

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KLİK REAKSİYONU İLE BAĞLANMIŞ MORFOLİN
GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR ÇİNKO
FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞE CANKARDAŞ

DENİZLİ, HAZİRAN - 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI



KLİK REAKSİYONU İLE BAĞLANMIŞ MORFOLİN
GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR ÇİNKO
FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞE CANKARDAŞ

DENİZLİ, HAZİRAN - 2022

**Bu tez çalışması Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından 2021FEBE035 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

Ayşe CANKARDAŞ

ÖZET

KLİK REAKSİYONU İLE BAĞLANMIŞ MORFOLİN GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR ÇİNKO FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞE CANKARDAŞ

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, HAZİRAN 2022

Bu tez çalışması kapsamında fotodinamik terapi uygulamaları için fotoduyarlayıcı ve antikanser ilaç olabilme kapasitesi gösteren, periferik ve non-periferik konumlarda suda çözünür sübstituentler taşıyan yeni ftalonitril ve çinko ftalosiyanın bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezinde klik reaksiyonu ile triazol halkaları oluşturulmuş, morfolin grupları da sübstitüe edilmiştir. 4-nitroftalonitril ve 3-nitroftalonitril başlangıç maddeleri ile 2-merkaptometanol reaksiyona sokularak periferik 4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril ve non-periferik 3-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşikler de metansülfonil klorür ile trietilamin varlığında reaksiyona sokularak 2-((3,4-disyanofenil)tiyo)etil metansülfonat ve 2-((2,3-disyanofenil)tiyo)etil metansülfonat elde edilmiştir. Bu bileşikler NaN_3 ile kuru asetonitril içinde reaksiyona sokularak 4-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril ve 3-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril bileşikler elde edilmiştir. Azit grupları taşıyan bu bileşikler, literatüre göre sentezlenen 4-(prop-2-in-1-il)morfolin bileşiği ile bakır katalizli azid-alkin siklokataliz reaksiyonu (CuAAC) vererek triazol halkalı yeni ftalonitril bileşikler sentezlenmiştir. Bu ftalonitril bileşikler ile periferik ve non-periferik çinko ftalosiyanın bileşikler sentezlenmiş, daha sonra CH_3I ile suda çözünür hale getirilmiştir. Sentezlenen triazol halkası içeren ftalonitril bileşikler de metil iyodür ile suda çözünür hale getirilmiştir. Sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektrometresi, UV-vis spektrofotometresi ile aydınlatılmıştır. Çinko ftalosiyanın bileşiklerinin çeşitli polimorfik G-quadruplex yapıları ile moleküler doking analizleri yapılmıştır. Sentezlenen suda çözünür, periferik ve non-periferik çinko ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal hesaplamaları yapılarak fotodinamik terapi için kullanılabilirlikleri ve antiproliferatif etkileri ileren süreçte araştırılacaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Çinko ftalosiyanın, klik kimyası, moleküler doking, fotodinamik terapi.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF WATER SOLUBLE ZINC PHTHALOCYANINE COMPOUNDS CONTACTED BY CLICK REACTION AND ILLUMINATION OF THEIR STRUCTURE

MSC THESIS

AYŞE CANKARDAŞ

**PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
BIOMEDICAL ENGINEERING**

(SUPERVISOR: PROF. DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, JUNE 2022

Within the scope of this thesis, new phthalonitrile and zinc phthalocyanine compounds were synthesized for photodynamic therapy applications, showing the capacity to be photosensitizing and anticancer drugs, and carrying water-soluble substituents in peripheral and non-peripheral locations. In the synthesis of the compounds, triazole rings were formed by click reaction, and morpholine groups were also substituted. Peripheral 4-((2-hydroxyethyl)thio)phthalonitrile and non-peripheral 3-((2-hydroxyethyl)thio)phthalonitrile compounds were obtained by reacting 4-nitrophthalonitrile and 3-nitrophthalonitrile starting materials with 2-mercaptoethanol. These compounds were also reacted with methanesulfonylchloride in the presence of triethylamine to obtain 2-((3,4-dicyanophenyl)thio)ethyl methanesulfonate and 2-((2,3-dicyanophenyl)thio)ethyl methanesulfonate. 4-((2-azidoethyl)thio)phthalonitrile and 3-((2-azidoethyl)thio)phthalonitrile compounds were obtained by reacting these compounds with NaN_3 in dry acetonitrile. New phthalonitrile compounds with triazole rings were synthesized by giving copper-catalyzed azide alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) with 4-(prop-2-in-1-yl)morpholine compound synthesized according to the literature. Peripheral and non-peripheral zinc phthalocyanine compounds were synthesized with these phthalonitrile compounds, and then they were made water-soluble with CH_3I . The synthesized phthalonitrile compounds containing triazole ring were also made water-soluble with methyl iodide. The structures of all the newly synthesized compounds were elucidated by ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR and mass spectrometry, UV-Vis spectrophotometer. Molecular docking analyzes were performed with various polymorphic G-quadruplex structures of zinc phthalocyanine compounds. By making photophysical and photochemical calculations of synthesized water-soluble, peripheral and non-peripheral zinc phthalocyanine compounds, their usability for photodynamic therapy and their antiproliferative effects will be investigated in the future.

KEYWORDS: Zinc phthalocyanine, click chemistry, molecular docking, photodynamic therapy.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
SEMBOL LİSTESİ	viii
ÖNSÖZ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Ftalosiyaninler	2
1.1.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi.....	2
1.1.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı ve Özellikleri	4
1.1.3 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması.....	6
1.1.4 Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Metotları	7
1.1.5 Ftalosiyaninlerde Safılaştırma Yöntemleri	9
1.1.6 Ftalosiyaninlerin Karakterizasyonu.....	9
1.1.6.1. UV/Vis Spektroskopisi	9
1.1.6.2. FT-IR Spektroskopisi.....	10
1.1.6.3. NMR Spektroskopisi.....	11
1.1.6.4. Kütle Spektroskopisi.....	11
1.1.7 Ftalosiyaninlerde Agregasyon.....	11
1.1.8 Suda Çözünebilen Ftalosiyaninler	12
1.1.9 Ftalosiyaninlerin Uygulama Alanları	12
1.2 Klık Kimyası	13
1.2.1 Bakır Katalizli Azid-Alkin Siklokatalizasyonunun (CuAAC) Mekanizması	17
1.2.2 Triazol Halkası İçeren Ticari İlaçlar	18
1.2.3 Triazol Halkası Taşıyan Ftalosiyaninler	19
1.2.4 Morfolin Gruplarına Sahip Ftalosiyaninler	20
1.3 Fotodinamik Terapi (PDT).....	23
1.3.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi	25
1.3.2 Fotodinamik Reaksiyonlarda Parametreler	26
1.3.2.1. Işık	26
a) Lazerler	27
b) Lambalar	27
1.3.2.2 Singlet Oksijen	27
1.3.2.3 Fotoduyarlaştırıcı.....	28
1.3.3 Fotodinamik Terapide Fotoduyarlaştırıcılar	29
1.3.4 Fotoduyarlaştırıcılara Genel Bakış.....	29
1.4 Moleküler Doking.....	31
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	33
2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
2.2 Kullanılan Cihazlar	33
2.3 Bileşiklerin Sentezi	34
2.3.1 4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin Eldesi.....	34
2.3.2 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat (2) Bileşiğinin Eldesi.....	34
2.3.3 4-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril (3) Bileşiğinin Eldesi	35

2.3.4	4-(prop-2-in-1-il)morfolin (4) Bileşiminin Eldesi.....	35
2.3.5	4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril (5) Bileşiminin Eldesi.....	36
2.3.6	4-((1-(2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (6) Bileşiminin Eldesi.....	36
	4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiminin (ZnPc-I) Eldesi.....	37
2.3.7	4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiminin Metiliyodür ile Suda Çözünür (ZnPc-II) Eldesi.....	38
2.3.8	3-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril (7) Bileşiminin Eldesi.....	38
2.3.9	2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat (8) Bileşiminin Eldesi.....	39
2.3.10	3-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril (9) Bileşiminin Eldesi	39
2.3.11	3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril (10) Bileşiminin Eldesi	40
2.3.12	4-((1-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metilmorfolin-4-yum İyodür (11) Bileşiminin Eldesi.....	41
2.3.12	3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiminin (ZnPc-III) Eldesi	41
2.3.13	3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiminin Metiliyodür ile Suda Çözünür Eldesi (ZnPc-IV) Eldesi.....	42
2.4	Moleküler Docking Analizi.....	43
3.	BULGULAR.....	45
3.1	2 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	45
3.2	3 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	46
3.3	4 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	46
3.4	5 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	47
3.5	6 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	48
3.6	ZnPc-I Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	49
3.7	ZnPc-II Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	50
3.8	7 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	51
3.9	8 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	52
3.10	9 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	53
3.11	10 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	54
3.12	11 Numaralı Bileşimin Veri ve Karakterizasyonu.....	55
3.13	ZnPc-III Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	56
3.14	ZnPc-IV Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu.....	57
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
5.	KAYNAKLAR	61
6.	EKLER	71
7.	ÖZGEÇMİŞ.....	124

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: o-siyanobenzamidin sentezi	2
Şekil 1.2: De Diesbach ve von der Weid tarafından önerilen kompleks bakır tuzu3	
Şekil 1.3: Scottish Dyes Ltd.'de sentezlenen ftalosiyanin	3
Şekil 1.4: Linstead tarafından önerilen ftalosiyanin yapısı.....	4
Şekil 1.5: Ftalosiyanin ve porfirin bileşikleri.....	5
Şekil 1.6: Pc bileşiğinin geometrik yapıları (a) kare düzlemsel yapı (4 koordinasyonlu) (b) kare piramit yapı (5 koordinasyonlu) (c) oktahedral yapı (6 koordinasyonlu)	6
Şekil 1.7: Ftalosiyaninlerin adlandırılması	7
Şekil 1.8: Ftalosiyaninlerin sentezinde kullanılan klasik yöntemler	8
Şekil 1.9: Metalli ve metallsiz ftalosiyaninlerin UV/vis spektrumu (Yaşa Atmaca, 2018)	10
Şekil 1.10: Triazol izomerlerinin yapıları	14
Şekil 1.11: Huisgen reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkalı bileşikler (Halay 2014)	14
Şekil 1.12: Bakır katalizli siklokatılma (CuAAC)	15
Şekil 1.13: Rutenyum katalizli azid-alkin siklokatılma (RuAAC).....	15
Şekil 1.14: 1,2,4- triazol sentezi için farklı yöntemler (Silakari 2018).....	16
Şekil 1.15: Anti kanser olarak kullanılan triazollü ajanlar	16
Şekil 1.16: CuAAC reaksiyonunun katalizör ile halka kapanması şeması (Halay 2014)	18
Şekil 1.17: 1,2,3-triazol süstitüeli çinko ve nikel ftalosiyaninin yapısı (Karaca ve diğ. 2014)	19
Şekil 1.18: Triazol grubu içeren karbohidrat süstitüeli asimetrik ftalosiyaninin yapısı (Zorlu ve diğ. 2010).....	20
Şekil 1.19: Klik reaksiyonu ile glukoz süstitüeli ftalosiyaninin yapısı (Kanat ve Dinçer 2014).....	20
Şekil 1.20: PDT'de kullanılan kuarternize magnezyum ftalosiyanin türevi (Dlugaszewska ve diğ. 2017)	21
Şekil 1.21: Simetrik ve asimetrik ftalosiyaninlerin yapıları (Kucinska ve diğ 2015)	22
Şekil 1.22: Kuaternize tetra süstitüeli bakır ve çinko ftalosiyaninlerin yapısı (Demirbaş ve diğ. 2019).....	22
Şekil 1.23: 2-(2-morfolin-4-iletoksi) etoksi süstitüe gruplar içeren çinko, mangan, bakır ftalosiyaninlerin yapısı (Barut ve diğ. 2016).....	23
Şekil 1.24: Fotodinamik terapinin etki mekanizması (Celli ve diğ. 2010)	24
Şekil 1.25: PDT'nin tarihçesi (Li ve Yoon 2018)	26
Şekil 1.26: Terapötik pencere (Dąbrowski ve diğ. 2016).	28
Şekil 2. 1: 1 numaralı bileşiğin sentezi.....	34
Şekil 2. 2: 2 numaralı bileşiğin sentezi.....	35
Şekil 2. 3: 3 numaralı bileşiğin sentezi.....	35
Şekil 2. 4: 4 numaralı bileşiğin sentezi.....	36
Şekil 2. 5: 5 numaralı bileşiğin sentezi.....	36
Şekil 2. 6: 6 numaralı bileşiğin sentezi.....	37
Şekil 2. 7: ZnPc-I bileşiğinin sentezi.....	37

Şekil 2. 8: ZnPc-II bileşiğinin sentezi	38
Şekil 2. 9: 7 numaralı bileşiğin sentezi	39
Şekil 2. 10: 8 numaralı bileşiğin sentezi	39
Şekil 2. 11: 9 numaralı bileşiğin sentezi	40
Şekil 2. 12: 10 numaralı bileşiğin sentezi	41
Şekil 2. 13: 11 numaralı bileşiğin sentezi	41
Şekil 2. 14: ZnPc-III bileşiğinin sentezi	42
Şekil 2. 15: ZnPc-IV bileşiğinin sentezi	43
Şekil 2. 16: Polimorfik G-Quadrupleks yapılarının sentezlenen moleküllere serbest bağlanma enerjileri (ΔG° kcal/mol; Referans 1: Zn(II)ftalosiyanın; Referans 2: Zn(II)3,4-tertametilpiridinyumporfirazin (Yaku ve diğ. 2012)	44
Şekil 3. 1: 2 numaralı bileşiğin yapısı	45
Şekil 3. 2: 3 numaralı bileşiğin yapısı	46
Şekil 3. 3: 4 numaralı bileşiğin yapısı	46
Şekil 3. 4: 5 numaralı bileşiğin yapısı	47
Şekil 3. 5: 6 numaralı bileşiğin yapısı	48
Şekil 3. 6: ZnPc-I bileşiğinin yapısı	49
Şekil 3. 7: ZnPc-II bileşiğinin yapısı	50
Şekil 3. 8: 7 numaralı bileşiğin yapısı	51
Şekil 3. 9: 8 numaralı bileşiğin yapısı	52
Şekil 3. 10: 9 numaralı bileşiğin yapısı	53
Şekil 3. 11: 10 numaralı bileşiğin yapısı	54
Şekil 3. 12: 11 numaralı bileşiğin yapısı	55
Şekil 3. 13: ZnPc-III bileşiğinin yapısı	56
Şekil 3. 14: ZnPc-IV bileşiğinin yapısı	57
Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	72
Şekil A. 2: 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	73
Şekil A. 3: 2 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	74
Şekil A. 4: 2 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	75
Şekil A. 5: 2 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	76
Şekil A. 6: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	77
Şekil A. 7: 3 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	78
Şekil A. 8: 3 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	79
Şekil A. 9: 3 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	80
Şekil A. 10: 4 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	81
Şekil A. 11: 5 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	82
Şekil A. 12: 5 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	83
Şekil A. 13: 5 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	84
Şekil A. 14: 5 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	85
Şekil A. 15: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	86
Şekil A. 16: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	87
Şekil A. 17: 6 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	88
Şekil A. 18: 6 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	89
Şekil A. 19: ZnPc-I bileşiğine ait FT-IR spektrumu	90
Şekil A. 20: ZnPc-I bileşiğine ait kütle spektrumu	91
Şekil A. 21: ZnPc-I bileşiğine ait UV-vis spektrumu (CHCl_3, 1×10^{-5} M)	92

Şekil A. 22: ZnPc-II bileşiğine ait FT-IR spektrumu	93
Şekil A. 23: ZnPc-II bileşiğine ait kütle spektrumu	94
Şekil A. 24: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO, $1 \times 10^{-5} \text{M}$).....	95
Şekil A. 25: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Su, $1 \times 10^{-5} \text{M}$)	96
Şekil A. 26: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	97
Şekil A. 27: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	98
Şekil A. 28: 7 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	99
Şekil A. 29: 7 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	100
Şekil A. 30: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	101
Şekil A. 31: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	102
Şekil A. 32: 8 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	103
Şekil A. 33: 8 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrum.....	104
Şekil A. 34: 9 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	105
Şekil A. 35: 9 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	106
Şekil A. 36: 9 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	107
Şekil A. 37: 9 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	108
Şekil A. 38: 10 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	109
Şekil A. 39: 10 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	110
Şekil A. 40: 10 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	111
Şekil A. 41: 10 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	112
Şekil A. 42: 11 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	113
Şekil A. 43: 11 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	114
Şekil A. 44: 11 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu	115
Şekil A. 45: 11 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu	116
Şekil A. 46: ZnPc-III bileşiğine ait FT-IR spektrumu	117
Şekil A. 47: ZnPc-III bileşiğine ait kütle spektrumu	118
Şekil A. 48: ZnPc-III bileşiğine ait UV-vis spektrumu (CHCl_3, $1 \times 10^{-5} \text{M}$)...119	119
Şekil A. 49: ZnPc-IV bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	120
Şekil A. 50: ZnPc-IV bileşiğine ait kütle spektrumu	121
Şekil A. 51: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO, $1 \times 10^{-5} \text{M}$)..122	122
Şekil A. 52: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Su, $1 \times 10^{-5} \text{M}$)	123

SEMBOL LİSTESİ

$^{\circ}\text{C}$	:	Santigrat derece
^{13}C NMR	:	Karbon-13 nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
^1H NMR	:	Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
AChE	:	Asetilkolinesteraz enzimi
AMD	:	Makula dejenerasyonu
CuAAC	:	Bakır katalizli azid-alkin siklokatalım reaksiyonu
CuCN	:	Bakır(I) Siyanür
DBN	:	1,5-Diazabisiklo[4.3.0]non-5-en
DBU	:	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	:	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DMAE	:	N,N-dimetilaminoetanol
ESI	:	Elektrosprey iyonizasyonu
FAB	:	Hızlı atom bombardımanı
FDA	:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FT-IR	:	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
H_2Pc	:	Metalsiz ftalosiyanın
Hp	:	Hematoporfirin
HpD	:	Hematoporfirin türevleri
HPLC	:	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
LED	:	Işık yayan diyot
MALDI-TOF	:	Matriks-destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyonu
Pc	:	Ftalosiyanın
PDT	:	Fotodinamik terapi
Ps	:	Fotoduyarlaştırıcı
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
RuAAC	:	Rutenyum katalizli azid-alkin siklokatalım reaksiyonu
SIMS	:	İkincil iyon kütle spektroskopisi
TLC	:	İnce tabaka kromatografisi
TMS	:	Tetrametilsilan
UV-vis	:	Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi
Å	:	Ångstrom

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezime başladığım ilk günden beri bilgi ve birikimini aktaran, her zaman desteğini hissettiğim, bir hocadan daha fazlası olan, çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nilgün KABAY'a sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuvarda yardımlarını esirgemeyen, her zaman tecrübesini aktaran, emeği geçen hocalarım sayın Prof. Dr. Yaşar GÖK'e ve Öğr. Gör. Dr. Yasemin BAYĞU'ya çok teşekkür ederim.

Kütle analizlerimiz için emeği geçen sayın Prof. Dr. Bünyemin COŞUT'a, NMR analizlerimiz için emeği geçen sayın Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na ve moleküler docking analizlerimiz için desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Burhan KABAY'a teşekkürleri borç bilirim.

Her zaman yanımda hissettiğim, maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen en büyük destekçilerim annem Gülizar CANKARDAŞ'a, babam Bayram CANKARDAŞ'a, canım kardeşim Beyza CANKARDAŞ'a çok teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Kanser hastalığı gibi ciddi bir hastalığın tedavisinde kullanılan alternatif bir yöntem olan Fotodinamik Terapi (PDT) yöntemi, üç bileşene sahiptir: ışık, fotoduyarlaştırıcı ve oksijen. Işık ve fotoduyarlaştırıcının bu tedavide yarattığı zorluklar fotodinamik tedaviyi daha etkin hale getirmek için yeni bileşiklerin sentezinin kapısını aralamıştır. Fotoduyarlaştırıcı moleküller olarak ftalosiyanin bileşikleri de kullanılmakta ve oldukça ilgi çekmektedir. Periferal ve non-periferal konumlarına çeşitli gruplar süstitüe edilerek veya farklı yöntemlerle suda çözünebilir hale getirilen ftalosiyaninler, onları birçok alanda kullanılabilir hale getirmektedir (Legge 2004, Plaetzer ve diğ. 2009, Dumoulin ve diğ. 2010, Bıyıklıoğlu ve diğ. 2011, Lo ve diğ. 2020).

Moleküler Doking, başta ilaç tasarımı olmak üzere birçok alanda kullanılan bir molekülün bir ligand üzerindeki bağlanma ilgisini hesaplayan yüksek verimli bir tarama yöntemidir. *In-vivo* ve *in-vitro* testler öncesinde bu yöntem, büyük kolaylık sağlar. Böylece sentezlenen bileşikler, moleküler doking çalışmasından geçirilerek önemli bir bilgi sahibi edinilmiş olunur. Moleküler doking yöntemi, potansiyel ilaç tasarımı keşiflerine umut verici bir araç olmuştur (McConkey ve diğ. 2002, Kitchen ve diğ. 2004, Novotarskyi 2013).

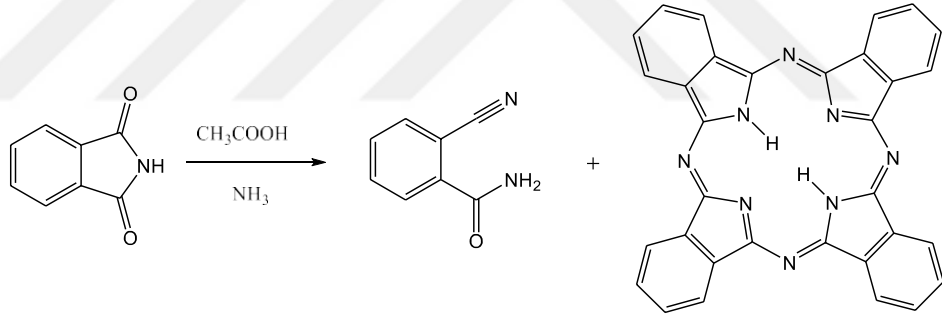
Bu tez kapsamında fotodinamik tedavide kullanılabilmesi için fotoduyarlaştırıcı ajan olarak tasarlanan morfolin gruplarının triazol halkası ile birlikte periferal ve non-periferal pozisyonlara süstitüe edildiği suda çözünebilir çinko ftalosiyanin bileşikleri literatürde ilk defa sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir.

1.1 Ftalosiyeninler

1.1.1 Ftalosiyeninlerin Tarihçesi

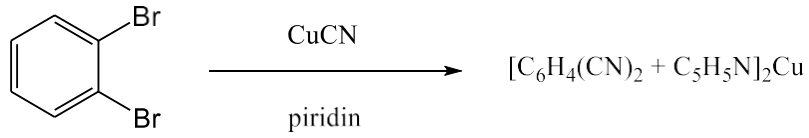
Tetrabenzotetraazaporfirin olarak da bilinen ftalosiyeninler, merkezinde birçok metal iyonunu alabilecek büyüklükte bir boşluğu bulunan, dört iminoizoindolin biriminin koordinasyonu ile oluşan, $18-\pi$ elektron sistemine sahip, 16 üyeli düzlemsel yapıda makrosiklik bileşiklerdir. Metalsiz (H_2Pc) ve Metalli (MPc) ftalosiyeninler sentetik olarak hazırlanabilirler. Ftalosiyeninler doğal olarak oluşmazlar (Mckeown 1998).

Şekil 1.1’de gösterilen ilk ftalosiyenin (H_2Pc) bileşiği 1907 yılında Braun ve Tcherniac adında iki araştırmacı tarafından, ftalimid ve asetik asitten o-siyanobenzamidin hazırlanması sırasında yan ürün olarak ortaya çıkan koyu renkli çözünmeyen bir safsızlık olarak tesadüfen elde edilmiştir (Braun ve Tcherniac 1907).



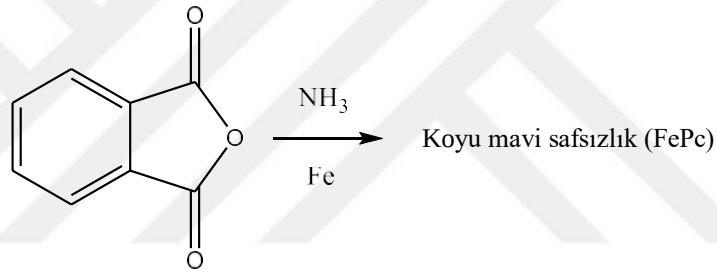
Şekil 1.1: o-siyanobenzamidin sentezi

Daha sonra ftalosiyenin olduğu belirlenen mavi-yeşil renkli bileşiğin ikinci kaydedilen gözlemi 1927 yılında De Diesbach ve Von der Weid tarafından Şekil 1.2’de gösterildiği şekilde, o-dibromobenzenin bakır(I) siyanür ile piridin içinde reaksiyonundan elde edilmiştir. Ancak, 1931 yılına kadar bu bileşiklerin aslında bakır ftalosiyeninler olduğu öne sürülememiştir (Sharman 2005).



Şekil 1.2: De Diesbach ve von der Weid tarafından önerilen kompleks bakır tuzu

Bilimde yapılan en önemli keşiflerde olduğu gibi, ftalosiyanın de rutin olarak yapılan çalışmalar sırasında tesadüfen elde edildiği belirtilmektedir. 1928 yılında Scottish Dyes Ltd.'de ftalimid üretimi sırasında, demir reaksiyon kabının şarj deliği çevresinde mavi safsızlıklar gözlemlenmiştir (Şekil 1.3). Demir reaksiyon kabının kaplamasındaki bir çatlak, reaksiyon karışımının bir metal iyon kaynağına ulaşmasını sağlamıştır. Başlangıçta bir safsızlık olduğu düşünülen maddenin demir ftalosiyanın olduğu ortaya çıkmış ve renklendirme endüstrisindeki en önemli boya ve pigment sınıfının kapısını açmıştır (Sharman 2005).



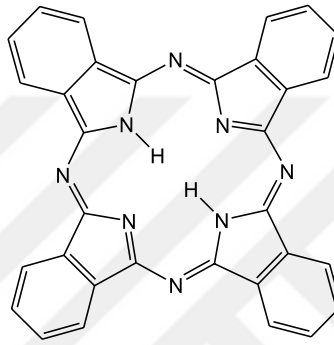
Şekil 1.3: Scottish Dyes Ltd.'de sentezlenen ftalosiyanın

Scottish Dyes Ltd.'deki kimyagerlerin yaptığı ön çalışmalar sonucu, mavi renkli ara ürünün çeşitli sert reaktiflere ve koşullara karşı oldukça kararlı, demir içeren bir bileşik olarak sınırlayan bir tanım ortaya çıkmıştır. Ancak bu yoğun renkli bileşiklerin yüksek düzeyde kararlı boyalar ve renklendirici maddeler olma potansiyeli hemen fark edilmiştir (Gregory 2000). Şu anda ftalosiyanın olarak bilinen bileşikler için ilk patent, 1929 yılında Scottish Dyes Ltd.'ye verilmiştir (Sharman 2005).

Ftalosiyanınlar hakkında fikirler ortaya çıksa da yapısı 1930'ların ortalarına kadar aydınlatılamamıştır. 1933 yılında Reginald P. Linstead, Şekil 1.4'te gösterilmiş olan ftalosiyanın yapısını önermiş ve ftalosiyanın türevlerinin sentezini tanımlamayı başarmıştır (Linstead 1934, Linstead ve diğ. 1934^{a,b}). Elemental analizleri, moleküler kütle tayini, oksidatif bozunma deneyleri, H₂Pc'nin doğru

yapısını belirlemesine yardımcı olmuştur. Yaptığı analizler ile ftalosiyaninin dört iminoizindolin biriminden oluştuğunu, merkezinde çeşitli metal iyonlarını barındırabileceği bir boşluk bulunduğunu öne sürmüştür. Önerdiği yapı 1934 yılında J. Monteath Robertson tarafından X-ışını kristalografisi ile doğrulanmıştır (Robertson 1935).

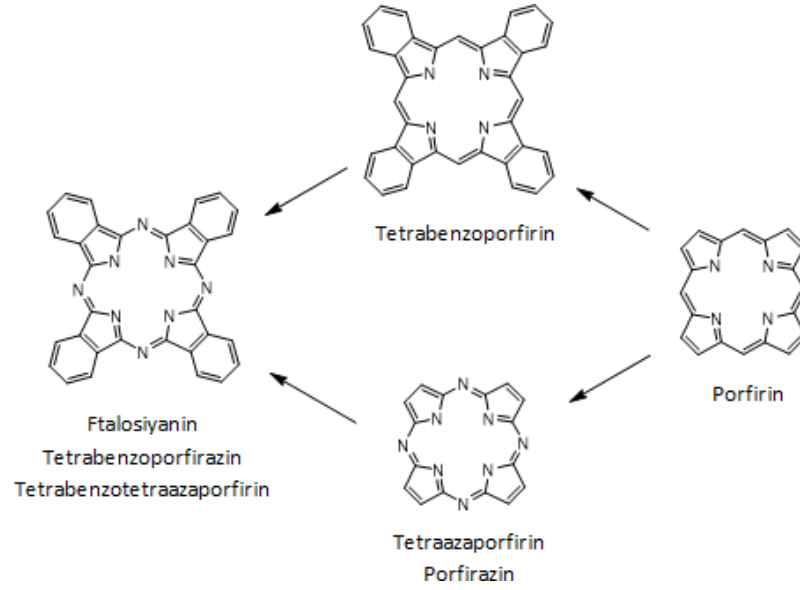
“Ftalosiyanin” adı Linstead tarafından icat edilmiştir. İsmini Yunanca kaya yağı anlamına gelen “naphta” ve koyu mavi anlamına gelen “cyanine” kelimelerinden almaktadır (Linstead 1934).



Şekil 1.4: Linstead tarafından önerilen ftalosiyanin yapısı

1.1.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı ve Özellikleri

Ftalosiyaninler ile bazı izomerlerinin doğada bulunan porfirinler ile yakın bir ilişkisi vardır. Porfirinlerin tetrapirrol birimleri arasındaki mezo pozisyonlarındaki metilen grupları yerini ftalosiyaninlerde azot atomlarına bırakır. Ftalosiyaninlerde ayrıca her bir pirrol halkasına bağlı bir benzen halkası vardır. Bu nedenle ftalosiyaninler bazen tetrabenzoporfirazin veya tetrabenzotetraazaporfirin olarak adlandırılırlar. Düzlemsel konjuge 18 π -elektron dizisine sahiptir. Düzlemsel 18 π -elektron dizisi sayesinde aromatik karaktere sahiptir. Şekil 1.5’te porfirin ve ftalosiyanin bileşiklerinin yapıları gösterilmiştir.



Şekil 1.5: Ftalosiyanin ve porfirin bileşikler

Ftalosiyaninler, doğal olarak oluşan ve biyolojik olarak gerekli porfirinlerle kimyasal ve fiziksel olarak çok yakın ilişkilendirilirler. Yapısındaki farklılıklar sebebiyle ftalosiyaninler, porfirinlere göre daha avantajlı özelliklere sahiptir. Ftalosiyaninlerde Q bandında önemli bir kırmızıya kayma gözlemlenir. Mezo-pozisyonlardaki azot atomları üzerindeki yalnız elektron çiftlerin varlığı, ftalosiyaninlere daha belirgin bir aromatiklik kazandırırken, aynı zamanda metaloporfirinlere kıyasla daha güçlü, daha kararlı metal komplekslerinin oluşmasını sağlar. Makrosiklinin merkezi çekirdeğinin boyutunda küçük farklılıklar vardır. Azot-azot diyagonal mesafesi, ftalosiyaninler için (396 pm) iken porfirinlerde (402 pm)'dir (Stillman ve Nyokong 1989).

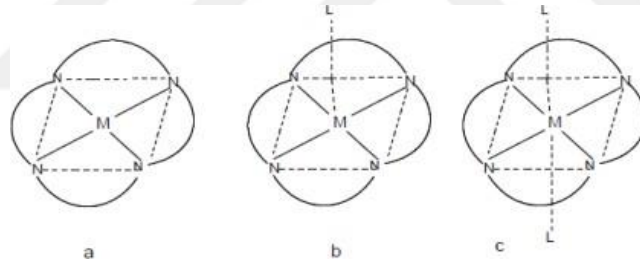
Ftalosiyaninlerin kimyasal özellikleri büyük ölçüde merkez (metal) atoma bağlıdır. Ftalosiyanin molekülünün oyuk çapı 1.35 Å'dur ve metallerin iyon çapı bu değerden önemli ölçüde farklılık gösterirse metal atomları ftalosiyaninlerden kolayca ayrılabilir. Metalli ftalosiyaninlerin genel olarak iki tipi vardır:

Elektrovalent Metalloftalosiyaninler; genellikle alkali veya toprak alkali metalleri içeren ftalosiyaninlerdir. Organik çözücülerde çözünmezler. Seyreltik anorganik asitler, alkol hatta su ile muamele edildiğinde metal iyonu molekülden ayrılabilir ve metallsiz ftalosiyanin elde edilir (Sharp ve Lardon 1968, Iwatsu ve diğ. 1980).

Kovalent Metalloftalosiyenler; elektrovalent ftalosiyenlere kıyasla kararlıdır. 400-500°C gibi yüksek sıcaklıklarda süblimleşirler. Nitrik asit dışında organik asitlerle muamele edildiklerinde yapılarında değişiklik olmaz.

Ftalosiyenler, süstitüe edilmiş grupların elektron çekici veya elektron verici özelliklerine göre farklı kimyasal ve fiziksel özellikler gösterirler. Ftalosiyenler genellikle 500°C'nin üzerinde süblimleşir. Ftalosiyenler yarı iletken ve metalik iletken özellikler göstermekle birlikte, iletkenlikleri 10^{-15} ile 10^{-4} Scm⁻¹ arasında değişmektedir.

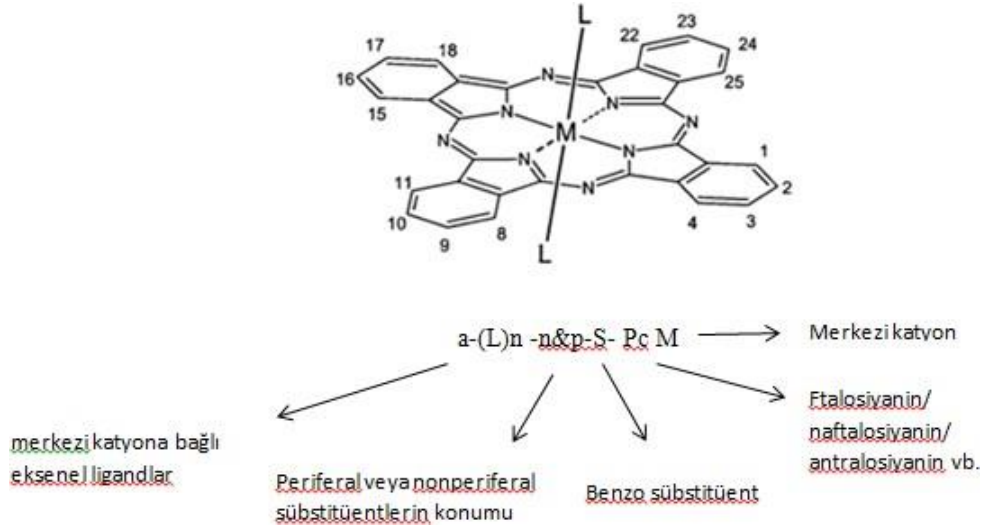
Ftalosiyen bileşiklerinin çoğunda makrosiklik halka 0.3 Å sapma ile düzlemseldir. Ftalosiyen molekülünün kalınlığı yaklaşık 3.4 Å'dur (Yecnika ve diğ. 1982). Metal içeren ftalosiyen molekülleri D_{4h} simetrisine sahiptir ve çeşitli molekül gruplarının metale ekstenel olarak bağlanmasıyla dört, beş ya da altı koordinasyonlu yapılarda olabilirler. Şekil 1.6'da ftalosiyen bileşiğinin geometrik yapıları gösterilmektedir.



Şekil 1.6: Pc bileşiğinin geometrik yapıları (a) kare düzlemsel yapı (4 koordinasyonlu) (b) kare piramit yapı (5 koordinasyonlu) (c) oktahedral yapı (6 koordinasyonlu)

1.1.3 Ftalosiyenlerin Adlandırılması

Ftalosiyenlerin genel isimlendirme sistemi a-(L)_n -n&p-S- Pc M formülü ile gösterilebilir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7: Ftalosiyeninlerin adlandırılması

1.1.4 Ftalosiyeninlerin Genel Sentez Metotları

Farklı fonksiyonel gruplar içeren ftalosiyeninler, ftalik asit türevlerinden kolaylıkla hazırlanabilmektedir. Şekil 1.8’de ftalosiyeninlerin hazırlanması için birkaç yaygın yöntem gösterilmektedir. Ftalik asit türevlerinin doğrudan dönüşümü koyu oklarla gösterilirken, kesikli oklarla bunların ara dönüşümleri verilmiştir.

Geçmişte ftalosiyeninler genellikle bir metal tuz varlığında ftalimid, ftalik anhidrit veya ftalik asitten hazırlanırdı. Bu yöntemlerde, üre azot kaynağı olarak ve amonyum molibdat da katalizör olarak kullanılırdı. Bu yöntemler genellikle eriyik halde gerçekleştirilirdi ancak bazı durumlarda çözücü olarak nitrobenzen de kullanılabilirdi.

Günümüzde ftalosiyeninler çoğunlukla ftalonitrillerden N/N-dimetilaminoetanol (DMAE) gibi bazik bir çözücü içinde veya DBU (1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en), DBN (1,5-Diazabisiklo[4.3.0]non-5-en) gibi çeşitli bazların veya alkollerdeki alkoksitlerin varlığında gerçekleşir. Ayrıca ftalonitrillerin amonyak ile reaksiyonu da bir diğer yaygın öncül olan 1,3-diiminoizindolinleri kolayca verir. Isıtma ile veya DMAE veya kinolin gibi bazik bir çözücü varlığında kolaylıkla ftalosiyeninlere dönüştürülebilirler.

1.1.5 Ftalosiyaninlerde Saflaştırma Yöntemleri

Sübstitüentsiz ftalosiyaninler klasik yöntem olarak, süblimasyon veya derişik sülfürik asitte hazırlanan çözeltilerinin su veya buz ile yeniden çöktürölmesiyle saflaştırılabilir. Ancak sübstitüe ftalosiyaninler için bu yöntemler kullanılamaz. Çünkü sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin çoğu yüksek sıcaklıklarda veya sülfürik asitli ortamda bozunmaktadır (Zhang ve diğ. 1998).

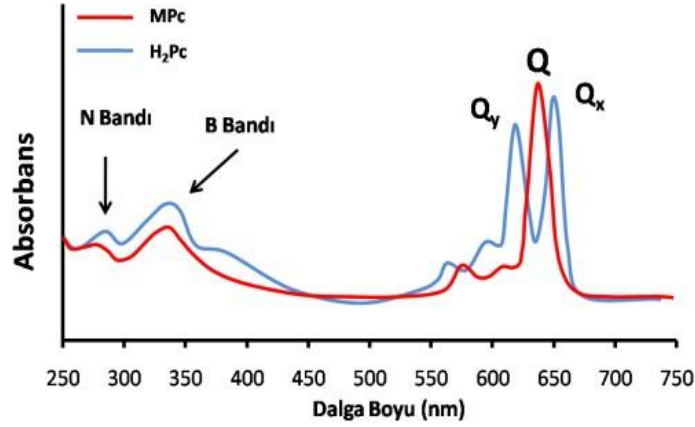
Sübstitüe ftalosiyaninler için kullanılan saflaştırma yöntemleri; ftalosiyanin bileşiğine Soxhlet ekstraksiyonu yapılması, HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) yöntemi uygulanması, organik çözücülerde çözüldükten sonra silikajel veya alümina dolgulu kolondan geçirilerek saflaştırılması şeklinde sıralanabilir. Organik çözücülerde çözünebilen sübstitüe ftalosiyaninler kolon kromatografisi dışında ekstraksiyon ve kristallendirme gibi yöntemler kullanılarak da saflaştırılabilir (Çetinkaya 2015).

1.1.6 Ftalosiyaninlerin Karakterizasyonu

1.1.6.1. UV/Vis Spektroskopisi

Ftalosiyaninler oldukça renkli maddeler olması nedeniyle, $\pi-\pi^*$ geçişleri sayesinde görünür ve ultraviyole bölgede karakteristik absorpsiyon piki verirler. Ftalosiyaninlerin UV-vis ölçümlerinde 320-370 nm arasında “B- bandı” ya da “Soret bandı” olarak ve 600-700 nm civarında “Q-bandı” olarak adlandırılan karakteristik iki pik mevcuttur. 600-700 nm aralığında Q bandında oluşan şiddetli tek bir pik bileşiğin metalli ftalosiyanin (MPc) olduğunun göstergesidir. Metalsiz ftalosiyaninlerde (H_2Pc) ise aynı bölgede birbirine yakın büyüklüklerde iki pik ortaya çıkar, çünkü metalsiz ftalosiyaninler (D_{2h}) metalli ftalosiyaninlerden (D_{4h}) daha düşük simetridedir. Şekil 1.10’da metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin genel UV-vis spektrumu verilmiştir.

Absorpsiyonun Q bandından daha düşük olduğu, B bandında ise bu değerin 340 nm civarına kadar düştüğü bilinmektedir (Yaşa Atmaca 2018).



Şekil 1.9: Metalli ve metallsiz ftalosiyeninlerin UV/vis Spektrumu (Yaşa Atmaca 2018)

π - π^* geçişlerinde etkin merkez metal atomu, kullanılan konsantrasyon değeri, süstitüe gruplar, süstitüentlerin bağlı olduğu konumlar, agregasyon oluşumu, ftalosiyenin çözücüsü, molekül simetrisi gibi değişkenler ftalosiyenin spektrum değerini etkileyen parametrelerdir. Mg, Co, Ni, Cu ve Zn gibi +2 değerlikli merkez metal iyonuna sahip ftalosiyeninlerin Q bandında 660-880 nm aralığında pik gösterdiği gözlemlenmektedir (Yanık ve diğ. 2009).

1.1.6.2. FT-IR Spektroskopisi

FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi) moleküllerdeki fonksiyonel grupların tespit edilmesinde önemli olan bir spektrometredir. Ftalosiyenin bileşiğinin ve ftalonitril bileşiğinin FT-IR spekturumunun kıyaslanması yapılabilir ve böylece bileşiğin oluşup oluşmaması piklerin karşılaştırması yapılarak anlaşılır.

Metalli veya metallsiz ftalosiyeninlerde aromatik halkadaki C-H gerilmelerinin değeri 3000-3100 cm^{-1} civarında, alifatik C-H gerilmelerinin değeri 2900-2800 cm^{-1} civarında, C=N gerilmelerinin değeri 1620 cm^{-1} civarında, C-C gerilmelerinin değeri 1450-1600 cm^{-1} civarında ve düzlem dışı C-H eğilme bantları 750-800 cm^{-1} civarında gözlemlenmektedir (Erdik 2007).

Metallsiz ftalosiyenin metalli ftalosiyeninden farklı olarak, N-H gerilmelerinin değeri olarak 3300 cm^{-1} civarında pik gözlemlenir.

1.1.6.3. NMR Spektroskopisi

Ftalosiyanimlerin ^1H NMR (proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi) spektrumlarında, düzlemsel yapıdaki aromatik 18π -elektron sistemi nedeniyle çekirdekdeki NH protonlarının TMS'den daha kuvvetli alana kayması ilgi çekicidir (Koray ve diğ. 1986, Ahsen ve diğ. 1988). Ftalosiyanimlerin aromatik proton sinyalleri düşük alanda görülürken, aksiyel konuma bağlı ligandların protonları yüksek alana doğru büyük bir kayma değeri göstermektedir. Metalli ftalosiyanimin spektrumlarında genel olarak elektron alıcı gruplar manyetik alan sinyallerini daha yüksek alana kaydırırken, elektron verici gruplar sinyallerin daha düşük alana kaymasına neden olurlar. Kayma miktarı, makrosiklik protonların pozisyonuna ve mesafesine bağlıdır.

1.1.6.4. Kütle Spektroskopisi

Merkez metal atomu ve sübstitüe grupların eklenmesiyle kütleleri büyük ölçüde artan ftalosiyanimler için yapı ve karakterizasyonu için kütle tayin yöntemi önemlidir. Ftalosiyanimlerde kullanılan kütle tayin yöntemlerinden bazıları MALDI-TOF, SIMS, FAB, ESI'dir (Freas ve Campana 1984). Genellikle yüksek moleküler ağırlığından dolayı yorumlaması zor olan bu bileşiklerin spektrumlarının yorumlamasının daha da güç olmaması için parçalanma ürünü veya yan ürünler oluşturmayacak olması ve ölçümü yapılacak maddenin oldukça saf halde olması önem taşır.

1.1.7 Ftalosiyanimlerde Agregasyon

Genellikle aksiyal konumları sübstitüe olmamış dört koordinasyonlu sistemlerde görülen agregasyon, makro moleküllerin üst üste istiflenerek, kimyasal bağ oluşturmadan dimer veya oligomer kompleks yapılar oluşturmasıdır. Altı koordinasyonlu sistemlerde aksiyal sübstitüsyonlar sterik engel oluşturarak agregasyonu engeller.

Ftalosiyeninlerde agregasyon oluşmasını etkileyen sebepler; konsantrasyon, çözücü etkisi, katı, sıvı veya gaz faz hali, merkez atom ağırlığının artması, sıcaklık gibi etkenler olarak sıralanabilir. Metalli ftalosiyeninler metalsiz ftalosiyeninlerden daha çok agregasyon eğilimindedirler. Bazı metallerin agregasyon sıralaması $Cu > Fe > Zn > Co \geq Al$ şeklindedir (Sielcken ve diğ. 1987).

Çözücünün önemi agregasyonda büyüktür. Çözücünün polar karakteri arttıkça agregasyon artar. Agregasyon özellikle fotodinamik terapi çalışmaları için önemli bir problemidir. Agregasyon ftalosiyeninlerde triplet hal ömrünü kısaltır ve sulu ortamda singlet oksijen üretim verimini azaltır. Triplet hal ömrünün kısalması ve singlet oksijen üretiminin azalması sonucu PDT'de (fotodinamik terapi) kullanılan fotoduyarlaştırıcının etkisi azalacak, böylece PDT etkisiz hale gelmiş olacaktır.

1.1.8 Suda Çözünebilen Ftalosiyeninler

Zn(II), Al(III), Ga(III), Si(IV) gibi kapalı kabuk diyamanyetik metal merkezli ftalosiyeninler genellikle yüksek triplet ve singlet oksijen kuantum verimleri sağlarlar. Bu nedenle, bu maddelerin iyi foto-kimyasal ve fiziksel özellikler ve yüksek fotodinamik aktiviteler göstermesi beklenir. Bununla birlikte hidrofobik yapıları nedeniyle, agrege olurlar hatta çözünmeyebilirler. Dolayısıyla, *in-vivo* farmakokinetiği değiştirebilen ilaç hazırlanması sırasında agrege olmayan, suda çözünür ftalosiyeninlerin geliştirilmesi yönünde bir ilgi vardır. Bu agregasyon sorunu, ftalosiyeninlerin hacimli ve hidrofilik süstitüe edicilerle konjuge edilmesiyle veya formülasyon için polietilen glikol, Cremophor EL, serum ve plazma proteinleri gibi emülsiyonlaştırıcı maddeler kullanılarak çözümlenebilir.

1.1.9 Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları

Başlangıçta ftalosiyeninler boya ve pigment olarak kullanılsa da spesifik özelliklerinin keşfiyle kullanım yelpazesi genişlemiştir. Ftalosiyeninlerin kimyasal inertliği, kimyasal modifikasyonlarının kolaylığı ve fotokimyasal özellikleri, optik kayıt ve sınırlayıcı malzemeler, doğrusal olmayan optikler, yarı ikon iletkenler, alan

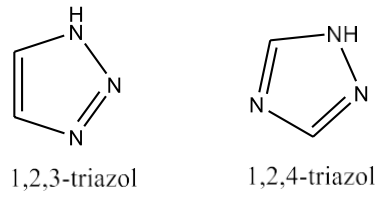
etkili transistörler, katalizörler, fotodinamik terapide tümörlerin parçalanması için ışığa duyarlılaştırıcılar gibi malzeme bilimi ve tıp alanında birçok pratik uygulamaya olanak sağlamıştır.

Biyomedikal uygulamalar için, ftalosiyanınların sığır serum albümini gibi proteinlere kovalent veya kovalent olmayan konjugasyonunun, ftalosiyanınların sulu ortamdaki çözünürlüğünü ve hücresel alımını arttırdığı rapor edilmiştir (Brasseur ve diğ. 1999).

1.2 Klik Kimyası

Bilimsel son gelişmelere uygun biyolojik işlev arayışı, bir dizi ilaç gibi moleküllerin sentezini hızlandırmak gibi nedenlerle Sharpless ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. “Klik Kimyası” terimi 2001 yılında Kolb, Finn ve Sharpless tarafından, heteroatomlar yoluyla küçük birimlerin bir araya getirilmesi sonucu kompleks maddelerin üretilmesi olarak tanımlanmıştır. “Klik” reaksiyonunda, kolayca bulunabilen reaktiflerin kullanılması, basit reaksiyon koşulları gerektirmesi, çözücü kullanılmaması veya çevreye zararlı olmayan çözücülerin kullanılması, zararlı yan ürünler oluşturmaması, yüksek verimli, kristallendirme gibi kromatografik olmayan yöntemlerle bileşiklerin saflaştırılabilir olması önemli özellikleridir (Kolb ve diğ. 2001, Kolb ve Sharpless 2003).

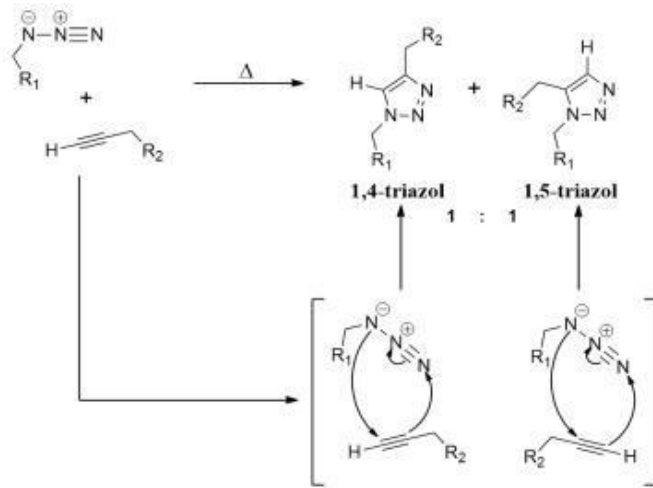
Klik reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkası, azoller sınıfının bir üyesidir, üç tane azot atomu içeren beş halkalı, $C_2H_3N_3$ kapalı formülüne sahip heterosiklik bileşiklerin en çok bilinenlerindendir. Birbiri ile izomer olan 1,2,3- ve 1,2,4- olmak üzere iki tane triazol halkası vardır, bu halkaların yapıları Şekil 1.15’te gösterilmiştir. Bu bileşiklerin sentezleri için farklı yöntemler geliştirilerek, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Maddila ve diğ. 2013).



Şekil 1.10: Triazol izomerlerinin yapıları

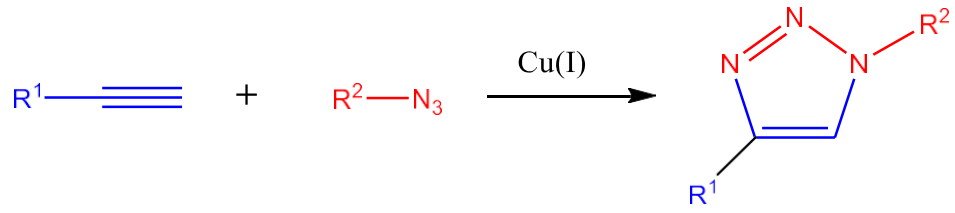
1,2,3-triazol izomerinin sentezi için, Huisgen reaksiyonuna göre bakır katalizli (CuAAC) veya rutenyum katalizli (RuAAC) olarak azid-alkin siklokatılması gerçekleştirilir.

Katalizör içermeyen azid ve alkin arasındaki katılma reaksiyonu 1893'lere dayanmaktadır. 1,2,3-triazollerin ilk sentezi A. Michael tarafından dietil asetilen dikarboksilat ve fenil azid kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Huisgen tarafından 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları 20. yüzyılın ortalarına doğru incelenmiştir. Şekil 1.11'de gösterilmiş olan Huisgen reaksiyonunda azid ve alkin arasındaki katılma yüksek sıcaklıkta gerçekleştiği için azid grubu alkin grubunun her iki ucuna da atak yapar ve ortaya 1:1 oranında 1,4-disüstitüe ve 1,5-disüstitüe katılma ürünleri çıkmaktadır (Halay 2014).



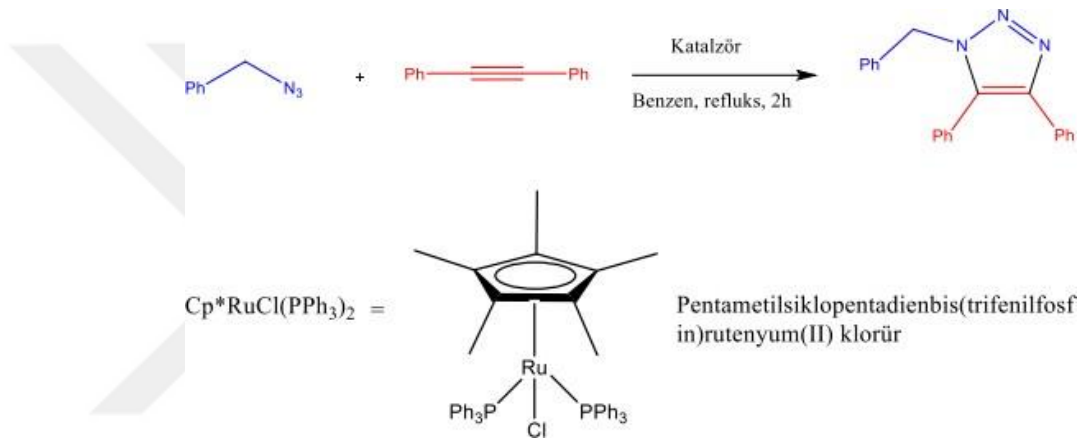
Şekil 1.11: Huisgen reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkalı bileşikler (Halay 2014)

2001 yılında Sharpless ve grubu aynı reaksiyonu, bakır katalizli olarak gerçekleştirmişlerdir. 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunda oda sıcaklığında, yan ürünsüz olarak sadece 1,4-disüstitüe katılma ürünü yüksek verimle elde edilmiştir (Kolb ve diğ. 2001, Hein ve Fokin 2010). Reaksiyon Şekil 1.12'de gösterilmiştir.



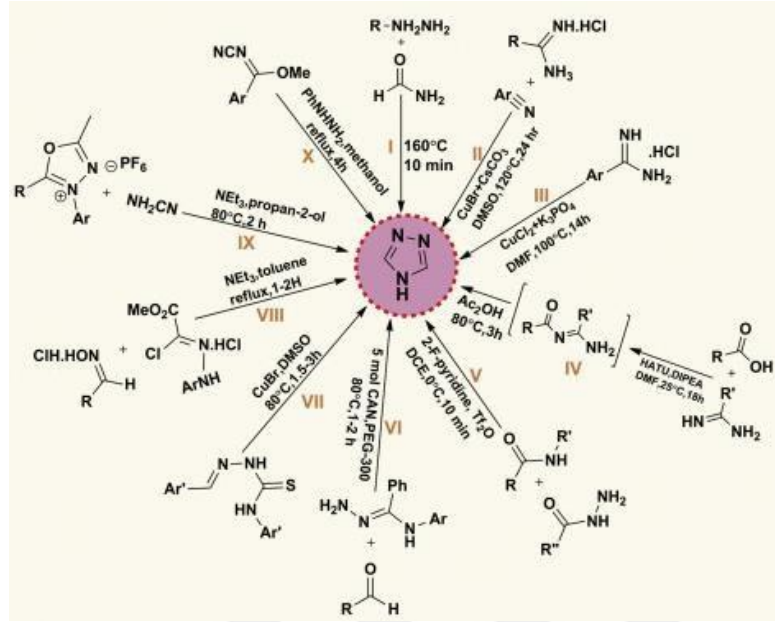
Şekil 1.12: Bakır katalizli siklokatılma (CuAAC)

Fokin ve grubu tarafından, rutenyum katalizörü kullanılarak azid ve alkin arasındaki katılma reaksiyonları gözlemlenmiş, 1,5-disübstütüe katılma ürünü çok yüksek verimle elde edilmiştir (Kolb ve diğ. 2001, Hein ve Fokin 2010). Reaksiyon Şekil 1.13’de gösterilmiştir.



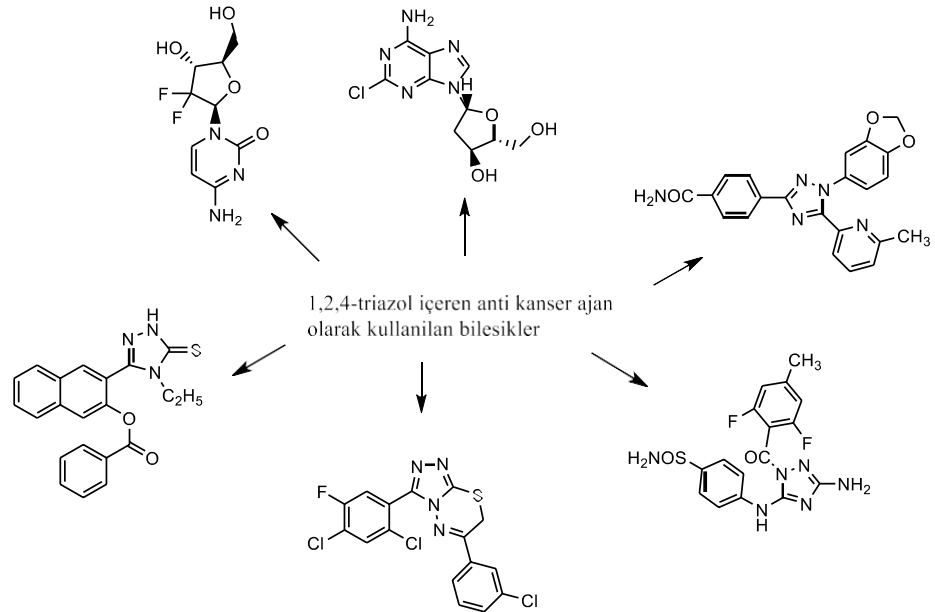
Şekil 1.13: Rutenyum katalizli azid-alkin siklokatılma (RuAAC)

1,2,4-triazol izomerinin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Şekil 1.14’te 1,2,4-triazolün sentezi için farklı yöntemler verilmiştir (Silakari 2018, Tam ve diğ. 2013).



Şekil 1.14: 1,2,4- triazol sentezi için farklı yöntemler (Silakari 2018)

1,2,3- ve 1,2,4,- triazollerin anti-tümör, anti-inflamatuar, anti-HIV, anti-tüberküloz, anti-fungal, anti-mikrobiyal ve anti-oksidan gibi farklı farmakolojik ve klinik uygulamaları çalışılmıştır. Şekil 1.15’de gösterilen bileşikler antikanser ajan olarak kullanılmaktadır. Günümüzde triazol halkasına sahip pek çok bileşik ilaç etken maddesi olarak kullanılmakta olup, çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 1.15: Anti kanser ajan olarak kullanılan triazol halkası içeren bileşikler

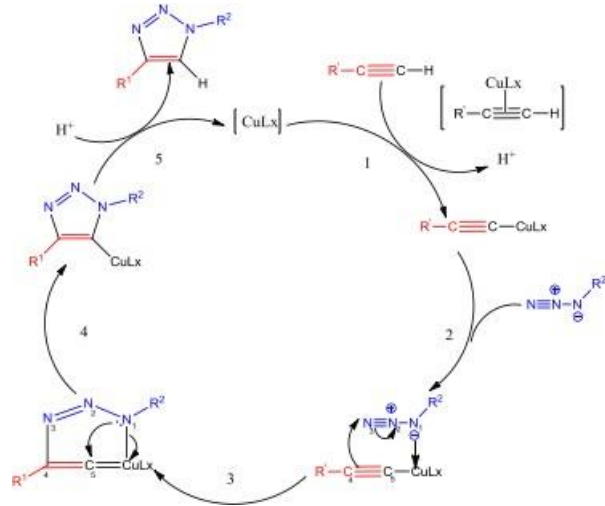
1.2.1 Bakır Katalizli Azid-Alkin Siklokatılma Reaksiyonunun (CuAAC) Mekanizması

Bakır katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonu (CuAAC), katalizörsüz gerçekleşen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna kıyasla 10^7 - 10^8 kat daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu reaksiyon oda sıcaklığında, sulu ortamlarda, zararsız çözücüler ile gerçekleştirilebilmektedir. Oluşan ürünler kristallendirme, ekstraksiyon gibi kromatografik yöntemlere gerek duyulmadan saflaştırılabilirler. Yüksek verimli, neredeyse yan ürün oluşmaksızın reaksiyon gerçekleşir, reaksiyon için kompleks deney düzenekleri de gerekli değildir.

CuAAC reaksiyonları için birçok yeni bakır içeren katalizör geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Katalizörün kolay bulunabilmesi, düşük maliyette olması önemli bir avantajdır. Reaksiyon sonlandırılırken katalizörün suyla veya seyreltilmiş HCl çözeltisi ile yıkanması ile katalizör reaksiyon ortamından uzaklaştırılabilir. Bu katalizörler arasında Cu(I) özellikle laboratuvarlarda kolayca hazırlanabildiği için en çok tercih edilendir. Cu(II) katalizörü de sodyum askorbat gibi bir indirgeyici varlığında reaksiyonda kullanılabilmektedir (Zhang ve diğ. 2005, Ziarani ve diğ. 2016).

Reaksiyonun ilerleyişi TLC (ince tabaka kromatografisi) tabakada kolayca takip edilebildiği gibi, reaksiyon sonunda FT-IR spektrumunda alkinlerin 3200 cm^{-1} civarındaki ve azid gruplarının 2100 cm^{-1} civarındaki piklerinin kaybolması reaksiyon hakkında fikir verir.

Katalizör varlığında triazol halkası oluşması yani CuAAC reaksiyonunun oluşum mekanizması Şekil 1.16'da gösterilmiştir.



Şekil 1.16: CuAAC reaksiyonunun katalizör ile halka kapanması şeması (Halay 2014)

1.2.2 Triazol Halkası İçeren Ticari İlaçlar

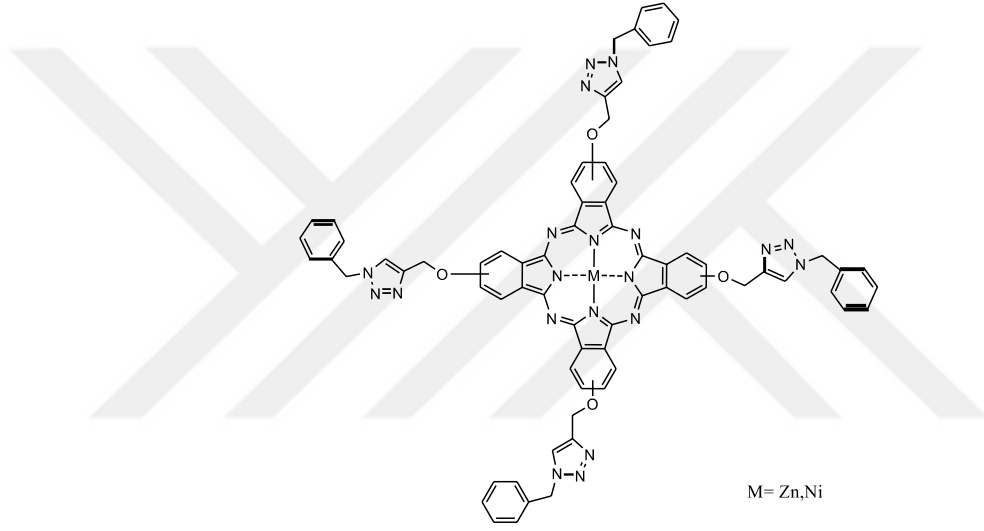
Günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan triazol halkasına sahip birçok bileşik vardır. Nitrofuriltriazololler idrar yolu anti-bakteriyel aktiviteye sahip olup α -amino- α -fenil-o-tolil-1,2,4-triazoller anti-epileptik etki gösteren maddelerdir. 1,2,4-triazol türevleri, anti-fungal ve anti-viral gibi önemli farmakolojik aktivitelere sahiptirler. Flukonazol, itrakonazol, ravukonazol, vorikonazol, posakonazol mantar önleyici ilaç örnekleridir. Farklı 1,2,4-triazol türevlerinin, insektisitler, anti-konvülzanlar, anti-depresanlar, anti-inflamatuar ve bitki büyüme düzenleyici olarak etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Meme kanserini önleyebilen oldukça etkili aromataz inhibitörlerinin, vorozol, letrozol, anastrozol gibi triazol gruplara sahip bileşiklerde olduğu belirlenmiştir. Kükürt süstitüeli 1,2,4-triazol türevleri anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-tüberküler, anti-mikrobakteriyel, anti-kanser, diüretik ve hipoglisemik özelliklere sahiptir (Maddila ve diğ. 2013, Mady ve diğ. 2014).

Ribavirin, DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktivite gösterir. İnsan T lenfositlerine anti HIV özellik gösterir. İzopropiliden ribavirin, birkaç virüsün inhibitörünü gerçekleştirir. Maraviroc, HIV enfeksiyonu tedavisinde antiretroviral bir ilaçtır. Deferasirox, kronik anemiler için tasarlanmış bir ilaçtır (Maddila ve diğ. 2013, Mady ve diğ. 2014).

1.2.3 Triazol Halkası Taşıyan Ftalosiyaninler

Son zamanlarda ftalosiyanin bileşiklerinin tıbbi uygulamalar üzerine çalışmaları artmıştır. Triazol halkası içeren ftalosiyaninlerin biyolojik aktiviteleri önemlidir.

2014 yılında Karaca ve grubu tarafından, klik reaksiyonu kullanılarak 1,2,3-triazol süstitüeli Şekil 1.17’de gösterildiği gibi çinko ve nikel ftalosiyaninler sentezlenmiştir. Elektrokimyasal ve spektroeletrokimyasal özellikleri rapor edilmiştir (Karaca ve diğ. 2014).

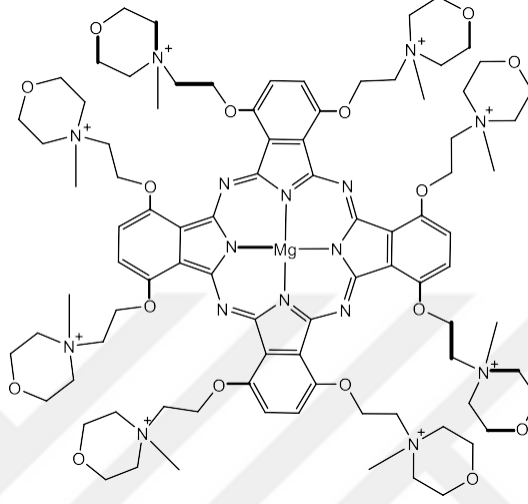


Şekil 1.17: 1,2,3-triazol süstitüeli çinko ve nikel ftalosiyaninin yapısı (Karaca ve diğ. 2014)

2009 yılında Tian ve grubu, kuaternize metallsiz, çinko ve nikel metalliftalosiyaninler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin mikromolar seviyede etkili olan asetilkolinesteraz (AChE) enziminin önemli derecede inhibitörleri olduğu rapor edilmiştir (Tian ve diğ. 2009).

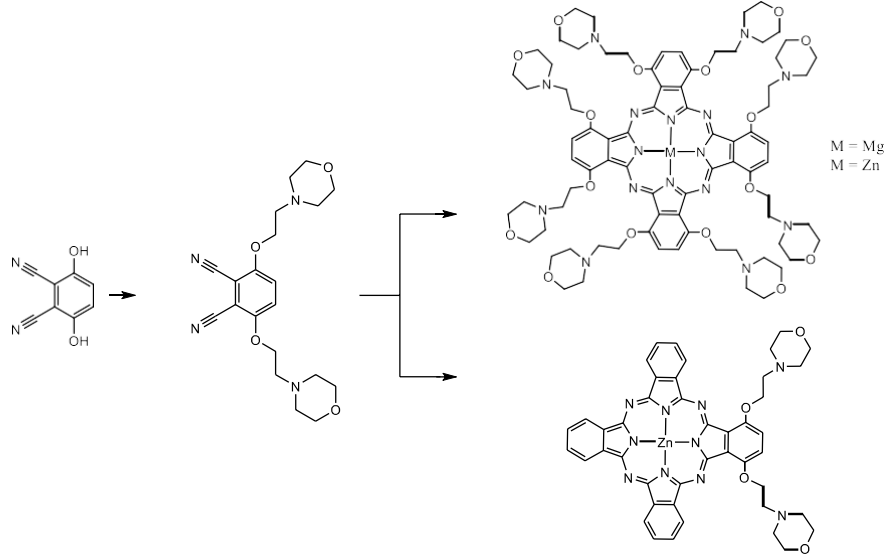
2010 yılında Zorlu ve grubu, triazol grubu içeren ve karbohidrat süstitüeli asimetrik ftalosiyaninler sentezlemişlerdir (Şekil 1.18). Bu bileşiklerin fotodinamik terapide fotosensitizer olarak kullanılmak üzere özellikleri incelenmiştir (Zorlu ve diğ. 2010).

2017 yılında Dlugaszewska ve grubu tarafından morfolin grupları taşıyan, Şekil 1.20’de gösterilen magnezyum ftalosiyanin sentezlenmiştir. N-metil morfolinetoksi grupları taşıyan bu magnezyum ftalosiyanin kuaternize edilmiştir. Fotodinamik terapi amacıyla gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerine karşı başarılı bir şekilde plankton hücrelerinde kullanılmıştır (Dlugaszewska ve diğ. 2017).



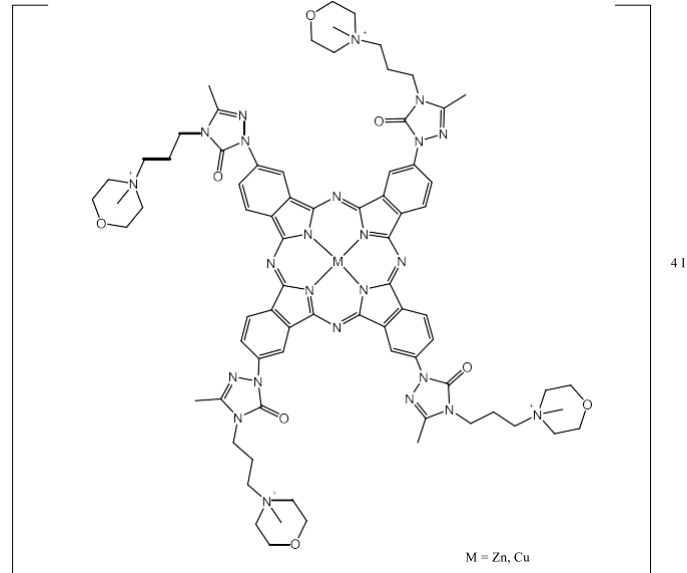
Şekil 1.20: PDT’de kullanılan kuaternize magnezyum ftalosiyanin türevi (Dlugaszewska ve diğ. 2017)

2015 yılında Kucinska ve grubu tarafından morfolinoetanol grupları süstitüeli simetrik ve asimetrik ftalosiyaninler sentezlenmiştir (Şekil 1.21). Bu ftalosiyaninlerin oksijen kuantum verimlerinin ölçümlerinde yüksek verimler rapor edilmiştir. Sitotoksik uygulamalar sonucunda, tümör hücrelerinin tedavisi için iyi sonuçlar ortaya çıkmış, çinko ftalosiyaninlerin konsantrasyonunun sağlıklı hücrelerde oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (Kucinska ve diğ. 2015).



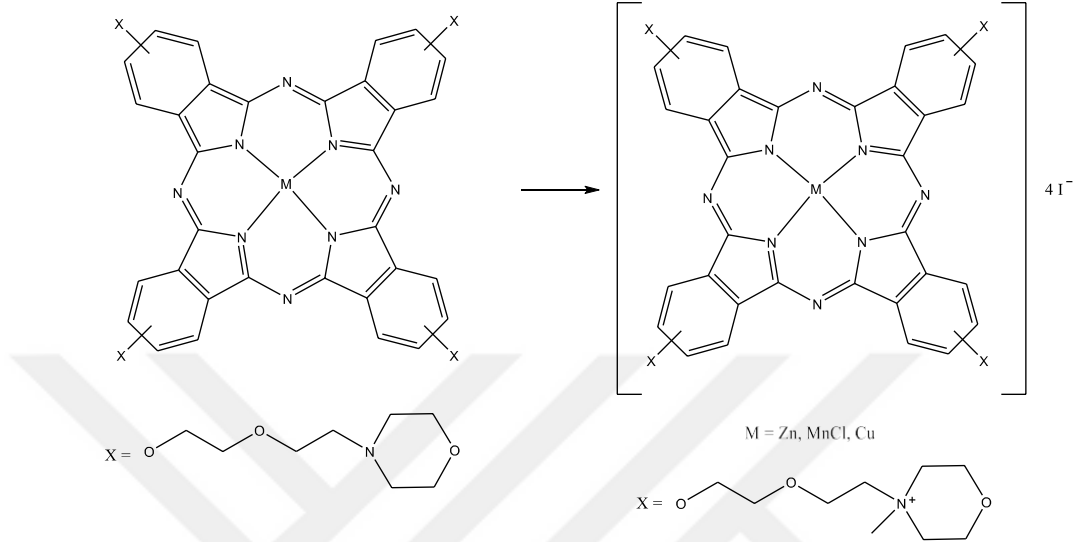
Şekil 1.21: Simetrik ve asimetrik ftalosiyanın yapıları (Kucinska ve diğ. 2015)

2018 yılında Demirbaş ve grubu periferik konumlarda 4-(3-metil-4-(3-morfolinopropil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il) grubu taşıyan kuaternize tetra süstitüe bakır ve çinko ftalosiyanınlar sentezlemişlerdir (Şekil 1.22). Bu Ftalosiyanınlar kuaternize haline getirilerek, absorpsiyon spektroskopisi, termal denatürasyon ve agaroz jel elektroforezi kullanılarak DNA bağlanma özellikleri araştırılmıştır. (Demirbaş ve diğ. 2019).



Şekil 1.22: Kuaternize tetra süstitüeli bakır ve çinko ftalosiyanınların yapısı (Demirbaş ve diğ. 2019)

2016 yılında Barut ve grubu, 2-(2-morfolin-4-iletoksi) etoksi süstitüe gruplar içeren çinko, mangan, bakır ftalosiyeninler sentezleyerek, bu bileşikler katyonik hale getirmişlerdir (Şekil 1.23). Bu katyonik bileşiklerin DNA ile etkileşimleri incelenmiştir (Barut ve diğ. 2016).



Şekil 1.23: 2-(2-morfolin-4-iletoksi) etoksi süstitüe gruplar içeren çinko, mangan, bakır ftalosiyeninlerin yapısı (Barut ve diğ. 2016)

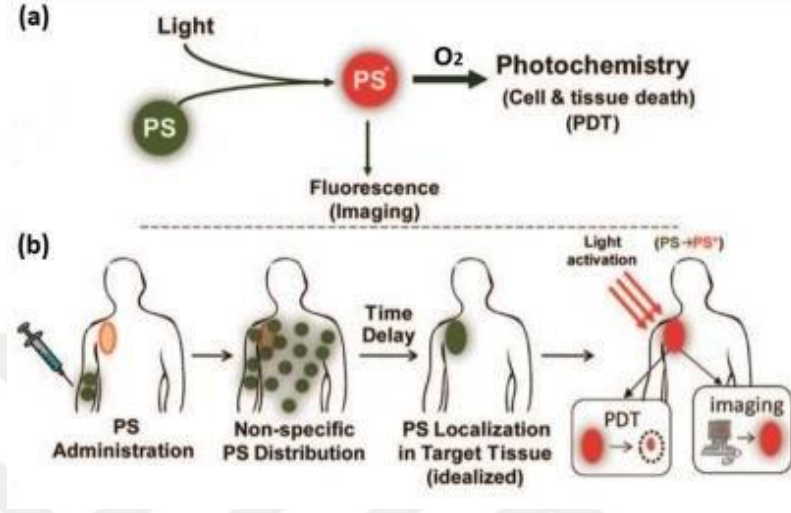
1.3 Fotodinamik Terapi (PDT)

Kanserin metastazı ve nüksü kanser hastaları için başlıca ölüm sebepleridir. Kanser hastalığının teşhisinde genellikle hastanın metastaz evresinde olması nedeniyle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi yaygın kanser tedavileri kanser metastazını ve nüksetmesini etkili bir şekilde tedavi edemez. Bu durumda erken tanının önemi çok büyüktür. Böylece var olan kanser tedavileri dışında farklı tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacıdır.

Fotodinamik terapi, çeşitli kanser türleri için klinik olarak onaylanmış bir tedavi yöntemidir. Tümörleri temizlemenin yanında aynı zamanda tümörlü hücrelerin nüksetmesini önlemek için bir tür immünoterapi olarak kabul edilmektedir (Kaleta ve diğ. 2019, Peng ve diğ. 2020).

Fotodinamik etkinin ortaya çıkması için üç bileşen olmalıdır: ışığa duyarlaştırıcı ilaç (fotoduyarlaştırıcı, fotosensitizer), moleküler oksijen ve belirli

dalga boyundaki ışık. Işığın fotoduyarlaştırıcı tarafından absorbe edilmesi ile fotoduyarlaştırıcı toksik radikal türler veya singlet oksijen ortaya çıkarabilir. Böylece oluşan reaktif ve toksik ürünler hücre ölümüne sebep olur (Legge 2004). Şekil 1.24'te PDT'nin etki mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 1.24: Fotodinamik terapinin etki mekanizması (Celli ve diğ. 2010)

Fotodinamik terapi son yıllarda baş ve boyun, beyin, deri (bazal hücreli karsinomlar), akciğer, yemek borusu, mesane, oküler melanom, yumurtalık, prostat, pankreas, kemik tümörleri gibi çeşitli tümörlerin tedavisinde ve displazi, aktinik keratoz, romatoid artrit, sedef hastalığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) gibi kanserli olmayan bazı hastalıkların tedavisi için ilgi görmüştür (Triesscheijn ve diğ. 2006). Ayrıca 2000 yılında AMD'nin PDT ile tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır (Huang 2005). Antimikrobiyal uygulamalar 1990'ların başlarında sağlık sektöründe ilk ilaca dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasına karşı yeniden keşfedilse de son yıllarda antibakteriyel ve antifungal enfeksiyonların PDT ile tedavisi çalışmaları yapılmaktadır (Wainwright ve diğ. 2017, Cieplik ve diğ. 2018).

PDT'nin avantajları şunlardır:

- İlaç ve ışığın sunduğu çift seçicilik,
- Mükemmel iyileşme,
- Hasta üzerinde olumsuz yan etki yaratmaması ve tümör tedavisinde ilaç direnci oluşturmaması,

- Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi dahil olmak üzere geleneksel tedavi yöntemlerine kıyasla tekrarlanan dozlara izin verme avantajı,
- Diğer tedavi biçimleriyle birlikte uygulanabilirliği,
- PDT sonrası ışığa maruz kalması sonucunda cilt aşırı duyarlılığı ile minimal derecede yan etkilere sahiptir.

PDT'nin sınırlamaları şunlardır:

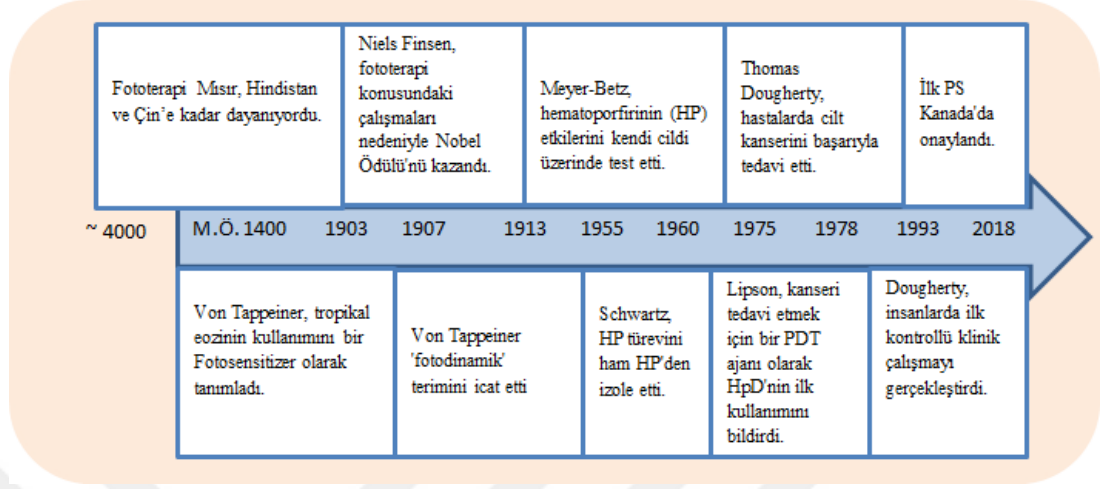
- Her yeni fotoduyarlaştırıcı kapsamlı çalışmalar gerektirir.
- Hafif ilaç dozlarının optimizasyonu her hasta için farklılık gösterebilir, böylece protokol standardizasyonu zorlaşır.

1.3.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Tarihsel olarak, hastalıkların tedavisi için kimyasal ajanların kullanılması kavramı eski Mısır, Hindistan ve Çin'de yaklaşık 4000 yıl öncesine dayanmaktadır. Örneğin Hindistan'da MÖ 1400 tarihinde vitiligo tedavisi için *Psoralea corylifolia* tohumlarından elde edilen psoralenler kullanılmıştır. Fotodinamik terapi ile ilgili çalışmalar bilimsel olarak ilk kez 1900 yılında Alman tıp öğrencisi Oscar Raab tarafından rapor edilebilmiştir. Raab, tek hücreli organizma *Paramecium*'un akridin boyaları ve ışığın bir kombinasyonu ile öldürülebileceğini göstermiştir. 1903 yılında Von Tappeiner ve Jesionek, cilt kanseri tedavisi için bromlu bir floresein türeviden olan, ışıkla birlikte ışığa duyarlı hale getirici bir ajan olarak eozini kullandılar. Lipson (1961), meme kanseri olan bir kadını hematoporfirin türeviden ve tümör alanının ışınlanması ile tedavi ederek PDT'nin başarılı olabileceğini göstermiştir. Moleküler oksijenin temel rolü keşfedilerek 1907'de "fotodinamik eylem" tanımı getirildi. Böylece modern PDT'nin önü açılmış oldu (Lipson ve diğ. 1961, Daniell ve Hill 1991, Dougherty ve diğ. 1998).

1970'li yıllarda Dougherty ve arkadaşları, Hematoporfirini (Hp) kırmızı ışıkla birlikte kullanarak kanser tedavisi için alternatif bir seçenek olan PDT'nin çalışmalarını başlattılar. Safılaştırılmış bir Hp türeviden Photofrin çeşitli kanserleri tedavi etmek için 1995 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Dougherty ve diğ. 1975, Dougherty ve diğ. 1998).

PDT günümüze kadar dünyada binlerce hastanın yemek borusu, mesane, akciğer, baş ve boyun tümör türlerinin tedavisi için kullanılmıştır.



Şekil 1.25: PDT'nin tarihçesi (Li ve Yoon 2018)

1.3.2 Fotodinamik Reaksiyonlarda Parametreler

Fotodinamik reaksiyonun gerçekleşmesi için üç bileşen vardır: ışık, fotoduyarlastırıcı ve oksijen.

1.3.2.1. Işık

PDT'de kullanılan ışık kaynakları iki gruba ayrılır: tutarlı ve tutarlı olmayan ışık kaynakları. Tutarlı olmayan ışık tıpkı normal bir lambadan yayılır gibi farklı yönlerde salınan birçok dalga frekansının fotonlarına sahiptir. Tutarlı ışık kaynağı, aynı frekans ve fazda bir foton demeti üretir. Lazerler (Uyarılmış Radyasyon Emisyonu ile Işık Amplifikasyonu), tutarlı ışık kaynaklarının en önemli örnekleridir. PDT'de kullanılan ışık kaynakları bir başka yönden de üç gruba ayrılırlar: lazerler, lambalar ve ışık yayan diyotlar (LED'ler) (Brancaleon ve Moseley 2002).

a) Lazerler

Yüksek güç çıkışları, odaklanmış ve çoğunlukla tek renkli ışıklarından dolayı PDT için en yaygın ve en uygun kullanılan ışık kaynağı lazerlerdir.

PDT'nin günümüzdeki bir dezavantajı iç bölgedeki organ kanserleri için ışık kaynağının yüzeyden uygulandığında, iç kısımlara yeterince penetre olamamasıdır. Bunun için günümüzde lazerler ve OLED gibi kaynaklar, yalnızca optik fiberlerle erişilebilecek alanlarda bulunan tümörlere ulaşabilen tek PDT ışık kaynağı olarak görülmekte ve bunun üzerine çalışmalar devam etmektedir.

b) Lambalar

Tutarlı olmayan ışık kaynakları PDT'de ilk kullanılanlardı. Modifiye edilmiş lambalar daha ucuz olmaları, çalıştırılmalarının daha kolay olması ve lazerlerin aksine daha geniş bir ışık-fotoduyarlayıcı yelpazesinin kullanımına izin veren daha geniş bir dalga boyu spektrumu sunmaları sebebiyle hala kullanılmaktadır. Lambalar için önemli dezavantaj ise hipertermi (yüksek ısı)'dir (Brancaleon ve Moseley 2002).

c) LED ler ve Diğer Kaynaklar

LED'ler UV bölgeden (350 nm) yakın IR bölgeye (1100 nm) kadar geniş bir emisyon aralığı sunar. LED'ler diğer ışık kaynaklarına göre daha ucuzdur ve çok yönlüdür. Bu kaynakların en büyük avantajı, PDT'de istenilen daha derin doku penetrasyonuna izin veren yakın IR ışınlamasıdır. LED'ler ve femtosaniye katı hal lazerleri gibi yeni ışık teknolojileri geliştirilmeye devam etmektedir (Keijzer ve diğ. 1989, Brancaleon ve Moseley 2002).

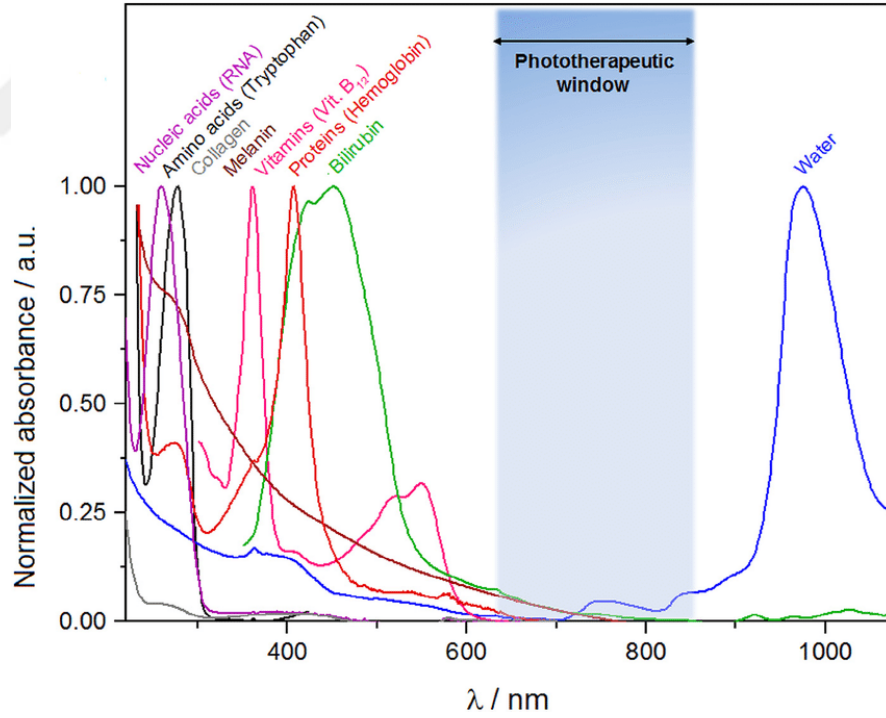
1.3.2.2 Singlet Oksijen

Singlet moleküler oksijen ($^1\text{O}_2$) 1924'te keşfedilse de uzun bir süre çalışılmamıştır. 1931'de Kautsky tarafından foto-oksiyjenasyonda bir reaksiyon ara maddesi olarak önerilmiştir. 1963'te Khan ve arkadaşları tarafından hipoklorit-

peroksin kemilüminesansından singlet oksijen üretmeleri ile laboratuvarda çalışılmıştır. Kimyasal araştırma laboratuvarlarında ve tıpta singlet oksijen uygulamaları hızla gelişmektedir (Khan ve Kasha 1963, Kearns 1971).

1.3.2.3 Fotoduyarlastırıcı

Fotodinamik terapideki fotoduyarlastırıcılar, tip II kimyasal reaksiyonunda hücre ölümüne neden olan toksik reaktif oksijen türlerine (ROS) dönüşen, önemli bileşenlerdir. İyi bir fotoduyarlastırıcı şu özelliklere sahip olmalıdır: 600-800 nm’lik “terapötik pencerede” güçlü ışık absorpsiyonu; O_2 temel durumuna verimli enerji transferi için yeterli enerjinin triplet uyarılmış hali ($E_T \geq 95$ kJ/mol); yüksek kuantum verimi ($\Phi_T > 0.4$) ve uzun triplet hal ömrü ($\tau_T > 20$ μ s). Fotoduyarlastırıcının, Şekil 1.26’da gösterilen terapötik pencerede, kırmızı bölgede absorpsiyon yapabilmesi önemlidir.



Şekil 1.26: Terapötik pencere (Dąbrowski ve diğ. 2016)

1.3.3 Fotodinamik Terapide Fotoduyarlaştırıcılar

Fotoduyarlaştırıcılar (PS'ler), belirli dalga boyundaki ışığı başka bir enerji biçimine dönüştürebilen ışığa duyarlı ilaçlardır. İdeal bir fotoduyarlaştırıcının tümör dokusunda lokalize olması ve sağlıklı dokudan kolay ve kısa sürede hızlı bir şekilde uzaklaşabilmesi önem taşır. Fotoduyarlaştırıcılar sitotoksik etkiyi indüklemek için, yeterli ROS oluşturabilmek için, temel durum oksijeni ile etkileşimi için yüksek triplet hal kuantum verimi ($\Phi_T > 0.4$) ve uzun triplet hal ömrü ($\tau_T > 20 \mu s$) gibi fotofiziksel özellikleri karşılayabilmelidir. Fotoduyarlaştırıcılar, 650-850 nm arasında yüksek absorpsiyon katsayısına sahip olmalıdır. Uzun dalga boylarında ışıkla aktive edilmelidir çünkü hemoglobin gibi endojen moleküller 650 nm'nin altında güçlü ışık absorpsiyonuna sahiptir. Fotoduyarlaştırıcılar kimyasal olarak saf olmalı, kolaylıkla sentezlenebilir olmalı, ihmal edilebilir karanlık toksisiteye ve yüksek fotostabiliteye sahip olmalıdır (Vrouenraets ve diğ. 2003, Liu ve diğ. 2011).

1.3.4 Fotoduyarlaştırıcılara Genel Bakış

Genel olarak fotoduyarlaştırıcılar porfirin bazlı olmayan fotoduyarlaştırıcılar ve porfirin bazlı olan fotoduyarlaştırıcılar olarak sınıflandırılır. Ayrıca bu fotoduyarlaştırıcıların gelişimi birinci, ikinci ve üçüncü nesil ışığa duyarlaştırıcılar olarak da sınıflandırılabilir.

1.3.4.1 Birinci Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Ticari adı Photofrin® olan hematoporfirin türevleri (HpD), hematoporfirinin (Hp) asetik asit içinde sülfürik asit ile işlenmesi ve ardından alkalın hidrolizi ile sentezlenen birinci nesil fotoduyarlaştırıcılardır.

Photofrin®, mesane kanseri tedavisi için 1993 yılında Kanada'da ilk PDT ajanı olarak onaylanmıştır. 1995'te Photofrin®, obstrüktif özofagus kanseri palyasyonu için Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. Photofrin®, onaylanmış ilk fotoduyarlaştırıcı olmasına rağmen, düşük dalga boyu nedeniyle zayıf doku penetrasyonu (yaklaşık 630 nm), düşük molar absorpsiyon katsayısı ($3.0 \times 10^3 M^{-1} cm^{-1}$), kanser tedavisinden sonra

uzun süreli temizlenme süresi (4-8 hafta) gibi olumsuz özelliklerinden dolayı ideal fotoduyarlaştırıcı olmaktan çıkar (Sternberg ve diğ. 2018). Bu nedenlerle, fotoduyarlaştırıcının özelliklerini güçlendirmek için ikinci nesil ışığa duyarlaştırıcıların kapısı aralanmıştır. PDT alanındaki çalışmalar sonucunda birçok fotoduyarlaştırıcı geliştirilmiş ve onay almıştır. Günümüzde ışığa duyarlaştırıcılar için çalışmalar devam etmekte, yeni fotoduyarlaştırıcılar klinik deneylerden geçmektedir.

1.3.4.2 İkinci Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Porfirinler, klorinler, feoforbidler, teksafirinler, porfisenler, ftalosiyeninler ve naftalosiyeninler gibi moleküller ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılar sınıfındadırlar. Bu fotoduyarlaştırıcılar, Photofrin®'nin olumsuz özelliklerinin geliştirilmiş halidir. Kimyasal olarak saftırlar, genellikle 630 nm'den uzun dalga boylarına, verimli singlet oksijen üretimine ve daha yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahiptirler.

Ftalosiyeninler en yaygın olarak çalışılan ikinci nesil ışığa duyarlaştırıcılardır. Genellikle 650 nm'den daha büyük bir absorpsiyon değerlerinin olması, iyi doku penetrasyonuna sahip olmaları avantajlarıdır (Castano ve diğ. 2004). Ftalosiyeninler makrohalkasında dört benzen halkasına sahiptir. Bir veya iki metal içeren ftalosiyeninler metalli ftalosiyenin adını alır. Sistemler arası geçişin gerçekleşmesi ve singlet oksijen üretimini arttırmak için Zn(II), Al(III), Ga(III), Si(IV) gibi dolu bir d kabuğu veya diamanyetik bir merkezi atoma sahip ftalosiyenin bileşikler kullanılmaktadır (Allison ve Sebita 2010). Bu metalloftalosiyeninlerin triplet hali, 110 ila 126 kJ mol⁻¹ arasında değişir. Bu enerji singlet oksijen oluşmasını tetiklemek için yeterlidir. Fe, Cu, Gd gibi paramanyetik metalli ftalosiyeninlerde singlet oksijenin üretilmediği, fotoduyarlaştırıcı özelliğini yitirdiği gözlemlenmiştir (Rosenthal ve diğ. 1986). Ftalosiyeninlere süstitüe edilen grupların özelliklerine bağlı olarak ve merkezi metal iyonuna göre fotokimyasal özelliklerinin değişebildiği gözlemlenmiştir (Tuncel ve diğ. 2011). Ftalosiyeninlerin cilt fotosensitivitesinin düşük olması avantajlıdır, yaklaşık 24 saatte vücuttan atılabilmektedir (Allison ve Sebita 2010).

Ftalosiyeninlerin fotoduyarlaştırıcı olarak en büyük dezavantajları agregasyona eğilimli olmalarıdır. Agregasyon durumu, triplet hal ömrünün kısılmasına ve singlet oksijen verimlerinin azalmasına sebep olur.

Photosense® olarak bilinen alüminyum ftalosiyenin tetrasülfonat, 676 nm absorpsiyon değerine sahip, klinik çalışmaları Rusya’da tamamlanmış olan ve mide, ağız, dudak, cilt ve meme kanseri tedavisinde kullanılan bir fotoduyarlaştırıcıdır (Ormond ve Freeman 2013). Silikon ftalosiyenin 4 (Pc4) bileşiği, 675 nm absorpsiyon değerine sahip, insan kolon, meme, yumurtalık, cilt kanseri ve Bowen hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır (Manoto 2013).

1.3.4.3. Üçüncü Nesil Fotoduyarlaştırıcılar

Klinik olarak onaylanmış fotoduyarlaştırıcılar olmasına rağmen, ideal ve güvenli değildir. Tümör seçiciliği yoktur. Cilt fotosensitivitesinin yüksek olması, PDT’de sorun olmaya devam etmektedir. Bu sorun ve sınırlamalar biliminsanlarını üçüncü nesil ışığa duyarlaştırıcılar üzerine daha ileri çalışmalar yapmaya yöneltmiştir.

1.4 Moleküler Doking

Moleküler docking, kenetlenme anlamına gelmektedir. Bir molekülün (örn. enzim, reseptör vb.), bir liganda (örn. ilaç molekülü) yapabileceği bağlanma etkileşiminin üç boyutlu yapısını tahminini olarak sunmaktadır.

İlaç sanayisinde sentezlenen bileşiklerin tek tek *in-vitro* çalışmalarının yapılması oldukça imkansızdır. Böylelikle moleküllerin *in-vivo* ve *in-vitro* testlerinden önce belirli bir öngörü sunarak, maddi olarak büyük bir tasarruf sağlar. Moleküler docking çalışmaları, moleküllerin etkili ilaç etken maddeleri olup olmadığının belirlenmesinde büyük fayda sağlar. Diğer çalışmalar için daha etkili olması muhtemel sentezlenecek moleküller için bir fikir oluşturabilir (Türkoğlu ve Çalışkan 2021).

Ftalosiyenin bileşiklerinin telomerik G-Quadruplex yapılarla bağlanma özellikleri kanser tedavisinde yeni bir araştırma alanıdır. Ftalosiyenin türevlerindeki

fonksiyonel gruplar, yük sayısı ve koordinasyon metali, nükleik asitlere bağlanma özelliklerini etkiler. Piridin, imidazol, morfolin ve pirazol grupları elektron eksikliği olduğundan, negatif yüklü nükleik asitlerle etkin bir şekilde etkileşirler. Guanidyum ve amonyum gibi pozitif yüklü gruplar, bağlı DNA dizisinden bağımsız olarak nükleik asit bağlanmasını destekler (Arba ve diğ. 2016). Fonksiyonel grupların nükleik asitlere uyumu büyük ölçüde yan zincir uzunluğu, hidrojen verici/alıcı sayıları ve toplam yük tarafından belirlenir. Fonksiyonel gruplardaki sübstitüentlere bağlı olarak çözünürlük, yapı seçici DNA bağlanması, hücresel alım ve sitotoksosite gibi özellikler de ayarlanabilmektedir (Luedtke ve diğ. 2003). Tercih edilen sübstitüentler onkogenlerin ve telomerlerin promotör bölgelerinin önemli parçaları olan guanin ve sitozin açısından zengin dizilerle etkileşime girer ve hidrojen donör/alıcıları ile güçlendirilebilir (Lown 1993). Suda çözünürlük potansiyel farmakolojik ajanlar için olması gereken önemli bir özelliktir. Bu nedenle çalışmamızda suda çözünabilir katyonik ftalosiyanın türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar sırasında kullanılan tüm kimyasallar Merck, Fluka, Aldrich, TCI, Riedel de Haen ve Alfa Aesar gibi distribütör firmalarından temin edilmiştir. Çözücüler standart yöntemlerle saflaştırılmıştır (Perin ve Armarego 1988).

2.2 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi : Perkin-Elmer UATR Two Spectrometer

UV-Vis Spektrofotometresi : Shimadzu UV-1601

NMR Spektrometresi : Agilent Technologies 400 MHz

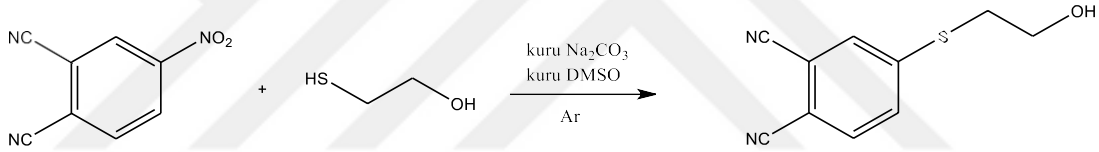
Kütle Spektrometresi : Thermo Scientific LC-MS/MS

Bruker microflex LT MALDI-TOF MS

2.3 Bileşiklerin Sentezi

2.3.1 4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin Eldesi

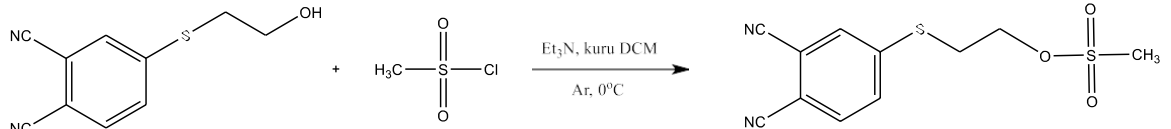
4-nitroftalonitril bileşiğinin (1 ekivalent, 5 mmol; 0,865 g) kuru dimetil sülfoksit (20 ml) içerisindeki çözeltisine 2-merkapt etanol (2 ekivalent, 10 mmol; 0,70 ml) eklendi. Argon atmosferi altında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra kuru Na_2CO_3 (2.8 ekivalent, 14 mmol; 1,48 g) eklendi. Argon altında oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. (Sarı renkli süspansiyon). İki günün sonunda İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) ile takip edilen reaksiyon karışımı, 400 ml soğuk saf suya döküldü ve bir saat karıştıktan sonra oluşan çökelti gooch krozedden süzüldü. Süzülen katı vakum altında kurutuldu ve krem renkli katı elde edildi. Verim 0,81g (%80). Erime noktası: 87-89°C (Özçeşmeci ve diğ. 2007) (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: 1 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.2 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat (2) Bileşiğinin Eldesi

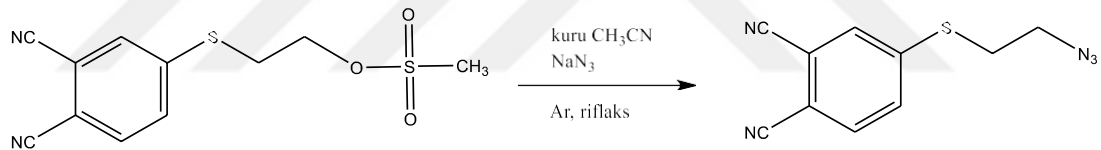
4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin (1 ekivalent, 8,97 mmol; 1,85 g) kuru diklorometan (70 ml) içerisindeki çözeltisine trietilamin (2 ekivalent, 17,88 mmol; 2,5 ml) konularak argon altında 0°C'de karıştırıldı. Metansülfoniklorürün (1.5 ekivalent, 13,45 mmol; 1,06 ml) kuru diklorometandaki (4 ml) çözeltisi yavaş yavaş reaksiyon ortamına damlatıldı ve 24 saat boyunca aynı sıcaklıkta argon altında karıştırılmaya devam edildi. Sürenin sonunda reaksiyon İTK ile takip edilip sonlandırılarak sarı renkli reaksiyon karışımı kuruluğa kadar evapore edildi. Sarı renkli katı madde diklorometan (30 ml) ile çözülerek, %3'lük HCl (2 x 25 ml) çözeltisi ile ekstrakte edildi. Daha sonra saf su ile (20 ml) yıkandı. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutuldu ve organik faz evapore edildiğinde açık sarı renkli katı elde edildi. Verim 1,92 g (%76). Erime noktası: 84-86 °C (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2: 2 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.3 4-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril (3) Bileşiğinin Eldesi

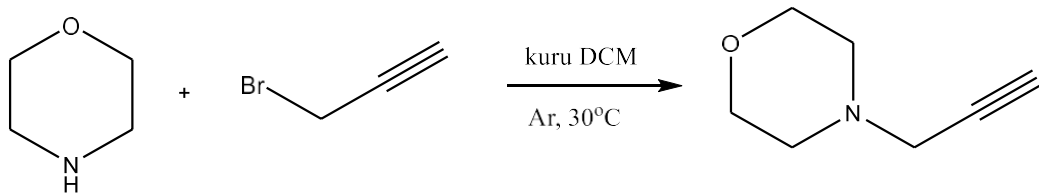
2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiği (1 ekivalent, 11 mmol; 3,2 g) üzerine kuru asetonitril (50 ml) eklenerek argon altında karıştırıldı ve tamamının çözünmesi sağlandı. Kuru NaN₃ (4 ekivalent, 44 mmol; 2,85 g) eklendi ve açık sarı renkteki süspansiyon bir gece boyunca argon atmosferinde riflaks edildi. Reaksiyon karışımı süre sonunda İTK ile takip edilerek sonlandırıldı ve reaksiyon karışımı kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı kloroform:su (50 ml:50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz kuru MgSO₄ ile kurutuldu. Ham ürün kolon kromatografisinde kloroform ile elüe edildi ve Krem renkli katı elde edildi. Verim 1,56 g (%62). Erime noktası: 52-54 °C (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3: 3 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.4 4-(prop-2-in-1-il)morfolin (4) Bileşiğinin Eldesi

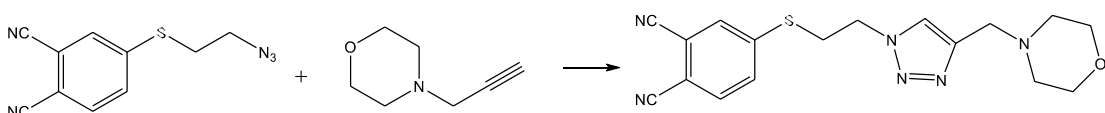
Morfolin bileşiğinin (2.5 ekivalent, 25 mmol; 2,175 g; 2,18 ml) kuru diklorometan (7 ml) içerisindeki çözeltisine propargil bromür (1 ekivalent, 10 mmol; 1,19 g; 1,115 ml) damla damla eklendi ve reaksiyon karışımı argon atmosferinde 4 saat 30°C'de karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, diklorometan eklenerek diklorometan fazı su ile (2 x 15 ml) yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve MgSO₄ süzülerek diklorometan evapore edildi. Renksiz yağ ürün elde edildi. (Clements ve diğ. 2019) (Şekil 2.4).



Şekil 2. 4: 4 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.5 4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril (5) Bileşiğinin Eldesi

Reaksiyon öncesi Cu(II) asetat monohidrat (1 equivalent, 4,4 mmol; 0,17 g), Sodyum-L-askorbat (1 ekivalent, 4,4 mmol; 0,35 g) ve 20 ml su karıştırılarak turuncu süspansiyon hazırlandı. 4-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril bileşiği (1 ekivalent, 4,4 mmol; 1g), ter-bütanol (20 ml) içerisindeki çözeltisine 4-(prop-2-in-1-il)morfolin bileşiği (2 ekivalent, 8,8 mmol; 1,1 g) eklendi. Turuncu süspansiyon da bu karışıma eklenerek reaksiyon karışımı argon atmosferinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK kloroform: metanol (98:2) ile izlendi. 48 saatin sonunda reaksiyon karışımı suya (100 ml) dökülüp kloroform ile (3 x 50 ml) ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl çözeltisi (50 ml) ile yıkandı, susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Reaksiyon kolon kromatografisi ile (gradyent arttırılarak kloroform:metanol; 95:5) elüe edildi. Beyaz renkli katı elde edildi. Verim 0,55 g (%35,5). Erime noktası: 115 °C (Şekil 2.5).

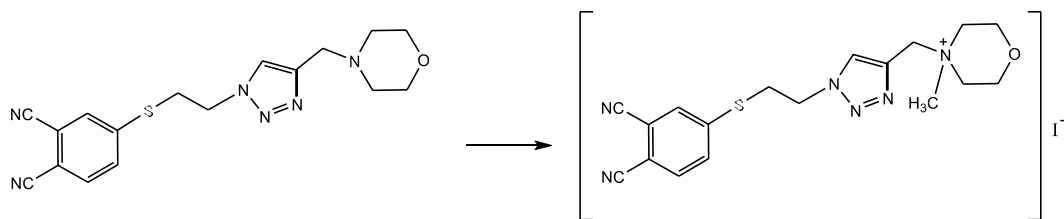


Şekil 2. 5: 5 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.6 4-((1-(2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (6) Bileşiğinin Eldesi

4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin (0,5 mmol; 0,177 g) kloroform (20 ml) içerisindeki çözeltisine metiliyodür (40 mmol; 5,63 g; 2,5 ml) eklenerek argon altında oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımı sonlandırılarak oluşan katı gooch krozesinden süzüldü. Ham ürün metanol ile kristallendirildi, sarı renkli kristaller oluştu. Verim

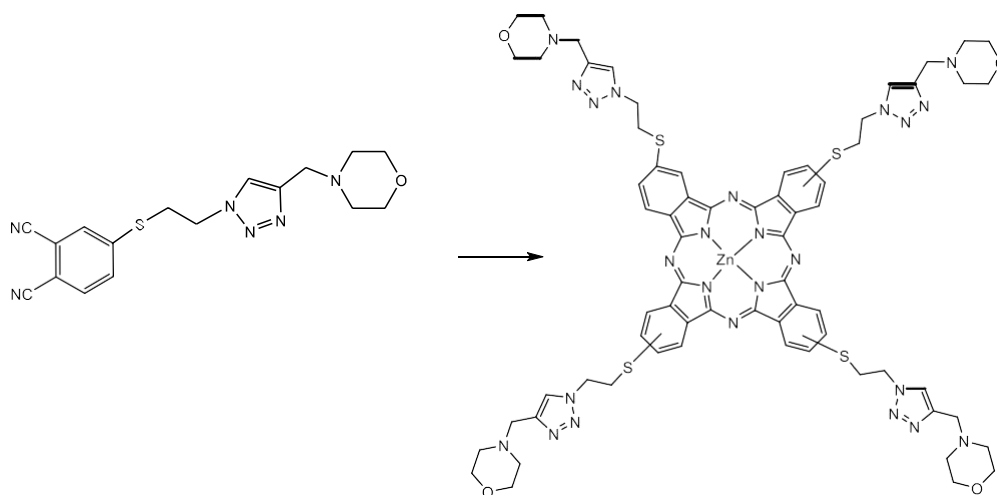
0,24 g (%96). Erime noktası: 166,5°C’de erimeye başlarken, 180°C’de bozundu (Şekil 2.6).



Şekil 2. 6: 6 numaralı bileşiğin sentezi

4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiğinin (ZnPc-I) Eldesi

4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo) ftalonitril bileşiği (2.82 ekivalent, 0,282 mmol; 0,1 g) 2,5 ml kuru pentanol içerisindeki çözeltisine anhidro $Zn(OAc)_2$ (1 ekivalent, 0,1 mmol; 0,018 g) ve 4 damla DBU eklenerek 24 saat 155°C de argon atmosferinde karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulurken hekzan ile karıştırıldı ve süspansiyon gooch krozesinden süzüldü. Yeşil renkli katı dietileter ile yıkandı. Metanol ve DMF kullanılarak kolon kromatografisi ile elüe edildi. Verim 0,02 g (%28,5) (Şekil 2.7).



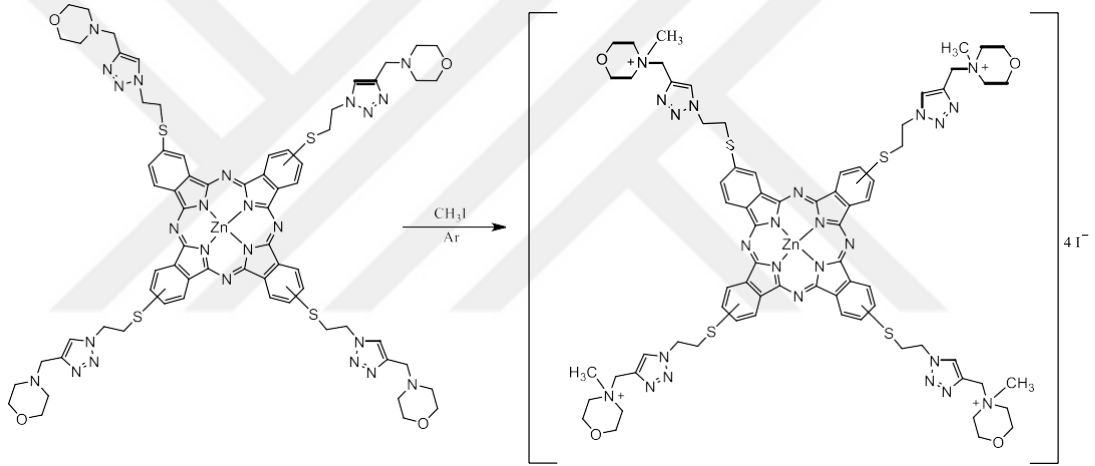
Şekil 2. 7: ZnPc-I bileşiğinin sentezi

2.3.7 4-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-

il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiğinin Metiliyodür ile Suda Çözünür (ZnPc-II) Eldesi

ZnPc-I bileşiğinin (0,0243 mmol; 0,036 g) kloroform (5 ml) içerisindeki çözeltisine metiliyodür (5 ml) eklenerek 5 gün argon atmosferinde, oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda oluşan katılar süzülerek sırasıyla kloroform, etil alkol, etil asetat ve aseton ile yıkandı. Yeşil renkli katı vakumlu etüvde kurutuldu. Verim 0,04 g (%80,25) (Şekil 2.8).

6 numaralı kuaternize ftalonitrilden ftalosiyanim sentezi denenmiş olup, suda çözünmediği görülmüş ve bu yöntem kullanılmamıştır.

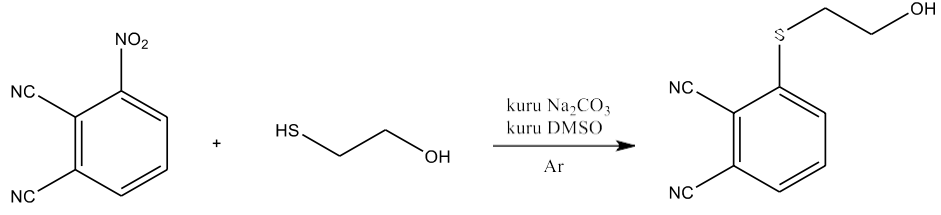


Şekil 2. 8: ZnPc-II bileşiğinin sentezi

2.3.8 3-((2-(hidroksietil)tiyo)ftalonitril (7) Bileşiğinin Eldesi

3-nitroftalonitril bileşiğinin (1 ekivalent, 5 mmol; 0,865 g) kuru dimetil sülfoksit (20 ml) içerisindeki çözeltisine 2-merkapt etanol (2 ekivalent, 10 mmol; 0,70 ml) eklendi. Reaksiyon karışımı argon atmosferinde, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra kuru Na_2CO_3 (2.8 ekivalent, 14 mmol; 1,48 g) eklendi. Ardından açık sarı renkli süspansiyon argon atmosferinde oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kloroform: metanol (99:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. 48 saatin sonunda reaksiyon karışımı, soğuk saf suya (400 ml) dökülerek sonlandırıldı. Oluşan çökelti bir saat karıştırıldıktan sonra gooch krozedden süzüldü ve vakumlu etüvde kurutuldu. Ham

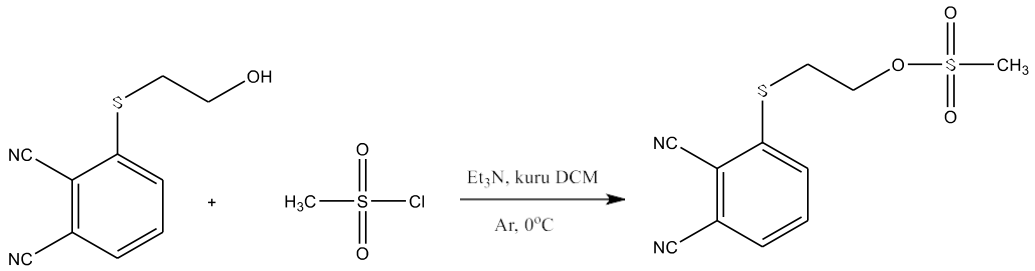
ürün toluenden kristallendirildi ve beyaz renkli kristaller oluştu. Verim 0,81 g (%80). Erime noktası: 90°C (Şekil 2.9).



Şekil 2. 9: 7 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.9 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat (8) Bileşiğinin Eldesi

3-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin (1 ekivalent, 2,14 mmol; 0,437 g) kuru diklorometan (50 ml) içerisindeki çözeltisine trietilamin (2 equivalents, 4,28 mmol; 0,6 ml) eklenerek argon atmosferinde 0 °C'de karıştırıldı. Metansülfoniklorürün (1.5 ekivalent, 3,22 mmol; 0,25 ml) kuru diklorometandaki (4 ml) çözeltisi damla damla reaksiyon ortamına eklendi. Gece boyunca 0 °C'de, argon altında karıştırılmaya devam edildi. Sürenin sonunda sarı renkli reaksiyon karışımı kuruluğa kadar evapore edildi. Sarı renkli katı madde diklorometan (30 ml) ile çözülerek, organik faz önce %3'lük HCl (2 x 25 ml) çözeltisi ve daha sonra saf su ile (20 ml) yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Verim 0,39 g (%65). Erime noktası: 93-96 °C (Şekil 2.10).

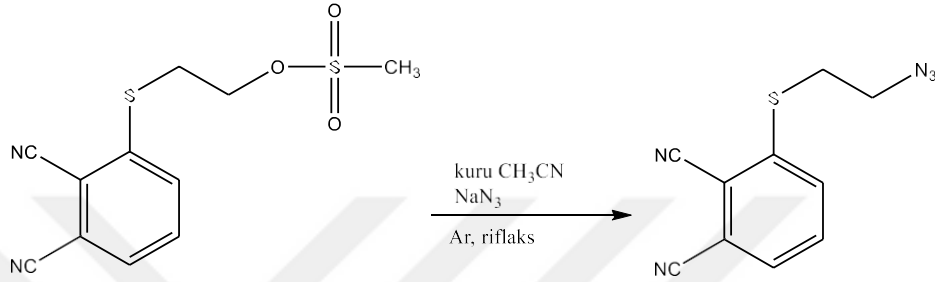


Şekil 2. 10: 8 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.10 3-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril (9) Bileşiğinin Eldesi

2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiği (1 ekivalent, 1,06 mmol; 0,3 g) üzerine kuru asetonitril (10 ml) eklenerek argon atmosferinde karıştırılarak

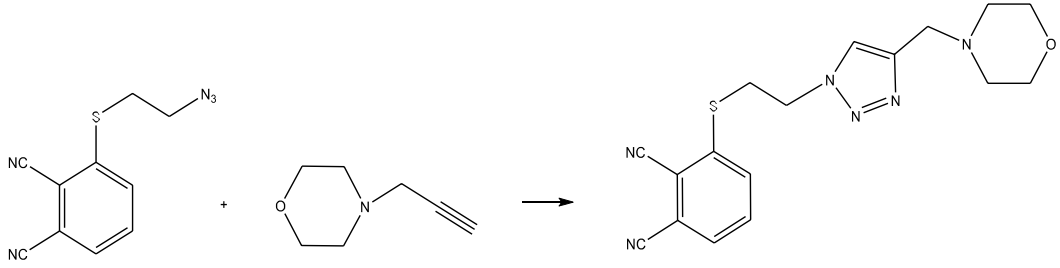
tamamen çözünmesi sağlandı. Çözeltiyeye kuru NaN_3 (4 ekivalent, 4,16 mmol; 0,27 g) eklendi ve açık sarı renkteki süspansiyon bir gece boyunca argon atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı kuruluğa kadar evapore edildi. Kalan katı kloroform:su (20 ml:20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutulduktan sonra MgSO_4 süzüldü ve kloroform kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisinde kloroform ile elüe edildi ve krem renkli katı elde edildi. Verim 0,15 g (%61,8). Erime noktası: 86 °C (Şekil 2.11).



Şekil 2. 11: 9 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.11 3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril (10) Bileşiğinin Eldesi

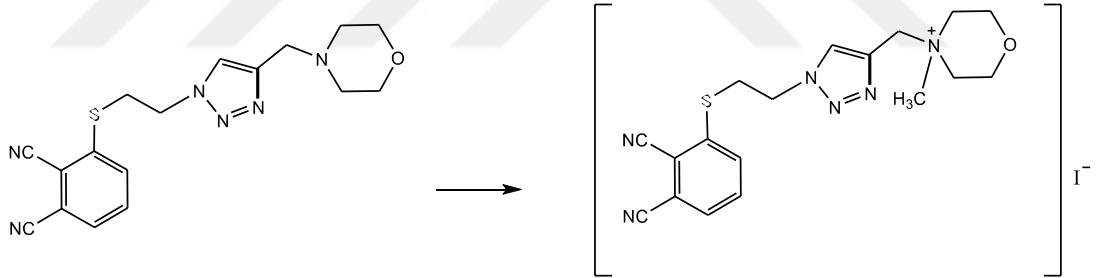
Reaksiyon öncesi Cu(II) asetat monohidrat (1 ekivalent, 7,86 mmol; 1,57 g), Sodyum-L-askorbat (1 ekivalent, 7,86 mmol; 1,56 g) ve 20 ml su karıştırılarak turuncu süspansiyon hazırlandı. 3-((2-azidoetil)tiyo)ftalonitril bileşiği (1 ekivalent, 7,86 mmol; 1,8 g), ter-bütanol (20 ml) ve DMF (20 ml) içerisindeki çözeltisine 4-(prop-2-in-1-il)morfolin bileşiği (2 ekivalent, 15,72 mmol; 1,96 g) eklendi. Turuncu süspansiyon da reaksiyon karışımına eklenerek argon atmosferinde, oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kloroform: metanol (98: 2) izlendi. 48 saatin sonunda reaksiyon karışımı suya (300 ml) dökülüp kloroform ile (3 x 70 ml) ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl çözeltisi (50 ml) ile yıkandı ve susuz MgSO_4 üzerinden kurutuldu. MgSO_4 süzülüp kloroform kuruluğa kadar evapore edildikten sonra elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile (gradyent arttırılarak kloroform:metanol; 95:5) elüe edildi. Verim 0,58 g (%21). Erime noktası: 116 °C (Şekil 2.12).



Şekil 2. 12: 10 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.12 4-((1-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metilmorfolin-4-yum İyodür (11) Bileşiğinin Eldesi

3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin kloroform (5 ml) içerisindeki çözeltisine metiliyodür (40 mmol; 5,67 g; 2,5 ml) eklenerek argon atmosferinde, oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Süre sonunda oluşan katılar gooch krozedden süzüldü. Sarı renkli yağımsı katı madde metanol ile kristallendirildi. Verim 0,22 g (%88). Erime noktası: 96 °C'de erimeye başlarken, 192 °C'de bozundu (Şekil 2.13).

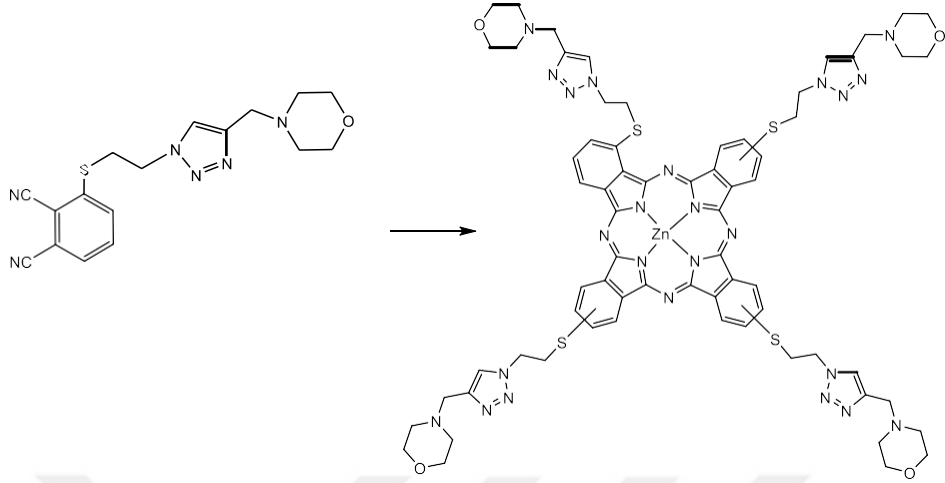


Şekil 2. 13: 11 numaralı bileşiğin sentezi

2.3.12 3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanimato çinko (II) Bileşiğinin (ZnPc-III) Eldesi

3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalonitril bileşiği (2.74 ekivalent, 0,282 mmol; 0,1 g), 3 ml kuru pentanol, anhidro Zn(OAc)₂ (1 ekivalent, 0,103 mmol; 0,018 g) ve 3 damla DBU Schlenk tüpüne eklenerek argon atmosferinde, 155 °C'de 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve reaksiyon karışımı üzerine hekzan eklendi. Elde edilen süspansiyon gooch krozedden süzüldü ve elde edilen yeşil renkli katı dietileter ile

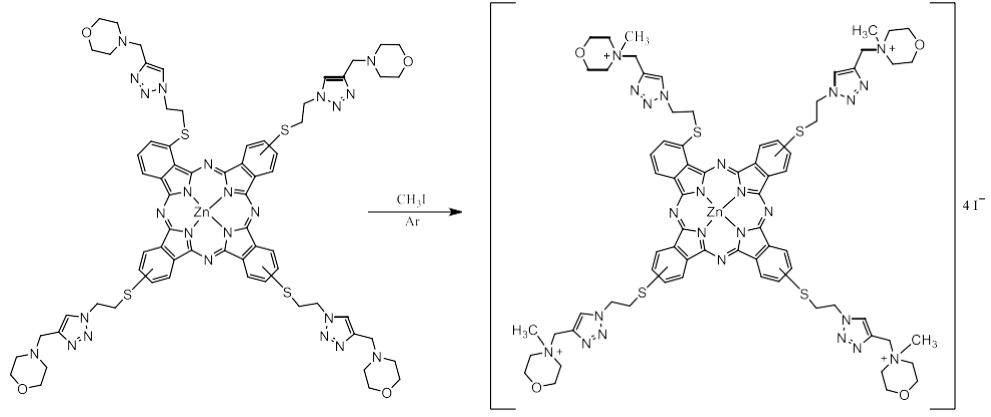
yıkandı. Yeşil renkli çinko ftalosiyanın bileşiği metanol ve DMF ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim 0,04 g (%38,3) (Şekil 2.14).



Şekil 2. 14: ZnPc-III bileşiğinin sentezi

2.3.13 3-((2-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tiyo)ftalosiyanınato çinko (II) Bileşiğinin Metiliyodür ile Suda Çözünür Eldesi (ZnPc-IV) Eldesi

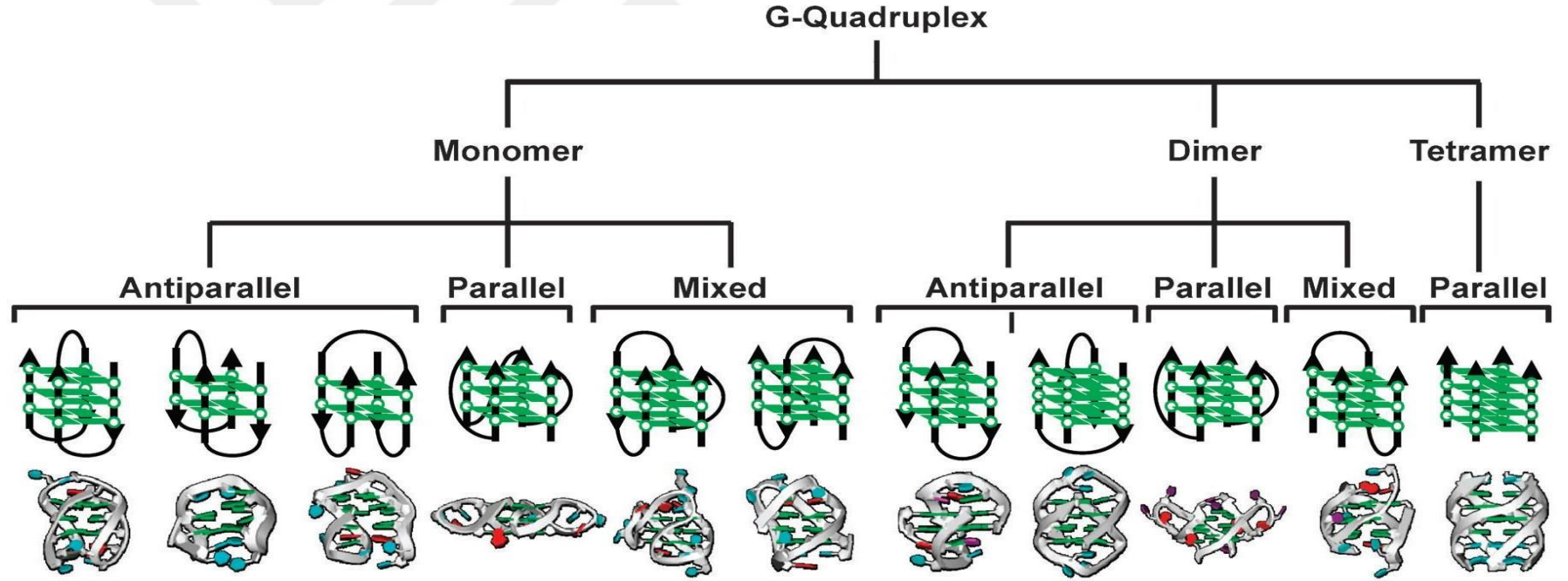
ZnPc-III bileşiğinin (0,11 mmol; 0,16 g) kloroform (24 ml) içerisindeki çözeltisine metiliyodür (12 ml) eklenerek 5 gün argon atmosferinde ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda oluşan katılar gooch krozedden süzülerek sırasıyla kloroform, etil alkol, etil asetat ve aseton ile yıkandı. Verim 0,205 g (%91) (Şekil 2.15).



Şekil 2. 15: ZnPc-IV bileşiğinin sentezi

2.4 Moleküler Docking Analizi

Sentezlenen bileşiklerin başlangıç geometrisi Chem3D Ultra (versiyon 12.0, Cambridge softCom., ABD) kullanılarak oluşturulmuştur. Nükleik asit segmentlerinin PDB yapıları, Avrupa Protein Veri Bankasından (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>) indirilip, yapıları Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer>) ile analiz edilerek hazırlanmıştır. Docking çalışmalarında kullanılan nükleik asit dizileri, topoloji ve PDB kodları Şekil 2.16’da verilmiştir. İstenmeyen su moleküllerinin silinmesi, polar hidrojenlerin ve Kollman yüklerinin eklenmesi ile docking analizi için moleküller hazırlanmıştır. Docking analizinde minimum enerjiye sahip bileşiklerin optimize edilmiş geometrisi kullanılmıştır. Bileşiklerin nükleik asit fragmanları ile moleküler docking analizleri, Scripps Reseach Enstitüsü'nden (<http://autodock.scripps.edu/>) AutoDock 4.2 ve PyRx yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Serbest bağlanma enerjisi (ΔG^0) değerleri Şekil 2.16’da verilmiştir.

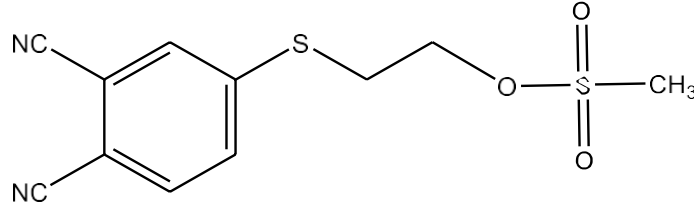


	Sekanslar	d[AG ₃ (T ₂ AG ₃) ₃]	d(G ₂ T ₂ G ₂ TGT G ₂ T ₂ G ₂)	d[(G ₃ T ₂ A) ₃ G ₃ T]	d[AG ₃ (T ₂ AG ₃) ₃]	d[(T ₂ AG ₃) ₄ T ₂]	d[(G ₃ T ₂ A) ₃ G ₃ T]	d[G ₃ T ₂ CAG ₂]	d[G ₄ T ₄ G ₄]	r[UAG ₃ U ₂ AG ₃ U]	d[(GIG(T ₂ AG ₃) ₂ T) d[TAG ₃ U]	d[T ₂ G ₄ T]
	Metal iyonu	K ⁺	K ⁺	–	K ⁺	K ⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺	K ⁺	K ⁺	K ⁺
	PDB ID	6AU4	4DAQ	6TR2	6IP3	6S15	2KF8	1F3S	1JPQ	2KBP	2AQY	139D
ΔG°	ZnPc-II	–10.7	–11.1	–7.7	–11.0	–10.2	–7.2	–3.3	–7.9	–7.6	–7.9	–6.9
	ZnPc-IV	–8.8	–10.4	–8.2	–11.4	–8.4	–5.5	–4.2	–5.8	–7.6	–7.5	Bağlanmadı
	Referans 1	–10.4	–11.4	–10.3	–12.0	–11.3	–8.8	–8.4	–9.2	–9.2	–9.5	–6.2
	Referans 2	–10.4	–11.8	–11.2	–11.8	–10.8	–7.4	–9.2	–7.8	–9.4	–9.2	–5.7

Şekil 2. 16: Polimorfik G-Quadrupleks yapılarının sentezlenen moleküllere serbest bağlanma enerjileri (ΔG° kcal/mol; Referans 1: Zn(II)ftalosiyanın; Referans 2: Zn(II)3,4-tertametilpiridinyumporfirazin (Yaku ve diğ. 2012)

3. BULGULAR

3.1 2 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 1: 2 numaralı bileşiğin yapısı

1 numaralı OH grubu taşıyan ftalonitril bileşiğinin metansülfonil klorür ile meztillenmesiyle oluşan 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumunda 1 numaralı bileşikteki 3414 cm^{-1} 'deki O-H pikinin kaybolması ve 1340 cm^{-1} 'deki meztıl grubuna ait ($\text{S}=\text{O}$) pikinin oluşması yapıyı desteklemektedir. 2 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumunda $\delta=3.07\text{ ppm}$ 'de CH_3 grubunun protonlarına ait singlet pikinin gözlenmesi yapıyı desteklemektedir.

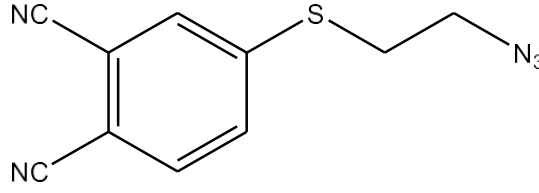
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3114, 3055, 3029, 2967, 2948, 2937, 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1580, 1340 (OMs).

MS (ESI) m/z : 301.75 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 300.75 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (s, 1H, Ar-H), 7.72–7.71 (d, 1H, Ar-H), 7.65–7.62 (d, 1H, Ar-H), 4.45–4.40 (t, 2H, O- CH_2), 3.45–3.43 (t, 2H, S- CH_2), 3.07 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.80, 133.85, 130.98, 116.71, 112.18 (Ar-C), 66.74 (O- CH_2), 38.07 (CH_3), 31.21 (S- CH_2).

3.2 3 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 2: 3 numaralı bileşiğin yapısı

3 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumunda mezitil grubuna ait pikin (1340 cm^{-1}) kaybolması ve 2101 cm^{-1} 'de azid grubuna ($-\text{N}_3$) ait pikin oluşması önerilen yapıyı desteklemektedir. ^1H NMR $\delta = 7.71\text{--}7.57\text{ ppm}$ 'deki pikler aromatik protonları, $\delta = 3.64\text{--}3.60$ ve $3.25\text{--}3.21\text{ ppm}$ 'deki pikler yapıdaki alifatik $-\text{CH}_2$ protonlarını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan $\delta = 145.48 - 112.04\text{ ppm}$ 'deki pikler aromatik karbonları, $\delta = 115.22\text{ ppm}$ $-\text{C}\equiv\text{N}$ karbonunu, $\delta = 50.15\text{ ppm}$ $-\text{CH}_2-\text{N}_3$ karbonunu, $\delta = 32.03\text{ ppm}$ değeri $-\text{CH}_2-\text{S}$ karbonunu göstermektedir.

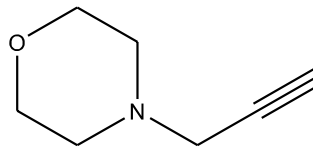
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3101, 3076, 3055, 3024, 2924, 2869, 2233 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 2101 (N_3), 1579, 1479, 1360.

MS (ESI) m/z : 248.67 [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (s, 1H, Ar-H), 7.68–7.65 (d, 1H, Ar-H), 7.60–7.57 (d, 1H, Ar-H), 3.64–3.60 (t, 2H, N_3-CH_2), 3.25–3.21 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 145.48, 133.69, 130.94, 116.70, 115.22, 112.04 (Ar-C), 50.15 (N_3-CH_2), 32.03 ($\text{S}-\text{CH}_2$).

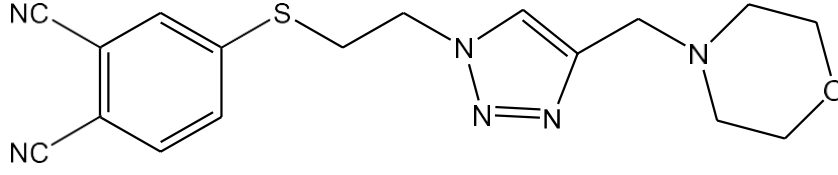
3.3 4 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 3: 4 numaralı bileşiğin yapısı

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3290, 3251, 2961, 2912, 2856, 2815 (Clements ve diğ. 2019)

3.4 5 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 4: 5 numaralı bileşiğin yapısı

3 numaralı azid uçlu ftalonitril bileşiğinin 4 numaralı bileşik ile reaksiyonu sonucu oluşan 5 numaralı klikli ftalonitril bileşiğinin FT-IR spektrumunda, 2101 cm^{-1} pikinin kaybolması ve triazol halkasına ait 3126 cm^{-1} pikinin oluşması ve kütle spektrumunda 355.42 [M+H]^+ pikinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunda $\delta = 7.68\text{ ppm}$ 'deki singlet pik triazol halkasındaki protonu ve ^{13}C NMR spektrumundaki $\delta = 131.15$ ve 123.68 ppm 'lerdeki pikler triazol halkasındaki 2 karbonu göstermekte, bu spektrumlar yapının doğruluğunu desteklemektedir.

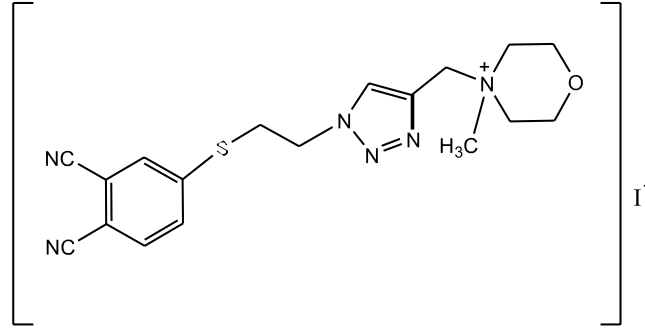
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3126, 3100, 3052, 2970, 2959, 2912, 2846, 2835, 2232 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1583, 1110 ($\text{C}-\text{N}$).

MS (ESI) m/z : 355.42 $[\text{M+H}]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 7.65 (s, 1H, Ar-H), 7.59 (d, 1H, Ar-H), 7.52 (d, 1H, Ar-H), 4.65–4.61 (t, 2H, $-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.68–3.64 (t, 4H, $\text{O}-\text{CH}_2$ morfolin), 3.61 (s, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.58–3.56 (t, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2$ morfolin), 2.46–2.43 (t, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.70, 144.46, 133.83, 131.15, 130.82, 123.68, 116.69, 115.10, 112.29 (Ar-C), 67.03 ($\text{O}-\text{CH}_2$ morfolin), 53.54 ($\text{N}-\text{CH}_2$), 49.03 ($\text{N}-\text{CH}_2$ morfolin), 32.28 ($\text{S}-\text{CH}_2$).

3.5 6 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 5: 6 numaralı bileşiğin yapısı

5 numaralı bileşiğin metil iyodür ile kuaternize edilmesi sonucu oluşan 6 numaralı bileşikte, FT-IR spektrumunda 1110 cm^{-1} 'de gözlenen (C–N) bağı gerilmesi 1123 cm^{-1} 'e kaymıştır. Kütle spektrumunda 369.24 [M-I]^- pikinin varlığı 6 numaralı bileşiğin oluşumunu desteklemektedir. ^1H NMR spektrumunda, $-\text{CH}_3$ grubuna ait $\delta = 3.33\text{ ppm}$ 'deki singlet proton pikinin gözlemlenmesi, ^{13}C NMR spektrumunda CH_3 grubuna ait $\delta = 47.04\text{ ppm}$ 'deki karbon pikinin gözlemlenmesi yapıyı desteklemektedir.

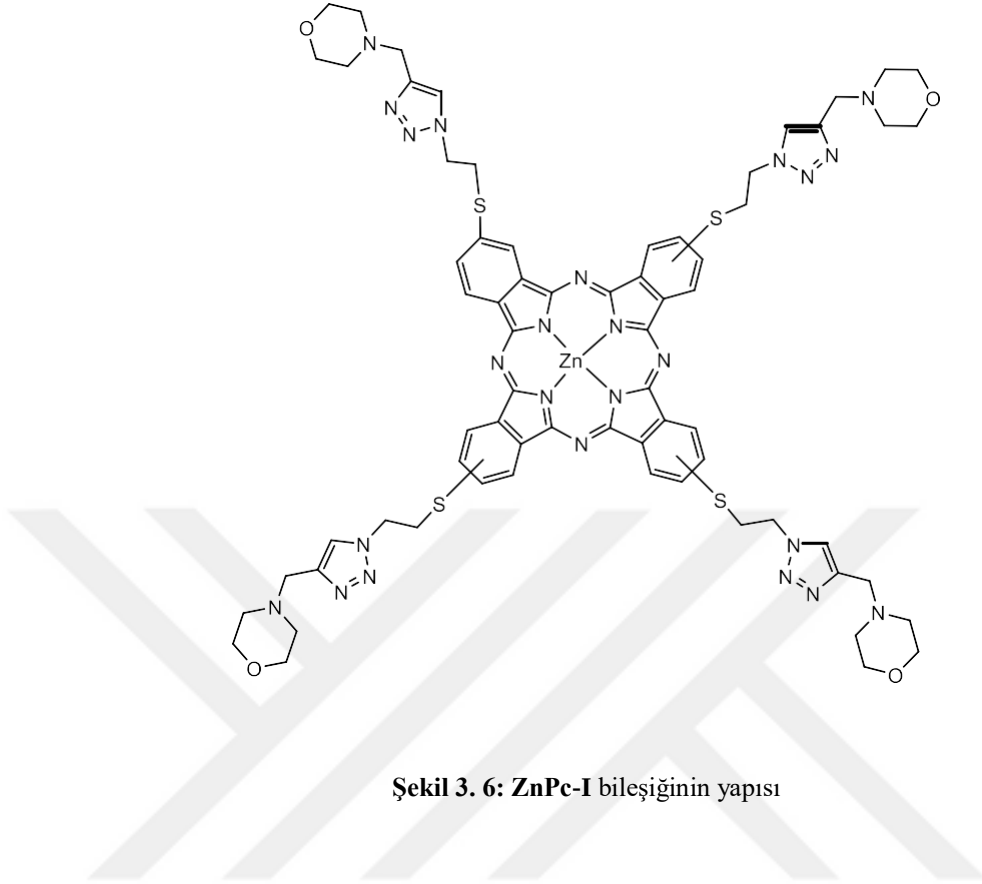
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3121, 3061, 3008, 2962, 2948, 2880, 2237 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1123 (C–N).

MS (ESI) m/z : 369.24 $[\text{M-I}]^-$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.48–8.47 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 8.09 (s, 1H, Ar–H), 8.00–7.99 (d, 1H, Ar–H), 7.81–7.78 (d, 1H, Ar–H), 4.83 (s, 2H, N^+-CH_2), 4.73–4.72 (t, 2H, N– CH_2), 3.98–3.97 (t, 2H, O– CH_2 morfolin), 3.75 (b, 2H, O– CH_2 morfolin), 3.48–3.37 (m, 4H, N^+-CH_2 morfolin), 3.33 (s, 3H, N^+-CH_3), 3.07 (t, 2H, S– CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 145.34, 135.06, 134.48, 131.74, 131.39, 129.70, 116.71, 115.93, 111.04 (Ar–C), 60.47 (N^+-CH_2), 59.11 (O– CH_2), 58.12 (N^+-CH_2), 48.96 (N– CH_2), 47.04 (N^+-CH_3), 31.35 (S– CH_2).

3.6 ZnPc-I Bileşığının Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 6: ZnPc-I bileşığının yapısı

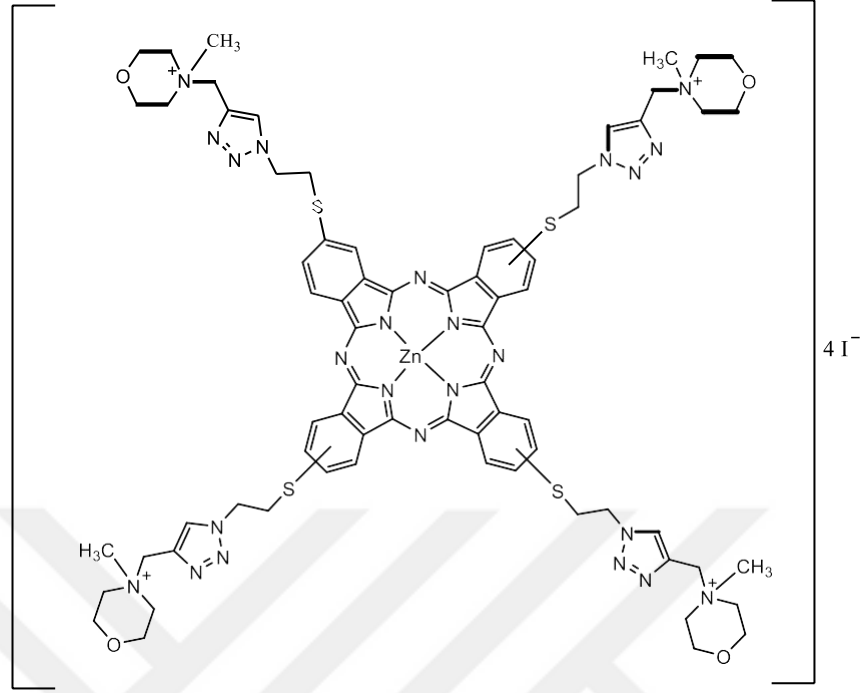
5 numaralı ftalonitril bileşığının kuru n-pentanol içinde DBU varlığında siklotetramerizasyonu sonucu oluşan **ZnPc-I** bileşğine ait FT-IR spektrumunda, 5 numaralı ftalonitril bileşğinde 2232 cm^{-1} 'de gözlenen $\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait pikin kaybolması ve ftalosiyanın halkasına ait 1645 cm^{-1} 'deki $\text{C}=\text{N}$ grubuna ait pikin oluşması ve kütle spektrumunda gözlenen 1520.198 [M+K]^+ piki önerilen yapıyı desteklemektedir.

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3132, 3073, 2950, 2925, 2852, 2812, 1645 ($\text{C}=\text{N}$), 1596.

MS (ESI) m/z : 1489.874 $[\text{M}+8\text{H}]^+$, 1520.198 $[\text{M}+\text{K}]^+$

UV-vis. λ_{max} ($\log \epsilon$): 686 (5.24), 619 (4.49), 358 (4.79) (CHCl_3 'te).

3.7 ZnPc-II Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 7: ZnPc-II bileşiminin yapısı

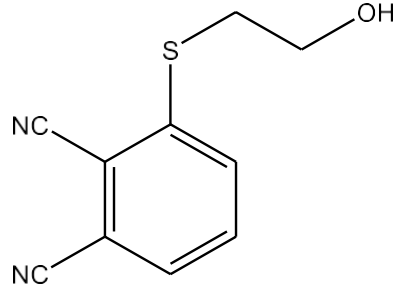
ZnPc-I bileşimin metil iyodür ile kuaternize edilmesi sonucu oluşan **ZnPc-II** bileşiminin suda çözünebilmesi ve kütle spektrumunda gözlenen 1541.736 $[M-4I]^+$ moleküler iyon piki önerilen yapının oluştuğunu göstermektedir.

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3390, 3199, 3098, 3033, 2932, 2860, 1715, 1646, 1583.

MS (ESI) m/z : 1856.55 $[M-I-4CH_3-6H]^+$, 1541.736 $[M-4I]^+$, 1519.59 $[M-4I-Na]^+$

UV-vis. λ_{max} ($\log \epsilon$): 644 (4.82), 343 (4.75), (H_2O 'da); 690 (5.29), 621 (4.53), 365 (4.80) (DMSO 'da).

3.8 7 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 8: 7 numaralı bileşiğin yapısı

7 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumunda 3271 cm^{-1} 'deki O–H bağına ait pikin ve 2230 cm^{-1} 'deki $\text{C}\equiv\text{N}$ bağına ait pikin gözlemlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Kütle spektrumunda $187.26\text{ [M-H}_2\text{O+H]}^+$ pikinin görülmesi de yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumunda $\delta = 7.94 - 7.77\text{ ppm}$ 'deki değerler aromatik protonları, $\delta = 5.10\text{ ppm}$ 'deki sinyal O–H grubuna ait protonu, $\delta = 3.63$ ve 3.35 ppm 'deki sinyaller alifatik CH_2 gruplarındaki protonları göstermektedir.

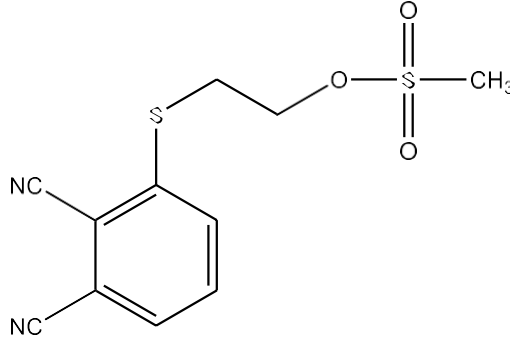
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3271 (O-H), 3138, 3067, 3009, 2933, 2880, 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1568.

MS (ESI) m/z : 187.26 $[\text{M-H}_2\text{O+H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.94–7.91 (d, 1H, Ar–H), 7.85–7.80 (t, 1H, Ar–H), 7.79–7.77 (d, 1H, Ar–H), 5.12–5.09 (t, 1H, O–H), 3.67–3.62 (t, 2H, O–CH₂), 3.36–3.25 (t, 2H, S–CH₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 145.70, 134.43, 132.70, 130.78, 116.57, 115.03, 113.15 (Ar–C), 59.99 (O–CH₂), 35.43 (S–CH₂).

3.9 8 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 9: 8 numaralı bileşiğin yapısı

7 numaralı OH grubu taşıyan ftalonitril bileşiğinin metansülfonilklorür ile meztillenmesiyle oluşan 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumunda 7 numaralı bileşikteki 3271 cm^{-1} 'deki O–H pikinin kaybolması ve 1344 cm^{-1} 'deki meztiril grubuna ait (--S=O) pikinin oluşması ve kütle spektrumundaki $[\text{M--CH}_3]^+$ sinyali önerilen yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumundaki $\delta = 7.81\text{--}7.65$ ppm'deki aromatik proton pikleri, $\delta = 4.42$ ve 3.41 ppm'deki alifatik proton pikleri, $\delta = 3.05$ ppm'deki S–CH₃ grubuna ait protonlarına ait singlet pikinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. ^{13}C NMR spektrumunda $\delta = 142.72\text{--}109.99$ ppm'deki sinyaller aromatik karbonları, $\delta = 66.96$ ve 32.88 ppm'deki sinyaller alifatik karbonları, $\delta = 38.05$ ppm'deki sinyal –CH₃ grubuna ait karbonu belirtmektedir.

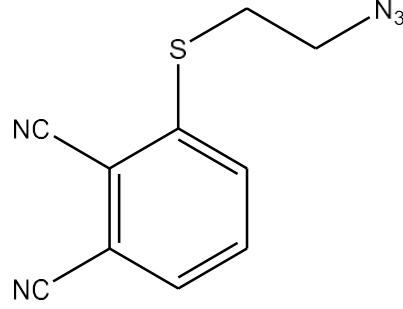
FT-IR (v, cm^{-1}): 3074, 3022, 2963, 2942, 2235–2221 ($\text{--C}\equiv\text{N}$), 1569, 1453, 1344, (--OMs).

MS (ESI) m/z: 282.49 $[\text{M}]^+$, 267.33 $[\text{M--CH}_3]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.81–7.78 (d, 1H, Ar–H), 7.69–7.65 (t, 2H, Ar–H), 4.42–4.38 (t, 2H, O–CH₂), 3.46–3.41 (t, 2H, S–CH₂), 3.05 (s, 3H, S–CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.72, 133.59, 133.46, 131.41, 117.86, 115.30, 113.99, 109.99 (Ar–C), 66.96 (O–CH₂), 38.05 (S–CH₃), 32.88 (S–CH₂).

3.10 9 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 10: 9 numaralı bileşiğin yapısı

8 numaralı bileşikteki 1344 cm^{-1} 'deki mezitil grubuna ait pikin kaybolması ve 2112 cm^{-1} 'de azid grubuna ($-\text{N}_3$) ait pikin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. ^1H NMR $\delta = 7.81\text{-}7.63$ ppm'deki pikler aromatik protonları, $\delta = 3.63\text{-}3.59$ ve $3.30\text{-}3.26$ ppm'deki pikler yapıdaki alifatik $-\text{CH}_2$ protonlarını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan $\delta = 143.55\text{-}113.96$ ppm'deki pikler aromatik karbonları, $\delta = 50.48$ ppm değeri $-\text{CH}_2\text{-N}_3$ karbonunu, $\delta = 33.37$ ppm değeri $-\text{CH}_2\text{-S}$ karbonunu göstermektedir.

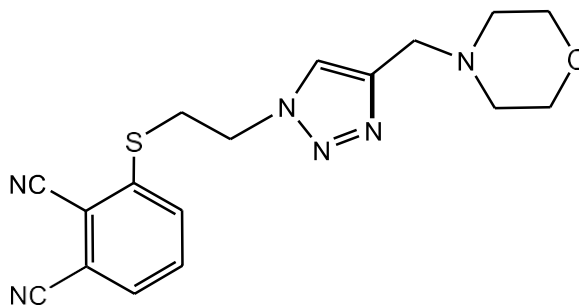
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3137, 3087, 3067, 2934, 2851, 2231 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 2112 ($-\text{N}_3$), 1567, 1454, 1424.

MS (ESI) m/z : 267.34 $[\text{M}+2\text{H}_2\text{O}+2\text{H}]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.81-7.79 (d, 1H, Ar-H), 7.76-7.66 (q, 1H, Ar-H), 7.64-7.63 (d, 1H, Ar-H), 3.63-3.59 (t, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$), 3.30-3.26 (t, 2H, S-CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 143.55, 133.23, 131.09, 117.84, 116.73, 115.34, 113.96 (Ar-C), 50.48 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$), 33.37 (S-CH_2).

3.11 10 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 11: 10 numaralı bileşiğin yapısı

9 numaralı azid uçlu ftalonitril bileşiğinin 4 numaralı bileşik ile reaksiyonu sonucu oluşan 10 numaralı klickli ftalonitril bileşiğinin FT-IR spektrumunda, 2112 cm^{-1} de gözlenen azit pikinin kaybolması ve triazol halkasına ait 3153 cm^{-1} pikinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Kütle spektrumunda 377.33 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 355.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunda $\delta = 7.62$ ppm'deki singlet pik triazol halkasındaki protonu ve ^{13}C NMR spektrumundaki $\delta = 131.15$ ve 117.48 ppm'lerdeki pikler triazol halkasındaki 2 karbonu göstermekte olup bu pikler önerilen yapının doğruluğunu desteklemektedir.

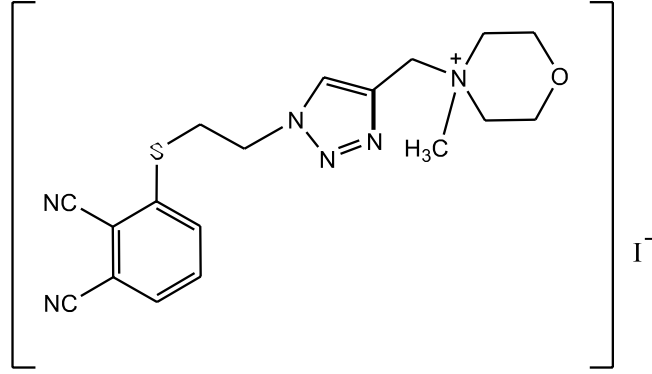
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3153, 3071, 3063, 2961, 2939, 2858, 2828, 2787, 2233 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1569.

MS (ESI) m/z: 377.33 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 355.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.58 (s, 3H, Ar-H), 4.64–4.62 (t, 2H, N- CH_2), 3.69–3.68 (t, 4H, O- CH_2 morfolin), 3.61 (b, 6H, C- CH_2 -N- CH_2), 2.47 (b, 2H, S- CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.35, 142.19, 133.28, 131.15, 123.71, 117.48, 114.97, 113.73 (Ar-C), 66.77 (O- CH_2), 53.30 (N- CH_2), 49.34 (N- CH_2), 33.84 (S- CH_2).

3.12 11 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 12: 11 numaralı bileşiğin yapısı

10 numaralı bileşiğin metil iyodür ile kuaternize edilmesiyle oluşan **11** numaralı iyonik bileşiğin kütle spektrumunda 369.42 $[M-I]^+$ pikinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. İyonik bileşiğin ^1H NMR spektrumunda $\delta = 3.35$ ppm'deki $-CH_3$ grubuna ait proton pikinin gözlenmesi ve ^{13}C NMR spektrumunda $\delta = 49.05$ ppm'deki $-CH_3$ grubuna ait karbon pikinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.

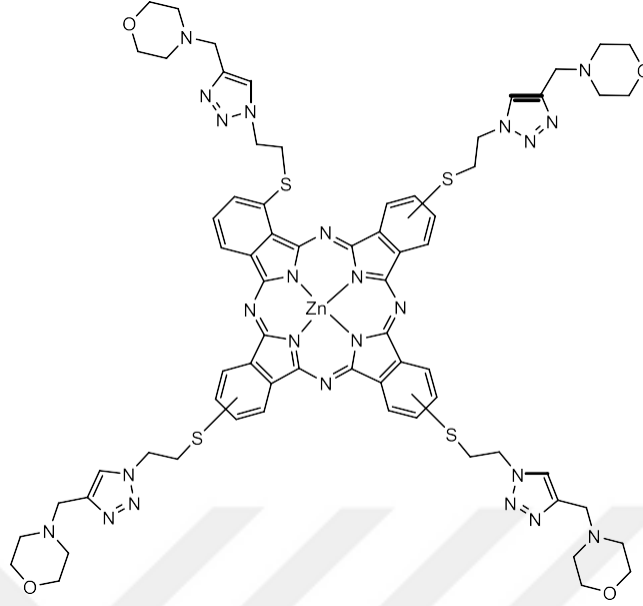
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3127, 3049, 2963, 2877, 2233 ($-C\equiv N$), 1569, 1470, 1451, 1428, 1121 (C-N).

MS (ESI) m/z: 369.42 $[M-I]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.48 (s, 1H, CH=C), 8.02–7.99 (s, 1H, Ar-H), 7.95–7.93 (s, 1H, Ar-H), 7.84 (s, 1H, Ar-H), 4.82 (s, 2H, N^+-CH_2), 4.72 (b, 2H, N- CH_2), 3.98 (b, 4H, O- CH_2 morfolin), 3.79 (b, 4H, N^+-CH_2 morfolin), 3.35 (s, 3H, N^+-CH_3), 3.07 (b, 2H, S- CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 142.92, 135.09, 134.68, 133.50, 131.82, 129.70, 116.75, 114.72, 109.99 (Ar-C), 60.46 (C- CH_2), 59.11 (N- CH_2 grupları ve O- CH_2), 49.05 (N^+-CH_3), 32.84 (S- CH_2).

3.13 ZnPc-III Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 13: ZnPc-III bileşiğinin yapısı

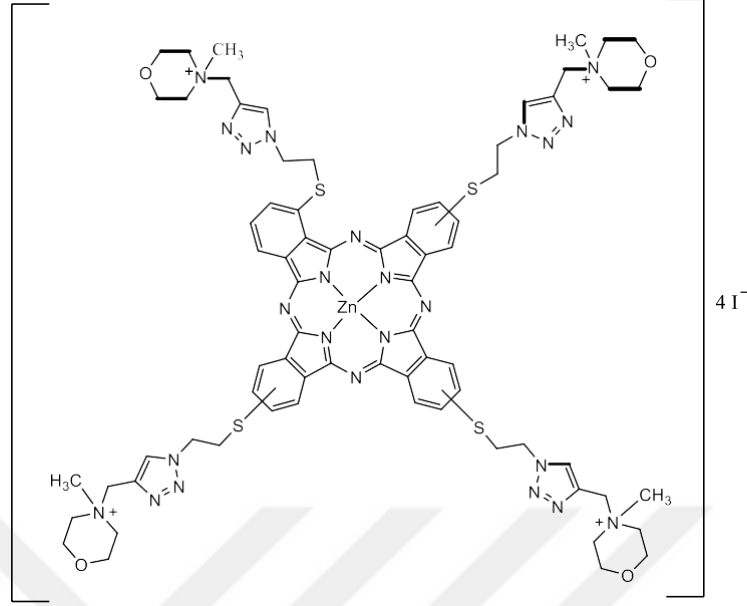
10 numaralı ftalonitril bileşiğinin kuru n-pentanol içinde DBU varlığında argon atmosferinde siklotetramerizasyonu sonucu oluşan **ZnPc-III** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda, ftalonitrile ait 2233 cm^{-1} 'deki $\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait pikin kaybolması ve ftalosiyanın halkasında 1643 cm^{-1} 'deki $\text{C}=\text{N}$ grubuna ait pikin oluşması önerilen yapıyı desteklemektedir.

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3133, 3064, 2914, 2854, 2815, 1643 ($\text{C}=\text{N}$).

MS (ESI) m/z: 1481.001 $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV-vis. λ_{max} ($\log \epsilon$): 700 (5.15), 626 (4.39), 330 (4.63) (CHCl_3 'te).

3.14 ZnPc-IV Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 14: ZnPc-IV bileşiğinin yapısı

ZnPc-III bileşiğin metil iyodür ile karıştırılarak kuaternize edilmesi ile oluşan **ZnPc-IV** bileşiğinde, FT-IR spektrumunda ek olarak bir (C-N) bağı gerilmesi gözlemlenir.

FT-IR (v, cm⁻¹): 3419, 3124, 3060, 2924, 2872, 1704, 1659, 1566.

MS (ESI) m/z: 1916.644 [M-I-7H]⁺, 1815.605 [M-2I+H₂O+H]⁺, 1628.024 [M-3I-4CH₃+H₂O+H]⁺, 1521.206 [M-4I-H₂O-3H]⁺

UV-vis. λ_{max} (log ε): 700 (4.75), 661 (4.80), 326 (4.72) (H₂O'da); 708 (5.26), 634 (4.51), 330 (4.67) (DMSO'da).

3.15. Moleküler Docking Analiz Sonuçları

Sanders grubu önce Zn(II)-3,4-TMPyPz türevlerinin insan telomerik G-Quadruplex DNA yapılarına bağlanma özelliklerini incelemiş ve bu ftalosiyanın bileşiklerinin etkili bir telomeraz inhibitörü olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle suda çözünebilir bu molekül çalışmamızda referans molekül olarak tercih edilmiştir. Ayrıca suda çözünür olmayan unsüstitüe ZnPc molekülü de bu çalışmada diğer bir referans molekül olarak seçilmiştir. Bu referans moleküllerin fotodinamik tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir (Goncalves ve diğ. 2006).

Çalışmamızda sentezlenen ZnPc türevlerinin, Şekil 2.16'da serbest bağlanma enerjileri verilmiştir. ΔG^0 'nin negatif değerleri spontan süreci göstermektedir. Referans moleküller ile karşılaştırıldığında, sentezlenen suda çözünebilir ZnPc türevleri referanslar ile karşılaştırılabilir spontan bağlanma enerjisi değerleri vermiştir. Ancak, monomerik yapıda ve antiparalel morfoloji gösteren **6AU4** PDB ID olan nükleik asit ile sentezlenen moleküllerden **ZnPc-II** molekülü daha iyi etkileşim göstermiştir. Monomerik antiparalel yapılar, telomerik G-Quadrupleks yapılarında ve K-RAS onkogeni yapısında bulunmaktadır. Bu nedenle **ZnPc-II** molekülünün antiproliferatif etkinliğinin referans moleküllere göre daha iyi olabileceği kanaatimiz oluşmuştur.

Sonuç olarak, çinko ftalosiyanın bileşiklerini iyi verimlerle sentezledik ve karakterize ettik. *In silico* çalışmaları, nükleik asitlere etkin bağlanma kabiliyeti göstermiştir. Antikanser özelliklerini değerlendirmek için daha fazla *in-vitro* çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle hücre dizilerinde antiproliferatif özellikler ekibimiz tarafından incelenecektir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek lisans tezi kapsamında hedeflenen bileşikler sentezlenmiş olup, yapıları FT-IR spektrometresi, kütle spektrometresi, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrometresi ve UV-vis spektrofotometresi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Literatürde olmayan 13 farklı yeni bileşik sentezlenip yapıları aydınlatılmıştır. Periferel ve non-periferel konumlardaki ftalonitril ve ftalosiyanın bileşikleri suda çözünmektedir.

İlk basamak olarak, 4-nitroftalonitril ve 3-nitroftalonitril bileşiklerine 2-merkaptan etanol takılarak **1** ve **7** numaralı bileşikler elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşikler trietilamin ve metansülfonilklorür varlığında 2 ve 8 numaralı bileşikler elde edilmiştir. **2** ve **8** numaralı bileşikler NaN_3 ile azitlenmiştir. Bu azitli bileşikler ile **4** numaralı morfolin bileşiğine propargil takılmış bileşik arasında klik reaksiyonu gerçekleştirilerek periferel ve non-periferel konumlarda **5** ve **10** numaralı bileşikler elde edilmiştir. Bu triazol halkası içeren bileşikler metil iyodür varlığında suda çözünür hale getirilmiştir. **5** ve **10** numaralı bileşikler anhidro çinko asetat, DBU ve pentanol varlığında periferel ve non-periferel konumlarda yeni çinko ftalosiyanınlar elde edilmiştir. Bu ftalosiyanınlar metil iyodür varlığında suda çözünür hale getirilmiştir ve bileşikler suda sonsuz çözünmektedir.

Suda çözünmesi olası olan klik reaksiyonu kullanılmış, bütün ftalonitril bileşikler klik reaksiyonu ile süstitüe edilmiştir. Klik reaksiyonu ile oluşan triazol halkasındaki 3 azot atomu, su molekülündeki hidrojen atomu ile hidrojen bağı yaparak suda çözünürlüğü güçlendirebilir. Ayrıca ftalonitril ve ftalosiyanın bileşiklerinin metil iyodür varlığında karıştırılarak bileşiklerin suda çözünürlüğü sağlanmıştır.

Morfolin, azot ve oksijen atomları içeren altı üyeli halka bileşikleridir. Morfolinler ve türevleri biyolojik ve farmakolojik özellikleri ile antikanser, anti-inflamatuar, antioksidan, tirozinaz inhibitörü aktiviteler ve fotodinamik terapi gibi birçok alanda kullanılabilen bileşiklerdir. Bu yüksek lisans tezinde, morfolin grubu süstitüe edilerek, ilaç olarak kullanılabilirliği vurgulanmak istenmiştir.

Monomerik antiparalel G-Quadrupleks yapılar, telomerik DNA ve K-RAS onkogeni yapısında bulunmaktadır. Katyonik suda çözünebilir ZnPc-II ve ZnPc-IV moleküllerinin docking analizlerinden bu yapılara etkin olarak bağlandığı görülmüştür. Bu nedenle antiproliferatif etkinliğinin olabileceği kanaatimiz oluşmuştur. Sentezlenen yeni suda çözünebilir ftalosiyanin bileşiklerimiz potansiyel farmakolojik ajan olabilir.

İleriki çalışmalarda sentezlenen ftalonitril ve ftalosiyanin bileşiklerinin, *in-vivo* ve *in-vitro* deneylerinin yapılması planlanmaktadır.



5. KAYNAKLAR

Ahsen, V., Yılmaz, E., Ertaş, M., and Bekaroğlu, Ö., “Synthesis and Characterization of Metal-free and Metal Derivatives of a Novel Soluble Crown-ether-containing Phthalocyanine”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 401- 406, (1988).

Allison, R.R., and Sibata, C.H., “Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review”, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 7, 61-75, (2010).

Arba M, Kartasasmita RE and Tjahjono D. H., “Molecular docking and dynamics simulations on the interaction of cationic porphyrin–anthraquinone hybrids with DNA G-quadruplexes”, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 34, 427–438, (2016).

Barut, B., Sofuoğlu, A., Biyiklioglu, Z., and Özel, A., “The water soluble peripherally tetra-substituted zinc(II), manganese(III) and copper(II) phthalocyanines as new potential anticancer agents”, *Dalton Transactions*, 45, 14301–14310, (2016).

Biyiklioglu, Z., and Kantekin, H., “Synthesis and spectroscopic properties of a series of octacationic water-soluble phthalocyanines”, *Synth Met.*, 161, 943-948, (2011).

Brancaleon, L. and Moseley, H., “Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy”, *Lasers Med. Sci.*, 17, 173-186, (2002).

Braun, A., and Tcherniac, J., “Über die Produkte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid”, *Chem. Ber.*, 40, 2709-2714, (1907).

Brasseur, N., Langlois, R., La Madeleine, C., Ouellet, R., and van Lier. J. E., “Receptor-Mediated Targeting of Phthalocyanines to Macrophages Via Covalent Coupling to Native or Maleylated Bovine Serum Albumin” *Photochemistry and Photobiology*, 69, 345-352, (1999).

Castano, A.P., Demidova, T.N., and Hamblin M.R., “Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization”, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1, 279-293, (2004).

Celli, J. P., Spring, B. Q., Rizvi, I., Evans, C. L., Samkoe, K. S., Verma, S., Pogue, B. W., and Hasan, T., “Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization”, *Chem. Rev.*, 110, 2795–2838, (2010).

Cieplik, F., Deng, D., Crielard, W., Buchalla, W., Hellwig, E., Al-Ahmad, A., and Maisch, T., “Antimicrobial photodynamic therapy – what we know and what we don’t”, *Crit. Rev. Microbiol.*, 44, 571–589, (2018).

Clements, M., Blackie, M., de Kock, C., Lawrence, N., Smith, P., and Roex, T. L., “Investigation into the structures and properties of multicomponent crystals formed from a series of 7-chloroquinolines and aromatic acids”, *Crystal Growth & Design*, 19(3), 1540-1549, (2019).

Çetinkaya, A., “Click Tepkimeleri Kullanılarak Yeni Ftalosiyanın Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi”, M.Sc. Thesis, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2015.

Dąbrowski, J. M., Pucelik, B., Regiel-Futyr, A., Brindell, M., Mazuryk, O., Kyzioł, A., Stochel, G., Macyk, W., and Arnaut, L. G., “Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers”, *Coordination Chemistry Reviews*, 325, 67-101, (2016).

Daniell, M.D., and Hill, J.S., “A History of Photodynamic Therapy”, *Aust. N.Z. J. Surg.*, 61, 340-348, (1991).

Demirbaş, Ü., Barut, B., Özel, A., Çelik, F., Kantekin, H., and Sancak, K., “Synthesis, characterization and DNA interaction properties of the novel peripherally tetra 4-(3-methyl-4-(3-morpholinopropyl)-5-oxo-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) substituted water soluble Zn (II) and Cu (II) phthalocyanines”, *Journal of Molecular Structure*, 1177, 571-578, (2019).

Długaszewska, J., Szczolko, W., Koczorowski, T., Mrugalska, P.S., Teubert, A., Konopka, K., Kucinska, M., Murias, M., Düzgüneş, N., Mielcarek, J., and Goslinski, T., “Antimicrobial and anticancer photodynamic activity of a phthalocyanine photosensitizer with N-methyl morpholinumethoxy substituents in non-peripheral positions”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 172, 67-79, (2017).

Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., and Peng, Q., “Photodynamic therapy”, *J. Natl. Cancer Inst.*, 90, 889-905, (1998).

Dougherty, T.J., Grindey, G.B., Fiel, R., Weishaupt, K.R., and Boyle, D.G., “Photoradiation therapy II. Cure of animal tumours with haematoporphyrin and light”, *Journal of the National Cancer Institute*, 55, 115-121, (1975).

Dumoulin, F., Durmus, M., Ahsen, V., and Nyokong, T., “Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs”, *Coordination Chemistry Reviews*, 254, 2792–2847, (2010).

Erdik, E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Ankara: Gazi Kitabevi, (2007).

Freas, R.B. and Campana, J.E., “Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry of Phthalocyanines”, *Inorganic Chemistry*, 23, 4654-4658, (1984).

Goncalves D. P. N, Rodriguez R, Balasubramanian S and Sanders J. K. M., “Tetramethylpyridiniumporphyrazines-a new class of G-quadruplex inducing and stabilising ligands”, *Chem. Commun.*, 45, 4685–4687, (2006).

Gregory P., “Industrial applications of phthalocyanines”, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 4,432-437, (2000).

Halay, E., “1,4-Disüstitüe-1,2,3-Triazol Halkası İçeren Pürin ve Pirimidin Esaslı Yeni Nükleozitlerin Klık Reaksiyonu Yoluyla Sentezi”, PhD. Thesis, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa, 2014.

Hein J. E. and V. V. Fokin, “Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylidesw”, *Chem. Soc. Rev.*, 39, 1302-1315, (2010).

Huang, Z.,” A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy”, *Technology in Cancer Research & Treatment*, 4, 283–293, (2005).

Iwatsu, F., Kobayashi, T. and Uyeda, N., "Solvent Effect On Crystal Growth and Transformation of Zinc Phthalocyanine", *J. Phys. Chem.*, 84, 3223-3230, (1980).

Kaleta-Richter, M., Kawczyk-Krupka, A., Aebisher, D., Bartusik-Aebisher, D., Czuba, Z., and Cieslar, G., "The capability and potential of new forms of personalized colon cancer treatment: Immunotherapy and Photodynamic Therapy", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 25, 253-258, (2019).

Kanat, Z., and Dinçer, H., "The synthesis and characterization of nonperipherally tetra terminal alkynyl substituted phthalocyanines and glycoconjugation via the click reaction", *Dalton Transactions*, 43, 8654-8663, (2014).

Karaca, H., Sezer, S., Yaman, S. Ö., and Tanyeli, C., "Concise synthesis, electrochemistry and spectroelectrochemistry of phthalocyanines having triazole functionality", *Polyhedron*, 72, 147-156, (2014).

Kearns, D. R., "Physical and chemical properties of singlet molecular oxygen", *Chem. Rev.*, 71, 395-427, (1971).

Keijzer, M., Richards-Kortum, R. R., Jacques, S. L., and Feld, M. S., "Fluorescence spectroscopy of turbid media: autofluorescence of the human aorta", *Appl. Opt.*, 28, 4286-4292, (1989).

Khan, A. U., and Kasha, M., "Red chemiluminescence of molecular oxygen in aqueous solution", *J. Chem. Phys.*, 39, 2105-2106, (1963).

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R. and Bajorath, J., "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications", *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935-949, (2004).

Kolb, H. C., Finn, M. G., and Shapless, K. B., "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 2004-2021, (2001).

Kolb, H. C., and Shapless, K. B., "The growing impact of click chemistry on drug discovery", *Drug Discovery Today*, 8 (24), 1128-1137, (2003).

Koray, A. R., Ahsen, V., and Bekaroğlu, Ö., "Preparation of a Novel, Soluble Copper Phthalocyanine with Crown Ether Moieties", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 932-933, (1986).

Kucinska, M., Skupin-Mrugalska, P., Szczolko, W., Sobotta, L., Sciepora, M., Tykarska, E., and Gdaniec, M., "Phthalocyanine derivatives possessing 2-(morpholin-4-yl) ethoxy groups as potential agents for photodynamic therapy", *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (5), 2240-2255, (2015).

Legge, K. D., "Water Soluble Phthalocyanines For Photodynamic Therapy", PhD. Thesis, Lennard-Jones Laboratories School of Chemistry & Physics, Keele University, (2004).

Li, X., Lee, S. and Yoon, J. "Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy", *Chemical Society Reviews*, 47(4), 1174-1188, (2018).

Linstead, R. P. "Phthalocyanines. Part I. A New Type of Synthetic Colouring Matter", *Journal of Chemical Society*, 211, 1012-1016, (1934).

Linstead, R. P., and A. R. Lowe. "Phthalocyanines. Part III. Preliminary Experiments on the Preparation of Phthalocyanines from Phthalonitrile", *Journal of Chemical Society*, 214, 1022-1027, (1934^a).

Linstead, R. P., and A. R. Lowe. "Phthalocyanines. Part V. The Molecular Weight of Magnesium Phthalocyanine", *Journal of Chemical Society*, 216, 1031-1033, (1934^b).

Lipson, R.L., Baldes, E. J., and Olsen, A. M., "The Use of a Derivative of Hematoporphyrin in Tumor Detection", *J. Natl. Cancer Inst.*, 26, 1-11, (1961).

Liu, T. W. B., Chen, J., Burgess, L., Cao, W., Shi, J., Wilson, B. C., and Zheng, G., "Multimodal Bacteriochlorophyll Theranostic Agent", *Theranostics*, 1, 354-362, (2011).

Lo, P-C., Rodríguez-Morgade, M. S., Pandey, R. K., Ng, D. K. P. Torres T. and Dumoulin F., "The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer", *Chem. Soc. Rev.*, 49, 1041-1056, (2020).

Lown JW., "Anthracycline and anthraquinone anticancer agents: Current status and recent developments", *Pharmac.Ther.*, 60, 185–214, (1993).

Luedtke NW, Carmichael P and Tor Y., "Cellular Uptake of Aminoglycosides, Guanidinoglycosides, and Poly-arginine", *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 12374–12375, (2013).

Maddila, S., Pagadala, R. and Jonnalagadda, S. B., "1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic approaches and the biological activity", *Letters in Organic Chemistry*, 10, 693-714, (2013).

Mady, M. F., Awad, G. E. and Jørgensen, K. B., "Ultrasound-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazoles coupled diaryl sulfone moieties by the CuAAC reaction, and biological evaluation of them as antioxidant and antimicrobial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 433-443, (2014).

Manoto, S. L., "Phototoxic Effects Of Zn Sulfophthalocyanine On Lung Cancer Cells (A549) Grown As A Monolayer And Three Dimensional Multicellular Tumour Spheroids", PhD. Thesis, University of Johannesburg, South Africa, (2013).

McConkey, B. J., Sobolev, V. and Edelman, M., "The performance of current methods in ligand–protein docking", *Current Science*, 845-856, (2002).

Mckeown, N. B., Phthalocyanine Materials- Synthesis, Structure and Function, Cambridge: Cambridge University Press, (1998).

Novotarskyi, S., "QSAR approaches to predict human cytochrome P450 inhibition", Ph. D Thesis, Technical University Munchen, Munchen, (2013).

Ormond, A. B., and Freeman, H. S., "Dye sensitizers for photodynamic therapy", *Materials*, 6(3), 817-840, (2013).

Özceşmeci, İ., Okur, A. İ., and Gül, A., "New phthalocyanines bearing tetra (hydroxyethylthio) functionalities", *Dyes and pigments*, 75(3), 761-765, (2007).

Peng, N., Yu, H., Yu, W., Yang, M., Chen, H., Zou, T., Deng, K., Huang, S., and Liu, Y., " Sequential-targeting nanocarriers with pH-controlled charge reversal for

enhanced mitochondria-located photodynamic-immunotherapy of cancer”, *Acta Biomaterialia*, 105, 223-238, (2020).

Perin D. D., and Armarego W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Pres., (1998).

Plaetzer, K., Krammer, B., Berlanda, J., Berr, F., and Kiesslich, T., “Photophysics and Photochemistry of Photodynamic Therapy: Fundamental Aspects”, *Lasers in Medical Science*, 24 (2), 259-268, (2009).

Robertson, J. M. "An X-Ray Study of the Structure of the Phthalocyanines. Part I. The Metal-Free, Nickel, Copper, and Platinum Complexes", *Journal of Chemical Society*, 136, 615-621, (1935).

Rosenthal, I., Murali Krishna, C., Riesz, P., and Ben-Hur, E., “The role of molecular oxygen in the photodynamic effect of phthalocyanines”, *Radiation Research*, 107, 136-142, (1986).

Sharman, W. M., “Synthesis of Novel Asymmetrically Substituted Phthalocyanines”, PhD. Thesis, Universite de Sherbrooke, Canada, (2005).

Sharp, H. J. and Lardon, M., “Spectroscopic characterization of a new polymorph of metal-free phthalocyanine”, *J. Phys. Chem.*, 72, 3230-3235, (1968).

Sielcken, O.E., VanTilborg, M.M., Roks, M.F.M., Hendriks, R. Drenth, W. Ve Notle, R.M.J., “Sythesis and Aggregation Behavior of Hot Containing Phthalocyanine and Crown Ether Subunits”, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 4261–4265, (1987).

Silakari, O. (Eds.), *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, Department of Pharmaceutical Sciences and Drug Research, Punjabi University, (2018).

Sternberg, E. D., Dolphin, D., and Bruckner, C., “Porphyrin-based Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy “, *Tetrahedron*, 54, 4151–4202, (1998).

Stillman M. J. and T. Nyokong., “Absorption and magnetic circular dichroism spectral properties of phthalocyanines. Part 1: Complexes of the dianion, $Pc(-2)$ ”, (eds. C. C. Leznoff and A. B. P. Lever), *Phthalocyanines: Properties and Applications*. Volume 1., New York: VCH Publishers, 133-289, (1989).

Tam, A., Armstrong, I. S., and Cruz, T. E. “Multicomponent Synthesis of 1-Aryl 1,2,4-Triazoles”, *Organic Letters*, 15 (14), 3586-3589, (2013).

Tian, T., Weng, L., Wang, X., Wang, S., Zhang, L., and Zhou, X., “Cationic tetrapyrrolic macromolecules as new acetylcholinesterase inhibitors”, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13, 893-90, (2009).

Triesscheijn, M., Baas, P., Schellens, J. H. M., and Stewart, F. A., “Photodynamic Therapy in Oncology”, *The Oncologist*, 11, 1034–1044, (2006).

Tuncel, S., Dumoulin, F., Gailer J., Sooriyaarachchi, M., Atilla, D., Durmus, M., Bouchu, D., Savoie, H., Boyle, R. W., and Ahsen, V., “A set of highly water-soluble tetraethyleneglycol-substituted Zn(II) phthalocyanines: synthesis, photochemical and photophysical properties, interaction with plasma proteins and in vitro phototoxicity”, *Dalton Trans.*, 40, 4067-4079, (2011).

Türkoğlu, Z. S. ve Çalışkan, N. D., Moleküler Yanaştırma (Docking) Yöntemleri ve Autodock’a Genel Bir Bakış[online], (01.05.2022), <https://www.bioinforange.com/bioinforeviews/biyoinformatik/yazilimlar/molekuler-yanastirma-docking-yontemleri-ve-autodocka-genel-bir-bakis/>, (2021).

Vrouenraets, M. B., Visser, G. W. M., Snow, G. B., and van Dongen, G. A. M. S., “Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy”, *Anticancer Res.*, 23, 505-522, (2003).

Wainwright, M., Maisch, T., Nonell, S., Plaetzer, K., Almeida, A., Tegos, G. P., and Hamblin, M. R., “Photoantimicrobials-are we afraid of the light?” *The Lancet Infect Dis.*, 2, 17: e49–e55, (2017).

Yaku H, Fujimoto T, Murashima T, Miyoshi D and Sugimoto N. “Phthalocyanines: a new class of G-Quadruplex-ligands with many potential applications”, *Chem. Commun.*, 48, 6203–6216, (2012).

Yanık, H., Aydın, D., Durmuş, M. and Ahsen, V., “Peripheral and NonPeripheral Tetrasubstituted Aluminium, Gallium and Indium Phthalocyanines: Synthesis, Photophysics and Photochemistry”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 206(1):18-26, (2009).

Yaşa Atmaca, G., “Fotodinamik Terapi Amaçlı Yeni Tip Silisyum Ftalosiyanınların Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi”, PhD. Thesis, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2018.

Yecnika, Y., Yakushi, K., Ikemoto, L. and Kuroda, H., “Structure of Lead Phthalocyanine (Triclinic Form)”, *Acta Crystallographica Section B*, 38, 776-770, (1982).

Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., et al. “Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides”, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 15998-15999, (2005).

Zhang, X. X., Izatt, R. M., Bradshaw, J. S., and Krakowiak, K. E., “Approaches to Improvement of Metal Ion Selectivity by Cryptands”, *Coord. Chem. Rev.*, 174, 179-189, (1998).

Ziarani, G. M., Hassanzadeh, Z., Gholamzadeh, P., Asadi, S., and Badiei, A., “Advances in Click Chemistry for the Silica based Material Construction”, *RSC Advances*, 6, 21979-22006, (2016).

Zorlu, Y., Dumoulin, F., Bouchu, D., Ahsen, V., and Lafont, D., “Monoglycoconjugated water-soluble phthalocyanines. Design and synthesis of potential selectively targeting PDT photosensitisers”, *Tetrahedron Letters*, 51, 6615-6618, (2010).

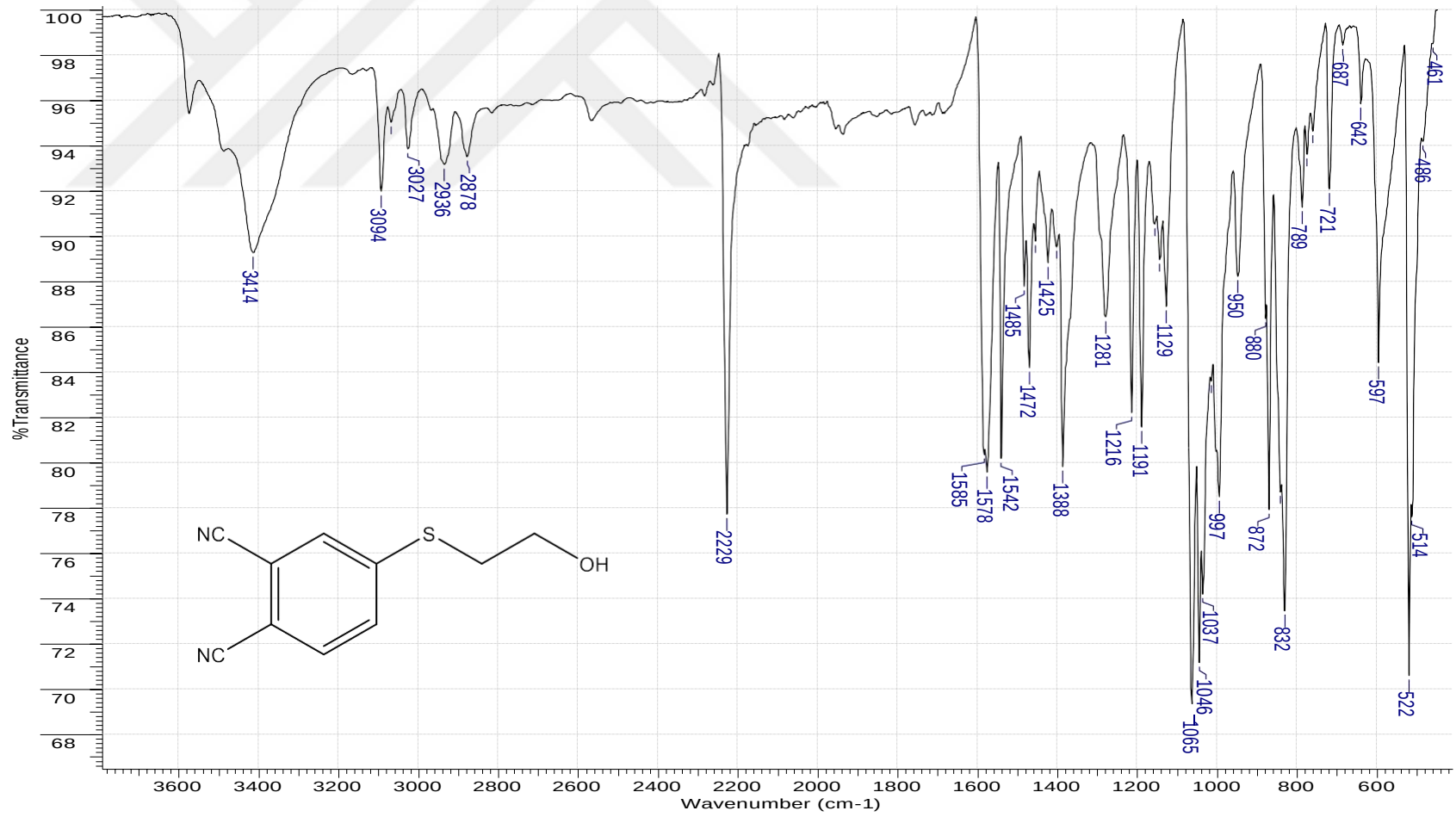


EKLER

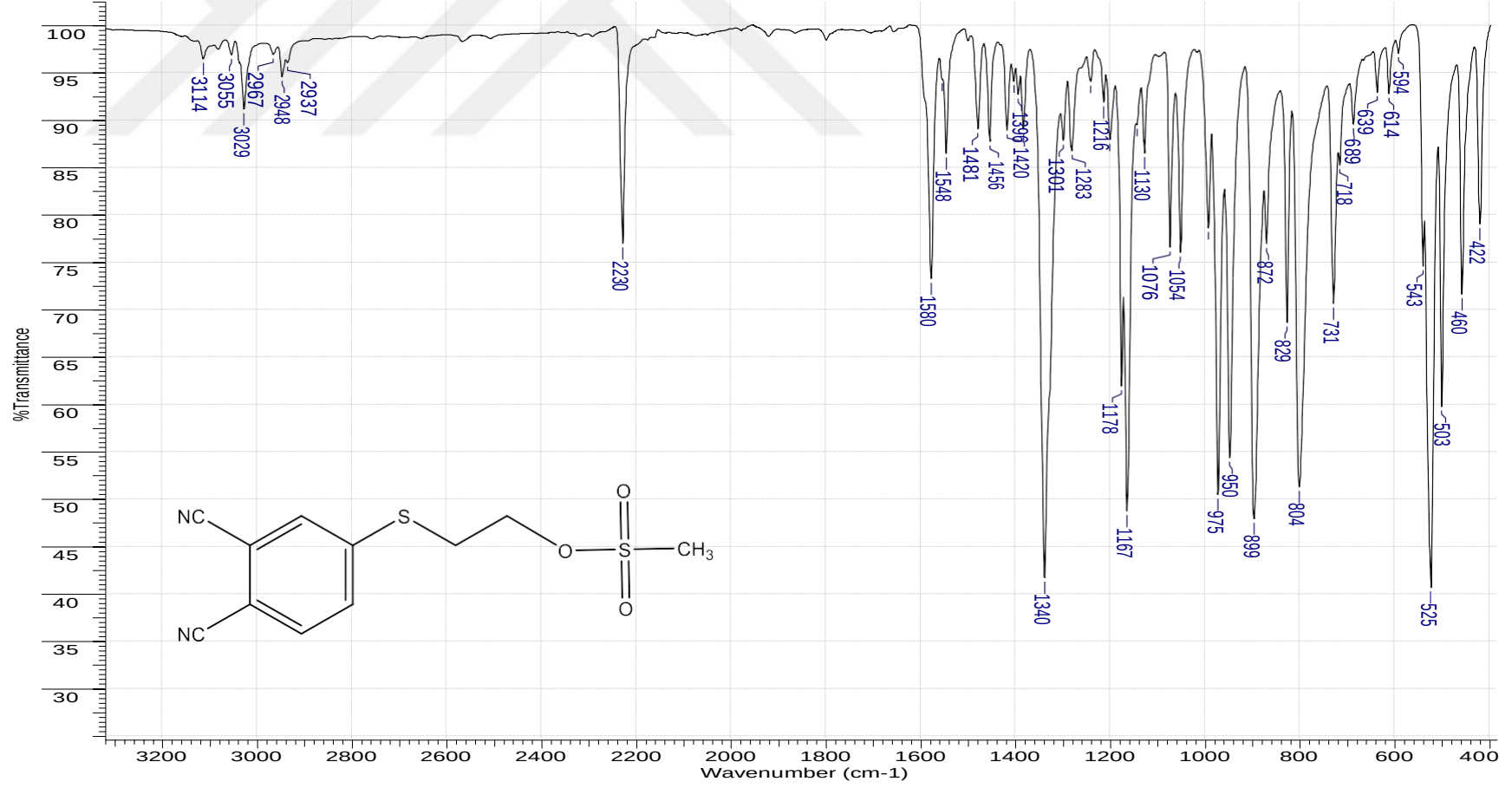
6. EKLER

EK A: Sentezlenen Yeni Bileşiklere Ait FT-IR, Kütle, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-vis Spektrumları

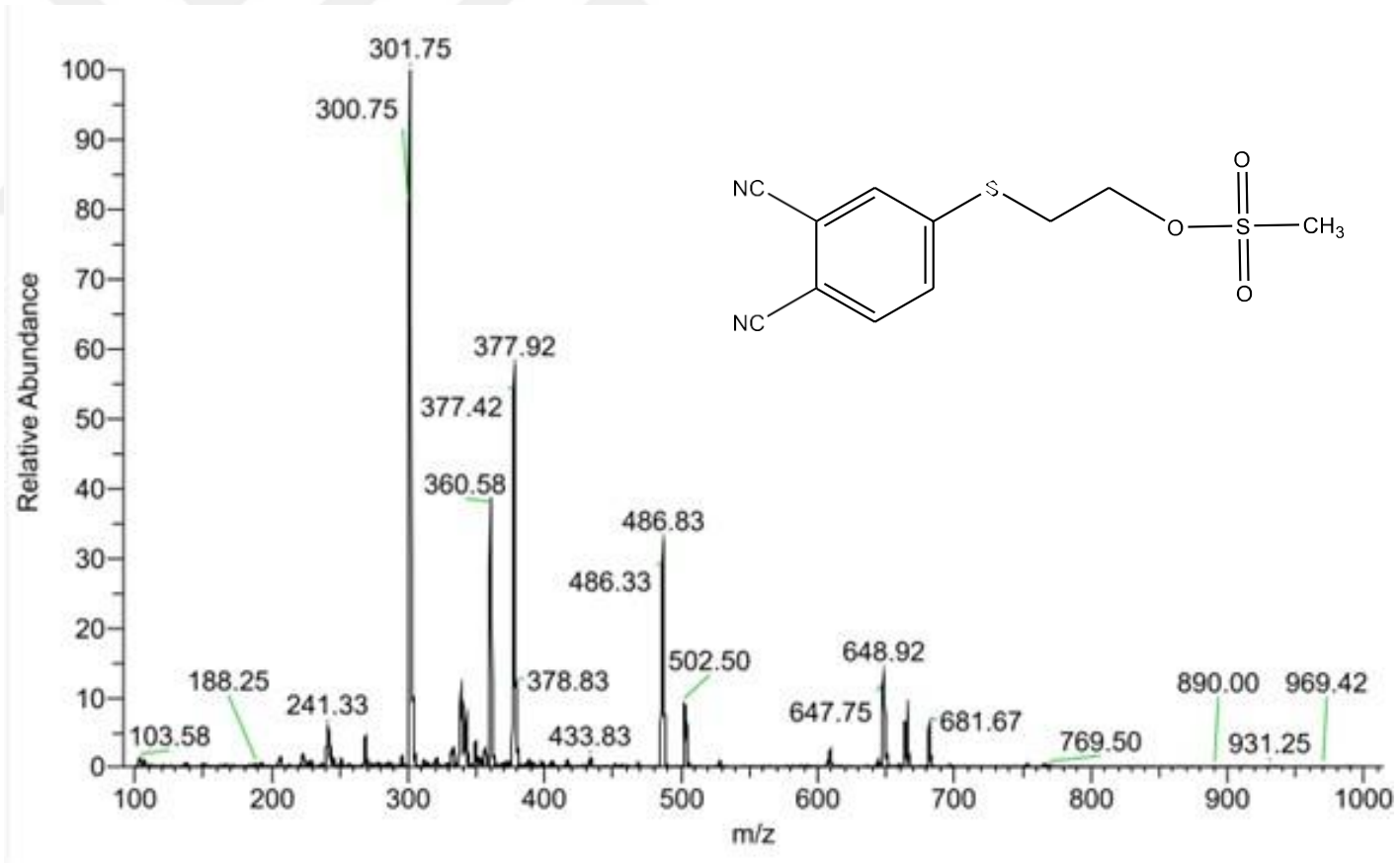




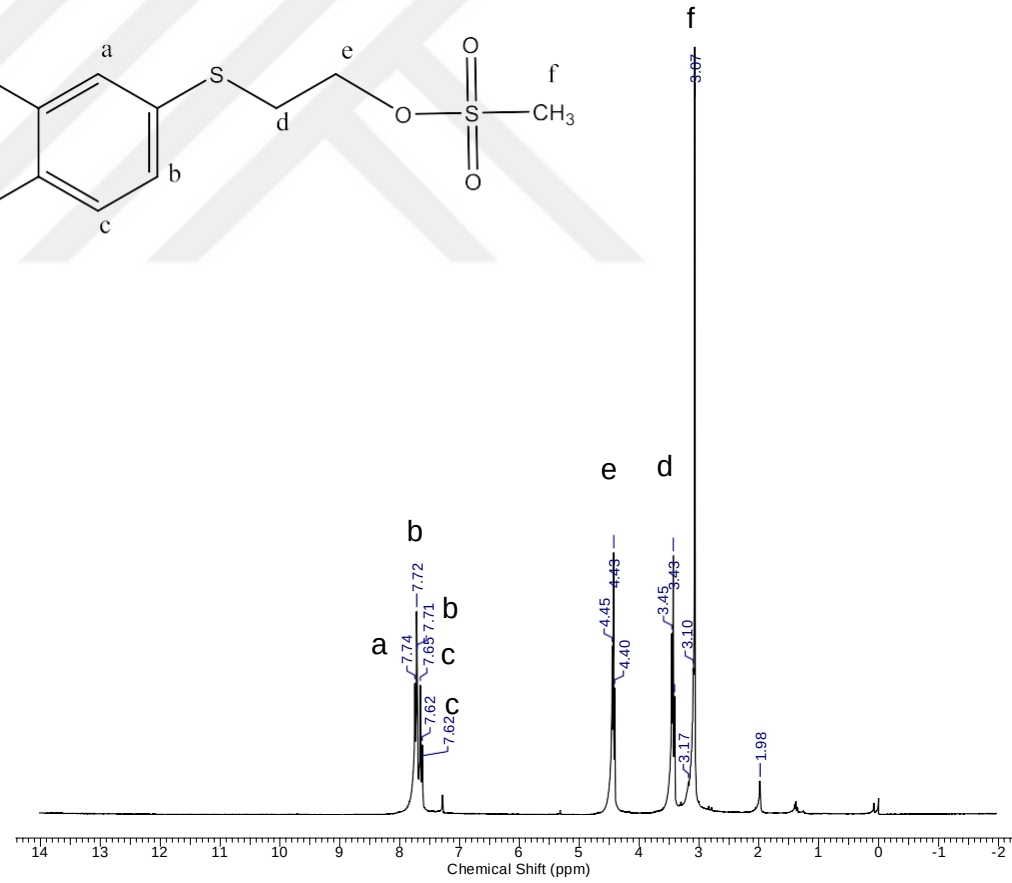
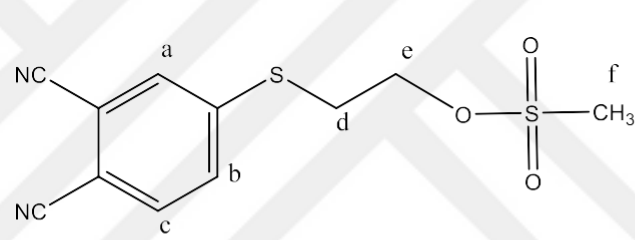
Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



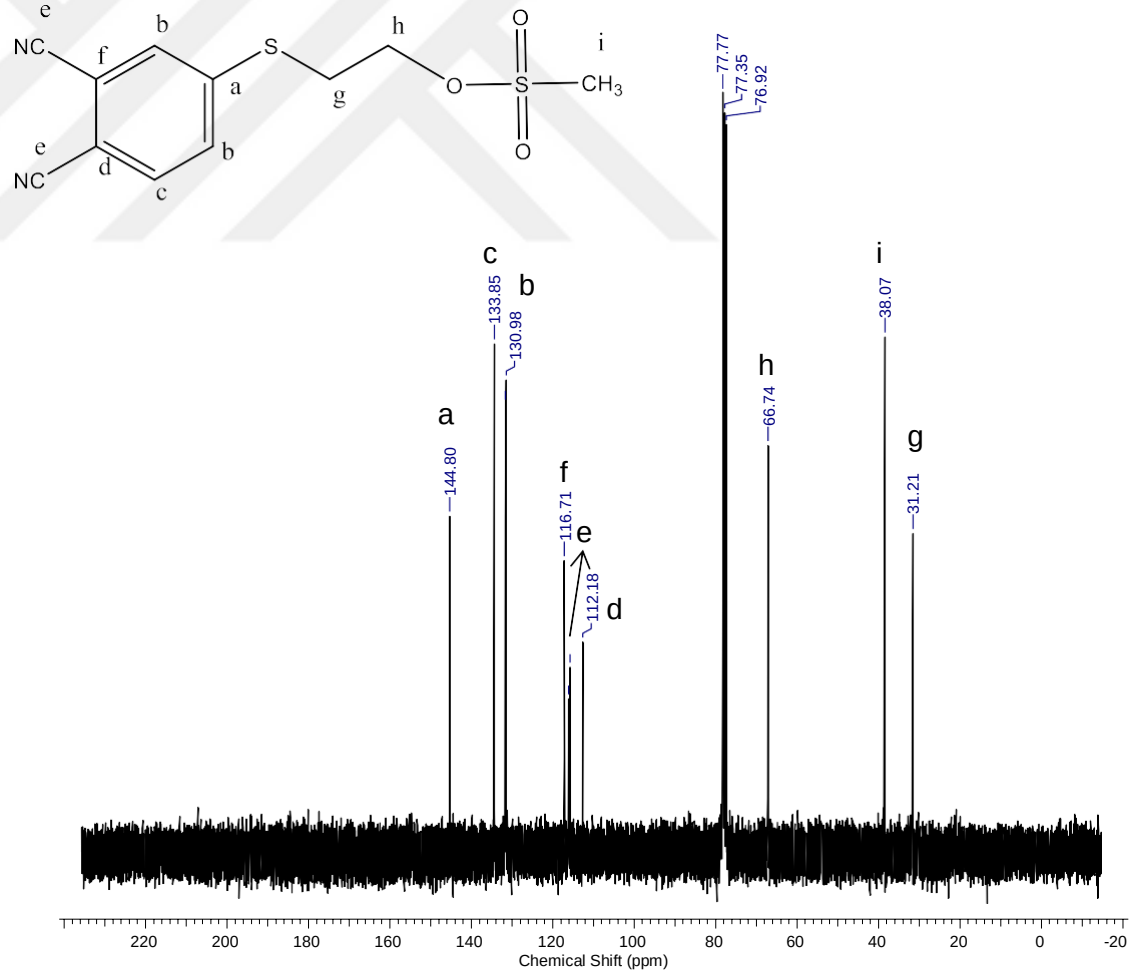
Şekil A. 2: 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



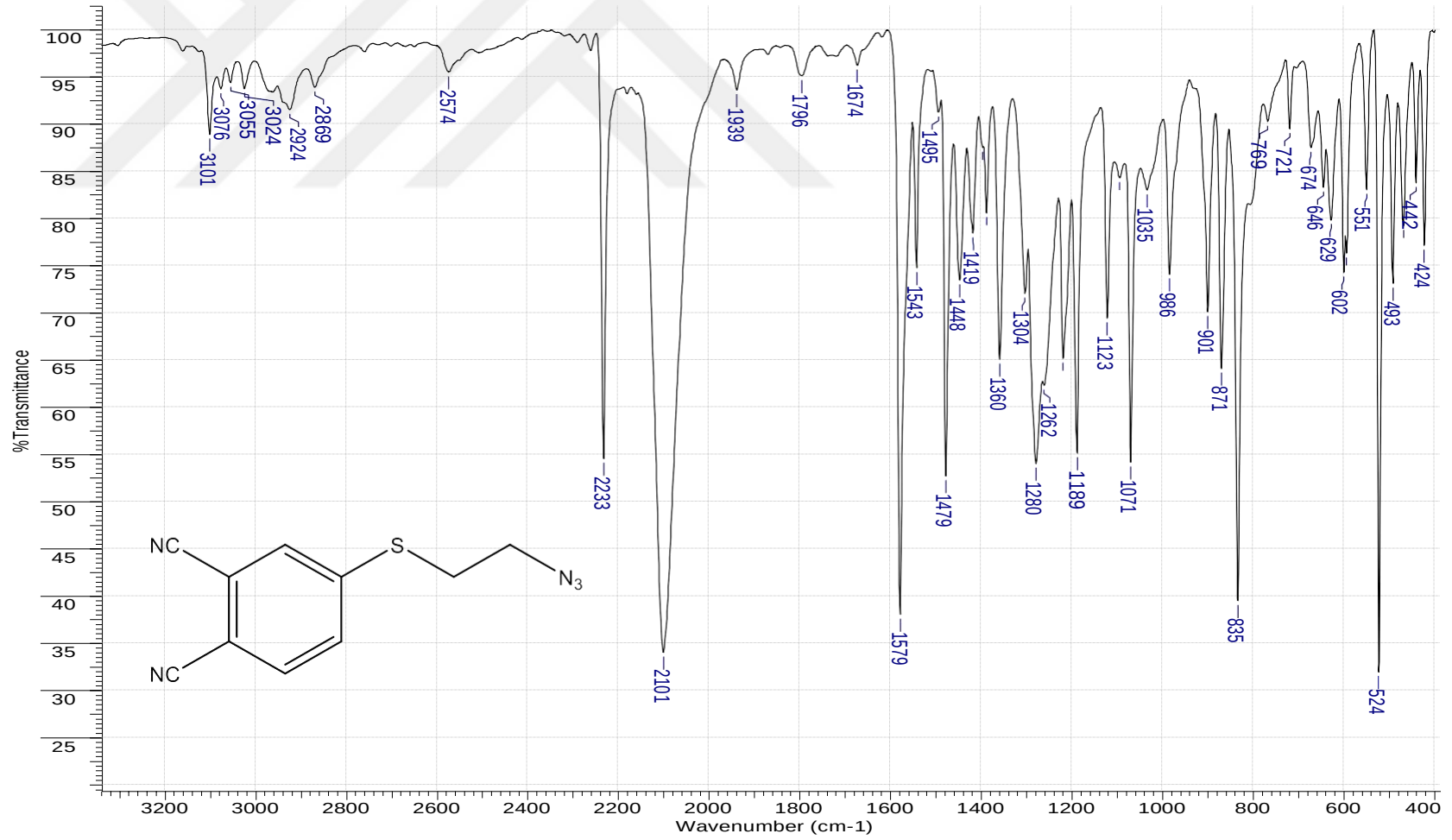
Şekil A. 3: 2 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



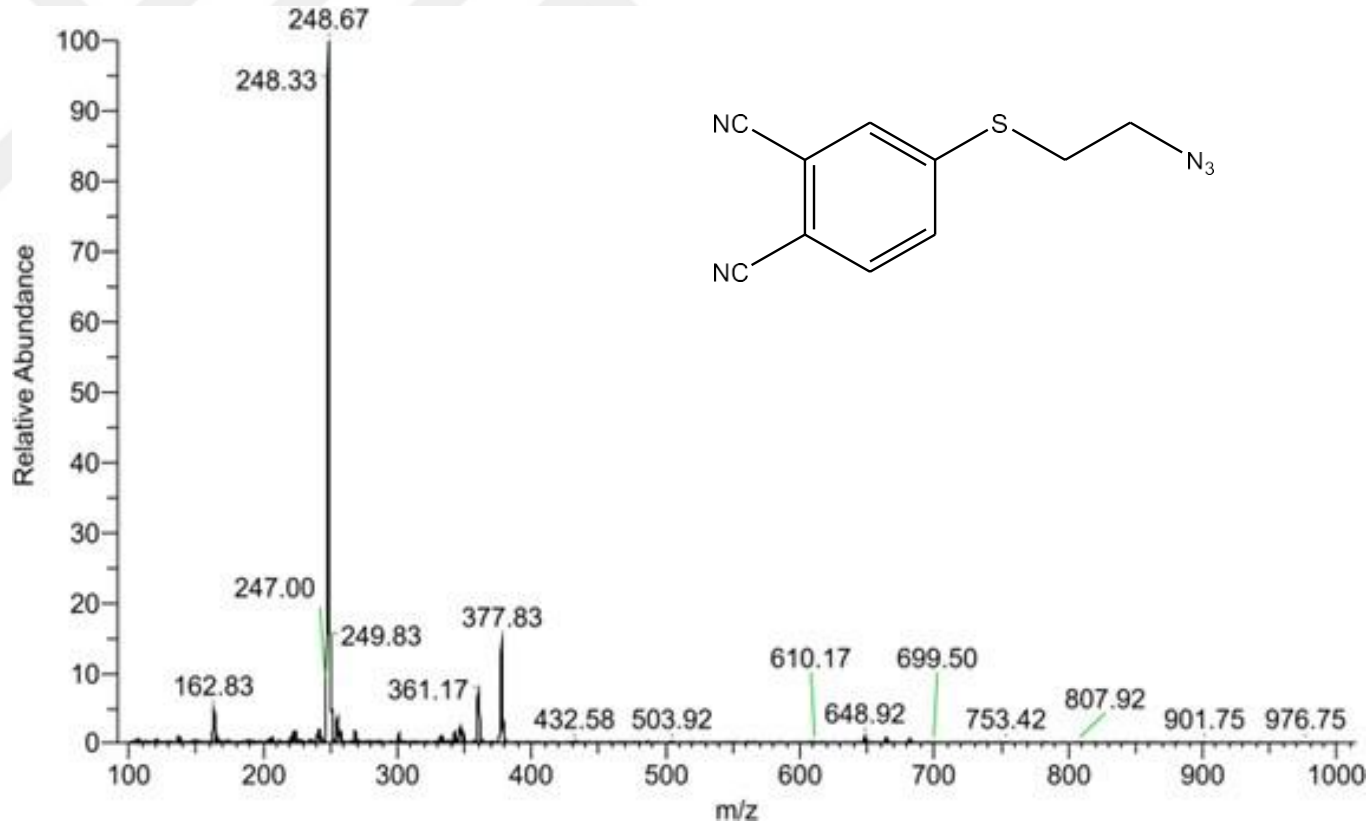
Şekil A. 4: 2 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



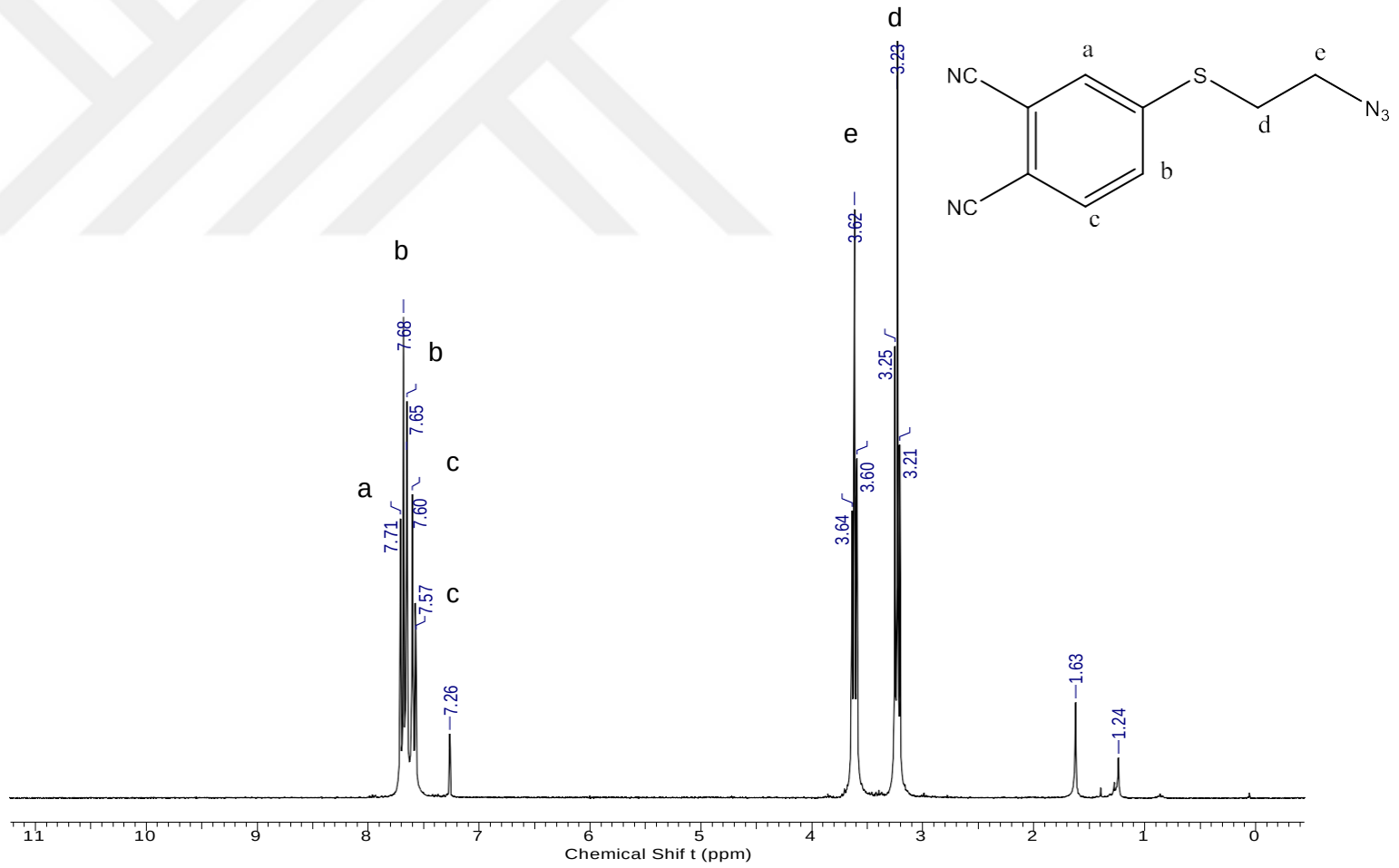
Şekil A. 5: 2 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



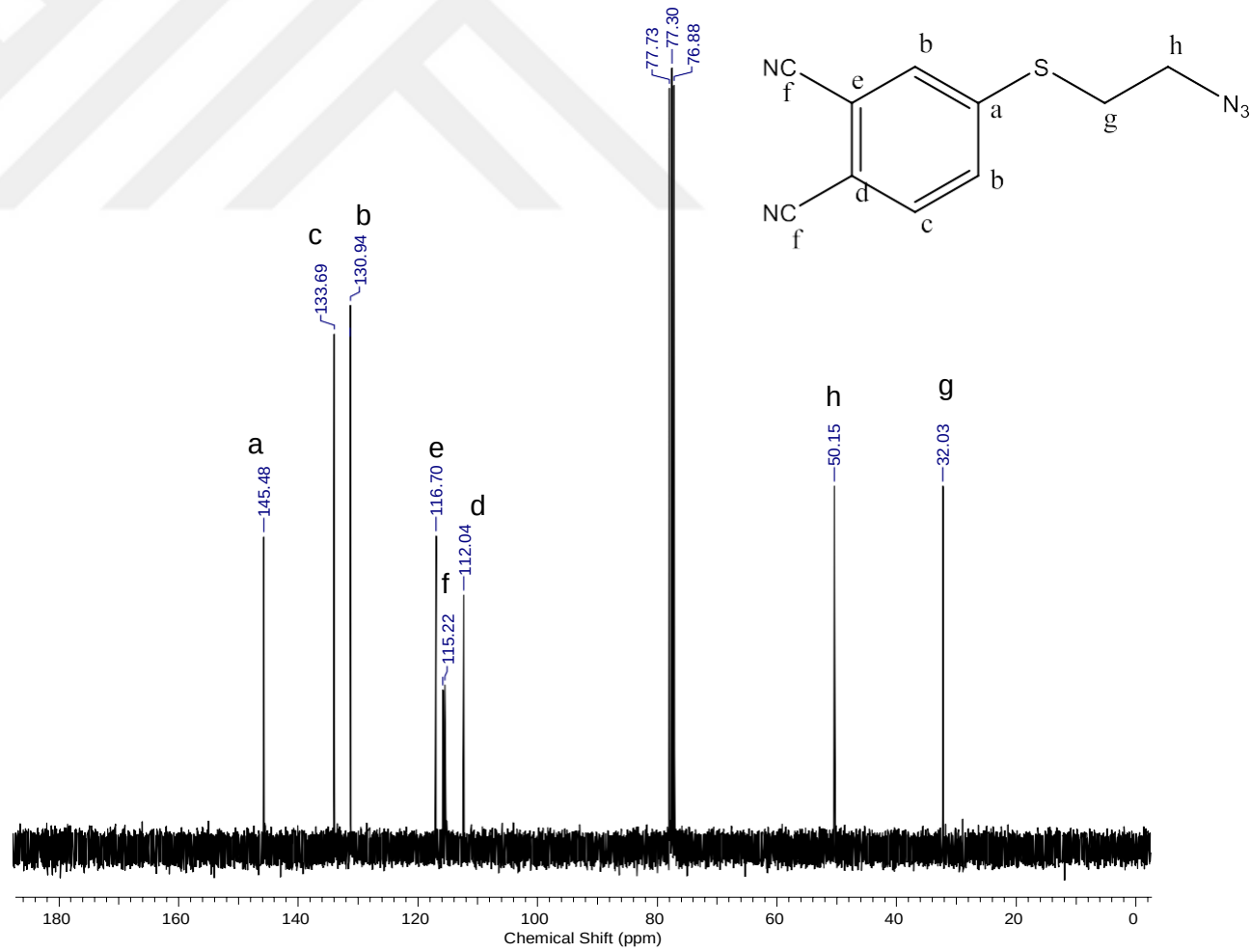
Şekil A. 6: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



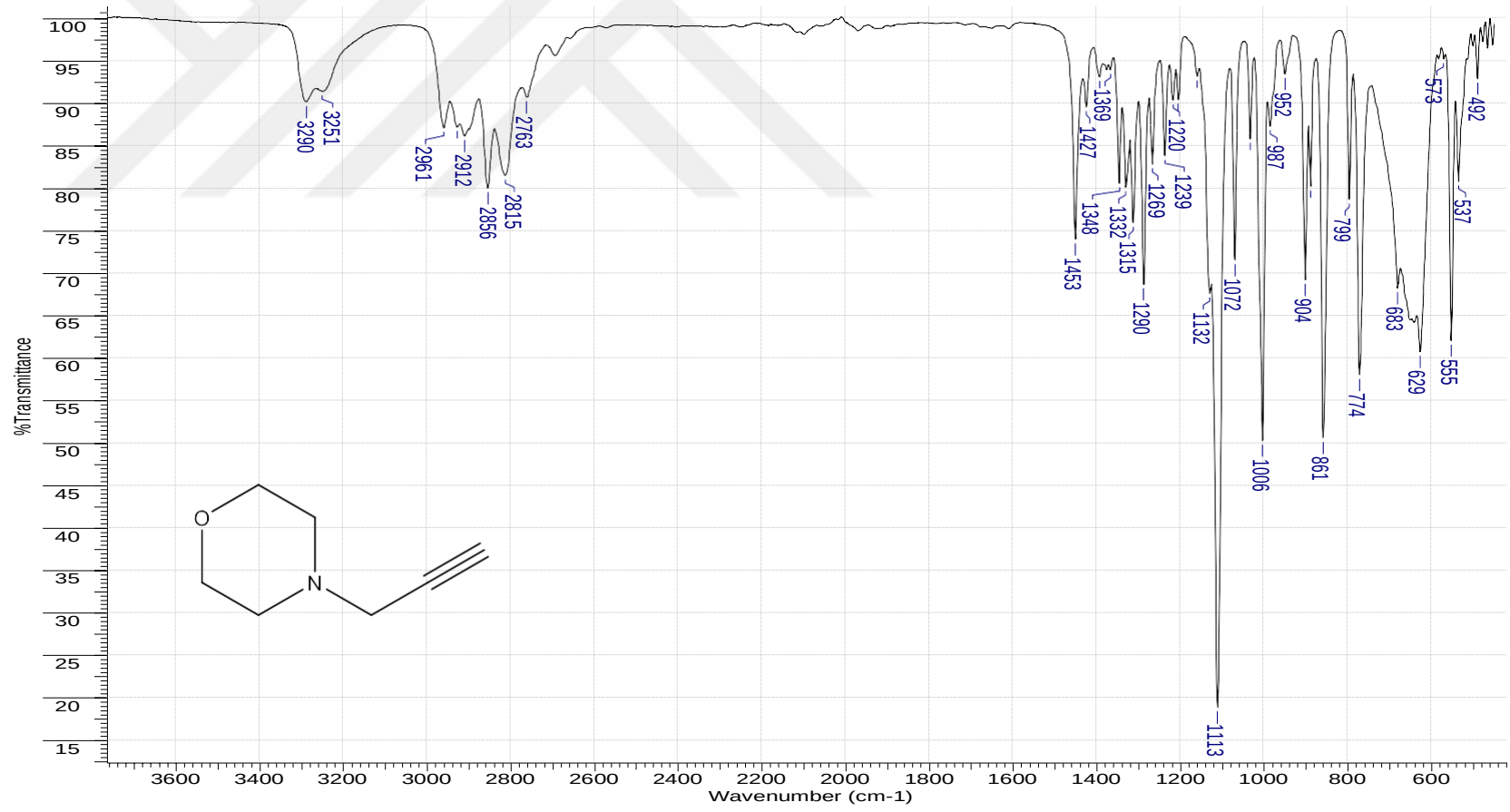
Şekil A. 7: 3 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



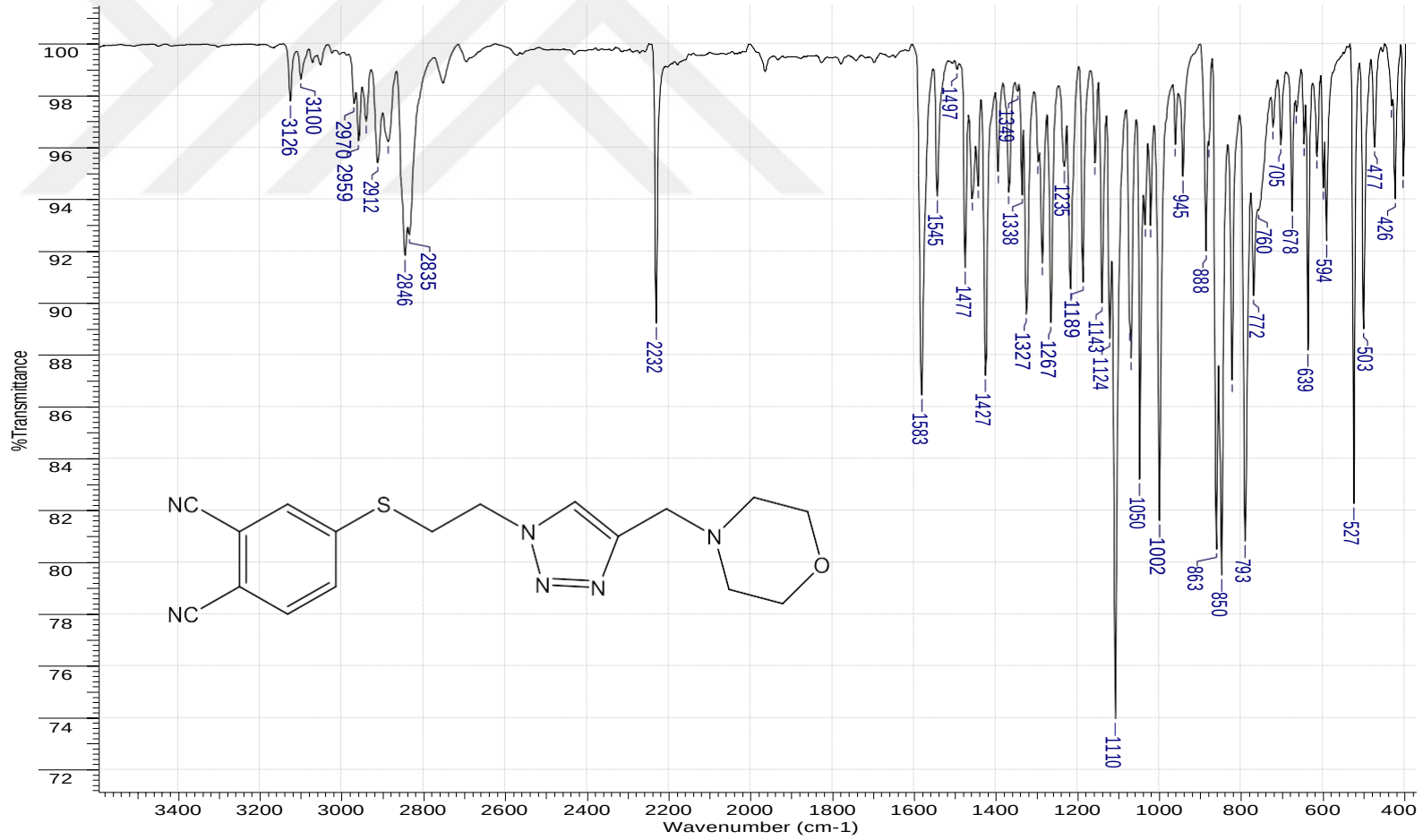
Şekil A. 8: 3 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu



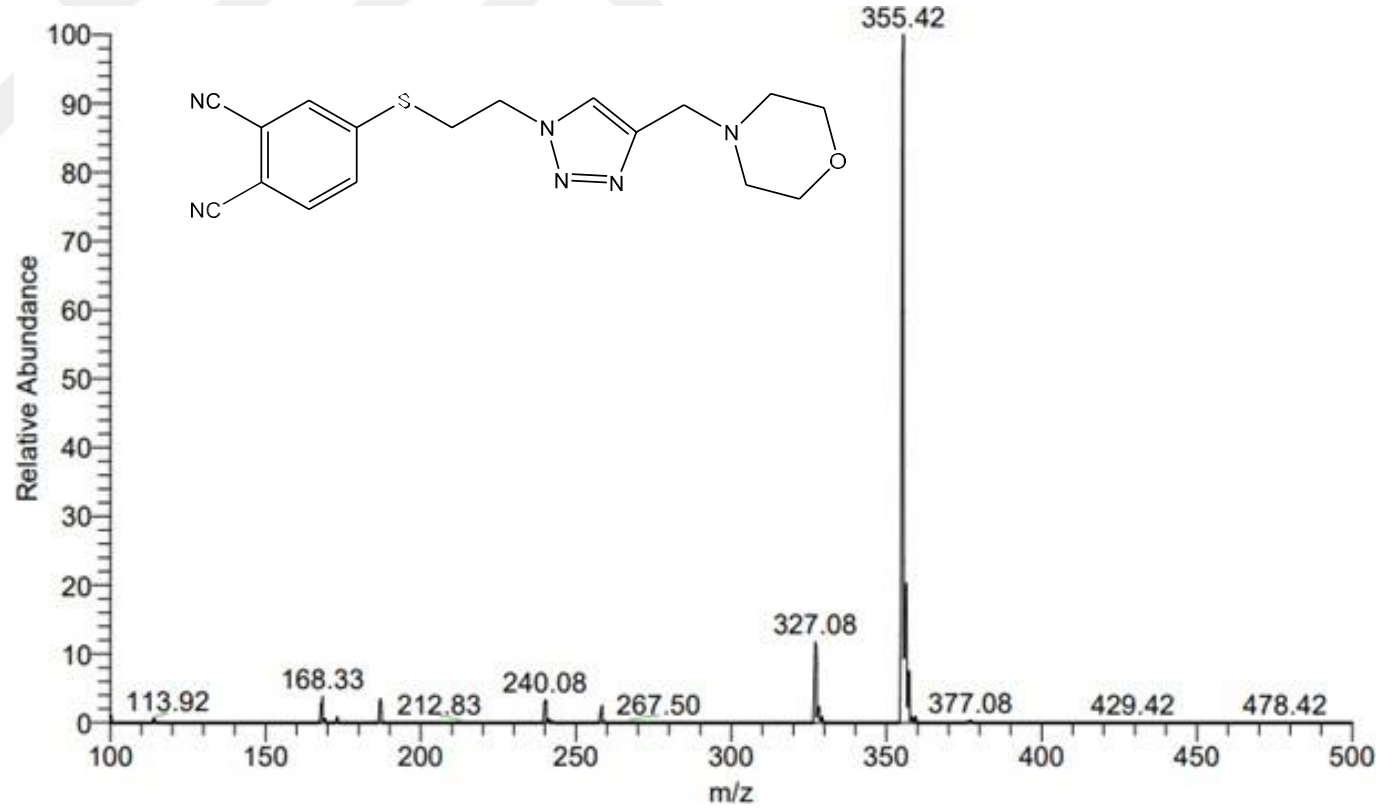
Şekil A. 9: 3 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



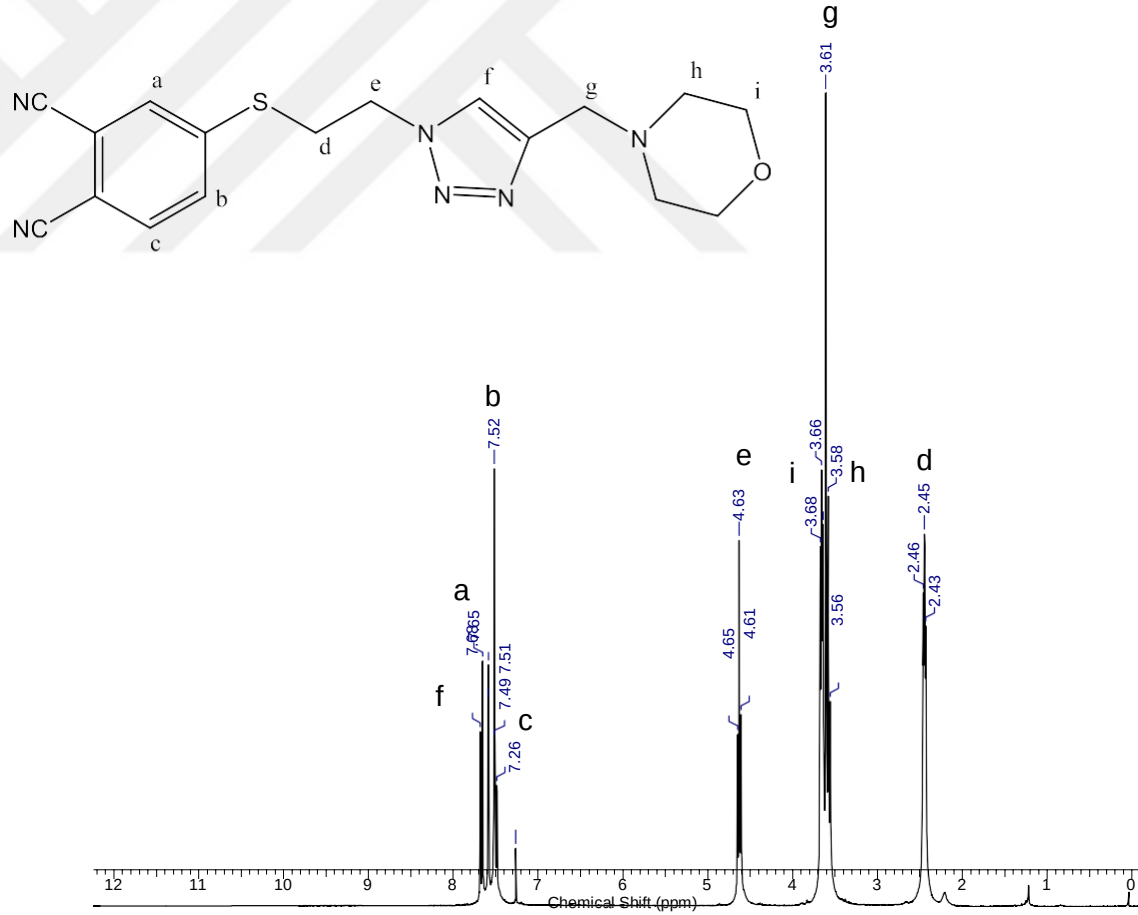
Şekil A. 10: 4 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



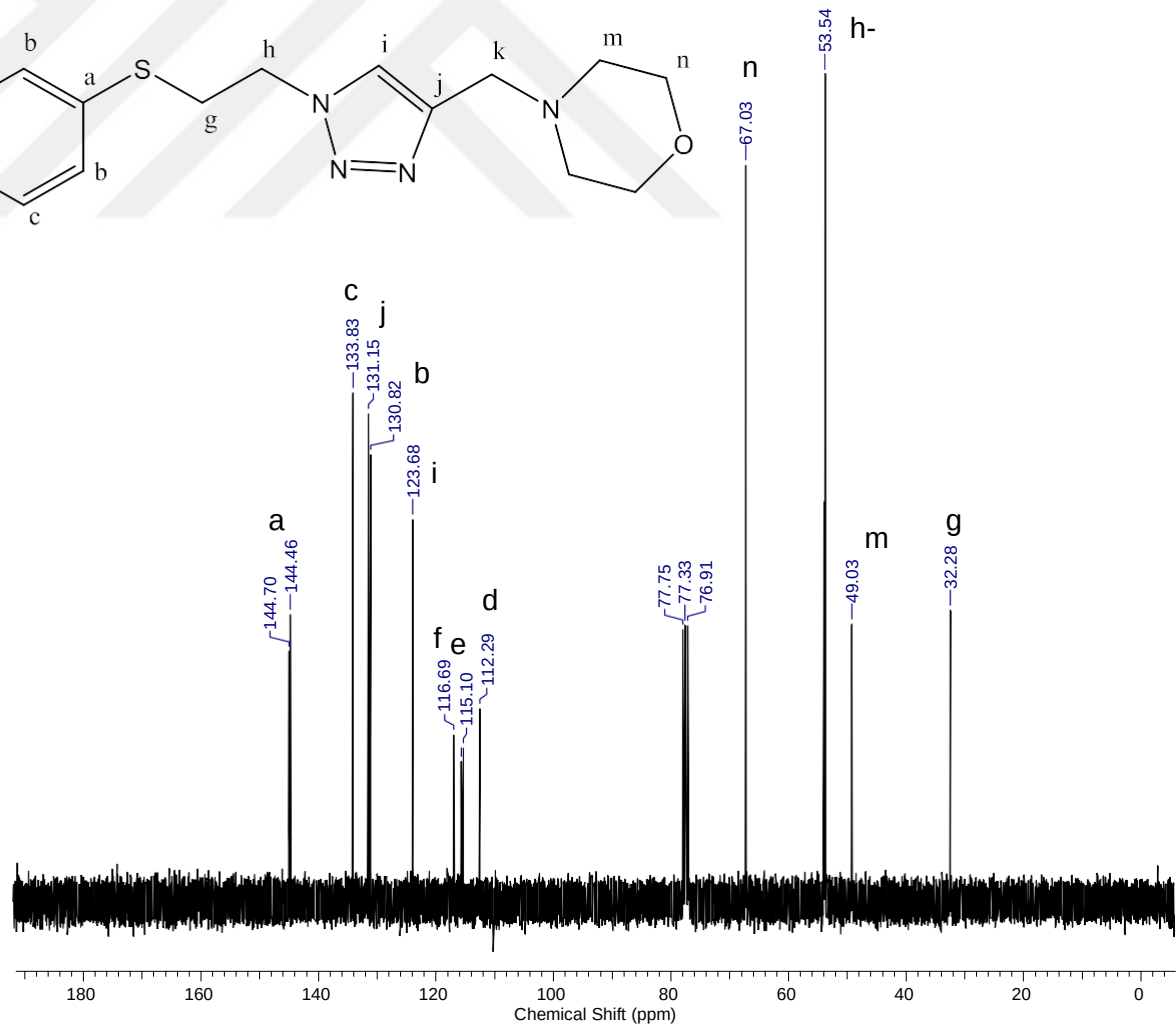
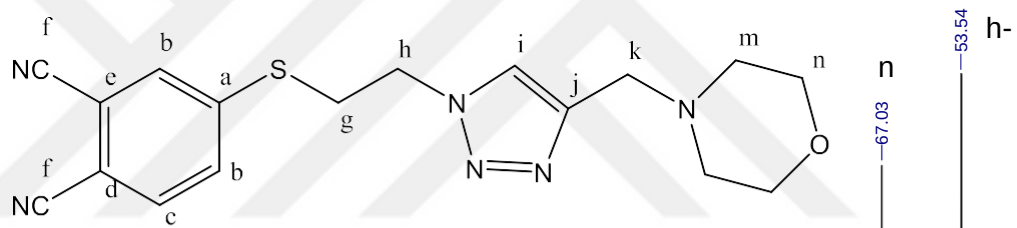
Şekil A. 11: 5 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



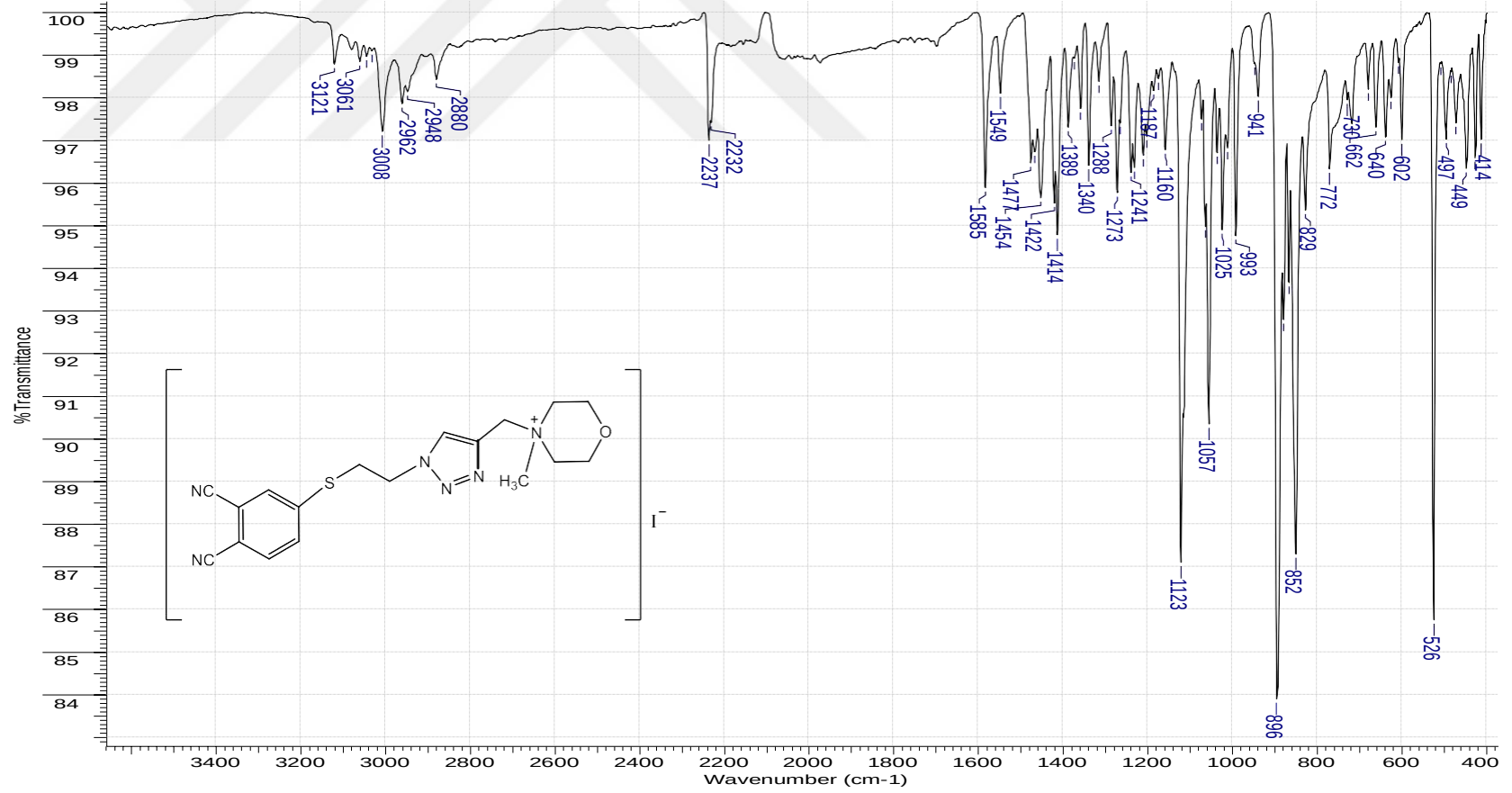
Şekil A. 12: 5 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



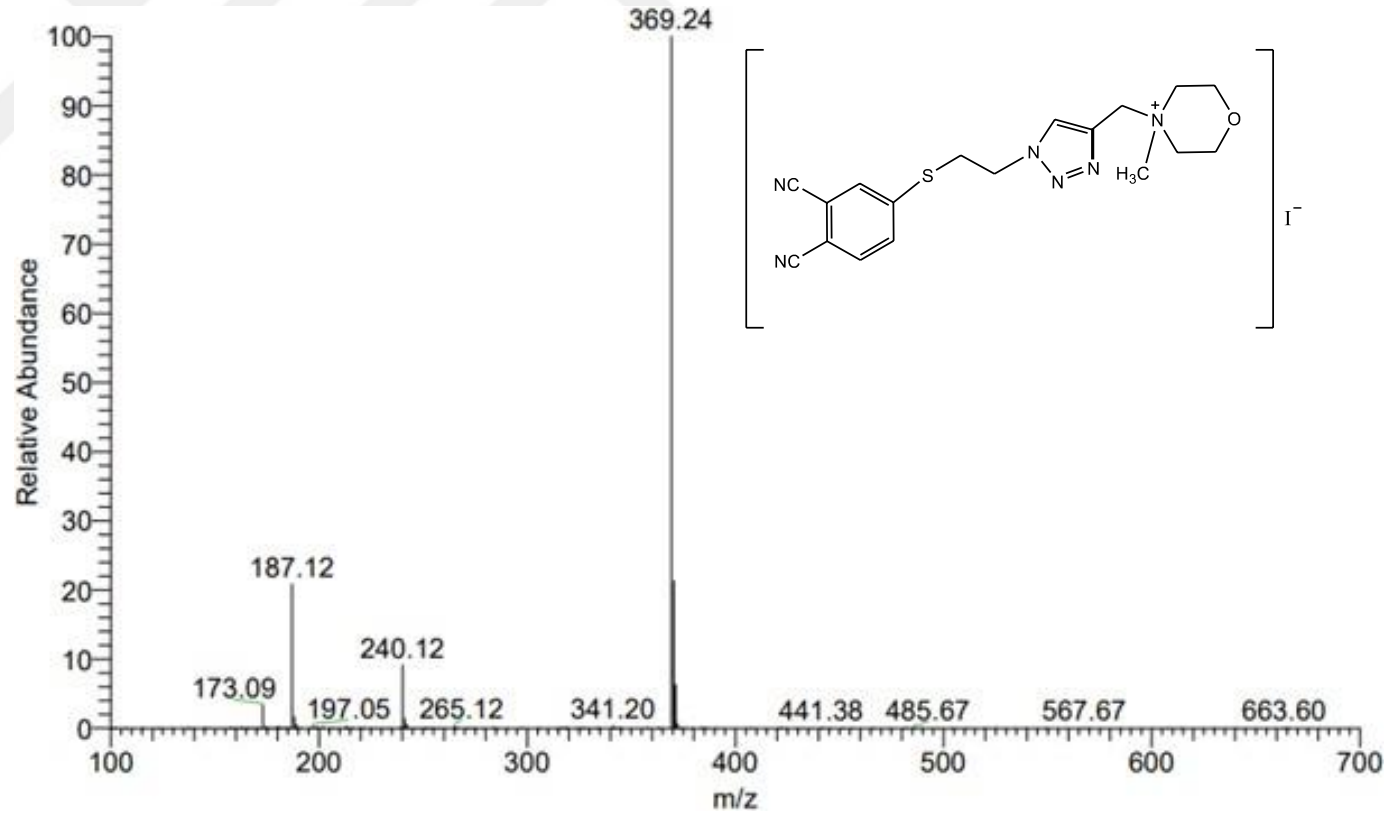
Şekil A. 13: 5 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



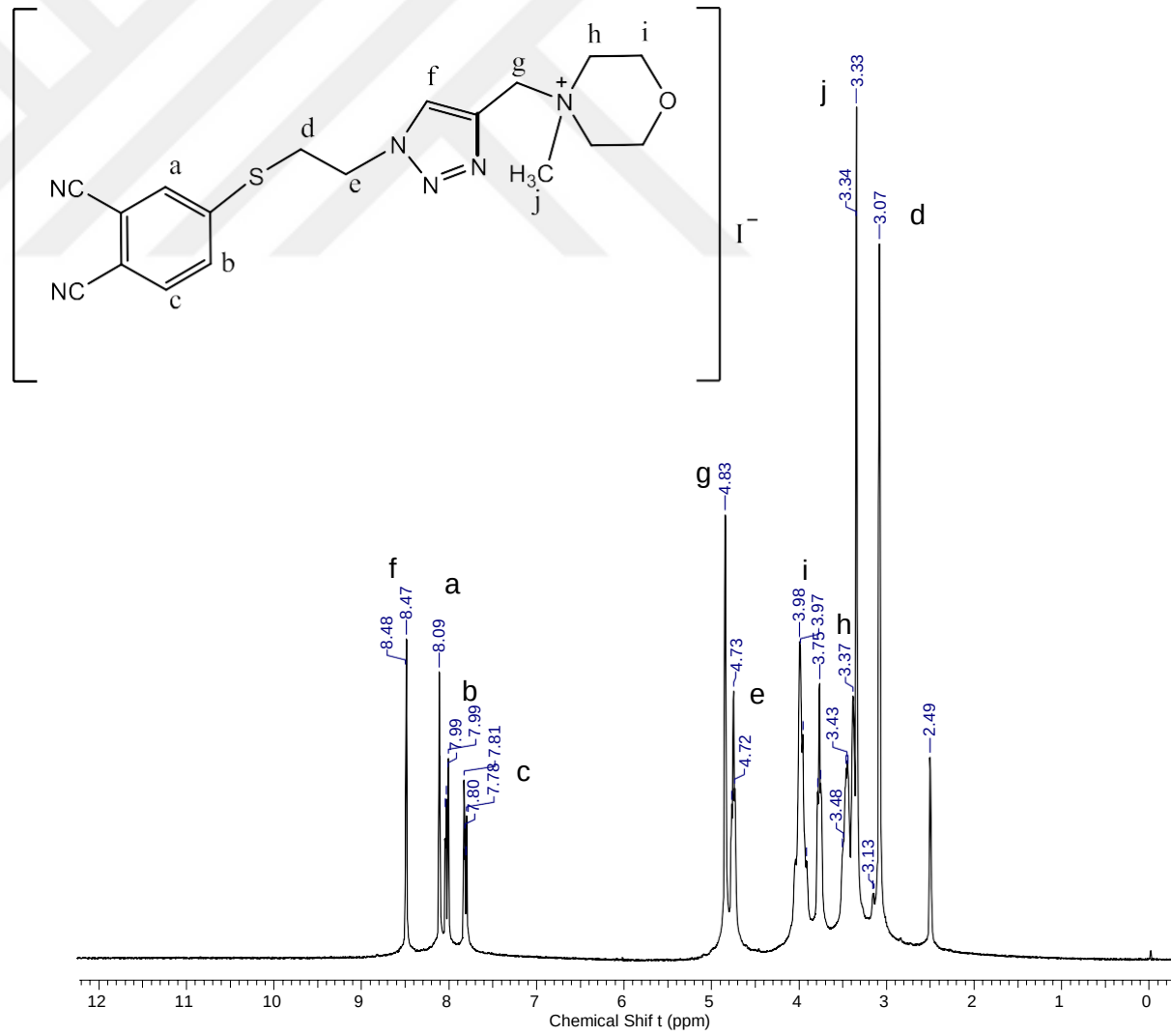
Şekil A. 14: 5 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



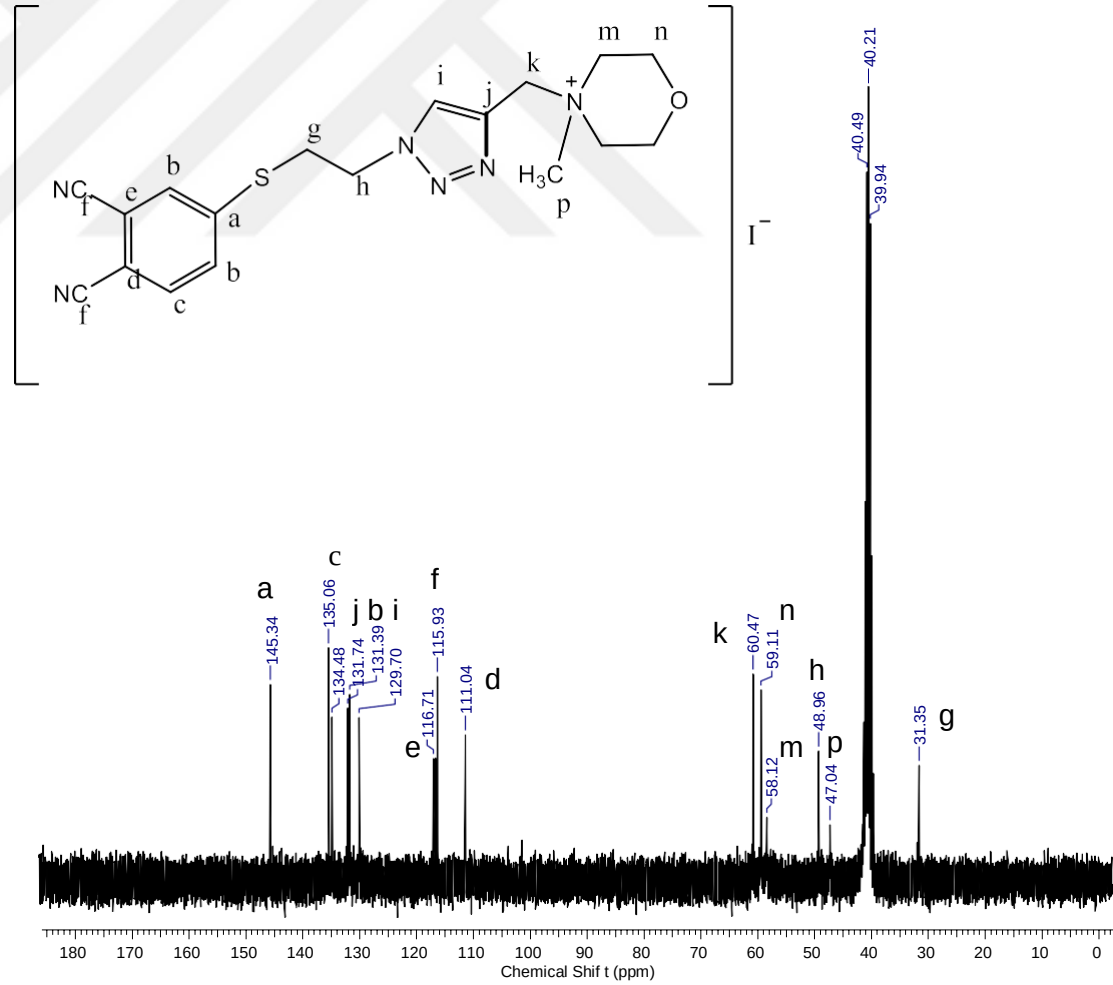
Şekil A. 15: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



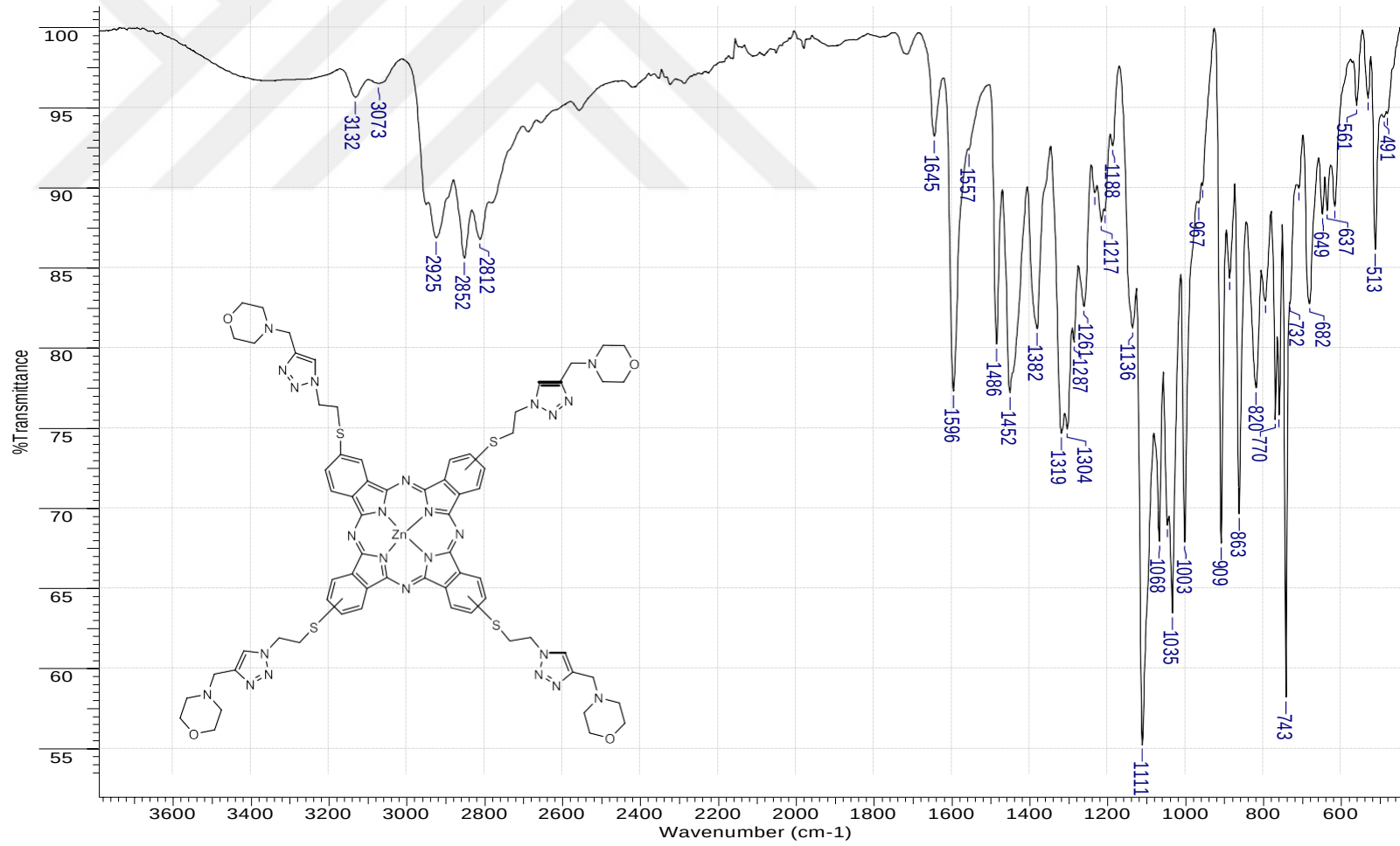
Şekil A. 16: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



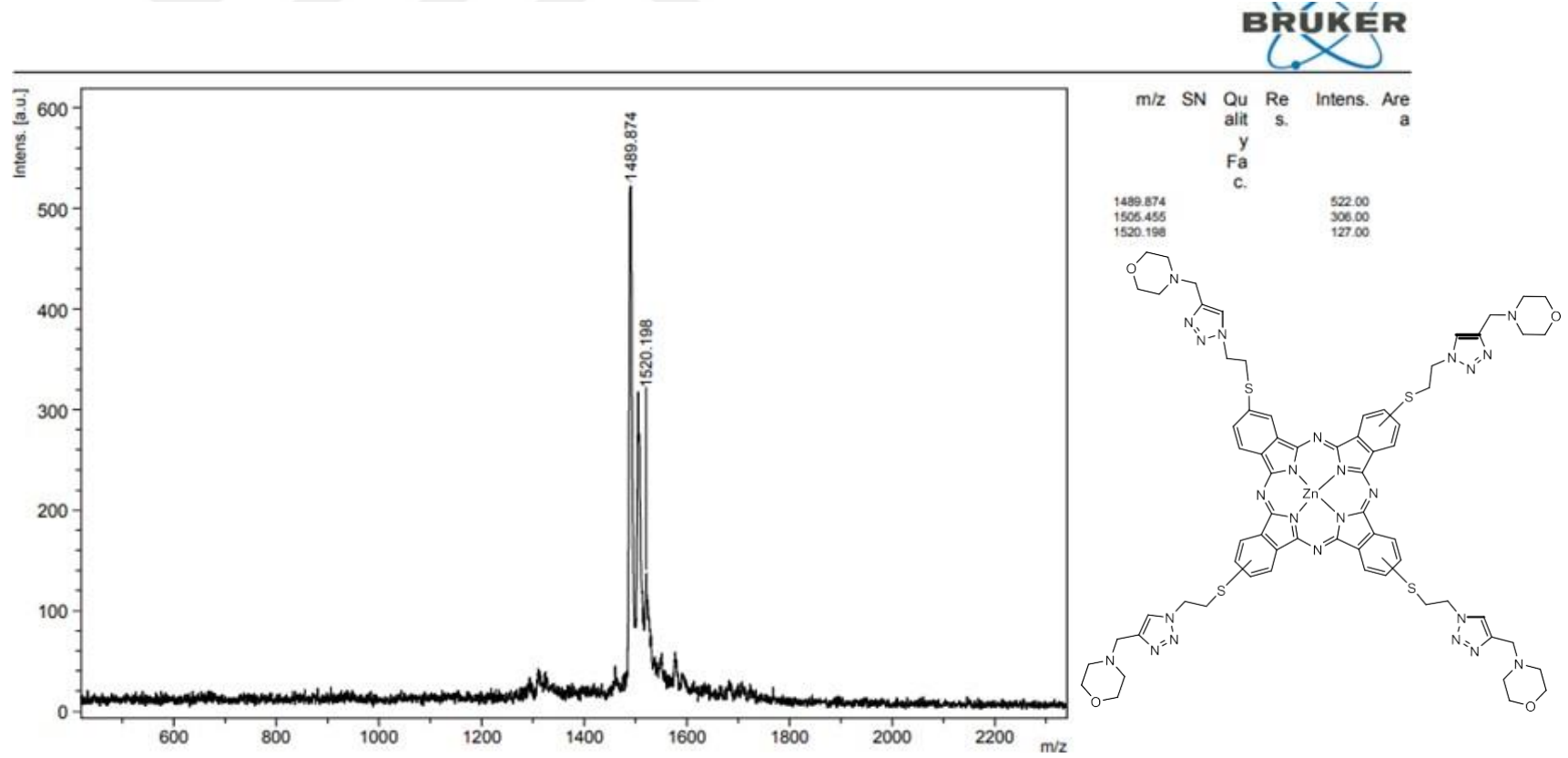
Şekil A. 17: 6 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



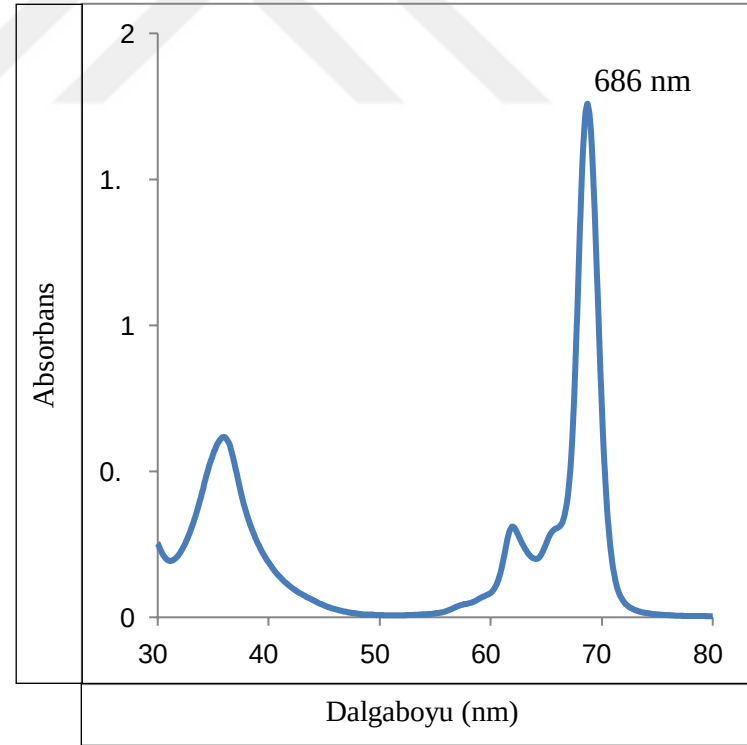
Şekil A. 18: 6 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



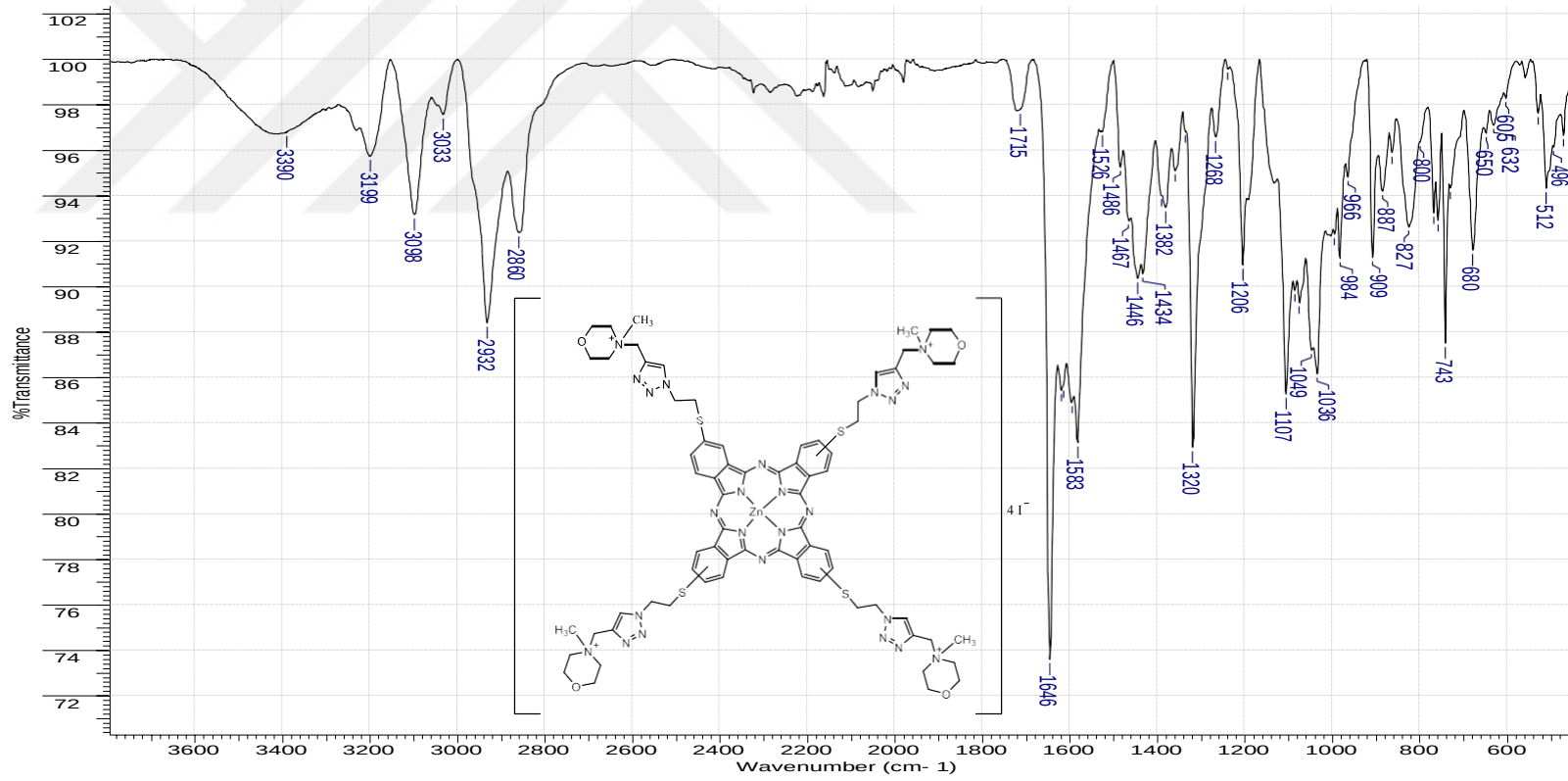
Şekil A. 19: ZnPc-I bileşiğine ait FT-IR spektrumu



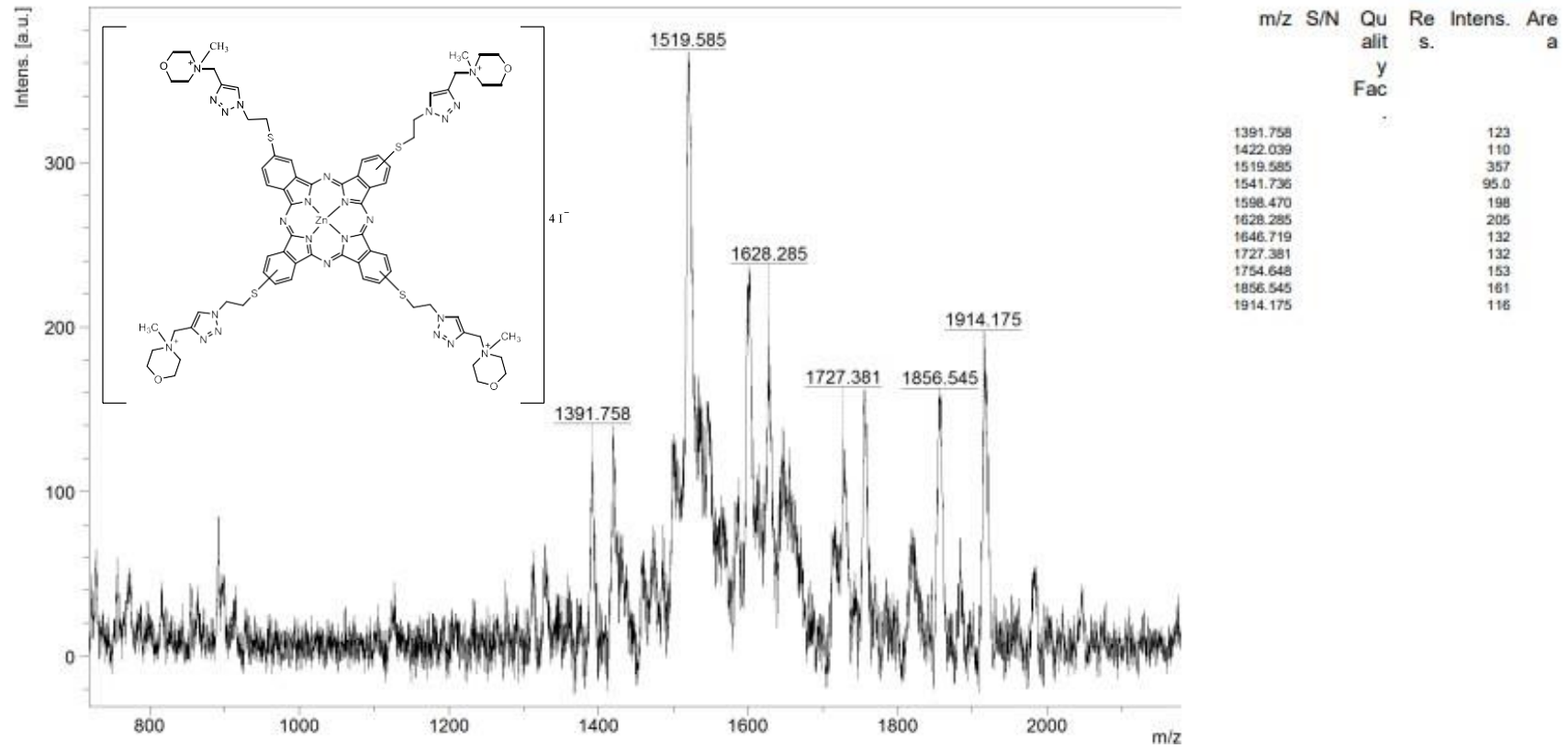
Şekil A. 20: ZnPc-I bileşiğine ait kütle spektrumu



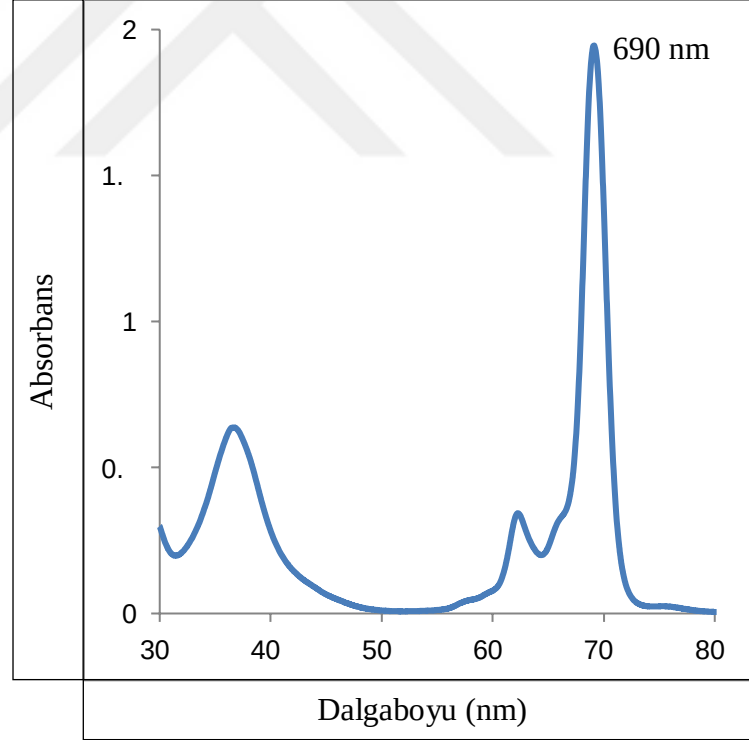
Şekil A. 21: ZnPc-I bileşiğine ait UV-vis spektrumu (CHCl_3 , 1×10^{-5} M)



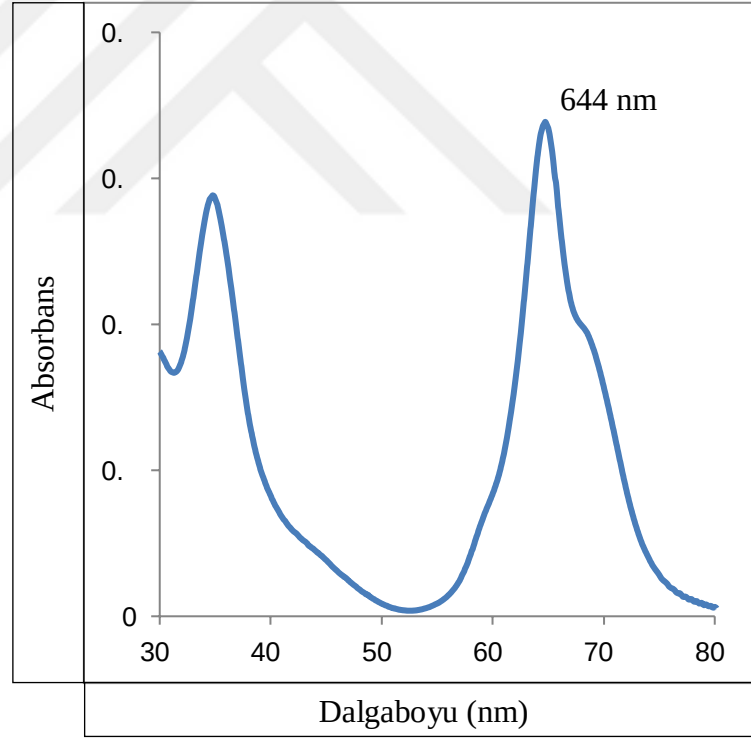
Şekil A. 22: ZnPc-II bileşiğine ait FT-IR spektrumu



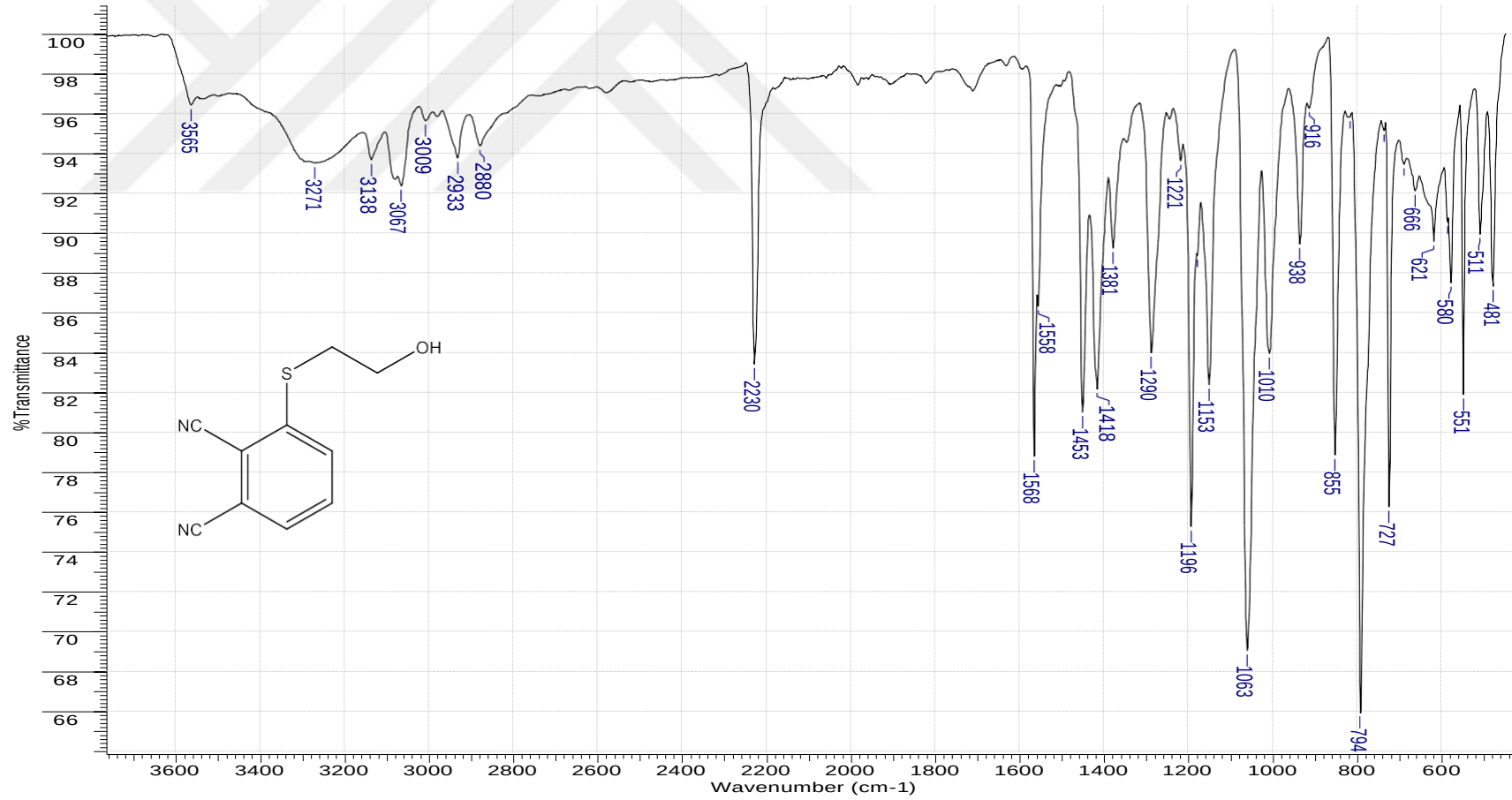
Şekil A. 23: ZnPc-II bileşiğine ait kütle spektrumu



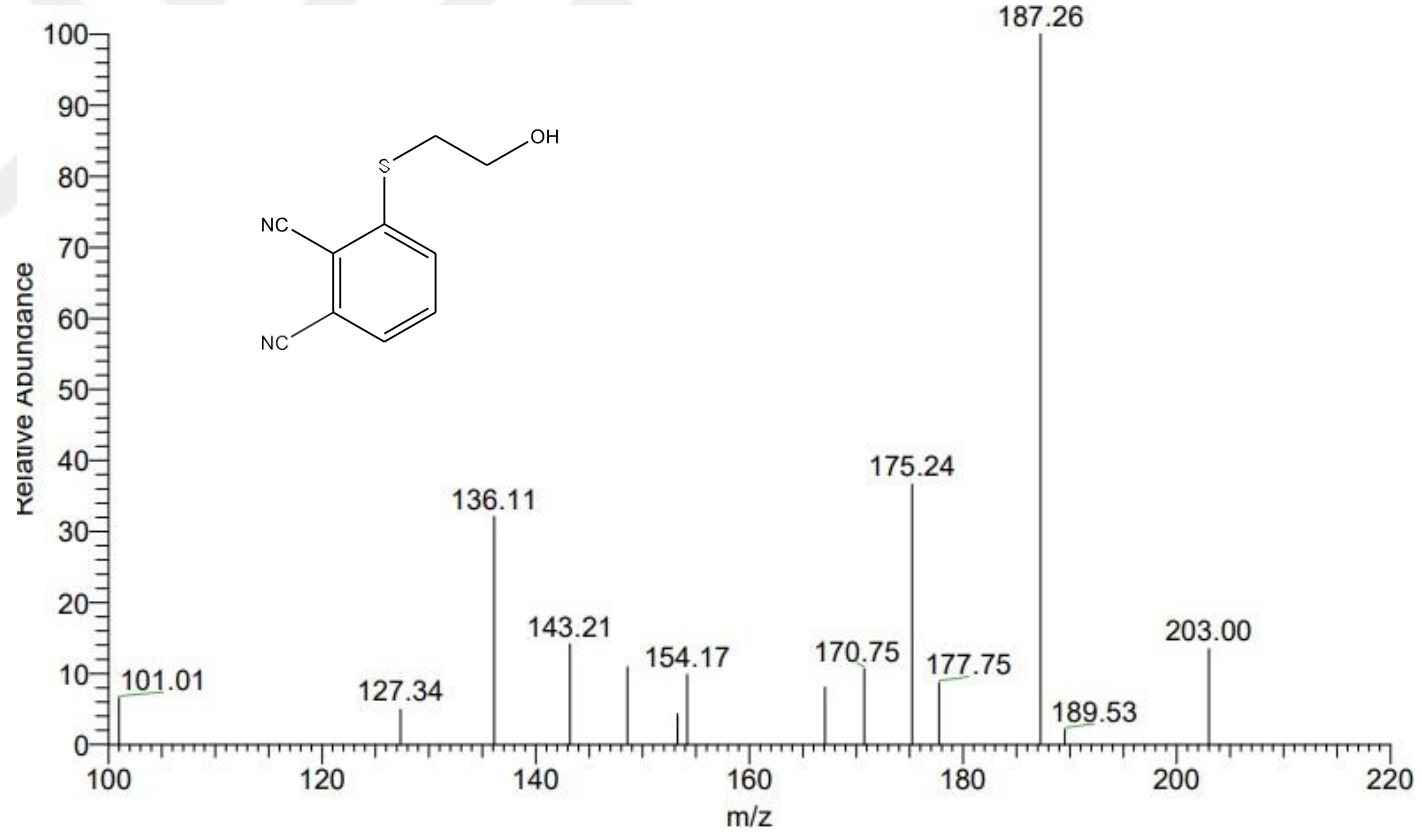
Şekil A. 24: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$)



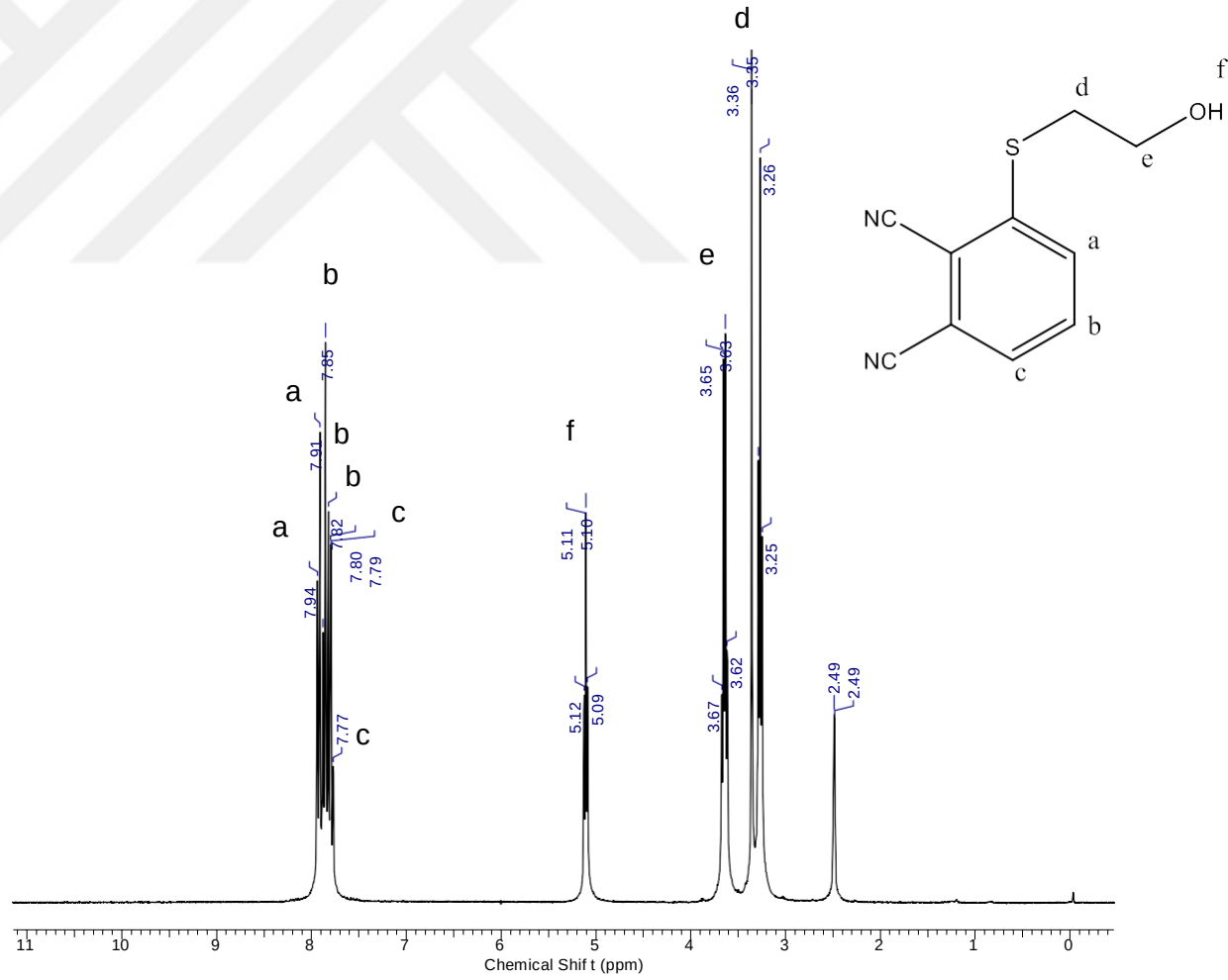
Şekil A. 25: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Su, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$)



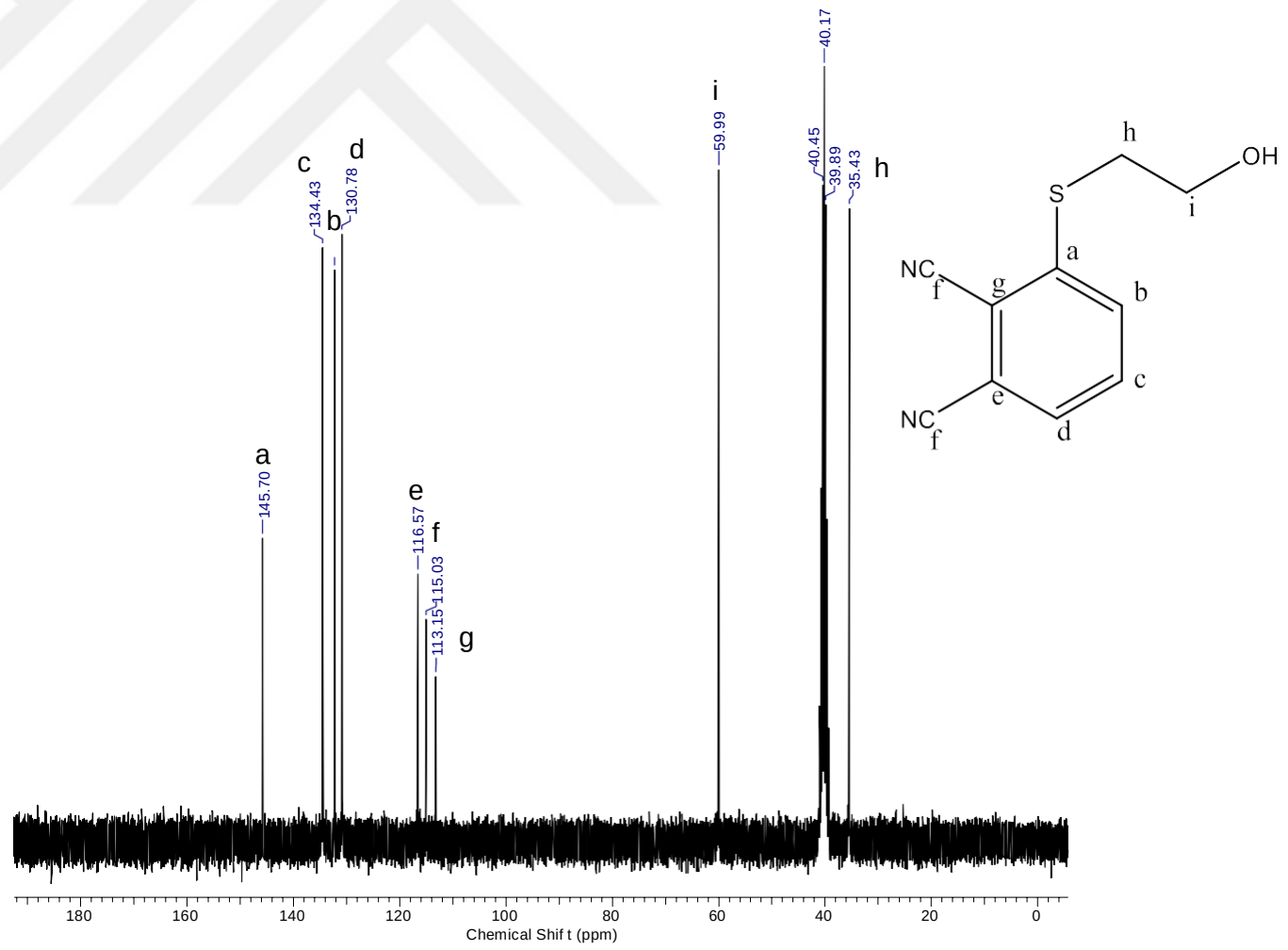
Şekil A. 26: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



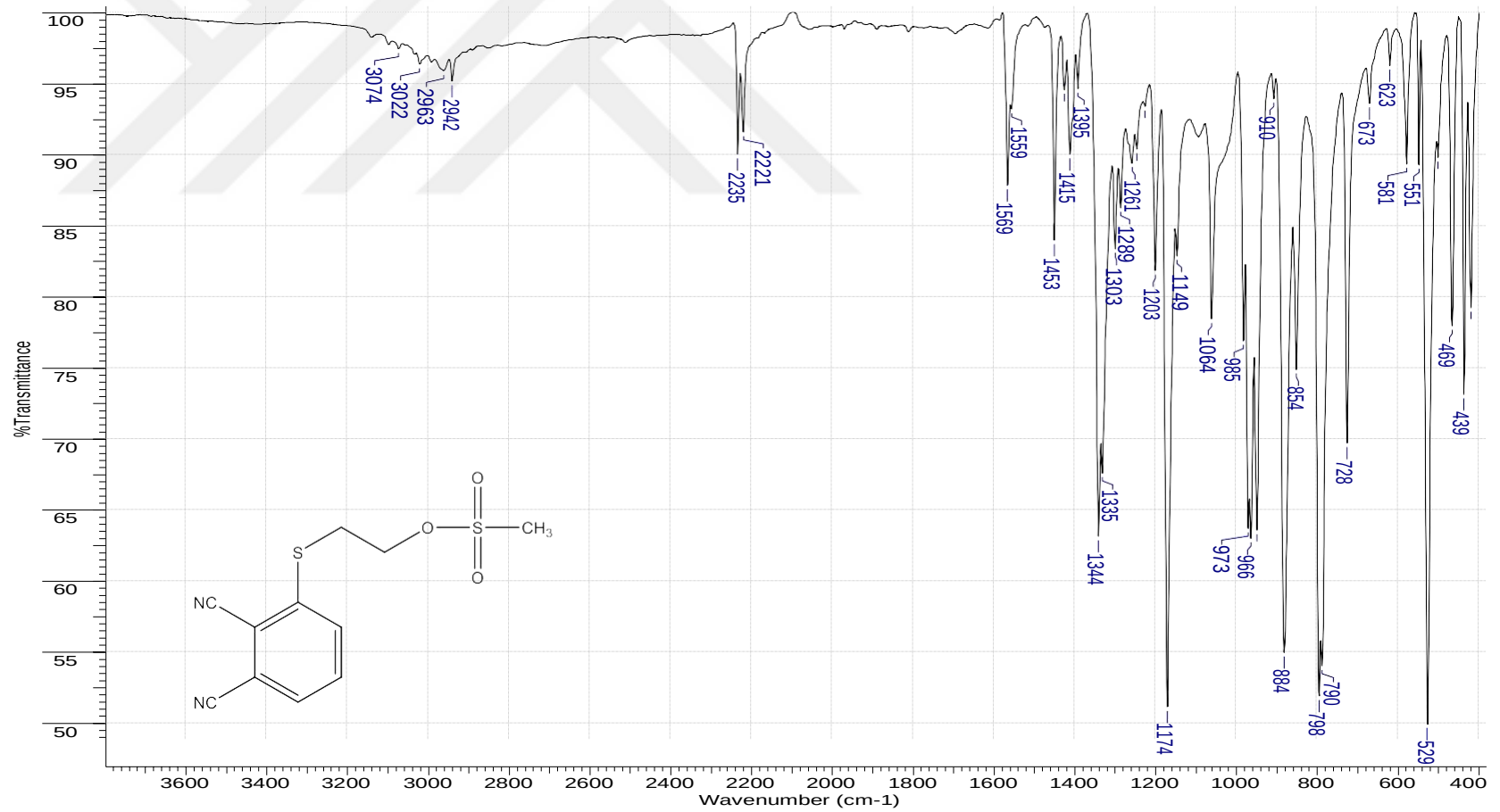
Şekil A. 27: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



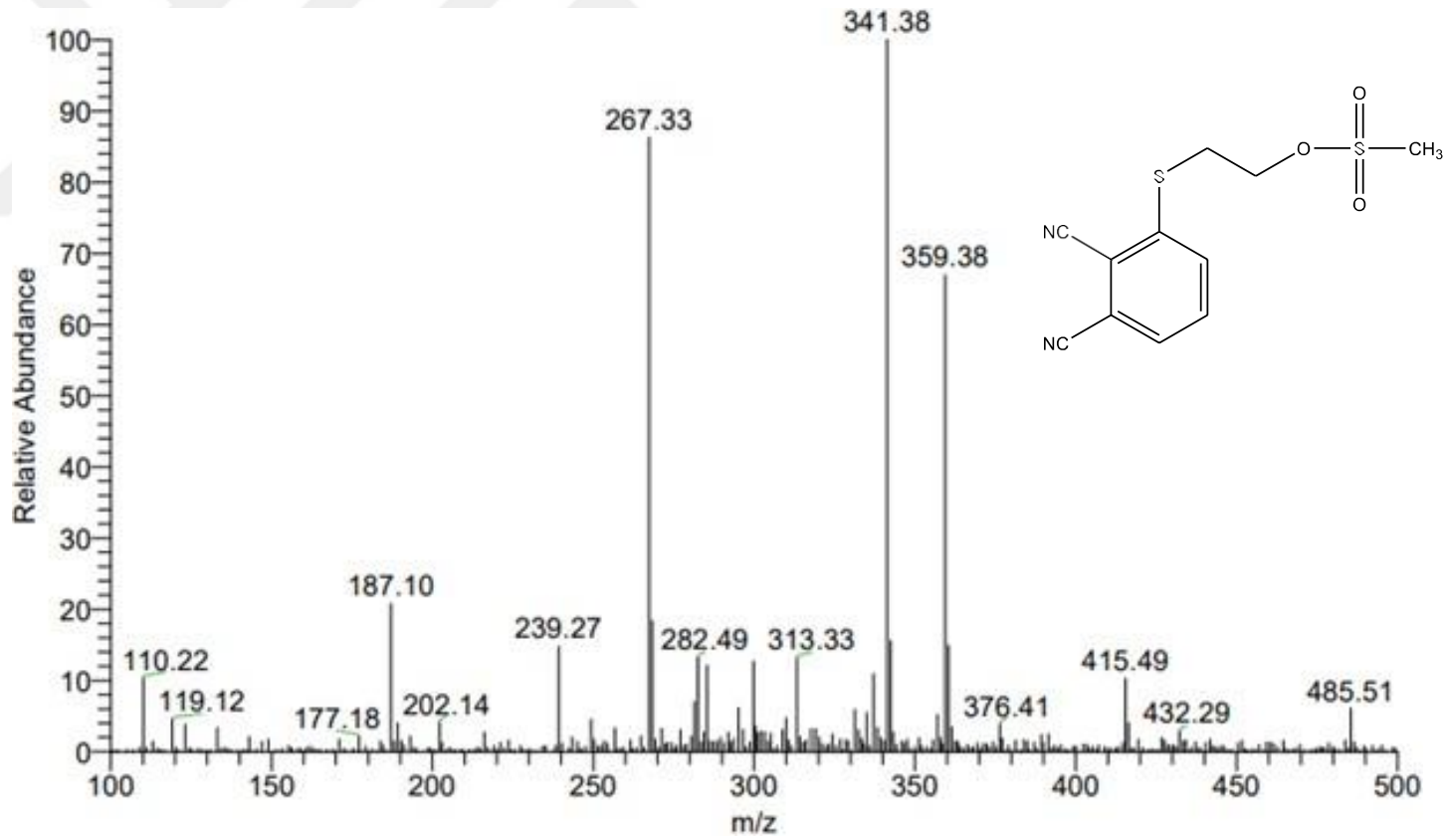
Şekil A. 28: 7 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu



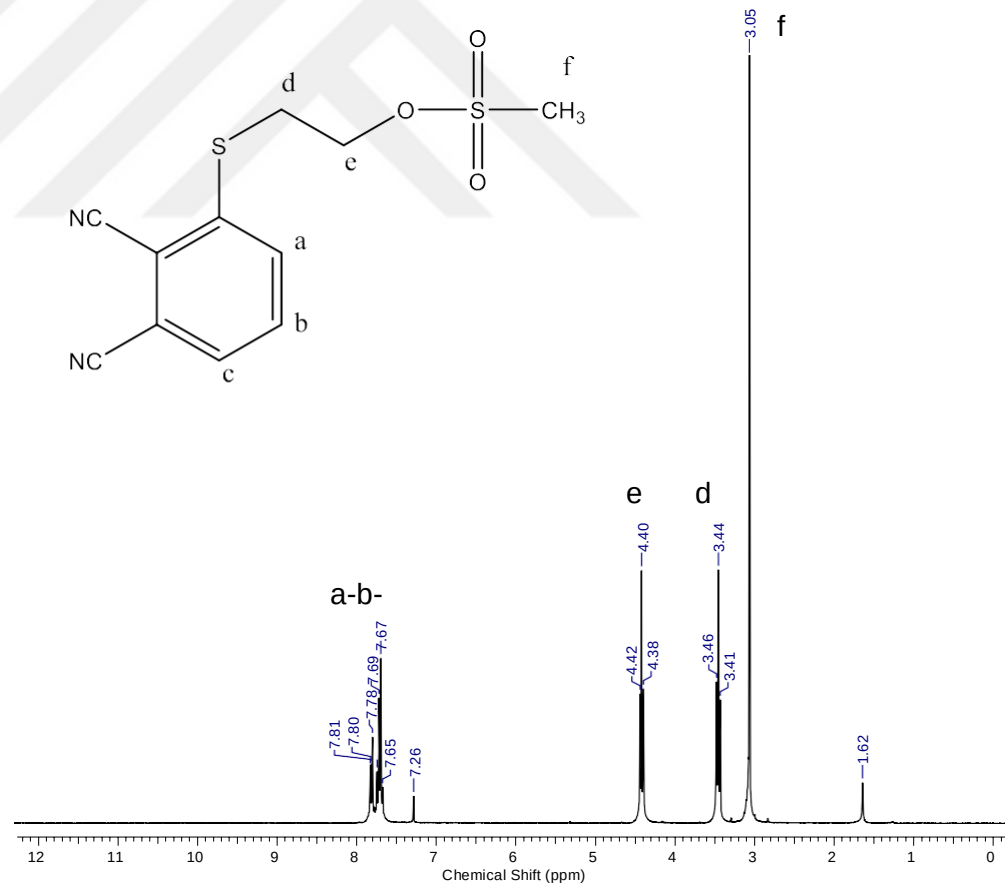
Şekil A. 29: 7 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



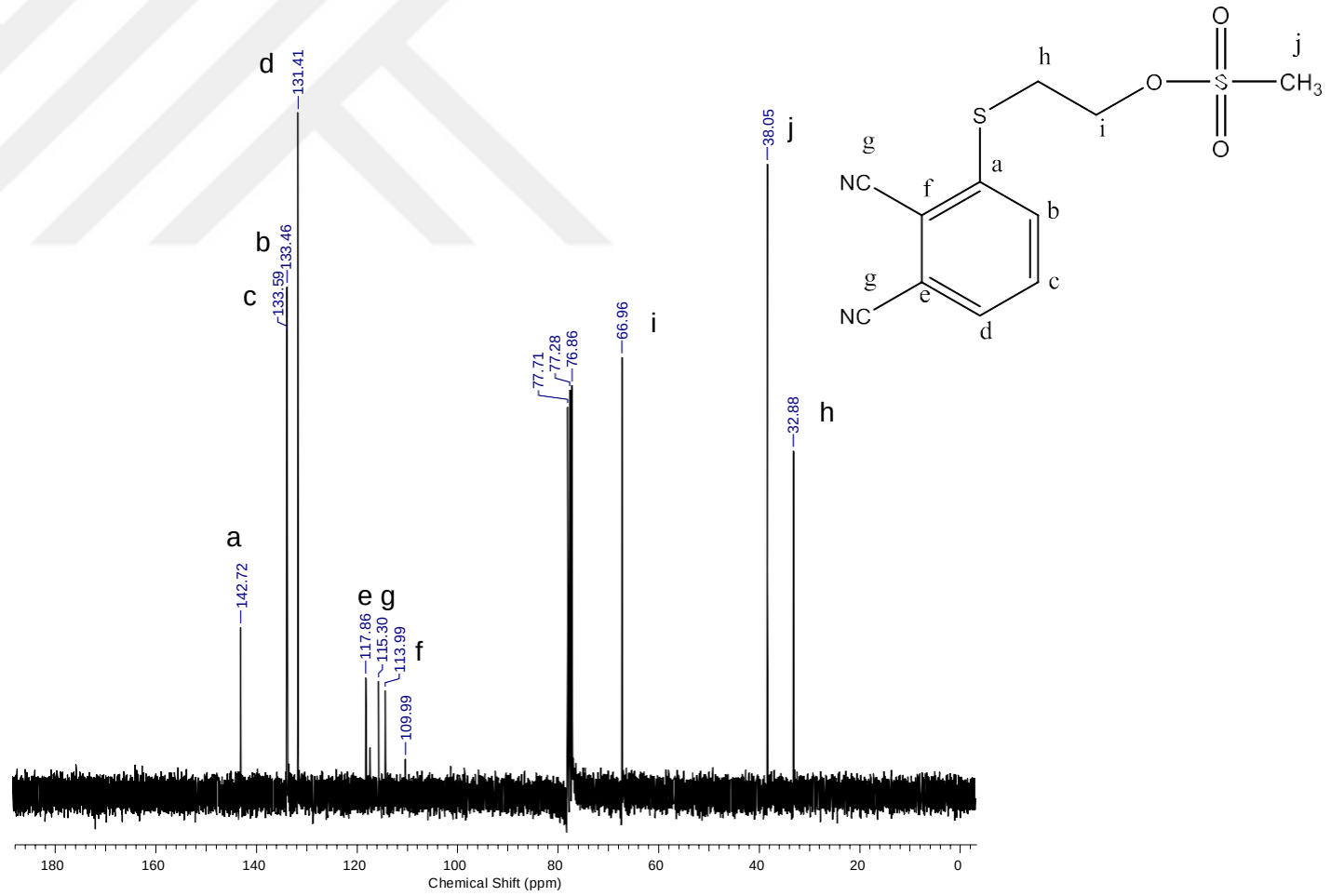
Şekil A. 30: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



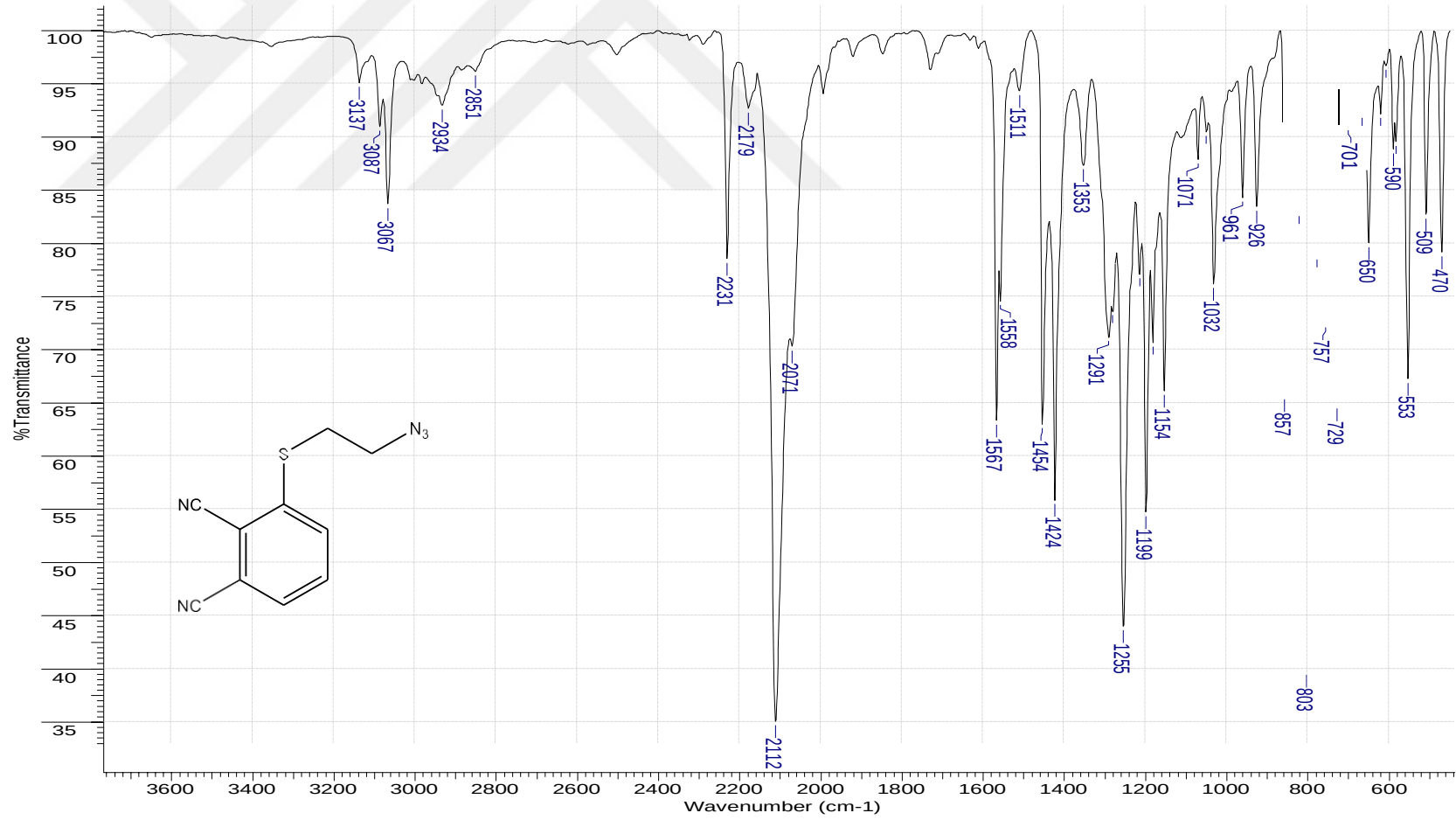
Şekil A. 31: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



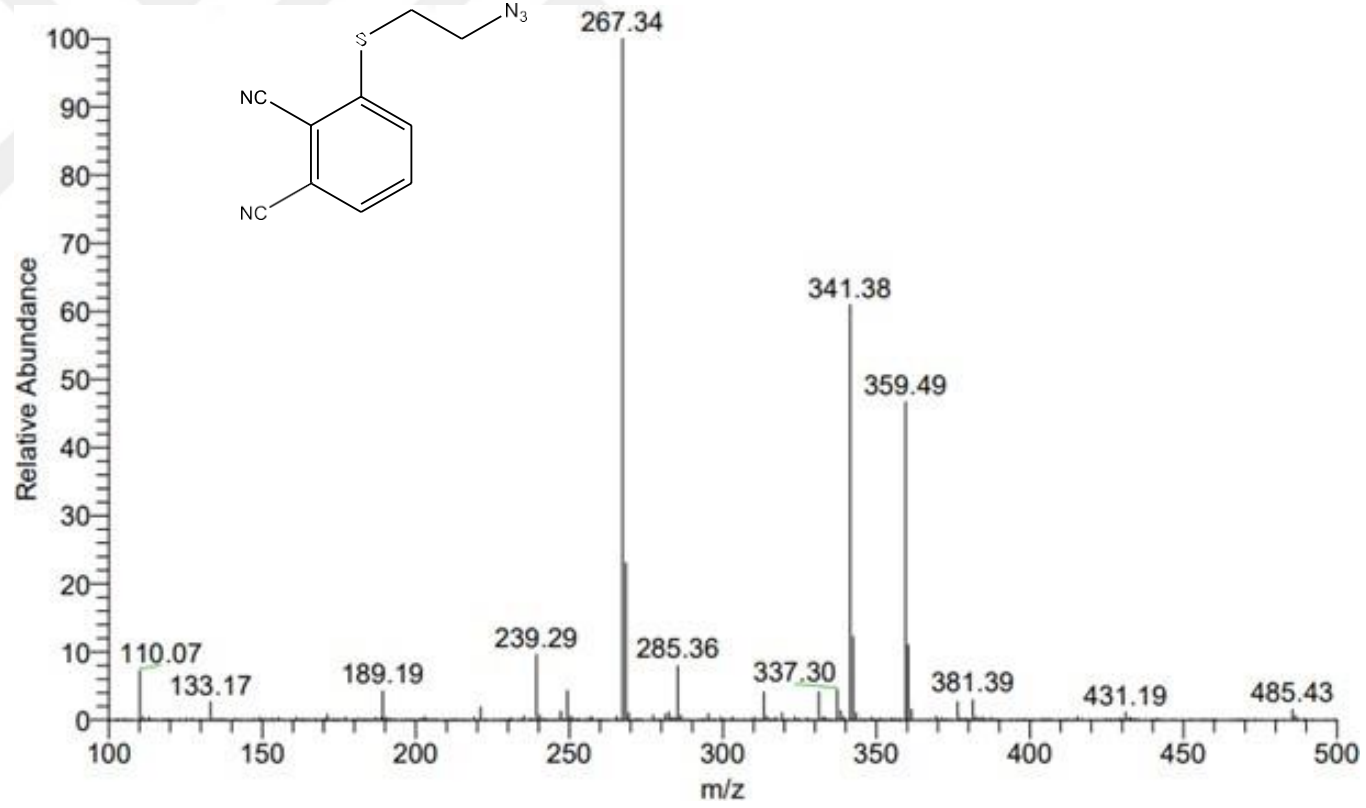
Şekil A. 32: 8 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu



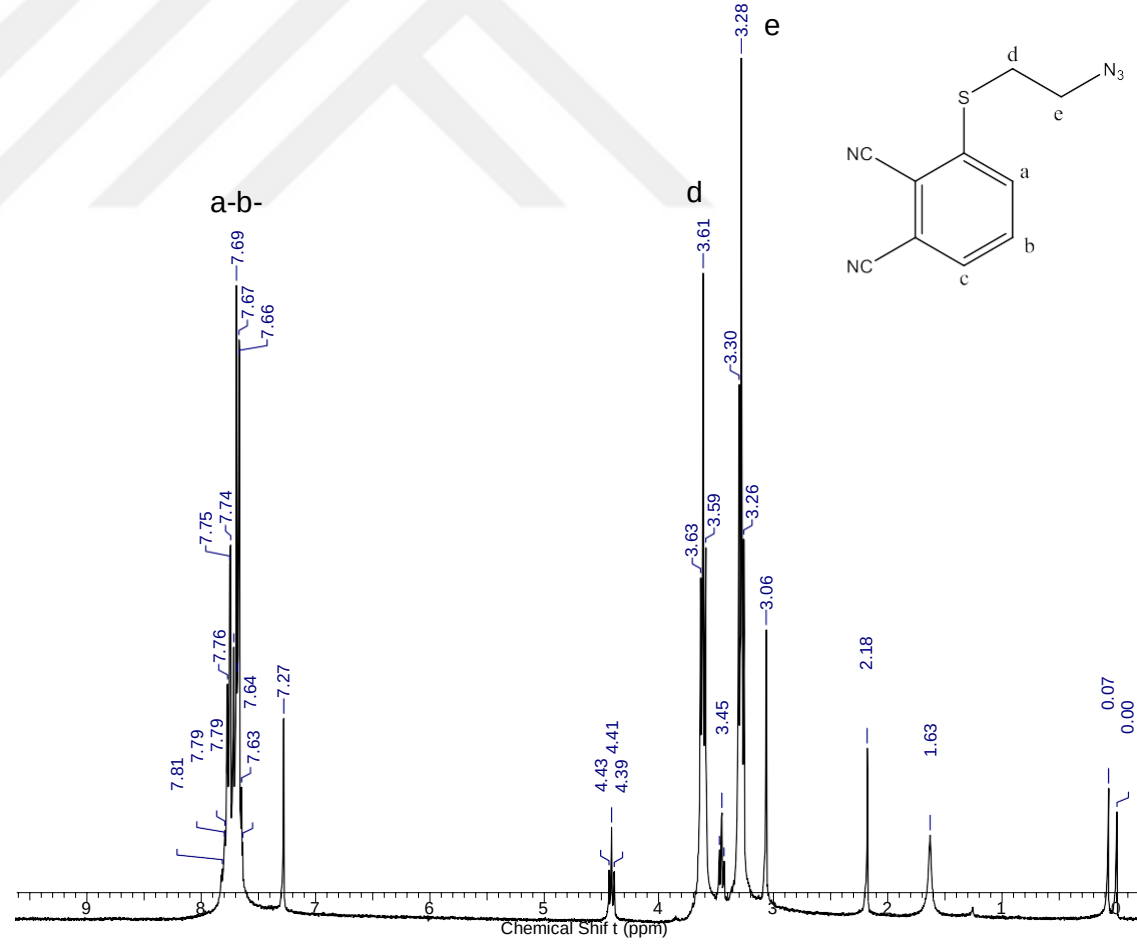
Şekil A. 33: 8 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrum



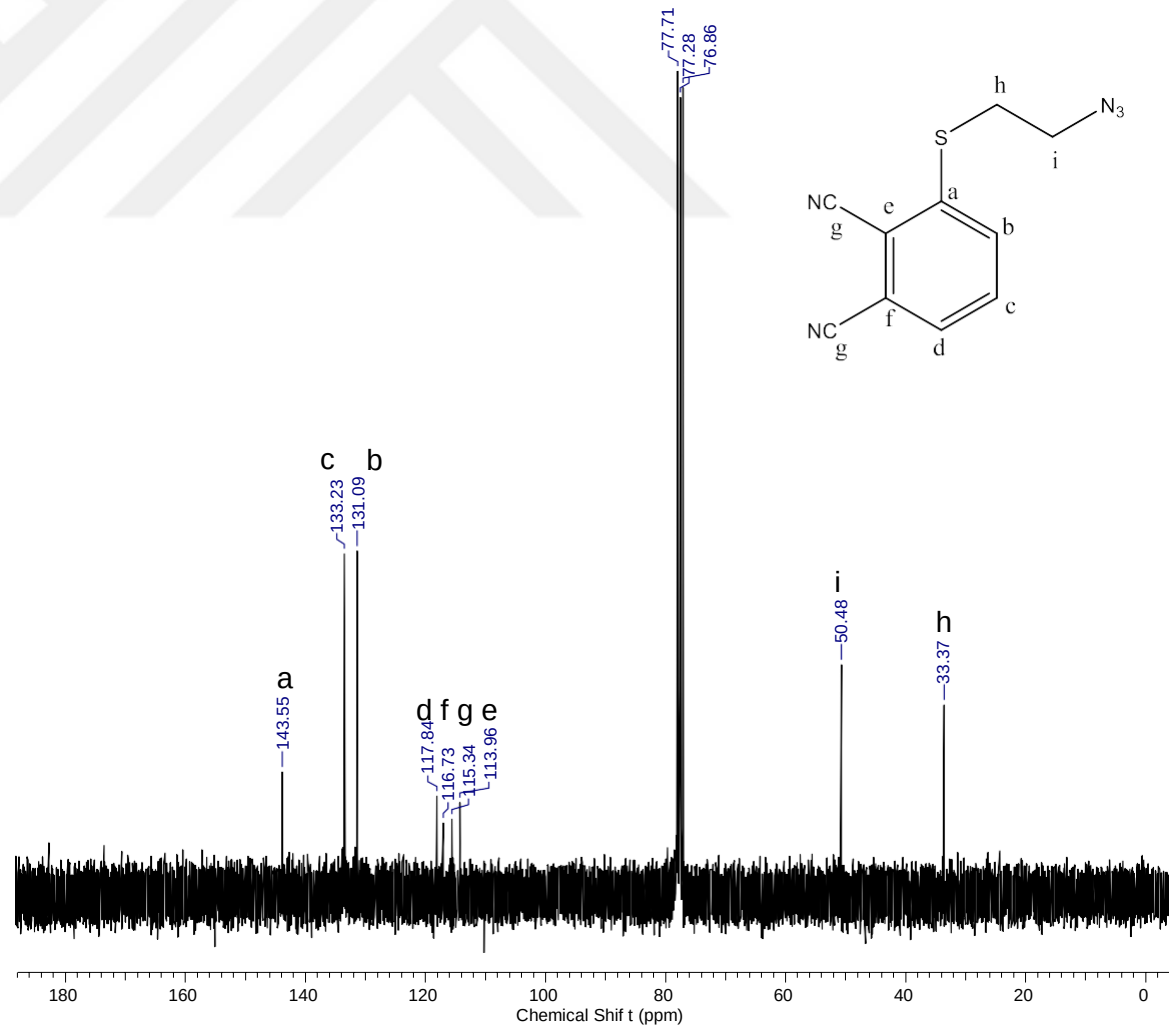
Şekil A. 34: 9 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



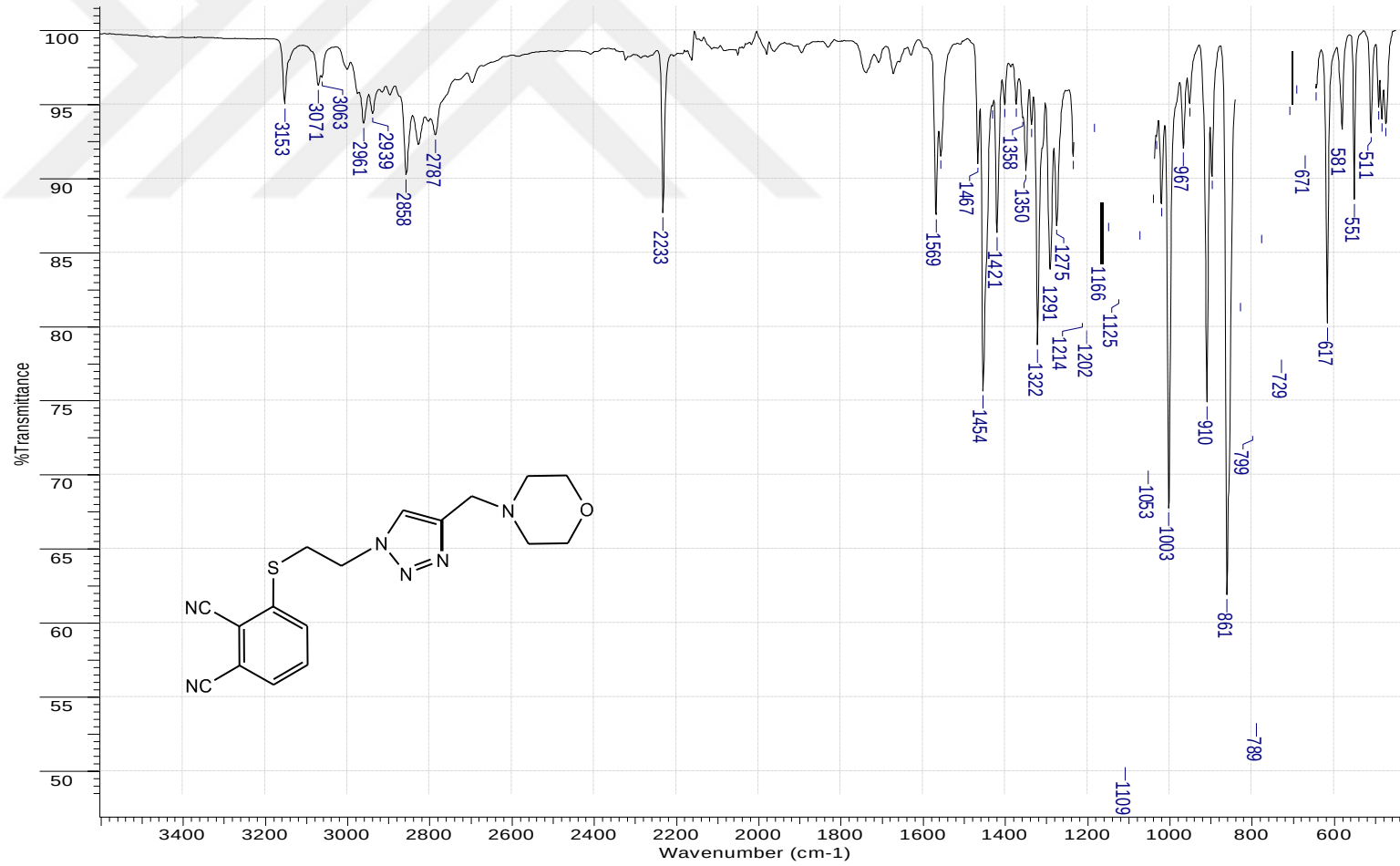
Şekil A. 35: 9 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



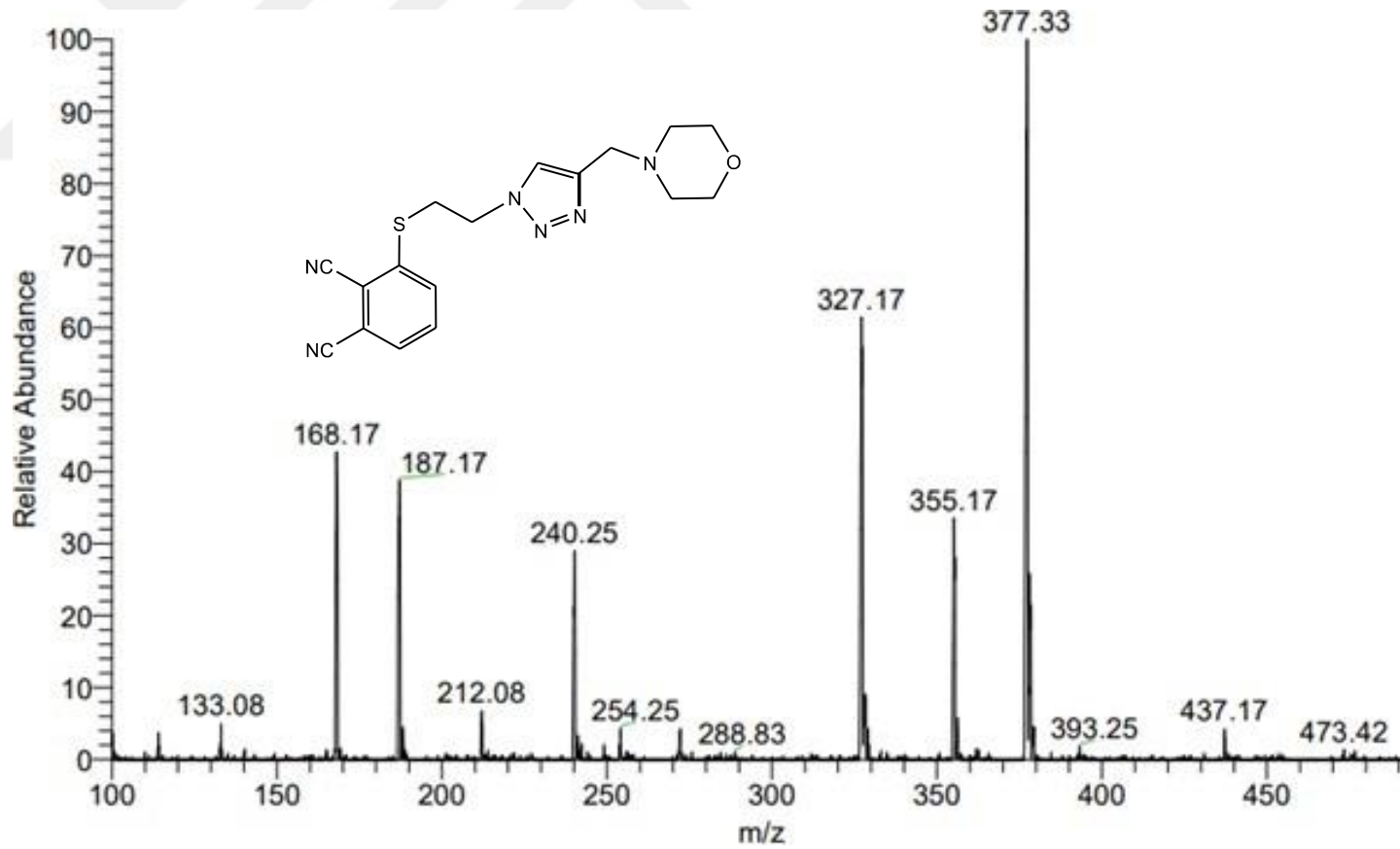
Şekil A. 36: 9 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



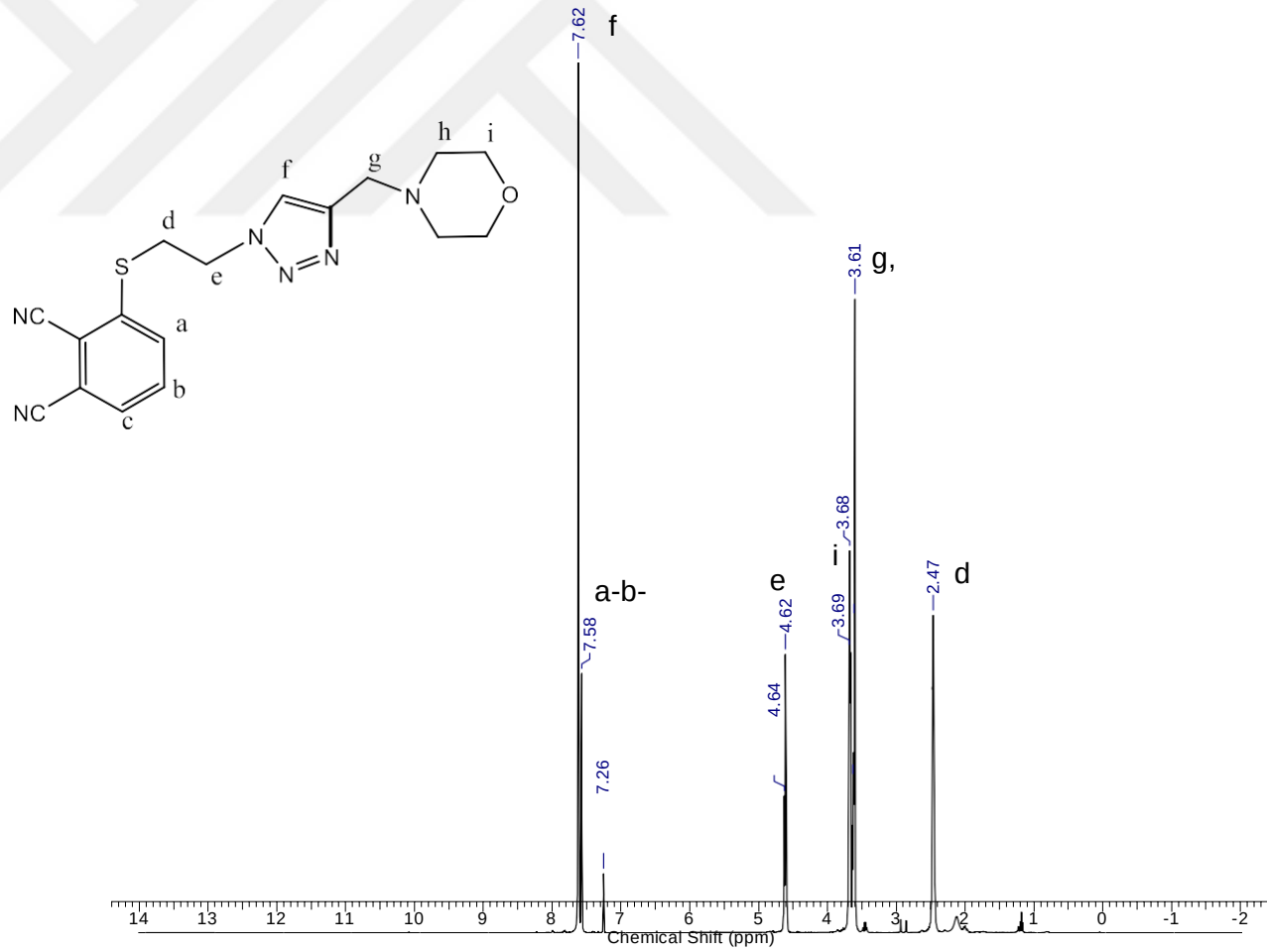
Şekil A. 37: 9 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



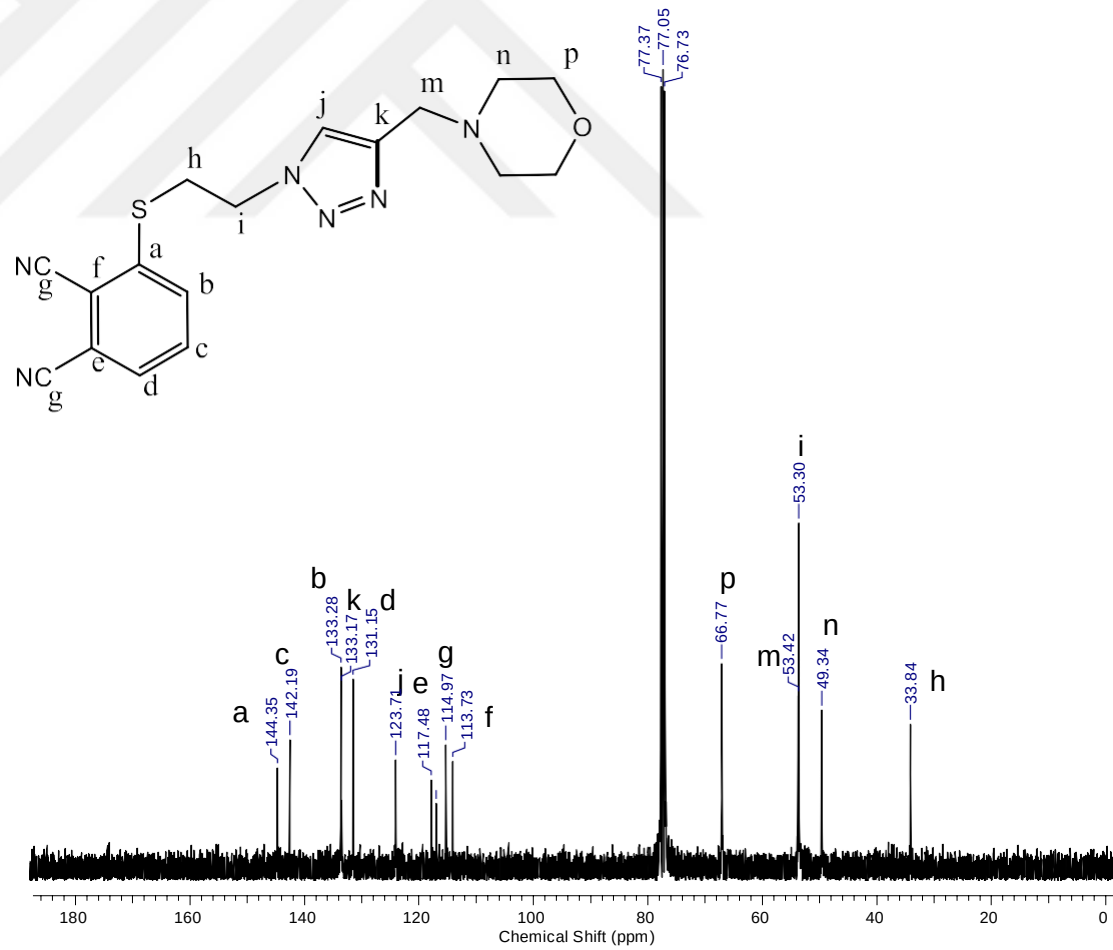
Şekil A. 38: 10 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



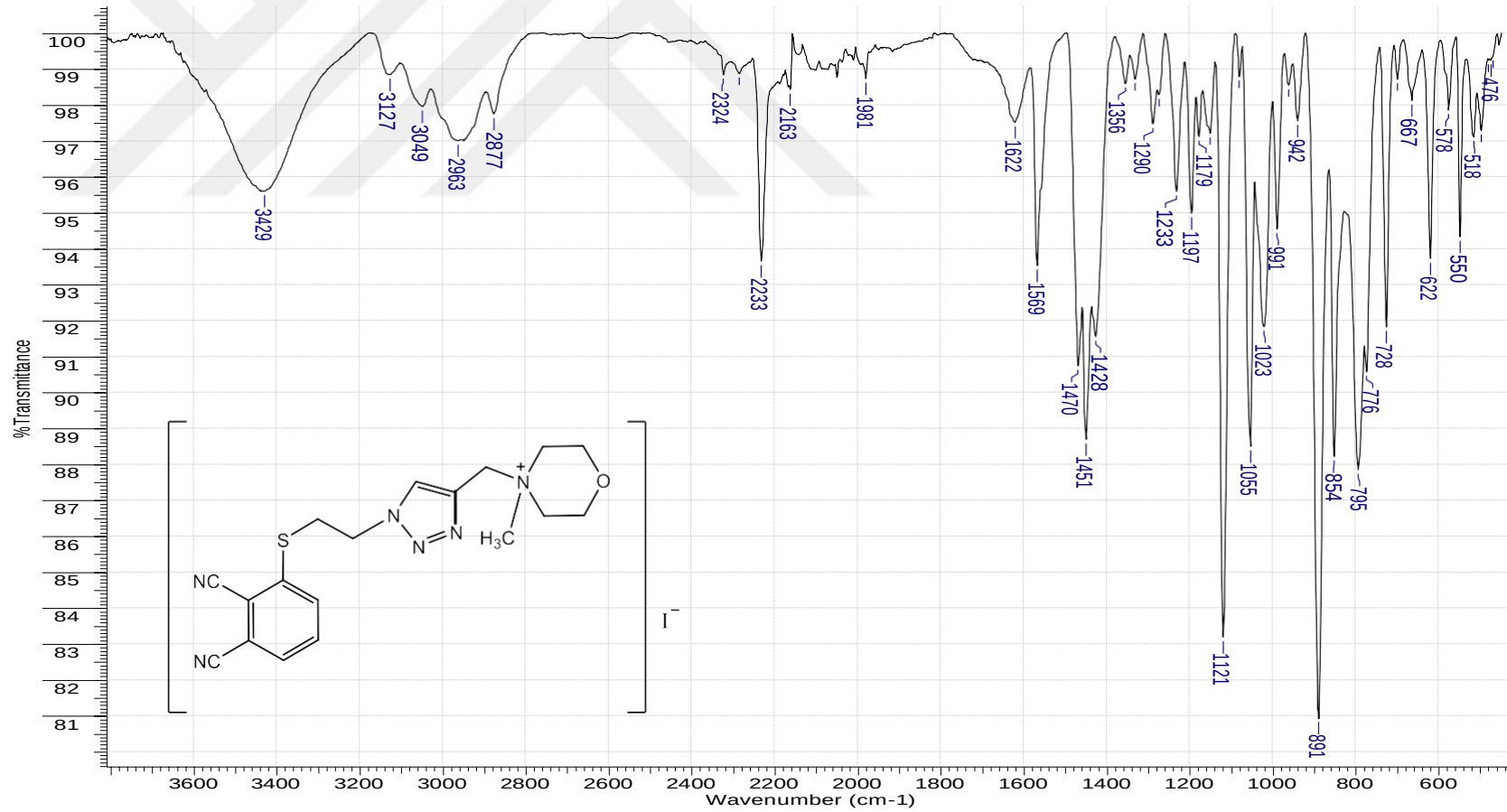
Şekil A. 39: 10 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



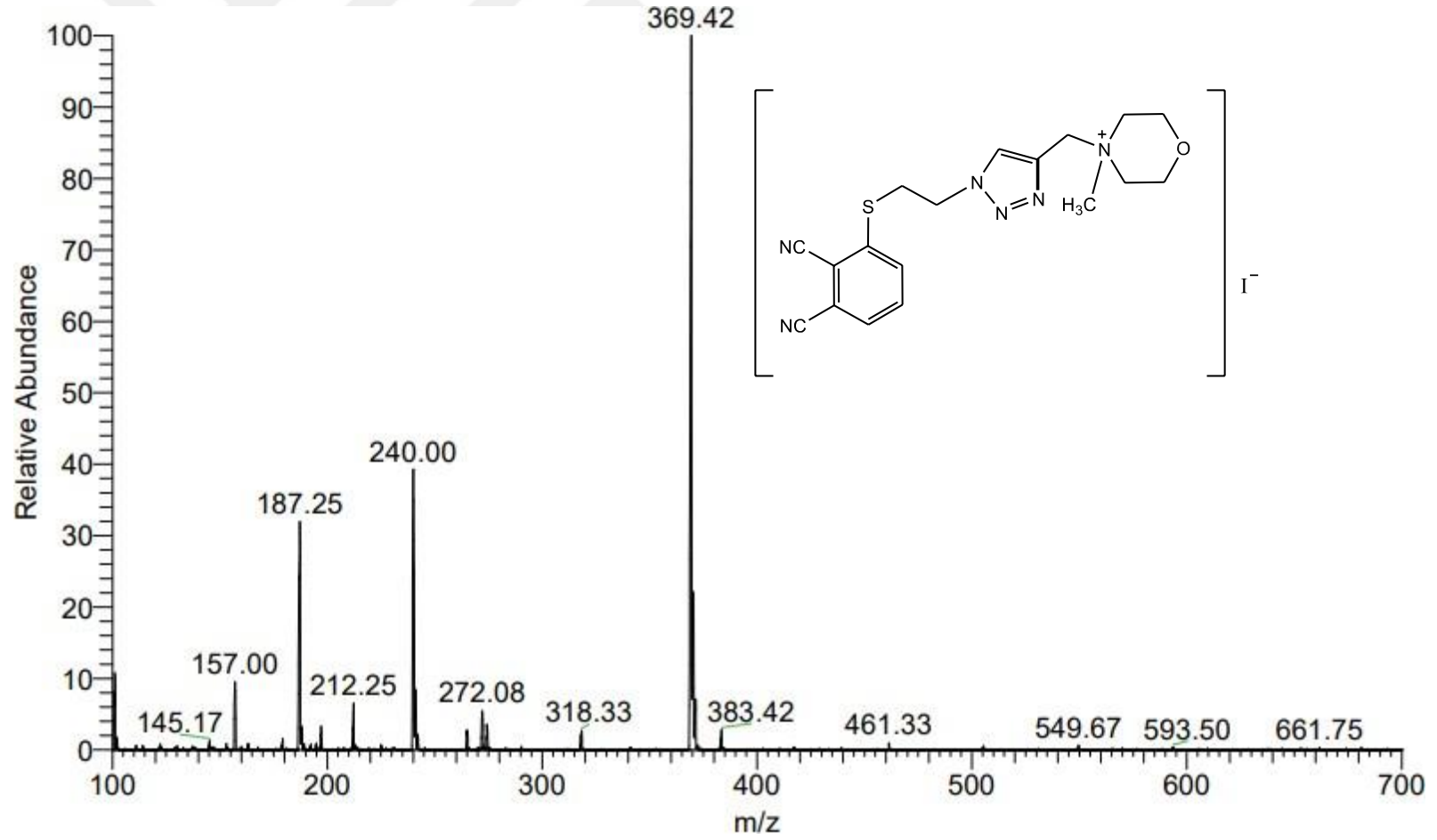
Şekil A. 40: 10 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



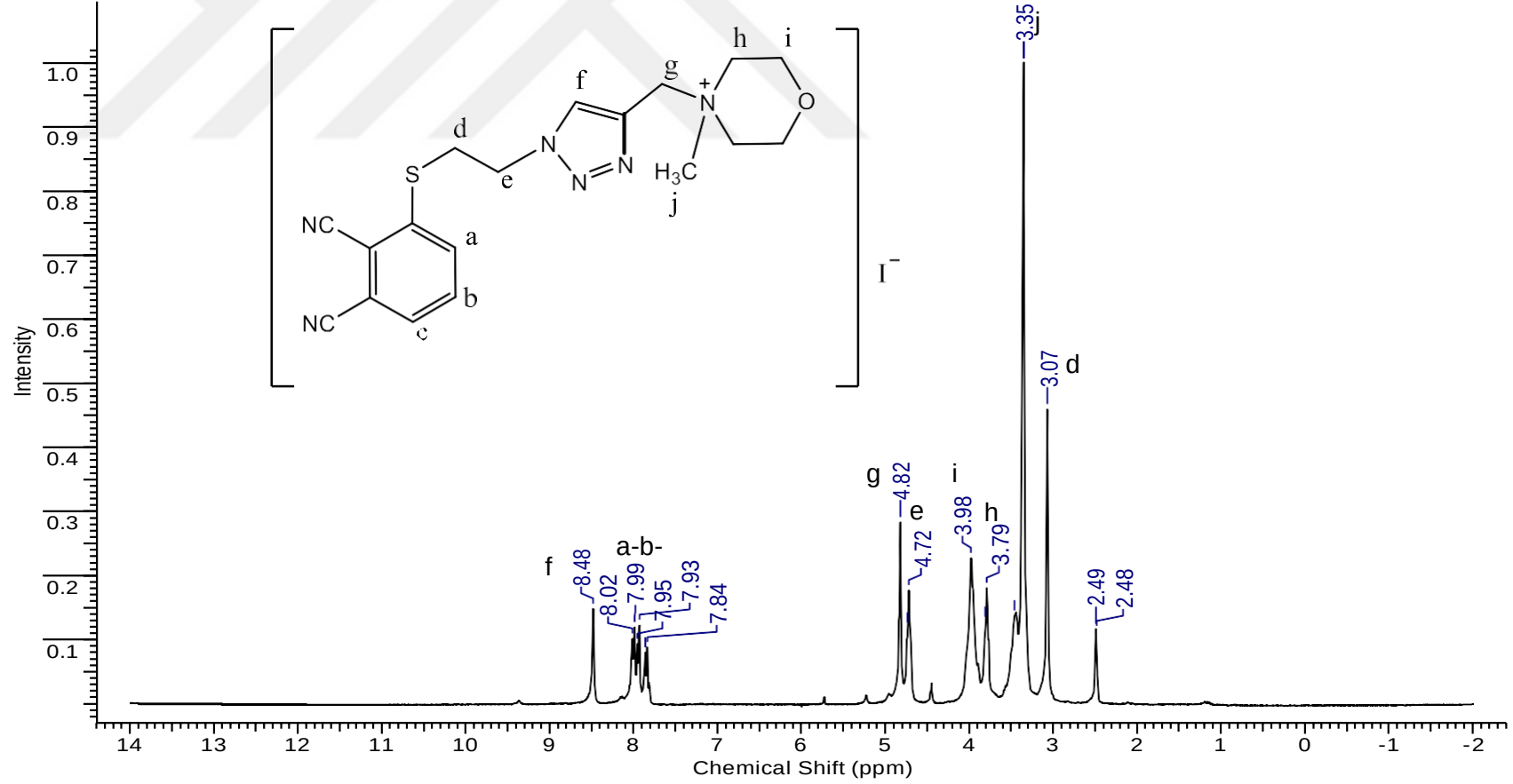
Şekil A. 41: 10 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



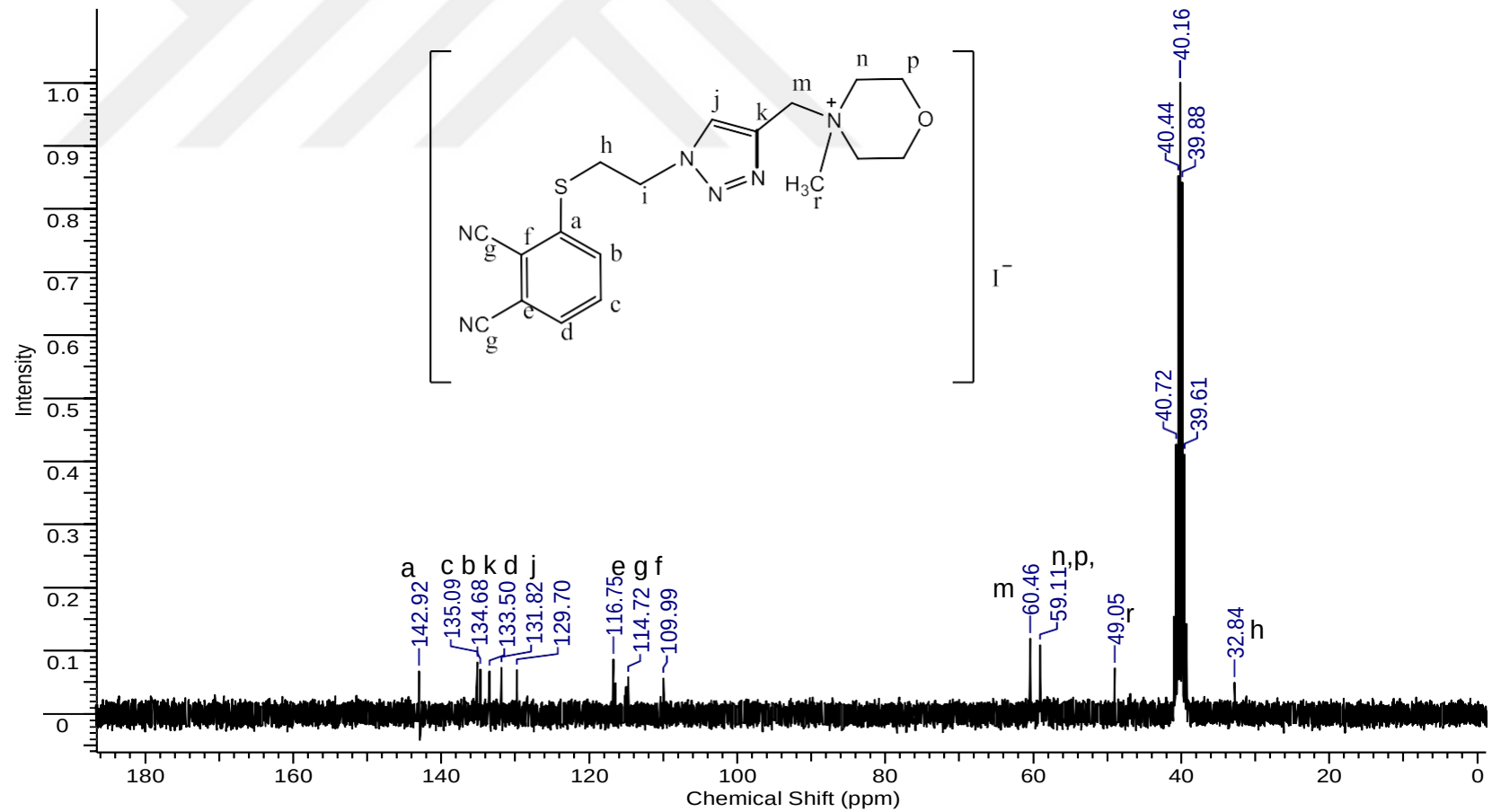
Şekil A. 42: 11 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



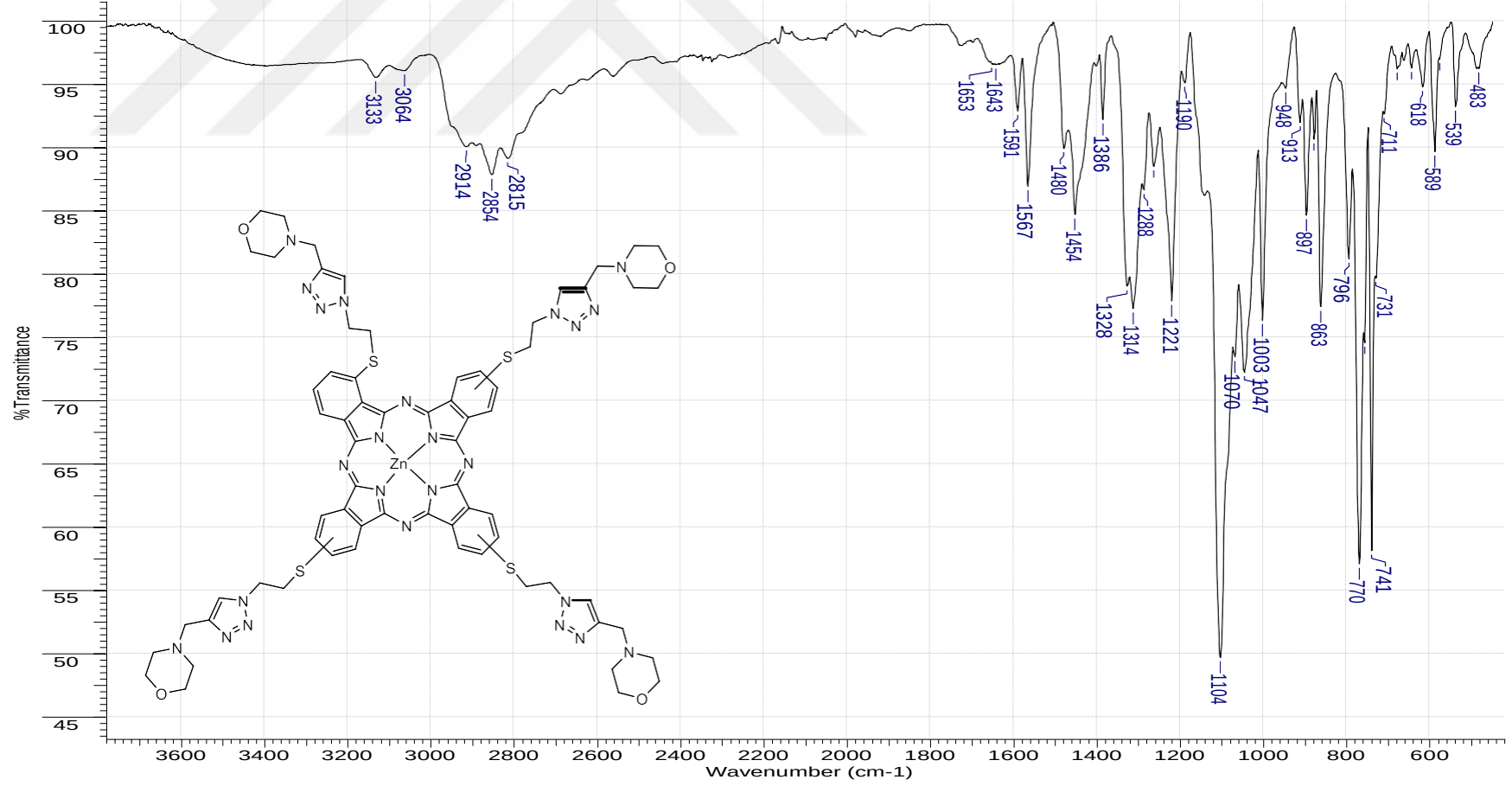
Şekil A. 43: 11 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 44: 11 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



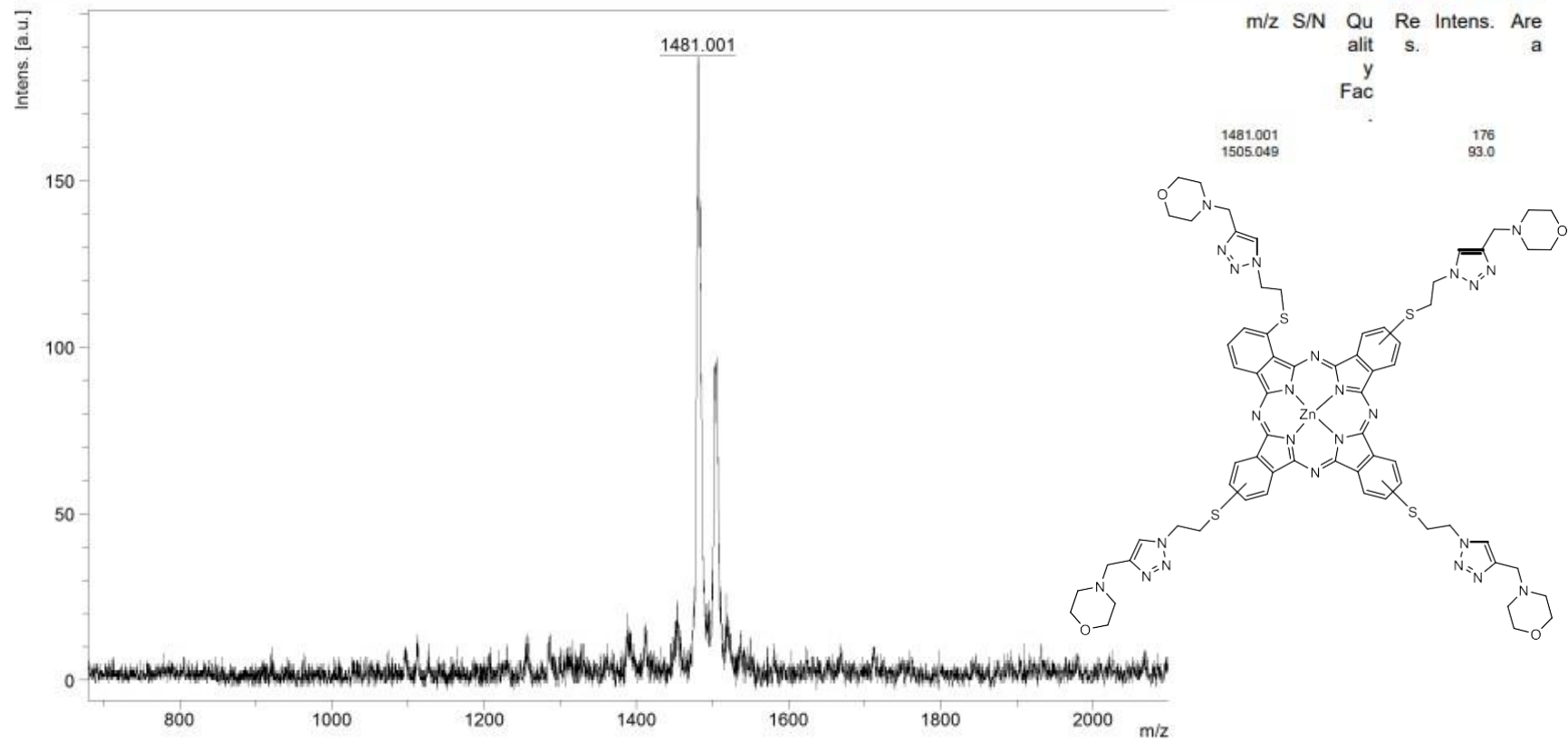
Şekil A. 45: 11 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



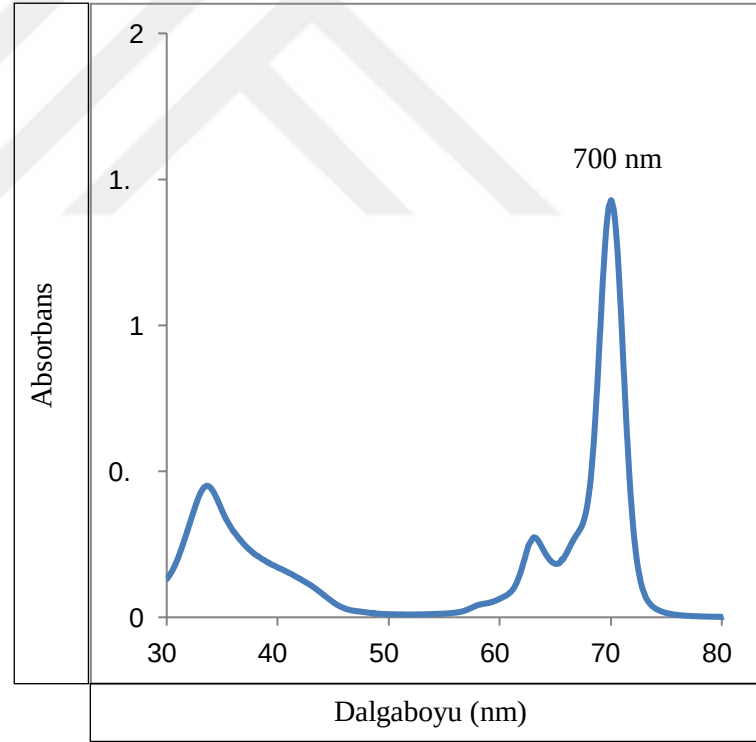
Şekil A. 46: ZnPc-III bileşiğine ait FT-IR spektrumu



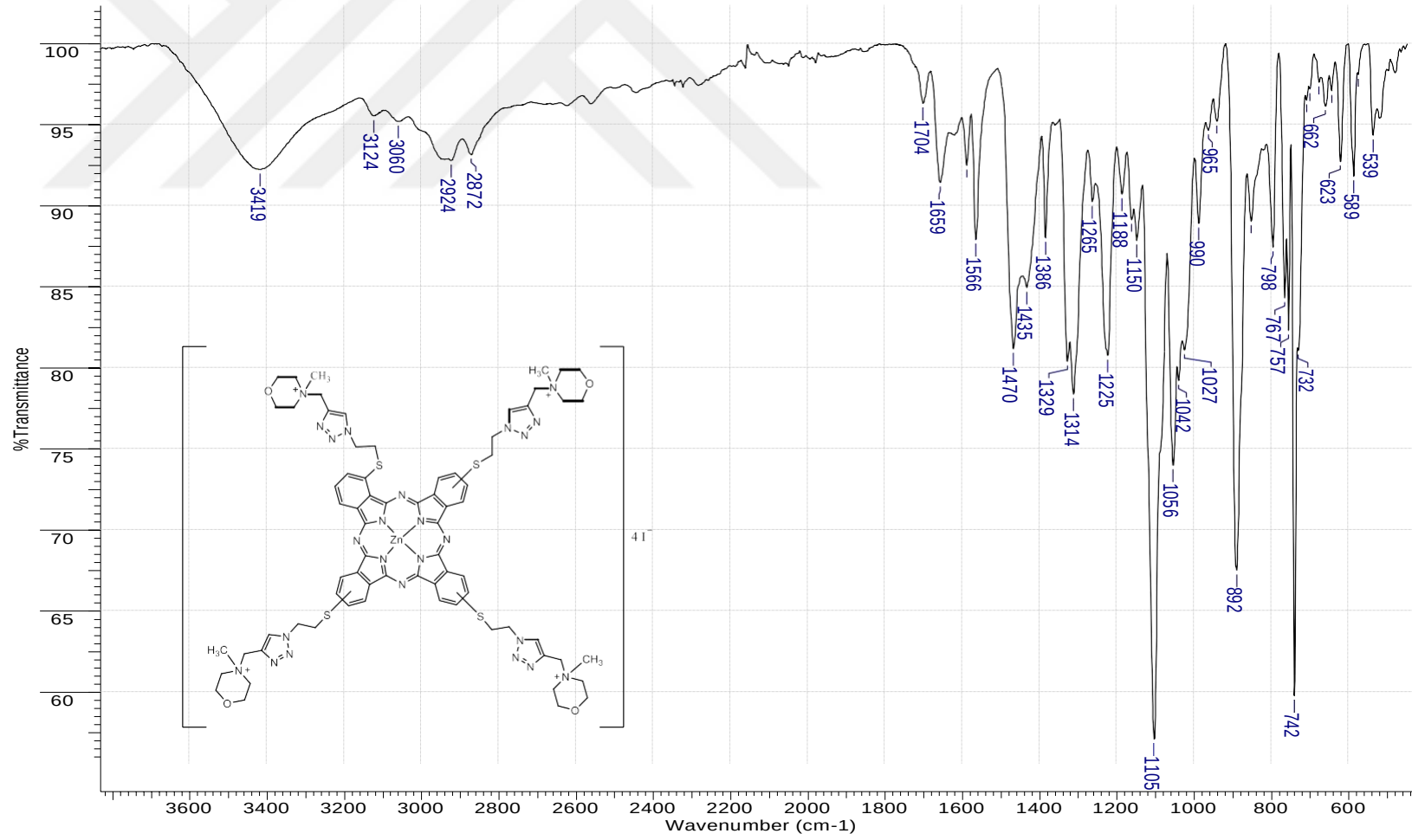
BRUKER



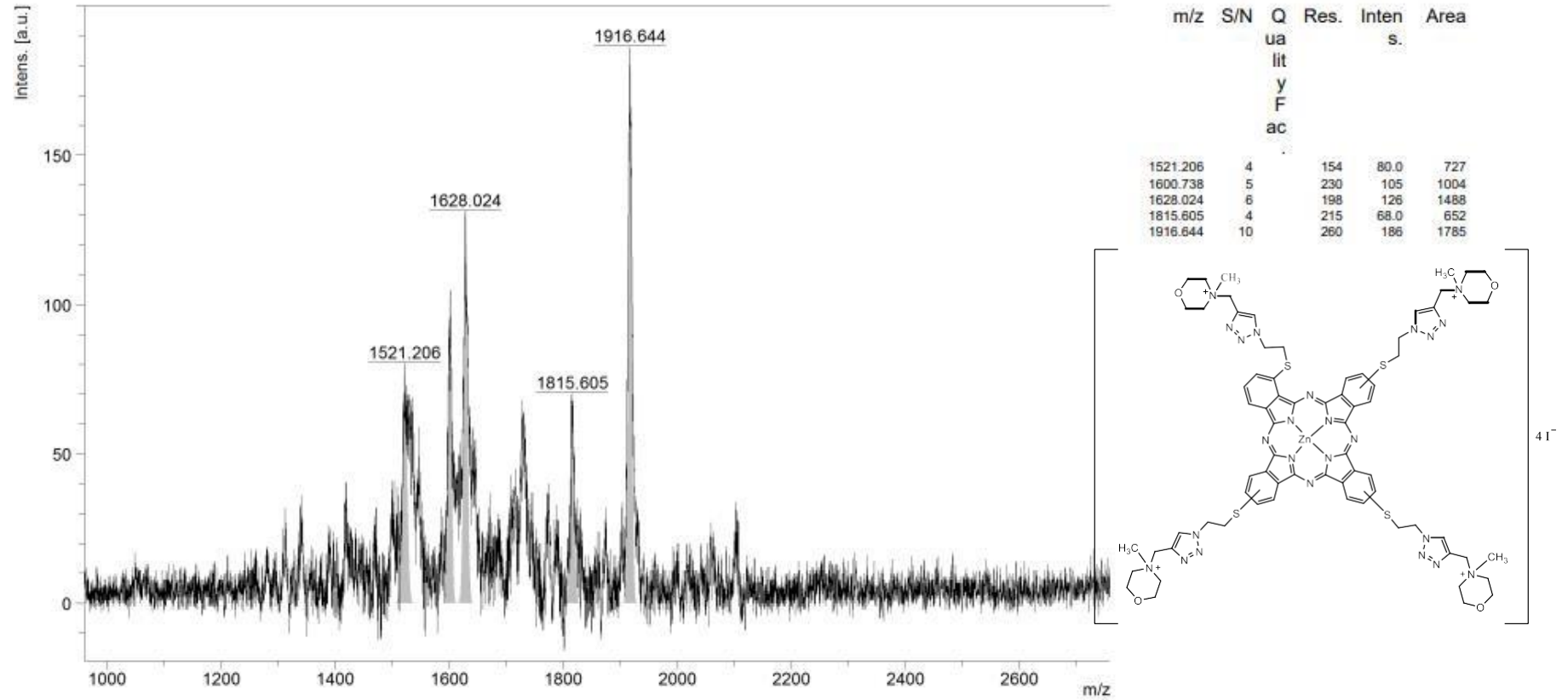
Şekil A. 47: ZnPc-III bileşiğine ait kütle spektrumu



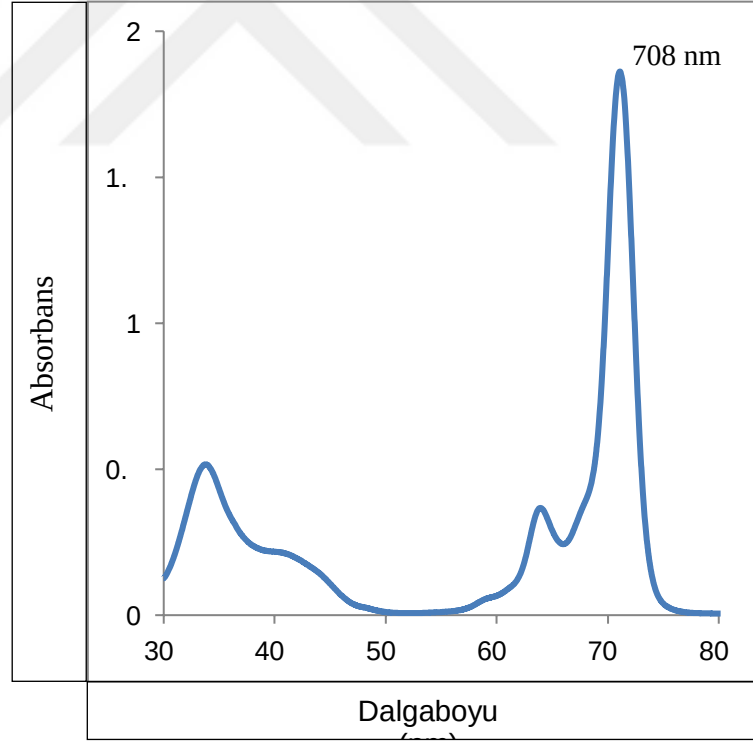
Şekil A. 48: ZnPc-III bileşiğine ait UV-vis spektrumu (CHCl_3 , 1×10^{-5} M)



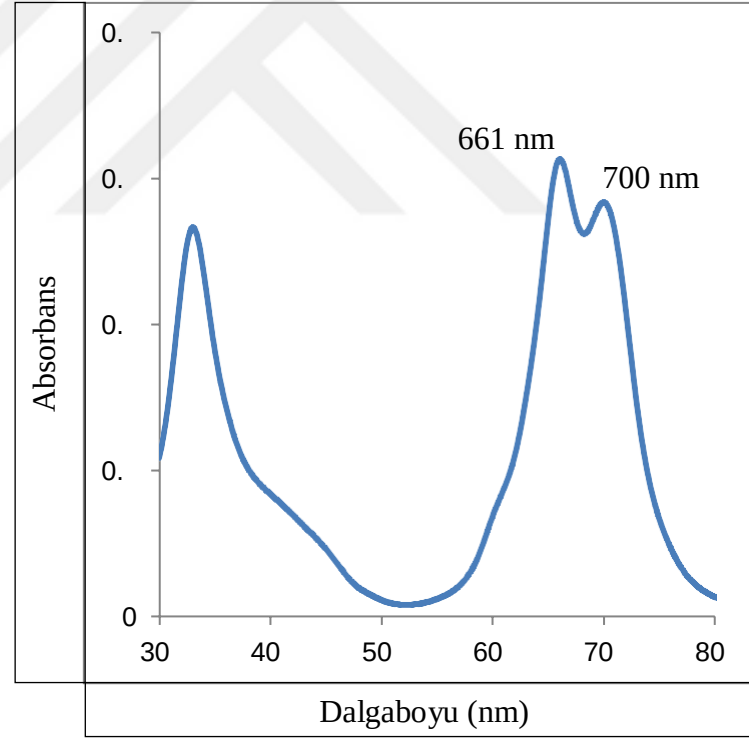
Şekil A. 49: ZnPc-IV bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil A. 50: ZnPc-IV bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil A. 51: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu (DMSO, 1×10^{-5} M)



Şekil A. 52: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu (Su, 1×10^{-5} M)