

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

PDT İÇİN HEDEFE YÖNELİK FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

Taylan SAMSUNLU

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

ŞUBAT 2021

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

PDT İÇİN HEDEFE YÖNELİK FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Taylan SAMSUNLU
(509191219)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN

ŞUBAT 2021

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 509191219 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Taylan SAMSUNLU, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "PDT İÇİN HEDEFE YÖNELİK FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Ahmet GÜL**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Muhammet Kasım ŞENER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : **04 Şubat 2021**
Savunma Tarihi : **17 Şubat 2021**





Şükriü SAMSUNLU ve Çetin SAMSUNLU'ya,



ÖNSÖZ

Lisans eğitimimin ilk dönemlerinden yüksek lisansımın sonuna kadar yalnızca vermiş olduğu dersler ile değil, her konuda tecrübesi ve kişiliği ile bana yol gösteren, çalışmalarımı ve fikirlerimi destekleyen, laboratuvar ortamında bunları hayata geçirmeme imkan sağlayan, öğrencisi olmaktan gurur ve onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana tüm tecrübesi ile danıştığım her konuda yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ahmet GÜL'e,

Lisans ve yüksek lisans tezi çalışmalarımın her aşamasında benim için çabalayan, birlikte çalışmaktan son derece onur ve mutluluk duyduğum, tüm samimiyeti ile sonuna kadar beni destekleyen ve tecrübelerini aktaran çok kıymetli hocam Doç. Dr. Mukaddes ÖZÇEŞMECİ'ye,

Laboratuvar çalışmalarım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulmuş olduğum ve bana çalışmalarımda yardımcı olan Doç. Dr. İbrahim ÖZÇEŞMECİ'ye, Doç. Dr. Ayfer KALKAN BURAT'a, Dr. Ilgın NAR'a ve Dr. Armağan ATSAY'a,

Aynı laboratuvarda çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarım Berkay AKKOÇ'a, Ekrem KAPLAN'a ve Selin GÜMRÜKÇÜ'ye,

Lisans eğitimimde olduğu gibi yüksek lisansımda da arkadaştan çok bana kardeş olmuş çok değerli dostlarım sevgili Alihan BİLGİN ve Şevval KALKAN'a,

Her zaman ve her durumda yanımda olan, sevincim kadar sıkıntılarımı da benimle paylaşan ve beni destekleyen, varlığı ile bana kendimi çok şanslı hissettiren, yıllardır olduğu ve diliyorum ki yıllarca da olacağı gibi her zaman elimden tutan en değerli arkadaşım ve dostum Ecem KALKAN'a,

Bu süreç boyunca yokluklarını hep hissettiğim, ancak her zaman benimle, aklımda ve kalbimde olacak çok sevgili amcalarım merhum Şükrü SAMSUNLU ve merhum Çetin SAMSUNLU'ya,

Eğitimim boyunca üzerimde emeği geçmiş tüm öğretmenlerime ve akrabalarım,

Beni ellerinden gelen en iyi şekilde, çok çabalayarak, eğitim sürecimde ve hayatım boyunca desteklemiş olan, varlıkları ile her zaman güven vermiş, yüzlerinde bir tebessüm oluşturacak kadar gururlandırdığımı umduğum sevgili annem Aydan SAMSUNLU ve babam Halil SAMSUNLU'ya,

İstanbul Teknik Üniversitesi, İTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne ve Proje No: 216S448 kapsamında gerçekleştirilen bu önemli çalışmada bana bursiyer olarak güvenildiği için TÜBİTAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2021

Taylan SAMSUNLU
Kimyager



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
SEMBOLLER.....	xv
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xvii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xix
ÖZET.....	xxiii
SUMMARY.....	xxv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Ftalosiyanınlar.....	5
2.2 Ftalosiyanınların Spektral Özellikleri ve Karakterizasyonu.....	9
2.3 Ftalosiyanınların Sentezi.....	11
2.4 Ftalosiyanınlarında Çözünürlük ve Agregasyon.....	13
2.5 Polietilen Glikoller (PEG).....	14
2.6 Polietilen Glikol Süstitüe Ftalosiyanın Örnekleri.....	22
3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI.....	41
4. DENEYSEL KISIM.....	43
4.1 Kullanılan Maddeler.....	43
4.2 Kullanılan Cihazlar.....	43
4.3 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatradekanil] ftalonitril (1) Sentezi.....	43
4.4 Ftalosiyanınların Sentezleri.....	44
4.4.1 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatradekanil] ftalosiyanın (2).....	44
4.4.2 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatradekanil] ftalosiyanınatoçinko(II) (3).....	45
4.4.3 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatradekanil] ftalosiyanınatobakır(II) (4).....	46
5. SONUÇLAR VE YORUMLAR.....	47
5.1 Sentez ve Karakterizasyon.....	47
5.2 Ftalosiyanın Bileşiklerinin (2-4) Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi.....	49
6. IN VITRO SİTOTOKSİSİTE ÇALIŞMALARI.....	53
6.1 Hücre Hatları ve Kültür Koşulları.....	53
6.2 Sitotoksiste Deneyleri.....	53
6.2.1 2 ve 3 numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin in vitro karanlık sitotoksiste deneyleri.....	53
6.2.2 2 ve 3 numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin in vitro aydınlık sitotoksiste deneyleri.....	54
6.3 In Vitro Sitotoksiste Sonuçları.....	54
KAYNAKÇA.....	59

EKLER.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	73



KISALTMALAR

¹³C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
A253	: İnsan Tükürük Bezi Epidermoid Karsinom
A431	: İnsan Epidermis Epidermoid Karsinom
ADH	: Adipik Asit Dihidrazid
Ar	: Aromatik
Asp	: Aspartat
ATCC	: American Type Culture Collection
AuNP	: Altın Nanoparçacık
BR	: Biotin Reseptör
BSA	: Sığır Serum Albümini
CAS	: Chemical Abstracts Service
CFU (cfu)	: Colony Forming Unit
CuPc	: Bakır Ftalosiyenin
DBN	: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	: Diklorometan
DDS	: İlaç Dağıtım Sistemi
DMAE	: Dimetilaminoetanol
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DOX	: Doksorubisin
DPPC	: Dipalmitoilfosfatidilkolin
DTX	: Dosetaksel
E. coli	: Escherichia coli
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EPR	: Gelişmiş Geçirgenlik ve Tutma
FA	: Folat
FBS	: Cenin Sığır Serumumu

FDA	: Food and Drug Administration
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
GRAS	: Generally Recognized As Safe
H₂Pc	: Metalsiz Ftalosiyenin
HEp2	: İnsan Epitel Tip 2
HepG2	: İnsan Hepatosellüler Karsinom
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
HTC116	: İnsan Kolon Kolorektal Karsinom
IR	: Infrared (Kızılötesi)
Li₂Pc	: Lityum Ftalosiyenin
LiPO	: Lipozom
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
MAb	: Miyelom Tümör Seçici Antikor
MALDI-TOF	: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyonu/İyonizasyonu Uçuş Süresi
Mn	: Sayıca Ortalama Molekül Ağırlığı
MPc	: Metalli Ftalosiyenin
MSDS	: Material Safety Data Sheet
Mw	: Ağırlıkça Ortalama Molekül Ağırlığı
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PBLA	: Poli(β -benzil-L-aspartat)
Pc	: Ftalosiyenin
PCL	: Polikaprolakton
PDT	: Fotodinamik Terapi
PEG	: Polietilen Glikol
PEGME	: Polietilen Glikol (Mono)Metil Eter (mPEG)
PEO	: Polietilen Oksit
PIT	: Fotoimmüno Terapi
PLA (PLLA)	: Polilaktik Asit
POE	: Polioksietilen
PS	: Foto Duyarlılaştırıcı (Photosensitizer)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RuPc	: Rutenyum Ftalosiyenin
SiPc	: Silisyum Ftalosiyenin
THF	: Tetrahidrofur
UV-vis	: Ultraviyole-Görünür Bölge

VPO	: Buhar Basıncı Osmometrisi
WST-1	: Hücre Çoğalması, Hücre Canlılığı ve Sitotoksosite Test Tipi
X-Ray	: X Işını
ZnPc	: Çinko Ftalosiyanın





SEMBOLLER

%	: Yüzde
°C	: Santigrat
µg	: Mikrogram
µM	: Mikromolar
¹O₂	: Singlet Oksijen
Å	: Ångström
cm	: Santimetre
d	: Çiftli
dm	: Desimetre
E	: 10 ⁶
ε	: Epsilon
g	: Gram
h	: Saat
K	: Bağlanma Sabiti
L	: Litre
m	: Çoklu
m/z	: Kütle/Yük
mg	: Miligram
min	: Dakika
ml (mL)	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
nM	: Nanomolar
nmol	: Nanomol
ppm	: Milyonda Bir Birim
rt	: Oda Sıcaklığı
s	: Tekli
T	: Geçirgenlik

t	: Üçlü
U	: Ünite
w/o	: Olmadan
β	: Beta
π	: Pi Sayısı
Φ_{Δ}	: Singlet Oksijen Kuantum Verimi



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1: Ftalosiyanın komplekslerinde metallerin agregasyona etkileri. 14





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Alfred Werner ve Alfred Werner'in ilk yayınındaki azot bileşiklerinin stereokimyasal gösterimi.	1
Şekil 1.2: Üç, dört, beş ve altı donör atom içeren makrosiklik yapılar ve iyon büyüklüğü-makrohalka kavitesi büyüklüğü ilişkisi.	2
Şekil 1.3: Makrosiklik bileşiklerin örnekleri.	3
Şekil 1.4: Klinik kullanımda veya deneme aşamasında olan ftalosiyanın temelli ışığa duyarlılaştırıcıların moleküler yapıları.	3
Şekil 2.1: H ₂ Pc ve MPc gösterimi.	5
Şekil 2.2: Ftalosiyaninlerde merkez atom olabilen elementlerin periyodik tablodaki konumları.	6
Şekil 2.3: Hemoglobın yapısı, klorofil türevlerinin yapıları ve B12 vitamini yapısı. .	6
Şekil 2.4: Ftalosiyanın yapılarında uygun varyasyonlar için konumların gösterimi. ...	7
Şekil 2.5: a) Oktahedral yapı b) Kare piramidal yapı c) Kare düzlemsel yapı (L; ligand, N; donör atom) d) Sandviç kompleks örneği.	8
Şekil 2.6: (a) H ₂ Pc (b) MPc yapıları için UV-vis spektroskopisi.	10
Şekil 2.7: H ₂ Pc sentezinin örnek yöntemleri.	11
Şekil 2.8: MPc sentezinin örnek yöntemleri.	12
Şekil 2.9: 4 ve 6 koordinasyon sayılı MPc yapılarının agregasyona yatkınlıkları. ...	13
Şekil 2.10: Polietilen glikol yapısı.	15
Şekil 2.11: Dietilen glikol, trietilen glikol, tetraetilen glikol yapıları.	15
Şekil 2.12: A. Dallanmış PEG yapısı [28] B.1. Tarak şekilli PEG yapısı (cPEG) B.2. cPEG-NHBP ₃ yapısı [29] C. Çok kollu PEG yapısı [28].	16
Şekil 2.13: A) C. Uslan ve ekibi tarafından hazırlanan Pc yapısı B) K. Li ve ekibi tarafından hazırlanan Pc yapısı.	20
Şekil 2.14: Eksenel konumlara yerleştirilmiş polietilen glikol süstitüe ftalosiyanın örnekleri ve 2 saatlik inkübasyon durumu sonrasında HT-1376 hücreleri tarafından alımları.	23
Şekil 2.15: ZnPc-AB ₃ -diPEG ²⁺ yapısı.	24
Şekil 2.16: Zn(II)Pc yapısının GE11 peptit yapısı ile konjugasyonunun aşamaları. .	25
Şekil 2.17: A431 tümörü taşıyan çıplak farelerin Pc-GE11 yapısının intravenöz enjeksiyonunun öncesi ve sonrası floresan görüntüleri.	25
Şekil 2.18: PEG 400 süstitüe metalli ve metallsiz Pc sentez şeması.	26
Şekil 2.19: 5, 6 ve 7 numaralı ftalosiyanın yapılarının PEGME-2000 zincirleri ile süstitüsyonu.	27
Şekil 2.20: SiPc-PEG türevi için sentez şeması.	28
Şekil 2.21: E. coli kültürleri canlı hücre sayımı.	29
Şekil 2.22: Suda çözünür özelliğe sahip ZnPc-I ve ZnPc-II yapıları.	30
Şekil 2.23: Ftalosiyanın-PEG-Antikor konjugeleri.	31
Şekil 2.24: Rutenyum ftalosiyanın türevleri.	32

Şekil 2.25: PCL-PEG polimerik misellerdeki amfifilik özelliğe sahip SiPc türevlerinin kapsülasyonuna dayanan üçüncü nesil foto duyarlılaştırıcılar için önerilen yöntem şeması.	34
Şekil 2.26: H. Liu , K. Zheng ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş çalışmanın şematik gösterimi.	35
Şekil 2.27: 1 numaralı bileşiğin sentez şeması.	36
Şekil 2.28: İşlevselleştirilmiş misel yapısı ve uygulamasının şematik gösterimi.	37
Şekil 2.29: Çalışmada incelenen yapıların şematik gösterimleri a) lactose-C3Pc-AuNPs , b) lactose-C11Pc-AuNPs c) C3Pc-sPEG-AuNPs d) C11Pc-sPEG-AuNPs.	38
Şekil 2.30: pH ve redoksa duyarlı ön ilaç DOX-ZnPc-micelles yapısı, kemoterapi ve PDT için mekanik eylemlerinin şematik gösterimi.	39
Şekil 2.31: (A) DOX-ZnPc-micelles-2 yapısının HepG2 tümörüne sahip çıplak farelere intravenöz enjeksiyonundan öncesi ve sonrasının tümörlerin siyah halkalara alındığı floresan görüntüleri (B) <i>In vivo</i> görüntüleme sistemi sayesinde ölçülmüş ZnPc yapısının tümördeki normalize floresan yoğunluğu (C) Enjeksiyondan 168 saat sonra incelenen organların <i>ex vivo</i> floresan görüntüleri (D) Farklı organlardaki ZnPc'in floresan yoğunluğunun bir <i>in vivo</i> görüntüleme sistemi ile kantitatif analizi.	40
Şekil 4.1: 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalonitril (1) sentezi.	44
Şekil 4.2: 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyanın (2).	44
Şekil 4.3: 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyanoçinko(II) (3).	45
Şekil 4.4: 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyanoçinko(II) (4).	46
Şekil 5.1: 2 numaralı bileşiğin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları: 1×10^{-5} (A), 8×10^{-6} (B), 6×10^{-6} (C), 4×10^{-6} (D), 2×10^{-6} (E), 1×10^{-6} (F) mol dm^{-3}	50
Şekil 5.2: 3 numaralı bileşiğin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları: 1×10^{-5} (A), 8×10^{-6} (B), 6×10^{-6} (C), 4×10^{-6} (D), 2×10^{-6} (E), 1×10^{-6} (F) mol dm^{-3}	50
Şekil 5.3: 4 numaralı bileşiğin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları: 1×10^{-5} (A), 8×10^{-6} (B), 6×10^{-6} (C), 4×10^{-6} (D), 2×10^{-6} (E), 1×10^{-6} (F) mol dm^{-3}	51
Şekil 6.1: Farklı konsantrasyonlardaki 2 numaralı bileşiğin A431 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.	55
Şekil 6.2: Farklı konsantrasyonlardaki 3 numaralı bileşiğin A431 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.	55
Şekil 6.3: Farklı konsantrasyonlardaki 2 numaralı bileşiğin HTC116 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.	56
Şekil 6.4: Farklı konsantrasyonlardaki 3 numaralı bileşiğin HTC116 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.	56

Şekil 6.5: Farklı konsantrasyonlardaki 2 numaralı bileşiğin A253 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.....	57
Şekil 6.6: Farklı konsantrasyonlardaki 3 numaralı bileşiğin A253 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.....	57
Şekil A.1: 1 bileşiğinin FT-IR spektrumu.	66
Şekil A.2: 1 bileşiğinin CDCl ₃ içerisindeki ¹ H-NMR spektrumu.	66
Şekil A.3: 1 bileşiğinin CDCl ₃ içerisindeki ¹³ C-NMR spektrumu.	67
Şekil A.4: 2 bileşiğinin FT-IR spektrumu.	67
Şekil A.5: 3 bileşiğinin FT-IR spektrumu.	68
Şekil A.6: 4 bileşiğinin FT-IR spektrumu.	68
Şekil A.7: 2 bileşiğinin CDCl ₃ içerisindeki ¹ H-NMR spektrumu.	69
Şekil A.8: 3 bileşiğinin CDCl ₃ içerisindeki ¹ H-NMR spektrumu.	69
Şekil A.9: 2 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu.	70
Şekil A.10: 3 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu.	70
Şekil A.11: 4 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu.	71
Şekil A.12: 2 bileşiğinin THF içerisindeki UV-vis spektrumu.	71
Şekil A.13: 3 bileşiğinin THF içerisindeki UV-vis spektrumu..	72
Şekil A.14: 4 bileşiğinin THF içerisindeki UV-vis spektrumu.	72



PDT İÇİN HEDEFE YÖNELİK FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ

ÖZET

Alfred Werner ile birlikte koordinasyon kimyası adına, içerisinde stereokimyayı ve kimyasal bağları barındıran, birçok kavramın anlam kazandığı ve makrosiklik yapılar için önemli bir dönemin kapılarının aralandığı bir süreç başlamıştır. Koordinasyon kimyası ve makrosiklik bileşikler alanında gerçekleştirilen araştırmalar sonucunda, bağ oluşumu anlamında farklı bir bakış olan metal iyonlarının sarılması, hapsedilmesi veya kapsülasyonu çalışmaları bu konuda oldukça geniş bir yelpaze açmıştır. Sayısız şekilde türevleri sentezlenmiş olan makrosiklik yapılar geçmişten günümüze hayatımızın birçok alanında farklı rollerde yerlerini almışlardır.

Makrosiklik kimyasında oldukça büyük yere sahip tetrapirel türevlerinin bir üyesi olan ftalosiyanın yapıları 1928 yılında İskoçya'daki bir boya fabrikasında beklenmedik bir şekilde, ftalik anhidrit kullanılarak ftalimid eldesi sırasında keşfedilmişlerdir. Birbirlerine 1,3 konumlu aza köprüleri ile bağlı dört adet izoindol yapısı içeren, delokalize olabilen 18π elektron sistemine sahip ftalosiyanın yapılarının ilgi odağı olmalarına yakın IR bölgesindeki güçlü absorpsiyonları, yüksek termal dengeleri, yoğun renkleri, çeşitli konumlarından türevlendirilebilir olmaları ve spesifik fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri örnek olarak verilebilir. Ftalosiyanın spektral özellikleri, yapıların başlangıç maddelerinin ve kullanılan merkez atomunun da etkisine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Çok çeşitli türevlerinin oluşları, çok keskin karakterizasyon sınırlarının çizilmesini engellese de ileride bahsedileceği gibi ortak spektral ve karakteristik özelliklerden söz edilebilir. UV-vis spektroskopik ölçümlerinden yola çıkılarak Q bandı olarak adlandırılan 600-750 nm aralığından elde edilen bandın tek veya çift pik göstermesine bağlı olarak yapının metal atomu içerip içermemesi ile ilgili yorum yapılabilir olması bu duruma bir örnektir.

Metalsiz türevleri D_{2h} ve metalli türevleri D_{4h} simetrisi gösteren ftalosiyanın yapıları merkez atomlarının etkisi ile yaygın olarak 6 koordinasyon sayılı oktahedral, 5 koordinasyon sayılı kare piramidal ve 4 koordinasyon sayılı kare düzlemsel koordinasyon geometrilerine sahip olup 8 koordinasyon sayısına sahip sandviç türü kompleksler de meydana getirebilirler. Yoğun mavi, mor ve yeşil türevleri renklere sahip kompleks ftalosiyanın yapıları, merkez atoma ve çeşitli süstitüe gruplara bağlı olmak şartıyla, ftalosiyanın kompleksleri çok yüksek sıcaklıklara kadar termal kararlılıklarını koruyabilir ve çoğu organik asitler gibi güçlü yapılara karşı dayanıklılık gösterebilirler.

Periyodik tabloda yetmişten fazla element ile merkez atom ilişkisi kurabilen, metalli ve metalsiz olmak üzere eldeleri için oldukça çeşitli yöntemlere sahip ftalosiyanın yapılarının yüksek elektron kabiliyetlerine karşın, çoğu yapı yaygın olarak kullanılan organik çözücüler ve su içerisinde çözünürlük ve agregasyon sorunu yaşamaktadır. Bu sorunlarda π istiflenmesinin, metal seçiminin ve düzlemsel geometrilerinin polar ortamlarda kümelenme isteğinin etkisi büyük olup, yapıların fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerini değiştirmektedir. Bu sebeple medikal ve biyolojik kullanım

alanları başta olmak üzere çözünürlük ve agregasyon sorunlarının ortadan kaldırılması için sayısız çalışmalar ve araştırmalar gerçekleştirilmektedir. Sübstitüe grupların periferel, non-periferel ve aksenal konumlara katılması ve farklı metallerin kullanılması gibi çeşitli alternatif yöntemler ve modifikasyonlar ile yapıların fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri değiştirilerek agregasyon ve çözünürlük sorunları aşılmaya çalışılmaktadır.

Gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada, fotodinamik terapide kullanılmaya aday periferel olmayan konumlarında etoksi grupları ile tetra sübstitüe ve aynı zamanda suda çözünür özelliğe de sahip metal içeren ve metal içermeyen ftalosiyenin türevlerinin sentezi ve bu yapıların karakterizasyonu hedeflenmiştir. Bu çalışmada ilk olarak ticari 3-nitroftalonitril kullanılarak 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalonitril (**1**) bileşiği elde edilmiş ve daha sonra bu bileşikten yola çıkılarak 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyenin (**2**) yapısı sentezlenmiştir. Eldesi gerçekleştirilen metalsiz ftalosiyenin bileşiği (**2**), çinko (**3**) ve bakır (**4**) merkez atomlarını içeren kompleks ftalosiyenin türevlerine çevrilmek üzere gerekli metal tuzları ile bir araya getirilmiştir. Sentezlenen ftalonitril bileşiğinin ve ftalosiyenin türevlerinin (H₂Pc, ZnPc ve CuPc) çeşitli spektroskopik ölçümler (UV-vis., FT-IR, NMR, kütle) sayesinde karakterizasyon işlemleri tamamlanmıştır. Ayrıca başta fotodinamik terapi olmak üzere birçok alanda kullanılabilirlik adına ftalosiyenin türevlerinin elektronik absorpsiyon spektroskopisi ölçümleri ve farklı hücre hatlarında, karanlık ve aydınlık ortam *in vitro* sitotoksosite çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda ftalosiyenin bileşiklerinin fotodinamik terapi adına önemli potansiyele sahip oldukları belirlenmiştir.

SYNTHESIS OF TARGET ORIENTED PHTHALOCYANINES FOR PDT

SUMMARY

A process of development of coordination chemistry that includes stereochemistry and chemical bonds, discovering many concepts, beginning of researches on macrocyclic structures, has begun thanks to Alfred Werner who won the Nobel Prize in Chemistry in 1913 with his model clearly demonstrating that metal complexes can be chiral. Moreover, Alfred Werner was nicknamed as “Inorganic Kekulé”. Interestingly, the chirality in the coordination compounds has been proven more than a decade after Alfred Werner's prediction of chirality, by the successful reveal of the enantiomers by his working group.

Macrocyclic compounds are cyclic structures which include nine or more members (including all heteroatoms) and three or more electron donor atoms that able to interact with central atom. As a result of the researches have carried out in the field of coordination chemistry and macrocyclic compounds, studies on the wrap up or encapsulation of metal ions, which are different views in terms of bond formation, have opened a wide range in this regard. Macrocyclic structures whose derivatives have been synthesized in countless ways, have taken their places in many areas of our lives from past to present. Especially for the last decades, it has become possible to count crown ethers, cryptands, rotaxanes, calixarenes, podands, tetrapyrrole derivatives porphyrins, porphyrazines and phthalocyanines and many other structures as a synthetic examples of macrocyclic structures. Furthermore, there are many natural examples of macrocyclic derivatives such as hemoglobin, B12 vitamins or chlorophyll derivatives that the some basics of life.

Phthalocyanine structures, a member of tetrapyrrole derivatives that have a great place in macrocyclic chemistry, were unexpectedly discovered in a paint factory in Scotland in 1928, during the production of phthalimide from phthalic anhydride. Phthalocyanines contain four isoindole units which are connected to each other by 1,3 located aza bridges and 18 π electron system that has an ability to delocalize. Some reasons for the considerable interest in phthalocyanine structures can be listed as their strong absorption in the near IR region, high thermal stability, intense color, forming new derivatives by substitution of various locations and specific photochemical and photophysical properties. Spectral properties of phthalocyanines can vary depending on the starting materials and central atoms that are used for formation. A few metal cations such as Cu^{2+} , Co^{2+} and Fe^{2+} can form very strong bonds after settling in the phthalocyanine cavity and the removal of these metal cations from the structure is possible with the deterioration of the structure.

Although the existence of various derivatives prevents drawing exact boundaries about characterizations, it is possible to mention about common spectral and characteristics as in the later sections. For instance, the structure can be interpreted as to whether the structure contains metal atoms or not, depending on the single or double peak of the band obtained from the 600-750 nm interval, called the Q band, based on UV-vis

spectroscopic measurements. 18 π electron system and the many double bonds are the main sources of the $\pi \rightarrow \pi^*$ and $n \rightarrow \pi^*$ transitions that enrich the UV-vis spectroscopic properties. Besides that, due to the huge size and many interactions on phthalocyanine structures and their metallo derivatives, making precise statements about the IR spectra could be difficult. However, the distinctive properties of the ligands, especially in the range of 600-1400 cm^{-1} that is called the fingerprint zone, the C-H stretching frequencies around 3000-3050 cm^{-1} , C-C benzene ring skeletal vibrations around 1450-1650 cm^{-1} and out-of-plane deformation bands around 700-800 cm^{-1} are important ways to follow on interpretation. As in others, the presence of functional groups attached on the structure affects the spectroscopic values of $^1\text{H-NMR}$. Tetra substituted phthalocyanines exist in the mixture of isomers that cause the having wide $^1\text{H-NMR}$ peaks compared with octa substituted phthalocyanines which do not exist in mixture of isomers. Also, not having a metal atom in the structure cavity leads to peaks of N-H protons in the strong field area.

Non-metallic derivatives of phthalocyanine structures have D_{2h} symmetry and metallic derivatives have D_{4h} symmetry. Besides, depending to the type of metal atoms, phthalocyanine structures commonly have octahedral geometries with 6 coordination numbers, square pyramidal geometries with 5 coordination numbers and square planar geometries with 4 coordination numbers but sandwich type complexes with 8 coordination numbers can also be formed in some cases. The complex phthalocyanine structures, depending on the central atom and various substituted groups, can have derivatives of intense blue, purple or green colors, moreover, they can maintain their thermal stability up to very high temperatures and are resistant to harsh conditions such as treatment with most of the organic acids. An example of is that, some structures can sublime without any changes at 400 $^\circ\text{C}$ and even the copper phthalocyanine structure remains stable at 900 $^\circ\text{C}$ under vacuum depending on the substituted groups.

The compatibility between the phthalocyanine cavity and the size of the central atom has a great effect on the stability of the structure. A general cavity size of the phthalocyanine is around 1.35 \AA . If the size of the metal ion differs from this value, it may result in separation of central atom from the structure. Besides the size, the type of the central atom is also very important factor on stability of structures. In general, alkaline and alkaline earth metals form an electrovalent metallophthalocyanines that is possible to lose their metal atoms even with water treatment. On the other hand, some transition metals can form covalent metallophthalocyanines that retain their structures when combined with some organic acids.

Phthalocyanines can associate with more than seventy elements on periodic table as central atoms and there are many different ways of synthesis to obtain phthalocyanines with or without metals. Despite the high electron abilities of phthalocyanine structures, most of them experience solubility and aggregation problems in common organic solvents and water. Although they often have solubility problems in common solvents, they show some solubility at high temperatures in aromatic solvents such as quinoline, chlorobenzene and chloronaphthalene. Selection of metal atoms, π stacking and tendency to aggregation of planar geometries in polar environments, have great effects on these issues that cause changing the photochemical and photophysical properties of the structures. For these reasons, especially in medical and biological areas of use, numerous studies and researches are carried out in order to eliminate solubility and aggregation problems. Various alternative methods and modifications such as the incorporation of substituted groups into peripheral, non-peripheral and axial positions

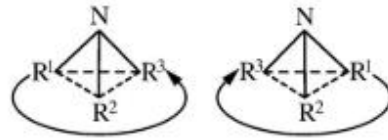
and using different central atoms, have performed to change the photochemical and photophysical properties. Various researches are still ongoing.

In this study, it was aimed to synthesize and characterize metal-containing and metal-free phthalocyanine derivatives as candidates for PDT which are water-soluble with tetra substituted ethoxy groups in non-peripheral positions. First of all, 3-[(1,4,7,10,13)pentaoxatetradecanyl] phthalonitrile (**1**) compound was obtained by using commercial 3-nitrophthalonitrile. Then, based on this compound, 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoxatetradecanyl] phthalocyanine (**2**) structure was synthesized. The metal-free phthalocyanine compound (**2**) was combined with the necessary metal salts to be converted into complex phthalocyanine derivatives containing zinc (**3**) and copper (**4**) central atoms. The characterization processes of the obtained starting material and phthalocyanine derivatives (H₂Pc, ZnPc and CuPc) were completed by various spectroscopic measurements (UV-vis., FT-IR, NMR, mass). In addition, electronic absorption spectroscopy measurements and *in vitro* cytotoxicity studies in dark and light environments in different cell lines of the structures were also carried out for use in many areas, especially photodynamic therapy. As a result of the studies, it was determined that phthalocyanine compounds have an important potential for photodynamic therapy.



1. GİRİŞ

Alfred Werner (1866-1919) koordinasyon kimyasının tartışmasız olarak kurucusu olarak kabul görmektedir. Ancak Alfred Werner'in stereokimyasal görüşleri ve anlayışı (Şekil 1.1) uzun yıllar sonra kabul görmüş, metal komplekslerin kiral olabileceğini kesin bir şekilde gösterdiği modeli ile 1913 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazanmış ve aynı zamanda kendisine "Inorganic Kekulé" lakabı verilmiştir. Koordinasyon bileşiklerinde kiralite durumu Alfred Werner'in varlığını tahmin ettiği tarihten yaklaşık on yıl sonra çalışma grubunun enantiyomerleri başarılı bir şekilde ortaya çıkartması ile kanıtlanmıştır [1].

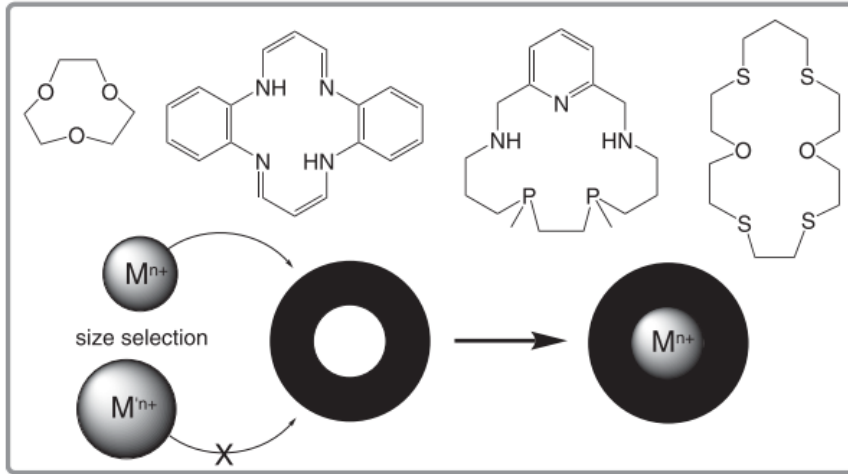


Şekil 1.1: Alfred Werner ve Alfred Werner'in ilk yayınındaki azot bileşiklerinin stereokimyasal gösterimi.

Koordinasyon kimyasının temelinde koordine kovalent bağın (datif bağ veya koordinat bağ olarak da adlandırılabilir) basit ancak spesifik teması bulunmaktadır. Moleküler yapıların en basit tanımı paylaşılmakta olan elektron çiftleri aracılığı ile oluşturulan kovalent bağlar şeklinde verilebilir. Koordine kovalent bağda bu durum standart bir kovalent bağın oluşumu gibi ortak iki atomun her birinden birer tane olmak üzere elektronların paylaşımı ile gerçekleşmez ve ortaklaşılın elektron çifti sadece bir atomdan gelir. Bahsedilen şekilde koordine kovalent bağ oluşumu, elektron çifti alıcısı

A ile ve elektron çifti vericisi :D (iki nokta üst üste olarak verilen gösterim yalnız elektron çiftini temsil etmektedir) ile A : D etkileşimi olarak gösterilebilir [2].

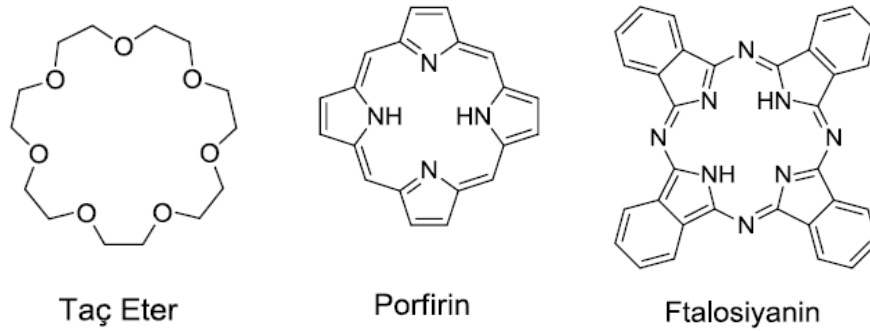
Kimyasal sentezler adına sürekli artan gelişmeler ve çeşitlenmeler aynı zamanda metal iyonlarının sarılması, hapsedilmesi veya kapsüllenmesi adına da geniş bir molekül yelpazesi açmaktadır (Şekil 1.2). Hatta bu durum bazı ufak moleküller için de geçerli olabilmektedir. Tercih edilen farklı koordinasyon sayılarına sahip metal iyonları ve ufak molekül yapılarının yerleştirilmesi için çeşitli topoloji dizileri veya üç boyutlu yapılar geliştirilmiştir. Topoloji dizileri genellikle kovalent bağ ağırlıklı olmasına karşın, üç boyutlu yapılarda daha zayıf kovalent olmayan hidrojen bağı gibi etkileşimler baskındır. Kapsüllenmiş veya yapısal olarak sınırlandırılmış sistemlerin işlevselliklerini arttırmak adına çalışmalar sürekli olarak gerçekleştirilmektedir. Bu etkileşimlerde makrohalkaların oyuklarının yani kavitelelerinin boyutları da etkili olabilmektedir [2].



Şekil 1.2: Üç, dört, beş ve altı donör atom içeren makrosiklik yapılar ve iyon büyüklüğü-makrohalka kavitesi büyüklüğü ilişkisi.

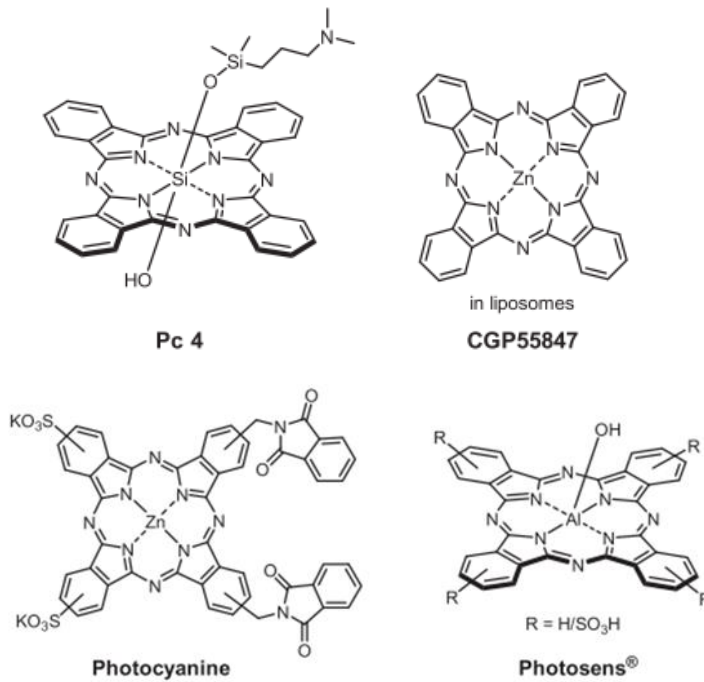
Makrosiklik bileşikler dokuz veya daha fazla üyeye sahip (tüm heteroatomlar dahil olmak üzere) ve üç veya daha fazla donör (bağlayan) yani elektron verici atoma sahip siklik yapıdaki bileşiklerdir. Makrosiklik yapılar adına gerçekleştirilen çalışmalar günümüzde daha da artmış olsa da ilk başlarda porfirinler, korrinler ve ftalosiyanın kompleksleri haricinde pek de yaygın değildi. Başlarda bu yapılara diğer makrohalkalara kıyasla daha çok ilgi duyulmasının sebebi heme, sitokrom veya klorofil gibi doğal olarak oluşan makro yapılar ile olan bağlantıları veya pigment ve boyar madde olarak önemli potansiyele sahip oluşlarıdır. Ancak günümüz koşullarında makrohalkalı yapılar adına taç eterleri, kriptandları, rotaksanları, kaliksarenleri,

podandları, tetrapirel türevleri olan porfirinleri, porfirazinleri ve ftalosiyaninleri ve daha birçok yapıyı saymak mümkün hale gelmiştir (Şekil 1.3) [3].



Şekil 1.3: Makrosiklik bileşiklerin örnekleri.

Ftalosiyanin yapıları 1928 yılında İskoçya'daki bir boya fabrikasında ftalik anhidritten yola çıkılarak endüstriyel olarak ftalimid üretimi eldesi sırasında yan ürün olarak istenmeden elde edilmiştir. İstenmeden elde edilen bu yapıların yüksek termal dengeleri, yoğun renkleri, yüksek inert özellikleri ve düşük çözünürlükleri tekstil, baskı ve boyama endüstrilerinde oldukça geniş bir yelpazede kullanımlarına olanak sağlamıştır. Geçmişten günümüze ftalosiyaninler adına çalışmalar sürekli olarak devam etmiş, yapıları ve özellikleri hakkında çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir [4].



Şekil 1.4: Klinik kullanımda veya deneme aşamasında olan ftalosiyanin temelli ışığa duyarlılaştırıcıların moleküler yapıları.

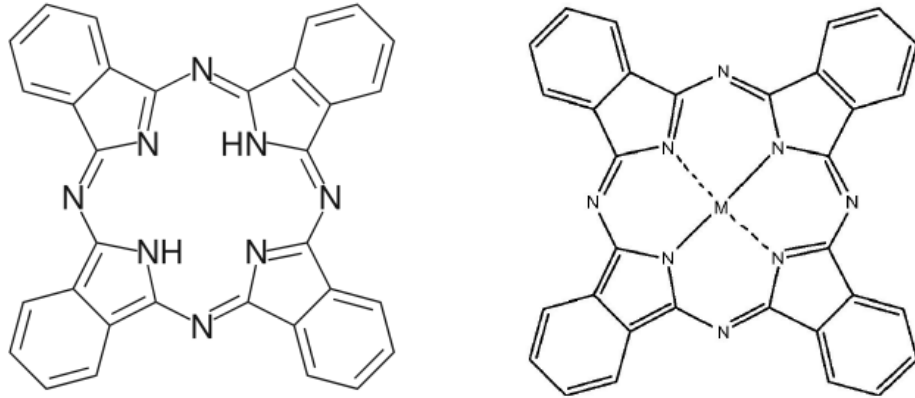
Aynı zamanda tetraaza-benzo porfirinler olarak da bilinen ftalosiyanimler, genişletilmiş 18π elektron sistemi içermeleri, yakın IR bölgesinde güçlü absorpsiyona sahip olmaları, çevresel konumlarına ve aksiyel konumlarına süstitüsyon imkanı, farklı metal kullanımları gibi birçok özellikleri ile birlikte kimya, biyoloji, ilaç ve malzeme bilimi alanlarında oldukça önemli bir yer edinmiştir [5, 6]. Kanseri türleri için fotodinamik terapi (PDT) ve bakterilerin ve virüslerin inaktivasyonu için foto duyarlılaştırıcı olarak kullanımları da (Şekil 1.4) ftalosiyanimler için gelişmekte olan önemli bir kullanım yöntemidir [5].



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ftalosiyaninler

Özellikle son yıllarda ftalosiyanin yapılarının da içerisinde yer aldığı ve bağlantılı olduğu makrosiklik bileşiklere, özellikleri ve kullanım alanlarının çeşitliliği sayesinde ilgi oldukça artmıştır ve çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmektedir [7]. Ftalosiyanin yapılarının özellikle konjuge halka içerisindeki 18 π elektron sisteminin genişletilmiş delokalizasyon karakteri ve çekirdeklerindeki metal atomlarının çeşitliliğe sahip oluşu ile birlikte gelen spesifik kimyasal ve fiziksel özellikleri sayesinde birçok alandaki uygulamalarına talep artmıştır [8]. Ftalosiyanin yapılarının, iki merkez hidrojen atomuna sahip metalsiz hali H_2Pc olarak gösterilirken, bahsedilen hidrojen atomlarının metaller, metaloidler ve metal olmayan 70'ten fazla element ile yer değiştirmesi sonucunda oluşan yapılar da MPc olarak gösterilmektedir (Şekil 2.1, Şekil 2.2) [9, 10]. Cu^{2+} , Co^{2+} ve Fe^{2+} gibi sayılabilecek birkaç metal katyonu ftalosiyanin kavitesine yerleştikten sonra çok kuvvetli bağ oluşturabilir ve bu metal katyonlarının yapıdan çıkartılması ancak yapının da bozulması ile mümkün olur [11].



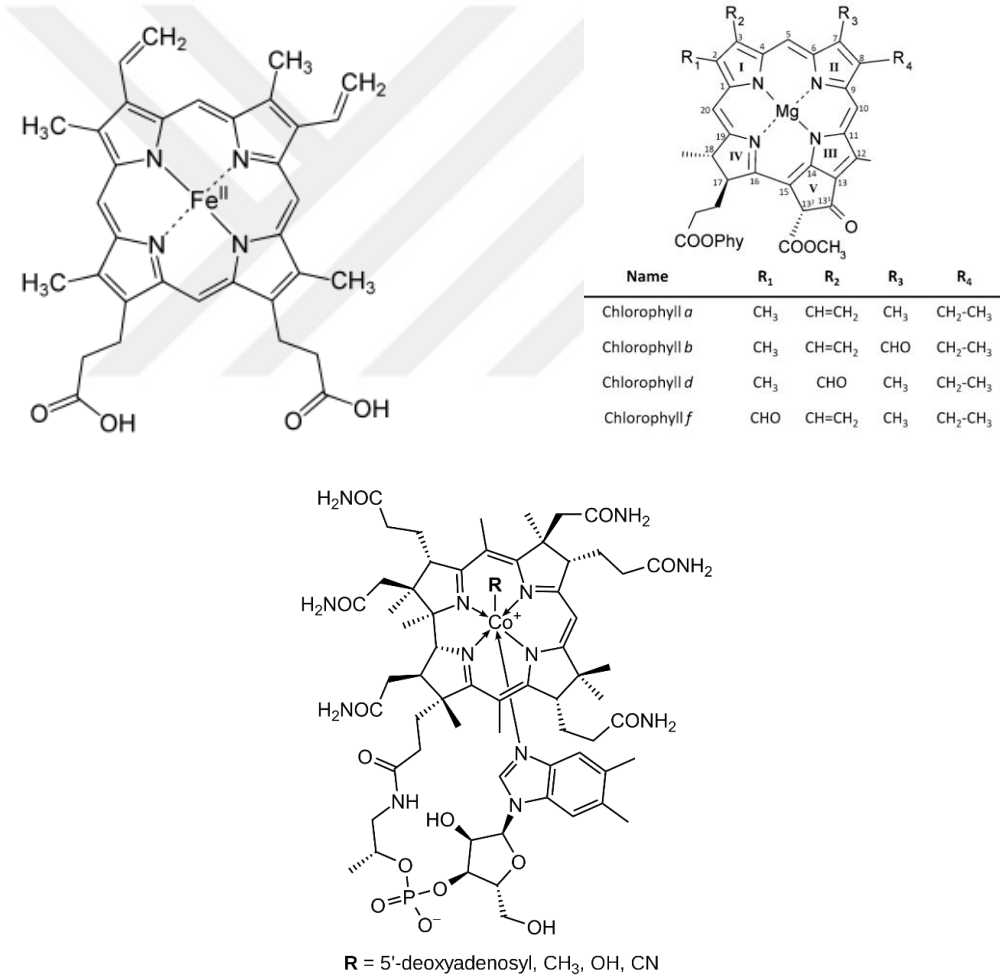
Şekil 2.1: H_2Pc ve MPc gösterimi.

Doğal porfirinler olan hemoglobin, klorofil türevleri ve B12 vitaminleri (Şekil 2.3) ile yapısal olarak benzerlik gösteren ftalosiyaninler, dört izoindol grubunun kondenzasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan ve tetrabenzotetraaza porfirin olarak da adlandırılabilen yapılardır [7].

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

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

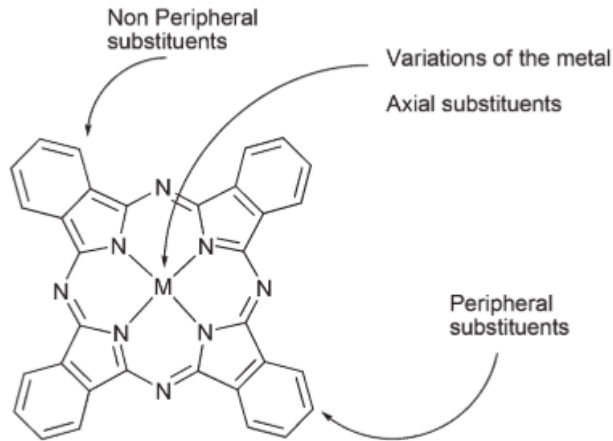
Şekil 2.2: Ftalosiyanimlerde merkez atom olabilen elementlerin periyodik tablodaki konumları.



Şekil 2.3: Hemoglobin yapısı, klorofil türevlerinin yapıları ve B12 vitamini yapısı.

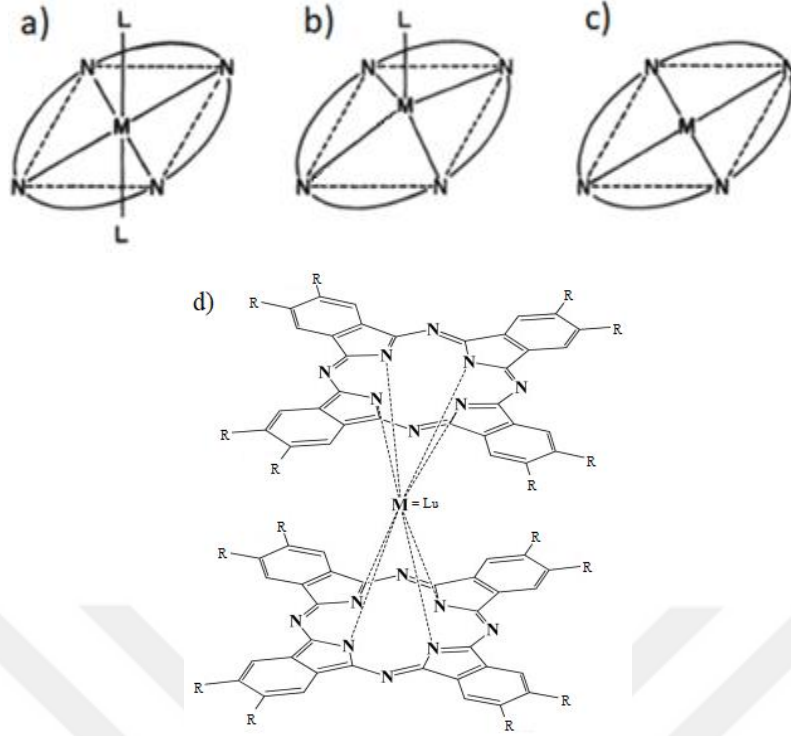
Metal ftalosiyanimlerin en önemli özelliklerinden biri de yüksek elektron transfer yetisine sahip olmalarıdır. Bu önemli özelliğin altında ftalosiyanim halkası ile ftalosiyanim halkasının konjuge durumdaki π elektronlarından etkilenen merkez atom

arasındaki ilişki yatmakta ve süstitüe grupların türü ve sayısı da elektron transfer özelliğinin temelini oluşturmaktadır. Ftalosiyanın yüksek elektron kabiliyetlerine karşın, metalli ftalosiyanın yapıları yaygın olarak kullanılan organik çözücüler içerisindeki düşük çözünürlükleri nedeni ile elektrokimyasal uygulamalar konusunda kısıtlanmışlardır. Bunun çözümü olarak da ftalosiyanın süstitüe gruplar ile periferal ve non-periferal konumlardan türevlendirilmesi şeklinde çalışmalar yapılmış ve bu şekilde çözünürlük sorunları adına yaşanan gelişmeler ftalosiyanın yapılarının elektrokimyasal ve spektroskopik araştırma ve ölçümlerini kolaylaştırmıştır [10]. Çeşitli çalışmalarda çözünürlüğün yanı sıra agregasyon sorunu yaşanmasını engellemek için merkez metal atomları çeşitlilik gösterebilir ve süstitüsyon aksiyel konumlardan da gerçekleştirilebilir (Şekil 2.4) [12]. Bazı metal iyonları aynı zamanda aksiyel konumda süstitüsyona uygun olup normalden daha fazla süstitüe grubun eklenmesine katkıda bulunabilir [13].



Şekil 2.4: Ftalosiyanın yapılarında uygun varyasyonlar için konumların gösterimi.

Metalsiz ftalosiyanın yapılarının X-Ray çalışmaları sonucunda düzlemsel oldukları ve D_{2h} simetrisine sahip oldukları tespit edilmiştir. Ancak simetri durumu metal içeren ftalosiyanınlar için daha farklı olup D_{4h} şeklindedir [3, 9, 14]. Ftalosiyanınların kavimleri sayesinde farklı merkez atomların yerleşmesi sonucunda farklı koordinasyonlar ve geometriler de görülmektedir. Alışılmış koordinasyon geometrileri olarak metaloftalosiyanınlar için 6 koordinasyon sayılı oktahedral, 5 koordinasyon sayılı kare piramidal ve 4 koordinasyon sayılı kare düzlemsel yapıları sayılabilir [3]. Gelişmekte olan çalışmalarla birlikte ve farklı merkez atomların kullanımıyla alışılmışın dışında sandviç kompleksi olarak da adlandırılan 8 koordinasyon sayısının görüldüğü yapılar da mevcuttur (Şekil 2.5) [15].



Şekil 2.5: a) Oktahedral yapı b) Kare piramidal yapı c) Kare düzlemsel yapı (L; ligand, N; donör atom) d) Sandviç kompleks örneği.

Ftalosiyanın kompleksleri oldukça yoğun olmak üzere mavi, mor ve yeşil renklerde bulunurlar ve çoğu ftalosiyanın yapısı termal olarak oldukça kararlıdır. Sübstitüe grup bağlı olup olmayışına ve bu grupların cinsine göre değişkenlik göstermek üzere ftalosiyanın yapılarının 400 °C sıcaklıkta değişmeden süblimleşebilmesi ve hatta bakır ftalosiyanın yapısının vakum altında 900 °C sıcaklıkta stabil olarak kalabilmesi bu duruma örnek olarak verilebilir. Yaygın çözücülerde genellikle çözünürlük sorunu yaşasalar da kinolin, klorobenzen ve kloronaftalin gibi aromatik çözücülerde yüksek sıcaklıklarda biraz çözünürlük gösterirler [9]. Ftalosiyanın yapılarının kimyasal özelliklerinin temelinde çoğunlukla kaviteye yerleşmiş olan merkez atom rol oynar. Oyuk çapı ile merkez atom arasındaki uyum ftalosiyanın yapısının kararlılığında oldukça büyük öneme sahiptir. Ftalosiyanın yapılarının genel oyuk çapı olan 1,35 Å'dan farklı bir merkez atom boyutu yapının kararlılığını etkileyebilir ve bu değerden çok daha farklı boyuta sahip merkez atomlar oyuktan ayrılabilirler. Merkez atom olarak kullanılan elemente göre ftalosiyanın komplekslerinin çözünürlükleri ve kararlılıkları da değişebilir. Örneğin kovalent metaloftalosiyaninler nitrik asit haricindeki organik asitler ile bir araya getirildiklerinde yapılarını korurlarken, elektrovalent metaloftalosiyaninler kimi durumlarda su ile bile metallerinden ayrılabilirler [16].

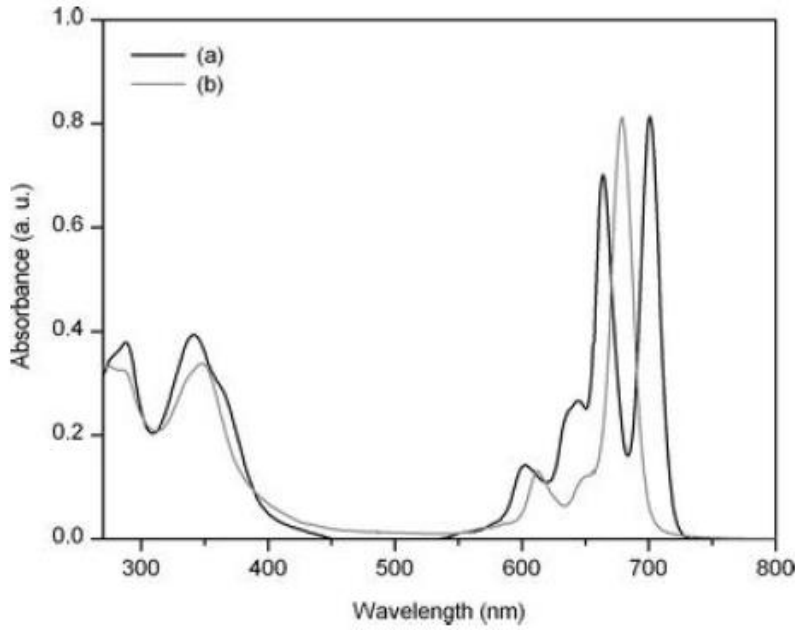
Bu denli spesifik ve çeşitlendirilebilir özellikleri sayesinde ftalosiyanimler ve türevleri, geçmişten günümüze birçok alanda ilgi odağı olmuş ve kullanım alanları oldukça genişlemiştir. Kullanım alanlarına boyalar ve pigmentler, elektronikler ve optoelektronikler, optik anahtarlama ve sınırlama cihazları, organik alan etkili transistörler, sensörler, ışık yayan cihazlar, düşük bant aralıklı moleküler güneş pilleri, optik bilgi kayıt cihazları, fotodinamik terapi için ışığa duyarlılaştırıcılar, doğrusal olmayan optik malzemeler ve niceleri sayılabilir. Aynı zamanda ftalosiyanimler ve türevlerinin nanoteknoloji adına da çok önemli bir yere sahip olacakları düşünülmektedir [17].

2.2 Ftalosiyanimlerin Spektral Özellikleri ve Karakterizasyonu

Ftalosiyanim yapılarının spesifik özelliklerinin temelinde spektral anlamda sahip oldukları değerler bulunmaktadır. Bunun da temelinde halka yapısının buldurmuş olduğu 18π elektron sistemi vardır. $\pi \rightarrow \pi^*$ (B ve Q olmak üzere iki bandın da kaynağı) ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin meydana gelmesi ve yapıda bolca π elektronu bulunması sebebi ile ftalosiyanimler UV-vis bölgesinde farklı absorpsiyon bandları verirler. 300-400 nm değerlerinde Soret olarak da adlandırılan B bandı gösterirken, yapıya bağlı olarak 600-750 nm aralığında da Q bandı gösterirler [16]. Q bandının $\sim 10^5 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ değerindeki yüksek molar absorptivitesi, ftalosiyanim boyaları adına saflığın ve rengin derinliğinin temelidir. Metalli ftalosiyanim yapıları görünür aralıkta tek bir Q bandı gösterirler, ancak metal içermeyen ftalosiyanim yapıları Q bandını düşük simetritelerinin bir sonucu olarak bölünmüş (çift) şekilde gösterirler. Metallsiz ftalosiyanim yapılarındaki iki izoindol nitrojenlerinin taşıdığı hidrojen atomları ve diğer ikisinin iminik tip fonksiyonlarda yer alması sonucunda x ve y yönlerinde polarize olur ve bunun sonucunda da bandı ikiye böler (Şekil 2.6) [17]. LUMO'da gerçekleşen dejenere durum bu yarılmada etkindir [16].

Ftalosiyanim yapılarının ve süstitüe grupların büyük oluşu ve karmaşıklığı dolayısıyla ftalosiyanimlerin ve metalli türevlerinin IR spektrumları oldukça ayrıntı içermekte ve çok kesin söylemlerde bulunmak açısından zorluk yaratmaktadır. Ancak ligandların sahip oldukları özellikle $600\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$ aralığında “fingerprint” yani parmak izi bölgesi olarak adlandırdığımız aralıkta ayırt edici durumları IR kullanımının da önemini gösterir. Ftalosiyanimler için karakteristik IR bölgeleri olarak aromatik halkadan kaynaklanan $3000\text{-}3050 \text{ cm}^{-1}$ aralığında C-H gerilme, $1450\text{-}1650 \text{ cm}^{-1}$

aralığında C-C gerilme ve 700-800 cm^{-1} aralığında düzlem dışı C-H eğilme titreşim piklerinden bahsetmek mümkün olabilir. Metalli ve metallsiz ftalosiyanın farkının anlaşılabilceği oldukça önemli bir pik olarak N-H gerilme titreşimini temsil eden 3100-3400 cm^{-1} aralığı da örnek olarak verilebilir. Bu pikin varlığı H_2Pc 'nin varlığından söz etmek için önemli bir ipucudur. Sayılanların dışında çeşitli sübstitüeler ile türevlendirilmiş ftalosiyanınlar için çok daha farklı IR piklerini de gözlemlemek ve yapı hakkında fikir edinmek mümkündür [9].



Şekil 2.6: (a) H_2Pc (b) MPc yapıları için UV-vis spektroskopisi.

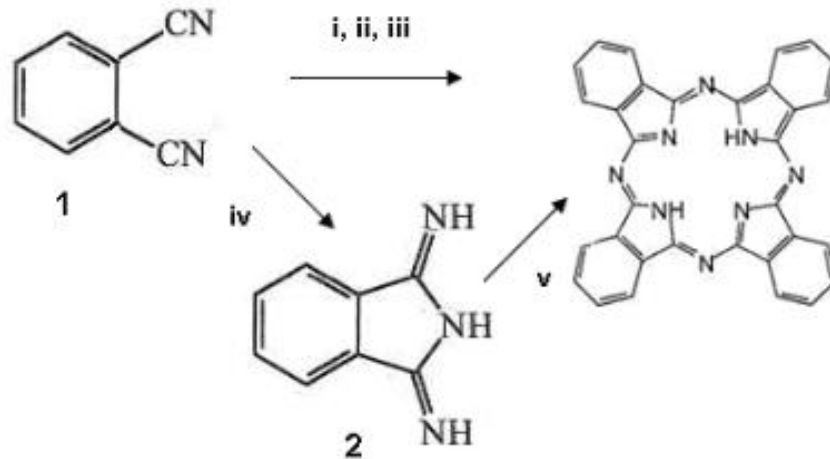
$^1\text{H-NMR}$ spektrumları için de yorumlanırken sübstitüe yapılar ve aksinel konumlandırmalar gibi dikkat edilmesi gereken ve sonuca etken birçok durum mevcuttur. Sübstitüe halde olmayan ftalosiyanınlarde periferel ve non-periferel olarak adlandırılan çevresel konumlarda bulunan protonlar aynı şiddete sahip sinyaller gösterirler. Bir başka dikkat edilmesi gereken husus da okta sübstitüe yapıdaki ftalosiyanınlarde izomer karışımı olmamasına karşın tetra sübstitüe ftalosiyanın yapılarında ise izomer karışımı mevcuttur ve bu nedenle tetra sübstitüe yapıların $^1\text{H-NMR}$ sinyalleri daha yayvan sinyaller verirler. Kullanılan elektron verici yapılar sinyallerde düşük alana kaymaya sebep olurken elektron çekici gruplar bunun tam tersi bir etki gösterirler. Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir durum da metallsiz ftalosiyanın yapılarında aromatikliğin de bir göstergesi olarak ortaya çıkan manyetik anizotropi durumunun halkanın iç kısmında bulunan N-H yapısındaki protonların kuvvetli alanda yayvan pik olarak görülmesidir [18].

2.3 Ftalosiyeninlerin Sentezi

Ftalosiyeninlerin ilk eldesinden bu yana sentez yöntemlerini geliştirmek adına sayısız çalışmalar, araştırmalar ve denemeler gerçekleştirilmiştir. Bu denemelerdeki asıl amaç daha yüksek verime ulaşmak, gerekli reaksiyon sıcaklığını düşürmek ve bunların hazırlaması için ulaşılabilecek kolay başlangıç maddelerine yönelmek olmuştur.

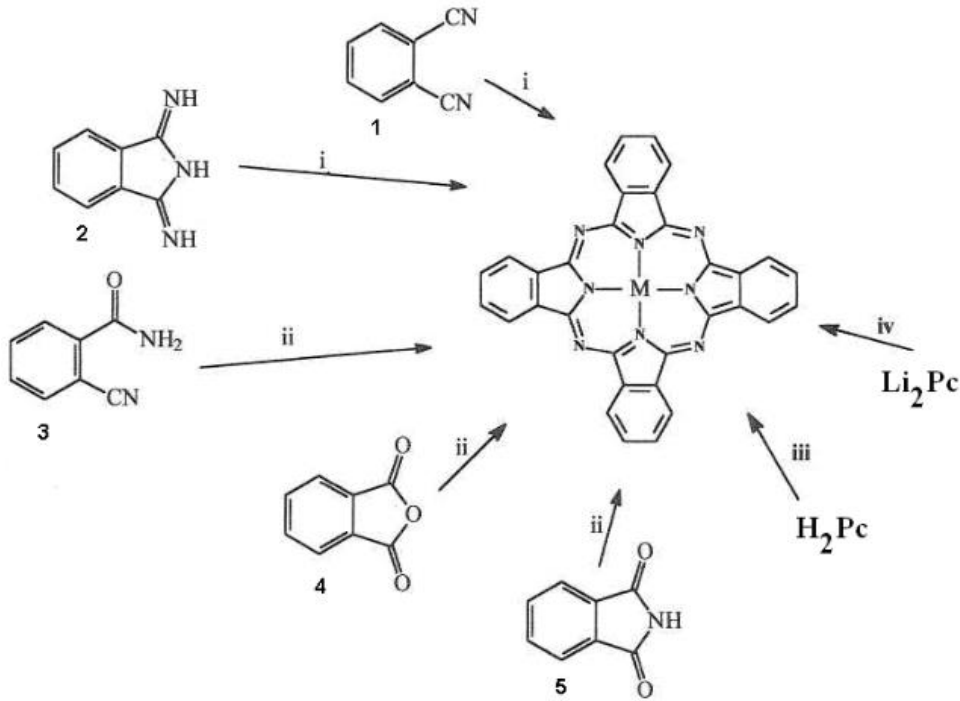
Süstitüe edilmemiş ve metalsiz ftalosiyenin yapısının eldesinde temel olarak kullanılabilecek başlangıç maddelerine ftalonitril (**1**) (1,2-disiyanobenzen) ve 1,3-diiminoizindolin (**2**) yapılarını örnek olarak vermek uygun olacaktır. Bunların yanı sıra orto konumlarından disüstitüe edilmiş çeşitli benzen yapılarının da metalsiz ftalosiyenin eldesindeki kullanımı oldukça yaygındır. Ancak tüm yöntemler arasında en çok göze çarpan ve kullanımı ilk sırada gelen ftalonitril yapısının siklotetramerizasyonu sonucu metalsiz ftalosiyenin eldesidir. Aynı zamanda bu sentez birçok farklı yöntemin de kullanılmasına olanak sağlamaktadır [19].

Aşağıda verilen sentez yöntemlerinden (Şekil 2.7) yola çıkılarak metalsiz ftalosiyenin (H_2Pc) eldesi için; (i) ftalonitrilin (**1**) pentanol içerisinde lityum metalinin varlığında geri soğutucu yardımı ile kaynatılarak elde edilen Li_2Pc yapısına sulu seyreltik asit muamelesi ile lityum metalinin çıkartılarak H_2Pc eldesi, (ii) ftalonitrilin (**1**) hidrokinon gibi bir indirgeyici ajan ile muamele ile eldesi, (iii) ftalonitrilin (**1**) pentanol içerisinde nükleofilik olmayan DBN/DBU gibi bazlar ile ısıtılması, (iv) ftalonitril yapısının (**1**) kaynayan metanol içerisinde sodyum metoksit ve amonyak varlığında 1,3-diiminoizindolin yapısına (**2**) dönüşmesi ve ardından (v) yüksek kaynama noktasına sahip bir alkolde geri soğutucu ile muamelesi sonucunda eldesi sayılabilir [19].



Şekil 2.7: H_2Pc sentezinin örnek yöntemleri.

Ftalosiyenin yapılarının en önemli özelliklerinden bir tanesi de yapılarının ortasında bulunan oyuk boşluğudur. Bu boşluk, daha önce de bahsedildiği üzere yetmişten fazla çeşit merkez atomlar ile doldurulup öncelikli olarak farklı fiziksel özelliklere sahip olan yeni yapıların sentezlenmesine imkan sağlamaktadır. Ancak bu oyuk çapı her merkez atom için uygun olmayabilir. Merkez atom olarak oyuk çapından daha büyük bir boyuta sahip atomun oyuğa yerleşmeye çalışması sonucunda ftalosiyenin yapısının geometrisinde değişikliğe sebep olabilir ve düzlemsel yapı bozulabilir. Merkez atomun ftalosiyenin kavitesine bağlanmasında iki farklı bağlanma durumu vardır. Bunlardan biri elektrovalent ve bir diğeri de kovalent bağlanmadır. Merkez metal atomu, +2 oksidasyon değerine sahip olması durumunda, ftalosiyenin kavitesi içerisinde yer alan iki nitrojen atomu ile kovalent bağ oluşturur ancak diğer iki nitrojen atomu ile koordine kovalent bağ meydana getirir. Bunun yanı sıra +1 oksidasyon değerine sahip metal katyonları da ftalosiyenin yapılarının kavitelerinde yer alabilirler. Ancak doğada Li^+ ve K^+ gibi +1 oksidasyon değerli bu yapılar ile oyukta yer alan dört nitrojen atomu arasındaki bağ elektrovalent olarak kabul edilir. Bu bağ daha ziyade iyonik karaktere sahip ve kovalent bağa kıyasla daha zayıf bir bağdır. İki adet +1 oksidasyon değerli metal atomunun oyuktaki nitrojenlere bağlanması durumu da mümkündür ancak oyuğa birlikte sığamamaları nedeni ile düzlemin dışında yer almaları da olasıdır [19].

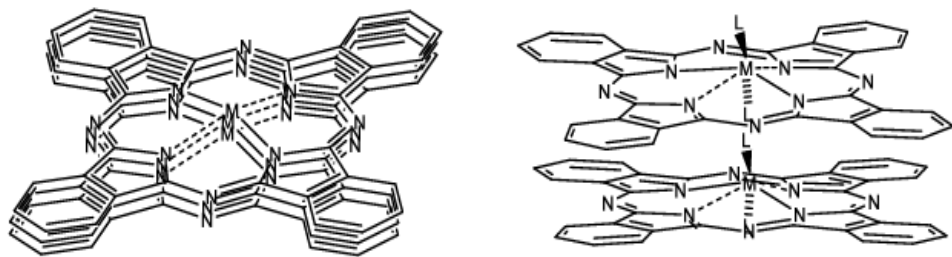


Şekil 2.8: MPc sentezinin örnek yöntemleri.

Yukarıdaki şekilde (Şekil 2.8) gösterildiği gibi metalli ftalosiyanın (MPc) eldesi için şu yöntemler sayılabilir; (i) ftalonitril (1) veya 1,3-diiminoizindolin (2) yapısının metal tuzları ile birlikte yüksek kaynama noktasına sahip hidrokinon gibi bir çözücü varlığında siklotetramerizasyonu (kalıp etkisi gerçekleşir), (ii) o-siyanobenzamid (3), ftalimid (4) veya ftalik anhidrit (5) yapılarının yüksek kaynama noktasına sahip çözücü varlığında üre gibi bir azot kaynağı ve metal tuzları ile muamelesi, (iii) H₂Pc yapısının metal tuzu ile 1-kloronaftalin veya kinolin gibi yüksek kaynama noktasına sahip aromatik çözücülerle muamelesi, (iv) Li₂Pc yapısının çözünürlüğe sahip olduğu aseton veya etanol içerisinde metal tuzu ile kaynatılması [19].

2.4 Ftalosiyaninlerde Çözünürlük ve Agregasyon

Süstitüe grup içermeyen ftalosiyanın yapıları, π istiflenmesinin bir sonucu olarak yaygın olarak kullanılan organik çözücülerin içerisinde çözünürlük sorunu yaşarlar ve bu durum; çeşitlendirilmelerini, kullanılabilirliklerini ve karakterize edilmelerini zorlaştırmaktadır [20]. Aynı zamanda çoğu ftalosiyanın yapısı su içerisinde de son derece düşük çözünürlüğe ve agregasyona yani kümelenme sorununa sahiptir (Şekil 2.9). Bu durum özellikle fotodinamik terapi gibi sulu ortamda çalışma gerektiren, biyolojik *in vivo* ve medikal uygulamaları son derece kısıtlamaktadır. Ftalosiyanın düzlemsel geometrisi polar ortamlar içerisinde kendi aralarında kümelenme oluşumunu tetiklemektedir ve bu da çözünürlüğün düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bunun bir diğer sonucu da çeşitli fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerde değişimlerin meydana gelmesidir [21].



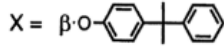
Şekil 2.9: 4 ve 6 koordinasyon sayılı MPc yapılarının agregasyona yatkınlıkları.

Agregasyon adına bir diğer husus da kaviteye oturtulacak olan merkez atomun etkisidir. Bu durumun çeşitli ortam ve koşullar altında buhar basıncı osmometrisi (VPO) yöntemi ile ölçülmesi mümkün olmuştur (Çizelge 2.1) [22].

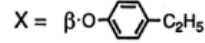
Çizelge 2.1: Ftalosiyanın komplekslerinde metallerin agregasyona etkileri.

Metal	Pt	Pd	Fe	Ni	Cu	Co	Zn	H ₂	Bi	Mg	Pb	Ref.
Agregasyon numarası	4,1	3,6	-	3,0	2,7	2,0	2,0	2,0	2,0	1,9	1,0	78
	-	-	4,1	4,0	3,3	2,2	1,8	2,1	-	-	-	126

Ref. 78: MPcX₄/toluene



Ref. 126: MPcX₄/toluene

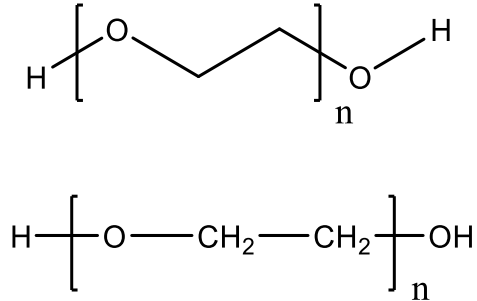


Agregasyon ve çözünürlük sorunlarının aşılması adına çeşitli araştırmalar yapılmış ve yöntemler denenmiştir. Ftalosiyanalara süstitüe grupların periferel, non-periferel ve aksenal konumlardan bağlanması, metallerin yapıya katılması, makrosiklik ana yapısının çeşitlendirilmesi ve konjugasyonun genişletilmesi, yapılarda hacim, polarite ve yük değişimi gibi farklılıklar meydana getirir ve çözünürlük, elektronik absorpsiyon karakteri, çeşitli fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinde değişime ve agregasyon durumunun ortadan kaldırılmasına veya azaltılmasına katkı sağlamaktadır [20, 21]. Özellikle medikal ve biyolojik uygulamalarda temel unsurlardan biri olan suda çözünürlük sağlanması ve agregasyon sorunlarının ortadan kaldırılması adına ftalosiyanın yapıları çeşitli süstitüe gruplar ile farklı konumlarından bir araya getirilirler. Bu amaçla ftalosiyanın yapıları kuarternize amonyum ve piridinyum gibi katyonik gruplar içeren süstitüe yapılar, sülfonat ve karboksilat gibi anyonik gruplar içeren süstitüe yapılar [23], kuarternize piridin ve propan sültan gibi hem katyonik hem de anyoniklerin bir arada olduğu gruplar içeren zwitteriyonik yapılar [24] ve karbonhidrat veya polietilen glikol (PEG) gibi yüksüz gruplar içeren iyonik olmayan yapılar ile modifiye edilebilirler [23].

2.5 Polietilen Glikoller (PEG)

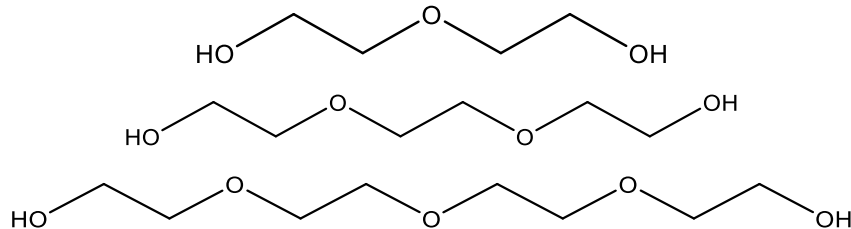
Polietilen glikoller yani PEG yapıları hidrofilik özelliğe sahip, sentetik yapıda ve biyouyumluluk gösteren ve bu özelliklerin sağladığı faydalar ile biyomedikal ve kimyasal uygulamalardan endüstrinin çeşitli alanlarına kadar uzanmış çok geniş kullanım alanına sahip, genel formülü H-(O-CH₂-CH₂)_n-OH olan polieter bileşikleridir (Şekil 2.10). PEG yapıları kimi zaman polietilen oksit (PEO), polioksietilen (POE) ve polioksiran olarak da anılmaktadırlar. Genel anlamda 20000 g/mol değerinin altındaki molekül ağırlığına sahip poliöl yapıları için PEG ifadesi kullanılırken, daha üstündeki büyük polimerler için polietilen oksit adlandırması tercih edilebilir. Ancak

polioksietilen ve polioksiran tanımlamaları bu konuda spesifik bir duruma sahip değildir. Chemical Abstracts Service yani CAS numarası PEG yapıları için 25322-68-3 olarak hazırlanmıştır [25].



Şekil 2.10: Polietilen glikol yapısı.

“n” değerinin n=2 olduğu durumda dietilen glikol, n=3 olduğu durumda trietilen glikol ve n=4 olduğunda tetraetilen glikol yapıları (Şekil 2.11) saf olarak elde edilebilen bileşiklerdir. “n” değerinin artışı farklı oligomer boyutlarında çeşitli moleküler ağırlığa sahip yeni yapıların eldesini sağlar. Örneğin daha yüksek “n” değerli bir yapıdan söz edecek olunursa PEG 300 olarak adlandırılan bir polietilen glikol yapısı ortalama olarak molekül ağırlığı 300 g/mol olan oligomer yapılarının karışımından oluşan bir bileşik gibi düşünülebilir [26]. PEG yapılarının birçoğu moleküler ağırlık dağılımına sahip moleküller yani polidispersler içerir. Boyut dağılımı ölçümü, birbirine oranı polidispersite indeksini (M_w/M_n) veren ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (M_w) ve sayıca ortalama molekül ağırlığı (M_n) ile istatistiksel olarak tespit edilir. Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (M_w) ve sayıca ortalama molekül ağırlığı (M_n) değerleri kütle spektrometresi yardımı ile bulunmaktadır.

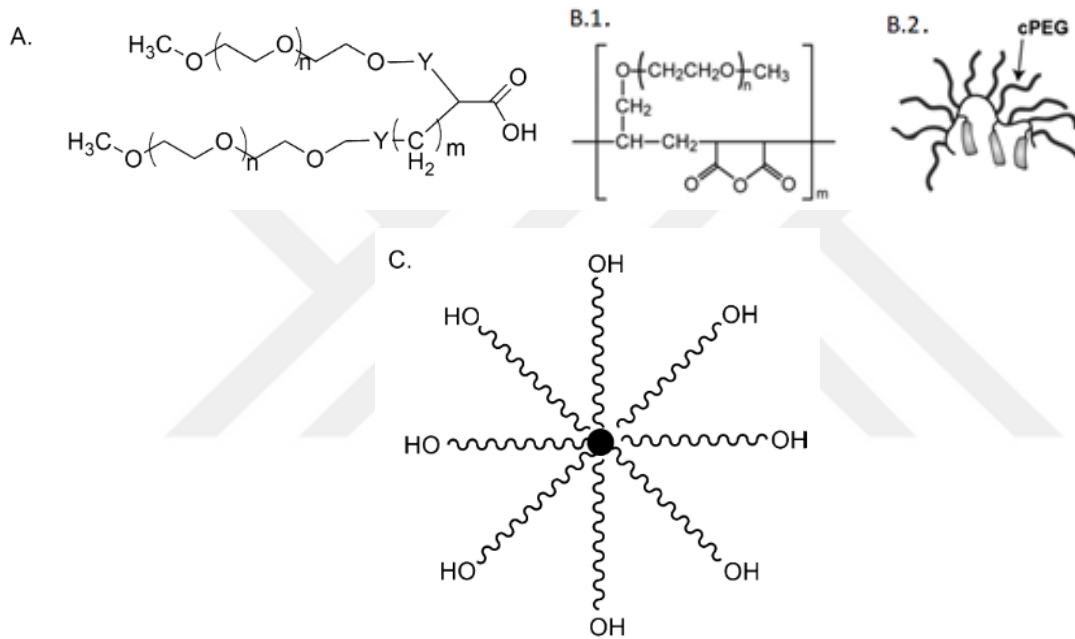


Şekil 2.11: Dietilen glikol, trietilen glikol, tetraetilen glikol yapıları.

Şekil 2.11’de gösterildiği gibi dallı veya doğrusal yapıdaki bu nötr polieterler aynı zamanda $(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n$ zincirinin uzatılması veya kısaltılması sonucunda çok farklı moleküler ağırlıklara sahip olabilirler ve yine bu özelliklerine bağlı olarak suda ve çeşitli organik çözücüler içerisinde çözünürlük gösterebilirler. PEG yapıları, geniş

moleküler ağırlık ve moleküler ağırlık dağılımı yani polidispersite aralığı elde etmek amacıyla etilen oksit yapılarının halka açılma polimerizasyonu yöntemi ile sentezlenirler [27].

PEG yapıları aynı zamanda çeşitli etkenler ile farklı geometrilere de sahip olabilirler. Branched yani dallanmış PEG yapıları ana zincirden yayılan 3 ila 10 arasında PEG zincirinden meydana gelir, star yani yıldız PEG yapıları merkezi bir çekirdek grubundan yayılan ve çok kollu olmak üzere 10 ila 100 PEG zincirinden meydana gelir, comb yani tarak PEG yapıları da birçok PEG zincirinin polimer omurgasına aşılması ile elde edilir (Şekil 2.12) [26].



Şekil 2.12: A. Dallanmış PEG yapısı [28] B.1. Tarak şekilli PEG yapısı (cPEG) B.2. cPEG-NHBP₃ yapısı [29] C. Çok kollu PEG yapısı [28].

Polietilen glikol yapılarının kimyadan biyolojiye, günlük kullanımdan büyük endüstrilere kadar yoğun ilgi görmesinde bahsedilenlerin dışında da yapıya bağlı spesifik nedenler vardır. PEG yapıları sulu ortamlarda başka polimer yapıları ile birlikte bulduklarında, yapıları kendilerinden ayırabildikleri farklı bir etkin özellik sergilerler. Bu durum da protein reddi, farklı polimer yapıları ile iki fazlı sistemlerin meydana gelmesi, genellikle immünojenik özellik göstermeyen ve antijenik olmayan yapılar olarak açıklanabilir [25]. Ayrıca etilen oksit monomerlerinden oluşan PEG yapıları toksik özellik göstermezler ve FDA onaylı birçok farmasötik uygulamaları mevcuttur [28]. Moleküler ağırlığı 1000 g/mol değerinden daha düşük olan PEG yapıları viskoz, renksiz sıvı özelliği gösterirken daha yüksek molekül ağırlığına sahip

olanlar daha mumsu, yaklaşık 67 °C'lik bir üst sınıra sahip olmak üzere moleküler ağırlıkları ile orantılı olarak erime noktasına sahip beyaz katılar olarak bulunurlar [25]. Bu yapıların moleküler ağırlıkları birkaç yüzden yaklaşık 20000 g/mol değerine kadar ulaşabilir ve bu da ilaç taşınımı için biyomalzemelerde kullanımı, günümüzdeki polimerik malzemeler için plastikleştirici olarak kullanımı ve su içerisindeki çözünürlüğü geliştirmek için hidrofobik ilaç taşıyıcıları olarak kullanımı gibi çeşitli alanlardaki tercih edilişlerinin bir başka önemli nedenidir [30]. Düşük moleküler ağırlığa sahip PEG yapıları monodispers, tekdüze veya ayrık olarak tanımlanan daha saf oligomer yapıları olarak da bulunabilirler. Çok yüksek saflıktaki PEG yapılarının da X-Ray kırınımı yöntemi ile kristal yapısının tespitinin gerçekleştirilmesine olanak sağlayan kristal özellik gösterdikleri tespit edilmiştir [31].

Bahsedildiği gibi dallı veya doğrusal yapıda olabilen polietilen glikol yapılarının kuyruk kısımları disimetrik veya asimetric hidroksil iyonlarına sahip olabilirler ve bu hidroksil grupları da asetilen, akrilat, amin, azid, karboksil, metoksil, tiol ve vinil klorür gibi çeşitli fonksiyonel gruplar ile değiştirilebilirler [32]. PEG yapıları genellikle birkaç zincir transferi ve sonlandırma adımları ile birlikte anyonik başlatma süreci ile elde edilirler. Bu nedenle de moleküler ağırlık dağılım değerleri genel olarak dar yani kısıtlıdır. Ancak iki hidroksil terminal uca sahip polimer gibi yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikoller söz konusu olduğunda, oldukça geniş bir moleküler ağırlık dağılımı gösterirler [25].

Sulu PEG çözeltilerinin çeşitli özelliklere sahip oluşları farklı kullanım alanlarında yer almaları adına önemli etkenlerdir. Sıvı PEG yapıları su ile birlikte her oranda karışma özelliğine sahipken, katı PEG yapıları da su içerisinde oldukça iyi çözünürlük gösterirler. Buna örnek olarak 20 °C sıcaklığa sahip su içerisinde yaklaşık olarak %60 oranında bir çözünürlük gösteren PEG 2000 yapısı verilebilir. Bunların yanı sıra bir diğer önemli özellik olarak da düşük moleküler ağırlığa sahip olan sıvı PEG yapılarının su ilavesi olarak veya olmayarak kendi başlarına çözücü yapılar olarak kullanılabilir olmalarıdır [33].

PEG yapıları FDA'nın GRAS yani Generally Recognized as Safe listesinde yer alan ve sağlık alanında tüketim açısından FDA tarafından onaylanmış yapılardır. Aynı zamanda PEG ve protein konjugatları, ilaç olarak kullanılacak düzeyde zayıf immünojenik özellik gösterirler [33]. PEG yapıları biyoayrımındaki uygulamalarda olduğu gibi bir dizi olumlu özelliğe sahiptir. Sulu PEG çözeltileri biyolojik açıdan

uyumlu özellik gösterirler ve doku kültürü ortamlarında ve organ korunmasında kullanılmaktadırlar [34]. Uçucu organik bileşiklerin aksine düşük moleküler ağırlıklı sıvı PEG yapıları uçuculuk göstermezler. Mevcut MSDS değerlerine göre buhar yoğunluğu, düşük ağırlıklı PEG yapıları için havaya kıyasla 1'den daha büyüktür ve bu özellikleri endüstride uçucu organik bileşiklerin yerine alternatif olarak kullanılmaları anlamında bir potansiyel oluşturur. PEG yapılarının asite, baza, yüksek sıcaklığa, O₂'ne, H₂O₂ yüksek oksidasyonuna ve NaBH₄ indirgeme sistemlerine karşı stabil olduğu tespit edilmesine rağmen bazı özel durumlarda yapılarında değişimlerin meydana geldiği de gözlemlenmiştir [33]. Ayrıca PEG yapıları uygun solvent yardımı ile ekstrakte edilerek veya su ya da çözücünün doğrudan distilasyonu şeklinde sulu çözeltilerinden geri kazanılabilirler [35].

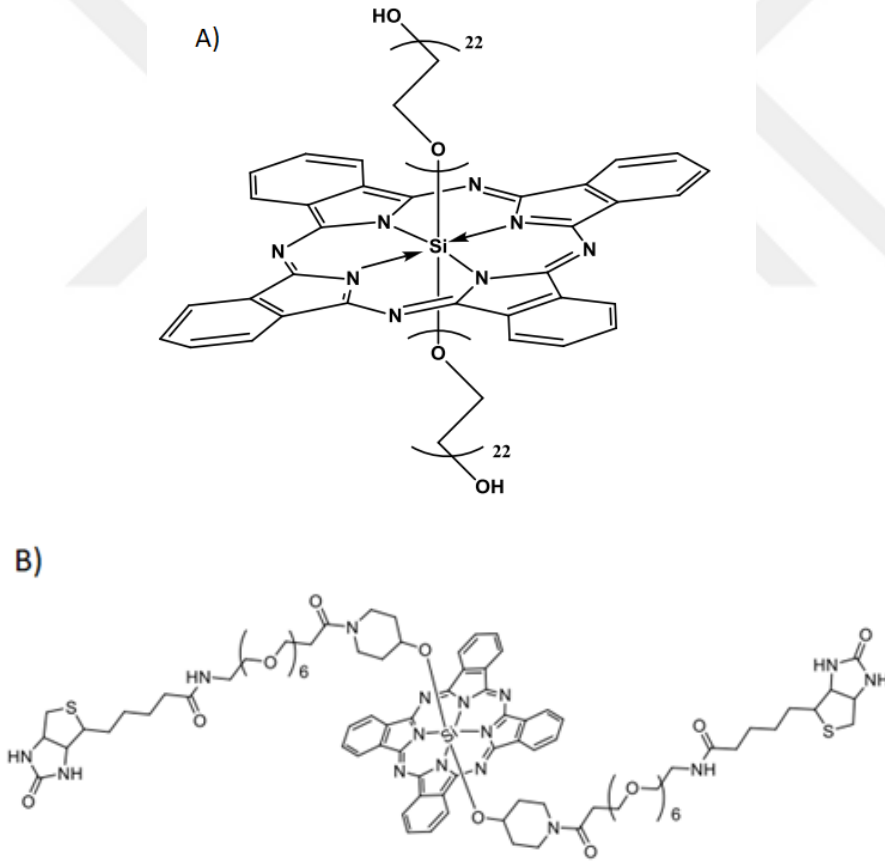
PEG yapılarının diğer moleküllere ve yüzeylere kovalent olarak bağlanmasında terminal hidroksil uçları hazır bir alan sağlar ve görev alır. Bu bağlanmalar sonucunda PEG yapılarının eklenmiş olduğu moleküller çoğunlukla aktif olarak kalırlar ve bu da bağlandığı proteinleri denatüre etmediğini ve küçük moleküllerin yaklaşımına bir engel teşkil etmediğini gösterir. Bunun yanı sıra bağlanmış olan PEG yapıları diğer büyük molekülleri itme özelliği sergiler ve bu nedenle PEG ile birleştirilmiş yüzeyler ve PEG ile birleştirilmiş proteinler “protein-rejecting” özelliği gösterirler. Sonuç olarak aktif olarak kalmış ufak substratlara sahip birçok PEG-enzim örneği bulunmaktadır [25].

PEG yapıları metal katyonları ile birlikte kompleksler meydana getirebilirler. Bu özellikleri de PEG yapılarının faz transfer işlemlerinde faz transfer katalizörü olarak görev almalarına imkan verir [25]. Faz transfer katalizörleri genellikle sulu bir reaktifi aktive edilmiş bir durumda organik faza taşıyarak sulu reaktif ve organik reaktif bir araya getirmeye imkan vererek reaksiyonu gerçekleştirmeyi sağlar [36]. PEG yapılarının faz transfer katalizörü olarak kullanılabilmesini sağlayan bu durum taç eterlere benzer bir şekilde, PEG yapılarının da polietilen oksit zincirlerinin metal katyonları ile bir araya gelip bunun sonucunda kompleks yapıları meydana getirmeleridir. PEG-metal katyonu ile meydana gelmiş kompleks yapı, elektronötralliyeti korumak adına organik faza eşdeğer bir anyon yapısı taşınmalı ve bu şekilde de anyonu organik reaktan ile reaksiyon için uygun hale getirmelidir. PEG yapısının moleküler ağırlığı, zincir sonu etkileri ve etkileşime girilmiş katyonların ve anyonların doğası gibi durumlar faz katalitik aktivitesini etkilemektedir [33].

PEG yapılarının çeşitli alanlardaki kullanımını günden güne artmaktadır. Bunun bir örneği olarak da PEG yapıları biyolojik çalışmalarda da yerini almış ve araştırmalar sürekli olarak devam etmektedir [25]. PEGilasyon olarak tanımlanan PEG yapılarının protein ve peptit benzeri biyolojik yapılar veya başka tür moleküller ile bir araya getirilmeleri işlemi insanlarda yapının farmakokinetik özelliklerini geliştirmek (açıklığı azaltarak ve yarı ömrü arttırarak) adına oldukça yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bununla beraber, PEG yapılarının toksikolojik etkileri hakkında endişe verici düşünceler de olmuştur. R. Webster ve ekibi tarafından PEG ve PEG konjuge yapılarının toksisiteleri ile ilgili bir çalışmanın sonucunda ekip mevcut verilere dayanarak, PEG'in kendi başına yüksek, parenteral dozlarda toksisite gösterdiğini ve değişmemiş PEG yapılarının uzaklaştırılması adına olağan yolun böbrek yolu olduğu tespit etmişlerdir. Ancak var olan bir biyolojik ajandan gelen en fazla PEG yükü ile insan toksisitesi ile ilişkili PEG dozu arasında yaklaşık olarak 600 katlık geniş bir terapötik pencere vardır. Hücrelerde PEG yapısına sahip vakuoller yani kofullar, işlevsel olarak negatif bir etki göstermeyen patolojik değişimler, PEGilasyonu gerçekleştirilmiş biyolojik yapılar ile gözlemlenmiştir. Bu PEG vezikülleri yani keselerinin zaman içerisinde çözölebildiği konusunda da sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan araştırmalardan yola çıkılarak günümüzdeki ve gelecekteki birçok PEGilasyon işlemi gerçekleştirilmiş biyolojik yapılar için klinik olarak kullanılan dozların düşük olduğu ve PEG kaynaklı toksisitenin ortaya çıkması için gerekenden çok daha düşük ölçüde PEG maruziyetine neden oldukları söylenebilir [37].

Bahsedilmiş olduğu üzere PEG yapılarının su içerisindeki çözünürlükleri oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu yapıların sudaki çözünürlükleri PEG ve su molekülleri arasındaki hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanır. PEO yapıları hem katı hem de çözelti halinde farklı özellikler gösteren basit ve temsili doğrusal amfifilik polimerlerdir. Su içinde çözünürlük göstermelerinin yanı sıra çoğu organik çözücü içerisinde de çözünürler [38]. Ancak PEG yapıları hekzan ve benzeri alifatik hidrokarbonlar içerisinde, PEG benzeri yapıya sahip olan etilen glikol ve etil eter içerisinde çözünürlük göstermezler [25]. Suyun çözücü olarak kullanıldığı sistemlerde farklı özellikler gösteren PEG yapıları ile ilgili çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir ve sıcaklık aralığı PEG yapılarının sudaki çözünürlüğünde önemli bir etken olarak yer almıştır [38]. Bunların ötesinde, su veya çeşitli organik çözücülerde çözünürlük göstermeyen yapılar PEG grupları ile bir araya getirilerek çözünürlük özelliği

kazandırılabilirler. PEG yapılarının ilaç tasarımıdaki önemli rollerinden biri de budur. Örneğin, özellikle kanser tedavisi adına yenilikçi bir tedavi yöntemi olan PDT ve floresan görüntüleme yöntemlerinde kullanılmakta olan ftalosiyanın yapılarının normal şartlar altında klinik uygulamalarındaki düşük çözünürlük sorunlarının üstesinden gelmek için PEG grupları kullanılabilir [39]. C. Uslan ve ekibi bu amaç doğrultusunda silikon(IV) ftalosiyanın yapılarına aksel konumlardan PEG 1000 yapılarını bağlamışlar ve suda çözünür, PDT adına potansiyele sahip bir yapı elde etmişlerdir (Şekil 2.13) [12]. Yine PDT adına etkin bir madde elde etmek amacı ile K. Li ve ekibi hem çözünürlük sorununu kaldırmayı, hem agregasyonu düşürmeyi hem de tümör seçiciliğini arttırmayı hedefleyerek silikon(IV) ftalosiyanın yapısına PEG bağlayıcıları aracılığı ile iki biyotin parçasını aksel konumlardan yerleştirmişlerdir (Şekil 2.13) [39].



Şekil 2.13: A) C. Uslan ve ekibi tarafından hazırlanan Pc yapısı B) K. Li ve ekibi tarafından hazırlanan Pc yapısı.

Aynı zamanda gerçekleştirilen çalışmalarda PEG zincirlerinin uzunluğunun ftalosiyanın yapılarının çözünürlüğü üzerinde de etkili olduğu tespit edilmiştir. Suda çözünür tetra ve okta süstitüe metalli ve metalsiz ftalosiyanın bileşiklerine trietilen

glikol metil eter ve polietilen glikol metil eter (PEGME 350 veya PEGME 750) zincirleri bağlanarak gerçekleştirilen kıyaslamada uzun zincirli yani PEGME 750 süstitüe ftalosiyanın yapılarının sulu çözeltide daha az kümelenme sergilediği ortaya çıkmıştır [40].

Bahsedildiği üzere birçok kayda değer ve modifiye edici özelliğe sahip olan PEG yapıları günlük hayattaki temel ihtiyaçlardan endüstrinin uç noktalarına kadar uzanan geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu kullanım alanları; biyomedikal ve biyoteknik, kimyasal, endüstriyel, ticari şekilde sıralanabilir.

Biyomedikal ve biyoteknik gibi diğer uygulama alanlarına örnek olarak da; PEG türevli ligandların hidrofobik ve immünolojik yapı özellikleri ve hücre ayrılmasındaki uygulamaları, PEG içeren iki fazlı sistemlerde afinite bölümlenmesi, PEG modifiye protein hibrit katalizörleri, PEG ile eşleşmiş yarı sentetik oksidazlar, mPEG modifiye enzimlerin terapötik uygulamaları, oksijen taşıyıcı olarak PEG modifiye hemoglobin eldesi, durağan hale getirilmiş PEG filmlerinin proteinler ile birleşimi, polieter yüzeylere protein adsorpsiyonu ve polieter yüzeylerden protein elüsyonu, polietilen glikol jeller ve ilaç dağıtımı, PEO ile modifiye edilmiş yüzeyler ve *in vitro*, *ex vivo* ve *in vivo* kan uyumluluğu, fotodinamik terapi, floresan görüntüleme [25], gen terapisinde vektörlerin modifikasyonu [41], kanser ilaçlarının taşınımı, hedef odaklı teşhis, polietilen glikol hidrojellerin yara iyileşmesi ve doku yenilenmesindeki uygulamaları, polietilen glikol hidrojellerin hücre kültürü ve doku modellerinde uygulamaları [42] sayılabilir.

Kimyasal alanlardaki uygulamalarına ise sulu ve susuz ortamlarda çeşitli yüzeyler için kayganlaştırıcı kaplama işlemleri [43], bazı polimerleri üretmek için kullanılan amfifilik blok kopolimer yapılarının hidrofilik bloğu olarak kullanımı [44], Stokholm'deki Vasa savaş gemisinde yapıldığı gibi su altından kurtarılan nesnelere korunması [45], farklı polimer yapılarının üretiminde çeşitli özellikler katılması [46], yüzey aktif madde çalışmaları [47], lityum iyon pilleri için polietilen oksit temelli elektrolit çalışmaları [48], yüksek ayırma güçlü kapiler gaz kromatografisindeki gibi faz çalışmaları [49] örnek olarak verilebilir.

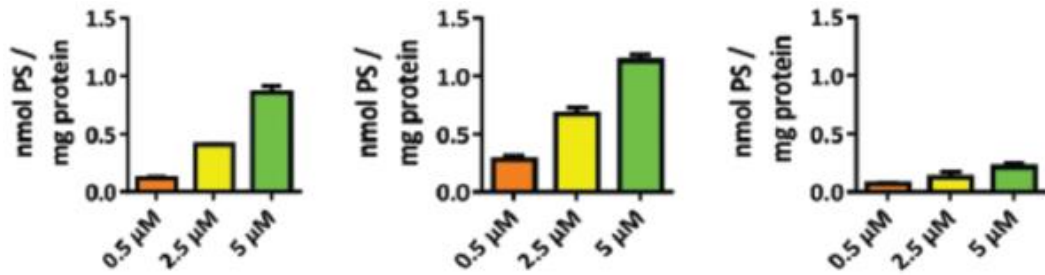
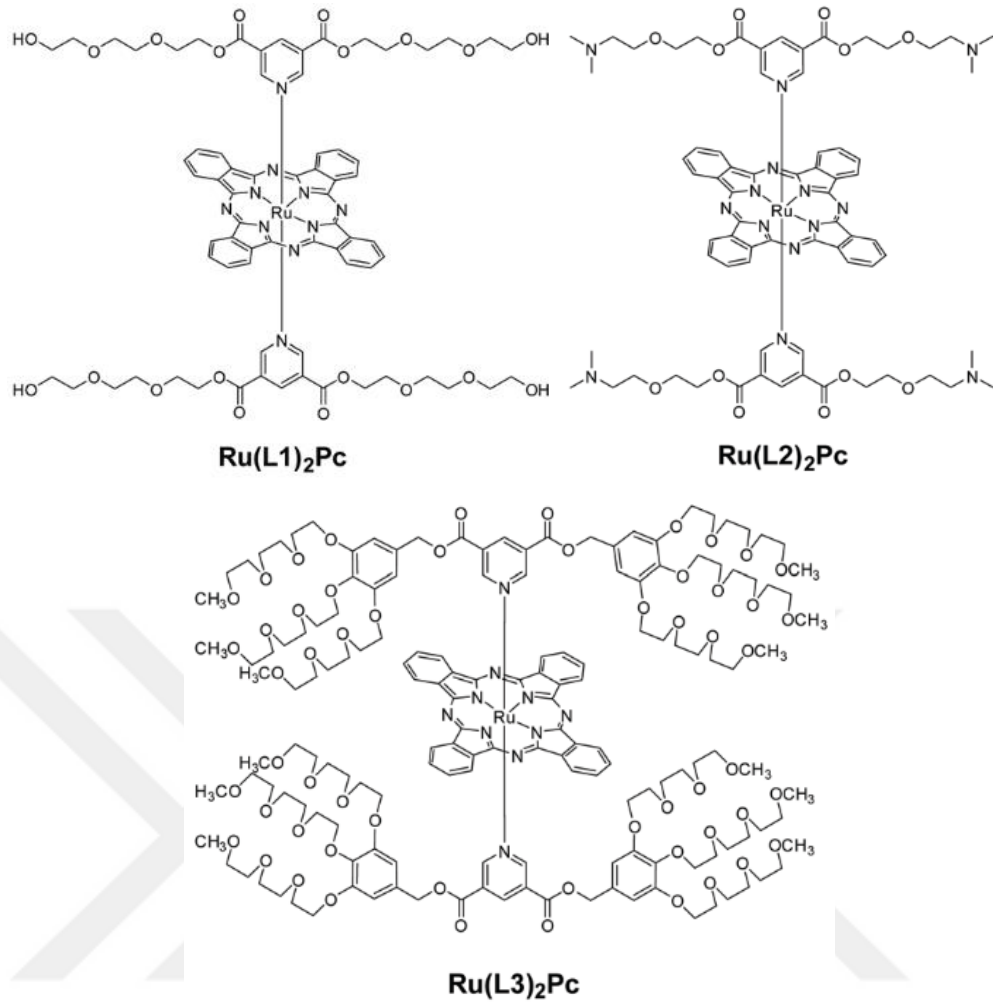
PEG yapılarının ticari kullanımları da oldukça çeşitlilik göstermekte ve günlük kullanımları da oldukça yaygın olan yapılardır. PEG'lerin kovalent konjugatları ve özellikle proteinli ilaçları etkin ve başarılı bir şekilde ticari hale getirilmiş [50], tipik

iyonik olmayan türevleri ile bir arada PEG yapıları yüzey aktif maddeler, emülgatörler, temizlik maddeleri, nemlendirici ve cilt kremleri gibi yaygın olarak kozmetik ürünlerde yer almış [51], askeri ekipmanlarda [52], protezlerin ömrünü uzatmak için kayganlaştırıcı olarak [53] ve çeşitli kayganlaştırıcı rollerinde, farklı yapılar ile bir araya getirilerek gıda sektöründe örneğin PEG-PLA yapısının gıda bozucu mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisinin kullanımı [54] gibi apayrı ticari alanlarda kullanımları mevcuttur.

Endüstriyel alandaki kullanımlarına; hibrit roket yakıtlarının oluşturulması [55], Selexol işlemlerinde seçici özellik gösterecek şekilde H_2S/COS gazlarını ve CO_2 yapısını toplu halde gaz buharlarından ayıracak olan polietilen glikolün dimetil esterleri ile hazırlanan fiziksel çözücü hazırlanması [56], PEG ilavesinin köpük kaplı naylon kumaşların su buharı geçirgenliği ve su geçirmezlikleri üzerindeki çeşitli etkileri ve tekstil alanında çalışmaları [57], çeşitli seramik ve metalik alaşım tozlarını kalıplama işlemlerinde bağlayıcı içeriklerindeki kullanımları [58], elektrik ve iletkenlik alanlarında elektrot yapılarına katkıda polietilen oksit olarak kullanılmaları [59] gibi daha birçok örnek gösterilebilir.

2.6 Polietilen Glikol Sübstitüe Ftalosiyanın Örnekleri

P. C. Lo ve çalışma arkadaşları 2020 yılında, çeşitli sentezler ve çalışmalardan bir araya getirdikleri PDT adına ftalosiyanınlerin umut verici ve spesifik faydalar sağlayan özelliklerinin incelendiği bir çalışma yayınlamışlardır. Bu yayında da bahsedildiği üzere polietilen glikol yapılarının bağlanmış oldukları ftalosiyanın yapılarının PDT uygulamalarına katkıları büyük bir yere sahiptir. Eksenel konumlara yerleştirilmiş PEG gruplu $RuPc$ örnekleri incelenmiştir (Şekil 2.14). Eksenel sübtitüsyon ftalosiyanın yapıları için yalnızca çözünürlük gibi bir fiziksel özellik sağlamanın dışında, aynı zamanda agregasyonu da engelleyici olmak üzere ikili bir katkı sağlar. Bunun yanı sıra, yapıların çözünürlükleri üzerinde değiştirici veya kontrol edici bir etki sağlamak amacıyla her bir makrohalka üzerine sübstitüe edilmiş olan polietilen glikol zincirlerinin uzunluğu ve sayısı da oldukça önemlidir. Ancak, hidrofilik özelliğin daha yüksek olması her zaman daha iyi fotodinamik verimlilik sağlayacağı anlamına gelmez. Şekil 2.14'te gösterilen $Ru(L3)_2Pc$ yapısı, en yüksek fototoksosite değerine sahip ve aralarında en yüksek hidrofilik özellik gösteren yapı olmasına karşın hücre sel alım çalışmalarında en düşük değeri vermiştir [60].

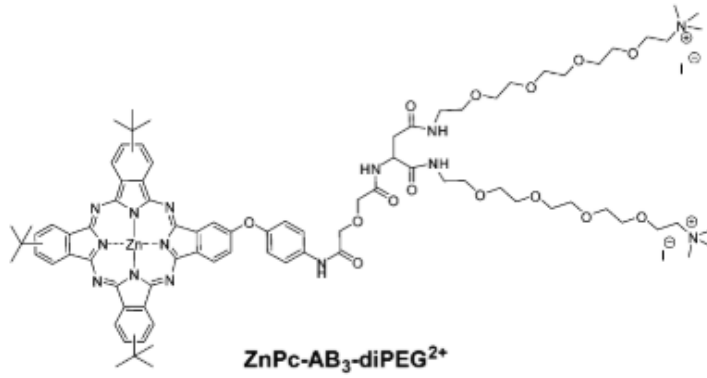


Şekil 2.14: Eksenel konumlara yerleştirilmiş polietilen glikol sübtitüe ftalosiyanın örnekleri ve 2 saatlik inkübasyon durumu sonrasında HT-1376 hücreleri tarafından alımları.

PDT için daha yenilikçi ve etkin yöntemlerin denenmesi hususunda, çeşitli fonksiyonel grupların ftalosiyanın yapılarına eklenmesi çalışmaları sürekli olarak devam etmektedir. Polietilen glikol grupları ftalosiyanın yapısına direkt olarak alışılmış bağlanmasının dışında katyonik ftalosiyaninler ile de bir araya getirilebilmişlerdir.

Bu kombinasyona örnek bir çalışma olarak amonyum temelli ve A₃B modelinde amfifilik özellikli ZnPc yapısında (ZnPc-AB₃-diPEG²⁺) bulunan B birimindeki

gruplara PEG bağlanarak elde edilen dikatyonik yapı gösterilebilir (Şekil 2.15). PEG zincirleri ftalosiyanin çekirdek yapısına doğrudan bağlanmamışlardır. İki polieter ve iki iyonik grubun bir araya gelmesi yapıya saf suda çözünür özellik sağlamasa da yalnızca %1 DMF veya DMSO yapılarının olduğu solüsyonlarda çözünürlük sağlamıştır. Bu yapı insan karsinom HEP2 hücreleri üzerinde fototoksosite açısından iyi sonuçlar vermiştir. Sulu ortamda agregasyonun tamamen engellenememiş olma sebebi yüklü süstitüe grupların ortamda serbest olarak bulunması ve π - π kümelenmesinin makrohalkalar için hala mümkün oluşudur [60].



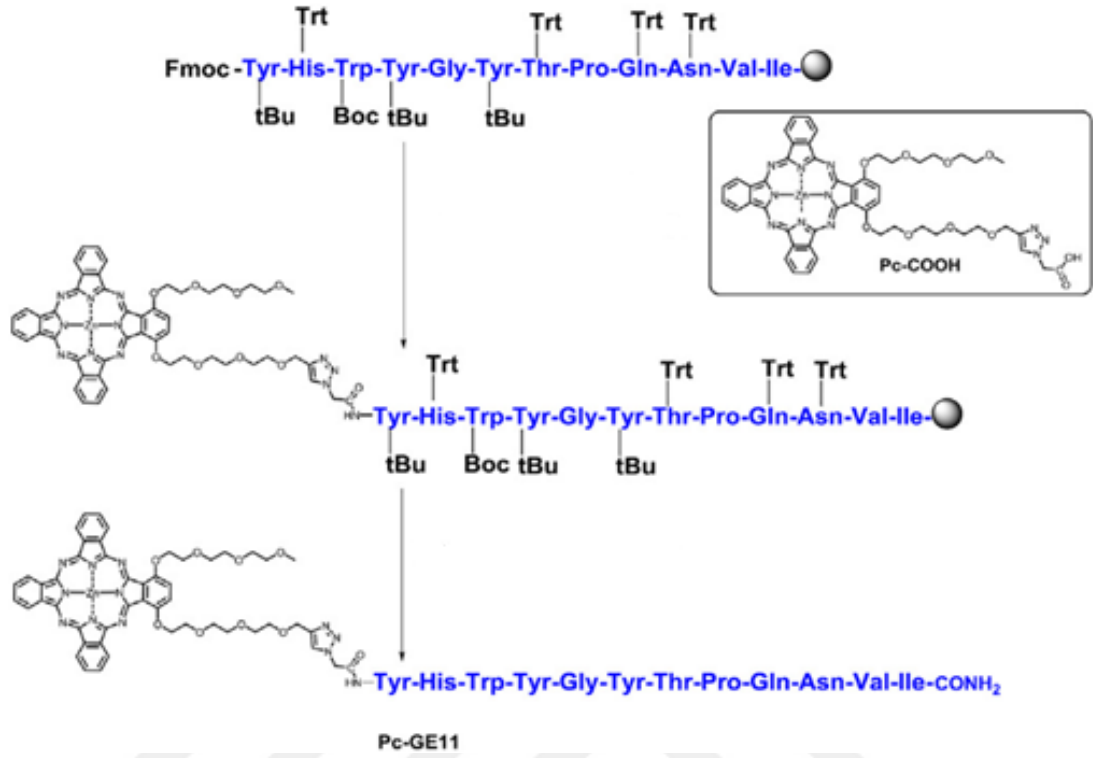
Şekil 2.15: ZnPc-AB₃-diPEG²⁺ yapısı.

L. Yu ve arkadaşları, epidermal büyüme faktörü reseptörü yani EGFR hedefli fotodinamik terapi ve biyogörüntüleme çalışmaları temel alınarak ftalosiyanin yapılarının peptitler ile konjugasyonlarından meydana gelen yapılar üzerine sentezler gerçekleştirmiş, fotofiziksel yapı özellikleri, hücresel alım, *in vitro* sitotoksitesi ve *in vivo* biyodağılımı gibi biyolojik değerlendirmeler ve ölçümler içeren çalışmalar yapmışlardır.

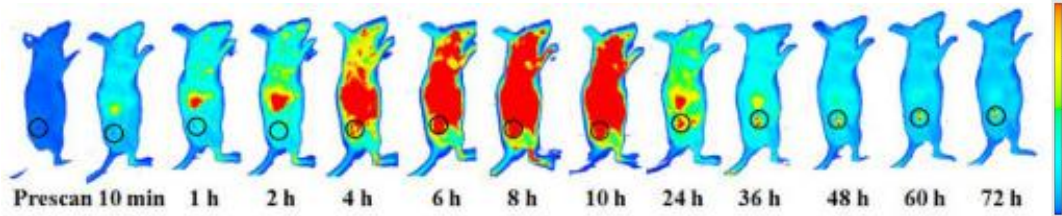
Bu çalışmalarında süstitüe edilmemiş örneğine kıyasla, kırmızıya kayma absorpsiyonu yani daha yüksek dalga boyuna kayma özelliği gösteren spektruma sahip, azaltılmış agregasyon yani daha az kümelenme yatkınlığı gösteren ve daha yüksek singlet oksijen (¹O₂) üretimine sahip 1,4-bis (trietilen glikol) süstitüe karboksil Zn(II)Pc (Pc-COOH) yapısı sentezlenmiştir (Şekil 2.16) [61]. Bu ftalosiyanin yapısının daha sonra çeşitli yöntemler ile GE11 peptit yapısı ile konjugasyonu sağlanmıştır.

Yapılan araştırmalar, Pc-GE11 yapısının karanlık ortamda toksik bir yapıya sahip olmadığını ancak ışınlama ile sitotoksiteye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca Pc-GE11 yapısı, tümöre sahip farelerde öncelikli tümör birikimi özelliği de göstermiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, Pc-GE11 konjugasyon yapısı kayda değer bir epidermal büyüme faktörü reseptörü hedefli PDT ajanı ve floresan probudur (Şekil 2.17) [61].



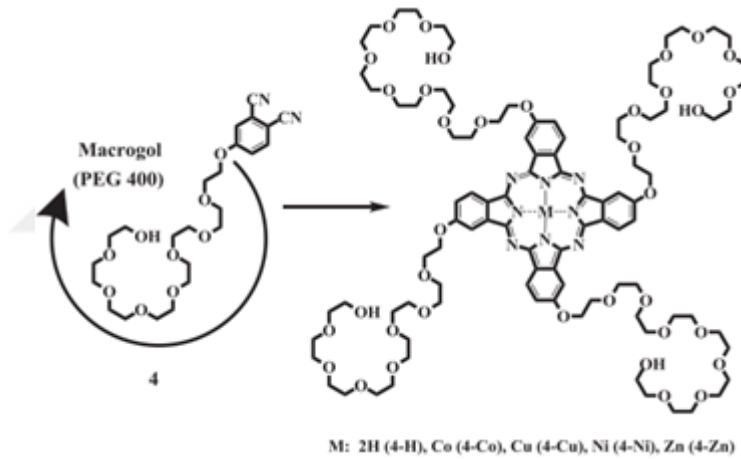
Şekil 2.16: Zn(II)Pc yapısının GE11 peptit yapısı ile konjugasyonunun aşamaları.



Şekil 2.17: A431 tümörü taşıyan çıplak farelerin Pc-GE11 yapısının intravenöz enjeksiyonunun öncesi ve sonrası floresan görüntüleri.

S. Şahin and E. Ağar tarafından hazırlanmış PEG gruplarına sahip ftalosiyanimler ile ilişkili başka bir çalışmadan bahsedilecek olunursa, PEGilasyon işlemi gerçekleştirilmiş ftalosiyanim yapılarının suda ve yaygın olarak kullanılmakta olan metanol, etanol, piridin, aseton, 1,4-dioksan, DMF, DMSO, DCM, THF ve kloroform gibi çözücülerde yüksek çözünürlük özelliği gösterdiğinden bahsedilmiştir. Bunun yanı sıra, tüm ftalosiyanimlerin başta sulu çözeltileri olmak üzere yüksek derecede kümelenme özelliği gösterdiklerinden de bahsedilmiştir. Ftalosiyanim yapısının oluşumu için temel olan ftalonitril yapısı PEG 400 olarak adlandırılan polietilen glikol sübtitüe yapıda olacak şekilde nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonu kullanılarak

tetraetilen glikol sübtitüe ftalonitril ve tetraetilen glikol monotosilat yapılarından elde edilmiştir (Şekil 2.18). Ardından metalli ve metalsiz ftalosiyenin örnekleri, bu ftalonitril yapısından yola çıkılarak sentezlenmiştir. Ölçümler sonucunda yukarıdaki bilgilere ek olarak, bu ftalosiyenin yapılarının dietil eter, asetonitril, hekzan ve etil asetat içerisinde çözünlüğe sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi ile yapılan ölçümler sonucunda da bu ftalosiyeninlerin metanol, etanol ve su olmak üzere polar protik çözücüler içerisinde agregasyona uğradığını ancak polar aprotik çözücüler olan DMF, DMSO ve kloroform içerisinde agregasyona uğramadığını tespit etmişlerdir. 4-Co ve 4-Zn yapılarında ise bu durumdan biraz farklılıklar meydana gelerek yalnızca sulu çözeltilerinde kümelenme gözlemlenmiştir. Termal bozulma ölçümü de gerçekleştirilen bu ftalosiyenin yapıları için en düşük değer 291 °C olarak elde edilirken en yüksek değer de 665 °C olarak bulunmuştur [62].

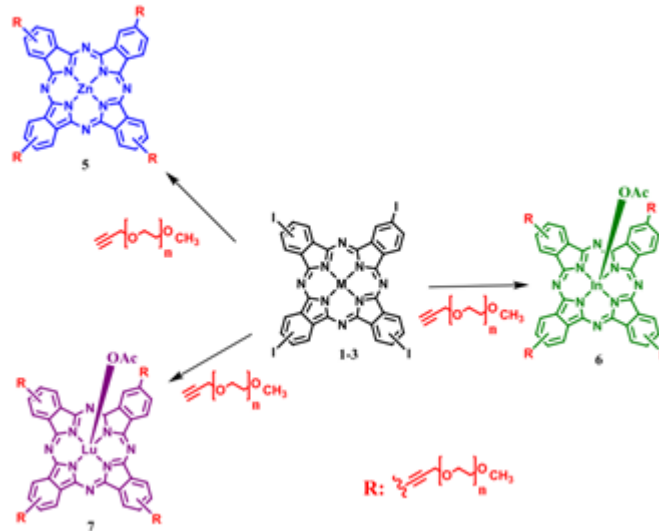


Şekil 2.18: PEG 400 sübtitüe metalli ve metalsiz Pc sentez şeması.

Ftalosiyeninlerin birbirinden farklı kullanım alanlarının oluşu, üzerlerindeki ilgiyi arttırırken daha önce bahsedildiği gibi işlevselliklerinin arttırılması adına çalışmalar sürekli hale gelmiştir. PDT gibi biyolojik çalışmalar anlamında oldukça büyük potansiyele sahip ftalosiyenin yapılarının geliştirilmesi için çeşitli yollar denenmektedir.

C. Uslan ve çalışma arkadaşları, farklı tipte metallerin ve büyük molekül ağırlıklı yani uzun zincirli polietilen glikol monometil eter gruplarının ftalosiyenin yapıları ile kombinlenmesi adına çalışmalar yürütmüşlerdir ve türlü biyolojik denemeler gerçekleştirmişlerdir. Sonogashira bağlanma (coupling reaction) yönteminin kullanıldığı ve yüksek verimle elde edilen çalışmada PEGME-2000 grupları yapıda

periferal olarak konumlandırılmış ve merkez metalleri olarak çinko(II), indiyum(III) ve lutesyum(III) kullanılmıştır (Şekil 2.19). Uzun zincirli PEGilasyon işlemlerinin bulunduğu ftalosiyenin yapıları ile ilgili çalışmaların azlığından dolayı daha uzun zincirli PEGME/PEG ($n > 23$) gruplarının PDT ve biyolojik çalışmalarda etkisinin araştırılması adına önemli bir çalışmadır. Elde edilen yapılar üzerinden gerçekleştirilmiş değerlendirmeler sonucunda, termal denatürasyonda 3 geçiş durumu ve daha yüksek pozitif entropi gösteren **6** numaralı bileşiğin bağlanma sabitleri olan $K_{(DNA)}$ ve $K_{(BSA)}$ değerlerinin daha yüksek oluşu sebebi ile DNA ile etkileşimi konusunda **5** ve **7** numaralı bileşiklere kıyasla daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir. **7** numaralı bileşiğin çekim kuvvetlerinin azalması ile beraber DNA ile yakın etkileşiminin önemli ölçüde kısıtlanmasındaki sebebin de lutesyum metalinin atomik boyutunun yüksek oluşu olarak düşünülmektedir. Bunlara ek olarak da asetat grupları içermeyen **5** numaralı bileşiğin aksine asetat grupları bağlı **6** ve **7** numaralı bileşiklerin kümelenme durumunda azalmaya sebep olduğu ve DNA ile etkileşimin arttığı gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar baz alınarak **5**, **6** ve **7** numaralı yapıların DNA ve BSA ile etkili bir şekilde bağlandıkları söylenebilir. Ayrıca bu yapılarda başta **5** numaralı bileşik olmak üzere antibakteriyel ve antifungal aktivite özelliği bulunduğu tespit edilmiştir [40].

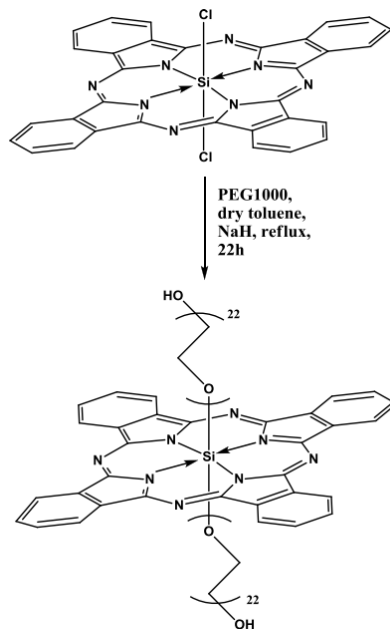


Şekil 2.19: **5**, **6** ve **7** numaralı ftalosiyenin yapılarının PEGME-2000 zincirleri ile süstitüsüonu.

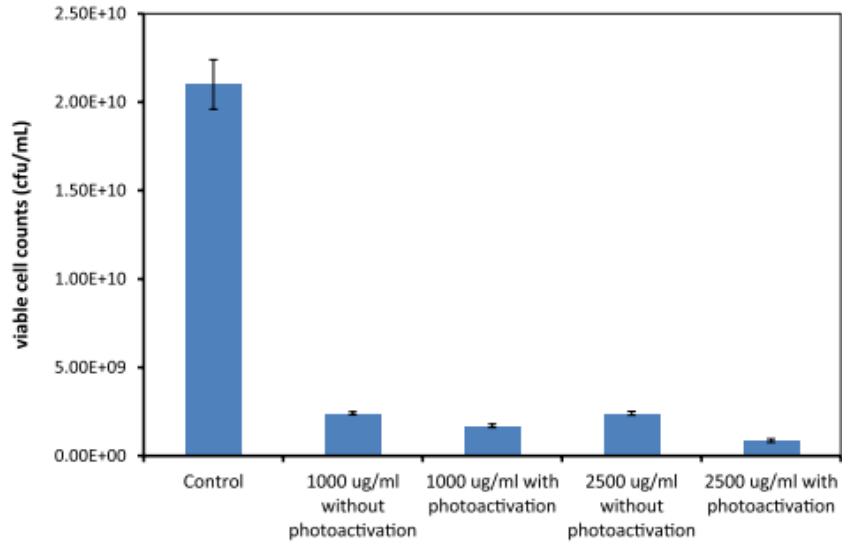
C. Uslan ve arkadaşları tarafından PDT için gelecek vaat edebilecek başka bir çalışma daha gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada uzun zincirli polietilen glikol grubu olan PEG1000 (O-CH₂-CH₂ birimlerinin toplam sayısı 44 olarak tespit edilmiştir) grubunun

silikon(IV) ftalosiyenin yapısına aksel konumdan bağlanması ile yapılan sentezde çeşitli kimyasal ve biyolojik ölçümler de gerçekleştirilmiştir.

PEG1000 zincir yapıları ile birleştirilerek elde edilen bu ftalosiyenin yapısı (Şekil 2.20), polietilen halkaların üzerindeki uç hidroksil gruplarının hidrofilik özelliği sayesinde suda gelişmiş bir çözünürlüğe sahip olmuştur. Bahsedilen SiPc-PEG yapısının su, DMSO, DMF, kloroform ve toluen içerisinde gösterdiği dar Q bandı absorpsiyonundan yola çıkılarak agregasyona uğramadığı tespit edilmiştir. Ayrıca Dinçer ve ekibi tarafından periferal olarak konumlandırılmış PEG blokları ile süstitüe edilmiş ftalosiyenin yapıları [63] da incelenmiş ve kıyaslamalar yapılmıştır. Gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda aksel olarak konumlandırılmış SiPc-PEG bileşiği ile yapılan çalışmada, suda ve DMSO içerisinde periferal PEG grupları ile süstitüe edilmiş ftalosiyenin bileşiklerine kıyasla daha yüksek singlet oksijen kuantum verimi sağlandığı, ayrıca agregasyon durumunun, daha önceden çalışmaları yapılmış kısa PEG bloklulu ftalosiyenlere [64] kıyasla yüksek oranda azaldığı, uzun PEG zincirleri ile yüksek singlet oksijen verimliliğinin arttığı bildirilmiştir. Yapılan antibakteriyel aktivite çalışmaları sonucunda, SiPc-PEG yapısının E. coli bakterilerine 48 saatlik inkübasyonu sonunda E. coli kültürlerinin yaşayabilirliği yüzde 90 dolaylarında azalmıştır (Şekil 2.21) [12]. Yukarıda bahsedilmiş olan ve birçok araştırma, elde edilen bu yapının PDT için geleceğe sahip bir ftalosiyenin yapısı olduğuna işaret etmektedir.



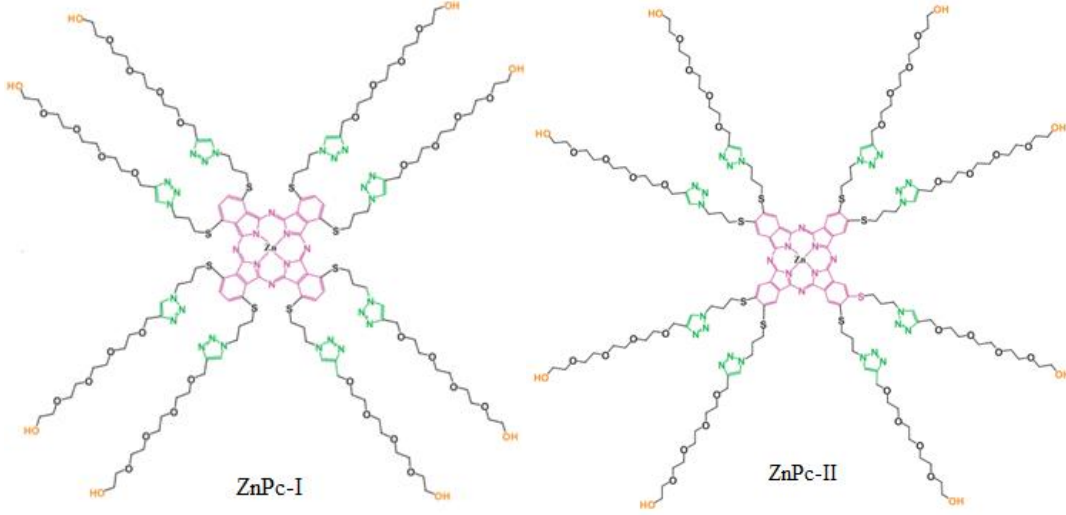
Şekil 2.20: SiPc-PEG türevi için sentez şeması.



Şekil 2.21: E. coli kültürleri canlı hücre sayımı.

Polietilen glikol gruplarının ftalosiyanimler ile kombinlenmesi adına farklı bir çalışma da Y. Baygu ve Y. Gök tarafından, triazol bağlı tetraetilen glikol türevli süstitüe grupların okta periferal ve non-periferal konumlarda yer alan kükürt yapıları bağlı ftalosiyanimler ile birleştirilmesi yoluyla hazırlanmıştır (Şekil 2.22).

Potansiyel PDT ajanı olarak sentez ve karakterizasyonu yürütülen bu çalışmada, triazol bağlı ve yapıya suda çözünürlük kabiliyeti katan poliokso yapının uç kısımlarında serbest hidrosillere sahip tetraetilen glikol gruplu ftalosiyanim sentezlenmiştir. Triazol bağlı tetraetilen glikol yapıları aracılığı ile de ftalosiyanime periferal ve periferal olmayan konumlardan bağlı kükürt donörleri konuma bağlı olmak üzere kırmızıya kayma durumları sağlar. Q bandı absorpsiyonunun 710 ila 765 nm aralığında oluşu tümör kontrolünde iyileşme ve daha derine nüfuz etme imkanı gibi faydalar sağlayabilir. PDT için gerekli olan suda çözünürlük özelliği gösteren non-periferal süstitüe ZnPc-I ve periferal süstitüe ZnPc-II iyonik olmayan yapıları, DMSO içerisinde sırasıyla 0,59 ve 0,50 singlet oksijen kuantum verimi sağlarken su içerisinde ise sırasıyla 0,031 ve 0,022 gibi oldukça düşük değerler vermişlerdir. Süstitüe grupların konumlarının farklılığı nedeni ile ZnPc-I yapısının ZnPc-II yapısından yüksek kuantum verimi sağladığı düşünülmektedir. Sulu ortamdaki düşük singlet oksijen kuantum verimlerinin nedeni, suda gösterdikleri kümelenme sorunundan kaynaklanmaktadır. Ancak bu durum suya kıyasla agregasyonu düşürücü özelliğe sahip DMSO içerisinde gözlemlenmemiş, monomerik ve kümelenmemiş yapı özelliği ile beraber ZnPc-I ve ZnPc-II yapıları sırası ile 779 ve 701 nm değerlerinde yoğun Q bantları göstermişlerdir [65].



Şekil 2.22: Suda çözünür özelliğe sahip ZnPc-I ve ZnPc-II yapıları.

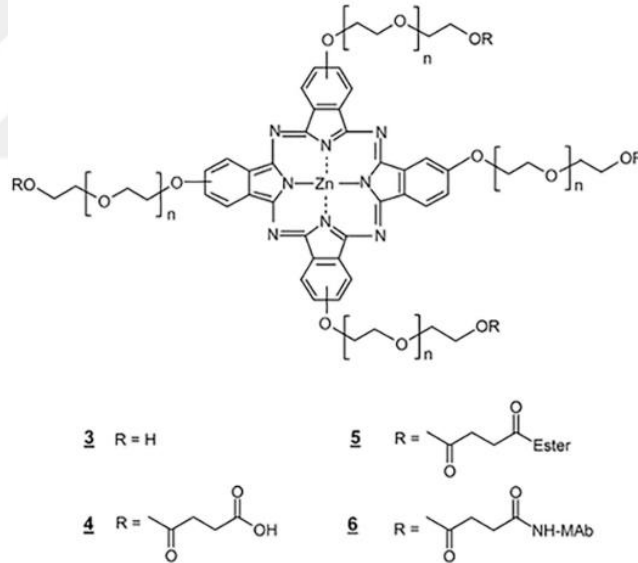
PDT uygulamalarında üçüncü jenerasyon olarak adlandırılmakta olan foto duyarlılaştırıcılar yani ışığa duyarlılaştırıcılar, hedef odaklı etki eksikliği durumunu azaltmak adına monoklonal antikolar gibi hedefleme kısımları ile kombinlenmiş ikinci nesil ftalosiyanın yapılarından meydana gelirler. Fotodinamik terapötik yapılar *in vitro* çalışmalar adına yüksek verim sağlasa da, tümörlerin hedeflenmesi adına yaşanan sıkıntılardan dolayı, *in vivo* çalışmalarda etkin özellikleri oldukça yüksek derecede azalır ve buna bağlı olarak da klinik kullanım alanları sınırlanmış olur. Bu alanda, fotoimmüno terapi (PIT) adı verilen, fotodinamik terapide kanserin hedeflenmesi ve tedavisi adına yeni bir yöntem vardır.

Seçilmiş antikolar, *in vivo* vaskülatürlerdeki spesifik alanlar için ev sahipliği özelliği taşıyan “homing peptitler” gibi hedef yapılar ve ikinci nesil foto duyarlılaştırıcılar ile oluşturulmuş fotoimmüno konjüгатlar farklı türdeki tümör yapıları için lazer uyarımlı yüksek sitotoksosite özelliği sergilemişlerdir. Işık teknolojisindeki ve lazer diyotlardaki gelişmeler sayesinde de uyarılma işlemleri daha ucuz, ayarlanabilir ve taşınabilir olmaları sağlanarak daha etkin hale getirilmekte ve derin bölgelere nüfuz edememe gibi mevcut sorunların azaltılması sağlanmaktadır.

W. M. Darwish ve ekibi, karbodiimid kimyası aracılığı ile kovalent olarak miyelom tümör seçici antikor (MAb) ile bağladığı PEG grubu süstitüe edilmiş ftalosiyanın yıldız polimer foto duyarlılaştırıcı içeren üçüncü nesil foto duyarlılaştırıcı olarak adlandırılan bir yapı sentezleyerek bu madde üzerine çeşitli biyolojik ve kimyasal çalışmalar gerçekleştirmişlerdir [66]. Ftalosiyanın yapısının içselleştirici bir MAb ile bağlanması, PcMAb konjüगतlarının içselleştirme uyarımlı fototoksosite özelliklerinin

artmasını sağlar [67]. Ayrıca foto duyarlılaştırıcı ve antikorları birbirine bağlayıcı yapıya dikkat ile karar verilmelidir ve bu amaç için genellikle, FDA tarafından onaylanmış PEG yapıları kullanılmaktadır. Polietilen glikol yapısının protein ilaca PEGilasyon veya kovalent yolla bağlanması ile uzamış *in vivo* sirkülasyon ömür süresi ve azalmış immüno cevabı sayesinde farmakokinetik özellikleri daha iyi hale gelir [68].

Gerçekleştirilmiş biyolojik ve kimyasal ölçümler sonucunda, sentezlenmiş olan PcMAB yani fotoimmüno konjugatların (Şekil 2.23) net bir *in vivo* tümör arama kapasitesi ve lazer uyarımlı *in vitro* sitotoksiste özelliği gösterdiği sonucuna varılmıştır. Düşük radyoaktivitede radyoterapötik Iyot-131 ile hazırlanmış biyokonjugatların, radyofarmasötiklerin işaretlenmesi olan “radiolabeling” işlemi ile Pc, MAb ve PcMAB yapılarının sitotoksiste özellikleri önemli bir biçimde artmıştır [66]. Umut vaat eden sonuçları ile biyokonjugatlar fotodinamik terapi adına aday ilaçlar olabilirler. Biyokonjugatlar üzerine çalışmalar ve ölçümler devam etmektedir.

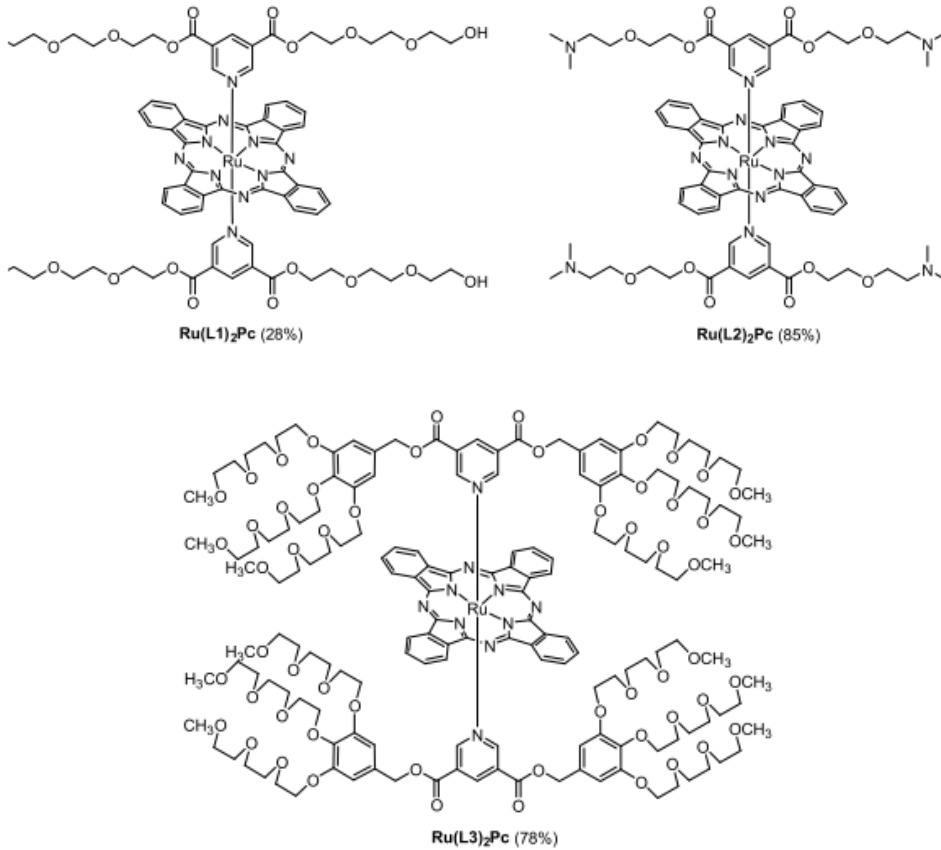


Şekil 2.23: Ftalosiyanın-PEG-Antikor konjugeleri.

J. T. Ferreira ve çalışma arkadaşları, terminal uçlarında hidroksi, metoksi ve dimetilamino gruplarına sahip PEG zincirleri olan üç farklı rutenyum(II) ftalosiyanın sentezlemişlerdir (Şekil 2.24). Çalışmada, sonuç ürünü olan RuPc yapılarının amfifilik karakterlerini kaybetmeden, sulu çözeltilerinde çözünürlüğü sağlayacak kadar yeteri uzunlukta olan iki-üç etilen oksit grupları içeren PEG grupları tercih edilmiştir. Amfifilik karakteri korumanın amacı, hidrofobik özelliğin de bir dereceye kadar foto duyarlılaştırıcı yapının basit difüzyon yolu ile kanser hücrelerine girişinde kritik bir

rol oynamasıdır. Elde edilen yapılar üzerinde kimyasal ve fotokimyasal özellikler olarak singlet oksijen üretimi, hidrofiliklik özelliği, mesane tümör hücrelerine karşı PDT için foto duyarlılaştırıcı olma potansiyeli adına *in vitro* çalışmalar ve ölçümler gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın, fotodinamik terapide foto duyarlılaştırıcı olarak PEGilasyon işlemi gerçekleştirilmiş RuPc yapılarının kullanımına yönelik *in vitro* koşullarda gerçekleştirilmiş ilk çalışma olması hedeflenmiştir [69].

Çalışmalar sonucunda, eksenel konumlara yerleştirilmiş hidroksi, amin ve eter terminal uçlara sahip 4-12 PEG zinciri içeren rutenyum ftalosiyanınların, DMSO içerisinde $\Phi_{\Delta} = 0,76$ hatta saf su içerisinde de $\Phi_{\Delta} = 0,48$ olmak üzere yüksek singlet oksijen üretimi kuantum verimleri elde edildiği görülmüştür. Bunların yanı sıra, *in vitro* çalışmalar sonucunda bu yapıların mesane kanseri hücreleri üzerinde toplandığı, kendi başlarına toksik özellik göstermedikleri ancak yüksek fototoksosite verimliliğine sahip oldukları gözlemlenmiştir [69].



Şekil 2.24: Rutenyum ftalosiyanın türevleri.

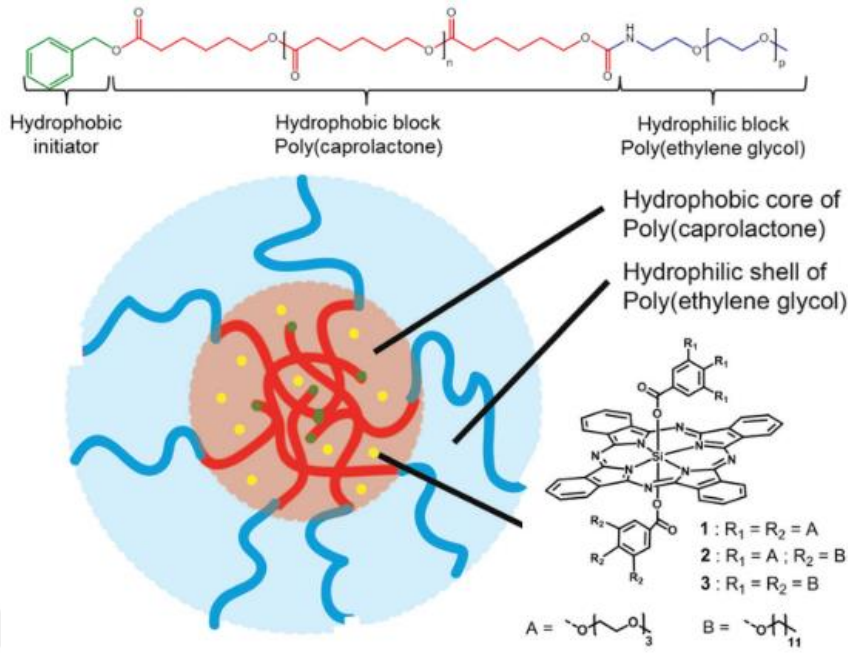
PEG süstitüe ftalosiyanın türevleri her geçen gün daha da çeşitlendirilmekte ve PDT adına daha etkin hale getirilmek için çeşitli yapılar ile bir araya getirilerek

supramoleküler yapılar elde edilmektedir. Supramoleküler yapılar birçok özelliği bir arada taşıyabilirler, uygulamalardaki sorunları azaltabilirler ve böylece PDT için çok faydalı hale gelebilirler.

F. Setaro ve çalışma arkadaşları ışık ile etkin singlet oksijen üreten ve aynı zamanda öncül *in vitro* araştırmalar sonucunda mükemmel bir hücresel alım göstermiş, PDT adına gelecek vaat eden yeni bir tür üçüncü nesil Nano-PS (foto duyarlılaştırıcı) üretmişlerdir. Bu çalışmada SiPc foto duyarlılaştırıcı yapının poli(ϵ -kaprolakton)-b-metoksi poli(etilen glikol) (PCL-PEG) blok kopolimerlerden oluşan polimerik misellerin içine hapsedilmesi hedeflenmiştir. Ekip tarafından hazırlanmış olan PCL-PEG miseller biyoyumluluk ve biyoparçalanabilirlik özelliklerine sahip olmaları sayesinde nanotaşıyıcılık adına önemli bir yere sahiplerdir ve aynı zamanda foto duyarlılaştırıcıların tasarımı da kapsülasyon durumunu kolaylaştırıcı niteliktedir. Sentezi gerçekleştirilmiş üç SiPc yapı da aksel konumlandırılmış iki benzoil süstitüe yapıya sahip ve **1** numaralı yapı hidrofilik metoksi (triethilenoksi) zinciri, **3** numaralı yapı hidrofobik dodesiloksi zinciri ve **2** numaralı yapı da her iki türü de içermektedir. Bahsedilen zincirlere sahip **1** ve **2** numaralı silikon ftalosiyanimler, aynı zamanda SiPc biriminin hidrofobik çekirdeğe katkısı ile de amfifilik özellik göstermekte, seri boyunca artan lipofiliklik ile de PCL-PEG misellerinin yükleme etkinliği ile PS yapılarının hidrofobiklik ve hidrofiliklik dengesinin ayarlanması sağlanmaktadır [70].

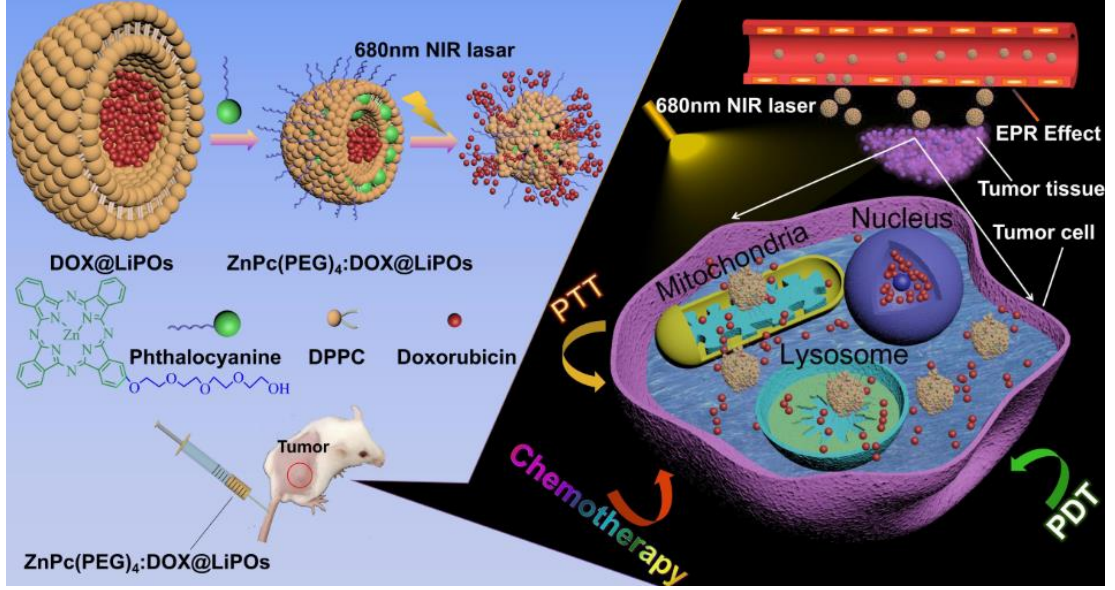
Yapılan çalışmalar sonucunda, ekip aksel konumlarda artan hidrofilik özellik gösteren süstitüelere sahip bir dizi SiPc silil ester türevleri geliştirmiş, **1** ve **2** numaralı bileşikler ile polimerik misel yapıları ile birleşen ve supramoleküler bütünlüğü sağlayan amfifilik foto duyarlılaştırıcılar elde etmişlerdir (Şekil 2.25). SiPc **1** yapısı, misel ortamında agregasyon göstermeyerek foto duyarlılaştırıcı özelliğini korumasının yanı sıra en yüksek yükleme kapasitesini ve verimliliğini de gösteren yapı olmuştur. Elde edilen nanosistem, gerçekleştirilen model makrofaj hücre hattı ile hücre alımı ve *in vitro* PDT deneyleri ile başarılı bir üçüncü nesil foto duyarlılaştırıcı olduğunu göstermiş, yapının *in vivo* çalışmaları da gerçekleştirilecektir [70].

Kanser tedavilerinde, ilaç dağıtım sistemleri (DDSs) temelli çoklu ilaç kombinasyonu tedavisi yöntemi kayda değer ve umut vaat eden özellikler gösterir. Uyarılara karşı duyarlı özelliğe sahip DDS yapıları terapötik etkinliklerini kontrol edilebilen ilaç dağıtım özellikleri sayesinde daha da arttırırlar.



Şekil 2.25: PCL-PEG polimerik misellerdeki amfifilik özelliğe sahip SiPc türevlerinin kapsülasyonuna dayanan üçüncü nesil foto duyarlılaştırıcılar için önerilen yöntem şeması.

H. Liu , K. Zheng ve ekibi kanser tedavisine faydalı olması adına gerçekleştirdikleri çalışmalarında kemoterapi için DOX yani doksorubisin ile beraber moleküler görüntüleme, fototermal ve fotodinamik terapi amacıyla foto duyarlılaştırıcı olan ZnPc(PEG)₄ yapısını yükleyebilecekleri ısı hassasiyetine sahip lipozom yapıları meydana getirmek adına DPPC olarak adlandırılan fosfolipit bileşiğini kullanmışlardır. Amfifilik özellik gösteren ZnPc(PEG)₄ yapısı beklenmedik bir şekilde lipozomların oluşumunda önemli bir rol oynayıp lipozomlara gelişmiş bir stabilite sağlamıştır. Bahsedilen şekilde elde edilmiş olan ZnPc(PEG)₄:DOX@LiPOs lipozom yapıları, ZnPc(PEG)₄@LiPOs ve DOX@LiPOs yapıları (Şekil 2.26) ile kıyaslandığında hücresel deneylerde daha yüksek sitotoksikite ve apoptotik hücre oranı sergilemiş, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretim kapasitesi, ısı üretim özelliği ve ışık uyarımlı DOX salınım etkisi adına gelişim göstermişlerdir. Lipit çift katmanlarına yüklenmiş olan ZnPc(PEG)₄ yapısı, serbest haldeki ZnPc(PEG)₄ yapısına kıyasla da hücre içi ROS üretiminde daha etkili olmuştur. Bunların yanı sıra gerçekleştirilmiş olan *in vivo* çalışmalar sonucunda da ZnPc(PEG)₄:DOX@LiPOs yapılarının gelişmiş tümör birikimi, anti kanser niteliğinde artış ve daha düşük karaciğer retansiyonu gösterdiği sonucuna varılmıştır [71]. Foto duyarlılaştırıcı ZnPc(PEG)₄ ile oluşturulmuş ışık uyarımlı bu lipozomlar, kombine hedef tümör terapisi ve moleküler görüntülemeye görev alabilecek başka yapıların da tutulmasında kullanılabilir.

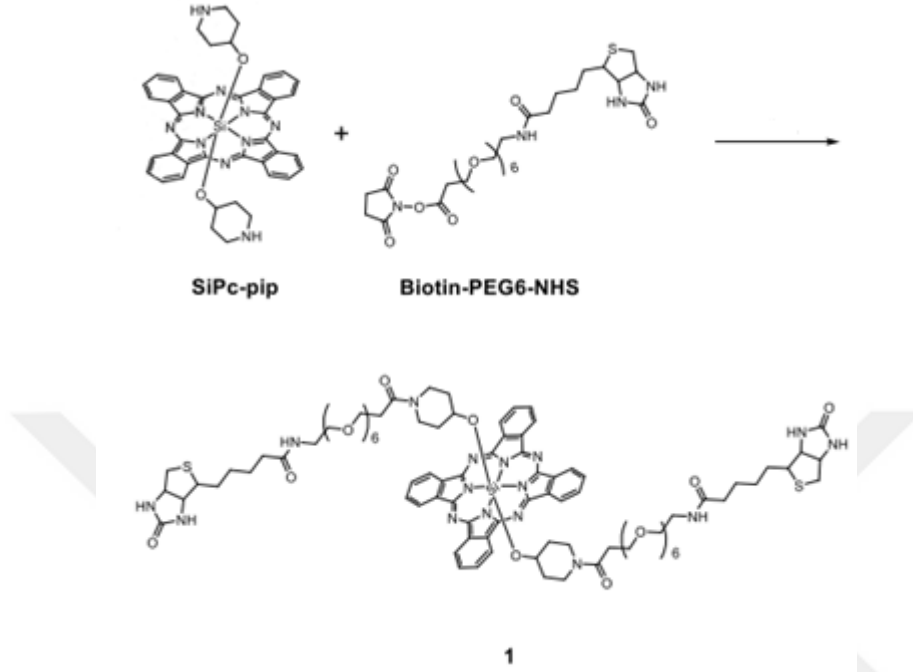


Şekil 2.26: H. Liu , K. Zheng ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş çalışmanın şematik gösterimi.

K. Li ve ekibi, fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılmak üzere silikon(IV) ftalosiyanine aksene konumlara PEG bağlayıcı grupları da içeren iki adet biyotin yapısı ekleyerek düşük çözünürlük ve yüksek kümelenme sorununu ortadan kaldırmayı amaçlayan bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmanın bir amacı da yeni bir suda çözünür özelliğe sahip ve tümör hedefleyen foto duyarlılaştırıcı (Şekil 2.27) sentezlemektir.

Yapılan çalışmada, PEG bağlayıcı yapılarının SiPc ile birleştirilmesi sonucunda meydana gelen konjugat yapının kümelenmeye yatkınlığı önemli ölçüde azalmıştır. Sentezlenmiş **1** numaralı bileşik ile yapılan *in vitro* deneyler, biyotin reseptör (BR) aracılı içselleştirme işlemi ile yapının özellikle BR pozitif Hela hücrelerinde biriktiğini göstermiştir. Çalışmada da hedeflendiği gibi suda çözünürlük özelliği kazanmış ve düşük agregasyon gösteren **1** numaralı yapıya bu sayede ksenograft modelinde biyoaktivite değerlendirmesi yapılması mümkün olmuştur. *In vivo* görüntüleme ve dokulardaki dağılımlar üzerine gerçekleştirilmiş çalışmalarda, **1** numaralı bileşiğin tümöre sahip farelerde tümör dokuları üzerinde seçici bir birikme gösterdiği ve diğer organlarda da tolere edilebilir düzeyde sinyallere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bunların yanı sıra, **1** numaralı bileşik *in vivo* tümörlerin gelişimini de ışık altında önemli derecede bastırabilir. 14 gün boyunca gerçekleştirilmiş tedavi sonunda tümörlerin boyutlarının başlangıçtaki boyutlarından bile küçük olduğu gözlemlenmiştir. **1** numaralı bileşik ile yapılan çalışmalar bu yapının düşük

agregasyon yatkınlığı, suda çözünür özelliği ve yüksek tümör seçiciliği ile birlikte *in vivo* tümör teşhisi ve fotodinamik terapi için umut vaat eden bir madde olduğunu göstermiştir [39].

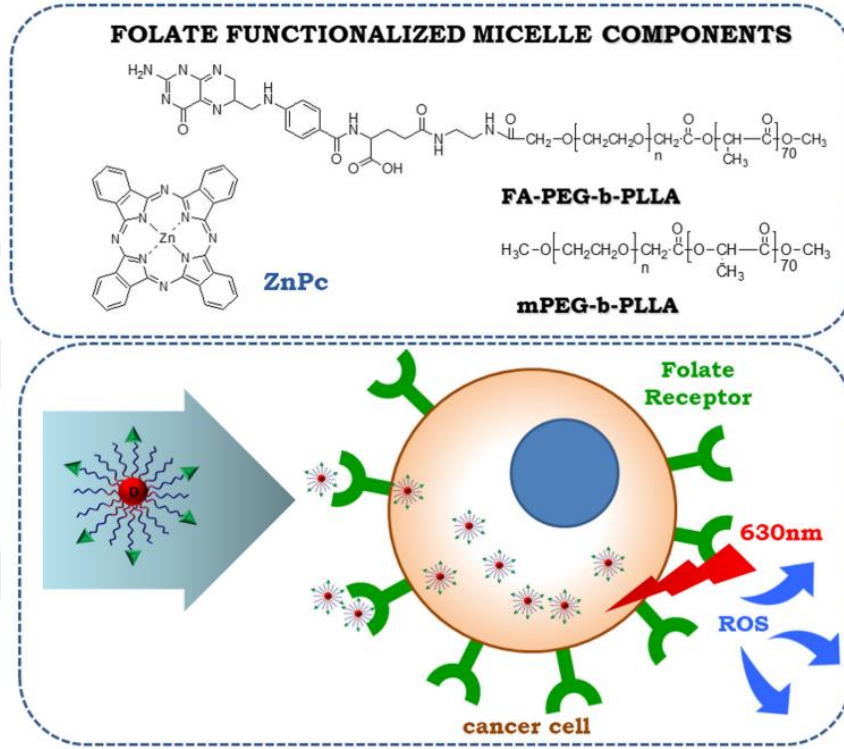


Şekil 2.27: 1 numaralı bileşiğin sentez şeması.

Hedef odaklı ve bunun yanında etkili bir ilaç taşınımı, ilacın etkisini arttırmanın yanı sıra normal dokular üzerinde de ilacın yan etkilerini azalttığı için kanser tedavisi adına önemli bir unsurdur. Spesifik yüzey ligand moleküllerine ilave olarak, geliştirilmiş geçirgenlik ve tutma etkisi sayesinde seçici ilaç dağıtımını gerçekleştirilebilir.

Bu alanda yapılan bir çalışma Ł. Lamch ve çalışma arkadaşları tarafından, ikinci nesil foto duyarlılaştırıcı olan Zn(II)Pc yapısını biyoyumlu, biyomedikal uygulamalar için FDA onaylı diblok kopolimer metoksipoli(etilen oksit)-b-poli(L-laktit) (mPEG-b-PLLA) ve PEG zincirlerinin sonlarına folat (FA) bağlanmış türevleri (FA-PEG-b-PLLA) olan folat ile işlevselleştirilmiş misel yapılarının içerisine hapsederek gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.28). Yapılan ölçümler sonucunda nanotaşıyıcıların misel boyutunun 150 nm'lik bir çaptan daha ufak olduğu, düşük polidispersite indeksi ve iyi kolloid stabilite gösterdikleri doğrulanmıştır. Sentezlenmiş bu yapıların uygulama potansiyelleri, sitotoksisite ve fotositotoksisite çalışmalarında incelenmiştir. İşlevselleştirilmiş misel yapıları, fonksiyonlandırılmamış misel yapılarına kıyasla aşırı eksprese folat reseptörleri içeren kanser hücreleri üzerinde daha yüksek sitotoksisite özelliği göstermişlerdir. İşlevselleştirme çalışmaları sayesinde, folat aşılınmış olan

mPEG-b-PLLA yapıları için artan işlevselleştirme yüzdesi ile ilişkili olarak kanserli hücrelere ilaç alımının arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, FA ile hazırlanmış polimerik misel yapılarının sayısız faydaya sahip oldukları ve çok sayıda araştırmada misellerin biyolojik açıdan güvenli ve biyouyumlu özellik gösterdiklerinin doğrulandığı tespit edilmiştir. PDT adına önemli gelişmeler ve sonuçlar içeren bu araştırma ile ilgili yeni çalışmalar da gerçekleştirilecektir [72].

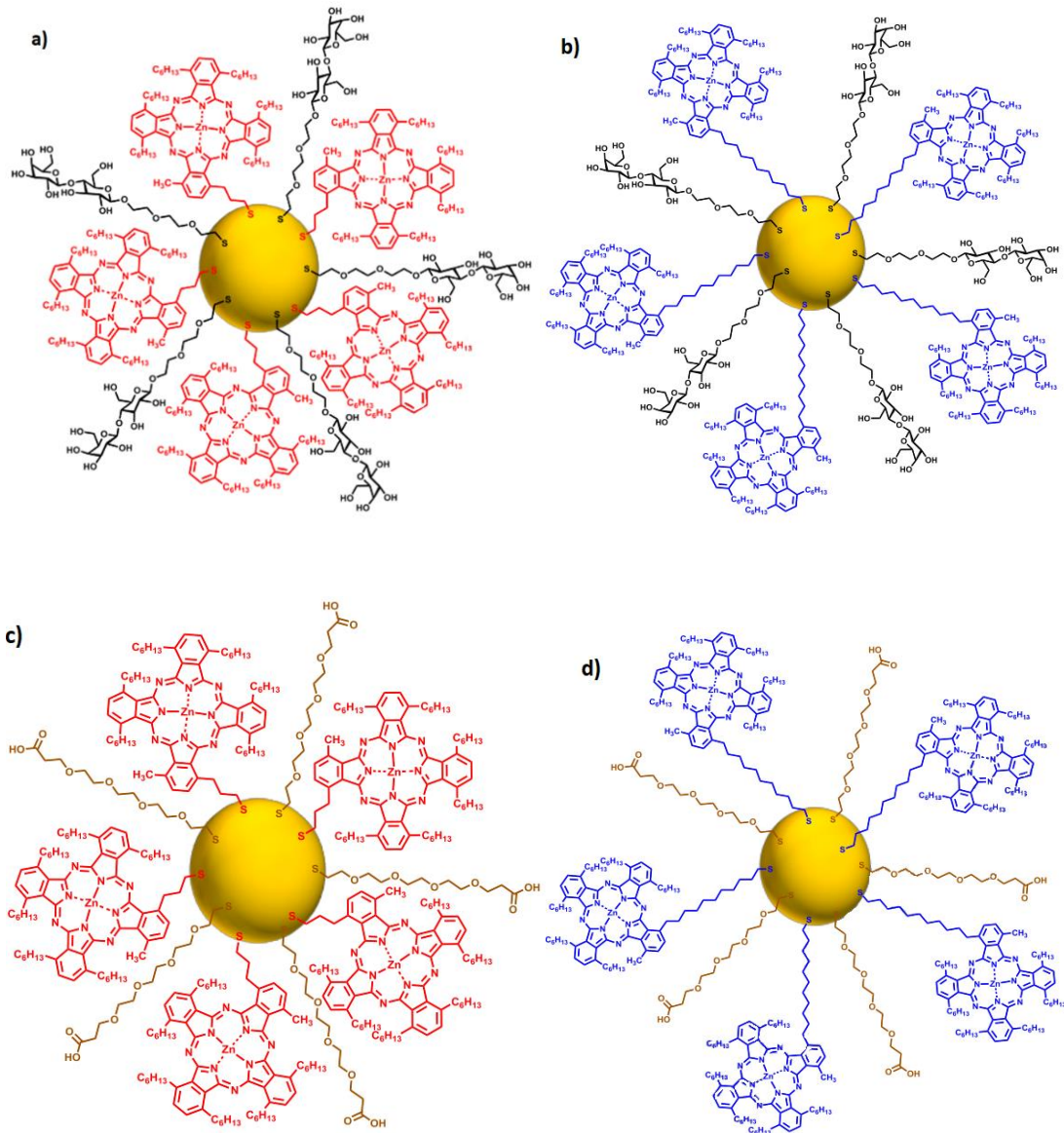


Şekil 2.28: İşlevselleştirilmiş misel yapısı ve uygulamasının şematik gösterimi.

Kanser için fotodinamik tedavi yönteminde, foto duyarlılaştırıcı yapıların taşınımında altın nanoparçacıklar (AuNPs) çokça kullanılan yapılardır. Sulu çözeltiler içerisinde dağılıbilir oluşları ve hidrofobik yapıdaki foto duyarlılaştırıcıların vücuda taşınımlarını arttırmaları tercih edilmelerindeki önemli etkenlerdir. Aynı zamanda altın nanoparçacıkların geniş yüzey alanları oluşu, kanserli dokulara seçici odaklanma adına yapının proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar dahil birçok ligand ile fonksiyonlandırılması için imkan sağlar [73].

P. G. Calavia ve ekibi tarafından hazırlanmış bu çalışma, bir laktöz türevi ve çinko ftalosiyanın karışık tek tabakası ile fonksiyonlandırılmış altın nanoparçacıkları içerir (Şekil 2.29). Bu çalışmada ilk defa bir karbonhidrat, sulu çözelti içerisinde altın nanoparçacıkların stabilize edici ajanı görevinde ve göğüs kanseri hücrelerini

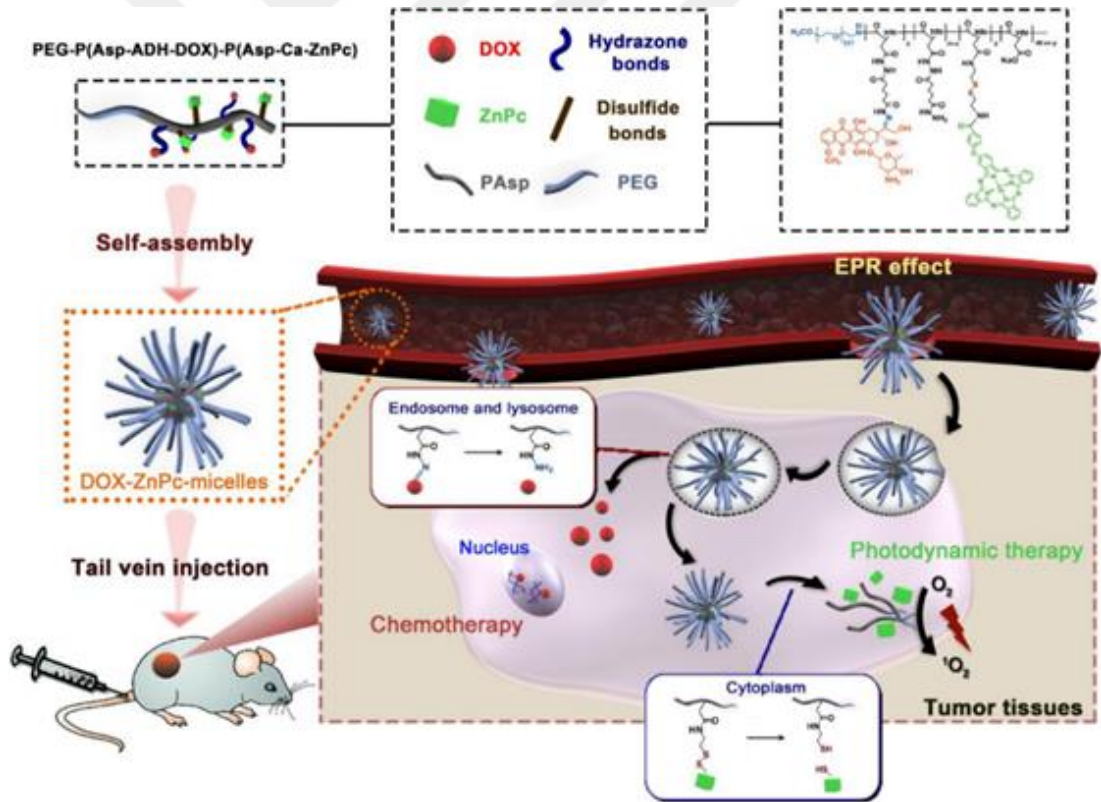
hedefleyici ajan olarak iki amaç ile kullanılmıştır. Ayrıca ftalosiyenin-AuNP yapılarının laktoz ile süstitüsüyonu sonucunda singlet oksijen üretme yetisine sahip ve ışık ile uyarılıp hücre ölümü gerçekleştirebilen suda dağılıbilir özelliğe sahip nanopartiküllerin üretimi gerçekleştirilmiştir. Laktoz-ftalosiyenin içeren AuNP yapılarının laktozlarının hedef odaklı oluş kabiliyetleri göğüs kanseri hücrelerinin yüzeyinde bulunan galektin-1 reseptörleri ile *in vitro* çalışmalarla gerçekleştirilmiştir. Laktoz yapısının, gerçekleştirilen hedef odaklı çalışmalarda meme kanseri hücreleri üzerinde aşırı eksprese edilen galaktoz bağlayıcı reseptörler için özel hedefleme ajanı olarak önemli bir potansiyele sahip olduğu ortaya çıkmıştır [73].



Şekil 2.29: Çalışmada incelenen yapıların şematik gösterimleri a) lactose-C3Pc-AuNPs , b) lactose-C11Pc-AuNPs c) C3Pc-sPEG-AuNPs d) C11Pc-sPEG-AuNPs.

PEG yapılarının kanser karşıtı kullanımlarında gösterdikleri önemli özellikleri ve gelecek vaat eden potansiyelleri dolayısıyla yaygın olarak tercih edilmelerinin yanı sıra faydalı olabilecek yeni çalışmalar da sürekli olarak yapılmaktadır.

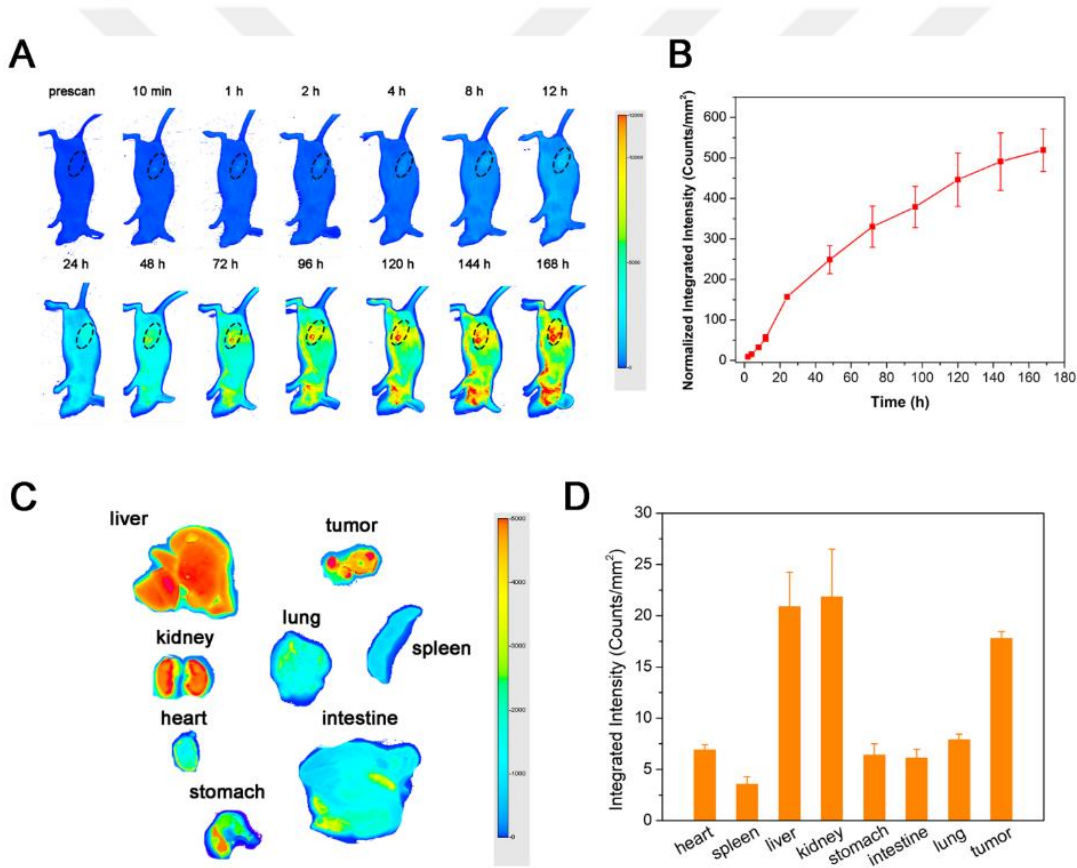
Yapılan bir çalışmada PEG süstitüe edilmiş porfirin yapısı DOX ile yüklenmiş ve π - π istiflenme etkileşimi sayesinde self-assembly yani kendi kendine birleşme olarak adlandırılan şekilde nanopartiküller halinde bir araya gelmişlerdir. Meydana gelen nanopartiküllerin hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamlarda yüksek kanser karşıtı aktiviteye sahip oldukları gözlemlenmiştir [74]. Başka bir çalışmada da DTX yani dosetaksel ve Zn(II)Pc yapılarının birlikte taşınması poli(ϵ -kaprolakton) ve PEG blok kopolimer yapılarının kendi kendine birleşmeleri yolu ile gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde elde edilen nanopartiküllerin, DTX yüklü nanopartiküllere kıyasla ortotopik amelanotik melanomun hayvan modeli üzerinde oldukça başarılı bir kanser karşıtı özellik sergilediği tespit edilmiştir [75].



Şekil 2.30: pH ve redoksa duyarlı ön ilaç DOX-ZnPc-micelles yapısı, kemoterapi ve PDT için mekanik eylemlerinin şematik gösterimi.

Di Gao ve Pui-Chi Lo tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada da ikili kemoterapi ve fotodinamik terapide kullanılmak üzere farklı oranlarda DOX ve ZnPc yapılarını hapseden bir takım polimerik misel yapıları hazırlanmıştır (Şekil 2.30). Bu yapıda

amfifilik blok kopolimerler metoksi polietilen glikol (PEG) ve poli(β -benzil-L-aspartat) (PBLA) yapılarından meydana gelmektedir. Polimer yapılar yaklaşık olarak 160-180 nm çapı olan küresel polimerik misel yapılarına kendi kendine birleşme yöntemi ile dönüşmüş ve en dıştaki PEG katmanları sayesinde yapının yüzey yüklerinin nötrale yakın olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen polimerik misel yapıları sulu ortam içerisinde muhteşem bir stabilite ve gürültüsüz floresan özelliği göstermişlerdir. Farklı ortamlarda, çeşitli yöntemler ve kriterler temel alınarak gerçekleştirilmiş *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar sonucunda, elde edilen polimerik misel yapılarının ikili terapi için foto duyarlılaştırıcıların ve kanser karşıtı ilaçların taşınımında önemli potansiyele sahip nanoplatformlar oldukları düşünülmektedir (Şekil 2.31) [76].



Şekil 2.31: (A) DOX-ZnPc-micelles-2 yapısının HepG2 tümörüne sahip çiplak farelere intravenöz enjeksiyonundan öncesi ve sonrasında tümörlerin siyah halkalara alındığı floresan görüntüleri (B) *In vivo* görüntüleme sistemi sayesinde ölçülmüş ZnPc yapısının tümördeki normalize floresan yoğunluğu (C) Enjeksiyondan 168 saat sonra incelenen organların *ex vivo* floresan görüntüleri (D) Farklı organlardaki ZnPc'in floresan yoğunluğunun bir *in vivo* görüntüleme sistemi ile kantitatif analizi.

3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Ftalosiyenin yapıları, çeşitli metaller ile ve metalsiz olarak, farklı konumlarından birçok süstitüe grup ile bir araya getirilerek türevlendirilebilirler. Bu değişkenlerin yapılarına katmış olduğu birçok fiziksel ve kimyasal özellik sayesinde ftalosiyeninler, günlük hayattan endüstrinin uç noktalarına kadar birçok alanda yerlerini almışlardır.

Sayısız türevi geliştirilmiş ftalosiyenin yapıları PDT alanında da oldukça önemli bir yere sahiptir. Ftalosiyeninler, PDT adına fotosensitizer yani ışığa duyarlılaştırıcı olarak görev alırlar. Bu yapıların fotodinamik terapi kapsamında kullanılabilmesi için uygulanacakları bölge, hastalığın türü gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak birçok özelliği bir arada bulundurmaları gerekmektedir. Bunun için suda çözünebilir olmaları, karanlıkta toksisite göstermeyip ışık ile uyarılmaları durumunda singlet oksijen üreterek toksik özellik göstermeleri örnek olarak verilebilir.

Bu tez çalışması kapsamında başta ışığa duyarlı ve fotodinamik terapide kullanılmaya aday olarak çeşitli alanlarda kullanım potansiyeline sahip, suda çözünür non-periferik konumlarında tetraetilen glikol monometil eter grupları ile tetra süstitüe, metalsiz ve metalli ftalosiyenin türevlerinin eldesi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu hedef doğrultusunda ticari olarak temin edilen 3-nitroftalonitril bileşiği kullanılarak 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalonitril (**1**) yapısı elde edilmiş, sentezlenen ftalonitril türevinin tetramerizasyon reaksiyonu sonucunda önce metalsiz 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyenin (**2**) yapısı sentezlenmiş, daha sonra bu bileşik uygun metal tuzları ile bir araya getirilerek çinko (**3**) ve bakır (**4**) merkez atomuna sahip metalli ftalosiyenin türevleri hazırlanmıştır. Elde edilen yeni ftalonitril (**1**) ve ftalosiyenin türevlerinin (**2-4**) saflaştırma işlemleri tamamlandıktan sonra, karakterizasyonları UV-vis., FT-IR, NMR ve kütle gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ftalosiyenin bileşiklerinin başta PDT kullanımına yönelik olarak elektronik absorpsiyon spektroskopisi ölçümleri ve çeşitli hücre hatlarını kapsamak üzere *in vitro* sitotoksisite çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sonucunda ftalosiyenin türevlerinin PDT adına önemli aday yapılar olduklarına karar verilmiştir.



4. DENEYSEL KISIM

4.1 Kullanılan Maddeler

3-nitroftalonitril, tetraetilen glikol monometil eter, dimetilformamid (DMF), potasyum karbonat (K_2CO_3), su, kloroform ($CHCl_3$), magnezyum sülfat ($MgSO_4$), hekzan, etanol, diklorometan (CH_2Cl_2), tetrahidrofuran (THF), aseton, dimetil sülfoksit (DMSO), lityum metali, pentanol, hidroklorik asit (HCl), metanol, çinko asetat ($Zn(CH_3COO)_2$), 2-dimetilaminoetanol (DMAE), bakır klorür ($CuCl_2$), selit, preparatif silikajel.

4.2 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi : Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR

UV-vis Spektrofotometresi : Scinco UV-vis Spektrofotometresi

1H -NMR Spektrometresi : NMR Spektrometresi (500 MHz-Agilent)

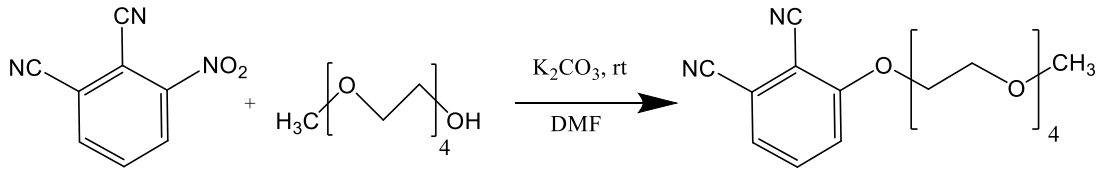
^{13}C -NMR Spektrometresi : NMR Spektrometresi (126 MHz-Agilent)

Kütle Spektrometresi : Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS

4.3 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalonitril (1) Sentezi

Azot atmosferi altında 2,20 g (12,70 mmol) 3-nitroftalonitril ve 3,08 g (14,78 mmol) tetraetilen glikol monometil eter 30 mL kuru DMF içerisinde çözülür. Reaksiyon karışımına 5,16 g (37,35 mmol) susuz K_2CO_3 bileşiği porsiyonlar halinde bir saatlik süre içerisinde eklenir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 gün boyunca karıştırılır. Gerekli süreyi tamamlayan reaksiyon karışımı öncelikle 400 mL buzlu su içerisine dökülür. Daha sonra kloroform (6x100 mL) kullanılarak ürün ekstrakte edilir. Ekstraksiyon işleminde toplanılan organik fazlar bir araya getirilerek susuz $MgSO_4$ yardımıyla kurutulur. Kurutma işleminin ardından kloroform vakum ile uzaklaştırılır. Elde edilen katı madde önce hekzan (4x50 mL) ile ardından da etanol (6x50 mL) ile yıkanarak saflaştırılır. Sentezlenen sübstitüe ftalonitril türevi (Şekil 4.1) birçok

organik çözücü içerisinde çözünürlük göstermektedir. $C_{17}H_{22}N_2O_5$; Verim: 2,94 g (%69). Yapıya ait FT-IR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ekte yer almaktadır.

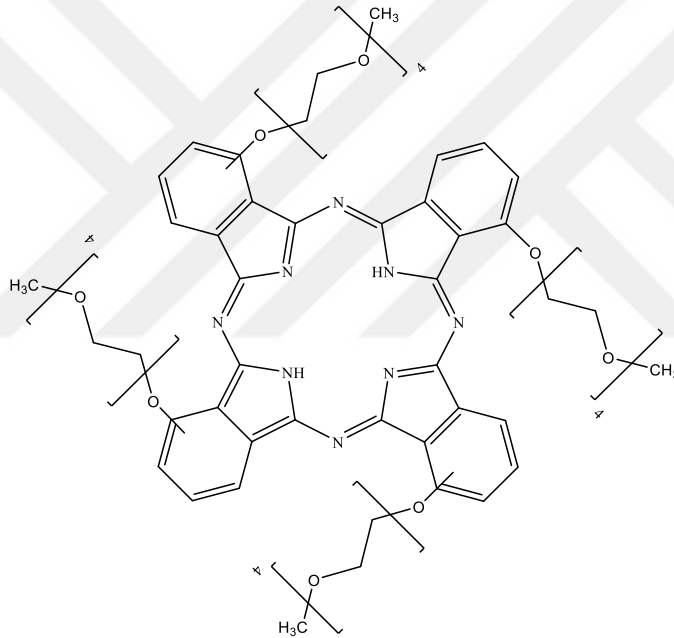


Şekil 4.1: 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalonitril (1) sentezi.

4.4 Ftalosiyaninlerin Sentezleri

4.4.1 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil]

ftalosiyanin (2)

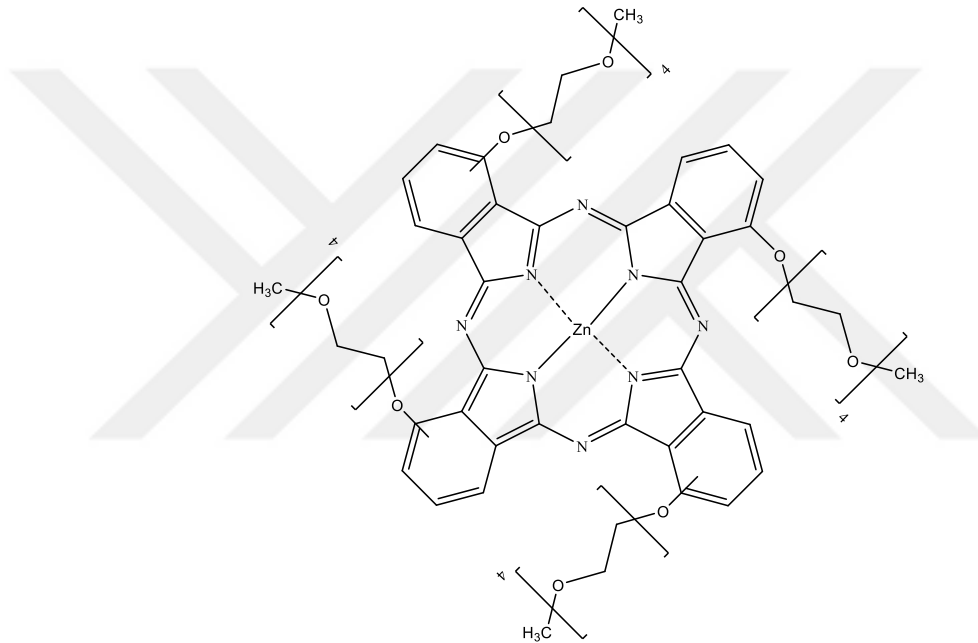


Şekil 4.2: 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyanin (2).

Lityum metali (0,01 g, 1,44 mmol) 80-85 °C sıcaklıkta 4 mL n-pentanol içerisinde porsiyonlar halinde ilave edilir. Li metali tamamen çözüldükten sonra bu karışıma 1 numaralı başlangıç nitril türevi (1,67 g, 5 mmol) eklenip sıcaklık 145 °C'ye yükseltilir. Kapalı tüp içerisinde ve azot atmosferi altındaki reaksiyon karışımı 4,5 saat boyunca karıştırılır. Süre sonucunda oluşan koyu yeşil renkli dilityum ftalosiyanin türevi önce oda sıcaklığına soğutulur ve ardından 150 mL hekzan içerisinde dökülür. Lityum merkez atomlarının yapıdan ayrılarak metalsiz ftalosiyanin eldesini sağlamak için 1 mL HCl bu karışıma ilave edilir. Elde edilen metalsiz ftalosiyanin bileşiği selit

üzerinde hekzan (4x50 mL) ile yıkanır. Daha sonra yine selit üzerinden metanol (5x50 mL) çözücüsü ile bir başka yıkama işlemi gerçekleştirilir. Son olarak ürün THF kullanılarak preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılır. Saflaştırma işlemleri gerçekleştirilen metalsiz ftalosiyanın türevi (Şekil 4.2) CHCl_3 , DCM, THF, aseton, DMF, metanol, DMSO ve etil asetat gibi birçok organik çözücüde ve su içerisinde çözünmektedir. $\text{C}_{68}\text{H}_{90}\text{N}_8\text{O}_{20}$; Verim: 1,27 g (%76). Yapıya ait FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, UV-vis ve MALDI-TOF kütle spektrumları ekte yer almaktadır.

4.4.2 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyaninatoçinko(II) (3)

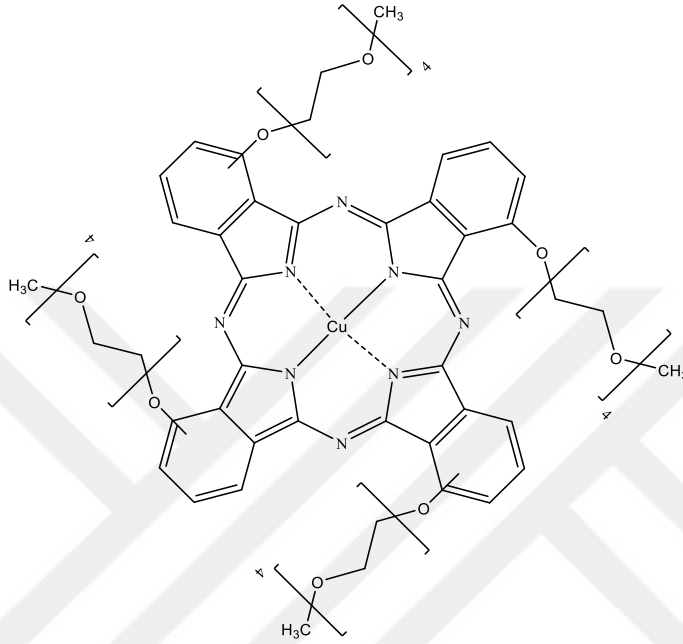


Şekil 4.3: 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyaninatoçinko(II) (3).

Metalsiz ftalosiyanın (2) (0,34 g, 0,25 mmol) ve metal kaynağı olarak susuz $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (45,87 mg, 0,25 mmol) reaksiyon tüpüne konularak üzerine 3 mL 2-dimetilaminoetanol eklenir. Kurulan sistem 140-145 °C sıcaklığa getirilip azot atmosferi sağlanarak 1 gün boyunca karıştırılır. Ardından karışım oda sıcaklığına soğutulur ve soğuma işlemi gerçekleştirildikten sonra 100 mL hekzan içerisine dökülür. Hekzan çözücüsü dekante edildikten sonra ürün kurutulur. Elde edilen ürün öncelikle hekzan (4x50 mL) ile ve ardından metanol (5x50 mL) ile selit üzerinden yıkanır. Yıkama işlemleri gerçekleştirilen çinko ftalosiyanın türevi THF çözücüsü ile preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılır. Sentezlenen çinko ftalosiyanın bileşiği (Şekil 4.3) CHCl_3 , DCM, THF, aseton, DMF, metanol, DMSO ve etil asetat

gibi birçok organik çözücü ve su içerisinde çözünürlük göstermektedir. $C_{68}H_{88}N_8O_{20}Zn$; Verim: 0,12 g (%34). Yapıya ait FT-IR, 1H -NMR, UV-vis ve MALDI-TOF kütle spektrumları ekte yer almaktadır.

4.4.3 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyanatobakır(II) (4)



Şekil 4.4: 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalosiyanatobakır(II) (4).

2 numaralı bileşik (0,28 g, 0,20 mmol) 3 mL 2-dimetilaminoetanol içerisinde metal kaynağı olarak $CuCl_2$ (0,03 g, 0,22 mmol) varlığında 140-145 °C'de azot atmosferi altında 1 gün boyunca karıştırılır. Süre tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına soğutulur ve 100 mL hekzan içerisinde dökülür. Hekzan çözücüsü dekante edildikten sonra ürün kurutulur. Elde edilen ürün sırasıyla hekzan (4x50 mL) ve metanol (5x50 mL) ile selit üzerinden yıkanır. Ardından ürün bileşiği THF çözücüsü ile preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemi yardımı ile saf bakır ftalosiyanın türevi (Şekil 4.4) şeklinde elde edilir. Sentezlenen bakır ftalosiyanın bileşiği diğer ftalosiyanın türevleri gibi birçok organik çözücüde ve suda iyi çözünmektedir. $C_{68}H_{88}N_8O_{20}Cu$; Verim: 0,1 g (%36). Yapıya ait FT-IR, UV-vis ve MALDI-TOF kütle spektrumları ekte yer almaktadır.

5. SONUÇLAR VE YORUMLAR

5.1 Sentez ve Karakterizasyon

Çalışmanın ilk kısmında suda ve birçok organik çözücüde çözüner özellikteki ftalosiyanın komplekslerinin sentez aşamalarında başlangıç maddesi olarak kullanılan 3-[(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] ftalonitril bileşiğinin (**1**) sentezi gerçekleştirilmiştir. **1** numaralı bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi yöntemleri ile karakterize edilmiştir.

Başlangıç maddesi olarak **1** numaralı bileşik, 3-nitroftalonitril ve tetraetilen glikol monometil eter bileşiklerinin kuru DMF içerisinde K₂CO₃ bazı varlığında aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu %69 verimle elde edilmiştir. **1** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu (Şekil A.1) incelendiğinde aromatik ve alifatik gerilme titreşimleri sırasıyla 3086 ve 2893-2821 cm⁻¹ aralığında gözlenirken, C≡N gerilmeleri 2229 cm⁻¹'de, C-O-C gerilme titreşimleri ise 1096 cm⁻¹'de gözlemlenmiştir. **1** numaralı bileşiğin CDCl₃ içerisindeki ¹H-NMR spektrumunda (Şekil A.2) aromatik protonlar sırasıyla 7.64 (t, H_a, Ar, 1H), 7.35 (d, H_b, Ar, 1H) ve 7.32 (d, H_c, Ar, 1H) ppm'de, OCH₂ gruplarına ait protonlar sırasıyla 4.30 (t, H_d, OCH₂, 2H), 3.92 (t, H_e, OCH₂, 2H), 3.72 (t, H_f, OCH₂, 2H), 3.64 (m, H_g, OCH₂, 8H), 3.53 (t, H_h, OCH₂, 2H) ve OCH₃ grubuna ait protonlar ise 3.35 (s, H_i, CH₃, 3H) ppm'de gözlenmiştir. Bileşiğin CDCl₃ içerisindeki ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil A.3) aromatik halkaya ait karbonlar 161.39 (C₃, Ar-CO), 134.57 (C₅, Ar-CH), 125.31 (C₆, Ar-CH), 117.41 (C₄, Ar-CH), 116.87 (C₁, Ar-C), 105.02 (C₂, Ar-C) ppm'de gözlenirken nitril gruplarına ait karbonlar 115.36 (C₇, C≡N), 113.03 (C₈, C≡N) ppm'de gözlenmiştir. Ayrıca OCH₂ gruplarına ait sekiz adet karbon 71.89-69.21 (OCH₂) ppm'de ve CH₃ grubuna ait karbon 59.01 ppm'de gözlenmiştir.

Başlangıç ftalonitril türevinden yola çıkılarak metalsiz ftalosiyanın kompleksinin sentezinde Linstead metodu kullanılmıştır. Lityum alkoksit türevi, n-pentanol içerisine lityum metali ilave edilerek *in situ* olarak oluşturulduktan sonra **1** bileşiğinin

siklotetramerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen dilyum ftalosiyanın türevi, HCl ile asitlendirilerek metallsiz ftalosiyanın yapısına (2) geçilmiştir.

Non-periferel konumlarında [(1,4,7,10,13)pentaoksatetradekanil] grubu taşıyan tetra süstitüe metalli ftalosiyanın türevleri (3, 4) ise 2 numaralı metallsiz ftalosiyanın kompleksinin 2-dimetilaminoetanol çözücüsü içerisinde susuz $Zn(CH_3COO)_2$ ve $CuCl_2$ tuzları ile 140-145 °C’de 1 gün boyunca azot ortamında kaynatılması ile elde edilmiştir. Sentezlenen çinko (3) ve bakır (4) kompleksleri FT-IR, 1H -NMR, UV-vis ve MALDI-TOF kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Yapısal analizleri gerçekleştirilen tetra süstitüe metallsiz (2) ve metalli (3, 4) ftalosiyanın türevlerinin $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , THF, aseton, DMF, metanol, DMSO ve etil asetat gibi çeşitli organik çözücüler içerisinde iyi çözünlüğe sahip olduğu ve aynı zamanda su içerisinde de çözüldüğü tespit edilmiştir.

Metallsiz ftalosiyanın bileşiminin (2) FT-IR spektrumu (Şekil A.4) incelendiğinde başlangıç bileşiminde (1) gözlenen 2229 cm^{-1} ’deki nitril gruplarına ait keskin pikin gözlenmemesi siklotetramerizasyon reaksiyonunun tamamlandığı hakkında önemli bir veri niteliği taşımaktadır. Ayrıca 3063 cm^{-1} ’de aromatik, $2916\text{-}2821\text{ cm}^{-1}$ aralığında alifatik C-H gerilim bantları ve C-O-C gruplarına ait titreşim pikleri $1095\text{-}1021\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. Metallsiz ftalosiyanın yapısına ait halka içi NH gerilme titreşimleri ise 3292 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. Metalli ftalosiyanın bileşiklerinin (3, 4) FT-IR spektrumları (Şekil A.5, Şekil A.6) incelendiğinde aromatik gerilme titreşimleri sırasıyla 3067 cm^{-1} (3) ve 3036 cm^{-1} (4)’de, alifatik C-H gerilim bantları sırasıyla $2925\text{-}2817\text{ cm}^{-1}$ (3) ve $2921\text{-}2821\text{ cm}^{-1}$ (4) aralığında ve C-O-C gruplarına ait titreşim pikleri sırasıyla 1067 cm^{-1} (3) ve 1043 cm^{-1} ’de (4) gözlenmiştir.

Metallsiz ftalosiyanın bileşiminin (2) $CDCl_3$ içerisindeki 1H -NMR spektrumu (Şekil A.7) incelendiğinde 8.74-7.51 ppm arasında ftalosiyanın halkasındaki aromatik protonlar tespit edilmiştir. Tetraetilen glikol gruplarına ait alifatik $-OCH_2$ protonları 4.87-3.48 ppm aralığında gözlenmiştir. Ayrıca yapıya ait $-CH_3$ protonları 3.31 ppm’de singlet piki olarak gözlenmiştir. Metallsiz ftalosiyanın (2) halka içi protonları ise -1.31 ppm’de gözlenmiştir. Çinko ftalosiyanın bileşiminin (3) $CDCl_3$ içerisindeki 1H -NMR spektrumu (Şekil A.8) incelendiğinde ise aromatik protonlar 8.03-7.44 ppm arasında, tetraetilen glikol kısmında bulunan alifatik $-OCH_2$ protonları 4.94-3.49 ppm arasında ve alifatik $-CH_3$ protonları 3.37 ppm’de gözlenmiştir.

Sentezlenen **2**, **3** ve **4** numaralı ftalosiyanın komplekslerinin MALDI-TOF kütle spektrumlarına göre (Şekil A.9, Şekil A.10, Şekil A.11) karakteristik moleküler iyon pikleri sırasıyla $m/z = 1337,896 [M]^+$ (**2**), $m/z = 1402,052 [M]^+$ (**3**) ve $m/z = 1401,102 [M]^+$ (**4**)’de tespit edilmiştir.

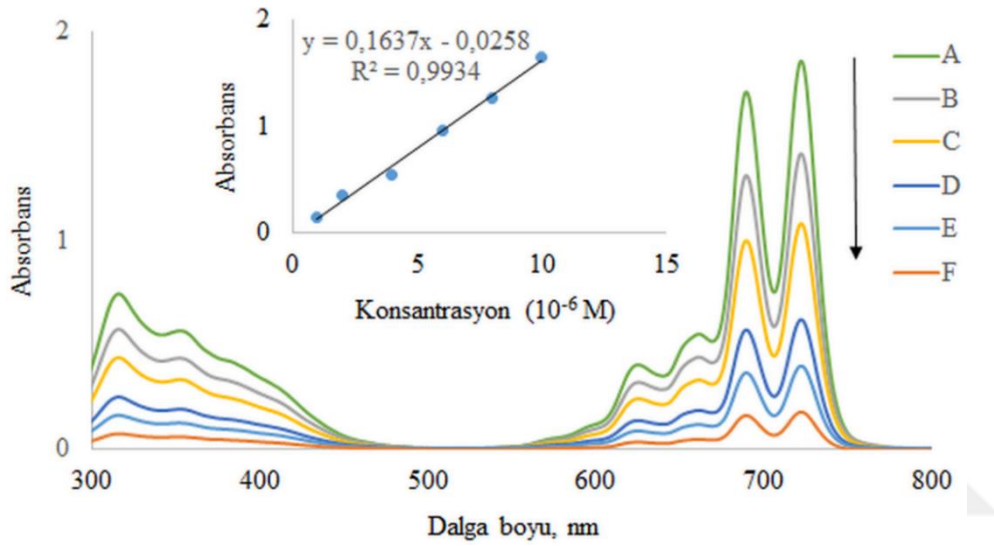
5.2 Ftalosiyanın Bileşiklerinin (2-4) Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi

Ftalosiyanın UV-vis bölgedeki karakteristik pikleri 600-750 nm arasında $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen şiddetli Q bandı ve 300-400 nm arasında genellikle daha düşük şiddette B (Soret) bandı olarak ortaya çıkar. Q bandı bölgesi metalli ve metalsiz ftalosiyanınleri ayırt etmek için önemli bir bölgedir. Bu bölgede D_{4h} simetrisine sahip metalli ftalosiyanın bileşikleri HOMO \rightarrow LUMO geçişine karşılık gelen tek ve şiddetli bir Q bandı verir. Metalsiz ftalosiyanınlerde ise aromatik halka içerisinde azot atomları ile koordine olmuş metal iyonu yerine iki adet NH protonu bulunmaktadır. Bu duruma bağlı olarak simetri değişikliğinden dolayı molekülün LUMO orbitalinde bozunma olur ve Q bandı ikiye yarılr.

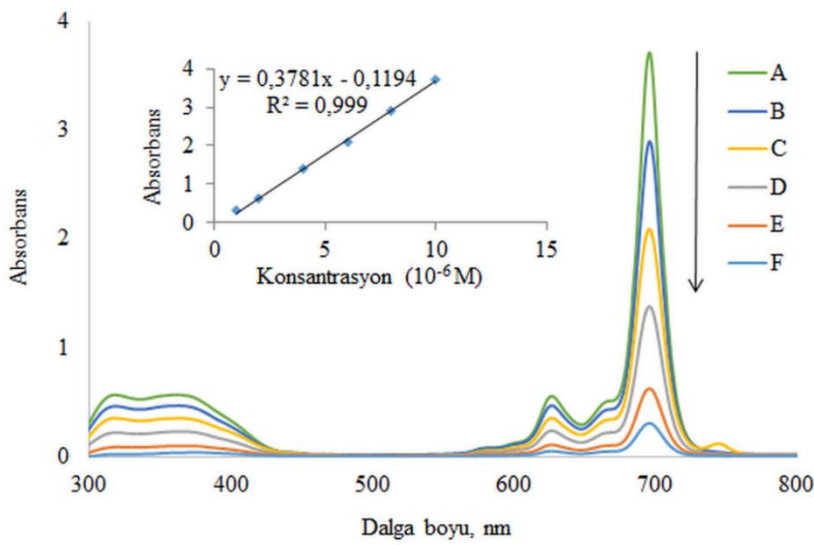
Metalsiz ftalosiyanın bileşiğinin (**2**) THF içerisinde alınan UV-vis spektrumunda (Şekil A.12) B bandı 316 nm, Q bandı ise 690 ve 722 nm’de iki pik halinde belirlenmiştir. **3** ve **4** numaralı metalli ftalosiyanın bileşiklerinin THF içerisinde alınan UV-vis spektrumlarında (Şekil A.13, Şekil A.14) B bandı sırasıyla 322 (**3**) ve 327 (**4**) nm, Q bandı ise sırasıyla 696 (**3**) ve 695 (**4**) nm’de tespit edilmiştir.

Ftalosiyanınler, yapısal özelliklerine ve çözücünün özelliği gibi faktörlere bağlı olarak agregasyon davranışı gösterebilirler. Agregasyonun varlığı spektrokimyasal olarak Q bandının daha kısa dalga boyuna kayması (hipsokromik kayma), ikiye bölünmesi ve daha geniş hale gelmesi ile kolayca tanımlanabilir. Ftalosiyanın bileşiklerinin çözücü içerisindeki agregasyon davranışları absorpsiyon çalışmaları ile incelenebilir. Literatürde süstitüe grupların ftalosiyanınler üzerinde non-periferal yerleşiminin sterik anlamda bir yoğunluk oluşturduğu ve düzlemsel geometriden sapmaya neden olarak yapılar arası π - π etkileşimlerinin azalmasını sağladığı tespit edilmiştir. Bunun bir sonucu olarak da UV-vis ölçümlerinde non-periferal süstitüe ftalosiyanınlerin periferal analoglarına kıyasla, Q bantlarının daha sivri ve dar oldukları, aynı zamanda uzun dalga boyuna kayma (batokromik kayma) gösterdikleri gözlemlenmiştir [77].

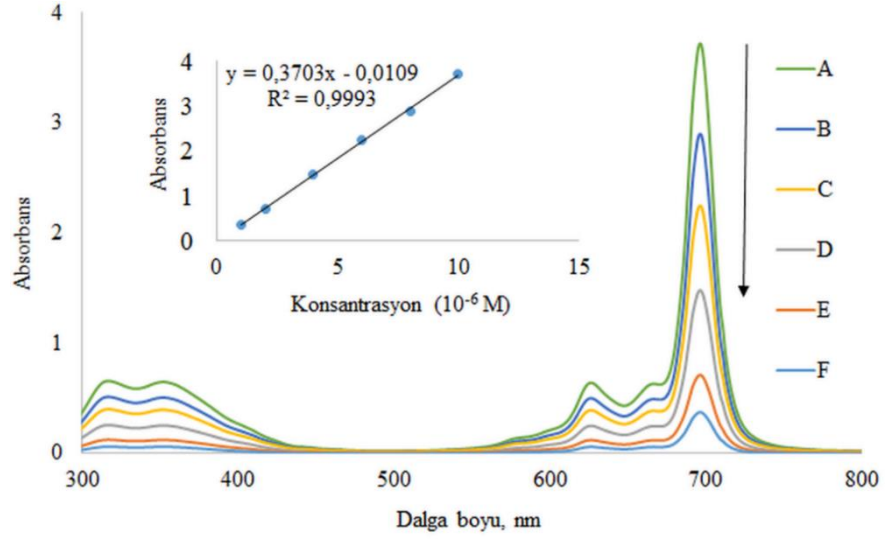
Tez kapsamında sentezlenen **2**, **3** ve **4** numaralı bileşiklerin tetrahidrofuran (THF) içerisindeki agregasyon davranışları, 1×10^{-5} - 1×10^{-6} mol dm^{-3} konsantrasyon aralığında incelenmiştir (Şekil 5.1-Şekil 5.3). THF içerisinde ftalosiyanın bileşiklerinin (**2-4**) konsantrasyonu arttıkça, Q bantlarının absorpsiyon şiddetlerinde de artış olduğu ve agregasyon türlerinden ötürü yeni bantların oluşmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca **2**, **3** ve **4** numaralı bileşiklerin 1×10^{-5} - 1×10^{-6} mol dm^{-3} konsantrasyon aralığında Lambert-Beer kanununa uygun hareket ettiği belirlenmiştir. **2**, **3** ve **4** numaralı bileşiklerin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları aşağıda yer almaktadır.



Şekil 5.1: **2** numaralı bileşiğin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları: 1×10^{-5} (A), 8×10^{-6} (B), 6×10^{-6} (C), 4×10^{-6} (D), 2×10^{-6} (E), 1×10^{-6} (F) mol dm^{-3} .



Şekil 5.2: **3** numaralı bileşiğin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları: 1×10^{-5} (A), 8×10^{-6} (B), 6×10^{-6} (C), 4×10^{-6} (D), 2×10^{-6} (E), 1×10^{-6} (F) mol dm^{-3} .



Şekil 5.3: 4 numaralı bileşiğin THF içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-vis spektrumları: 1×10^{-5} (A), 8×10^{-6} (B), 6×10^{-6} (C), 4×10^{-6} (D), 2×10^{-6} (E), 1×10^{-6} (F) mol dm^{-3} .



6. IN VITRO SİTOTOKSİSİTE ÇALIŞMALARI

6.1 Hücre Hatları ve Kültür Koşulları

2 ve 3 numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin karanlık ve aydınlık sitotoksosite çalışmaları ATCC'dan temin edilen; A253 (ATCC, HTB-41) insan tükürük bezi epidermoid karsinom, HTC116 (ATCC, CCL-247) insan kolon kolorektal karsinom ve A431 hücreleri (ATCC, CRL-1555) insan epidermis epidermoid karsinom hücre hatları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. A253 ve HTC116 hücreleri son konsantrasyon %10 FBS (ısı ile inaktiflenmiş cenin sığır serumu) (Gibco, Cat No 16140071) ve %1 penisilin-streptomisin (10000 U/mL) (Gibco, Cat No 15140122) içeren McCoy's 5A (Modified) Besiyeri (Gibco, Cat No 30-2007) içerisinde, A431 hücreleri ise benzer şekilde hazırlanan DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (Gibco, Cat No 11995-040) besiyeri içerisinde kültüre edilmiştir.

6.2 Sitotoksosite Deneyleri

Üç farklı hücre hattının kullanıldığı karanlık ve aydınlık sitotoksosite çalışmaları renk değişiminin ölçülmesi esasına dayanan WST-1 testine göre gerçekleştirilmiştir. Bu testin çalışma prensibi, temel olarak proliferasyona uğrayan hücrelerin artan dehidrojenaz enzim aktivitesi ile tetrazolyum (2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolyum) tuzunun formazan (mor) boya üretmesine dayanır. Elde edilen renk değişimi absorbans olarak spektrofotometre ile ölçülerek artan absorbans değeri canlı hücre sayısı ile doğru orantılı olacak şekilde hesaplamalar yapılır.

6.2.1 2 ve 3 numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin in vitro karanlık sitotoksosite deneyleri

Kullanılan A431 (ATCC, CRL-1555), HTC116 (ATCC, CCL-247) ve A253 (ATCC, HTB-41) hücre hatları, öncelikle 96 kuyulu hücre büyütme plakalarının kuyularına (CellStar 96 well plate) 5000 hücre/kuyu olacak şekilde uygun besiyerlerin içerisinde ekilmiştir. Hücreler 37 °C'de %5 CO₂ koşullarında 24 saat boyunca büyümeye

bırakılmış, bu süre sonunda hücre kültürü içerisinde hazırlanmış farklı konsantrasyonlardaki (75 µM, 7,5 µM, 0,75 µM, 75 nM, 7,5 nM, 0,75 nM) **2** ve **3** bileşikleri hücrelere uygulanarak 24 saat daha inkübe edilmiştir. Deney, tetrazolyum tuzlarının kullanımı ile renk değişiminin ölçülmesi esasına dayanan WST-1 testi kullanılarak sonlandırılmıştır.

6.2.2 2 ve 3 numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin in vitro aydınlık sitotoksosite deneyleri

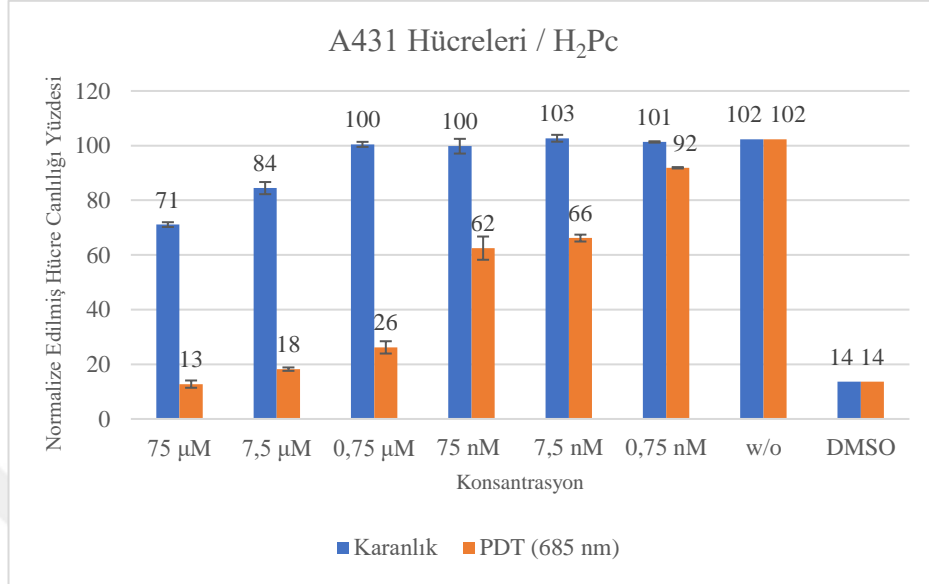
Ftalosiyanın bileşiklerinin aydınlık sitotoksosite çalışmaları için kullanılan A431 (ATCC, CRL-1555), HTC116 (ATCC, CCL-247) ve A253 (ATCC, HTB-41) hücre hatları karanlık sitotoksosite çalışmalarında belirtildiği şekilde büyütme kaplarının kuyularına uygun besiyerlerin içerisinde ekilmiş, 37 °C’de %5 CO₂ koşullarında 24 saat boyunca büyümeye bırakılmıştır. Daha sonra ftalosiyanın bileşikleri **2** ve **3**’ün farklı konsantrasyonları (75 µM, 7,5 µM, 0,75 µM, 75 nM, 7,5 nM, 0,75 nM) besiyeri içerisinde hazırlanarak hücrelere eklenmiş ve 1 saat inkübe edilmiştir. Hücreler CETONİ marka 96 LED array cihazı kullanılarak aydınlık sitotoksosite çalışması için uyarılmıştır. Bunun için öncelikle cihazın sıcaklığı (sistem su banyosu ile entegre olarak çalışabildiğinden) 37 °C’ye sabitlenmiş, hücreler 685 nm dalga boyunda ve 2 joule/cm² enerjili ışık ile uyarılmanın ardından 24 saat süresince inkübatörde inkübe edilmiştir. Deney tetrazolyum tuzlarının kullanımı ile sadece canlı hücreler tarafından meydana gelen renk değişiminin ölçülmesi esasına dayanan WST-1 ile sonlandırılmıştır.

Ayrıca kontrol amacıyla FBS içeren DMSO ile muamele edilmiş ve muamele edilmemiş hücreler kullanılmıştır. Yüzde değerleri, muamele edilmemiş hücrelere göre hesaplanmıştır. Farklı hücre hatlarında ftalosiyanın karanlık ve aydınlık sitotoksosite etkileri hazırlanan grafikler (Şekil 6.1-Şekil 6.6) ile gösterilmiştir.

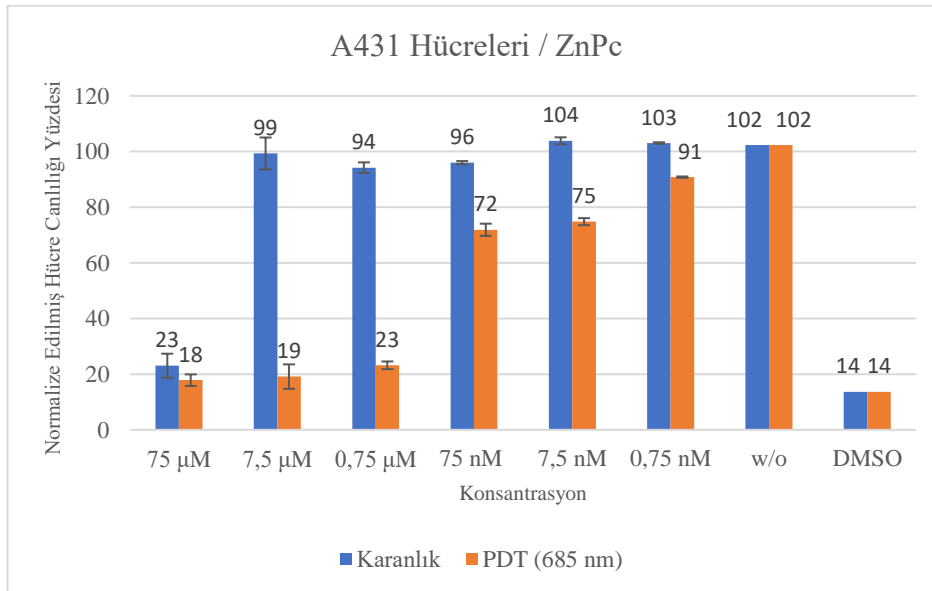
6.3 In Vitro Sitotoksosite Sonuçları

2 ve **3** bileşikleri ile üç farklı hücre hattı kullanılarak, WST-1 canlılık testine göre gerçekleştirilen karanlık ve aydınlık sitotoksosite çalışmaları incelendiğinde, bileşiklerin PDT kullanımı açısından aday yapılar olduğu net bir şekilde belirlenmiştir.

A431 hücre hattında; **2** bileşiği için PDT kullanımına en uygun olan dozun hücre canlılığının karanlıkta en yüksek, aydınlıkta ise düşük olduğu 0,75 μM (Şekil 6.1) ve **3** bileşiği için de 7,5 μM (Şekil 6.2) olduğu görülmüştür.

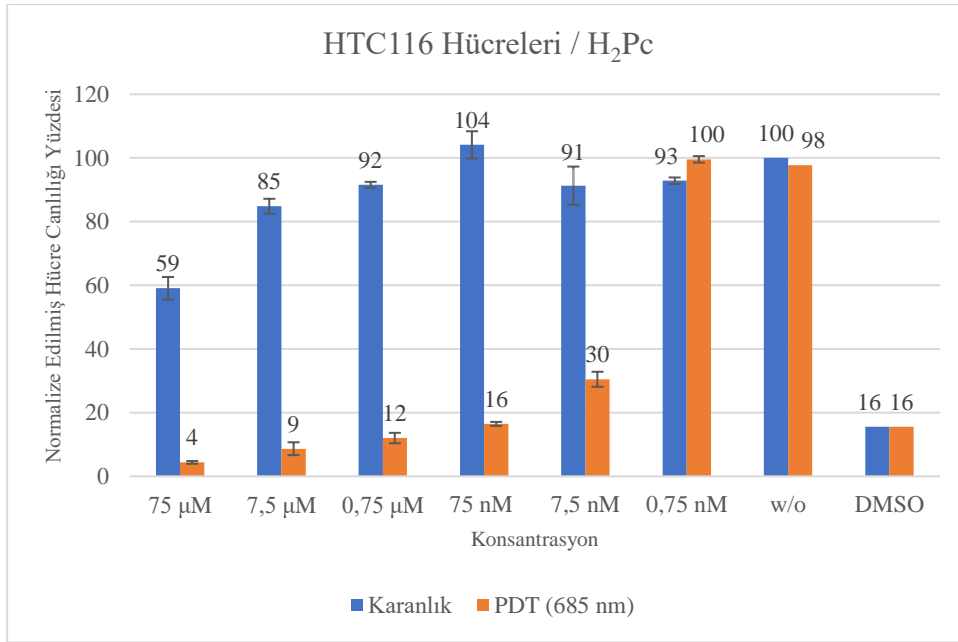


Şekil 6.1: Farklı konsantrasyonlardaki **2** numaralı bileşiğin A431 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.

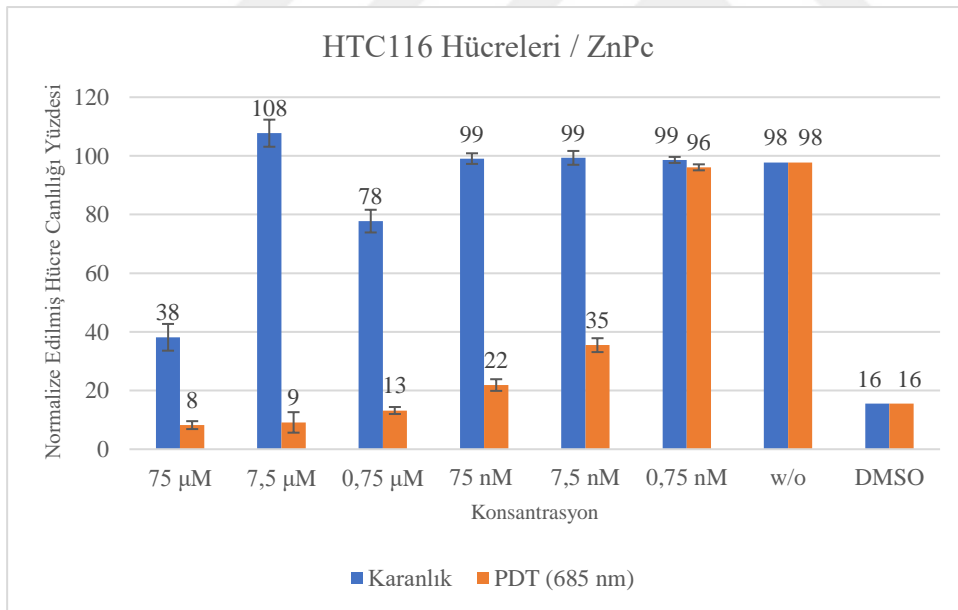


Şekil 6.2: Farklı konsantrasyonlardaki **3** numaralı bileşiğin A431 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.

HTC116 hücre hattında; en uygun dozun **2** bileşiği için 75 nM (Şekil 6.3) ve **3** bileşiği için 7,5 μM (Şekil 6.4) olduğu belirlenmiştir.

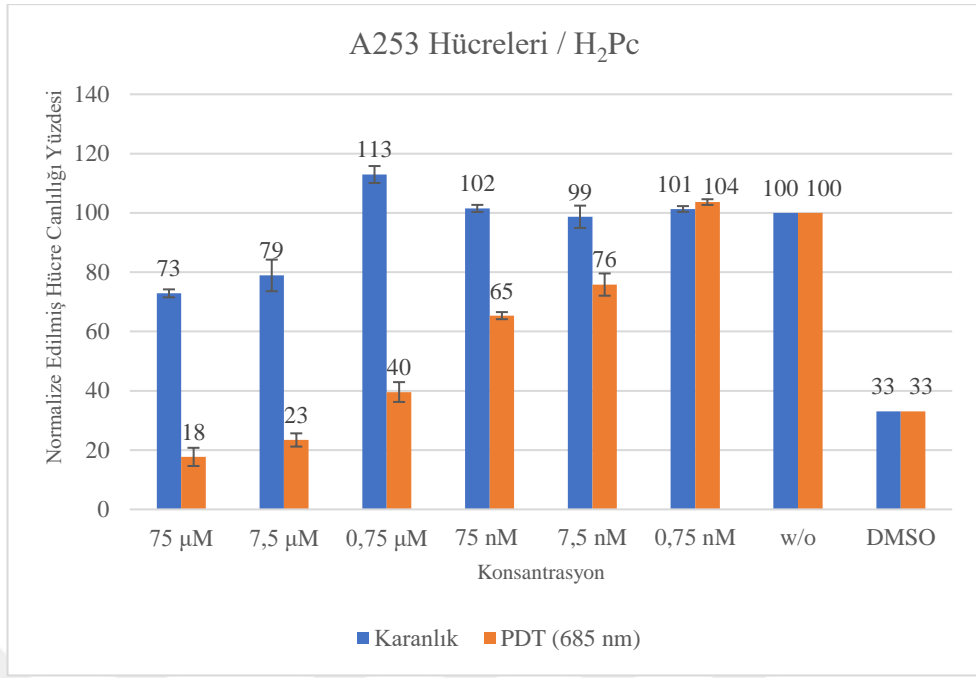


Şekil 6.3: Farklı konsantrasyonlardaki **2** numaralı bileşiğin HTC116 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.

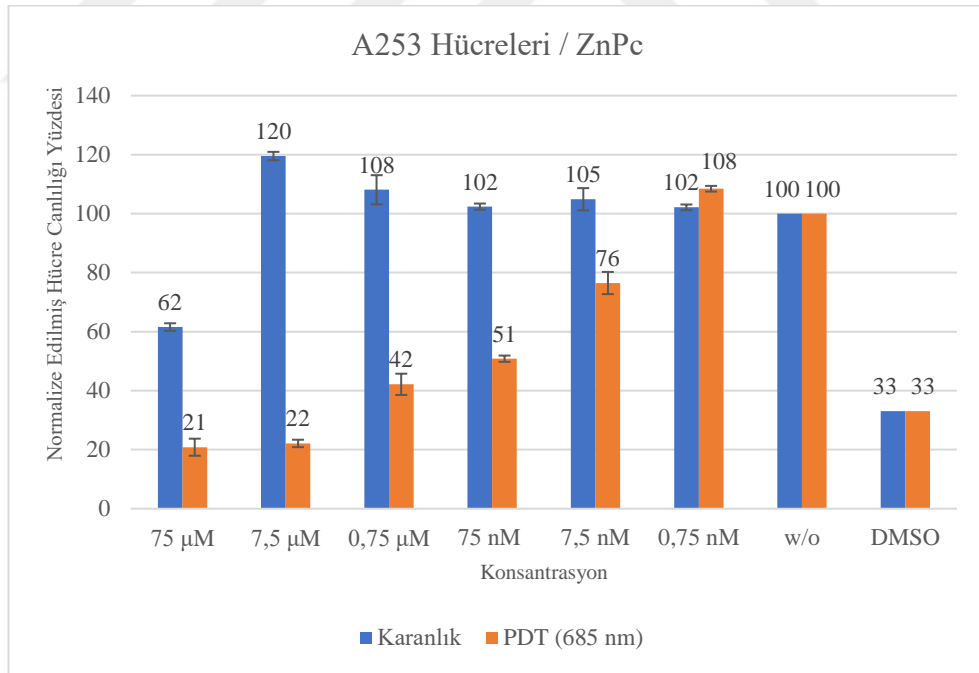


Şekil 6.4: Farklı konsantrasyonlardaki **3** numaralı bileşiğin HTC116 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.

A253 hücre hattı diğer hücre hattı çalışmaları ile mukayese edildiğinde aydınlık sitotoksosite açısından hücre canlılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. **2** bileşiği için PDT kullanımı açısından en uygun olan dozun 0,75 µM (Şekil 6.5) ve **3** bileşiği için de 7,5 µM (Şekil 6.6) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 6.5: Farklı konsantrasyonlardaki **2** numaralı bileşiğin A253 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.



Şekil 6.6: Farklı konsantrasyonlardaki **3** numaralı bileşiğin A253 hücreleri üzerindeki karanlık ve PDT ortamında normalize edilmiş hücre canlılığı yüzdeleri.



KAYNAKÇA

- [1] Ernst, K. H., Wild, F. R. W. P., Blacque, O., and Berke, H. (2011). Alfred Werner's coordination chemistry: New insights from old samples, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **50**(46), 10780–10787.
- [2] Lawrance, G. A. (2009). *Introduction to Coordination Chemistry*. Newcastle: Wiley.
- [3] Truter, M. R. (1980). *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*. 1st edn. Melson, G. A. (ed.) New York: Plenum Press.
- [4] Wong, R. C. H., Lo, P. C., and Ng, D. K. P. (2019). Stimuli responsive phthalocyanine-based fluorescent probes and photosensitizers, *Coord. Chem. Rev.*, **379**, 30–46.
- [5] Ongarora, B. G., Hu, X., Verberne-Sutton, S. D., Garno, J. C., and Vicente, M. G. H. (2012). Syntheses and photodynamic activity of pegylated cationic Zn(II)-phthalocyanines in HEp2 cells, *Theranostics*, **2**(9), 850–870.
- [6] Chen, X. *et al.* (2018). Gold nanoparticles-pyrrolidinonyl metal phthalocyanine nanoconjugates: Synthesis and photophysical properties, *J. Lumin.*, **195**, 348–355.
- [7] Staicu, A., Pascu, A., Nuta, A., Sorescu, A., Raditoiu, V., and Pascu, M. L. (2013). Studies about phthalocyanine photosensitizers to be used in photodynamic therapy, *Rom. Reports Phys.*, **65**(3), 1032–1051.
- [8] Yang, Z., Peng, H., Wang, W., and Liu, T. (2010). Crystallization behavior of poly(ϵ -caprolactone)/layered double hydroxide nanocomposites, *J. Appl. Polym. Sci.*, **116**(5), 2658–2667.
- [9] Lever, A. B. P. (1965). The Phthalocyanines, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, **7**(C), 27–114.
- [10] Nakşi, M. and Cihan, A. (2005). Synthesis and electrochemical properties of phthalocyanines with four 8-quinolinoxy-substituents, *Transit. Met. Chem.*, **30**(1), 89–94.
- [11] Hart, M. M. (2009). *Cationic Exchange Reactions Involving Dilithium Phthalocyanine*. (Yüksek Lisans Tezi). Wright State University, Department of Chemistry, Ohio.
- [12] Uslan, C. *et al.* (2018). A novel of PEG-conjugated phthalocyanine and evaluation of its photocytotoxicity and antibacterial properties for photodynamic therapy, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, **22**(1–3), 10–24.
- [13] Topal, S. Z. *et al.* (2014). Modulation of the electronic and spectroscopic properties of Zn(II) phthalocyanines by their substitution pattern, *Dalt. Trans.*, **43**(18), 6897–6908.

- [14] **Stuzhin, P. A. and Khelevina, O. G.** (1996). Azaporphyrins: Structure of the reaction centre and reactions of complex formation, *Coord. Chem. Rev.*, **147**, 41–86.
- [15] **Borisov, A. V., Korel'Chuk, M. V., Galanin, N. E., and Shaposhnikov, G. P.** (2014). Sandwich complexes of lutetium with tetraanthraquinoneporphyrazine and asymmetric alkoxy-substituted phthalocyanines. Preparation and spectral properties, *Russ. J. Gen. Chem.*, **84**(5), 953–959.
- [16] **Eken Korkut, S.** (2013). *Yeni Tip Ftalosiyeninlerin Sentezi*. (Doktora Tezi). Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [17] **Claessens, C. G., Hahn, U., and Torres, T.** (2008). Phthalocyanines: From outstanding electronic properties to emerging applications, *Chem. Rec.*, **8**(2), 75–97.
- [18] **Erol, Z. N.** (2014). *Kalikspirol Bağlı Yeni Tip Ftalosiyenin Sentezi Ve Anyon Bağlama Özellikleri*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [19] **Arslan, S.** (2016). Phthalocyanines: Structure, Synthesis, Purification and Applications,” *Batman Univ. J. Life Sci.*, **6**(2/2), 188–197.
- [20] **Arslanoğlu, Y., Hayran, E., and Hamuryudan, E.** (2013). Synthesis, electrochemical and photophysical studies of axially substituted quarternizable titanyl phthalocyanines, *Dye. Pigment.*, **97**(2), 340–346.
- [21] **Ramos, A. A. et al.** (2015). Photochemical and photophysical properties of phthalocyanines modified with optically active alcohols, *Molecules*, **20**(8), 13575–13590.
- [22] **Akkoç, B.** (2019). *Periferal Tetraetilenglikolmetileter Süstitüe Metalli Ftalosiyeninlerin Sentezi*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [23] **Özçşemeci, M., Sancar Baş, S., Akkurt, B., Bolkent, Ş., and Hamuryudan, E.** (2020). Synthesis, characterization and staining performance of peripherally and non-peripherally substituted metallo-phthalocyanines bearing 1,3-bis-(trimethylamino)-2-propoxy groups, *New J. Chem.*, **44**(19), 7786–7794.
- [24] **Mantareva, V., Gol, C., Kussovski, V., Durmuş, M., and Angelov, I.** (2019). Impact of water-soluble zwitterionic Zn(II) phthalocyanines against pathogenic bacteria, *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.*, **74**(7–8), 183–191.
- [25] **Whitesides, G. M.** (1993). *Poly(ethylene glycol) chemistry*. New York: Springer Science+Business Media.
- [26] **Car, A.** (2015). Polyethylene Oxide. In: Drioli, E., and Giorno, L. (eds.) *Encyclopedia of Membranes*. Berlin: Springer.
- [27] **Polyethylene Glycol (PEG) Selection Guide.** (2020). Retrieved November 3, 2020, from <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/materials-science/polyethylene-glycol-selection-guide.html>.

- [28] **Li, W., Zhan, P., De Clercq, E., Lou, H., and Liu, X.** (2013). Current drug research on PEGylation with small molecular agents, *Prog. Polym. Sci.*, **38**(3–4), 421–444.
- [29] **Matsumura, S. et al.** (2009). Prevention of carbon nanohorn agglomeration using a conjugate composed of comb-shaped polyethylene glycol and a peptide aptamer, *Mol. Pharm.*, **6**(2), 441–447.
- [30] **Zia, F. et al.** (2017). Chapter 16 - Alginate-Poly(Ethylene) Glycol and Poly(Ethylene) Oxide Blend Materials. *Algae Based Polymers, Blends, and Composites*. Elsevier Inc.
- [31] **French, A. C., Thompson, A. L., and Davis, B. G.** (2009). High-purity discrete PEG-oligomer crystals allow structural insight, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **48**(7), 1248–1252.
- [32] **Mukherjee, P., Rani, A., and Saravanan, P.** (2019). Chapter 4 - Polymeric Materials for 3D Bioprinting. *3D Printing Technology in Nanomedicine*. Elsevier Inc.
- [33] **Chen, J., Spear, S. K., Huddleston, J. G., and Rogers, R. D.** (2005). Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media, *Green Chem.*, **7**(2), 64–82.
- [34] **Albertsson, P-A.** (1987). Partition of cell particles and macromolecules: separation and purification of biomolecules, cell organelles, membranes and cells in aqueous polymer two phase systems and their use in biochemical analysis and biotechnology., *Cell Biochem. Funct.*, **5**, 233–234.
- [35] **Santaniello, E., Manzocchi, A., and Sozzani, P.** (1979). Polyethylene Glycols as host solvents: applications to organic synthesis,” *Tetrahedron Lett.*, **20**(47), 4581–4582.
- [36] **Naik, S. D. and Doraiswamy, L. K.** (1998). Phase Transfer Catalysis: Chemistry and Engineering, *AIChE J.*, **44**(3), 612–646.
- [37] **Webster, R., Elliott, V., Park, B. K., Walker, D., Hankin, M., and Taupin, P.** (2009). PEG and PEG conjugates toxicity: towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals, *PEGylated Protein Drugs Basic Sci. Clin. Appl.*, 127–146.
- [38] **Özdemir, C. and Güner, A.** (2007). Solubility profiles of poly(ethylene glycol)/solvent systems, I: Qualitative comparison of solubility parameter approaches, *Eur. Polym. J.*, **43**(7), 3068–3093.
- [39] **Li, K. et al.** (2019). A biotin receptor-targeted silicon(IV) phthalocyanine for *in vivo* tumor imaging and photodynamic therapy, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, **190**, 1–7.
- [40] **Uslan, C. et al.** (2019). The synthesis and investigation of photochemical, photophysical and biological properties of new lutetium, indium, and zinc phthalocyanines substituted with PEGME-2000 blocks, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **24**(2), 191–210.
- [41] **Kreppel, F. and Kochanek, S.** (2008). Modification of adenovirus gene transfer vectors with synthetic polymers: A scientific review and technical guide, *Mol. Ther.*, **16**(1), 16–29.

- [42] **Hutanu, D.** (2014). Recent Applications of Polyethylene Glycols (PEGs) and PEG Derivatives, *Mod. Chem. Appl.*, **2**(2), 2–7.
- [43] **Nalam, P. C., Clasohm, J. N., Mashaghi, A., and Spencer, N. D.** (2010). Macrotribological studies of poly(L-lysine)-graft-Poly(ethylene glycol) in aqueous glycerol mixtures, *Tribol. Lett.*, **37**(3), 541–552.
- [44] **Rameez, S., Alost, H., and Palmer, A. F.** (2008). Biocompatible and biodegradable polymersome encapsulated hemoglobin: A potential oxygen carrier, *Bioconjug. Chem.*, **19**(5), 1025–1032.
- [45] **Kvarning, L-Å. and Ohrelius, B.** (1998). *The Vasa : The Royal Ship*. Stockholm: Atlantis.
- [46] **Li, X., Liu, R., Zhong, L., and Gu, L.** (2002). Antielectrostatic Poly (ether ester) Block Copolymer of Poly (ethylene terephthalate-co-isophthalate)–Poly (ethylene glycol), *Journal of Applied Polymer Science*, **89**(6), 1696–1701.
- [47] **Ilie, C., Stîtingă, G., Iovescu, A., Purcar, V., Anghel, D. F., and Donescu, D.** (2010). The influence of nonionic surfactants on the carbopol-peg interpolymer complexes, *Rev. Roum. Chim.*, **55**(7), 409–417.
- [48] **Xue, Z., He, D., and Xie, X.** (2015). Poly(ethylene oxide)-based electrolytes for lithium-ion batteries, *J. Mater. Chem. A*, **3**(38), 19218–19253.
- [49] **Shende, C., Kabir, A., Townsend, E., and Malik, A.** (2003). Sol-gel poly(ethylene glycol) stationary phase for high-resolution capillary gas chromatography, *Anal. Chem.*, **75**(14), 3518–3530.
- [50] **D'souza, A. A. and Shegokar, R.** (2016). Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **13**(9), 1257–1275.
- [51] **Jang, H-J., Shin, C. Y., and Kim, K-B.** (2015). Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use, *Toxicol. Res.*, **31**(2), 105–136.
- [52] **Wetzel, E. D., Wagner, P. N. J., and Lee, Y. S.** (2003). Novel Flexible Body Armor Utilizing Shear Thickening Fluid (STF) Composites, *Chem. Eng.*, July, 1–19.
- [53] **Kobayashi, M., Koide, T., and Hyon, S. H.** (2014). Tribological characteristics of polyethylene glycol (PEG) as a lubricant for wear resistance of ultra-high-molecular-weight polyethylene (UHMWPE) in artificial knee joint, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **38**, 33–38.
- [54] **Sahan, Y., Gurbuz, O., Goncagul, G., Kara, A., and Ozakin, C.** (2017). Antimicrobial effect of PEG–PLA on food-spoilage microorganisms, *Food Sci. Biotechnol.*, **26**(4), 1123–1128.
- [55] **Hori, K. et al.** (2012). Glycidyl azide polymer and polyethylene glycol mixtures as hybrid rocket fuels, *Int. J. Energ. Mater. Chem. Propuls.*, **11**(2), 97–106.
- [56] **Tork, T. and Weiss, M. M.** (2003). Natural gas sweetening, *Hydrocarb. Eng.*, **8**(5), 41–46.

- [57] **Yen, M. S. and Yeh, T. C.** (1997). Effect of addition of polyethylene glycol on the moisture transfer and waterproof properties of foam-finished nylon fabrics, *Journal of Polymer Research*, **4**(4), 253–260.
- [58] **Chuankrerkkul, N., Davies, H. A., and Messer, P. F.** (2007). Application of PEG/PMMA Binder for Powder Injection Moulding of Hardmetals, *Mater. Sci. Forum*, **561–565**, 953–956.
- [59] **Ueno, K. et al.** (2008). Electric-field-induced superconductivity in an insulator, *Nat. Mater.*, **7**(11), 855–858.
- [60] **Lo, P. C., Rodríguez-Morgade, M. S., Pandey, R. K., Ng, D. K. P., Torres, T., and Dumoulin, F.** (2020). The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer, *Chem. Soc. Rev.*, **49**(4), 1041–1056.
- [61] **Yu, L., Wang, Q., Wong, R. C. H., Zhao, S., Ng, D. K. P., and Lo, P. C.** (2019). Synthesis and biological evaluation of phthalocyanine-peptide conjugate for EGFR-targeted photodynamic therapy and bioimaging, *Dye. Pigment.*, **163**, 197–203.
- [62] **Şahin, S. and Açar, E.** (2019). Synthesis, spectroscopic properties, thermal properties and aggregation behaviors of macrogol-substituted phthalocyanines, *J. Mol. Struct.*, **1187**, 121–131.
- [63] **Dinçer, H., Mert, H., Çalışkan, E., Atmaca, G. Y., and Erdoğan, A.** (2015). Synthesis and photophysicochemical studies of poly(ethylene glycol) conjugated symmetrical and asymmetrical zinc phthalocyanines, *J. Mol. Struct.*, **1102**, 190–196.
- [64] **Huang, J., Wang, S., Lo, P., Fong, W., and Ko, W.** (2004). Halogenated silicon(IV) phthalocyanines with axial poly(ethylene glycol) chains. Synthesis, spectroscopic properties, complexation with bovine serum albumin and *in vitro* photodynamic activities, *New J. Chem.*, **28**, 348–354.
- [65] **Baygu, Y. and Gök, Y.** (2018). A highly water-soluble zinc(II) phthalocyanines as potential for PDT studies: Synthesis and characterization, *Inorg. Chem. Commun.*, **96**, 133–138.
- [66] **Darwish, W. M., Bayoumi, N. A., El-Shershaby, H. M., and Allahloubi, N. M.** (2020). Targeted photoimmunotherapy based on photosensitizer-antibody conjugates for multiple myeloma treatment, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, **203**, 111777.
- [67] **Carcenac, M. et al.** (2001). Internalisation enhances photo-induced cytotoxicity of monoclonal antibody-phthalocyanine conjugates, *Br. J. Cancer*, **85**(11), 1787–1793.
- [68] **Akiyama, Y., Mori, T., Katayama, Y., and Niidome, T.** (2009). The effects of PEG grafting level and injection dose on gold nanorod biodistribution in the tumor-bearing mice, *J. Control. Release*, **139**(1), 81–84.
- [69] **Teles Ferreira, J. et al.** (2017). PEG-containing ruthenium phthalocyanines as photosensitizers for photodynamic therapy: Synthesis, characterization and *in vitro* evaluation, *J. Mater. Chem. B*, **5**(29), 5862–5869.

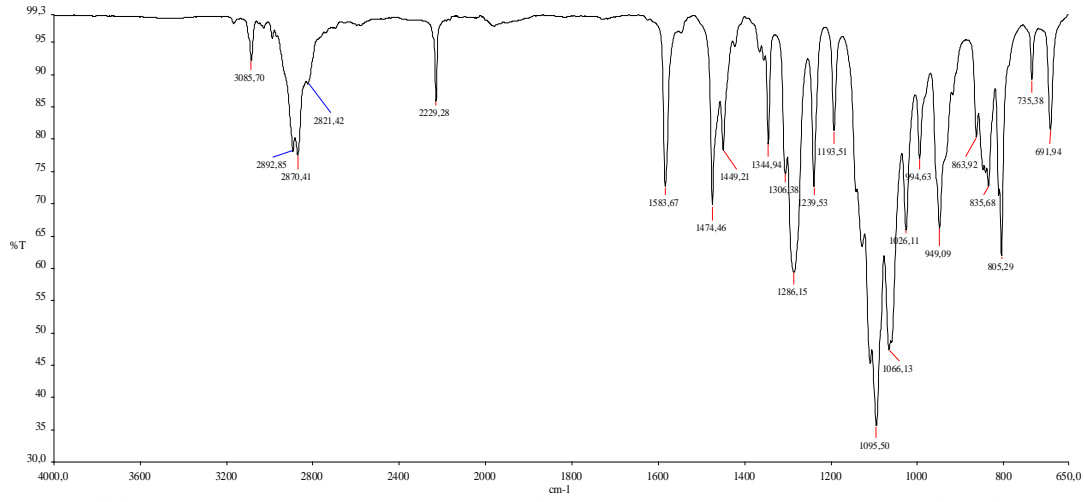
- [70] **Setaro, F. et al.** (2020). Amphiphilic phthalocyanines in polymeric micelles: A supramolecular approach toward efficient third-generation photosensitizers, *J. Mater. Chem. B*, **8**(2), 282–289.
- [71] **Zheng, K. et al.** (2020). Photo-triggered release of doxorubicin from liposomes formulated by amphiphilic phthalocyanines for combination therapy to enhance antitumor efficacy, *J. Mater. Chem. B*, **8**(35), 8022-8036.
- [72] **Lamch, Ł., Kulbacka, J., Dubińska-Magiera, M., Saczko, J., and Wilk, K. A.** (2019). Folate-directed zinc (II) phthalocyanine loaded polymeric micelles engineered to generate reactive oxygen species for efficacious photodynamic therapy of cancer, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **25**, 480–491.
- [73] **García Calavia, P., Chambrier, I., Cook, M. J., Haines, A. H., Field, R. A., and Russell, D. A.** (2018). Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using lactose-phthalocyanine functionalized gold nanoparticles, *J. Colloid Interface Sci.*, **512**, 249–259.
- [74] **Deng, X. et al.** (2015). A Facile Strategy to Generate Polymeric Nanoparticles for Synergistic Chemo-photodynamic Therapy, *ChemComm*, **51**(20), 4271–4274.
- [75] **Conte, C. et al.** (2013). Biodegradable core-shell nanoassemblies for the delivery of docetaxel and Zn(II)-phthalocyanine inspired by combination therapy for cancer, *J. Control. Release*, **167**(1), 40–52.
- [76] **Gao, D. and Lo, P. C.** (2018). Polymeric micelles encapsulating pH-responsive doxorubicin prodrug and glutathione-activated zinc(II) phthalocyanine for combined chemotherapy and photodynamic therapy, *J. Control. Release*, **282**, 46–61.
- [77] **Lyubimtsev, A. et al.** (2011). Aggregation behavior and UV-vis spectra of tetra- and octaglycosylated zinc phthalocyanines, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, **15**, 39–46.

EKLER

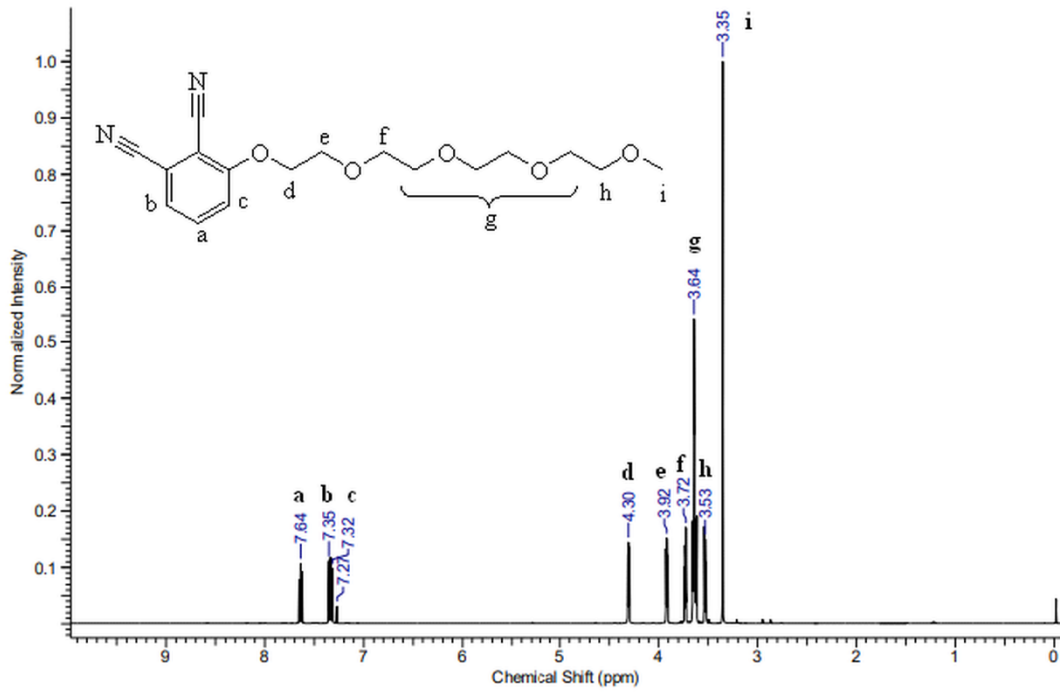
EK A: Sentezi gerekleştirilen bileşiklerin (1-4) yapısal analiz spektrumları



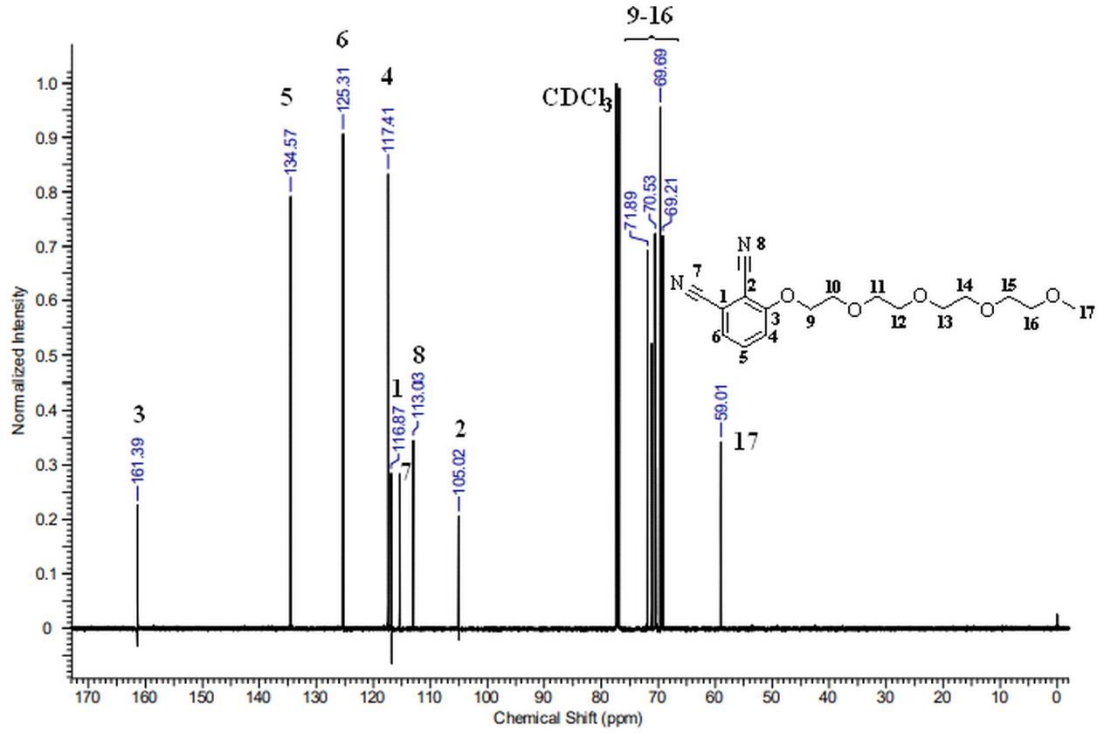
EK A



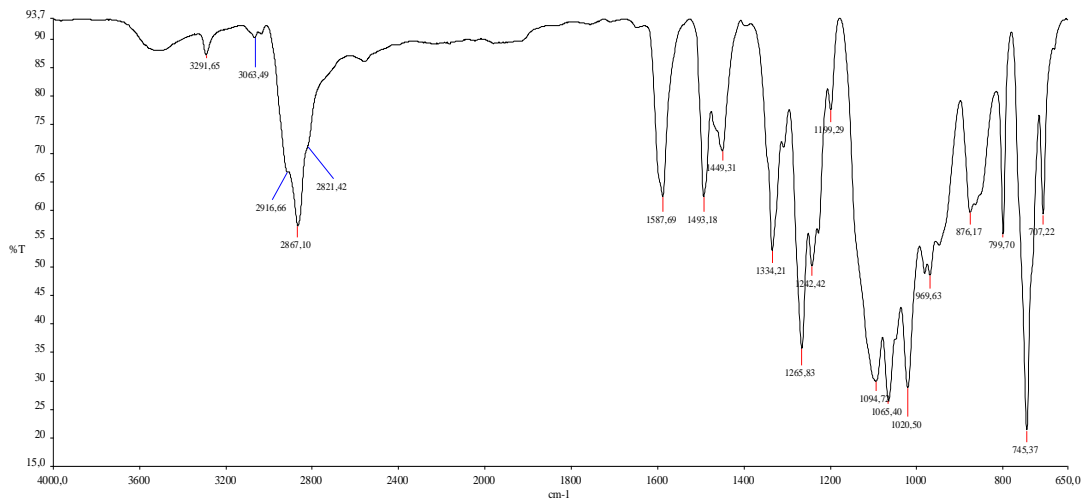
Şekil A.1: 1 bileşiğinin FT-IR spektrumu.



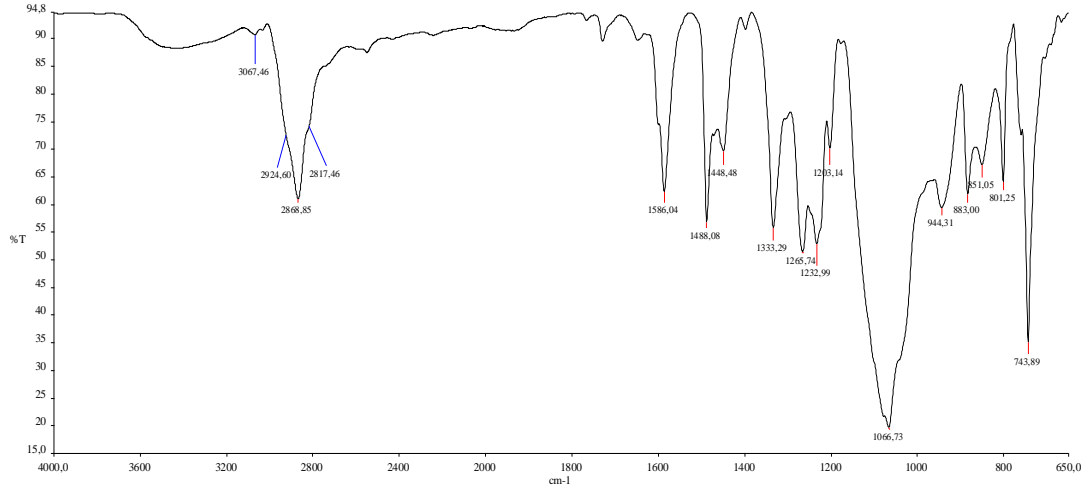
Şekil A.2: 1 bileşiğinin CDCl₃ içerisindeki ¹H-NMR spektrumu.



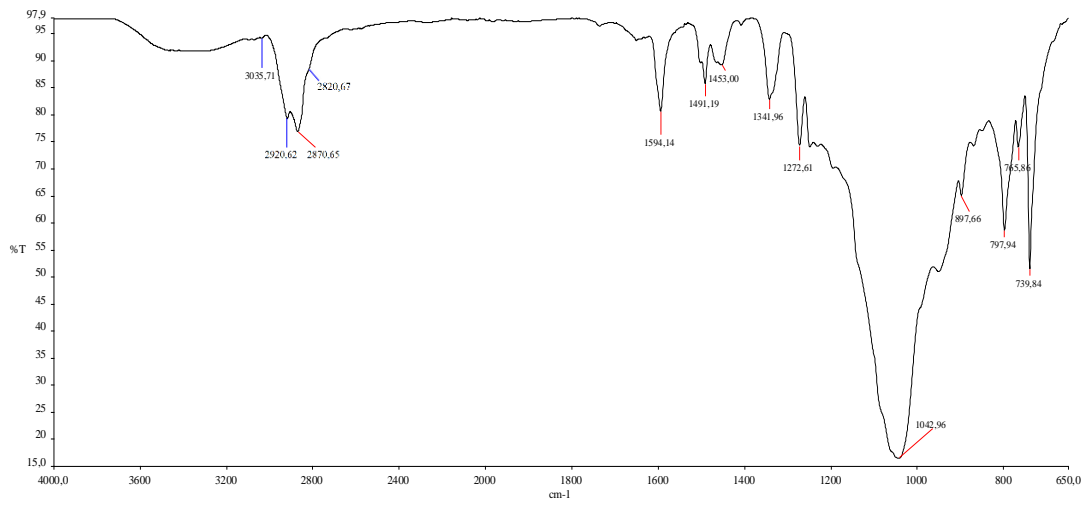
Şekil A.3: 1 bileşiğinin CDCl₃ içerisindeki ¹³C-NMR spektrumu.



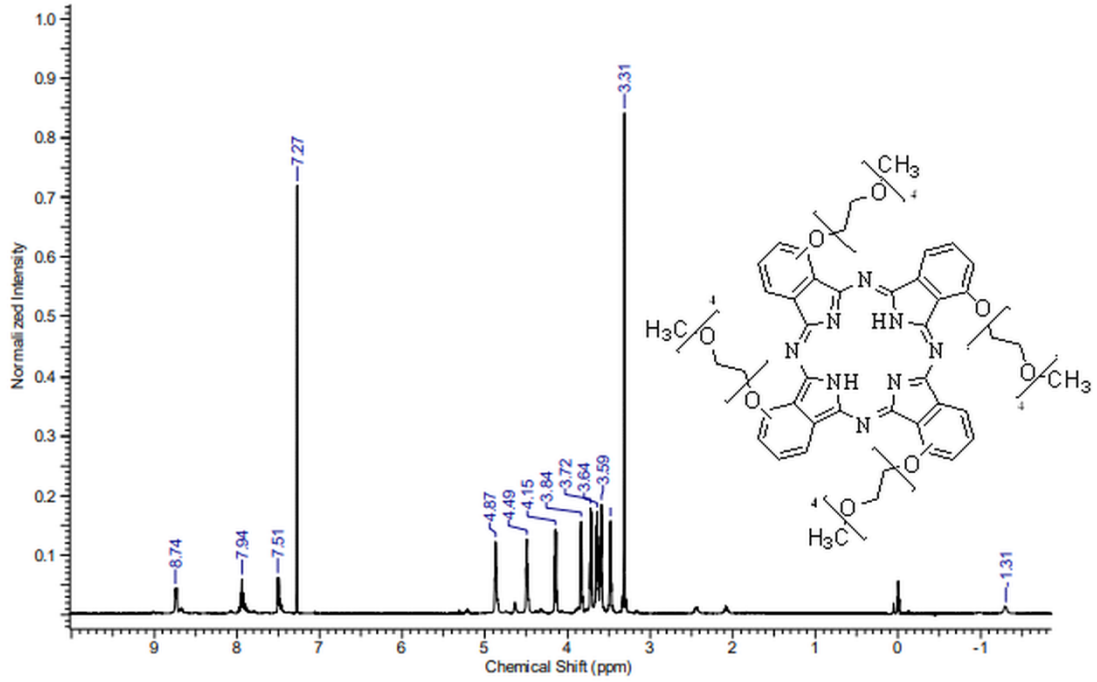
Şekil A.4: 2 bileşiğinin FT-IR spektrumu.



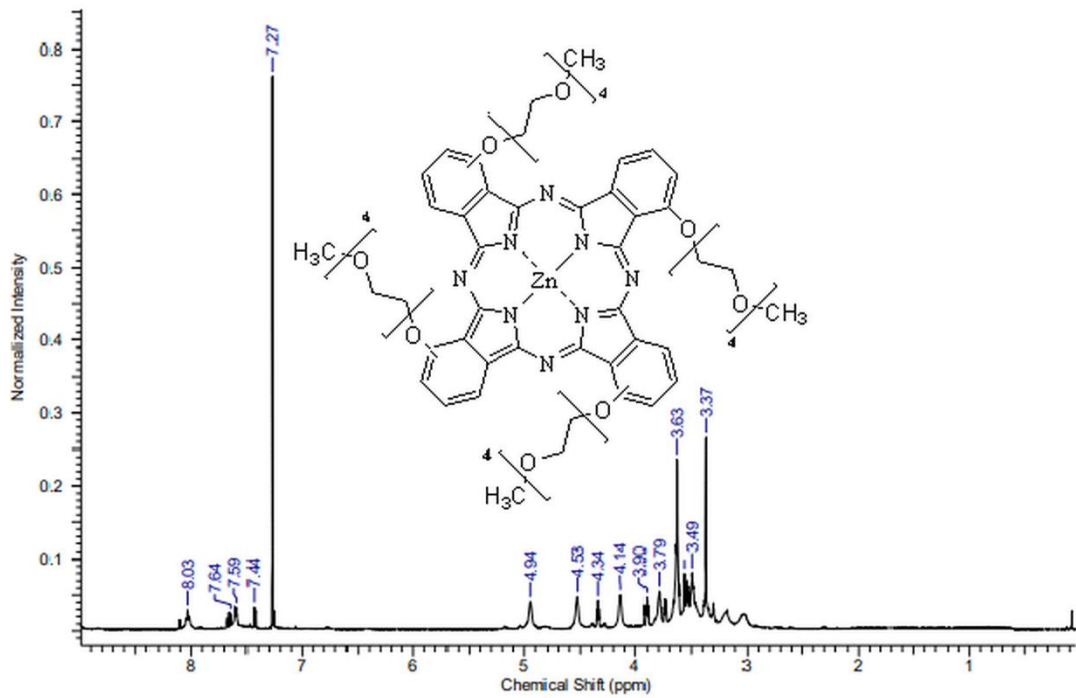
Şekil A.5: 3 bileşiğinin FT-IR spektrumu.



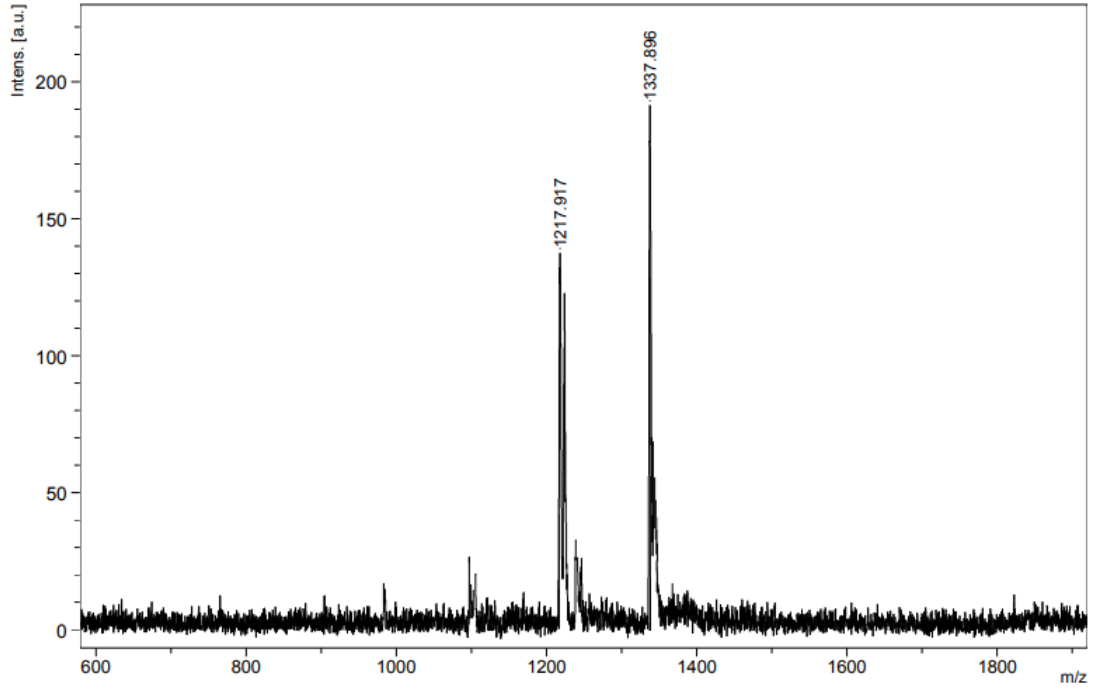
Şekil A.6: 4 bileşiğinin FT-IR spektrumu.



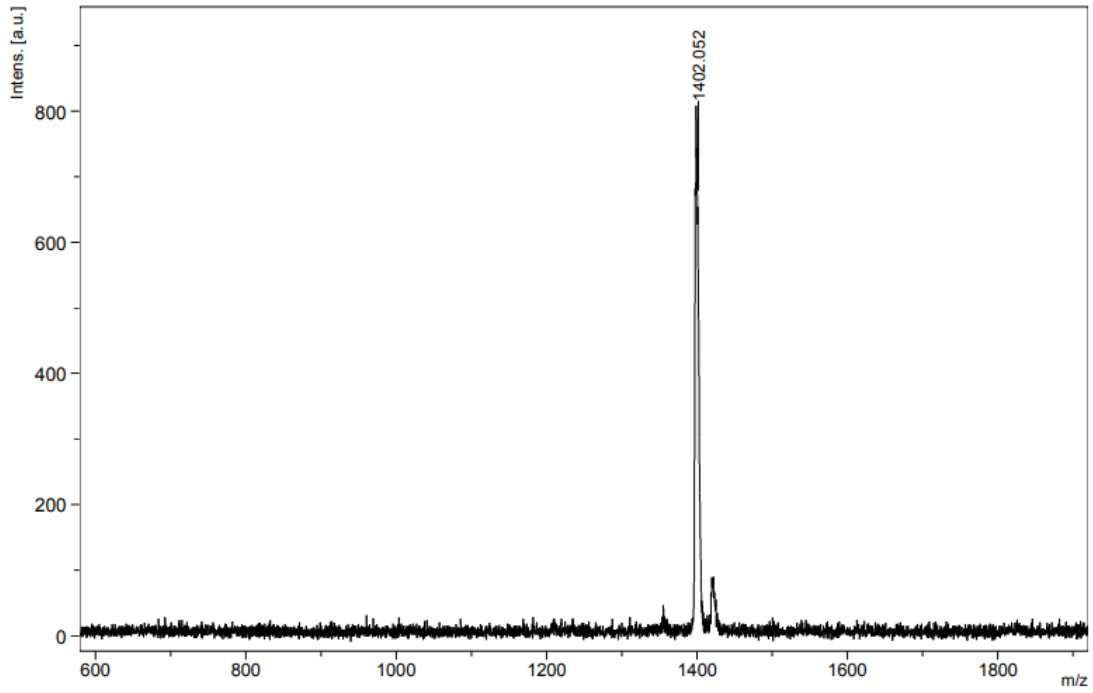
Şekil A.7: 2 bileşiğinin CDCl_3 içerisindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



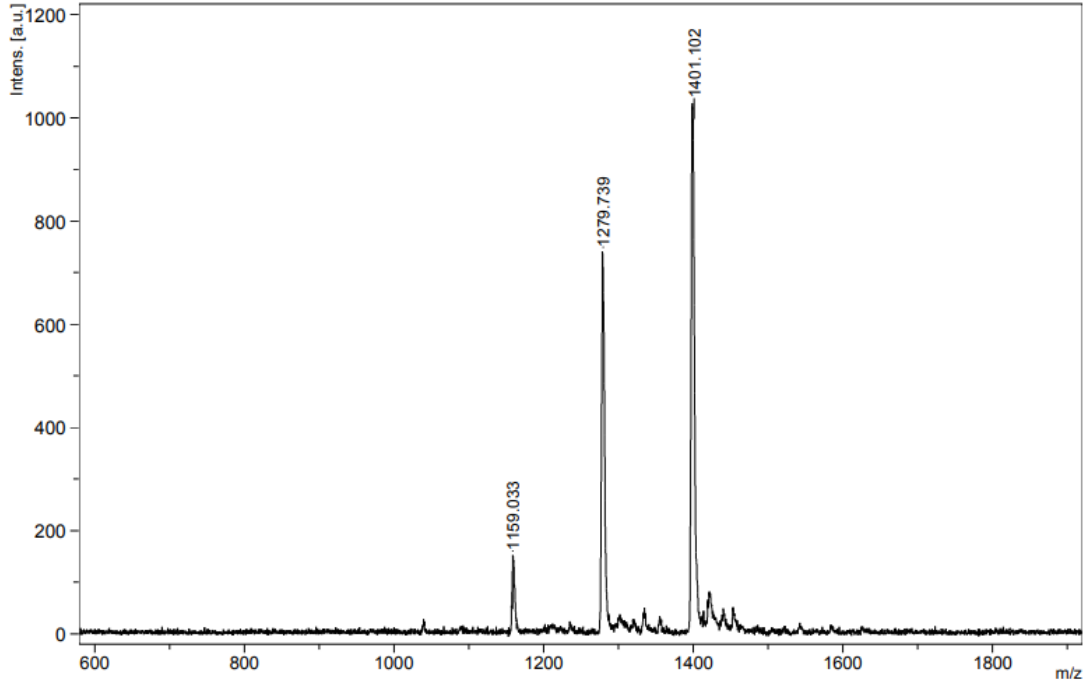
Şekil A.8: 3 bileşiğinin CDCl_3 içerisindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



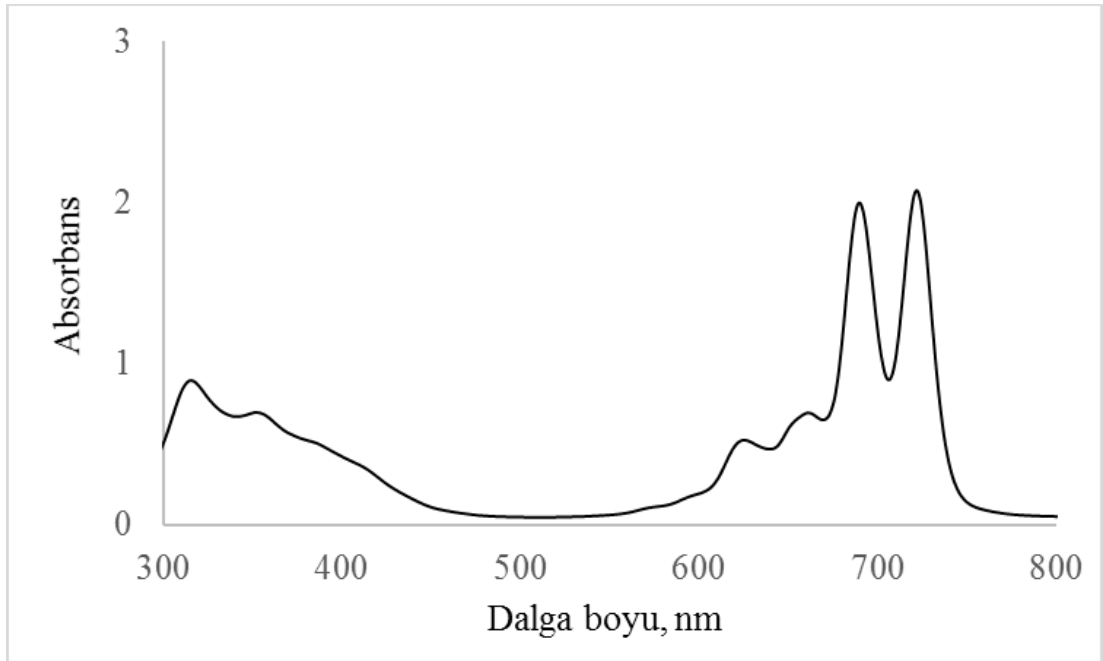
Şekil A.9: 2 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu.



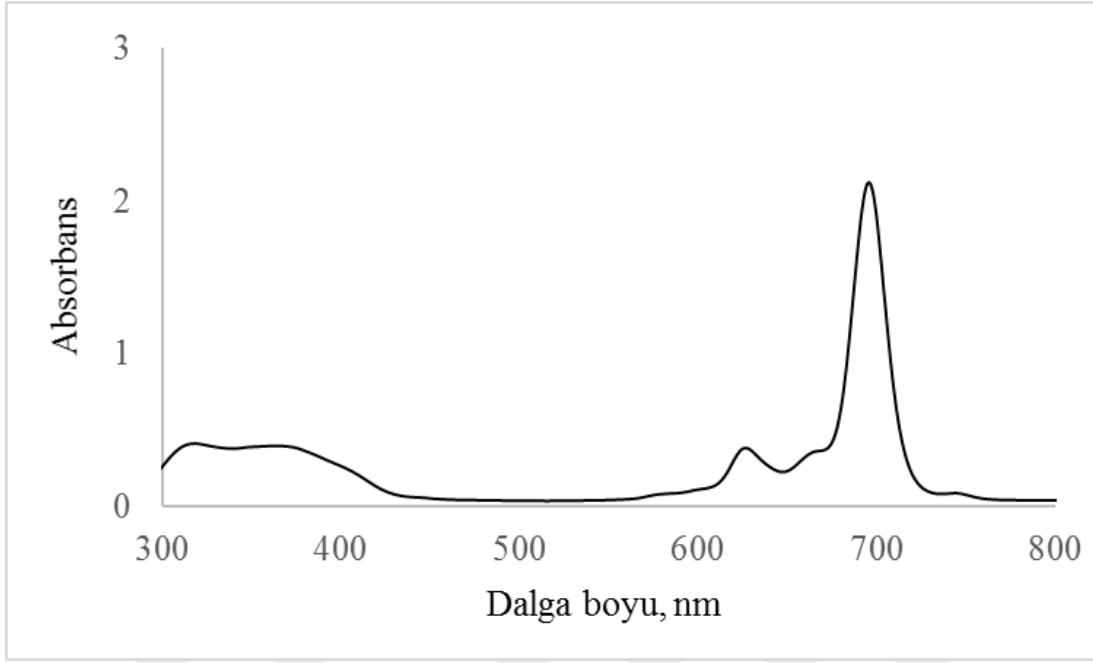
Şekil A.10: 3 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu.



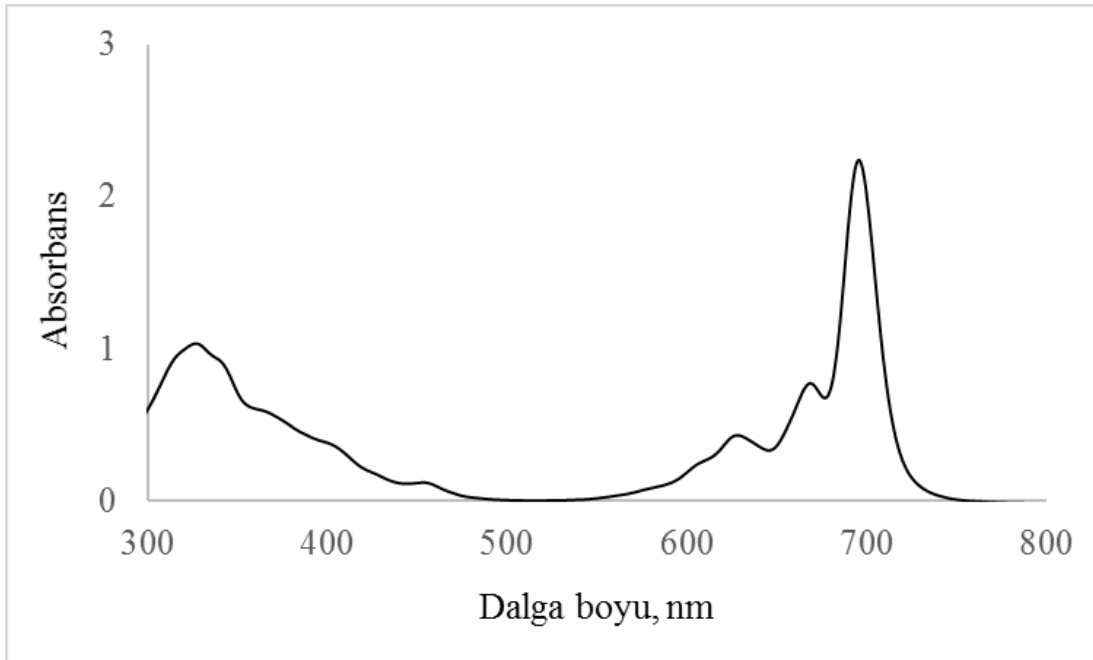
Şekil A.11: 4 bileşğinin MALDI-TOF kütle spektrumu.



Şekil A.12: 2 bileşğinin THF içerisindeki UV-vis spektrumu.



Şekil A.13: 3 bileşiğinin THF içerisindeki UV-vis spektrumu.



Şekil A.14: 4 bileşiğinin THF içerisindeki UV-vis spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Ad ve Soyad : Taylan SAMSUNLU

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2019, İTÜ, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- TÜBİTAK Araştırma Projesi Bursiyeri; Solid Tümörlere Yönelik Ftalosiyanın Tabanlı Yönlendirilmiş Teranostik Moleküllerin Geliştirilmesi
- İstanbul Teknik Üniversitesi, Yüksek Onur Derecesi, 2016
- İstanbul Teknik Üniversitesi, Yüksek Onur Derecesi, 2017
- İstanbul Teknik Üniversitesi, Yüksek Onur Derecesi, 2019