

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

FOTODİNAMİK TERAPİ İLE KANSER TEDAVİSİNDE FOTODUYARLAŞTIRICI
ADAY OLARAK KULLANILABİLECEK FONKSİYONEL PİRAZOLİN TÜREVLERİ
İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE FOTOFİZİKOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Halise YALAZAN

MAYIS 2024
TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

FOTODİNAMİK TERAPİ İLE KANSER TEDAVİSİNDE FOTODUYARLAŞTIRICI
ADAY OLARAK KULLANILABİLECEK FONKSİYONEL PİRAZOLİN TÜREVLERİ
İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE FOTOFİZİKOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Halise YALAZAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

“DOKTOR (KİMYA)”

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :02/04/2024

Tezin Savunma Tarihi :02/05/2024

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halit KANTEKİN

Trabzon 2024

ÖNSÖZ

“Fotodinamik Terapi ile Kanser Tedavisinde Fotoduyarlayıcı Aday Olarak Kullanılabilecek Fonksiyonel Pirazolin Türevleri İçeren Ftalosiyanın Sentezi ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi” isimli bu tez Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Doktora Programı’nda hazırlanmıştır.

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca sonsuz hoşgörüsü ve anlayışıyla beni her zaman koşulsuz destekleyen ve güvenen, bilimsel açıdan iyi yetişmem konusunda özverili davranan, insani ve ahlaki özellikleri ile örnek edindiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Halit KANTEKİN’e, tezimin fotofizikokimyasal özelliklerini inceleme konusunda hem engin bilgilerini hem de laboratuvar imkânlarını sağlayarak bu süreci kolaylaştıran, kendisini tanımaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ’a ve ölçümler esnasında değerli bilgi ve önerilerini esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. İpek ÖMEROĞLU’na, tez izleme komitesi’nde yer alan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU ve Prof. Dr. Arzu ÖZEL’e, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, gerektiği her an yardımlarını tüm samimiyeti ile sunan değerli hocam Doç. Dr. Ayşe AKTAŞ KAMILOĞLU’na, bilimsel çalışmalarımız sırasında bilgi ve tecrübelerimizi paylaştığımız Anorganik Kimya Lisansüstü Araştırma Laboratuvarları’nda çalışan değerli arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında sevgi ve emekleriyle beni koşulsuz destekleyen, her zaman başaracağıma benden daha çok inanan ve güvenen, varlıklarını her zaman üzerimde hissettiğim, bu hayattaki en büyük şansım olan değerlilerim annem Zübeyde YALAZAN ve babam Halim YALAZAN’a, her daim arkamda destekçim olarak bildiğim, moral kaynağım, can kardeşim Hamdi YALAZAN’a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından yürütülen 2211-A Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı ile maddi olarak destekleyen TÜBİTAK’a ve FDK-2021-9351 proje numaralı BAP06-Lisansüstü Tez Projesi kapsamında tez çalışmamı destekleyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’ne, teşekkür ederim.

Halise YALAZAN
Trabzon, 2024

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Fotodinamik Terapi ile Kansere Tedavisinde Fotoduyarlayıcı Aday Olarak Kullanılabilecek Fonksiyonel Pirazolin Türevleri İçeren Ftalosiyanın Sentezi ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Halit KANTEKİN’in sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 02/05/2024

Halise YALAZAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XVI
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XVII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Ftalosiyantinler	4
1.2.1. Ftalosiyantinlerin Keşfi ve Tarihsel Gelişimi	4
1.2.2. Ftalosiyantinlerin Yapısı	5
1.2.3. Ftalosiyantinlerin Sınıflandırılması ve Adlandırılması	8
1.2.4. Ftalosiyantin Türleri	13
1.2.5. Ftalosiyantinlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	25
1.2.6. Ftalosiyantinlerin Çözünürlük Özellikleri.....	27
1.2.7. Ftalosiyantinlerin Spektroskopik Özellikleri	29
1.2.8. Ftalosiyantinlerin Agregasyon Özellikleri	38
1.2.9. Ftalosiyantinlerin Oluşum Mekanizması	39
1.2.10. Ftalosiyantinlerin Sentezinde Kullanılan Genel Yöntemler.....	40
1.2.11. Ftalosiyantinlerin Saflaştırılma Yöntemleri	48
1.2.12. Ftalosiyantinlerin Kullanım Alanları	50
1.2.13. Tez Kapsamında Sübstitüe Grup Olarak Seçilen Pirazolin Bileşiklerinin Genel Özellikleri	51
1.2.14. Literatürde Yer Alan Pirazolin Sübstitüe Ftalosiyantin Bileşikleri	53
1.2.15. Fotodinamik Terapi.....	59
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	89
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	89
2.1.1. Kullanılan Cihazlar	89
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler.....	89

2.2. Tez Kapsamında Sentezi Gerçekleştirilen Bileşikler	90
2.2.1. HY ₁ -Serisine Ait Bileşiklerin Sentezi	93
2.2.2. HY ₂ -Serisine Ait Bileşiklerin Sentezi	100
2.2.3. HY ₃ -Serisine Ait Bileşiklerin Sentezi	107
2.3. Fotodinamik Terapiyle Kanser Tedavisinde Fotoduyarlayıcı Aday Olarak Sentezlenen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi.....	114
2.3.1. Sentezi Gerçekleştirilen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Agregasyon Çalışmaları	115
2.3.2. Sentezi Gerçekleştirilen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel Ölçümleri.....	115
2.3.3. Sentezi Gerçekleştirilen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotokimyasal Ölçümleri.....	116
3. BULGULAR.....	117
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	121
4.1. Sentezi Gerçekleştirilen Tüm Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu.....	121
4.1.1. HY ₁ -Serisine Ait Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu	121
4.1.2. HY ₂ -Serisine Ait Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu	125
4.1.3. HY ₃ -Serisine Ait Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu	128
4.2. Sentezi Gerçekleştirilen Fotoduyarlayıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri	132
4.2.1. Fotoduyarlayıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Agregasyon Çalışmaları	132
4.2.2. Fotoduyarlayıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel Ölçümleri.....	143
4.2.3. Fotoduyarlayıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotokimyasal Ölçümleri.....	155
5. ÖNERİLER.....	171
6. KAYNAKLAR	174
7. EKLER.....	189
ÖZGEÇMİŞ	

Doktora Tezi

ÖZET

FOTODİNAMİK TERAPİ İLE KANSER TEDAVİSİNDE FOTODUYARLAŞTIRICI ADAY OLARAK KULLANILABİLECEK FONKSİYONEL PİRAZOLİN TÜREVLERİ İÇEREN FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE FOTOFİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Halise YALAZAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Halit KANTEKİN
2024, 188 Sayfa, 63 Sayfa Ek

Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisi olan kanser hastalığının teşhis ve tedavisinde teknolojinin sağladığı yenilikler doğrultusunda her geçen gün umut verici gelişmeler yaşanmaktadır. Kanser hastalığının tedavisinde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemleri kullanılmakta, ancak bu yöntemlerde hastalığın çok yüksek tekrarlama riski ve pek çok yan etkisi bulunduğu için alternatif yeni bir tedavi yöntemi olan fotodinamik terapi (PDT), sahip olduğu birçok avantaj sebebi ile kanser tedavisinde çok önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan klinik araştırmalar sonucunda ftalosiyanin bileşiklerinin fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı madde olarak kullanılabileceği ortaya çıkmıştır. Bu tez çalışması kapsamında, pirazolin bileşiklerinin biyolojik ve farmakolojik özellikleri sebebi ile flor, dimetilamino ve dimetoksi gruplarını içeren fonksiyonel pirazolin türevleri ($HY_{1,2,3}\text{-OH}$) başlangıç bileşikleri olarak seçilmiş, bu bileşiklerden ftalosiyaninler için öncü moleküller olan ftalonitril bileşikleri ($HY_{1,2,3}\text{-CN}^{p/np}$) ve son olarak aksiyal silisyum ($HY_{1,2,3}\text{-SiPc}$) periferik ve non-periferik çinko ftalosiyanin ($HY_{1,2,3}\text{-ZnPc}^{p/np}$) bileşikleri sentezlenmiş ve literatüre 18 yeni bileşik kazandırılmıştır. Sentezlenen yeni ftalosiyanin bileşiklerinin fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı madde olarak kullanılabilirliklerini belirlemek amacıyla fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pirazolin, Ftalosiyanin, Fotodinamik Terapi, Singlet Oksijen

PhD. Thesis

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE PHOTOPHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND SYNTHESIS OF PHTHALOCYANINES CONTAINING FUNCTIONAL PYRAZOLINE DERIVATIVES AS PHOTSENSITIVE CANDIDATES IN CANCER TREATMENT BY PHOTODYNAMIC THERAPY

Halise YALAZAN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Halit KANTEKİN
2024, 188 Pages, 63 Pages Appendix

Promising developments are being made every day in the diagnosis and treatment of cancer, one of today's most important health problems, in the direction of technological innovations. Traditional treatment methods such as surgery, chemotherapy, and radiation therapy are used to treat cancer, but these methods have a very high risk of recurrence and many side effects, and photodynamic therapy (PDT), an alternative new treatment method, has many advantages and has played an important role in cancer treatment. As a result of clinical research conducted in recent years, it has been revealed that phthalocyanine compounds can be used as photosensitizers in photodynamic therapy. Within the scope of this thesis, due to the biological and pharmacological properties of pyrazoline compounds, functional pyrazoline derivatives (HY_{1,2,3}-OH) containing fluorine, dimethylamino and dimethoxy groups were chosen as starting compounds, and phthalonitrile compounds (HY_{1,2,3}-CN^{p/np}), which are precursor molecules for phthalocyanines, were obtained from these compounds and finally, axial silicon (HY_{1,2,3}-SiPc) peripheral and non-peripheral zinc phthalocyanine (HY_{1,2,3}-ZnPc^{p/np}) compounds were synthesized and 18 new compounds were introduced to the literature. Photophysical and photochemical measurements of the synthesized new phthalocyanine compounds were examined to determine their usability as photosensitizers in photodynamic therapy.

Key Words: Pyrazoline, Phthalocyanine, Photodynamic Therapy, Singlet Oxygen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Metalsiz ftalosiyaninin o-sianobenzamid sentezi sırasında elde edilme reaksiyonu	4
Şekil 2.	Bakır ftalosiyanin bileşiğinin ilk kez elde edilme reaksiyonu	4
Şekil 3.	Ftalosiyaninlerin tetrapirel türevi bileşikler ile ilişkisi	5
Şekil 4.	H ₂ Pc'de 18- π elektron sistemi.....	6
Şekil 5.	Porfirin, klorofil-A, ftalosiyanin, hemoglobin ve vitamin B ₁₂ 'nin moleküler yapıları	6
Şekil 6.	Metalsiz (H ₂ Pc) ve Metalli (MPc) ftalosiyaninler.....	7
Şekil 7.	Ftalosiyanin halka kavitesinde yer alan metal iyonları	7
Şekil 8.	MPc'lerin ideal geometrileri; (1) kare düzlem (dört koordinasyonlu), (2) kare piramit (beş koordinasyonlu), (3) oktahedral (altı koordinasyonlu), (4) sandviç (kare antiprizma) (sekiz koordinasyonlu)	8
Şekil 9.	Ftalosiyaninlerin sınıflandırılmasına ait şematik gösterimi	8
Şekil 10.	Mezo, periferel ve non-periferel pozisyonları belirtilen ftalosiyanin halka merkezi	9
Şekil 11.	Periferel süstitüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim.....	10
Şekil 12.	Periferel tetra süstitüe ftalosiyaninlerin yapısal izomerlerinin genel gösterimi.....	10
Şekil 13.	Periferel okta süstitüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim.....	11
Şekil 14.	Non-periferel süstitüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim.....	11
Şekil 15.	Non-periferel tetra süstitüe ftalosiyaninlerin yapısal izomerlerinin genel gösterimi	12
Şekil 16.	Non-periferel okta süstitüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim.....	12
Şekil 17.	Ftalosiyanin bileşiklerinin adlandırılmasına ait kısaltma gösterimi.....	13
Şekil 18.	Periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin bileşiğinin yapısı	14
Şekil 19.	Simetrik periferel okta süstitüe çinko ftalosiyanin bileşiğinin yapısı	15
Şekil 20.	Asimetrik periferel okta süstitüe çinko ftalosiyanin bileşiğinin yapısı	15
Şekil 21.	Aksiyal ftalosiyanin bileşiklerinin yapısı	16
Şekil 22.	Subftalosiyanin yapısı	16
Şekil 23.	SubPc genel UV-Vis spektrumu	17
Şekil 24.	Süperftalosiyanin (Süper Pc).....	18
Şekil 25.	Asimetrik ftalosiyaninlerin genel türleri ve analogları	19
Şekil 26.	(1,2) ve (2,3) naftalosiyanin yapısı.....	19

Şekil 27.	Antrasen (2,3-Ac) ve fenantren (9,10-Phc) ftalosiyanin yapısı	20
Şekil 28.	Homoleptik ve heteroleptik sandviç ftalosiyaninler.....	21
Şekil 29.	Sepet (ball-type) ftalosiyanin bileşiği	21
Şekil 30.	Kapaklı (clamshell) ftalosiyaninler	22
Şekil 31.	Polimerik bir ftalosiyanin bileşiği	23
Şekil 32.	Demir tetrasülfoftalosiyanin aza ve okso köprülü komplekslerinin yapıları.....	23
Şekil 33.	Benzen köprülü ftalosiyanin bileşiği.....	24
Şekil 34.	Alkin köprülü ftalosiyanin bileşiği.....	24
Şekil 35.	Ftalosiyaninlerin görünür bölgedeki absorpsiyonu ve renkleri.....	25
Şekil 36.	Bir CuPc'nin α ve β kristal yapıları.....	27
Şekil 37.	Sülfonik ve karboksilik asit grubu içeren suda çözünür ftalosiyanin bileşiği	29
Şekil 38.	Metalli ve metalsiz ftalosiyanin bileşiklerine ait FT-IR spektrumları	31
Şekil 39.	Süstitüe olmamış metalsiz ve metalli ftalosiyaninlerin ^1H NMR spektrumları.....	32
Şekil 40.	Süstitüe olmamış metalsiz ve metalli ftalosiyaninlerin ^{13}C NMR spektrumları.....	33
Şekil 41.	Metalsiz ve metalli ftalosiyaninlerin genel UV-Vis spektrumları	34
Şekil 42.	MPc ve H ₂ Pc moleküllerinin enerji seviyelerinin basitleştirilmiş elektronik geçişleri (Q ve B bantları ve Ligand-Metal (LMCT) ve Metal-Ligand (MLCT) yük transfer geçiş bantları	34
Şekil 43.	Co ^{II} Pc, Cu ^{II} Pc, Mn ^{III} ClPc ve Ti ^{IV} Opc'nin CHCl ₃ içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	35
Şekil 44.	Periferal ve non-periferal Zn ^{II} Pc ve Mg ^{II} Pc'lerin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumları	36
Şekil 45.	MALDI-TOF cihazı ve numune verilen hedef aparat (sağ üst)	37
Şekil 46.	Genel olarak kullanılan MALDI-TOF matriksleri	38
Şekil 47.	Ftalosiyaninlerde görülen J ve H-tipi agregasyon.....	38
Şekil 48.	Ftalosiyaninlerin oluşum mekanizmasına ait gösterim	40
Şekil 49.	Ftalosiyaninlerin sentezi için hem uygun hem de uygun olmayan başlangıç maddeleri.....	41
Şekil 50.	Ftalosiyaninlerin eldesinde kullanılan genel bazik katalizörler	42
Şekil 51.	Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri.....	44
Şekil 52.	Metalli ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri.....	45
Şekil 53.	Periferal ve non-periferal tetra süstitüe metalli ftalosiyaninlerin sentezi.....	47

Şekil 54.	Periferal ve non-periferal okta süstitüe metalli ftalosiyeninlerin sentezi.....	48
Şekil 55.	Bir klorun yer değıştirdiğı periferal okta süstitüe ftalosiyeninler	48
Şekil 56.	Ftalosiyeninlerin çeşitli uygulama alanları	50
Şekil 57.	Pirazolin iskelesinin kimyasal yapısı	51
Şekil 58.	Fenil grubu içeren pirazolin halkası	52
Şekil 59.	Pirazolin iskelesi içeren klinik olarak onaylanmış ilaçlar	53
Şekil 60.	Pirazolin süstitüe zirkonyum (IV) ve hafniyum (IV) ftalosiyenin bileşikleri	53
Şekil 61.	Florlu pirazolin süstitüe ftalosiyenin bileşikleri	54
Şekil 62.	Fenil grubu içeren pirazolin süstitüe kobalt (II), demir (II) ve mangan (III) ftalosiyenin bileşikleri	55
Şekil 63.	Fenil grubu içeren pirazolin süstitüe periferal, non-periferal $Zn^{II}Pcs$ ve $Mg^{II}Pcs$	55
Şekil 64.	Metoksili pirazolin içeren $Co^{II}Pc$, $Cu^{II}Pc$ ve $Mn^{III}ClPc$ bileşikleri.....	56
Şekil 65.	Brom grubu içeren pirazolin süstitüe $Co^{II}Pc$, $Cu^{II}Pc$ ve $Mn^{III}ClPc$ bileşikleri	57
Şekil 66.	Florlu pirazolin süstitüe $Si^{IV}Pc$ ve $Zn^{II}Pcs$	58
Şekil 67.	Metoksili pirazolin süstitüe $Si^{IV}Pc$ ve $Zn^{II}Pc$	58
Şekil 68.	Dünya Sağlık Örgütü-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2020 yılı dünya kanser istatistikleri	60
Şekil 69.	Akridin boyasının moleküler yapısı	63
Şekil 70.	Eozin (tetrabromo-fluoressein) moleküler yapısı.....	63
Şekil 71.	Friedrich Meyer-Betz'in hematoporfirin ile deneyinin sonucu.....	64
Şekil 72.	PDT'nin tarihsel gelişimi	65
Şekil 73.	PDT'nin multidisipliner yapısının şematik gösterimi	66
Şekil 74.	Işığa bağılı olarak kullanılan kanser tedavi yöntemleri.....	66
Şekil 75.	PDT'de ilaçla tedavinin kısaca şematize edilmesi	69
Şekil 76.	Jablonski diyagramı.....	70
Şekil 77.	PDT'de ROS oluşum mekanizmaları olan Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonlarının şematik gösterimi	70
Şekil 78.	Işığın dokudaki ilerleyişi ve dalga boyuna göre penetrasyonun değışimi	72
Şekil 79.	Klinik PDT uygulamalarında Fototerapötik pencere aralığı	72
Şekil 80.	Moleküler oksijenin triplet ve singlet halinin molekül orbital diyagramı.....	74
Şekil 81.	Birinci ve ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı maddelerin bazıları.....	77

Şekil 82.	Bilinen üç temel hücre ölüm mekanizmasının şematik olarak gösterimi.....	80
Şekil 83.	Fotokimyasal ölçüm düzeneği.....	85
Şekil 84.	Singlet oksijenin DPBF bileşiği ile katılma reaksiyonu.....	86
Şekil 85.	Singlet oksijenin ftalosiyanin bileşiği ile fotobozunması	87
Şekil 86.	Sentezi gerçekleştirilen tüm silisyum ftalosiyanin bileşiklerinin şematik gösterimi	91
Şekil 87.	Sentezi gerçekleştirilen tüm pirazolin, ftalonitril ve çinko ftalosiyanin bileşiklerinin şematik gösterimi	92
Şekil 88.	HY ₁ -OH Bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) fenilhidrazin, etanol, glasiyel asetik asit, 80 °C.....	93
Şekil 89.	HY ₁ -CN ^p ve HY ₁ -CN ^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) N,N-dimetilformamid, N ₂ , 55 °C, K ₂ CO ₃	94
Şekil 90.	HY ₁ -ZnPc ^p ve HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) Zn(OAc) ₂ , N ₂ , DBU, n-amil alkol, 140 °C.....	97
Şekil 91.	HY ₁ -SiPc bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) NaH, toluen, 110 °C.....	99
Şekil 92.	HY ₂ -OH Bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) fenilhidrazin, etanol, glasiyel asetik asit, 80 °C.....	101
Şekil 93.	HY ₂ -CN ^p ve HY ₂ -CN ^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) N,N-dimetilformamid, N ₂ , 55 °C, K ₂ CO ₃	102
Şekil 94.	HY ₂ -ZnPc ^p ve HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) Zn(OAc) ₂ , N ₂ , DBU, n-amil alkol, 140 °C.....	104
Şekil 95.	HY ₂ -SiPc bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) NaH, toluen, 110 °C.....	106
Şekil 96.	HY ₃ -OH Bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) fenilhidrazin, etanol, glasiyel asetik asit, 80 °C	108
Şekil 97.	HY ₃ -CN ^p ve HY ₃ -CN ^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) N,N-dimetilformamid, N ₂ , 55 °C, K ₂ CO ₃	109
Şekil 98.	HY ₃ -ZnPc ^p ve HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) Zn(OAc) ₂ , N ₂ , DBU, n-amil alkol, 140 °C.....	111
Şekil 99.	Aksiyal dimetoksili pirazolin grubu içeren silisyum ftalosiyanin (HY ₃ -SiPc) bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) NaH, toluen, 110 °C	113
Şekil 100.	HY ₁ -OH'ın sentezine ait reaksiyon düzeneği	122
Şekil 101.	HY ₂ -CN ^p /HY ₂ -CN ^{np} 'nin sentezine ait reaksiyon düzeneği	126
Şekil 102.	HY ₃ -ZnPc ^{p/np} 'nin sentezine ait reaksiyon düzeneği	131
Şekil 103.	1L-14 Spektroskopi Laboratuvarı (GTÜ)	132
Şekil 104.	HY ₁ -SiPc Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	133
Şekil 105.	HY ₁ -ZnPc ^p Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	133

Şekil 106.	HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	134
Şekil 107.	HY ₁ -SiPc Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	134
Şekil 108.	HY ₁ -ZnPc ^p Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	135
Şekil 109.	HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	135
Şekil 110.	HY ₂ -SiPc Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	136
Şekil 111.	HY ₂ -ZnPc ^p Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	137
Şekil 112.	HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	137
Şekil 113.	HY ₂ -SiPc Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	138
Şekil 114.	HY ₂ -ZnPc ^p Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	138
Şekil 115.	HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	139
Şekil 116.	HY ₃ -SiPc Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	140
Şekil 117.	HY ₃ -ZnPc ^p Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	140
Şekil 118.	HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları	141
Şekil 119.	HY ₃ -SiPc Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	142
Şekil 120.	HY ₃ -ZnPc ^p Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	142
Şekil 121.	HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları	142
Şekil 122.	HY ₁ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).....	144
Şekil 123.	HY ₁ -ZnPc ^p Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).....	144
Şekil 124.	HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} :660 nm)	144
Şekil 125.	HY ₁ -SiPc Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	146

Şekil 126.	HY ₁ -ZnPc ^p Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	146
Şekil 127.	HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	147
Şekil 128.	HY ₂ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 640 nm).....	148
Şekil 129.	HY ₂ -ZnPc ^p Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).....	148
Şekil 130.	HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 662 nm)	148
Şekil 131.	HY ₂ -SiPc Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	150
Şekil 132.	HY ₂ -ZnPc ^p Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	150
Şekil 133.	HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	151
Şekil 134.	HY ₃ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).....	152
Şekil 135.	HY ₃ -ZnPc ^p Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 646 nm).....	152
Şekil 136.	HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{EX} : 662 nm)	152
Şekil 137.	HY ₃ -SiPc Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	154
Şekil 138.	HY ₃ -ZnPc ^p Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	154
Şekil 139.	HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri.....	155
Şekil 140.	HY ₁ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	156
Şekil 141.	HY ₁ -ZnPc ^p Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	157
Şekil 142.	HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimler.....	157
Şekil 143.	HY ₂ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	159

Şekil 144.	HY ₂ -ZnPc ^P Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	159
Şekil 145.	HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	159
Şekil 146.	HY ₃ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	161
Şekil 147.	HY ₃ -ZnPc ^P Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	161
Şekil 148.	HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri.....	162
Şekil 149.	HY ₁ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	163
Şekil 150.	HY ₁ -ZnPc ^P Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	164
Şekil 151.	HY ₁ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	164
Şekil 152.	HY ₂ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	166
Şekil 153.	HY ₂ -ZnPc ^P Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	166
Şekil 154.	HY ₂ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	166
Şekil 155.	HY ₃ -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	168
Şekil 156.	HY ₃ -ZnPc ^P Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	169
Şekil 157.	HY ₃ -ZnPc ^{np} Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri.....	169
Şekil 158.	HY ₁ -SiPc ve HY ₃ -SiPc Bileşiklerinin oda sıcaklığında DMSO içerisinde görünür ışık (I), kısa UV ışık (254 nm) (II), uzun UV ışık (366 nm) (III) altında alınan emisyon görüntüleri	172

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ve PDT ölçümlerinde kullanılan cihazlar	89
Tablo 2. Sentez, saflaştırma işlemleri ve PDT ölçümlerinde kullanılan kimyasal madde ve malzemeler	90
Tablo 3. HY ₁ -Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları	93
Tablo 4. HY ₂ -Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları	100
Tablo 5. HY ₃ -Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları	107
Tablo 6. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin IR titreşim frekans değerleri (ν_{max} (cm ⁻¹))	117
Tablo 7. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin ¹ H-NMR spektral değerleri (δ :ppm)	118
Tablo 8. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin ¹³ C-NMR spektral değerleri (δ :ppm)	118
Tablo 9. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin 10 μ M konsantrasyonda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektral değerleri.....	118
Tablo 10. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kütle spektral verileri ve reaksiyon verimleri.....	119
Tablo 11. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin bileşiğinin DMSO içerisindeki absorpsiyon, eksitasyon ve emisyon spektrum değerleri	119
Tablo 12. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin bileşiğinin DMSO içerisindeki fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri.....	120

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
CDCl ₃	: Dötero kloroform
CHCl ₃	: Kloroform
CuPc	: Bakır ftalosiyanin
Co	: Kobalt
DBN	: 1,5-diaza-bisiklo[4.3.0]non-5-en
DBU	: 1,8-diaza-bisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	: Diklorometan
DMAE	: N,N-dimetilaminoetanol
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötero dimetilsülfoksit
DPBF	: 1,3-difenilisobenzofuran
E.n.	: Erime noktası
EtOH	: Etanol
F	: Floresans
g	: Gram
HNO ₃	: Nitrik asit
HOMO	: En yüksek enerjili dolu molekül orbitali
H ₂ Pc	: Metalsiz ftalosiyanin
HpD	: Hematoporfirin
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IC	: İç dönüşüm
ISC	: Sistemler arası geçiş
IR	: Infrared Spektroskopisi
LED	: Işık yayan diot
Li ₂ Pc	: Dilyum ftalosiyanin
LUMO	: En düşük enerjili boş molekül orbitali
Kb	: Bağlanma sabiti
KBr	: Potasyum bromür

K_2CO_3	: Potasyum karbonat
k_F	: Floresans oran sabiti
$KMnO_4$	: Potasyum permanganat
K_{sv}	: Stern-Volmer sabiti
k_q	: Bimoleküler söndürme sabiti
M	: Metal
$MgSO_4$	: Magnezyum sülfat
$MgPc$	: Sübstitüe olmamış magnezyum ftalosiyanin
mL	: Mililitre
$mmol$	: Milimol
Mn	: Mangan
MO	: Moleküler orbital
MPc	: Metalli ftalosiyanin
$NaOH$	: Sodyum hidroksit
NH_3	: Amonyak
nm	: Nanometre
OR	: Alkiloksi grubu
P	: Fosforesans
Pb	: Kurşun
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
Pc	: Ftalosiyanin
PDT	: Fotodinamik Terapi
Pt	: Platin
R	: Alkil grubu
S	: Singlet hal
Si	: Silisyum
Sn	: Kalay
SO_2	: Kükürtdioksit
T	: Triplet hal
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TX	: Triton X-100
$UV-Vis$	: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi

Zn	: Çinko
Zn(Ac) ₂	: Çinko(II) asetat
ZnPc	: Süstitüe olmamış standart çinko ftalosiyanın
δ (ppm)	: Kimyasal kayma değeri
Å	: Angstrom
°C	: Santigrat derece
cm ⁻¹	: Dalga sayısı
¹³ C-NMR	: Karbon 13 – Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Proton – Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
[M+H] ⁺	: Proton yakalamış moleküle ait moleküler iyon
m/z	: Kütle/Yük oranı
¹ O ₂	: Singlet oksijen
³ O ₂	: Triplet oksijen
λ _{Em}	: Maksimum emisyonun gerçekleştiği dalga boyu
λ _{Ex}	: Maksimum eksitasyonun gerçekleştiği dalga boyu
λ _{max}	: Maksimum absorpsiyonun gerçekleştiği dalga boyu
Φ _F	: Floresans kuantum verimi
Φ _d	: Fotobozunma kuantum verimi
Φ _Δ	: Singlet oksijen kuantum verimi
τ _F	: Floresans ömrü
τ ₀	: Doğal ışıma ömrü
ε	: Molar absorplama katsayısı
Δ _{Stokes}	: Stoke's kayması

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Çağımızın vebası olarak bilinen kanser, tamamlanmış ve süregelen on binlerce araştırmaya rağmen her yıl milyonlarca insanın ölümüne sebep olan günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Bu hastalığın teşhis ve tedavisinde teknolojinin getirdiği yenilikler doğrultusunda her geçen gün umut verici gelişmeler yaşanmaktadır. Günümüzde kanser tedavisinde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemleri kullanılmakta ve bu yöntemlerle yapılan tedavide hastalığın çok yüksek tekrarlama riski ve pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle bu yöntemlere alternatif olabilecek yeni bir tedavi yöntemi olan fotodinamik terapi (PDT), sahip olduğu birçok avantaj sebebi ile kanser tedavisinde son zamanlarda çok önemli rol oynamaktadır (Sobbi vd., 1993).

Fotodinamik terapi ışığa duyarlı bir fotoduyarlastırıcının (PS) kanserli dokuda birikmesi ve uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakılması sonucu oluşan singlet oksijenin sadece tümörlü dokuyu yok etmesi esasına dayanır (Wang vd., 2014). Böylelikle çevre dokulara zarar vermeden sadece tümörlü bölgedeki hücrelerin yok edilmesi fotodinamik terapiyi diğer kanser tedavi yöntemlerinden üstün kılmaktadır. Bu tedavi yönteminin en önemli amacı, fotoduyarlastırıcı maddenin kanserli hücreye doğrudan ulaşabilmesi için yüksek dalga boyundaki ışığı absorplayabilen (~ 700 nm), yüksek triplet hal kuantum verimi ve triplet halde uzun ömürlere sahip olabilen, yüksek verimle etkili singlet oksijen üretebilen, ışık kullanılmadığı zaman herhangi bir toksik etki göstermeyen bileşikler elde edilmesidir (Atmaca, 2018). Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu ftalosiyanin bileşiklerinin fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı madde olarak kullanılabileceği klinik çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır.

Ftalosiyanin bileşikleri, kimya alanında hem uygulama hem de bilimsel olarak çok büyük öneme sahip olan $18-\pi$ elektron sistemini içeren, 16 üyeli (8 karbon, 8 azot) aromatik makrosiklik bileşiklerdir. Yüksek termal ve kimyasal kararlılıklarının yanı sıra parlak renkleri, ışığa karşı oldukça dayanıklı olmaları, yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahip olmaları ve güçlü elektron transfer yeteneklerinin olması gibi pek çok eşsiz özelliklerinden dolayı ftalosiyaninler bilimde en fazla çalışılan fonksiyonel moleküler malzemelerdir (Atmaca vd., 2019; Gregory, 2000; Kadish vd., 2003; Leznoff & Lever 1989). Günümüzde

hem ülkemizde hem de dünyada çeşitli yan gruplar ile süstitüe edilebilen ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması, ayrıca fotodinamik terapi, fotokatalitik, güneş pilleri, anti-kanser ve sensör gibi çeşitli modern uygulama alanlarında kullanılabilirlikleri araştırmacılar tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

Kanser tedavisinin gereksinimlerini karşılamak amacıyla birden çok fonksiyonel grup içeren yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi ile kanser tedavisinde daha etkili çalışmalar ortaya çıkmış olacaktır. Kanser PDT ile tedavisinde fotoduyarlaştırıcı özellik göstermelerinden dolayı ftalosiyanin bileşikleri yaygın olarak kullanılmakta ve bu bileşiklerin fotodinamik terapideki kullanılabilirlikleri uygun ligandlar ve molekül merkezlerine aldıkları uygun metal iyonları ile geliştirilmektedir. Farklı metal iyonları ile kararlı kompleksler oluşturabilme yeteneğine sahip ftalosiyaninler, bağlanan metalin özelliğine göre de farklı uygulamalarda çalışılmaktadır. Çinko (Zn^{2+}), magnezyum (Mg^{2+}), alüminyum (Al^{3+}), silisyum (Si^{4+}), indiyum (In^{3+}) ve galyum (Ga^{3+}) gibi diyamanyetik metal iyonu içeren ftalosiyaninler anti-kanser aktivitesi göstermelerinden dolayı tıp dünyasında önemli bir yer almış ve bugün kanserle mücadelede ışığa karşı hassas reaktif olarak PDT de kullanılmaktadır (Köksoy vd., 2019; Roguin vd., 2019; Yalazan vd., 2019). Özellikle ftalosiyanin halkasına aksiyal, periferel ve non-periferel pozisyonlarda süstitüe grupların eklenmesi ve merkez iyonun türüne göre, ftalosiyanin komplekslerinin hem çözünürlük ve agregasyon davranışlarında hem de fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinde önemli ölçüde değişiklikler meydana gelmektedir.

Flor grupları içeren metalli ftalosiyaninler, yüksek termal ve kimyasal dayanıklılıklarının yanı sıra ilginç elektron taşıma özelliklerine sahip benzersiz bir kompleks sınıfını oluştururlar. Bu tür ftalosiyanin bileşikleri en yüksek elektronegatifliğe sahip flor elementinden kaynaklı olarak polar ve aprotik çözücülerde çok iyi çözünürlüklere sahiptirler. Ayrıca halojen türevli gruplar içeren ftalosiyanin bileşiklerinin, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri geliştirerek PDT için fotoduyarlaştırıcı aktivite gösterdikleri bilinmektedir (Ertunç vd., 2015; Kırbaç ve Erdoğan 2019; Erdoğan ve Arıcı 2014). Dimetilamino grubu içeren ftalosiyanin bileşiklerinin potansiyel PDT ajanı olarak kullanılabileceği ve sitotoksite sonuçlarının olumlu çıkmasından dolayı antikanser ilaç olma potansiyellerinin olduğu kanıtlanmıştır (Baş, 2023). Metoksi grubu içeren ftalosiyanin bileşiklerinin, yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüklerinin ve singlet oksijen kuantum verimlerinin de yüksek olduğu bilinmektedir (Kantekin vd., 2018; Pişkin 2016; Öztürk vd., 2012). Bu çalışmada, anti-kanser aktivitesi gösterdiği bilinen pirazolin bileşiklerinin,

ftalosiyenin halkasına bağlanması ile elde edilecek olan yeni metalli ftalosiyeninlerin kanser tedavisinde daha etkin fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olabilecekleri düşünülerek sentezleri ve fotofizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi planlanmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında, kanser tedavi yöntemlerinden biri olan fotodinamik terapide kullanılmak üzere ışığa duyarlı anti-kanser aktivitesi göstermesi düşünülen ftalosiyenin bileşiklerinin sentezi, fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı madde olarak kullanılabilirliklerini belirlemek için fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ftalosiyenin bileşiklerinin farklı metal iyonu ve ligandlar ile sentezlenebilmesi ve bunların bileşiğe farklı özellikler kazandırması araştırmacılar tarafından ilgi çekici görünmekte ve bu durum metalli ftalosiyeninlerin kullanım alanlarını gün geçtikçe arttırmaktadır. Bu nedenle başlangıç bileşikleri olarak, vücuda verildikten sonra izlenebilmesi için floresans özellik gösterdiği bilinen, vücut hücrelerinde seçici olarak birikebilen, ayrıca kanser hücrelerinin ölüm oranlarını arttırabilmek amacıyla anti-kanser özellik gösterdiği bilinen flor, dimetilamino ve dimetoksi gruplarını içeren farklı pirazolin türevleri seçilmiştir. Ayrıca sentezi gerçekleştirilen ftalosiyenin bileşiklerinin anti-kanser aktivite özelliği gösterdiği bilinen pirazolin bileşikleri ile fotodinamik terapide etkinlik gösterebilen ışığa duyarlı Zn^{2+} ve Si^{4+} metal iyonlarını içermesi planlanmıştır. Böylece flor, dimetilamino ve dimetoksi gruplarını içeren fonksiyonel pirazolin türevleri (HY_{1,2,3}-OH), bu bileşiklerden ftalosiyeninler için öncü moleküller olan ftalonitril bileşikleri (HY_{1,2,3}-CN^{p/np}) elde edilmiştir. Fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olarak kullanılması düşünülen farklı pirazolin gruplarını içeren aksiyal silisyum (HY_{1,2,3}-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin (HY_{1,2,3}-ZnPc^{p/np}) bileşikleri sentezlenmiş ve 18 yeni bileşik literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca, sentezlenen yeni çinko ve silisyum ftalosiyenin bileşiklerinin çeşitli organik çözücülerdeki çözünürlük ve agregasyon davranışları, floresans kuantum verimi ve ömrü, singlet oksijen kuantum verimi, fotobozunma kuantum verimleri belirlenmiş ve özellikle farklı metal iyonlarının, süstitüe pirazolin gruplarının ve bu grupların kompleks yapısındaki bağlanma pozisyonlarının etkisinin tüm bu verimleri nasıl etkileyeceği irdelenmiştir. Kapsamlı olarak incelenen bu farklı yapıların nasıl sonuçlar verdiği ve özellikle PDT üzerine etkileri incelendiğinde en iyi verimi sağlayan bileşiklerin tespit edileceği ve elde edilen sonuçların bundan sonra ilgili alanda yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

1.2. Ftalosiyaninler

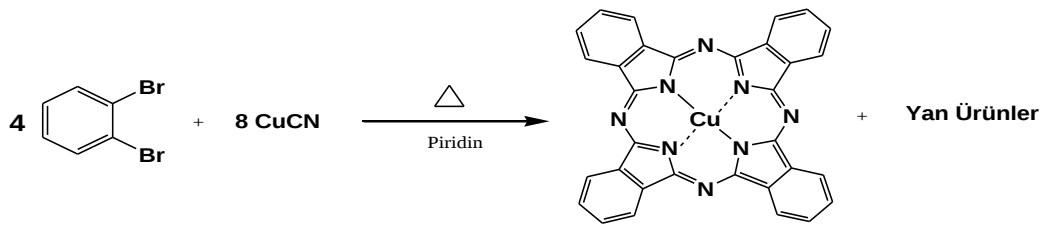
1.2.1. Ftalosiyaninlerin Keşfi ve Tarihsel Gelişimi

Ftalosiyaninlerin keşfi, ilk kez 1907 yılında Londra’da bulunan South Metropolitan Gas Company’de araştırma yapan A. Braun ve J. Tcherniac tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar, yüksek sıcaklıkta ftalimid ve asetik anhidrid bileşiklerinden o-siyanobenzamid bileşiğini sentezlemeyi amaçladıkları sırada rastlantı eseri yan ürün olarak koyu mavi renkli çözünür olmayan bir ürün elde etmeleri sonucu metalsiz ftalosiyanin (H_2Pc) ortaya çıkmıştır (Braun & Tcherniac, 1907) (Şekil 1).



Şekil 1. Metalsiz ftalosiyaninin o-siyanobenzamid sentezi sırasında elde edilme reaksiyonu

Dies Bach ve Van der Weid 1927 yılında, Fribourg üniversitesinde araştırma yaparken piridin içerisinde o-dibromobenzen ve bakır (I) siyanür ($CuCN$) kullanarak renksiz dinitril bileşiğini elde etmeye çalışmışlar, fakat % 23 verimle kararlı yapıda mavi renkli bakır (II) ftalosiyanin bileşiğini elde etmişlerdir (De Diesbach & Von Der Weid, 1927) (Şekil 2).



Şekil 2. Bakır (II) ftalosiyanin bileşiğinin ilk kez elde edilme reaksiyonu

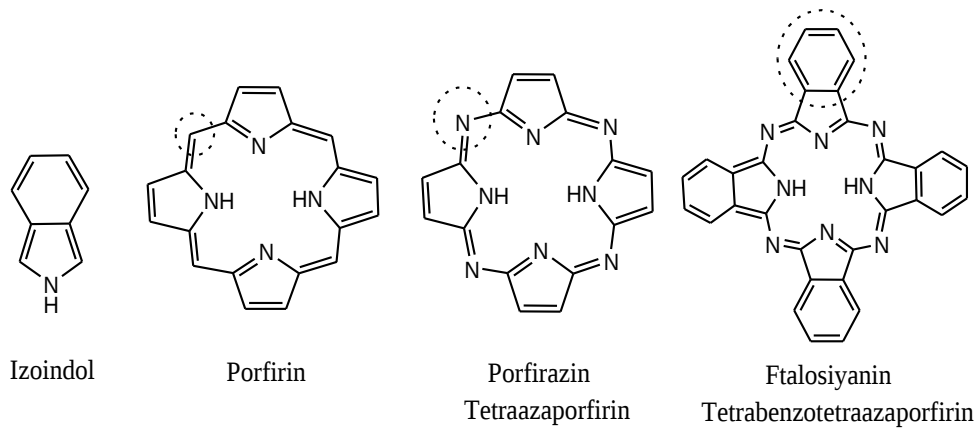
Bu bileşiklerin elde edilmesi ile ilgili diğer bir çalışma 1928 yılında Scottish Dyes Ltd. şirketinin Grangemounth tesislerinde emaye kaplama bir reaktörün içerisinde amonyak ve ftalik anhidrit’ten ftalimid sentezi sırasında mavi-yeşil renkli safsızlıklar elde edilmiş ve bu safsızlık olarak düşünülen maddenin emaye kaplı reaktörün hasar görmüş bir bölümünden ortaya çıkan demir metali ile oluşan kararlı yapıda bir demir ftalosiyanin kompleksi olduğu Dunsworth ve Drescher tarafından tespit edilmiştir (Thomas, 1990).

Ftalosiyeninlerin elde ediliş yöntemlerine bakıldığında tamamen rastlantı sonucu keşfedildikleri gerçeği ortaya çıkmış olup, gerçek yapısının ise 1929 yılında Linstead ve ekibinin araştırmaları ve Robertson'un X-ışını kırınım çalışmaları sonucunda 1933-1940 yılları arasında netlik kazanmıştır (Bekaroğlu, 2001).

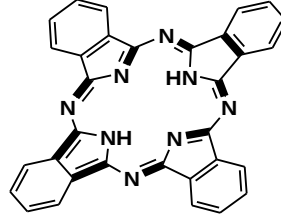
Süstitüe grup içermeyen ftalosiyeninlerin organik çözücüler içerisindeki çözünürlük özelliklerinin düşük olmasından dolayı bu bileşiklerin birçok uygulama alanlarında kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle 1960 yılından günümüze kadar ftalosiyenin halkasına aksiyal, periferel ve non-periferel pozisyonlarda farklı süstitüe grupların bağlanmasıyla bu bileşiklere farklı özellikler kazandırılmış ve birçok modern uygulama alanlarında kullanımları araştırmacılar tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaya başlanmıştır.

1.2.2. Ftalosiyeninlerin Yapısı

Kökeni, Yunanca nafta (kaya yağı) ve siyanin (koyu mavi) kelimelerinin birleşimine dayanan ftalosiyeninlerin metalsiz türevleri “tetrabenzotetraazaporfirin” olarak da adlandırılır. (Braun & Tcherniac, 1907). Ftalosiyeninler porfirin, porfirazin gibi tetrapiröl türevi bileşikler olup, birbirlerine mezo konumundaki azot köprüleri ile bağlı dört izoindol biriminin kondenzasyonu sonucu oluşan, yüksek konjugasyonlu 18- π elektron sistemini içeren, 16 üyeli (8 azot ve 8 karbon), aromatik yapılu makrosiklik bileşiklerdir (Leznoff & Lever 1989; Linstead, 1934; Berthold, 2008) (Şekil 3,4).

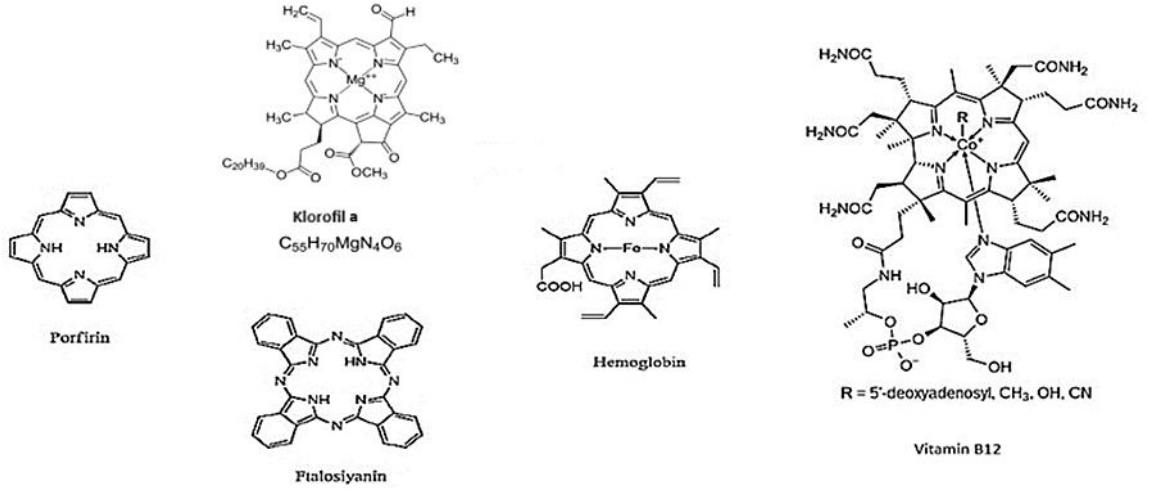


Şekil 3. Ftalosiyeninlerin tetrapiröl türevi bileşikler ile ilişkisi



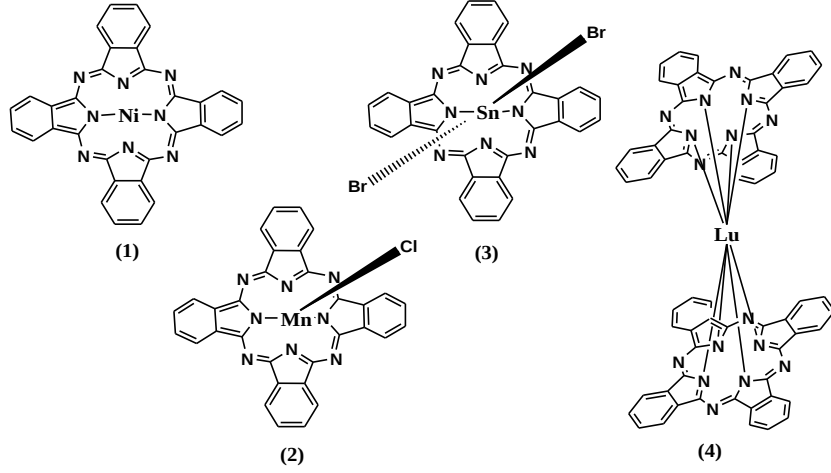
Şekil 4. H₂Pc’de 18- π elektron sistemi

Pirol ünitelerinden elde edilen ve doğal porfirin olan hemoglobin, klorofil-A ve vitamin B₁₂ gibi moleküllere yapısal olarak benzeyen ftalosiyanınlar doğada kendiliğinden bulunmayan tamamen sentetik yollardan üretilen bileşiklerdir (Moser & Thomas, 1983) (Şekil 5).



Şekil 5. Porfirin, klorofil-A, ftalosiyanın, hemoglobin ve vitamin B₁₂’nin moleküler yapıları

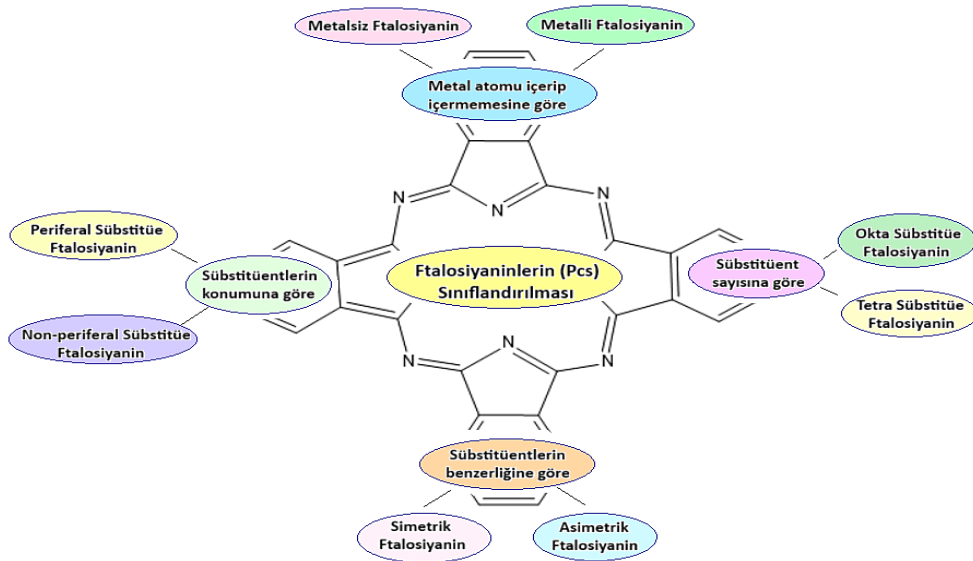
Ftalosiyanınlar metalli (MPc) ve metallsiz (H₂Pc) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Şekil 6). Metallsiz ftalosiyanınlar, di-anyonik (Pc²⁻) makrosiklik halkadan meydana gelirler ve ligand özelliği gösteren bu halka merkezini oluşturan izoindol hidrojen atomlarının uygun metal iyonu ile yer değiştirmesiyle metalli ftalosiyanınlar elde edilmektedir. Ftalosiyanın halka kavitesinde yer alan iki hidrojen atomu periyodik cetvelin neredeyse tüm metal iyonları ile yer değiştirebilir ve böylelikle birçok farklı metal iyonu içeren farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip metalli ftalosiyanın bileşikleri elde edilebilir (Şekil 7). Ayrıca metalli ftalosiyanınların sentezinde ortamda bulunan metal iyonunun template etkisinden dolayı ürün verimi metallsiz ftalosiyanınlara oranla daha fazladır (Kadish vd., 2000; Sarkı, 2019; Arıkan, 2013).



Şekil 8. MPC'lerin ideal geometrileri; (1) kare düzlem (dört koordinasyonlu), (2) kare piramit (beş koordinasyonlu), (3) oktahedral (altı koordinasyonlu), (4) sandviç (kare antiprizma) (sekiz koordinasyonlu)

1.2.3. Ftalosiyenin Sınıflandırılması ve Adlandırılması

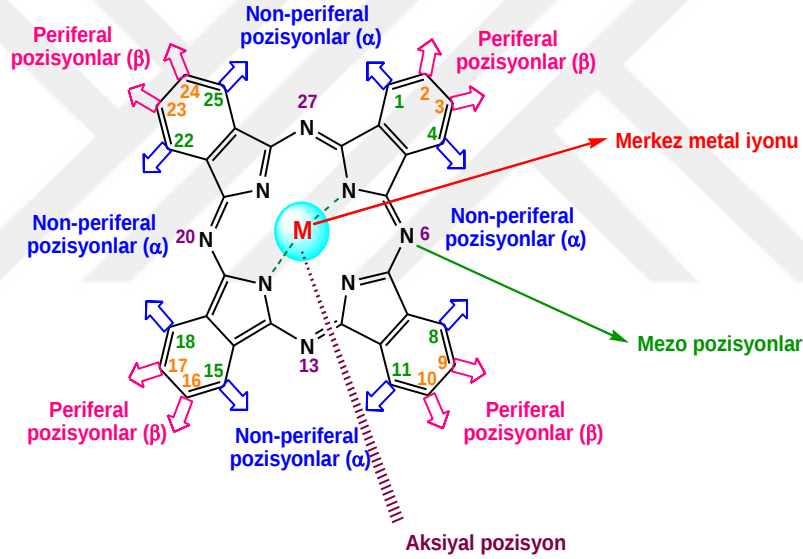
Ftalosiyenler genel olarak halka merkezinde metal iyonunu içerip içermemesine bağlı olarak metalli ve metalsiz, halkaya bağlı sübstituentlerin benzer veya farklı olmasına bağlı olarak simetrik ve asimetrik, halkaya bağlı sübstituentlerin bağlanma pozisyonlarına göre periferik ve non-periferik ve son olarak halkaya bağlı sübstituentlerin sayısına göre tetra sübstitüe ve okta sübstitüe ftalosiyenler olarak sınıflandırılırlar (Şekil 9).



Şekil 9. Ftalosiyenlerin sınıflandırılmasına ait şematik gösterimi

Metalli ftalosiyaninler kısaca “MPC” şeklinde belirtilirler ve burada “M” harfi halka kavitesinde yer alan metal iyonunu belirtirken, “Pc” ftalosiyanin kısaltması olarak bilinmektedir. Örneğin çinko ftalosiyanin kısaca “ZnPc” şeklinde gösterilir. Metal içermeyen ftalosiyaninler ise “dihidrojen ftalosiyanin” veya “serbest baz ftalosiyaninler” olarak bilinir ve kısaca “H₂Pc” olarak gösterilirler (Zeki, 2021) (Şekil 6).

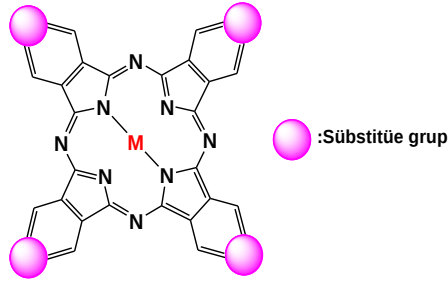
Süstitüe grupların ftalosiyanin halka merkezi üzerine bağlanabileceği 8 periferel (β -süstitüe) (2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24) ve 8 non-periferel (α -süstitüe) (1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25) olmak üzere dört benzo alt birimi ile ilişkili toplam 16 farklı bağlanma pozisyonu (1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 24, 25) mevcuttur. Mezo pozisyonlar (6, 13, 20, 27) ise izoindol birimlerini birbirine bağlamada köprü görevi gören azotları belirtmektedir (Şekil 10).



Şekil 10. Mezo, periferel ve non-periferel pozisyonları belirtilen ftalosiyanin halka merkezi

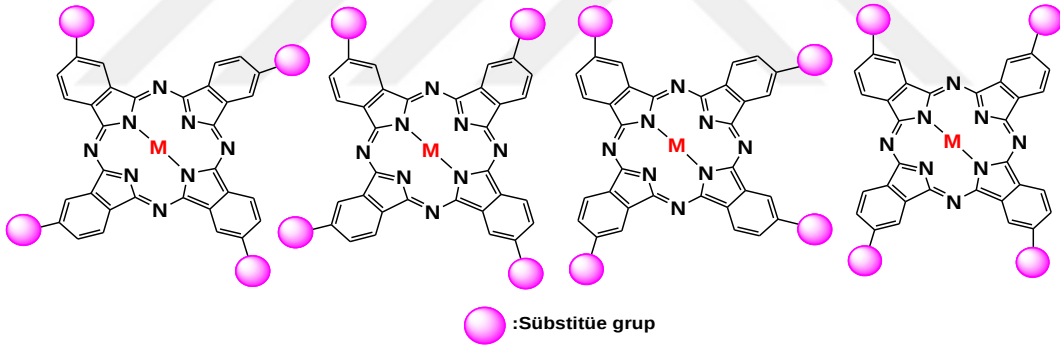
Ftalosiyanin bileşikleri süstitüsyon konumlarına göre periferel süstitüe ftalosiyaninler, periferel tetra süstitüe ftalosiyaninler, periferel okta süstitüe ftalosiyaninler, non-periferel süstitüe ftalosiyaninler, non-periferel tetra süstitüe ftalosiyaninler ve non-periferel okta süstitüe ftalosiyaninler olmak üzere 6 kısma ayrılır (Öncül, 2022).

Ftalosiyanin halka merkezine (2,3), (9,10), (16,17), (23,24) numaralı karbonlar üzerinden süstitüe grupların bağlanmasıyla periferel süstitüe ftalosiyanin bileşikler elde edilir (Şekil 11).



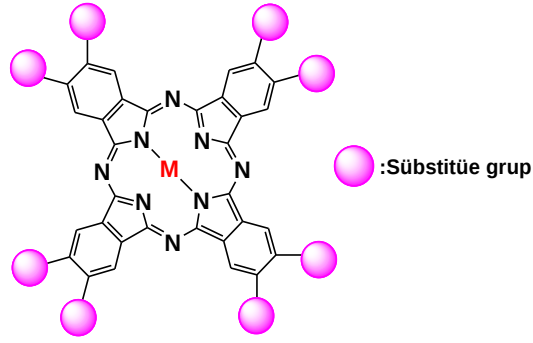
Şekil 11. Periferel sübstütüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim

Ftalosiyanin halka merkezine 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) numaralı karbonlar üzerinden sübstütüe grupların bağlanmasıyla periferel tetra sübstütüe ftalosiyanin bileşikleri elde edilir. Bu yapıda ftalosiyaninler 4-sübstütüe ftalonitril (4-nitroftalonitril gibi) bileşikleri kullanılarak dört yapı izomerinin karışımı halinde elde edilirler. Halka merkezine bağlı olan sübstütüe gruplara bağlı olarak izomer oranları değişmekte ve elde edilen izomer karışımları (D_{2h} , C_{4h} , C_{2v} ve C_s olmak üzere dört farklı simetride) ayırabilmek için kromatografik yöntemler kullanılmaktadır (Hannack, vd., 1993) (Şekil 12).



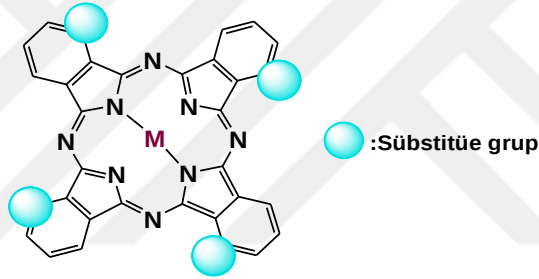
Şekil 12. Periferel tetra sübstütüe ftalosiyaninlerin yapısal izomerlerinin genel gösterimi

Ftalosiyanin halka merkezine 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 numaralı karbonların tümü üzerinden sübstütüe grupların bağlanmasıyla periferel okta sübstütüe ftalosiyanin bileşikleri elde edilir. Bu yapıda ftalosiyaninler, 4,5-disübstütüe ftalonitril (4,5-dikloroftalonitril gibi) bileşikleri kullanılarak tek izomerli yapıda elde edilirler (Malkoç, 2011) (Şekil 13).



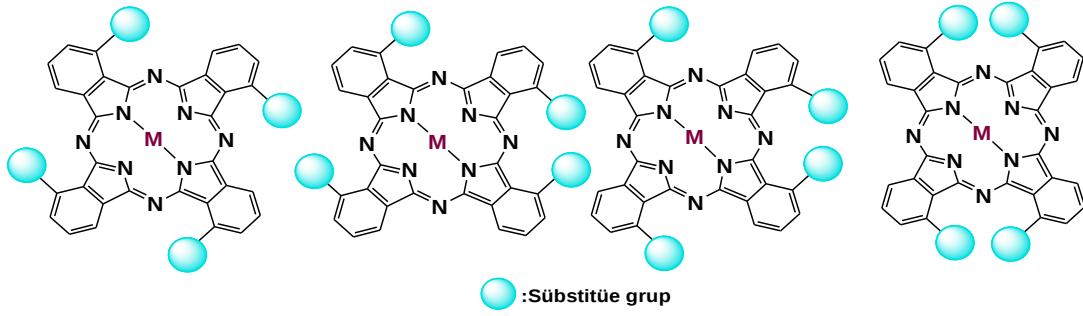
Şekil 13. Periferel okta sübstütüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim

Ftalosiyanin halka merkezine (1,4), (8,11), (15,18), (22,25) numaralı karbonlar üzerinden sübstütüe grupların bağlanmasıyla non-periferel sübstütüe ftalosiyanin bileşikleri elde edilir (Şekil 14).



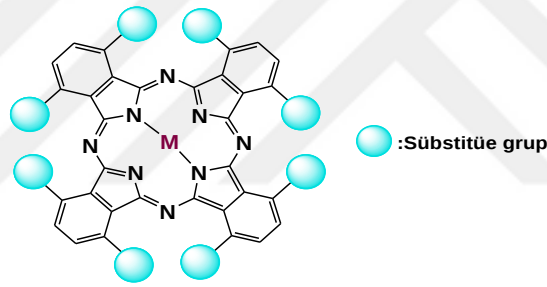
Şekil 14. Non-periferel sübstütüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim

Ftalosiyanin halka merkezine 1(4), 8(11), 15(18), 22(25) numaralı karbonlar üzerinden sübstütüe grupların bağlanmasıyla non-periferel tetra sübstütüe ftalosiyanin bileşikleri elde edilir. Bu yapıda ftalosiyaninler, 3-sübstütüe ftalonitril (3-nitroftalonitril gibi) bileşikleri kullanılarak dört yapı izomerinin karışımı halinde elde edilirler. Halka merkezine bağlı olan sübstütüe gruplara bağlı olarak izomer oranları değişmekte ve elde edilen izomer karışımları ayırabilmek için kromatografik yöntemler kullanılmaktadır (Şekil 15).



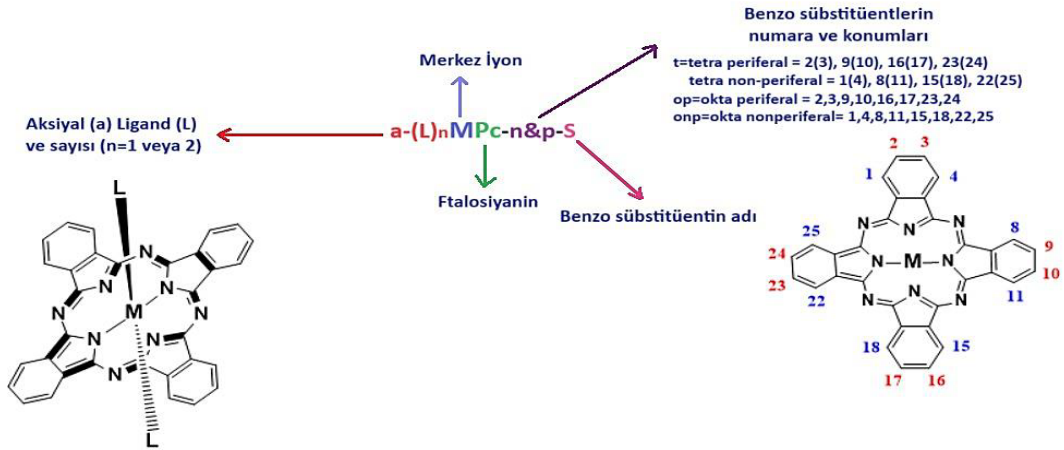
Şekil 15. Non-periferal tetra süstitüe ftalosiyaninlerin yapısal izomerlerinin genel gösterimi

Ftalosiyanin halka merkezine 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 numaralı karbonların tümü üzerinden süstitüe grupların bağlanmasıyla non-periferal okta süstitüe ftalosiyanin bileşikleri elde edilir. Bu yapıda ftalosiyaninler 3,6-disüstitüe ftalonitril (3,6-dikloroftalonitril gibi) bileşikleri kullanılarak tek izomerli yapıda elde edilirler (Şekil 16).



Şekil 16. Non-periferal okta süstitüe ftalosiyaninler için genel bir gösterim

IUPAC tarafından makrosiklik yapılu bileşikler olan ftalosiyaninlerin uzun ve karmaşık terminolojisinden kaçınmak için ortak bir numaralandırma içeren bir kısaltma sistemi öngörülmüştür (Yavuz, 2022) (Şekil 17).



Şekil 17. Ftalosiyenin bileşiklerinin adlandırılmasına ait kısaltma gösterimi

Şekil 17’de ftalosiyenin bileşiklerinin adlandırılmasında kullanılan kısaltma detaylı bir şekilde belirtilmiştir. Örneğin, merkez iyonu Ni(II), sübstütüent olarak hekzil grubu bulunduran okta non-periferel ftalosiyenin bileşiğinin adlandırılması; n 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25-oktahekzilftalosiyeninato Nikel (II) olarak ve NiPc-onp-C₆ olarak kısaltılır (C₆:herbiri altı karbon atomunu içeren alkil grubu). Sübstütüent özel olarak bilinen bir grup değilse, örneğin periferel tetra 3,7,11-trimetildodeka-2,6,10-trien-1-il)oksi sübstütü Co(II) ftalosiyenin bileşiği adlandırılırken “2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3,7,11-trimetildodeka2,6,10-trien-1-il)oksi)ftalosiyeninato kobalt (II)” şeklinde adlandırılır (Ertem, vd., 2018). Aksiyal pozisyonda sübstütüent olarak 4-bromo-2-(5-izoksazolil) fenoksi grubu içeren silisyum ftalosiyenin bileşiği ise “Bis(4-Bromo-2-(5-izoksazolil)fenoksi)ftalosiyeninato silisyum (IV)” şeklinde adlandırılır (Yalazan, vd., 2022).

1.2.4. Ftalosiyenin Türleri

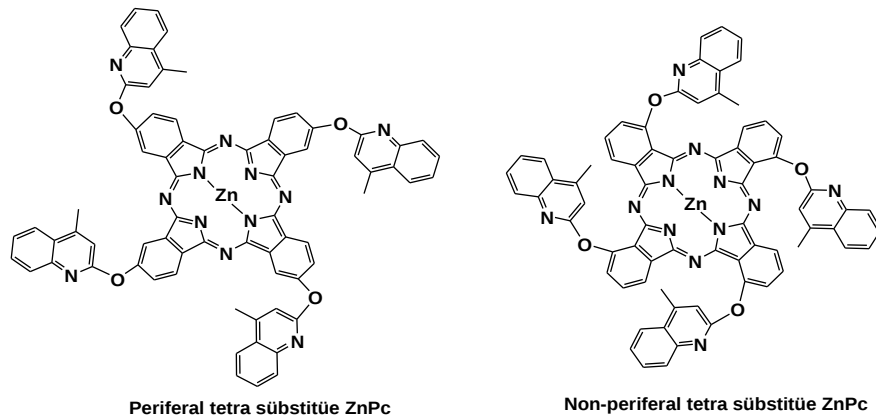
Ftalosiyeninler metal atomu içerip içermemelerine göre metalli ve metallsiz ftalosiyeninler olarak ikiye ayrılırlar. 70’ten fazla metal iyonu ile metalli ftalosiyenin bileşiklerinin elde edilmesi mümkündür. Bu ftalosiyenin bileşiklerinin yapısal gösterimi Şekil 6’da belirtilmiştir. Ftalosiyeninler yapısal olarak ise merkezinde metal atomu bulunduran monomerik ve dimerik ftalosiyeninler olarak iki grupta toplanmaktadır. Monomerik ftalosiyeninlerde tek bir ftalosiyenin halkası bulunurken dimerik ftalosiyeninlerde iki veya daha fazla ftalosiyenin halkası bulunmaktadır.

Monomerik ftalosiyaninlere tetra süstitüe ftalosiyaninler, okta süstitüe ftalosiyaninler, aksiyal ftalosiyaninler, subftalosiyaninler, süperftalosiyaninler, asimetrik ftalosiyaninler ve naftalosiyanin türleri örnek verilebilir. Dimerik ftalosiyaninlere ise sandviç (double-decker) ftalosiyaninler, sepet (ball-type) ftalosiyaninler, kapaklı (clamshell) ftalosiyaninler, polimerik ftalosiyaninler ve farklı köprü bileşikleri barındıran ftalosiyaninler örnek verilebilir.

a. Monomerik Ftalosiyaninler

a₁. Tetra Süstitüe Ftalosiyaninler

Literatürde en fazla çalışılan ftalosiyanin bileşikler süstitüentlerin halka üzerindeki pozisyonlarına göre periferal tetra süstitüe ve non-periferal tetra süstitüe olmak üzere pek çok türevi bulunan tetra süstitüe ftalosiyaninlerdir. Bu ftalosiyaninlerin yaygın organik çözücüler içerisindeki çözünürlükleri okta süstitüe ftalosiyaninlere oranla daha iyi olduğu için araştırmacılar tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaktadırlar (Yalazan, vd., 2022) (Şekil 18).



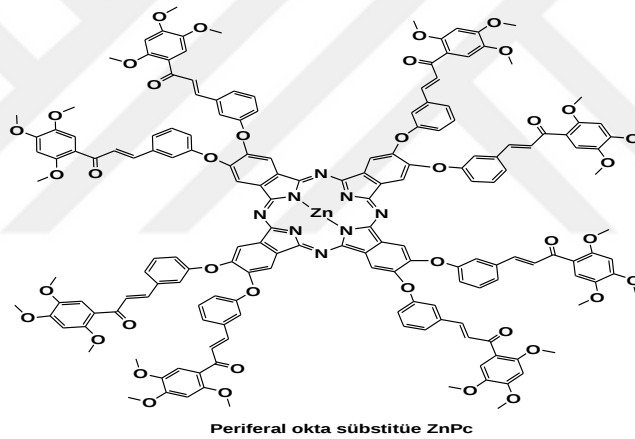
Şekil 18. Periferal ve non-periferal çinko ftalosiyanin bileşiğinin yapısı

Özellikle non-periferal ftalosiyaninlerin alınan UV-Vis spektrumlarında daha fazla kırmızıya kayma göstermelerinden dolayı PDT çalışmalarında kullanılırlar (Ömeroğlu & Durmuş, 2023). Ayrıca non-periferal ftalosiyaninlerde süstitüe grubun Pc halka merkezine daha yakın olmasından dolayı elektron çekici/salıcı özellikler daha kolay gerçekleşir ve bu

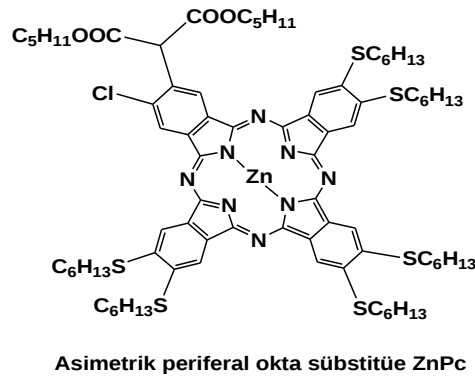
durum redoks proseslerin daha belirgin olmasına sebep olacağından elektrokimyasal çalışmalarda daha çok tercih edilirler (Orman, 2017).

a₂. Okta Süstitüe Ftalosiyaninler

Okta süstitüe ftalosiyaninler, halka kavitesi üzerindeki pozisyonlarına göre periferel okta süstitüe ve non-periferel okta süstitüe ftalosiyaninler olmak üzere iki tür olarak yer almaktadırlar. Ftalosiyanin halkasına bağlı olan süstitüe sekiz grup aynı ise simetrik (Yalazan, vd., 2020) (Şekil 19), en az bir grubun farklı olması ile asimetrik okta süstitüe ftalosiyaninler (Uğur, vd., 2012) (Şekil 20) elde edilir. Bu tür ftalosiyaninlerin avantajı tek izomer olmaları, dezavantajları ise çeşitli organik çözücülerde çözünürlüklerinin az olmasıdır.



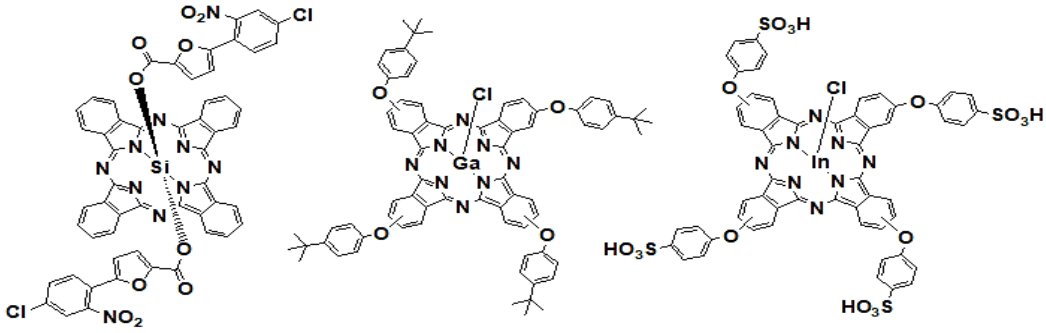
Şekil 19. Simetrik periferel okta süstitüe çinko ftalosiyanin bileşiğinin yapısı



Şekil 20. Asimetrik periferel okta süstitüe çinko ftalosiyanin bileşiğinin yapısı

a3. Aksiyal (Eksenel) Ftalosiyanınlar

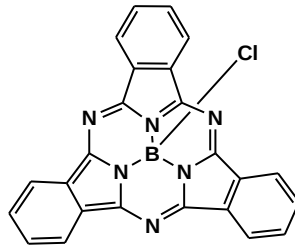
Ftalosiyanın halka kavitesinde yer alan metal iyonunun süstitüe gruba göre daha önemli olduğu aksiyal ftalosiyanınlerde özellikle +3 ve +4 değerkli (Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , Sn^{4+} , Si^{4+} gibi) metal iyonları kullanılmaktadır. Aksiyal pozisyonda bağı olan süstituent, ftalosiyanın molekülleri arasındaki moleküller arası etkileşimlerini azalttığından çözünürlüklerini artırır ve bu nedenle aksiyal ftalosiyanınlerin çözünürlüğü diğer ftalosiyanınlere oranla daha fazladır. Özellikle Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} ve Si^{4+} metal iyonu bulunduran aksiyal ftalosiyanınlerin singlet oksijen kuantum verimi ve uzun floresans yarı ömrüne sahip olmalarından dolayı PDT çalışmalarında daha çok tercih edilirler (Yalazan, vd., 2023; Durmuş & Nyokong, 2007; Güzel, vd., 2017).



Şekil 21. Aksiyal ftalosiyanın bileşiklerinin yapısı

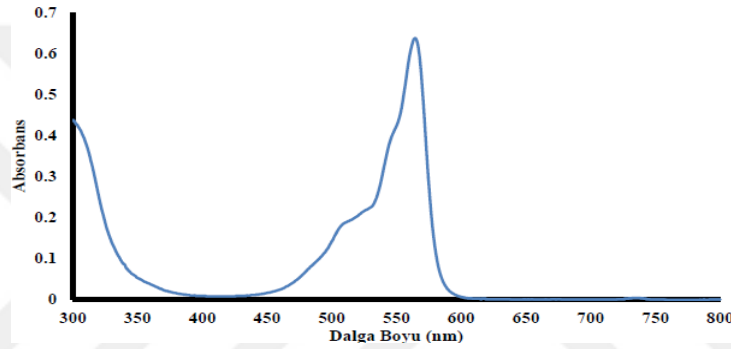
a4. Subftalosiyanınler (SubPc)

Subftalosiyanınler (SubPc), üç diiminoizoidolin biriminin azot atomları ile birbirine bağlanması ve merkezinde bor atomundan dolayı düzlemsel olmayan, kase biçimli aromatik makro halkalı bileşiklerdir (Şekil 22).



Şekil 22. Subftalosiyanın yapısı

Bu bileşikler ftalosiyanin molekülünün en düşük homoloğu olup, en önemli ortak özellikleri ise delokalize olmuş $14-\pi$ elektronu içermeleridir. Bu nedenle UV-Vis spektrumlarında Soret bandı (B bandı) ile Q bandına benzer ~ 305 ve 565 nm de güçlü absorpsiyon bandları verirler (Shimizu, 2016; Baş & Biyiklioglu, 2017) (Şekil 23). Subftalosiyaninlerin ($14-\pi$) absorpsiyon bandlarının ftalosiyaninlere ($18-\pi$) oranla daha kısa dalga boyuna (maviye) kaymasının nedeni π -konjugasyonundaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca elektron alıcı veya salıcı gruplar içeren sübstitüentlerin SubPc'lerin periferel pozisyonlarına bağlanması ile daha uzun dalga boyunda absorpsiyon yapmaları sağlanmaktadır (Demir, 2022).



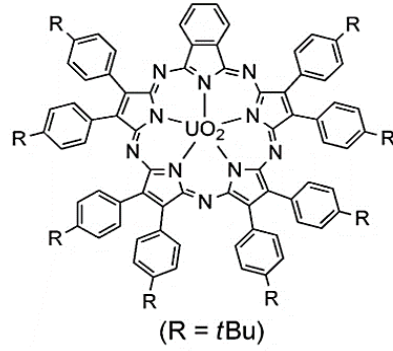
Şekil 23. SubPc genel UV-Vis spektrumu

Hem termal hem de kimyasal yönden kararlı olan SubPc'lerin görünür bölge olan 500-700 nm aralığında güçlü absorpsiyon yapmaları, agregasyona uğramamaları, elektronik olarak π -konjuge sistemleri ve oksidasyon yeteneklerinin az olması gibi özelliklerinden dolayı supramoleküler kimya, kimyasal sensörler, optik veri depolama, non-lineer optik ve PDT gibi birçok fotoelektrik özellikler ile karakterize edilen alanlarda kullanılan çok yönlü organik malzemelerdir (Makhseed, vd., 2020; Ince, vd., 2014; González-Rodríguez, vd., 2002).

Subnaftalosiyaninler ise $20-\pi$ elektron sistemi ile delokalize olmuş subftalosiyaninlerin diğer bir türü olan konjuge sistemlerdir ve UV-Vis spektrumunda ~ 302 ve 667 nm'de absorpsiyon bandı verirler (Doğan, 2023).

a5. Süperftalosiyaninler (Süper Pc)

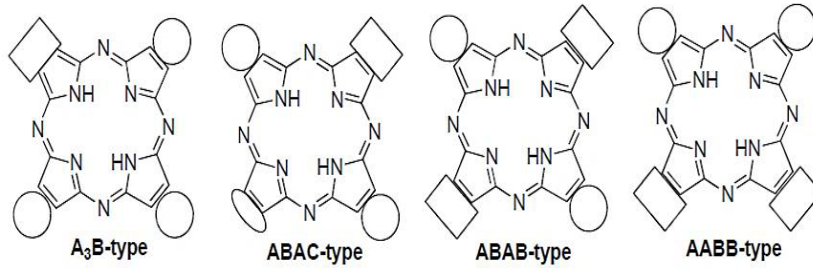
Merkezinde Uranil iyonu bulunan ve beş izoindol biriminin azot atomları ile birbirine bağlanmasıyla pentagonal-bipiramidal koordinasyon geometrisine sahip bileşiklere “süperftalosiyaninler” denilir (Şekil 24). Bu ftalosiyanin türleri 22- π elektron sistemine sahip bir makro halkadan meydana gelirler ve UV-Vis spektrumlarında ~914 nm de güçlü bir absorpsiyon bandı, ~810 nm’de bir omuz ve ~420 nm’de ise tekrar güçlü bir absorpsiyon bandı verirler. Yüksek dalga boyunda absorpsiyon vermelerinden dolayı PDT ve güneş pili gibi uygulamalarda tercih edilen ftalosiyanin türleridirler (Furuyama, vd., 2012).



Şekil 24. Süperftalosiyanin (Süper Pc)

a6. Asimetrik Ftalosiyaninler

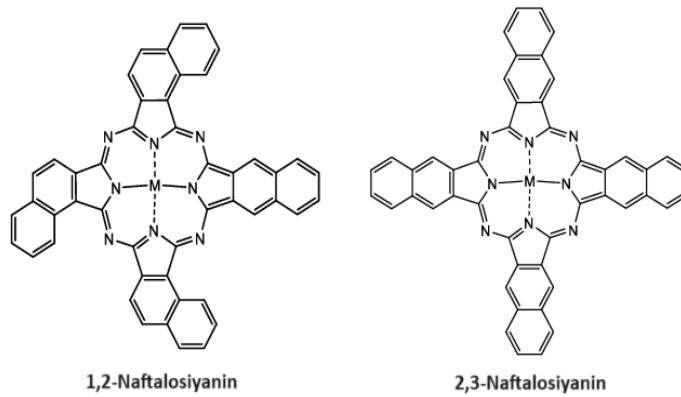
Ftalosiyanin halka merkezine bağlı sübstitüentlerden en az birinin farklı olması durumunda elde edilen bileşiklerdir (Şekil 25). Aynı molekül içerisinde farklı sübstitüentler içermesi sebebi ile son yıllarda araştırmacılar tarafından ilgi çekici bileşikler sınıfında yer almaktadırlar ve bu bileşiklerin, çözünürlüğü, reaktivitesi, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin uygunluğuna göre, kullanılması düşünülen uygulama alanına yönelik tasarımları gerçekleştirilmektedir (Nemykin, vd., 2014; Huang, vd., 2013).



Şekil 25. Asimetrik ftalosiyanın genel türleri ve analogları

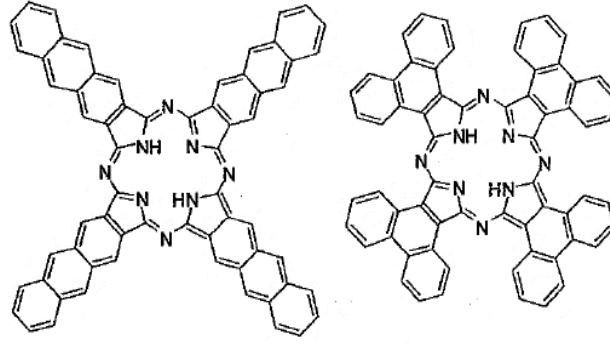
a7. Naftalosiyaninler

Naftalosiyaninler, halka merkezini oluşturan her bir izoindol birimine bir benzen halkasının eklenmesi ile elde edilen, UV-Vis spektrumlarında ~ 740 - 780 nm’de güçlü absorpsiyon bandı veren, genellikle koyu yeşil renkli olan bileşiklerdir. Bu ftalosiyanın türlerinin yapısında yer alan ilave π elektron sistemlerinden dolayı katalitik aktivite, PDT için fotoduyarlastırıcı madde, optoelektronik malzemeler ve non-lineer optik gibi uygulama alanlarında kullanılmaktadırlar. Ancak naftalosiyaninlerin farklı birçok uygulama alanlarında kullanımlarının kısıtlı olmasının en önemli sebebi çözünürlüklerinin az ve agregasyon eğilimlerinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. (Safonova, vd., 2020). 1,2-Naftalosiyanin ve 2,3-naftalosiyanin şeklinde iki gruba ayrılırlar (Şekil 26).



Şekil 26. (1,2) ve (2,3) naftalosiyanin yapısı

Ayrıca naftalosiyaninlerden farklı olarak daha fazla π elektron sistemleri içeren antrasen (2,3-Ac) ve fenantren (9,10-Phc) ftalosiyaninlerde mevcuttur (Şekil 27) (Kobayashi, vd., 1993; Rusanova, vd., 2002).

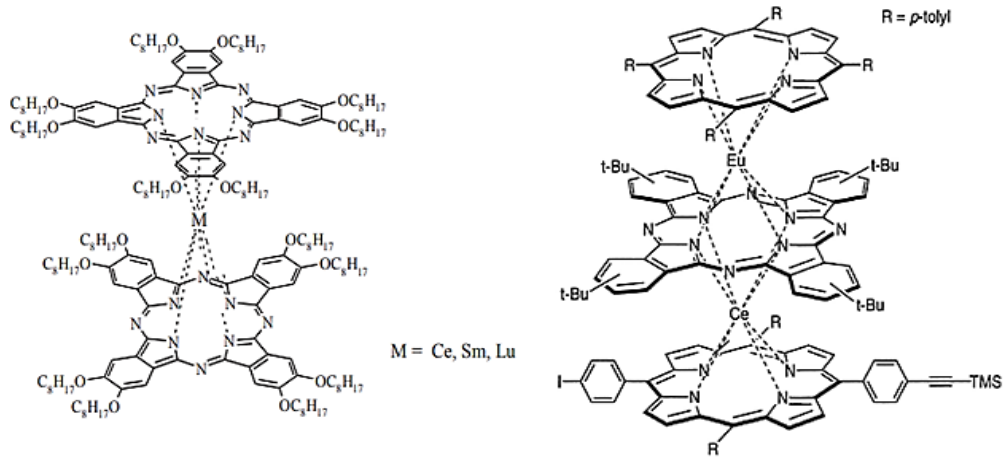


Şekil 27. Antrasen (2,3-Ac) ve fenantren (9,10-Phc) ftalosiyanin yapısı

b. Dimerik Ftalosiyaninler

b₁. Sandviç (Double-Decker) Ftalosiyaninler

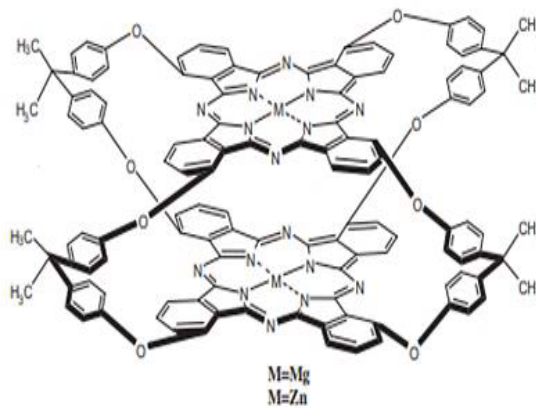
Çift katlı (bisftalosiyanin), nadir toprak ve double-decker ftalosiyaninler olarak bilinen sandviç ftalosiyaninler, iki veya daha fazla ftalosiyanin molekülünün lantanit serisi metal iyonları ile meydana gelen yüksek koordinasyonlu ftalosiyanin türleridir ve ftalosiyanin halkaları aynı ise homoleptik, farklı ise heteroleptik sandviç ftalosiyanin şeklinde adlandırılırlar (Gürol, vd., 2012; Zhang & Chen, 2014). Sandviç ftalosiyaninlerin yapılan X-ışını kırınım teknikleri ile yapılarının aydınlatılmasında, lantanit serisi metal iyonunun (M^{3+}) iki ftalosiyanin halka merkezinde yer alan sekiz izoindol biriminin azot atomları ile koordinasyon bağı oluşturduğu gözlemlenmiştir (Durmuş, vd., 2010). Hem kararlı nötral yapıları hem de ftalosiyanin moleküllerinin π elektronları arasındaki elektronik etkileşimden dolayı ilginç elektronik özelliklere sahip olan sandviç ftalosiyaninler elektrokromik özellikleri en fazla araştırılan ftalosiyaninlerdir (Cian vd., 1985). Homoleptik ve heteroleptik sandviç ftalosiyaninlerin yapısına ait gösterimler Şekil 28’de verilmiştir (Gross vd., 2001; Sheng vd., 2015).



Şekil 28. Homoleptik ve heteroleptik sandviç ftalosiyeninler

b₂. Sepet (Ball-Type) Ftalosiyeninler

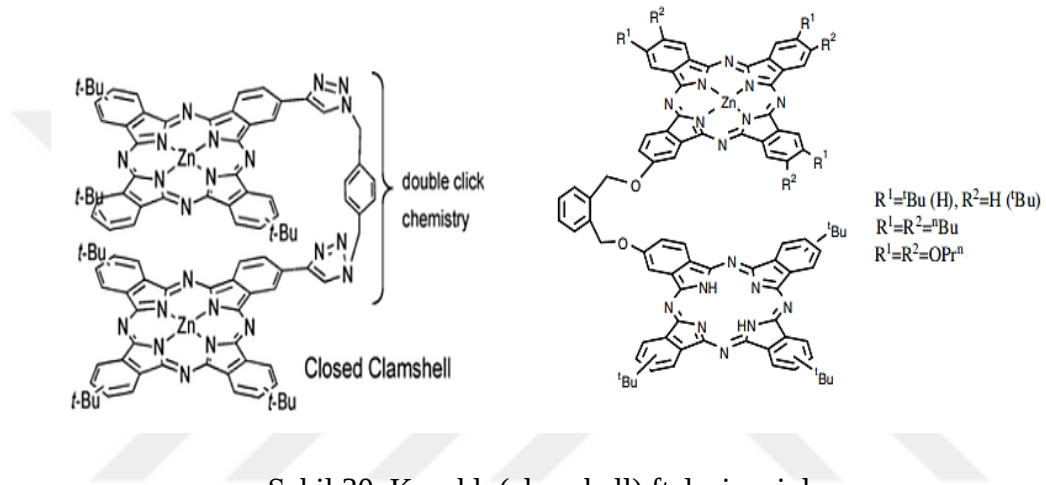
Sepet (ball-type) ftalosiyeninler, halka kavitesinde aynı veya farklı metal iyonu içeren iki ftalosiyenin molekülünün her bir koldan birbirine bağlanması sonucu oluşan makrosiklik yapılardır (Şekil 29). UV-Vis spektrumlarında diğer ftalosiyenin moleküllerine benzer olarak Q-bandları yaklaşık olarak 600-700 nm’de ve B-bandları ise 300-400 nm’de güçlü absorpsiyon verirler. Sepet (ball-type) ftalosiyeninlerin sentezlerinin zor, verimlerinin düşük, agregasyon eğilimlerinin fazla ve çözünürlüklerinin az olduğu bilinmektedir. Bu tür ftalosiyeninlerin daha çok elektrokimyasal özellikleri incelenmektedir (Canlıca & Nyokong, 2012; Salan, vd., 2012; Canlıca, 2019).



Şekil 29. Sepet (ball-type) ftalosiyenin bileşiği

b3. Kapaklı (Clamshell) Ftalosiyaninler

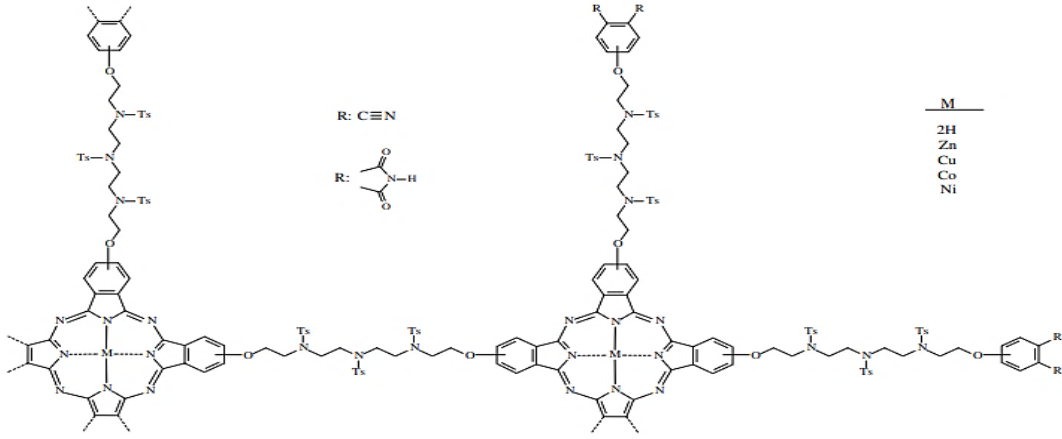
Kapaklı (clamshell) ftalosiyaninler, halka kavitesinde metal iyonu içeren iki ftalosiyanin molekülünün tek bir koldan birbirine bağlanması sonucu oluşan makrosiklik yapılardır ve istiridye kabuğuna benzer olmaları nedeniyle bu ismi almışlardır. Şekil 30'da kapaklı (clamshell) ftalosiyaninlerin yapısına ait gösterimler verilmiştir (Yoshiyama, vd., 2008; Tolbin, vd., 2009).



Şekil 30. Kapaklı (clamshell) ftalosiyaninler

b4. Polimerik Ftalosiyaninler

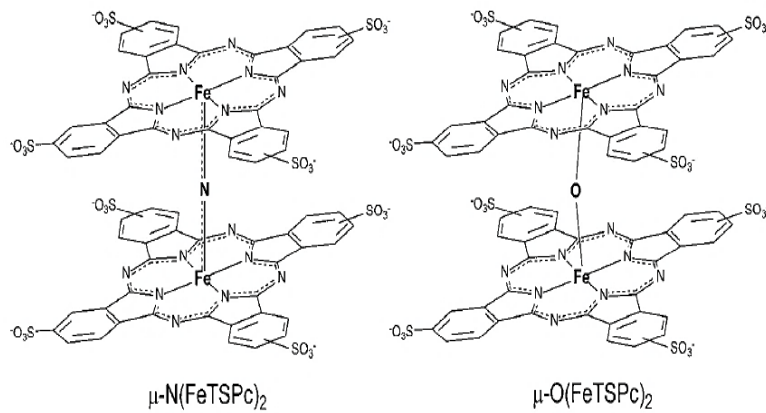
Birden fazla ftalosiyaninin birbirine bağlanması sonucu oluşan polimerik ftalosiyaninler, yüksek molekül ağırlıklı bileşikler olup polimerik yapılarından dolayı çözünürlükleri düşük bileşiklerdir. Polimerik ftalosiyaninler, benzersiz bir özellik kombinasyonu sunan p-konjuge yarı iletken polimer sınıfına ait oldukları için elektriksel özellikleri, konjuge yapıları, ışığa, ısıya, neme ve havaya karşı stabiliteleri nedeniyle oldukça ilgi çekici bileşiklerdir. Bu nedenle polimerik ftalosiyaninler çevresel açıdan stabil elektriksel iletken malzemeler olarak kullanılmaya uygun adaylardır. Klorofil ile olan yapısal benzerlikleri onları yapay güneş pillerindeki uygulamalar için kullanım olanağı sunmaktadır (Bilgin, vd., 2009).



Şekil 31. Polimerik bir ftalosiyanin bileşiği

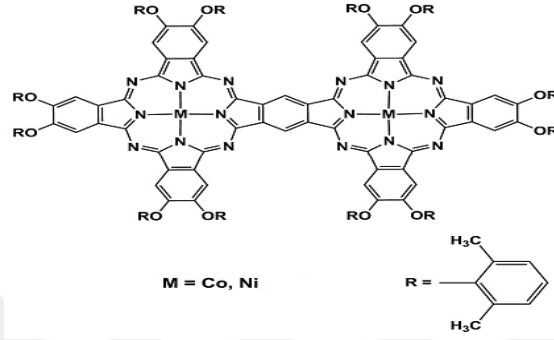
b5. Farklı Köprü Bileşikleri Barındıran Ftalosiyaninler

Sandwich (double-decker), sepet (ball-type), kapaklı (clamshell) ve polimerik ftalosiyaninlerin dışında dimerik yapıda bulunan bu ftalosiyaninler birbirlerine halka merkezinde yer alan metal iyonunun oksijen ve azot atomu veya benzen ve alkin grubu gibi köprü bileşikleriyle bağlanmasıyla elde edilirler. Genellikle oksijen ve azot atomlarının köprülerinin metal iyonları ile oluşturduğu dimerik ftalosiyaninler okso ve aza köprülü ftalosiyaninler olarak adlandırılırlar ve merkez iyonları genellikle galyum ve indiyum gibi yarı metaller ya da demir ve mangan gibi redoks aktif metallerdir (Liu, vd., 2007). Şekil 32’de okso ve aza köprülü dimerik ftalosiyaninlere ait gösterim verilmiştir (Derenven’kov, vd., 2013).



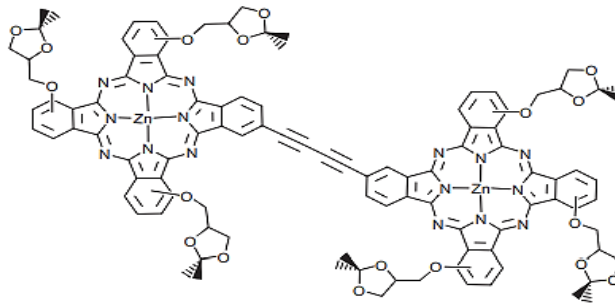
Şekil 32. Demir tetrasülfoftalosiyanin aza ve okso köprülü komplekslerinin yapıları

İki ftalosiyanin bileşiğinin bir benzen halkası ile birbirine bağlanması sonucu benzen köprülü ftalosiyaninler elde edilirler ve iki ftalosiyanin merkezi üzerinde bulunan elektronların birbirlerine transfer edilmesine imkân sunmalarından dolayı ilginç elektrokimyasal özellikler gösterirler (Huang, vd., 2014). Şekil 33'te benzen köprülü ftalosiyanin bileşiğine ait örnek verilmiştir.



Şekil 33. Benzen köprülü ftalosiyanin bileşiği

Sonogashira çapraz kenetleme reaksiyonunun hem organik hem de anorganik kimyada kullanımlarının artması alkin köprülü ftalosiyanin bileşiklerinin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca bu tür ftalosiyanin bileşiklerinde özellikle de ftalosiyanin halkalarının birbirlerine doğrudan konjuge olmaları enerji transferi özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. $-\text{C}\equiv\text{C}-$ gruplarının köprü görevi görmesiyle elde edilen ftalosiyaninlerde merkez metal atomu ve sübstitüent-ftalosiyanin iskeleti arasındaki elektron aktarımları direkt konjugasyonla sağlanmış olduğundan UV-Vis spektrumlarında Q bandları daha yüksek dalga boyuna yani kırmızıya kayar. Bu nedenle, son yıllarda PDT alanında bu tür ftalosiyanin bileşiklerinin kullanımları mevcuttur (Dumolin, vd., 2011) (Şekil 34).

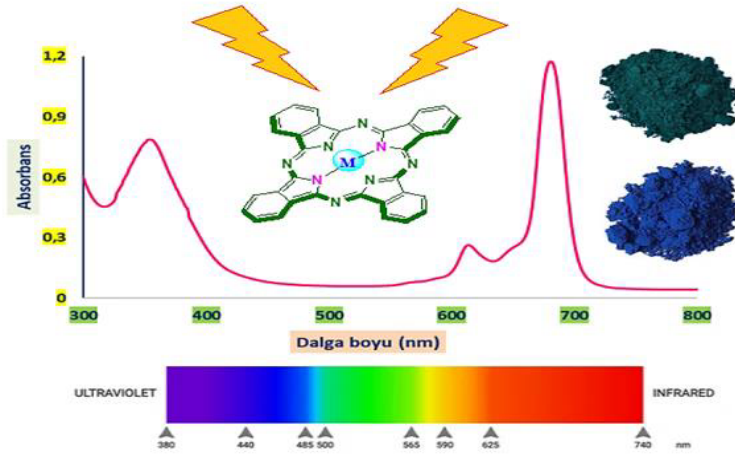


Şekil 34. Alkin köprülü ftalosiyanin bileşiği

1.2.5. Ftalosiyaninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyaninlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini genel olarak merkezi kavitede bulunan metal iyonunun türü ve oksidasyon basamağı, halka kavitesine bağlı süstitüe grubun yapısı ve bağlanma pozisyonları önemli ölçüde etkilemektedir.

Ftalosiyaninlerin düzlemsel yapısı, ligand işlevselliği ve reaktivite özelliklerinin yanı sıra yüksek termal ve kimyasal kararlılığa sahip olmaları bu bileşiklerin en önemli iki özelliğidir. Ftalosiyaninlerin rengi halka kavitesine bağlı süstitüe grubun özelliğine, kristal yapısına ve kimyasal özelliğine bağlı olarak koyu mavi renkten bronz yeşile değişiklik göstermektedir. Renkliliğin asıl nedeni ise elektromanyetik spektrumun (güneş spektrumu) görünür (visible) ve yakın kızılötesi (near infrared) bölge aralığında (~300-800 nm) güçlü absorpsiyon yapmalarından kaynaklanmaktadır (Mack & Kobayashi, 2011) (Şekil 35). İlk metalli ftalosiyanin olarak sentezlenen bakır ftalosiyaninin rengi koyu mavi olmasına rağmen halka merkezine süstitüe olan klor gruplarının sayısının artmasıyla rengi yeşile dönüşmektedir (Leznoff ve Ever, 1989).



Şekil 35. Ftalosiyaninlerin görünür bölgedeki absorpsiyonu ve renkleri

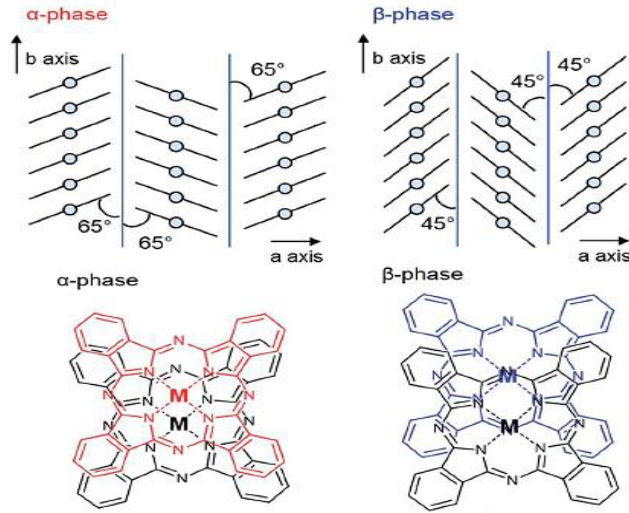
Ftalosiyaninlerin birçoğı yüksek termal ve kimyasal kararlılığa sahip oldukları için belirli bir erime noktaları yoktur ve genel olarak alkali ve toprak alkali metalini içeren ftalosiyanin türleri hariç yüksek vakum altında 500-900 °C aralığında süblimleştikleri bilinmektedir (Lawton, 1958).

18- π elektron sistemine sahip ftalosiyanin makro halkası, $(4n+2)\pi$ Hückel kuralına uyar ve bu nedenle aromatik özellik gösterir. Makrosiklik halkanın genel olarak tüm

ftalosiyenin bileşiklerinde düzlemsel olduğu ve sadece 0.3 Å kadar bir düzlemsellikten sapma meydana geldiği bilinmektedir. Ftalosiyenin merkezi boşluğu yani kavite çapının 1.35 Å ve kalınlığının ise 3.4 Å olduğu bilinmektedir. Kararlı metalli ftalosiyenin bileşiklerinin elde edilmesi için merkezi kaviteye yerleşecek olan metal iyonunun çapı ile kavite çapı arasında uyum olması çok önemlidir ve bu tür reaksiyonlar diğerlerine oranla daha kolay gerçekleşirler. Metal iyonunun çapının halka kavitesinden küçük veya büyük olması durumunda kolaylıkla halka kavitesinden ayrılan kararsız metalli ftalosiyenin bileşikleri elde edilmiş olur. Örneğin magnezyum ve kurşun ftalosiyenin bileşiklerinde magnezyum iyonunun çapının (1.18 Å) halka kavitesinden küçük ve kurşun iyonunun çapının (1.75 Å) halka kavitesinden büyük olması metal iyonlarının kaviteden kolaylıkla ayrılmasına yol açar ve böylelikle metal iyonu halka düzleminin altında veya üzerinde bulunur. Kobalt ve bakır ftalosiyenin bileşiklerinde merkezi kavitede yer alan Co^{2+} ve Cu^{2+} iyonlarının çapının halka kavite çapıyla uygun olmasından dolayı bu metal iyonları ftalosiyenin halkasına sıkı bir şekilde bağlanırlar ve halkadan uzaklaştırılmaları oldukça zordur (Yalazan, 2018).

Siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucunda elde edilen metalli ftalosiyeninlerin sentezi sırasında ortamda bulunan metal iyonunun template etkisinden dolayı ürün verimi metalsiz ftalosiyeninlere oranla daha yüksektir. Robertson yaptığı çalışmalar sonucunda metalsiz ftalosiyeninlerin D_{2h} simetrisinde ve metalli ftalosiyeninlerin ise D_{4h} simetrisinde olduğunu belirlemiştir (Stillman & Nyokong, 1989).

Ftalosiyeninler sentez yöntemlerine göre farklı kristal yapılarına sahiptir ve bu kristal yapılar, Moser ve Thomas tarafından belirlenen α , β , γ , π , ε , η , τ , η , i ve χ gibi çeşitli kristal formlarıdır (Moser & Thomas, 1983). Elde edilen bu kristal yapılar şekil, renk, çözünürlük ve kararlılık olarak farklılık gösterirler. Ftalosiyeninler için gözlenen en önemli iki form α ve β formu olup, en yaygın ve termodinamik olarak daha kararlı olanı β - formudur (Cranston & Lessard, 2021).



Şekil 36. Bir CuPc'nin α ve β kristal yapıları

Ftalosiyanimler kuvvetli asit ve bazlara karşı dayanıklı iken kuvvetli oksitleyici maddelere (HNO_3 ve KMnO_4 gibi) karşı dayanıklı olmayıp yükseltgenerek ftalimid oluşturacak şekilde parçalanırlar.

1.2.6. Ftalosiyanimlerin Çözünürlük Özellikleri

Ftalosiyanimlerin birçok modern uygulama alanlarında kullanımları için çözünür olmaları çok önemlidir. Ftalosiyanimlerin çözünürlüğünü azaltan en önemli etkenlerden biri π -çakışması (π -stacking) olayıdır. Bu olay, $18-\pi$ elektron sistemine sahip ftalosiyanim molekülleri arasında güçlü π elektron etkileşiminin olmasından kaynaklanır.

Ftalosiyanim bileşiklerinde π -çakışması olayını engelleyen faktörler şunlardır:

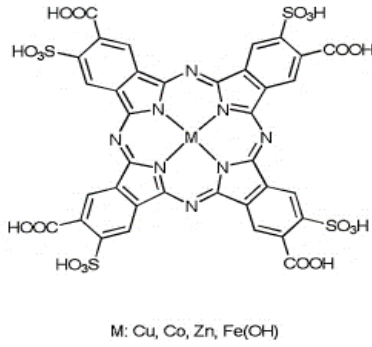
- Ftalosiyanim halka merkezine genellikle +3 ve +4 yükseltgenme basamağına sahip metal iyonlarının (Al^{3+} , Si^{4+} ve Ti^{4+} gibi) yerleşmesiyle ve aksiyal pozisyonlarda süstitüe grupların bağlanmasıyla engellenir (Nedeni: Aksiyal pozisyonda bağlı olan süstitüentler ftalosiyanim molekülleri arasında boşluk oluşturarak istiflenmeyi engeller böylece çözünürlük özellikleri artar).
- Ftalosiyanim halkasına non-periferale pozisyonlarda süstitüe grupların bağlanmasıyla engellenir (Nedeni: Non-periferale süstitüe ftalosiyanimlerde molekül içi sterik engellemeler daha fazla olduğundan ftalosiyanim halkasının düzlemselliği bozulur ve aromatikliği azalır. Böylelikle π -çakışması olayı

engellenir ve non-periferale sübstitüe ftalosiyaninlerin organik çözücüler içerisinde çözünlükleri fazla olur).

- Ftalosiyanin halkasına periferale pozisyonlarda hacimli veya uzun zincirli (alkil/alkoksi/alkiltiyo) grupların bağlanmasıyla engellenir (Nedeni: Periferale sübstitüe ftalosiyaninlerde molekül içi sterik engellemeler daha az olduğu için ftalosiyanin molekülleri arasındaki etkileşim kuvvetlidir. Bu etkileşimi azaltmak için periferale konumlara uygun ligandların bağlanması ile ftalosiyanin moleküllerinin çözelti içerisinde birbirine yaklaşmaları engellenerek aralarındaki etkileşim azalır ve organik çözücüler içerisindeki çözünlükleri artar) (Dao-cheng & Wan-cheng, 2015; Günsel, vd., 2008).

Ftalosiyaninlerin çözünlüğü sadece sübstitüent türü ve bağlanma pozisyonuna bağlı değildir, ayrıca çözünlüklerini etkileyen diğere bir faktör simetrilerindeki değişimdir. D_{2h} , D_{4h} , C_{2v} ve C_s simetrilerine sahip dört izomer karışımından meydana gelen tetra sübstitüe ftalosiyaninlerin çözünlüğü, D_{4h} simetrisine sahip tek bir izomerden meydana gelen okta sübstitüe ftalosiyaninlere oranla daha fazladır (Durmuş & Nyokong, 2007; Seikel, vd., 2011).

Ftalosiyaninlerin mevcut uygulamalarının birçoğunun biyolojik açıdan ilgi çekici olması ve çeşitli konsantrasyon, pH vb. aralıklarda suda çözünlük gerektirmesi nedeniyle çevre dostu olması gerektiğinden, çeşitli alanlardaki özellikle PDT gibi biyolojik ve tıbbi uygulamalar için suda çözünlük göstermeleri çok önemlidir. Ftalosiyaninlere suda çözünlük kazandırmak için yaygın olarak kullanılan anyonik ikame ediciler, doğrudan makrosiklik üzerine bağlanan veya çeşitli ara halkalar tarafından taşınan sülfonat, karboksilat, fosfor bazlı fonksiyonlardır. Sudaki çözünlükleri kuvvetli bir şekilde pH'a bağlıdır ve bu grupların konjuge asit formlarının mutlaka suda çözünür olması gerekmez. Ayrıca ftalosiyanin halkasına kuaternize amino veya piridin grupları gibi hidrofilik grupların bağlanmasıyla suda çözünlük özellikleri artırılır (Dumolin, vd., 2010) (Şekil 37). Polietilen-glikol, karbonhidrat ve poli-hidroksillenmiş iyonik olmayan ikame edici gruplar da ftalosiyanin bileşiklerine suda çözünür özellik kazandırır (Nyokong, 2011).



Şekil 37. Sülfonik ve karboksilik asit grubu içeren suda çözünür ftalosiyanin bileşiği

Süstitüe olmamış ftalosiyaninlerin yaygın olarak bilinen organik çözücüler içerisindeki çözünürlükleri çok düşüktür. Periferel ve non-periferel pozisyonlara polar gruplarının bağlanmasıyla polar özellik taşıyan çözücüler (dimetilformamit (DMF), dimetilsülfoksit (DMSO), kloroform (CHCl₃), tetrahidrofuran (THF), diklorometan (DCM), etanol (EtOH) ve metanol (MeOH) gibi) içerisinde ve apolar gruplar bağlanarak apolar çözücüler (hekzan gibi) içerisinde çözünür özellikleri arttırılır.

1.2.7. Ftalosiyaninlerin Spektroskopik Özellikleri

Ftalosiyaninlerin yapılarının aydınlatılmasında genel olarak kullanılan spektroskopik yöntemler şunlardır:

- Infrared Spektroskopisi (FT-IR)
- Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)
- Absorpsiyon Spektroskopisi (Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi, UV-Vis)
- Kütle Spektroskopisi (MALDI-TOF MS)

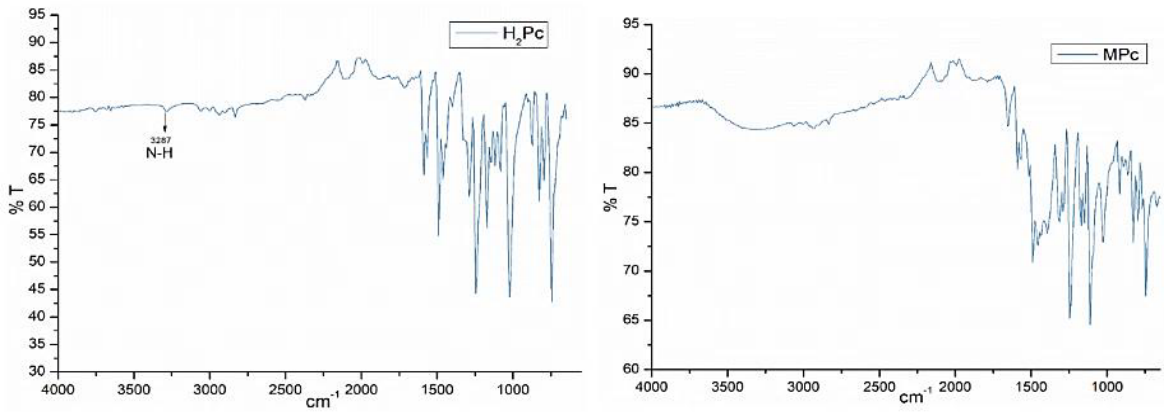
Bir ftalosiyanin bileşiğinin yukarıda belirtilen spektroskopik yöntemler ile genel olarak yapısının aydınlatılmasında izlenecek yol şu şekilde açıklanabilir. İlk ve en önemli aşama ftalosiyanin bileşiğinin UV-Vis spektrumunu uygun bir çözücü içerisinde almaktır, çünkü ftalosiyanin bileşiğinin olup olmadığını belirlemedeki en önemli spektroskopik yöntem UV-Vis spektroskopisidir. Alınan UV-Vis spektrumunda ~650-800 nm aralığında Q-bandı ve ~300-400 nm aralığında B bandı görülür. Burada B bandının absorpsiyon yoğunluğuna bakılarak maddenin saflığı hakkında karar verilebilir. Eğer maddenin içerisinde safsızlık var ise B bandı yoğun ve karmaşık olarak karşımıza çıkar ve gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra B bandının absorpsiyon yoğunluğunun azaldığı gözlemlenir.

Saf olarak elde edilen ftalosiyanin bileşiğinin FT-IR spektrumu alındığında, ftalosiyaninler için öncü maddeler olan ftalonitril bileşiklerine ait nitril gerilim titreşiminin kaybolduğu gözlemlenmelidir. Daha sonra uygun bir çözücü içerisinde ^1H NMR spektrumları aldırılır ancak ftalosiyaninler makrosiklik halkadan meydana geldikleri için belirgin yarılmalar gözlemlenmeyebilir ve alınan ^1H NMR spektrumu maddenin olup olmadığı hakkında bilgi verir. ^{13}C NMR spektrumları ise genellikle aldırılmaz, çünkü karbon yarılmalarının görülmesi oldukça zordur. Ftalosiyaninler için ikinci en önemli karakterizasyon yöntemi ise kütle spektrumudur ve yapısal uygunluk açısından özellikle MALDI-TOF tekniği kullanılarak alınmalıdır. X ışını kırınım yöntemi (XRD) ise böyle büyük bir makro yapının kristal olarak elde edilme zorluğundan dolayı neredeyse hiç kullanılmaz.

a. Ftalosiyaninlerin Infrared Spektroskopisi (FT-IR)

IR-Spektroskopisi, infrared ışınlarının organik bir molekül üzerine gönderilmesi ile molekülde var olan fonksiyonel gruplar hakkında bilgi verir ve % geçirgenlik veya absorbansa karşı dalga sayısının (cm^{-1}) grafiğe geçirilmesiyle infrared spektrumu elde edilir.

Ftalosiyaninlerin FT-IR spektrumlarına bakıldığında metalli ya da metalsiz olduklarını gösteren en önemli fark $\sim 3200\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ de ortaya çıkan N-H gerilim titreşim bandı ve $\sim 1540\text{ cm}^{-1}$ de ortaya çıkan N-H eğilme bandıdır. Bu bandlar, metalsiz ftalosiyanin bileşiklerinin halka kavitesinde yer alan NH grubuna aittir (Şekil 38). Ftalosiyaninlerde aromatik halkaya ait genel olarak hepsinde gözlemlenen karakteristik bantlar $\sim 3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ deki aromatik C-H gerilim titreşim bandları, $\sim 1475\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ deki aromatik C=C gerilim titreşim bandları, $\sim 1215\text{-}1235\text{ cm}^{-1}$ deki aromatik eter gerilim titreşim bandları, $\sim 750\text{-}800\text{ cm}^{-1}$ deki düzlem dışı C-H gerilme bandları ve $\sim 475\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ deki C-C gerilme bandlarıdır. Ayrıca elde edilen FT-IR spektrumlarında ftalosiyaninlerin oluşumunu gösteren en önemli işaret, bu bileşikler için öncü maddeler olan ftalonitril bileşiğine ait $\sim 2200\text{-}2250\text{ cm}^{-1}$ de görülen nitril gerilim titreşim bandının kaybolmasıdır (Seslikaya, 2022).



Şekil 38. Metalli ve metallsiz ftalosiyanin bileşiklerine ait FT-IR spektrumları

b. Ftalosiyaninlerin Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

NMR spektroskopisi, bir molekülün çekirdeğinin manyetik özelliklerinden yararlanılarak oluşturulan ve molekülün atomlarının birbirlerine bağlanma konumları hakkında bilgi veren bir spektroskopik yöntemidir.

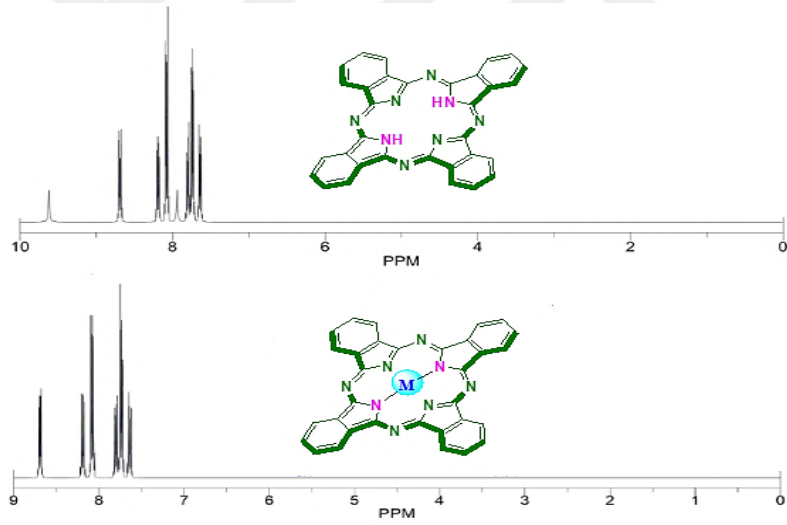
Süstitüe olmamış ftalosiyaninlerin organik çözücüler içerisinde çözünürlükleri az olduğu için NMR spektrumlarının alınması zordur (Şekil 39). Bu nedenle ftalosiyanin halkasında periferel, non-periferel ve aksiyal konumlarda süstitüent bulunduran ftalosiyaninlerin organik çözücüler içerisinde çözünürlükleri iyi olduğu için yapı karakterizasyonunda NMR spektrumlarından yararlanılmaktadır. Ayrıca süstitüe grubun bağlanma konumu ve türüne göre NMR spektrumunda düşük ya da yüksek alana kaymalar gözlenebilir. Süstitüentin elektron çekici grup içermesiyle NMR sinyalleri daha düşük alana kayarken, elektron verici gruplar içermesiyle daha yüksek alana kayma gözlenir (Sutton & Kenney, 1967). Tek bir izomerden oluşan okta ftalosiyaninler, dört izomer karışımından oluşan tetra süstitüe ftalosiyaninlere oranla ^1H NMR spektrumlarında daha düzgün ve keskin pikler verirler.

18- π elektron sistemine sahip makro halkadan oluşan ftalosiyanin bileşikleri arasında molekül içi ve moleküller arası etkileşimler kuvvetli olduğu için alınan ^1H NMR spektrumları genellikle anlamlı net spektrumlar olmayabilir. Ftalosiyaninler için öncü olan ftalonitril bileşikler ile ftalosiyanin bileşiğinin ^1H NMR spektrumları aynı olmaz, ftalosiyaninler için bu spektrumlar daha yayvan ve kimyasal kaymaları daha farklı

olmaktadır. Ayrıca bu durumun diğer sebeplerinin agregasyon, konsantrasyon ve sıcaklık olduğu düşünülmektedir (Maskasky, vd., 1972; Terekhov, vd., 1996).

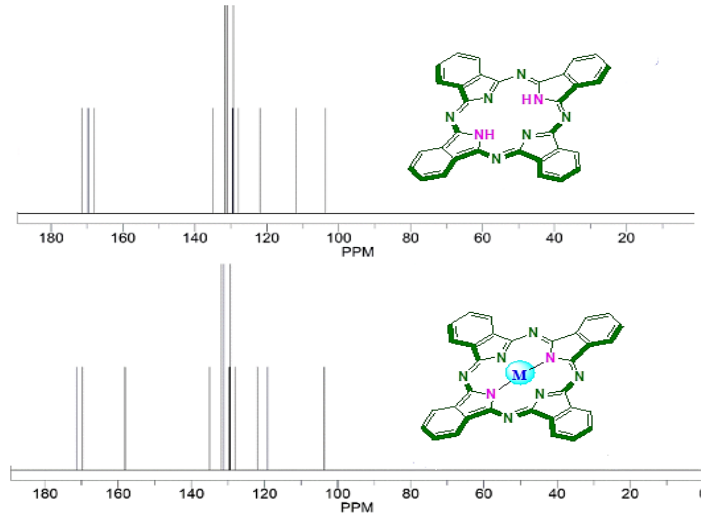
Süstitüe metalsiz ftalosiyeninler (H_2Pc) ve metalli ftalosiyeninlerin (MPcs) 1H NMR spektrumları incelendiğinde, metalsiz ftalosiyeninlerin metalli ftalosiyeninlerden farklı olarak halka merkezinde yer alan N-H grubu protonlarının referans olarak kabul edilen tetrametilsilan'a (TMS) göre daha yukarı alanda (eksi bölge) ve yayvan pik olarak ortaya çıktığı ve nedeninin ise manyetik anizotropi olduğu düşünülmektedir. Ancak çözelti içerisinde H_2Pc molekülleri arasında kuvvetli agregasyon olması durumunda eksi bölgede ortaya çıkan N-H protonlarına ait sinyaller görülmeyebilir (Riek, vd., 2002).

Metalli ftalosiyeninlerde halka merkezinde yer alan metal iyonunun paramanyetik veya diyamanyetik özellik göstermesi NMR spektrumunun alınıp alınmamasında önemli rol oynar. $Co^{II}Pc$, $Cu^{II}Pc$ ve $Mn^{III}ClPc$ gibi paramanyetik metal iyonu içeren ftalosiyeninlerin NMR spektrumları alınmaz.



Şekil 39. Süstitüe olmamış metalsiz ve metalli ftalosiyeninlerin 1H NMR spektrumları

^{13}C NMR spektroskopisi, halka merkezinde yer alan C-H, C-N, C-C ve C=N bağlarının içerdiği karbon sinyallerini ve süstitüe grubun bulundurduğu aromatik ve alifatik yapıların içerdiği karbon sinyallerini belirlemeye yardımcı olur (Şekil 40).

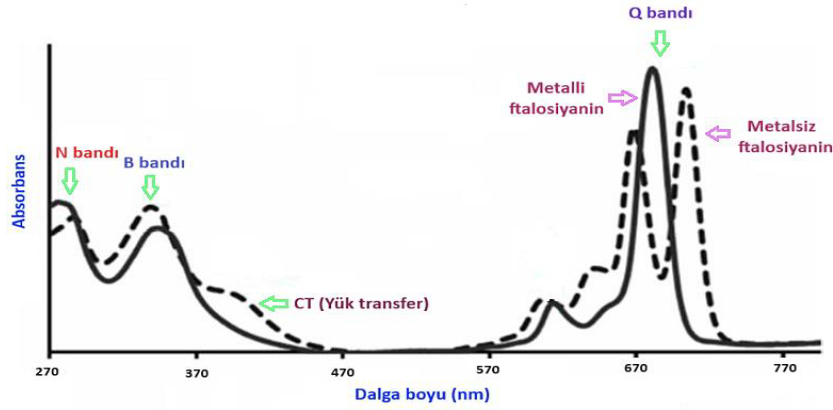


Şekil 40. Sübstitüe olmamış metalsız ve metalli ftalosiyaninlerin ^{13}C NMR spektrumları

c. Ftalosiyaninlerin Absorpsiyon Spektroskopisi (UV-Vis)

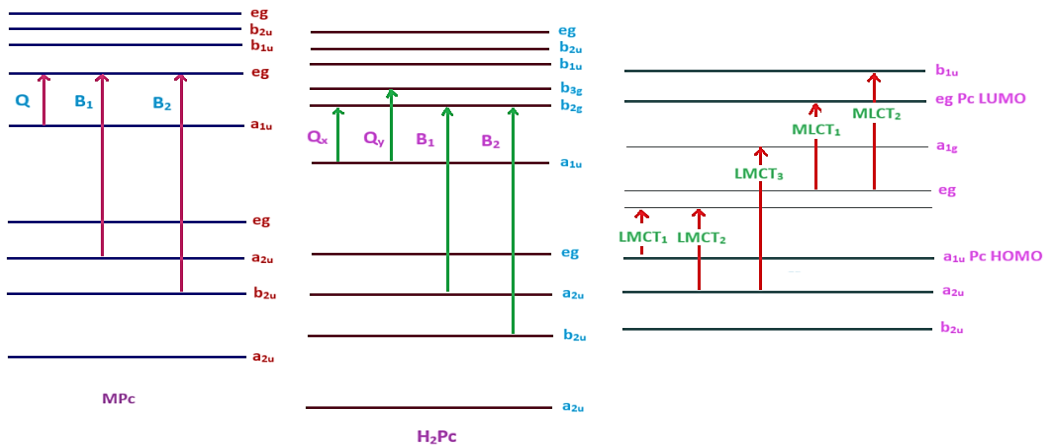
18- π elektronuna sahip π elektronunca zengin olan ftalosiyaninler, ultraviyole-görünür bölgede $n\text{-}\pi^*$ elektronik geçişlerine karşılık B bandı (Soret bandı) (300-400 nm) ve $\pi\text{-}\pi^*$ geçişlerine karşılık Q bandı (650-800 nm) olarak karakteristik absorpsiyon bandları verirler (Mack, & Kobayashi, 2011). Bazı ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumlarında 300 nm'nin altında yüksek enerjili geçişlerin neden olduğu karakteristik olmayan N bandı da gözlemlenmektedir.

Metalsız ve metalli ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları birbirinden farklıdır ve karakteristik olan Q bandları hangi tür ftalosiyanin olduğu hakkında bilgi verir. Metalsız ftalosiyanin bileşiklerinin halka kavitesinde bulunan iki tane N-H azot atomlarının D_{2h} simetrisine sahip olmalarından dolayı molekülün LUMO orbitalinde dejenerasyon meydana gelir ve şiddetleri kısmen eşit olan iki adet Q bandı meydana gelirken, metalli ftalosiyaninler de metal iyonu ile bağ yapan birbirlerine eşdeğer dört azot atomunun D_{4h} simetrisine sahip olmalarından dolayı HOMO $\rightarrow$ LUMO geçişine karşılık gelen şiddetli tek bir Q bandı oluşur (Mack, & Stillman, 2001) (Şekil 41).



Şekil 41. Metalsiz ve metalli ftalosiyenin genel UV-Vis spektrumları

Çözünmüş halde bulunan metalli ftalosiyeninler için karakteristik olan Q bandları, HOMO'dan (en yüksek dolu moleküler orbitali) LUMO'ya (en düşük boş moleküler orbitali) yani a_{1u} simetrikli orbitalden e_g simetrikli orbitale $\pi-\pi^*$ geçişinden kaynaklanır. B bandları ise a_{2u} veya b_{2u} simetrikli orbitalin birinden e_g orbitaline olan geçişten kaynaklanmaktadır. Metalsiz ftalosiyeninlerde ise Q bandları a_{1u} simetrikli orbitalden b_{2g} veya b_{3g} simetrikli orbitallerin birine geçişten kaynaklanırken B bandları, a_{2u} veya b_{2u} simetrikli orbitalin birinden b_{2g} simetrikli orbitale geçişten kaynaklanmaktadır (Kobayashi, 1999). Metal-Ligant (MLCT) ve Ligant-Metal (LMCT) yük transfer geçişlerinden veya dimerik yapıdaki ftalosiyenin komplekslerinin π sistemleri arası etkileşimlerden oluşan diğer bandlarda UV-Vis spektrumlarında görülür (Huang, vd., 1982) (Şekil 42).

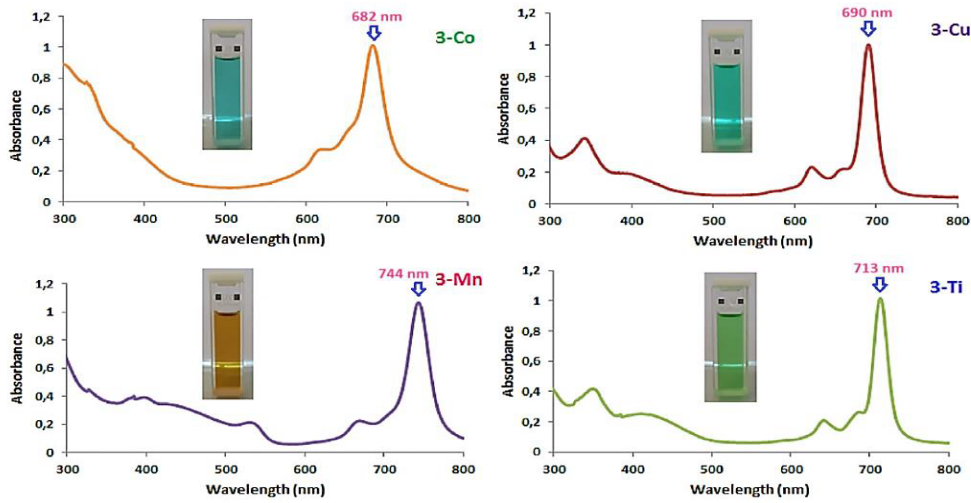


Şekil 42. MPc ve H₂Pc moleküllerinin enerji seviyelerinin basitleştirilmiş elektronik geçişleri (Q ve B bandları ve Ligand-Metal (LMCT) ve Metal-Ligand (MLCT) yük transfer geçiş bandları)

Karakteristik olan Q bandlarının alınan UV-Vis spektrumlarındaki konumu ve şiddeti ftalosiyanın bileşiklerinin uygulama alanlarındaki kullanımları için çok önemlidir. UV-Vis spektrumlarında Q bandı/bandlarının yerini ve şiddetini etkileyen faktörler şunlardır:

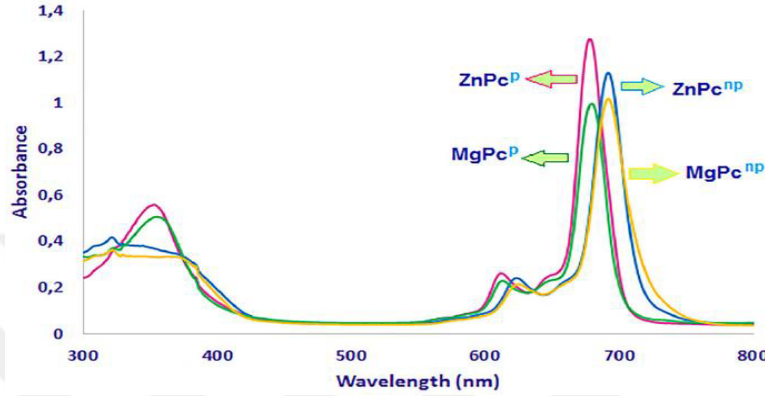
- Molekül simetrisi
- π -Konjugasyonu
- Merkezi kavitede yer alan metal iyonu
- Sübstitüe grup
- Sübstitüe grubun halkaya bağlanma pozisyonu
- Çözücü cinsi
- Konsantrasyon

Genellikle merkez metal iyonunun oksidasyon basamağı arttıkça Q bandları daha yüksek dalga boyuna (kırmızıya) kayarlar. +2 Değerlikli metal iyonu bulunduran $\text{Co}^{\text{II}}\text{Pc}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Pc}$, $\text{Mg}^{\text{II}}\text{Pc}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Pc}$ ve $\text{Zn}^{\text{II}}\text{Pc}$ 'lerin Q bandları ~ 650-690 nm arasında görülürken, +3 ve +4 değerlikli metal iyonu bulunduran $\text{Al}^{\text{III}}\text{Pc}$, $\text{In}^{\text{III}}\text{ClPc}$, $\text{Ga}^{\text{III}}\text{ClPc}$, $\text{Mn}^{\text{III}}\text{ClPc}$ ve $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{OPc}$ 'lerin Q bandları ~700 nm'in üzerinde görülür (Durmuş & Nyokong, 2007). Ayrıca alınan UV-Vis spektrumlarında çözücünün (kloroform, diklorometan gibi) refraktif indisinin yüksek olması da Q bandlarını kırmızıya kaydırır. Periferal sübstitüe $\text{Mn}^{\text{III}}\text{ClPc}$ ve $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{OPc}$ 'lerin kloroform içerisinde alınan UV-Vis spektrumlarında $\text{Co}^{\text{II}}\text{Pc}$ ve $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Pc}$ 'lere oranla Q bandlarının daha yüksek dalga boyuna (kırmızıya) kaydıkları bilinmektedir (Yalazan, vd., 2020) (Şekil 43).



Şekil 43. $\text{Co}^{\text{II}}\text{Pc}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Pc}$, $\text{Mn}^{\text{III}}\text{ClPc}$ ve $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{OPc}$ 'nin CHCl_3 içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

Aynı süstitüe grubun halkaya periferel veya non-periferel pozisyonlarda bağlanmasıyla elde edilen ftalosiyanin bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarında non-periferel pozisyonlarda bağli ftalosiyaninlerin daha yüksek dalga boyuna (kırmızıya) kaydıkları bilinmektedir (Yalazan, vd., 2022) (Şekil 44). Ayrıca ftalosiyaninlerde π -konjugasyonunun artması da bu duruma sebep olmaktadır.



Şekil 44. Periferel ve non-periferel $Zn^{II}Pc$ ve $Mg^{II}Pc$ 'lerin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumları

Ayrıca kükürt ve amino grubu gibi elektron verici özellik gösteren süstitüe grupların Pc halkasına bağlanmasıyla Q bandlarında kırmızıya kayma gözlenir (Nyokong, 2011).

d. Kütle Spektroskopisi (MALDI-TOF MS)

Ftalosiyaninleri karakterize etmede en çok kullanılan kütle spektroskopisi yöntemleri şunlardır:

- Fast Atom Bombardment (FAB) (Hızlı Atom Bombardmanı)
- Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS) (İkincil İyon Kütle Spektrometrisi)
- Electron Spray Ionization (ESI) (Elektrosprey İyonizasyon)
- Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF)

Yukarıda belirtilen metotlardan ilk üçü için ftalosiyaninlerin % 99 saflıkta olması gereklidir, ancak MALDI-TOF metodu için maddenin yüksek derecede saf olması şart değildir. Halka merkezine bağli süstitüe gruplar nedeniyle molekül ağırlığı oldukça büyük olan metalli ftalosiyaninlerin kütle spektrumları yorumlanırken metal iyonunu kaybetme, parçalanma ve ilave ürünlerin olması kütle spektrumunun yorumlanmasında zorluk teşkil edeceğinden istenen bir durum değildir. Parçalanma ürünlerinin az oluşu, metal kaybının

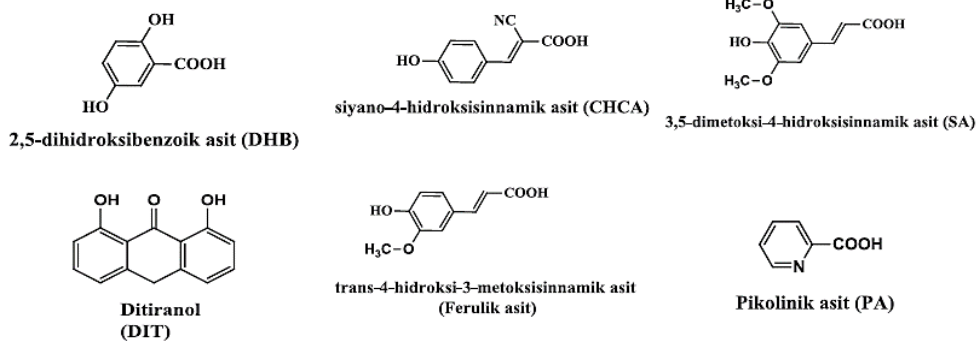
olmaması ve safsızlıklarla iyon piklerini karıştırmamasından dolayı MALDI-TOF yöntemi ftalosiyanınlar için en uygun bir yöntemdir. Ayrıca MALDI-TOF tekniği ile alınan spektrumlarda $[M]^+$ veya $[M+H]^+$ şeklinde moleküler iyon pikleri görüldüğünden ftalosiyanınların kütle spektrumlarının alınmasında bu yöntem tercih edilir (Kobayashi & Fukuda, 2006)

MALDI-TOF tekniğinin esası, analizi yapılacak olan numunenin UV ışınları absorbe eden matriks bileşenleri ile belli bir oranda karıştırıldıktan sonra numune üzerine kontrollü olarak Nitrojen lazeri (337 nm) atışı yapılmasıdır (Şekil 45). Çözücü seçimi numune ve matriks hazırlamak için çok önemli olup, çözücünün numuneyi iyi çözmesi, kolay buharlaşması ve kalıntı bırakmaması gereklidir. Kalıntı bırakmayan uygun çözücülere örnek olarak tetrahidrofuran (THF), diklorometan (DCM) ve kloroform ($CHCl_3$) verilebilir.



Şekil 45. MALDI-TOF cihazı ve numune verilen hedef aparat (sağ üst)

Matriks bileşenlerinin işlevi lazer ışınının numune için fazla olan enerjisinin çoğunu absorbe ederek molekülün parçalanmasını engellemektir. Numuneye uygun yapı ve karışımda olması iyonlaşmayı doğrudan etkilemektedir. Genel olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB), siyano-4-hidroksisinnamik asit (CHCA), 3,5-dimetoksi-4-hidroksisinnamik asit (SA), ditiranol (DIT), trans-4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit (ferulik asit) ve pikolinik asit (PA) en fazla kullanılan matriksler olup, bunların tam iyonlaşması MALDI-TOF spektrumunun net olarak elde edilmesi için çok önemlidir. Analizi yapılacak olan numune matriks olmadan iyonlaşma kabiliyetine sahip ve parçalanma ürünleri vermiyorsa matriks kullanılmadan da ölçüm yapılmaktadır (Şekil 46) (Köksoy, 2015).

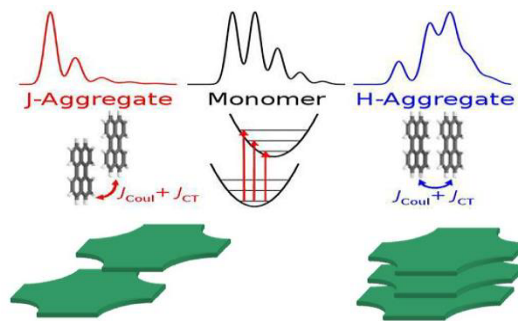


Şekil 46. Genel olarak kullanılan MALDI-TOF matriksleri

1.2.8. Ftalosiyanınların Agregasyon Özellikleri

Bir çözelti içerisinde iki veya daha fazla ftalosiyanınin moleküller arası çekim kuvvetlerinden dolayı üst üste veya yan yana istiflenerek kümelenmelerine “agregasyon”, bu kümelere ise “agregat” adı verilir. Bu oluşum kimyasal bağ oluşmadan önce meydana gelmektedir.

Ftalosiyanınların alınan UV-Vis spektrumlarında absorpsiyon bantlarında meydana gelen kaymalara bakılarak agregatların hangi tür agregasyon yaptığı belirlenmektedir. Ftalosiyanınlarda iki tür agregasyon mevcuttur. Birincisi H-tipi agregasyon olup, moleküller üst üste (yüz yüze) agregatlar oluşturur ve spektrumda daha düşük dalga boyuna yani maviye kayma (hipsokromik kayma) gözlemlenir. İkinci agregasyon türü J-tipi agregasyondur, moleküller dip dibe (yan yana) agregatlar oluşturur ve spektrumda daha yüksek dalga boyuna yani kırmızıya kayma (batokromik kayma) gözlemlenmektedir. Literatüre bakıldığında J-tipi agregasyonun H-tipi agregasyona oranla daha az görüldüğü bilinmektedir (Şekil 47). Bu agregasyon türleri dimerik veya oligomerik formlarda istiflenmektedir (Kaiser, 2009).



Şekil 47. Ftalosiyanınlarda görülen J ve H-tipi agregasyon

Metal iyonu ve çapı, çözücü cinsi ve polaritesi, süstitüe grubun türü ve bağlanma pozisyonları, konsantrasyon ve sıcaklık gibi parametreler ftalosiyanin bileşiklerinin kümelenmesine sebebiyet verirler.

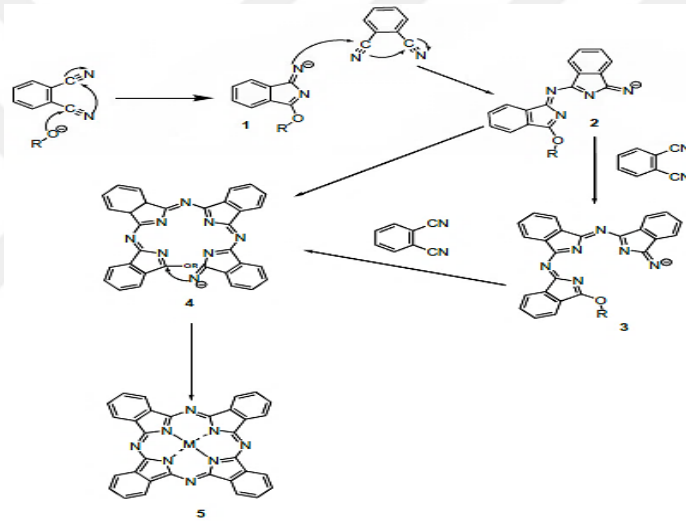
Agregasyon ftalosiyaninler için çok önemli bir parametredir. Çünkü bu bileşiklerin karakterizasyonu ve kullanılması öngörülen uygulama alanlarını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Özellikle NMR ve UV-Vis spektrumlarında bu durum sıkça ortaya çıkmaktadır. Agregat olan bir ftalosiyanin molekülünün NMR spektrumuna bakıldığında yayvan pikler oluşur ve eşleşmeler net bir şekilde gözlenemez, UV-Vis spektrumunda ise absorpsiyon bandı genişleyerek daha kısa veya uzun dalga boyuna kaymalar gözlenir. Biyolojik çalışmalarda özellikle PDT’de metalli ftalosiyanin bileşikleri fotoduyarlastırıcı madde olarak kullanılmaktadırlar ve agregasyonun görülmesi fotodinamik terapide önemli parametreler olan fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini etkilemektedir. Dimer ve agregat oluşturan MPC’ler daha düşük ışığa duyarlastırma eğilimi gösterirler. Agregasyon, büyük olasılıkla radyasyonsuz uyarılmış durum dağılımının artması nedeniyle MPC’nin uyarılmış durumunun ömrünü azaltır, bu nedenle de uyarılmış durumların ve singlet oksijen üretiminin kuantum verimlerini düşürür.

Çözelti halinde hazırlanan ftalosiyanin molekülünün çözücü polaritesi ve konsantrasyonu yüksek tutulduğunda agregasyon (yumaklaşma/kümelenme) artar, Q bandının şiddetinde belirgin bir azalma ve solunda veya sağında olmak üzere daha çok solunda bir omuz meydana gelir. Ayrıca bu durumu ftalosiyaninlerin geometrisi de etkiler ve dört koordinasyonlu (tetra süstitüe) sistemlerde bu durumun altı koordinasyonlulara (okta süstitüe) oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Nedeni ise sterik engelden dolayı altı koordinasyonlu okta süstitüe ftalosiyaninlerde agregasyon görülmez. Ftalosiyanin halkasına non-periferale ve aksiyale pozisyonlarda hacimli grupların bağlanması sterik engel oluşturur, yığılmalar azalır ve agregasyon önlenmiş olur. Bu durumu, yüzey aktif madde olan Triton X-100’ün çözeltiye ilavesiyle önlendiği bilinmektedir (Nyokong, 2007).

1.2.9. Ftalosiyaninlerin Oluşum Mekanizması

Baumann ve çalışma grubu tarafından metalli ftalosiyaninlerin önerilen oluşum mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır. Öncelikle bu bileşiklerin oluşabilmesi için alkoksit (negatif yüklü oksijene bağlı organik grup) grubuna ihtiyaç vardır. İlk olarak alkoksit grubu $C\equiv N$ grubuna nükleofilik olarak saldırır ve $C\equiv N$ üçlü bağı $C=N$ ikili bağına indirgenerek

Şekil 48’de gösterilen (1) nolu monomerik ara ürünü oluşturur. Elde edilen ara ürün nitril grubu içeren ftalonitril bileşiği ile birleşerek ftalosiyanin halkasının yarısını oluşturan (2) nolu ara ürünü oluşturur. Elde edilen (2) nolu ara ürün tekrar bir ftalonitril bileşiği ile birleşerek trimerik (3) nolu ara ürünü oluşturur ve bu trimerik ara ürün tekrar ftalonitril bileşiği ile birleşerek tetramerik ara ürün olan (4) nolu ftalosiyanin halkasını oluşturur. Ftalosiyanin halkasının oluşumu, (2) nolu ara ürünün kendi içerisinde kondenzasyon gerçekleştirmesiyle de oluşmaktadır. Elde edilen (4) nolu ftalosiyanin halkasının açık ucu halka kapanması, nükleofilik katılma ve eliminasyon reaksiyonları sonucunda aromatik halka tamamlanarak 18- π elektron sistemine sahip ftalosiyanin halkası oluşur (Baumann, 1956).



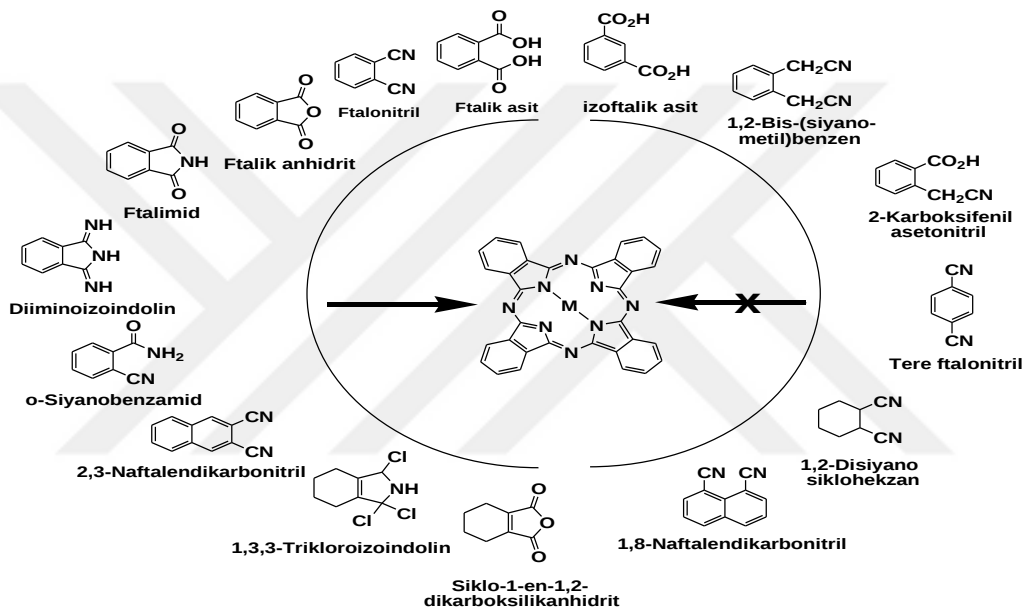
Şekil 48. Ftalosiyaninlerin oluşum mekanizmasına ait gösterim

1.2.10. Ftalosiyaninlerin Sentezinde Kullanılan Genel Yöntemler

Başlangıç maddesi olarak orto-disüstitüe benzen halkası türevleri olan ftalik anhidrit, ftalimid, ftalik asit, ftalonitril, diiminoizindolin, o-siyanobenzamid, 2,3-naftalendikarbonitril, 1,3,3-trikloroizindolin ve siklo-1-en-1,2-dikarboksilikanhidrit bileşiklerinden ftalosiyaninlerin elde edildiği ancak izoftalik asit, 1,2-bis-(siyanometil)benzen, 2-karboksifenil asetonitril, tere ftalonitril, 1,2-disiyanosikloheksan ve 1,8-naftalendikarbonitril bileşiklerinden elde edilemedikleri bilinmektedir (Şekil 49). Bunun nedeni ise ftalosiyanin oluşumu için başlangıç maddesinin süstitüsyonunun orto konumda olması ve orto-disüstitüe pozisyondaki grupların bağlı oldukları atomlar arasında ikili bağın

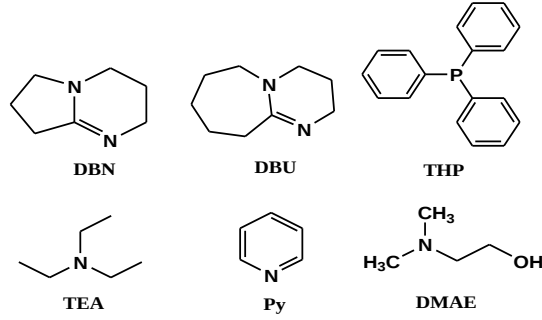
bulunması eğer yoksa kondenzasyon sırasında çift bağ oluşumunu sağlayacak bir mekanizmanın olması halkalaşma için zorunludur.

Ftalosiyanın eldeinde daha ucuz olmasından dolayı ftalik anhidrit türevleri kullanılmaktadır. Ancak literatüre bakıldığında laboratuvar koşullarında en fazla ftalonitril türevleri kullanılmaktadır. Başlangıç maddesi olarak ftalonitril türevlerinin daha fazla kullanılmasının en önemli nedeni reaksiyon verimlerinin yüksek, yan ürün oluşumunun az ve ftalosiyanın süstitüsyonunda modifiye olabilmelerine olanak sunmasıdır (Sharman & Van Lier, 2003).



Şekil 49. Ftalosiyanın sentezi için hem uygun hem de uygun olmayan başlangıç maddeleri

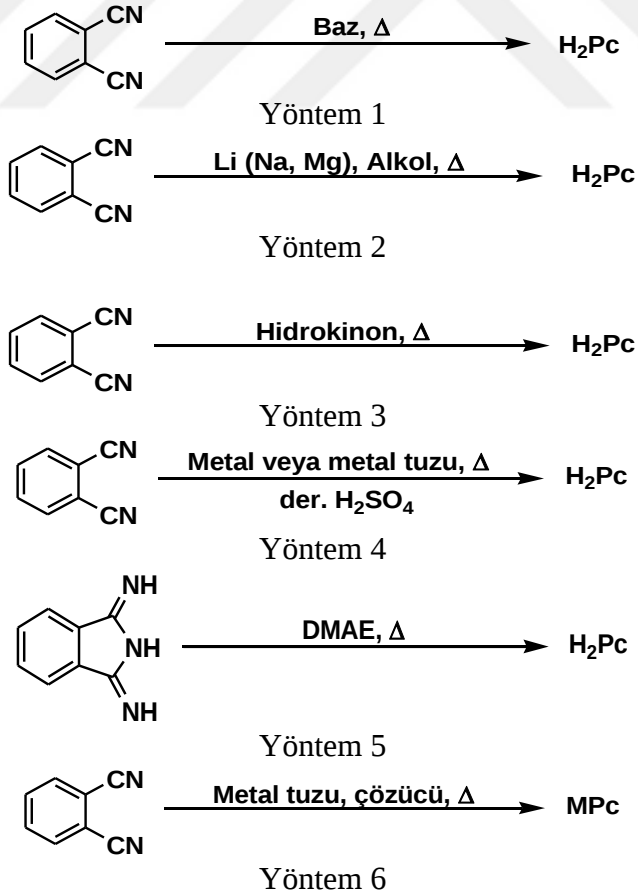
Ftalosiyanın oluşum mekanizmasından bilindiği üzere alkoksit grubu bu bileşiklerin oluşması için ön koşuldur. Kuvvetli bazik katalizörler olan 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) ve 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) alkoksit iyonunun oluşumunu kolaylaştırarak daha basit siklotetramerizasyon reaksiyon koşullarında ve daha yüksek verimle ftalosiyanın oluşumunu sağlarlar (Şekil 50). Trifenilfosfin (THP), trietilamin (TEA) ve piridin (Py) gibi daha zayıf bazik katalizörlerin kullanımında ise reaksiyonların daha düşük verimle gerçekleştiği, yan ürün oluşumunun daha fazla olduğu ve ftalosiyanın makrosikliğinin oluşmadığı ortaya çıkmıştır (Jones, 1967).



Şekil 50. Ftalosiyanın elde edilmesinde kullanılan genel bazik katalizörler

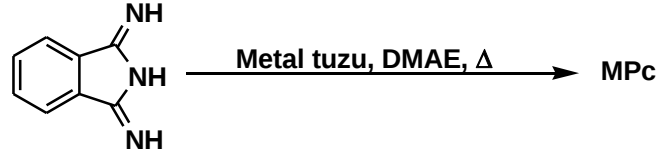
Ftalosiyanın elde edilmesinde tek bir yöntemden bahsedilemez, net bir şekilde anlaşılmayan birçok sentez yöntemlerinin olduğu bilinmektedir. Sentez yöntemlerinin anlaşılamamasının nedeni, siklotetramerizasyon reaksiyonlarının oldukça ekzotermik ve zor koşullarda gerçekleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Metalli ve metallsiz ftalosiyanın sentezinde genel olarak kullanılan 13 yöntem aşağıda belirtilmiştir.

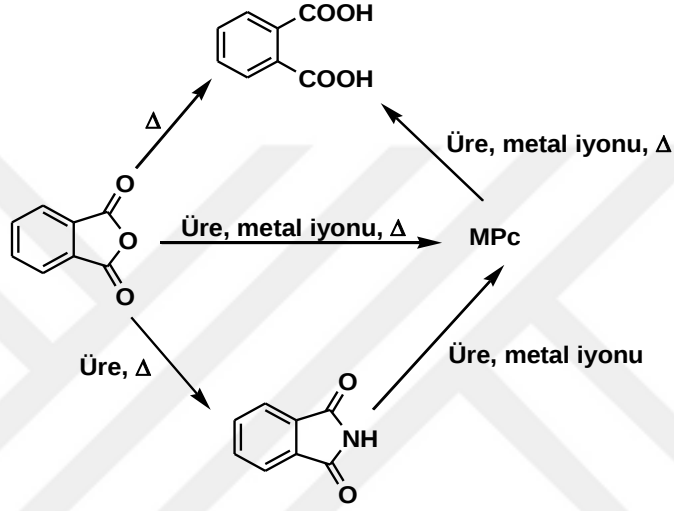


Daha önce sentezlenen ftalosiyanınların modifikasyonu ile ftalosiyanınların sentezi

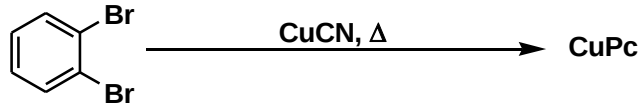
Yöntem 7



Yöntem 8



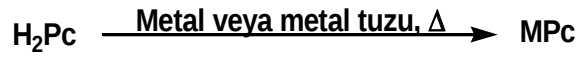
Yöntem 9



Yöntem 10



Yöntem 11



Yöntem 12

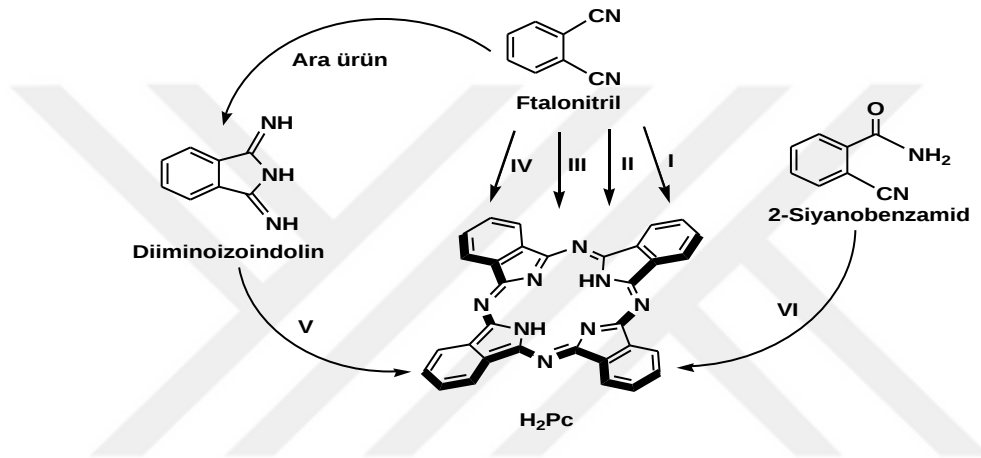


Yöntem 13

a. Sübstitüe Olmayan Metalsiz ve Metalli Ftalosiyaninlerin Sentezi

a₁. Metalsiz Ftalosiyaninlerin Sentezi

Birçok orto-disübstitüe benzen halkası türevlerinden ftalosiyanin bileşikleri elde edilmektedir. Ancak ftalosiyaninler laboratuvar koşullarında hem daha yüksek verim hem de daha saf olarak ftalonitril (1,2-disiyanobenzen) bileşiğinden elde edildikleri için en fazla tercih edilen sentez yöntemi ftalonitril türevi üzerinden gerçekleştirilmektedir.



Şekil 51. Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri

Ftalonitril, diiminoizindolin ve o-siyanobenzamid üzerinden metalsiz ftalosiyaninlerin sentezi için genel olarak bilinen 6 siklotetramerizasyon yöntemi mevcuttur (Şekil 51). Bu yöntemleri kısaca açıklayacak olursak:

I. Ftalonitrilin organik indirgeme ajanı hidrokinon ile eritilmesiyle gerçekleşen siklotetramerizasyon sonucu metalsiz ftalosiyanin elde edilir.

II. Ftalonitrilin n-pentanol içerisinde kaynama sıcaklığında sodyum, lityum veya magnezyum alkoksitleri ile karıştırılmasıyla elde edilen metalli ftalosiyaninin derişik H_2SO_4 ile muamelesi sonucu metal iyonunun çıkarılması ile metalsiz ftalosiyanin elde edilir.

III. Ftalonitrilin n-pentanol içerisinde kaynama sıcaklığındaki çözeltisine DBU veya DBN gibi nükleofilik engelleyiciliği olmayan kuvvetli bazların ilave edilmesiyle gerçekleşen siklotetramerizasyon sonucu yüksek verimle metalsiz ftalosiyanin elde edilir.

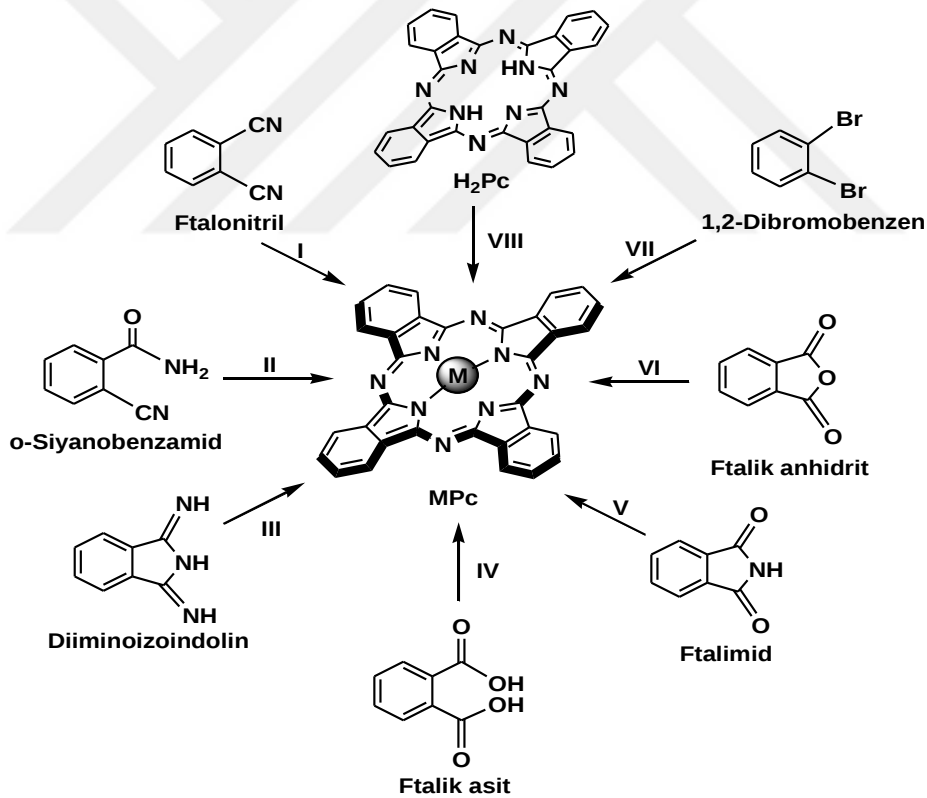
IV. Ftalonitrilin DMAE (N,N-dimetilaminoetanol) gibi bazik katalizör içerisinde kaynama noktası sıcaklığında ısıtılması ile doğrudan metalsiz ftalosiyanin elde edilir (Kantekin & Bıyıklıoğlu, 2008).

V. Ftalonitrilin amonyak ile reaksiyonuyla diiminoizoindolin (izoindolindiimin) elde edilir. Elde edilen diiminoizoindolinin kaynama noktası yüksek olan bir alkol içerisinde kaynatılmasıyla metalsiz ftalosiyanın elde edilir (İlgün, 2021).

VI. o-Siyanobenzamidin etanol içerisinde kaynama sıcaklığında ısıtılması ile düşük verimle metalsiz ftalosiyanın elde edilir, ancak içerisine katalizör olarak magnezyum veya magnezyum tuzu ilavesiyle 240 °C de ısıtıldıktan sonra asidik hidrolizi sonucu daha yüksek verimle metalsiz ftalosiyanın elde edilmiştir (Dicle, 2023).

a₂. Metalli Ftalosiyanın Sentezi

Metalli ftalosiyanın sentezinde kullanılan başlangıç maddeleri Şekil 52’de verilmiştir.



Şekil 52. Metalli ftalosiyanın sentez yöntemleri

Farklı orto-disüstitüe benzen halkası türevlerinden metalli ftalosiyanın sentezi için genel olarak bilinen 8 siklotetramerizasyon yöntemi mevcuttur. Bu yöntemleri kısaca açıklanacak olursa:

I. (i) Ftalonitrilin çözücüsüz ortamda metal veya metal tuzu ile 200 °C'nin üzerine ısıtılması ile metalli ftalosiyanin elde edilir. (ii) Ftalonitrilin DMAE, DMF, kinolin ve 1-kloronaftalen gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler içerisinde metal tuzu ilavesiyle kaynama sıcaklığında ısıtılması ile metalli ftalosiyanin elde edilir. (iii) Ftalonitrilin n-pentanol içerisinde metal tuzu ve DBU/DBN bazik katalizör ilavesiyle kaynama sıcaklığında ısıtılması ile metalli ftalosiyanin elde edilir.

II. o-Siyanobenzamidin DMAE içerisinde metal tuzu ilavesiyle kaynama sıcaklığında ısıtılması ile metalli ftalosiyanin elde edilir.

III. Diiminoizindolinin DMAE içerisinde metal tuzu ilavesiyle kaynama sıcaklığında ısıtılması ile metalli ftalosiyanin elde edilir.

IV, V ve VI. Ftalik asit, ftalimid, ftalik anhidritin kaynama noktası yüksek nitro benzen içerisinde metal tuzu ve üre gibi bir azot kaynağı varlığında siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucunda metalli ftalosiyanin elde edilir.

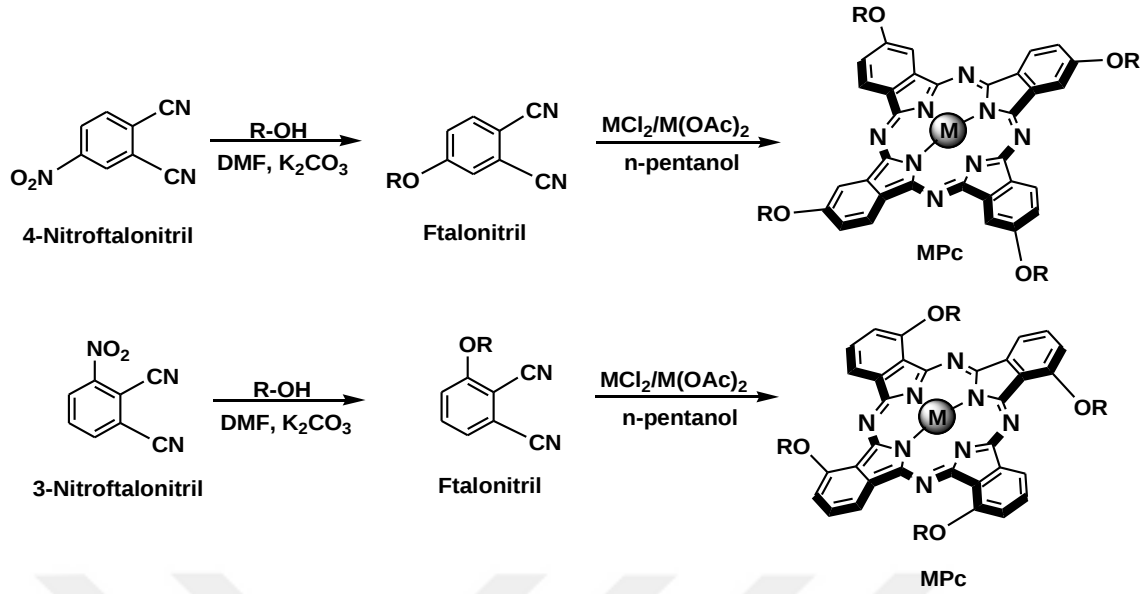
VII. 1,2-Dibromobenzenin DMF veya kinolin içerisinde bakır (I) siyanür ile tepkimesi sonucunda bakır (II) ftalosiyanin bileşiği elde edilir.

VIII. Metalsiz ftalosiyaninin kaynama noktası yüksek DMAE, kinolin, 1-kloronaftalen ve etilen glikol gibi çözücüler içerisinde metal tuzu ilavesiyle kaynama sıcaklığında ısıtılması ile metalli ftalosiyanin elde edilir (İlgün, 2021).

b. Sübstitüe (Tetra ve Okta) Ftalosiyaninlerin Sentezi

b₁. Periferal ve Non-Periferal Tetra Sübstitüe Metalli Ftalosiyaninlerin Sentezi

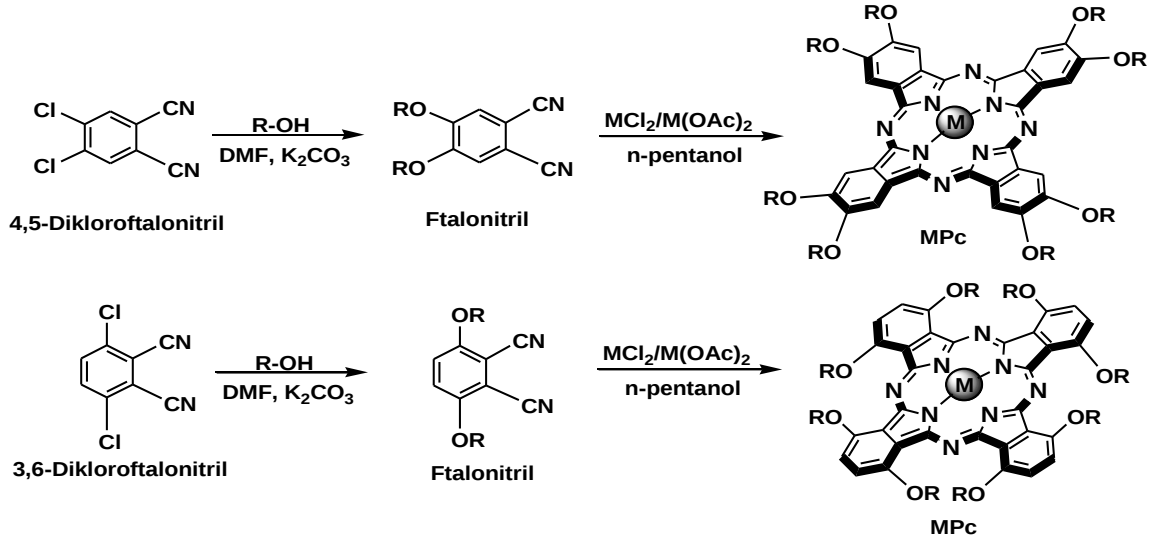
Tetra sübstitüe ftalosiyaninler, sübstitüe grubun halka kavitesine bağlanma pozisyonuna göre periferal tetra sübstitüe ve non-periferal tetra sübstitüe olarak iki gruba ayrılır ve halka kavitesine tek bir kolla bağlı ftalosiyaninlerdir (Şekil 11, 14). Genel olarak literatürde en fazla kullanılan yöntem; 4-sübstitüe ftalonitrilin (4-nitroftalonitril) başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla sentezlenen mono sübstitüe ftalonitril bileşiğinin n-pentanol içerisinde metal tuzu ile tepkimeye girmesi sonucu periferal tetra sübstitüe ftalosiyaninler elde edilir. Aynı şekilde 3-sübstitüe ftalonitrilin (3-nitroftalonitril) başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla sentezlenen mono sübstitüe ftalonitril bileşiğinin n-pentanol içerisinde metal tuzu ile tepkimeye girmesi sonucu non-periferal tetra sübstitüe ftalosiyaninler elde edilir (Yalazan, vd., 2019) (Şekil 53).



Şekil 53. Periferel ve non-periferel tetra sübstitüe metalli ftalosiyeninlerin sentezi

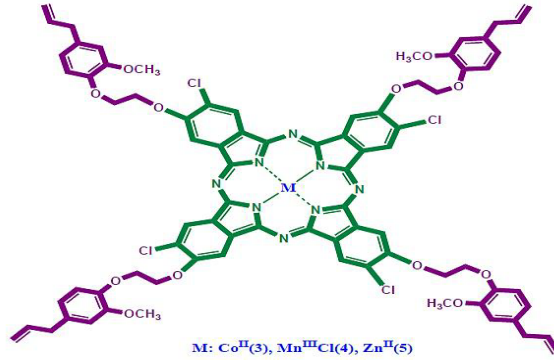
b₂. Periferel ve Non-periferel Okta Sübstitüe Metalli Ftalosiyeninlerin Sentezi

Okta sübstitüe ftalosiyeninler, sübstitüe grubun halka kavitesine bağlanma pozisyonuna göre periferel okta sübstitüe ve non-periferel okta sübstitüe olarak iki gruba ayrılır ve halka kavitesine iki koldan bağlı ftalosiyeninlerdir (Şekil 13, 16). Genel olarak literatürde en fazla kullanılan yöntem; 4,5-disübstitüe ftalonitrilin (4,5-dikloroftalonitril veya 4,5-dihidroksiftalonitril) başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla sentezlenen disübstitüe ftalonitril bileşiğinin n-pentanol içerisinde metal tuzu ile tepkimeye girmesi sonucu periferel okta sübstitüe ftalosiyeninler elde edilir. Aynı şekilde 3,6-disübstitüe ftalonitrilin (3,6-dikloroftalonitril veya 3,6-dihidroksiftalonitril) başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla sentezlenen disübstitüe ftalonitril bileşiğinin n-pentanol içerisinde metal tuzu ile tepkimeye girmesi sonucu non-periferel okta sübstitüe ftalosiyeninler elde edilir (Yalazan, vd., 2020; Tekdaş, vd., 2012) (Şekil 54).



Şekil 54. Periferel ve non-periferel okta süstitüe metalli ftalosiyaninlerin sentezi

Ayrıca literatürde 4,5-dikloroftalonitrilin sadece bir klorunun yer değıştirdiğı periferel veya non-periferel okta süstitüe ftalosiyaninler de mevcuttur (Sarkı, vd., 2020) (Şekil 55).



Şekil 55. Bir klorun yer değıştirdiğı periferel okta süstitüe ftalosiyaninler

1.2.11. Ftalosiyaninlerin Saflaştırılma Yöntemleri

Ftalosiyaninlerin hem karakterizasyonlarını hem de uygulama alanlarında kullanımını engelleyen en önemli problemlerden biri saflaştırılma işlemleridir. Bu nedenle ftalosiyanin bileşğinin türüne göre en uygun saflaştırma yönteminin tercih edilmesi çok önem arz etmektedir. Süstitüe ve süstitüe olmayan ftalosiyaninler için farklı saflaştırma yöntemleri kullanılmaktadır.

Süstitüe olmayan ftalosiyanin bileşiklerinin organik çözücüler içerisindeki çözünürlükleri çok az olduğı için bu tür bileşiklerde saflaştırma işlemi süstitüe türe göre

daha kısıtlıdır. Genellikle bu tür ftalosiyanin bileşiklerinde çöz-çöktür prosesi uygulanmaktadır. İlk olarak sübstitüe olmayan ftalosiyaninler derişik sülfürik asit içerisinde çözülür daha sonra buzlu suda çöktürülerek saflaştırılır. Diğer bir yöntem süblimasyon yöntemi olup, sübstitüe olmayan ftalosiyanin bileşiğinin vakum altında 500-900 °C aralığında süblimleştirilmesiyle saflaştırma işlemi gerçekleştirilir. Sübstitüe olmayan ftalosiyaninler yüksek sıcaklık ve asitlere karşı dayanıklı olmalarından dolayı bu yöntem kullanılmaktadır, ancak sübstitüe ftalosiyaninlerde bu yöntem kullanılamaz. Çünkü sübstitüe ftalosiyaninler organik bir molekül gibi davranır ve zor koşullara karşı dayanıklılıkları azdır, bu sebeple derişik sülfürik asit içerisinde hem bozunur hem de izoindol birimi üzerindeki benzen halkaları sülfolanır. Ayrıca sübstitüe gruplar arasında meydana gelebileceği düşünülen dipol etkileşimleri ve molekül ağırlığının artmasından dolayı süblimasyon yöntemi sübstitüe ftalosiyaninlerin saflaştırılmasında uygun bir yöntem değildir.

Sübstitüe ftalosiyaninlerin organik çözücüler içerisindeki çözünürlüklerine göre farklı saflaştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Çözünürlüğü yüksek sübstitüe ftalosiyanin bileşikler kolon veya ince tabaka kromatografisi gibi yöntemler ile saflaştırılabilirken, çözünürlüğü az olan sübstitüe ftalosiyaninlerde bu durum söz konusu değildir. Bu tür ftalosiyaninler de çözücü ile yıkama metodu uygulanmaktadır, ancak çözünür olmayan safsızlıkların madde içerisinde kalabileceği düşünülmektedir.

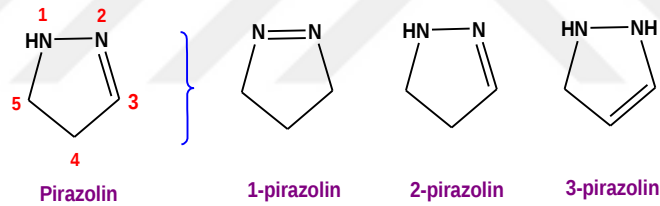
Çözünürlüğü yüksek sübstitüe ftalosiyaninler için kullanılan saflaştırma yöntemleri şunlardır:

- ✓ İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile saflaştırılması
- ✓ Kolon kromatografisi: Alümina veya silikajel üzerinden yapılan kolon kromatografisi sonrası çözücünün ortamdan uzaklaştırılması veya maddenin çöktürülmesi ile saflaştırılması
- ✓ Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile saflaştırılması
- ✓ Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ile saflaştırılması
- ✓ Amino grubu sübstitüe ftalosiyaninlerin çöz-çöktür prosesi ile saflaştırılması. Önce derişik HCl'de çözülür sonra seyreltik baz ile çöktürülür (Zeki, 2021).

1.2.13. Tez Kapsamında Sübstitüe Grup Olarak Seçilen Pirazolin Bileşiklerinin Genel Özellikleri

Heterosiklik bileşikler, tıbbi kimya alanında farklı biyolojik aktivite göstererek bu alanda önemli bir rol oynamaktadırlar. Azot içeren heterosiklik bileşikler, çok yönlü ve çeşitlendirilmiş biyolojik aktivitelerinden dolayı bu alandaki araştırmacıları her zaman cezbetmektedirler.

Pirazolinler, çeşitli biyolojik aktivite sergileyen, beş üyeli, azot içeren heterosiklik bileşiklerdir. Halkada iki bitişik N-atomu (azot) ve bir endosiklik çift bağ içeren pirazollerin bir dihidro türevi olan pirazolinler doğası gereği baziktirler ve pirazollere oranla daha güçlü bazlardır. 1-pirazolin (4,5-dihidro-3*H*-pirazol), 2-pirazolin (4,5-dihidro-1*H*-pirazol) ve 3-pirazolin (2,3-dihidro-1*H*-pirazol), pirazolinin kimyasal formlarıdır (tautomerik yapıları) ve Şekil 57’de gösterilen diğer iki form hali ile karşılaştırıldığında kararlılıkları nedeniyle 2-pirazolin en çok çalışılan formudur. Pirazolin halkasının adlandırılmasında, örneğin 2-pirazolin, Δ^2 -pirazolin veya 4,5-dihidro-1*H*-pirazol şeklinde adlandırılır.

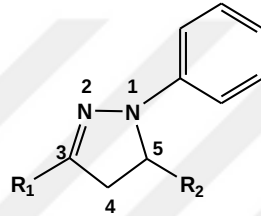


Şekil 57. Pirazolin iskelesinin kimyasal yapısı

Pirazolinler, Knoevenagel ve Fischer’in en popüler yöntemi olan glasiyel asetik asit (GAA) gibi asidik ortamda α , β -doymamış aldehit ve ketonların hidrazin veya fenilhidrazin ile siklizasyonu (halka kapanması) reaksiyonuyla sentezlenirler. Ayrıca bu bileşikler, sübstitüe kalkonları hidrazin ile siklize etmek için trietilamin gibi bazik ortamın kullanıldığı Michael ekleme reaksiyonu yoluyla da sentezlenirler (Haider, vd., 2022).

Tipik Molekül İçi Yük Transferi (ICT) bileşikleri olan pirazolin türevleri, çözeltide güçlü mavi floresansa sahip oldukları için bir tür floresan parlatici madde olarak bilinirler. Tam bir taşıma eğilimine sahip pirazolinlerin, uyarılmış durumda molekül içi bir konjuge yük transfer sürecinin mevcut olduğu rapor edilmiş ve bu süreç, (ICT) pirazolin türevlerinin potansiyel uygulamalarının bulunmasında çok ilgi çekici olmaktadır. Pirazolinin yük aktarım mekanizmasında yer alan anahtar tema, $N1 \rightarrow N2 \rightarrow C3$ eşlenik yük aktarımı ile

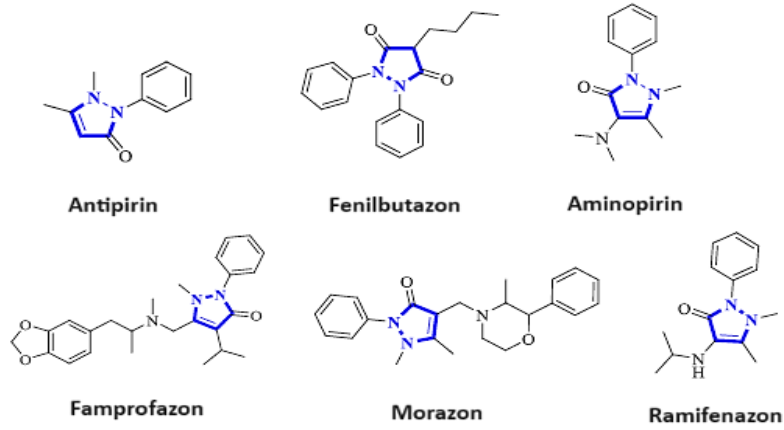
N1→C5 eşlenik olmayan yük aktarımı arasındaki rekabettir (Şekil 58). Elektron verme yeteneği pirazolin halkasında (N-1) pozisyonunda bulunan tekli azotlara dayanır ve N-1 atomuna bağlı sübstitüentlerin değiştirilmesi pirazolin bileşiklerinin fotofiziksel özelliklerini etkilediği belirlenmiştir. Ayrıca optik özellikler C-3 ve C-5 fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin değiştirilmesi ile geliştirilebilir. Naftalin ve antrasen gibi nispeten esnek çerçevelere sahip kaynaşmış benzen halkaları hem renk hem de fotofiziksel parametreler dahil olmak üzere verimli emisyon özelliklerini ortaya çıkarmak için pirazolinik karbondan yapılan yapısal değişikliklerin etkisini göstermek için ideal adaylar olup, C-3 ve C-5 pozisyonundaki güçlü yük çekme sistemlerinin etkisini ortaya çıkarmak için seçilmişlerdir.



Şekil 58. Fenil grubu içeren pirazolin halkası

Bu bileşiklerin floresans spektrumları çözücülerin polaritesindeki artışla birlikte büyük oranda kırmızıya kayma sergiler ve siklizasyon nedeniyle meydana gelen çift bağ engellemesinden dolayı daha güçlü floresans özellik gösterirler (Dash & Karim, 2021; Varghese, vd., 2017). Sübstitüe olmayan veya küçük sübstitüentler içeren pirazolin bileşikleri sıvı halde bulunurken, sübstitüe grubun sayısı ve hacminin artmasıyla beyaz-açık sarı renkli kristal yapıda pirazolin bileşikler elde edilmektedir. Lipofilik karakter göstermeleri sebebiyle de genellikle kloroform, eter, etanol, aseton gibi organik çözücülerde çözünürlük özelliği gösterirler, ancak suda çözünmezler (Sever, 2019).

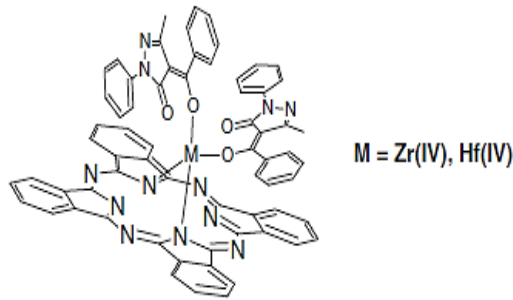
Pirazolinler, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antifungal, analjezikler, anti-diyabetik, antioksidan ve antikanser dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergilerler. Pek çok pirazolin içeren ilaç klinik olarak onaylanmış ve çeşitli durumlar için kullanılmaktadırlar. Örneğin anti-inflamatuar bir ilaç olarak belirtilen antipirin (fenazon), pirazolin iskeletini içerir. Famprofazon, dipiron, morazon, aminopirin, ramifenazon, fenilbutazon ve selekoksib güçlü analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar ilaçlardır. Şekil 59'da klinik olarak onaylanmış farklı pirazolin içeren terapötik ajanların yapılarını temsil etmektedir (Haider, vd., 2022).



Şekil 59. Pirazolin iskelesi içeren klinik olarak onaylanmış ilaçlar

1.2.14. Literatürde Yer Alan Pirazolin Süstitüe Ftalosiyanin Bileşikleri

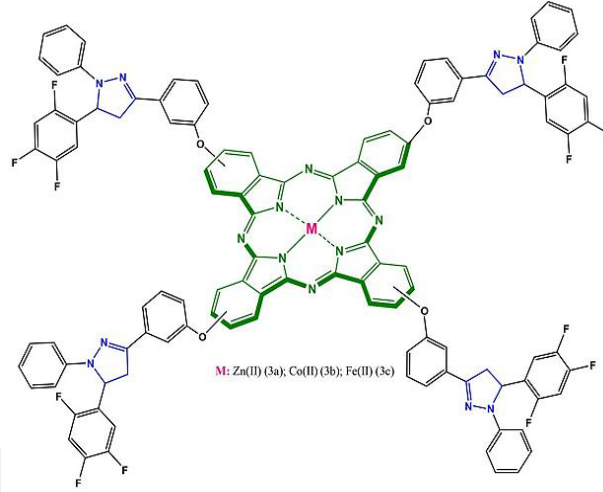
Tomachynski ve çalışma arkadaşları tarafından pirazolin süstitüe Zr^{IV} ve Hf^{IV} ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiş ve spektral özellikleri incelenmiştir (Şekil 60). Floresans özellikleri (floresans kuantum verimi ve ömürleri) toluen, DMSO ve THF içerisinde incelenmiş ve standart çinko ftalosiyanine oranla zirkonyum ftalosiyanin bileşiği daha düşük floresans özellik göstermiştir. Hafniyum ftalosiyanin ise ağır atom etkisinden dolayı hiç floresans özellik göstermemiştir (Tomachynski, vd., 2008).



Şekil 60. Pirazolin süstitüe zirkonyum (IV) ve hafniyum (IV) ftalosiyanin bileşikleri

Kamiloğlu ve çalışma grubu tarafından florlu pirazolin grubu içeren $Zn^{II}Pc$, $Co^{II}Pc$, $Fe^{II}Pc$ ve $Si^{IV}ClPc$ sentezlenmiş, *in vitro* anti-leishmanisidal ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Pirazolin süstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin farklı uygulama alanlarında yapılan çalışmalar incelendiğinde, anti-leishmanisidal aktivite üzerine literatüre kazandırılan ilk çalışma olma niteliği göstermektedir. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinden silisyum

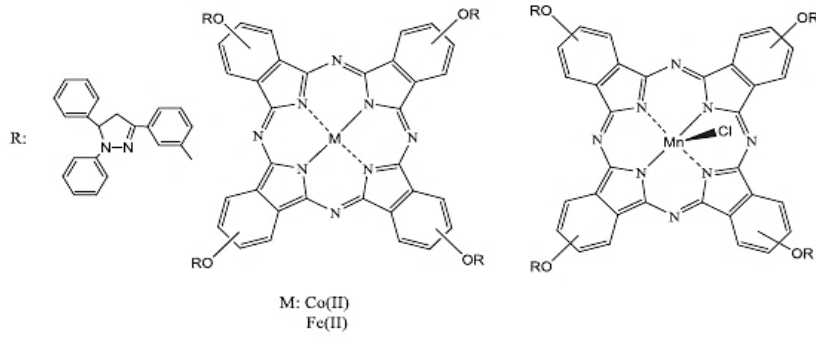
ftalosiyanin bileşiği diğer türlerine oranla daha yüksek oranda anti-leishmanisidal ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Kamiloğlu, vd., 2023) (Şekil 61).



Şekil 61. Florlu pirazolin süstitüe ftalosiyanin bileşikleri

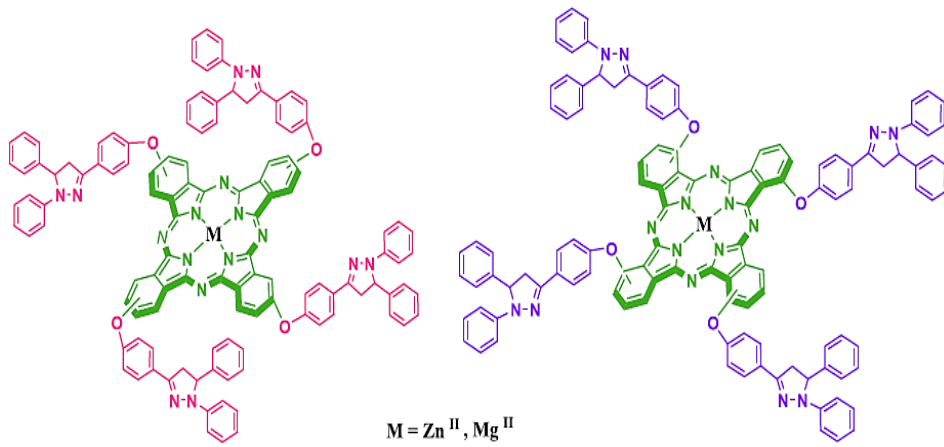
Literatürde pirazolin süstitüe ftalosiyanin bileşiklerine ait Kantekin ve çalışma ekibinin yaptıkları çalışmalar dışında iki adet çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışması literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi için planlanmış olup, Kantekin ve çalışma ekibi tarafından hem bu tez çalışması kapsamında hem de diğer çalışmalar olarak literatüre kazandırılan pirazolin süstitüe ftalosiyanin bileşikleri ve bu bileşiklerin farklı uygulama alanlarındaki etkinlikleri aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

Nas ve çalışma arkadaşları tarafından fenil grubu içeren pirazolin süstitüe kobalt (II), demir (II) ve mangan (III) ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiş, elektrokimyasal özellikleri döngüsel voltametri (CV) ve kare dalga voltametri (SWV) teknikleri kullanılarak incelenmiştir (Şekil 62). Voltametrik analizler ftalosiyaninlerin metal komplekslerinin önerilen yapısını desteklemiştir. Elektrokimyasal sonuçlara göre kobalt (II), demir (II), mangan (III) ftalosiyaninler beklenildiği gibi metal bazlı ve ligand bazlı indirgenme reaksiyonları göstermiştir. Ftalosiyaninlerin süstitüent olarak tetra (3-(1,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) gruplarını bulundurmasından dolayı çalışma elektrotu üzerindeki komplekslerin oksidatif elektropolimerizasyonla kaplanmasına neden olmuştur (Nas, vd., 2017).



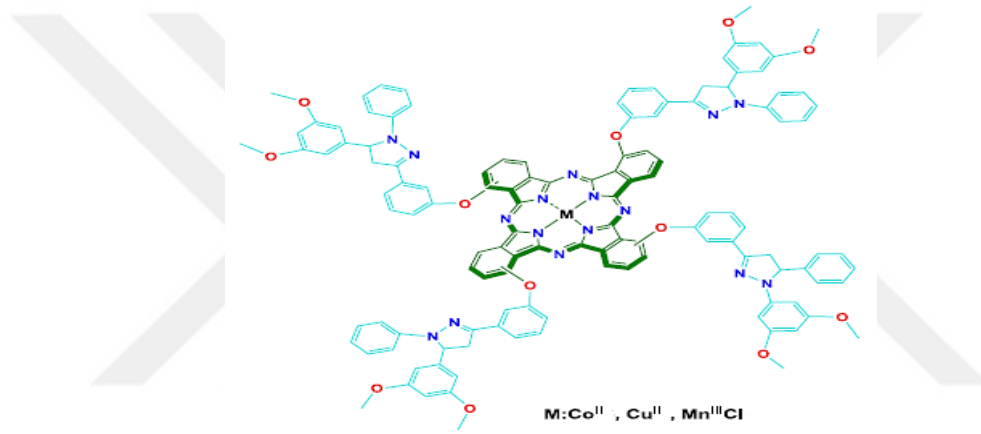
Şekil 62. Fenil grubu içeren pirazolin süstitüe kobalt (II), demir (II) ve mangan (III) ftalosiyanın bileşikleri

Yalazan ve çalışma arkadaşları tarafından 4-(1,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi grubu taşıyan periferel ve non-periferel $Zn^{II}Pc$ ve $Mg^{II}Pc$ 'ler sentezlenmiştir (Şekil 63). Bu ftalosiyanınların spektroskopik, singlet oksijen üretimi ve fotobozunma özellikleri araştırılmış, süstitüentlerin Pc iskeleti üzerindeki bağlanma konumunun ve halka merkezindeki metal iyonlarının türünün bu özellikler üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. Singlet oksijenin gerekli olduğu uygulamalarda (Tip II mekanizması gibi) ftalosiyanın bileşiklerinin fotoduyarlastırıcı olarak potansiyelini belirleyen singlet oksijen kuantum verim değerleri, incelenen yeni ftalosiyanınlar için 0,20 ile 0,73 arasında olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinden özellikle çinko (II) ftalosiyanın türevleri iyi fotokimyasal özellikler göstermiş ve bu bileşikler PDT uygulamalarında potansiyel Tip II fotoduyarlastırıcı madde olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir (Yalazan, vd., 2019).



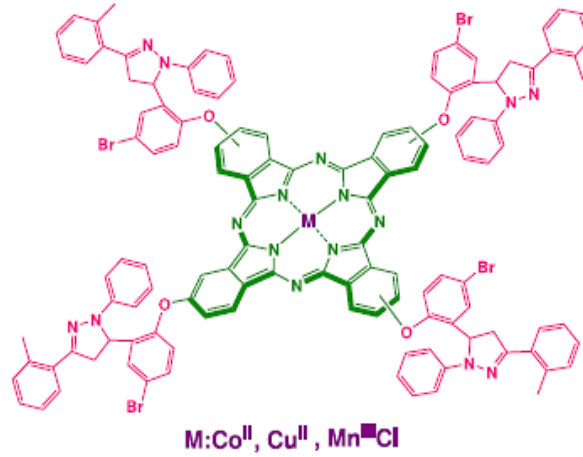
Şekil 63. Fenil grubu içeren pirazolin süstitüe periferel, non-periferel $Zn^{II}Pcs$ ve $Mg^{II}Pcs$

Yalazan ve çalışma arkadaşları tarafından yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılan 3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi grubu içeren non-periferal Co^{II}Pc, Cu^{II}Pc ve Mn^{III}ClPc sentezlenmiş, elektrokimyasal ve spektroeletrokimyasal özellikleri incelenmiştir (Şekil 64). Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları voltametrik ve spektroeletrokimyasal ölçümlerle belirlenmiştir. Bu bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri aynı tür metal iyonu içeren ftalosiyanın bileşikleri ile benzer ve redoks reaksiyonları sırasında gözlenen belirgin renk değişiklikleri, bileşiklerin solvatokromik özellikleri olduğunu göstermiştir (Yalazan, vd., 2022).



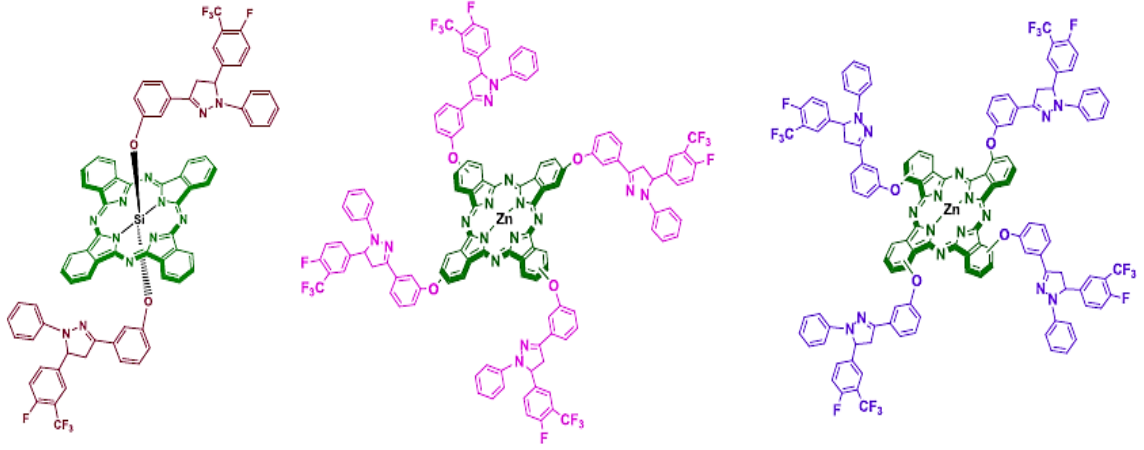
Şekil 64. Metoksili pirazolin içeren Co^{II}Pc, Cu^{II}Pc ve Mn^{III}ClPc bileşikleri

Yalazan ve çalışma arkadaşları tarafından 4-(4-bromo-2-(1-fenil-3-o-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)fenoksi grubu içeren periferal kobalt (II), bakır(II) ve mangan (III) ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiş, elektrokimyasal ve spektroeletrokimyasal özellikleri incelenmiştir (Şekil 65). Co^{II}Pc, Cu^{II}Pc ve Mn^{III}ClPc bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları, spektroeletrokimyasal ve voltametrik ölçümlerle belirlenmiştir. Cu^{II}Pc, Pc bazlı elektron transfer reaksiyonlarını göstermiş, Co^{II}Pc ve Mn^{III}ClPc'nin Co^{II} ve Mn^{III} metal merkezlerinin redoks aktivitesi nedeniyle, Pc bazlı redoks tepkimeleri yanında ayrıca metal bazlı redoks işlemleri gözlenmiştir. Metal merkezlerinin redoks reaksiyonları, komplekslerin elektrokimyasal davranışlarını olumlu yönde etkilemiş ve bu da komplekslerin çeşitli uygulama alanlarındaki olası kullanımlarını artırmıştır. Elektron transfer reaksiyonlarından kaynaklanan belirgin renk değişiklikleri, solvatokromik işlevselliğin göstergesidir ve bunların polielektrokromik uygulamalarda kullanılmasının önünü açacağı düşünülmektedir (Yalazan, vd., 2022).

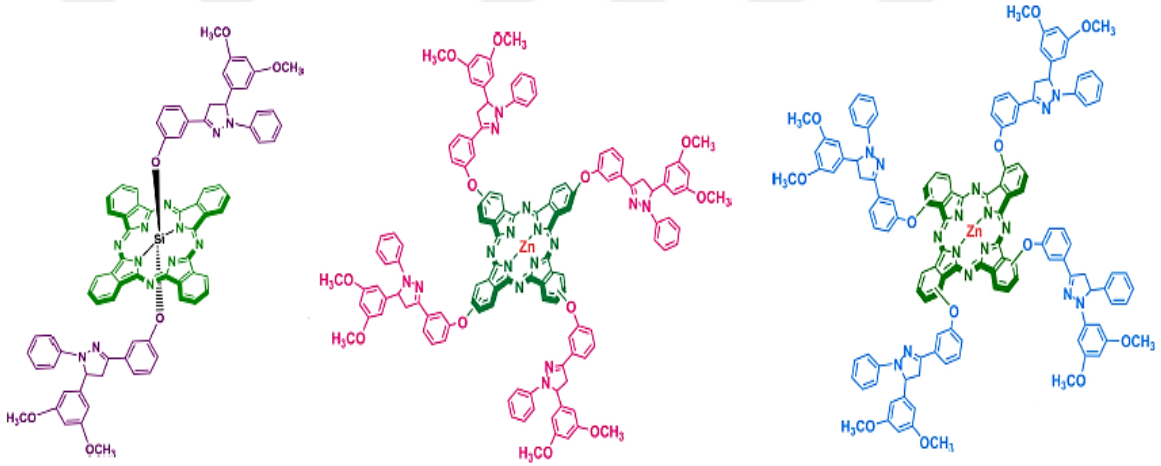


Şekil 65. Brom grubu içeren pirazolin sübstitüe $Co^{II}Pc$, $Cu^{II}Pc$ ve $Mn^{III}ClPc$ bileşikleri

Yalazan ve çalışma arkadaşları tarafından bu tez çalışması kapsamında 3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi grubu içeren aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşikleri (Şekil 66) ve 3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi grubu içeren aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşikleri (Şekil 67) sentezlenmiş ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Halka boşluğundaki metal iyonlarının (Zn^{2+} veya Si^{4+}) ve sübstitüe grupların bağlanma pozisyonlarının fotofizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak DMSO içerisinde incelenmiştir. Fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri belirlemek amacıyla çözücü ve konsantrasyonun agregasyon üzerine etkileri incelenmiş ve uygun çözücü olarak DMSO seçilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, florlu pirazolin sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri arasından aksiyal silisyum ftalosiyanın bileşiği en yüksek singlet oksijen üretimini göstermiş (Yalazan, vd., 2023) ve metoksili pirazolin sübstitüe ftalosiyanın bileşikleri arasından ise periferel çinko ftalosiyanın bileşiği en yüksek singlet oksijen üretimini göstermiştir. Florlu pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ve metoksili pirazolin sübstitüe çinko ftalosiyanın bileşiklerinin fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olabilecekleri düşünülmektedir (Yalazan, vd., 2023).



Şekil 66. Florlu pirazolin süstitüe Si^{IV}Pc ve Zn^{II}Pcs



Şekil 67. Metoksili pirazolin süstitüe Si^{IV}Pc ve Zn^{II}Pc

Ftalosiyeninlerin çok farklı pratik uygulama alanlarına sahip oldukları göz önünde bulundurulduğunda belirlenen uygulama alanlarına yönelik olarak Kantekin ve çalışma ekibi tarafından farklı süstitüe pirazolin gruplarının halka merkezine farklı pozisyonlarda bağlanmaları ve çeşitli metal iyonları ile hedefli ftalosiyenin bileşiklerinin sentez çalışmalarına devam etmektedirler.

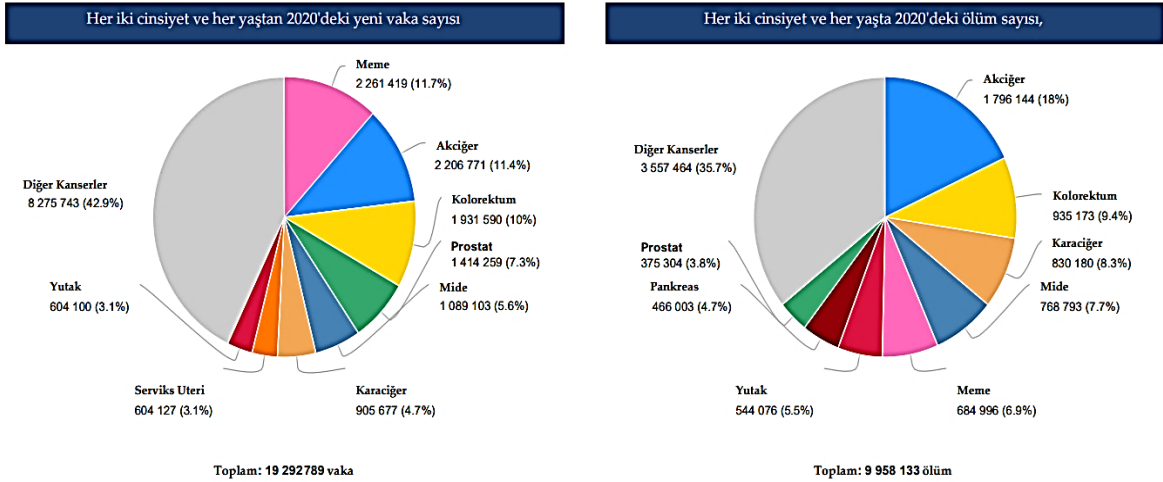
1.2.15. Fotodinamik Terapi

a. Kanser

Kanser, vücudun doku veya organlarında ortaya çıkan bazı anormal hücrelerin hem düzensiz hem de kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucu meydana gelen çok kötü tabiata sahip bir hastalıktır. Çoğalan kanser hücreleri bir araya gelerek iyi veya kötü huylu tümör olarak nitelendirilen bir kitle meydana getirirler (URL-1, 2023). İyi huylu tümörler kanser olarak nitelendirilmezler, sıklıkla alınır, çoğunlukla tekrarlamazlar ve vücudun diğer bölgelerine yayılmazlar. Kötü huylu tümörler kanser olarak nitelendirilir, hücreleri anormaldir, kontrolsüz ve düzensiz olarak bölünürler. Bu tümörler normal dokulara sızıp, tahrip edebilirler. Ayrıca oluşan kanser hücreleri tümörden ayrılıp kan veya lenf dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölgelerine gidebilirler, burada koloni oluşturup büyümeye devam ederler ve bu olaya metastaz adı verilir (Yurtaslan, 2023).

Sebebi bilinen ölümler sıralamasında kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan kanser hastalığı beraberinde getirdiği sağlık sorunlarının yanı sıra hem maddi hem de manevi yönden uzun süren bir mücadele gerektiren önemli bir halk sağlığı sorunudur (URL-2, 2023). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yapılan 2020 dünya kanser istatistiklerine göre dünya çapında tahmini olarak 19.3 milyon yeni kanser vakası ve ~10 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir. 2020’de bildirilen bu oranların 2018’de 18.1 milyon vaka ve 9.6 milyon ölüm oranlarıyla kıyaslandığında dünyada kanser oranının önemli derecede arttığı düşünülmektedir.

Kadın meme kanseri, 2020 Yılı istatistiklerine göre en sık teşhis edilen kanser türü olarak akciğer kanserini geride bırakmıştır. 2.3 Milyon yeni vakanın % 11.7’sini kadın meme, % 11.4’ünü akciğer, % 10’unu kolorektal, % 7.3’ünü prostat ve % 5.6’sının mide kanseri olduğu düşünülmekte ve akciğer kanserinin 1.8 milyon ~% 18 ölüm oranıyla kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam ederken % 9.4’ünü kolorektal, % 8.3’ünü karaciğer, % 7.7’sini mide ve % 6.9’nu kadın meme kanseri izlemiştir (DSÖ, 2020) (Şekil 68).



Şekil 68. Dünya Sağlık Örgütü-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2020 yılı dünya kanser istatistikleri

Araştırmacı bilim insanları kanserin değiştirilemeyen faktörler, değiştirilebilen faktörler ve çevresel faktörler gibi birçok faktörle etkileşmesi sonucu meydana geldiği kanısındadırlar. Değiştirilemeyen doğuştan gelen faktörler arasında cinsiyet, genetik risk faktörleri, yaş ve aile öyküsü yer almaktadır, değiştirilebilir faktörler arasında sigara ve alkol tüketimi, stres, yaşam biçimi-fiziksel aktivite azlığı ve düzensiz beslenme yer alırken, çevresel faktörler olarak ise radyasyon ve çevre kirliliği yer almaktadır. Kanser riskini en aza indirmek için hastalığın oluşumunda rol alan faktörlerin farkında olmak, gerekli önlemleri almak ve belirli aralıklarla erken tanıya yönelik testlerin yaptırılması çok büyük önem taşımaktadır (URL-3).

Kanser henüz tam olarak tedavisi bulunamamış ölümcül bir hastalıktır. Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi operasyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin yanı sıra bağışıklık sistemini kanserle savaşma yönünde destekleyici immünoterapi, hormon tedavisi, aşılar ve gen terapisi gibi biyolojik terapiler de tek başına veya farklı kombinasyonlarla kullanılmaktadırlar. Bu yöntemlerin kanserin tedavisinde kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının olması, ayrıca bu tedavilerin kişiden kişiye farklılık göstermesinden dolayı kesin bir tedavi yönteminin varlığından bahsetmek imkânsızdır.

Cerrahi operasyon, gelişen kanserli hücrelerin profilaktik olarak engellenmesinde, dokudan bir parçanın alınıp (biyopsi) tanı konulmasında ve metastaz olmayan durumlarda kanserli dokunun vücuttan çıkarılmasında en fazla tercih edilen yöntemdir. Sağlıklı dokulara zarar vermeden kitlenin çıkarılmasının uygun olmadığı durumlarda cerrahi işleme

başvurmadan önce kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin küçültülüp tamamı veya bir kısmı alınabilir ve hastaların iyileşmeleri çok uzun sürebildiği gibi ameliyat sonrası tekrar tedavi gerektiren ciddi ağrıları da olabilir.

Kemoterapi, bir ilaç tedavisi yöntemi olup normal hücrelere olası en az zararı vererek kanserli hücrelerin ölümüne sebep olan bir kanser tedavi yöntemidir. Genel olarak hastanın tedavi durumuna göre birkaç ay süresince iki veya üç haftalık periyotlarla birkaç gün uygulanır, mide bulantısı, kusma, halsizlik ve saç dökülmesi gibi pek çok yan etkisi bulunmaktadır.

Radyoterapi X-ışını, γ -ışını gibi iyonizan ışınların kullanıldığı ışınla kanser tedavi yöntemidir. Hastanın tedavi ilerleyişine göre bir veya birden fazla tedavi seansı uygulanabilir ve tüm hastalarda olmamakla birlikte radyoterapi sonrası yorgunluk, mide bulantısı, kusma, deride kızarıklık veya yanma hissi ve ishal gibi yan etkiler meydana gelebilir.

İmmünoterapi, vücudun bağışıklık sisteminin iç ve dış uyaranlara karşı aldığı cevabı kullanarak bağışıklık sistemini harekete geçirip kanserli hücrelere saldırarak hücre ölümünü gerçekleştirir.

Hormon tedavisi, vücutta doğal olarak üretilen proteinler veya ihtiyaca göre dışarıdan alınan kimyasal madde olan hormonların ilaç olarak kullanılmasıyla kanserin yok edilmesi amaçlanmaktadır. Bu ilaçlar kemoterapi ilaçlarına benzer davranışlarda onlardan en büyük farkları vücudun doğal yollarla ürettiği hormonun hücreye tutunmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellerler.

Kanser aşıları, (hücre bazlı tedavilerde) zayıflatılmış molekülleri kullanarak immün sistemi uyaran ve hastalığı engelleme amaçlı kullanılan geleneksel aşılarla benzerdir, buradaki tek fark kanser hücrelerinin hedeflenmesidir. Ancak bugüne kadar henüz etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir kanser aşısı üretilmemiştir. DSÖ'ye göre Amerika Besin ve İlaç İdaresi (FDA) sadece iki aşıya onay vermiş olup, bu aşılar (Gardasil ve Cervarix) rahim kanserine sebep olan HPV'ye karşı geliştirilmişlerdir. Bu aşıların kanseri doğrudan tedavi etmediği sadece HPV'ye maruz kalmadan önce koruma amaçlı yapılmış olmaları gerektiği asla unutulmamalıdır.

Gen terapisi, DNA üzerinde sıralı olan ve kodladıkları proteinler sayesinde hücre döngüsünü ve metabolik işlevleri kontrol eden en küçük kalıtsal birim olan genlerin mutasyonlar sebebiyle fiziksel değişimlere uğraması veya fiziksel yapılarının değişmediği fakat işlevlerinin etkilendiği durumlarda ortaya çıkan proteinlerin işlevi ve yapısında

meydana gelen değişikliklerden dolayı hücre metabolizması ve döngüsü bozulmaktadır. İşlevi bozuk olan genlerin gen terapi yöntemleriyle onarılması ve kanser hastalığı dahil olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde kullanımlarının son yıllarda giderek artan bir ivme kazandığı bilinmektedir.

Ayrıca tüm bu yöntemlere alternatif olabilecek ve yan etkisi geleneksel tedavi yöntemlerine oranla yok denecek kadar az olan fotodinamik terapi (PDT), birçok ülke sağlık kurumu tarafından pek çok kanser türünün tedavisi için onaylanmış, klinik olarak kanıtlanmış bir kanser tedavi yöntemidir.

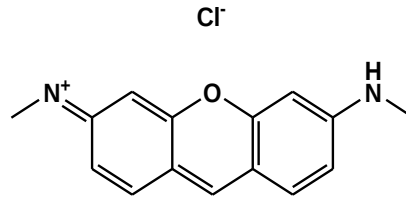
Sonuç olarak kanser insanlığın karşılaştığı en önemli sağlık sorunlarından birisi olup, birçok bilim insanı kanser hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere çok çeşitli yöntemler geliştirmekte ve zamanla daha yeni teknolojilerin gelişmesi ile bu hastalığın insanlık için bir problem olmaktan çıkacağı düşünülmektedir (Baykara, 2016; Bozkulak, 2009).

b. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

MÖ 3000’li yıllarda, Eski Mısır’da yaşayan insanlar için güneş çok önemli bir unsurdur ve güneş ile sağlık arasında güçlü bir bağ olduğuna inanmalarından dolayı fotodinamik terapinin kökeninin çok eskiye dayandığı bilim insanları tarafından düşünülmektedir. Işık kaynaklarının (güneş) çağlar boyunca deri kanseri, sedef, raşitizm, tüberküloz, ödem, romatizma, iskorbüt, felç ve kas güçsüzlüğü gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.

Finsen ve von Tappeiner’in 1800’lü yıllarda, çiçek hastalığında meydana gelen kabarcıkların kırmızı ışık ile etkisinin azaldığını gözlemlemişler ve bu çalışma ile fotodinamik terapiye olan ilgi artmaya başlamıştır.

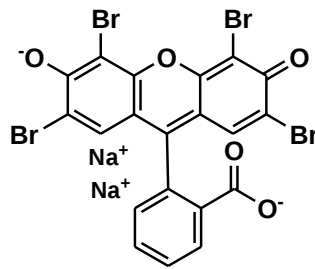
Modern fotodinamik terapinin ilk deneysel örneği ise 1900 yılında Profesör von Tappeiner’in tıp öğrencisi Oscar Raab tarafından yapılmıştır. Raab bu çalışmada, akridin boyasını ışık ile reaksiyona sokarak toksik bir etki meydana geldiğini gözlemlemiş ve bu toksik etkiyi kullanarak tek hücreli bir canlı olan paramesyum isimli protozoonlar üzerindeki öldürücü etkiyi incelemiştir (Şekil 69). Bu deneyi hem ışıklı hem de ışıksız ortamda gerçekleştirmiş ve ışıksız ortamda herhangi bir değişim gözlemlememiştir (Dolmans, vd., 2003). Daha ileri araştırmalarda floresans özelliğinin toksik etkilerden sorumlu olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 69. Akridin boyasının moleküler yapısı

Danimarkalı doktor Niels Ryberg Finsen 1901 yılında, kutanöz tüberküloz ve çiçek hastalığının tedavisinde kırmızı ışık kullanmış, daha sonraki yıllarda yoğun ışık radyasyonu ile özellikle lupus vulgaris (nodüler görünümde ağırlı tüberküloz) hastalığının tedavisine katkılarından dolayı 1903 yılında, Tıp ve Fizyoloji dalında Nobel ödülü kazanmış ve bu çalışmasından sonra deri hastalıklarını UV ışınları ile tedavi ederek modern ışık tedavisine katkı sağlamıştır.

Von Tappeiner, dermatolog Jesionek ile birlikte 1903 yılında cilt kanseri, derideki lupus ve kadın cinsel organındaki kondilomların tedavisi için doğal ve yapay ışık kombinasyonu ile ışınlanan ışığa duyarlılaştırıcı olarak topikal eozinin kullanımından bahsetmişler ve bromlu floresein türeviden eozin (tetrabromo-fluorescein) maddesi ile beyaz ışığı kullanarak cilt kanseri gibi deri tümörlerini tedavi etmeye çalışmışlardır (Ackroyd, vd., 2001) (Şekil 70). 1904'te von Tappeiner ve Jodlbauer, oksijenin ışığa duyarlılaştırma sürecinin bir gerekliliği olduğunu bildirmiş ve daha sonra von Tappeiner, 1907'de 'fotodinamik terapi' terimini ortaya çıkarmıştır (Stables & Ash, 1995).



Şekil 70. Eozin (tetrabromo-fluorescein) moleküler yapısı

Alman doktor Friedrich Meyer-Betz 1913 yılında, porfirinlerin fotodinamik terapideki kullanımlarını ilk kez gerçekleştirmiştir. Hematoporfirin oluşturduğu etkileri ilk kez kendi üzerinde gerçekleştiren Meyer-Betz, 200 mg hematoporfirini damar yoluyla kendisine enjekte ettikten sonra aktif olana kadar güneş ışınına maruz kalmış, bunun sonucunda iki ay kadar süren ağırlı fototoksik reaksiyon geçirerek ellerinde ve yüzünde ödem ve lekeler

meydana gelmiştir (Şekil 71). Böylelikle hem bu çalışma hem de bundan sonraki çalışmalarla çeşitli dokular için hematoporfirin aktif bir fotoduyarlaştırıcı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (Meyer-Betz, 1913).



Şekil 71. Friedrich Meyer-Betz'in hematoporfirin ile deneyinin sonucu

Auler ve Banzer 1942 yılında, insan ve hayvanlarda sistemik hematoporfirin ve UV ile tümör tedavisini araştırmış, hematoporfirin ve güçlü kuvars lambasının kötü huylu dokuda nekrozla hücre ölümüne neden olduğu belirlenmiştir.

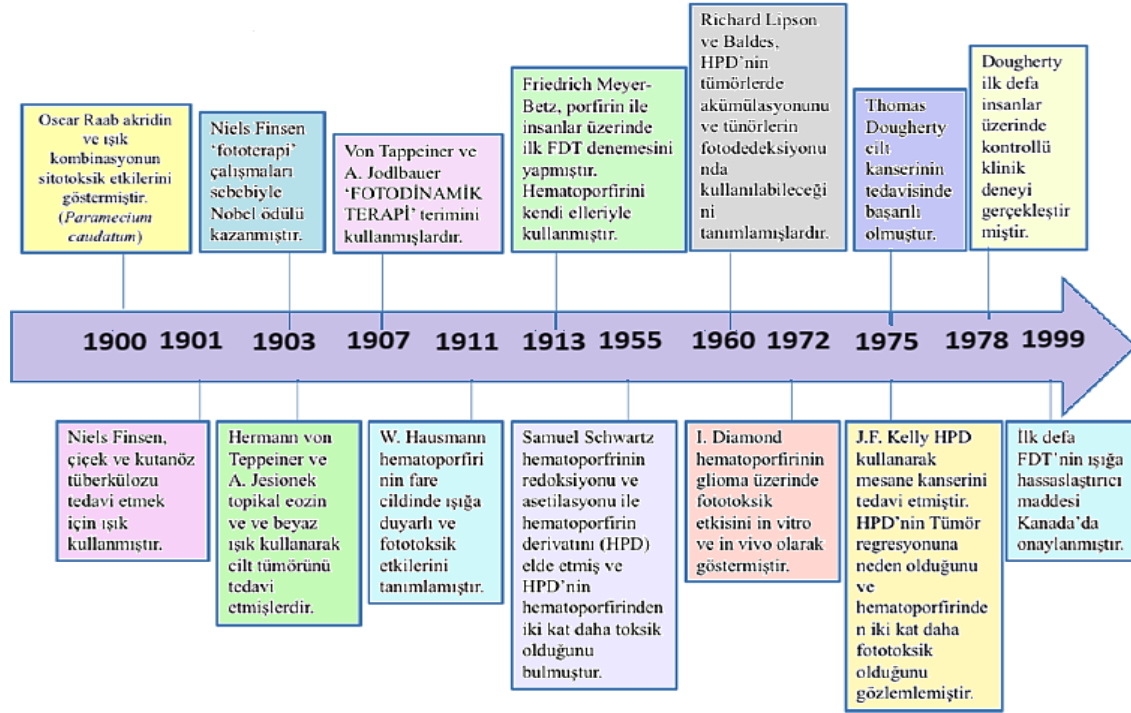
Dr. Samuel Schwartz 1955 yılında, bilinen hematoporfirine göre daha fazla fototoksik etki gösteren yeni bir hematoporfirin türevi geliştirmiş ve bunu teşhis amaçlı kullanmıştır. Schwartz ve çalışma arkadaşları 1960'lı yıllarda, floresans tümör lokalize edici karışım olarak hematoporfirin türevi olan porfirinleri kullanarak modern kanser tedavi yöntemi olarak görülen fotodinamik terapiye olan ilgiyi arttırmışlardır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) Photofrin (PH) isimli ilacın klinik olarak kullanılmasına onay vermesiyle de birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Lipson, vd., 1961).

Thomas Dougherty ve çalışma arkadaşları 1975-1978 yılları arasında farelerde meme tümörünün büyümesini kırmızı ışık ve hematoporfirin kullanarak engellemişler ve böylece bu çalışma fotodinamik terapinin canlılar üzerinde farklı kanser türlerinde de denenebileceğini göstermiştir (Dougherty, vd., 1998).

Kelly ve Snell 1976 yılında, PDT yöntemini kullanarak başarılı bir şekilde mesane kanserini tedavi etmeyi başarmışlardır (Kelly & Snell, 1976).

Dougherty ve çalışma arkadaşları 1978 yılında, ilk kez cilt kanserini tedavi etmeyi başarmışlar ve ayrıca fotodinamik terapi fotosensörlerinin ilk klinik çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Klinik çalışmalarda ise FDA onaylı fotoduyarlaştırıcı olarak Photofrin® isimli hematoporfirin türevi kullanılmıştır (Huang, 2005).

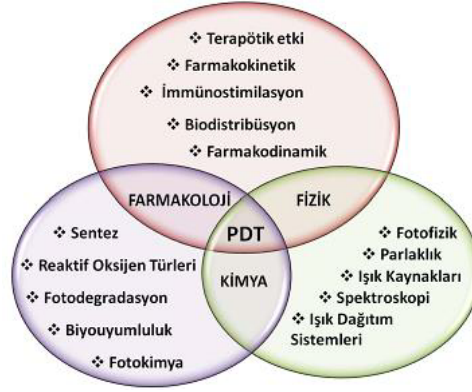
Fotodinamik terapi, 1900’lü yıllardan günümüze kadar farklı kanser türleri için bir dizi onaylanmış PDT ilacı geliştirilmiştir. Geliştirilen PDT ilaçlarının yıllara göre dağılımı Şekil 72’de verilmiştir.



Şekil 72. PDT'nin tarihsel gelişimi

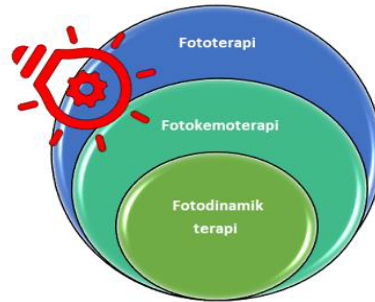
c. Fotodinamik Terapinin Tanımı

Fotodinamik terapi fizik, kimya, biyoloji, genetik ve farmakoloji gibi birçok alt dalı bünyesinde barındıran disiplinler arası bir kanser tedavi yöntemidir (Şekil 73). Günümüzde PDT, dermatoloji (Braathen, vd., 2012), onkoloji (van Straten, vd., 2017), diş hekimliği (Khandge, vd., 2013) gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır.



Şekil 73. PDT'nin multidisipliner yapısının şematik gösterimi

Elektromanyetik spektrumun ultraviyole (UV), görünür bölge veya infrared (IR) bölgesindeki ışığın tedavi amacıyla kullanıldığı tüm uygulamalara “fototerapi” ve kullanılan ışığın ışığa duyarlı bir formülasyonun ajan ile kullanıldığı uygulamalara ise “fotokemoterapi” adı verilmektedir. Fotodinamik terapi ise fotokemoterapinin bir alt dalı olarak nitelendirilmektedir (Levy & Obochi, 1996) (Şekil 74).



Şekil 74. Işığa bağlı olarak kullanılan kanser tedavi yöntemleri

Fotodinamik terapi; fotoduyarlastırıcı, ışık ve moleküler oksijenin bir arada kullanılmasıyla ortaya çıkan sitotoksik ürünlerin biyolojik yapılara zarar vermesiyle oluşan terapötik etkilere dayanan, diğer kanser tedavi yöntemlerine oranla daha az yan etkiye sahip ve daha etkili sonuçlar elde edilebilmesi için geleneksel kanser tedavi yöntemleri ile birleştirilebilen lokal bir kanser tedavi yöntemidir (Wang, vd., 2014).

Ameliyat, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavisi gibi çeşitli kanser tedavi yöntemlerine oranla fotodinamik terapinin birçok avantaj ve dezavantajlara sahip olduğu bilinmektedir.

PDT'nin avantajları şu şekildedir:

- Ayakta tedavi özelliği sunması,
- Tedavi süresinin kısa olması,
- Tedavinin gerektiği kadar tekrarlanabilir olması,
- Karanlıkta düşük toksisiteye sahip olması,
- Tümörlü hücrelerde yüksek seçiciliğe sahip olması,
- Bağışıklık sistemini baskılamadan tedavi etmesi,
- Ciddi boyutta yan etkilere sahip olmaması,
- Tedavi sonrası çok az yara izi bırakması veya hiç iz bırakmaması,
- İnvaziv olmayan bir tedavi yöntemi olması,
- Ameliyata gerek duymadan tedavi özelliği sunması,
- Fotoduyarlastırıcının inaktif halde iken toksikliğinin düşük olmasından dolayı çevre dokulara çok az zarar vermesi.

PDT'nin dezavantajları ise şu şekildedir:

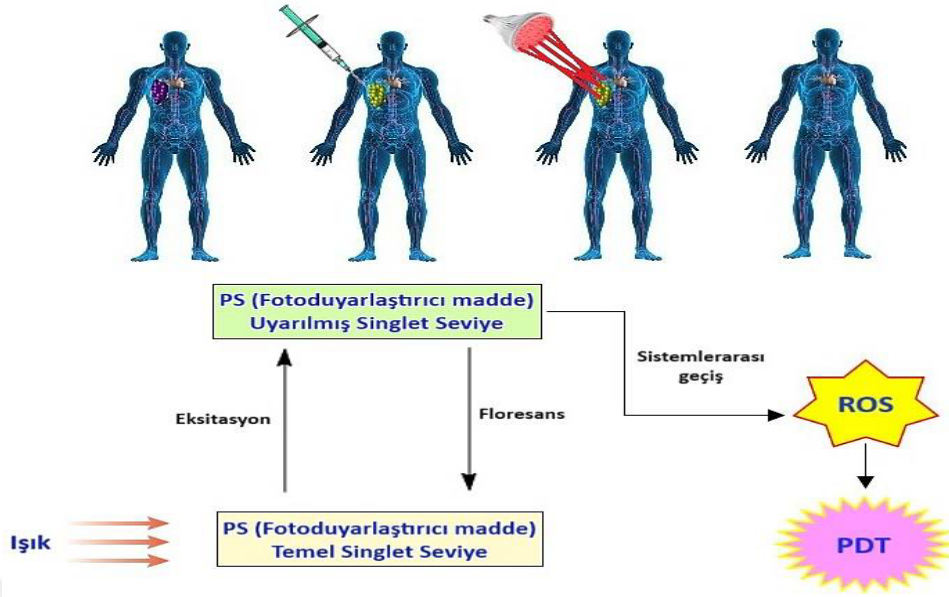
- Tedavinin etkili olabilmesinin hasarlı dokudaki moleküler oksijenin ortamda bulunmasına bağlı olması,
- Biyolojik dokularda sınırlı ışık penetrasyon derinliğine bağlı olmasından dolayı yaygın veya derin yerleşimli tümörler için uygun değildir,
- Şeker, tansiyon gibi toplumda sıklıkla görülen hastalıklara sahip kişilere uygulanamaması,
- Klinik olarak mevcut fotoduyarlastırıcıların seçiciliğinin çok az olması,
- Tedavi sonrasında bazı fotoduyarlastırıcı maddelerin dokuda birikerek hastanın uzun süre gün ışığına çıkamamasına sebep olması,
- Yanık veya yara izi kullanılan ışığın termal etkisine bağlı olarak görülebilmektedir.
- İleri evre kanserlerde tüm vücuda uygulanamamaktadır,
- Uygulanılan bölgede geçici olarak kızarıklık, ödem, ağrı ve 2-4 hafta sürebilen fotosensitivite görülmektedir,
- Cildi hassas ışığa karşı duyarlılığı olan kişilere uygulanamamaktadır,
- Tedaviden sonra hastanın birkaç saat veya gün boyu ışıktan korunması gerekmektedir (Olivo, vd., 2010; Brown, vd., 1999).

d. Fotodinamik Terapinin Kanser Hastalığı Üzerine Etki Mekanizması

Fotodinamik terapinin etki mekanizmasında üç temel bileşen yer almaktadır. Bu bileşenler, normal şartlarda toksik etki göstermeyen ve ışık ile uyarılabilen bir fotoduyarlayıcı, fotoduyarlayıcının absorplayabileceği dalga boyuna sahip bir ışık ve moleküler oksijendir.

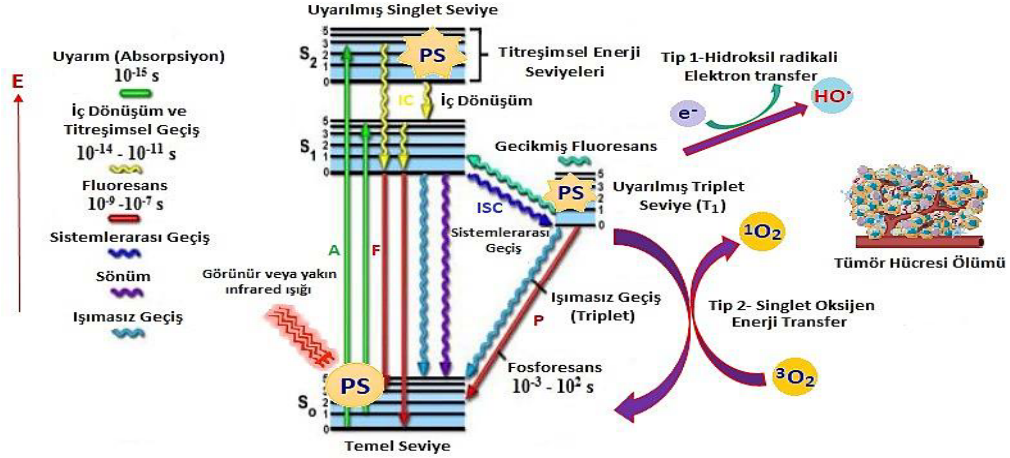
Fotoduyarlayıcı maddenin (PS) hedeflenen dokuda birikmesi ve daha sonra ışık tarafından elektronik olarak uyarılarak aktive olan fotoduyarlayıcı maddenin kanserli hastaya verilmesi sürecinde oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) olan singlet oksijen veya serbest radikallerin biyolojik moleküllerle etkileşmesiyle meydana gelen bir dizi fotofiziksel/fotokimyasal reaksiyonlarla tümörlü dokuyu yok etmesi esasına dayanır. Burada kullanılan ışık, oksijen ve fotoduyarlayıcı madde kendi başlarına toksik etki göstermezler, ancak birlikte kullanımları sonucu toksik etki göstermektedirler. Bu işlemin gerçekleşebilmesi için, öncelikle vücuda verilen fotoduyarlayıcı maddenin özellikle hedeflenen dokuda birikmesi ve fotoduyarlayıcının aktive olmasını sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye etki etmesi gibi iki temel seçici özelliğin mevcut olması gereklidir (Hopper, 2000; Moor, vd., 2003).

Fotodinamik terapinin ilaçla tedavisinde; fotoduyarlayıcı madde ya damar yoluyla hastaya enjekte edilir ya da topikal olarak uygulanır ve daha sonra hasta 8-24 saat arası değişen bir sürede dinlendirilir. Bu süre içerisinde fotoduyarlayıcı madde tümörlü hücrede birikir ve daha sonra uygun dalga boyundaki ışık ile aktive edilir. Işık etkisi ile aktive olan fotoduyarlayıcı ortamda bulunan reaktif olmayan triplet oksijen molekülünü ($^3\text{O}_2$) son derece reaktif ve kararsız reaktif oksijen türü (ROS) olan singlet oksijene dönüştürür ($^1\text{O}_2$). Oldukça reaktif olan singlet oksijen sağlıklı hücrelere de zarar verebilir, ancak kararsız ve ömrünün kısa olması, ayrıca etki alanının az olması nedeniyle sağlıklı hücrelerin en az zarar görmesini sağlayarak açığa çıktığı ortamdaki kanserli hücrelerin ölümüne sebep olur (Şekil 75).



Şekil 75. PDT’de ilaçla tedavinin kısaca şematize edilmesi

Bu süreçte meydana gelen olaylar, en iyi şekilde moleküllerin ışık ile etkileşim mekanizmalarını anlatan Jablonski diyagramı ile açıklanmaktadır (Şekil 76). Fotoduyarlastırıcı maddenin (PS) elektronları uygun dalga boyundaki ışık ile etkileşime girdiğinde, fotoduyarlastırıcının S_0 temel haldeki elektronları, yüksek enerjili ve daha kararsız olan S_1 ilk uyarılmış hale geçiş yapar ve bu duruma “absorpsiyon” denir. Uyarılmış singlet durumunda (S_1) olan kararsız haldeki fotoduyarlastırıcı molekül daha düşük enerji seviyesi olan S_0 temel hal durumuna geçebilir, bu durumda bir miktar ışık yayılır ve bu duruma “floresans” denir veya sistemler arası geçiş (ISC) yaparak daha uzun yarılanma ömrü ve daha düşük enerjili T_1 triplet hale geçer. Triplet enerji seviyesinde (T_1) bulunan fotoduyarlastırıcı molekülü (PS) için üç farklı durum gözlemlenebilir. Bunlardan birincisinde, triplet enerji seviyesindeki fotoduyarlastırıcı molekül bünyesindeki fazla enerjiyi moleküller arası meydana gelen çarpışmalar sonucu titreşim enerjisine dönüştürerek T_1 enerji seviyesinden T_2 enerji seviyesine çıkabilir. İkinci durumda ise, T_1 enerji seviyesindeki fotoduyarlastırıcı molekülü enerji kaybederek S_0 temel hal enerji seviyesine geri dönebilir, bu esnada ışık yayılır ve bu duruma “fosforesans” denir (Akkuş, 2020). Son durumda ise, triplet enerji seviyesinden (T_1) tekrar temel enerji seviyesine (S_0) geçerken bu süreçte kazandığı enerjiyi hücre içerisindeki oksijene aktarır ve böylelikle reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur.



Şekil 76. Jablonski diyagramı

Oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonları olarak iki farklı şekilde meydana gelmektedir (Şekil 77). Tip 1 reaksiyonlarında, triplet halde bulunan fotoduyarlaştırıcı bünyesindeki enerjiyi hücrel bir moleküle aktararak yüksek reaktif özellikli serbest radikaller oluşturur. Tip 2 reaksiyonlarında ise, triplet haldeki fotoduyarlaştırıcı enerjisini doğrudan moleküler oksijene aktararak singlet oksijen oluşturur. Her iki reaksiyon sonucunda meydana gelen reaktif oksijen türleri hücre içi yapılarla etkileşime girerek tümörlü hücrelerde hasar oluşturur ve bu hücrelerde apoptoz veya nekroz sonucu hücre ölümü meydana gelir. Son basamakta temel hale dönen fotoduyarlaştırıcı ortamdaki reaktif oksijen türlerinden etkilenecek ışığa duyarlılığını kaybetmektedir. Tip 2 reaksiyonları, singlet oksijenin reaktif doğasından dolayı fotodinamik terapinin ana fotosensitizasyon mekanizması olarak kabul görür ve klinik olarak kullanımda daha fazla tercih edilmektedir (Salık, 2020).



Şekil 77. PDT’de ROS oluşum mekanizmaları olan Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonlarının şematik gösterimi

e. Fotodinamik Terapinin Temel Bileşenleri

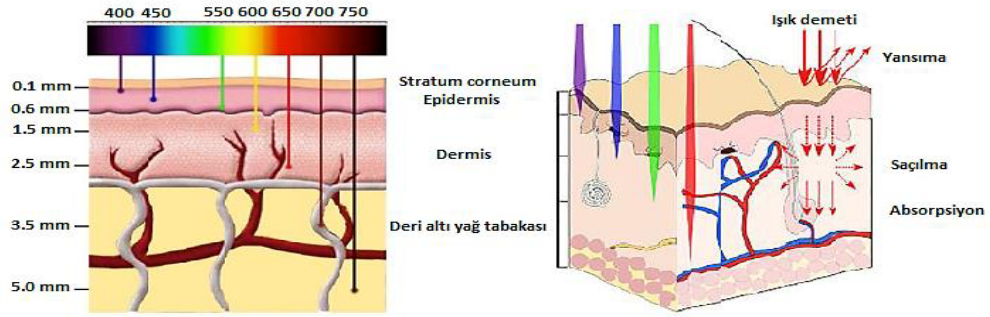
PDT'nin temel bileşenleri ışık, singlet oksijen ve fotoduyarlaştırıcı olmak üzere 3 kısma ayrılır. Bu üç bileşen ve bağlı oldukları unsurlar aşağıda detaylı olarak belirtilmiştir.

e₁. Fotodinamik Terapide Işık, Kullanılan Dalga Boyu, Fototerapötik Pencere ve Işık Kaynakları

Fotodinamik terapinin tüm uygulamalarında kullanılan ışığın doku içerisindeki dağılımı çok önemlidir. Işık doku içerisine girdiğinde absorbe edilebilir, dağılabilir veya saçılabilir. Elektromanyetik dalga şeklinde yayılan ışık dalga boyuna göre yayılımı sırasında çeşitli moleküller tarafından absorbe edildiğinden bu durum PDT'de ışığın penetrasyonunu etkiler. Işık, PDT uygulaması sırasında biyolojik moleküllerin bulunduğu ortamdan geçerken burada bulunan biyolojik moleküllere çarparak absorbe olur. Böylelikle ışığın hedef dokuya nüfus etmesi sınırlanır ve penetrasyon düşer.

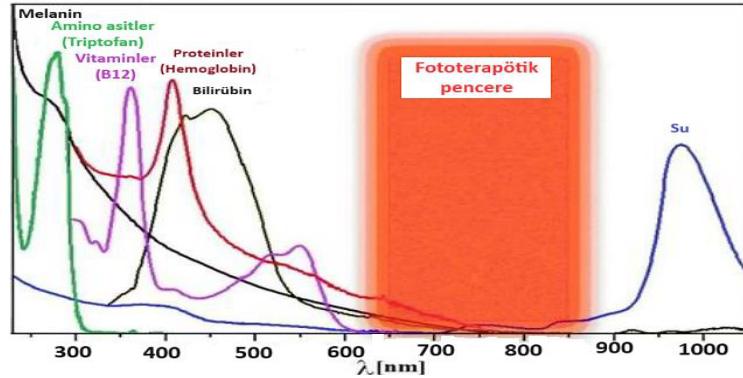
Bu durumu şu şekilde açıklamak gerekirse; ışığın doku içerisinde penetre olacağı mesafenin azalması (ışığın derinlere ulaşmasının engellenmesi), ancak ışığın hücreler gibi mikro yapılar tarafından kırınıma uğramasıyla ve aminoasitler, hemoglobin, su, lipidler ve melanin benzeri bazı kromoforlar tarafından da absorplanması sonucu oluşur (Şekil 78). Kullanılacak ışık kaynağı seçilirken her bir kromoforun absorplayacağı dalga boyu farklı olduğundan dokunun özelliklerine de dikkat edilmesi gereklidir. Hemoglobin 400 ile 600 nm arasındaki dalga boylarındaki ışığı absorpladığından penetrasyonun azalmasına sebep olur.

Bu nedenle, PDT'de kullanılacak olan ışığın iki seçici özelliğinin olması çok önemlidir. Seçilecek ışığın dalga boyu hem kullanılacak fotoduyarlaştırıcı maddenin absorpsiyon yaptığı dalga boyuna uygun hem de uygulama yapılacak olan tümörlü bölgedeki dokunun derinliğine ulaşabilmesi önemlidir. Bu tedavi yönteminde kullanılan ışığın dalga boyu, ışığın doku içerisine nüfuz edebildiği derinlik ile ilişkili olduğundan yüksek dalga boyunda maksimum absorbansa sahip olan fotoduyarlaştırıcı maddelerin tasarlanması ve yüksek dalga boyundaki ışık ile aktive edilmesi tedavinin daha etkili bir şekilde gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. Maksimum derinlikte ve en yüksek oranda singlet oksijen üretilen dalga boyu en ideal dalga boyudur.



Şekil 78. Işığın dokudaki ilerleyişi ve dalga boyuna göre penetrasyonun değişimi

Şekil 78’de görüldüğü üzere kırmızı ışık (~ 600-700 nm) dokuda daha derine ulaşabilirken, mavi ışık (~ 450 nm) nispeten daha az penetrasyona sahiptir. Işık fotonlarının enerjisi ile dalga boyu ters orantılı olduğundan dolayı 850 nm’nin üzerinde singlet oksijenin oluşumu için yeterli foton enerjisi oluşmaz ve etkili penetrasyon derinliği neredeyse hiç değişmez. Bu nedenle klinik olarak kullanılan fotodinamik terapi uygulamalarında en uygun dalga boyu aralığının 650-850 nm arasında olduğu belirlenmiş ve bu aralık “Fototerapötik pencere” olarak isimlendirilmiştir (Sibata, vd., 2000) (Şekil 79).



Şekil 79. Klinik PDT uygulamalarında Fototerapötik pencere aralığı

Fototerapötik pencere, insan dokularında yüksek penetrasyona sahip olup ışığın spektral skalasının görünür ve yakın kızılötesi (NIR) aralığındadır ve bu aralıktaki dokular en şeffaf olan dokulardır. Bu nedenle PDT’de kırmızı ya da kızılötesi diye adlandırılan uzun dalga boyundaki ışık kullanılır. Çünkü insan dokusunda ışığın en geçirgen olduğu dalga boyu aralığı 650 ile 850 nm aralığında olduğundan kullanılan ışık 600-700 nm aralığında olan kırmızı dalga boyunda olmalıdır. Şekil 79 incelendiğinde, aminoasitler, hemoglobin, melanin, vitaminler ve bilirubin gibi biyolojik moleküller tarafından 650 nm’den önceki

aralıktaki ışık absorbe edilmektedir. Su molekülleri tarafından ise 850 nm'den sonraki aralıktaki ışık absorbe edilmektedir. Fototerapötik pencere aralığı olarak bilinen 650-850 nm aralığında kullanılan ışık biyolojik moleküller tarafından absorbe olmaz ve dokunun içerisinde nüfuz edebildiği derinlik azalmaz (Deng, vd., 2013; Göl, 2016).

Fotodinamik terapide kullanılan başlıca ışık kaynakları; ışık yayan diyotlar (LED), lazerler, ark ve akkor lambalardır. Hem kullanımlarının kolay hem de düşük maliyetli olmalarından dolayı fotoduyarlaştırıcının ışıkla uyarılmasında ark lambaları kullanılmaktadır. Ancak bu ışık kaynakları geniş dalga boyu aralığında ışık yaydıklarından dolayı hem ısınmayı engellemek hem de fotoduyarlaştırıcının absorpsiyon bölgesine uygun olması açısından uygulama sırasında UV ve IR filtreleri kullanılmalıdır. Geniş bir dalga boyu aralığına sahip olan LED'ler yarı iletken olup, yüksek ışık gücüne sahip olmasalar bile ucuz ve küçük ışık kaynaklarıdır. Üzerlerinden akım geçtiğinde foton yayarak farklı açıda ve istenilen renkte ışık verirler ve özellikle dermatolojik fotodinamik terapi uygulamalarında tercih edilmektedirler. Işık ışınlarının odaklanmasını kolaylaştıran az bir sapma ile tek bir renk ve dalga boyuna sahip olan lazerler fotoduyarlaştırıcıya özel dalga boyunda ışık verirler. Doğrusal ve sabit bir dalga boyunda ışık veren lazerler ışığın odaklanmasını sağladıklarından fiber temelli uygulamalar için avantajlıdır, ancak lazer ışığının bu yüksek gücü PDT'de çok fazla önem taşımamakta olup burada ışık dokunun kesimi için değil fotoduyarlaştırıcının aktivasyonu için kullanılmaktadır. Ayrıca lazerler karmaşık, büyük ve maliyetli ışık kaynakları olmalarından dolayı daha az tercih edilirler (Yalazan, 2018; Demir, 2022).

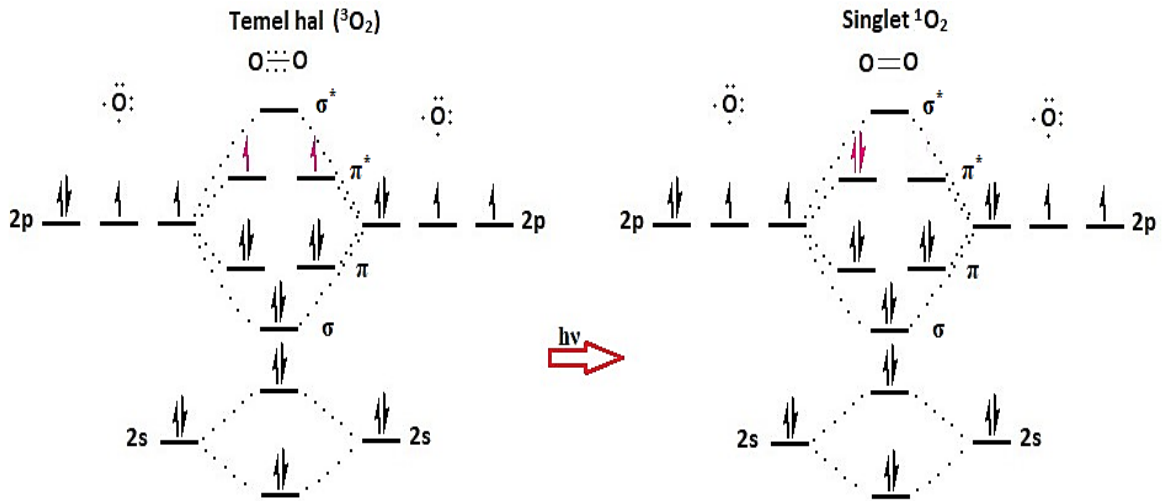
e₂. Singlet Oksijen

Sitotoksik baskın bir ajan ve oldukça reaktif bir oksijen formu olan singlet oksijen (¹O₂), fotodinamik terapi esnasında en dıştaki elektronlardan birinin spininin tersine çevrilmesiyle üretilir (Ackroyd, vd., 2001).

Temel haldeki oksijenin en dıştaki karşı bağ orbitallerinde iki eşleşmemiş elektron bulunmaktadır. Elektronik konfigürasyon manyetik alan yokluğunda ayırt edilememekte ve sadece bir manyetik alan içerisinde elektronların dönüşlerinin olası üç konfigürasyondan birinde olduğu düşünülmektedir. Bu üç konfigürasyon ise; her iki dönüşte yukarı yönlenmiş, bir yukarı ve bir aşağı yönlenmiş ve son olarak her iki dönüşte aşağı yönlenmiş şeklindeki konfigürasyonlardır. Spinlerin her ikisi aşağı doğru yönlendiğinde oksijen molekülü

manyetik alan içerisinde yukarı doğru sapar, her iki spin yukarı doğru yönlendiğinde oksijen molekülü manyetik alanda aşağı doğru sapar ve her iki spin zıt yönlü olduğunda ise oksijen molekülü manyetik alandan bozulmadan geçecektir. Bu üç olasılıktan dolayı temel haldeki oksijen triplet hal (üçlü durum) olarak nitelendirilmektedir. Singlet oksijen ve triplet oksijen terimleri ise her bir formun elektron dönüşlerinin sayısından türetilir, yani burada singlet toplam kuantum dönüşü sıfır olan elektron dönüşlerinin sadece bir olası düzenlemesine sahipken triplet üç dejenere duruma karşılık olan toplam kuantum dönüşü bir olan üç olası elektron dönüş düzenlemesine sahiptir (Saczko, vd., 2004).

Singlet oksijen, triplet haldeki oksijenin elektronlarından birisinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan aynı orbitale geçmesiyle oluşur (Şekil 80). Şekil 80 incelendiğinde, singlet oksijenin ($^1\text{O}_2$) temel haldeki triplet oksijenden ($^3\text{O}_2$) farkı, triplet haldeki oksijenin dış yörüngesinde farklı orbitallerde aynı yönlü eşleşmemiş iki elektron bulunurken singlet oksijende tek bir orbitalde ters yönlü eşleşmiş iki elektron bulunmasıdır (Demir, 2022). Bu elektron dağılımı nedeniyle moleküler oksijenin oldukça reaktif olduğu düşünülebilir ancak spin kısıtlamasından dolayı aktivitesi düşüktür. Singlet oksijenin ise spin kısıtlamasının olmamasından dolayı reaktivitesi yüksektir ve fotodinamik terapi ile kanserin tedavisinde yüksek verimle tedaviye yardımcı olmaktadır (Akkuş, 2020).



Şekil 80. Moleküler oksijenin triplet ve singlet halinin molekül orbital diyagramı

PDT için çok önemli bir unsur olan singlet oksijenin spin özelliğinden dolayı biyolojik ömrünün 0,04 usn, dokuda etkili olduğu yarıçapın 0,02 um gibi sınırlı özelliklerde olması, etkisinin sadece hedeflenen bölge ile sınırlı kalmasına ve bu sayede çevredeki normal hücre

ve dokuların zarar görmemesine neden olmaktadır. Klinik olarak fotodinamik terapi uygulamalarında Tip 2 reaksiyonları sonucunda oluşan reaktif singlet oksijenin miktarı tedavinin olumlu sonuçlanması adına çok önemlidir. Moleküler oksijenin uyarılmış hali olan singlet oksijenin oldukça reaktif olması, biyolojik moleküller ile çok fazla etkileşime girmesi ve bu molekülleri oksitlemesi PDT kullanımında çok fazla miktarda oksidatif hasara yol açmaktadır.

Ayrıca fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde ortamda mevcut olan moleküler oksijenin gerekliliğinin başlıca iki önemli nedeni vardır. Bunlardan ilki; singlet oksijenin oluşup PDT'nin gerçekleşebilmesi için gerekli olan üç temel bileşenden birinin ortamda mevcut olan moleküler oksijenden kaynaklı olmasıdır. İkincisi ise; normal hücreler oksijene ihtiyaç duyarlar, ancak kanserli hücreler ise oksijen miktarının az olduğu ortamlara karşı daha dirençli hale gelir, bu ortamlarda da yayılabilirler ve ortamda düşük moleküler oksijen bulunması durumuna “hipoksiya” adı verilir. Hipoksiya durumu kanserli hücrelerin yaşayıp yayılmasına müsaade eden ortam oluşturur ve bu nedenle de başta kanserin fotodinamik terapiyle tedavisinde, ayrıca geleneksel tedavi yöntemlerinden olan kemoterapi ve radyoterapi ile tedavisindeki etkiyi belirgin oranda azaltmaktadır (Henderson & Fingar, 1987; Lv, vd., 2018; Saggar & Tannock, 2015; Sun & He, 2020). Ayrıca hipoksiya durumu normal hücre ve dokularda fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Literatür incelendiğinde, PDT çalışmalarının *in vivo* ve *in vitro* uygulamalarında hipoksiya durumunun ortaya çıkması durumunda fotodinamik terapinin etkinliğinin kayda değer şekilde azaldığı ve hatta kaybolduğu gözlemlenmiştir. Tüm bu nedenler dikkate alındığında kanser tedavisinde ortamdaki moleküler oksijen miktarının düşük olmaması önem arz etmektedir (Henderson & Fingar, 1987; Lv, vd., 2018; Dang, vd., 2017).

e3. Fotoduyarlastırıcılar

Normalde zararsız olan fotoduyarlastırıcılar; hedeflenen bölgede oksijen varlığıyla yapılarına uygun dalga boyuna sahip ışık ile uyarılarak aktif hale gelen, aldıkları enerjiyi biyomoleküllere aktararak ROS oluşumunu gerçekleştiren ve tümörlü dokuda sitotoksik etki oluşturarak hücrel hasara sebep olan kimyasal bileşiklerdir (Dąbrowski, 2017; Robertson, vd., 2009).

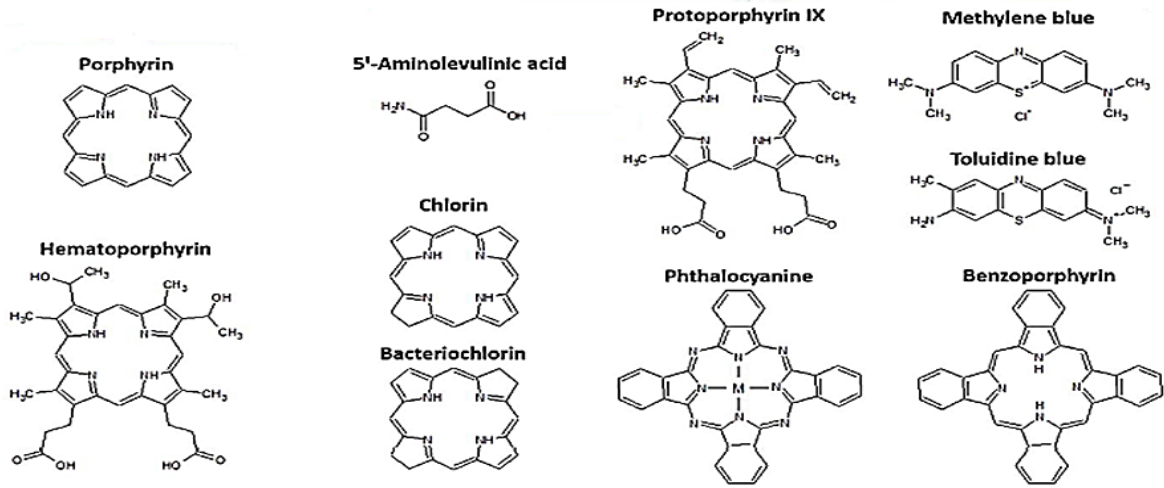
Spesifik dalga boylu ışık ile aktive olan fotoduyarlastırıcı maddelerin özellikleri fotodinamik terapide kullanımlarının başarılı olmasında etkin rol oynamaktadır. Bu nedenle

de PDT’de kullanılmak üzere tasarlanan ideal bir fotoduyarlaştırıcı maddenin sahip olması gereken özellikler şu şekilde olmalıdır: (Atmaca, 2018; Demircioğlu, 2022; Akkuş, 2020).

- ✓ Elektromanyetik spektrumun kırmızı veya yakın kırmızı ötesi bölgede (600-850 nm) güçlü absorpsiyon ve 400-600 nm aralığında minimum absorpsiyon yapmalıdır,
- ✓ Kolay sentezlenebilir olmalıdır,
- ✓ Agregasyon özelliği göstermemelidir,
- ✓ Yüksek derece saflıkta olmalı, safsızlık barındırmaması gereklidir,
- ✓ Su ve toksisitesi düşük olan çözücü (DMSO, DMF) içerisinde çözünür olmalıdır,
- ✓ Kimyasal kararlılığı yüksek olmalıdır,
- ✓ Hedeflenen tümörlü doku tarafından tercih edilmeli ve yeterli konsantrasyonda kanserli hücrede birikmeli, sağlıklı dokularda birikmemelidir,
- ✓ Singlet oksijen kuantum verimi yüksek olmalıdır,
- ✓ Derin penetrasyon yeteneği olmalıdır,
- ✓ ROS ve singlet oksijen üretimi fazla miktarlarda olmalıdır,
- ✓ Sadece ışık varlığında toksik özellik gösterirken, karanlıkta toksik olmamalı veya oldukça az olmalıdır,
- ✓ Floresans özellik göstermeli, ancak floresans verimi düşük olmalıdır,
- ✓ Fotokararlılığı (stabilitesi) yüksek olmalıdır,
- ✓ Kararlı ve basit bir ilaç formülasyonuna sahip olmalıdır,
- ✓ Fotokimyasal reaksiyonların birçoğu triplet halde meydana geldiğinden dolayı triplet halin kuantum verimi ve yarı ömrü uzun olmalıdır,
- ✓ PDT uygulamasından sonra vücuttan hızlı bir şekilde atılıp, temizlenmelidir.

Günümüzde ideal fotoduyarlaştırıcıların sahip olması gereken tüm özellikleri taşıyan fotoduyarlaştırıcı madde bulunmamakta, ancak ideale en yakın olan fotoduyarlaştırıcı maddelerin tasarımı ve üretimi üzerine araştırmacılar tarafından güncel olarak çalışmalar devam etmektedir.

PDT’de kullanılan fotoduyarlaştırıcı maddeler; birinci nesil fotoduyarlaştırıcılar, ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılar ve üçüncü nesil fotoduyarlaştırıcılar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Şekil 81).



Şekil 81. Birinci ve ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı maddelerin bazıları

e3.1. Birinci Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Fotodinamik terapinin ilk klinik çalışmalarında kullanılan hematoporfirin (HpD) türevi ve HpD'nin saflaştırılmış bir formu olan Photofrin birinci nesil fotoduyarlaştırıcılar olarak bilinmektedir. Genel olarak hematoporfirinin kimyasal olarak değişikliğe uğramasıyla birinci nesil fotoduyarlaştırıcılar meydana gelmektedir. Photofrin PDT ile kanser hastalığının tedavisinde kullanılan ilk nesil öncü ve en başarılı fotoduyarlaştırıcılardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu fotoduyarlaştırıcıların kimyasal saflıklarının düşük olması, ~630 nm de zayıf bir absorpsiyon vermeleri ve bu nedenle de doku penetrasyonlarının düşük olması, ayrıca PDT uygulamasından sonra uzun yarılanma ömürlerinden dolayı ciltte birkaç hafta süren ışığa karşı aşırı duyarlılık ve ciltte fazla miktarda birikme gibi dezavantajlarından dolayı ikinci nesil fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (Zhang, vd., 2018).

e3.2. İkinci Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

İkinci nesil fotoduyarlaştırıcılar, birinci nesil fotoduyarlaştırıcılara oranla yapı ve bileşim olarak daha açık ve nettir. Sentetik ve yarı sentetik süstituentler ile porfirinlerden meydana gelen bu nesil pirol halkaları ve metilen köprüleriyle tasarlanmış, yapısal olarak uzun dalga boyunda güçlü absorpsiyon bandları veren homojen bileşiklerdir (Szaciłowski, vd., 2005).

Hidrofilik sülfolanmış porfirinler, 5-aminolevulinik ait (ALA), teksafirinler, klorinler, ftalosiyeninler, bakteriyaklorinler, benzoporfirin türevleri, tiopurin türevleri PDT için belirli karakteristik özelliklere sahip, klinik uygulamalardaki aktif çalışmalarda önemli bir yer edinmiş ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılardır (Moriwaki, vd., 2018; Yoon, vd., 2013).

İkinci nesil fotoduyarlaştırıcılar, daha yüksek derecede saf olarak elde edilebilen, 650 nm üzeri ışığı absorplayabilen, bu nedenle cilt hassasiyeti düşük ve derin yerleşimli dokulara daha iyi nüfuz etme özelliğine sahip olan bileşiklerdir. Ayrıca doku penetrasyonunun maksimum olduğu 650-800 nm aralığında yüksek absorpsiyon ve daha yüksek sönme absorpsiyon katsayısına sahiptirler. Kanseri dokular için daha yüksek seçicilik gösterirler, doku birikimleri çok daha kısadır, bu nedenle ilaç verildiği gün tedavi yapılabilir ve vücuttan daha hızlı bir şekilde atılırlar. En önemli özellikleri ise singlet oksijen üretme verimlerinin yüksek olması ve düşük toksisite özelliği göstermeleridir.

İkinci nesil fotoduyarlaştırıcıların dezavantajları ise intravenöz uygulama esnasında sınırlayıcı bir faktör olarak yeni ilaç verme yöntemlerinin araştırılmasında sıkıntı çıkaran suda çözünürlüklerinin zayıf olmasıdır ve bu durum fotoduyarlaştırıcının yapısının modifikasyonu ile giderilebilir (Nowak, vd., 2013).

e3.2.1. İkinci Nesil Fotoduyarlaştırıcı Olarak Kullanılan Ftalosiyeninler

Photofrinler bir hematoporfirin türevidir olup ~630 nm civarında absorpsiyon yaparlar ve bu nedenle de PDT’de ışık penetrasyon derinliği tedavinin uygulandığı tümörlü dokuya bağlı olarak yaklaşık 3-5 mm’dir. Ftalosiyeninlerin ise ışık absorpsiyon kapasiteleri (>700 nm) daha büyük olduğundan photofrinlere kıyasla ışık penetrasyonları iki kat daha fazla ve daha yoğun dokuların tedavisini de sağlayabilmektedirler (Wang, vd., 2005).

Fotodinamik terapide ve biyolojik uygulamalarda kullanılan ftalosiyenin temelli fotoduyarlaştırıcıların etkinliği büyük oranda yapıya bağlanan süstitüe gruba ve merkezi kavitede yer alan metal iyonuna bağlıdır. Süstitüe grup bulundurmeyen ftalosiyeninler su ve bilinen organik çözücüler içerisinde çözünürlük özelliği göstermediğinden fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılmaları pek mümkün değildir. Bu nedenle, ftalosiyenin bileşiklerinin fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılabilmeleri için çeşitli süstitüe gruplar ile organik çözücülerde en önemlisi de suda çözünür hale getirilmesi gerekmektedir. Modifiye olabilme özelliğine sahip ftalosiyeninler fonksiyonel süstitüe grupların türlerine, konumlarına ve metal iyonlarına göre istenilen özellikte

hazırlanabilmektedirler. Özellikle Zn^{2+} , Mg^{2+} , In^{3+} , Al^{3+} , Ga^{3+} ve Si^{4+} gibi diyamanyetik metal iyonu içeren ftalosiyanın bileşikler PDT’de fotoduyarlastırıcı madde olarak kullanılmaktadırlar.

Işığın dokulara penetrasyonuna izin veren yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapan Q bandlarına sahip ikinci nesil fotoduyarlastırıcı olan çinko ftalosiyanınler ($ZnPcs$), bu özelliklerinin yanı sıra hem fiziksel hem de kimyasal olarak kararlı yapıları, yüksek singlet oksijen kuantum verimi üretmelerinden dolayı PDT’de referans olarak kullanılan ve en çok çalışma yapılan fotoduyarlastırıcılardır (Soriano, vd., 2013; Ocakoglu, vd., 2016).

Ayrıca ftalosiyanınlerin hedeflenen bölgede seçici olarak kısa sürede birikme ve karanlıkta toksik etki göstermemesinden dolayı da PDT’de fotoduyarlastırıcı olarak kullanılabilmektedirler (Yurt, vd., 2017). En önemli dezavantajları ise hidrofobik ve suda az çözünür olmalarıdır ancak bu sorun günümüzde birçok çalışma ile giderilmiştir (Jia & Jia, 2012).

e3.3. Üçüncü Nesil Fotoduyarlastırıcılar

Üçüncü nesil fotoduyarlastırıcılar; sadece tümörlü dokuda birikmesi istenen, sağlıklı dokulara minimum seviyede zarar vermesi hedeflenen ve fotoduyarlastırıcılar üzerinde çeşitli modifikasyonlar yaparak daha gelişmiş yeni nesil fotoduyarlastırıcılar olarak tasarlanmaktadır.

Biyolojik olarak PDT yönteminden etkili bir şekilde yararlanmak için yeni ilaç türleri ortaya çıkmaktadır. Bu ilaç türlerinin seçiciliğini arttırmak için; ikinci nesil fotoduyarlastırıcılarla birlikte hedef dokulara odaklı moleküllerin kombine edilmesi, LDL protein ile fotoduyarlastırıcıların oluşturduğu yapılar, hormonlar (insülin gibi), büyüme faktörü reseptörleri gibi tümör yüzey belirteçlerinin kullanımı ve kanser hücrelerinin belirli bir antijenine yönelik monoklonal antikor ile fotoduyarlastırıcının aktarımı gibi çeşitli modifikasyonlar kullanılmaktadır (Kwiatkowski, vd., 2018).

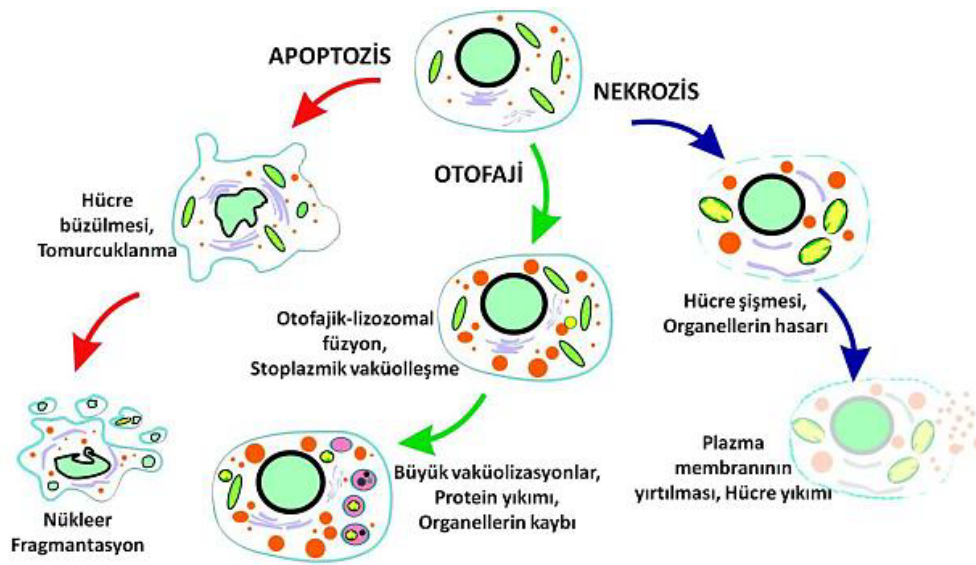
Bu nesil fotoduyarlastırıcılar için araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmekte ve spesifik olarak hedef hücrelere fotoduyarlastırıcıları hedefleyerek sağlıklı dokularda birikimin en aza indirilmesine neden olan fotoduyarlastırıcıların taşıyıcı moleküllerle konjugasyonu veya ön ilaç-ilâç dönüşüm adımları ile karakterize edilmektedir (Szaciłowski, vd., 2005).

f. Fotodinamik Terapinin Etkilediği Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Tümörler Üzerinde Oluşturduğu Etkiler

Fotodinamik terapi ile hücre ölüm mekanizmaları incelendiğinde hangi mekanizmanın gerçekleşeceği yüksek ROS aktivitesiyle fotohasara, sitotoksikite etkisine, fotoduyarlaştırıcının türüne, fotoduyarlaştırıcının hücre içi veya hücre dışı konumlandığı bölgeye, ışığa maruz bırakılma dozuna, uygulanan miktarına, ortamda bulunan oksijen seviyesine, karanlık ve aydınlık evredeki süre gibi birçok faktöre bağlı olup, her bir faktör de farklı sonuca yol açmaktadır (Dolmans, vd., 2003).

PDT uygulamasında hücre ölümleri fototoksikite sonucu oluşur ve kanserli hücreye göre belirlenen fotoduyarlaştırıcının uygun dalga boyundaki ışık ile aktive edilmesiyle gerçekleşen tepkimeler sonucunda oluşan ROS türü ile tümörlü bölgedeki hücrelerin ölümü gerçekleştirilmektedir (Bozkulak, 2009).

Fotodinamik terapi temelinde fotoduyarlaştırıcı ve ışık ile başlatılan mekanizmada hücre ölümü üç ana prensibe dayanmakta ve hücre ölüm yolları apoptoz, nekroz ve otofaji olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Agostinis, vd., 2011) (Şekil 82). Bu üç ana mekanizmadan en yaygın ve geri döndürülemeyen hücre ölüm yolağı apoptoz iken, ilk kez 1991 yılında PDT'ye cevap olarak kayda geçmiş ve bu yöntemle hücrelerin *in vitro* olarak tedavi edilmesinde hücre ölümünün başlıca yöntemi olarak kabul görmüştür (Abrahamse & Hamblin, 2016).



Şekil 82. Bilinen üç temel hücre ölüm mekanizmasının şematik olarak gösterimi

f₁. Apoptotik Hücre Ölümü (Apoptoz)

Kanser vb. durumlarda patolojik ve fizyolojik olarak önemli bir biyolojik durum olan apoptoz, çok yollu ölüm mekanizmalarından en iyi etki gösteren ölüm yolağıdır. Protein bölünmesi ve DNA parçalanması gibi olaylar, apoptotik hücrelerde biyokimyasal modifikasyonlar olarak görülmektedirler. Programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz, hücre içi ve hücre dışı sinyaller tarafından düzenlenir ve komşu hücrelere zarar vermeden hedeflenen hücrelerin yok edilmesi esasına dayanır.

Apoptotik hücre ölümü nekrotik hücre ölümünden oldukça farklı bir mekanizmaya sahip olup bu süreç programlanmış bir intihara benzetilmekte ve hücre-içi ve hücre-dışı sinyaller ile aktive olmaktadır. Çekirdek etrafında membran hasarı almadan büzülerek toplanan hücre tomurcuklar oluşturarak apoptotik parçalara ayrılır ve hücre zarı ile kaplı olan bu parçalar yaydıkları sinyaller ile fagositik hücrelerce tanınır ve sindirilirler (Thompson, 1995). Hem herhangi bir yan etkisi bulunmayan hem de çevrede bulunmayan hücrelere zarar vermeyen intihar mekanizması embriyolojik gelişimin sürdürülmesini sağlayan doğal bir süreçtir (Öktem, vd., 2001). Apoptik mekanizma, PDT sonrası oluşan ROS ürünlerinin mitokondri membranından su girişine sebep olması ile tetiklenmektedir.

f₂. Nekrotik hücre ölümü (Nekroz)

Bir veya daha fazla hücre ya da dokunun hasar görmesi sonucu meydana gelen patolojik ölüm nekroz olarak tanımlanmaktadır. Hücrelerin hem yaşamsal hem de işlevsel bütünlüğünü kaybetmesinden sonra nekroz yolu ile ölüm gerçekleşmekte ve bu süreçte hücrelerin çekirdekleri eriyerek kaybolurken sitoplazmaları şişerek hücre zarına zarar verip, hücrenin patlamasına neden olmaktadır. Böylece sitoplazmik sıvı doku aralığına yayılır ve bu durum komşu hücrelerde inflamatuvar etki göstererek dokuda inflamasyona neden olur. Yani nekroz fiziksel/kimyasal hasardan kaynaklı ve programlanmamış bir süreç olarak kabul edilmektedir (Proskuryakov, vd., 2003).

Apoptotik hücre ölümünden en önemli farkı programlanmamış ve inflamasyona sebep olmasıdır. Genellikle, düşük dozda uygulanan PDT'nin apoptotik hücre ölümüne ve yüksek dozların ise daha fazla nekrotik hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir (Ketabchi, vd., 1998).

f₃. Otofaji

Otofaji sistemi incelendiğinde, vakuol içerisine alınan makromolekül ve organellerin lizozomlar ile bir araya gelerek parçalanması üzerine çalışan bir sistem olarak düşünülmekte, böylelikle varlığı istenmeyen organeller yok edilmekte ve sindirimi sağlanan yapılar geri dönüşüm yoluyla hücre büyümesi ve gelişmesi için kullanılmaktadır (Coşkun & Özgür, 2011).

Otofajinin en iyi tanımı şu şekilde açıklanmaktadır; belirli bir bölgeyi kapsayarak kendini sitoplazma dışındaki bölgeden ayırarak küçük hücre içi bir kese oluşturan otofagozom, bu kesenin taşınması ile lizozomla birleşerek otofagolizozom yapısını oluşturur ve lizozomal hidrolazlar diye adlandırılan bir yapı tarafından otofagolizozom parçalanır.

Kanser hastalığının otofajinin ilişkili olduğu ilk hastalıklar arasında yer aldığı bilinmektedir. Ancak otofaji ve PDT etkileşimi henüz tam olarak belirlenemese de otofaji sürecinde dahil olan birçok proteinin fotodinamik terapinin sebep olduğu ROS'lar aracılığıyla zarar gördüğü bilinmektedir. Otofaji ölüm mekanizması birçok biyolojik yolda farklı etkilere sahiptir ve otofagozom oluşturma sebebiyle diğerlerinden farklılık göstermektedir. Fotodinamik terapi esnasında otofajik süreci düzenleyen bazı proteinlerin bazı fotoduyarlaştırıcılar tarafından etkilendiği ve bu nedenle otofaji ile fotodinamik terapi etkisinin tümör hücresi üzerinde kullanılan fotoduyarlaştırıcıların türüne bağlı olarak değişim gösterebileceği düşünülmektedir.

Apoptoz ve otofajinin PDT ile etkileşimi üzerine inceleme yapıldığında apoptozun genellikle otofajiye maruz kalan hücreler olduğu belirlenmiştir. Otofaji yönteminde hücre türünün fotodinamik terapi ile hücre ölümüne teşvik edici veya engelleyici olduğu görülmektedir. Otofajide fotoduyarlaştırıcı, ışık, ışık dozu, hücre türü gibi özelliklere bağlı olarak tümörü baskılayıcı ya da ilerlemesi yönünde farklılık sağladığı yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Otofaji gerçekte bir hayatta kalma mekanizması olup, PDT süresince tümör baskılayıcı olabileceği gibi hücre ölüm sinyallerini engelleyerek de tedavi sürecine direnç oluşturma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (Song, vd., 2020; Mfouo-Tynga, vd., 2015; Mroz, vd., 2011).

g. Fotoduyarlaştırıcıların Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

Madde ile ışığın etkileşimi fotofiziksel ve fotokimyasal olayların temelini oluşturmaktadır. Fotofiziksel özellikler olarak, floresans kuantum verimi ve ömrü, fotokimyasal özellikler olarak ise singlet oksijen kuantum verimi ve fotobozunma kuantum verimleri incelenmektedir.

g₁. Fotofiziksel Özellikler

“Fotofizik” ışığın madde ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan fiziksel süreçler olarak nitelendirilmektedir. Fotofiziksel ölçümler, moleküler lüminesans yöntemi olarak bilinen floresans, fosforesans ve kemilüminesans olup, bu yöntemle absorpsiyon, emisyon, eksitasyon spektrumlarını ve bu spektrumlardan yola çıkarak floresans kuantum verimi ve ömrü belirlenmektedir. Floresans kuantum verimi hesaplamasında kullanılan absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumlarına örnek Şekil 122–139 da verilmiştir.

g_{1.1}. Floresans Kuantum Verimi (Φ_F) ve Ömrü (τ_F)

Işık ve molekülün etkileşimi esnasında ortaya çıkan her bir olayın gerçekleşme hızının soğurulan ışık şiddetine oranı “kuantum verimi” olarak tanımlanmaktadır. Fotofiziksel olaylar olarak bilinen floresans ve fosforesans’ta kuantum verimi yayılan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak bilinir ve genellikle 1’den küçüktür (Würth, vd., 2013).

Kuantum verimi hesaplamalarında çeşitli yaklaşımlar söz konusu olup bu yaklaşımların temelindeki prensip numune ile kuantum verimi bilinen standart maddenin emisyon spektrumlarının karşılaştırılmasıdır. Floresans kuantum verimi; polarite, viskozite, refraktif indeks gibi çözücü özelliklerinin yanı sıra sıcaklık gibi dış etkenlerden, ayrıca molekül yapısından da oldukça etkilenmekte ve kuantum verimi tespitinde ftalosiyanin bileşikleri için standart olarak kabul edilen süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin (ZnPc) kullanılmaktadır (Henderson & Dougherty, 1992; Du, vd., 1998).

Standart olarak kabul edilen süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin (ZnPc) bileşiğinin DMSO içerisindeki floresans kuantum verimi 0.20’dir (Tümay, vd., 2021). Ölçümü yapılacak olan numunenin floresans kuantum verimi hesaplamalarında kendi floresansını

söndürmemesi adına olabildiğince düşük konsantrasyonlarda çalışılması gerekir, çünkü yüksek konsantrasyonlarda çalışıldığında kendiliğinden sönme ve kendiliğinden absorpsiyon yapma nedeniyle negatif sapma gösterir.

Referans ZnPc bileşiği ve aşağıda verilen formül (1) kullanılarak herhangi bir bileşiğin floresans kuantum verimi hesaplanmaktadır.

$$\Phi_F = \Phi_{F(Std)} \frac{F \cdot A_{Std} \cdot \eta^2}{F_{Std} \cdot A \cdot \eta_{Std}^2} \quad (1)$$

Bu formülde ;

- Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.
- $\Phi_{F(Std)}$: Standart bileşiğin floresans kuantum verimi.
- F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- F_{Std} : Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- A : Numunenin absorbansı.
- A_{Std} : Standart bileşiğin absorbansı.
- η : Numunenin çözöldüğü çözöcünün refraktif indisi.
- η_{Std} : Standart bileşiğin çözöldüğü çözöcünün refraktif indisi.

Başlangıç konsantrasyonunun 1/e değerine düşmesi için gereken zaman uyarılmış molekülün ömrü (lifetime, τ) olarak ifade edilir. Görüntüyü oluşturan datalar, frekans ölçümleri (frequency domain) veya zaman (time domain) esas alınarak floresans yaşam-süreli görüntüleme işlemi gerçekleştirilir.

Strickler–Berg denklemi (formül 2) kullanılarak floresans ömürleri (τ_F) hesaplanabilir, bu tez çalışması kapsamında ftalosiyanın bileşiklerinin floresans ömürleri, zaman taramalı NANOLED’e ve R928 PMT detektörüne sahip tek foton sayımı (TCSPC) methodu kullanan FLUOROLOG-3 spektrofiorometre (Horiba JobinYvon, Edison, NJ) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (2)$$

Bu formülde ;

- Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.
- τ_F : Floresans ömrü (lifetime).
- τ_0 : Numunenin doğal radyasyon ömrü (Natural radiation lifetime).

g2. Fotokimyasal Özellikler

“Fotokimya” ışığın madde ile etkileşimini inceleyen bilim dalıdır. Fotoduyarlastırıcıların singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) ve fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d) adına fotokimyasal ölçümleri belirlemek için Şekil 83’de verilen düzenek kullanılmıştır.



Şekil 83. Fotokimyasal ölçüm düzeneği

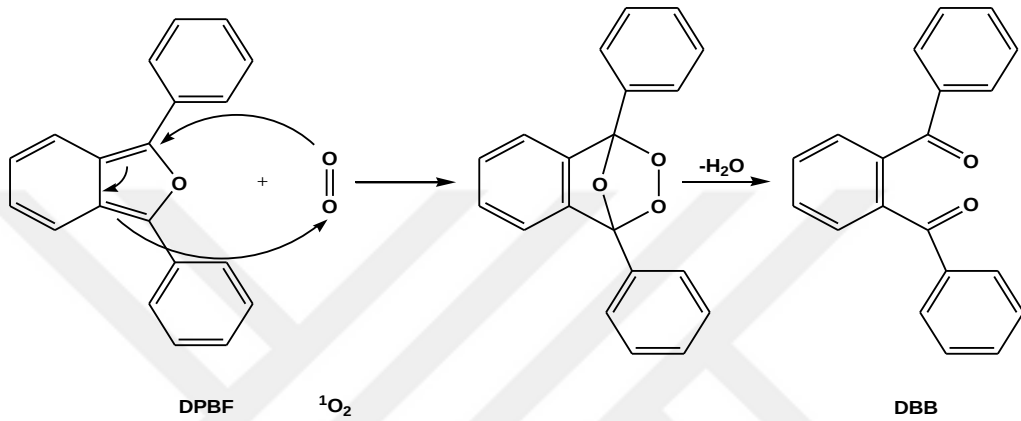
g2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})

Moleküler oksijenin veya oksijenli organik bir molekülün doğrudan ışıqla uyarımı zordur ancak uyarılsa bile düşük verime sahip singlet oksijen oluşur ve bu türün uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Farklı fotoduyarlastırıcıların kullanımı ile oluşturulan singlet oksijenin verimi daha yüksektir ve bu nedenle triplet haldeki fotoduyarlastırıcının uyarılarak Tip (I) veya Tip (II) yoluyla singlet oksijen üretmesi sağlanır.

Oluşan singlet oksijen mol sayısının, absorplanan fotonun mol sayısına oranı ile teorik olarak, pratikte ise oluşan singlet oksijenin bir sönmüleyici vasıtasıyla tüketilmesi ile singlet oksijen kuantum verimi belirlenir. Pratik olarak singlet oksijen kuantum verimini hesaplamak için genellikle dolaylı ve doğrudan ölçüm olarak iki yöntem kullanılır. Dolaylı yoldan ölçüm singlet oksijen için kimyasal söndürücülerin fotooksidasyonudur, doğrudan ölçüm singlet oksijenin fotoluminesansının 1270 nm’de ölçümüdür (Al-Raqa, vd., 2019).

Kimyasal reaksiyon ile bir molekülü yükseltgemesi ya da bir söndürücü vasıtasıyla fiziksel olarak söndürülmesi sonucu singlet oksijen tüketenebilir. Söndürücüler (quencher), ölçümü yapılacak olan fotoduyarlastırıcının molekül yapısına ve kullanılan çözücü türüne göre değişkenlik gösterir, örneğin DPBF suda çözünmezken, ADMA suda çözünür ve bu özellikler göz önünde bulundurularak uygun söndürücü seçilir.

Işık ile fotoduyarlastırıcının uyarılması sonucu oluşan singlet oksijenin dolaylı yoldan ölçümünde, singlet oksijenin 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF), 9,10-antrasendiil-bis(metilen) dimalonik asit (ADMA), askorbat, keroten ve histidin gibi singlet oksijen sönmüleyici bileşikler ile reaksiyona girerek bir peroksit yapı oluşturur ve UV-Vis spektrumlarındaki azalma incelenerek singlet oksijen kuantum verimleri belirlenmektedir (Şekil 84).



Şekil 84. Singlet oksijenin DPBF bileşiği ile katılma reaksiyonu

Fotoduyarlastırıcı madde olarak ftalosiyenin bileşiklerinin kullanıldığı singlet oksijen kuantum verimi hesaplamalarında genellikle sönmüleyici olarak 417 nm’de absorpsiyona sahip olan DPBF bileşiği kullanılır. DPBF bileşiğinin ışık ile sönmülenmesi sırasında oluşan değişim DPBF’e ait olan 417 nm’deki absorpsiyonunun azalması alınan UV-Vis spektrumlarında net bir şekilde gözlemlenmektedir (Şekil 140–148).

Standart olarak kabul edilen süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin (ZnPc) bileşiğinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi 0.67’dir (Tümay, vd., 2021). Fotoduyarlastırıcı bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri aşağıda verilen formül 3 ile hesaplanmaktadır.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{Std}} \frac{R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (3)$$

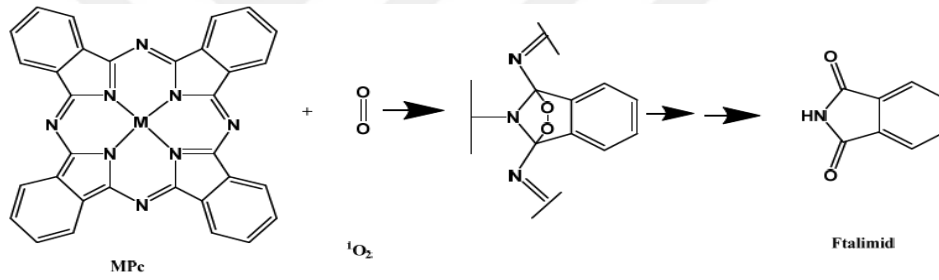
Bu formülde ;

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

g2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)

Fotobozunma, ışık tarafından aktiveleştirilen fotoduyarlaştırıcılar arasında biriken enerjinin dehidrometilasyon, depolimerizasyon ve dehidrojenasyon gibi ayrılma tepkimeleri vermelerine sebep olan fotokimyasal bir olaydır.

Makrosiklik metal kompleksleri ile singlet oksijenin tepkime verme yeteneği ve yüksek eğilimi bilindiğinden, ftalosiyaninlerin fotobozunmaları sırasında açığa çıkan singlet oksijen Pc halkasına katılarak depolimerizasyona sebep olur ve bir ayrılma tepkimesi olan Diels-Alder tepkimesi meydana gelir (Schnurpfeil, vd., 1997). Burada reaksiyon mekanizmasından da anlaşılacağı gibi Pc halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davranmakta ve fotooksidasyon ürünü olarak ftalimid elde edildiği görülmektedir (Sobbi, vd., 1993) (Şekil 85).



Şekil 85. Singlet oksijenin ftalosiyanin bileşiği ile fotobozunması

Fotobozunmaya uğrayan fotoduyarlaştırıcıların yapısında bulunan sübstitüentlerin elektronik konfigürasyonları ve çözücü türüne bağlı meydana gelen radikaller, fotobozunma reaksiyonlarını etkileyen en önemli iki faktördür. Ftalosiyanin halkasına bağlı sübstitüentlerin elektron verici özellikte olması singlet oksijen ile kolayca yükseltgenmeye sebep olacağından fotobozunma reaksiyonu hızlı gerçekleşir, ancak elektron çekici özellikte olması durumunda ftalosiyaninin oksidasyonu zor olur ve bu da fotobozunma reaksiyonunun yavaş olmasına sebep olur (Maree & Nyokong, 2001).

Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), molekülün ışığa maruz kaldığında bozunmaya uğramadan kalabilme kabiliyeti yani ışık ile etkileştiğinde gösterdiği dirençtir. Diğer bir ifadeyle de bir kuantum enerji biriminin bozunmaya uğrattığı molekül sayısı olarak da bilinmektedir. Ftalosiyanin bileşiklerinin ışıkla fotobozunması esnasında alınan absorpsiyon spektrumunun görünür bölgesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın sadece Q bandında gözlemlenen azalmalar ve belirli zaman aralıklarında uygulanan ışığın Q bandını bozmasıyla

hazırlanan kalibrasyon eğrilerinin eğimi kullanılarak aşağıda verilen formül 4 ile hesaplanmaktadır (Schnurpfeil, vd., 1997) (Şekil 149–157).

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (4)$$

Bu formülde ;

- Φ_d : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.
- C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.
- C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.
- V : Kullanılan hacim.
- N_A : Avagadro sabiti.
- t : Işınlama zamanı.
- S : Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı.
- I_{abs} : Kullanılan ışığın gücü.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

2.1.1. Kullanılan Cihazlar

Tez kapsamında kullanılan cihazlar Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ve fotofizikokimyasal ölçümlerinde kullanılan cihazlar

Cihazın Adı	Modeli	Bulunduğu Üniversite
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin-Elmer 1600 FT-IR Spektrofotometresi	Karadeniz Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Bruker Ascend 400 Mhz	Karadeniz Teknik Üniversitesi
	Agilent 400 Mhz	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
	Bruker Avance III 400 Mhz	Giresun Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex-LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Perkin Elmer – Lambda 25	Karadeniz Teknik Üniversitesi
	Shimadzu 1800 UVPc	Gebze Teknik Üniversitesi
Floresans Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Gebze Teknik Üniversitesi
Floresans Spektrofotometresi Fluorolog-3	Horiba-Jobin Yvon	Gebze Teknik Üniversitesi
Erime Noktası Tayin Cihazı	Gallenkamp	Karadeniz Teknik Üniversitesi
Hassas analitik terazi	Gec Avery	Karadeniz Teknik Üniversitesi
Isıtıcı Manyetik karıştırıcı	Ika	Karadeniz Teknik Üniversitesi
	Heidolph	

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler

Tez kapsamında kullanılan kimyasal madde ve malzemeler Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2. Sentez, saflaştırma işlemleri ve fotofizikokimyasal ölçümlerinde kullanılan kimyasal madde ve malzemeler

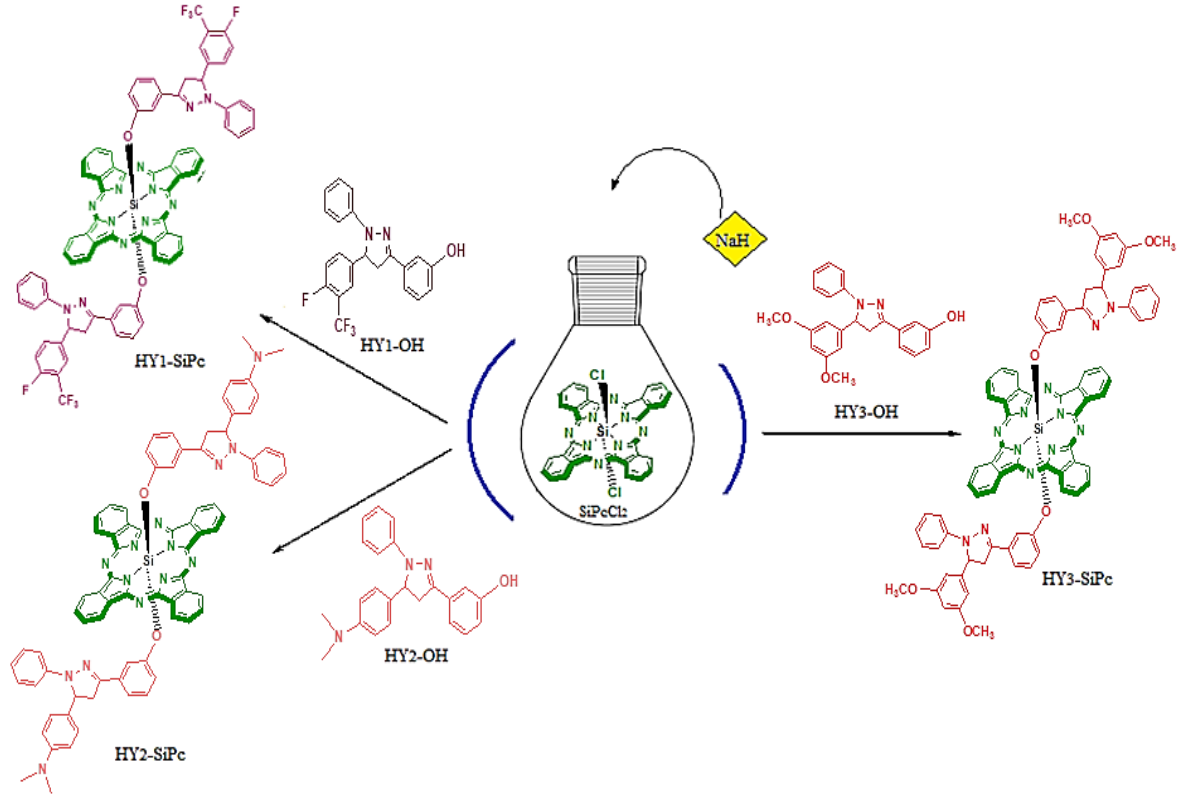
Kimyasal Adı	Marka
3-hidroksiasetofenon	Sigma Aldrich
4-floro-3-(triflorometil)benzaldehit	Sigma Aldrich
4-(dimetilamino)benzaldehit	Sigma Aldrich
3,5-dimetoksibenzaldehit	Sigma Aldrich
Sodyum hidroksit	Merck
Etanol	Sigma Aldrich
Hidroklorik asit	Merck
Fenilhidrazin	Merck
Glasiyel asetik asit	Merck
Silikajel	Merck
Etilasetat	Isolab
Dötero kloroform	Merck
Dötero dimetilsülfoksit	Merck
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Merck
4-nitroftalonitril	Sigma Aldrich
3-nitroftalonitril	Sigma Aldrich
Potasyum karbonat	Merck
Kloroform	Merck
<i>n</i> -Amil alkol	Sigma Aldrich
1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en	Merck
Dimetilsülfoksit	Carlo Erba
Çinkoasetat	Merck
Silikon(IV)ftalosiyenin diklorür	Sigma Aldrich
Toluen	Merck
Sodyum hidrür	Sigma Aldrich
Dimetilformamid	Carlo Erba
Tetrahidrofuran	Carlo Erba
Diklorometan	Isolab
Süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin	Fluka
1,3-difenilizobenzofuran	Fluka

2.2. Tez Kapsamında Sentezi Gerçekleştirilen Bileşikler

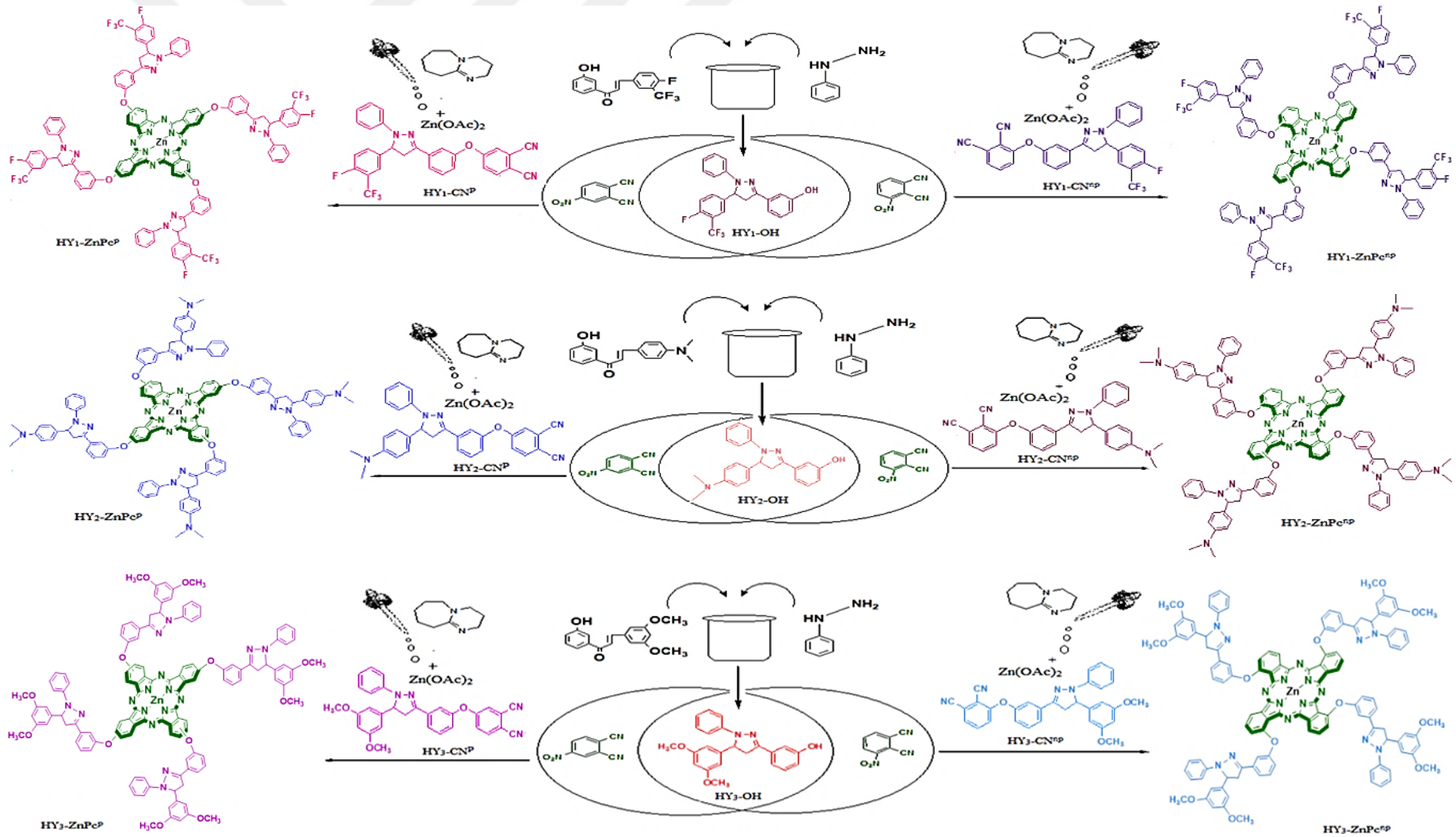
Sentezi gerçekleştirilen silisyum ftalosiyenin bileşiklerinin şematik olarak genel gösterimleri Şekil 86' da verilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen tüm pirazolin, ftalonitril ve çinko ftalosiyenin bileşiklerinin şematik olarak genel gösterimleri Şekil 87' de verilmiştir.

HY₁-Serisi, HY₂-Serisi ve HY₃-Serisi olmak üzere üç seri şeklinde toplam 18 adet yeni bileşik sentezlenmiş ve detaylı olarak aşağıda seriler halinde açıklanmıştır.



Şekil 86. Sentezi gerçekleştirilen tüm silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin şematik gösterimi



Şekil 87. Sentezi gerçekleştirilen tüm pirazolin, ftalonitril ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin şematik gösterimi

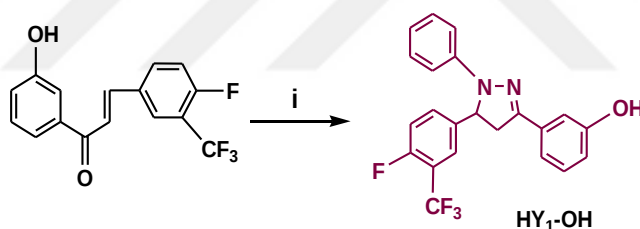
2.2.1. HY₁-Serisine Ait Bileşiklerin Sentezi

HY₁-Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. HY₁-Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı
HY ₁ -OH	3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenol
HY ₁ -CN ^p	4-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril
HY ₁ -CN ^{np}	3-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenoksi)ftalonitril
HY ₁ -ZnPc ^p	2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) fenoksi)ftalosiyanimato çinko (II)
HY ₁ -ZnPc ^{np}	1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) fenoksi)ftalosiyanimato çinko (II)
HY ₁ -SiPc	Aksiyal-bis(3-(5-(4-floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) fenoksi)ftalosiyanimato silisyum (IV)

❖ Flor Grubu İçeren Pirazolin Bileşiğinin (HY₁-OH) Sentezi



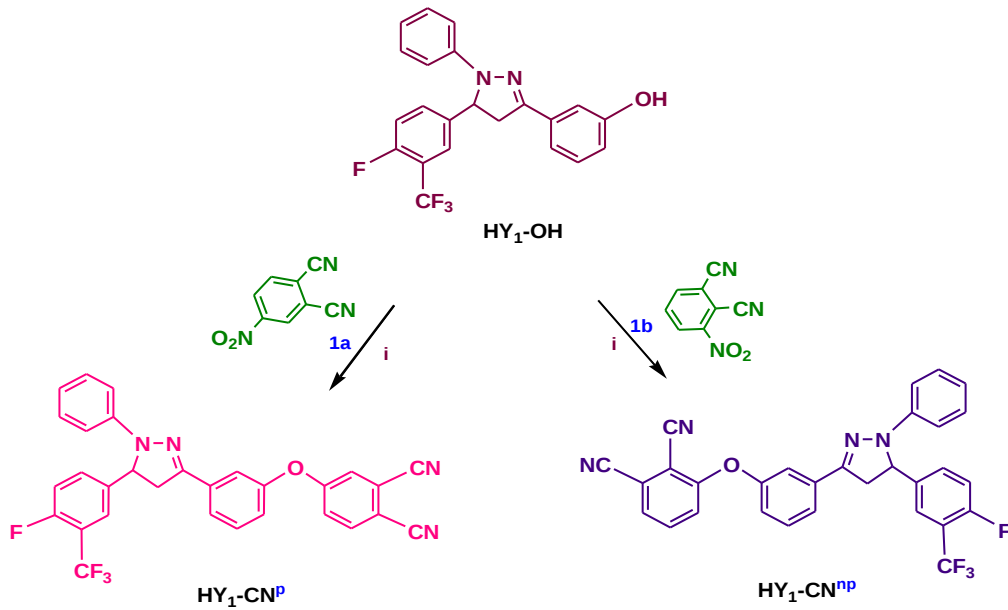
Şekil 88. HY₁-OH Bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) fenilhidrazin, etanol, glasiyel asetik asit, 80 °C

Florlu kalkon bileşiğinin (1.36g, 4.38 mmol) absolut etanoldeki (20 mL) çözeltisine fenilhidrazin bileşiği (0.47g, 4.38mmol) ilave edildi ve kaynama sıcaklığına yaklaşıncaya glasiyel asetik asit (0.88 mL) reaksiyon içeriğine damla damla ilave edildi. Reaksiyon içeriği, azot atmosferinde 16 saat 80 °C'de karıştırıldı. Daha sonra elde edilen kırmızı renkli madde etilasetat:su ile ekstrakte edildi. Preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile etilasetat çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı. HY₁-OH Kodlu pirazolin bileşiği kırmızı renkli yağimsı madde olarak elde edildi (Yalazan, vd., 2023).

➤ 3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenol (HY₁-OH) bileşiğine ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3310 (OH), 3063 (Ar-H), 2982–2937 (Alif. C-H), 1652 (C=N), 1596, 1497–1438 (N-N), 1355, 1240, 1122, 1054, 998, 833, 748.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ :ppm): 7.56 (d, 1H, Ar-H), 7.49–7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (d, 4H, Ar-H), 7.32–7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.20–7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, Ar-H), 6.84–6.80 (m, 1H, Ar-H), 5.26 (t, 1H, pirazolin -CH), 4.74 (s, 1H, OH), 3.82 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.04 (dd, 1H, pirazolin -CH₂).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ :ppm): 155.8, 146.5, 144.4, 139.7, 138.7, 133.7, 131.4, 129.8, 129.1, 128.3, 127.9, 125.2, 125.5, 121.1, 119.8, 118.4, 117.9, 117.7, 116.2, 115.7, 115.6, 113.4, 112.4, 105.1, 63.5 (pirazolin -CH), 43.5 (pirazolin -CH₂).
- MS (MALDI-TOF) m/z : Hesaplanan (C₂₂H₁₆F₄N₂O): 400.37; Bulunan: 400.48 [M]⁺.
- Verim: % 70 (1.22 g).
- Çözündüğü çözücüler: EtOH, CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

❖ Florlu Pirazolin Grubu İçeren Ftalonitril Bileşiklerinin (HY₁-CN^p ve HY₁-CN^{np}) Sentezi



Şekil 89. HY₁-CN^p ve HY₁-CN^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) *N,N*-dimetilformamid, N₂, 55 °C, K₂CO₃

Florlu pirazolin bileşiğinin (HY₁-OH) (1 g, 2.49 mmol) kuru *N,N*-dimetilformamid (20 mL) içerisindeki çözeltisine 4-nitroftalonitril (1a) bileşiği veya 3-nitroftalonitril (1b) bileşiği (0.43 g, 2.49 mmol, her iki ftalonitril için) ilave edildi. Reaksiyon sıcaklığı 50 °C'ye gelince susuz K₂CO₃ (1.03 g, 7.47 mmol, her iki ftalonitril için) reaksiyon içeriğine kısım kısım ilave edildi. Azot atmosferinde 55 °C' de karıştırılarak devam ettirilen reaksiyon karışımları 5. gün sonunda buza dökülüp, çöktürüldü ve krozedden süzüldü. Elde edilen katı maddeler, kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak alümina ile doldurulmuş kolonda kloroform çözücüsü ile saflaştırıldılar. HY₁-CN^p ve HY₁-CN^{np} kodlu ftalonitril bileşikler sarı renkli katı maddeler olarak elde edildiler (Yalazan, vd., 2023).

➤ 4-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)

fenoksi) ftalonitril bileşiğine (HY₁-CN^p) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

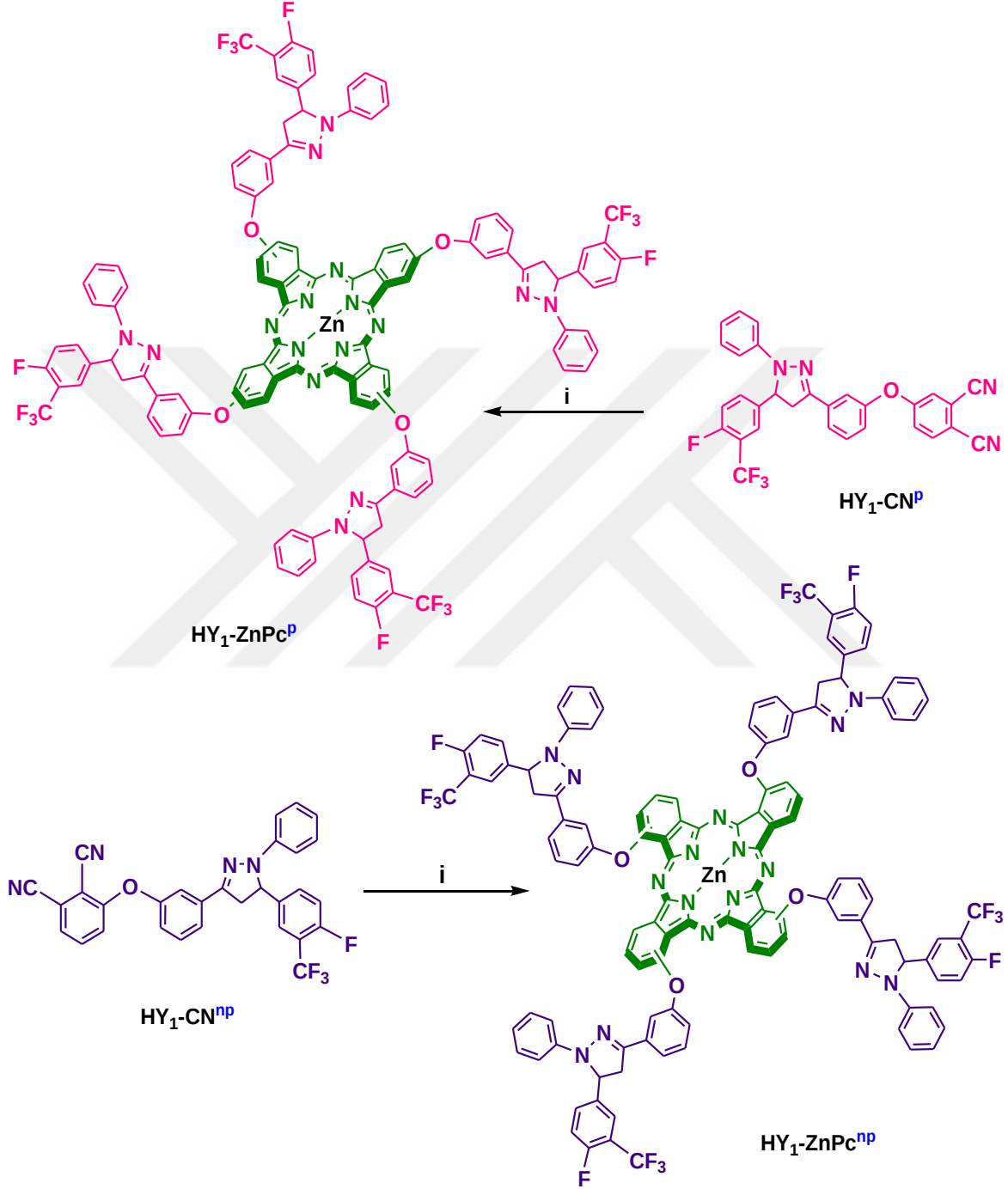
- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3075 (Ar-H), 2960–2870 (Alif. C-H), 2233 (C≡N), 1595 (C=N), 1484–1445 (N-N), 1386, 1355, 1273, 1242–1123 (Ar-O-Ar), 1055, 999, 954, 834, 794, 748.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ :ppm): 7.76 (d, 2H, Ar-H), 7.69 (d, 1H, Ar-H), 7.61–7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.53–7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.45–7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.38–7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.25–7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.17–7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.10–7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.04 (d, 2H, Ar-H), 6.89–6.85 (m, 1H, Ar-H), 5.38 (t, 1H, pirazolin –CH), 3.90 (dd, 1H, pirazolin –CH₂), 3.12 (dd, 1H, pirazolin –CH₂).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ :ppm): 161.8, 161.6, 153.9, 145.0, 143.9, 138.5, 138.4, 135.4, 135.3, 130.9, 129.3, 129.1, 128.4, 128.3, 126.4, 125.4, 124.7, 123.6, 121.5, 121.4, 120.7, 120.3, 118.0, 117.8, 117.7, 117.6 (C≡N), 117.2 (C≡N), 115.3, 114.9, 113.5, 109.0, 105.3, 63.7 (pirazolin –CH), 43.3 (pirazolin –CH₂).
- MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₃₀H₁₈F₄N₄O): 526.48; Bulunan: 526.03 [M]⁺.
- Verim: % 68 (0.89 g).
- Erime noktası: 81–83°C.
- Çözündüğü çözücüler: CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

➤ 3-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)

fenoksi) ftalonitril bileşiğine (HY₁-CN^{np}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3079 (Ar-H), 2960–2856 (Alif. C-H), 2231 (C≡N), 1596 (C=N), 1572, 1456 (N-N), 1388, 1320, 1267, 1238–1123 (Ar-O-Ar), 1055, 986, 901, 887, 790, 750.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ:ppm): 7.60–7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (d, 2H, Ar-H), 7.40–7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.22–7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.12 (d, 2H, Ar-H), 7.06 (d, 1H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, Ar-H), 6.93 (d, 1H, Ar-H), 6.86–6.82 (m, 2H, Ar-H), 5.35 (t, 1H, pirazolin -CH), 3.86 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.10 (dd, 1H, pirazolin -CH₂).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ:ppm): 160.7, 159.8, 154.1, 145.1, 143.9, 139.5, 138.4, 138.3, 135.1, 134.4, 130.7, 129.1, 127.5, 127.1, 126.0, 125.4, 123.4, 121.1, 120.5, 120.2, 119.8, 118.0, 117.8, 117.7, 117.4 (C≡N), 117.3 (C≡N), 115.1, 114.9, 113.5, 112.6, 106.2, 105.3, 63.6 (pirazolin -CH), 43.3 (pirazolin -CH₂).
- MS (MALDI-TOF) m/z: Hesaplanan (C₃₀H₁₈F₄N₄O): 526.48; Bulunan: 526.13 [M]⁺.
- Verim: % 61 (0.80 g).
- Erime noktası: 85–87 °C.
- Çözündüğü çözücüler: CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

❖ Periferal ve Non-periferal Florlu Pirazolin Sübstütüe Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerinin (HY₁-ZnPc^p ve HY₁-ZnPc^{np}) Sentezi



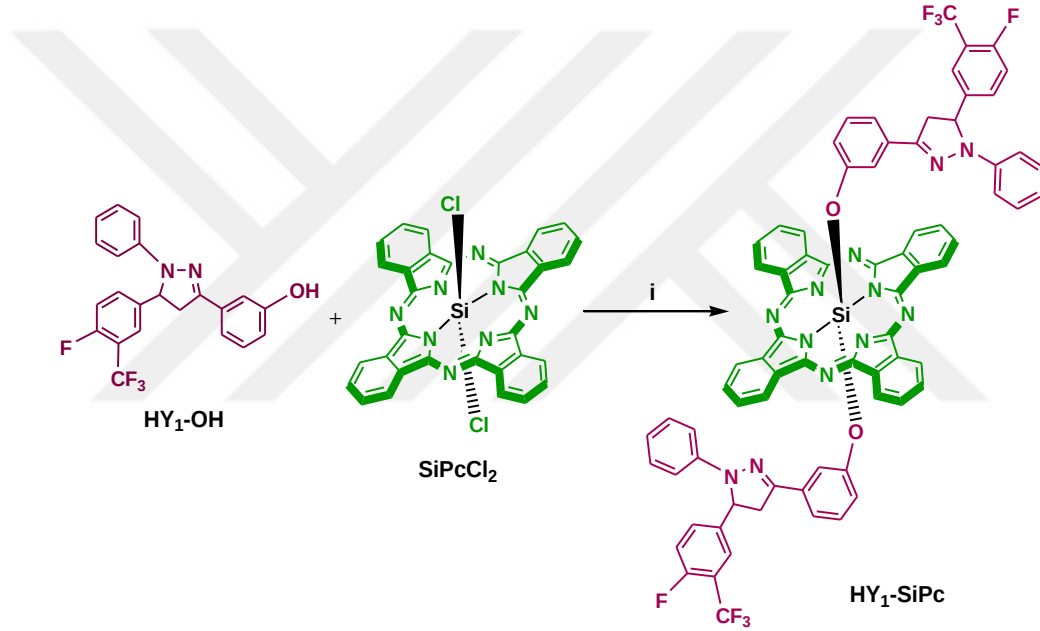
Şekil 90. HY₁-ZnPc^p ve HY₁-ZnPc^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) Zn(OAc)₂, N₂, DBU, *n*-amil alkol, 140 °C

HY₁-CN^p veya HY₁-CN^{np} kodlu ftalonitril bileşiklerinin (0.15 g, 0.28 mmol, her iki ftalosiyanın için) *n*-amil alkoldeki (3 mL) çözeltilerine, susuz Zn(OAc)₂ tuzu (26 mg, 0.14 mmol, her iki ftalosiyanın için) ve DBU (5 damla) ilave edildi. Azot atmosferinde, 140 °C'de 18 saat karıştırılarak devam ettirilen yeşil renkli reaksiyon karışımları etanol (20 mL) ilavesi ile çöktürüldü ve krozedden süzüldü. Elde edilen yeşil renkli katılar, kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak alümina ile doldurulmuş kolonda kloroform:etanol (50:1 v/v) çözücü sistemi (her ikisi için) ile saflaştırıldılar. HY₁-ZnPc^p ve HY₁-ZnPc^{np} kodlu çinko ftalosiyanın bileşikleri turkuaz mavisi renkli katı maddeler olarak elde edildiler (Yalazan, vd., 2023).

- 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il) fenoksi) ftalosiyaninato çinko (II) bileşiğine (HY₁-ZnPc^p) ait spektroskopik ve deneysel veriler:
 - FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3063 (Ar-H), 2923–2852 (Alif. C-H), 1596 (C=N), 1499, 1487–1456 (N-N), 1392, 1355, 1319, 1266, 1238, 1123, 1054, 988, 945, 879, 788, 745.
 - ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ :ppm): 7.50–6.83 (m, br, 60H, Ar-H), 5.06 (t, 4H, pirazolin -CH), 4.13 (dd, 4H, pirazolin -CH₂), 3.58 (dd, 4H, pirazolin -CH₂).
 - UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (log ϵ): 681 (5.00), 614 (4.34), 359 (4.85).
 - MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₁₂₀H₇₂N₁₆O₄F₁₆Zn): 2171.36; Bulunan: 2171.18 [M]⁺.
 - Verim: % 33 (50 mg).
 - Erime noktası >300 °C.
 - Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl₃, DMF ve EtOAc.
- 1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il) fenoksi) ftalosiyaninato çinko (II) bileşiğine (HY₁-ZnPc^{np}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:
 - FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3064 (Ar-H), 2922–2851 (Alif. C-H), 1596 (C=N), 1577, 1499, 1481–1445 (N-N), 1389, 1320, 1240, 1123, 1054, 973, 881, 787, 745.
 - ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ :ppm): 7.57–6.83 (m, br, 60H, Ar-H), 5.06 (t, 4H, pirazolin -CH), 4.14 (dd, 4H, pirazolin -CH₂), 3.60 (dd, 4H, pirazolin -CH₂).

- UV–Vis (DMSO), $\lambda_{\max}$, nm (log ϵ): 696 (4.96), 627 (4.22), 369 (4.74).
- MS (MALDI–TOF) m/z : Hesaplanan ($C_{120}H_{72}N_{16}O_4F_{16}Zn$): 2171.36; Bulunan: 2171.44 $[M]^+$.
- Verim: % 29 (40 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, $CHCl_3$, DMF ve EtOAc.

❖ Aksiyal Florlu Pirazolin Grubu İçeren Silisyum Ftalosiyanin Bileşiğinin (HY_1 -SiPc) Sentezi



Şekil 91. HY_1 -SiPc bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) NaH, tolue, 110 °C

Florlu pirazolin (HY_1 -OH) (0.13g, 0.32 mmol) bileşiğinin tolue (12 mL) içerisindeki çözeltisine, silisyum (IV) ftalosiyanin diklorür (0.1g, 0.16 mmol) bileşiği ve NaH (8 mg, 0.32 mmol) ilave edildi. Azot atmosferinde, 110 °C’de 18 saat karıştırılarak devam ettirilen koyu mavi renkli reaksiyon karışımı tamamen evapore edildi. Elde edilen yeşil mavi renkli katı, preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile kloroform:etanol (15:5 v/v) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. HY_1 -SiPc kodlu silisyum ftalosiyanin bileşiği turkuaz mavisi renkli katı olarak elde edildi (Yalazan, vd., 2023).

➤ Aksiyal-bis(3-(5-(4-floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il) fenoksi) ftalosiyanimato silisyum (IV) bileşiğine (HY₁-SiPc) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3051 (Ar-H), 2961–2850 (Alif. C-H), 1597 (C=N), 1500, 1429 (N-N), 1322, 1259, 1118, 1054, 1019, 910, 871, 795.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 9.54 (s, 8H, Pc-H_a), 8.24 (s, 8H, Pc-H_β), 7.81 (s, 5H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, Ar-H), 7.62–7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (d, 3H, Ar-H), 7.34 (d, 3H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (s, 1H, Ar-H), 7.20–7.10 (m, 3H, Ar-H), 6.96 (d, 2H, Ar-H), 6.74 (d, 2H, Ar-H), 6.68 (d, 2H, Ar-H), 5.59 (t, 2H, pirazolin –CH), 3.86 (dd, 2H, pirazolin –CH₂), 3.12 (dd, 2H, pirazolin –CH₂).
- UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (log ϵ): 675 (5.11), 613 (4.34), 354 (4.75).
- MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₇₆H₄₆F₈N₁₂O₂Si): 1339.33; Bulunan: 1340.73 [M+H]⁺.
- Verim: % 41 (90 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl₃, DMF ve EtOAc.

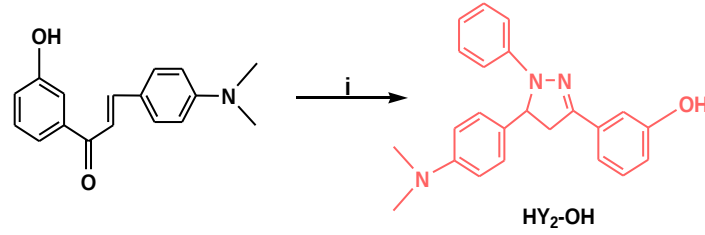
2.2.2. HY₂-Serisine Ait Bileşiklerin Sentezi

HY₂-Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. HY₂-Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı
HY ₂ -OH	3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol
HY ₂ -CN ^p	4-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril
HY ₂ -CN ^{np}	3-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril
HY ₂ -ZnPc ^p	2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato çinko (II)
HY ₂ -ZnPc ^{np}	1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato çinko (II)
HY ₂ -SiPc	Aksiyal-bis(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato silisyum (IV)

❖ Dimetilamino Grubu İçeren Pirazolin Bileşiğinin (HY₂-OH) Sentezi



Şekil 92. HY₂-OH Bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) fenilhidrazin, etanol, glasiyel asetik asit, 80 °C

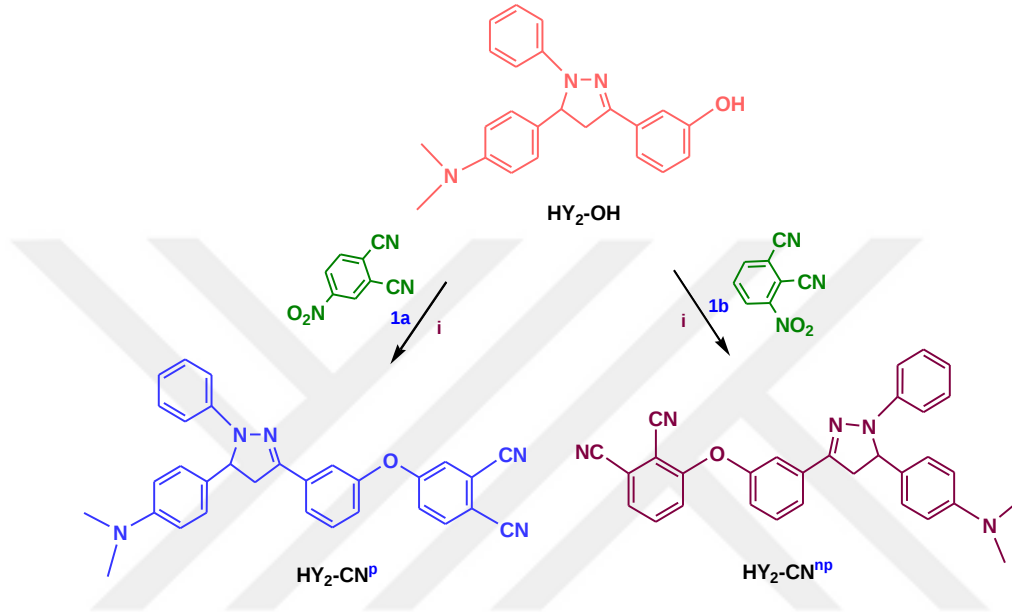
Dimetilamino grubu içeren kalkon bileşiğinin (0.69 g, 2.57 mmol) absolut etanoldeki (20 mL) çözeltisine fenilhidrazin bileşiği (0.28 g, 2.57 mmol) ilave edildi ve kaynama sıcaklığına yaklaşıncaya glasiyel asetik asit (0.51 mL) reaksiyon içeriğine damla damla ilave edildi. Reaksiyon içeriği, azot atmosferinde 16 saat 80 °C’de karıştırıldı. Daha sonra elde edilen kırmızı renkli madde etilasetat:su ile ekstrakte edildi. Preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile etilasetat çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı. HY₂-OH Kodlu pirazolin bileşiği kırmızı renkli yağimsı madde olarak elde edildi.

➤ 3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenol bileşiğine (HY₂-OH) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3260 (OH), 3030 (Ar-H), 2916–2803 (Alif. C-H), 1656 (C=N), 1590, 1498–1436 (N-N), 1367, 1243, 1162, 1063, 997, 943, 815, 749.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ :ppm): 7.54 (d, 1H, Ar-H), 7.51–7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.38 (d, 4H, Ar-H), 7.33–7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.20–7.12 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (d, 2H, Ar-H), 6.82–6.79 (m, 1H, Ar-H), 5.18 (t, 1H, pirazolin –CH), 4.61 (s, 1H, OH), 3.76 (dd, 1H, pirazolin –CH₂), 3.20 (dd, 1H, pirazolin –CH₂), 2.76 (s, 6H, CH₃).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ :ppm): 156.7, 147.5, 145.8, 134.0, 132.0, 129.9, 129.3, 128.5, 127.9, 125.0, 124.9, 120.9, 119.6, 118.3, 117.0, 116.4, 114.7, 114.2, 112.5, 57.6 (pirazolin –CH), 45.1 (pirazolin –CH₂), 40.5 (–CH₃), 40.3 (–CH₃).
- MS (MALDI-TOF) m/z: Hesaplanan (C₂₃H₂₃N₃O): 357.45; Bulunan: 357.03 [M]⁺.

- Verim: % 85 (0.78 g).
- Çözündüğü çözücüler: EtOH, CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

❖ Dimetilamino Grubu İçeren Pirazolin Sübstitüe Ftalonitril Bileşiklerinin (HY₂-CN^p ve HY₂-CN^{np}) Sentezi



Şekil 93. HY₂-CN^p ve HY₂-CN^{np} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) *N,N*-dimetilformamid, N₂, 55 °C, K₂CO₃

Dimetilamino grubu içeren pirazolin (HY₂-OH) bileşiğinin (1.28g, 3.59 mmol) kuru *N,N*-dimetilformamid (20 mL) içerisindeki çözeltisine 4-nitroftalonitril (1a) bileşiği veya 3-nitroftalonitril (1b) bileşiği (0.62g, 3.59 mmol, her iki ftalonitril için) ilave edildi. Reaksiyon sıcaklığı 50 °C'ye gelince susuz K₂CO₃ (1.49g, 11 mmol, her iki ftalonitril için) reaksiyon içeriğine kısım kısım ilave edildi. Azot atmosferinde 55 °C' de karıştırılarak devam ettirilen reaksiyon içerikleri 5. gün sonunda etilasetat ve su ile ekstrakte edildi. Elde edilen yağimsı maddeler, preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile kloroform çözücüsü kullanılarak saflaştırıldılar. HY₂-CN^p ve HY₂-CN^{np} kodlu ftalonitril bileşikleri kırmızı renkli yağimsı maddeler olarak elde edildiler.

➤ 4-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril bileşiğine (HY₂-CN^{np}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

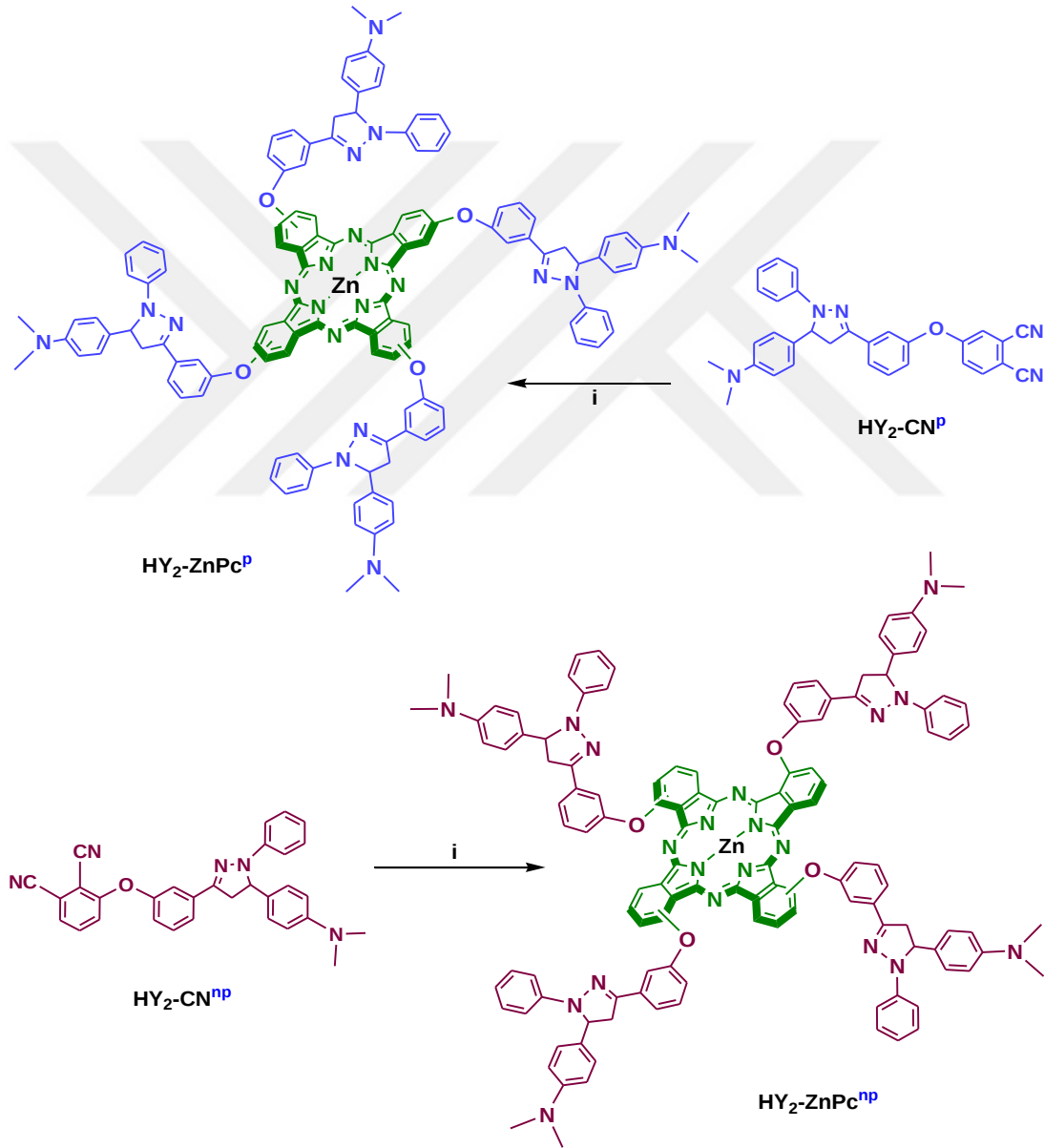
- FT-IR (ATR), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3012 (Ar-H), 2921–2812 (Alif. C-H), 2231 (C≡N), 1661 (C=N), 1591, 1554, 1483–1439 (N-N), 1369, 1312, 1279, 1246–1163 (Ar-O-Ar), 1063, 944, 883, 816, 748.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ:ppm): 7.66–7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.61–7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (d, 2H, Ar-H), 7.42–7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.24–7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.13 (d, 2H, Ar-H), 7.08 (d, 1H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, Ar-H), 6.95 (d, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 5.19 (t, 1H, pirazolin -CH), 3.78 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.15 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 2.71 (s, 6H, -CH₃).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ:ppm): 161.9, 156.7, 152.6, 144.9, 141.5, 139.0, 138.5, 135.5, 135.1, 131.9, 129.3, 128.0, 127.9, 126.4, 125.4, 124.8, 123.6, 122.0, 119.8, 118.9, 118.0, 117.7, 115.2 (C≡N), 115.0 (C≡N), 110.0, 109.9, 105.3, 56.0 (pirazolin -CH), 46.0 (pirazolin -CH₂), 40.8 (-CH₃), 40.0 (-CH₃).
- MS (MALDI-TOF) m/z: Hesaplanan (C₃₁H₂₅N₅O): 483.56; Bulunan: 483.68 [M]⁺.
- Verim: % 65 (1.12 g).
- Çözündüğü çözücüler: CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

➤ 3-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril bileşiğine (HY₂-CN^{np}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3080–3013 (Ar-H), 2923–2812 (Alif. C-H), 2231 (C≡N), 1655 (C=N), 1592, 1554, 1521, 1455–1437 (N-N), 1367, 1312, 1267–1163 (Ar-O-Ar), 1062, 984, 795, 748.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ:ppm): 7.68 (d, 1H, Ar-H), 7.62–7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.54–7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.46–7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.38–7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.26–7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.18–7.14 (m, 1H, Ar-H), 7.11–7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.05 (d, 2H, Ar-H), 6.89–6.81 (m, 2H, Ar-H), 6.79–6.70 (m, 2H, Ar-H), 5.20 (t, 1H, pirazolin -CH), 3.80 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.20 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 2.78 (s, 6H, -CH₃).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ:ppm): 162.0, 157.1, 153.3, 147.9, 146.5, 141.5, 137.8, 135.1, 133.5, 130.0, 129.1, 127.8, 125.9, 125.0, 123.2, 120.6, 119.1, 118.3, 117.7, 117.2, 115.5 (C≡N), 115.1 (C≡N), 114.5, 112.6, 110.9, 110.0, 56.0 (pirazolin -CH), 46.3 (pirazolin -CH₂), 41.8 (-CH₃), 41.0 (-CH₃).

- MS (MALDI-TOF) m/z : Hesaplanan ($C_{31}H_{25}N_5O$): 483.56; Bulunan: 483.55 $[M]^+$.
- Verim: % 60 (1.04 g).
- Çözündüğü çözücüler: $CHCl_3$, EtOAc ve CH_2Cl_2 .

❖ Periferal ve Non-periferal Dimetilamino Grubu İçeren Pirazolin Süstitüe Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerinin (HY_2-ZnPc^P ve HY_2-ZnPc^{nP}) Sentezi



Şekil 94. HY_2-ZnPc^P ve HY_2-ZnPc^{nP} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) $Zn(OAc)_2$, N_2 , DBU, n -amil alkol, $140^\circ C$

HY₂-CN^P veya HY₂-CN^{NP} kodlu ftalonitril bileşiklerinin (0.15 g, 0.31 mmol, her iki ftalosiyanın için) *n*-amil alkoldeki (3 mL) çözeltilerine, susuz Zn(OAc)₂ tuzu (28 mg, 0.15 mmol, her iki ftalosiyanın için) ve DBU (5 damla) ilave edildi. Azot atmosferinde, 140 °C’de 22 saat karıştırılarak devam ettirilen yeşil renkli reaksiyon karışımları, etanol ilavesi ile çöktürüldü ve krozedden süzüldü. Elde edilen yeşil renkli katılar, preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile etilasetat:etilalkol (15:5 v/v) çözücü sistemi (HY₂-ZnPc^P için) veya etilasetat çözücüsü (HY₂-ZnPc^{NP} için) kullanılarak saflaştırıldılar. HY₂-ZnPc^P ve HY₂-ZnPc^{NP} kodlu çinko ftalosiyanın bileşikleri yeşil renkli katı maddeler olarak elde edildiler.

➤ 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato çinko (II) bileşiğine (HY₂-ZnPc^P) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3063 (Ar-H), 2951–2850 (Alif. C-H), 1650 (C=N), 1511, 1467–1435 (N-N), 1393, 1360, 1336, 1228, 1181, 1164, 1084, 1043, 945, 870, 744.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 7.94 (d, 4H, Ar-H), 7.84–7.51 (m, br, 8H, Ar-H), 7.29–6.89 (m, br, 28H, Ar-H), 6.71–6.64 (m, 4H, Ar-H), 6.44–6.36 (m, br, 20H, Ar-H), 4.56 (t, 4H, pirazolin –CH), 3.90 (dd, 4H, pirazolin –CH₂), 3.76 (dd, 4H, pirazolin –CH₂), 2.71 (s, 24H, –CH₃).
- UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (log ϵ): 683 (5.04), 615 (4.39), 355 (4.82).
- MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₁₂₄H₁₀₀N₂₀O₄Zn): 1999.64; Bulunan: 2040.70 [M+K+2H]⁺.
- Verim: % 21 (34 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl₃, DMF ve EtOAc.

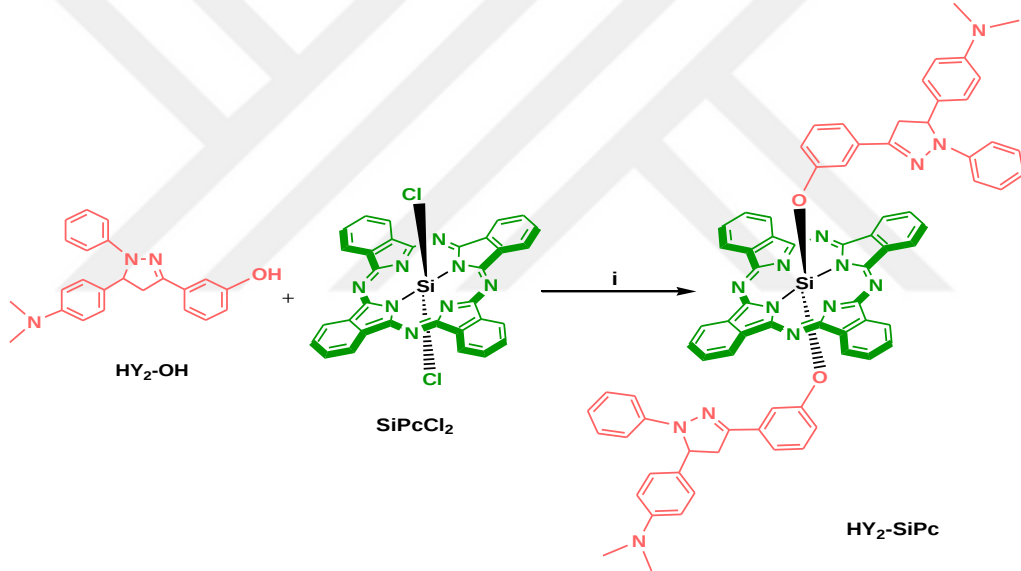
➤ 1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato çinko (II) bileşiğine (HY₂-ZnPc^{NP}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3063 (Ar-H), 2920–2851 (Alif. C-H), 1651 (C=N), 1566, 1521, 1479–1435 (N-N), 1330, 1235, 1151, 1119, 1081, 971, 814, 743.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 7.95 (d, 4H, Ar-H), 7.82–7.52 (m, br, 6H, Ar-H), 7.30–7.20 (m, 28H, Ar-H), 7.19–6.80 (m, br, 10H, Ar-H), 6.79–6.61 (m, 4H, Ar-H), 6.44–6.26 (m, 12H, Ar-H), 4.59 (t, 4H, pirazolin –CH),

3.96 (dd, 4H, pirazolin $-\text{CH}_2$), 3.79 (dd, 4H, pirazolin $-\text{CH}_2$), 2.78 (s, 24H, $-\text{CH}_3$).

- UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm ($\log \epsilon$): 698 (5.11), 628 (4.39), 406 (4.66).
- MS (MALDI-TOF) m/z : Hesaplanan ($\text{C}_{124}\text{H}_{100}\text{N}_{20}\text{O}_4\text{Zn}$): 1999.64; Bulunan: 2022.76 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
- Verim: % 19 (30 mg).
- Erime noktası $>300^\circ\text{C}$.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl_3 , DMF ve EtOAc.

❖ Aksiyal Dimetilamino Grubu İçeren Pirazolin Süstitüe Silisyum Ftalosiyanin Bileşiğinin ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$) Sentezi



Şekil 95. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) NaH, toluen, 110°C

Dimetilamino grubu içeren pirazolin bileşiğinin ($\text{HY}_2\text{-OH}$) (0.12 g, 0.32 mmol) toluen (12 mL) içerisindeki çözeltisine, silisyum (IV) ftalosiyanin diklorür (0.1g, 0.16 mmol) bileşiği ve NaH (8 mg, 0.32 mmol) ilave edildi. Azot atmosferinde, 110°C 'de 18 saat karıştırılarak devam ettirilen koyu mavi renkli reaksiyon karışımı tamamen evapore edildi. Elde edilen yeşil renkli katı, preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F_{254} , 2mm PLC) yöntemi ile diklorometan:etilasetat (10:10 v/v) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ kodlu silisyum ftalosiyanin bileşiği yeşil renkli katı olarak elde edildi.

➤ Aksiyal-bis(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato silisyum (IV) bileşiğine (HY₂-SiPc) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3066 (Ar-H), 2921–2805 (Alif. C-H), 1655 (C=N), 1598, 1499–1429 (N-N), 1334, 1253, 1165, 1121, 1080, 945, 911, 818, 735.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 9.49 (s, 8H, Pc-H _{α}), 8.18 (s, 8H, Pc-H _{β}), 7.91 (s, 7H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, Ar-H), 7.63–7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.45 (d, 3H, Ar-H), 7.34 (d, 3H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, Ar-H), 7.19–7.12 (m, 3H, Ar-H), 6.98 (d, 2H, Ar-H), 6.75 (d, 2H, Ar-H), 6.66 (d, 2H, Ar-H), 5.55 (t, 2H, pirazolin –CH), 3.82 (dd, 2H, pirazolin –CH₂), 3.05 (dd, 2H, pirazolin –CH₂), 2.75 (s, 12H, –CH₃).
- UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (log ϵ): 683 (4.66), 616 (3.92), 354 (4.41).
- MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₇₈H₆₀N₁₄O₂Si): 1252.49; Bulunan: 1252.74 [M]⁺.
- Verim: % 38 (76 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl₃, DMF ve EtOAc.

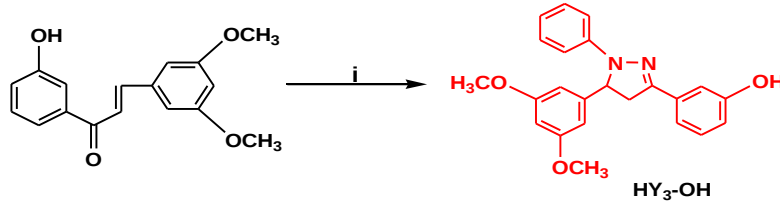
2.2.3. HY₃-Serisine Ait Bileşiklerin Sentezi

HY₃-Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. HY₃-Serisi'ne ait bileşiklerin adları ve kodları

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı
HY ₃ -OH	3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol
HY ₃ -CN ^P	4-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril
HY ₃ -CN ^{NP}	3-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalonitril
HY ₃ -ZnPc ^P	2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato çinko (II)
HY ₃ -ZnPc ^{NP}	1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato çinko (II)
HY ₃ -SiPc	Aksiyal-bis(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanimato silisyum (IV)

❖ Dimetoksi Grubu İçeren Pirazolin Bileşiğinin (HY₃-OH) Sentezi



Şekil 96. HY₃-OH Bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) fenilhidrazin, etanol, glasiyel asetik asit, 80 °C

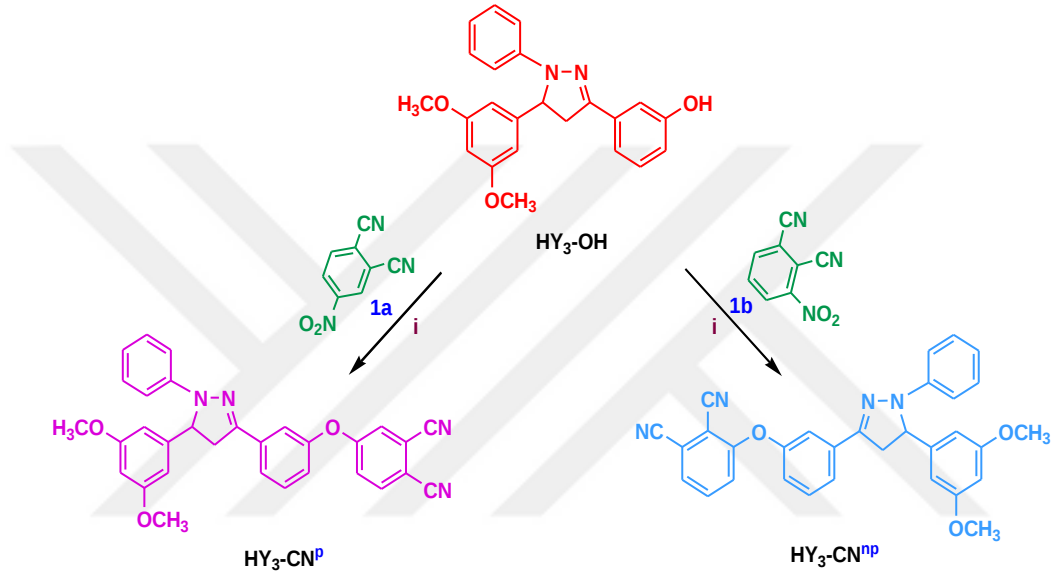
Dimetoksili kalkon bileşiğinin (1g, 3.52 mmol) absolut etanoldeki (20 mL) çözeltisine fenilhidrazin bileşiği (0.38g, 3.52 mmol) ilave edildi ve kaynama sıcaklığına yaklaşınca glasiyel asetik asit (0.74 mL) reaksiyon içeriğine damla damla ilave edildi. Reaksiyon içeriği, azot atmosferinde 16 saat 80 °C’de karıştırıldı. Daha sonra elde edilen turuncu renkli madde etilasetat:su ile ekstrakte edildi. Preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile etilasetat çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı. HY₃-OH Kodlu pirazolin bileşiği kırmızı renkli yağimsı madde olarak elde edildi (Yalazan, vd., 2022).

➤ 3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenol bileşiğine (HY₃-OH) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3305 (OH), 3060 (Ar-H), 2936–2837 (Alif. C-H), 1654 (C=N), 1594, 1496–1455 (N-N), 1393, 1286, 1151, 1059, 998, 923, 872, 748.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 7.45–7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.35–7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.25 (d, 1H, Ar-H), 7.24 (d, 1H, Ar-H), 7.22 (d, 1H, Ar-H), 7.19 (d, 1H, Ar-H), 7.17–7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.06–6.96 (m, 1H, Ar-H), 6.77–6.71 (m, 1H, Ar-H), 6.48–6.46 (m, 1H, Ar-H), 6.41–6.37 (m, 1H, Ar-H), 6.31 (d, 1H, Ar-H), 5.32 (t, 1H, pirazolin –CH), 5.03 (s, 1H, OH), 4.91 (dd, 1H, pirazolin –CH₂), 3.78 (dd, 1H, pirazolin –CH₂), 3.67 (s, 3H, –OCH₃), 3.66 (s, 3H, –OCH₃).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ :ppm): 161.4, 160.9, 160.5, 151.8, 146.9, 146.5, 143.45, 140.8, 133.9, 133.8, 132.6, 131.7, 128.9, 127.9, 125.6, 122.4, 119.8, 119.3, 100.8, 55.4 (–OCH₃), 55.3 (–OCH₃), 55.3 (pirazolin –CH), 43.5 (pirazolin –CH₂).

- MS (MALDI-TOF) m/z : Hesaplanan ($C_{23}H_{22}N_2O_3$): 374.43; Bulunan: 374.71 $[M]^+$.
- Verim: % 92 (1.21 g).
- Çözündüğü çözücüler: EtOH, $CHCl_3$, EtOAc ve CH_2Cl_2 .

❖ Dimetoksili Pirazolin Grubu İçeren Ftalonitril Bileşiklerinin (HY_3-CN^P ve HY_3-CN^{NP}) Sentezi



Şekil 97. HY_3-CN^P ve HY_3-CN^{NP} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) N,N -dimetilformamid, N_2 , 55 $^{\circ}C$, K_2CO_3

Dimetoksili pirazolin (HY_3-OH) bileşiğinin (1.23g, 3.27mmol) kuru N,N -dimetilformamid (20 mL) içerisindeki çözeltisine 4-nitroftalonitril (1a) bileşiği veya 3-nitroftalonitril (1b) bileşiği (0.57g, 3.27mmol, her iki ftalonitril için) ilave edildi. Reaksiyon sıcaklığı 50 $^{\circ}C$ 'ye gelince susuz K_2CO_3 (1.35g, 9.81 mmol, her iki ftalonitril için) reaksiyon içeriğine kısım kısım ilave edildi. Azot atmosferinde 55 $^{\circ}C$ 'de karıştırılarak devam ettirilen reaksiyon içerikleri 5. gün sonunda etilasetat ve su ile ekstrakte edildi. Elde edilen katı maddeler, kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak alümina ile doldurulmuş kolonda kloroform çözücüsü ile saflaştırıldılar. HY_3-CN^P ve HY_3-CN^{NP} kodlu ftalonitril bileşikleri sarı renkli katı maddeler olarak elde edildiler (Yalazan, vd., 2023).

➤ 4-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi)ftalonitril bileşiğine (HY₃-CN^p) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3077 (Ar-H), 2937–2840 (Alif. C-H), 2231 (C≡N), 1594 (C=N), 1456–1428 (N-N), 1354, 1247, 1203–1153 (Ar-O-Ar), 1059, 951, 835, 794, 749.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ:ppm): 7.83 (d, 1H, Ar-H), 7.76–7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.52 (t, 1H, Ar-H), 7.38 (d, 5H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (t, 1H, Ar-H), 7.08–7.00 (m, 1H, Ar-H), 6.83–6.77 (m, 2H, Ar-H), 6.46–6.36 (m, 2H, Ar-H), 5.21 (t, 1H, pirazolin -CH), 5.05 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.75 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.65 (s, 6H, -OCH₃).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ:ppm): 153.9, 153.8, 150.3, 145.1, 144.7, 144.2, 139.9, 136.0, 135.4, 131.7, 130.9, 130.8, 128.9, 128.9, 127.8, 125.3, 123.6, 121.5, 121.4, 120.4, 119.9 (C≡N), 119.7 (C≡N), 115.4, 114.9, 106.8, 106.5, 105.1 55.5 (-OCH₃), 55.4 (-OCH₃), 55.3 (pirazolin -CH), 43.2 (pirazolin -CH₂).
- MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₃₁H₂₄N₄O₃): 500.55; Bulunan: 500.53 [M]⁺.
- Verim: % 67 (1.08 g).
- Erime noktası: 73–75 °C.
- Çözündüğü çözücüler: CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

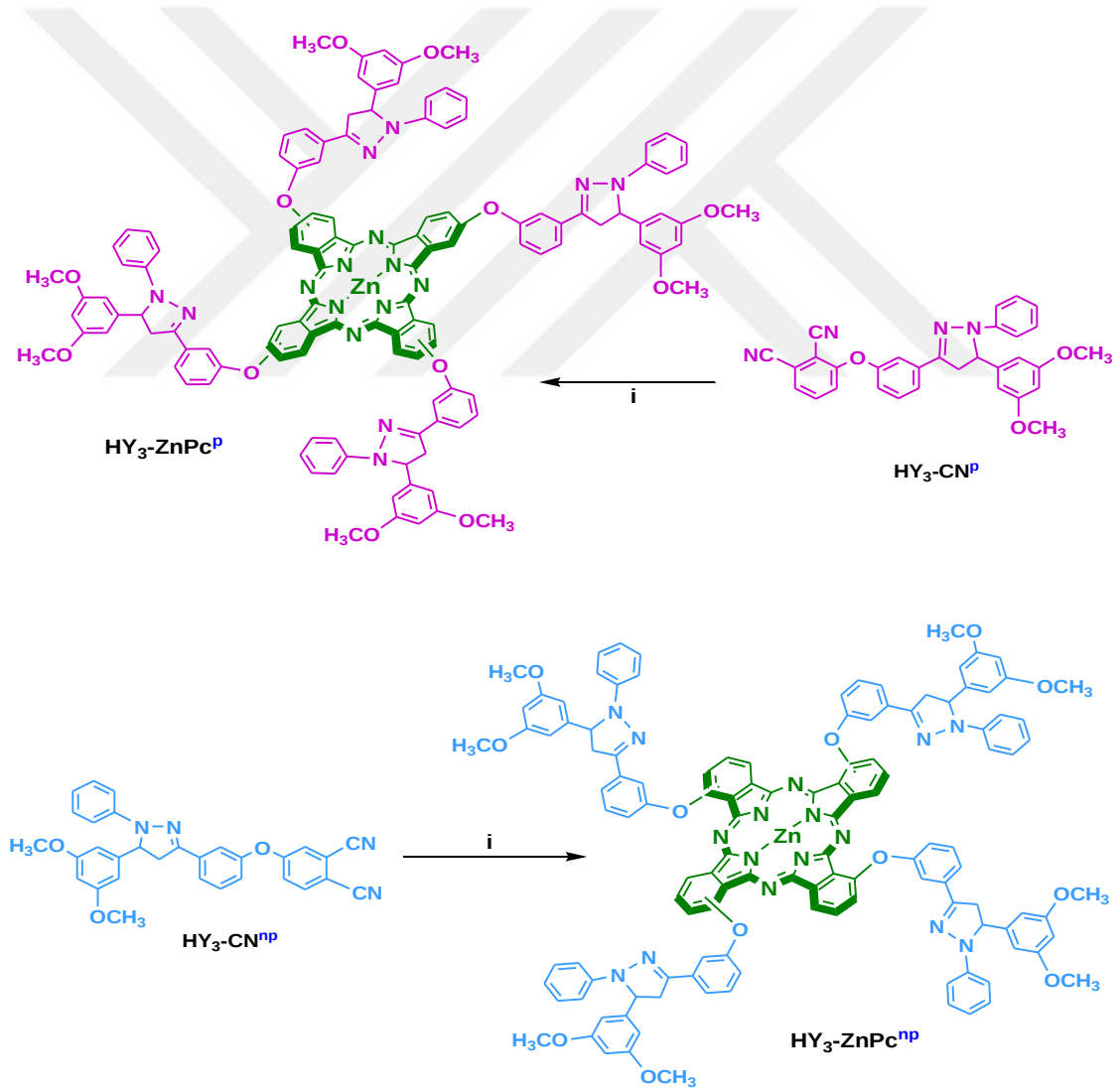
➤ 3-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi)ftalonitril bileşiğine (HY₃-CN^{np}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3079 (Ar-H), 2936–2837 (Alif. C-H), 2231 (C≡N), 1659 (C=N), 1594, 1455–1428 (N-N), 1385, 1354, 1267, 1203–1153 (Ar-O-Ar), 1059, 991, 927, 836, 792, 749.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ:ppm): 7.83 (d, 1H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, Ar-H), 7.70–7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.65–7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.59–7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.49–7.43 (m, 1H, Ar-H), 7.38–7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.21–7.01 (m, 1H, Ar-H), 6.94–6.91 (m, 1H, Ar-H), 6.87–6.83 (m, 1H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 6.55 (d, 1H, Ar-H), 6.46 (d, 1H, Ar-H), 6.42 (d, 1H, Ar-H), 6.38–6.34 (m, 1H, Ar-H), 5.20 (t, 1H, pirazolin -CH), 5.07 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.83 (dd, 1H, pirazolin -CH₂), 3.74 (s, 3H, -OCH₃), 3.73 (s, 3H, -OCH₃).
- ¹³C NMR (CDCl₃), (δ:ppm): 161.6, 161.4, 160.9, 160.6, 154.1, 154.0, 150.4, 145.3, 145.1, 144.7, 144.6, 144.4, 134.4, 134.3, 131.7, 130.7, 129.1, 128.9,

128.8, 127.8, 126.8, 125.3, 123.5, 117.3 (C≡N), 117.2 (C≡N), 113.5, 106.8, 55.4 (–OCH₃), 55.3 (–OCH₃), 55.3 (pirazolin –CH), 43.2 (pirazolin –CH₂).

- MS (MALDI–TOF) m/z: Hesaplanan (C₃₁H₂₄N₄O₃): 500.55; Bulunan: 500.84 [M]⁺.
- Verim: % 63 (1.02 g).
- Erime noktası: 88–90 °C.
- Çözündüğü çözücüler: CHCl₃, EtOAc ve CH₂Cl₂.

❖ Periferal ve Non-periferal Dimetoksili Pirazolin Sübsttüe Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerinin (HY₃-ZnPc^P ve HY₃-ZnPc^{NP}) Sentezi



Şekil 98. HY₃-ZnPc^P ve HY₃-ZnPc^{NP} Bileşiklerinin sentez reaksiyonu; (i) Zn(OAc)₂, N₂, DBU, *n*-amil alkol, 140 °C

HY₃-CN^p veya HY₃-CN^{np} kodlu ftalonitril bileşiklerinin (0.15 g, 0.30 mmol, her iki ftalosiyanın için) *n*-amil alkoldeki (3 mL) çözeltilerine, susuz Zn(OAc)₂ tuzu (27 mg, 0.15 mmol, her iki ftalosiyanın için) ve DBU (5 damla) ilave edildi. Azot atmosferinde, 140 °C'de 21 saat karıştırılarak devam ettirilen yeşil renkli reaksiyon karışımları etanol ilavesi ile çöktürüldü ve krozedden süzüldü. Elde edilen yeşil renkli katılar, preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2mm PLC) yöntemi ile kloroform:etilalkol (15:5 v/v) çözücü sistemi (her ikisi için) kullanılarak saflaştırıldılar. HY₃-ZnPc^p ve HY₃-ZnPc^{np} kodlu çinko ftalosiyanın bileşikleri turkuaz mavisi renkli katılar olarak elde edildiler (Yalazan, vd., 2023).

➤ 2(3),9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyaninato çinko (II) bileşiğine (HY₃-ZnPc^p) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

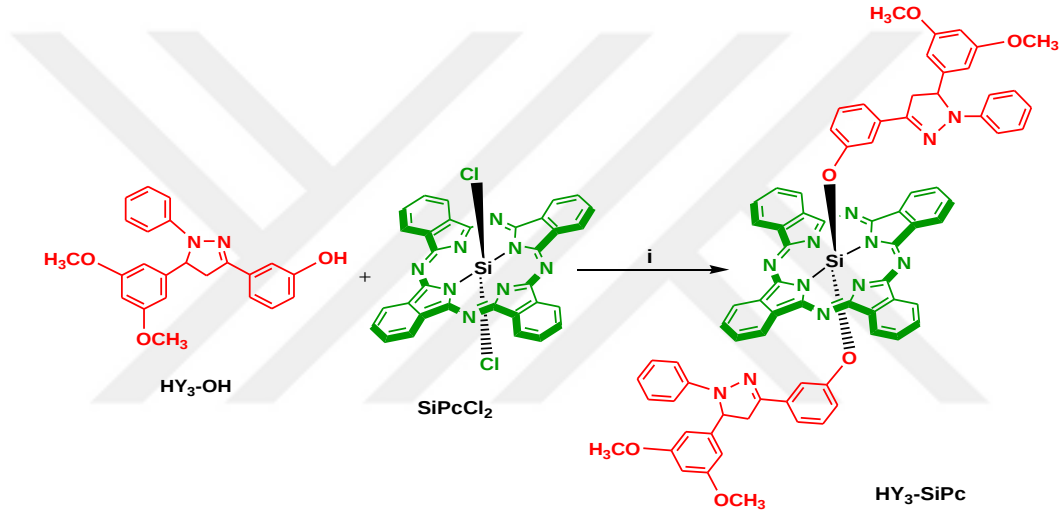
- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3065 (Ar-H), 2998–2835 (Alif. C-H), 1591 (C=N), 1456 (N-N), 1392, 1354, 1231, 1203, 1152, 1087, 1044, 986, 879, 787, 745.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 8.09–7.69 (m, br, 8H, Ar-H), 7.49–7.20 (m, br, 32H, Ar-H), 7.03–6.93 (m, 4H, Ar-H), 6.46–6.32 (m, br, 16H, Ar-H), 4.59 (t, 4H, pirazolin -CH), 4.01 (dd, 4H, pirazolin -CH₂), 3.86 (dd, 4H, pirazolin -CH₂), 3.62 (s, 24H, -OCH₃).
- UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (log ϵ): 681 (5.21), 614 (4.55), 361 (4.92).
- MS (MALDI-TOF) *m/z*: Hesaplanan (C₁₂₄H₉₆N₁₆O₁₂Zn): 2067.58; Bulunan: 2067.03 [M]⁺.
- Verim: % 35 (52 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl₃, DMF ve EtOAc.

➤ 1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyaninato çinko (II) bileşiğine (HY₃-ZnPc^{np}) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3063 (Ar-H), 2935–2837 (Alif. C-H), 1594 (C=N), 1456 (N-N), 1353, 1333, 1242, 1203, 1152, 1058, 1006, 928, 881, 786, 745.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), (δ :ppm): 7.85–7.52 (m, br, 8H, Ar-H), 7.29–6.86 (m, br, 28H, Ar-H), 6.72–6.62 (m, 4H, Ar-H), 6.43–6.31 (m, br, 20H, Ar-H), 4.60 (t, 4H, pirazolin -CH), 4.01 (dd, 4H, pirazolin -CH₂), 3.87 (dd, 4H, pirazolin -CH₂), 3.66 (s, 24H, -OCH₃).

- UV–Vis (DMSO), $\lambda_{\max}$, nm (log ϵ): 696 (5.17), 627 (4.44), 367 (4.75).
- MS (MALDI–TOF) m/z : Hesaplanan ($C_{124}H_{96}N_{16}O_{12}Zn$): 2067.58; Bulunan: 2067.08 [M]⁺.
- Verim: % 27 (30 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, $CHCl_3$, DMF ve EtOAc.

❖ Aksiyal Dimetoksili Pirazolin Grubu İçeren Silisyum Ftalosiyanın Bileşiğinin (HY₃-SiPc) Sentezi



Şekil 99. Aksiyal dimetoksili pirazolin grubu içeren silisyum ftalosiyanın (HY₃-SiPc) bileşiğinin sentez reaksiyonu; (i) NaH, tolüen, 110 °C

Dimetoksili pirazolin (HY₃-OH) bileşiğinin (0.12 g, 0.32 mmol) tolüen (12 mL) içerisindeki çözeltisine, silisyum (IV) ftalosiyanın diklorür (0.1g, 0.16 mmol) bileşiği ve NaH (8 mg, 0.32 mmol) ilave edildi. Azot atmosferinde, 110 °C’de 18 saat karıştırılarak devam ettirilen koyu mavi renkli reaksiyon karışımı tamamen evapore edildi. Elde edilen yeşil mavi renkli katı, preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) (Silikajel 60 F₂₅₄, 2 mm PLC) yöntemi ile kloroform:etanol (15:15 v/v) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Sonuç olarak, HY₃-SiPc kodlu silisyum ftalosiyanın bileşiği turkuaz mavisi renkli katı olarak elde edildi (Yalazan, vd., 2023).

➤ Aksiyal-bis(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) ftalosiyanınato silisyum (IV) bileşiğine (HY₃-SiPc) ait spektroskopik ve deneysel veriler:

- FT-IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3063 (Ar-H), 2961–2836 (Alif. C-H), 1663 (C=N), 1591, 1523, 1497–1428 (N-N), 1334, 1260, 1153, 1079, 911, 791, 734.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (δ :ppm): 9.62 (s, 8H, Pc-H_a), 8.26 (s, 8H, Pc-H _{β}), 7.46–7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.36 (d, 4H, Ar-H), 7.22–7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.14–7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.83–6.78 (m, 4H, Ar-H), 6.48 (d, 2H, Ar-H), 6.40 (d, 2H, Ar-H), 6.35 (d, 2H, Ar-H), 6.30 (d, 2H, Ar-H), 6.23 (d, 2H, Ar-H), 4.59 (t, 2H, pirazolin –CH), 3.98 (dd, 2H, pirazolin –CH₂), 3.80 (dd, 2H, pirazolin –CH₂), 3.66 (s, 12H, –OCH₃).
- UV-Vis (DMSO), λ_{max} , nm (log ϵ): 685 (4.99), 616 (4.27), 354 (4.75).
- MS (MALDI-TOF) m/z : Hesaplanan (C₇₈H₅₈N₁₂O₆Si): 1287.46; Bulunan: 1287.01 [M]⁺.
- Verim: % 40 (84 mg).
- Erime noktası >300 °C.
- Çözündüğü çözücüler: THF, DMSO, CHCl₃, DMF ve EtOAc.

2.3. Fotodinamik Terapiyle Kanser Tedavisinde Fotoduyarlaştırıcı Aday Olarak Sentezlenen Ftalosiyanın Bileşiklerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Bu bölümde kanser tedavi yöntemi olan fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı aday olarak kullanılması düşünülen ve bu amaçla sentezlenen farklı pirazolin türevleri içeren HY₁-HY₂-HY₃-Serilerinden aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiklerinin sentez ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra fotodinamik terapideki etkinliklerini belirlemek amacıyla agregasyon, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel özellikler olarak floresans kuantum verimleri ve ömürleri, fotokimyasal özellikler olarak ise singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimleri incelenmiştir. Ftalosiyanın bileşiklerinin bu özellikleri UV-Vis ve Floresans spektrofotometre cihazları kullanılarak, ayrıca floresans ömürleri ise zamana bağlı tek foton sayma düzeneği (TCSPC) (Horiba Fluorolog 3 teçhizatı) kullanılarak belirlenmiştir.

2.3.1. Sentezi Gerçekleştirilen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Agregasyon Çalışmaları

Farklı pirazolin türevleri içeren HY₁-HY₂-HY₃-Serilerinden aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin araştırılmasında kullanılacak uygun bir çözücünün belirlenmesi amacıyla çözücü ve konsantrasyonun agregasyon üzerine etkileri incelenmiştir.

Tez kapsamında fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı adaylar olarak kullanılması hedeflenen HY₁-HY₂-HY₃-Serisine ait farklı pirazolin grubu içeren 3 adet silisyum ve 6 adet çinko ftalosiyanin bileşiklerinin farklı çözücüler (DMSO, DMF, THF, EtOAc ve CHCl₃) içerisinde ve farklı konsantrasyonlarda (1µM–10µM) UV-Vis spektrumları alınarak agregasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen tüm ftalosiyanin bileşiklerinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları ve farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumları Şekil 104–121’de verilmiştir.

2.3.2. Sentezi Gerçekleştirilen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel Ölçümleri

Farklı pirazolin türevleri içeren HY₁-HY₂-HY₃-Serilerinden aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin bileşiklerinin fotofiziksel ölçümlerinde UV-Vis ve floresans cihazlarından yararlanılmıştır. Floresans spektrumları DMSO çözücüsü içerisinde alınmış ve ölçümlerde standart olarak süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin (ZnPc) kullanılmıştır. Sentezlenen çinko ve silisyum ftalosiyanin bileşiklerinin floresans spektrumları kullanarak floresans kuantum verimleri ve ömürleri Bölüm g_{1.1}.’de verilen eşitlikten (formül 1 ve 2) yararlanılarak belirlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin floresans ölçümleri sırasında elde edilen tüm floresans spektrum değişimleri Bölüm 4’te Şekil 122–139’da verilmiştir.

2.3.3. Sentezi Gerçekleştirilen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotokimyasal Ölçümleri

Farklı pirazolin türevleri içeren HY₁-HY₂-HY₃-Serilerinden aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin bileşiklerinin fotokimyasal ölçümlerinde Şekil 83’de verilen düzenek kullanılmıştır.

a. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen silisyum ve çinko ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içerisinde 10 µM konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri ile karanlık ortamda DMSO içerisinde hazırlanan singlet oksijen söndürücü (quncher) olarak bilinen 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) bileşiğinin çözeltisi belirli oranlarda karıştırılarak hazırlanmıştır. Elde edilen Pc-DPBF çözeltileri belirli zaman aralıklarında 15 V’luk ışık şiddetine maruz bırakılarak alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin 417 nm’deki absorpsiyon bandının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki eğim $\Delta A/\Delta t$ değeri olarak elde edilmiştir. Bu değerler kullanılarak Bölüm g_{2.1.}’de verilen eşitlikten (formül 3) yararlanılarak singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin singlet oksijen ölçümleri sırasında elde edilen tüm UV-Vis spektrum değişimleri Bölüm 4’te Şekil 140–148’de verilmiştir.

b. Fotobozunma Kuantum Verimi Ölçümleri

Sentezi gerçekleştirilen yeni silisyum ve çinko ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içerisinde 10 µM konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri belirli zaman aralıklarında 50 V’luk ışık şiddetine maruz bırakılması ile elde edilen UV-Vis spektrumlarında Q bandındaki değişimleri incelenmiştir. Elde edilen UV-Vis spektrum grafiklerindeki eğim $\Delta A/\Delta v$ değeri olarak belirlenmiş ve bu değerler kullanılarak Bölüm g_{2.2.}’de verilen eşitlikten (formül 4) yararlanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanmıştır. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin fotobozunma ölçümleri sırasında elde edilen tüm UV-Vis spektrum değişimleri Bölüm 4’te Şekil 149–157’de verilmiştir.

3. BULGULAR

Tez kapsamında 3 farklı flor/dimetilamino/dimetoksi grubu içeren pirazolin bileşikleri, bu bileşiklerin 6 farklı ftalonitril türevleri, 3 farklı flor/dimetilamin/dimetoksi grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum bileşikleri ve 6 farklı flor/dimetilamino/dimetoksi grubu içeren pirazolin süstitüe periferale ve non-periferale çinko ftalosiyanın bileşikleri olmak üzere toplam 18 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, MS ve UV-Vis spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmış ve elde edilen spektral değerler Tablo 6–10’da verilmiştir. Kanser hastalığının tedavisinde alternatif yöntem olan fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı aday olarak kullanılabilmesi düşünülen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin fotodinamik terapideki etkinliklerini belirlemek amacı ile fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş ve elde edilen veriler Tablo 11,12’de verilmiştir.

Tablo 6. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin IR titreşim frekans değerleri (ν_{max} (cm⁻¹))

Bileşik	OH	Ar-H	Alif. C-H	C=N	N-N	C≡N	Ar-O-Ar
HY ₁ -OH	3310	3063	2982–2937	1652	1497–1438	–	–
HY ₁ -CN ^p	–	3075	2960–2870	1595	1484–1445	2233	1242–1123
HY ₁ -CN ^{np}	–	3079	2960–2856	1596	1456	2231	1238–1123
HY ₁ -ZnPc ^p	–	3063	2923–2852	1596	1487–1456	–	–
HY ₁ -ZnPc ^{np}	–	3064	2922–2851	1596	1481–1445	–	–
HY ₁ -SiPc	–	3051	2961–2850	1597	1429	–	–
HY ₂ -OH	3260	3030	2916–2803	1656	1498–1436	–	–
HY ₂ -CN ^p	–	3012	2921–2812	1661	1483–1439	2231	1246–1163
HY ₂ -CN ^{np}	–	3080–3013	2923–2812	1655	1455–1437	2231	1267–1163
HY ₂ -ZnPc ^p	–	3063	2951–2850	1650	1467–1435	–	–
HY ₂ -ZnPc ^{np}	–	3063	2920–2851	1651	1479–1435	–	–
HY ₂ -SiPc	–	3066	2921–2805	1655	1499–1429	–	–
HY ₃ -OH	3305	3060	2936–2837	1654	1496–1455	–	–
HY ₃ -CN ^p	–	3077	2937–2840	1594	1456–1428	2231	1203–1153
HY ₃ -CN ^{np}	–	3079	2936–2837	1659	1455–1428	2231	1203–1153
HY ₃ -ZnPc ^p	–	3065	2998–2835	1591	1456	–	–
HY ₃ -ZnPc ^{np}	–	3063	2935–2837	1594	1456	–	–
HY ₃ -SiPc	–	3063	2961–2836	1663	1497–1428	–	–

Tablo 7. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin ^1H -NMR spektral değerleri (δ :ppm)

Bileşik	OH	Ar-H	Pirazolin -CH	Pirazolin -CH ₂		-OCH ₃	-CH ₃	Pc-H _a	Pc-H _β
HY ₁ -OH	4.74	7.56–6.80	5.26	3.82	3.04	–	–	–	–
HY ₁ -CN ^P	–	7.76–6.85	5.38	3.90	3.12	–	–	–	–
HY ₁ -CN ^{np}	–	7.60–6.82	5.35	3.86	3.10	–	–	–	–
HY ₁ -ZnPc ^P	–	7.50–6.83	5.06	4.13	3.58	–	–	–	–
HY ₁ -ZnPc ^{np}	–	7.57–6.83	5.06	4.14	3.60	–	–	–	–
HY ₁ -SiPc	–	7.81–6.68	5.59	3.86	3.12	–	–	9.54	8.24
HY ₂ -OH	4.61	7.54–6.79	5.18	3.76	3.20	–	2.76	–	–
HY ₂ -CN ^P	–	7.66–6.80	5.19	3.78	3.15	–	2.71	–	–
HY ₂ -CN ^{np}	–	7.68–6.70	5.20	3.80	3.20	–	2.78	–	–
HY ₂ -ZnPc ^P	–	7.94–6.36	4.56	3.90	3.76	–	2.71	–	–
HY ₂ -ZnPc ^{np}	–	7.95–6.26	4.59	3.96	3.79	–	2.78	–	–
HY ₂ -SiPc	–	7.91–6.66	5.55	3.82	3.05	–	2.75	9.49	8.18
HY ₃ -OH	5.03	7.45–6.31	5.32	4.91	3.78	3.67 3.66	–	–	–
HY ₃ -CN ^P	–	7.83–6.36	5.21	5.05	3.75	3.65	–	–	–
HY ₃ -CN ^{np}	–	7.83–6.34	5.20	5.07	3.83	3.74 3.73	–	–	–
HY ₃ -ZnPc ^P	–	8.09–6.32	4.59	4.01	3.86	3.62	–	–	–
HY ₃ -ZnPc ^{np}	–	7.85–6.31	4.60	4.01	3.87	3.66	–	–	–
HY ₃ -SiPc	–	7.46–6.23	4.59	3.98	3.80	3.66	–	9.62	8.26

Tablo 8. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral değerleri (δ :ppm)

Bileşik	Pirazolin -CH	Pirazolin -CH ₂	C≡N		-OCH ₃		-CH ₃	
HY ₁ -OH	63.5	43.5	–		–		–	
HY ₁ -CN ^P	63.7	43.3	117.6	117.2	–		–	
HY ₁ -CN ^{np}	63.6	43.3	117.4	117.3	–		–	
HY ₂ -OH	57.6	45.1	–		–		40.5	40.3
HY ₂ -CN ^P	56.0	46.0	115.2	115.0	–		40.8	40.0
HY ₂ -CN ^{np}	56.0	46.3	115.5	115.1	–		41.8	41.0
HY ₃ -OH	55.3	43.5	–		55.4	55.3	–	
HY ₃ -CN ^P	55.3	43.2	119.9	119.7	55.5	55.4	–	
HY ₃ -CN ^{np}	55.3	43.2	117.3	117.2	55.4	55.3	–	

Tablo 9. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanın bileşiklerinin 10 μM konsantrasyonda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektral değerleri

Bileşik	λ_{max} , nm (log ϵ)		
HY ₁ -ZnPc ^P	359 (4.85)	614 (4.34)	681 (5.00)
HY ₁ -ZnPc ^{np}	369 (4.74)	627 (4.22)	696 (4.96)
HY ₁ -SiPc	354 (4.75)	613 (4.34)	675 (5.11)
HY ₂ -ZnPc ^P	355 (4.82)	615 (4.39)	683 (5.04)
HY ₂ -ZnPc ^{np}	406 (4.66)	628 (4.39)	697 (5.11)
HY ₂ -SiPc	354 (4.41)	616 (3.92)	683 (4.66)

Tablo 9'un devamı

Bileşik	$\lambda_{\max}$, nm (log ϵ)		
HY ₃ -ZnPc ^P	361 (4.92)	614 (4.55)	681 (5.21)
HY ₃ -ZnPc ^{NP}	367 (4.75)	627 (4.44)	696 (5.17)
HY ₃ -SiPc	354 (4.75)	616 (4.27)	674 (4.99)

Tablo 10. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kütle spektral verileri ve reaksiyon verimleri

Bileşik	Hesaplanan Mol Kütlesi (g/mol)	Bulunan Spektral veri	Reaksiyon verimi (%)
HY ₁ -OH	400.37	400.48 [M] ⁺	70
HY ₁ -CN ^P	526.48	526.03 [M] ⁺	68
HY ₁ -CN ^{NP}	526.48	526.13 [M] ⁺	61
HY ₁ -ZnPc ^P	2171.36	2171.18 [M] ⁺	33
HY ₁ -ZnPc ^{NP}	2171.36	2171.44 [M] ⁺	29
HY ₁ -SiPc	1339.33	1340.73 [M+H] ⁺	41
HY ₂ -OH	357.45	357.03 [M] ⁺	85
HY ₂ -CN ^P	483.56	483.68 [M] ⁺	65
HY ₂ -CN ^{NP}	483.56	483.55 [M] ⁺	60
HY ₂ -ZnPc ^P	1999.64	2040.70 [M+K+2H] ⁺	21
HY ₂ -ZnPc ^{NP}	1999.64	2022.76 [M+Na] ⁺	19
HY ₂ -SiPc	1252.49	1252.74 [M] ⁺	38
HY ₃ -OH	374.43	374.71 [M] ⁺	92
HY ₃ -CN ^P	500.55	500.53 [M] ⁺	67
HY ₃ -CN ^{NP}	500.55	500.84 [M] ⁺	63
HY ₃ -ZnPc ^P	2067.58	2067.03 [M] ⁺	35
HY ₃ -ZnPc ^{NP}	2067.58	2067.08 [M] ⁺	27
HY ₃ -SiPc	1287.46	1287.01 [M] ⁺	40

Tablo 11. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanın bileşiklerinin ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın bileşiğinin DMSO içerisindeki absorpsiyon, eksitasyon ve emisyon spektrum değerleri

Bileşik	Absorbans $\lambda_{\max}$, nm (log ϵ)	Emisyon λ_{Em} , (nm)	Eksitasyon λ_{Ex} , (nm)	Stokes kayması Δ_{Stokes} , (nm)
HY ₁ -ZnPc ^P	681 (5.00)	691	682	9
HY ₁ -ZnPc ^{NP}	696 (4.96)	706	699	7
HY ₁ -SiPc	675 (5.11)	678	672	6
HY ₂ -ZnPc ^P	683 (5.04)	693	689	4
HY ₂ -ZnPc ^{NP}	697 (5.11)	708	706	2
HY ₂ -SiPc	673 (4.65)	678	676	2
HY ₃ -ZnPc ^P	681 (5.21)	692	682	10
HY ₃ -ZnPc ^{NP}	696 (5.17)	706	694	12

Tablo 11'in devamı

Bileşik	Absorbans λ_{max} , nm (log ϵ)	Emisyon λ_{Em} , (nm)	Eksitasyon λ_{Ex} , (nm)	Stokes kayması Δ_{Stokes} , (nm)
HY ₃ -SiPc	674 (4.99)	677	672	5
SiPcCl ₂ ¹	672 (4.71) 701 (4.47)	678	672	6
ZnPc ²	672 (5.14)	672	682	10

¹ Gülmez, vd., 2017.² Gürol, vd., 2007.

Tablo 12. Sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin bileşiğinin DMSO içerisindeki fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri

Bileşik	Φ_A	$\Phi_d (\times 10^{-5})$	Φ_F	τ_F (average) (ns) ⁴
HY ₁ -ZnPc ^P	0.32	0.71	0.08	4.15
HY ₁ -ZnPc ^{np}	0.20	0.88	0.05	2.88
HY ₁ -SiPc	0.33	0.74	0.19	4.55
HY ₂ -ZnPc ^P	0.07	0.32	0.006	2.41
HY ₂ -ZnPc ^{np}	0.15	0.38	0.03	1.58
HY ₂ -SiPc	0.03	-	0.10	4.40
HY ₃ -ZnPc ^P	0.39	0.39	0.08	2.87
HY ₃ -ZnPc ^{np}	0.33	0.58	0.06	4.13
HY ₃ -SiPc	0.30	0.75	0.20	3.59
SiPcCl ₂ ³	0.15	-	0.44	-
ZnPc ⁴	0.67	2.61	0.20	-

³ Gülmez, vd., 2017.⁴ Tümay, vd., 2021.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezi Gerçekleştirilen Tüm Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu

Tez çalışması kapsamında sübstitüe grup olarak seçilen flor/dimetilamino/dimetoksi grubu içeren farklı pirazolin bileşiklerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan flor grubu içeren kalkon bileşiği (Kamiloglu, vd., 2021), dimetilamino grubu içeren kalkon bileşiği (Kamiloglu, vd., 2021) ve dimetoksi grubu içeren kalkon bileşiği (Holler, vd., 2012) belirtilen literatürlere göre sentezlenmiştir.

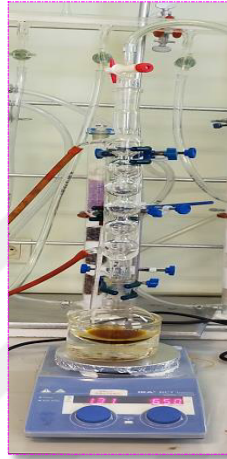
Flor/dimetilamino/dimetoksi grubu içeren pirazolin bileşikleri ($HY_{1,2,3}-OH$), bu bileşiklerin ftalonitril türevleri ($HY_{1,2,3}-CN^{p/np}$), flor/dimetilamino/dimetoksi grubu içeren pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın bileşikleri ($HY_{1,2,3}-SiPc$), periferel ve non-periferel flor/dimetilamin/dimetoksi grubu içeren pirazolin sübstitüe çinko ftalosiyanın bileşiklerinin ($HY_{1,2,3}-ZnPc^{p/np}$) genel sentez şeması Şekil 86 ve Şekil 87’de gösterilmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen $HY_1-HY_2-HY_3$ -Serilerine ait 18 yeni bileşiğin sentez ve karakterizasyonu ile ilgili veriler aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

4.1.1. HY_1 -Serisine Ait Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu

Tez kapsamında sübstitüe grup olarak seçilen florlu pirazolin bileşiği (HY_1-OH), mutlak etanol içerisinde, glasiyel asetik asit varlığında florlu kalkon ve fenilhidrazin bileşiklerinin $80\text{ }^{\circ}C$ ’de 16 saat geri soğutucu altında 1:1 oranında karıştırılması sonucunda % 70 verimle elde edilmiştir (Şekil 88 ve 100). Elde edilen bu bileşiğin yapısı FT-IR, NMR (1H NMR ve ^{13}C NMR) ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. HY_1-OH ’ın FT-IR spektrumu incelendiğinde (Ek Şekil 1), $-OH$ gerilim titreşim bandının 3310 cm^{-1} de görülmesi ve pirazolin bileşiğinin oluşumuna en önemli kanıt olan halka kapanmasına ait $C=N$ ve $N-N$ gerilim titreşim bantlarının 1652 cm^{-1} ve $1497-1438\text{ cm}^{-1}$ de görülmesi önerilen yapıyı FT-IR spektrumu yönünden doğrulamaktadır. HY_1-OH ’ın halka kapanmasının karakteristik pirazolin- CH protonuna ait kimyasal kayma değerinin 5.26 ppm ve diğer karakteristik pirazolin- CH_2 protonlarına ait kimyasal kayma

değerlerinin 3.82 ppm ve 3.04 ppm de görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 2). Ayrıca bu karakteristik gruplara ait karbon rezonanslarının 63.5 ppm (pirazolin-CH) ve 43.5 ppm'de (pirazolin-CH₂) görülmesi beklenen yapıyı ^{13}C NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 3). HY₁-OH'a ait pozitif iyon modunda DHB matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki 400.48 [M]⁺ (*m/z*) olarak görülmüştür (Ek Şekil 4).



Şekil 100. HY₁-OH'ın sentezine ait reaksiyon düzeneği

PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlastırıcı aday olarak düşünülen ftalosiyanın bileşiklerinin sentezleri için öncü bileşikler olan florlu pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşikleri (HY₁-CN^p ve HY₁-CN^{np}), kuru *N,N*-dimetilformamid içerisinde K₂CO₃ varlığında florlu pirazolin bileşiğinin 4-nitroftalonitril veya 3-nitroftalonitril bileşiği ile 55°C'de 5 gün süreyle azot atmosferinde 1:1 oranında karıştırılması sonucunda % 68 (HY₁-CN^p) ve % 61 (HY₁-CN^{np}) verimle elde edilmişlerdir (Şekil 89). Elde edilen öncü ftalonitril bileşiklerinin yapıları FT-IR, NMR (^1H NMR ve ^{13}C NMR) ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Florlu pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin FT-IR spektrumları yönünden en önemli oluşum göstergeleri 2233 cm⁻¹ (HY₁-CN^p) ve 2231 cm⁻¹ (HY₁-CN^{np}) de ortaya çıkan C≡N gerilim titreşim bandlarının görülmesi ve florlu pirazolinin 3310 cm⁻¹ de görülen -OH gerilim titreşim bandının bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmasıdır (Ek Şekil 5,9). Florlu pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde (Ek Şekil 6,10), halka kapanmasının karakteristik pirazolin-CH protonuna ait kimyasal kayma değerinin 5.38 ppm (HY₁-CN^p) ve 5.35 ppm (HY₁-CN^{np}) de görülmesi ve diğer karakteristik pirazolin-CH₂ protonlarına ait

kimyasal kayma değerlerinin 3.90 ve 3.12 ppm ($\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{p}}$), 3.86 ve 3.10 ppm ($\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$) de görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Ayrıca bu gruplara ait karakteristik karbon rezonanslarının $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{p}}$ için 63.7 ppm (pirazolin-CH) ve 43.3 ppm'de (pirazolin-CH₂) ve $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$ için 63.6 ppm (pirazolin-CH) ve 43.3 ppm'de (pirazolin-CH₂) görülmesi ve nitril grubu karbon rezonanslarının $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{p}}$ için 117.6 ve 117.2 ppm'de $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$ için 117.4 ve 117.3 ppm'de görülmesi beklenen yapıyı ^{13}C NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 7,11). Florlu pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin pozitif iyon modunda DIT matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{p}}$ için moleküler iyon piki 526.13 $[\text{M}]^+$ (m/z) ve $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$ için moleküler iyon piki 526.03 $[\text{M}]^+$ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 8,12). Tüm bu spektroskopik verilerin yanı sıra florlu pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin erime noktalarının başlangıç bileşiklerinden farklı olarak $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{p}}$ için 81–83°C'de ve $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$ için 85–87°C'de görülmesi öngörülen yapıyı desteklemektedir.

Alternatif kanser tedavi yöntemi olan PDT'de fotoduyarlastırıcı aday olarak düşünülen florlu pirazolin süstitüe periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin bileşikleri ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$), *n*-amil alkol içerisinde DBU varlığında ilgili ftalonitril bileşiğinin susuz $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ tuzu ile 140 °C'de 18 saat azot atmosferinde karıştırılması sonucunda % 33 ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve % 29 ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) verimle elde edilmişlerdir (Şekil 90). Elde edilen fotoduyarlastırıcı aday çinko ftalosiyenin bileşiklerinin yapıları FT-IR, ^1H NMR, UV-Vis ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Florlu pirazolin grubu içeren çinko ftalosiyenin bileşiklerinin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) FT-IR spektrumları yönünden en önemli oluşum göstergeleri 2233 cm^{-1} ($\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{p}}$) ve 2231 cm^{-1} ($\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$) de ortaya çıkan $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşim bandlarının bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmasıdır (Ek Şekil 13,16). Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde (Ek Şekil 14,17), aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 7.50–6.83 ppm ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 7.57–6.83 ppm'de görülmesi, karakteristik pirazolin-CH protonuna ait kimyasal kayma değerlerinin her iki çinko ftalosiyenin için 5.06 ppm'de görülmesi ve pirazolin-CH₂ protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 4.13 ve 3.58 ppm'de, $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 4.14 ve 3.60 ppm'de görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Ftalosiyeninlerin oluşumunun en önemli göstergesi olarak bilinen UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, non-periferel ftalosiyenin bileşiklerinin Q bandı absorpsiyonlarının periferel türlerine oranla daha fazla kırmızı bölgeye kaydığı bilinmektedir (Yalazan, vd., 2019). Sentezi

gerçekleştirilen periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin bileşiklerinin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrum değerleri incelendiğinde, non-periferel çinko ftalosiyenin bileşiğinin Q bandı absorpsiyonlarının daha fazla kırmızı bölgeye kaydığı görülmektedir (Tablo 9). Ayrıca metalli ftalosiyenin bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarında Q bandlarının tekli ve daha şiddetli olarak görülmesi ftalosiyenin halka kavitesinde yer alan metal iyonu ile bağ yapabilen birbirleriyle eşdeğer dört azot atomunun D_{4h} simetrisine sahip olması ve HOMO→LUMO geçişine karşılık gelen tek bir band vermesinden kaynaklanmaktadır (Yalazan, 2018). Sentezlenen çinko ftalosiyenin bileşiklerinin 10 μM konsantrasyonda DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde (Şekil 108 ve 109), Q bandı maksimum absorpsiyonlarının 681 nm ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve 696 nm ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) de, B bandı maksimum absorpsiyonlarının 359 nm ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve 369 nm ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) de görülmesi bu bileşiklerin genel olarak metalli ftalosiyeninlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumları ile uyum içerisinde olduğunu ve önerilen yapıyı desteklediğini göstermektedir. Florlu pirazolin grubu içeren çinko ftalosiyenin bileşiklerinin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) pozitif iyon modunda DHB matrisi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için moleküler iyon piki 2171.18 $[\text{M}]^+$ (m/z) ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için moleküler iyon piki 2171.44 $[\text{M}]^+$ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 15,18).

Tez kapsamında bir diğer fotoduyarlastırıcı aday olarak düşünülüp sentezlenen florlu pirazolin süstitüe silisyum ftalosiyenin bileşiği ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), toluen içerisinde NaH varlığında florlu pirazolin ($\text{HY}_1\text{-OH}$) ve silisyum (IV)ftalosiyenin diklorür bileşiklerinin 110⁰C’de 18 saat geri soğutucu altında 1:2 oranında karıştırılması sonucunda % 41 verimle elde edilmiştir (Şekil 95). Elde edilen fotoduyarlastırıcı aday silisyum ftalosiyenin bileşiğinin yapısı FT-IR, ¹H NMR, UV-Vis ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ ’nin FT-IR spektrumunda, florlu pirazolinin 3310 cm^{-1} de görülen –OH gerilim titreşim bandının kaybolması önerilen yapıyı FT-IR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 19). Ftalosiyenin makrosikliğinde yer alan aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin 9.54 ppm (Pc-H_α) ve 8.24 ppm (Pc-H_β) de görülmesi önerilen yapıyı ¹H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 20). Sentezlenen silisyum ftalosiyenin bileşiğinin ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) 10 μM konsantrasyonda DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumu incelendiğinde (Şekil 107), Q bandı maksimum absorpsiyonunun 675 nm, B bandı maksimum absorpsiyonunun 354 nm’ de görülmesi bu bileşiğin genel olarak metalli ftalosiyeninlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumu

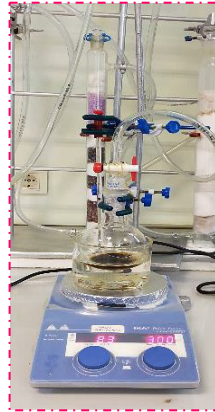
ile uyum içerisinde olduğunu ve önerilen yapıyı desteklediğini göstermektedir. HY₁-SiPc'nin pozitif iyon modunda DHB matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki 1340.73 [M+H]⁺ (*m/z*) olarak görülmüştür (Ek Şekil 21).

4.1.2. HY₂-Serisine Ait Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu

Tez kapsamında sübstitüe grup olarak seçilen dimetilamino grubu içeren pirazolin bileşiği (HY₂-OH), mutlak etanol içerisinde, glasiyel asetik asit varlığında dimetilamino grubu içeren kalkon ve fenilhidrazin bileşiklerinin 80 °C'de 16 saat geri soğutucu altında 1:1 oranında karıştırılması sonucunda % 85 verimle elde edilmiştir (Şekil 92 ve 101). Elde edilen bu bileşiğin yapısı FT-IR, NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. HY₂-OH'ın FT-IR spektrumu incelendiğinde (Ek Şekil 22), -OH gerilim titreşim bandının 3260 cm⁻¹ de görülmesi ve pirazolin bileşiğinin oluşumuna en önemli kanıt olan halka kapanmasına ait C=N ve N-N gerilim titreşim bantlarının 1656 cm⁻¹ ve 1498-1436 cm⁻¹ de görülmesi önerilen yapıyı FT-IR spektrumu yönünden doğrulamaktadır. HY₂-OH'ın halka kapanmasının karakteristik pirazolin-CH protonuna ait kimyasal kayma değerinin 5.18 ppm ve diğer karakteristik pirazolin-CH₂ protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin 3.76 ppm ve 3.20 ppm de görülmesi önerilen yapıyı ¹H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 23). Ayrıca bu gruplara ait karakteristik karbon rezonanslarının 57.6 ppm (pirazolin-CH) ve 45.1 ppm'de (pirazolin-CH₂) görülmesi beklenen yapıyı ¹³C NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 24). HY₂-OH'a ait pozitif iyon modunda CHCA matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki 357.03 [M]⁺ (*m/z*) olarak görülmüştür (Ek Şekil 25).

PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlastırıcı aday olarak düşünülen ftalosiyanın bileşiklerinin sentezleri için öncü bileşikler olan dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe ftalonitril bileşikler (HY₂-CN^p ve HY₂-CN^{np}), kuru *N,N*-dimetilformamid içerisinde K₂CO₃ varlığında dimetilamino grubu içeren pirazolin bileşiğinin 4-nitroftalonitril veya 3-nitroftalonitril bileşiği ile 55°C'de 5 gün süreyle azot atmosferinde 1:1 oranında karıştırılması sonucunda % 65 (HY₂-CN^p) ve % 60 (HY₂-CN^{np}) verimle elde edilmişlerdir (Şekil 93). Elde edilen öncü ftalonitril bileşiklerinin yapıları FT-IR, NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe ftalonitril bileşiklerinin FT-IR spektrumları yönünden en önemli oluşum göstergeleri 2231 cm^{-1} ($\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$) de ortaya çıkan $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşim bandlarının görülmesi ve dimetilaminolu pirazolinin 3260 cm^{-1} de görülen $-\text{OH}$ gerilim titreşim bandının bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmasıdır (Ek Şekil 26,30). Dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe ftalonitril bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde (Ek Şekil 27,31), halka kapanmasının karakteristik pirazolin-CH protonuna ait kimyasal kayma değerinin 5.19 ppm ($\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$) ve 5.20 ppm ($\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$) de görülmesi ve diğer karakteristik pirazolin- CH_2 protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin 3.78 ve 3.15 ppm ($\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$), 3.80 ve 3.20 ppm 'de ($\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$) görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Ayrıca bu karakteristik karbon rezonanslarının $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$ için 56.0 ppm (pirazolin-CH) ve 46.0 ppm 'de (pirazolin- CH_2) ve $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$ için 56.0 ppm (pirazolin-CH) ve 46.3 ppm 'de (pirazolin- CH_2) görülmesi ve nitril grubu karbon rezonanslarının $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$ için 115.2 ve 115.0 ppm 'de $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$ için 115.5 ve 115.1 ppm 'de görülmesi beklenen yapıyı ^{13}C NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 28,32). Dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe ftalonitril bileşiklerinin pozitif iyon modunda DHB matrisi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$ için moleküler iyon piki 483.68 [M]^+ (m/z) ve $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$ için moleküler iyon piki 483.55 [M]^+ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 29,33).



Şekil 101. $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p/np}}$ 'nin sentezine ait reaksiyon düzeneği

Alternatif kanser tedavi yöntemi olan PDT'de fotoduyarlastırıcı aday olarak düşünülen dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe periferik ve non-periferik çinko ftalosiyanın bileşikler ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$), n -amil alkol içerisinde DBU varlığında ilgili

ftalonitril bileşiğinin susuz $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ tuzu ile 140°C 'de 18 saat azot atmosferinde karıştırılması sonucunda % 21 ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve % 19 ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) verimle elde edilmişlerdir (Şekil 94). Elde edilen fotoduyarlastırıcı aday çinko ftalosiyenin bileşiklerinin yapıları FT-IR, ^1H NMR, UV-Vis ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe çinko ftalosiyenin bileşiklerinin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) FT-IR spektrumları yönünden en önemli oluşum göstergeleri 2231 cm^{-1} ($\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$) de ortaya çıkan $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşim bandlarının bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmasıdır (Ek Şekil 34,37). Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde (Ek Şekil 35,38), aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 8.09–6.32 ppm ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 7.85–6.31 ppm'de görülmesi, karakteristik pirazolin–CH protonuna ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 4.56 ppm ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 4.59 ppm'de görülmesi ve pirazolin– CH_2 protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 3.90 ve 3.76 ppm'de, $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 3.96 ve 3.79 ppm'de görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Sentezi gerçekleştirilen periferale ve non-periferale çinko ftalosiyenin bileşiklerinin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) DMSO içerisinde $10\text{ }\mu\text{M}$ konsantrasyonda alınan UV-Vis absorpsiyon spektrum değerleri incelendiğinde, non-periferale çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin Q bandı absorpsiyonlarının daha fazla kırmızı bölgeye kaydığı (Tablo 9), ve bu değerlerin 683 nm ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve 697 nm ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) de, B bandı maksimum absorpsiyonlarının 355 nm ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve 406 nm ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) de görülmesi bu bileşiklerin genel olarak metalle ftalosiyeninlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumları ile uyum içerisinde olduğunu ve önerilen yapıyı desteklediğini göstermektedir (Şekil 114 ve 115). Dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe periferale ve non-periferale çinko ftalosiyenin bileşiklerinin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) pozitif iyon modunda DHB matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için moleküler iyon piki $2040.70\text{ [M+K+2H]}^+$ (m/z) ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için moleküler iyon piki 2022.76 [M+Na]^+ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 36,39).

Tez kapsamında bir diğer fotoduyarlastırıcı aday olarak düşünülüp sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ftalosiyenin bileşiği ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), toluen içerisinde NaH varlığında florlu pirazolin ($\text{HY}_2\text{-OH}$) ve silisyum (IV)ftalosiyenin diklorür bileşiklerinin 110°C 'de 18 saat geri soğutucu altında 1:2 oranında karıştırılması sonucunda % 38 verimle elde edilmiştir (Şekil 95). Elde edilen fotoduyarlastırıcı aday silisyum ftalosiyenin bileşiğinin yapısı FT-IR, ^1H NMR, UV-Vis ve

MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. HY₂-SiPc'nin FT-IR spektrumunda, dimetilaminolu pirazolinin 3260 cm⁻¹ de görülen –OH gerilim titreşim bandının kaybolması önerilen yapıyı FT-IR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 40). Ftalosiyanin makrosikliğinde yer alan aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin 9.49 ppm (Pc-H_α) ve 8.18 ppm (Pc-H_β) de görülmesi önerilen yapıyı ¹H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 41). Sentezlenen silisyum ftalosiyanin bileşiğinin (HY₂-SiPc) 10 µM konsantrasyonda DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumu incelendiğinde (Şekil 113), Q bandı maksimum absorpsiyonunun 683 nm, B bandı maksimum absorpsiyonunun 354 nm' de görülmesi bu bileşiğin genel olarak metalli ftalosiyaninlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumu ile uyum içerisinde olduğunu ve önerilen yapıyı desteklediğini göstermektedir. HY₂-SiPc'nin pozitif iyon modunda DIT matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki 1252.74 [M]⁺ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 42).

4.1.3. HY₃-Serisine Ait Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu

Tez kapsamında sübstitüe grup olarak seçilen dimetoksili pirazolin bileşiği (HY₃-OH), mutlak etanol içerisinde, glasiyel asetik asit varlığında dimetoksili kalkon ve fenilhidrazin bileşiklerinin 80 °C'de 16 saat geri soğutucu altında 1:1 oranında karıştırılması sonucunda % 92 verimle elde edilmiştir (Şekil 96 ve 102). Elde edilen bu bileşiğin yapısı FT-IR, NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. HY₃-OH'ın FT-IR spektrumu incelendiğinde (Ek Şekil 43), –OH gerilim titreşim bandının 3305 cm⁻¹ de görülmesi ve pirazolin bileşiğinin oluşumuna en önemli kanıt olan halka kapanmasına ait C=N ve N–N gerilim titreşim bantlarının 1654 cm⁻¹ ve 1496–1455 cm⁻¹ de görülmesi önerilen yapıyı FT-IR spektrumu yönünden doğrulamaktadır. HY₃-OH'ın halka kapanmasının karakteristik pirazolin–CH protonuna ait kimyasal kayma değerinin 5.32 ppm ve diğer karakteristik pirazolin–CH₂ protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin 4.91 ppm ve 3.78 ppm de görülmesi, metoksi protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin 3.66 ve 3.67 ppm'de görülmesi önerilen yapıyı ¹H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 44). Ayrıca bu gruplara ait karakteristik karbon rezonanslarının 55.3 ppm (pirazolin–CH) ve 43.5 ppm'de (pirazolin–CH₂) görülmesi, metoksi grubuna ait karbon rezonanslarının 55.3 ve 55.4 ppm'de görülmesi beklenen yapıyı ¹³C NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 45). HY₃-OH'a ait pozitif iyon modunda

DIT matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki 374.71 $[M]^+$ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 46).

PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlayıcı aday olarak düşünülen ftalosiyanin bileşiklerinin sentezleri için öncü bileşikler olan dimetoksili pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşikleri (HY_3-CN^p ve HY_3-CN^{np}), kuru *N,N*-dimetilformamid içerisinde K_2CO_3 varlığında dimetoksili pirazolin bileşiğinin 4-nitroftalonitril veya 3-nitroftalonitril bileşiği ile 55°C’de 5 gün süreyle azot atmosferinde 1:1 oranında karıştırılması sonucunda % 67 (HY_3-CN^p) ve % 63 (HY_3-CN^{np}) verimle elde edilmişlerdir (Şekil 97). Elde edilen öncü ftalonitril bileşiklerinin yapıları FT-IR, NMR (1H NMR ve ^{13}C NMR) ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Dimetoksili pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin FT-IR spektrumları yönünden en önemli oluşum göstergeleri 2231 cm^{-1} (HY_3-CN^p ve HY_3-CN^{np}) de ortaya çıkan $C\equiv N$ gerilim titreşim bandlarının görülmesi ve dimetoksili pirazolinin 3305 cm^{-1} de görülen $-OH$ gerilim titreşim bandının bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmasıdır (Ek Şekil 47,51). Dimetoksili pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin 1H NMR spektrumları incelendiğinde (Ek Şekil 48,52), halka kapanmasının karakteristik pirazolin-CH protonuna ait kimyasal kayma değerinin 5.21 ppm (HY_3-CN^p) ve 5.20 ppm (HY_3-CN^{np}) de görülmesi ve diğer karakteristik pirazolin-CH₂ protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin 5.05 ve 3.75 ppm (HY_3-CN^p), 5.07 ve 3.83 ppm’de (HY_3-CN^{np}) görülmesi ve metoksi protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin 3.65 ppm (HY_3-CN^p), 3.74 ve 3.73 ppm’de (HY_3-CN^{np}) görülmesi önerilen yapıyı 1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Ayrıca bu gruplara ait karakteristik karbon rezonanslarının HY_3-CN^p ve HY_3-CN^{np} için 55.3 ppm (pirazolin-CH) ve 43.2 ppm’de (pirazolin-CH₂) görülmesi, nitril grubu karbon rezonanslarının HY_3-CN^p için 119.9 ve 119.7 ppm’de, HY_3-CN^{np} için 117.3 ve 117.2 ppm’de görülmesi ve metoksi grubu karbon rezonanslarının HY_3-CN^p için 55.5 ve 55.4 ppm’de, HY_3-CN^{np} için 55.4 ve 55.3 ppm’de görülmesi beklenen yapıyı ^{13}C NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 49,53). Dimetoksili pirazolin grubu içeren ftalonitril bileşiklerinin pozitif iyon modunda DIT (HY_3-CN^p) ve CHCA (HY_3-CN^{np}) matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında HY_3-CN^p için moleküler iyon piki 500.53 $[M]^+$ (m/z) ve HY_3-CN^{np} için moleküler iyon piki 500.84 $[M]^+$ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 50,54).

Alternatif kanser tedavi yöntemi olan PDT’de fotoduyarlayıcı aday olarak düşünülen dimetoksili pirazolin süstitüe periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin bileşikleri (HY_3-ZnPc^p ve HY_3-ZnPc^{np}), *n*-amil alkol içerisinde DBU varlığında ilgili ftalonitril bileşiğinin

susuz $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ tuzu ile $140\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 21 saat azot atmosferinde karıştırılması sonucunda % 35 ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$) ve % 27 ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) verimle elde edilmişlerdir (Şekil 98). Elde edilen fotoduyarlayıcı aday çinko ftalosiyanın bileşiklerinin yapıları FT-IR, ^1H NMR, UV-Vis ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Dimetoksili pirazolin grubu içeren çinko ftalosiyanın bileşiklerinin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) FT-IR spektrumları yönünden en önemli oluşum göstergeleri 2231 cm^{-1} ($\text{HY}_3\text{-CN}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_3\text{-CN}^{\text{NP}}$) de ortaya çıkan $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşim bandlarının bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmasıdır (Ek Şekil 55,58). Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde (Ek Şekil 56,59), aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ için $8.09\text{--}6.32\text{ ppm}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ için $7.85\text{--}6.31\text{ ppm}$ 'de görülmesi, karakteristik pirazolin-CH protonuna ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ için 4.59 ppm ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ için 4.60 ppm 'de ve pirazolin- CH_2 protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ için 4.01 ve 3.86 ppm 'de, $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ için 4.01 ve 3.87 ppm 'de görülmesi ve metoksi protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ için 3.62 ppm ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ için 3.66 ppm de görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Sentezi gerçekleştirilen periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiklerinin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) DMSO içerisinde $10\text{ }\mu\text{M}$ konsantrasyonda alınan UV-Vis absorpsiyon spektrum değerleri incelendiğinde, non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiğinin Q bandı absorpsiyonlarının daha fazla kırmızı bölgeye kaydığı (Tablo 9), ve bu değerlerin 681 nm ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$) ve 696 nm ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) de, B bandı maksimum absorpsiyonlarının 361 nm ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$) ve 367 nm ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) de görülmesi bu bileşiklerin genel olarak metalli ftalosiyanınların UV-Vis absorpsiyon spektrumları ile uyum içerisinde olduğunu ve önerilen yapıyı desteklediğini göstermektedir (Şekil 120 ve 121). Dimetoksili pirazolin süstitüe periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiklerinin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) pozitif iyon modunda DHB matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ için moleküler iyon piki 2067.03 [M]^+ (m/z) ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ için moleküler iyon piki 2067.08 [M]^+ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 57,60).



Şekil 102. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{D/np}}$ 'nin sentezine ait reaksiyon düzeneği

Tez kapsamında bir diğer fotoduyarlayıcı aday olarak düşünülüp sentezlenen dimetoksili pirazolin süstitüe silisyum ftalosiyanin bileşiği ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), toluen içerisinde NaH varlığında florlu pirazolin ($\text{HY}_3\text{-OH}$) ve silisyum (IV) ftalosiyanin diklorür bileşiklerinin 110°C 'de 18 saat geri soğutucu altında 1:2 oranında karıştırılması sonucunda % 40 verimle elde edilmiştir (Şekil 99). Elde edilen fotoduyarlayıcı aday silisyum ftalosiyanin bileşiğinin yapısı FT-IR, ^1H NMR, UV-Vis ve MS (MALDI-TOF) spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ 'nin FT-IR spektrumunda, 3305 cm^{-1} de görülen $-\text{OH}$ gerilim titreşim bandının kaybolması önerilen yapıyı FT-IR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 61). Ftalosiyanin makrosikliğinde yer alan aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin 9.62 ppm (Pc-H_α) ve 8.26 ppm (Pc-H_β) de görülmesi önerilen yapıyı ^1H NMR spektrumu yönünden desteklemektedir (Ek Şekil 62). Sentezlenen silisyum ftalosiyanin bileşiğinin ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) $10\text{ }\mu\text{M}$ konsantrasyonda DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumu incelendiğinde (Şekil 119), Q bandı maksimum absorpsiyonunun 674 nm , B bandı maksimum absorpsiyonunun 354 nm ' de görülmesi bu bileşiğin genel olarak metalli ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumu ile uyum içerisinde olduğunu ve önerilen yapıyı desteklediğini göstermektedir. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ 'nin pozitif iyon modunda CHCA matriksi kullanılarak MALDI-TOF yöntemi ile alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki 1287.01 [M]^+ (m/z) olarak görülmüştür (Ek Şekil 63).

4.2. Sentezi Gerçekleştirilen Fotoduyarlayıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

Fotoduyarlayıcı aday ftalosiyanin bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Kimya Bölümü, 1L-14 Spektroskopi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir (Şekil 103).



Şekil 103. 1L-14 Spektroskopi Laboratuvarı (GTÜ)

4.2.1. Fotoduyarlayıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Agregasyon Çalışmaları

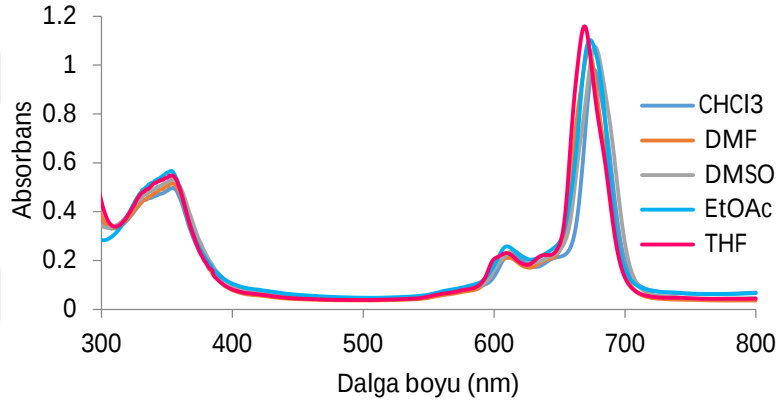
Ftalosiyanin bileşiklerinin tüm uygulama alanlarında olduğu gibi fotodinamik terapide fotoduyarlayıcı maddeler olarak kullanılabilmeleri için çözücü içerisindeki çözünürlükleri, farklı çözücü ve konsantrasyonlarda alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında agregasyon eğilimi gösterip göstermemeleri çok önemlidir.

Flor/dimetilamin/dimetoksi grubu içeren pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum bileşikleri ($\text{HY}_{1,2,3}\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin bileşiklerinin ($\text{HY}_{1,2,3}\text{-ZnPc}^{\text{p/np}}$) agregasyon çalışmaları ile ilgili veriler aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

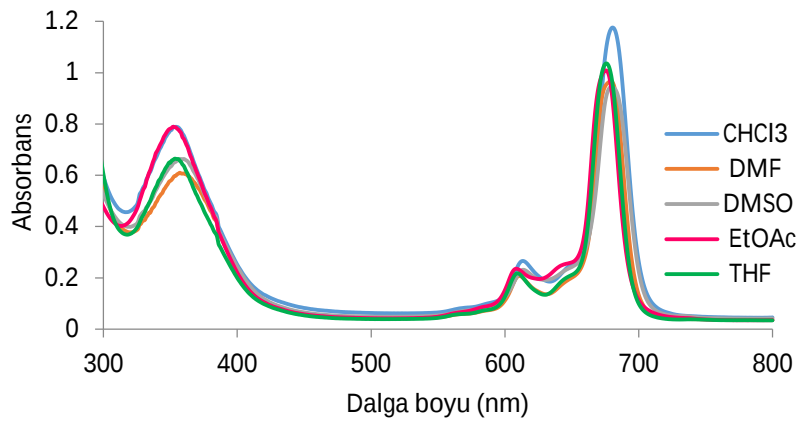
➤ HY_1 -Serisine Ait Bileşiklerin Agregasyon Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen florlu pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşikleri için çözücünün agregasyon üzerine etkisi olarak, bu bileşiklerin DMSO, DMF, THF, EtOAc ve CHCl_3 çözücüleri içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında gözlemlenen dalga

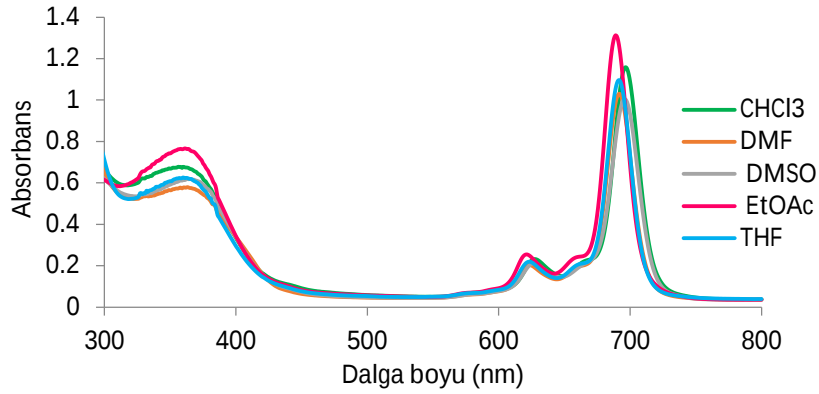
boyu değişimleri incelenmiştir. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin normalize edilmiş farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, maksimum absorpsiyon bandlarının yaklaşık olarak silisyum ftalosiyanın bileşiği ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) için 354, 613 ve 675 nm’de, periferel çinko ftalosiyanın bileşiği ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$) için 359, 614 ve 681 nm’de ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiği ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{np}$) için 369, 627 ve 696 nm’de görüldüğü, Q ve B bandlarında çözücü değişiminden kaynaklanan çok bir farklılık olmadığı ve H-tipi veya J-tipi agregasyon gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Sentezlenen silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) ve çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları Şekil 104–106 da verilmiştir.



Şekil 104. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

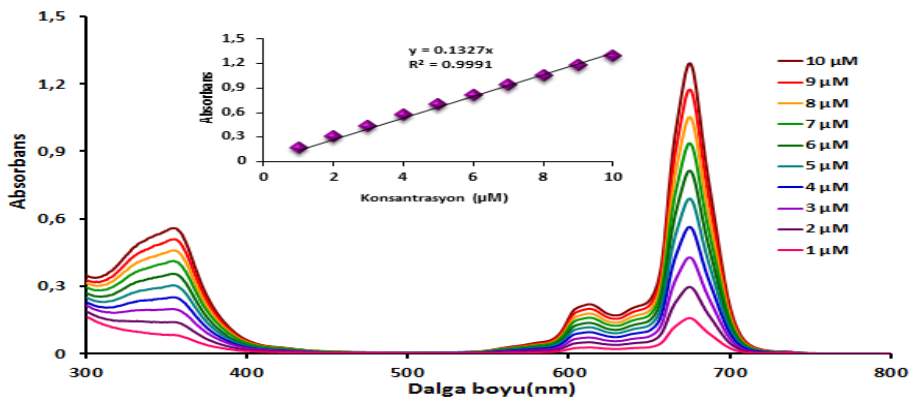


Şekil 105. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

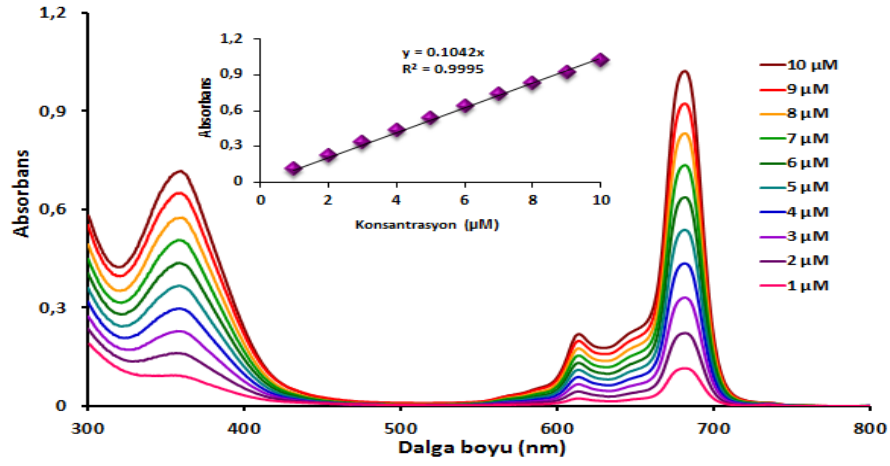


Şekil 106. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

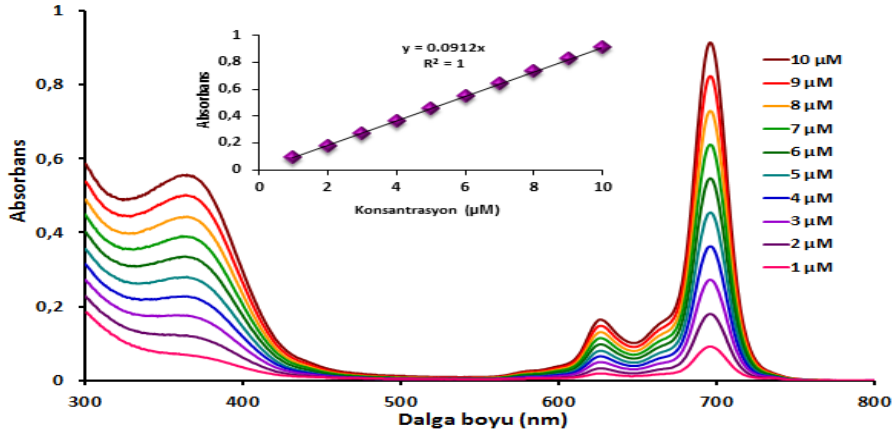
Sentezi gerçekleştirilen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşikleri için konsantrasyonun agregasyon üzerine etkisi olarak, bu bileşiklerin $1\mu\text{M}$ – $10\mu\text{M}$ konsantrasyon aralığında DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, absorpsiyon şiddetinin konsantrasyona bağlı olarak değişkenlik göstermesine rağmen maksimum absorpsiyon dalga boyunda konsantrasyon farklılığından kaynaklanan lineer azalma dışında bir değişim olmadığı ve H-tipi veya J-tipi agregasyon gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca maksimum dalga boyu absorpsiyonu ile konsantrasyon arasında çizilen grafik incelendiğinde elde edilen grafiğin Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmektedir. Sentezlenen silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) ve çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları Şekil 107–109 da verilmiştir.



Şekil 107. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları



Şekil 108. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

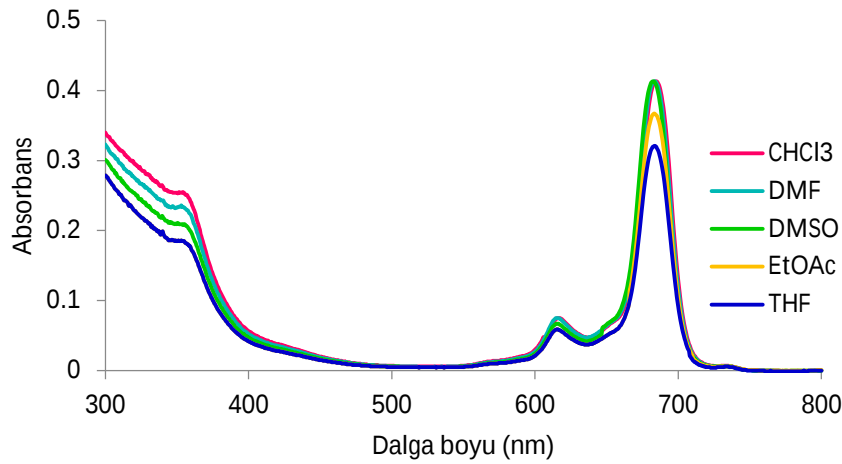


Şekil 109. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

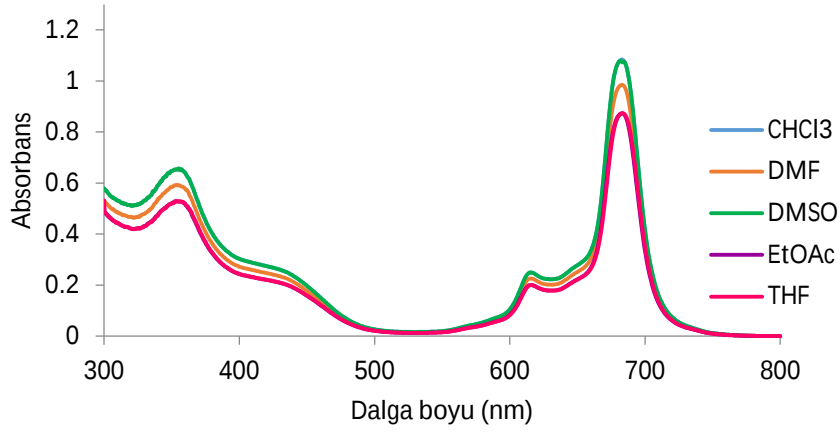
Çözücü ve konsantrasyonun agregasyon üzerine etkisi olarak incelediğimiz bu çalışmada florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümlerinde hem biyolojik uygulamalarda toksik etki göstermediği bilinen (Yalazan, vd., 2023) hem de agregasyon eğilimi göstermemesinden dolayı DMSO çözücüsü uygun bir çözücü olarak seçilmiştir.

➤ HY₂-Serisine Ait Bileşiklerin Agregasyon Çalışmaları

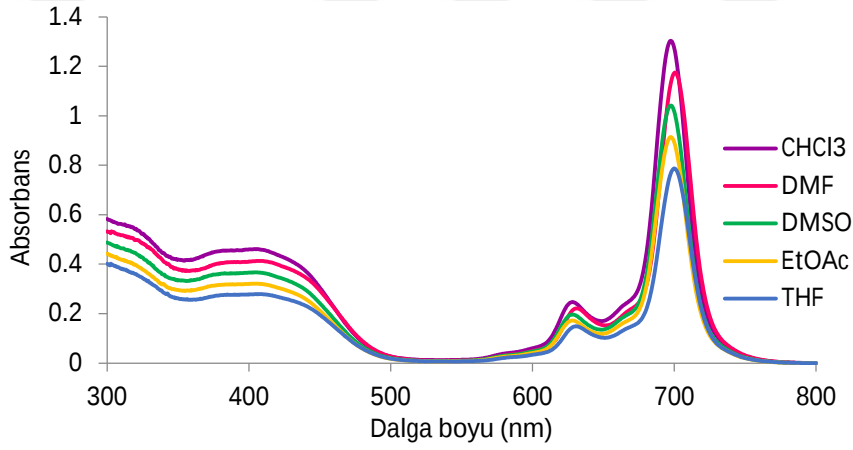
Sentezi gerçekleştirilen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum (HY₂-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin (HY₂-ZnPc^p ve HY₂-ZnPc^{np}) bileşikleri için çözücünün agregasyon üzerine etkisi olarak, bu bileşiklerin DMSO, DMF, THF, EtOAc ve CHCl₃ çözücülerinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında gözlemlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyenin bileşiklerinin normalize edilmiş farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, maksimum absorpsiyon bandlarının yaklaşık olarak silisyum ftalosiyenin bileşiği (HY₂-SiPc) için 354, 616 ve 683 nm’de, periferel çinko ftalosiyenin bileşiği (HY₂-ZnPc^p) için 355, 615 ve 683 nm’de ve non-periferel çinko ftalosiyenin bileşiği (HY₂-ZnPc^{np}) için 406, 628 ve 697 nm’de görüldüğü, Q ve B bandlarında çözücü değişiminden kaynaklanan çok bir farklılık olmadığı ve H-tipi veya J-tipi agregasyon gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Sentezlenen silisyum (HY₂-SiPc) ve çinko ftalosiyenin (HY₂-ZnPc^p ve HY₂-ZnPc^{np}) bileşiklerinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları Şekil 110–112 de verilmiştir.



Şekil 110. HY₂-SiPc Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

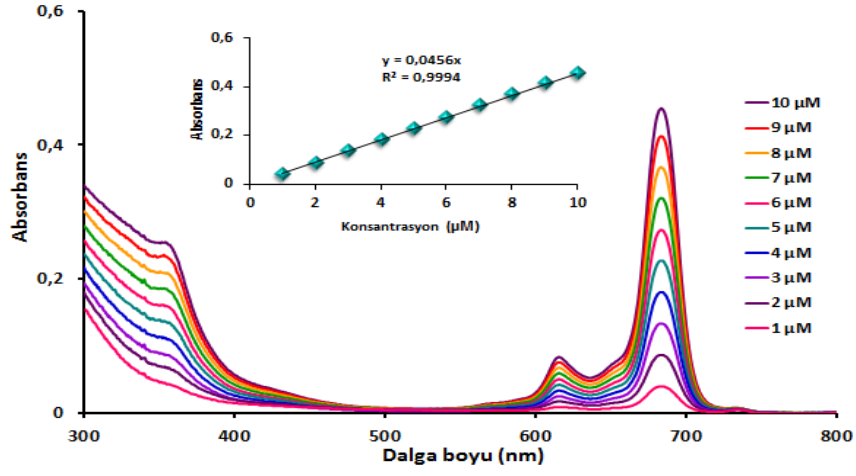


Şekil 111. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

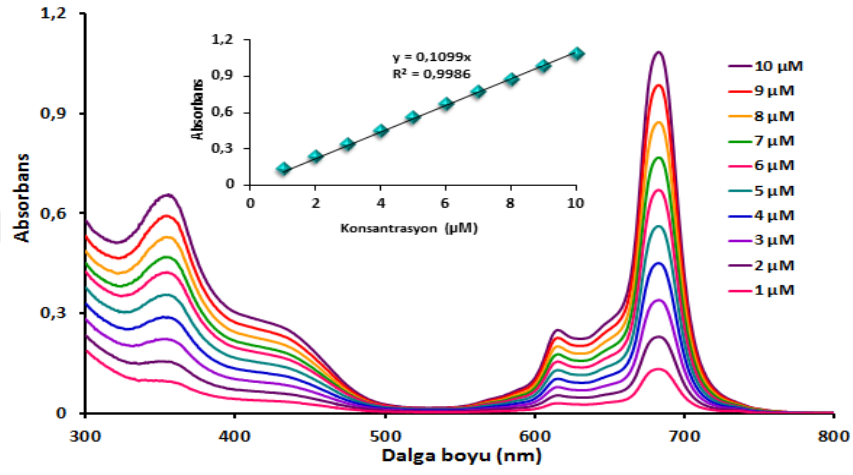


Şekil 112. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

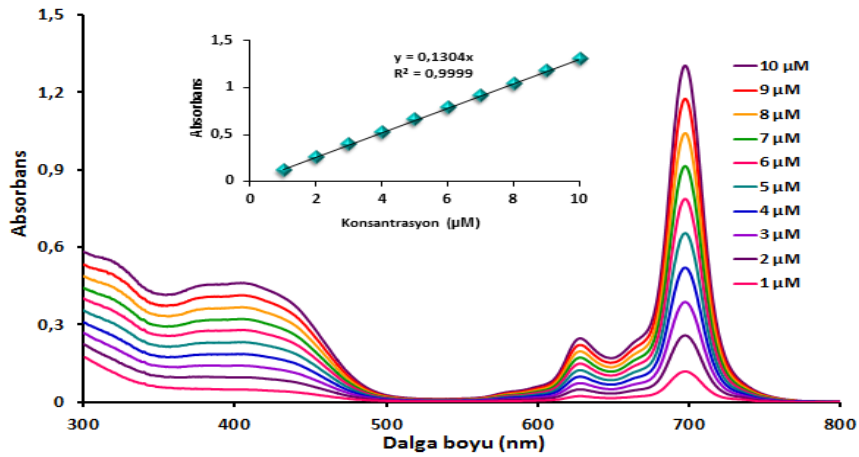
Sentezi gerçekleştirilen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşikleri için konsantrasyonun agregasyon üzerine etkisi olarak, bu bileşiklerin $1\mu\text{M}$ – $10\mu\text{M}$ konsantrasyon aralığında DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, absorpsiyon şiddetinin konsantrasyona bağlı olarak değişkenlik göstermesine rağmen maksimum absorpsiyon dalga boyunda konsantrasyon farklılığından kaynaklanan lineer azalma dışında bir değişim olmadığı ve H-tipi veya J-tipi agregasyon gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca maksimum dalga boyu absorpsiyonu ile konsantrasyon arasında çizilen grafik incelendiğinde elde edilen grafiğin Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmektedir. Sentezlenen silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$) ve çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları Şekil 113–115 de verilmiştir.



Şekil 113. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları



Şekil 114. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

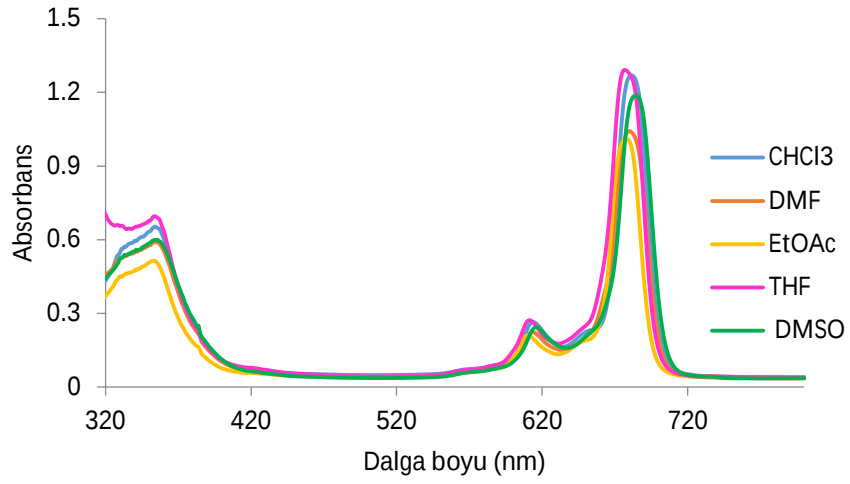


Şekil 115. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

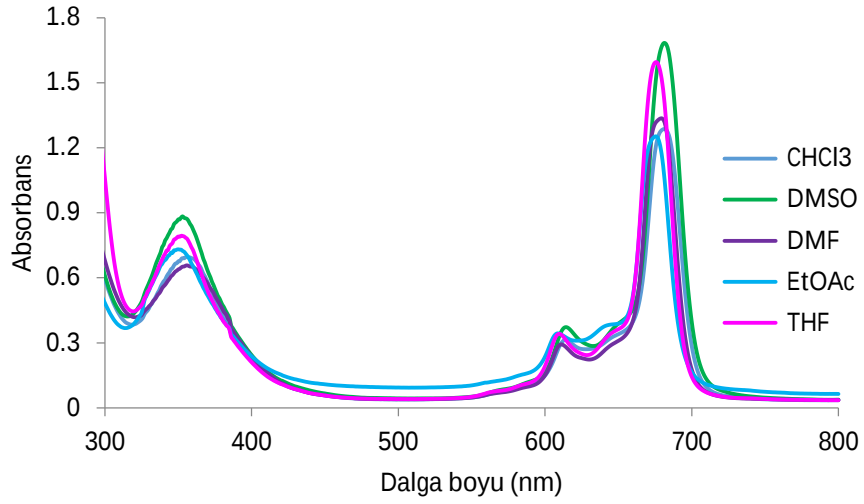
Çözücü ve konsantrasyonun agregasyon üzerine etkisi olarak incelediğimiz bu çalışmada dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümlerinde hem biyolojik uygulamalarda toksik etki göstermediği bilinen (Yalazan, vd., 2023) hem de agregasyon eğilimi göstermemesinden dolayı DMSO çözücüsü uygun bir çözücü olarak seçilmiştir.

➤ HY_3 -Serisine Ait Bileşiklerin Agregasyon Çalışmaları

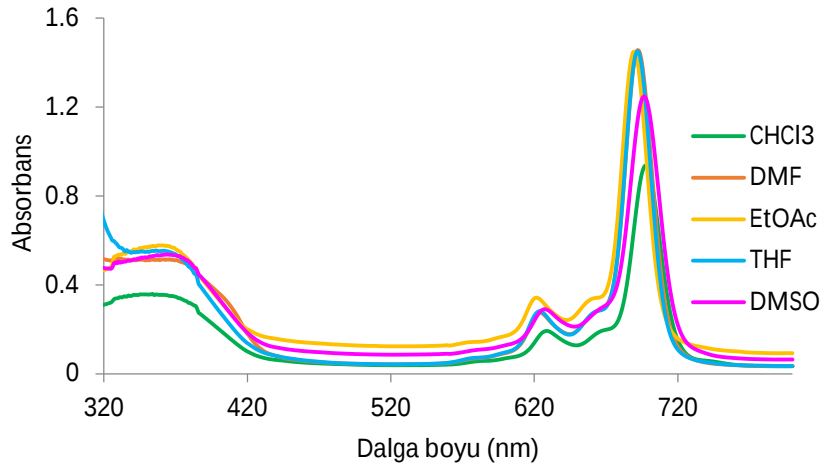
Sentezi gerçekleştirilen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşikleri için çözücünün agregasyon üzerine etkisi olarak, bu bileşiklerin DMSO, DMF, THF, EtOAc ve CHCl_3 çözücüleri içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında gözlemlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin normalize edilmiş farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, maksimum absorpsiyon bandlarının yaklaşık olarak silisyum ftalosiyanın bileşiği ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) için 354, 616 ve 674 nm’de, periferel çinko ftalosiyanın bileşiği ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) için 361, 614 ve 681 nm’de ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiği ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) için 367, 627 ve 696 nm’de görüldüğü, Q ve B bandlarında çözücü değişiminden kaynaklanan çok bir farklılık olmadığı ve H-tipi veya J-tipi agregasyon gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Sentezlenen silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) ve çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin farklı çözücüler içerisinde normalize edilmiş UV-Vis spektrumları Şekil 116–118 de verilmiştir.



Şekil 116. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

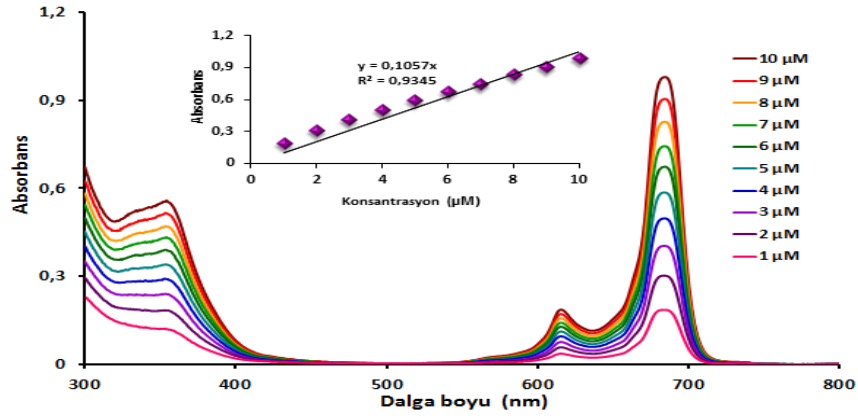


Şekil 117. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

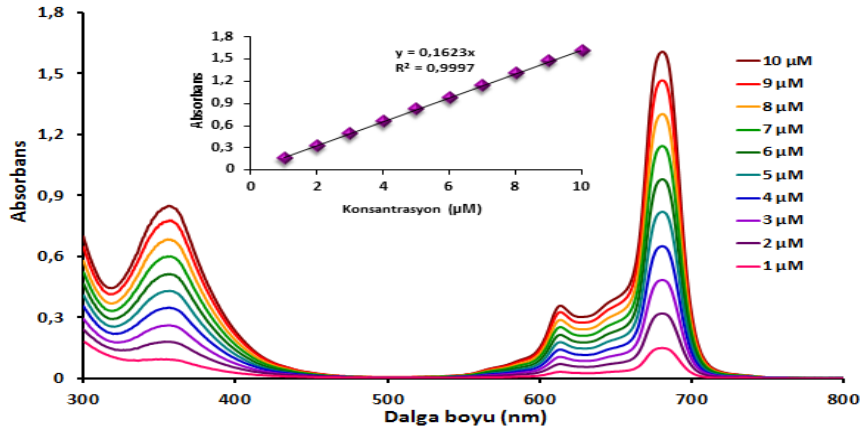


Şekil 118. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

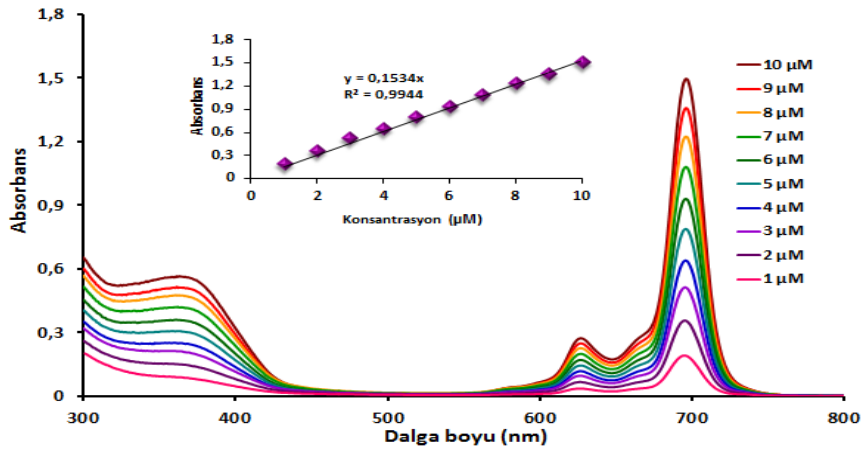
Sentezi gerçekleştirilen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşikleri için konsantrasyonun agregasyon üzerine etkisi olarak, bu bileşiklerin $1\mu\text{M}$ – $10\mu\text{M}$ konsantrasyon aralığında DMSO içerisinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, absorpsiyon şiddetinin konsantrasyona bağlı olarak değişkenlik göstermesine rağmen maksimum absorpsiyon dalga boyunda konsantrasyon farklılığından kaynaklanan lineer azalma dışında bir değişim olmadığı ve H-tipi veya J-tipi agregasyon gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca maksimum dalga boyu absorpsiyonu ile konsantrasyon arasında çizilen grafik incelendiğinde elde edilen grafiğin Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmektedir. Sentezlenen silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) ve çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları Şekil 119–121 de verilmiştir.



Şekil 119. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları



Şekil 120. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları



Şekil 121. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin farklı konsantrasyonlarda DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumları

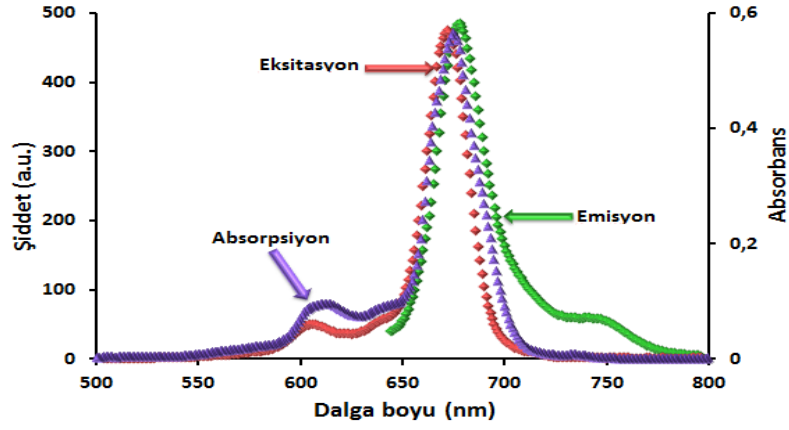
Çözücü ve konsantrasyonun agregasyon üzerine etkisi olarak incelediğimiz bu çalışmada dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümlerinde hem biyolojik uygulamalarda toksik etki göstermediği bilinen (Yalazan, vd., 2023) hem de agregasyon eğilimi göstermemesinden dolayı DMSO çözücüsü uygun bir çözücü olarak seçilmiştir.

4.2.2. Fotoduyarlastırıcı Aday Ftalosiyenin Bileşiklerinin Fotofiziksel Ölçümleri

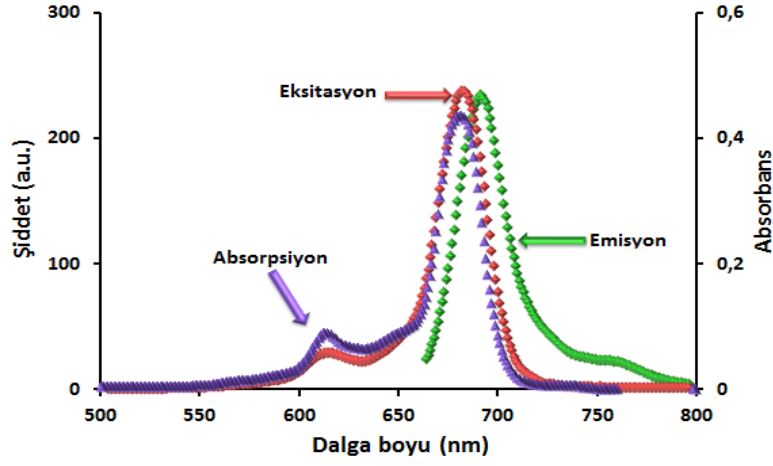
Fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılacak ideal bir fotoduyarlastırıcının vücut içerisinde görülebilmesi için bir miktar floresans özelliğe sahip olması gereklidir. Bu nedenle fotoduyarlastırıcı madde olarak kullanacağımız ftalosiyenin bileşiklerinin floresans kuantum verimleri (Φ_F) ve ömürleri (τ_F) PDT çalışmaları için oldukça önemli parametrelerdir (Yalazan, 2018). Sentezi gerçekleştirilen silisyum ve çinko ftalosiyenin bileşiklerinin fotofiziksel ölçümlerinin belirlenmesinde UV-Vis ve floresans spektrumları kullanılmış ve ölçümler DMSO çözücüsünde gerçekleştirilmiştir.

▪ HY_1 -Serisine Ait Bileşiklerin Floresans Kuantum Verimleri (Φ_F) ve Ömürleri (τ_F)

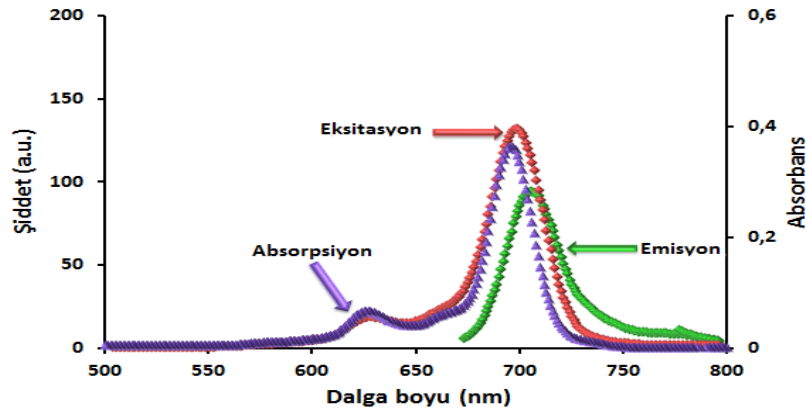
Sentezi gerçekleştirilen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinin belirlenmesinde, DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları kullanıldı ve Φ_F değerleri karşılaştırmalı yöntem ile standart olarak süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin (ZnPc) kullanılarak hesaplanmıştır. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları Şekil 122–124 de verilmiştir.



Şekil 122. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 660 nm)



Şekil 123. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{D}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 650 nm)



Şekil 124. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 660 nm)

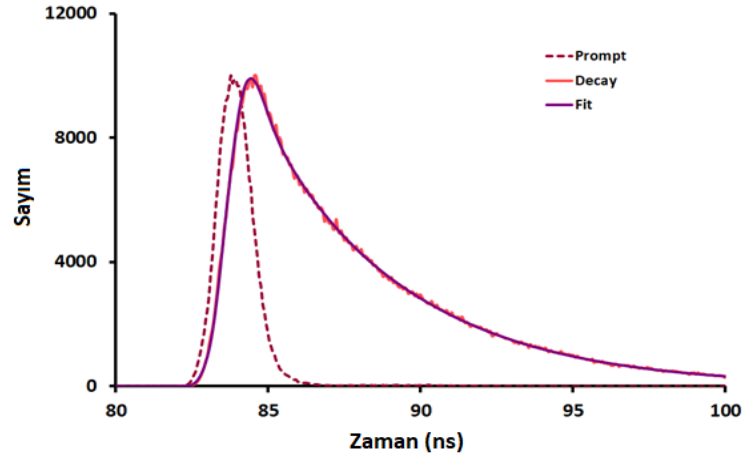
DMSO içerisinde alınan floresans spektrumları incelendiğinde, sentezlenen florlu pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumlarının benzerlik göstermesinden dolayı floresans ölçümleri sırasında ftalosiyenin bileşiklerinin herhangi bir bozunmaya uğramadıkları görülmektedir.

Elde edilen silisyum ve çinko ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon maksimumları ve Stokes kayma değerleri Tablo 11’de verilmiştir. Aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO içerisinde 4×10^{-6} M konsantrasyonda $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ için 660 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 678 nm ve maksimum eksitasyon değeri 672 nm olarak, $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 650 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 691 nm ve maksimum eksitasyon değeri 682 nm olarak, $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 660 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 706 nm ve maksimum eksitasyon değeri 699 nm olarak görülmüştür. Ayrıca, $\text{HY}_1\text{-SiPc}$, $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için elde edilen Stokes kayması değerleri sırasıyla 6 nm, 9 nm ve 7 nm’dir.

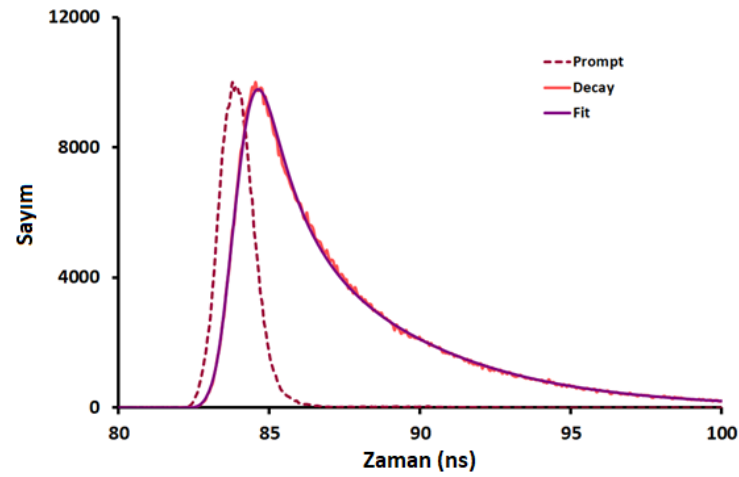
Tablo 12’de tez kapsamında sentezlenen florlu pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimleri (Φ_{F}) ve ömürlerine (τ_{F}) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi $\Phi_{\text{F}}=0.19$, periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi $\Phi_{\text{F}}=0.08$ ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi ise $\Phi_{\text{F}}=0.05$ olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, florlu pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ftalosiyenin bileşiğinin ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) floresans kuantum veriminin, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde sübtitüe olmamış türleri ile karşılaştırıldığında, sübtitüe olmamış silisyum ftalosiyenin (SiPcCl_2) bileşiğinin floresans kuantum veriminin ($\Phi_{\text{F}}=0.44$) (Gülmez, vd., 2017) aksiyal silisyum ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans kuantum veriminden daha yüksek olduğu ve sübtitüe olmamış çinko ftalosiyenin (ZnPc) bileşiğinin floresans kuantum veriminin ($\Phi_{\text{F}}=0.20$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyenin ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Elde edilen verilere göre, ftalosiyenin halkasına bağlı sübtitüentlerin bağlanma pozisyonu ve halka kavitesinde

yer alan metal iyonu türünün floresans kuantum verimlerini önemli ölçüde etkilediği görülmektedir.

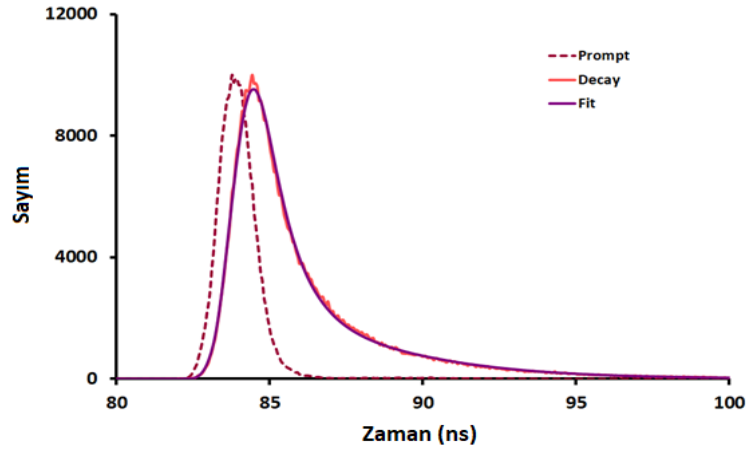
Sentezi gerçekleştirilen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan floresans ömür spektrumları Şekil 125–127 de verilmiştir.



Şekil 125. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri



Şekil 126. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri

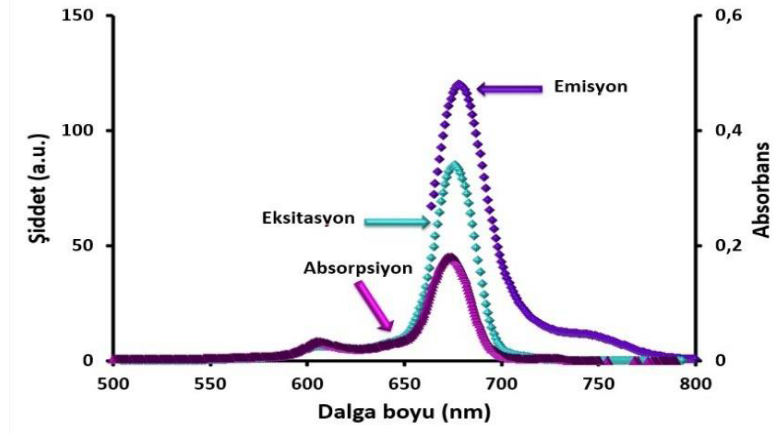


Şekil 127. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri

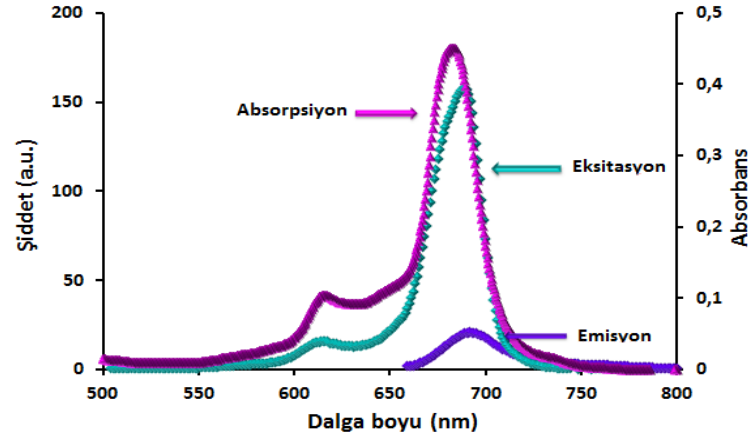
$\text{HY}_1\text{-SiPc}$, $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için DMSO içerisinde elde edilen floresans ömürleri sırası (τ_F) ile 4.55 ns, 4.15 ns ve 2.88 ns'dir. Sentezlenen florlu pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans ömrü (τ_F), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinden daha uzun olup, uyarılmış halde daha uzun süre kaldığı düşünülmektedir.

▪ HY_2 -Serisine Ait Bileşiklerin Floresans Kuantum Verimleri (Φ_F) ve Ömürleri (τ_F)

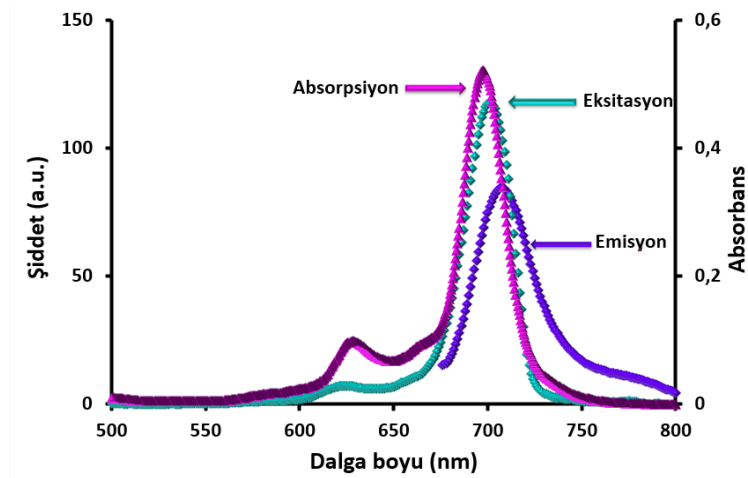
Sentezi gerçekleştirilen dimetilamino grubu içeren pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinin belirlenmesinde, DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları kullanıldı ve Φ_F değerleri karşılaştırmalı yöntem ile standart olarak sübtitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) kullanılarak hesaplanmıştır. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları Şekil 128–130 da verilmiştir.



Şekil 128. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 640 nm)



Şekil 129. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 645 nm)



Şekil 130. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 662 nm)

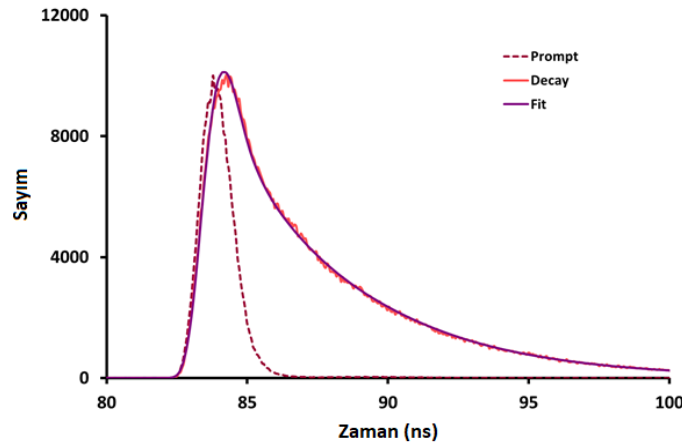
DMSO içerisinde alınan floresans spektrumları incelendiğinde, sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumlarının benzerlik göstermesinden dolayı floresans ölçümleri sırasında ftalosiyanın bileşiklerinin herhangi bir bozunmaya uğramadıkları görülmektedir.

Elde edilen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon maksimumları ve Stokes kayma değerleri Tablo 11’de verilmiştir. Aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde 4×10^{-6} M konsantrasyonda $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ için 640 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 678 nm ve maksimum eksitasyon değeri 676 nm olarak, $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 645 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 693 nm ve maksimum eksitasyon değeri 689 nm olarak, $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 662 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 708 nm ve maksimum eksitasyon değeri 706 nm olarak görülmüştür. Ayrıca, $\text{HY}_2\text{-SiPc}$, $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için elde edilen Stokes kayması değerleri sırasıyla 2 nm, 4 nm ve 2 nm’dir.

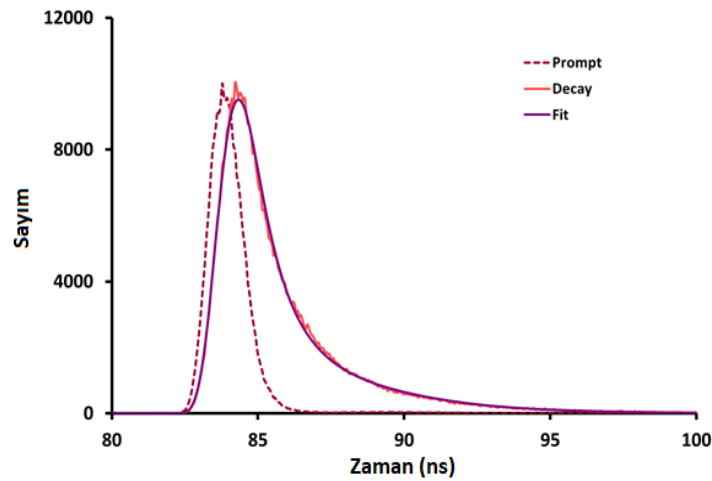
Tablo 12’de tez kapsamında sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimleri (Φ_{F}) ve ömürlerine (τ_{F}) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi $\Phi_{\text{F}}=0.10$, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi $\Phi_{\text{F}}=0.006$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi ise $\Phi_{\text{F}}=0.03$ olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, dimetilamino grubu içeren pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın bileşiğinin ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$) floresans kuantum veriminin periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde sübstitüe olmamış türleri ile karşılaştırıldığında, sübstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın (SiPcCl_2) bileşiğinin floresans kuantum veriminin ($\Phi_{\text{F}}=0.44$) (Gülmez, vd., 2017) aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans kuantum veriminden daha yüksek olduğu ve sübstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşiğinin floresans kuantum veriminin ($\Phi_{\text{F}}=0.20$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu

görülmektedir. Elde edilen verilere göre, ftalosiyanin halkasına bağlı süstitüentlerin bağlanma pozisyonu ve halka kavitesinde yer alan metal iyonu türünün floresans kuantum verimlerini önemli ölçüde etkilediği görülmektedir.

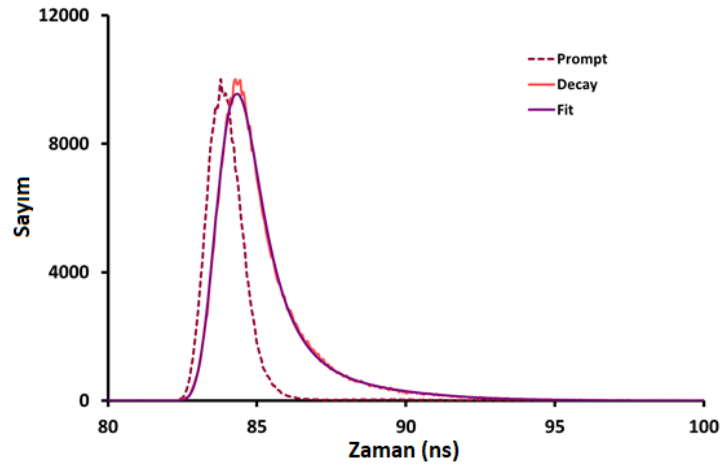
Sentezi gerçekleştirilen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan floresans ömür spektrumları Şekil 131–133 de verilmiştir.



Şekil 131. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri



Şekil 132. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri

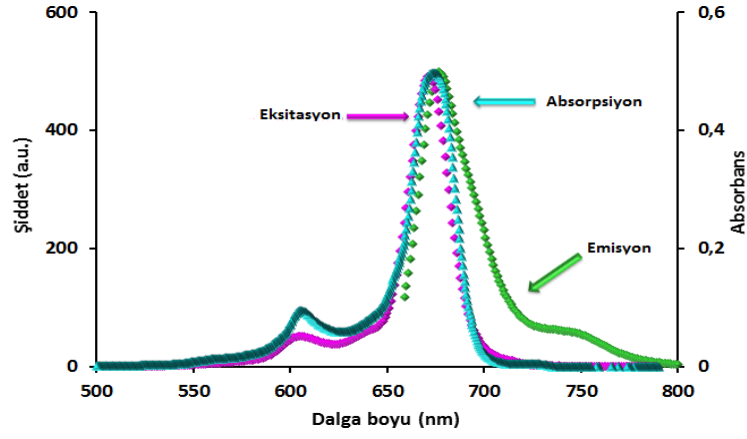


Şekil 133. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri

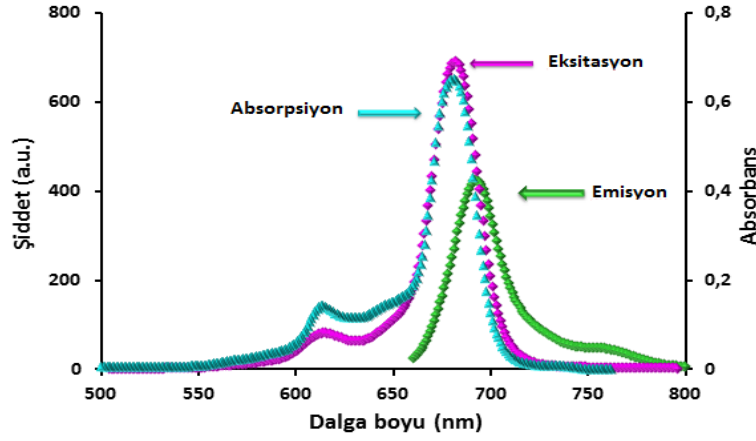
$\text{HY}_2\text{-SiPc}$, $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için DMSO içerisinde elde edilen floresans ömürleri (τ_{F}) sırası ile 4.40 ns, 2.41 ns ve 1.58 ns'dir. Sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans ömrü (τ_{F}), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinden daha uzun olup, uyarılmış halde daha uzun süre kaldığı düşünülmektedir.

▪ HY_3 -Serisine Ait Bileşiklerin Floresans Kuantum Verimleri (Φ_{F}) ve Ömürleri (τ_{F})

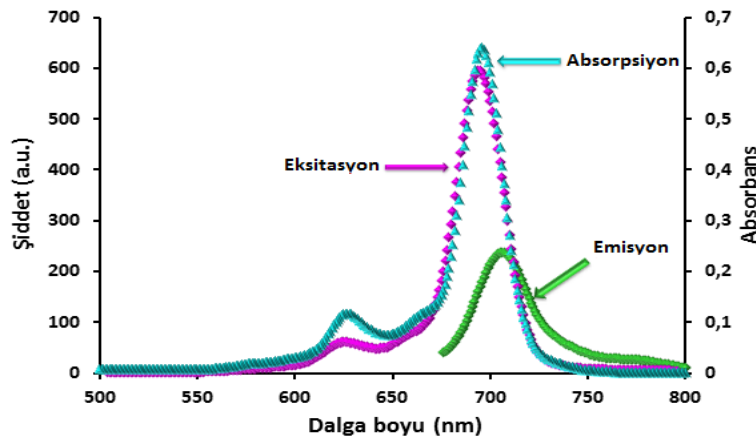
Sentezi gerçekleştirilen dimetoksili pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinin belirlenmesinde, DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları kullanıldı ve Φ_{F} değerleri karşılaştırmalı yöntem ile standart olarak sübtitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) kullanılarak hesaplanmıştır. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları Şekil 134–136 da verilmiştir.



Şekil 134. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 645 nm)



Şekil 135. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 646 nm)



Şekil 136. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları (λ_{Ex} : 662 nm)

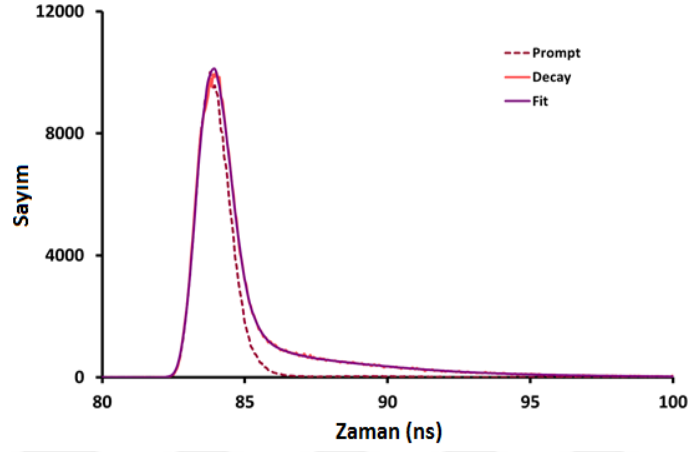
DMSO içerisinde alınan floresans spektrumları incelendiğinde, sentezlenen dimetoksili pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumlarının benzerlik göstermesinden dolayı floresans ölçümleri sırasında ftalosiyanın bileşiklerinin herhangi bir bozunmaya uğramadıkları görülmektedir.

Elde edilen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon maksimumları ve Stokes kayma değerleri Tablo 11’de verilmiştir. Aksiyal silisyum, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde 4×10^{-6} M konsantrasyonda $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ için 645 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 677 nm ve maksimum eksitasyon değeri 672 nm olarak, $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ için 646 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 692 nm ve maksimum eksitasyon değeri 682 nm olarak, $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için 662 nm’de uyarılmasıyla elde edilen floresans spektrumunda maksimum emisyon değeri 706 nm ve maksimum eksitasyon değeri 694 nm olarak görülmüştür. Ayrıca, $\text{HY}_3\text{-SiPc}$, $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için elde edilen Stokes kayması değerleri sırasıyla 5 nm, 10 nm ve 12 nm’dir.

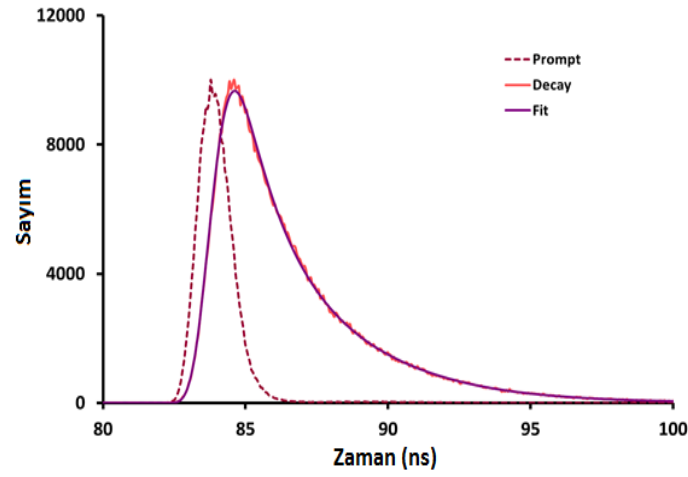
Tablo 12’de tez kapsamında sentezlenen dimetoksili pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimleri (Φ_{F}) ve ömürleri (τ_{F}) verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi $\Phi_{\text{F}}=0.20$, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi $\Phi_{\text{F}}=0.08$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin floresans kuantum verimi ise $\Phi_{\text{F}}=0.06$ olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, dimetoksili pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın bileşiğinin ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) floresans kuantum veriminin periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde sübtitüe olmamış türleri ile karşılaştırıldığında, sübtitüe olmamış silisyum ftalosiyanın (SiPcCl_2) bileşiğinin floresans kuantum veriminin ($\Phi_{\text{F}}=0.44$) (Gülmez, vd., 2017) aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiğinin floresans kuantum veriminden daha yüksek olduğu ve sübtitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşiğinin floresans kuantum veriminin ($\Phi_{\text{F}}=0.20$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Elde edilen verilere göre, ftalosiyanın halkasına bağlı sübtitüentlerin bağlanma pozisyonu ve halka kavitesinde

yer alan metal iyonu türünün floresans kuantum verimlerini önemli ölçüde etkilediği görülmektedir.

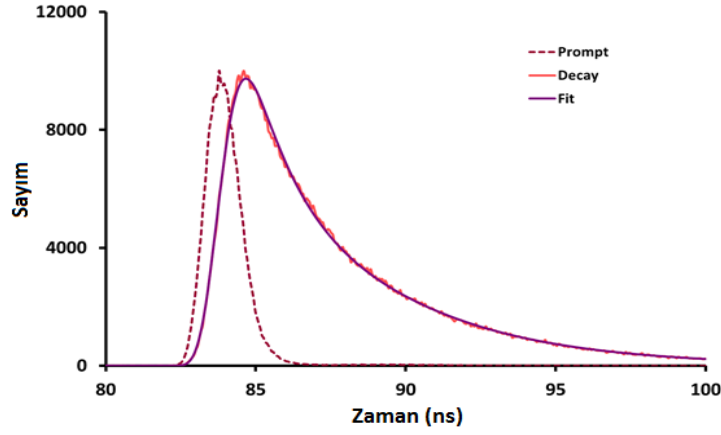
Sentezi gerçekleştirilen dimetoksili pirazolin sübstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan floresans ömür spektrumları Şekil 137–139 da verilmiştir.



Şekil 137. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri



Şekil 138. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri



Şekil 139. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin zamana bağlı tek foton sayımı (TCSPC) floresan bozunma eğrileri

$\text{HY}_3\text{-SiPc}$, $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ için DMSO içerisinde elde edilen floresans ömürleri (τ_{F}) sırası ile 3.59 ns, 2.87 ns ve 4.13 ns'dir. Sentezlenen dimetoksili pirazolin sübstitüe non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin floresans ömrü (τ_{F}), periferel çinko ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) ve aksiyal silisyum ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiklerinden daha uzun olup, uyarılmış halde daha uzun süre kaldığı düşünülmektedir.

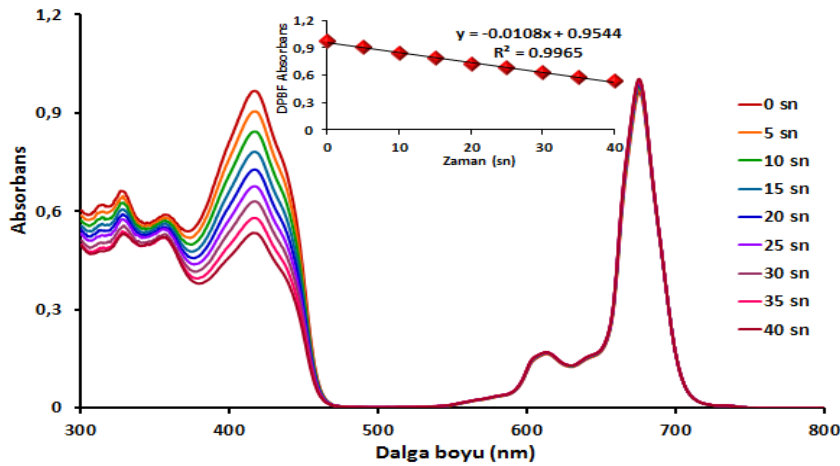
4.2.3. Fotoduyarlastırıcı Aday Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotokimyasal Ölçümleri

İdeal bir fotoduyarlastırıcının fotodinamik terapi ile kanser tedavisindeki etkinliğinin belirlenmesinde en önemli parametrelerden biri, yeterli düzeyde üretildiğinde kanserli hücrelerin ölümüne sebep olan singlet oksijen üretimidir. Bu nedenle sentezlenen fotoduyarlastırıcı madde olarak düşünülen ftalosiyanin bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}) PDT çalışmaları için oldukça önemlidir. Ayrıca ideal bir fotoduyarlastırıcı singlet oksijen üretimi boyunca ışığa karşı kararlı olmalı ve herhangi bir bozunmaya uğramamalıdır. Fotobozunma kuantum verimi (Φ_{d}) ölçümleri ftalosiyaninlerin ışığa karşı kararlılıklarının ölçülmesi için önemli bir parametredir. Çünkü fotoduyarlastırıcı maddenin vücuda damar yolu ile verilmesiyle birlikte bu maddenin kanserli dokuya ulaşmadan önce kanda çözünmesi, bozunmaması ve PDT aktivitesinin gerçekleşmesi için vücut içerisinde gereğinden fazla kalıp toksik etki göstermemesi gereklidir. Kararlı fotoduyarlastırıcı maddelerin ideal fotobozunma kuantum verimi aralığı 10^{-3} - 10^{-6} olduğu bilinmektedir (Yalazan, vd., 2023). Sentezi gerçekleştirilen silisyum ve çinko ftalosiyanin

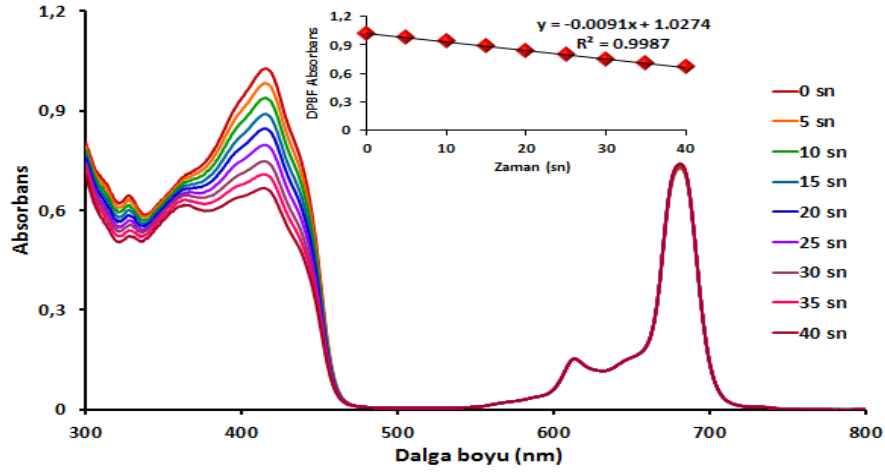
bileşiklerinin fotokimyasal ölçümlerinin belirlenmesinde UV-Vis spektrumları kullanılmış ve ölçümler DMSO çözücüsünde gerçekleştirilmiştir. Farklı pirazolin türevleri içeren silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin fotokimyasal ölçümlerinde Şekil 83 de verilen düzenek kullanılmıştır.

➤ HY_1 -Serisine Ait Bileşiklerin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (Φ_Δ)

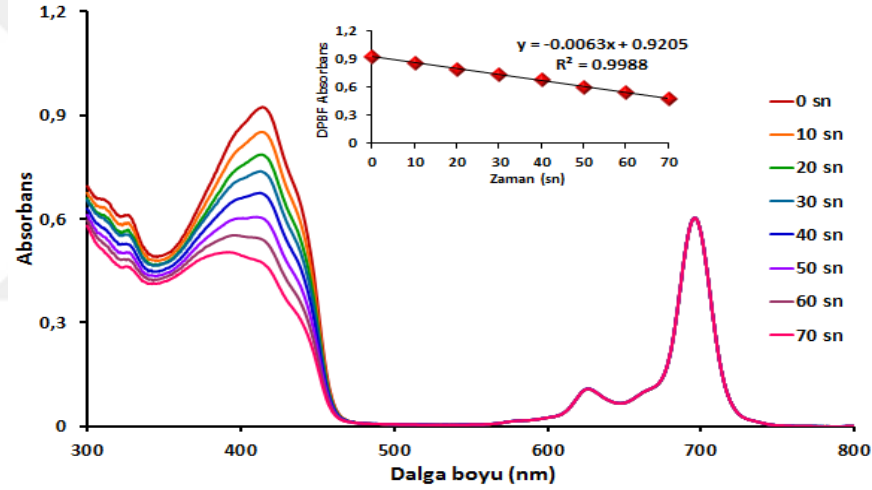
Sentezi gerçekleştirilen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum (HY_1 -SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY_1 -ZnPc^p ve HY_1 -ZnPc^{np}) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ), bu bileşiklerin DMSO içerisinde 10 μ M konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerine DMSO’da hazırlanan singlet oksijen sönmöleyici 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiğı içeren çözeltilerde gerçekleştirildi. HY_1 -SiPc-DPBF ve HY_1 -ZnPc^p-DPBF karışımı 5 sn, HY_1 -ZnPc^{np}-DPBF karışımı 10 sn aralıklarla 15 Voltluk ışık şiddetine maruz bırakıldı ve hemen akabinde alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin ~417 nm’deki absorpsiyon bandındaki değışimleri incelendi. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen ölçümleri sırasında zamanla DPBF absorbanlarındaki azalmaya ait UV-Vis spektrumları Şekil 140–142 de verilmiştir.



Şekil 140. HY_1 -SiPc Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_Δ ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değışimleri



Şekil 141. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 142. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimler

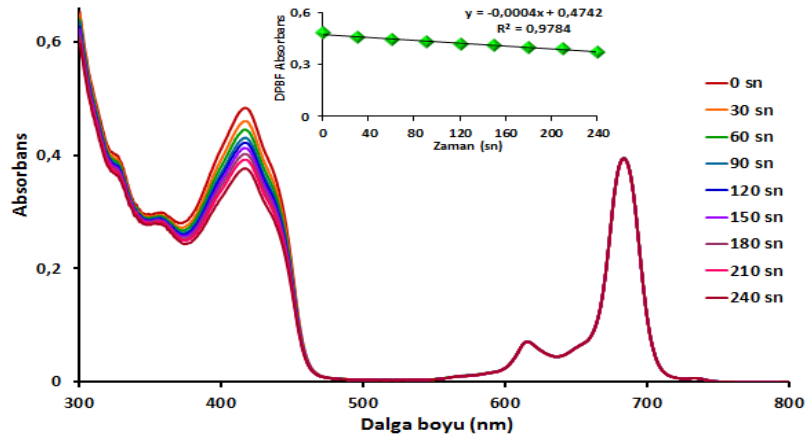
Alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin 417 nm'deki absorpsiyon bandının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki $\Delta A/\Delta t$ eğim değeri kullanılarak Bölüm g_{2.1.}'de verilen eşitlikten (formül 3) yararlanılarak singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. Tablo 12'de tez kapsamında sentezlenen florlu pirazolin sübtitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerine (Φ_{Δ}) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi $\Phi_{\Delta}=0.33$, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi $\Phi_{\Delta}=0.32$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$)

bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ise $\Phi_{\Delta}=0.20$ olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın bileşiğinin ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) singlet oksijen kuantum veriminin, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiği ile neredeyse aynı, non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinden ise daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde süstitüe olmamış türleri ile karşılaştırıldığında, süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın (SiPcCl_2) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin ($\Phi_{\Delta}=0.15$) (Gülmez, vd., 2017) aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminden daha düşük olduğu ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin ($\Phi_{\Delta}=0.67$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

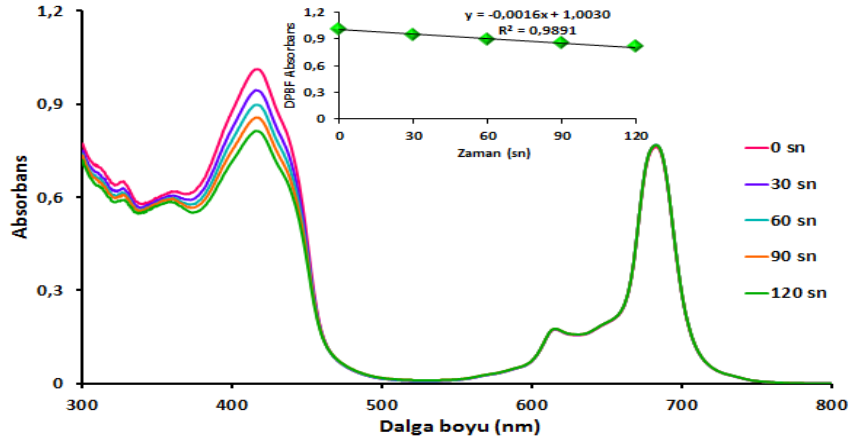
Sentezlenen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin elde edilen singlet oksijen kuantum verimlerinin (Φ_{Δ}) PDT çalışmalarında özellikle de $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ bileşiği için yeterli düzeyde olmasından dolayı fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanın bileşiklerinin fotoduyarlastırıcı aday olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir.

➤ HY_2 -Serisine Ait Bileşiklerin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (Φ_{Δ})

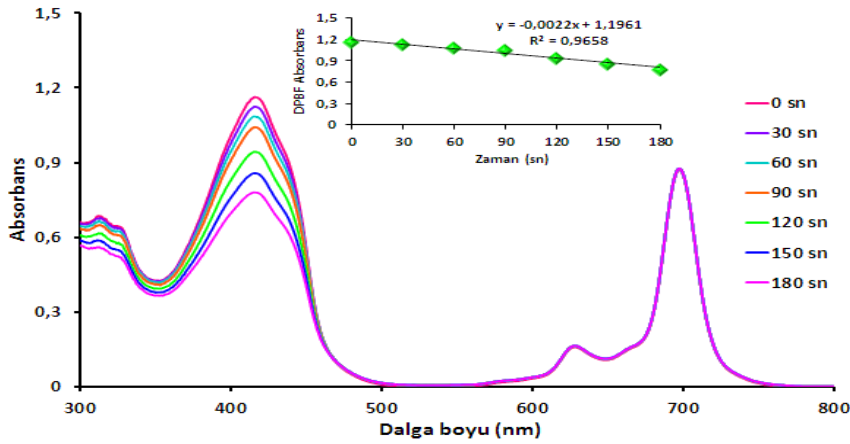
Sentezi gerçekleştirilen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_2\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}), bu bileşiklerin DMSO içerisinde 10 μM konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerine DMSO'da hazırlanan singlet oksijen sönmüleyici 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiği içeren çözeltilerde gerçekleştirildi. $\text{HY}_2\text{-SiPc/ZnPc}^{\text{p/ZnPc}^{\text{np}}}$ -DPBF karışımı 30 sn aralıklarla 15 Voltluk ışık şiddetine maruz bırakıldı ve hemen akabinde alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin ~ 417 nm'deki absorpsiyon bandındaki değişimleri incelendi. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen ölçümleri sırasında zamanla DPBF absorbanlarındaki azalmaya ait UV-Vis spektrumları Şekil 143–145 de verilmiştir.



Şekil 143. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_Δ ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 144. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^P$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_Δ ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 145. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{NP}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_Δ ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri

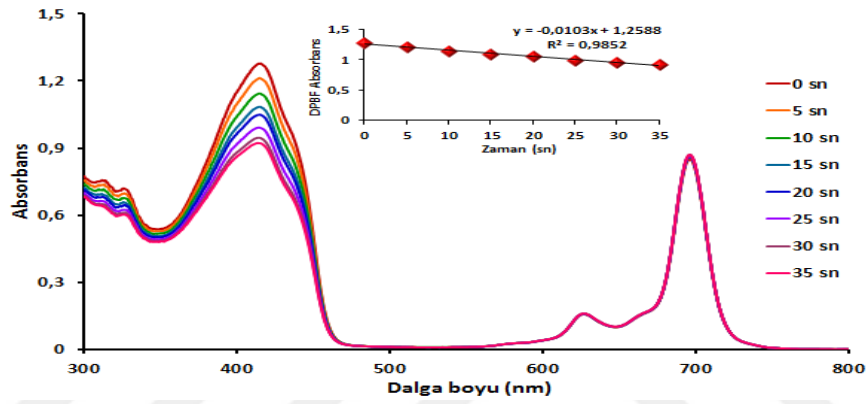
Alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin 417 nm'deki absorpsiyon bandının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki $\Delta A/\Delta t$ eğim değeri kullanılarak Bölüm g_{2.1.}'de verilen eşitlikten (formül 3) yararlanılarak singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. Tablo 12'de tez kapsamında sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum (HY₂-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^P ve HY₂-ZnPc^{NP}) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerine (Φ_{Δ}) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın (HY₂-SiPc) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi $\Phi_{\Delta}=0.03$, periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^P) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi $\Phi_{\Delta}=0.07$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^{NP}) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ise $\Phi_{\Delta}=0.15$ olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^{NP}) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin, aksiyal silisyum ftalosiyanın (HY₂-SiPc) ve periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^P) bileşiğinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde süstitüe olmamış türleri ile karşılaştırıldığında, süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın (SiPcCl₂) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin ($\Phi_{\Delta}=0.15$) (Gülmez, vd., 2017) aksiyal silisyum ftalosiyanın (HY₂-SiPc) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminden daha yüksek olduğu ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin ($\Phi_{\Delta}=0.67$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^P ve HY₂-ZnPc^{NP}) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum (HY₂-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^P ve HY₂-ZnPc^{NP}) bileşiklerinin elde edilen singlet oksijen kuantum verimlerinden (Φ_{Δ}), HY₂-ZnPc^{NP} bileşiğinin PDT çalışmaları için yeterli düzeyde olmasından dolayı fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanın bileşiklerinin fotoduyarlastırıcı aday olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

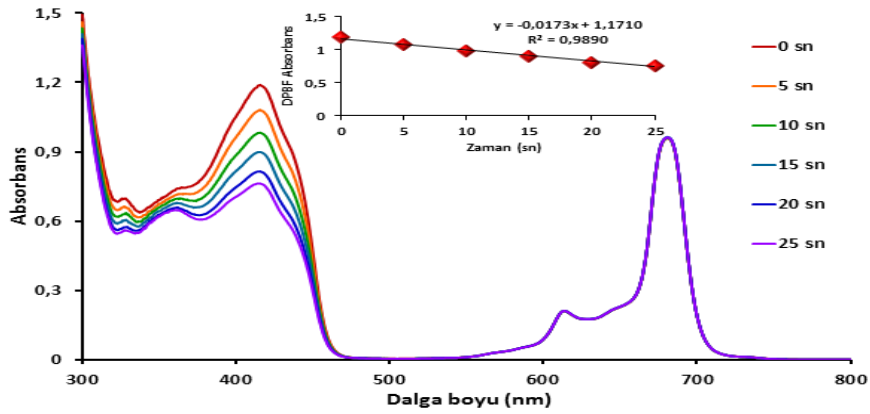
➤ HY₃-Serisine Ait Bileşiklerin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (Φ_{Δ})

Sentezi gerçekleştirilen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum (HY₃-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₃-ZnPc^P ve HY₃-ZnPc^{NP}) bileşiklerinin

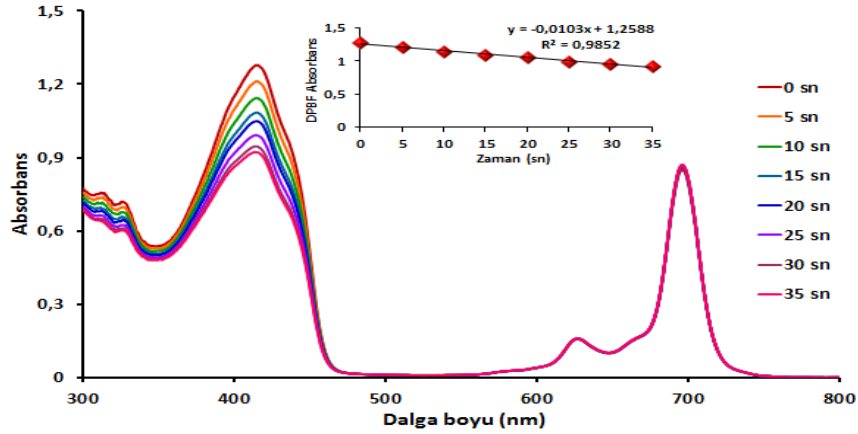
singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}), bu bileşiklerin DMSO içerisinde 10 μM konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerine DMSO’da hazırlanan singlet oksijen söndürleyici 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiği içeren çözeltilerde gerçekleştirildi. $\text{HY}_3\text{-SiPc/ZnPc}^{\text{P}}/\text{ZnPc}^{\text{np}}\text{-DPBF}$ karışımı 5 sn aralıklarla 15 Voltluk ışık şiddetine maruz bırakıldı ve hemen akabinde alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin $\sim 417\text{ nm}$ ’deki absorpsiyon bandındaki değişimleri incelendi. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen ölçümleri sırasında zamanla DPBF absorbanslarındaki azalmaya ait UV-Vis spektrumları Şekil 146–148 de verilmiştir.



Şekil 146. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 147. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 148. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_{Δ} ölçümleri sırasında singlet oksijen söndürücü olarak kullanılan DPBF bileşiğine ait absorpsiyon değişimleri

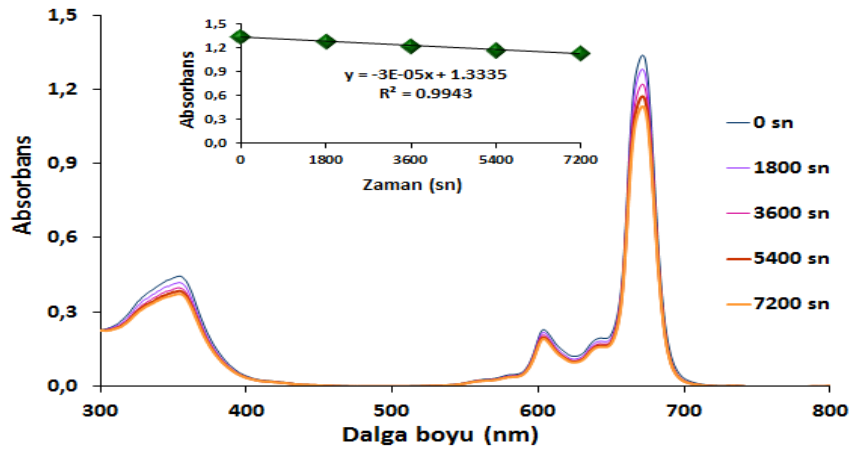
Alınan UV-Vis spektrumlarında DPBF bileşiğinin 417 nm'deki absorpsiyon bandının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki $\Delta A/\Delta t$ eğim değeri kullanılarak Bölüm g_{2.1.}'de verilen eşitlikten (formül 3) yararlanılarak singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. Tablo 12'de tez kapsamında sentezlenen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerine (Φ_{Δ}) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi $\Phi_{\Delta}=0.30$, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi $\Phi_{\Delta}=0.39$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ise $\Phi_{\Delta}=0.33$ olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, dimetoksili pirazolin süstitüe periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiğinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde süstitüe olmamış türleri ile karşılaştırıldığında, süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın (SiPcCl_2) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin ($\Phi_{\Delta}=0.15$) (Gülmez, vd., 2017) aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminden daha düşük olduğu ve süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin ($\Phi_{\Delta}=0.67$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sentezlenen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin elde edilen

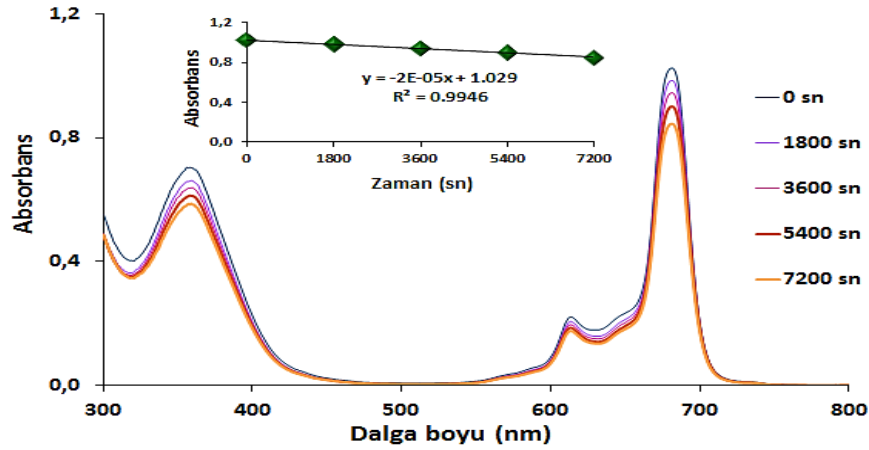
singlet oksijen kuantum verimlerinin (Φ_{Δ}) PDT çalışmalarıda özellikle de $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ bileşiği için yeterli düzeyde olmasından dolayı fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanın bileşiklerinin fotoduyarlaştırıcı aday olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir.

- HY_1 -Serisine Ait Bileşiklerin Fotobozunma Kuantum Verimleri (Φ_d)

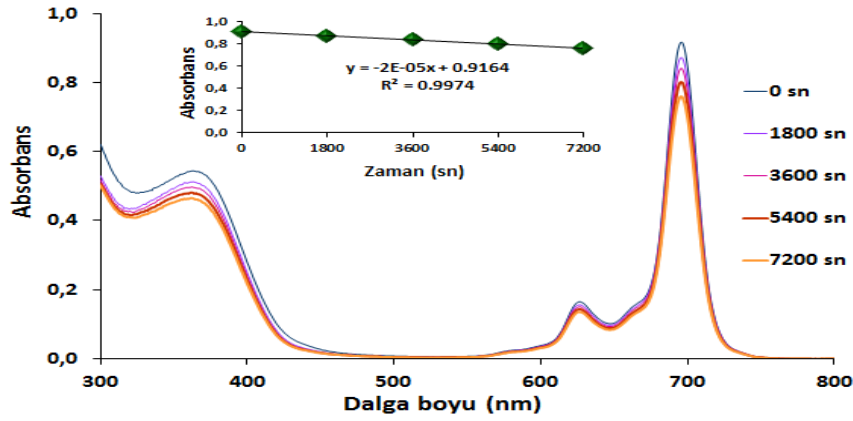
Sentezi gerçekleştirilen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d), bu bileşiklerin DMSO içerisinde 10 μM konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri 30 dk aralıklarla 50 Voltluk ışık şiddetine maruz bırakıldı ve hemen akabinde alınan UV-Vis spektrumlarında Q bandlarındaki değişimleri incelendi. Böylelikle sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin ışığa karşı duyarlılıkları belirlenmiştir. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisindeki fotobozunma ölçümleri sırasında zamanla Q bandı absorpsiyonlarındaki azalmaya ait UV-Vis spektrumları Şekil 149–151 de verilmiştir.



Şekil 149. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 150. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 151. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri

Elde edilen UV-Vis spektrumlarında Q bandı absorpsiyonlarının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki $\Delta A/\Delta v$ eğim değeri kullanılarak Bölüm g2.2.'de verilen eşitlikten (formül 4) yararlanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanmıştır. Tablo 12'de tez kapsamında sentezlenen florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerine (Φ_d) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-SiPc}$) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi $\Phi_d = 0.74 \times 10^{-5}$, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi $\Phi_d = 0.71 \times 10^{-5}$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ise $\Phi_d = 0.88 \times 10^{-5}$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre, florlu pirazolin süstitüe non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiğinin fotobozunma

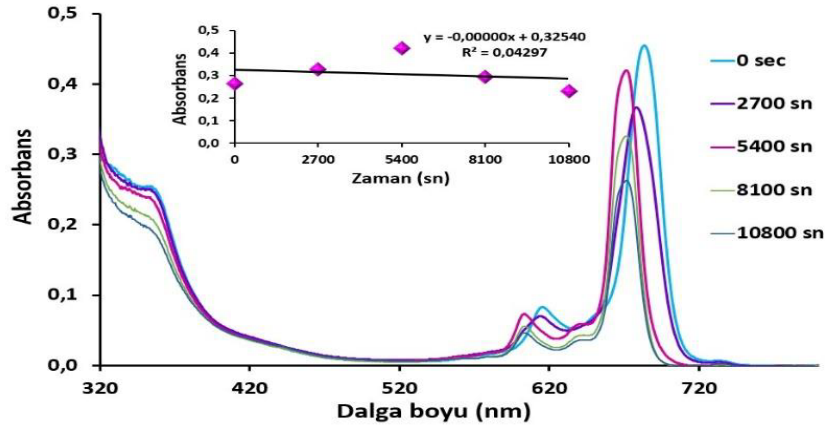
kuantum veriminin, aksiyal silisyum ftalosiyanın (HY₁-SiPc) ve periferel çinko ftalosiyanın (HY₁-ZnPc^{np}) bileşiğinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde süstitüe olmamış türü ile karşılaştırıldığında, süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) bileşiğinin fotobozunma kuantum veriminin ($\Phi_d=2.61 \times 10^{-5}$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₁-ZnPc^p ve HY₁-ZnPc^{np}) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sentezlenen aksiyal silisyum (HY₁-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₁-ZnPc^p ve HY₁-ZnPc^{np}) bileşiklerinin ışığa karşı kararlılıkları karşılaştırıldığında periferel çinko ftalosiyanın (HY₁-ZnPc^p) bileşiğinin ışığa karşı kararlılığının daha fazla olduğu belirlenmiş ve ftalosiyanın halkasına bağlı florlu pirazolin grubunun bağlanma pozisyonlarının fotobozunma kuantum verimleri üzerine etkisinin önemli olduğu görülmektedir.

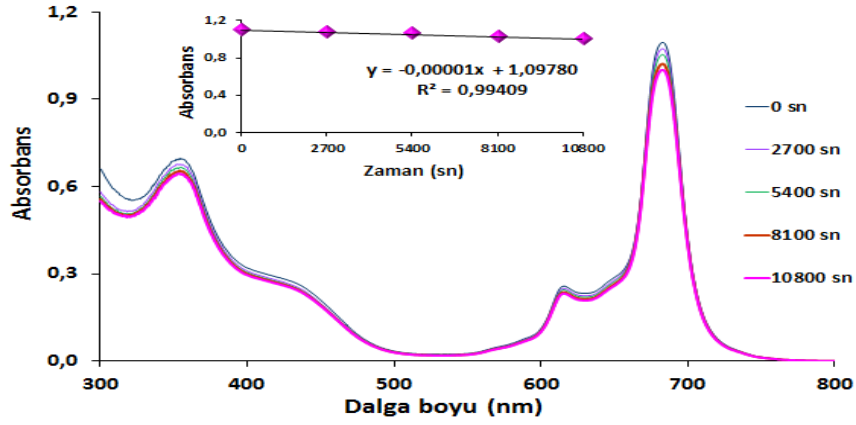
Sonuçlar incelendiğinde, ftalosiyanın halkasına aksiyal, periferel ve non-periferel konumlarda bağlı olan 4/3-(3-(5-(4-Floro-3-(triflorometil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenoksi) gruplarının sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisinde ışığa karşı kararlılıklarını arttırdığı görülmektedir. Bu kararlılıklarından ötürü sentezlenen aksiyal silisyum (HY₁-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₁-ZnPc^p ve HY₁-ZnPc^{np}) bileşiklerinin PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olarak kullanımlarının uygun olacağı düşünülmektedir.

- HY₂-Serisine Ait Bileşiklerin Fotobozunma Kuantum Verimleri (Φ_d)

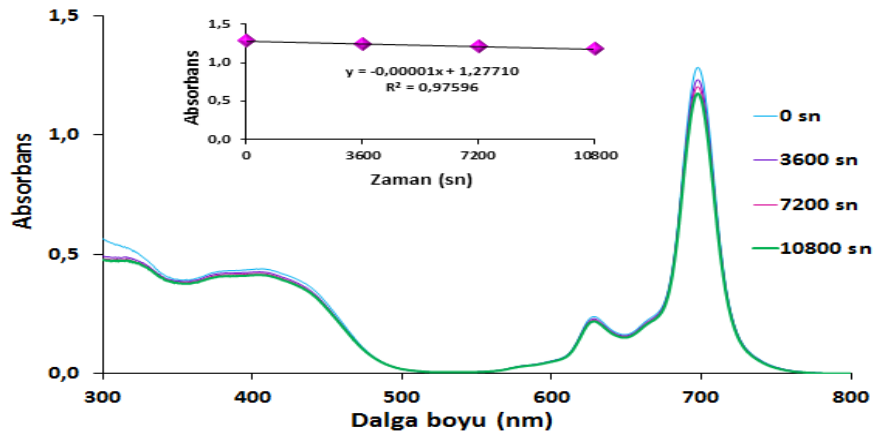
Sentezi gerçekleştirilen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum (HY₂-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₂-ZnPc^p ve HY₂-ZnPc^{np}) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d), bu bileşiklerin DMSO içerisinde 10 µM konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri HY₂-SiPc ve HY₂-ZnPc^p için 45 dk, HY₂-ZnPc^{np} için 60 dk aralıklarla 50 Voltluk ışıık şiddetine maruz bırakıldı ve hemen akabinde alınan UV-Vis spektrumlarında Q bandlarındaki değişimleri incelendi. Böylelikle sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin ışıığa karşı duyarlılıkları belirlenmiştir. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanın bileşiklerinin DMSO içerisindeki fotobozunma ölçümleri sırasında zamanla Q bandı absorbanlarındaki azalmaya ait UV-Vis spektrumları Şekil 152–154 de verilmiştir.



Şekil 152. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 153. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^P$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 154. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{np}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri

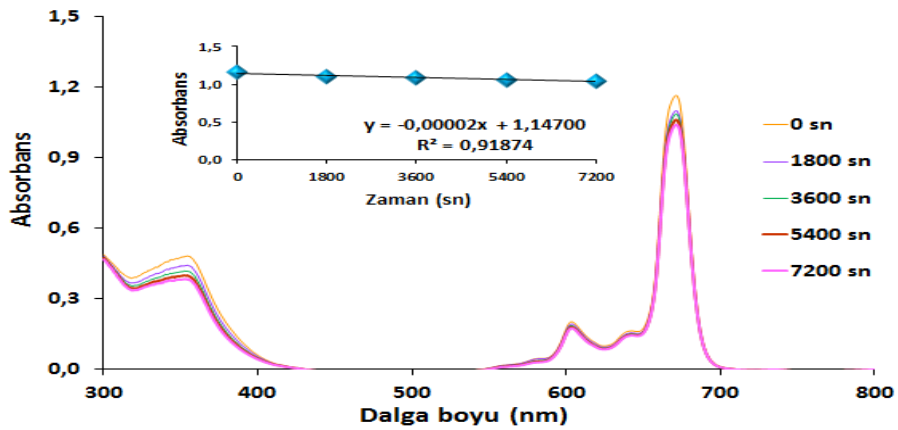
Elde edilen UV-Vis spektrumlarında Q bandı absorpsiyonlarının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki $\Delta A/\Delta v$ eğim değeri kullanılarak Bölüm g2.2.'de verilen eşitlikten (formül 4) yararlanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanmıştır. Tablo 12'de tez kapsamında sentezlenen dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe periferale ve non-periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^p ve HY_2-ZnPc^{np}) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerine (Φ_d) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^p) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi $\Phi_d = 0.32 \times 10^{-5}$ ve non-periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^{np}) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ise $\Phi_d = 0.38 \times 10^{-5}$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre, dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe non-periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^{np}) bileşiğinin fotobozunma kuantum veriminin periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^p) bileşiğinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde süstitüe olmamış türü ile karşılaştırıldığında, süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın ($ZnPc$) bileşiğinin fotobozunma kuantum veriminin ($\Phi_d = 2.61 \times 10^{-5}$) (Tümay, vd., 2021) periferale ve non-periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^p ve HY_2-ZnPc^{np}) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Dimetilamino grubu içeren pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın (HY_2-SiPc) bileşiğinin fotobozunma ölçümleri sırasında elde edilen UV-Vis spektrumları incelendiğinde (Şekil 152), ışık altında herhangi bir bozunmanın olmadığı sadece Q ve B bandı absorpsiyon yoğunluklarının azaldığı gözlenmiştir. Bu durum fotobozunma çalışmaları sırasında HY_2-SiPc için fototransformasyon yerine sadece ışık ışıması altında bozunmanın meydana geldiğini doğrulamıştır. Daha fazla kırmızıya kayan Q bandının önce maviye kaydığı gözlemlendi ve daha sonra bu bağlar daha fazla ışık ışıması altında bozuldu. Bunun nedeninin aksiyal konumda bağlı dimetilaminli pirazolin ligandı ile ftalosiyanın halkası arasında meydana gelen molekül içi $\pi-\pi$ etkileşimlerinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Molekül içi $\pi-\pi$ etkileşimlerinin oluşumunun Φ_d değerini arttırdığı ancak DMSO içerisinde moleküllerin kararlılığını azalttığı görülmektedir. Sentezi gerçekleştirilen HY_2-SiPc 'nin tekli kristal formu elde edilemediğinden X-Işını Kırınımı yöntemi ile analizi yapılamamıştır (Güngör, vd., 2016).

Sentezlenen aksiyal silisyum (HY_2-SiPc), periferale ve non-periferale çinko ftalosiyanın (HY_2-ZnPc^p ve HY_2-ZnPc^{np}) bileşiklerinin ışığa karşı kararlılıkları karşılaştırıldığında molekül içi $\pi-\pi$ etkileşimleri içeren HY_2-SiPc etkileşime girmeyen $HY_2-ZnPc^{p/np}$ 'lere göre daha düşük fotoaktivite göstermektedir. Çünkü kullanılan ışığın bir kısmı bu etkileşimleri kırmak için harcanmaktadır.

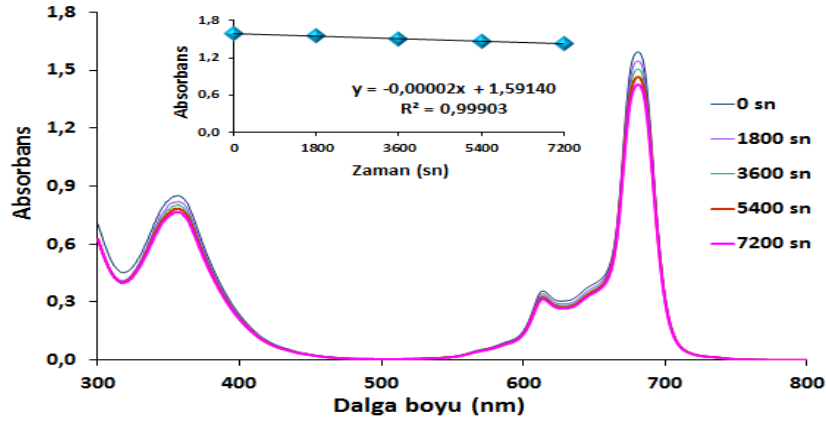
Sonuçlar incelendiğinde, ftalosiyanin halkasına periferel ve non-periferel konumlarda bağılı olan 4/3-(3-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenoksi) gruplarının sentezlenen çinko ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içerisinde ışığa karşı kararlılıklarını arttırdığı görülmektedir. Bu kararlılıklarından ötürü sentezlenen periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_2\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olarak kullanımlarının uygun olacağı düşünülmektedir.

- HY_3 -Serisine Ait Bileşiklerin Fotobozunma Kuantum Verimleri (Φ_d)

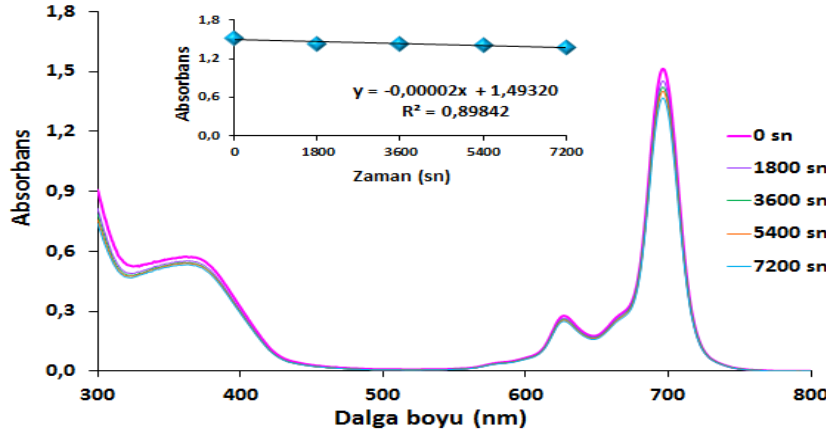
Sentezi gerçekleştirilen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^p$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{np}$) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d), bu bileşiklerin DMSO içerisinde 10 μM konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri 30 dk aralıklarla 50 Voltluk ışık şiddetine maruz bırakıldı ve hemen akabinde alınan UV-Vis spektrumlarında Q bandlarındaki değişimleri incelendi. Böylelikle sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanin bileşiklerinin ışığa karşı duyarlılıkları belirlenmiştir. Sentezlenen silisyum ve çinko ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içerisindeki fotobozunma ölçümleri sırasında zamanla Q bandı absorpsiyonlarındaki azalmaya ait UV-Vis spektrumları Şekil 155–157 de verilmiştir.



Şekil 155. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 156. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri



Şekil 157. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$ Bileşiğinin DMSO içerisinde Φ_d ölçümleri sırasında Q bandına ait absorpsiyon değişimleri

Elde edilen UV-Vis spektrumlarında Q bandı absorpsiyonlarının zamana karşı değişimi ile elde edilen grafikteki $\Delta A/\Delta v$ eğim değeri kullanılarak Bölüm g2.2.'de verilen eşitlikten (formül 4) yararlanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanmıştır. Tablo 12'de tez kapsamında sentezlenen dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerine (Φ_d) ait değerler verilmiştir. DMSO içerisinde, aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi $\Phi_d = 0,75 \times 10^{-5}$, periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi $\Phi_d = 0,39 \times 10^{-5}$ ve non-periferel çinko ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{NP}}$) bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ise $\Phi_d = 0,58 \times 10^{-5}$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre, dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanın ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$) bileşiğinin

fotobozunma kuantum veriminin, periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. DMSO içerisinde süstitüe olmamış türü ile karşılaştırıldığında, süstitüe olmamış çinko ftalosiyanin (ZnPc) bileşiğinin fotobozunma kuantum veriminin ($\Phi_{\text{d}}=2.61 \times 10^{-5}$) (Tümay, vd., 2021) periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sentezlenen aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin ışığa karşı kararlılıkları karşılaştırıldığında periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$) bileşiğinin ışığa karşı kararlılığının daha fazla olduğu belirlenmiş ve ftalosiyanin halkasına bağlı dimetoksili pirazolin grubunun bağlanma pozisyonlarının fotobozunma kuantum verimleri üzerine etkisinin önemli olduğu görülmektedir.

Sonuçlar incelendiğinde, ftalosiyanin halkasına aksiyal, periferel ve non-periferel konumlarda bağlı olan 4/3-(3-(5-(3,5-dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi) gruplarının sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içerisinde ışığa karşı kararlılıklarını arttırdığı görülmektedir. Bu kararlılıklarından ötürü sentezlenen aksiyal silisyum ($\text{HY}_3\text{-SiPc}$), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin ($\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ ve $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$) bileşiklerinin PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olarak kullanımlarının uygun olacağı düşünülmektedir.

5. ÖNERİLER

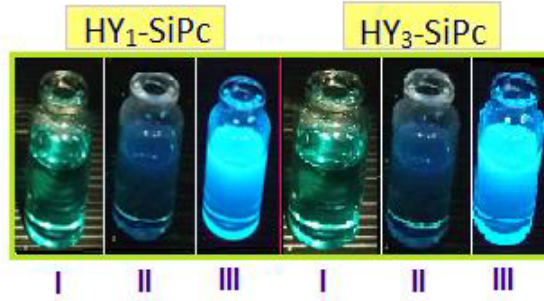
Bu tez çalışması kapsamında vücuda verildikten sonra izlenebilmesi için floresans özellik gösterdiği bilinen, vücut hücrelerinde seçici olarak birikebilen, ayrıca kanser hücrelerinin ölüm oranlarını arttırabilmek amacıyla anti-kanser özellik gösterdiği bilinen flor, dimetilamino ve dimetoksi gruplarını içeren fonksiyonel pirazolin türevleri (HY₁-OH, HY₂-OH ve HY₃-OH) başlangıç bileşikler olarak seçilmiş, bu bileşiklerden ftalosiyaninler için öncü moleküller olan ftalonitril bileşikler (HY₁-CN^{p/np}, HY₂-CN^{p/np} ve HY₃-CN^{p/np}) elde edilmiştir. Son olarak Si⁺⁴ ve Zn⁺² diyamanyetik metal iyonlarının yer aldığı kompleks bileşiklerin yüksek verimle etkili singlet oksijen üretebilme, triplet halde uzun ömürlere sahip olabilme ve ışığa karşı hassas reaktif olma özelliklerinden yararlanabilmek için aksiyal silisyum (HY₁-SiPc, HY₂-SiPc ve HY₃-SiPc), periferik ve non-periferik çinko ftalosiyanin (HY₁-ZnPc^{p/np}, HY₂-ZnPc^{p/np} ve HY₃-ZnPc^{p/np}) bileşikler sentezlenmiş ve böylelikle tez çalışması kapsamında 18 yeni bileşik literatüre kazandırılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, UV-Vis ve MALDI-TOF kütle spektrometre ölçümlerinden yararlanılarak aydınlatılmış ve tez kapsamında hedeflenen bileşikler elde edilmiştir.

Ftalosiyanin halkasına fonksiyonel pirazolin bileşiklerinin aksiyal, periferik ve non-periferik konumlarda süstituentler olarak bağlanmasıyla sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin organik çözücüler içerisinde çözünürlüklerinin yüksek olması ve pirazolin bileşiklerinin biyolojik ve farmakolojik özellikleri sebebiyle singlet oksijen üretim potansiyellerinin arttırılması hedeflenerek bu bileşiklerin PDT ile kanser tedavisinde aday fotoduyarlaştırıcı bileşikler olarak kullanılabilir olmaları amaçlanmıştır.

Yeni ftalosiyanin bileşiklerinin fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı madde olarak kullanılabilirliklerini belirlemek amacıyla fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri incelenmiştir. Bu ölçümlerin hangi çözücü içerisinde gerçekleştirileceğini belirlemek amacıyla sentezlenen ftalosiyanin bileşikler için çözücü ve konsantrasyonun agregasyon üzerine etkileri çalışılmıştır. Elde edilen aksiyal silisyum, periferik ve non-periferik çinko ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO, DMF, THF, EtOAc ve CHCl₃ çözücülerinde alınan UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında, Q bandı maksimum absorpsiyonlarında çözücü farklılığından kaynaklanan net bir değişim olmadığı, H tipi ve J tipi agregasyon görülmediği

belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin 1 μ M-10 μ M konsantrasyon aralığında maksimum Q bandı absorpsiyonu ile konsantrasyon arasındaki oranın Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği ve bileşiklerin herhangi bir agregasyona uğramadığı belirlenmiştir. Böylelikle sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin hem PDT hem de birçok modern uygulama alanlarında kullanılabilirliklerinde agregasyondan dolayı herhangi bir sorun teşkil etmeyeceği, ayrıca farklı çözücüler içerisinde çözünürlüklerinin yüksek olmasından dolayı farklı uygulama alanlarında da kullanılabilir olmaları öngörülmektedir.

Elde edilen aksiyal silisyum (HY₁-SiPc, HY₂-SiPc ve HY₃-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin (HY₁-ZnPc^{p/np}, HY₂-ZnPc^{p/np} ve HY₃-ZnPc^{p/np}) bileşiklerinin fotofiziksel özellikleri olarak floresans kuantum verimleri (Φ_F) ve ömürleri (τ_F) incelendiğinde dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanin (HY₃-SiPc) bileşiğinin en yüksek floresans kuantum verimine (Φ_F) ve en yüksek floresans ömrüne ise florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanin (HY₁-SiPc) bileşiğinin sahip olduğu görülmektedir. Böylece tez kapsamında sentezlenen fotoduyarlastırıcı aday ftalosiyanin bileşiklerinin vücut içerisine gönderildikten sonra izlenebilir olmaları düşünülmektedir.



Şekil 158. HY₁-SiPc ve HY₃-SiPc Bileşiklerinin oda sıcaklığında DMSO içerisinde görünür ışık (I), kısa UV ışık (254 nm) (II), uzun UV ışık (366 nm) (III) altında alınan emisyon görüntüleri

Fotoduyarlastırıcı aday bileşikler olarak hedeflenerek tez kapsamında sentezlenen aksiyal silisyum (HY₁-SiPc, HY₂-SiPc ve HY₃-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanin (HY₁-ZnPc^{p/np}, HY₂-ZnPc^{p/np} ve HY₃-ZnPc^{p/np}) bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ) incelendiğinde, en yüksek singlet oksijen kuantum verimine dimetoksili pirazolin süstitüe periferel çinko ftalosiyanin (HY₃-ZnPc^p) bileşiğinin sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca florlu pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanin (HY₁-SiPc) ve dimetoksili pirazolin süstitüe aksiyal silisyum ftalosiyanin (HY₃-SiPc)

bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimlerinin (Φ_{Δ}) süstitüe olmamış silisyum ftalosiyanın (SiPc) bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminden daha yüksek oldukları belirlenmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, elde edilen tüm ftalosiyanın bileşiklerinin ışığın daha derine nüfuz edebilmesi için terapötik bölgede (600-800 nm) güçlü absorpsiyon yapmaları ve özellikle de HY₁-SiPc ve HY₃-SiPc bileşiklerinin etkili singlet oksijen ve radikal üretme potansiyellerine sahip olmaları bu bileşikleri PDT ile kanser tedavisinde fotoduyarlaştırıcı aday bileşikler olarak kullanılabilir olmaları öngörülmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen aksiyal silisyum (HY₁-SiPc, HY₂-SiPc ve HY₃-SiPc), periferel ve non-periferel çinko ftalosiyanın (HY₁-ZnPc^{p/np}, HY₂-ZnPc^{p/np} ve HY₃-ZnPc^{p/np}) bileşiklerinin ışığa karşı kararlılıkları incelendiğinde, literatürde kararlı fotoduyarlaştırıcıların ideal fotobozunma kuantum verim aralığı 10⁻³-10⁻⁶ olduğu bilindiğinden yeni ftalosiyanın bileşiklerinden HY₂-SiPc hariç tümünün kararlı bileşikler olduğu görülmektedir. Ayrıca fonksiyonel pirazolin türevlerinin aksiyal, periferel ve non-periferel konumlarda ftalosiyanın halkasına süstitüe edilmesiyle elde edilen yeni ftalosiyanın bileşiklerinin süstitüe olmamış türlerine kıyasla daha yüksek kararlılığa sahip olmaları süstitüent etkisinin ftalosiyanın bileşiklerini ışığa karşı daha kararlı hale getirdiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisi olan kanser hastalığının teşhis ve tedavisinde teknolojinin getirdiği yenilikler doğrultusunda her geçen gün umut verici gelişmeler yaşanmakta ve geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen klinik olarak kanıtlanmış bir kanser tedavi yöntemi olan fotodinamik terapinin sahip olduğu birçok avantaj sebebiyle kanser tedavisinde son yıllarda çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Tez çalışması kapsamında sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin fotodinamik terapideki etkinliklerinin belirlenmesi üzerine yapılan bu çalışma ilgili alanda yapılacak yeni çalışmalara önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abrahamse, H., & Hamblin, M. R. (2016). New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem. J.*, 473(4), 347–364.
- Ackroyd, R., Kelty, C., Brown, N. & Reed, M. (2001). The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 74(5), 656–669.
- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O. & Golab, J. (2011). Photodynamic Therapy of Cancer: An Update. *Ca-Cancer J. Clin.*, 61(4), 250–281.
- Akkuş, N. (2020). *Galyum (III) ve indiyum (III) ftalosiyanin bileşiklerinin fotodinamik terapi yöntemiyle MCF-7 meme kanseri tedavisinde kullanılabilirliklerinin araştırılması*. Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Gebze.
- Al-Raqa S. Y., Ghanema B. S., Kaya E. N., Durmuş M. & El-Khouly, M. E. (2019). Symmetrical phthalocyanine bearing four triptycene moieties: Synthesis, photophysical and singlet oxygen generation. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 23, 1–11.
- Arıkan, S., (2013). *Karboran Sübstitüe Yeni Çözünür Ftalosiyanin Sentezi*. İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Atmaca, G.Y. (2018). *Fotodinamik terapi amaçlı yeni tip silisyum ftalosiyaninlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi*. YTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul.
- Atmaca, G.Y., Yakan, H., Kutuk, H., Nebioğlu, M., Güzel, E., & Erdoğan, A. (2019). Phthalocyanines with bromobenzenesulfanyl substituents at non-peripheral position: Preparation, photophysical and photochemical properties. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 23(07n08), 1–8.
- Baykara, O. (2016). *Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar*. Balıkesir Sağlık Bil Derg cilt:5, sayı:3
- Baş, H. (2023). *Suda çözünebilen yeni silisyum ftalosiyaninlerin sentezi ve meme, melanoma, prostat, akciğer, akciğer kanser hücre hatları üzerine antikanser ilaç potansiyellerinin araştırılması*. KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Trabzon.
- Baş, H. & Biyiklioglu, Z. (2017). Synthesis and electropolymerization properties of new axially substituted subphthalocyanines bearing polymerizable 2-[4-((1E)-[4-(dimethylamino,diethylamino)phenyl]methylene)amino]phenyl]ethoxygroups. *Inorg. Chim. Acta*, 467, 56–61.
- Bekaroğlu, Ö. (2001). *Suprasüper Moleküller ve Bir Bilim Adamı*, Bilim ve Teknik Dergisi, Mayıs.

- Berthold, H. (2008). *Synthesis of a Phthalocyanine Scaffold as a Core of Highly Glycosylated Dendritic Structures and a Novel Fluorenyl Spiro-Annulated Phthalocyanine*. Doctoral dissertation, Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky.
- Bilgin, A., Yağcı, Ç., Yıldız, U., Özkazanç, E. & Tarcın, E. (2009). Synthesis, characterization, aggregation and thermal properties of a novel polymeric metal-free phthalocyanine and its metal complexes. *Polyhedron*, 28, 2268–2276.
- Bozkulak, Ö. (2009). *Kanser tedavisinde fotodinamik terapi*. *Bilim ve Teknik Dergisi*. 42(634), 62–65.
- Braun, A. & Tcherniac, J., (1907). Über die produkte der einwirkung von acetanhydrid auf phthalamid. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 40(2), 2709–2714.
- Braathen, L.H., Morton, C.A., Basset-Seguin, N., Bissonnette, R., Gerritsen, M.J.P., Gilaberte, Y., Calzavara-Pinton, P., Sidoroff, A., Wulf, H.C. & Szeimies, R.-M. (2012). Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, JEADV*, 26, 1063–1066.
- Brown, J. E., Brown, S. B. & Vernon, D. I. (1999). Photodynamic therapy: new light on cancer treatment. *Color. Technol.*, 115, 249–253.
- Canlıca, M. & Nyokong, T. (2012). The syntheses and photophysical properties of 4,4'-isopropylidenedioxydiphenyl substituted ball-type dinuclear Mg(II) and Zn(II) phthalocyanines. *Polyhedron*, 31, 704–709.
- Canlıca, M. (2019). Synthesis, photophysics, and photochemistry of ball-type phthalocyanines. *J. Photochem. Photobiol., A*, 384, 112043.
- Cranston, R.R. & Lessard, B.H. (2021). Metal phthalocyanines: thin-film formation, microstructure, and physical properties. *RSC Adv.*, 11, 21716.
- Coşkun, G. & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arch. Med. Rev. J.*, 20, 145–158.
- Dąbrowski J. M. (2017). Chapter Nine-Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. *Adv. Inorg. Chem.*, 70, 343–394.
- Dakoğlu, A.G., Göksel, M. & Durmuş, M. (2017). Silicon(IV) phthalocyanine-biotin conjugates: Synthesis, photophysicochemical properties and in vitro biological activity for photodynamic therapy. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 21, 1–8.
- Dash, B. & Karim, S. (2021). Pyrazoline heterocyclic: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 12(5), 2570–2588.
- Dao-cheng, X. V. & Wan-cheng, L. (2015). Synthesis, characterization and properties of 1,11,15,25-tetrahydroxy-4,8,18,22-bis(bridging butanedioic acid)phthalocyanine copper. *Synth. Met.*, 209, 549–554.

- Dang, J., He, H., Chen, D. & Yin, L. (2017). Manipulating tumor hypoxia toward enhanced photodynamic therapy (PDT). *Biomater. Sci.*, 5(8), 1500–1511.
- De Diesbach, H., & Von Der Weid, E. (1927). Quelques sels complex deso-dinitriles avec le cuivre la pyridine. *Helv. Chim. Acta*, 10, 886–887.
- De Cian, A., Moussavi, M., Fischer, J., & Weiss, R. (1985). Synthesis, structure, and spectroscopic and magnetic properties of lutetium(III) phthalocyanine derivatives: $\text{LuPc}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ and $[\text{LuPc}(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. *Inorg. Chem.*, 24(20), 3162–3167.
- Dereven'kov, I.A., Ivanova, S.S., Kudrik, E.V., Makarov, S.V., Makarova, A.S. & Stuzhin, P.A. (2013). Comparative study of reactions between μ -nitrido- or μ -oxo-bridged iron tetrasulfophthalocyanines and sulfur-containing reductants. *J. Serb. Chem. Soc.* 78 (10) 1513–1530.
- Demir, F. (2022). *Ftalosiyenin-subftalosiyenin konjuge bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi*. GTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Gebze.
- Demircioğlu, P. (2022). *Fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı olarak kullanılabilecek yeni ftalosiyenin türevlerinin hazırlanması ve uygulama çalışmaları*. Tarsus Üniversitesi, Lisansüstü eğitim enstitüsü, Yüksek lisans tezi.
- Deng H., Li T., Xie J., Huang N., Gu Y. & Zhao J. (2013). Synthesis and bio-evaluation of novel hypocrellin derivatives: Potential photosensitizers for photodynamic therapy of age-related macular degeneration. *Dyes Pigm.*, 99(3), 930–939.
- Dicle, C. (2023). *7-Hidroksi-4-fenil kumarin içeren ftalosiyeninlerin Mg ve Zn komplekslerinin PDT ölçümlerinin incelenmesi*. MÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, İstanbul.
- Doğan, Y. (2023). *Yeni 7-hidroksi-8-metil-4-propionat kumarin içeren ftalosiyenin kimyasal özelliklerinin incelenmesi*. MÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, İstanbul.
- Dolmans, D. E., Fukumura, D. & Jain, R. K. (2003). Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 380–387.
- Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbek, M., Moan, J. & Peng, Q. (1998). Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 90(12), 889–905.
- DSÖ. (2020, Aralık). *DSÖ-Kanser verileri tablo çevirisi*. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı. Küresel Kanser Gözlem Evi.
- Du H., Fuh R A., Li J., Corkan A. & Lindsey J S. (1998). PhotochemCAD: A computer-aided design and research tool in photochemistry. *Photochem. Photobiol.*, 68, 141–142.

- Dumolin, F., Ali, H., Ahsen, V. & Van Lier, J.V. (2011). Preparation of amphiphilic glycerol-substituted zinc phthalocyanines using copper-free Sonogashira cross-coupling in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.*, 52, 4395–4397.
- Dumolin, F., Durmuş, M., Ahsen, V. & Nyokong, T. (2010). Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs. *Coord. Chem. Rev.*, 254, 2792–2847.
- Durmuş, M. & Nyokong, T. (2007). Synthesis, photophysical and photochemical properties of tetra- and octa-substituted gallium and indium phthalocyanines. *Polyhedron*, 26, 3323–3335.
- Durmuş, M. & Nyokong, T. (2007). Synthesis, photophysical and photochemical properties of aryloxy tetra-substituted gallium and indium phthalocyanine derivatives. *Tetrahedron*, 63, 1385–1394.
- Durmuş, M., Yeşilot, S., Çoşut, B., Gürek, A. G., Kılıç, A., & Ahsen, V. (2010). Comparison of photophysicochemical properties of hexaphenoxycyclotriphosphazene-substituted metal-free, mono- and bis-lutetium phthalocyanines. *Synthetic Metals*, 160(5), 436–444.
- Erdoğan, A. & Arıcı, M. (2014). Novel soluble octa-substituted phthalocyanines bearing chloro and long alkyl chain containing fluorine: Synthesis, characterization and photophysical and photochemical properties. *J. Fluorine Chem.* 166, 127–133.
- Ertem, B., Yalazan, H., Güngör, Ö., Sarkı, G., Durmuş, M., Saka, E.T., & Kantekin, H. (2018). Synthesis, structural characterization, and investigation on photophysical and photochemical features of new metallophthalocyanines. *J. Lumin.* 204, 464–471.
- Ertunç, B., Sevim, A.M., Durmuş, M., & Bayır, Z.A. (2015). Synthesis, photochemical and photophysical properties of zinc(II) and indium(III) phthalocyanines bearing fluoroalkynyl functionalized substituents. *Polyhedron*, 102, 649–656.
- Farajzadeh, N. (2021). 4-(Triflorometoksi)fenoksi grupları içeren ftalosiyanınların sentezi, tıpta, biyolojide ve ileri teknolojide kullanılabilirliklerinin araştırılması. İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul.
- Furuyama, T., Ogura, Y., Yoza, K. & Kobayashi, N. (2012). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 11110–11114.
- Güngör, Ö., Özpınar, G.A., Durmuş, M. & Ahsen, V. (2016). The effect of “on/off” molecular switching on the photophysical and photochemical properties of axially calixarene substituted activatable silicon (IV) phthalocyanine photosensitizers. *Dalton Trans.*, 45, 7634.
- Günsel, A., Kandaz, M., Koca, A. & Salih, B. (2008). Functional fluoro substituted tetrakis-metallophthalocyanines: synthesis, spectroscopy, electrochemistry and spectroelectrochemistry. *J. Fluorine Chem.*, 129, 662–668.
- Gürol, İ., Durmuş, M., Ahsen, V. & Nyokong, T. (2007). Synthesis, photophysical and photochemical properties of substituted zinc phthalocyanines. *Dalton Trans.*, 2007, 3782–3791.

- Gürol, İ., Durmuş, M. & Ahsen, V. (2012). Investigation of photophysical and photochemical properties of octa-substituted double-decker rare-earth metallophthalocyanine complexes. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 16 (7-8), 907–916.
- Güzel, E., Atmaca, G.Y., Erdoğan, A. & Koçak, M.B. (2017). Novel sulfonated hydrophilic indium(III) and gallium(III) phthalocyanine photosensitizers: preparation and investigation of photophysicochemical properties. *J. Coord. Chem.*, 70(15), 2659–2670.
- González-Rodríguez, D., Torres, T., Guldi, D. M., Rivera, J., & Echegoyen, L. (2002). Energy Transfer Processes in Novel Subphthalocyanine–Fullerene Ensembles. *Org. Lett.*, 4, 335–338.
- Göl C., (2016). *Fotodinamik Terapi Amaçlı Direkt Konjuge Ftalosiyanın-Bodipy Fotosensitizerlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi*. GTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Gebze.
- Gregory, P. (2000). Industrial applications of phthalocyanines. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 4(4), 432–437.
- Gross, T., Chevalier, F. & Lindsey, J.S. (2001). Investigation of Rational Syntheses of Heteroleptic Porphyrinic Lanthanide (Europium, Cerium) Triple-Decker Sandwich Complexes. *Inorg. Chem.* 40, 18, 4762–4774.
- Haider, K., Shafeeqe, M., Yahya, S. & Shahar Yar, M. (2022). A comprehensive review on pyrazoline based heterocyclic hybrids as potent anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem. Rep.*, 5, 100042.
- Hanack, M., Meng, D., Beck, A., Sommerauer, M., & Subramanian, L.R. (1993). Separation of structural isomers of tetra-tert-butylphthalocyaninatonicel (II). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 58–60.
- Henderson B. W. & Fingar V.H. (1987). Relationship of tumor hypoxia and response to photodynamic treatment in an experimental mouse tumor. *Cancer research*, 47(12), 3110–3114.
- Henderson, B.W. & Dougherty, T.J. (1992). How Does Photodynamic Therapy Work?. *Photochem. Photobiol.*, 55 (1), 145–157.
- Holler, J.G., Slotved, H-C., Mølgaard, P., Olsen, C.E. & Christensen, S.B. (2012). Chalcone inhibitors of the NorA efflux pump in *Staphylococcus aureus* whole cells and enriched everted membrane vesicles. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 4514–4521.
- Hopper, C. (2000). “Photodynamic Therapy: A Clinical Reality in The Treatment of Cancer”, *The Lancet Oncology*, 1:212–219.
- Huang, T.H., Reickhoff, K.E. & Voight, E.M. (1982). Shpol'skii Effect and Vibronic Spectra of the Phthalocyanines. *J. Chem. Phys.*, 77, 3424.

- Huang, Z. (2005). A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 4(3):283–293.
- Huang, G., Li, J., Cong, F., Li, C., Chu, X., Meng, Y., Du, G. & Du, G. (2013). A Series of Asymmetrical Phthalocyanines: Synthesis and Near Infrared Properties. *Molecules*. 18 (4), 4628–4639.
- Huang, C., Wang, K., Sun, W. & Jiang, J. (2014). Homobinuclear phthalocyaninato metal complexes. Synthesis, structure, spectroscopy, and electrochemistry. *Dyes Pigm.*, 109, 163–168.
- Ince, M., Medina, A. Yum, J.-H., Yella, A., Claessens, C. G. Martinez-Diaz, M.V., Gratzel, M., Nazeeruddin, M. K., & Torres, T. (2014). Peripherally and Axially Carboxylic Acid Substituted Subphthalocyanines for Dye-Sensitized Solar Cell, *Chem. - Eur. J.*, 7, 2016–2021.
- İlgün, C. (2021). *Yeni ftalosiyenin bileşiklerinin sentezi ve okta-karboksilik asid süstitüe ftalosiyeninlerin fotovoltaiik özelliklerinin incelenmesi*. İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.
- Jia, X., & Jia, L. (2012). Nanoparticles Improve Biological Functions of Phthalocyanine Photosensitizers Used for Photodynamic Therapy. *Curr. Drug Metab.*, 13(8), 1119–1122.
- Jones, G. (1967). *Knoevenagel condensation*, Organic Reactions, New York, 15, 204–599.
- Kadish, K., Smith, K.M., & Guillard, R. (2000). *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*, Academic Press, San Diego.
- Kadish, K., Smith, K.M., & Guillard R. (Eds.) (2003). *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, Boston, vol. 15–20.
- Kamiloglu, A.A., Yalazan, H., Durmus, M., Celik, G., Omeroglu, I., Acar, İ. & Kantekin, H. (2021). Synthesis, spectroscopic, and photophysicochemical behavior of Zn (II) and Mg (II) phthalocyanine–chalcone conjugates. *J. Coord. Chem.*, 74, 2491–2507.
- Kamiloğlu, A., Direkel, Ş. & Çelik, G. (2023). *In vitro* Leishmanicidal and antimicrobial activity of fluorinated pyrazoline substituted silicon(IV), zinc(II), cobalt(II) and iron(II) metallophthalocyanines. *J. Coord. Chem.* 76 (16:24), 2014–2027.
- Kantekin, H. & Bıyıklıoğlu, Z. (2008). Synthesis and characterization of new polymeric phthalocyanines substituted with pyridine through methyleneoxy bridges by microwave irradiation. *Dyes Pigm.*, 77, 432–436.
- Kantekin, H., Yalazan, H., Kahriman, N., Ertem, B., Serdaroğlu, V., Pişkin, M., & Durmuş, M. (2018). New peripherally and non-peripherally tetra-substituted metal-free, magnesium(II) and zinc(II) phthalocyanine derivatives fused chalcone units: Design, synthesis, spectroscopic characterization, photochemistry and photophysics. *J. Photochem. Photobiol., A*, 361, 1–11.
- Kaiser, T.E. (2009). *J-Aggregates of Tetraphenoxy-Substituted Perylene Bisimide Dyes*, Universität Würzburg.

- Kelly, J. F. & Snell, M. E. (1976). Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *The Journal of Urology*, 115(2), 150–151.
- Ketabchi A., MacRobert A., Speight P. & Bennett J. (1998). Induction of apoptotic cell death by photodynamic therapy in human keratinocytes. *Arch. Oral Biol.*, 43 (2), 143–149.
- Khandge, N.K., Pradhan, S., Doshi, Y., Kulkarni, A. & Dhruva, I. (2013). Photodynamic Therapy (Part 1: Applications in Dentistry), *International Journal of Laser Dentistry*, 3(1), 7–13.
- Kırbaç, E. & Erdoğan, A. (2019). New non-peripherally substituted zinc phthalocyanines; synthesis, and comparative photophysical properties. *J. Mol. Struct.*, 1202, 127392.
- Kobayashi, N., Nakajima, S., & Osa, T. (1993). Spectroscopic comparison of tetra-tert-butylated tetraazaporphyrin, phthalocyanine, naphthalocyanine and anthracocyanine cobalt complexes. *Inorg. Chim. Acta*, 210(2), 131–133.
- Kobayashi, N. (1999). Phthalocyanines. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, 4(4), 345–353.
- Kobayashi, N. & Fukuda, T. (2006). Recent Progress in Phthalocyanine Chemistry: Synthesis and Characterization. *Functional dyes*, 1–45.
- Köksoy, B. (2015). *Polar gruplar içeren ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi*. MÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul.
- Köksoy, B., Durmuş, M., & Bulut, M. (2019). Potential photosensitizer candidates for PDT including 7-oxy-3- thiomethylphenyl coumarino-phthalocyanines. *Inorg. Chim. Acta*, 498, 119137.
- Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., Kotlinska, J., Michel, O., Kotowski, K. & Kulbacka, J. (2018). Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed. Pharmacother.*, 106:1098–1107.
- Lawton, E. A. (1958). The thermal stability of copper phthalocyanine. *J. Phys. Chem.*, 62(3), 384.
- Levy, J. G., & Obochi, M. (1996). New Applications in Photodynamic Therapy Introduction. *Photochemistry and Photobiology*, 64(5), 737–739.
- Leznoff, C.C. & Lever, A.B.P. (1989). *Phthalocyanines: Properties and Applications*. First Edition, VCH Publishers, New York.
- Linstead, R.P. (1934). 212. Phthalocyanines. Part I. A New Type of Sythetic Colouring Matters. *Journal of Chemical Society*, 0:1016–1017.

- Liu, Y., O'Flaherty, S.M., Chen, Y., Araki, Y., Bai, J., Doyle, J., Blau, W.J. & Ito, O. (2007). Photophysical and nonlinear optical properties of μ -oxo-bridged indium and gallium phthalocyanines. *Dyes Pigm.*, 75, 88–92.
- Lipson, R. L., Baldes, E. J., & Olsen, A. M. (1961). Hematoporphyrin derivative: a new aid for endoscopic detection of malignant disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 42(5):623–629.
- Lv Z., Wei H., Li Q., Su X., Liu S., Zhang K. Y. & Huang W. (2018). Achieving efficient photodynamic therapy under both normoxia and hypoxia using cyclometalated Ru (II) photosensitizer through type I photochemical process. *Chem. Sci.*, 9(2), 502–512.
- Mack, J. & Stillman, M. J. (2001). Assignment of the optical spectra of metal phthalocyanines through spectral band deconvolution analysis and ZINDO calculations. *Coord. Chem. Rev.*, 219, 993–1032.
- Mack, J. & Kobayashi, N. (2011). Low symmetry phthalocyanines and their analogues. *Chem. Rev.*, 111(2), 281–321.
- Malkoç, M. (2011). *Schiff Bazı Substitue Yeni Asimetrik Ftalosiyeninler*. GYTÜ, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Gebze.
- Makhseed, S., Ghazal, B., & Durmuş, M. (2020). Purple subphthalocyanine phthalocyanine dyad: Synthesis, photophysicochemical properties and DFT study. *Appl. Organomet. Chem.*, 34, 5780.
- Maree, S. & Nyokong, T. (2001). Syntheses and Photochemical Properties of Octasubstituted Phthalocyaninato Zinc Complexes. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 5(11), 782–792.
- Maskasky, J. E., Mooney, J. R. & Kenney, M. E. (1972). Iron (II) Phthalocyanines as Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents for Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, 94(6), 2132–2133.
- Meyer-Betz, F. (1913). Untersuchung über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 112, 476–503.
- Mfouo-Tynga, I., & Abrahamse, H. (2015). Cell Death Pathways and Phthalocyanine as an Efficient Agent for Photodynamic Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 16(5), 10228–10241.
- Moor, A.C.E., Ortel, B. & Hasan, T. (2003). *Photodynamic Therapy Chapter 2: Mechanism of Photodynamic Therapy*, First Edition, Royal Society of Chemistry, İngiltere.
- Moriwaki, K., Sawada, T., Akiyama, M., Ikeda, A., Kikuchi, J. I., Matsumura, T., Yano, S., Kataoka, H., Inoue, M. & Akashi, H. (2018). Synthesis and photophysical properties of S-Mannosylated chlorins and their effect on photocytotoxicity in HeLa cells. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 91(2), 230–236.

- Moser, V. D. & Thomas, A. L. (1983). *The Phthalocyanines, Manufacture And Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, Vol. II.
- Mroz, P., Yaroslavsky, A., Kharkwal, G. B., & Hamblin, M. R. (2011). Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer. *Cancers*, 3(2), 2516–2539.
- Nas, A., Biyiklioglu, Z., Fandaklı, S., Sarkı, G., Yalazan, H. & Kantekin, H. (2017). Tetra(3-(1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy) substituted cobalt, iron and manganese phthalocyanines: Synthesis and electrochemical analysis. *Inorg. Chim. Acta*, 466, 86–92.
- Nemykin, V.N., Dudkin, S.V., Dumolin, F., Hirel, C., Gürek, A.G. & Ahsen, V. (2014). Synthetic approaches to asymmetric phthalocyanines and their analogues. *Arkivoc*, 142–204.
- Nowak-Stepniowska, A., Pergoł, P. & Padzik-Graczyk, A. (2013). Photodynamic method of cancer diagnosis and therapy--mechanisms and applications. *Postepy Biochem.*, 59(1), 53–63.
- Nyokong, T. (2007). Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines. *Coord. Chem. Rev.*, 251, 1707–1722.
- Nyokong, T. (2011). Desired properties of new phthalocyanines for photodynamic therapy*. *Pure Appl. Chem.*, 83 (9) 1763–1779.
- Ocakoglu, K., Er, O., Ersoz, O. A., Lambrecht, F. Y., Ince, M., Kayabasi, C. & Gunduz, C. (2016). Evaluation of nuclear imaging potential and photodynamic therapy efficacy of symmetrical and asymmetrical zinc phthalocyanines. *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, 33, 164–169.
- Olivo, M., Bhuvaneswari, R., Lucky, S. S., Dendukuri, N. & Thong, P. S. P. (2010). Targeted photodynamic therapy of cancer using photoimmunoconjugates based on pyropheophorbide a derivatives. *Pharmaceuticals*, 3, 1507–1529.
- Orman, E.B. (2017). *Değişik ftalosiyenin komplekslerinin elektrokimyasal karakterizasyonu, elektrokatalitik ve elektrokromik uygulamaları*. MÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul.
- Öktem, S., Özhan, M.H. & Özol, D. (2001). Apoptozisin Önemi. *Toraks Dergisi*, 2(1), 91–95.
- Ömeroğlu, İ., & Durmuş, M. (2023). Water-soluble phthalocyanine photosensitizers for photodynamic therapy. *Turkish Journal of Chemistry*, 47: 837–863.
- Öncül, G.A. (2022). *Sülfa grubu içeren Schiff Bazı temelli ftalosiyenin komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu*. ÇOMÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doktora tezi, Çanakkale.

- Öztürk, C., Erdoğan, A., Durmuş, M., Uğur, A.L., Kılıçarslan, F.A., & Erden, İ. (2012). Highly soluble 3,4-(dimethoxyphenylthio) substituted phthalocyanines: Synthesis, photophysical and photochemical studies. *Spectrochim. Acta, Part A*, 86, 423–431.
- Pişkin, M. (2016). The novel 2,6-dimethoxyphenoxy substituted phthalocyanine dyes having high singlet oxygen quantum yields. *Polyhedron* 104, 17–24.
- Proskuryakov S. Y., Konoplyannikov A. G. & Gabai V. L. (2003). Necrosis: a specific form of programmed cell death?. *Exp. Cell Res.*, 283 (1), 1–16.
- Riek, R., Fiaux, J., Bertelsen, E. B., Horwich, A. L. & Wüthrich, K. (2002). Solution NMR techniques for large molecular and supramolecular structures. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(41):12144-12153.
- Robertson C. A., Evans D. H. & Abrahamse H. (2009). Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *J. Photochem. Photobiol., B*, 96 (1), 1–8.
- Roguin, L.P., Chiarante, N., García Vior, M.C. & Marino J. (2019). Zinc(II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic therapy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 114, 105575.
- Rusanova, J., Pilkington, M. & Decurtins, S. (2002). A novel fully conjugated phenanthroline-appended phthalocyanine: synthesis and characterisation. *Chem. Commun.*, 2236–2237.
- Saczko, J., Kulbacka, J., Chwiłkowska, A., Lugowski, M. & Banaś, T. (2004). Levels of lipid peroxidation in A549 cells after PDT in vitro. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku (1995)*, 49 Suppl 1, 82–84.
- Safonova, A.S., Martynov, A.G., Polovkova, M.A., Ugolkova, E.A., Minin, V.V., Gorbunova, Y.G. & Tsivadze, A.Y. (2020). 5,8-Disubstituted Crown-Naphthalonitriles as a Platform for Highly Soluble Naphthalocyanines. *Dyes Pigm.*, 180, 108484.
- Salan, Ü., Altındal, A., Özkaya, A.R., Salih, B. & Bekaroğlu, Ö. (2012). Photovoltaic and electrocatalytic properties of novel ball-type phthalocyanines bridged with four dicumarol†. *Dalton Trans.*, 41, 5177–5187.
- Salık, N. (2020). *Yeni ftalosiyenin türevlerinin antikanser fotodinamik terapi etkinliğinin araştırılması*. Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Gebze.
- Sarkı, G. (2019). *Kalkon süstitüe grup içeren metalsiz ve metalli ftalosiyeninlerin sentezi, karakterizasyonu ve elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi*. KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Trabzon.
- Sarkı, G., Yalazan, H. & Kantekin, H. (2020). Synthesis and aggregation properties of 2, 9, 16, 23- tetrakis (chloro) -3, 10, 17, 24- tetrakis [2- (4- allyl -2-methoxyphenoxy)ethoxy] phthalocyaninato cobalt(II), manganese(III), zinc(II). *Turkish Journal of Analytical Chemistry*, 2(2), 75–80.

- Saggar J. K. & Tannock I. F. (2015). Chemotherapy rescues hypoxic tumor cells and induces their reoxygenation and repopulation an effect that is inhibited by the hypoxia-activated prodrug TH-302. *Clin. Cancer Res.*, 21(9), 2107–2114.
- Schnurpfeil, G., Sobbi, A.K., Spiller, W., Kliesch, H. & Wöhrle, D. (1997). Photo-oxidative Stability and its Correlation with Semi-empirical MO Calculations of Various Tetraazaporphyrin Derivatives in Solution. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 1 (2), 159–167.
- Seikel, E., Grau, M., Käsmarker, R., Oelkers, B. & Sundermeyer, J. (2011). Synthesis and crystal structure of novel, soluble titanyl phthalocyanines. *Inorg. Chim. Acta*, 374, 119–126.
- Seslikaya, C. (2022). *Kükürt köprülü metalli ve metalsiz ftalosiyanınların sentezi karakterizasyonu ve spektral özelliklerin incelenmesi*. MÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, İstanbul.
- Sever, B. (2019). *Yeni pirazolin türevlerinin sentezi ve antikanser etki çalışmaları*. ANAÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Eskişehir.
- Sharman, W.M. & Van Lier, J.E. (2003). 97- *Synthesis of Phthalocyanine Precursors*, In: Kadish, K., Guillard, R. & Smith, K.M. (eds.). *The Porphyrin Handbook*. Academic Press.
- Sheng, N., Liu, D., Gu, B., He, J. & Cui, Y. (2015). A series of homoleptic bis(phthalocyaninato) rare earth sandwich complexes with large two-photon absorption cross-section. *Dyes Pigm.*, 122, 346–350.
- Shimizu, S. (2016). Recent Advances in Subporphyrins and Triphyrin Analogues: Contracted Porphyrins Comprising Three Pyrrole Rings. *Chem. Rev.*, 117, 2730–2784.
- Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L. & Kinsella T.J. (2000). Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, 869–880.
- Stillman, M.J. & Nyokong, T. (1989). *Absorption and magnetic circular dichroism spectral properties of phthalocyanines. Part I. Complexes of the Dianion*, Phthalocyanines Properties and Applications. VCH, 3, 139–289.
- Sutton, L. E. & Kenney, M. E. (1967). Infrared and nuclear magnetic resonance studies of some tin phthalocyanines and hemiporphyrazines. *Inorg. Chem.*, 6(10), 1869–1872.
- Sun Y., Zhao D., Wang G., Wang Y., Cao L., Sun J. & He Z. (2020). Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development. *Acta Pharm. Sin. B.*, 10(8), 1382–1396.
- Sobbi, A.K., Wöhrle, D. & Schlettwein, D.J. (1993). Photochemical Stability of Various Porphyrins In Solution and As Thin – Film Electrodes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2, 3, 481–488.

- Song, C., Xu, W., Wu, H., Wang, X., Gong, Q., Liu, C., Liu, J. & Zhou, L. (2020). Photodynamic therapy induces autophagy-mediated cell death in human colorectal cancer cells via activation of the ROS/JNK signaling pathway, *Cell Death Dis.*, 11(10), 1–14.
- Soriano, J., Villanueva, A., Stockert, J. C. & Cañete, M. (2013). Vehiculization determines the endocytic internalization mechanism of Zn (II)-phthalocyanine. *Histochem. Cell Biol.*, 8, 149–160.
- Stables, G. I. & Ash, D. V. (1995). Photodynamic therapy. *Cancer Treat. Rev.*, 21(4), 311–323.
- Szacilowski, K., Macyk, W., Drzewiecka-Matuszek, A., Brindell, M., & Stochel, G. (2005). Bioinorganic photochemistry: Frontiers and mechanisms. *Chemical Reviews*, 105(6), 2647–2694.
- Tekdaş, D.A., Kumru, U., Gürek, A.G., Durmuş, M., Ahsen, V. & Dumolin, F. (2012). Towards near-infrared photosensitisation: a photosensitising hydrophilic non-peripherally octasulfanyl-substituted Zn phthalocyanine. *Tetrahedron Lett.*, 53, 5227–5230.
- Terekhov, D.S., Nolan, K.J.M., Mc Arthur, C.R. & Leznoff, C.C. (1996). Synthesis of 2,3,9,10,16,17,23,24-octaalkylphthalocyanines and effects of concentration and temperature on their ¹H-NMR spectra. *J. Organomet. Chem.*, 61, 3034–3040.
- Thomas, A. L. (1990). *Phthalocyanine Research and Applications*, CRC Press, Florida.
- Thompson, C. (1995). Apoptosis in The Pathogenesis and Treatment of Disease. *Science*, 267(5203), 1456–1462.
- Tolbin, A.Y., Pushkarev, V.E., Nikitin, G.F. & Tomilova, L.G. (2009). Heteroligand and heteronuclear clamshell-type phthalocyanines: selective preparation, spectral properties, and synthetic application. *Tetrahedron Lett.*, 50, 4848–4850.
- Tomachynski, L.A., Tretyakova, I.N., Chernii, V.Y., Volkov, S.V., Kowalska, M., Legendziewicz, J., Gerasymchuk, Y.S. & Radzki, St. (2008). Synthesis and spectral properties of Zr(IV) and Hf(IV) phthalocyanines with β-diketonates as axial ligands. *Inorg. Chim. Acta*, 361, 2569–2581.
- Tümay, S.O., Şenocak, A. & Mermer, A. (2021). A “turn-on” small molecule fluorescent sensor for the determination of Al³⁺ ion in real samples: theoretical calculations, and photophysical and electrochemical properties. *New J. Chem.*, 45, 18400–18411.
- Uğur, A.L., Dinçer, H.A., & Erdoğan, A. (2012). Synthesis, photophysical and thermal studies of symmetrical and unsymmetrical zinc phthalocyanines. *Polyhedron*, 31, 431–437.
- van Straten, D., Mashayekhi, V., de Bruijn, H.S., Oliveira, S. & Robinson, D. (2017). Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions, *Cancers*, 9, 19.

- Varghese, B., Al-Busafi, S.N., Suliman, F.O. & Al-Kindy, S.M.Z. (2017). Unveiling a versatile heterocycle: pyrazoline –a review. *RSC Adv.*, 7, 46999.
- Yalazan, H. (2018). *Yeni süstitüe grup içeren ftalosiyeninlerin sentezi, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi*. KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Trabzon.
- Yalazan, H., Köç, M., Fandaklı, M., Nas, A., Durmuş, M. & Kantekin, H. (2019). Synthesis, characterization, and photochemical properties of novel peripherally and non-peripherally tetra substituted zinc(II) and magnesium(II) phthalocyanines containing 4-(1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenol units. *Polyhedron*, 170, 576–583.
- Yalazan H., Tekintas, K., Serdaroğlu, V., Saka, E.T., Kahriman, N., & Kantekin, H. (2020). Design, syntheses, spectroscopic, aggregation properties of novel peripheral octa-substituted zinc(II), magnesium(II) and lead(II) phthalocyanines and investigation of their photocatalytic properties on the photooxidation of 4- nitrophenol. *Inorg. Chem. Commun.*, 118, 107998.
- Yalazan, H., Akyüz, D., Ünlüer, D., Koca, A., Kantekin, H. & Sancak, K. (2020). Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical properties of novel soluble peripheral tetra triazole substituted Co^{II} , Cu^{II} , $\text{Mn}^{\text{III}}\text{Cl}$ and $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{O}$ phthalocyanines. *Polyhedron*, 180, 114419.
- Yalazan, H., Tüzün, B., Akkaya, D., Barut, B., Kantekin, H. & Yıldırım, S. (2022). Quinoline-fused both non-peripheral and peripheral Zn^{II} and Mg^{II} phthalocyanines: Anti-cholinesterase, anti- α -glucosidase, DNA nuclease, antioxidant activities, and insilico studies. *Appl Organomet Chem.*, 36, e6696.
- Yalazan, H., Barut, B., Yıldırım, S., Yalçın, C.Ö. & Kantekin, H. (2022). Axially disubstituted silicon (IV) phthalocyanines containing different isoxazolyl groups: Design, syntheses, binding and in vitro phototoxic activities against SH-SY5Y cells. *J. Mol. Struct.*, 1262, 133066.
- Yalazan, H., Kantekin, H., Budak, Ö. & Koca, A. (2022). Non-peripheral tetra methoxylated pyrazoline bearing Co^{II} , Cu^{II} and $\text{Mn}^{\text{III}}\text{Cl}$ phthalocyanines: Syntheses, electrochemistry and spectroelectrochemistry. *J. Organomet. Chem.*, 973–974, 122405.
- Yalazan, H., Maden, Y.E., Koca, A. & Kantekin, H. (2022). Multi-step syntheses, electrochemistry and spectroelectrochemistry of peripheral Co^{II} , Cu^{II} and $\text{Mn}^{\text{III}}\text{Cl}$ phthalocyanines bearing pyrazoline. *J. Mol. Struct.*, 1269, 133788.
- Yalazan, H., Akkaya, D., Seyhan, G., Barut, B. & Kantekin, H. (2023). Novel different furoic acid-linked axial siliconphthalocyanines: Design, syntheses, cholinesterases, tyrosinase inhibitory, and DNA damage studies. *Appl Organomet Chem.*, 37, e7040.
- Yalazan, H., Ömeroğlu, İ., Çelik, G., Kantekin, H. & Durmuş, M. (2023). Fluorinated pyrazoline-linked axial silicon phthalocyanine, alpha (α) and beta (β) zinc phthalocyanines on photophysicochemical properties. *Inorg. Chim. Acta*, 551, 121480.

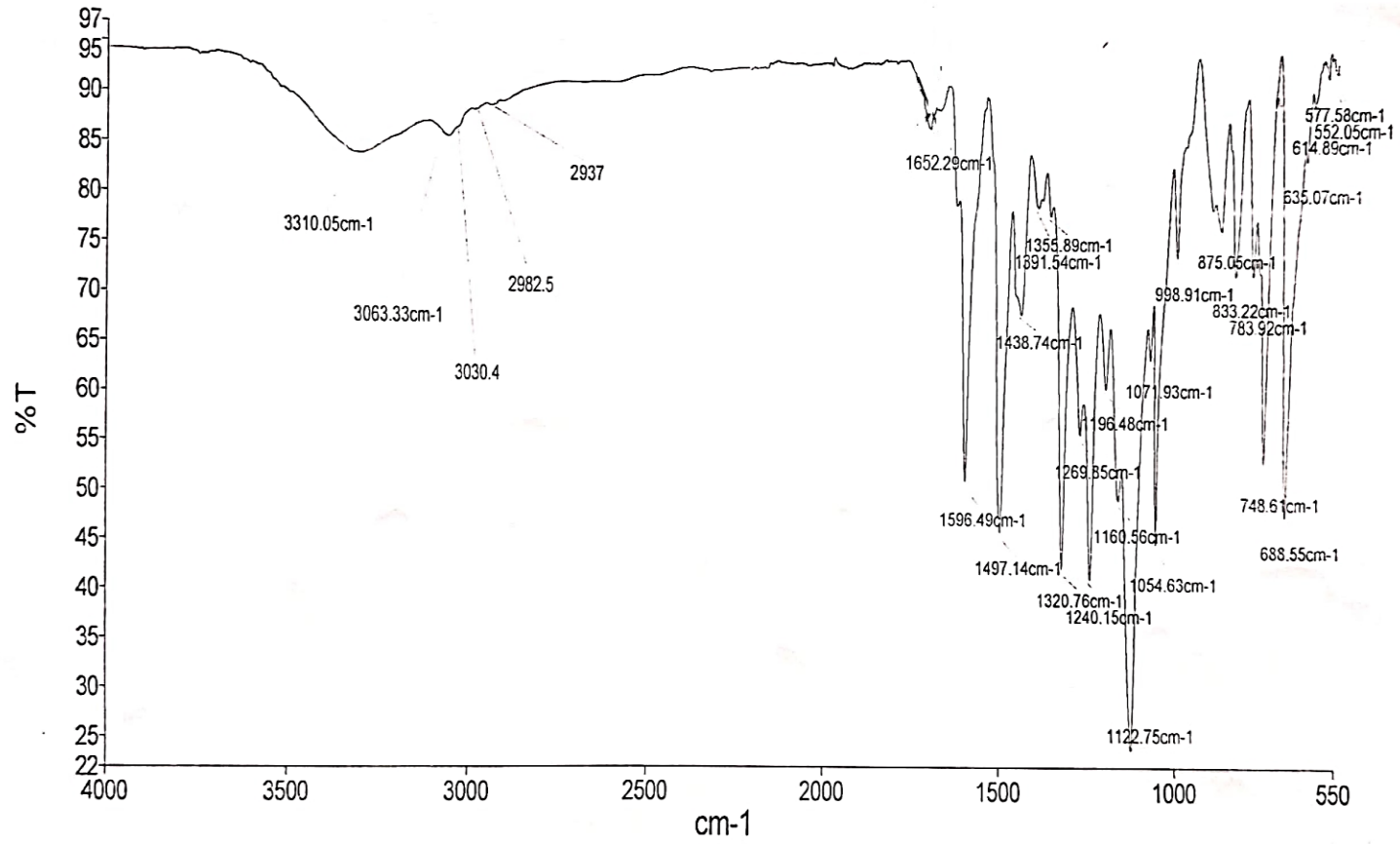
- Yalazan, H., Kantekin, H. & Durmuş, M. (2023). Peripherally, non-peripherally and axially pyrazoline-fused phthalocyanines: synthesis, aggregation behaviour, fluorescence, singlet oxygen generation, and photodegradation studies. *New J. Chem.*, 47, 7849.
- Yavuz E.B. (2022). *Periferal olmayan konumda süstitüe ftalosiyanin bileşğinin transdermal ilaç salım sistemlerinde uygulanması*. KLÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Kırklareli.
- Yurt, F., Ince, M., Colak, S. G., Ocakoglu, K., Er, O., Soylu, H. M., Gunduz, C., Avci, C.B. & Kurt, C. C. (2017). Investigation of in vitro PDT activities of zinc phthalocyanine immobilised TiO₂ nanoparticles. *Int. J. Pharm.*, 524(1), 467–474.
- Yurtaslan, A. (2023, Aralık 5). *Kanser*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi: https://www.onkoloji.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=8511&Itemid=1102 adresinden alınmıştır
- Yoshiyama, H., Shibata, N., Sato, T., Nakamura, S. & Toru, T. (2008). Synthesis of covalently linked binuclear clamshell phthalocyanine by double-click reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 6, 4498-4501.
- Yoon, I., Li, J. Z. & Shim, Y. K. (2013). Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clinical Endoscopy*, 46(1), 7–23.
- Wang, H. W., Zhu, T. C., Putt, M. P., Solonenko, M. G., Metz, J. M., Dimofte, A., Miles, J., Fraker, D. L., Glatstein, E., Hahn, S. M. & Yodh, A. G. (2005). Broadband reflectance measurements of light penetration, blood oxygenation, hemoglobin concentration, and drug concentration in human intraperitoneal tissues before and after photodynamic therapy. *J. Biomed. Opt.*, 10(1), 014004, 1–13.
- Wang, J., Wang, T.T., Gaoa, P.F. & Huang, C.Z. (2014). Biomolecules-conjugated nanomaterials for targeted cancer therapy. *J. Mater. Chem. B*, 48 (2), 8452–8465.
- Würth, C., Grabolle, M., Pauli, J., Spieles, M., & Resch-Genger, U. (2013). Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples. *Nat. Protoc.*, 8 (8), 1535–1550.
- Zeki, K. (2021). *Farklı yapılarıdaki tert-bütıl grupları içeren metalli ftalosiyaninlerin sentezi, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri*. YTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, İstanbul.
- Zhang, J., Jiang, C., Longo, J. P. F., Azevedo, R. B., Zhang, H. & Muehlmann, L. A. (2018). An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharm. Sin. B*, 8(2), 137–146.
- Zhang, X., & Chen, Y. (2014). A sandwich mixed (phthalocyaninato) (porphyrinato) europium triple-decker: Balanced-mobility, ambipolar organic thin-film transistor. *Inorg. Chem. Commun.*, 39, 79–82.
- URL-1. (2023, Aralık 5). *Kanser nedir?*: <https://www.kanservakfi.com/kanser-hakkinda/kanser-nedir/> adresinden alınmıştır

URL-2. (2023, Aralık 6). 1-7 Nisan Kanser Haftası. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/1-7-nisan-kanser-haftas%C4%B1.html#:~:text=Kanser%20beraberinde%20getirdi%C4%9Fi%20sa%C4%9Fl%C4%B1k%20sorunlar%C4%B1n%C4%B1n,ba%C4%9Fl%C4%B1%209.9%20milyon%20%C3%B6l%C3%BCm%20ger%C3%A7ekle%C5%9Fmi%C5%9Ftir>

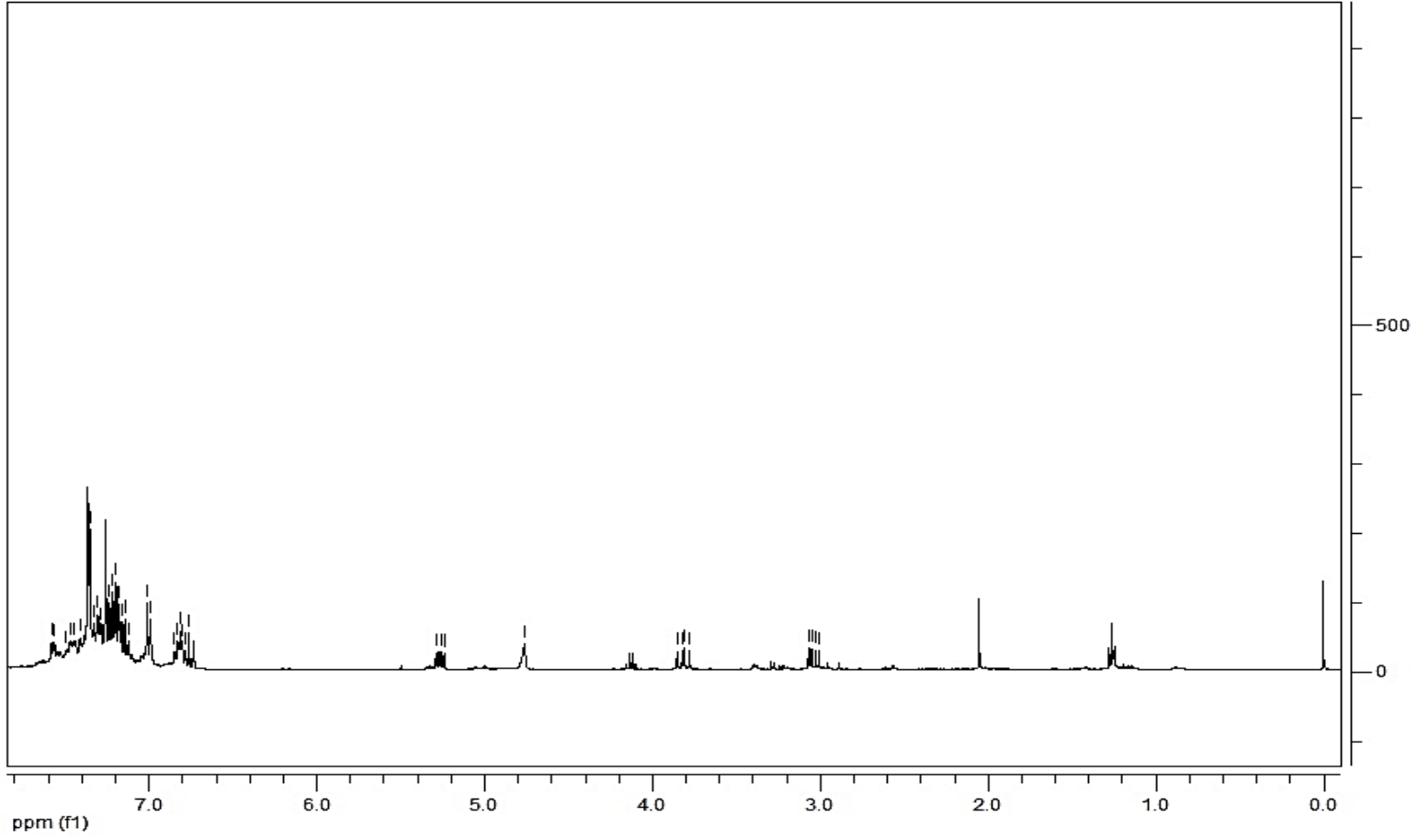
URL-3. (2023, Aralık 6). Kanser hakkında bilinmesi gerekenler: <https://www.neolife.com.tr/kanser-nedir/> adresinden alınmıştır



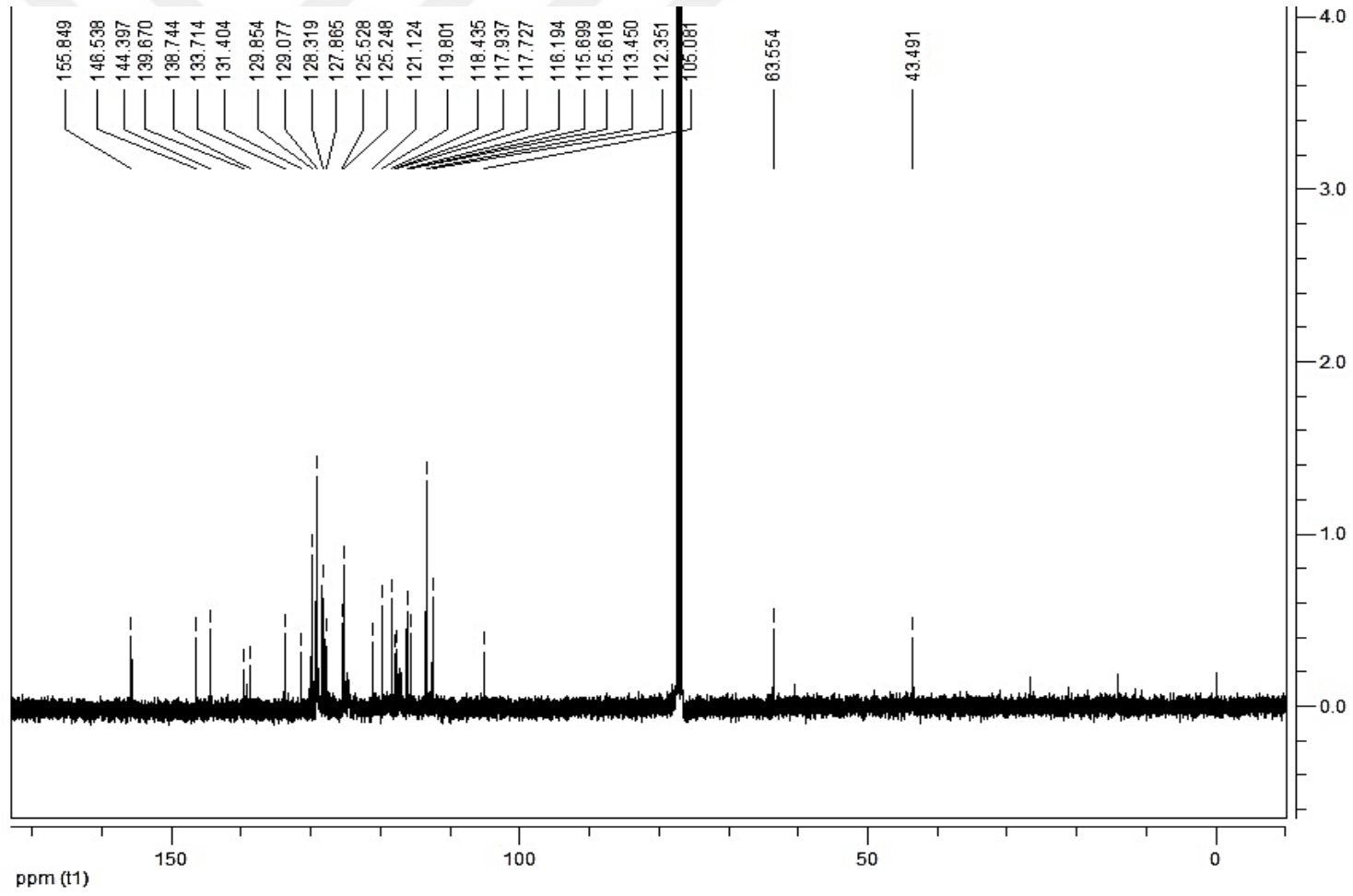
7. EKLER



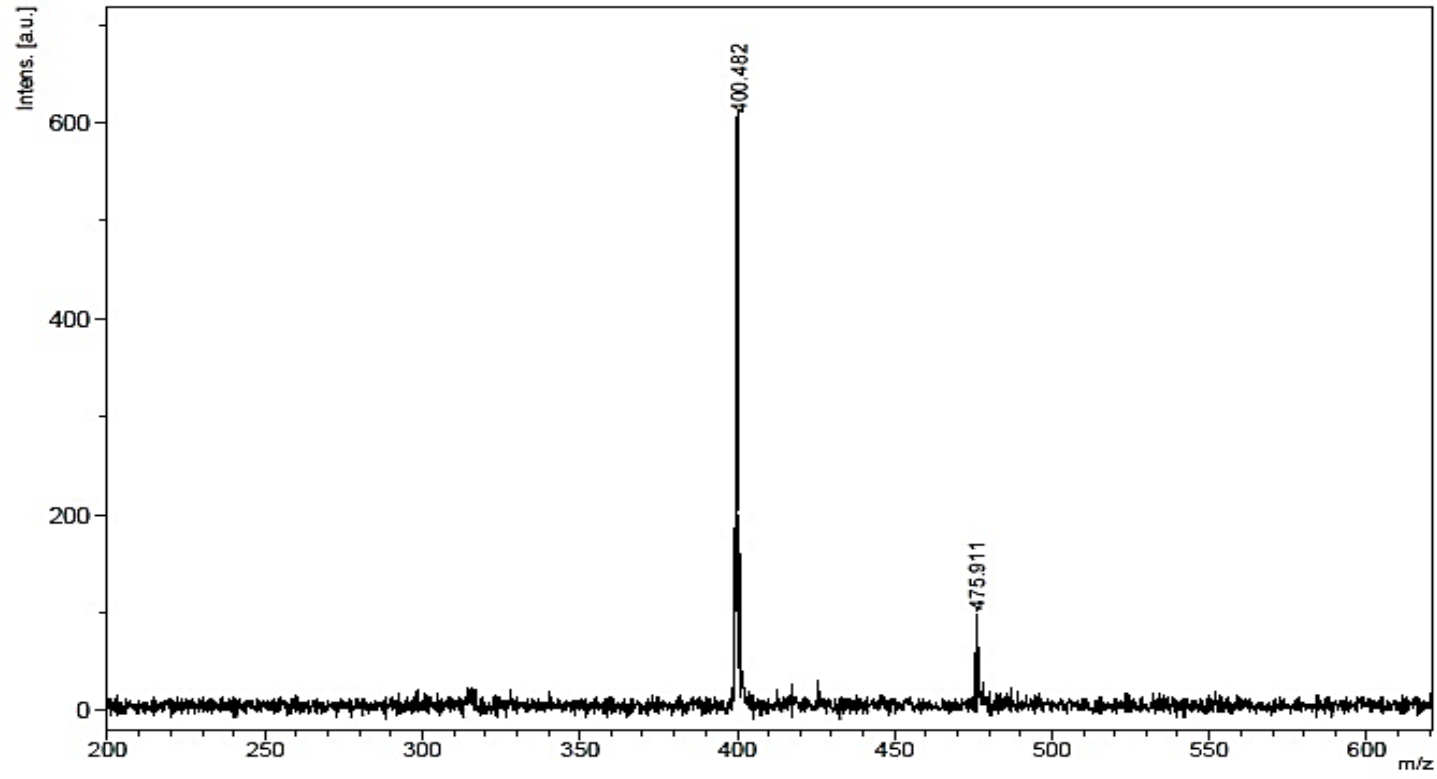
Ek Şekil 1. HY₁-OH Bileşiğine ait IR Spektrumu



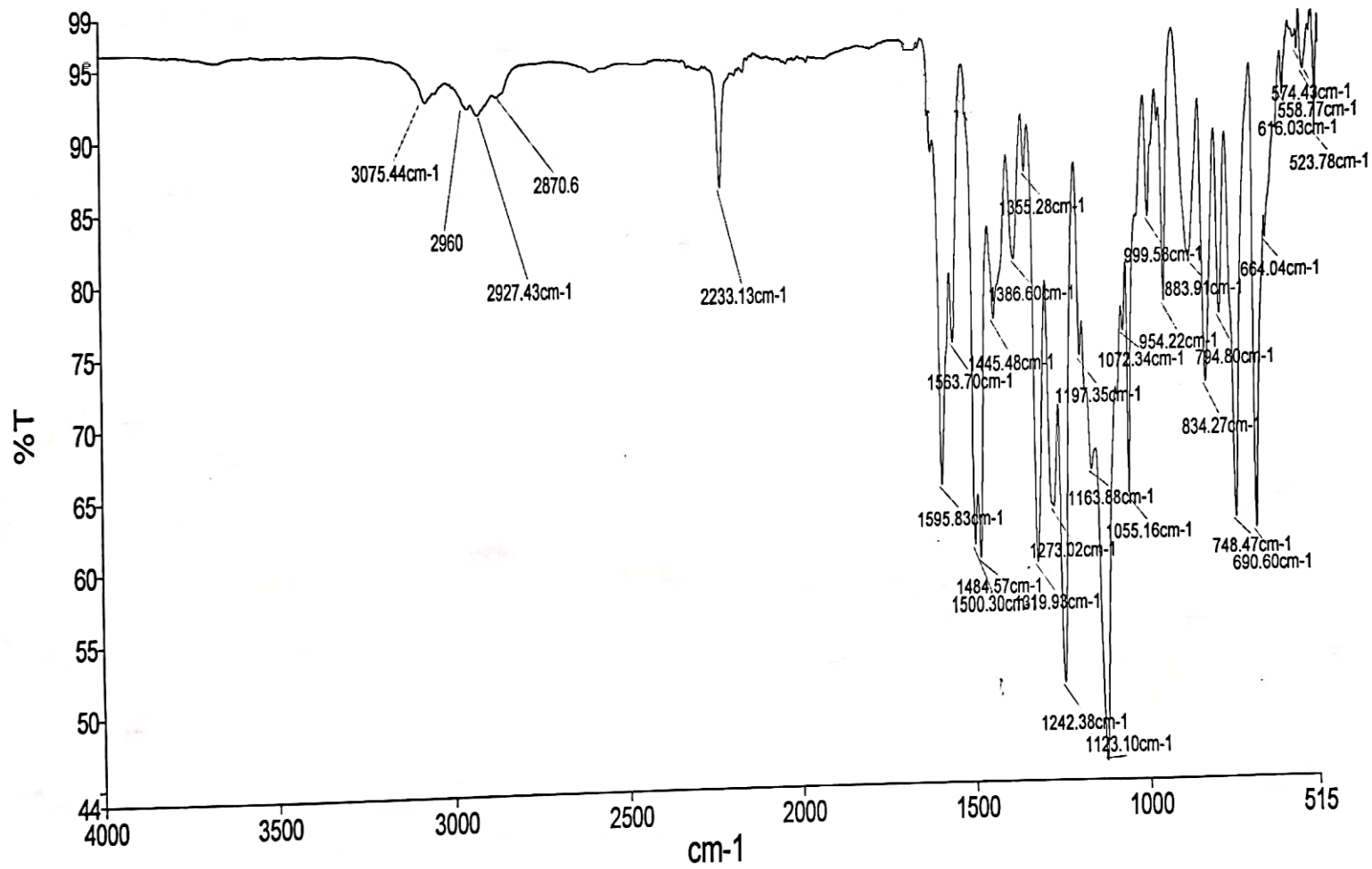
Ek Şekil 2. $\text{HY}_1\text{-OH}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



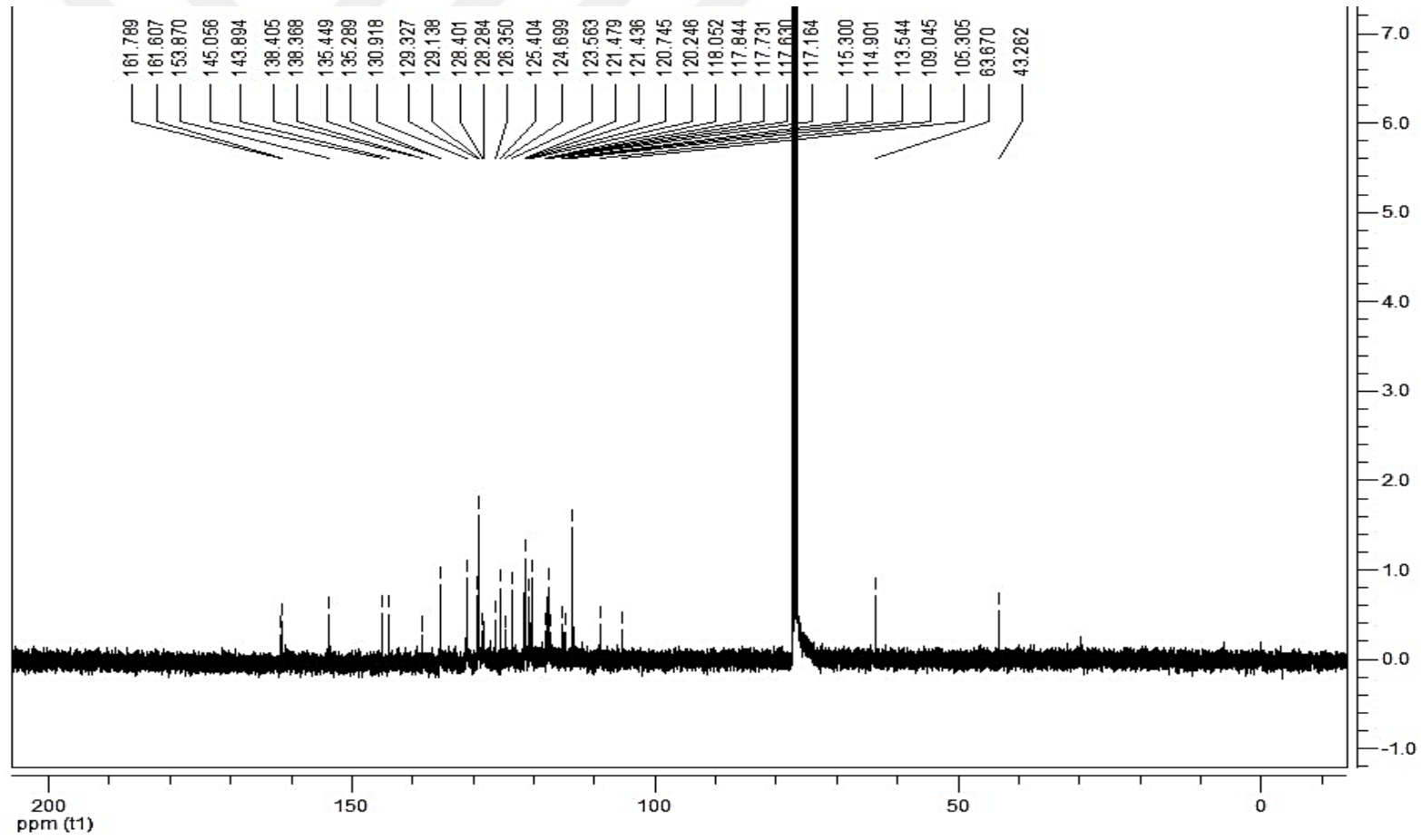
Ek Şekil 3. HY₁-OH Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



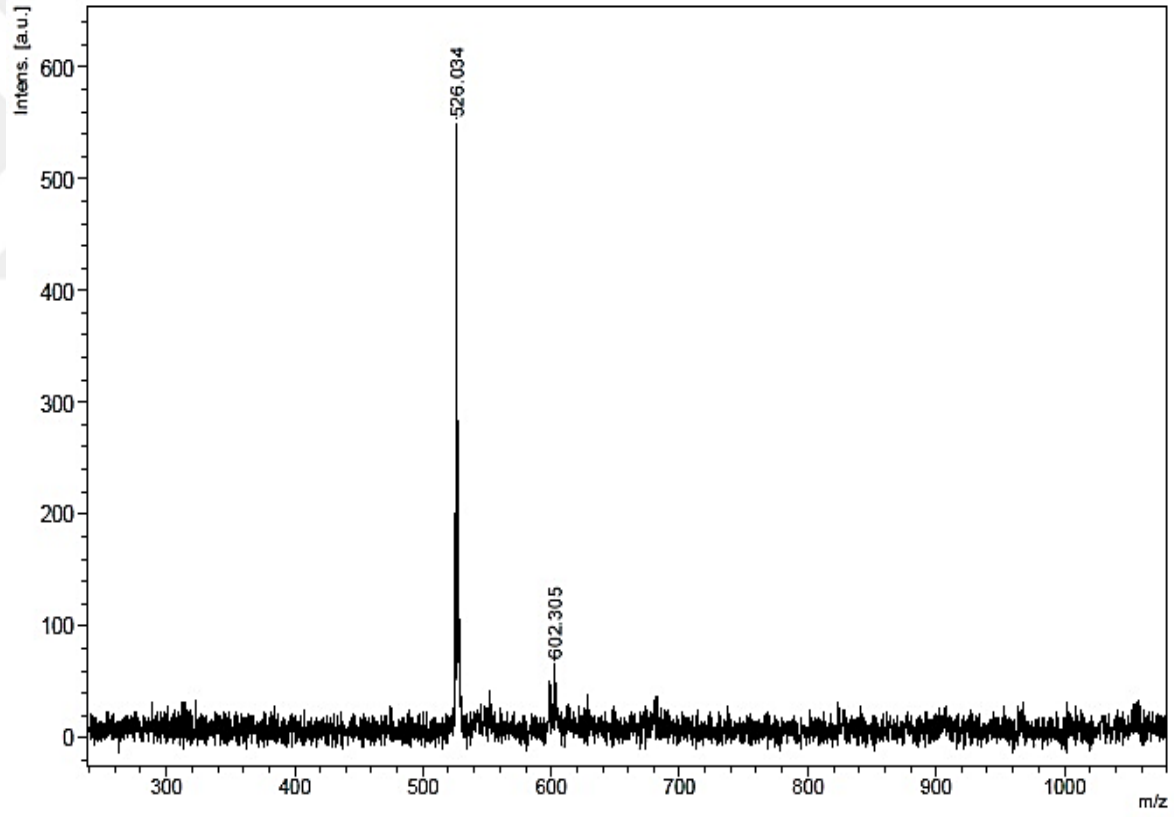
Ek Şekil 4. HY₁-OH Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



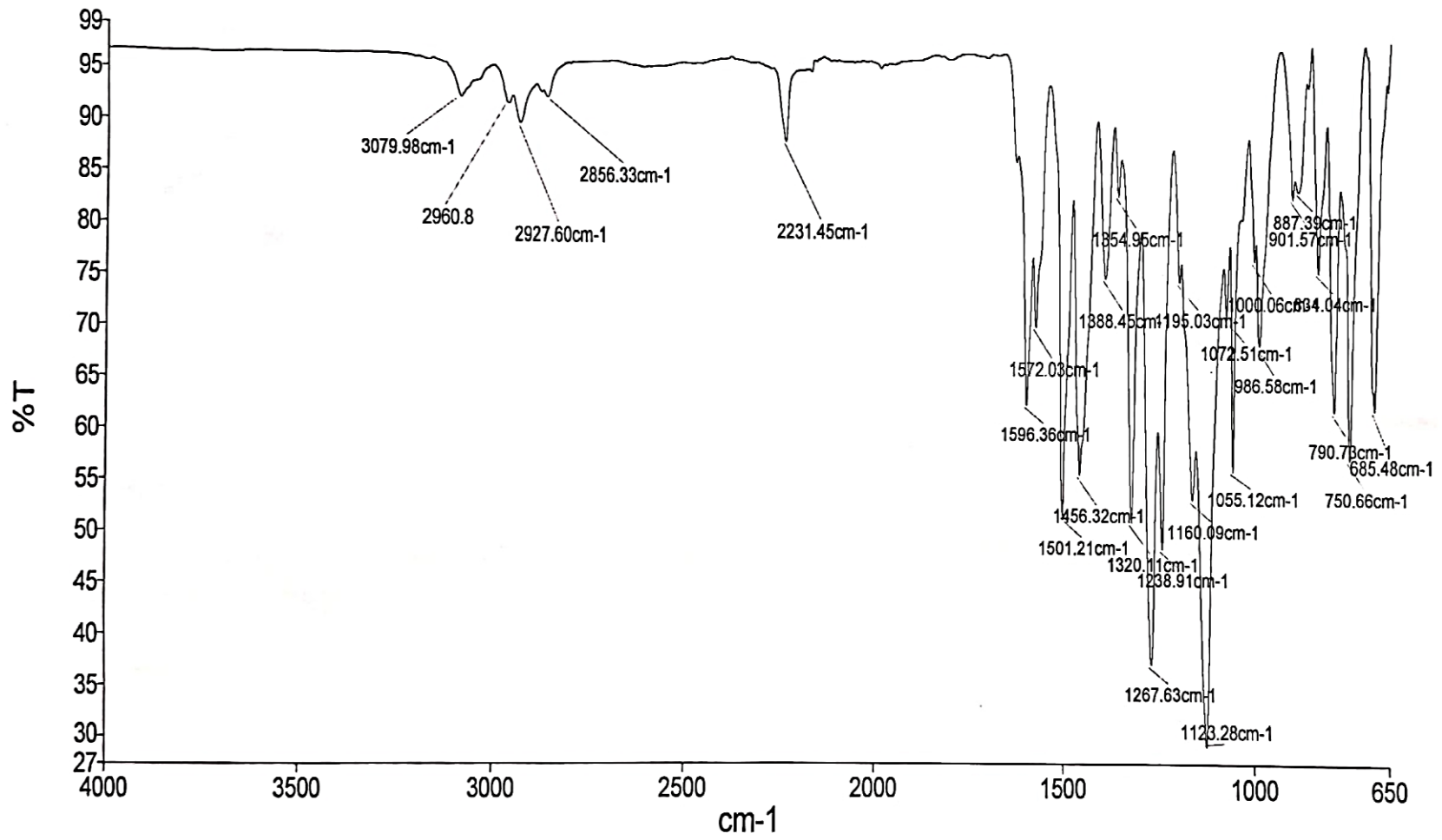
Ek Şekil 5. HY₁-CN^P Bileşiğine ait IR Spektrumu



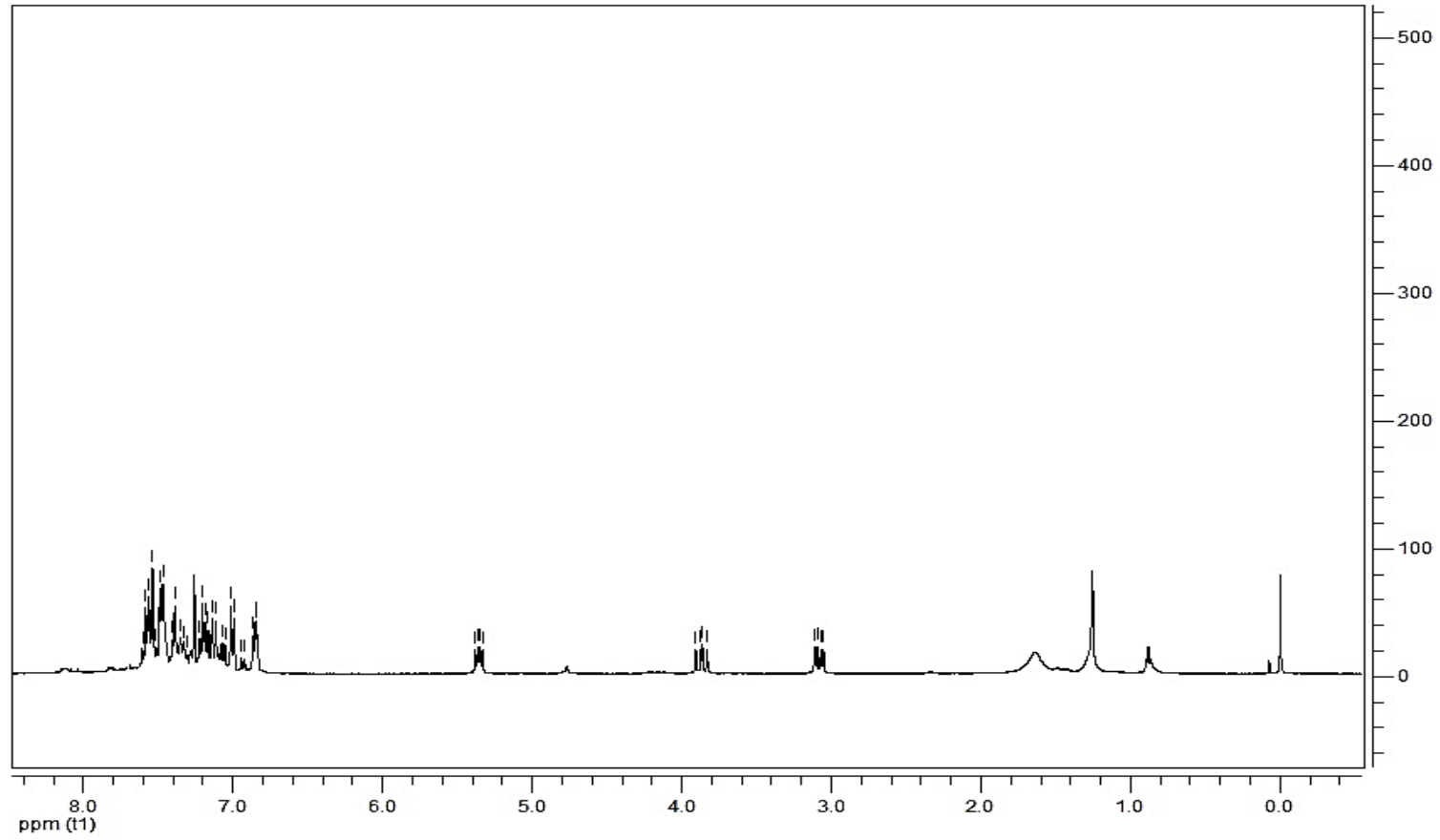
Ek Şekil 7. HY₁-CN^p Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



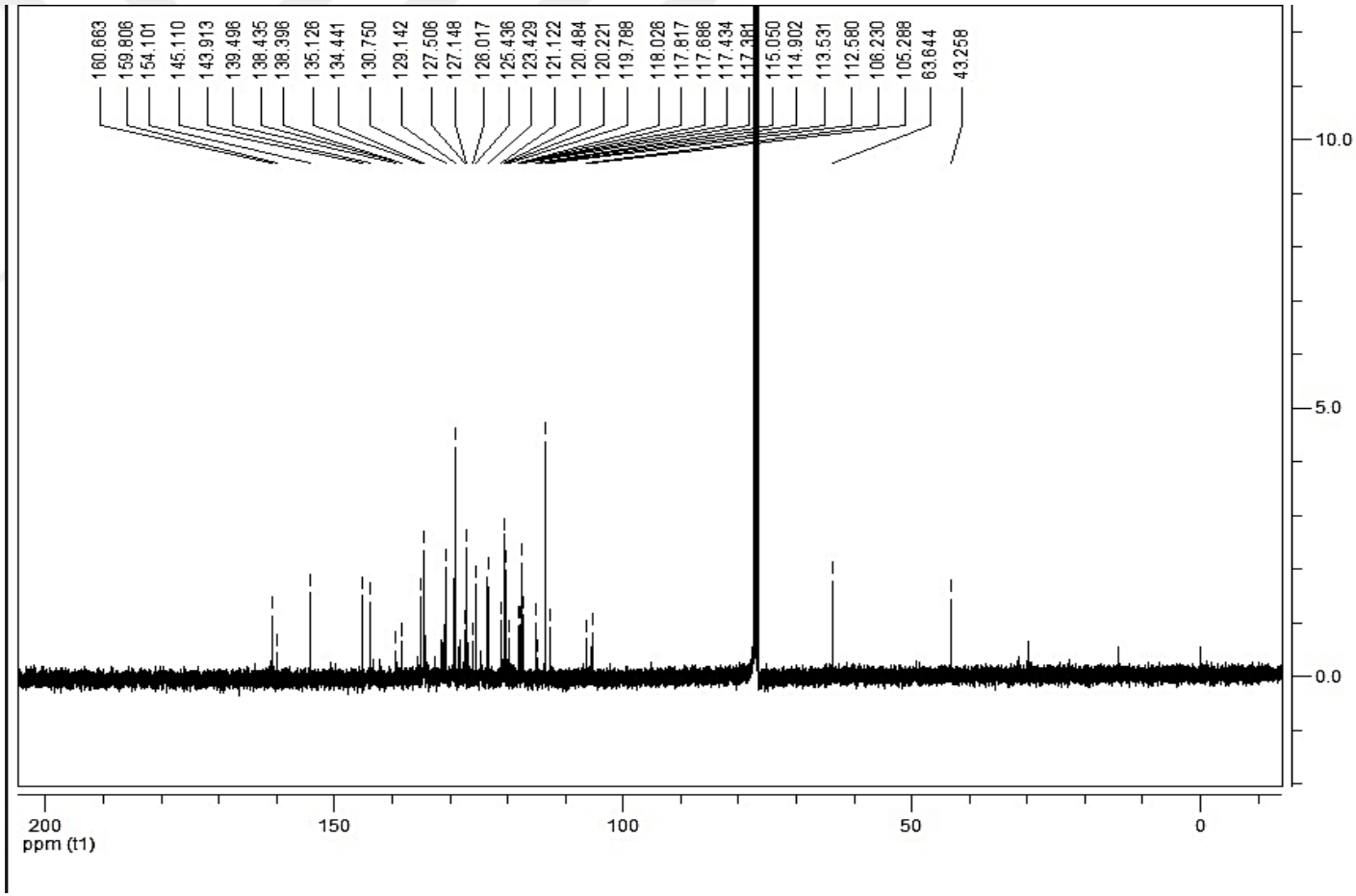
Ek Şekil 8. HY₁-CN^p Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



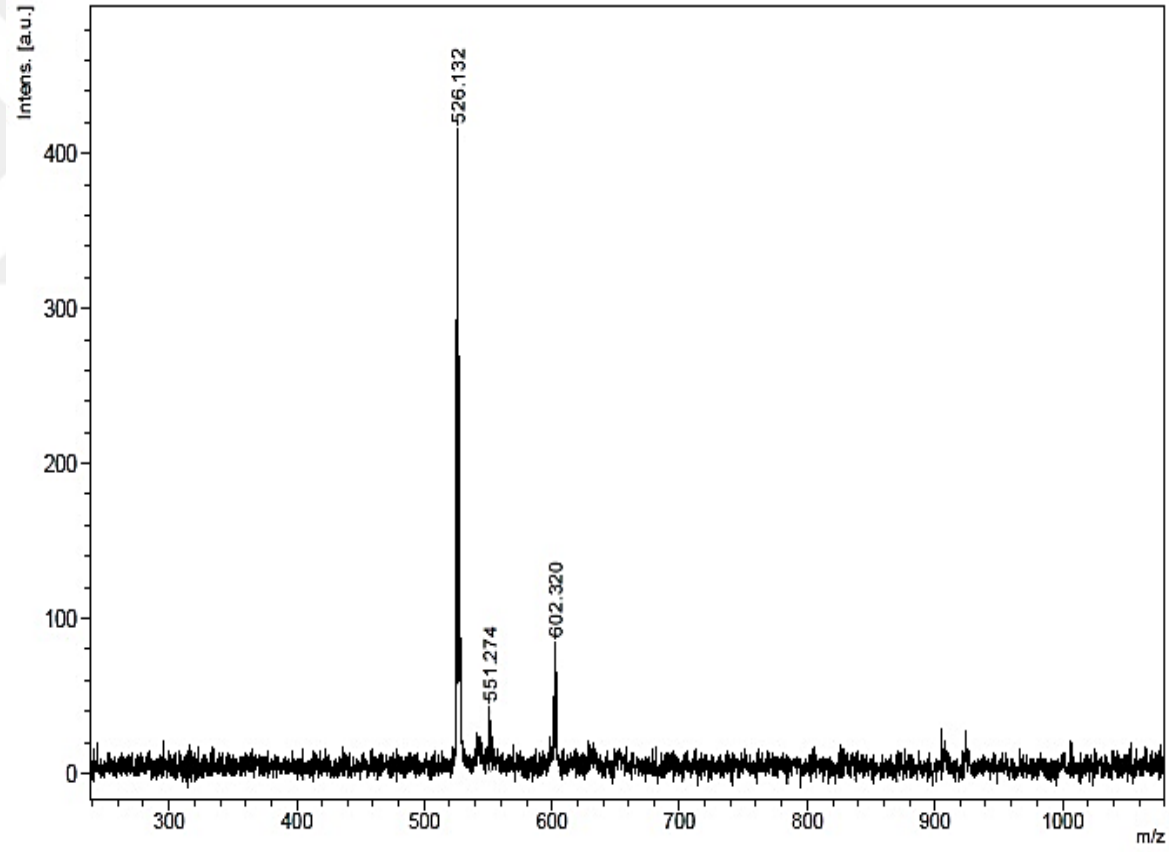
Ek Şekil 9. HY₁-CN^{np} Bileşiğine ait IR Spektrumu



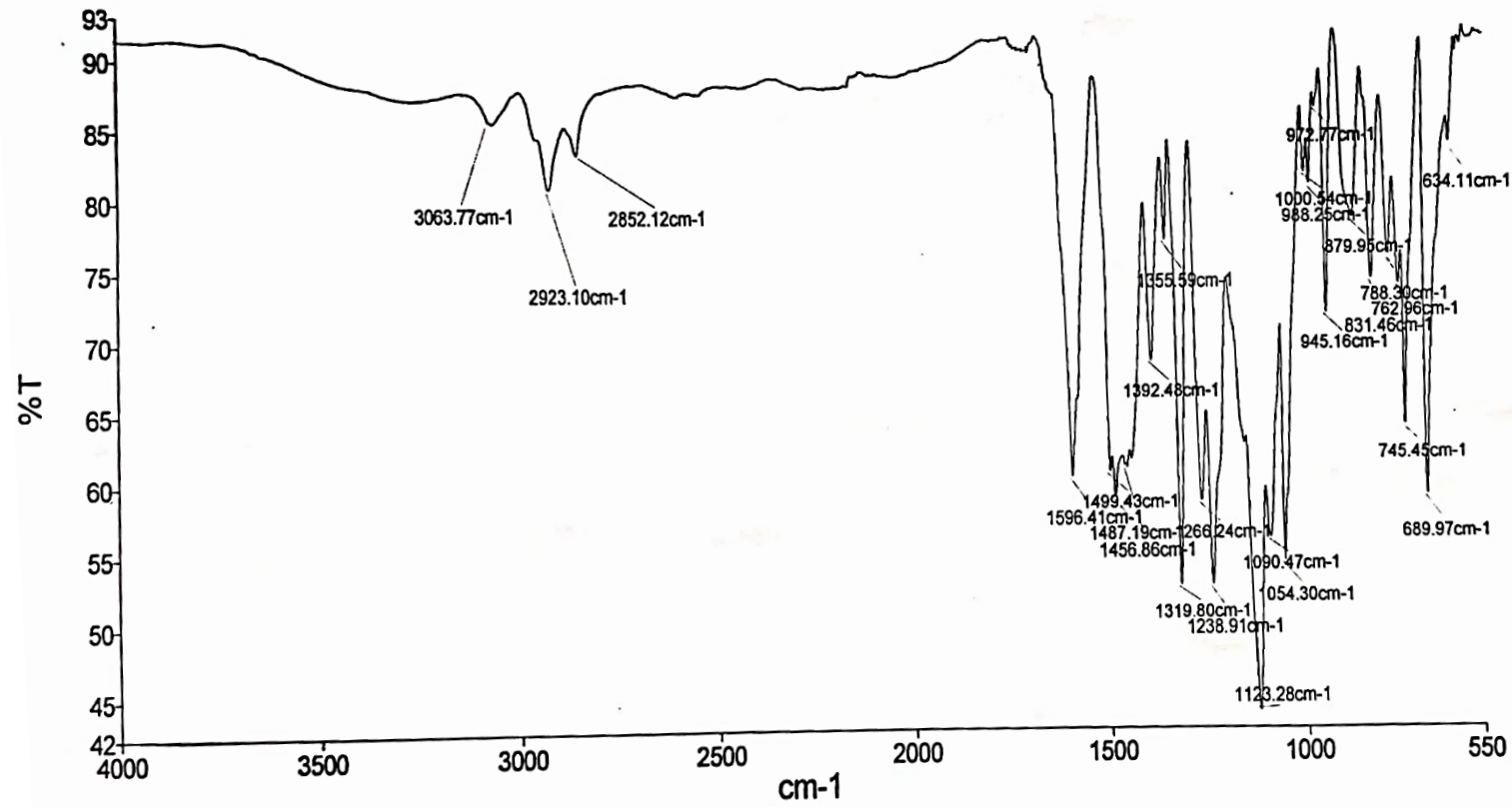
Ek Şekil 10. $\text{HY}_1\text{-CN}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



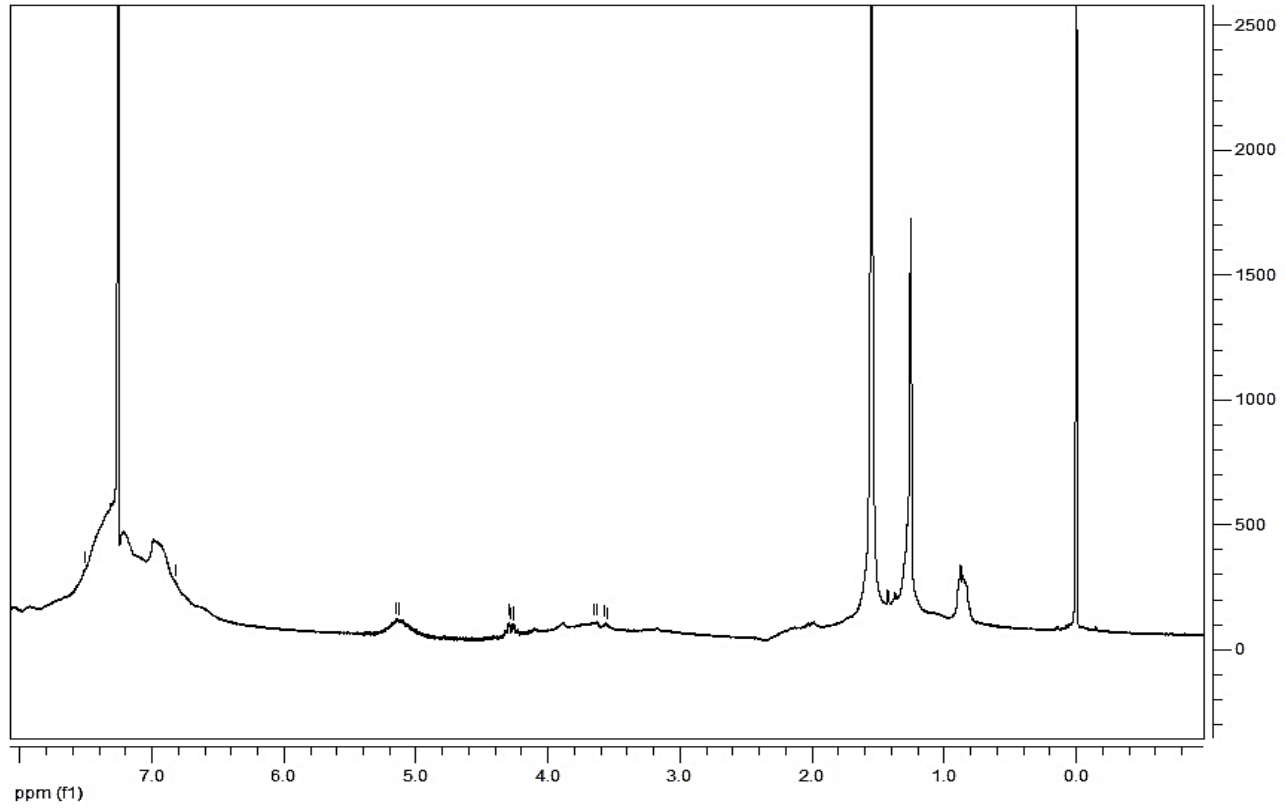
Ek Şekil 11. HY₁-CN^{np} Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



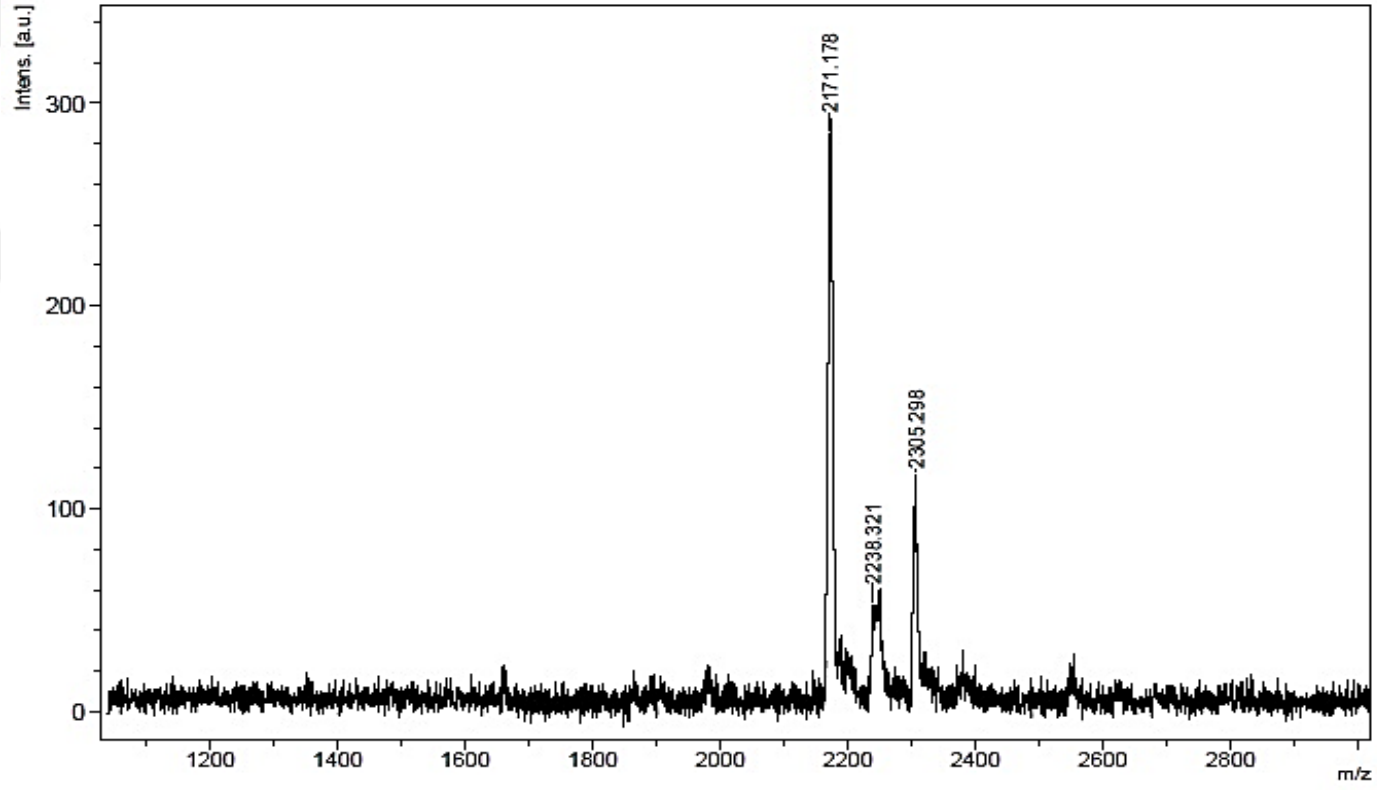
Ek Şekil 12. HY₁-CN^{np} Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



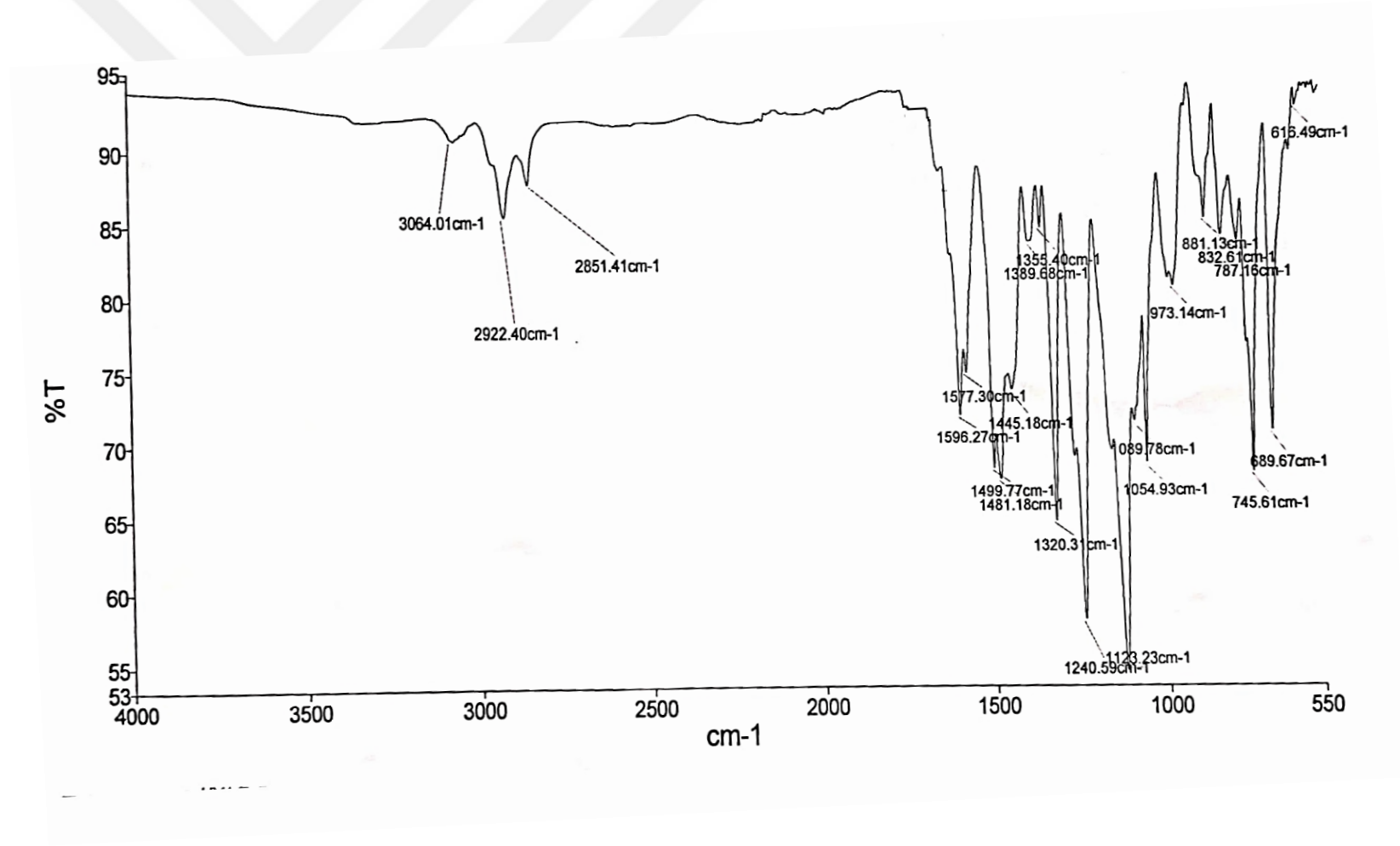
Ek Şekil 13. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğine ait IR Spektrumu



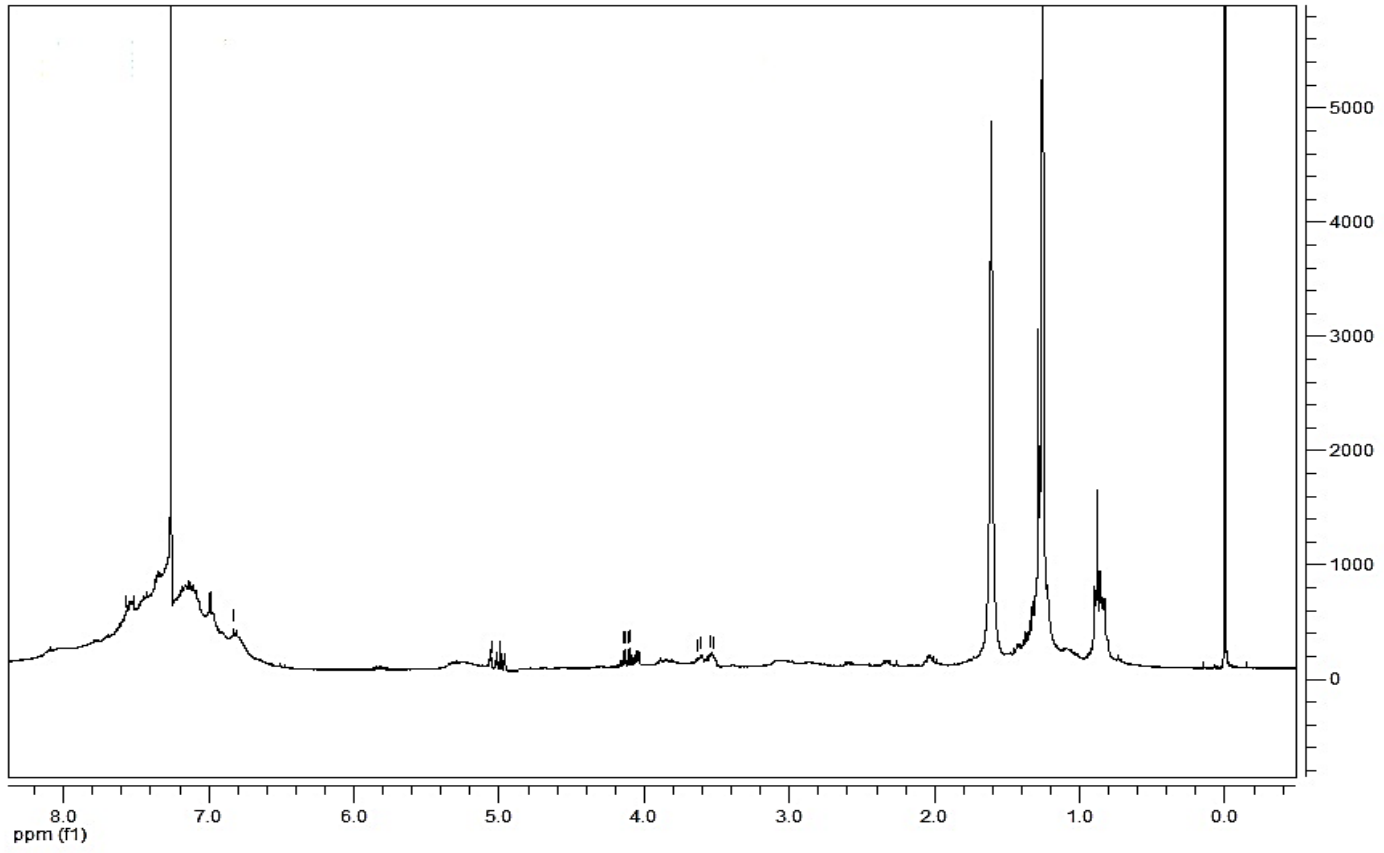
Ek Şekil 14. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{p}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



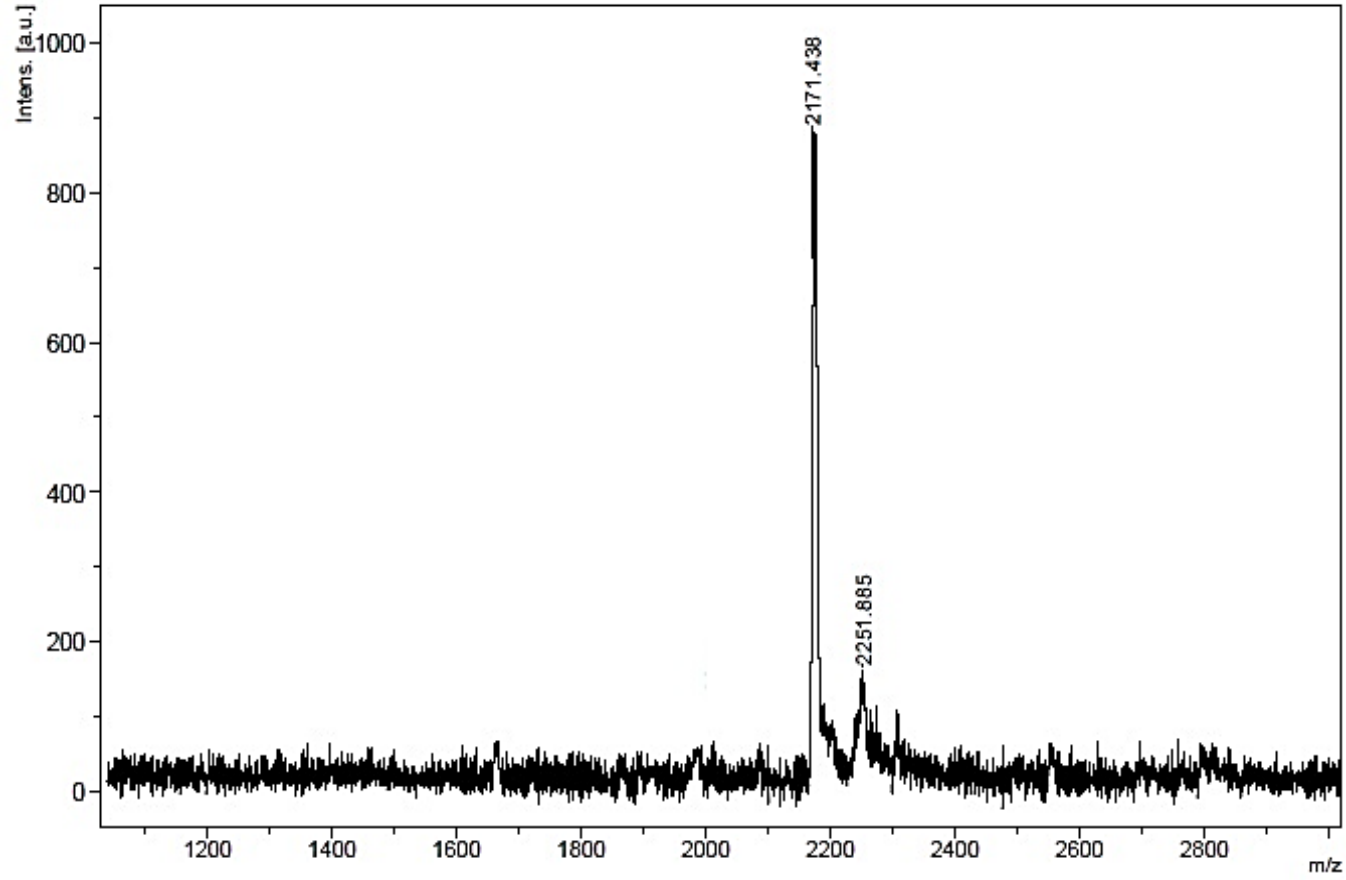
Ek Şekil 15. HY₁-ZnPc^p Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



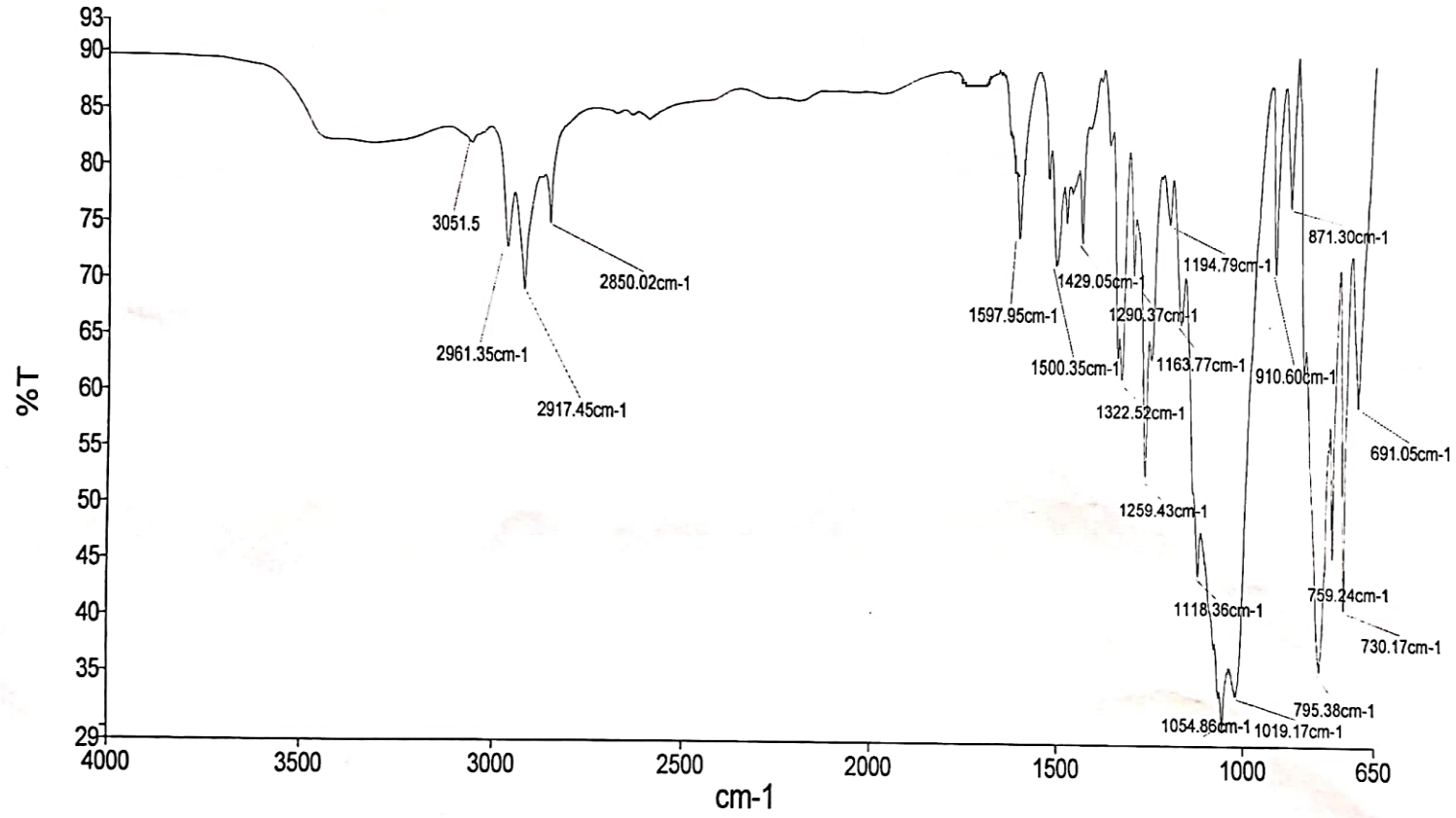
Ek Şekil 16. HY₁-ZnPc^{np} Bileşiğine ait IR Spektrumu



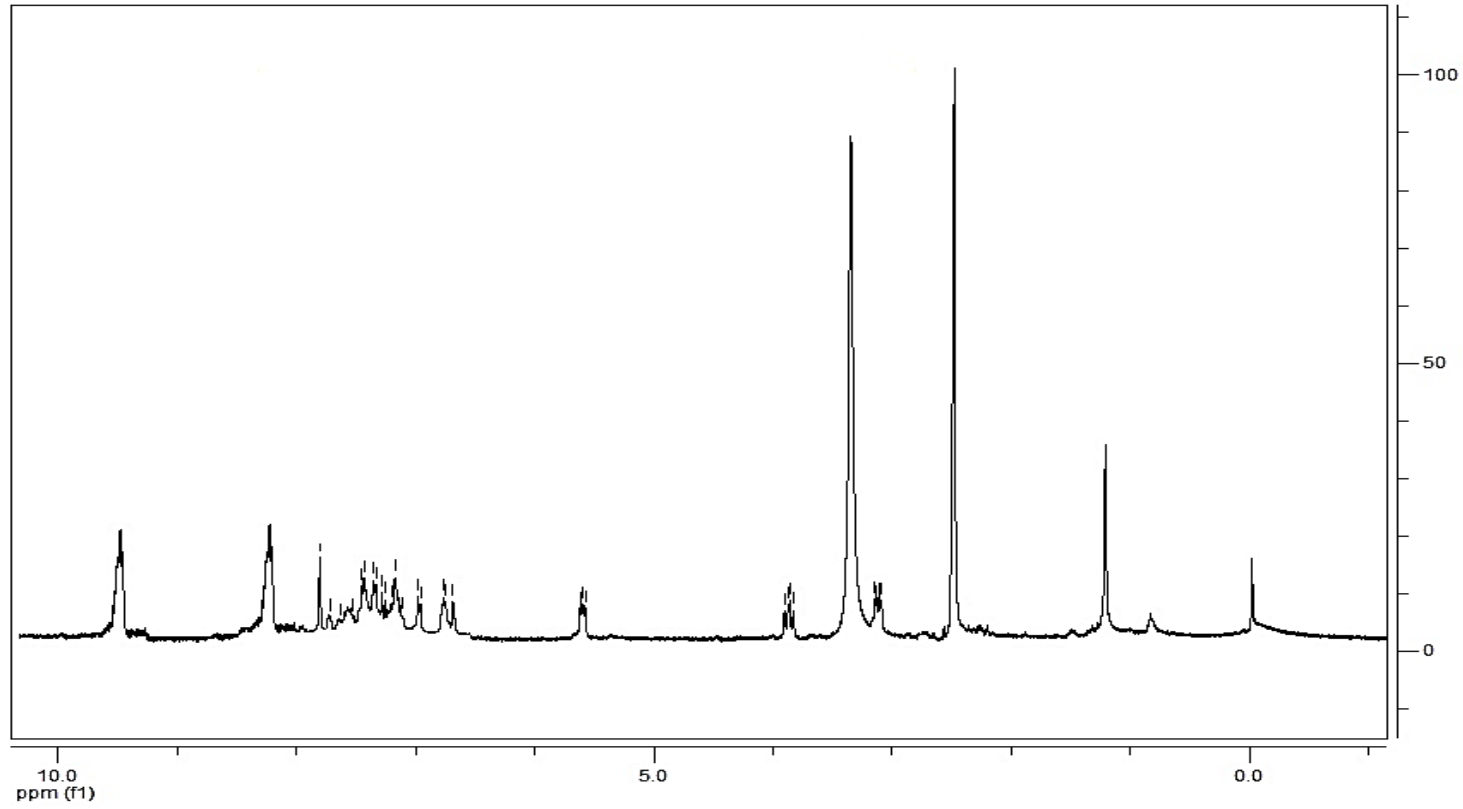
Ek Şekil 17. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



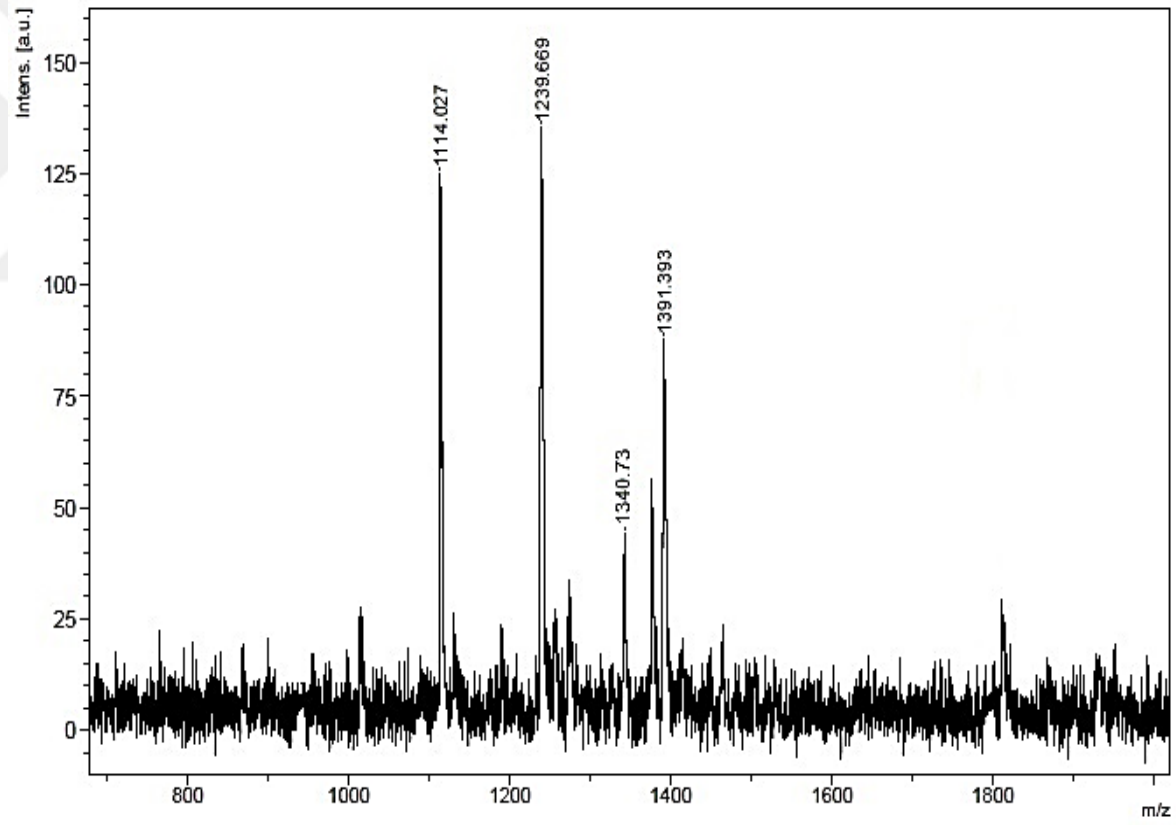
Ek. Şekil 18. $\text{HY}_1\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



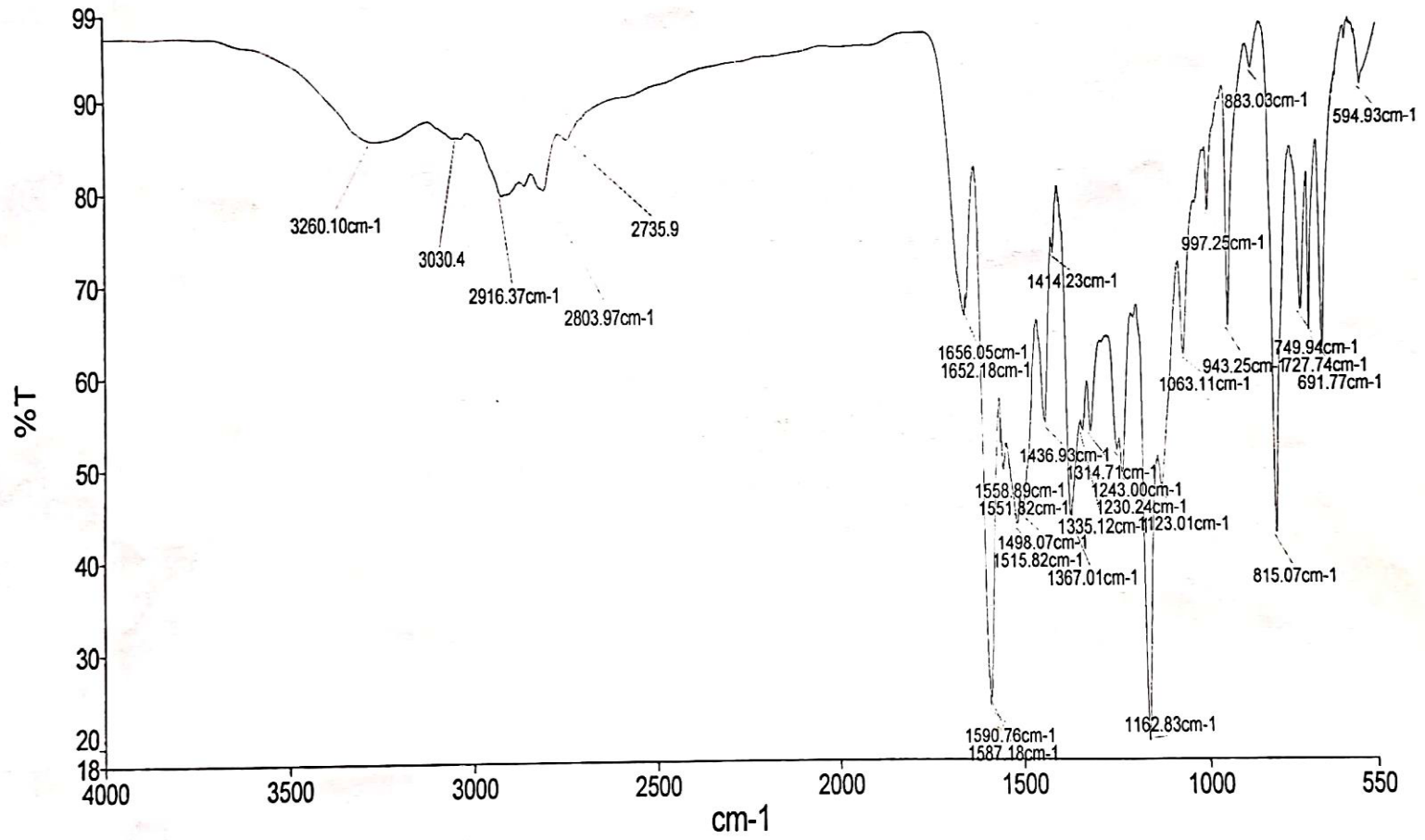
Ek Şekil 19. HY₁-SiPc Bileşiğine ait IR Spektrumu



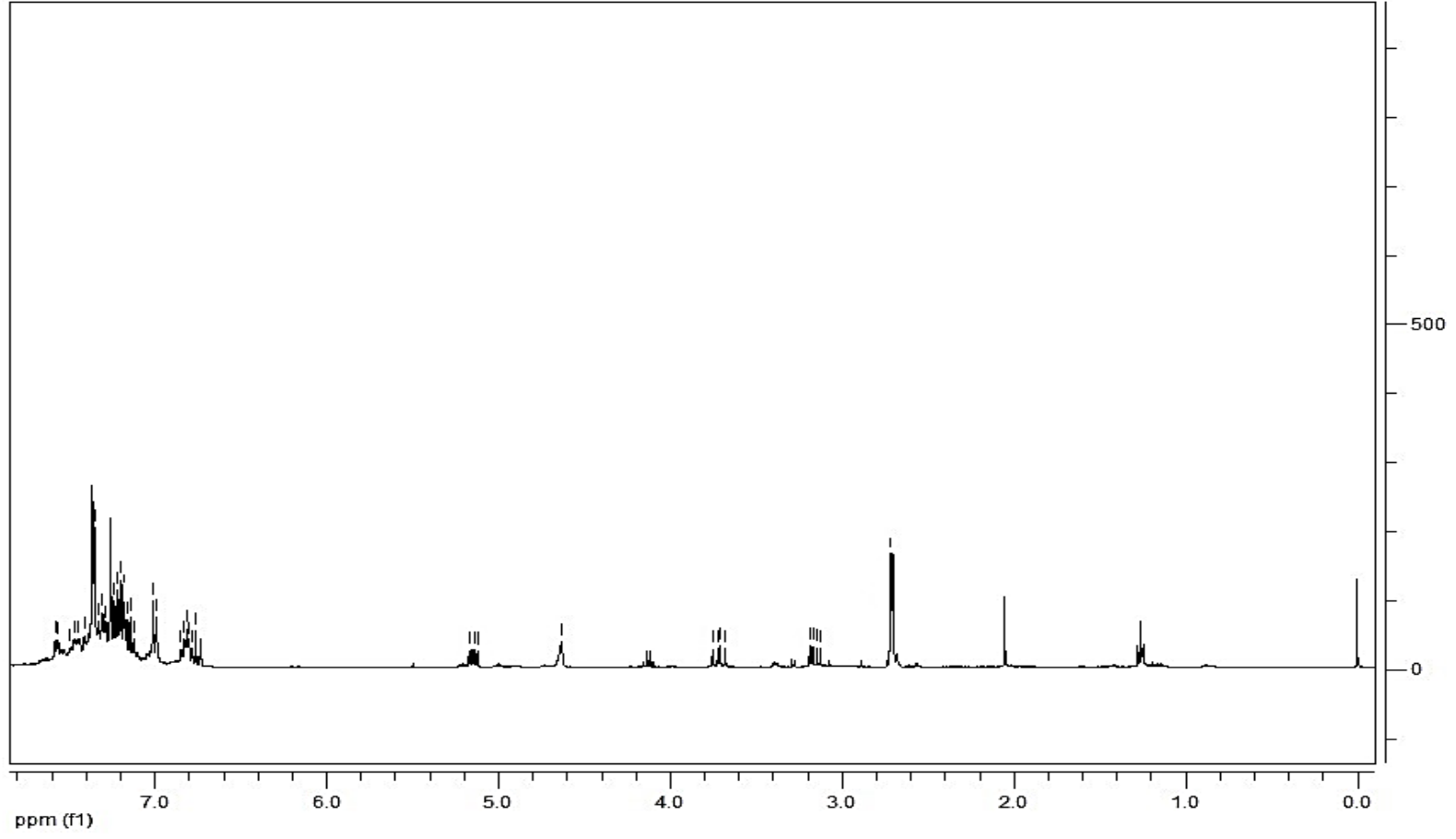
Ek Şekil 20. $\text{HY}_1\text{-SiPc}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



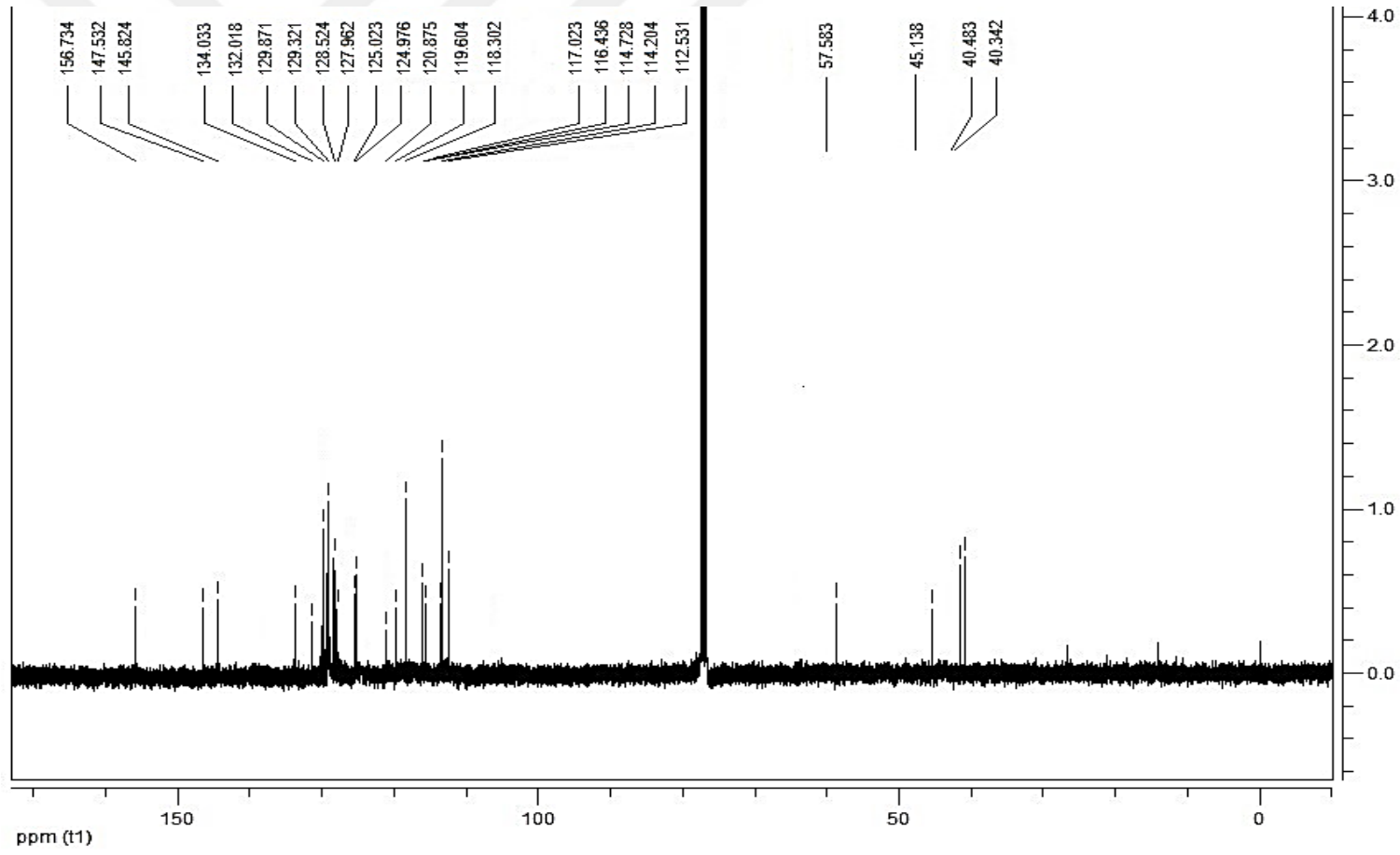
Ek Şekil 21. HY₁-SiPc Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



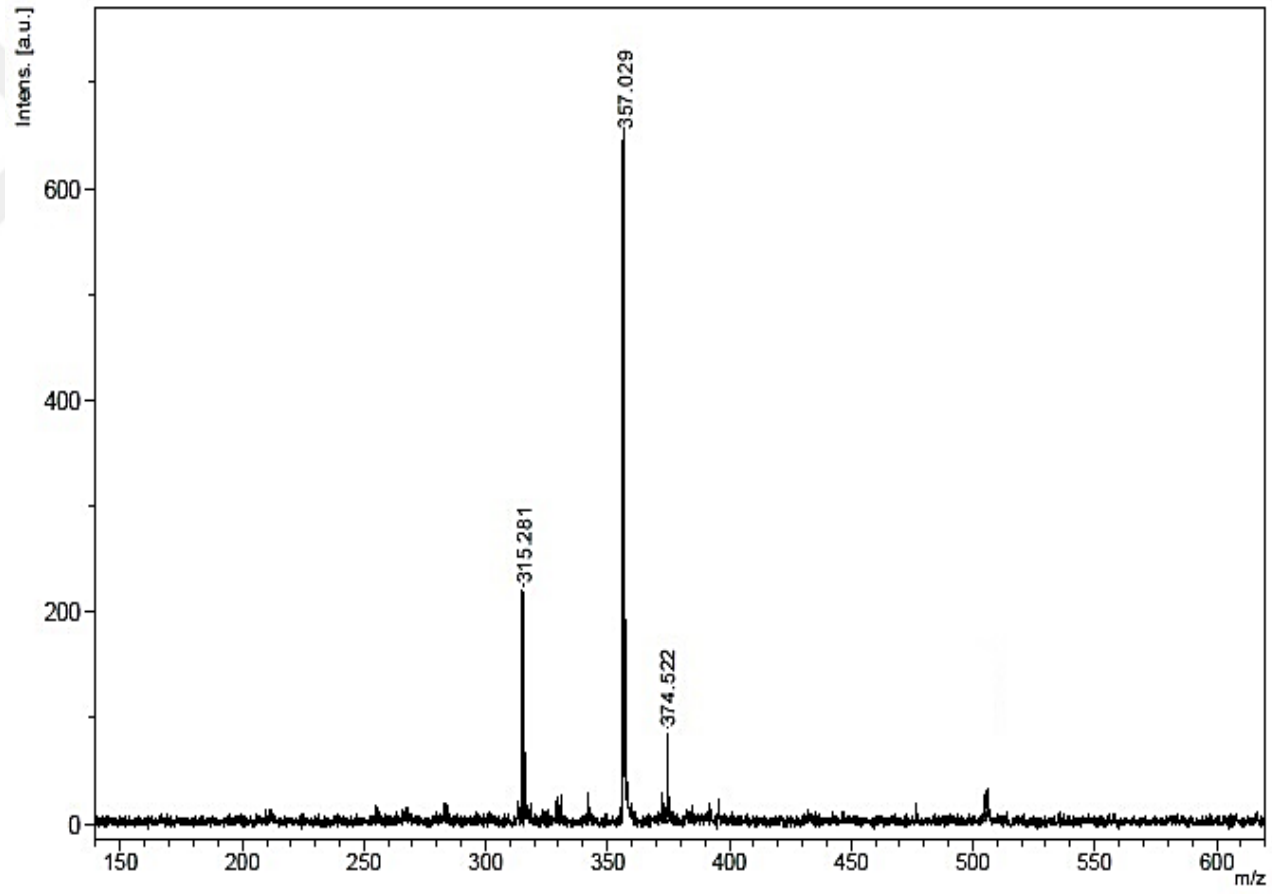
Ek Şekil 22. HY₂-OH Bileşiğine ait IR Spektrumu



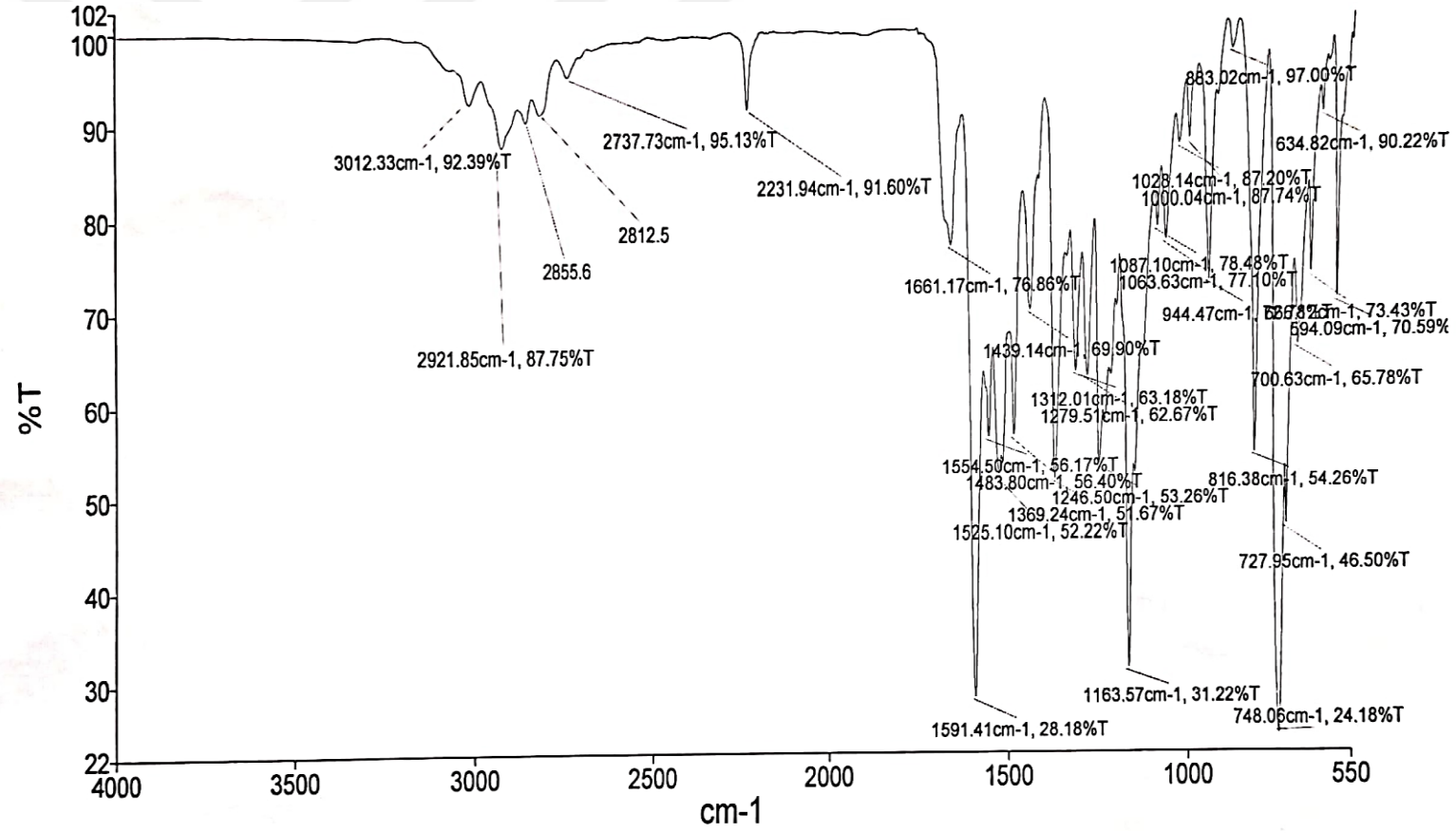
Ek Şekil 23. HY₂-OH Bileşiğine ait ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



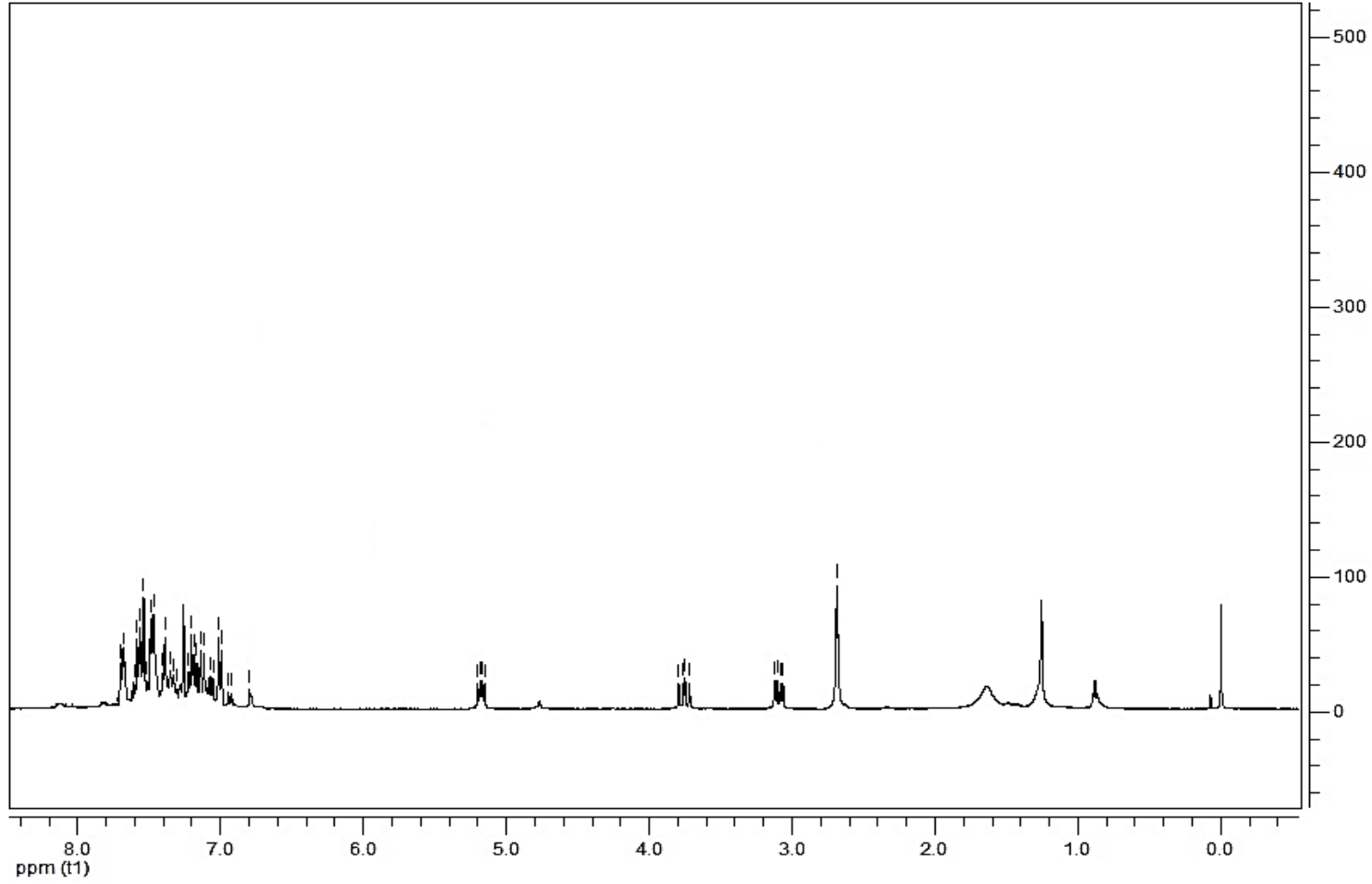
Ek Şekil 24. HY₂-OH Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



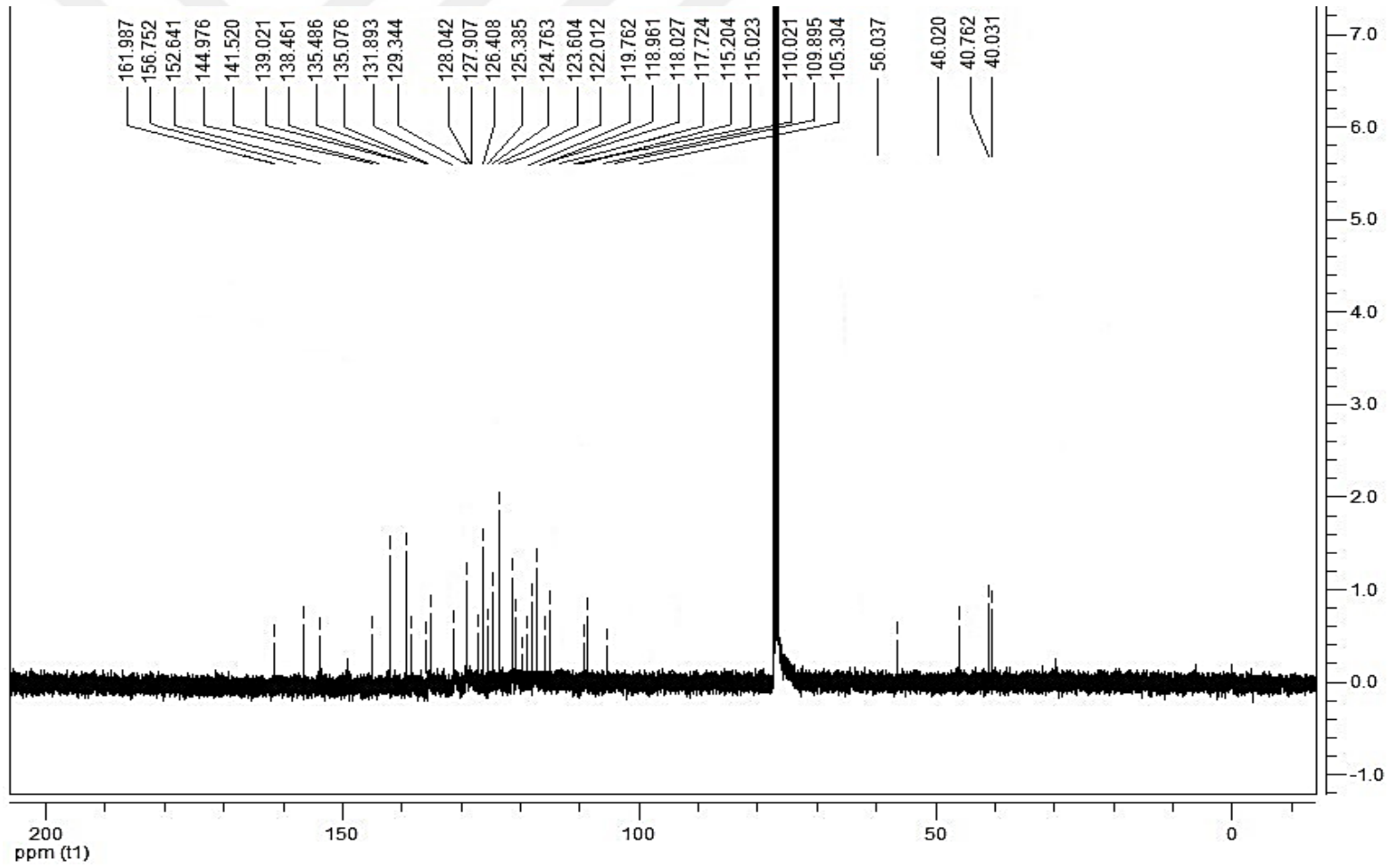
Ek Şekil 25. HY₂-OH Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



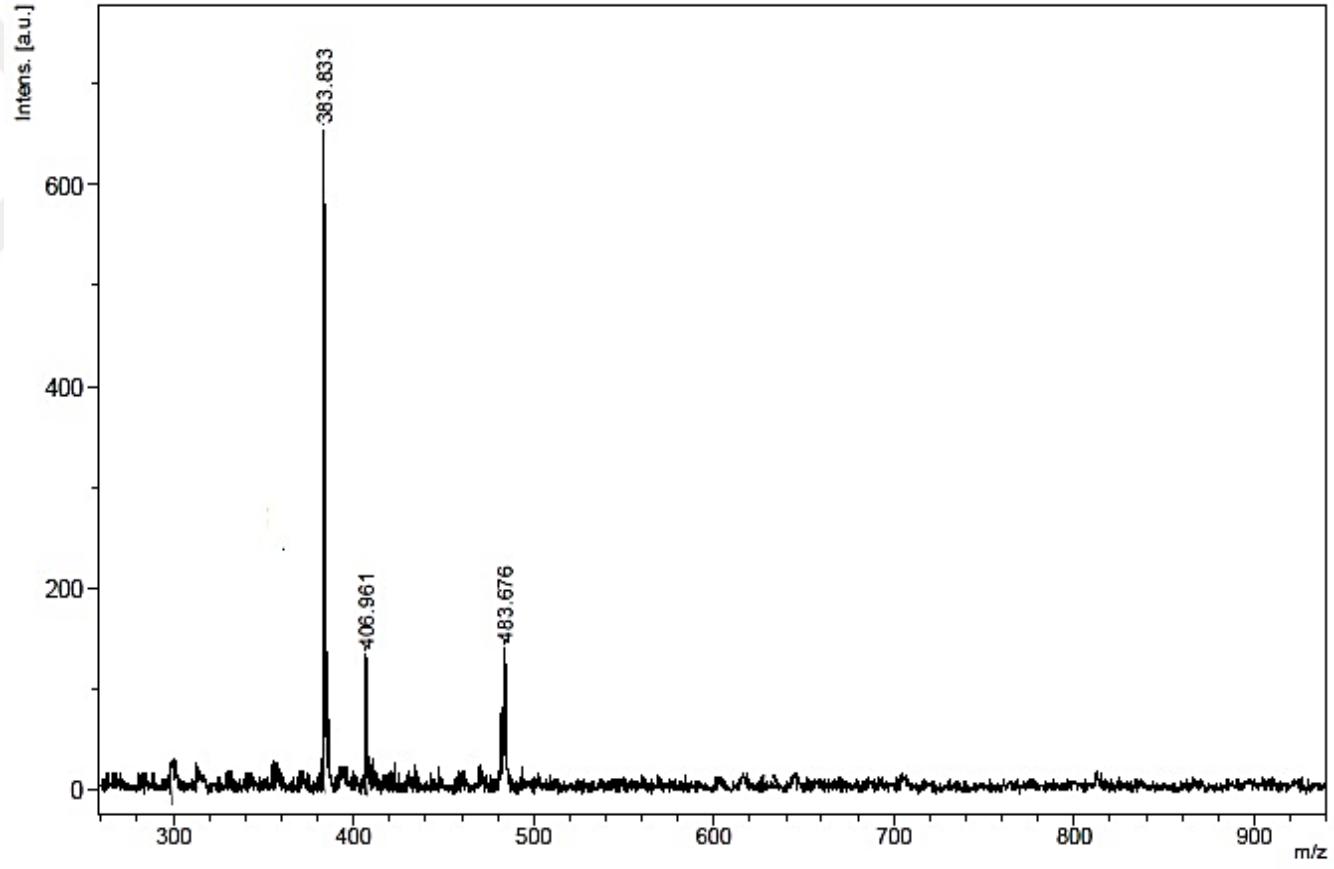
Ek Şekil 26. $\text{HY}_2\text{-CN}^p$ Bileşiğine ait IR Spektrumu



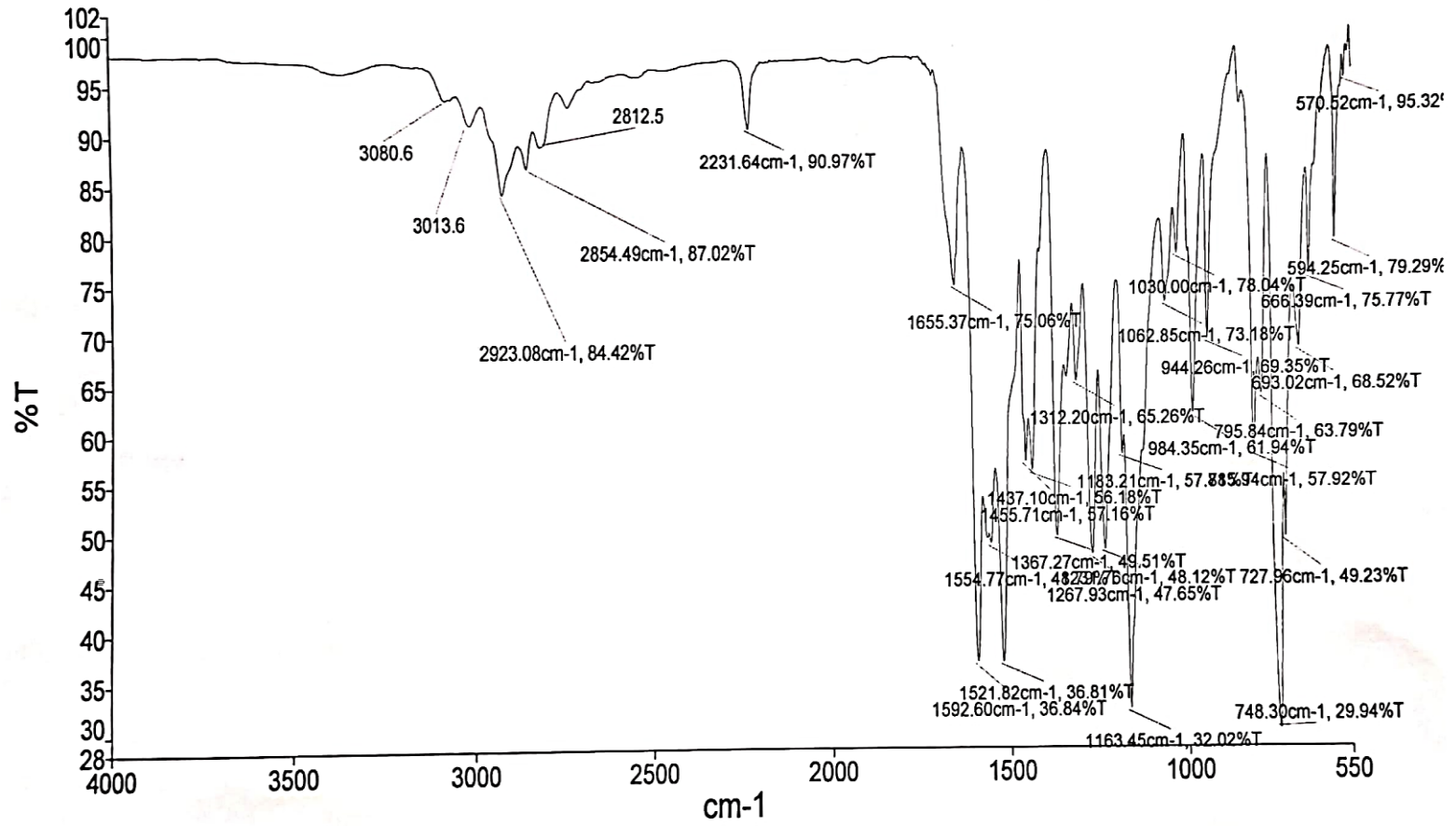
Ek Şekil 27. $\text{HY}_2\text{-CN}^p$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



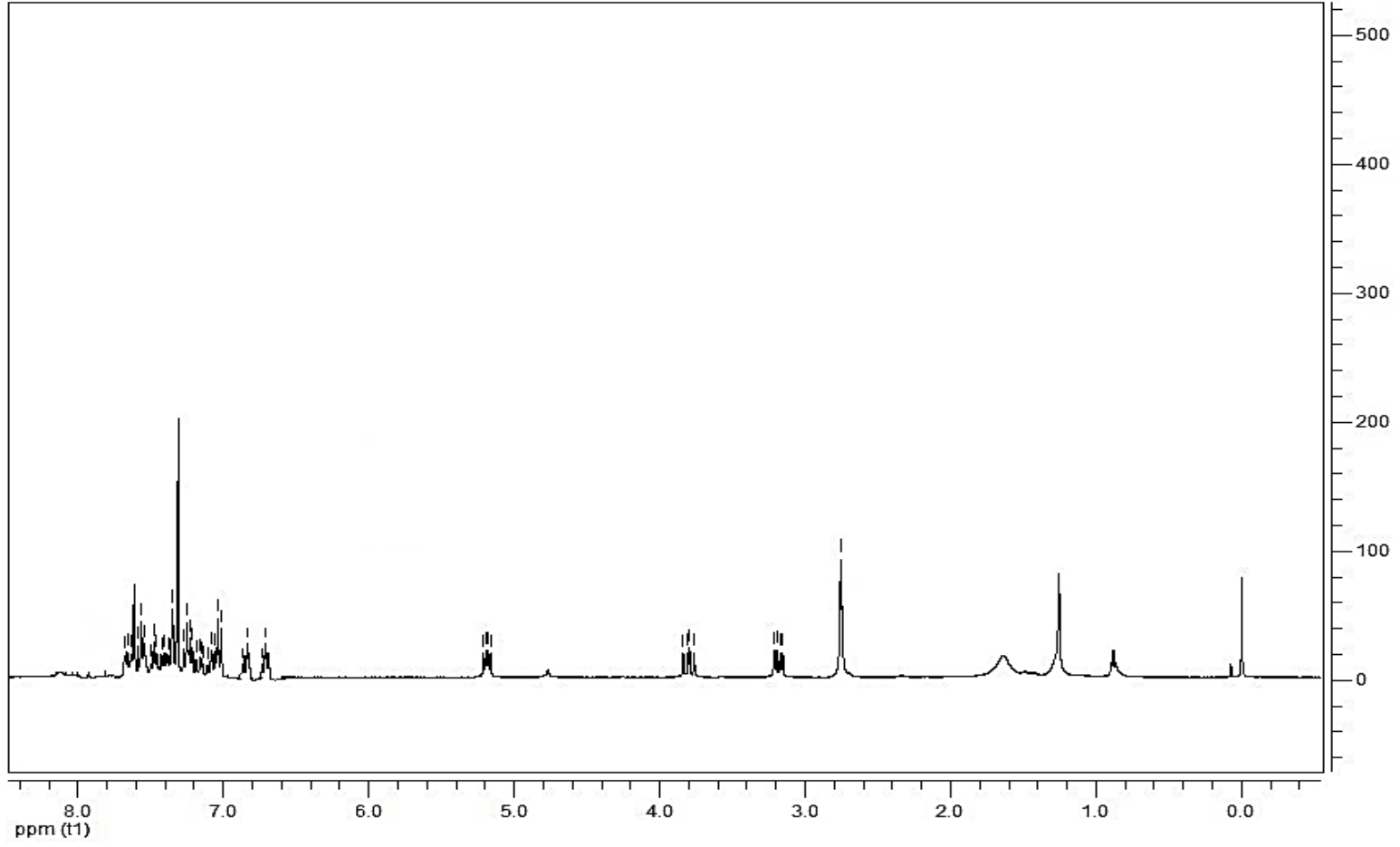
Ek Şekil 28. $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{p}}$ Bileşiğine ait ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



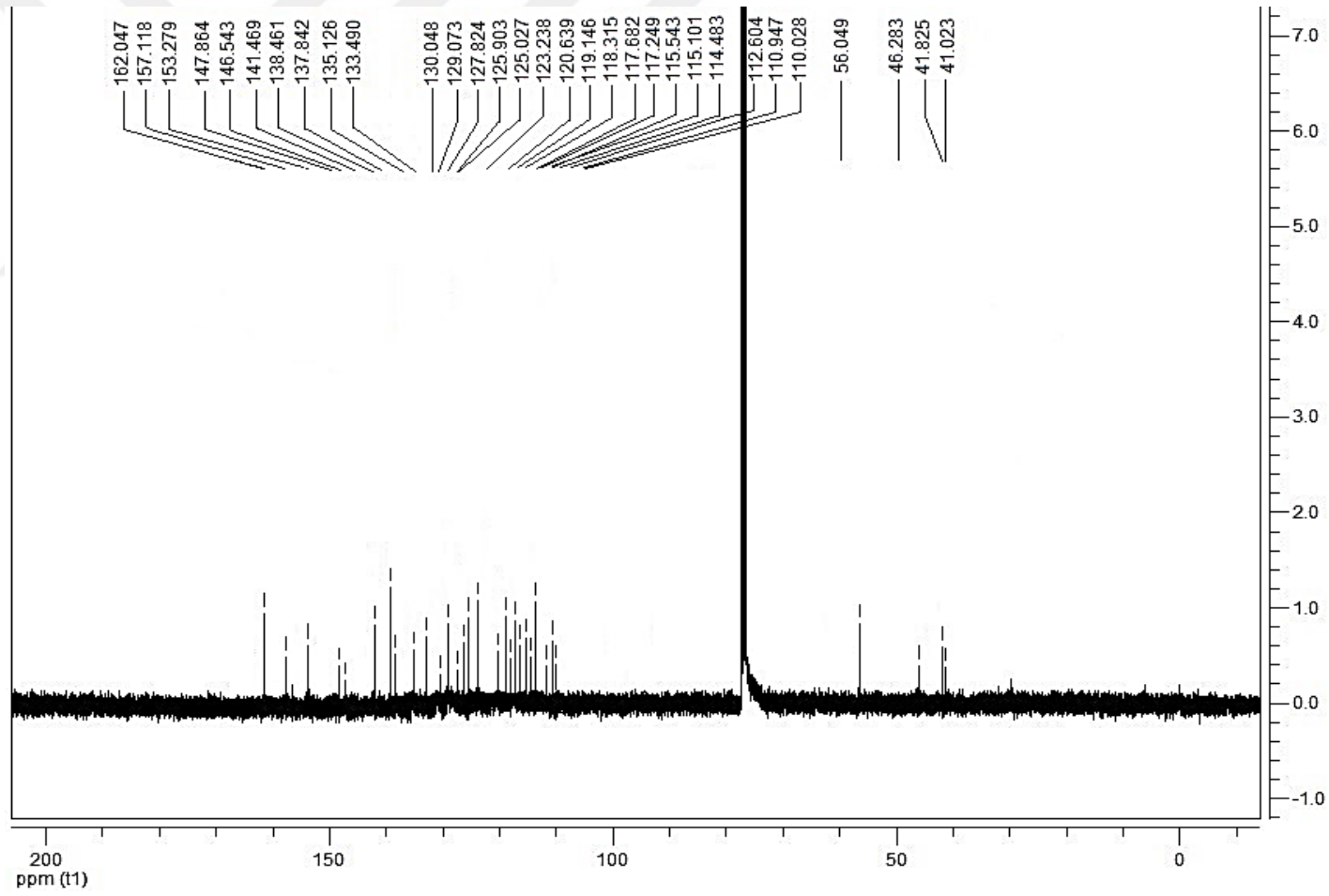
Ek Şekil 29. HY₂-CN^P Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



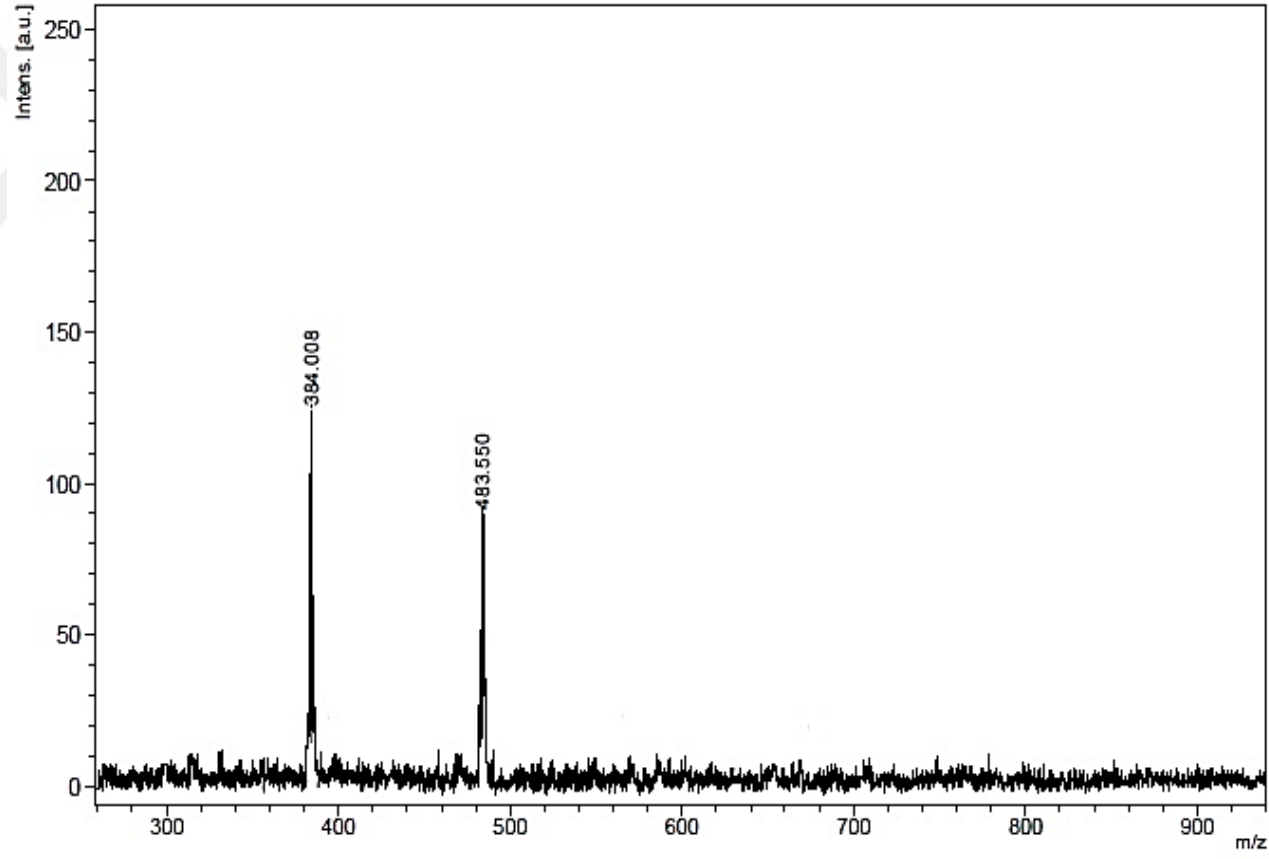
Ek Şekil 30. $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait IR Spektrumu



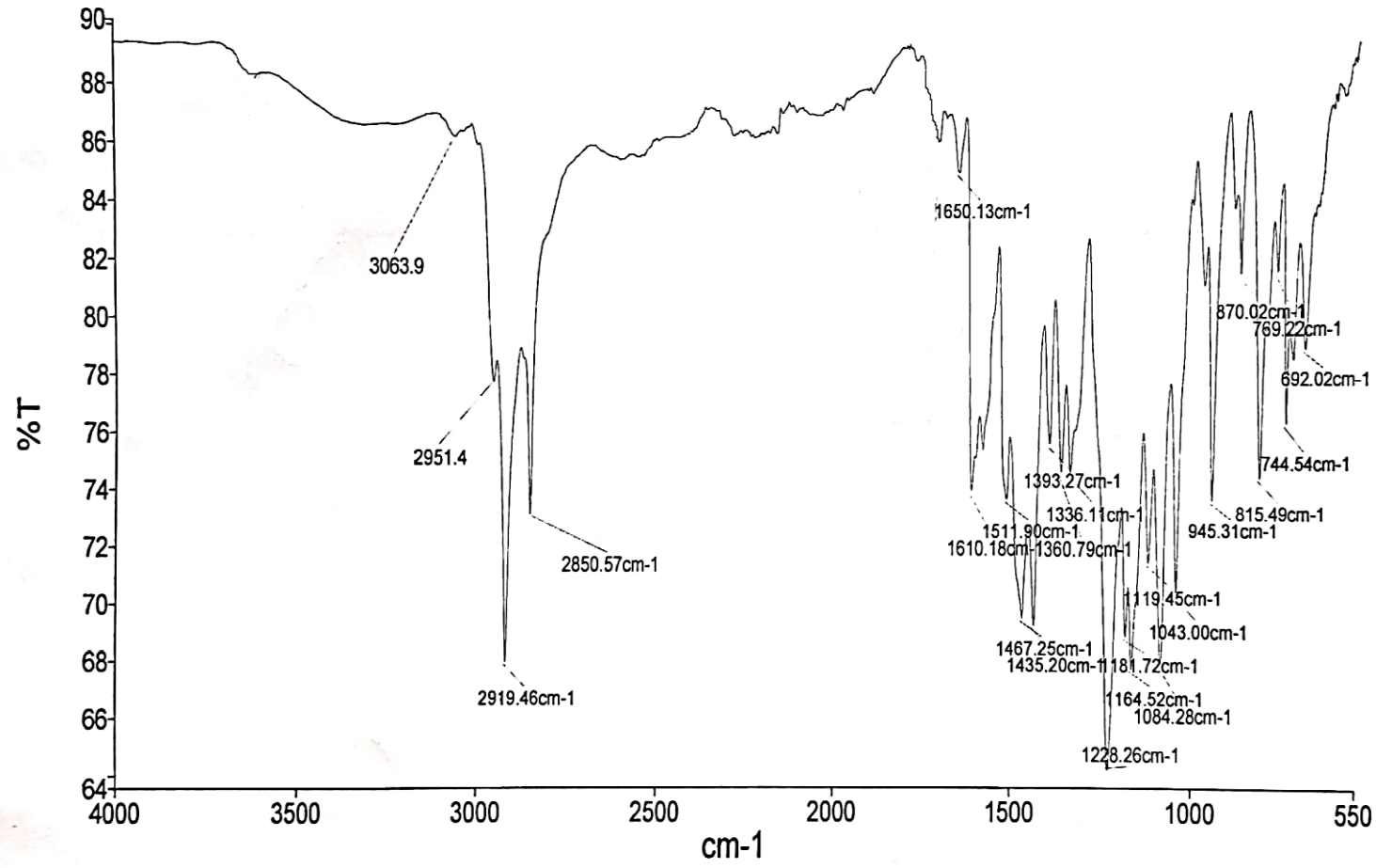
Ek Şekil 31. $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



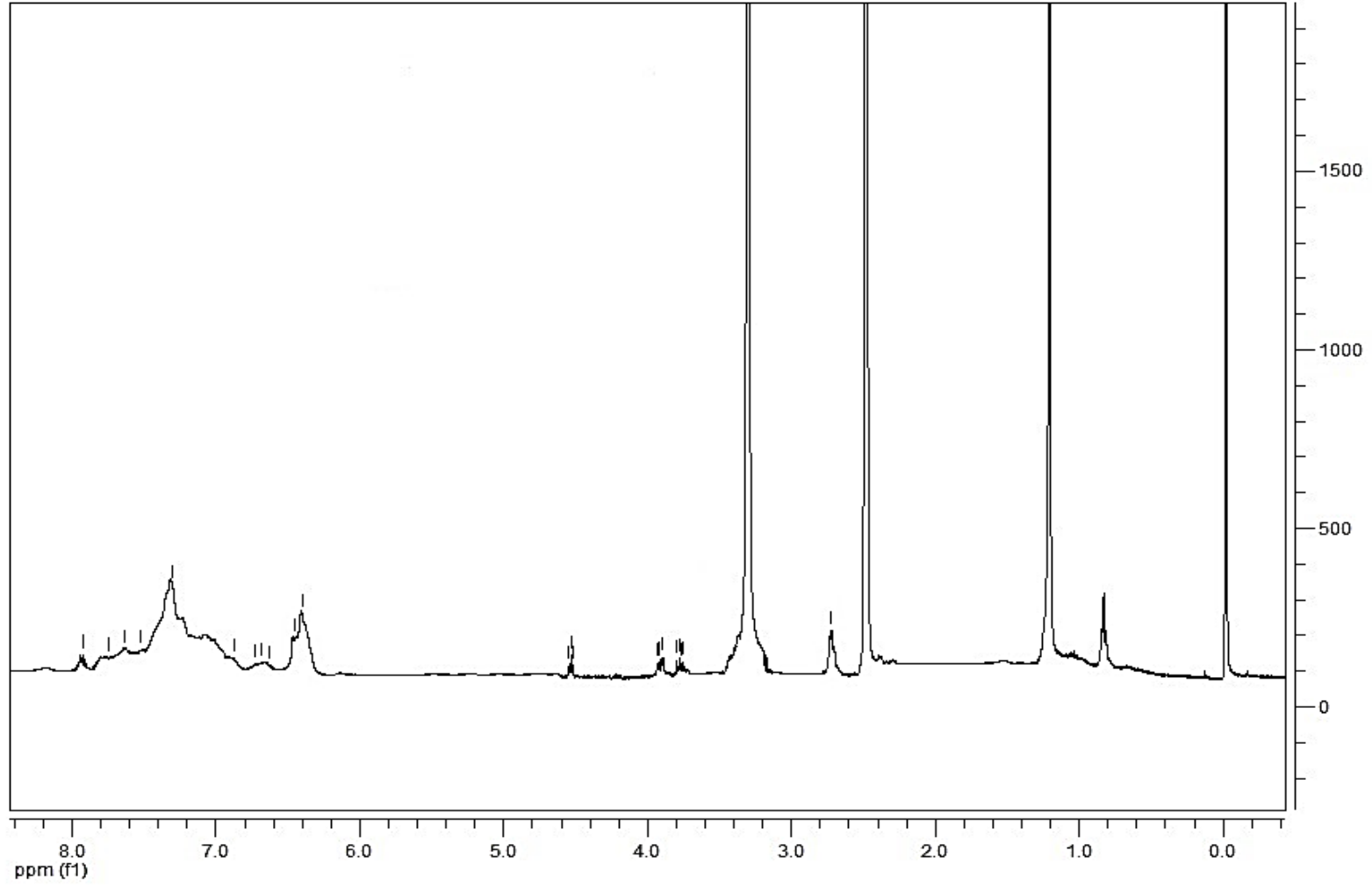
Ek Şekil 32. HY₂-CN^{np} Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



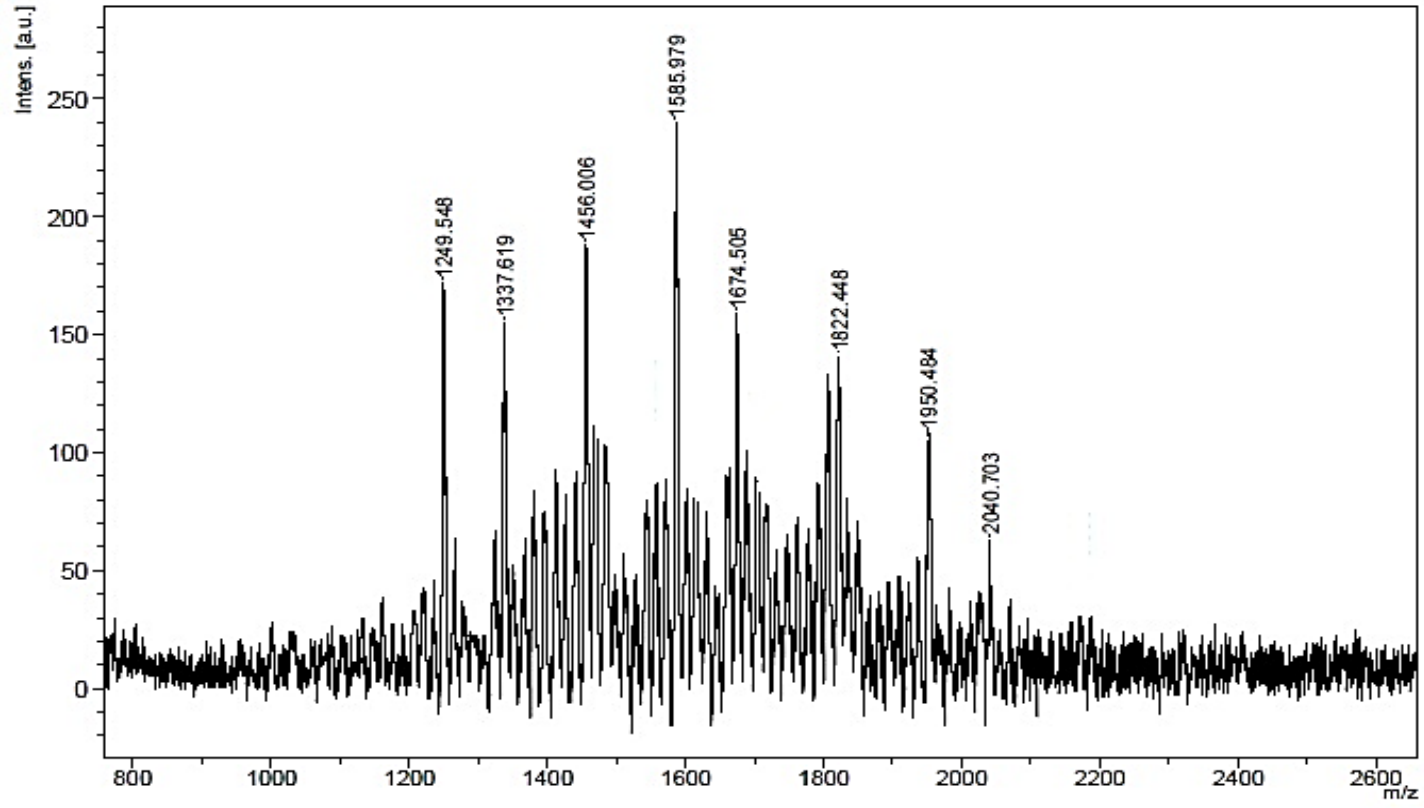
Ek Şekil 33. $\text{HY}_2\text{-CN}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



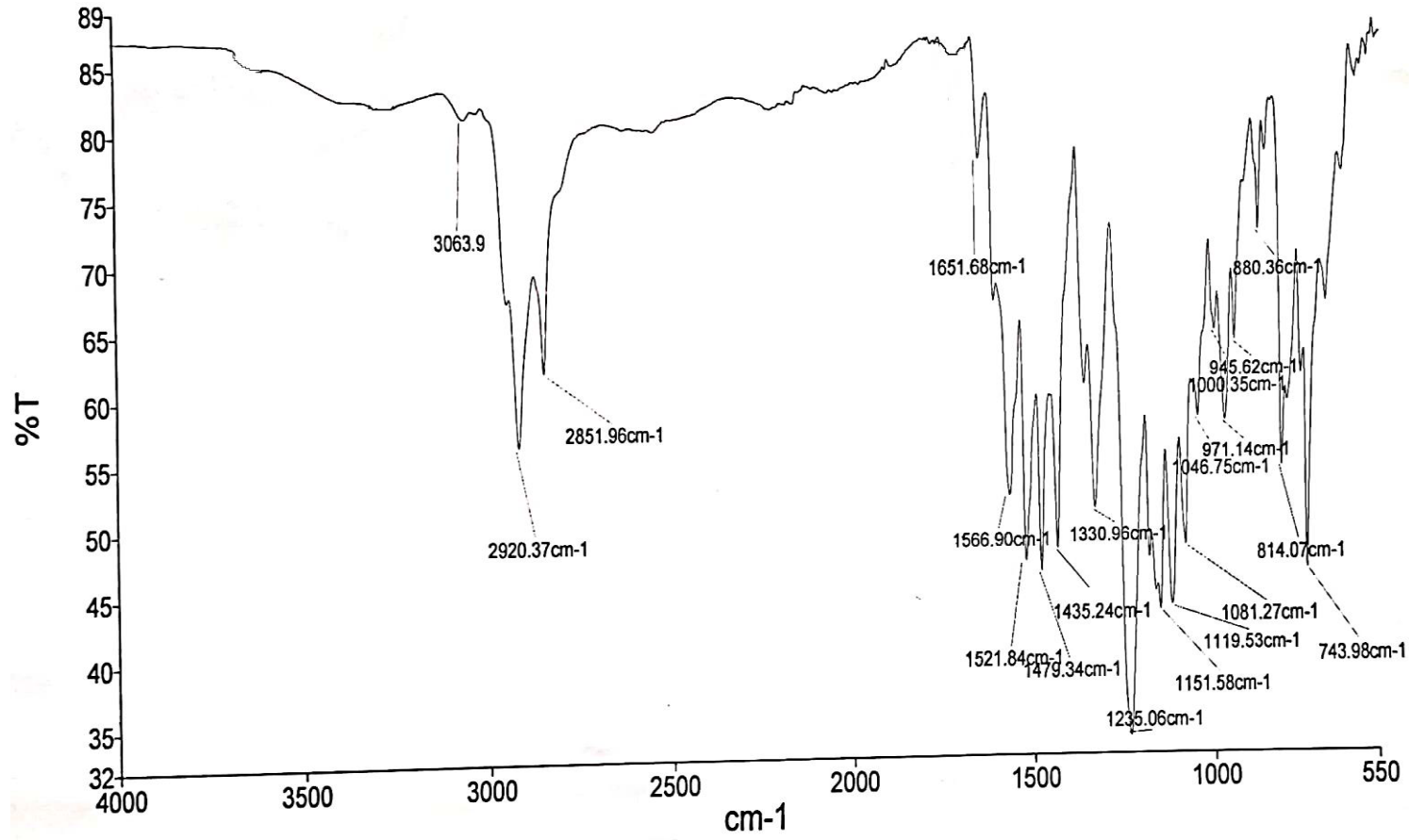
Ek Şekil 34. HY₂-ZnPc^P Bileşiğine ait IR Spektrumu



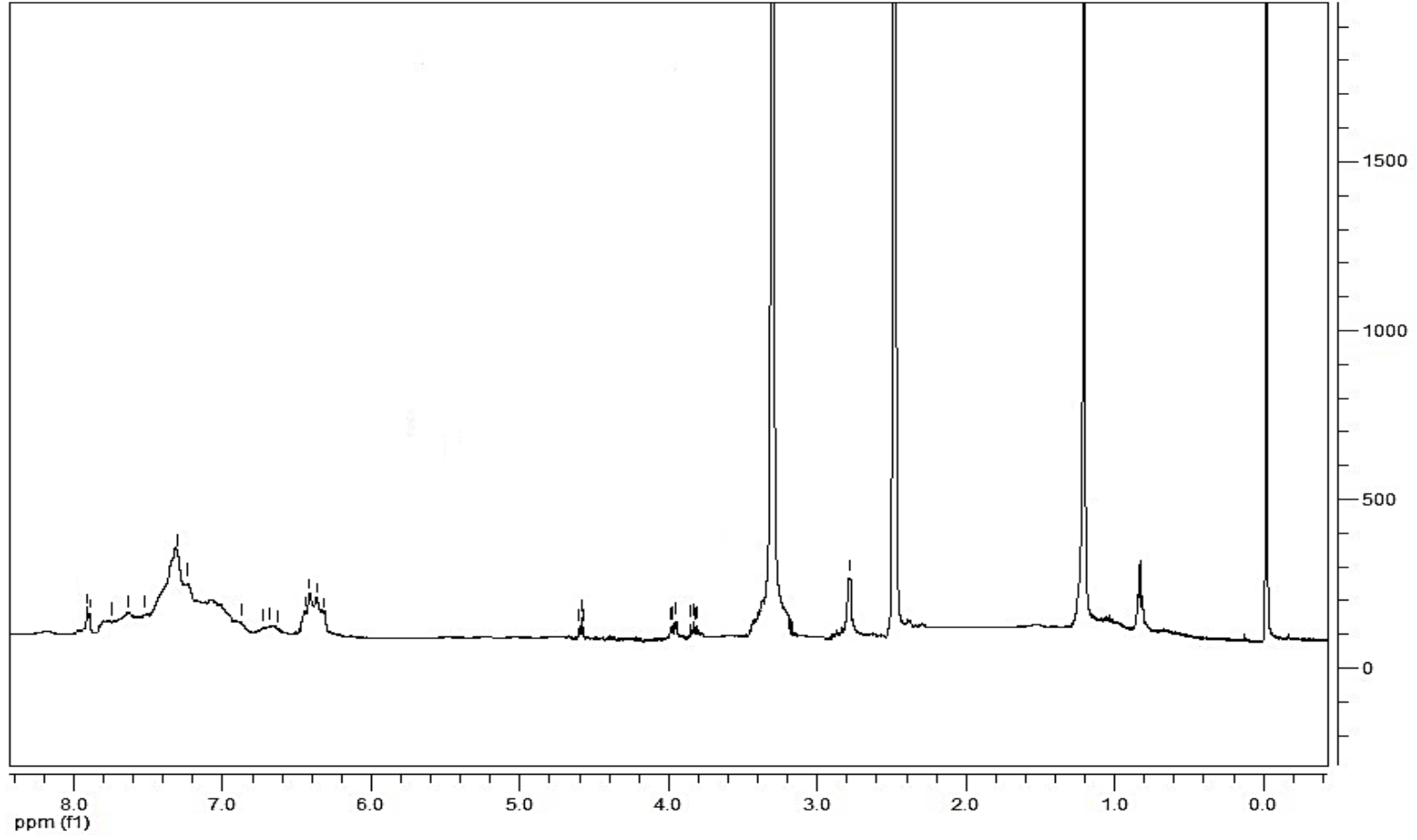
Ek Şekil 35. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



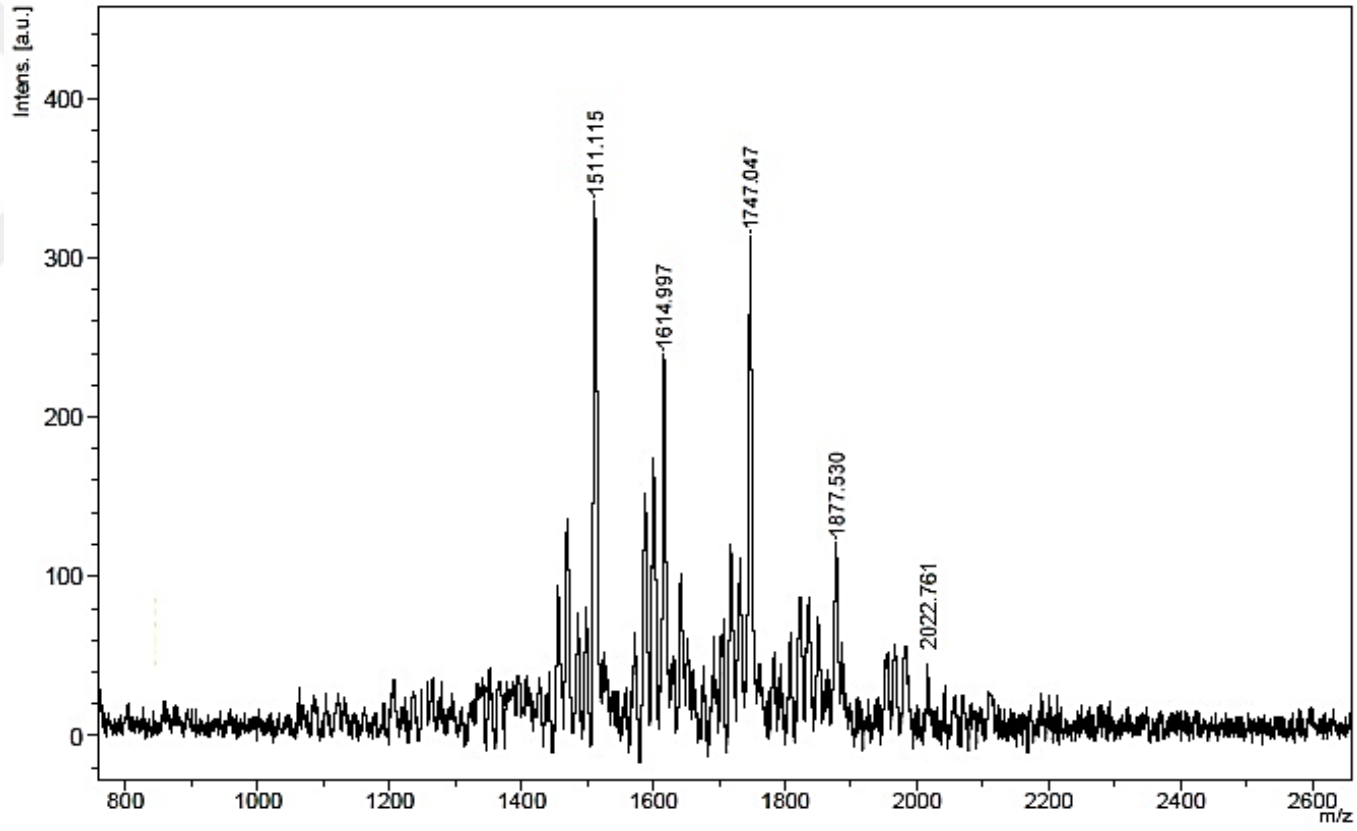
Ek Şekil 36. HY₂-ZnPc^p Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



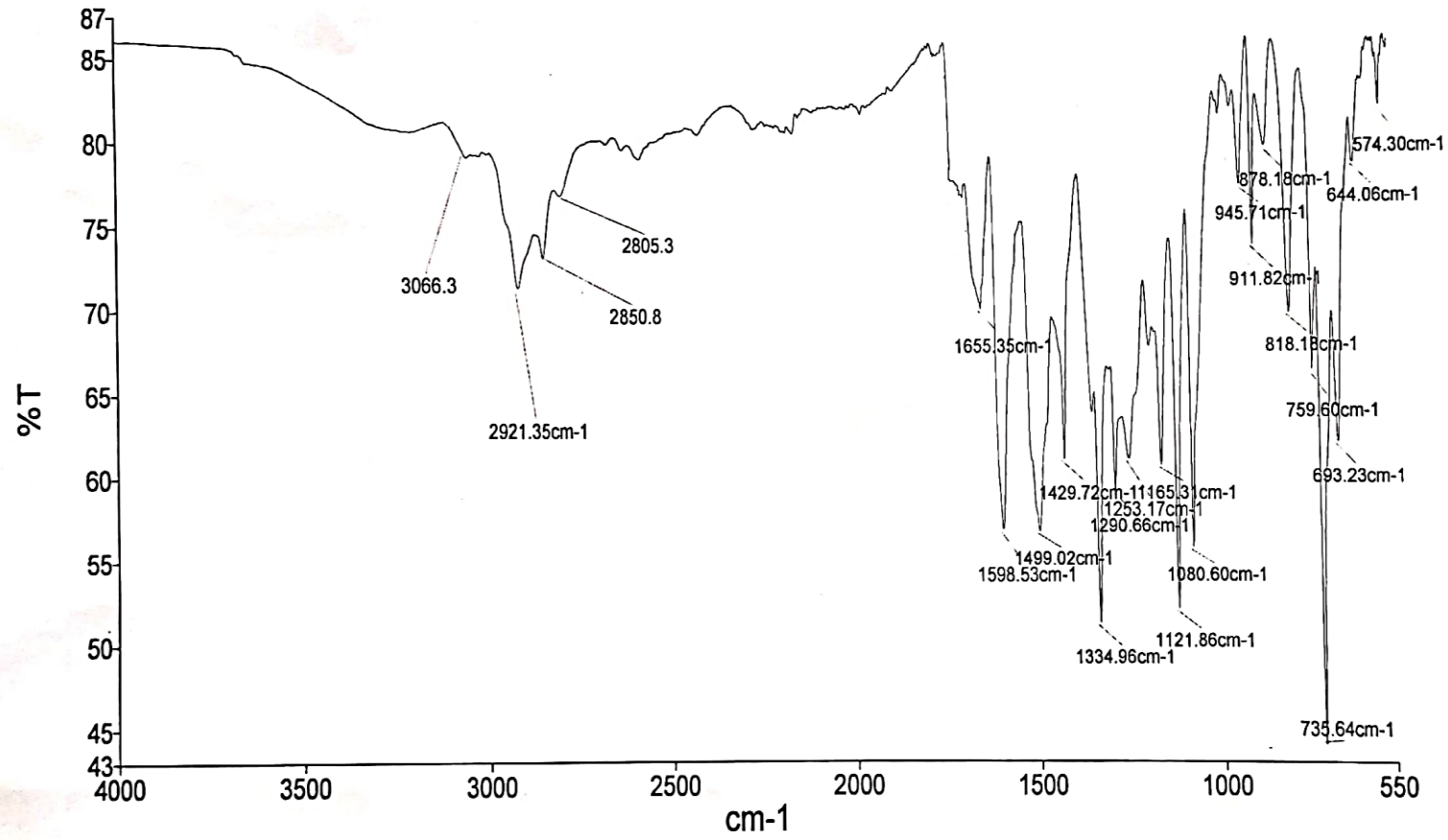
Ek Şekil 37. HY₂-ZnPc^{np} Bileşiğine ait IR Spektrumu



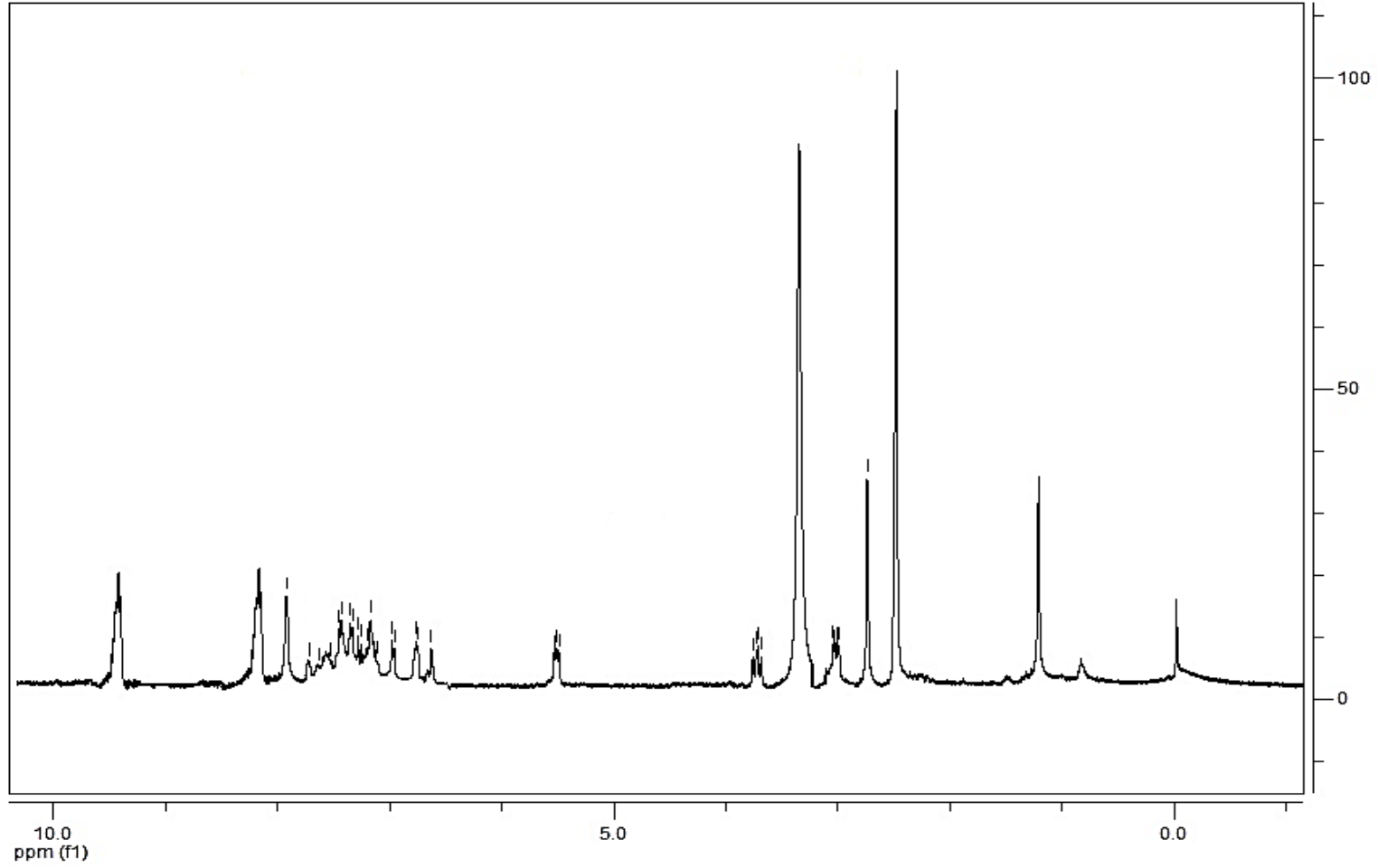
Ek Şekil 38. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{mp}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



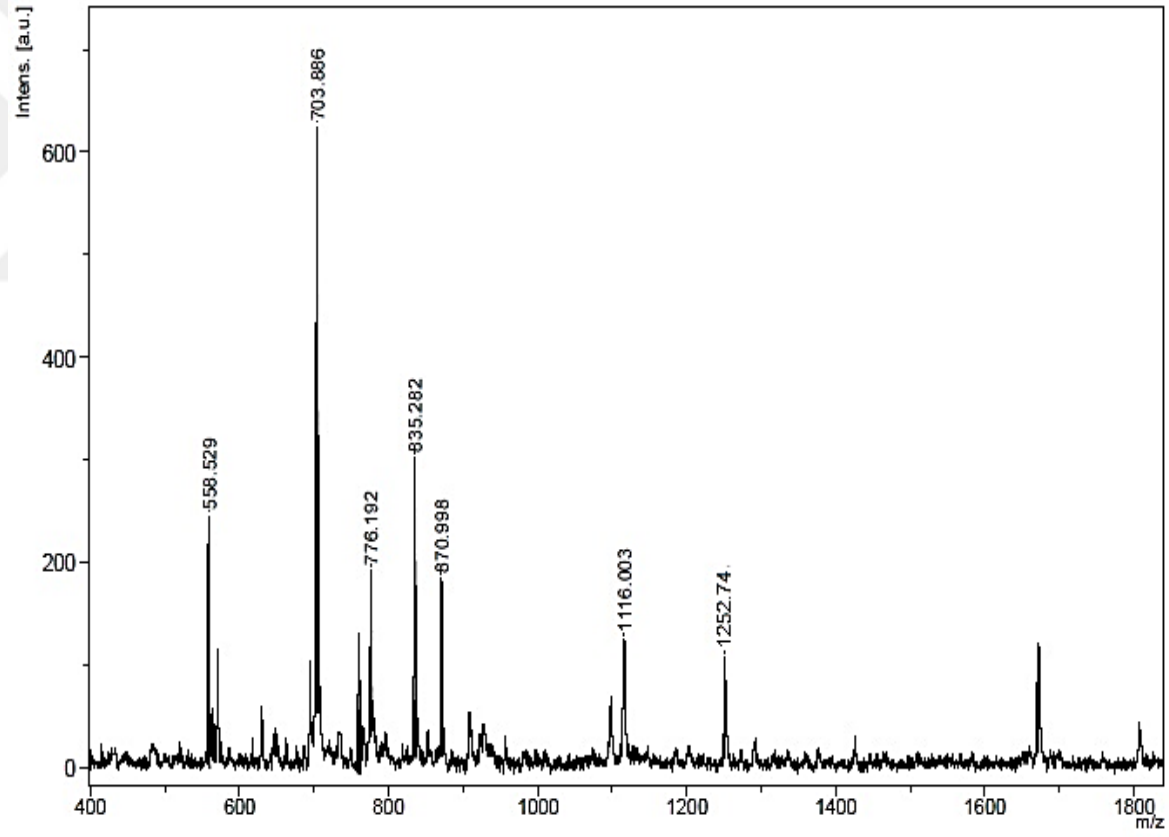
Ek Şekil 39. $\text{HY}_2\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



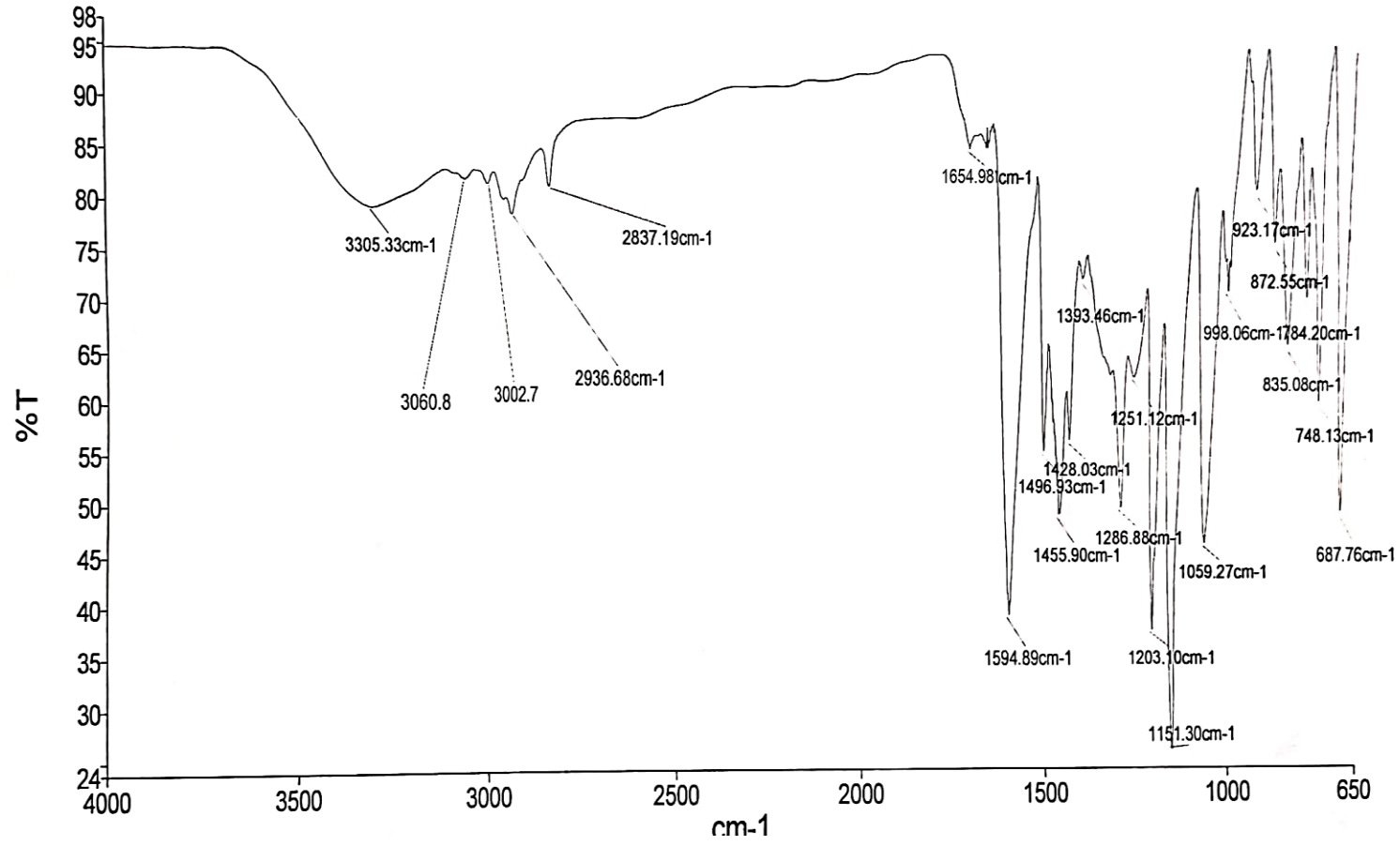
Ek Şekil 40. HY₂-SiPc Bileşiğine ait IR Spektrumu



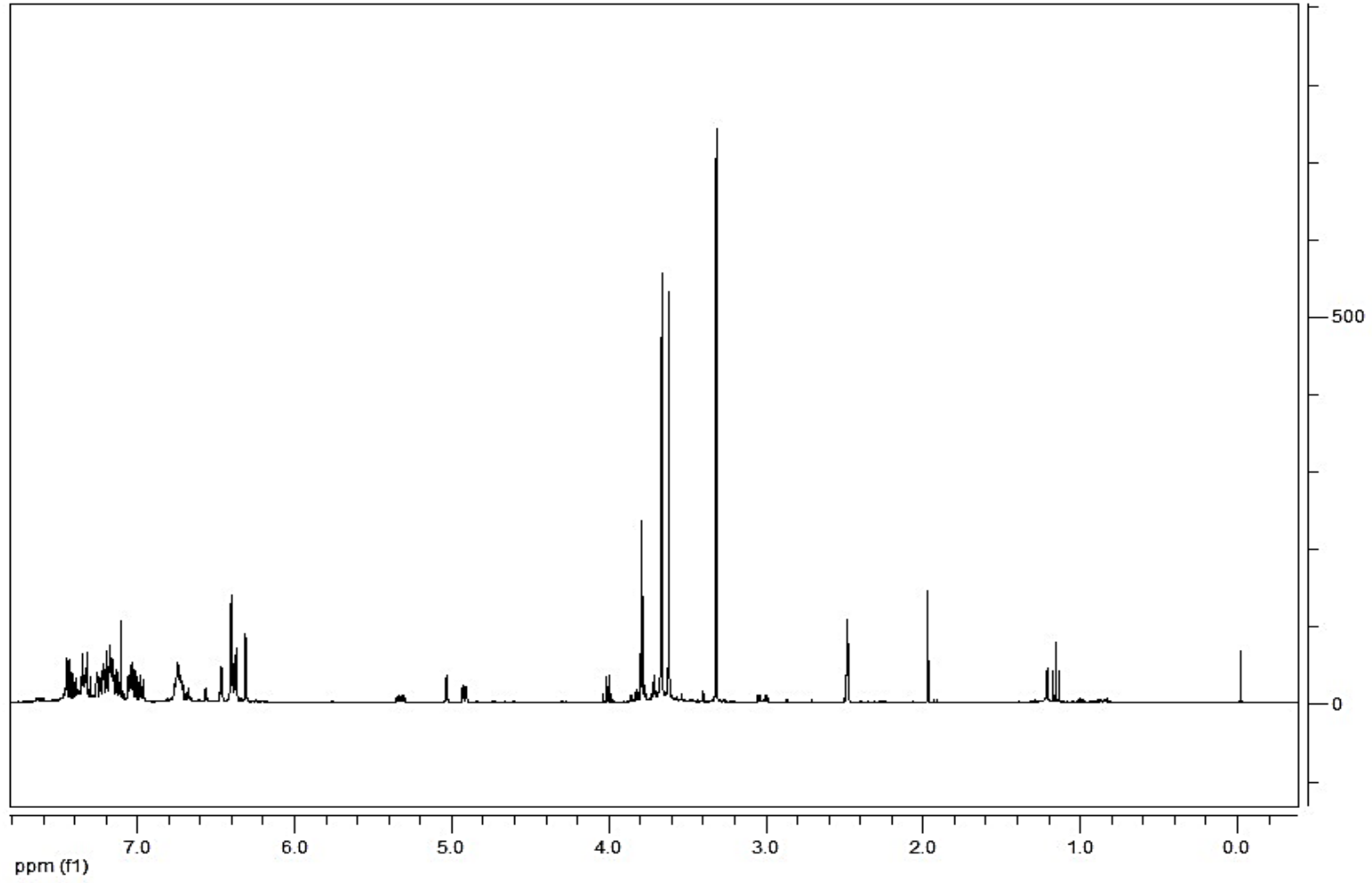
Ek Şekil 41. $\text{HY}_2\text{-SiPc}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



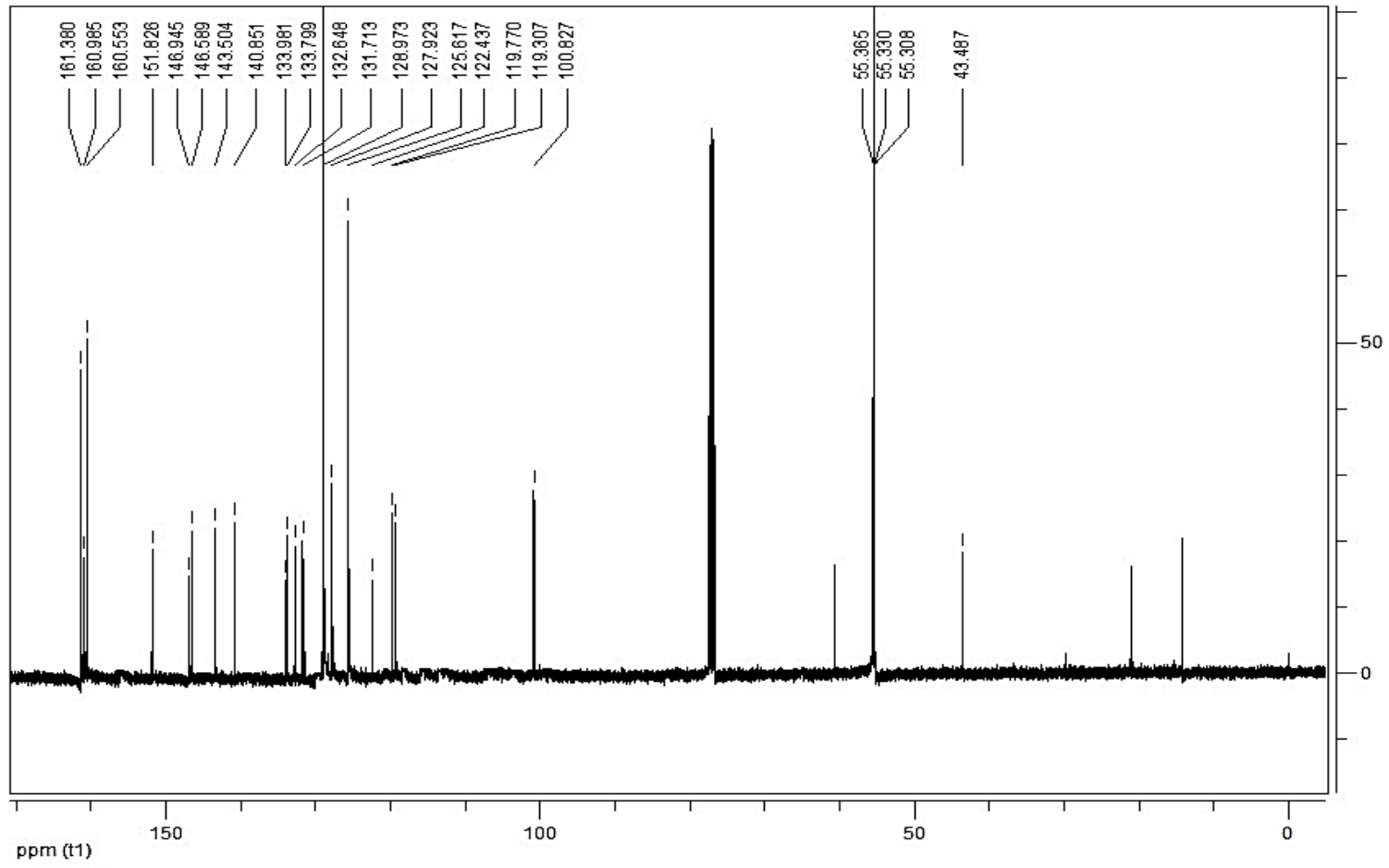
Ek Şekil 42. HY₂-SiPc Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



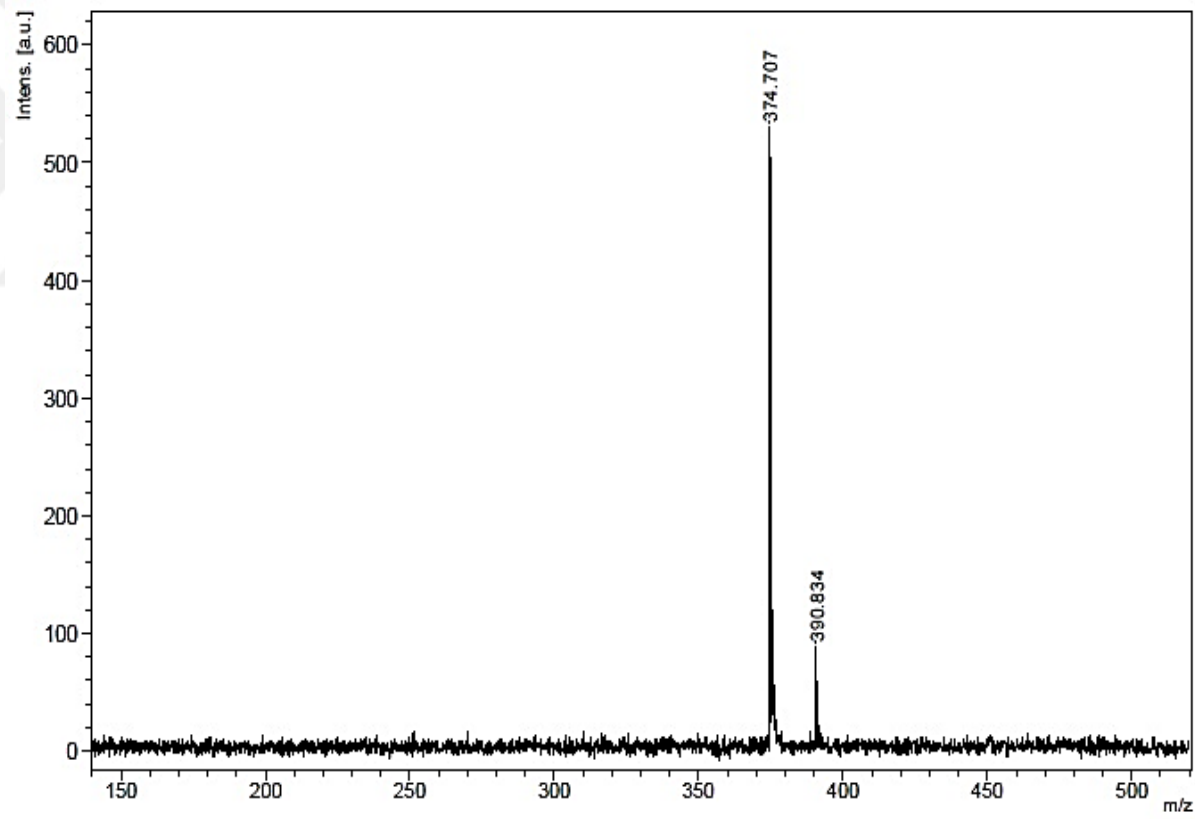
Ek Şekil 43. HY₃-OH Bileşiğine ait IR Spektrumu



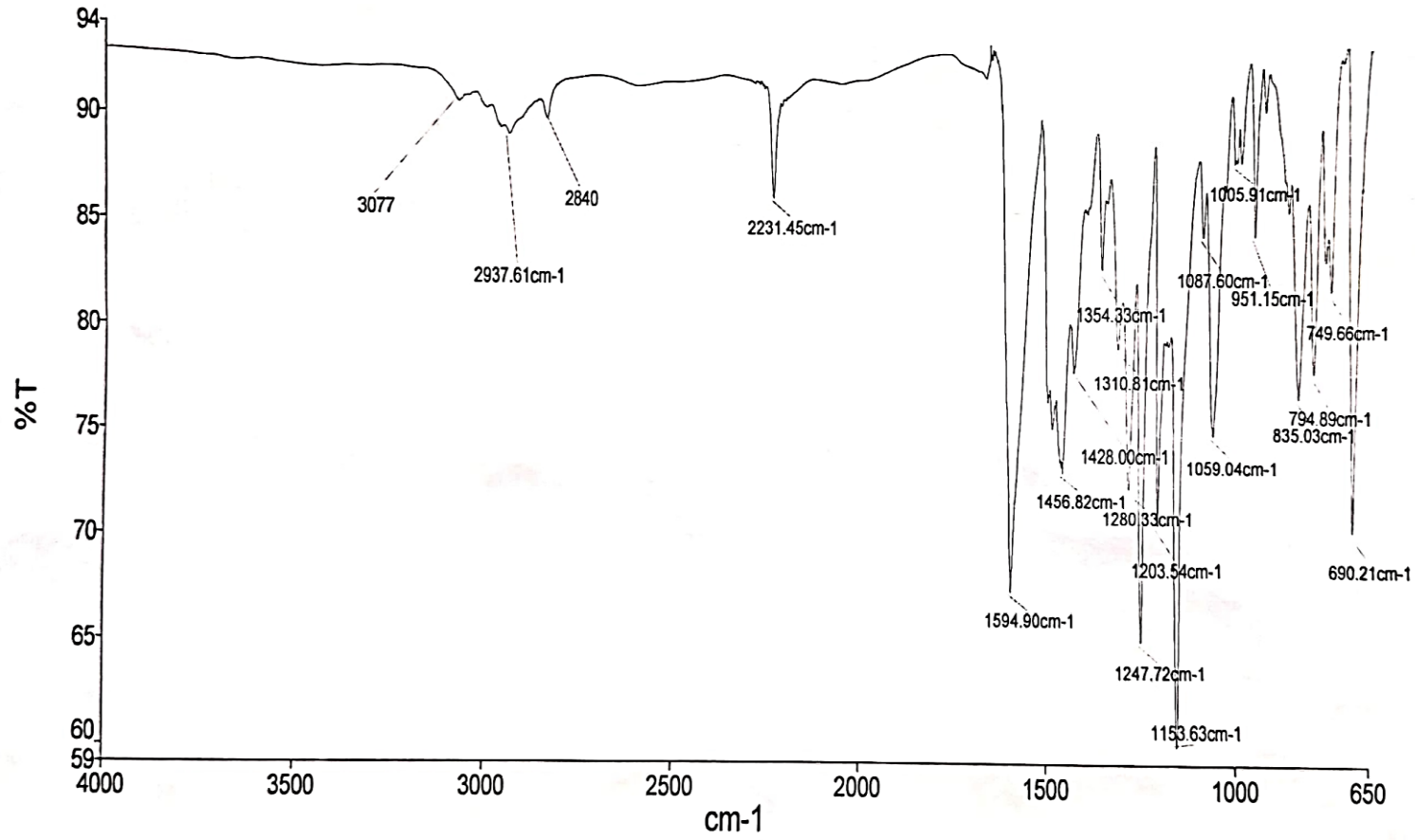
Ek Şekil 44. HY₃-OH Bileşiğine ait ¹H NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆)



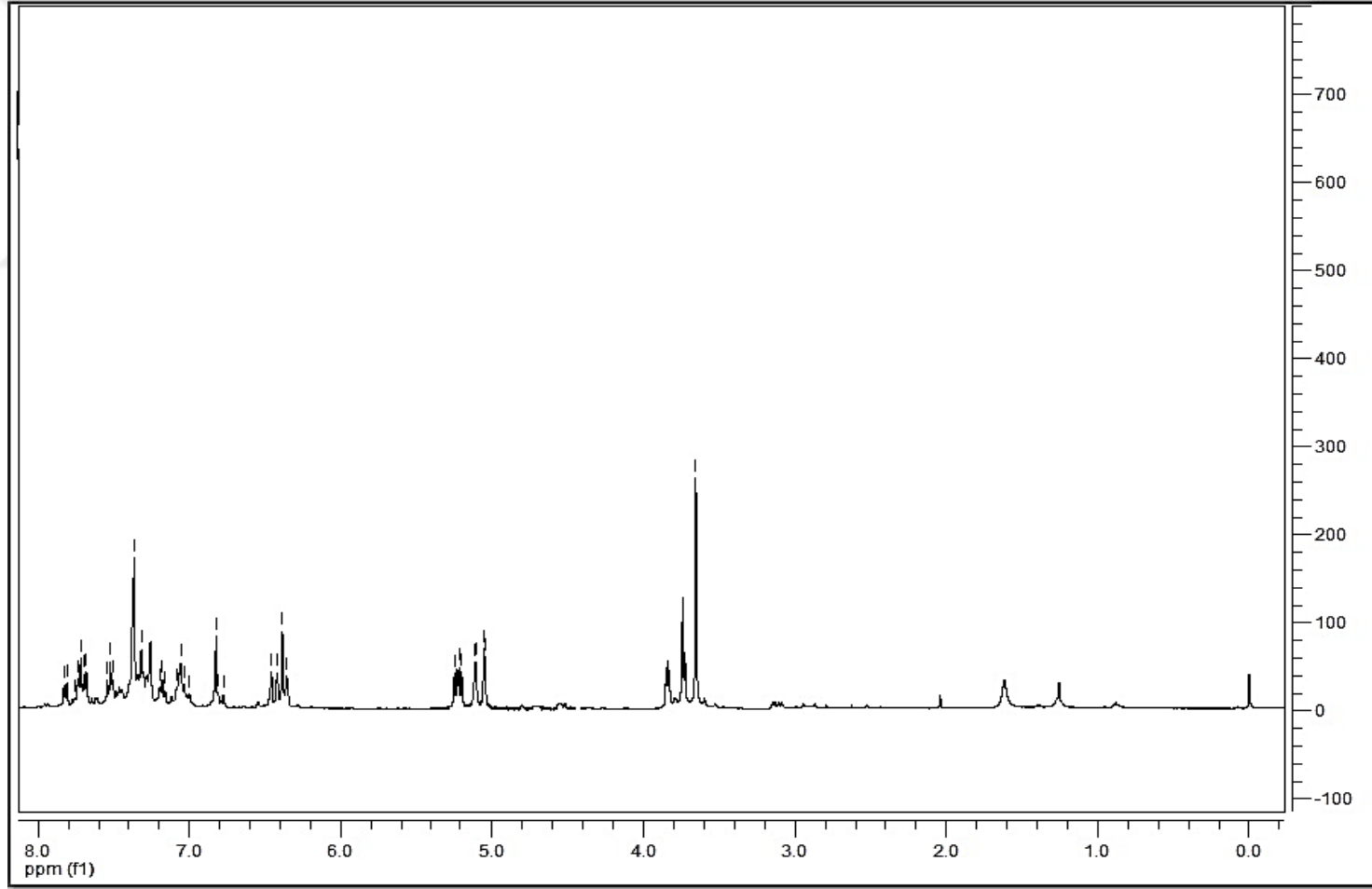
Ek Şekil 45. HY₃-OH Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



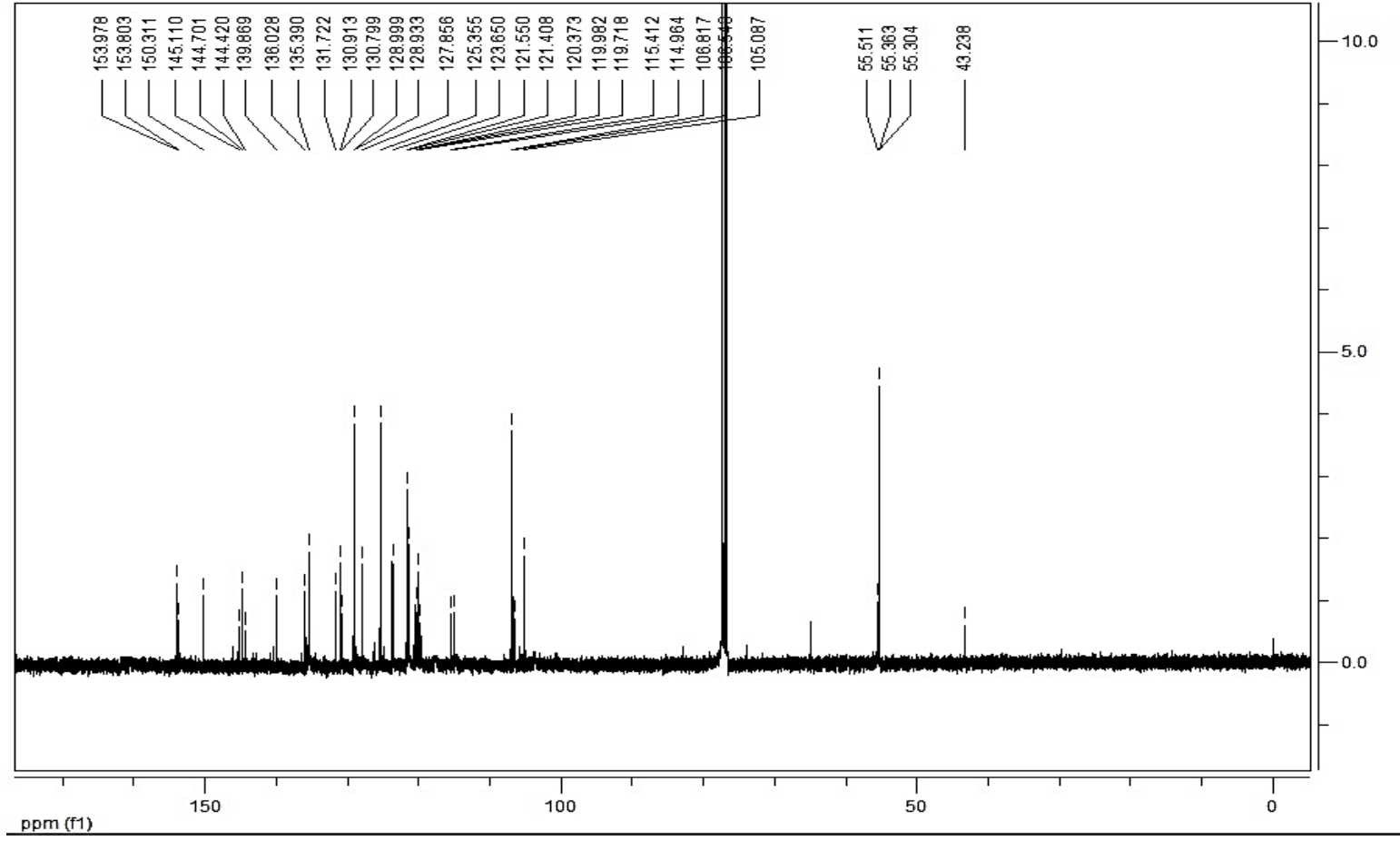
Ek Şekil 46. HY₃-OH Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



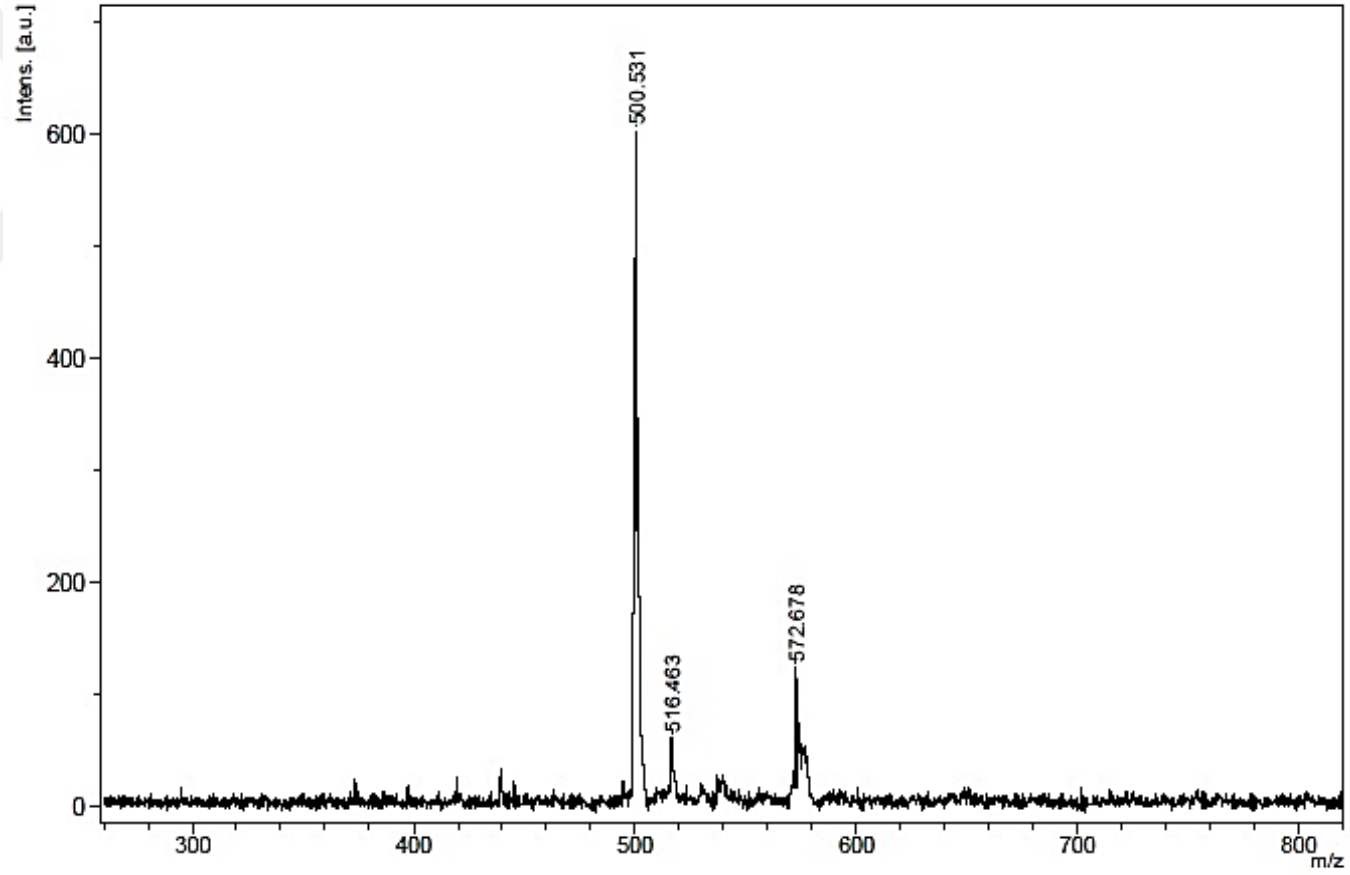
Ek Şekil 47. HY₃-CN^P Bileşiğine ait IR Spektrumu



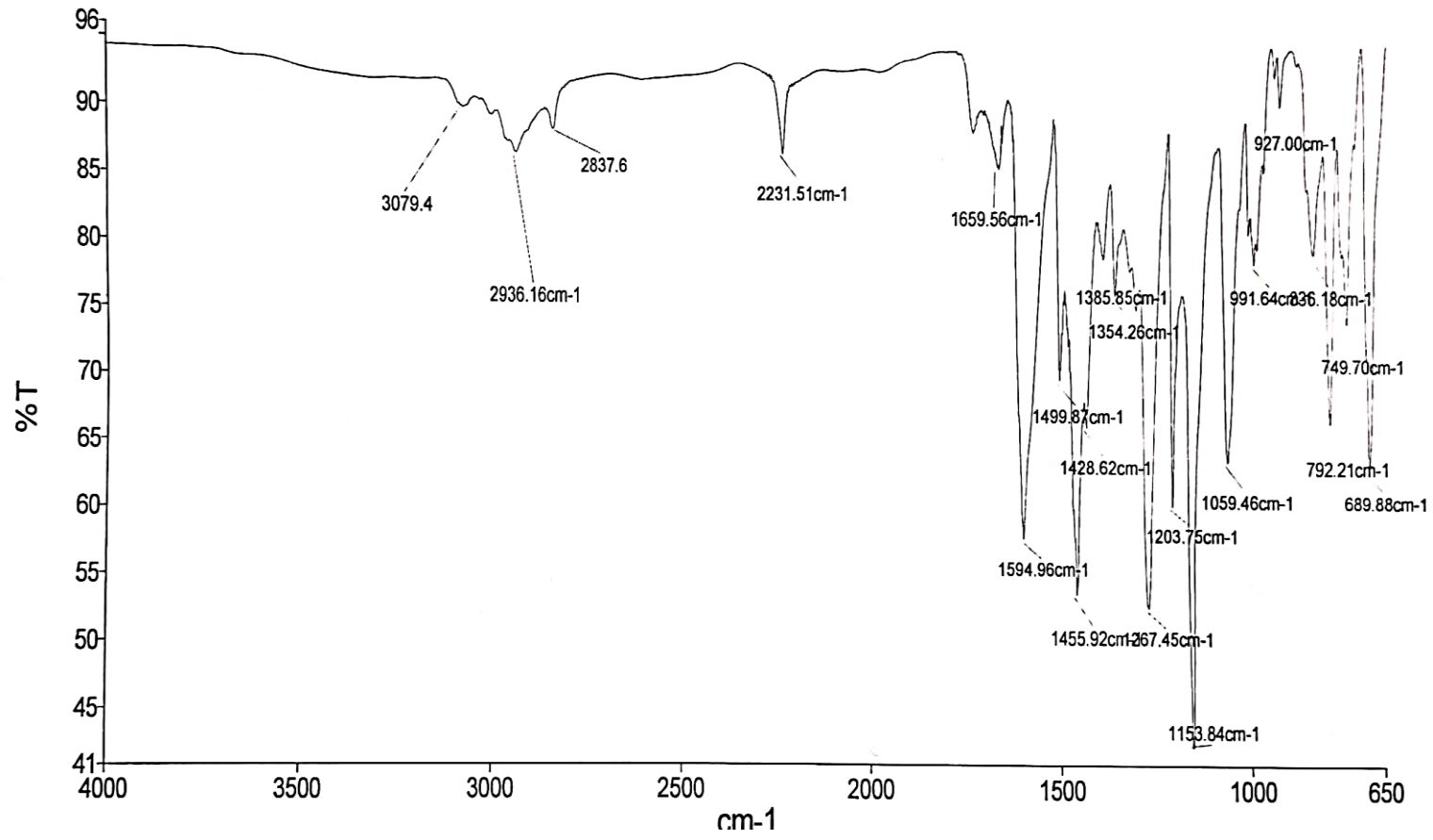
Ek Şekil 48. $\text{HY}_3\text{-CN}^{\text{p}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



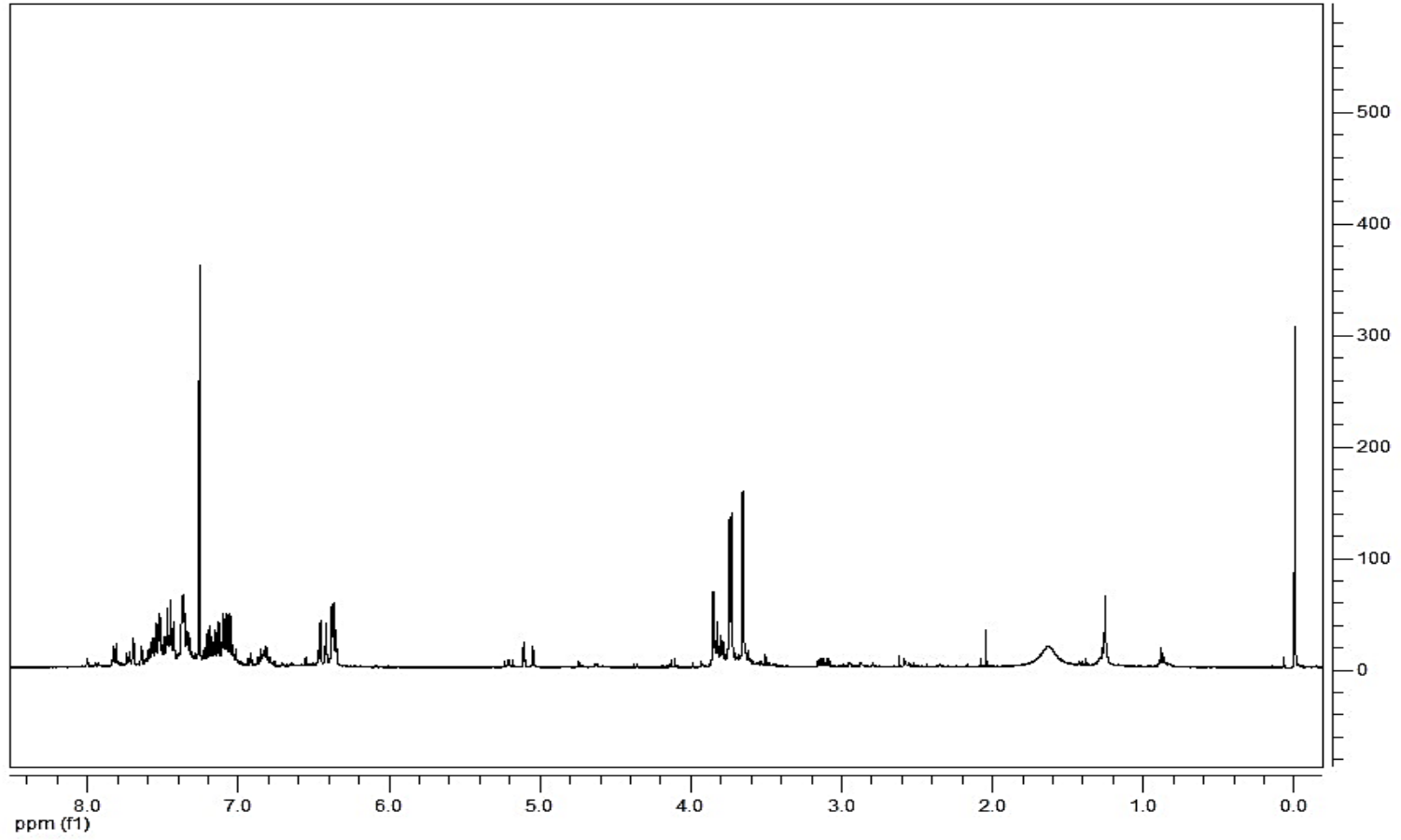
Ek Şekil 49. HY₃-CN^p Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



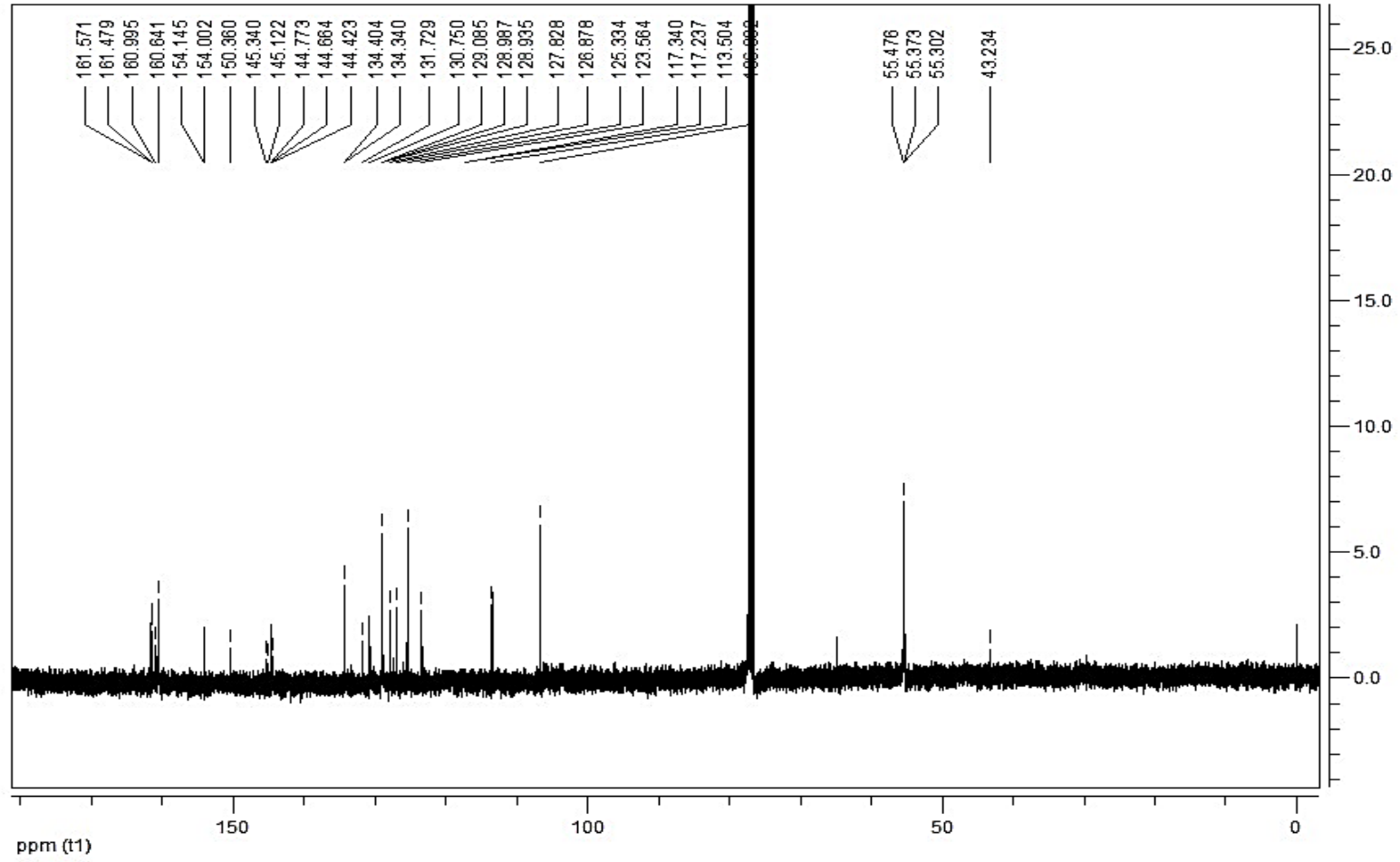
Ek Şekil 50. $\text{HY}_3\text{-CN}^{\text{P}}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



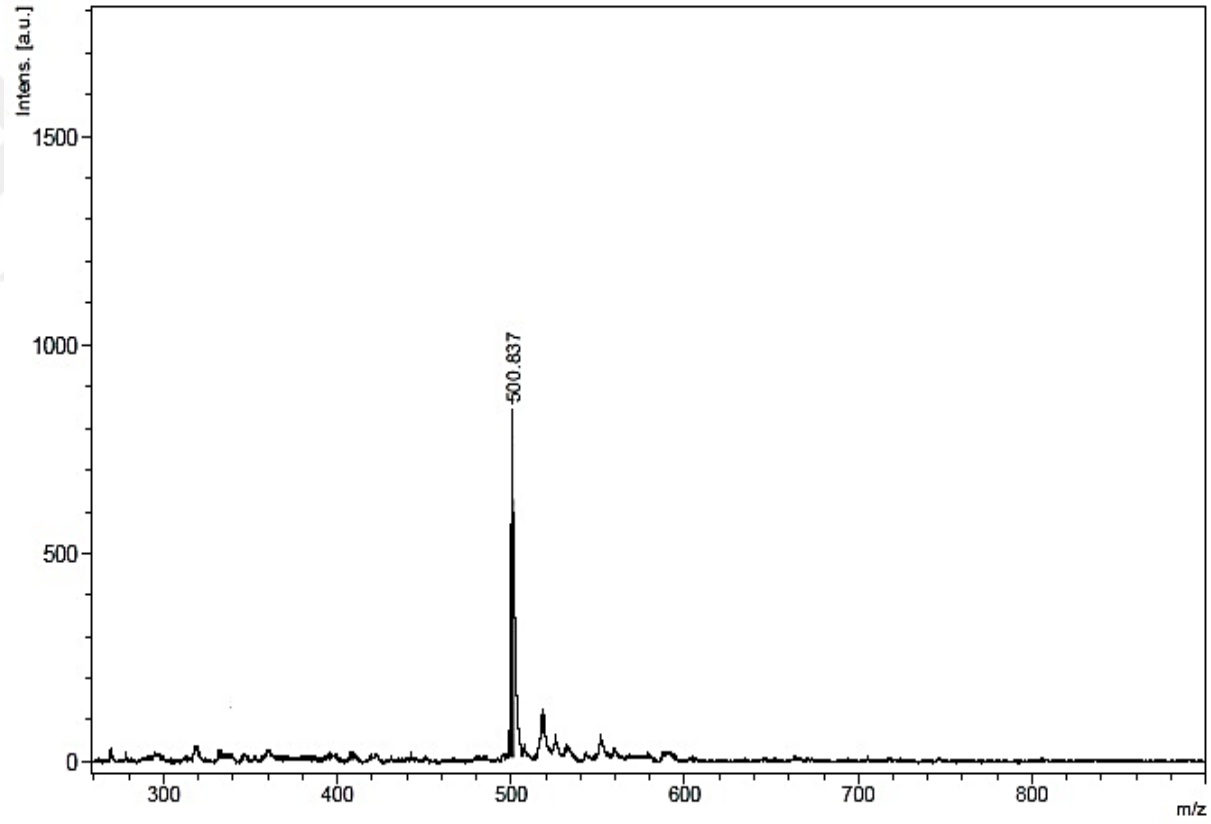
Ek Şekil 51. HY₃-CN^{np} Bileşiğine ait IR Spektrumu



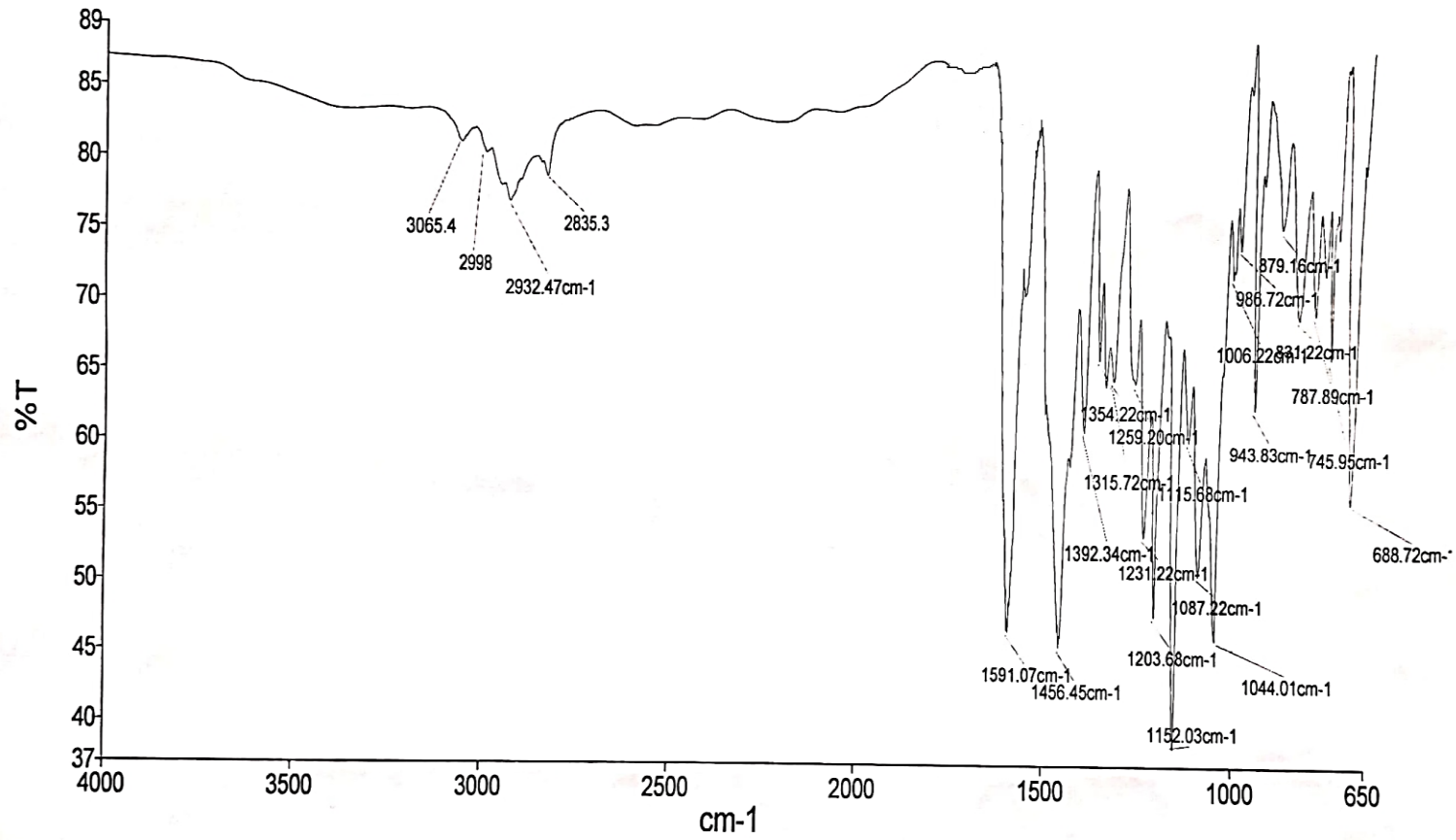
Ek Şekil 52. $\text{HY}_3\text{-CN}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



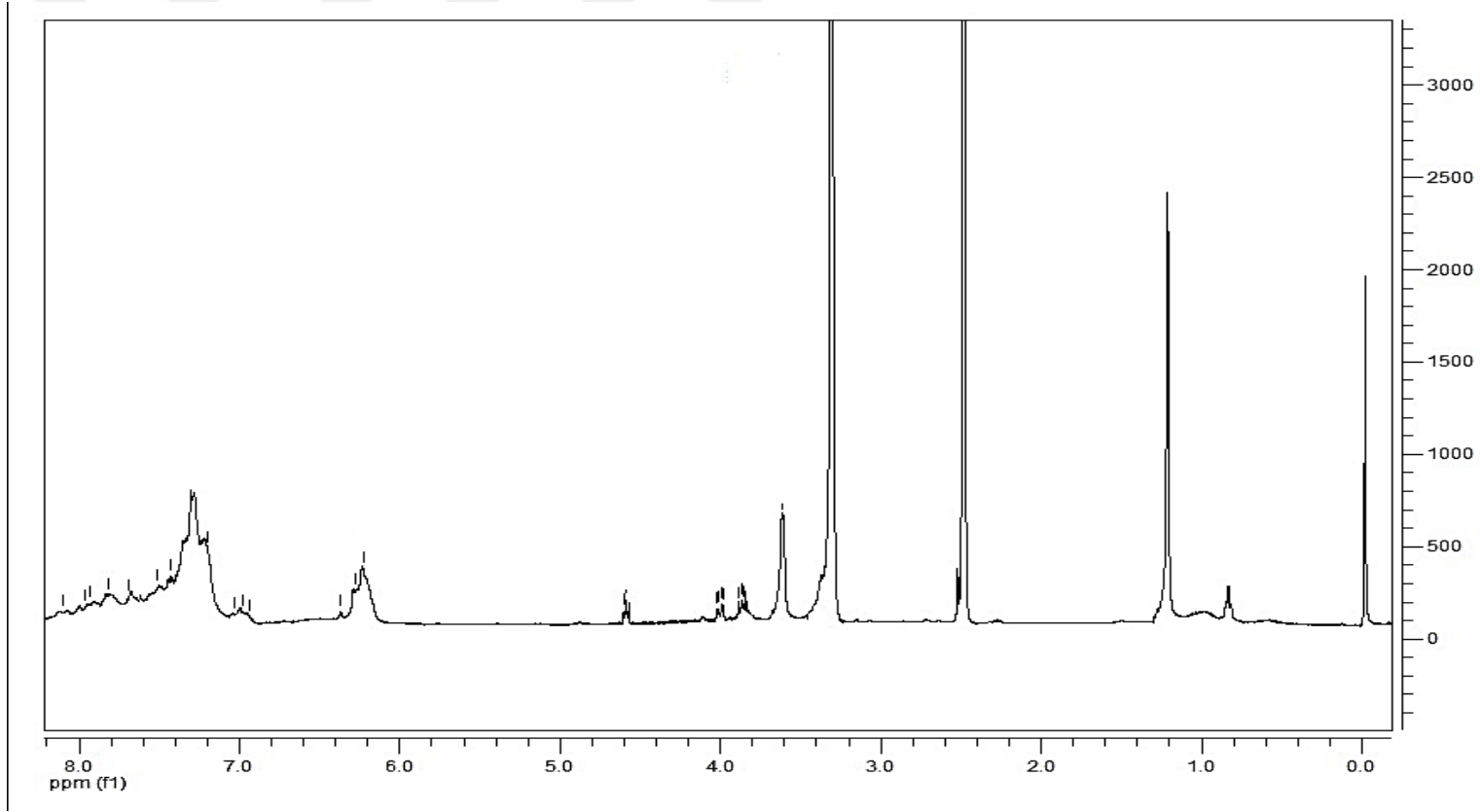
Ek Şekil 53. HY₃-CN^{np} Bileşiğine ait ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



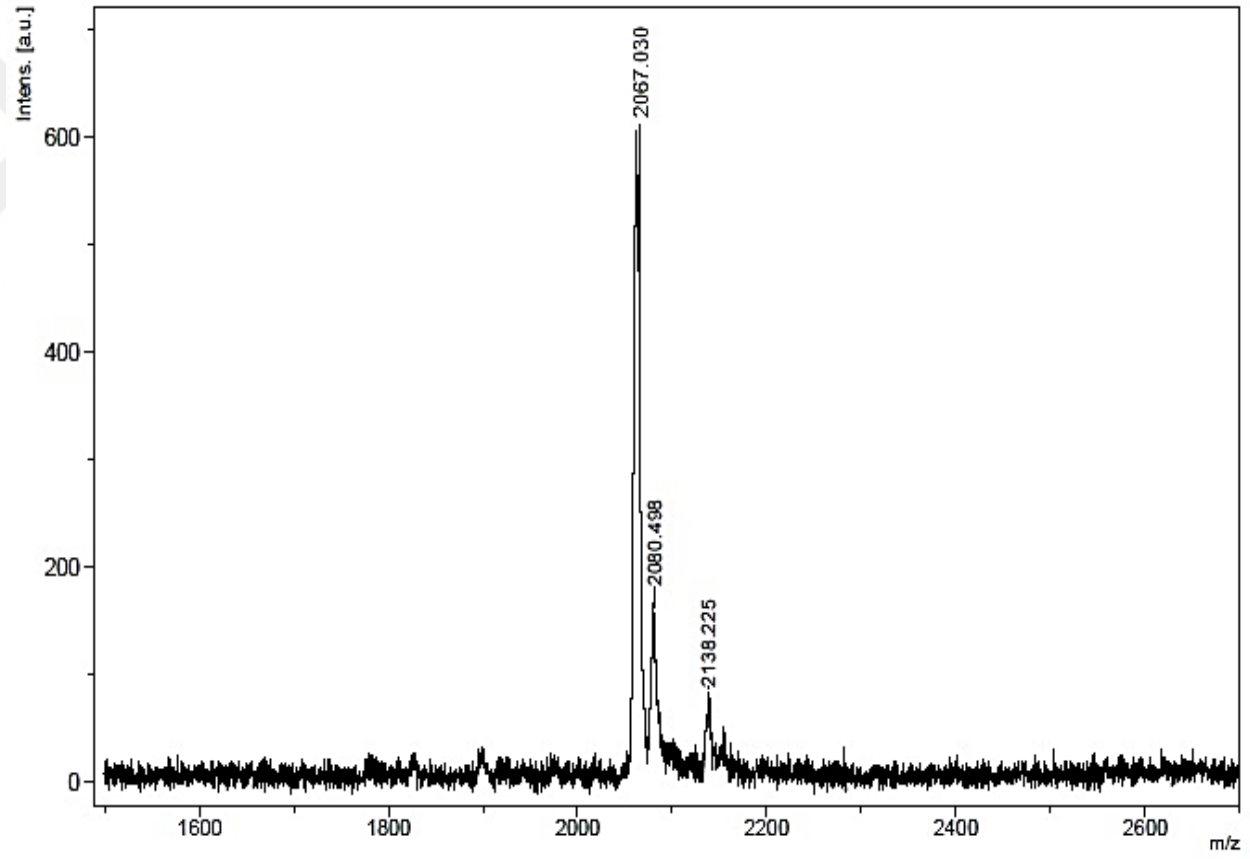
Ek Şekil 54. HY₃-CN^{np} Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



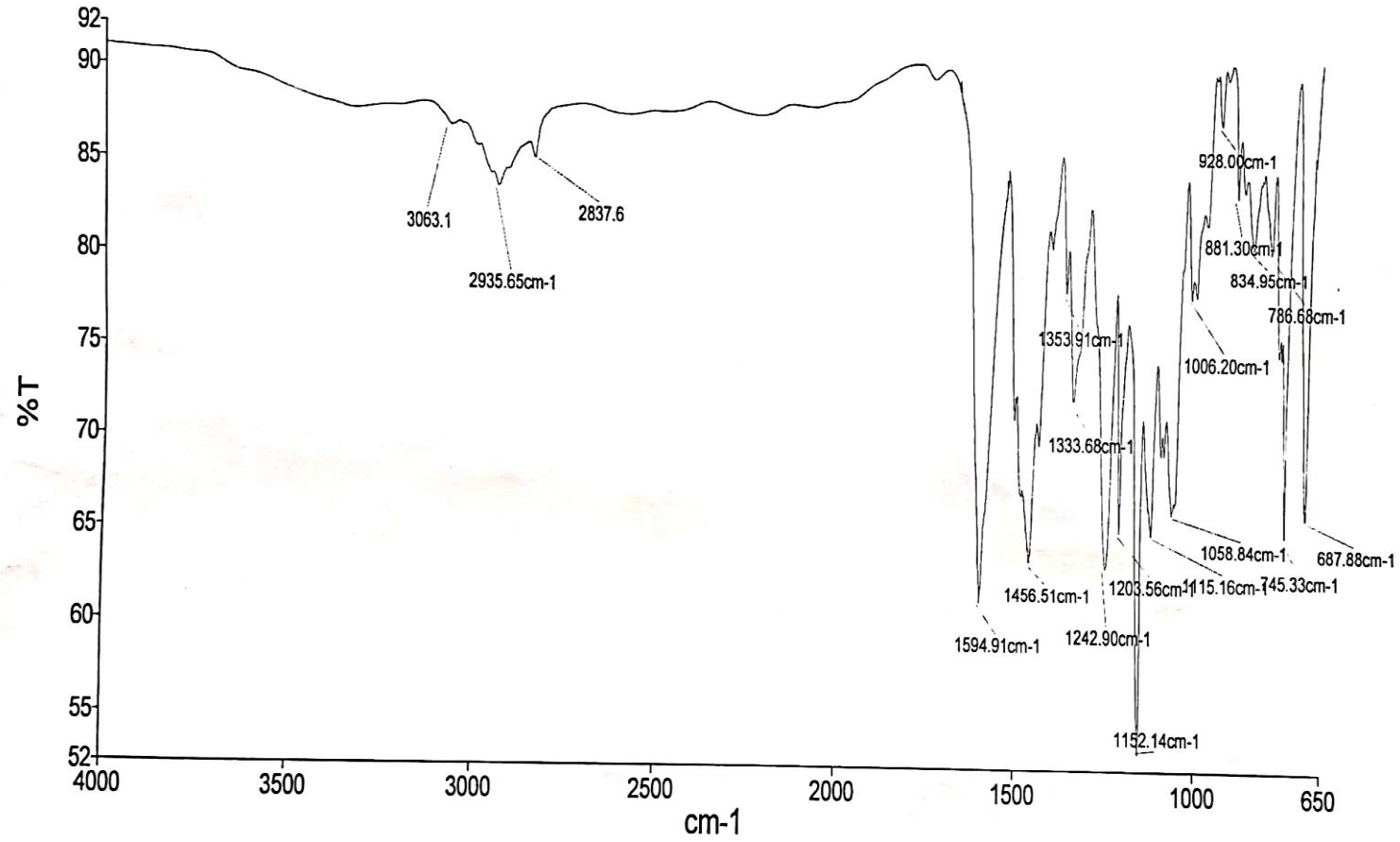
Ek Şekil 55. HY₃-ZnPc^P Bileşiğine ait IR Spektrumu



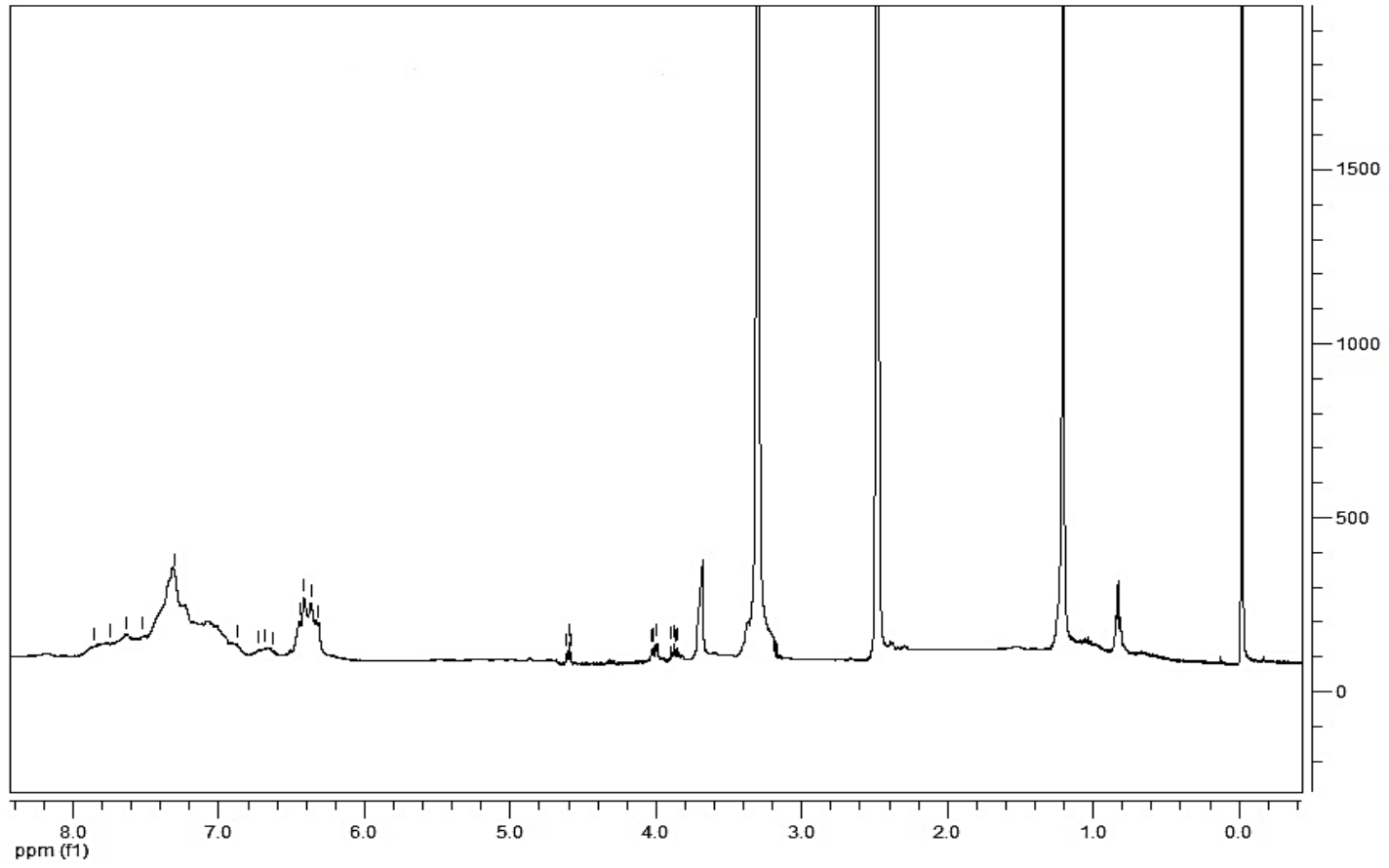
Ek Şekil 56. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



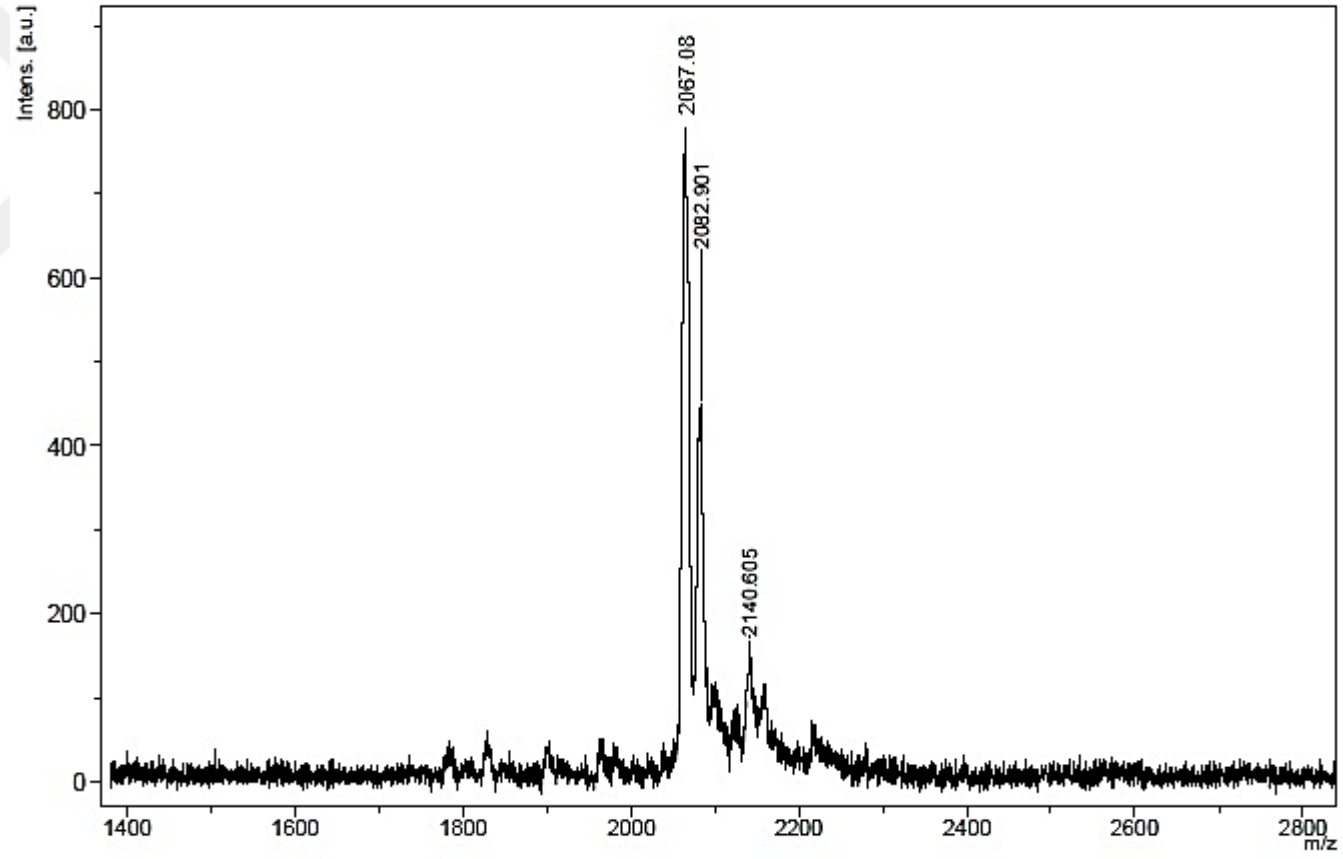
Ek Şekil 57. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{P}}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



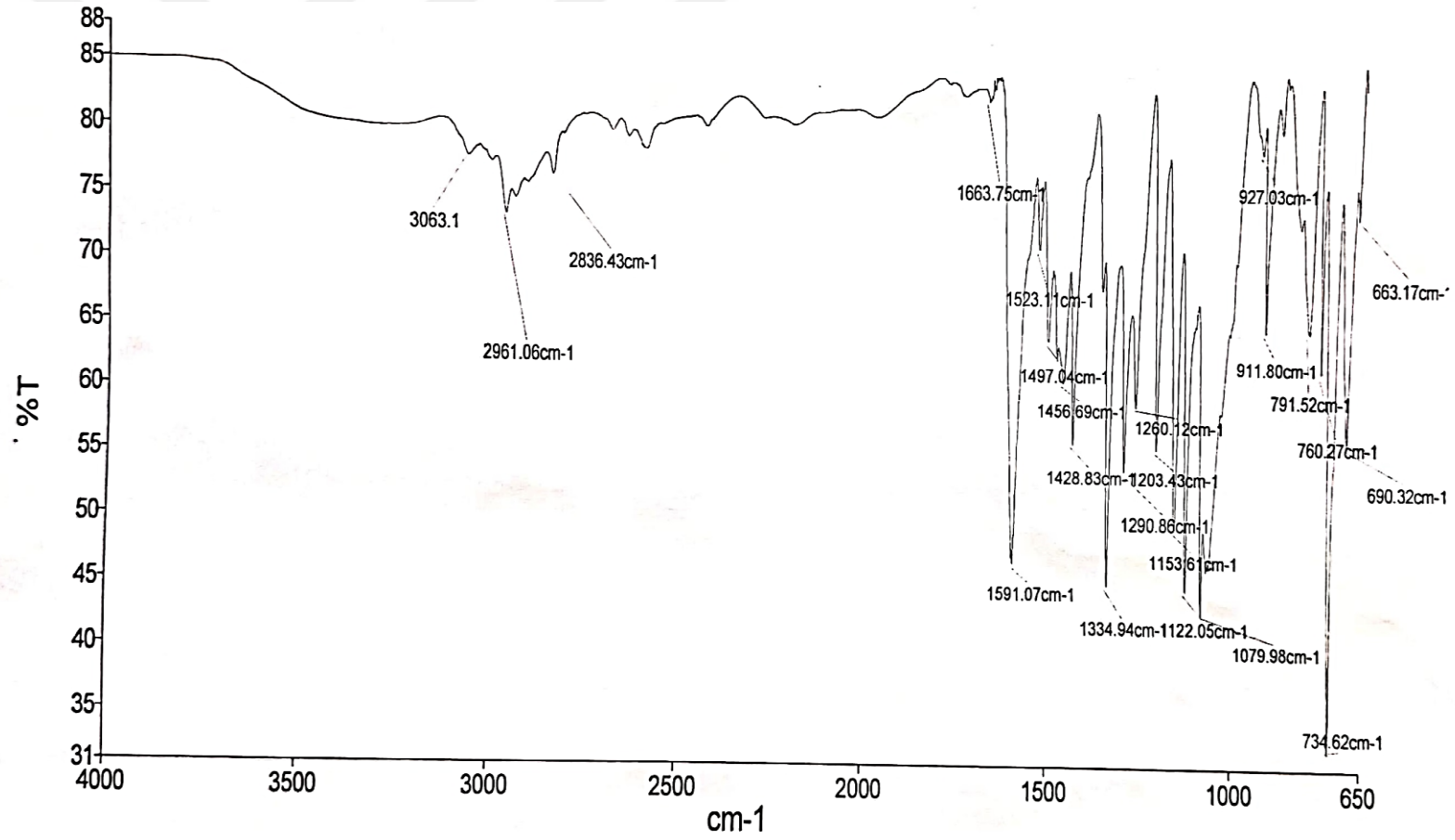
Ek Şekil 58. HY₃-ZnPc^{np} Bileşiğine ait IR Spektrumu



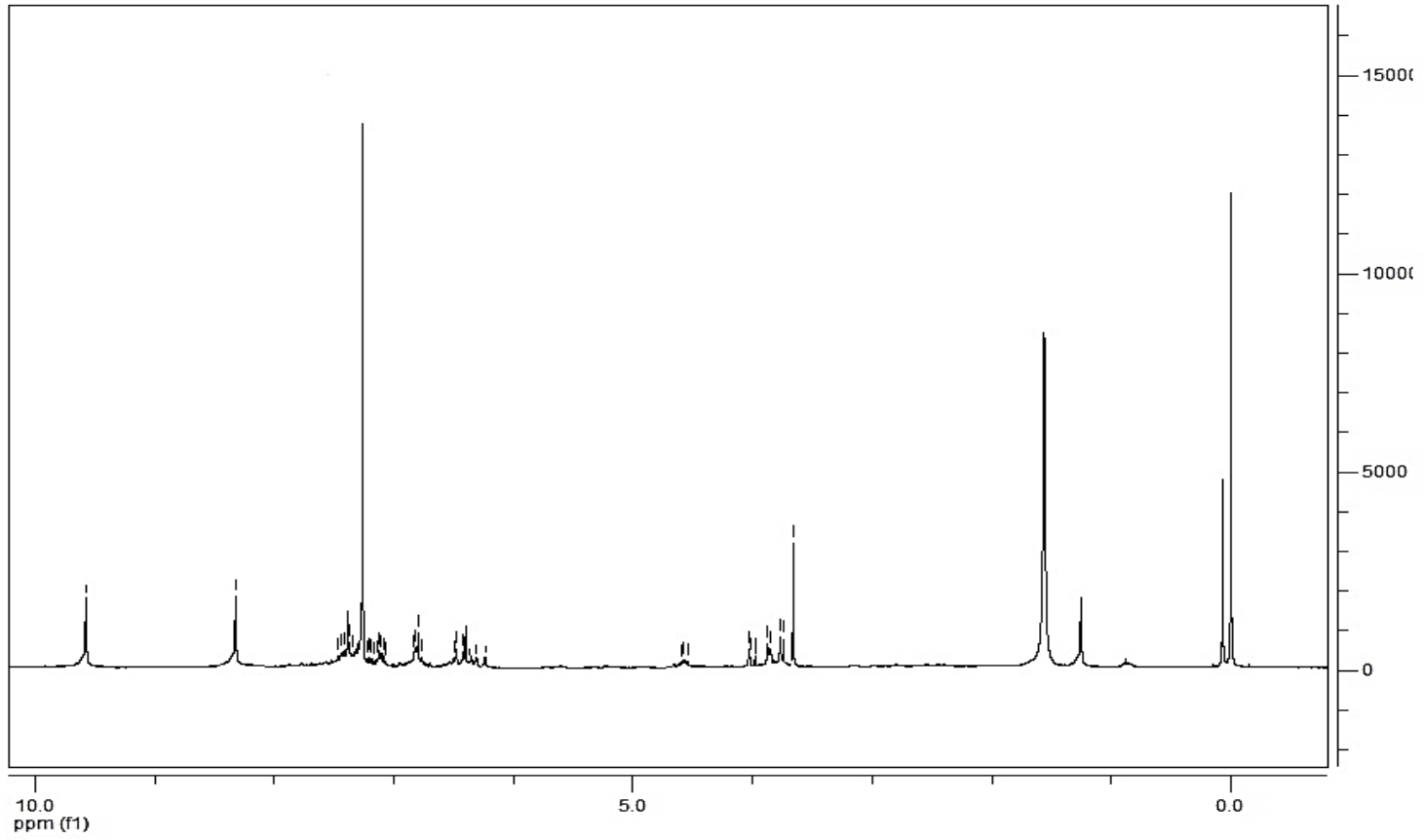
Ek Şekil 59. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



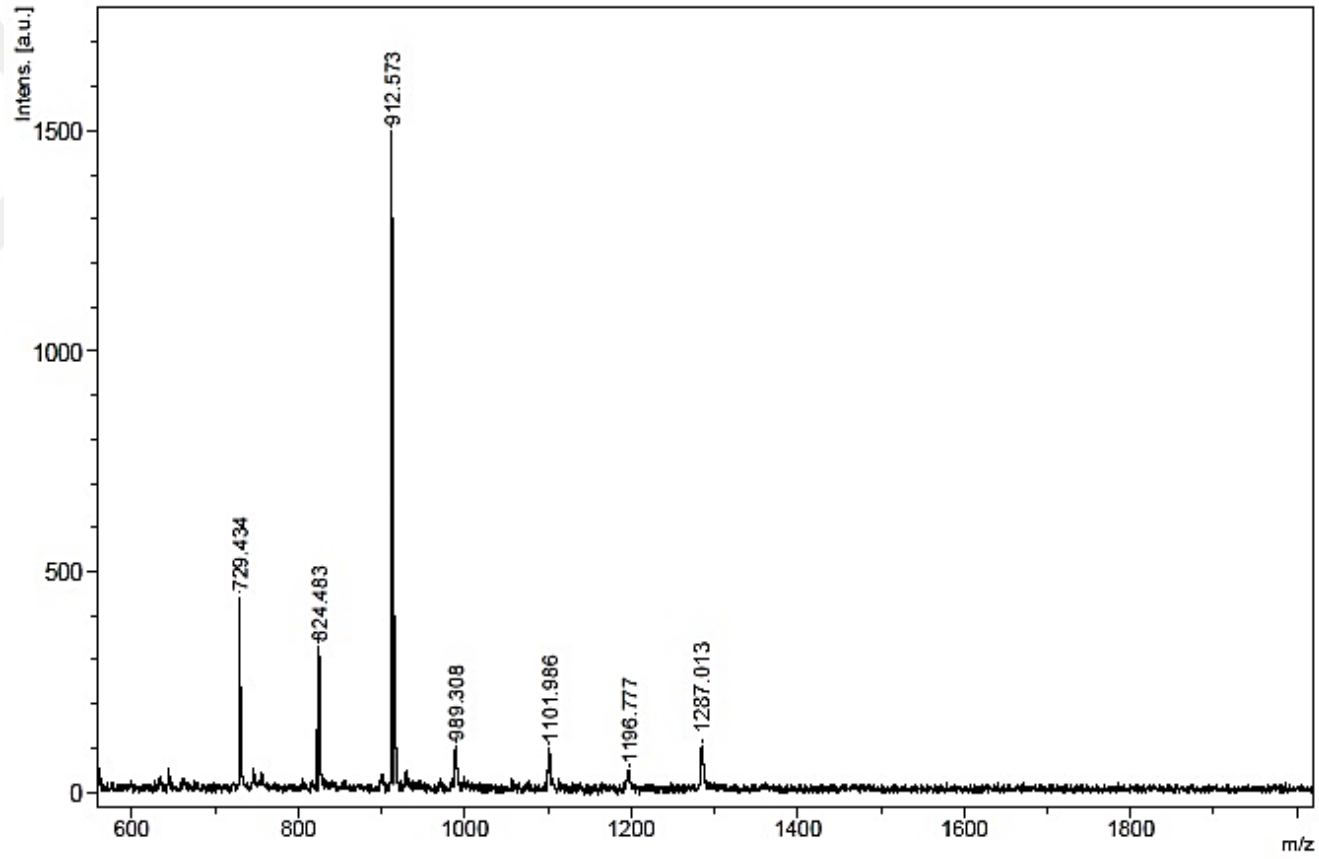
Ek Şekil 60. $\text{HY}_3\text{-ZnPc}^{\text{np}}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu



Ek Şekil 61. HY₃-SiPc Bileşiğine ait IR Spektrumu



Ek Şekil 62. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğine ait ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



Ek Şekil 63. $\text{HY}_3\text{-SiPc}$ Bileşiğine ait Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Halise YALAZAN, İlk, orta ve lise eğitimini Trabzon'da tamamladı. 2014 yılında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2018 yılında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Halit KANTEKİN danışmanlığında “Yeni Sübstitüe Grup İçeren Ftalosiyanın Sentezi, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı tezi ile yüksek lisansını tamamladı. 2018 Yılında, aynı Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi sırasında TÜBİTAK-BİDEB 2211-A Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı'nı kazandı. Lisansüstü eğitimi boyunca ftalosiyanın bileşiklerinin fotokatalitik, elektrokimyasal özellikleri ve daha çok bu bileşiklerin kanser ve enzim gibi biyolojik uygulamalarına yönelik çalışmalarda yer almıştır. SCI/SCI-E kapsamında uluslararası indeksli dergilerde 30 adet ve ulusal indeksli dergilerde 2 adet makalesi bulunmaktadır. Hakemli kongre/sempozyum bildiri kitaplarında özeti basılan ulusal ve uluslararası toplam 24 adet sözlü ve poster bildirileri yer almaktadır. Web of Science kayıtlarına göre araştırmacılar tarafından yayınlarına yapılmış 233 atfı mevcut olup, H-index'i 9'dur. Bilimsel çalışmalarında sağlık ve çevre alanında kullanıma yönelik birçok farklı fonksiyonel gruplar içeren ftalosiyanın sentezleri üzerine çalışmalarını sürdürmektedir.

Doktora Tezinden Üretilen “Web of Science” kapsamındaki Dergilerde Yayınlanmış Makaleler

Yalazan H., Kanteğin H. & Durmuş M. (2023). Peripherally, non-peripherally and axially pyrazoline-fused phthalocyanines: synthesis, aggregation behaviour, fluorescence, singlet oxygen generation, and photodegradation studies. *New Journal of Chemistry*, 47, 7849–7861.

Yalazan H., Ömeroğlu İ., Çelik G., Kanteğin H. & Durmuş M. (2023). Fluorinated pyrazoline-linked axial silicon phthalocyanine, alpha (α) and beta (β) zinc phthalocyanines on photophysicochemical properties. *Inorganica Chimica Acta*, 551, 121480.

Yalazan H., Kanteğin H., Budak Ö. & Koca A. (2022). Non-peripheral tetra methoxylated pyrazoline bearing Co^{II}, Cu^{II} and Mn^{III}Cl phthalocyanines: Syntheses, electrochemistry and spectroelectrochemistry. *Journal of Organometallic Chemistry*, 973–974, 122405.

Doktora Tezinden Üretilen Hakemli Kongre/Sempozyum Bildiri Kitaplarında Özeti Basılan Bildiriler

Yalazan H., Ömeroğlu İ., Çelik G., Kantekin H. & Durmuş M., “Synthesis, aggregation behaviour, fluorescence, singlet oxygen generation and photodegradation studies of pyrazoline substituted axial silicon, alpha (α) and beta (β) zinc phthalocyanines”, 6th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2023), Ankara (Online), Turkey, 11-13 October, 2023, page 45 (Sözlü Bildiri).

Yalazan H., Kantekin H. & Durmuş M., “Photophysicochemical properties of pyrazoline-fused axial silicon phthalocyanine, both peripheral and non-peripheral zinc phthalocyanines”, 5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2022), Ankara (Online), Turkey, 23-25 November, 2022, page 84 (Sözlü Bildiri).

Yalazan H., Budak Ö., Kantekin H. & Koca A., “Syntheses, electrochemistry and spectroelectrochemistry of non-peripheral tetra methoxylated pyrazoline bearing Co^{II}, Cu^{II} and Mn^{III}Cl phthalocyanines”, 5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2022), Ankara (Online) Turkey, 23-25 November, 2022, page 1675 (Poster Bildiri).