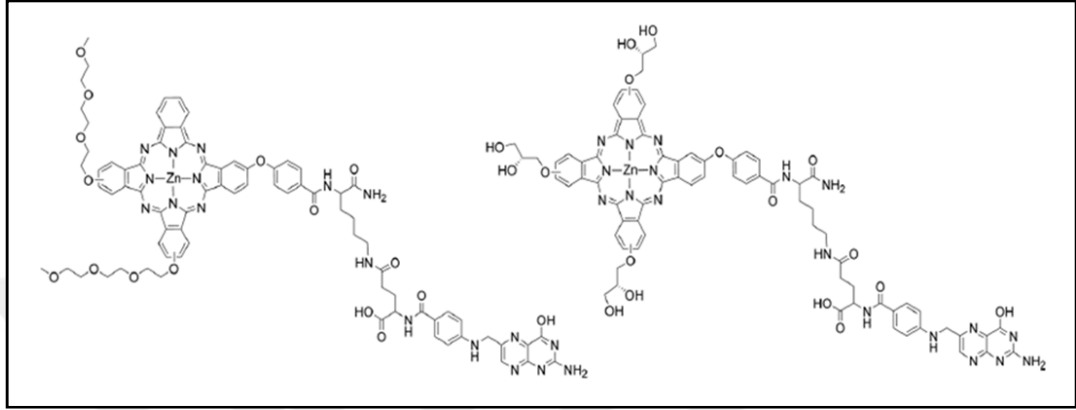
Şekil 3.7.: ZnPc-Oksaplatin bileşiği.

2009 yılında Mao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada silisyum ftalosiyanine aksiyel pozisyondan kemoterapi ajanı olan cis-platin grubu süstitüe edilmiş (Şekil 3.8) ve elde edilen bileşiklerin HeLa hücreleri üzerindeki fototoksisite özellikleri incelenmiştir[Mao et al.,2009].



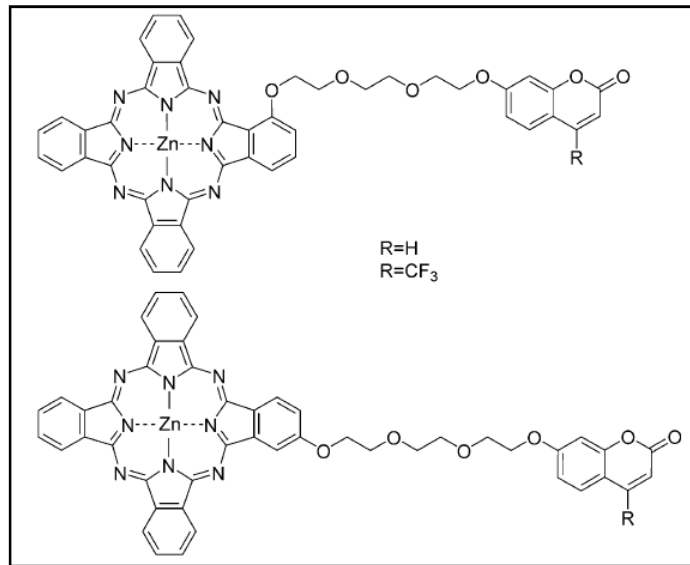
Şekil 3.8.: SiPc-Cisplatin bileşikleri.

2015 yılında Li ve arkadaşları tarafından fotodinamik terapi ve hedefleme özelliklerini bir arada bulunduran, folik asit ve peptit zinciri süstitüe edilmiş suda çözünebilir asimetrik çinko ftalosiyanın bileşikleri (Şekil 3.9) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin in-vitro ve in-vivo çalışmaları yapılarak fotodinamik terapidaki etkileri incelenmiştir [Li et al., 2015].



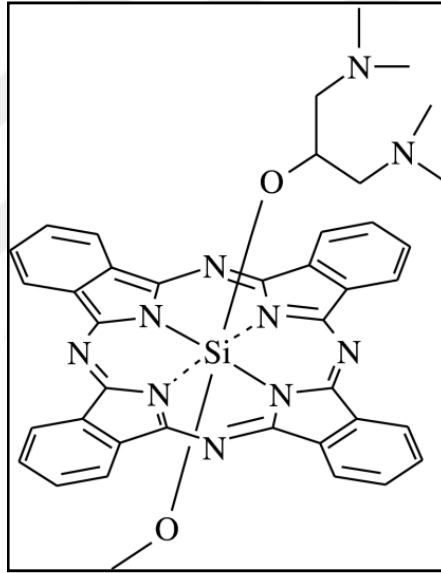
Şekil 3.9: ZnPc-Peptit-Folik Asit bileşikleri.

2015 yılında Zhou ve arkadaşları fotodinamik terapi ve kemositotoksisite özelliklerini incelemek amacıyla kumarin süstitüe edilmiş çinko ftalosiyanın bileşiklerini (Şekil 3.10) sentezlemişler ve hepatosellüler karsinom hücre hattı olan HepG2 hücreleri kullanılarak in-vitro hücre çalışmaları yapılmıştır [Zhou et al., 2015].



Şekil 3.10.: ZnPc-Kumarin bileşikleri.

Leung ve arkadaşlarının 2008 yılında sentezledikleri asimetrik bisamino silisyum (IV) ftalosiyanınin BAM-SiPc (Şekil 3.11) bileşiğinin Photofrin'den daha iyi singlet oksijen kuantum verimine ve daha yüksek absorpsiyona sahip olduğu, in vitro çalışmalarıyla mitokondride apoptoza neden olduğu gözlenmiştir [Leung et al., 2008]. Amino türevleriyle süstitüe edilmiş silisyum (IV) ftalosiyanınlerin düşük pH aralığında floresans ve singlet oksijen oluşumunu arttırdığı ve böylece PDT için pH kontrollü ve tümör seçici fotoduyarlaştırıcı bileşikler olarak kullanılabilceği gözlenmiştir [Jiang et al., 2010a], [Jiang et al., 2010b], [Lo et al., 2004], [Lee et al., 2005], [Lai et al., 2006], [Lo et al., 2007]. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde silisyum ftalosiyanınlerin, PDT için aday moleküller olduğu görülmektedir.



Şekil 3.11: SiPc-BAM bileşiği.

Yapılan literatür araştırmaları, literatürde kumarin, gemsitabin ve biotin içeren silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin mevcut olmadığını göstermektedir. Bu tez çalışması literatürdeki bu eksiğin giderilerek yeni 3. nesil fotoduyarlaştırıcı bileşiklerin geliştirilmesine katkı sağlamıştır. Sentezlenen bileşiklerin PDT aktiviteleri hem fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerle hem de in vitro hücre çalışmalarıyla incelenmiştir. Yeni tip çok fonksiyonlu silisyum ftalosiyanınlerin kanserin teşhis ve tedavisinde klinik çalışmalar için uygulanabilir olması yönünde ileri adımlar atılmıştır.

4. KULLANILAN MADDELER ve CİHAZLAR

Tablo 4.1: Sentezler ve saflaştırma çalışmalarında kullanılan kimyasal maddeler.

Adı	CAS-No
2,4-Dihidroksi benzaldehit	95-01-2
N-Asetilglisin	543-24-8
Susuz sodyum asetat	127-09-3
Asetik anhidrit	108-24-7
Etanol	64-17-5
Diklorometan(DCM)	75-09-2
Dimetilformamid(DMF)	68-12-2
Sodyum nitrit(NaNO_2)	7632-00-0
Dimetilsülfoksit(DMSO)	67-68-5
Potasyum karbonat(K_2CO_3)	584-08-7
Kloroform(CHCl_3)	67-66-3
Sodyum azid(NaN_3)	26628-22-8
Metanol	67-56-1
Hekzan	110-54-3
Tetrahidrofuran (THF)	109-99-9
Hidroklorik asit(HCl)	7647-01-0
Fosforpentaoksit(P_2O_5)	1314-56-3
Sodyum metoksit(NaOCH_3)	124-41-4
Amonyak (NH_3)	7664-41-7
Silisyum tetra klorür(SiCl_4)	10026-04-7
N,N-diisopropiletilamin(DIPEA)	7087-68-5
Pridin	110-86-1
Toluen	108-88-3
Etil asetat	141-78-6
Gemsitabin(GMC)	95058-81-4
Proparjil alkol	624-65-7
Sodyum askorbat	134-03-2

Tablo 4.1: Devam.

N,N'-Disikloheksilkarbodiimid(DCC)	538-75-0
N-Hidroksisüksinimid(NHS)	6066-82-6
Aseton	67-64-1
Silikajel 60HF ₂₅₄	7631-86-9
Silikajel 60 (0.040-0.063 mm)	7631-86-9
TLC silikajel 60 F ₂₅₄	1.05554.0001
TLC Aluminum oxide 60 F ₂₅₄ neutral	1.05550.0001
Dietilen glikol dimetil eter	111-96-6
Bakır (II) sülfat pentahidrat(CuSO ₄ .5H ₂ O)	7758-99-8
CDCl ₃	865-49-6
DMSO-d ₆	2206-27-1
Ftalonitril	91-15-6
Tetralin	119-64-2
Biotin	58-85-5

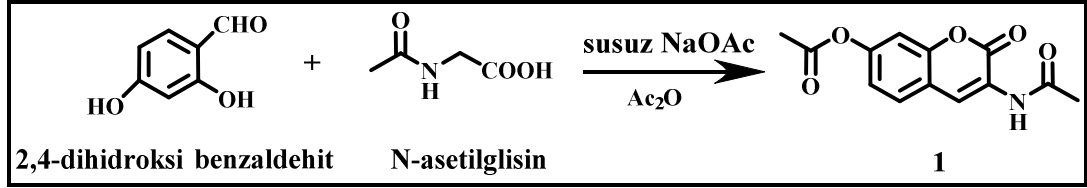
Tablo 4.2: Tez çalışmasında kullanılan cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	Gebze Teknik Üniversitesi
Floresans Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Gebze Teknik Üniversitesi
Zaman taramalı tek foton sayabilen(TCSPC) Floresans Spektrofotometresi	Horiba JobinYvon, Edison, NJ	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer 100	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi

5. DENEYSEL KISIM

5.1.Sentezlenen Bileşikler

5.1.1. 3-Asetamido-7-asetokso-kumarin (1) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.1: 1 Numaralı bileşiğin sentezi.

2.76 g (20 mmol) 2,4-dihidroksi benzaldehit, 2.34 g (20 mmol) N-asetilglisin, 4.96 g (60 mmol) susuz sodyum asetat ve 15 mL asetik anhidrit argon atmosferinde 138°C’de 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve içine buz ilave edilerek 1 gece karıştırıldı. Oluşan sarı katılar G4 filtreden süzülerek su ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ olan bileşik için erişilebilen verim %40 (2 g)’tır. Ele geçen ürünün yapısı FT-IR ve kütle spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar literatürdeki değerler ile uyumludur [Sivakumar et al.,2004]. FT-IR: 3341 (NH), 3089 (aromatik-CH), 1758-1718-1679 (C=O), 1535 (NH eğilme), 1354 (alifatik CH), 1203-1156 (C-O). MALDI-TOF(+): 219 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$, 261 $[\text{M}]^+$, 284 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

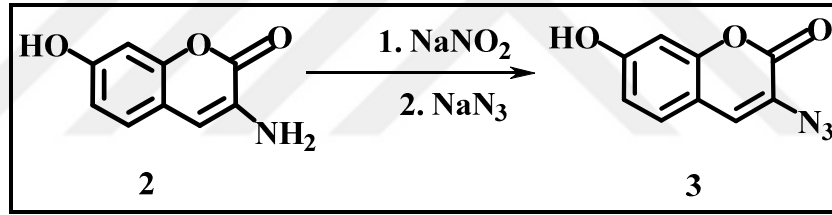
5.1.2. 3-Amino-7-hidroksi kumarin (2) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.2: 2 Numaralı bileşiğin sentezi.

522 mg (2 mmol) **1** numaralı kumarin bileşiği 20 mL %37' lik HCl ve 10 mL etanol çözeltisinde 90°C'de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 mL buzlu suya döküldü ve üzerine %30'luk NaOH çözeltisi ilave edilerek pH 5 civarına getirildi. Ham ürün etanolde kristallendirildi. Vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₉H₇NO₃ olan bileşik için erişilebilen verim %57 (300 mg)'dir. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle ve ¹H-NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar literatürdeki veriler ile uyumludur [Sivakumar et al.,2004]. FT-IR: 3438 (OH), 3346-3217 (NH₂), 3058 (Aromatik-CH), 1676 (C=O), 1608 (NH₂ eğilme), 1284 (C-O-C gerilme), 1126 (Aromatik-CH eğilme). MALDI-TOF(+): 178 [M+H]⁺, 200 [M+Na]⁺, 353 [M+Na+DHB]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ ppm:9.83 (s, 1H, OH); 7.25-7.24 (d, 1H, J=7.7 Hz, Ar-H); 6.73-6.67 (m, 3H, Ar-H); 4.05(br, 2H, NH₂).

5.1.3. 3-Azido-7-hidroksi kumarin (**3**) Bileşiğinin Sentezi

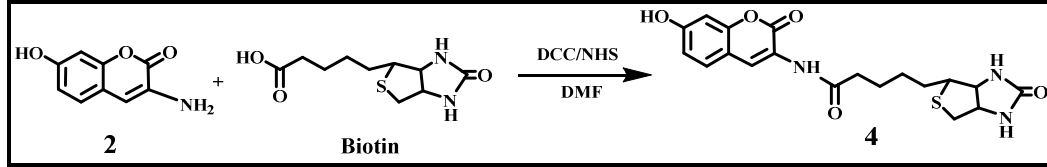


Şekil 5.3: **3** Numaralı bileşiğin sentezi.

3-amino-7-hidroksi kumarin (**2**) bileşiğinden 300 mg bir reaksiyon balonuna koyuldu ve içine etanol/HCl (6 mL/12 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon balonu buz banyosuna koyuldu ve sıcaklık 0°C'ye getirildi. Karışıma porsiyonlar halinde yarım saat boyunca 276 mg (4 mmol) NaNO₂ ilave edildi. 0°C'de 1 saat karıştırıldı ve karışıma 390 mg (6 mmol) NaN₃ ilave edilip 24 saat karıştırıldı. Karışım G4 filtreden süzülerek su ile yıkandı. Vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₉H₅N₃O₃ olan bileşik için erişilebilen verim %20 (80 mg)'dir. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle ve ¹H-NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar literatür ile uyumludur [Sivakumar et al.,2004]. FT-IR: 3292(OH), 3053(Aromatik-CH), 2108(N₃), 1677(C=O), 1457(C=C), 1121(C-O). MALDI-TOF(+): 204 [M+H]⁺, 226 [M+Na]⁺, 380 [M+Na+DHB]⁺. ¹H-NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.64 (s, 1H, OH); 7.64-7.62 (d, 1H, J=4.3 Hz, Ar-H); 7.55-7.52 (m, 1H, Ar-H); 6.87-6.86 (m, 1H, Ar-H); 6.82(br, 1H, Ar-H).

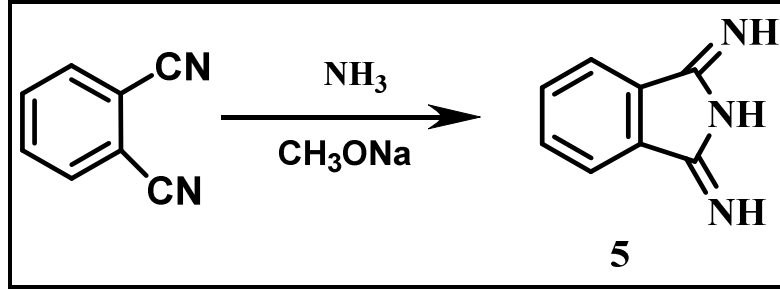
5.1.4. N-(7-Hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamid (4) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.4: 4 Numaralı bileşiğın sentezi.

122 mg (0.5 mmol) biotin 10 mL DMF içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına 206 mg (1 mmol) disikloheksilkarbodiimid (DCC) ve 86.25 mg (0.75 mmol) N-hidroksisüksinimid (NHS) bileşikleri biotin üzerindeki karboksilik asit grubunun aktive edilmesi amacıyla reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat devam ettirildi. Ardından reaksiyon karışımına 88 mg (0.5 mmol) 2 numaralı kumarin bileşiği ilave edilerek 24 saat 40 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım soğutuldu ve çözücü vakum distilasyonu ile uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün etanol ile çözüldü. Silikajelle doldurulmuş kolonda 50/1: DCM/Etanol (R_f=0.43) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen sarı katı ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₁₉H₂₁N₃O₅S olan bileşik için erişilebilen verim %45 (90 mg)' tir. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle ve ¹H-NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR: 3410(OH), 3322(NH), 3034(Aromatik-CH), 2928-2850 (Alifatik-CH), 1699-1679 (C=O), 1623-1570 (C=C gerilmesi); 1436 (CH₂ eğilmesi), 1242 (C-O-C); 1087(C-N gerilmesi). MALDI-TOF(+): 404 [M+H]⁺, 426[M+Na]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.93-9.83 (d, 2H, J=47,58 Hz, pirol-NH); 7.36-3.34 (d, 1H, J=8.50 Hz, Ar-H); 7.05-7.04 (d, 1H, J=9.19 Hz, Ar-H), 7.00 (s, 1H, NH); 6.80-6.76 (d, 2H, J=8.40 Hz, Ar-H); 5.75 (br, 1H, pirol-CH); 5.69-5.66 (d, 1H, J=8.14 Hz, pirol-CH); 4.70(s, 1H, OH); 2.09-2.06 (d, 1H, J=13.7 Hz, pirol-CH-CH₂); 1.67-1.54 (m, 2H, pirol-CH₂); 1.48-1.41 (t, 2H, J=10.9 Hz, -CO-CH₂); 1.24-1.20 (m, 4H, -CH₂-CH₂); 1.19-1.16 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂).

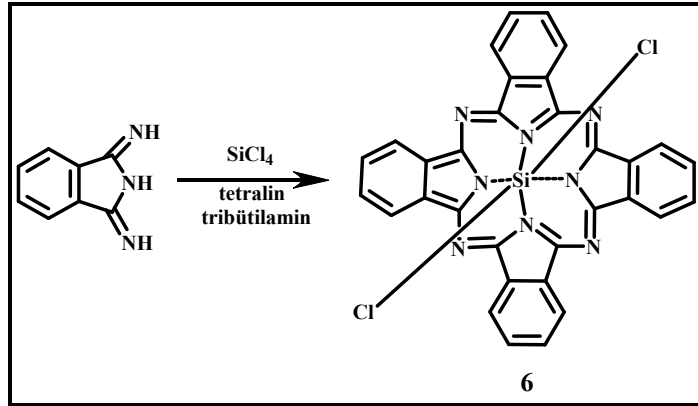
5.1.5. 1-3-diiminoisindolin (5) Bileşğinin Sentezi



Şekil 5.5: 5 Numaralı bileşğinin sentezi.

25 g o-ftalonitril ve 5.1 g sodyum metoksit 300 mL kuru metanol içerisinde çözüldü. Oda sıcaklığında karışımdan yavaş yavaş amonyak gazı geçirilerek çözeltili 1 saat karıştırıldı. 1 saat sonunda reaksiyon sıcaklığı 65°C'ye çıkarıldı ve 3 saat boyunca amonyak gazı geçirilerek karıştırıldı. Karışım soğutulurken amonyak gazı ilavesi durduruldu. Oluşan sarı renkli katılar G4 filtreden süzöldü, su, etanol ve dietileter ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formölü C₈H₇N₃ olan bileşik için erişilebilen verim %90 (25.5 g)' dir. Ele geçen maddenin yapısı erime noktası ve IR spektroskopisi yöntemiyle aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar literatürdeki veriler ile uyumludur [Kenney, 1959], [Lowery et al., 1965], [Douglass, 1975], [Wheeler et al., 1984]. Erime noktası:195°C' dir. FT-IR: 3281-3254(R-C-NH gerilmesi), 3049(Aromatik-CH), 1699(C=N gerilmesi), 1597-1585(C=C gerilmesi), 1500(N-H eğilmesi, 1265(C-N).

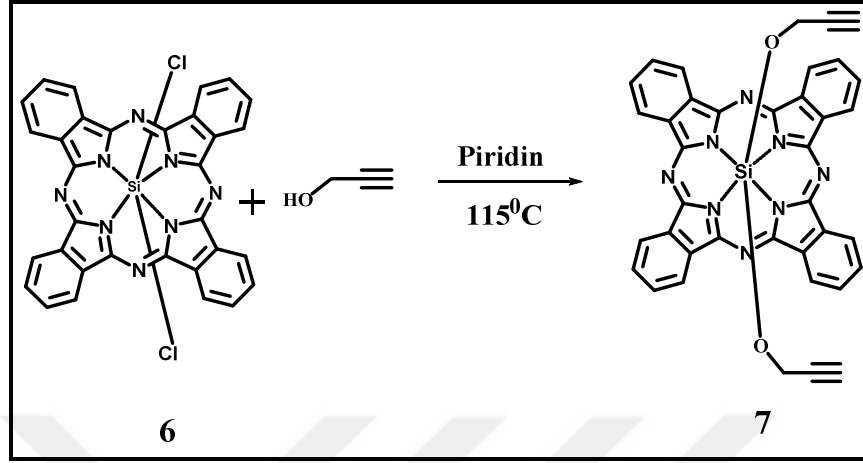
5.1.6. Diklorosilisyum Ftalosiyenin SiPc(Cl)₂ (6) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.6: 6 Numaralı bileşiğin sentezi.

4.3 g (29.6 mmol) 1-3-diiminoisoindolin, 40 mL kuru tetrahidronaftalen ve 20 mL kuru tri-n-bütülinin üç boyunlu reaksiyon balonuna koyuldu. Balonun içine enjektör yardımıyla 5.4 mL silisyum tetraklorür ilave edildi. Karışım 3 saat boyunca 219 °C’ de argon atmosferinde karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra G4 filtreden süzüldü. Sırasıyla su, etanol, metanol, diklorometan ve asetonla yıkandı. Ele geçen mor renkli katı madde G4 filtreden süzüldü ve vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₃₂H₁₆Cl₂N₈Si olan bileşik için erişilebilen verim %90 (4.1g)’dir. Ele geçen mor renkli ftalosiyenin bileşiğinin yapısı UV-Vis ve FT-IR spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar literatürdeki değerlerle uyumludur [Lowery et al.,1965]. FT-IR: 3044 (Aromatik-CH), 1610 (C=C gerilmesi), 1517-1430 (C=N gerilmesi), 1289 (C-N), 911 (Si-N) UV-Vis (Toluen) λ_{\max} (nm)(log ϵ): 693 (4.71), 623(3.83), 365 (4.07).

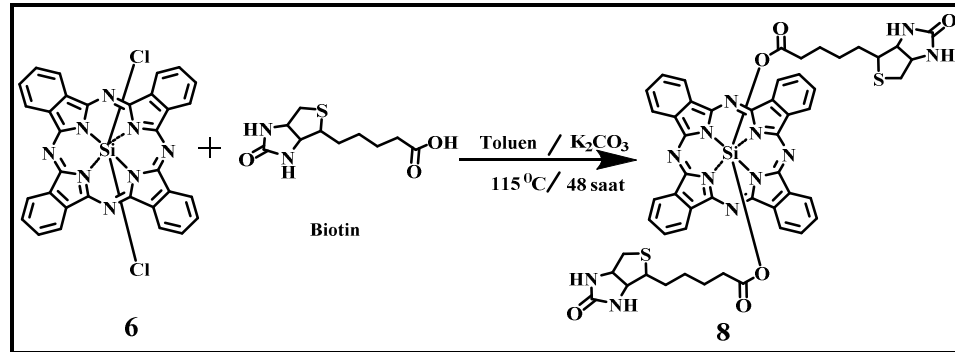
5.1.7. Aksiyel-bis-(2-propinoksi) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (7) Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.7: 7 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanimato bileşiminin sentezi.

100 mg (0.16 mmol) 6 numaralı ftalosiyanimato bileşiği, 0.188 mL (3.2 mmol) propargil alkol ve 10 mL susuz piridin argon atmosferinde 115°C' de 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon karışımına su ilave edildi ve oluşan katı madde süzüldü. Ham ürün kloroform ile çözüldü. Alüminyum oksit ile doldurulmuş kolonda 100:1 (CDCl₃: EtOH) (R_f=0.35) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen mavi renkli ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₃₈H₂₂N₈O₂Si olan bileşik için erişilebilen verim %31 (30 mg)'dir. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle, ¹H-NMR ve UV-Vis spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR: 3261(≡C-H), 3006(Aromatik-CH), 2957-2852(Alifatik-CH), 1124(C-O), 1081(Si-O-C). MALDI-TOF(+): 650[M]⁺, 595[M-OCH₂CCH]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ ppm: 9.68-9.66 (dd, 8H, J=4.8 Hz, 3.0 Hz, Pc-H_α), 8.37-8.36 (dd, 8H, J=5.2 Hz, 2.5 Hz, Pc-H_β), 0.63 (s, 2H, -C≡CH), -0.99(s, 4H, Si-O-CH₂). UV-Vis (Kloroform) λ_{max}(nm) (log ε): 672 (4.76), 606 (3.95), 354 (4.28).

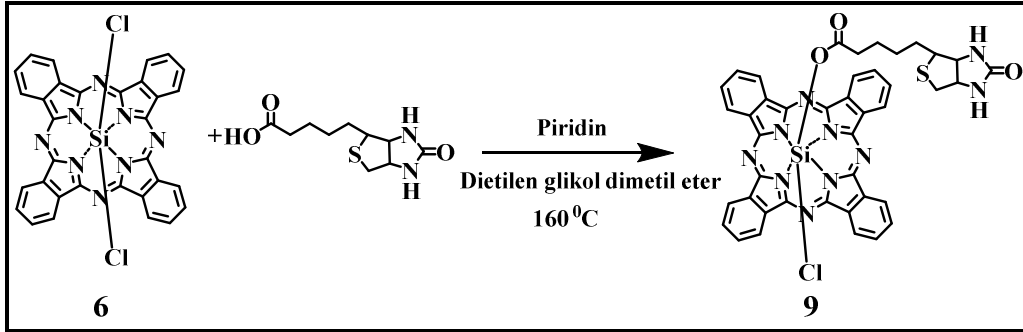
5.1.8. Aksiyel-bis-(5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno(3,4-d)imidazol-4-il)pentanoat) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (8) Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.8: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanimato bileşiminin sentezi.

200 mg (0.32 mmol) 6 numaralı ftalosiyanimato bileşiği 160 mg (0,65 mmol) biotin, 90 mg (0.65 mmol) K_2CO_3 ve 20 mL susuz toluen argon atmosferinde $115^\circ C$ 'de 48 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda toluen vakum distilasyonu yöntemi ile reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Silikajel ile doldurulmuş kolonda 100:6 ($CHCl_3$:MeOH) ($R_f=0.26$) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen mavi renkli katı ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü $C_{52}H_{46}N_{12}O_6S_2Si$ olan bileşik için erişilebilen verim %12 (40 mg)'dir. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle, 1H -NMR ve UV-Vis spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR: 3465(N-H), 3050(Aromatik-CH), 2954-2850(Alifatik-CH), 1689(C=O), 1427(CH_2 eğilmesi), 1120(C-O), 1080(Si-O-C). 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.78-9.71 (m, 8H, Pc- H_α), 8.62-8.55 (m, 8H, Pc- H_β), 6.29 (s, 2H, pirol-NH), 5.91 (s, 2H, pirol-NH), 4.30-4.22 (t, 2H, $J=3.8$ Hz, pirol-CH), 3.61(br, 2H, pirol-CH), 2.76 -2,69 (m, 2H, -SCH $_2$), 2.18 (br, 2H, -SCH $_2$), 1.26-1.24 (d, 2H, $J=13.9$ Hz, pirol-CH), 0.42-0.24 (dt, 4H, $J=34.4$ Hz, $J=7.5$ Hz, -CH $_2$), -0.66 (br, 4H, -CH $_2$), -0.79-(-0.90) (m, 4H, -CH $_2$), -1.00-(-1.14) (m, 4H, Si-O-CH $_2$). MALDI-TOF(+): 1084 [M+K+H $_2$ O] $^+$, 1101 [M+K+2H $_2$ O] $^+$.1119 [M+K+3H $_2$ O] $^+$. UV-vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ϵ): 688 (4.77), 619 (4.98), 359 (4.32).

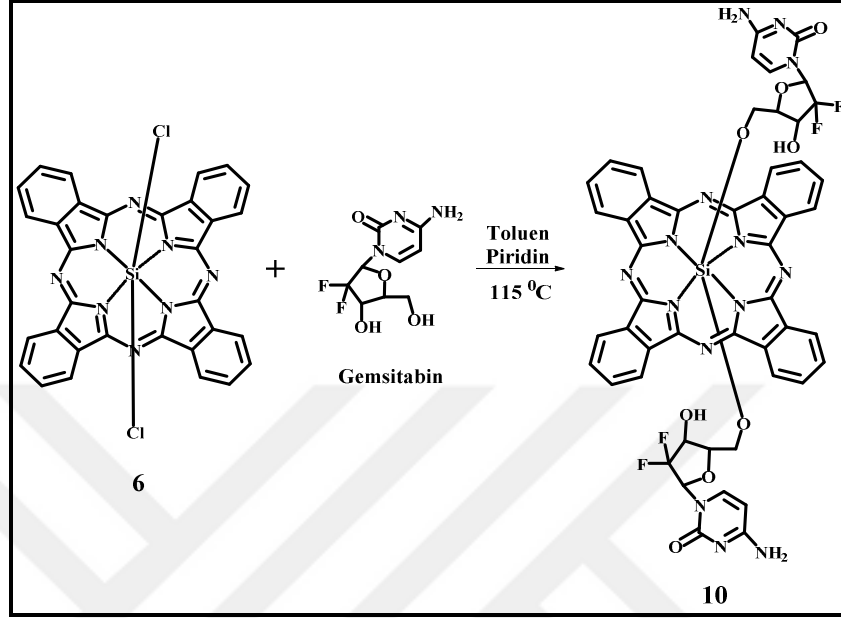
5.1.9. Aksiyel-[kloro]-[5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno (3,4-d) imidazol-4-il) pentanoat] Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (9) Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.9: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanimato bileşiminin sentezi.

100 mg (0.164 mmol) 6 numaralı ftalosiyanimato bileşimi, 40 mg (0,164 mmol) biotin, 8 mL susuz piridin ve 2 mL dietilen glikol dimetil eter içerisinde argon atmosferinde 160°C'de 8 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve çözücü vakum distilasyonu yöntemi ile reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün kloroform ile çözüldü. Silika jel ile doldurulmuş kolonda kloroform ($R_f=0.17$) çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen mavi renkli katı ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü $C_{42}H_{31}N_{10}O_3SClSi$ olan bileşik için erişilebilen verim %6 (8 mg)'dır. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle, 1H -NMR ve UV-Vis spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR ν (cm^{-1}): 3486 (N-H), 3062 (Aromatik-CH), 2952-2854 (Alifatik-CH), 1722 (C=O), 1122 (C-O), 1078 (Si-O-C). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.66-9.63 (m, 8H, Pc- H_α), 8.35-8.33 (m, 8H, Pc- H_β), 3.48 (s, 4H, pirol-CH, pirol-NH), 2.17 (m, 1H, pirol-CH), 0.07 (br, 4H, - SCH_2 , - CH_2), -1.78-(-1.80) (m, 2H, - CH_2), -2.00-(-2.04) (m, 4H, - CH_2 , Si-O- CH_2). MALDI-TOF(+): 841.25 [$M+Na$] $^+$, 818.66 [M] $^+$. UV-Vis (Kloroform) λ_{max} (nm)(log ϵ): 673(4.72), 637(4.44), 335(4.5).

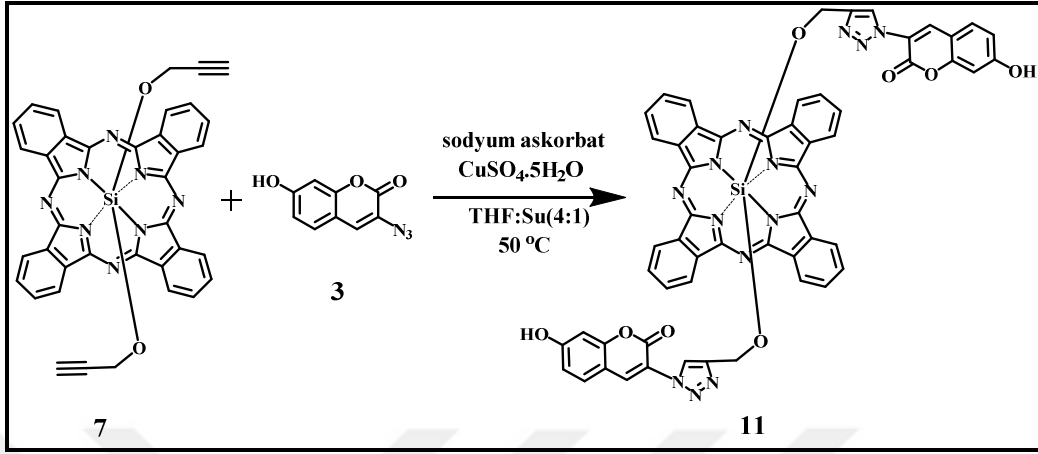
5.1.10. Aksiyel-bis-(4-amino-1-(3,3-difloro-4-hidroksi-5-(oksimetil) tetrahidrofuran-2-il) pirimidin-2-(1H)-on) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (10) Bileşğinin Sentezi



Şekil 5.10: **10** Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanimato bileşğinin sentezi.

200 mg (0.32 mmol) **6** numaralı ftalosiyanimato bileşğii, 170 mg (0.64 mmol) gempitabin 12 mL susuz piridin ve 8 mL susuz toluen argon atmosferinde 115°C’de 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve çözücü vakum distilasyonu ile uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün THF ile çözüldü. Alüminyum oksit ile doldurulmuş kolonda 100:3 (CDCl₃:MeOH) (R_f=0.42) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen mavi renkli katı ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₅₀H₃₆N₁₄O₈SF₄Si olan bileşik için erişilebilen verim %7 (22 mg)’dır. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle, ¹H-NMR ve UV-Vis spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR ν (cm⁻¹): 3493(NH₂), 3343(OH), 3056 (Aromatik-CH), 2924-2854 (Alifatik-CH), 1722 (C=O), 1427 (CH₂ eğilmesi), 1122 (C-O), 1077 (Si-O-C). MALDI-TOF(+):1087 [M+Na]⁺; 1064 [M]⁺. UV-Vis (DMSO) λ_{\max} (nm) (log ϵ): 672(5.06), 638(4.07), 350(4.56). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.76-9.69 (m, 8H, Pc-H _{α}), 8.58 (s, 2H, OH), 8.53-8.48 (m, 8H, Pc-H _{β}), 7.84-7.81 (br, 4H, Ar-H), 7.77 (s, 2H, pirol-CH), 7.37 (s, 2H, pirol-CH), 5.03 (br, 4H, NH₂), 4.01-3.98 (t, 2H, J=6.6 Hz, pirol-CH), 0.89-0.86 (d, 4H, J=5.8 Hz, Si-O-CH₂).

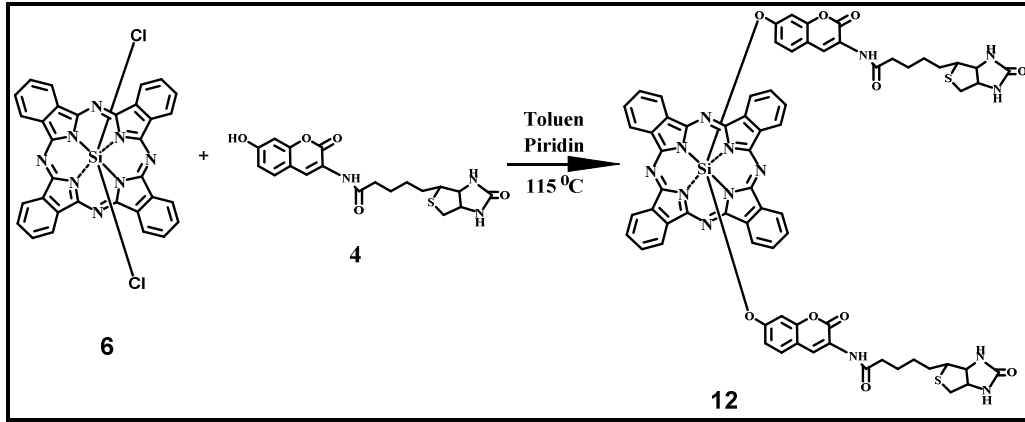
5.1.11. Aksiyel-bis-(7-hidroksi-3-(4-(oksümetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-kumarin-2-on) ftalosiyanimato silisyum (IV) (11) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.11: **11** Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanimato bileşiğinin sentezi.

15 mg (0.02 mmol) **7** numaralı silisyum ftalosiyanimato bileşiği ve 32 mg (0.04 mmol) **3** numaralı kumarin bileşiği 5 mL THF: H₂O (4:1) çözücü sisteminde çözüldü. Karışıma 0.85 mg (0.004 mmol) sodyum askorbat ve 0.54 mg (0.002 mmol) CuSO₄·5H₂O ilave edildi. Karışım 50⁰C’de 72 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve çözücü vakum distilasyonu ile uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün kloroform, aseton, metanol ve etanol çözücülerini ile yıkandı. Yeşil renkli ham ürün bio-beads ile doldurulmuş kolonda diklorometan çözücüsü ile saflaştırıldı ve ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü C₅₆H₃₂N₁₄O₈Si olan bileşik için erişilebilen verim %40 (10 mg)’tır. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle, ¹H-NMR ve UV-Vis spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR ν (cm⁻¹): 3497-3146(OH), 3061 (Aromatik-CH), 2924-2854 (Alifatik-CH), 1728 (C=O), 1645-1605(C=C), 1429-1334 (CH₂ eğilmesi), 1121 (C-O-C), 1080 (Si-O-C). MALDI-TOF(+):1095[M+K]⁺, 1114[M+K+H+H₂O]⁺. UV-Vis (DMF) λ_{max}(log ε): 676(4.95), 632(4.44), 345(4.74). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 9.71-9.67 (m, 8H, Pc-H_α), 9.62 (s, 2H, Ar-H), 8.94 (s, 2H, OH), 8.55-8.51 (m, 8H, Pc-H_β), 8.46-8.42 (m, 6H, Ar-H), 4.64 (s, 2H, pirol-CH), -1.12 (s, 4H, Si-O-CH₂).

5.1.12. Aksiyel-bis-(N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksa hidro-1H-tieno [3,4-d]imidazol-4-il) pentanamid) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (12) Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.12: 12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanimin bileşiminin sentezi.

100 mg (0.16 mmol) 6 numaralı ftalosiyanimin bileşimi, 130 mg (0.32 mmol) 4 numaralı bileşik, 6 mL susuz piridin ve 4 mL susuz toluen argon atmosferinde 115°C'de 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve çözücü vakum distilasyonu ile uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün DCM ile çözüldü. Silikajel ile doldurulmuş kolonda 100:6 (DCM: MeOH)($R_f=0.32$) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Ele geçen mavi renkli katı ürün vakum etüvünde kurutuldu. Kapalı formülü $C_{70}H_{56}N_{14}O_{10}S_2Si$ olan bileşik için erişilebilen verim %6 (13 mg)'dir. Ele geçen maddenin yapısı FT-IR, kütle, 1H -NMR ve UV-Vis spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. FT-IR: 3325(NH), 3005 (Aromatik-CH), 2953-2850 (Alifatik-CH), 1714 (C=O), 1470-1450 (CH_2 eğilmesi), 1122 (C-O), 1080 (Si-O-C). MALDI-TOF(+): 1344[M] $^+$, UV-Vis (DMSO) $\lambda_{max}(\log \epsilon)$: 686 (4.72), 618 (3.98), 357 (4.46). 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.38 (s, 4H, pirol-NH); 9.56 (br, 8H, Pc- H_α); 8.28 (br, 8H, Pc- H_β), 7.47-7.46 (d, 2H, J=0.40 Hz, Ar-H); 7.45-7.43 (m, 4H, Ar-H), 6.87-6.86 (d, 2H, J=8.40 Hz, Ar-H); 4.44 (s, 2H, NH); 4.10-4.09 (d, 2H, J=5.4 Hz, pirol-CH); 4.03 (br, 2H, pirol-CH); 3.91-3.89 (m, 2H, pirol-CH- CH_2); 3.51-3.50 (m, 4H, pirol- CH_2); 2.65-2.64 (m, 4H, -CO- CH_2); 2.38-2.35 (m, 12H, - CH_2 - CH_2 - CH_2).

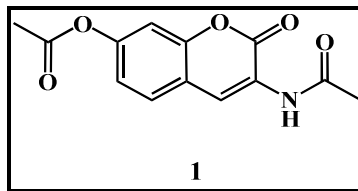
6.BULGULAR

Tez çalışmasının bu kısmında sentezleri gerçekleştirilmiş olan bileşiklerin spektroskopik teknikler kullanılarak yapı tayinleri, elde edilen yeni silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri ile in vitro hücre çalışmaları yer almaktadır.

6.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Tayinleri

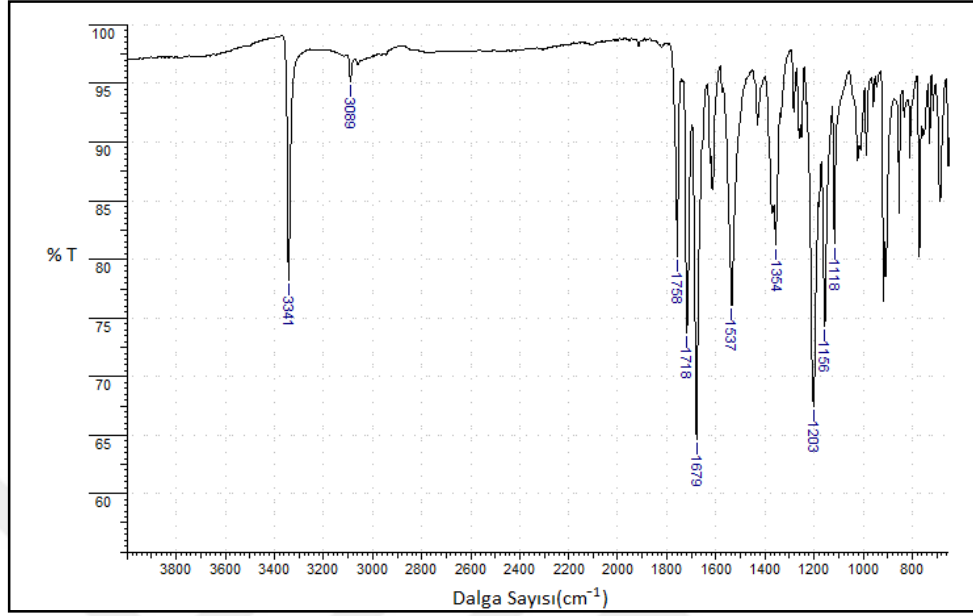
Bu çalışmada; 3-asetamido-7-asetokso-kumarin (1), 3-amino-7-hidroksi kumarin (2), 3-azido-7-hidroksi kumarin (3), N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamid (4), 1-3-diiminoisindolin (5), diklorosilisyum ftalosiyanın SiPc(Cl)₂ (6), aksiyel-bis-(2-propinoksi) ftalosiyanınato silisyum (IV) (7), aksiyel-bis-(5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno (3,4-d) imidazol-4-il) pentanoat) ftalosiyanınato silisyum (IV) (8), aksiyel-[kloro]-[5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanoat] ftalosiyanınato silisyum (IV) (9), aksiyel-bis-(4-amino-1-(3,3-difloro-4-hidroksi-5-(oksümetil) tetrahidrofuran-2-il) pirimidin-2-(1H)-on) ftalosiyanınato silisyum (IV) (10), aksiyel-bis-(7-hidroksi-3-(4-(oksümetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-kumarin-2-on) ftalosiyanınato silisyum (IV) (11) ve aksiyel-bis-(N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamid) ftalosiyanınato silisyum (IV) (12) numaralı bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin yapıları FT-IR, kütle, UV-Vis ve ¹H-NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

6.1.1. 3-Asetamido-7-asetokso-kumarin (1) Bileşiğinin Yapı Tayini



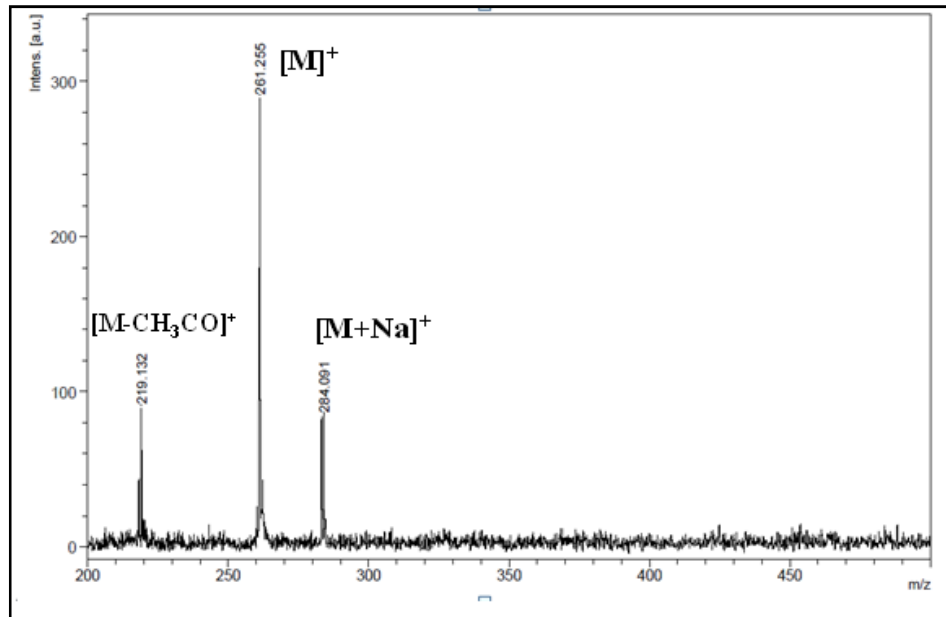
Şekil 6.1: 1 Numaralı bileşiğinin yapısı.

1 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.2) ve kütle (Şekil 6.3) spektrumlarından elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



Şekil 6.2: 1 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

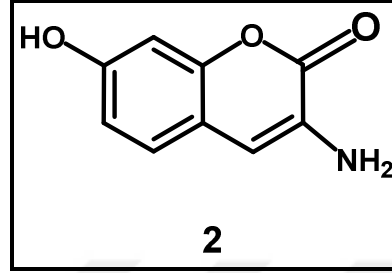
FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3341 (NH); 3089 (Aromatik-CH), 1758-1718(C=O), 1679 (lakton halkasına ait C=O); 1537 (NH eğilme); 1354 (CH_3); 1203-1156 (C-O) titreşimlerinin varlığı yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.2).



Şekil 6.3: 1 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

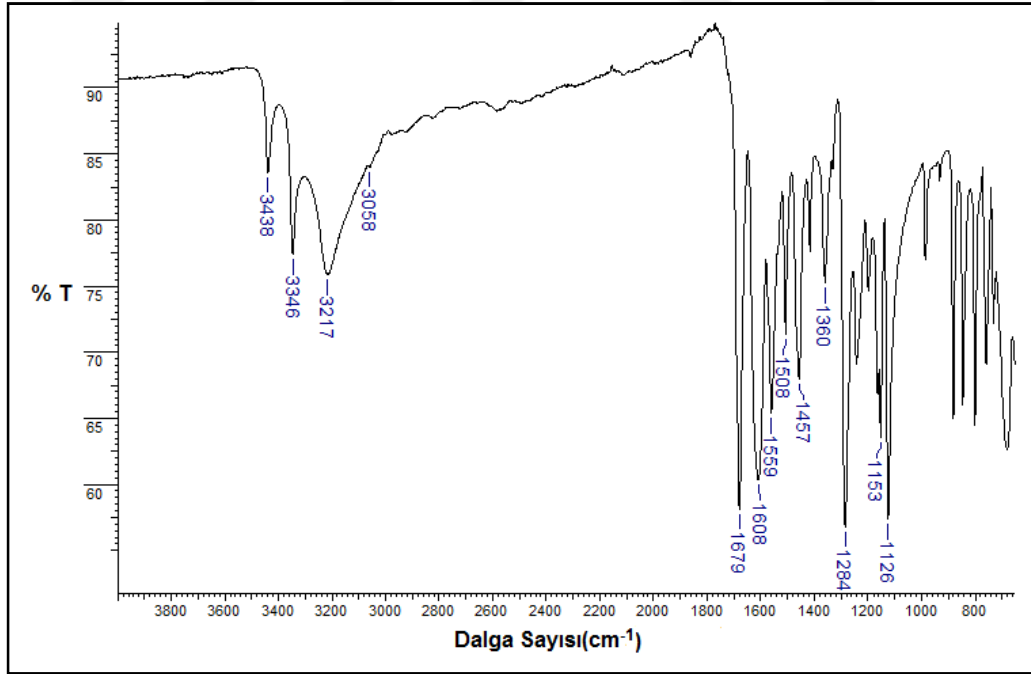
Kütle spektrumu (MALDI-TOF)(Matriks DHB): 284'te $[M+Na]^+$ için, 261'de $[M]^+$ için ve 219'da $[M-CH_3CO]^+$ için gözlenen pikler bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.3).

6.1.2. 3-Amino-7-hidroksi kumarin (2) Bileşiğinin Yapı Tayini



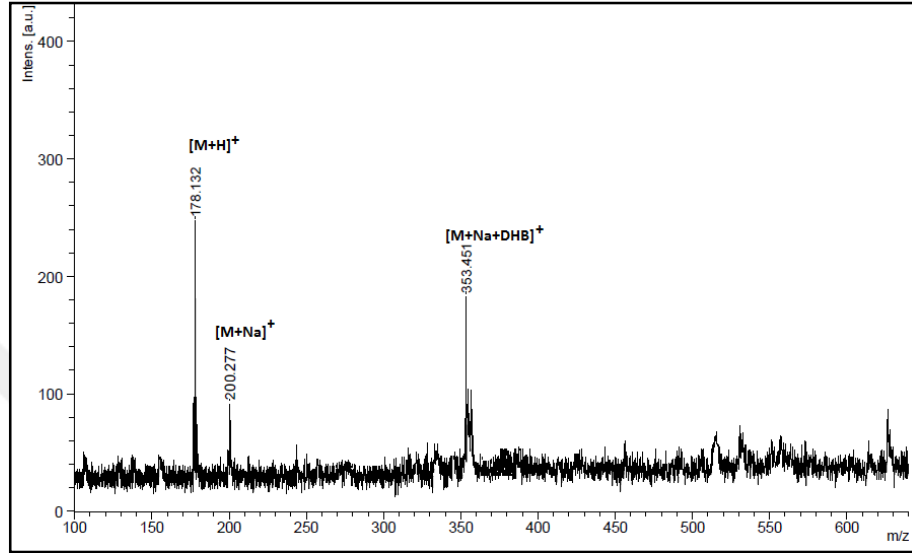
Şekil 6.4: 2 Numaralı bileşiğin yapısı.

2 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.5), kütle (Şekil 6.6) ve 1H -NMR (Şekil 6.7) spektrumlarından elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



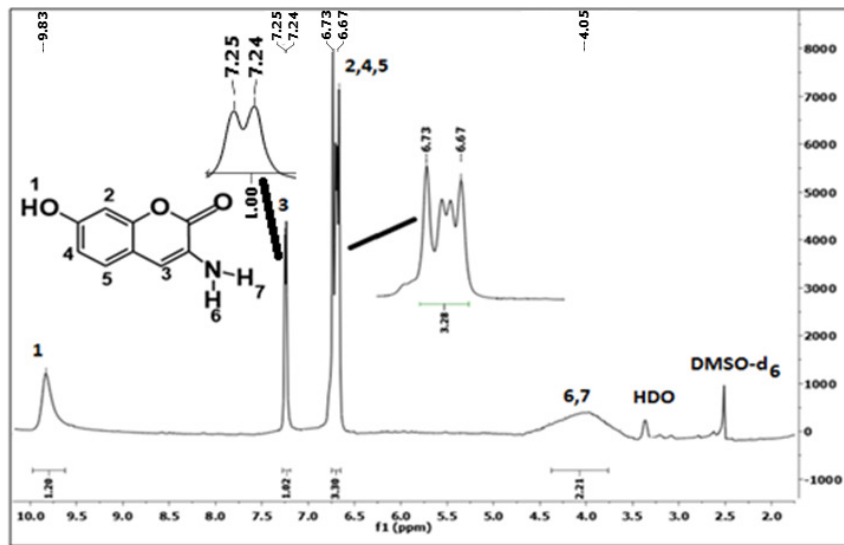
Şekil 6.5: 2 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3438 (OH), 3346-3217 (NH_2), 3058 (Aromatik-CH), 1679 (C=O), 1608 (NH_2 eğilme), 1559-1508 (C-C gerilmesi), 1284 (Aromatik-O), 1126 (C-O-C) titreşimlerinin gözlemlenerek asetil gruplarına ait olan C=O titreşimlerinin gözlemlenmeyişi ve OH titreşiminin gözlenmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.5).



Şekil 6.6: 2 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

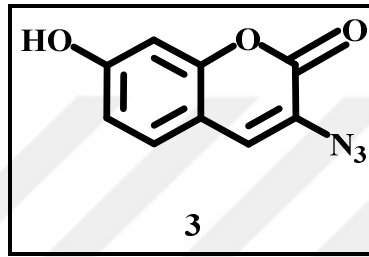
Kütle spektrumu (MALDI-TOF)(Matriks DHB): 353'te $[\text{M}+\text{Na}+\text{DHB}]^+$ için, 200'de $[\text{M}+\text{Na}]^+$ için ve 178'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ için gözlenen pikler bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.6).



Şekil 6.7: 2 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.

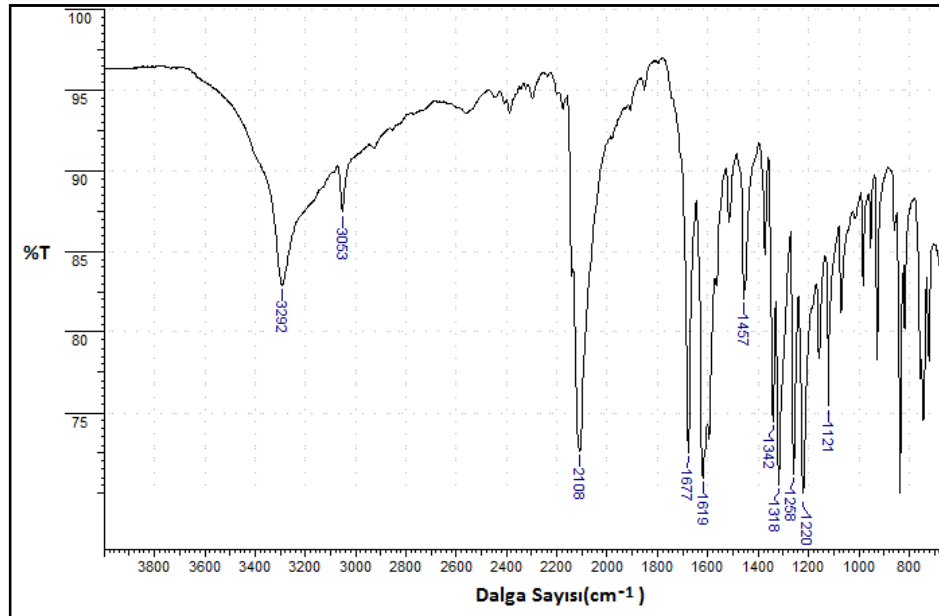
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 6 ve 7 numaralı NH_2 protonlarına ait piklerin 4.05 ppm'de yayvan pik olarak gözlenmesi, 2,4 ve 5 numaralı aromatik CH protonlarına ait olan piklerin 6.73-6.67 ppm'de çoklu pik olarak gözlenmesi, 3 numaralı CH protonuna ait pikin ikili pik olarak 7.25-7.24 ppm aralığında gözlenmesi ve 9.83 ppm'de tekli pik olarak OH protonuna ait pikin gözlenmesi 2 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 6.7).

6.1.3. 3-Azido-7-hidroksi kumarin (3) Bileşiğinin Yapı Tayini



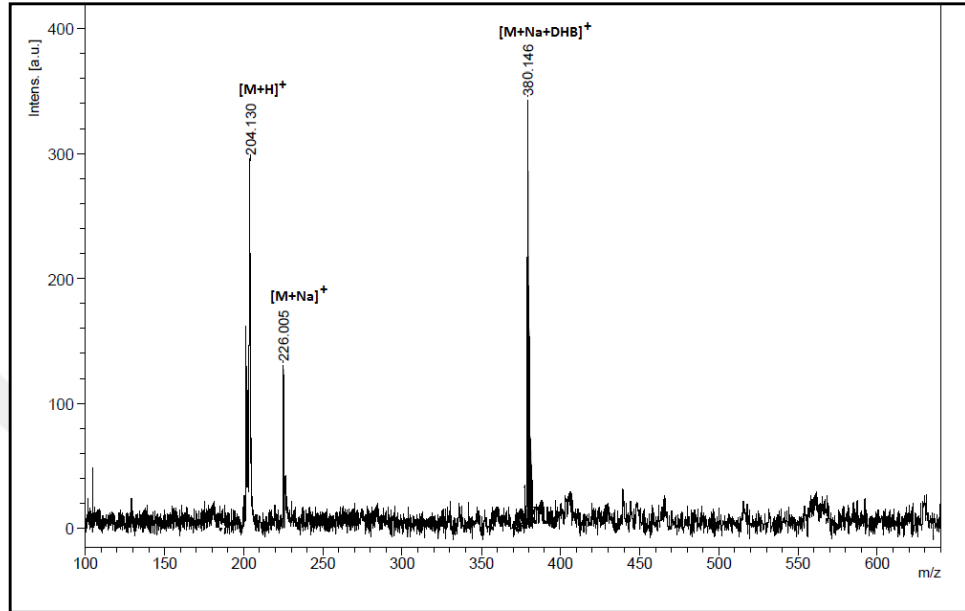
Şekil 6.8: 3 Numaralı bileşiğin yapısı.

3 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.9), kütle (Şekil 6.10) ve $^1\text{H-NMR}$ (Şekil 6.11) spektrumlarından elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



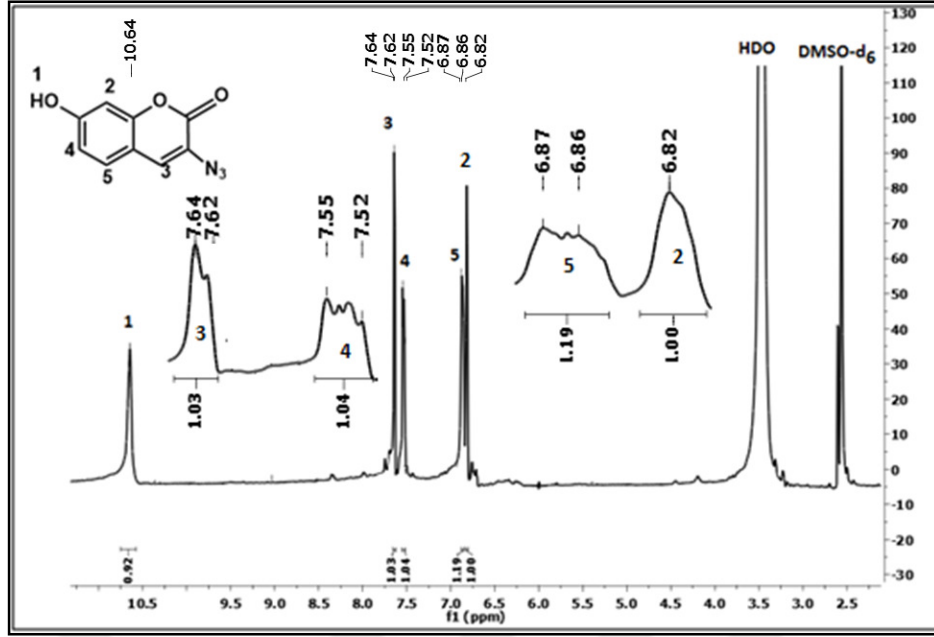
Şekil 6.9: 3 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3292 (OH), 3053(Aromatik-CH), 2108(N_3), 1677(C=O), 1457(C=C), 1121(C-O) titreşimlerinin gözlemlenerek NH_2 gerilme titreşiminin gözlemlenmeyişi, 2108'de şiddetli N_3 grubuna ait titreşimin gözlenmiş olması yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.9).



Şekil 6.10: 3 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

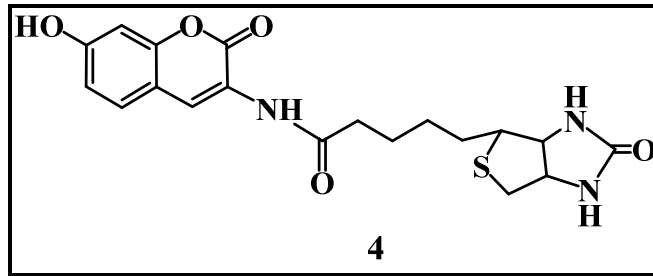
Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks DHB): 380'de $[\text{M}+\text{Na}+\text{DHB}]^+$ için, 226'da $[\text{M}+\text{Na}]^+$ için ve 204'te $[\text{M}+\text{H}]^+$ için gözlenen pikler bileşiğin oluştuğunu göstermektedir(Şekil 6.10).



Şekil 6.11: 3 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.

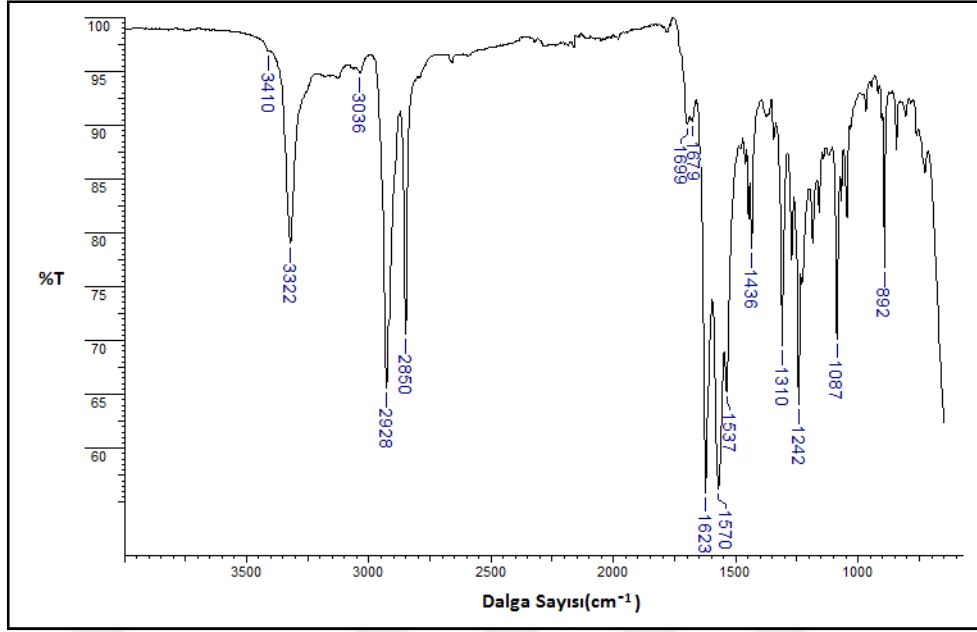
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1 numaralı OH protonuna ait pikin 10.64 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, 3 numaralı lakton halkasına ait olan CH protonuna ait olan pikin 7.64-7.62 ppm aralığında ikili pik olarak gözlenmesi, 3 ve 4 numaralı aromatik CH protonlarına ait piklerin 7.55- 7.52 ve 6.87-6.86 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmesi ve 2 numaralı CH protonuna ait olan pikin de 6.82 ppm' de yayvan pik olarak gözlenmesi 3 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir(Şekil 6.11).

6.1.4. N-(7-Hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno [3,4-d]imidazol-4-il) pentanamid (4) Bileşiğinin Yapı Tayini



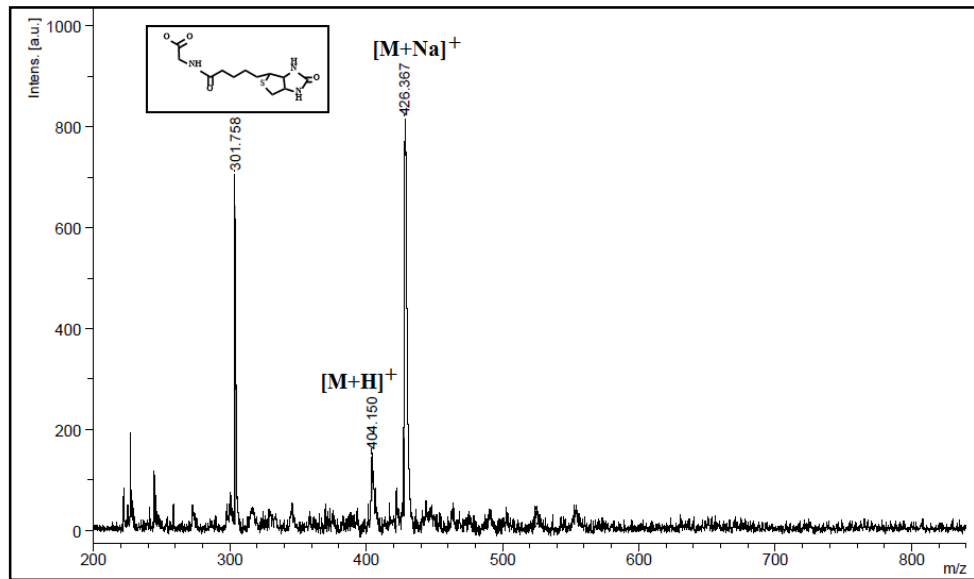
Şekil 6.12: 4 Numaralı bileşiğin yapısı.

4 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.13), kütle (Şekil 6.14) ve ¹H-NMR (Şekil 6.15) spektrumlarından elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



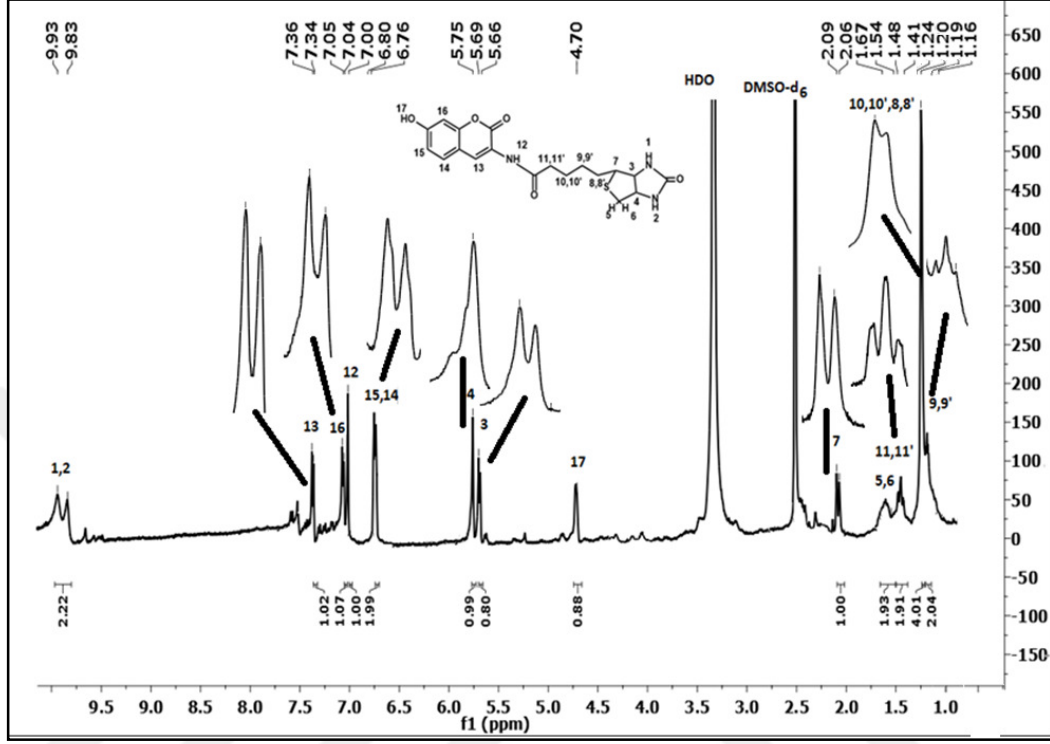
Şekil 6.13: 4 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: v_{\max} , cm^{-1} : FT-IR: 3410(OH), 3322(NH), 3036(Aromatik-CH), 2928-2850 (Alifatik-CH), 1699-1679 (C=O), 1623-1570(C=C gerilmesi), 1436 (CH_2 eğilmesi), 1242 (C-O); 1087 (C-N-C gerilmesi) titreşimlerinin gözlenmesi, NH_2 gerilme titreşiminin gözlemlenmesi ve 1087'de şiddetli C-N-C gerilmesine ait titreşimin gözlenmiş olması yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.13).



Şekil 6.14: 4 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

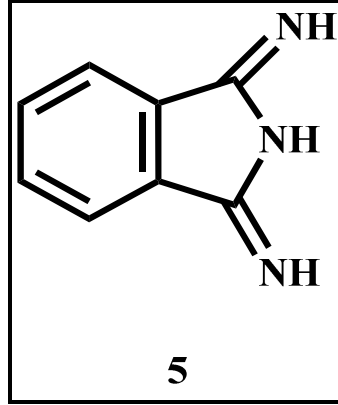
Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks CHCA): 426'da $[M+Na]^+$ için, 404'te $[M+H]^+$ için ve bileşikten çeşitli grupların kopmalarının gözleendiği piklerin bulunması bileşiğin oluştuğunu göstermektedir(Şekil 6.14).



Şekil 6.15: 4 Numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

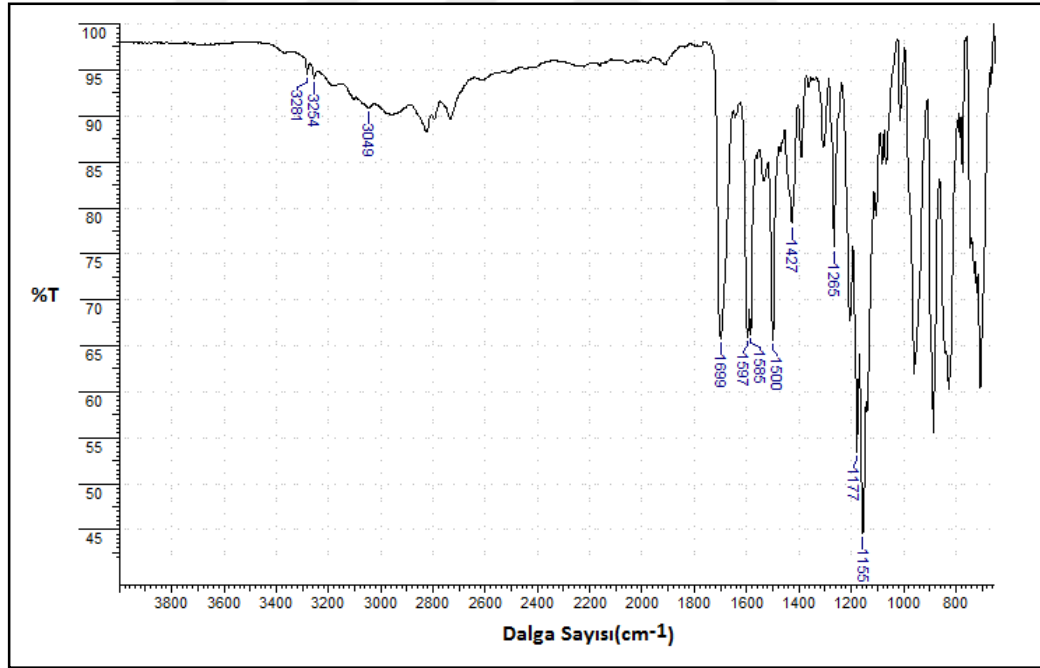
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1 ve 2 numaralı NH protonlarına ait pikin 9.93-9.83 ppm aralığında ikili pik olarak gözlenmesi, kumarin halkasındaki CH protonlarına ait olan 13, 14, 15 ve 16 numaralı protonların ikili pik olarak gözlenmesi, 12 numaralı NH protonuna ait pikin tekli pik olarak 7 ppm'de gözlenmesi, 3,4 ve 7 numaralı pirol halkasındaki CH protonlarının 5.75'te yayvan pik olarak, 5.69-5.66 ppm aralığında ikili pik olarak ve 2.09-2.06 ppm aralığında ikili pik olarak gözlenmesi, 17 numaralı OH protonuna ait pikin 4.70 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, CH_2 gruplarına ait 5 ve 6 numaralı protonların çoklu pik olarak 1.67-1.54 ppm aralığında, 11 numaralı protonların 1.48-1.41 ppm aralığında üçlü pik olarak gözlenmesi, 8,9 ve 10 numaralı protonların ise ait piklerinde 1.24-1.16 ppm aralığında çoklu pikler olarak gözlenmeleri 3 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir(Şekil 6.15).

6.1.5. 1-3-Diiminoisindolin (5) Bileşiğinin Yapı Tayini



Şekil 6.16: 5 Numaralı bileşiğin yapısı.

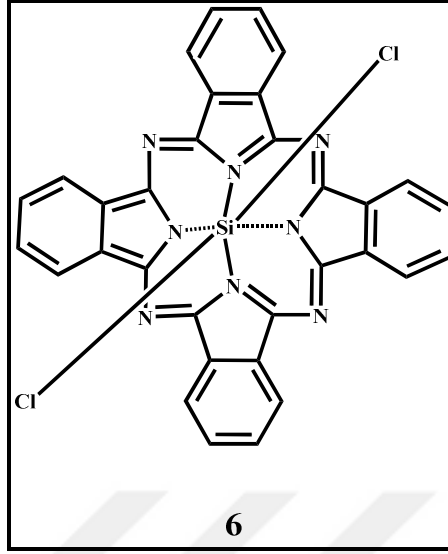
5 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.17) spektrumundan elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



Şekil 6.17: 5 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

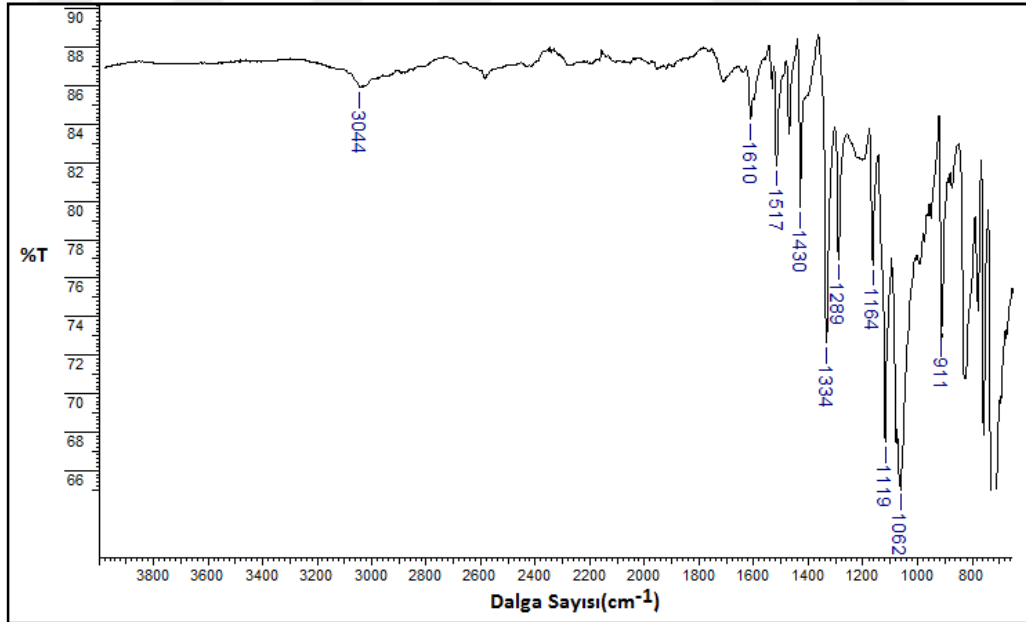
FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : FT-IR: 3281-3254(R-C-NH gerilmesi), 3049(Aromatik-CH), 1699(C=N gerilmesi), 1597-1585(C=C gerilmesi), 1500(N-H eğilmesi, 1265(C-N) titreşimlerinin gözlenmesi yapıyı desteklemektedir(Şekil 6.17).

6.1.6. Diklorosilisyum Ftalosiyanın SiPc(Cl)₂ (6) Bileşiğinin Yapı Tayini



Şekil 6.18: 6 Numaralı bileşiğin yapısı.

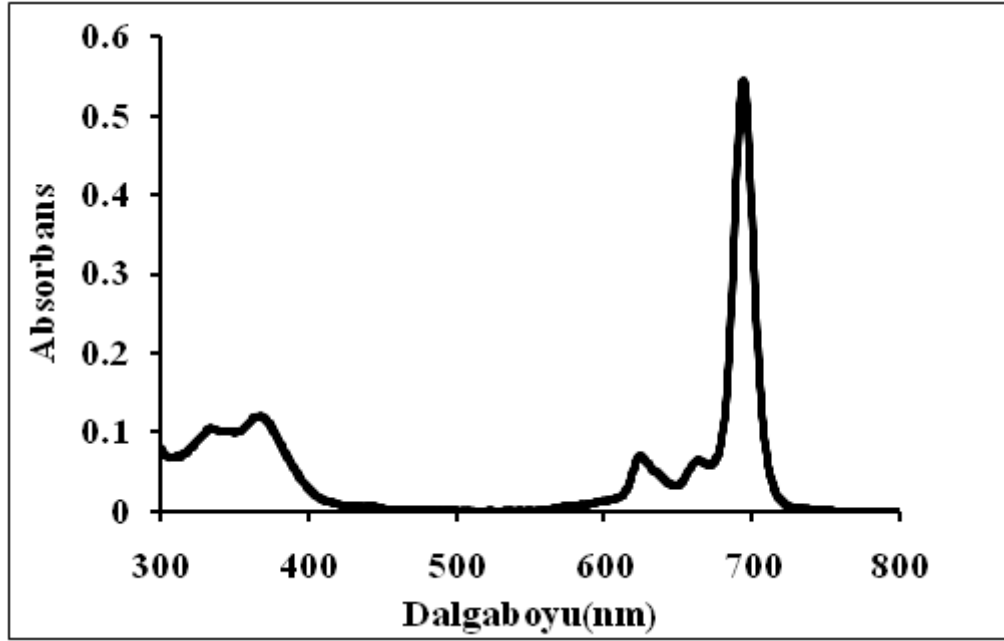
6 numaralı bileşiğe ait FT-IR (Şekil 6.19) ve UV-Vis (Şekil 6.20) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



Şekil 6.19: 6 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm⁻¹: FT-IR: 3044 (Aromatik-CH), 1610 (C=C gerilmesi), 1517-1430 (C=N gerilmesi), 1289 (C-N), 911 (Si-N) titreşimlerinin

gözlenmesi ve 3281-3254 bölgesinde NH gruplarına ait titreşimlerin gözlenmeyişi yapıyı desteklemektedir(Şekil 6.19).



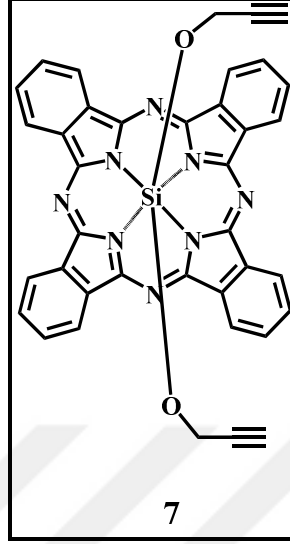
Şekil 6.20: 6 Numaralı bileşiğin Toluen çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: 6 numaralı bileşiğin, 1×10^{-5} M konsantrasyonda toluen içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.20) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{\max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.1: 6 Numaralı bileşiğin Toluen içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{\max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

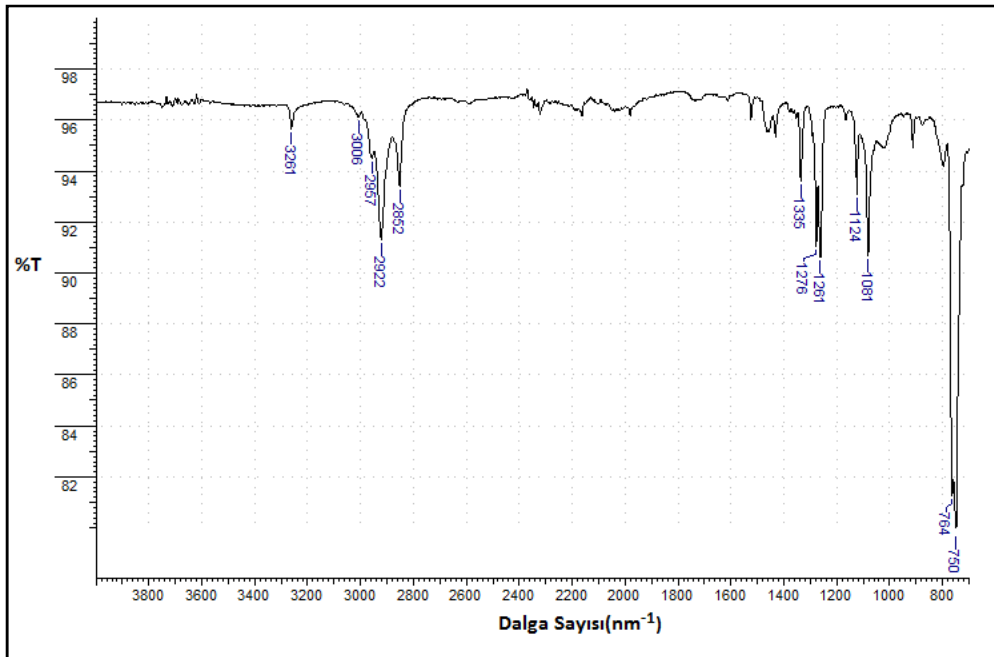
Bileşik	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)
6	693	4.71
	623	3.83
	365	4.07

6.1.7. Aksiyel bis-(2-propinoksi) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (7) Bileşiminin Yapı Tayini



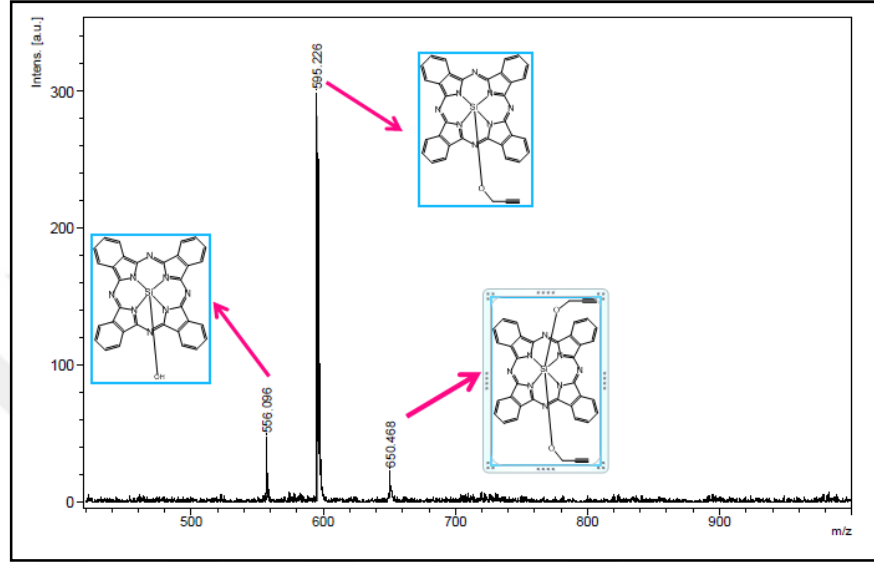
Şekil 6.21: 7 Numaralı bileşimin yapısı.

7 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.22), kütle (Şekil 6.23), ¹H-NMR (Şekil 6.24) ve UV-Vis (Şekil 6.25) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



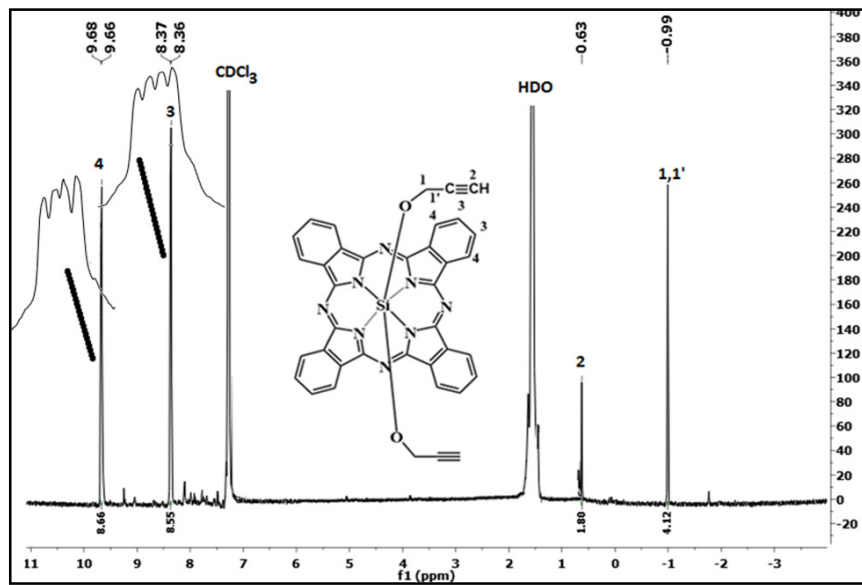
Şekil 6.22: 7 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : FT-IR: 3261 ($\equiv\text{C-H}$), 3006 (Aromatik-CH), 2957-2852 (Alifatik-CH), 1124 (C-O), 1081 (Si-O-C) titreşimlerinin gözlenmesi 3261 bölgesinde uç aklne ait olan CH titreşiminin gözlenmesi ve sübtitüe olmamış silisyum fatalosiyanin bileşiğinde bulunan Cl atomlarının yerine 1081 cm^{-1} bölgesinde Si-O-C titreşiminin almış olması yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.22).



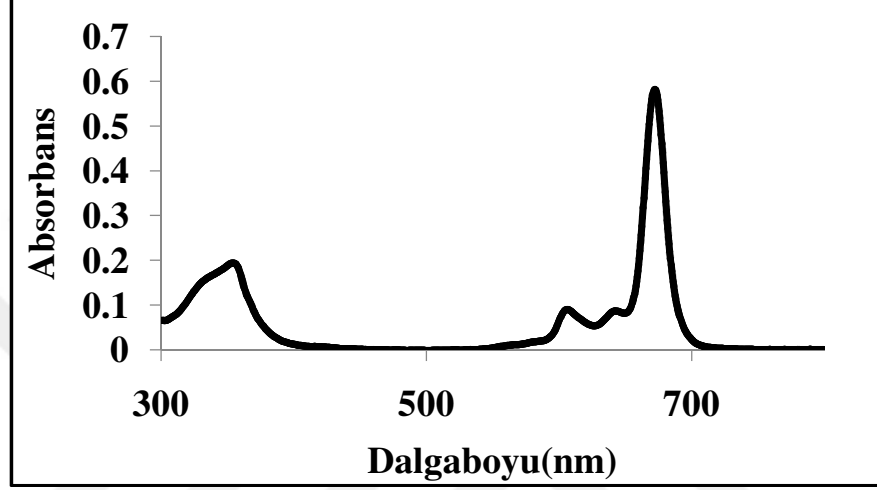
Şekil 6.23: 7 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks DHB): 650'de $[\text{M}]^+$ için ve 595'te $[\text{M-OCH}_2\text{CCH}]^+$ için gözlenen pikler bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.23).



Şekil 6.24: 7 Numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ ppm: 1 ve 1' numaralı CH₂ protonlarına ait olan pikin -0.99 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, 2 numaralı uç akline ait olan CH protonuna ait olan pikin 0.63 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, 3 ve 4 numaralı silisyum ftalosiyanın halkasındaki H_α ve H_β protonlarına ait piklerin 9.68-9.66 ve 8.37-8.36 ppm aralığında ikili pikin ikilisi olarak gözlenmesi 7 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 6.24).



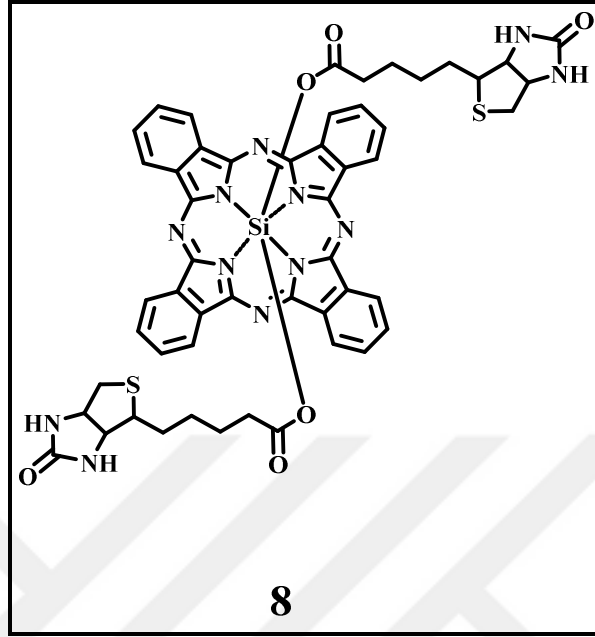
Şekil 6.25: 7 Numaralı bileşiğe ait Kloroform çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: λ_{\max} /nm: 7 numaralı bileşiğin, 1×10^{-5} M konsantrasyonda kloroform çözücüsü içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.25) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{\max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.2'de verilmiştir.

Tablo 6.2: 7 Numaralı bileşiğin Kloroform çözücüsü içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{\max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

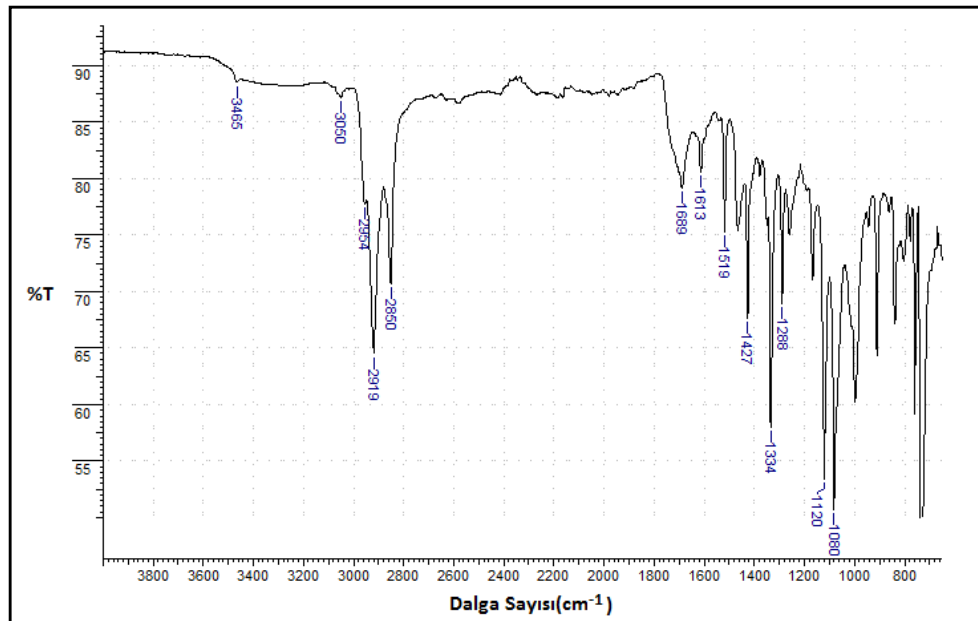
Bileşik	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)
7	672	4.76
	606	3.95
	354	4.28

6.1.8. Aksiyel-bis-(5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno (3,4-d) imidazol-4-il) pentanoat) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (8) Bileşiminin Yapı Tayini



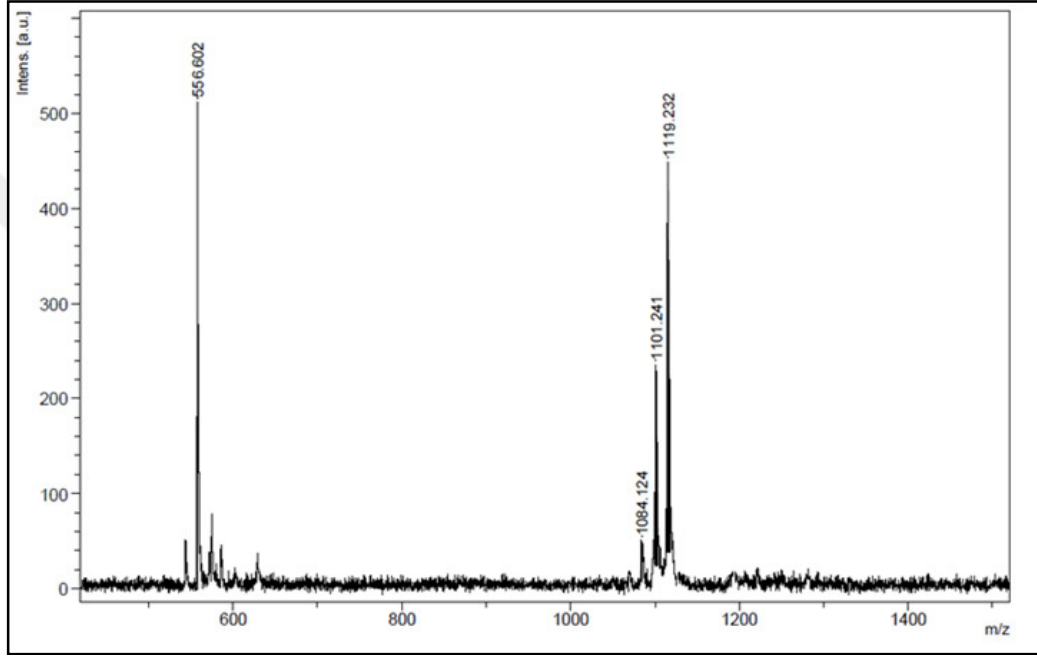
Şekil 6.26: 8 Numaralı Bileşimin Yapısı.

8 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.27), kütle (Şekil 6.28), ¹H-NMR (Şekil 6.29) ve UV-Vis (Şekil 6.30) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



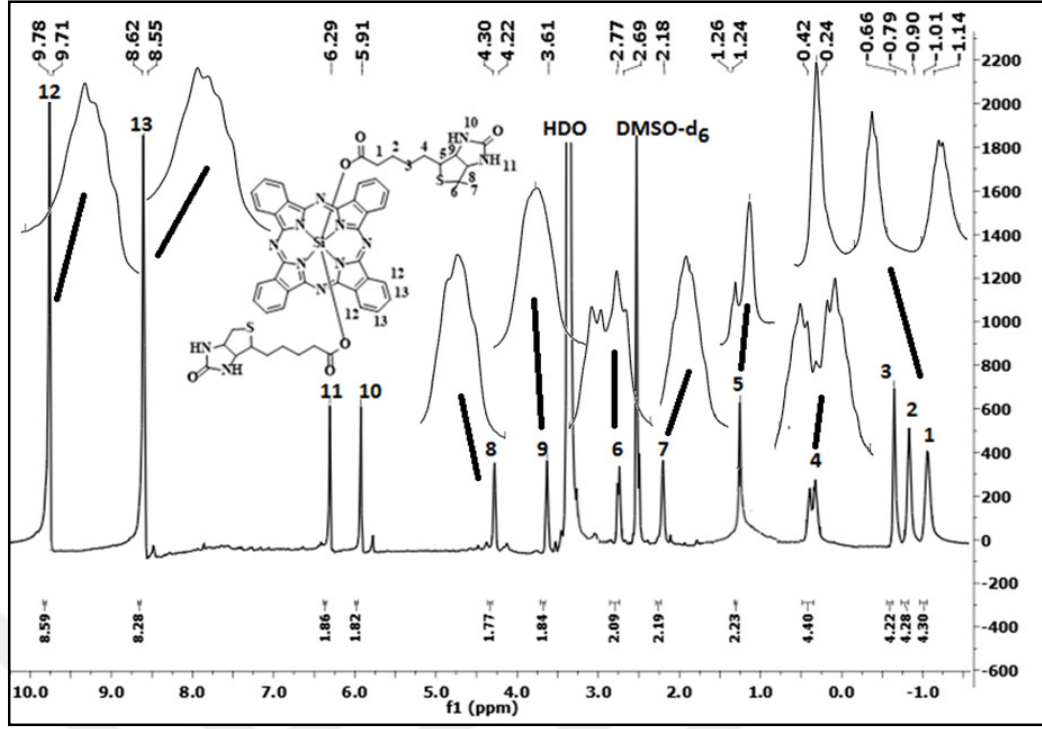
Şekil 6.27: 8 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3465(N-H), 3050(Aromatik-CH), 2954-2850(Alifatik-CH), 1689(C=O), 1427(CH_2 eğilmesi), 1120(C-O), 1080(Si-O-C) titreşimlerinin gözlenmesi, biotin grubundaki karboksilik asit grubundaki OH grubunun bulunmaması, alifatik gruba ait olan CH_2 grubuna ait piklerin ve C=O grubuna ait titreşimlerin gözlenmesi ve süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın bileşiğinde bulunan Cl atomlarının yerini 1080 cm^{-1} bölgesinde Si-O-C titreşiminin almış olması yapıyı desteklemektedir(Şekil 6.27).



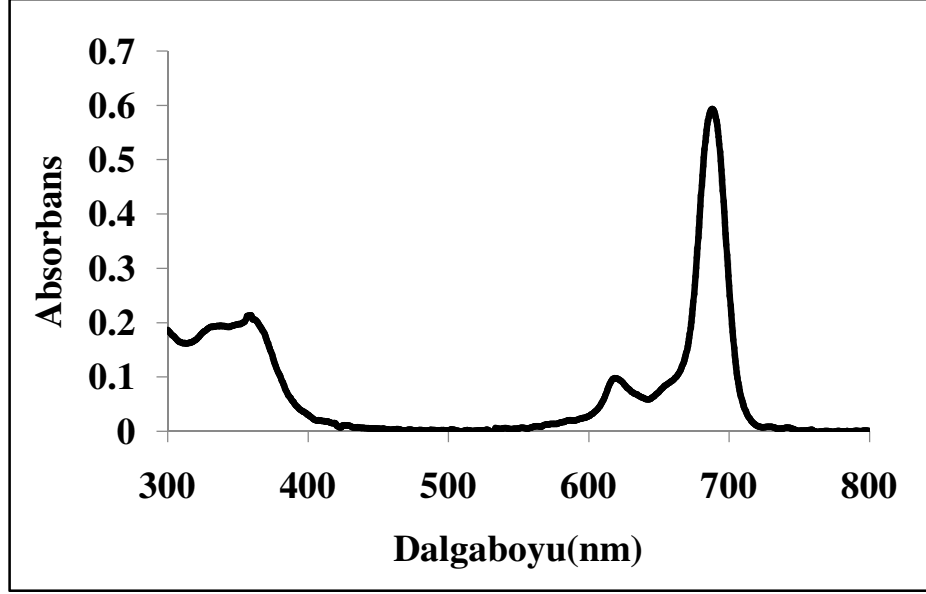
Şekil 6.28: **8** Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks DHB): 1119'da $[\text{M}+\text{K}+3\text{H}_2\text{O}]^+$, 1101'de $[\text{M}+\text{K}+2\text{H}_2\text{O}]^+$ ve 1084'te $[\text{M}+\text{K}+\text{H}_2\text{O}]^+$ gözlenen pikler bileşiğin oluştuğunu göstermektedir(Şekil 6.28).



Şekil 6.29: 8 Numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 13 ve 12 numaralı silisyum ftalosiyanın halkasındaki H_α ve H_β protonlarına ait piklerin 9.78-9.71 ppm ve 8.62-8.55 ppm'de çoklu pik olarak gözlenmesi, 11 ve 10 numaralı biotine ait olan NH grubu protonlarının 6.29 ve 5.91 ppm değerlerinde tekli pikler olarak gözlenmesi, pirol halkasındaki CH grubuna ait 8 numaralı protonun üçlü pik olarak 4.30-4.22 ppm'de gözlenmesi, 9 numaralı pirol halkasındaki diğer CH protonunun yayvan olarak 3.61 ppm'de gözlenmesi, 6 ve 7 numaralı pirol halkasındaki CH_2 grubunun protonlarının çoklu pik olarak 2.77 -2, 69 ppm aralığında çoklu pik olarak ve 2.18 ppm'de yayvan pik olarak gözlenmesi, 5 numaralı CH protonunun 1.24-1.26 ppm aralığında ikili pik olarak gözlenmesi, alifatik protonlara ait olan 4 numaralı protonların ikili pikin üçlüsü olarak 0.42-0.24 ppm aralığında gözlenmesi, ftalosiyanın halkasına yakın olan 1,2 ve 3 numaralı alifatik CH_2 gruplarına ait olan piklerin manyetik anizotropiden dolayı negatif bölgede -0.66 ppm'de yayvan olarak , -0.79-(-0.90) aralığında çoklu pik olarak ve -1.00-(-1.14) aralığında çoklu pik olarak gözlenmesi 8 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 6.29).



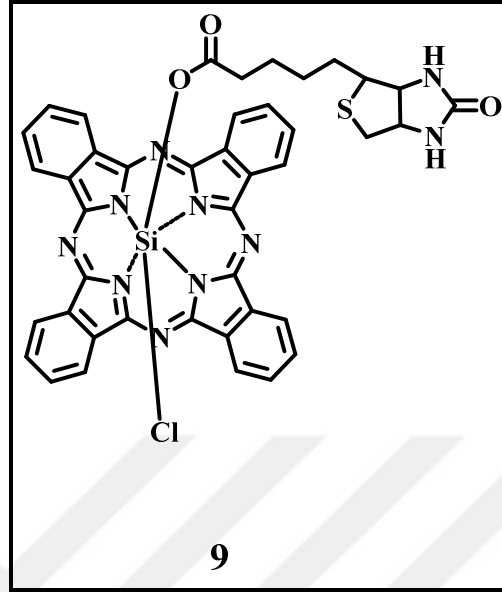
Şekil 6.30: **8** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: **8** numaralı bileşiğin, 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMSO çözücüsü içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.30) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.3'te verilmiştir.

Tablo 6.3: **8** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{max}) Ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

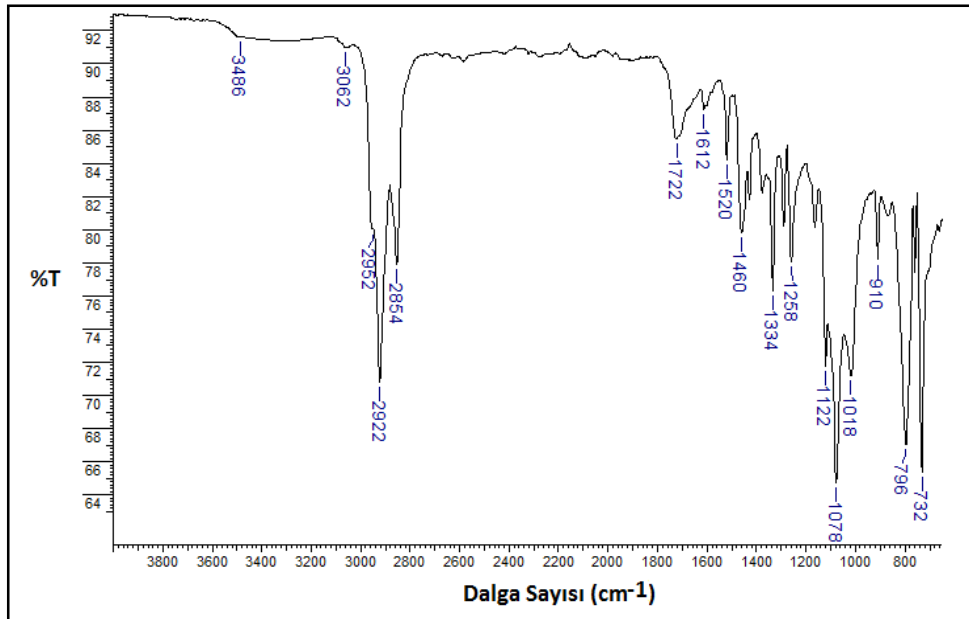
Bileşik	λ_{max} (nm)	(log ϵ)
8	688	4.77
	606	3.98
	354	4.32

6.1.9. Aksiyel-[kloro]-[5-2-oksoheksahidro-1H-tieno(3,4-d)imidazol-4-il) pentanoat] Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (9) Bileşiminin Yapı Tayini



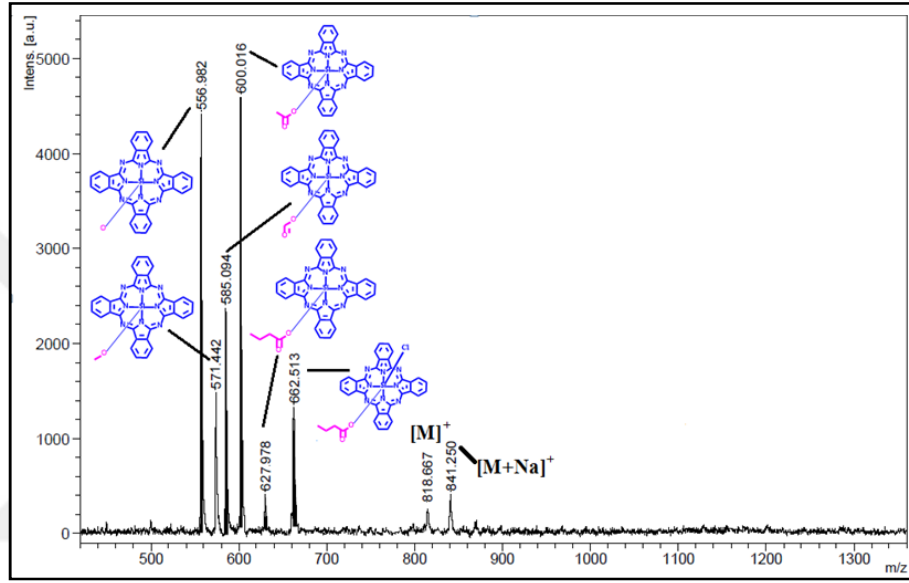
Şekil 6.31: 9 Numaralı bileşimin yapısı.

9 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.32), kütle (Şekil 6.33), ¹H-NMR (Şekil 6.34) ve UV-Vis (Şekil 6.35) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



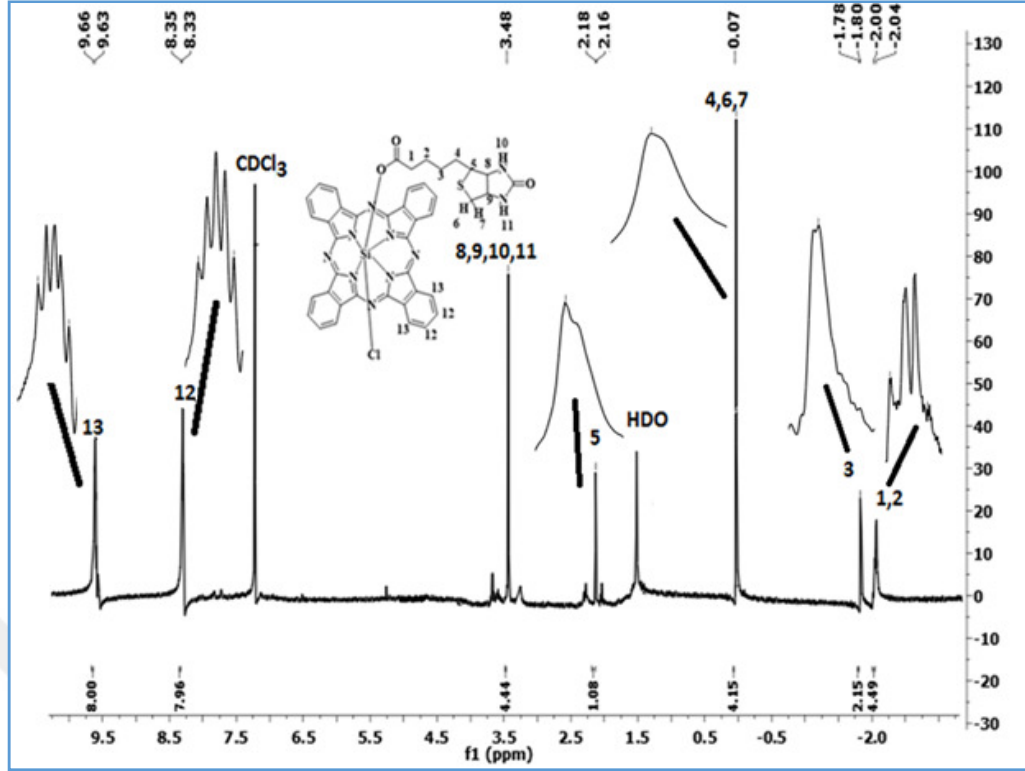
Şekil 6.32: 9 Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3486 (N-H), 3062 (Aromatik-CH), 2952-2854(Alifatik-CH), 1722 (C=O), 1122 (C-O), 1078 (Si-O-C) titreşimlerinin gözlenmesi, biotin grubundaki karboksilik asit grubundaki OH grubunun bulunmaması, alifatik gruba ait olan CH_2 grubuna ait titreşimlerin ve C=O grubuna ait titreşimlerin gözlenmesi ve sübstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın bileşiğinde bulunan Cl atomlarının yerini 1080 cm^{-1} bölgesinde Si-O-C titreşiminin almış olması yapıyı desteklemektedir(Şekil 6.32).



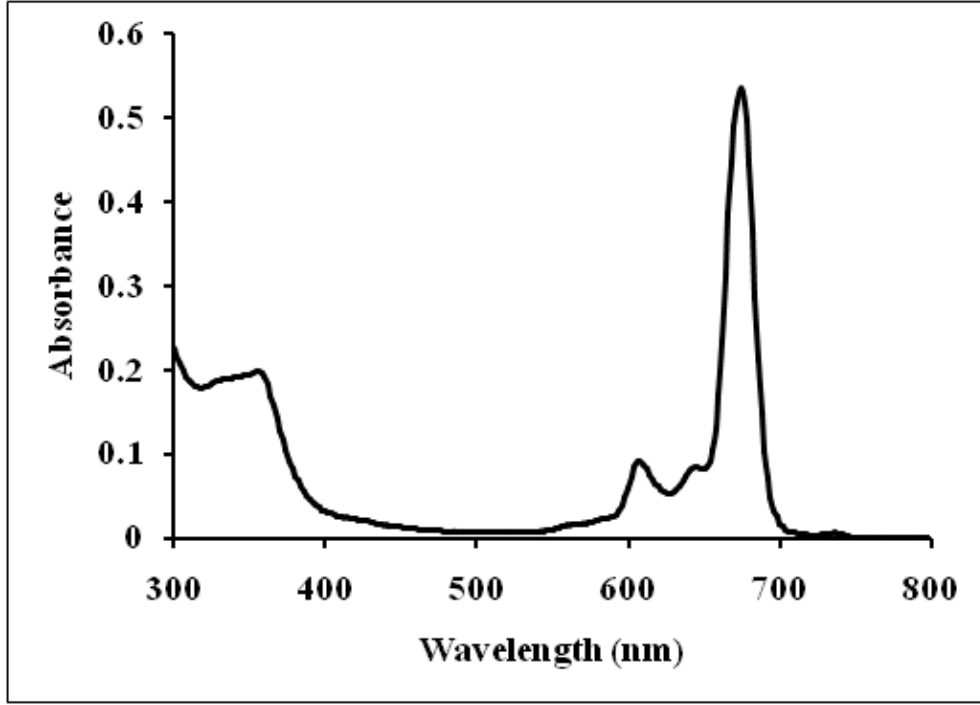
Şekil 6.33: 9 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks DCTB): 841'de $[\text{M}+\text{Na}]^+$ için, 818'de $[\text{M}]^+$ için ve biotin bileşiğinden çeşitli grupların kopmalarının gözlemlendiği spektrum bileşiğin oluştuğunu göstermektedir(Şekil 6.33).



Şekil 6.34: 9 Numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:13 ve 12 numaralı silisyum ftalosiyanın halkasındaki H_α ve H_β protonlarına ait piklerin 9.66-9.63 ppm ve 8.35-8.33 ppm'de çoklu pik olarak gözlenmesi, 11 ve 10 numaralı biotine ait olan NH grubu protonlarının ve pirol halkasındaki CH grubuna ait olan protonların 3.48 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, pirol halkasına ait olan CH grubuna ait 5 numaralı protonun çoklu pik olarak 2.18-2.16 ppm aralığında gözlenmesi, 6 ve 7 numaralı pirol halkasındaki CH_2 grubunun protonları ile 4 numaralı CH_2 grubunun protonlarının yayvan pik olarak 0.07 ppm'de gözlenmesi ve ftalosiyanın halkasına yakın olan 1,2 ve 3 numaralı alifatik CH_2 gruplarına ait olan piklerin manyetik anizotropiden dolayı negatif bölgede -1.78-(-1.80) ppm ve -2.00-(-2.04) ppm'de çoklu pik olarak gözlenmesi 9 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir(Şekil 6.34).



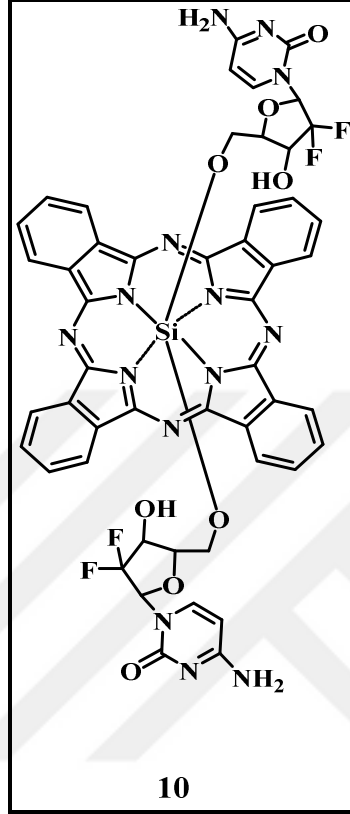
Şekil 6.35: 9 Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: 9 numaralı bileşiğin , 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMSO çözücüsü içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.35) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{\max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.4: 9 Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{\max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

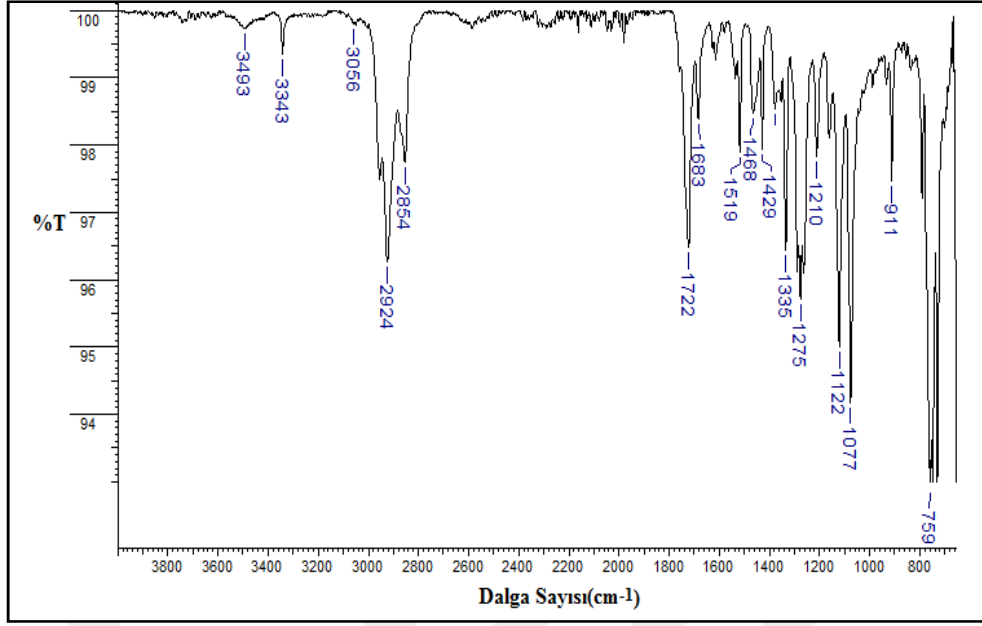
Bileşik	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)
9	673	4.72
	608	3.95
	358	4.29

6.1.10. Aksiyel-bis-(4-amino-1-(3,3-difloro-4-hidroksi-5-(hidroksimetil) tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2-(1H)-on) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (10) Bileşğinin Yapı Tayini



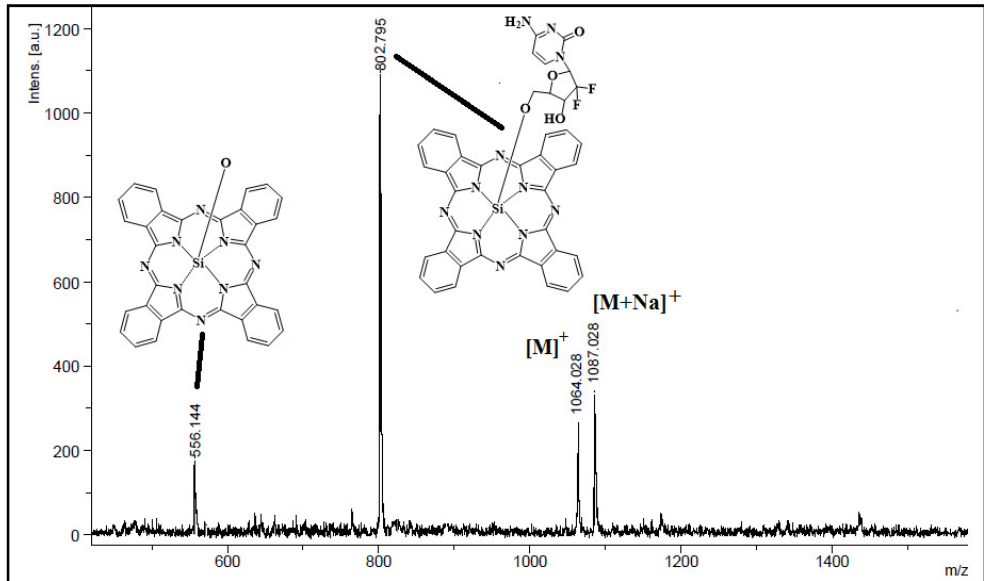
Şekil 6.36: **10** Numaralı bileşğinin yapısı.

10 numaralı bileşğeye ait olan FT-IR (Şekil 6.37), kütle (Şekil 6.38), ¹H-NMR (Şekil 6.39) ve UV-Vis (Şekil 6.40) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



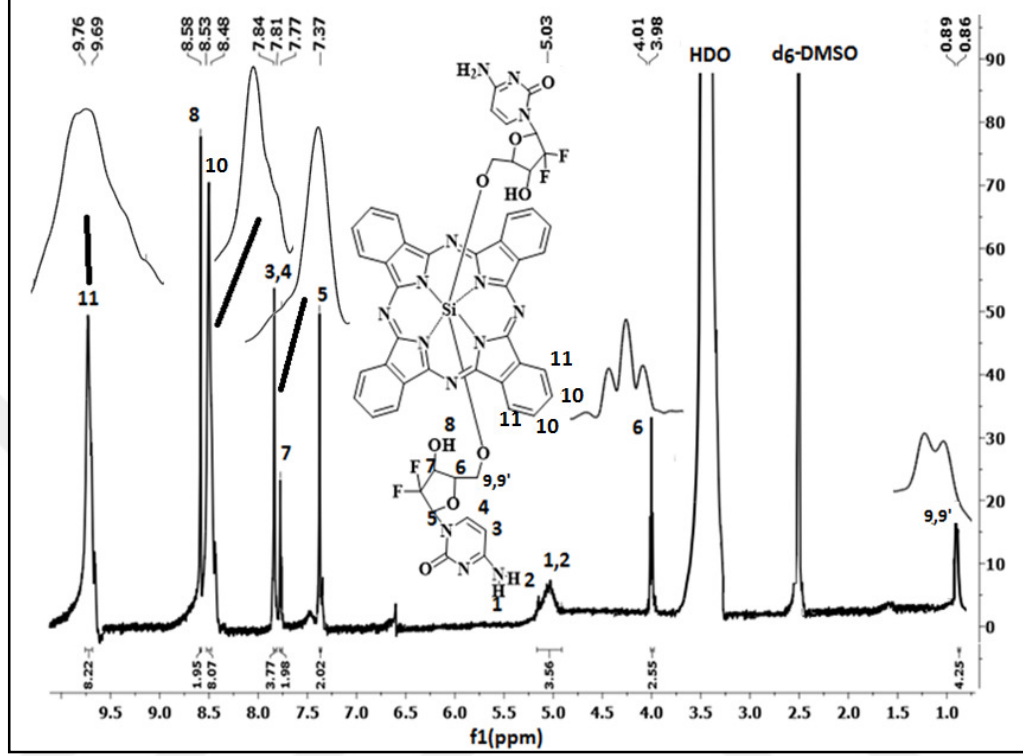
Şekil 6.37: **10** Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3493 (OH), 3343(NH), 3056 (Aromatik-CH), 2924-2854 (Alifatik-CH), 1722 (C=O), 1122 (C-O), 1077 (Si-O-C) titreşimlerinin gözlenmesi, gemsitabin bileşiğindeki alifatik gruba ait olan CH_2 grubuna ait titreşimlerin ve C=O grubuna ait titreşimlerin gözlenmesi ve sübstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın bileşiğinde bulunan Cl atomlarının yerini 1077 cm^{-1} bölgesinde Si-O-C titreşiminin almış olması yapıyı desteklemektedir(Şekil 6.37).



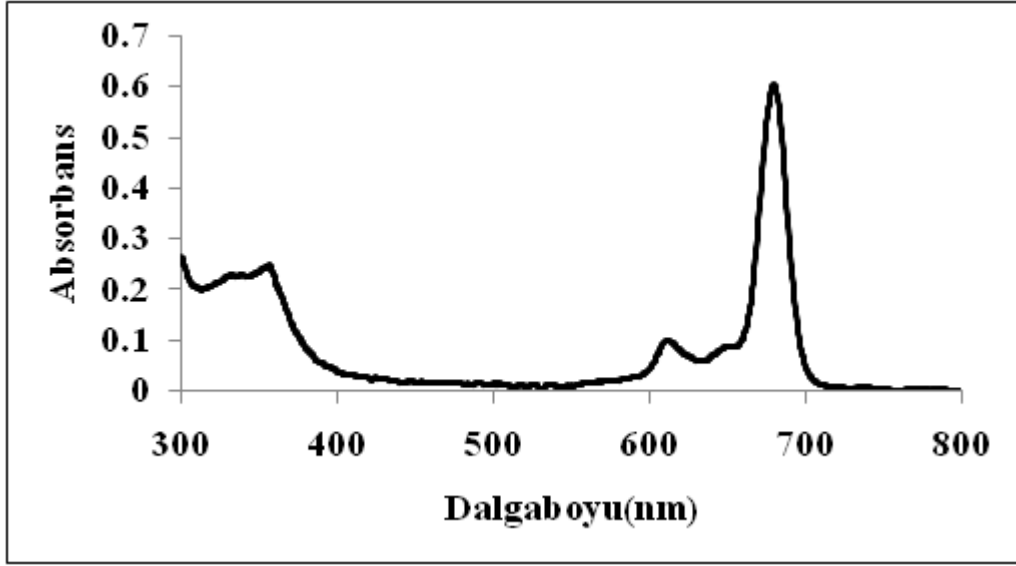
Şekil 6.38: **10** Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks DIT): 1087'de $[M+Na]^+$ için, 1064'te $[M]^+$ için gözlenen pikler ve gemitabin bileşiğinin yapıdan kopmasına ait gözlenen pikler bileşiğin oluştuğunu göstermektedir(Şekil 6.38).



Şekil 6.39: **10** Numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 11 ve 10 numaralı silisyum ftalosiyanın halkasındaki H_α ve H_β protonlarına ait piklerin 9.76-9.69 ppm ve 8.53-8.48 ppm aralıklarında çoklu pik olarak gözlenmesi, 8 numaralı gemitabin grubuna ait serbest OH protonunun 8.58 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, 3 ve 4 numaralı gemitabin grubuna ait CH protonlarının 7.84-7.81 ppm aralığında yayvan pik olarak gözlenmesi, 7 ve 5 numaralı pirol halkasındaki CH protonlarının tekli pikler olarak sırasıyla 7.77 ve 7.37 ppm değerlerinde gözlenmesi, 1 ve 2 numaralı NH_2 grubuna ait piklerin 5.03 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, 6 numaralı CH protonuna ait pikin 4.01-3.98 ppm aralığında üçlü pik olarak gözlenmesi ve 9 numaralı ftalosiyanın halkasına yakın olan alifatik CH_2 grubuna ait olan pikin 0.89-0.86 ppm aralığında ikili pik olarak gözlenmesi 10 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 6.39).



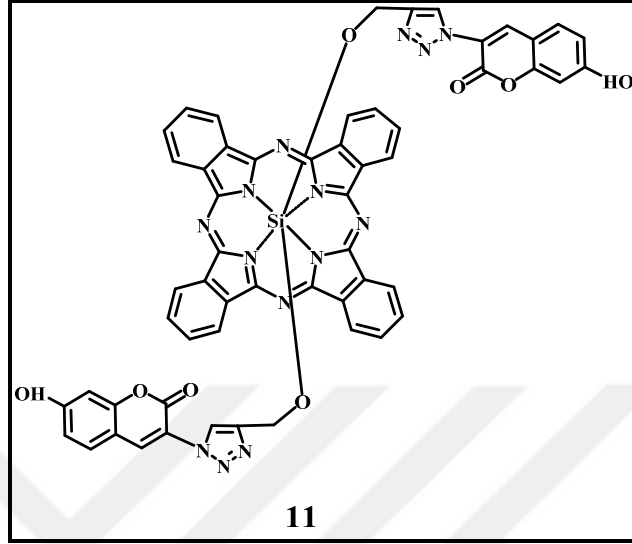
Şekil 6.40: **10** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: **10** numaralı bileşiğin, 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMSO çözücüsü içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.40) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{\max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.5'te verilmiştir.

Tablo 6.5: **10** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{\max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

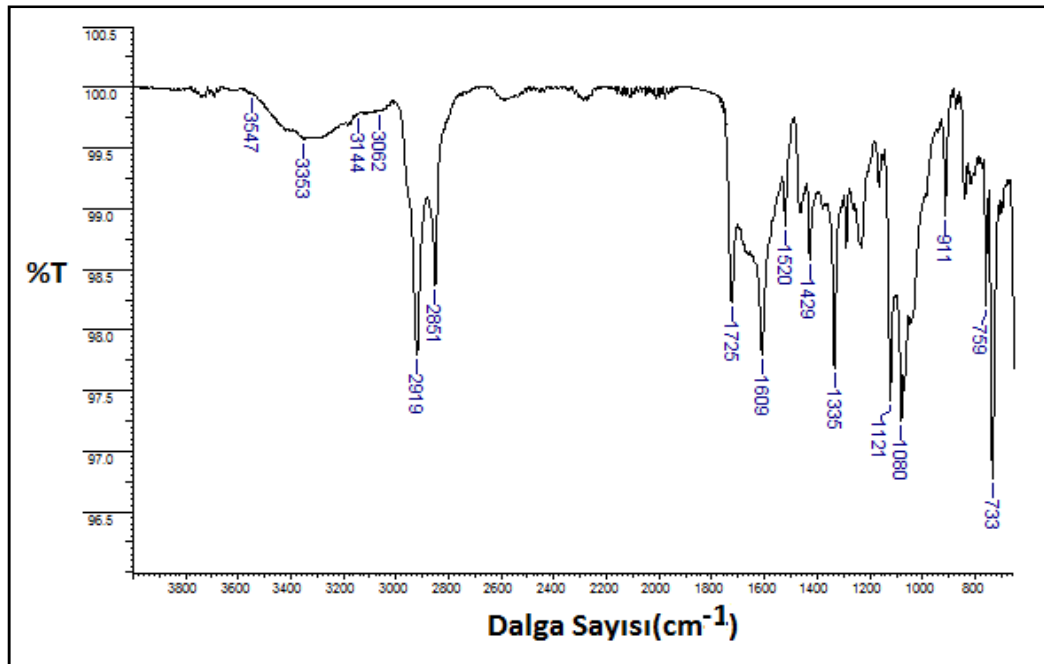
Bileşik	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)
10	680	4.78
	611	3.99
	356	4.39

6.1.11. Aksiyel-bis-(7-hidroksi-3-(4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-kumarin-2-on) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (11) Bileşiminin Yapı Tayini



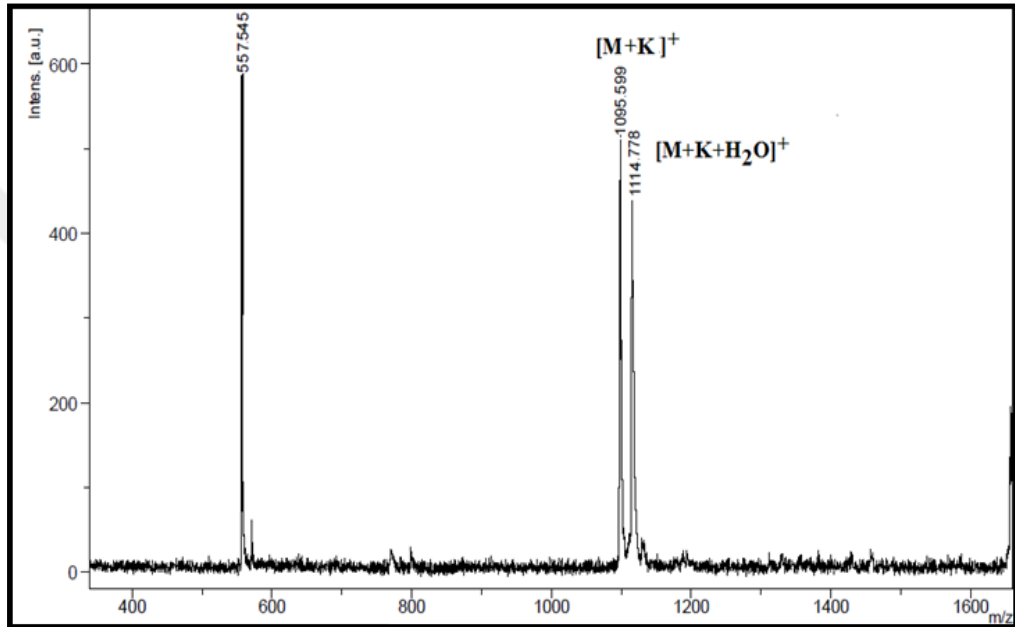
Şekil 6.41: **11** Numaralı bileşimin yapısı.

11 numaralı bileşiğe ait olan FT-IR (Şekil 6.42), kütle (Şekil 6.43), ¹H-NMR (Şekil 6.44) ve UV-Vis (Şekil 6.45) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



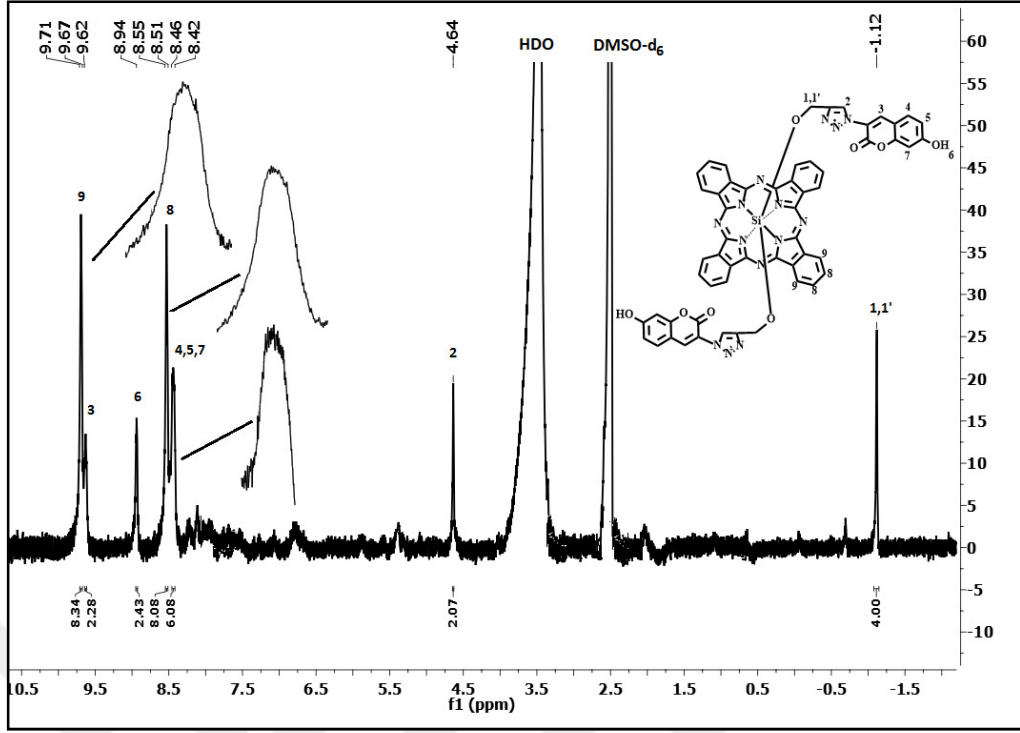
Şekil 6.42: **11** Numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3353 (OH), 3061 (Aromatik-CH), 2924-2854 (Alifatik-CH), 1728 (C=O), 1645-1606 (C=C), 1429-1334 (CH_2 eğilme), 1121 (C-O) ve 1080 (Si-O-C) titreşimlerinin gözlenmesi, kumarin bileşiğine ait 2108 cm^{-1} bölgesinde gözlenen N_3 grubuna ait titreşiminin bulunmayışı, 3261 bölgesindeki alkin grubuna ait C-H titreşiminin bulunmaması ve süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın bileşiğinde bulunan Cl atomlarının yerini 1080 bölgesinde Si-O-C titreşiminin almış olması yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.42).



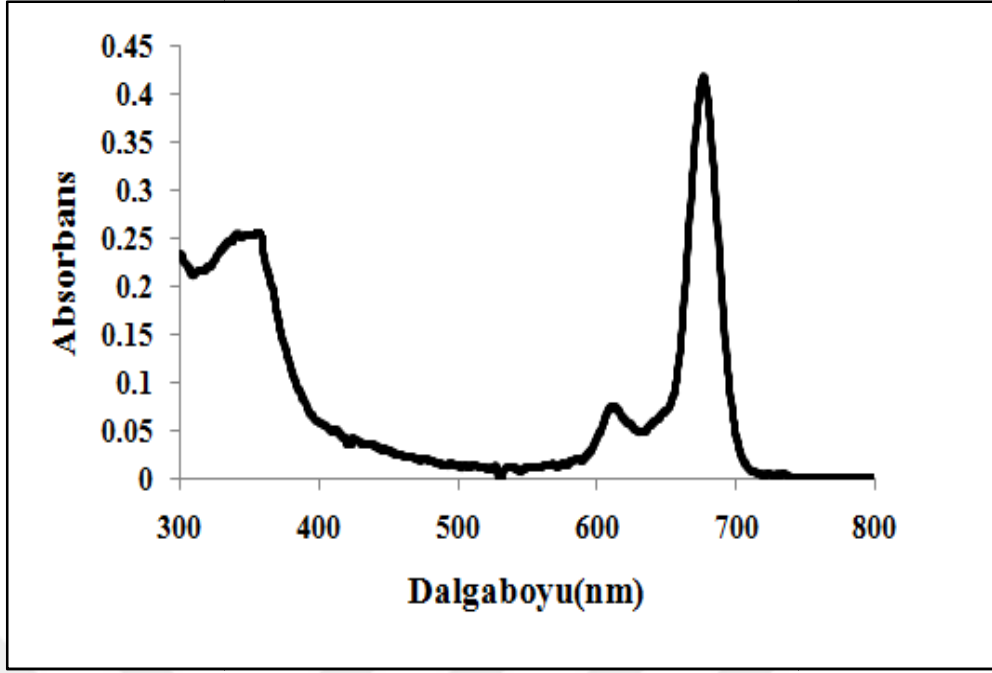
Şekil 6.43: 11 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

Kütle spektrumu (MALDI-TOF)(Matriks DIT): 1114'te $[\text{M}+\text{K}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 1095'te $[\text{M}+\text{K}]^+$ ve 557'de kumarin bileşiklerinin ikisinde kopmasıyla ortaya çıkan pikin gözlenmesi bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.43).



Şekil 6.44: 11 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9 ve 8 numaralı silisyum ftalosiyanın halkasındaki H_α ve H_β protonlarına ait piklerin 9.71-9.67 ppm ve 8.55-8.51 ppm aralıklarında çoklu pik olarak gözlenmesi, 6 numaralı kumarin grubuna ait serbest OH protonunun 8.94 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, kumarin grubuna ait 3 numaralı CH protonunun 9.62 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi, 4,5 ve 7 numaralı CH protonlarının ise çoklu pik olarak 8.46-8.42 ppm aralığında gözlenmesi, 2 numaralı pirol halkasındaki CH protonuna ait pikin 4.64 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi ve 1 numaralı ftalosiyanın halkasına yakın olan alifatik CH_2 grubuna ait olan pikin -1.12 ppm'de tekli pik olarak gözlenmesi 11 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 6.44).



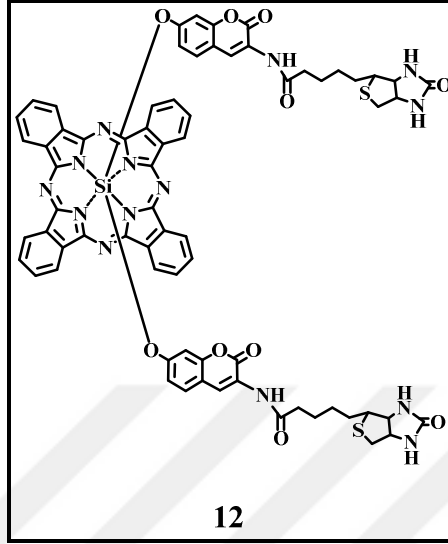
Şekil 6.45: **11** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: **11** numaralı bileşiğin, 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMSO çözücüsü içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.45) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{\max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.6'da verilmiştir.

Tablo 6.6: **11** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{\max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

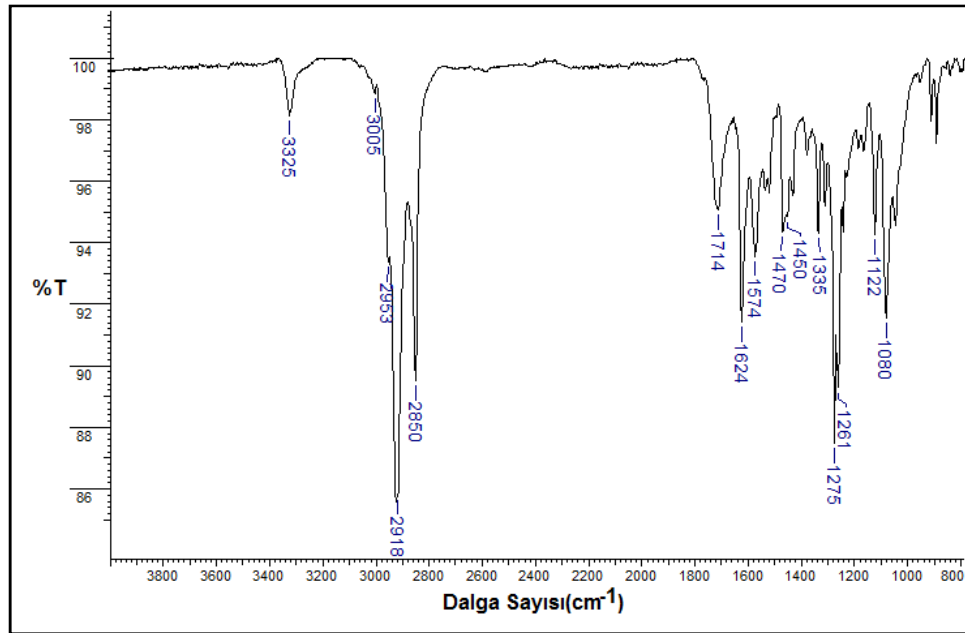
Bileşik	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)
11	677	4.62
	611	3.87
	356	4.41

6.1.12. Aksiyel-bis-(N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-okso heksahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamid) Ftalosiyanimato Silisyum (IV) (12) Bileşğinin Yapı Tayini



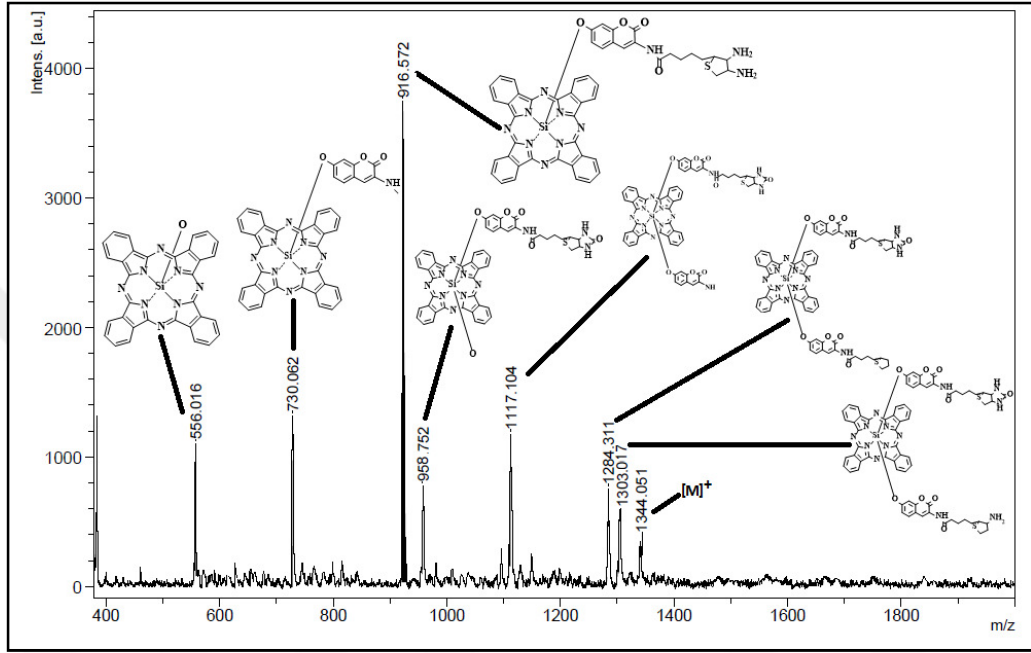
Şekil 6.46: **12** Numaralı bileşğinin yapısı.

12 numaralı bileşğeye ait olan FT-IR (Şekil 6.47), kütle (Şekil 6.48), ¹H-NMR (Şekil 6.49) ve UV-Vis (Şekil 6.50) spektrofotometresinden elde edilmiş olan veriler aşağıda verilmiştir.



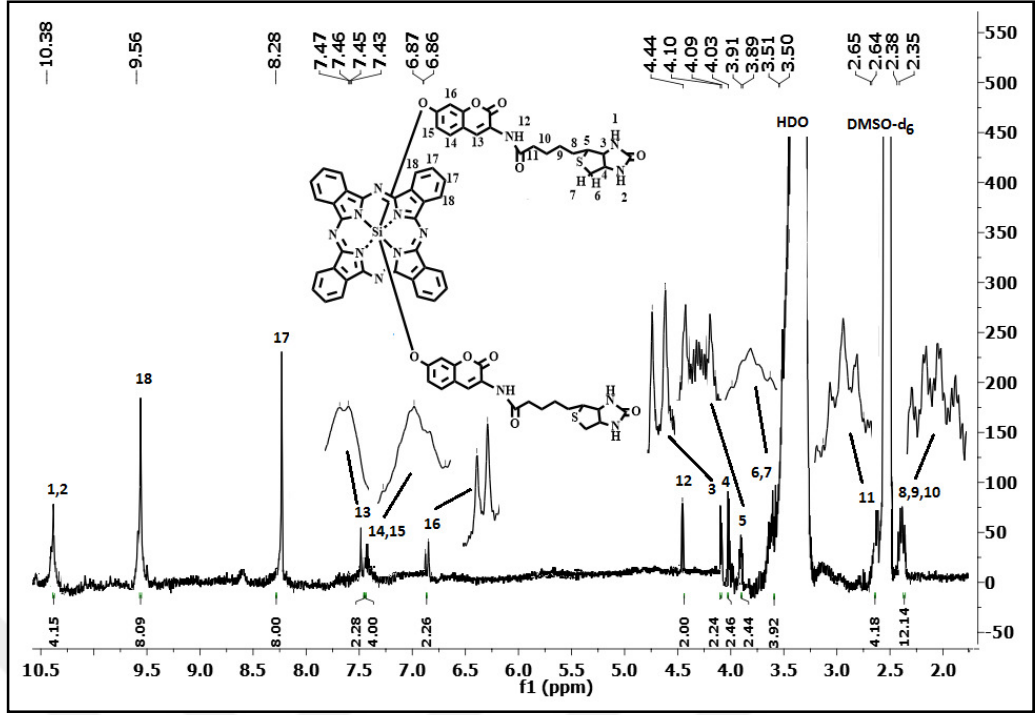
Şekil 6.47: **12** Numaralı bileşğeye ait FT-IR spektrumu.

FT-IR Spektrumu: ν_{\max} , cm^{-1} : 3325 (NH), 3005 (Aromatik-CH), 2953-2850(Alifatik-CH), 1714 (C=O), 1624-1574 (C=C), 1470-1450 (CH_2 eğilme), 1122 (C-O) ve 1080 (Si-O-C) titreşimlerinin gözlenmesi, süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın bileşğinde bulunan Cl atomlarının yerini 1080 bölgesinde Si-O-C titreşiminin almış olması yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.47).



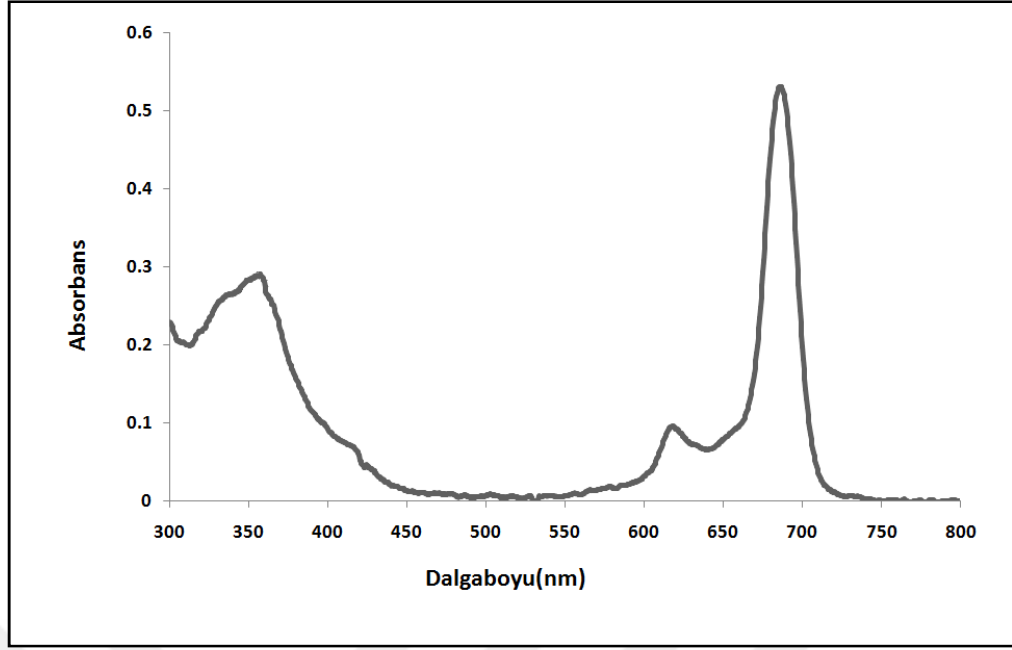
Şekil 6.48: 12 Numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.

Kütle spektrumu (MALDI-TOF) (Matriks CHCA): 1344'te $[\text{M}]^+$ için gözlenen ve biotin bileşğinden kopan grupların gözlendiği spektrum bileşğinin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.48).



Şekil 6.49: 12 Numaralı bileşiğe ait olan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1 ve 2 numaralı pirol halkasındaki NH protonlarına ait piklerin 10.38 ppm değerinde tekli pik olarak gözlenmesi, 18 ve 17 numaralı silisyum ftalosiyanın halkasındaki H_α ve H_β protonlarına ait piklerin 9.56 ve 8.28 ppm değerlerinde yayvan pikler olarak gözlenmesi, 13 ve 16 numaralı kumarin grubuna ait CH protonlarının 7.47-7.46 ppm ve 6.87-7.86 ppm aralıklarında ikili pikler olarak gözlenmesi, kumarin grubuna ait 14 ve 15 numaralı CH protonlarının 7.45-7.43 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmesi, 12 numaralı NH protonunun 4.44 ppm değerinde tekli pik olarak gözlenmesi, 3 numaralı pirol halkasına ait CH protonunun ikili pik olarak 4.10-4.09 ppm aralığında gözlenmesi, 4 numaralı CH protonunun yayvan pik olarak 4.03 ppm'de gözlenmesi, 5 numaralı CH protonunun çoklu pik olarak 3.91-3.89 ppm aralığında gözlenmesi, 6 ve 7 numaralı pirol halkasına ait alifatik CH_2 grubu protonlarının 3.51-3.50 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmesi, biotin grubuna ait olan alifatik CH_2 protonlarının ise 2.65-2.35 ppm aralığında çoklu pikler olarak gözlenmesi 12 numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 6.49).



Şekil 6.50: **12** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis spektrumu.

UV-Vis Spektrumu: **12** numaralı bileşiğin, 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMSO çözücüsü içinde hazırlanmış olan çözeltisinin UV-Vis spekturumunda (Şekil 6.50) gözlenen dalga boyu değerleri (λ_{\max}) ve molar absorplama katsayıları (ϵ) Tablo 6.7’ de verilmiştir.

Tablo 6.7: **12** Numaralı bileşiğin DMSO çözücüsü içindeki UV-Vis ölçümlerinde gözlenmiş Dalga Boyları (λ_{Max}) ve Molar Absorplama Katsayıları (ϵ).

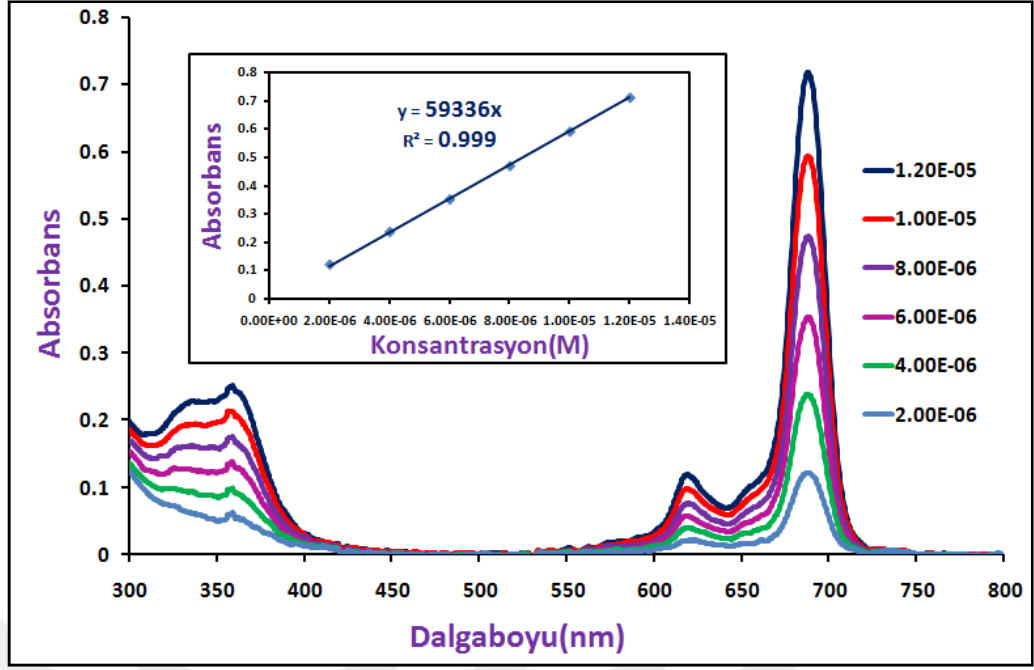
Bileşik	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)
12	686	4.72
	618	3.98
	357	4.46

6.2. Sentezlenen Silisyum (IV) Ftalosiyanın Bileşiklerinin (8-12) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

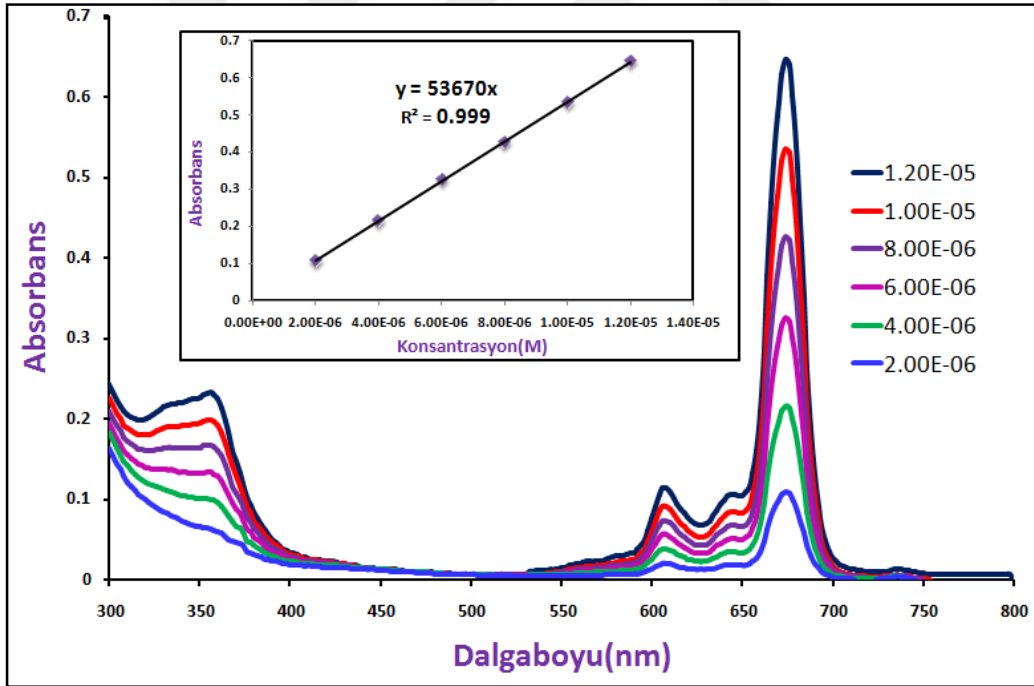
Sentezi gerçekleştirilmiş olan **8, 9, 10, 11** ve **12** numaralı aksiyel süstitüe edilmiş silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin saflaştırma ve yapı tayini işlemlerinin ardından PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılabilirliğini belirleyebilmek amacıyla bu bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda agregasyon özellikleri, floresans kuantum verimleri ve ömürleri, singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimleri incelenmiştir. Bu ölçümlerin incelenmesinde ve hesaplanmasında UV-Vis. ve floresans spektrofotometre cihazları kullanılmıştır.

6.2.1. Agregasyon Ölçümleri

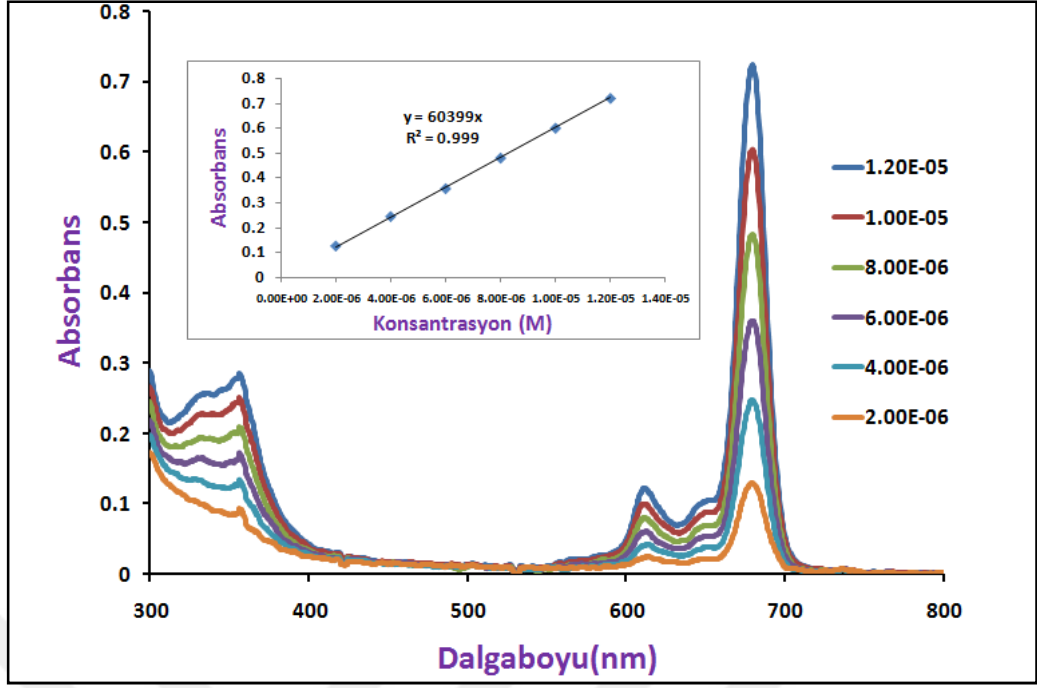
Agregasyon, bileşiğe ait olan absorpsiyon pikinin dalga boyunda oluşan kayma ve absorpsiyon şiddetinin azalması ile gözlenebilmektedir. Ftalosiyanın bileşiklerinde agregasyon sonucunda Q-bandı genişler, Q-bandında ya mavi bölgeye kayma (H-agregasyon) ya da kırmızı bölgeye (J-agregasyon) kayma gözlenir. Bu çalışmada sentezlenen **8, 9, 10, 11** ve **12** numaralı aksiyel süstitüe edilmiş silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO çözücüsü içinde 2×10^{-6} ile 12×10^{-6} M konsantrasyon aralığında absorpsiyonları ölçülerek agregasyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 6.51, Şekil 6.52, Şekil 6.53, Şekil 6.54 ve Şekil 6.55). Yapılan agregasyon çalışması sonucunda DMSO içinde çalışılan konsantrasyon aralığında dalga boyunda kayma veya konsantrasyon arttıkça absorpsiyonda herhangi bir azalma gözlenmemiştir. Maksimum dalga boyu ile absorbans değerleri arasındaki çizilmiş olan grafiklerin Lambert-Beer Yasasına uygun olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak ölçüm şartlarında bileşiklerin herhangi bir agregasyon yapmadığı tespit edilmiştir.



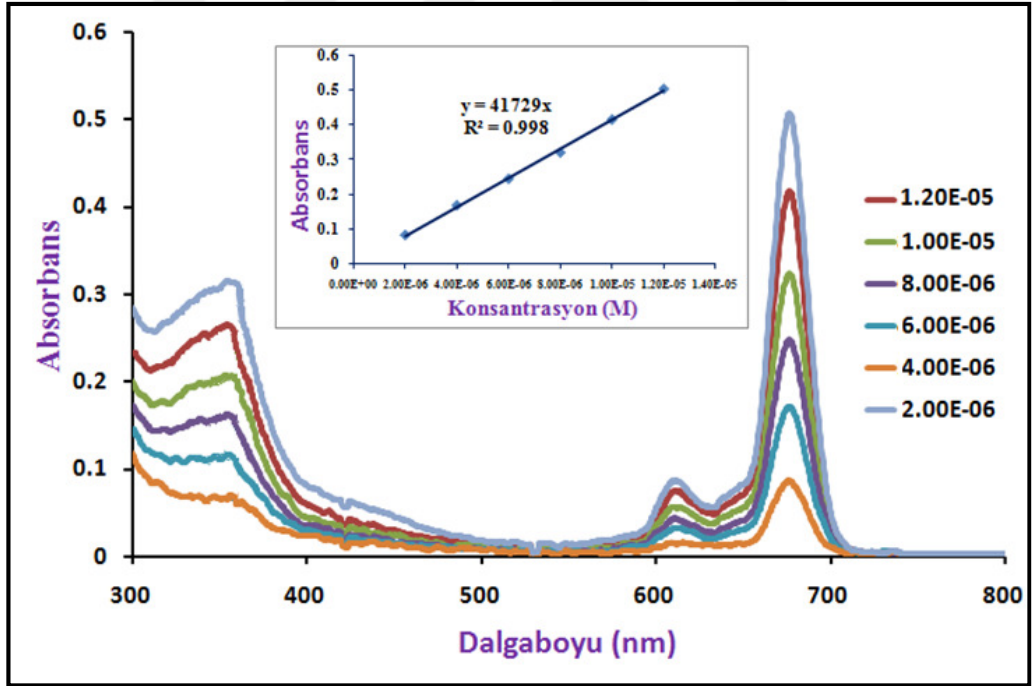
Şekil 6.51: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.



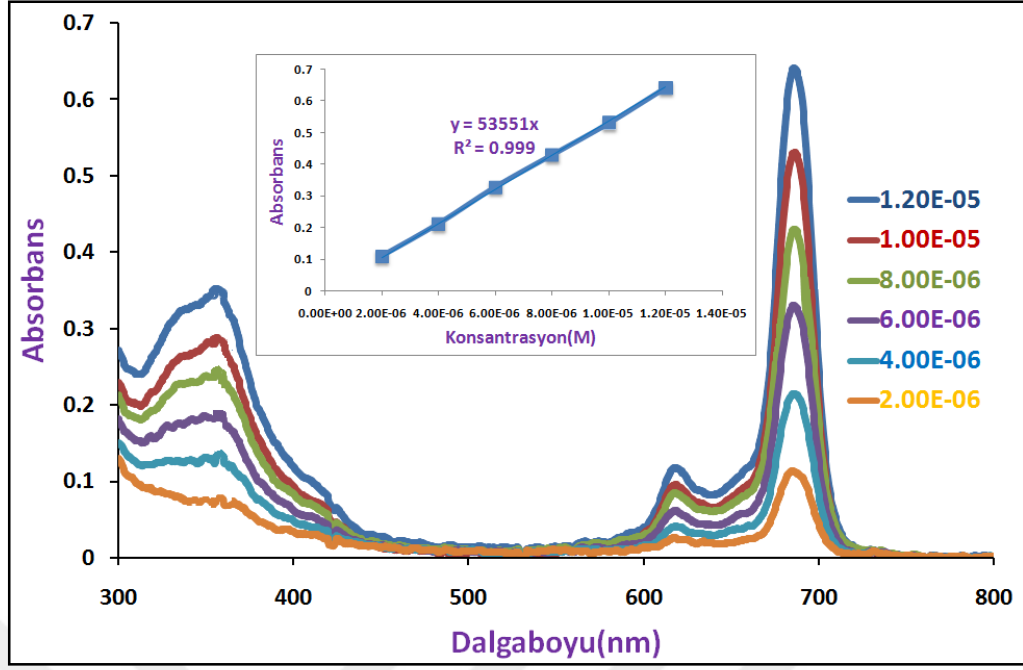
Şekil 6.52: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.



Şekil 6.53: **10** Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.



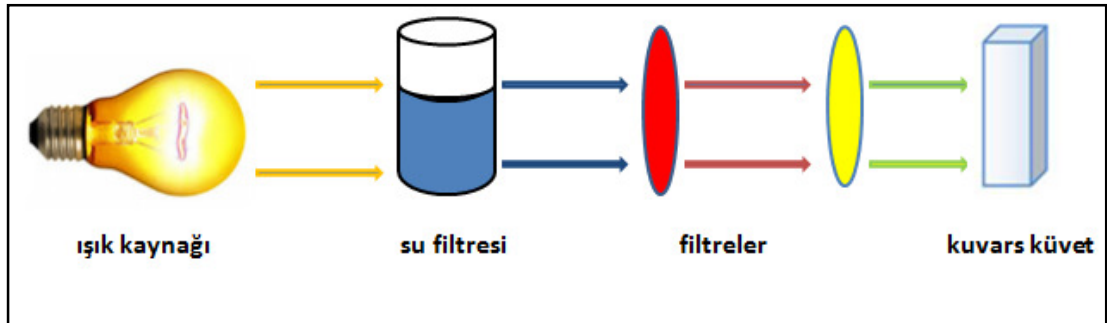
Şekil 6.54: **11** Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.



Şekil 6.55: 12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyenin bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumları.

6.2.2. Fotokimyasal Ölçümler

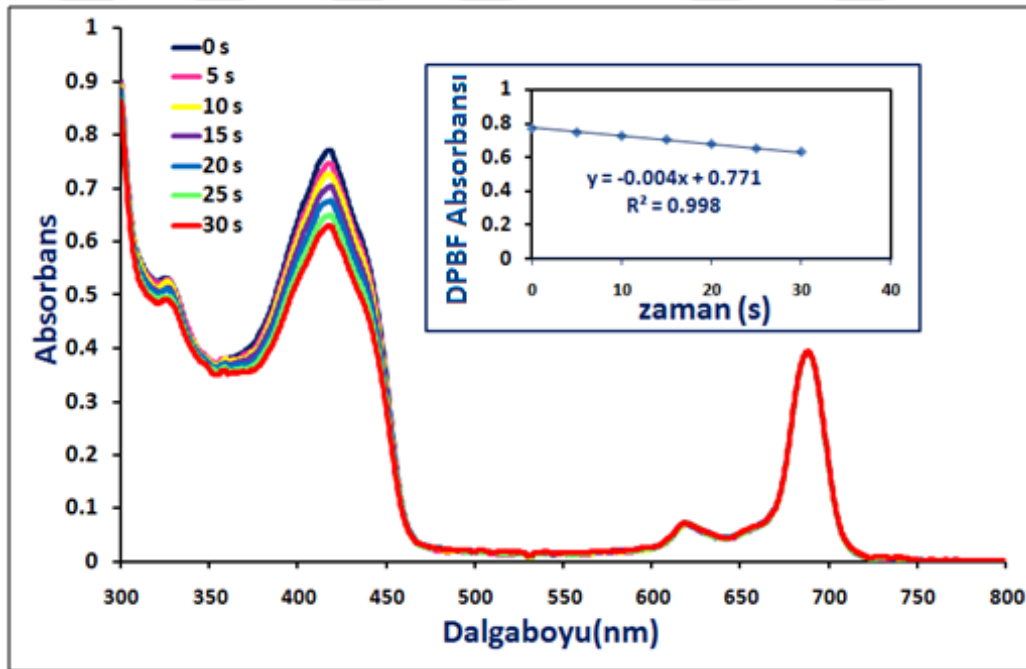
Fotokimyasal ölçümler, şekil 6.56'da verilen fotokimyasal ölçüm düzeneği kullanılarak yapılmıştır. 300W'lık bir ışık kaynağı, infrared ve ultraviyole radyasyonlarını filtreleyebilmek amacıyla 600 nm'lik bir filtre, su filtresi ve ölçümü yapılacak olan fotoduyarlayıcı bileşiklerin uyarılabilmesini sağlamak amacıyla bu bileşiklerin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boylarıyla uyum sağlayabilecek bir filtre kullanılmıştır.



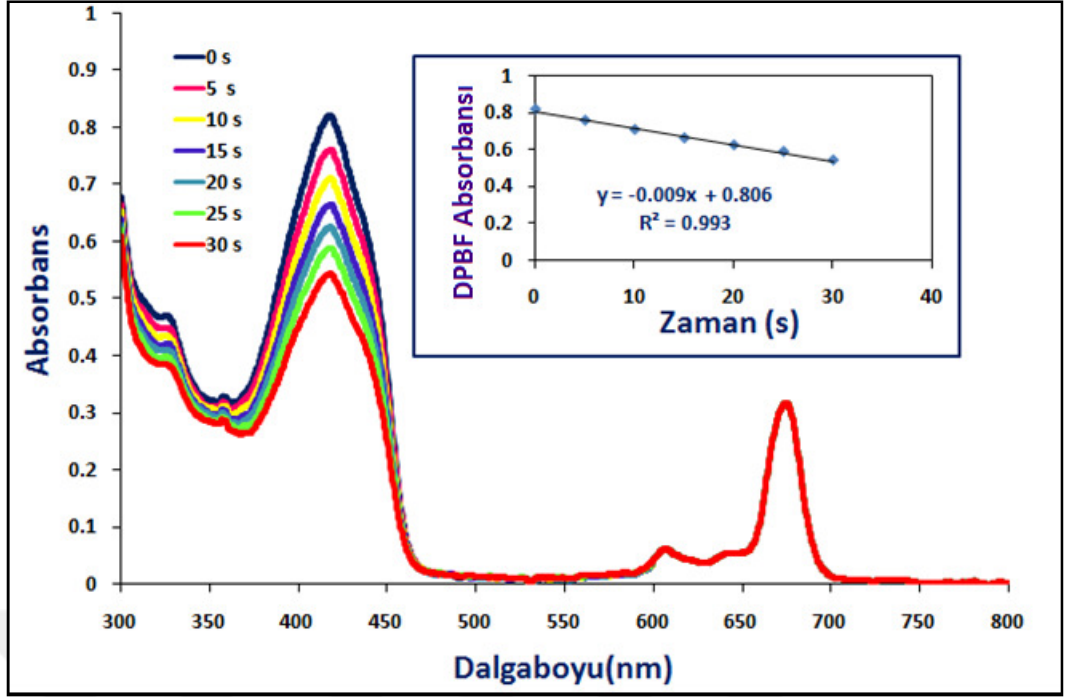
Şekil 6.56: Fotokimyasal ölçüm düzeneği.

6.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ}) Ölçümleri

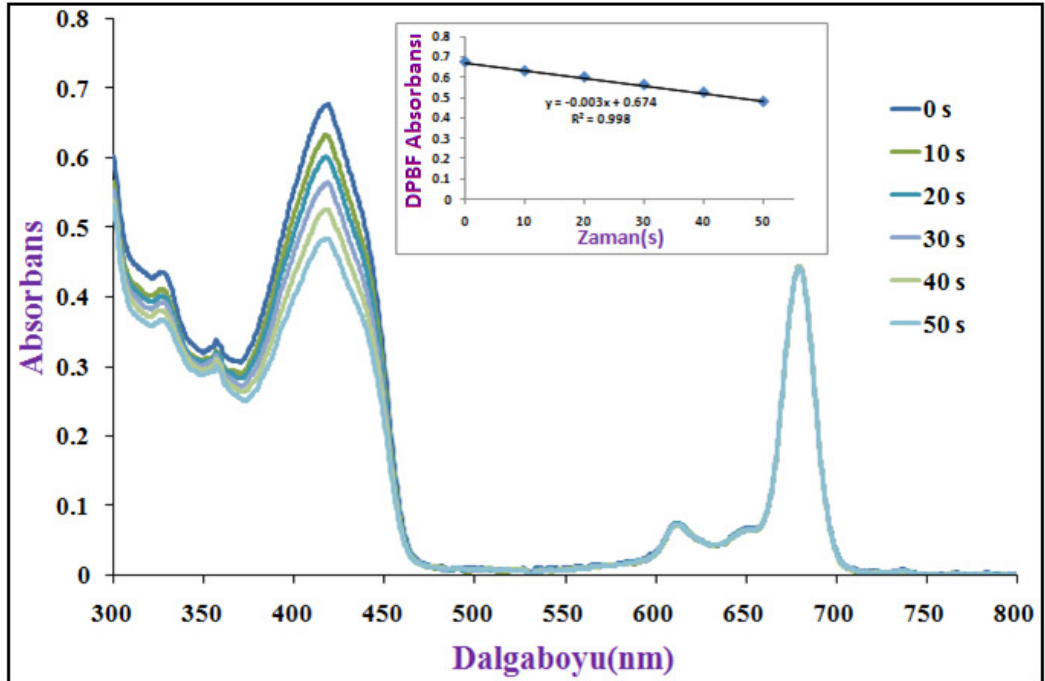
Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) ölçümlerini yaparken, **8, 9, 10, 11** ve **12** numaralı silisyum(IV) ftalosiyanın bileşikleri DMSO çözücüsü ile çözülür ve çözeltinin ışık ile uyarılma sonrası oluşan singlet oksijeni söndürmek amacıyla 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) ilave edilir. DPBF bileşiği ışıkla çok çabuk etkileşip bozunabileceği için karanlık bir ortamda hazırlanır ve ftalosiyanın çözeltisi ile belli bir oranda karıştırılır. Hazırlanmış olan ftalosiyanın-DPBF karışımları 5 saniye arayla 2.115×10^{15} foton $s^{-1} cm^{-2}$ şiddetindeki 15 Volt ışıkla muamele edilerek her uygulamadan sonra UV-Vis. spektrumları alınır (Şekil 6.57, Şekil 6.58, Şekil 6.59, Şekil 6.60, Şekil 6.61). DPBF bileşiğinin oluşan singlet oksijen ile reaksiyona girmesiyle endoperoksit denilen radikal bileşik oluşur (Şekil 2.4), bu nedenle çözelti içerisindeki DPBF'in 417 nm'deki absorptans değeri düşmeye başlar. DPBF absorptansının zamana karşı çizilen grafiğinden faydalanarak bileşiklere ait olan singlet oksijen kuantum verimi değerleri bölüm 2.2.1'de verilen formül yardımıyla hesaplanır.



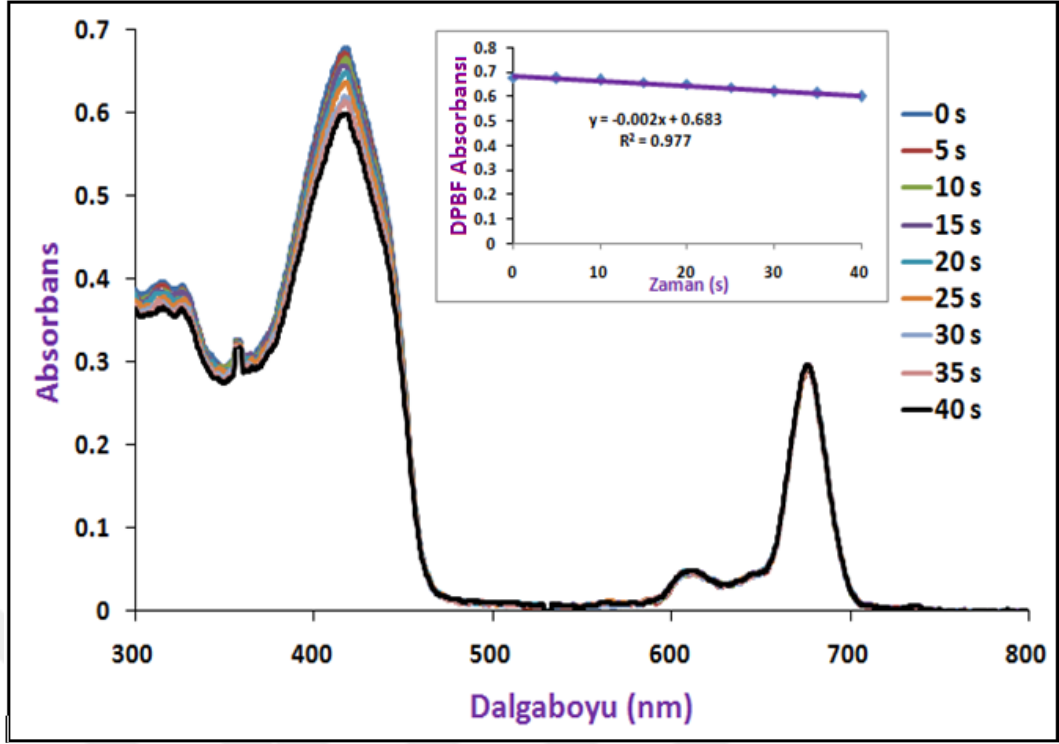
Şekil 6.57: 8 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.



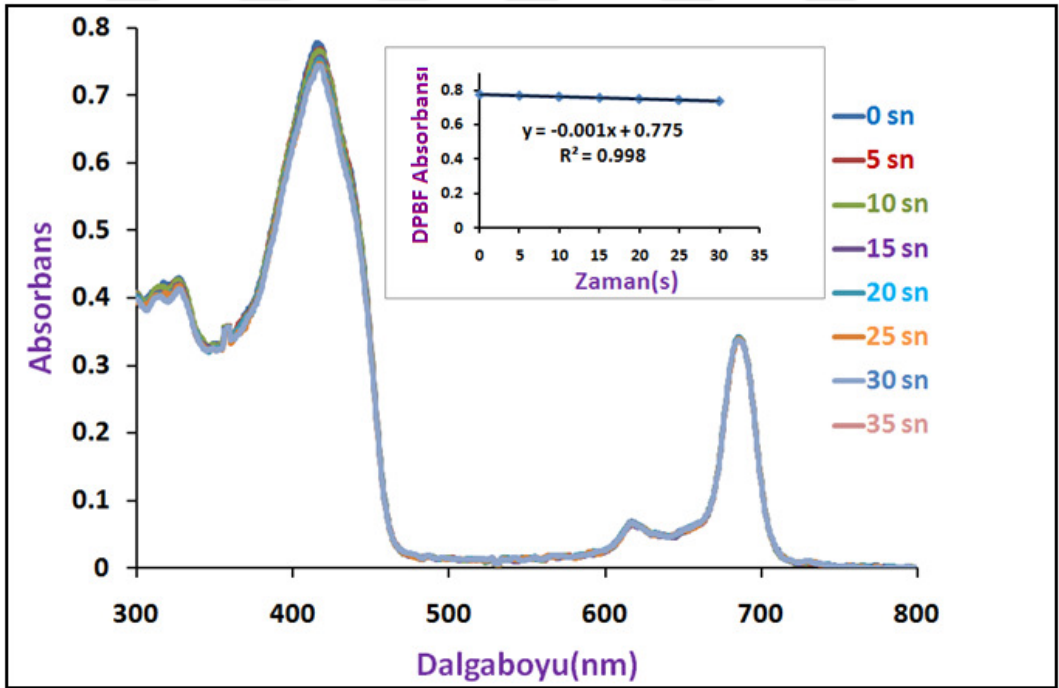
Şekil 6.58: 9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyenin bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.



Şekil 6.59: 10 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyenin bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.



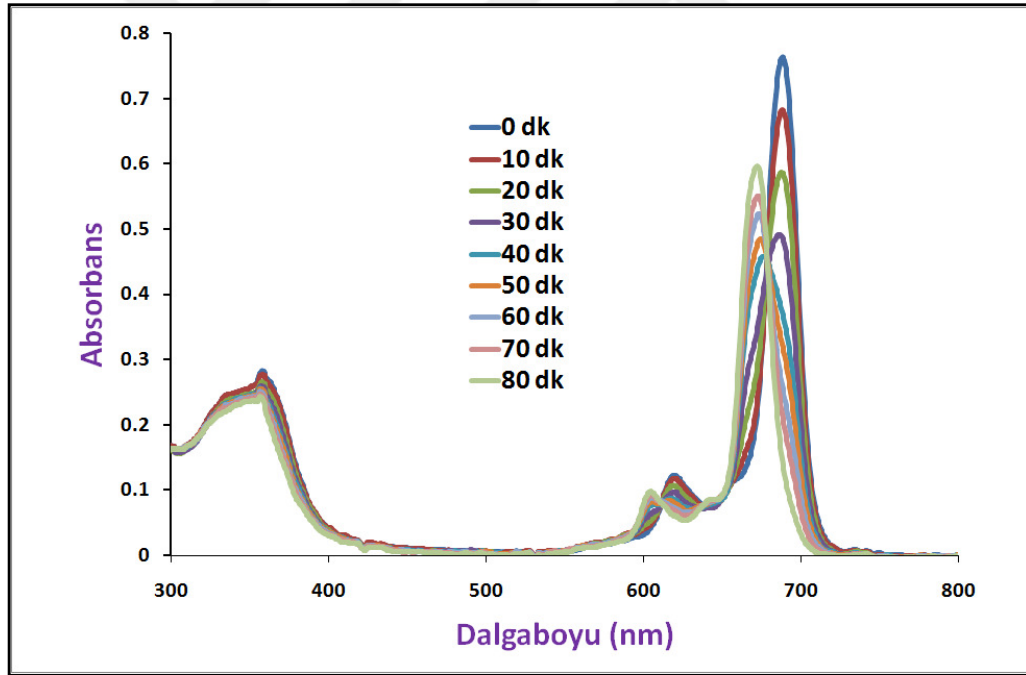
Şekil 6.60: 11 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyenin bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.



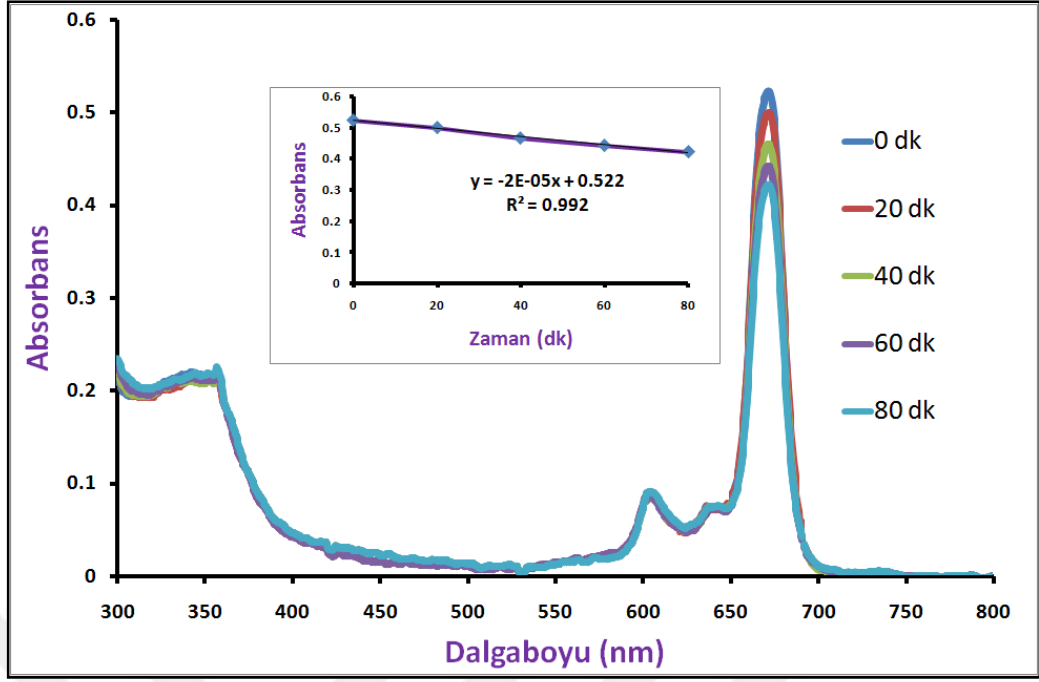
Şekil 6.61: 12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyenin bileşiğinin DMSO çözücüsü içinde Singlet Oksijen Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumları.

6.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d) Ölçümleri

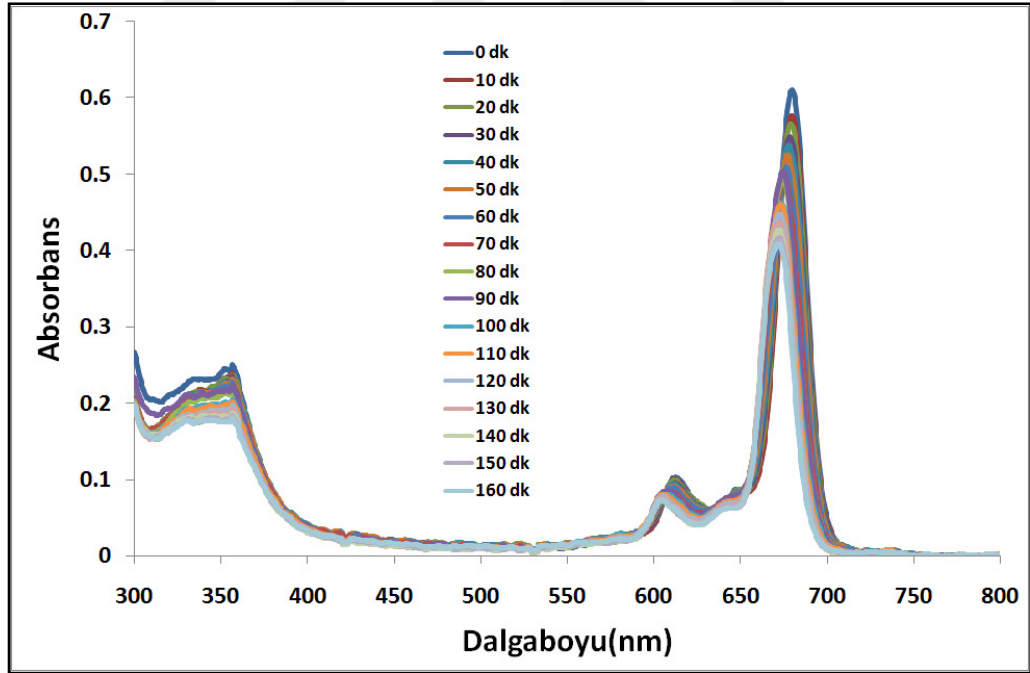
Fotobozunma ölçümleri için şekil 6.56' da verilen düzenek kullanılmıştır. Sentezlenen **8, 9, 10, 11** ve **12** numaralı bileşikler DMSO içinde çözülüp, belli zaman aralıklarında 7.05×10^{15} foton $s^{-1}cm^{-2}$ şiddetindeki 50 Volt ışıkla muamele edilerek UV-Vis spektrumları alınmıştır. Bu ölçümde bileşiklerin Q bandlarındaki değişim incelenmiştir (Şekil 6.62, Şekil 6.63, Şekil 6.64, Şekil 6.65, Şekil 6.66). Yapılan bu ölçüm sonucunda **8, 10, 11** ve **12** numaralı bileşiklerin ışıkla birlikte Q bandlarının şiddetinde azalma gözlenmesinin yanı sıra dalga boylarında da maviye kayma gözlenmiştir. Bu bozunmanın sebebi ise ftalosiyanın halkasına konjuge olan gruplardan birinde oluşan kopma olarak açıklanabilir. **9** numaralı bileşiğin mono sübtitüe olması daha kararlı bir yapıda olduğunu gösterirken herhangi bir bozunma gözlenmemiştir.



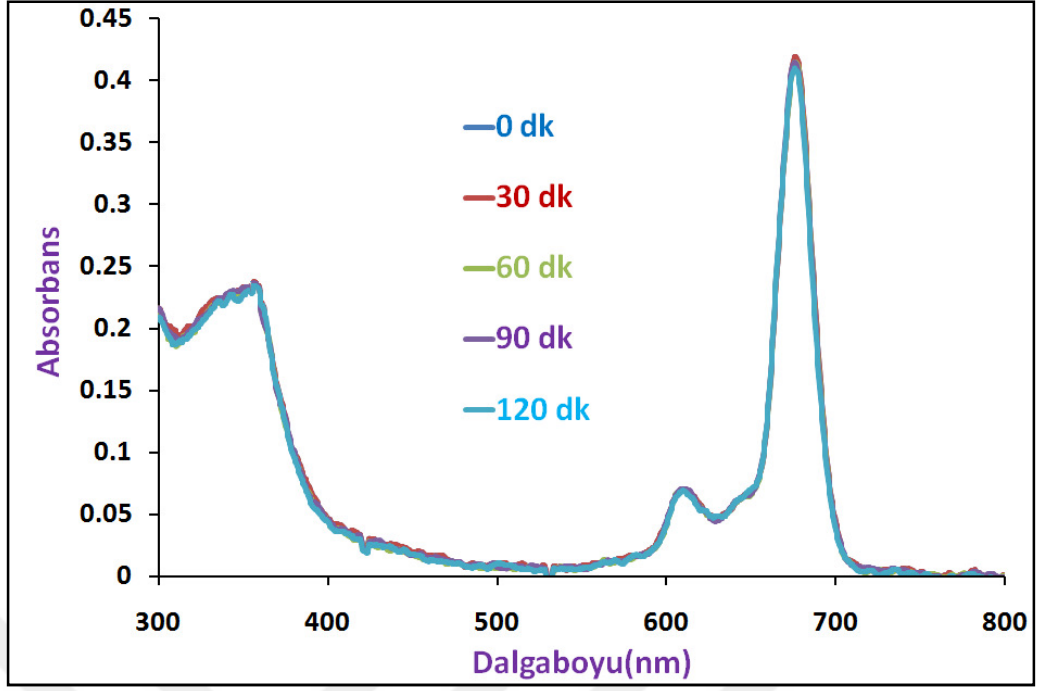
Şekil 6.62: **8** Numaralı silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.



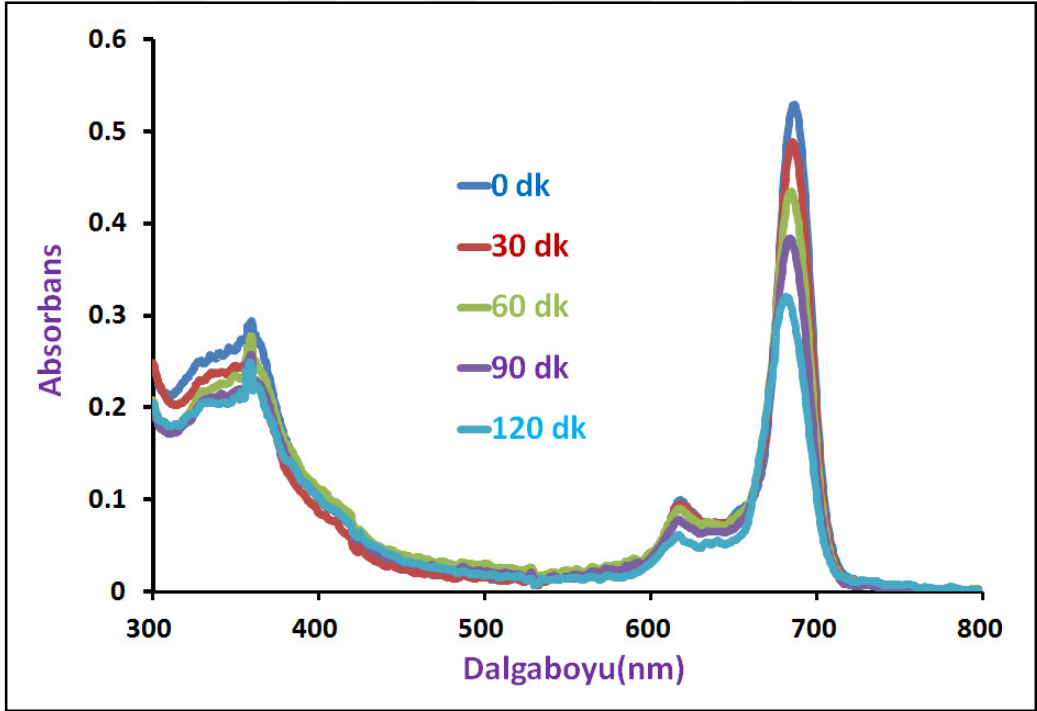
Şekil 6.63:9 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 6.64:10 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 6.65:11 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.

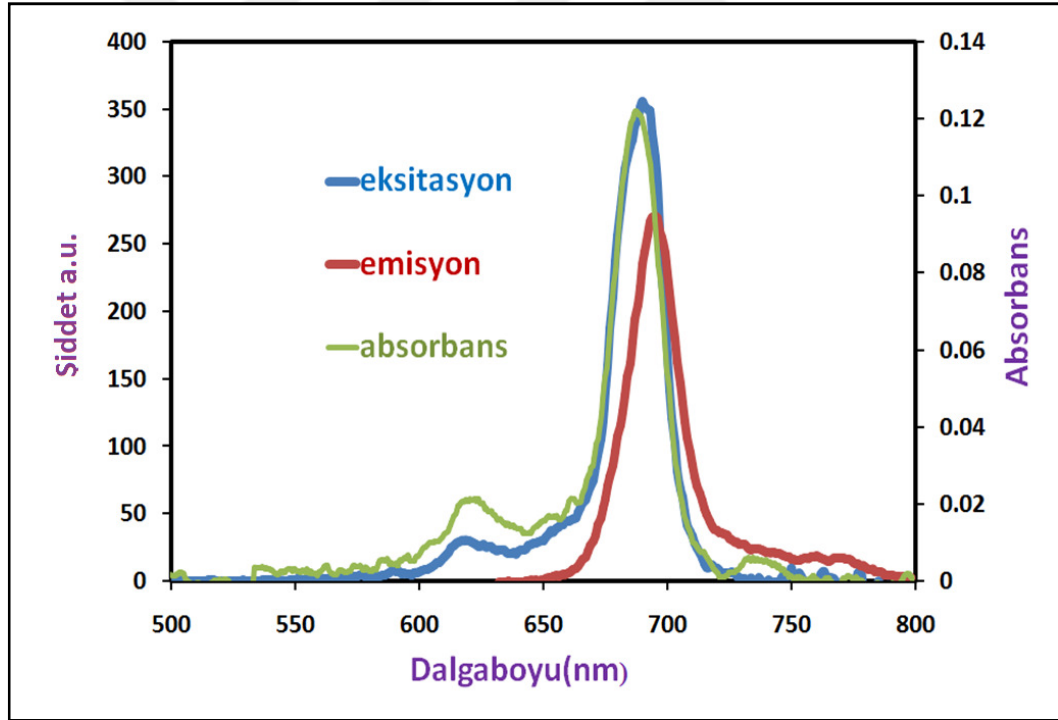


Şekil 6.66:12 Numaralı Silisyum (IV) Ftalosiyanın bileşiğinin Fotobozunma Kuantum Verimi ölçümlerindeki UV-Vis spektrumu değişimi.

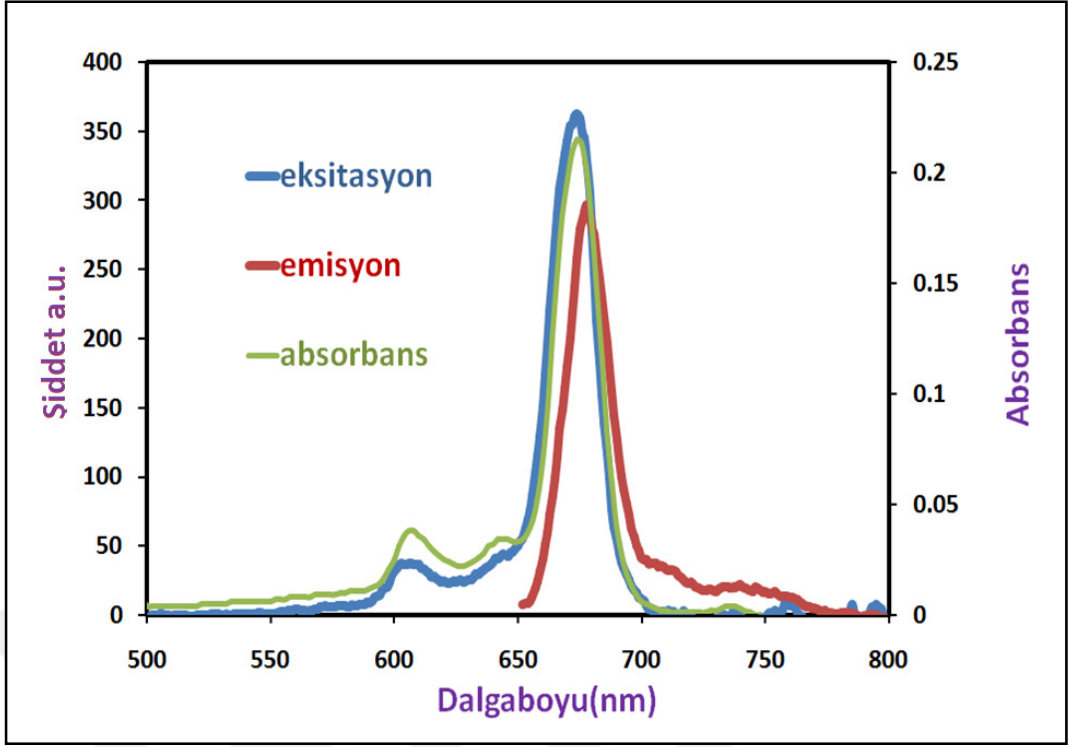
6.2.3. Fotofiziksel Ölçümler

Sentezi gerçekleştirilen **8**, **9**, **10**, **11** ve **12** numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel özelliklerini incelemek amacıyla floresans spektrumları alınmıştır (Şekil 6.67, Şekil 6.68, Şekil 6.69, Şekil 6.70, Şekil 6.71) bileşiklere ait olan floresans kuantum verimleri ise bölüm 2.3.1’de verilen formül yardımıyla hesaplanmıştır. Floresans ömürlerine ait ölçümler ise zaman taramalı tek foton sayabilen(TCSPC) floresans spektrofotometre cihazı kullanılarak ölçülmüştür (Şekil 6.72, Şekil 6.73, Şekil 6.74, Şekil 6.75, Şekil 6.76).

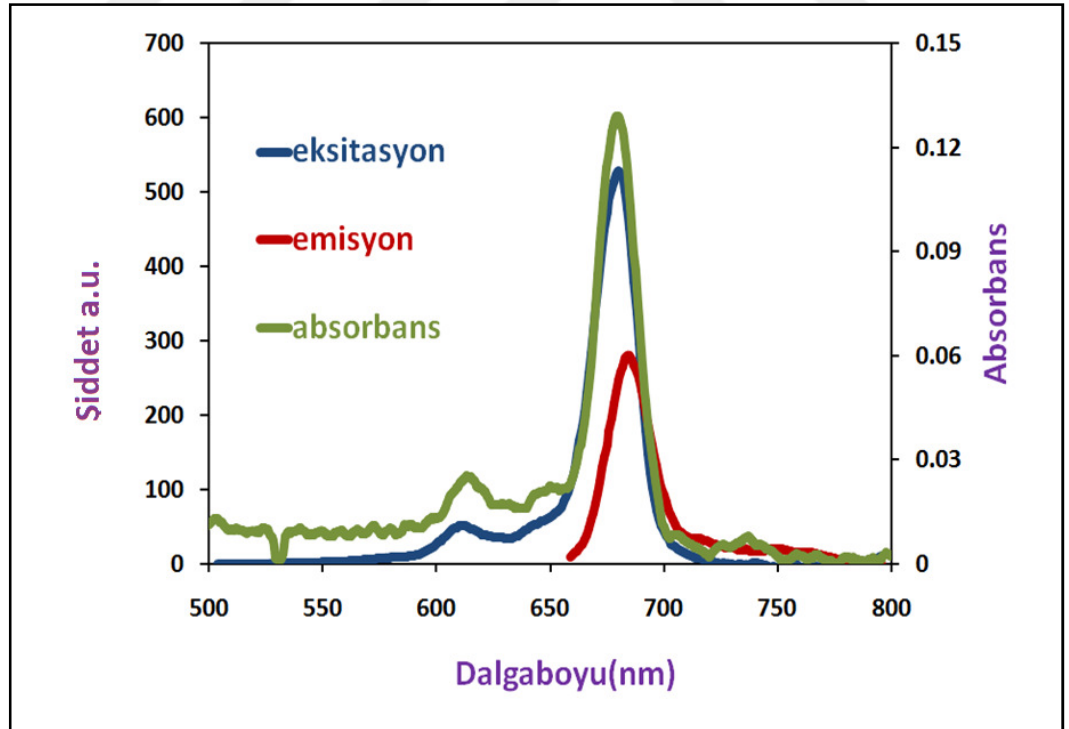
6.2.3.1. Floresans Spektrumları



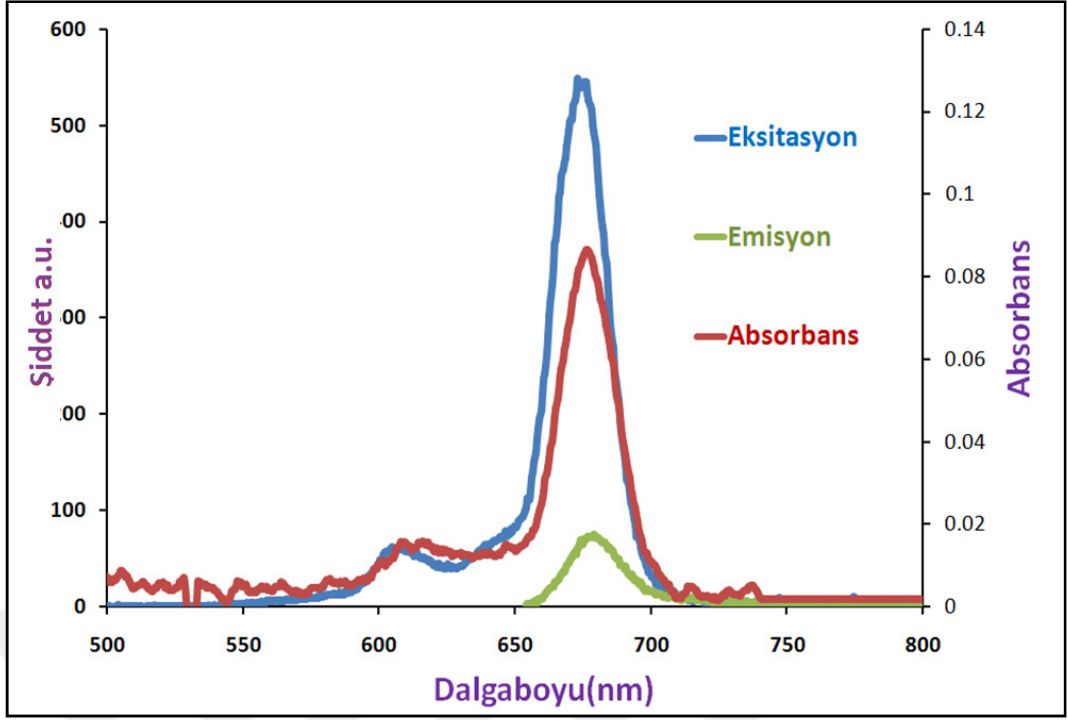
Şekil 6.67: **8** Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=640$ nm).



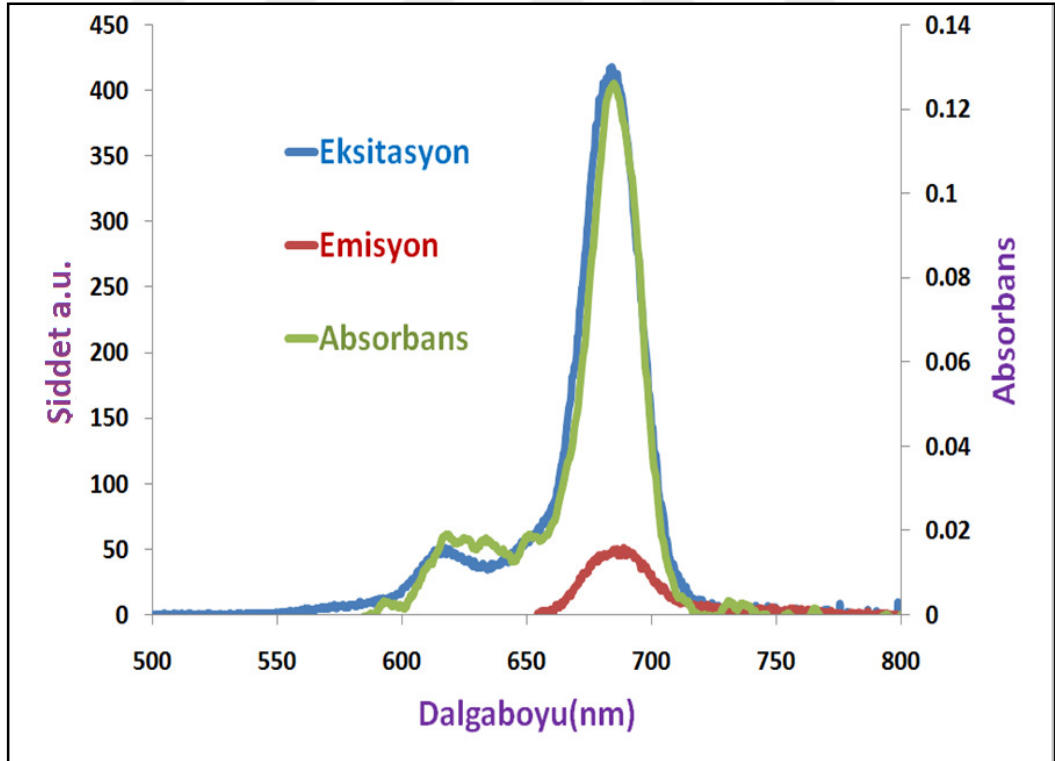
Şekil 6.68: **9** Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=640$ nm).



Şekil 6.69: **10** Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=645$ nm).

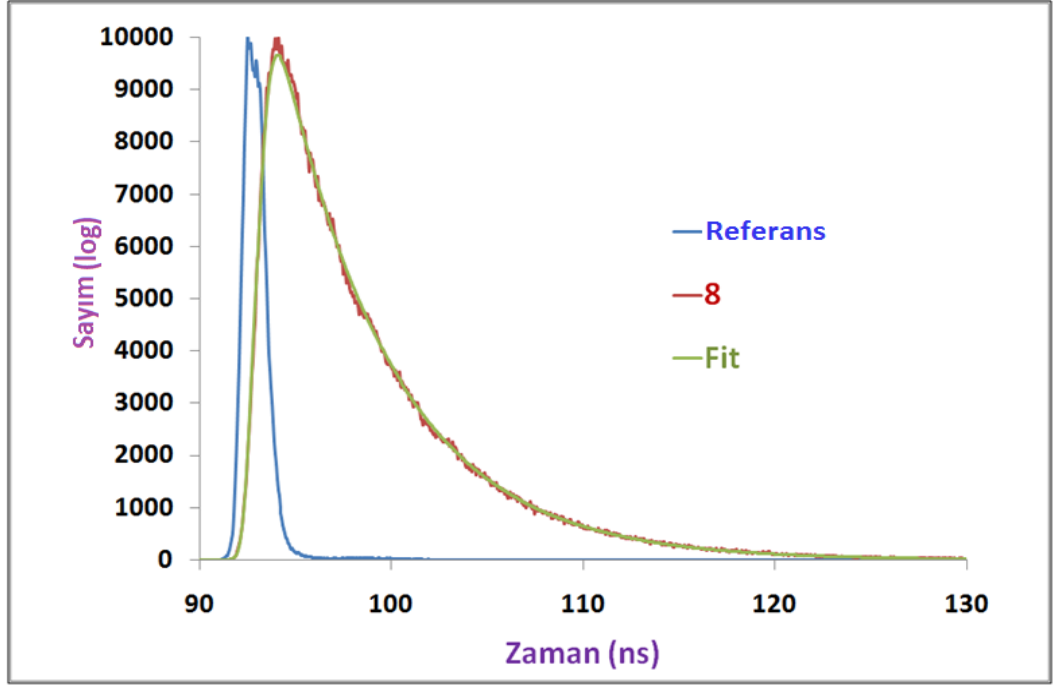


Şekil 6.70: **11** Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=645$ nm).

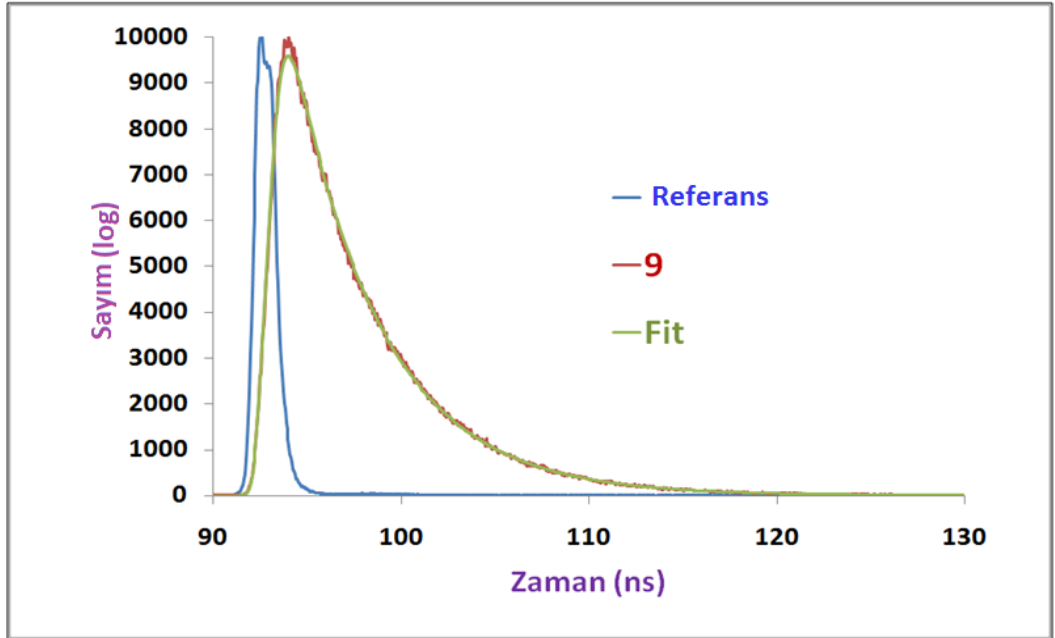


Şekil 6.71: **12** Numaralı bileşiğe ait Eksitasyon, Emisyon ve Absorpsiyon spektrumları ($\lambda_{ex}=655$ nm).

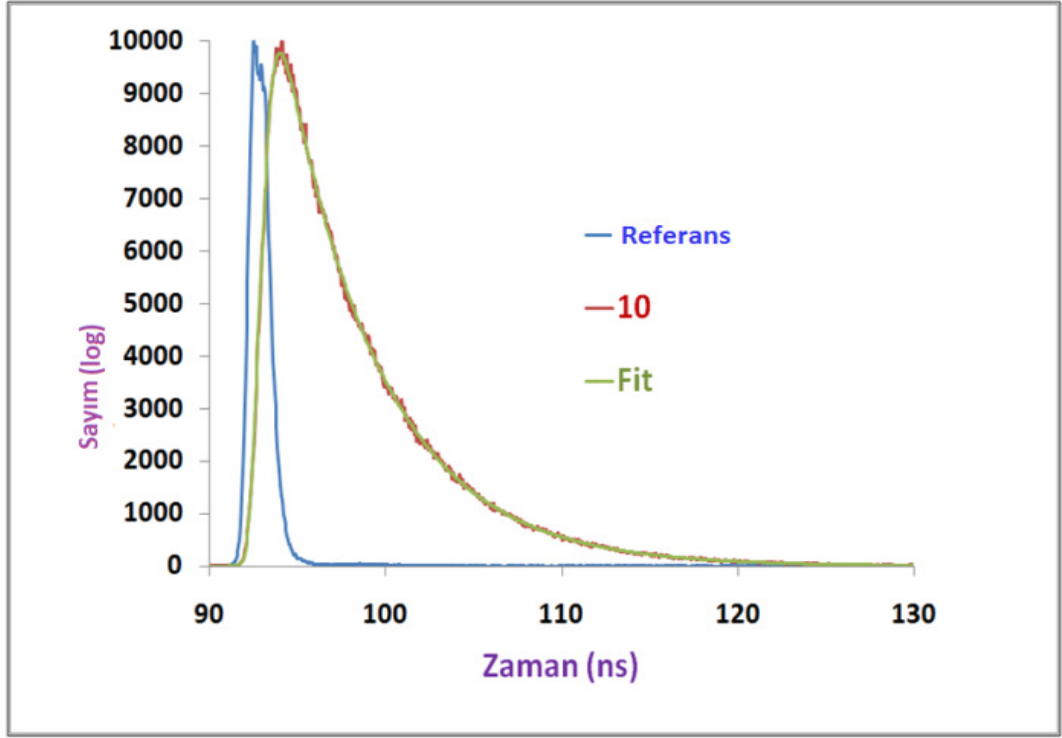
6.2.3.2. Floresans Ömür (Life Time) Ölçümleri



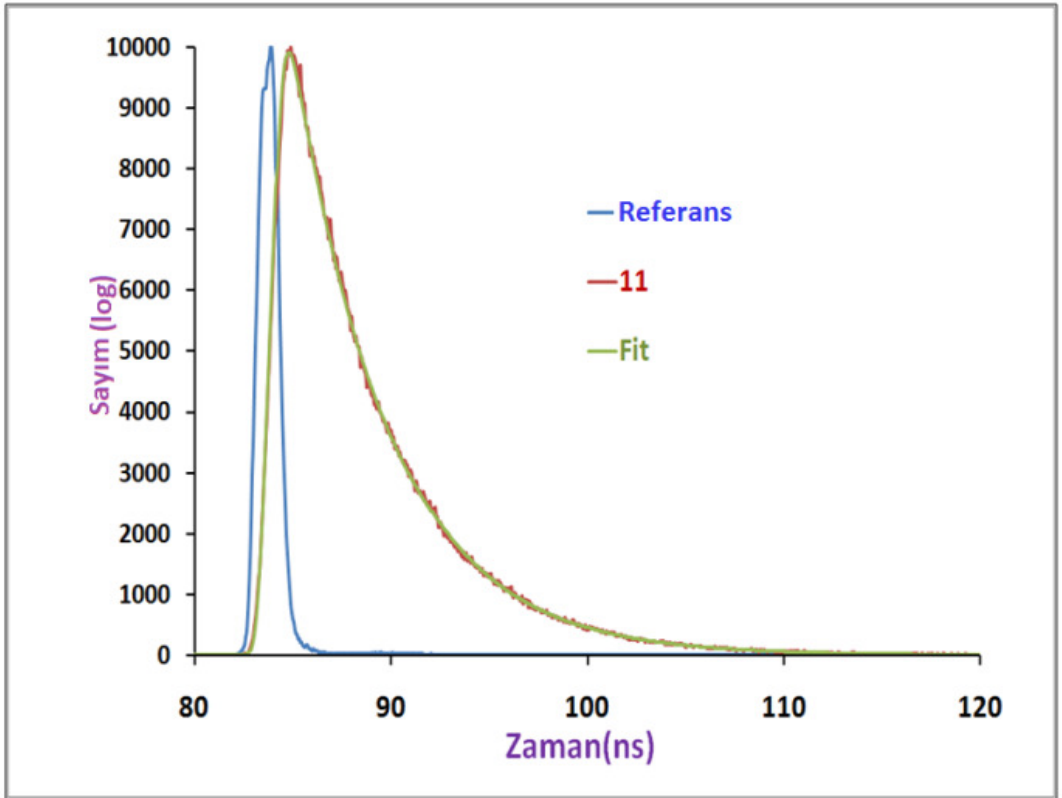
Şekil 6.72: 8 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.



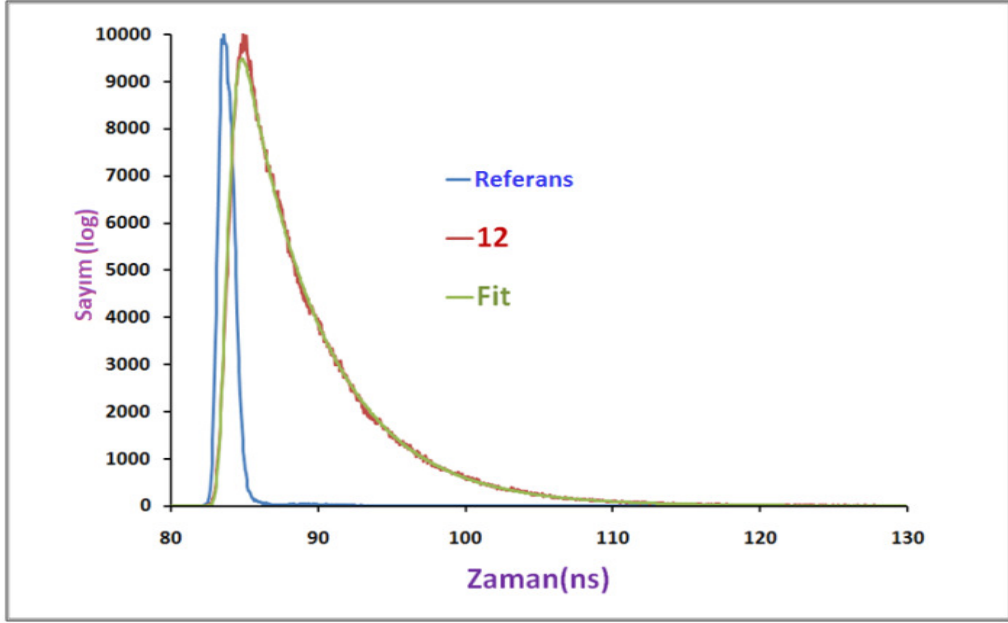
Şekil 6.73: 9 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.



Şekil 6.74: 10 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.



Şekil 6.75: 11 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.



Şekil 6.76: 12 Numaralı bileşiğe ait Floresans Ömür spektrumu.

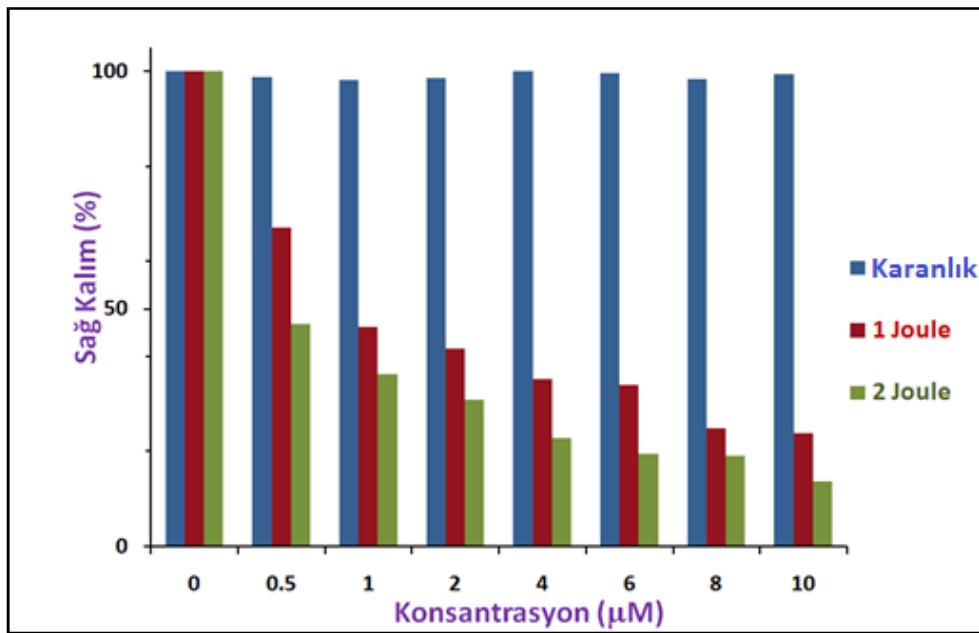
6.3. İn vitro Hücre Çalışmaları

6.3.1. Hücrelerin çoğaltılması

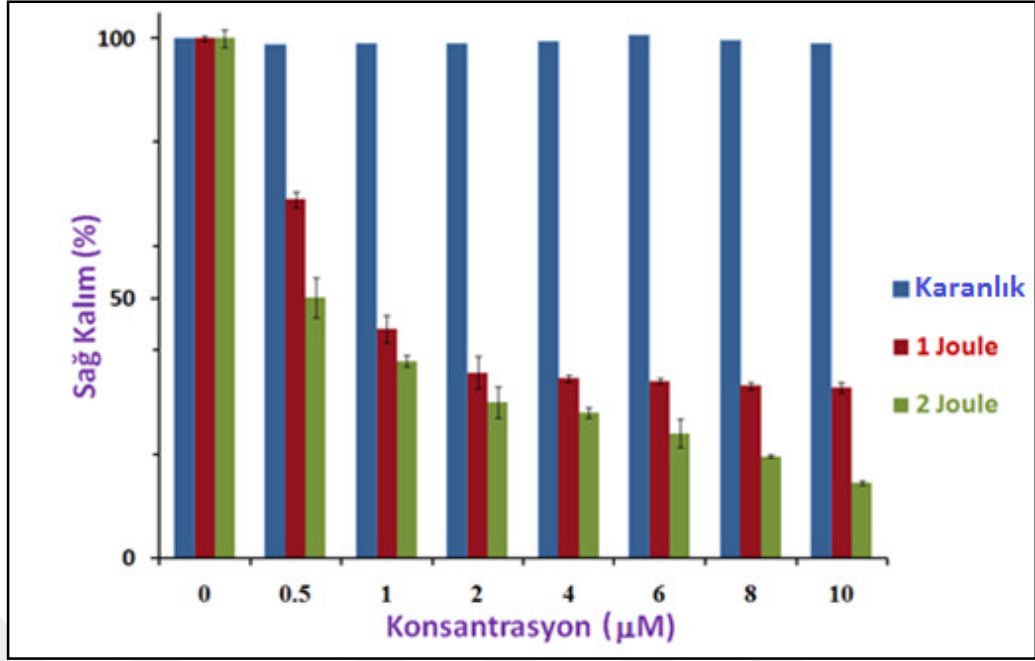
Sentezlenen silisyum(IV) ftalosiyanın fotoduyarlaştırıcı bileşiklerinin in vitro (fotodinamik terapi) uygulamaları için, ticari olarak satın alınmış olan HuH-7 (karaciğer kanseri) hücreleri ve HeLa (human cervix carcinoma-rahim ağzı kanseri) hücreleri kullanıldı. Dondurulmuş olarak saklanan stok hücreler çözülerek yeterli sayıya ulaşıncaya kadar uygun kültür koşullarında kültüre edilip çoğaltıldı. Bu amaçla, hücreler %10 fetal sığır serumu, %1 penisilin/streptomisin içeren yüksek glikozlu Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) içerisinde 37°C ve %5 CO₂'li inkübatörde kültüre edildi. Kültür sonrasında hücreler tripsinizasyon işlemi ile kaldırılarak sayıldı ve deney aşamaları için uygun sayılarda tekrar edildi.

6.3.2. Hücre canlılığı ve proliferasyon testi (MTS)

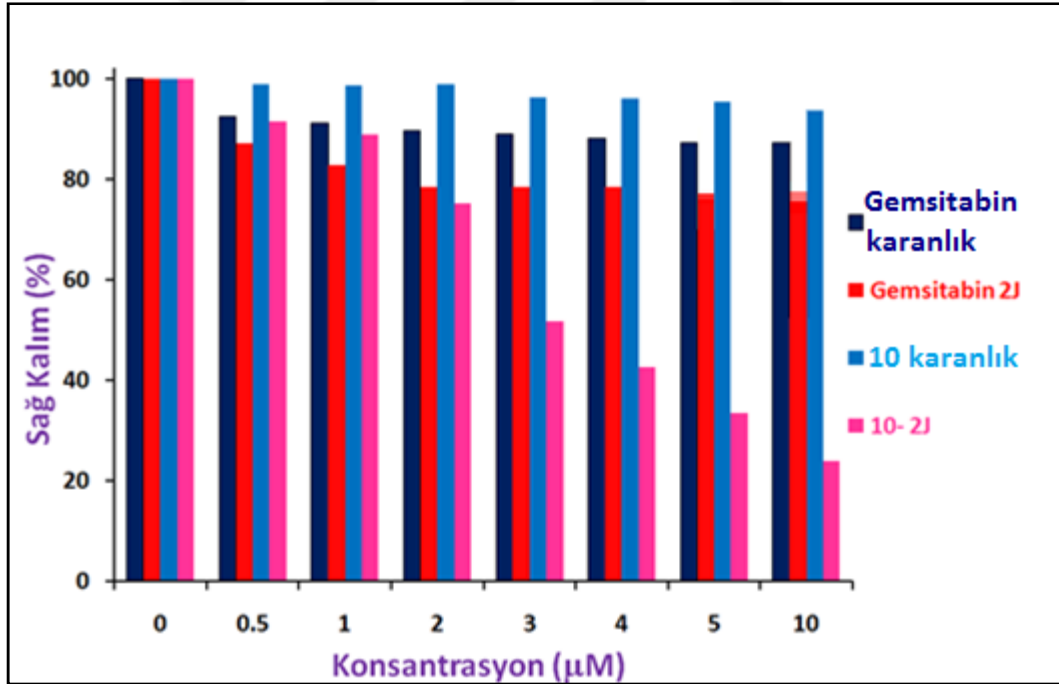
MTS testi için 96 kuyucuklu plaklarda her kuyucuğa 5000/100 μ L hücre ekildi ve tez kapsamında sentezlenmiş olan fotoduyarlaştırıcı bileşikleri farklı konsantrasyonlarda her bir kuyucuğa eklendi. 24 saat inkübasyon sonrasında bu plaklar 1.0 J, 2.0 J ve 3.0 J enerjilere sahip olan ışıkla muamele edildi. LumaCare Model LC-122 ışık kaynağı kullanılarak her bir fotoduyarlaştırıcının aktivasyon dalga boyuyla uyum sağlayabilen fiber optik prop kullanıldı. Farklı enerjilerde ışığa maruz bırakılmış hücreler 24 saat, 37°C'de inkübe edildi. Ardından proliferasyonu ve hücre canlılığını göstermek amacıyla kuyucuklara %10 MTS (dimetiltiyazol-karboksimetoniifenol-sülfofenil-tetrazolyum tuzu) eklendi. 4 saatlik inkübasyon sonrasında ortamdaki tetrazolium halkası hücre mitokondrilerinde bulunan dehidrogenaz enzimlerince parçalanarak renkli formazan kristalleri oluşturdu. Ölü hücrelerin varlığında formazan kristali oluşmamaktadır. Bu yöntemle göre ölü hücrelerin absorbans değerleri düşükken, sağ kalan hücrelerin yüksek çıkmaktadır. Absorbans değerleri esas alınarak Multiskan™ FC Microplate Photometer cihazı ile spektroskopik olarak hücrelerin sağ-kalım eğrileri belirlendi (Şekil 6.77, Şekil 6.78, Şekil 6.79, Şekil 6.80, Şekil 6.81).



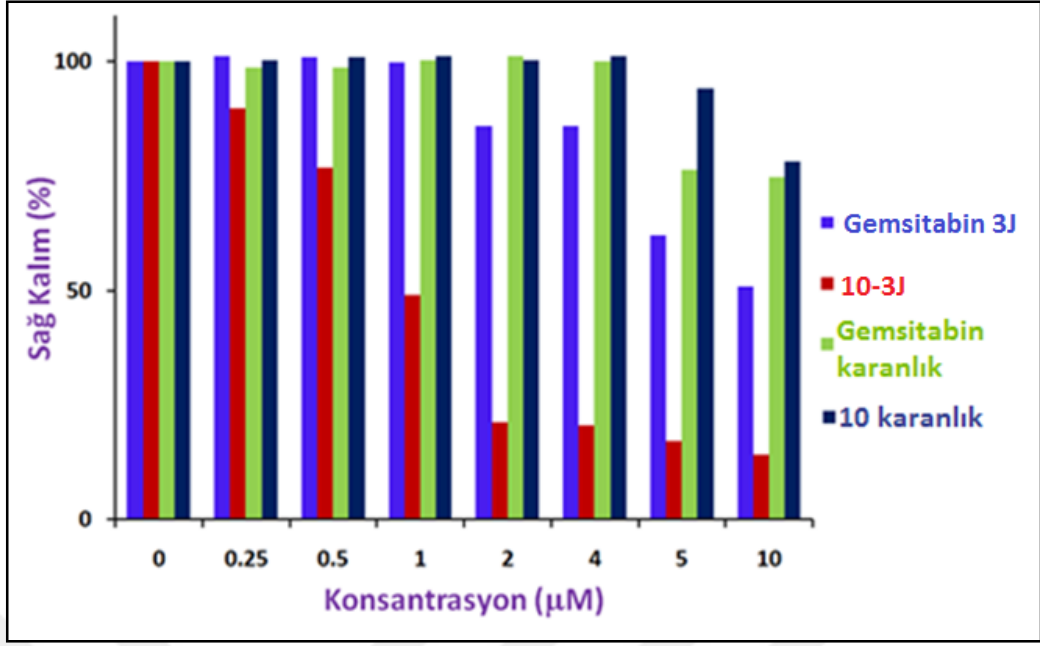
Şekil 6.77: 8 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.



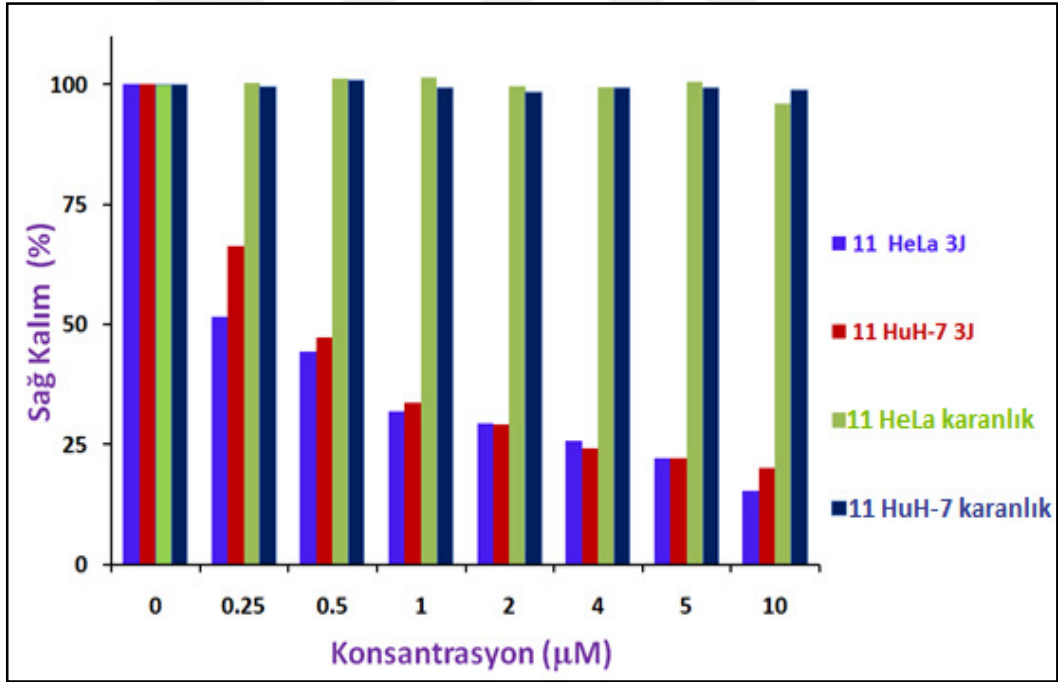
Şekil 6.78: 9 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.



Şekil 6.79: 10 Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı 2J enerjili ışık uygulandığındaki konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.



Şekil 6.80: **10** Numaralı bileşiğin HeLa kanser hücrelerine karşı 3J enerjili ışık uygulandığındaki konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.



Şekil 6.81: **11** Numaralı bileşiğin HeLa ve HuH-7 kanser hücrelerine karşı konsantrasyona bağlı % sağ kalım grafiği.

7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Tez kapsamında; 3-asetamido-7-asetokso-kumarin (1), 3-amino-7-hidroksi kumarin (2), 3-azido-7-hidroksi kumarin (3) başlangıç bileşikleri sentezlendi. Biotin ve 2 numaralı kumarin bileşiğinin süstitüsüyonu ile N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamid (4) bileşiği sentezlendi. Literatürdeki metot kullanılarak 1-3-diiminoisindolin (5) bileşiğinden başlanarak diklorosilisyum ftalosiyanın $SiPc(Cl)_2$ (6) bileşiği sentezlendi. 6 numaralı bileşik ile proparjil alkolün süstitüsüyonu sonucu aksiyel bis-(2-propinoksi) ftalosiyanimato silisyum (IV) (7) bileşiği elde edildi. Bu bileşikle 3 numaralı azid grubu içeren kumarin bileşiğinin süstitüe edilmesiyle aksiyel-bis-(7-hidroksi-3-(4-(oksümetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-kumarin-2-on) ftalosiyanimato silisyum (IV) (11) bileşiği sentezlendi. Kumarin ve biotin grubunun süstitüsüyonunu içeren 4 numaralı bileşikle 6 numaralı bileşiğin süstitüe edilmesiyle aksiyel-bis-(N-(7-hidroksi-2-okso-2H-kumarin-3-il)-5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamid) ftalosiyanimato silisyum (IV) (12) bileşiği sentezlendi. 6 numaralı bileşiğin ticari olarak satın alınmış olan gemitabin bileşiği ile süstitüe edilmesiyle aksiyel-bis-(4-amino-1-(3,3-difloro-4-hidroksi-5-(oksümetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2-(1H)-on) ftalosiyanimato silisyum (IV) (10) bileşiği sentezlendi. Biotin bileşiğinin 6 numaralı bileşiğe mono ve bis olarak süstitüsüyonu sonucu aksiyel bis-(5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno (3,4-d) imidazol-4-il) pentanoat) ftalosiyanimato silisyum (IV) (8) ve aksiyel-[kloro]-[5-(2-oksoheksahidro-1H-tieno(3,4-d) imidazol-4-il) pentanoat]] ftalosiyanimato silisyum (IV) (9) bileşikleri sentezlendi. Sonuç olarak 8, 9, 10, 11 ve 12 numaralı silisyum ftalosiyanın bileşikleri fotodinamik terapiyle kanser tedavisinde kullanılmak amacıyla sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan ftalosiyanın bileşiklerinin her biri için birçok farklı metot denenmiştir. Gerek çözücü seçimi gerekse reaktifler incelenecek olursa, elde edilmiş olan verimler ve saflaştırma işlemleri bakımından en uygun metotlar sentez ve yapı tayinleri bölümünde açıklanmıştır. Sentezlenen 7, 8, 9, 10, 11 ve 12 numaralı ftalosiyanın bileşikleri için denenen tüm metotlar tablo şeklinde açıklanmıştır (Tablo 7.1). Bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmaları FT-IR, kütle, 1H -NMR ve UV-Vis spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Kanser teşhis ve tedavisine yönelik olarak fotodinamik terapi için uygunluğunu belirlemek amacıyla, ilk olarak sentezlenen ftalosiyanın

bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş ve ardından in vitro hücre çalışmaları ile bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki toksik etkileri incelenmiştir.

Tablo 7.1: Sentezlenen silisyum ftalosiyanın bileşikleri için denenmiş sentez metotları.

BİLEŞİK	DENENMİŞ METOTLAR
7	<p>Toluen /NaH/115 °C/24 saat: FT-IR spektrumunda (\equivC-H) grubuna ait titreşim bandının koptuğu gözlemlendi. Ürün oluşmadı.</p> <p>Toluen/K_2CO_3/115°C/24 saat: FT-IR spektrumunda (\equivC-H) grubuna ait titreşim bandının koptuğu gözlemlendi. Ürün oluşmadı.</p> <p>Toluen/Piridin/115 °C/24 saat: Ürünün yanı sıra dimer oluşumu gözlemlendiği için verim düşük oldu.</p> <p>DMF/60 °C/300 W/Mikrodalga/1 saat: SiPc(Cl)₂ bileşiğinin DMF içerisindeki çözünürlüğü düşük olduğu için verim düşük oldu.</p>
8	<p>DMF/150 °C/ 48 saat: SiPc(Cl)₂ bileşiğinin DMF içerisindeki çözünürlüğü düşük olduğu için ürün oluşmadı.</p> <p>Dietilen glikol dimetil eter/161°C/48 saat: Biotin bileşiğinin karboksilik asit grubunun kendi arasında yaptığı hidrojen bağı kırılmak için çözücü olarak dietilen glikol dimetil eter kullanıldı. Fakat, SiPc(Cl)₂ bileşiğinin bu çözelti içindeki çözünürlüğü düşük olduğu için ürün oluşmadı.</p>
9	<p>Toluen/ K_2CO_3/115°C/24 saat: Sürenin uzun olması nedeni ile 8 numaralı bileşiğin oluştuğu gözlemlendi.</p> <p>Toluen/ K_2CO_3/115°C/8saat: Ürün oluşumu gözlenmedi.</p>
11	<p>Toluen/Piridin/115 °C/24 saat: 3 numaralı kumarin bileşiği yüksek sıcaklıkta bozunduğu için ürün oluşumu gözlenmedi, bu nedenle oda sıcaklığında click reaksiyonları denendi.</p> <p>DMF/H₂O/CuSO₄.5H₂O/askorbik asit/oda sıcaklığı/24 saat: ürün oluşmadı.</p> <p>DIPEA/CuI/THF/50 °C/24 saat: Ürün oluşmadı.</p>

Tablo 7.2: Sentezlenen Silisyum Ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO çözücüsü içindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon değerleri.

BİLEŞİK	Q Bandı λ_{\max} (nm)	Log ϵ	Eksitasyon λ_{Ex} (nm)	Emisyon λ_{Em} (nm)	Stoke Kayması Δ_{Stokes} (nm)
8	688	4.77	690	695	5
9	673	4.72	673	678	5
10	680	4.78	680	685	5
11	677	4.62	676	679	3
12	686	4.72	685	689	4

Tablo 7.3: Sentezlenen Silisyum Ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO çözücüsü içindeki Fotofiziksel ve Fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi.

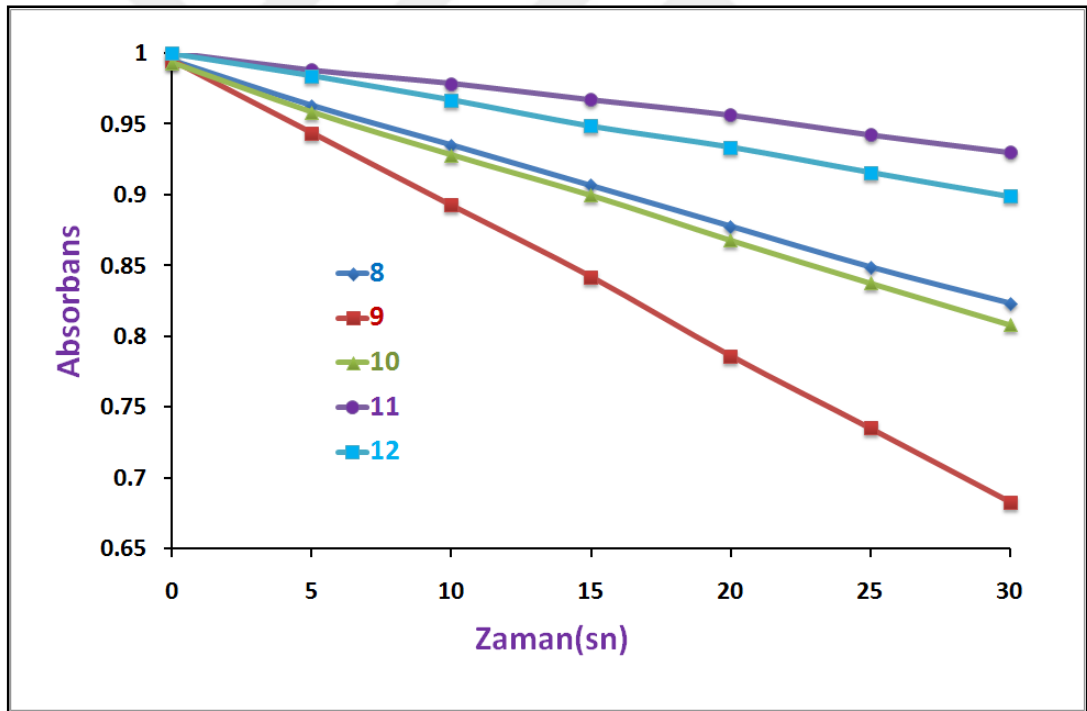
BİLEŞİK	Φ_{Δ}	Φ_{F}	τ_{F} (ns)
8	0.36	0.29	5.68
9	0.35	0.23	4.72
10	0.25	0.19	5.37
11	0.18	0.20	4.76
12	0.10	0.13	5.26

Sentezlenen silisyum ftalosiyenin bileşiklerinin absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon değerleri incelendiğinde, en yüksek absorpsiyon dalga boyuna sahip bileşiğin **8** numaralı bileşik olduğu gözlenmiştir. **9** numaralı bileşiğin mono süstitüe edilmiş olması nedeniyle absorpsiyon dalga boyunun düştüğü ve bu bileşiğin en düşük emisyon dalga boyuna sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 7.2). Bileşiklerin floresans ömür (life time) değerleri karşılaştırıldığında absorpsiyon dalga boylarıyla uyumlu olarak **8** numaralı bileşiğin en yüksek değere sahip olduğu, mono süstitüe edilmiş olan **9** numaralı bileşiğin ise en düşük life time değerine sahip olduğu gözlenmiştir.

Floresans kuantum verimleri incelendiğinde ise en yüksek verimin **8** numaralı bileşiğe ait olduğu, **11** numaralı kumarin süstitüe edilmiş ftalosiyenin floresans kuantum veriminin **12** numaralı kumarin ve biotin içeren bileşikten yüksek olduğu

gözlenmiştir. Bu durum kumarin grubunun ftalosiyanın halkasıyla enerji transferi yapması fakat, biotin ile süstitüe edildiğinde enerji transferinin biotin grubunun alifatik grup içermesinden dolayı azalmasıyla açıklanabilir.

Ftalosiyanın bileşiklerinin fotokimyasal özelliklerinden singlet oksijen kuantum verimi ölçümlerinde, singlet oksijen tutucu özelliğinden dolayı DPBF bileşiği kullanılmış ve DPBF'in 417 nm 'deki absorpsiyon değişimleri UV-Vis spektrometresi cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Bileşiklere ait olan singlet oksijen verimleri karşılaştırıldığında (Tablo 7.3); **8** ve **9** numaralı bileşiklerin en yüksek singlet oksijen verimine sahip olduğu gözlenmiştir. **11** numaralı bileşik kumarin grubu içerirken **12** numaralı bileşiğin hem kumarin hem de biotin içermesi singlet oksijen verimlerini değiştirmiş ve **12** numaralı bileşiğin singlet değeri düşmüştür (Şekil 7.1). Bu durum ftalosiyanın halkasıyla olan enerji transferi ve halkayla olan etkileşimlerle açıklanabilir.

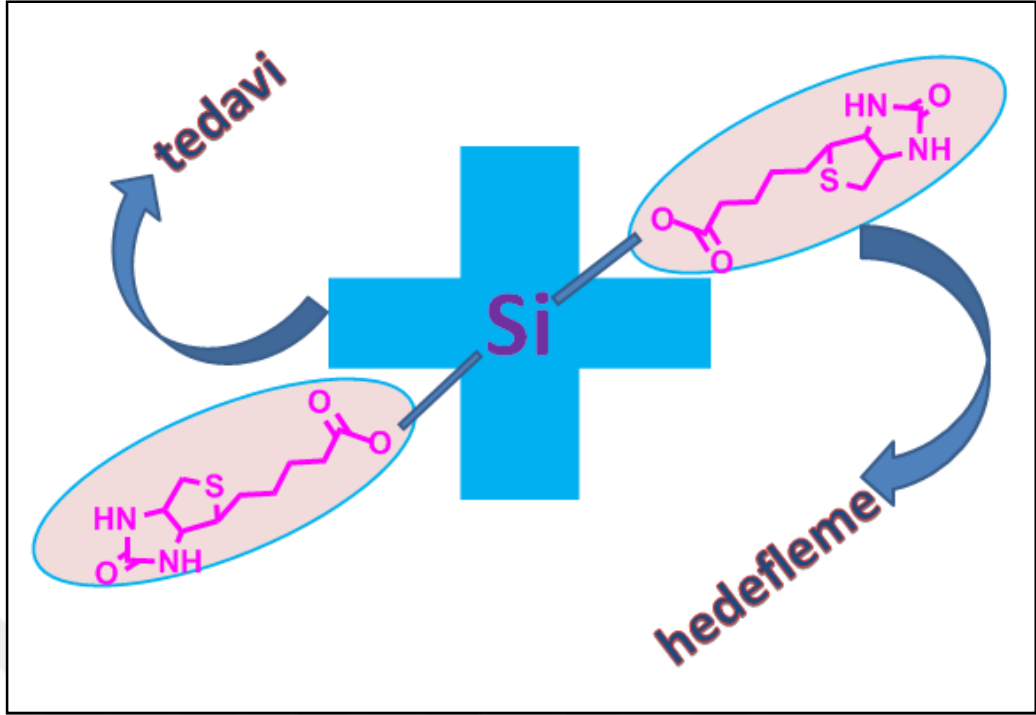


Şekil 7.1: **8, 9, 10,11**ve **12** Numaralı Ftalosiyanın bileşiklerine ait Singlet Oksijen üretimi karşılaştırması.

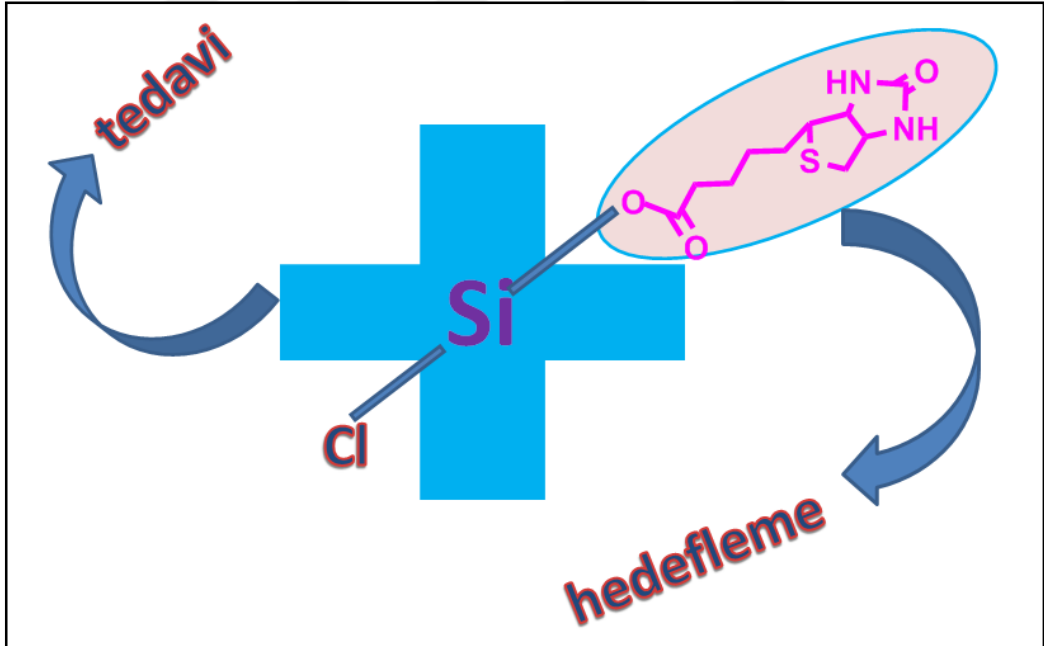
Fotobozunma ölçümlerinde **9** numaralı mono süstitüe olmuş bileşik hariç **8, 10, 11** ve **12** numaralı bileşiklerde dalga boyunda mavi bölgeye kayma olduğu gözlenmiştir. Bu durum bis süstitüe bileşiklerde süstitüe gruplardan birinin bozularak bileşikten farklı farklı grupların kopması sonucu moleküler yapının

bozunması ile açıklanabilir. **8** numaralı bileşiğin maksimum Q bandı değerinin 688 nm'den 673 nm'ye kadar düşmesi şekil 6.62'deki **8** numaralı bileşiğin fotobozunma ölçümü grafiğinde gözlenmektedir. Mono süstitüe olan **9** numaralı bileşik için ise, böyle bir bozunmanın gözlenmeyişi **9** numaralı bileşiğin diğer bileşiklerden daha kararlı olduğunu göstermektedir.

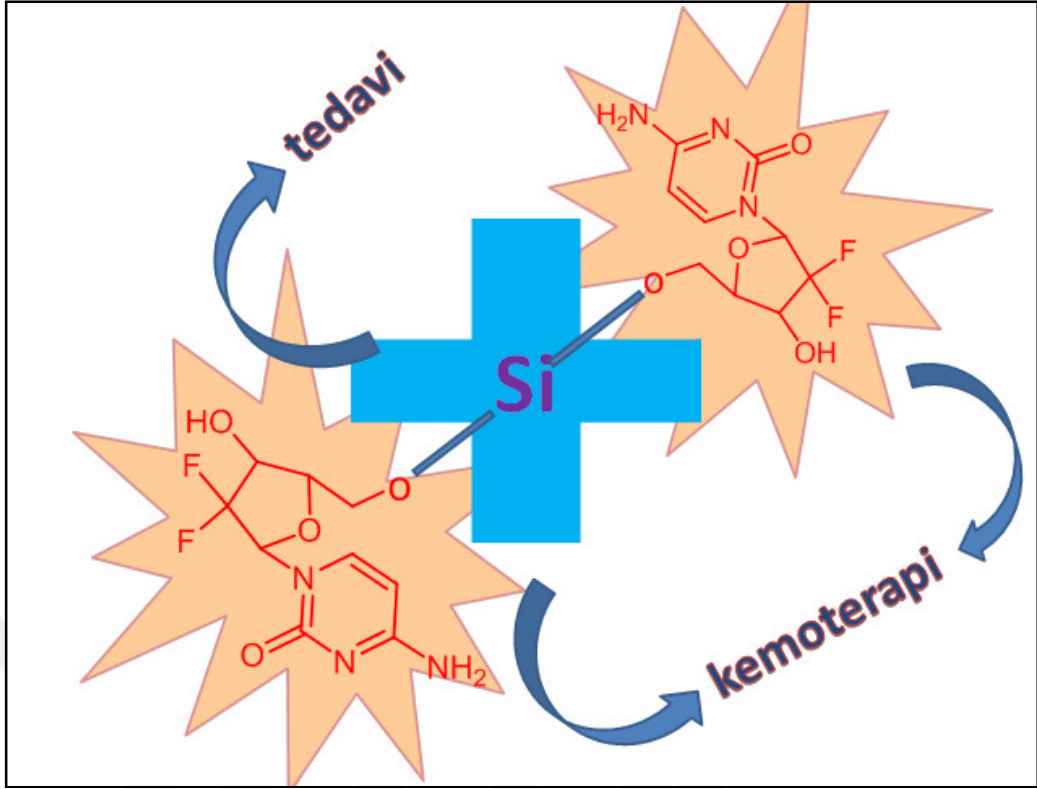
Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin HeLa kanser hücrelerine karşı in vitro hücre çalışması karşılaştırması yapıldığında 1J enerji uygulandığında, **8** ve **9** numaralı biotin içeren bileşikler sırasıyla 10 µM konsantrasyonda %77 ve %68 oranlarında kanser hücrelerini öldürücü etkisi olurken; 2J enerji uygulandığında sırasıyla %87 ve %86 oranlarında kanser hücrelerini öldürme etkisi olmuştur. **10** numaralı gemitabin içeren bileşik için ise gemitabin molekülü ile karşılaştırma yapılarak yapılan hücre çalışmasında 2J enerji uygulandığında 10 µM konsantrasyonda, gemitabin molekülünün % 22 oranında kanser hücrelerini öldürücü etkisi olurken, **10** numaralı ftalosiyanın bileşiği ise %77 oranında kanser hücrelerini öldürücü etkisi olmuştur. Ayrıca gemitabinin 10 µM konsantrasyondaki etkisini **10** numaralı bileşik 2 µM konsantrasyonda göstermiştir. **10** numaralı ve serbest gemitabin bileşiğinin 3J enerji uygulandığındaki etkisi incelendiğinde ise 10 µM konsantrasyonda, gemitabin molekülünün % 48 oranında kanser hücrelerini öldürücü etkisi olurken, **10** numaralı ftalosiyanın bileşiği ise %86 oranında kanser hücrelerini öldürücü etkisi olmuştur. Gemitabinin 10 µM konsantrasyondaki etkisini **10** numaralı bileşik 1 µM konsantrasyonda göstermiştir. Bu sonuçlar; fotodinamik terapiyle kanser tedavisinde kullanılan fotoduyarlaştırıcıların, ilaç olarak kullanılan moleküllere göre çok daha fazla etkili olduğunu göstermektedir. **11** numaralı bileşiğin HeLa kanser hücreleri üzerindeki etkisi incelendiğinde de 3J enerji uygulandığında 10 µM konsantrasyonda %85 oranlarında kanser hücrelerini öldürme etkisi olmuştur. Bu sonuçlar göstermektedir ki, sentezlenmiş olan bileşikler HeLa kanser hücreleri üzerinde çok yüksek öldürücü etki göstermiş ve fotodinamik aktivitelerinin yüksek olduğu görülmüştür. **11** numaralı ftalosiyanın bileşiğinin, farklı kanser hücrelerinde etkisini görebilmek amacıyla HuH-7 (karaciğer kanseri) kanser hücreleri üzerindeki etkisi de incelenmiş, bileşiğin 3J enerji ve 10µM konsantrasyonda % 80 oranında kanser hücrelerini öldürücü etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu sonuca göre de **11** numaralı bileşiğin HeLa kanser hücreleri üzerinde daha etkili olduğu gözlenmiştir.



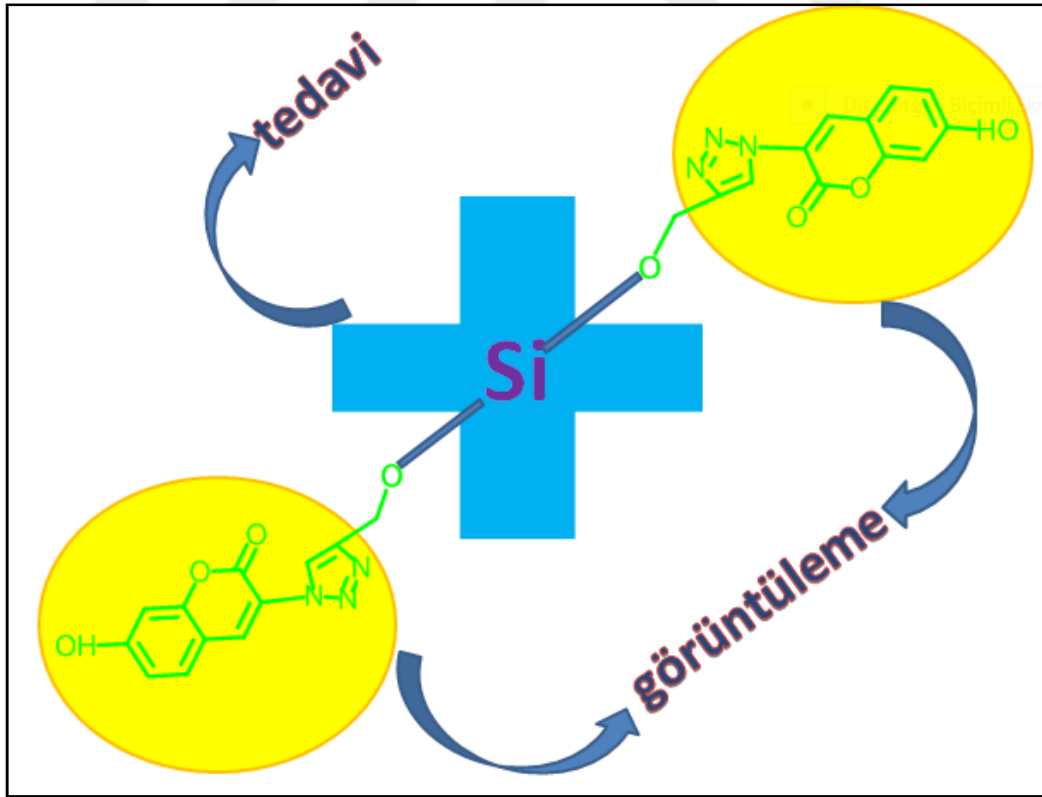
Şekil 7.2: 8 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.



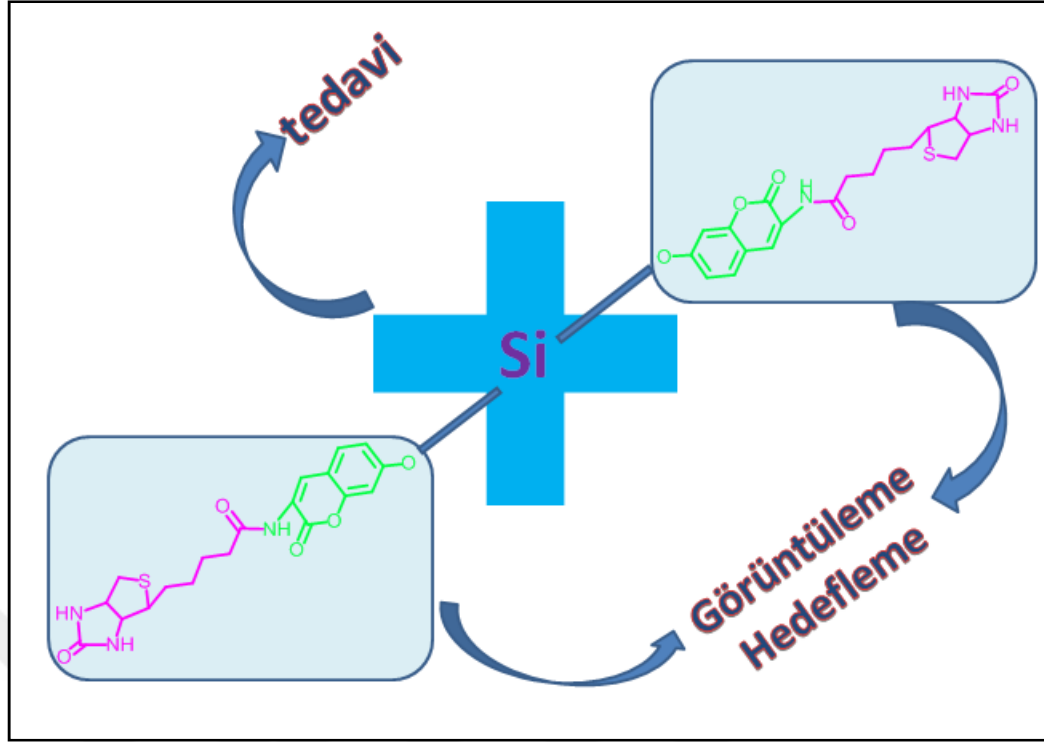
Şekil 7.3: 9 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.



Şekil 7.4: 10 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.



Şekil 7.5: 11 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.



Şekil 7.6: 12 Numaralı bileşiğin şematik gösterimi.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenmiş olan yeni silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel, fotokimyasal ve in vitro hücre çalışması özellikleri incelendiğinde görüntüleme, hedefleme, kemoterapi ve fotodinamik terapi amaçlarını içeren bu bileşiklerin PDT’de kullanabilecek fotoduyarlayıcı bileşikler olabilmeye potansiyeline sahip oldukları gözlemlenmiştir (Şekil 7.2, Şekil 7.3, Şekil 7.4, Şekil 7.5, Şekil 7.6). Özellikle 8 ve 9 numaralı biotin süstitüe edilmiş olan bileşiklerin gerek singlet oksijen üretme kapasitelerinin yüksek olması, gerekse yüksek konsantrasyonlarda kanser hücrelerinde karanlıkta toksik olmayıp ışıpta ise çok düşük konsantrasyonlarda dahi kanser hücreleri üzerindeki öldürücü etkilerinin yüksek olmasından dolayı sentezlenmiş olan bileşikler içinde bu bileşiklerin fotodinamik terapi için en uygun bileşikler olabileceği gözlenmiştir. Ayrıca 8 numaralı bileşiğin veriminin yüksek olması ve kolay saflaştırılabilmesi bu bileşiği PDT uygulamaları için uygun hale getirmektedir. 9 numaralı bileşiğin serbest haldeki Cl grubundan fonksiyonlandırılarak asimetrik aksiyel silisyum ftalosiyanın bileşiği elde edilebilir olması da bu bileşiğe diğer bileşiklere nazaran üstünlük katmaktadır. Aksiyel pozisyonların yanısıra silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin periferel ve nonperiferel pozisyonlardan da süstitüe edilebilir olması da silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin kanser tedavisindeki önemini daha da arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

Ahmad N., Gupta S., Feyes D. K., Mukhtar H., (2000), "Involvement of Fas (APO-1/CD-95) During Photodynamic-Therapy-Mediated Apoptosis In Human Epidermoid Carcinoma Cells", *Journal of Investigative Dermatology*, 115, 1041-1046.

Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H., (2004), "Clinical PD/PDT In North America: An Historical Review", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1, 263-277.

Bonnett R., (1995), "Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy", *Chemical Society Reviews*, 24, 19-33.

Bonnett R., (2000), "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", 1 st. edition, Gordon and Breach Science Publishers.

Bonnett R., Martinez G., (2001), "Photobleaching of Sensitisers Used In Photodynamic Therapy", *Tetrahedron*, 57, 9513-9547.

Boyle R.W., Dolphin D., (1996) "Structure and Distribution Relationships of Photodynamic Sensitizers", *Photochemistry and Photobiology*, 64, 469-485.

Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R., (2004), "Mechanisms In Photodynamic Therapy: Part One-Photosensitizers, Photochemistry and Cellular Localization", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1, 279-293

Chidawanyika W., Ogunsipe A., Nyokong T., (2007), "Syntheses and Photophysics of New Phthalocyanine Derivatives of Zinc, Cadmium And Mercury", *New Journal of Chemistry*, 31, 377-384.

Colussi V. C., Feyes D. K., Mulvihill J. W., Li Y. S., Kenney M. E., Elmetts C. A., Oleinick N. L., Mukhtar H., (1999), "Phthalocyanine (Pc 4) Photodynamic Therapy of Human OVCAR-3 Tumor Xenografts", *Photochemistry and Photobiology*, 69 (2), 236-241.

Decreau R., Richard M. J., Verrando P., Chanon M., Julliard M., (1999), "Photodynamic Activities of Silicon Phthalocyanines Against Achromic M6 Melanoma Cells and Healthy Human Melanocytes and Keratinocytes", *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 48, 48-56.

Detty M.R., Gibson S.L., Wagner S.J., (2004), "Current Clinical and Preclinical Photosensitizers for Use In Photodynamic Therapy", *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 16, 3897-3915.

Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbely M., Moan J., Peng Q. J., (1998), "Photodynamic Therapy", *National Cancer Institute*, 90 (12), 889 - 905.

Douglass S.L., (1975), Ph.D. thesis, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio.

Durmuş M., Nyokong T.,(2007), “The Synthesis, Fluorescence Behaviour and Singlet Oxygen Studies of New Water-Soluble Cationic Gallium (III) Phthalocyanines”, *Inorganic Chemistry Communications*,10,332-338.

Erdoğan T., Bulut M., Çamur M., (2015), “Novel Phthalocyanines Bearing 7-Oxy-3-(3,5-Difluorophenyl) Coumarin Moieties: Synthesis, Characterization, Photophysical and Photochemical Properties”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 300, 6-14.

Fery-Forgues S., Lavabre D., (1999), “Are Fluorescence Quantum Yields So Tricky to Measure? A Demonstration Using Familiar Stationery Products”, *Journal of Chemical Education*, 76 (9), 1260.

Foote C. S., (1991), “Definition of Type I and Type II Photosensitized Oxidation” *Photochemistry and Photobiology*, 54 (5), 659.

Fu J., Li X.Y., Ng D.K.P., Wu C., (2002), “Encapsulation of Phthalocyanines In Biodegradable Poly(Sebacic Anhydride) Nanoparticles”, *Langmuir*, 18, 3843-3847.

Gilbert, A., Baggott, J., (1991), “Essentials of Molecular Photochemistry”, 1st Edition, Wiley-Blackwell.

Gold M.H., Goldman M.P., (2004), “5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy: Where We Have Been and Where We Are Going”, *Dermatologic surgery*, 30, 1077-1083.

Gollnick K., (1968), “Type II Photooxygenation Reactions in Solution”, *Advances in Photochemistry*, 6, 1-122.

Gomer C. J., Dougherty T. J., (1979), “Determination of [3H]- and [14C] Hematoporphyrin Derivative Distribution In Malignant and Normal Tissue”, *Cancer Research*, 39 (1), 146-151.

Göksel M., (2016), “Synthesis of Asymmetric Zinc (II) Phthalocyanines with Two Different Functional Groups & Spectroscopic Properties and Photodynamicactivity for Photodynamic Therapy”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24, 4152-4164.

Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), “A First Archetype of Boron Dipyrromethene Phthalocyanine Pentad Dye: Design, Synthesis, Photophysical and Photochemical Properties”, *Dalton Transactions*, 43, 7561-7569.

Idowu M., Nyokong T., (2007), “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 .

Jeffes E. W., McCullough J. L., Weinstein G. D., Fergin P. E., Nelson J. S., (1997), “Photodynamic Therapy of Actinic Keratosis with Topical 5-Aminolevulinic Acid”, *Arch Dermatol*, 133, 727-732.

Jiang X. J., Lo P. C., Tsang Y. M., Yeung S. L., Fong W. P., Ng D. K. P., (2010a), "Phthalocyanine-Polyamine Conjugates as pH-Controlled Photosensitizers for Photodynamic Therapy", *Chemistry - A European Journal*, 16 (16), 4777–4783.

Jiang X. J., Lo P. C., Yeung S. L., Fong W. P., Ng D. K. P., (2010b), "A pH-Responsive Fluorescence Probe and Photosensitizer Based on A Tetraamino Silicon (IV) Phthalocyanine", *Chemical Communications*, 46 (18), 3188-3190.

Jori G.,(1996), "Tumour Photosensitizers: Approaches to Enhance the Selectivity and Efficiency of Photodynamic Therapy", *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 36, 87-93.

Josefsen L.B., Boyle R.W., (2008), " Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers", *Metal-Based Drugs*, 1-24.

Ke M. S., Xue L., Feyes D., Azizuddin K., Baron E. D., McCormick T. S., Mukhtar H., Panneerselvam A., Schluchter M. D., Cooper K. D., Oleinick N. L., Stevens S. R., (2008), "Apoptosis Mechanisms Related to The Increased Sensitivity of Jurkat T-Cells Vs A431 Epidermoid Cells to Photodynamic Therapy with The Phthalocyanine Pc 4". *Photochemistry and Photobiology*, 84 (2), 407-414.

Ke M., Chen S., Peng X., Zheng Q., Zheng B., (2017), "A tumor-Targeted Activatable Phthalocyanine Tetrapeptidodoxorubicin Conjugate for Synergistic Chemo-Photodynamic Therapy", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 127, 200-209.

Kenney M.E., (1959), "Bromoaluminium Phthalocyanine Tripyridinate", *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 11 ,167-169.

Kim Y. K., Kang H-J., Jang Y. W., Lee S. B., Lee S. M., Jung K. S., Lee J. K., Kim M. R., (2008), "Synthesis, Characterization, and Photovoltaic Properties of Soluble TiOPc Derivatives", *International Journal of Molecular Sciences*, 9, 2745-2756.

Lai J. C., Lo P. C., Ng D. K. P., Ko W. H., Leung S. C. H., Fung K. P., Fong W. P., (2006), "BAM-SiPc, A Novel Agent for Photodynamic Therapy, Induces Apoptosis In Human Hepatocarcinoma Hepg2 Cells By A Direct Mitochondrial Action", *Cancer Biology and Therapy*, 5 (4), 413-418.

Lang K., Mosinger J., Wagnerov´a D.M., (2004), "Photophysical Properties of Porphyrinoid Sensitizers Non-Covalently Bound to Host Molecules; Models for Photodynamic Therapy," *Coordination Chemistry Reviews*, 248, 321-350.

Lau J. T. F., Lo P.C., Fong, W.P., Ng D. K. P., (2012), "A Zinc(II) Phthalocyanine Conjugated with An Oxaliplatin Derivative for Dual Chemo and Photodynamic Therapy", *J. Med. Chem.*, 55, 5446-5454.

Lee P. P. S., Lo P. C., Chan E. Y. M., Fong W.-P., Ko W. H., Ng D. K. P., (2005), "Synthesis and In Vitro Photodynamic Activity of Novel Galactose-Containing Phthalocyanines", *Tetrahedron Letters*, 46 (9), 1551-1554.

Leung S. C. H., Lo P. C., Ng D. K. P., Liu W. K., Fung K. P., Fong W. P., (2008), "Photodynamic Activity of BAM-SiPc, An Unsymmetrical Bisamino Silicon (IV) Phthalocyanine, In Tumour-Bearing Nude Mice", *British Journal of Pharmacology*, 154, 4-12.

Levy J.G., Obochi M., (1996), "New Applications of Photodynamic Therapy, Introduction", *Photochemistry and Photobiology*, 64, 737-739.

Lo P. C., Huang J.-D., Cheng D. Y. Y., Chan E. Y. M., Fong W. P., Ko W. H., Ng D. K. P., (2004), "New Amphiphilic Silicon (IV) Phthalocyanines as Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Synthesis, Photophysical Properties, and In Vitro Photodynamic Activities", *Chemistry - A European Journal*, 10, 4831-4838.

Lo P. C., Leung S. C. H., Chan E. Y. M., Fong W. P., Ko W. H., Ng D. K. P., (2007), "Photodynamic Effects of A Novel Series of Silicon- (IV) Phthalocyanines Against Human Colon Adenocarcinoma Cells", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 4, 117-123.

Lowery M.K., Starshak A.J., Esposito J.N., Krueger P.C., Kenney M.E., (1965), "Dichloro(phthalocyanino) Silicon", *Inorganic Chemistry*, 4, 128.

Luksiene, Z., (2003), "Photodynamic Therapy: Mechanism of Action and Ways to Improve the Efficiency of Treatment", *Medicina*, 39, 1137-1150.

MacDonald I.J., Dougherty T.J., (2001), "Basic Principles of Photodynamic Therapy", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5, 105-129.

MacNaught A.D., Wilkinson A., (1997), "Compendium of Chemical Terminology", 2nd edition, IUPAC Recommendations (IUPAC Chemical Data).

Mao, J., Zhang Y., Zhu J, Zhang C., Guo Z., (2009) "Molecular Combo of Photodynamic Therapeutic Agent Silicon (IV) Phthalocyanine and Anticancer Drug Cisplatin", *Chemical Communications*, 28, 908-910.

Merkel P. B., Kearns D. R., (1972), "Radiationless Decay of Singlet Molecular Oxygen In Solution. Experimental and Theoretical Study of Electronic-To-Vibrational Energy Transfer", *Journal of The American Chemical Society*, 94, 7244-7253.

Ng D. K. P., Dphila, Pui-Chi L., Stanley C. H., Leungb, Elaine Y .M., Chanb, Wing-Ping F., Wing-Hung K., (2007), "Photodynamic Effects of A Novel Series of Silicon (IV) Phthalocyanines Against Human Colon Adenocarcinoma Cells" *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 4, 117-123.

Nowis D., Makowski M., Stoklosa T., Legat M., Issat T., Jakub G., (2005), "Direct Tumor Damage Mech of Photodynamic Therapy", *Acta Biochimica Polonica*, 52, 339-352.

Nyman E. S., Hynninen P. H., (2004), "Research Advances In The Use of Tetrapyrrolic Photosensitizers for Photodynamic Therapy", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 73 (1-2), 1-3.

Ogunsipe A., Maree D., Nyokong T., (2003), "Solvent Effects On The Photochemical and Fluorescence Properties of Zinc Phthalocyanine Derivatives *Journal of Molecular Structure*", 650,131-140.

Ogunsipe A., Nyokong T., (2005), "Fluorescence Study of Solubilization of L-A-Dilauroylphosphatidylethanolamine In The Mixed Micelles With Monomeric and Dimeric Cationic Surfactants", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 173, 211-220.

Oleinick N.L., Antunez A.R., Clay M.E., Rihter B.D., Kenney M.E., (1993), "New Phthalocyanine Photosensitizers for Photodynamic Therapy", *Photochemistry and Photobiology*, 57, 242-247.

Oschner M., (1997), "Photophysical and Photobiological Processes In The Photodynamic Therapy of Tumours," *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 39,1-18.

Rovers J.P., Saarnack A. E., de Jode M., Sterenborg H. J., Terpstra O. T., Grahn M. F.,(2000), "Biodistribution An Bioactivity of Terapegylated Meta-Tetra (Hydroxyphenyl) Chlorin In A Rat Liver Tumor Model", *Photochemistry and Photobiology*, 71, 210-217.

Schenk G. O., (1963), "Photosensitization", *Industrial & Engineering Chemistry*, 55, 40-43.

Sharman, W. M., Allen, C. M., Van Lier, J. E., (1999), "Photodynamic Therapeutics: Basic Principles and Clinical Applications", *Drug Discovery Today*, 4, 507-517

Sivakumar, K., Xie, F., Cash B.M., Long, S., Barnhill H.N., Wang, Q., (2004), "A Fluorogenic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of 3-Azido Coumarins and Acetylenes", *Organic Letters*, 6, 4603-4606.

Stepp H., (2003), "Principles of clinical photodynamic therapy", *Acta Endoscopica*, 33(4), 493-509.

Sternberg E.D., Dolphin D., Brückner C., (1998), "Porphyrin-Based Photosensitizers for Use In Photodynamic Therapy", *Tetrahedron*, 54, 4151-4202.

Tappeiner V. H., (1900), "Ueber die Wirkung fluorescierenden Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O.Raab", *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 5, 47-48.

Wheeler B.L., Nagasubramanian G., Bard A.J., Schechtman L.A., Dininny D.R., Kenney M.E., (1984), "Silicon Phthalocyanine and A Silicon Naphthalocyanine: Synthesis, Electrochemistry and Electrogenenerated Chemiluminescence", *Journal of the American Chemical Society* , 106 ,7404-7410.

Wilson, B., (2003) "Photodynamic Therapy. Technologies and Biophysical Techniques for PDT". In: T. Patrice, Editor, "Sun Fung Offset Binding Comprehensive", Hong Kong.

Zhang S., Yang L., Ling X., Shao P., Wanga X., Edwards W.B., Bai M., (2015), "Tumor Mitochondria-Targeted Photodynamic Therapy With A Translocator Protein (TSPO)-Specific Photosensitizer", *Acta Biomaterialia*, 28, 160-170.

Zhou X.Q., Meng L.B., Huang Q., Li J., Zheng K., Zhang F.L., Liu J.Y., Xue J.P., (2015), "Synthesis and in vitro Anticancer Activity of Zinc (II) Phthalocyanines Conjugated with Coumarin Derivatives for Dual Photodynamic and Chemotherapy", *ChemMedChem*, 10, 304 -311.

Zhao Z., Ogunsipe A., Maree D., Nyokong T., (2005), "Synthesis and Photophysical Properties Of A Covalently Linked Porphyrin-Phthalocyanine Conjugate", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 9, 186.

Zimcik P., Miletin M., (2008), "Photodynamic Therapy". In: A. R. Lang, Editor, "Dyes and Pigments: New Research", Nova Science Publishers.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Bayburt'ta doğan Asuman DAKOĞLU GÜLMEZ, ilk, orta ve lise eğitimini İSTANBUL'da tamamlamıştır. 2009 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun olmuştur. 2010 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başlamıştır. 2010-2011 yılları arasında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Bölümünde, TÜBİTAK ile Rusya Temel Araştırma Vakfı (RFBR) tarafından desteklenen 108M384 nolu ve "Elektronik Uygulamalar İçin Mesomorfik Moleküler Malzemeler: Film Yüzeylerindeki Yapısal Düzenlemelerin Tanımlanması" başlıklı projede proje asistanı olarak çalışmıştır. 2010 Ekim ayı itibariyle TÜBİTAK 2210 nolu Yurt İçi Yüksek Lisans Bursu almayı hak kazanmıştır. 2012 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında doktora eğitimine başlamıştır. Aynı yıl TÜBİTAK 2211 nolu Doğrudan Yurt İçi Doktora Bursu almayı hak kazanmıştır. Evli ve 1 çocuk annesidir.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılmış Olan Yayınlar

Gülmez A.D., Göksel M., Durmuş M., (2017), “Silicon (IV) Phthalocyanine-Biotin Conjugates: Synthesis, Photophysical Properties and in vitro Biological Activity for Photodynamic Therapy”, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 21, 1-8. DOI: 10.1142/S1088424617500481.

Ek B: Tez Çalışması Kapsamında Yapılmış Olan Bildiriler

Gülmez A.D., Durmuş M., (2015), “ Biotin-Silisyum Ftalosiyenin İçeren Hedefli Fotosensitizer Bileşiminin Sentezi, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi”, V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 22-25 Nisan 2015, Mersin, TÜRKİYE (Poster Sunumu).

Gülmez A.D., Durmuş M., (2016), “Kanserin Teşhis ve Tedavisine Yönelik Yeni Tip Silisyum Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi”, III. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 05-08 Eylül 2016, Trabzon, TÜRKİYE (Sözlü Sunum).