



**T.C.  
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BOR İÇEREN YAKIN KIZILÖTESİ GÖRÜNTÜLEME AJANININ  
SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Alihan TOKSOY**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Fatih ALGI**

**AKSARAY, 2021**

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 182330403 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Alihan TOKSOY tarafından hazırlanan “**BOR İÇEREN YAKIN KIZILÖTESİ GÖRÜNTÜLEME AJANININ SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI**

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Üye: Doç. Dr. Betül KARATAŞ**

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe KARADUMAN**

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Tez Savunma Tarihi: 17/09/2021

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## DOĐRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden olduğuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

**Alihan TOKSOY**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Fatih ALGI'ya bana kattıkları bilgi, birikim ve nasıl bilim insanı olmamız gerektiğini gösterdikleri için teşekkürlerimi borç bilirim.

Doç. Dr. Melek PAMUK ALGI'ya gösterdiği ilgi ve tecrübeleri için ayrıca teşekkür ederim.

Lisansüstü öğretim süresince maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen, bana güvenen beni bu günlere getiren annem Neşe DEMİRHAN, babam Ersan TOKSOY ve kardeşim Gülin TOKSOY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında yardıma ihtiyaç duyduğumda yardım eden ve laboratuvar ortamında nasıl çalışılması gerektiğini öğreten Öğr. Gör. Ömer SONKAYA'ya ve Meltem ALP'e teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde 2018-31-07-25-002 numaralı proje ile maddi destek sağlayan Ulusal Bor Araştırma Enstitüsüne (BOREN) teşekkür ederim.

Alihan TOKSOY  
AKSARAY, 2021

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Indosiyanın Yeşili .....	1
1.2 5-Aminolevülinik Asit .....	2
1.3 Metilen Mavisi .....	2
1.4 Yakın Kızılötesi Ve Siyanin Boyaları.....	3
1.5 Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNYT) .....	3
1.6 Birinci Nesil BNYT Ajanları .....	4
1.7 İkinci Nesil BNYT Ajanları.....	5
1.8 Üçüncü Nesil BNYT ajanları.....	5
1.9 Amaç.....	5
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ .....</b>	<b>7</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>14</b>
3.1 Materyal .....	14
3.2 5-Metoksi-2,3,3-trimetil-3H-indol (4) Sentezi .....	14
3.3 2,3,3-Trimetil-3H-indol-5-ol (5) Sentezi .....	15
3.4 2,3,3-Trimetil-5-(prop-2-in-1-ilokzi)-3H-indol (7) Sentezi.....	15
3.5 1,2,3,3-Tetrametil-5-(prop-2-in-1-ilokzi)-3H-indol-1-ium iyodür (8) sentezi... ..	16
3.6 Bileşik 10' un sentezi.....	16
3.7 Bileşik 1'in sentezi.....	17
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>18</b>
4.1 Hedef Bileşiğin Sentezi.....	18
4.2 Albümin İle İlaç Formülasyonu .....	27
4.3 Hedef Bileşik 1'in Fotofiziksel Özellikleri.....	27
4.4 1'in Molar Soğurma Katsayıları ( $\epsilon$ ).....	28
4.5 Fotoduyarlaştırıcı Testleri.....	29
4.6 <i>In Vitro</i> Çalışmaları.....	31
4.6.1 Kanser hücrelerinde görüntüleme .....	31
4.6.2 <i>In vitro</i> fotoduyarlaştırıcı testleri .....	33
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>36</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>40</b>

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

### BOR İÇEREN YAKIN KIZILÖTESİ GÖRÜNTÜLEME AJANININ SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

Alihan TOKSOY

Aksaray Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

#### ÖZET

Kanser, hücrelerin DNA molekülünde oluşan mutasyonların birikmesiyle, kontrolsüz veya anormal bölünmesi ve çoğalmasındır. Kanser tedavisi için birçok yöntem (ameliyat, kemoterapi, radyoterapi vb.) kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin başında tümörün cerrahi işlem ile alınması gelmektedir. Sağlıklı dokunun hasar görmesini önlemek ve tümörün geride kalıntı bırakmadan alınması son derece önemlidir. Ancak operasyonun başarısı büyük ölçüde operasyonu yürüten cerrahların tecrübe ve yeteneğine bağlı kalabilmektedir. Operasyonun başarı düzeyini arttırmak için son zamanlarda görüntüleme eşliğinde ameliyat yöntemi önerilmiştir.

Bu tez çalışmasında yakın kızılötesi bölgede soğurma ve emisyon yapabilen yeni bir boya tasarlanmış ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Söz konusu boya tümör hücrelerine kolayca internalize olmak suretiyle kanserli hücrelerin tespit edilmesi amacıyla kullanılabilir nitelikte dizayn edilmiştir. Nitekim tez kapsamında yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda kanser hücrelerinin floresans görüntülemesi gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen malzemenin floresans görüntüleme eşliğinde ameliyat işlemlerinde kullanılabilirliği düşünülmektedir. Aynı zamanda geliştirilen malzemenin fotoduyarlayıcı özelliğiyle *in vitro* olarak incelenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Üstelik geliştirilen malzeme yüksek oranda bor içermesi münasebeti ile bor nötron yakalama terapisinde (BNYT) ajan olarak kullanılabilir potansiyele sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Siyanin, Karboran, BNYT, Tümör Görüntülemesi, Yakın Kızılötesi.

Eylül, 2021; 40 Sayfa

**M.Sc. THESIS**

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF A NIR IMAGING AGENT THAT  
CONTAINS BORON**

**Alihan TOKSOY**

**Aksaray University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biotechnology and Molecular Biology**

**Supervisor: Prof. Dr. Fatih ALGI**

**ABSTRACT**

Cancer is the uncontrolled or abnormal division and proliferation of cells with the accumulation of mutations in the DNA molecule. Many methods are used to treat it, one of which is surgical removal of the tumor. It is very important to remove as much tumor as possible and simultaneously to avoid unnecessary damage to healthy tissues. However, the success of the operation may largely depend on the experience and skills of the surgeons performing the operation. In order to increase the success level of the operation, fluorescence guided surgery has been suggested recently.

In this thesis it was aimed that synthesized and characterized of a NIR dye that fluorescent in near infrared region. This dye that designed internalized easily with cancer cells. In further studies, tumor cells have been imaged and thought that it can be used in fluorescence guided surgery. At the same time, successful results were seen in *in vitro* studies with the developed dye photosensitizer feature. Also this dye contains highly amount of boron for potential boron neutron capture therapy (BNCT).

**Keywords:** Cyanine, Carborane, BNCT, Tumor Imaging, Near Infrared Region.

**September, 2021; 40 pages**

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. ICG moleküler yapısı.....	2
Şekil 1.2. 5-Aminolevülinik Asit ve Protoporfirin IX moleküler yapısı. ....	2
Şekil 1.3. Hemoglobinin su ortamındaki mavi bölgeden yakın kızılötesi bölgesine kadar uzanan soğurma spektrumu. ....	3
Şekil 1.4. Bor elementinin nötronla ışınlanması sonucu gerçekleşen tepkime. ....	4
Şekil 1.5. Bor nötron yakalama terapisi (BNYT) için önerilen mekanizma.....	4
Şekil 1.6. İkinci nesil BNYT ajanları.....	5
Şekil 1.7. Hedef bileşik 1'in şematik gösterimi. ....	6
Şekil 1.8. Genel sentez şeması.....	6
Şekil 2.1. Bileşik 13'ün moleküler yapısı.....	7
Şekil 2.2. Bileşik 14'ün moleküler yapısı.....	7
Şekil 2.3. Bileşik 15'in moleküler yapısı.....	8
Şekil 2.4. Bileşik 16'nın moleküler yapısı.....	8
Şekil 2.5. Bileşik 17'nin moleküler yapısı.....	9
Şekil 2.6. Bileşik 18'in moleküler yapısı.....	9
Şekil 2.7. Bileşik 19'un moleküler yapısı.....	10
Şekil 2.8. Bileşik 20'nin moleküler yapısı.....	10
Şekil 2.9. Bileşik 21'in moleküler yapısı.....	11
Şekil 2.10. Bileşik 22'nin moleküler yapısı.....	11
Şekil 2.11. Bileşik 23'ün moleküler yapısı.....	12
Şekil 2.12. Bileşik 24'ün moleküler yapısı.....	12
Şekil 2.13. Bileşik 25'in moleküler yapısı.....	13
Şekil 2.14. Bileşik 26'nın moleküler yapısı ve formülasyonu ve şematizasyonu. ....	13
Şekil 3.1. Bileşik 4'ün sentezi.....	14
Şekil 3.2. Bileşik 5'in sentezi. ....	15
Şekil 3.3. Bileşik 7'nin sentezi. ....	15
Şekil 3.4. Bileşik 8'in sentezi. ....	16
Şekil 3.5. Bileşik 10'un sentezi. ....	16
Şekil 3.6. Bileşik 1'in sentezi. ....	17
Şekil 4.1. Genel sentez şeması.....	18
Şekil 4.2. Bileşik 4'ün sentezi.....	18
Şekil 4.3. Bileşik 4 için <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	19
Şekil 4.4. Bileşik 4 için <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 101 MHz).....	19
Şekil 4.5. Bileşik 5'in sentezi. ....	20
Şekil 4.6. Bileşik 5 için <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	20
Şekil 4.7. Bileşik 5 için <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 101 MHz).....	21
Şekil 4.8. Bileşik 5 için LC MS kütle spektrumu. ....	21
Şekil 4.9. Bileşik 7'nin sentezi. ....	22
Şekil 4.10. Bileşik 7 için <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	22
Şekil 4.11. Bileşik 5 için <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 101 MHz).....	23
Şekil 4.12. Bileşik 8'in sentezi. ....	23
Şekil 4.13. Bileşik 8 için <sup>1</sup> H NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz).....	24
Şekil 4.14. Bileşik 8 için <sup>13</sup> C NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 101 MHz). ....	24
Şekil 4.15. Bileşik 10'un sentezi. ....	25
Şekil 4.16. Bileşik 10 için <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz). ....	25
Şekil 4.17. Bileşik 10 için <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> , 151 MHz).....	26
Şekil 4.18. Bileşik 10 için LC MS kütle spektrumu (m/z: 347,31). ....	26
Şekil 4.19. Bileşik 1'in sentez basamağı. ....	26

<b>Şekil 4.20.</b> Bileşik <b>1</b> için MALDI-TOF kütle spektrumu (m/z: 827,779). ....	27
<b>Şekil 4.21.</b> a) <b>1</b> 'in ( $1,31 \times 10^{-5}$ M) THF içinde kaydedilen soğurma spektrumu b) <b>1</b> 'in ( $1,31 \times 10^{-5}$ M) THF içinde kaydedilen floresans spektrumu ( $\lambda_{ex} = 790$ nm) .....	28
<b>Şekil 4.22.</b> <b>1@BSA</b> (300 $\mu$ g/ml) için kaydedilen soğurma spektrumu. ....	28
<b>Şekil 4.23.</b> DPBF ile $^1O_2$ tepkimesi. ....	29
<b>Şekil 4.24.</b> Bileşik <b>1</b> için farklı ortamlarda fotodinamik terapi etkinlikleri a) THF içerisinde <b>1</b> 'in ( $9,9 \times 10^{-6}$ M), DPBF ( $1,66 \times 10^{-6}$ M) tuzluğu ile ışınlanması sonucu elde edilen grafik b) <b>1@BSA</b> (300 $\mu$ g/ml) DPBF ( $3,32 \times 10^{-6}$ M). ....	30
<b>Şekil 4.25.</b> Hep-2 hücrelerinde <b>1@BSA</b> (25 $\mu$ g/ml) ile bir gün inkübasyonu sonucunda floresans görüntüleme Ölçek = 20 $\mu$ m. Filtre $\lambda_{ex}$ : 620/60 nm.....	32
<b>Şekil 4.26.</b> Hep-2 tümör hücre hattında bir gece boyunca inkübe edilen <b>1@BSA</b> (0-50 $\mu$ g)'in kırmızı ışıkla ışınlanması sonucunda yapılan MTT grafikleri. ....	33
<b>Şekil 5.1.</b> Genel sentez şeması. ....	34

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BNYT</b>	Bor Nötron Yakalama Terapisi
<b>FDT</b>	Fotodinamik Terapi
<b>İTK</b>	İnce Takaba Kromotografisi
<b>DMF</b>	Dimetilformamid
<b>THF</b>	Tetrahidrofur
<b>BSA</b>	Bovin Serum Albumin
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>MTT</b>	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
<b>DPBF</b>	1,3-Difenilizobenzofuran
$\lambda_{ex}$	Uyarılma dalga boyu
$\gamma$	Gama ışını
$\epsilon$	Soğurma katsayısı
$\mu$	Mikro



## 1. GİRİŞ

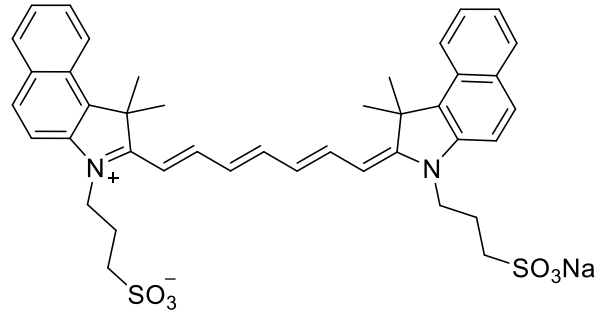
Kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıdır. Tümörlü hücrelerin ya da dokuların ameliyat ile alınması yaygın bir tedavi yöntemidir. Akciğer, incebağırsak ve mesane kanseri olan hastaların %63-98'i ameliyat olmaktadır (Miller vd., 2019). Amaç ise tümörü mümkün olduğunca güvenli bir biçimde vücuttan uzaklaştırmaktır. Bu ameliyatlarda çeşitli cihazlar kullanılmaktadır. Bunlar; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans tomografisi, ultrasonografi vb. gibi yöntemlerdir; fakat tümör görüntülemeye bu cihazlarla küçük tümörlerin görüntülenmesi, yüksek maliyet, dokuların deformasyonu, görüntüyü almanın uzun süre gerektirmesi gibi bazı problemler görülmektedir (Nagaya vd., 2017; van Manen vd., 2018).

Bu zorlukların aşılması adına floresans görüntüleme eşliğinde ameliyat yöntemi önerilmiştir. Bu yöntem ilk defa 1948 yılında floresin kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Moore vd., 1948). Günümüzde bu amaçla klinik olarak onaylanmış bazı floresan boyalar şunlardır:

- Indosiyenin yeşili (ICG)
- 5-Aminolevülinik Asit
- Metilen mavisi

### 1.1 Indosiyenin Yeşili

1955 yılında Kodak araştırma laboratuvarı tarafından üretilmiş 776 Da ağırlığı, suda çözünebilen anyonik bir boyadır (Şekil 1.1), Uyarılma dalga boyu 780 nm, emisyonu ise 820 nm olup 1959 yılında ise retina anjiyografisinde kullanılması için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Nagaya vd., 2017).



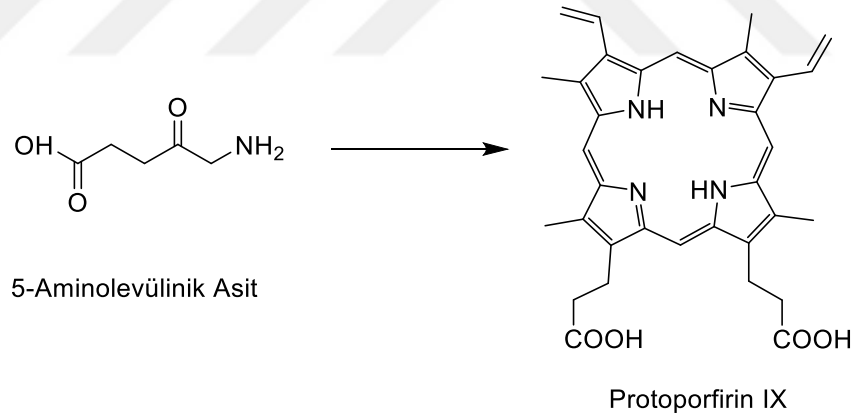
12

Şekil 1.1. ICG moleküler yapısı.

Günümüzde ise meme kanseri (Lee ve Lai, 2016), cilt kanseri (Tanaka vd., 2009), akciğer kanseri (Kawakami vd., 2021), prostat kanseri (Polom vd., 2014) gibi hastalıkların yanı sıra koroner arter bypass görüntüleme gibi (Mashalchi vd., 2021) süreçlerde kullanılmaktadır.

### 1.2 5-Aminolevülinik Asit

5-Aminolevülinik asit, porfirin sentezinin öncüsüdür (Şekil 1.2). Vücuda uygulama yapıldıktan sonra floresans özellik gösteren Protoporfirin IX sentezi vücut içinde gerçekleşir ve birikim oluşur (Nagaya vd., 2017).



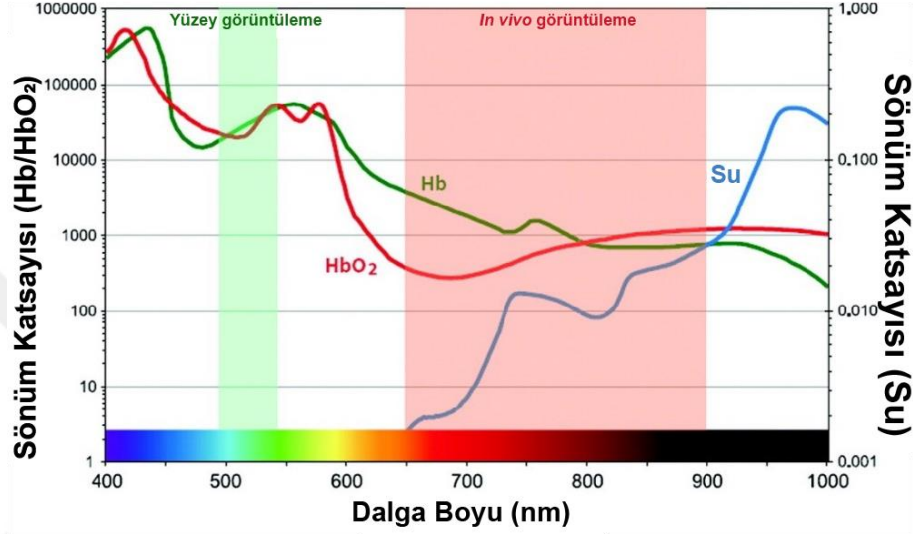
Şekil 1.2. 5-Aminolevülinik Asit ve Protoporfirin IX moleküler yapısı.

### 1.3 Metilen Mavisi

Metilen mavisi, 320 Da ağırlığında FDA onaylı bir kıvılcı floresans yapabilen bir boyadır. İlk defa 1890 yılında sıtma hastalığı için kullanılmıştır. Yüksek doz uygulandığı durumlarda kardiyak aritmi, koroner vazokonstriksiyon, kardiyak debide değişim, mezenterik kan akışında azalmaya sebep olabilir (Cwalinski vd., 2020; van Manen vd., 2018).

#### 1.4 Yakın Kızılötesi Ve Siyanin Boyaları

Yakın kızılötesi bölge 650-900 nm aralığındadır. İdeal bir görüntüleme ajanın soğurması ve emisyonu bu aralıkta olmalıdır. Bu aralıkta ışığın doku penetrasyonu daha iyi gerçekleşir ve biyomoleküllerin otofloresans gerçekleştirilmesi mümkün olamaz. Şekil 1.3'te hemoglobinin soğurma bandında görüldüğü gibi yakın kızılötesi bölgede hemoglobinin soğurması çok azdır (Kobayashi vd., 2010)



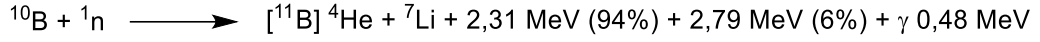
Şekil 1.3. Hemoglobinin su ortamındaki mavi bölgeden yakın kızılötesi bölgesine kadar uzanan soğurma spektrumu.

Siyanin boyları; yakın kızılötesi bölgede soğurma ve floresans yapmalarının yanı sıra, yüksek molar soğurma katsayılarına sahip olması, biyobozunur olmaları, düşük toksisiteye sahip olmaları ve kanserli dokularda daha uzun süre kalmaları gibi özelliklere sahiptir. O nedenle kanserin görüntülemesi için uygundur (Luo vd., 2011; Usama vd., 2018).

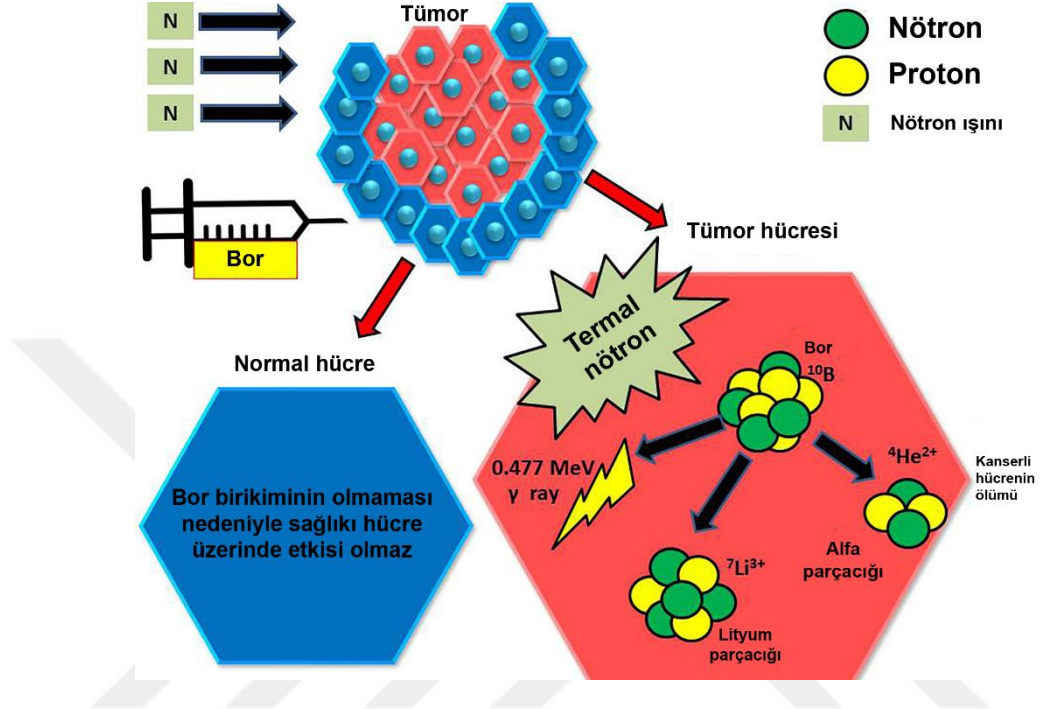
#### 1.5 Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNYT)

Bor nötron yakalama terapisi, tümörlü hücrelerde birikmiş olan bor ( $^{10}\text{B}$ ) içeren bileşiklerin nötronlar ile ışınlanması ile uygulanan bir radyoterapi yöntemidir. Nötronla ışınlama sonucu  $^{10}\text{B}$  yüksek enerjili  $^{11}\text{B}$  yapısına dönüşür (Şekil 1.4). Yapısı bozularak alfa ( $\alpha$ ) ve lityum ( $^7\text{Li}$ ) parçacıklarına ayrışır (Barth vd., 2018). Açığa çıkan enerjinin DNA'da kırıklara sebebiyet verebileceği ve hücre ölümünü tetikleyeceği belirtilmiştir (Feiner vd., 2021). Yapılan çalışmalarda bu parçacıkların 4-10  $\mu\text{m}$  kadar

yol aldıkları dolayısıyla sadece buldukları hücrelerde etki ettikleri bilinmektedir (Şekil 1.5).



**Şekil 1.4.** Bor elementinin nötronla ışınlanması sonucu gerçekleşen tepkime.



**Şekil 1.5.** Bor nötron yakalama terapisi (BNYT) için önerilen mekanizma.

Bugüne kadar geliştirilen BNCT ajanları üç grupta incelenebilir (Lamba vd., 2021);

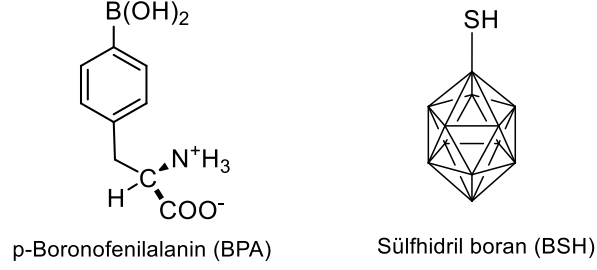
- Birinci nesil BNCT ajanları: Borik asit ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ), Boraks ( $\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ) ve pentaborat ( $\text{B}_5\text{H}_{10}\text{NaO}_{13}$ )
- İkinci nesil BNCT ajanları: Boronfenilalanin (BPA) ve Sülfhidril boran (BSH)
- Üçüncü nesil BNCT ajanları: Tümörlü hücre ve dokuları hedefleyen yapıları içeren BNCT ajanları

## 1.6 Birinci Nesil BNCT Ajanları

1950 yıllarının başlarında Borik asit, boraks ve pentaborat sentezlenmiştir. Fakat bu bileşikler tümör hücrelerinde yeterli bir birikme yapmamıştır. Aynı zamanda bu ajanlar hücrelerden hızla atılmaktadır. O nedenle klinikte kullanılamamaktadır.

## 1.7 İkinci Nesil BNYT Ajanları

1960 yıllarında ikinci nesil ajanların toksisitesi birinci nesil ajanlara göre daha düşüktür (Şekil 1.6). Tümörlerde birikme oranı daha fazla olmasından dolayı klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (Lamba vd., 2021).



Şekil 1.6. İkinci nesil BNYT ajanları.

## 1.8 Üçüncü Nesil BNYT ajanları

Bu ajanlar;

- Küçük moleküller, peptit ve antikorlar.
- Doğal ve doğal olmayan amino asitler.
- Nükleositler.
- Poliaminler.
- Lipozomlar, şekerler.
- Porfirinler ve nanoparçacıklar (Barth vd., 2018).

İdeal bir BNYT ajanının özellikleri;

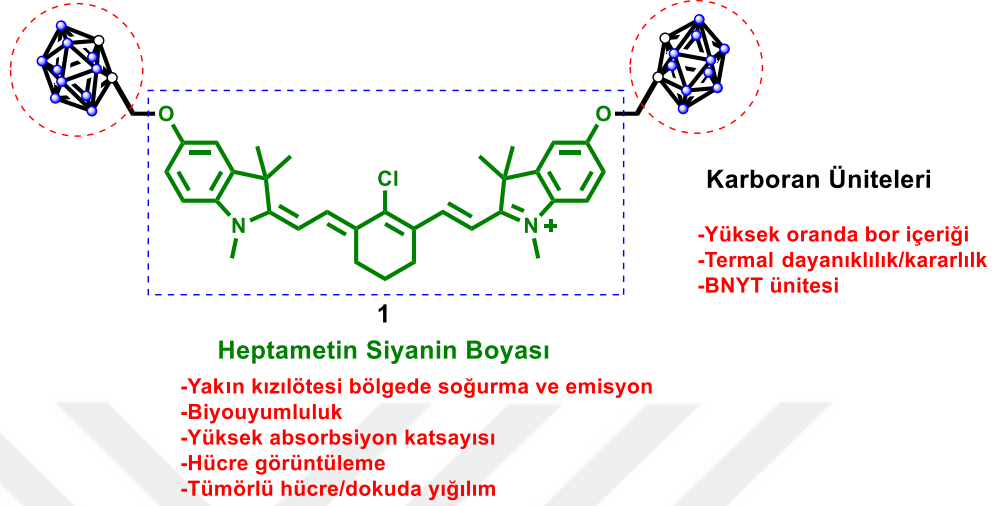
- Toksisitesi düşük olmalıdır.
- Bor içeren ajan sağlıklı hücrelerden hemen atılmalıdır.
- Bor içeren ajan tümörlü hücrelerde en az birkaç saat kalmalıdır.
- Suda çözünürlüğü iyi olmalıdır.
- Tümör hücrelerinde bor miktarı  $10^9$  atom/tümör olmalıdır.
- Bor içeren ajanın tümör hücrelerinde yaklaşık olarak 20-50  $\mu\text{g/g}$  kadar olmalıdır.
- Tümör: Kan ve Tümör: Normal hücre bor birikme oranı  $>3:1$  olmalıdır (Barth vd., 2018; Hu vd., 2020).

Ancak bu özelliklere sahip bir BNYT ajanı henüz bulunmamaktadır.

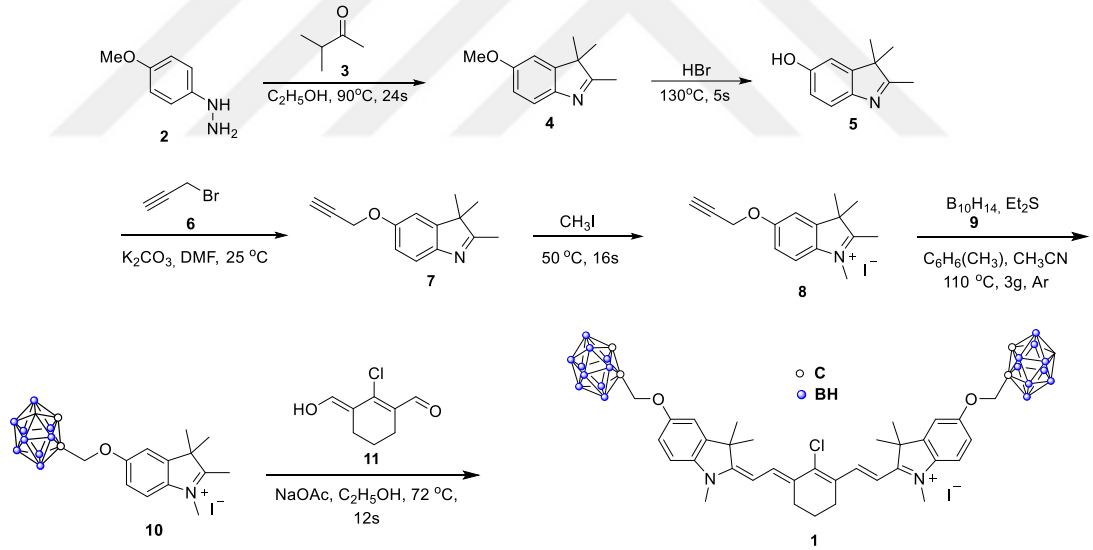
## 1.9 Amaç

Bu tez çalışmasındaki amaç yakın kızılötesi bölgede soğurma ve emisyon yapabilen sağlıklı hücre ve dokulardan çok tümör hücrelerinde birikebilen, floresans

görüntüleme eşliğinde ameliyat için uygun bir bileşiğin **1** sentezi hedeflenmiştir. Ayrıca bileşik, içerdiği karboran üniteleri sayesinde görüntüleme eşliğinde BNYT yapabilecek şekilde tasarlanmıştır (Şekil 1.7).



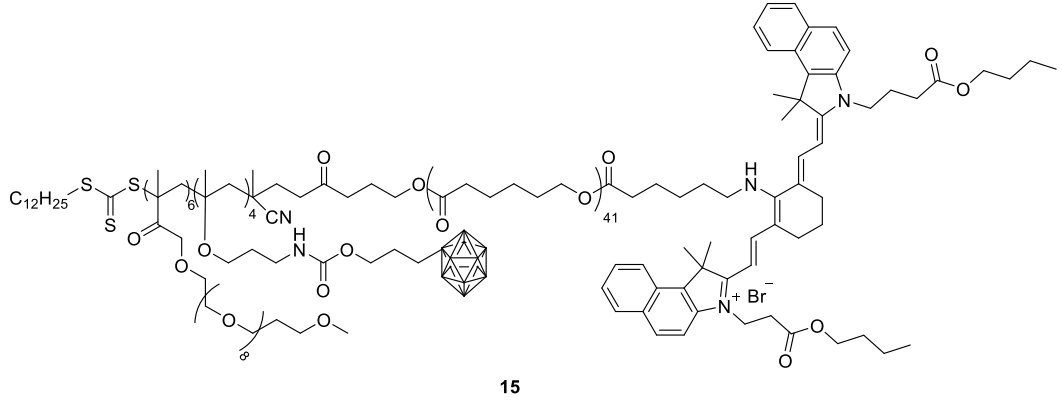
Şekil 1.7. Hedef bileşik 1'in şematik gösterimi.



Şekil 1.8. Genel sentez şeması.

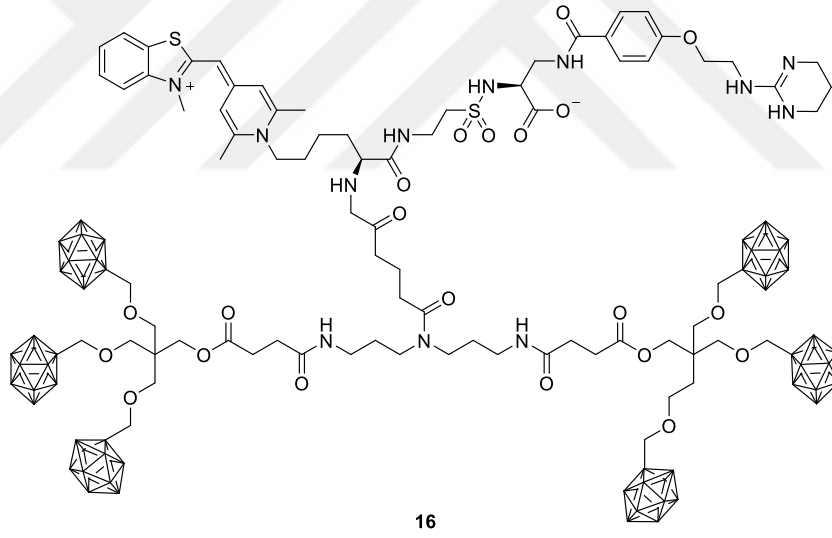
Hedef bileşik **1**'in sentezi altı basamakta gerçekleştirilecek ve fotofiziksel özellikleri incelenecektir (Şekil 1.8).





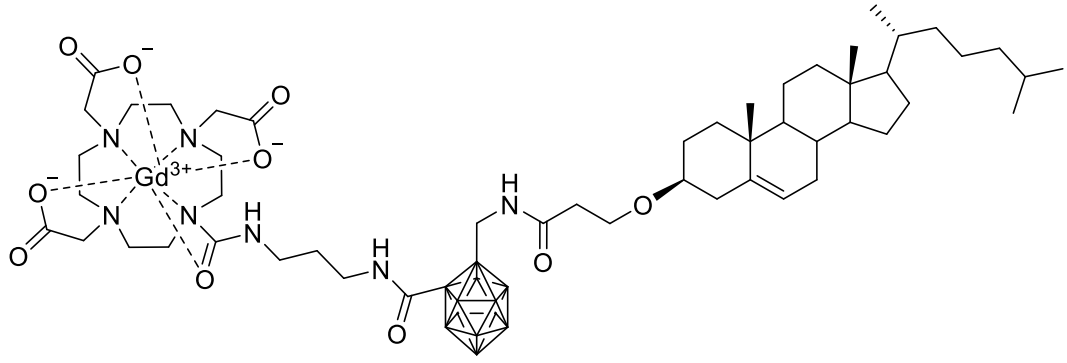
**Şekil 2.3.** Bileşik 15'in moleküler yapısı.

Karboran yapısını içeren bir makro ajan geliştirdiklerini, siyanin eklenmesiyle polimerin yakın kızılötesi bölgeye taşıdığını ve görüntüleme eşliğinde BNYT yapabilecek potansiyel bir ajanın geliştirdiklerini raporlamıştır (Ruan vd., 2016).



**Şekil 2.4.** Bileşik 16'nın moleküler yapısı.

Karboran üniteleriyle BNYT, monometin siyanin (yeşil) ile görünür bölgede ışımaya yapabilen ve integrin (mavi) ile tümör hedefleme yapabilen işlevli bir teranostik ajanın *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları rapor edilmiştir (Dubey vd., 2015).

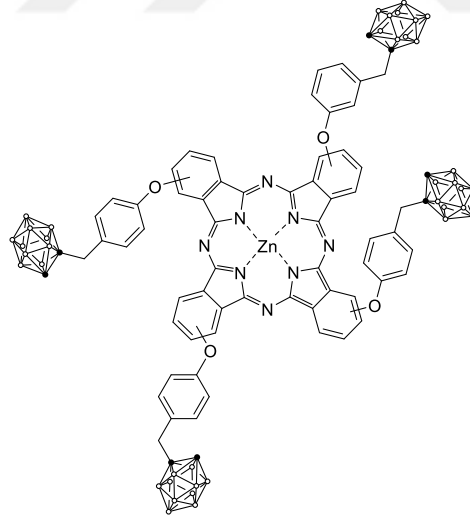


17

Şekil 2.5. Bileşik 17'nin moleküler yapısı.

Gadolinium ile tümör hücrelerinin manyetik rezonans görüntüleme, karboran üniteleriyle etkili BNYT yapılması ve kolesterol ile lipozom yapısını oluşturulmuş. IGROV-1 hücre hatları üzerinde manyetik rezonans görüntüleme ve BNYT yapabildiği raporlanmıştır (Alberti vd., 2014).

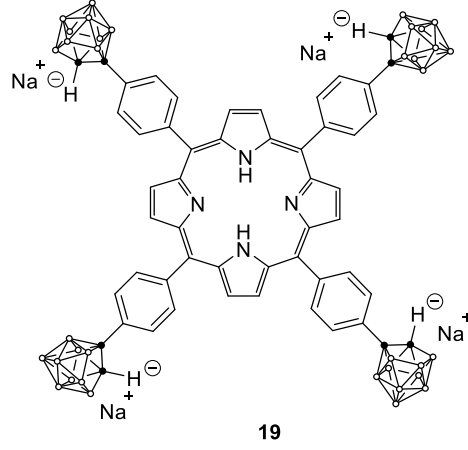
Fotodinamik terapi (FDT) ve BNYT yaptığını gösteren literatürde beş literatür bulunmaktadır. Bunlardan ilki;



18

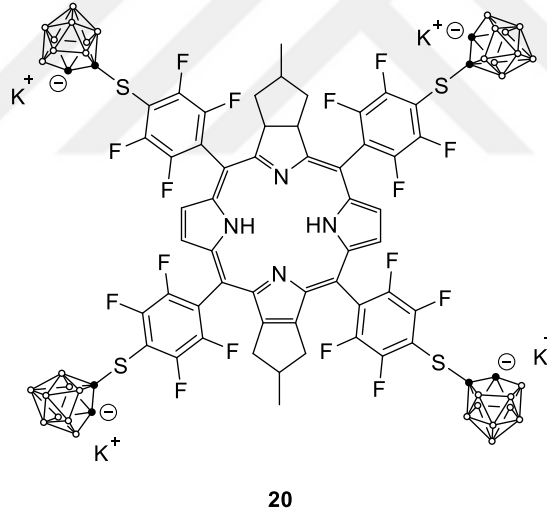
Şekil 2.6. Bileşik 18'in moleküler yapısı.

Porfirin türevli  $^{10}\text{B}$  ile zenginleştirilmiş *o*-karbonil ünitesine sahip bileşik *in vitro* ve *in vivo* deneyleri ile bileşiğin 18 hem FDT hem de BNYT yaptığı rapor edilmiştir (Friso vd., 2006).



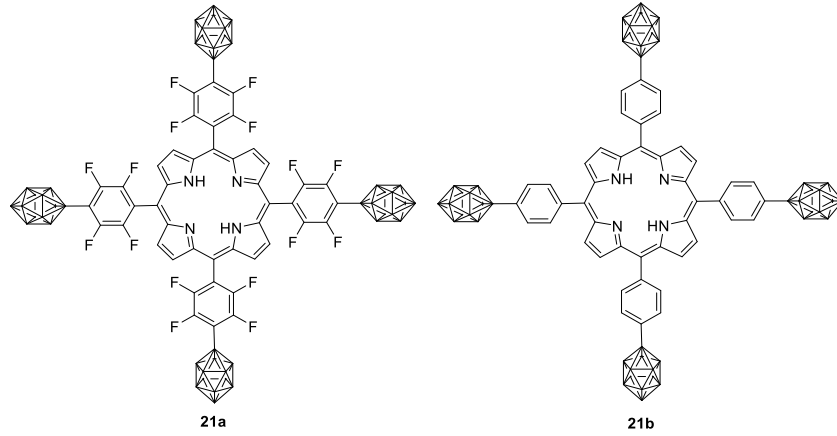
**Şekil 2.7.** Bileşik **19**'un moleküler yapısı.

Jori vd. (2009) suda çözünebilen **19** bileşiğin, melanoma hücrelerinde görüntüleme, FDT ve BNYT yapabildiği gösterilmiştir (Jori vd., 2009).



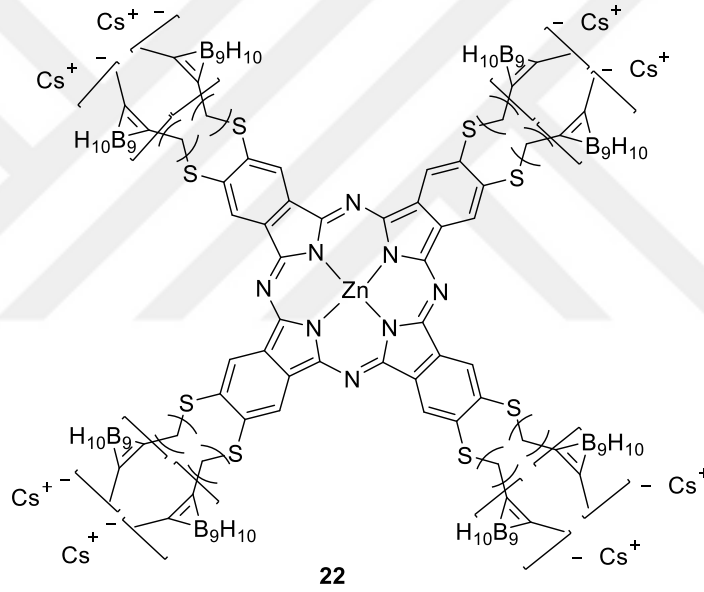
**Şekil 2.8.** Bileşik **20**'nin moleküler yapısı.

Bileşik **20** için rapor edilen çalışmada glioma hücreleri için foto duyarlaştırıcı olduklarını göstermiş ve aynı zamanda termal nötronlarla etkileştirildiğinde BNYT yaptığını belirtmiştir (Hiramatsu vd., 2015).



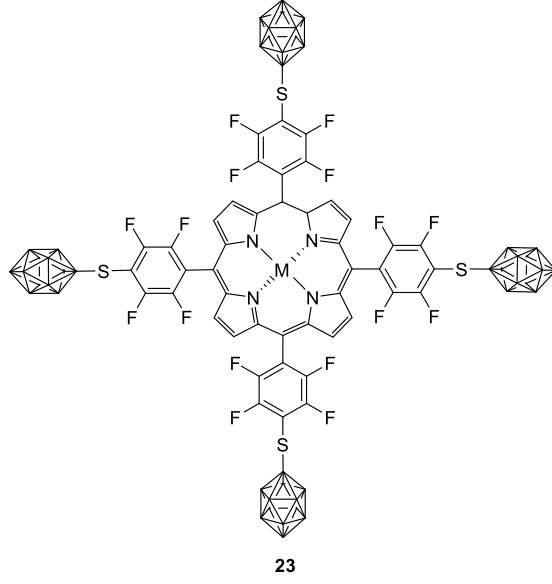
**Şekil 2.9.** Bileşik **21**'in moleküler yapısı.

Bileşik **21**'in sentezini ve hücre ve hayvan deneyleriyle FDT ve BNYT yaptıklarını raporlamıştır (Ol'shevskaya vd., 2021).



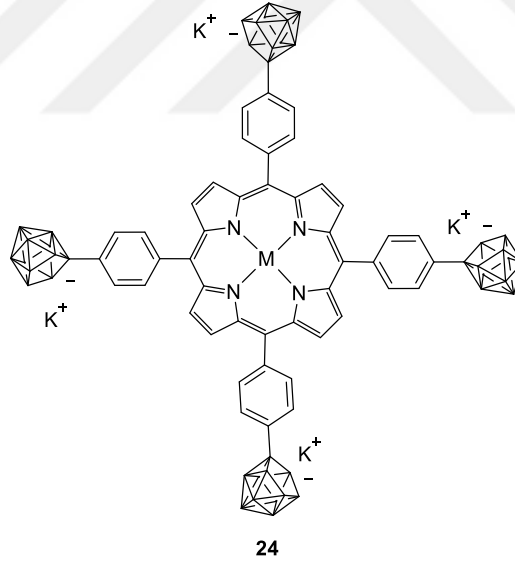
**Şekil 2.10.** Bileşik **22**'nin moleküler yapısı.

Pietrangeli vd. (2015) suda çözünebilen bileşiği sentezlediklerini, karakterizasyonun gerçekleştirip, kimyasal olarak FDT yaptığını gösterip *in vitro* koşullarda nötron otoradyografi yöntemini kullanarak BNYT yaptığını raporlamıştır (Pietrangeli vd., 2015).



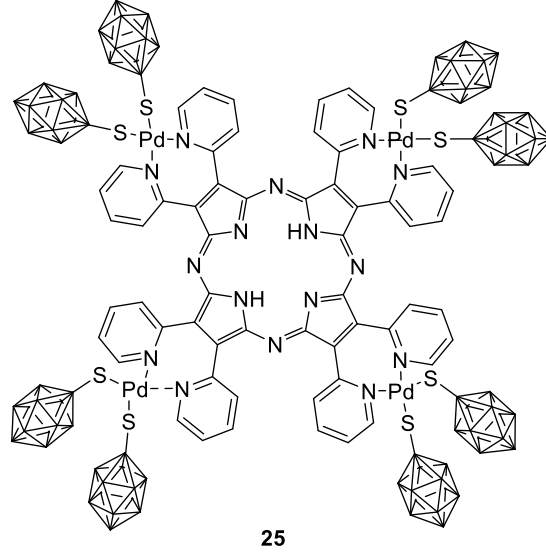
Şekil 2.11. Bileşik 23'ün moleküler yapısı.

Nötral ve anyonik florlanmış karbonilporfirin bileşiği 23 sentezlemiştir. BNYT ve FDT için sentezlediklerini ve kanser hücre hattıyla FDT testinin yapıldığını raporlamıştır. BNYT testleriyle ilgili sonuçlar verilmemiştir (Ol'shevskaya vd., 2014).



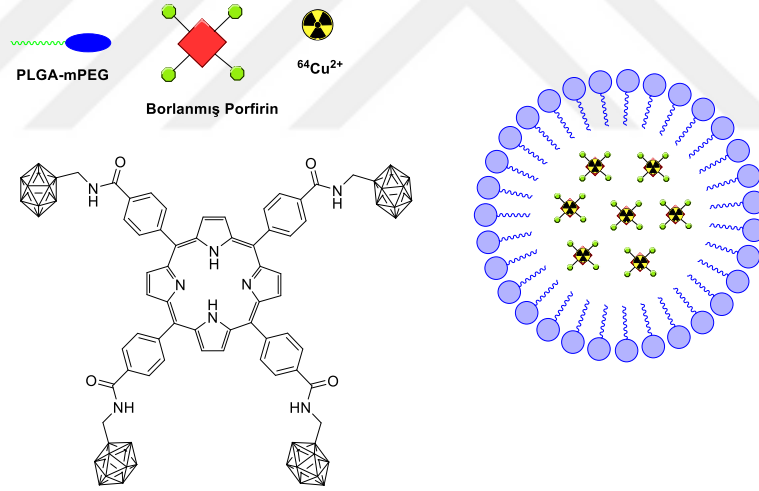
Şekil 2.12. Bileşik 24'ün moleküler yapısı.

Vicente vd. (2002) sentezledikleri bileşik 24'ün suda çözünebilir olduğunu ve FDT yapabildiğini raporlamıştır (Vicente vd., 2002).



**Şekil 2.13.** Bileşik 25'in moleküler yapısı.

Yapılan bu çalışmada porfirin türevli yeni bir bileşik sentezlenmiş ve karakterizasyonu gerçekleştirilip FDT yaptığı rapor edilmiştir (Bellucci vd., 2021).



**Şekil 2.14.** Bileşik 26'nın moleküler yapısı ve formülasyonu ve şematizasyonu.

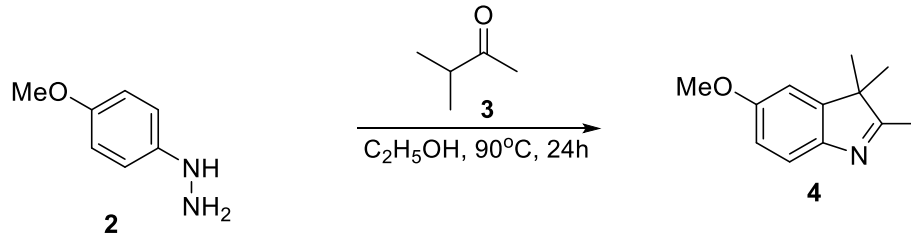
Borlanmış porfirin floresans görüntüleme ve  $^{64}\text{Cu}^{2+}$  eklenmesiyle pozitron emisyon görüntülemesini hedeflenmiş PLGA-mPEG ile borlanmış porfirin yapısını tümörlü hücrelere yığılmasını sağlamak için kullanmıştır. Bileşik 25'in BNYT yaptığı ispatlanmış ve porfirinin ise floresans görüntüleme yaptığı *in vitro* ve *in vivo* deneylerde desteklenmiştir (Shi vd., 2018).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Materyal

Bütün kimyasal malzeme ve çözücüler Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiş olup, genel olarak çözücüler literatürde bilinen yöntemlerle saflaştırılmıştır (Furniss, 1989). Kolon kromatografisi, silika jel (Merck, 60-200 mesh) kullanılarak yapılmıştır. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Merck 0,2 mm silika jel 60 F254 Analitik Alüminyum Plakalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, kapiler tüpler kullanılarak Schorpp marka MPM-H2 model erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir ve düzeltme yapılmamıştır. FT-IR (KBr disk) spektrumları Bruker Vertex 70 model veya FT-IR (ATR) spektrumları Perkin Elmer marka Spectrum 100 model spektrofotometre soğurma spektrumları Varian Cary 50 model UV-Vis ve emisyon (yayınma) ölçümleri ise Varian Cary Eclipse Fluorescence spektrofotometre cihazlarıyla kaydedildi. LC MS spektrumları ThermoScientific markası TSQ Quantum Access Max ile kaydedilmiştir. MALDI-TOF MS spektrumları Bruker microflex LT MALDI-TOF MS ile kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H NMR (600, 400 veya 300 MHz) ve <sup>13</sup>C NMR (151, 101 veya 75 MHz) spektrumları FT-NMR cihazları ile kaydedilmiştir.

#### 3.2 5-Metoksi-2,3,3-trimetil-3H-indol (4) Sentezi

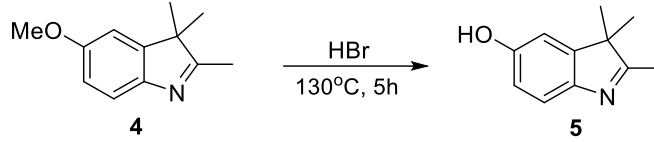


Şekil 3.1. Bileşik 4'ün sentezi.

(4-Metoksi)fenil hidrazin hidroklorür (2) (0.5 g, 3.62 mmol) ve 3-metil-2-bütanon (3, 0.623 g, 7.24 mmol) mutlak etanol (20 ml) içinde çözüldü ve azot atmosferinde 5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Sonra çözelti soğumaya bırakılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısım kolon kromatografisi yardımıyla (Hekzan: Etil asetat, 2:1) saflaştırılarak kırmızımsı turuncu viskoz bir yağ olarak ürün elde edildi (Jarvis vd., 2017); 0.47 g, %70 verim. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.13 – 6.63 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.6,

157.8, 147.2, 147.1, 119.9, 111.9, 107.9, 55.4, 53.6.

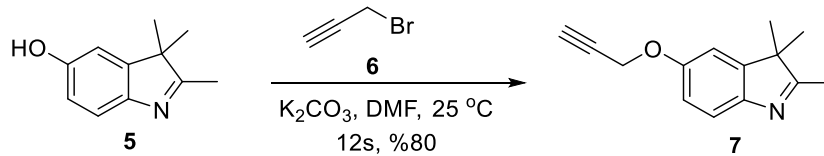
### 3.3 2,3,3-Trimetil-3H-indol-5-ol (5) Sentezi



Şekil 3.2. Bileşik 5'in sentezi.

Bileşik 4 (0.2 g, 1.05 mmol) 50 ml bir balona alınarak üzerine azot atmosferi altında HBr (10 ml %48) yavaşça eklendi. Karışım geri soğutucu altında 130 °C'ye ısıtıldı. İTK ile takip edilen tepkime 3 saat sonunda oda sıcaklığına soğutularak su (20 ml) ile seyreltildi ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile nötrale edildi. Sulu faza CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml) ile çekme yapıldı. Organik faz doymuş tuzlu su çözeltisi (3x100 ml) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı ve kahverengi katı ürün elde edildi; 167 mg, %90 verim (Schulz-Senft vd., 2017). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.28 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.8, 156.0, 147.1, 144.6, 119.8, 114.3, 109.9, 53.6, 23.1.

### 3.4 2,3,3-Trimetil-5-(prop-2-in-1-ilkizi)-3H-indol (7) Sentezi

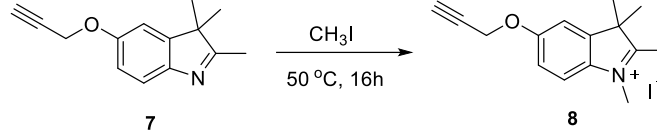


Şekil 3.3. Bileşik 7'nin sentezi.

Bileşik 5 (65 mg, 0.37 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 mg, 0.74 mmol) 50 ml bir balonda azot atmosferine alındı. Üzerine önce kuru dimetil formamid (5 ml) ve sonra damla damla propargil bromür (6, 53.8 mg, 0.45 mmol) ilave edildi. Karışım bir gece boyunca manyetik olarak karıştırıldı. İTK ile takip edilen tepkimede başlangıç maddesi bittikten sonra tepkime sonlandırıldı. Ortama doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (100 ml) eklendi ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml) ile çekme yapıldı. Organik faz magnezyum sülfat üzerinden kurutulduktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kahverengi yağimsı sıvı ürün elde edildi; 64 mg, %80 verim (Khanam vd., 2016). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

2.46 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.17 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.4, 155.8, 147.9, 147.2, 120.0, 113.1, 109.3, 78.6, 75.5, 56.3, 53.8, 23.1, 15.2.

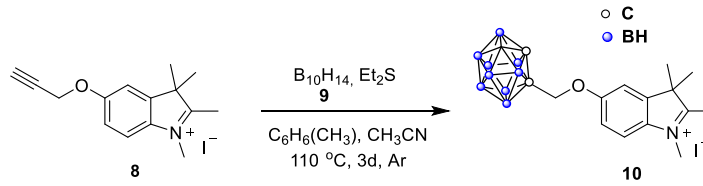
### 3.5 1,2,3,3-Tetrametil-5-(prop-2-in-1-ilkzi)-3H-indol-1-ium iyodür (8) sentezi



Şekil 3.4. Bileşik 8'in sentezi.

**7** (374 mg, 1.75 mmol) ile iyodometan (1 ml, aşırı) 10 ml bir balona alındıktan sonra ağzı bir septum yardımıyla kapatıldı ve bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra geri soğutucuya altında sıcaklık  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ' ye getirildi. 15 saat sonra kahverengi katıların oluştuğu ve İTK ile başlangıç bileşiğinin bittiği gözlenince tepkime sonlandırıldı. Selit 545 ile filtre edilen ürün dietil eterle yıkandı. Kahverengi katı ürün elde edildi; 554 mg, %89 verim (Jarvis vd., 2017).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  193.2, 158.2, 143.4, 135.9, 116.0, 114.7, 110.5, 78.6, 78.6, 56.1, 53.7, 34.5, 21.7, 13.7.

### 3.6 Bileşik 10' un sentezi

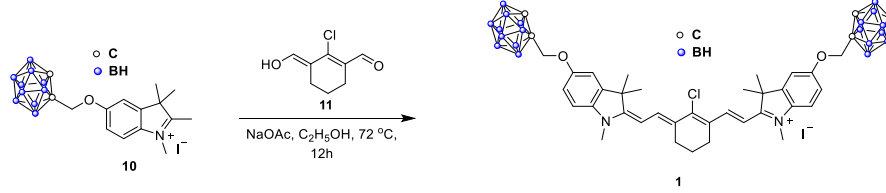


Şekil 3.5. Bileşik 10'un sentezi.

$\text{B}_{10}\text{H}_{14}$  (**9**, 200 mg, 1,629 mmol) ve **8** (487 mg, 1,358 mmol) 50 ml çift boyunlu balona alınarak argon atmosferi altında toluen ve asetonitril (1:1) çözücülerile çözüldü. Bir süre oda sıcaklığında karıştıktan sonra dietil sülfür (304,2 mg, 366  $\mu\text{L}$ , 3,395 mmol) reaksiyon ortamına eklenip  $110\text{ }^\circ\text{C}$  geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen tepkime oda sıcaklığına geldikten sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisiyle (10:1 Hekzan: Etil Asetat) saflaştırıldı. Beyaz katı, 290 mg, %61 verim LC-MS: 347.31  $[\text{M}]^+$  Bulunan: 348,28  $[\text{M}]^+ + \text{H}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.32

(s, 2H), 4.12 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.99 (s, 3H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.6, 147.6, 141.2, 113.0, 110.3, 107.9, 72.4, 70.2, 57.6, 42.85, 34.4, 25.4, 22.7, 12.1.

### 3.7 Bileşik 1'in sentezi

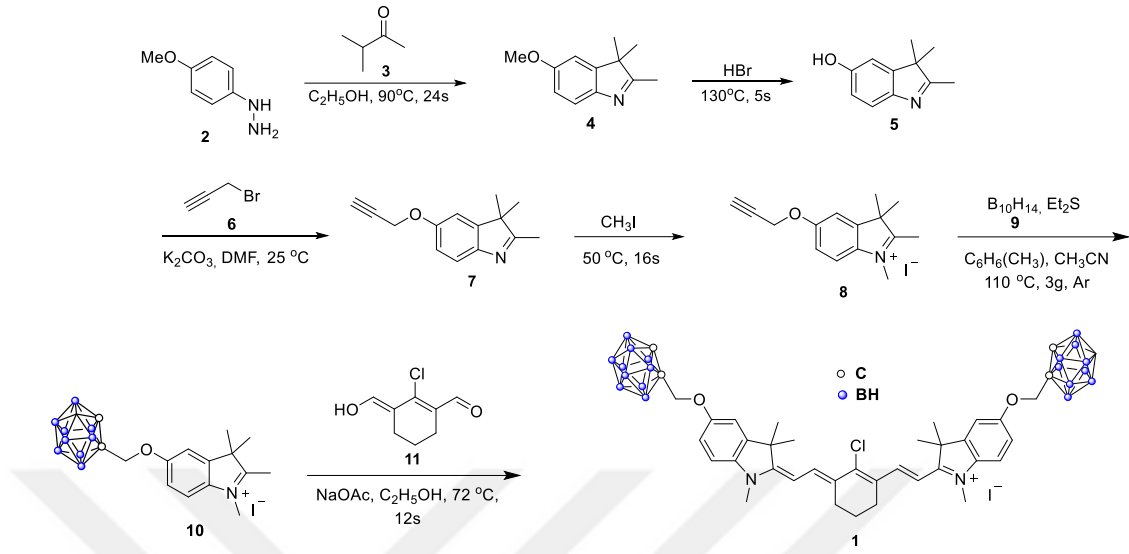


Şekil 3.6. Bileşik 1'in sentezi.

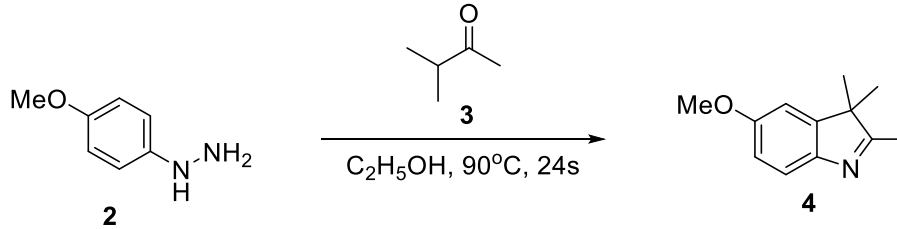
Bileşik **10** (70 mg, 0,202 mmol), **11** (17,4 mg, 0,101 mmol) ve NaOAc (8,2 mg, 0,101 mmol) 10 ml tek boyunlu balona alındı ve  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  ile çözüldü ve geri soğutucu altında  $78^\circ\text{C}$ 'ye ısıtıldı. İTK ile kontrol edilen tepkimede başlangıç maddeleri tükenince oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisiyle saflaştırıldı (%80:%20, Diklorometan:Metanol). MALDI TOF: 827,63 [ $\text{M}^+$ ] Bulunan: 827,77 [ $\text{M}^+$ ]

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

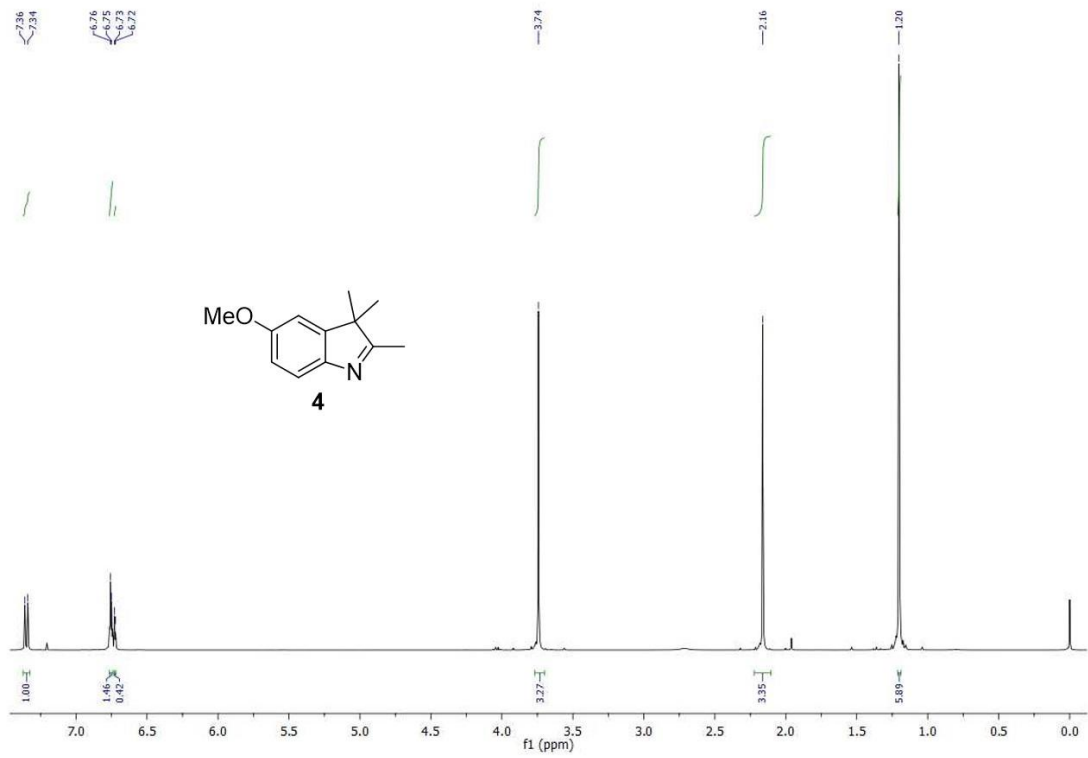
### 4.1 Hedef Bileşiğin Sentezi



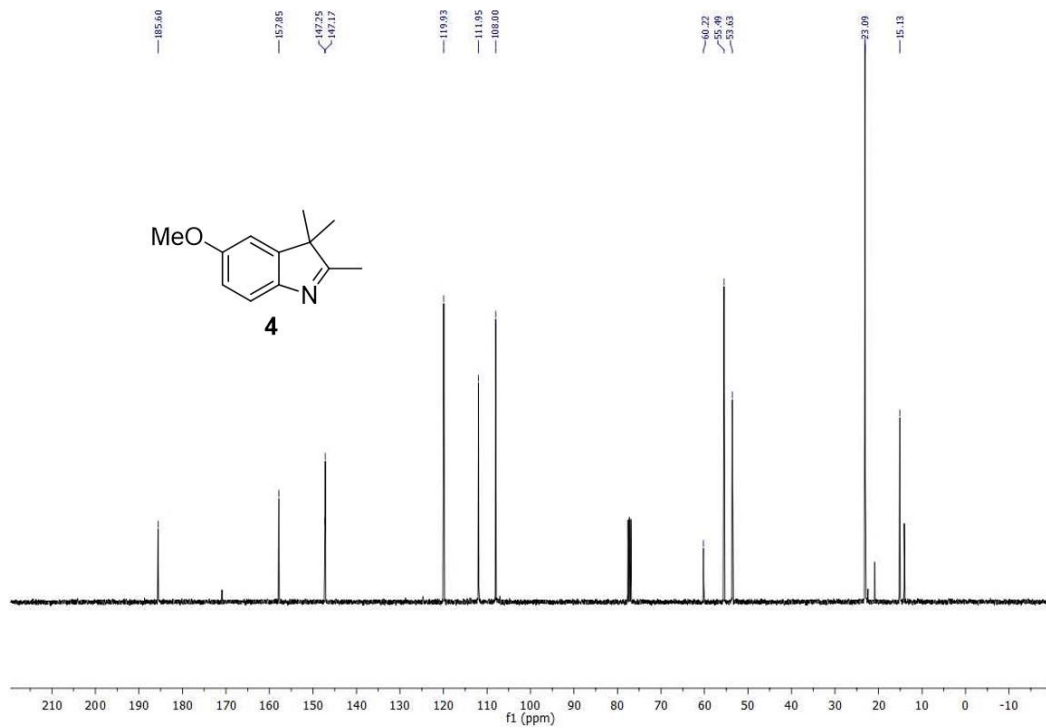
Hedef bileşik **1** için altı basamaklı sentez yolağı izlenmiştir (Şekil 4.1). Başlangıç maddesi olarak (4-metoksifenil) hidrazin (**2**) seçilmiş ve 3-metil-2-bütanon (**3**) ile etanol içerisinde asit (HCl) katalizörlüğünde etkileştirilerek **4** elde edilmiştir (Şekil 4.2).



Bileşik **4**'ün yapısı  $^1\text{H}$  NMR (Şekil 4.3) ve  $^{13}\text{C}$  NMR (Şekil 4.4) spektrumları ile doğrulanmış olup verilerin literatürle uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

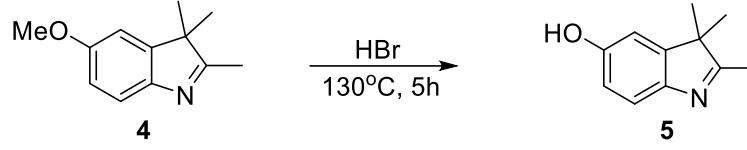


Şekil 4.3. Bileşik 4 için  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



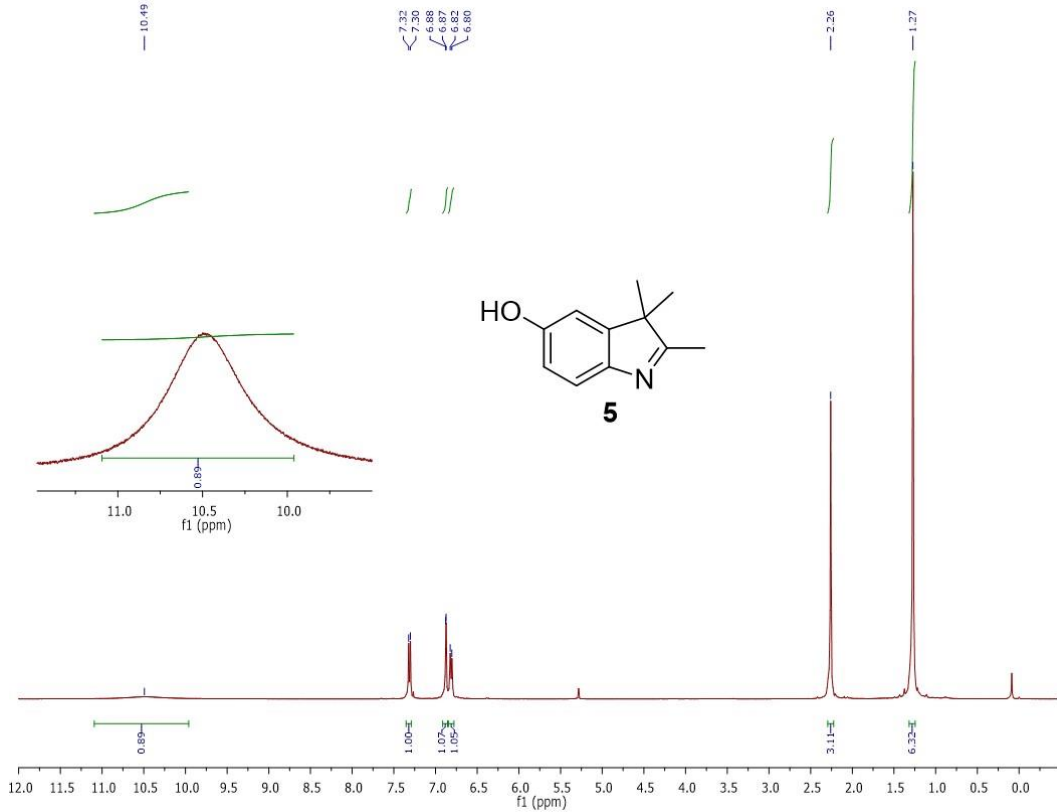
Şekil 4.4. Bileşik 4 için  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

Daha sonra bileşik **4** HBr ile 130 °C’de muamele edilerek hidroksi indoline **5** çevrilmiştir (Şekil 4.5).

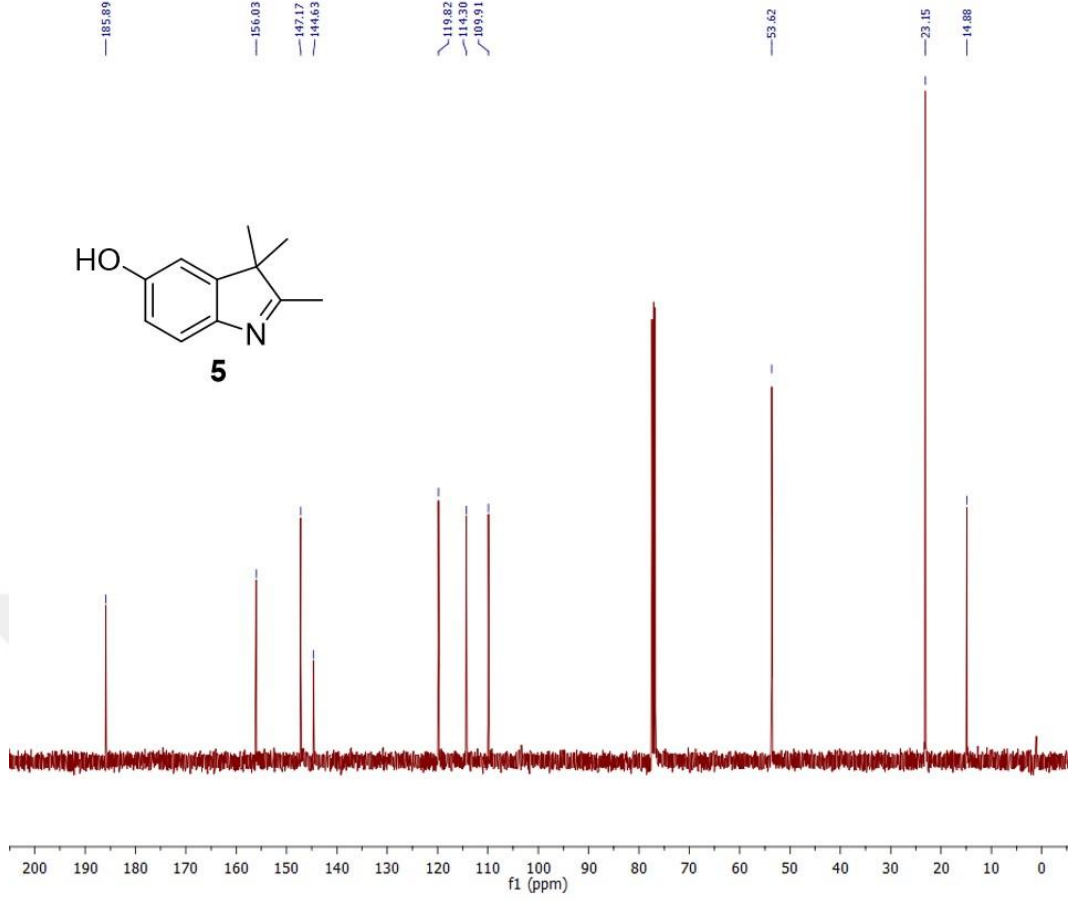


Şekil 4.5. Bileşik **5**'in sentezi.

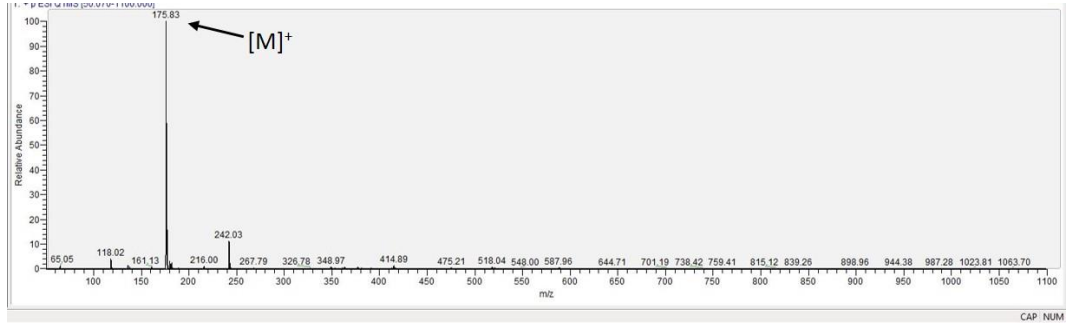
Hidroksi indolinin **5** karakterizasyonu <sup>1</sup>H NMR (Şekil 4.6), <sup>13</sup>C NMR (Şekil 4.7) ve LCMS kütle (Şekil 4.8) spektrumları ile yapılmıştır. Metoksi indolin'in **5** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 3.75 ppm’de görülen metoksi protonlarına ait sinyaller hidroksi indolinin **5** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda gözlenmemiş olup hidroksi protonuna ait bir sinyal 10.30 ppm’de gözlemlenmiştir. Bu durum tepkimenin arzu edildiği şekilde gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Ek olarak, on adet farklı karbona ait sinyallerden oluşan <sup>13</sup>C NMR ve LCMS (m/z: 175.83) spektrumlarının yapıyı doğruladığı görülmektedir.



Şekil 4.6. Bileşik **5** için <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

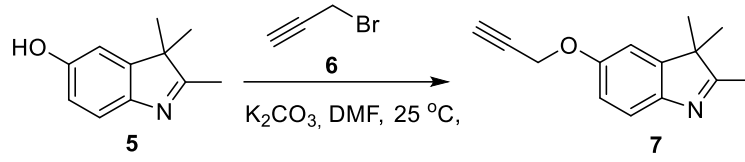


Şekil 4.7. Bileşik **5** için <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz).



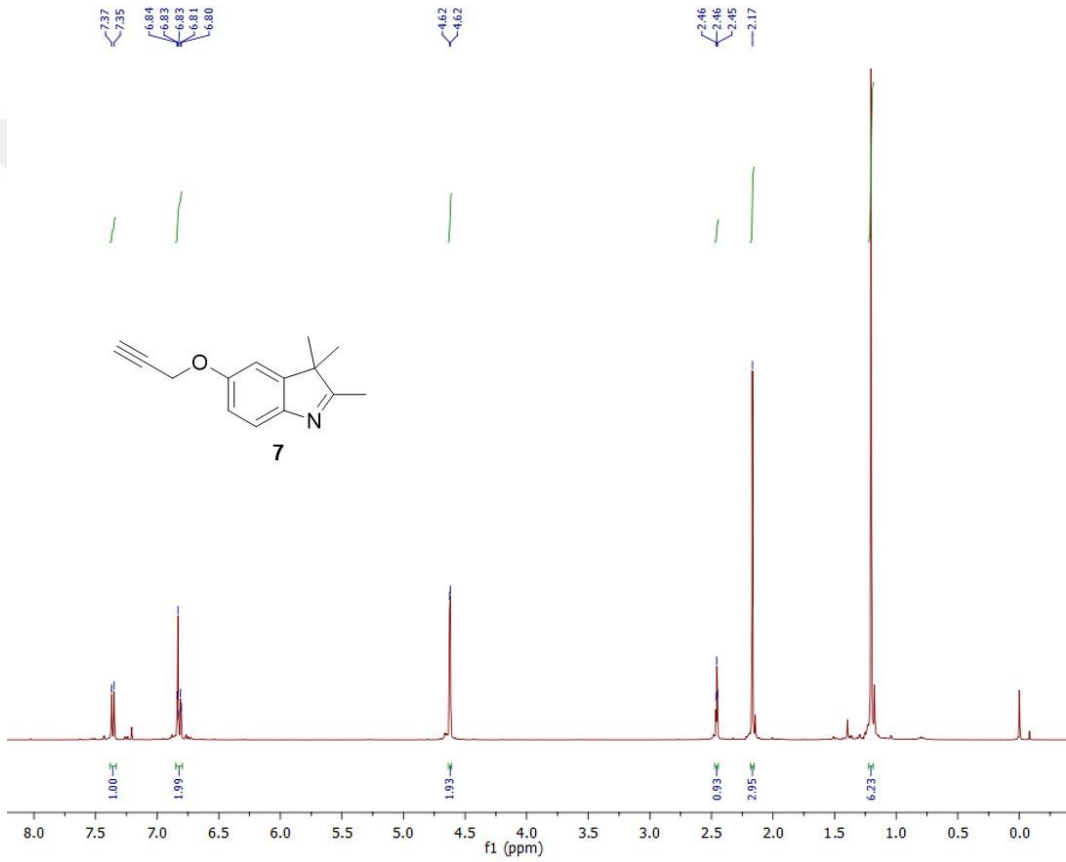
Şekil 4.8. Bileşik **5** için LC MS kütle spektrumu.

Bir sonraki basamakta hidroksi indolin **5**, proparjil bromür (**6**) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile DMF’te inert atmosfer altında reaksiyona sokulmuştur (Şekil 4.9). Ürün **7** silikajel üzerinden yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %80 verimle elde edilmiştir.

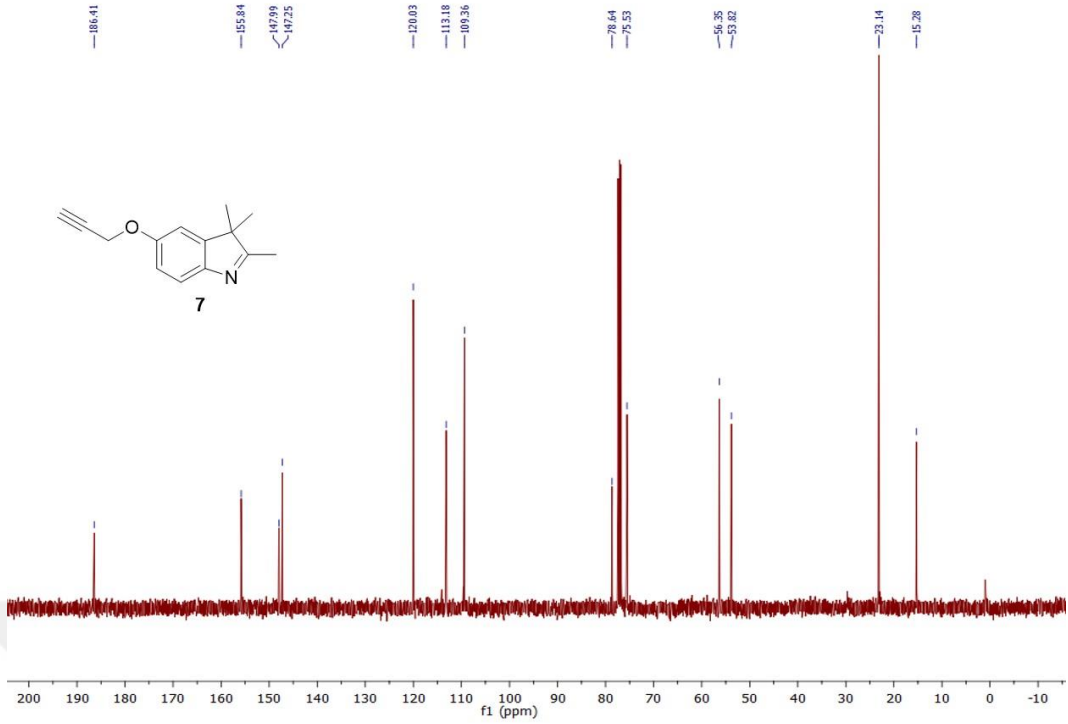


**Şekil 4.9.** Bileşik 7'nin sentezi.

Alkin indolin'in 7  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Şekil 4.10) incelendiğinde 4.60 ppm'de proparjil metilenine ( $-\text{CH}_2$ ) ve 2.51 ppm'de metin protonuna ait sinyallerin gözlemlendiği not edilmelidir. Ayrıca on üç sinyalden oluşan  $^{13}\text{C}$  NMR (Şekil 4.11) spektrumu yapıyla uyumludur.

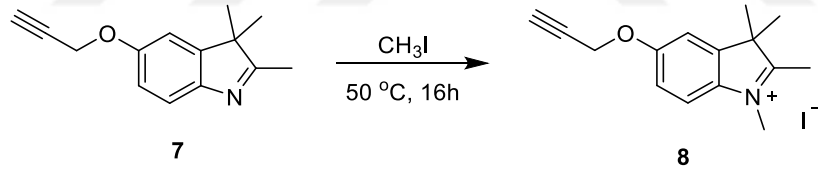


**Şekil 4.10.** Bileşik 7 için  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



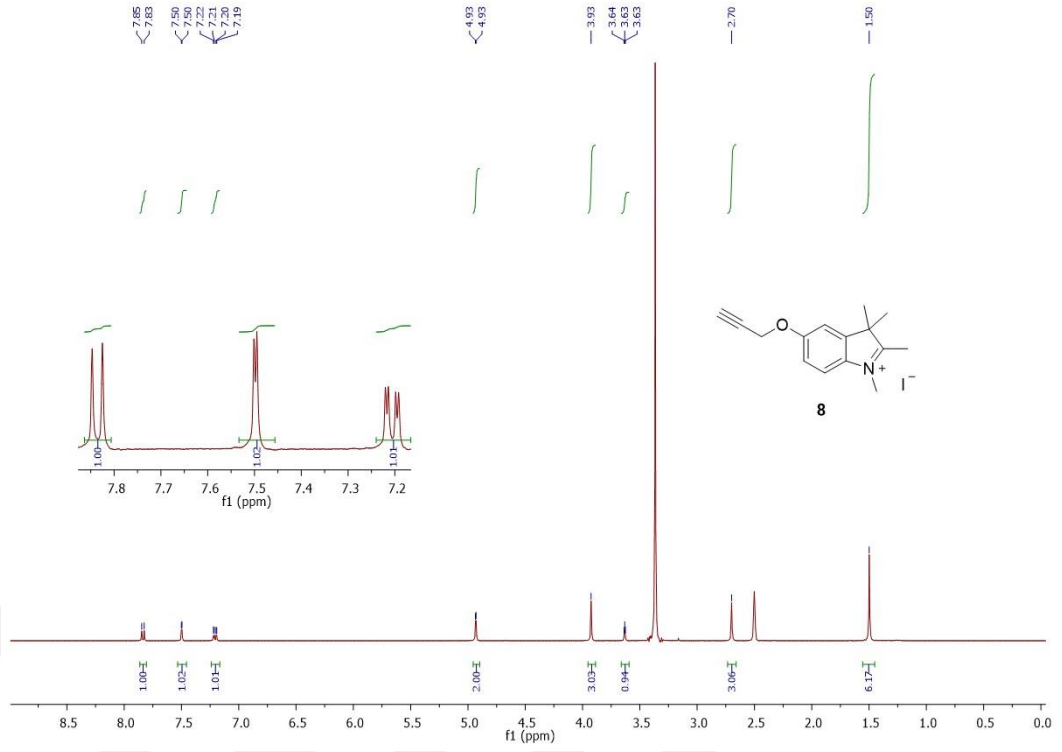
**Şekil 4.11.** Bileşik 5 için  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

*N*-alkilleme için  $\text{CH}_3\text{I}$  seçilmiş ve **7** ile tepkime neticesinde metilasyon ürünü **8** %89 verimle elde edilmiştir (Şekil 4.12).

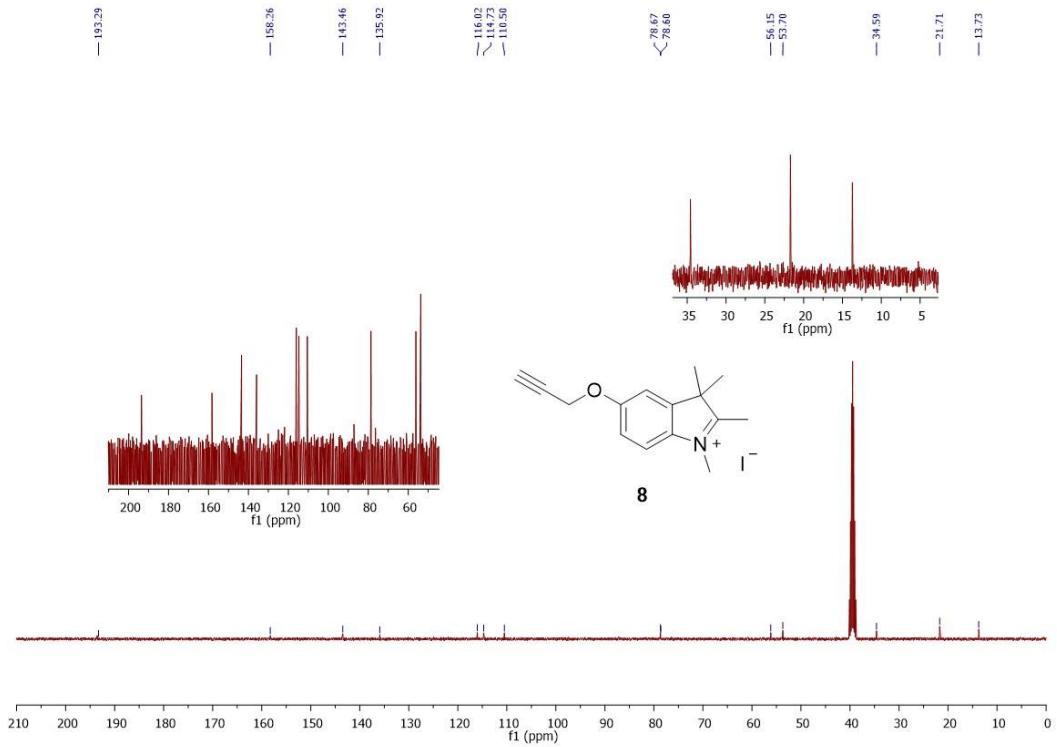


**Şekil 4.12.** Bileşik **8**'in sentezi.

Yapı tayini  $^1\text{H}$  NMR (Şekil 4.13) ve  $^{13}\text{C}$  NMR (Şekil 4.14) ile yapılmıştır. 3.93 ppm'de gözlenen tekli pik azota bağlı metil grubuna ait olup on dört sinyalden oluşan  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu yapıyı doğrulamaktadır.

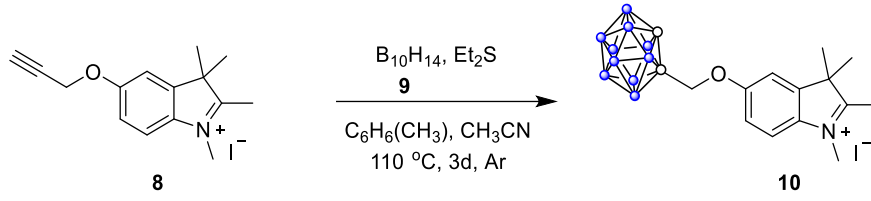


Şekil 4.13. Bileşik 8 için  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).



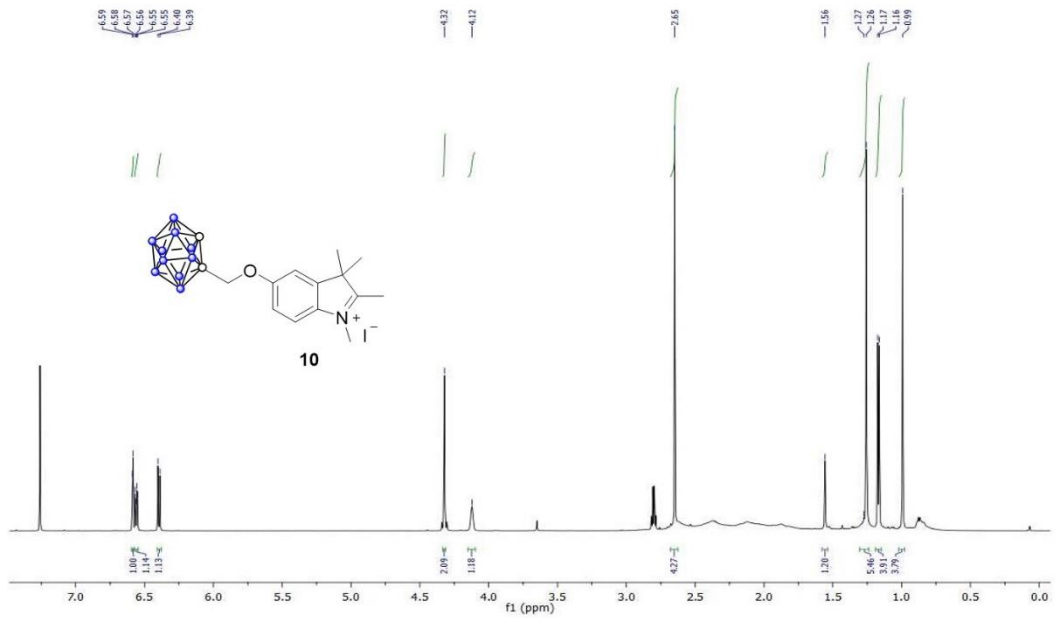
Şekil 4.14. Bileşik 8 için  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ , 101 MHz).

Bir sonraki basamakta alkinli indolin ile dietil sülfür ve dekaboranın etkileşirmesi sonucu bileşik 10'un sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.15).

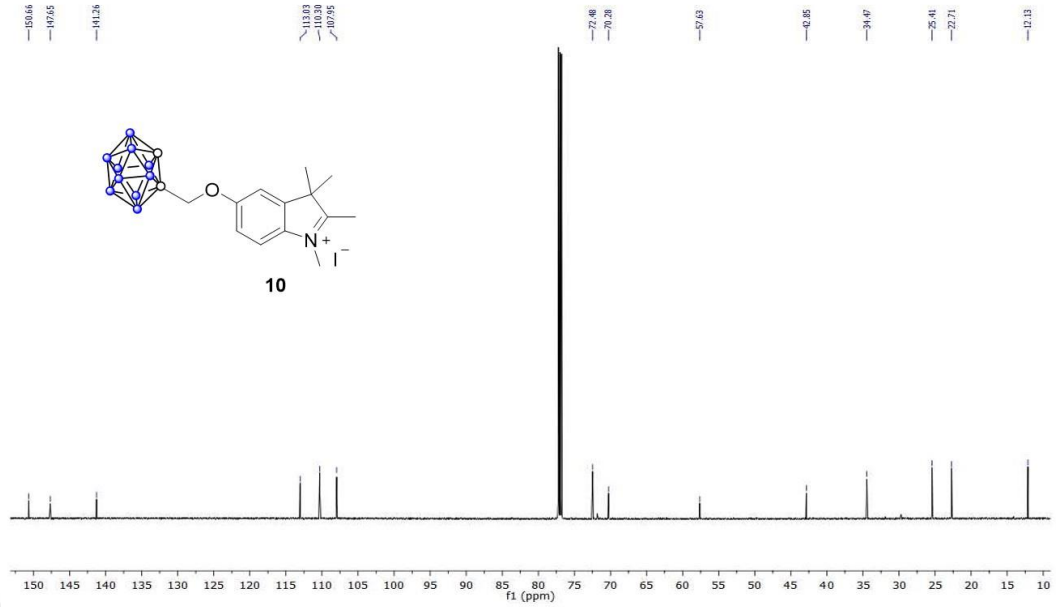


**Şekil 4.15.** Bileşik 10'un sentezi.

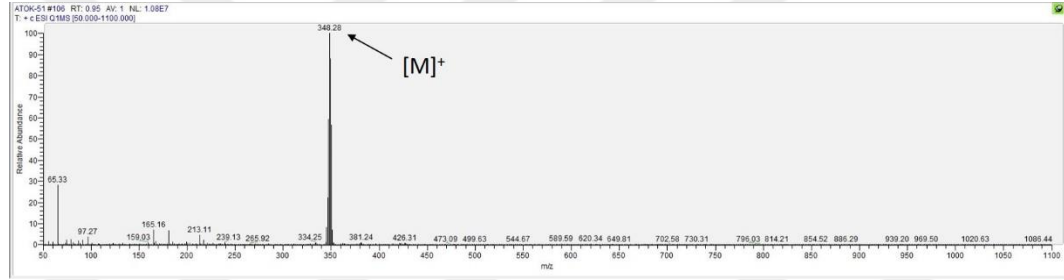
Bileşiğin yapısı  $^1\text{H}$  NMR (Şekil 4.16),  $^{13}\text{C}$  NMR (Şekil 4.17) ve LC MS (Şekil 4.18) ile doğrulanmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 2.5 ppm ile 1.5 ppm aralığında *o*-karborandan gelen H ait piklere ait olduğu  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna ait ondört pik olduğu gözlemlenmiştir.



**Şekil 4.16.** Bileşik 10 için  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

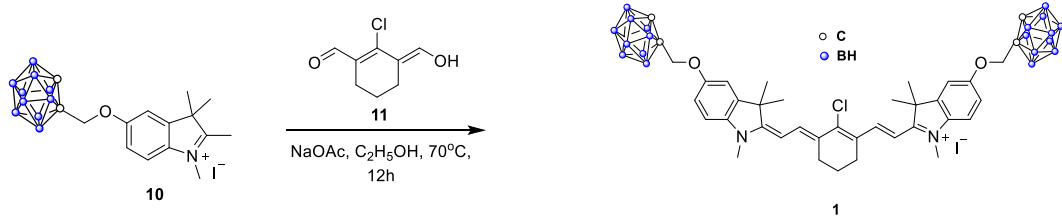


Şekil 4.17. Bileşik 10 için  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz).



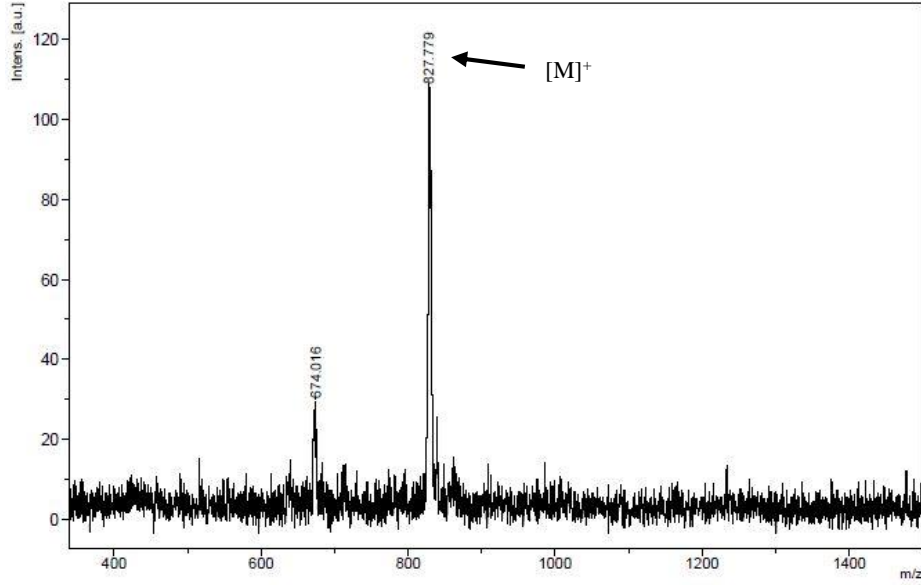
Şekil 4.18. Bileşik 10 için LC MS kütle spektrumu ( $m/z$ : 347,31).

Bileşik 10'un karakterizasyonu yapıldıktan sonra 11 (Choi vd., 2020) ile NaOAc katalizörlüğünde heptametin siyanin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Bileşik 1'in sentez basamağı.

Hedef bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu (Şekil 4.20) alınmış ve yapıyı doğrulamaktadır. ( $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  hesaplanan 827,63, bulunan:  $[\text{M}]^+$  827,77)



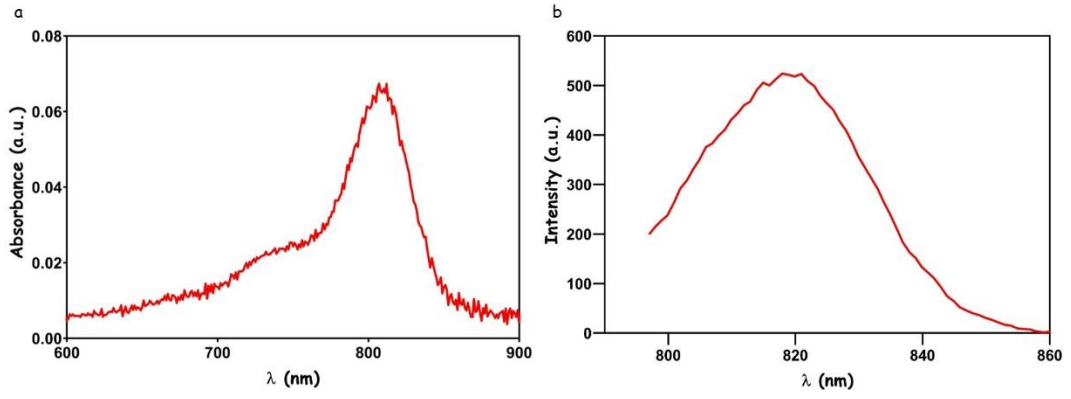
Şekil 4.20. Bileşik 1 için MALDI-TOF kütle spektrumu (m/z: 827,779).

#### 4.2 Albümin İle İlaç Formülasyonu

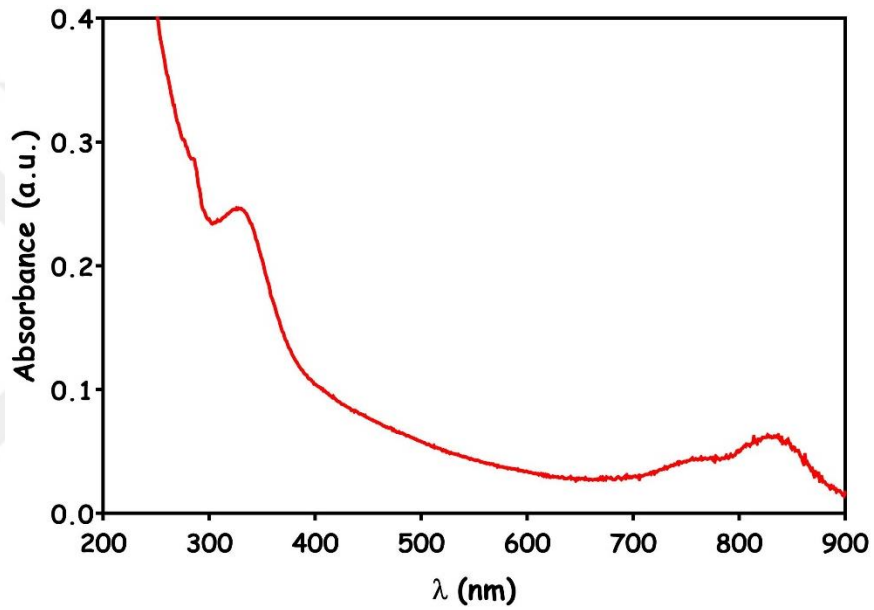
Albümin, suda çözünürlüğü ve fizyolojik ortamda en çok bulunan bir proteindir. İşlevleri arasında, taşıma, antioksidan aktivitesi hücre içi pH düzenleme gibi birçok görevi bulunmaktadır (Zhao vd., 2021). Bu özelliklerinden faydalanarak bileşik 1'i Bovin Serum Albümin ile (BSA) (Liu ve Chen, 2016) ilaç formülasyonu oluşturulmuştur böylece fizyolojik ortamda çözünme özelliği kazandırılmıştır.

#### 4.3 Hedef Bileşik 1'in Fotofiziksel Özellikleri

Sentezi ve karakterizasyonu yapılan bileşik 1 için fotofiziksel özellikleri incelendi. Molekül 1 için  $1 \times 10^{-3}$  M hazırlanıp ve BSA ile kaplanan 1 için 1 mg/ml olarak hazırlandı. Organik çözücüde maksimum 800 nm ve karborandan gelen 320 nm (Şekil 4.21), BSA ile kaplandığında maksimum 822 nm ve karborandan gelen 320 nm olarak gözlemlenmiştir (Şekil 4.22).



**Şekil 4.21.** a) **1**'in ( $1,31 \times 10^{-5}$  M) THF içinde kaydedilen soğurma spektrumu b) **1**'in ( $1,31 \times 10^{-5}$  M) THF içinde kaydedilen floresans spektrumu ( $\lambda_{ex} = 790$  nm)



**Şekil 4.22.** **1**@BSA (300  $\mu\text{g/ml}$ ) için kaydedilen soğurma spektrumu.

Molekül **1**'in fotofiziksel özellikleri incelendi, yakın kızılötesi bölgesinde soğurma ve emisyonu olduğu gözlemlendi. Bir sonraki aşama için fotoduyarlayıcı özelliklerine bakıldı.

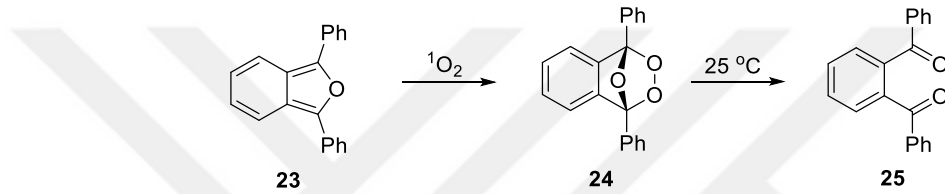
#### 4.4 **1**'in Molar Soğurma Katsayıları ( $\epsilon$ )

**1** için beş farklı derişimde ( $10^{-2}$  M,  $10^{-3}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-6}$  M) hazırlanan çözeltilerinin soğurma spektrumları kaydedildi. Elde edilen veriler üzerinden Beer-Lambert formülasyonuna göre yapılan hesaplar sonunda **1** için  $\epsilon$  değeri 108144 olarak belirlenmiştir.

$$\epsilon = A/c$$

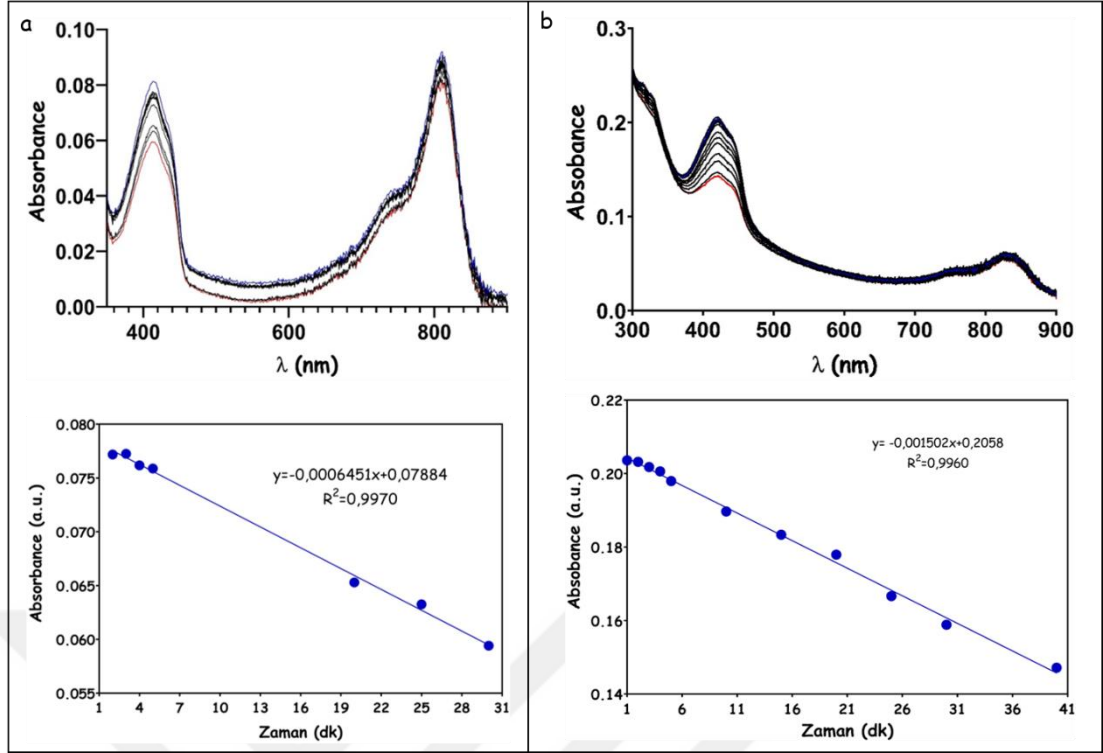
#### 4.5 Fotoduyarlaştırıcı Testleri

Fotoduyarlaştırıcı etkinliğinin önemli bir göstergesi singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ ) üretimidir. Bileşik **1**'in  $^1\text{O}_2$  üretip üretmediklerini belirleyebilmek için literatürde  $^1\text{O}_2$  tuzak molekülü olarak yaygın bir şekilde kullanılan 1,3-Difenilizobenzofuran (**DPBF**) seçilmiştir. **DPBF** ortamda  $^1\text{O}_2$  bulunması halinde hemen tepkimeye girerek **endoperoksit** çevrilir. Endoperoksit oda sıcaklığında bozularak **diketona** döner. Bu tepkimede **DPBF** soğurma spektrumu izlenmek suretiyle ortamda  $^1\text{O}_2$  oluşup oluşmadığı kolayca anlaşılmaktadır.  $^1\text{O}_2$  oluştuğu sürece ortamdaki **DPBF** (ve soğurma şiddeti,  $\lambda_{\text{max}} = 417 \text{ nm}$ ) soğurması azalacaktır (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. DPBF ile  $^1\text{O}_2$  tepkimesi.

Sentez ve karakterizasyonu gerçekleştirilen bileşik **1**'in FDT etkinliklerini belirlemek için bu bileşiklere karanlık ortamda **DPBF** ilave edilmiştir. Daha sonra farklı çözücüler içerisinde hazırlanan bu çözeltiler ışınlanarak çeşitli zaman aralıklarında çözeltilerin soğurma spektrumları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler **DPBF** bileşiğine ait soğurma şiddetinin ( $\lambda_{\text{max}} = 417 \text{ nm}$ ) zamanla azaldığını göstermektedir (Şekil 4.24).



**Şekil 4.24.** Bileşik **1** için farklı ortamlarda fotodinamik terapi etkinlikleri a) THF içerisinde **1**'in ( $9,9 \times 10^{-6}$  M), DPBF ( $1,66 \times 10^{-6}$  M) tuzağı ile ışınlanması sonucu elde edilen grafik b) **1@BSA** ( $300 \mu\text{g/ml}$ ) DPBF ( $3,32 \times 10^{-6}$  M).

Elde edilen sonuçlara göre **1**' in THF ortamında kırmızı ışıkla ışınlanması sonucunda DPBF soğurmasında azalma görüldüğü gözlemlenmiştir. (Şekil 4.24a) Kontrol deneyi olarak **1** olmadan DPBF tuzağının kırmızı ışık ile ışınlanması sonucunda soğurmasında bir azalma görülmemiştir. Aynı işlem **1@BSA** ile yapılmıştır ve DPBF azalması gözlemlenmiştir. (Şekil 4.24b) Kontrol deneyleri yine aynı şekilde **1@BSA** için yapılmıştır.

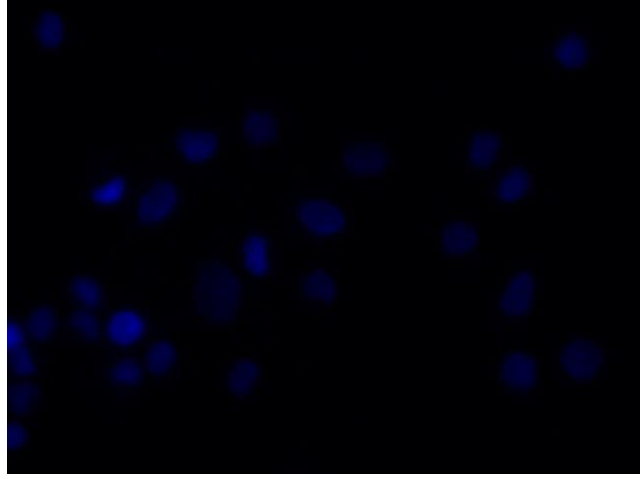
## 4.6 *In Vitro* Çalışmaları

### 4.6.1 Kanser hücrelerinde görüntüleme

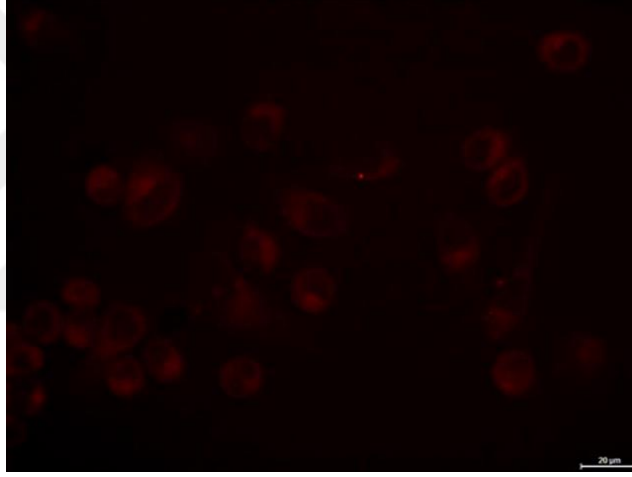
Geliştirilen ilaç formülasyonu **1@BSA** ile kimyasal testlerde olumlu sonuçlar alınması üzerine *in vitro* çalışmalara geçilmiştir. Öncelikle malzemelerin **1@BSA** canlı hücre, özellikle de kanser hücrelerini görüntüleme yetenekleri araştırılmıştır. Kanser hücrelerinin canlı görüntülenmesi için bu hücreler **1@BSA** (25 µg) ile inkübe edilmiş ve floresans mikroskop yardımıyla hücrelerin görüntülenmesi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.25).



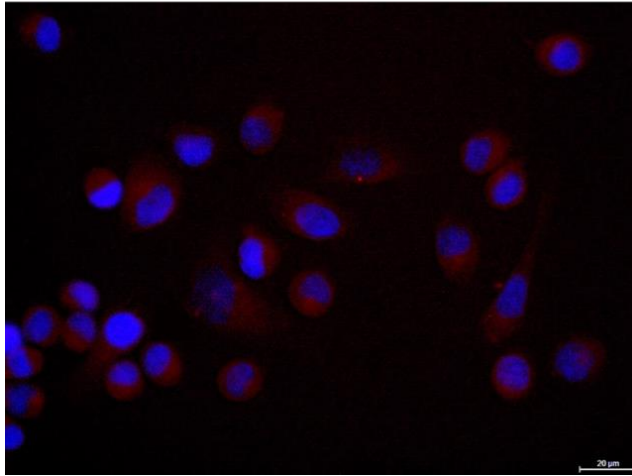
**Mavi**



**Kırmızı**



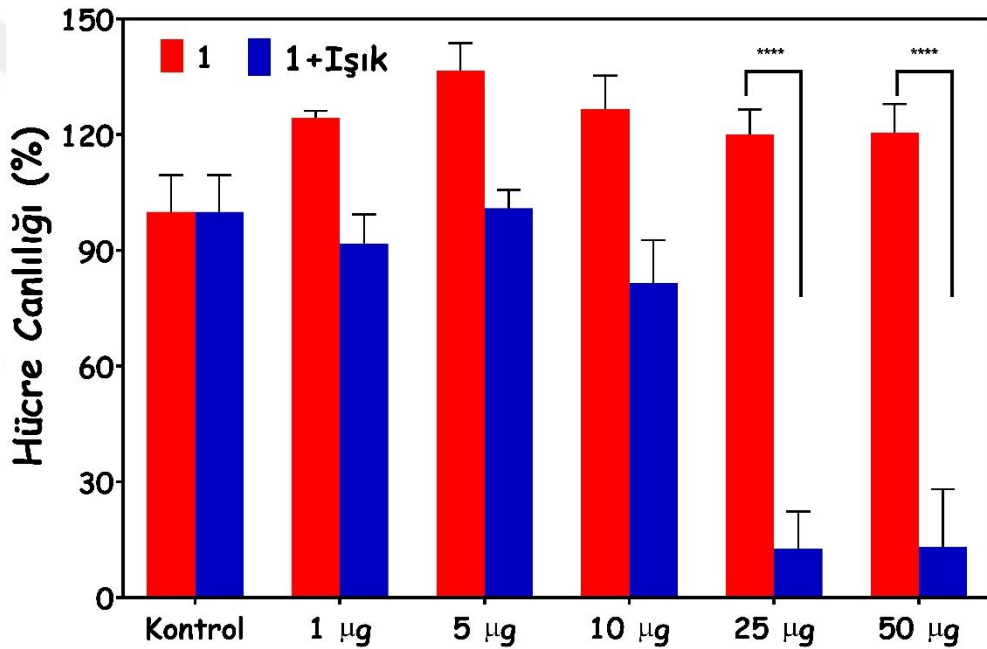
**Çakıştırılmış**



**Şekil 4.25.** Hep-2 hücrelerinde **1@BSA** (25 µg/ml) ile bir gün inkübasyonu sonucunda floresans görüntüleme Ölçek = 20 µm. Filtre  $\lambda_{ex}$ : 620/60 nm.

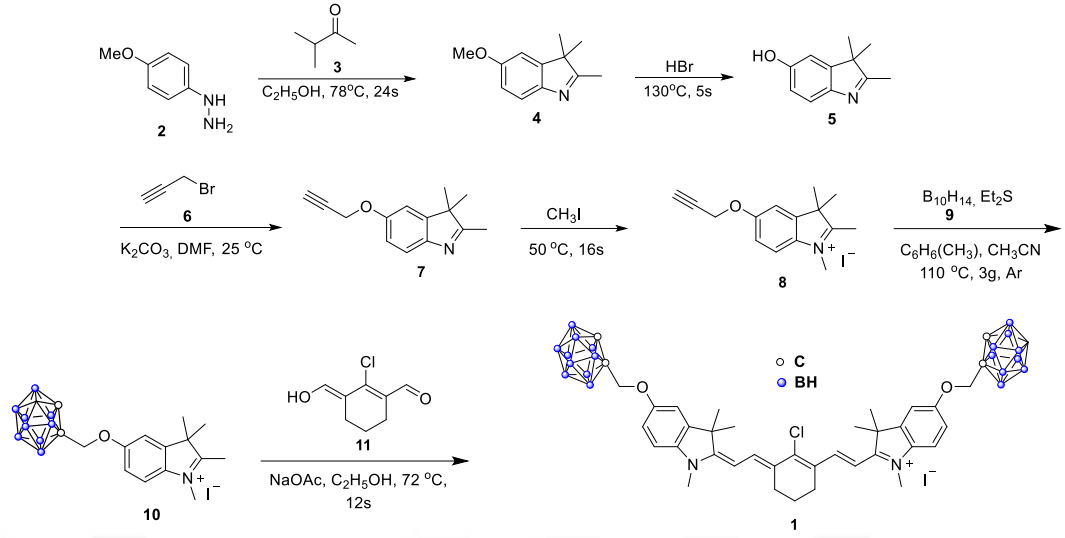
#### 4.6.2 *In vitro* fotoduyarlaştırıcı testleri

Bileşik 1'in fotoduyarlaştırıcı aktivitesine bağlı sitotoksosite çalışmaları için Hep-2 hücreleri kullanılarak *in vitro* sitotoksosite testleri yapıldı. Hücreler, kırmızı ışıkla ışınlanmadan önce 24 saat boyunca 1 (0-50 µg) inkübe edildi. Kontrol grupları ışıkla aydınlatılmadı. Hücre canlılıkları, 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) deneyi ile belirlendi. MTT testi, bileşik 1'in ışınlama adımının hariç tutulduğu karanlık kontrollere (kırmızı bar) göre önemli ölçüde daha fazla fotositotoksik (mavi bar) olduğunu ortaya koydu. Kısa ışınlama süresine (30 dakika) rağmen bileşik 1'in *in vitro* ışığa karşı özellik gösterdiği ortaya koyulmuş 25 µg için %87, 50 µg için %88 oranında fototoksosite görülmüştür (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Hep-2 tümör hücre hattında bir gece boyunca inkübe edilen 1@BSA (0-50 µg)'in kırmızı ışıkla ışınlanması sonucunda yapılan MTT grafikleri.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER



Şekil 5.1. Genel sentez şeması.

Hedef bileşik **1** için altı basamaklık bir sentez yolu izlenmiştir. **2** ve **3** etil alkol içerisinde  $78^\circ C$  derecede ısıtılarak indol **4**'ün sentezi gerçekleştirildi. **4** numaralı yapı bromik asit ile **5**'e çevrildi. Bir sonraki basamak **5**'in için **6** ile  $DMF$  içerisinde oda sıcaklığında etkileşimiyle **7**'nin sentezini gerçekleştirildi. **7**'nin metil iyodür ile reaksiyonu ile **8**'e dönüştürüldü. **8**'in **9** ile reaksiyonuyla **10**'un sentezi gerçekleştirildi. **10** ve **11**'in sodyum asetat katalizörlüğünde etanol içerisinde  $78^\circ C$  derecede ısıtılarak hedef bileşik **1** sentezi gerçekleştirilmiştir ve ortaya koyulmuş ve yapı çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir.

Bileşik **1**'in sentezi gerçekleştirildikten sonra fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Fizyolojik ortamda çözünmesini sağlamak için bovin serum albümin ile etkileştirerek **1**'in biyo uyumluluğu artırılmıştır.

Hedef bileşik **1**'in soğurma ve floresans özellikleri incelendiğinde kloroform ve tetrahidrofuran gibi organik çözücülerde soğurma değeri  $800\text{ nm}$  floresans değeri  $820\text{ nm}$ , BSA ile etkileştirildiğinde soğurma değeri  $822\text{ nm}$  gözlenmiştir.

Bir sonraki aşamada bileşik **1** ile *in vitro* çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Hep-2 hücre hattı alınarak floresans görüntüleme için seçilen konsantrasyonlarda bileşik **1@BSA** ile inkübe edildi. **1@BSA** için floresans görüntüleme etkinliğinin etkin bir şekilde yapabildiği tespit edilmiştir. Yapının potansiyel olarak ameliyat eşliğinde floresans görüntüleme ajanı olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Aynı hücre hattı üzerinde yapılan fotoduyarlayıcı testlerinde **1@BSA** kırmızı ışıkla ve 30 dakika süre ile ışınlanmış ve neticede hücre canlılığında %87-88 oranında azalma gözlenmiştir.

Siyanin ve karboran ünitelerini içeren moleküler yapıda, yakın kızılötesi bölgede soğurma, emisyon ve fotodinamik terapi yapabilen malzeme literatürde bilinmemektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda polimerik yapıda malzemeler kullanılmıştır. Polimerik malzemelerin; boyutunun büyük olması, polimerlerin sentezinde ve saflaştırma aşamasında yaşanan zorluklar ve maliyetlerinin yüksek olması, uzun süre kan dolaşımında kalması, fizyolojik bariyerlere takılabilmeleri ve uzun vadede yan etkilerinin bilinmemesi gibi önemli dezavantajları mevcuttur. Yapılan diğer çalışmalarda ise sentezlenen bileşikler porfirin türevidir. Porfirin türevli bileşikler hücreden atılmasının 2-4 hafta arasında vücuttan atılması, tümörlü hücrelere bu ajanların dozajlarının 10 kat fazlası gerekmektedir, suda çözünürlükleri düşüktür, topaklanma potansiyellerinin yüksek olması gibi dezavantajları mevcuttur (Konan vd., 2002; Master vd., 2013; Ogawara ve Higaki, 2017; Tada ve Baptista, 2015).

Yukarıda belirtilen dezavantajlar göz önüne alınarak bu tez çalışmasında yakın kızılötesi bölgede soğurma ve emisyon yapabilen yeni bir boya tasarlanmış ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Söz konusu boya tümör hücrelerine kolayca internalize olmak suretiyle kanserli hücrelerin tespit edilmesi amacıyla kullanılacak nitelikte dizayn edilmiştir. Nitekim tez kapsamında yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda kanser hücrelerinin floresans görüntülemesi gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen malzemenin floresans görüntüleme eşliğinde ameliyat işlemlerinde kullanılacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda geliştirilen malzemenin fotoduyarlayıcı özelliğiyle *in vitro* olarak incelenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Üstelik geliştirilen malzeme yüksek oranda bor içermesi münasebeti ile bor nötron yakalama terapisinde (BNYT) ajan olarak kullanılacak potansiyele sahiptir.

## KAYNAKLAR

- Alberti, D., Toppino, A., Crich, S. G., Meraldi, C., Prandi, C., Protti, N., ve Deagostino, A, 2014. Synthesis of a carborane-containing cholesterol derivative and evaluation as a potential dual agent for MRI/BNCT applications, *Organic & biomolecular chemistry*, 12 15, 2457–2467.
- Barth, R. F., Mi, P., ve Yang, W, 2018. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer, *Cancer Communications*, 38 1, 1–15.
- Bellucci, N., Donzello, M. P., Viola, E., ve Ercolani, C, 2021. Homo/Heteropentanuclear Porphyrazine MgII, ZnII, and PdII Macrocycles with Externally Pending PdCl<sub>2</sub> and Pd (CBT) 2 Units: Synthesis, Physicochemical Characterization, and Photoactivity Studies, *Inorganic Chemistry*, 60 16, 12029–12038.
- Choi, P. J., Park, T. I. H., Cooper, E., Dragunow, M., Denny, W. A., ve Jose, J, 2020. Heptamethine cyanine dye mediated drug delivery: hype or hope, *Bioconjugate Chemistry*, 31 7, 1724–1739.
- Cwalinski, T., Polom, W., Marano, L., Roviello, G., D'Angelo, A., Cwalina, N., ve Polom, K, 2020. Methylene Blue—Current Knowledge, Fluorescent Properties, and Its Future Use, *Journal of Clinical Medicine*, 9 11, 3538.
- Dubey, R., Kushal, S., Mollard, A., Vojtovich, L., Oh, P., Levin, M. D., ve Olenyuk, B. Z, 2015. Tumor targeting, trifunctional dendritic wedge, *Bioconjugate Chemistry*, 26, 1, 78–89.
- Feiner, I. V. J., Pulagam, K. R., Uribe, K. B., Passannante, R., Simó, C., Zamacola, K., ve Baz, Z, 2021. Pre-targeting with ultra-small nanoparticles: boron carbon dots as drug candidates for boron neutron capture therapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 9 2, 410–420.
- Friso, E., Roncucci, G., Dei, D., Soncin, M., Fabris, C., Chiti, G., ve Jori, G, 2006. A novel 10B-enriched carboranyl-containing phthalocyanine as a radio- and photosensitising agent for boron neutron capture therapy and photodynamic therapy of tumours: in vitro and in vivo studies, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 5 1, 39–50.
- Furniss, B. S, 1989. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*. Pearson Education India.
- Hiramatsu, R., Kawabata, S., Tanaka, H., Sakurai, Y., Suzuki, M., Ono, K., ve Vicente, M. G. H, 2015. Tetrakis (p-carboranylthio-tetrafluorophenyl) chlorin (TPFC): application for photodynamic therapy and boron neutron capture therapy, *Journal of pharmaceutical sciences*, 104 3, 962–970.
- Hu, K., Yang, Z., Zhang, L., Xie, L., Wang, L., Xu, H., ve Zhang, M.-R, 2020. Boron agents for neutron capture therapy, *Coordination Chemistry Reviews*, 405, 213139.
- Jarvis, T. S., Collins, C. G., Dempsey, J. M., Oliver, A. G., ve Smith, B. D, 2017. Synthesis and Structure of 3,3-Dimethylindoline Squaraine Rotaxanes, *Journal of*

Organic Chemistry, 82 11, 5819–5825.

- Jori, G., Soncin, M., Friso, E., Vicente, M. G. H., Hao, E., Miotto, G., ve Rosi, G, 2009. A novel boronated-porphyrin as a radio-sensitizing agent for boron neutron capture therapy of tumours: in vitro and in vivo studies, *Applied Radiation and Isotopes*, 67 7–8, S321–S324.
- Kawakami, Y., Kondo, K., Kawakita, N., Matsuoka, H., Toba, H., Takizawa, H., ve Tangoku, A, 2021. Long-term outcomes of sentinel node identification using indocyanine green in patients with lung cancer, *Thoracic cancer*, 12 2, 165–171.
- Khanam, S., Rai, S. K., Verma, D., Khanna, R. S., ve Tewari, A. K, 2016. An efficient and controlled synthesis of persulfonated G1 dendrimers: Via click reaction, *RSC Advances*, 6, 56952-56962.
- Kobayashi, H., Ogawa, M., Alford, R., Choyke, P. L., ve Urano, Y, 2010. New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging, *Chemical reviews*, 110 5, 2620–2640.
- Konan, Y. N., Gurny, R., ve Allémann, E, 2002. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 66 2, 89–106.
- Lamba, M., Goswami, A., ve Bandyopadhyay, A, 2021. A periodic development of BPA and BSH based derivatives in boron neutron capture therapy (BNCT), *Chemical Communications*, 57 7, 827–839.
- Lee, Y.-H., ve Lai, Y.-H, 2016. Synthesis, characterization, and biological evaluation of anti-her2 indocyanine green-encapsulated peg-coated plga nanoparticles for targeted phototherapy of breast cancer cells, *PLoS One*, 11 12, e0168192.
- Liu, Z., ve Chen, X, 2016. Simple bioconjugate chemistry serves great clinical advances: Albumin as a versatile platform for diagnosis and precision therapy, *Chemical Society Reviews*, 45, 1432-1456
- Luo, S., Zhang, E., Su, Y., Cheng, T., ve Shi, C, 2011. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging, *Biomaterials*, 32 29, 7127–7138.
- Mashalchi, S., Pahlavan, S., ve Hejazi, M, 2021. A novel fluorescent cardiac imaging system for preclinical intraoperative angiography, *BMC medical imaging*, 21 1, 1–8.
- Master, A., Livingston, M., ve Sen Gupta, A, 2013. Photodynamic nanomedicine in the treatment of solid tumors: Perspectives and challenges, *Journal of Controlled Release*, 168 1, 88–102.
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., ve Siegel, R. L, 2019. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019, *CA: a cancer journal for clinicians*, 69 5, 363–385.
- Moore, G. E., Peyton, W. T., French, L. A., ve Walker, W. W, 1948. The clinical use of fluorescein in neurosurgery: the localization of brain tumors, *Journal of neurosurgery*, 5 4, 392–398.

- Nagaya, T., Nakamura, Y. A., Choyke, P. L., ve Kobayashi, H, 2017. Fluorescence-guided surgery, *Frontiers in oncology*, 7, 314.
- Ogawara, K., ve Higaki, K, 2017. Nanoparticle-Based Photodynamic Therapy: Current Status and Future Application to Improve Outcomes of Cancer Treatment, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 65 7, 637–641.
- Ol'shevskaya, V. A., Zaitsev, A. V, Kalinin, V. N., ve Shtil, A. A, 2014. Synthesis and antitumor activity of novel tetrakis [4-(closo-carboranylthio) tetrafluorophenyl] porphyrins, *Russian Chemical Bulletin*, 63 10, 2383–2387.
- Ol'shevskaya, V. A., Zaitsev, A. V, Petrova, A. S., Arkhipova, A. Y., Moisenovich, M. M., Kostyukov, A. A., ve Volodina, Y. L, 2021. The synthetic fluorinated tetracarboranylchlorin as a versatile antitumor photoradiosensitizer, *Dyes and Pigments*, 186, 108993.
- Pietrangeli, D., Rosa, A., Pepe, A., Altieri, S., Bortolussi, S., Postuma, I., ve Clerici, A. M, 2015. Water-soluble carboranyl-phthalocyanines for BNCT. Synthesis, characterization, and in vitro tests of the Zn (II)-nido-carboranyl-hexylthiophthalocyanine, *Dalton Transactions*, 44 24, 11021–11028.
- Polom, W., Markuszewski, M., Rho, Y. S., ve Matuszewski, M, 2014. Usage of invisible near infrared light (NIR) fluorescence with indocyanine green (ICG) and methylene blue (MB) in urological oncology. Part 1, *Central European journal of urology*, 67 2, 142.
- Ruan, Z., Liu, L., Fu, L., Xing, T., ve Yan, L, 2016. An amphiphilic block copolymer conjugated with carborane and a NIR fluorescent probe for potential imaging-guided BNCT therapy, *Polymer Chemistry*, 7, 4411-4418.
- Ruan, Z., Yuan, P., Jing, T., Xing, T., ve Yan, L, 2018. pH-Sensitive Polypeptide Conjugated with Carborane Clusters and Cyanine for NIR Bioimaging and Multi-Therapies, *Macromolecular Research*, 26, 270–277.
- Ruan, Z., Yuan, P., Liu, L., Xing, T., ve Yan, L, 2018. Carborane and cyanine conjugated galactose targeted amphiphilic copolymers for potential near infrared imaging-guided boron neutron capture therapy (BNCT), *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 67 12, 720–726.
- Schulz-Senft, M., Gates, P. J., Sönnichsen, F. D., ve Staubitz, A, 2017. Diversely halogenated spiropyrans - Useful synthetic building blocks for a versatile class of molecular switches, *Dyes and Pigments*, 136, 292-301.
- Shi, Y., Li, J., Zhang, Z., Duan, D., Zhang, Z., Liu, H., ve Liu, Z, 2018. Tracing boron with fluorescence and positron emission tomography imaging of boronated porphyrin nanocomplex for imaging-guided boron neutron capture therapy, *ACS applied materials & interfaces*, 10 50, 43387–43395.
- Tada, D. B., ve Baptista, M. S, 2015. Photosensitizing nanoparticles and the modulation of ROS generation, *Frontiers in Chemistry*, 3 33, 1-14
- Tanaka, R., Nakashima, K., ve Fujimoto, W, 2009. Sentinel lymph node detection in skin cancer using fluorescence navigation with indocyanine green, *The Journal of Dermatology*, 36 8, 468–470.

- Usama, S. M., Lin, C. M., ve Burgess, K, 2018. On the Mechanisms of Uptake of Tumor-Seeking Cyanine Dyes, *Bioconjugate Chemistry*, 29 11, 3886–3895.
- van Manen, L., Handgraaf, H. J. M., Diana, M., Dijkstra, J., Ishizawa, T., Vahrmeijer, A. L., ve Mieog, J. S. D, 2018. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery, *Journal of surgical oncology*, 118 2, 283–300.
- Vicente, M. G. H., Nurco, D. J., Shetty, S. J., Osterloh, J., Ventre, E., Hegde, V., ve Deutsch, W. A, 2002. Synthesis, dark toxicity and induction of in vitro DNA photodamage by a tetra (4-nido-carboranylphenyl) porphyrin, *Journal of Photochemistry and photobiology B: Biology*, 68 2–3, 123–132.
- Zhao, R., Dai, H., Arias, R. J., De Blas, G. A., Orta, G., Pavarotti, M. A., ve Darszon, A, 2021. "Direct activation of the proton channel by albumin leads to human sperm capacitation and sustained release of inflammatory mediators by neutrophils, *Nature Communications*, 12 1, 1–16.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Alihan TOKSOY

### EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

**Lisans:** Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Bölümü, 2014-2018

**Yüksek Lisans:** Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 2018-2021

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

#### TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

##### Projeler

1. Yeni Nesil Moleküler Teranostik Ajanlar İçin Jenerik Bir Platform: Tasarım ve Sentez, Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü (BOREN), Proje No: 2018-31-07-25-002

##### Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. **Alihan TOKSOY**, Simge PEKCAN, Kardelen GÖKSU, Sedat SÜRDEM, Fatih ALGI, 2020, Yeni Nesil Moleküler Teranostik Ajan, 32. Ulusal Kimya Kongresi, Türkiye Kimya Derneği, Eskişehir, 17-19 Eylül 2020

##### Patentler

1. Fotodinamik Ve Bor Nötron Yakalama Terapileri İçin Dual Teranostik Ajanlar. Buluş Sahipleri: Fatih ALGI, Sedat SÜRDEM, Alihan TOKSOY, Simge PEKCAN, Kardelen GÖKSU (incelemede) (2020).