

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ ÇİNKO FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE
SONO-FOTOKİMYASAL UYGULAMANIN TERAPÖTİK
KATKISININ ARAŞTIRILMASI

Emre MEYDAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı
Anorganik Kimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA

Ocak, 2025

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ ÇİNKO FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE
SONO-FOTOKİMYASAL UYGULAMANIN TERAPÖTİK
KATKISININ ARAŞTIRILMASI

Emre MEYDAN tarafından hazırlanan tez çalışması 23.01.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA, Danışman

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Pınar ŞEN, Üye

Üsküdar Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. Gökür YAŞA ATMACA sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Yeni Çinko Ftalosiyanın Sentezi Ve Sono-Fotokimyasal Uygulamanın Terapötik Katkısının Araştırılması başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Emre MEYDAN

İmza

TEŞEKKÜR

Başta danışmanım Doç. Dr. Gökür Yaşa Atmaca olmak üzere, tez çalışmamın her aşamasında rehberlik eden, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sabrı ve anlayışıyla beni yönlendiren herkese sonsuz teşekkürler.

Tez süreci boyunca yardımlarını içtenlikle ve büyük bir alçak gönüllükle yapan Kevser Celep meslektaşına ayrıca teşekkür ederim. Kendilerinin yaptığı çalışmalarla güzel yerlere geleceğine inanıyor ve çalışmalarında başarılar diliyorum.

Hayatımın şekillenmesini sağlayan aileme de minnettarlığımı ifade etmek istiyorum. Annem, babam ve kardeşimlere şükranlarımı sunuyorum. Süreç boyunca endişe ve kaygılarımda yanımda olan, desteğini esirgemeyen eşim Hülya Meydan'a teşekkür ederim. Maddi ve manevi olarak her zaman beni desteklediniz ve benim için en büyük ilham kaynağı oldunuz.

Yüksek Lisans eğitimimin gerek ders dönemi, gerekse tez dönemi boyunca deneyimlerini, bilgilerini esirgemeyip paylaşarak tezi tamamlamama destek olan Ozan Azgüler, Ömer Ertabak, Ramiz Demir başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Özel sektörde çalışan ve çalışma hayatı dışında yüksek lisans gibi ufuk açıcı bir programın sonuna gelmiş biri olarak, her zaman sanayi ve üniversite işbirliği programlarına desteklerimi sağlayacağım. Bu gibi çalışmaların sonraki nesillere bir ilham kaynağı olması dileklerle...

Emre MEYDAN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı.....	2
2 FTALOSİYANİNLER	3
2.1 Keşfi.....	3
2.2 Yapısı.....	3
2.3 Spektral Özellikleri.....	5
2.3.1 UV-Vis Spektroskopisi	5
2.3.2 ¹ H NMR Spektroskopisi.....	7
2.3.3 Kütle Spektroskopisi	8
2.3.4 FT-IR Spektroskopisi	9
2.4 Sentez Yöntemleri	10
2.5 Agregasyon.....	12
2.6 Saflaştırma Yöntemleri	13

2.7 Kullanım Alanları	14
3 FOTODİNAMİK TERAPİ.....	16
3.1 Fotodinamik Terapi.....	16
3.2 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi	18
3.3 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler	19
3.3.1 Singlet Oksijen (1O_2)	21
3.3.2 Singlet Oksijen Kuantum Verimi	22
3.3.3 Fotobozunma.....	23
3.3.4 Fotobozunma Kuantum Verimi	23
3.4 Hedefleme.....	24
3.5 Fotodinamik Terapide Işık.....	25
3.5.1 Dalga Boyu.....	25
3.6 Hücre Ölümü.....	26
3.6.1 Apoptozis	27
3.6.2 Nekrozis	27
3.6.3 Otofaji	28
4 SONO-FOTODİNAMİK TERAPİ.....	29
4.1 Sonodinamik Terapi.....	29
4.2 Sono-fotodinamik Terapi	29
4.3 Ultrasesle kemoterapi etkinliğinin artırılması	31
5 DENEYSEL KISIM.....	33
5.1 Kullanılan Kimyasallar	33
5.2 Kullanılan Cihazlar	33
5.3 Sentezler ve Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu	34
5.3.1 (E)-(4-hidroksifenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-on sentezi ve Karakterizasyonu (A1).....	34

5.3.2 (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on sentezi ve Karakterizasyonu (A2)	36
5.3.3 (E)-1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il) prop-2-en-1-on ftalonitril sentezi ve Karakterizasyonu (B1).....	37
5.3.4 (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on) ftalonitril sentezi ve Karakterizasyonu (B2)	39
5.3.5 (E)-1-(4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on sübtitüe çinko (II) ftalosiyanın sentezi ve Karakterizasyonu (C1).....	42
5.3.6 (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on) sübtitüe çinko(II) ftalosiyanın sentezi ve Karakterizasyonu (C2).....	44
5.4 Sentezlenen Bileşiklerin Fotokimyasal Ölçümleri.....	47
5.4.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ}).....	47
5.4.2 Fotobozunma Kuantum Verimleri (ϕ_d)	52
6 SONUÇ.....	56
KAYNAKÇA.....	59
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR.....	69

SİMGE LİSTESİ

A	Absorbans
Å	Angström
pH	Asitlik veya Bazlık Değeri
E	Epsilon
Φ_d	Fotodegradasyon
Pc*	Ftalosiyanın Aktive Durum
g	Gram
c	Konsantrasyon
S ₀	Temel Hal
S ₁	Tekli Uyarılmış Durum
kg	Kilogram
³ O ₂	Moleküler Oksijen
•C	Radikal Karbon
Φ_Δ	Singlet Oksijen Verimi
¹ O ₂	Singlet Oksijen
O ₂ (¹ Δ_g)	Singlet Oksijen Üretimi
T ₁	Singlet Oksijen Üçlü Durum
Q	Titreşim Spektrumunun Q-bant Bölgesi
ℓ	Uzunluk
W	Watt
Δ	Yüksek Sıcaklık
D _{4h}	4 Eksende Dönme Nokta Grubu
D _{2h}	2 Eksende Dönme Nokta Grubu

KISALTMA LİSTESİ

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

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1-a-b	Metalsiz ve metalli ftalosiyonların moleküler yapıları	4
Şekil 2.2	Fotosiyonların merkez boşluğuna yerleşebilecek olan elementlerin periyodik sistemde gösterimi	4
Şekil 2.3	Ftalosiyonine bağlı gruplar: Tetra (a) ve okta (b) 'R' Hidrojen dışında bağlı grupları temsil eder	5
Şekil 2.4	Elektron geçişlerini ve MPC'ler ve H ₂ Pc için Q ve B bantlarının kaynağını gösteren Gouterman'ın dört yörünge modeli	6
Şekil 2.5	Ultraviyole spektrumunda görülen Q ve B bant pikleri.....	7
Şekil 2.6	Ftalonitril bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	8
Şekil 2.7	Orijinal kumaşın (a) ve değiştirilmiş kumaşın (%8), (b) FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması	10
Şekil 2.8	Ftalonitril sentezine örnek	11
Şekil 2.9	Metalsiz ftalosiyonun sentezine örnek	11
Şekil 2.10	Ftalik anhidrit ve ilgili bileşiklerden metalloftalosiyonların sentezi .	12
Şekil 2.11	Suda agregasyona uğrayan Zn(II)Pc UV-Vis spektrumu.....	13
Şekil 2.12	Saral Özdemir ve arkadaşlarının sentezlediği Pc yapısı.....	15
Şekil 3.1	FDT'de sınırlamaların üstesinden gelmek ve terapötik etkisini arttırmak için kullanılacak diğer enerji kaynaklarının (görünür ışık kaynağına ek olarak) şematik gösterimi.	18
Şekil 3.2	Jablonski Diyagramı gösterimi	21
Şekil 3.3	Ftalosiyonların singlet oksijen açığa çıkarması ve enerji dönüşümleri (PS: Foto uyarıcı, Pc).....	21
Şekil 3.4	Z-tarama tekniğinin şematik gösterimi.....	24
Şekil 3.5	Çeşitli fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumları.....	26
Şekil 3.6	Işığın dalga boyu, FDT'nin optimal terapötik penceresini belirler; (a) Deniz seviyesinde (kahverengi) protoporfirin IX'un (siyah) ve güneş ışığı spektrumunun absorpsiyon zirveleri. (b) Işığın dalga boyları ile cilde nüfuz etme derinliği arasındaki ilişki	26
Şekil 3.7	Hücre ölüm mekanizmaları.....	27
Şekil 4.1	SDT'de olası hücre hasarı mekanizması	27
Şekil 5.1	A1 Sentezi Şeması.....	34

Şekil 5.2 A1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	35
Şekil 5.3 A1 bileşiğinin kütle spektrumu.....	35
Şekil 5.4 A2 Sentez Şeması	36
Şekil 5.5 A2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 5.6 A2 bileşiğinin kütle spektrumu.....	37
Şekil 5.7 B1 bileşiği sentez şeması.....	37
Şekil 5.8 B1 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	38
Şekil 5.9 B1 bileşiğinin kütle spektrumu	38
Şekil 5.10 B1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 5.11 B2 bileşiği sentez şeması.....	40
Şekil 5.12 B2 bileşiğinin FT-IR spektrumu	40
Şekil 5.13 B2 bileşiğinin kütle spektrumu	41
Şekil 5.14 B2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 5.15 C1 bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 5.16 C1 bileşiğinin FT-IR spektrumu	43
Şekil 5.17 C1 bileşiğinin kütle spektrumu.....	43
Şekil 5.18 C1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 5.20 C2 bileşiğinin FT-IR spektrumu	45
Şekil 5.21 C2 bileşiğinin kütle spektrumu.....	46
Şekil 5.22 C2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 5.24 C1 bileşiği için THF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu....	48
Şekil 5.25 C1 bileşiği için THF ortamında SONO-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.....	49
Şekil 5.26 C1 bileşiği için DMF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum.....	49
Şekil 5.27 C1 bileşiği için DMF ortamında sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.....	50
Şekil 5.28 C2 bileşiği için THF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu....	50
Şekil 5.29 C2 bileşiği için THF ortamında sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.....	51
Şekil 5.30 C2 bileşiği için DMF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum.....	51
Şekil 5.31 C2 bileşiği için DMF ortamında sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis	

spektrumu.....	52
Şekil 5.32 C1 bileşiğinin THF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	53
Şekil 5.33 C1 bileşiğinin DMF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	53
Şekil 5.34 C2 bileşiğinin THF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	54
Şekil 5.35 C2 bileşiğinin DMF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği.....	54



TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 DMSO ve DMF'deki bileşiklerin fotokimyasal ve fotofiziksel parametreleri....	22
Tablo 3.2 Bileşikler için DMSO ve DMF'deki spektral veriler.	23
Tablo 5.2 Sentezlenen ftalosiyanın komplekslerinin singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimi sonuçları.....	55



Yeni Çinko Ftalosiyeninlerin Sentezi Ve Sono-Fotokimyasal Uygulamanın Terapötik Katkısının Araştırılması

Emre MEYDAN

Kimya Anabilim Dalı
Anorganik Kimya Programı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Gökür YAŞA ATMACA

Çağımızın en büyük sağlık sorunlarında olan kanser hızla yayılım göstermektedir. Canlı hücrede orantısız büyüme ile çeşitli vücut dokularına yerleşerek kişide yıkım reaksiyonlarına neden olmaktadır. Kanserli hücre dokusu tespit edildikten sonra hastalığın evresine göre ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler ile tedavisi gerçekleştirilmektedir. Fakat bu tedaviler sırasında hem sağlıklı dokulara zarar verilmesi hemde hastada ağır yan etkilere sebep olması sebebiyle alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Bu alternatif tedavi yöntemlerinden biri de Fotodinamik Terapi (FDT)'dir. Bu yöntem, ışığa duyarlı maddelerin (fotosensitizer) kullanılarak, kanser hücrelerinin nekrozunu sağlayacak singlet oksijen üretimine dayanmaktadır. Oluşan reaktif oksijen kanserli hücreyi nekroz etmektedir. Günümüzde dikkat çekici olan bir diğer yöntem de Sono-Fotodinamik Terapi (SFDT)'dir. Bu yöntemde fotosensitizer hem ses hem de ışıkla aynı anda uyarılarak daha etkili singlet oksijen oluşumu sağlanmaktadır. Her iki yöntemde de kullanılan sono/fotosensitizer en önemli parametrelerden biridir. Ftalosiyeninler avantajlı yapılarından dolayı iyi birer fotosensitizer adaydır. Bu bilgiler ışığında,

bu çalışmada; yeni çinko ftalosiyeninlerin sentezi ve sono-fotokimyasal uygulamaları üzerinde çalışılmıştır. Ftalosiyenin sentezi için (E)-1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on ve (E)-3-furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on kullanılarak organik çözücülerde çözünürlüğü çok iyi olan Çinko(II) ftalosiyenin kompleksleri sentezlenmiştir. Kompleks yapılar saflaştırılarak, ¹H-NMR, FT-IR, MALDI-TOF-MS ve UV/Vis yöntemleri ile karakterizasyonları yapılmıştır. Elde edilen ftalosiyeninlerin hem fotokimyasal hem de sono-fotokimyasal özellikleri incelenerek, sono-fotokimyasal çalışmaların terapötik etkinliğe olan katkısı belirlenmiş ve fotodinamik çalışmalar için uygun sono/fotosensitizer adayları sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Singlet oksijen, ftalosiyenin, sono-fotokimya, fotokimya

ABSTRACT

Synthesis of New Zinc Phthalocyanines And Investigation of The Therapeutic Contribution of Sono-Photochemical

Application

Emre MEYDAN

Department of Chemistry
Inorganic Chemistry Program
Master of Science Thesis

Supervisor: Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA

Cancer is one of the most significant health problems of our time, rapidly spreading across the population. It causes destructive reactions in the body by establishing itself in various tissues through disproportionate growth in living cells. Once cancerous tissue is detected, treatments such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy can be applied depending on the stage of the disease. However, due to the damage caused to healthy tissues and the severe side effects experienced by patients, alternative treatment methods are being explored. One such alternative treatment method is Photodynamic Therapy (PDT). This method is based on the production of singlet oxygen, which leads to necrosis of cancer cells, by using light-sensitive substances (photosensitizers). The reactive oxygen species produced destroy the cancerous cells. Another method that has gained attention today is Sono-Photodynamic Therapy (SPDT). In this method, photosensitizers are stimulated by both sound and light simultaneously, leading to more effective singlet oxygen production. In both methods, the sono/photosensitizer is one of the most crucial parameters. Phthalocyanines, due to their advantageous structures, are good candidates as photosensitizers. Based on this information, in this study, the synthesis of new zinc phthalocyanines and their sono-photochemical applications have been investigated.

Zinc(II) phthalocyanine complexes with excellent solubility in organic solvents were synthesized using (E)-1-((4-hydroxyphenyl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one) and (E)-3-furan-2-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one. The complex structures were purified and characterized using ¹H-NMR, FT-IR, MALDI-TOF-MS, and UV/Vis techniques. The photochemical and sono-photochemical properties of the obtained phthalocyanines were investigated, and the contribution of sono-photochemical studies to therapeutic efficacy was determined. Suitable sono/photosensitizer candidates for photodynamic studies were synthesized.

Keywords: Singlet oxygen, phthalocyanine, sono-photochemistry, photochemistry



YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE AND ENGINEERING

1.1 Literatür Özeti

Tarihte ilk olarak, Mısır'da M.Ö. 3000'lerde ortaya çıksa da kanser son yüzyılın en büyük sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Kanserli hücre dokusu tespit edildikten sonra hastalığın evresine göre ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler ile tedavisi gerçekleştirilmektedir. Fakat bu tedaviler sırasında hem sağlıklı dokulara zarar verilmesi hem de hastada ağır yan etkilere sebep olması sebebiyle alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Tedavi yöntemlerindeki bu arayış fotodinamik terapi (FDT), sonodinamik terapi (SDT) ve sono-fotodinamik terapi (SFDT) gibi çığır açacak yeni, modern yöntemlerin oluşmasına olanak sağlamıştır.

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

FDT yönteminde genel olarak karşılaşılan sorunlardan biri ışının daha derin dokulara inmemesinden kaynaklı fotosensitizerlerin singlet oksijen üretme veriminin düşmesidir. SFDT metodu ile bu dezavantaj iyileştirilmiş, uyarının penetrasyonu artırılarak fotosensitizerlerin teröpatik etkisi artırılmıştır.

Bahsedilen terapötik yöntemlerin uygulanması için gereken en önemli parametre sensitizer seçimidir. Bu noktada, bu tezde de çalışılan, bir koordinasyon bileşiği olan ftalosiyanimler sahip oldukları yapı avantajları nedeniyle dikkat çekici moleküller olmuşlardır. Fotodinamik, Sono-fotodinamik terapi ve ftalosiyanimlere ait detaylı bilgi Bölüm 2, 3 ve 4'de verilmiştir.

1.2 Tezin Amacı

Bu tezde, fotodinamik ve sono-fotodinamik terapilerde etkin sensitizerler olarak kullanılacak ftalosiyanın sentezlenmesi ve sono-fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, yüksek singlet oksijen üretim kapasitesine sahip sensitizerlerin tasarımı ve hem foto- hem de sono-uyarım altında etkinliklerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu amaçla, (E)-1-(4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on ftalonitril ve (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on süstitüe çinko (II) ftalosiyanınları sentezlenmiş ve saflaştırılarak, ¹H-NMR, FT-IR, MALDI-TOF-MS ve, UV/Vis yöntemleri ile karakterizasyonları yapılmıştır.

2

FTALOSİYANİNLER

2.1 Keşfi

1907 yılının başlarında, metallsiz ftalosiyanimler ilk olarak tesadüf sonucu Von Braun tarafından sentezlenmiştir [1, 2]. Metalloftalosiyanimler ise 1927 yılında, Diesbach tarafından mavi renkli bir bileşik halinde bakır türevli ftalosiyanim olarak sentezlenmiştir.

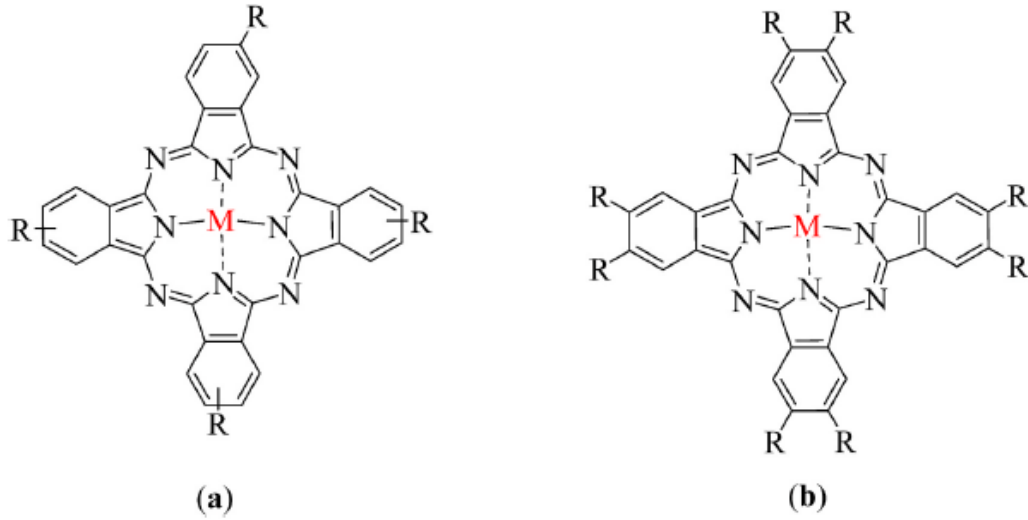
1928'de ise Dandridge, Drescher, Dunworth ve Thomas adında dört kimyacı ftalik anhidritten düzenli olarak suda çözünmeyen ftalimid türevli demir ftalosiyanim üreterek ilk olarak kayıtlara geçmiştir [3].

Ftalosiyanimler hakkında çoğu farklı fiziksel özelliklerini gözlemlemek adına, 1930 ile 1950 tarihleri arasında X-ray spektrumu, indirgenme, yükseltgenme ve absorpsiyon spektrumu gibi testler yapılmıştır. Ayrıca bu tarihler arasında davranışsal özelliklerini tanımak adına katalitik ve manyetik özellikleri keşfedilmiştir [4, 5].

2.2 Yapısı

Ftalosiyanimin ismi 1934'te Linstead tarafından, nafta (madeni yağ) ve siyanin (koyu mavi) kelimelerinden türetilmiştir ve makrosiklik bir bileşik olarak tanımlanmıştır [6]. Ftalosiyanimler Şekil 2.1-a'de görüldüğü üzere ($C_{32}H_{18}N_8$) kapalı yapısına sahip polifirin halkalarının dört tanesinin bir araya gelmesiyle oluşur [7]. Ftalosiyanimler düzlemsel ve makro-heterosiklik bileşiklerdir [8, 9]. Açık yapısı belirtilen Şekil 2.1-b'de tetraazo porfirin sunulmuştur. Hückel kuralına göre $(4n+2)$ formülünde 10 değeri konulduğunda 42 elektronlu merkezde metal iyon barındıran ftalosiyanim gösterilmiştir [10, 11].

Şekil 2.3 de görüldüğü bağanma tetra ya da okta yapıda olabilmektedir.



Şekil 2.3 Ftalosiyanine bağlı gruplar: Tetra (a) ve okta (b) 'R'Hidrojen dışında bağlı grupları temsil eder [20].

Yapısı gereği tek başına doğada bulunamadığı için laboratuvar ortamında sentezlenen ftalosiyaninler doğal olan hemoglobin ve klorofil gibi porfirin içeren makrosiklik yapılardır. π -konjugasyonu bulunduran bu yapılar ve dört pirol halkasının metil karbonlarını barındırmaktadır [21]. Ftalosiyanin yapıları dört isoindolin halkasının azot atomları ile bir arada etkileşimi sonucu birbirlerine tutunarak oluşur. Periferel konumdaki benzo grupları sayesinde $18-\pi$ elektronlu delokalizasyon oluşmaktadır. Ftalosiyanin molekülleri arasında bulunan ve şelat yapıyı oluşturan bağlar porfirinden daha kısadır. Porfirin yapılarına nazaran uzunlukları ve bağ açılarındaki bu azalan uzunluklar, merkezdeki koordinasyon çukurundaki ftalosiyanin yapısının küçülmesine sebep olmaktadır [22, 23].

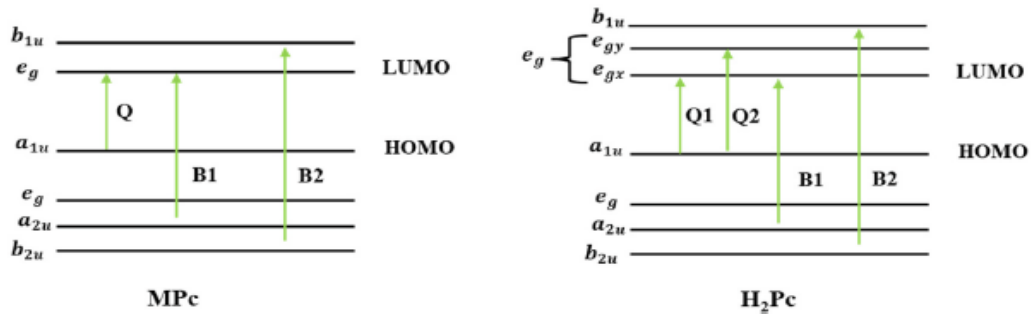
2.3 Spektral Özellikleri

2.3.1 UV-Vis Spektroskopisi

Şekil 2.4'te, enerji seviyesi diyagramları olarak da bilinen Gouterman'ın dört yörünge modeli, genellikle temel durum elektronik soğurulmasını açıklamak için kullanılır [24]. En yüksek temel seviyedeki dolu (HOMO) moleküler orbitallerinden en yüksek uyarılma seviyesindeki düşük molekül orbitallerine (LUMO) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişler UV-Vis spektrumunda Q ve B (Soret) bantlarında bir artış sağlar. Bu olgu Goutermans modeli ile açıklanabilir. B bandındaki elektronik

geçişler a_{2u} seviyesinden e_g seviyesindeki orbitaller arası geçiş ile açıklanabilirken, Q bandındaki geçişler a_{1u} seviyesinden e_g seviyesindeki orbitaller arası elektronik geçiş ile açıklanır. Metalin ftalosiyanın boşluğuna yerleşmesi sonucu termodinamik olarak kararlı simetrik özellikteki delokalize bir dianyon oluşur [25]. Bu yüzden Q-bandında yalnızca bir adsorpsiyon zirvesi görüntülenir. Fakat bu durum sadece ftalosiyanın de dallanma simetrik ise geçerlidir. Eğer molekülde dallanma asimetric bir dallanma olduğunda ise Q bandında ayırım görülür. Bu durumda H_2Pc , e_g orbitali Q bandının x ve y bileşenlerinin ayırımı ile düşük simetrik ve dejenere olmayan e_g orbitalidir (e_{gx} ve e_{gy}) [26].

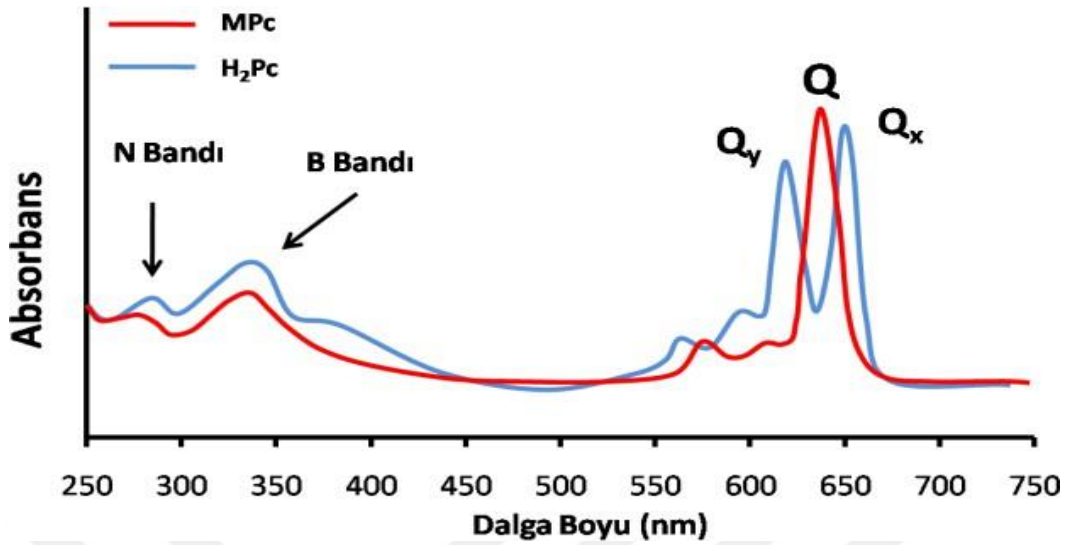
Konjuge aromatik kromoforik sisteme dahil olan ftalosiyaninler adsorpsiyon spektrumunda güçlü bir bant üretir. Görünür bölgede yer alan 650 ile 670 nm arasındaki dalga boylarında aralıkta Q bandı en kararlı ve stabil ftalosiyanın adsorpsiyonuna sahiptir. Ftalosiyanın boylarının renginin berraklığı ve yoğunluğu yüksek Q bandının molar emiciliği dolayısıyla meydana gelmektedir. ($\approx 105 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [27,29].



Şekil 2.4 Elektron geçişlerini ve MPc'ler ve H₂Pc için Q ve B bantlarının kaynağını gösteren Gouterman'ın dört yörünge modeli

Ftalosiyanın molekülleri, ultraviyole bölgede karakteristik adsorpsiyon bandları verirler. Bunun en özel sebebi renkli maddeler oldukları için genel olarak mavi ve yeşil renklerde görünmektedirler. Çeşitli derişimlerde yapılan ölçümler sonucunda, 600-700 nm aralığında HOMO-LUMO geçişlerinden kaynaklı Q bandına sahiptirler.

600-700 nm aralığında tek bir band oluşturan metalli ftalosiyanın moleküllerine nazaran, metallsiz ftalosiyanınlar bu bölgede iki eşit band oluştururlar.



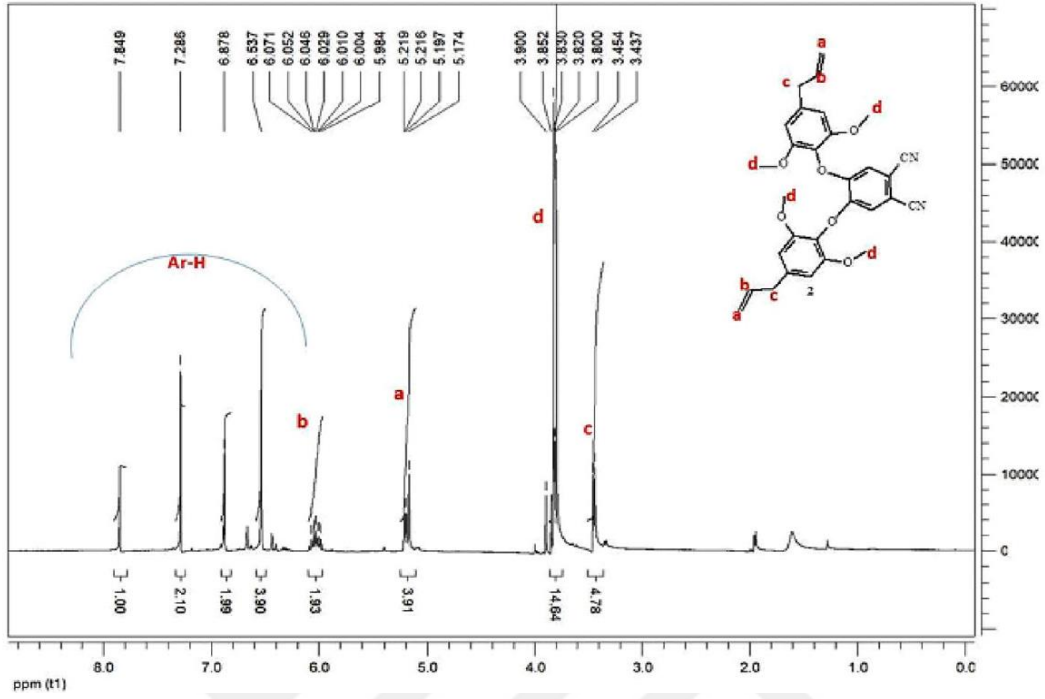
Şekil 2.5 Ultraviyole spektrumunda görülen Q ve B bandı pikleri

Bir diğer karakteristik band ise 320-400 nm aralığında $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklı B bandıdır. Metalli ve metallsiz ftalosiyanın moleküllerinin UV-Vis spektrumunda beliren karakteristik bantları şekil 2.4'te verilmiştir. Elektron alıcı ve verici sübstitüentlerin nonperipheral (α) veya peripheral (β) pozisyonlara bağlanması ile ftalosiyanın elektronik ve optik özellikleri etkilenmektedir. Elektron verici sübstitüentlerin bağlanmasıyla ftalosiyanın elektron yoğunluğunun artmasına sebep olurken, UV spektrumunun kırmızı bölgesine doğru HOMO-LUMO aralığında bir azalmaya ve Q bandında kaymaya neden olur [26]. Ayrıca Pb ve Ti gibi çeşitli metallerle Q-bandındaki kırmızıya kayma elde edilebilir [30]. Fakat bu değişim metalin boyut, koordinasyon ve oksidasyon durumuna bağlı olarak 100 nm aralığında (620 ile 720 nm arası) bazı durumlarda küçüktür [31–33]. Genel olarak açık bir kabuğa sahip olan demir (II), kobalt (II) veya rutenyum (II) metalinin ftalosiyanınle kuvvetli etkileşimleri ile 630 ve 650 nm arasındaki mavi alana doğru kayma görülür [32,46]. Kayma, adsorpsiyon 700 nm'ye ulaşır. Ayrıca kurşun (II) veya vanadil eklenmesi, batokromik bir yapıya neden olur.

2.3.2 ¹H-NMR Spektroskopisi

Ftalonitriller, ¹H-NMR spektrumlarında 7.84–5.16 ppm ve 3.90–3.42 ppm civarında aromatik ve alifatik proton görülürken, OH grupları 10.8 ppm'de görülmemektedir [35]. Spektrumdaki bu kaymalar π elektron bulunduran makrosiklik halkalarda π geniş diamanyetik halka kaymaları dolayısıyladır. Ftalosiyanınların aromatik gruplara ait protonların pikleri düşük alanda meydana gelir. Aksiyel bağlı ligandlara ait protonlar,

yüksek alanda olduğundan daha fazla kayma verir. Bu kayma makrosiklik halkalardaki protonların bağlanış şekline ve aralarındaki uzaklığa göre değişmektedir [36].



Şekil 2.6 Ftalonitril bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu

Çözünür ftalosiyeninler, NMR ölçümleri yapılabilmektedir. Metalsiz Pc'lerin ^1H -NMR spektrumunda, ftalosiyenin çekirdeğindeki azot-hidrojen protonlarının tetrametilsilandan daha kuvvetli bir bölgede çıktığı gözlenir. Ek olarak, agregasyona ve çözücü miktarına bağlı olarak Pc'lerin ^1H -NMR spektrumunda piklerin genişlemesi gerçekleşebilir [37].

Metalloftalosiyeninler, kendisine bağlı güçlü aromatik halkalı yapılar nedeniyle ^1H düşük alana doğru kayar [38].

2.3.3 Kütle Spektroskopisi

Kütle spektroskopisinde, metalloftalosiyeninler için ilk olarak $[\text{M}(\text{Pc})]^+$ ve $[\text{M}(\text{Pc})]^{2+}$ molekül iyonlarını görüntülenmektedir. Metal; Zn(II), La(II), Pt(II), Co(II), Fe(II), Ni(II) ve Cu(II) olduğunda metalin ayrılması ve ftalosiyenin molekülünün dağıtılması şeklinde bozulması gerçek bir işlem değildir. Bu nedenle kolay bir teknik olan ve çokça kullanılan MALDI tekniği bize metalli komplekslerin bozunmaya ve parçalanmaya uğramadan, merkezdeki metalin kaybı olmadan elde edilmesini sağlar. Ancak $\text{M}=\text{Mn}(\text{II})$ olduğunda parçalanma gerçekleşmektedir. Bu nedendir ki, $[\text{Mn}(\text{Pc})]^{2+}$ ve $[\text{Mn}(\text{Pc})]^+$ iyonlarının stabil olmadığı anlaşılmaktadır.

Ek olarak, üç değerlikli metal atomlarının oluşturduğu kompleksler kütle spektrumunda kararlı iyonlar vermektedir. Şüphesiz bu durum merkezdeki metal atomunun kararlılığı neticesindedir [39].

SIMS ve FAB metotları çoğunlukla yüksek moleküler ağırlıklı türlerde kullanılır. Enerjik ksenon, argon veya sezyum atomlarının bombardımanı ile iyonize edilebilmesi amacıyla numune destekleyici bir matris ile harmanlaştırılması gerekmektedir. Her ne kadar SIMS ve FAB, yumuşak iyonizasyon yöntemlerine göre daha iyi numune parçalanmasına sebep olma eğiliminde olsa da, sert Pc bileşikleri için doğru sonuçlar elde edilebilir [40-41].

Laser ablation time-of-flight (TOF) MS metodu her ne kadar dikkate değer sonuçlar elde etse de daha az yaygın kullanılan bir yöntemdir [42]. İyonizasyon mekanizması, donmuş numune çözeltilerinin lazerle ışınlanmasına dayanır. Bu durum, yoğunluk bozukluğu ve ardından numunenin iyonizasyonuna neden olur [43].

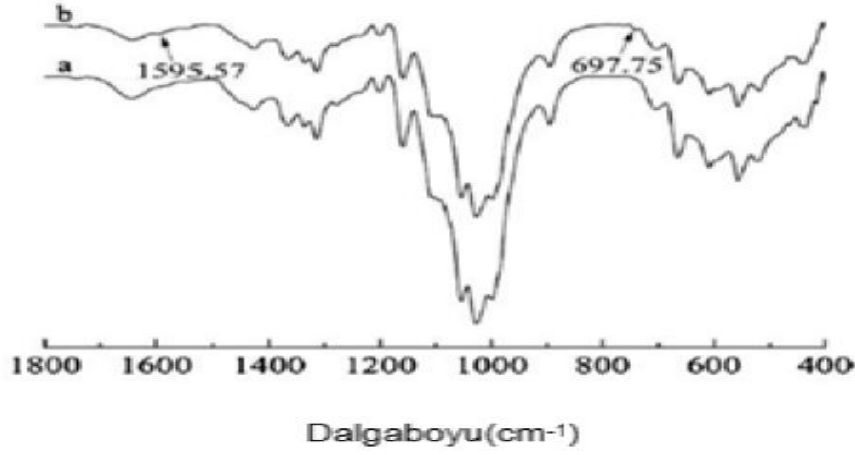
MALDI, yeni ortaya çıkan yumuşak iyonizasyon tekniklerinden biridir. Analitin belirgin bir şekilde ayrışmasına yol açmadan, 200.000 Da kadar yüksek moleküler ağırlığa sahip büyük biyoorganik ve sentetik organik moleküllerin kütle tayinini mümkün kılmaktadır [43].

2.3.4 FT-IR Spektroskopisi

IR spektroskopisi moleküler analizlerin en önemli analitik yapı karakterizasyonu yöntemlerinden biridir. Süstitüe olmamış ftalosiyanınler, D_{4h} simetrisine sahip olmasıyla birlikte 57 atoma sahiptir ve 167 serbest titreşim hareketi yapabilmektedir. Ancak birçoğu, seçim kuralları nedeniyle yasak gruplardır [39].

Düzlem içinde titreşimler sınıflandırıldığında, $X(\text{düzlem içi}) = 14a_{1g} + 13a_{2g} + 14b_{1g} + 14b_{2g} + 28e_u$ olarak e_u alanda IR aktiftir. Düzlem dışında titreşimler, $X(\text{düzlem dışı}) = 6a_{1u} + 8a_{2u} + 7b_{1u} + 7b_{2u} + 13e_g$ olarak a_{2u} alanda IR aktiftir. Birinci sıradaki geçiş elemanlarını içeren metalloftalosiyanın için çeşitli titreşimler söz konusudur. $Zn < Cu < Fe < Co < Ni$ sırasıyla düşük frekanslardan alçak frekanslara doğru kaydığı bilinmektedir [44]. Bununla birlikte, bantların çoğunun atamaları, deneysel spektrumların yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT) düzeyinde hesaplanan frekanslarla karşılaştırılması yoluyla yapılabilir. Süper bilgisayar kaynaklarının gelişmesiyle birlikte son zamanlarda ftalosiyanın türevlerinin IR bantlarını tam

olarak atamak mümkündür [44-50].



Şekil 2.7 Orijinal kumaşın (a) ve değiştirilmiş kumaşın (%8), (b) FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması [51].

2.4 Sentez Yöntemleri

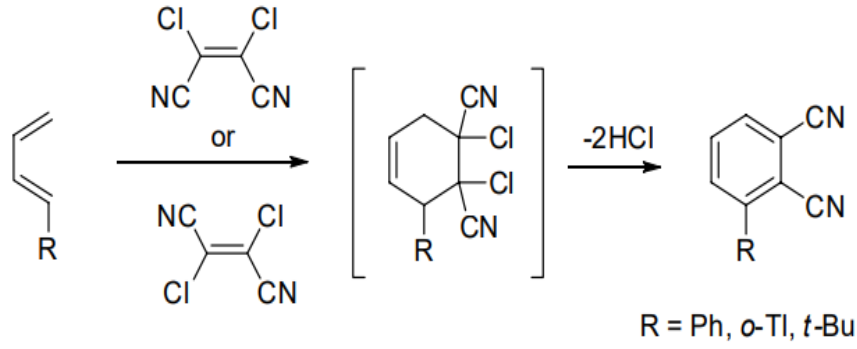
Metalsiz veya metal ilaveli ftalosiyanimler renklendirici olarak kullanılmak için üretilebilirler [52]. Bunlar genellikle dendrimerleri ve polimerler içeren ftalosiyanimlerdir.

Ftalosiyanimler, özellikle doğrusal olmayan optik özellik açısından hem katı hem de çözelti fazlarında farklı özellikler sergileyebilir. Eksitonik etki, moleküller arası etkileşimleri ve aralarındaki uyumsuzluğu açıklayabilir [53].

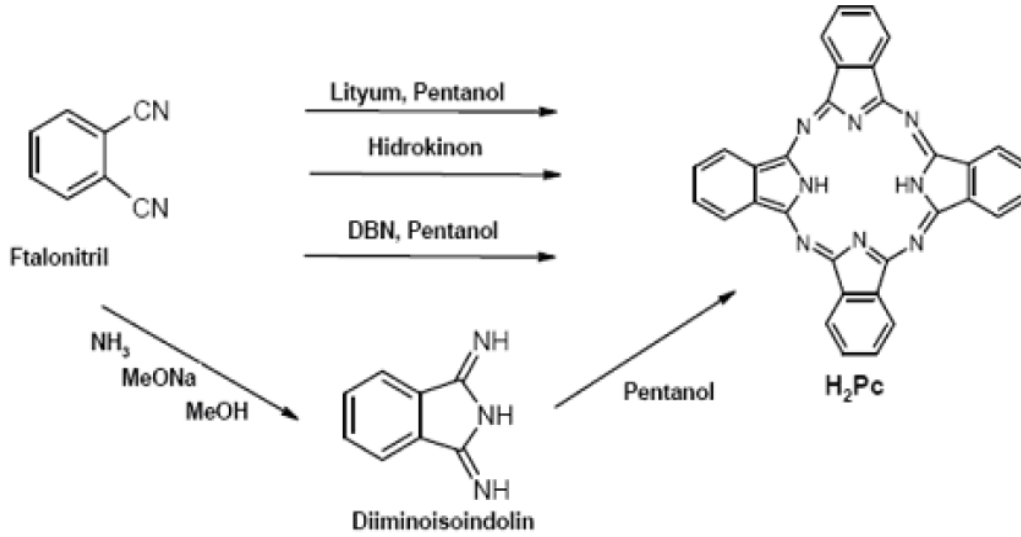
Farklı ftalonitril türevlerinin halkalaştırma (siklotetramerleşme) yöntemi ile metalsiz ftalosiyanim molekülleri elde edilebilir.

Her ne kadar Diels-Alder reaksiyonu 3-sübstitüe olmuş bileşiğin hazırlanmasında nadiren kullanılsa da ftalonitrillerin literatürde çeşitli örnekleri bulunabilir. Örneğin Şekil 2.5, [4+2] 1-aril veya 1-alkilbutadien ve dikloromaleo (fumaro) nitril arasındaki siklokatalizasyon reaksiyonu yüksek sıcaklıklarda hidrojen klorürün eliminasyonu, hedef nitrillerin oluşumu ile aromatize edilebilen, siklik bir reaksiyon ara maddesinin oluşmasıyla sonuçlanır [54].

Genel olarak metalsiz ftalosiyanim sentezinin ilk yolu halkalaştırması (siklotetramerleşme) sağlanan dört ftalonitril gruplarının bir araya gelmesiyle oluşur. Örneğin şekil 2.6, ftalonitril grupları amonyağın bir araya gelmesiyle N-H bağları bulunan diiminoisoindolin sentezlenerek halkalı bir yapı metalsiz ftalonitril oluşturulur [55-56].

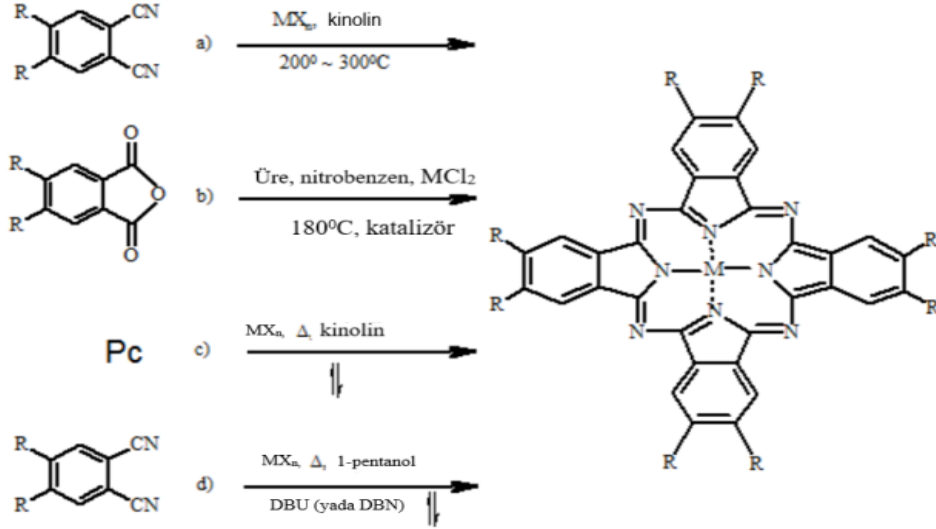


Şekil 2.8. Ftalonitril sentezine örnek



Şekil 2.9 Metalsiz ftalosiyenin sentezine örnek

Şekil 2.7a'da görüldüğü gibi, Linstead ve meslektaşları (1934b, 1936) ilk kez, metalloftalosiyenin (MPc) ftalodinitrile sahip metalik tuzu, yüksek kaynama noktasına sahip çözücü içinde ısıtılarak sentezlediler. Ayrıca Şekil 2.7b'deki gibi ftalikanhidrit ve türevleri kullanılarak da başarıyla sentez yapabilmişlerdir. Her ne kadar endüstride pigment olarak kullanılmak için üretmişlerse de daha yüksek verimli koşullar için Tomoda ve arkadaşları ftalosiyenin içinde kinolin gibi bir organik solvent ve metal iyonu bulunan geri soğutucu yardımıyla metalloftalosiyenin (MPc) sentezlemeyi başarmıştır (Şekil 2.7c) [57]. Sonrasında ise 1,8-diazabisiklo [5.4.0] undek-7-en (DBU) ya da 1,5-diazabisiklo [4.3.0] non-5-en (DBN) gibi güçlü organik bazların az miktarları varlığında sentezi yüksek verimlerle elde edebilmiştir. Reaksiyon ısıtılan bir ftalonitril ile bir metal tuzunun 1-pentanol gibi birincil bir alkol bulunan organik çözücüde, DBU ya da DBN (Şekil 2.7 d) katalizör olarak kullanılmasıyla gerçekleşir [58].



Şekil 2.10 Ftalik anhidrit ve ilgili bileşiklerden metalloftalosiyaninlerin sentezi

2.5 Agregasyon

Agregasyon, aynı tür atomların veya moleküllerin, birbiri ile etkileşerek kümelenmesi ile oluşmaktadır. Bu oluşumun sebebi moleküller arası çekim kaynaklı olup, birbirleri üzerinde sıralanması ile oluşur. Oluşan bu birikintilere agregant denilmektedir.

Elektronik seviyelerdeki Q bandındaki genişlemeler ya da bölünmeler ile anlaşılır. Enerji seviyelerinin örtüşmesi radyasyonsuz uyarılmış durum deaktivasyonuna yol açar ve böylece agregantlar fotoaktif olmazlar [59]. Metalloftalosiyanin (MPc) agregantları oluşumunun başlıca yolları şunlardır; a) Doğrudan bağlantı veya halkaların bulunduğu iki veya daha fazla Pc halkası, moleküller arası birleşmeye yetecek boşluklara sahip olması ile oluşan ftalosiyaninler (Pc) [60]. Silikon, manganez ya da özellikle demir gibi okside bağ alanı bulunan metallerin barındırdığı kovalent bağlanma bulunduran ftalosiyaninler (Pc) [61], (c) Sandviç tipi iki Pc halkasının bir metal merkezi paylaştığı karmaşık oluşumlar [62], Uzayda komşu iki ftalosiyanin (Pc) halkasını tutan periferel konumdaki substitüentlerindeki birleşmelerdir [63,64].

Aşağıda agregasyona sebep olan bazı fiziksel etmenler sıralanmıştır.

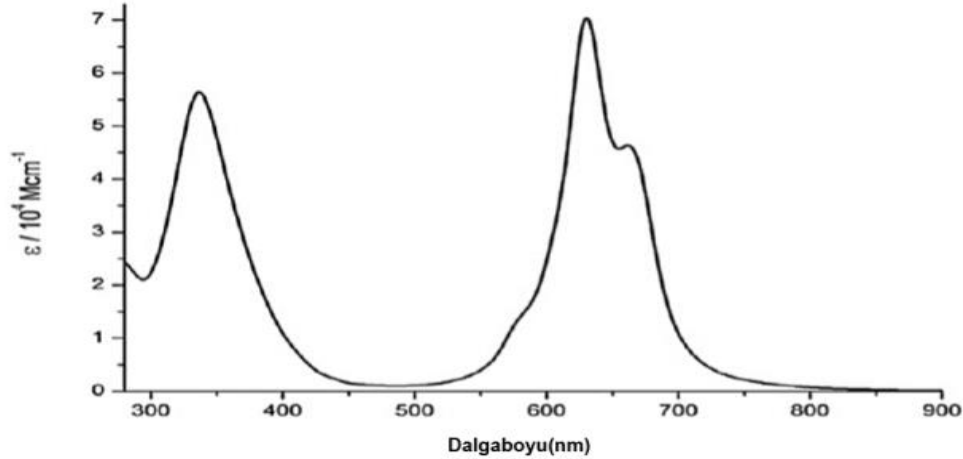
- Sıcaklık
- Çözücü etkisi
- Merkezde yer alan iyonun atom ağırlığının artması

- Merkez iyona bağlı ligantların kaç farklı verici atoma sahip olması,
- Derişim etkisi,
- Çözeltiye ilave edilen tuzlar

şeklinde gösterilmiştir [65].

Metalloftalosiyeninlerin (MPCs), sülfonlanmış türevler gibi sulu zeltilerindeki bağlı suda znebilen substitüentler suda znrlk kazandırması dolayısıyla agregasyon eğiliminin büyük olduğunu gösterir [66,67]. Fakat sulu zeltideki agregasyon buna benzer tetraslfonlanmış bakır(II) ftalosiyenin katı fazında gözlenmiştir [68]. Bunun tersine, ikame edilmemiş bakır(II) ftalosiyenin moleküller katı fazda bile dimer oluşturmazlar [64]. Bu sonuçlar dikkate alındığında, benzo grubundaki hidrofilik grupların agregasyonda önemli bir rol oynadığı açıktır.

şekil 2.7'de görüldüğü gibi, agregasyonun oluşması neticesinde UV-Görünür Bölge spektrumunda piklerin daha kısa dalga boyuna yakın yerlere kayması ve pik tabanının genişlemesine neden olur [68].



şekil 2.11 Suda agregasyona uğrayan Zn(II)Pc UV-Vis spektrumu.

2.6 Saflaştırma Yöntemleri

Ftalosiyeninlerin kararlılıklarına göre ayırma teknikleri değişmektedir. Dallanmış bir gruba sahip ftalosiyeninler, znrlklerinin arttırılması ile daha yüksek verimli kararlı moleküller elde edilebilir. Bunun aksine dallanmamış gruba sahip ftalosiyeninler, süblimleştirme ya da sülfürik asit içerisinde znmesiyle buzlu suda çöktürme yöntemi kullanılmaktadır. Ek olarak, ftalosiyenin moleküllerinin

asite ve ısıya dayanıklılıkları sebebiyle bilinen klasik metotları uygulamak kolay hale gelmektedir. Dolayısıyla suda ya da organik çözücüler yardımıyla çöktürmenin dışında ekstraksiyon işlemleri de yapılabilir. Çözünmeyen ftalosiyanimlerde kristallendirme yapılabilirken bu durum çözünmeyen ftalosiyanimlerde derişik sülfürik asit yöntemi kullanılabilir. Silikajelin ya da alüminanı sabit bir faz olarak kullanıldığı kolon kromatografileri genel olarak saflaştırma amaçlı kullanılmıştır. Başlıca uygulanabilecek saflaştırma yöntemleri şunlardır [69,70,71];

- Soğuk suda veya buzda çöktürme,
- Amino türevli bağı yapıların olduğu ftalosiyanimler için hidroklorik asitte çözülüp, buzda çöktürme,
- İnce tabaka kromatografisi (TLC) ya da yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC),
- Jel geçirgenlik kromatografisi,
- Çözünmeyen ftalosiyanimlerin farklı türde çözücülerle yıkama ile safsızlıkların giderilmesi,
- Süblimasyon yöntemi.

2.7 Kullanım Alanları

Ftalosiyanim gibi çığır açıcı moleküllerin hayata girmesi hem teknolojik faaliyetlerin artmasına hem de kullanım alanlarının artması kaçınılmaz bir yol olmuştur. Bu nedenle hem renkli olması hem de bazı karakteristik fonksiyonları da barındırması sebebiyle aşağıda belirtilen birçok alanda ve faaliyette aslında aktif olarak kullanılabilirler.

Kanserli hücrelerde ışık tedavisi,

Fotoiletken eleman olarak,

Bilgisayar optik okunan-yazılan diskler ya da belleklerde,

Katalizör olarak uygulamaları vardır.

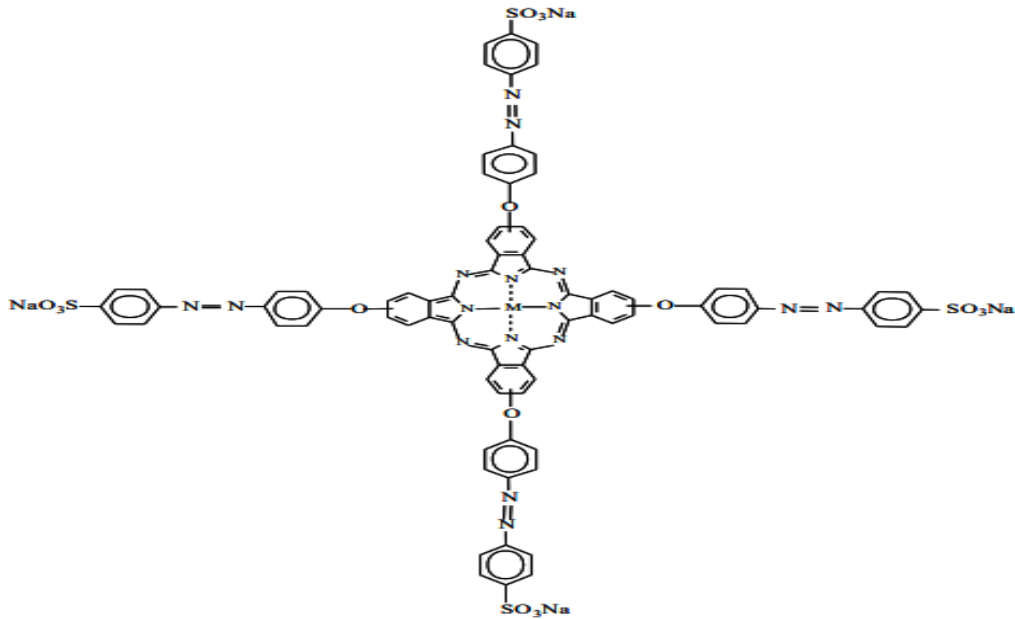
Elektrokromik görüntü cihazlarında,

Sıvı kristal renkli ekran,

Benzinin oktan sayısını arttırmada,

Fotovoltaik hücre elemanlarında gibi birçok kullanım alanı [72,73,74].

Saral Özdemir ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada suda çözünebilen ve antibakteriyel aktivitesi olan çinko ftalosiyanın sentezlemeyi başarmıştır. (Şekil 3) Azo grupları içeren bu ftalosiyanınlar, çektirme yöntemine göre boyanmış pamuklu kumaşın; boyanma özelliklerini, renk özgünlük değerlerini (su, ışık, ter, klorlanmış, yıkama, sürtme) göstermiştir. Renkleri haki ve koyu yeşil olan bu boyaların konsantrasyonu arttıkça renk verimi artmıştır. Kumaşlarda kullanılan bu boyalar iki bakteri türünde (Staphylococcus aureus ve Klebsiella pneumoniae) etkili olduğu görülmüştür. Geliştirilen kumaşın gelecekte askeriye, koruyucu giysiler ve özellikle medikal tekstillerde kullanılabileceği vurgulanmıştır [75].



Şekil 2.12 Saral Özdemir ve arkadaşlarının sentezlediği Pc yapısı

İletkenlik alanında mezofaz özelliği gösteren ve tek boyutlu bir iletken olan sıvı kristal özellikteki ftalosiyanınlar günümüzde büyük bir öneme sahiptir. Özellikle yapılarında sekiz dodesiloksimetil yan zinciri ile dallandırılmış olanları geniş sıcaklık aralığında mezofaz karakteristiği açıkça belli olabilmektedir [76]. Mezofaz, maddenin sıvı hali ile katı hali arasındaki halidir. Bu bağlamda, jelatinler mezofaz özelliği gösteren düzenli yapıdaki en güzel örneklerdendir.

3

FOTODİNAMİK TERAPİ

3.1 Fotodinamik Terapi

Teknoloji ve sağlık alanındaki ilerlemeler ile birlikte yeni moleküllerin keşfi sağlık sorunları ile mücadeleyi hızlandırmıştır.

Kemoterapi tedavi yöntemi, vücuda damar yoluyla ya da doku altına belli dozlarda ve sürelerde verilen bir ilacın ilgili kanserli hücreyi sitotoksik etkileri ile malign hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını önleyerek onların ölümüne yol açarlar. Gerçek bir tedavi ise vücutta herhangi tüm tümörlü hücrelerin yok edilmesi ile mümkündür. Fakat bu olgu, nadir durumlar hariç halen var olan ilaçlarla sağlanamamaktadır. Antineoplastik ilacın terapötik etkinlik alanını daraltan önemli bir faktör, tümör hücrelerinin ilaca karşı olan azalmış duyarlılığı, bir başka deyişle ilaca karşı mukavemetidir. Kemoterapideki bu etki mekanizmasının sonucu kanserli hücrelerin yanında diğer hücrelerde zarar görürken, kişinin bağışıklık sistemini zayıflatmaktadır [77].

Radyoterapi ile tedavi yönteminin ana etki mekanizması, hücrelerin DNA'sına verilen zarardır. Buradaki amaç kanserli hücrenin büyümesinin engellenmesidir. Radyasyon, hem sağlıklı hem de tümör hücrelerine zarar vermektedir. Buradaki asıl amaç sadece lezyon olan bölgeye gerçek bir hedefleme ile sağlıklı hücrelerin zarar görmesini engellemek olmalıdır. Radyoterapide, X-ışını, mor ötesi, gama ışını, foton gibi iyonize edebilen radyoaktif ışınlar kullanılır. İyonize edici radyasyon, madde içinde ilerlerken atomların yörüngelerinden elektronlar kopararak ortamı iyonize hale getirir ve bunun sonucunda canlı madde içinde kontrol edilemeyen zararlar meydana gelir. Her ne kadar farklı ışınlama yöntemleri kullanılsa da neden olduğu dezavantajlara çözüm getirilememiştir [78].

Cerrahi ile tedavi yöntemi, hastanın ameliyat öncesi hazırlanması sürecinde almış olduğu anestezi, kişinin her ne kadar ön testleri yapılsa da etkisini azaltacak ya da önleyecek bir yöntemi yoktur. Bu nedenle anestezinin yan etkileri (bulantı, kusma, baş ağrısı v.b.) ve ameliyatlı dokunun iyileşme sürecinin uzunluğu hastanın hem psikolojik olarak hem de fiziksel olarak zorlanmasına neden olmaktadır.

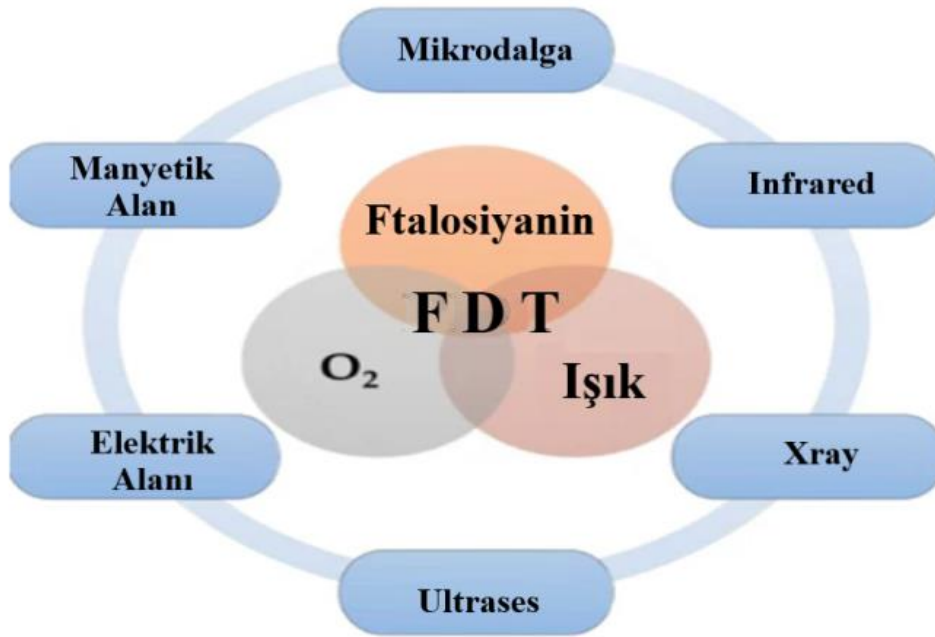
Kanserle tedavi yöntemlerinde çıkan tüm bu zorluklar sebebiyle, gelişen teknoloji ve sağlık otoriteleri yeni molekül arayışına geçmiştir. Sonuç olarak, bu arayış içerisinde tarihte var olan ve insanoğlunun keşfine ihtiyaç duyan, umut yaratacak ftalosiyanın molekülleri ve fotodinamik terapi yöntemleri kanser tedavisinde önemli rol oynamaktadır.

Kanser tedavileri için önemli bir yere sahip olan fotodinamik terapiyi oluşturan en temel tanım olan fototerapi, görünür ya da görünür dalga boylarına yakın bölgelerde etki gösteren ışınların kullanılması olayıdır. Işığa hassas ve ışıkla kolayca etkileşebilen bir ilacın bir fotouyarıcı olan lazer ile etkinleştirilerek tümörlü hücreleri ortadan kaldırılması şeklinde gerçekleşir. İstenilen özellikteki bir fotouyarıcı tümör dokusunun etrafını sararak normal dokuya toksik olmaz. Işıkla aktive edildiğinde tümör hücrelerinin yanında normal dokularda da yoğun olarak muamele eder. Sitotoksik etki yaratan fotokimyasal etkiye sahip bu moleküller, tek başına bir sitotoksik etki oluşturamaz. Ortamda tek başına bir fotouyarıcı ve ışık olmadığında sitotoksik etki etkin değildir [79].

Kanda ve farklı kan bileşimlerinde bulunan gram negatif bakterileri çeşitli ışığa hassas uyarıcılar kullanılarak etkisizleştirilmesi ile çalışmalara yeni bir yol açabilmiştir. Merkez atom barındıran ftalosiyaninler, merkezdeki atomun karakteristik özelliklerine bağlı olarak fotodinamik kanser tedavisinde etkinlik gösterebilmektedir. Diyamanyetik metal olan ve biyolojik aktiviteleri de oldukça iyi olan Zn ve Al metallere nazaran Fe, Ni, Cu gibi paramanyetik alana sahip özellikleri merkez atomlar aktivite göstermemektedir [79].

Kanser tedavisinde kullanılmak amacıyla birçok ftalosiyanın ve türevi moleküller sentezlenmiştir. Buna örnek olarak, Göknur Yaşa Atmaca ve arkadaşları tarafından sentezlenen 5-bromo-2-hidroksipiridin ile sübtitüe olmuş çinko ftalosiyanın molekülü fotodinamik terapide kullanılmak için uygun olduğu görülmüştür [80]. Ayrıca Hatice Dinçer ve arkadaşları tarafından sentezlenen poli(etilen glikol) konjuge asimetrik ve simetrik çinko ftalosiyanın molekülleri de suda yeterli

fotodinamik etki gösterdiğini gözlemlemiştir [81].



Şekil 3.1 FDT'de sınırlamaların üstesinden gelmek ve terapötik etkisini arttırmak için kullanılacak diğer enerji kaynaklarının (görünür ışık kaynağına ek olarak) şematik gösterimi.

3.2 Fotodinamik Terapinin Tarihi

Işığa duyarlı hale getiren ilaçlar birkaç bin yıldır bilinmektedir ve tıpta uygulanmaktadır. Bununla birlikte, yaklaşık 1900'lerden önce bu tür bir kullanımın bilimsel temeli belirsizdi veya mevcut değildi. 1903'te Finsen, Hastalıkların, özellikle de kutanöz hastalıkların tedavisine yaptığı katkılardan dolayı Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldü [82,83].

1913 yılında, Friedrich Meyer-Betz kendisine 200 mg saflaştırılmış hematoporfirin enjekte etti ve birkaç dakika güneş ışığı altında kaldı. Güneş ışığına maruz kalmadan önce ilaca bağlı hiçbir etki fark edilmedi, ancak güneşe maruz kaldığında cildi aşırı şişmiş hale geldi ve reaksiyonlar aylarca gözlemlenebilmiştir [84].

Yıllar sonra, 1924'te, Policard, porfirinlerin intravenöz olarak uygulanması ve ardından ultraviyole ışıkla aydınlatılması ile tümörlerden yayılan floresansı tespit etti (UVA yaklaşık 360 nm). Başlangıçta floresansın, bazı tümör lezyonlarında yaygın olarak bulunan ikincil enfeksiyonlarda ortaya çıkan porfirinlerle ilişkili olduğuna inanılıyordu [85].

1942 yılına kadar, bilim adamları Auler ve Banzer tarafından bu alanda başka bir araştırma yapılmamıştı. İkili, fotodinamik terapi, porfirinlerin sistemik uygulanmasından sonra floresans görülmesi nedeniyle malig moleküllerin tümörlerde nasıl floresans yaptığı ile ilgili sistematik bir çalışma yaptı [86, 87].

1916'da Albert Einstein, radyasyonun gelecekteki gelişimi için teorik temel sağlayan lazerlere yol gösterecek "uyarılmış emisyon yoluyla ışık amplifikasyonunun ilkeleri" konulu teorisini öne sürmesiyle canlı organizmalarda monokromatik ışıkta incelenmesini sağladı [88]. İlk işlevsel lazer 1960 yılında Theodore Maiman tarafından yapıldı.

O zamana kadar ışık kaynakları FDT için mevcut olan şey pratik kullanım için karmaşık filtre setleri ve verimli su soğutmalı ısı emiciler gerektiren çok renkli ışık sağlayabilen karbon ark veya punto lambalar gibi devasa elektrik ışık ve güneş sistemleriydi [85]. Özellikle cilt aktinik keratoz, çeşitli kanser türleri ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonuna bağlı körlük vakalarında FDT başarılı olmuştur. FDT, lezyonu lokalize eden ışığa duyarlılaştırıcı ve ışığın birleşik uygulamasıdır. Işığa duyarlı hale getiren ilaçlar olarak porfirin türevlerini içeren FDT, yaklaşık 1960'tan itibaren geliştirildi [89,90].

1973'te Joseph Melnick'in liderliğindeki bir araştırma grubu tarafından, tedavi amaçlı FDT kullanımı için aktif insan enfeksiyonları adlı yazı rapor edilmeye başlandı. Aynı yıl, çeşitli tiplerdeki herpes simpleks anatomik bölgelerdeki lezyonların tedavisinde yararlı etkileri bildiren iki çift kör klinik çalışma yayınladılar [91, 92].

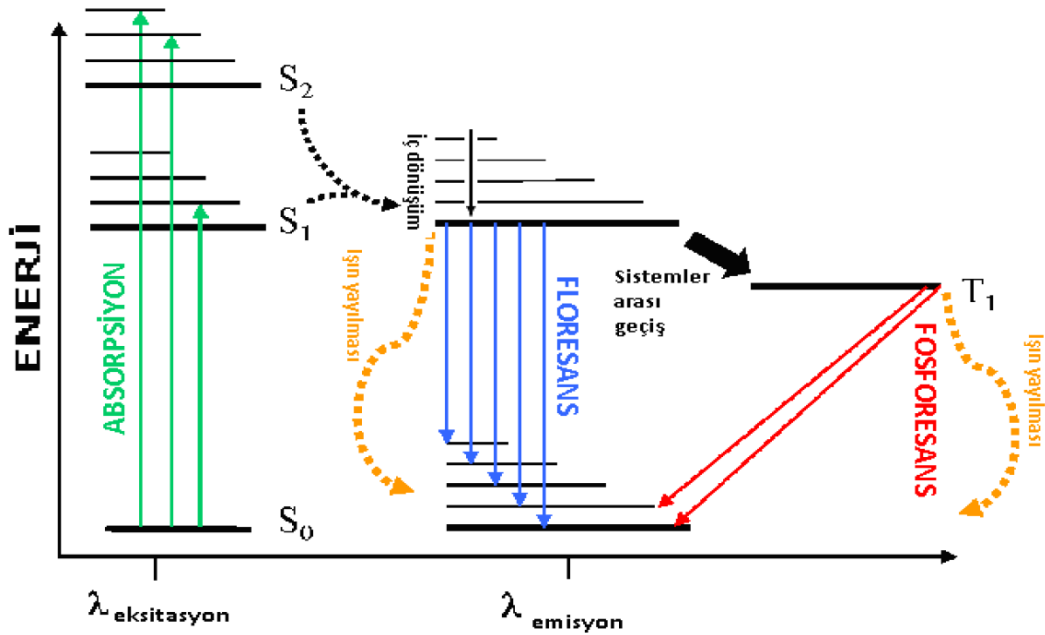
3.3 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

Neredeyse yüz yıllık Pc'ler üzerine yapılan araştırmalar, sentezlenen çeşitli yapıların özellikleri fotofizik hakkında zengin veriler sunar. Spektral olarak, Ftalosiyanın kimyasal ve fiziksel özellikleri başlangıç malzemelerine ve bağlı olan gruplara göre etkinlik gösterir. Bu anlamda ftalosiyaninlere bağlı grupların fotodinamik etkilerinin artırılabilme potansiyeli, bu moleküllerin yüksek bir etkinlik göstermesini sağlar [93].

Fotodinamik terapinin temel prensibi, fotosensitizer tarafından ışığa duyarlı hale gelen dokuya uygun dalga boyunda ışık ile maruz edilmesi ve sonrasında

fotosensitizer'ın ışıkla uyarılması sonucu enerji açığa çıkması şeklindedir. Fotokimyasal etkileşim, ışığın toksik maddeleri oluşturma potansiyeline sahip biyokimyasal hücre içerisinde tetikleyerek, bu toksik maddelerin oluşumu ile hastalıklı doku ya da hücrelerin nekrozuna veya yok olmasına denir. Moleküler oksijen varlığında oluşan reaktif radikal gruplar singlet oksijen birçok biyolojik maddeyle etkileşime girerek kanseri yok ederler [94, 95]. Ftalosiyanimler makrosiklik bileşiklerdir ve yapılarında yüksek derecede konjuge 18π elektron bulundurması ile elektronik sistemde yüksek termal ve kimyasal kararlılık gösterir [96, 97]. Bu durum periferel, nonperiferel konumda ya da aksiyel olarak dallanmasıyla değişmektedir [98, 99].

Fotofizik, maddenin ışık ile etkileşiminden kaynaklı davranış durumlarını incelemektedir. İki maddenin birbirleriyle etkileşimi sonucu madde içerisindeki moleküller ışıkla uyarılmaktadır. Uyarılmaların daha açık bir şekilde görülmesini ve anlaşılmasını sağlayan diyagram şüphesiz ki Jablonski diyagramıdır.



Şekil 3.2 Jablonski Diyagramı gösterimi

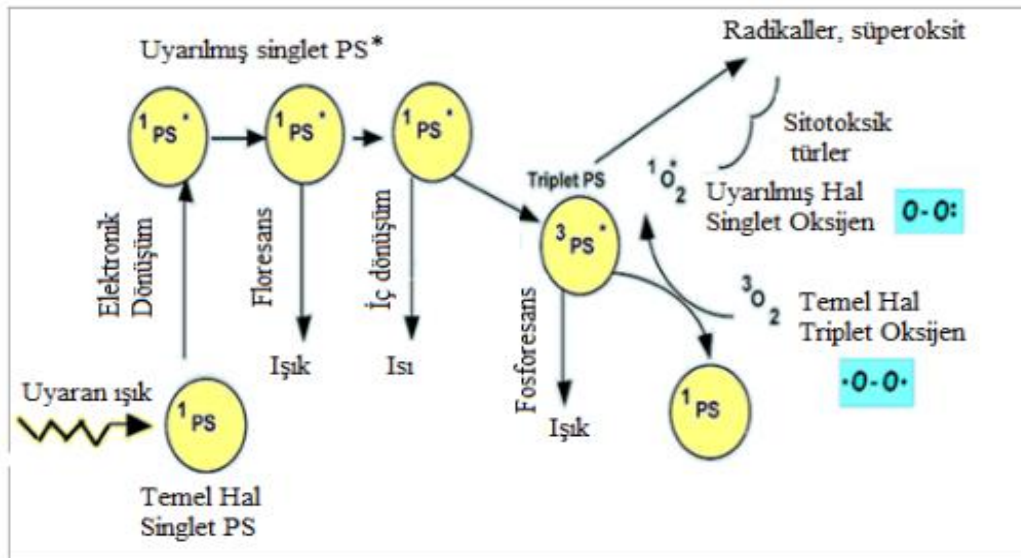
Jablonski diyagramı, molekülün elektronik enerji düzeylerinin olası konumlarının sadeleştirilmiş bir şeklidir. Temel enerji seviyesindeki (S₀) bir molekül ışığı absorpladığında, elektron spin yönü değiştirmeden uyarılmış singlet hale (S₁) geçer. Bu durumda molekül kararlı değildir. Moleküldeki temel halden uyarılmış hale geçen elektronlar, molekül etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır ve enerjisini ışın yaymadan verirken, titreşim seviyelerini seviye seviye inerek

elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyelerine düşer. Fakat molekül temel enerji seviyesine gelmek için vermesi gereken daha büyük enerjiyi çevredeki moleküllere veremeyebilir. Bu nedenle, elektronik uyarılmış molekül yeterli ömür kazanarak kalan fazla enerjisini kendiliğinden ışın olarak yayabilir. Bu olaya floresans denir [100, 101].

Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış durumdaki potansiyel enerji eğrilerinin bulunduğu noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1 'ye dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrayarak triplet hale (T_1) geçebilir. Triplet hale uyarılmış bir elektronun spini ters döner. Bu durumda, temel haldeki elektronun spini ile uyarılmış elektronun spini eşleşmemiş (paralel) durumdadır. Molekül paramanyetik hale gelerek, multiplisinde bir değişim olur. Triplet enerji düzeyindeyken molekül ışınla enerji kaybederek temel hale dönebilir. Bu olaya fosforesans denir [100,101].

3.3.1 Singlet Oksijen (1O_2)

Ftalosiyanın molekülleri, B Bandı (UV bölgede) ve Q Bandı (Görünür Bölgede) ışığı absorbe edebilen ışığa duyarlı maddelerdir [102]. Işığa duyarlı olan ftalosiyanınlerde gerçekleşen enerji geçişleri sonrasında singlet oksijen oluşumu Şekil 3.3'te verilmiştir [103].



Şekil 3.3 Ftalosiyanınlerin singlet oksijen açığa çıkarması ve enerji dönüşümleri (PS: Foto uyarıcı, Pc)

Ftalosiyanınler, uyarılmış singlet halden uyarılmış triplet haline geçerken enerji

fazlasını; ya etrafa emisyon yaparak (fosforesans) dışarı verir ya da etrafında bulunan temel haldeki oksijen moleküllerine vererek onların radikal singlet oksijene dönüşmesini sağlar [104].

Foto-duyarlı maddeler olan ftalosiyanınların, singlet oksijen üretimindeki artma oranı yapılarında mevcut olan metal atom ve özelliklerine göre değişir. Diyamanyetik metal iyonları (Zn^{2+} , Al^{3+}) içeren ftalosiyanınlar, triplet halde kalma süreleri daha uzundur ve daha fazla triplet kuantum verimine sahiptirler. Bu sebeple ürettikleri singlet oksijen miktarı da daha fazla olmaktadır [101].

3.3.2 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

Reaktif oksijenin sitotoksik etkisinden dolayı hücrelerde kanserin nekrozu için kullanılır. Bu nedenle, yüksek singlet oksijenin üretim kapasitesi bir duyarlılaştırıcının önemli bir özelliğidir [105]. Organik çözücü olan ve az miktarlarda kullanımda biyolojik tehlike oluşturmayan DMF ve DMSO ftalosiyanınlarda sıklıkla kullanılan bir çözücüdür. Bu iki organik çözücü fotofizikokimyasal olarak önemli rol oynamaktadır. Reaktif oksijen üretimini ölçmek adına, bileşiğin içinde bulunduğu bir "quencher" olan 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) karıştırılarak ölçümler alınır. Her 5 saniyede alınan içinde quencher bulunan sentezlenen ftalosiyanın çözeltisi UV spektrofotometresinde ölçüldüğünde yaklaşık 417 nm'deki azalmalar singlet oksijen üretimini göstermektedir. 5 saniye aralıklarla alınan ölçümlerdeki azalma ışığa maruz bırakılan örneğin singlet oksijen üretimi sonrasında azalan absorbans değeriyle ölçülür. Bu fark " Φ_{Δ} " ifadesi ile gösterilir.

MgPc, ZnPc ve InPc molekülleri DMF ve DMSO çözücüleriyle çözülerek ölçümleri alındığında, Tablo 3.1'te görüldüğü gibi DMF'in yapısındaki amin türevli gruplar nedeniyle " Φ_{Δ} " değeri daha düşüktür [106].

Tablo 3.1 DMSO ve DMF'deki bileşiklerin fotokimyasal ve fotofiziksel parametreleri

Ftalosiyanın	Çözücü	Φ_F	Φ_{Δ}	Φ_d
MgPc	DMSO	0.27	0.30	1.63×10^{-5}
	DMF	0.25	0.25	2.45×10^{-5}
ZnPc	DMSO	0.22	0.72	2.60×10^{-5}
	DMF	0.20	0.68	5.52×10^{-5}
InPc	DMSO	0.026	0.62	1.85×10^{-5}
	DMF	0.020	0.60	3.76×10^{-5}
Std-ZnPc ^{a,b,c,d,e}	DMSO	0.20	0.67	2.61×10^{-5}
	DMF	0.17	0.56	2.30×10^{-5}

^a Data Ref. [109]'dan, ^b Data Ref. [110]'dan, ^c Data Ref. [111]'den ^d Data Ref. [112]'den, ^e Data Ref. [113]'den

Bu üç MPC molekülünün, aynı ortamda ve aynı süstitüe gruplarıyla ölçümleri karşılaştırıldığında ise ZnPc'nin, MgPc ve InPc'ye oranla daha düşük bir “ Φ_{Δ} ” değerine sahiptir. Bunun nedeni ise, Zn metalinin daha küçük bir metal iyonu olmasıdır. Bu ölçümler arası fark Tablo 3.2'de verilmiştir [107, 108].

Tablo 3.2 Bileşikler için DMSO ve DMF'deki spektral veriler.

Bileşik	Q bandı λ_{max} (nm)		$\log \epsilon$		Uyarılma λ_{ex} , (nm)		Emisyon λ_{em} , (nm)		Stokes kayması Δ_{stokes} (nm)	
	DMSO	DMF	DMSO	DMF	DMSO	DMF	DMSO	DMF	DMSO	DMF
MgPc	685	682	5.12	5.08	686	685	705	696	19	11
ZnPc	682	680	4.94	5.02	682	683	692	693	10	10
InPc	698	696	4.13	4.30	704	699	714	713	10	14
Std-ZnPc ^{a,b,c,d,e}	672	670	5.14	5.37	687	670	695	676	11	6

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

Φ_{Δ} : Singlet oksijenin kuantum verimini,

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

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

3.3.3 Fotobozunma

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

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

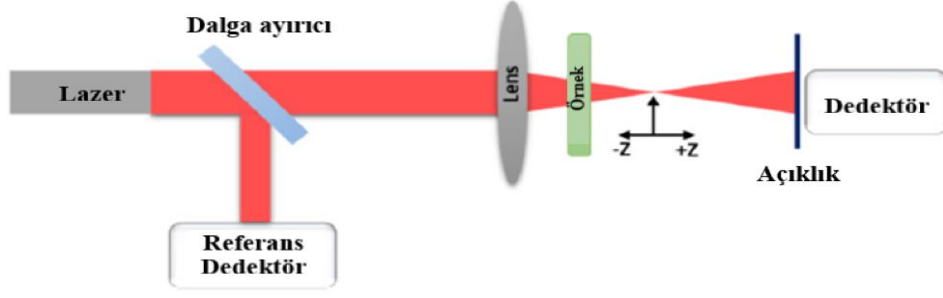
E : Kuantum enerjisini (j),

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

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

3.3.4 Fotobozunma Kuantum Verimi

Organik çözücülerde (genel olarak DMSO, DMF, THF) çözünen ftalosiyanın molekülleri belirli zaman aralıklarıyla bir ışık kaynağına konularak ışığa maruz bırakılır. Her bir zaman dilimi sonrası ölçümleri alınarak bozunma miktarının ne kadar olduğu aşağıdaki eşitlik ve şekilde hesaplanabilir.



Şekil 3.4. Z-tarama tekniğinin şematik gösterimi.

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

Φ_d : Fotobozunma kuantum verimini,

C_0 : İlk konsantrasyon (uyarılmamış hal),

C_t : Son konsantrasyonu (uyarılmış hal),

V : Hacimi,

S : UV küvetinin alanını,

t : Işınlama zamanını,

I_{abs} : Işığın gücünü,

N_A : Avagadro sayısını ifade etmektedir.

3.4 Hedefleme

Fotodinamik terapi (FDT), kanserli hücreleri belirli bir dalga boyunda ışık ışınlamasına maruz bırakarak öldürebilen minimal invazif bir tedavi seçeneğidir. Genel olarak ışığa duyarlılaştırıcı molekülle ilgili temel sorun, tümör seçiciliğinin olmamasıdır; bu da normal dokularda istenmeyen alıma yol açarak yan etkilere neden olur. Tümör dokularındaki alımı iyileştirmeye yönelik iki çeşit strateji bulunur. Bunlar pasif hedefleme ve aktif hedeflemedir. Bu inceleme, aktif hedeflemeye odaklanmıştır. Bu hedefleme, oldukça güçlü ışığa maruz bırakılan duyarlılaştırıcıların, tümör hücre yüzeylerine özgü veya en azından önemli ölçüde daha fazla miktarda bulunan bir proteinle etkileşime giren eklenmiş bir hedefleme parçası aracılığıyla tümöre özgü hale getirildiği güncel aktif hedefleme

yaklaşımlarını özetlemektedir [114].

Bu inceleme, köklü kanser biyobelirteçlerini hedef alarak kanser hücrelerine ışığa duyarlılaştırıcıların hedefe yönelik olarak verilmesine ilişkin son başarılarla kısa bir genel bakış sunmaktadır. Genel olarak, hedeflenen FDT, ışığa duyarlılaştırıcının gelişmiş hücre içi birikimini sağlayarak, FDT etkinliğinin artmasına ve normal dokuya yönelik toksisitenin azalmasına yol açmaktadır [115].

3.5 Fotodinamik Terapide Işık

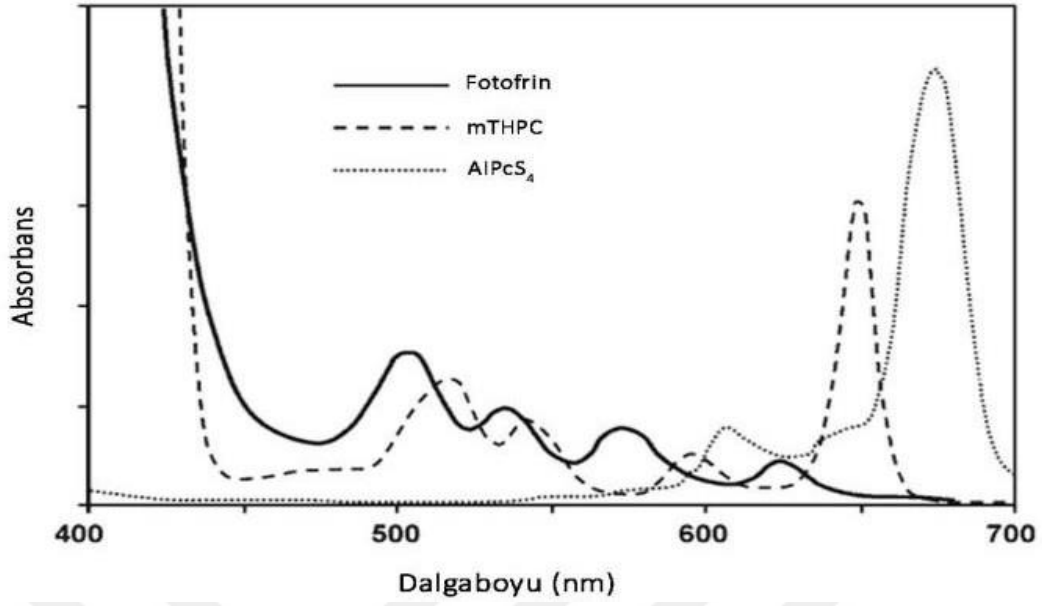
FDT’de önemli olan hedef dokuda ışığın emilim derinliğidir. Tedavi edilen dokunun özelliğine ve fotonların dalga boylarına bağlıdır. Bu nedenle, FDT’de kullanılan ışık doz rejimleri büyük ölçüde değişkenlik gösterir. FDT için kullanılan lamba kaynakları arasında floresan, akkor lamba, metal halojenür, ksenon ark ve sodyum ark lambaları bulunur [116].

3.5.1 Dalga Boyu

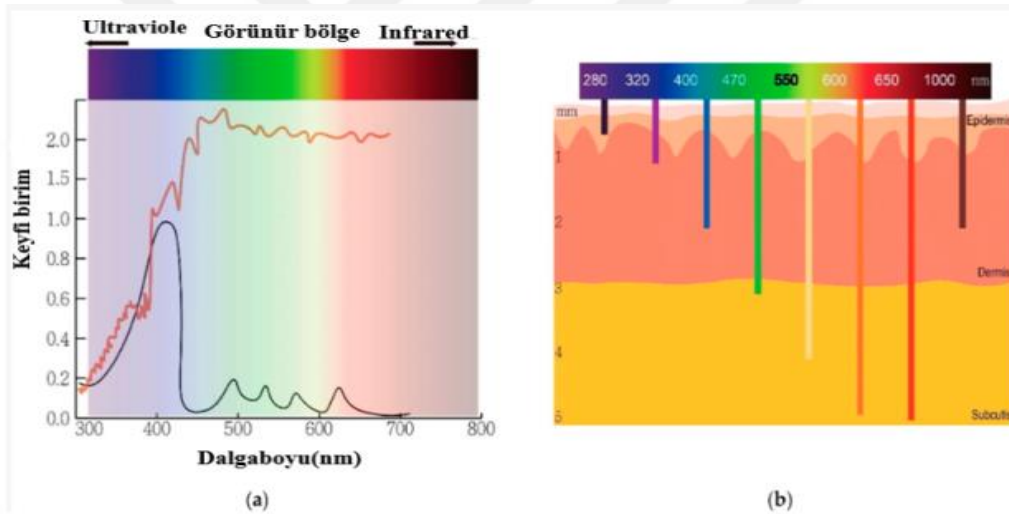
FDT için kullanılan ışığın dalga boyu tipik olarak “terapötik pencere” olarak adlandırılan 600-800 nm arasındaki dalga boyu aralığındadır. Bu dalga boyu aralığında, her fotonun enerjisi ($h\nu$) yeterince yüksektir ($>1,5$ eV). Işığa duyarlılaştırıcıyı aktive eder ve yine de ışığın dokuya yeterli şekilde nüfuz etmesini sağlayacak kadar düşüktür.

Fotodinamik terapide (FDT) epidermis tabakasındaki düşük doz emilimi ve iyonlaştırıcı olmayan etkileşim nedeniyle, 635 nm dalga boyundaki kırmızı lazer radyasyonunun, lazerin ciltte yayılması için potansiyel bir araç olduğu kanıtlanmıştır [117].

Singlet oksijen oluşumunda Tip I ve Tip II reaksiyonların başlayabilmesi için uygun dalga boyu önemlidir. Fotosensitizerler en iyi absorpsiyonu verecek şekilde uyarılmalıdır. Eğer doğru aktivite edilmezse hücrede nekrozu sağlayan ürünler elde edilemez [118].



Şekil 3.5 Çeşitli fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumları

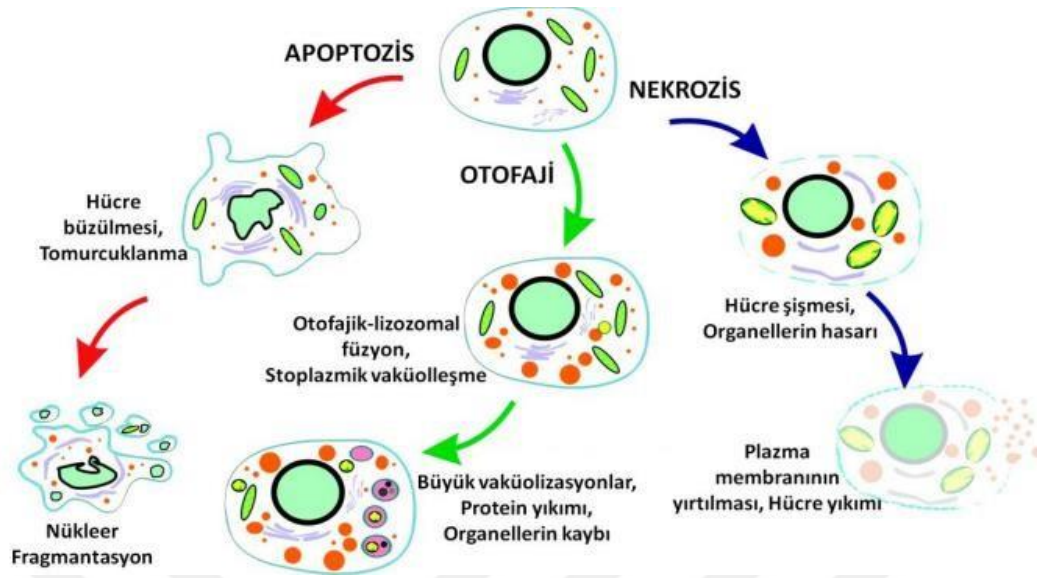


Şekil 3.6 Işığın dalga boyu, FDT'nin optimal terapötik penceresini belirler; (a) Deniz seviyesinde (kahverengi) protoporfirin IX'un (siyah) ve güneş ışığı spektrumunun absorpsiyon zirveleri. (b) Işığın dalga boyları ile cilde nüfuz etme derinliği arasındaki ilişki [119].

3.6 Hücre Ölümü

Anormal veya hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılmasıyla hücre ölümü, embriyonik gelişim sırasında organogenez ve doku homeostazisi için gerekli olan temel bir biyolojik süreçtir [120]. Hücre ölümü mekanizmaları genellikle süreçte meydana gelen yapısal değişikliklerle tanımlanır [121]. Örneğin, apoptoz, morfolojik olarak hücre büzülmesi (piknoz), nükleer kromatin yoğunlaşması, DNA fragmentasyonu (karyoreksis), plazma zarı taşması ve eşlik eden inflamatuvar yanıtlar olmadan

apoptoz cisimciklerinin oluşumu ile karakterize edilir [122].



Şekil 3.7 Hücre ölüm mekanizmaları

3.6.1 Apoptozis

Apoptoz, hücrenin gelişmesini durdurarak, bulunduğu hücrenin dışına dağılmadan sistemli olarak yaşam döngüsünü sonlandıran bir süreçtir. Apoptoz, hem embriyolojik döngüde hem de doğum sonrasında mitotik süreç ve dokunun tazelenmesi için gerekli bir mekanik süreçtir. Kaspazlara bağlı temel düzenleyici mekanizmalar, embriyonik hücrelerin gelişimi esnasında, apoptozu yöneterek önemli bir rol oynar [123]. Apoptoz, aynı zamanda DNA hasarlı hücreleri ortadan kaldıran ve enfeksiyonlara karşı savaşan önemli bir bağışıklık sistemi aracıdır. Apoptoz, metastaz yeteneği kazanabilecek sorunlu hücreleri ortadan kaldırdığı için kansere karşı en etkili silah olmasına rağmen, genetik programlamaya uygun olarak gerçekleşmediğinde kansere ve diğer genetik ve immünolojik hastalıklara yol açabilir.

3.6.2 Nekrozis

Nekroz, dokularda ve dokuları meydana getiren hücrelerde oluşan, "istenmeyen" hücrenin yaşam faaliyetlerine son vermesidir. Apoptozun aksine, nekroz genlerde programlanmış bir sonlanma şekli değildir. Tıpkı bir canlının ağır bir darbe alması, ciddi şekilde hastalanması veya çeşitli kimyasallara maruz kalması gibi, nekrozda da benzer sebeplerle hücreler ölmektedir [124].

3.6.3 Otofaji

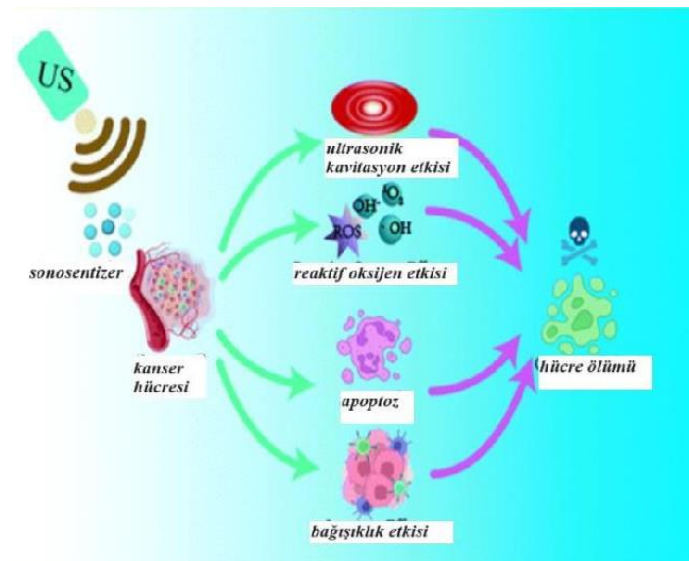
Otofaji, hücre içi makromoleküllerin ve organellerin bir membran içine alınarak, lizozomal enzimler birleşerek burada yıkılması olayına verilen isimdir. Daha açık ifade edersek, bu tip hücre ölümünde en belirgin morfolojik değişiklik, sitoplazmada oluşan iki veya daha fazla katmanlı membranla çevrili, sitoplazma parçaları ya da mitokondri, endoplazmik retikulum (ER) gibi hücre içi organelleri içeren veziküllerin mevcudiyetidir. Bu vesiküller lizozoma birleşip, içerisinde taşıdıkları yükleri lizozomal enzimler tarafından parçalamasını sağlarlar. Yaşam süreleri çok da uzun olmayan proteinlerin ubiquitin-proteozom sisteminde parçalanırken, buna zıt olarak hücre içi organeller ve uzun ömürlü proteinler otofaji sistemi tarafından parçalanırlar ve hücre kullanımı için yeni yapılar (örneğin amino asitler) oluşur. Otofaji kelime mânâsı “kendi kendini” anlamına gelir ve hücrenin besinsiz kaldığı durumlarda fizyolojik olarak besin elde etmek için hücre içindeki yapıları parçaladığını anlatmak için kullanılmıştır [125].

4

SONO-FOTODİNAMİK TERAPİ

4.1 Sonodinamik Terapi

Terapi metotlarında, doğrudan hedefe nüfuz edecek ve tümörlü derin dokularda etkinliğini sağlayabilecek yeni bir metot sonodinamik terapidir. Ek olarak, spesifik dokuya antikorla beraber verilebilmesi dokuya özgü müdahale yeteneğini kazandırabilmiştir. Fotodinamik terapide (FDT) ışığın taneciklerinin hedeflenen dokulara etki etmesi kolay değildir. Bu anlamda dokuya hasar verici etkinin artırılabilmesi ancak kaynağın dokuya yaklaştırılmasıyla gerçekleşebilir. Fakat bu durum, tümörlü hücre ya da kanserin bulunduğu konumdan dolayı mümkün olmayabilir. Bu yüzden, biyolojik dokulara daha iyi etki edebilecek erişimi kolay olmayan yeni yöntem ve metotlar aranmıştır. Tümör ve kanser tedavisinde sese hassas bir ajan ile ultrasesin sinerjik etkisini açıklayan Umemura ve arkadaşları, bu yönüme “Sonodinamik Terapi” adını vermişlerdir [126,127].



Şekil 4.1 SDT’de olası hücre hasarı mekanizması.

4.2 Sono-fotodinamik Terapi

Sono-fotodinamik terapi (SFDT), kanser tedavisi ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan, fotodinamik terapi (FDT) ile sonodinamik terapinin (SDT) birleşimini içeren yenilikçi bir yöntemdir. Bu terapide, sensitizer adı verilen bir molekül ışık ve ultrases enerjisi ile uyarılarak reaktif oksijen türlerinin (ROS), özellikle singlet oksijen (1O_2) gibi toksik türlerin üretilmesi sağlanır [128]. Üretilen bu ROS, hedeflenen dokuda hücre hasarına ve ölümüne neden olur. SPDT için seçilen sensitizer, hedef dokuya özgüllüğü yüksek olacak şekilde hastaya uygulanır. Ftalosiyanimler gibi organik moleküller bu amaçla yaygın olarak kullanılır. Sensitizer, genellikle kanser hücreleri gibi hastalıklı dokularda birikim gösterir.

Enerji uyarımı ışık ve ultrases ile yapılır. Belirli dalga boyundaki ışık (genellikle görünür veya yakın kızılötesi) sensitizeri uyararak elektronlarını daha yüksek enerji seviyesine taşır. Sensitizer daha sonra temel durumuna dönerken çevresindeki oksijeni reaktif hale getirir. Düşük frekanslı ultrases dalgaları ise, sensitizer molekülünde mekanik stres oluşturarak uyarılmayı sağlar. Ayrıca ultrases, akustik kavitasyon yoluyla ROS üretimini artırır ve doku oksijenasyonunu iyileştirir. Kavitasyon etkisi, SPDT'nin başarısında anahtar bir faktördür. Kavitasyon, ultrases dalgalarının sıvı ortamda yarattığı basınç dalgaları sonucunda mikroskobik gaz boşluklarının (kabarcıklar) oluşması, büyümesi ve çökmesi olayıdır. Sono-fotodinamik terapi (SPDT) sırasında kavitasyon, ultrases dalgalarının sensitizer moleküllerinin etkinliğini artırmada kritik bir rol oynar ve ROS üretimini doğrudan etkiler. ROS, kanser hücrelerinin membran yapısına, DNA'ya ve proteinlere zarar vererek hedeflenen dokunun tahrip edilmesini sağlar. Aynı zamanda ultrasesin derin dokulara penetrasyonu fototerapiye kıyasla daha geniş bir tedavi alanı sunar [129].

SPDT, hem lokal tedavi potansiyeli hem de minimal yan etki profili ile kanser tedavisinde umut vaat eden bir yöntemdir. Ancak, sensitizer seçimi, ışık ve ultrases parametrelerinin optimizasyonu gibi unsurlar tedavinin başarısını doğrudan etkiler.

4.3 Ultrasesle kemoterapi etkinliğinin arttırılması

Sağlıklı dokulara olumsuz etkileri olsa da, kemoterapi kanser terapisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Kemoterapi çalışmalarında malign hücreleri yıkıma götürmenin yanında oluşacak yan etkilerin de azaltılmasına odaklanılmaktadır. Hastalarda ilaca karşı direnç gelişmesi de tedavinin başarısızlığa uğramasına neden olabilmektedir. Ultrases uygulaması ile amaçlanan, onkolojik ilaçların kanser hücreleri üzerindeki nekroz etkilerini arttırmaktır. Aynı konsantrasyon sitotoksik ilacın ultrasesle birlikte kullanımı, tek başına kullanımından daha fazla hücrenin ölümüne sebep olmaktadır. Bu da daha düşük doz ilaçla terapötik etkinliğin sürdürülmesini veya hatta geliştirilmesini mümkün kılmaktadır [130]. Sonuçta, bu yaklaşımla hastalarda kemoterapinin yan etkilerinin azaltılması gerçekleştirilebilir.

Araştırmalar ultrases uygulamasının adriamisin, diaziquone, 5-florourasil (5-FU), arabinosil sitosin (Ara C), dihidroksi boron (oksibi-guanido) ve bleomisin gibi ilaçlarla sinerjik etkisinin olabileceğini göstermiştir [131, 132]. Ultrases kullanımı ile antikanser ilaçların etkilerini arttırmadaki temel etkenin kavitasyon olduğu düşünülmektedir. Akustik kavitasyonla meydana gelen serbest radikaller hücre membranına zarar verebilmekte ve membran geçirgenliğini arttırabildiği ne sürülmüştür [133].

Yeni nesil ftalosiyenin sensitizerları foto hasarı tetiklemek için kullanıldı. Ek olarak, fotodinamik etkinin artmasını desteklemek amacıyla utrases dalgaları kullanıldı. g₃₆₁ melanom hücrelerinde ROS grubu içeren hücrelerinin varlığı gözlemlendi. Henüz ultrases ile tam olarak anlaşılmayan bir sensitizer ile bir aktivasyon mekanizması bulundu. Bu durumda iki olasılık vardı: İlk olarak ultrases enerjisi kendini bir sensitizer ile aktifleştirir, ikinci olarak ise akustik kavitasyon ışık emisyonuna neden olur (sonolminesans). Bu etkide sonokimyasal sensitizerı dolaylı olarak aktive eder. Sonolüminesans geniş bir spektral aralığına sahiptir ve 200 nm ile 700 nm arasında dalga boyu değişir. Kısa dalga boyuna sahip ışığın uzun dalga boyuna sahip bir ışıktan doku derinliğine geçirgenliği oranı daha fazladır. Bu nedenle düşük aktivasyon enerjisi olan 670 nm yerine, FDT'de daha uzun dalga boylu uygun bir ışık kullanılması sensitizerı aktifleştirmek için klinik amaçlı kullanılmalıdır [134].

Sensitizerlerin agregasyona uğramış molekülleri ultrases ile monomerik kararlı bir

forma dönüştürülebilir. Misel çözelti içindeki ön muamele gören sensitizerların fotodinamik olarak aktif hale gelen monomerler fotodinamik terapi (FDT) etkinliğini artırdığı görülmüştür [135]. Ayrıca sensitizer'ların yapısı ultrases eylemiyle değiştirilebilir [136]. Hiraoka ve arkadaşları, hücrelere yakın bir yerde hücrel mebranın fiziksel bozulmasını ya da kavitasyon doğrudan veya dolaylı olarak radikal oksijen türlerinin (ROS) kabarcıkları gibi ultrases hareketi için belirli bir mekanik stres maruziyeti nedeniyle aktivitenin artacağını öngörmüşlerdir [137]. Sensitizerın hangi mekanizmayı etkinleştirdiğine bakılmaksızın, ultrases dokuda yeterli penetrasyona sahiptir. Bunun sebebi ise, geniş dalga boyuna ait bir aralıkta etkinliğini gösterebilmesidir. Çünkü sensitizerların, HeLa hücre hattında, hücre iskeletinde mitakondride, endoplazmik retikulumda ve aktin filamentlerde foto hasara neden olur [138].

5

DENEYSEL KISIM

5.1 Kullanılan Kimyasallar

Etanol, metanol, dietileter, diklorometan (DCM), kloroform, aseton, saf su, n-hekzan, kuru n-pentanol, tetrahidrofuran (THF), n-amil alkol, etilasetat, argon gazı, kuru potasyum karbonat, çinko (II) asetat, süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın, 4-nitroftalonitril, dimetilformamid (DMF), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec- 7-ene (DBU), 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF), (E)-1-((4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on ve (E)-3-furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on.

5.2 Kullanılan Cihazlar

Karakterizasyon ve sentez çalışmaları esnasında kullanılan cihazlar Tablo 5.1'de verilmiş olup, sentezi gerçekleştirilen bileşikler uygun çözücülerde yıkama yapılarak saflaştırılmış ve TLC kontrolü yapılmıştır. Fotokimyasal ölçümlerde ışık kaynağı olarak 300 Watt'lık General Electric quartz lamba, ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm ve 700 nm'lik birer filtre ve bir su filtresi kullanılmıştır.

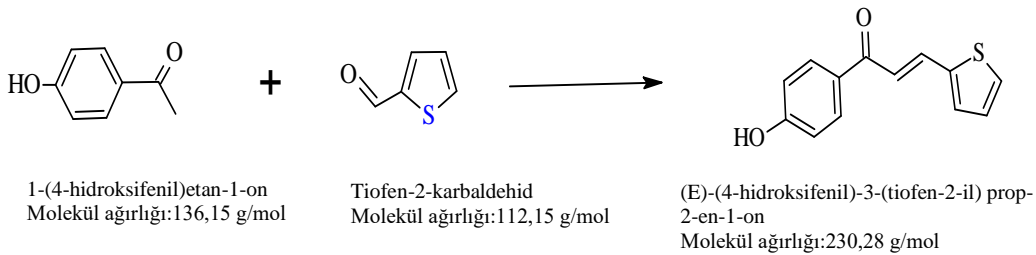
Tablo 5.1 Kullanılan cihazlar

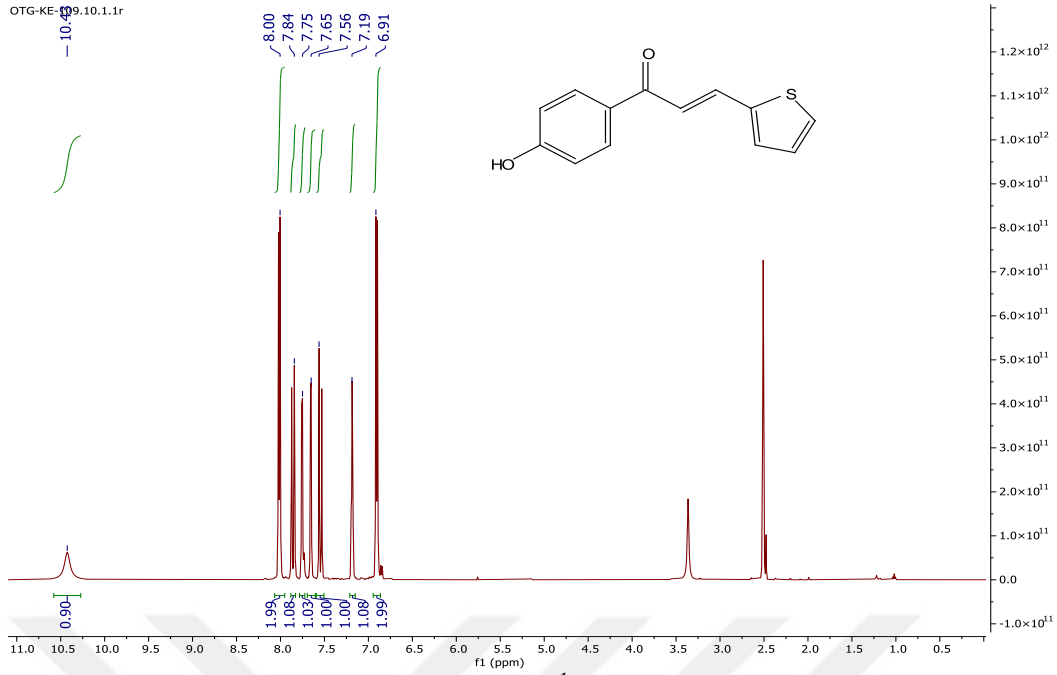
FT-Infrared Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Yıldız Teknik Üniversitesi
¹ H -NMR Spektrofotometresi	Varian 500 Mhz	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Daltonics Micro flex MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	Yıldız Teknik Üniversitesi

5.3 Sentezler ve Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

5.3.1 (E)-1-(4-hidroksifenil)-3-(tiofen-2-il) prop-2-en-1-on sentezi ve Karakterizasyonu (A1)

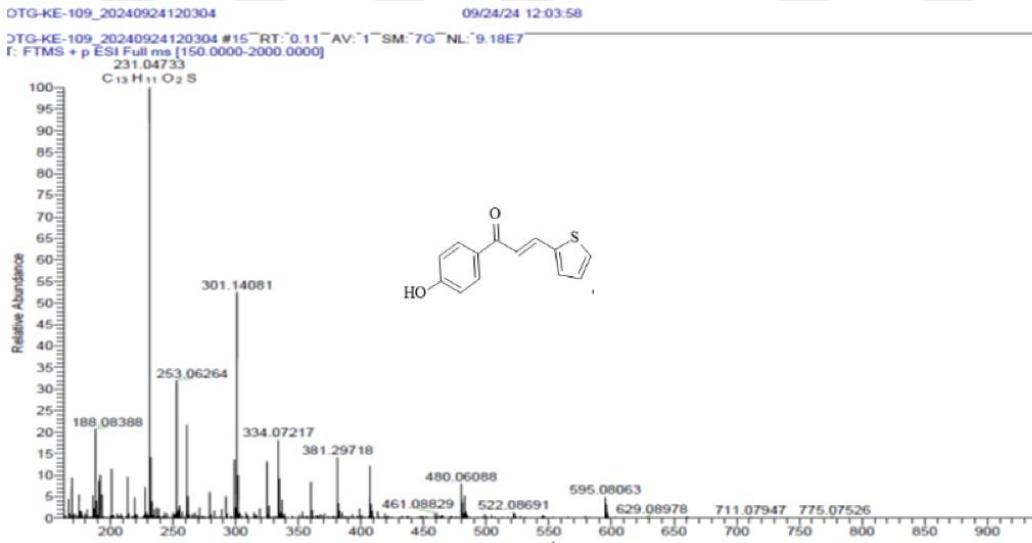
5 mmol 1-(4-hidroksifenil)etan-1-on ve 5.5 mmol tiofen-2-karbaldehid iki boyunlu cam balona alınarak 10 mL etanolde çözünür. Oda şartlarında karıştırılmaya başlanan karışıma 1 mL, 1M KOH damla damla eklenir. Oda şartlarında 1-2 gün karıştırılmaya devam edilir. TLC ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Buz ile saflaştırılır. 2M HCl çözeltisi ile pH 2-3 yapılır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Çözücü uçurulur, kurutulur, katı saf madde elde edilir. Verim %:87'dir.

**Şekil 5.1** A1 Sentezi Şeması



Şekil 5.2 A1 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H, OH), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.86 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, CH=CHCO), 7.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, thiofenil-H), 7.65 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, thiofenil l-H), 7.55 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, CH=CHCO), 7.19 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H, thiofenil -H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH)

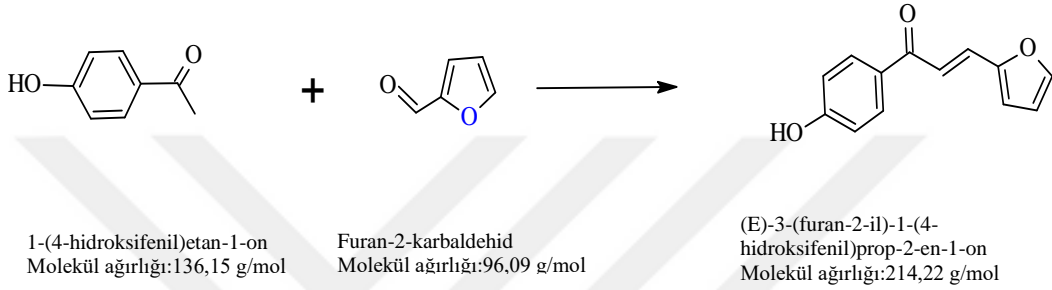


Şekil 5.3 A1 bileşiğinin kütle spektrumu

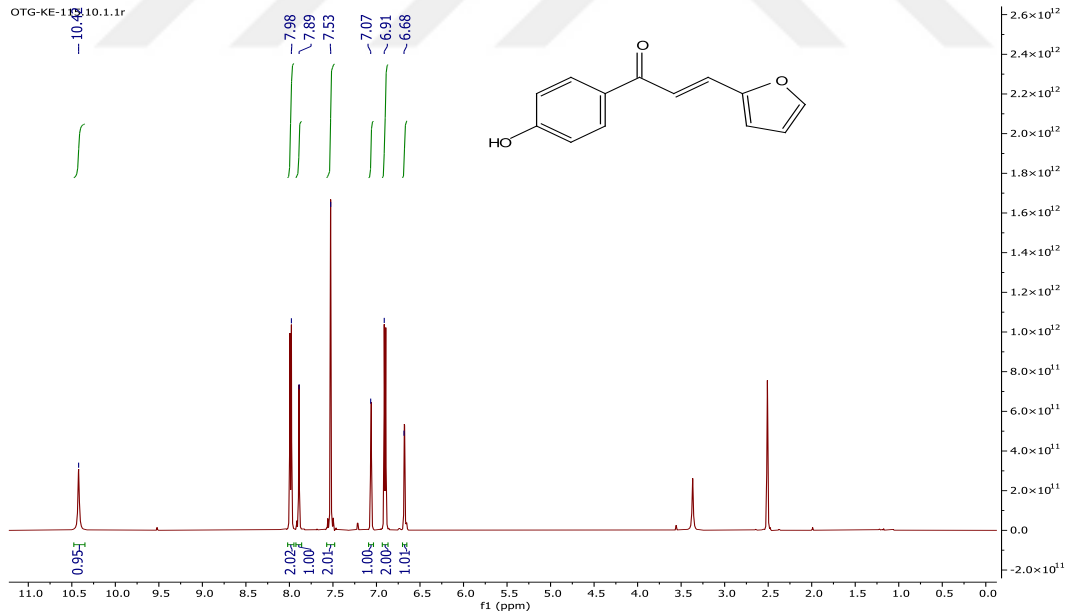
Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 230,04'dür. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 231,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ olarak kaydedildi.

5.3.2 (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on sentezi ve Karakterizasyonu (A2)

5 mmol 1-(4-hidroksifenil)etan-1-on ve furan-2-karbaldehid iki boyunlu cam balona alınarak 10 mL etanolde çözünür. Oda şartlarında karıştırılmaya başlanan karışıma 1 mL, 1M KOH damla damla eklenir. Oda şartlarında 1-2 gün karıştırılmaya devam edilir. TLC ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Buz ile saflaştırılır. 2M HCl çözeltisi ile pH 2-3 yapılır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Çözücü uçurulur, kurutulur, katı saf madde elde edilir. Verim %: 92'dir.

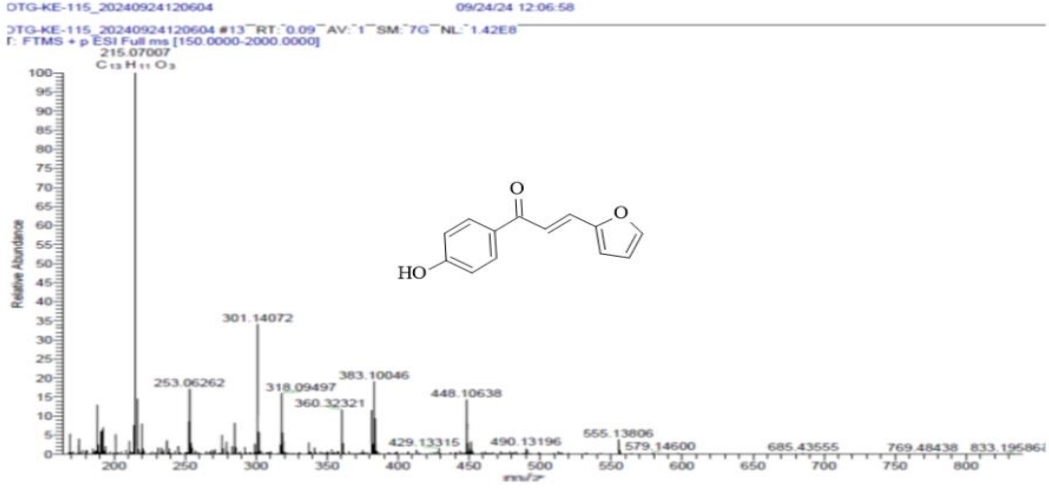


Şekil 5.4 A2 Sentez Şeması



Şekil 5.5 A2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H, OH), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.89 (s, 1H, furil -H), 7.53 (s, 2H, CH=CHCO), 7.06 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, furil-H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.68 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, furil -H).

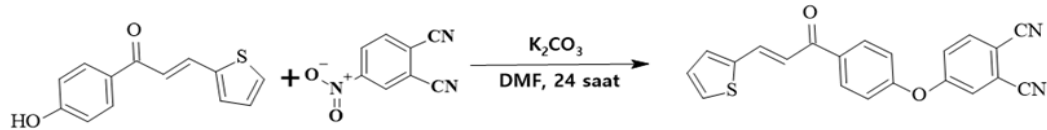


Şekil 5.6 A2 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 214,06 dür. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 215,07 [M+H]⁺ olarak kaydedildi.

5.3.3 (E)-1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il) prop-2-en-1-on ftalonitril sentezi ve Karakterizasyonu (B1)

4-Nitroftalonitril (**0,262 g, 1,519 mmol**), argon gazı altında DMF içinde çözüldü ve buna (E)-1-(4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (**0,350 g, 1,519 mmol**) eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, kuru potasyum karbonat (**0,629 g, 4,557 mmol**) eklendi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 24 saat boyunca argon gazı altında karıştırılarak gerçekleştirildi. Oluşan karışım, 200 mL buzlu su içinde çöktüldü ve süzüldü. Süzelti, potasyum karbonatları temizlemek için önce bol miktarda su ile yıkandı. Sonra organik çözücülerle yıkandı. Kurutulmuş ürün, etanol-metanol karışımından kristallendirildi ve vakumda kurutuldu. Açık kahverengi-krem renkte ürün elde edildi. Kapalı formülü C₂₁H₁₂N₂O₂S (**356,397 g/mol**) olan bileşiğin verimi % 49,91'dir.

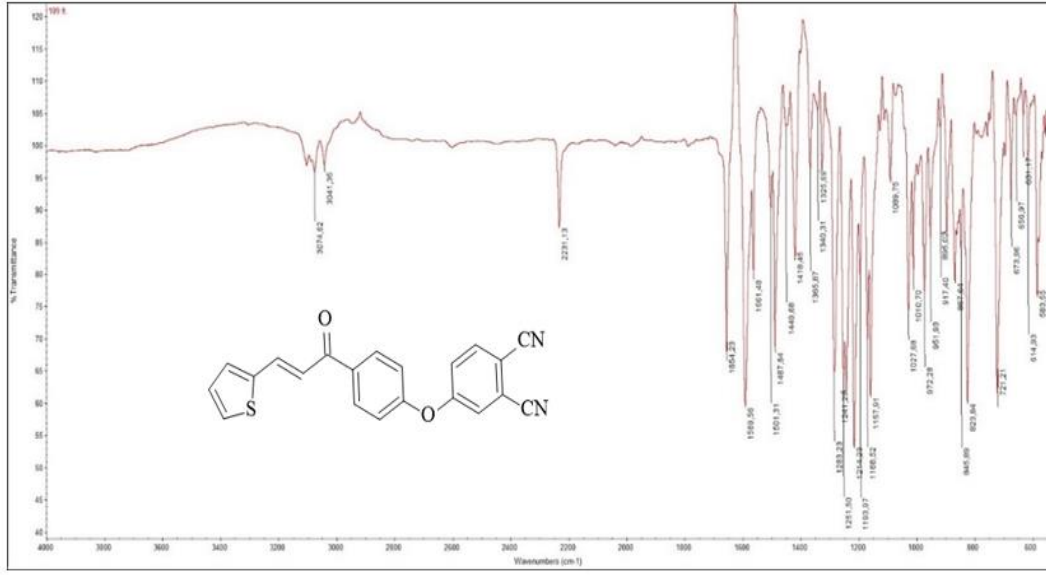


(E)-1-((4- hidroksifenil)-
3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on
Molekül ağırlığı: 230,28 g/mol

4-Nitroftalonitril
Molekül ağırlığı: 128,13
g/mol

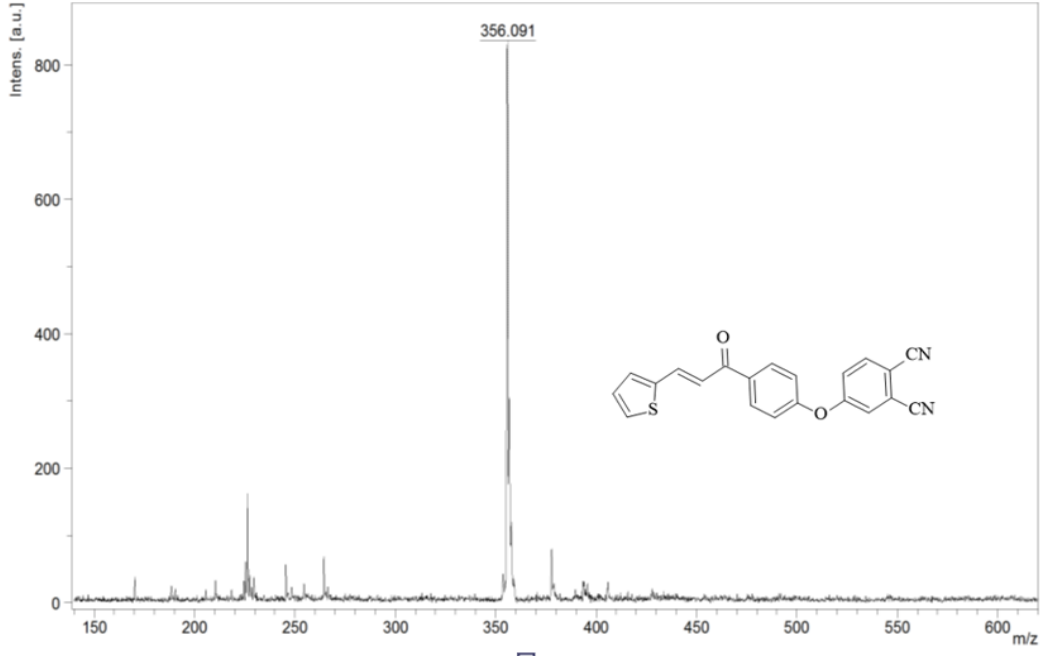
(E)-1-((4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-
il)prop-2-en-1-on) ftalonitril
Molekül ağırlığı: 356,40 g/mol

Şekil 5.7 B1 bileşiği sentez şeması



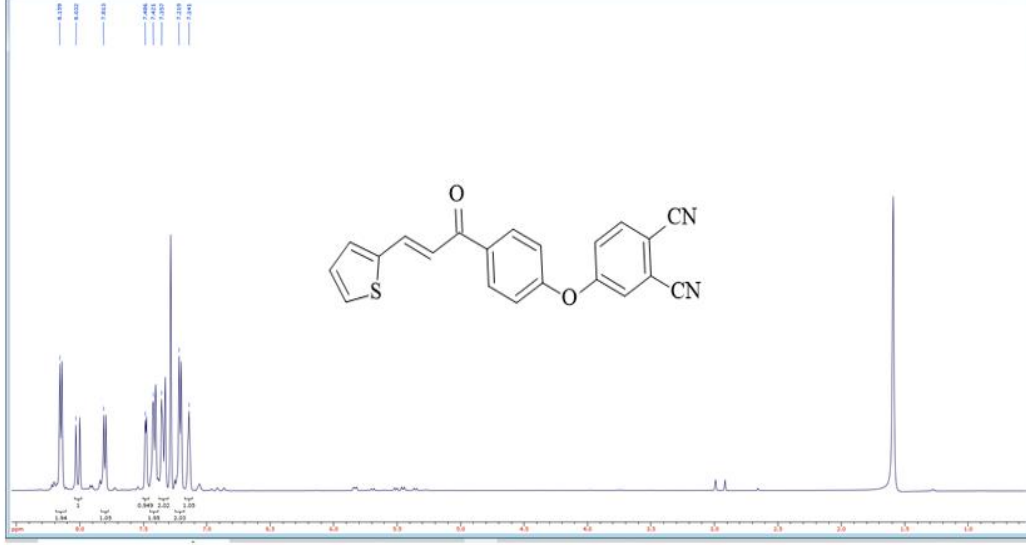
Şekil 5.8 B1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu (V_{max}/cm^{-1}): 3074 cm^{-1} 'de aromatik CH bağları, 2231 cm^{-1} 'de $C\equiv N$ bağları, 1654 cm^{-1} 'de $C=O$ bağları, 1400-1500 cm^{-1} 'lerde $C=C$ bağları, C-O-C bağları 1214 cm^{-1} 'de, C-C bağları ise 846 cm^{-1} 'de gözlenir.



Şekil 5.9 B1 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 356,40 dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 356,09 $[M]^+$ olarak kaydedildi.

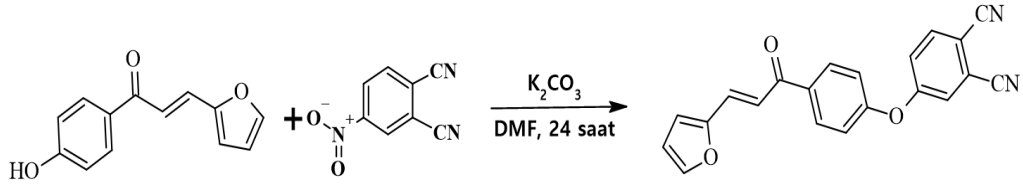


Şekil 5.10 B1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl₃): B1 bileşiğine ait protonlar; 8.15 (d, 2H- C=C), 8.03 (d, 1H, Ar-H), 7.81 (m, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H), 7.42 (d, 2H, Ar-H), 7.36 (d, 2H, Ar-H), 7.22 (d, 2H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.3.4 (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on) ftalonitril sentezi ve Karakterizasyonu (B2)

4-Nitroftalonitril (**0,404 g, 2,336 mmol**), argon gazı altında DMF içinde çözüldü ve buna (E)-(3-furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on) (**0,5 g, 2,336 mmol**) eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, kuru potasyum karbonat (**0,967 g, 7,0 mmol**) eklendi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 24 saat boyunca argon gazı altında karıştırılarak gerçekleştirildi. Oluşan karışım, 200 mL buzlu su içinde çökeltildi ve süzüldü. Süzelti, potasyum karbonatları temizlemek için önce bol miktarda su ile yıkandı. Sonra organik çözücülerle yıkandı. Kurutulmuş ürün, etanol-metanol karışımından kristallendirildi ve vakumda kurutuldu. Açık kahverengi renkte ürün elde edildi. Kapalı formülü C₂₁H₁₂N₂O₃ (**340,332 g/mol**) olan bileşiğin verimi % 37,7'dir.

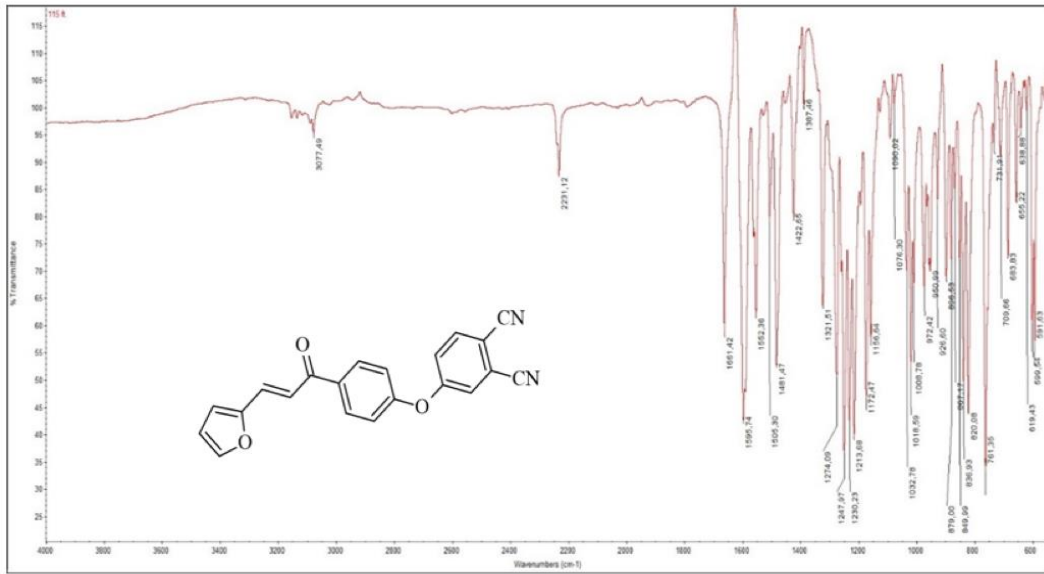


(E)-3-furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on)
Molekül ağırlığı: 214,22 g/mol

4-Nitroftalonitril
Molekül ağırlığı: 128,13 g/mol

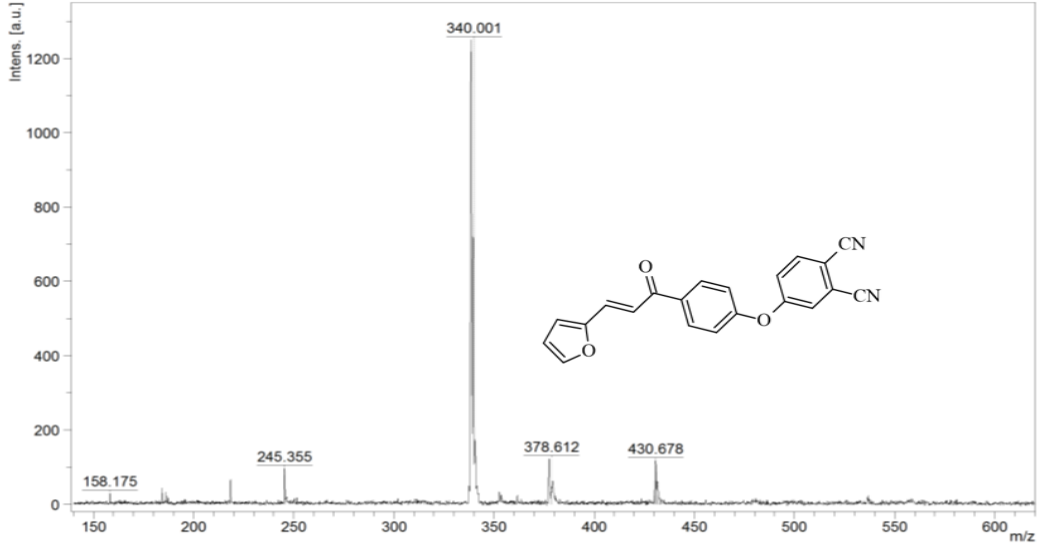
(E)-3-furan-2-il)-1-(4-(2-siano-4-siano-fenoksi)fenil)prop-2-en-1-on)ftalonitril
Molekül ağırlığı: 340,332 g/mol

Şekil 5.11 B2 bileşiği sentez şeması



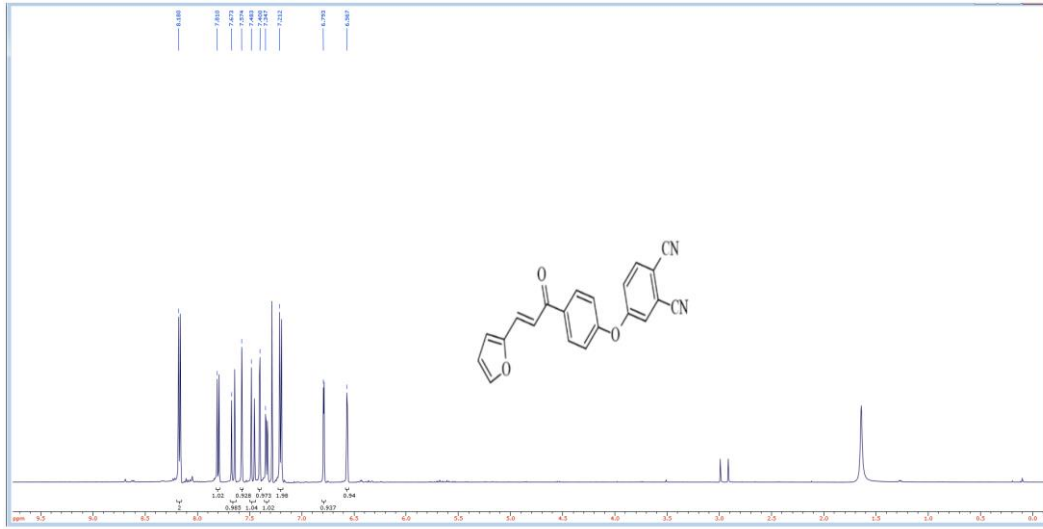
Şekil 5.12 B2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu (V_{max}/cm^{-1}): 3077 cm^{-1} 'de aromatik CH bağları, 2231 cm^{-1} 'de $C\equiv N$ bağları, 1661 cm^{-1} 'de $C=O$ bağları, 1400-1500 cm^{-1} 'lerde $C=C$ bağları, C-O-C bağları 1248 cm^{-1} 'de, C-C bağları ise 761 cm^{-1} 'de gözlenir.



Şekil 5.13 B2 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 340,33'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 340,00 [M]⁺olarak kaydedildi

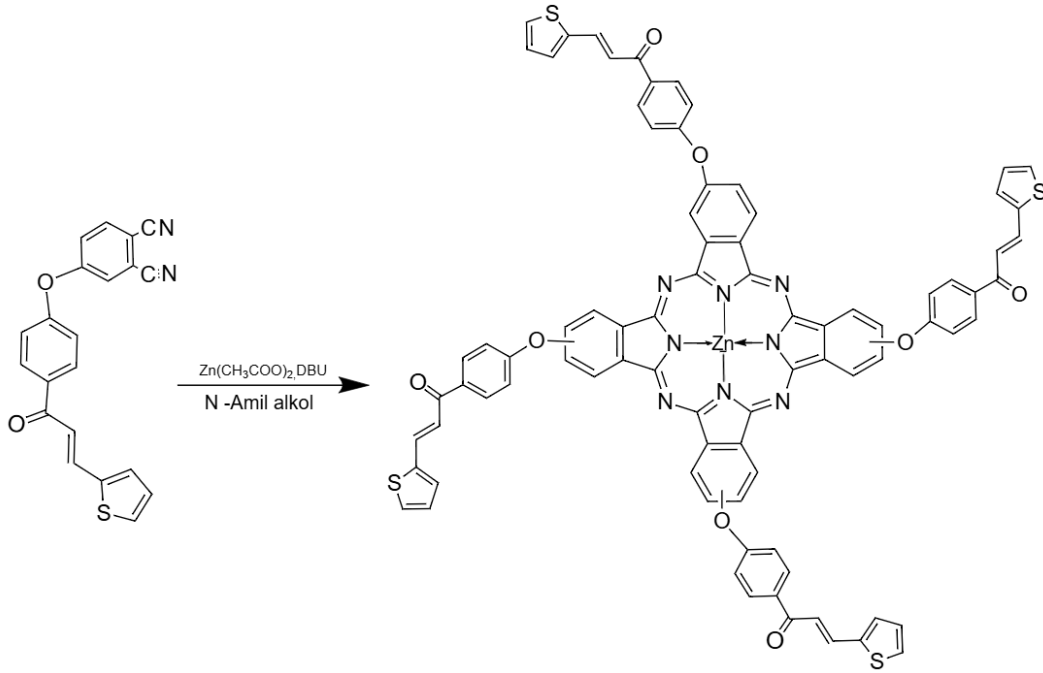


Şekil 5.14 B2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

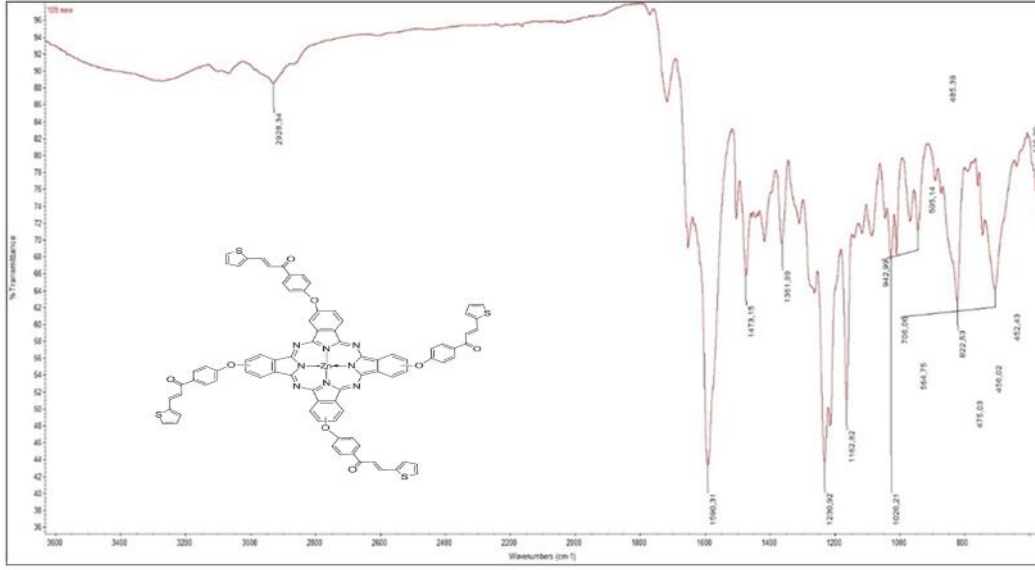
¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl₃): B2 bileşiğine ait protonlar; 8.18 (d, 2H- C=C), 7.81 (d, 1H, Ar-H), 7.67 (d, 1H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H), 7.40 (d, 1H, Ar-H), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.21 (d, 2H, Ar-H), 6.79 (d, 1H, Ar-H), 6.56 (d, 1H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.3.5 (E)-1-(4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il) prop-2-en-1-on süstitüe çinko (II) ftalosiyenin sentezi ve Karakterizasyonu (C1)

Reaksiyon tüpü içerisinde n-amil alkol ile çözülmüş olan 0.1 g (0.28 mmol) B1 no'lu bileşik üzerine, 0.05 g (0.27 mmol) çinko asetat ve 3 damla DBU (0.18 ml, 0.12 mmol) reaksiyon tüpüne eklenerek, 140°C'de 6 saat boyunca argon atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına soğutulan yeşil karışım, damla damla 50 ml n-hekzan içine çöktürüldü. Çöken ürün, etanol, hekzan ve metanol ile yıkandıktan sonra CHCl_3 çözücüsü ile TLC yapıldı. Koyu yeşil renkte ürün elde edildi. Kapalı formülü, $\text{C}_{84}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_4\text{Zn}$ (1490,998 g/mol) olan bileşiğin erişilebilen verimi %18'dir.

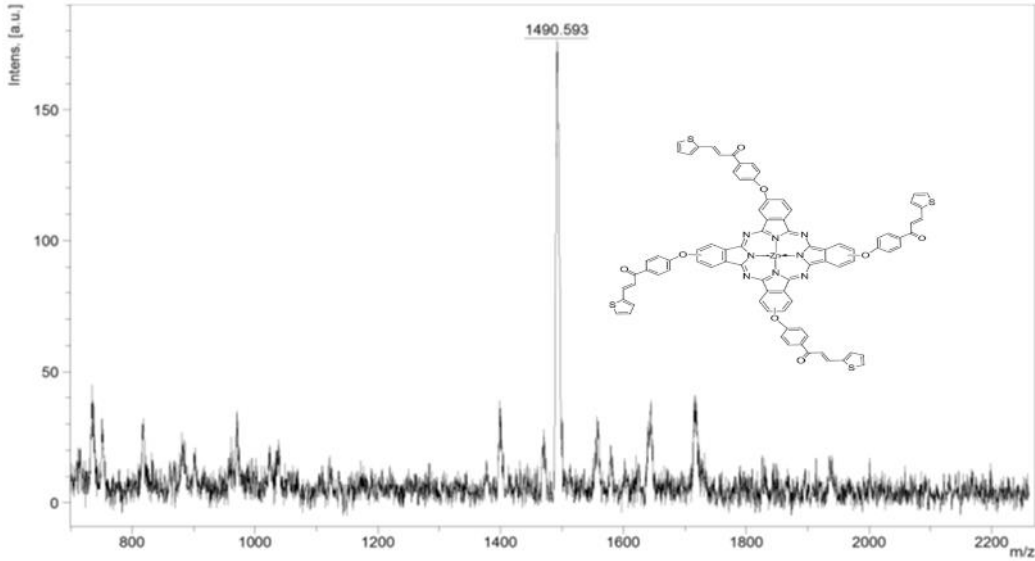


Şekil 5.15 C1 bileşiğinin sentezi



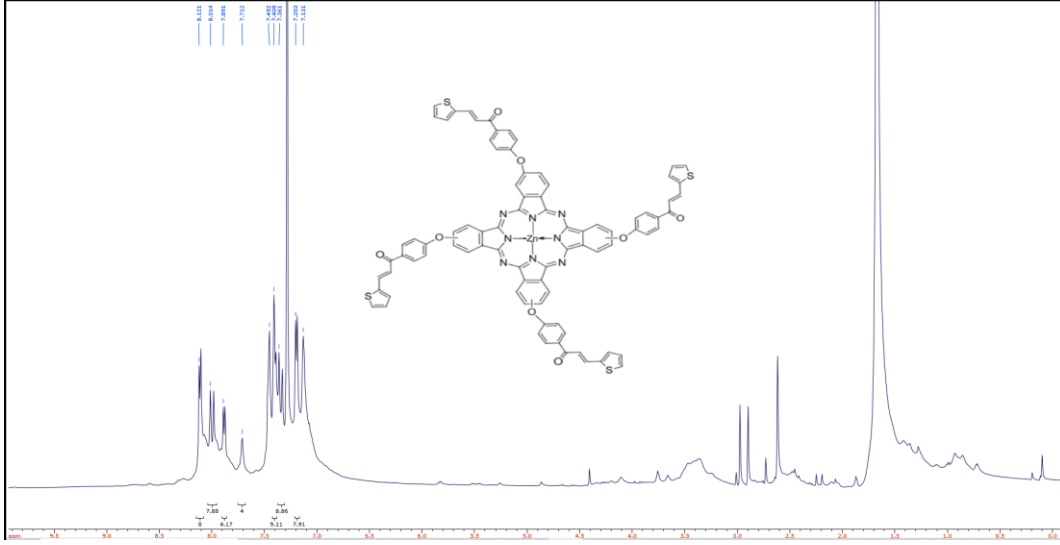
Şekil 5.16 C1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu (V_{\max}/cm^{-1}): Ftalosiyanın oluşumu nedeniyle karakteristik $\text{C}\equiv\text{N}$ piki kaybolmuştur. Aromatik C-H piki 2928 cm^{-1} , C=N titreşimi 1652 cm^{-1} , C=C titreşimi 1590 cm^{-1} , C-O-C titreşimi 1230 cm^{-1} , C-C bağları ise 822 cm^{-1} gözlemlenmiştir. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 5.17 C1 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı $1490,99$ 'dur. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki $1490,59\text{ [M]}^+$ olarak bulunmuştur.

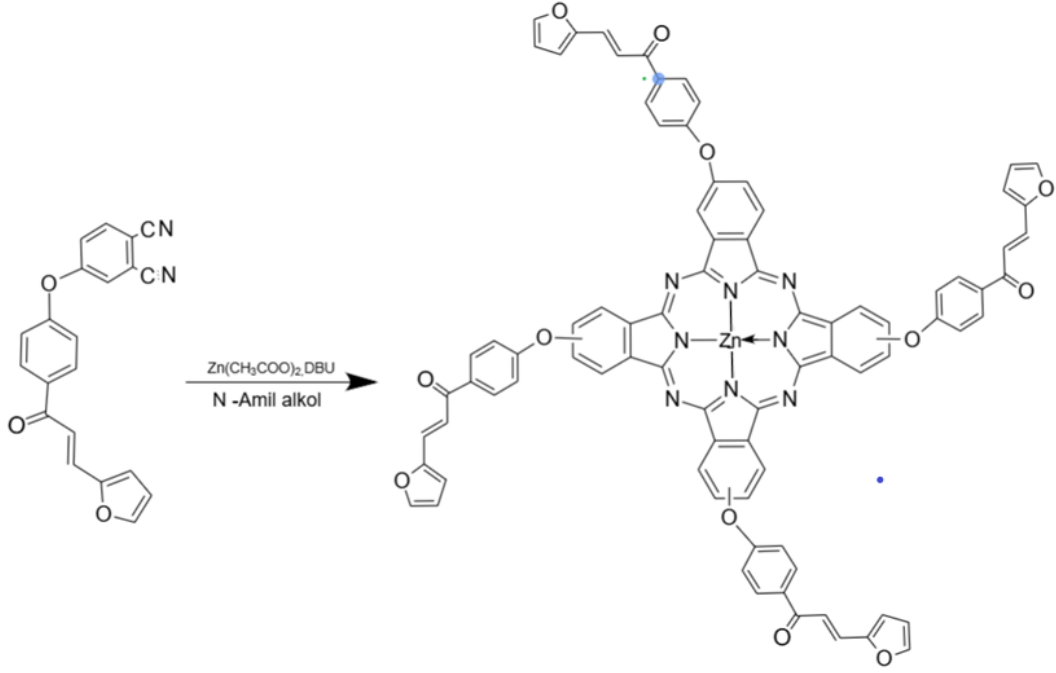


Şekil 5.18 C1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

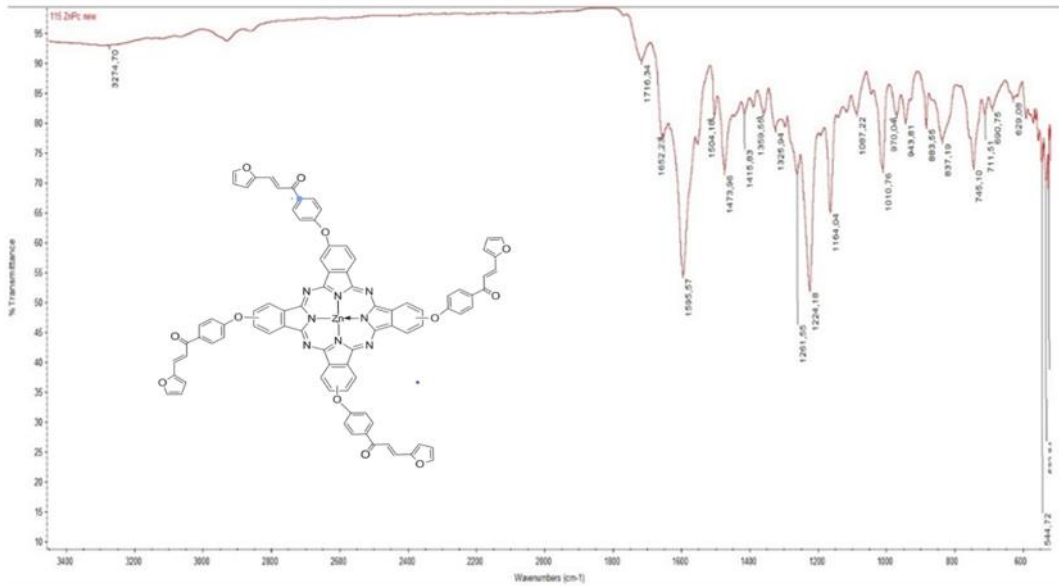
¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl₃): C1 bileşiğine ait protonlar, 8.12 (d, 8H- C=C), 8.01 (d, 8H, Ar-H), 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.71 (s, 4H, Ar-H), 7.40 (d, 8H, Ar-H), 7.36 (d, 8H, Ar-H), 7.20 (d, 8H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.3.6 (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on sübstitüe çinko (II) ftalosiyanin sentezi ve Karakterizasyonu (C2)

Reaksiyon tüpü içerisinde n-amil alkol ile çözülmüş olan 0.1 g (0,25 mmol) B2 no'lu bileşik üzerine, 0.05 g (0,27 mmol) çinko asetat ve 3 damla DBU (0,18 mL, 0,12 mmol) reaksiyon tüpüne eklenerek, 140°C'de 6 saat boyunca argon gazı atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına soğutulan yeşil karışım, damla damla 50 ml n-hekzan içine çöktürüldü. Çöken ürün, etanol, hekzan ve metanol ile yıkandıktan sonra CHCl₃ çözücüsü ile TLC yapıldı. Koyu yeşil renkte ürün elde edildi. Kapalı formülü, C₈₄H₄₈N₈O₁₂Zn (**1426,735 g/mol**) olan bileşiğin erişilebilen verimi %20'dir.

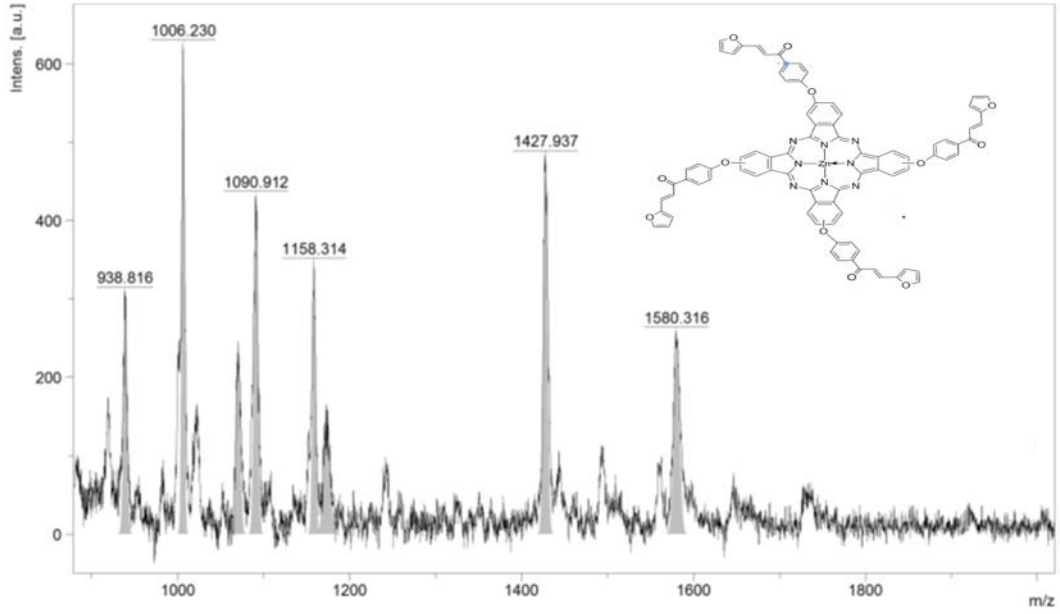


Şekil 5.19 C2 bileşiği sentezi



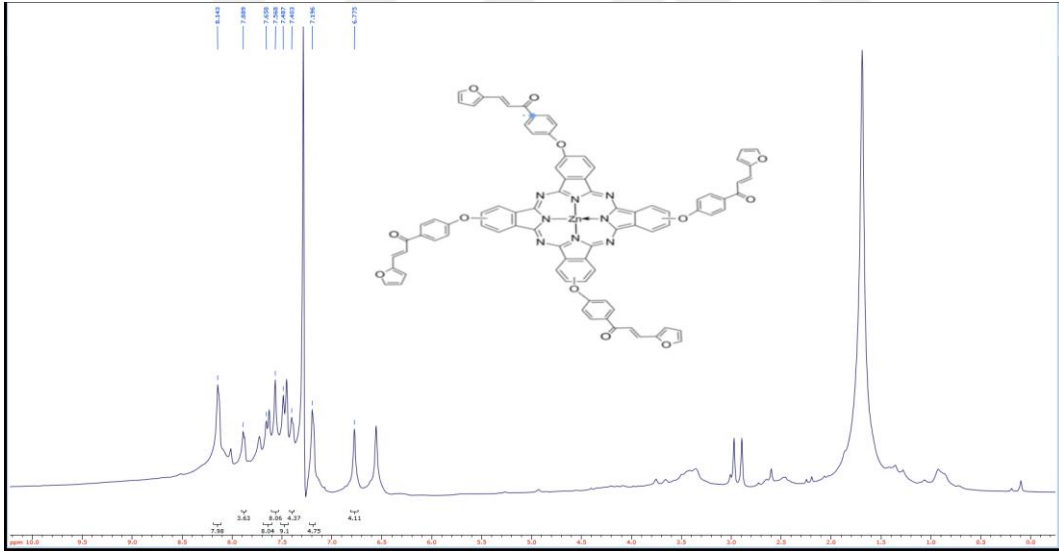
Şekil 5.20 C2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR spektrumu (V_{max}/cm^{-1}): Ftalosiyanın oluşumu nedeniyle karakteristik $C \equiv N$ piki kaybolmuştur. Aromatik C - H piki 3274 cm^{-1} , $C=N$ titreşimi 1716 cm^{-1} , $C=C$ titreşimi 1595 cm^{-1} , C-O-C titreşimi 1194 cm^{-1} , C-C bağları ise 745 cm^{-1} gözlenmiştir. Gözlemlenen pik değerlerinin beklenen yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 5.21 C2 bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle spektrumu: Bileşiğin hesaplanan moleküler ağırlığı 1426,73'dir. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki 1427,94 [M+H]⁺ olarak bulunmuştur



Şekil 5.22 C2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, δ ppm, CHCl₃): C1 bileşiğine ait protonlar, 8.14 (d, 8H- C=C), 7.88 (d, 4H, Ar-H), 7.65 (d, 8H, Ar-H), 7.56 (s, 4H, Ar-H), 7.48 (d, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 4H, Ar-H), 7.19 (d, 8H, Ar-H), 6.77 (d, 4H, Ar-H), 6.55 (d, 4H, Ar-H) olarak bulunmuş olup, integral değerleri uyum içindedir.

5.4 Sentezlenen Bileşiklerin Fotokimyasal Ölçümleri

Bu bölümde sentezlenen ve karakterizasyonu yapılan (E)-1-(4- hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on süstitüe çinko(II) ftalosiyanın, (E)-(3-furan-2-il)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on süstitüe çinko(II) ftalosiyanın bileşiklerinin fotokimyasal (singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimleri) ölçümleri yapılmıştır.

5.4.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})

Moleküler oksijenin oldukça reaktif bir formu olan singlet oksijen, hücrenel bileşenlerde oksidatif hasara neden olabilen önemli bir türdür. Bu nedenle, singlet oksijen üretim verimliliği, fotodinamik terapi ve oksidatif fotokimya gibi uygulamaların etkinliğini doğrudan etkilediği için bir fotosensitizerin seçilmesinde kritik bir faktördür.

Çalışmanın bu bölümünde, fotosensitizer adayları olarak tasarlanan çinko ftalosiyanınlar ile daha yüksek singlet oksijen verimleri elde etmek için hem fotokimyasal hem de sono-fotokimyasal deneyler yürütülmüştür.

Bu çalışmada, sono/foto sensitizer adayları, singlet oksijen üretimindeki etkinliklerinin ölçülmesi için önce sadece ışığa, sonra hem ışığa hem de sese aynı anda maruz bırakıldı.

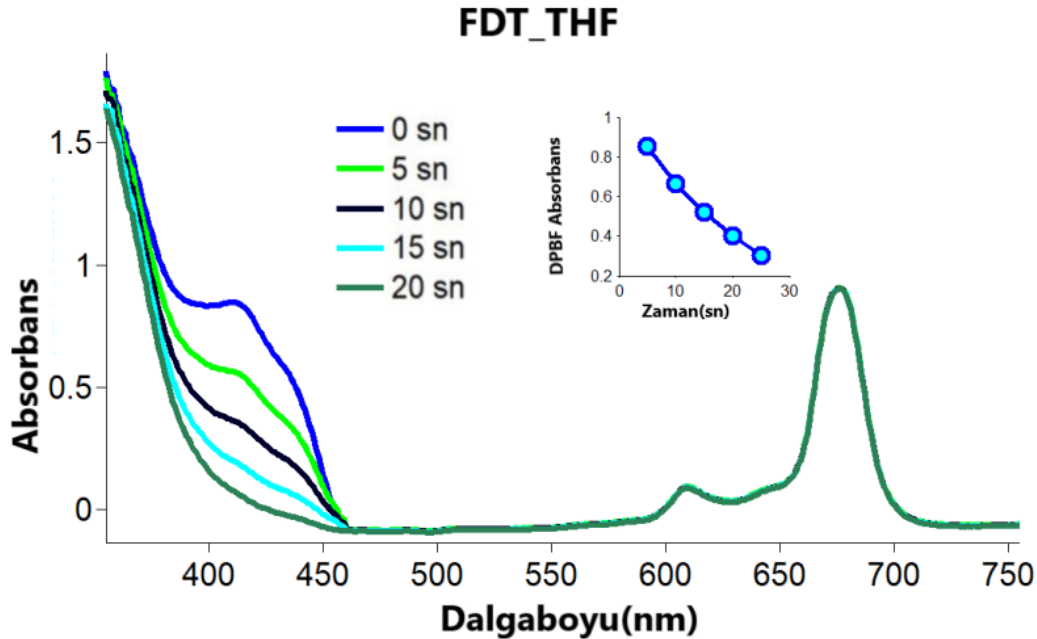
Fotokimyasal çalışmalarda kompleksler DMF ve THF içerisinde çözülerek 1.3-difenilizobenzofuran (DPBF) ilave edildikten sonra, 5 saniye aralıklarla 7.05×10^{15} foton $s^{-1}cm^{-2}$ şiddetinde ışığa maruz bırakılmıştır. DMF'de C2 için ($\Phi_{\Delta FDT}$) = 0.63, C1 için ($\Phi_{\Delta FDT}$) = 0.76, THF'de C2 için ($\Phi_{\Delta FDT}$) = 0.68, C1 için ($\Phi_{\Delta FDT}$) = 0.79 tür. Elde edilen sonuçlar, fotokimyasal çalışmalarda standart olarak kullanılan süstitüe edilmemiş ZnPc verileriyle karşılaştırıldığında (DMF' de Φ_{Δ} = 0.56, THF' de Φ_{Δ} = 0.53), standart ZnPc'ye oranla her iki ftalosiyanının de sahip olduğu süstitüsyonun singlet oksijen üretimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Sono-fotokimyasal çalışmalarda ise, çözeltiler fotokimyasal çalışmalarda olduğu gibi hazırlandıktan sonra, önce 35 kHz'de ultrasese 5 saniye maruz bırakılmış ve hemen ardından 7.05×10^{15} foton $s^{-1}cm^{-2}$ ışığa 5 saniye maruz bırakılarak DPBF absorpsiyonundaki değişiklik kaydedilmiştir. Elde edilen verimler, DMF'de

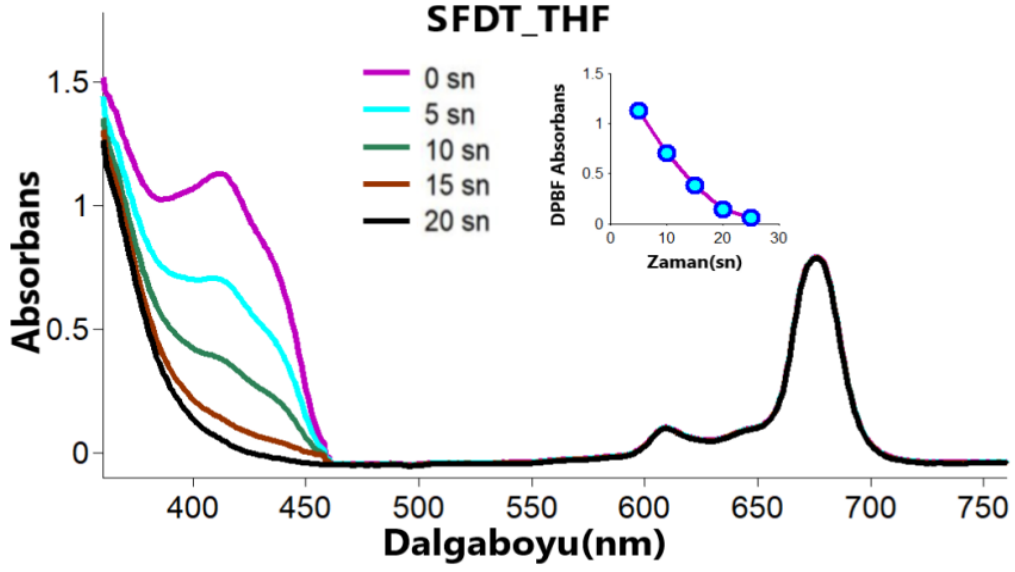
C2 için ($\Phi_{\Delta\text{SFDT}}$) = 0.84, C1 için ($\Phi_{\Delta\text{SFDT}}$) = 0.91, THF'de C2 için ($\Phi_{\Delta\text{SFDT}}$) = 0.87, C1 için ($\Phi_{\Delta\text{SFDT}}$) = 0.95 tür.

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

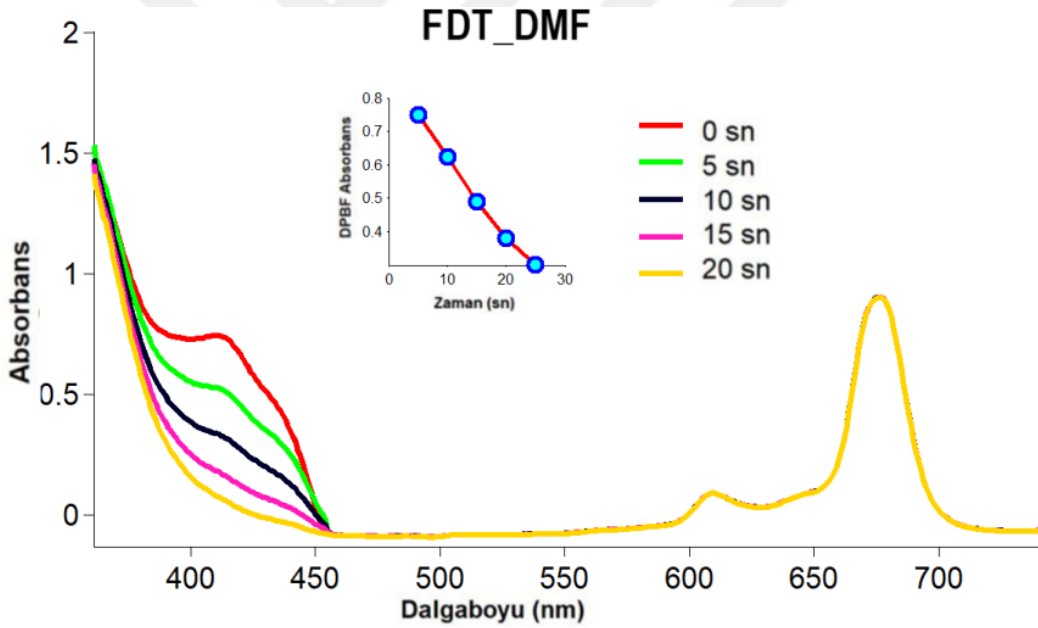
Singlet oksijen kuantum verimliliğinde beklenen eğilim, daha ağır bir atomun varlığının sistemler arası geçişi (ISC) ve dolayısıyla singlet oksijen üretimini desteklemesidir. Bu durum ftalosiyanın halkasına süstitüe olan gruptaki muhtemel atom varlıklarındaki farklılıkların singlet oksijen verimliliğini etkileyeceğini göstermektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar da, bu bilgiyi desteklemiştir ve kükürt grubunu barındıran tiyofenil kompleksler, oksijen grubu bulduran furanil komplekslere oranla daha ağır bir atom barındırması nedeniyle hem fotokimyasal hem de sono-fotokimyasal çalışmalarda C1'nin, C2'den daha yüksek singlet oksijen kuantum verimi sağladığı görülmüştür.



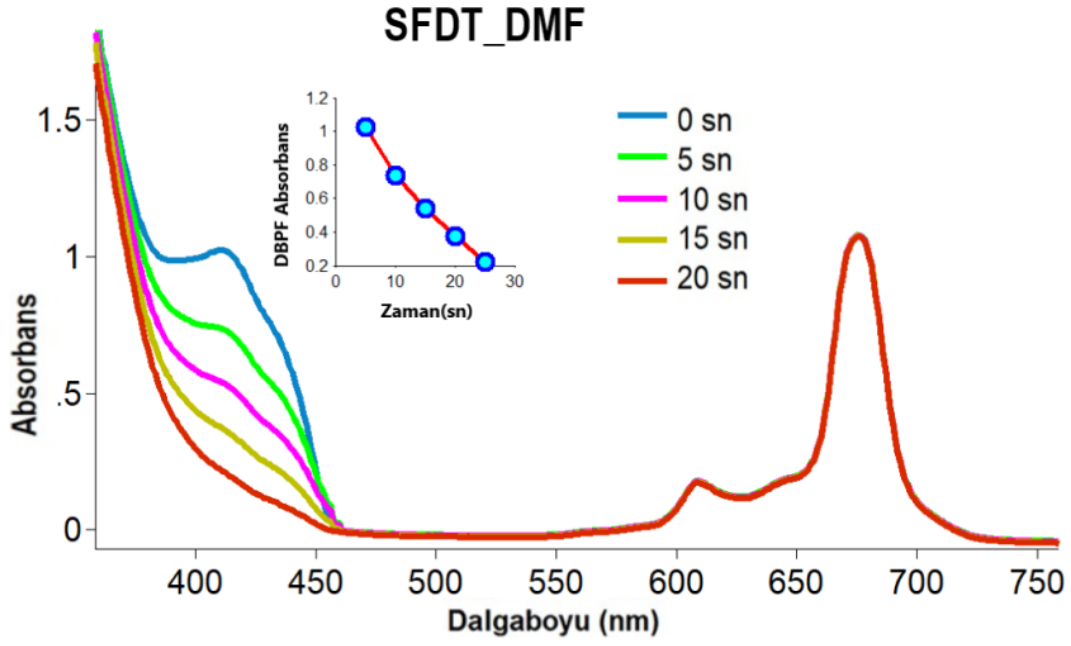
Şekil 5.24 C1 bileşiği için THF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.



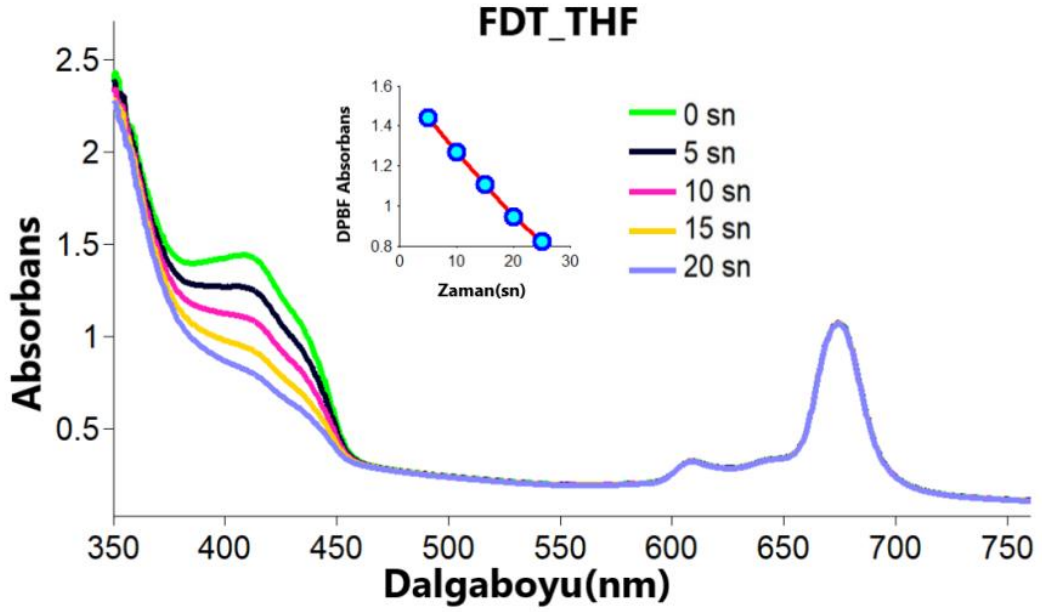
Şekil 5.25 C1 bileşiği için THF ortamında Sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.



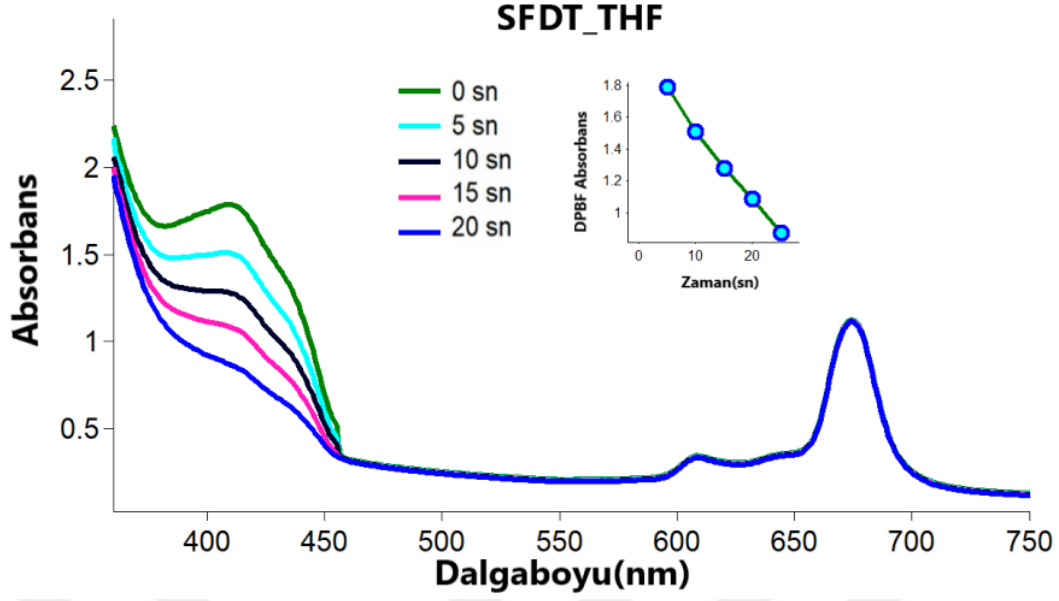
Şekil 5.26 C1 bileşiği için DMF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum.



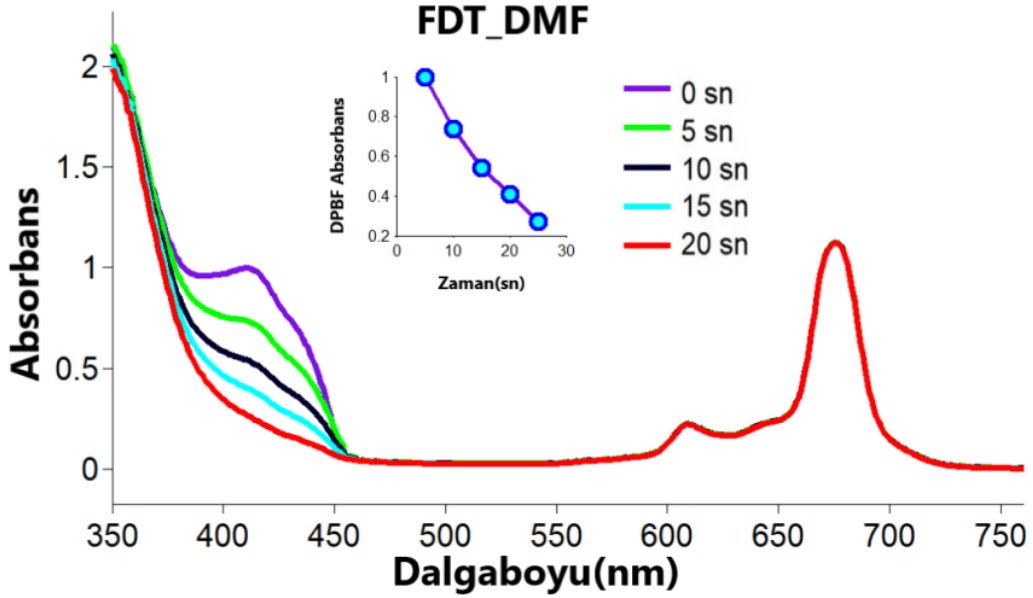
Şekil 5.27 C1 bileşiği için DMF ortamında sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.



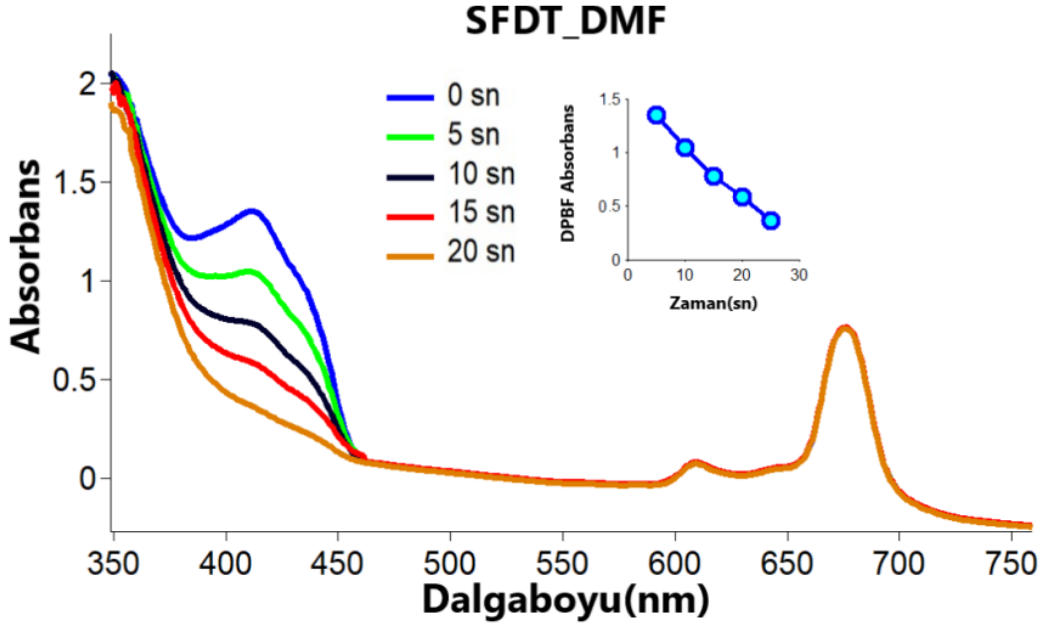
Şekil 5.28 C2 bileşiği için THF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.



Şekil 5.29 C2 bileşiği için THF ortamında sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.



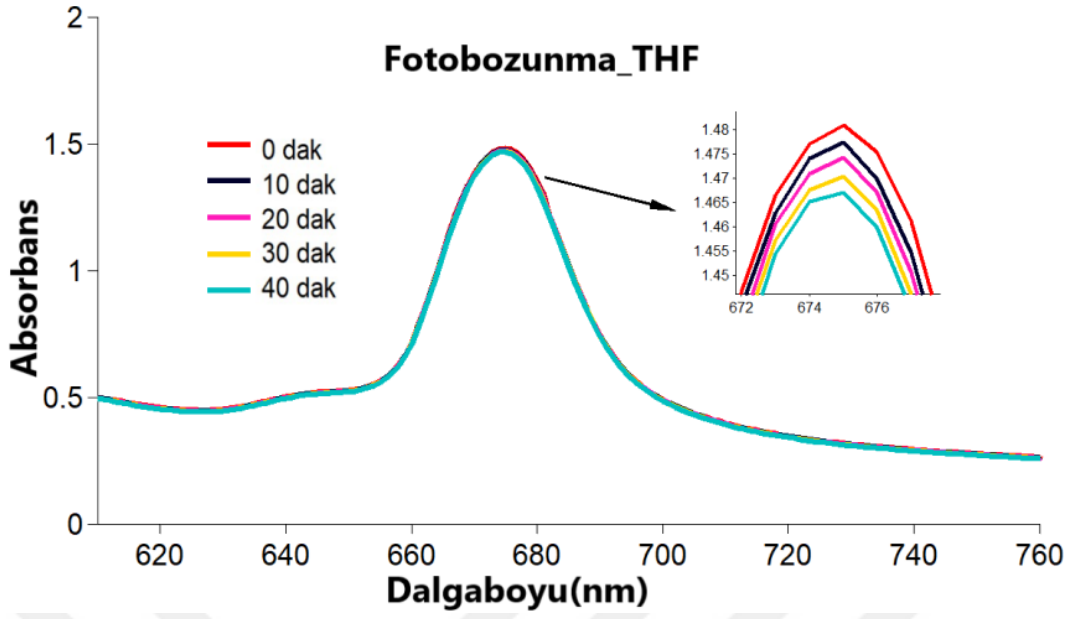
Şekil 5.30 C2 bileşiği için DMF ortamında fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrum.



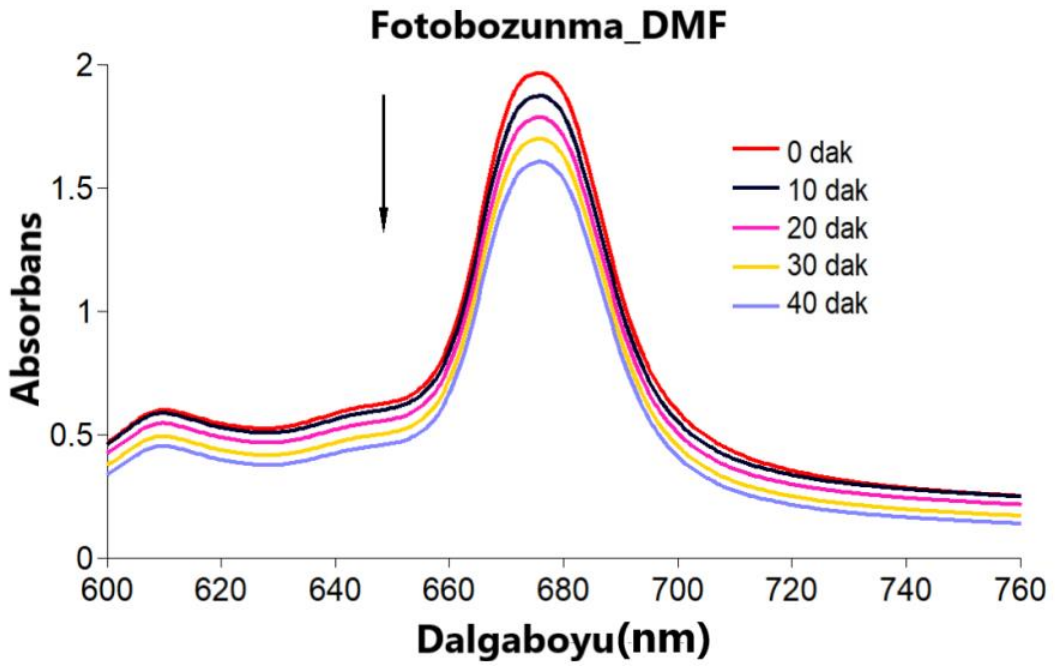
Şekil 5.31 C2 bileşiği için DMF ortamında sono-fotokimyasal çalışmalar sonucu oluşan singlet oksijenin kuantum verim ölçümüne ait UV-Vis spektrumu.

5.4.2 Fotobozunma Kuantum Verimleri (ϕ_d)

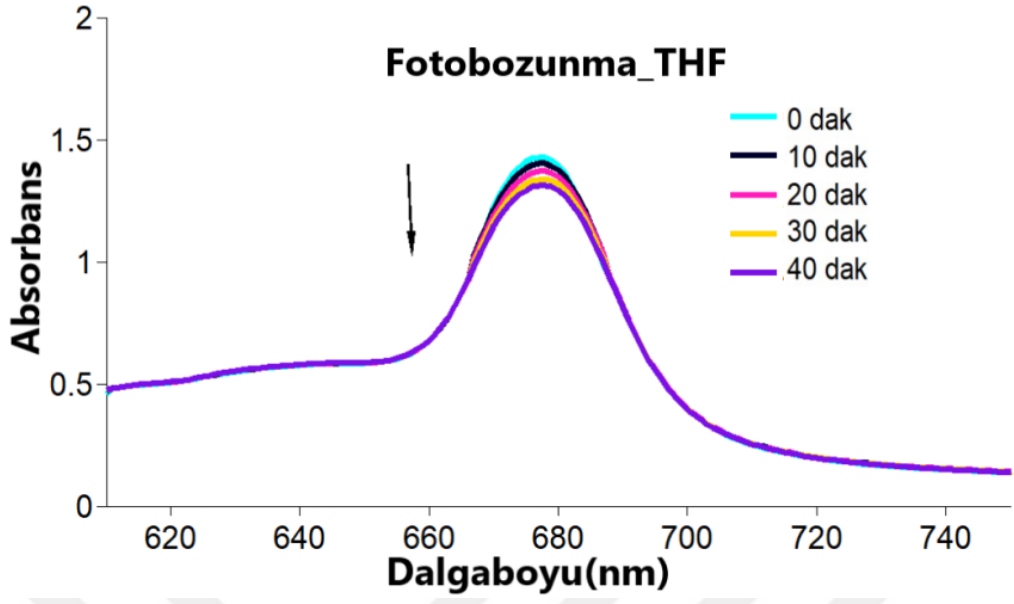
Bir fotosensitizerin ışık uyarımına karşı kararlılığı, fotosensitizerin tedavi boyunca moleküler yapısını ve aktivitesini korunmasına olanak tanır. Kararlılık olmadan, fotosensitizer bozulabilir veya yapısal değişikliklere uğrayabilir, reaktif oksijen türleri üretme ve hastalıklı hücreleri doğru bir şekilde hedefleme yeteneği azalabilir. Sonuç olarak, fotosensitizerin ışık maruziyeti altındaki kararlılığını değerlendirmek ve doğrulamak, fotodinamik terapide etkili kullanım için hayati önem taşır. Bu yüzden, bu bölümde, sentezlenen ftalosiyanın fotobozunma kuantum verimleri ölçülmüştür. Bu ölçüm için sentezlenen ftalosiyanın DMF ve THF içerisinde çözülmüş ve sonra 10 dakika aralıklarla $2.42 \times 10^{16} \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ foton şiddetinde ışığa maruz bırakılmıştır. UV-Vis spektrumunda, Q bandına ait 600-700 nm aralığındaki absorpsiyonun değişimi kaydedilmiştir. Fotobozunma kuantum değerleri C1 bileşiğinin THF ortamı için $\phi_d (10^{-4})=1.3$, DMF ortamı için $\phi_d (10^{-4})=46$, C2 bileşiğinin THF ortamı için $\phi_d (10^{-4})=8.4$, DMF ortamı için $\phi_d (10^{-4})=34$ hesaplanmıştır. Sentezlenen komplekslerin fotobozunma kuantum verimi ölçümlerine ait UV-Vis spektrumları Şekil 5.33-5.36'da, sonuçlar ise Tablo 5.2'de verilmiştir.



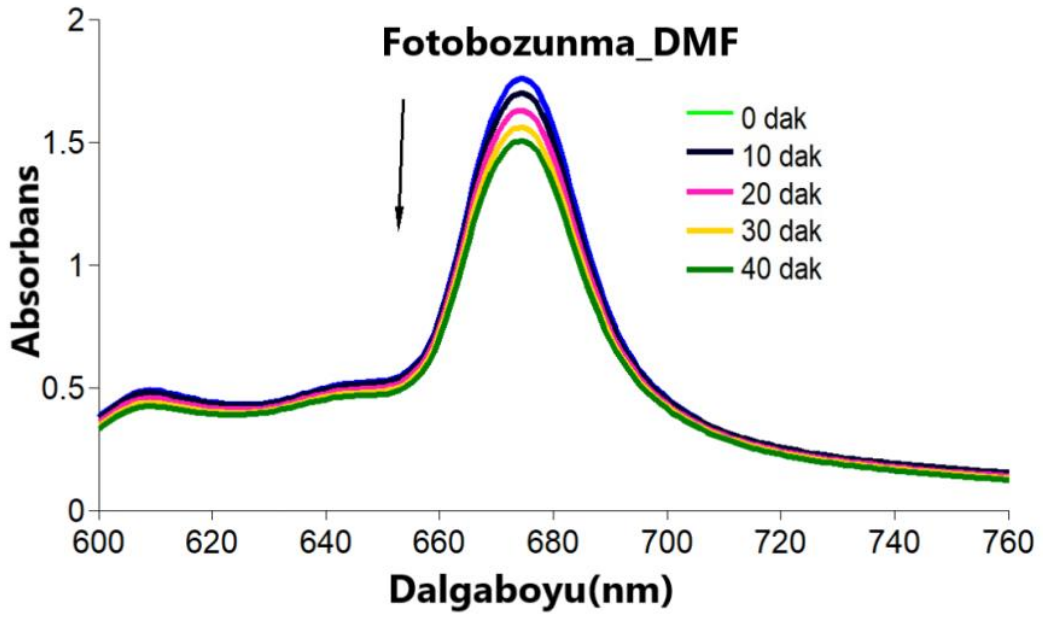
Şekil 5.32 C1 bileşiğinin THF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği



Şekil 5.33 C1 bileşiğinin DMF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği



Şekil 5.34 C2 bileşiğinin THF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği



Şekil 5.35 C2 bileşiğinin DMF ortamında fotobozunma kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrum grafiği

Tablo 5.2 Sentezlenen ftalosiyenin komplekslerinin singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimi sonuçları.

Bileşik	Çözücü	$\Phi_d (10^{-4})$	$\Phi_{\Delta(\text{FDT})}$	$\Phi_{\Delta(\text{SFDT})}$
C2	DMF	34	0.63	0.84
C2	THF	8.4	0.68	0.87
C1	DMF	46	0.76	0.91
C1	THF	1.3	0.79	0.95
Standart ZnPc	DMF	-	0.56	-
Standart ZnPc	THF	-	0.53	-

6 SONUÇ

Bu çalışma antikanser amaçlı kullanılmak üzere, yüksek singlet oksijen verimli sensitizer adayları tasarlayıp sentezlemeyi ve bunların terapötik katkısını sono-fotokimyasal ve fotokimyasal çalışmalarla sunmayı hedeflemektedir. Bu amaçla, furan ve tiyofen grupları içeren çinko ftalosiyanimler sentezlendi ve MALDI-TOF, UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR ölçümleri ile karakterize edildi. Elde edilen tüm karakterizasyon sonuçları beklenen yapılar ile uyum içindeydi.

Çalışmanın ikinci kısmında, sentezlenen ftalosiyanimlerin fotokimyasal, sono-fotokimyasal ve fotobozunma kuantum verimleri hesaplandı. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında, sentezlenen tüm kompleksler için sono-fotokimyasal kuantum verim değerlerinin fotokimyasal kuantum verim değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, singlet oksijen üretiminde ışık ve ses kombinasyonunun terapötik katkısını kanıtlamaktadır. Çözücü etkisi incelendiğinde ise, THF içinde DMF'e kıyasla daha yüksek singlet oksijen verimi hesaplanmıştır.

Nagarajan K. ve arkadaşları, ağır atom ya da bağlı gruplardaki ağır atom etkisinin sistemler arası geçişler arasındaki uçurumu azaltmış olduğunu ifade etmiştir [139,140]. Çalışmada tiyofen içeren çinko ftalosiyaniminin, furan içeren çinko ftalosiyanimine oranla her iki çözücüde de daha yüksek singlet oksijen verimine sahip olduğu görülmektedir. Bu durum Pc halkasındaki kükürt-oksijen atom ağırlığı farkının sistemler arası geçişe (ISC) etkisini göstermektedir.

Fotodegradasyon kuantum verimi sonuçlarına göre, elde edilen her iki ftalosiyanim de literatürde belirlenen güvenli aralıkta (10^{-3} - 10^{-6}) fotobozunma kuantum verimine sahip olup, ışığa karşı kararlıdır [141,142]. Çözücünün ışık kararlılığına etkisi incelendiğinde ise, THF çözücüsünde DMF çözücüsüne oranla komplekslerin ışığa karşı daha stabil olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, sentezlenen çinko ftalosiyaninler, ışık ve ultrases varlığında belirgin hücrel toksisiteye neden olabilir ve bu nedenle antikanser tedavisinde uygun bir sono/fotosensitizör olarak tercih edilebilir.



KAYNAKÇA

- [1] P. Gregory, "PIM, sports cars and security: phthalocyanine progress through the ages, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*", 1999, 3, 468-476.
- [2] R. B. Short, "Phthalocyanine dimers and PIMs based on hexaphenylbenzene", Cardiff University, 2011.
- [3] K. R. K. Hokoku, M.K. Engel, "Single-crystal and solid-state molecular structures of phthalocyanine complexes", pp.34, vol. 1-246, 2003.
- [4] S. Arslan, "Phthalocyanines: Structure, synthesis, purification and applications", *Journal of Life Sciences*, vol. 6, pp. 188-197, 2016.
- [5] H. Hamidi, M. Golzar, Z. Zamiraei, "Reviewing of metalloporphyrins as novel catalysts for synthesis of conducting and watersoluble polymers", *Advanced Journal of Chemistry, Section A*, vol. 1, pp. 105-116, 2018.
- [6] A. J. Lowe, C. Dent, R. Linstead, "217. Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines" *Journal of the Chemical Society(Resumed)*, pp.1033-1039, 1934.
- [7] A. L. Thomas, F.H. Moser, "The Phthalocyanines, Manufacture and applications", 1983.
- [8] A. Koca, D. Akyüz, H. Kantekin, H. T. Akçay, O. Bekircan, U. Demirbas, "Electrochemical and spectroelectrochemical study on novel nonperipherally tetra 1, 2, 4-triazole substituted phthalocyanines", *Journal of Molecular Structure*, vol. 1155, pp. 380-388, 2018.
- [9] B. Yuan, J. Y. Qi, R. Zhang, T. Cui, Y. Gao, Z. Cheng, Z. Xiang, Z. Zhang, "Theoretical insights into photocatalytic CO₂ reduction on Palladium phthalocyanine", *Chemical Physics Letters*, vol. 803, pp. 139812. 2022.
- [10] A. Kazarin, D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, O. Suvorova, S. Makarov, "Practical applications of phthalocyanines—from dyes and pigments to materials for optical, electronic and photoelectronic devices", *Macroheterocycles*, vol. 5, pp. 191-202, 2012.
- [11] D. Ruch, M. Michel, J. Petersen, P. Lévêque, R. Bechara, T. Heiser, V. Gernigon, V. Toniazzo, "PEDOT: PSS-free organic solar cells using tetrasulfonic copper phthalocyanine as buffer layer", *Solar Energy Materials and Solar Cells*, vol. 98, pp. 482-485, 2012.
- [12] A. B. P. Lever, "The Phthalocyanines", *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, vol. 7, pp. 27-114, 1965.
- [13] G. Can, "4-(4'-Fenoksi-3-Klorokalkon) Ftalonitril'den Çıkarılarak Yeni Ftalosiyanimlerin Eldesi", Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2016.

- [14] A. Teimouri, H. Salavati, S. Kazemi, "Synthesis and characterization of novel composite-based phthalocyanine used as efficient photocatalyst for the degradation of methyl orange", *Chemical Methodologies*, vol. 1, pp. 12-27, 2017.
- [15] K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, "The porphyrin handbook: Phthalocyanines: synthesis", Academic Press, pp.15, 2000.
- [16] A. Wang, D. Shang, J. Ren, L. Zhao, Q. Wang, W. Fan, W. Zhu, X. Shen, "Efficient photoelectrochemical water oxidation of cobaltphthalocyanine decorated BiVO₄ photoanode byimproving kinetics", *Applied Surface Science*, vol. 564, pp. 150463, 2021.
- [17] A.Erdoğmuş, F. T. Elmalı, G. Y. Atmaca S. Ünlü, "Synthesis of phenanthroline substituted five-nuclear phthalocyanine zinc complex and exploring of photochemical and sono-photochemical properties", *Polyhedron*, vol. 250, pp. 116817, 2024.
- [18] A. B. P. Lever, C. C Leznoff, P. Seymour, S Elaine Dodsworth, "Intramolecular coupling in metal-free binuclear phthalocyanines", *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 89, pp. 5698-5705, 1985.
- [19] O. A. Bezborodova, A. D. Kaprin, A. A. Pankratov, A. V. Butenin, B. Y. Kogan, E. A. Obratsova E. R. Nemtsova, J. B. Venediktova, R. K. G. Feizulova, T. A. Karmakova, V. A. Khokhlova, "Antitumor effect of nanophotothermolysis mediated by zinc phthalocyanine particles", *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 61, pp. 102768,2024,
- [20] E. Amuhaya, K.Sanusı, T. Nyokong,"Enhanced Optical Limiting Behavior of an Indium Phthalocyanine–Single-Walled Carbon Nanotube Composite: An Investigation of the Effects of Solvents", *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, pp. 7057–7069, 2014.
- [21] A. K Sobbi, D. Wöhrle, D. J. Schlettwein, "Photochemical stability of various porphyrins in solution and as thin – film electrodes", *J. Chem. Soc- Perkin Trans. II*, vol. 3, pp. 481 – 488, 1993.
- [22] A. B. P. Lever, C. C. Leznoff, "Phthalocyanines Properties and Application", VCH Publishers, vol. 3, pp. 139 – 289, 1989.
- [23] P. A. Stuzhin, O. G. Khelevina, "Azaporphirins; structure of reaction centre and reactions of complex formation", *Coord. Chem. Rev.*, vol. 147, pp. 41-86, 1996.
- [24] M. Gouterman, "Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings", *The Porphyrins*, pp. 1–165, 1978.
- [25] C. G. Claessens, U. Hahn, T. Torres, "Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications", *Chemical Record*, vol. 8(2), pp. 75–97, 2008.
- [26] J. Mack, N. Kobayashi, "Low symmetry phthalocyanines and their analogues", *Chemical Reviews*, vol. 111(2), pp. 281–321, 2011.
- [27] K. M. Kadish, K. M. Smith, R.E. Guillard, "The porphyrin handbook", Academic Press, vol. 10, 2002.

- [28] B. D. Berezin, O. G. Khelevina, P. A. Stuzhin, "Azaporphyrins: acid-base properties", VCH Publishes, vol. 4, pp. 19-78, 1996.
- [29] M. Salome Rodriguez-Morgade, Y. Rio, T. T. Torres, "Modulating the electronic properties of porphyrinoids: A voyage from the violet to the infrared regions of the electromagnetic spectrum", *Organic & biomolecular chemistry*, vol. 6, pp. 1877-94, 2008.
- [30] T. Nyokong, "Electronic spectral and electrochemical behavior of near infrared absorbing metallophthalocyanines", *Structure and Bonding*, vol. 135, pp. 45-87, 2010.
- [31] J. Mack, M. J. Stillman, "Electronic structures of metal phthalocyanine and porphyrin complexes from analysis of the UV-visible absorption and magnetic circular dichroism spectra and molecular orbital calculations", *Porphyrine Handbook: Phthalocyanines Spectroscopic Electrochemical Characterization*, vol. 16 pp. 43-116, 2003.
- [32] C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, "Phthalocyanines: properties and applications", VCH Publishers, vol. 1, pp. 436, 1989.
- [33] A. Stachowiak, K. Kędzierski, B. Barszcz, K. Kotwica, D. Wróbel, "Determination of phthalocyanines energy gaps based on spectroscopic and electrochemical studies and DFT calculations", *Journal of Molecular Liquids*, vol. 341, pp. 116800, 2021.
- [34] A. Mc Donagh, T. Rawling, "Ruthenium phthalocyanine and naphthalocyanine complexes: synthesis, properties and applications", *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 251, pp. 1128-57, 2007.
- [35] A. A. Kamiloglu, H. Kantekin, H. Yalazan, I. Acar, S. Direkel, "Octa- and tetra-substituted phthalocyanines with methoxyeugenol group: synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity", *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 73, pp. 1177-1190, 2020.
- [36] J. Sundermeyer, K. Mark, M. A. Bartlett, "Synthesis, spectroscopy and singlet oxygen quantum yield of a non-aggregating hexadecamethyl-substituted phthalocyanine silicon(IV) derivative", *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 98, pp. 41-43, 2018.
- [37] A. Kalkan, "Yeni bir ftalosiyenin-porfirazin hibrit bileşiğinin sentezi", Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, pp. 14-28, 2023.
- [38] J. Mack, K. Ishii, M. J. Stillman, N. Kobayashi, "Electronic structure of reduced symmetry peripheral fused-ring-substituted phthalocyanines", *Inorganic Chemistry*, vol. 41, pp. 5350-5363, 2002.
- [39] N. Kobayashi, T. Fukuda, "Recent Progress in Phthalocyanine Chemistry: Synthesis and Characterization", *Functional Dyes*, Dung Hoon Kim (Editor), pp. 1-45, 2006.
- [40] A.S. M. Torrens-Burton, J. B. Raynor, M. Robson, "Origin of the electron spin resonance signal in diamagnetic phthalocyanines", *Chemical Society, Dalton Transactions*, pp. 2360-64, 1977.
- [41] K. Ueki, "Lead phthalocyanine", *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, vol. 29(10), pp. 2290-

2292, 1973.

- [42] C. Chou, P. Williams, P. Mc Millan, R. George, V. Burrows, "Laser ablation time-of-flight mass spectral studies of metal-substituted phthalocyanines", *Langmuir*, vol. 12(23), pp. 5736-5738, 1996.
- [43] J. J. Boon, P.G. Kistemaker, R. J. J. M. Steenvoorden, T. L. Weeding, "Laser desorption multiphoton ionization mass spectrometry", *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, vol. 20, pp. 47-56, 1991.
- [44] T. Kobayashi, "The far infrared spectra of phthalocyanine and its metal derivatives, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*", vol. 26, pp. 1313-1322, 1970.
- [45] H. M Xiao, H. Tian, X. D Gong, "Comparative studies on the structures, infrared spectrum, and thermodynamic properties of phthalocyanine using ab initio Hartree-Fock and density functional theory methods", *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 86, pp. 531, 2002.
- [46] K. Yakushi, P. Toman, S. Nespurek, "Electronic states and infrared spectroscopy of Ni and Co-phthalocyanines: neutral and oxidized forms", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 6, pp. 556, 2002.
- [47] D. R Tackley, G. Dent, W. E. Smith, "Phthalocyanines: structure and vibrations", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 3, pp. 1419, 2001.
- [48] D. R Tackley, G. Dent, W.E. Smith, "IR and Raman assignments for zinc phthalocyanine from DFT calculations", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 2, pp. 3949, 2000.
- [49] A Ceulemans, D. Braun, "Complete Density Functional Normal Coordinate Analysis of Dichlorosilicon Porphyrazine", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 99, pp. 11101-11115, 1995.
- [50] H. Ogata, N. Kobayashi, S. L Nakajima, , T. Fukuda, "Synthesis, Spectroscopy, and Electrochemistry of Tetra-tert-butylated Tetraazaporphyrins, Phthalocyanines, Naphthalocyanines, and Anthracocyanines, together with Molecular Orbital Calculations", *Chemistry: A European Journal*, vol. 10, pp. 6294, 2004.
- [51] A. Fujii, N. Fukuoka, H. Yasuo, M. Ozaki, Masanori, Y. Miyake, Y. Shimizu, T. Hori, T. Masuda "Bulk heterojunction organic solar cells utilizing 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25-octahexylphthalocyanine", *Solar Energy Materials and Solar Cells*, vol. 95, pp. 3087-3092, 2011.
- [52] D. Hohnholz, M. Hanack, S. Steinbrecher, "Applications of phthalocyanines in organic light emitting devices", *Journal of Molecular Structure*, vol. 521, pp. 231-237, 2000.
- [53] N. B. McKeown, "Phthalocyanine-containing dendrimers", *Advanced Materials*, vol.11, pp. 67-69, 1999.
- [54] E. Lukyanets, V.Nemykin, "Synthesis of Substituted Phthalocyanines", "Arkivoc", vol. 10, pp. 3998, 2010.
- [55] N. B. McKeown, "Phthalocyanine Materials Synthesis, Structure and Function", Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
- [56] C. H. Lee, D. K. P. Ng, "Cerium-promoted formation of metal-free

- phthalocyanines”, *Tetrahedron Letter*, vol.43, pp. 4211-4214, 2002.
- [57] A. B. P Lever, C. C Leznoff, M. R. Hemstead, M. Melnik, P Seymour, W Liu, W. A Nevin, “Recent studies in phthalocyanine chemistry”, *Pure and Applied Chemistry*, vol. 58, pp. 1467-1476, 1986.
- [58] H. Tomoda, S. Saito, S. Shiaishi, “Synthesis of metallophthalocyanines from phthalonitrile with strong organic bases”, *Department of Chemistry, Federal University of Petroleum Resources*, pp. 313-316, 1983.
- [59] D. Phillips, S. Dhimi, “Comparison of the photophysics of an aggregating and non-aggregating aluminium phthalocyanine system incorporated into unilamellar vesicles”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 100, pp. 77-84, 1996.
- [60] D. Ng, M. Choi, L. Pearl, “A Direct Comparison of the Aggregation Behavior of Phthalocyanines and 2,3-Naphthalocyanines” *Tetrahedron*, vol. 56, pp 3881-3887, 2000.
- [61] A. B. P. Lever, C. C. Leznoff, M. Melnik, M. R. Hempstead, S. Greenberg, S. M. Marcuccio, W. A. Nevin, W. Liu, “Synthesis, aggregation, electrocatalytic activity, and redox properties of a tetranuclear cobalt phthalocyanine”, *Inorganic Chemistry*, vol. 26(6), pp. 91-899, 1987.
- [62] N. Ngudiankama, N. Tebello, “Photoassisted reduction of thionyl chloride by neodymium, europium, thulium and lutetium diphthalocyanines”, *Polyhedron*, vol. 17, pp. 3467-3475, 1998.
- [63] M. M. Van Tilborg, M. F. M. Roks, O. E. Sielcken, R. Hendriks, R. J. M Nolte, W. Drenth, “Synthesis and Aggregation Behavior of Hosts Containing Phthalocyanine and Crown-Ether Subunits”, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 109(14), pp. 4261-4265, 1987,
- [64] H. Abramczyk, I. Szymczyk, “Aggregation of phthalocyanine derivatives in liquid solutions and human blood”, *Journal of Molecular Liquids*, vol.110, pp.51-56, 2004.
- [65] H. Von Trappeiner, “A. Jodebauer Die Sensibilisierende Wirkung fluorieszierender Substanzen. Gesamte Untersuchungen uber die photodynamische erscheinung”, F. C. W. Vogel, Leipzig, 1907.
- [66] N. E. Kushlinskiĭ, O. M. Kuznetsova, T. T. Berezov, “Vascular endothelial growth factor: its secretion in the bone tissue in the norm and in pathological states”, *Biomed Khim*, vol.49(4), p.p 360-732, 2003.
- [67] J. E. Van Lier, R. Edrei, S. Kimmel V. Gottfried, “Sulfonated Phthalocyanines: Photophysical Properties, in vitro Cell Uptake and Structure-activity Relationships”, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 02, pp. 191-199, 1998.
- [68] J. Chen, J. Huang, J. Wang, M. Huang, N. Chen, “Derivatizable phthalocyanine with single carboxyl group: Synthesis and purification”, *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 9, pp. 313-315, 2006.
- [69] C. K. Hsiao, H. J Wagner, R. O. Loutfy, “Purification and characterization of phthalocyanines”. *Journal of Materials Science*, vol. 17, pp. 2781-2791, 1982.

- [70] A. Nas, G. Dilber, H. Altunparmak, , H. Kantekin, M. Durmuş, “The peripheral and non-peripheral 2H-benzotriazole substituted phthalocyanines: Synthesis, characterization, photophysical and photochemical studies of zinc derivatives”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 217, pp. 128-140, 2019.
- [71] J. F Omie, W. Baker, W.D Ollis, “41. Eight- and higher-membered ring compounds. Part I. General introduction”. I. General Introduction, *Journal of the Chemical Society*, pp. 200-201, 1951.
- [72] P. Gregory, “Industrial applications of phthalocyanines”, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 4, pp. 432–437, 2000.
- [73] C. Pan, F. Wang, J. Cui, Z. Liu, "Nano phthalocyanine blue pigment dispersion with high absorption coefficient and high transparency for high chroma industrial coatings", *Progress in Organic Coatings*, vol. 188, pp. 108253, 2024.
- [74] A. Kumar, A. Ndiaye, A. Pauly, C. Varenne, J. Brunet, “Phthalocyanines based QCM sensors for aromatic hydrocarbons monitoring: Role of metal atoms and substituents on response to toluene”, *Sensors and Actuators B*, vol. 230, pp. 320–329, 2016.
- [75] P. S. Özdemir, A. Ö. S. Şaşmaz, G. K. Kantar, “A New Water-Soluble Zinc Azaphthalocyanine Containing Azo Groups: Synthesis, Characterization, Fastness and Antibacterial Properties on Cotton Fabric”, *Textile and Apparel*, vol. 33, pp. 169–175, 2023.
- [76] A. Skoulios, C. Piechocki, D. Guillon, J. Simon, P. Weber, “Annelides. 7. Discotic mesophases obtained from substituted metallophthalocyanines, Toward liquid crystalline one-dimensional conductors”, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 104, pp. 5245-5247, 1982.
- [77] A. Arnold, J. Hirsh, M. N. Levine, M. Gent, M. D. Goodyear, S. De Pauw, W. Hryniuk, “The Thrombogenic Effect of Anticancer Drug Therapy in Women with Stage II Breast Cancer”, *New England Journal of Medicine*, vol. 318(7), pp. 404–407, 1988.
- [78] C. Perez, D. Wazer, E. Halperin, L. Brady, “Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology (Sixth edition)”, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- [79] M. Durmuş, “Yeni tip non-periferel alkoksi süstitüe ftalosiyenin türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, *Doktora Tezi*, G. Y. T. E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, 2004.
- [80] A. Erdoğan, K. Celep, G. Y. Atmaca, “Synthesis of water-soluble sensitizer and photo-physicochemical studies to demonstrate its singlet oxygen generation”, *Polyhedron*, vol. 261, 2024.
- [81] A. Erdoğan, H. Dinçer, H. Mert, G. Y. Atmaca, E. Çalışkan, “Synthesis and photophysicochemical studies of poly(ethylene glycol) conjugated symmetrical and asymmetrical zinc phthalocyanines”, *Journal of Molecular Structure*, vol. 1120, pp. 190-196, 2015.
- [82] J Moan, J. M. Nesland, Q. Peng, “Correlation of subcellular and intratumoral photosensitizer localization with ultrastructural features after photodynamic

- therapy”. *Ultrastructural Pathology*, vol.20(2), p.p 109–129. 1996.
- [83] C. H. Sibata, C. J. Childs, G. H. Downie, R. R. Allison, R. Cuenca, X-H. Hu, “Photosensitizers in clinical FDT”, *Photodiagnosis Photodyn Therapy*, vol.1(1), pp. 27–42, 2004.
- [84] F. Meyer-Betz, “Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes”, *Dtsch Arch Klin Medizin*, vol. 112, pp. 476–503, 1913.
- [85] C. Kelty, M. Reed, N. Brown, R. Ackroyd, “The history of photodetection and photodynamic therapy”, *Photochem Photobiology*, vol. 74(5), p.p.656–69, 2001.
- [86] H. Auler, G. Banzer, “Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken, Menschen und Tieren”, *Zeitschrift für Krebsforschung*, vol. 53(65), pp 68, 1942.
- [87] F. H. J. Figge, G. S. Weiland, L. O. J. Manganiello, “Cancer detection and therapy; affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins”, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol.68(3), pp. 640, 1948.
- [88] B. Spyropoulos, “50 years LASERS: in vitro diagnostics, clinical applications and perspectives”, *Clinical Laboratory*, vol. 57(3–4), pp. 131–42, 2011
- [89] D. Besch, E. Altpeter, F. Gelisken, F. Ziemssen, J. Beutel, K. U Bartz-Schmidt, M. Lüke, M. Völker, “Full macular translocation (FMT) versus photodynamic therapy (FDT) with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-FDT), *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*”, vol. 247, pp. 745–754, 2009.
- [90] A. U. Khan, F. Akhtar, L. Misba, “The dual role of photodynamic therapy to treat cancer and microbial infection”, *Drug Discovery Today*, vol. 29, pp.104099, 2024.
- [91] T. D. Felber, “Photodynamic inactivation of herpes simplex, *Journal of the American Medical Association*”, pp. 223(3), vol.289. 1973.
- [92] C. Wallis, D. Brown, H. L. Gardner, J. L. Melnick, W. E. Rawls, R. H. Kaufman, “Herpes genitalis treated by photodynamic inactivation of virus”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 117(8), pp. 1144–6. 1973.
- [93] A. Erdoğan, E. Korkmaz, E. Ahmetali, H. Karaoğlu, G. Y. Atmaca, M. Koçak, “Investigation of photophysical and photochemical properties of phthalocyanines bearing fluorinated groups”, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. vol. 151, 2020.
- [94] I. O. Bacellar, T. M. Tsubone, C. Pavani, MS. Baptista, “Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death”, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16(9), pp. 20523-59, 2015.
- [95] I. Okura, “Photosensitization of porphyrins and phthalocyanines” CRC Press, 2000.

- [96] S. Takami, Y. Shirai, T. Chikyow, Y. Wakayama, Phthalocyanine molecular nanowires that were prepared using porous alumina as a template: Development in the sample preparation procedure to evaluate electronic properties, *Thin Solid Films*, vol. 518(2), pp. 692-694, 2009.
- [97] D. K. P. Ng, R. C. H. Wong, P. Lo, “Stimuli responsive phthalocyanine-based fluorescent probes and photosensitizers”, *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 379, pp. 30-46, 2019.
- [98] E. Güzel, “Dual-purpose zinc and silicon complexes of 1{,}2{,}3-triazole group substituted phthalocyanine photosensitizers: synthesis and evaluation of photophysical, singlet oxygen generation, electrochemical and photovoltaic properties”, *RSC Advances*, vol. 9, pp. 10854-10864, 2019.
- [99] B. Akkoç, E. Hamuryudan, M. Özçeşmeci, M. Akin, N. Saki, T. Samsunlu, “Investigation of Biological Activities of Tetra-substituted Phthalocyanines Bearing Tetraethyleneglycol Monomethyl Ether Chains at Peripheral and Non-peripheral Positions”, *Chemistry Select*, vol. 8, 2023.
- [100] J. F. Lovell, Y. Zhang, “Recent applications of phthalocyanines and naphthalocyanines for imaging and therapy”, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnology*, vol. 9(1), pp. 10-1002, 2017.
- [101] A. G. Gürek, C. R. Mendonça, C. Hirel, F. Gotardo, J. de Paula Siqueira, L. H. Zucolotto Cocca, L. De Boni, M. M. Ayhan, V. Ahsen, Y. Bretonnière, “Mechanism of the Zn(II)Phthalocyanines Photochemical Reactions Depending on the Number of Substituents and Geometry. *Molecules*”, vol. 21(5), pp. 635, 2016.
- [102] M. C. De Rosa, R. J. Crutchley, “Photosensitized singlet oxygen and its applications”, *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 233–234, pp. 351-371, 2002.
- [103] A. T. Ozgüney, P. S. Özdemir, “Bazı Farklı Sübstitüe Gruplar İçeren Çinko Ftalosiyanın Boyar maddelerinin Sentezi ve Tekstil Materyallerinin Renklendirilmesi”, *Doktora Tezi*, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye, 2015.
- [104] J. Rakusan, J. Černý, L. Ryskova, M. Karásková, R. Slezák, V. Buchta, “In vitro antimicrobial activity of light-activated phthalocyanines”, *Open Life Sciences*, vol. 8(2), pp. 168-177, 2013.
- [105] E. Antunes, T. Nyokong, “Photochemical and photophysical properties of metallophthalocyanines”, *Handbook of Porphyrin Science With Applications to Chemistry*, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, World Scientific, vol. 7, pp. 247–357, 2010.
- [106] A. Ogunsipe, D. Maree, T. Nyokong, “Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives”, *Journal of Molecular Structure*, vol. 650(1–3), pp. 131–140, 2003.
- [107] E. N. Kaya, M. Durmus, M. Bulut, O. S. Can, “High photosensitized singlet oxygen generating zinc (II) and indium(III) acetate phthalocyanines containing 6, 8-di-tertbutyl 3-(p-oxyphenyl) coumarin groups”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 317, pp. 56–67, 2016.
- [108] B. Ertem, H. Kantekin, H. Yalazan, M. Piskin, M. Durmus, N. Kahrman, V. Serdaroğlu, “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”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, pp. 3611–11, 2018.
- [109] A. Ogunsipe, J.Y. Chen, T. Nyokong, “Photophysical and photochemical studies of zinc(II) phthalocyanine derivatives—effects of substituents and solvents”, *New Journal of Chemistry*, vol. 28 (7), pp. 822–827, 2004.
- [110] E. Kalmykova, E. Makarova, E. Luk’Yanets, N. Kuznetsova, N. Gretsova, O. Kaliya, S. Dashkevich, V. Negrimovskii, “Relationship between the photochemical properties and structure of porphyrins and related compounds”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 70 (1) 133–140, 2000.
- [111] I. Gürol, M. Durmus, V. Ahsen, T. Nyokong, “Synthesis, photophysical and photochemical properties of substituted zinc phthalocyanines, *Dalton Transactions*, vol. 34, pp. 3782–3791, 2007.
- [112] M. D. Maree, N. Kuznetsova, T. Nyokong, “Silicon octaphenoxypthalocyanines: photostability and singlet oxygen quantum yields”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 140 (2), pp. 117–125, 2001.
- [113] F. Dumoulin, M. Durmus, V. Ahsen, Y. Zorlu, “Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted platinum(II) and zinc(II) phthalocyanine sets”, *Tetrahedron*, vol. 66 (17), pp. 3248–3258, 2010.
- [114] D. Luo, J. P. Babilion, X. Wang, “Photodynamic Therapy: Targeting Cancer Biomarkers for the Treatment of Cancers”, *Cancers (Basel)*, vol.13(12), pp. 2992, 2021.
- [115] B. Qin, J. You, J. Huang, J. Zhang, L. Luo, M. Jiang, X. Guo, X.Liu, Y. Liu, X. Li, Y. Shi, Y. Du, Z. Luo, “ER-Targeting PDT Converts Tumors into In Situ Therapeutic Tumor Vaccines”, *ACS Nano*, vol.16(6), pp. 9240-9253, 2022.
- [116] A. Darafsheh, M. M. Kim, “Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy”, *Photochem Photobiol*, vol. 96(2), pp. 280-294, 2020.
- [117] C. Tao, , C. Pu, C. Guang, F.Baolei, G. Xiaoyong, J. Xinrui, Lv. Lixin, L. Yuxia, L. Yulin, T. Bo, “From the clinical perspective of photodynamic therapy and photothermal Therapy: Structure-Activity-Practice”, *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 507, pp. 215733, 2024.
- [118] A. H. Ismail, F. H. Mustafa, H. A. A. Houssein, M. S. Jaafar, “The effect of laser wavelength in photodynamic therapy and phototherapy for superficial skin diseases”, *IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques*, pp. 232-236, 2011.
- [119] C. N. Lee, H. Chen, R. Hsu, T. W. Wong, “Daylight Photodynamic Therapy: An Update, *Molecules*”, vol. 25(21), pp. 5195, 2020.
- [120] A. Degterev, J Yuan, “Expansion and evolution of cell death programmes” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol.9(5), pp. 378-390, 2008.

- [121] B. Zhivotovsky, D. R. Green, E. S. Alnemri, E. H. Baehrecke, G. Nuñez, G. Melino, G Kroemer, J. Tschopp, J. Yuan, J. Abrams, L Galluzzi M. E Peter, M. Hengartner, M. Piacentini, M. V. Blagosklonny, WS. El-Deiry, P. Golstein, P. Vandenabeele, R. A. Knight, S. Kumar, S. A. Lipton, W. Malorni, “Vandenabeele Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death”, *Cell Death and Differentiation*, vol. 16(1), pp. 3-11, 2009.
- [122] A. L. Edinger, C. B. Thompson, “Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy”, *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 16(6), pp. 663-669, 2004.
- [123] A. Sundararajan, C. Huang, E. Mocarski, H. Guo, J. Bertin, L. Roback, L. Daley-Bauer, P. Mandal, P. Gough, R. Thapa, S. Berger, S. Speck, S. Balachandran, W. J. Kaiser, “RIP1 suppresses innate immune necrotic as well as apoptotic cell death during mammalian parturition”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 111, 2014.
- [124] A. Çayakar, “What is Tumor Necrosis Factor Alpha ?”, *Turkiye Klinikleri, Journal of Internal Medicine*, vol. 3, pp. 67-76, 2018.
- [125] A. Karadağ, “Otofaji: Programlı Hücre Ölümü, *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*”, vol. 158(2), pp. 19–26, 2016.
- [126] N. Yumita, K. Umemura, R. Nishigaki, S. Umemura, “Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180”, *Japanese journal of cancer research (Gann)*, vol. 81(3), pp. 304-308, 1990.
- [127] K. Umemura, N. Yumita, R. Nishigaki, S. Umemura, “Sonodynamically induced effect of rose bengal on isolated sarcoma 180 cells”, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 43(5), pp. 389-393, 1999.
- [128] G.Y. Atmaca, “Investigation of singlet oxygen efficiency of di-axially substituted silicon phthalocyanine with sono-photochemical and photochemical studies”, *Polyhedron*, vol. 193, pp. 114894, 2021.
- [129] A. Harada, E. Yuba, K. Kono, M. Ono, “Titanium dioxide nanoparticle-entrapped polyion complex micelles generate singlet oxygen in the cells by ultrasound irradiation for sonodynamic therapy”, *Biomaterials Science*, vol. 1, pp. 65-73, 2012.
- [130] T. Yu, T. J. Mason, Z. Wang, “A review of research into the uses of low level ultrasound in cancer therapy” *Ultrason Sonochemistry*, vol. 11(2), pp. 95-103, 2004.
- [131] H. Eguchi, K. Tachibana, M. Okumura, N. Kimura, S. Tachibana, “Enhancement of cell killing of HL-60 cells by ultrasound in the presence of the photosensitizing drug Photofrin II” *Cancer Letters*, vol. 72(3), pp. 195-199, 1993.
- [132] J. Z. Sostaric, I. Rosenthal, P. Riesz, “Sonodynamic therapy—a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound”, *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 11(6), pp. 349-363, 2004.
- [133] S. Jiang, T. Yu, Z. Wang, “Potentiation of cytotoxicity of adriamycin on human ovarian carcinoma cell line 3AO by low-level ultrasound”, *Ultrasonics*, vol. 39(4), pp. 307–309, 2001.

- [134] H. Kolarova, K. Tomankova, P. Kolar, R. Bajgar, R. Kubinek, “Photodynamic and sonodynamic treatment by phthalocyanine on cancer cell lines”, *Ultrasound in medicine and biology*, vol. 35(8), pp. 1397–1404, 2009.
- [135] [135] N. Miyoshi, P. Ries, T. Takeshita, V Misik, “Monomerization of photosensitizers by ultrasound irradiation in surfactant micellar solution”, *Ultrason Sonochem*; vol. 8, pp. 367–371, 2001.
- [136] K. Milowska, T. Gabryelak, “Enhancement of ultrasonically induced cell damage by phthalocyanines in vitro”, *Ultrasonics*, vol. 48, pp. 724–730, 2008.
- [137] [H. Honda, N. Kudo, LB. Feril, T. Kondo, W. Hiraoka, “Comparison between sonodynamic effect and photodynamic effect with photosensitizers on free radical formation and cell killing”, *Ultrason Sonochem*, vol. 13, pp. 535–542, 2006.
- [138] A. L. Oliveira, A. C. Tedesco, K. T. Naves, M. Maftoum-Costa, N. S. da Silva, “Pacheco-Soares C. Mitochondria, endoplasmic reticulum and actin filament behavior after FDTwith chloroaluminum phthalocyanine liposomal in HeLa cells”, *Cell Biology International*, vol. 32, pp. 1024–1028, 2008.
- [139] G. Y. Atmaca, M. Aksel, B. Keskin, M. D. Bilgin, A. Erdoğan, “The photo-physicochemical properties and in vitro sonophotodynamic therapy activity of Di-axially substituted silicon phthalocyanines on PC3 prostate cancer cell line”, *Dyes and Pigments*, vol. 184, pp. 108760, 2021
- [140] Nagarajan K, Mallia AR, Reddy VS, Hariharan M.” Access to triplet excited state in core-twisted perylene diimide”. *J Phys Chem C*, vol. 120, pp. 8443–50, 2016
- [141] B. Cosut, S. Yesilot, M. Durmus, A. Kılıc, V. Ahsen, “Synthesis and properties of axially-phenoxycyclotriphosphazanyl substituted silicon phthalocyanine”, *Polyhedron* vol. 29, pp. 675–682, 2010
- [142] B. Koca, E. Hamuryudan, S. Catak, A. Erdogmus, A. Monari, V. Aviyente, “Exploring the photophysics of polyfluorinated phthalocyanine derivatives as potential theranostic agents”, *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 123(40), pp. 24417–24425, 2019.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Emre Meydan, Kevser Celep, Gökür Yaşma Atmaca, “Antikanser Amaçlı Yeni Tip Çinko Ftalosiyanınların Sentezi ve Karakterizasyonu”, 5. Bilsel International World Scientific and Research Congress, 05-06 Ekim 2023, İstanbul/Türkiye.

