T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİDİN VE KİNOLİN GRUPLARI İÇEREN SUDA ÇÖZÜNÜR YENİ FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, FOTOFİZİKSEL VE FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Öznur DÜLGER KUTLU

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Şubat, 2021

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİDİN VE KİNOLİN GRUPLARI İÇEREN SUDA ÇÖZÜNÜR YENİ FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, FOTOFİZİKSEL VE FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Öznur DÜLGER KUTLU tarafından hazırlanan tez çalışması 24.02.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

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

Prof. Dr. Mahmure ÖZGÜR, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. İbrahim ERDEN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ, Üye
Gebze Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ulvi AVCIATA, Üye
Esenyurt Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Piridin Ve Kinolin Grupları İçeren Suda Çözünür Yeni Ftalosiyaninlerin Sentezi, Fotofiziksel Ve Fotokimyasal 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.

Öznur DÜLGER KUTLU

İmza

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü' nün 2016-01-02-DOP05 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Eşim

Ve

Canım oğluma

TEŞEKKÜR

Bu Doktora Tez çalısması Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Doktora eğitimimin başından itibaren desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen, çalışmalarımda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, öğrencisi olmaktan ve yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ'a;

Tez jürimde yer alan sayın hocalarım Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ, Prof. Dr. İbrahim ERDEN, Prof. Dr. Mahmure ÖZGÜR ve Prof. Dr. Ulvi AVCIATA'ya;

Doç. Dr. Pınar Şen'e;

Hayatım ve tezimin her aşamasında bana güç veren, yardımını esirgemeyen ve desteğiyle yanımda olan eşim Kamil KUTLU'ya;

Hayatım boyunca beni yüreklendiren ve herzaman yanımda olan canım annem Sevim DÜLGER ve babam Bayram DÜLGER'e, desteklerini herzaman yanımda hissettiğim kardeşlerim Güngör ve Fatih'e;

Ve hayatıma değer katan canım oğlum Taylan KUTLU'ya;

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Öznur DÜLGER KUTLU

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ ix

KISALTMA LİSTESİ x

ŞEKİL LİSTESİ xi

TABLO LİSTESİ xvii

ÖZET xix

ABSTRACT xxi

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1

1.2 Tezin Amacı 2

1.3 Hipotez 3

2 FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİ 4

2.1 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Tanımı ve Tarihçesi 4

2.2 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Yapısı 5

2.3 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması ve Sınıflandırılması 7

2.4 Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Yöntemleri 9

2.5 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Özellikleri 12

2.6 Ftalosiyaninlerin Saflaştırma Yöntemleri 19

2.7 Uygulama Alanları 20

2.8 Schiff Baz Sübstitüe Ftalosiyaninler 25

2.9 Piridin Sübstitüe Ftalosiyaninler 26

2.10 Kinolin Sübstitüe Ftalosiyaninler 28

3 FOTODİNAMİK TEDAVİ (PDT) 29

3.1 Genel Bilgi 29

3.1.1 Tarihçesi 30

3.1.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması ve Hücre Ölümü..... 54

3.1.3 Fotodinamik Terapinin Temel Unsurları 58

3.2 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler 44

3.2.1 Fotofiziksel Özellikler 44

3.2.2 Fotokimyasal Özellikler 46

3.3 Floresans Söndürme (Quenching) 49

4 DENEYSEL KISIM **51**

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar 51

4.2 Başlangıç Maddelerinin Sentezi 52

4.2.1 4-(4-formilfenoksi)ftalonitril (1) Sentezi 52

4.2.2 4-(4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)ftalonitril (2) Sentezi 52

4.2.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin (3) Sentezi 53

4.2.4 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin (4) Sentezi 54

4.2.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] çinko (II) ftalosiyanin (5) Sentezi 55

4.2.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-formilfenoksi)] çinko(II) ftalosiyanin (6) Sentezi 56

4.3 Orjinal Maddelerinin Sentezi 57

4.3.1 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanamin] ftalosiyanin (7) Sentezi 57

4.3.2 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] çinko (II) ftalosiyanin (8) Sentezi 58

4.3.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyaninato çinko(II) sülfat (9) Sentezi 59

4.3.4 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyanin (10) sentezi 60

4.3.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] çinko (II) ftalosiyanin (11) Sentezi 61

4.3.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyaninato çinko (II) sülfat (12) Sentezi 62

5 BULGULAR VE TARTIŞMA **63**

5.1 Deneysel Bulgular 63

5.1.1 Maddelerinin Sentezi ve Yapısal Analizleri 63

5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri 104

5.2.1 Sentezlenen Bileşiklerin Agregasyon Ölçümleri 104

5.2.2 Floresans Kuantum Verimi (ϕ_F) 110

5.2.3 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ) 121

5.2.4 Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d) 130

5.2.5 Floresans Söndürme (Quenching) 137

6 SONUÇ VE ÖNERİLER **140**

KAYNAKÇA **144**

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **161**

SİMGE LİSTESİ

Φ_F	Flouresans Kuantum Verimi
Φ_d	Fotobozunma Kuantum verimi
Ps	Fotosensitizer
Pc	Ftalosiyanin
λ_{max}	Maksimum absorpsiyonun gerçekleştiği dalga boyu
λ_{Ex}	Maksimum eksitasyonun gerçekleştiği dalga boyu
λ_{Em}	Maksimum emisyonun gerçekleştiği dalga boyu
MPc	Metalli Ftalosiyanin
H_2Pc	Metalsiz Ftalosiyanin
ε	Molar ekstinksiyon katsayısı
S_n	n. seviye singlet hal
T_n	n. seviye triplet hal
^0C	Santigrat derece
$^1O_2$	Singlet oksijen
$^1O_2$	Singlet oksijen
Φ_Δ	Singlet Oksijen Kuantum verimi
Δ_{Stokes}	Stokes kayması
S_0	Temel hal
$^3O_2$	Triplet oksijen

KISALTMA LİSTESİ

ADMA	9,10-Antracenediyl-bis (metilen) dimalanoik Asit
DBN	1,8-Diazabisiklo(4,3,0)-non-5-en
DBU	1,8-diaza-bisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPBF	1,3-Difenilizobenzofuran
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
H_2Pc	Metalsiz ftalosiyanin
HOMO	Yüksek Enerjili Moleküler orbital
HpD	Hematoporfirin
IC	İç dönüşüm
ISC	Sistemler arası geçiş
LED	Işık yayan diot
Li_2Pc	Dilityum ftalosiyanin
LUMO	Düşük Enerjili Moleküler Orbital
MALDI-TOF	Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon Uçuş Zamanı
mL	Mililitre
mmoL	Milimol
MPc	Metalli ftalosiyanin
MPc	Metalloftalosiyanin
MS	Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Mayetik Rezonans
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
Pc	Ftalosiyanin
PDT	Fotodinamik Tedavi
PS	Fotosensitizer
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
THF	Tetrahidrofuran
THF	Tetrahidrofuran
TiO_2	Titanyum dioksit
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TLC	Tabaka Kromatografisi
TX-100	Triton X-100
UV-vis	Ultraviyole Spektroskopisi
Zn	Çinko
$Zn(AcO)_2$	Çinko(II) asetat
ZnPc	Çinko ftalosiyanin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Tetrapirol türevleri 5
Şekil 2.2 (a): Metalli ftalosiyanin (MPc), (b): Metalsiz ftalosiyanin (H_2Pc) 6
Şekil 2.3 Ftalosiyanin halkasının numaralandırılması 7
Şekil 2.4 Ftalosiyaninlerin adlandırılması 7
Şekil 2.5 Ftalosiyaninlerin sınıflandırılması 8
Şekil 2.6 Ftalosiyanin sentezinde kullanılan bazı başlangıç maddeleri 9
Şekil 2.7 Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri [41] 10
Şekil 2.8 Metalli ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri [45] 11
Şekil 2.9 Ftalosiyanin bileşiklerinin kristal yapılarının şematik olarak gösterimi 12
Şekil 2.10 Ftalosiyaninlerin geometrik yapısının şematik gösterimi 13
Şekil 2.11 Ftalosiyaninlerin karakteristik UV-vis spektrumunu [55] 14
Şekil 2.12 Ftalosiyaninlerin karakteristik orbital enrji diyagramı [57]. 15
Şekil 2.13 H-tipi ve J-tipi için uyarma bantları enerji diyagramı [72] 18
Şekil 2.14 H-tipi ve J-tipi agregaların ışığa duyarlılıklarının gösterimi [73] 18
Şekil 2.15 ZnPc'nin kimyasal yapısı 18
Şekil 2.16 Fotosensitizer olarak kullanılan bazı sübstitüe ZnPc molekülleri [138] 25
Şekil 2.17 Kuaternize (4) - (tetra-5- (trifluorometil) -2-tiopiridinftalosiyaninato) çinko (II) 27
Şekil 2.18 Kuaternize (4) -tetra [2-tiyokinolin] ftalosiyaninato çinko (II) 28
Şekil 3.1 Uyarılmış fotosensitizerin temel hale geçme yollarının ve ROS fotojenerasyonu için Tip I ve Tip II mekanizmalarının gösterimi [228] 32
Şekil 3.2 Kuaternize Uyarılmış fotosensitizerin temel hale geçme yollarının ve ROS fotojenerasyonu için Tip I ve Tip II mekanizmalarının gösterimi 34
Şekil 3.3 Fotodinamik tedavi (PDT)'de indüklenebilen farklı hücre ölüm biçimleri 35
Şekil 3.4 Fototerapötik pencere 37
Şekil 3.6 Hematoporfirin ve Fotofirin moleküllerinin yapısı [239] 42
Şekil 3.7 İkinci nesil bazı PS'lerin kimyasal yapıları 43
Şekil 3.8 Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonu 46

Şekil 3.9 Ftalosiyanin bileşiğinin depolimerizasyonu 48

Şekil 4.1 4-(4-formilfenoksi)ftalonitril bileşiğinin sentez reaksiyonu..... 52

Şekil 4.2 4-(4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)ftalonitril sentez reaksiyonu 52

Şekil 4.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin sentez reaksiyonu..... 53

Şekil 4.4 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin sentez reaksiyonu..... 54

Şekil 4.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] çinko (II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu..... 55

Şekil 4.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-formilfenoksi)] çinko(II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu..... 56

Şekil 4.7 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyanin sentez reaksiyonu 57

Şekil 4.8 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] çinko(II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu..... 58

Şekil 4.9 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyaninato çinko(II) sülfat sentez reaksiyonu ... 59

Şekil 4.10 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyanin sentez reaksiyonu..... 60

Şekil 4.11 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3- imin] çinko (II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu 61

Şekil 4.12 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyaninato çinko (II) sülfat sentez reaksiyonu..... 62

Şekil 5.2 Piridin sübstitüe ftalosiyaninlerin (**7, 8, 9**) genel sentez şeması 66

Şekil 5.3 Kinolin sübstitüe ftalosiyaninlerin (**10, 11, 12**) genel sentez şeması 67

Şekil 5.4 Bileşik 1'e ait FT-IR spektrumu..... 68

Şekil 5.5 Bileşik 2'ye ait FT-IR spektrumu 69

Şekil 5.6 Bileşik 3'e ait FT-IR spektrumu..... 70

Şekil 5.7 Bileşik 4'e ait FT-IR spektrumu..... 71

Şekil 58 Bileşik 5'e ait FT-IR spektrumu..... 72

Şekil 5.9 Bileşik 6'ya ait FT-IR spektrumu 73

Şekil 5.10 Bileşik 7'ye ait FT-IR spektrumu 74

Şekil 5.11 Bileşik 8'e ait FT-IR spektrumu..... 75

Şekil 5.12 Bileşik 9'a ait FT-IR spektrumu..... 76

Şekil 5.13 Bileşik 10'a ait FT-IR spektrumu 77
Şekil 5.14 Bileşik 11'e ait FT-IR spektrumu 78
Şekil 5.15 Bileşik 12'ye ait FT-IR spektrumu 79
Şekil 5.16 Ftalosiyanin bileşikleri 3, 4, 5 ve 6'nın DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 80
Şekil 5.17 H_2Pc 7'nin DMSO ve Triton X-100 ilave edilmiş DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 81
Şekil 5.18 Ftalosiyanin bileşikleri 8, 9, 11 ve 12'nin DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 82
Şekil 5.19 H_2Pc 10'un DMSO ve Triton X-100 ilave edilmiş DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 82
Şekil 5.20 Bileşik 9'un Su ve Triton X-100 ilave edilmiş Su çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 83
Şekil 5.21 Bileşik 12'nin Su ve Triton X-100 ilave edilmiş Su çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 84
Şekil 5.22 Ftalosiyanin bileşikleri 5, 6, 8 ve 11'in DMF çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 85
Şekil 5.23 H_2Pc 10'un DMF ve Triton X-100 ilave edilmiş DMF çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu. 85
Şekil 5.24 Bileşik 3'e ait kütle spektrumu 86
Şekil 5.25 Bileşik 4'e ait kütle spektrumu 87
Şekil 5.26 Bileşik 5'e ait kütle spektrumu 87
Şekil 5.27 Bileşik 6'ya ait kütle spektrumu 88
Şekil 5.28 Bileşik 7'ye ait kütle spektrumu 88
Şekil 5.29 Bileşik 8'e ait kütle spektrumu 89
Şekil 5.30 Bileşik 9'a ait kütle spektrumu 89
Şekil 5.32 Bileşik 11'e ait kütle spektrumu 90
Şekil 5.33 Bileşik 12'ye ait kütle spektrumu 91
Şekil 5.34 Bileşik 1'e ait ^{1}H-NMR spektrumu 92
Şekil 5.35 Bileşik 2'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu 93
Şekil 5.36 Bileşik 3'e ait ^{1}H-NMR spektrumu 94
Şekil 5.37 Bileşik 4'e ait ^{1}H-NMR spektrumu 95
Şekil 5.38 Bileşik 5'e ait ^{1}H-NMR spektrumu 96
Şekil 5.39 Bileşik 6'ya ait ^{1}H-NMR spektrumu 97

Şekil 5.40 Bileşik 7'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu 98

Şekil 5.41 Bileşik 8'e ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 99

Şekil 5.42 Bileşik 9'a ait ^{1}H-NMR spektrumu.....100

Şekil 5.43 Bileşik 10'a ait ^{1}H-NMR spektrumu.....101

Şekil 5.44 Bileşik 11'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.....102

Şekil 5. 45 Bileşik 12'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu 103

Şekil 5.46 Bileşik 8'in DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları. 104

Şekil 5.47 Bileşik 8'in DMF çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları. 105

Şekil 5.48 Bileşik 9'un DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları. 105

Şekil 5.49 Bileşik 9'un Triton X-100 ilave edilmiş su çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları. 106

Şekil 5.50 Bileşik 10'un Triton X-100 ilave edilmiş DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları. 106

Şekil 5.51 Bileşik 10'un Triton X-100 ilave edilmiş DMF çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları107

Şekil 5.52 Bileşik 11'in DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 107

Şekil 5.53 Bileşik 11'in DMF çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 108

Şekil 5.54 Bileşik 12'nin DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları. 108

Şekil 5.55 Bileşik 12'nin Triton X-100 ilave edilmiş su çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 109

Şekil 5.56 5, 6, 8 ve 11 numaralı bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumları (λ_{Ex} = 612 nm).....110

Şekil 5.57 5, 6, 8 ve 11 numaralı bileşiklerinin DMF içerisinde alınan emisyon spektrumları (λ_{Ex} = 609 nm). 111

Şekil 5.58 9 ve 12 numaralı bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumları (λ_{Ex} = 615 nm).....111

Şekil 5.59 9 ve 12 numaralı bileşiklerinin Triton X-100 eklenen su içerisinde alınan emisyon spektrumları. (λ_{Ex} = 615 nm). 112

Şekil 5.60 Bileşik 10'un DMSO+ Triton X-100 (λ_{Ex} = 611 nm) ve DMF+ Triton X-100 (λ_{Ex} = 609 nm) içerisinde alınan emisyon spektrumları 112

Şekil 5.61 Bileşik 5'in DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 114

Şekil 5.62 Bileşik 6'nın DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 115

Şekil 5.63 Bileşik 8'nin DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 115

Şekil 5.64 Bileşik 8'in DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 116

Şekil 5.65 Bileşik 9'un DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 116

Şekil 5.66 Bileşik 9'un su+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.....117

Şekil 5.67 Bileşik 10'un DMSO+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 117

Şekil 5.68 Bileşik 10'un DMF+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 118

Şekil 5.69 Bileşik 11'in DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 118

Şekil 5.70 Bileşik 11'in DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 119

Şekil 5.71 Bileşik 12'nin DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları 119

Şekil 5.72 Bileşik 12'nin su+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları.....120

Şekil 5.73 Bileşik 8'in DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....122

Şekil 5.74 Bileşik 8'in DMF içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....123

Şekil 5.75 Bileşik 9'un DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....123

Şekil 5.76 Bileşik 9'un Su+Triton X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 124

Şekil 5.77 Bileşik 10'un DMSO+Triton X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 124

Şekil 5.78 Bileşik 10'un DMF+Tritonn X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 125

Şekil 5.79 Bileşik 11'in DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....125

Şekil 5.80 Bileşik 11'in DMF içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....126

Şekil 5.81 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....126

Şekil 5.82 Bileşik 12'nin su+Triton X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 127

Şekil 5.83 Bileşik 8'in DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....131

Şekil 5.84 Bileşik 8'in DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....131

Şekil 5.85 Bileşik 9'un DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....132

Şekil 5.86 Bileşik 9'un su+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 132

Şekil 5.87 Bileşik 10'un DMSO+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 133

Şekil 5.88 Bileşik 10'un DMF+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 133

Şekil 5.89 Bileşik 11'in DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....134

Şekil 5.90 Bileşik 11'in DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....134

Şekil 5.91 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.....135

Şekil 5.92 Bileşik 12'nin su+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim 135

Şekil 5.93 Farklı konsantrasyonlarda 9 ve12 bileşiğinin ilavesi ile BSA bileşiğinin emisyon spektrumlarındaki değişim 138

Şekil 5.94 9 ve 12 bileşiklerinin BSA'nın floresans sönümlemesi sonucu elde edilen Stern-Volmer grafikleri……..137

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Kullanılan Cihazlar 51

Tablo 5.1 Bileşikler 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12'ye ait Floresans kuantum verimi (Φ_F), Absorpsiyon, Eksitasyon, Emisyon ve Stokes kayma değerleri……..…..134

Tablo 5.2 Bileşikler 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12'ye ait singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) değerleri……149

Tablo 5.3 Bileşikler 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12'ye ait fotobozunma kuantum verimi (Φ_d) değerleri……157

Tablo 5.4 BSA proteininin PBS içerisinde kuaternerize çinko ftalosiyaninler ile bağlanma ve floresans söndürme verileri……..…159

ÖZET

Piridin ve Kinolin Grupları İçeren Suda Çözünür Yeni Ftalosiyaninlerin Sentezi, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Öznur DÜLGER KUTLU

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Tüm dünyadaki ölüm nedenlerinin baş sıralarında bulunan kanser, tedavisi zor ve tehlikeli bir hastalıktır. Kanser tedavi yöntemlerinden biri olan fotodinamik tedavi (PDT) ise sahip olduğu avantajlar nedeniyle son zamanlarda oldukça önem kazanmaktadır. PDT, patolojik dokularda biriken ışığa duyarlı bir bileşiğin (fotosensitizer, PS) lokal veya sistemik uygulamasına dayanır. Ftalosiyaninler (Pcs), dokuya nüfuz eden yüksek dalga boyunda güçlü ışık absorpsiyonları, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve singlet oksijen üretmedeki yüksek verimlilikleri gibi sebeplerle PDT için umut verici ikinci nesil fotosensitizerlerdir. Bu bileşikler farklı gruplarla sübstitüe edilerek PDT uygulamaları için daha uygun hale getirilebilmektedir. Yapısal stabiliteye sahip olan Schiff bazları, önemli bir organik bileşik sınıfıdır ve antiviral, antikanser olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması nedeniyle Pc'ler için sübtitüe edilebilecek gruplardan biridir. Fotodinamik tedavi uygulamasında, ilaç hasta kanına direk enjekte edildiğinden ftalosiyaninin suda çözünebilir olması çok büyük önem arz etmektedir.

Ftalosiyaninlerin su içerisindeki çözünürlüğünün düşük olması, biyolojik uygulamalarda kullanımını kısıtlamaktadır. Ftalosiyaninlere fonksiyonel grup olarak kuartize amino grupların eklenmesi ile suda çözünür hale getirilebilir ve PDT'de kullanılmasında avantaj sağlayabilir. Bazik azot atomları vasıtasıyla biyolojik makro moleküller ile hidrojen bağları oluşturabilen, mükemmel biyo uyumluluğa ve geniş bir biyolojik aktiviteye sahip piridin ve kinolin türevleri bu özellikleri nedeniyle seçilebilecek önemli fonksiyonel gruplardır.

Bu tez kapsamında, kendi başlarına göstermiş oldukları özellikleri aynı molekül üzerinde birleştirerek kanser tedavisinde kullanılacak üstün özellikli iki farklı grup piridin ve kinolin sübstitüe fotosensitizerlerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Molekül içi konjugasyonunun sağlanması amacıyla piridin ve kinolin türevleri ftalosiyanin halkasına imin bağı ile sübstitüe edilmişlerdir. Aynı zamanda bu bileşiklerin kuternize türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen piridin ve kinolin sübstitüe yeni tip PS'lerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi sonucunda PDT de kullanılabilme potansiyelleri açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle elde edilen yeni fotosensitizer bileşiklerinin PDT ile kanser tedavisine önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları UV–vis, FT-IR, ^{1}H-NMR, ve Kütle spektrofotometresi ile karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Suda çözünür ftalosiyanin, Schiff baz, piridin, kinolin, fotodinamik tedavi (PDT)

ABSTRACT

Synthesis, Photophysical and Photochemical Properties of New Water Soluble Phthalocyanines Containing Pyridine and Quinoline Groups

Öznur DÜLGER KUTLU

Department of Chemistry

Doctor of Philosophy Thesis

Advisor: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Cancer, which is one of the leading causes of death in the world, is a difficult and dangerous disease to treat. Photodynamic therapy (PDT), one of the cancer treatment methods, has gained importance recently due to its advantages. PDT is based on local or systemic application of a photosensitizer (PS) that accumulates in pathological tissues. Phthalocyanines (Pcs) are promising second generation photosensitizers for PDT due to strong light absorption at high wavelengths penetrating into the tissue, their high efficiency in producing singlet oxygen. These compounds can be substituted with different groups to make them more suitable for PDT. Schiff bases are an important class of organic compounds and are one of the groups that can be substituted for Pc due to their various biological activities. In PDT, it is very important that phthalocyanine is soluble in water since the drug is directly injected into the patient's blood. It can be made water soluble by adding quartized amino groups as functional groups to phthalocyanines and can be advantageous in using it in PDT. Pyridine and quinoline have excellent

biocompatibility and a wide range of activities, having hydrogen bonds with biological macromolecules with their basic nitrogen atoms. They are important groups that can be selected because of these features.

In this thesis, it is aimed to synthesize a photosensitizer with different pyridine and quinoline substitution to combine the above mentioned properties in a single molecule to be used in cancer treatment. Pyridine and quinoline derivatives have been substituted by imine bond to the phthalocyanine ring and their quaternized derivatives have been synthesized and examined for their photochemical and photophysical properties. The new photosensitizer compounds obtained are expected to contribute significantly to cancer treatment with PDT.

The structures of the synthesized compounds were characterized by UV-vis, FT-IR, ^{1}H-NMR, and Mass spectrophotometry.

Keywords: Water soluble phthalocyanine, Schiff base, pyridine, quinoline, photodynamic therapy (PDT)

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Ftalosiyaninler (Pcs) ve bunların metal kompleksleri, dört izoindol ünitesinden oluşan düzlemsel aromatik makrosiküllerdir. Bu birimler, π-elektronların alternatif karbon ve azot atomları 18-π elektron sistemi oluşturmak için birleşir [1-2]. Ftalosiyaninler, doğrusal olmayan optik cihazlar [3], boyalar ve pigmentler [4-6], katalizörler [7-9], tıbbi uygulamalar [10-11], kimyasal sensörler [12-13], elektrokromik cihazlar ve sıvı kristaller [14] gibi çok sayıda önemli teknolojik uygulama bulmuştur. Ftalosiyaninler, kanser tedavi yöntemlerinden biri olan fotodinamik tedavide (PDT) fototoksik ilaçlar olarak tıpta uygulama alanı bulmuştur [15-18]. PDT, tümörde biriken ışığa duyarlı maddenin (fotosensitizer) uygun dalga boyunda ışıkla uyarılmasına dayanır. Uyarımdan sonra, enerji triplet haldeki fotosensitizerden temel haldeki oksijene ($^3O_2$) aktarılır ve singlet oksijen ($^1O_2$) oluşur. PDT'de kullanılacak ışığa duyarlı maddenin yüksek triplet kuantum verimine ve uzun triplet ömüre sahip olması istenir. Ftalosiyaninlerin daha etkili bir fotosensitizer olabilmesi için bu kriterler, çinko, silisyum, indiyum ve galyum gibi diyamanyetik metallerin Pc makrosiklinde birleştirilmesi ile karşılanabilir [19-23]. Ftalosiyaninlerin çözünürlüğü yaygın olarak kullanılan organik çözücülerde düşük olması birçok uygulamada zorluklara neden olur ve bu nedenle çözünür türevlerin sentezi önemlidir. Ftalosiyanin molekülüne farklı sübstitüentler bağlanarak çözünürlükleri arttırılabilir [24–27]. Sübstitüent olarak bağlanan kuaterner amonyum grupları sulu çözeltilerde ftalosiyaninlerin çözünürlüğü artırır [20]. İmin bağı ile konjuge piridin veya kinolin grubu sübstitüe çinko ftalosiyaninler ile ilgili yapılan literatür araştırmasında sınırlı sayıda çalışma yapıldığı görülmüştür. Literatürde yer alan çalışmalar Bölüm 2'de verilmiştir.

Literatür incelendiğinde, fotodinamik tedavide kullanılmak amacıyla az sayıda imin konjuge piridin ve kinolin sübstitüe sentezlenmiş çinko ftalosiyaninler

bulunmaktadır. Yapılan bu tez çalışması hem sentezlenen moleküller hem de fotofiziksel ve fotokimyasal yaklaşımı ile özgündür.

1.2 Tezin Amacı

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan yöntemlere alternatif olabilecek yeni tedavi türleri aranmaktadır. Fotodinamik tedavi (PDT) sahip olduğu avantajlar nedeniyle, son yıllarda kanser tedavisinde oldukça geniş yer tutmaktadır. Ftalosiyaninler (Pc), uzun dalga boyundaki ışığı şiddetli absorpsiyon yapmalarından dolayı fotodinamik tedavide ikinci nesil fotosensitizer olarak kullanılmaktadır. DNA'ya bağlanma ve ayrılmada katyonik ftalosiyaninler, nötral veya negatif yüklü ftalosiyaninlere göre daha etkili rol oynamaktadır. Son yıllarda, yapılarında bulunan C=N çifte bağı sayesinde çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan Schiff bazlarının ftalosiyaninlerle birleştirilme eğilimin arttığı ve çalışmaların bu yönde yoğunlaştığı görülmektedir. Fotodinamik tedavide kullanılacak fotosensitizerlerin gereksinim duyulan özelliklerin birkaçını bünyesinde bulunduracak şekilde yapılan çalışmalar giderek artmaktadır.

Bu tez kapsamında da, bu tür bileşiklerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan sentez planına göre önce aldehit sübstitüe ftalosiyanin halkasının sentezi sonra sentezlenen makrosiklik halkanın amino (-NH_2) grubu taşıyan piridin ve kinolin halkası ile ayrı ayrı reaksiyona sokularak fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini arttırmak amacıyla, Schiff baz türevleriyle tek bir yapıda birleştirilerek yüksek dalga boylarında güçlü absorpsiyona, biyo uyumluluğa sahip imin bağı ile konjuge piridin ve kinolin sübstitüe ftalosiyaninlerin sentezi ve daha sonra bu bileşiklerin kuaterner türevlerinin elde edilmesiyle DNA'ya bağlanma ve ayrılmada etkinliğin arttırılması amaçlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu tamamlandıktan sonra fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenerek fotodinamik tedaviye ne ölçüde uygun olduğukları değerlendirilmiştir. Kuaternize bileşikler için, Bovin serum albümin (BSA) söndürme çalışması yapılmıştır.

1.3 Hipotez

İkinci nesil PS olarak Pc bileşikleri PDT uygulamalarında birçok avantaja sahiptir. Kimyasal yapıları, merkezi metal iyonu türü, eksenel, periferik ve periferik olmayan sübstitüentlerin eklenmesiyle kolayca modifiye edilir. Bu değişiklikler, Pc'lerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ayarlamasına izin verir. Bu nedenle bu tez çalışması, fotodinamik terapide kullanılacak etkili bir fotosensitizer elde etmek amacıyla, ayrı ayrı piridin ve kinolin grubu bulunduran schiff baz türevi sübstitüente sahip çinko ftalosiyanin bileşiklerinin sentezini ve sentezlenen bu bileşiklerin suda çözünür türevlerini elde ederek, ftalosiyanin halkasındaki konjugasyonun artışına bağlı olarak sübstitüent etkisinin sentezlenen bileşikler üzerinde fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerine etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Aynı zamanda, suda çözünür ftalosiyaninlerin BSA ile etkileşimi araştırıldı.

2
FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİ

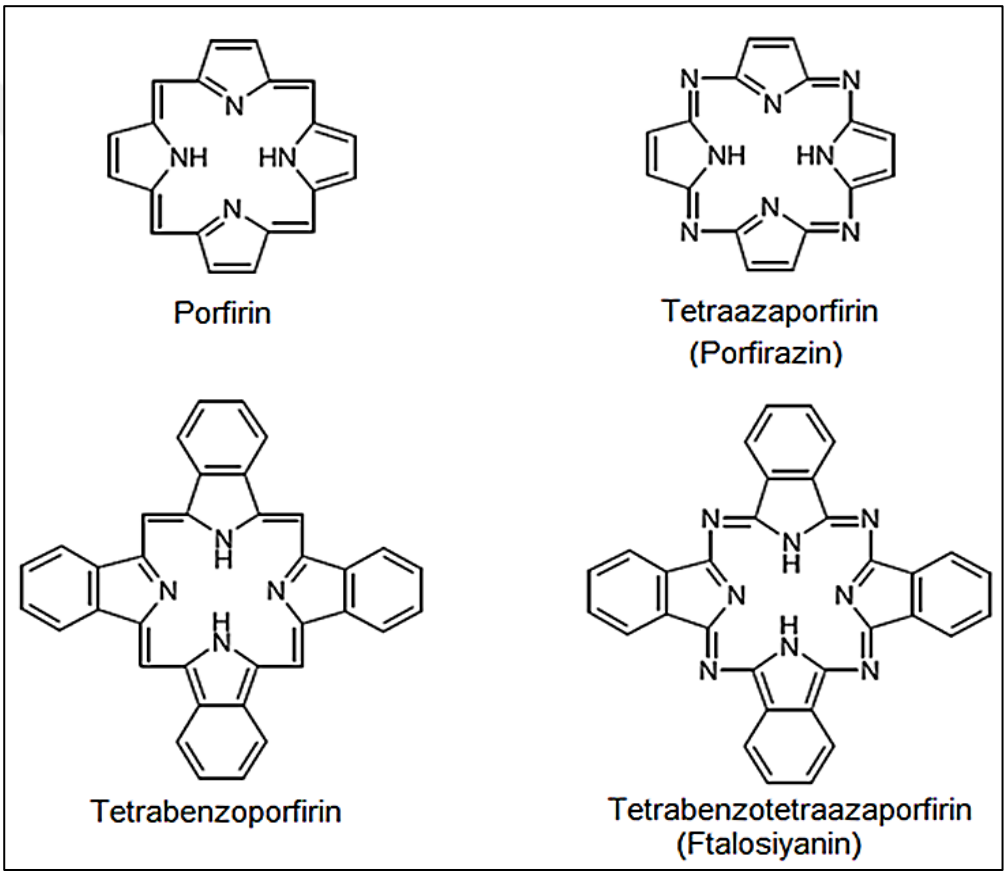
2.1 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Tanımı ve Tarihçesi

Ftalosiyanin kelimesi ftalik asit türevlerini temsilen ‘‘phthal’’ ve Yunancada mavi anlamına gelen ‘‘cyanine’’ kelimelerinin birleşimi ile oluşan bir isimdir ve bu adlandırmayı ilk olarak Prof. Reginal P. Linstead yapmıştır [28]. Yunanca ‘‘koyu mavi mineral yağı’’ anlamına gelir.

- 1907'de Braun ve Tcherniac tarafından 2-siyanobenzamidin hazırlanması sırasında yan ürün olarak çözünmeyen, koyu renkli bir yan ürün olarak elde etmiştir [28].
- 1927’ de Diesbach ve von der Weid, piridin içinde 1,2-dibromobenzen ve bakır siyanürün ısıtılması ile oluşan reaksiyonunun yan ürünü olarak CuPc’yi keşfetmiştir [29].
- Reginal P. Linstead’ın 1928’de ftalimidin endüstriyel hazırlanması sırasında oluşan mavi-yeşil renkli maddenin yapısını tayin etmek için yaptığı kütle tayini, elemental analiz ve oksidatif bozunma yöntemleri kullanarak yaptığı çalışmalarla ftalosiyaninlerin yapısı açıklanmaya başlamıştır. Bu çalışmaların sonucunda bazı metal türevlerinin sentezi tanımlanmıştır [30].
- 1936 yılında J.M. Robertson X ışını kristalografisi kullanarak ftalosiyanin yapısının üç boyutlu olarak dizilimini incelemiş ve ftalosiyaninlerin düzlemsel geometriye sahip moleküller olduklarını doğrulamıştır [31-32].
- 1979 yılında Kyoto üniversitesinde bir grup bilim adamı tarafından klorlanmış bakır ftalosiyanin bileşiğini geliştirdikleri electron mikroskobu ile moleküler düzeyde görüntülemişlerdir [33].

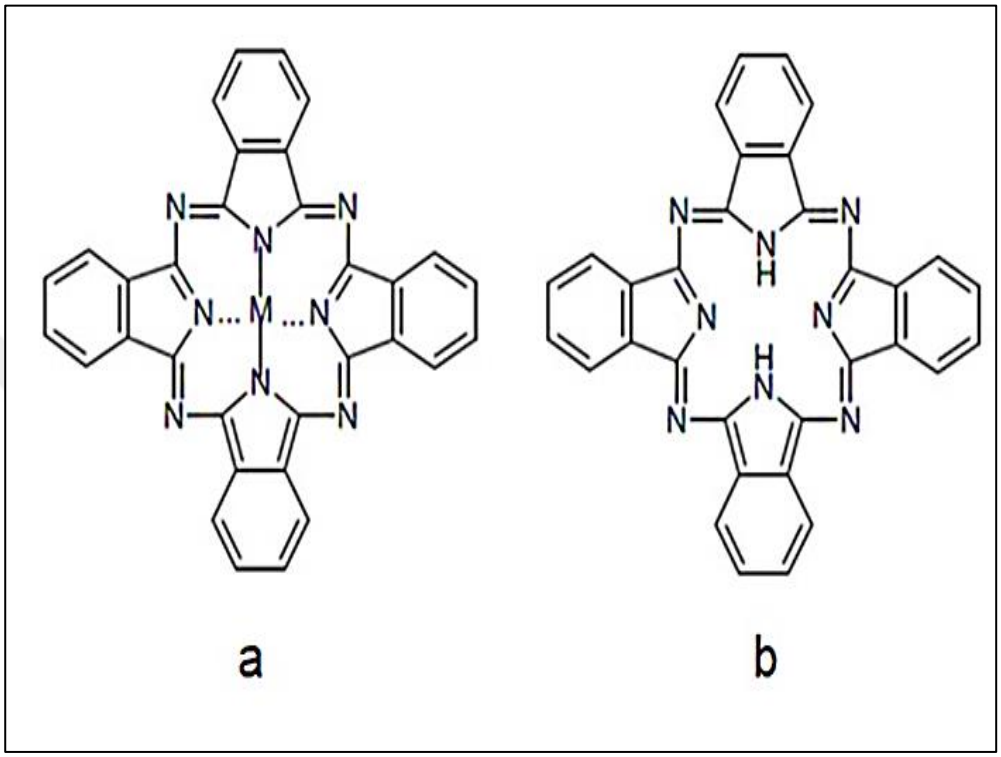
2.2 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Yapısı

Porfirinlerin sentetik analogları olan ftalosiyaninler, yapısal benzerliklerinde dolayı tetrabenzotetraazaporfirin olarak da adlandırılırlar [34-35]. Bu bileşikler 18-π elektronuna sahip, aromatik, iç aromatik halkada gerçekleşen π-π* geçişleri sebebiyle görünür bölgede mavi-yeşil renkli görünen [36], termal ve kimyasal olarak kararlı, düzlemsel, D_{2h} simetrisine sahip tetrapirolik makroheterosikliklerdir [37-38]. Ftalosiyaninlerin dört benzo birimi ve mezo konumundaki dört azot atomuna sahip olmaları yapısal olarak onları porfirinden ayırır. Ftalosiyanin ile porfirin molekülü arasındaki yapısal benzerlik ve farklılıklar Şekil 2.1 'de görülmektedir.



Şekil 2.1 Tetrapirol türevleri

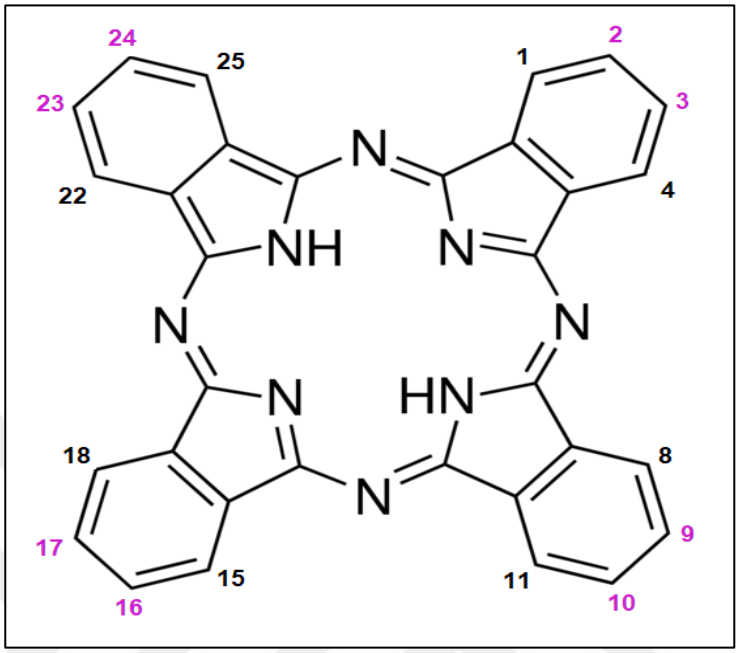
Bu bileşikler, merkezde iki hidrojen atomu yer aldığında metalsiz ftalosiyanin (H_2Pc), merkezdeki hidrojenlerin yerine metal atomu geçtiğinde ise metalli ftalosiyanin (MPc) olarak adlandırılır (Şekil 2.2). MPc'lerin oldukça kararlı makrosiklik π sistemine sahip olmaları, bu bileşikleri çeşitli uygulamalar için potansiyel adaylar haline getirmiştir [30].



Şekil 2.2 (a): Metalli ftalosiyanin (MPc), (b): Metalsiz ftalosiyanin (H_2Pc)

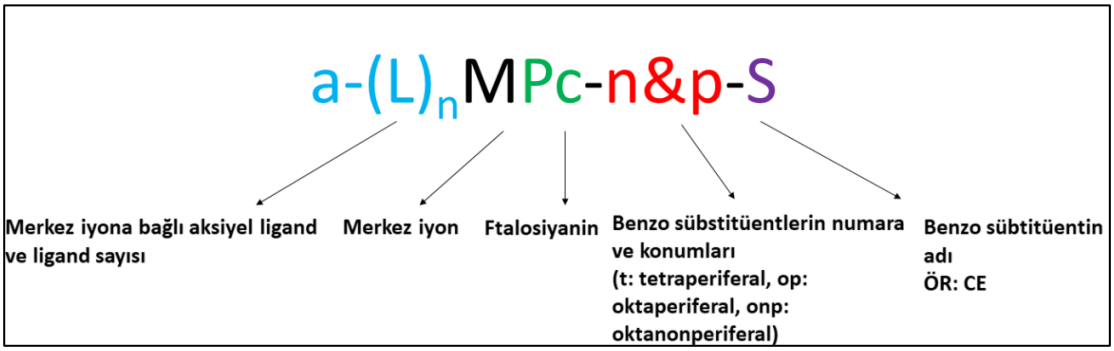
2.3 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması ve Sınıflandırılması

Ftalosiyanler IUPAC'ın sisteme göre adlandırılırlar. Makrosiklik yapıda sübstituentin bağlanabilmesi için benzen molekülleri üzerinde 16 karbon atomu vardır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Ftalosiyanin halkasının numaralandırılması

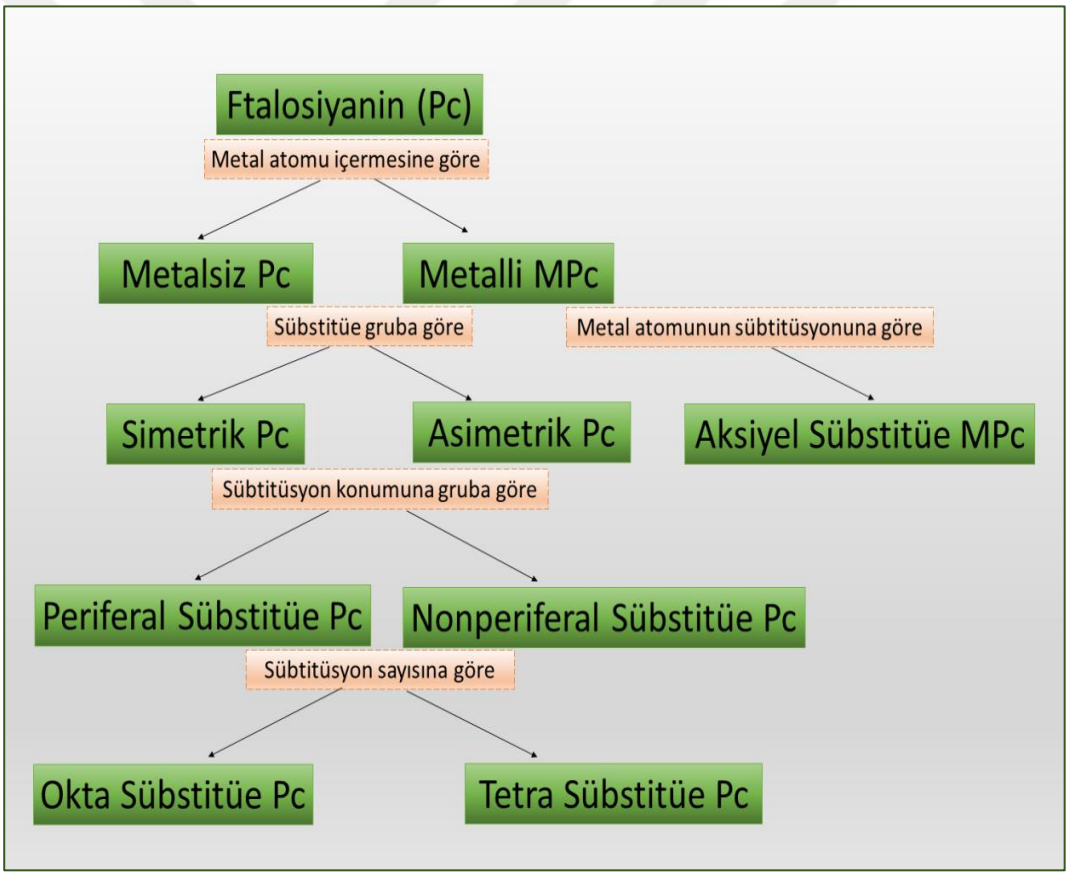
- 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 numaralı karbon atomları periferal (p),
- 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 numaralı karbon atomları ise periferal olmayan (np) noktalardır. Şekil 2.4'de ftalosiyaninlerin adlandırılması gösterilmiştir.



Şekil 2.4 Ftalosiyaninlerin adlandırılması

Periferal konumlarda bulunan gruplar herhangi bir engel teşkil etmezken, non-periferal konumlarda bulunan gruplar birbirlerini sterik olarak engellemektedirler [34].

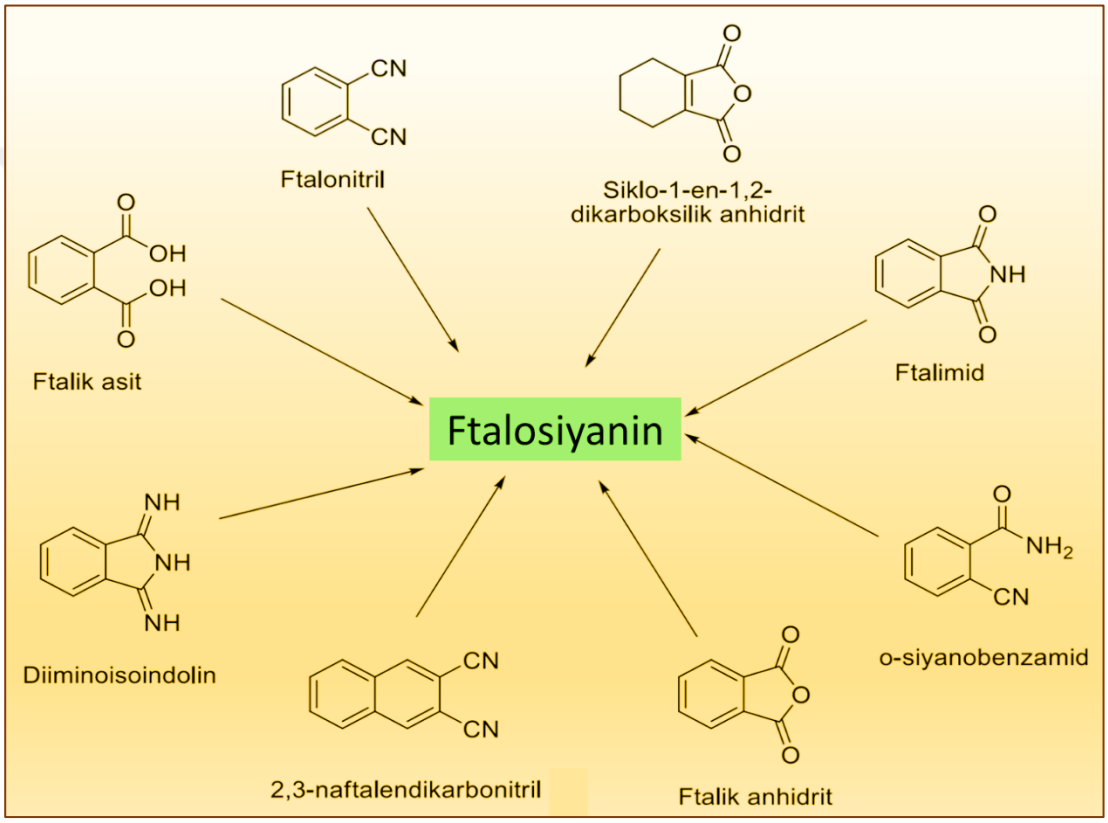
Ftalosiyaninlerin sınıflandırılması genel olarak metal atomu içerip içermemesi, sübstitüe grubun çeşitliliği ve sübstitüe grubun ftalosiyanin üzerindeki konumuna göre yapılmaktadır. Şekil 2.5'te ftalosiyaninlerin sınıflandırılması şematik olarak gösterilmiştir. Ftalosiyanin bileşiklerinde adlandırma yapılırken sübstitüentlerin makrosiklik halkanın kaç numaralı karbonuna bağlandığını bilmek gerekir. Böylece sübstitüentlerin periferal, nonperiferal, tetra veya okta gibi sübstitüent konumunu veya sayısının belirlenmesi kolaylaşır. Metalli ftalosiyanin bileşiklerinde yapıda bulunan metalinde isimlendirmede belirtilmesi gerekir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Ftalosiyaninlerin sınıflandırılması

2.4 Ftalosiyaninlerin Genel Sentez Yöntemleri

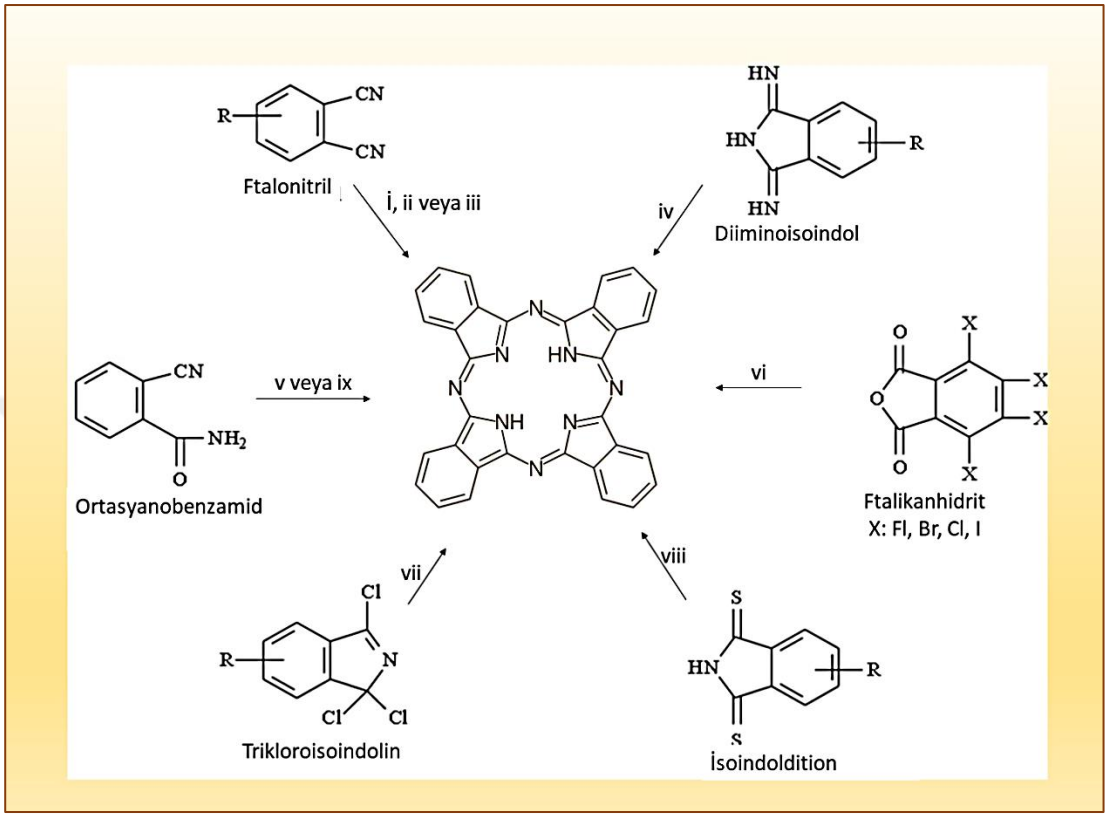
Ftalosiyanler, Şekil 2.6'da belirtilen orto-dikarboksilik asit türevleri başlangıç maddeleri kullanılarak metalsiz olarak elde edilebildikleri gibi metal tuzlarının kullanılması ile de yüksek sıcaklıklarda metalli olarak sentezlenebilirler [39]. Sentez için başlangıç maddesinde orto sübstitüsyon ve bu sübstitüentlerin olduğu atomlar arasında çift bağ şarttır.



Şekil 2.6 Ftalosiyanin sentezinde kullanılan bazı başlangıç maddeleri

2.4.1 Metalsiz Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

Ftalosiyaninler başlangıç maddelerinin siklotetramerizasyonu ile kolaylıkla elde edilirler (Şekil 2.7) [40].

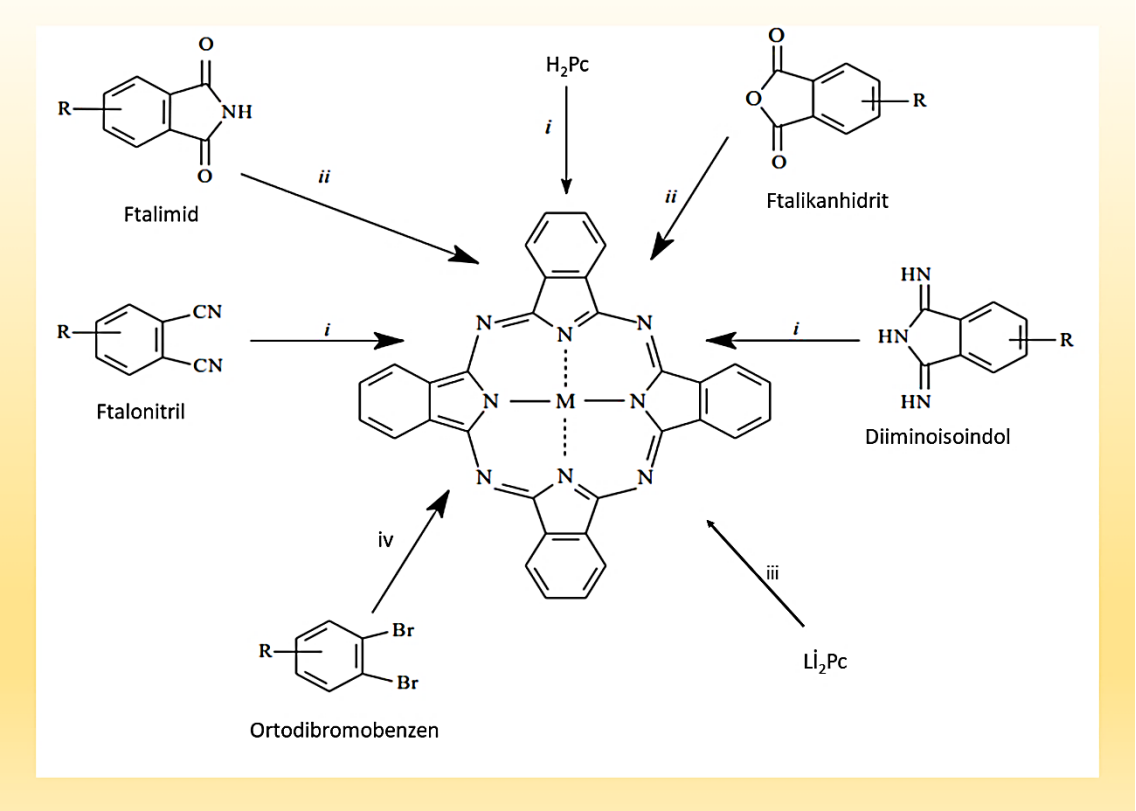


Şekil 2.7 Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri [41]

i. $Li_{(k)}$ ve pentanol 135-140 °C'de kaynatma, daha sonra suluasidik hidroliz,
ii. Hidrokinon beraberinde ısıtma,
iii. 1,8- Diazobisiklo(4,3,0)on-5-en (DBN)'de ısıtma veya pentanolle ısıtma,
iv. Pentanol veya 2-(dimetilamino)etanol (DMAE) içinde kaynatma,
v. Etil alkol de kaynatma,
vi. 1-Klornaftalin, üre, Co, 263 °C veya Nitrobenzen, üre, $ZnCl_2$ karışımında ısı,
vii. Aynı miktarda diiminoisoindol ile DMF, Hidrokinon ve TEA (trietanolamin) ısı,
viii. Aynı miktarda diiminoisoindol ile DMAE 80-90 °C,
ix. Mg, Sb, MgO veya $MgCO_3$ beraberinde 240 °C'de ısıtma sonra asidik hidroliz [42].

2.4.2 Metalli Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

Yüksek verim alınması sebebiyle ftalonitrilin metal iyonu ile siklotetramerizasyonu veya ftalik asit, ftalimid, ftalikanhidrit, siyanobenzamid, 1,2 dibromobenzen ve izoiminoindolin türevlerinden birinin metal tuzu ile birlikte klorobenzen, nitrobenzen, kinolin ve DMAE gibi kaynama noktası yüksek çözücüler içerisinde ısıtılması en sık kullanılan yöntemlerdir [43-44]. Periyodik tabloda bulunan hemen her metalle ftalosiyanin bileşikleri sentezlenebilmektedir. Şekil 2.8'de metalli ftalosiyanin sentez yöntemleri gösterilmiştir.



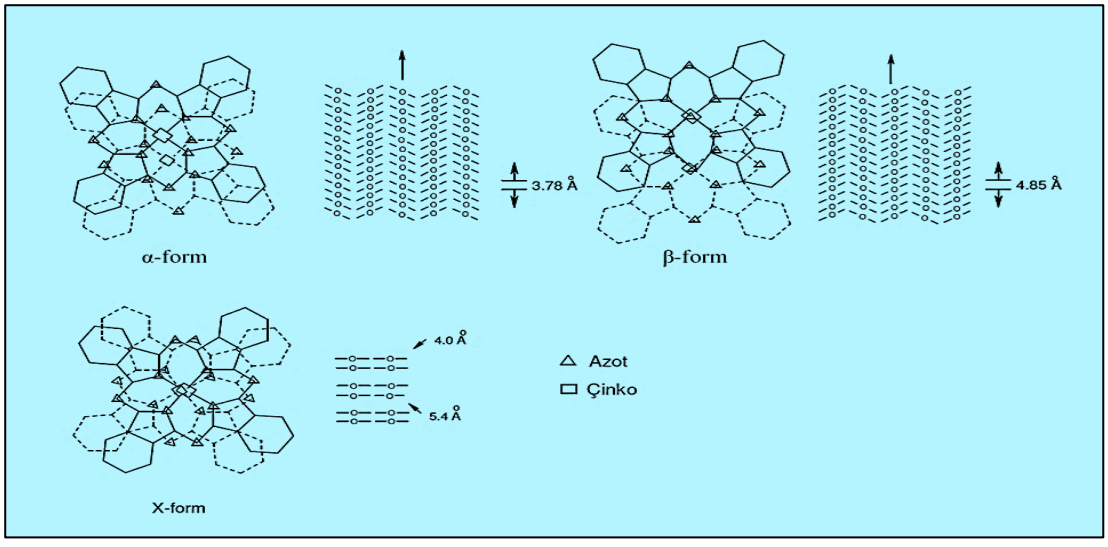
Şekil 2.8 Metalli ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri [45]

i. Çözücüler (Kinolin, Etilen glikol, DMAE), Susuz Metal tuzları,
ii. Üre, metal tuzları, nitrobenzen veya triklorbenzen,
iii. Metal tuzu, Etanol,
iv. CuCN, pridin veya DMF (sadece CuPc oluşur) [42].

2.5 Ftalosiyanin Bileşiklerinin Özellikleri

2.5.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

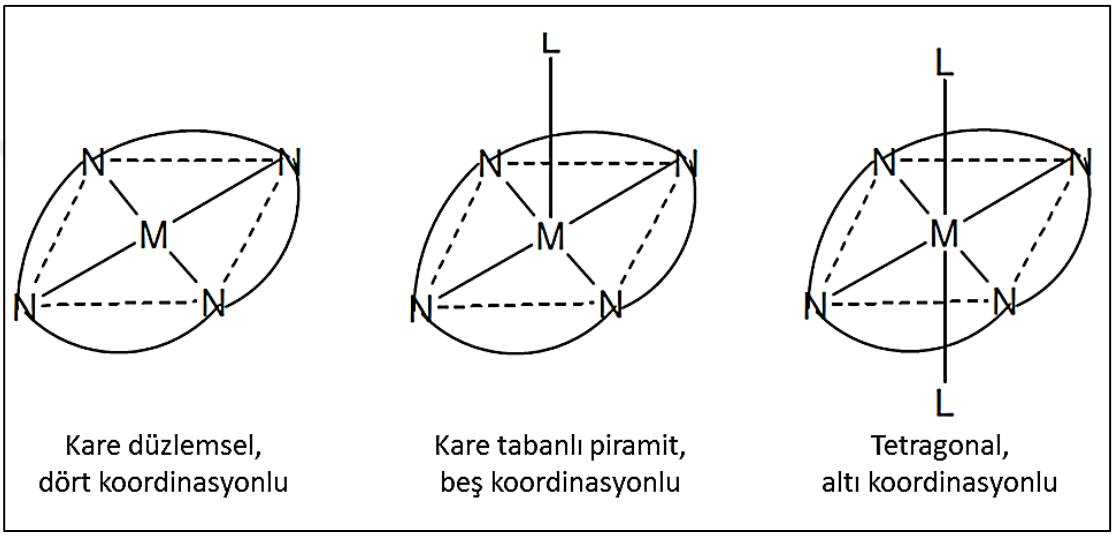
Ftalosiyanin bileşiklerinin fiziksel manada en önemli özellikleri, kendine özgü renkleri ve sahip oldukları yüksek kararlılıklarıdır. Ftalosiyanin bileşiklerinin renkleri, kimyasal ve kristal yapısına bağlı olarak maviden yeşile kadar çeşitliğe sahiptirler. Örnek olarak, ticari ismi "Phthalocyanine Green G" olan bakır ftalosiyaninin substitüe klor atomlarının sayısının artması ile maviden yeşile doğru kaydığı gözlemlenmiştir. Ftalosiyaninlerin üretim şekline göre birçok kristal yapısı gözlenmiştir [31,46,47]. En önemli kristal yapıları α-formu ve β-formudur. Termodinamik olarak daha kararlı β-formunda metal atomu, ikisi komşu moleküldeki azotla olmak üzere oktahedral bir yapıya sahiptir. α-formu ise daha sık bir şekilde üst üste istiflenmiş ftalosiyanin moleküllerinden oluşmaktadır. 200 ^{0}C' nin üzerinde ısıtma ile α-formu, daha kararlı olan β-formuna dönüşür (Şekil 2.9) [48]. Metalsiz ve düzlemsel metaloftalosiyaninlerde görülen diğer bir kristal yapısı ise x-formudur. α-formunun öğütülmesiyle elde edilen H_2Pc'nin x-formu, infrared bölgesinde kuvvetli absorpsiyona sahip olduğundan ve optoelektronik uygulamaların fotoduyarlılığını arttırıldığından dolayı oldukça ilginç bulunmuştur [49].



Şekil 2.9 Ftalosiyanin bileşiklerinin kristal yapılarının şematik olarak gösterimi

Ftalosiyanin bileşiklerinin birçoğunda makrohalkanın düzlemsel olduğu tespit edilmiş ve bu düzlemsellikten sapmanın da 0.3 Å kadar olduğu saptanmştır. Metalli ftalosiyanin molekülünün simetrisi D_{4h} iken metalsizin simetrisi ise D_{2h} simetrisine uymaktadır.

Şekil 2.10 da görüldüğü gibi metal atomuna bağlı olarak 4 koordinasyon sistemli kare düzlemsel, çeşitli moleküllerin aksiyal olarak metale bağlanmasıyla 5 koordinasyon sistemli kare düzlemsel piramidal, 6 koordinasyon sistemli tetragonal simetri oluşmaktadır. Ayrıca lantanit grubu bir metal ile ftalosiyanin bileşiği 8 koordinasyon sistemli bir bileşik meydana getirmektedir [50].



Şekil 2.10 Ftalosiyaninlerin geometrik yapısının şematik gösterimi

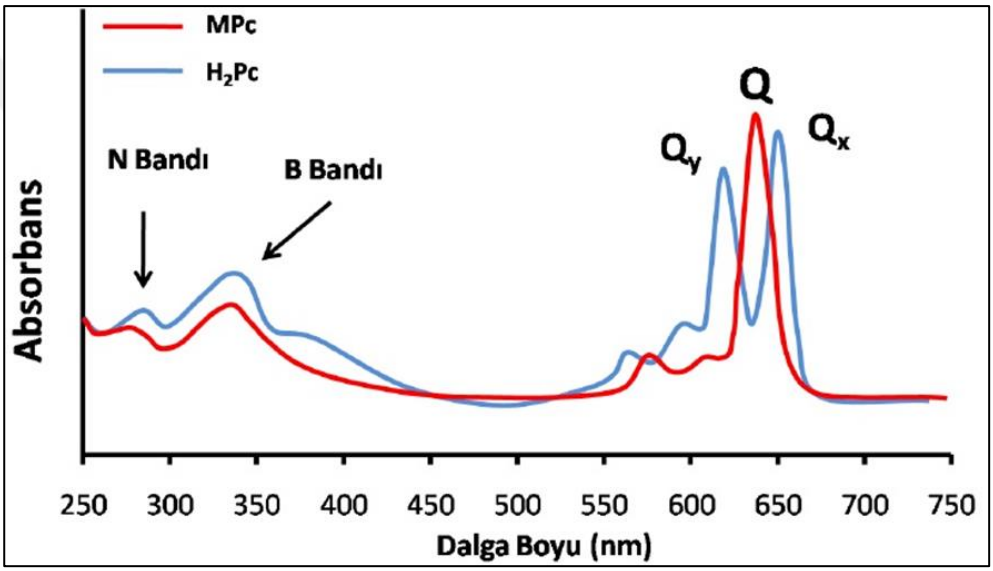
Işığa, kuvvetli asit ve bazlara karşı dayanıklı olan ftalosiyaninler kimyasal ve termik olarak kararlı yapılarıyla havada 400-500 ^{0}C'de, vakumda ise özellikle MPc'ler 900 ^{0}C' de dahi ileri seviye bozunma göstermezler ve dekompoze olmadan süblimleşirler. Uzun zincirli ve hacimli sübstitüentler erime noktasını düşürerek termal kararlılığı zayıflatırlar [46], [51]. Ancak seryum tuzları veya dikromat gibi güçlü oksidanlar ile muamele edildiklerinde parçalanarak ftalimit veya ftalik asitler oluştururlar [52].

Ftalosiyanin bileşiklerinin kimyasal özelliklerini, merkezde bulunan metal atomu da etkiler [53]. Ftalosiyanin bileşiklerinin kararlılığı, ortamdaki oyuk çapıyla metal iyonu çapının uygun olmasına bağlıdır. Metallerin çapı ftalosiyanin halkasının oyuk çapı değerinden önemli ölçüde büyük veya küçük olduğunda, metal ftalosiyanin kavitesinden ayrılabilmektedir.

2.5.2 Spektral Özellikleri

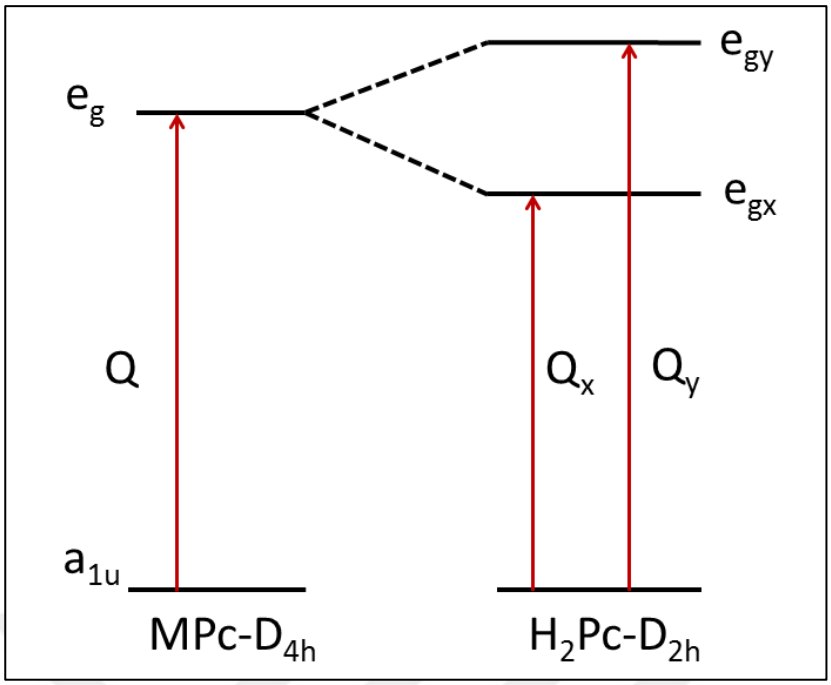
2.5.2.1 UV-vis Spektroskopisi

UV-vis spektrumunda 230-270 nm aralığında L; 285-330 nm aralığında n-π* geçişlerinin sebep olduğu N; 300-400 nm aralığında a_{2u}-e_g* veya b_{2u}-e_g* geçişlerinin sebep olduğu Soret bant (B bant) ve 650-720 nm aralığında ise spektrum üzerindeki konumu ve şiddeti sahip olduğu merkez metal iyonu ve sübstitüentlere göre değişen, HOMO-LUMO arasında π-π* geçişlerinin sebep olduğu şiddetli Q bantlarına sahiptirler [54]. Metalli ve baz ftalosiyaninlerin UV-vis spektrumunda görülen karakteristik bantlar Şekil 2.11 de gösterilmiştir.



Şekil 2.11 Ftalosiyaninlerin karakteristik UV-vis spektrumunu [55]

Absorbsiyon spektrumu üzerinde düşük şiddette ve yarılmış Q bandı tipik metalsiz ftalosiyanin karakteridir. Merkez metal iyonu etkisiyle D_{4h} simetrisine sahip olan MPc'ler tek, keskin ve şiddetli Q bandı verirken, D_{2h} simetrisindeki H_2Pc x ve y yönlü polarizasyondan kaynaklanan, yakın şiddette iki pik (Q_x ve Q_Y) verirler [56]. Metalli ftalosiyanine ait orbital enerji diyagramı Şekil 2.12 de verilmiştir.



Şekil 2.12 Ftalosiyaninlerin karakteristik orbital enrji diyagramı [57]

Bazı makro halkalarda, absorbans şiddetinin artması ile genişleyen Q bandı, söz konusu yarılmayı kamufle eder. H tipi agregasyon görülen ftalosiyaninlerde geçiş enerjisindeki artış dalga boyunda maviye kaymaya neden olur. Düşük enerjili dejenere orbitale geçiş yasaklı olmasına rağmen azda olsa gerçekleşen elektron geçişi UV-vis spektrumunda yayvan bir banta neden olur [58].

2.5.2.2 IR Spektroskopisi

Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin IR spektrumları arasındaki temel fark, H_2Pc' ye ait IR spekturumu incelendiğinde 3280 cm^{-1}'de gözlenen (-NH) titreşim bandına ait piktir. Metalli ftalosiyaninlerde ise α ve β formlarında molekülün merkez atomuna göre IR spektrumunda farklılık olur. MPc'nin α ve β formları ayrı merkez atomuna sahip iken IR spekturumları arasında daha az farklılık olurken, aynı merkez atomuna sahip α ve β formları arasındaki fark daha fazladır [59].

2.5.2.3 ^{1}H-NMR Spektroskopisi

Ftalosiyaninlerin makrosiklik π sistemine sahip olmaları, ^{1}H-NMR spektrumunda diamanyetik halka kayması göstermesine sebep olur. Ftalosiyaninlerin aromatik protonlarının sinyalleri zayıf alanda gözlenirken, komplekse ligandlar bağlanmış ise

protonların sinyalinde kuvvetli alana doğru ciddi bir kayma gözlenir. Kaymadaki farklılık merkeze olan uzaklığa ve makrosiklik protonlarının pozisyonlarına bağlıdır [60].

Metalsiz ftalosiyaninlerde dikkat çeken özellik, ^{1}H-NMR spektrumda düzlemsel yapıdaki 18 π elektron sisteminin etkisiyle, ftalosiyanin çekirdeğindeki NH protonlarının TMS'den daha yüksek alana kaymasıdır [61].

Ftalosiyaninlerin ^{1}H-NMR spektrumunda çözücü konsantrasyonuna ve agregasyona bağlı olarak piklerin genişlediği görülmektedir [60].

2.5.2.3 Kütle Spektroskopisi

Paramanyetik atomları göz ardı eden NMR spektroskopisi yalnızca metalsiz ve diyamanyetik metalli ftalosiyaninler için kullanılabilirken, oldukça az miktarda numune gerektiren kütle spektroskopisi paramanyetik olanlar da dahil olmak üzere metalli ve metalsiz tüm Pc'ler için kullanılabilmektedir [62].

Sübstitüe grupların eklenmesiyle kütleleri büyük oranlarda artabilen ftalosiyaninlerin yapı ve karakterlerinin belirlenmesinde oldukça önemli birer gösterge olan kütle tayin yöntemleri içerisinde sıklıkla kullanılanlardan bazıları Matriks Destekli Lazer Adsorpsiyon Iyonizasyon (MALDI) ve İkincil İyon Kütle Spektroskopisi (SIMS)'dir [63].

2.5.2.4 Agregasyon

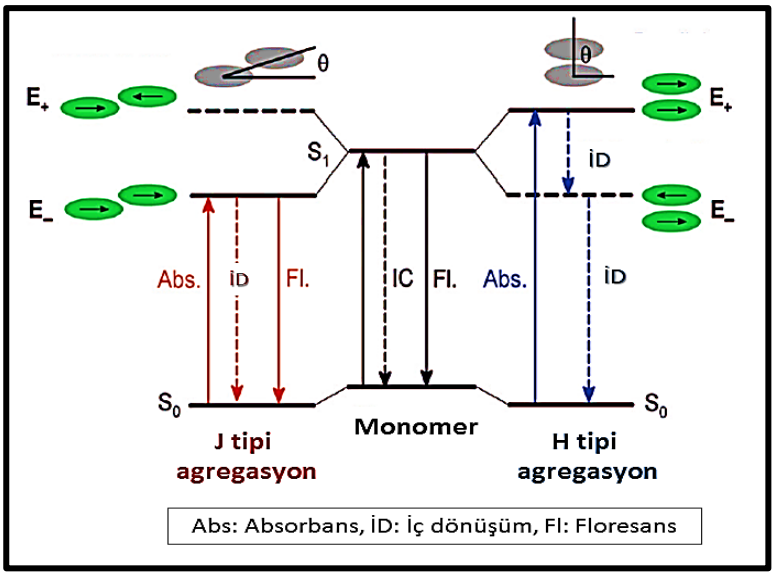
Eksenel konumları sübstitüe olmamış dört koordinasyonlu sistemlerde, makro moleküllerin üst üste yığılarak, kimyasal bağ oluşturmadan dimer veya oligomer kompleks yapılar oluşturması agregasyona neden olur [64].

18 π-elektron sistemine sahip olan ftalosiyanin bileşikleri agregasyon eğilimi yüksek olan makrosiklik yapılardır. Ftalosiyanin bileşiklerinin yüksek agregasyon eğilimi organik çözücü ve sudaki çözünürlüğünü azaltır. Aynı zamanda spektroskopik, fotofiziksel, fotokimyasal ve elektrokimyasal özelliklerini de etkilemektedir.

Genel olarak agregasyona etki eden faktörler;

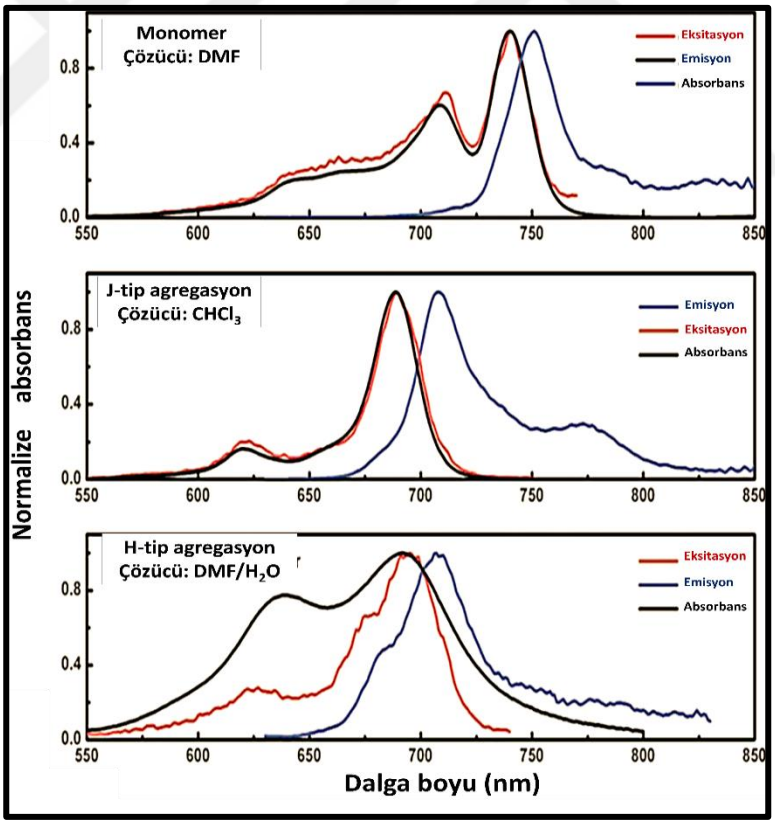
- Ftalosiyanin çözeltisinin derişimi
- Çözücü cinsi, çözücünün sıcaklığı
- Ftalosiyanin çözeltisine alkali veya toprak alkali tuzların eklenmesi
- Molekülün fazı
- Merkez atom ağırlığı
- Ligant türü ve konumu olarak sıralanabilir [65-66].

Ftalosiyanin molekülleri sübstituentin yapısına ve bağlanma yerine göre çözelti içerisinde H ve J tipi olmak üzere iki ayrı agregasyon oluşturur. Ftalosiyanin molekülleri çözelti içerisinde H tip agregasyon gösterirler. Oluşan blok yapıdan dolayı H tip agregatlar fotoaktif değilken, genelde dimer yapısı sayesinde J tip agregatlar foto aktiftirler. H tip ve J tip agregasyon arasındaki ayırım üst üste yığılan monomerler arasındaki açıya göre belirlenir [67-68]. Kasha's Exciton Model'ine göre, agregatın geometrisine bağlı olarak H tip (sandviç) ve J tip (yan yana) agregatlar farklı optik özellikler göstermektedir [69-70]. H tipi agregatlarda monomerlerin yüz yüze sıralanmasından dolayı maksimum absorbansında maviye kayma gözlenirken floresans özellik göstermezler; J tipleri için ise agregatların tek bir monomer gibi davranmasından dolayı maksimum absorbansında kırmızıya kayma olur ve yüksek floresans özellik gösterirler [71]. Şekil 2.13'de agregasyon tipini belirleyen monomerler arası açı ve eksiton bantları enerji diyagramı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.13 H-tipi ve J-tipi için uyarma bantları enerji diyagramı [72]

Şekil 2.14'de H ve J tipi agregasyonu için karakteristik UV-vis spektrumları gösterilmiştir.



Şekil 2.14 H-tipi ve J-tipi agregaların ışığa duyarlılıklarının gösterimi [73]

Ftalosiyanin moleküllerinin çözelti içerisinde H tipi agregasyonu oluşturmasıyla ışığa duyarlılığın azalmasına sebep olur ve bu durum fotodinamik terapi çalışmalarında foto uyarıcı olarak kullanımlarını zorlaştırır [74].

Ftalosiyanin kompleksinin merkezinde bulunan metal iyonunun octahedral koordinasyona sahip olması, silicon ftalosiyaninlerde olduğu gibi sübstitüentin aksiyel konumdan bağlanması, ftalosiyanin halkasına bağlanacak sübstitüentle düzlemsellikten sapmasını sağlamak, sübstitüentin halkaya non-periferal bağlanması agregasyonun azaltılmasını sağlayabilir [75].

2.6 Ftalosiyaninlerin Saflaştırma Yöntemleri

Sübstitüe olmayan ftalosiyaninlerin saflaştırılmasında aşağıdaki yöntemler kullanılır.

- Süblimasyon veya derişik sülfirik asit içerisinde çözme ve bunun akabinde suda çöktürme,
- Su ve organik çözücüler kullanılarak basit yıkama ve ekstraksiyon işlemleri,

Ftalosiyaninlere sübstitüe grupların eklenmesi çözünürlüğü artırır ve buna bağlı olarak meydana gelen çözünürlük farkından yararlanılarak kromatografi ve kristallendirme gibi farklı teknikler ile saflaştırması mümkündür [75].

Sübstitüe metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin saflaştırılmasında aşağıdaki yöntemler kullanılır.

- İnce Tabaka Kromatografisi (TLC),
- Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC),
- Jel Geçirgenlik Kromatografisi,
- Sabit faz olarak silikajel veya bazik alümina içeren kolon kromatografisi,
- Kristallendirme,
- Farklı organik çözücüler ile yıkama yöntemleri kullanılabilmektedir [75].

Ftalosiyanin halkası asitlere karşı kararlı iken genelde sübstitüentler değildir. Bu nedenle sübstitüe gruplar içeren ve çözünmeyen ftalosiyaninlerin saflaştırılmasında farklı organik çözücüler ile yıkama ve suda çöktürme yöntemi kullanılabilir [75].

2.7 Uygulama Alanları

Ftalosiyaninler periyodik tablodaki birçok metalle kompleks yapabilmesi [76], kompleks oluşumunda kullanılan metal atomuna ve sübstitiente göre kimyasal ve fiziksel özelliğinin değiştirilebilmesi, eşsiz elektronik, manyetik ve optik özelliklere sahip olması sebebiyle bilim dünyasında oldukça dikkat çekmektedir [77-79]. İlk defa 1928 yılında Scottish Dyes adlı şirkette keşfedildiklerinde pigmet olarak kullanılmış [80], ve "Manastır Mavisi" adıyla 1935 yılında endüstriyel olarak üretilmiştir [81].

Ftalosiyaninler uzun yıllar yaygın olarak mavi ve yeşil renklendiriciler olarak kullanılmaktadır [82-83]. Dünya çapındaki üretiminden elde edilen gelir bir milyar ABD dolarından fazladır ve yaklaşık yaklaşık 80.000 tondur. %95'inden fazlası renklendiricidir. Teknolojik malzemeler olarak üretilen Pc sadece küçük miktarlar gereklidir. İnce malzeme filmlerinde gerekli miktar ise daha azdır. Renklendiricilerin kullanımı baskı mürekkepleri için yaklaşık %40, yaklaşık %30 vernik veya boyalar, plastiklerin renklendirilmesi için yaklaşık %20 ve diğer yüzeyler için yaklaşık %10'dur. Sentetik organik pigmentlerin yaklaşık %25'i Pcs ve türevleridir.

Genel olarak fatalosiyaninler, sahip olduğu 18-π elektron sisteminin kırmızı lazer ışığıyla aktifleşmesi-pasifleşmesi yeteneğinden dolayı kanser tedavisinde fotodinamik terapide (PDT) yeni nesil ışığa duyarlılaştırıcılar olarak kullanılırlar; burada, triplet oksijen halden singlet oksijen üretimini sağlayarak, kanser hücrelerini yok etmede [84,85], geniş bir spektral bölge (NIR'ye kadar uzanan) üzerindeki yoğun absorpsiyonları, tercihli redoks özellikleri ve yüksek termal ve kimyasal stabiliteleri nedeniyle, Pcs ve türevleri, boya duyarlı güneş pillerinde (DSSC) [86-90], delokalize π elektron sistemi sayesinde sahip oldukları doğrusal olmayan optik özellikleri sebebiyle optik veri depolama ve optoelektronik için iyi optik sınırlayıcı malzeme olarak [91-94], agregalar ve organik polimerler oluşumu özelliklerinden dolayı ince film yapımı [95,96] ve koordinasyon bağlanmasındaki yetenekleri nedeniyle ışık yayan diyotlar [97,98] ve gaz sensörleri [99], olarak, redoks özellikleri ile katalizleme gereken her yerde ve sıvı kristallerin imalatında [100], moleküler yarı iletkenlerin üretiminde [101], elektrokromik görüntülemede [102], fotokatalizlemede [103], sudan hidrojen indirgenmesinde (water splitting) [104] gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır.

Söz konusu uygulamalarda Pc'lerin kullanımını sınırlayan ana faktörlerden biri organik çözücülerdeki çözüzünürlüğünün az olması, diğeri ise kümelenme eğilimleridir. Ftalosiyanin sentezinde farklı metal atomları kullanılması, non-periferal ve periferal sübsititüent tercih edilmedi ile bu sınırlayıcı faktörlerin etkisi azaltılabilir [105].

2.7.1 Fotosensitizer Olarak Ftalosiyaninler

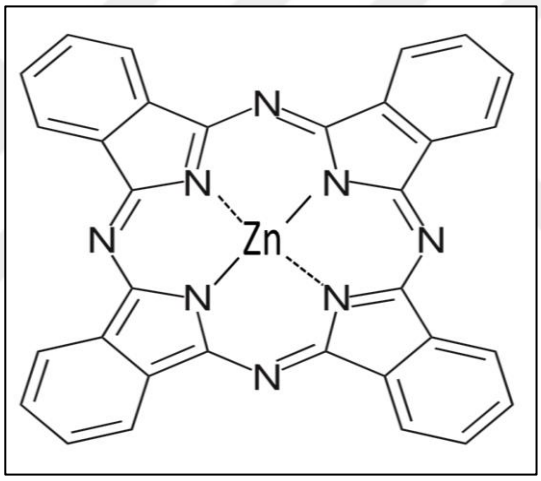
Birinci nesil ilaçların sınırlayıcı etkileri nedeniyle, PDT ile tanı ve tedavide kullanılmak üzere Pc'lerin araştırılmasına başlanmıştır [106]. Ftalosiyaninler, porfirinlerin sentetik analogları olarak bilinirler ve yapısal olarak azaporfirin olarak kabul edilir. Pc'ler, dört azot atomu tarafından birleştirilen dört izoindol halkasından oluşan aromatik heterosikliklerdir [107]. Ek olarak, ftalosiyaninlerin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri, büyük ölçüde merkezi metal iyonuna bağlıdır. Zn^{2+}, Al^{3+} ve Ga^{3+} gibi diamanyetik metal iyonları ile oluşturduğu kompleksler, PDT'nin etkinliği için gerekli olan, uyarılmış triplet durumda yüksek kuantum verimi ve uzun ömürlü bileşiklerin elde edilmesine yardımcı olur [108-110]. Birinci nesil PS'lere kıyasla Pc'ler, 650-800 nm'lik dalga boyu aralığında(terapötik pencere) yüksek ışık emilimi (2×10^5 M^{-1} $.cm^{-1}$) ve düşük in vitro toksisite gibi birçok avantaja sahiptir. Pc'lerin diğer bir avantajı, deriye uygulamasından 24 saat sonra hedef dokuda neredeyse hiç floresan gözlenmeden vücutta hızla elimine edilebilmeleridir [108], [111-112]. Sahip oldukları avantajların yanı sıra, Pc'lerin çoğu fizyolojik ortamda düşük çözünürlüğe sahip olması sebebiyle sulu ortamda moleküller arası etkileşimin oluşması agregasyon eğilimi oluşturur. Bu da Pc'lerin doğrudan uygulanmasına imkan vermez [113-114]. Bu nedenle, ftalosiyanin moleküllerinin agregasyonu, fotokimyasal özelliklerini doğrudan etkiler, floresan kuantum verimini azaltır ve ışığa duyarlı etkinliklerini olumsuz etkiler [115-116].

Bununla birlikte, lipozomlar, miseller, nanokapsüller, mikroemülsiyon, polimerik nanopartiküller, katı lipit parçacıkları, niozomlar, karbon nanotüpler gibi ilaç dağıtım sistemleri yoluyla uygulanabilirler. Bu uygulama yöntemleri, Pc'lerin biyolojik özelliklerini istenen şekilde kontrol etmek ve aynı anda birkaç önemli terapötik veya tanısal işlevi yerine getirmelerini sağlamak için umut verici yeni stratejiler olarak kabul edilir [117-118].

Ftalosiyaninler, tümörlerin tedavisinde ve hem in vitro hem de in vivo olarak çeşitli biyolojik sistemlerde mikroorganizmaların fotoinaktivasyonunda kullanılması nedeniyle bilim camiasında büyük ilgi uyandırmıştır. Ftalosiyaninleri içeren klinik ve klinik öncesi çalışmalar, PDT'de uygulama için umut verici sonuçlar göstermiştir [119].

2.7.2 Medikal Uygulamalarda Çinko Ftalosiyaninler (ZnPcs)

Çinko(II) ftalosiyanin (ZnPc), temel halde $14(b_{2g})^2\ 2(b_{1u})^2\ 5(_{eg})^2\ 6(a_{2u})^2\ 6(_{eg})^2\ 16(b_{1g})^2\ (a_{1u})$ elektronik konfigürasyona ve D_{4h} simetrisine sahip olan düzlemsel bir yapıdır (Şekil 2.15). Zn, temel halde d^{10} konfigürasyonuna sahiptir ve oksidasyon basamağı 2^+'dır. Bununla birlikte, metalden bağlayıcıya ve bağlayıcıdan metale elektronik yük transfer bantları göstermezler [120].



Şekil 2.15 ZnPc'nin kimyasal yapısı

ZnPcs, karanlıkta düşük toksisite, singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) 0.5'den daha yüksek, yüksek fotokimyasal kararlılık ve yüksek terapötik etki ile $^1O_2$ üretir. 630 nm'den daha büyük dalga boylarında Q-band emilimi ile dokularda daha fazla ışık penetrasyonu sağlar [121]. Bununla birlikte, ZnPc'lerin dezavantajı sulu ortamda hidrofobik olmasıdır. Bu nedenle, çoğu ZnPc, vücut içine nano yapılı sistemlerde verilir [122-123].

ZnPc, ışınlama sırasında fotobozunmaya uğraması nedeniyle, çeşitli patolojilerin tedavisi için literatürde açıklanan ana Ps'lerden biri olarak kabul edilir, bu da PDT uygulaması sırasında sitotoksik etkinin seçici ve sürekli olabileceği anlamına gelir

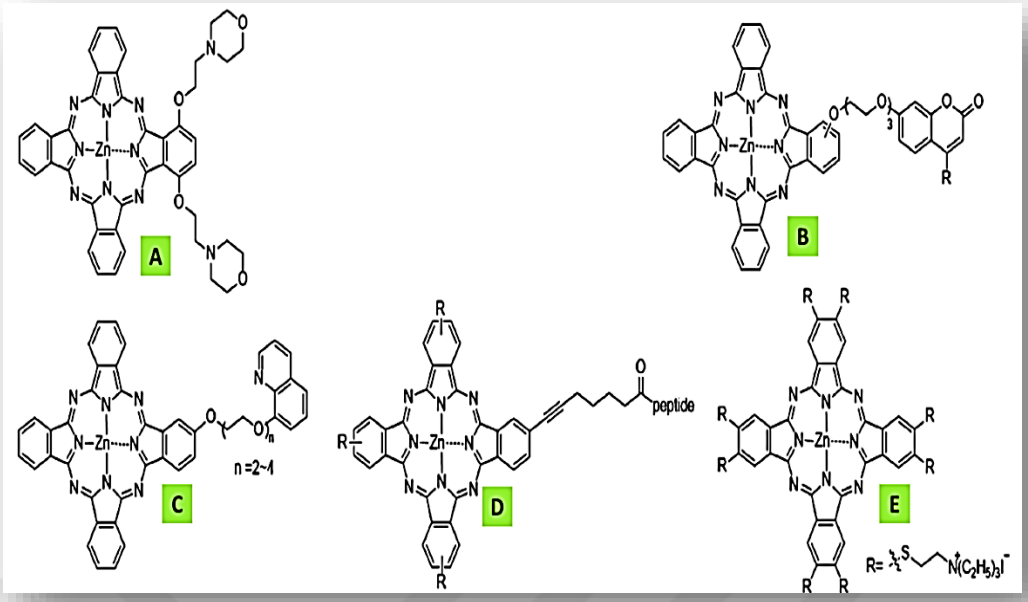
[124]. Meme kanseri, dünyanın önde gelen ve tekrarlayan halk sağlığı sorunlarından biridir ve radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel antikanser tedavileri hastalara ciddi sistemik zarar verebilir [125]. Meme kanserinde, umut verici ve yenilikçi bir tedavi oluşturmak için, 2018 yılında Zamani ve arkadaşları, standart ZnPc'nin 0.01 ve 5 μg/mL konsantrasyonları üzerindeki etkisini, yaklaşık 24 saat boyunca, in vitro bir modelde 675 nm dalga boyunda 60 s için 70 mw'da 15 J/cm^2'lik bir ışık dozuna maruz bırakarak ZR-75-1 kanser hücresi hattının canlılığı ve büyümesinin engellediğini görmüştür [126]. Doustvandi ve arkadaşları 2019 yılında, cilt kanseri türlerinden biri olan ve bazı durumlarda tedaviye yönelik cerrahi müdahale tavsiye edilmeyen Melonama'ya [127], yönelik yaptığı çalışmada, SK-MEL-3 melanom hücrelerinin inhibisyonu için standart ZnPc-PDT ve doksorubisinin (DOX) fotobiyolojisini değerlendirmiştir. In vitro sonuçlar, 0,00002-9 μM konsantrasyon aralığında uygulanan ZnPc'nin, SK-MEL-3 melanom hücrelerinde absorpsiyon kapasitesine ulaştığını göstermiştir. Ek olarak, MTT testi (hücre metabolik aktivitesini değerlendirmek için kolorimetrik bir test) kullanılarak, ışık kaynağı olmadan ZnPc'nin ve ZnPc olmadan ışık kaynağının sitotoksik etkilere ek olarak elle tutulur fototoksik etkilerin oluşmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, ZnPc-PDT'nin ön tedavisinde düşük doz lazerde, DOX konsantrasyonu düştükçe, SK-MEL-3 melanom hücre duyarlılığı üzerinde daha yüksek etkiler gösterdiği görülmüştür [128]. 2018 yılında Navabpour ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, insan fibroblast kanseri (SW 872) nin ve insan dermal hücre hatlarının (HFFF2) fotodinamik teradavisinde PS olarak standart ZnPc'yi kullanılmıştır. Sürekli dalga (CW) lazer ve fraksiyonel lazer olmak üzere iki lazerin kullanıldığı çalışmada hücreler 675 nm dalga boyunda ışınlanmış ve hücre canlılığı MTT ile test edilmiştir. Yapılan testin sonucunda, CW lazerinin hem HFFF2 hem de SW872'nin hücre canlılığının azalmasında daha etkili olduğu anlaşılmıştır. Ancak CW lazerine maruz kalan her iki hücre için de ZnPc LD_{50} ("%50 öldürücü doz) oranı fraksiyonel lazerinkinden daha fazla olmuştur [129].

Ftalosiyanin türevlerinin en umut verici PS'ler olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu moleküllerin düşük çözünürlüğü ve π–π yığılması, daha ileri klinik uygulamalarını sınırlandırmıştır. Bu dezavantajların üstesinden gelebilmek için, katyonik [130] veya anyonik gruplar [131] ve peptitler [132] subtituent olarak kullanılmıştır.

Kucinski ve ark. [133] tarafından sentezlenen 2-(morpholin-4-yl)ethoxy-sub-stituted ftalosiyaninin **(A)** biyolojik test sonuçları, ışınlama altında PC3 ve A375'e karşı güçlü sitotoksisite gösterirken, karanlıkta ise sitotoksisitesinin ise çok düşük olduğunu göstermiştir.

İlaç direnci ve düşük terapötik etkinin üstesinden gelmek için çok fonksiyonlu (multifunctional) moleküllerin geliştirilmesi düşünülmüştür. Örneğin, Zhou ve ark. [134] çinko ftalosiyanine tri (etilen glikol) ile bağlı sitostatik kumarin **(B)** türevini kanserli insan karaciğer hücre hattındaki (HepG2) hücrelere karşı fotodinamik ve kemoterapötik aktiviteler gösterdiğini bildirmiştir. Aynı şekilde Jia X ve ark. [135] yaptığı çalışmalar sonucunda oligomerik etilen glikol – kinolin sübstitüe çinko (II) ftalosiyanin türevlerininde **(C)** HepG2 hücrelerine karşı yüksek foto-sitotoksisite, düşük agregasyon eğilimi ve yüksek hücresel alım sergilediği görülmüştür.

Ranyuk ve ark. [136], gastrin salgılayan peptid reseptörünü hedefleyen bir dizi suda çözünür çinko ftalosiyanin peptid konjugatı **(D)**, Machacek ve ark [137] ise periferik veya periferik olmayan [(trietilamonyo) etil] sülfanil sübstitüe Zn (II) ftalosiyanin **(E)** sentezlemiş ve biyolojik analiz sonuçları, Zn komplekslerin mikromolar altı bir aralıkta IC_{50} (maddenin belirli bir biyolojik veya biyokimyasal işlevi inhibe etme potansiyeli) değerleriyle 3T3, Hela, SK-MEL-28 ve HCT116 kanser hücresine karşı fotositotoksisite ve karanlıkta düşük toksisite sergilediğini göstermiştir. Literatürde yeralan çalışmalara ait molekül şekilleri Şekil 2.16 da verilmiştir.



Şekil 2.16 Fotosensitizer olarak kullanılan bazı sübstitüe ZnPc molekülleri [138]

2.8 Schiff Baz Sübstitüe Ftalosiyaninler

Hugo Schiff tarafından keşfedilen Schiff bazı (SB), çeşitli reaksiyon koşulları altında ve farklı çözücüler içinde bir aldehit veya bir ketonun bir aminle kondenzasyonunu olarak bilinen klasik bir yöntemle elde edilir [139-143]. SB, bir ketonun veya aldehit karbonil grubunun (CO) yerine bir imin veya azometin (-C=N-) grubunun yerleşmesi ile oluşan bir nitrojen kognatıdır. Yapısında bulunan imin bağından dolayı azometinik bileşikler, geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahiptir [144]. Bu bileşiklerin gelişmiş biyolojik aktivitesi, metallerle mükemmel şelatlama yeteneklerinden kaynaklanmaktadır [145]. Bu bileşikler, sentetik esneklikleri ve yapısal stabiliteleri nedeniyle çok yönlü ligandlar olarak kabul edilir [146-147] ve bu nedenle, dikkat çekici farmakolojik aktiviteleri açısından ayrıntılı incelenmektedir [148].

SB'lar özellikle geçiş metalleriyle kararlı kompleks oluşturabilmelerinden ötürü koordinasyon kimyasının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır [149-153].

Literatüre bakıldığında, sahip oldukları biyolojik, katalitik ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle SB'ların yeni moleküler malzemeler oluşturmak için metallerle kompleksleşme çalışmaları görülmektedir [154-157].

Schiff bazları önemli bir organik bileşik sınıfıdır ve antiviral, antikanser, sitotoksik ve antimikrobiyal dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir [158].

Bu sebeple, potansiyel kemoterapötikler olarak yeni Schiff baz türevlerinin geliştirilmesi kimyagerlerin dikkatini çekmekte ve tıp dünyasında önemi giderek artmaktadır [159-160]

Ayrıca yapılarında bulunan gruplar nedeniyle renkli olduklarından boya endüstrisinde, pigment boya maddesi olarak [161] ve floresans materyallerde [162] sıkça kullanılmaktadır.

Son zamanlarda, schiff bazların ftalosiyaninlerle birleştirilmesi ilginç ve yeni özellikler vermesi düşüncesiyle, çalışmaların bu yönde de yoğunlaştığı görülmektedir [163-166].

Günümüzde, PDT'de PS olarak kullanılan Pc'lerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini arttırmak amacıyla, Schiff baz türevleriyle tek bir yapıda birleştirilerek yüksek dalga boylarında güçlü absorpsiyona sahip ftalosiyaninler elde edilmesine yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır [167-171].

2.9 Piridin Sübstitüe Ftalosiyaninler

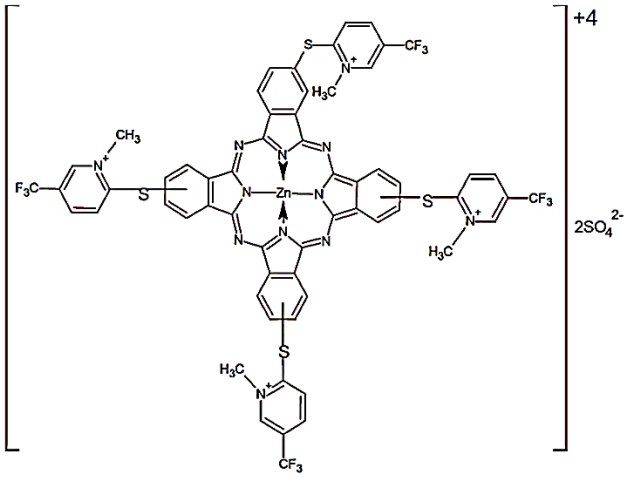
Piridin, beş karbon ve bir azot atomundan meydana gelen altı üyeli bir hetero halkalı aromatik bileşiktir. Piridin halkası yapısı itibariyle benzene benzer. Benzenden farklı olarak karbon atomlarından biri yerine azot atomu yerleşmiştir. Piridin halkası düzlemseldir. Halka atomları sp^2 hibritleşmesi yapmıştır ve p orbitallerinde aromatik halkaya katılan birer elektron taşırlar. Piridin, halkasında elektronegatif azot atomu bulundurduğundan dolayı benzen gibi simetrik değildir ve polardır. Azot atomu karbon atomu gibi sp^2 hibritleşmesi yapmıştır. Azot atomu üzerinde halka düzlemine dik bir elektron içeren p orbitali aromatik halkaya katılmıştır [172]. Böylece azot piridin halkasına bir elektronla katkıda bulunur. Diğer taraftan azotun ortaklanmamış elektron çifti sp^2 düzleminde yani halka ile aynı düzlemde bulunur. Azot atomundaki ortaklaşmamış elektron çifti halkadaki atomlarla aynı düzlemde

bulunmasına karşın π-sisteminin bir parçası değildir ve bu elektronlar piridine zayıf bir baz özelliği kazandırır [173].

Piridin türevleri bazik azot atomları vasıtasıyla biyolojik makro moleküller ile hidrojen bağları oluşturabilen, mükemmel biyo uyumluluğa sahip önemli farmasötik ara maddelerdir [174].

Bunun yanısıra, antikanser [175], antiviral [176], antikonvülsan [177], antidiyabetik [178] gibi geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle en önemli heterosiklik bileşiklerden biridir.

PDT uygulamasında PS, hidrofilik bir sistem olan hastanın kan dolaşımına enjekte edilir bu nedenle PDT'deki potansiyel bir PS için suda çözünürlük çok önemlidir [179]. Pc'lerin suda çözünürlüğünün çok düşük olduğu ve dolayısıyla bunun biyolojik uygulamalarda kullanımını kısıtladığı bilinmektedir. Fonksiyonel gruplar olarak ftalosiyaninlere suda çözünür grupların (–COOH, kuartize amino grupları ve -SO_3H) eklenmesiyle, vücut sıvısında çözünmesi kanser tedavisinde kullanılmasını pratikleştirmiştir. Piridin halkasındaki amino grubunun CH_3I (iyodametan) veya $C_2H_6O_4S$ (dimetilsülfat) gibi kuvvetli metilasyon ajanları ile kuaternize edilmesi sonucu suda yüksek çözünürlüğe sahip makro halkalar elde edilir (Şekil 17) [180].



Şekil 2.17 Kuaternize (4) - (tetra-5- (trifluorometil) -2-tiopiridinftalosiyaninato) çinko (II)

Suda çözünür gruplar Pc'lere, uyumluluk ve in vivo çalışmalar açısından güçlendirirken, iyonik gruplar ise Pc'lerin DNA ve proteinlere (örneğin BSA) bağlanmasını sağlar. Kanser tedavisinde katyonik porfirinlerin DNA'ya bağlanması

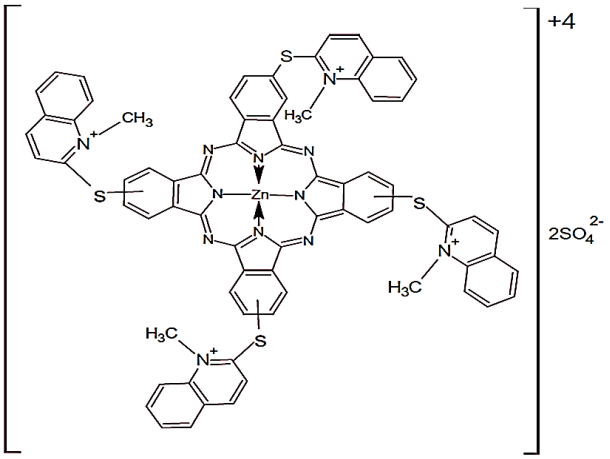
yıllar önce kullanılırken, katyonik Pc'lerin DNA'ya bağlanması çok daha az çalışılmıştır [181]. Pozitif yüklü Pc'ler, tümör hücrelerinin DNA'sını bağlamak ve ayırmak için en etkili bileşiklerden biridir [182-183].

2.10 Kinolin Sübstitüe Ftalosiyaninler

1-azanaftalin veya benzo [b] piridin olarak da adlandırılan kinolin, aromatik azot içeren heterosiklik bir bileşiktir. Kinolin zayıf bir tersiyer bazdır. Asitlerle tuz oluşturabilir ve piridin ve benzeninkine benzer reaksiyonlar gösterebilirler. Geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergileyen kinolin halka sisteminin, farmakolojik olarak antimalarial [184], antibakteriyel [185], antifungal [186], antiviral [187], antiinflamatuar [188], analjezik [188], antikanser [189], gibi daha birçok biyolojik aktiviteye [190] sahiptirler.

PDT'de, fotosensitizerin kan dolaşımına kolay uygulanması için komplekslerin suda çözünürlüğünü gerektirmektedir. Kinolinin yapısındaki azot atomlarının uygun ajanlar (metilbromür, metiliyodür veya dimetilsülfat gibi) kullanılarak metilasyonu, bileşiklerin kuaternizasyonu için en iyi yoldur [191-192].

Katyonik sübstitüent içeren metalli Pc'ler nötr ve anyonik sübstitüentlere nazaran PDT ajanı olarak daha etkili olduğu [193] hücre içine alımını artırdığı [194] ve apoptozu indükleyen hücre mitokondrisinde seçici olarak lokalize olduğu için daha etkilidir [195]. Şekil 2.18'de kinolin sübstitüe çinko ftalosiyaninin [192] moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.18 Kuaternize (4) -tetra [2-tiyokinolin] ftalosiyaninato çinko (II)

3
FOTODİNAMİK TEDAVİ (PDT)

3.1 Genel Bilgi

Kanser günümüzde, ölüm ve hastalıkların önde gelen nedenleri arasındadır. Son yıllarda, neredeyse her yıl 10 milyondan fazla yeni kanser vakası teşhis edilirken ve 2018 de yaklaşık 9,6 milyon hasta bu hastalıktan hayatını kaybetti [196]. Yirmi yıl sonra bu rakamın yaklaşık olarak % 70 oranında artacağı tahmin edilmektedir [197]. Bu nedenle kanser tedavisi, tüm toplum üzerinde büyük bir etki gösteren küresel bir görevdir [198-199]. Günümüzde, kanser tedavisi için ameliyat, radyoterapi, kemoterapi olmak üzere farklı klinik tedavi türleri, son zamanlarda ise immünoterapi ve moleküler hedefli tedavi gibi yöntemler uygulanmaktadır.

2010 yılından bu yana, immünoterapi ile kombine ışın tedavisi, immünoterapi ile kombine kemoterapi ve immünoterapi ile kombine moleküler hedefli terapi gibi farklı tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonu olarak uygulanan tedavi programları ile birçok ilerleme kazanıldı [200-202]. Ancak bu geleneksel tedavi yöntemleri hala bazı dezavantajlar göstermektedir. Örneğin, kanser hücrelerinin tamamen çıkartılması için yapılan ameliyat sonrasında radyoterapi veya kemoterapi tedavisinin uygulanmasına gerek duyulur [203] ve bazı tümörler için yetersiz kalarak hastalık tekrarlayabilir. Hücre bölünmesi üzerinde etkisi olan kemoterapi nedeniyle kemik iliğinin kan hücrelerini üretme yeteneğinde azalma, ağız yaraları ve saç kıran gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır [204]. Radyoterapi uygulamasında, hastanın normal dokularının en az zarara uğraması için önce tümörlü bölgenin ameliyatla alınması gerekir. İmmünoterapi uygulamasında ise farklı hastalar için tedaviden fayda görme oranı aynı olmayabilir [202-205]. Bu durum göz önüne alındığında, Hastanın vücut bütünlüğüne en az zarar veren, daha etkili olan ve kabul edilebilir alternatif tedavi yöntemlerin geliştirilmesi gerekli hale gelmektedir.

Fotodinamik terapi (PDT) kanser tedavisi ve tanısı için hızla gelişen terapötik metodların potansiyel bir adaydır. PDT, belirli bir dalga boyundaki ışık ile aktif hale

getirilebilen ve tümör dokularında birikebilen ışığa duyarlı madde (PS) hastaya damar yolu ile verilmesinin akabinde tümörlü dokuda birikmesi ve sonrasında uyarıldığında, hücre ya da sistem içinden gelen oksijen varlığında toksik etkiye sahip sitotoksik reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile kanser hücrelerinin ölümüne neden olan cerrahi işlem gerektirmeyen bir tedavi yöntemidir [198],[206].

PDT'nin bireysel bileşeni toksik değildir ve singlet oksijen ($^1O_2$), süperoksit anyon ($O_2^{\bullet -}$) ve hidroksil radikalleri ($^{\bullet}OH$) gibi sitotoksik ROS oluşumu yalnızca PS ışıkla ışınlandığında gerçekleşir. Bu bağlamda, PDT, tümör hücrelerini güvenli bir şekilde yok edebilir, çünkü PS ilaçlarının kendileri, foto-aktive edici ışık olmaksızın minimal düzeyde toksiktir [207]. Bunun yanı sıra PDT, radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel kanser tedavi seçeneklerine kıyasla yan etkileri önemli ölçüde azaltabilen ve özgüllüğünü artırabilen etkili bir kanser tedavi yöntemi sunar, çünkü yalnızca ışık uygulaması yapılan hedef hücreler ve dokular tedavi edilir [206,208]. PDT'nin ilk keşfi 100 yıldan daha eski bir tarihe dayanmaktadır ve ilk modern uygulama 1975'te Dougherty ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [209].

İlk uygulamadan bu yana PDT' nin yüzeysel mesane kanseri [210] ve cilt kanseri [211] gibi çeşitli kanserler için etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır.

3.1.1 Tarihçesi

PDT' nin üç bileşeninden biri olan ışık, binlerce yıldır kötü huylu ve kötü huylu olmayan hastalıkları iyileştirmek için terapötik bir ajan olarak kullanılmasına rağmen, fotodinamik tedavinin uygulanmasına yüz yıldan daha uzun bir süre önce rastlanmıştır [212]. Eski Mısır, Hint ve Çin uygarlıkları ışığı sedef hastalığı, raşitizm ve cilt kanseri gibi çeşitli hastalıklar için bir tedavi yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır [213].

1890' larda tesadüf eseri Raab [214], akridine maruz kalan paramesi (tek hücreli bir canlı türü) için görünür ışık ortamının ölümcül olduğunu ve bu olaya ışık enerjisinin akridin kırmızısına transferinin sebep olması ve oluşan sitotoksik etkinin boyanın floresans özelliği ile alakalı olduğunu gözlemlemiştir [214].

1900' de PDT'ye ait ilk klinik gözlem nörolog Jean Primein tarafından epilepsiyi tedavi etmek için oral eozin kullanmasıyla yapılmıştır [215].

Yine bu yıllarda von Tappeiner and Jesionek, Prime'ın epilepsi tedavisinde eozin kullanılması sırasında ışığa maruz kalan yerlerde deride iltihaplanma ve pullanma görülmesinin ardından] ciltde oluşan tümörün tedavisinde eozin maddesini kullanmış ve İnsanlarda PDT tedavisi için ilk yayınlanmış rapor olmuştur. Von Tappeiner [215], O_2'nin Raab tarafından keşfedilen olayların önemli bir bileşeni olduğunu gözlemlemiş ve 1903 yılında topikal eozin ve ışık kullanılarak cilt tümörlerinin tedavi edilme yöntemini açıklamak için "fotodinarnische Wirkung" (fotodinamik eylem) terimi ortaya çıkmıştır.

PDT çalışmalarına ilginin arttığı 1950'lere kadar çok az araştırmacı tarafından PDT'nin antikanser potansiyelinin incelenmesi yapılmıştır. PDT'nin farklı tümörlere karşı antikanser aktivitesi üzerine çalışmalarının [216] yapılması ile 1950'lerde ve 1960'larda porfirinlerin hem PS hem de floresan tanı araçları [217] olarak kullanımına ilişkin sonuçlar elde edilmiştir.

Esas olarak son otuz yılda çeşitli PS türleri geliştirilerek klinik öncesi ve klinik çalışmalarda uygulanmıştır. Bu moleküllerden bazıları ilaç piyasasına ulaşmış ve farklı kanser türlerine karşı etkili olduğu görülmüştür [218-220].

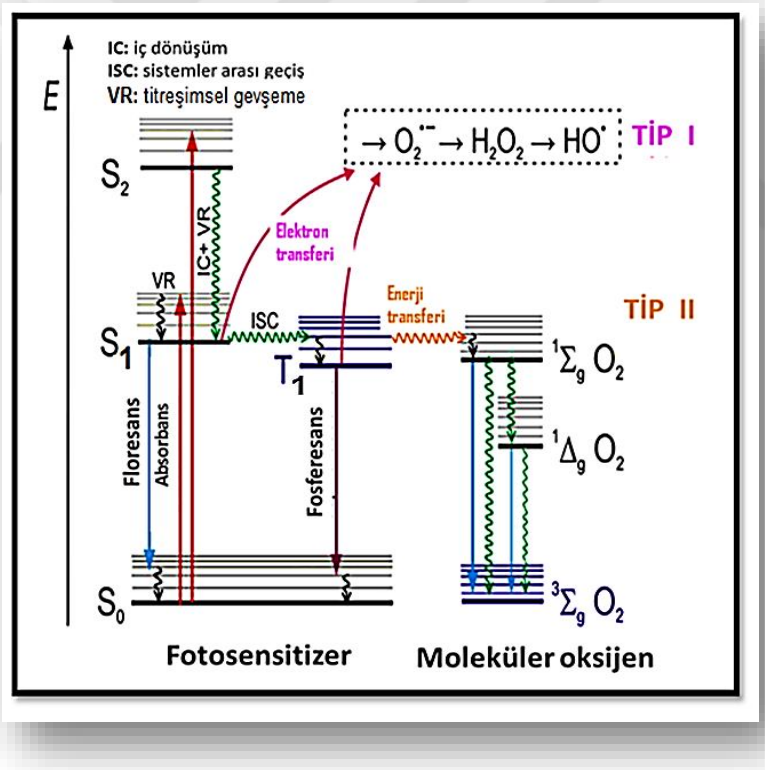
PDT'nin geleneksel antikanser tedavilerine göre en büyük avantajı, hem PS'ye hem de ışığa maruz kalan biyolojik dokulara toksik etkileri sınırlama yeteneğidir. Böylece normal dokuları korur.

Ek olarak, PDT, üroloji [221], immünoloji [222], oftalmoloji [223], dermatoloji [224], gibi çeşitli alanlarda habis olmayan bozukluklara karşı da başarıyla kullanılmıştır.

3.1.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması ve Hücre Ölümü

PDT, biyolojik etkiye yol açan fotofiziksel ve fotokimyasal proseslerin bir kombinasyonudur [225] PDT ile doku indüksiyonu ve hücresel yıkım için ışığa duyarlı madde (PS), ışık ve oksijen gereklidir.

Klinik bir ortamda, PDT uygulaması iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak, PS damar içine enjekte ile veya lokal olarak uygulanır. Ardından ilaç-ışık aralığı olarak adlandırılan süre beklenir ve bu süre sonunda hedeflenen doku belirli dalga boyundaki ışığa maruz bırakılan PS, temel durumundan (S_0) uyarılmış singlet duruma (S_1) uyarılır (Şekil 3.1). Uyarılmış hal durumu, temel hale ya floresans yaparak ya da sistemler arası geçiş yaparak triplet hale (T_1) geçer [226](Şekil 3.1). T_1 haldeki madde daha sonra Tip I ve Tip II olarak bilinen iki mekanizmadan biri veya her ikisi yoluyla reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturur [227].



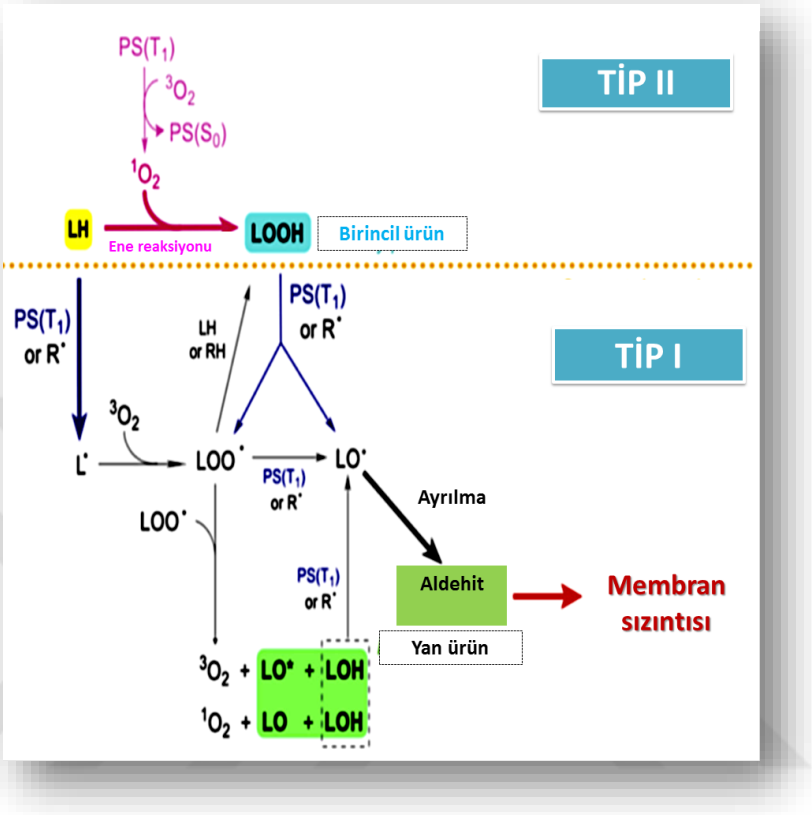
Şekil 3.1 Uyarılmış fotosensitizerin temel hale geçme yollarının ve ROS fotojenerasyonu için Tip I ve Tip II mekanizmalarının gösterimi [228]

Tip I'de, triplet durumundaki PS fosforesans emisyonu veya ısı enerjisinin salınması yoluyla temel durumuna geri dönebilir. Daha da önemlisi, oksijenle reaksiyona girerek biyomolekülde spesifik hasara neden olan reaktif oksijen türlerini (H_2O_2, $O_2^{\bullet-}$, $HO^{\bullet}$, vb.) oluşturacak serbest radikalleri oluşturur (Şekil 3.1). Tip II'de, triplet durumundaki PS temel hale geçerken enerjisini moleküler oksijene ($^3O_2$) aktarır ve DNA, membranlar ve proteinlerde yıkıma neden olabilen son derece elektrofilik singlet oksijen üretir (Şekil 3.1). Fotodinamik süreç sırasında oluşan reaktif türler apoptoz, nekroz veya otofaji yoluyla ve dolaylı olarak tümörün oksijensiz kalmasına yol açan damar sistemi, sonunda tümöre zarar vererek kanser hücrelerinin öldürülmesiyle sonuçlanır. PDT, tümör antijenlerine karşı bağışıklık tepkisi ortaya çıkarabilir. Triplet durumundaki PS'nin doğrudan substrat ile reaksiyona girmesiyle genellikle biyomoleküllerde daha ciddi hasara neden olurken aynı zamanda PS'nin foto bozunmasına da neden olur. Tip II mekanizmasında, triplete uyarılmış molekülün oluşumu PS'nin performansı açısından anahtar adımdır. Hem trisiklik fenotiyazinyum tuzları hem de makrosiklik poli-pirol (porfirinler ve türevleri) bileşikleri elektronik uyarım ile makul miktarlarda tripletler üretirler ve bu nedenle PDT için yaygın olarak kullanılan PS'lerdir [129].

Prosesin sitotoksik verimini optimize etmek için proteinlere ve membranlara verilen hasarlar PDT için özel bir önem taşır. Aslında, hücre ve / veya organel membranlarında daha yüksek derecede birikim gösteren PS'ler genellikle daha sitotoksiktir. Son zamanlarda, lipidler üzerindeki ışığa duyarlı oksidasyonların, membranların sızmasına neden olduğu mekanizma tanımlanmıştır [129].

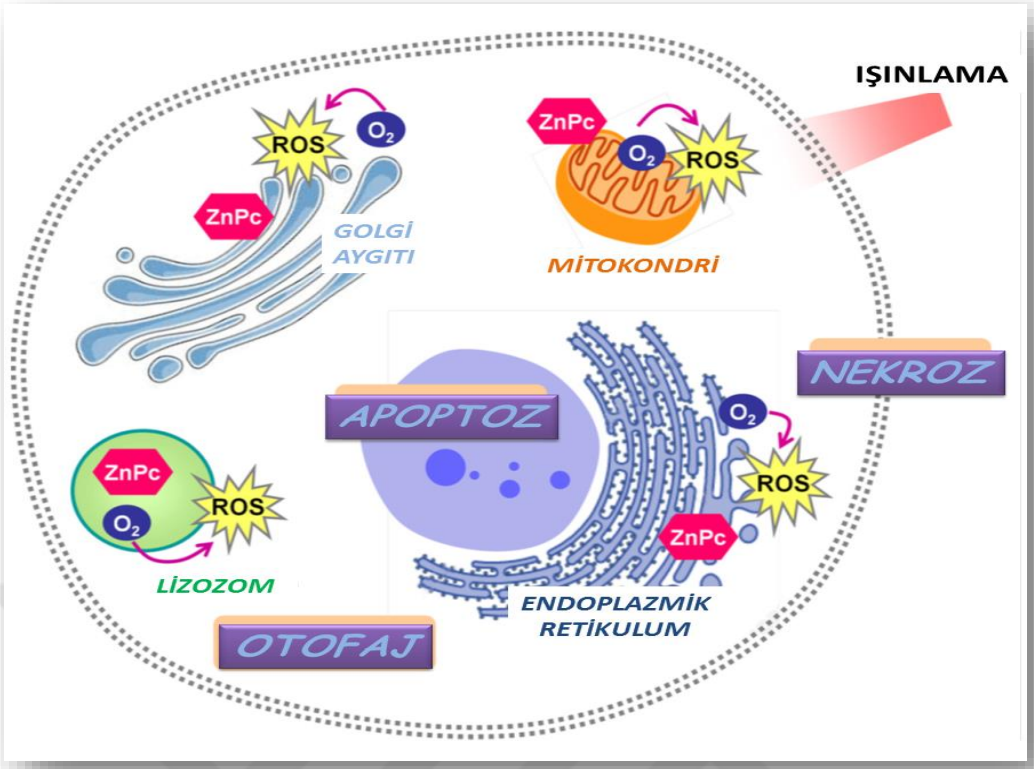
Şekil 3.2' de foto - kaynaklı membran hasarındaki ana adımlar özetlenmiştir. Birincisi genellikle lipit (LH) ve singlet oksijen (Tip II mekanizmasında oluşan) arasındaki "ene" reaksiyonunu içerir ve bu da hidroperoksit (LOOH) oluşumuna yol açar. Diğerleri, Tip I fotokimyasal mekanizmasıyla PS (T_1) ile doğrudan reaksiyonları içerir. Doymamış yağ asidinden (LH) hidrojen atomunun ayrılması lipit radikali ($L^{\bullet}$) oluşumuyla geri dönümmüşüz hasara yol açar. Oluşan $L^{\cdot}$ radikaline oksijen eklenmesiyle peroksi radikali ($LOO^{\cdot}$) meydana gelmekte ve bu peroksi radikali diğer bir yağ asidi (LH) molekülünden ayrılan bir hidrojen atomu ile birleşerek tekrar hidroperoksitlere ve yeni lipid radikallerine dönüşmektedir. Sonuçta oluşan

radikaller birbiriyle reaksiyona girerek sızıntının başlamasına neden olan ester, eter, aldehit, keton ve alkol gibi stabil bozunma ürünlerine dönüşmektedir (Şekil 3.2) [129].



Şekil 3.2 Kuaternize Uyarılmış fotosensitizerin temel hale geçme yollarının ve ROS fotojenerasyonu için Tip I ve Tip II mekanizmalarının gösterimi

PDT etki mekanizması sırasında, üretilen ROS apoptotik, otofaji ve / veya nekrotik hücre ölümüne neden olur (Şekil 3.3). Hücre ölümünün biçmini ve derecesini etkileyen faktörler arasında hücresel morfoloji, immünolojik yanıtlar, enzimatik aktivite, ışık dalga boyu ve yoğunluğu, oksijen konsantrasyonu ve PS'nin hücre içindeki konumu kadar PS'nin fizyokimyasal özellikleri bulunur. Bu faktörler hücre ölümünün programlı olup olmadığını belirler [129].



Şekil 3.3 Fotodinamik tedavi (PDT)'de indüklenebilen farklı hücre ölüm biçimleri

Özellikle mitokondri veya endoplazmik retikulumda lokalize olan PS'ler çoğunlukla apoptoza yol açtığı bildirmiştir. Öte yandan, lizozomlarda veya plazma membranında lokalize olan PS'ler nekroza neden olmaktadır.

Apoptoz, sırasıyla ekstrinsik (dış kaynaklı) veya intrinsik (iç kaynaklı) olarak sınıflandırılan, hücre dışındaki bozulmanın plazma reseptörleri tarafından tespit edilmesiyle veya mitokondride protein kaspazların nükleik ve polipeptid gibi hücresel içerikleri bozması ile başlatılan programlı hücre ölümü mekanizmasıdır. Nekroz, enfeksiyonlar veya travma gibi dış uyaranlardan kaynaklanan iltihaplanma sonucunda gerçekleşen programlanmamış bir hücre ölüm şeklidir. Nekrotik hücre ölümünde zar geçirgenliği, kalsiyum iyonlarının endoplazmik retikulum boyunca hareketi, sitoplazmik şişme (onkoz), kalsiyuma bağlı kalpain aktivasyonu, lizozomal yırtılma, ardından hücre bileşeninin parçalanmasını içerir. Hücrenin açlığa karşı yaşadığı stres sonucu besin elde etmek için kesecik içerisine aldığı organellerini

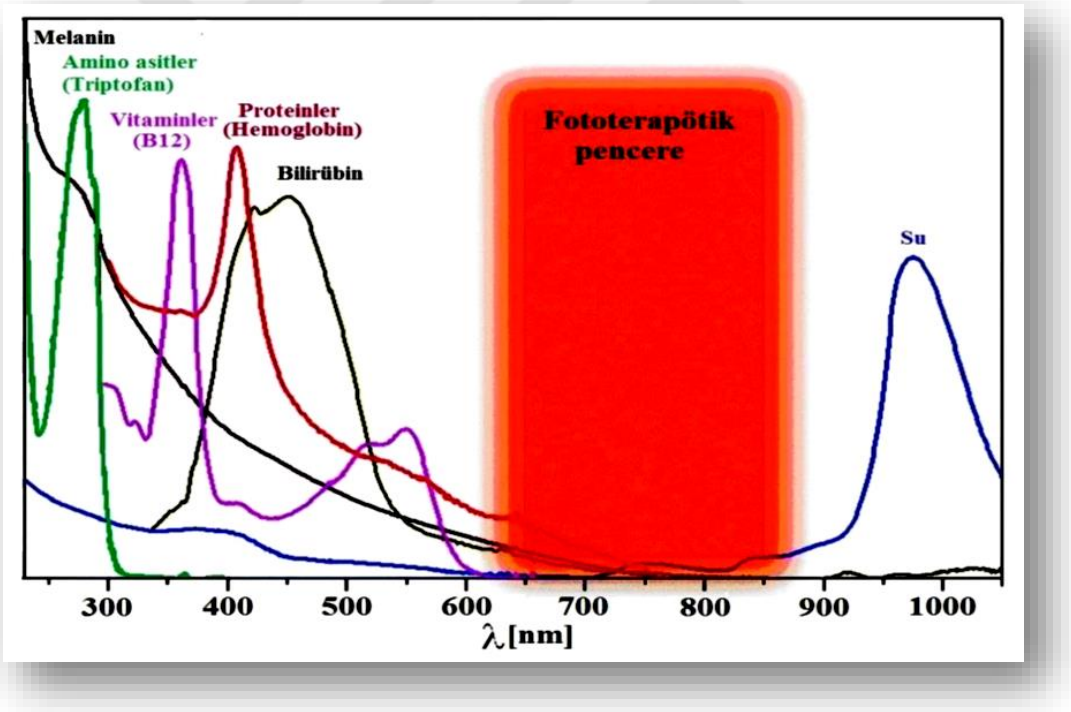
lizozomlar yardımıyla parçalamasıdır Yapılan son araştırmalar, belirli PS'lerin uyarılmasından sonra, otofaji olarak bilinen başka bir hücre ölüm biçimini indüklenebileceğini göstermektedir. Fotodinamik terapinin neden olduğu otofaji, hücre ışık hasarının üstesinden gelmek için kendini onarmaya çalıştığında ortaya çıkar; ancak, bu başarısız olursa apoptoz için uygun şartları sağlamış olur [129].

3.1.3 Fotodinamik Terapinin Temel Unsurları

Fotodinamik tedavi, ışığa duyarlı madde (PS), belirli dalga boyunda ışık ve moleküler oksijen olmak üzere toksik olmayan üç bileşenin birleşimini içeren bir tedavidir. Işık enerjisi ve PS tipi gibi çok sayıda değişkene bağlı olarak, PDT kanser hücrelerinde özellikle nekroz, apoptoz ve, bazen de fotosensitizörün hücre içi lokalizasyonuna bağlı olarak farklı ölüm mekanizmalarına sebep olabilir. Ayrıca PDT, immün sistemin tümör antijenlerine karşı aktivasyonu ve tümör mikrovaskülatürünün çökmesi gibi dolaylı mekanizmalarla tümörün elimine edilmesine neden olabilir [129].

3.1.3.1 Fotodinamik Tedavide Işık ve Kaynakları

PDT'de fotodinamik etkileşimler, kullanılan fotosensitizörün kendine özgü dalga boyundaki ışıkla aktive edilmesiyle başlar. En sık kullanılan PS, çoklu absorpsiyon piklerine (600-700 nm arasında Q bantları ve 300-400 nm arasında Soret bandı) sahiptir; bununla birlikte, ışığın dokuya daha derin nüfuz etmesi için daha uzun bir dalga boyuna sahip ışık kaynağı tercih edilir ve bu da daha büyük bir hedef dokunun tedavisine olanak sağlar [230]. PDT sırasında kullanılan ışık, doku optiklerinden etkilenir. Canlı dokuda minimum ışık emilimi olduğu 600-1300 nm arasındaki spektral bölge "terapötik pencere" olarak adlandırılır. Daha kısa dalga boylarında, ışık kandaki hemoglobin tarafından güçlü bir şekilde emilirken, daha uzun dalga boylarında ise su 1200 nm ye kadar kızılötesi ışığı güçlü bir şekilde emer. Bu nedenle, 600 ile 800 nm arasındaki dalga boyu aralığı, klinik PDT için "fototerapötik pencere" olarak adlandırılmıştır (Şekil 3.4) [217].



Şekil 3.1 Fototerapötik pencere

Daha uzun dalga boyları (>800 nm) oksijen molekülünü uyarmadaki verimsizlikleri nedeniyle elverişli değildir [217].

PDT için lazer kaynaklı (metal buharlı lazerler ve argon pompalı boya lazerleri gibi) veya geniş bantlı lazer olmayan (flüoresan ve ksenon ark lambaları gibi) monokromik ışık kaynakları gibi çeşitli ışık kaynakları kullanılır. Işık kaynağının seçimi kullanılan PS' ye, tümör konumuna ve ışık dozuna bağlıdır. PDT' yi gerçekleştirmek için PS'yi ROS üretmek üzere uyarabilen uygun dalga boyları gereklidir.

PDT çalışmaları için kullanılan ilk insan yapımı ışık kaynakları lambalardı [230]. PDT için kullanılan lamba kaynakları arasında floresan, akkor, metal halojen, ksenon ark ve sodyum ark lambaları bulunur. Lambaların kullanımı sırasında güç kaybı yüksektir. Bu nedenle, lambalar yüzeysel tümörler için daha uygundur. Geniş spektruma sahip ışık kaynakları olmaları nedeniyle foto aktifleştirici dalga boyunu, PS' in soğurma bandıyla eşleştirmek ve ışık kaynağından çıkan gereksiz ultraviyole ve kızılötesi dalga boylarının uzaklaştırılmasını sağlamak için optik filtreleme gereklidir [230].

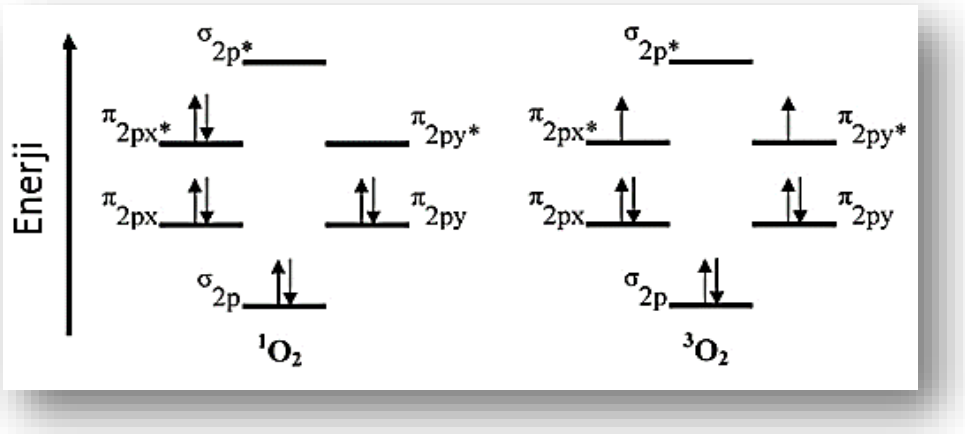
Işık yayan diyot (LED), içinden akım geçtiğinde ışık yayan yarı iletken bir ışık kaynağıdır. Yarı iletkendeki elektronlar, birleşerek fotonlar şeklinde enerji açığa çıkarır. Işığın rengi (fotonların enerjisine karşılık gelir), elektronların yarı iletkenin bant boşluğunu geçmesi için gereken enerji tarafından belirlenir. PDT'de kullanılan LED tabanlı ışık kaynakları çeşitli boyut ve düzenlemelerde yapılmıştır. Klinik uygulamalarda LED'ler kullanılarak yüzeysel tümörlerin tedavisinde, endoskopik veya derin doku uygulamaları için kullanılabilir [230]. Ancak doku aralığına yapılan uygulamalarındaki dezavantajı elektrikselden optik dönüşüm verimliliğinin düşük olmasından kaynaklanan termal etkidir.

PDT'nin klinik kullanımıyla ilgili en yaygın endişe, ışığın sınırlı penetrasyonudur. Bununla birlikte, PDT'nin dışarıdan uygulanılan ışıkla sadece yüzeysel lezyonları tedavi eden bir yöntem olduğu fikri tümör bölgesi içinde belirli yerlere yerleştirilebilen fiber optik kablo kullanılma olasılığı nedeniyle günümüzde artık geride kalmıştır [232]. Lazerler, PDT' nin yüzeysel ve doku aralığı uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Lazerler diğer ışık kaynaklarından farklı olarak, çok dar bir bant genişliğine sahip tek renkte ve tutarlı ışık yayarlar. Aynı zamanda yüksek optik güç ve belirli bir fotosensitizöre karşılık gelecek şekilde kontrol edilebilen bir

dalga boyu sağlar. Bu da fiber temelli uygulamalar için avantaj sağlamaktadır. Optik fiberler genellikle endoskopik veya dokular arası uygulama için lazerlere bağlanarak tümörlerin tedavisine ve tümör dokusuna ışık kaynağının yerleştirilmesine imkân tanır. PDT uygulamasında ışık kaynağı olarak kullanılan birçok farklı lazer türü vardır [233]. Bunların arasında yaygın olarak kullanılan diyot lazerlerdir.

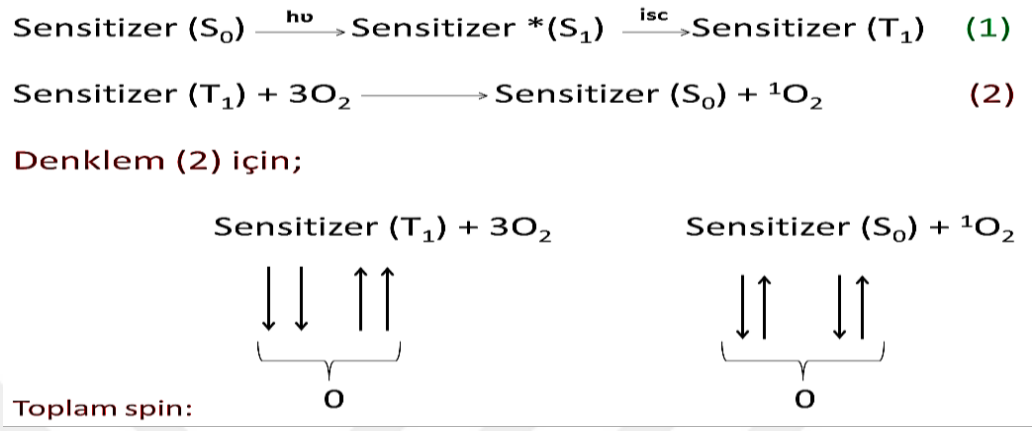
3.1.3.2 Oksijen

Fotodinamik terapi mekanizmasındaki bileşenlerden biri olan moleküler oksijen, singlet oksijen formuna geçişmesi nedeniyle önemlidir. Singlet moleküler oksijen ($^1O_2$) 1924'te keşfedilmesine rağmen, 1963'ten sonra $^1O_2$ oluşumu kemilüminesans ölçümü ile izlenmiş ve laboratuvar çalışmalarının odağı haline gelmiştir [234]. Güçlü bir reaktif oksijen türü olan $^1O_2$ ($^1\Delta_g$), foto-oksidasyon reaksiyonları gibi kimyasal süreçlerde ve DNA hasarı, kanserin fotodinamik tedavisi gibi biyolojik süreçlerde önemli bir ara maddedir. PDT'de kötü huylu tümörleri öldürmek ve diğer istenmeyen dokuları yok etmek için kullanılır. Literatürde daha önce yapılmış birçok çalışmada singlet oksijen araştırılmış ve önemi vurgulanmıştır [23], [179], [180], [192]. Şekil 3.5'de gösterilen temel haldeki oksijen molekülü [235], elektronlarından birinin enerji alarak kendi spinine ters yöndeki spinle aynı orbitalde ya da başka bir orbitalde lokalize olmasıyla oluşur.



Şekil 3.2 Singlet ve triplet oksijen zwitter yapı gösterimi

Singlet oksijen kimyasal, enzimatik, sonokimyasal ve fotokimyasal yollarla üretilebilir [236]. Fotodinamik terapide singlet oksijenin üretilmesinin en yaygın yolu, aktif haldeki PS'in enerjisini direkt olarak hücre içindeki çözünmüş oksijene transfer etmesidir. Genel süreç şu şekildedir:



Denklem (2) geçerlidir [237] çünkü PDT araştırmasının amaçlarından biri, temel haldeki moleküler oksijeni mümkün olduğunca verimli bir şekilde singlet oksijene dönüştüren foto duyarlaştırıcılar elde etmektir. Işınlanmış tümör alanı içindeki hücrelerin geri dönüşümsüz tahribatına neden olan singlet oksijenin kuantum verimi, bu sürecin verimliliğinin bir ölçüsüdür [238].

Bu da PDT aktivitesinin doku ortamında bulunan moleküler oksijenin miktarına bağlı olduğunu gösterir.

3.1.3.3 Fotosensitizer (PS)

PS, ışık ve oksijen dışında PDT'nin üç önemli unsurundan biridir. Fotokimyasal özellikleri ve emilim verimlilikleri nedeniyle şu anda dünya çapında sadece birkaç tane klinik olarak naylanan PS kullanılmaktadır. PS etkinliğini ve seçiciliğini daha iyi karakterize etmek için son yıllarda çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazıları ikinci nesil PS olarak adlandırılan, daha yüksek absorpsiyon dalga boylarına sahip ajanların geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu da aydınlatma kaynaklarının daha derin nüfuz etmesine ve böylece derinde bulunan tümörlere ulaşmamızı sağlar. Son zamanlarda, esas olarak antikor yönelimli PS ve PS yüklü nano taşıyıcılar gibi hedefleme stratejilerini amaçlayan üçüncü nesil PS'ler ortaya çıkmıştır. PDT'nin gücünü ve etkinliğini artırmak için geliştirilen bu yaklaşımlar, tedavi edilebilecek hastalıklı doku

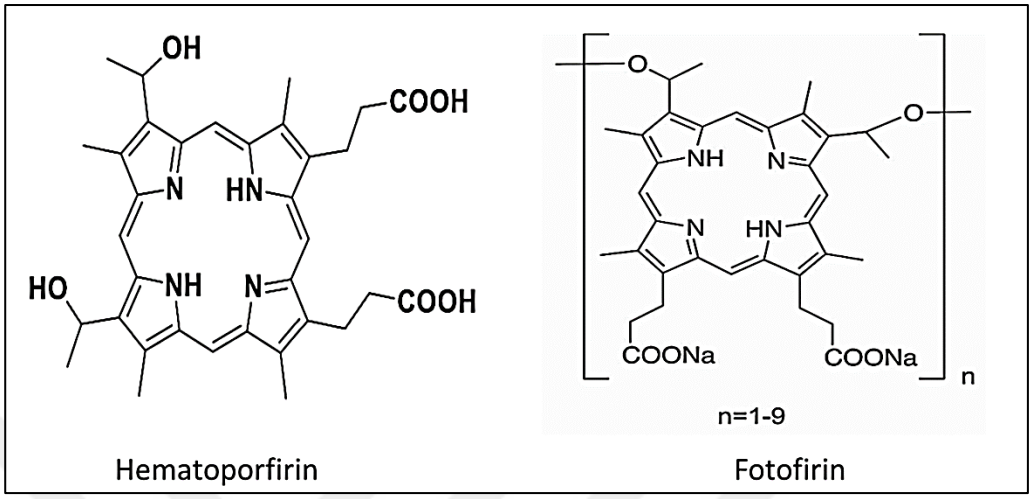
tipinin artmasına izin vermiştir. PS'nin ışık aktivasyonu üzerine iyileştirici bir ajan olarak kullanılmasını sağlayan fotoaktif kapasitesinin yanı sıra, sahip oldukları otofloresans da önemli bir özelliktir. Bu özellik sayesinde, kanser öncesi lezyonlar, oluşmakta olan habis tümörlerin yanı sıra tümör marjları (sınırları) görüntülenebilir. Ayrıca, bu özellik, cerrahi olarak tümörden parça alma sırasında kalan displastik dokuyu tanımlamak ve PDT tedavisinin ilerlemesini izlemek için kullanılabilir. Böylece görüntüleme, algılama ve terapötik özelliklerin bir araya gelmesi onlara teranostik ajanların özelliklerini kazandırır. PDT için ideal bir PS aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır [239].

1. Kolayca sentezlenmeli,
2. Saf olmalı,
3. Fizyolojik ortamda veya farmasötik olarak kabul edilebilir formülasyonlarda çözünür ve stabildir,
4. Fototerapötik pencerede (650-850 nm) yüksek ekstinksiyon katsayısı ve 400-600 nm'de düşük absorpsiyon,
5. ROS oluşumu için doğası gereği yüksek kuantum verimi, özellikle $^1O_2$,
6. Minimum karanlık toksisite göstermeli,
7. Sağlıklı dokulara göre hastalıklılarda daha fazla birikimeli,
8. Tedaviden sonra vücuttan hızla atılmalı.

Genellikle, PS'ler kimyasal özelliklerine göre porfirin grubu ile temsil edilen birinci nesil ve ftalosiyanin türevlerine (Pc) sahip ikinci nesil olarak sınıflandırılır. Üçüncü nesil fotosensitizörlerin gelişimi, tümör dokusuna daha yüksek afiniteye sahip maddelerin sentezine dayanır ve bu da çevredeki sağlıklı dokulara verilen hasarı azaltır [239].

1950'lerin başında, Hematoporfirin’ in (Şekil 3.6) tümör dokularında biriktiği bulunmuş [239] ve PDT için hematoporfirin bazlı PS' lerin saflaştırılma ve kimyasal modifikasyon çalışmalarına teşvik etmiştir.

1970'lerde, Hematoporfirin karışımından izole edilen Fotofrin (Şekil 3.6), kanser tedavisinde kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır [239].



Şekil 3.3 Hematoporfirin ve Fotofirin moleküllerinin yapısı [239]

Hematoporfirin türevi moleküller ilk nesil PS olarak kabul edilir ve kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, birinci nesil PS'in klinik kullanımında çeşitli dezavantajlar bulunmaktadır:

1. Genellikle dokuda zayıf penetrasyon derinliğine sahip kısa dalga boylarıyla uyarılırlar. Bu nedenle, klinik uygulamaları PDT yüzeysel tümörler için sınırlıdır;

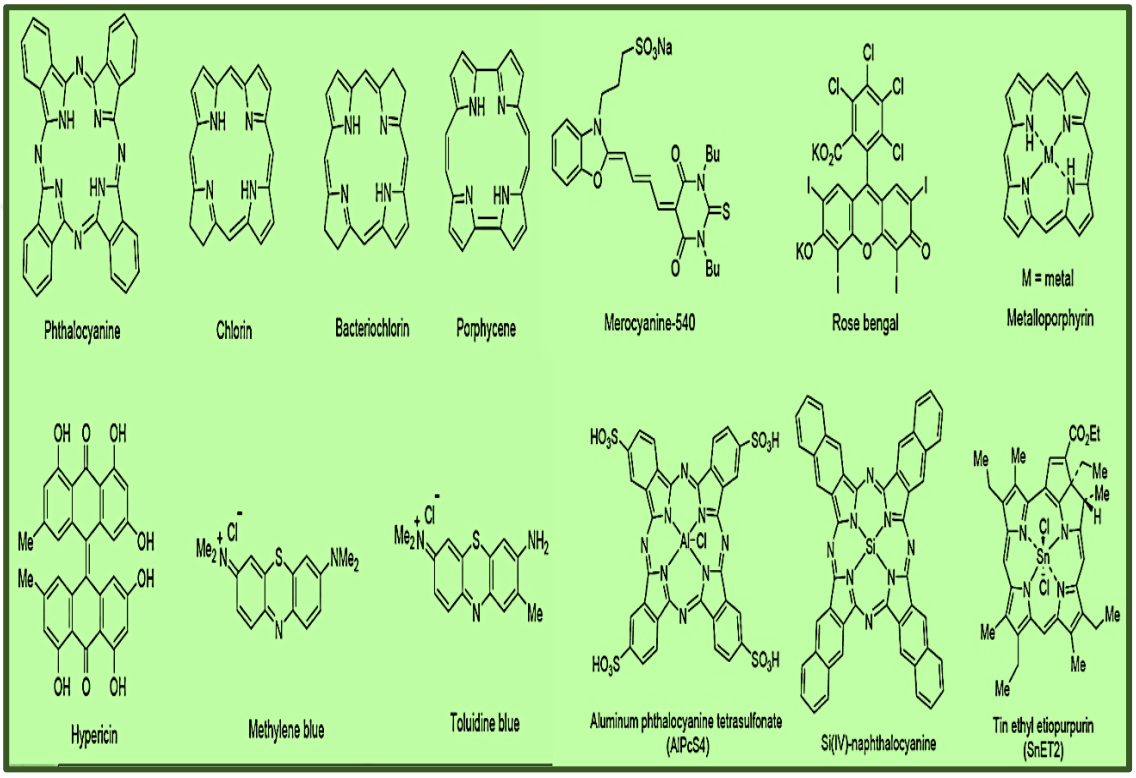
2. Bu PS'lerin sentezlenmesi oldukça karmaşıktır ve bunları saflaştırmak çok zordur;

3. Fotofrin suda çözünmez, bu da biyolojik kullanımını sınırlar;

4. Molar eksitasyon katsayısı düşüktür, yani etkili fotodinamik aktivite için PS'nin uygulama dozu yüksek olması gereklidir. Ek olarak, uzun bir yarı ömre sahiptirler ve ciltte birikme eğilimindedirler, bu da cildin uzun süre ışığa duyarlılığına neden olur.

Birinci nesil PS'ler için sıralanan dezavantajlar, yakın IR aktivasyonu ve singlet oksijen üretim verimi yüksek olan ikinci nesil PS üzerine daha fazla araştırmaya teşvik etmiştir. 1980'lerin başlarında ise yeni nesil fotosensitizörler üzerine çalışmalar başlamıştır. Porfirinin periferik işlevselliğinin değiştirilmesiyle veya

porfirin çekirdeğinin doğrudan modifikasyonu yoluyla PS moleküllerinin etkinliğini arttırmayı amaçlayan çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların sonucu ftalosiyaninler, klorinler, bakteriyoklorinler, porfisenler, hiperisin, fenotiyazinler (metilen mavisi ve toluidin mavisi), siyaninler (merosiyanin-540), ksantenler (gül bengal) ve PS'nin metalize türevleri (metaloporfirinler, AlPcS4, Si (IV) - naftalosiyanin ve kalay etil etiopurpurin) , dahil olmak üzere birkaç yeni porfirinoid olmayan PS molekülünün üretilmesiyle sonuçlanmıştır (Şekil 3.7) [239].



Şekil 3.4 İkinci nesil bazı PS'lerin kimyasal yapıları

Bununla birlikte, ikinci nesil PS'lerin temel dezavantajı, hedeflenen hücrelerde veya dokularda spesifik olmayan lokalizasyonlarıdır. Bu nedenle de üçüncü nesil PS' lerin tasarlanması hedeflenmiştir.

3.2 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

Madde ile ışığın etkileşimi fotofiziksel ve fotokimyasal olayların temelidir. Ftalosiyanin moleküllerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri, merkez atomuna ve sübstitüentin makro halkaya bağlandığı konuma göre değişiklik göstermektedir [240].

3.2.1 Fotofiziksel Özellikler

Fotofizik ışığın madde üzerindeki fiziksel etkilerini inceler [240]. Işığın molekül tarafından absorplanması ile oluşan fotofiziksel süreçler Şekil 3.1'de Jablonski diyagramında gösterilmektedir.

3.2.1.1 Floresans Kuantum Verimi ve Yaşam Ömrü

Uyarılmış bir molekül, temel hale dönmek için floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olayların yanı sıra iç dönüşüm, elektron trasferi ve benzeri sönümlenme işlemlerine maruz kalır. Meydana gelen olaylardan birinin hızının absorplanan ışık şiddetine oranı kuantum verimi olarak tanımlanmıştır.

Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için kuantum verimi, yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanır. Kuantum verimi hesaplamalarında birçok farklı yaklaşım söz konusudur [241]. Ancak bütün yaklaşımlardaki temel prensip kuantum verimi bilinen standart maddenin ve numunenin absorbsiyon spektrumlarının karşılaştırılmasıdır [242].

Standart olarak ZnPc alınıp aşağıdaki formül (3.1) kullanılarak herhangi bir bileşiğin floresans kuantum verimi (ϕ_F) hesaplanabilir [243].

$$\Phi_F = \Phi_{F(std)} \frac{F \cdot A_{std} \cdot \eta^2}{F_{std} \cdot A \cdot \eta^2_{std}} \quad (3.1)$$

Bu formülde;

Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

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

F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

F_{std} : Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

A : Numunenin absorbansı.

A_{std} : Standart bileşiğin absorbansı.

η : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

η_{std} : Standart bileşiğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

Floresans şiddeti, düşük derişimlerde derişim ile orantılı iken yüksek derişimlerde kendi kendine sönüm ve kendi kendine absorpsiyon nedeniyle negatif sapma gösterir. Bu nedenle düşük konsantrasyonlarda çalışılmalıdır. Floresans kuantum veriminin 1'e yakın olması incelenen molekülün iyi floresans verdiğini gösterir. Uyarılmış bir molekülün ömrü, molekülün bir foton yaymadan önce uyarılmış durumda kaldığı ortalama süreyi ifade eder. Floresans ömürleri, aşağıdaki formül (3.2) kullanılarak hesaplanabilir [244].

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \qquad (3.2)$$

Bu formülde;

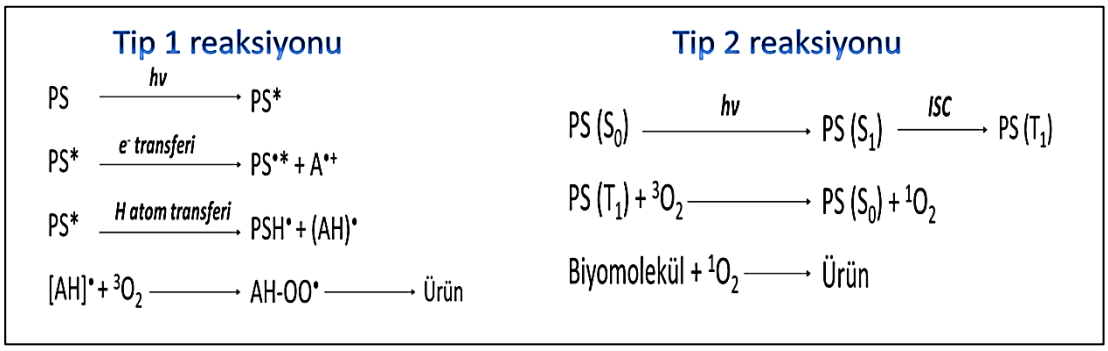
Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri.

τ_0 : Numunenin doğal radiatif ömürleri.

3.2.2 Fotokimyasal Özellikler

Fotokimyasal reaksiyon, enerjinin ışık (fotonlar) formunda emilmesiyle başlatılan ve belirli ürünlerle sonuçlanan kimyasal bir reaksiyondur. PDT'de, ışığı absorblaması sonucu triplet hale geçen PS molekülü radikal anyon veya katyon oluşturmak için elektron veya protonlarını oksijene veya diğer komşu moleküllere aktarmasıyla Tip-I ve enerjisinin moleküler oksijene transferiyle yüksek reaktif $^1O_2$' nin oluştuğu Tip-II fotokimyasal reaksiyon olarak adlandırılan iki farklı kimyasal değişikliğe neden olabilir (Şekil 3.8)[241].



Şekil 3.8 Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonu

Tip I ve Tip II reaksiyonları paralel olarak gerçekleşir ve gerçekleşme oranı kullanılan PS'e ve oksijen konsantrasyonu gibi birkaç parametreye bağlıdır [240].

Yapılan araştırmalarda PDT'de kullanılan çoğu PS için Tip-II reaksiyonun baskın olduğu görülmüştür [245].

3.2.2.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_Δ)

Oluşan singlet oksijen mol sayısının absorplanan fotonun mol sayısına oranı teorikte singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) olarak adlandırılır. Uygulamada ise oluşan singlet oksijenin bir sönümleyici vasıtasıyla tüketilmesi ile belirlenir. Ftalosiyanin bileşiklerinde singlet oksijen kuantum verimi hesaplanmasında, genellikle organik çözücülerde sönümleyici olarak 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) ve sübstitüe olmamış ZnPc referans olarak, sulu çözeltilerde ise sönümleyici olarak α,α`-(antrasen-9,10-diyl)bimetilmalonat (ADMA) ve ZnTSPc referans olarak kullanılmaktadır [22].

Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) aşağıdaki denklem (3.3) kulanılarak hesaplanır [22].

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{Std} \frac{R.\ I_{abs}^{Std}}{R^{Std}.\ I_{abs}} \qquad (3.3)$$

Bu formülde;

Φ_Δ : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.

Φ_Δ^{std} : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi.

R : DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbans değişimi.

R^{std} : DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbans değişimi.

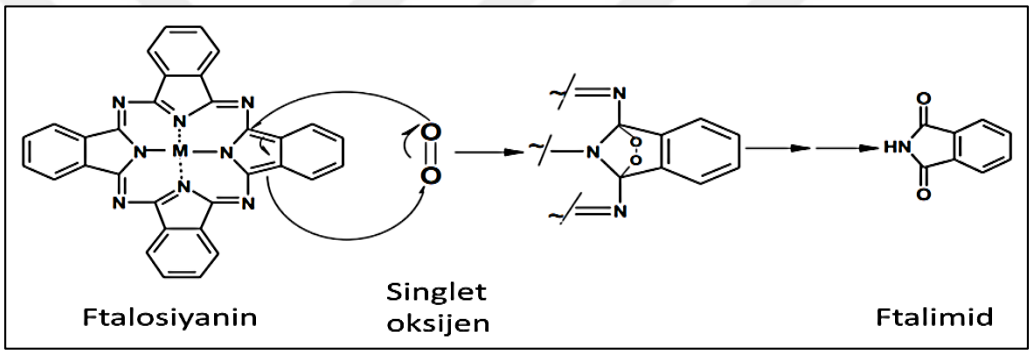
I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.

I_{abs}^{Std} : Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

3.2.2.2 Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_Δ)

Fotobozunma, absorbe edilen ışık yani enerjinin moleküller arasına yerleşerek PS'leri depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi çeşitli kimyasal tepkimelere maruz bırakarak görünür spektral bölgede soğurma yapmayan küçük parçalara bölünmesiyle sonuçlanan kimyasal bir reaksiyondur ve fotobozunmaya uğramış molekül PDT için işlevini kaybeder [246].

Singlet oksijenin makrosiklik metal kompleksleriyle tepkime verme konusundaki yeteneği ve yüksek eğilimi bilinmektedir [247]. Şekil 3.9'da dienofil gibi davranan singlet oksijenin dien gibi davranan MPc'e Diels-Alder halkalaşması sonucu katılarak depolimerizasyona uğraması ve fotooksidasyon ürünü olarak ftalimit elde edilmesi gösterilmiştir [248].



Şekil 3.161 Ftalosiyanin bileşiğinin depolimerizasyonu

Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), bir kuantum enerji biriminin depolimerizasyona uğrattığı molekül sayısıdır. Diğer bir deyişle molekülün ışığa karşı gösterdiği dayanıklılıktır. Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), maddenin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimin incelenmesiyle hesaplanabilir. Absorbsiyon spektrumu üzerinde görünür bölgede farklı bir pik olmaksızın Q bantlarında gözlemlenen aşağı yönlü değişimler ve belirli zaman dilimleri için hazırlanan kalibrasyon eğrilerinin eğimi kullanılarak (3.4)'da verilen formül ile hesaplanır [22].

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (3.4)$$

Bu formülde;

Φ_d : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.

C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.

V : Kullanılan hacim.

N_A : Avagadro sabiti.

t : Işınlama zamanı.

S : Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı.

I_{abs} : Kullanılan ışığın gücü.

3.3 Floresans Söndürme (Quenching)

Floresans söndürme çalışmalarının amacı PS'lerdeki enerji transfer prosesinin incelenmesidir. Uyarılmış PS mokülleri floresans yoğunluğunu çeşitli işlemlerle söndürücü moleküllere aktarmasına floresans söndürme (quenching) denir ve farklı mekanizmalarla gerçekleşir [249-250].

PDT'de fotosensitizer olarak kullanılan ftalosiyanin bileşiklerinin floresans söndürme çalışmalarında söndürücü (quencher) olarak organik çözcüler için hidrokinon ya da benzokinon kullanılırken suda çözünen ftalosiyanin bileşikleri için bir protein olan BSA (Bovine Serum Albumin) kullanılır. Yapılan çalışmada söndürücünün (quencher) sabit bir konsantrasyonda çözeltisinin içerisine artan konsantrasyonlarda fotosensitizer ilave edilerek floresans yoğunluğundaki azalma floresans emisyon spektrumlarındaki değişimlerle incelenir.

Floresans söndürme (quenching) hesaplamaları aşağıda verilen Stern-Volmer formülleri (3.5-3.7) yardımı ile hesaplanmaktadır [249].

$$\log\left[\frac{(F_0-F)}{(F-F_\infty)}\right] = \log K_b + n\log[Pc] \quad (3.5)$$

$$\frac{F_0^{BSA}}{F^{BSA}} = 1 + K_{SV}^{BSA}[Pc] \quad (3.6)$$

$$K_{SV}^{BSA} = k_q \tau_{F(BSA)} \quad (3.7)$$

Verilen formüllerde;

F_0: Kuaternize ftalosiyanin ilave etmeden önceki floresans emisyon değeri.

F: Kuaternize ftalosiyanin ilave ettikten sonraki floresans emisyon değeri.

F_∞: Kuaternize ftalosiyanin aşırısı ilave ettikten sonraki floresans emisyon değeri.

K_b: Bağlanma sabiti

n : Bağlanma oranı

K_{SV}: Stern-Volmer sabiti.

[Pc]: Kuaternize ftalosiyanin konsantrasyonu.

k_g: Bimoleküler söndürme (quenching) sabiti.

τ_F: Floresans ömürleri (lifetime).

4
DENEYSEL KISIM

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Merck ve Sigma Aldrich firmalarından satın alınmıştır. Tüm kimyasallar yüksek saflıkta olup saflaştırmaya gerek olmadan kullanılmıştır. Kolon kromatografisi için silikajel 60 ve ince tabaka kromatografisi için silikajel tabaka MERCK firmasından temin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları ve özellikleri aşağıdaki listede verilen cihazlar kullanılarak araştırılmıştır.

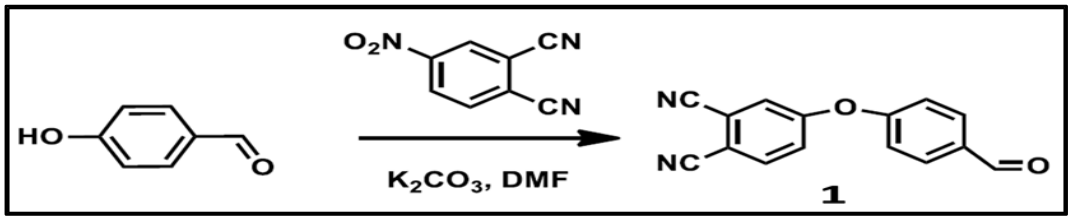
Tablo 4.1 Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Markası
İnfrared spektrometresi (FT-IR)	Perkin Elmer Spektrum One Spektrofotometre
Ultraviyole-vis spektrometresi (UV-vis)	Shimadzu 2001 Mor ötesi (UV) spektrofotometre
^{1}H-NMR	Varian UNITY INOVA 500 MHz spektrometre
MALDI-TOF MS spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS spektrometre
GS-MS Kütle spektrometresi	6890N GC sistemi ve 5973 kütle seçici detektör içeren Agilent Teknolojileri spektrometresi
Floresans spektrofotometresi	Varian Eclipse spektrofotometre

Fotokimyasal ölçümlerde; Işık kaynağı olarak 300Watt'lık General Electric quartz lamba, ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm' lik bir filtre, su filtresi, 670 nm'lik ışığı geçirebilen bir filtre kullanılmıştır.

4.2 Başlangıç Maddelerinin Sentezi

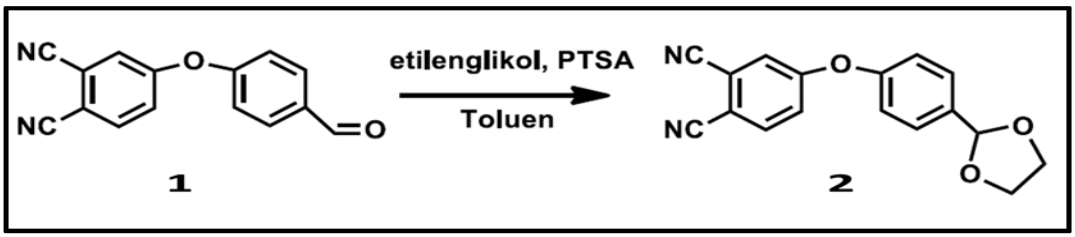
4.2.1 4-(4-formilfenoksi)ftalonitril (1) Sentezi



Şekil 4.1 4-(4-formilfenoksi)ftalonitril bileşiğinin sentez reaksiyonu

4-hidroksibenzaldehid (800 mg, 6.55 mmol) ve 4-nitroftalonitril (1130 mg, 6.55 mmol) Ar atmosferi altında 15 mL kuru DMF içinde çözüldü ve karışıma kuru K_2CO_3 (2300 mg, 16.62 mmol) etkin karıştırma altında katıldı. Argon atmosferi altında oda sıcaklığında reaksiyon 24 saat karıştırıldı. Karışıma su ilave edilerek ham ürün çöktürüldü. Oluşan çökelti (**1**) santrifüjle ayrıldı, 10 mL sıcak su ve 10 mL etanol ile yıkandı, kurutuldu. Elde edilen bileşiğin (**1**) FT-IR sonuçları literatürde verilen değerler [251] ile uyumludur. Verim: %80 (1.29 g).

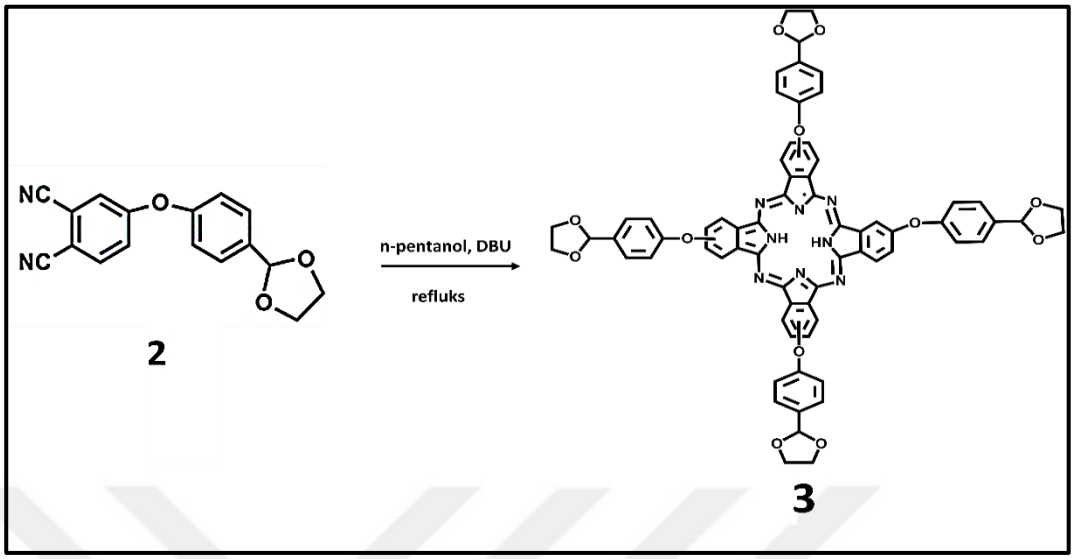
4.2.2 4-(4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)ftalonitril (2) Sentezi



Şekil 4.2 4-(4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)ftalonitril sentez reaksiyonu

4-(4-formilfenoksi)ftalonitril (**1**) (800 mg, 3.22 mmol), etilen glikol (1,46 mL, 8.57 mmol) ve PTSA (6,1 mg, 0,0354 mmol) 5 mL toluen içinde çözüldü ve 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım, ayırma hunisine alınarak, nötral olana kadar $NaHCO_3$ çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, buharlaştırıldı. Elde edilen bileşiğin (**2**) FT-IR sonuçları literatürde verilen değerler [251] ile uyumludur. Verim: %98 (1.66 g).

4.2.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin (3) Sentezi



Şekil 4.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin sentez reaksiyonu

4-(4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)ftalonitril (**2**) (800 mg, 3,42 mmol), 2.5 mL n-pentanol içinde, katalitik miktarda DBU (1,2 damla) ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 140 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 18 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma, metanol/su (1/1) karışımı ilave edilerek ham ürün çöktürüldü. Oluşan çökelti (**3**) santrifüjle ayrıldı, metanol/su karışımı (15 mL) ile yıkandı vakum etüvünde kurutuldu. Ürün, DCM içinde çözülüp sıcak metanol ile çöz-çöktür yöntemi kullanılarak saflaştırıldı. Oluşan çökelti (3) santrifüjle ayrıldı Verim: %98 (2,08 g). Kapalı formülü: $C_{68}H_{50}N_8O_{12}$

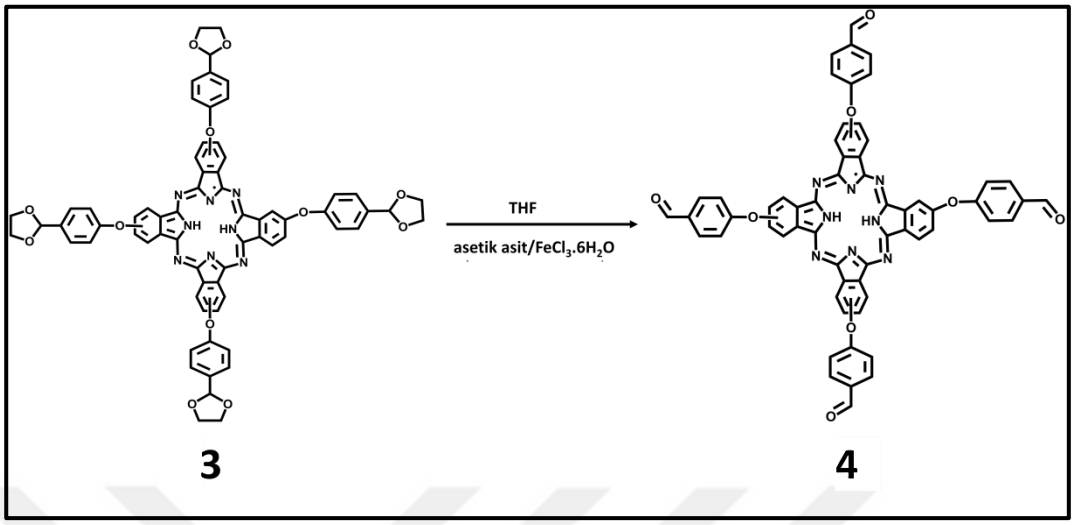
FT-IR (cm^{-1}): 3288 (-NH), 3063 (Ar, C-H), 2951, 2881(Alif C-H), 1602-1505 (Ar, C=C), 1470-1391 (Alif, C-C), 1221 (Asim, Ar-O-Ar), 1107 (C-O-C), 1009 (Sim, Ar-O-Ar), 925,740.

Kütle (MALDI-TOF *m/z*): Hesaplanan: 1170.121, bulunan: 1170.336 $[M]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, δ ppm): 7.50-6.60 (m, 28H, ArH), 5.56 (s, 4H), 3.90 (d, 16H)

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 700 (5.04),669 (4.32), 350 (4.86).

4.2.4 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin (4) Sentezi



Şekil 4.4 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Asetal sübstitüe ftalosiyanin (800 mg, 0,648 mmol) **(3)**, 5 mL THF içinde çözülerek, asetik asit/$FeCl_3.6H_2O$ (katalitik miktarda) içinde 1 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma, su (15 mL) ilave edilerek çöktürüldü. Oluşan çökelti **(4)** santrifüjle ayrıldı, sıcak su, metanol ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim: %70 (475 mg). Kapalı formülü: $C_{60}H_{34}N_8O_8$

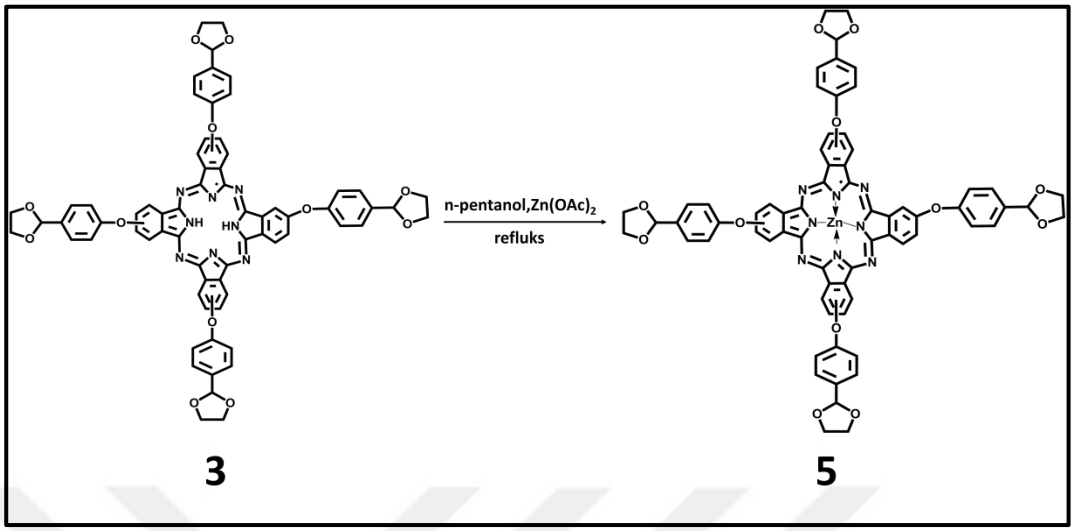
FT-IR (cm^{-1}): 3287 (-NH), 3063-3035 (Ar, C-H), 2828-2735 (O=C-H), 1693 (-C=O), 1592-1500 (Ar, C=C), 1470-1394 (Alif, C-C), 1227 (Asim, Ar-O-Ar), 1153 (Sim, Ar-O-Ar).

Kütle (MALDI-TOF m/z): Hesaplanan: 994.108, bulunan: 1056.094 $[M+Na+K]^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 10.05 (d, 4H, CHO), 8.00-7.92 (d, 14H, ArH)

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 700 (5.04), 669 (4.32), 350 (4.86).

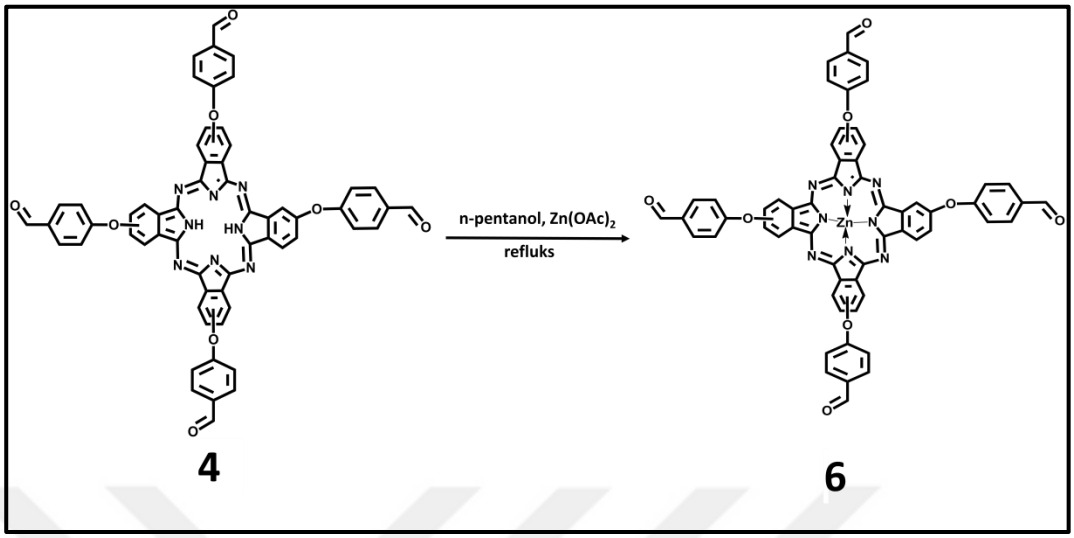
4.2.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] çinko (II) ftalosiyanin (5) Sentezi



Şekil 4.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(1,3-dioksolan-2-yil)fenoksi)] çinko (II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Bileşik **3** (800 mg, 0.648 mmol) ve $Zn(OAc)_2$ (194 mg, 0.648 mmol), 2 mL n-pentanol içinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 140 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 18 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Elde edilen bileşiğin (**5**) FT-IR spektrumu literatürde [251] verilen değerler ile uyumludur. Verim: %85 (718 mg). Kapalı formülü: $C_{68}H_{48}N_8O_{12}$

4.2.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-formilfenoksi)] çinko(II) ftalosiyanin (6) Sentezi

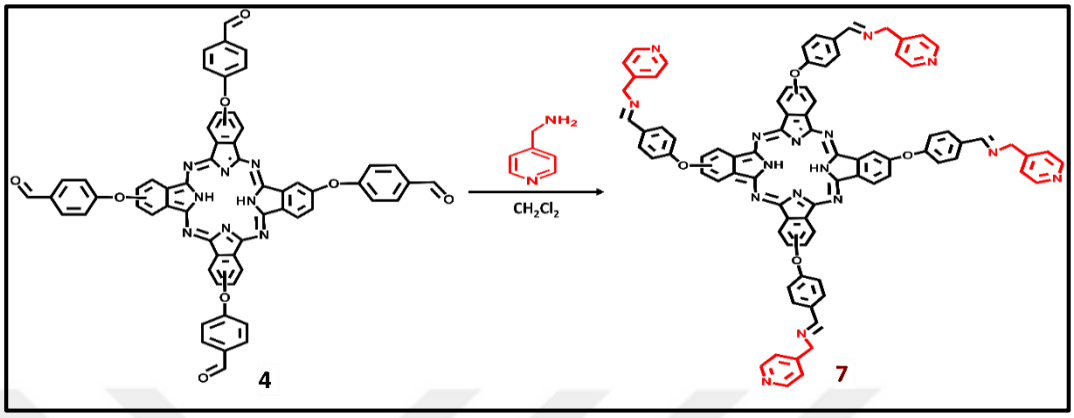


Şekil 4.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-formilfenoksi)] çinko(II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Bileşik **4** (800 mg, 0.758 mmol) ve $Zn(OAc)_2$ (247 mg, 0.758 mmol), 2 mL n-pentanol içinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 140 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 18 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Elde edilen bileşiğin (**6**) FT-IR spektrumu literatürde [251] verilen değerler ile uyumludur. Verim: %80 (680 mg). Kapalı formülü: $C_{60}H_{32}N_8O_8$

4.3 Orjinal Maddelerinin Sentezi

4.3.1 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyanin (7) Sentezi



Şekil 4.7 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Bileşik (**4**) (200 mg, 2.02 mmol) 15 mL diklorometan ile çözülerek üzerine 4-(aminometil)piridin (130 mg, 10 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 35 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 20 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın çözücüsü 1/10 oranında rotari kullanarak uzaklaştırıldı, reaksiyon kabına metanol ilave edilerek ham ürün çöktürüldü. Oluşan çökelti (**7**) santrifüjlendi, metanol ile yıkandı ve hareketli faz olarak THF kullanılan kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: %88 (225 mg). Kapalı formülü: $C_{84}H_{58}N_{16}O_4$

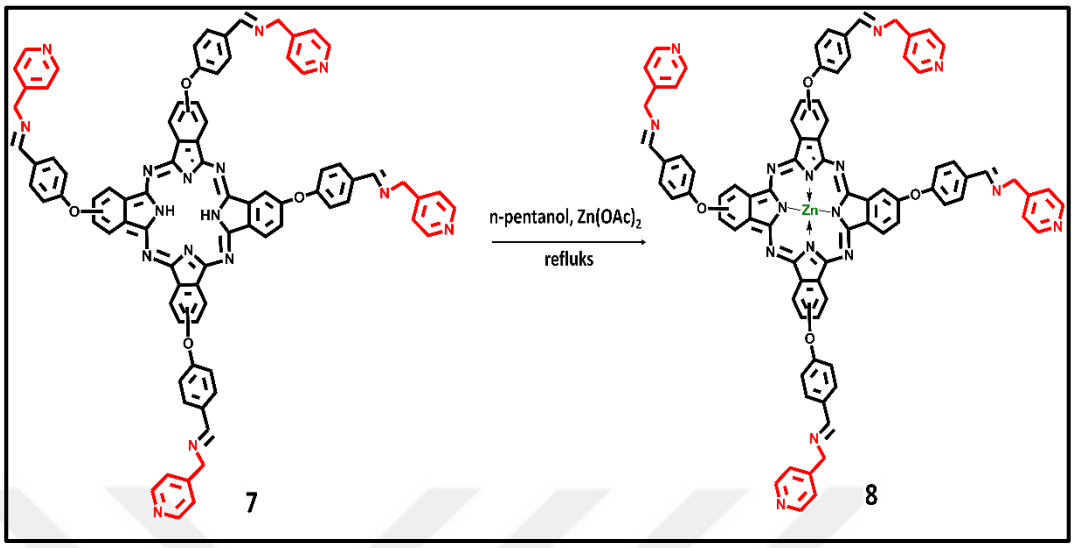
FT-IR (cm-1): 3287 (-NH), 3062-3029 (Ar, C-H), 1642 (C=N), 1596 (Ar, C=C), 1501-1396 (C-C), 1223 (Asim, Ar-O-Ar), 1090 (C-N), 1046 (Sim, Ar-O-Ar).

Kütle (MALDI-TOF m/z): Hesaplanan: 1355.1461, bulunan: 1355.288 $[M]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, δ ppm): 8,73-8,68 (d, 4H, HC=N), 8.50-8.45 (d, 11H, ArH), 8.35-8.38 (s, 2H, ArH), 7.78-7.70 (m, 8H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.55-7.50 (d, 4H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.36-7.32 (d, 16H, ArH), 7.21 (d, 1H, ArH), 4.90-4.85 (d, 8H, CH_2)

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 700 (5.04), 669 (4.32), 350 (4.86).

4.3.2 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] çinko (II) ftalosiyanin (8) Sentezi



Şekil 4.8 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] çinko(II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Bileşik **7** (180 mg, 0.12 mmol) ve $Zn(OAc)_2$ (36 mg, 0.12 mmol), 2 mL n-pentanol içinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 140 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 18 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Oluşan ham ürün (**8**) hareketli faz olarak THF:MetOH (3:1) kullanılan kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: %78 (187 mg). Kapalı formülü: $C_{84}H_{56}N_{16}O_4$

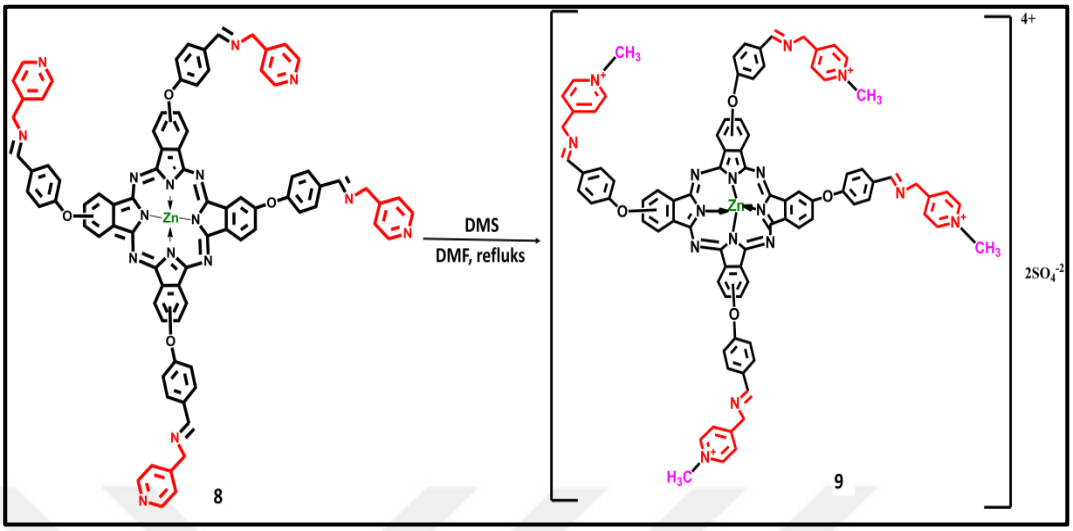
FT-IR (cm^{-1}): 3030 (Ar, C-H), 1643 (C=N), 1597 (Ar, C=C), 1484-1391 (C-C), 1255 (Asim, Ar-O-Ar), 1087 (C-N), 1043 (Sim, Ar-O-Ar).

Kütle (MALDI-TOF m/z): Hesaplanan: 1418.396, bulunan: 1418.105 $[M]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, δ ppm): 9.04-8.95 (s, 4H, HC=N), 8.77-8.46 (m, 13H, ArH), 8,22-7.80(m, 18H, ArH), 7.60-7.24 (m, 13H, ArH) ve 4.86-4.83 (d, 8H, CH_2)

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 679 (5.00), 613 (4.24), 355 (4.48).

4.3.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyaninato çinko(II) sülfat (9) Sentezi



Şekil 4.9 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetrakis [4-(4-metoksi benziliden)-1-(piridin-4-yil) metanimin] ftalosiyaninato çinko(II) sülfat sentez reaksiyonu

Bileşik **8** (155 mg, 0.109 mmol) 5 mL kuru DMF'de çözüldü. Üzerine damla damla 0.1 mL dimetil sülfat (DMS) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 120 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 12 saat süresince karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım sıcak asetona damla damla ilave edilerek ham ürün çöktürüldü ve santrifüjlendi. Oluşan çökelti (**9**) sıcak etil alkol, etil asetat, THF, kloroform, n-hegzan, dietileter ile yıkandı ve hidroskopik ürün vakum etüvünde, fosfor pentaoksit ile kurutuldu. Verim: %65 (118 mg). Kapalı formül: $C_{88}H_{68}N_{16}O_{12}S_2Zn$

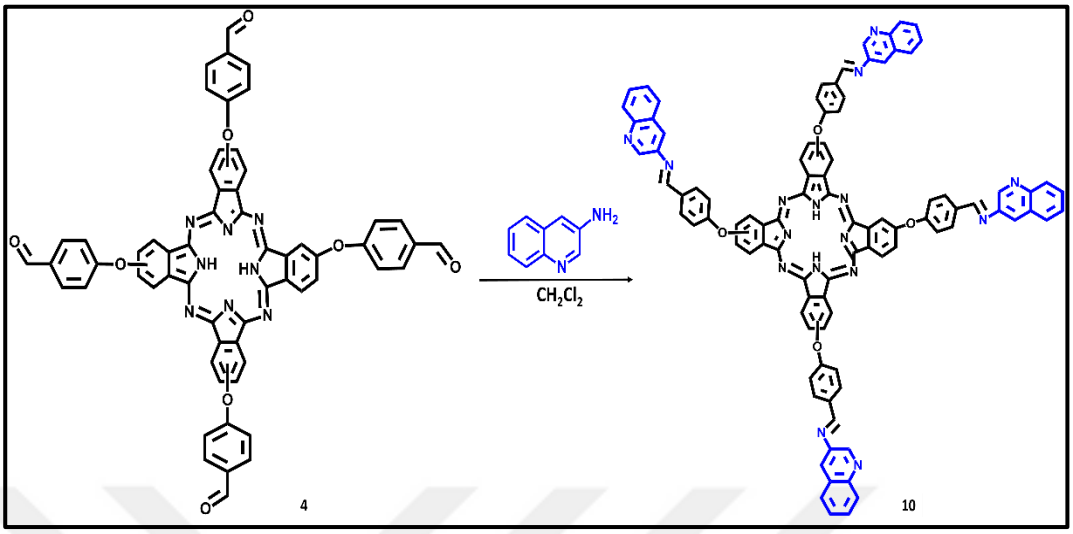
FT-IR (cm^{-1}): 3038 (Ar, C-H), 2959-2862 (Alif, C-H), 1601-1469 (C=C), 1392-1334 (C-O), 1165 (Asim, S=O), 1042 (Sim, S=O), 1013, 768.

Kütle (MALDI-TOF *m/z*): Hesaplanan: 1671.015, bulunan: 1939,192 $[M+DIT+K+3H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O, δ ppm): 8.68 (s, 2H, HC=N), 8.10 (s, 2H, HC=N), 7.77 (d, 6H, ArH), 7.42 (d, 12H, ArH), 7.31 (d, 14H, ArH), 7.10 (d, 12H, ArH), 4.28 (s, 12H, CH_3), 3.54 (s, 8H, CH_2)

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 679 (4.89),615 (4.52), 351 (4.86).

4.3.4 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyanin (10) sentezi



Şekil 4.10 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Bileşik **4** (200 mg, 2.02 mmol) 15 mL diklorometan ile çözülerek üzerine 3-aminokinolin (500 mg, 20 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 35 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 30 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın çözücüsü 1/10 oranında rotari kullanarak uzaklaştırıldı, reaksiyon kabına metanol ilave edilerek ham ürün çöktürüldü. Oluşan çökelti (**10**) santrifüjlendi, metanol ile yıkandı ve hareketli faz olarak THF:MetOH (3:1) kullanılan kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: %75 (225 mg). Kapalı formülü: $C_{96}H_{58}N_{16}O_4$

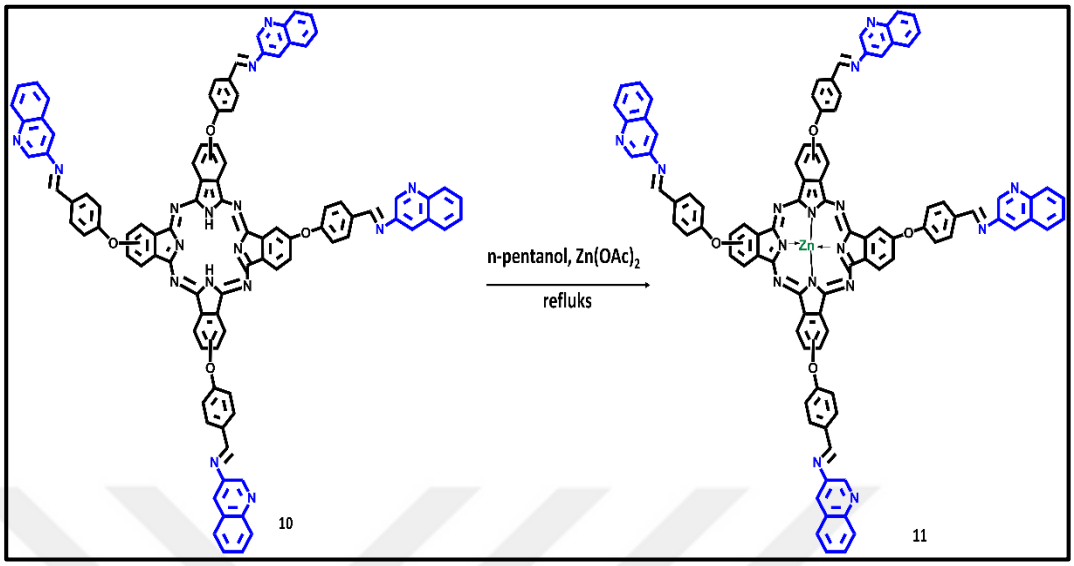
FT-IR (cm^{-1}): 3287 (-NH), 3061-3028 (Ar, C-H), 1655 (C=N), 1591 (Ar, C=C), 1501-1395 (C-C), 1227 (Asim, Ar-O-Ar), 1111 (C-N), 1009 (Sim, Ar-O-Ar).

Kütle (MALDI-TOF m/z): Hesaplanan: 1499.496, bulunan: 1499.592 $[M]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO$_6$, δ ppm): 8.51 (s, 4H, ArH), 8.45 (s, 4H, ArH), 7.79(s,4H, CH=N), 7.78-7.76 (d, 4H , ArH), 7.75 (d, 1H, ArH), 7.66-7.64 (d, 4H, ArH), 7.61 (d, 2H, ArH), 7.59(d, 1H, ArH), 7.45-7.41 (m, 8H, ArH), 7.38-7.35 (m, 9H, ArH), 7.34-7.29 (m, 7H, ArH), 7.13-7.10 (m, 8H, ArH),

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 700 (4.09), 668 (4.19), 612 (3,27), 355 (3.84).

4.3.5 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] çinko (II) ftalosiyanin (11) Sentezi



Şekil 4.11 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] çinko (II) ftalosiyanin sentez reaksiyonu

Bileşik **10** (180 mg, 0.12 mmol) ve $Zn(OAc)_2$ (36 mg, 0.12 mmol), 2 mL n-pentanol içinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 140 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 18 saat süresince Ar atmosferi altında karıştırıldı. Oluşan ham ürün (**11**) hareketli faz olarak THF:$CHCl_3$ (0.5:3) kullanılan kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: %85 (158 mg). $C_{96}H_{56}N_{16}O_4$

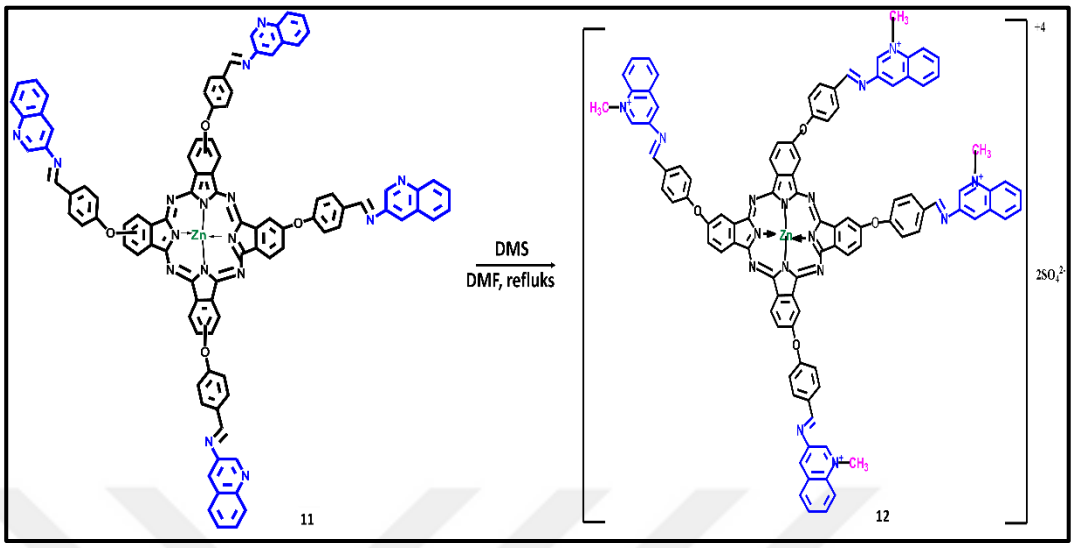
FT-IR (cm^{-1}): 3060 (Ar, C-H), 1656 (C=N), 1595 (Ar, C=C), 1501-1392 (C-C), 1231 (Asim, Ar-O-Ar), 1087 (C-N), 1043 (Sim, Ar-O-Ar).

Kütle (MALDI-TOF m/z): Hesaplanan: 1562.851, bulunan: 1562.910 $[M]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_6$, δ ppm): 9.00-8.77 (b, 8H, ArH), 8.51 (s, 2H, CH=N), 8.44 (s, 2H, CH=N), 8.30-7.95 (m, 21H, ArH), 7.81-7.60 (m, 5H , ArH), 7.66-7.65 (d, 3H, ArH), 7.60-7.58 (d, 4H, ArH), 7.45-7.29 (m, 9H, ArH), 7.14-7.10 (m, 2H, ArH).

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 678 (5.23),612 (4.52), 356 (4.86).

4.3.6 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyaninato çinko (II) sülfat (12) Sentezi



Şekil 4.12 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)- tetrakis [4-(4-metoksi benziliden) kinolin-3-imin] ftalosiyaninato çinko (II) sülfat sentez reaksiyonu

Bileşik **11** (50 mg, 0.035 mmol) 5 mL kuru DMF'de çözüldü. Üzerine damla damla 0.1 mL dimetil sülfat ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında, argon sisteminde degaz edildikten sonra reaksiyon sıcaklığı 120 ^{0}C'ye çıkarıldı. Bu sıcaklıkta 12 saat süresince karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım sıcak asetona damla damla ilave edilerek ham ürün çöktürüldü ve santrifüjlendi. Oluşan çökelti (**12**) sıcak etil alkol, etil asetat, THF, kloroform, n-hekzan, dietileter ile yıkandı ve hidroskopik ürün vakum etüvünde, fosfor pentaoksit ile kurutuldu. Verim: %72 (96 mg). Kapalı formül: $C_{100}H_{68}N_{16}O_{12}S_2Zn$

FT-IR (cm^{-1}): 3060 (Ar, C-H), 2813 (Alif, C-H), 1595-1468 (C=C), 1396-1326 (C-O), 1039 (Asim, S=O), 944 (Sim, S=O), 853.

Kütle (MALDI-TOF m/z): Hesaplanan: 1815.365, bulunan: 1554.219'da [M-2SO_4-4CH_3-9H]$^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O, δ ppm): 8.71 (s, 4H, ArH), 8.58-8.54 (m, 7H, ArH, CH=N), 8.48-8.43 (m, 16H, ArH), 8.40-8.37 (m, 10H, ArH), 8.15-8.11 (m, 10H, ArH), 8.04-80.00 (m, 7H, ArH), 7.50 (s, 2H, ArH), 4.48 (s, 12H, CH_3).

UV–vis (DMSO): λ_{max} (nm) (log ε) 678 (4.99), 613 (4.25), 354 (4.20)

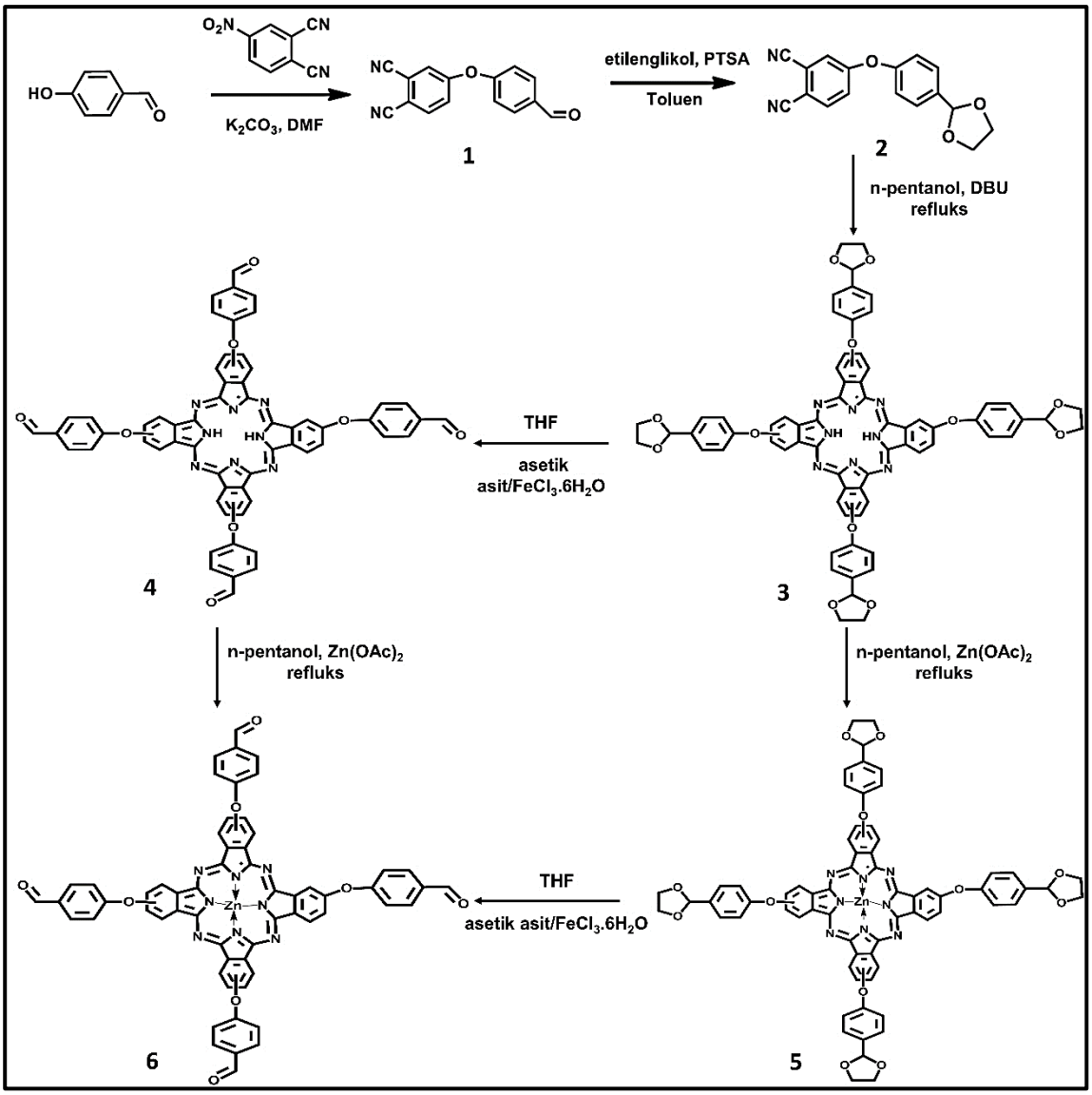
5
BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1 Deneysel Bulgular

Bu çalışmada, öncelikle literatürde daha önce sentezlenmemiş ftalosiyanin bileşikleri (**1-6**) sentezlenmiş ve karakterize edilmiş daha sonra bu bileşikler kullanılarak yeni ftalosiyanin türevleri (**7-12**) sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Yapı karakterizasyonları FT-IR, UV-vis, MALDI-TOF, 1H-NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Sentez ve karakterizasyon çalışmaları tamamlandıktan sona elde edilen bileşiklerin PDT'de kullanılma potansiyellerini belirlemek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri tespit edilmiştir. Daha sonra, kuaternize ZnPc'lerin (**9 ve 12**) vücut içerisinde taşınabilme potansiyellerini belirlemek amacıyla bu bileşiklerin kanda bulunan bir protein olan BSA ile floresans söndürme çalışmaları yapılmıştır.

5.1.1 Maddelerinin Sentezi ve Yapısal Analizleri

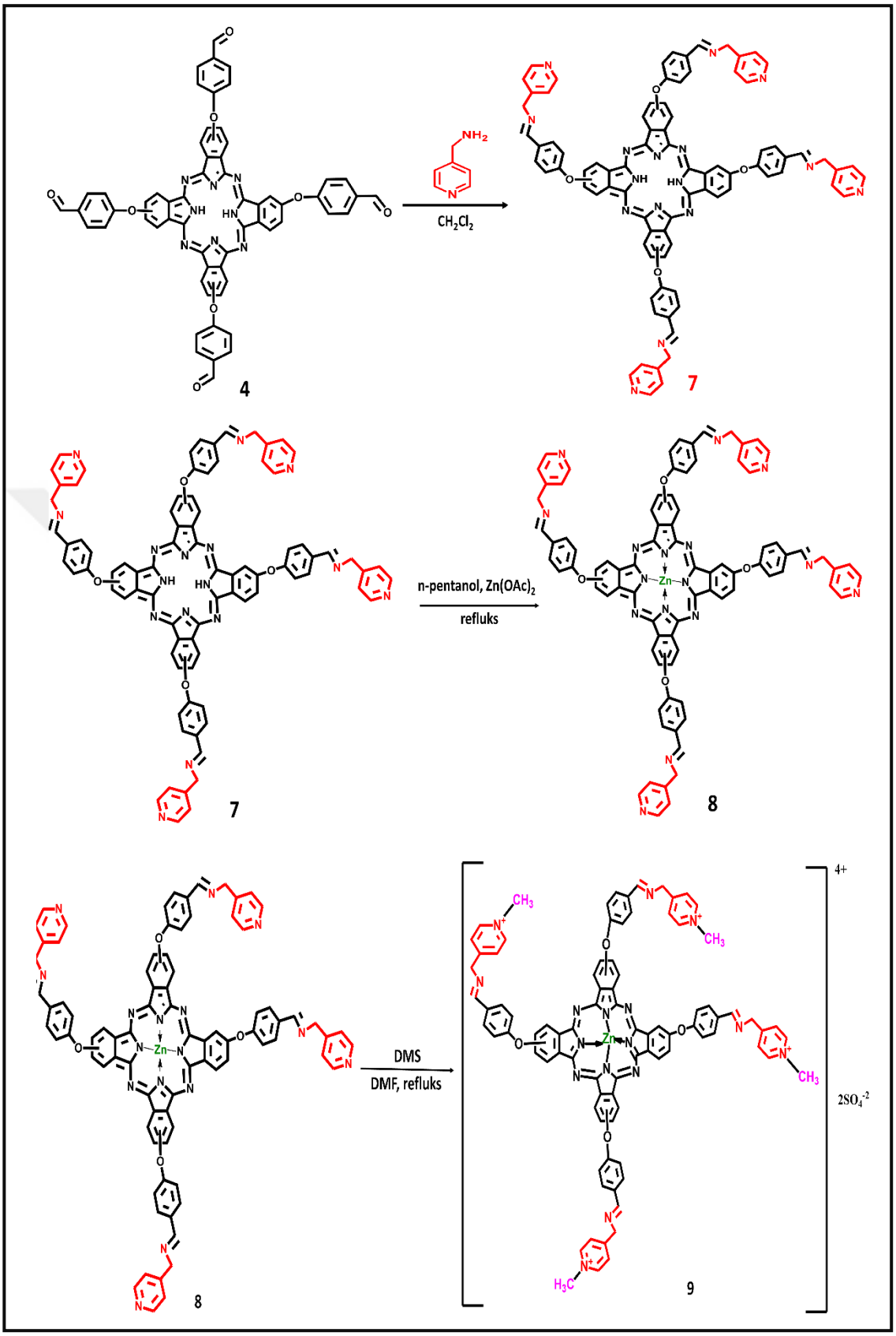
Öncelikle başlangıç maddelerinin sentezi için, 4-(4-formilfenoksi)ftalonitril (**1**) bileşiği literatürde yeralan yöntem uyglandıktan sonra, aldehid grubunu koruma amaçlı asetalleme reaksiyonu ile 4-(4-(1,3-dioksolan-2-yl)fenoksi)ftalonitril (**2**) bileşiği elde edilmiştir [251]. Elde edilen ftalonitril türevi 2'nin n-pentanol içinde, katalizör olarak kuvvetli bir organik baz olan DBU varlığında 140 ^{0}C'de 18 saat boyunca azot gazı atmosferinde geri soğutucu altında karıştırılmasıyla asetal sübstitüe H_2Pc **3** ve metal tuzu olarak susuz $Zn(OAc)_2$ varlığında 140 ^{0}C'de 18 saat boyunca azot gazı atmosferinde geri soğutucu altında karıştırılmasıyla asetal sübstitüe ZnPc **5** sentezlenmiştir. THF içinde çözülmüş olan H_2Pc **3**'in asetik asit/$FeCl_3.6H_20$ karışımı içinde fonksiyonel aldehid grubu taşıyan ftalosiyanin 4 elde edilmiştir. Aldehit sübstitüe H_2Pc **4** ve metal tuzu olarak susuz $Zn(OAc)_2$ varlığında 140 ^{0}C'de 18 saat boyunca azot gazı atmosferinde geri soğutucu altında karıştırılmasıyla aldehit sübstitüe ZnPc **6** sentezlenmiştir. Başlangıç bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan sentez şeması Şekil 5.1 de verilmiştir.



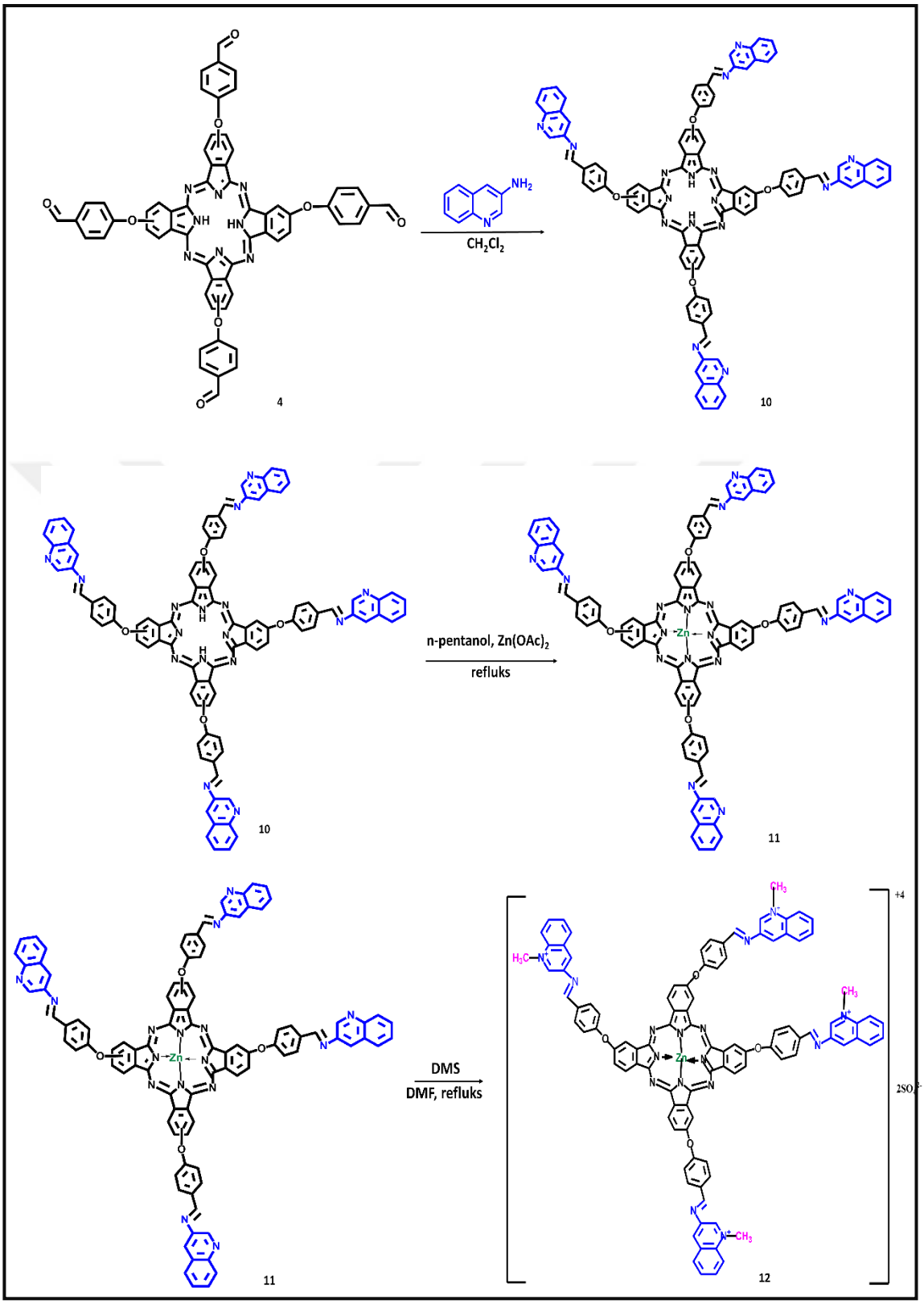
Şekil 5.1 Başlangıç bileşikleri 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 'nın genel sentez şeması

Orjinal maddelerin sentezi için;

Aldehid sübstitüe H_2Pc (**4**)'nin, DCM içinde 35^0C'de 4-aminometil ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda piridin sübstitüe H_2Pc ftalosiyanin (**7**) ve 3-aminokinolin ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda ise kinolin sübstitüe H_2Pc ftalosiyanin (**10**) elde edilmiştir. Metal tuzu olarak susuz $Zn(OAc)_2$ ile H_2Pc **7**'nin ve H_2Pc **10**'un, 140 ^0C'de 18 saat boyunca azot gazı atmosferinde geri soğutucu altında karıştırılmasıyla sırasıyla, piridin sübstitüe ZnPc **8** ve kinolin sübstitüe ZnPc **11** sentezlenmiştir. Bileşik 8'in kuaternize türevi olarak bileşik **9** ve bileşik **11**'in kuaternize türevi olarak bileşik **12, 8** ve **9** nolu bileşiklerin 120 °C'de DMF içinde kuaternizasyon ajanı olarak dimetilsülfat (DMS) ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Piridin sübstitüe bileşiklerinin (**7, 8, 9**) elde edilmesinde kullanılan sentez şeması Şekil 5.2 de verilmiştir. Kinolin sübstitüe bileşiklerinin (**10, 11, 12**) elde edilmesinde kullanılan sentez şeması Şekil 5.3 de verilmiştir.



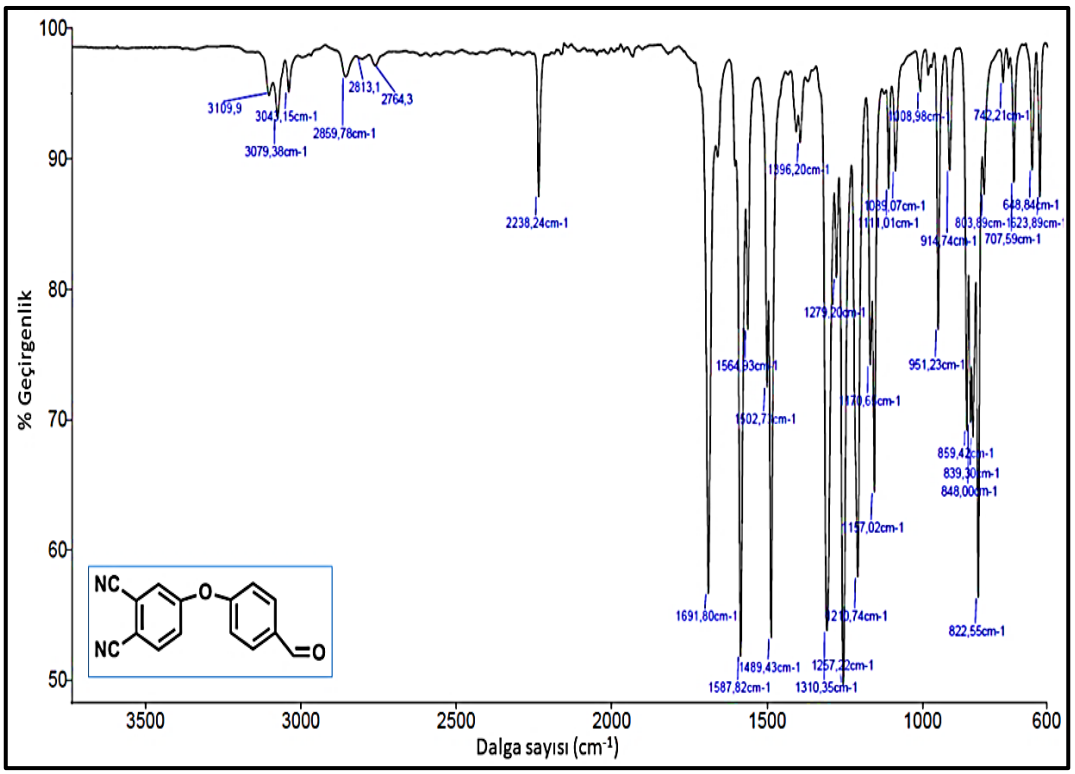
Şekil 5.2 Piridin sübstitüe ftalosiyaninlerin (**7, 8, 9**) genel sentez şeması



Şekil 5.3 Kinolin sübstitüe ftalosiyaninlerin (**10, 11, 12**) genel sentez şeması

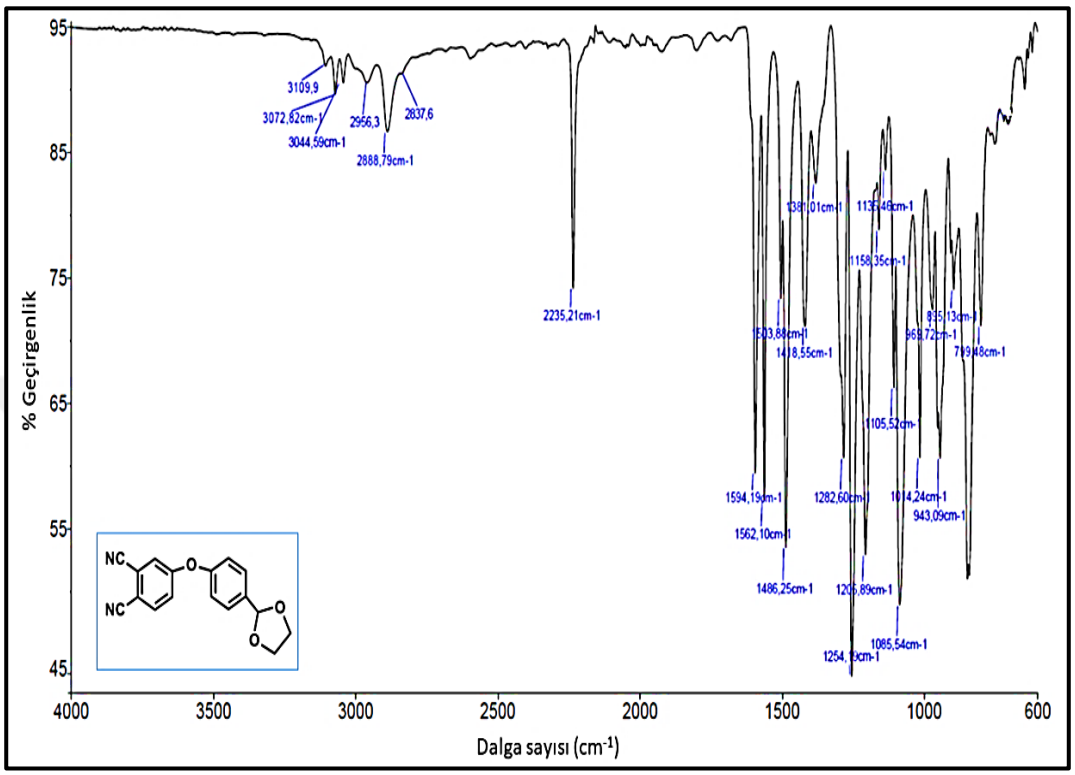
Sentezlenen bileşiklerinin yapısal analizi için ilk olarak FT-IR spektroskopi tekniği kullanılmıştır

Bileşik **1**'e ait FT-IR spektrumları incelendiğinde, 3159 cm^{-1}'de –OH titreşimi görülen p-hidroksibenzaldehid bileşiğine ait titreşimin kaybolması ve elde edilen bileşiğinin FT-IR spektrumunda 2238 cm^{-1}'de -C≡N grubuna ait ve 1257 cm^{-1} ve 1157 cm^{-1}'de Ar-O-Ar titreşimlerinin ve 1691 cm^{-1}'de keskin -C=O grubuna ait gerilme titreşimlerinin görülmesi yapının oluştuğu yönündedir (Şekil 5. 4).



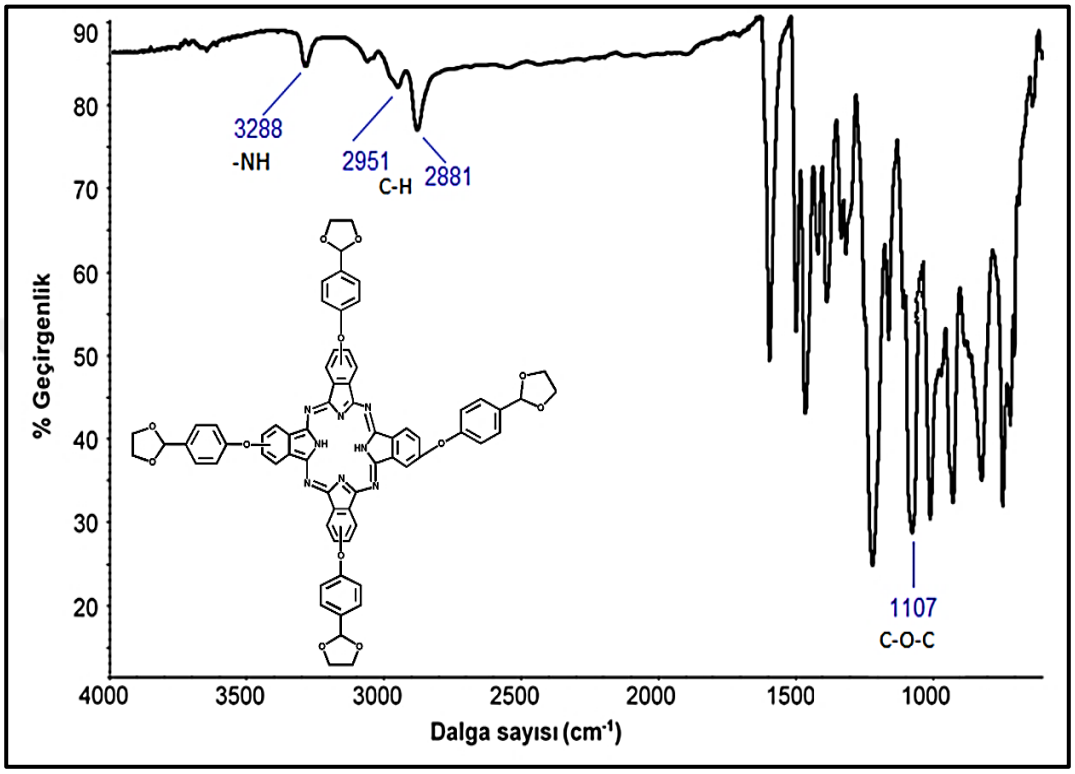
Şekil 5.4 Bileşik 1'e ait FT-IR spektrumu.

Bileşik **2**'ye ait FT-IR spektrumları (Şekil 5.5) incelendiğinde, Bileşik **1**'e ait -C=O grubu gerilme titreşimlerinin kaybolması, 2956, 2888 cm^{-1}'de alifatik C-H titreşimlerinin, 1205 cm^{-1}'de C-O-C titreşimlerinin belirmesi yapının oluştuğunu desteklenmektedir.



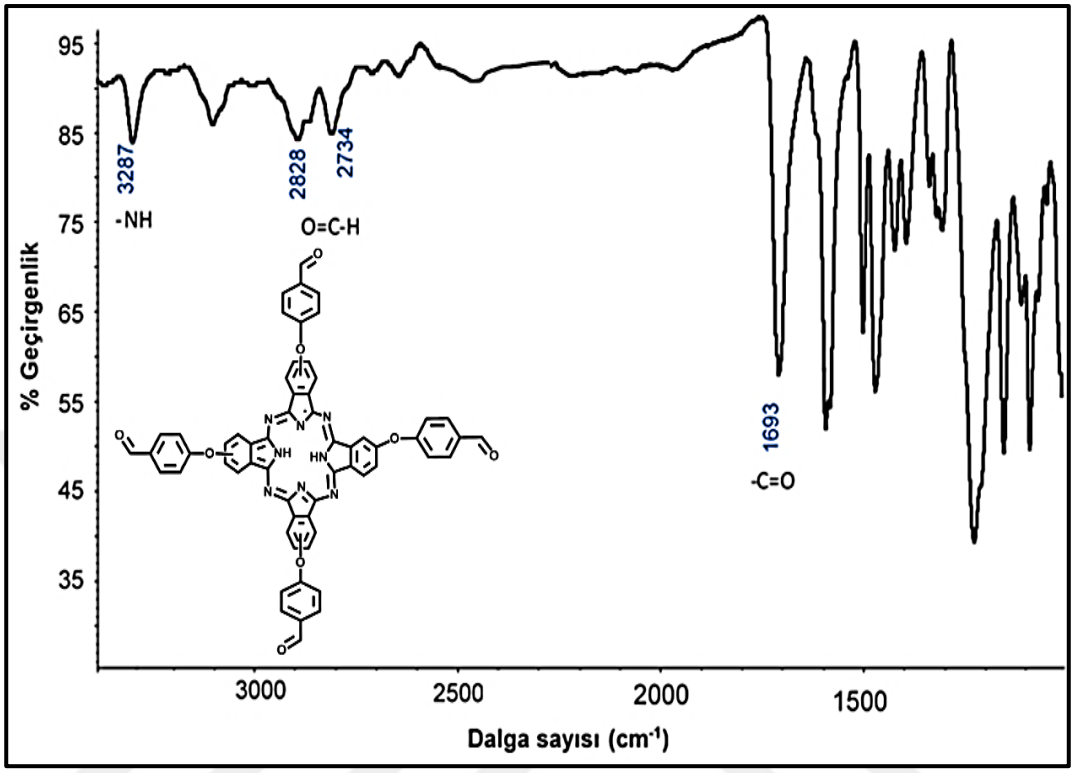
Şekil 5.5 Bileşik 2'ye ait FT-IR spektrumu

H_2Pc **3** bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5. 6), (4-(1,3-dioksolan-2-yl)fenoksi)ftalonitril (**2**) bileşiğine ait -C≡N gerilme titreşimine ait pikin kaybolması siklotetramerizasyon ile ftalosiyanin bileşiklerinin oluştuğunu göstermekte, 3288 cm^{-1}'de -NH titreşim bandının, 2951, 2881 cm^{-1}'de alifatik C-H titreşimlerinin ve 1107 cm^{-1}'de C-O-C titreşimlerinin görülmesi, Bileşik 3'ün oluştuğunu desteklemektedir.



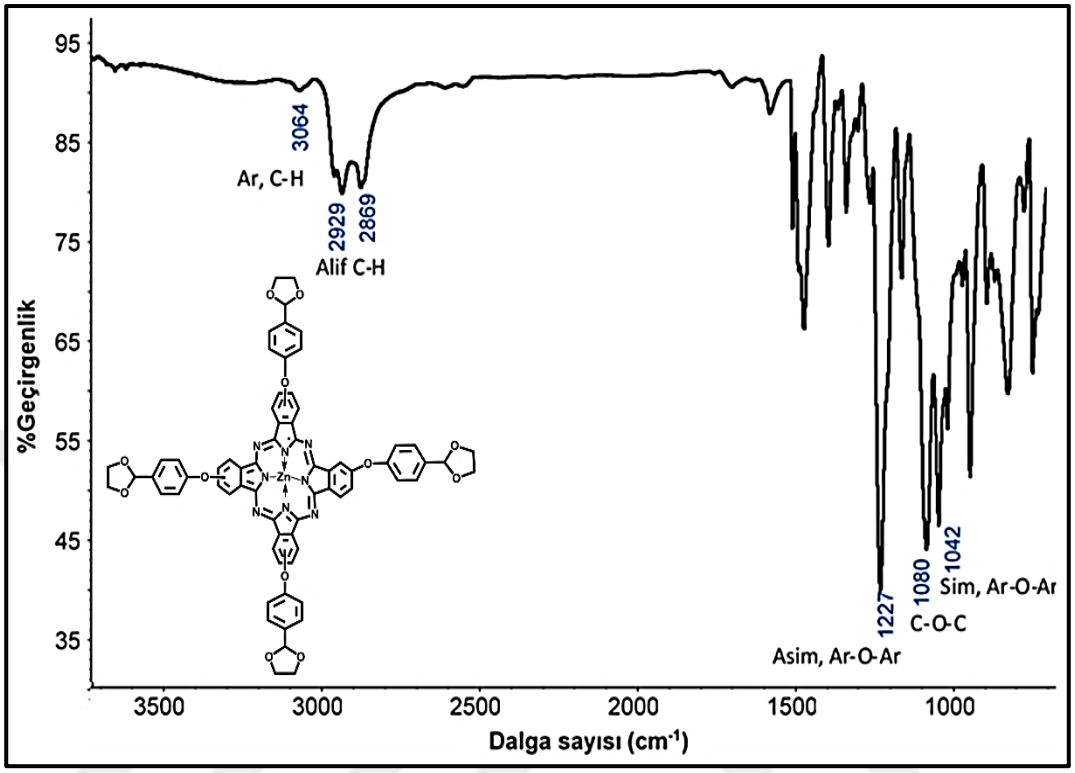
Şekil 5.6 Bileşik 3'e ait FT-IR spektrumu

H_2Pc **4**'ün FT-IR spektrumunda (Şekil 5.7), H_2Pc **3**'te görülen asetal gruplarına ait piklerin kaybolması, 1693 cm^{-1}'de keskin -C=O grubuna ait gerilme titreşimlerinin ortaya çıkması, 4 no'lu bileşiğin IR spektrumu yönünden oluşumunu göstermektedir.



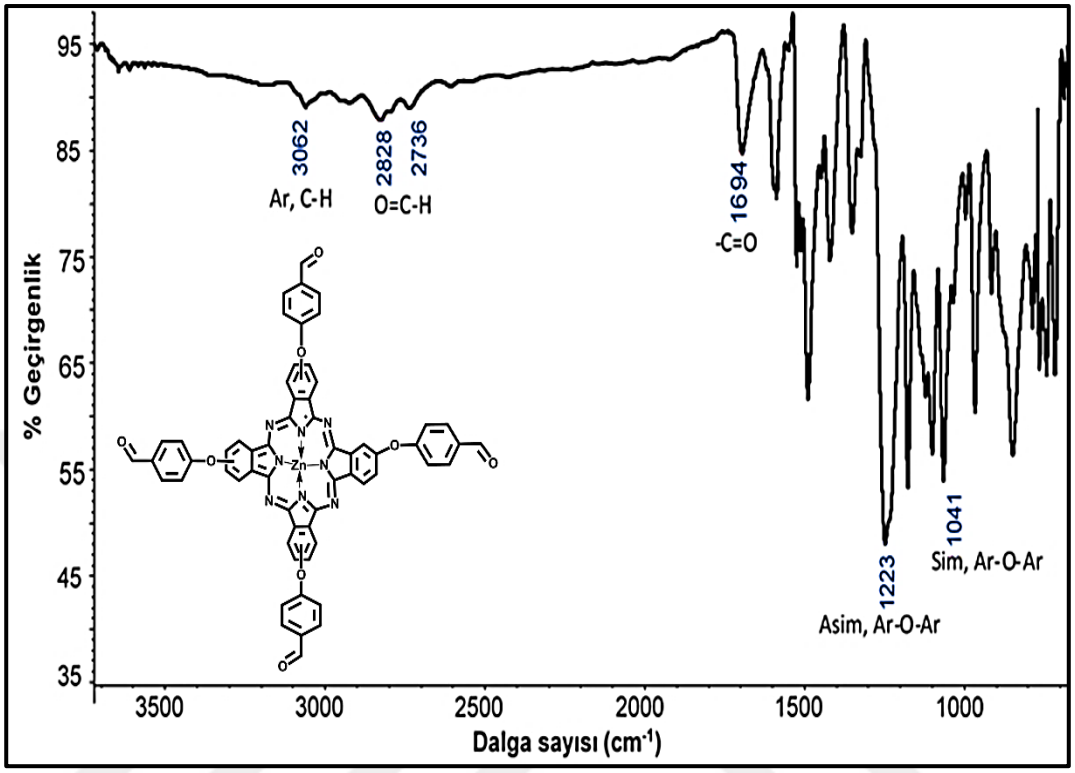
Şekil 5.7 Bileşik 4'e ait FT-IR spektrumu

Şekil 5.8 de verilen ZnPc **5**'in IR spektrumunda, H_2Pc **3**'e ait -NH titreşim pikin kaybolması, 2951, 2881 cm^{-1}'de alifatik C-H titreşimlerinin ve 1107 cm^{-1}'de C-O-C titreşimlerinin görülmesi, Bileşik **5**'in oluştuğunu desteklemektedir.



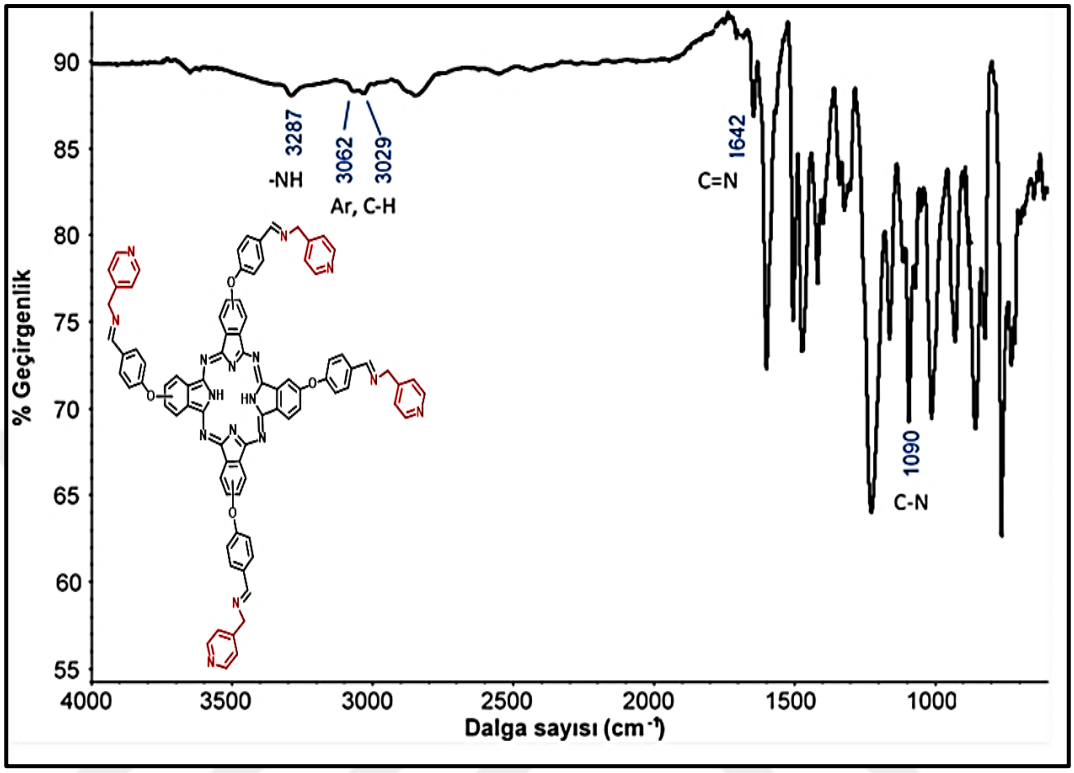
Şekil 58 Bileşik 5'e ait FT-IR spektrumu

ZnPc **6**'nın FT-IR spektrumunda (Şekil 5.9), H_2Pc **4**'e ait -NH titreşim pikin kaybolması, 1694 cm^{-1}'de keskin -C=O grubuna ait gerilme titreşimlerinin ortaya çıkması, **6** nolu bileşiğin IR spektrumu yönünden oluşumunu göstermektedir.



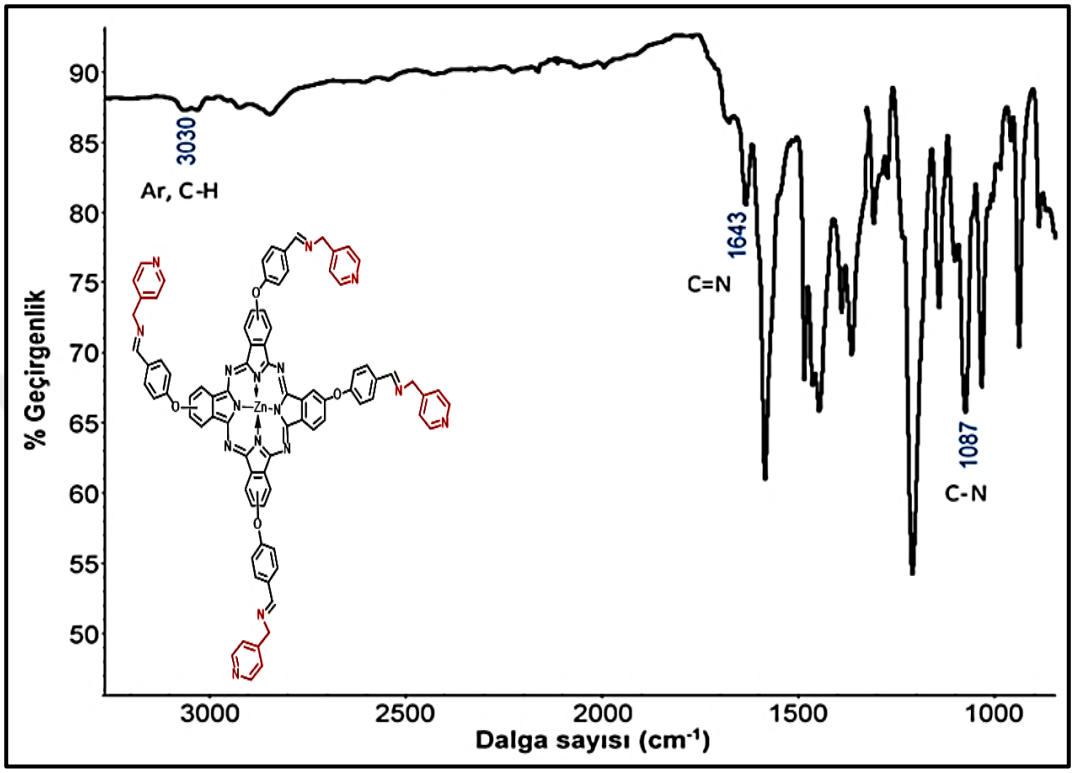
Şekil 5.9 Bileşik 6'ya ait FT-IR spektrumu

H_2Pc **7**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 5.10), H_2Pc **4**'teki -C=O grubuna ait gerilme titreşimine ait pikin kaybolması, 1642 cm^{-1}' de C=N grubuna ait ve 1090 cm^{-1}' de C-N grubuna ait titreşimlerin görülmesi, Bileşik **7**'in oluştuğunu desteklemektedir.



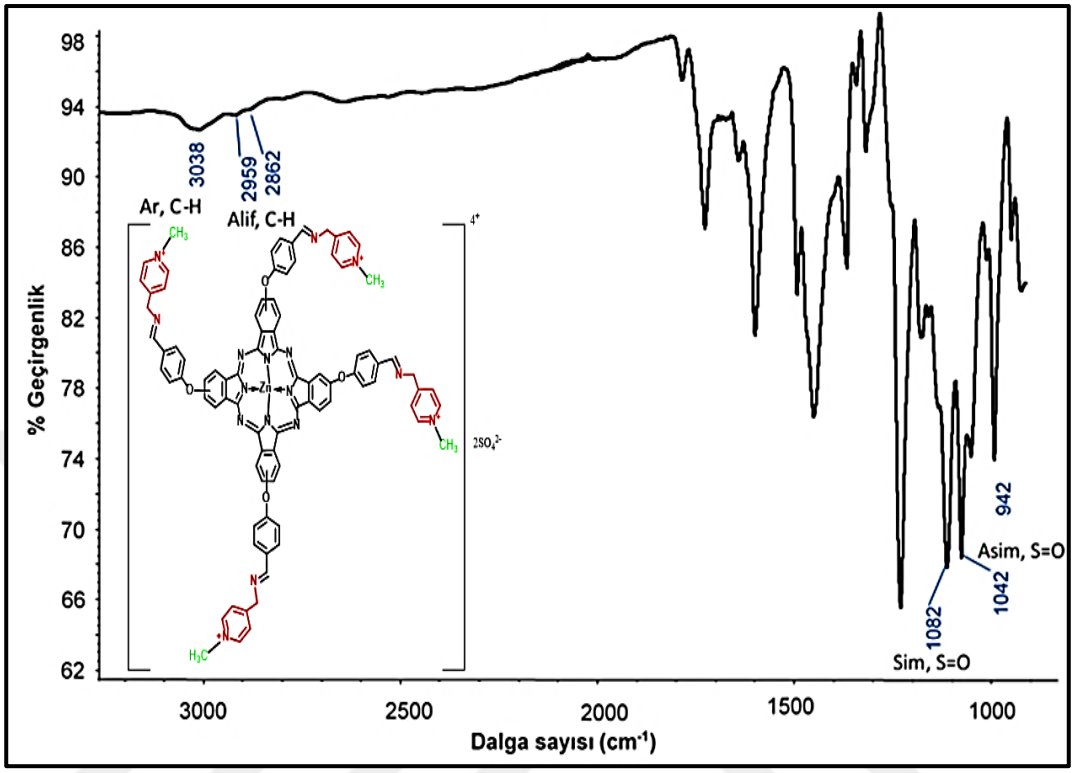
Şekil 5.10 Bileşik 7'ye ait FT-IR spektrumu

Şekil 5.11 de verilen ZnPc **8** bileşiğinin IR spektrumunda, H_2Pc **7** bileşiğine ait -NH titreşimine ait pikin kaybolması, 2951, 2881 cm^{-1}'de alifatik C-H titreşimlerinin ve 1107 cm^{-1}'de C-O-C titreşimlerinin görülmesi, Bileşik **8**'in oluştuğunu desteklemektedir.



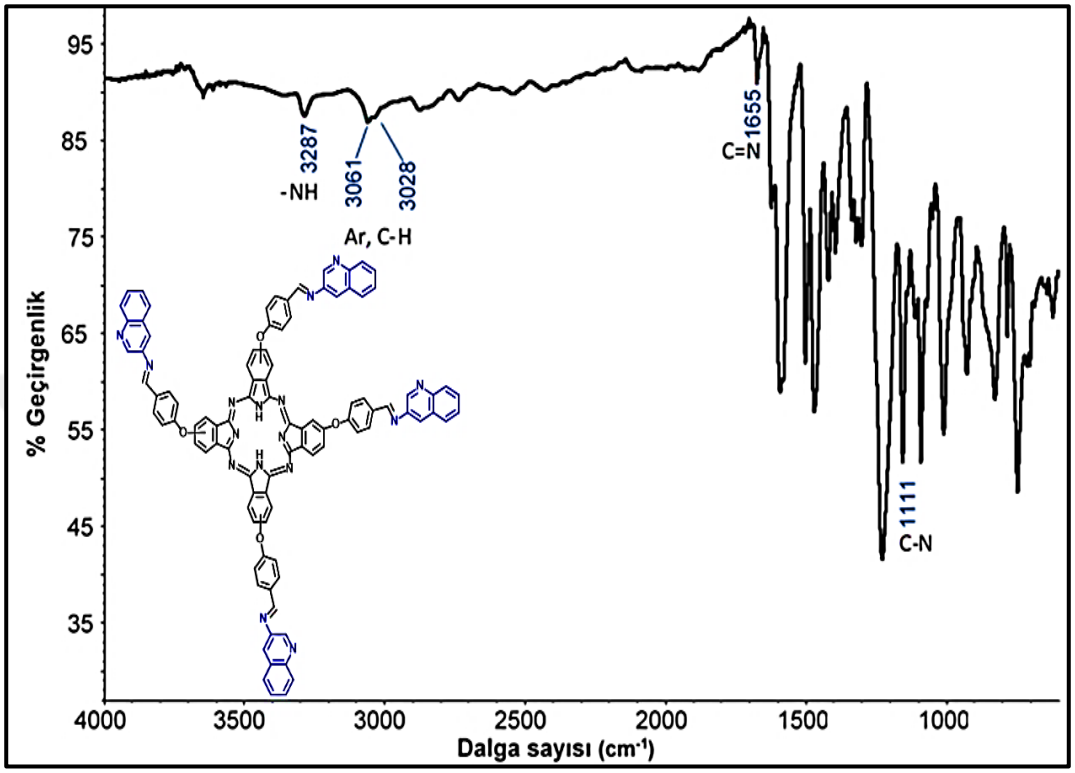
Şekil 5.11 Bileşik 8'e ait FT-IR spektrumu

QZnPc **9** bileşiğinin IR spektrumunda (Şekil 5.12), 2959-2862 cm^{-1}'de alifatik C-H titreşimlerinin ve 1082 cm^{-1}'de asimetrik S=O, 1042 cm^{-1}'de simetrik S=O titreşimlerinin görülmesi, bileşiğin oluştuğunu desteklemektedir.



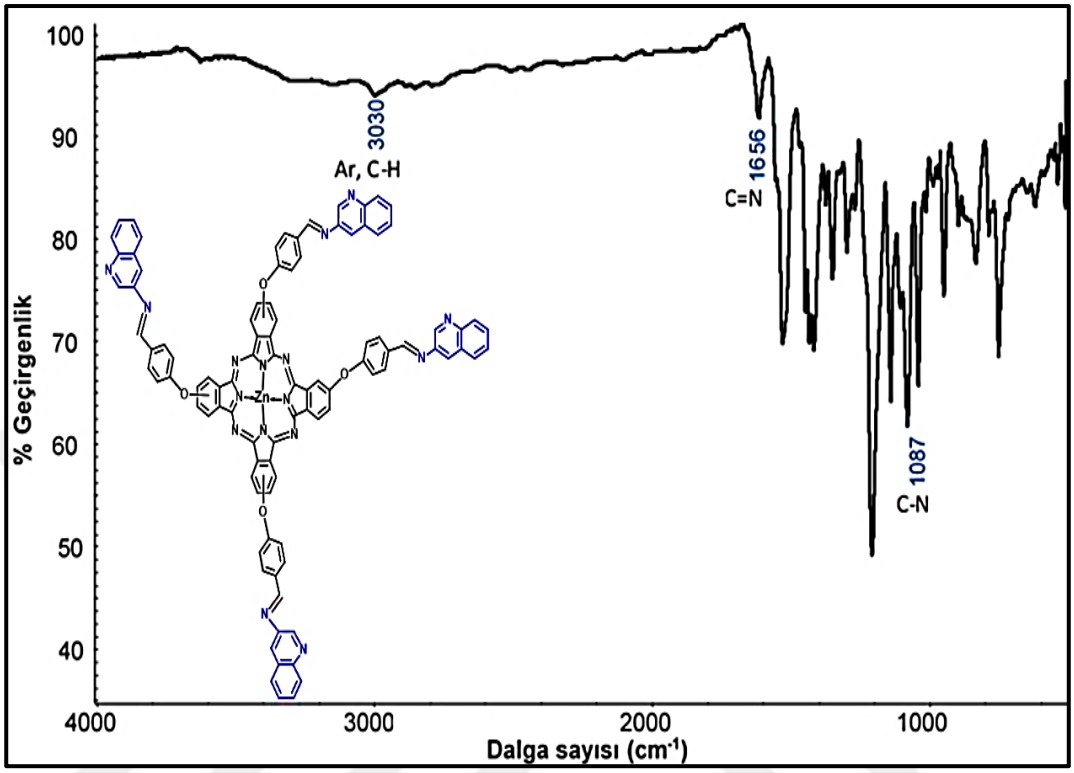
Şekil 5.12 Bileşik 9'a ait FT-IR spektrumu

H_2Pc **10**'nun FT-IR spektrumunda (Şekil 5.13), H_2Pc **4**'te görülen -C=O grubuna ait gerilme titreşimine ait pikin kaybolması, 1655 cm^{-1}' de C=N grubuna ait ve 1111 cm^{-1}' de C-N grubuna ait titreşimlerin görülmesi, Bileşik **10**'un oluşturduğunu desteklemektedir.



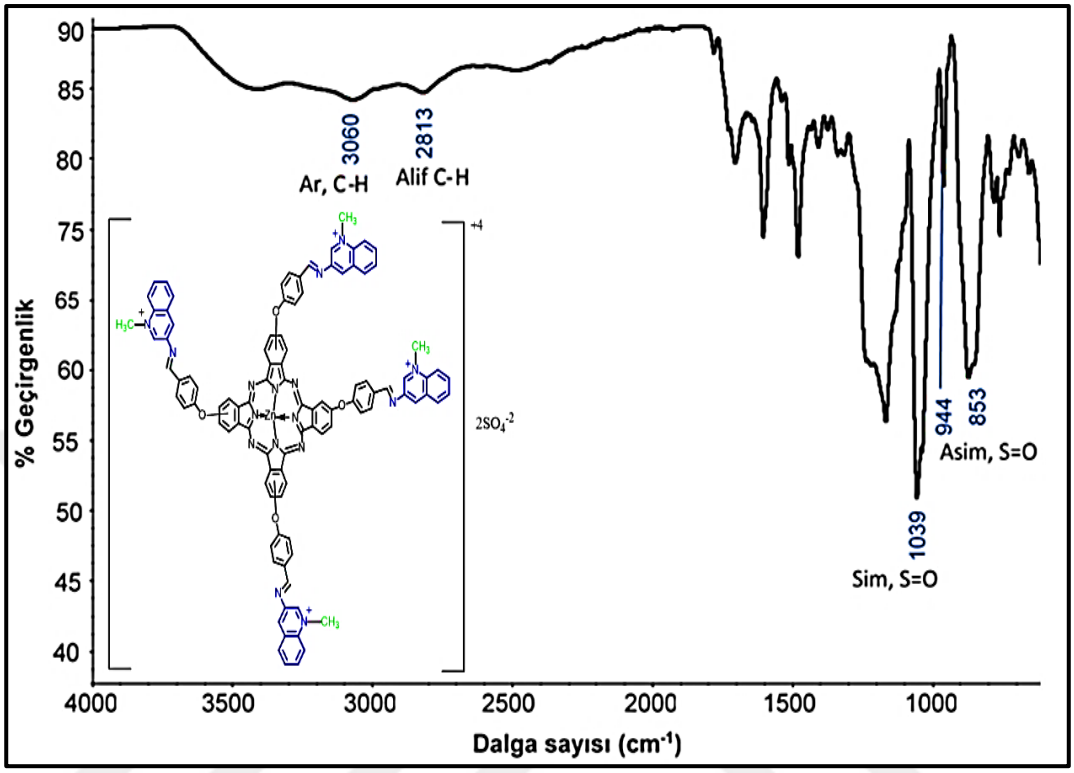
Şekil 5.13 Bileşik 10'a ait FT-IR spektrumu

ZnPc **11**'in FT-IR spektrumunda (Şekil 5.14), H_2Pc **10**'daki -NH titreşimine ait pikin kaybolması, 1656 cm^{-1}' de C=N grubuna ait ve 1087 cm^{-1}' de C-N grubuna ait titreşimlerin görülmesi, Bileşik **11**'in oluştuğunu desteklemektedir.



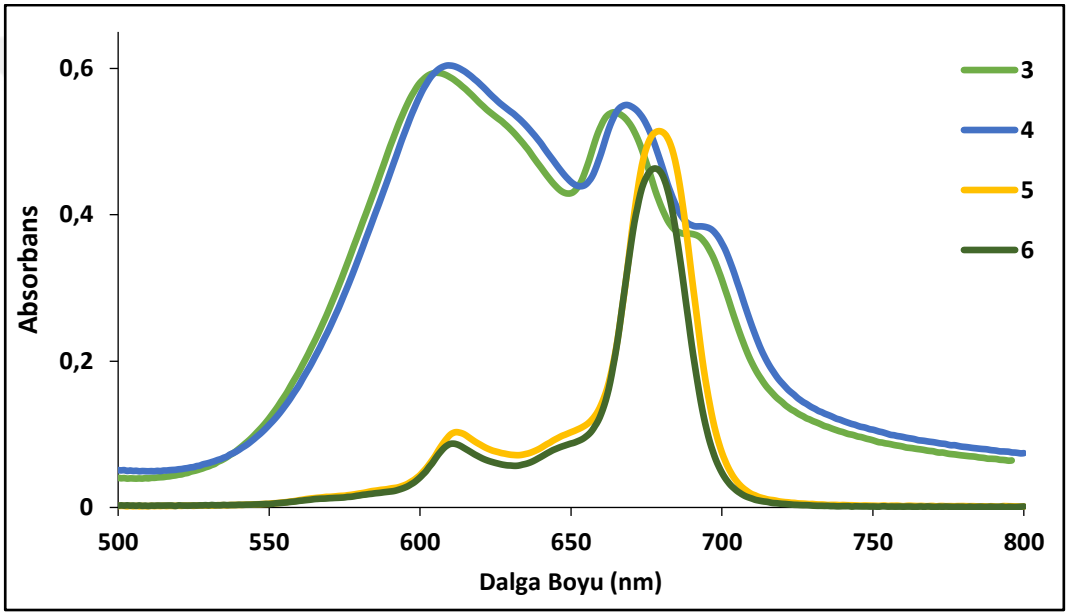
Şekil 5.14 Bileşik 11'e ait FT-IR spektrumu

ZnPc **12** bileşiğinin IR spektrumunda (Şekil 5.15), 2813 cm^{-1}'de alifatik C-H titreşimlerinin ve 1039 cm^{-1}'de asimetrik S=O, 944-853 cm^{-1}'de simetrik S=O titreşimlerinin görülmesi, bileşik **12**'nin oluştuğunu desteklemektedir.



Şekil 5.15 Bileşik 12'ye ait FT-IR spektrumu

Ftalosiyaninlerin en içteki 16 üyeli halkanın sahip olduğu 18 pi sistemi tarafından belirlenen elektronik spektral özellikleri, kimyasal ve elektriksel özelliklerinin temelini oluşturur. Elde edilen makrosiklik moleküllerin oda sıcaklığında DMSO içindeki UV-vis spektrumları incelendiğinde, π→π* geçişlerine karşılık gelen D_{4h} simetrisine sahip metali ftalosiyanin bileşikleri için tek bir absorpsiyon verirken, D_{2h} simetrisine sahip metalsiz ftalosiyaninler aynı aralıkta eşit şiddette iki absorpsiyon vermektedirler. Metalsiz ftalosiyanin **3** için λ_{max} 699 nm ve 664 nm'de, **4** nolu bileşik için 696 nm ve 668 nm'de karakteristik iki absorpsiyon bandı, ZnPc **5** için 679 nm'de, ZnPc **6** için 677 nm'de tek Q bandı ve Q bandının yanında zayıf omuz şeklinde absorpsiyon bandları gözlenmiştir (Şekil 5.16).

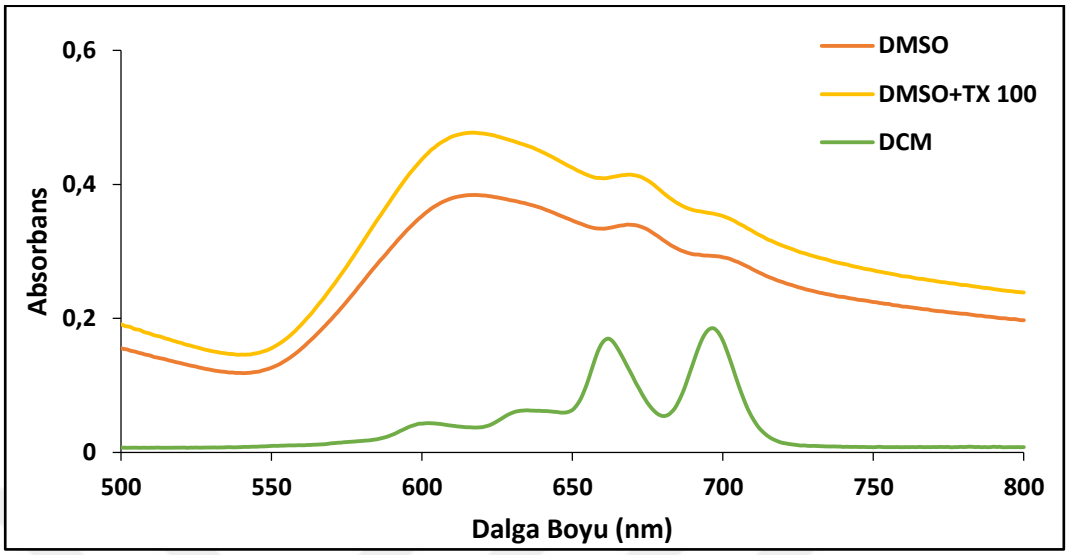


Şekil 5.16 Ftalosiyanin bileşikleri 3, 4, 5 ve 6'nın DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

DMSO, güçlü bir koordinasyon çözücüsü olarak bilinir ve agregasyonu önler. Bununla birlikte, bazı MPc türevleri için DMSO'da agregasyon meydana geldiği gözlenmiştir.

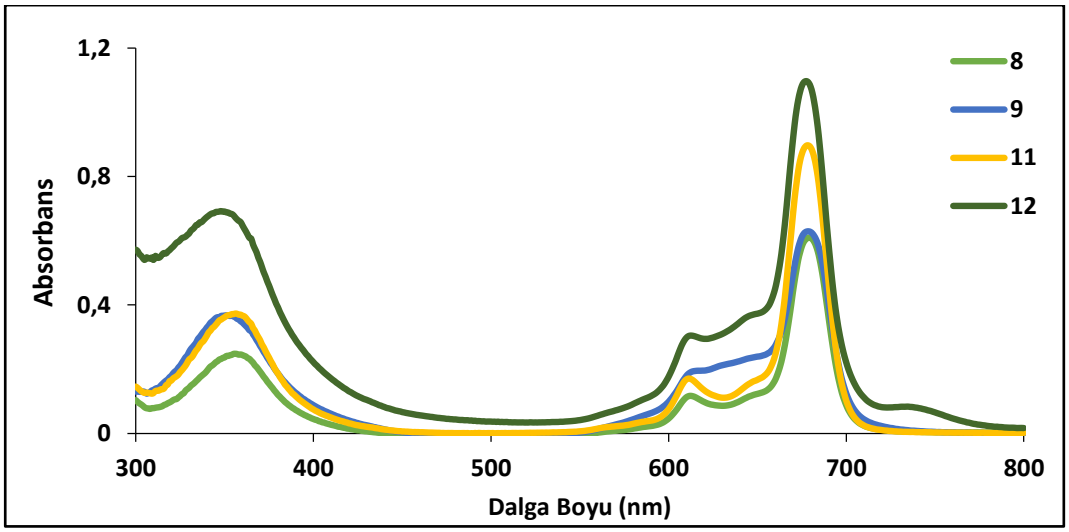
H_2Pc **7**'nin DMSO çözücüsü içerisinde alınan absorpsiyon spekturumunda çözünürlüğünün düşük olduğu, agregasyon oluştuğu ve, λ_{max} 700 nm ve 669 nm'de karakteristik iki absorpsiyon band gözlenmiştir. Ortama Triton X-100 (TX-100) eklenmesi, H_2Pc **7**'nin çözücü içerisindeki agregasyon eğiliminin azalmasında ve çözünürlüğü üzerine etkli olmadığı gözlenmiştir. H_2Pc **7**'nin DCM çözücüsü içerisinde alınan absorpsiyon spekturumunda çözünürlüğünün arttığı, agregasyon eğiliminin

azaldığı ve metalsiz ftalosiyaninler için karakteristik iki absorpsiyon bandı λ_{max} 697 nm ve 672 nm'de gözlenmiştir (Şekil 5.17).



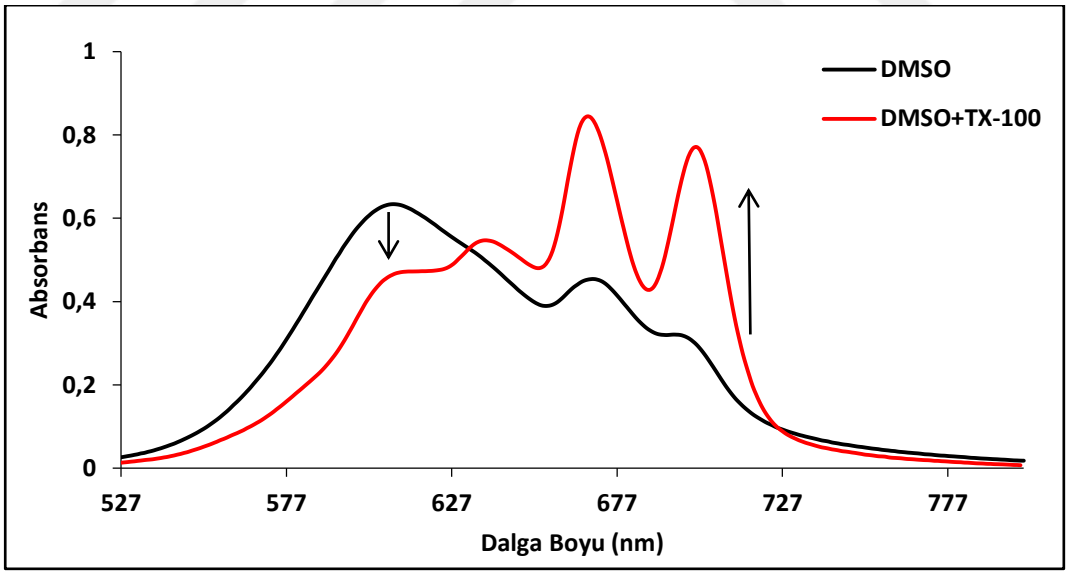
Şekil 5.17 H_2Pc 7'nin DMSO ve Triton X-100 ilave edilmiş DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

Bileşikler ZnPc **8**, QZnPc **9** ve ZnPc **11** için sırasıyla 679 nm, 679 nm ve 678 nm'de Q bandı ve Q bandının yanında zayıf omuz şeklinde absorpsiyon bandları gözlenirken QZnPc **12** nolu bileşik için 678 nm'de Q bandının yanısıra molekülün dimerleşmesinden ötürü 735 nm'deki Q bandı gözlenmiştir (Şekil 5.18).



Şekil 5.18 Ftalosiyanin bileşikleri 8, 9, 11 ve 12'nin DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrum

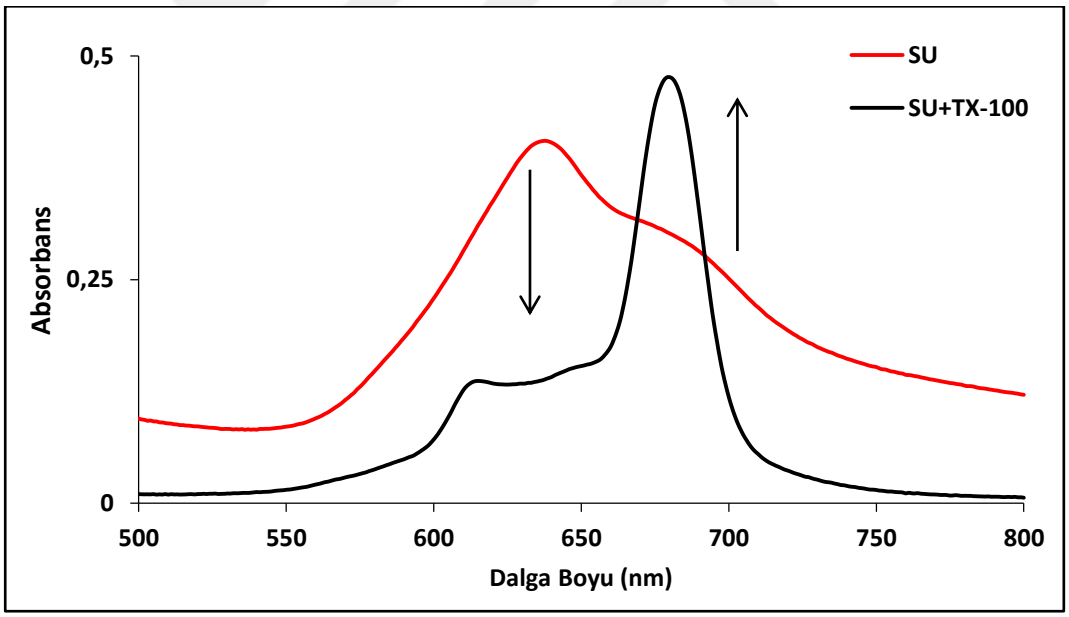
Metalsiz ftalosiyanin H_2Pc **10** için absorpsiyon spekturumunda agregasyon oluştuğu, λmax 696 nm ve 671 nm'de karakteristik iki absorpsiyon band gözlenmiştir. Triton-X eklenmesiyle agregasyon kırılmıştır. **10** nolu bileşiğin DMSO içerisindeki çözeltisine Triton X-100 eklenmesiyle daha düşük enerjili olan 680 nm ve 668 nm'de karakteristik iki absorpsiyon band gözlenmiştir (Şekil 5.19).



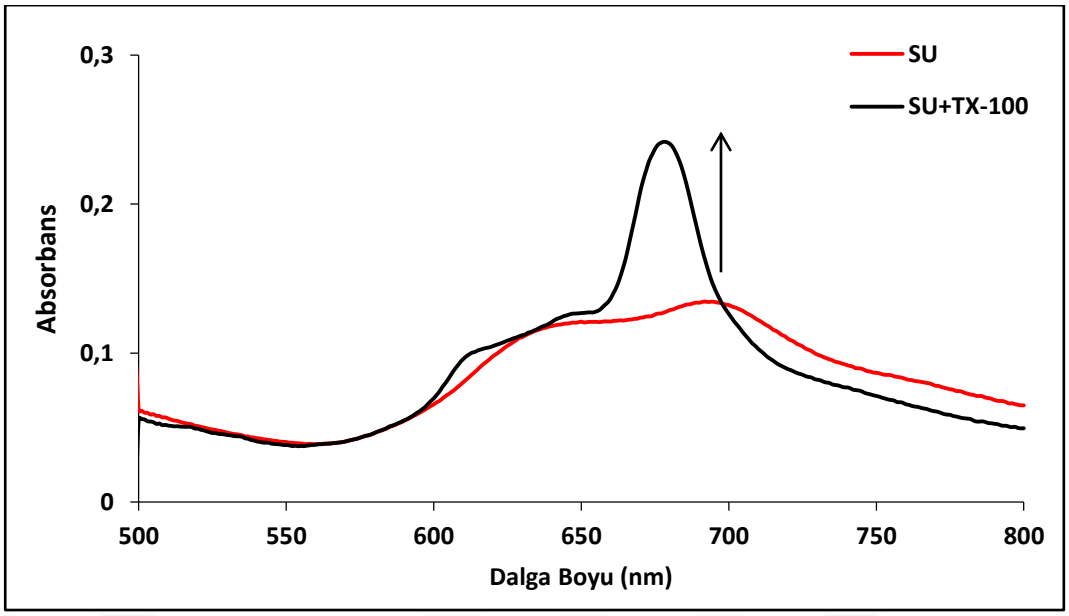
Şekil 5.19 H_2Pc 10'un DMSO ve Triton X-100 ilave edilmiş DMSO çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

Pc'nin agregasyon davranışı, monomer halden dimer hale yönelen halkaların eş düzlemsel bir ilişkisi olarak tasvir edilir ve konsantrasyona, çözücünün ve sübstitüenttin doğasına, metal iyonlarına ve sıcaklığa bağlıdır. Agregalar genellikle fotoinaktif olduğundan, metalli ftalosiyaninlerde agregasyon istenmez.

Suda çözünür bileşikler **9** ve **12** için oda sıcaklığında su içerisindeki UV-vis spektrumları incelendiğinde, agregasyon oluştuğu görülmüştür. Bileşik **9** için biri monomerik türler nedeniyle 675 nm'de (zayıf) ve, agrega türler nedeniyle 638 nm'de olmak üzere iki ana banttan oluşmaktadır. Bileşik **12** için biri monomerik türler nedeniyle 695 nm'de (zayıf) ve, agrega türler nedeniyle 670 nm'de olmak üzere iki ana banttan oluşmaktadır. Yüzey aktif maddelerin madde molekülleri arasına girerek kümelenmeyi azalttığı bilinmektedir [178]. **9** ve **12** bileşiklerinin sulu çözeltisine bir damla Triton X-100 eklenmesiyle Q bandının **9** ve **12** nolu bileşikler için sırasıyla daha düşük enerjili olan 680 nm'ye (Şekil 5.20) ve 679 nm'ye (Şekil 5.21) kaydığı bulunmuştur.



Şekil 5.20 Bileşik 9'un Su ve Triton X-100 ilave edilmiş Su çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

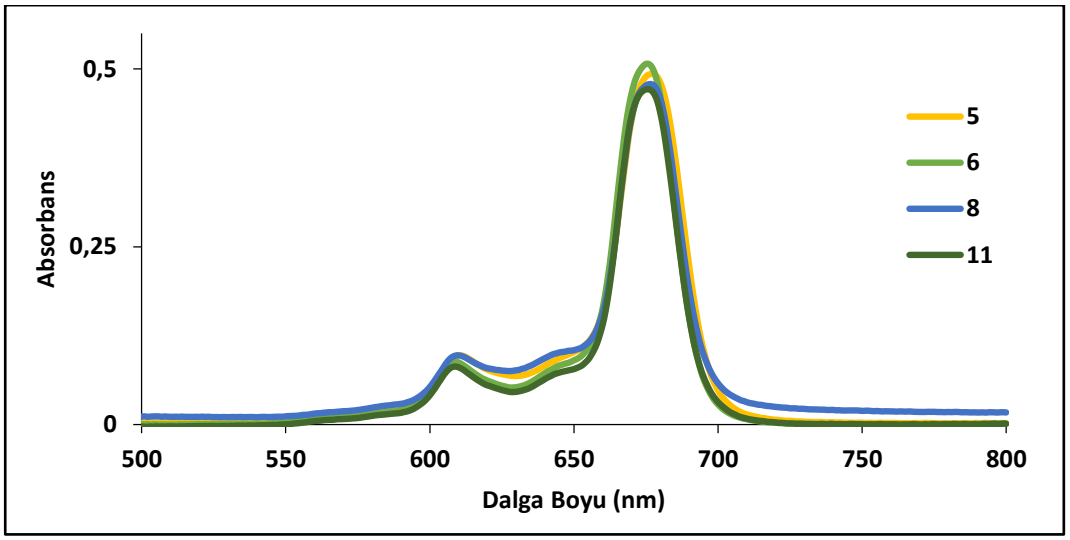


Şekil 5.21 Bileşik 12'nin Su ve Triton X-100 ilave edilmiş Su çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

Ancak Triton X-100 eklenmesinden sonra bile Şekil 5.20 ve Şekil 5.21 de gösterildiği gibi bir miktar **9** ve **12**'nin hala çözelti içinde kalmıştır.

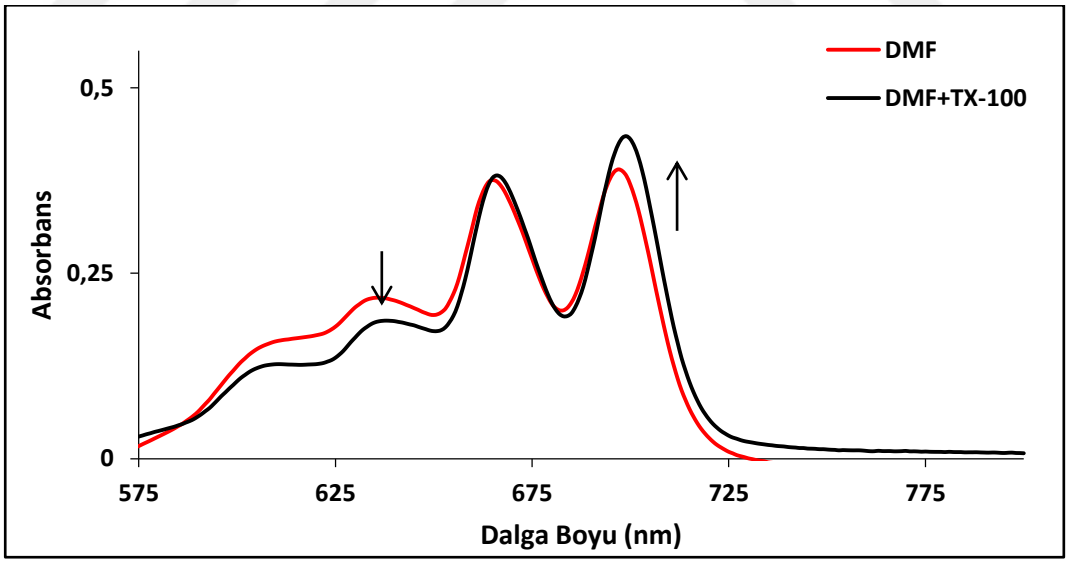
Kuaternerize amonyum grubu içeren suda çözünebilir çinko ftalosiyanin kompleksleri **9** ve **12**'nin su ve DMSO içerisinde alınan UV-vis spektrumları incelendiğinde, su içerisinde H tipi agregasyona uğrarken, polaritesi sudan daha düşük olan DMSO içerisinde içerisinde daha düşük toplanma özelliği sergilemektedir.

Elde edilen makro moleküllerin oda sıcaklığında DMF içindeki UV-vis spektrumları incelendiğinde ZnPc **5** için λ_{max} 677 nm'de, ZnPc **6** için 676 nm'de tek Q bandı ve Q bandının yanında zayıf omuz şeklinde absorpsiyon bandları gözlenmiştir (Şekil 5.22). H_2Pc **7**'nin DMF içerisindeki çözünürlüğü çok düşük olduğundan değerlendirilebilecek bir spektrum elde edilememiştir. Bileşik **8** ve **11** için sırasıyla λ_{max} 675 nm ve 676 nm'de Q bandı ve Q bandının yanında zayıf omuz şeklinde absorpsiyon bandları gözlenmiştir (Şekil 5.22).



Şekil 5.22 Ftalosiyanin bileşikleri 5, 6, 8 ve 11'in DMF çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

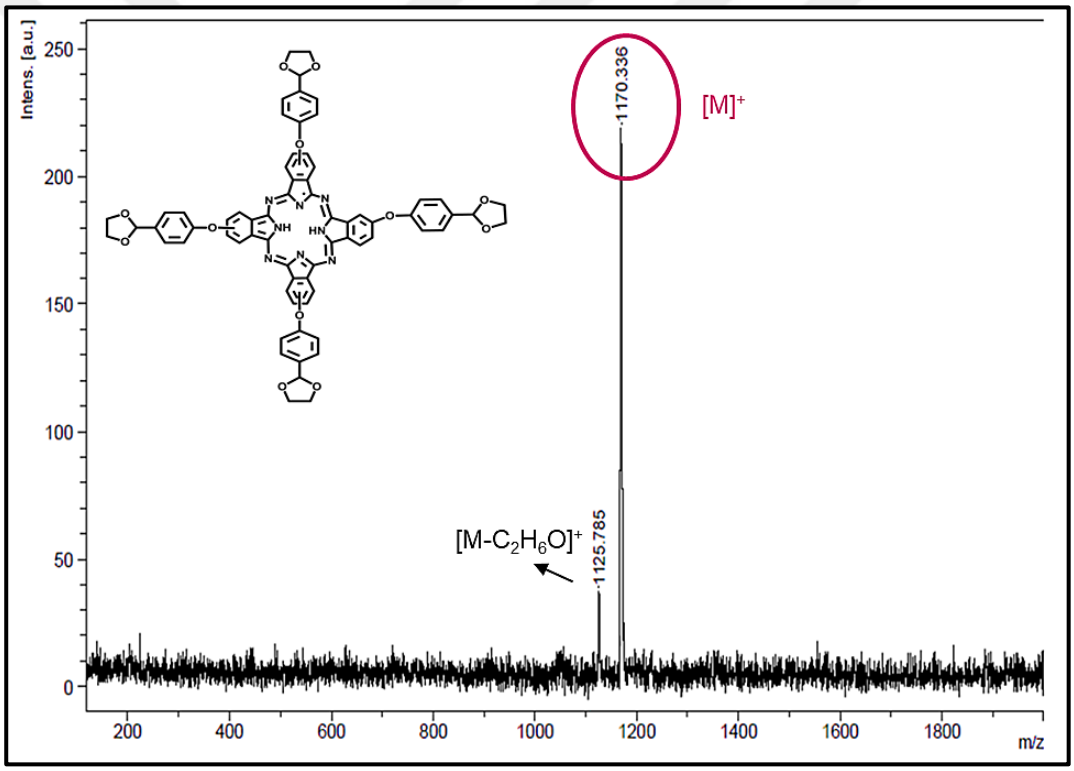
Metalsiz ftalosiyanin **10** için absorpsiyon spekturumunda agregasyon oluştuğu, λ_{max} 698 nm ve 666 nm'de karakteristik iki absorpsiyon band gözlenmiştir. Triton-X eklenmesiyle agregasyon az miktarda kırılmıştır. **10** nolu bileşiğin DMF içerisindeki çözeltisine bir damla Triton X-100 eklenmesiyle daha düşük enerjili olan 700 nm ve 668 nm'de karakteristik iki absorpsiyon band gözlenmiştir (Şekil 5.23).



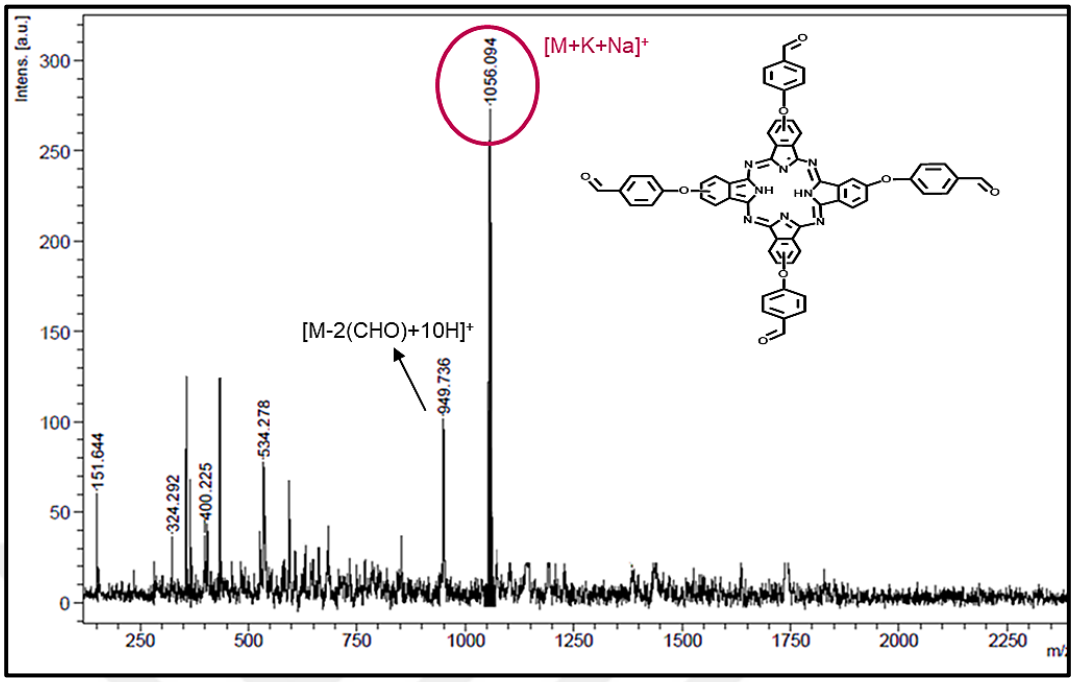
Şekil 5.23 H_2Pc 10'un DMF ve Triton X-100 ilave edilmiş DMF çözücüsü içerisinde alınmış UV-vis spektrumu

Sentezlenen bileşiklere ait spektrumlarda görülen bu bandlar ftalosiyaninler için karakteristiktir ve yapılar ile uyumludur.

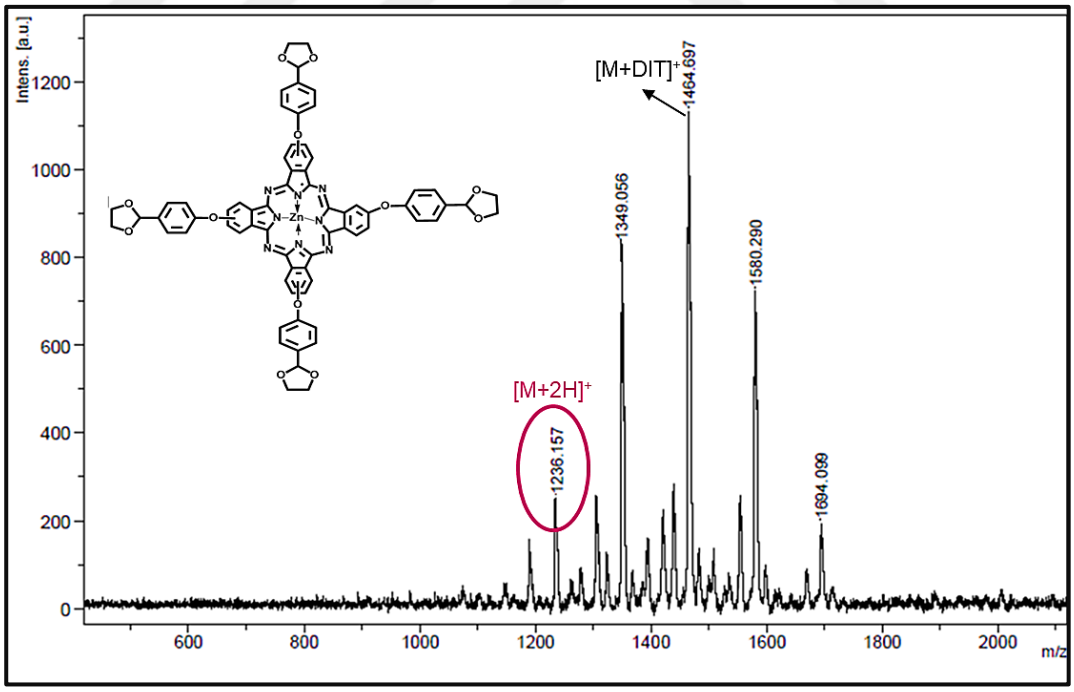
Matriks olarak Dithranol (DIT) varlığında, sentezlenen **3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11** bileşikleri ve matriks 2,5-Dihydroxybenzoic acid (DHB) varlığında **12** nolu bileşiğim MALDI-TOF MS tekniği kullanılarak, kütle spektrumları elde edilmiş ve yapısı desteklenmiştir. Bileşiklerin kütle spektrumlarında **3** için $[M]^+$ iyon piki m/z 1170.336, **4** için$[M+K+Na]^+$ iyon piki m/z 1056.094, **5** için $[M+2H]^+$ iyon piki m/z 1236'de, **6** için $[M+H]^+$ iyon piki m/z 1057.91'de, **7** için $[M]^+$ iyon piki m/z 1355.288'de, **8** için $[M]^+$ m/z 1418.1052'de, **9** için $[M+DIT+K+3H]^+$ iyon piki m/z 1939,192, $[M-SO_4-4CH_3]^+$ iyon piki m/z 1514.560, **10** için $[M]^+$ iyon piki m/z 1499.595'de, **11** için $[M]^+$ iyon piki m/z 1562.91'de, **12** için $[M-2SO_4+7H_2O]^{+4}$ iyon piki m/z 1554.219'da gözlenen sonuçlar beklenen yapılar ile uyumludur (Şekil 5.24-5.33).



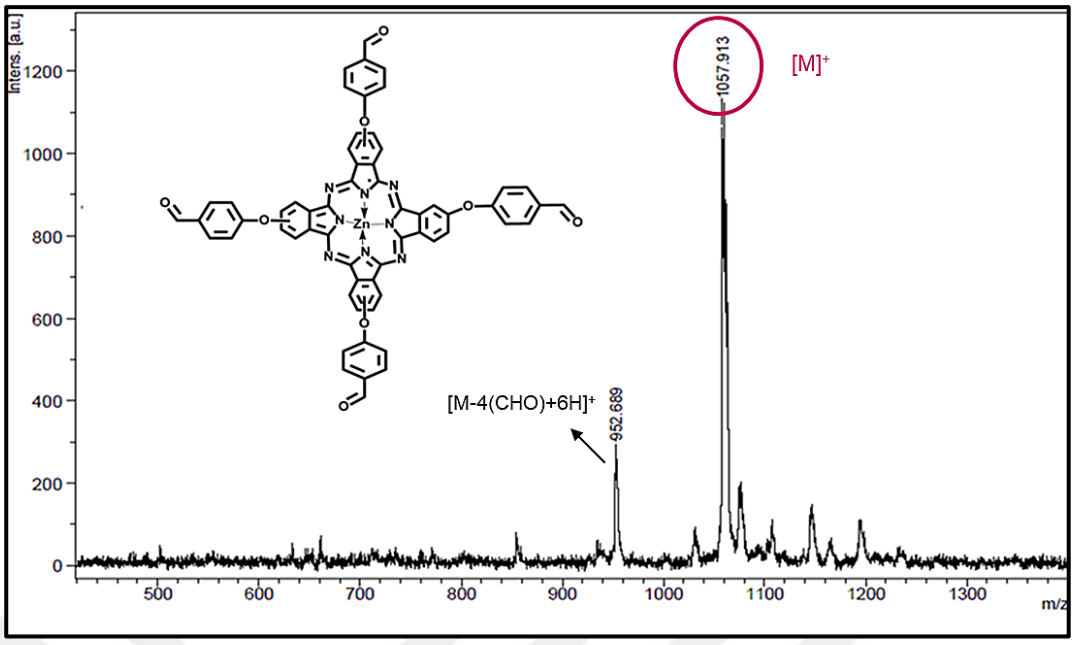
Şekil 5.24 Bileşik 3'e ait kütle spektrumu



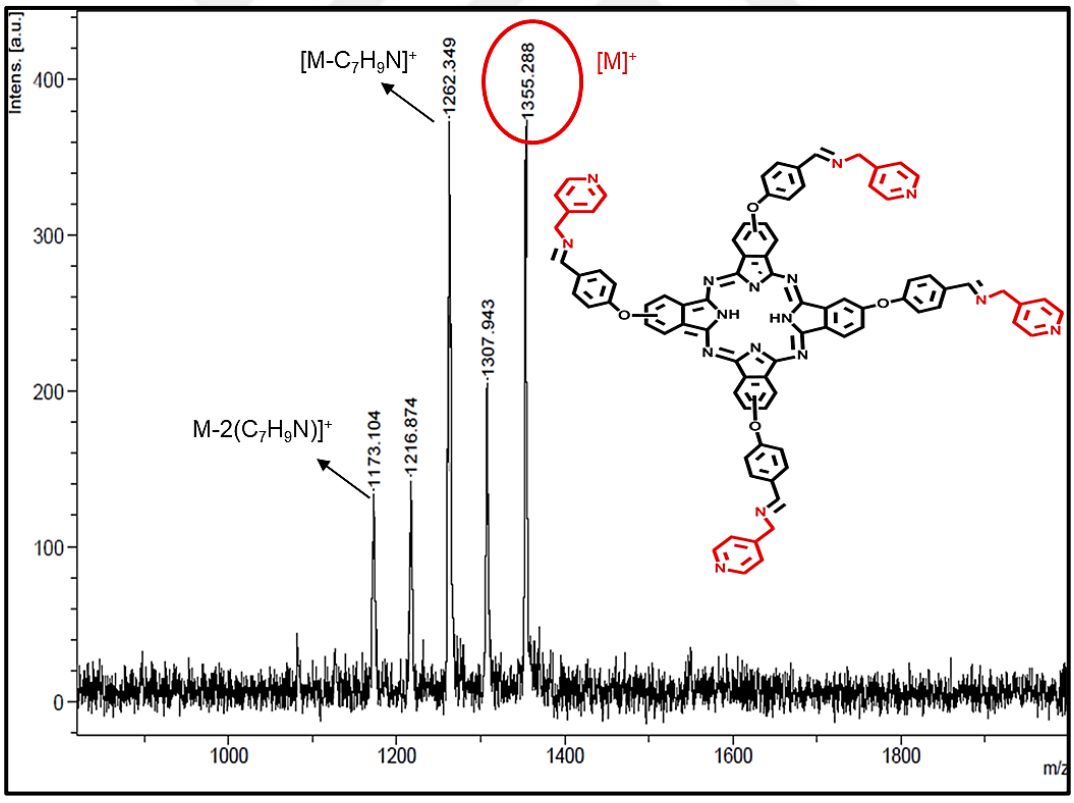
Şekil 5.25 Bileşik 4'e ait kütle spektrumu



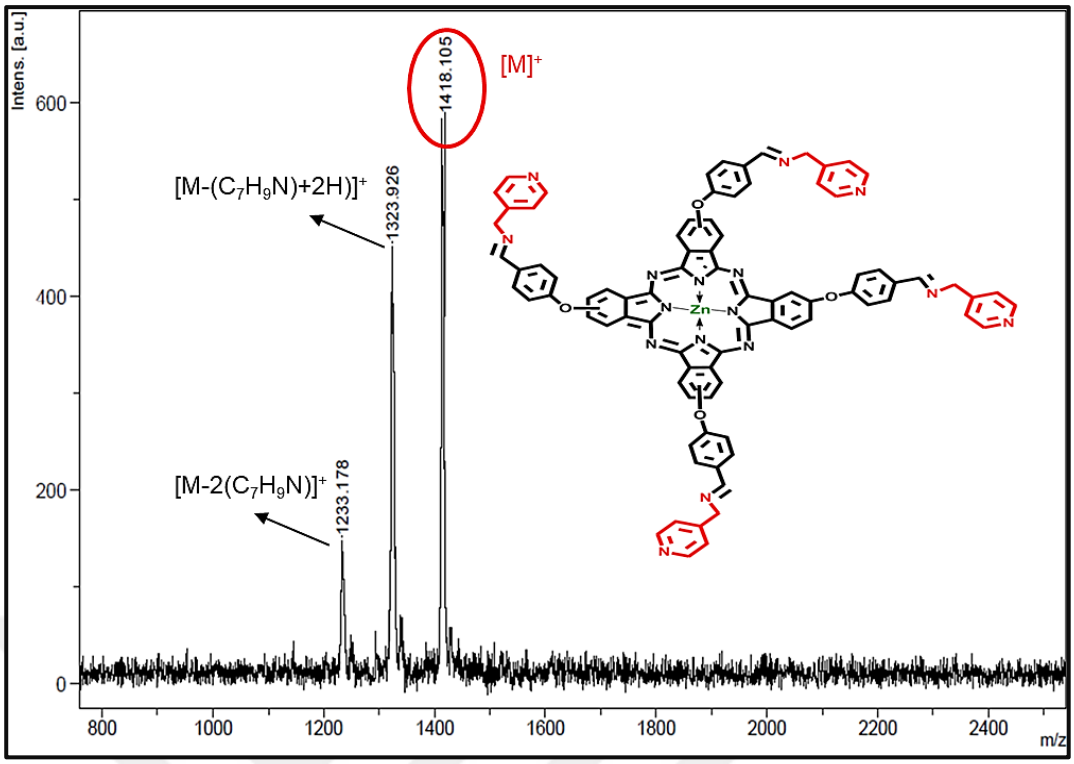
Şekil 5.26 Bileşik 5'e ait kütle spektrumu



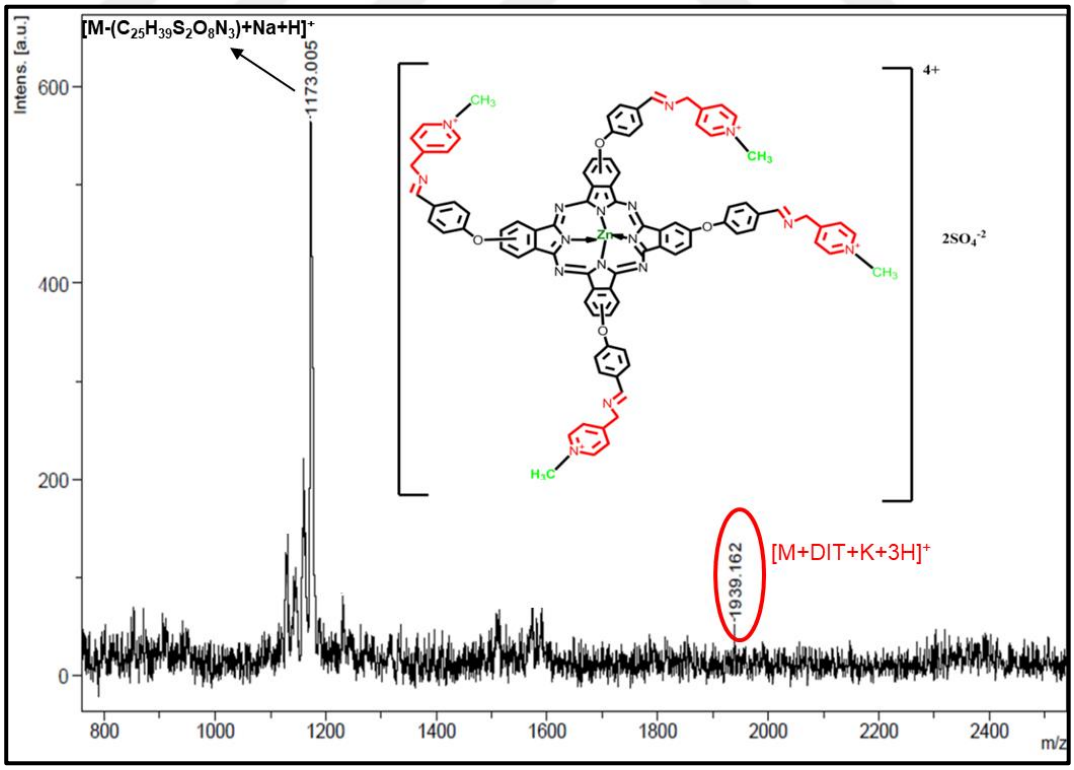
Şekil 5.27 Bileşik 6'ya ait kütle spektrumu



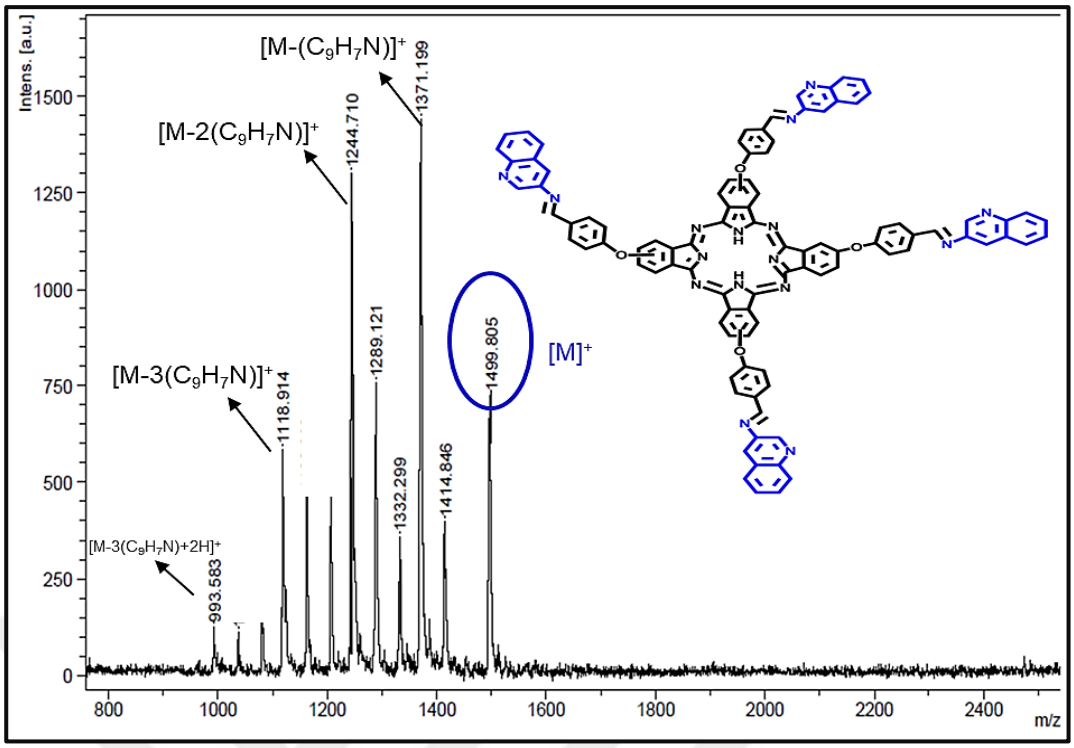
Şekil 5.28 Bileşik 7'ye ait kütle spektrumu



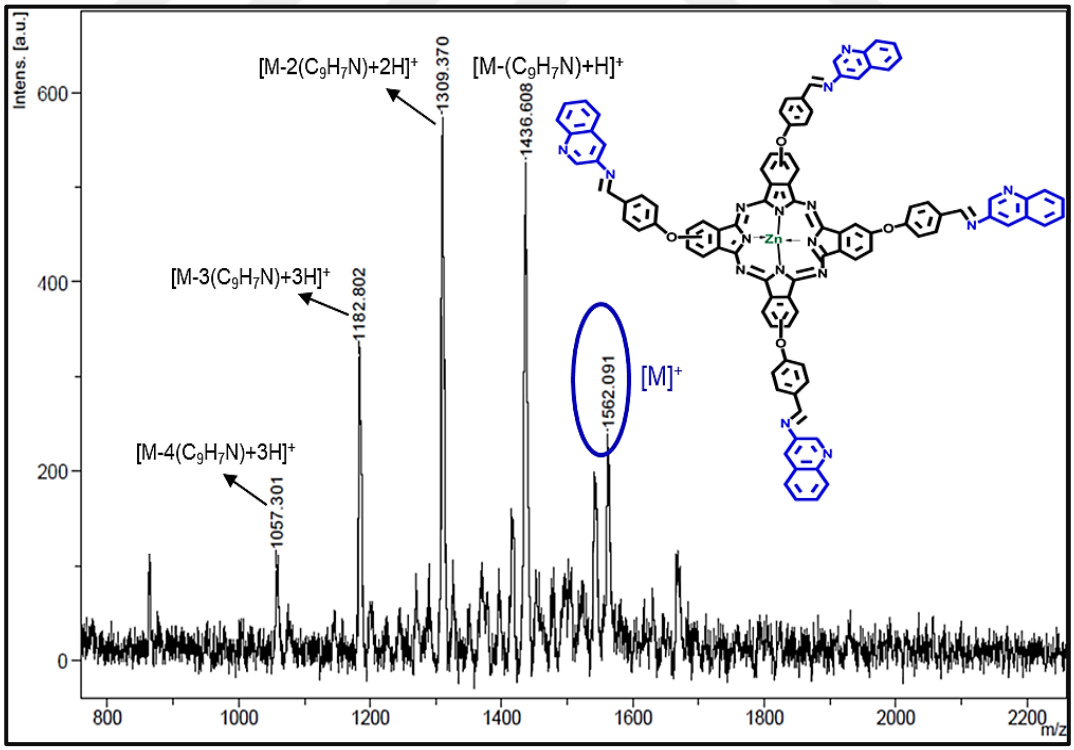
Şekil 5.29 Bileşik 8'e ait kütle spektrumu



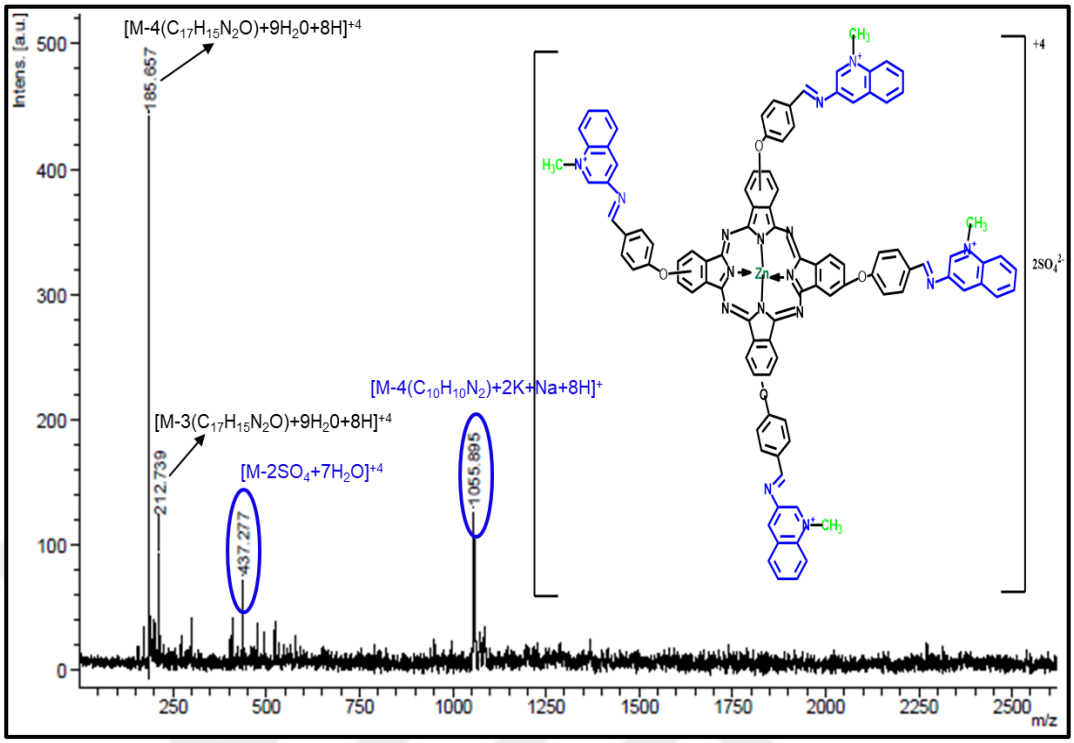
Şekil 5.30 Bileşik 9'a ait kütle spektrumu



Şekil 5.31 Bileşik 10'a ait kütle spektrumu



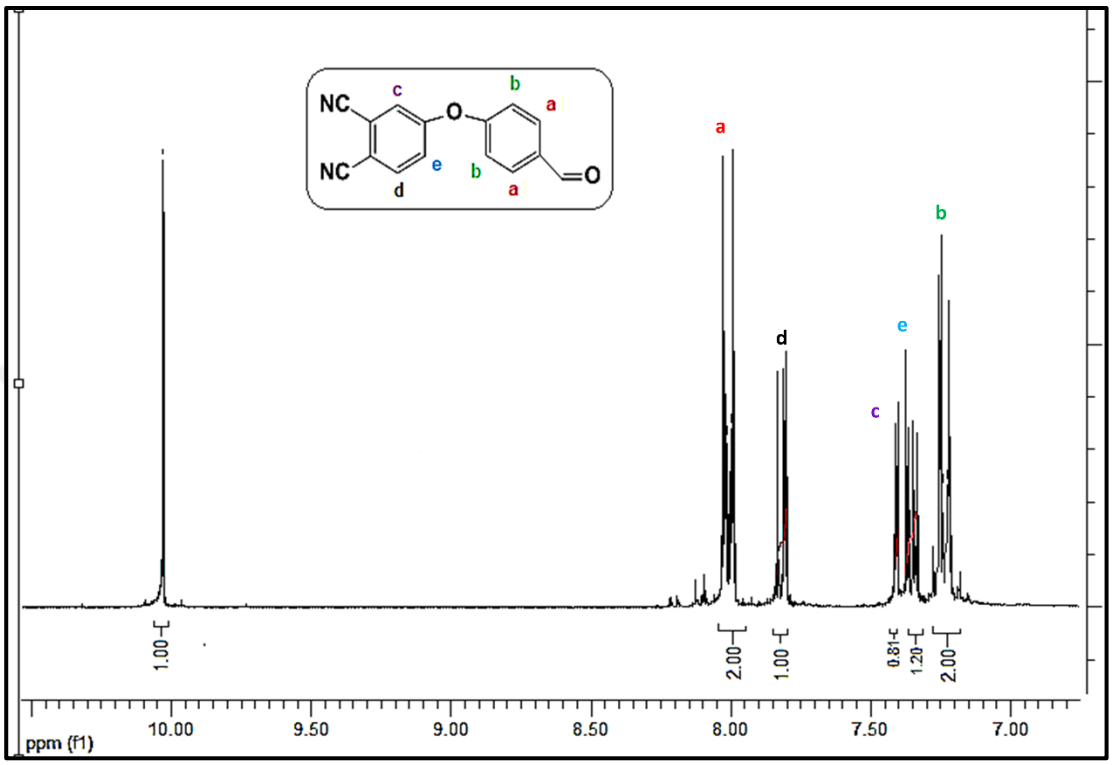
Şekil 5.32 Bileşik 11'e ait kütle spektrumu



Şekil 5.33 Bileşik 12'ye ait kütle spektrumu

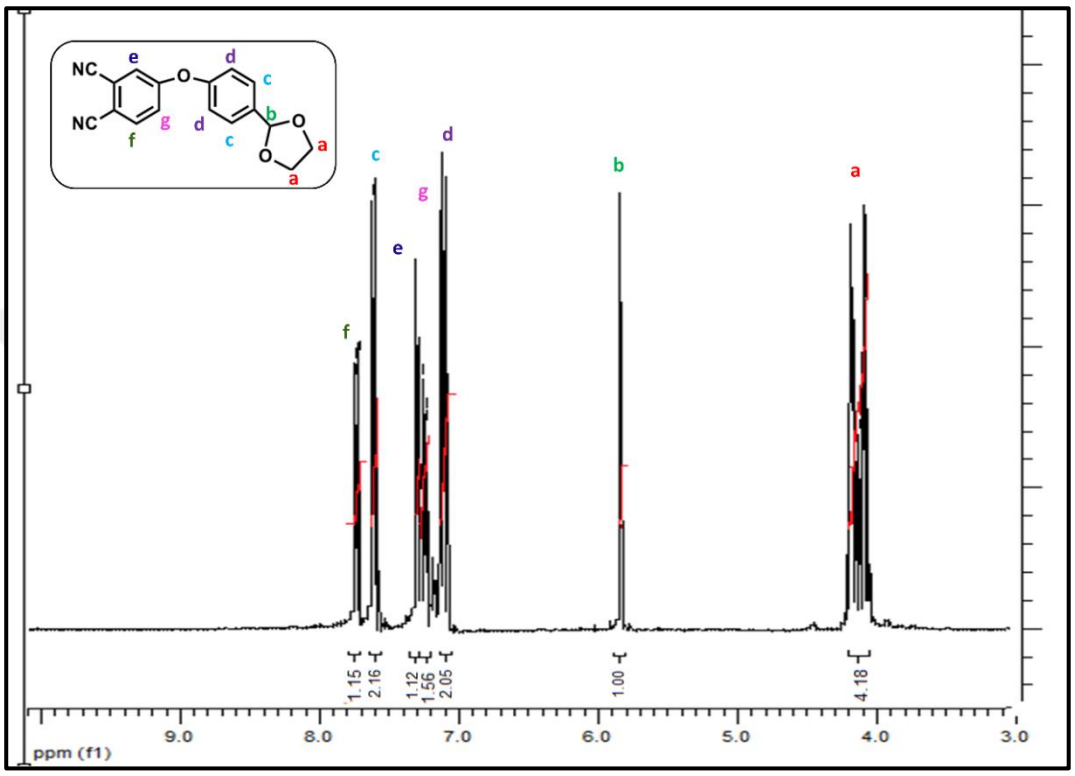
UV ve IR Spektroskopilerinde molekülün fonksiyonel grupları, belirlenir. NMR Spektroskopisi, atom çekirdeğinin manyetik karakterine bağlı olarak, molekülün iskeleti hakkında bilgi verir.

Elde edilen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde Bileşik **1**'in dötero kloroform içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.34) toplam 8 protona ait kimyasal kayma değerleri 10.05 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, 2H) ppm'de görülmüştür ve yapıyı desteklemektedir.



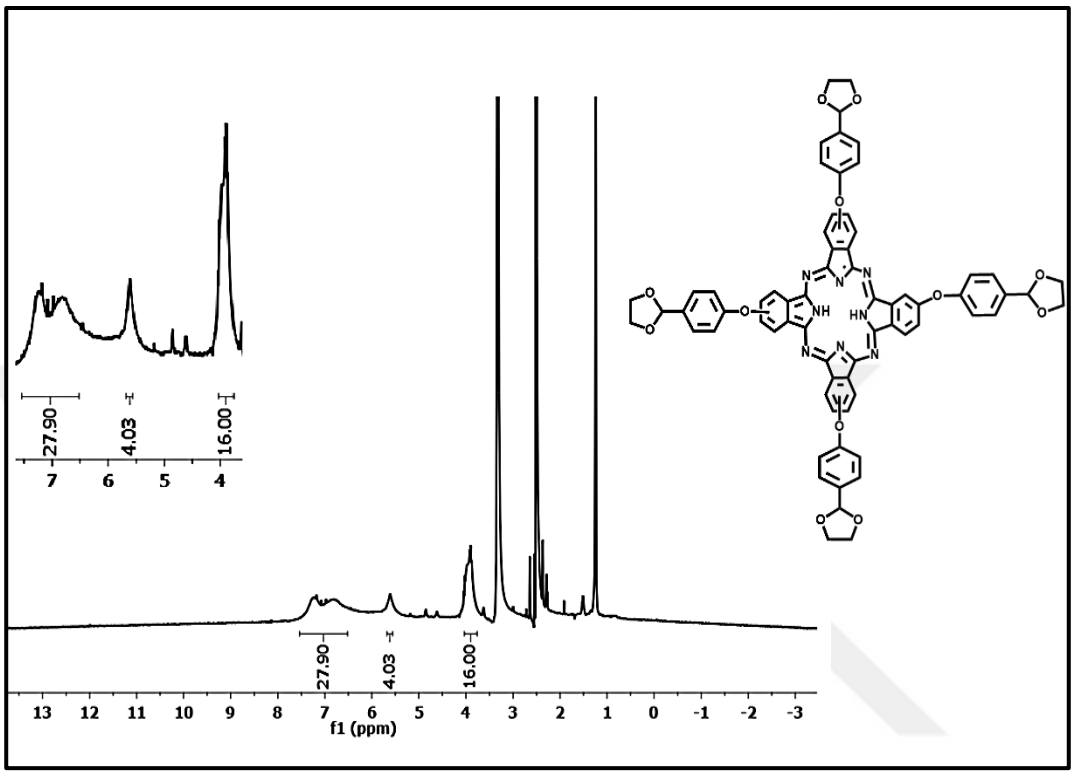
Şekil 5.34 Bileşik 1'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

Bileşik **2**'nin dötero kloroform içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumu (Şekil 5.35) incelendiğinde, bileşik **1**'e ait olan aldehit protonunun kaybolması ve toplam 12 protona ait kimyasal kayma değerleri 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.30 (s,1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 5.85 (s,1H), 4.20-4.10 (m, 4H) ppm'de görülmüştür ve yapıyı desteklemektedir.



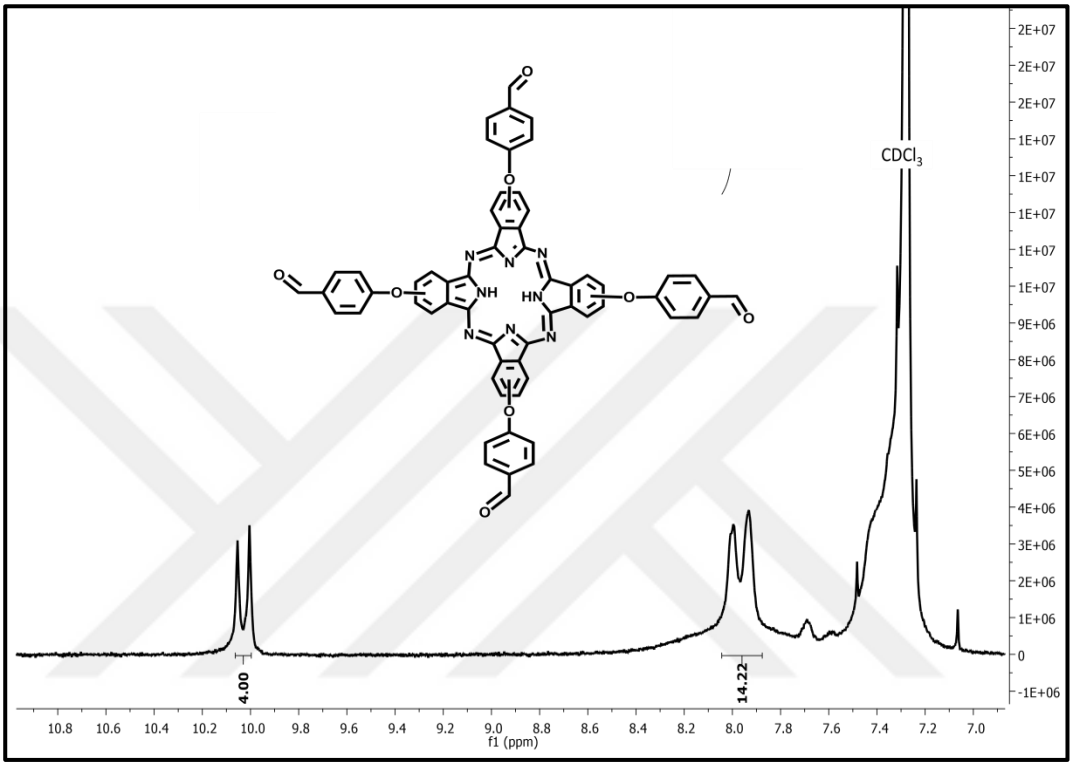
Şekil 5.35 Bileşik 2'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu

Bileşik **3**'ün dötero DMSO içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.36), kimyasal kayma değerleri aromatik bölge için 7.50-6.60 (m, 28H, ArH) ppm'de, asetal grubuna ait olan protonların pikleri 5.56 (s, 4H), 3.90 (d, 16H) ppm'de görülmüştür ve yapıyı desteklemektedir. H_2Pc halkasına ait NH pikleri görülmemiştir.



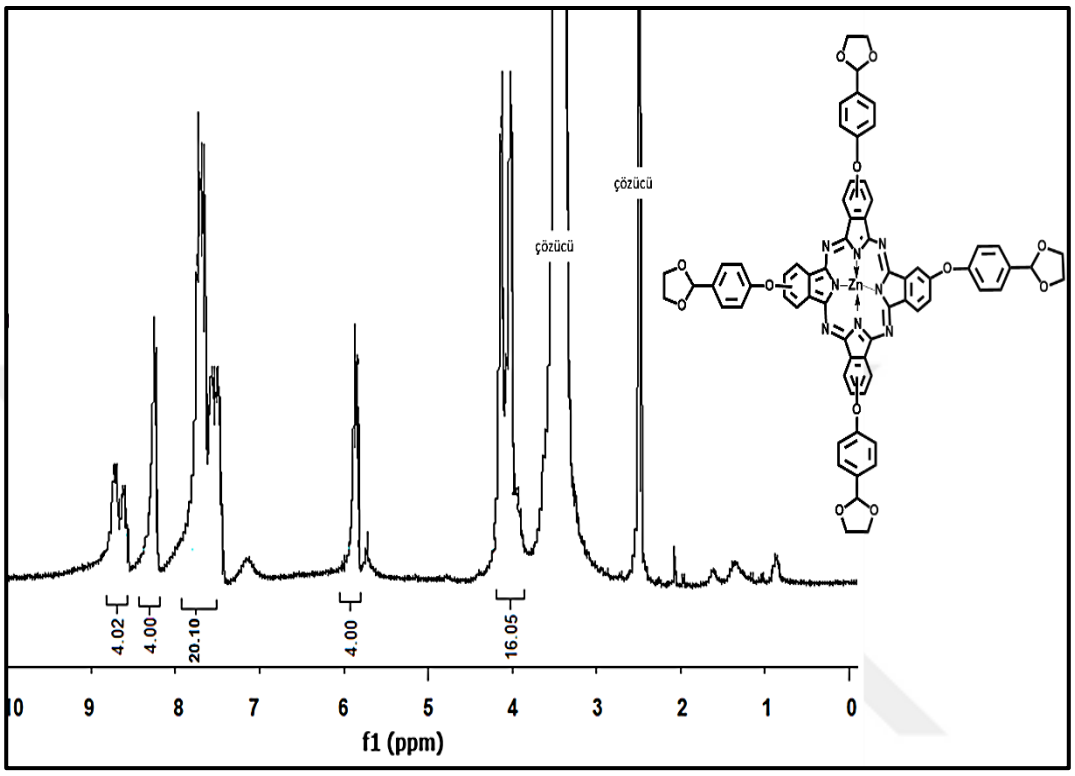
Şekil 5.36 Bileşik 3'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

Bileşik **4**'ün dötero kloroform içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.37), aldehit protona ait pikin 10.05-10.00 (d, 4H) ppm'de gözlenirken asetal grubuna ait proton piklerinin olmaması yapıyı desteklemektedir. Çözüzü pikinin aromatik bölgeyi kapatması nedeniyle Formilfenoksi ve Pc grubuna ait aromatik proton piklerinin kimyasal kayma değerleri belirlenememiştir.



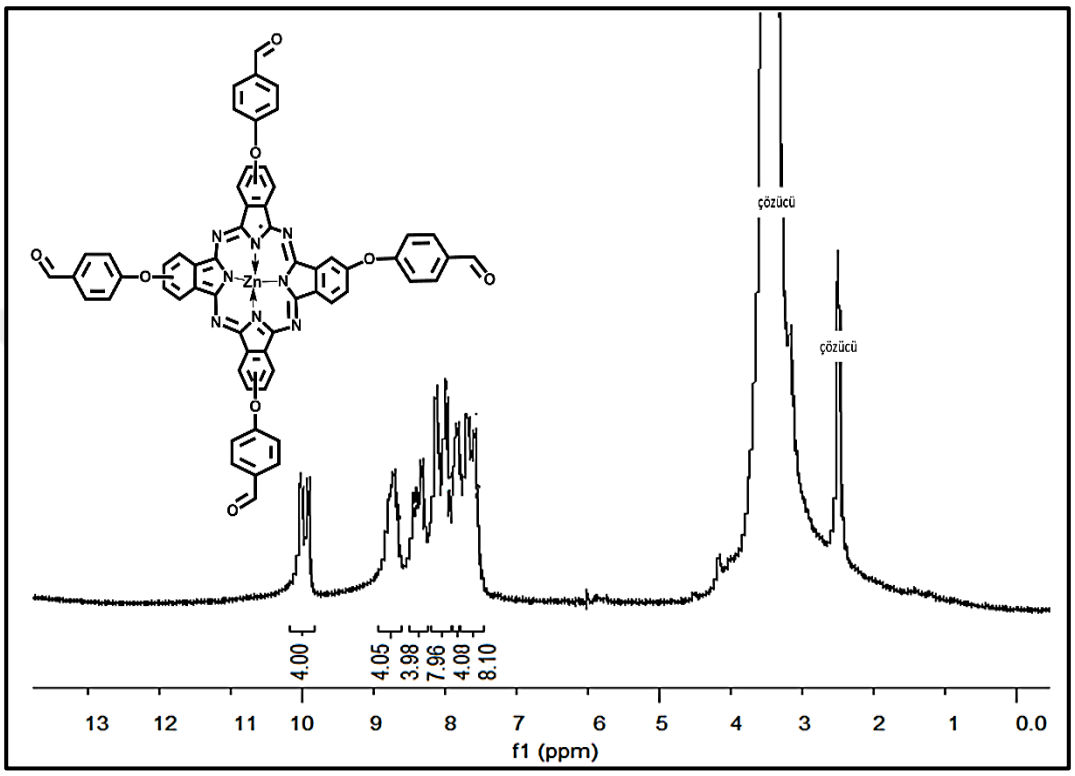
Şekil 5.37 Bileşik 4'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

Bileşik **5**'in dötero DMSO içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.38), toplam 48 protona ait kimyasal kayma değerleri aromatik bölge için 8,75-8.62 (m, 4H, ArH), 8.24 (d, 4H, ArH), 7.73-7.45 (dd, 20H, ArH) ppm'de, asetal grubuna ait olan protonların pikleri 5.82 (d, 4H), 4.01 (d, 16H) ppm'de görülmüştür ve yapıyı desteklemektedir.



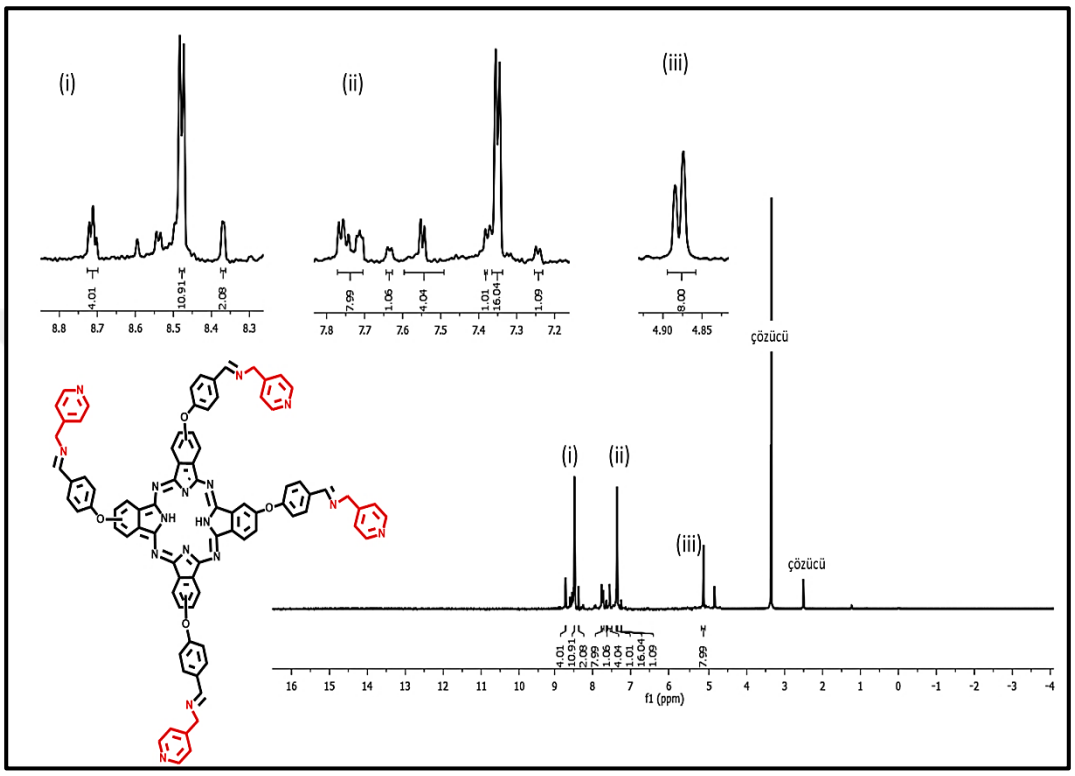
Şekil 5.38 Bileşik 5'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

Bileşik **6**'nın dötero DMSO içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.39), aldehit protona ait pikin 10.00-9,85 (d, 4H) ppm'de gözlenirken asetal grubuna ait proton piklerinin olmaması ve 8.71 (s, 4H, ArH), 8.42-8.30 (m, 4H, ArH), 8.01 (d, 8H, ArH), 7.78 (s, 4H, ArH), 7.60 (d, 8H, ArH) ppm'de görülen kimyasal kayma değerleri yapıyı desteklemektedir.



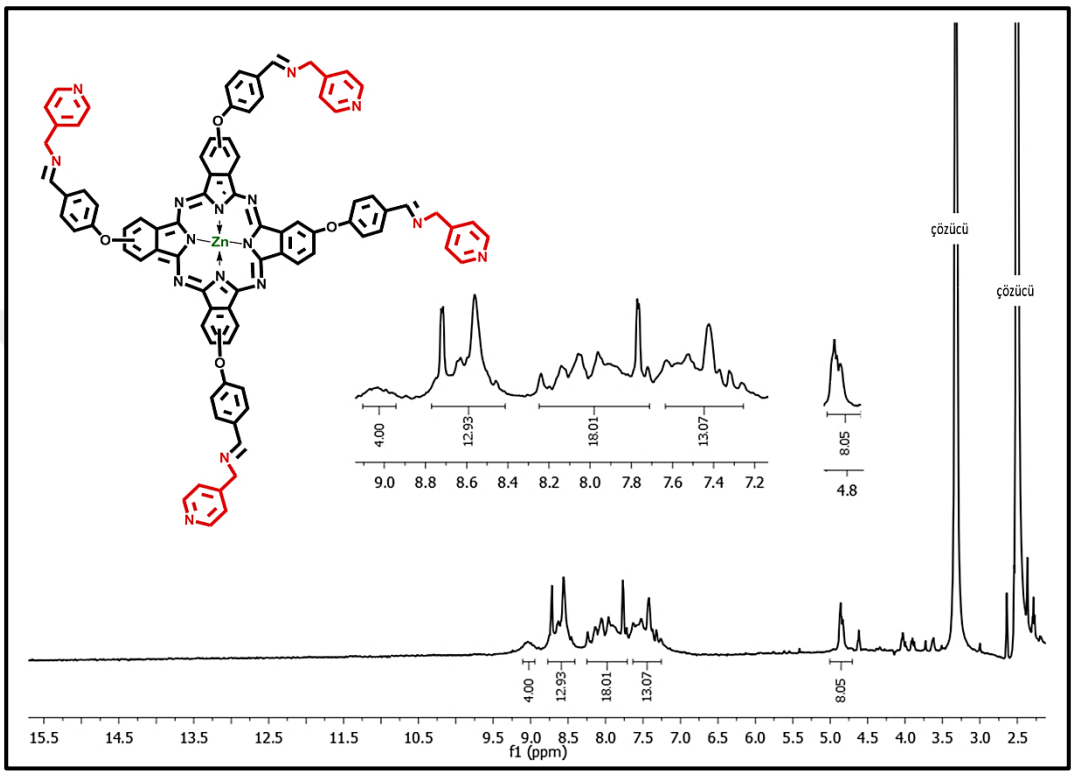
Şekil 5.39 Bileşik 6'ya ait ^{1}H-NMR spektrumu

Piridin sübstitüe H_2Pc **7**'nin oluşumunu incelemek için dötero DMSO içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.40), aldehid protona ait pikinin kaybolması, 8.73-8.68 ppm aralığında azometin grubuna ait pik oluşumu, piridin grubundan kaynaklanan 4.90-4.85 (d, 8H) ppm'de CH piklerinin oluşumu yapıyı desteklemektedir. H_2Pc halkasına ait NH pikleri görülmemiştir.



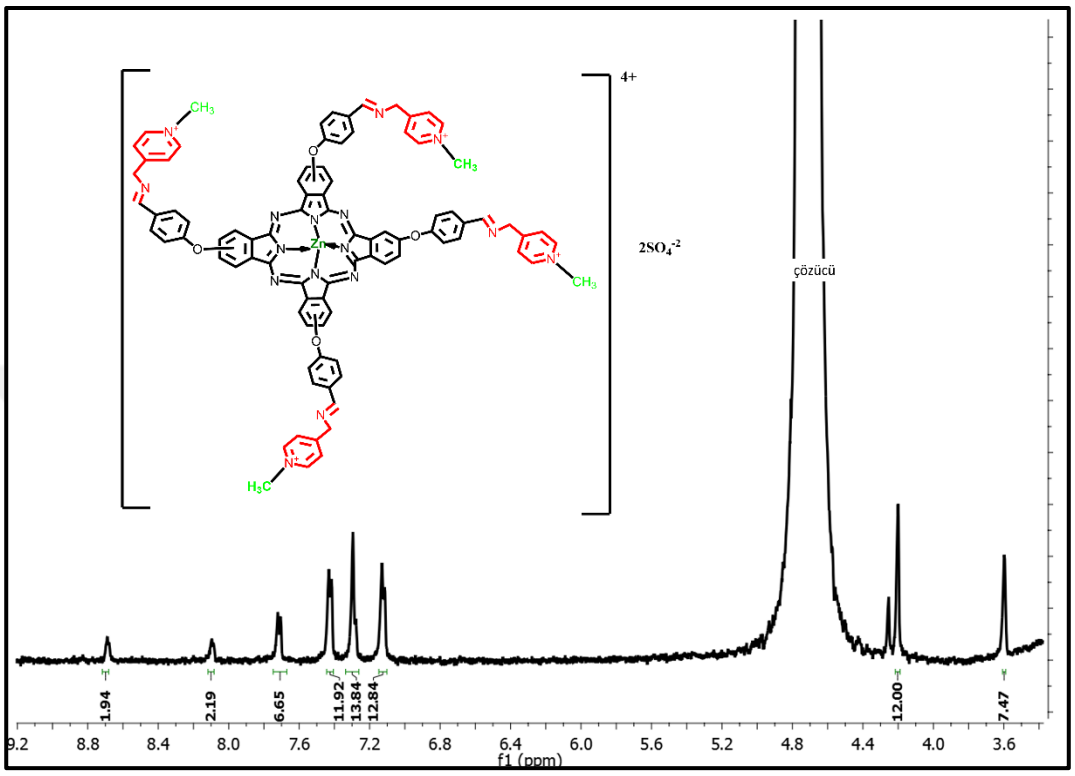
Şekil 5.40 Bileşik 7'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu

Piridin sübstitüe ZnPc **8**'in oluşumunu incelemek için dötero DMSO içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.41), 9.04-8.95 ppm aralığında azometin grubuna ait pik oluşumu, 8.77-8.46 (m, 13H), 8.22-7.80 (m, 18H), 7.60-7.24 (m, 13H) ve piridin grubundan kaynaklanan 4.86-4.83 (d, 8H) ppm'de CH_2 piklerinin oluşumu yapıyı desteklemektedir.



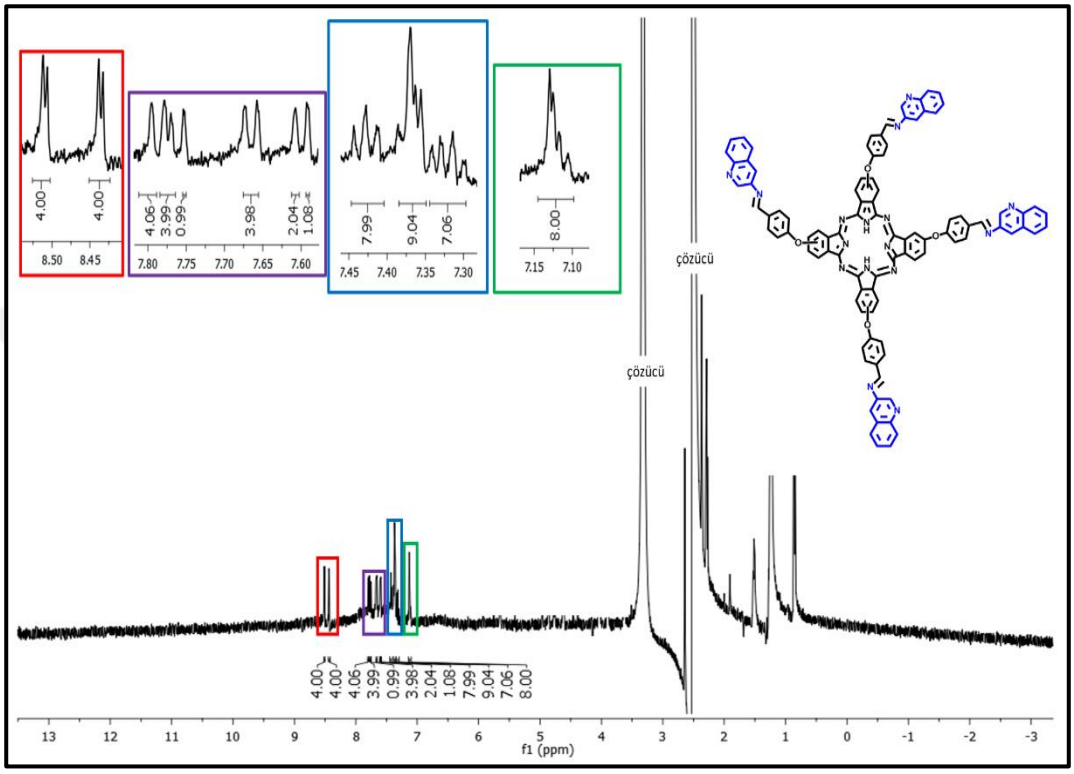
Şekil 5.41 Bileşik 8'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

Piridin sübstitüe QZnPc **9**'unn oluşumunu incelemek için dötero su içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.42), 4,28 (12H, s) ppm'de metil (CH_3) grubuna ait pik oluşumu ve toplam 68 protona ait kimyasal kayma değerleri aromatik bölge için yapıyı desteklemektedir.



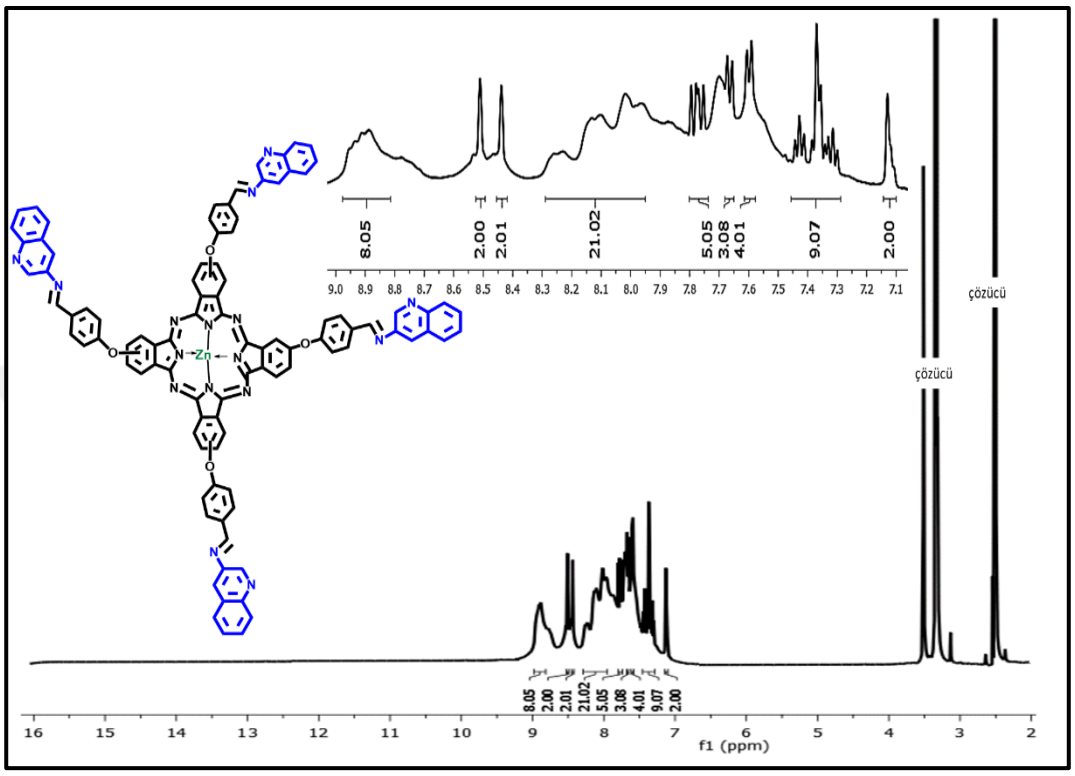
Şekil 5.42 Bileşik 9'a ait ^{1}H-NMR spektrumu

Kinolin sübstitüe H_2Pc **10**'un oluşumunu incelemek için dötero DMSO içinde alınan 1H-NMR spektrumunda (Şekil 5.43), aldehid protona ait pikinin kaybolması, 7.79 ppm'de azometin grubuna ait pik oluşumu, kinolin grubundan kaynaklanan 8.51 (s, 4H) ve 8.44 (s, 4H) ppm'de sırasıysa =NCCH= ve =NCHC= gruplarına ait piklerinin görülmesi yapıyı desteklemektedir. H_2Pc halkasına ait NH pikleri görülmemiştir.



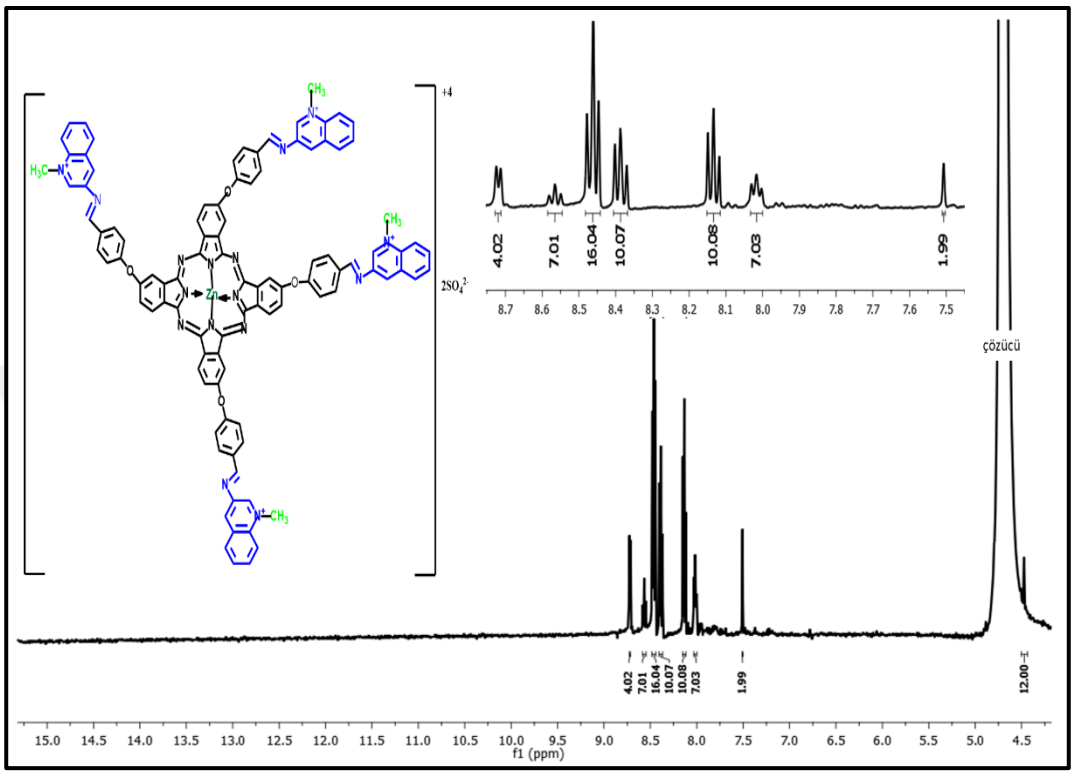
Şekil 5.43 Bileşik 10'a ait ^{1}H-NMR spektrumu

Kinolin sübstitüe ZnPc **11**'in oluşumunu incelemek için dötero DMSO içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.44), kinolin grubundan kaynaklanan 9.00-8.77 (b, 8H) , 8.51 (s, 2H) ve 8.44 (s, 2H) ppm'de azometin gruplarına ait piklerinin görülmesi ve toplam 56 protona ait kimyasal kayma değerleri yapıyı desteklemektedir.



Şekil 5.44 Bileşik 11'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

Kinolin sübstitüe QZnPc **12**'nin oluşumunu incelemek için dötero su içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 5.42), 4.48 (12H, s) ppm'de metil (-CH_3) grubuna ait pik oluşumu ve toplam 68 protona ait kimyasal kayma değerleri aromatik bölge için yapıyı desteklemektedir.

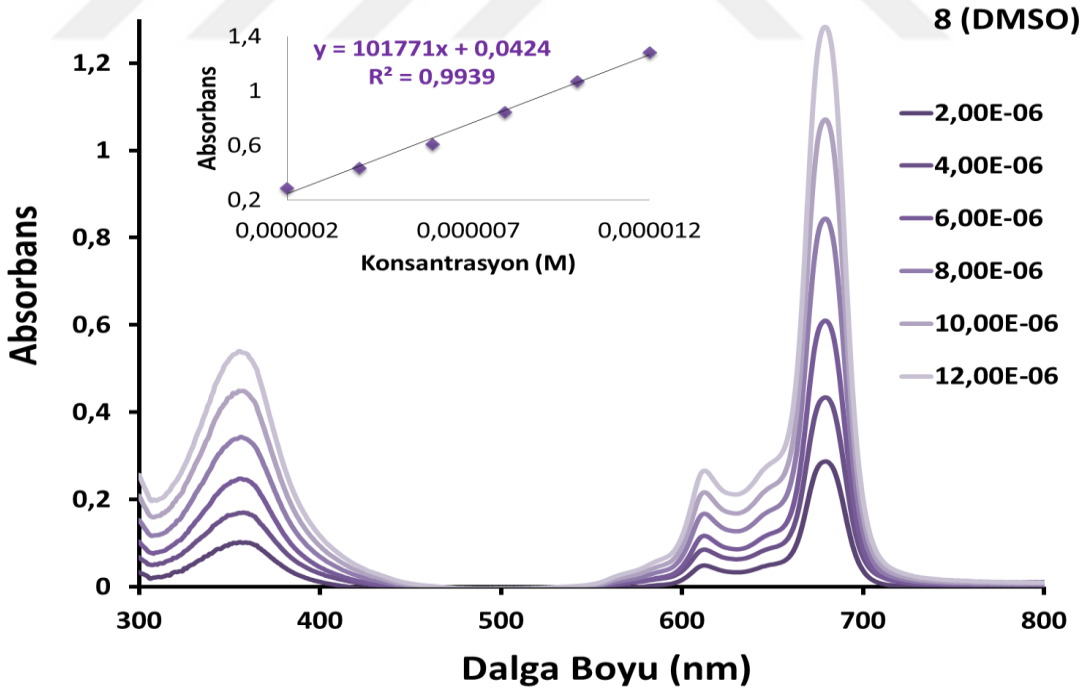


Şekil 5. 45 Bileşik 12'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu

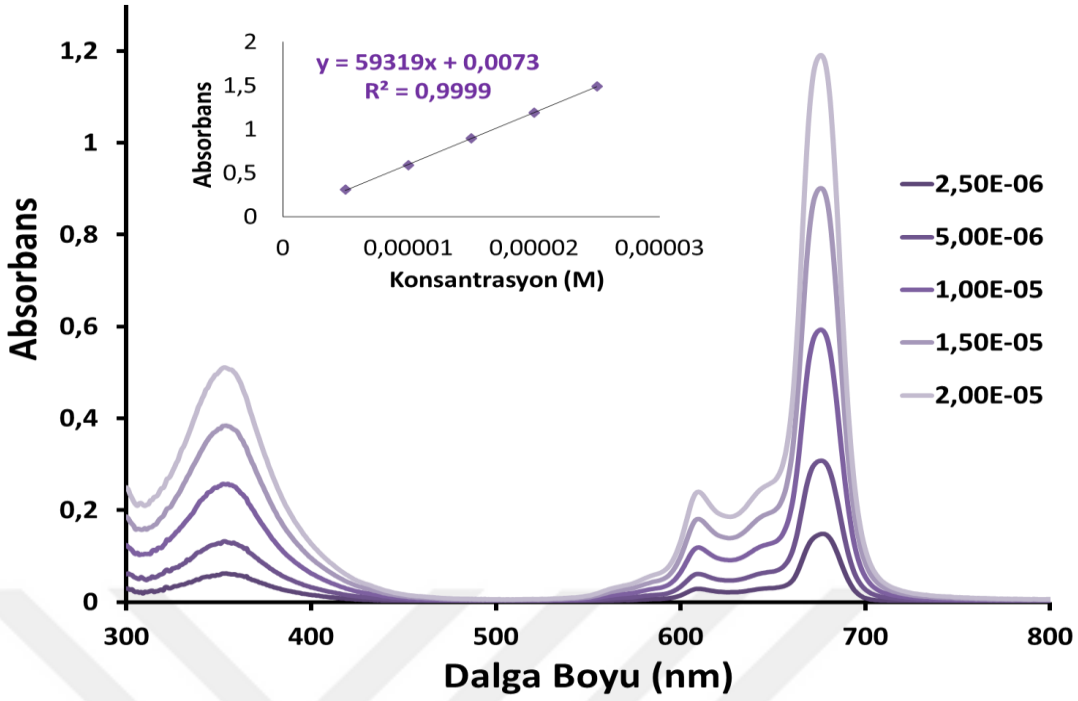
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

5.2.1 Sentezlenen Bileşiklerin Agregasyon Ölçümleri

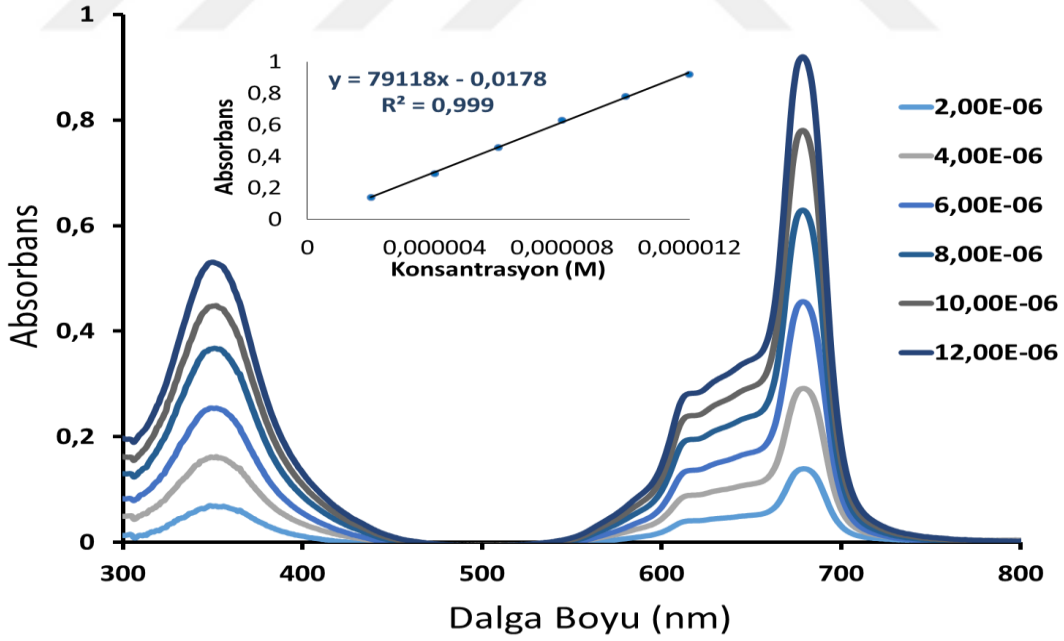
Ftalosiyaninlerin UV-vis spektrumları çözücüye ve konsantrasyona bağlıdır. Yüksek konsantrasyonlarda veya yüksek protik karakterli çözücülerle agregalar oluşur. Elektron veren bir grubun veya hacimli sübstitüentlerin kullanılması sırasıyla, Q bantlarında batokromik bir kaymaya veya agregasyonların engellenmesine neden olur. Agregasyon ölçümlerinde, tez kapsamında sentezlenen **5,6, 8** ve **11** no'lu bileşikler DMSO ve DMF içerisinde, kuaternize metalli ftalosiyanin bileşikler **9** ve **12** DMSO ve su+Triton X-100 içerisinde, metalsiz ftalosiyanin DMSO+Triton X-100 ve DMF +Triton X-100 içerisinde doğrusal (orantılı) olarak artan derişimlerdeki (absorpsiyon spektrumları elde edilerek agregasyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 5.46-Şekil 5.55). Metalsiz ftalosiyanin **7** bileşiğinin DMSO ve DMF içerisindeki agregasyon davranışı kırılamadığı için konsantrasyona bağlı olarak agregasyon ölçümü yapılamamıştır.



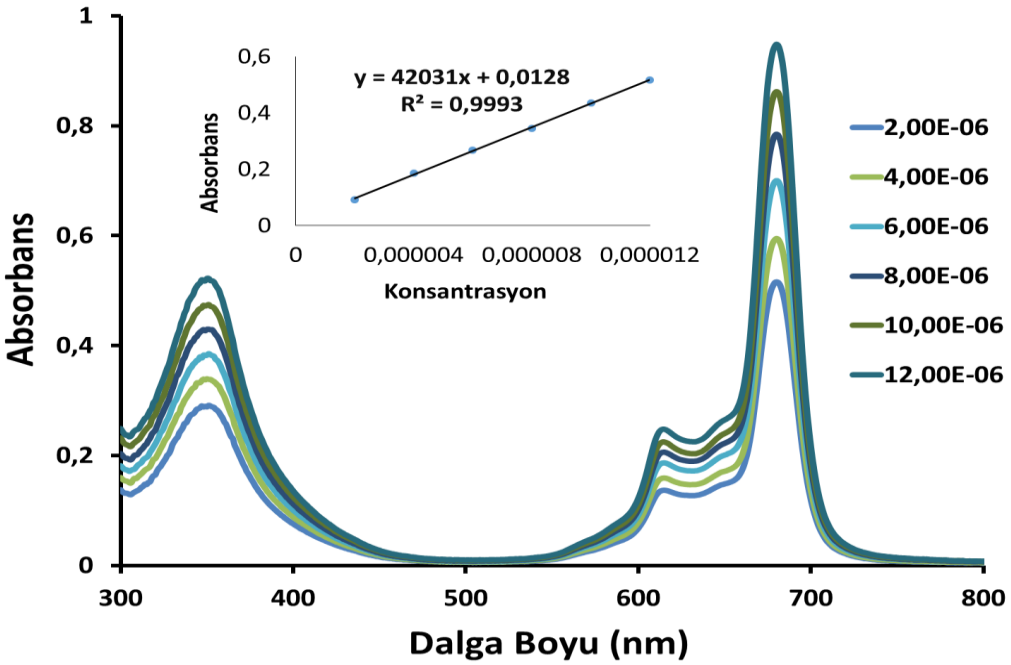
Şekil 5.46 Bileşik 8'in DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



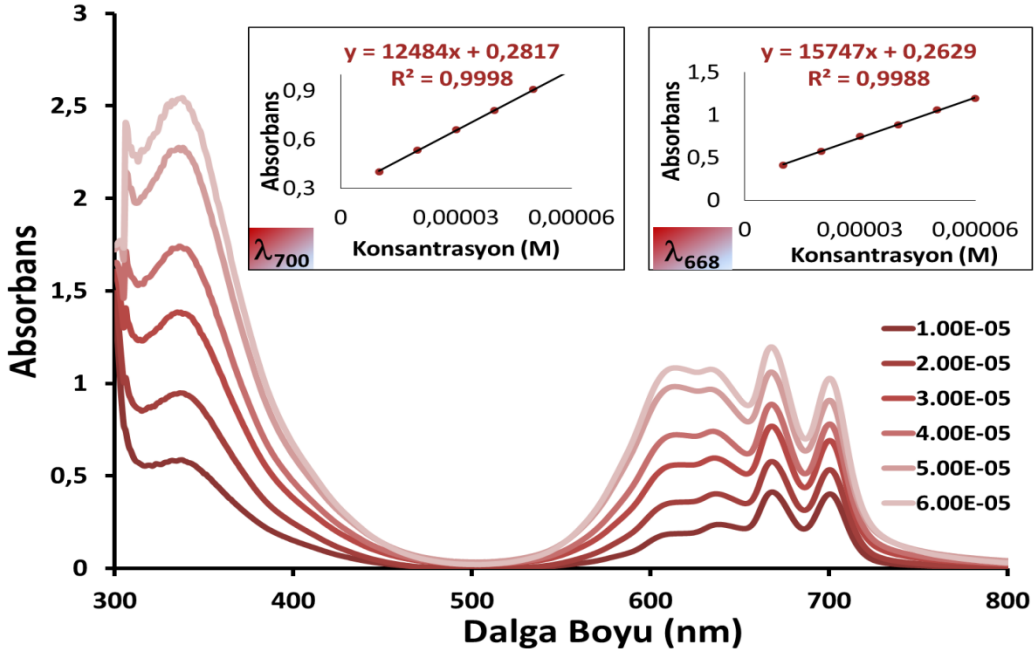
Şekil 5.47 Bileşik 8'in DMF çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



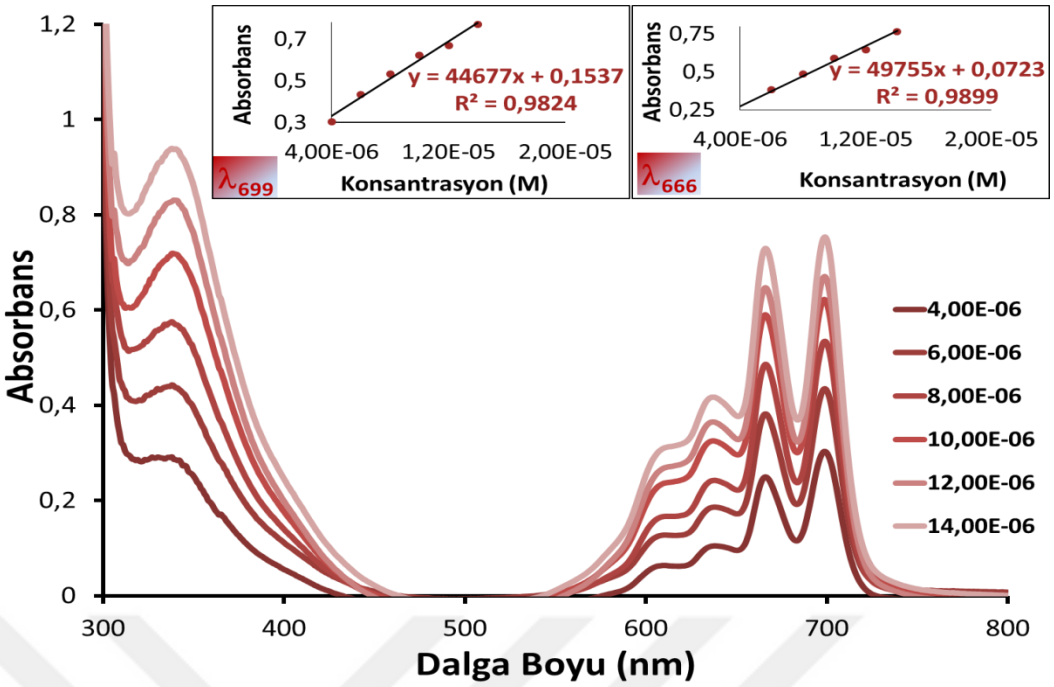
Şekil 5.48 Bileşik 9'un DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



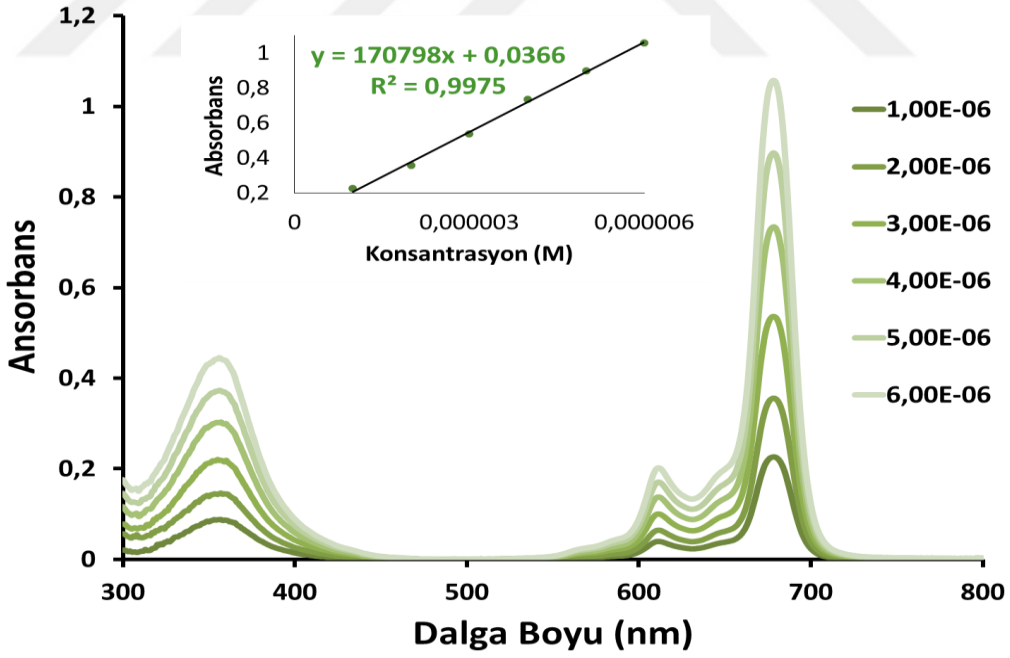
Şekil 5.49 Bileşik 9'un Triton X-100 ilave edilmiş su çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



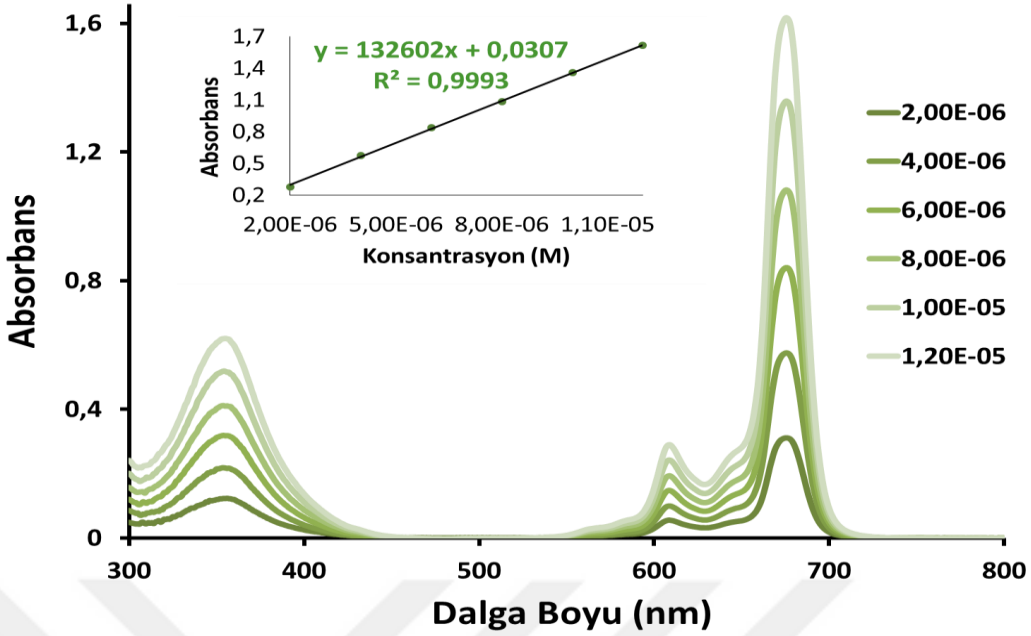
Şekil 5.50 Bileşik 10'un Triton X-100 ilave edilmiş DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



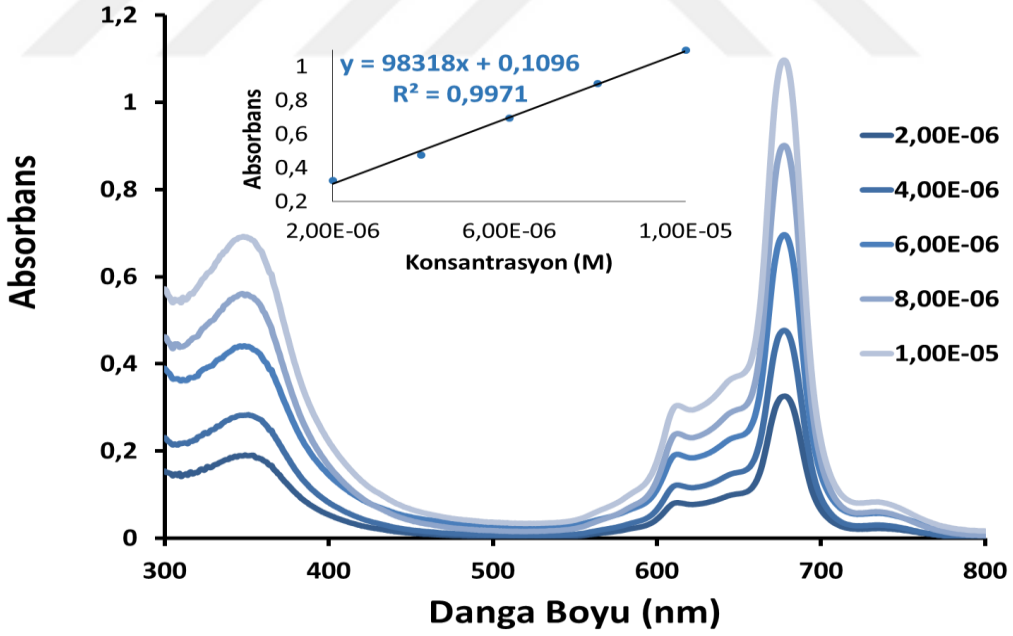
Şekil 5.51 Bileşik 10'un Triton X-100 ilave edilmiş DMF çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



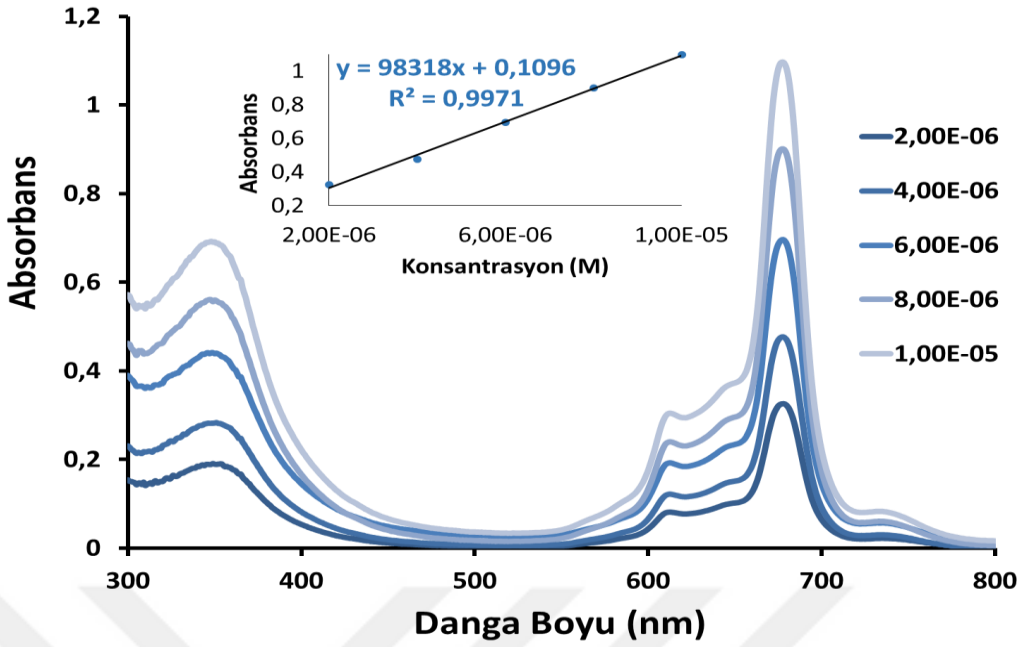
Şekil 5.52 Bileşik 11'in DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



Şekil 5.53 Bileşik 11'in DMF çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları



Şekil 5.54 Bileşik 12'nin DMSO çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları

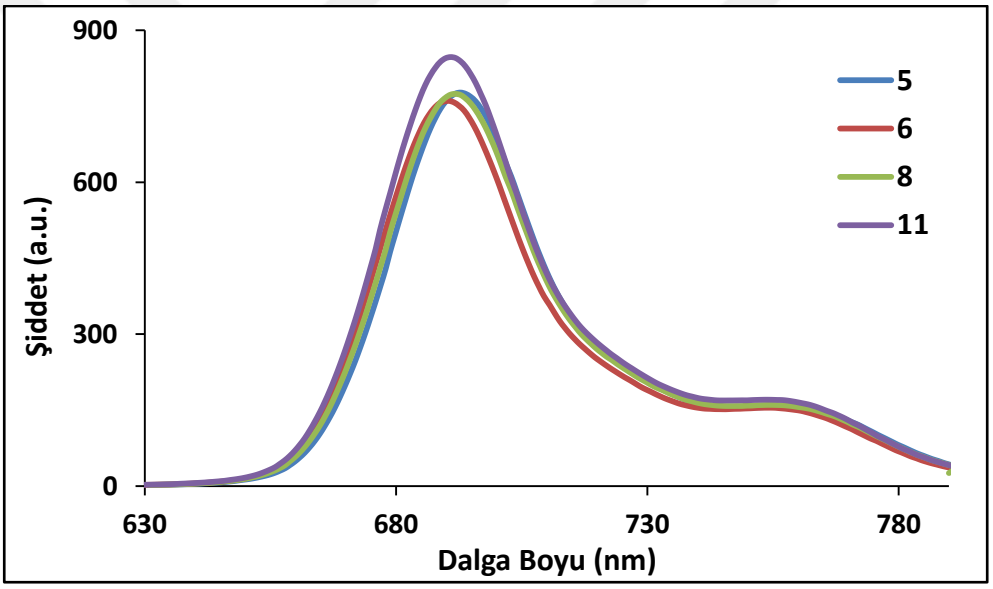


Şekil 5.55 Bileşik 12'nin Triton X-100 ilave edilmiş su çözücüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları

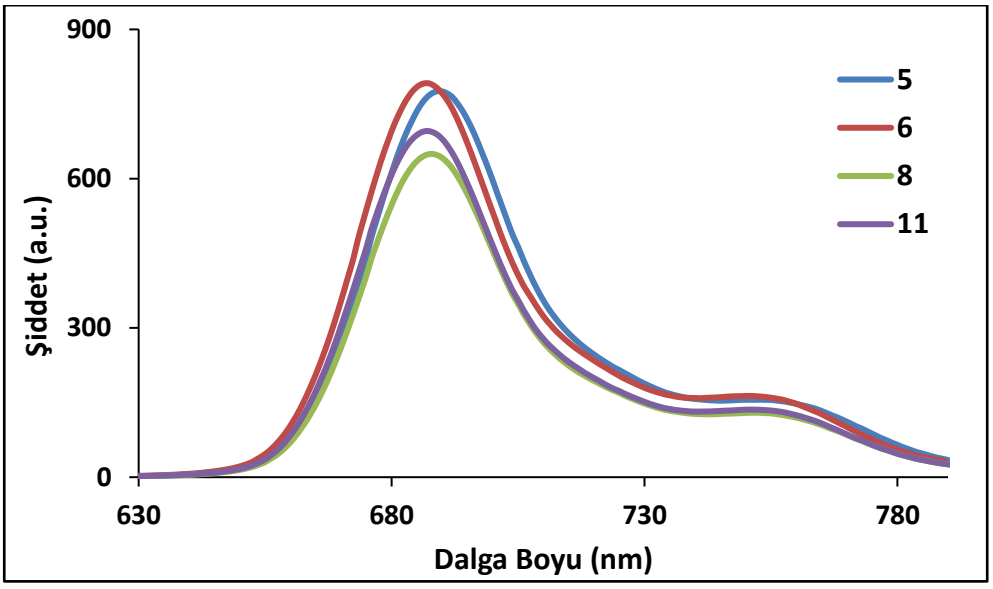
UV-vis spektrumları incelendiğinde, derişim arttıkça absorpsiyonda herhangi bir azalma veya dalga boylarında maviye kayma gözlenmemiştir. Bir bileşiğin belirli bir dalga boyunda ışığı absorplama ölçüsüne molar absorpsiyon katsayısı (ε) denir. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler için molar absorpsiyon katsayıları, derişime bağlı absorpsiyon değişim grafiğinden hesaplanmıştır ve bu grafiklerin Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda **8, 9, 11** ve **12** bileşiklerinin DMSO içerisinde, 10 bileşiğinin DMSO+TritonX-100 çözücü sisteminde, **8, 10** ve **11** bileşiklerinin DMF içerisinde ve **9** ile **12** bileşiğinin su+Triton X-100 çözücü sisteminde çalışılan konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadıkları sonucuna ulaşılmıştır.

5.2.2 Floresans Kuantum Verimi (ϕ_F)

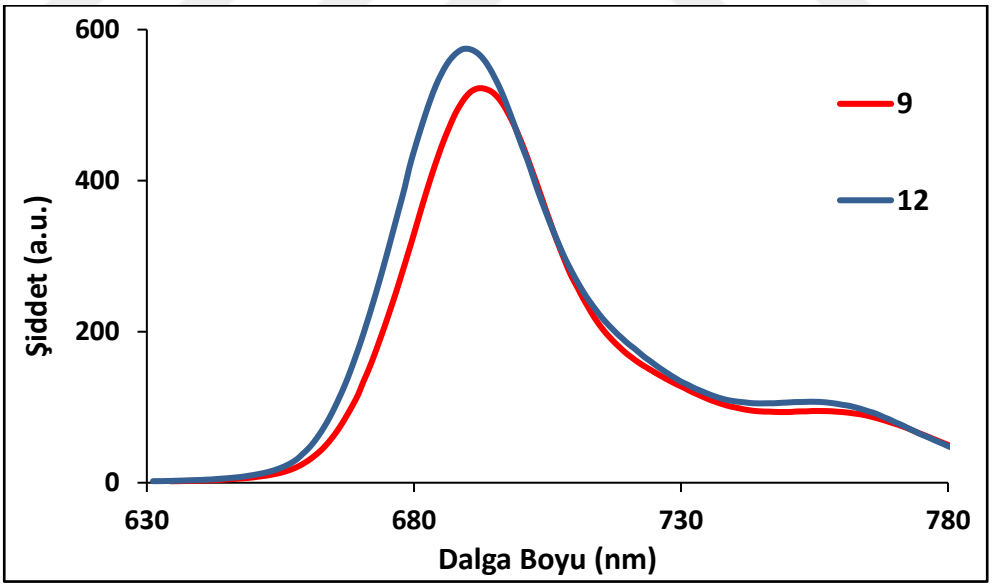
Jablonski diyagramına göre floresan emisyonu, ilk uyarılmış singlet durumdaki (S_1) bir elektron bir ışık fotonu üreterek singlet temel durumuna (S_0) geri döndüğünde meydana gelir. Yapılan çalışma ile sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin floresans özellikleri incelenmiş ve metalli ftalosiyanin bileşikler **5, 6, 8** ve **11** DMSO ve DMF içerisinde, kuaternize metalli ftalosiyanin bileşikler **9** ve **12** DMSO ve su+Triton X-100 içerisinde, metalsiz ftalosiyanin bileşik **10**'un ise DMSO+Triton X-100 ve DMF Triton X-100 içerisinde floresans özellik gösterdiği görülmüştür (Şekil 5.56-Şekil 5.60). Metalsiz ftalosiyanin **7** bileşiğinin DMSO ve DMF içerisindeki agregasyon davranışı kırılamadığı için floresans ölçümü yapılamamıştır.



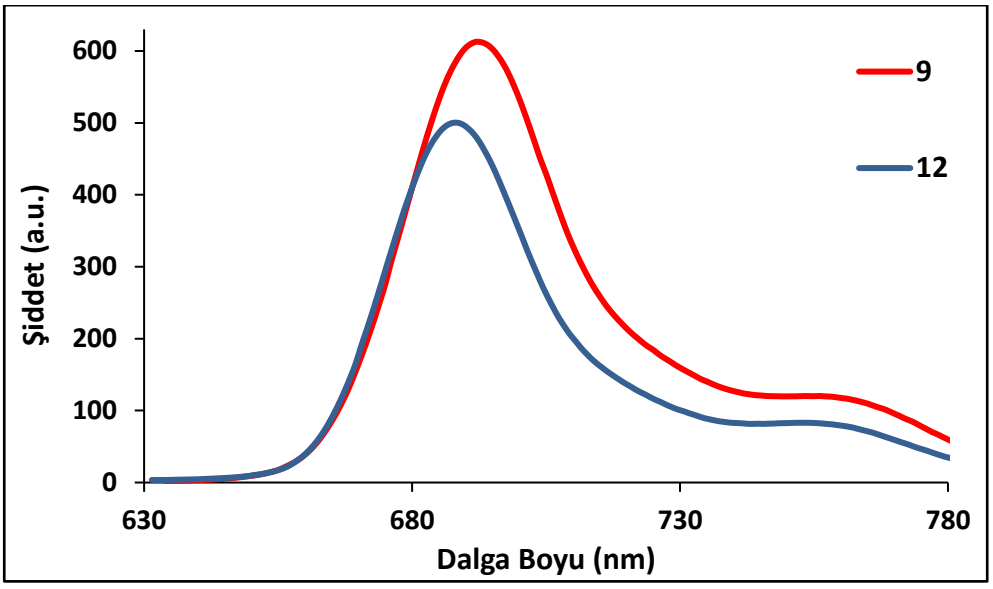
Şekil 5.56 5, 6, 8 ve 11 numaralı bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumları (λ_{Ex} = 612 nm)



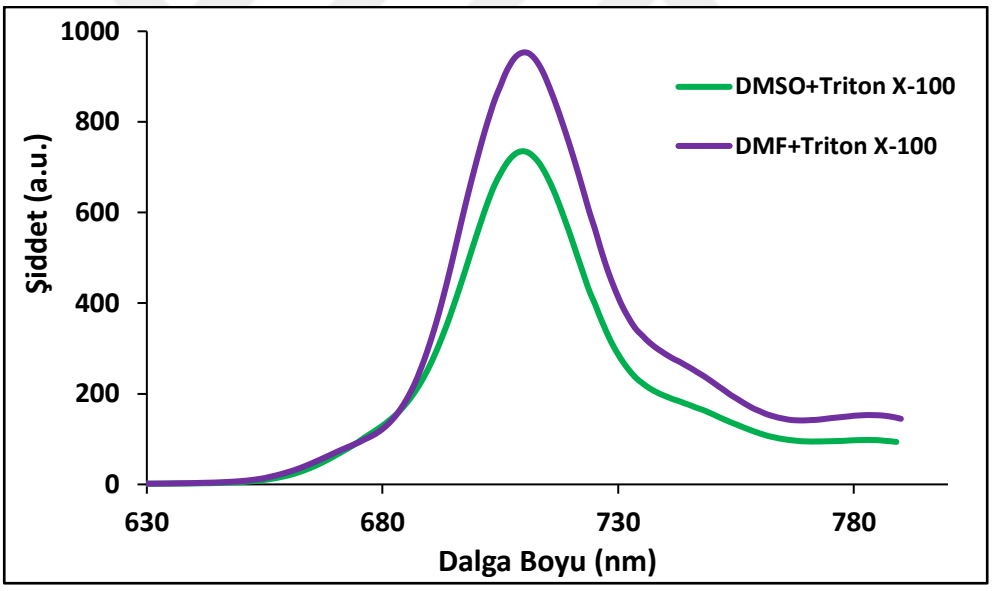
Şekil 5.57 5, 6, 8 ve 11 numaralı bileşiklerinin DMF içerisinde alınan emisyon spektrumları (λ_{Ex} = 609 nm)



Şekil 5.58 9 ve 12 numaralı bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan emisyon spektrumları (λEx = 615 nm)



Şekil 5.59 9 ve 12 numaralı bileşiklerinin Triton X-100 eklenen su içerisinde alınan emisyon spektrumları (λ_{Ex} = 615 nm)



Şekil 5.60 Bileşik 10'un DMSO+ Triton X-100 (λ_{Ex} = 611 nm) ve DMF+ Triton X-100 (λ_{Ex} = 609 nm) içerisinde alınan emisyon spektrumları

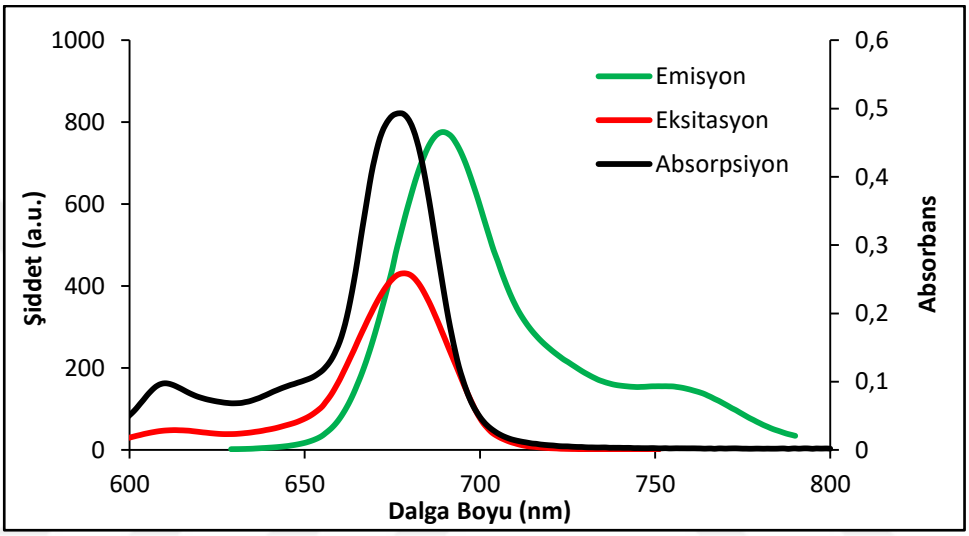
Floresans ölçümleri alınan bileşiklere ait floresans emisyon dalga boyu (λ_{em},) emisyon dalga boyunda alınan eksitasyon dalga boyu (λ_{ex}), Stokes kayması (Δ_{Stokes}) ve floresans kuantum verimleri (ϕ_F) Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.5 Bileşikler 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12'ye ait Floresans kuantum verimi (Φ_F), Absorpsiyon, Eksitasyon, Emisyon ve Stokes kayma değerleri

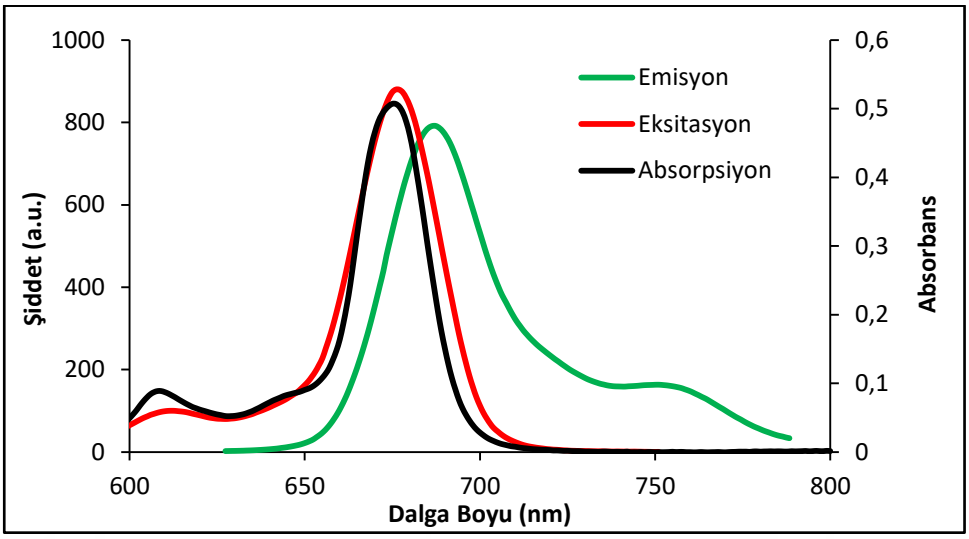
Bileşik	Çözücü	Q bandı (nm)	log ε	Eksitasyon λ_{Ex},(nm)	Emisyon λ_{Em},(nm)	Stokes Kayması Δ_{Stokes}, (nm)	Φ_F
5	DMSO[153]	679	5.04	681	691	12	0.08
5	DMF	677		678	689	12	0.23
6	DMSO[153]	678	5.24	679	690	12	0.11
6	DMF	676		676	687	11	0.25
8	DMSO	679	5.00	681	693	14	0.12
8	DMF	675	4.77	676	688	13	0.19
9	DMSO	679	4.89	681	693	14	0.28
9	Su+TX-100	680	4.62	683	692	12	0.14
10	DMSO+TX-100	700; 668	4.04; 4.19	699;671	710	10	0.25
10	DMF+TX-100	699; 666	4.82; 4.69	698;667	710	11	0.30
11	DMSO	678	5.23	678	690	12	0.14
11	DMF	676	5.11	677	687	12	0.24
12	DMSO	678	4.99	680	689	11	0.30
12	Su+TX-100	679	4.90	681	689	12	0.20

Sentezlenen bileşikler **5, 6, 8** ve **11** DMF içerisinde 609 nm'de, **8** ve **11** DMSO içerisinde 612 nm'de, **9** ile **12** DMSO ve su+ Triton X-100 içerisinde 615 nm'de, **10** ise DMSO+Triton X-100 ve DMF Triton X-100 içerisinde sırasıyla 611 nm ve 609 nm'de uyarılmıştır. Floresans kuantum verimi (ϕ_F) çalışmasında elde edilen absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları aşağıda verilmiştir (Şekil 5.61-5.72)

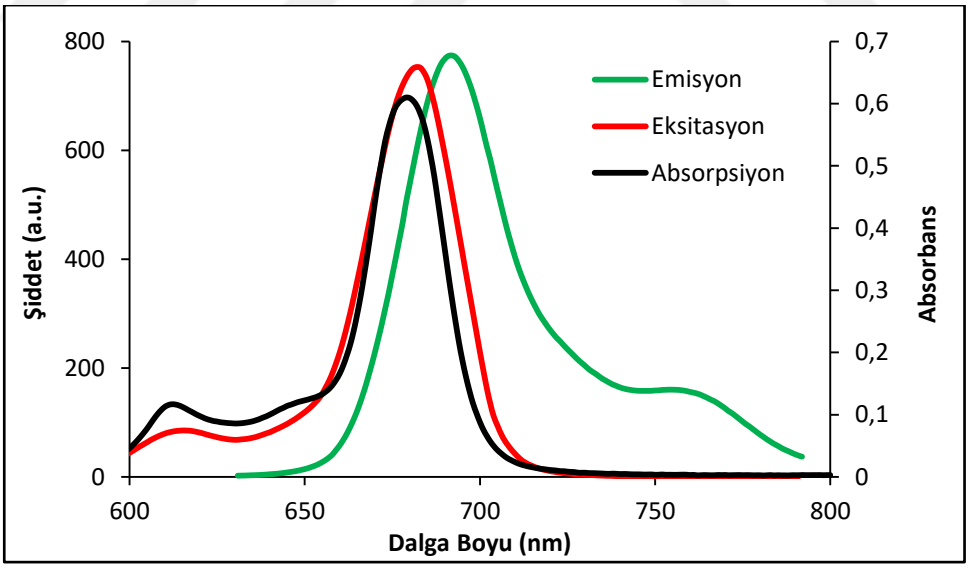
rı



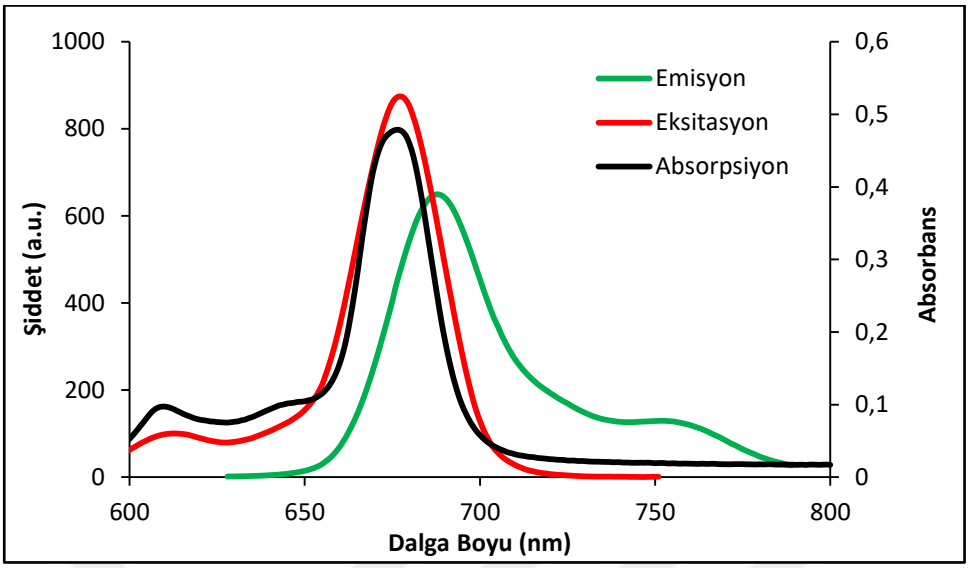
Şekil 5.61 Bileşik 5'in DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



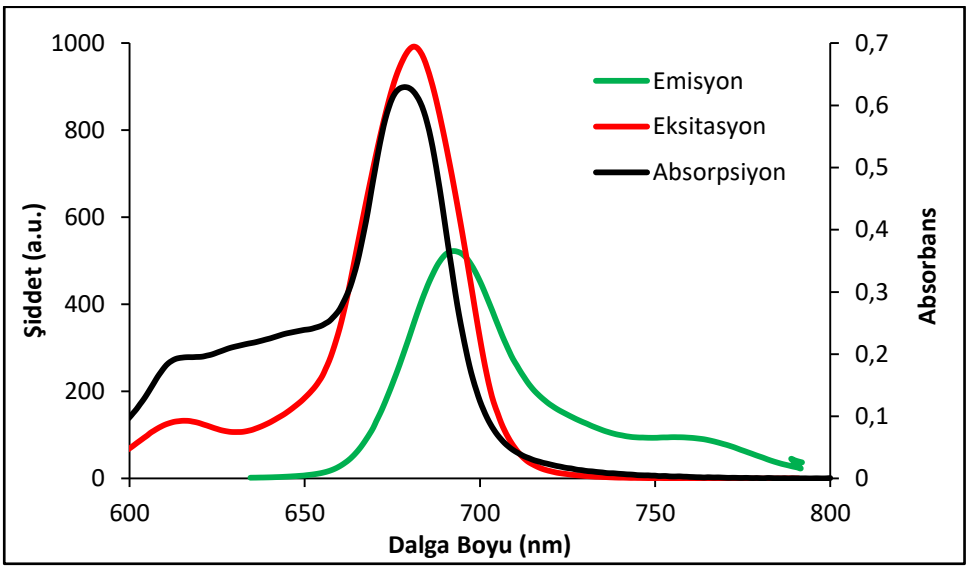
Şekil 5.62 Bileşik 6'nın DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



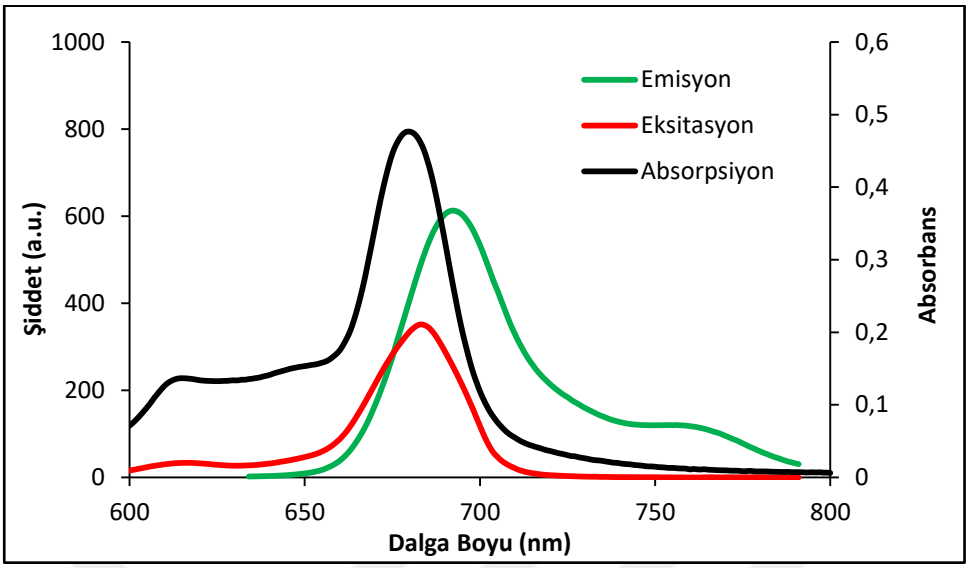
Şekil 5.63 Bileşik 8'nin DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



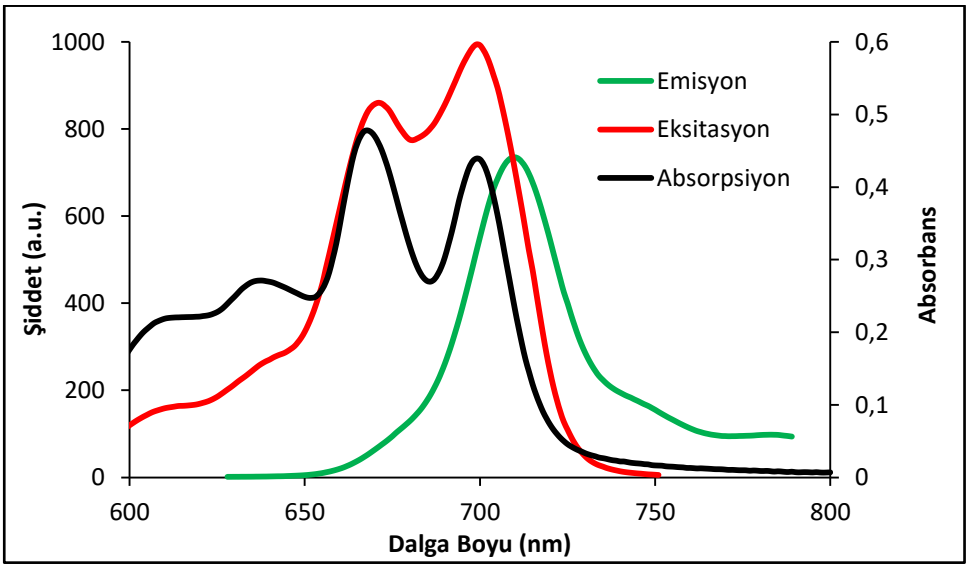
Şekil 5.64 Bileşik 8'in DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



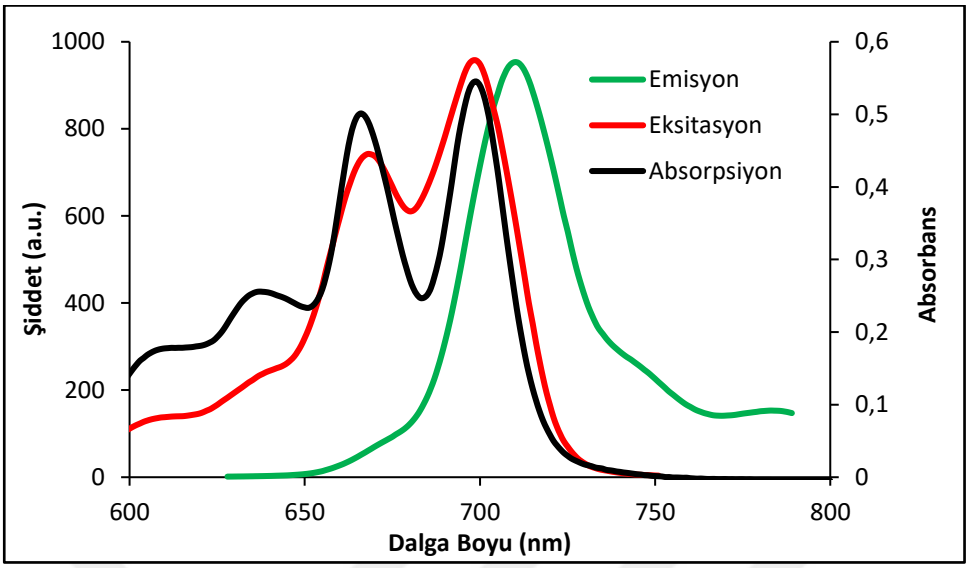
Şekil 5.65 Bileşik 9'un DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



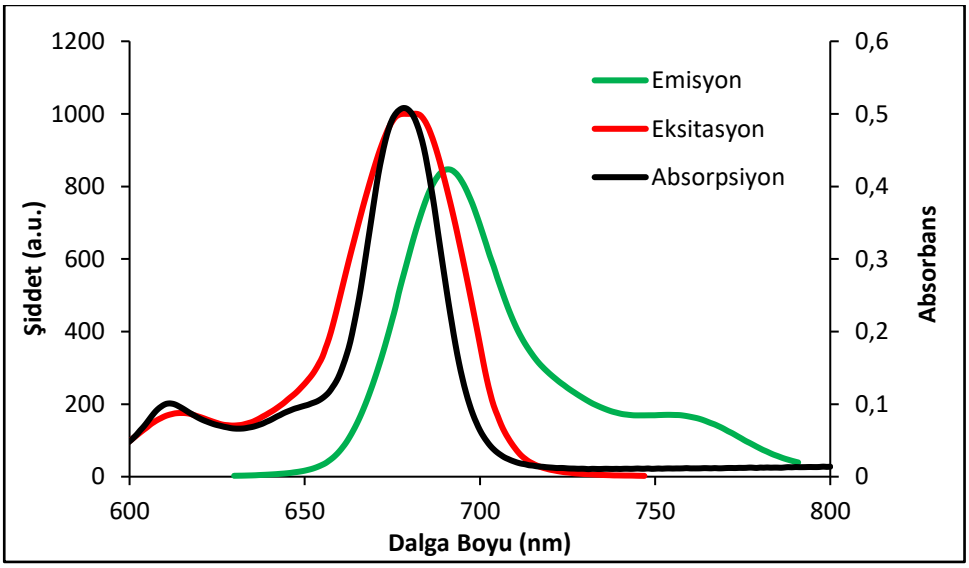
Şekil 5.66 Bileşik 9'un su+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



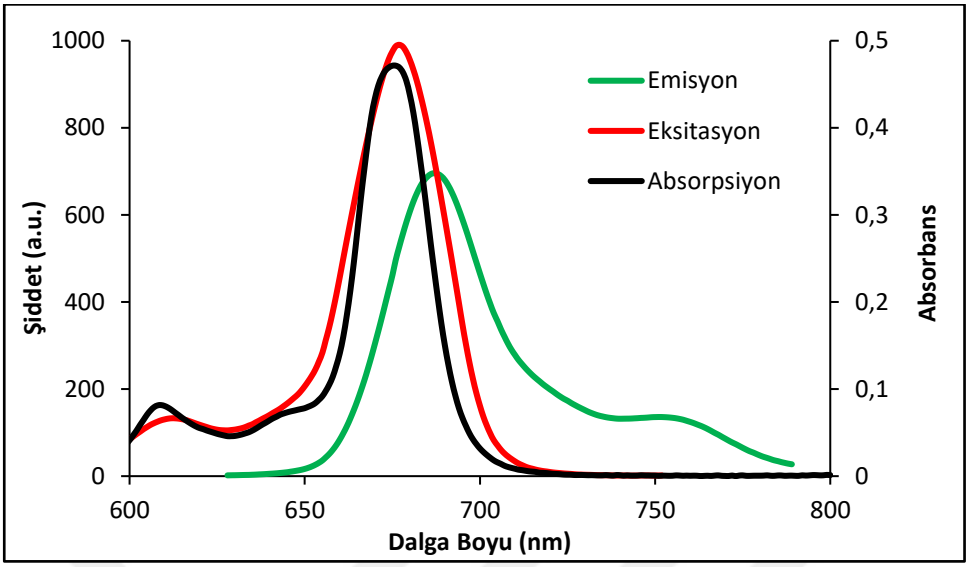
Şekil 5.67 Bileşik 10'un DMSO+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



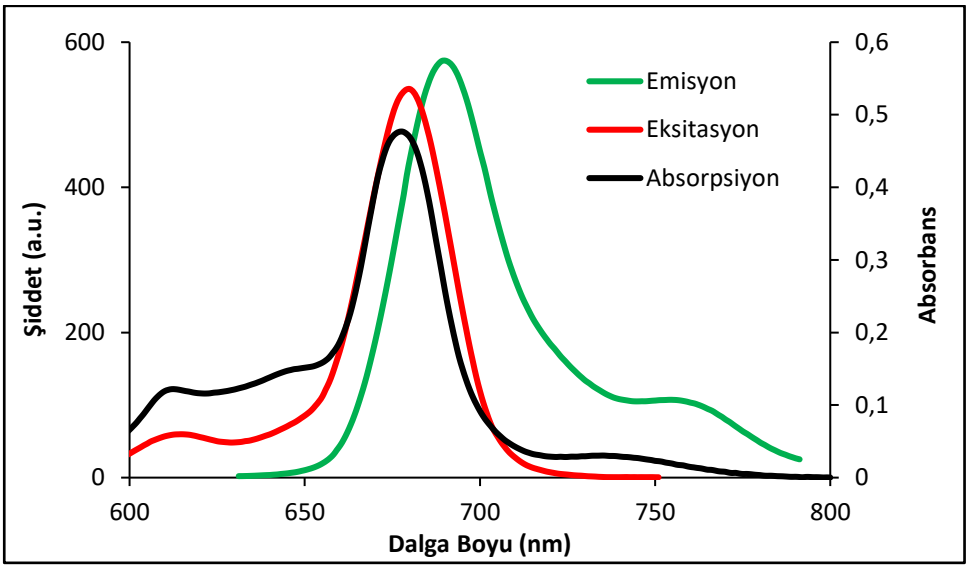
Şekil 5.68 Bileşik 10'un DMF+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



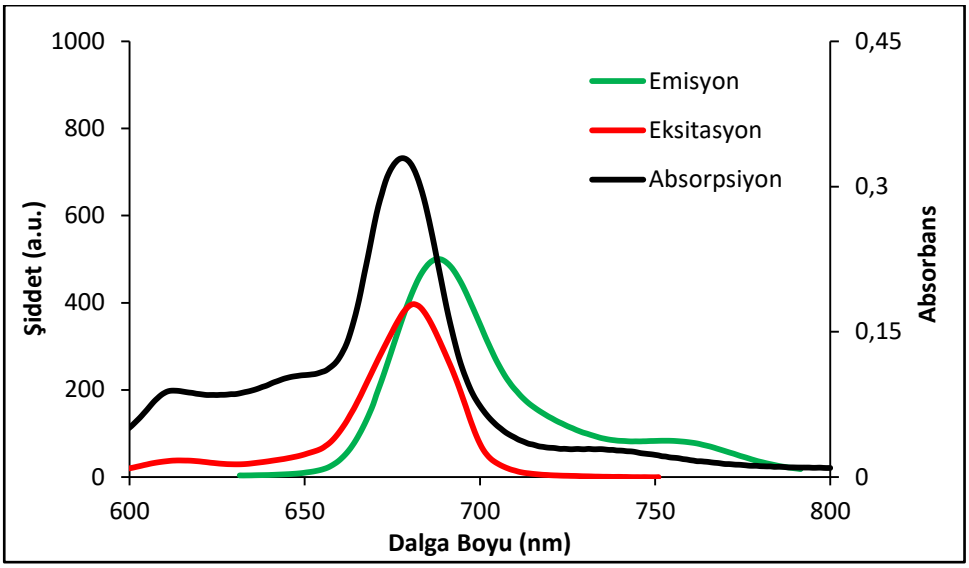
Şekil 5.69 Bileşik 11'in DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



Şekil 5.70 Bileşik 11'in DMF çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



Şekil 5.71 Bileşik 12'nin DMSO çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları



Şekil 5.72 Bileşik 12'nin su+Triton X-100 çözücüsündeki Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları

Şekil 5.61-5.72 incelendiğinde absorpsiyon ve eksitasyon spektrumlarının benzer olması floresans çalışmaları esnasında komplekslerin herhangi bir bozunmaya uğramadıklarını göstermektedir. Tablo 5.1 incelendiğinde DMSO ve DMF içerisinde kinolin sübstitüe çinko ftalosiyanin (**11**) floresans kuantum veriminin (Φ_F), piridin sübstitüe çinko ftalosiyanininkinden (**8**) daha yüksek olduğu görülmektedir. Kuaternerize türlerde (**9** ve **12**) de su+Triton X-100 içerisinde aynı şekilde görülmektedir (**9>8**). Suda çözünebilen çinko fitalosiyaninlerin DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri (Φ_F), suda çözünmeyen türlerininkinden daha yüksektir (**9>8** ve **12>10**). Aynı zamanda su içerisinde agregasyon eğilimleri sebebiyle floresans kuantum verimleri, DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri çalışılan bileşikler **5, 6, 8, 9, 10, 11** ve **12**'nin DMSO çözücüsü içerisindeki floresans kuantum verimleri (Φ_F) 0.8-0.30 aralığında bulunmuştur. Standart ZnPc'nin DMSO çözücüsü içerisindeki floresan kuantum verimi (Φ_F=0.20) [252] ile karşılaştırıldığında kuaternize bileşikler **9** ve **12** standart ZnPc'e göre daha yüksek floresans kuantum verimine sahiptir. Çalışılan bileşikler **5, 6, 8, 10** ve **11**'in DMF çözücüsü içerisindeki floresans kuantum verimleri (Φ_F) 0.14-0.25 aralığında bulunmuştur. Standart ZnPc'nin DMF çözücüsü içerisindeki floresan kuantum verimi (Φ_F = 0.17) [252] ile kıyaslandığında H_2Pc **10** daha düşük floresan kuantum verimine sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sübstitüentlerin yapısı, ve

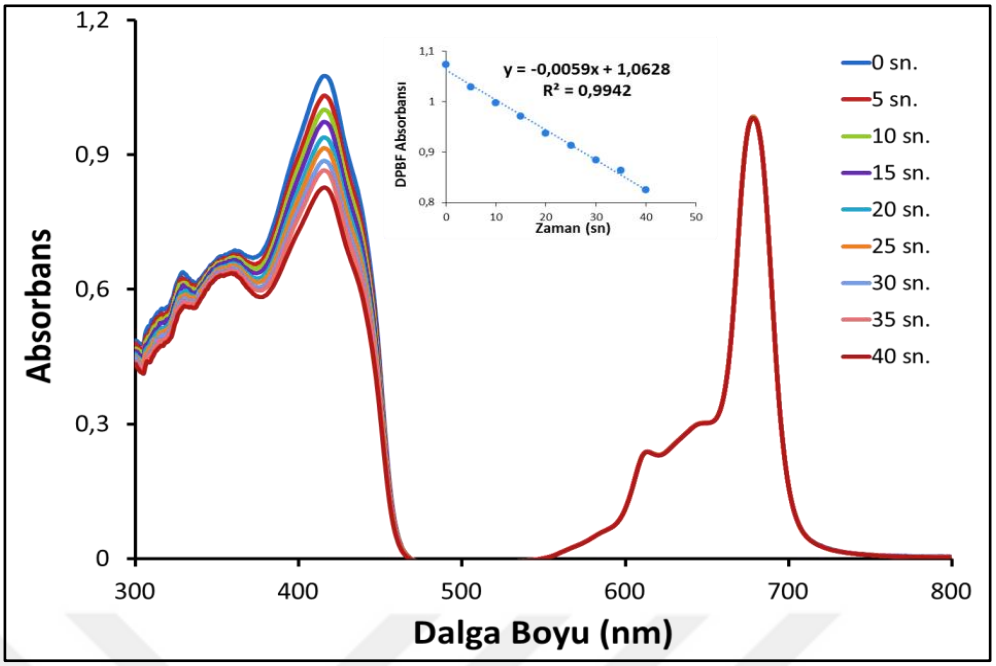
kuaternerizasyonu aynı çözücü içerisinde komplekslerin floresans kuantum verimlerinin (Φ_F) değişmesine neden olmuştur.

Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinde ftalosiyanin bileşiği çerçevesine imin konjuge gruplarının eklenmesinin, bileşik **5** ve **6**'ya göre Q bandında kırmızıya kaymaya neden olmadığı, genel olarak standart ZnPc' ye (λ_{maks}=672) [252] göre DMSO'da Q bandı 7 nm, DMF'de (standart ZnPc λ_{maks}=669) [252] ise 8 nm kırmızıya kayma olmuştur.

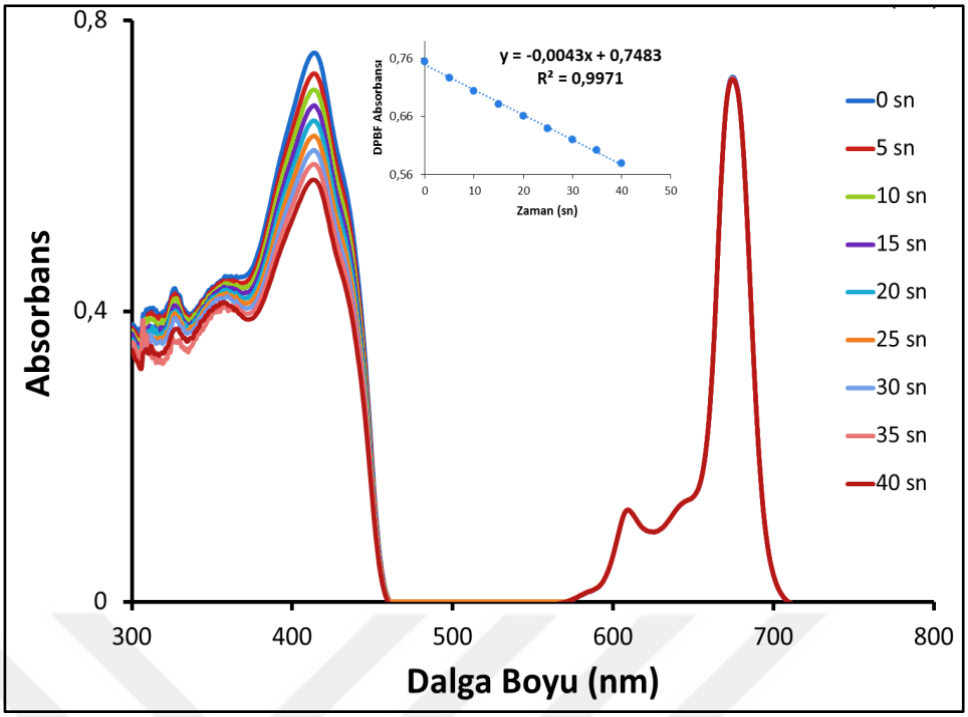
5.2.3 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

Singlet oksijen kuantum verimi (ϕ_Δ), singlet oksijen üretim verimliliğinin bir ölçüsüdür. Singlet oksijen kuantum veriminin (Φ_Δ) tayin edilmesi için yapılan ölçümler, çinko (II) ftalosiyaninler **8** ve **11** için DMSO ve DMF çözeltilerinde, **5** ve **6** için DMF çözeltisinde, metalsiz ftalosiyanin **10** için DMSO+TritonX-100 ve DMF+TritonX-100 çözeltilerinde, suda çözünür çinko (II) ftalosiyaninler **9** ve **12** için ise DMSO ve su+TritonX-100 çözeltilerinde gerçekleştirildi.

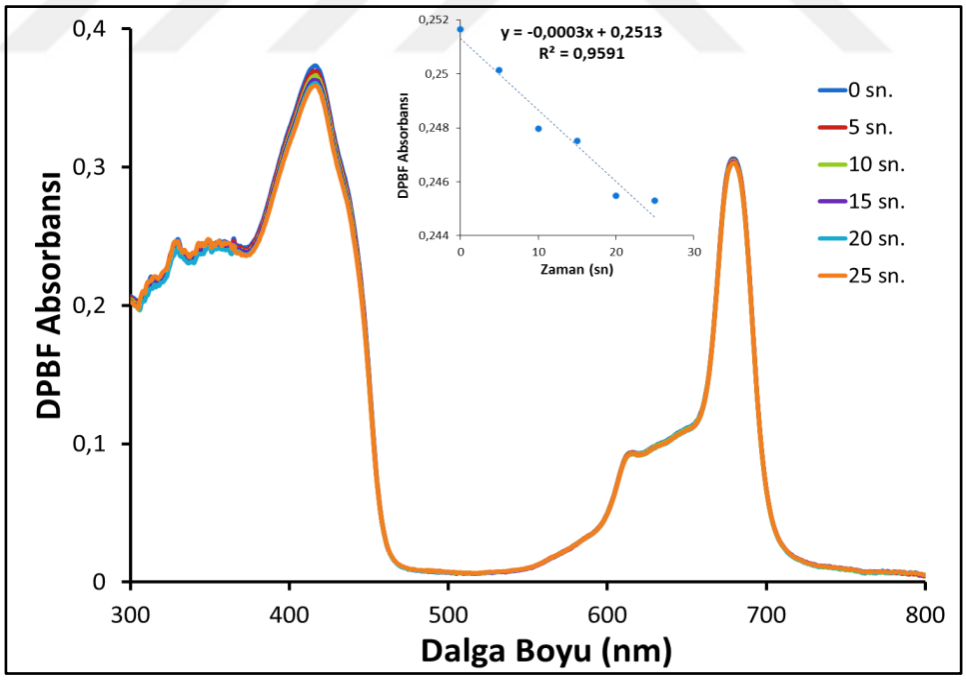
DMSO'da 417 nm ve DMF'de 415nm'de DPBF'nin ve sulu solüsyonda 380 nm'de ADMA'nın absorbansındaki azalış UV-vis spektrofotometre ile takip edildi. Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) değerleri, standart olarak ZnPc (DMSO ve DMF'de) veya ZnTSPc (su+TritonX-100) ile karşılaştırma yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) veya 9,10-antrasendil-bis (metilen) dimalonoik asit (ADMA), sırasıyla hem DMSO hemde DMF ve sulu ortamda kimyasal söndürücüler olarak kullanılmıştır. Elde edilen ftalosiyanin bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri için, hazırlanan ftalosiyaninin çözeltilerine karanlık ortamda singlet oksijen söndürücü (quencher) ilave edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu karışım çeşitli zaman aralıklarında $1{,}74 \times 10^{15}$ photons s^{-1} cm^{-2} şiddetindeki 670 nm'lik filtreden geçen ışığa maruz bırakılmış ve UV-vis spektrumları alınmıştır. Daha sonra da DPBF bileşiğine ait DMSO'da 417 nm ve DMF'de 415 nm'deki, ADMA bileşiğine ait sulu ortamda 380 nm'deki absorpsiyonunun değişimi gözlemlenmiştir (Şekil 5.73-5.82).



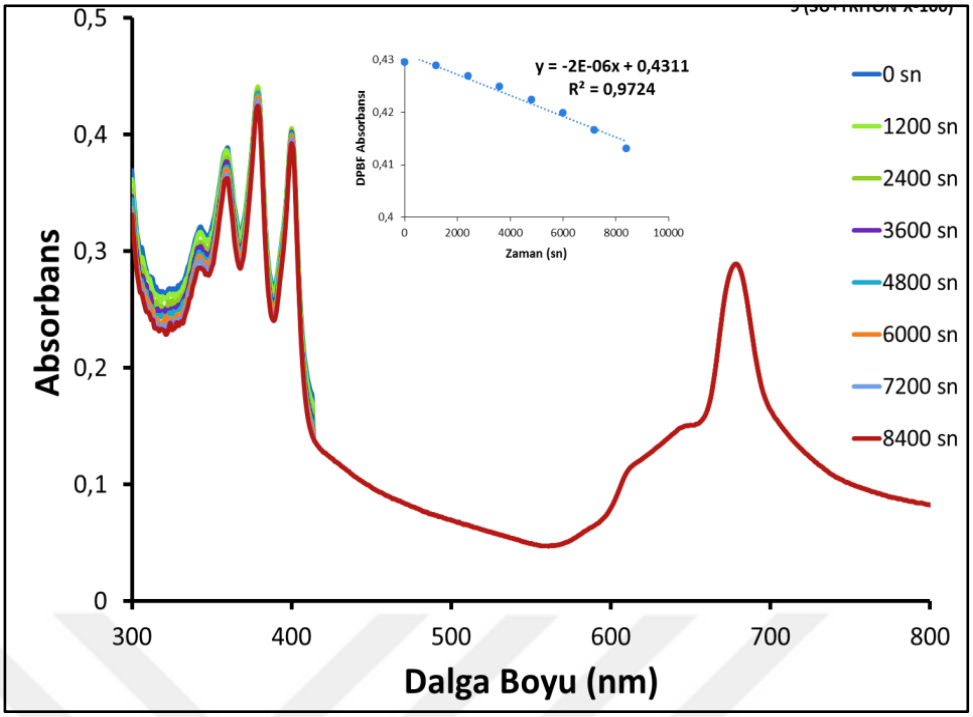
Şekil 5.73 Bileşik 8'in DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



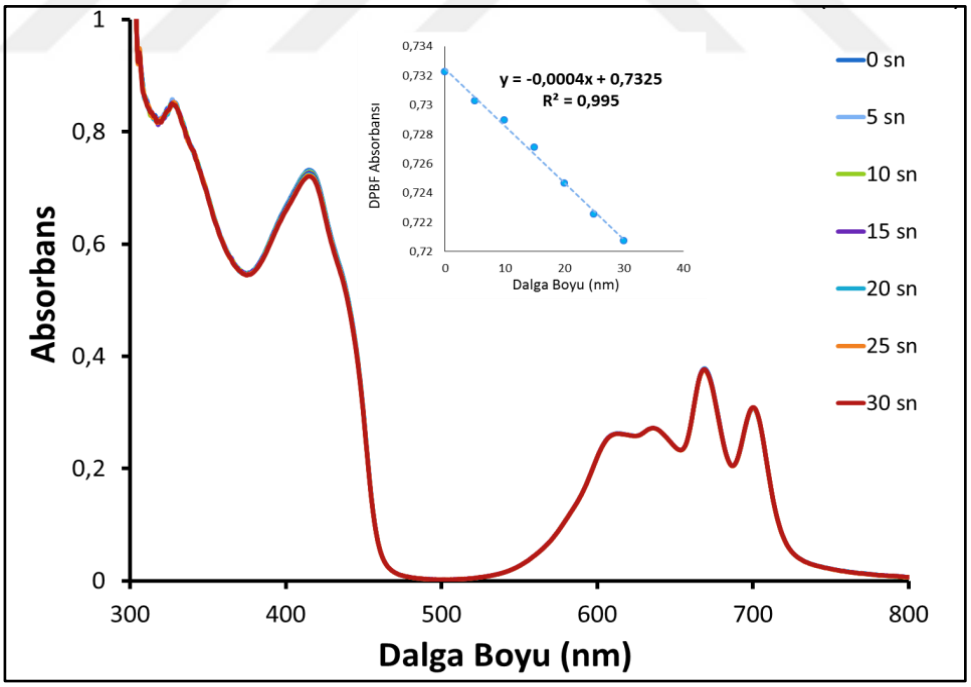
Şekil 5.74 Bileşik 8'in DMF içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



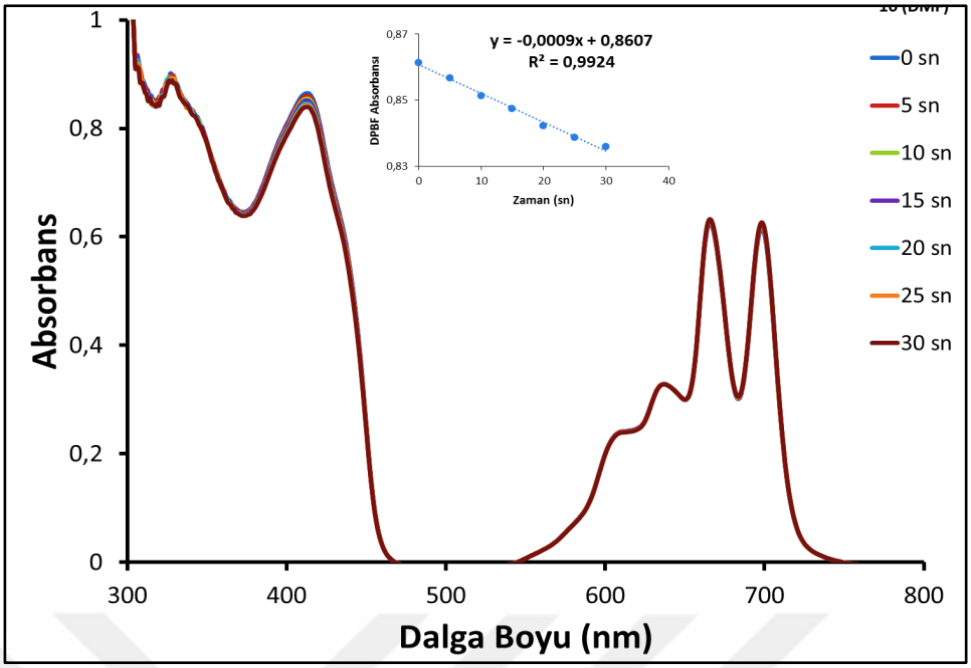
Şekil 5.75 Bileşik 9'un DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



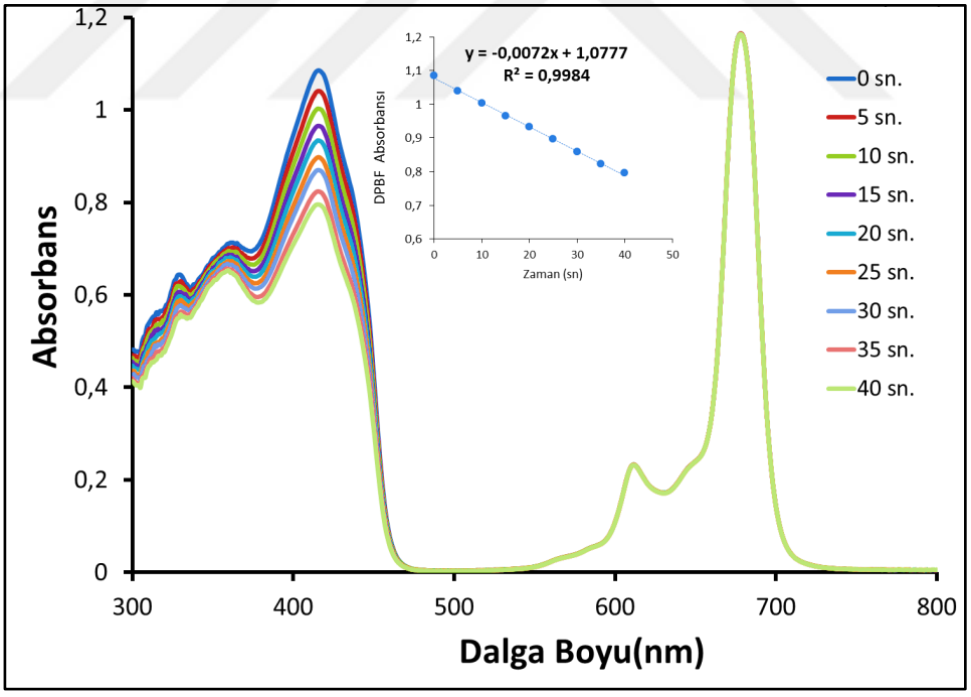
Şekil 5.76 Bileşik 9'un Su+Triton X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



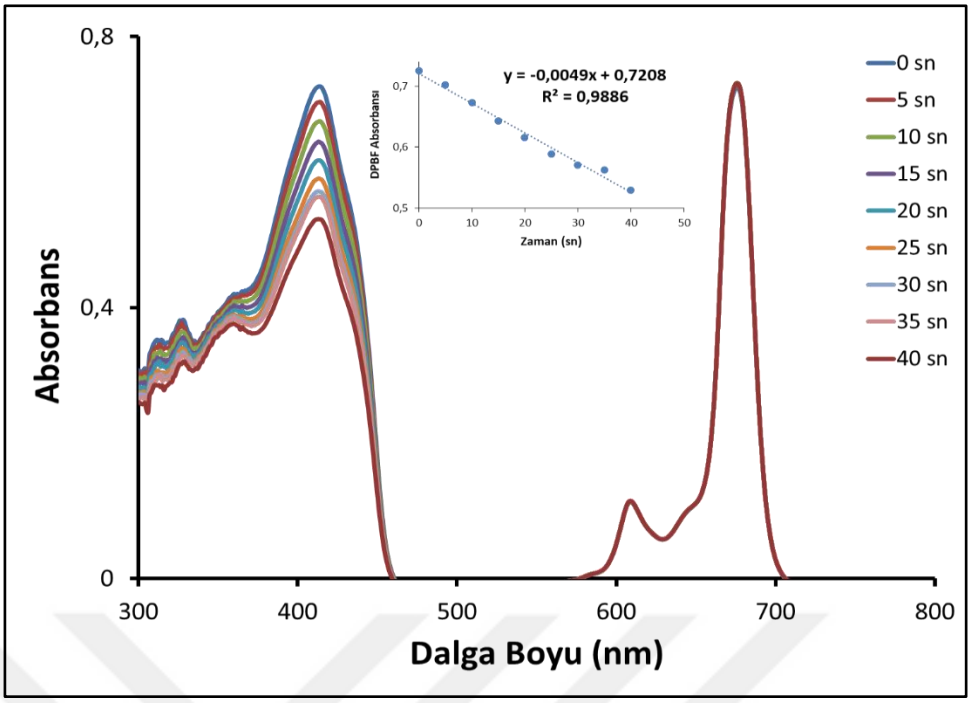
Şekil 5.77 Bileşik 10'un DMSO+Triton X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



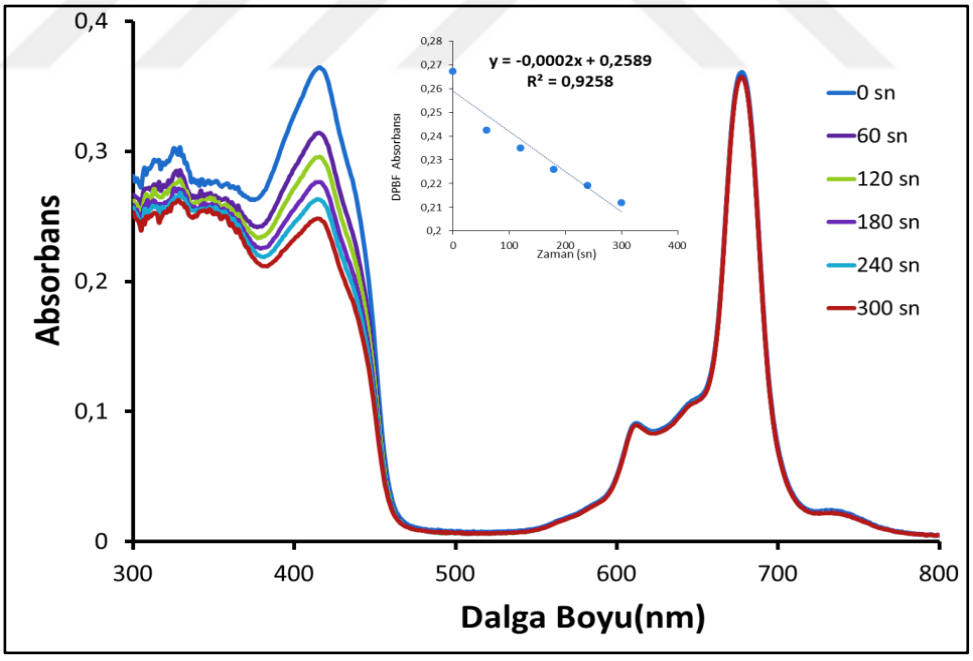
Şekil 5.78 Bileşik 10'un DMF+Tritonn X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



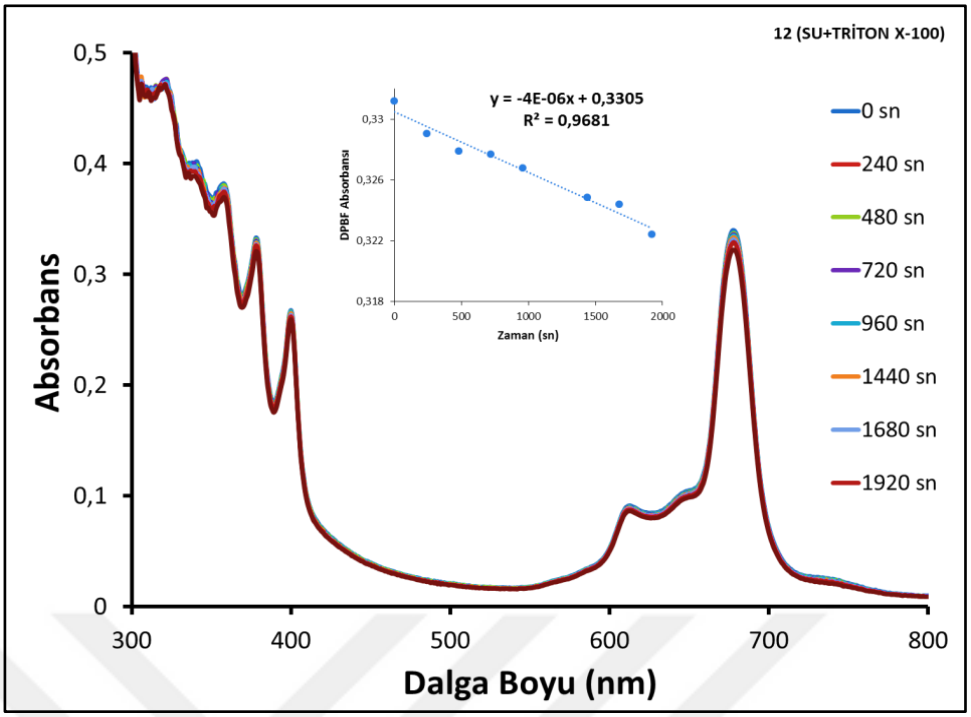
Şekil 5.79 Bileşik 11'in DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 5.80 Bileşik 11'in DMF içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 5.81 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 5.82 Bileşik 12'nin su+Triton X-100 içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim

Literatürde sübstitüe olmamış çinko ftalosiyanin bileşiğinin singlet oksijen kuantum veriminin DMSO'da 0,67 [252] ve DMF'de 0,56 [252] olarak suda çözünür ZnTSPc için Triton X-100 ilave edilen sulu ortamda 0,30 [253] olarak belirtilmiştir. Ölçümü alınan ftalosiyanin bileşiklerine ait singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ) Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.6 Bileşikler 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12'ye ait singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ) değerleri

Bileşik Adı	Çözücü	ϕ_Δ
5[153]	DMSO	0,68
5	DMF	0,58
6[153]	DMSO	0,78
6	DMF	0,62
8	DMSO	0,78
8	DMF	0,64
9	DMSO	0,66
9	Su+Triton X-100	0,14
10	DMSO+Triton X-100	0,13
10	DMF+Triton X-100	0,06
11	DMSO	0,80
11	DMF	0,66
12	DMSO	0,68
12	Su+Triton X-100	0,26

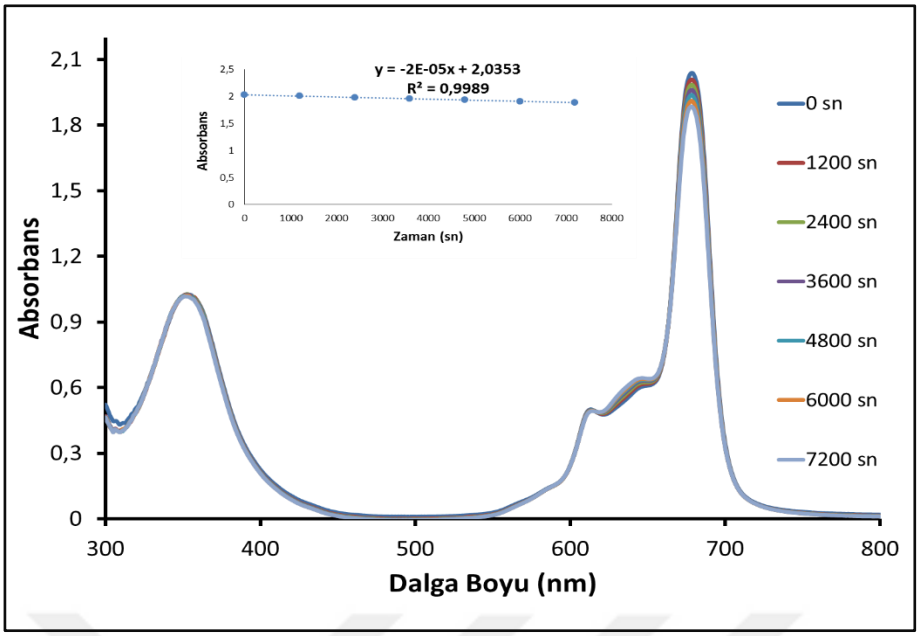
Tablo 5.2 incelendiğinde bileşiklerde imin bağı ile konjuge kinolin gruplarının yapıya girmesiyle singlet oksijen kuantum veriminde artış gözlemlenmiştir. Hem piridin hem de kinolin sübstitüe ftalosiyaninler, çözücü etkisi açısından incelendiğinde her iki sübstitüent için DMSO'daki verimin, DMF'e göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum DMF'de bulunan amin grubunun singlet oksijeni sönümleme girişiminden kaynaklanmış olabilir. Yapısında kinolin bulunan metalli ftalosiyanin bileşiği **11**'nun DMSO ve DMF 'de singlet oksijen kuantum veriminin **10** nolu metalsiz ftalosiyaninden daha yüksek olması olması, d^{10} konfigürasyonuna sahip olan merkez atomu Zn^{2+} ' nın yüksek triplet verime sahip olması ve yüksek singlet oksijen üretebilmelerinden kaynaklanır. Yapısında kinolin bulunan ZnPc **11**'in DMSO ve DMF 'de singlet oksijen kuantum veriminin piridin sübstitüe ZnPc **8**'den daha yüksek olmasının, kinolin grubunun sübstitüent etkisinin singlet oksijen oluşturma açısından pozitif etkisinden kaynaklandığı literatüre göre uyumlu olduğu görülmektedir. Suda çözünür ftalosiyaninler **9** ve **12**'nin Triton X-100 ilaveli su ortamında agregasyonun tamamen giderilememesi singlet oksijen kuantum veriminin, DMSO'da elde edilen verimden daha düşük çıkmasında etkili olmuştur. Piridin sübstitüe bileşik **8**'i ve onun suda çözünen türevi **9** nolu bileşiğe göre, kinolin sübstitüe bileşik **11**' ve onun suda çözünen türevi **12** nolu bileşiğe göre incelendiğinde bileşikler **9** ve **12**'nin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimlerinin daha düşük olduğu ve literatüre [20-21], [191-192] göre uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlara göre, ligand olarak Schiff bazının varlığından dolayı, sistemler arası geçişi arttırdından singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ), schiff baz ikamesi ile artmaktadır [170], [254].

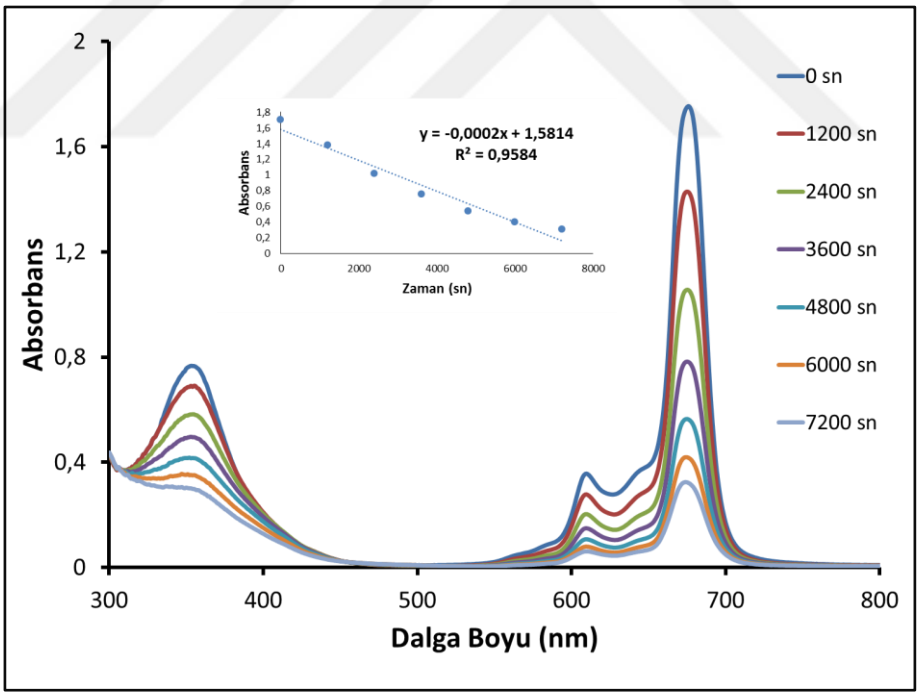
ZnPc'ler **8** ve **11**'in DMSO çözücüsü içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi literatürde yar alan Schiff baz sübstitüe ZnPc'lere [175], [178], [191] göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

5.2.4 Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

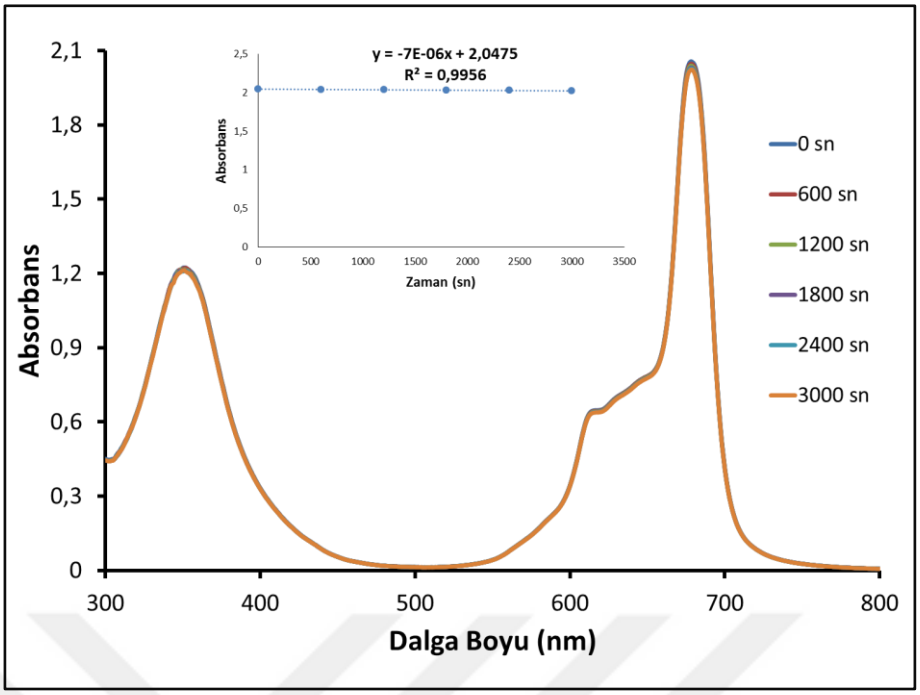
Fotobozunma, ftalosiyanin molekülünün ışık ışıması altında bozunduğu bir süreçtir. Ftalosiyaninlerin kararlılığını belirlemek için kullanılabilir. Fotokatalizör olarak kullanılması amaçlanan moleküller için önemlidir. Fotobozunma kuantum verimine (Φ_d), merkezi metal atomu, sübstitüent ve çözücü etkisi çinko (II) ftalosiyaninler **5** ve **6** için DMF çözeltisinde, **8** ve **11** için DMSO ve DMF çözeltilerinde, metalsiz ftalosiyanin **10** için DMSO+TritonX-100 ve DMF+TritonX-100 çözeltilerinde, suda çözünür çinko (II) ftalosiyaninler **9** ve **12** için ise DMSO ve su+TritonX-100 çözeltilerinde $5.35x10^{15}$ photons s^{-1} cm^{-2} şiddetindeki 670 nm'lik filtreden geçen ışığa maruz bırakılıp UV-vis absorpsiyon spektrumları alındı ve absorpsiyon bandlarında meydana gelen değişim incelendi (Şekil 5.83-5.92).



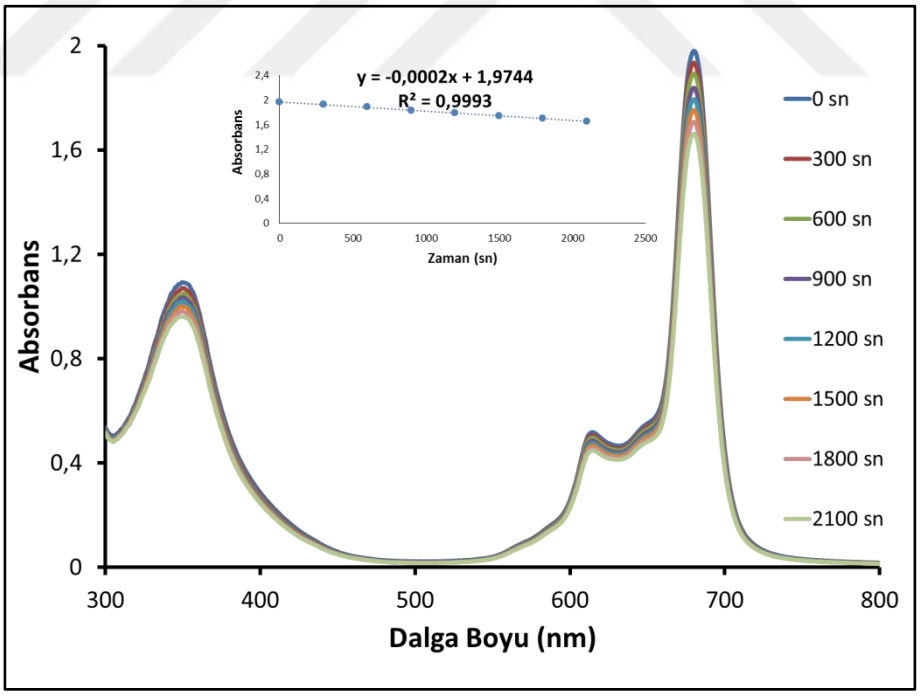
Şekil 5.83 Bileşik 8'in DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



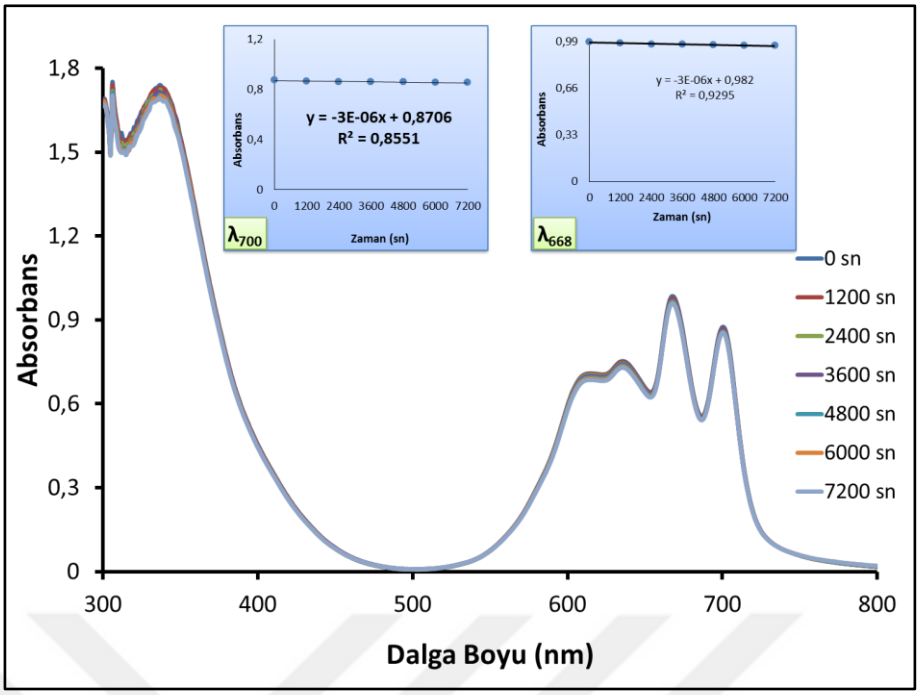
Şekil 5.84 Bileşik 8'in DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



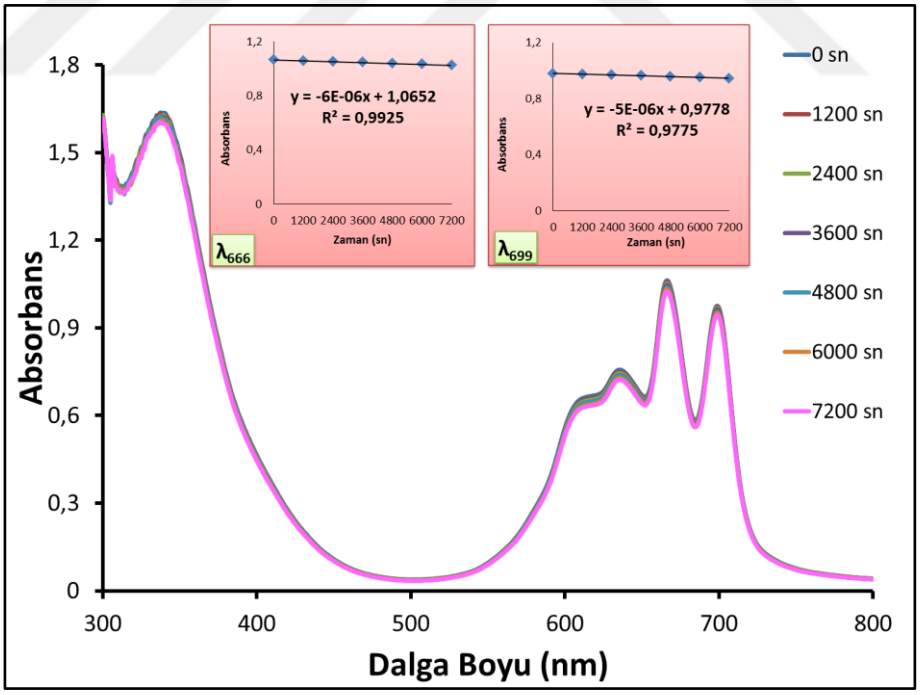
Şekil 5.85 Bileşik 9'un DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



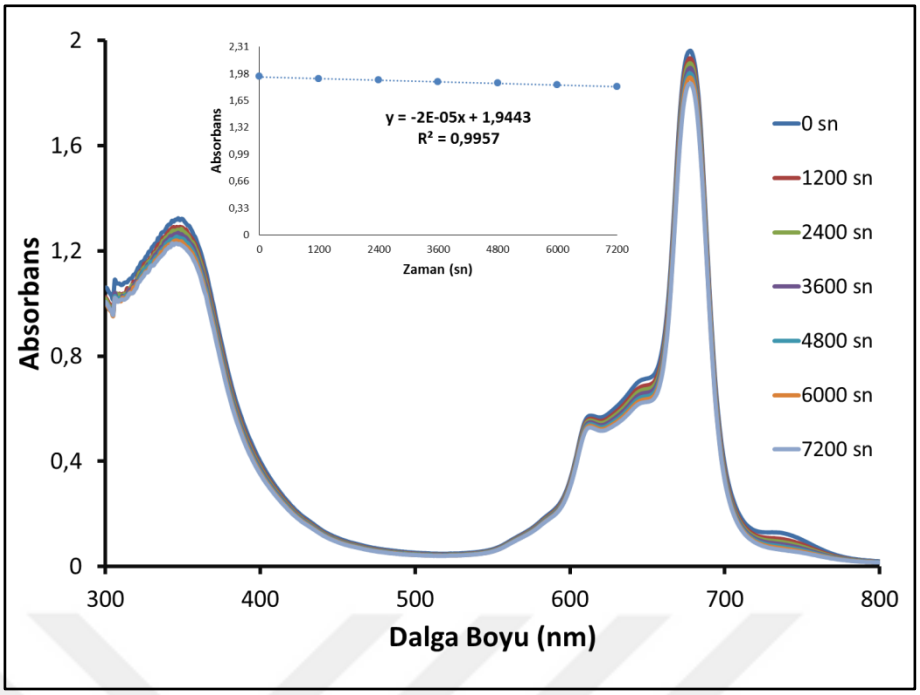
Şekil 5.86 Bileşik 9'un su+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



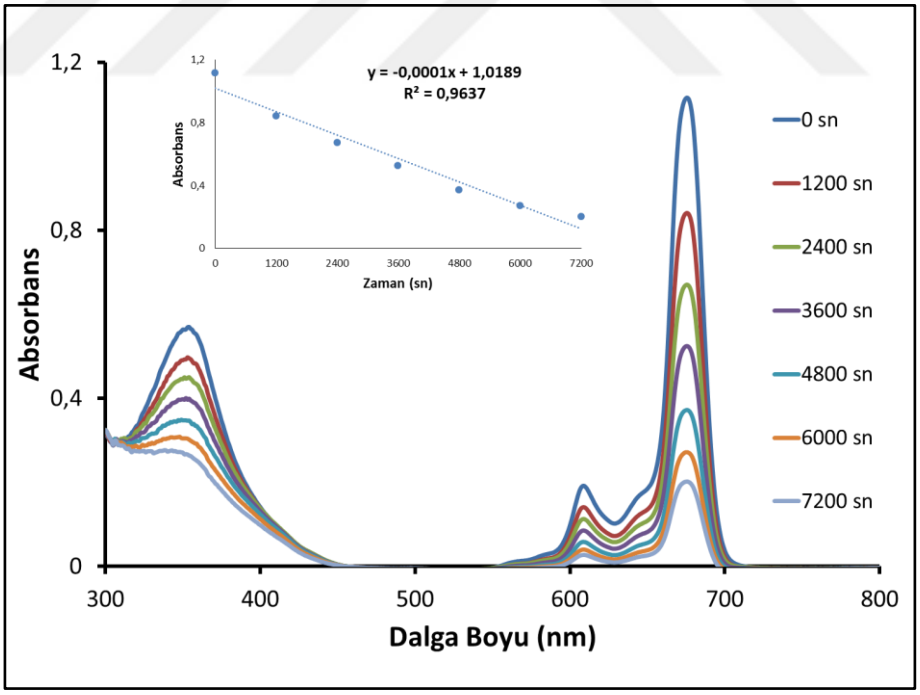
Şekil 5.87 Bileşik 10'un DMSO+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



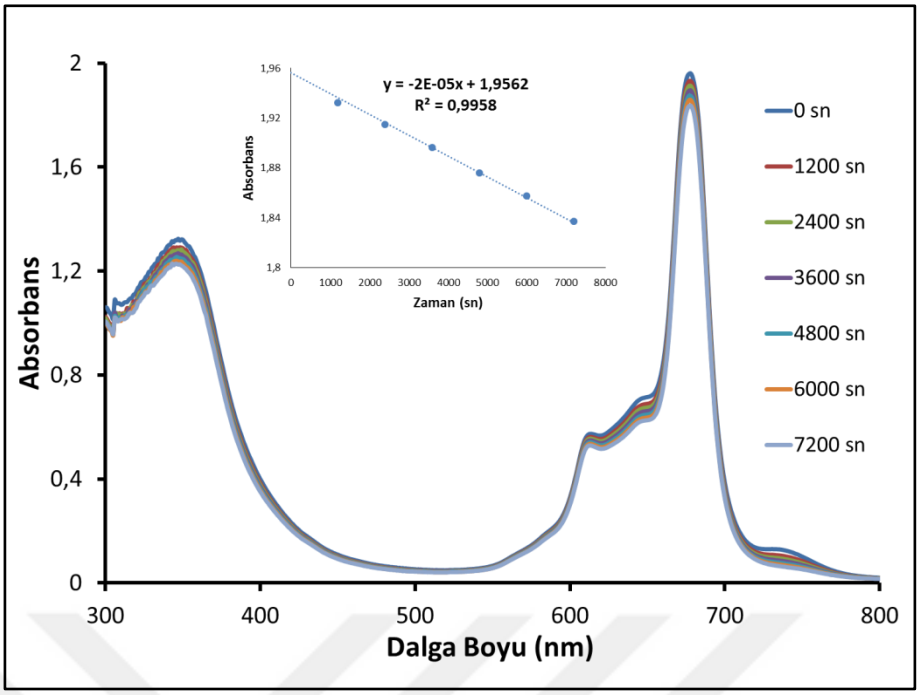
Şekil 5.88 Bileşik 10'un DMF+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



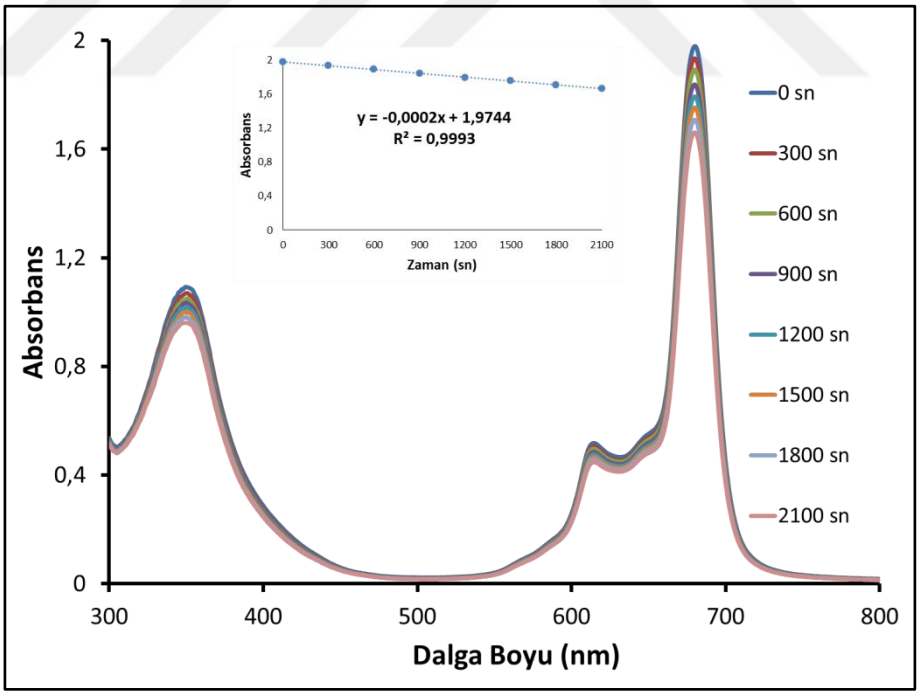
Şekil 5.89 Bileşik 11'in DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 5.90 Bileşik 11'in DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 5.91 Bileşik 12'nin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 5.92 Bileşik 12'nin su+Triton X-100 içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim

Sentezlenen bileşiklerde görünür bölgede hiçbir fototransformasyon olmamıştır. Komplekslerin fotodegradasyon kuantum verimi (Φ_d) değerleri Tablo 5.3'de gösterilmektedir ve 10^{-4} mertebesindedir. Literatürde fotobozunma değerleri 10^{-3}- 10^{-6} mertebeleri arasında olan bileşikler stabil olduğu kabul edilmiştir [252].

Tablo 5.7 Bileşikler 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12'ye ait fotobozunma kuantum verimi (Φ_d) değerleri

Bileşik Adı	Çözücü	ϕ_d (10^{-4})
5[153]	DMSO	1.0
5	DMF	3.08
6[153]	DMSO	0.61
6	DMF	9.11
8	DMSO	0.82
8	DMF	11.0
9	DMSO	2.01
9	Su+Triton X-100	24.03
10	DMSO+Triton X-100	0.71
10	DMF+Triton X-100	0.32
11	DMSO	0.91
11	DMF	13.0
12	DMSO	2.07
12	Su+Triton X-100	24.10

Sentezlenen bileşiklerin DMSO ve DMF içerisinde standart çinko ftalosiyanine (DMSO'da 0,261.10^{-4} ve DMF'de 0,23.10^{-4}) [252] göre daha az kararlı olduğu görülmüştür. Bileşik **5** ve **6**'ya göre imin bağı ile konjuge piridin ve kinolin gruplarının yapıya girmesiyle DMSO ve DMF içerisinde fotobozunma kuantum veriminde artış gözlemlenmiştir. Hem piridin hem de kinolin sübstitüe ftalosiyaninler, çözücü etkisi açısından incelendiğinde her iki sübstitüent için DMSO'daki kararlılığın, DMF'e göre daha yüksek olduğu görüldü. DMSO ve DMF 'de, merkezi metal atomunun etkisi ile çinko (II) ftalosiyanin **11**'in kararlılığı **10** nolu metalsiz ftalosiyaninden daha yüksektir. Piridin ve kinolin grupların kuaternizasyonu iyonik çinko Pc komplekslerinin (**9 ve 12**) stabilitesinde azalmaya neden olmuştur. Bileşikler **9** ve **12**'nin su+Triton X-100 içerisindeki kararlılığı DMSO'dakinden daha düşüktür. **10** nolu bileşik, DMSO ve DMF'de tüm kompleksler arasında en kararlı olanıdır.

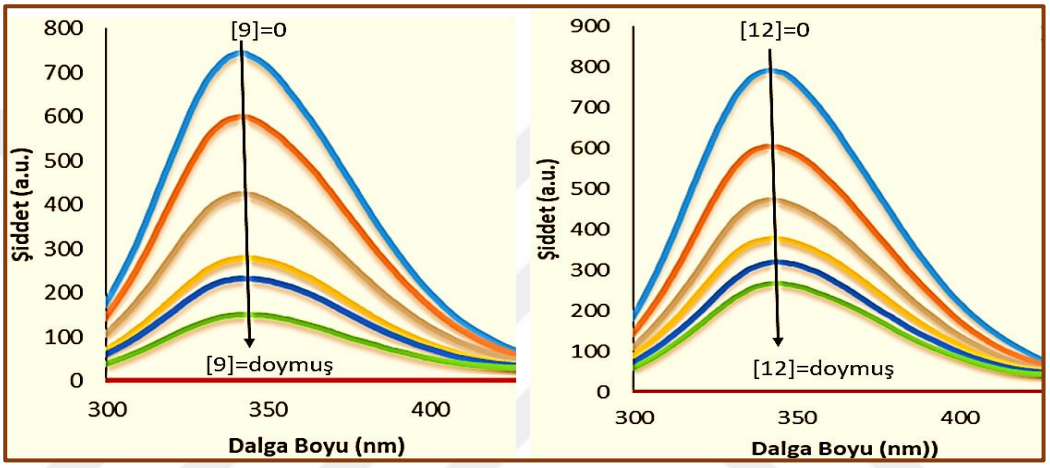
Literatürde yer alan piridin ve kinolin sübstitüe ZnPc'ler [201-202] ile kıyaslandığında ZnPc bileşiğine piridin ve kinolin gruplarının imin bağı ile bağlanandığında molekülün fotobozunma kuantum veriminde artış olduğu görülmüştür. Bu fotobozunma koşulu altında, Schiff baz ikamesiyle artan singlet oksijen, fotobozunmada sorumlu bir belirleyici türdür [254].

5.2.5 Floresans Söndürme (Quenching)

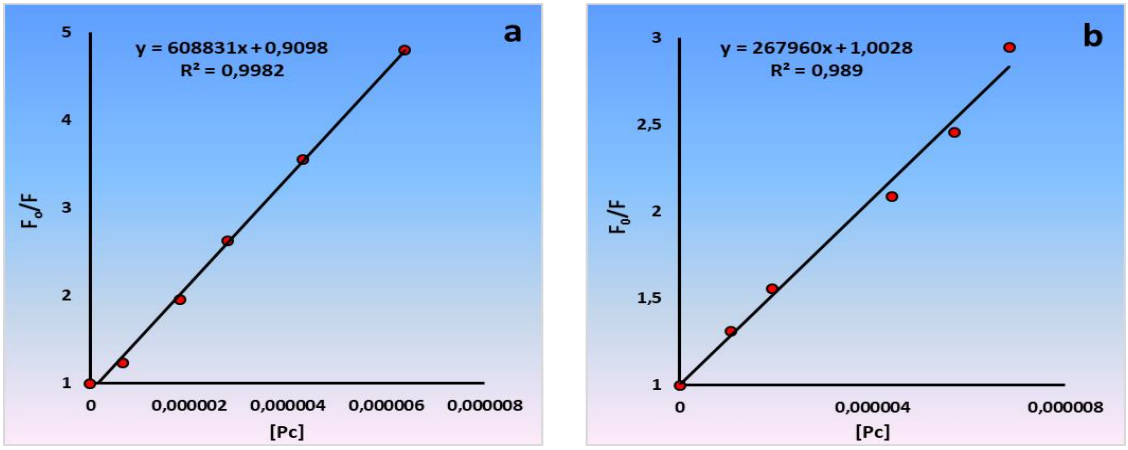
Yayılan floresans ışının çözeltideki bileşenler tarafından absorbe edilmesi nedeniyle şiddetinin azalması olayına söndürme (quenching) denir. Suda çözünen ZnPc **9** ve **12**'nin, kanda bulunan bir protein olan bovin serum albümine (BSA) bağlanma özellikleri PBS içerisinde spektroskopik olarak incelenmiştir. **9** ve **12** nolu iyonik fotosensitizerlerin BSA ile kompleksleşerek kanda taşınması hakkında fikir elde etmek için yapılan çalışmada, PBS içinde 3x10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan BSA çözeltisinin içerisine 2.2x10^{-5} M iyonik kuaternize çinko (II) ftalosiyanin kompleksleri (**9 ve 12**) artan hacimlerde (0, 100, 300, 500, 700 ve 900 μL) ayrı ayrı eklenmiştir. Daha sonra bu çözeltiler 290 nm dalga boyunda uyarılarak emisyon spektrumları alınmıştır (Şekil 5.93). Floresans sönümleme çalışmaları sonucunda Şekil 5.96'da görülen grafik çizilir ve bu grafik yardımıyla elde edilen Stern-Volmer sabiti (K_{sv}), bimoleküler söndürme sabiti (k_q) değerleri Tablo 5.4'de belirtilmiştir.

Tablo 5.8 BSA proteininin PBS içerisinde kuaternerize çinko ftalosiyaninler ile bağlanma ve floresans söndürme verileri

Bileşik	K_{sv} (10^5 M^{-1})	k_q (10^{13} M^{-1} s^{-1})
9	6.08	6.08
12	2.68	2.68



Şekil 5.93 Farklı konsantrasyonlarda 9 ve12 bileşiğinin ilavesi ile BSA bileşiğinin emisyon spektrumlarındaki değişim



Şekil 5.94 9 ve 12 bileşiklerinin BSA'nın floresans sönümlemesi sonucu elde edilen Stern-Volmer grafikleri

Şekil 5.94'de gösterilen grafiklerin eğimleri, kuaternize iyonik çinko ftalosiyaninler **9** ve **12** için K_{SV} değerleridir ve bu değerler, PBS içerisinde kuaternize **9** bileşiğinin BSA'nın floresan sönümlemesinde, kuaternize **12** bileşiğinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Literatürde yeralan suda çözünebilen ZnPc ile BSA'nın floresans sönümlemesi çalışmaları [249], [256], [257] incelendiğinde kuaternize ZnPc **9** ve **12** bileşiklerinin BSA'nın floresan sönümlemesinde daha etkili olduğu anlaşılmıştır. BSA'nın floresan ömrü 10^{-8} s^{-1}'dir [248]. Çalışılan iyonik çinko (II) ftalosiyaninler **9** ve **12** için söndürme katsayıları (kq) sırasıyla $6{,}08/10^{13}$ M^{-1} s^{-1} ve $2{,}68/10^{13}$ M^{-1} s^{-1} dir. Bu değerler dinamik söndürme için hesaplanan normal değerden (10^{10} M^{-1} s^{-1}) [249] çok daha yüksektir. Buna göre, BSA floresan söndürülmesinin kuaternize çinko ftalosiyanin kompleksleri **9** ve **12** ile statik bir söndürme mekanizmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.

6
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, düşük toksisite, yüksek singlet oksijen kuantum verimi, yüksek fotokimyasal kararlılık ve yüksek terapötik etki ile $^1O_2$ üretebilen ZnPc ile C=N çift bağı sayesinde çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan Schiff bazlarının birleştirilerek kanser tedavisinde kullanılabilecek, yüksek dalga boylarında güçlü absorpsiyona, biyo uyumluluğa sahip imin bağı ile konjuge piridin ve kinolin sübstitüe ftalosiyaninlerin sentezi ve daha sonra bu bileşiklerin kuaterner türevlerinin elde edilmesiyle DNA'ya bağlanma ve ayrılmada etkinliğin arttırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla başlangıç bileşikleri (**1-6**) sentezlenmiştir. Daha sonra aldehit sübstitüe H_2Pc (**4**) ve aldehit sübstitüe ZnPc (**6**) ftalosiyanin bileşikleri amino (-NH_2) grubu taşıyan piridin ve kinolin halkası ile reaksiyona sokularak imin bağı ile konjuge edilmiş piridin ve kinolin sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları UV-vis, FT-IR, ^{1}H-NMR ve MALDI-TOF gibi spektrofotometrik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Yapılan UV- vis ölçümlerinde piridin sübstitüe MPc bileşiği **8** ve kinolin sübstitüe MPc bileşiği **11**'in DMSO ve DMF içinde agregasyon oluşturmadığı fakat piridin sübstitüe H_2Pc bileşiği **7** ve kinolin sübstitüe H_2Pc bileşiği **10**'un DMSO ve DMF içinde H-tip agregasyon oluşturduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin (**7** ve **1**0) DMSO ve DMF'deki çözeltilerine Triton X-100 ilavesi ile bileşik **10**'un agregasyonunu engellediği, bileşik **7**'nin Triton X-100 eklendikten sonra absorpsiyon spekturumunda değişiklik olmadığı, bileşiğin DMSO çözücüsünde çözünürlüğünün düşük olduğu anlaşılmıştır. Bileşik **7**'nin DCM kullanılarak hazırlanan çözeltinin absorpsiyon ölçümü alındığında metalsiz ftalosiyaninler için karakteristik olan ikiye yarılmış Q bandı gözlenmiştir. Kuaternize MPc'ler **9** ve **12** DMSO içinde agregasyon yapmadığı fakat su içerisinde **9** ve **12** bileşiklerinin H tipi agregasyon oluşturduğu görülmüştür. Su içerisinde oluşan agregasyonun, bileşiklerin sulu çözeltilerine Triton X-100 eklenmesiyle engellendiği görülmüştür.

Tez kapsamında sentezlenen imin bağıyla konjuge piridin ve kinolin sübstitüe fitalosiyanin bileşiklerinin (**8, 10, 11,12**) PDT'ye uygun olup olmadığını belirlemek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri tespit edilmiştir.

Yapılan bu çalışmalara göre;

Sentezlenen bileşikler **5, 6, 8, 10** ve **11**'in DMSO ve DMF içerisinde, **9** ve **12**'nin DMSO ve su+Triton X-100 içerisinde emisyon verdikleri tespit edilmiştir (Şekil 5.56-5.60). Sübstitüe olmamış ZnPc'nin DMSO içerisindeki Q bandı 672 nm'dir. Buna göre **5, 6**, **7, 8, 9, 10 11, 12** bileşiklerindeki 7-8 nm'lik maviye kayma ile gözlenen yeni absorbans değerleri sırasıyla 679, 678, 679, 679, 700;668, 678 ve 678 nm'dir. Bu da tüm ftalosiyaninlerin (**5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12**) daha düşük enerjide bulunduklarını göstermektedir. Sübstitüe olmamış ZnPc'nin DMF içerisindeki Q bandı 669 nm'dir. Buna göre **5, 6, 7, 8, 10, 11** bileşiklerindeki 7-8 nm'lik maviye kayma ile gözlenen yeni absorbans değerleri sırasıyla 677, 676, 675, 699;666, 676 nm'dir. Bu da tüm ftalosiyaninlerin (**5, 6, 7, 8, 10, 11**) daha düşük enerjide bulunduklarını göstermektedir. Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinde ftalosiyanin bileşiği çerçevesine imin konjuge gruplarının eklenmesinin, asetal sübstitüe ZnPc **5** ve aldehit sübstütüe ZnPc **6**'ya göre Q bandında kırmızıya kaymaya neden olmadığı görülmüştür. Hemen hemen tüm bileşiklerde eksitasyon ve absorpsiyon spektrumları ayna görüntüsüne benzer davranış göstermiş ve emisyon değerlerinden kaynaklı 10-14 nm'lik stokes kaymalar oluşmuştur. Yeni sentezlenen bileşikler arasında DMSO içerisinde kuaternize ZnPc **12** ve DMF içerisinde ise H_2Pc **10**, standart ZnPc'e göre yüksek floresans kuantum verimi göstermiştir. Standart ZnPc'nin DMSO çözücüsü içerisindeki floresan kuantum verimi karşılaştırıldığında kuaternize bileşikler **9** ve **12** standart ZnPc'e göre daha yüksek floresans kuantum verimine sahip olduğu görülmüştür.

Fotokimyasal özelliklerin incelenmesi için yapılan çalışmalarda ilk olarak singlet oksijen kuantum verimi incelenmiştir. Yapılan çalışmada, kinolin sübstitüe ftalosiyanin bileşiklerinin singet oksijen kuantum verimin sübstitüent etkisiyle arttığı gözlemlenmiştir. DMSO ve DMF içerisinde, sübstitüe haldeki ZnPc bileşiklerinin standart ZnPc'den daha yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu görülmüştür. Sentezlenen bileşikler için singlet oksijen kuantum verimi değerleri,

DMSO çözücüsü içerisinde **11>8=6>12=5>9** olarak, DMF çözücüsü içerisinde **11>8>6>5** olarak bulunmuştur. Triton X-100 eklenen su içerisinde bileşik **9**, bileşik **12**'ye göre standart ZnTSPc'den daha düşük singlet oksijen kuantum verimi göstermiştir. Sentezlenen ZnPc'ler (**5, 6, 8, 11**) arasında ise bileşik **11**, DMSO ve DMF içerisinde en yüksek kuantum verimine sahiptir. Bu durumun, ligand olarak Schiff bazının varlığından dolayı, sistemler arası geçişi arttırmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Elde edilen singlet oksijen kuantum verimlerinde çözücünün etkisine bakıldığında ise DMSO içinde, DMF'e göre kuantum veriminin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun sentezlenen tüm bileşiklerde görülüyor olması DMF'de bulunan amin grubunun singlet oksijen sönümleyici etkisinin olabildiğini göstermektedir. Tez kapsamında yeni sentezlenen moleküller için, aldehit sübstitüe ZnPc bileşiğine imin bağı ile piridin ve kinolin gruplar sübstitüe edilerek ve çözücü olarak DMSO gibi polar, oksijen sönümleme yapma ihtimali düşük çözücüler içinde çalışılarak yüksek singlet oksijen kuantum veriminin elde edildiği gözlemlenmiştir. Metalli ftalosiyaninlerde ağır merkez atom metalinin triplet ve singlet oksijen kuantum verimini arttırdığı bilinmektedir. Tez kapsamında ZnPc olarak sentezlenen bu bileşiklerin, Indiyum (In), Galyum (Ga) ve Alüminyum (Al) metal tuzları kullanarak sentezlenen türevlerinin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmesinin, singlet oksijen kuantum verimine ağır merkez atom etkisini göstermede faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Fotokimyasal özelliklerin incelenmesi için yapılan diğer çalışma sentezlenen bileşiklerin fotobozunma kuantum verimlerinin incelenmesidir. Yapılan çalışma sonucunda, bileşik **5** ve **6**'ya göre imin bağı ile konjuge piridin ve kinolin gruplarının yapıya girmesiyle DMSO ve DMF içerisinde fotobozunma kuantum veriminde artış gözlemlenmesi, sübstitüent etkisinin ftalosiyanini daha kararsız hale getirdiğini açıkça ortaya koymuştur. Literatürde fotobozunma değerleri 10^{-3} ila 10^{-6} mertebeleri arasında olan bileşikler stabil olduğu kabul edilmiştir . Ftalosiyanin molekülünün ışık ışıması altında kararlılığının tespit edilmesi için yapılan çalışma sonucunda, sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin kullanılan çözücü sistemleri içerisinde (DMSO, DMF, Su+Triton X-100) literature göre (10^{-3}-10^{-6}) kararlı yapıda olduğu görülmektedir. Sentezlenen bileşiklerin çalışılan çözücülerde, standart çinko ftalosiyanine göre daha az kararlı olduğu görülmüştürKuaternize ftalosiyanin bileşikleri **9** ve **12**'nin kanda bulunan bir protein olan bovin serum albumin (BSA) ile

kompleksleşerek kanda taşınması hakkında fikir elde edebilmek amacıyla yapılan florasans söndürme deneylerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde **9** bileşiğinin BSA'nın floresan sönümlemesinde, kuaternize **12** bileşiğinden daha etkili olduğu ve bu bileşikler tarafından gerçekleştirilen BSA floresans sönümlemesinin statik sönümleme olduğu düşünülmektedir. Literatürde yeralan suda çözünebilen ZnPc ile BSA'nın floresans sönümlemesi çalışmaları incelendiğinde imin bağı ile bağlanan piridin ve kinolin gruplarının kuaternizasyonuyla elde edilen ZnPc **9** ve **12** bileşiklerinin BSA'nın floresan sönümlemesinde daha etkili olduğu anlaşılmıştır.

Bu tez kapsamında sentezlenen yeni ftalosiyanin bileşiklerinin (**7, 8, 9, 10, 11, 12**) sentezi, karakterizasyonu ve fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Bu doğrultuda yapılan bu tez çalışmasının ilgili alanda yapılacak yeni çalışmalara model olabileceği ve tez kapsamında sentezlenen yeni ftalosiyaninlerin (**8, 9, 11, 12**) kanser tedavisinde fotosensitizer olarak kullanılabilecek aday moleküller olabileceği söylenebilir. Bunun için, In vitro ve in vivo çalışmalarla bu moleküllerin kanser hücreleri üzerine etkilerinin incelenmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

[1] D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, S. Makarov, and O. Suvora, "Phthalocyanine," *Chemie unserer Zeit*, vol. 46, no. 1, pp. 12–24, Feb. 2012.

[2] Ş. Özçelik, A. Koca, and A. Gül, "Synthesis and electrochemical investigation of phthalocyanines with dendritic bulky ethereal substituents," *Polyhedron*, vol. 42, no. 1, pp. 227–235, Jul. 2012.

[3] N. B. McKeown, *Phthalocyanine materials: synthesis, structure, and function*. 1998.

[4] G. de la Torre, T. Torres, and F. Agulló-López, "The phthalocyanine approach to second harmonic generation," *Adv. Mater.*, vol. 9, no. 3, pp. 265–269, Mar. 1997.

[5] "Scopus-Document details."
[Online]. Available: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84901655707&origin=inward&txGid=160101ddc494aef4e3f9c13e9ee3c615. [Accessed: 15-Feb-2021].

[6] A. K. Sarker, M. G. Kang, and J. D. Hong, "A near-infrared dye for dye-sensitized solar cell: Catecholate- functionalized zinc phthalocyanine," *Dye. Pigment.*, vol. 92, no. 3, pp. 1160–1165, Mar. 2012.

[7] M. Salih Ağrtaş, B. Cabir, and S. Özdemir, "Novel metal (II) phthalocyanines with 3,4,5-trimethoxybenzyloxy- substituents: Synthesis, characterization, aggregation behaviour and antioxidant activity," *Dye. Pigment.*, vol. 96, no. 1, pp. 152–157, Jan. 2013.

[8] J. H. Zagal, S. Griveau, J. F. Silva, T. Nyokong, and F. Bedioui, "Metallophthalocyanine-based molecular materials as catalysts for electrochemical reactions," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 254, no. 23–24. Elsevier, pp. 2755–2791, 01-Dec-2010.

[9] W. Lu, N. Li, W. Chen, and Y. Yao, "The role of multiwalled carbon nanotubes in enhancing the catalytic activity of cobalt tetraaminophthalocyanine for oxidation of conjugated dyes," *Carbon N. Y.*, vol. 47, no. 14, pp. 3337–3345, Nov. 2009.

[10] W. Chen, W. Lu, Y. Yao, and M. Xu, "Highly efficient decomposition of organic dyes by aqueous-fiber phase transfer and in situ catalytic oxidation using fiber-supported cobalt phthalocyanine," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 41, no. 17, pp. 6240–6245, Sep. 2007.

[11] L. T. Oliveira, G. M. Garcia, E. K. Kano, A. C. Tedesco, and V. C. F. Mosqueira, "HPLC-FLD methods to quantify chloroaluminum phthalocyanine in nanoparticles, plasma and tissue: Application in pharmacokinetic and biodistribution studies," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 56, no. 1, pp. 70–77, Aug. 2011.

[12] P. Rai *et al.*, "Development and applications of photo-triggered theranostic agents," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 62, no. 11. Elsevier, pp. 1094–1124, 30-Aug-2010.

[13] M. Harbeck, D. D. Erbahar, I. Gürol, E. Musluoğlu, V. Ahsen, and Z. Z. Öztürk, "Phthalocyanines as sensitive coatings for QCM sensors operating in liquids for the detection of organic compounds," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 150, no.

1, pp. 346–354, Oct. 2010.
[14] C. Tasaltin, I. Gurol, M. Harbeck, E. Musluoglu, V. Ahsen, and Z. Z. Ozturk, “Synthesis and DMMP sensing properties of fluoroalkyloxy and fluoroaryloxy substituted phthalocyanines in acoustic sensors,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 150, no. 2, pp. 781–787, Oct. 2010.
[15] T. Komatsu, K. Ohta, T. Fujimoto, and I. Yamamoto, “Chromic materials. Part 1.-liquid-crystalline behaviour and electrochromism in bis(octakis-n-alkylphthalocyaninato)lutetium(III) complexes,” *J. Mater. Chem.*, vol. 4, no. 4, pp. 533–536, 1994.
[16] H. Ali and J. E. Van Lier, “Metal complexes as photo- and radiosensitizers,” *Chem. Rev.*, vol. 99, no. 9, pp. 2379–2450, 1999.
[17] R. K. Pandey, “Recent advances in photodynamic therapy,” in *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2000, vol. 4, no. 4, pp. 368–373.
[18] I. J. MacDonald and T. J. Dougherty, “Basic principles of photodynamic therapy,” in *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2001, vol. 5, no. 2, pp. 105–129.
[19] M. R. Detty, S. L. Gibson, and S. J. Wagner, “Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 47, no. 16. American Chemical Society , pp. 3897–3915, 29-Jul-2004.
[20] M. Durmuş and V. Ahsen, “Water-soluble cationic gallium(III) and indium(III) phthalocyanines for photodynamic therapy,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 104, no. 3, pp. 297–309, Mar. 2010.
[21] Ö. D. Kutlu, D. Avcil, and A. Erdoğmuş, “New water-soluble cationic indium (III) phthalocyanine bearing thioquinoline moiety; Synthesis, photophysical and photochemical studies with high singlet oxygen yield,” *Main Gr. Chem.*, vol. 18, no. 2, pp. 139–151, Jan. 2019.
[22] E. Kırbaç and A. Erdoğmuş, “New non-peripherally substituted zinc phthalocyanines; synthesis, and comparative photophysicochemical properties,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1202, p. 127392, Feb. 2020.
[23] G. Y. Atmaca, M. Aksel, B. Keskin, M. D. Bilgin, and A. Erdoğmuş, “The photo-physicochemical properties and in vitro sonophotodynamic therapy activity of Di-axially substituted silicon phthalocyanines on PC3 prostate cancer cell line,” *Dye. Pigment.*, vol. 184, p. 108760, Jan. 2021.
[24] Z. Bykloğlu, S. Z. Yldz, and H. Kantekin, “Metal-free and metallophthalocyanines appending with eight 12-crown-4 ethers,” *J. Organomet. Chem.*, vol. 695, no. 12–13, pp. 1729–1733, Jun. 2010.
[25] Ü. Demirbaş, İ. Ömeroğlu, H. T. Akçay, M. Durmuş, and H. Kantekin, “Synthesis, characterization, photophysical and photochemical properties of peripherally tetra benzodioxane substituted metal-free phthalocyanine and its zinc(II) and magnesium(II) derivatives,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1223, p. 128992, Jan. 2021.
[26] E. Güzel *et al.*, “Zinc and chloroindium complexes of furan-2-ylmethoxy substituted phthalocyanines: Preparation and investigation of aggregation, singlet oxygen generation, antioxidant and antimicrobial properties,” *Synth. Met.*, vol. 245, pp. 127–134, Nov. 2018.
[27] I. Acar, Z. Biyiklioğlu, A. Koca, and H. Kantekin, “Synthesis, electrochemical, in situ spectroelectrochemical and in situ electrocolorimetric characterization of new metal-free and metallophthalocyanines substituted with 4-{2-[2-(1-naphthyloxy)ethoxy]ethoxy} groups,” *Polyhedron*, vol. 29, no. 5, pp. 1475–

1484, Mar. 2010.
[28] A. Braun and J. Tcherniac, “Über die Produkte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid,” *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 40, no. 2, pp. 2709–2714, Mar. 1907.
[29] H. de Diesbach and E. von der Weid, “Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine,” *Helv. Chim. Acta*, vol. 10, no. 1, pp. 886–888, 1927.
[30] R. . Linstead, “212. Phthalocyanines. Part I. A New Type of Sythetic Colouring Matters,” *J. Chem. Soc.*, vol. 0, pp. 1016–1017, 1934.
[31] J. M. Robertson, “136. An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds,” *J. Chem. Soc.*, p. 615, 1935.
[32] J. M. Robertson and I. Woodward, “7. An X-ray study of the phthalocyanines. Part IV. Direct quantitative analysis of the platinum compound,” *J. Chem. Soc.*, p. 36, 1940.
[33] R. Soppok, *Ullmans Enzyclöpedia der Technischen Chemie*, Urban& Schwarzenberg, München, Bd., (1979)
[34] R. Bonnett and G. Martínez, “Photobleaching of sensitisers used in photodynamic therapy,” *Tetrahedron*, vol. 57, no. 47, pp. 9513–9547, Nov. 2001.
[35] A. Gül, “Makrosiklik Bileşikler,” 2003. [Online]. Available: https://barbarosakkurt.weebly.com/uploads/2/6/1/7/26173528/makro.pdf . [Accessed: 16-Feb-2021].
[36] Z. N. Erol, “Kalikserol Bağlı Yeni Tip Ftalosiyanin Sentezi ve Anyon Bağlama Özellikleri,” 2014.
[37] “Kimyaevi: Ftalosiyaninler.” [Online]. Available: http://www.kimyaevi.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF0CEC0FA6CDA1933E. [Accessed: 16-Feb-2021].
[38] A. B. . Leznoff, C.C. ve Lever, *Phthalocyanines: Properties and Applications*, First Edit. VCH Publications, New York., 1989.
[39] Y. Bilimleri, S. Arslan, and B. Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, “Batman Üniversitesi Batman University Phthalocyanines: Structure, Synthesis, Purification and Applications,” 2016.
[40] M. Hanack and M. Lang, “Conducting Stacked Metallophthalocyanines and Related Compounds,” *Adv. Mater.*, vol. 6, no. 11, pp. 819–833, Nov. 1994.
[41] M. K. Şener, *Hacimli Esterik Sübstitüentler İçeren Ftalosiyaninler*. 2005.
[42] P. Saral Özdemir and A. T. Özgüney, “Chemical structures of phthalocyanine based dyestuffs and their useage in production of functional textiles,” *Pamukkale Univ. J. Eng. Sci.*, vol. 23, no. 7, pp. 809–817, 2017.
[43] M. A. García-Sánchez *et al.*, “Crossed and linked histories of tetrapyrrolic macrocycles and their use for engineering pores within sol-gel matrices,” *Molecules*, vol. 18, no. 1. pp. 588–653, 04-Jan-2013.
[44] B. Köksoy, M. Durmuş, and M. Bulut, “Tetra- and octa-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy bearing novel metal-free and zinc(II) phthalocyanines: Synthesis, characterization and investigation of photophysicochemical properties,” *J. Lumin.*, vol. 161, pp. 95–102, May 2015.
[45] M. Çamur, V. Ahsen, and M. Durmuş, “The first comparison of photophysical and photochemical properties of non-ionic, ionic and zwitterionic gallium (III) and indium (III) phthalocyanines,” *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 219, no. 2–

3, pp. 217–227, Apr. 2011.
[46] M. Namlı, "Bazı İzokinolin İçeren Ftalosiyaninlerin Mikrodalga Yardımlı Sentezi, Karakterizasyonu ve Fotosensitizer Özelliklerinin İncelenmesi," Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, 2013.
[47] J. M. Robertson, "An x-ray study of the phthalocyanines. Part II. Quantitative structure determination of the metal-free compound," *J. Chem. Soc.*, no. 0, pp. 1195–1209, Jan. 1936.
[48] J. M. Robertson and I. D. A. Woodward, "An x-ray study of the phthalocyanines. Part III. Quantitative structure determination of nickel phthalocyanine," *J. Chem. Soc.*, no. 0, pp. 219–230, Jan. 1937.
[49] A. Hoshino, Y. Takenaka, and H. Miyaji, "Redetermination of the crystal structure of α-copper phthalocyanine grown on KCl," *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.*, vol. 59, no. 3, pp. 393–403, Jun. 2003.
[50] J. H. Sharp and M. Lardon, "Spectroscopic characterization of a new polymorph of metal-free phthalocyanine," *J. Phys. Chem.*, vol. 72, no. 9, pp. 3230–3235, 1968.
[51] N. B. McKeown, *Phthalocyanine materials: synthesis, structure, and function*. 1998.
[52] E. A. Lawton, "The thermal stability of copper phthalocyanine," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 62, no. 3. American Chemical Society, p. 384, 1958.
[53] J. R. Darwent, P. Douglas, A. Harriman, G. Porter, and M. C. Richoux, "Metal phthalocyanines and porphyrins as photosensitizers for reduction of water to hydrogen," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 44, no. 1, pp. 83–126, Jun. 1982.
[54] D. Wöhrle, "Phthalocyanines: Properties and applications. Edited byC. C. Leznoff andA. B. P. Lever, VCH, Weinheim. Volume 1, 1989, 436 pp., ISBN 3-527-26955-X; Volume 2, 1993, 305 pp., DM 268, ISBN 3-527-89544-2," *Adv. Mater.*, vol. 5, no. 12, pp. 942–943, Dec. 1993.
[55] E. Orti, J. L. Brédas, and C. Clarisse, "Electronic structure of phthalocyanines: Theoretical investigation of the optical properties of phthalocyanine monomers, dimers, and crystals," *J. Chem. Phys.*, vol. 92, no. 2, pp. 1228–1235, Jan. 1990.
[56] C. C. Lever, A. B. P., Leznoff, *Phthalocyanines: Properties and Applications*, First Edit. Nex York: VCH Publications, New York., 1996.
[57] E. S. Dodsworth, A. B. P. Lever, P. Seymour, and C. C. Leznoff, "Intramolecular coupling in metal-free binuclear phthalocyanines," *J. Phys. Chem.*, vol. 89, no. 26, pp. 5698–5705, 1985.
[58] D. Wöhrle, M. Shopova, S. Müller, A. D. Milev, V. N. Mantareva, and K. K. Krastev, "Liposome-delivered Zn(II)-2,3-naphthalocyanines as potential sensitizers for PDT: synthesis, photochemical, pharmacokinetic and phototherapeutic studies," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 21, no. 2–3, pp. 155–165, Dec. 1993.
[59] N. Kobayashi, H. Ogata, N. Nonaka, and E. A. Luk'yanets, "Effect of Peripheral Substitution on the Electronic Absorption and Fluorescence Spectra of Metal-Free and Zinc Phthalocyanines," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 9, no. 20, pp. 5123–5134, Oct. 2003.
[60] N. B. McKeown, I. Chambrier, and M. J. Cook, "Synthesis and characterisation of some 1,4,8,11,15,18,22,25-octa-alkyl- and 1,4,8,11,15,18-hexa-alkyl-22,25-bis(carboxypropyl)phthalocyanines," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, no. 4, pp.

1169–1177, Jan. 1990.
[61] A. Lever, "The phthalocyanines.Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry," Elsevier, 1965, pp. 27–114.
[62] T. Ceyhan, "Substitüe Yeni Ni(II) Ve Zn(II) Ftalosiyaninlerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi," İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, 1997.
[63] J. E. Campana and R. B. Freas, "Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry of Phthalocyanines," *Inorg. Chem.*, vol. 23, no. 26, pp. 4654–4658, 1984.
[64] S. Altun, "Bazı Lakton Halkalı Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi," Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.
[65] Y. Matsuzawa, T. Seki, and K. Ichimura, "Spontaneous aggregation of octaalkoxyphthalocyanine metal complexes at an air-water interface," *Thin Solid Films*, vol. 301, no. 1–2, pp. 162–168, Jun. 1997.
[66] H. Engelkamp and R. J. M. Nolte, "Molecular materials based on crown ether functionalized phthalocyanines," *J. Porphyr. Phthalocyanines*, vol. 04, no. 05, pp. 454–459, Aug. 2000.
[67] D. D. Dominguez, A. W. Snow, J. S. Shirk, and R. G. S. Pong,"Polyethyleneoxide-capped phthalocyanines: limiting phthalocyanine aggregation to dimer formation," *J. Porphyr. Phthalocyanines*, vol. 05, no. 07, pp. 582–592, Jul. 2001.
[68] M. Kasha, "Energy Transfer Mechanisms and the Molecular Exciton Model for Molecular Aggregates," *Radiat. Res.*, vol. 20, no. 1, p. 55, Sep. 1963.
[69] L. Antonov, G. Gergov, V. Petrov, M. Kubista, and J. Nygren, "UV-Vis spectroscopic and chemometric study on the aggregation of ionic dyes in water," *Talanta*, vol. 49, no. 1, pp. 99–106, Jun. 1999.
[70] M. Kasha, H. R. Rawls, and M. Ashraf El-Bayoumi, "The exciton model in molecular spectroscopy," *Pure Appl. Chem.*, vol. 11, no. 3–4, pp. 371–392, Jan. 1965.
[71] M. Levitus, "Handbook of Fluorescence Spectroscopy and Imaging. From Ensemble to Single Molecules. Edited by Markus Sauer, Johan Hofkens and Jörg Enderlein.," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 50, no. 39, pp. 9017–9018, Sep. 2011.
[72] H. Yao and T. Enseki, "Size-dependent spectral linewidth narrowing of H-bands in organic nanoparticles of pentamethine cyanine dye," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 271, pp. 124–129, Nov. 2013.
[73] M. Bayda, F. Dumoulin, G. L. Hug, J. Koput, R. Gorniak, and A. Wojcik, "Fluorescent H-aggregates of an asymmetrically substituted mono-amino Zn(II) phthalocyanine," *Dalt. Trans.*, vol. 46, no. 6, pp. 1914–1926, 2017.
[74] X.-F. Zhang, Q. Xi, and J. Zhao, "Fluorescent and triplet state photoactive J-type phthalocyanine nano assemblies: controlled formation and photosensitizing properties," *J. Mater. Chem.*, vol. 20, no. 32, p. 6726, 2010.
[75] A. L. Moser, F. H. ve Thomas, "The Phthalocyanines: Properties," *CRC Pres*, vol. 1, 1983.
[76] P. A. Barrett, C. E. Dent, and R. P. Linstead, "382. Phthalocyanines. Part VII. Phthalocyanine as a co-ordinating group. A general investigation of the metallic derivatives," *J. Chem. Soc.*, pp. 1719–1736, 1936.
[77] D. Dini and M. Hanack, "Physical Properties of Phthalocyanine-based Materials," in *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*, vol. 17, Elsevier Inc., 2003, pp. 1–36.
[78] G. De La Torre, P. Vázquez, F. Agulló-López, and T. Torres, "Phthalocyanines and

related compounds: Organic targets for Nonlinear Optical applications," *J. Mater. Chem.*, vol. 8, no. 8, pp. 1671–1683, Jan. 1998.
[79] G. de la Torre, P. Vázquez, F. Agulló-López, and T. Torres, "Role of Structural Factors in the Nonlinear Optical Properties of Phthalocyanines and Related Compounds," *Chem. Rev.*, vol. 104, no. 9, pp. 3723–3750, Sep. 2004.
[80] G. de la Torre, C. G. Claessens, and T. Torres, "Phthalocyanines: old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology," *Chem. Commun.*, no. 20, pp. 2000–2015, 2007.
[81] Scottish Dyes Limited, "GB Patent," 322, 1929.
[82] Imperial Chemical Industries, "GB Patent," 1937.
[83] Erk P. ve Engelsberg H., "Phthalocyanines Dyes and Pigments," in *The Porphyrin Handbook* , vol. 19, Kadish K.M., Smith K.M., and Guilard R, Eds. San Diego: Elsevier Science, 2003, pp. 105–149.
[84] L. G, "Phthalocyanines," *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. VHC Publisher, pp. 213–241, 1992.
[85] A. E. O'Connor, W. M. Gallagher, and A. T. Byrne, "Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy," *Photochem. Photobiol.*, vol. 85, no. 5, pp. 1053–1074, Sep. 2009.
[86] X. Ma, S. Sreejith, and Y. Zhao, "Spacer Intercalated Disassembly and Photodynamic Activity of Zinc Phthalocyanine Inside Nanochannels of Mesoporous Silica Nanoparticles," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 5, no. 24, pp. 12860–12868, Dec. 2013.
[87] L. Yu, W. Shi, L. Lin, Y. Guo, R. Li, and T. Peng, "Asymmetric zinc phthalocyanines with large steric hindrance as efficient red/near-IR responsive sensitizer for dye-sensitized solar cells," *Dye. Pigment.*, vol. 114, pp. 231–238, Mar. 2015.
[88] L. Martín-Gomis, F. Fernández-Lázaro, and Á. Sastre-Santos, "Advances in phthalocyanine-sensitized solar cells (PcSSCs)," *J. Mater. Chem. A*, vol. 2, no. 38, pp. 15672–15682, 2014.
[89] M. Ince *et al.*, "Molecular Engineering of Phthalocyanine Sensitizers for Dye-Sensitized Solar Cells," *J. Phys. Chem. C*, vol. 118, no. 30, pp. 17166–17170, Jul. 2014.
[90] M.-E. Ragoussi, M. Ince, and T. Torres, "Recent Advances in Phthalocyanine-Based Sensitizers for Dye-Sensitized Solar Cells," *European J. Org. Chem.*, vol. 2013, no. 29, pp. 6475–6489, Oct. 2013.
[91] M. V. Martínez-Díaz, G. de la Torre, and T. Torres, "Lighting porphyrins and phthalocyanines for molecular photovoltaics," *Chem. Commun.*, vol. 46, no. 38, p. 7090, 2010.
[92] E. M. Maya, A. W. Snow, J. S. Shirk, R. G. S. Pong, S. R. Flom, and G. L. Roberts, "Synthesis, aggregation behavior and nonlinear absorption properties of lead phthalocyanines substituted with siloxane chains," *J. Mater. Chem.*, vol. 13, no. 7, p. 1603, 2003.
[93] N. S. Makarov, A. Rebane, M. Drobizhev, H. Wolleb, and H. Spahni, "Optimizing two-photon absorption for volumetric optical data storage," *J. Opt. Soc. Am. B*, vol. 24, no. 8, p. 1874, Aug. 2007.
[94] D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, S. G. Makarov, A. Kazarin, and O. N. Suvorova, "Practical Applications of Phthalocyanines – from Dyes and Pigments to Materials for Optical, Electronic and Photo-electronic Devices,"

Macroheterocycles, vol. 5, no. 3, pp. 191–202, 2012.
[95] S. A. Znoyko, A. I. Savinova, V. E. Maizlish, G. P. Shaposhnikov, and I. G. Abramov, "Nucleophilic substitution of 4-bromo-5-nitrophthalodinitrile: XIII. Synthesis and properties of 4-(1-benzotriazolyl)-5-(4-tritylphenoxy)phthalonitrile and phthalocyanines based thereon," *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 86, no. 6, pp. 1345–1352, Jun. 2016.
[96] I. M. Soliman, M. M. El-Nahass, and B. A. Khalifa, "Characterization and photovoltaic performance of organic device based on AlPcCl/p-Si heterojunction," *Synth. Met.*, vol. 209, pp. 55–59, Jul. 2015.
[97] H. R. Kerp and E. E. Van Faassen, "Effects of oxygen on exciton transport in zinc phthalocyanine layers," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 332, no. 1–2, pp. 5–12, Dec. 2000.
[98] J. Blochwitz, M. Pfeiffer, T. Fritz, and K. Leo, "Low voltage organic light emitting diodes featuring doped phthalocyanine as hole transport material," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 73, no. 6, pp. 729–731, Aug. 1998.
[99] S. T. Lee, Y. M. Wang, X. Y. Hou, and C. W. Tang, "Interfacial electronic structures in an organic light-emitting diode," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 74, no. 5, pp. 670–672, Feb. 1999.
[100] J. W. Gardner, M. Z. Iskandarani, and B. Bott, "Effect of electrode geometry on gas sensitivity of lead phthalocyanine thin films," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 9, no. 2, pp. 133–142, Aug. 1992.
[101] D. Man, R. Słota, A. Kawecka, G. Engel, and G. Dyrda, "Liposomes modified by mono- and bis-phthalocyanines: A comprehensive EPR study," *Eur. Phys. J. E*, vol. 40, no. 6, p. 63, Jun. 2017.
[102] C. Gaul *et al.*, "Insight into doping efficiency of organic semiconductors from the analysis of the density of states in n-doped C60 and ZnPc," *Nat. Mater.*, vol. 17, no. 5, pp. 439–444, May 2018.
[103] T. Basova, I. Jushina, A. . Gürek, V. Ahsen, and A. . Ray, "Use of the electrochromic behaviour of lanthanide phthalocyanine films for nicotinamide adenine dinucleotide detection," *J. R. Soc. Interface*, vol. 5, no. 24, pp. 801–806, Jul. 2008.
[104] K. Matsuzaki, T. Hiromura, H. Amii, and N. Shibata, "Trifluoroethoxy-Coated Phthalocyanine Catalyzes Perfluoroalkylation of Alkenes under Visible-Light Irradiation," *Molecules*, vol. 22, no. 7, p. 1130, Jul. 2017.
[105] T. Nann, S. K. Ibrahim, P.-M. Woi, S. Xu, J. Ziegler, and C. J. Pickett, "Water Splitting by Visible Light: A Nanophotocathode for Hydrogen Production," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 49, no. 9, pp. 1574–1577, Feb. 2010.
[106] G. de la Torre and T. Torres, "Synthetic advances in phthalocyanine chemistry," *J. Porphyr. Phthalocyanines*, vol. 06, no. 04, pp. 274–284, Apr. 2002.
[107] H. Gursoy, C. Ozcakir-Tomruk, J. Tanalp, and S. Yılmaz, "Photodynamic therapy in dentistry: a literature review," *Clin. Oral Investig.*, vol. 17, no. 4, pp. 1113–1125, May 2013.
[108] S. Singh, A. Aggarwal, N. V. S. D. K. Bhupathiraju, G. Arianna, K. Tiwari, and C. M. Drain, "Glycosylated Porphyrins, Phthalocyanines, and Other Porphyrinoids for Diagnostics and Therapeutics," *Chem. Rev.*, vol. 115, no. 18, pp. 10261–10306, Sep. 2015.
[109] C. J. Gomer, "Preclinical examination of first and second generation photosensitizers used in photodynamic therapy," *Photochem. Photobiol.*, vol. 54, no. 6, pp. 1093–1107, Dec. 1991.
[110] I. R. Calori and A. C. Tedesco, "Aluminum chloride phthalocyanine in MCF-7:

Rationally accounting for state of aggregation of photosensitizers inside cells," *Dye. Pigment.*, vol. 173, p. 107940, Feb. 2020.
[111] 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.
[112] P.-C. Lo, M. S. Rodríguez-Morgade, R. K. Pandey, D. K. P. Ng, T. Torres, and F. Dumoulin, "The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 49, no. 4, pp. 1041–1056, 2020.
[113] A. Azizi, Z. Amirzadeh, M. Rezai, S. Lawaf, and A. Rahimi, "Effect of photodynamic therapy with two photosensitizers on Candida albicans," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 158, pp. 267–273, May 2016.
[114] G. P. Pinto, K. A. R. Lopes, N. G. Salles, and C. Pacheco-Soares, "N-acetyl Glucosamine Distribution and Mitochondrial Activity of Tumor Cell Exposed to Photodynamic Therapy," *J. Fluoresc.*, vol. 26, no. 6, pp. 1923–1926, Nov. 2016.
[115] P. L. Goto, M. P. Siqueira-Moura, and A. C. Tedesco, "Application of aluminum chloride phthalocyanine-loaded solid lipid nanoparticles for photodynamic inactivation of melanoma cells," *Int. J. Pharm.*, vol. 518, no. 1–2, pp. 228–241, Feb. 2017.
[116] S. Md *et al.*, "Lipid based nanocarriers system for topical delivery of photosensitizers," *Drug Discov. Today*, vol. 22, no. 8, pp. 1274–1283, Aug. 2017.
[117] J. Rak, P. Pouckova, J. Benes, And D. Vetvicka, "Drug Delivery Systems for Phthalocyanines for Photodynamic Therapy," *Anticancer Res.*, vol. 39, no. 7, pp. 3323–3339, Jul. 2019.
[118] A. Voltan, G. Quindós, K. Alarcón, A. M. Fusco-Almeida, M. J. Mendes-Giannini, and M. Chorilli, "Fungal diseases: could nanostructured drug delivery systems be a novel paradigm for therapy?," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 11, pp. 3715–3730, Aug. 2016.
[119] A. Baptista *et al.*, "Antimicrobial Photodynamic Therapy as a Strategy to Arrest Enamel Demineralization: A Short-Term Study on Incipient Caries in a Rat Model†," *Photochem. Photobiol.*, vol. 88, no. 3, pp. 584–589, May 2012.
[120] M. Novotny *et al.*, "Optical properties of zinc phthalocyanine thin films prepared by pulsed laser deposition," *Appl. Phys. A*, vol. 117, no. 1, pp. 377–381, Oct. 2014.
[121] M. Cyza *et al.*, "Iodinated zinc phthalocyanine – The novel visible-light activated photosensitizer for efficient generation of singlet oxygen," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 358, pp. 265–273, May 2018.
[122] L. T. Ueno, C. C. Jayme, L. R. Silva, E. B. Pereira, S. M. de Oliveira, and A. E. H. Machado, "Photophysics and spectroscopic properties of zinc phthalocyanine revisited using quantum chemistry," *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 23, no. 12, pp. 2237–2247, Dec. 2012.
[123] S. Yan *et al.*, "Effects of hydroxyl radicals produced by a zinc phthalocyanine photosensitizer on tumor DNA," *Dye. Pigment.*, vol. 173, p. 107894, Feb. 2020.
[124] L. P. Roguin, N. Chiarante, M. C. García Vior, and J. Marino, "Zinc(II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic therapy," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 114, p. 105575, Sep. 2019.
[125] A. G. Waks and E. P. Winer, "Breast Cancer Treatment," *JAMA*, vol. 321, no. 3, p. 288, Jan. 2019.
[126] A. R. N. Zamani, M. R. Mashayekhi, M. F. S. Jadid, Y. Faridvand, H. Tajalli, and R.

Rahbarghazi, “Photo-modulation of zinc phthalocyanine-treated breast cancer cell line ZR-75-1 inhibited the normal tumor activity in vitro,” *Lasers Med. Sci.*, vol. 33, no. 9, pp. 1969–1978, Dec. 2018.
[127] C. Naidoo, C. A. Kruger, and H. Abrahamse, “Photodynamic Therapy for Metastatic Melanoma Treatment: A Review,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 17, p. 153303381879179, Jan. 2018.
[128] M. A. Doustvandi *et al.*, “Photodynamic therapy using zinc phthalocyanine with low dose of diode laser combined with doxorubicin is a synergistic combination therapy for human SK-MEL-3 melanoma cells,” *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 28, pp. 88–97, Dec. 2019.
[129] F. Navaeipour *et al.*, “Effects of continuous wave and fractionated diode laser on human fibroblast cancer and dermal normal cells by zinc phthalocyanine in photodynamic therapy: A comparative study,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 161, pp. 456–462, Aug. 2016.
[130] Y. Arslanoğlu and T. Nyokong, “Synthesis and photophysical studies of monocarboxy phthalocyanines containing quaternizable groups,” *Polyhedron*, vol. 30, no. 16, pp. 2733–2739, Oct. 2011.
[131] K. T. de Oliveira *et al.*, “Synthesis of Phthalocyanines–ALA Conjugates: Water-Soluble Compounds with Low Aggregation,” *J. Org. Chem.*, vol. 74, no. 20, pp. 7962–7965, Oct. 2009.
[132] V. Çakır, D. Çakır, Z. Bıyıklıoğlu, and H. Kantekin, “Synthesis, characterization and aggregation behaviour of novel peripherally tetra-substituted octacationic water soluble metal-free and metallophthalocyanines,” *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 78, no. 1–4, pp. 61–70, Apr. 2014.
[133] M. Kucinska *et al.*, “Phthalocyanine Derivatives Possessing 2-(Morpholin-4-yl)ethoxy Groups As Potential Agents for Photodynamic Therapy,” *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 5, pp. 2240–2255, Mar. 2015.
[134] X.-Q. Zhou *et al.*, “Synthesis and in vitro Anticancer Activity of Zinc(II) Phthalocyanines Conjugated with Coumarin Derivatives for Dual Photodynamic and Chemotherapy,” *ChemMedChem*, vol. 10, no. 2, pp. 304–311, Feb. 2015.
[135] X. Jia, F.-F. Yang, J. Li, J.-Y. Liu, and J.-P. Xue, “Synthesis and in Vitro Photodynamic Activity of Oligomeric Ethylene Glycol–Quinoline Substituted Zinc(II) Phthalocyanine Derivatives,” *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 14, pp. 5797–5805, Jul. 2013.
[136] E. Ranyuk, N. Cauchon, K. Klarskov, B. Guérin, and J. E. van Lier, “Phthalocyanine–Peptide Conjugates: Receptor-Targeting Bifunctional Agents for Imaging and Photodynamic Therapy,” *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 4, pp. 1520–1534, Feb. 2013.
[137] M. Machacek *et al.*, “Far-Red-Absorbing Cationic Phthalocyanine Photosensitizers: Synthesis and Evaluation of the Photodynamic Anticancer Activity and the Mode of Cell Death Induction,” *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 4, pp. 1736–1749, Feb. 2015.
[138] J. Zhang, C. Jiang, J. P. Figueiró Longo, R. B. Azevedo, H. Zhang, and L. A. Muehlmann, “An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy,” *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 8, no. 2, pp. 137–146, Mar. 2018.
[139] W. Qin, S. Long, M. Panunzio, and S. Biondi, “Schiff Bases: A Short Survey on an

Evergreen Chemistry Tool," *Molecules*, vol. 18, no. 10, pp. 12264–12289, Oct. 2013.
[140] C. M. da Silva *et al.*, "Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities," *J. Adv. Res.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2011.
[141] M. Rezaeivala and H. Keypour, "Schiff base and non-Schiff base macrocyclic ligands and complexes incorporating the pyridine moiety – The first 50 years," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 280, pp. 203–253, Nov. 2014.
[142] Y. Jia and J. Li, "Molecular Assembly of Schiff Base Interactions: Construction and Application," *Chem. Rev.*, vol. 115, no. 3, pp. 1597–1621, Feb. 2015.
[143] A. M. Abu-Dief and I. M. A. Mohamed, "A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases," *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 4, no. 2, pp. 119–133, Jun. 2015.
[144] A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, S. Abid Ali, and K. M. Khan, "Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015)," *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 27, no. 1, pp. 63–79, Jan. 2017.
[145] K. K.-W. Lo and S. P.-Y. Li, "Utilization of the photophysical and photochemical properties of phosphorescent transition metal complexes in the development of photofunctional cellular sensors, imaging reagents, and cytotoxic agents," *RSC Adv.*, vol. 4, no. 21, p. 10560, 2014.
[146] K. Giannousi, I. Avramidis, and C. Dendrinou-Samara, "Synthesis, characterization and evaluation of copper based nanoparticles as agrochemicals against Phytophthora infestans," *RSC Adv.*, vol. 3, no. 44, p. 21743, 2013.
[147] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, S. Gazkar, and M. Danehchin, "Catalytic activity of a zirconium(IV) Schiff base complex in facile and highly efficient synthesis of indole derivatives," *Transit. Met. Chem.*, vol. 36, no. 7, pp. 685–690, Oct. 2011.
[148] J. Devi and N. Batra, "Synthesis, characterization and antimicrobial activities of mixed ligand transition metal complexes with isatin monohydrazone Schiff base ligands and heterocyclic nitrogen base," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 135, pp. 710–719, Jan. 2015.
[149] H. Schiff, "Mittheilungen aus dem pharmaceutischen Institute und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Erlangen : Universitat Erlangen. Pharmazeutisches Institut und Laboratorium fur angewandte Chemie : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Arc," 1864. [Online]. Available: https://archive.org/details/b21939354/page/n15/mode/2up. [Accessed: 17-Feb-2021].
[150] P. Sen, S. Z. Yildiz, M. Tuna, and M. Canlica, "Preparation of aldehyde substituted phthalocyanines with improved yield and their use for Schiff base metal complex formation," *J. Organomet. Chem.*, vol. 769, pp. 38–45, Oct. 2014.
[151] S. Brooker, "Some Copper and Cobalt Complexes of Schiff-Base Macrocycles Containing Pyridazine Head Units," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2002, no. 10, pp. 2535–2547, Oct. 2002.
[152] H. Naeimi and M. Moradian, "Efficient synthesis and characterization of some novel nitro-schiff bases and their complexes of nickel(II) and copper(II)," *J. Chem.*, 2013.
[153] P. Sen, S. Z. Yildiz, G. Y. Atmaca, and A. Erdoğmuş, "Synthesis, photophysics, and photochemistry of peripherally Schiff base-zinc complex substituted zinc phthalocyanine," *J. Coord. Chem.*, vol. 71, no. 8, pp. 1258–1267, 2018.

[154] M. Shabbir *et al.*, "Synthesis, characterization and biological properties of novel ON donor bidentate Schiff bases and their copper(II) complexes," *J. Coord. Chem.*, vol. 70, no. 14, pp. 2463–2478, Jul. 2017.
[155] W. Fang *et al.*, "An AIE active probe for specific sensing of Hg 2+ based on linear conjugated bis-Schiff base," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 229, pp. 338–346, Jun. 2016.
[156] P. Das and W. Linert, "Schiff base-derived homogeneous and heterogeneous palladium catalysts for the Suzuki-Miyaura reaction," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 311. Elsevier, pp. 1–23, 15-Mar-2016.
[157] A. A. Abou-Hussein and W. Linert, "Synthesis, spectroscopic, coordination and biological activities of some organometallic complexes derived from thio-Schiff base ligands," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 117, pp. 763–771, 2014.
[158] M. Hranjec, K. Starčević, S. K. Pavelić, P. Lučin, K. Pavelić, and G. Karminski Zamola, "Synthesis, spectroscopic characterization and antiproliferative evaluation in vitro of novel Schiff bases related to benzimidazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 6, pp. 2274–2279, Jun. 2011.
[159] A. P. Mishra, R. K. Mishra, and S. P. Shrivastava, "Structural and antimicrobial studies of coordination compounds of VO(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) with some Schiff bases involving 2-amino-4-chlorophenol," *J. Serbian Chem. Soc.*, vol. 74, no. 5, pp. 523–535, 2009.
[160] M. M. ve N. B. Ghassemzadeh, M., Fallahnedjad, L., Heravi, "Synthesis, characterization and crystal structure of new silver(I) and palladium(II) complexes containing 1,2,4-triazole moieties," *Polyhedron*, vol. 27, no. 6, pp. 1655–1664, 2008.
[161] J. K. Whitesell, "C2 Symmetry and Asymmetric Induction," *Chem. Rev.*, vol. 89, no. 7, pp. 1581–1590, 1989.
[162] L. Tsai, P. A. Szweda, O. Vinogradova, and L. I. Szweda, "Structural characterization and immunochemical detection of a fluorophore derived from 4-hydroxy-2-nonenal and lysine," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 14, pp. 7975–7980, Jul. 1998.
[163] A. Aktas Kamiloglu, E. T. Saka, I. Acar, and K. Tekintas, "Synthesis, characterization, and photocatalytic activity of Co(II) and Cu(II) phthalocyanines linked with thiophene–Schiff base substituents for 4-nitrophenol oxidation," *J. Coord. Chem.*, vol. 72, no. 16, pp. 2778–2790, Aug. 2019.
[164] C. P. Keshavananda Prabhu *et al.*, "Synthesis and characterization of novel imine substituted phthalocyanine for sensing of l-cysteine," *J. Electroanal. Chem.*, vol. 834, pp. 130–137, Feb. 2019.
[165] M. Saddam Hossain, "Selected Pharmacological Applications of 1st Row Transition Metal Complexes; Row Transition Metal Complexes: A review," *Clin. Med. Res.*, vol. 6, no. 6, p. 177, 2017.
[166] H. Karaca, "Redox chemistry, spectroelectrochemistry and catalytic activity of novel synthesized phthalocyanines bearing four schiff bases on the periphery," *J. Organomet. Chem.*, vol. 822, pp. 39–45, Nov. 2016.
[167] D. Unluer, A. Aktas Kamiloglu, S. Direkel, E. Bektas, H. Kantekin, and K. Sancak, "Synthesis and characterization of metallophthalocyanine with morpholine containing Schiff base and determination of their antimicrobial and antioxidant

activities," *J. Organomet. Chem.*, vol. 900, p. 120936, Nov. 2019.
[168] M. Pişkin, E. Canpolat, and Ö. F. Öztürk, "The new zinc phthalocyanine having high singlet oxygen quantum yield substituted with new benzenesulfonamide derivative groups containing schiff base," *J. Mol. Struct.*, vol. 1202, p. 127181, Feb. 2020.
[169] Y.-H. Yao, J. Li, L.-F. Yuan, Z.-Q. Zhang, and F.-X. Zhang, "Novel porphyrin–Schiff base conjugates: synthesis, characterization and in vitro photodynamic activities," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 51, pp. 45681–45688, 2016.
[170] P. Sen and T. Nyokong, "A novel axially palladium(II)-Schiff base complex substituted silicon(IV) phthalocyanine: Synthesis, characterization, photophysicochemical properties and photodynamic antimicrobial chemotherapy activity against Staphylococcus aureus," *Polyhedron*, vol. 173, p. 114135, Nov. 2019.
[171] H. Şahal, M. Pişkin, G. A. Organ, Ö. F. Öztürk, M. Kaya, and E. Canpolat, "Zinc(II) phthalocyanine containing Schiff base containing sulfonamide: synthesis, characterization, photophysical, and photochemical properties," *J. Coord. Chem.*, vol. 71, no. 22, pp. 3763–3775, Nov. 2018.
[172] T. Uyar and R. İnam, *Organik Kimya*, 12th ed. Ankara: Palme Yayınları, 2018.
[173] C. Solomons, G. ve Fryhle, *Organic Chemistry*, 7th ed. USA: USA: John Wiley & Sons Inc, 1998.
[174] K. L. and W. A. L. Elliot Shaw, Jack Bernstein, "Analogs of Aspergillic Acid. IV. Substituted 2-Bromopyridine-N-oxides and Their Conversion to Cyclic Thiohydroxamic Acids1," vol. 321, no. 2, pp. 1949–1951, 1949.
[175] A. M. Rolim Bernardino *et al.*, "Design, synthesis, SAR, and biological evaluation of new 4-(phenylamino)thieno[2,3-b]pyridine derivatives," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 14, no. 16, pp. 5765–5770, 2006.
[176] M. Vrábel *et al.*, "Purines Bearing Phenanthroline or Bipyridine Ligands and Their RuII Complexes in Position 8 as Model Compounds for Electrochemical DNA Labeling – Synthesis, Crystal Structure, Electrochemistry, Quantum Chemical Calculations, Cytostatic and Antiviral Activ," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2007, no. 12, pp. 1752–1769, Apr. 2007.
[177] E. G. Paronikyan, A. S. Noravyan, I. A. Dzhagatspanyan, I. M. Nazaryan, and R. G. Paronikyan, "Synthesis and anticonvulsant activity of isothiazolo[5,4-b]pyrano(thiopyrano)[4,3-d]pyridine and isothiazolo[4,5-b]-2,7-naphthyridine derivatives," *Pharm. Chem. J.*, vol. 36, no. 9, pp. 465–467, Sep. 2002.
[178] V. R. Firke, S.D., Firake, B.M., Chaudhari, R.Y., Patil, "Synthetic and pharmacological evaluation of some pyridine containing thiazolidinones," *Asian J Res Chem*, vol. 2, no. 2, pp. 157–161, 2009.
[179] M. Durmuş, A. Erdoğmuş, A. Ogunsipe, and T. Nyokong, "The synthesis and photophysicochemical behaviour of novel water-soluble cationic indium(III) phthalocyanine," *Dye. Pigment.*, vol. 82, no. 2, pp. 244–250, Aug. 2009.
[180] F. Dumoulin, M. Durmuş, V. Ahsen, and T. Nyokong, "Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 254, no. 23–24, pp. 2792–2847, Dec. 2010.
[181] R. J. Fiel, J. C. Howard, E. H. Mark, and N. D. Gupta, "Interaction of DNA with a porphyrin ligand: evidence for intercalation," *Nucleic Acids Res.*, vol. 6, no. 9, pp. 3093–3118, 1979.

[182] M. M. Alishah, H. Y. Yenilmez, İ. Özçeşmeci, B. Şebnem Sesalan, and Z. Altuntaş BayiR, "Synthesis of quaternized zinc(II) and cobalt(II) phthalocyanines bearing pyridine-2-yl-ethynyl groups and their DNA binding properties," *TURKISH J. Chem.*, vol. 42, no. 2, Apr. 2018.
[183] T. Keleş, B. Barut, A. Özel, and Z. Biyiklioglu, "Synthesis of water soluble silicon phthacyanine, naphthalocyanine bearing pyridine groups and investigation of their DNA interaction, topoisomerase inhibition, cytotoxic effects and cell cycle arrest properties," *Dye. Pigment.*, vol. 164, pp. 372–383, May 2019.
[184] B. Narayan Acharya, D. Thavaselvam, and M. Parshad Kaushik, "Synthesis and antimalarial evaluation of novel pyridine quinoline hybrids," *Med. Chem. Res.*, vol. 17, no. 8, pp. 487–494, Oct. 2008.
[185] X. Ma, W. Zhou, and R. Brun, "Synthesis, in vitro antitrypanosomal and antibacterial activity of phenoxy, phenylthio or benzyloxy substituted quinolones," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 3, pp. 986–989, Feb. 2009.
[186] A. R. Gholap *et al.*, "Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 15, no. 21, pp. 6705–6715, Nov. 2007.
[187] J. Ghosh *et al.*, "Therapeutic effect of a novel anilidoquinoline derivative, 2-(2-methyl-quinoline-4ylamino)-N-(2-chlorophenyl)-acetamide, in Japanese encephalitis: correlation with in vitro neuroprotection," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 32, no. 4, pp. 349–354, Oct. 2008.
[188] A. H. Abadi, G. H. Hegazy, and A. A. El-Zaher, "Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 13, no. 20, pp. 5759–5765, Oct. 2005.
[189] S. B. Marganakop, R. R. Kamble, T. Taj, and M. Y. Kariduraganvar, "An efficient one-pot cyclization of quinoline thiosemicarbazones to quinolines derivatized with 1,3,4-thiadiazole as anticancer and anti-tubercular agents," *Med. Chem. Res.*, vol. 21, no. 2, pp. 185–191, Feb. 2012.
[190] A. Marella *et al.*, "Quinoline: A versatile heterocyclic," *Saudi Pharm. J.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2013.
[191] Z. Biyiklioğlu, M. Durmuş, and H. Kantekin, "Synthesis, photophysical and photochemical properties of quinoline substituted zinc (II) phthalocyanines and their quaternized derivatives," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 211, no. 1, pp. 32–41, Mar. 2010.
[192] A. Erdoğmus and T. Nyokong, "Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives with improved photophysicochemical properties in aqueous media," *J. Mol. Struct.*, vol. 977, no. 1–3, pp. 26–38, Aug. 2010.
[193] I. Scalise and E. N. Durantini, "Synthesis, properties, and photodynamic inactivation of Escherichia coli using a cationic and a noncharged Zn(II) pyridyloxyphthalocyanine derivatives," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 13, no. 8, pp. 3037–3045, Apr. 2005.
[194] S. R. Wood, J. A. Holroyd, and S. B. Brown, "The subcellular localization of Zn(II) phthalocyanines and their redistribution on exposure to light," in *Photochemistry and Photobiology*, 1997, vol. 65, no. 3, pp. 397–402.
[195] A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin, "Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and

cellular localization," *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 1, no. 4, pp. 279–293, Dec. 2004.
[196] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018.
[197] J. Zhang, C. Jiang, J. P. Figueiró Longo, R. B. Azevedo, H. Zhang, and L. A. Muehlmann, "An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy," *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 8, no. 2. Chinese Academy of Medical Sciences, pp. 137–146, 01-Mar-2018.
[198] S. S. Lucky, K. C. Soo, and Y. Zhang, "Nanoparticles in photodynamic therapy," *Chemical Reviews*, vol. 115, no. 4. American Chemical Society, pp. 1990–2042, 25-Feb-2015.
[199] U. Chilakamarthi and L. Giribabu, "Photodynamic Therapy: Past, Present and Future," *Chem. Rec.*, vol. 17, no. 8, pp. 775–802, Aug. 2017.
[200] L. Tran *et al.*, "Cisplatin alters antitumor immunity and synergizes with PD-1/PD-L1 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma," *Cancer Immunol. Res.*, vol. 5, no. 12, pp. 1141–1151, Dec. 2017.
[201] A. Ray *et al.*, "Combination of a novel HDAC6 inhibitor ACY-241 and anti-PD-L1 antibody enhances anti-tumor immunity and cytotoxicity in multiple myeloma," *Leukemia*, vol. 32, no. 3, pp. 843–846, Mar. 2018.
[202] X. Hou, Y. Tao, Y. Pang, X. Li, G. Jiang, and Y. Liu, "Nanoparticle-based photothermal and photodynamic immunotherapy for tumor treatment," *Int. J. Cancer*, vol. 143, no. 12, pp. 3050–3060, Dec. 2018.
[203] G. C. E.M.J. Diaz, E.M. Sturgis, G.E. Laramore, A.L. Sabichi, S.M. Lippman, "Holland-Frei Cancer Medicine - NCBI Bookshelf," 2003. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/. [Accessed: 17-Feb-2021].
[204] C. De Angelis, "Systemic Cancer Treatment Related Side Effects: Are We Changing the Promethean Experience With Molecularly Targeted Therapies?," *Curr. Oncol.*, vol. 15, no. 4, Aug. 2008.
[205] H. L. Kaufman *et al.*, "Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 10, pp. 1374–1385, Oct. 2016.
[206] T. J. Dougherty, G. B. Grindey, R. Fiel, K. R. Weishaupt, and D. G. Boyle, "Photoradiation Therapy. II. Cure of Animal Tumors With Hematoporphyrin and Light23," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 55, no. 1, pp. 115–121, Jul. 1975.
[207] E. J. Hong, D. G. Choi, and M. S. Shim, "Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 6, no. 4, pp. 297–307, Jul. 2016.
[208] D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain, "Photodynamic therapy for cancer," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 380–387, May 2003.
[209] H. Kato, "[History of photodynamic therapy--past, present and future].," *Gan To Kagaku Ryoho.*, vol. 23, no. 1, pp. 8–15, Jan. 1996.
[210] M. P. Yavari N, Andersson-Engels S, Segersten U, "An overview on preclinical and clinical experiences with photodynamic therapy for bladder cancer," *Can. J. Urol.*, vol. 18, no. 4, pp. 5778–8576, 2011.
[211] B. Green, A. R. M. Cobb, and C. Hopper, "Photodynamic therapy in the

management of lesions of the head and neck," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 51, no. 4, pp. 283–287, Jun. 2013.
[212] M. D. Daniell and J. S. Hill, "A History of Photodynamic Therapy," *ANZ J. Surg.*, vol. 61, no. 5, pp. 340–348, May 1991.
[213] O. Raab, "The action of fluorescent material on infusorien," *Z. Biol*, vol. 39, pp. 524–546, 1900.
[214] N. J. Lowe, V. Chizhevsky, and H. Gabriel, "Photo(chemo)therapy: General principles," *Clin. Dermatol.*, vol. 15, no. 5, pp. 745–752, Sep. 1997.
[215] J. A. Tappeiner H, "Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Infusorien Dtsch Arch Klin.," pp. 427-487., 1904.
[216] T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, D. Boyle, and A. Mittleman, "Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors," *Cancer Res.*, vol. 38, no. 8, 1978.
[217] R. L. Lipson, E. J. Baldes, and A. M. Olsen, "The use of a derivative of hematoporhyrin in tumor detection.," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 26, pp. 1–11, Jan. 1961.
[218] J. F. Lovell, T. W. B. Liu, J. Chen, and G. Zheng, "Activatable photosensitizers for imaging and therapy," *Chem. Rev.*, vol. 110, no. 5, pp. 2839–2857, May 2010.
[219] E. Cerman and O. Çekiç, "Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors," *Survey of Ophthalmology*, vol. 60, no. 6. Elsevier Inc., pp. 557–574, 2015.
[220] L. Benov, "Photodynamic therapy: Current status and future directions," in *Medical Principles and Practice*, 2015, vol. 24, no. Suppl 1, pp. 14–28.
[221] G. Bozzini *et al.*, "Photodynamic therapy in urology: What can we do now and where are we heading?," *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 9, no. 3. Photodiagnosis Photodyn Ther, pp. 261–273, Sep-2012.
[222] T. G. Cotter, "Apoptosis and cancer: The genesis of a research field," *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, no. 7. Nat Rev Cancer, pp. 501–507, Jul-2009.
[223] J. N. Silva *et al.*, "Photodynamic therapy: Dermatology and ophthalmology as main fields of current applications in clinic," *Biomed. Mater. Eng.*, vol. 18, no. 4–5, pp. 319–327, 2008.
[224] P. Babilas, S. Schreml, M. Landthaler, and R.-M. Szeimies, "Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art," *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, vol. 26, no. 3, pp. 118–132, Jun. 2010.
[225] U. Chilakamarthi and L. Giribabu, "Photodynamic Therapy: Past, Present and Future," *Chem. Rec.*, vol. 17, no. 8, pp. 775–802, Aug. 2017.
[226] J. M. Dąbrowski and L. G. Arnaut, "Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment," *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 14, no. 10, pp. 1765–1780, 2015.
[227] Á. Juarranz, P. Jaén, F. Sanz-Rodríguez, J. Cuevas, and S. González, "Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications," *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 10, no. 3, pp. 148–154, Mar. 2008.
[228] J. Kuncewicz *et al.*, "Perspectives of molecular and nanostructured systems with d- and f-block metals in photogeneration of reactive oxygen species for medical strategies," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 398, 2019.
[229] I. Diamond, A. Mcdonagh, C. Wilson, S. Granelli, S. Nielsen, and R. Jaenicke, "Photodynamic Therapy Of Malignant Tumours," *Lancet*, vol. 300, no. 7788, pp. 1175–1177, Dec. 1972.

[230] C. A. Morton, K. E. McKenna, and L. E. Rhodes, "Guidelines for topical photodynamic therapy: update," *Br. J. Dermatol.*, vol. 159, no. 6, pp. 1245–1266, Dec. 2008.
[231] J. Hempstead *et al.*, "Low-cost photodynamic therapy devices for global health settings: Characterization of battery-powered LED performance and smartphone imaging in 3D tumor models," *Sci. Rep.*, vol. 5, no. 1, p. 10093, Sep. 2015.
[232] S. Mallidi, S. Anbil, A.-L. Bulin, G. Obaid, M. Ichikawa, and T. Hasan, "Beyond the Barriers of Light Penetration: Strategies, Perspectives and Possibilities for Photodynamic Therapy," *Theranostics*, vol. 6, no. 13, pp. 2458–2487, 2016.
[233] M. M. Kim and A. Darafsheh, "Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy," *Photochem. Photobiol.*, vol. 96, no. 2, pp. 280–294, Mar. 2020.
[234] R. D. Kenner and A. U. Khan, "Singlet molecular oxygen annihilation luminescence in polymers," *J. Chem. Phys.*, vol. 67, no. 4, pp. 1605–1613, Aug. 1977.
[235] C. Özgür Yalçın, H. Baş, B. Barut, A. Özel, and Z. Biyiklioglu, "Synthesis of axially disubstituted quaternized silicon phthalocyanines as a promising photosensitizer for the photodynamic treatment of HCT-116, A549 and SH-SY5Y cancer cell lines," *Dalt. Trans.*, vol. 49, no. 15, pp. 4927–4934, 2020.
[236] D. B. Min and J. M. Boff, "Chemistry and Reaction of Singlet Oxygen in Foods," *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 1, no. 2, pp. 58–72, Jul. 2002.
[237] Y. N. Konan, R. Gurny, and E. Allémann, "State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 66, no. 2, pp. 89–106, Mar. 2002.
[238] I. J. Macdonald and T. J. Dougherty, "Basic principles of photodynamic therapy," *J. Porphyr. Phthalocyanines*, vol. 05, no. 02, pp. 105–129, Feb. 2001.
[239] X. Li *et al.*, "Phthalocyanines as medicinal photosensitizers: Developments in the last five years," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 379, pp. 147–160, 2019.
[240] V. Nyokong, T., Ahsen, *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, First. Dordrecht: Springer, 2012.
[241] C. S. Foote, "Definition Of Type I And Type II Photosensitized Oxidation," *Photochemistry and Photobiology*, vol. 54, no. 5. Photochem Photobiol, pp. 659–659, 1991.
[242] W. M. Sharman, C. M. Allen, and J. E. Van Lier, "Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications," *Drug Discovery Today*, vol. 4, no. 11. Elsevier Ltd, pp. 507–517, 01-Nov-1999.
[243] S. Fery-Forgues and D. Lavabre, "Are fluorescence quantum yields so tricky to measure? A demonstration using familiar stationery products," *J. Chem. Educ.*, vol. 76, no. 9, pp. 1260–1264, 1999.
[244] Y. Yılmaz, "Bazı Yeni Ftalosiyaninlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi", Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,2014.
[245] I. R. Politzer, G. W. Griffin, and J. L. Laseter, "Singlet oxygen and biological systems," *Chemico-Biological Interactions*, vol. 3, no. 2. pp. 73–93, 1971.
[246] D. Feldman, "Wood—chemistry, ultrastructure, reactions, by D. Fengel and G. Wegener, Walter de Gruyter, Berlin and New York, 1984, 613 pp. Price: 245

DM," *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, vol. 23, no. 11, pp. 601–602, Nov. 1985.
[247] G. Schnurpfeil, A. K. Sobbi, W. Spiller, H. Kliesch, and D. Wöhrle, "Photo-oxidative stability and its correlation with semi-empirical MO calculations of various tetraazaporphyrin derivatives in solution," J. Porphyr. Phthalocyanines, vol. 1, no. 2, pp. 159–167, Apr. 1997.
[248] V. Chauke, A. Ogunsipe, M. Durmuş, and T. Nyokong, "Novel gallium(III) phthalocyanine derivatives - Synthesis, photophysics and photochemistry," *Polyhedron*, vol. 26, no. 12, pp. 2663–2671, Jul. 2007.
[249] V. Çakir, D. Çakir, M. Pişkin, M. Durmuş, and Z. Biyiklioğlu, "Water soluble peripheral and non-peripheral tetrasubstituted zinc phthalocyanines: Synthesis, photochemistry and bovine serum albumin binding behavior," *J. Lumin.*, vol. 154, pp. 274–284, 2014.
[250] C. Q. Jiang, M. X. Gao, and J. X. He, "Study of the interaction between terazosin and serum albumin -Synchronous fluorescence determination of terazosin," *Anal. Chim. Acta*, vol. 452, no. 2, pp. 185–189, 2002.
[251] P. Sen, N. Dege, S. Z. Yildiz, "Tri-nuclear phthalocyanine complexes carrying N/O donor ligands as hydrogen peroxide catalysts,and their bleaching activity measurements by anonline spectrophotometric method," J. Coord. Chem., vol. 70, no. 16, pp. 2751–2770, Aug. 2018.
[252] A. Ogunsipe, D. Maree, and T. Nyokong, "Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives."
[253] N. Masilela, M. Idowu, and T. Nyokong, "Photophysical, photochemical and electrochemical properties of water soluble silicon, titanium and zinc phthalocyanines," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 201, no. 2–3, pp. 91–97, 2009.
[254] A. Ogunsipe, J.-Y. Chen, and T. Nyokong, "Photophysical and photochemicalstudies of zinc (II) phthalocyanine derivatives—effects of substituents and solvents," New J. Chem., vol. 28, no. 7, pp. 822–827, 2004.
[255] G. Schnurpfeil, A.K. Sobbi, W. Spiller, H. Kliesch, D. Wöhrle, "Photo-oxidative stability and its correlation with semi-empirical MO calculations of various tetraazaporphyrin derivatives in solution", J. Porphyr. Phthalocyanines 1 (1997) 159-167,
[256] S. Çolak, M. Durmuş, and S. Z. Yildiz, "The water-soluble zwitterionic and cationic tetra-substituted zinc(II) phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and protein binding properties," Polyhedron, vol. 113, pp. 115–122, Jul. 2016.
[257] V. Çakir, D. Çakir, M. Pişkin, M. Durmuş, and Z. Biyiklioɨlu, "New peripherally and non-peripherally tetra-substituted water soluble zinc phthalocyanines: Synthesis, photophysics and photochemistry," J. Organomet. Chem., vol. 783, pp. 120–129, May 2015.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Ö.Dülger Kutlu, A. Erdoğmuş, "Synthesis and Photophysicochemical Properties of Novel Water Soluble Zinc Phthalocyanine for PDT", in *1. International Balkan Chemistry Congress Programme and Abstract Book*, Edirne, Türkiye, 2018, Sep 17-20, pp.194