

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FOTOKİMYASAL ÖZELLİK GÖSTEREBİLECEK YENİ
HİDRAZON TÜREVİ FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ,
SAFLAŞTIRILMASI VE KARAKTERİZASYONU

Dilara ABDULLAHOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA

Temmuz, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FOTOKİMYASAL ÖZELLİK GÖSTEREBİLECEK YENİ
HİDRAZON TÜREVİ FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ,
SAFLAŞTIRILMASI VE KARAKTERİZASYONU**

Dilara ABDULLAHOĞLU tarafından hazırlanan tez çalışması 17.07.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Tülay YILDIZ, Üye
İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa

Danışmanım Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “Fotokimyasal Özellik Gösterebilecek Yeni Hidrazon Türevi Ftalosiyanın Sentezi, Saflaştırılması ve Karakterizasyonu” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Dilara ABDULLAHOĞLU

İmza

TEŞEKKÜR

Zorlu lisansüstü yolculuğumu tamamlarken teşekkür etmek istediğim çok fazla insan var. Öncelikle sorgusuz sualsiz verdiğim her kararda sonuna kadar arkamda durup destek veren, her daim enerjisiyle beni ateşleyen, gülümsemesi hiç eksik olmayan, benden sevgisini, şefkatini, yardımseverliğini hiçbir zaman esirgemeyip tek başına tüm aile kapasitesine sahip annem Derya ŞİŞMAN'a, ailemin ikinci üyesi, üniversitenin ilk yılında hayatıma giren, tanıştığımız ilk günlerden itibaren sanki seneler süren dostluğu devirmişiz gibi hayatımda olan, desteğini her zaman sonsuz bir şekilde hissettiğim, özellikle lisansüstü süreçte mentalimizi beraber korumaya çalıştığımız arkadaşım ve kardeşim Esra TARI'ya, ailemize 2 sene önce katıldığından beri hayatımızı bambaşka bir hale getiren, bizi kendine bağımlı yapan, bir gün bile yalnız bırakmadığımız, dünyalar güzeli Prenses PIRIL'ıma, sahip olduğum için çok şanslı olduğum sonsuz destekçilerim canım arkadaşlarım Ezgi Nur HEYBET ve Bilge DURLANIK'a, ilk iş yerimin bana kattığı en güzel kişi olan, hayatımdaki en anlayışlı ve hoşgörülü insanlardan canım arkadaşım Sena Berat KURT'a, lise hayatımın sayılı dostluklarından olan ve görüşmeyi hiçbir zaman bırakmadığımız canlarım Eyşan GÜNEY, Senay POLAT, Elif BEYAZOĞLU, Egemen UÇAR'a her şey için teşekkür ederim.

Lisans ve lisansüstü sürecimde danışmanım olmayı kabul eden, sabırlı tavrını eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya, kendisinden birçok bilgi aldığım ve tezimin konusunda bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA ve öğrencisi Kevser CELEP'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Dilara ABDULLAHOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
SİMGE LİSTESİ	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
2 KANSER	4
2.1 Kanserın Tanısı	8
2.2 Kanserın Tedavisi	8
2.2.1 Radyoterapi	8
2.2.2 Kemoterapi	9
2.2.3 Kök Hücre Tedavisi	9
2.2.4 Hormonal Tedavi	9
2.2.5 Cerrahi İşlemler	10
2.2.6 İmmünoterapi	10
2.2.7 Işık Tedavisi	11
2.3 En Sık Görülen Kanser Tipleri	12
2.3.1 Akciğer Kanserı	12
2.3.2 Meme Kanserı	12
2.3.3 Kolon Kanserı	13
2.3.4 Karaciğer Kanserı	13
2.3.5 Pankreas Kanserı	13
2.3.6 Mide Kanserı	13

2.3.7	Lösemi (Kan Kanseri)	14
3	HETEROHALKALI BİLEŞİKLER	15
3.1	Genel Özellikleri	15
3.2	Türleri.....	15
3.3	Heterohalkalı Yapı Barındıran Antikanser İlaçları	16
4	FTALOSİYANİN	20
4.1	Ftalosiyaninlerin Yapısı	20
4.2	Ftalosiyanin Kullanım Alanları.....	22
4.3	Ftalosiyanin Sentezleri.....	24
4.4	Ftalosiyaninlerin Biyolojik Aktiviteleri	29
4.4.1	Antifungal Aktivite.....	29
4.4.2	Antimikrobiyal Aktivite.....	30
4.4.3	Antikanser Aktivite.....	32
5	PDT, SDT VE SPDT YÖNTEMLERİ	33
5.1	PDT, SDT VE SPDT Yöntemlerinin Uygulanması.....	35
5.2	Ftalosiyanin ve Türevlerinin PDT ile İlişkisi.....	38
6	DENEYSEL ÇALIŞMALAR	44
6.1	Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	44
6.1.1	Kullanılan Kimyasallar.....	44
6.1.2	Kullanılan Cihazlar.....	45
6.2	Deneysel Yöntemler.....	47
6.2.1	4-Hidroksibenzoik asit [4(dimetilamino)fenil]metilen]hidrazid'in (Bileşik 3, C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂) Sentezi.....	2- 47
6.2.2	Bileşik 3'ün Spektral Analiz Verileri.....	48
6.2.3	(Z)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid'in (Bileşik5,C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂) Sentezi.....	50
6.2.4	Bileşik 5'in Spektral Analiz Verileri.....	50
6.2.5	(E)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid'in (Bileşik7,C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S) Sentezi.....	52
6.2.6	Bileşik 7'nin Spektral Analiz Verileri.....	52

6.2.7	(<i>E</i>)-4-(3,4-disiyanofenoksi) N'-(dimetilamino)(benziliden)benzohidrazid'in(Bileşik9, C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₂) Sentezi.....	58
6.2.8	Bileşik 9'un Spektral Analiz Verileri.....	58
6.2.9	(<i>Z</i>)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-feniletiliden)benzohidrazid (Bileşik10,C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₂) Sentezi.....	64
6.2.10	Bileşik 10'un Spektral Analiz Verileri.....	64
6.2.11	(<i>E</i>)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-(tiyofen-2 il)propiliden)benzohidrazid (Bileşik11,C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S) Sentezi...	69
6.2.12	Bileşik 11'in Spektral Analiz Verileri.....	69
6.2.13	Çinko (II) Ftalosiyanin 1 (Bileşik 12, C ₁₀₀ H ₈₈ N ₂₀ O ₈ Zn) Sentezi.	76
6.2.14	Bileşik 12'nin Spektral Analiz Verileri.....	77
6.2.15	Çinko (II) Ftalosiyanin 2'nin (Bileşik 13, C ₉₂ H ₇₆ N ₁₆ O ₈ S ₄ Zn) Sentezi.....	81
6.2.16	Bileşik 13'ün Spektral Analiz Verileri.....	82
7	SONUÇ	86
	KAYNAKÇA	90
	TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	96

SİMGE LİSTESİ

Et₃N Trietil amin

[Ru(bpy)₃]Cl₂ Tris(bipiridin)rutenyum (II) klorür



KISALTMA LİSTESİ

BODIPY	Florlu Bor-Dipirometen
CMC	Comprehensive Medicinal Chemistry
DBU	1,8-Diazabisiklo [5.4.0]undek-7-en
DMAE	Dimetilaminoetanol
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d ₆	Döteryumlu Dimetil Sülfoksit
H-NMR	Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans
HpD	Hematoporfirin Türevleri
KBB	Kulak burun boğaz
LC-MS	Likit Kromatografi-Kütle Spektroskopisi
MCF-7	Michigan Kanser Vakfı-7
MW	Mikrodalga
MPc	Metaloftalosiyanin
PA	Fotoakustik
Pc	Ftalosiyanin
Pcs	Ftalosiyaninler
PcA	Sülfonat grubu-tetra-substitüe çinko (II) ftalosiyanin
PcD	Kuaterner amonyum tuzu grubu-tetra-substitüe çinko (II) ftalosiyanin
PDT	Fotodinamik Terapi
PTT	Fototermal Terapi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SiPc	Silisyum ftalosiyanin
SDT	Sonodinamik Terapi
SPDT	Sonofotodinamik Terapi
TAM	Tamoksifen
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPP	5,10.15,20-tetrafenil-21H
TSG	Tümör Baskılayıcı Genler

UV	Ultraviyole
UV-Vis	Ultraviyole - Görünür Bölge
ZnPc	Çinko ftalosiyenin



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Sarkoma virüsü enfeksiyonu [10].....	5
Şekil 2.2 Bir kanser hücresinde apoptoz adımları (en solda kanser hücre, en sağda apoptik hücre) [11]	5
Şekil 2.3 Kanser hücresi [13]	6
Şekil 2.4 Apoptoz örneği [14]	7
Şekil 3.1 Alifatik heterohalkalı bileşik örnekleri.....	15
Şekil 3.2 Aromatik heterohalkalı bileşik örnekleri.....	16
Şekil 3.3 Antikanser etki gösterebilen bazı heterohalkalı moleküller	17
Şekil 3.4 Pirazolin molekülü	18
Şekil 4.1 Braun ve Tcherniac tarafından sentezlenen ilk ftalosiyanin molekülü ..	20
Şekil 4.2 a) Porfirin, b) porfirazin, c) tetrabenzoporfirin, d) ftalosiyanin	21
Şekil 4.3 e) Metalsiz ftalosiyanin, f) metalli ftalosiyanin.....	22
Şekil 4.4 Ftalosiyaninlerin kullanım alanları [45]	22
Şekil 4.5 bis-benzil 2-(oksi)benzoat ftalosiyanonato silicon (IV) (i) bileşiğinin yapısı	25
Şekil 4.6 l molekülünün sentezi.....	26
Şekil 4. 7 o ve p moleküllerinin sentezi.....	27
Şekil 4.8 3-[2-Okso-4-(piridin-3-il)-2H-kromen-7-iloksi]ftalonitril (t)	28
Şekil 4. 9 Alıcı ve ekibinin sentezlediği ftalosiyaninlerin genel molekül şekli	30
Şekil 4.10 QSiPc1 molekülü.....	31
Şekil 4.11 QSiPc2 molekülü.....	31
Şekil 4.12 QSiPc3 molekülü.....	32
Şekil 5.1 PDT'nin işleyişinin görselleştirilmiş hali [58]	34
Şekil 5.2 Işığa duyarlı terapi uygulamaları [52]	35
Şekil 5.3 Singlet oksijen üretim mekanizması [62]	36
Şekil 5.4 Tip I ve Tip II yolakları [63]	36
Şekil 5.5 Fotodinamik terapinin etki mekanizması [65].....	37
Şekil 5.6 v ve y ftalosiyanin molekülleri	40
Şekil 5.7 5-(triflorometil)-2-tiyopiridin ikameli SiPc türevlerinin sentezi [74]	41
Şekil 5.8 5-(triflorometil)-2-tiyopiridin ikameli SiPc [76]	42
Şekil 5.9 Supramoleküler ftalosiyanin gruplarının geliştirilmiş PDT/PA/PTT etkileri [76].....	43
Şekil 6.1 THERMO Nicolet Is10 FTIR-ATR spektrofotometre	45
Şekil 6.2 Ascend 500 MHz NMR cihazı [77]	46

Şekil 6.3 Bruker Microflex LT MALDI TOF MS Cihazı [78]	46
Şekil 6.4 Sentezlenen yeni hidrazon türevi bileşikler.....	47
Şekil 6.5 Bileşik 3'ün sentez reaksiyonu.....	47
Şekil 6.6 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.....	49
Şekil 6.7 Bileşik 5'in sentez reaksiyonu.....	50
Şekil 6.8 Bileşik 5'in FTIR spektrumu.....	51
Şekil 6.9 Bileşik 7'nin sentez reaksiyonu.....	52
Şekil 6.10 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.....	53
Şekil 6.11 Bileşik 7'nin kütle spektrumu	54
Şekil 6.12 Bileşik 7'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 6.13 Bileşik 7'nin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu	56
Şekil 6.14 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalonitril bileşikleri	57
Şekil 6.15 Bileşik 9'un sentez reaksiyonu.....	58
Şekil 6.16 Bileşik 9'un FTIR spektrumu.....	60
Şekil 6.17 Bileşik 9'un kütle spektrumu	61
Şekil 6.18 Bileşik 9'un ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 6.19 Bileşik 9'un ¹³ C-NMR (APT) spektrumu	63
Şekil 6.20 Bileşik 10'un sentez reaksiyonu.....	64
Şekil 6.21 Bileşik 10'un FTIR spektrumu.....	66
Şekil 6.22 Bileşik 10'un ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Şekil 6.23 Bileşik 10'un ¹³ C-NMR (APT) spektrumu	68
Şekil 6.24 Bileşik 11'in sentez reaksiyonu.....	69
Şekil 6.25 Bileşik 11'in FTIR spektrumu.....	71
Şekil 6.26 Bileşik 11'in kütle spektrumu	72
Şekil 6.27 Bileşik 11'in ¹ H-NMR spektrumu.....	73
Şekil 6.28 Bileşik 11'in ¹³ C-NMR (APT) spektrumu	74
Şekil 6.29 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalosiyenin bileşikleri.....	75
Şekil 6.30 Bileşik 12'nin sentez reaksiyonu.....	76
Şekil 6.31 Sentezlenen ftalosiyenin Bileşik 12	77
Şekil 6.32 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu.....	78
Şekil 6.33 Bileşik 12'nin kütle spektrumu	79
Şekil 6.34 Bileşik 12'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	80
Şekil 6.35 Bileşik 13'ün sentez reaksiyonu.....	81
Şekil 6.36 Sentezlenen ftalosiyenin Bileşik 13	81
Şekil 6.37 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu.....	83

Şekil 6.38 Bileşik 13'ün kütle spektrumu	84
Şekil 6.39 Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumu.....	85
Şekil 7.1 Sentezlenen yeni hidrazon türevi bileşikler.....	87
Şekil 7.2 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalonitril bileşikleri	88
Şekil 7.3 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalosiyanın bileşikleri.....	89



TABLO LİSTESİ

Tablo 6.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar.....	44
--	-----------



Fotokimyasal Özellik Gösterebilecek Yeni Hidrazon Türevi Ftalosiyanın Sentezi, Saflaştırılması ve Karakterizasyonu

Dilara ABDULLAHOĞLU

Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA

Ftalosiyanınlar ve bunların metal kompleksleri 18π elektron yapısına sahip olup yüksek termal ve fotostabilitenin yanı sıra görünür spektrumda güçlü ışık soğurma gibi özellikler sergileyen bileşiklerdir. Boya ve renklendirmede bilinen uygulamaları; optik veri depolama sistemleri, sensörler, sıvı kristal malzemeler, elektrokromik görüntüleme cihazları ve fotodinamik terapi için ışığa duyarlılaştırıcılar dahil olmak üzere çok sayıda yüksek teknoloji alanına ulaşmıştır.

Ftalosiyanınlar tipik olarak, kalıp etkisi sağlamak üzere uygun bir metal katyonu kullanılarak ftalik anhidrit veya ftalonitrilin yüksek sıcaklıkta siklotetramerizasyonu yoluyla sentezlenmektedir. Fonksiyonel gruplara sahip ftalonitriller, mevcut ftalonitrillerin konfigürasyonu değiştirilerek elde edilmektedir. Bu değiştirilmiş ftalonitriller, geleneksel reaksiyon yöntemleri kullanılarak ftalosiyanınların sentezinde öncü olarak görev yapmaktadır.

Günümüzde kanser hastalıklarının tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak çeşitli tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. İlk olarak cilt kanseri hastalarını başarılı bir şekilde

tedavi etmek için fotodinamik terapi (PDT) kullanılmıştır ve klinik ortamlarda tümör fotosensitizasyonu için fotodinamik terapinin kullanılabileceği gösterilmiştir. Ftalosiyanınlar, yüksek singlet oksijen üretim kapasiteleri ve diğer benzersiz özellikleri nedeniyle, başta PDT ve sonodinamik terapi (SDT) olmak üzere terapötik uygulamalarda duyarlılaştırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Singlet oksijen kanserli dokuları parçalayabilir ve kanserli hücrelerin bölünmesini engelleyebilir. Tedavi yöntemleri PDT ve SDT'nin bazı sınırlamaları vardır ve bu sınırlamalara bir çözüm olarak sonofotodinamik terapi (SPDT) geliştirilmiştir.

Bu çalışmada fotokimyasal özellik gösterebilecek yeni hidrazon türevi ftalosiyanınlar sentezlenmiş, saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik terapi, ftalonitril, ftalosiyanın, kanser.

Synthesis, Characterization and Investigation of Photochemical Properties of New Hydrazone Derived Phthalocyanine

Dilara ABDULLAHOĞLU

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc.Prof. Ömer Tahir GÜNKARA

Phthalocyanines and their metal complexes have an 18π electron structure and are compounds that exhibit properties such as high thermal and photostability as well as strong light absorption in the visible spectrum. Applications initially used in paint and coloring; it has expanded into numerous high-technology areas, including optical data storage systems, sensors, liquid crystal materials, electrochromic imaging devices, and photosensitizers for photodynamic therapy.

Phthalocyanines are typically synthesized via high-temperature cyclotetramerization of phthalic anhydride or phthalonitrile using a suitable metal cation to provide template effect. Phthalonitriles with functional groups are synthesized by changing the configuration of existing phthalonitriles. These modified phthalonitriles serve as first precursors in the synthesis of phthalocyanines using conventional reaction methods.

Today, various treatment approaches are used as alternatives to traditional treatment methods such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy in the treatment of cancer diseases. Photodynamic therapy (PDT) was first used to successfully treat skin cancer patients, and it has been shown that photodynamic therapy can be used for tumor photosensitization in clinical settings. Phthalocyanines are widely used

as sensitizers in therapeutic applications, primarily PDT and sonodynamic therapy (SDT), due to their high singlet oxygen production capacity and other unique properties. Singlet oxygen can break down cancerous tissues and prevent cancerous cells from dividing. Treatment methods PDT and SDT have some limitations, and sonophotodynamic therapy (SPDT) was developed as a solution to these limitations. In this study, new hydrazone-derived phthalocyanines that may exhibit photochemical properties were synthesized, purified and characterized.

Keywords: Cancer, phthalonitrile, phthalocyanine, photodynamic therapy.



1.1 Literatür Özeti

Bu tez çalışması, yeni ftalosiyanin türevlerinin, kanser tedavisi olarak sayılan PDT, SDT ve SPDT yöntemlerindeki singlet oksijen üretimine olan etkisini araştırmaktadır. Ftalosiyaninlerin modifikasyonuna dayalı yeni materyallerin geliştirilmesi bilim, tıp ve teknolojiadaki çeşitli uygulamalar için umut vericidir. Ftalosiyaninler, 600-800 nm bölgelerinde yüksek absorpsiyon katsayılarına sahip, etkili PDT için ışığın insan dokularına nüfuz etmesine ve PDT uygulamalarında verimli singlet oksijen üretimine olanak tanıyan etkileyici komplekslerdir [1].

Ftalosiyaninler uzun yıllardan beri pek çok farklı uygulamada kullanılmaktadır. İlk olarak boya ve renklendirmede, devamında da optik veri depolama sistemlerinde, sensörlerde, sıvı kristal malzemelerde, elektrokromik görüntüleme cihazlarında, PDT için ışığa duyarlılaştırıcılar gibi birçok yüksek teknoloji alanında kullanım alanına sahiptir [2, 3].

Biyogörüntüleme ve tedavide ftalosiyaninlerin araştırılması hızlı bir ilerleme kaydetmektedir ve ftalosiyanin türevlerinin etkilerini geliştirmek için birçok yol araştırılmıştır. Bu yöntemler basitçe şunları içerir: 1) Anti-tümör ışığa duyarlılaştırıcıların seçiciliğini arttırmak için hedef grupların ve ftalosiyaninlerin konjugatlarının geliştirilmesi; 2) Ftalosiyaninin tümörde biyouyumluluğunu ve birikimini geliştirmek için nano-dağıtım sisteminin tanıtılması; 3) Değiştirilebilir teşhis ve tedavi stratejileri elde etmek için yeni bir hastalık faktörü aktivasyon modunun tasarlanması; 4) FLI (floresans görüntüleme) tarafından yönlendirilen PDT'nin eksikliklerinin üstesinden gelmek için yeni görüntüleme yöntemlerinden ve tedavi stratejilerinden yararlanmak.

Normal hücrelerle karşılaştırıldığında, tümör hücreleri genellikle ftalosiyaninlerin spesifik dağıtımı için ilginç bir şema sağlayan farklı biyobelirteçler üretmektedir. Son zamanlarda, ftalosiyaninlerin hedefe yönelik dağıtımı için biyotin, folik asit, galaktoz ve hyaluronik asit gibi birçok farklı türdeki küçük molekül hedefleme grupları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Zhang ve çalışma grubu, hedefleme grubu olarak TAM ile bir trietilen glikol bağlantılı (TAM)-ftalosiyenin konjugatını (Pc-TAM) bildirmiştir. Bu konjugat, östrojen reseptörünü ve tümör dokusunu aşırı eksprese eden MCF-7 göğüs kanseri hücrelerine yüksek spesifik afinite göstermiştir. Bu nedenle, hücre büyüme inhibitörü TAM ünitesi karanlık koşullarda güçlü sitotoksitesite üretebilirken, ftalosiyenin ışık koşullarında yüksek ışık sitotoksitesitesi üreterek MCF-7 meme kanseri hücreleriyle mücadele edebilir. Rekabetçi inhibisyon deneyi, konjugatın hücre alımının ve fotositotoksitesitesinin, bir inhibitör olarak eksojen östradiolün eklenmesinden sonra önemli ölçüde azaldığını göstermiştir; bu, TAM'ın, MCF-7 göğüs kanseri hücrelerine özel bir kanal yoluyla girdiğini göstermiştir. Böylece TAM, hedeflenen PDT ve meme kanseri için kemoterapi ile sinerjistik tedavi sağlayan iki farklı terapötik mekanizma ile sonuçlanmıştır [4].

Köksoy ve çalışma arkadaşları, dört adet 7-oksi-3-(p-tiyometil) fenil kumarin grubu taşıyan yeni çinko(II) ve indiyum(III) asetat ftalosiyeninler sentezlemişlerdir. Bu yeni bileşikler genel analiz yöntemleri ve elementel analizlerle karakterize edilmiştir. Tüm yeni ftalosiyeninlerin singlet oksijen ürettiğini görülmüştür. Özellikle periferik olmayan süstitüe edilmiş indiyum(III) asetat türevi ftalosiyenin boşluğundaki büyük indiyum atomunun sistemler arası geçiş davranışının daha yüksek olması nedeniyle en yüksek singlet oksijen kuantum verimini göstermiştir [5].

1.2 Tezin Amacı

Sahip olduğu üstün özellikler sayesinde endüstriyel, ticari, tıp, tekstil, malzeme, nanoteknoloji gibi sektörlerde yoğun olarak tercih edilen ftalosiyeninler, görünür bölgedeki güçlü emilimleri, sıvı kristal uygulamaları, singlet oksijen üretimine olanak sağlayan yapıları sayesinde popüler hale gelmiştir.

Ftalosiyeninlerin ışık altında singlet oksijen üretme özellikleri, diyamanyetik merkezi iyonlarının doğasından etkilenmektedir [6]. Yapılan çalışmalarda su ve DMSO gibi yaygın solventlerde çözünebilen ftalosiyeninlerin sentezi amaçlanmaktadır. Solventlerdeki çözünürlüğünün artırılması önemlidir. Bunun için ftalosiyenin halkasının çevresel bölgelerine bazı fonksiyonel grupların eklenmesi ve/veya iç çekirdeğine bazı metal iyonlarının eklenmesi gerekir.

Bir çalışmada ultrason kullanılarak singlet oksijenin verimliliğini arttırmak amaçlanmıştır ve böylece DMSO ve DMF’de hem fotokimyasal hem de sonofotokimyasal çalışmalarla singlet oksijen hesaplanıp raporlanmıştır [7].

Bu tez çalışmasında; literatürde olmayan ftalonitriller ve fotokimyasal etki gösterebilecek yeni hidrazon türevi ftalosiyeninler sentezlenmiştir.

1.3 Hipotez

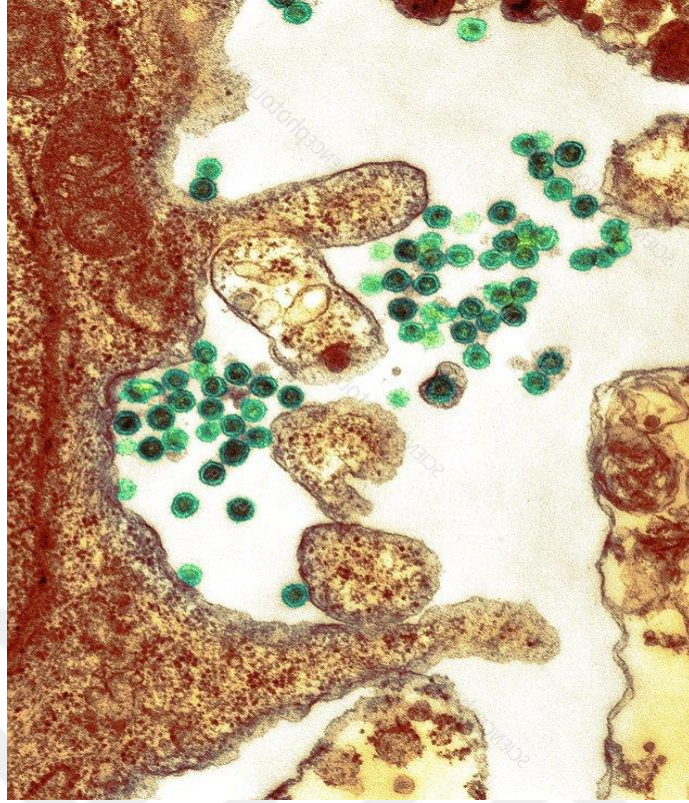
Literatürde ftalosiyenin türevi bileşiklerin fotodinamik, sonodinamik ve sonofotodinamik terapide ışığa duyarlılaştırıcılığı başarılı bir şekilde arttırdığı gözlenmiştir. Bu tedavi yöntemlerinde kullanılmak üzere literatürde yer almayan hidrazon türevi ftalosiyeninlerin sentezi, saflaştırması ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Ftalosiyeninlerin yapısındaki konjugasyonu arttıran hidrazon gruplarının ftalosiyenin fotodinamik özelliklerini iyileştireceği öngörülmektedir.

2 KANSER

Kanser; bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü huylu urlara denir. Kanser hücreleri, normal hücre davranışını düzenleyen sinyallere uygun şekilde yanıt vermek yerine, kontrolsüz bir şekilde büyür ve bölünür, bu süreçte normal doku ve organları istila eder. 100'den fazla çeşidi vardır. Kanser hücreleri büyüdükçe dokudan ayrılabilir ve vücuttaki uzak yerlere kan veya lenf sistemi yoluyla seyahat edebilir ve orijinal tümörden uzakta bir tümör oluşturabilir. Tedavi edilmezse ciddi rahatsızlıklara, hatta ölüme dahi yol açabilir [8].

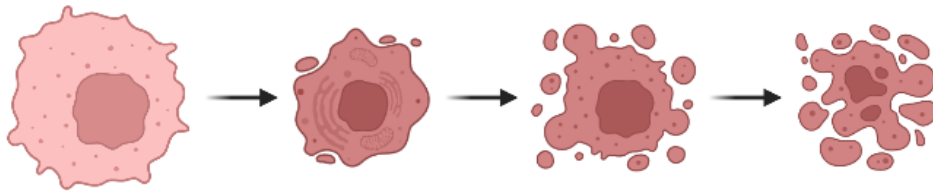
Kanser eski çağlardan beri insanlık tarafından bilinmektedir. İlk defa MÖ 3000'li yıllarda Mısır'da ortaya çıktığı bilinmektedir. Kanser (cancer) terimi, tıbbın babası olarak bilinen Yunan fizikçi Hipokrat (MÖ 460-370) tarafından oluşturulmuştur ancak daha öncesinde insan kemik kanserinin en eski kanıtlarından bazıları, eski Mısır mumyalarında ve el yazmalarında M.Ö. 1600 yıllarında bulunmuştur. Tümör terimi ilk defa MÖ 3. yüzyılda Hipokrat tarafından, tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzettiği için kullanılmıştır. Daha sonra Romalı hekim Celsus (MÖ 28-50), Yunanca yengeç kelimesini kansere çevirmiştir. Tümörleri tanımlamak için "oncos" (Yunanca şişlik) terimini kullanan başka bir Roma doktoru ise Galen (MS 130-200) olmuştur. "Oncos" kelimesi, günümüzde onkoloji veya kanser çalışması için kullanılan temel kelimedir.

Kanser uzun geçmişe sahip bir hastalıktır. Klinik çalışmaların başlamasından önce tamamen kronik bir hastalık olduğu düşünülmüştür. 1911'de tavuklarda kansere neden olan sarkom virüsü keşfedilmiştir. 1915'te ise tavşanların derisine uygulanan kömür katranı ile kanser oluşmuştur [9].



Şekil 2.1 Sarkoma virüsü enfeksiyonu [10]

Kanser, trilyonlarca hücreden meydana gelen insan vücudunun herhangi bir yerinde başlayabilir. Normalde, insan hücreleri vücut ihtiyaç duyduğu anda yeni hücreler oluşturmak üzere büyüyüp çoğalırlar. Hücreler, yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde, ölürler ve ölen hücrelerin yerine yeni hücre üretimi başlar. Hücrelerin yaşam süreci, ne zaman bölüneceği ve yaşamlarına son verileceği bellidir. Bunlar belirlenemediği zaman kanser süreci başlamıştır.

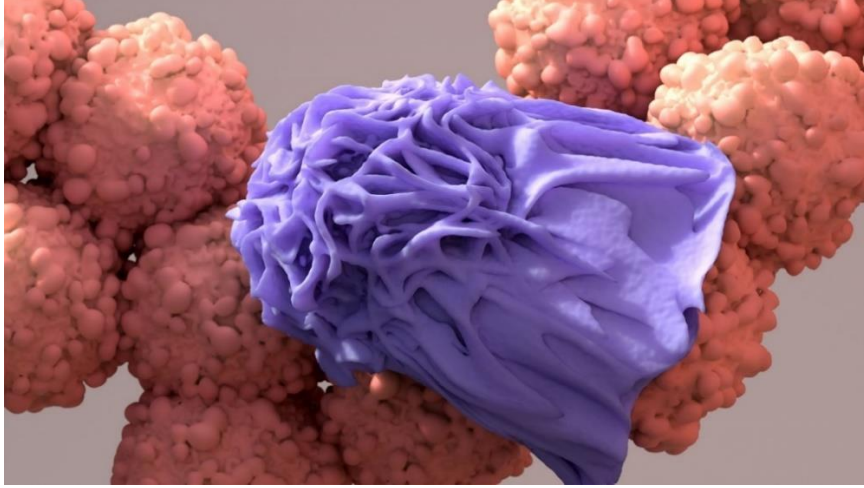


Şekil 2.2 Bir kanser hücresinde apoptoz adımları (en solda kanser hücre, en sağda apoptik hücre) [11]

Şekil 2.2’de en solda verilen görsel apoptotik olmayan bir kanser hücresine aittir. Bir sonraki aşamada hücre küçülmeye başlamış ve kromatin kalınlaşması görülmeye başlamıştır. Devamında nükleer parçalanma ve membran taşıması sürecine girmiştir. En sağdaki görselde ise apoptotik parçalar oluşmuştur.

Kanser oluşup gelişmesi, bu düzenli işleyen süreç bozulması anlamına gelir. Hücreler giderek daha anormal hale geldikçe, yaşlı veya hasar görmüş hücreler ölmeleri gereken zamanda yaşamlarını sürdürürler ve ihtiyaç duyulmasa da yeni hücreler ortaya çıkar. Fazladan üretilmiş hücreler durmadan bölünebilirler ve tümör veya ur adı verilen yumrular oluşturabilirler. Birçok kanser, doku kütlesi olan katı tümörler meydana getirir. Lösemi benzeri kan kanserleri genellikle katı tümörler oluşturmazlar [12].

Kanser hücreleri, normal hücrelerin sahip olmadığı birçok özelliğe sahiptir; sınırsız şekilde çoğalabilirler, kontrolsüz büyümeye neden olan kendi sinyal sistemlerine sahiptirler, programlanmış hücre ölümü olan apoptozdan kaçabilirler, vücut içinde hareket edebilir ve yeni bir yere yerleşip orada kanser büyümesini sürdürebilirler (metastaz oluşumu).

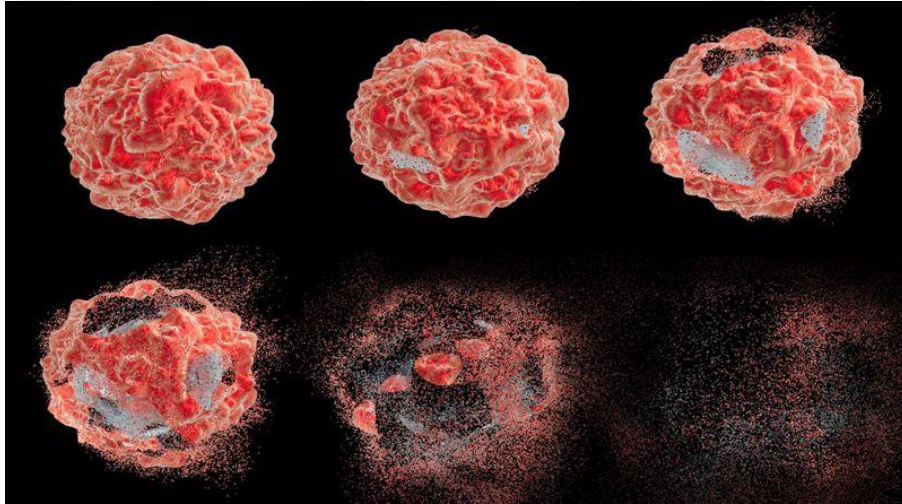


Şekil 2.3 Kanser hücresi [13]

Kanser hücreleri iki tip gen tarafından yönlendirilir; onkogenler ve tümör baskılayıcı genler. Normal hücrelerde her biri temel bir işlev sağlar. Onkogenler, normal hücre genlerinin (proto-onkogenler) mutasyonu ile meydana gelirler. Hücrenin hayatta kalmasını, yayılmasını, kontrolsüz büyümesini ve çoğalmasını denetler. Kanserde, proto-onkogenlerin aktive edici mutasyonları kontrolsüz hücre bölünmesinden sorumludur. Tümör baskılayıcı genler (TSG) normal hücre

genlerdir, hücrelerin uygun koşullar altında hücre döngüsünü tamamlamasını, hayatta kalmasını ve apoptozu sağlarlar. TSG fenotipik olarak resesiftir ve kansere sebebiyet vermesi için her iki kopyasının da kaybolması gerekmektedir. Bu gen kalıtsal kanser hastalığından sorumludur.

Apoptotik yol sinyalinin kaybı kanserde en yaygın görülen olaylardan biridir. Apoptotik sinyaller için iki ana mekanizma vardır; içsel ve dışsal yollar. Kanser hücreleri dışsal yolla birlikte bu sinyalleri görmezden gelebilir veya pro ve anti-apoptotik moleküllerin dengesini apoptozun inhibisyonunu artıracak yönde yeniden ayarlayabilir. Kanser hücreleri apoptozu atlatarak hücre ölümüne sebep olmadan DNA hasarını sürdürebilir. Bu nedenle kanser hücrelerinin apoptotik yollarını kapatmış olmaları çok olasıdır. Bu durum da doğası gereği anti-kanser tedavilere karşı dirençlidir.



Şekil 2.4 Apoptoz örneği [14]

Sigara içmek, alkol almak, radyasyona maruz kalmak, kötü beslenme alışkanlığı (yüksek karbohidratlı beslenmek ve genellikle basit karbohidratları tercih etmek) gibi tercihe bağlı veya çevresel etmenler kanserin başlıca sebeplerinden olsa da ne yazık ki insanlar hasarlı DNA'ları ebeveynlerinden genetik olarak da alabilirler [9].

Gelecekte her üç insandan birinde bu hastalığın görüleceğine dair tahminler bulunmaktadır. Kötü alışkanlıklar ve günden güne kötüleşen çevresel etmenler de arttığı için bu tahminlerin doğru çıkma olasılığı da iyice artmaktadır. Yeni kanser türlerinin ve insanlarda görülme sıklığının endişe verici şekilde artması, dünya çapında halk sağlığı için önlemlerin ciddi seviyede artırılması gereken gerçek bir krizdir.

2.1 Kanserin Tanısı

İlk yaygın kanser tarama testi Pap testi olmuştur. George Papanicolaou tarafından başlangıçta regl döngüsünü anlamak amacıyla geliştirilen bu test, daha sonra rahim ağzı kanserinin erken teşhisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kanser tedavisinde erken teşhis hayati öneme sahipken, birçok kişi ciddi sağlık sorunları yaşamadan düzenli kontrollerini yaptırmamaktadır. Özellikle ailesinde kanser öyküsü olan bireylerin bu konuda daha duyarlı olmaları gerekmektedir. Kanseri kesin olarak tedavi edecek bir yöntem bulunmadığından, yapılabilecek en iyi ve en mantıklı yaklaşım kanseri önlemektir.

2.2 Kanserin Tedavisi

Kanser tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemler radyoterapi, kemoterapi ve cerrahidir. Bunların yanı sıra hormon terapisi ve biyolojik tedavi gibi yaklaşımlar da destekleyici olarak ya da tek başına uygulanabilir. Her yöntemin kendine has avantaj ve dezavantajları vardır ve kanserin kişiye özgü bir hastalık olması nedeniyle tedaviler kişiden kişiye farklılık gösterir. Bu sebeple, tek bir kesin tedavi yönteminden söz etmek mümkün değildir.

Birincil tümörler ve büyük metastazlar genellikle ameliyat ve radyasyon tedavisine bağlıdır. Meme, prostat ve kolon gibi kanserlerin tedavisi genel olarak kemoterapi ile tedavi edilir. Geleneksel anti-kanser kemoterapi ajanları hücre bölünmesini ve DNA replikasyonunu engeller. Araştırmalar belirli bölgelere özel olarak uygulanan tedaviler üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır.

2.2.1 Radyoterapi

1896 yılında Alman fizikçi Röntgen tarafından X ışınları keşfedilmiştir ve yaklaşık 3 yıl kadar sonra kanseri tedavi etmek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Radyoterapi, kanserli hücrelere enerji dalgaları (ışık veya ısı) yollayarak öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemidir. Vücudun sadece belli bir bölgesini hedef alarak yapılabildiği gibi, tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır. Hedeflenen hücreye enerji gönderimi sırasında sağlıklı hücrelerin de hasar görmesi bu yöntemdeki esas sorundur. Bu tedavi yönteminin bazı yan etkileri mevcuttur. Hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen yaygın yan etkiler arasında ciltte değişiklikler, kusma, saç dökülmesi, halsizlik ve iştah kaybı yer almaktadır.

Öldürölmek üzere ışın gönderilen kanser hücresi üzerinde maksimum etkiyi sağlayabilmek ve sağlıklı hücreler üzerindeki hasarı minimuma indirmek için bu sistem geliştirilmeye devam etmektedir [15].

2.2.2 Kemoterapi

1900'li yılların başında Alman kimyager Paul Ehrlich tarafından hastalıkları tedavi etmek için çeşitli kimyasallar kullanılmış ve bu ilk kez kemoterapi olarak adlandırılmıştır. Kemoterapi, ilaçla (sitotoksik) tedavi anlamına gelmekle birlikte, daha çok kanser hücrelerini etkileyen kanser ilaçları kullanılarak yapılan tedavi için kullanılan terimdir. Bunun için kullanılan ilaçlara antineoplastik ilaçlar, anti-kanser ilaçlar veya kemoterapötik ajanlar denilmektedir. Kanser türüne göre kemoterapinin amaçları farklılaşabilmektedir. Kanser hücrelerinin vücuttaki sayısını azaltmak, kanserin yayılmasını önlemek ve yavaşlatmak, tümör boyutunu küçöltmek, mevcut semptomları azaltmak veya hastanın yaşam kalitesini iyileştirebilmek adına ağrı ve benzeri şikayetlerini hafifletmek için kemoterapi oldukça sık başvurulanan bir yöntemdir. Lösemi ve lenfoma gibi kanser türlerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır [16].

2.2.3 Kök Hücre Tedavisi

Kök hücreler vücuttaki tüm doku ve organların yapısını oluşturur. İnsan vücudundaki bu hücreler kendini yenileyebilir ve farklı hücre tiplerine dönüşebilir niteliktedir. Bu hücreler, çoğalamayan kas ve sinir hücrelerinden farklı olarak bölünebilir ve çoğalabilir. Kök hücre tedavisi; kök hücrelerin kemik iliğı, dolaşımdaki kan veya göbek kordonundan elde edilerek, kanser tedavisinde kullanılır. Her kök hücresinin yeni bir kök hücresi üretebilme yeteneğı vardır. Kök hücre bölündüğünde, ya bir kök hücre olarak kalır ya da farklılaşıp başka bir hücre türüne dönüşebilir. Yetişkin hücrelerin aksine, kendilerini bölünerek yenileyebilirler. Ayrıca, bu hücreler belirli genleri veya faktörleri ifade etmek üzere özel olarak programlanabilir. Hücre bazlı tedavilerde, rejeneratif tıpta, ilaç geliştirmede ve hastalık modellemesinde kullanılabilirler [17].

2.2.4 Hormonal Tedavi

Hormonlar, çok hücreli organizmalarda salgı bezleri tarafından üretilen, fizyoloji ve davranışı düzenlemek için organları harekete geçirecek sinyalleri veren maddelerdir. Hormonlar, iç salgı bezlerinde (endokrin bezler) üretilir ve kana

salınırlar. Kanda dolaşarak hedef dokulara ulaşan hormonlar, burada özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

Hormonlar kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabilirler. Bunlar genelde prostat, meme ve rahim kanserlerinin tedavisinde kullanılan seks hormonlardır. Bu ilaçlar her ne kadar kemoterapi ilaçlarını andırırsalar da en büyük farkları vücudun doğal yollardan ürettiği hormonun hücreye bağlanmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemektir [18].

2.2.5 Cerrahi İşlemler

Cerrahi, kanser tedavisinde oldukça yaygın bir yöntemdir ve radyoterapi ile kemoterapi ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Cerrahi, gelişen kanserlerin önlenmesinde profilaktik olarak, dokudan örnek alınıp (biyopsi) tanı konmasında ve metastaz veya yayılım olmayan durumlarda kanserli dokunun/kitlenin vücuttan çıkarılmasında sıkça kullanılır. Diğer dokulara zarar vermeden kitleyi çıkarmak mümkün olmadığında, cerrah kitlenin bir kısmını çıkararak işlemi durdurabilir ve ardından kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin küçültülmesini tercih edebilir. Cerrahi işlemler ayrıca hasarlı dokunun/bölgenin restorasyonu ve rekonstrüksiyonunda da kullanılabilir.

Konvansiyonel teknikler dışında, vücudun içini özel bir kamera sistemiyle görüntüleyerek daha küçük yara izi ve komplikasyon yaratan laparoskopik cerrahi, dokuları dondurarak öldüren kriyo cerrahi (soğuk probalar veya sıvı azot kullanılarak), hassas ve zor ulaşılan yerlerde kullanılan robotik cerrahi, yüksek yoğunluklu ışınların kullanıldığı lazer cerrahi, ve yüksek frekanslı elektrik akımının kullanıldığı elektro cerrahi gibi çeşitli teknikler sayesinde birçok başarılı cerrahi işlem gerçekleştirilmektedir [19].

2.2.6 İmmünoterapi

Vücudun tümörün büyüklüğünü kontrol altında tutmak için kullandığı doğal sinyalleri taklit eden bazı biyolojik ajanlar kullanılabilmektedir. Bu yönteme immünoterapi denilmektedir. Bu yöntem kanser tedavisinde, radyoterapi ve kemoterapiye ek olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. 2013'te bu yöntem büyük atılım yapmıştır. Özellikle lenfoma ve meme kanseri üzerinde etkili olmuştur. Bu

yöntem ile tedavide 3 ana moleköl grubu sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar; sitokinler, antikorlar ve hücrelerdir. Bu yöntem, kanserli hücreleri taşıyan kişinin vücut direncini destekler, bağışıklığını artırır ve bu şekilde kanser hücrelerini yok etmeye çalışır. Bu, vücudun kendi bağışıklık sistemini kullanarak yapılabileceği gibi, sentetik uyarıcılar (monoklonal antikorlar, T hücreleri) ile de gerçekleştirilebilir [9].

2.2.7 Işık Tedavisi

Fotodinamik terapi (PDT), ışığa duyarlılaştırıcılar kullanılarak kanserin tedavisi için yeni ve gelişen bir tekniktir. Tipik bir PDT tedavisinde hastaya ışığa duyarlılaştırıcı enjeksiyonu yapılır ve bir süre beklenir. Bu bekleme süresi ışığa duyarlılaştırıcının tümörde zenginleşmesine olanak tanır. Daha sonra tümör uygun dalga boyundaki ışıkla aydınlatılır. Uyarılmış ışığa duyarlılaştırıcı bir dizi fotodinamik reaksiyona neden olur ve tümör hücrelerini yok eder. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerle karşılaştırıldığında PDT'nin öne çıkan avantajı, tümörü seçici olarak yok edebilmesi ve normal çevre dokulara ciddi zarar vermemesidir [20].

PDT'nin, kanser hücresi ölümünün indüklenmesi nedeniyle kanser tedavisinde potansiyel değeri olmasına rağmen, istenmeyen yan etkileri vardır ve PDT'ye dirençli kanserler belgelenmiştir. Tümör hücrelerinin PDT'ye duyarlılığının artırılması, tedavilerin etkinliğini artırma ve hücre ölümünü azaltma potansiyeline sahiptir. PDT'nin mekanizması, çeşitli tümör hücrelerinde ışığa duyarlılaştırıcıya bağlı olarak PDT etkilerinin teşvik edilmesi ve düzenlenmesinde çok önemlidir.

Bir çalışmada, baş ve boyun kanseri hücrelerinde PDT direncinde otofajinin önemli olduğu düşüncesiyle araştırılmıştır. Sonuçlar, PDT'nin hem apoptoz hem de otofajik yollarla hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir. Otofajinin tekrar tekrar PDT'ye maruz kalan kanser hücrelerinde PDT direnci üzerindeki etkileri belirlenmiştir [21].

Başka bir çalışmada ise floresans mekanizması ile PDT, anti-kanser uygulamaları için üretilen reaktif oksijen türleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Radikal atomun veya reaktif oksijen türlerinin, anti-kanser tedavisi ve PDT olarak nasıl uygulandığı anlatılmıştır [22].

Dikkat çekici bir başka çalışmada, aminle sonlanan gruplarla ekstenel olarak ikame edilmiş bir SiPc tasarlanıp sentezlenmiştir. Bu çalışmada fotodinamik aktivitelerde SiPc ile karşılaştırmak amacıyla mono-substitue bir ZnPc elde etmek için çinko (II) ftalosiyanınin çevresine aynı substitute edilmiş grup eklenmiştir. (kısaltmaları ekle listeye) Bu bileşiklere dayanarak, terminal aminin CLB'ye (ftalosiyanınin klorambusil) bağlanmasıyla iki yeni CLB konjugatı oluşturulmuştur. CLB geniş spektrumlu bir kematerapötik ilaçtır ancak ciddi toksikliği ve yan etkileri, özellikle kardiyotoksitesisi, daha da gelişmesini kısıtlamaktadır. Bir porfirin-CLB konjugatı rapor edilmiştir ancak anti-kanser etkisi tatmin edici olmamıştır. Bu nedenle ftalosiyanınin-CLB konjugatlarının antitümör aktivitesinde daha fazla avantaja sahip olup olmadığı araştırılması ve belirlenmesi gerekmektedir [23].

2.3 En Sık Görülen Kanseri Tipleri

2.3.1 Akciğer Kanseri

Bu kanser hücresi akciğerde sıklıkla tek bir odaktan gelişmeye başlamaktadır. Birden fazla odaktan gelişim de söz konusu olabilmektedir. Akciğer kanserinin en önemli nedeni aktif veya pasif olarak tütün dumanına maruz kalmaktır. Nadir olarak bilinen ikincil nedeni ise radon zehirlenmesidir. Akciğer kanseri, kadın ve erkeklerde eşit sayılabilecek seviyede, kanser ölümünün önde gelen nedenidir. Hastalıklar arasında en düşük hayatta kalma oranına sahiptir. Dünyada her yıl yaklaşık 1.3 milyon kişi akciğer kanseri sebebiyle ölmektedir [24].

2.3.2 Meme Kanseri

Bu kanser kadınlar ve erkeklerin göğüs dokularında görülebilmektedir. Burada oluşan tümör vücudun diğer bölgelerine de sıçrayabilmektedir. Meme kanseri, cilt kanserinden sonra kadınlarda teşhis edilen en yaygın ikinci kanserdir. Akciğer kanserinden sonra ikinci en yüksek ölüm sebebi olan kanser türüdür. Meme kanserlerinin sadece %10'unun kalıtım faktörleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Yine de ailesel faktör kişinin kansere yakalanma riskini arttırmaktadır. [25].

2.3.3 Kolon Kanseri

Bu kanser genellikle kolon ve rektum bölgelerindeki poliplerden kaynaklanır. Kolon veya rektum mukozasından oluşan genellikle iyi huylu tümörler, uzun yıllar sessiz kaldıkları için fark edilmeyebilirler. Adenomların sıklığı yaş ile beraber artmaktadır. Dünyada her yıl 1 milyon kişiye kolon kanseri teşhisi konmaktadır. Ölüm oranı olarak kanserler arasında 3. Sırada bulunmaktadır [26].

2.3.4 Karaciğer Kanseri

Karaciğer kanseri, Hepatit B, Hepatit C, sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz sonucu ortaya çıkan agresif bir kanser türüdür. Ülkemizde Hepatit B ve Hepatit C yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. Primer karaciğer kanseri erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda en sık görülen yedinci kanserdir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir [27]. Bu kanser türü erken dönemde belirti vermeyebilmektedir. Tedavisindeki ilerlemelere rağmen, karaciğer kanseri tedavisi en zor kanserlerden biri olmaya devam etmektedir.

2.3.5 Pankreas Kanseri

Pankreas midenin arka tarafında bulunan hem sindirim için gerekli enzimleri üreterek kanal vasıtasıyla ince bağırsağın baş kısmı olan duodenuma aktaran hem de kan şekerinin düzenlenmesi için gerekli hormonları üreten bir salgı organıdır. Bu kanserde en büyük etken genetik yatkınlıktır. Yaklaşık %50 gibi bir orana sahiptir [28].

2.3.6 Mide Kanseri

Mide kanseri genellikle mideyi döşeyen mukus üreten hücrelerde başlamaktadır. Bu tip kansere en yaygın görülen (%90 oranında) tür olan adenokarsinom denmektedir. *H.Pylori* virüsüne bağlı gelişen enfeksiyon, mide kanserinin en sık bilinen sebebidir. Başta yemek borusu ve ince bağırsak olmak üzere başka organlara da metastaz yapabilmektedir [29]. Mide kanseri, yeme içme alışkanlığına göre ortaya çıkabilmektedir. Gereğinden fazla tuz tüketimi, yetersiz sebze ve meyve alımı, sigara kullanımı gibi faktörler mide kanserinin alt yapısını oluşturur. Ayrıca, yanmış veya yeterince pişmemiş kırmızı et tüketimi de bu risk faktörleri arasındadır. Ailesinde mide kanseri öyküsü olan erkeklerin bu hastalığa yakalanma riski daha yüksektir. Mide kanseri, diğer kanser türlerine kıyasla daha yavaş bir

gelişim göstermektedir. Mide kanseri dünyada en yaygın dördüncü kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünyada her yıl 723.000 kansere bağlı ölüm mide kanserinden kaynaklanmaktadır.

2.3.7 Lösemi (Kan Kanseri)

Lösemi, kemik iliği veya kan kanseridir. Kemik iliği kan hücreleri üretmektedir. Kan hücrelerinin özellikle de akyuvarların normalin üzerinde çoğalması ile kendini gösteren bir kanser türüdür. Genellikle lökositleri veya beyaz kan hücrelerini etkilemektedir. Herhangi bir etki sonucu, damarlarda dolaşan kanın esas yapım yeri olan kemik iliğindeki ana hücrelerde meydana gelen şifre değişikliği ile blast adı verilen olgunlaşmamış kan hücrelerinde artış oluşur. Bu hücreler hızla yayılarak kemik iliğini, lenf bezlerini, dalağı, karaciğeri, beyni ve merkezi sinir sistemini etkiler. Lösemi, 55 yaşın üzerindeki insanları etkileme olasılığı yüksek olmakla birlikte, aynı zamanda 15 yaşından küçüklerde en yaygın görülen kanser türüdür.

Lösemi, çoğunlukla beyaz kan hücreleri olmak üzere, olgunlaşmamış kan hücrelerinin DNA'sının bir şekilde hasar görmesiyle ortaya çıkar. Bu durum, kan hücrelerinin sürekli büyümesine ve bölünmesine neden olur. Sağlıklı kan hücreleri bir süre sonra ölür ve yerini kemik iliğinde üretilen yeni hücreler alır. Ancak anormal kan hücreleri gerektiğinde ölmez ve daha fazla yer kaplayarak birikir [30].

3

HETEROHALKALI BİLEŞİKLER

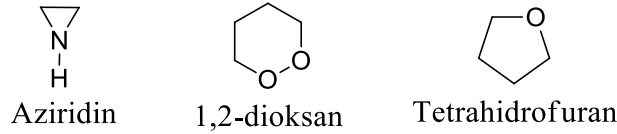
3.1 Genel Özellikleri

Heterohalkalı moleküller, içerisinde en az bir heteroatom bulunduran organik halkalı bileşiklerdir. Azot, oksijen ve kükürt gibi en yaygın üç heteroatom içermelerine rağmen, diğer heteroatomları içeren heterohalkalar da düzenli olarak gözlemlenir [31].

Esas olarak oksijen, kükürt, nitrojen içeren heterohalkalı bileşikler, tipik olarak beş veya altı üyeli halkalardan oluşur. Üç veya dört halkalı heterohalkalı yapılar, açılı gerilimi nedeniyle stabiliteden yoksundur. Boya ve ilaç üretimi de dahil olmak üzere çeşitli ticari amaçlara hizmet ederler. Piridin ayrıca kauçukta, renklendirmede ve solvent olarak da kullanılır. Oksijen içeren bir heterohalkalı olan furan, yulaf kabuğu ve mısır koçanından elde edilen türevi furfural ile birlikte kimyasal dönüşümlerde yaygın olarak kullanılır. Pek çok özelliği bakımından benzen benzeyen tiyofen, bir kükürt heteroatomu içerir ve 1800'lü yıllarda benzenin saflaştırılması sırasında keşfedilmiştir [32].

3.2 Türleri

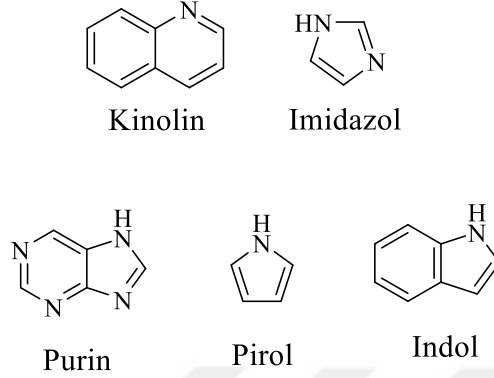
1) Çift bağ içermeyen siklik heterohalkalılar, alifatik heterohalkalı bileşikler olarak bilinir. Halka gerilimi ağırlıklı olarak alifatik heterohalkalı bileşiklerin özelliklerini etkiler.



Şekil 3.1 Alifatik heterohalkalı bileşik örnekleri

2) Adından da anlaşılacağı gibi aromatik heterohalkalı bileşikler, halkalı aromatik bileşiklerdir. Heterohalkalı aromatik bileşikler Huckel Kuralına uygundur. Döngüsel, düzlemsel olmalılar. İçinde sp^3 hibritleşmiş atom

olmamalıdır. İçinde $(4n+2)$ π elektronu bulunmalıdır. Heterohalkalı aromatik bileşikler benzen ile karşılaştırılabilir. Örnekler arasında karbazol, kinolin, izokinolin, imidazol, oksizol, purin, piridin, pirol, tiyofen, indol, benzofuran ve benzerleri yer alır [32].



Şekil 3.2 Aromatik heterohalkalı bileşik örnekleri

Heterohalkalı bileşiklerin doğada çok yaygın bir şekilde bulunması araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Heteroatomlar açısından olağanüstü çeşitliliklere sahip son derece büyük bir molekül grubunu temsil etmektedirler [33].

Hem doğal olarak hem de sentetik olarak üretilen heterosiklik bileşikler, genellikle önemli biyolojik aktivite gösterirler. Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) veritabanında listelenen bileşiklerin %67'sinden fazlası heterohalkalıdır [34].

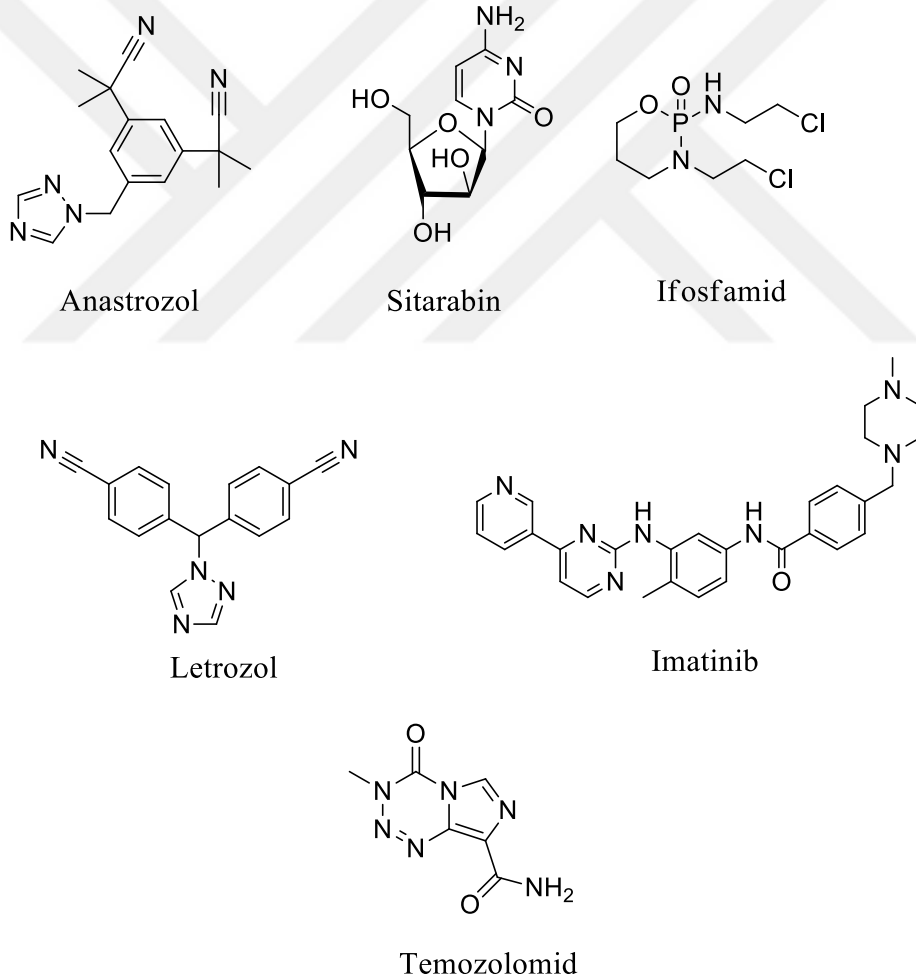
3.3 Heterohalkalı Yapı Barındıran Antikanser İlaçları

Birçok enzim heterohalkalı bileşenlerle etkileşime girdiğinden, kanserin ilerlemesiyle ilgili biyolojik yolları kesintiye uğratabilecek ajanların hazırlanmasında iyi bir seçenektir. Antikanser ilaçları sıklıkla hücre büyümesi ve gelişmesiyle ilgili yolları hedef alır ve bu görev, heterohalkalı yapılar tarafından muhteşem bir şekilde tamamlanır. Klinik ilaçlara ek olarak, birçok başka iyileştirilmiş heterohalkalı, çeşitli malignite türlerine karşı teşvik edici aktiviteleri nedeniyle araştırılmaktadır [35].

Genel olarak akseptör ve donör yetenekleri, π - π etkileşimleri, hidrojen bağı, van der Waals, bir metalle koordinasyon bağı (ftalosiyanın ve türevleri gibi) ve toplam hidrofobik kuvvet gibi kimyasal-fiziksel ve biyokimyasal özellikler, bu tür bileşikler için antikanser çalışmalarına büyük ilgi duyulmasına neden olmuştur. Bu

özellikler, çeşitli nükleik asitler, enzimler ve biyolojik yapılar ile bağlanma için türevin reaktivitesini mümkün kıldığından anlaşılması açısından önemlidir [36].

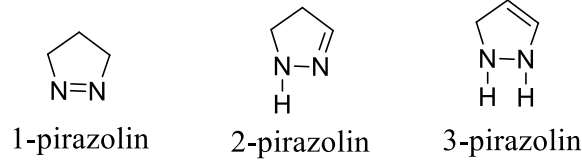
Heterohalkalı moleküllerin sağlık hizmetleri ve farmasötik ilaç tasarımı için kritik bir rol oynamaktadır. Antikanser ilaçları olarak bir dizi heterohalkalı bileşik halihazırda mevcuttur; örneğin, anastrozol, sitarabin, sitoksan, etoposid, letrozol, fluorourasil, heksalen, ifosfamid, imatinib, metotreksat, paklitaksel, temozolomid, vinkristin, kseloda. Ancak bu ilaçların klinik uygulamalarında çoklu ilaç direnci, yan etkiler ve ikincil ve/veya ikincil etkiler gibi sorunlarla karşılaşmıştır. Bu nedenle, mevcut ilaçların yerine veya onlarla birlikte kullanılması beklenen yeni heterohalkalı moleküllerin keşfedilmesine ve geliştirilmesine olan ilgi giderek artmaktadır [37].



Şekil 3.3 Antikanser etki gösterebilen bazı heterohalkalı moleküller

Pirazolin halka bileşikleri mükemmel antikanser aktivite sergilerler; bunlardan biri, birleşik bir pyrazolin halka içeren ibrutinib'dir. Kronik lenfositik lösemi ve Mantle

hücreli lenfoma gibi klinik koşullarda kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bir diğer birleşik pirazolin içeren antikanser ilaç ise aksitinib'dir, ciddi aplastik anemi için kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür.



Şekil 3.4 Pirazolin molekülü

Etkinliği en üst düzeye çıkarmak, olumsuz etkileri en aza indirmek ve karşı ilaca karşı direnci sağlamak için heterohalkalıların hibridizasyonunun çok umut verici bir strateji olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle pirazolin , güçlü antikanser ajanları elde etmek için indol , kinolin, triazin , oksazol , tiyazol vb . gibi farklı azot, kükürt ve oksijen içeren heterosiklik yapı iskeleleriyle de hibritlenir [38].

Günlük hayatımızda da heterohalkalı bileşiklerin önemi büyüktür. İlaç, böcek ilacı, gübre, dezenfektan, antioksidan, kopolimer, korozyon önleyici ve pigment olarak kullanılabilirler. Halkanın tipi/boyutu ve ikame edilmiş grup, molekülün fizikokimyasal özelliklerini ve dolayısıyla farmakolojik özelliklerini güçlü bir şekilde etkiler. Çeşitli biyolojik aktivitelere sahip çok çeşitli heterohalkalı bileşikler vardır. Bu etkiler; antidepresan, antikonvülsan, antibakteriyel, antikanser, antiviral, antifungal, antiinflamatuvar ve antitümör şeklinde sıralanabilir.

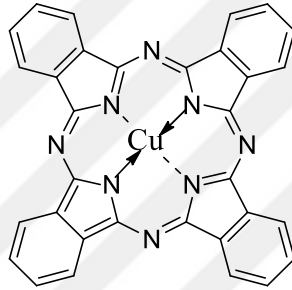
Ftalosiyininler ve türevleri, yapılarında dört azot içeren halkalı grubu barındıran kompleks makromoleküller olup, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilerler. Bu heterohalkalı bileşikler, sahip oldukları benzersiz elektronik yapıları ve geniş konjugasyon sistemleri sayesinde fotodinamik terapi gibi modern kanser tedavisi yöntemlerinde dikkat çekici bir rol oynarlar. Özellikle, ftalosiyininlerin güçlü ışık soğurma kapasiteleri ve ışıkla uyarıldıklarında reaktif oksijen türleri üretme yetenekleri, onları kanser hücrelerine karşı etkin bir şekilde kullanabilme potansiyeline sahip kılar. ROS, hücre içi bileşenlerle etkileşime girerek oksidatif stres yoluyla kanser hücrelerinin ölmesine neden olabilir. Bu süreçte, ftalosiyininlerin yapısal modifikasyonları, seçiciliklerini ve etkinliklerini artırarak kanser hücrelerine özgü saldırıları optimize edebilir. Dolayısıyla, ftalosiyininler ve onların çeşitli türevleri, heterohalkalı bileşiklerin kemoterapi ve fotodinamik terapi

alanındaki yenilikçi kullanımları için umut verici ajanlar olarak ortaya çıkmaktadır [39].



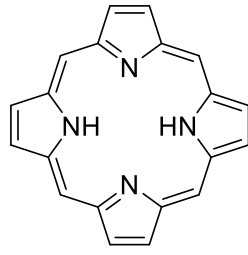
4.1 Ftalosiyanın Yapısı

Ftalosiyanın, ilk olarak 1907'de Braun ve Tcherniac tarafından tesadüfi bir şekilde ftalonitril üzerinde yapılan bir çalışma sonucu elde edilen, dört adet azot köprülü izoindolden oluşan aromatik heterosiklik bir yapıdır [14]. Braun ve Tcherniac, ftalonitrili demir tozu ile ısıtarak mavi-yeşil bir bileşik elde etmişlerdir. Bu bileşik, daha sonraları ftalosiyanın olarak tanımlanmıştır, ancak o zamanlar bileşiğin tam yapısı ve önemi henüz bilinmemekteydi.

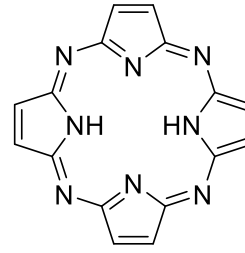


Şekil 4.1 Braun ve Tcherniac tarafından sentezlenen ilk ftalosiyanın molekülü

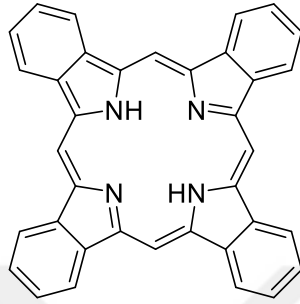
Hemoglobin ve klorofil gibi porfirin bileşiklerinin sentetik analogları olarak bilinirler. Ftalosiyaninler yapısal olarak porfirinlerle benzer olmalarına rağmen hemoglobin, klorofil A ve vitamin B12 gibi doğal olarak bulunmazlar, tamamen sentetik ürünlerdir. Ftalosiyaninlerin porfirin yapısından farkı; dört benzo birimi ve mezo konumunda bulunan dört azot atomudur. Porfirindeki metin grupları aza köprüleri ile yer değiştirmişlerdir. Bu, konjugasyonu yüksek yapılar, doğal olarak ftalosiyanine π - π^* geçişi sağlar. Ftalosiyaninler ve metal kompleksleri 18π elektron yapısına sahip olup, görünür bölgede yoğun ışık soğurma, termal ve fotostabilite gibi özelliklere sahiptir [40-41].



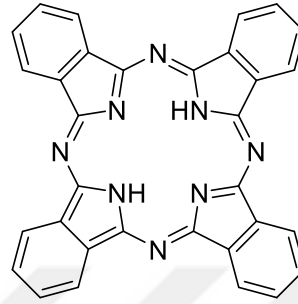
a



b



c



d

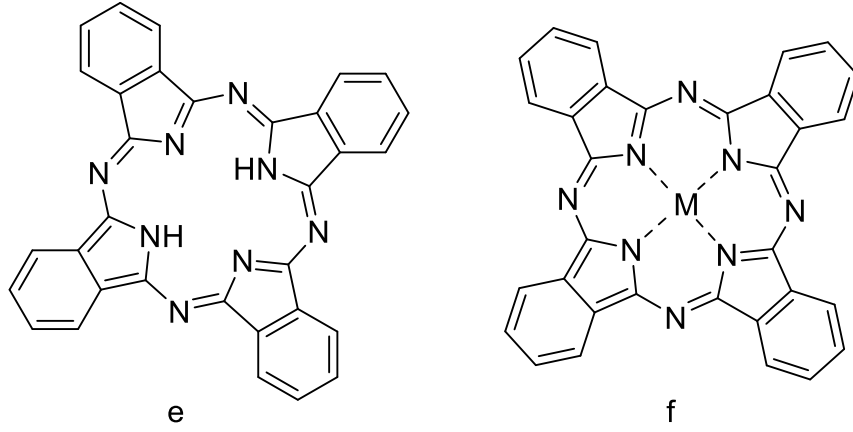
Şekil 4.2 a) Porphirin, b) porfirazin, c) tetrabenzoporfirin, d) ftalosiyanin

1928 yılına gelindiğinde, ftalosiyaninlerin yapısı detaylı olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Bu dönemde, ftalosiyaninlerin merkezi metal atomlarının katalizör özellikleri ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır.

1933 yılında, ftalosiyaninlerin tam yapısı X-ışını kristalografisi kullanılarak tespit edilmiştir. Bu yapı, dört izoindolin halkasının bir metal iyonu ile bağlandığı büyük, planör bir makrosiklik halkadır [42].

1930'larda Robert Patrick Linstead ve ekibi, ftalosiyaninlerin kimyasını daha derinlemesine incelemiş ve ftalosiyanin komplekslerinin metal iyonları ile nasıl bağlandığını açıklamıştır. Linstead'in çalışmaları ftalosiyaninlerin kimyasal yapısını ve katalitik özelliklerini anlamada önemli bir rol oynamıştır [43].

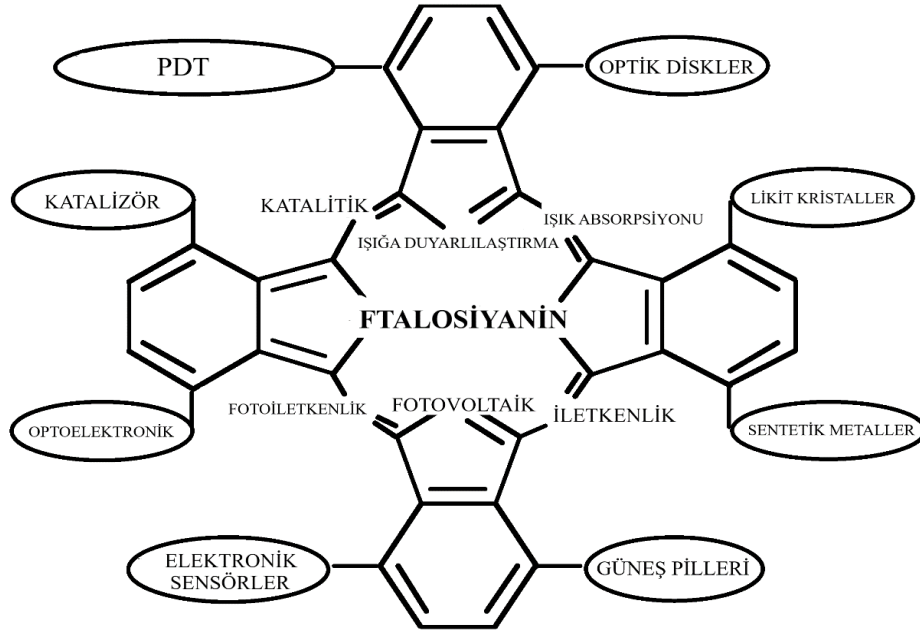
Ftalosiyaninler, dianyonik (Pc^{2-}) makrosiklik halka yapısı ile karakterize edilen koordineli veya organometalik komplekslerin bir kategorisini temsil eder. Bu dianyonik halka, metal ftalosiyanin kompleksleri oluşturmak için uygun metal iyonlarıyla koordine edilebilir. Sonuç olarak ftalosiyaninler iki farklı yapısal konfigürasyonda sentezlenebilmektedir: metal içeren ftalosiyaninler (MPc) ve metal içermeyen ftalosiyaninler (H_2Pc). Her iki varyant da ilgi çekici fizikokimyasal özellikler sergilemektedir [44].



Şekil 4.3 e) Metalsiz ftalosiyanin, f) metalli ftalosiyanin

4.2 Ftalosiyanin Kullanım Alanları

Ftalosiyaninler uzun yıllardan beri pek çok farklı uygulamada kullanılmaktadır. İlk olarak boya ve renklendirmede, devamında da optik veri depolama sistemlerinde, sensörlerde, sıvı kristal malzemelerde, elektrokromik görüntüleme cihazlarında, fotodinamik terapi için ışığa duyarlılaştırıcılar gibi birçok yüksek teknoloji alanında geniş bir kullanım alanına sahiptir [2], [45].



Şekil 4.4 Ftalosiyaninlerin kullanım alanları [45]

Ftalosiyanin komplekslerinin uygulamalarında organik çözücülerdeki çözünürlüğünün artırılması çok önemlidir. Gerekli çözünürlük sağlanmazsa agregat oluşumu gözlenebilir. Bunun için ftalosiyanin halkasının çevresel

bölgelerine bazı fonksiyonel grupların eklenmesi ve/veya ftalosiyaninlerin iç çekirdeğine bazı metal iyonların eklenmesi gerekir. Aksiyal veya ekvatoryal konumlarda sülfonat, kuaterner amonyum, hidroksi, karboksilat ve fenol gibi fonksiyonel gruplar kullanılarak çözünürlük artırılabilir [46].

Ftalosiyaninler, pigment olarak hızla yaygın ilgi toplamış, çok sayıda fabrika tarafından hızla endüstriyel üretime geçmiş ve 1930'lardan sonra piyasaya sürülmüştür. Suda çözünebilen ilk örnekleri arasında ftalosiyaninlerin polisülfonatları yer alır. Diğer varyantlar, piridil ftalosiyanin türevlerinin amonyum tuzlarını ve sülfonil klorür gruplarını barındıranları içerir. Günümüzde ftalosiyaninler, yazıcı mürekkebi, boya, plastik ve tekstil dahil olmak üzere çeşitli endüstrilerde renklendirici olarak geniş uygulama alanı bulmaktadır. Bakır ftalosiyanin, yeşilimsi tonunun mavi renk tonuyla tamamlandığı için yazıcı mürekkeplerinde özel bir öneme sahiptir ve bu da onu renkli yazıcılar için ideal kılar. Işığa, ısıya ve çözücülere karşı dayanıklılıklarıyla tanınan bu maddeler, plastiklerde ve boyalarda temel mavi pigmentler olarak kullanılır. Klorlu ve bromlu türevler ise önemli yeşil organik boyalar olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, tükenmez kalemelerde, mürekkep püskürtmeli yazıcılarda ve tekstil boyalarında kullanılan üstün kaliteli mürekkeplerin formülasyonuna da katkıda bulunurlar.

Ftalosiyaninler, özellikle redoks aktif metal iyonları içerenler, çok sayıda önemli kimyasal reaksiyonu katalize etmeleriyle ünlüdür. Bu reaksiyonların birçoğu çözelti fazında hem reaktanların hem de metal ftalosiyanin katalizörünün bulunduğu homojen katalitik prosesler olmakla birlikte, heterojen prosesler de ön plana çıkmaktadır. Heterojen katalizde metalik ftalosiyanin katı fazda bulunur ve geri kazanım kolaylığı nedeniyle katalizör geri kazanımı ve geri dönüşümü açısından önemli avantajlar sunmaktadır.

Ftalosiyaninlerin fotodinamik kanser tedavisinde ışığa duyarlı ajan olarak etki gösterdikleri birçok çalışma mevcuttur. Işığa duyarlı ajan olarak çalıştıkları örnekler Merkez atomuna bağlıdır. Al ve Zn gibi diamagnetik metalleri içeren ftalosiyaninler fotobiyolojik olarak aktiftir, ancak Fe, Co, Cu veya Ni gibi paramagnetik metalleri içerenler için bu tür bir aktivite gözlenmemiştir [44].

Ftalosiyaninlerin yüksek terapötik etkinliğe sahip olabilmesi için taşınması gereken temel özellikler şöyle sıralanabilir:

- (1) karanlıkta düşük toksisite
- (2) ışık aktive edildiğinde yüksek fototoksisite
- (3) hedef tümör için yüksek seçicilik ve özgüllük
- (4) vücuttan hızlı eliminasyon
- (5) biyolojik dokuların optik iletim penceresindeki emilim
- (6) singlet oksijen üretiminin yüksek kuantum verimi
- (7) su bazlı çözeltide çözünürlük
- (8) fizyolojik koşullar altında stabilite [47]

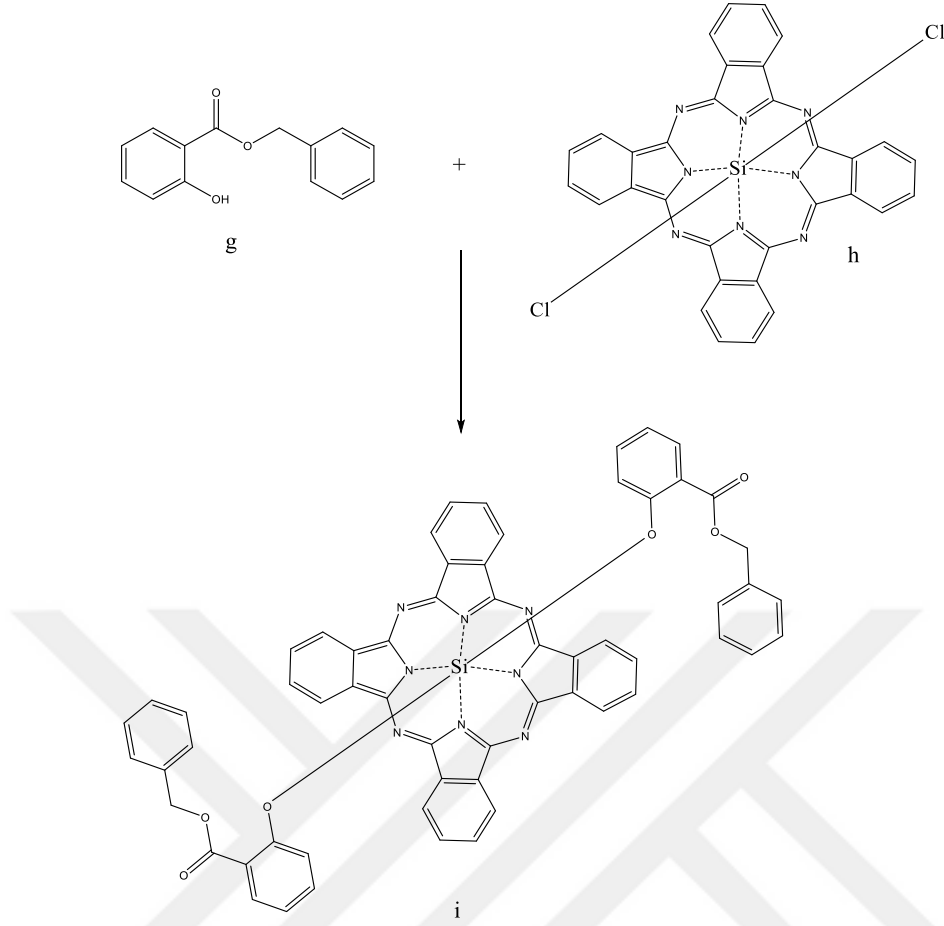
Ftalosiyaninlerin belirtilen ilginç özellikleri araştırmacıların dikkatini oldukça çekmekte ve bu bileşiklerin yeni alanlardaki uygulamalarını keşfetmeye teşvik etmektedir.

4.3 Ftalosiyanin Sentezleri

Ftalosiyanin sentezleri tipik olarak, ftalik anhidrit veya ftalonitrile uygulanan yüksek sıcaklık siklotetramerizasyon yöntemleriyle hazırlanır ve kalıp etkisi uygun bir metal katyonuyla sağlanır.

Fonksiyonel gruplu ftalonitriller, ftalosiyaninlerin sentezinde kullanılan birincil öncülleri oluşturan mevcut ftalonitrillerin geleneksel reaksiyon yöntemleriyle konfigürasyonunun değiştirilmesiyle sentezlenir [48].

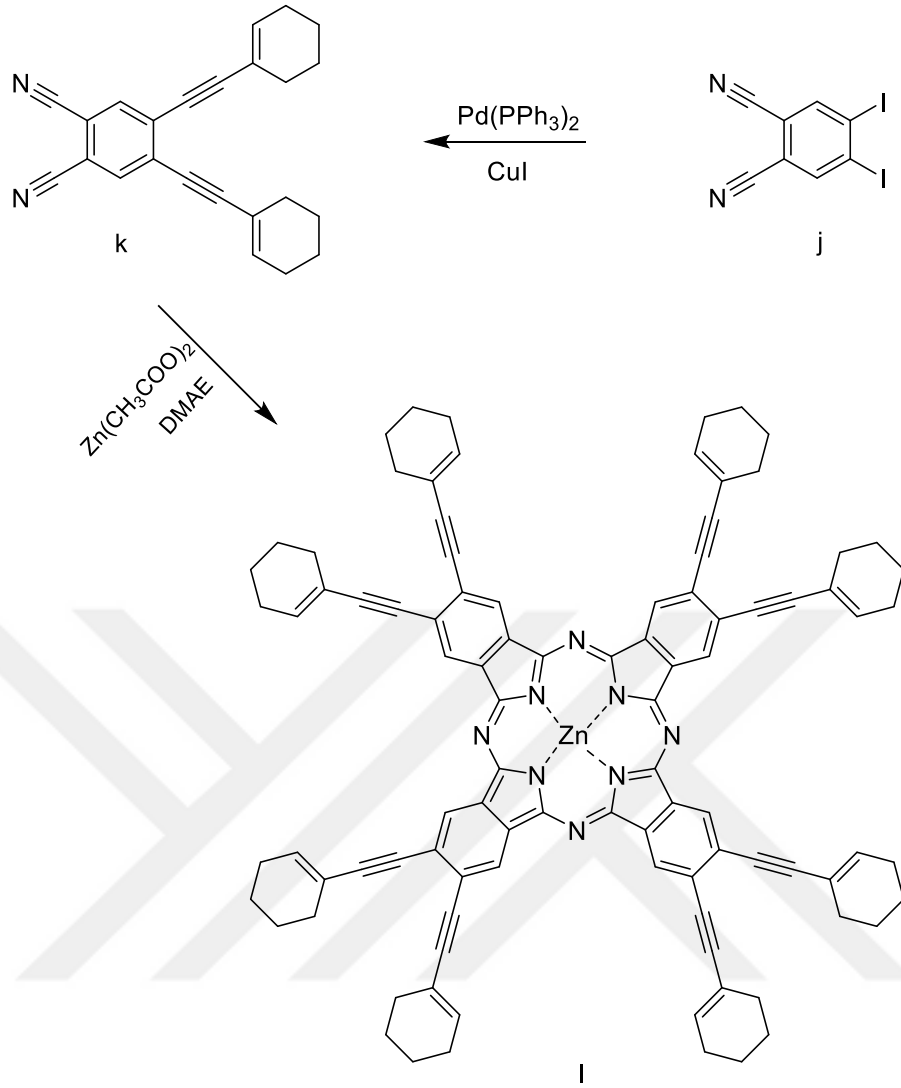
Solgun ve çalışma arkadaşları, benzil salisilat ile SiPcCl₂'nin reaksiyonu sonucu bis-benzil 2-(oksi)benzoat ftalosiyanonato silikon (IV) (i) elde etmişlerdir. Bu bileşiği H-NMR, UV, LC-MS ve FTIR cihazlarını kullanarak karakterize etmişlerdir. Bu bileşiğin antioksidan, antimikrobiyal, bakteri ve mikrofungus özellikleri biyolojik aktivite açısından detaylı olarak incelenmiştir [49].



Şekil 4.5 bis-benzil 2-(oksi)benzoat ftalosiyanonato silikon (IV) (i) bileşiğinin yapısı

Pekbelgin, 4,5-diizoftalonitril (**j**) ve 1-etinilsiklo-1-hekzeni, Et₃N:toluen (1:1) karışımı içinde çözmüşlerdir. Reaksiyon karışımı azotla kurutulmuştur. Katalitik miktarda Pd(PPh₃)₂ ve CuI karışıma eklenmiştir. Reaksiyon 80 °C’de 16 saat boyunca karıştırılmış ve çözücü uçurulmuştur. Katı ürün kolon kromatografisi ile elde edilmiş ve son saflaştırma metanolden krislendirerek %64,4 verimle elde edilmiştir.

Azot atmosferinde 4,5-bis(siklo-1-hekzen-1-il-etinil)ftalonitril (**k**) ve Zn(CH₃COO)₂ karıştırılmış ve 5 mL DMAE (dimetilaminoetanol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 135 °C’ye ısıtılmış ve 24 saat boyunca bu işlem devam etmiştir. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışım, buzlu su içerisinde aktarılıp çöktürülmüş, filtrelenmiş ve birkaç kez sıcak metanol ile yıkanmıştır. Yeşilimsi ürün (**l**) kolon kromatografisiyle % 62,3 verimle elde edilmiştir [50].

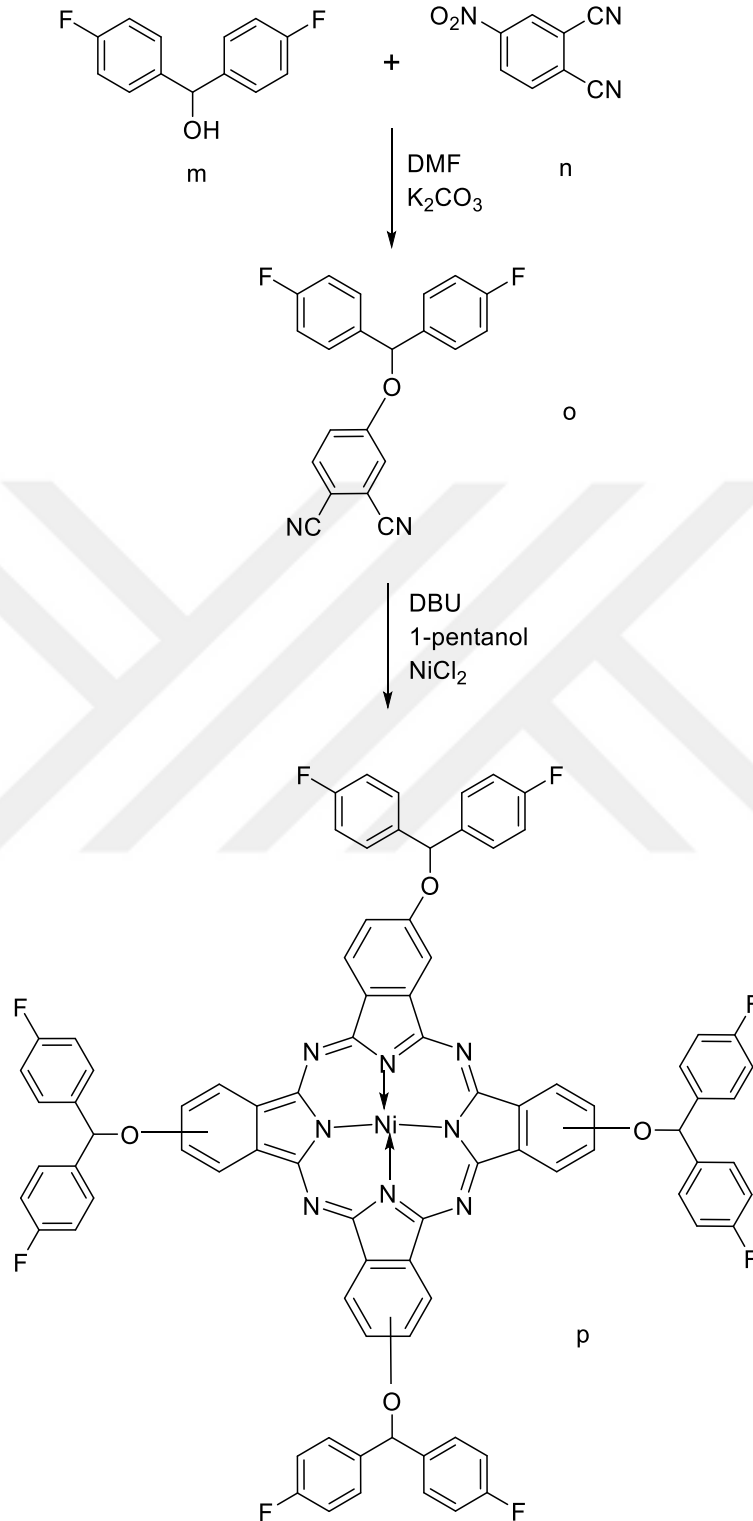


Şekil 4.6 1 molekülünün sentezi

Kılıçarslan, 4-(bis(4-florofenil)metoksi) ftalonitril (**o**) sentezlemek için; bis(4-florofenil)-metanol (**m**) ve 4-nitroftalonitrili (**n**) DMF içinde çözmüş ve argon atmosferinde oda sıcaklığında karıştırmıştır. Susuz K_2CO_3 üç seferde eşit hacimlerde eklenmiş ve reaksiyonun 24 saat karıştırılması sağlanmıştır. Reaksiyon karışımı buzlu suya alınıp çöktürülmesi sağlanmış ve ürün süzildükten sonra su ve methanol ile yıkanmıştır. Son ürün vakumda kurutulmuş ve %88 verimle elde edilmiştir.

o ve susuz NiCl_2 ile katalitik miktarda DBU, kuru *n*-pentanol içinde Schlenk tüpü ile 160 °C'ye ısıtılmış ve azot gazı altında 8 saat karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışıma damla damla *n*-hekzan eklenerek çöktürülmüştür. Süzme yapıldıktan sonra yeşil ürün THF'te çözülmüş ve damla damla *n*-hekzen

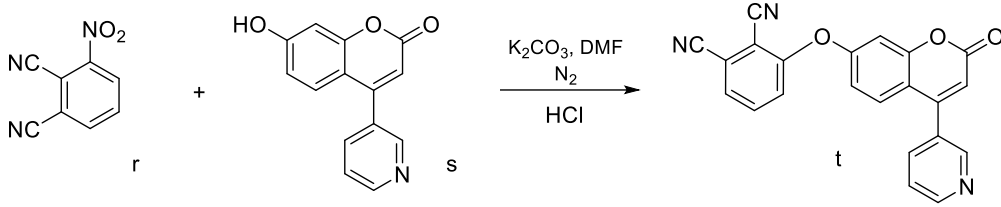
eklenmesiyle çöktürülmüştür. Son ürün (**p**) kolon kromatografisi ile %51 verim ile elde edilmiştir [51].



Şekil 4. 7 o ve p moleküllerinin sentezi

Boyar, 3-nitroftalonitril (**r**), 7-hidroksi-4-(piridin-3-il) kumarin (**s**), potasyum karbonat ve kuru DMF'i kalın cidarlı bir tüpe alıp 5 gün boyunca vakum sağlanıp

50 °C'de ısıtılarak karışmasını sağlamıştır. TLC ile reaksiyon kontrolü sağlanıp buzlu su içinde %10'luk HCl ile çöktürülmüştür. Çöken ham ürün süzüp nötraleşene kadar suyla yıkanıp kurutulmuştur. Etanolden kristallendirilen ürün desikatörde kurutulmuştur. Ürün (t) %86 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 4.8 3-[2-Okso-4-(piridin-3-il)-2H-kromen-7-iloksi]ftalonitril (t)

3-[2-Okso-4-(piridin-3-il)-2H-kromen-7-iloksi]ftalonitril (t) ve CuCl₂ bir miktar hekzanol ve birkaç damla DBU ile cıdarlı bir tepkime tüpüne alınıp 24 saat boyunca 160 °C'de vakum altında karıştırılmıştır. Oluşan yeşil katı aseton ile çöktürülüp çeşitli çözücülerle yıkandıktan sonra desikatörde kurutulmaya bırakılmıştır. Ürün (1(4),8(11),15(18),22(25)-Tetrakis-3-[2-okso-4-(piridin-3-il)-2H-kromen-7-iloksi]ftalosiyanimato kobalt(II)) %76 verimle sentezlenmiştir.

Bu ftalonitrillerden, non-periferal ve periferal süstitüe bazı metallerle (Co, Cu, Zn, In ve Mg) ftalosiyanın türevleri hazırlanmış ve saflaştırılmıştır. Elde edilen bu metalli ftalosiyaniminler DMSO ve DMF'te çözünmektedir. Bu ftalosiyaniminlerin DMS ile reaksiyonu sonucu, suda oldukça iyi çözünen Zn, In ve Mg metalli ftalosiyaniminler elde edilmiştir [52].

Ftalosiyaniminlerin sentezlenmesine yönelik yeni teknikler her geçen gün gün yüzüne çıkmaya devam etmekte ve mikrodalga (MW) enerjisini kullanan yöntemlere ağırlık verilmektedir. MW enerjisinin kullanımı, kimyasal reaksiyonların hızlı ve yüksek verimlilikle ilerlemesini kolaylaştırır. Özellikle, bu reaksiyonlar genellikle solvent içermeyen ortamlarda gerçekleşir, daha temiz koşulları teşvik eder ve ortaya çıkan ürünlerin daha kolay saflaştırılmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, bu tür reaksiyonlar, genellikle Yeşil Kimya olarak adlandırılan temiz kimya ilkelerinin kapsamına girer.

1998 yılında A. Shaabani liderliğinde yapılan bir çalışmada, ftalosiyanın sentezi, ftalik anhidrit ile metal tuzlarının üre varlığında, mikrodalga enerjisi kullanılarak, solvent içermeyen, kuru koşullar altında reaksiyona sokulması ile gerçekleştirilmiştir. Bu yenilikçi yaklaşım, geleneksel yöntemlere kıyasla önemli

ölçüde kısaltılmış zaman dilimlerinde ve daha yüksek verimle ftalosiyanın edilmesini sağlamıştır.

Son yıllarda, ftalosiyanın çevre koşullarında sentezini araştıran sınırlı ama büyüyen bir araştırma grubu bulunmaktadır. N. Kobayashi ve çalışma grubunun 2000 yılında yürüttüğü bir çalışmada metal içermeyen ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir. Bu, 20 °C'de THF içerisinde baz olarak sodyum metoksit kullanılarak elde edilmiştir. Daha sonra bu metal içermeyen ftalosiyanın içerisine çinko ve bakır tuzları katılarak istenen bileşikler sentezlenmiştir [46].

4.4 Ftalosiyanın Biyolojik Aktiviteleri

4.4.1 Antifungal Aktivite

Gauri ve çalışma grubu, bazı maddelerin antifungal aktivitesini patates dekstroz agar (PDA) besin maddesi kullanılarak zehirli gıda tekniği ile patojenik mantar *Sclerotium rolfsii*'ye karşı test etmişlerdir. Mantarın kontrollü bir şekilde doğrusal büyümesi, katkı maddelerinin farklı konsantrasyonlarında kaydedilmiştir. *Sclerotium rolfsii*'nin kontrole göre büyüme inhibisyonu hesaplandı. Mantarın kontrole göre büyüme inhibisyonu şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon } (I) = \frac{C - T}{C} \times 100 \quad (4.1)$$

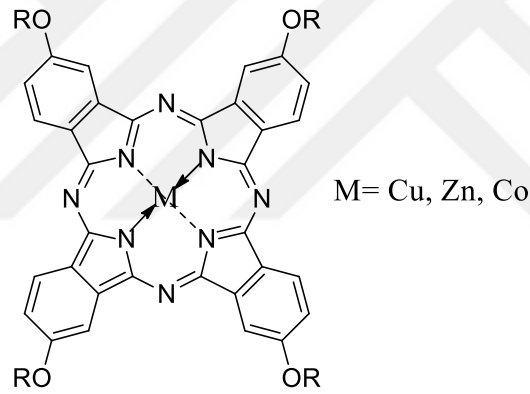
Burada I yüzde inhibisyon, C kontrolde mantarın ortalama büyümesidir (mm olarak) ve T tedavide mantarın ortalama büyümesidir (mm olarak).

Sentezledikleri tüm zirkonyum(IV) porfirin komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi sekiz bakteri suşuna karşı test edilmiştir: *K. pneumonia*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. denitrificans*, *B. cereus*, *M. luteus*, *B. subtilis* ve *Kampilobakter*. Sonuçlar zirkonyum(IV) porfirin komplekslerinin çoğuna karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. İncelenen tüm kompleksler arasında, $Zr(TPP)(acac)(p - NO_2 phO)$ ($TPP = 5,10,15,20$ -tetrafenil-21H)'nin, 1 ila 2,5 mm inhibisyon bölgesi arasında değişen hassasiyeti ve pozitif kontrolden bile daha fazla hassasiyeti ile sekiz bakteri suşunun tamamına karşı oldukça potansiyel olduğu bulunmuştur. Sentezlenen komplekslerin antibakteriyel aktiviteleri karşılaştırıldığında, çoğu bakteri türü için, elektron çekici grup içeren ekstenel liganda sahip komplekslerin, elektron veren grup içeren ligand içeren komplekslere

ve ayrıca eksenel grup üzerinde ikame edicisi olmayan komplekslere kıyasla antibakteriyel aktivitenin arttığı görülmüştür [53].

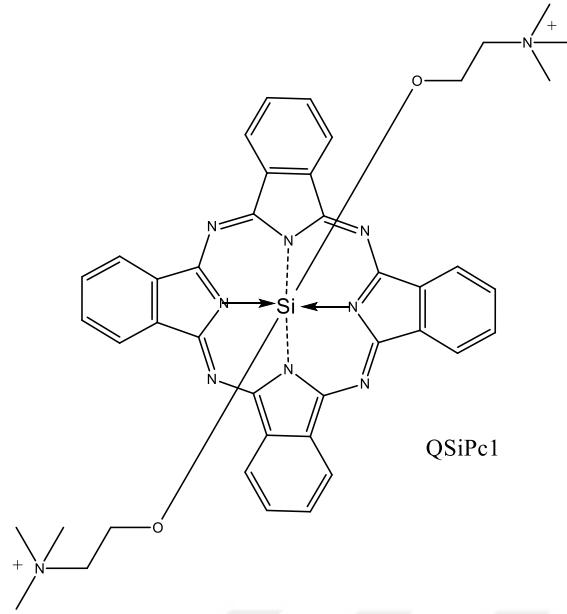
4.4.2 Antimikrobiyal Aktivite

Alıcı ve çalışma grubu, sentezledikleri ftalosiyanın bileşiklerinin (Şekil 3. 9) antimikrobiyal etkilerini disk difüzyon yöntemi ve makrobroth seyreltme yöntemiyle test etmişlerdir. Gram pozitif bakteri *Staphylococcus aureus*'a ve *Bacillus subtilis*'e, gram negatif bakteri *Escherichia coli*'ye ve *Candida albicans* mayasına karşı antimikrobiyal aktivite belirlenmiştir. Test edilen ftalosiyanın bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri, bakteriler için 37 °C'de 24 saatlik ve mayalar için 30 °C'de 24 saatlik inkübasyonun ardından oluşan bir inhibisyon bölgesinin oluştuğu belirlenmiştir. Ftalosiyanın antimikrobiyal etkisi 1 mg/mL konsantrasyonda disk difüzyon testi kullanılarak test edilmiştir. Test edilen ftalosiyanın inhibisyon bölgeleri 7 ile 13 mm arasında değişmektedir [54].

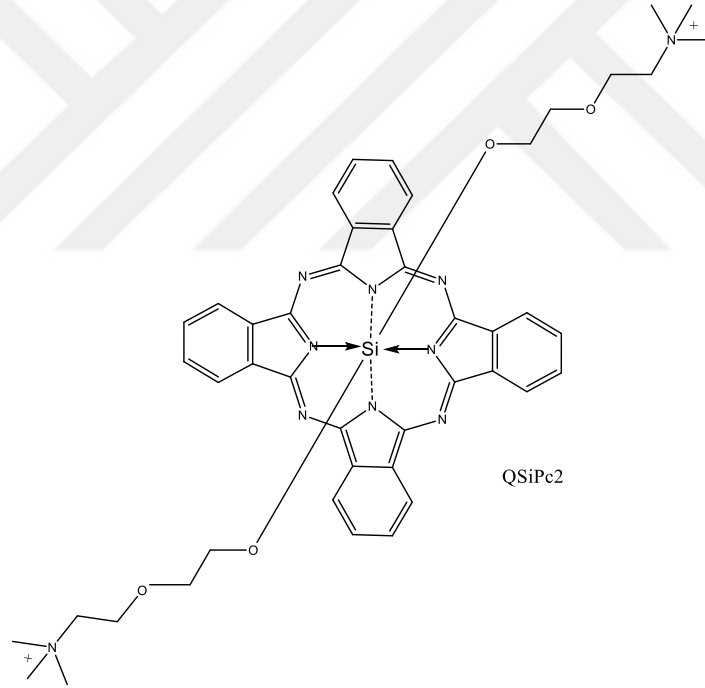


Şekil 4. 9 Alıcı ve ekibinin sentezlediği ftalosiyanın genel molekül şekli

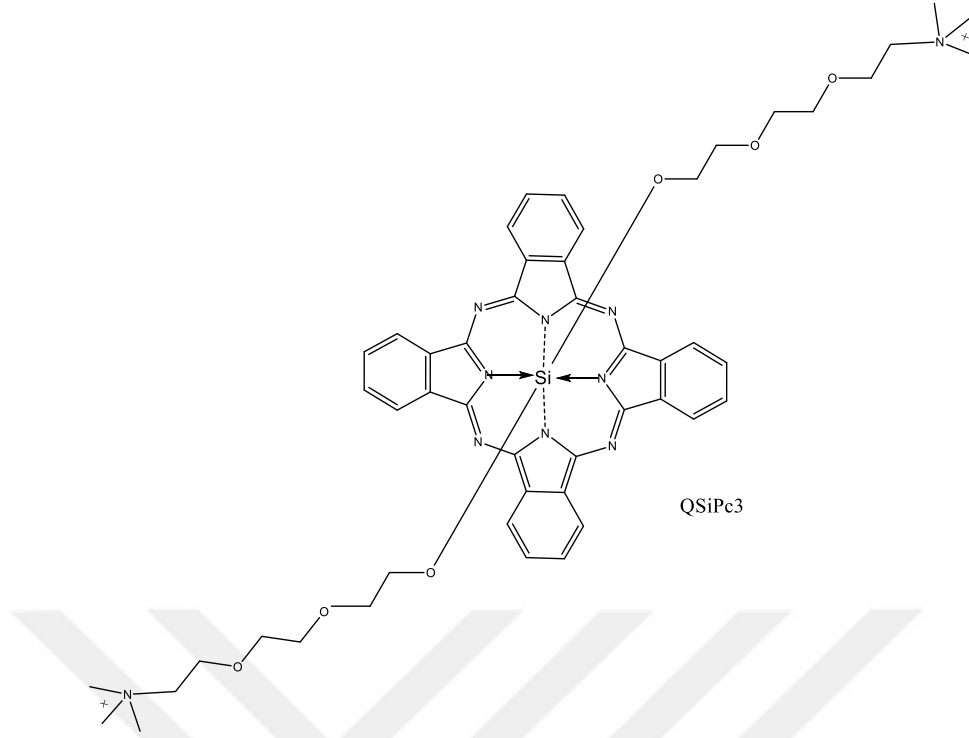
Yenilmez ve ekibi sentezledikleri ftalosiyanın (QSiPc1, QSiPc2, QSiPc3) (Şekil 4. 10, Şekil 4. 11, Şekil 4. 12) bileşiklerinin *L. pneumophila subsp pneumophila*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis*, *E. hirae*, *S. aureus*, *C. parapisilosis* ve *C. tropicalis* bakterileri üzerinde antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. İlk ftalosiyanın bileşiğinin (QSiPc1) ilgili MİK (minimal inhibisyon konsantrasyonu, üremenin engellendiği en düşük antibiyotik konsantrasyonu) değerleri *S. aureus*'a karşı 32, 64 ve 32 mg/L olarak elde edilmiştir. *C. tropicalis*'e karşı 128 µg/mL, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *C. parapisilosis*'e karşı 64 µg/mL ve *E. faecalis*, *L. pneumophila subsp. pneumophila*, *S. aureus*, *E. hirae* ve *C. tropicalis*'e karşı 32 µg/mL elde edilmiştir. Sentezledikleri ftalosiyanın bileşiklerinin MİK değerleri *S. aureus*'a karşı sırasıyla 32 µg/mL, 64 µg/mL ve 32 µg/mL elde edilmiştir [55].



Şekil 4.10 QSiPc1 molekülü



Şekil 4.11 QSiPc2 molekülü



Şekil 4.12 QSiPc3 molekülü

4.4.3 Antikanser Aktivite

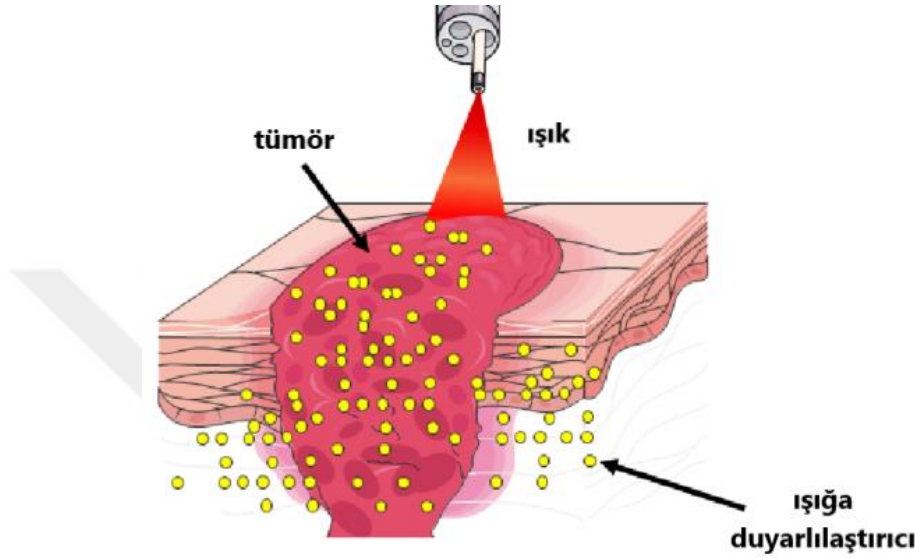
Ftalosiyeninlerin bilinen yüksek singlet oksijen üretme kapasitesi sayesinde antikanser uygulamalarında kullanılma sıklığı gittikçe artmaktadır. Aşağıda anlatıldığı üzere ftalosiyeninler antikanser tedavi yöntemleri olan fotodinamik, sonodinamik ve sonofotodinamik terapi yöntemlerinde ışığa duyarlılaştırıcı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde gittikçe artan ilgi, araştırmacıları, farklı ışığa duyarlılaştırıcı ftalosiyenin sentezleri araştırmalarına yönlendirmektedir.

Günümüzde kanser hastalıklarının tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak çeşitli tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır.

Eski uygarlıklar binlerce yıldır farklı bitkileri güneş ışığıyla birleştirerek çeşitli cilt hastalıklarını tedavi edebileceklerini zaman içerisinde gözlemlemişlerdir. Antik çağlardan beri güneş ışığı, gezegenimizdeki ökaryotik yaşamın evrimini teşvik etmede çok önemli bir rol oynamıştır. İnsanlık ilerledikçe ışıktan yararlanılan enerjiye dair anlayış da gelişmiştir. İlk uygarlıklar, güneşe, esrarengiz güçlerle dolu, derin öneme sahip göksel bir varlık olarak saygı duymuşlardır. Eski Mısırlılar, Hintliler ve Çinliler gibi kültürler, vitiligojain, sedef hastalığı, kanser ve hatta psikolojik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için güneş ışığının tedavi edici özelliklerinden yararlanmıştır. Herodot tarafından ortaya atılan helyoterapi, şifa amacıyla tüm vücudun güneş ışığına maruz bırakılmasını ve sağlığın yenilenmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Danimarkalı bir doktor olan Niels Finsen, fototerapideki öncü çalışması nedeniyle, özellikle de kırmızı ışık kullanarak çiçek hastalığını ve bir ark lambasının ürettiği ultraviyole ışığı kullanarak kutanöz tüberkülozu başarılı bir şekilde tedavi ettiği için Nobel Ödülü'nü kazanmıştır.

19. yüzyılın sonlarından 20. yüzyılın başlarına kadar Oscar Raab, von Tappeiner'in yanında tıp öğrencisi olarak görev yaparken, kimyasallar ve ışık arasındaki etkileşimin tetiklediği hücre ölümü kavramını ortaya atmıştır. Özellikle, akridin kırmızısının ışıkla birleştiğinde paramecium Infusoria üzerindeki ölümcül etkisini belgeleyerek bilimsel söylemde kalıcı bir iz bırakmıştır [56]. Von Tappeiner ve Jesionek da bu bilgiyi daha da aydınlatmak için modern fotodinamik terapinin temelini oluşturan “fototerapi” kavramına öncülük etmiştir. Hausmann hematoporfirin fareler üzerindeki ışığa duyarlı ve fototoksik etkilerini ilk kez 1911'de bildirmiştir. 1955'te Schwartz ve Lipson bir hematoporfirin türevinin kırmızı ışıkla aktive edilerek fototerapötik bir etki oluşturulabileceğini keşfetmiş ve böylece fotodinamik terapinin tarihine önemli bir katkı sağlamıştır. Tümör

lokalizasyon özellikleri ve fototoksitesi nedeniyle Diamond 1972'de porfirinin kanser hücrelerini öldürebileceğini öne sürerek PDT'nin sıçanlarda glioma büyümesini engellediğini ortaya koymuştur. Dougherty 1970'lerde cilt kanseri hastalarını başarılı bir şekilde tedavi etmek için fotodinamik tedaviyi kullanmış ve fotodinamik tedavinin klinik ortamda tümör ışığa duyarlılığı için kullanılabileceğini kanıtlamıştır [57].



Şekil 5.1 PDT'nin işleyişinin görselleştirilmiş hali [58]

Bu bağlamda PDT araştırmacıların oldukça dikkatini çeken bir konudur. Ftalosiyanınlar, yüksek singlet oksijen üretim kapasiteleri ve diğer benzersiz özellikleri nedeniyle çoğunlukla PDT ve sonodinamik terapide (SDT) terapötik uygulamalarda duyarlılaştırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Singlet oksijenler kanserli dokuları parçalayabilir ve kanserli hücrelerin bölünmesini önleyebilir. ROS, apoptoz, nekroz veya otofajiyi indükleyerek tümör hücrelerini öldürür. Fotodinamik tümör tedavisinin yüksek tümör seçiciliği ve zenginleştirilmesi, normal dokulara minimum zarar vermesi ve tekrarlanabilirliği gibi birçok avantajı vardır. Yaygın olarak tasarlanıp geliştirilen porfirinler, ftalosiyanınlar, metilen mavisi ve BODIPY'ler dahil olmak üzere ışığa duyarlılaştırıcılar PDT'de önemli bir rol oynar [59].

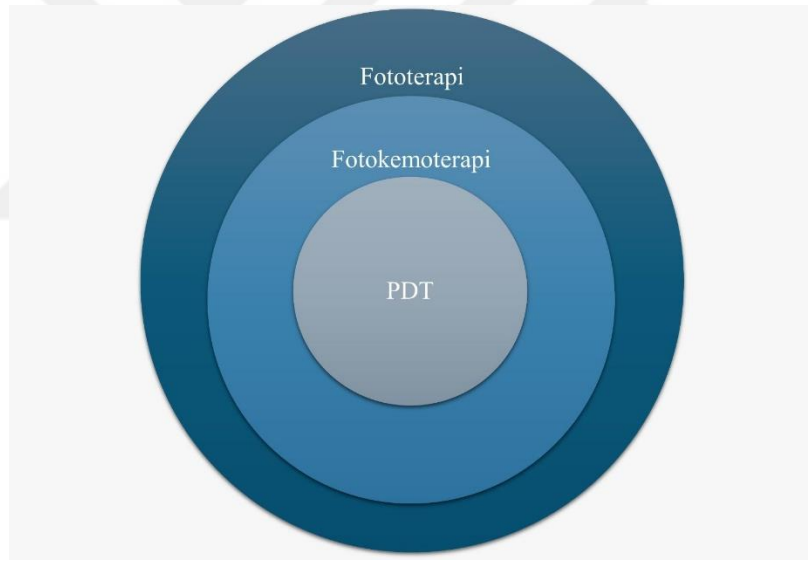
Örneğin Çin'de 25 yılı aşkın klinik uygulamanın ardından PDT artık yerleşik bir modern tıbbi teknik haline gelmiştir. İlk PDT vakası, Pekin Tong-Ren Hastanesinde Dr. Jin Zhou tarafından 1981'de gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin yeniliği ve kötü huylu hastalıkların tedavisindeki büyük terapötik potansiyeli, Çin'de hemen dikkat

çekmiş ve heyecan yaratmıştır. Devlet Bilim ve Teknoloji Komisyonu hızlı bir şekilde çok disiplinli bir görev grubu oluşturmuş ve 1982'de Çin'de damgasını vuran hematoporfirin türevleri (HpD'ler) gibi ışığa duyarlı antitümör ilaçları geliştirmek için özel bir araştırma projesi başlatmıştır [60].

İngiltere'de ilk PDT uygulamaları 1981 yılında ileri düzeyde kulak burun boğaz (KBB) ve cilt kanserli hastaları tedavi eden John Carruth tarafından yapılmıştır. O zamandan bu yana Birleşik Krallık'ta PDT'nin kullanımı tıp ve cerrahinin tüm alanlarında yavaş yavaş genişlemiştir.

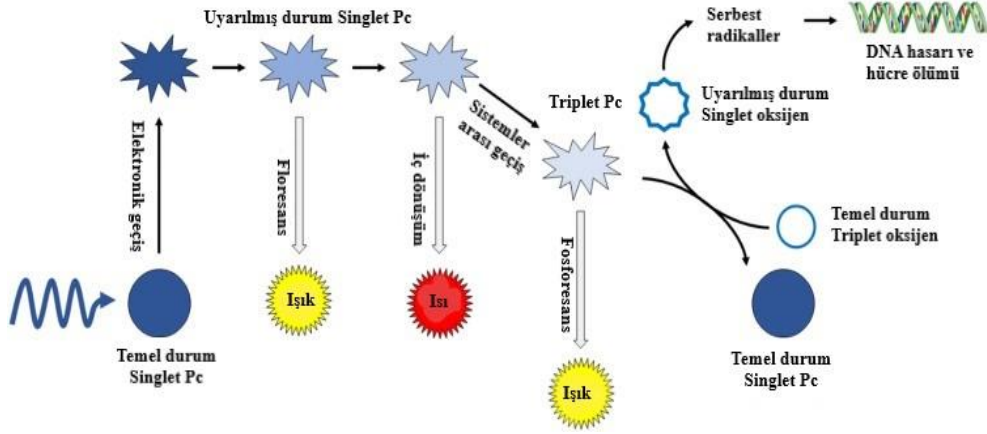
5.1 PDT, SDT VE SPDT Yöntemlerinin Uygulanması

"Fotokemoterapi" terimi, ışığa duyarlı bir maddenin kullanımını içeren fototerapi uygulamalarını ifade eder. Bu alanda "fotodinamik terapi", fotokemoterapinin bir dalını tanımlayan spesifik bir alt grup olarak ortaya çıkar.

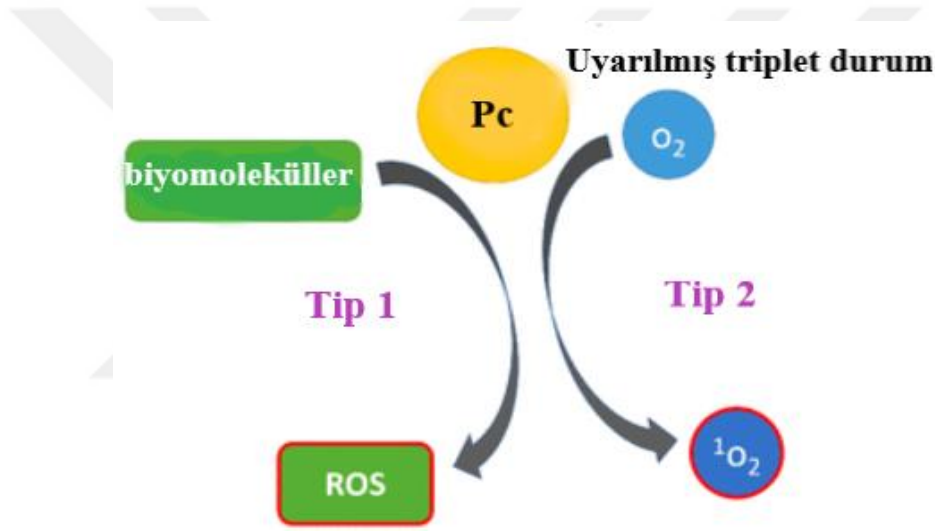


Şekil 5.2 Işığa duyarlı terapi uygulamaları [52]

PDT temel olarak 3 bileşene ihtiyaç duyar. Bu bileşenler; ışık, moleküler oksijen ve ışığa duyarlılaştırıcı şeklinde sıralanabilir. PDT'de süreç, ışığa duyarlılaştırıcının vücuttaki tümörlü bölgeye enjekte edilmesiyle başlar. Işıkla uyarıldıktan sonra Tip I veya Tip II işlemler yoluyla hücre tahribatına neden olabilecek reaktif oksijen türleri üretir. Tip I (elektron transferi) mekanizması alkoksi radikalleri, peroksis radikalleri, hidrojen peroksit ve hidrosil radikali üretir. Tip II (enerji transferi) mekanizması singlet oksijen üretir. Üç bileşen birbiriyle uyum içinde hareket eder ve kendi başlarına biyolojik bir reaksiyon göstermezler [61].



Şekil 5.3 Singlet oksijen üretim mekanizması [62]



Şekil 5.4 Tip I ve Tip II yolları [63]

PDT'nin foto-zarar verici etkisi büyük ölçüde kullanılan ftalosiyanın tipi, uygulanan doz, ışığa maruz kalma, ışığın akıcılığı, oksijen mevcudiyeti, duyarlılaştırıcı lokalizasyonu, ilaç uygulama zaman aralığı ve çok daha fazlası gibi faktörlere bağlıdır. PDT'yi takiben aşırı radikal oluşumu ve hipoksi nedeniyle kan damarı tıkanması, kollaps ve nihai damar kapanması meydana geldiği gözlenmiştir. Bu apoptoz ve nekroza neden olur. Ayrıca PDT, bağışıklık modülasyonu yoluyla tümörle enfekte olmuş hücrelerin yok edilmesine de aracılık edebilir. Radikal oluşumu, apoptotik proteinleri ve sitokin gen ekspresyonunu aktive eden hücre sinyal transdüksiyonuyla sonuçlanır. PDT teknolojisindeki en büyük zorluk, terapötik olarak ilgili ftalosiyanın düzeyinin elde edilmesi ve hedef dokuda tutulmasıdır. Bunun nedeni, ftalosiyanın dışarı pompalayan ve lokalizasyonunu

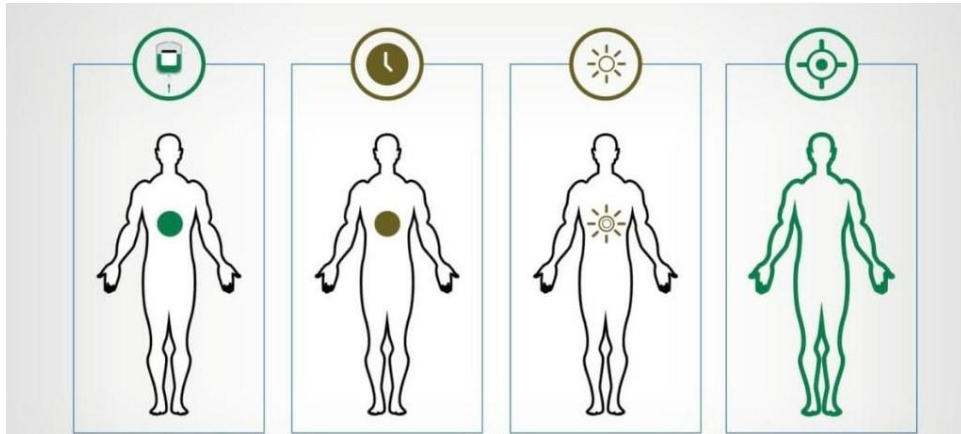
önleyen tümör hücreleri arasında aşırı eksprese edilmiş çoklu ilaç direnci proteinlerinin varlığıdır.

Ortaya çıkan kanıtlar artık tümör ve mikroçevresi üzerindeki PDT'nin hasarı ve benzersiz mekanizmasının muhtemelen ilaç direnci yollarını engelleyebileceğini ve dirençli hücreleri standart tedavilere yeniden duyarlı hale getirebileceğini ileri sürmektedir [64].

PDT bölgeye yönelik bir tedavi olmasına rağmen etkinliği, tümör hücrelerini doğrudan öldürebilen ve/veya tümör damar sisteminin kapanmasıyla inflamatuvar immün tepkiye neden olabilen aşırı ROS üretimine bağlıdır.

PDT'nin dokuya düşük nüfuz derinliği, bu tedavi yönteminin sadece yüzeysel tümörlerde kullanılmasını sınırlar. Bu sınırlama sonoduyarlılaştırıcıların kullanılmasına yol açmıştır. SDT'de ışık yerine düşük yoğunluklu ve düşük frekanslı ultrason kullanılır. Ultrasonun vücutta ışıktan daha uzun bir mesafe kat etmesi, SDT'nin daha derin dokulardaki tümör hücrelerini tedavi etmesine olanak tanımıştır [59]. Ancak SDT yaklaşımı fototoksositeye neden olabilecek yüksek konsantrasyonda duyarlılaştırıcı gerektirir. PDT ve SDT arasındaki en büyük fark; PDT uygun dalga boylarında ışık kullanırken, SDT düşük frekanslı ve düşük yoğunluktaki ultrasonu kullanır.

Fotodinamik terapinin insan vücuduna nasıl işlediğini kısaca anlatmak gerekirse ilk olarak kanserli kişi ışığa duyarlılaştırıcı adı verilen ilacı alır. 24-72 saat arasında kanser hücresi ışığa duyarlılaştırıcıyı absorplar. Işığa duyarlılaştırıcıyı absorplayan kanser hücreleri ışığa maruz kalır. Işık, ışığa duyarlılaştırıcının kanser hücrelerini öldüren bir oksijen formu (singlet oksijen) oluşturmaya sağlar (Şekil 5.4).



Şekil 5.5 Fotodinamik terapinin etki mekanizması [65]

PDT ve SDT'nin yukarıdaki sınırlamalarını ortadan kaldırmak amacıyla, bu iki yöntemin birleştirilmesiyle sonofotodinamik terapi (SPDT) geliştirilmiştir. SPDT'de hem ışık hem de ultrason, foto ve sono duyarlılaştırıcıyı aktive etmek için aynı anda uyarıcı ajan olarak kullanılır. Duyarlılaştırıcılarda temel amaç singlet oksijen üretimini arttırmaktır. Etkili bir duyarlılaştırıcı; tümöre karşı seçici olmalı, yüksek sonofotoduyarlılaştırıcıya sahip olmalı, normal dokulardan yüksek temizleme oranına sahip olmalı, stabil bir kimyasal bileşime sahip olmalı ve önemli bir toksisiteye sahip olmamalıdır [66]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar SPDT'nin diğer terapi yöntemlerinden daha güçlü bir terapötik etkiye sahip olduğunu göstermiştir [67]. Mevcut duyarlılaştırıcılar organik, inorganik ve hibrit duyarlılaştırıcılar olarak sınıflandırılırken, bunlardan yalnızca birkaçı klinik çalışmalarda başarıyla uygulanabilmektedir.

5.2 Ftalosiyanın ve Türevlerinin PDT ile İlişkisi

Ftalosiyanınların modifikasyonuna dayalı yeni materyallerin geliştirilmesi bilim, tıp ve teknolojiye çeşitli uygulamalar için umut vericidir. Kataliz, fotodinamik, ve fototermal terapi, biyolojik nesnelerin algılanması ve görüntülenmesi, elektronik için yeni malzemeler oluşturmak mümkündür. Ftalosiyanınlar, 600-800 nm bölgelerinde yüksek absorpsiyon katsayılarına sahip, etkili PDT için ışığın insan dokularına nüfuz etmesine ve PDT uygulamalarında verimli singlet oksijen üretimine olanak tanıyan etkileyici komplekslerdir [1]. Ayrıca ftalosiyanınlar, en yüksek güneş ışığı yoğunluğu olan 400-600 nm'de zayıf emilim göstererek ciltteki fototoksisiteyi en aza indirir. İkinci nesil duyarlılaştırıcılar olarak kabul edilen ftalosiyanınlar, yüksek singlet oksijen üretme yeteneğine sahiptir. Ftalosiyanınların ışık altında singlet oksijen üretme özellikleri, diyamanyetik merkezi iyonlarının (Zn^{2+} , In^{3+} , Ga^{3+} , Si^{4+}) doğasından etkilenir [6]. Yapılan çalışmalarda su ve DMSO gibi yaygın solventlerde çözünebilen ftalosiyanınlar sentezlemek amaçlanır. Solventlerdeki çözünürlüğünün artırılması önemlidir. Bunun için ftalosiyanın halkasının çevresel bölgelerine bazı fonksiyonel grupların eklenmesi ve/veya iç çekirdeğine bazı metal iyonlarının eklenmesi gerekir.

Bir çalışmada ultrason kullanılarak singlet oksijenin verimliliğini arttırmak amaçlanmıştır ve böylece DMSO ve DMF'de hem fotokimyasal hem de sonofotokimyasal çalışmalarla singlet oksijen hesaplanmıştır [68].

Yapılan çalışmalarda birçok ftalosiyanin türevi farklı aşamalarda klinik denemelerde bulunmaktadır ve bunlar ftalosiyanin gelişimine olumlu destek sağlamaktadır [69]. Ftalosiyaninlerin zayıf hedefleme, "always-on" ışığa duyarlı hale getirme özelliği ve tatmin edici olmayan terapötik verimlilik gibi dezavantajlarıyla karşı karşıya olması dikkat çekicidir ve bunlar biyomedikal alanlardaki geniş uygulamalarını sınırlandırmaktadır [70]. Bu nedenle biyogörüntüleme ve hastalıkların tedavisindeki uygulamalar için yeni ftalosiyanin ışığa duyarlılaştırıcıların tasarlanması ve geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir.

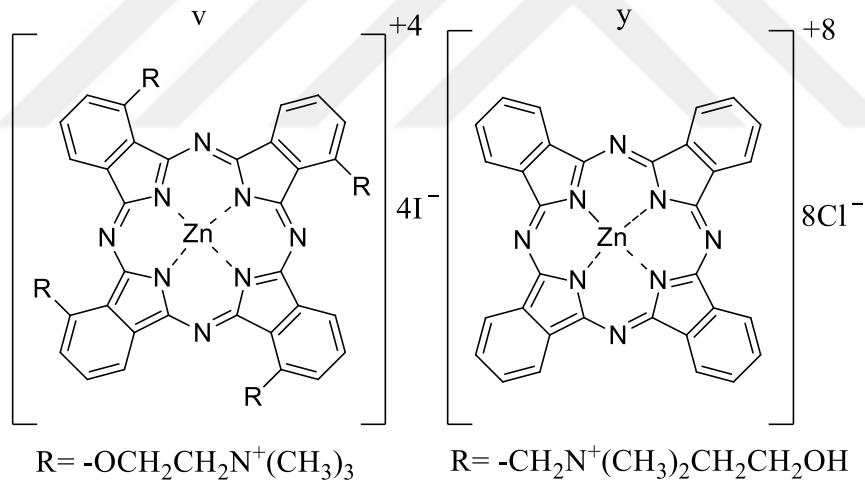
Çinko ftalosiyanin türevleri, etkili bir singlet oksijen kaynağı olmaları ve uzak kırmızı bölge dalga boylarında yüksek absorpsiyon özelliklerine sahip olmaları nedeniyle mükemmel fotokimyasal özellikler göstermelerinin yanı sıra immün sistemi uyarıcı aktiviteleri nedeniyle biyolojik alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada Zn ve serbest bazlı ftalosiyanin anti-kanser ve immünomodülatör PDT ajanı olarak test edilmiştir.

Bu mantığa dayanarak, geleneksel kemoterapiyle ilişkili olası yan etkileri en aza indirmek için kolon, akciğer, meme ve prostat kanseri hücrelerine karşı PDT ajanları olarak ftalosiyanin türevlerine odaklanılmıştır. Çalışmada ftalosiyanin türevlerinin anti-proliferatif ve apoptotik aktivitelerinin yanı sıra kanser hücrelerinin vücudumuzdaki yayılmasında ve bu süreçlerde önemli rol oynayan hücre içi yollara olan etkilerine de odaklanılmıştır [71].

Bir çalışmada kinolin-8-iloksi grupları ile süstitüe edilmiş iki yeni çinko(II) ftalosiyanin α -pozisyon, yani mono(kinolin-8-iloksi) çinko(II) ftalosiyanin ve tetra(kinolin-8-iloksi) çinko(II) ftalosiyanin sentezlenmiş ve tam olarak karakterize edilmiştir. Kinolin-8-iloksi ile bu iki ftalosiyanin, DMF ve kültür ortamında daha az kendiliğinden topaklanma, yüksek singlet oksijen kuantum verimi, mitokondri lokalizasyonu ve yüksek fotodinamik aktivite sergilemiştir [72].

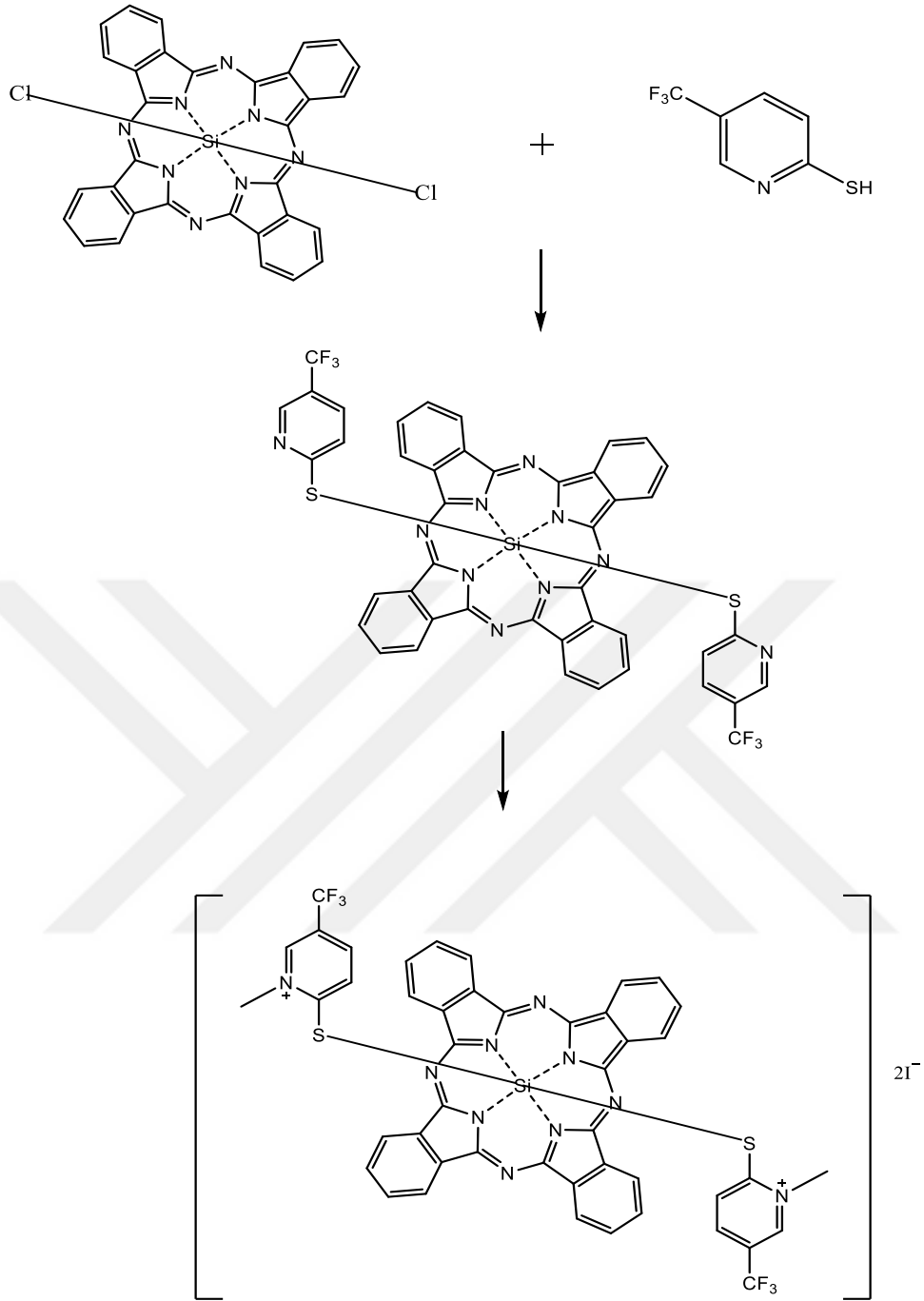
Öte yandan son yıllarda hassas tedavi için çok sayıda hedefleyici ilaç veya molekül araştırılmış ve geliştirilmiştir. Buna göre, spesifik hedefleme molekülleri (örneğin peptitler, folik asit, biyotin ve galaktoz), ftalosiyanin üzerinde kovalent bağ eşleşmesi ile modifiye edilir, böylece aktif hedeflemeye sahip olurlar ve hastalıklı dokularda rol oynayacak şekilde etkili bir şekilde zenginleştirilebilirler [66].

McRae ve ekibi, iki katyonik çinko ftalosiyanın ışığa duyarlılaştırıcı, (Şekil 5.6), üç farklı DNA yapısı boyunca DNA bağlanması açısından değerlendirmiştir. Tetrakasyonik **v**'nin önemli düzeyde topaklanma sergilediği, oktakasyonik **y**'nin ise ağırlıklı olarak sulu çözeltilerde monomerik kaldığı gözlemlenmiştir. Hem **v** hem de **y**, fizyolojik koşullar altında çeşitli DNA'lara yüksek bağlanma afiniteleri göstermiştir. *In vitro* deneyler hem **v** hem **y**'nin fotodinamik aktivitesini ortaya koymuş ve bu da bu ftalosiyanınlerin kanser fotodinamik terapisinde uygulama için güçlü potansiyelini ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, fotodinamik etki **v** ve **y** arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir; **v**, **y**'ye kıyasla daha düşük stabilite sergilemiştir. Işınlama öncesinde hem **v** hem de **y** ağırlıklı olarak sitoplazmik bölgede belirlenmiş; ancak ışınlama sonrasında yalnızca **y**'nin hücre çekirdeği içinde lokalize olduğu, **v**'nin ise görünür ışığa maruz kaldığında bozulduğu gözlemlenmiştir. Her iki ışığa duyarlılaştırıcı, tek oksijen türlerinin üretilmesinde yüksek verimlilik sergilemiştir ve bu da hücrelerin belirgin fototoksositeye ve apoptozuna yol açmıştır [73].



Şekil 5.6 v ve y ftalosiyanın molekülleri

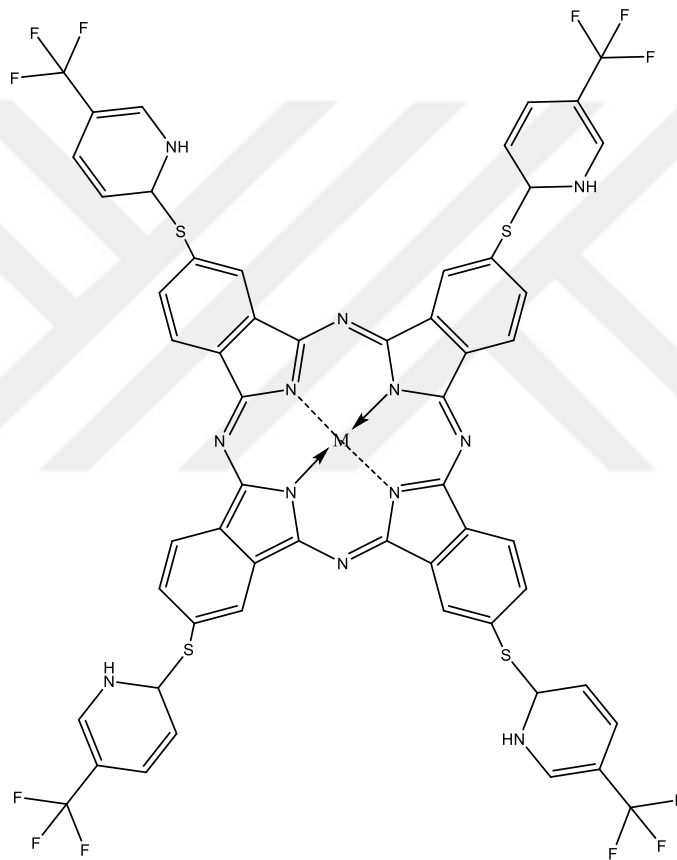
Atmaca ve çalışma grubu, PDT ve SDT ile karşılaştırıldığında üstün terapötik sonuçlar sunan SPDT'nin kanser tedavisindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmada, MTT analizleri kullanılarak hücre canlılığının değerlendirilmiş, hassaslaştırıcılar, 5-(triflorometil)-2-tiyopiridin ikameli SiPc ve bunun kuaternerleştirilmiş türevi kullanılarak prostat kanseri hücreleri üzerinde PDT, SDT ve SPDT deneyleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.7 5-(triflorometil)-2-tiopiridin ikameli SiPc türevlerinin sentezi [74]

Cozzolino ve çalışma grubu, çinko ftalosiyanınin apomiyoglobin ile stabil bir kompleks oluşturduğunu ve sulu çözeltilerde ftalosiyanınin fotofiziğini koruduğunu göstermiştir. Kompleks, ftalosiyanınin kültürlenmiş tümör hücrelerine iletilmesi için kullanılabilir. Başlıca avantajları, kültürlenmiş hücreler tarafından alımın çok hızlı ve etkili olması ve belirgin bir koyu renk toksisitesi olmamasıdır. Suda çözünürlük, spektrumun kırmızı kısmındaki yüksek sönüm katsayısı ve yüksek singlet oksijen verimi, bu yapıyı verimli bir ftalosiyanın yapmıştır [75].

Apoptotik hücre ölçümleri değişen yüzdelere ortaya çıkarmıştır: 5-(triflorometil)-2-tiyopiridin ikameli SiPc için SDT'de %58, PDT'de %78 ve SPDT'de %85; kuaternize türev için ise SDT'de %69, PDT'de %87 ve SPDT'de %90 idi. Bulgular, SDT veya PDT'nin tek başına etkili olmadığını, SPDT'nin terapötik potansiyeli belirgin şekilde arttırdığını göstermiştir. Ayrıca kuaternerleştirilmiş türev, ışık ve ultrasona maruz kaldığında 5-(triflorometil)-2-tiyopiridin ikameli SiPc'ye kıyasla daha yüksek hücresel toksisite sergilemiştir. Özetle, her iki kompleks de terapötik etkilerinden dolayı antikanser tedavisi için duyarlılaştırıcılar olarak ümit vericidir [76].

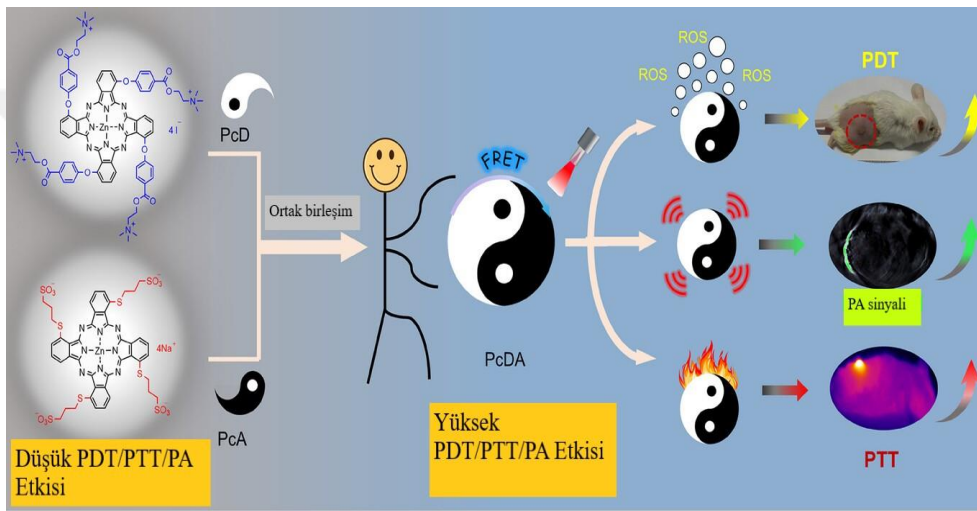


Şekil 5.8 5-(triflorometil)-2-tiyopiridin ikameli SiPc [76]

Başka bir çalışma, gelişmiş tümör fotodinamiği ve fototermal sinerjistik tedavi için nanoyapılı bir supramoleküler fototerapötik ajan geliştirmek üzere floresans rezonans enerji transferi (FRET) mekanizmasını kullanan yeni bir yaklaşımı tanıtmıştır. PcDA olarak adlandırılan nanoyapılı supramoleküler fototerapötik ajan, kuaterner amonyum tuzu grubu-tetra-süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (PcD) ve sülfonat grubu-tetra-süstitüe çinko (II) ftalosiyanın (PcA)'nin anyon ve katyon supramoleküler etkileşimler yoluyla bir araya getirilmesiyle oluşturulmuştur. Bu

strateji, emilen enerjinin kullanımını artırarak, PcDA tarafından ROS ve ısı üretiminin artmasına yol açarak, düşük foton kullanım verimliliğine sahip geleneksel Pc'lere kıyasla terapötik etkinliği önemli ölçüde artırmaktadır.

Ayrıca, nano birleştirilmiş PcDA, saf PcD ve PcA ile karşılaştırıldığında gelişmiş fotoakustik (PA) sinyali sergiledi. Özellikle PcDA, yüksek PA sinyal-karaciğer oranına sahip tümörün hassas bir şekilde görüntülenmesini sağladı ve PDT ile PTT birleşik etkisi yoluyla olağanüstü antitümör etkinliği gösterdi. Bu yenilikçi yaklaşım, PDT ve PTT arasındaki sinerjik etkilerden yararlanarak kanser tedavisi sonuçlarının iyileştirilmesi konusunda umut vaat etmektedir [75].



Şekil 5.9 Supramoleküler ftalosiyanın gruplarının geliştirilmiş PDT/PA/PTT etkileri [76]

Yuting ve çalışma grubu, dört yeni düzlemsel olmayan ve aromatik olmayan porfirin organopalladyum kompleksi sentezlemiş ve konformasyonel yapılarının yanı sıra optik ve elektronik özellikleri açısından kapsamlı bir şekilde araştırmışlardır. Bu kompleksler mezo-ikameli fenil, p-ter-bütilfenil veya pentaflorofenil grupları içermektedir. Mavi ışık ışınlamı altında bu kompleksler, %41 ile %56 arasında değişen kuantum verimleri ile singlet oksijen üretimi için güçlü bir kapasite sergilemişlerdir. Bu kuantum verimleri $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ (%57) ile karşılaştırılabilir düzeydedir; bu, fotodinamik terapi için potansiyel ışığa duyarlılaştırıcılar olarak bu organopalladyum komplekslerinin yüksek verimliliğini göstermiştir [76].

6.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

6.1.1 Kullanılan Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar Tablo 6.1’de gösterilmektedir.

Tablo 6.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar

Formül	Kimyasal	Saflık	Üretici
$C_7H_8N_2O_2$	4-Hidroksibenzohidrazid	%98	Merck
$C_9H_{11}NO$	4-(dimetilamino)-benzaldehyd	%98	Sigma Aldrich
C_8H_8O	Asetofenon	%99	ABCR
C_7H_8OS	1-(2-tiyenil)-1-propanon	%98	Aldrich
CH_4O	Metil Alkol	%99,8	Sigma-Aldrich
C_2H_6O	Etil Alkol	$\geq$ %99,9	Isolab
$C_2H_4O_2$	Asetik Asit	$\geq$ %99,5	Tekkim
C_3H_{14}	n-Hegzan	$\geq$ %95	Isolab
$C_8H_3N_3O_2$	4-nitroftalonitril	%99	Merck
C_3H_7NO	Dimetilformamid	$\geq$ %99	Isolab
K_2CO_3	Potasyum karbonat	%99	Merck

Tablo 6.2 Deneyisel çalışmalarda kullanılan kimyasallar (devamı)

$C_5H_{12}O$	n-pentanol	%99	Merck
$ZnC_4H_6O_4$	Çinko asetat	$\geq$ %99,9	Sigma-Aldrich
$C_9H_{16}N_2$	1,8-Diazabisiklo [5.4.0]undek-7-en	%98	Sigma-Aldrich

6.1.2 Kullanılan Cihazlar

6.1.2.1 FTIR-ATR Spektrofotometre

Sentezlenen moleküllerin kimyasal yapı tayini “Thermo model Nicolet Is 10 Fourier-Transform Infrared” cihazı ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 6.1).



Şekil 6.1 THERMO Nicolet Is10 FTIR-ATR spektrofotometre

6.1.2.2 Nükleer manyetik rezonans (NMR) Spektroskopisi

Literatürde olmayan yeni moleküllerin karakterizasyonu için Ascend 500 MHz NMR cihazı kullanılmıştır (Şekil 6.2).



Şekil 6.2 Ascend 500 MHz NMR cihazı [77]

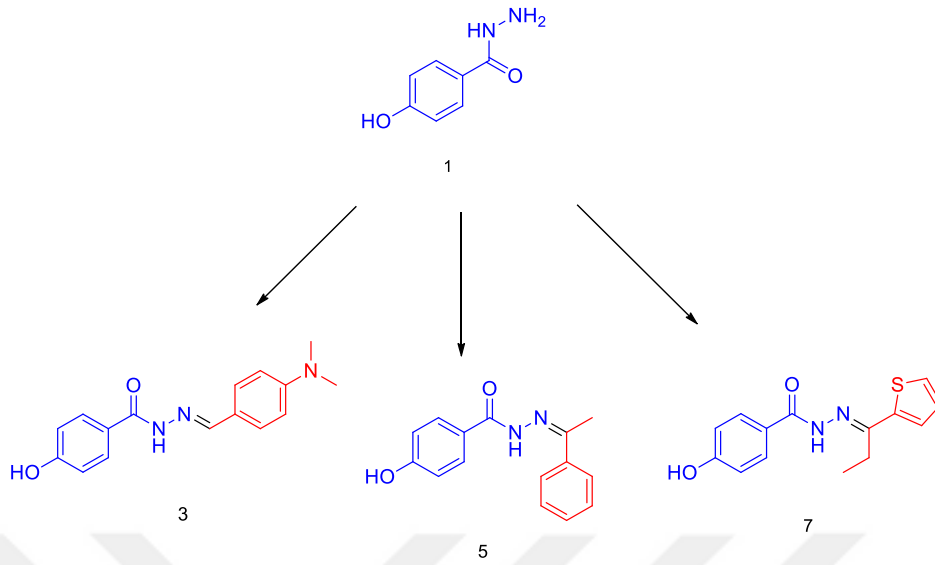
6.1.2.3 Kütle Spektroskopisi

Sentezlenen literatürde olmayan yeni moleküllerin karakterizasyonu için Bruker Microflex LT MALDI TOF MS cihazı kullanılmıştır. (Şekil 6.3).



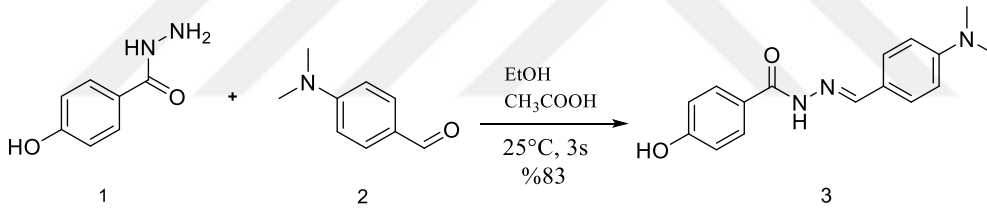
Şekil 6.3 Bruker Microflex LT MALDI TOF MS Cihazı [78]

6.2 Deneysel Yöntemler



Şekil 6.4 Sentezlenen yeni hidrazon türevi bileşikler

6.2.1 4-Hidroksibenzoik asit 2-[4 (dimetilamino)fenil]metilen]hidrazid'in (Bileşik 3, C₁₆H₁₇N₃O₂) Sentezi



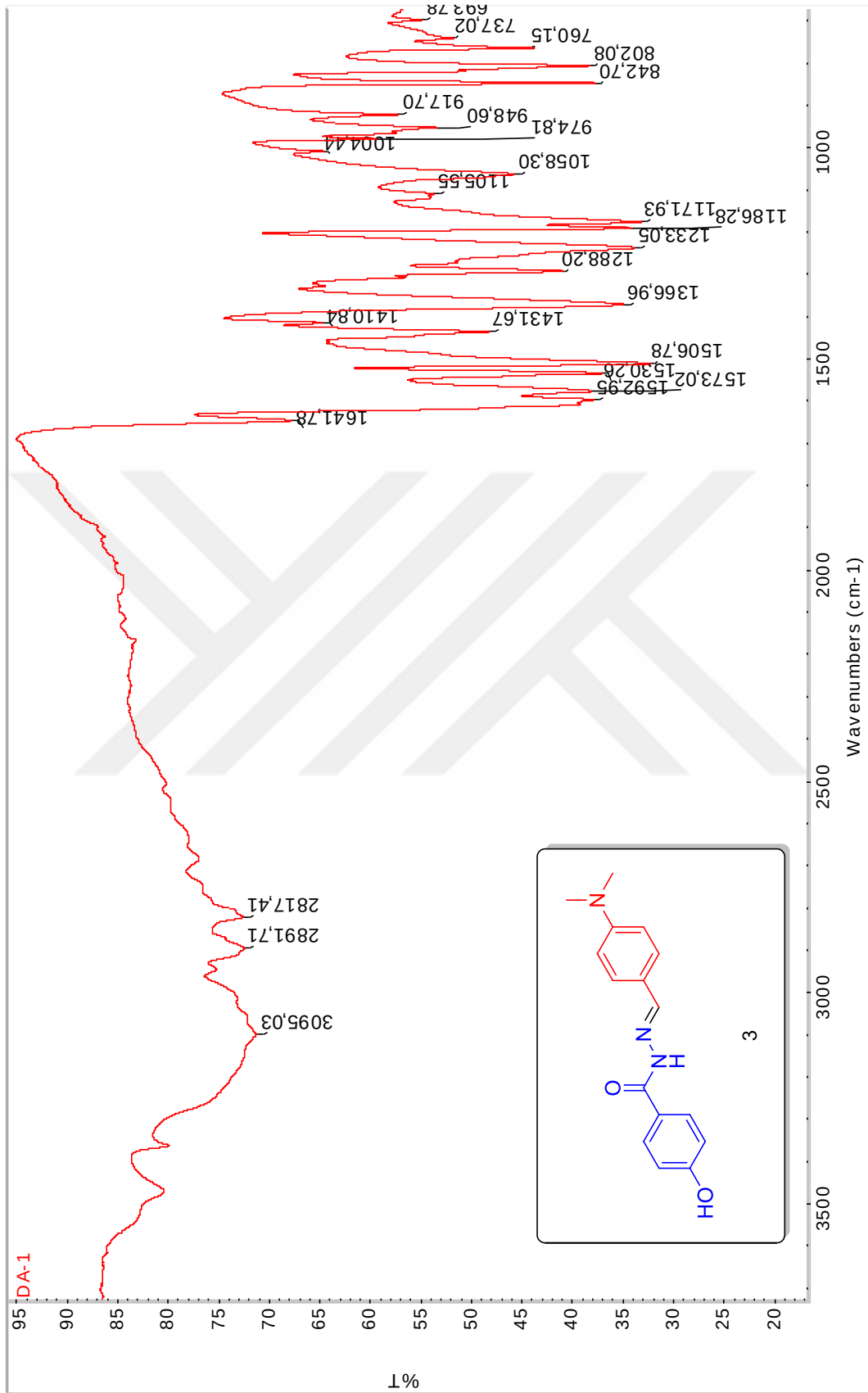
Şekil 6.5 Bileşik 3'ün sentez reaksiyonu

1,5 mmol (0,23g) 4-hidroksibenzohidrazid (**Bileşik 1**) ile 1,5 mmol (0,22 g) 4-(dimetilamino)-benzaldehyd (**Bileşik 2**), 20 mL etanol içinde, 1 ml katalitik miktarda asetik asit varlığında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon etil asetat:*n*-hekzan sisteminden TLC kontrolü ile sonlandırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş, buzlu suya dökülerek çökmesi sağlanmıştır. Süzme işlemi uygulandıktan sonra parlak turuncu ürün (**Bileşik 3**) (4-Hidroksibenzoik asit 2-[[4 (dimetilamino)fenil]metilen]hidrazid) saat camı üzerinde kurumaya bırakılmıştır. (Verim: %83) (e.n.: 233.2-235 °C)

6.2.2 Bileşik 3'ün Spektral Analiz Verileri

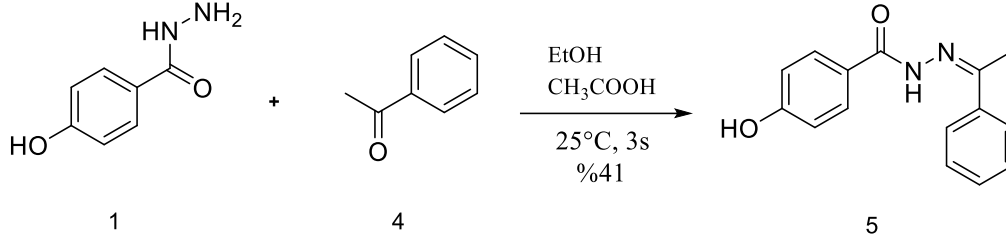
FTIR (ATR): ν = 3095 (O-H gerilimi), 2891, 2817 (alifatik C-H gerilimleri) 1641 (C=O gerilimi), 1592 (C=N gerilimi), 1573, 1506 (aromatik C=C gerilimleri), 1171 (C-O gerilimi) cm^{-1} .





Şekil 6.6 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu

6.2.3 (Z)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il) propiliden) benzohidrazid'in (Bileşik 5, C₁₅H₁₄N₂O₂) Sentezi

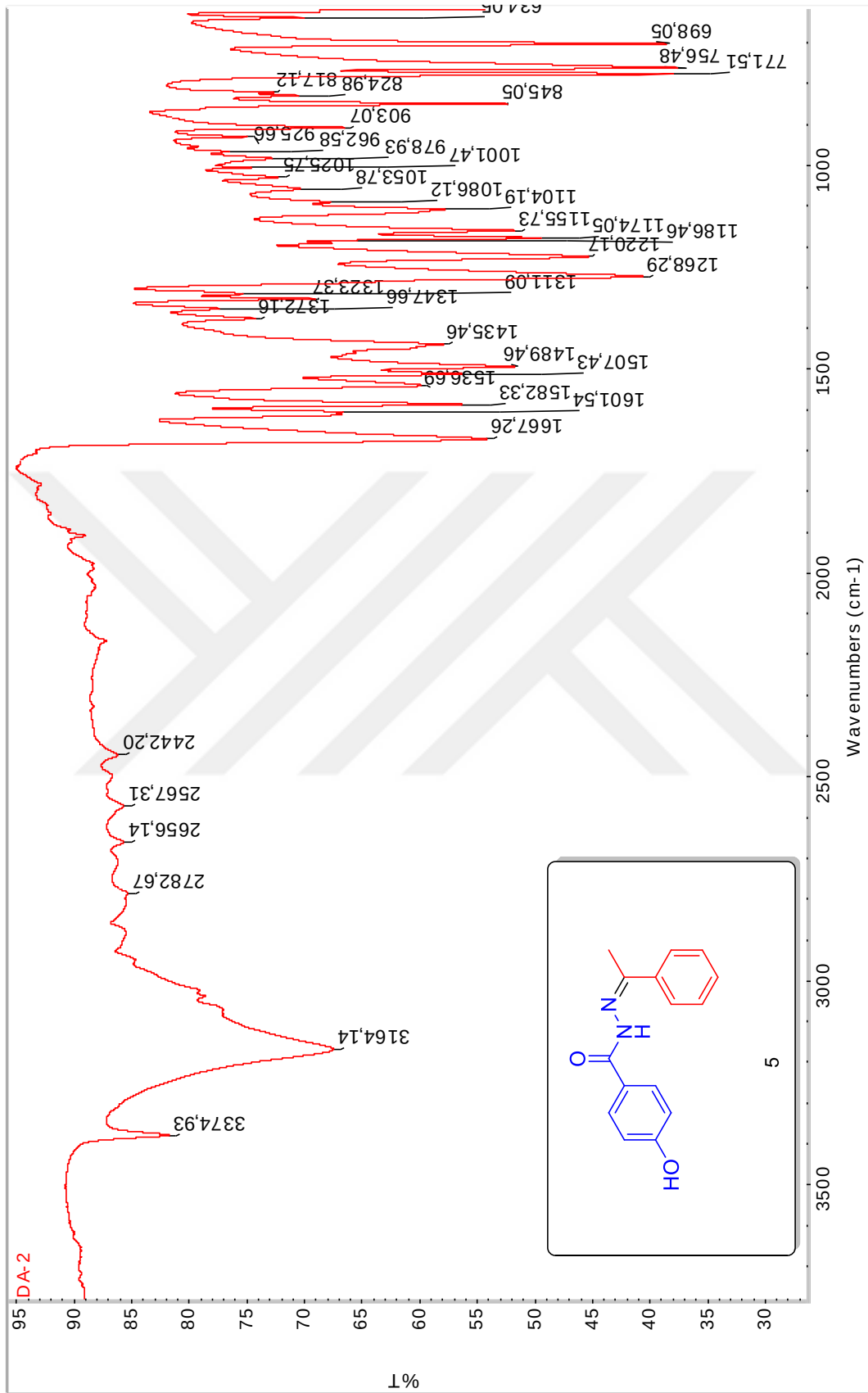


Şekil 6.7 Bileşik 5'in sentez reaksiyonu

1 mmol (0,15 g) 4-hidroksibenzohidrazid (**Bileşik 1**) ile 1 mmol (0,12 mL) asetofenon (**Bileşik 4**), 20 mL etanol içinde, 1 mL katalitik asetik asit varlığında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon etil asetat:*n*-hekzan sisteminden TLC kontrolü ile sonlandırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş, buzlu suya dökülerek çökmesi sağlanmıştır. Süzme işlemi uygulandıktan sonra kırık beyaz ürün ((Z)-4-hidroksi-N'-(1-(feniletilden)benzohidrazid) (**Bileşik 5**) saat camı üzerinde kurumaya bırakılmıştır. (Verim: %41) (e.n.: 237-239 °C)

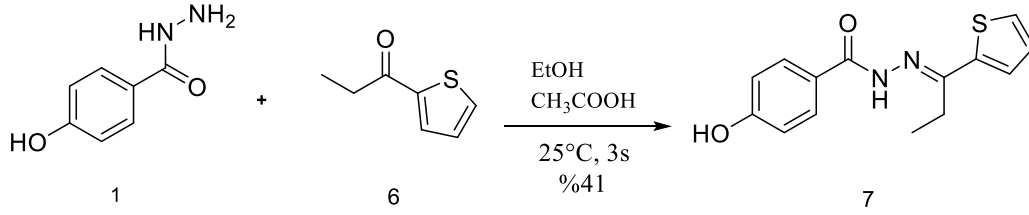
6.2.4 Bileşik 5'in Spektral Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3374 (N-H gerilimi), 3164 (O-H gerilimi), 2782, 2656, 2567, 2442 (alifatik C-H gerilimleri), 1667 (C=O gerilimi), 1601 (C=N gerilimi), 1582, 1536, 1507, 1489, 1435 (aromatik C=C gerilimleri), 1104 (C-O gerilimi) cm⁻¹.



Şekil 6.8 Bileşik 5'in FTIR spektrumu

6.2.5 (E)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid'in (Bileşik 7, C₁₄H₁₄N₂O₂S) Sentezi



Şekil 6.9 Bileşik 7'nin sentez reaksiyonu

1 mmol (0,15 g) 4-hidroksibenzohidrazid (**Bileşik 1**) ile 1 mmol (0,12 mL) 1-(2-tiyenil)-1-propanon (**Bileşik 6**), 20 mL etanol içinde, 1 mL katalitik asetik asit varlığında 3 saat reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon etil asetat:n-hekzan sisteminden TLC kontrolü ile sonlandırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş, buzlu suya dökülerek çökmesi sağlanmıştır. Süzme işlemi uygulandıktan sonra kırık beyaz ürün ((E)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid (**Bileşik 7**) saat camı üzerinde kurumaya bırakılmıştır. (Verim: %41) (e.n.: 215-217 °C)

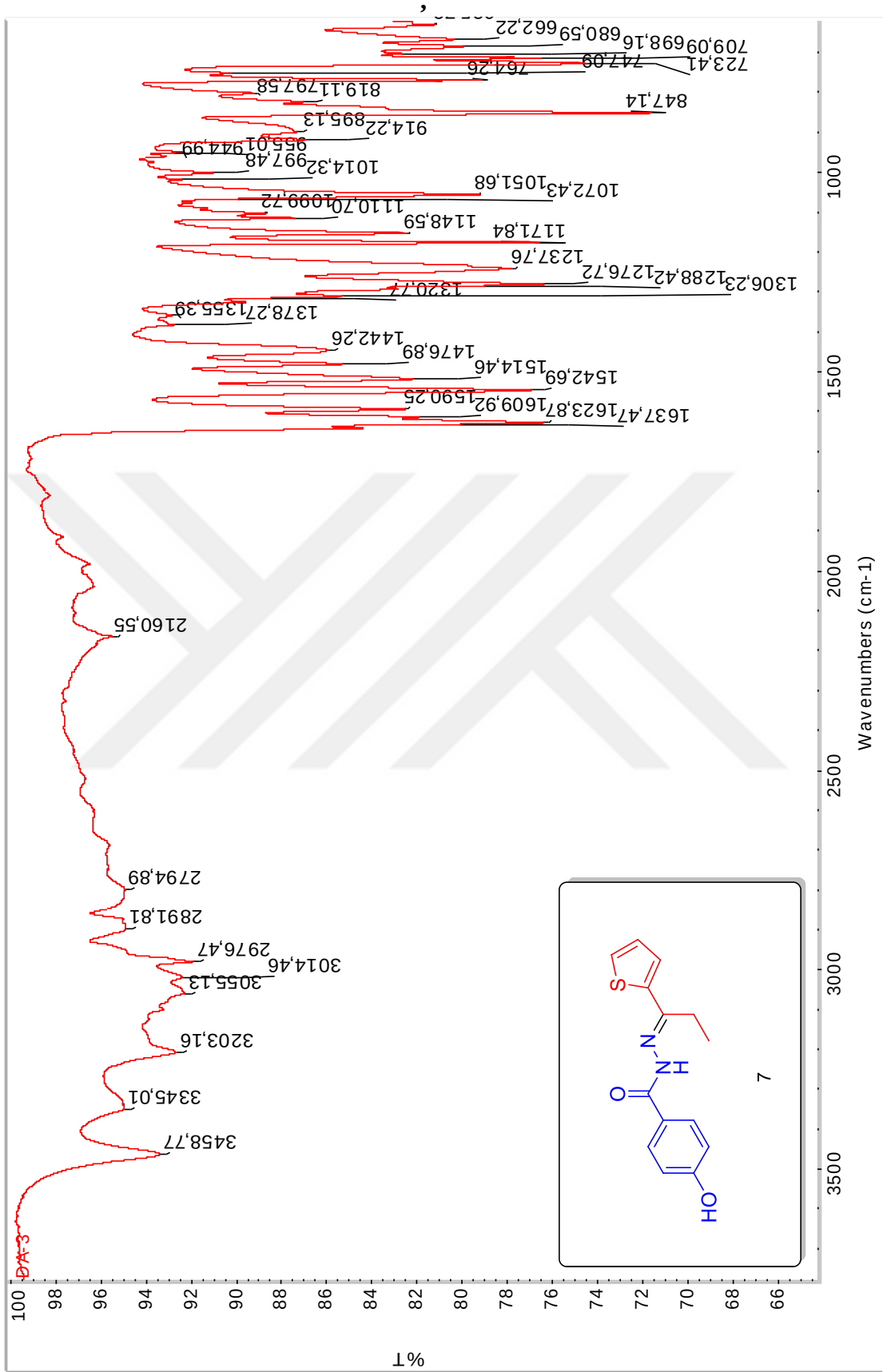
6.2.6 Bileşik 7'nin Spektral Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3458 (N-H gerilimi), 3203 (O-H gerilimi), 3055, 3014 (aromatik C-H gerilimleri), 2976, 2891, 2794 (alifatik C-H gerilimleri), 1637 (C=O gerilimi), 1623, 1609, 1590, 1542, 1514 (aromatik C=C gerilimleri), 1117 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

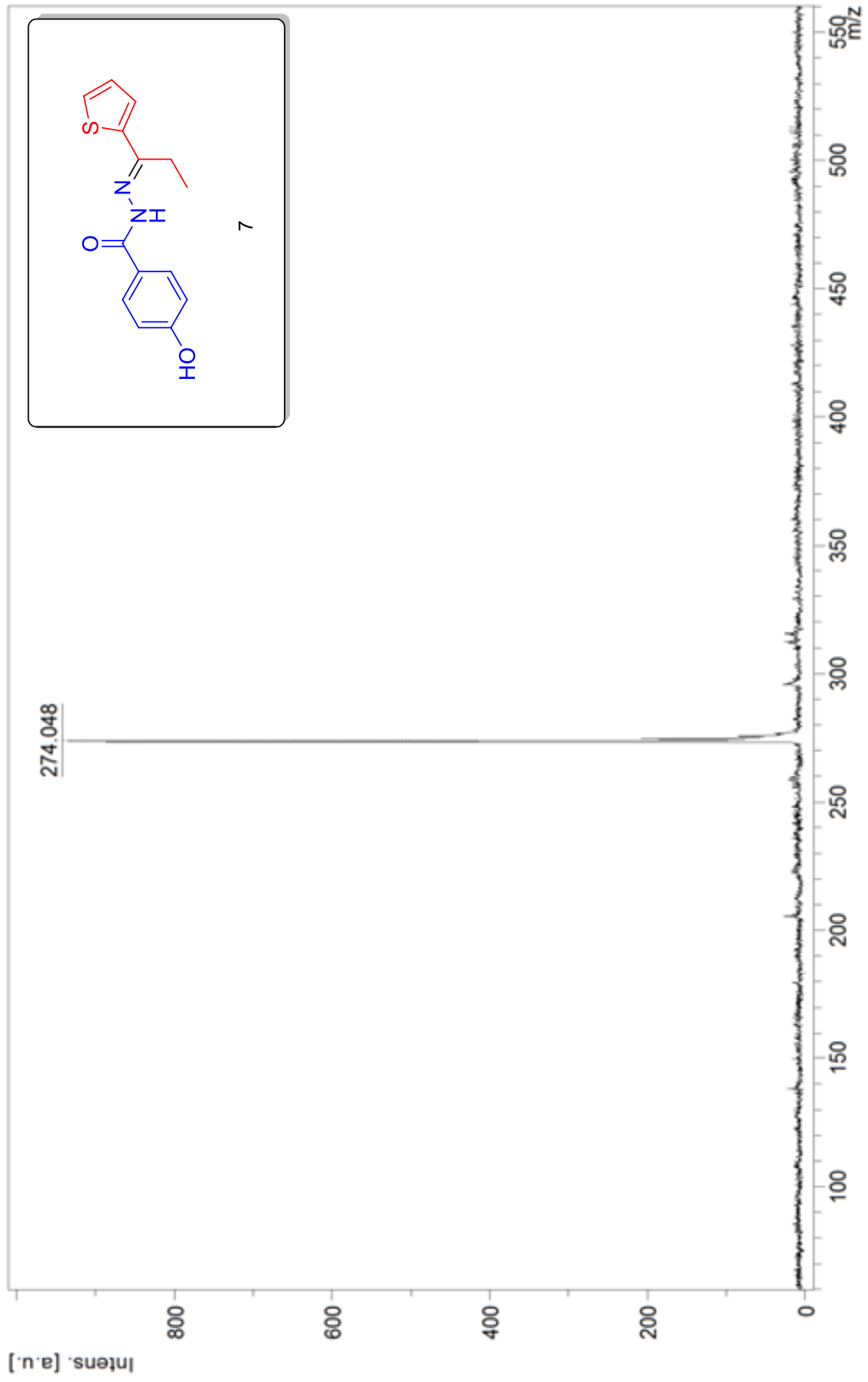
MALDI TOF MS: m/z [M+H]⁺, Hesaplanan= 274.34 C₁₄H₁₅N₂O₂S, Bulunan= 274.048 m/z.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.56 (s, 1H, NH), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H, OH), 2.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

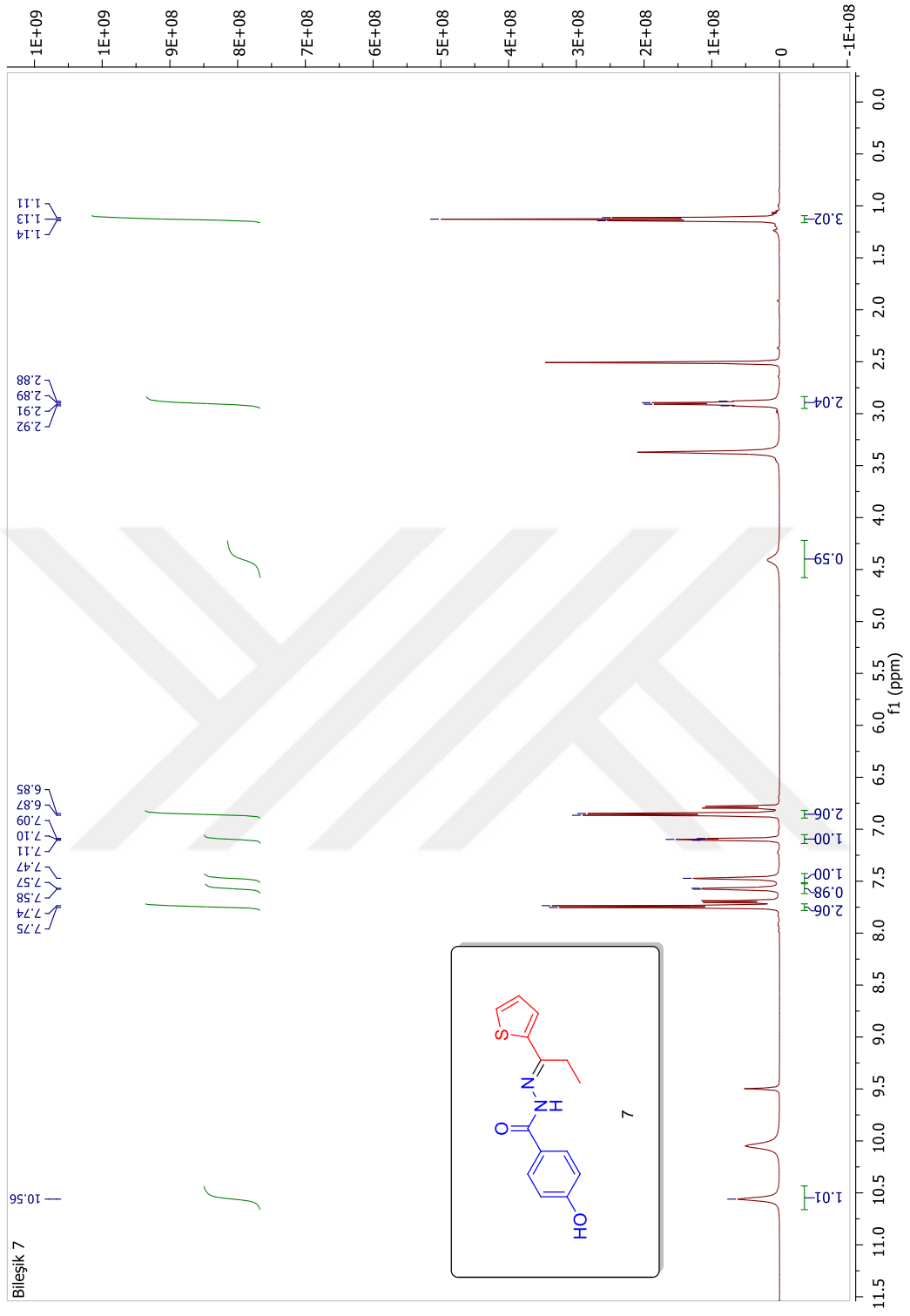
APT (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.6 (CH₃), 21.0 (CH₂), 115.3 (CAr), 124.4 (Cq), 124.9 (Cq), 127.5 (2xCAr), 128.1 (2xCAr), 129.1 (CAr), 129.2 (CAr), 143.2 (Cq), 160.5 (Cq), 166.4 (C=O) ppm.



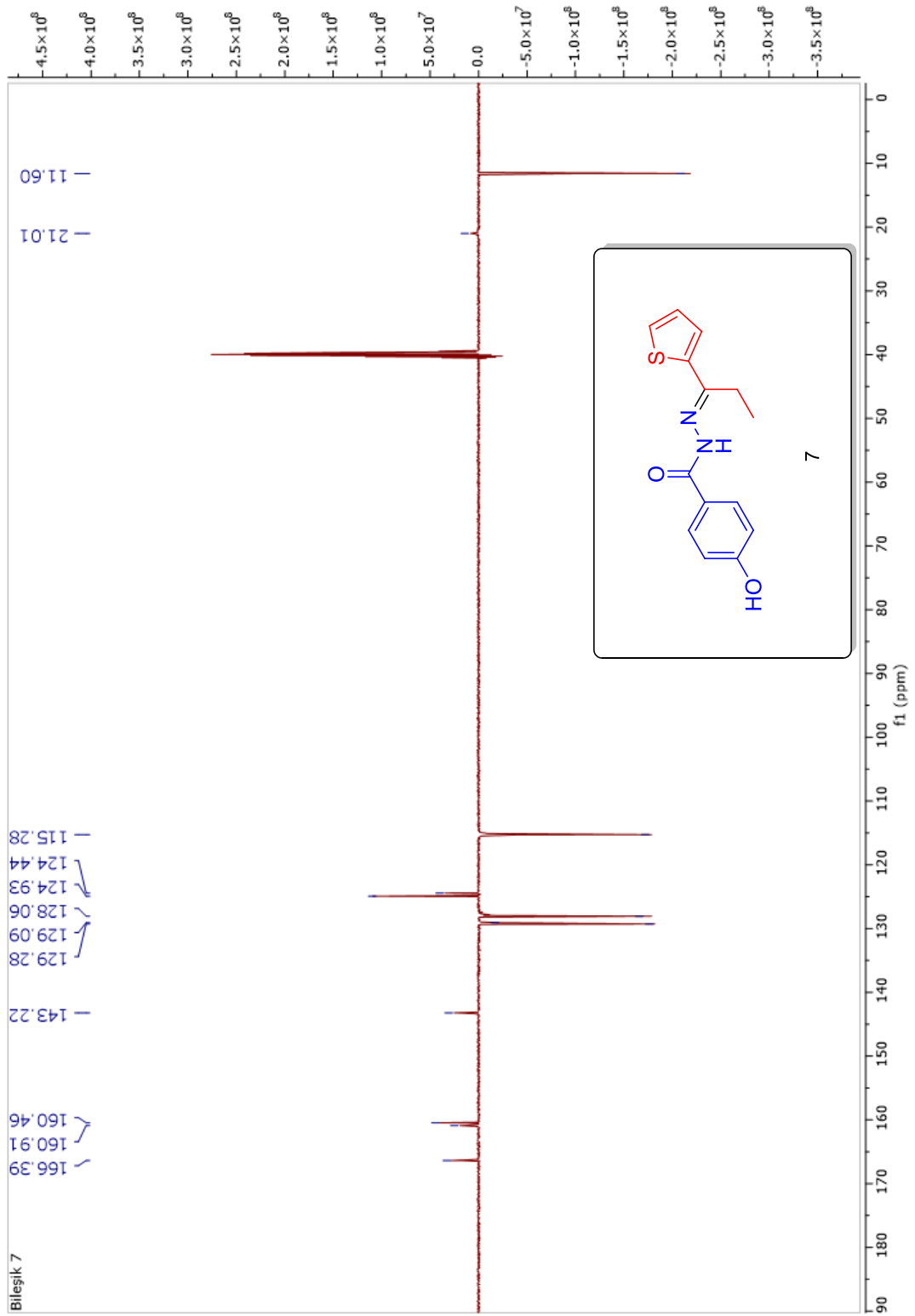
Şekil 6.10 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu



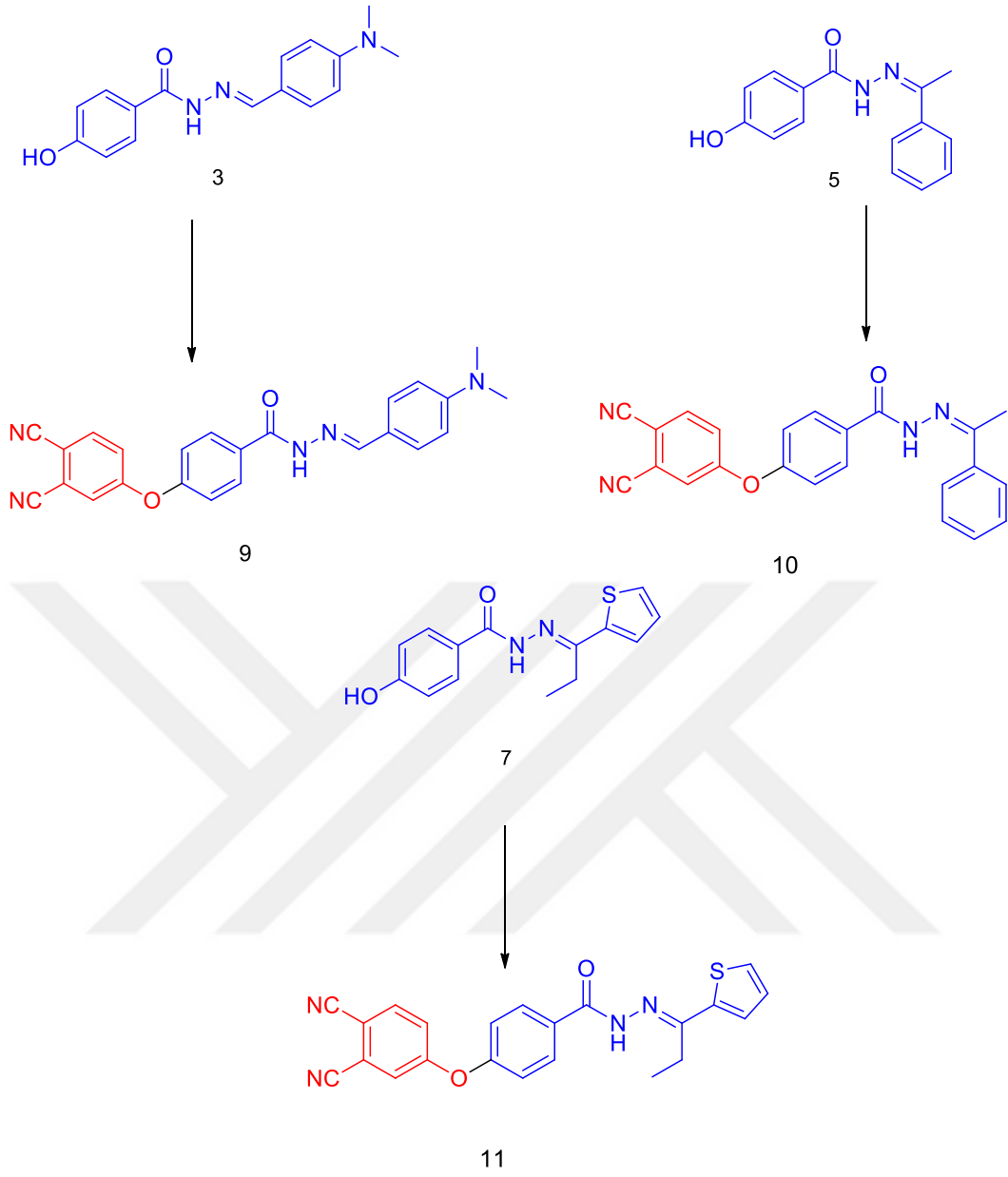
Şekil 6.11 Bileşik 7'nin kütle spektrumu



Şekil 6.12 Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 6.13 Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu

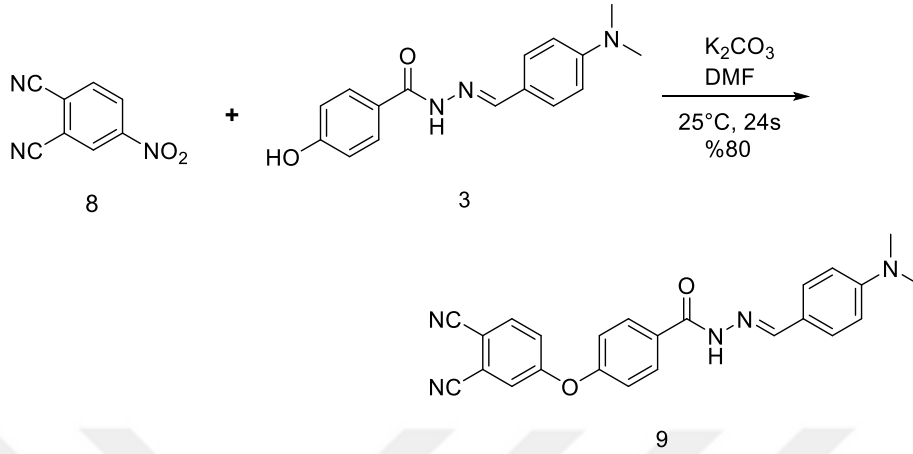


Şekil 6.14 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalonitril bileşikleri

6.2.7 (E)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-

N'-(dimetilamino)(benziliden)benzohidrazid'in (Bileşik 9, C₂₄H₁₉N₅O₂)

Sentezi



Şekil 6.15 Bileşik 9'un sentez reaksiyonu

0,0865 g 4-nitroftalonitril (**Bileşik 8**) tartılıp düz dipli bir balona alınmıştır. Üzerine yaklaşık 2 mL kadar kuru DMF eklenmiştir. Reaksiyon balonuna sırasıyla 0,5 mmol (0,14868 g) **Bileşik 3** ve 0,75 mmol (0,1 g) K₂CO₃ eklendi. Reaksiyon 15 dk boyunca azot atmosferi altında karıştırılmış ve üzerine tekrar 0,75 mmol (0,1 g) K₂CO₃ eklenmiştir. Karışımın 24 saat boyunca reflux sıcaklığında karışması sağlanmıştır. TLC kontrolü sonrası reaksiyon sonlandırılmıştır. Karışım buzlu-su üzerine dökülmüş ve maddenin çökmesi sağlanmıştır. Santrifüj işlemiyle katı madde ayrılmış, metanol ve etanol ile yıkanmış ve saflaştırılmıştır, sarı ürün ((E)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(dimetilamino)(benziliden)benzohidrazid (**Bileşik 9**) saat camında kurutulmuştur. (Verim: %80)

6.2.8 Bileşik 9'un Spektral Analiz Verileri

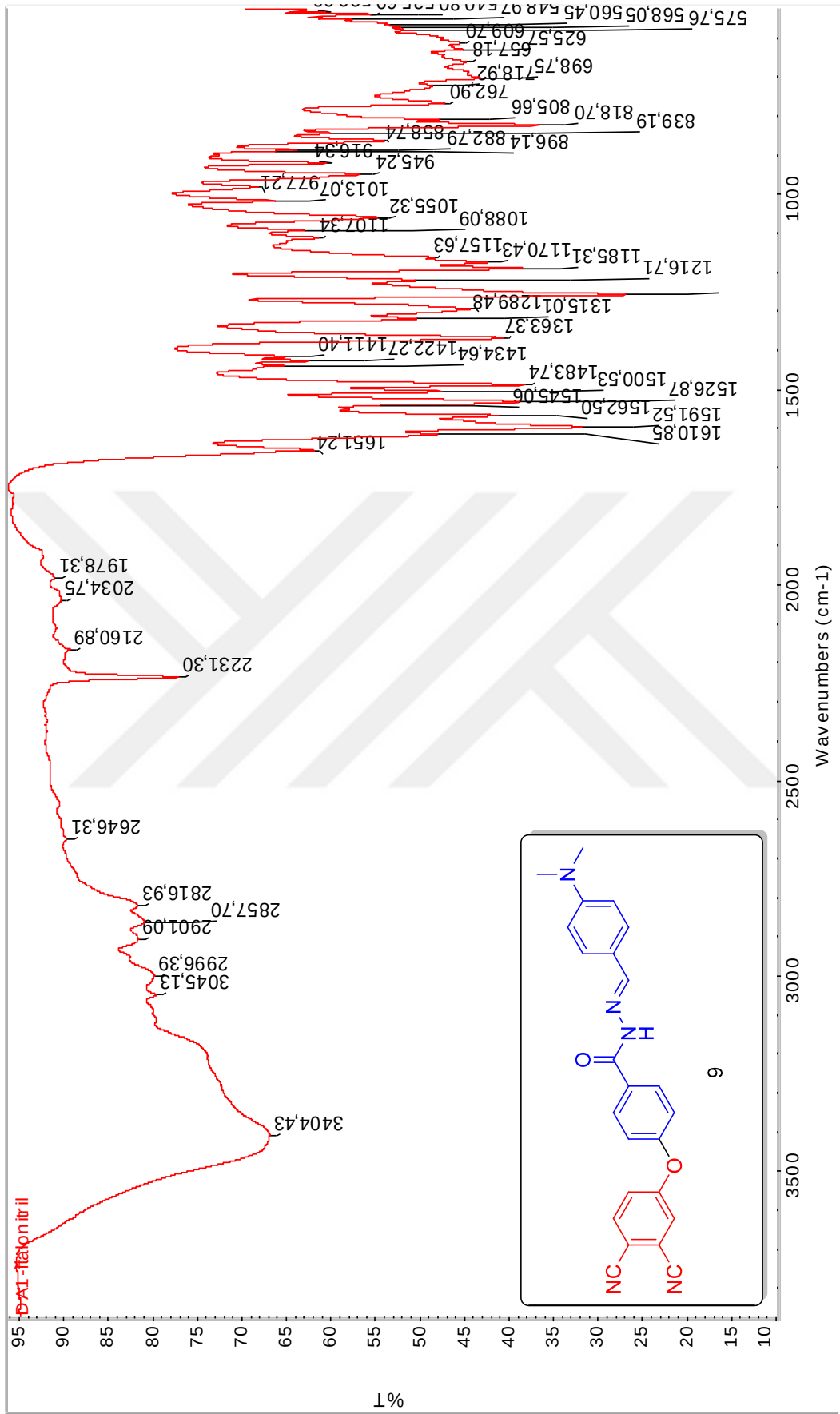
FTIR (ATR): ν =3404 (N-H gerilimi), 3045 (aromatik C-H gerilimi), 2996, 2991, 2857, 2816 (alifatik C-H gerilimleri), 2231 (C≡N gerilimi), 1651 (C=O gerilimi), 1601 (C=N gerilimi), 1591, 1562, 1526, 1500, 1483 (aromatik C=C gerilimleri), 1185 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

MALDI TOF MS: m/z [M+H]⁺ Hesaplanan= 409.45 C₂₄H₁₉N₅O₂, Bulunan= 409.05 m/z.

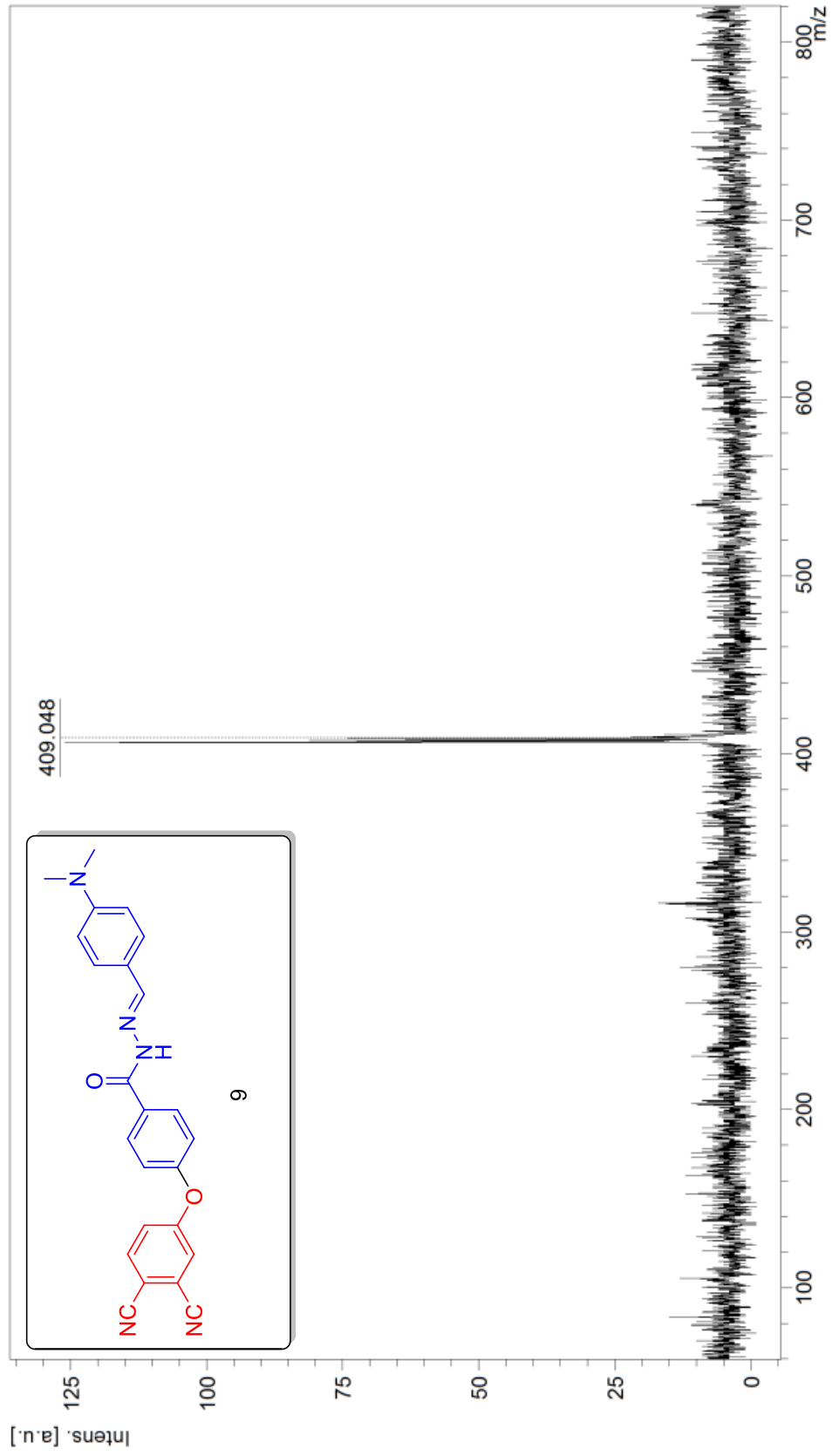
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ= 2.97 (s, 6H, 2xCH₃), 6.74 (d, 2H, ArH), 7.28 (d, 2H, ArH), 7.47 (d, 2H, ArH), 7.52 (d, 2H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, 1H, ArH), 8.13 (d, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, CH) ppm.

APT (125 MHz, DMSO-d₆): δ= 39.5 (2xCH₃), 109.3 (Cq), 112.3 (2xCAr), 115.8 (Cq), 116.3 (2xC≡N), 117.3 (CAr), 120.1 (2xCAr), 122.4 (Cq), 123.3 (CAr), 123.9 (CAr), 128.8 (2xCAr), 130.6 (CAr), 131.9 (Cq), 136.9 (Cq), 149.1 (CAr), 151.9 (C=N), 156.8 (Cq), 160.8 (Cq), 162.5 (C=O) ppm.

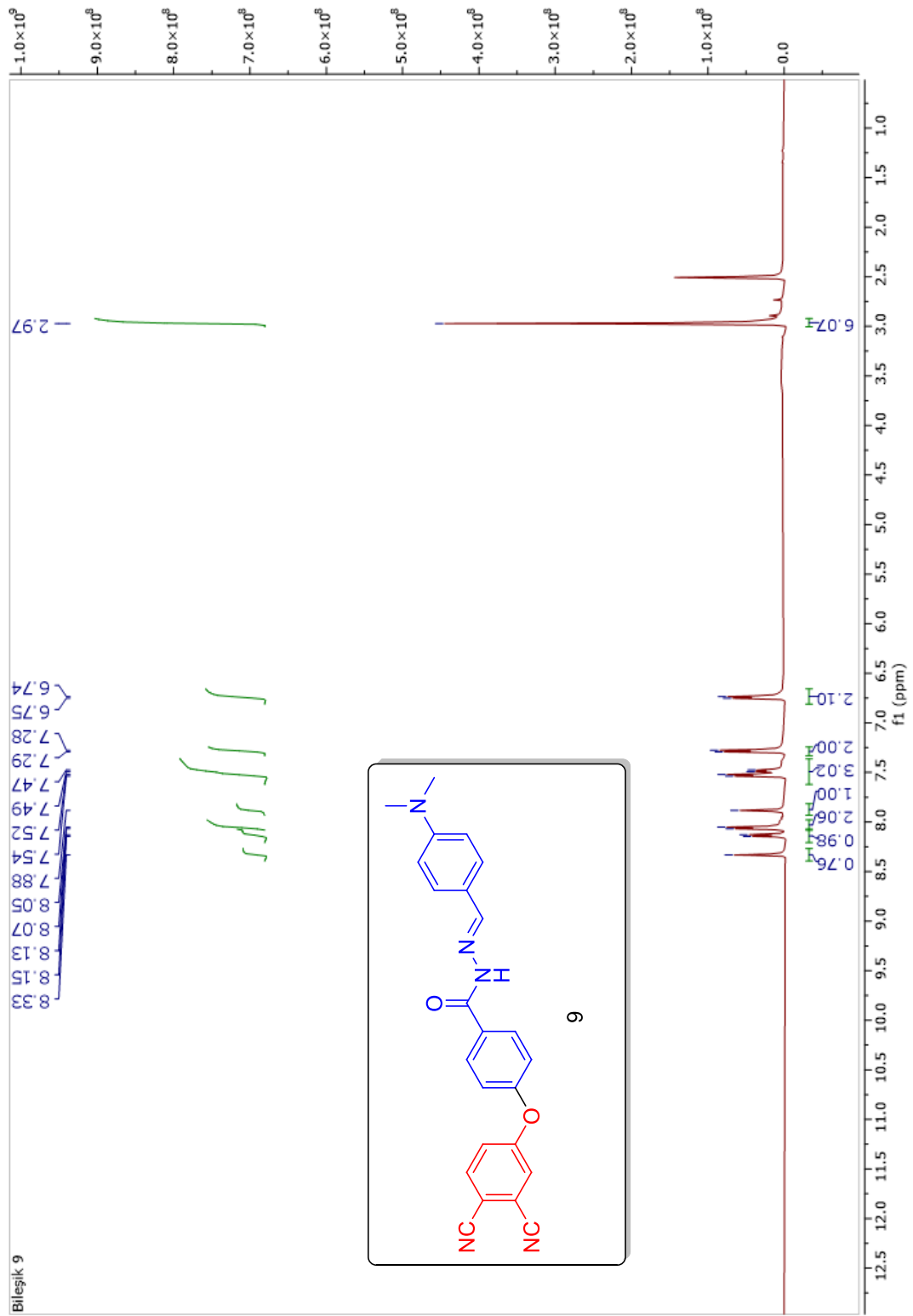




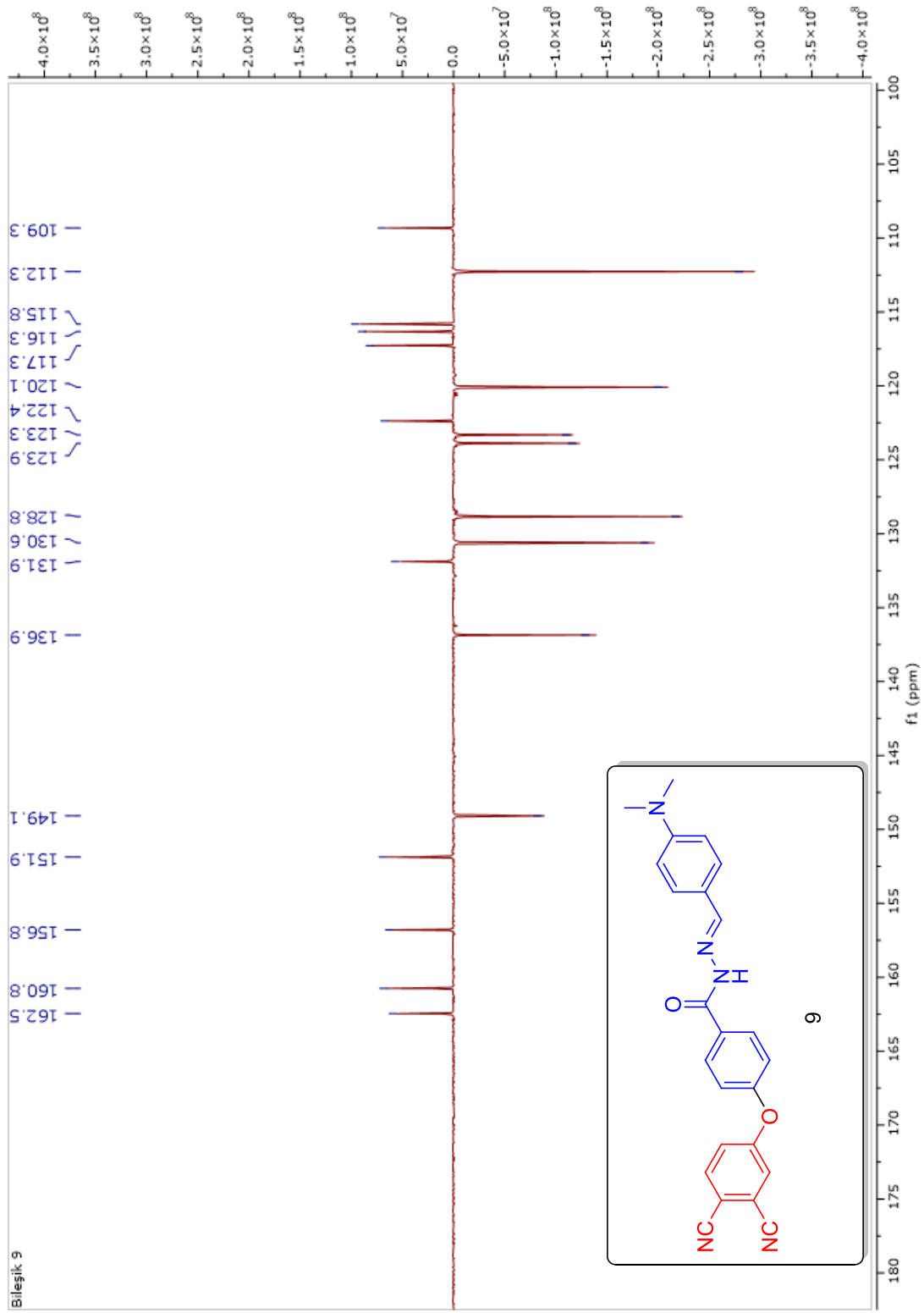
Şekil 6.16 Bileşik 6'un FTIR spektrumu



Şekil 6.17 Bileşik 9'un kütle spektrumu

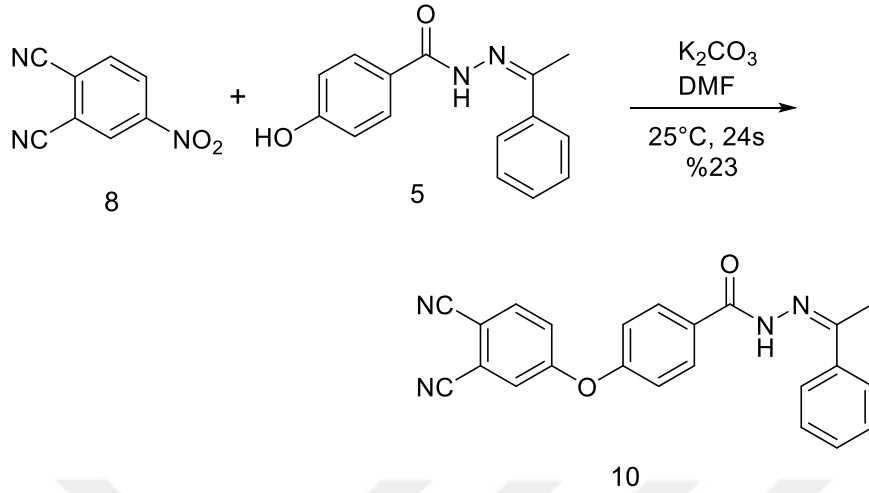


Şekil 6.18 Bileşik 9'un ¹H-NMR spektrumu



Şekil 6.19 Bileşik 9'un ^{13}C -NMR (APT) spektrumu

6.2.9 (Z)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-feniletiliden)benzohidrazid (Bileşik 10, C₂₃H₁₆N₄O₂) Sentezi



Şekil 6.20 Bileşik 10'un sentez reaksiyonu

0,0865 g **Bileşik 8** tartılıp düz dipli bir balona alınmıştır. Üzerine yaklaşık 2 mL kadar kuru DMF eklenmiştir. Reaksiyon balonuna sırasıyla 0,5 mmol (0,14868 g) **Bileşik 5** ve 0,75 mmol (0,1 g) K₂CO₃ eklenmiştir. Reaksiyon 15 dk boyunca azot atmosferi altında karıştırılmış ve üzerine tekrar 0,75 mmol (0,1 g) K₂CO₃ eklenmiştir. Karışımın 24 saat boyunca reflux sıcaklığında karışması sağlanmıştır. TLC kontrolü sonrası reaksiyon sonlandırılmıştır. Karışım buzlu-su üzerine dökülmüş ve maddenin çökmesi sağlanmıştır. Santrifüj işlemiyle katı madde ayrılmış, metanol ve etanol ile yıkanmış ve saflaştırılmıştır, madde ((Z)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-feniletiliden)benzohidrazid) (**Bileşik 10**) saat camında kurutulmuştur. (Verim: %23)

6.2.10 Bileşik 10'un Spektral Analiz Verileri

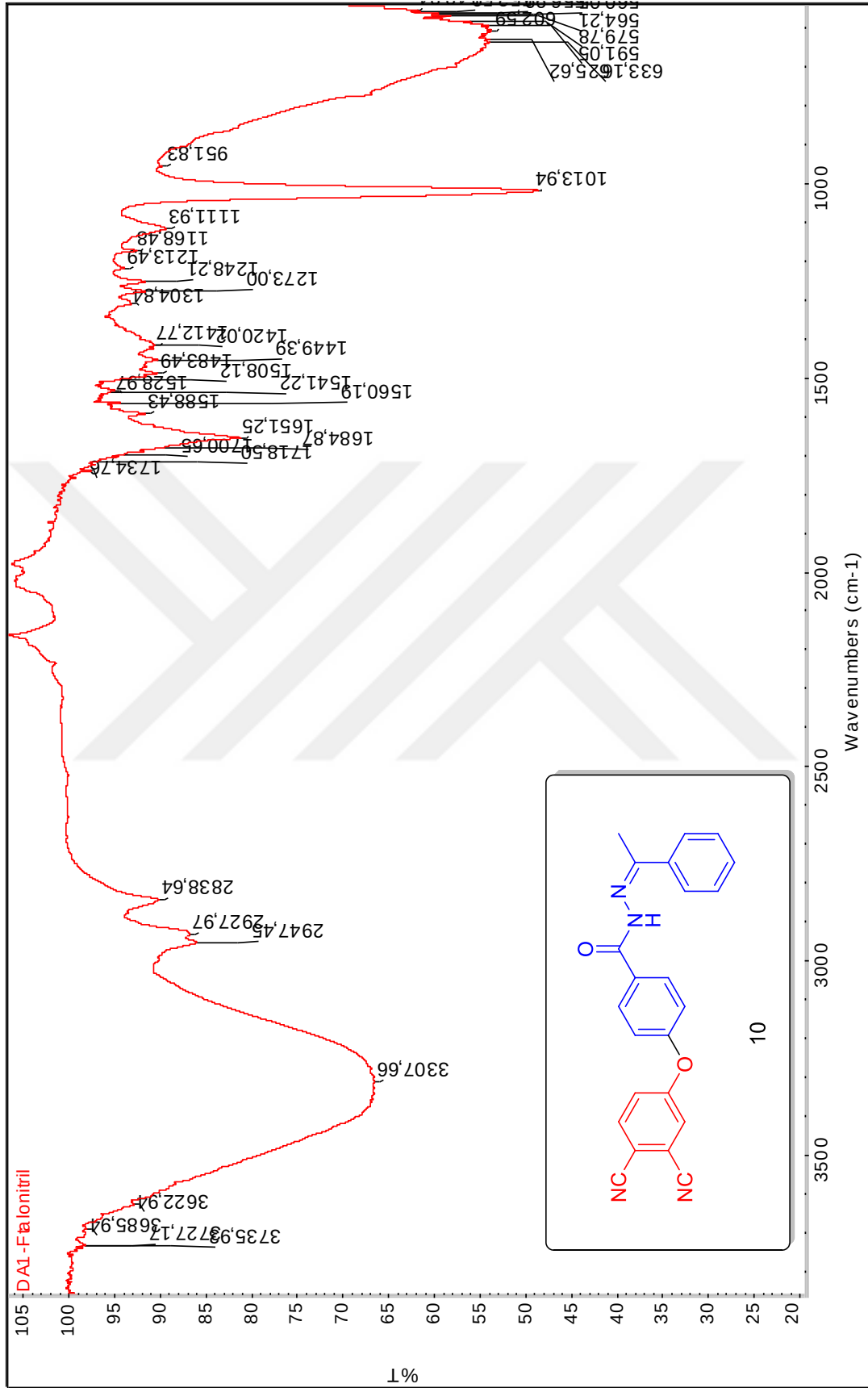
FTIR (ATR): ν = 3307 (N-H gerilimi), 2947, 2927, 2838 (alifatik C-H gerilimleri), ~2200 (C≡N gerilimi), 1651 (C=O gerilimi), 1588 (C=N gerilimi), 1560, 1541, 1508, 1483 (aromatik C=C gerilimleri), 1013 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.82 (s, 1H, NH), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 2H, ArH), 7.88 (d, J = 18.9 Hz, 3H, ArH), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.44 (s, 3H, ArH), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 2.38 (s, 3H, CH₃) ppm.

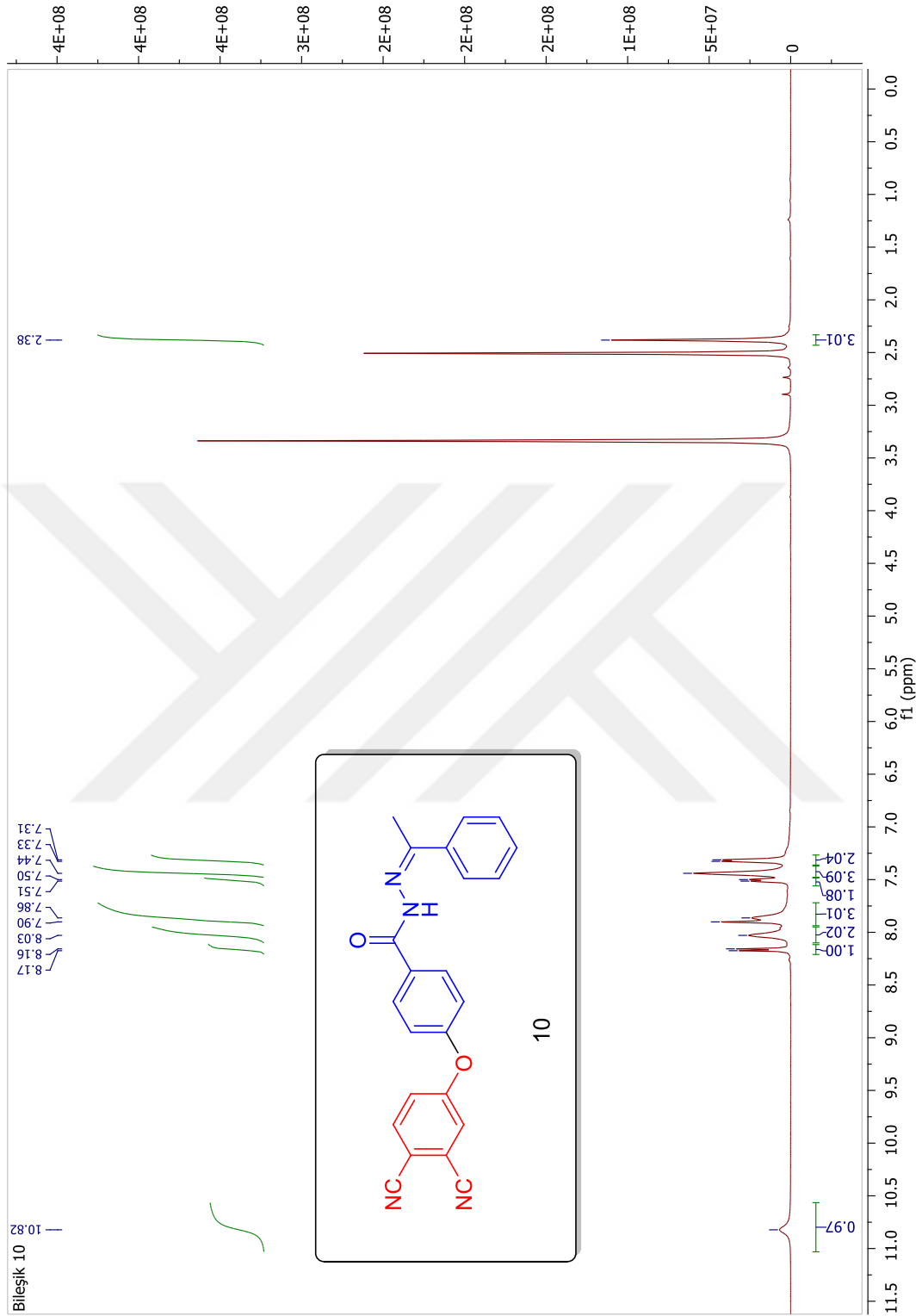
APT (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 40.2 (CH₃), 109.3 (Cq), 112.3 (2xC_{Ar}), 115.8 (Cq), 116.3 (C≡N), 117.3 (Cq), 120.1 (2xC_{Ar}), 122.4 (Cq), 123.3 (2xC_{Ar}), 123.9

(2xC_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 131.9 (C_q), 136.9 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 151.9 (C=N), 156.8 (C_q), 160.8 (C-O), 162.5 (C=O) ppm.

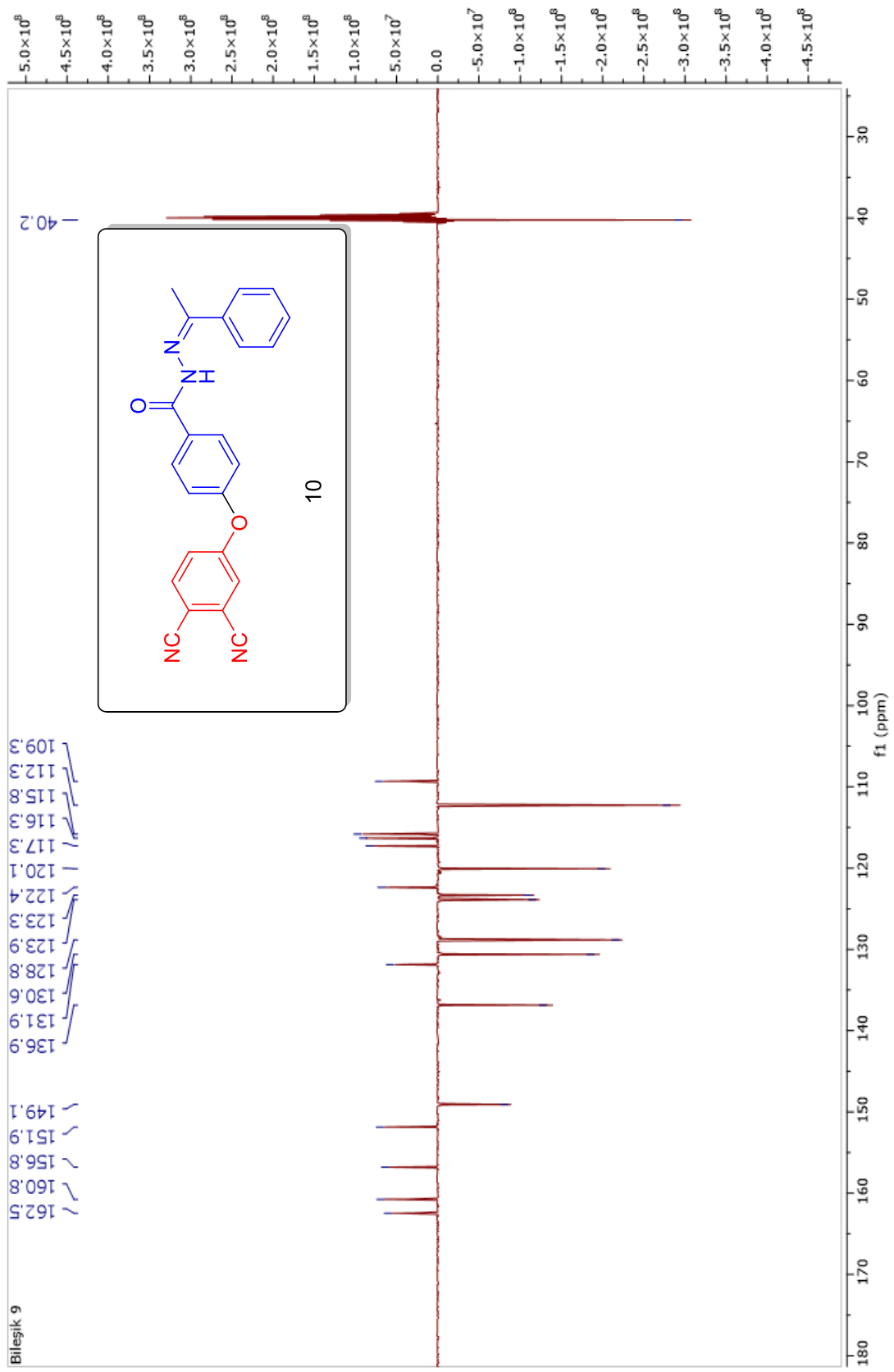




Şekil 6.21 Bileşik 10'un FTIR spektrumu

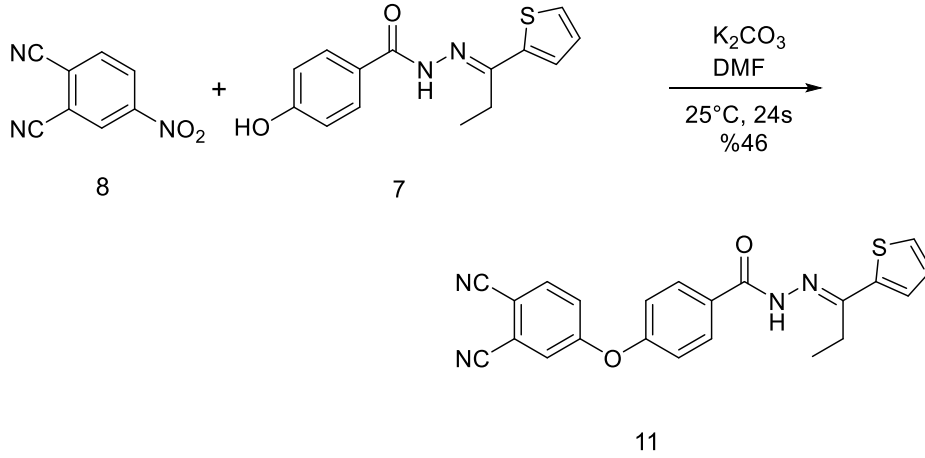


Şekil 6.12 Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 6.23 Bileşik 10'un ¹³C-NMR (APT) spektrumu

6.2.11 (E)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid (Bileşik 11, C₂₂H₁₆N₄O₂S) Sentezi



Şekil 6.24 Bileşik 11'in sentez reaksiyonu

0,0865 g **Bileşik 8** tartılıp düz dipli bir balona alınmıştır. Üzerine yaklaşık 2 mL kadar kuru DMF eklenmiştir. Reaksiyon balonuna sırasıyla 0,5 mmol (0,14868 g) **Bileşik 7** ve 0,75 mmol (0,1 g) K₂CO₃ eklenmiştir. Reaksiyon 15 dk boyunca azot atmosferi altında karıştırılmış ve üzerine tekrar 0,75 mmol (0,1 g) K₂CO₃ eklenmiştir. Karışımın 24 saat boyunca reflüks sıcaklığında karışması sağlanmıştır. TLC kontrolü sonrası reaksiyon sonlandırılmıştır. Karışım buzlu-su üzerine dökülmüş ve maddenin çökmesi sağlanmıştır. Santrifüj işlemiyle katı madde ayrılmış, metanol ve etanol ile yıkanmış ve saflaştırılmıştır, madde ((E)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid) (**Bileşik 11**) saat camında kurutulmuştur. (Verim: %46)

6.2.12 Bileşik 11'in Spektral Analiz Verileri

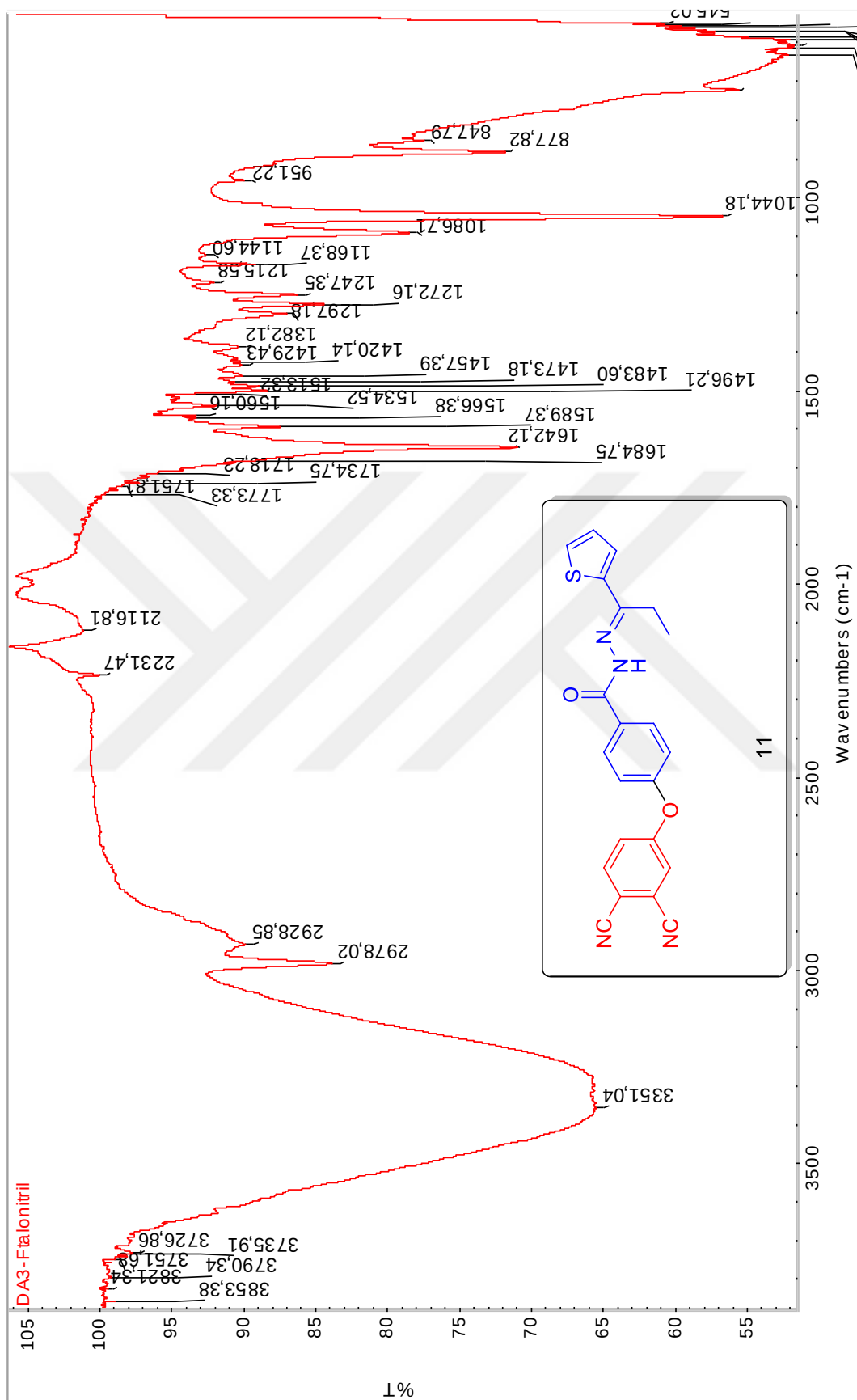
FTIR (ATR): ν = 3351 (N-H gerilimi), 2978, 2928 (alifatik C-H gerilimleri), 2231 (C≡N gerilimi), 1642 (C=O gerilimi), 1589 (C=N gerilimi), 1566, 1560, 1534, 1513 (aromatik C=C gerilimleri), 1044 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

MALDI TOF MS: m/z [M+H]⁺, Hesaplanan= 400.46 C₂₂H₁₆N₄O₂S, Bulunan= 409.18 m/z.

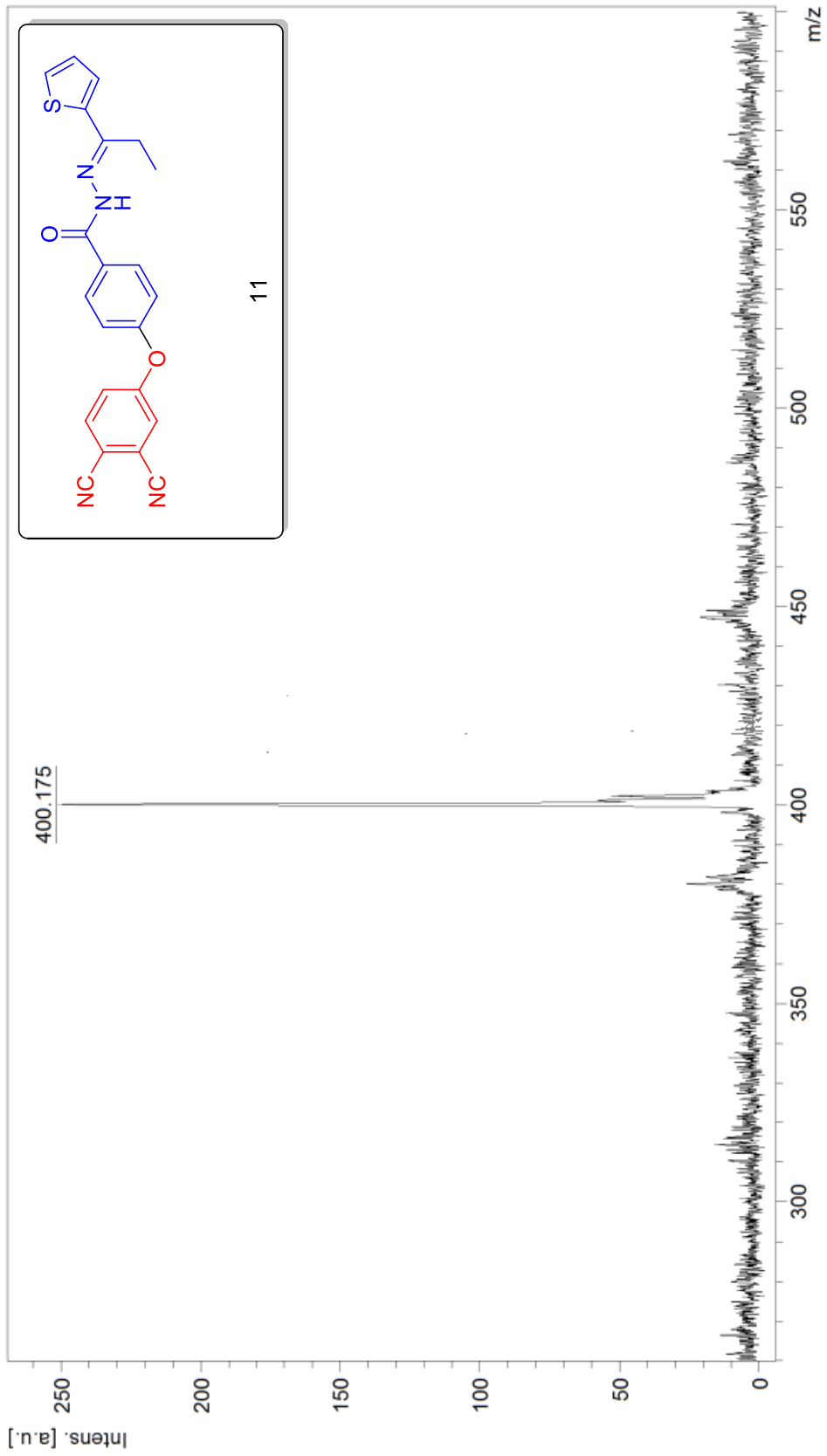
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.85 (s, 1H, NH), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.96 (s, 2H, ArH), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.50 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 2.94 – 2.89 (m, 2H, CH₂), 1.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm.

APT (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.7 (CH₃), 40.6 (CH₂), 109.4 (Cq), 115.8 (2xC $\equiv$ N), 116.3 (2xCq), 117.3 (2xCq), 123.3 (2xCAr), 123.8 (3xCAr), 128.1 (2xCAr), 131.7 (Cq), 136.9 (3xCAr), 160.8 (C=O) ppm.

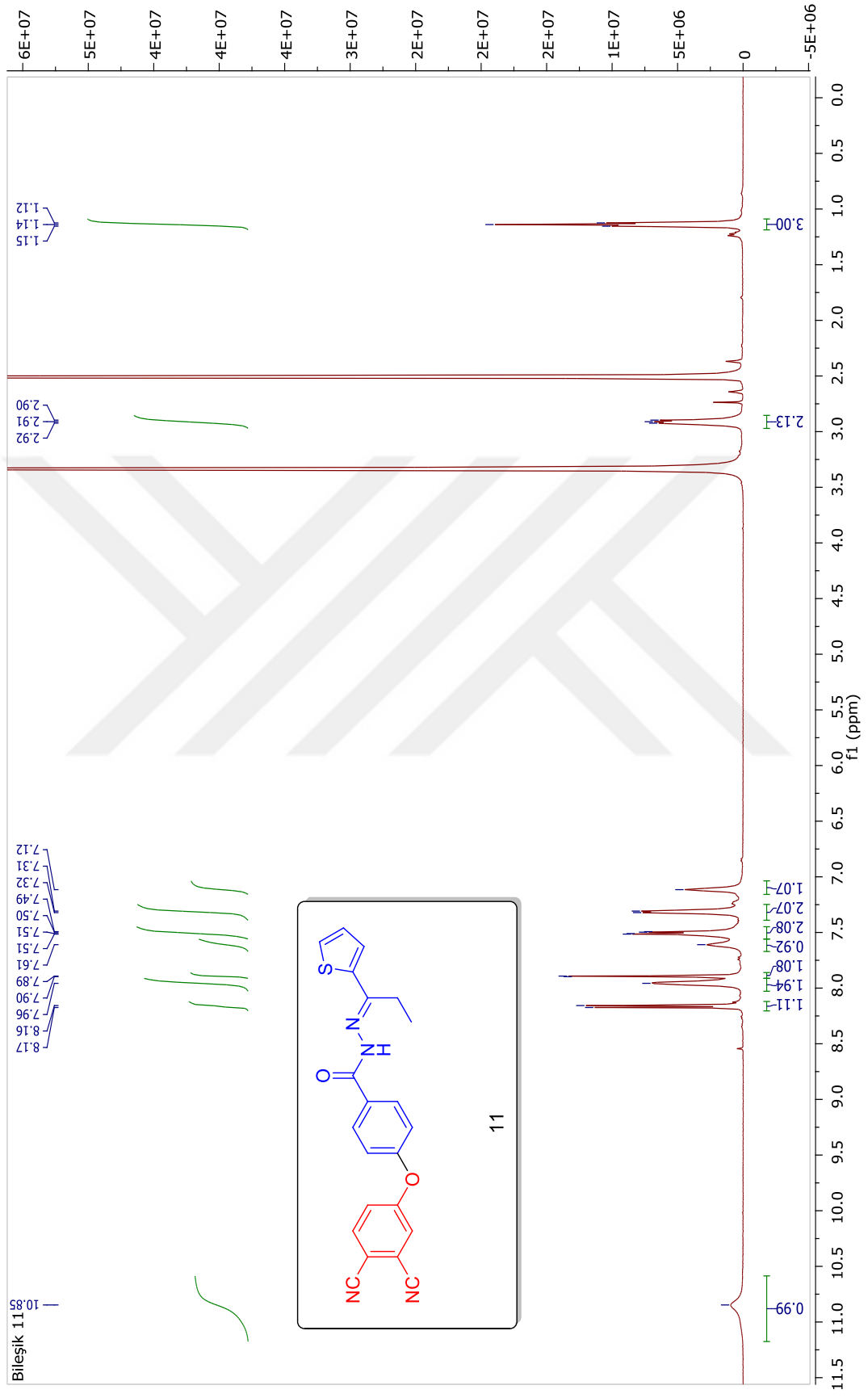




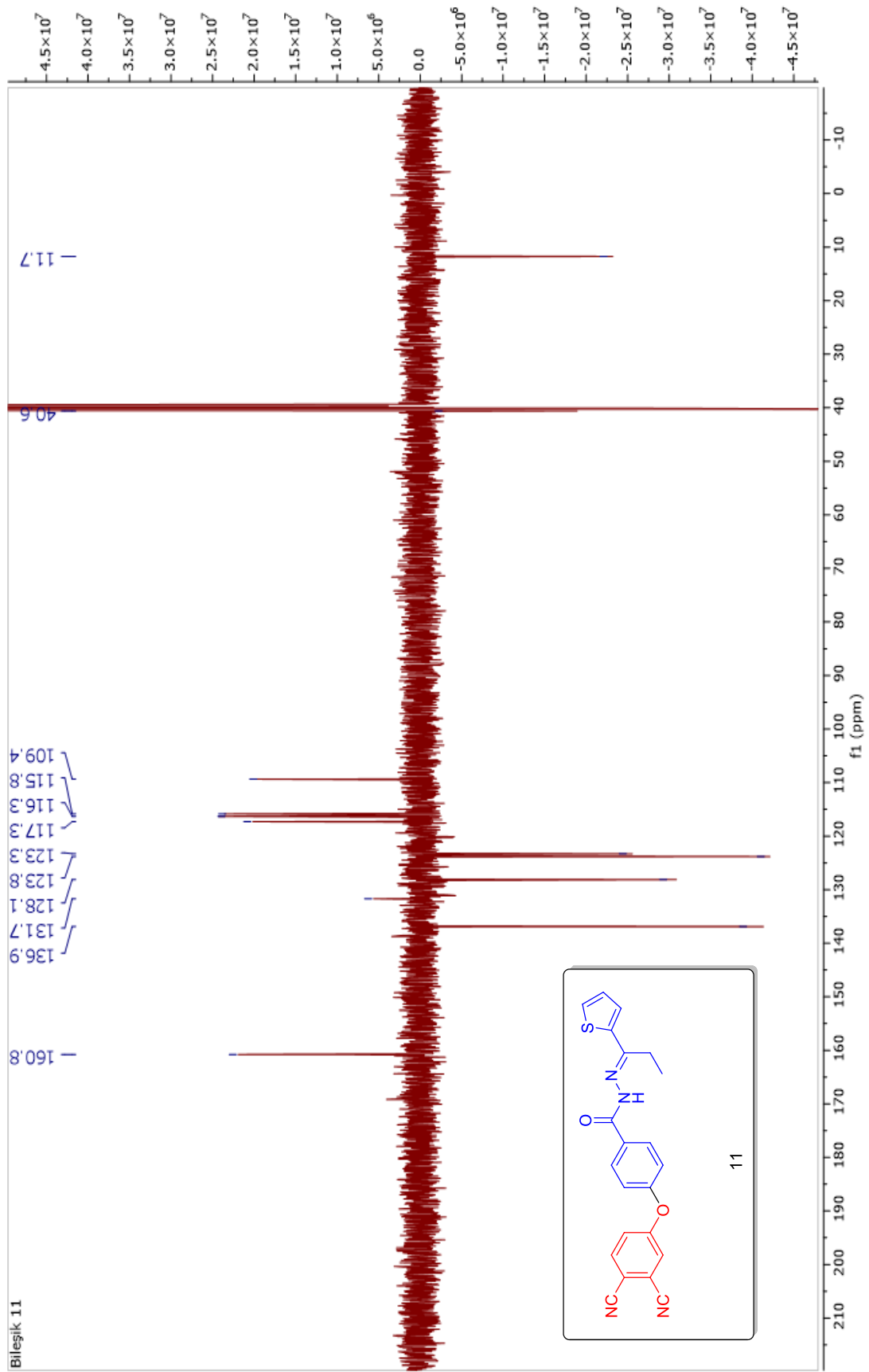
Şekil 6.25 Bileşik 11'in FTIR spektrumu



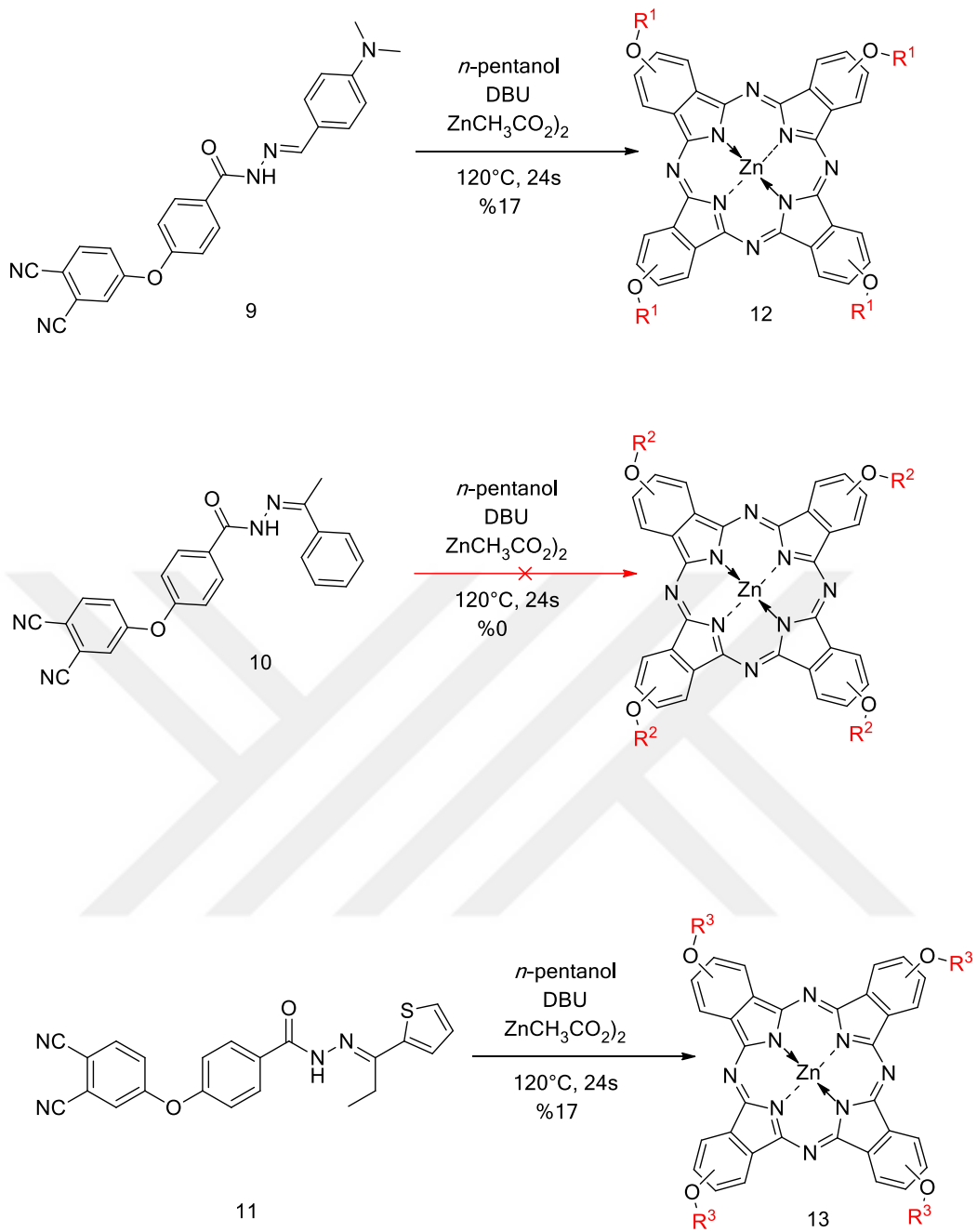
Şekil 6.16 Bileşik 11'in kütle spektrumu



Şekil 6.27 Bileşik 11'in ¹H-NMR spektrumu

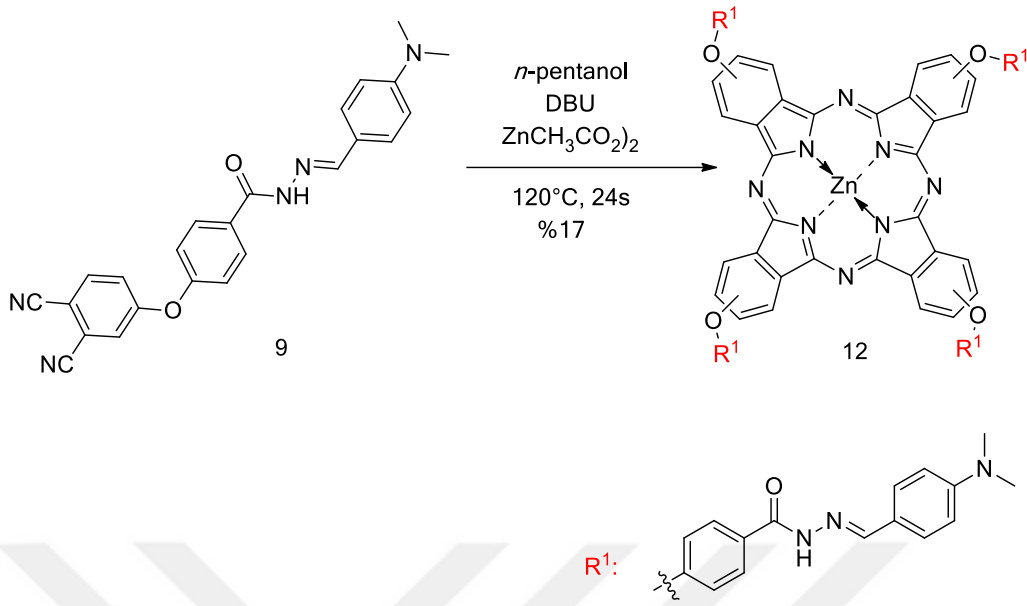


Şekil 6.28 Bileşik 11'in ¹³C-NMR (APT) spektrumu



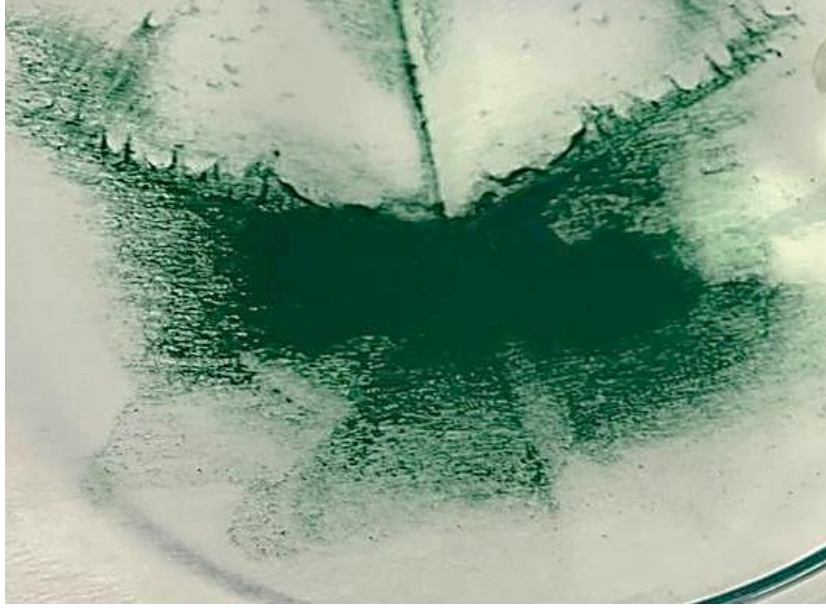
Şekil 6.29 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalosiyanın bileşikleri

6.2.13 Çinko (II) Ftalosiyenin 1 (Bileşik 12, C₁₀₀H₈₈N₂₀O₈Zn) Sentezi



Şekil 6.30 Bileşik 12'nin sentez reaksiyonu

Yaklaşık 100 mg **Bileşik 9**, 4 ml *n*-pentanol ile azot gazı altında çözülmüştür. Üzerine 50 mg kadar çinko asetat eklenmiştir ve azot gazı altında karıştırılarak çözünmesi beklenmiştir. Çözündükten sonra bazik ortam oluşturmak için 3 damla kadar DBU eklenmiştir. 24 saat boyunca 120 °C'de yağ banyosunda azot gazı altında karıştırılması sağlanmıştır. Maddenin (**Bileşik 12**) yeşile döndüğü gözlenmiştir. 50 ml hekzan ile çöktürülmesi sağlanmıştır. Metanol ve etanol ile yıkandıktan sonra çeker ocakta saat camında kurutulmuştur. (Verim: %17).



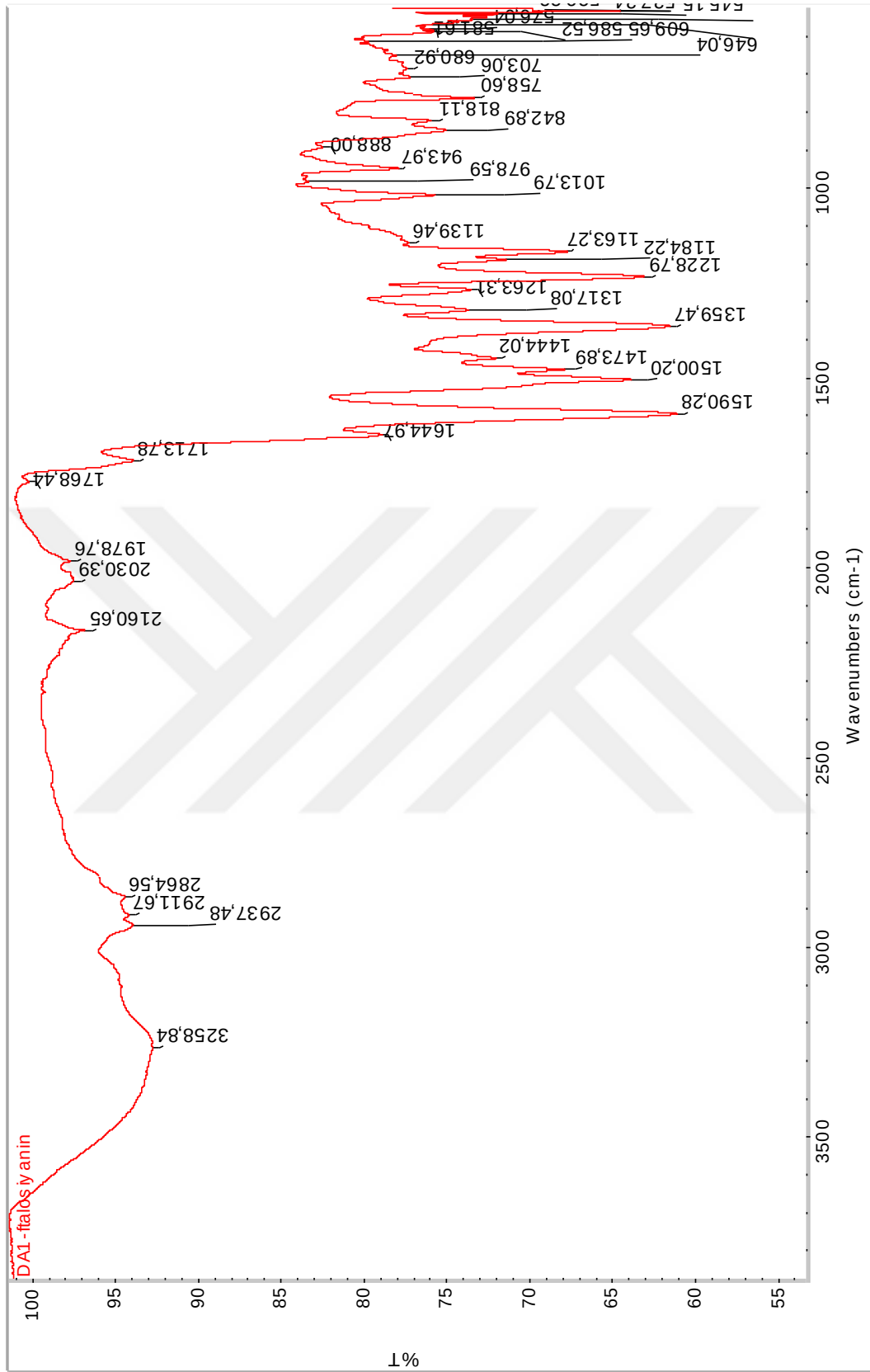
Şekil 6.31 Sentezlenen ftalosiyanın Bileşik 12

6.2.14 Bileşik 12'nin Spektral Analiz Verileri

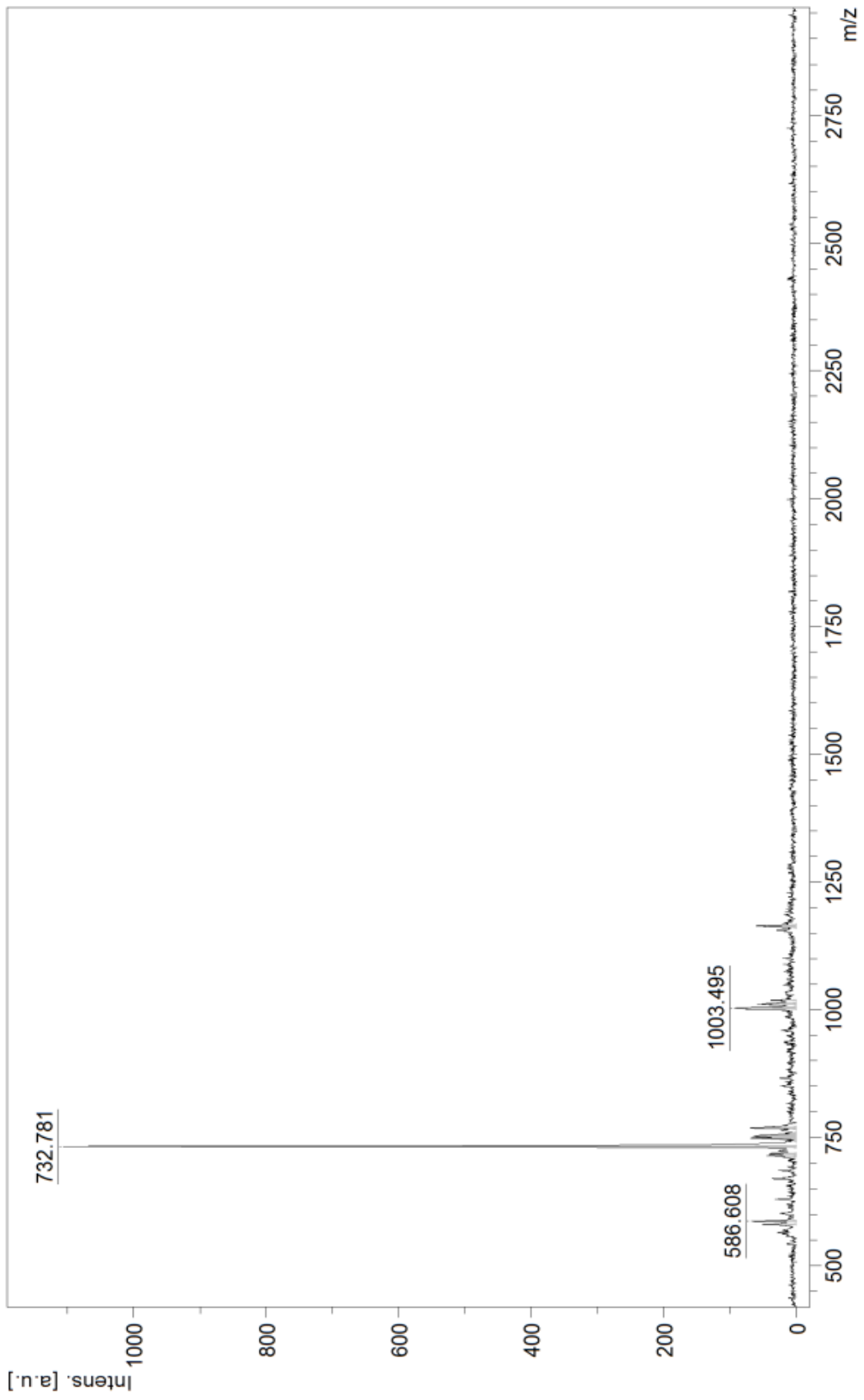
FTIR (ATR): ν = 3258 (N-H gerilimi), 2937, 2911, 2864 (alifatik C-H gerilimleri), 1644 (C=O gerilimi), 1590 (C=N gerilimi), 1500, 1473, 1444 (aromatik C=C gerilimleri), 1163 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

MALDI TOF MS: m/z $[M+H]^+$ Hesaplanan= 1763.32 g/mol ($\text{C}_{100}\text{H}_{88}\text{N}_{20}\text{O}_8\text{Zn}$), Bulunan= 1003.5 ($M-4\times\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$)⁺, 732.8 ($M-(\text{C}_{32}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{Zn}+4\times\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2)$)⁺, 586.7 ($M-4\times\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$)⁺ m/z .

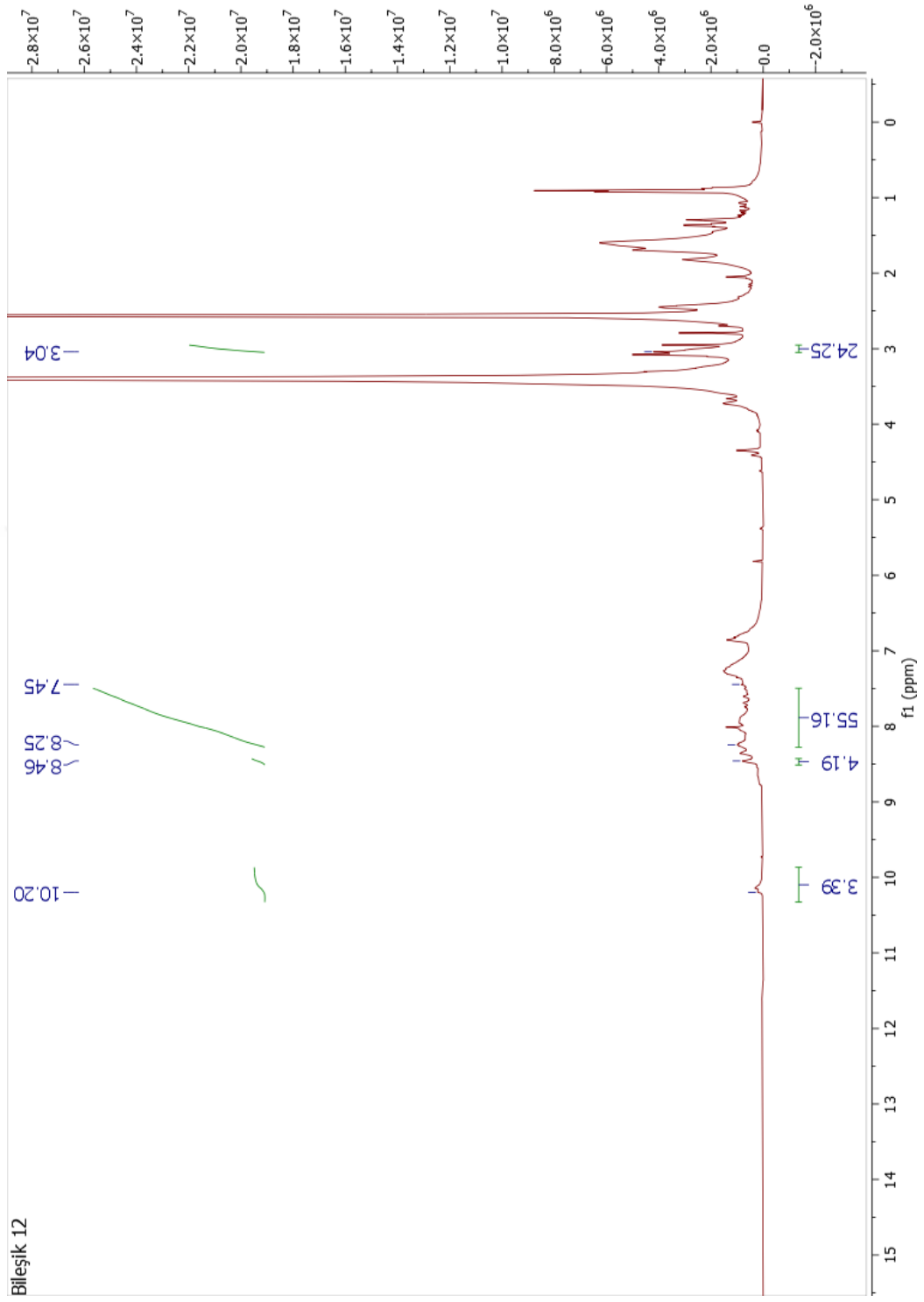
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.04 (s, 24H, N-CH₃), 7.45-8.25 (m, 55H, ArH), 8.46 (s, 4H, =CH), 10.20 (s, 4H, NH) ppm.



Şekil 6.32 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu

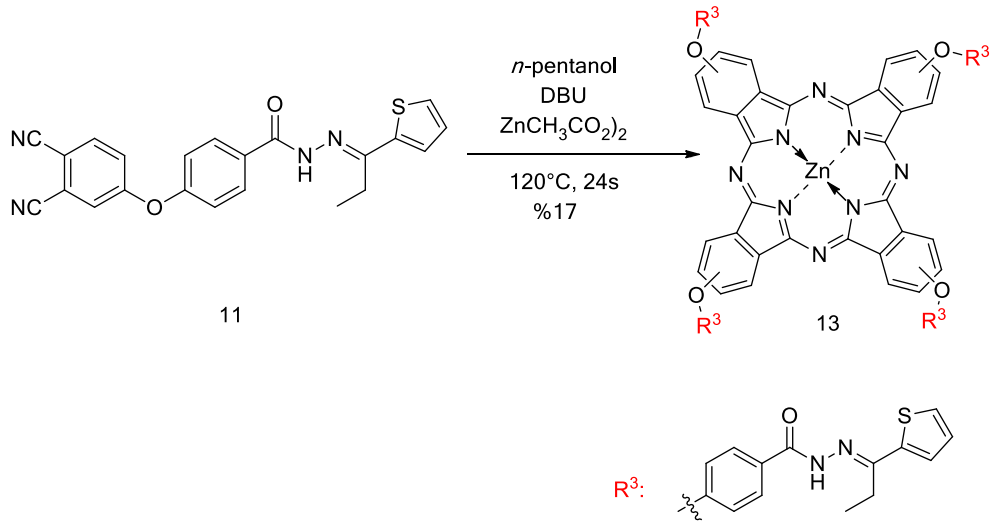


Şekil 6.33 Bileşik 12'nin kütle spektrumu



Şekil 6.14 Bileşik 12'nin ^1H -NMR spektrumu

6.2.15 Çinko (II) Ftalosiyanin 2'nin (Bileşik 13, C₉₂H₇₆N₁₆O₈S₄Zn) Sentezi



Şekil 6.35 Bileşik 13'ün sentez reaksiyonu

Yaklaşık 100 mg **Bileşik 11**, 4 ml *n*-pentanol ile azot gazı altında çözülmüştür. Üzerine 50 mg kadar çinko asetat eklenmiştir ve azot gazı altında karıştırılarak çözünmesi beklenmiştir. Çözündükten sonra bazik ortam oluşturmak için 3 damla kadar DBU eklenmiştir. 24 saat boyunca 120 °C'de yağ banyosunda azot gazı altında karıştırılması sağlanmıştır. Maddenin (**Bileşik 13**) yeşile döndüğü gözlenmiştir. 50 ml hekzan ile çöktürülmesi sağlanmıştır. Metanol ve etanol ile yıkandıktan sonra çeker ocakta saat camında kurutulmuştur. (Verim: %15)



Şekil 6.36 Sentezlenen ftalosiyanin Bileşik 13

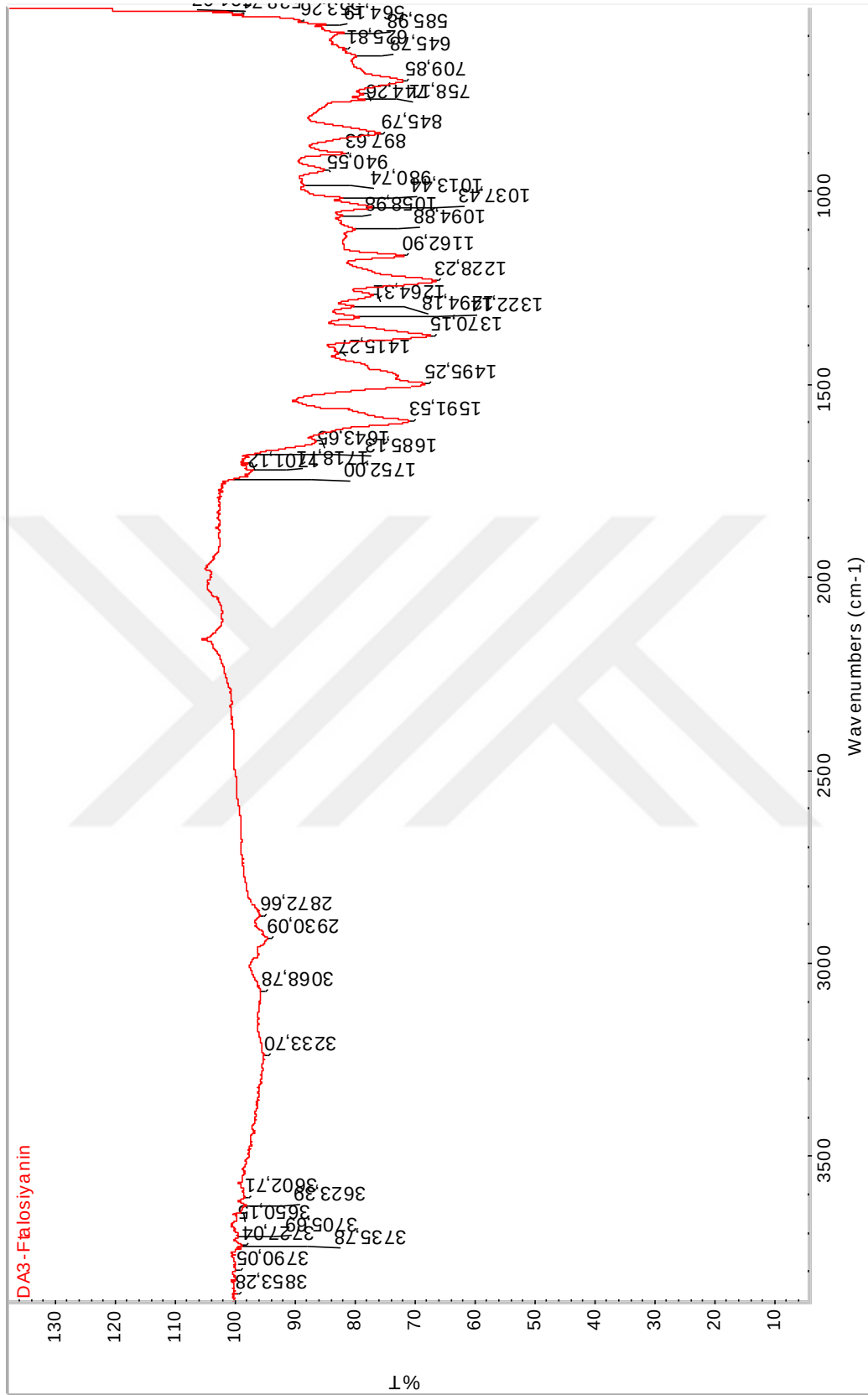
6.2.16 Bileşik 13'ün Spektral Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3233 (N-H gerilimi), 3068 (aromatik C-H gerilimi), 2930, 2872, (alifatik C-H gerilimleri), 1643 (C=O gerilimi), 1591 (C=N gerilimi), 1495, 1415 (aromatik C=C gerilimleri), 1162 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

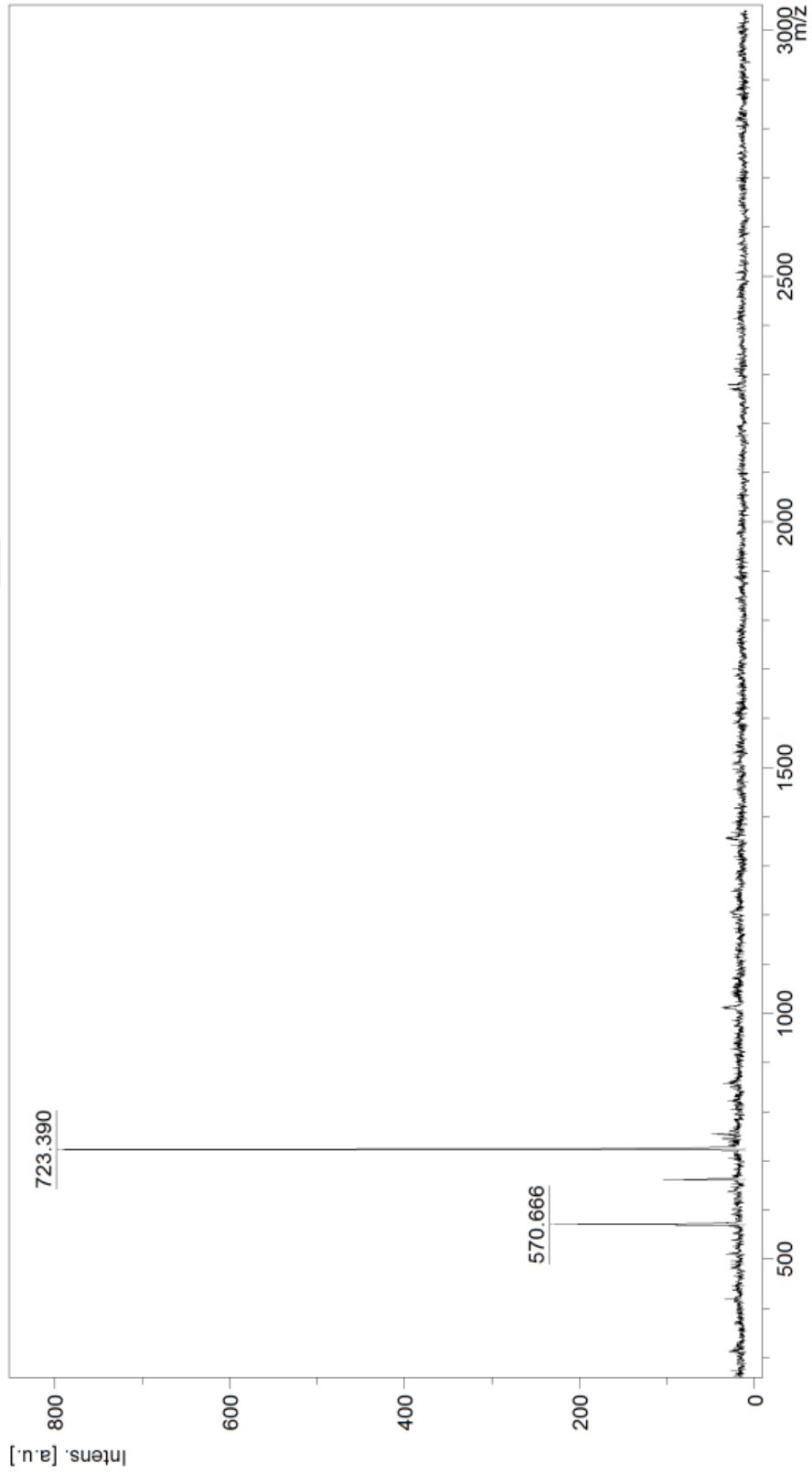
MALDI TOF MS: m/z $[M+H]^+$, Hesaplanan= 1727.34 g/mol $\text{C}_{92}\text{H}_{76}\text{N}_{16}\text{O}_8\text{S}_4\text{Zn}$, Bulunan= 723.390 $(M-4\times\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})^+$, 570.666 $(M-4\times\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})^+$ m/z .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.85-1.24 (m, 20H, CH_2 ve CH_3), 7.48-8.32 (m, 52H, ArH), 10.07 (s, 4H, NH).

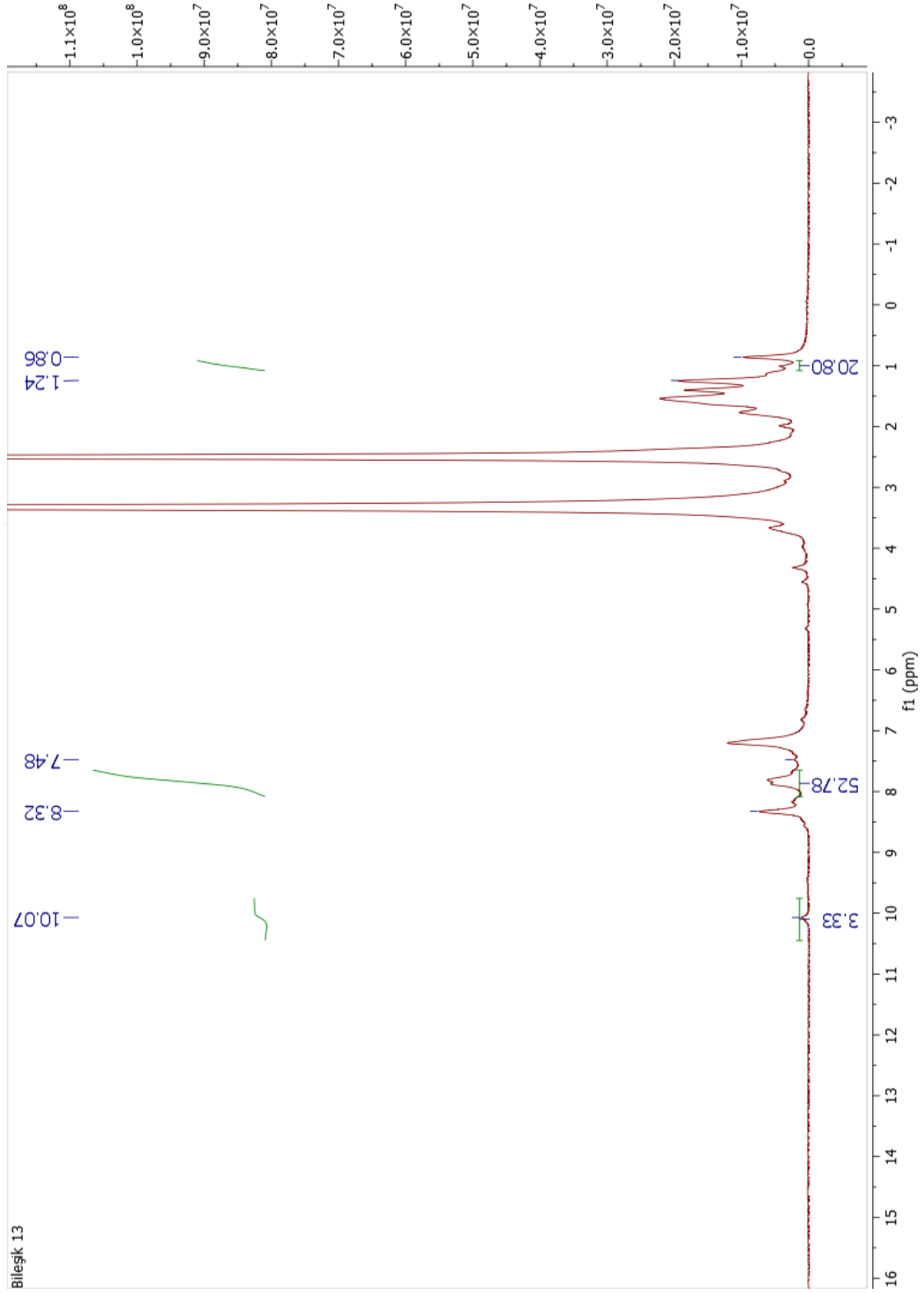




Şekil 6.37 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu



Şekil 6.38 Bileşik 13'ün kütle spektrumu



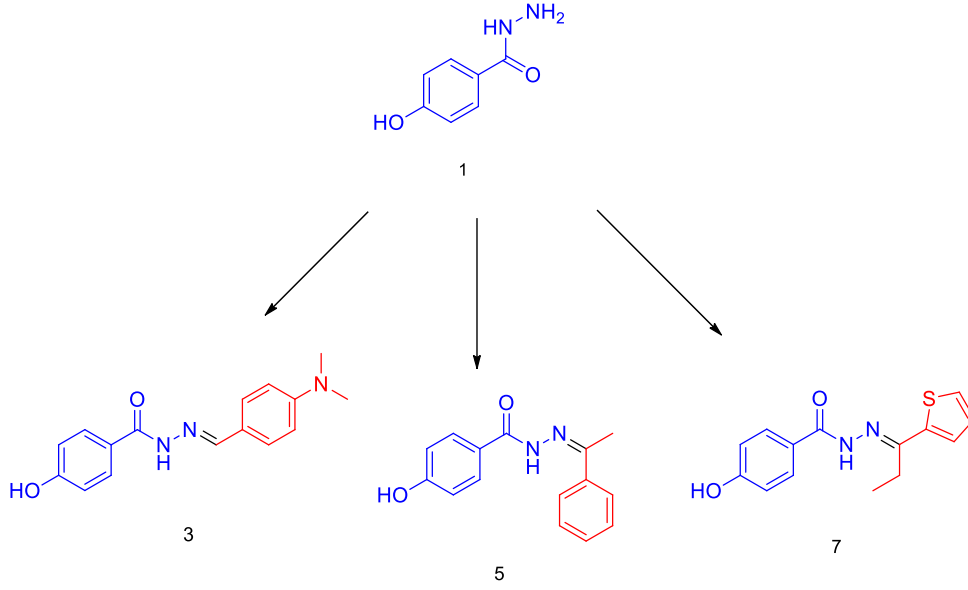
Şekil 6.19 Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumu

Bu tezde, fotokimyasal özellik gösterebilecek yeni hidrazon türevi ftalosiyaninlerin sentezi, saflaştırılması ve karakterizasyonu üzerine odaklanılmıştır. Çalışma boyunca elde edilen bulgular, bu bileşiklerin kanser tedavisi ve diğer biyomedikal uygulamalarda kullanıma potansiyelini vurgulamaktadır.

Fotokimyasal özellikler incelendiğinde, sentezlenen bileşiklerin fotodinamik terapi için uygun özellikler sergileyebileceği görülmüştür. Özellikle, bu bileşiklerin farklı dalga boylarında yüksek ışık emme kapasitesine sahip olabileceği ve etkin bir şekilde reaktif oksijen türleri üretebileceği düşünülmektedir. Bu, onların kanser hücrelerine karşı etkin bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

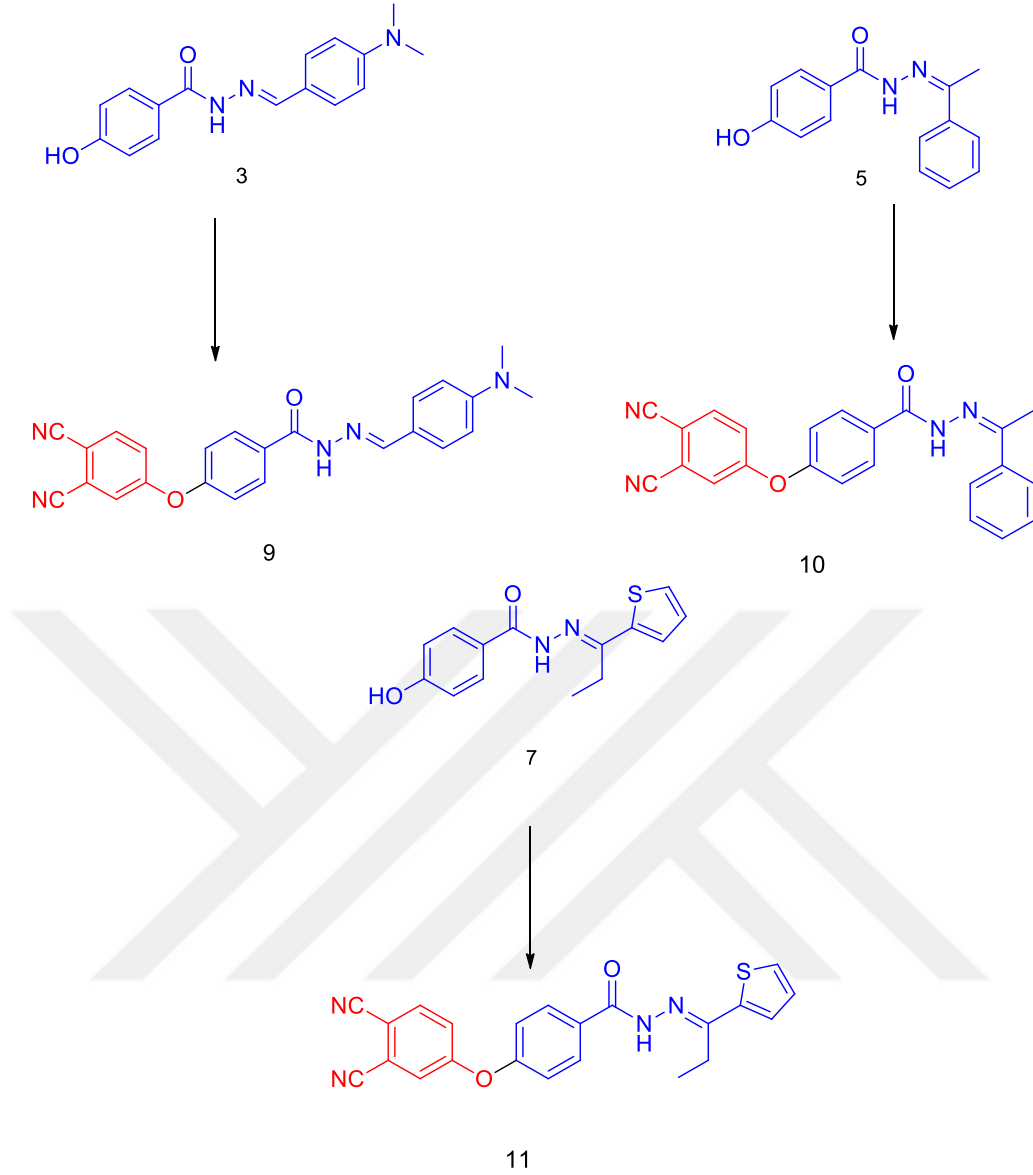
Bu çalışmada fotokimyasal özellik gösterebilecek yeni hidrazon türevi ftalosiyaninleri sentezlemek üzere, çeşitli kimyasal bileşiklerin sentezi ve reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, 4-hidroksibenzohidrazid (**Bileşik 1**) ve 4-(dimetilamino)-benzaldehyd (**Bileşik 2**) kullanılarak, asetik asit katalizörlüğünde etanol içerisinde 3 saat reflüks edilmiştir. Reaksiyon sonrası elde edilen parlak turuncu ürün, 4-Hidroksibenzoik asit 2-[[4-(dimetilamino)fenil]metilen]hidrazid (**Bileşik 3**) %83 verim ile izole edilmiştir.

İkinci olarak, 4-hidroksibenzohidrazid (**Bileşik 1**) ile asetofenon (**Bileşik 4**) aynı koşullar altında reaksiyona sokulmuş ve kırık beyaz ürün, (Z)-4-hidroksi-N'-(1-(feniletiliden)benzohidrazid (**Bileşik 5**) %41 verim ile elde edilmiştir. Benzer şekilde, 1-(2-tiyenil)-1-propanon (**Bileşik 6**) ile reaksiyona sokulan 4-hidroksibenzohidrazid (**Bileşik 1**) sonucu yine kırık beyaz bir ürün olan (E)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid (**Bileşik 7**) %41 verim ile izole edilmiştir.



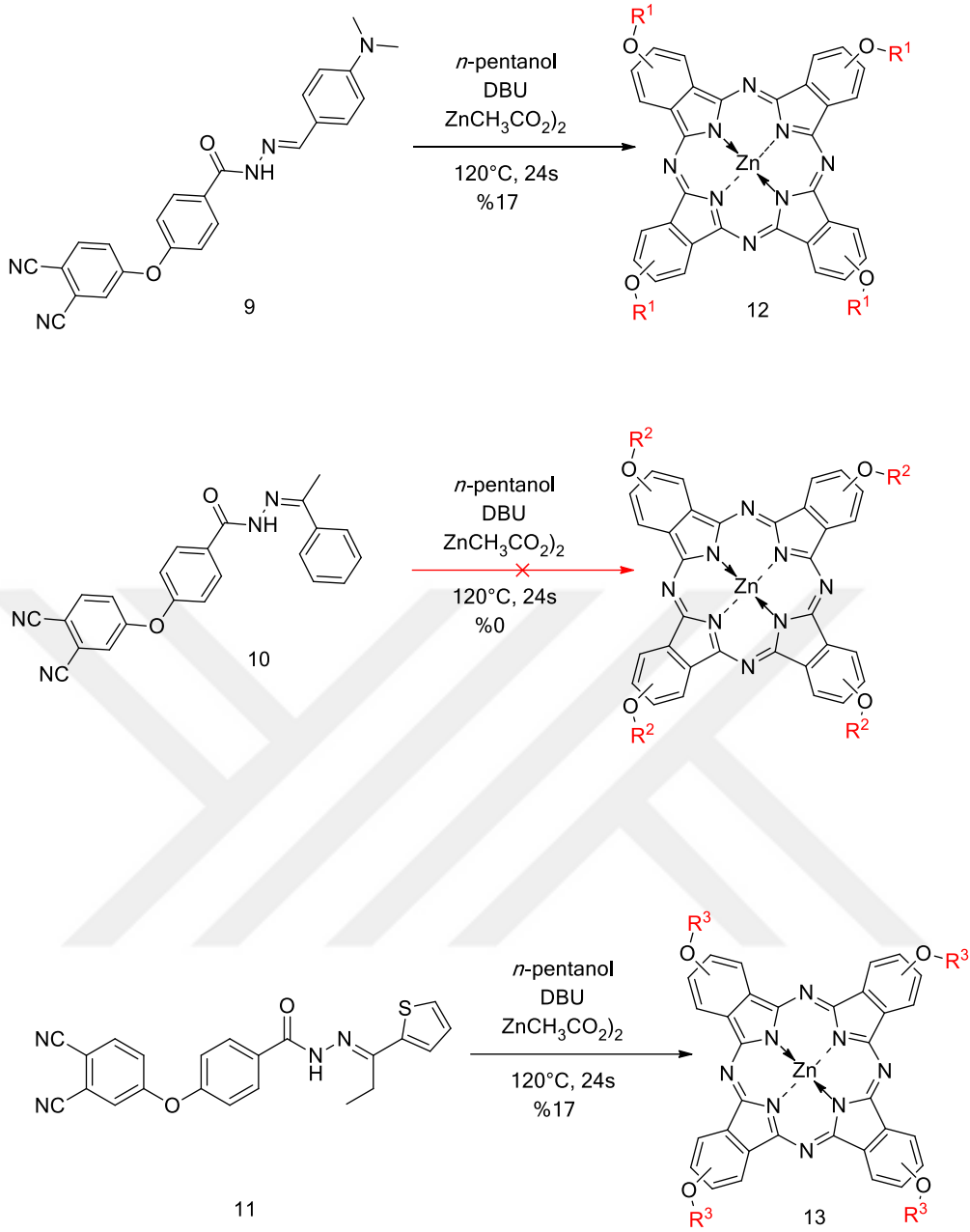
Şekil 7.1 Sentezlenen yeni hidrazon türevi bileşikler

Devamında, 4-nitroftalonitril (**Bileşik 8**) ile 4-Hidroksibenzoik asit 2-[[4-(dimetilamino)fenil]metilen]hidrazid (**Bileşik 3**) ve potasyum karbonat varlığında DMF içinde reaksiyona sokularak, (*E*)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(dimetilamino)(benziliden)benzohidrazid (**Bileşik 9**) %80 verim ile elde edilmiştir. Aynı bileşik (**Bileşik 8**) ve (*Z*)-4-hidroksi-N'-(1-(feniletiliden)benzohidrazid (**Bileşik 5**) ile yapılan reaksiyon %3 verim ile sonuçlanmış ve düşük verim alınmıştır. Son olarak, (*E*)-4-hidroksi-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid (**Bileşik 7**) ile reaksiyon sonucu (*E*)-4-(3,4-disiyanofenoksi)-N'-(1-(tiyofen-2-il)propiliden)benzohidrazid (**Bileşik 11**) %46 verim ile izole edilmiştir.



Şekil 7.2 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalonitril bileşikleri

Daha sonra, **Bileşik 9** ve **Bileşik 11**, *n*-pentanol ve çinko asetat ile bazik ortamda 120 °C’de reflüks edilerek sırasıyla **Bileşik 12** ve **Bileşik 13** elde edilmiştir. **Bileşik 12** %17, **Bileşik 13** ise %15 verim ile izole edilmiştir.



Şekil 7.3 Sentezlenen yeni hidrazon türevi ftalosiyanın bileşikleri

Bu sonuçlar, hidrazon türevi ftalosiyanınlerin kanser tedavisinde yenilikçi ve etkili bir yaklaşım sunabileceğini göstermektedir. Gelecekte, bu bileşiklerin *in vivo* testlerle daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve potansiyel klinik uygulamalarının araştırılması önerilmektedir. Ayrıca, ftalosiyanınlerin kimyasal yapılarının modifikasyonu biyolojik aktivitelerinin ve çözünürlüklerinin daha da iyileştirilmesi yönünde çalışmalar yapılabilir.

- [1] A. Günsel, A. T. Bilgiçli, B. Tüzün, H. Pişkin, G. Y. Atmaca, A. Erdoğan, M. N. Yarasir, "Synthesis of tetra-substituted phthalocyanines bearing 2-(ethyl (m-tolyl) amino) ethanol: Computational and photophysical studies," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 373, pp. 77-86, 2019.
- [2] A. G. Yurttaş, A. M. Sevim, K. Çınar, G. Y. Atmaca, A. Erdoğan, A. Gül, "The effects of zinc (II) phthalocyanine photosensitizers on biological activities of epitheloid cervix carcinoma cells and precise determination of absorbed fluence at a specific wavelength," *Dyes and Pigments*, vol. 198, art. no. 110012, 2022.
- [3] L. M. Lourenço, S. Beirão, A. Melo, R. Fernandes, J. P. Tomé, "Thioglycerol-porphyrin-chlorin and-phthalocyanine derivatives for photodynamic therapy of UM-UC-3 bladder cancer cells," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 442, art. no. 114768, 2023.
- [4] D. Li, S. Cai, P. Wang, H. Cheng, B. Cheng, Y. Zhang, G. Liu, "Innovative design strategies advance biomedical applications of phthalocyanines," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 12, no. 22, art. no. 2300263, 2023.
- [5] B. Köksoy, M. Durmuş, M. Bulut, "Potential photosensitizer candidates for PDT including 7-oxy-3-thiomethylphenyl coumarino-phthalocyanines," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 498, art. no. 119137, 2019.
- [6] B. S. Bilen, M. Özçeşmeci, N. Koçyiğit, T. Elgün, A. G. Yurttaş, E. Hamuryudan, "Glycosylated zinc (II) phthalocyanine photosensitizer: Synthesis, photophysical properties and in vitro photodynamic activity on breast cancer cell line," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1295, art. no. 136688, 2024.
- [7] G. Y. Atmaca, "Measurement of singlet oxygen generation of 9 (Hydroxymethyl) anthracene substituted silicon phthalocyanine by sonophotophysical and photochemical studies," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1226, vol. 129320, 2021.
- [8] C. V. Dang, "Convergence to Cure Cancer through Research", *Cancer Res*, vol. 78, no. 1, pp. 3-4, 2018.
- [9] A. Sudhakar, "History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods", *Journal of Cancer Science & Therapy*, vol. 1, no. 2, i-iv, 2009.
- [10] G. Murti, "Rous Sarcoma Virus Infection," *Science Photo Library*, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.sciencephoto.com/media/690203/view/rous-sarcoma-virus-infection-tem>. [Erişim: 12.03.2024].
- [11] W. Jiang, "Stage of Apoptosis in Cancer Cells," *Bio Render*, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.biorender.com/template/stage-of-apoptosis-in-cancer-cells>. [Erişim: 12.03.2024].

- [12] G.T. Diamandopoulos, "Cancer: An historical perspective", *Anticancer Research*, vol. 16, pp. 1595-1602, 1996.
- [13] S. Moore, "What Happens to Cancer Cells When They Die," *Live Science*, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.livescience.com/health/cancer/what-happens-to-cancer-cells-after-theyre-killed-by-treatments>. [Erişim:12.03.2024].
- [14] Çeyrek Mühendis, "Hücre Ölümü Nasıl Gerçekleşir," Çeyrek Mühendis, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.ceyrekmuhendis.com/hucre-olumu-nasil-gerceklesir/>. [Erişim: 12.03.2024].
- [15] O. Glasser, "Wilhelm Conrad Röntgen and the early history of the Roentgen rays", *Norman Publishing*, no. 1, 1993.
- [16] M. Mian, M. Tinelli, E. De March, G. Turri, V. Meneghini, N. Pescosta, R. Zambello, "Bortezomib, thalidomide and lenalidomide: Have they really changed the outcome of multiple myeloma?", *Anticancer research*, vol. 36, no. 3, pp. 1059-1065, 2016.
- [17] K. Takahashi, S. Yamanaka, "Induced pluripotent stem cells in medicine and biology", *Development*, vol. 140, no. 12, pp. 2457-2461, 2013.
- [18] H. M. Goodman, "Endocrinology concepts for medical students", *Advances in physiology education*, vol. 25, no. 4, pp. 213-224, 2001.
- [19] J. Folkman, "The role of angiogenesis in tumor growth", In *Seminars in cancer biology*, vol. 3, no. 2, pp. 65-71, 1992.
- [20] J. Huang, N. Chen, J. Huang, E. Liu, J. Xue, S. Yang, J. Sun, "Metal phthalocyanine as photosensitizer for photodynamic therapy (PDT) Preparation, characterization and anticancer activities of an amphiphilic phthalocyanine ZnPcS 2 P 2," *Science in China Series B: Chemistry*, vol. 44, pp. 113-122, 2001.
- [21] J. Kim, W. Lim, S. Kim, S. Jeon, Z. Hui, K. Ni, O. Kim, "Photodynamic therapy (PDT) resistance by PARP 1 regulation on PDT-induced apoptosis with autophagy in head and neck cancer cells," *Journal of oral pathology & medicine*, vol. 43, no. 9, pp. 675-684, 2014.
- [22] N. M. Amal, M. Shiddiq, B. Arminah, D. Tahir, "High reactive oxygen species produced from fluorescence carbon dots for anticancer and photodynamic therapies: A review," *Luminescence*, vol. 37, no. 12, pp. 2006-2017, 2022.
- [23] X. H. Peng, S. F. Chen, B. Y. Zheng, B. D. Zheng, Q. F. Zheng, X. S. Li, J. D. Huang, "Comparison between amine-terminated phthalocyanines and their chlorambucil conjugates: Synthesis, spectroscopic properties, and in vitro anticancer activity," *Tetrahedron*, vol. 73, no. 4, pp. 378-384, 2017.
- [24] A. F. Gazdar, J. D. Minna, "Multifocal lung cancers—clonality vs field cancerization and does it matter?", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 101, no. 8, pp. 541-543, 2009.
- [25] C. Y. Kadam, S. A. Abhang, "Apoptosis markers in breast cancer therapy", *Advances in clinical chemistry*, vol. 74, pp. 143-193, 2016.
- [26] J. S. Levine, D. J. Ahnen, "Adenomatous polyps of the colon", *New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 24, pp. 2551-2557, 2006.

- [27] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, "Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians", vol. 61, no. 2, pp. 69-90, 2011.
- [28] W. Hilgers, S. E. Kern, "Molecular genetic basis of pancreatic adenocarcinoma", *Genes, Chromosomes and Cancer*, vol. 26, no. 1, pp. 1-12, 1999.
- [29] S. R. Balusamy, S. Ramani, S. Natarajan, Y. J. Kim, H. Perumalsamy, "Integrated transcriptome and in vitro analysis revealed anti-proliferative effect of citral in human stomach cancer through apoptosis", *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, art. no. 4883, 2019.
- [30] T. Pejovic, P. E. Schwartz, "Leukemias", *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 45, no. 3, pp. 866-878, 2002.
- [31] A. Al-Mulla, "A review: biological importance of heterocyclic compounds", *Der Pharma Chemica*, vol. 9, no. 13, pp. 141-147, 2017.
- [32] B. A. Trofimov, N. A. Nedolya, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry III", *A Review of the Literature*, pp. 1995–2007, 2008.
- [33] H. Sachdeva, S. Khaturia, M. Saquib, N. Khatik, A. R. Khandelwal, R. Meena, K. Sharma, "Oxygen-and sulphur-containing heterocyclic compounds as potential anticancer agents", *Applied Biochemistry and Biotechnology*, vol. 194, no. 12, pp. 6438-6467, 2022.
- [34] B. Belmen, "Biyolojik Aktiviteye Sahip Olabilecek Yeni Kumarin Türevlerinin Tasarımı," art. no. 690851, 2021.
- [35] R. P. Verma, "Cytotoxicity of heterocyclic compounds against various cancer cells: a quantitative structure–activity relationship study", *Bioactive Heterocycles III*, pp. 53-86, 2007.
- [36] N. T. Mohammadian, K. Zare, M. Monajjemi, "S-NICS Investigation for Heterocyclic Anticancer Compounds", *Oriental Journal of Chemistry*, vol. 33, no. 4, pp. 1595-1602, 2017.
- [37] I. Ali, M. Nadeem Lone, Z. A. Al-Othman, A. Al-Warthan, M. Marsin Sanagi, "Heterocyclic scaffolds: centrality in anticancer drug development", *Current drug targets*, vol. 16, no. 7, pp. 711-734, 2015.
- [38] K. Haider, M. Shafeeque, S. Yahya, M. S. Yar, "A comprehensive review on pyrazoline based heterocyclic hybrids as potent anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, vol. 5, art. no. 100042, 2022.
- [39] D. E. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain, "Photodynamic therapy for cancer", *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 380-387, 2003.
- [40] X. Li, B. D. Zheng, X. H. Peng, S. Z. Li, J. W. Ying, Y. Zhao, J. Yoon, "Phthalocyanines as medicinal photosensitizers: Developments in the last five years," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 379, pp. 147-160, 2019.
- [41] V. P. Perevalov, E. G. Vinokurov, K. V. Zuev, E. A. Vasilenko, A. Y. Tsivadze, "Modification and application of metal phthalocyanines in heterogeneous systems," *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, vol. 53, pp. 199-214, 2017.

- [42] J. M. Robertson, I. Woodward, "An X-Ray Study of the Structure of the Phthalocyanines. Part III. The Metal-Free, Nickel, Copper and Platinum Complexes", *J. Chem. Soc.*, pp. 219-230, 1937.
- [43] P. A. Barrett, D. A. Frye, R. P. Linstead, "Phthalocyanines and associated compounds. Part XIV. Further investigations of metallic derivatives", *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, pp. 1157-1163, 1938.
- [44] M. Selçukoğlu, "Fluorlu gruplar içeren ftalosiyaninler," Doktora tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, art. no. 166286, 2005.
- [45] K. Sakamoto, E. Ohno-Okumura, "Syntheses and functional properties of phthalocyanines", *Materials*, vol. 2, no. 3, pp. 1127-1179, 2009.
- [46] D. Gounden, N. Nombona, W. E. Van Zyl, "Recent advances in phthalocyanines for chemical sensor, non-linear optics (NLO) and energy storage applications," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 420, art. no. 213359, 2020.
- [47] A. A. Fadda, R. E. El-Mekawy, N. N. Soliman, A. M. Allam, M. T. Abdelaal, "Synthesis, characterization, antioxidant and antitumor evaluation of new phthalocyanines containing peripherally functionalized fused heterocyclic compounds", *Dyes and Pigments*, vol. 155, pp. 300-312, 2018.
- [48] S. Arslan, "Phthalocyanines: Structure, synthesis, purification and applications," *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*, vol. 6, no. 2/2, pp. 188-197, 2016.
- [49] D. G. Solgun, S. Özdemir, M. S. Ağırtaş, et al, "Synthesis and biological properties of benzyl 2-(oxy)benzoate-substituted silicon phthalocyanine," *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2024.
- [50] H. Pekbelgin Karaoğlu, "Effect of Direct Alkyne Substitution on the Photophysical Properties of Two Novel Octasubstituted Zinc Phthalocyanines," *ChemistryOpen*, e202300295, 2024.
- [51] F. A. Kılıçarslan, "Synthesis, Spectral, and Fluorescence Studies of Fluorophenyl Methoxy Substituted Nicked Phthalocyanine Complex," *J Fluoresc* 33, pp. 2461-2467, 2023.
- [52] C.Y. Boyar, "Yeni tür ftalosiyaninlerin sentezi, karakterizasyonu ve spektroskopik özelliklerinin araştırılması" Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü, art. no. 501259, 2018.
- [53] G. D. Bajju, S. K. Anand, G. Devi, "Axially ligated zirconium (IV) tetraphenylporphyrin: Synthesis, characterization, and biological activity," *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2014.
- [54] E. Alici, A. T. Bilgili, B. Tuezzen, A. Günsel, G. Arabacı, M. N. Yarasir, "Alkyl chain modified metalophthalocyanines with enhanced antioxidant-antimicrobial properties by doping Ag^+ and Pd^{2+} ions," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1257, art. no. 132634, 2022.
- [55] H. Y. Yenilmez, N. Farajzadeh, G. Tollu, N. G. Kuşçulu, D. Bahar, S. Özdemir, Z. A. Bayır, "Silicon Phthalocyanines as Anti-infectious, Antioxidant, and Anticancer Agents," *ChemistrySelect*, vol. 8, no. 19, e202300856, 2023.

- [56] D. Mitton, R. Ackroyd, "History of photodynamic therapy in Great Britain," *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, vol. 2, no. 4, pp. 239-246, 2005.
- [57] S. Liao, M. Cai, R. Zhu, T. Fu, Y. Du, J. Kong, X. Yin, "Antitumor effect of photodynamic therapy/sonodynamic therapy/sono-photodynamic therapy of chlorin e6 and other applications," *Molecular Pharmaceutics*, vol. 20, no. 2, pp. 875-885, 2023.
- [58] RPMC Lasers, "Red Laser Diodes for Photodynamic Therapy," *Rpmc Lasers*, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.rpmclasers.com/blog/red-laser-diodes-for-photodynamic-therapy/>. [Erişim: 13.03.2024].
- [59] R. Matshitse, B.P. Ngoy, M. Managa, J. Mack, T. Nyokong, "Photophysical properties and photodynamic therapy activities of detonated nanodiamonds-BODIPY-phthalocyanines nanoassemblies," *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 26, pp. 101-110, 2019.
- [60] Z. Huang, "Photodynamic therapy in China: Over 25 years of unique clinical experience: Part two—Clinical experience," *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, vol. 3, no. 2, pp. 71-84, 2006.
- [61] H. Chen, Y. Wan, X. Cui, S. Li, C. S. Lee, "Recent advances in hypoxia-overcoming strategy of aggregation-induced emission photosensitizers for efficient photodynamic therapy," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 24, art. no. 2101607, 2021.
- [62] S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kędzierska, K. Knap-Czop, J. Kulbacka, "Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations," *Biomedicine & pharmacotherapy*, vol. 106, pp. 1098-1107, 2018.
- [63] J. Rak, P. Pouckova, J. Benes, D. Vetvicka, "Drug delivery systems for phthalocyanines for photodynamic therapy," *Anticancer research*, vol. 39, no. 7, pp. 3323-3339, 2019.
- [64] E. C. Aniogo, B. Plackal Adimuriyil George, H. Abrahamse, "The role of photodynamic therapy on multidrug resistant breast cancer," *Cancer cell international*, vol. 19, no. 1, pp. 91, 2019.
- [65] S. Belden, "Photodynamic therapy: How it works and the benefits of PDT," *All About Vision*, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.allaboutvision.com/conditions/macula/photodynamic-therapy-pdt/>. [Erişim: 13.03.2024].
- [66] G. Karanlık, C. C. Karanlık, G. Y. Atmaca, A. Erdoğan, "Comparative evaluation of singlet oxygen generation of new tetra-schiff base substituted zinc phthalocyanine by photochemical and sonophotochemical techniques," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1299, art. no. 137233, 2024.
- [67] S. I. Umemura, N. Yumita, R. Nishigaki, K. Umemura, "Sonochemical activation of hematoporphyrin: a potential modality for cancer treatment," in *Proceedings., IEEE Ultrasonics Symposium*, vol. 1989, pp. 955-960,
- [68] X. Wang, W. Zhang, Z. Xu, Y. Luo, D. Mitchell, R. W. Moss, "Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced breast carcinoma: a report of 3 cases," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 8, no. 3, pp. 283-287, 2009.

- [69] I. D. Burtsev, Y. B. Platonova, A. N. Volov, L. G. Tomilova, "Synthesis, characterization and photochemical properties of novel octakis (p-fluorophenoxy) substituted phthalocyanine and its gallium and indium complexes," *Polyhedron*, vol. 188, art. no. 114697, 2020.
- [70] J. Chen, L. Hou, K. Zheng, J. Wang, N. Chen, J. Huang, J. Xue, "Blood distribution and plasma protein binding of PHOTOCYANINE: a promising phthalocyanine photosensitizer in phase II clinical trials," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 153, art. no. 105491, 2020.
- [71] F. Ayaz, D. Yetkin, A. Yüzer, K. Demircioğlu, M. Ince, "Non-canonical anti-cancer, anti-metastatic, anti-angiogenic and immunomodulatory PDT potentials of water soluble phthalocyanine derivatives with imidazole groups and their intracellular mechanism of action," *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 39, art. no. 103035, 2022.
- [72] J. Chen, Y. Fang, H. Liu, N. Chen, S. Chen, J. Xue, "Quinolin-8-yloxy-substituted zinc (II) phthalocyanines for enhanced in vitro photodynamic therapy," *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 22, no. 09/10, pp. 807-813, 2018.
- [73] E. K. McRae, D. E. Nevonen, S. A. McKenna, V. N. Nemykin, "Binding and photodynamic action of the cationic zinc phthalocyanines with different types of DNA toward understanding of their cancer therapy activity," *Journal of inorganic biochemistry*, vol. 199, art. no. 110793, 2019.
- [74] G. Y. Atmaca, M. Aksel, M. D. Bilgin, A. Erdoğan, "Comparison of sonodynamic, photodynamic and sonophotodynamic therapy activity of fluorinated pyridine substituted silicon phthalocyanines on PC3 prostate cancer cell line," *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 42, art. no. 103339, 2023.
- [75] M. Cozzolino, L. Pesce, D. Pezzuoli, C. Montali, L. Brancalione, L. Cavanna, C. Viappiani, "Apomyoglobin is an efficient carrier for zinc phthalocyanine in photodynamic therapy of tumors," *Biophysical Chemistry*, vol. 253, art. no. 106228, 2019.
- [76] Y. Y. Zhao, X. Zhang, Z. Chen, Y. Xu, H. Kim, H. Jeong, J. Yoon, "Supramolecular phthalocyanine assemblies-enhanced synergistic photodynamic and photothermal therapy guided by photoacoustic imaging," *Aggregate*, e514, 2024.
- [77] Bezmialem, "Yapısal Analiz ve Miktar Tayini", Bezmialem, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://bezmialem.edu.tr/ilacarastirma/tr/Sayfalar/Yapisal-Analiz-Ve-Miktar-Tayini.aspx>. [Erişim: 28.03.2024].
- [78] Gebze Teknik Üniversitesi, "microflex® LRF," Terra Analiz, [Çevrimiçi]. Mevcut: <https://www.terraanaliz.com.tr/microflex-lrf>. [Erişim: 07.06.2024].

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. D. Abdullahoglu, O. T. Gunkara, G. Yasa Atmaca, K. Celep, “Sono-Fotosensitizer Amaçlı Yeni Hidrazon Türevi Ftalosiyeninlerin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu” Munzur 6. Uluslararası Uygulamalı Bilimler Konferansı, 2024.

