**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# SONO-FOTODİNAMİK TERAPİYE YÖNELİK FOTOSENSİTİZER SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**Sena Nur ALEGÖZ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Temmuz, 2025

**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# SONO-FOTODİNAMİK TERAPİYE YÖNELİK FOTOSENSİTİZER SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Sena Nur ALEGÖZ tarafından hazırlanan tez çalışması 18.07.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

**Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Göknur YAŞA ATMACA, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Pınar ŞEN, Üye
Üsküdar Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Sono-Fotodinamik Terapiye Yönelik Fotosensitizer Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi" 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.

Sena Nur ALEGÖZ

İmza

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin FBG-2025-6643 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Bu çalışma, "Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı 2022/2" kapsamında 1649B022207016 başvuru numarası ile desteklenmiştir.



*Aileme*

# TEŞEKKÜR

Yıldız Teknik Üniversitesi'ndeki eğitim hayatım boyunca bana yol gösteren, cesaret veren, inanan; desteğini, sabrını ve engin tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur ve onur duyduğum çok kıymetli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ'a,

Bu zorlu süreçte karşılıksız sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, beni sakinleştiren, eğlendiren, benden çok beni düşünen ve koruyan; hayatıma renk katan biricik akademik kız kardeşim Arş. Gör. Sadegül FIRAT ÖCAL'a,

Akademik bilgi ve tecrübesiyle bu süreci kolaylaştıran; uzakta da olsa desteğini her zaman hissettiren, bana benden çok inanan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Erem AHMETALİ'ye,

Çalışmalarım esnasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ceren CAN KARANLIK ve Dr. Öğr. Üyesi Gürkan KARANLIK'a,

Akademik hayatımı güzelleştiren, mesleğimi daha çok sevmemi sağlayan; güler yüzleri ve bitmeyen enerjileriyle motivasyon ve neşe kaynağım olan sevgili öğrencilerime,

Yüksek lisans tezimi FBG-2025-6643 numaralı proje kapsamında destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Ayrıca, "2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı (2022/2)" kapsamında destekleyen TÜBİTAK-BİDEB'e (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Aaraştırma Kurumu- Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı),

Ve son olarak, daima bana inanan, güvenen, kararlarıma saygı duyan; maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme, annem Gül ALEGÖZ, babam Süleyman ALEGÖZ, kardeşlerim Zehra Nur ALEGÖZ ve Alperen Yiğit ALEGÖZ'e,

Teşekkürlerimi sunarım.

Sena Nur ALEGÖZ

# İÇİNDEKİLER

**SİMGE LİSTESİ** viii

**KISALTMA LİSTESİ** ix

**ŞEKİL LİSTESİ** x

**TABLO LİSTESİ** xiii

**ÖZET** xiii

**ABSTRACT** xiv

**1 GİRİŞ** 1

1.1 Literatür Özeti ..... 1

1.2 Tezin Amacı ..... 2

1.3 Hipotez ..... 2

**2 FTALOSİYANİNLER** 3

2.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi ..... 3

2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı ..... 4

2.3 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması ..... 5

2.4 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Özellikleri ..... 6

2.4.1 Fiziksel Özellikleri ..... 6

2.4.2 Kimyasal Özellikleri ..... 6

2.4.3 Spektral Özellikler ..... 6

2.4.4 Optik Özellikler ..... 6

**3 SONO-FOTODİNAMİK TERAPİ** 7

3.1 Fotodinamik Terapi ..... 7

3.1.1 Fotodinamik Terapi'nin Tarihçesi ..... 8

3.1.2 Fotodinamik Terapi'nin Bileşenleri ..... 8
3.1.2.1 Fotosensitizer ..... 8
3.1.2.2 Işık ..... 8
3.1.2.3 Singlet Oksijen ..... 9
3.1.3 Fotodinamik Terapi'nin Etki Mekanizması ..... 9
3.1.4 Fotofizikokimyasal Özellikler ..... 10
3.1.4.1 Floresans Kuantum Verimi ($\Phi_F$) ..... 10
3.1.4.2 Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\Phi_\Delta$) ..... 11
3.1.4.3 Fotodegradasyon Kuantum Verimi ($\Phi_d$) ..... 11
3.2 Sonodinamik Terapi (SDT) ..... 12
3.3 Sono-Fotodinamik Terapi (SPDT) ..... 13
**4 DENEYSEL KISIM** **15**
4.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler ..... 15
4.2 Kullanılan Cihazlar ..... 15
4.3 4-((4-klorofenil) tiyo) ftalonitril Sentezi ve Karakterizasyonu ..... 16
4.4 4-((4-bromofenil)tiyo) ftalonitril Sentezi ve Karakterizasyonu……...18
4.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-klorobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4Cl4NZnPc) Sentezi ve Karakterizasyonu……...20
4.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-bromobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4Br4NZnPc) Sentezi ve Karakterizasyonu…….....24
4.7 Foto-fizikokimyasal, Sonokimyasal ve Sono-Fotokimysal Ölçümler……27
4.7.1 Floresans Kuantum Verimi 27
4.7.2 Fotodegradasyon Kuantum Verimi……28
4.7.3 Singlet Oksijen Kuantum Verimi……30
**5 SONUÇ** **34**
**KAYNAKÇA** **36**
**TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR** **41**

# SİMGE LİSTESİ

| | |
|---|---|
| **A** | Absorbans değeri |
| **$N_A$** | Avogadro Sayısı |
| **$\lambda_{Eks}$** | Eksitasyon dalga boyu |
| **$\lambda_{Ems}$** | Emisyon dalga boyu |
| **F** | Emisyon eğrisi altında kalan alan |
| **$\Phi_F$** | Floresans kuantum verimi |
| **$\Phi_d$** | Fotodegradasyon kuantum verimi |
| **V** | Hacim |
| **η** | Kırılma indisi |
| **$\lambda_{max}$** | Maksimum dalga boyu |
| **t** | Maruziyet süresi |
| **ε** | Molar eksitasyon katsayısı |
| **nm** | Nanometre |
| **°C** | Santigrat derece |
| **$^1O_2$** | Singlet oksijen |
| **$S_1$** | Singlet uyarılmış durum |
| **$\Phi_\Delta$** | Singlet oksijen kuantum verimi |
| **$S_0$** | Temel durum |
| **$T_1$** | Triplet uyarılmış durum |

# KISALTMA LİSTESİ

| | |
|---|---|
| **Br** | Brom |
| **Cl** | Klor |
| **DBU** | 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-ene |
| **DMF** | N,N-dimetilformamid |
| **DMSO** | Dimetil sülfoksit |
| **DPBF** | 1,3-difenilizobenzofuran |
| **FDA** | U.S. Food and Drug Administration |
| **FT-IR** | Fourier Transform Infrared Spektroskopisi |
| **$^1$H-NMR** | Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| **ICI** | Imperial Chemical Industries |
| **MS** | Kütle Spektrometri |
| **NIR** | Yakın Kızılötesi |
| **PDT** | Fotodinamik Terapi |
| **PS** | Fotosensitizer |
| **ROS** | Reaktif Oksijen Türleri |
| **SDT** | Sonodinamik Terapi |
| **SPDT** | Sono-Fotodinamik Terapi |
| **TLC** | İnce Tabaka Kromatografi |
| **UV-Vis** | Ultraviyole-Görünür Bölge |
| **Zn** | Çinko |
| **$Zn(Ac)_2$** | Çinko asetat |
| **ZnPc** | Çinko Ftalosiyanin |

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 2.1** İzoindol halkası ..... **3**
**Şekil 2.2** Metalsiz ($H_2Pc$) ve metalloftalosiyanin (MPc) bileşikleri ..... **4**
**Şekil 2.3** Ftalosiyaninlerin adlandırılması ..... **5**
**Şekil 3.1** Fotodinamik terapi (PDT) uygulaması. ..... **7**
**Şekil 3.2** Fotodinamik terapinin etki mekanizması ..... **9**
**Şekil 4.1** Fotokimyasal ölçüm düzeneği ..... **15**
**Şekil 4.2** 4Cl4N bileşiğinin sentez şeması ..... **16**
**Şekil 4.3** 4Cl4N bileşiğinin FT-IR spektrumu ..... **17**
**Şekil 4.4** 4Cl4N bileşiğinin kütle spektrumu ..... **17**
**Şekil 4.5** 4Cl4N bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumu ..... **18**
**Şekil 4.6** 4Br4N bileşiğinin sentez şeması ..... **18**
**Şekil 4.7** 4Br4N bileşiğinin FT-IR spektrumu ..... **19**
**Şekil 4.8** 4Br4N bileşiğinin kütle spektrumu ..... **19**
**Şekil 4.9** 4Br4N bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumu ..... **20**
**Şekil 4.10** 4Cl4NZnPc bileşiğinin sentez şeması ..... **21**
**Şekil 4.11** 4Cl4NZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumu ..... **21**
**Şekil 4.12** 4Cl4NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu ..... **22**
**Şekil 4.13** 4Cl4NZnPc bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumu ..... **22**
**Şekil 4.14** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu ..... **23**
**Şekil 4.15** 4Br4NZnPc bileşiğinin sentez şeması ..... **24**
**Şekil 4.16** 4Br4NZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumu ..... **25**
**Şekil 4.17** 4Br4NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu ..... **25**
**Şekil 4.18** 4Br4NZnPc bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumu ..... **26**
**Şekil 4.19** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu ..... **26**
**Şekil 4.20** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki emisyon, eksitasyon ve absorpsiyon spektrumu ..... **27**
**Şekil 4.21** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki emisyon, eksitasyon ve absorpsiyon spektrumu. ..... **28**

**Şekil 4.22** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotodegradasyon ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **29**

**Şekil 4.23** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotodegradasyon ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **29**

**Şekil 4.24** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **30**

**Şekil 4.25** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **31**

**Şekil 4.26** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sonokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **31**

**Şekil 4.27** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sonokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **32**

**Şekil 4.28** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sono-fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi ..... **32**

**Şekil 4.29** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sono-fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi. ..... **33**

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 4.1** Kullanılan Cihazlar ..... **16**

**Tablo 4.2** DMSO içerisindeki 4Cl4NZnPc bileşiğine ait spektral veriler ..... **23**

**Tablo 4.3** DMSO içerisindeki 4Br4NZnPc bileşiğine ait spektral veriler ..... **27**

**Tablo 4.4** 4.4 DMSO içerisinde 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerine ait spektral veriler ..... **30**

**Tablo 5.1** DMSO içerisinde 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerine ait floresans kuantum verimi ($\Phi_F$), fotodegradasyon kuantum verimi ($\Phi_d$), fotokimyasal ($\Phi\Delta_{PDT}$) ve sono-fotokimyasal ($\Phi\Delta_{SPDT}$) singlet oksijen kuantum verimleri ..... **35**

# ÖZET

## Sono-Fotodinamik Terapiye Yönelik Fotosensitizer Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi

Sena Nur ALEGÖZ

Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Fotodinamik Terapi (PDT) ve Sonodinamik Terapi (SDT) gibi alternatif kanser tedavi yöntemlerinin kombinasyonu olan Sono-Fotodinamik Terapiye (SPDT) yönelik potansiyel fotosensitizer özellikte periferal tetrakis-(4-klorotiyoçinkoftalosiyanin (II)) (4Cl4NZnPc) ve periferal tetrakis-(4-bromotiyoçinkoftalosiyanin (II)) (4Br4NZnPc) bileşiklerinin sentezi, saflaştırılması, FT-IR, kütle spektroskopi ve elektronik spektroskopi yöntemleri ile karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sonokimyasal, foto-fizikokimyasal ve sono-fotokimyasal özellikleri karşılaştırmalı olarak ölçülerek fotodegradasyon kuantum verimi, singlet oksijen kuantum verimi ve floresans kuantum verimi hesaplanmıştır. Karşılaştırmalı ölçümler sübstitüe gruptaki halojen değişimiyle elde edilen verimlerde farklılıkların gözlemlendiğini ve sono-fotokimyasal yöntemin hem sonokimyasal hem de fotokimyasal yönteme göre daha etkili terapötik etki gösterdiğini desteklemiştir. 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc gelecekte umut verici SPDT ajanlarıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sono-fotodinamik terapi, fotodinamik terapi, sono-fotokimya, çinko ftalosiyanin

# ABSTRACT

## Synthesis and Characterization of a Photosensitizer for Sono-Photodynamic Therapy

Sena Nur ALEGÖZ

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

The synthesis, purification, and characterization of the compounds peripheral tetrakis-(4-chlorothiophenylzincphthalocyanine (II)) (4Cl4NZnPc) and peripheral tetrakis-(4-bromothiophenylzincphthalocyanine (II)) (4Br4NZnPc), which are potential photosensitizers for Sono-Photodynamic Therapy (SPDT)—a combination of alternative cancer treatment methods such as Photodynamic Therapy (PDT) and Sonodynamic Therapy (SDT)—have been carried out using FT-IR, mass spectrometry, and electronic spectroscopy methods. Their sonochemical, photophysicochemical, and sonophotochemical properties were comparatively measured, and fluorescence quantum yield, singlet oxygen quantum yield, and photodegradation quantum yield were calculated. Comparative measurements revealed differences in efficiency due to halogen substitution in the substituent groups and supported that the sonophotochemical method exhibits a more effective therapeutic impact compared to both the sonochemical and photochemical methods. 4Cl4NZnPc and 4Br4NZnPc are promising future SPDT agents.

**Keywords:** Sono-photodynamic therapy, photodynamic therapy, sonophotochemistry, zinc phthalocyanine

# 1
# GİRİŞ

## 1.1 Literatür Özeti

Ftalosiyaninler ilk olarak pigment olarak keşfedilmiş olsalar da zamanla fotofiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde özellikle fotodinamik terapi (PDT) alanında dikkat çeken bileşikler haline gelmiştir. Merkezlerinde taşıdıkları metal iyonları, aromatik ve konjuge yapıları ile bu bileşikler yüksek kararlılık, ışık absorpsiyonu ve singlet oksijen üretme kapasitesi gibi özellikler göstermektedir.

Yapılarındaki periferik sübstitüentler (örneğin halojenler) bu özellikleri doğrudan etkileyebilmekte ve molekülün çözünürlük, agregasyon eğilimi ve foto-fizikokimyasal etkinlik gibi davranışlarında değişim yaratmaktadır.

Son yıllarda fotodinamik terapinin sınırlarını aşmak adına ses dalgalarının da kullanıldığı sonodinamik terapi (SDT) geliştirilmiş; ışık ve ultrasonun birleşimiyle oluşturulan sono-fotodinamik terapi (SPDT) ise hem yüzeysel hem de derin doku tümörlerinde daha etkili sonuçlar sunma potansiyeli taşımaktadır.

SPDT'nin temel avantajları arasında daha yüksek ROS üretimi, daha derin dokuya ulaşım ve düşük sistemik toksisite yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda ftalosiyanin türevlerinin hem fotodinamik hem de sonodinamik etkinliğe sahip olmaları sayesinde SPDT'de güçlü adaylar olabileceği ortaya konmuştur. Tezin diğer kısımlarında sıklıkla değinilecektir.

## 1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmanın temel amacı, periferik olarak 4-kloro ve 4-bromo tiyofenil grupları ile sübstitüe edilmiş çinko ftalosiyanin türevlerini (4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc) sentezleyerek, bu bileşiklerin SPDT uygulamaları için uygun fotosensitizer özelliklere sahip olup olmadığını araştırmaktır.

Sentezlenen bileşiklerin yapısal doğrulamalarının yapılması ve ardından fotofizikokimyasal, sonokimyasal ve sono-fotokimyasal davranışlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, halojen sübstitüentlerinin (Cl ve Br) fotodinamik ve sonodinamik verimlilik üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 1.3 Hipotez

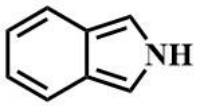
Bu çalışmada, uygun yapısal özelliklere sahip yeni sentezlenmiş ftalosiyanin türevlerinin, dış uyarıcılara (ışık ve ultrason) karşı gösterdikleri yanıtlar doğrultusunda, alternatif kanser tedavi yöntemleri arasında yer alan sono-fotodinamik terapide (SPDT) kullanılabilir potansiyele sahip olacağı öngörülmektedir. Moleküler yapılarındaki sübstitüent gruplarının, bileşiklerin çözünürlük, fotostabilite, singlet oksijen üretimi ve agregasyon davranışları üzerinde anlamlı etkiler oluşturacağı; bu farklılıkların ise terapötik etkinliği doğrudan etkileyebileceği varsayılmaktadır.

Buna ek olarak, yapılan fotofizikokimyasal ve sonokimyasal ölçüm ve hesaplamaların, bileşiklerin tedavi sürecindeki performanslarını değerlendirmek ve SPDT'ye uygunluklarını sayısal olarak ortaya koymak açısından önemli göstergeler sağlayacağı düşünülmektedir.

# 2
# FTALOSİYANİN

## 2.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi

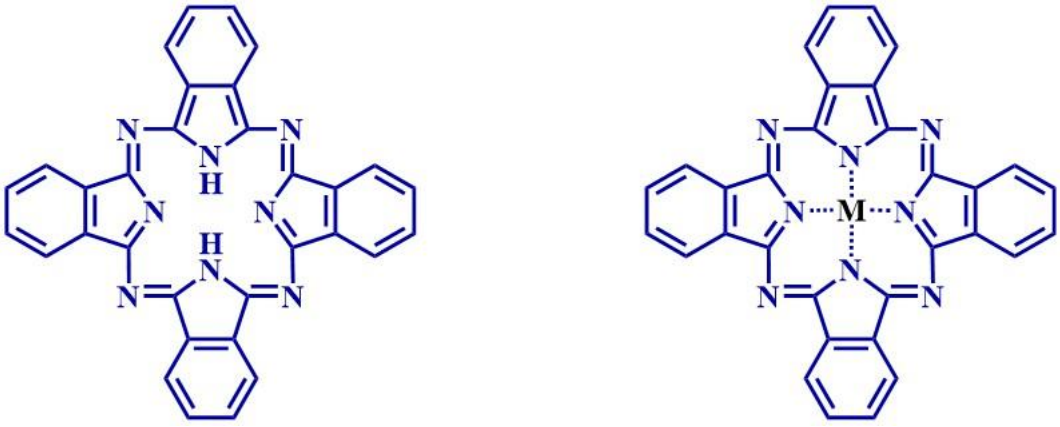
"Ftalosiyanin" adlı bileşik grubu, ilk defa 1907'de, E. von der Weid ve H. de Diesbach tarafından yeni pigment türleri sentezlemeye çalışırken beklenmeyen bir şekilde elde edilmiştir. O dönemde "turkisblau" (Türk Mavisi) olarak adlandırılmış ve yalnızca pigment olarak kullanılmış olan bu bileşiğin kimyasal yapısı tam anlaşılamamıştır [1]. 1930'lu yıllarda R.P. Linstead ve ekibi ftalosiyaninlerin, merkezde bir metal iyonunu çevreleyen dört izoindol halkasının birleşmesi sonucu oluştuğunu keşfetmişlerdir. Bu keşifle birlikte ftalosiyanin bileşiklerinin kimyasal yapısı kısmen aydınlatılmış ve bir koordinasyon bileşiği olarak sentez yöntemleri gösterilmiştir [2-3] (Şekil 2.1). 1935 sonrası bu bileşiklerin endüstriyel potansiyeli fark edilmiş ve özellikle bakır ftalosiyanin, Imperial Chemical Industries (ICI) tarafından "Monastral Blue" adıyla pigment olarak piyasaya sürülmüştür [4]. Zamanla bu bileşiklerin yalnızca boyar madde olarak değil pek çok alanda potansiyel taşıdığı fark edilmiştir. 1970'lerden itibaren yapılan çalışmalarda metal atomu içeren ftalosiyanin bileşikleri fotosensitizer olarak fotodinamik terapi (PDT) alanında araştırılmaya başlanmıştır [5]. 1990'lı yıllarda artan nano-teknolojik yaklaşımlar, ftalosiyanin yapısına başka bir bakışla bakarak, bu bileşiklerin elektronik özelliklerinden yararlanarak sensörler, güneş pilleri, organik yarı-iletkenler ve transistörlerde kullanılmasına zemin hazırlamıştır [6].




**Şekil 2.1** İzoindol halkası.

## 2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı

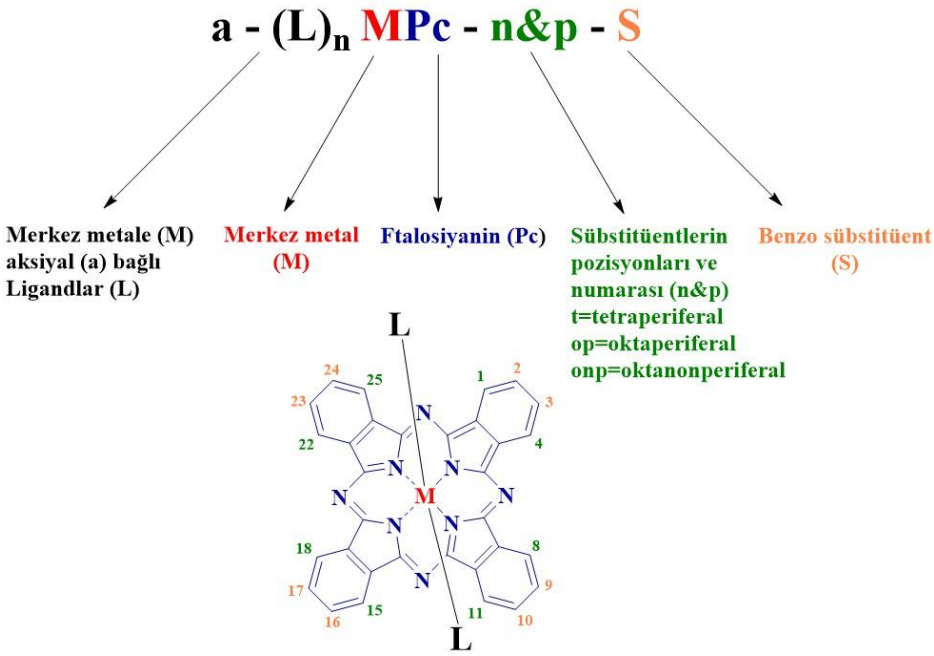
Ftalosiyanin türevleri, yapısal olarak düzlemsel geometriye sahip, merkezinde çoğunlukla bir metal iyonu barındıran, aromatik ve yüksek konjuge sistem içeren makrosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler, dört tane izoindol biriminin bir halka oluşturarak birleştirilmesiyle meydana gelir ve toplam 18 π-elektronuna sahip aromatik bir sistem oluşturur. Hückel kuralına tam uyum sağlayan bu elektron dizilimi ftalosiyaninlere kararlı bir yapı ve yüksek konjugasyon sağlayarak onları termal ve kimyasal olarak dayanıklı kılar. [7-8]. Halkanın merkezindeki boşluk, başta Zn (II), Cu (II), Fe (II) ve Co (II) gibi geçiş metal iyonları olmak üzere pek çok iyonun bağlanabileceği boyutlardadır. Bu boşluğa metal iyonları yerleştiğinde "metalloftalosiyanin" (MPc) yapıları ortaya çıkar. Eğer halka merkezi boş kalırsa bileşik "metalsiz (dihidrojen) ftalosiyanin" ($H_2Pc$) formasyonu ortaya çıkmaktadır. Metalsiz ftalosiyaninler dört koordinasyonlu kare-düzlem, silisyum metali içeren metalloftalosiyanin beş koordinasyonlu kare-piramit, altı koordinasyonlu oktahedral geometri gösterebilir. Bileşiğin metalli ya da metalsiz olması, kimyasal, optik ve elektronik pek çok davranışını büyük ölçüde etkiler [9]. Metalsiz ftalosiyanin halkası $D_{2h}$ ve metalloftalosiyaninler ise $D_{4h}$ nokta grubuna ait olmalarından kaynaklı yüksek simetri ve düzlemsel bir yapıya sahiptir. Bu simetrik düzenleme, halkadaki π-elektronların molekül boyunca dengeli bir şekilde dağılmasına imkân sağlar. Merkezde metal iyonu bulunması, simetriyi artırarak elektron yoğunluğunun daha homojen yayılmasını sağlar; bu da ftalosiyanin bileşiklerinin optoelektronik özelliklerini doğrudan etkiler [10-12] (Şekil 2.2).




**Şekil 2.2** Metalsiz ($H_2Pc$) ve metalloftalosiyanin (MPc) bileşikleri

Ftalosiyaninlerin elektronik yapılarına bakıldığında, HOMO ve LUMO seviyeleri arasında belirgin enerji boşluğuna sahip oldukları ve yarı iletken karakter taşıdıkları görülür. Bu geniş enerji boşluğu, onları güneş pillerinden gaz sensörlerine ve organik ışık yayan diyotlardan (OLED) fotosensitizerlere kadar çok çeşitli uygulamalarda kullanışlı hale getirir [13-14]. Ftalosiyanin bileşiklerinin çevresel (periferik veya non-periferik) bölgelerine uygulanan kimyasal sübstitüsyonlar, bu yapıları fizikokimyasal ve optoelektronik özellikler bakımından son derece esnek hale getirir. Alkil, hidroksil gibi elektron verici gruplar periferik pozisyonlara yerleştirildiğinde Q-bant absorpsiyonunda kısa dalga boylarına kayma gözlenirken; aril, halojen atomları ve taç eter gibi grupların bu konumlara bağlanması, Q-bant absorpsiyonunda kırmızıya kayma gözlemlenir [15-16].

## 2.3 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması




**Şekil 2.3** Ftalosiyaninlerin adlandırılması.

Ftalosiyanin halkası, çeşitli fonksiyonel grupların bağlanabileceği pozisyonlara sahip, dört benzen halkasını birbirine bağlayan azot atomlarıyla oluşmuş aromatik bir sistemdir. Bu pozisyonlar yapının merkezine göre α-pozisyonları (periferal) ve β-pozisyonları (non-periferal) olarak ikiye ayrılır: 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 ve 25 numaralı karbon atomları periferal konumlar; 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 ve 24 numaralı karbon atomları non-periferal konumlardır [17].

## 2.4 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Özellikleri

### 2.4.1 Fiziksel Özellikleri

Ftalosiyaninler genellikle kristal halde bulunur ve mavimsi-yeşil tonlarında renklidir. Termal olarak kararlıdırlar zira erime noktaları yüksektir. Ftalosiyaninler genellikle suda çözünmez. Bu nedenle, çözünürlüğü artırmak için periferik pozisyonlara çeşitli suyu seven gruplar (–COOH, $–SO_3H$) eklenmektedir. Bu tür yapısal modifikasyonlar, özellikle tıpta ve optoelektronik alanlarda kullanım potansiyelini artırmaktadır [18].

### 2.4.2 Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyaninlerin kimyasal kararlılığı, aromatik halka yapılarındaki π-elektronların delokalizasyonundan kaynaklanır. Bu durum, onlara asidik ve alkali ortamlarda direnç kazandırır. Pek çok organik çözücüye karşı da kararlılık gösterirler ve oksidatif bozunmaya karşı dayanıklıdırlar. Ayrıca merkezdeki metal atomu ve çevredeki gruplar değiştirilerek redoks özellikleri ayarlanabilir. Bu özellik, özellikle elektrokimyasal sensörlerde ve katalitik sistemlerde büyük avantaj sağlar [19–21].

### 2.4.3 Spektral Özellikler

Ftalosiyanin türevleri UV–Vis spektroskopisinde iki belirgin absorpsiyon bandı sergiler: yaklaşık 300–400 nm aralığında Soret bandı (B-Bandı) ve 600-700 nm arasında gözlenen Q-bandı. Q-bandı, $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelirken, B-bandı daha yüksek enerji seviyelerindeki geçişleri temsil eder. Ayrıca FTIR spektroskopisi kullanılarak ftalosiyanin halkasında yer alan M–N bağları ile aromatik C–N ve C–C gerilme titreşimleri tanımlanabilir [22].

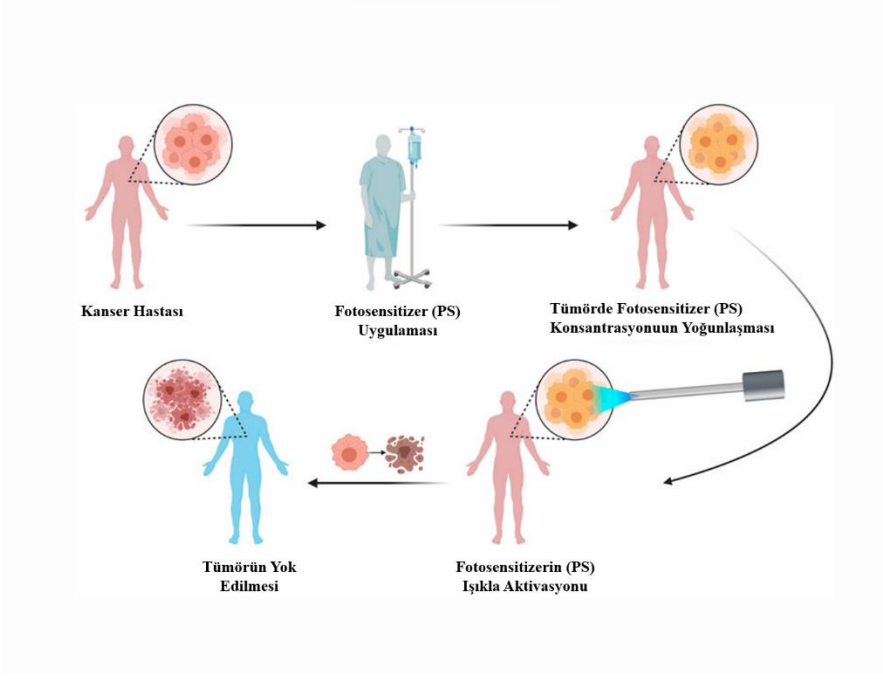
### 2.4.4 Optik Özellikler

Ftalosiyanin bileşikleri, yapılarındaki yüksek π-konjugasyonu sayesinde görünür ve yakın kızılötesi (NIR) bölgede yoğun ışık absorpsiyonu gösterirler. En belirgin absorpsiyon özelliği, 600–700 nm aralığında gözlenen Q-bandıdır. Bu bandın konumu ve şiddeti, merkezdeki metal iyonuna ve halkaya bağlı gruplara göre değişir. Bu optik davranış, ftalosiyaninleri güneş enerjisi uygulamaları ve fotodinamik tedavi gibi ışığa duyarlı teknolojiler için uygun hale getirir [23].

# 3
# SONO-FOTODİNAMİK TERAPİ

## 3.1 Fotodinamik Terapi (PDT)

Fotodinamik terapi (PDT), moleküler oksijen, spesifik dalga boyunda bir ışık kaynağı ve ışığa duyarlı bir ajan olarak "fotosensitizer"in birlikte kullanılmasıyla seçici hücre ölümünü tetikleyen invaziv bir terapidir. Temel süreç mekanizması, fotosensitizerin hedef hücrelerde biriktirilerek ve uygun ışıkla uyarılması sonucu reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesiyle başlar [24-27]. Bu reaktif türler, hücre zarları, mitokondriler ve nükleik asitler üzerinde toksisite oluşturarak hücre ölümüne sebebiyet verir [28-30]. PDT, özellikle kanser tedavisinde, bazı dermatolojik hastalıklarda ve mikrobiyal enfeksiyonların kontrolünde hedefe yönelik bir alternatif olarak öne çıkmaktadır [26,31]. (Şekil 3.1)




**Şekil 3.1** Fotodinamik terapi (PDT) uygulaması.

### 3.1.1 Fotodinamik Terapi’nin Tarihçesi

PDT'nin tarihsel kökenleri, güneş ışığının tedavi amacıyla kullanıldığı Antik Mısır ve Hindistan’a kadar uzanmaktadır. Ancak, bu tedavi yaklaşımının bilimsel temellere oturtulması 20. yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir. 1900’lü yılların başında Oscar Raab ve Hermann von Tappeiner, akridin boyalarının ışık altında mikrobiyal hücreleri öldürdüğünü gözlemlemiş ve bu etkiyi "fotodinamik etki" olarak tanımlamışlardır [32,33]. Tappeiner’in bu süreçte moleküler oksijenin rolünü keşfetmesi, PDT’nin mekanizmasının ilk kez bilimsel olarak açıklanmasını sağlamıştır. Modern anlamda PDT'nin onkolojik uygulamalara entegrasyonu 1970'li yıllarda başlamıştır. Bu dönemde, Dougherty ve arkadaşları, porfirin türevi fotosensitizerlerin tümör hücrelerinde birikerek ışıkla aktive edilmesi sonucu tümör dokularını imha ettiği gözlemlenmiştir. Bu gelişmeyle PDT'nin klinik araştırmalarına ivme kazandırmış ve 1990'lı yıllardan itibaren bazı fotosensitizerlerin FDA onayı almasıyla birlikte özellikle derin olmayan tümörlü doku hücrelerinde tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır [34].

### 3.1.2 Fotodinamik Terapi’nin Bileşenleri

#### 3.1.2.1 Fotosensitizer

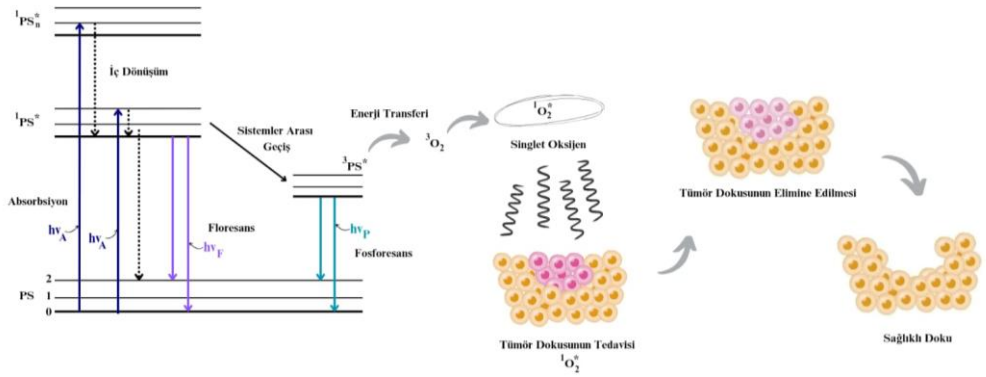
Fotosensitizerler ilk nesilden günümüze üç farklı evrim geçirmiştir. İlk nesil maddeler genel toksisiteye neden olurken, ikinci ve üçüncü nesil ajanlar daha seçici hale getirilmiş, bazıları nanoteknolojik taşıyıcılarla geliştirilmiştir. Böylece ilacın sadece hastalıklı bölgeye ulaşması sağlanmış ve sağlıklı dokulara zarar verme riski azaltılmıştır [35-37].

#### 3.1.2.2 Işık

Kullanılan ışığın dalga boyu genellikle 600-800 nm arasındadır. Bu aralık, dokulara yeterince nüfuz etmesini sağlar. Lazerler yoğun ışık verirken, LED gibi kaynaklar daha ekonomik ama yaygın aydınlatma sağlar. Işık yoğunluğu ve süresi tedavi başarısı için çok önemlidir [38-39].

### 3.1.2.3 Singlet Oksijen

Üçüncü önemli bileşen olan singlet oksijen, ROS üretiminde doğrudan yer alır. Ancak birçok tümör dokusu oksijen bakımından fakirdir; bu da tedavinin etkinliğini azaltır. Bu sorunu aşmak için oksijen taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Yapay kırmızı kan hücresi benzeri yapılar ve perflorokarbon bazlı nanoparçacıklar, oksijeni doğrudan tümöre ulaştırır [40-41]. Ayrıca, katalaz ya da hidrojen peroksit içeren nanoparçacıklar sayesinde tümör mikroçevresinde yerinde oksijen üretimi sağlanarak hipoksi azaltılabilir [42-43]. Ortama duyarlı nanoplatformlar da oksijen üretimini tetikleyerek tedavi başarısını artırmaktadır [44-45].




**Şekil 3.2** Fotodinamik terapinin etki mekanizması.

### 3.1.3 Fotodinamik Terapi'nin Etki Mekanizması

PDT'nin temelinde yer alan fotofiziksel süreçler, Jablonski diyagramı aracılığıyla ayrıntılı biçimde modellenebilmektedir. Bir fotosensitizer (PS) molekülü, temel elektronik durumu olan singlet temel halden ($S_0$), uygun dalga boyundaki ışığı absorplayarak singlet uyarılmış hale ($S_1$) geçer. Bu geçiş, femtosaniye mertebesinde gerçekleşen doğrudan bir foton absorpsiyonu ile olur [46]. Daha yüksek bir singlet seviyeye ($S_2$) çıkan moleküller, genellikle pikosaniyeler içinde $S_1$ düzeyine ışımasız geçiş yapar [47]. $S_1$ durumundaki PS ya floresans yoluyla temel hale döner ya da intersistem geçişi (ISC) ile triplet uyarılmış hale ($T_1$) geçer. ISC, spin yasaklı bir geçiş olmasına rağmen, ağır atom etkisi gibi yapısal özelliklerle mümkün hale gelir [48]. Triplet durumdaki PS molekülü, çevredeki moleküler oksijenle etkileşerek iki temel yol üzerinden ROS üretir. Tip I mekanizmasında PS, çevredeki substratlar (lipitler, proteinler vb.) ile elektron veya proton transferine girerek süperoksit anyonu ve hidroksil radikali gibi türler oluşturur. Tip II mekanizmasında ise PS,

enerjisini doğrudan triplet oksijene aktararak oldukça reaktif olan singlet oksijen ($^1O_2$) üretir. Özellikle bu tür, hücresel biyomoleküllerle etkileşerek fotooksidatif hasarın temel kaynağını oluşturur [49,50].

### 3.1.4 Fotofizikokimyasal Özellikler

Fotofizikokimyasal özellikler, bir molekülün ışıkla uyarılması sonucu gerçekleşen fotofiziksel geçişler ve bunları izleyen fotokimyasal reaksiyonlarla beraber değerlendirilir. PDT uygulamalarında bu özellikler, fotosensitizerin ışığı ne verimle absorbe ettiği, uyarılmış durumda ne kadar süre kaldığı ve hangi kuantum verimliliklerle reaktif türler ürettiği gibi parametrelerle tanımlanır [51,52].

#### 3.1.4.1 Floresans Kuantum Verimi ($\Phi_F$)

Floresans kuantum verimi ($\Phi_F$), bir molekülün ışığı absorpsiyonundan sonra floresans yoluyla yayımladığı foton sayısının, absorbe edilen foton sayısına oranı olarak tanımlanır. Bu oran, 0-1 arasında bir değer alır ve floresans sürecinin ne kadar verimli gerçekleştiğini belirler [53]. Ftalosiyanin bileşiklerinin $\Phi_F$ değeri, standart çinko ftalosiyanin bileşiği ile karşılaştırılarak ve formül (3.1) kullanılarak hesaplanabilmektedir [54].

$$\Phi F = \Phi F(\mathrm{Std}) \frac{\mathrm{F} \,.\, \mathrm{AStd} \,.\, \mathrm{n}^2}{F\mathrm{Std} \,.\, \mathrm{A} \,.\, \mathrm{n}^2_{\mathrm{Std}}} \qquad (3.1)$$

Formülde;

$\Phi_F$ : Numunenin floresans kuantum verimi.

$\Phi_{F(std)}$ : Standart bileşiğin floresans kuantum verimi.

F : Maddenin floresans eğrisinin altında kalan alan.

$F_{Std}$ : Standardın floresans eğrisinin altında kalan alan.

A : Maddenin uyarıldığı dalga boyunun absorbansı.

$\eta$ : Maddenin kullanıldığı çözücünün kırılma indeksi.

$\eta_{Std}$ : Standardın kullanıldığı çözücünün kırılma indeksi.

### 3.1.4.2 Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\Phi_\Delta$)

Singlet oksijen kuantum verimi ($\Phi_\Delta$), bir fotosensitizerin absorbe ettiği her bir foton başına üretilen $^1O_2$ miktarını ifade eder. Bu parametre, özellikle fotodinamik terapi, fotokataliz ve fotodegradasyon gibi alanlarda kritik öneme sahiptir [55]. Fotosensitizer tarafından üretilen $^1O_2$, DPBF gibi organik çözücülerde çözünebilen bir $^1O_2$ yakalayıcısı tarafından tutularak, DPBF reaktiflerinin tüketimi takip edilir, kuantum verimi formül (3.2) kullanılarak hesaplanır [56].

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{\text{Std}} \cdot \frac{R_{\text{DPBF}} I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R_{\text{DPBF}}^{\text{Std}} I_{\text{abs}}} \tag{3.2}$$

Formülde;

$\Phi_\Delta$ : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.

$\Phi_\Delta^{\text{Std}}$ : Standart bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi.

$R_{DPBF}$ : Numune varlığında DPBF bileşiğinin absorbans değişimi.

$R_{DPBF}^{\text{Std}}$:Standart varlığında DPBF bileşiğinin absorbans değişimi.

$I_{abs}$ : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.

$I_{abs}^{\text{Std}}$ : Standardın absorpladığı ışık miktarı.

### 3.1.4.3 Fotodegradasyon Kuantum Verimi ($\Phi_d$)

Fotodegradasyon kuantum verimi ($\Phi_d$), fotosensitizer bileşiklerin fotokimyasal kararlılıklarını değerlendirmede önemli bir parametredir. Bu değer, bileşiklerin belirli sürelerle ışıkla muamele edilmesi sonrasında elde edilen UV-Vis spektrumlarındaki Q bandı yoğunluklarındaki değişim gözlemlenerek hesaplanır [57]. Fotodegradasyon kuantum verimi, formül (3.3) kullanılarak hesaplanır [58].

$$\Phi_{\text{d}} = \frac{(C_0\text{-C}_t)\ \text{V}\ \text{N}_A}{I_{\text{abs}}\ \text{S}\ \text{t}} \tag{3.3}$$

Formülde;

$\Phi_d$ : Numunenin fotodegradasyon kuantum verimi.

$I_{abs}$, ışık şiddeti.

S: Ölçümde kullanılan küvetin alanı (2.0 $cm^2$).

t; Maddenin ışığa maruz kaldığı süre.

$C_o$ : Maddenin ışıkla etkileşmeden önceki konsantrasyonu ($mol.dm^{-3}$).

$C_t$ : Maddenin ışıkla etkileşmeden sonraki konsantrasyonu ($mol.dm^{-3}$).

V: Çözeltinin hacmi.

$N_A$: Avogadro sayısı.

## 3.2 Sonodinamik Terapi (SDT)

Sonodinamik terapi (SDT), düşük yoğunluklu odaklanmış ultrason (US) enerjisi ile biyouyumlu sonosensitizer ajanların birlikte kullanıldığı, derin dokularda hedeflenebilen ve minimal invaziv özellik taşıyan bir kanser tedavi yöntemidir. Ultrason dalgaları, ışığın ulaşamadığı 10–30 cm derinliğe erişebilme kapasitesi sayesinde, fotodinamik tedavilere göre daha derin etki sağlar ve daha az yan etkiyle uygulanabilir [59-61]. Ultrason uygulaması sırasında oluşan mikro kabarcıklar — bu süreç "kavitasyon" olarak adlandırılır— hücre zarında geçici gözenekler açar. Aynı zamanda sonoluminesans ve piroz gibi süreçler aracılığıyla sonosensitizer moleküllerini aktive eder. Bu aktivasyon ROS üretimini tetikler [61-63]. Bu ROS türleri hücre içinde oksidatif stres oluşturarak, tümör hücrelerinde programlı hücre ölümü ya da hücre yıkımı ile sonuçlanan bir süreci başlatır [64]. Bu ajanlar arasında ftalosiyaninler, hem ışık hem de ultrasonla aktive olabilmeleri nedeniyle SDT'de öne çıkmaktadır. Merkezlerinde taşıdıkları metal iyonlarına bağlı olarak yüksek ROS üretimi sağlarlar ve düşük karanlık toksisiteleri sayesinde yalnızca uyarıldıklarında etki gösterirler. Ayrıca, lipozomal ve nanopartikül formülasyonlar, ftalosiyaninlerin çözünürlüğünü artırır ve tümör hedefleme kapasitesini güçlendirir [67,68]. Sonuç olarak, ftalosiyaninler SDT için güçlü adaylar arasında yer almakta; ROS üretim etkinliği, biyouyumluluğu ve taşıyıcı sistemlerle desteklenebilirliği sayesinde tedavi başarısını artırma potansiyeli taşımaktadır [69,70].

## 3.3 Sono-Fotodinamik Terapi (SPDT)

Sonofotodinamik terapi (SPDT), PDT ile SDT birleşiminden doğan ve hem yüzeysel hem de derin dokulardaki kanser hücrelerini hedef alabilen yenilikçi bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemde, tümör dokusuna özgü olarak biriken sonofotosensitizerler hem belirli dalga boyundaki ışık hem de düşük frekanslı ultrason dalgaları ile aktive edilerek hücre içinde ROS üretimini tetikler [71]. Oluşan ROS, hücre zarları, mitokondriler ve DNA üzerinde oksidatif hasara yol açarak hücre yıkımını başlatır. Işıkla sınırlı derinliklerde etkili olan PDT'nin eksik yönleri, ultrasonun yüksek doku penetrasyonu ve mini kavitasyon etkisiyle desteklenen SDT sayesinde aşılır. Bu sinerji, özellikle metastatik tümörlerde ya da iç organlarda yerleşmiş tümörlerin tedavi başarısını önemli ölçüde artırmaktadır [72]. SPDT'nin en dikkat çekici avantajları şunlardır:

- Yüksek tümör seçiciliği,
- Minimal invazivlik,
- Sistemli toksisitenin düşük olması
- Tedavinin tekrarlanabilirliği.

Sonofotosensitizerler çoğunlukla tümör hücrelerinde birikirken sağlıklı dokularda hızla uzaklaştırılır, bu da tedavinin yan etkilerini azaltır. Ayrıca SPDT, bağışıklık sistemini uyarıcı etkileri ve anjiyogenezi engelleme potansiyeli sayesinde tümör nüksünü baskılamada da rol oynayabilir [73]. Bu tedavide en sık kullanılan sonofotosensitizerler arasında klorin e6, Photolon, Sonoflora-1, Sonnelux-1 ve ftalosiyaninler bulunur. Klorin e6 yüksek ROS üretimi ve hücre içine kolay geçişiyle öne çıkarken, Photolon formu hücresel alımı artırır. Klorofil türevleri olan Sonoflora-1 ve Sonnelux-1 ise özellikle metastatik kanserlerde etkili olup, kanser hücrelerine seçici olarak tutunmalarıyla dikkat çeker [74-77].

Bunun yanı sıra ftalosiyaninler, özellikle kloroalüminyum ftalosiyanin tetrasülfonat gibi suda çözünebilen türevleriyle SPDT'de kullanılan etkili ikinci nesil sonofotosensitizerler. Bu bileşikler yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahip olup derin dokuya ulaşabilir, ışık dalga boylarını etkin biçimde kullanabilir. Ayrıca ultrason dalgaları ile aktive edildiklerinde yüksek düzeyde ROS üretimi sağlayarak, tümör hücrelerinde %90'ın üzerinde hücre ölümüne neden oldukları gösterilmiştir [78]. Ftalosiyaninlerin hem fotodinamik hem de sonodinamik potansiyele sahip olmaları, onları özellikle derin yerleşimli veya tedaviye dirençli kanser tiplerinde etkili SPDT'de tercih edilen adaylar haline getirmektedir.

.

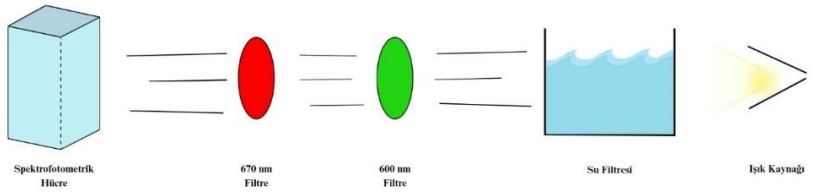
# 4
# DENEYSEL KISIM

## 4.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Bileşiklerin sentezi, saflaştırma ve ayırma işlemleri sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Kullanılan kimyasallar; 4-bromotiyofenol, çinko asetat dihidrat ($Zn(Ac)_2$), 1,8-diazabisiklo [5,4,0]undek-7-ene (DBU), N,N'dimetilformamid (DMF), dimetil sülfoksit (DMSO), 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF), etil alkol, n-hekzan, n-pentanol, kloroform ($CHCl_3$), 4-klorotiyofenol, metanol, 4-nitroftalonitril, n-pentanol, potasyum karbonat'tır. Sentezlenen ftalosiyanin bileşikleri kolon kromatografi yöntemi ile ayrılmış, ince tabaka kromatografi (TLC), alkolle yıkama ve kristallendirme teknikleri kullanılarak saflaştırılmıştır.

## 4.2 Kullanılan Cihazlar

Fotokimyasal ölçümlerde 300 Watt'a sahip kuvars halojen lamba kullanılmıştır. UV ve kızılötesi ışınları engellemek için 600 nm'lik optik filtre ve su filtresi kullanılmıştır. Ayrıca, fotosenstizerlerin uyarılmasını sağlamak üzere 700 nm dalga boyundaki ışığı geçirebilen başka bir filtre de sisteme entegre edilmiştir (Şekil 4.1).




**Şekil 4.1** Fotokimyasal ölçüm düzeneği.

**Tablo 4.1** Kullanılan Cihazlar

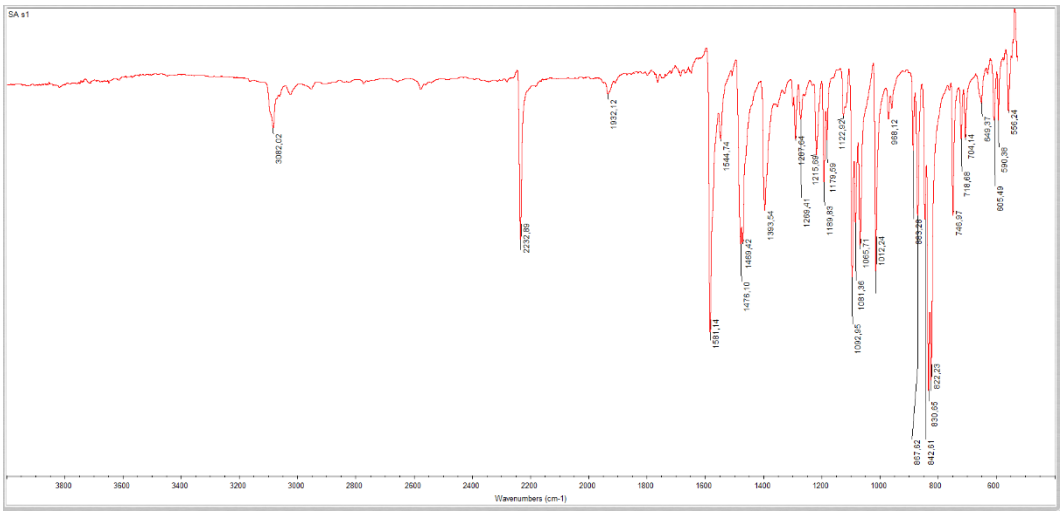
| Adı | Modeli | Bulunduğu Yer |
|---|---|---|
| Floresans Spektrofotometresi | Varian Cary Eclipse | Yıldız Teknik Üniversitesi |
| FT-Infrared Spektrofotometresi | Perkin Elmer Spektrum 100 | Yıldız Teknik Üniversitesi |
| Kütle Spektrometresi | Bruker Daltonics Microflex MALDI-TOF MS | Gebze Teknik Üniversitesi |
| NMR Spektrofotometresi | Varian 500 MHz | Gebze Teknik Üniversitesi |
| UV-Visible Spektrofotometresi | Schimadzu 2001 UVPc | Yıldız Teknik Üniversitesi |

## 4.3 4-((4-klorofenil) tiyo) ftalonitril (4Cl4N) Sentezi ve Karakterizasyonu

4-nitroftaloniril (697 mg, 4 mmol) 15 ml DMF içerisinde çözüldükten sonra, 4-klorotiyofenol (580 mg, 4 mmol) ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Ardından potasyum karbonat (1.660 mg, 12 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında inert argon atmosferinde 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlanınca TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışım 200 ml buzlu soğuk suya çöktürüldükten sonra santrifüjlendi ve metanol ile kristallendirildi. Verim: %42 (460 mg). Kapalı formül: $C_{14}H_7ClN_2S$ (Şekil 4.2)

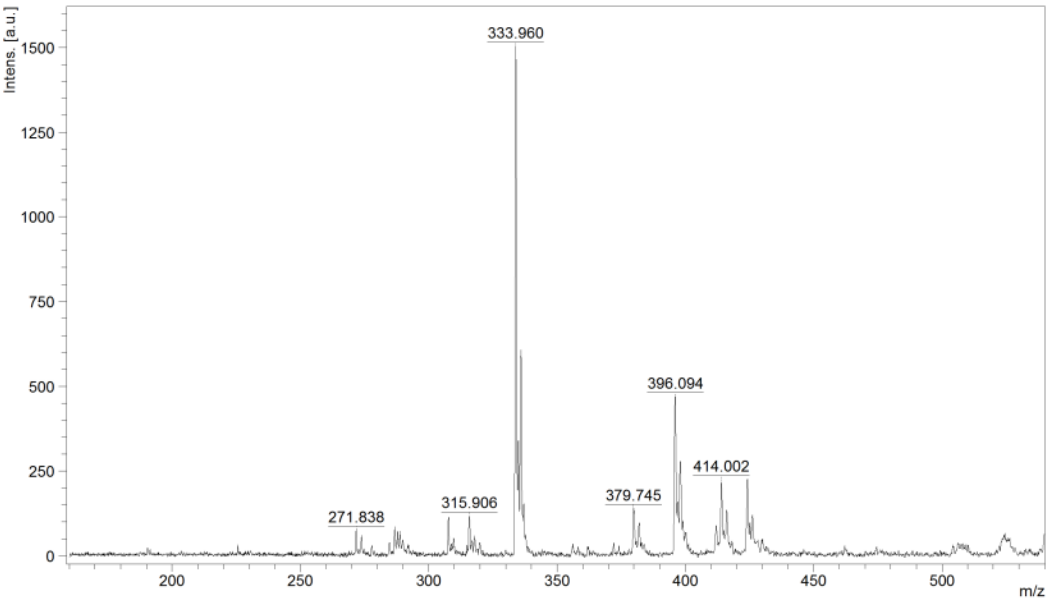



**Şekil 4.2** 4Cl4N bileşiğinin sentez şeması.



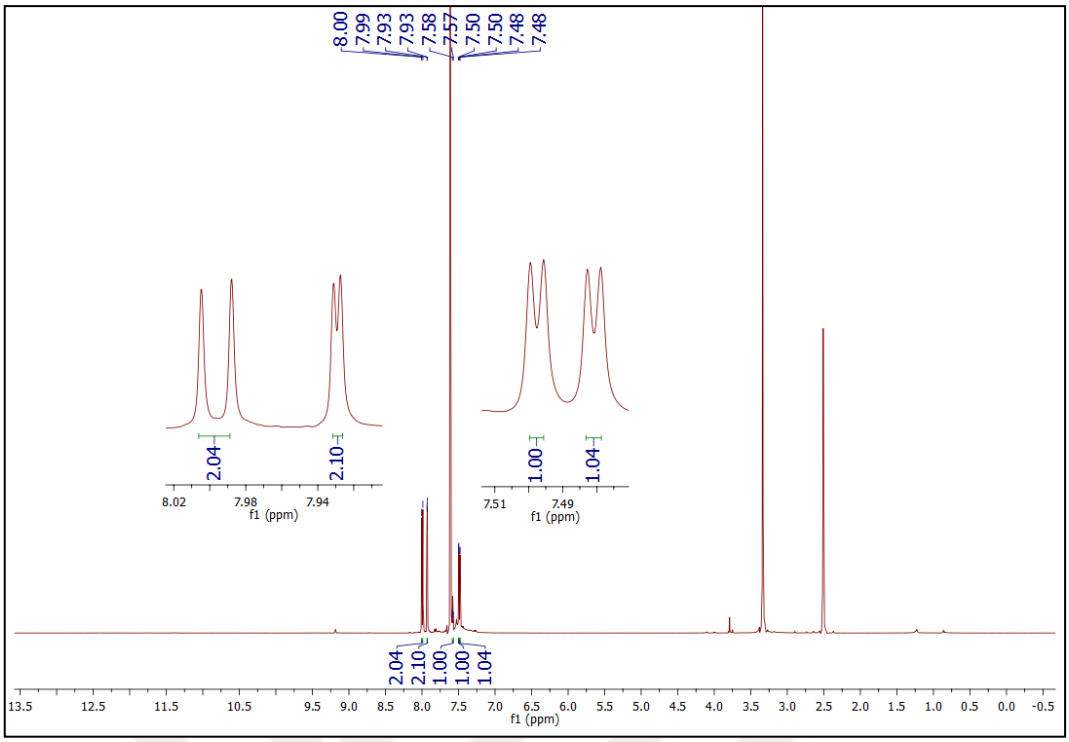

**Şekil 4.3** 4Cl4N bileşiğinin FT-IR spektrumu.

**FT-IR Spektrumu:** 3082 (Ar-CH), 2232 (C≡N), 1544 (C=C), 1476 (C=N), 1269, 1122 (C-S-C), 830,822,746 (C-Cl) ait pikler beklenen yapının varlığını doğrular (Şekil 4.3).




**Şekil 4.4** 4Cl4N bileşiğinin kütle spektrumu.

**Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu:** 4Cl4N maddesinin kütle spektrumu matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB) ile alınmıştır. Spektrumda en yüksek yoğunluğa sahip olan m/z 333.96 piki, $[M+Na]^+$ türünü, m/z 315.91 piki $[M+H]^+$ türünü temsil eder. Bu pikler yapının varlığını kanıtlar (Şekil 4.4).

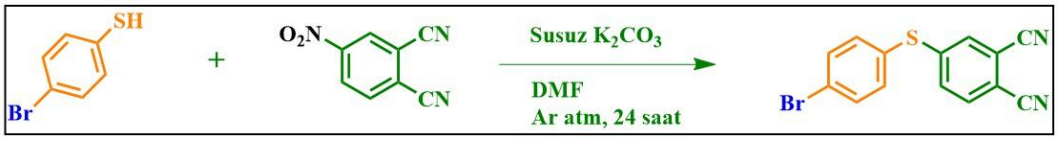



**Şekil 4.5** 4Cl4N bileşiğinin $^{1}$H-NMR spektrumu.

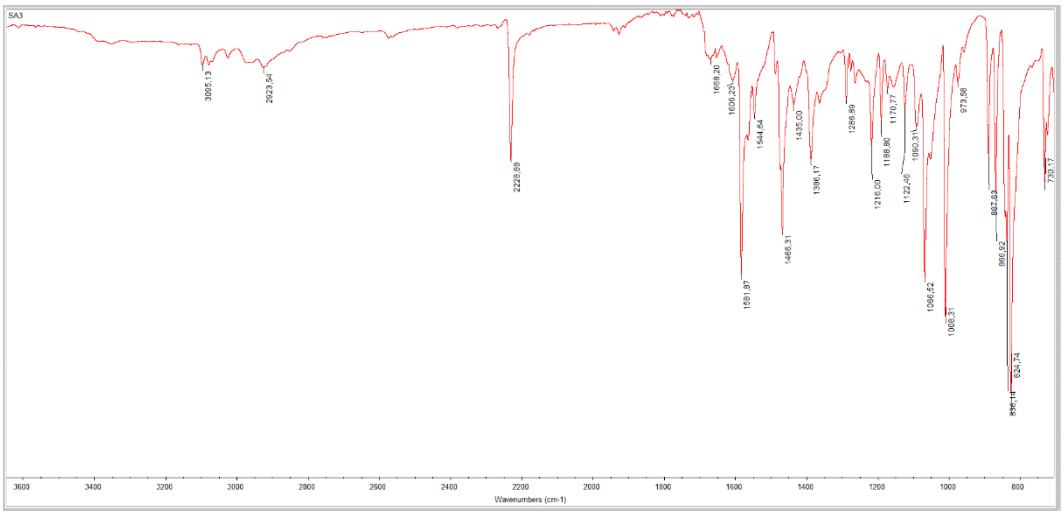
**$^{1}$H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) = 7.99 (d, J ≈ 8.4 Hz; 2 Ar-H), 7.93 (d, J ≈ 1.9 Hz; 2 Ar-H), 7.58-7.57 (m, 1 Ar-H), 7.50 (d, J ≈ 1.9 Hz; 1 Ar-H), 7.48 (d, J ≈ 1.9 Hz; 1 Ar-H) (Şekil 4.5).

## 4.4 4-((4-bromofenil) tiyo) ftalonitril (4Br4N) Sentezi ve Karakterizasyonu

4-nitroftaloniril (865 mg, 5 mmol) 20 ml DMF içerisinde çözüldükten sonra, 4-bromotiyofenol (946 mg, 5 mmol) ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Ardından potasyum karbonat (2.075 mg, 15 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında inert argon atmosferinde 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlanınca TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışım 250 ml buzlu soğuk suya çöktürüldükten sonra santrifüjlendi ve metanol ile kristallendirildi. Verim: %35 (550 mg). Kapalı formül: $C_{14}H_7BrN_2S$ (Şekil 4.6)

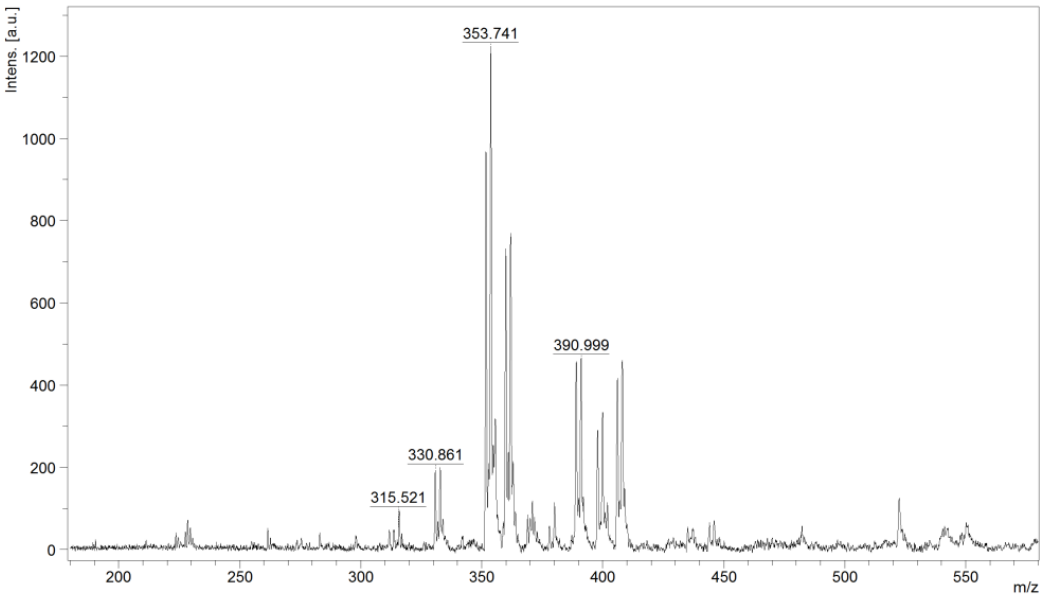



**Şekil 4.6** 4Br4N bileşiğinin sentez şeması.



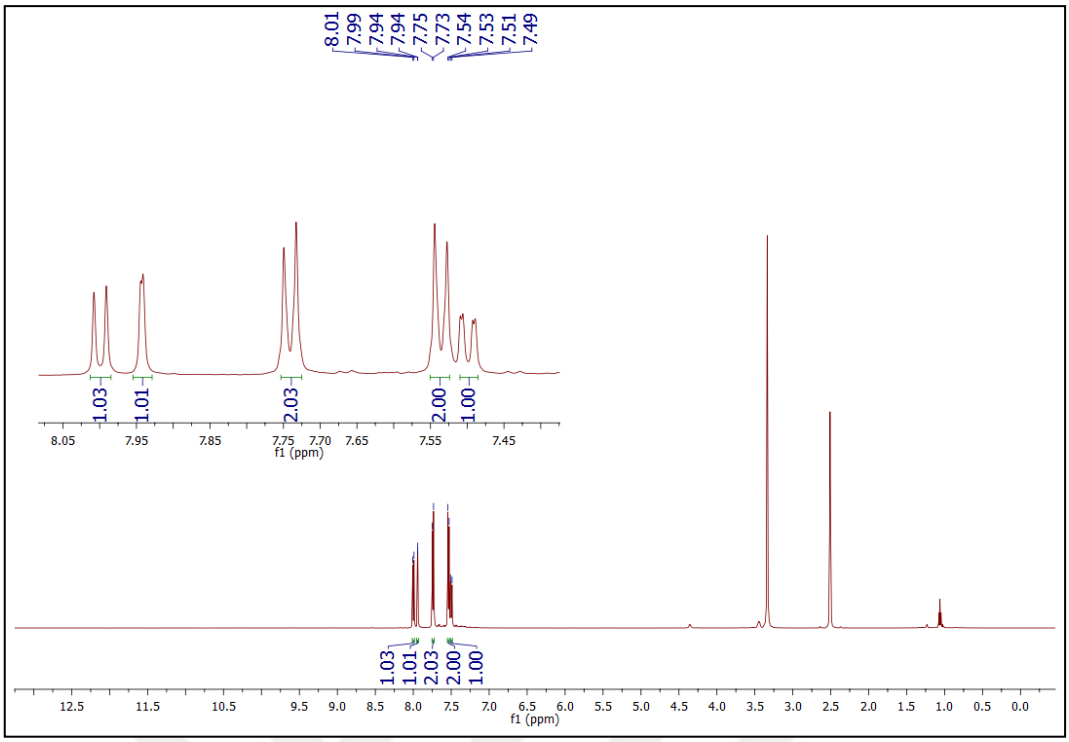

**Şekil 4.7** 4Br4N bileşiğinin FT-IR spektrumu.

**FT-IR Spektrumu:** 3095 (Ar-CH), 2228 (C≡N), 1606 (C=C), 1455 (C=N), 1286, 1118 (C-S-C), 730,650 (C-Br) ait pikler beklenen yapının varlığını doğrular (Şekil 4.7).




**Şekil 4.8** 4Br4N bileşiğinin kütle spektrumu.

**Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu:** 4Br4N maddesinin kütle spektrumunda m/z 353.74 piki $[M+Na]^+$ sinyali, m/z 330.86 piki $[M–H]^+$ ve m/z 315.52 piki $[M–Br]^+$ sinyallerini temsil eder. Bu pikler yapının varlığını doğrular (Şekil 4.8).

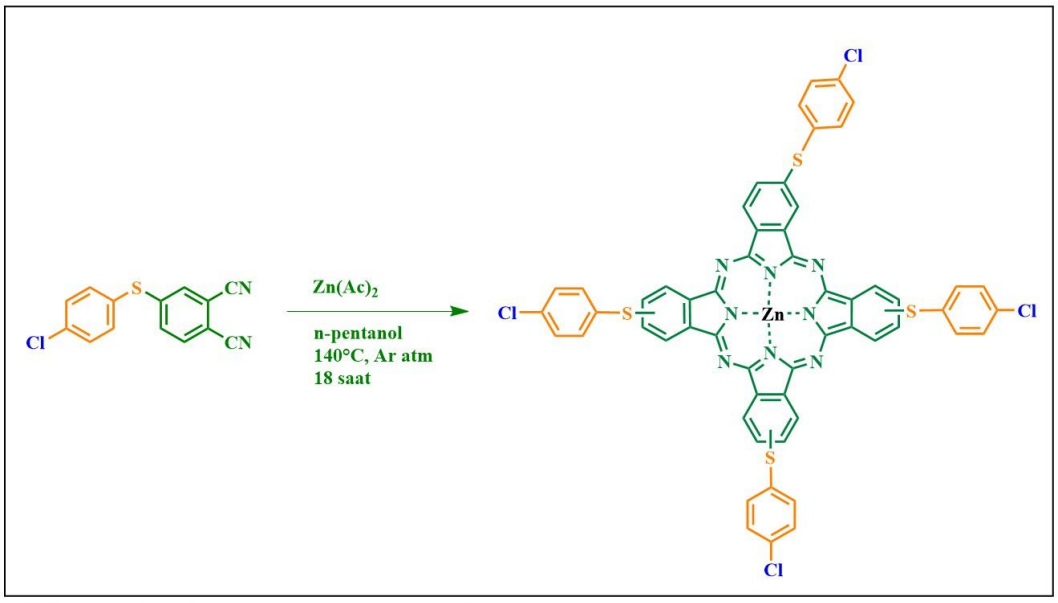



**Şekil 4.9** 4Br4N bileşiğinin $^{1}$H-NMR spektrumu.

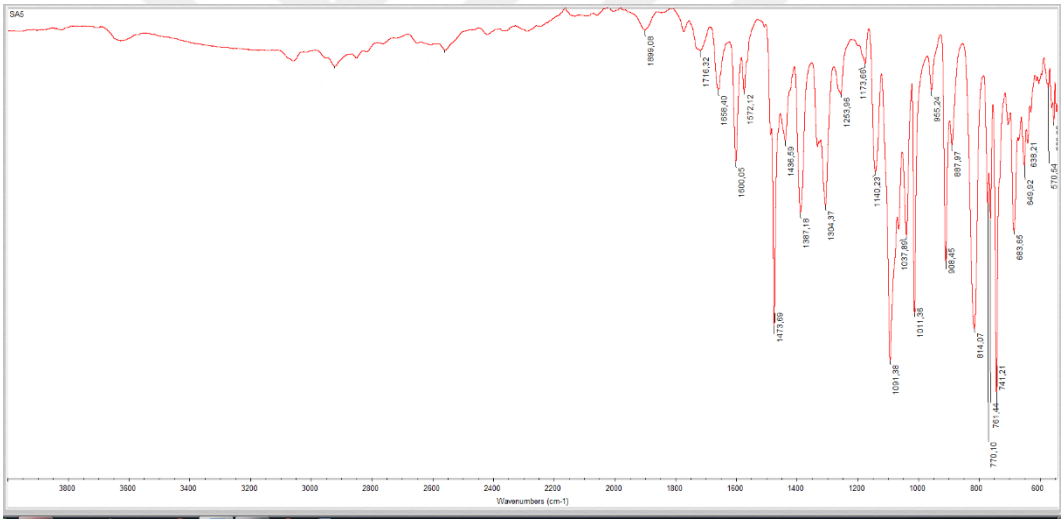
**$^{1}$H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d$_6$):** δ (ppm) = 8.00 (d, J ≈ 8.4 Hz; 1 Ar-H), 7.94 (d, J ≈ 1.5 Hz; 1 Ar-H), 7.74 (d, J ≈ 8.4 Hz; 2 Ar-H), 7.54 (d, J ≈ 8.4 Hz; 2 Ar-H), 7.50 (dd, J ≈ 1.5 Hz ve J ≈ 8.4 Hz, 1 Ar-H) (Şekil 4.9).

## 4.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-klorobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4Cl4NZnPc) Sentezi ve Karakterizasyonu

Schlenk tüpü içerisine 4-((4-klorofenil) tiyo) ftalonitril (4Cl4N) bileşiğinden (100 mg, 0.37 mmol) alınarak 3 ml n-pentanol içerisinde çözüldü. Sonrasında tüpün içerisine $Zn(Ac)_2$ (68 mg, 0.37 mmol) ve 3 damla DBU ilave edilerek 140°C sıcaklıkta argon gazı inert atmosferinde 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlanınca karışım oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi ve 50 ml soğuk n-hekzana çöktürüldü. Yeşil çökelti etil alkol ve n-hekzan ile yıkandı, kurutuldu. Elde edilen katı madde yürütücü fazı $CHCl_3$: MetOH (3:1) olan kolon kromatografisi tekniği ile saflaştırıldı. Verim: %42 (179 mg). Kapalı formül: $C_{59}H_{40}Cl_4N_8S_4Zn$ (Şekil 4.10)

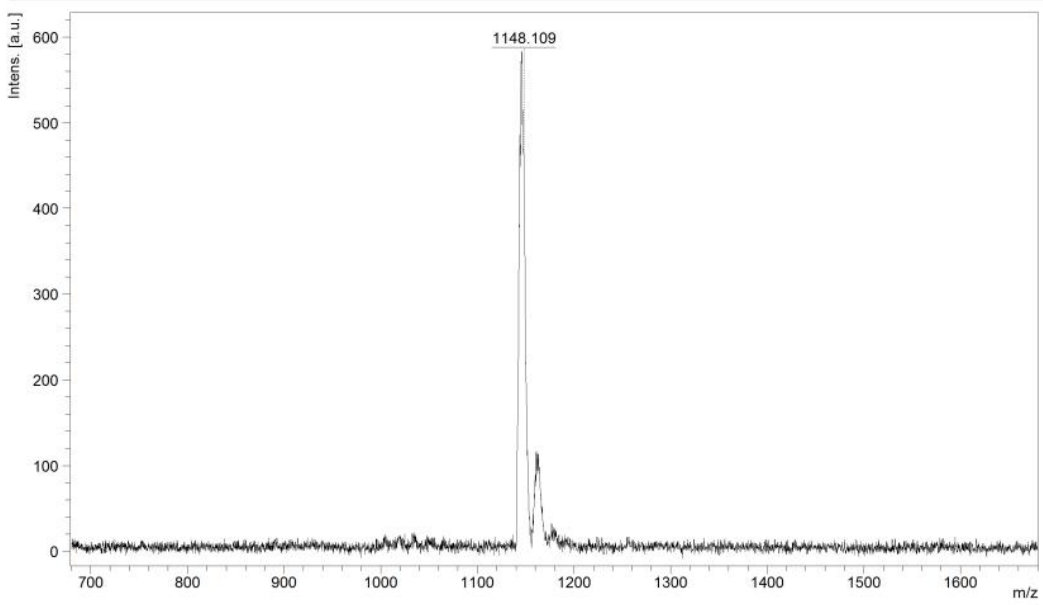



**Şekil 4.10** 4Cl4NZnPc bileşiğinin sentez şeması.



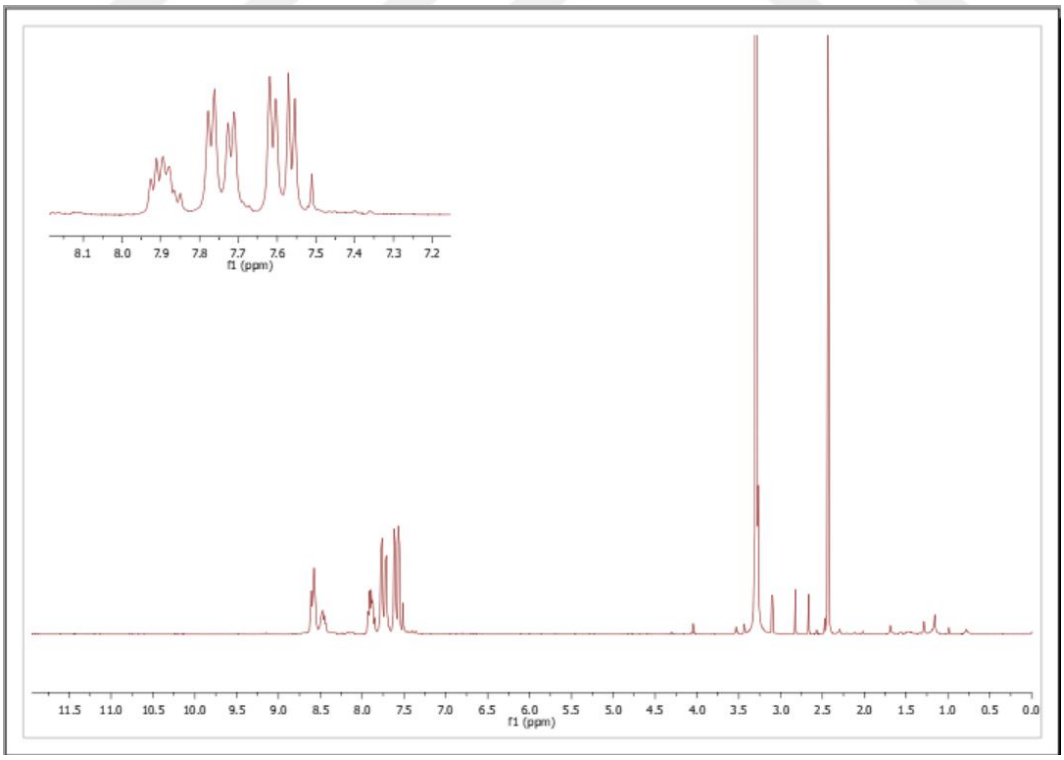

**Şekil 4.11** 4Cl4NZnPc bileşiğinin **FT-IR** spektrumu**.**

**FT-IR Spektrumu:** 3087 (Ar-CH), 1600 (C=C), 1543 (C=N), 1253, 1140 (C-S-C), 770,741,683 (C-Cl) ait pikler beklenen yapının varlığını doğrular (Şekil 4.11).



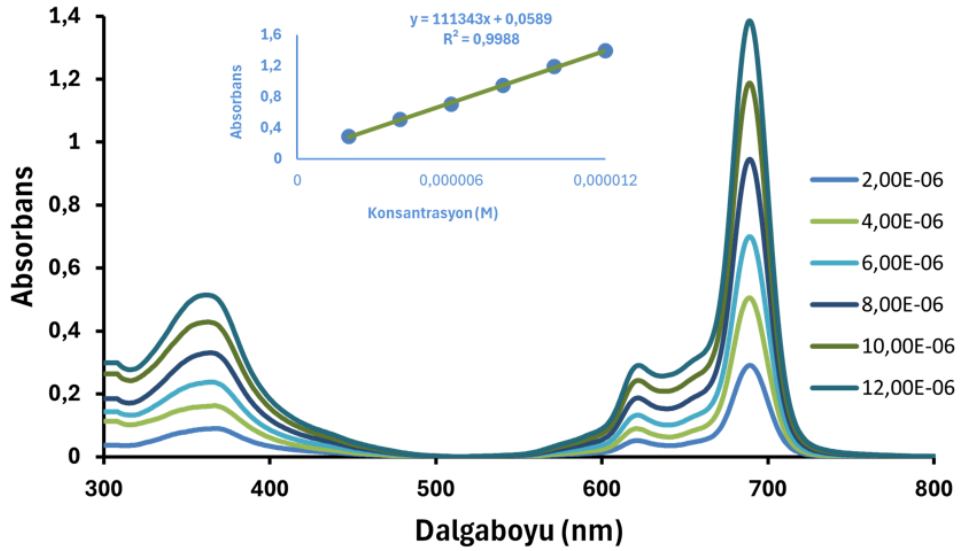

**Şekil 4.12** 4Cl4NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu.

**Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu:** 4Cl4NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu matriks olarak dijital iyon trap (DIT) varlığında alınmıştır. Spektrumda m/z 1148.109 piki, bileşiğin $[M]^+$ moleküler iyon sinyalidir. Bu pik yapının varlığını doğrular (Şekil 4.12).




**Şekil 4.13** 4Cl4NZnPc bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumu.

**$^1$H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-$d_6$):** 4Cl4NZnPc bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumunda 7.10–8.10 ppm aralığında aromatik protonlara sinyaller gözlemlenmiştir (Şekil 4.13).



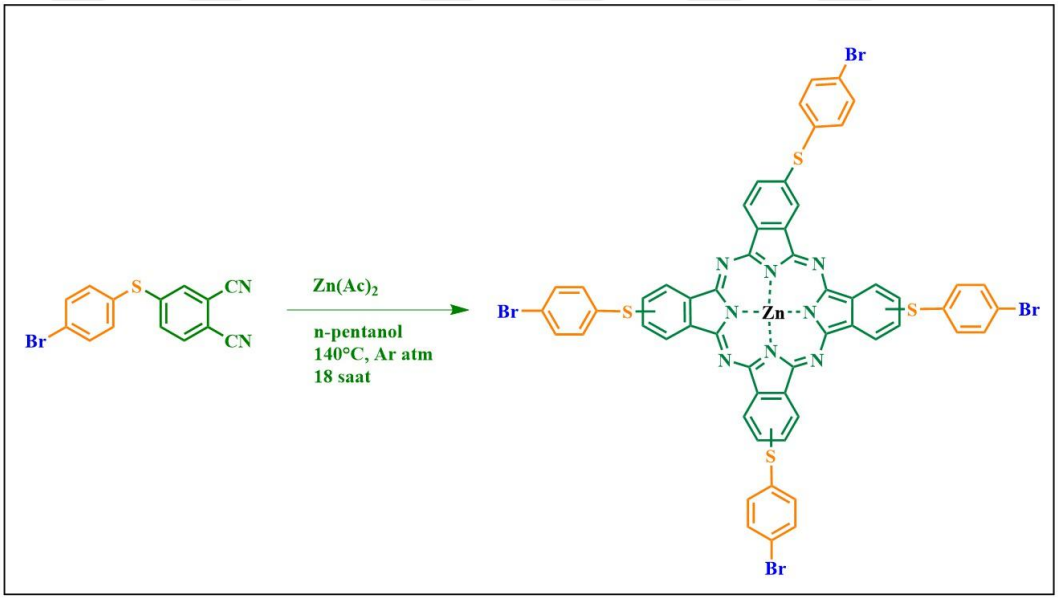

**Şekil 4.14** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu

**Tablo 4.2** DMSO içerisindeki 4Cl4NZnPc bileşiğine ait spektral veriler.

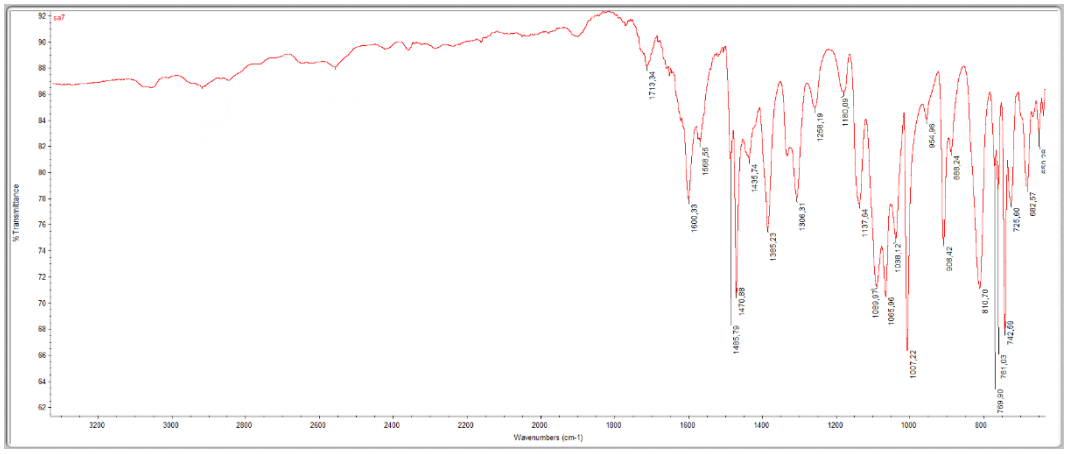
| Q-Bant (nm) | log ε | Q'-Bant (nm) | log ε | B-Bant (nm) | log ε |
|---|---|---|---|---|---|
| **689** | 4,76 | 621 | 4,08 | 363 | 4,33 |

## 4.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-bromobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4Br4NZnPc) Sentezi ve Karakterizasyonu

Schlenk tüpü içerisine 4-((4-bromofenil) tiyo) ftalonitril (4Br4N) bileşiğinden (100 mg, 0.32 mmol) alınarak 3 ml n-pentanol içerisinde çözüldü. Sonrasında tüpün içerisine $Zn(Ac)_2$ (58 mg, 0.32 mmol) ve 5 damla DBU ilave edilerek 140°C sıcaklıkta argon gazı inert atmosferinde 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlanınca karışım oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi ve 50 ml soğuk n-hekzana çöktürüldü. Yeşil çökelti etil alkol ve n-hekzan ile yıkandı, kurutuldu. Elde edilen ürün yürütücü fazı $CHCl_3$: MetOH (10:1) olan kolon kromatografisi tekniği ile saflaştırıldı. Verim: %38 (167 mg). Kapalı formül: $C_{59}H_{40}Br_4N_8S_4Zn$ (Şekil 4.14)

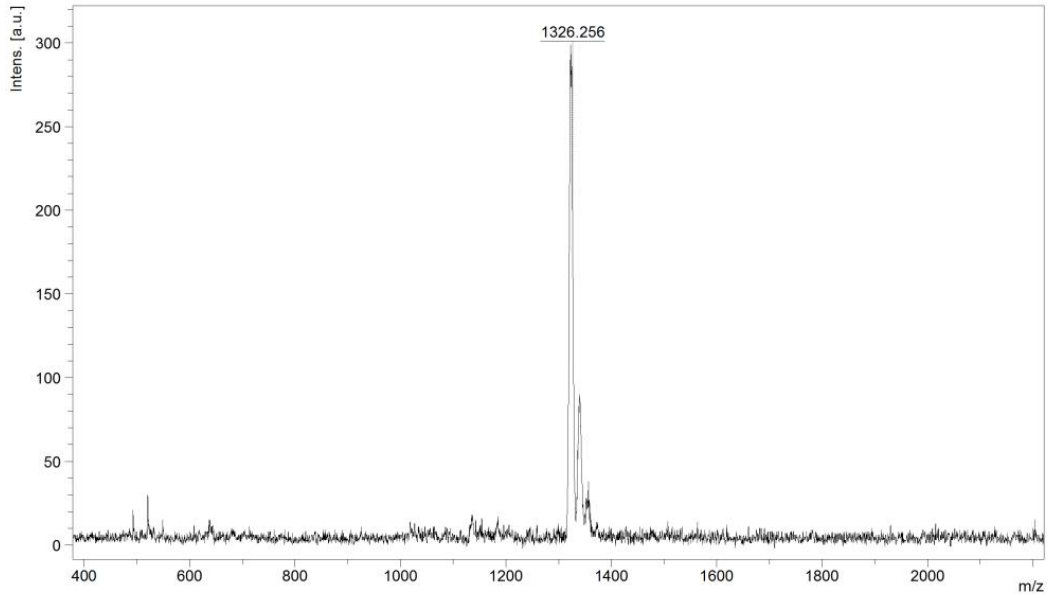



**Şekil 4.15** 4Br4NZnPc bileşiğinin sentez şeması.



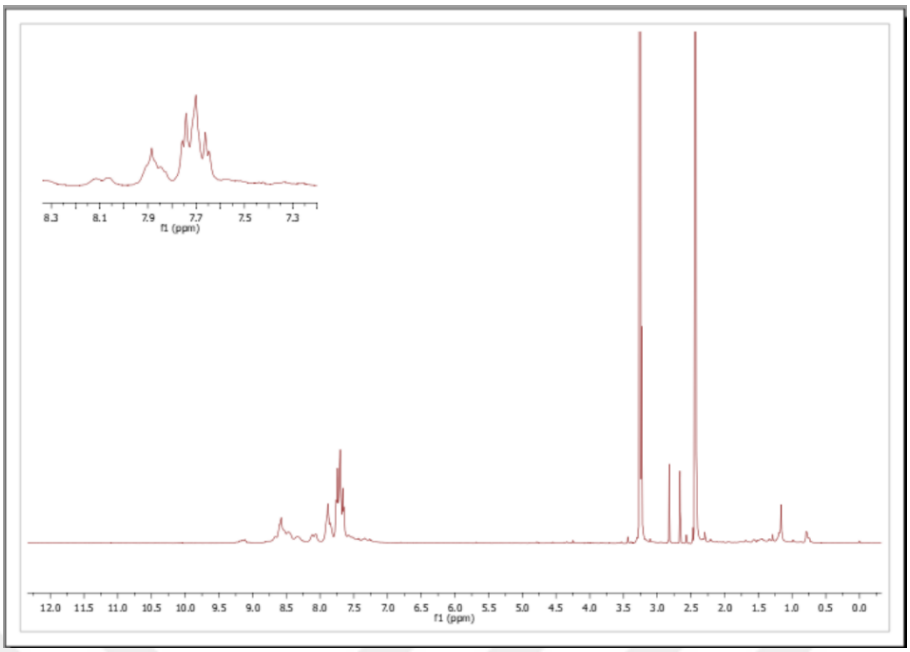

**Şekil 4.16** 4Br4NZnPc bileşiğinin **FT-IR** spektrumu**.**

**FT-IR Spektrumu:** 3050 (Ar-CH), 1600 (C=C), 1586 (C=N), 1258, 1065 (C-S-C), 725, 682 (C-Br) ait pikler beklenen yapının varlığını doğrular (Şekil 4.16).



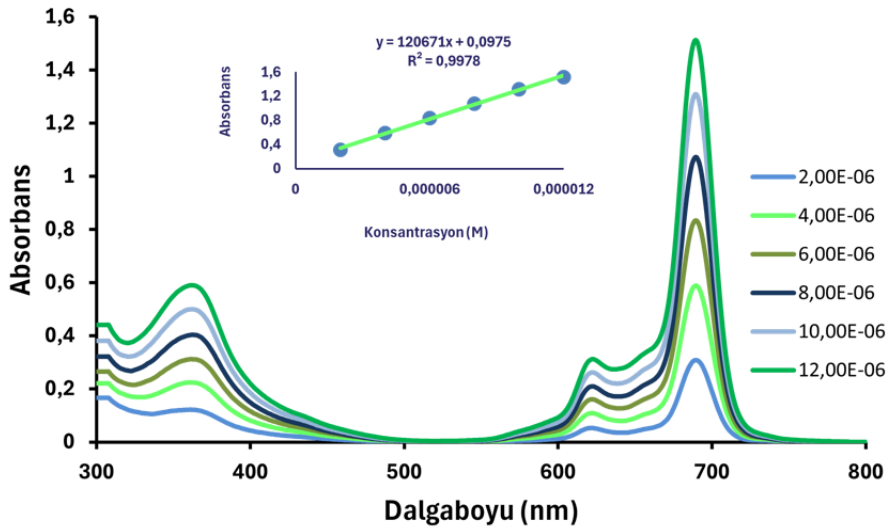

**Şekil 4.17** 4Br4NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu.

**Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu:** 4Br4NZnPc maddesinin kütle spektrumunda m/z 1326.256 piki, bileşiğin $[M]^+$ moleküler iyon sinyalidir. Bu pik yapının varlığını doğrular (Şekil 4.17).



**Şekil 4.18** 4Br4NZnPc bileşiğinin **$^1$H-NMR** spektrumu.

**$^1$H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d$_6$):** 4Br4NZnPc bileşiğinin $^1$H-NMR spektrumunda 7.10–8.10 ppm aralığında aromatik protonlara sinyaller gözlemlenmiştir (Şekil 4.18).




**Şekil 4.19** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrumu

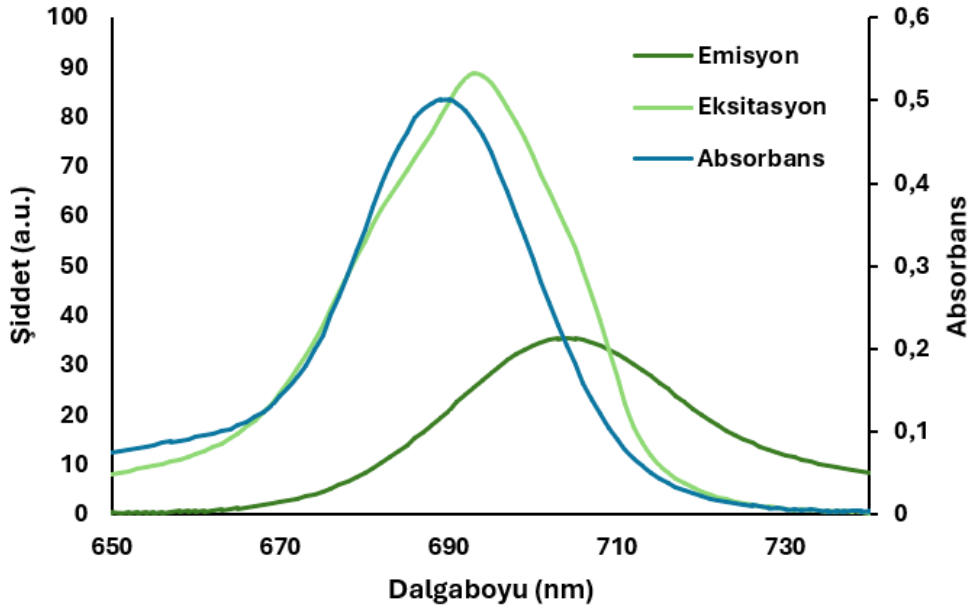
**Tablo 4.3** DMSO içerisindeki 4Br4NZnPc bileşiğine ait spektral veriler.

| Q-Bant (nm) | log ε | Q'-Bant (nm) | log ε | B-Bant (nm) | log ε |
|---|---|---|---|---|---|
| **689** | 4,80 | 622 | 4,11 | 362 | 4,39 |

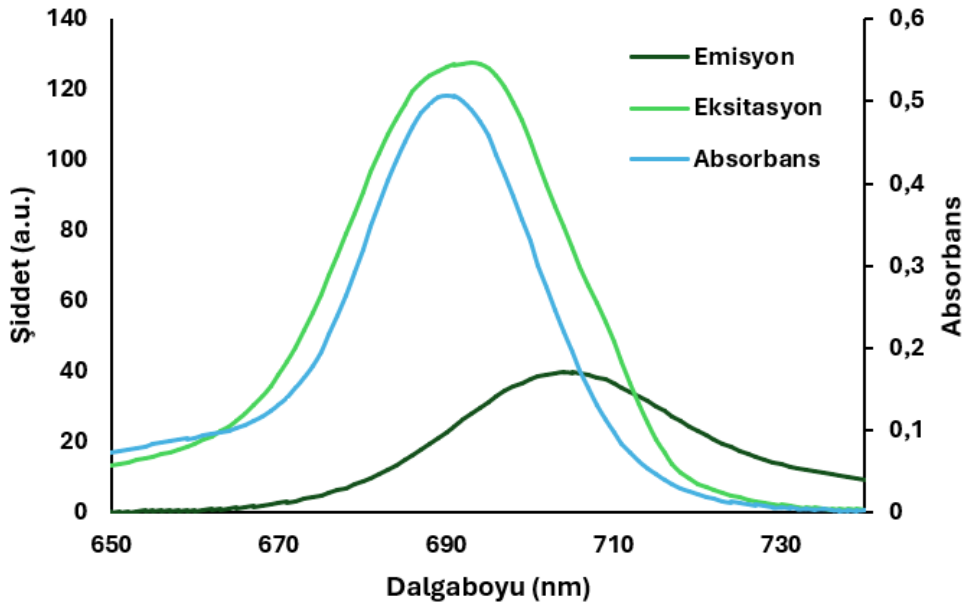
## 4.7 Foto-fizikokimyasal, Sonokimyasal ve Sono-Fotokimysal Ölçümler

Sentezlenen ve karakterizasyonu gerçekleştirilen 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-klorobenzen)-1-tiyol çinko ftalosiyanin (4Cl4NZnPc) ve 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-bromobenzen)-1-tiyol çinko ftalosiyanin (4Br4NZnPc) bileşiklerinin, floresans spektrofotometre ve UV-Vis spektrofotometre cihazları ile foto-fizikokimyasal, sonokimyasal ve sono-fotokimyasal ölçümleri yapılmıştır.

### 4.7.1 Floresans Kuantum Verimi




**Şekil 4.20** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki emisyon, eksitasyon ve absorpsiyon spektrumu.

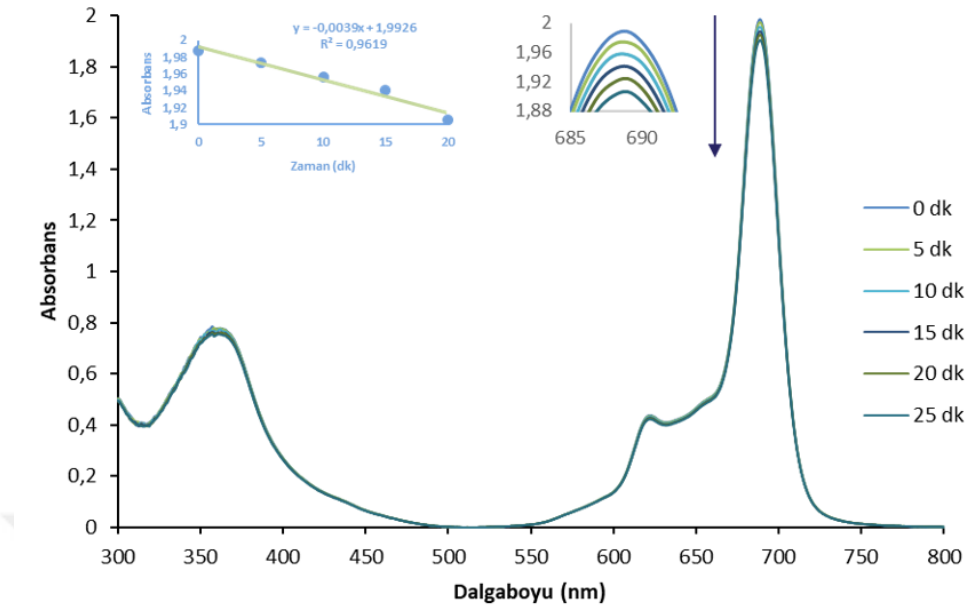



**Şekil 4.21** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki emisyon, eksitasyon ve absorpsiyon spektrumu.

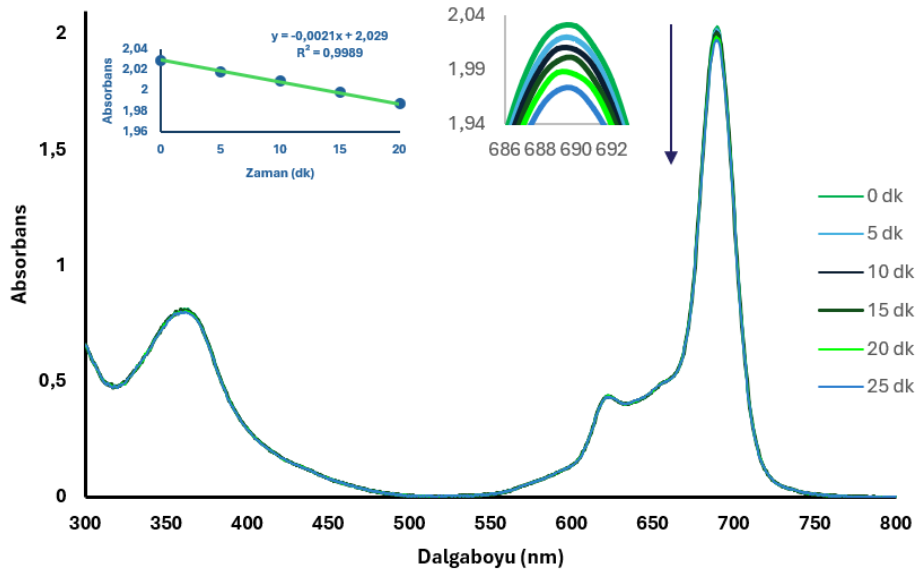
Sentezlenen 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşikleri, DMSO çözücüsü varlığında, UV-Vis spektrofotometre cihazında 0.5 absorbansa ayarlanıp ölçümleri alınmıştır. Ardından floresans spektrofotometre cihazında emisyon ve eksitasyon ölçümleri alınarak grafikleri çizilmiş ve floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır.

### 4.7.2 Fotodegradasyon Kuantum Verimi

Sentezlenen 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşikleri, DMSO çözücüsü varlığında, fotokimysal ölçüm düzeneğinde fotodegradasyon davranışları incelenmiştir. Ardından UV-Vis spektrofotometre cihazında zamana karşı absorpsiyon ölçümleri alınarak grafikleri çizilmiş ve fotodegradasyon kuantum verimleri hesaplanmıştır.




**Şekil 4.22** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotodegradasyon ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.



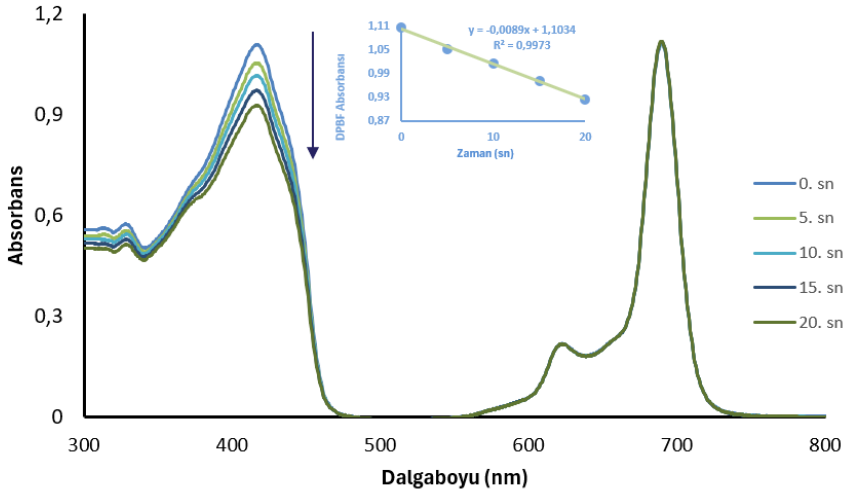

**Şekil 4.23** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotodegradasyon ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.

### 4.7.3 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

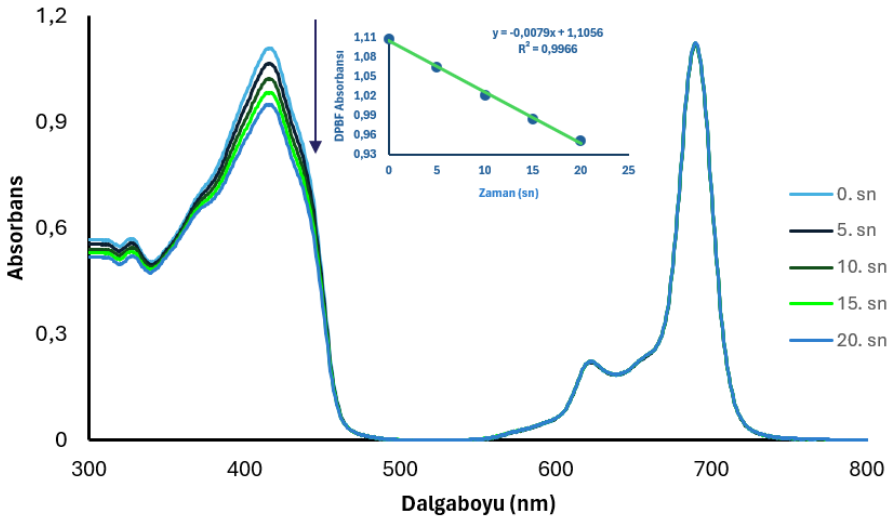
Sentezlenen 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşikleri, DMSO çözücüsü varlığında, UV-Vis spektrofotometre cihazında 2 absorbansa ayarlanıp, 2 absorbansta hazırlanan 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) adlı singlet oksijen sönümleyici ile karıştırılmıştır. DPBF bileşiğinin, 4Cl4NZnPc bileşiği için 416 nm'de, 4Br4NZnPc bileşiği için ise 415 nm'deki absorbans değişimleri incelenmiştir.

**Tablo 4.4** DMSO içerisinde 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerine ait spektral veriler.

| **Bileşik** | **Q-Band** $\lambda_{max}$ **(nm)** | **Emisyon** $\lambda_{Ems}$ **(nm)** | **Eksitasyon** $\lambda_{Eks}$ **(nm)** | **Stokes Kayması (nm)** |
|---|---|---|---|---|
| **4Cl4NZnPc** | 689 | 704 | 693 | 15 |
| **4Br4NZnPc** | 689 | 704 | 693 | 15 |

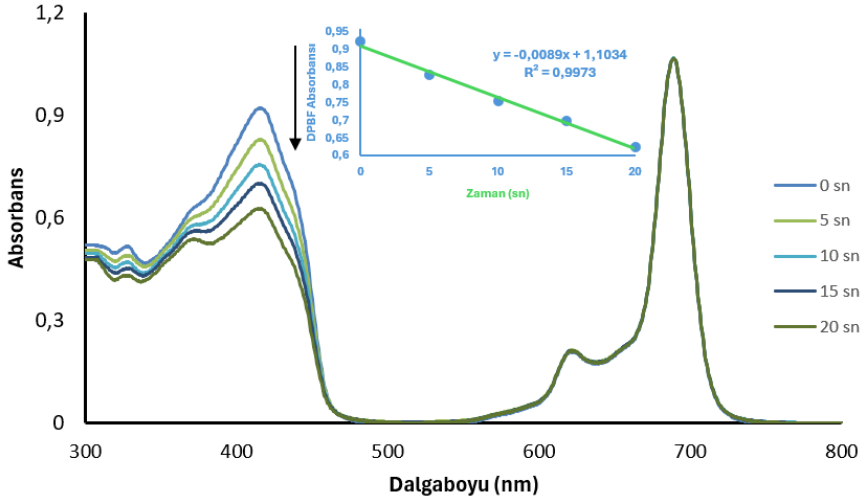



**Şekil 4.24** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.

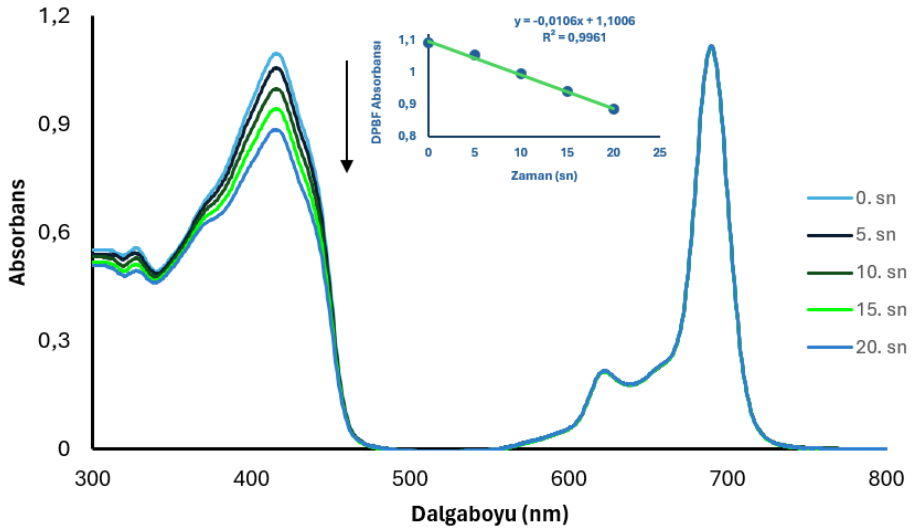



**Şekil 4.25** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.

Fotokimyasal düzenekte, 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin, yalnızca ışık varlığında ürettiği singlet oksijen miktarı ölçülerek singlet oksijen kuantum verimi ($\phi_{\Delta PDT}$) hesaplanmıştır.

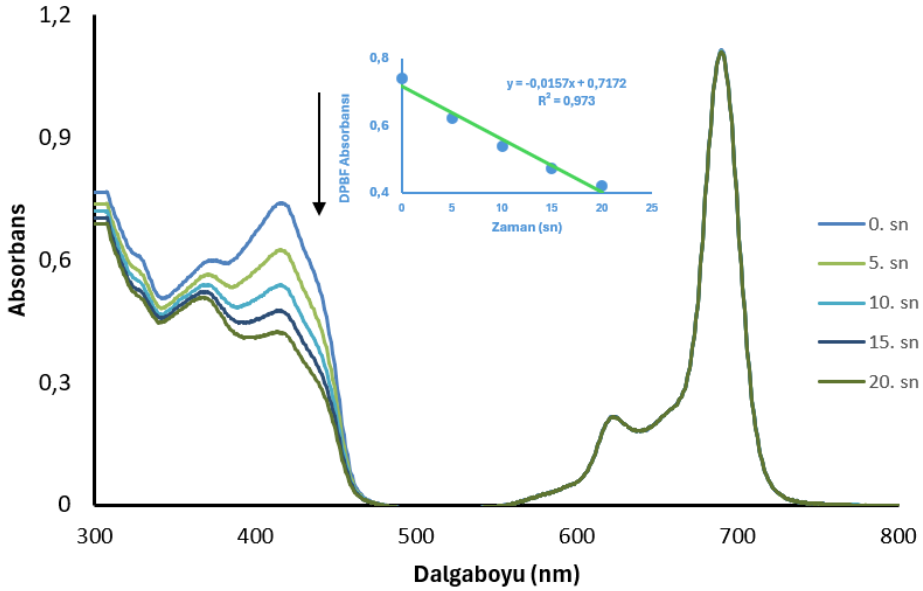



**Şekil 4.26** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sonokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.

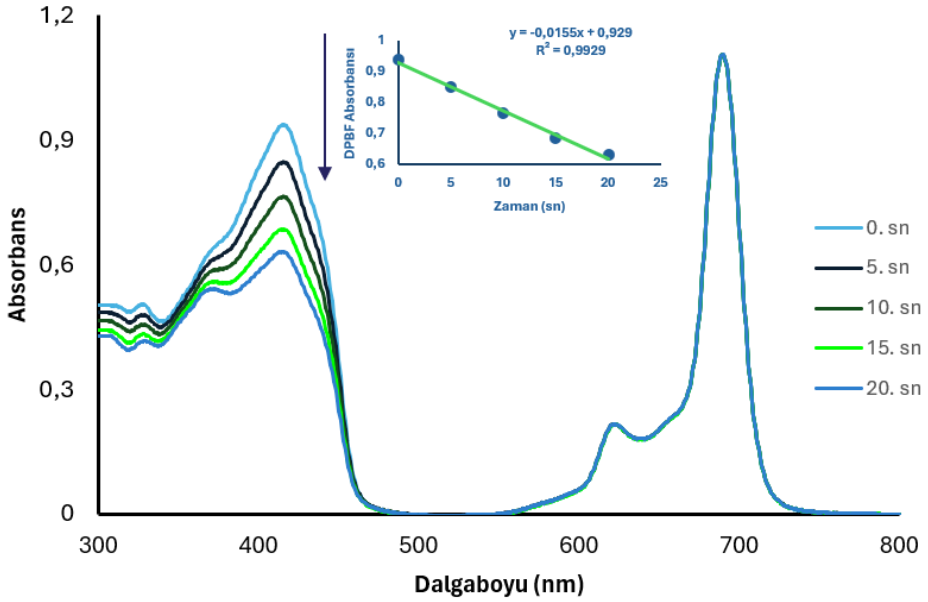



**Şekil 4.27** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sonokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.

Sonokimyasal düzenekte, 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin, yalnızca ultrason varlığında ürettiği singlet oksijen miktarı ölçülmüştür.




**Şekil 4.28** 4Cl4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sono-fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.




**Şekil 4.29** 4Br4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde sono-fotokimyasal singlet oksijen ölçümleri sırasında UV-Vis spektrum değişimi.

Sono-fotokimyasal düzenekte, 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin hem ultrason hem de ışık varlığında ürettiği singlet oksijen miktarı ölçülerek singlet oksijen kuantum verimi ($\phi_{\Delta SPDT}$) hesaplanmıştır.

# 5
# SONUÇ

Bu çalışmada sono-fotodinamik terapiye yönelik yeni tetra sübstitüe 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc çinko ftalosiyaninler, bu bileşikleri oluşturan 4Cl4N ve 4Br4N ftalonitril türevleri sentezlenmiş ve kristallendirme, kolon kromatografisi gibi organik saflaştırma yöntemleri ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılan maddelerin yapıları FT-IR spektroskopi, UV-Visible spektrofotometri, $^{1}$H-NMR ve Kütle Spektrometri (MS) yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır, tüm veriler vasıtasıyla hedeflenen bileşiklere ulaşıldığı gözlemlenmiştir. Karakterize edilen 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc çinko ftalosiyaninler hem PDT hem SDT hem de SPDT uygulamalarındaki potansiyellerinin anlaşılabilmesi adına foto-fizikokimyasal, sonokimyasal ve sono-fotokimyasal davranışları incelenmiştir.

Tablo 4.2 ve 4.3'te 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin DMSO çözücüsü içerisinde karakteristik Q ve B bantları ve molar absorpsiyon katsayıları verilmiştir. Bu tablolar şekil 4.14 ve 4.19'daki UV-Vis spektrumlarına göre oluşturulmuş, ayrıca bileşiklerin Lambert-Beer Yasası'na uyduğu gösterilmiştir.

Tablo 4.4'te 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin DMSO çözücüsü içerisinde 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerine ait spektral veriler verilmiştir. Bileşiklerin absorpsiyon ve eksitasyon spektrumlarının, emisyon spektrumuyla ayna görüntüsüne sahip olduğu ve oldukça yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Bu verilerden yararlanarak elde edilen floresans kuantum verimleri ($\Phi_F$) sırasıyla 4Cl4NZnPc için 0.058 ve 4Cl4NZnPc için 0.065 olarak bulunup, standart ZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki floresans kuantum verimi 0.20'den düşüktür.

**Tablo 5.1** DMSO içerisinde 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerine ait floresans kuantum verimi ($\Phi_F$), fotodegradasyon kuantum verimi ($\Phi_d$), fotokimyasal ($\Phi_{\Delta PDT}$) ve sono-fotokimyasal ($\Phi_{\Delta SPDT}$) singlet oksijen kuantum verimleri.

| **Bileşik** | $\Phi_F$ | $\Phi_d$ ($10^{-5}$) | $\Phi_{\Delta PDT}$ | $\Phi_{\Delta SPDT}$ |
|---|---|---|---|---|
| **4Cl4NZnPc** | 0.058 | 3 | 0.65 | 0.85 |
| **4Br4NZnPc** | 0.065 | 2 | 0.57 | 0.83 |

DMSO çözücüsü içerisinde fotodegradasyon kuantum verimleri sırasıyla 3 ve 2 olan 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin, ışığa maruz kalmaları durumunda yapısal bozulmaya uğramamaları nedeniyle yüksek fotokimyasal stabilite sergiledikleri gözlemlenmiştir. Bu durum, özellikle fotodinamik terapi uygulamaları açısından uzun süreli etkinlik ve dayanıklılık bakımından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Sentezlenen 4Cl4NZnPc ve 4Br4NZnPc bileşiklerinin DMSO çözücüsü içerisinde, fotokimyasal olarak $\Phi_\Delta$ değerleri sırasıyla 0.65 ve 0.57 iken, bu değerler sonofotokimyasal koşullarda sırasıyla %31 ve %46 artışla 0.85 ve 0.83'e ulaşmıştır. Karşılaştırmalı ölçümler, halojen değişimiyle elde edilen verimlerde farklılıklar olduğunu göstermektedir. Yapısında daha ağır halojen atomu bulunduran 4Br4NZnPc, 4Cl4NZnPc bileşiğinden daha az singlet oksijen üretmektedir.

Ek olarak sonokimyasal ölçümler gerçekleştirilip grafikleri şekil 4.26 ve 4.27'de karşılaştırma yapılabilmesi adına verilmiştir. Tek başına ultrasonun da singlet oksijen üretebildiği gösterilmiştir.

Ayrıca yapılan ölçümler sono-fotokimyasal yöntemin fotokimyasal yönteme kıyasla daha etkili bir terapötik etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Bileşikler umut vadeden fotosensitizerler olduğundan farklı çözücüler içerisinde ya da farklı medikal metaller kullanılarak özellikleri daha detaylı incelenebilir.

# KAYNAKÇA


[1] H. de Diesbach and E. von der Weid, “Über ein blaues Farbstoff aus Phthalimid,” *Helvetica Chimica Acta*, vol. 1, no. 1, pp. 65–75, 1907.

[2] R. P. Linstead, “Studies in the porphyrin series. Part I. The structure of the phthalocyanines.” *Journal of the Chemical Society*, pp. 1016–1024, 1934.

[3] R. P. Linstead, “The constitution of the phthalocyanines,” *Journal of the Chemical Society*, pp. 1025–1031, 1934.

[4] D. M. Broadhead, “Copper phthalocyanine pigments,” *Journal of the Society of Dyers and Colourists*, vol. 78, no. 9, pp. 423–430, 1962.

[5] R. Bonnett, *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, London, UK: Gordon and Breach Science Publishers, 2000.

[6] G. Bottari, G. de la Torre, D. M. Guldi, and T. Torres, “Phthalocyanine–Carbon Nanostructure Hybrid Materials,” *Chemical Reviews*, vol. 110, no. 11, pp. 6768–6816, 2010.

[7] N. Kobayashi et al., "Effect of peripheral substitution on the electronic absorption and fluorescence spectra of metal-free and zinc phthalocyanines," Chem. Eur. J., vol. 9, no. 20, pp. 5123–5134, 2003.

[8] H. Gürek and V. Ahsen, “Synthesis and characterization of novel metallo-phthalocyanines,” Dyes and Pigments, vol. 47, pp. 255–267, 2000.

[9] T. Basova et al., "Metal Phthalocyanines for Sensor Applications," Sensors, vol. 20, 2020.

[10] T. Nyokong, "Photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines," Coord. Chem. Rev., vol. 251, no. 13–14, pp. 1707–1722, 2007.

[11] C. M. Drain, "Functional Phthalocyanines: Coordination Chemistry and Applications," Coord. Chem. Rev., vol. 245, pp. 49–64, 2003.

[12] J. M. Gottfried, "Surface chemistry of porphyrins and phthalocyanines," *Surf. Sci. Rep.*, vol. 70, no. 3, pp. 259–379, 2015.

[13] W. Zhou et al., "Main-group phthalocyanines in OTFTs," *Mater. Adv.*, vol. 2, no. 1, pp. 120–128, 2021.

[14] D. Kılıç, S. Özçelik, “Organic Semiconducting Thin Films Based on Phthalocyanine Derivatives,” *Synthetic Metals*, vol. 161, no. 15–16, pp. 1579–1585, 2011.

[15] E. A. Lukyanets and V. N. Nemykina, “The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs,” *J. Porphyrins Phthalocyanines*, vol. –, 2010.

[16] University of Michigan, “Synthesis of substituted phthalocyanines,” Arkivoc, 2010.

[17] J. Mack and N. Kobayashi, "Low symmetry phthalocyanines and their analogues," *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 9, pp. 281–321, 2011.

[18] V. Ahsen, “Water-soluble phthalocyanines: Synthesis and applications,” *J. Porphyrins Phthalocyanines*, vol. 5, no. 3, pp. 161–174, 2001.

[19] M. Hanack, T. Schneider, and A. Barthel, “Synthesis and properties of substituted phthalocyanines,” *J. Porphyrins Phthalocyanines*, vol. 5, no. 1, pp. 25–30, 2001.
[20] C. G. Claessens, U. Hahn, and T. Torres, “Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications,” *Chem. Rec.*, vol. 8, no. 2, pp. 75–97, 2008.
[21] S. M. Shaterian, H. Yarahmadi, and M. Ghashang, “Efficient synthesis of phthalocyanines,” *Dyes Pigments*, vol. 90, no. 1, pp. 186–191, 2011.
[22] T. Fukuda and N. Kobayashi, "UV-Visible absorption spectroscopic properties of phthalocyanines and related macrocycles," in *Handbook of Porphyrin Science*, vol. 9, With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, pp. 1–644, 2010.
[23] A. Sukhikh, D. Klyamer, D. Bonegardt, and T. Basova, "Octafluoro-substituted phthalocyanines of zinc, cobalt, and vanadyl: Single crystal structure, spectral study and oriented thin films," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 3, p. 2034, 2023.
[24] T. Hasan and B. W. Henderson, “Photodynamic therapy,” in *Cancer Medicine*, 6th ed., Hamilton, ON: BC Decker, 2003, pp. 605–622.
[25] D. E. Dolmans, D. Fukumura and R. K. Jain, “Photodynamic therapy for cancer,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 380–387, May 2003.
[26] D. A. Bellnier et al., “Photodynamic therapy: clinical applications and developments,” *Lasers in Surgery and Medicine*, vol. 50, no. 1, pp. 1–15, Jan. 2018.
[27] H. von Tappeiner and A. Jesionek, “Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen,” *Münch. Med. Wochenschrift*, vol. 49, pp. 2042–2044, 1903.
[28] Akhtar et al., “Type I and II mechanisms in PDT,” *Frontiers in Pharmacology*, 2024.
[29] Sharma et al., “Smart nanotech in PDT,” *Cell Death Discovery*, 2024.
[30] Frontiers, “Use of photodynamic therapy in medical practice,” Oncol., 2024.
[31] Mayo Clinic Staff, “Photodynamic therapy overview,” *Mayo Clin.*, 2024.
[32] M. D. Daniell and J. S. Hill, "A history of photodynamic therapy," *Aust. N. Z. J. Surg.*, vol. 61, no. 5, pp. 340–348, May 1991.
[33] H. von Tappeiner and O. Raab, "Über die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Infusorien," *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, vol. 39, pp. 427–487, 1904.
[34] T. J. Dougherty et al., "The development of photodynamic therapy: a historical perspective," *Photochem. Photobiol.*, vol. 58, no. 6, pp. 895–900, 1993.
[35] “Current Limitations and Recent Progress in Nanomedicine,” *MDPI Nanomaterials*, vol. 11, 2021.
[36] F. Barras and R. S. Braham, “Photodynamic Therapy—Challenges and Recent Advances,” *Front. Chem.*, vol. 9, 2021.
[37] T. O. Oskolkova et al., “FRET-Amplified Singlet Oxygen Generation in Quantum Dot–Porphyrin Systems,” *arXiv preprint*, 2023.
[38] “Enhanced Photodynamic Therapy: A Review of Combined Energy Strategies,” *PMC*, 2022.
[39] S. R. Kennedy et al., “Light sources in PDT,” *Lasers Med. Sci.*, vol. 36, no. 2, 2022.

[40] Y. Chen et al., “Perfluorocarbon-based oxygen carriers,” *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 17, 2021.
[41] J. Liu et al., “Artificial red blood cells for enhanced PDT,” *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 9, 2020.
[42] Q. Wang et al., “Hydrogen peroxide-responsive oxygen nanogenerators,” *Nano Lett.*, vol. 20, 2020.
[43] Z. Zhen et al., “Catalase-loaded nanoparticle system,” *ACS Nano*, vol. 12, 2018.
[44] H. Xu et al., “Oxygen self-enriching photodynamic therapy,” *Chem. Eng. J.*, vol. 403, 2021.
[45] L. Liang et al., “Tumor microenvironment-activated nanoplatforms,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 31, 2021.
[46] B. W. Henderson and T. J. Dougherty, “How does photodynamic therapy work?” *Photochemistry and Photobiology*, vol. 55, no. 1, pp. 145–157, 1992. doi: 10.1111/j.1751-1097.1992.tb04222.x.
[47] J. Moan and K. Berg, “The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen,” *Photochemistry and Photobiology*, vol. 53, no. 4, pp. 549–553, 1991. doi: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb03669.x.
[48] A. D. Yaghini, S. Seifalian, and A. MacRobert, “Photodynamic therapy: advances in clinical practice and future potential,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 10, no. 3, pp. 231–241, 2013. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.011.
[49] P. Agostinis et al., “Photodynamic therapy of cancer: an update,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 61, no. 4, pp. 250–281, 2011. doi: 10.3322/caac.20114.
[50] M. Ethirajan, Y. Chen, P. Joshi, and P. C. Pandey, “The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy,” *Chemical Society Reviews*, vol. 40, no. 1, pp. 340–362, 2011. doi: 10.1039/C0CS00016C.
[51] C. Schweitzer and R. Schmidt, “Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen,” *Chem. Rev.*, vol. 103, no. 5, pp. 1685–1757, 2003.
[52] S. Nonell and C. Flors (Eds.), *Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences*, vol. 1–2, Cambridge, UK: RSC Publishing, 2016.
[53] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed., Springer, 2006.
[54] A. G. Yurttaş, A. M. Sevim, K. Çınar, G. Y. Atmaca, A. Erdoğmuş, and 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 Pigments*, vol. 198, p. 110012, 2022.
[55] R. Bonnett, “Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy,” *Chemical Society Reviews*, vol. 24, no. 1, pp. 19–33, 1995, doi: 10.1039/CS9952400019.
[56] D. M. Khramov, J. L. Sessler, and D. A. Shipp, “Determination of singlet oxygen quantum yields using 1,3-diphenylisobenzofuran,” *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 182, no. 2–3, pp. 158–164, 2006, doi: 10.1016/j.jphotochem.2006.02.017.

[57] C. C. Karanlık, G. Y. Atmaca, and A. Erdoğmuş, "Improved singlet oxygen yields of new palladium phthalocyanines using sonochemistry and comparisons with photochemistry," *Polyhedron*, vol. 206, p. 115351, 2021.
[58] M. Durmuş and T. Nyokong, "Synthesis, photophysical and photochemical studies of new water-soluble indium(III) phthalocyanines," *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 6, no. 6, pp. 659–666, 2007.
[59] T. Yamaguchi, S. Kitahara, K. Kusuda, J. Okamoto ve Y. Horise, "Sonodynamic therapy," *Ultrasonics*, cilt. 46, s. 281–284, Ağu. 2008.
[60] D. Geng, Y. Zhang, T. H. Hidru, L. Zhi ve M. Tao, "Recent advances of sonodynamic therapy in cancer treatment," *Cancer Biol. Med.*, Eyl. 2016.
[61] D. Costley, C. McEwan, C. Fowley, A. P. McHale ve J. Atchison, "Treating cancer with sonodynamic therapy: A review," *Int. J. Hyperthermia*, 17 Şub. 2015.
[62] X. Xing et al., "Advances and perspectives in organic sonosensitizers for sonodynamic therapy," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 444, p. 214014, Oct. 2021.
[63] T. K. Saksena, W. L. Nyborg, "Sonoluminescence from Stable Cavitation," *J. Chem. Phys.*, cilt. 53, s. 565–570, Sep. 1970.
[64] Y. Wang, Y. Jia, P. Wang, Q. Liu ve H. Zheng, "Sonodynamic therapy for breast cancer using sinoporphyrin sodium triggered sono-photodynamic effects in vitro and in vivo," *Ultrasonics Sonochemistry*, Tem. 2016.
[65] X. Cao, et al., "Inorganic Sonosensitizers for Sonodynamic Therapy in Cancer Treatment," *Small*, vol. 19, no. 42, e2303195, Oct. 2023.
[66] C. Liu, X. Liu, L. Zha, Y. Zhang, R. Ouyang ve Y. Miao, "Recent exploration of inorganic sonosensitizers for sonodynamic therapy of tumors," *RSC Adv.*, vol. 15, pp. 19762–19785, Jun. 2025.
[67] Shuxin Liu *et al.*, "Polymeric Phthalocyanine-Based Nanosensitizers for Enhanced Photodynamic and Sonodynamic Therapies," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 12, no. 23, e2300481, Sep. 2023.
[68] Q. Jiang, X. Gao, W. Zhang, Z. Chen, "Recent progress in metal–organic framework-based sonosensitizers for sonodynamic tumor therapy," *Biomater. Sci.*, vol. 11, pp. 4452–4470, May 2023.
[69] H. Yan, X. Zhu, D. Liu, Y. Sun, "Phthalocyanines in photodynamic and sonodynamic cancer therapy: A review," *Dyes Pigments*, vol. 198, p. 110041, Jun. 2022.
[70] L. Liang, X. Yang, S. Wang, R. Zhu, "Phthalocyanine-based nanosonosensitizers for enhanced sonodynamic cancer therapy," *J. Mater. Chem. B*, vol. 10, no. 5, pp. 881–895, Feb. 2022.
[71] Y. Ma, Y. Ma, X. Gao, J. Wang, X. Wang, and H. Li, "Sonodynamic and photodynamic therapy in combination: a synergistic approach for cancer treatment," *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 38, pp. 711–720, 2017.
[72] X. Wang, H. Xu, W. Zhang, X. Zhang, and L. Chen, "Chlorin e6-mediated sonophotodynamic therapy induces autophagy and apoptosis in glioma cells," *Lasers in Medical Science*, vol. 35, no. 4, pp. 851–860, 2020.
[73] H. Yan, M. Zhang, and J. Feng, "Enhancement of photodynamic therapy and sonodynamic therapy against cancer by nanoparticle-based delivery systems," *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 20, no. 1, pp. 1–18, 2022.
[74] K. C. Sadanala *et al.*, "Sono-photodynamic combination therapy: A review on sensitizers," *Anticancer Research*, vol. 34, no. 9, pp. 4657–4664, 2014.

[75] B. Chen *et al.*, “The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer,” *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 20, no. 2, pp. 667–673, 2013.
[76] D. A. Tserkovsky, E. N. Alexandrova, and Y. P. Istomin, “Photolon enhancement of ultrasound cytotoxicity,” *Experimental Oncology*, vol. 33, no. 2, pp. 107–109, 2011.
[77] X. Wang *et al.*, “Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced breast carcinoma: a report of three cases,” *Integrative Cancer Therapies*, vol. 8, no. 3, pp. 283–287, 2009.
[78] N. Yumita and S. Umemura, “Sonodynamic antitumour effect of chloroaluminum phthalocyanine tetrasulfonate on murine solid tumour,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 56, no. 1, pp. 85–90, 2004.

# TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

**Konferans Bildirileri**

**1**. S.N.Alegöz, and A. Erdoğmuş, Synthesis, Characterization and Exploring of Sono-Photochemical Activites of New Halogen-Containing Zinc Phthalocyanines, 26th Spring Symposium (26th Frühjahrssymposium – FJS 2024), Ulm, Germany, March 13-16,2024.