T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNÜR FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, BİYOLOJİK VE FOTODİNAMİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Nagihan KOCAAĞA

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Aralık, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNÜR FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, BİYOLOJİK VE FOTODİNAMİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Nagihan KOCAAĞA tarafından hazırlanan tez çalışması 06.12.2023 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. Gülnur KESER KARAOĞLAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Meryem Nilüfer YARAŞIR, Üye
Sakarya Üniversitesi _____

Doç. Dr. Gülşah GÜMRÜKÇÜ KÖSE, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Ahmet Turgut BİLGİÇLİ, Üye
Sakarya Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Suda Çözünür Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi, Biyolojik ve Fotodinamik 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.

Nagihan KOCAAĞA

İmza

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 219Z084 numaralı proje ile desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam boyunca engin tecrübeleri ile bana yol gösteren, sabırlı, anlayışlı ve ilgili tavırları ile desteğini her zaman hissettiğim, öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum ve TÜBİTAK projesinde yer almamı sağlayan çok değerli ve kıymetli hocam Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ'a,

Sentezini gerçekleştirdiğim moleküllerin *in vitro* çalışmalarında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mehmet DİNÇER BİLGİN ve yüksek kimyager Ayşegül TÜRKKOL'a,

Akademik ve hayata yönelik bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen, her daim varlıklarını hissettiğim, güler yüzlü ve pozitif enerjileri ile beni motive eden ve moleküllere olan bakış açımı değiştiren sayın Dr. Öznur DÜLGER KUTLU ve Dr. Ceren CAN KARANLIK hocalarıma,

Bu tez çalışması boyunca 219Z084 numaralı proje kapsamında sağladıkları katkılarından dolayı TÜBİTAK'a,

Kararlarımın her zaman yanında olan, maddi ve manevi desteklerinin yanı sıra sabırlı, anlayışlı, hoşgörülü ve sevgi dolu tavırlarını esirgemeyen, karşılaştığım tüm zorluklarda benimle üzülüp benimle sevinen ve üzerimde büyük emekleri olan en değerlilerim canım annem Nuray KOCAAĞA, babam Ramazan KOCAAĞA, abim Bayram KOCAAĞA ve kardeşim Mustafa KOCAAĞA'ya hayatıma kattıkları her şey için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nagihan KOCAAĞA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **v**
SİMGE LİSTESİ **viii**
KISALTMA LİSTESİ **ix**
ŞEKİL LİSTESİ **xi**
TABLO LİSTESİ **xvii**
ÖZET **xviii**
ABSTRACT **xx**
1 GİRİŞ **1**
1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 1
1.3 Hipotez 2
2 FTALOSİYANİNLER **3**
2.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi 3
2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı 3
2.3 Ftalosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri 5
2.4 Ftalosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri 6
2.5 Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri 7
2.6 Ftalosiyaninlerin Çözünürlük Özellikleri 8
2.7 Schiff Bazları 9
3 FOTODİNAMİK TERAPİ **12**
3.1 Tanımı ve Tarihçesi 12
3.2 Etki Mekanizması 13
3.3 Fotodinamik Terapinin Bileşenleri 14
3.4 Fotodinamik Terapide Hücre Ölümü 15
3.5 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler 17
3.6 Ftalosiyaninlerin Biyolojik Özellikleri 19
3.7 Sitotoksisite Çalışmaları 22
4 DENEYSEL KISIM **24**
4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 24
4.2 Kullanılan Cihazlar 26
4.3 Başlangıç Moleküllerinin Sentezi 28
4.4 Ftalosiyanin Türevlerinin Sentezi 33

4.5 *İn vitro* Hücre Çalışmaları 47
5 BULGULAR VE TARTIŞMA **49**
5.1 Başlangıç Moleküllerinin Karakterizasyonu 49
5.2 Ftalosiyanin Türevlerinin Karakterizasyonu 57
5.3 Sentezlenen Moleküllerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümleri 79
5.4 Fotofiziksel Ölçümler 85
5.5 Fotokimyasal Ölçümler 89
5.6 Sentezlenen Moleküllerin Biyolojik Ölçümleri 104
5.7 *İn vitro* Hücre Çalışmaları 114
6 SONUÇ VE ÖNERİLER **117**
KAYNAKÇA **123**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **134**

SİMGE LİSTESİ

Å	Angstrom
K_b	Bağlanma sabiti
n	Bağlanma oranı
K_q	Bimoleküler sönümleme sabiti
Φ_F	Floresans Kuantum Verimi
τ_F	Floresans Ömrü
Φ_d	Fotobozunma Kuantum Verimi
µM	Mikromolar
nm	Nanometre
ns	Nanosaniye
°C	Santigrat derece
$^1O_2$	Singlet Oksijen
Φ_Δ	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
K_{sv}	Stern-Volmer sabiti
S_0	Temel Hal
S_1	Uyarılmış Singlet Hal
T_1	Uyarılmış Triplet Hal

KISALTMA LİSTESİ

ALA	5-Aminolevulinik asit
ADMA	9,10-Antrasenedil-bis(metilen)dimalonoik asit
Cu	Bakır
Ba	Baryum
BSA	Bovine serum albümin
Br	Brom
Zn	Çinko
$Zn(Ac)_2$	Çinko asetat
ZnPc	Çinko Ftalosiyanin
Fe	Demir
DNA	Deoksiribonükleik asit
DBU	1,8-Diazabisiklo[5,4,0]undek-7-ene
DPBF	1,3-Difenilisobenzofuran
DHB	2,5-Dihidroksibenzoik asit
DMF	N,N'-Dimetilformamid
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMSO-d_6	Dötero dimetil sülfoksit
$CDCl_3$	Dötero kloroform
D_2O	Dötero su
EtBr/EB	Etidyum Bromür
FBS	Fetal sığır serumu
PBS	Fosfat tamponu
PDT/FDT	Fotodinamik Terapi
PET	Foto-indüklenmiş elektron transferi
PS/FD	Fotosensitizer/Fotoduyarlaştıcı
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
Pc	Ftalosiyanin
$GaCl_3$	Galyum(III) klorür
HO/PI	Hoechst/propidyum iyodür
LED	Işık yayan diyot
In	İndiyum

$InCl_3$	İndiyum(III) klorür
HAS	İnsan Serum Albumin
Ca	Kalsiyum
Co	Kobalt
MS	Kütle Spektrometresi
Mg	Magnezyum
MALDI-TOF	Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon Uçuş Zamanı
PcH_2	Metalsiz Ftalosiyanin
MOD	Molekül orbital diyagramı
Ni	Nikel
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
Pd	Paladyum
PEG	Poli(etilenglikol)
K	Potasyum
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RNA	Ribonükleik asit
Se	Selenyum
Si	Silisyum
SiPc	Silikon (IV) Ftalosiyanin
ISC	Sistemler Arası Geçiş
Na	Sodyum
THF	Tetrahidrofuran
TX	Triton X-100
UV-Vis	Ultraviyole-Visible

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Bakır(II) ftalosiyanin sentezi 3
Şekil 2.2 Tetrapirol türevlerinin yapısı 4
Şekil 2.3 Ftalosiyaninlerin iç oyuk çapında kullanılan metallerin gösterimi 5
Şekil 2.4 Ftalosiyaninlerin polimorfik kristal yapıları 6
Şekil 2.5 Metalloftalosiyaninlere ait olası geometrik yapılar 6
Şekil 2.6 J ve H tipi agregasyon 7
Şekil 2.7 Triton X-100'ün agregasyona etkisi 8
Şekil 2.8 Schiff baz bileşiklerine ait genel sentez şeması 9
Şekil 3.1 Deri tüberkülozunda yararlanılan monokromatik ışık ışınlama sistemi 12
Şekil 3.2 Jablonski diagramı 13
Şekil 3.3 Moleküler oksijenin iki elektronik konfigürasyonuna ait molekül orbital diyagramı 14
Şekil 3.4 Hücre ölüm mekanizmaları 16
Şekil 4.1 1a bileşiğinin sentezi 28
Şekil 4.2 2a bileşiğinin sentezi 29
Şekil 4.3 1c bileşiğinin sentezi 30
Şekil 4.4 2c bileşiğinin sentezi 31
Şekil 4.5 1cH_2Pc bileşiğinin sentezi 33
Şekil 4.6 Zn1c bileşiğinin sentezi 34
Şekil 4.7 In1c bileşiğinin sentezi 35
Şekil 4.8 Ga1c bileşiğinin sentezi 37
Şekil 4.9 2cH_2Pc bileşiğinin sentezi 38
Şekil 4.10 Zn2c bileşiğinin sentezi 39
Şekil 4.11 In2c bileşiğinin sentezi 41
Şekil 4.12 Q-1cH_2Pc bileşiğinin sentezi 42
Şekil 4.13 Q-Zn1c bileşiğinin sentezi 43
Şekil 4.14 Q-In1c bileşiğinin sentezi 45
Şekil 4.15 Q-Ga1c bileşiğinin sentezi 46
Şekil 5.1 1a bileşiğinin molekül yapısı 49
Şekil 5.2 1a bileşiğinin FT-IR spektrumu 49
Şekil 5.3 1a bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 50
Şekil 5.4 1a bileşiğinin kütle spektrumu 50

Şekil 5.5 2a bileşiğinin molekül yapısı 51
Şekil 5.6 2a bileşiğinin FT-IR spektrumu 51
Şekil 5.7 2a bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 52
Şekil 5.8 2a bileşiğinin kütle spektrumu 52
Şekil 5.9 1c bileşiğinin molekül yapısı 53
Şekil 5.10 1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 53
Şekil 5.11 1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 54
Şekil 5.12 1c bileşiğinin kütle spektrumu 54
Şekil 5.13 2c bileşiğinin molekül yapısı 55
Şekil 5.14 2c bileşiğinin FT-IR spektrumu 55
Şekil 5.15 2c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 56
Şekil 5.16 2c bileşiğinin kütle spektrumu 56
Şekil 5.17 1cH_2Pc bileşiğinin molekül yapısı 57
Şekil 5.18 1cH_2Pc bileşiğinin FT-IR spektrumu 57
Şekil 5.19 1cH_2Pc bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 58
Şekil 5.20 1cH_2Pc bileşiğinin kütle spektrumu 58
Şekil 5.21 Zn1c bileşiğinin molekül yapısı 59
Şekil 5.22 Zn1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 59
Şekil 5.23 Zn1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 60
Şekil 5.24 Zn1c bileşiğinin kütle spektrumu 60
Şekil 5.25 In1c bileşiğinin molekül yapısı 61
Şekil 5.26 In1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 61
Şekil 5.27 In1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 62
Şekil 5.28 In1c bileşiğinin kütle spektrumu 62
Şekil 5.29 Ga1c bileşiğinin molekül yapısı 63
Şekil 5.30 Ga1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 63
Şekil 5.31 Ga1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 64
Şekil 5.32 Ga1c bileşiğinin kütle spektrumu 64
Şekil 5.33 2cH_2Pc bileşiğinin molekül yapısı 65
Şekil 5.34 2cH_2Pc bileşiğinin FT-IR spektrumu 65
Şekil 5.35 2cH_2Pc bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 66
Şekil 5.36 2cH_2Pc bileşiğinin kütle spektrumu 66
Şekil 5.37 Zn2c bileşiğinin molekül yapısı 67
Şekil 5.38 Zn2c bileşiğinin FT-IR spektrumu 67
Şekil 5.39 Zn2c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 68

Şekil 5.40 Zn2c bileşiğinin kütle spektrumu 68
Şekil 5.41 In2c bileşiğinin molekül yapısı 69
Şekil 5.42 In2c bileşiğinin FT-IR spektrumu 69
Şekil 5.43 In2c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 70
Şekil 5.44 In2c bileşiğinin kütle spektrumu 70
Şekil 5.45 Q-1cH_2Pc bileşiğinin molekül yapısı 71
Şekil 5.46 Q-1cH_2Pc bileşiğinin FT-IR spektrumu 71
Şekil 5.47 Q-1cH_2Pc bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 72
Şekil 5.48 Q-1cH_2Pc bileşiğinin kütle spektrumu 72
Şekil 5.49 Q-Zn1c bileşiğinin molekül yapısı 73
Şekil 5.50 Q-Zn1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 73
Şekil 5.51 Q-Zn1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 74
Şekil 5.52 Q-Zn1c bileşiğinin kütle spektrumu 74
Şekil 5.53 Q-In1c bileşiğinin molekül yapısı 75
Şekil 5.54 Q-In1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 75
Şekil 5.55 Q-In1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 76
Şekil 5.56 Q-In1c bileşiğinin kütle spektrumu 76
Şekil 5.57 Q-Ga1c bileşiğinin molekül yapısı 77
Şekil 5.58 Q-Ga1c bileşiğinin FT-IR spektrumu 77
Şekil 5.59 Q-Ga1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 78
Şekil 5.60 Q-Ga1c bileşiğinin kütle spektrumu 78
Şekil 5.61 Zn1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 79
Şekil 5.62 In1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 80
Şekil 5.63 2cH_2Pc bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 80
Şekil 5.64 Zn2c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 81
Şekil 5.65 In2c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 81
Şekil 5.66 Q-1cH_2Pc bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 82
Şekil 5.67 Q-Zn1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 82
Şekil 5.68 Q-Zn1c bileşiğinin Triton X-100 ilave edilmiş su ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 83

Şekil 5.69 Q-In1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 83

Şekil 5.70 Q-In1c bileşiğinin Triton X-100 ilave edilmiş su ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 84

Şekil 5.71 Q-Ga1c bileşiğinin Triton X-100 ilave edilmiş su ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu 84

Şekil 5.72 DMSO içerisindeki **1cH$_2$Pc**, **Zn1c**, **In1c** ve **Ga1c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu 85

Şekil 5.73 DMSO içerisindeki **2cH$_2$Pc**, **Zn2c** ve **In2c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu 85

Şekil 5.74 DMSO içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu 86

Şekil 5.75 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu 86

Şekil 5.76 DMSO içerisindeki **1cH$_2$Pc**, **Zn1c**, **In1c** ve **Ga1c** bileşiklerinin emisyon spektrumu 87

Şekil 5.77 DMSO içerisindeki **2cH$_2$Pc**, **Zn2c** ve **In2c** bileşiklerinin emisyon spektrumu 87

Şekil 5.78 DMSO içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin emisyon spektrumu 88

Şekil 5.79 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin emisyon spektrumu 88

Şekil 5.80 DMSO içerisindeki **1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 89

Şekil 5.81 DMSO içerisindeki **Zn1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 89

Şekil 5.82 DMSO içerisindeki **In1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 90

Şekil 5.83 DMSO içerisindeki **Ga1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 90

Şekil 5.84 DMSO içerisindeki **2cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 91

Şekil 5.85 DMSO içerisindeki **Zn2c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 91

Şekil 5.86 DMSO içerisindeki **In2c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 92

Şekil 5.87 DMSO içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 92

Şekil 5.88 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 93

Şekil 5.89 DMSO içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 93

Şekil 5.90 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 94

Şekil 5.91 DMSO içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 94

Şekil 5.92 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 95

Şekil 5.93 DMSO içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 95

Şekil 5.94 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 96

Şekil 5.95 DMSO içerisindeki **1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 96

Şekil 5.96 DMSO içerisindeki **Zn1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 97

Şekil 5.97 DMSO içerisindeki **In1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 97

Şekil 5.98 DMSO içerisindeki **Ga1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 98

Şekil 5.99 DMSO içerisindeki **2cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 98

Şekil 5.100 DMSO içerisindeki **Zn2c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 99

Şekil 5.101 DMSO içerisindeki **In2c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 99

Şekil 5.102 DMSO içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 100

Şekil 5.103 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 100

Şekil 5.104 DMSO içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 101

Şekil 5.105 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 101

Şekil 5.106 DMSO içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 102

Şekil 5.107 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 102

Şekil 5.108 DMSO içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 103

Şekil 5.109 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim 103

Şekil 5.110 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim 104

Şekil 5.111 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-Zn1c** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim 105

Şekil 5.112 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-In1c** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim 105

Şekil 5.113 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-Ga1c** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim 106

Şekil 5.114 Q-1cH$_2$Pc, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerine ait Stern-Volmer grafiği 106

Şekil 5.115 Q-1cH$_2$Pc, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinden elde edilen n ve K_b değerlerine ait grafik 107

Şekil 5.116 5 x 10^{-6} M **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu 108

Şekil 5.117 5 x 10^{-6} M **Q-Zn1c** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu 108

Şekil 5.118 5 x 10^{-6} M **Q-In1c** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu 109

Şekil 5.119 5 x 10^{-6} M **Q-Ga1c** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu 109

Şekil 5.120 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-1cH$_2$Pc** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu 110

Şekil 5.121 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-Zn1c** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu 111

Şekil 5.122 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-In1c** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu 111

Şekil 5.123 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-Ga1c** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu 112

Şekil 5.124 Q-1cH$_2$Pc bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği 112

Şekil 5.125 Q-Zn1c bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği 113

Şekil 5.126 Q-In1c bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği 113

Şekil 5.127 Q-Ga1c bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği 114

Şekil 5.128 Sentezlenen kuaternize ftalosiyaninlerin MTT sonuçları 115

Şekil 5.129 Sentezlenen non-iyonik ftalosiyaninlerin MTT sonuçları 115

Şekil 5.130 PC3 hücrelerine 2 µM **Q-Zn1c** ile 15 dk ışık uygulandıktan sonra elde edilen HOPI boyama görüntüleri 116

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 FDT'de kullanılan ışık kaynaklarının avantaj ve dezavantajları 15
Tablo 4.1 Kimyasal maddeler 24
Tablo 4.2 *İn vitro* çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler 26
Tablo 4.3 Cihazlar 26
Tablo 4.4 *İn vitro* çalışmalarda kullanılan cihazlar 27
Tablo 4.5 1a bileşiğine ait spektral veriler 29
Tablo 4.6 2a bileşiğine ait spektral veriler 30
Tablo 4.7 1c bileşiğine ait spektral veriler 31
Tablo 4.8 2c bileşiğine ait spektral veriler 32
Tablo 4.9 1cH_2Pc bileşiğine ait spektral veriler 33
Tablo 4.10 Zn1c bileşiğine ait spektral veriler 35
Tablo 4.11 In1c bileşiğine ait spektral veriler 36
Tablo 4.12 Ga1c bileşiğine ait spektral veriler 37
Tablo 4.13 2cH_2Pc bileşiğine ait spektral veriler 39
Tablo 4.14 Zn2c bileşiğine ait spektral veriler 40
Tablo 4.15 In2c bileşiğine ait spektral veriler 41
Tablo 4.16 Q-1cH_2Pc bileşiğine ait spektral veriler 43
Tablo 4.17 Q-Zn1c bileşiğine ait spektral veriler 44
Tablo 4.18 Q-In1c bileşiğine ait spektral veriler 45
Tablo 4.19 Q-Ga1c bileşiğine ait spektral veriler 47
Tablo 6.1 Ftalosiyanin bileşiklerinin floresans, fotobozunma ve singlet oksijen kuantum verimleri 118
Tablo 6.2 Kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin BSA ile etkileşimleri sonucunda belirlenen K_b, K_{sv}, K_q ve n değerleri 120
Tablo 6.3 Kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin DNA ile etkileşimleri sonucunda belirlenen K_{sv}, K_q ve K_b değerleri 121

ÖZET

Suda Çözünür Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi, Biyolojik ve Fotodinamik Özelliklerinin İncelenmesi

Nagihan KOCAAĞA

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya Programı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Çeşitli kanser türlerinde başarılı bir şekilde uygulanan fotodinamik terapide (FDT) olmazsa olmaz üç temel bileşen fotosensitizer, ışık ve moleküler oksijendir. Sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikler ftalosiyanin moleküllerini fotodinamik terapi uygulamaları için eşsiz kılmaktadır. Bu özelliklerden etkili singlet oksijen üretimi ve uzun triplet ömürleri ftalosiyanin moleküllerinin FDT uygulamaları için oldukça önemlidir.

Lipofilik ftalosiyaninlerin periferal konumlarına fosfanat, sülfonat, kuaternize amino ve karboksilat gibi hidrofilik gruplar bağlanarak suda çözünür özellik kazandırılmaktadır. Nikel (II), çinko(II), kobalt(II) ve bakır (II) gibi geçiş metalleri içeren Schiff baz sübstitüe ftalosiyaninler kararlı olmalarının yanı sıra singlet oksijen kuantum verimini arttırmaktadır. Ayrıca biyolojik ilaç uygulamaları için DNA ve BSA moleküllerinin yardımıyla ftalosiyaninlerin biyolojik özellikleri belirlenmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında farklı türde Schiff baz grupları içeren metalsiz ve metalli (çinko (II), indiyum (III), galyum (III)) ftalosiyaninler ve bu

ftalosiyaninlerin suda çözünürlüklerini arttırmak amacıyla kuaternize gruplarının sentezi gerçekleştirilerek biyolojik ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Katyonik ftalosiyaninler arasında **Q-In1c** (0.89) DMSO içerisinde en yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahiptir. BSA-ftalosiyanin etkileşimi neticesinde katyonik ftalosiyanin bileşiklerinin statik sönümleme gerçekleştirdikleri belirlenmiştir. DNA çalışması ile **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** moleküllerinin interkalasyon ile DNA zincirine bağlandıkları gözlenmiştir. **Q-Zn1c** aracılı FDT uygulamasının PC3 prostat kanser hücrelerinde meydana gelebilecek muhtemel antikanser aktiviteleri ve bu aktivitelerin hangi mekanizma yoluyla gerçekleştiği MTT ve HO/PI teknikleri yardımıyla *in vitro* olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlardan tedavi gruplarında apoptotik hücre miktarının kontrol gruplarına göre bariz bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen **Q-Zn1c** bileşiğinin FDT uygulaması ile prostat kanser tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik terapi, Schiff baz, Metalloftalosiyanin, DNA/BSA, Prostat kanseri

ABSTRACT

Synthesis, Biological and Photodynamic Properties of Water Soluble Phthalocyanine Compounds

Nagihan KOCAAĞA

Department of Chemistry

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

The three essential components of photodynamic therapy successfully applied in various types of cancer are photosensitizer, light and molecular oxygen. Their physical and chemical properties of phthalocyanine molecules make them unique for photodynamic therapy applications. Effective singlet oxygen production and long triplet lifetimes from these properties are very significant for PDT applications of phthalocyanine molecules.

Lipophilic phthalocyanines attached with hydrophilic groups such as phosphonate, sulphonate, quaternized amino and carboxylate at peripheral positions have water solubility. Schiff base substituted phthalocyanines containing different transition metals such as nickel (II), zinc (II), cobalt (II) and copper (II) increase the singlet oxygen quantum yield as well as being stable. In addition, biological properties of phthalocyanines are determined with DNA and BSA molecules for biological drug applications.

In this thesis, different Schiff base bearing metal-free and metallo (zinc(II), indium(III), gallium(III)) phthalocyanines have been synthesized. Their quaternized cationic phthalocyanines have also synthesized to enhance the water solubility. Synthesized phthalocyanine compounds have evaluated their photophysicochemical and biological properties. Among the cationic

phthalocyanines, **Q-In1c** (0.89) has the highest singlet oxygen quantum yield in DMSO. BSA-phthalocyanine interaction was indicated that cationic phthalocyanine compounds bind to BSA via static quenching. DNA studies was showed that **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** and **Q-Ga1c** compounds were interacted with DNA chain by intercalation. The possible anticancer activities of **Q-Zn1c** mediated PDT application in PC3 prostate cancer cells and the mechanism of these activities were investigated by *in vitro* with the using of MTT assay and HO/PI stainning techniques. According to obtained results, it was observed that the number of apoptotic cells in the treatment groups increased significantly compared to the control groups. It has been observed that synthesized **Q-Zn1c** compound is potential photosensitizer for PDT application on prostate cancer cells.

Keywords: Photodynamic therapy, Schiff base, Metallophthalocyanine, DNA/BSA, Prostate cancer

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Günümüz sağlık problemlerinden en önemlisi kanserdir. 2020 yılında GLOBOCAN verilerine göre kanserin dünya çapında yaklaşık 10 milyon insanın ölümüne sebep olduğu düşünülmekte ve gün geçtikçe bu sayı artış göstermektedir. 2020 yılında meydana gelen kanser ölümleri arasında en fazla teşhis edilen kanser türü kadın meme kanseri olmakla birlikte %6,9'unu oluşturmaktadır [1].

Sahip olduğu avantajlar sayesinde FDT çeşitli kanser türleri (meme, prostat, akciğer, mide) için tercih edilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Lazer kontrollü ve invazif olmayan bir yöntem olan FDT, lazer ışıması altında reaktif oksijen türleri üreterek malign hücrelerin ölümünü gerçekleştirmektedir [2].

Antikanser ilaçlar için hedef molekül olan DNA, hücresel fonksiyonel süreçlerde hayati önem taşımaktadır. Kuaternize ftalosiyaninler direkt hücre mitokondrisi ile etkileşime girerek hücre ölümüne neden olmaktadır. Ftalosiyaninlerin DNA, RNA ve protein gibi biyolojik makromoleküller ile etkileşimleri daha az yan etkiye sahip yeni ilaçlar geliştirmek amacıyla önemlidir. Makrosiklik bileşik olan ftalosiyaninlerin günümüzde çok sayıda ve çeşitli türevleri sentezlenerek FDT'de kullanılabilirlikleri incelenmektedir [3-5]. Ftalosiyanin halkasında çinko, galyum, magnezyum ve indiyum gibi diyamanyetik metallerin varlığı singlet oksijen üretimi ile birlikte triplet ömrünü de arttırmaktadır [6-8].

1.2 Tezin Amacı

FDT uygulamaları için agregasyonu düşük ancak çözünürlüğü yüksek olan fotosensitizerler önemlidir. Hidrofilik grup bulunduran ftalosiyaninler DMSO, su ve DMF gibi polar solventlerin içerisinde yüksek çözünürlük sağlamaktadır. Çözünürlük fotosensitizerlerin intravenöz ölçümleri için oldukça önemli bir özelliktir. Aynı zamanda katyonik ftalosiyaninlerin DNA üzerinde diğer ftalosiyanin türlerine göre daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasının amacı FDT için gerekli özellikleri bir arada bulunduran yeni aday ilaç moleküllerinin sentezini gerçekleştirmektir. Öncelikle farklı türde konjuge imin grupları içeren ftalosiyaninlerin ve bu noniyonik ftalosiyanin bileşiklerinin kuaternize türevlerinin literatüre uygun bir şekilde sentezlenmesi hedeflenmiştir. Saflaştırma ve yapı tayini işlemlerinin ardından fotofizikokimyasal özellikleri incelenerek FDT aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca sentezlenen kuaternize ftalsiyaninlerin BSA ve DNA moleküllerine bağlanma çalışmaları gerçekleştirilerek kanda taşınabilme potansiyelleri başta olmak üzere biyolojik özelliklerinin incelenmesi de hedeflenmiştir. Bu bağlamda sentezlenen Schiff baz sübstitüe ftalosiyaninlerin MTT ve HO/PI analiz yöntemleri ile prostat kanser hücreleri (PC3) üzerindeki sitotoksisite aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

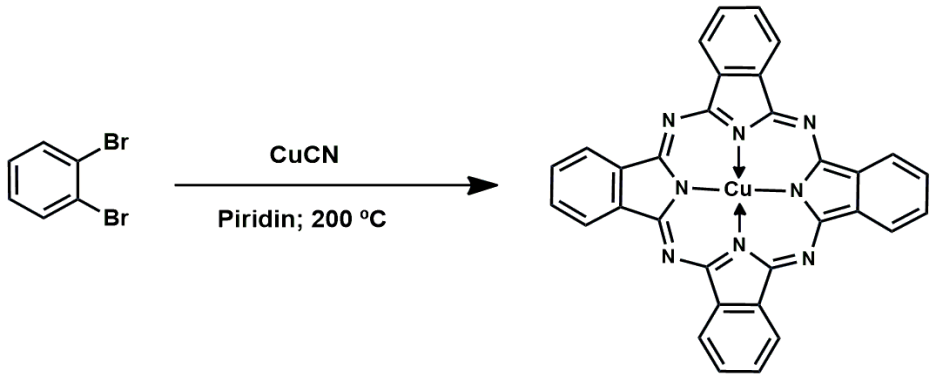
Farklı metal ve sübstitüe gruplar sayesinde ftalosiyanin bileşikleri değişik fiziksel, optik ve kimyasal özellikler kazanmaktadır. Bu özellikler ftalosiyaninlere farklı ve çeşitli alanlarda uygulanma imkanı sağlamaktadır. Bu tez çalışması kapsamında etkili bir fotosensitizer elde etmek amacıyla farklı tür metal ve Schiff baz sübstitüent grupları içeren noniyonik ve katyonik ftalosiyanin bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Aynı zamanda değişik metal ve sübstitüent gruplarının fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Farklı metal iyonları içeren suda çözünür katyonik ftalosiyaninlerin ise BSA ve DNA üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca sentezlenen ftalosiyaninlerin PC3 prostat kanser hücre hattı üzerinde meydana gelen sitotoksik etkilerinin *in vitro* olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

2
FTALOSİYANİNLER

2.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi

Porfirin analogları olan ftalosiyaninler (Pc), 20. yüzyılın ilk çeyreğinde Braun ve Tcherniac tarafından sentezi gerçekleştirilen o-siyanobenzamid reaksiyonunda tesadüfen bulunmasına rağmen yapıları 1933 yılında aydınlatılmıştır [9,10]. De Diesbach ve Von der Weid adlı iki araştırmacı bu 26 yıllık süreç içerisinde o-dibromobenzen ve bakır siyanürün reaksiyonu sonucunda mavi renkli ve $C_{26}H_{18}N_6Cu$ formülüne sahip bakır ftalosiyanin bileşiğini yan ürün olarak bulmuşlardır (Şekil 2.1) [11]. 1928 yılında yapılan diğer bir çalışma ile ftalimid sentezi sırasında oluşan safsızlığın demir(II) ftalosiyanin bileşiği olduğu Drescher ve Dunswoth isimli bilim insanları tarafından keşfedilmiştir. Dandridge, Drescher ve Thomas demir(II) ftalosiyanin keşfinden bir yıl sonra ilk patenti almışlardır [12].

Yunanca naphtha (mineral yağ) ve cyanine (koyu mavi) sözcüklerinden türetilen ftalosiyanin kelimesi, 1933'te R.P. Linstead ve ekibi tarafından ilk kez kullanılmıştır [13].

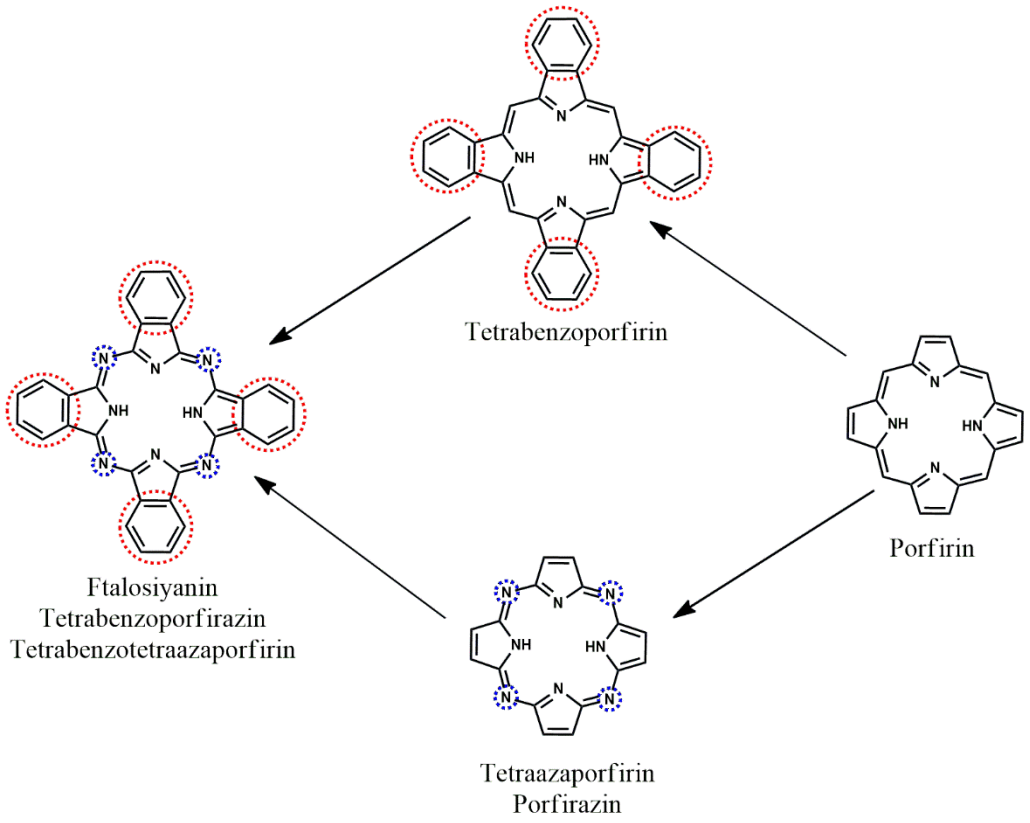


Şekil 2.1 Bakır(II) ftalosiyanin sentezi

2.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı

İkinci nesil makrohalkalı fotosensitizerler olan ftalosiyaninler, 8 karbon ve 8 azot atomu olmak üzere toplam 16 üyeden oluşan 18 π elektrona sahip düzlemsel ve aromatik moleküllerdir. Ftalosiyaninler mezo konumlarında yer alan azot

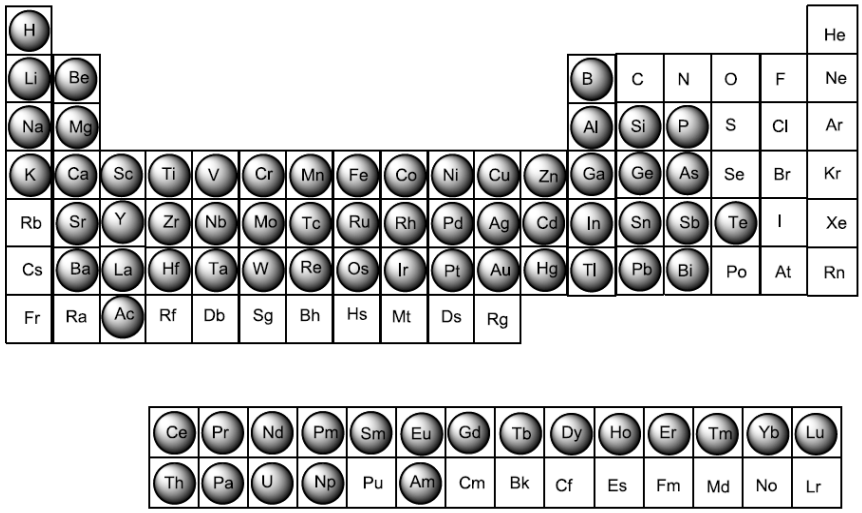
atomlarının bağlı olduğu dört izoindolin gruplarını içermektedir. Ftalosiyaninler doğal olarak bulunan porfirin yapısından farklı olarak 1,3-konumlarında bulunan dört azot atomu ile benzo birimini içermektedir (Şekil 2.2) [14].



Şekil 2.2 Tetrapirol türevlerinin yapısı

Ftalosiyaninlerin sahip oldukları mezo-azot atomlarından dolayı iç makrohalkayı oluşturan bağlar doğal olarak bulunan porfirin yapısından farklı olarak daha kısa bağ uzunluğuna sahiptir. Bağ açısı ve uzunluğunda meydana gelen bu değişiklik ftalosiyaninlerin koordinasyon boşluğunun porfirinlerden 0.026 nm kadar daha küçük olmasına sebep olmaktadır [15]. Robertson tarafından dihidrojen ftalosiyaninler (metalsiz ftalosiyanin, H_2Pc) ile ilgili yapılan çalışmalar neticesinde H_2Pc molekül yapısının düzlemsel ve D_{2h} simetrisine sahip bir yapıda olduğu bulunmuştur [16].

Şekil 2.3'te belirtildiği gibi 70'den fazla farklı element ftalosiyaninlerin sahip oldukları 3.4 Å olan iç oyuk çapına bağlanarak çeşitli metalloftalosiyanin bileşikleri elde edilmektedir.

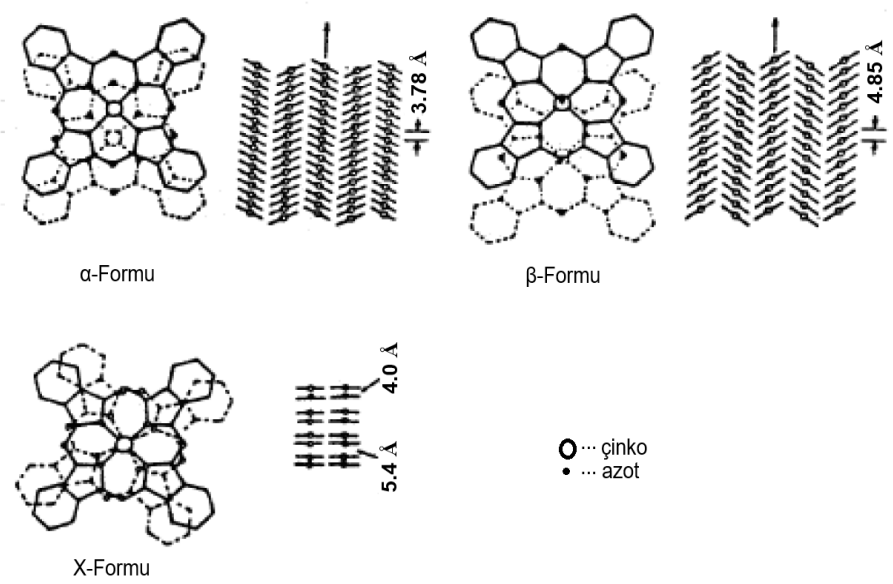


Şekil 2.3 Ftalosiyaninlerin iç oyuk çapında kullanılan metallerin gösterimi

2.3 Ftalosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri

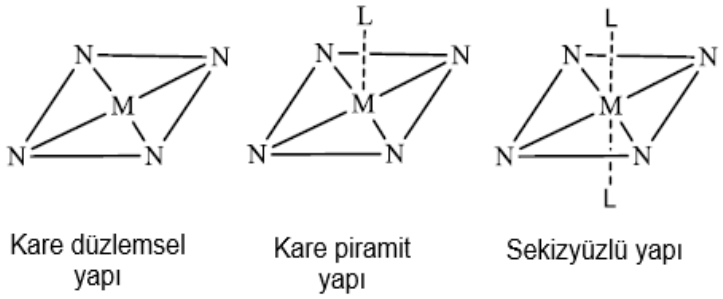
Koyu maviden metalik bronza kadar çeşitli renklere sahip olan ftalosiyaninler, merkezi metal iyonu, kristal formu ve partikül boyutu gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Ftalosiyaninlerin çoğu erime noktalarına ulaşmadan bozunduklarından dolayı belirli bir erime noktasına sahip değildirler. Ftalosiyaninlerin 400-500 °C'ye kadar bozunmadan süblimleşebilmeleri termal olarak kararlı olduklarını göstermektedir [17].

Ftalosiyaninler elde edilme yöntemlerine bağlı olarak α, β ve X-formu olmak üzere üç polimorfik kristal yapıya sahiptir. β-formu bu yapılar arasında en kararlısı olmakla birlikte 300 °C üzerinde ısıtılan α-formunun bu yapıya dönüşmesi sağlanmaktadır. α-formunun öğütülmesi sonucunda X-formu elde edilmektedir. X-ışını difraksiyonu kullanılarak ftalosiyaninlerin kristal yapıları birbirinden ayrılabilmektedir (Şekil 2.4) [18,19].



Şekil 2.4 Ftalosiyaninlerin polimorfik kristal yapıları

D_{4h} simetrisine uyan metalloftalosiyanin molekülleri yaklaşık 3.4 Å kalınlığına sahiptirler. Ftalosiyanin halkasına Ni, Zn, Cu, Fe ve Mg gibi çeşitli metallerin bağlanması ile kare düzlemsel yapı oluşmaktadır. Eksenel olarak ligandların bağlanması ile bu yapı koordinasyon sayısı 5 ya da 6 olan sırasıyla piramidal ve sekizyüzlü yapıya dönüşmektedir (Şekil 2.5) [20].



Şekil 2.5 Metalloftalosiyaninlere ait olası geometrik yapılar

2.4 Ftalosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri

Metalloftalosiyanin bileşikleri kovalent ve elektrovalent olacak şekilde ikiye ayrılırlar. Genellikle alkali (Na, K, vb.) ve toprak alkali (Ca, Ba, vb.) metal iyonlarını içeren, su, sulu alkol veya seyreltik anorganik asit içerisinde H_2Pc bileşiğine dönüşen ve organik çözücülerde çözünmeyen bileşikler elektrovalent bileşik olarak adlandırılırken, yüksek sıcaklıklarda bozunmadan süblimleşebilen, elektrovalent bileşiklere kıyasla daha kararlı olan ve bazı organik çözücülerde çözünen bileşikler ise kovalent bileşik olarak tanımlanmaktadır [21].

Karmaşık yapıda ve çeşitli renkleri olan ftalosiyanin bileşikleri asit ve alkalilere karşı dayanıklı bileşiklerdir. H_2Pc bileşiklerinin 1.35 Å yarıçaplı bir koordinasyon boşluğuna sahip oldukları Robertson tarafından hesaplanmıştır. Metal katyonunun çapının hesaplanan oyuk çapından büyük veya küçük olması durumunda kararsız moleküller elde edilmektedir [22].

2.5 Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri

Yığılma anlamına gelen agregasyon, ftalosiyanin moleküllerinin çeşitli etkileşimlerle monomer birimlerinden dimer ve oligomer oluşturması olarak tanımlanır. Agregasyon üzerinde etkili olan parametreler arasında konsantrasyon, metal iyonu, sıcaklık, sübstitüentin yapısı, pH ve çözücü sayılabilir [23,24].

Ftalosiyanin moleküllerinde M, D, H ve J olmak üzere 4 çeşit agregasyon görülmektedir. Bu agregasyon türleri arasında en çok rastlanılan J- ve H- tipi agregasyondur. J-tipi agregasyon gösteren metalsiz ve metalli ftalosiyaninler UV-Vis spektrumunda Q bandının batokromik kaymasına neden olurken, H-tipi agregasyon Q bandının hipsokromik kaymasına neden olmaktadır (Şekil 2.6). Ayrıca bileşiklerin karakterizasyonunda ve uygulama alanında probleme neden olan agregasyon, ftalosiyanin bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumunda yayvan pikler oluşmasına sebep olmaktadır. UV-Vis spektrumunda ise absorpsiyon bantlarının genişlemesine ve bölünmesine sebep olmaktadır [24].



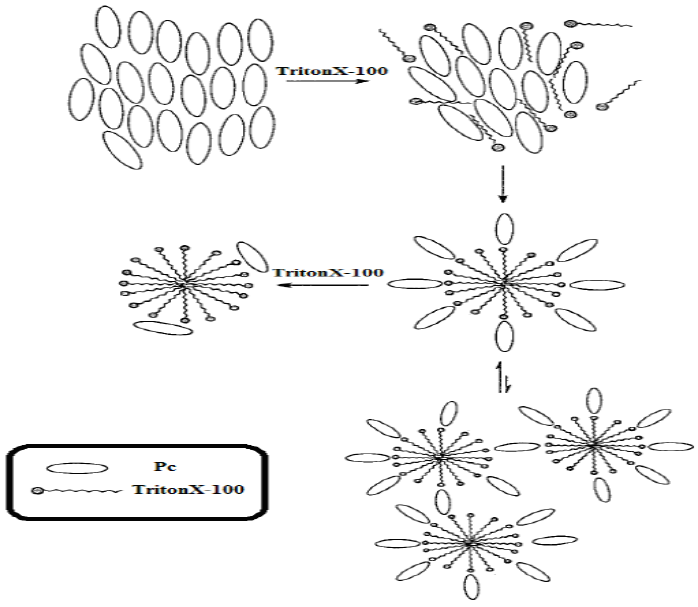
Şekil 2.6 J ve H tipi agregasyon

Agregasyonu engellemek amacıyla ftalosiyanin moleküllerinin α veya β-konumuna hacimli sübstitüent grupların eklenmesi ya da Si(IV) gibi metallerin aksiyel olarak bağlanması ile sekizyüzlü yapı oluşturması gerekmektedir [25]. Agregasyon ftalosiyanin bileşiklerinin spektroskopik, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini etkilemesinin yanısıra çözünürlüklerini de olumsuz etkilemektedir [26].

2.6 Ftalosiyaninlerin Çözünürlük Özellikleri

Agregasyonun yanısıra ftalosiyaninlerin en büyük dezavantajlarından bir diğeri de çözünürlüktür. Ftalosiyaninlerin özellikle su ve organik çözücülerdeki sınırlı çözünürlük sorunu periferal konumlarına alkil, alkoksi, crown eter, karboksilat ve alkiltiyo gibi hacimli grupların ya da oksijen ve azot gibi donör atomların bağlanması ile aşılmaktadır [27-29].

Lipofilik yapıya sahip ftalosiyaninlerin fotodinamik terapi uygulamalarında *in vivo* dağılımı ve biyouyumluluğu için suda çözünmesi gerekmektedir. Suda çözünür ftalosiyaninler periferal ve non-periferal konumlarında hidrofilik kısımlar (karboksilat, sülfonat, glukoz, galaktoz, kuaternize amino grupları vb.) içermektedir [30-33]. Hidrofilik sübstitüentlerin yapısına bağlı olarak suda çözünür fotosensitizerler anyonik, katyonik, non-iyonik veya zwitter iyonik olarak sınıflandırılmaktadır [34]. Kuaternizasyonun en bilinen yöntemi azot atomlarının metilasyonunu sağlayan dimetil sülfat, metiliyodür veya metilbromür gibi uygun ajanların kullanılmasıdır [35-37].

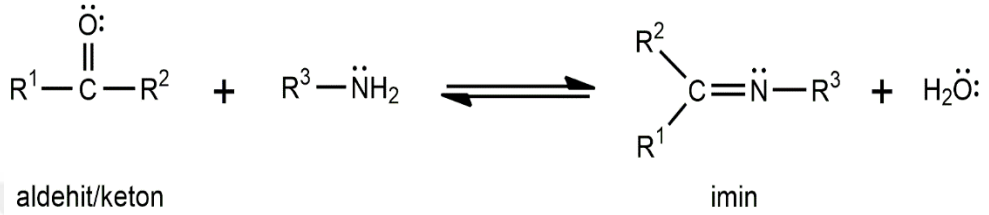


Şekil 2.7 Triton X-100'ün agregasyona etkisi

Suda çözünür ftalosiyaninler agregasyona meyilli olduklarından dolayı bu problem Triton X-100 (TX) gibi agregasyonu kıran yüzey aktif maddeler ile giderilmektedir [38]. Hidrofobik alkilfenil grubu ve hidrofilik PEG terminal uzun zinciri olan TX, protein ve diğer hücre organellerini çıkarmak veya canlı hücrelerin zarlarını geçirgenleştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.7) [39,40].

2.7 Schiff Bazları

Hugo Schiff isimli araştırmacı tarafından 1864'te keşfedilen Schiff bazları, karbonil bileşikleri (aldehit/keton) ile primer aminlerin su kaybı ile sonuçlanan kondenzasyon reaksiyonu sonucunda azometin (-N=CH-) bağı oluşmasıyla meydana gelmektedir (Şekil 2.8) [41]. İminler olarak da bilinen Schiff bazlarının ligand olarak kullanılması ise 20. yüzyılın başlarında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından gerçekleşmiştir [42].



Şekil 2.8 Schiff baz bileşiklerine ait genel sentez şeması

İminler Ni(II), Zn(II), Cu(II), Co(II) gibi çoğu geçiş metal iyonuyla kararlı kompleksler oluşturmalarının yanı sıra esneklik, seçicilik gibi özellikleri sayesinde koordinasyon kimyasında büyük ilgi görmektedirler [43-45]. Schiff bazları ve bunların Zn(II), Pd(II) ve Ni(II) gibi geçiş metal iyonlarıyla oluşturdukları kompleksleri, özellikle antikanser başta olmak üzere antibakteriyel, antifungal, antiviral, antimikrobiyal ve antienflamatuvar gibi özellikleri sayesinde geniş uygulama imkanına sahiptir [46-48]. Biyolojik uygulamalara ek olarak boya, tekstil, plastik, ilaç ve tıp gibi çeşitli alanlarda da kullanım imkanı bulmaktadır [49-52].

2.7.1 Schiff Baz Sübstitüe Ftalosiyaninler

Azometin grubunun σ- verici olmasının yanısıra π-alıcı özelliğe de sahip olması Schiff baz sübstitüe komplekslerin kararlı olmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda hidroksil (-OH) gibi yapısında yer değiştirebilir hidrojen atomu bulunduran fonksiyonel grupların varlığı bu kompleks bileşiklerini kararlı hale getirmektedir. Geçiş metal iyonlarıyla oluşturdukları kararlı kompleksler nedeniyle araştırmacılar tarafından Schiff baz sübstitüe ftalosiyaninler ilgi çekici hale gelmiştir [53-58].

İminlerin şelatlama yeteneklerinin yanında imin sübstitüe ftalosiyaninler oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [59-61]. Ayrıca Schiff baz ikameli ftalosiyaninler

sistemler arası geçişi (ISC) arttırarak yüksek singlet oksijen kuantum verimi sağlar [62-68].

Literatürde Schiff baz sübstitüe ftalosiyaninler ile ilgili az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri, Şen ve Nyokong tarafından 2019 yılında paladyum-Schiff baz kompleksi ikameli silisyum(IV) ftalosiyanin (SiPc) bileşiği sentezlenerek ve fotofizikokimyasal özellikleri araştırılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiğinin *Staphylococcus aureus* üzerindeki fotodinamik antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri incelendiğinde, bakteriyel patojenlere karşı sentezlenen SiPc bileşiğinin sübstitüe edilmemiş SiPc'den çok daha yüksek fototoksisite sergilediği gözlenmiştir [67].

2016 yılında Karaca tarafından imin sübstitüe çinko(II) ve kobalt(II) ftalosiyanin bileşikleri sentezlenerek karakterize edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda sentezlenen ftalosiyaninlerin organik çözücülerde (kloroform, diklorometan, tetrahidrofuran, vb.) çözünürlüklerinin iyi olduğu ve agregasyon göstermedikleri gözlenmiştir. Döngüsel voltamogramlar çinko ftalosiyanin için iki indirgeme reaksiyonu, kobalt ftalosiyanin için ise bir indirgeme reaksiyonu verdiğini göstermektedir. 2-merkaptoetanolün katalitik oksidasyonunda kobalt(II) ftalosiyanin katalizör olarak kullanılarak devir sayısı, başlangıç reaksiyon hızı ve oksijen tüketimi sırasıyla 18.6, 0.34 ve 2.75 olarak bulunmuştur [58].

Başka bir çalışma Harmandar ve arkadaşları tarafından 4-((4H-1,2,4-triazol-4-il)imino)metil sübstitüe çinko(II) ftalosiyanin sentezlenerek, fozofizikokimyasal özelliklerinin araştırılmasıyla gerçekleşmiştir. Aynı zamanda MCF-7 ve MDA-MB-231 invaziv meme kanseri hücre hatlarına karşı *in vitro* FDT çalışması gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen imin ikameli çinko(II) ftalosiyanin bileşiklerinin ışıkla uyarılması sonucunda %30 MCF-7 hücre ölümünün gerçekleştiği fototoksisite ve sitotoksisiteye sahip olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen ftalosiyaninlerin tümör hücrelerine karşı ışığa duyarlaştırıcı olarak potansiyel olabileceğini göstermişlerdir [63].

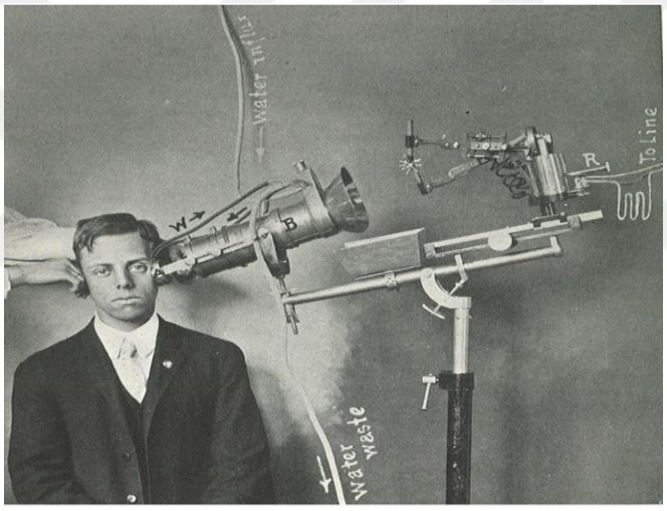
2023 yılında Kutlu ve arkadaşları tarafından tetra 4-(4-metoksibenziliden)kinolin-3-imin ikameli metalsiz, çinko(II) ftalosiyanin ve bu ftalosiyanin bileşiğinin kuaternize türevi sentezlenerek fotofizikokimyasal özellikleri ve DNA/BSA bağlanma aktivitesi incelenmiştir. Fotokimyasal çalışmaya göre, kinolin grubu

içeren Schiff baz sübstitüe metalloftalosiyanin bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimini arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda kuaternize çinko(II) ftalosiyanin bileşiğinin FDT için etkili bir ışığa duyarlaştırıcı potansiyeli gösterdiğini bulmuşlardır [64].

3
FOTODİNAMİK TERAPİ

3.1 Tanımı ve Tarihçesi

Hindistan, Mısır ve Çin gibi eski uygarlıkların raşitizm, psikoz ve sedef gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için ışığı kullanmaları fotodinamik terapinin keşfinden asırlar öncesine dayanmaktadır [69]. Niels Finsen isimli araştırmacı 1903 yılında Nobel ödülünü kazanarak fototerapi temelli araştırmanın başlangıcı olarak bilinen deri tüberkülozunun tedavisini gerçekleştirmiştir (Şekil 3.1) [70].



Şekil 3.1 Deri tüberkülozunda yararlanılan monokromatik ışık ışınlama sistemi

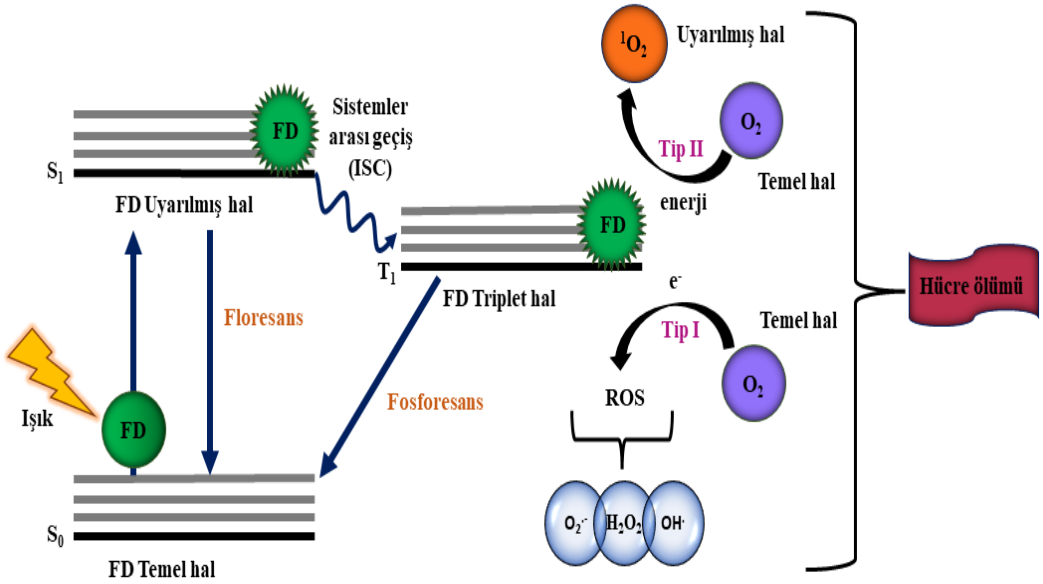
Raab ışığa duyarlaştırıcı ajanların kombinasyonu ile ışık tedavisini 1900 yılında gerçekleştirmiştir. Paramesyum üzerine uygulanan çalışmada fotosensitizer olarak akridin kırmızısı kullanılmıştır [71]. Jodlbauer ve Tappeiner isimli araştırmacılar bu çalışmadan 7 yıl sonra fotosensitizer ve ışığın yanı sıra oksijene de ihtiyaç olduğunu ve 'fotodinamik eylem' terimini keşfettiler. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda onaylanan ilk fotosensitizer kanser ilacı 1993 yılında mesane kanserinde kullanılmak üzere üretilen Photofrin'dir [72].

Fotodinamik terapi ışık, fotosensitizer ve doku oksijeni olarak bilinen toksik olmayan üç bileşenden oluşmaktadır. Fotodinamik terapi ışığa duyarlaştırıcı bir ajanın hastaya enjekte edilmesiyle başlayan ve ilacın belirli bir dalga boyundaki

termal olmayan ışıkla aktive edilmesiyle sona eren iki aşamalı invazif olmayan tedavi yöntemidir. Işığa duyarlaştırıcı ile ışığın fotokimyasal reaksiyonuyla elde edilen reaktif oksijen türleri (ROS) veya singlet oksijen kanserli doku ile etkileşime girerek hücre ölümüne neden olur [73]. FDT akciğer, meme, prostat ve cilt gibi farklı kanser hücrelerinin tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır [74-78].

3.2 Etki Mekanizması

Temel haldeki fotosensitizer (S_0) ışık ile etkileşime girdiğinde uyarılmış hale (S_1) geçer. Uyarılmış haldeki fotosensitizer ya floresans emisyonuyla sonuçlanan S_0'a ya da ISC yaparak uyarılmış triplet hale (T_1) geçebilir. Moleküler rijidite, sıcaklık, ağır atom ve moleküler oksijen ISC yolunu etkileyen parametrelerdir. Örneğin, Ir, In, Rh, Os ve Br gibi yüksek atom numarasına sahip fotosensitizerler spin-yörünge bağlantısını arttırarak ISC yolunu kolaylaştırır (Şekil 3.2) [79].

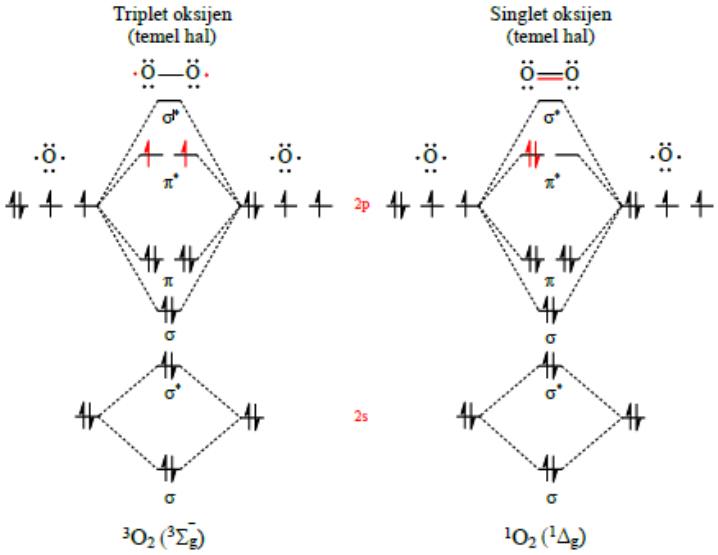


Şekil 3.2 Jablonski diagramı

T_1 durumunda iken hücresel bileşenlerle etki mekanizmasına göre Tip-I ve Tip-II olarak reaksiyona girebilirler. Elektron transferi sonucunda serbest radikal ve radikal anyonlarının oluşumu ile sonuçlanan reaksiyon Tip I olarak tanımlanırken, moleküler oksijene doğrudan enerji transferi ile singlet oksijen üretimi ise Tip II olarak tanımlanmaktadır. Sitotoksik singlet oksijen protein, DNA ve lipid gibi hücre yapılarında hasara neden olan bir dizi biyolojik süreci tetikleyerek hücre ölümüne yol açar [80,81].

3.3 Fotodinamik Terapinin Bileşenleri

FDT için elzem üç bileşenden biri moleküler singlet oksijendir. Mikrosaniye aralığında ömürleri olan singlet oksijen moleküllerinin doymamış lipit, protein ve nükleik asit gibi hücresel bileşenlerle etkileşimi sonucunda tümör hücresinin ölümü gerçekleşmektedir [82,83]. Şekil 3.3'te MOD incelendiğinde triplet halde bulunan oksijen iki tane paralel spinli olacak şekilde eşleşmememiş elektron bulundururken, singlet oksijen paralel spinli elektronlardan bir tanesinin dönme yönünün değişmesi neticesinde eşleşmiş halde bulunmaktadır [84].



Şekil 3.3 Moleküler oksijenin iki elektronik konfigürasyonuna ait molekül orbital diyagramı

Elde edilen singlet oksijen molekülü incelenerek FDT uygulamasının başarısı değerlendirilmektedir. Singlet oksijen FDT uygulamalarının yanı sıra bir çok biyolojik süreçte de önemli rol oynamaktadır [85-87].

FDT için gerekli bileşenlerden bir diğeri ise fotosensitizerdir. Doğal veya sentetik yapıda olan fotosensitizerlerin FDT'de kullanılabilirlikleri geniş çapta incelenmiş olup birinci, ikinci ve üçüncü nesil ışığa duyarlaştırıcılar olarak sınıflandırılırlar. Porfirin ve türevleri olan bileşikler birinci nesil olarak tanımlanırken, ftalosiyanin, 5-aminolevuklinik asit (ALA), klorin ve talaporfin sodyum ise ikinci nesil olarak tanımlanmaktadır. Üçüncü nesil fotosensitizerler lipozom ve nanopartikül gibi taşıyıcılara veya biyolojik ajanlara (peptit, antikor, vs.) kapsüllenerek modifiye edilen ikinci nesil fotosensitizerlerden oluşmaktadır [88,89].

İdeal fotosensitizer için gerekli kriterlerden bazıları şunlardır:

- ❖ Karanlıkta toksik etkisi yüksek olmamalı,
- ❖ Yüksek fotokimyasal reaktivite için ışığın maksimum absorpsiyonu 600-800 nm arasındaki dalga boylarında olmalı,
- ❖ Fizyolojik koşullar altında reaktif oksijen türlerini mükemmel bir şekilde üretmeli,
- ❖ Tedaviden sonra normal dokudan kolayca uzaklaştırılabilmelidir [90,91].

FDT için gerekli son bileşen ise fotosensitizeri aktive eden ışıktır. Kırmızı ışığın nüfuz etme yeteneği mavi ışıktan daha kuvvetli olduğundan dolayı ışığın dalga boyu 650-780 nm aralığında daha etkilidir [92]. FDT'de en çok tercih edilen ışık kaynakları ve bu ışık kaynaklarının avantaj ve dezavantajları Tablo 3.1'de gösterilmiştir [93,94].

Tablo 3.1 FDT'de kullanılan ışık kaynaklarının avantaj ve dezavantajları

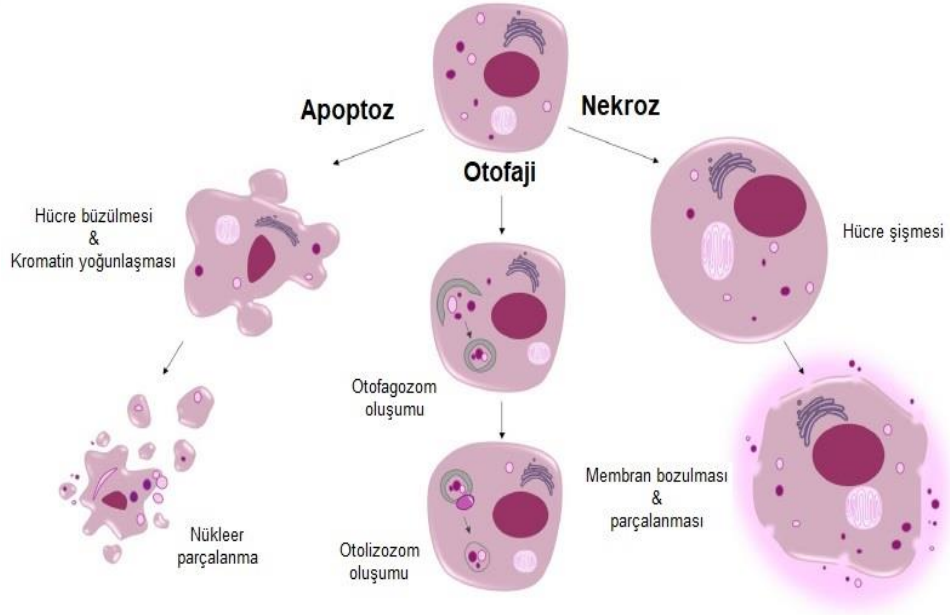
Işık kaynağı	Avantaj	Dezavantaj
Halojen lamba	• Esnek • Kullanımı kolay • Ekonomik • Taşınabilir	• Filtre kullanımı
Lazer	• Monokromatik • Tutarlı • Yüksek etki ve verim	• Maliyetli • Ağır • Karmaşık
Işık yayan diyot (LED)	• Kullanımı kolay • Ekonomik • Küçük ve hafif	• Düşük verim

3.4 Fotodinamik Terapide Hücre Ölümü

ROS, hayati hücresel bileşenleri ve makromolekülleri etkili bir şekilde oksitleyerek tümör hücresinin ölümüne neden olur. Geleneksel hücre ölüm yollarından apoptoz, nekroz ve otofajinin yanı sıra geleneksel olmayan farklı hücre ölüm yolları da

keşfedilmiştir. Geleneksel olmayan hücre ölüm yollarına örnek olarak nekroptoz, piroptoz, ferroptoz ve immünojenik verilebilir [95-98].

Tip-I hücre ölümü olarak da bilinen apoptozun FDT'de ilk kez tanımlanması 1991 yılında gerçekleşmiştir. Apoptoz kromatin yoğunlaşması, hücre büzülmesi, zar taşması ve hücrelerin kontrollü olarak apoptotik cisimlere parçalanmasına yol açan hücre içi programlanmış hücre ölüm mekanizmasıdır [99]. Otofaji (Tip-II) sitoplazmik bileşenlerin hücresel stres koşullarında lizozomlara iletilerek moleküler yapı taşlarına parçalandığı bir süreçtir [100]. Nekroz (Tip-III) ise ağır metal, hipertermi, radyasyon, hipoksi, metabolik inhibitör ve iskemi gibi fiziksel veya kimyasal hasar sonucunda meydana gelen kontrolü sağlanmayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır (Şekil 3.4) [101].



Şekil 3.4 Hücre ölüm mekanizmaları

Hücre ölüm yolları genellikle hücre tipi, ışık dozu ve fotosensitizerin hücre içi konumundan etkilenmektedir. Hücre ölümü sitoplazma, hücre zarı, lizozom ve mitokondride konumlanan fotosensitizerlerde nekrozla gerçekleşirken, çekirdekte yer alan fotosensitizerlerde ise apoptozla gerçekleşmektedir. Endoplazmik retikulum veya mitokondride konumlanan fotosensitizerlerde otofaji gerçekleşmektedir [102-104].

3.5 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

FDT'de fotosensitizerlerin kullanılabilme potansiyellerini belirlemek amacıyla yapılan ön ölçümlerde incelenen özelliklerdir. Sübstitüent, çözücü ve metal iyonu gibi farklı faktörlerden etkilenen fotofiziksel ve fotokimyasal özellikler fotosensitizer ile ışığın etkileşimi boyunca gerçekleşen olaylardır [105]. Bu süreçte meydana gelen geçişler Jablonski diyagramında verilmiştir.

3.5.1 Fotofiziksel Özellikler

3.5.1.1 Floresans Kuantum Verimi

Yayılan foton sayısının soğurulan foton sayısına oranını belirten floresans kuantum verimi (Φ_F) FDT'de önemli olan biyogörüntüleme gibi uygulamalar için gerekli bir parametredir. Çoğunlukla 1'den küçük olmakla birlikte Φ_F standart çinko ftalosiyanin (ZnPc) ile karşılaştırılarak formül (3.1) yardımıyla hesaplanmaktadır [106].

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

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.

Bir molekülün foton yaymadan önce uyarılmış halde bulunduğu ortalama süre olarak tanımlanan floresans ömrü, aşağıda verilen formül (3.2) kullanılarak belirlenmektedir. τ_F genellikle floroforun kimyasal ve fiziksel ortamından etkilenmektedir [107].

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \tag{3.2}$$

Bu formülde;

Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri.

τ_0 : Numunenin doğal radiatif ömürleri.

3.5.2 Fotokimyasal Özellikler

3.5.2.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

Doğrudan hücre ölümü ile bağlantılı olan singlet oksijen, FDT'de fotosensitizerin etkinliği için önemli bir parametredir. Ölçümlerde singlet oksijen yakalayıcısı olarak organik çözücüde çözünen ftalosiyaninler için çoğunlukla 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) ve suda çözünen ftalosiyaninler için 9,10-antrasenedil-bis(metilen)dimalonoik asit (ADMA) kullanılmaktadır. Singlet oksijen kuantum verimi ZnPc (organik çözücüler için) ya da ZnTsPc (suda çözünür ftalosiyaninler için) referans alınarak aşağıda verilen formül (3.3) yardımıyla hesaplanmaktadır [108,109].

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{std} \frac{R.\, I_{abs}^{std}}{R^{std}.\, I_{abs}} \tag{3.3}$$

Bu formülde;

Φ_Δ : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.

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

R : DPBF/ADMA bileşiğinin numune varlığında absorbans değişimi.

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

I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.

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

3.5.2.2 Fotobozunma Kuantum Verimi

FDT'de kullanılacak fotosensitizerin ışığa karşı stabilitesini gösteren fotobozunma, molekül yapısı, derişim, ışık yoğunluğu ve çözücüden etkilenmektedir. Fotobozunma kuantum verimi bir kuantum biriminin depolimerize ettiği moleküllerin sayısı olmakla birlikte singlet oksijen üretiminde fotosensitizerin aktivitesini korumak ve ilaç konsantrasyonunu sabit tutmak için önemli bir parametredir. Ftalosiyanin moleküllerinin fotobozunma kuantum verimi Q bandında meydana gelen değişikliklerden ve kalibrasyon eğrisinden elde edilen eğimden yararlanılarak formül (3.4) yardımıyla hesaplanmaktadır [110].

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

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.

3.6 Ftalosiyaninlerin Biyolojik Özellikleri

3.6.1 BSA ile Etkileşiminin İncelenmesi

Triptofan, tirozin ve fenil alanin içeren bovin serum albumin (BSA), kan içerisinde ilaç, hormon, amino asit, yağ aside ve steroitlerin taşınması gibi fizyolojik fonksiyonlardan sorumlu plazma proteinidir. BSA yapısal olarak insan serum albüminine (HAS) benzemekle beraber polipeptid zincirinde 583 amino asit içermektedir [111,112].

Ftalosiyanin bileşiklerinin kanda taşınabilme potansiyellerini incelemek amacıyla BSA proteini ile floresans sönümleme çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Artan

konsantrasyonlarda fotosensitizer ilave edilen 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisinin 290 ile 500 nm arasında elde edilen floresans spektrumundaki değişiklikler incelenmektedir. Stern-Volmer bağıntısı formül (3.5) kullanılarak floresans sönümleme ile ilgili hesaplamalar yapılmaktadır [113].

$$\frac{F_0^{BSA}}{F^{BSA}} = 1 + K_{SV}^{BSA}[Pc] \tag{3.5}$$

Bu eşitlikte;

F_0^{BSA} = Söndürücü (Pc) yokluğunda uyarılmış BSA'nın floresans şiddeti,

F_{BSA} = Söndürücü (Pc) varlığında uyarılmış BSA'nın floresans şiddeti,

[Pc] = Pc konsantrasyonu,

K_{sv}^{BSA} = Stern-Volmer sabiti.

[Pc]'ye karşı F_0^{BSA}/F^{BSA} grafiği çizilerek elde edilen eğim değeri sönümleme sabiti olan K_{sv}^{BSA} değerini vermektedir.

Floresans ömrü 10 ns olan BSA proteini ile etkileşen ftalosiyaninlere ait bimoleküler sönümleme sabiti (k_q) formül (3.6) kullanılarak hesaplanmaktadır [114,115].

$$K_{SV}^{BSA} = k_q \tau_{F(BSA)} \tag{3.6}$$

Bu formülde;

K_{SV}^{BSA} = BSA proteininin Stern-Volmer sabiti,

k_q = Bimoleküler sönümleme sabiti,

$\tau_{F(BSA)}$ = BSA proteininin floresans ömrü.

Scatchard bağıntısı formül (3.7) yardımı ile sönümleyici (ftalosiyanin)-BSA kompleksinin bağlanma sabiti (K_b) ve BSA proteinine bağlanma oranı (n) hesaplanmaktadır [116].

$$\log\left[\frac{(F_0 - F)}{(F - F_\infty)}\right] = \log K_b + n \log[Pc] \tag{3.7}$$

Stern-Volmer bağıntısından farklı olarak bu formülde;

F_∞ = Doygun söndürücü (Pc) varlığında uyarılmış BSA'nın floresans şiddetidir.

Floresans spektrumundan elde edilen $\log\left[\frac{(F_0-F)}{(F-F_\infty)}\right]$ verilerinin log[Pc] verilerine karşı grafiği çizildiğinde bulunan doğrunun eğimi n, kesişim noktası ise K_b değerini vermektedir.

3.6.2 DNA ile Etkileşiminin İncelenmesi

Watson ve Crick isimli araştırmacılar tarafından 1953 yılında keşfedilen deoksiribonükleik asid (DNA), iki nükleotit zincirinden meydana gelen ikili sarmal şeklindedir. DNA biyolojik genetik bilginin iletilmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda DNA transkripsiyon ve replikasyon fonksiyonlarından dolayı antikanser, antimikrobiyal, antibiyotik ve antiviral ilaçlar gibi çeşitli biyolojik ilaçların birincil hedefidir [117].

DNA ile antikanser ilaç molekülleri arasında oluk bağlanma, elektrostatik etkileşim ve interkalatif olmak üzere üç tip kovalent olmayan bağlanma modu mevcuttur. Bu etkileşim türleri molekülün şekil, boyut ve stereokimyasal özelliklerine bağlıdır [118-121].

DNA molekülünün polianyonik zinciri üzerinde bulunan negatif yüklü fosfat omurgası ile fotosensitizerin pozitif yüklü metal iyonları arasında gerçekleşen çekim elektrostatik etkileşim olarak tanımlanırken, DNA yapısında genişliği 12 A° olan minör ve 22 A° olan major oluklara van der Waals etkileşimi veya hidrojen bağı yaparak moleküllerin bağlanması ise oluk bağlanma olarak tanımlanmaktadır [122,123].

Diğer iki bağlanma moduna göre daha etkili olan interkalatif bağlanma ise DNA baz çiftleri ile interkalatör moleküller arasında gerçekleşen van der Waals etkileşimi sonucunda DNA yapısının değişmesiyle meydana gelir. DNA interkalatörleri arasında etidyum bromür, proflavin klorür, diterkalinyum ve daunomisin örnek olarak verilebilir [119].

Absorpsiyon ve floresans spektroskopi teknikleri kullanılarak ftalosiyanin moleküllerinin DNA-bağlama çalışmaları incelenmektedir. Absorpsiyon piki ve şiddetinde meydana gelen değişikliklere bakılarak kompleksin DNA'yı hangi modda bağladığı belirlenmektedir. Kompleks ile DNA molekülü arasında

interkalasyon meydana gelirse hipokromizm ve batokromizm gözlenmektedir. Non-interkalatif (oluk bağlama) ve elektrostatik etkileşimde ise hiperkromizm ya da hipokromizm meydana gelmektedir. Ayrıca absorpsiyon spektrumundan sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin DNA'yı bağlama sabiti (intrinsik bağ sabiti, K_b) hesaplanmakla birlikte floresans spektrumundan etidyum bromür (EtBr) gibi güçlü interkalatör ajan yardımıyla kompleksin DNA molekülü ile olan etkileşimi belirlenebilmektedir [124].

Kuaternize ftalosiyaninlerin DNA bağlama çalışmaları UV-Vis spektrofotometre kullanılarak 300 ile 800 nm dalga boyu aralığında gerçekleştirilmektedir. Titrasyon işlemi her seferinde Ct-DNA ilave edilerek ftalosiyanin bileşiklerinin Q bandı sabit kalıncaya kadar devam etmektedir. UV-Vis spektrofotometresinden elde edilen veriler kullanılarak formül (3.8) yardımıyla ftalosiyaninin DNA'ya bağlanma sabiti hesaplanmaktadır [125].

$$[DNA]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f) = [DNA]/(\varepsilon_b - \varepsilon_f) + 1/[K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)] \quad (3.8)$$

ε_a ifadesi ölçülen absorpsiyon katsayısı olarak tanımlanırken, ε_f ifadesi serbest ftalosiyaninin, ε_b ifadesi ise ftalosiyaninin DNA'ya tamamıyla bağlanması ile elde edilen absorpsiyon katsayısı olarak tanımlanmaktadır. [DNA]/(ε_a-ε_b)'ye karşı [DNA] grafiği çizildiğinde eğim 1/(ε_a-ε_b) değerine, kesim noktası ise 1/K_b(ε_a-ε_b) değerine karşılık gelmektedir. Bu grafiklerden elde edilen eğim ve kesim noktası değerleri kullanılarak bağlanma sabiti (K_b) hesaplanmaktadır.

Ftalosiyanin bileşiklerinin DNA ile etkileşimini inceleyen diğer bir yöntem ise floresans spektrofotometre kullanılarak yapılan EtBr ile yer değiştirme çalışmalarıdır. DNA molekülü EtBr, berberin gibi güçlü bir interkalatör ile birlikte floresans özellik göstermektedir. DNA-EB çözeltisine artan miktarda ftalosiyanin ilavesiyle floresans şiddetindeki değişim incelenerek kompleksin çift sarmallı DNA ile etkileşimi belirlenmektedir. Floresans spektrumundan elde edilen veriler kullanılarak Stern-Volmer bağıntısı olan formül (3.5) ve (3.6) ile ftalosiyaninin DNA-EB kompleksi üzerindeki etkisi hesaplanmaktadır.

3.7 Sitotoksisite Çalışmaları

Sitotoksisite çalışmaları için kullanılan yöntemler arasında 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT), Hoechst/propidyum iyodür (HO/PI)

boyama ve Western blot gibi metodlar yer almaktadır. Sitotoksisite çalışmaları *in vivo* ve *in vitro* olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir.

Hücre canlılığını belirleyen MTT, mor-mavi renkli formazana indirgenerek elde edilmektedir. Canlı hücre sayısı elde edilen formazan miktarı ile belirlenmektedir. İnkübasyon sonunda 570 nm dalga boyunda elde edilen absorbans ölçümleri kullanılarak formül (3.9) yardımıyla % hücre canlılık hesaplanmaktadır [126].

$$\%\ \text{hücre canlılık} = \frac{\text{OD}_{\text{TEDAVİ}}}{\text{OD}_{\text{KONTROL}}}\ \text{x}\ 100 \tag{3.9}$$

HO/PI boyama yöntemi ise apoptoz veya nekroz olarak gerçekleşen hücre ölüm mekanizmalarının sayısal analizi için yararlanılan bir yöntemdir. Mavi floresan HO, apoptotik hücrelerde yer alan kromatini normal hücrelere göre daha parlak boyamaktadır. Kırmızı floresan PI ise ölü hücrelerin boyanmasını sağlayan non-vital bir boyadır. HO ve PI boyaları birlikte kullanılarak canlı ve ölü hücreler birbirinden ayırt edilebilmektedir [127].

4
DENEYSEL KISIM

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan kimyasal maddeler Tablo 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Kimyasal maddeler

Bileşiğin Adı	**Üretici Firma**	**CAS-No**
4-aminofenol	Merck	123-30-8
4-(dimetilamino)benzaldehit	Merck	100-10-7
4-metoksibenzaldehit	Merck	123-11-5
4-nitroftalonitril	Acros Organics	31643-49-9
Potasyum karbonat	Merck	584-08-7
Çinko asetat	Merck	5970-45-6
İndiyum klorür	Sigma-Aldrich	10025-82-8
Galyum klorür çözeltisi	Sigma-Aldrich	13450-90-3
1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en (DBU)	Sigma-Aldrich	6674-22-2
Kuru etanol	Honeywell	64-17-5
Dimetil sülfat	Sigma-Aldrich	77-78-1

Tablo 4.1 Kimyasal maddeler (devamı)

Glasiyal asetik asit	Merck	64-19-7
Kuru DMF	Merck	68-12-2
Pentanol	Merck	71-41-0
Hekzanol	Sigma-Aldrich	111-27-3
Dimetilsülfoksit	Merck	67-68-5
Hekzan	Merck	110-54-3
Metanol	Merck	67-56-1
Aseton	Honeywell	67-64-1
Kloroform	Merck	67-66-3
Tetrahidrofuran (THF)	Merck	109-99-9
Etil asetat	Merck	141-78-6
Diklorometan	Merck	75-09-2
Dietileter	Merck	60-29-7
Alüminyum oksit	Merck	1344-28-1

Tablo 4.2 *İn vitro* çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler

Bileşiğin Adı	**Üretici Firma**	**CAS-No**
L-Glutamin	Gibco	25030081
RPMI 1640	Capricorn	RPMI-A
FBS	Sigma-Aldrich	1943609-65-1
MTT	Sigma-Aldrich	298-93-1
Hoechst 33258	Thermo Fisher Scientific	H3570
Propidyum iyodür	Merck	25535-16-4
Penisilin Streptozosin	Gibco	15-140-122

4.2 Kullanılan Cihazlar

Tez çalışması boyunca kullanılan cihazlar Tablo 4.3 ve 4.4'te belirtilmiştir.

Tablo 4.3 Cihazlar

Adı	**Modeli**	**Bulunduğu Yer**
Erime Noktası Tayin Cihazı	MBM-HV2	Yıldız Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Yıldız Teknik Üniversitesi

Tablo 4.3 Cihazlar (devamı)

NMR Spektrometresi	Varian 500 MHz	Yıldız Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Bruker Daltonics Microflex MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Vis Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	Yıldız Teknik Üniversitesi
Floresans Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Yıldız Teknik Üniversitesi

Tablo 4.4 *İn vitro* çalışmalarda kullanılan cihazlar

Adı	**Modeli**	**Bulunduğu Yer**
Sıcak Su Banyosu	Memmert WNB	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
-80 Dondurucu	ZK Meiling	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
İnvert Mikroskop	OLYMPUS IX51	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Santrifüj	Hettich Universal 32 R	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

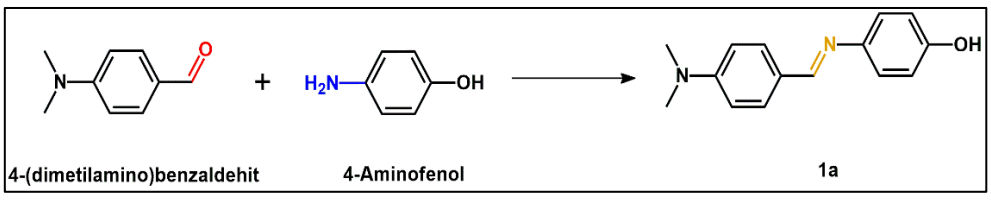
Tablo 4.4 *İn vitro* çalışmalarda kullanılan cihazlar (devamı)

Steril Kabin	Labconco, Purifier Logic +	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Karbondioksit İnkübatör	NuAire	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Plate Reader	BioTek, Epoch	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Floresan Mikroskop	Carl Zeiss AG	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Abet Solar Simulator	Model 10500	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Fotokimyasal ölçümler 70 Watt gücünde General Electric quartz lamba, gelen ışığın infrared ve ultraviyole radyasyonlarının filtrasyonu amacıyla 600 nm dalga boyuna sahip bir filtre ve bir su filtresi, aynı amaç doğrultusunda 700 nm dalga boyuna sahip bir filtre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.3 Başlangıç Moleküllerinin Sentezi

4.3.1 4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenol (1a) Sentezi



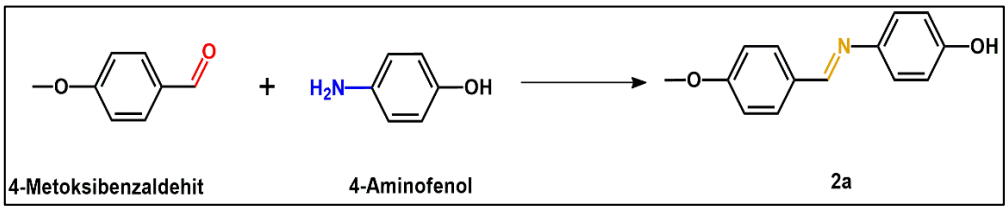
Şekil 4.1 1a bileşiğinin sentezi

İki boyunlu bir balona 4-(dimetilamino)benzaldehit (149 mg, 1 mmol) ve 5 mL kuru etanol eklendikten sonra 4-aminofenolün (112 mg, 1 mmol) 5 mL kuru etanoldeki çözeltisi kısım kısım ilave edildi. Ardından 5 damla glasiyal asetik asit eklenerek geri soğutucu altında 78 ºC'de sürekli karıştırıldı. 3 buçuk saat sonra oluşan sarı renkli madde süzülerek ayrıldı. Soğuk metanolle yıkanıp kurutuldu. Sentezlenen **1a** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.1'de, elde edilen veriler ise Tablo 4.5'te verilmiş olup bu değerler literatürle uyumludur [128,129].

Tablo 4.5 1a bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{15}H_{16}N_2O$**
Verim/ Erime Noktası, °C	0.228 g (%95), E.N. 265-266 °C.
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3062 (Ar-CH), 2988-2819 (Alif. -CH), 1606 (C=N), 1586, 1534, 1504 (C=C) (Şekil 5.2).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	9.32 (s, 1 Ar-OH), 8.39 (s, 1 HC=N), 7.70 (d, J ≈ 8.8 Hz; 2 Ar-H), 7.09 (d, J ≈ 8.8 Hz; 2 Ar-H), 6.78-6.75 (m, 4 Ar-H), 3.33 (s, 6H, $2CH_3$) (Şekil 5.3).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 240.30; Bulunan: 240.937 $[M]^+$ (Şekil 5.4).

4.3.2 4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenol (2a) Sentezi



Şekil 4.2 2a bileşiğinin sentezi

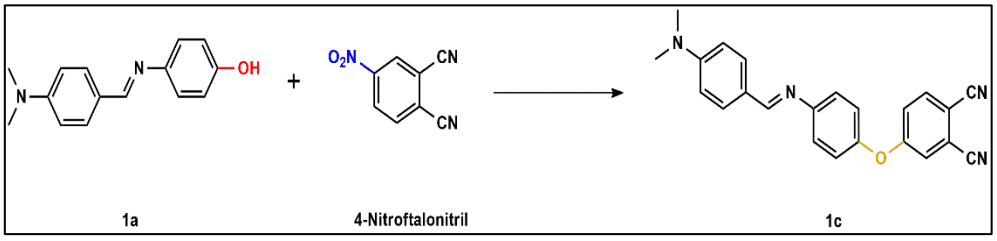
İki boyunlu bir balona 4-aminofenol (1045 mg, 9.5 mmol) ve 12.5 mL kuru etanol eklendikten sonra 2 mL 4-metoksibenzaldehit çözeltisi ilave edildi. Ardından 5 damla glasiyal asetik asit eklenerek geri soğutucu altında 78 ºC'de sürekli

karıştırıldı. 3 buçuk saat sonra oluşan beyaz renkli madde süzülerek ayrıldı. Soğuk metanolle yıkanıp kurutuldu. Sentezlenen **2a** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.2'de, elde edilen veriler ise Tablo 4.6'da verilmiş olup elde edilen bu değerler literatürle uyumludur [129].

Tablo 4.6 2a bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{14}H_{13}NO_2$**
Verim/ Erime Noktası, °C	1.56 g (%71), E.N. 188-189 °C.
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3058 (Ar-CH), 2979-2847 (Alif. -CH), 1604 (C=N), 1510, 1447 (C=C) (Şekil 5.6).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$), (δ:ppm)	9.82 (s, 1 Ar-OH), 8.57 (s, 1 HC=N), 7.78 (d, J ≈ 8.7 Hz; 2 Ar-H), 7.40 (d, J ≈ 7.0 Hz; 2 Ar-H), 7.07 (d, J ≈ 7.7 Hz; 2 Ar-H), 6.75 (d, J ≈ 8.8 Hz; 2 Ar-H), 3.83 (s, 3H, O-CH_3) (Şekil 5.7).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 227.26; Bulunan: 227.088 $[M]^+$ (Şekil 5.8).

4.3.3 4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi}benzen-1,2-dikarbonitril (1c) Sentezi



Şekil 4.3 1c bileşiğinin sentezi

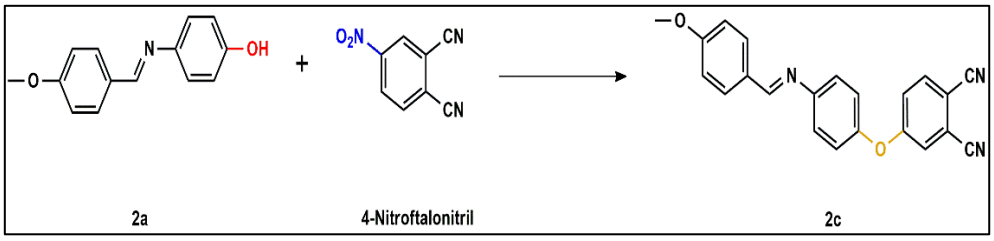
İki boyunlu bir balona **1a** (1000 mg, 4 mmol) ve 12.5 mL kuru DMF eklendikten sonra 4-Nitroftalonitrilin (720 mg, 4 mmol) 3.5 mL kuru DMF içindeki çözeltisi ilave edilerek geri soğutucu altında 60 ºC'de 20 dakika karıştırıldı. Ardından 2 saat boyunca potasyum karbonat (1170 mg, 8 mmol) kısım kısım eklenerek argon

atmosferinde 5 gün karıştırıldı. Çözelti 500 mL su:buz (50:50) karışımına çöktürülüp santrifüj yapıldı. Asetonla kristallendirildi ve soğuk asetonla yıkanıp kurutuldu. Sentezlenen **1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.3'te, elde edilen veriler ise Tablo 4.7'de verilmiş olup elde edilen bu değerler literatürle uyumludur [130].

Tablo 4.7 1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{23}H_{18}N_4O$**
Verim/ Erime Noktası, °C	0.92 g (%61), E.N. 181-182 °C.
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3040 (Ar-H), 2952-2827 (Alif. C-H), 2235 (C≡N), 1595 (C=N), 1570, 1537 (C=C), 1250, 1098 (C-O-C) (Şekil 5.10).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$), (δ:ppm)	8.34 (s, 1 H-C=N), 7.78 (d, J ≈ 8.4 Hz; 2 Ar-H), 7.72 (d, J ≈ 8.7 Hz; 1 Ar-H), 7.29-7.24 (m, 4 Ar-H), 7.07 (d, J ≈ 8.3 Hz, 2 Ar-H), 6.75 (d, J ≈ 8.4 Hz; 2 Ar-H), 3.07 (s,6H, $2CH_3$) (Şekil 5.11).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 366.41; Bulunan: 366.94 $[M]^+$ (Şekil 5.12).

4.3.4 4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi}benzen-1,2-dikarbonitril (2c) Sentezi



Şekil 4.4 2c bileşiğinin sentezi

İki boyunlu bir balona **2a** (1290 mg, 5.7 mmol) ve 12.5 mL kuru DMF eklendikten sonra 4-Nitroftalonitrilin (988 mg, 5.7 mmol) 6 mL kuru DMF içindeki çözeltisi

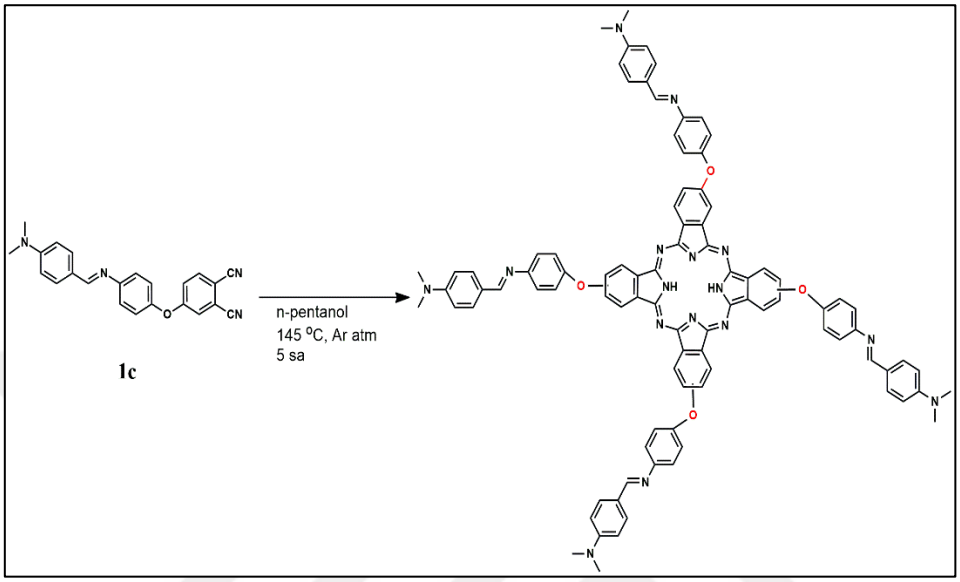
ilave edilerek geri soğutucu altında 60 ºC'de 20 dakika karıştırıldı. Ardından 2 saat boyunca potasyum karbonat (1614 mg, 11.6 mmol) kısım kısım eklenerek argon atmosferinde 24 saat karıştırıldı. Çözelti 500 mL su:buz (50:50) karışımına çöktürülüp santrifüj yapıldı. Asetonla kristallendirildi ve soğuk asetonla yıkanıp kurutuldu. Sentezlenen **2c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.4'te, elde edilen veriler ise Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 2c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{22}H_{15}N_3O_2$**
Verim/ Erime Noktası, °C	1.25 g (%62), E.N. 152-153 °C.
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3077 (Ar-H), 2971-2839 (Alif. C-H), 2230 (C≡N), 1600 (C=N), 1567, 1508, 1481 (C=C), 1284, 1090 (C-O-C) (Şekil 5.14).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$), (δ:ppm)	8.44 (s, 1 H-C=N), 7.90 (d, J ≈ 7.6 Hz; 2 Ar-H), 7.75 (d, J ≈ 8.7 Hz; 1 Ar-H), 7.32 (d, 1 Ar-H), 7.24 (s, 1 Ar-H), 7.11 (d, J ≈ 8.57 Hz; 2 Ar-H), 7.03 (d, J ≈ 8.5 Hz; 2 Ar-H), 6.80 (d, J ≈ 8.6 Hz; 2 Ar-H), 3.92 (s, 3H, CH_3) (Şekil 5.15).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 353.37; Bulunan: 353.02 $[M]^+$ (Şekil 5.16).

4.4 Ftalosiyanin Türevlerinin Sentezi

4.4.1 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyanin (1cH$_2$Pc) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 4.5 1cH$_2$Pc bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **1c** (103 mg, 0.28 mmol) konulup üzerine 3 mL n-pentanol ilave edildi. Üzerine 3 damla DBU eklenerek argon gazı geçirildi ve 145 ºC'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün sıcak aseton, etanol ve metanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **1cH$_2$Pc** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.5'te, elde edilen veriler ise Tablo 4.9'da verilmiştir.

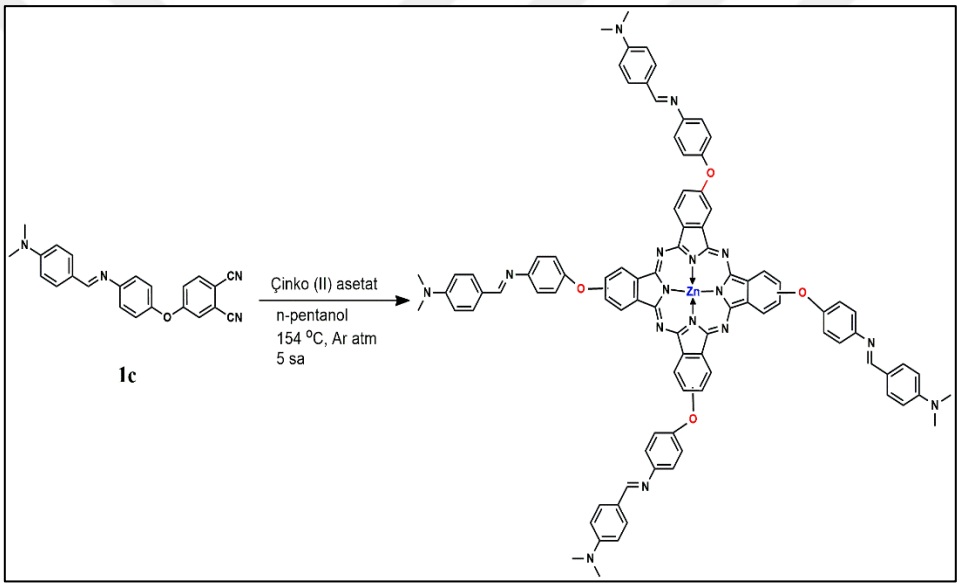
Tablo 4.9 1cH$_2$Pc bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{92}H_{74}N_{16}O_4$**
Verim	0.100 g (%24)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	704 (2.76), 675 (2.83), 641 (2.71), 354 (3.74) (Şekil 5.72).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3286 (-NH), 3038 (Ar-H), 2911, 2855 (Alif. C-H), 1657 (C=N), 1223, 1091 (C-O-C) (Şekil 5.18).

Tablo 4.9 1cH_2Pc bileşiğine ait spektral veriler (devamı)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.31 (s, 4 HC=N), 7.6-6.7 (m, 44 Ar-H), 3.04 (s, 24H ,8CH_3) (Şekil 5.19).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1467.68; Bulunan: 1467.14 $[M]^+$ (Şekil 5.20).

4.4.2 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Çinko (II) Ftalosiyanin (Zn1c) Bileşiğinin Sentezi



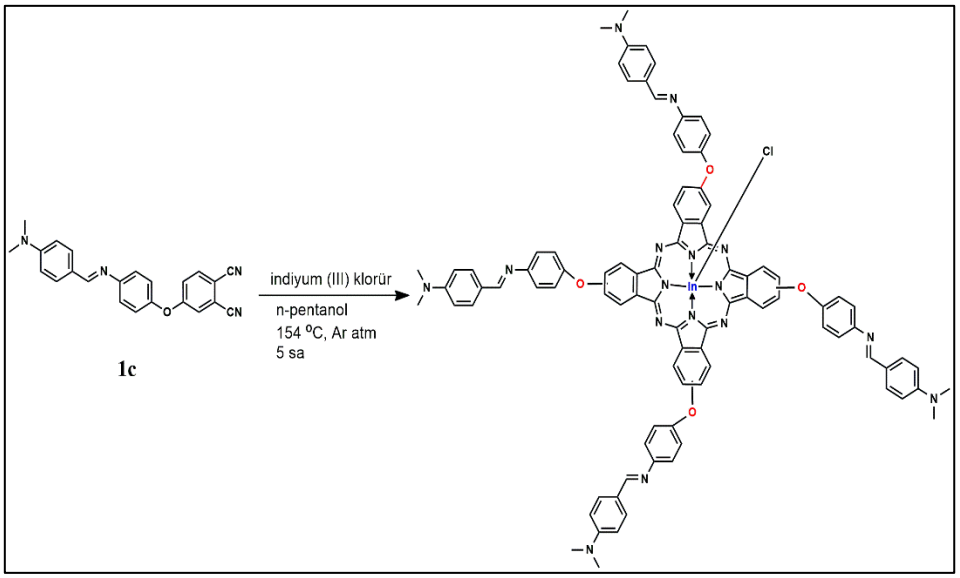
Şekil 4.6 Zn1c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **1c** (250 mg, 0.68 mmol) konulup üzerine 4 mL n-pentanol ilave edildi. Üzerine $Zn(Ac)_2$ (37 mg, 0.17 mmol) ve 3 damla DBU eklendi. Argon gazı geçirilerek 154 ºC'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Ham ürün alüminyum oksit üzerinden süzüldü. Elde edilen ürün sıcak etanol ve metanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **Zn1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.6'da, elde edilen veriler ise Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 Zn1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{92}H_{72}N_{16}O_4Zn$**
Verim	0.13 g (%12)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	684 (5.05), 616 (4.36), 359 (4.96) (Şekil 5.72).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3032 (Ar-H), 2923-2853 (Alif. C-H), 1648 (C=N), 1223, 1084 (C-O-C) (Şekil 5.22).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.24 (s, 4 HC=N), 8.0-6.5 (m, 44 Ar-H), 3.11 (s, 24H, 8CH_3) (Şekil 5.23).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1531.0698; Bulunan: 1351.77 [M-$C_8H_{24}N_4$-3]$^+$ (Şekil 5.24).

4.4.3 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} İndiyum Ftalosiyanin (In1c) Bileşiğinin Sentezi



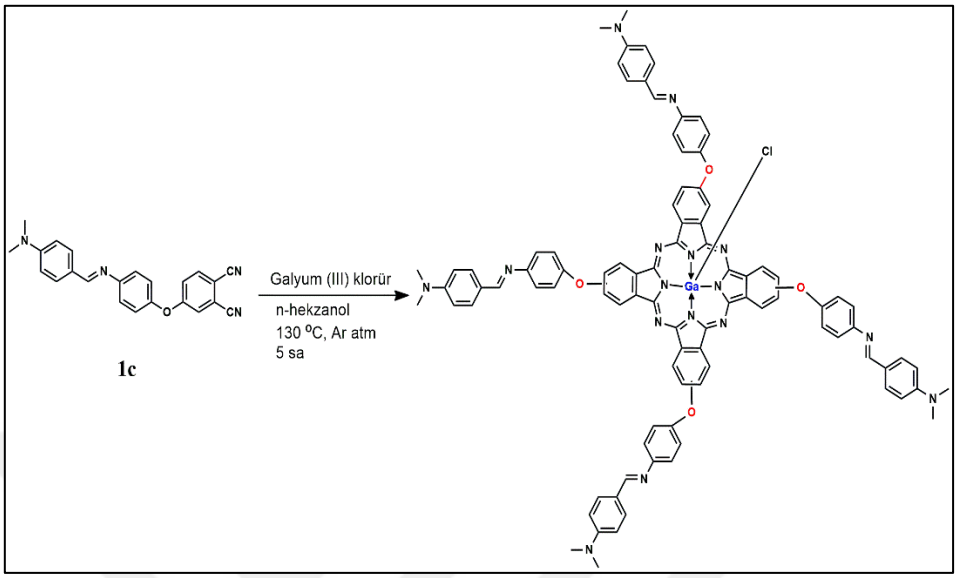
Şekil 4.7 In1c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **1c** (50 mg, 0.13 mmol) konulup üzerine 4 mL n-pentanol ilave edildi. Üzerine $InCl_3$ (7.5 mg, 0.034 mmol) ve 3 damla DBU eklendi. Argon gazı geçirilerek 154 ^oC'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Ham ürün alüminyum oksit üzerinden süzüldü. Elde edilen ürün sıcak etanol ve metanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **In1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.7'de, elde edilen veriler ise Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11 In1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{92}H_{72}N_{16}O_4InCl$**
Verim	0.071 g (%34)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	696 (2.89), 625 (2.28), 365 (3.17) (Şekil 5.72).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3046 (Ar-H), 2947, 2810 (Alif. C-H), 1646 (C=N), 1227, 1084 (C-O-C) (Şekil 5.26).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.45 (s, 4 HC=N), 7.81-7.55 (m, 24 Ar-H), 6.87-6.63 (m, 20 Ar-H), 3.08 (s, 24H, 8CH_3) (Şekil 5.27).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1615.9319; Bulunan: 1167.19 [M-$C_{32}H_{40}N_4$+Na+9H]$^+$ (Şekil 5.28).

4.4.4 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Galyum (III) Ftalosiyanin (Ga1c) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 4.8 Ga1c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **1c** (114 mg, 0.072 mmol) konulup üzerine 2 mL n-hekzanol ilave edildi. Üzerine 4 mL pentan içindeki $GaCl_3$ çözeltisi ve 3 damla DBU eklendi. Argon gazı geçirilerek 130 °C'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün sıcak etanol ve metanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **Ga1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.8'de, elde edilen veriler ise Tablo 4.12'de verilmiştir.

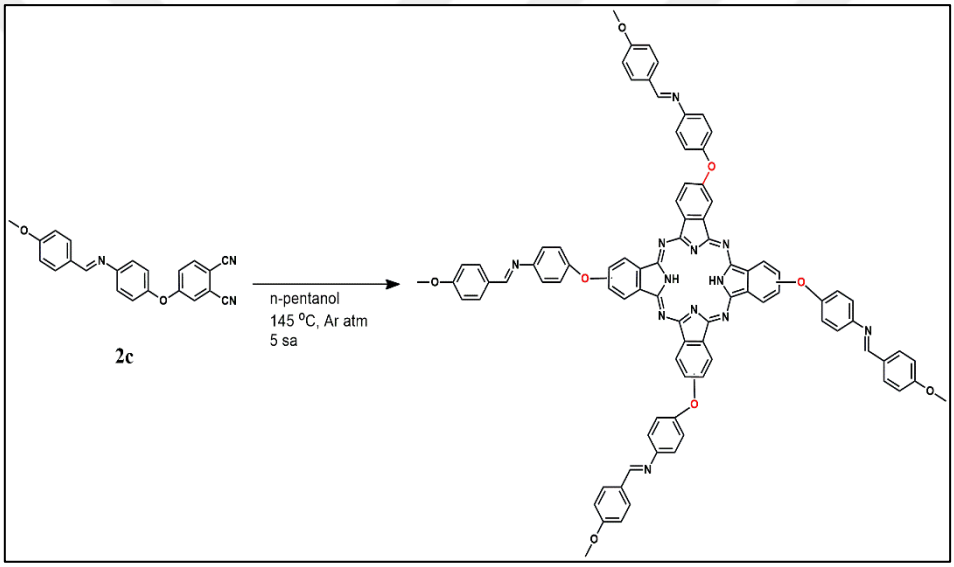
Tablo 4.12 Ga1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{92}H_{72}N_{16}O_4GaCl$**
Verim	0.09 g (%79)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	693 (5.12), 625 (4.47), 364 (5.22) (Şekil 5.72).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3033 (Ar-H), 2946-2852 (Alif. C-H), 1647 (C=N), 1228, 1083 (C-O-C) (Şekil 5.30).

Tablo 4.12 Ga1c bileşiğine ait spektral veriler (devamı)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.32 (s, 4 HC=N), 7.96-6.4 (m, 44 Ar-H), 3.29 (s, 24H, 8CH_3) (Şekil 5.31).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan:1570.84; Bulunan: 1636.791 $[M+Na+K+4H]^+$ (Şekil 5.32).

4.4.5 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyanin (2cH_2Pc) Bileşiğinin Sentezi



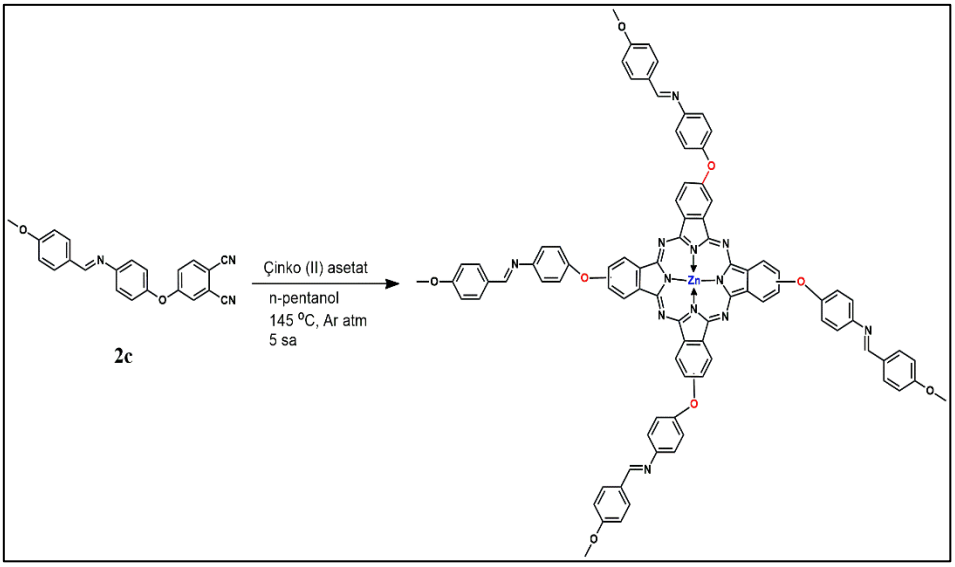
Şekil 4.9 2cH_2Pc bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **2c** (112 mg, 0.31 mmol) konulup üzerine 3 mL n-pentanol ilave edildi. Üzerine 3 damla DBU eklenerek argon gazı geçirildi ve 145 ºC'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün yürütücü faz olarak THF kullanılarak silikajel doldurulmuş kolondan saflaştırıldı. Sentezlenen **2cH_2Pc** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.9'da, elde edilen veriler ise Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13 2cH_2Pc bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{88}H_{62}N_{12}O_8$**
Verim	0.093 g (%21)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	703 (3.56), 674 (3.61), 641 (3.38), 333 (4.53) (Şekil 5.73).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3288 (-NH), 3065 (Ar-H), 2930, 2858 (Alif. C-H), 1602 (C=N), 1226, 1025 (C-O-C) (Şekil 5.34).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.6 (s, 4 HC=N), 8.7-6.6 (m, 44 Ar-H), 3.84 (s, 12H, 4CH_3) (Şekil 5.35).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1415.51; Bulunan: 1415.20 $[M]^+$ (Şekil 5.36).

4.4.6 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi} Çinko (II) Ftalosiyanin (Zn2c) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 4.10 Zn2c bileşiğinin sentezi

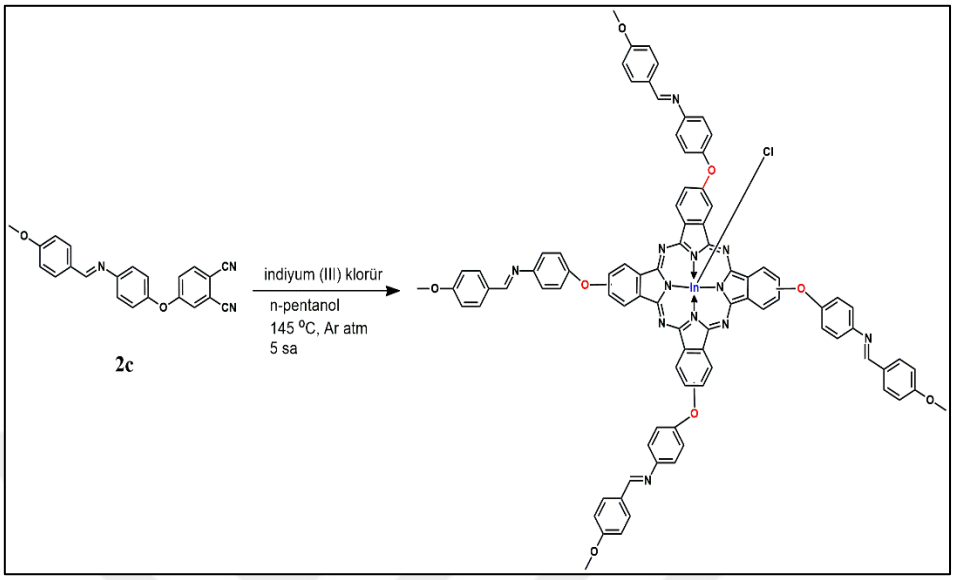
Schlenk tüpüne **2c** (104 mg, 0.29 mmol) konulup üzerine 3 mL n-pentanol ilave edildi. Üzerine $Zn(Ac)_2$ (17 mg, 0.07 mmol) ve 3 damla DBU eklendi. Argon gazı

geçirilerek 145 ºC'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün yürütücü faz olarak THF kullanılarak silikajel doldurulmuş kolondan saflaştırıldı. Sentezlenen **Zn2c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.10'da, elde edilen veriler ise Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14 Zn2c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{88}H_{60}N_{12}O_8Zn$**
Verim	0.08 g (%19)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	682 (4.80), 615 (4.14), 348 (4.66) (Şekil 5.73).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3062 (Ar-H), 2929, 2839 (Alif. C-H), 1603 (C=N), 1226, 1089 (C-O-C) (Şekil 5.38).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.8-6.8 (m, 4 HC=N, 44 Ar-H), 3.84 (s, 12H, 4CH_3) (Şekil 5.39).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1478.87; Bulunan: 1478.944 $[M]^+$ (Şekil 5.40).

4.4.7 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi} İndiyum (III) Ftalosiyanin (In2c) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 4.11 In2c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **2c** (103 mg, 0.29 mmol) konulup üzerine 3 mL n-pentanol ilave edildi. Üzerine $InCl_3$ (17 mg, 0.07 mmol) ve 3 damla DBU eklendi. Argon gazı geçirilerek 145 ºC'de 5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 200 mL n-hekzana çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün yürütücü faz olarak THF kullanılarak silikajel doldurulmuş kolondan saflaştırıldı. Sentezlenen **In2c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.11'de, elde edilen veriler ise Tablo 4.15'te verilmiştir.

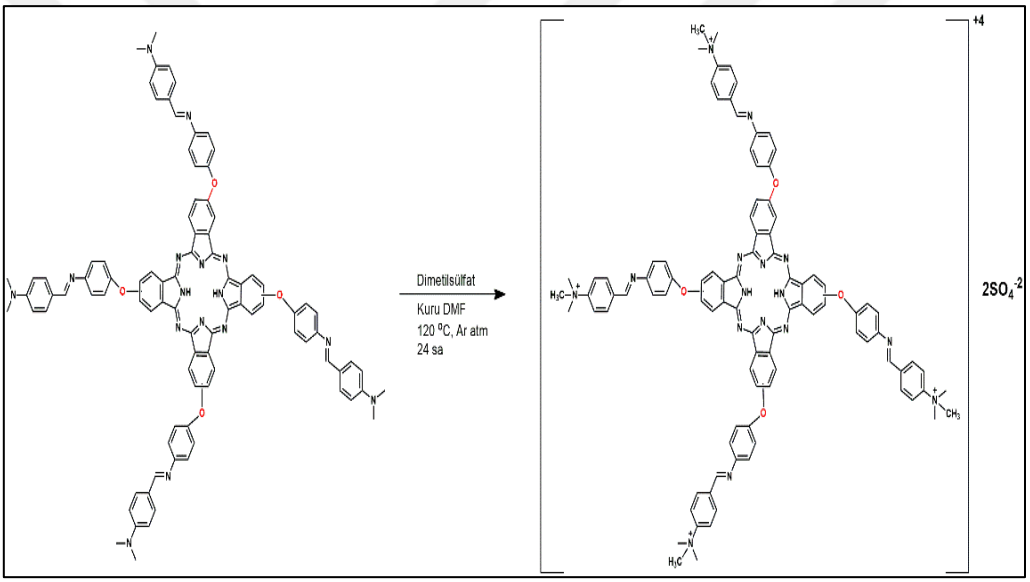
Tablo 4.15 In2c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{88}H_{60}N_{12}O_8InCl$**
Verim	0.037 g (%8)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	696 (4.16), 624 (3.95), 340 (4.34) (Şekil 5.73).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3063 (Ar-H), 2930, 2864 (Alif. C-H), 1602 (C=N), 1224, 1080 (C-O-C) (Şekil 5.42).

Tablo 4.15 In2c bileşiğine ait spektral veriler (devamı)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.58 (s, 4 HC=N), 7.9-6.6 (m, 44 Ar-H), 3.84 (s, 12H, 4CH_3) (Şekil 5.43).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1563.76; Bulunan: 1526.35 $[M\text{-}Cl\text{-}2]^+$ (Şekil 5.44).

4.4.8 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato Sülfat (Q-1cH_2Pc) Bileşiğinin Sentezi



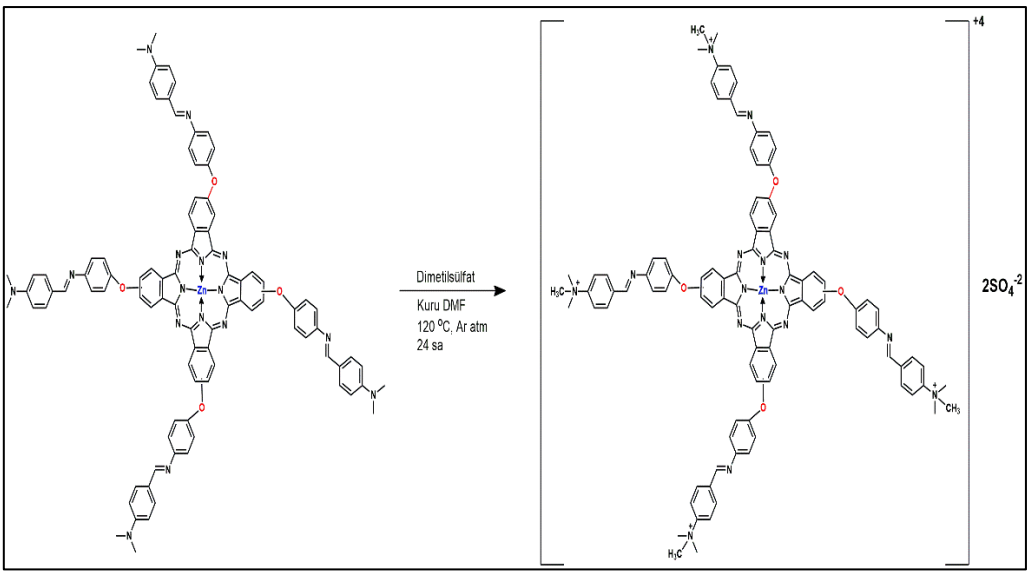
Şekil 4.12 Q-1cH_2Pc bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **1cH_2Pc** (35 mg, 0.024 mmol) konulup üzerine 2 mL kuru DMF ilave edildi. Üzerine 0.5 mL dimetil sülfat eklendi. Argon gazı geçirilerek 120 °C'de 24 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 30 mL sıcak asetona çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün sıcak aseton, etanol, etil asetat, diklorometan, THF, kloroform, dietileter ve hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **Q-1cH_2Pc** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.12'de, elde edilen veriler ise Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 Q-1cH_2Pc bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{96}H_{86}N_{16}O_{12}S_2$**
Verim	0.027 g (%65)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	698 (4.24), 669 (4.34), 633 (4.36), 333 (4.58) (Şekil 5.74).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3289 (-NH), 3048 (Ar-H), 2950, 2832 (Alif. C-H), 1094, 1051 (Asim, S=O), 1003 (Sim, S=O), 744 (S-O) (Şekil 5.46).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.20 (s, 4 HC=N), 8.04-7.70 (m, 44 Ar-H) 3.10 (s, 36H, 12 CH_3) (Şekil 5.47).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1719.94; Bulunan: 1136.827 [M-4($C_{10}H_{14}N$)-2SO_4^{-2}+DHB+2Na+2H]$^+$ (Şekil 5.48).

4.4.9 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato Çinko (II) Sülfat (Q-Zn1c) Bileşiğinin Sentezi



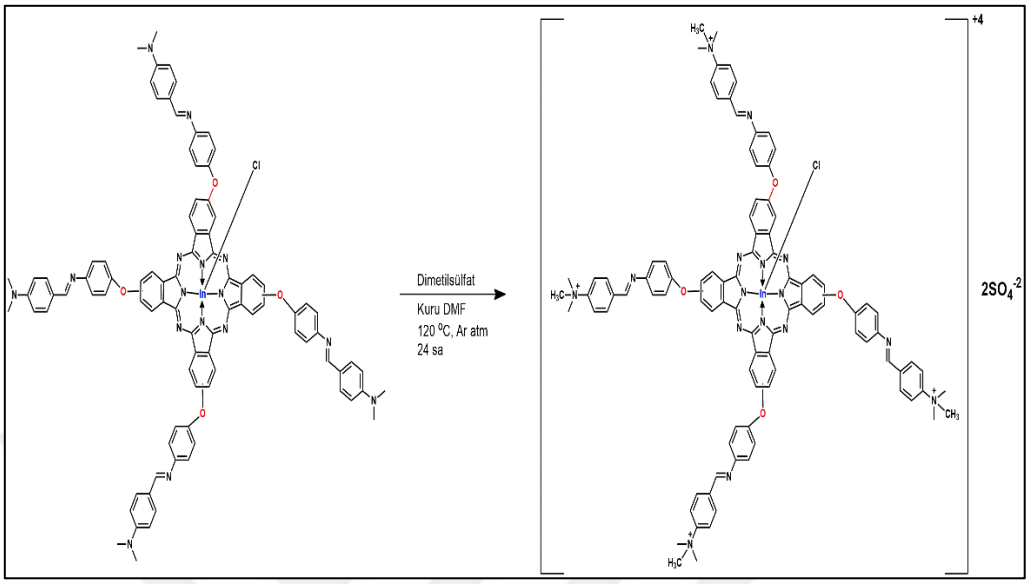
Şekil 4.13 Q-Zn1c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **Zn1c** (36 mg, 0.023 mmol) konulup üzerine 2 mL kuru DMF ilave edildi. Üzerine 0.4 mL dimetil sülfat eklendi. Argon gazı geçirilerek 120 ˚C'de 24 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 30 mL sıcak asetona çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün sıcak aseton, etanol, etil asetat, diklorometan, THF, kloroform, dietileter ve hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **Q-Zn1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.13'te, elde edilen veriler ise Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17 Q-Zn1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{96}H_{84}N_{16}O_{12}S_2Zn$**
Verim	0.03 g (%73)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	681 (4.41), 615 (3.77), 355 (4.20) (Şekil 5.74).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3047 (Ar-H), 2945, 2833 (Alif. C-H), 1088 (Asim, S=O), 1043 (Sim, S=O), 745 (S-O) (Şekil 5.50).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.14 (s, 4 HC=N), 8.07-6.61 (m, 44 Ar-H) 3.63 (s, 36H, 12 CH_3) (Şekil 5.51).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1783.30; Bulunan: 561.388 $[(M)^{+4}$+3K-2H] (Şekil 5.52).

4.4.10 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato İndiyum (III) Sülfat (Q-In1c) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 4.14 Q-In1c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **In1c** (36 mg, 0.022 mmol) konulup üzerine 2 mL kuru DMF ilave edildi. Üzerine 0.4 mL dimetil sülfat eklendi. Argon gazı geçirilerek 120 ˚C'de 24 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 30 mL sıcak asetona çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün sıcak aseton, etanol, etil asetat, diklorometan, THF, kloroform, dietileter ve hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **Q-In1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.14'te, elde edilen veriler ise Tablo 4.18'de verilmiştir.

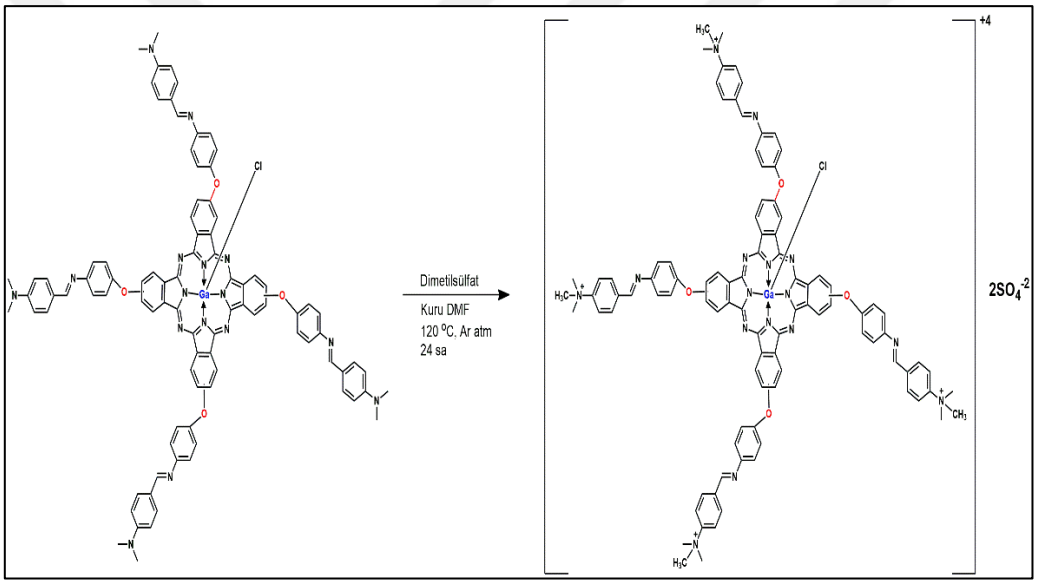
Tablo 4.18 Q-In1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{96}H_{84}N_{16}O_{12}S_2InCl$**
Verim	0.036 g (%89)
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	697 (4.15), 641 (3.90), 334 (4.22) (Şekil 5.74).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3047 (Ar-H), 2919 (Alif. C-H), 1110 (Asim, S=O), 1009 (Sim, S=O), 745 (S-O) (Şekil 5.54).

Tablo 4.18 Q-In1c bileşiğine ait spektral veriler (devamı)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), (δ:ppm)	8.31 (s, 4 HC=N), 8.23-6.52 (m, 44 Ar-H) 3.10 (s, 36H, 12 CH_3) (Şekil 5.55).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1868.1919; Bulunan: 570.383 [$(M)^{+4}$+2K+Na+2H] (Şekil 5.56).

4.4.11 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato Galyum (III) Sülfat (Q-Ga1c) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 4.15 Q-Ga1c bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne **Ga1c** (31 mg, 0.02 mmol) konulup üzerine 2 mL kuru DMF ilave edildi. Üzerine 0.4 mL dimetil sülfat eklendi. Argon gazı geçirilerek 120 °C'de 24 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen çözelti 30 mL sıcak asetona çöktürülüp santrifüj yapıldı. Elde edilen ürün sıcak aseton, etanol, etil asetat, diklorometan, THF, kloroform, dietileter ve hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı. Sentezlenen **Q-Ga1c** bileşiğine ait sentez şeması Şekil 4.15'te, elde edilen veriler ise Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19 Q-Ga1c bileşiğine ait spektral veriler

Kapalı Formül	**$C_{96}H_{84}N_{16}O_{12}S_2GaCl$**
Verim	0.032 g (%88).
UV-Vis (DMSO): λ_{max}/ nm (log ε)	689 (4.98), 621 (4.33), 359 (4.70) (Şekil 5.74).
FT-IR ν_{max}/cm^{-1}	3046 (Ar-H), 2813 (Alif. C-H), 1086 (Asim, S=O), 1045 (Sim, S=O), 748 (S-O) (Şekil 5.58).
^{1}H-NMR (D_2O), (δ:ppm)	8.13 (s, 4 HC=N), 8.07-6.66 (m, 44 Ar-H), 3.07 (s, 36H, 12 CH_3) (Şekil 5.59).
MALDI-TOF-MS, (m/z)	Hesaplanan: 1823.10; Bulunan: 1499.071 [M-4(N(CH_3)$_2$)-2SO_4^{-2}+2Na]$^+$ (Şekil 5.60).

4.5 *İn vitro* Hücre Çalışmaları

Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin PC3 prostat kanser hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN ve ekibi tarafından MTT hücre canlılığı ve HO/PI boyama metodları kullanılarak araştırılmıştır.

4.5.1 Hücre Kültürü Optimizasyonu

Bu tez çalışmasında FDT etkinliğini ortaya çıkarmak amacıyla PC3 prostat kanser hücre dizisi seçilmiştir. Hücreler %1 penisilin/streptomisin, %1 L-glutamin ve %10 FBS içeren RPMI 1640 ortamında hazırlanmıştır. 37 °C ve %5 CO_2 bulunan ortam koşullarında inkübe edilen hücreler kuyu başına 10^5 olacak şekilde 24'lü plakalara ekilmiştir.

4.5.2 FDT Uygulaması

Hücreler kontrol, sadece ftalosiyanin, sadece ışık ve ftalosiyanin + ışık olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. PC3 hücreleri 2 µM **Q-Zn1c** ile 4 saat boyunca inkübe edilmiştir. Hücrelerin fosfat tampon (PBS) ile yıkanmasının ardından Abet solar simulator ve 600-800 nm dalga boyu aralığında filtreler kullanılarak 15 dakika 0,5 mW/cm^2 güç yoğunluğuna sahip ışık uygulanmıştır. FDT uygulaması sonrası

bileşiklerin bulunduğu besiyeri uzaklaştırılarak hücreler PBS ile yıkanmış ve yeni besiyeri eklenmiştir.

4.5.3 MTT Hücre Canlılık Analizleri

37 °C ve %5 CO_2'in bulunduğu ortamda 15 dakika FDT uygulamasının ardından 24 saat süren inkübasyon sonrası MTT testi uygulanmıştır. Hücrelerin üzerine %10 MTT içeren besiyeri eklenerek 1,5 saat boyunca 37 °C ve %5 CO_2'in yer aldığı ortamda inkübe edilmiştir. 1,5 saatin sonunda besiyerinin uzaklaştırılmasının ardından hücrelere DMSO ilave edilerek 12 saat boyunca inkübe edilmiş ve absorbans ölçümü 570 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

4.5.4 HO/PI Hücre Canlılık Analizleri

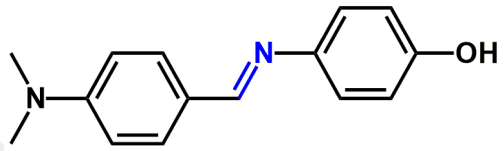
15 dakika FDT uygulamasının ardından 24 saat süren inkübasyon sonrası kuyulara 5 µg/ml HO (1 saat) ve 2 µg/ml PI (15 dk) boyaları eklenmesi sonucunda karanlıkta elde edilen görüntüler Zeiss Zen floresan mikroskobu kullanılarak 10X büyütmede DAPI ve ROD filtrelerinin yardımıyla alınmıştır.

5
BULGULAR VE TARTIŞMA

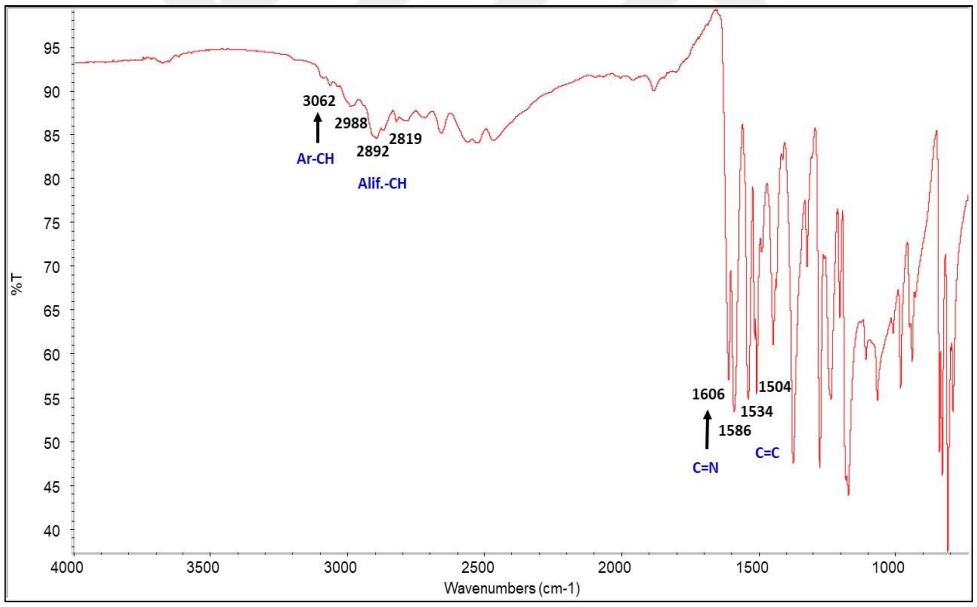
5.1 Başlangıç Moleküllerinin Karakterizasyonu

5.1.1 4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenol (1a)

1a bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

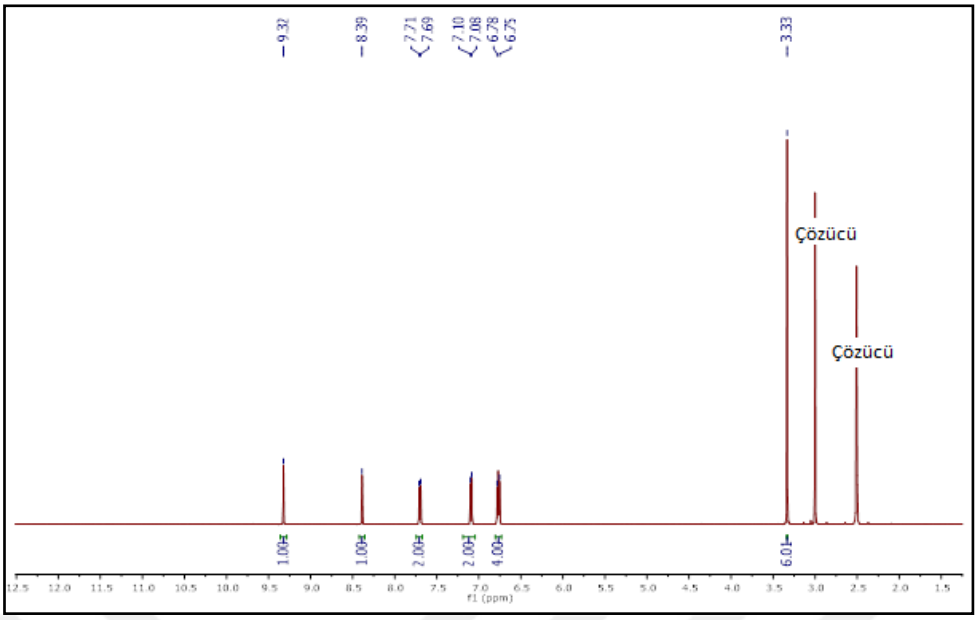


Şekil 5.1 1a bileşiğinin molekül yapısı



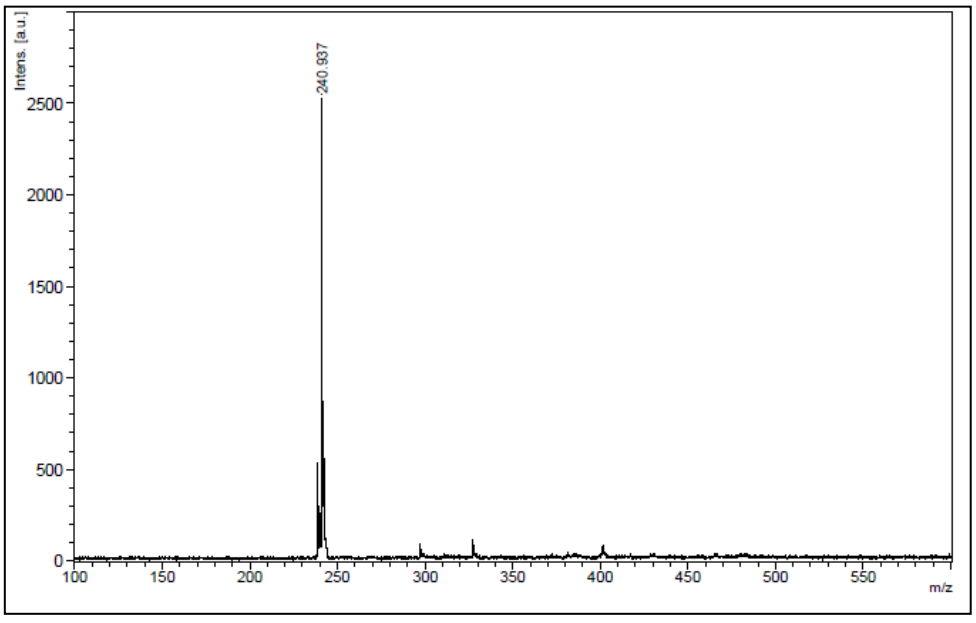
Şekil 5.2 1a bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **1a** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda -NH_2 ve C=O gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3062 cm^{-1}'de Ar-CH, 2988 ile 2819 cm^{-1} aralığında Alif. -CH, 1606 cm^{-1}'de C=N ve 1586, 1534, 1504 cm^{-1}'de C=C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.3 1a bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 9.32 ppm'de aromatik -OH, 8.39 ppm'de imin protonu, 7.70 ile 6.75 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.33 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

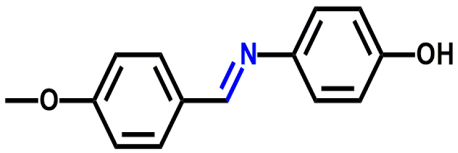


Şekil 5.4 1a bileşiğinin kütle spektrumu

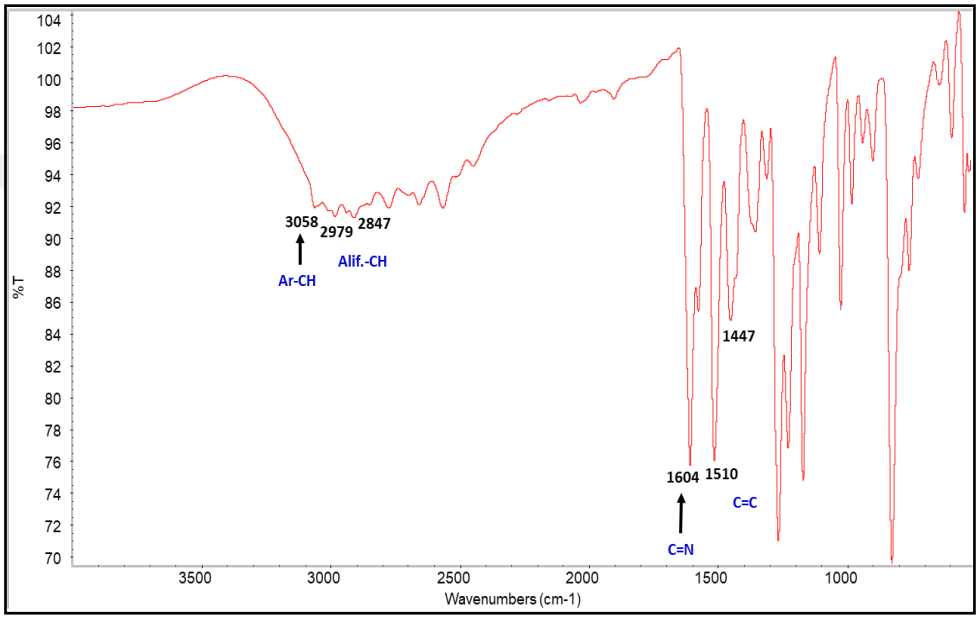
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 240.937 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.1.2 4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenol (2a)

2a bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

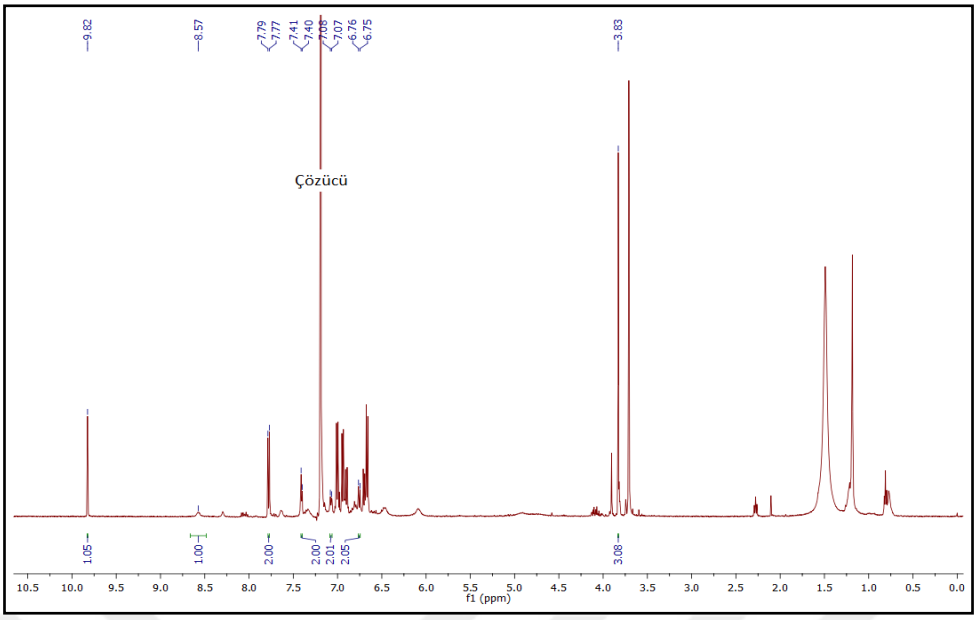


Şekil 5.5 2a bileşiğinin molekül yapısı



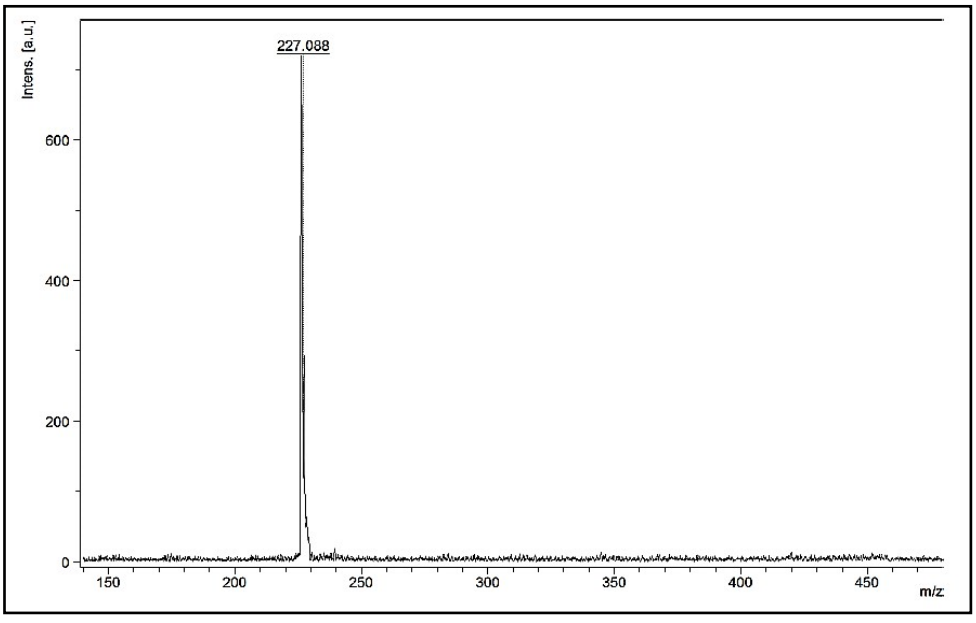
Şekil 5.6 2a bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **2a** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda -NH_2 ve C=O gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3058 cm^{-1}'de Ar-CH, 2979 ile 2847 cm^{-1} aralığında Alif. -CH, 1604 cm^{-1}'de C=N ve 1510 ve 1447 cm^{-1}'de C=C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.7 2a bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), $CDCl_3$: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 9.82 ppm'de aromatik -OH, 8.57 ppm'de imin protonu, 7.78 ile 6.75 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.83 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

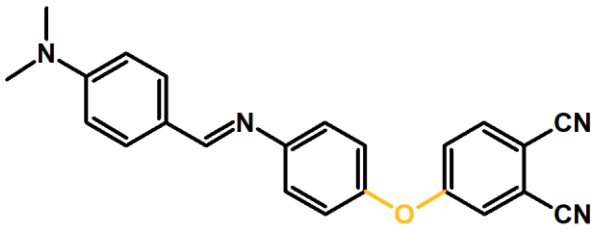


Şekil 5.8 2a bileşiğinin kütle spektrumu

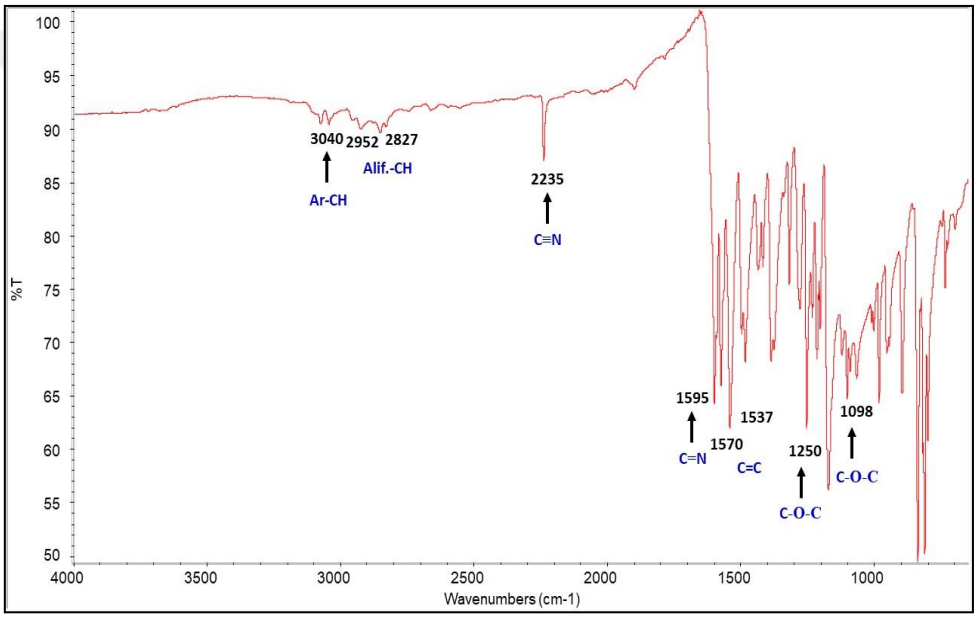
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 227.088 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.1.3 4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi}benzen-1,2-dikarbonitril (1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

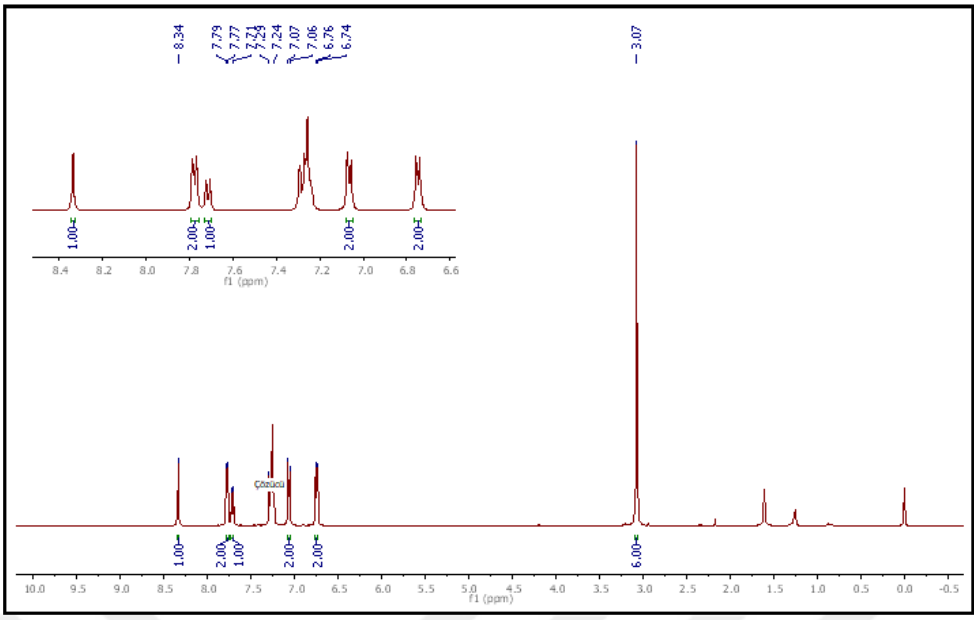


Şekil 5.9 1c bileşiğinin molekül yapısı



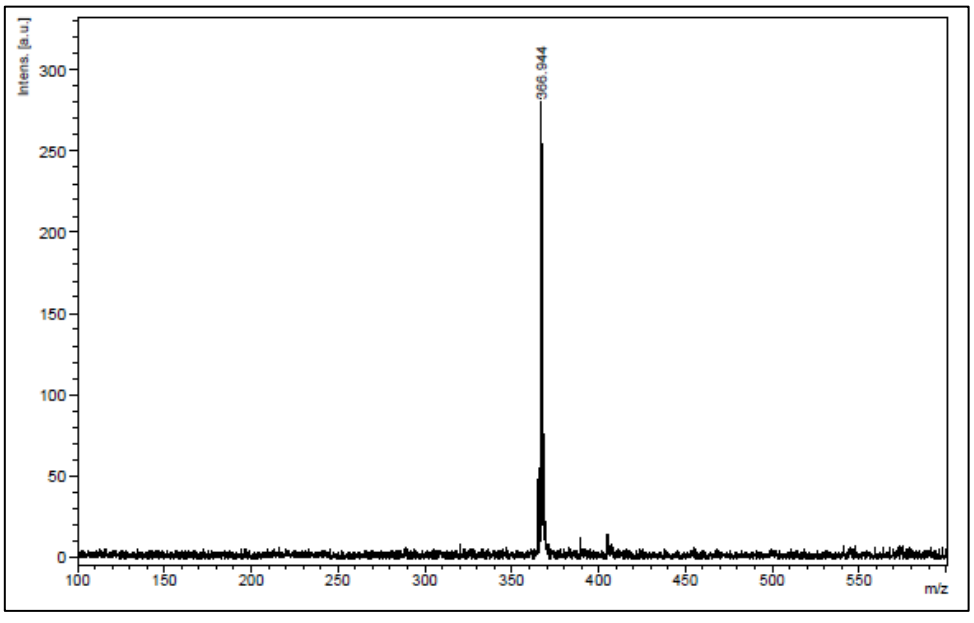
Şekil 5.10 1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda -NO_2 ve -OH gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3040 cm^{-1}'de Ar-H, 2952 ile 2827 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 2235 cm^{-1}'de C≡N, 1595 cm^{-1}'de C=N, 1570, 1537 cm^{-1}'de C=C ve 1250, 1098 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.11 1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), $CDCl_3$: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.34 ppm'de imin protonu, 7.78 ile 6.75 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.07 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

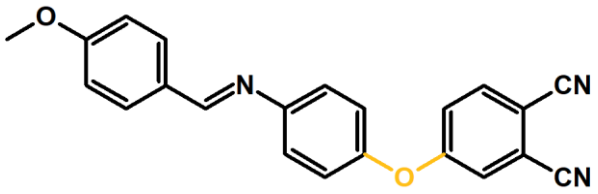


Şekil 5.12 1c bileşiğinin kütle spektrumu

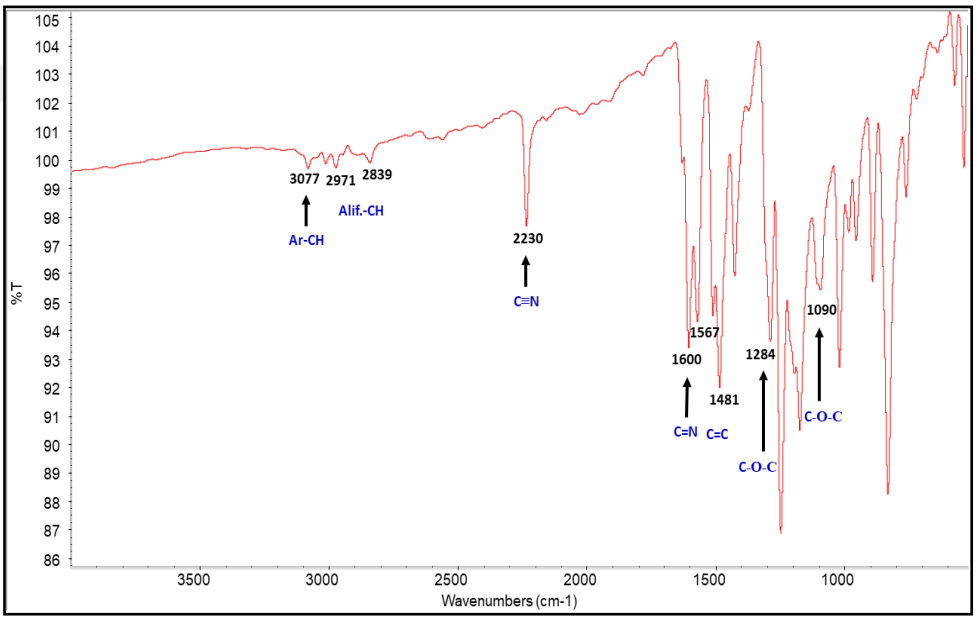
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 366.94 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.1.4 4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi}benzen-1,2-dikarbonitril (2c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

2c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

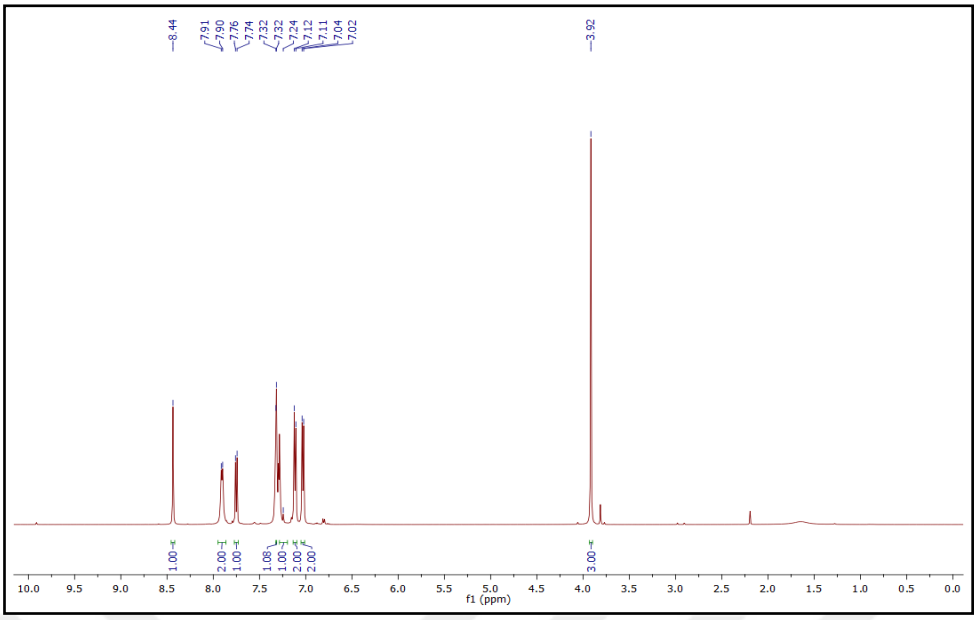


Şekil 5.13 2c bileşiğinin molekül yapısı



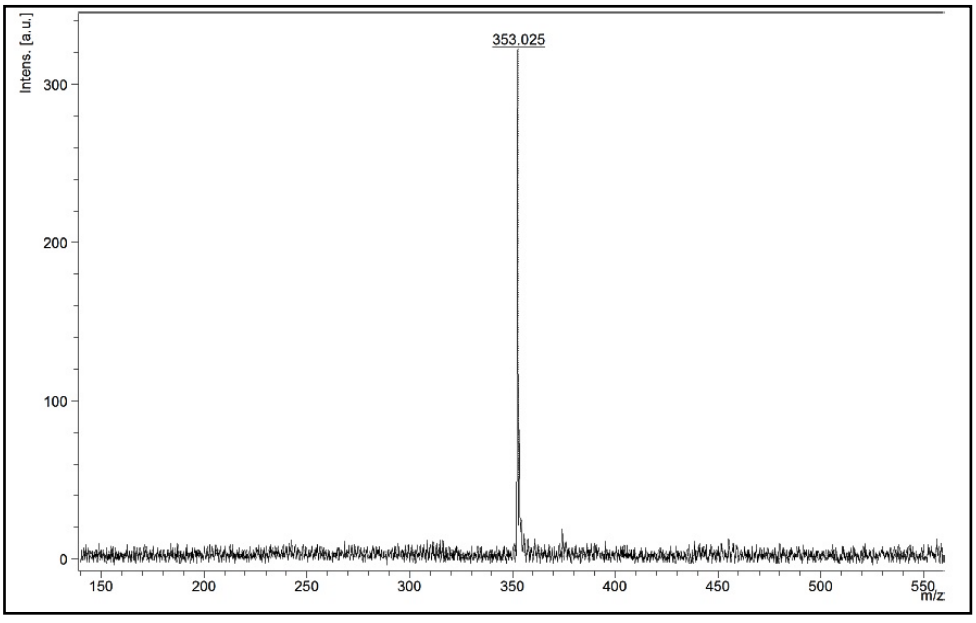
Şekil 5.14 2c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **2c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda -NO_2 ve -OH gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3077 cm^{-1}'de Ar-H, 2971 ile 2839 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 2230 cm^{-1}'de C≡N, 1600 cm^{-1}'de C=N, 1567, 1481 cm^{-1}'de C=C ve 1284, 1090 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.15 2c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), $CDCl_3$: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.44 ppm'de imin protonu, 7.90 ile 6.80 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.92 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.



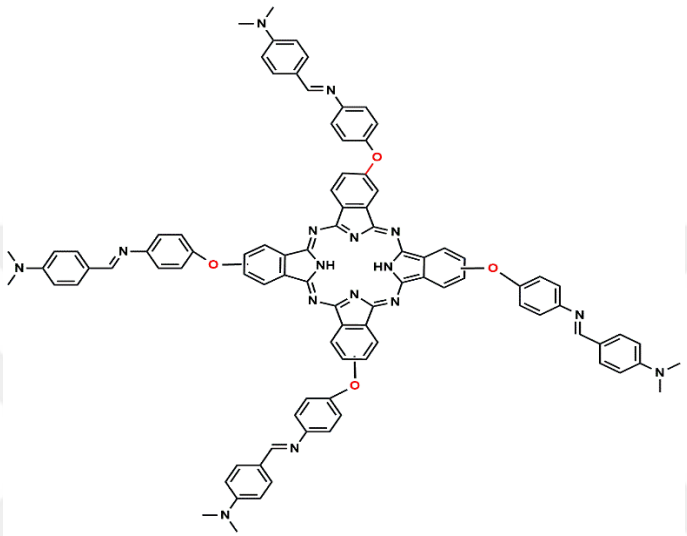
Şekil 5.16 2c bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 353.02 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

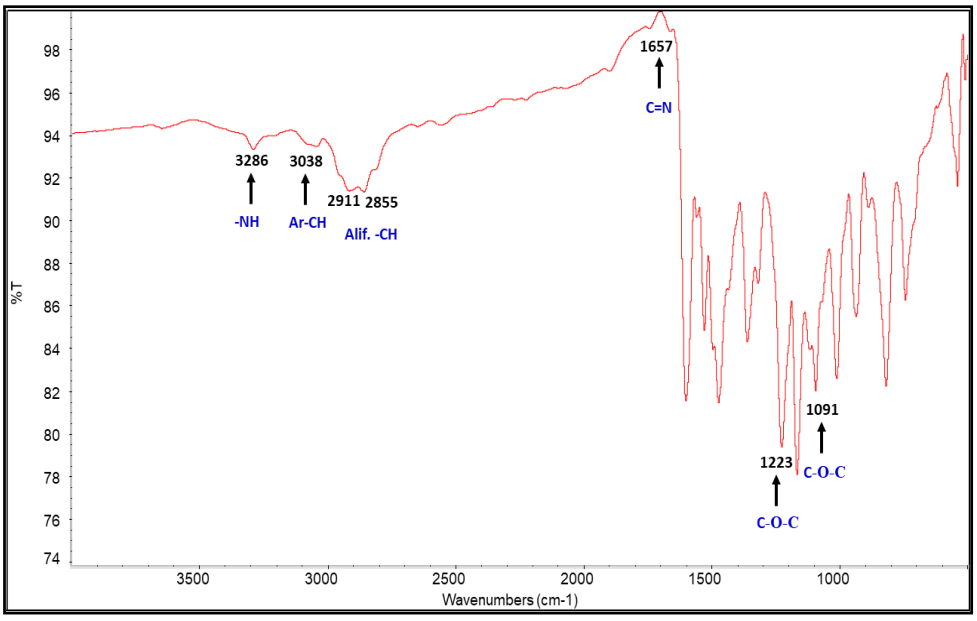
5.2 Ftalosiyanin Türevlerinin Karakterizasyonu

5.2.1 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyanin (1cH$_2$Pc) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

1cH$_2$Pc bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.



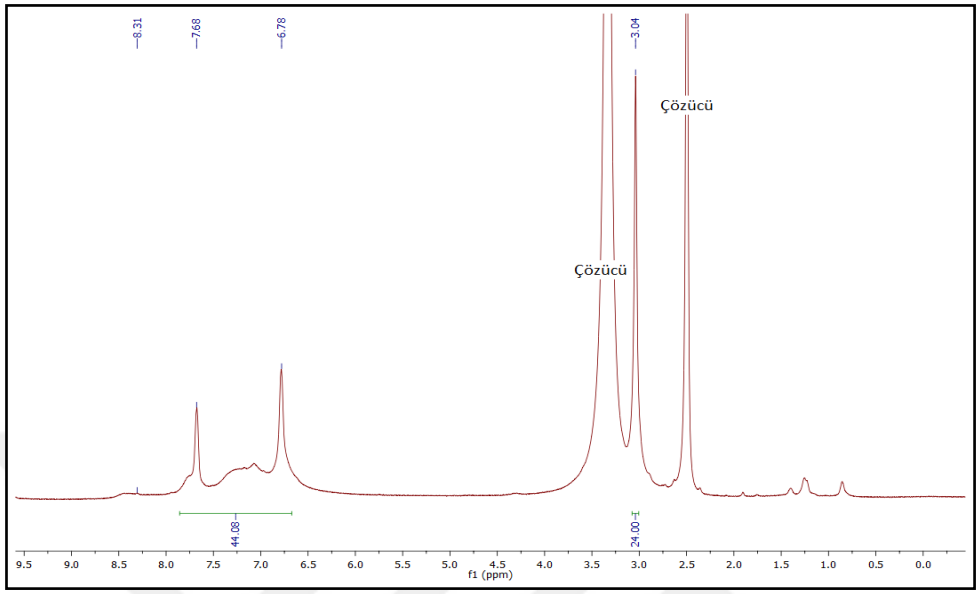
Şekil 5.17 1cH$_2$Pc bileşiğinin molekül yapısı



Şekil 5.18 1cH$_2$Pc bileşiğinin FT-IR spektrumu

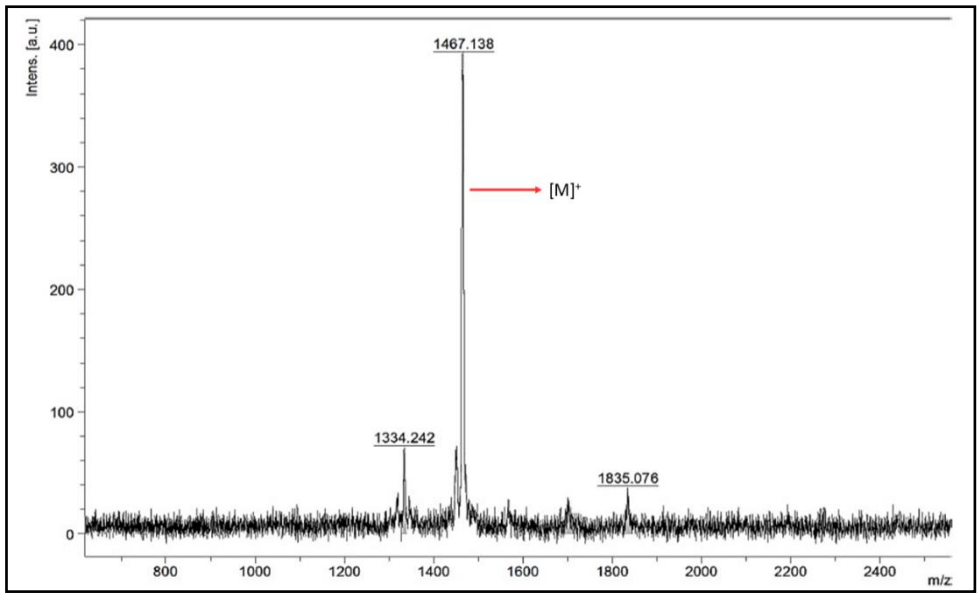
FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **1cH$_2$Pc** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3286 cm^{-1}'de -

NH, 3038 cm^{-1}'de Ar-H, 2911, 2855 cm^{-1}'de Alif. C-H, 1657 cm^{-1}'de C=N ve 1223, 1091 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.19 1cH$_2$Pc bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.31 ppm'de imin protonlara, 7.6 ile 6.7 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.04 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

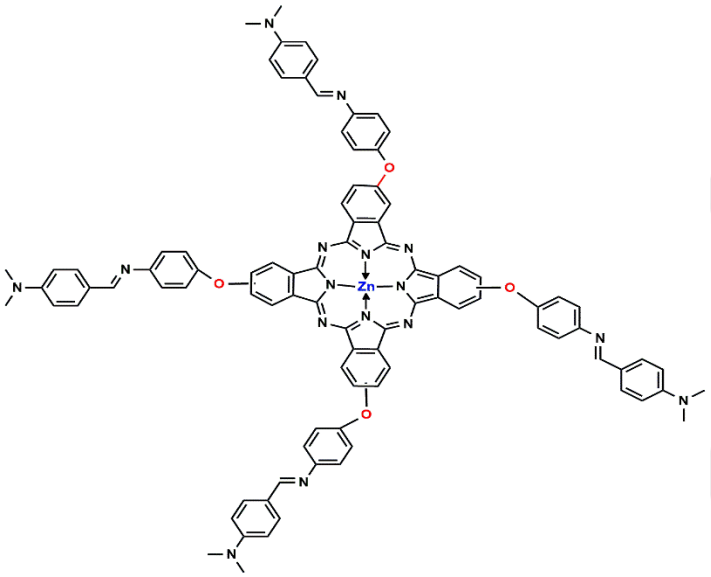


Şekil 5.20 1cH$_2$Pc bileşiğinin kütle spektrumu

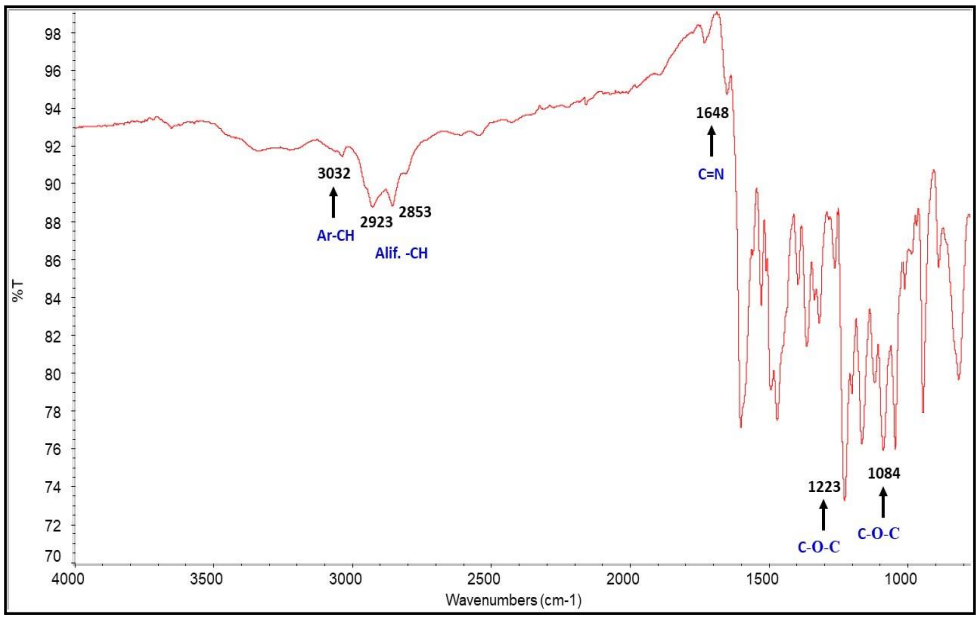
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 1467.14 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.2 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Çinko (II) Ftalosiyanin (Zn1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Zn1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

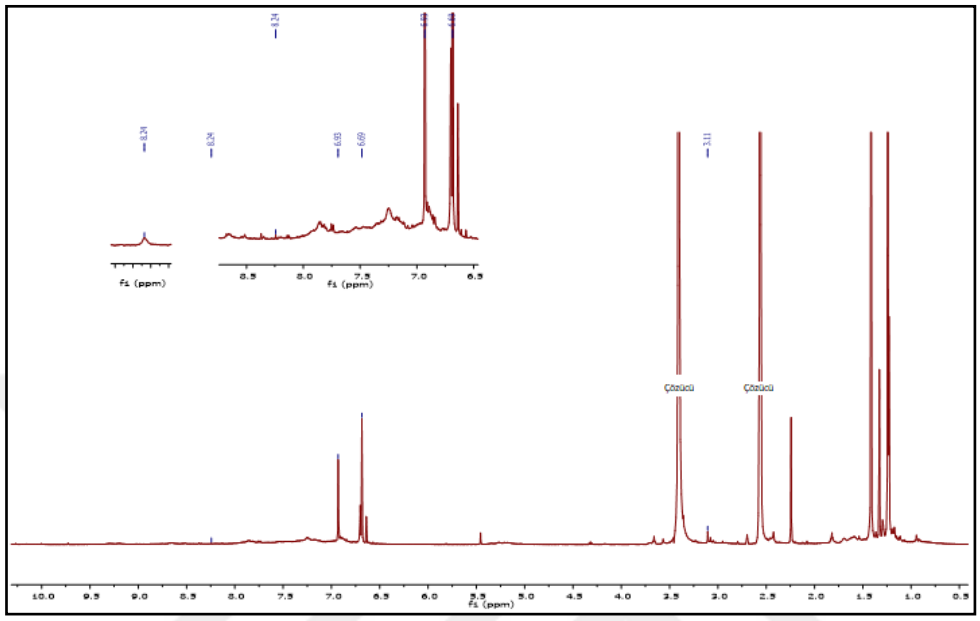


Şekil 5.21 Zn1c bileşiğinin molekül yapısı



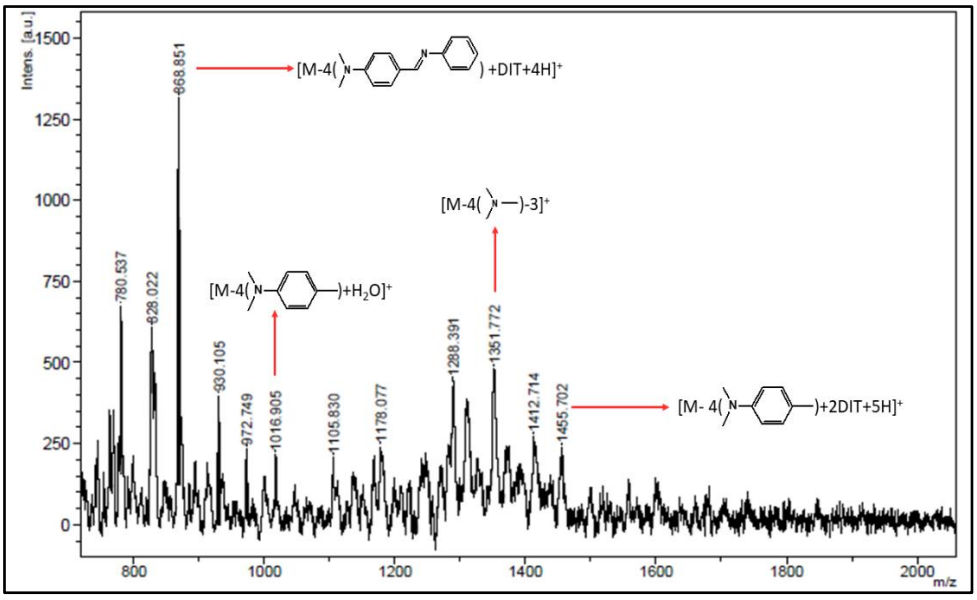
Şekil 5.22 Zn1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Zn1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3032 cm^{-1}'de Ar-H, 2923 ile 2853 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 1648 cm^{-1}'de C=N ve 1223, 1084 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.23 Zn1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.24 ppm'de imin protonlara, 8.0 ile 6.5 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.11 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

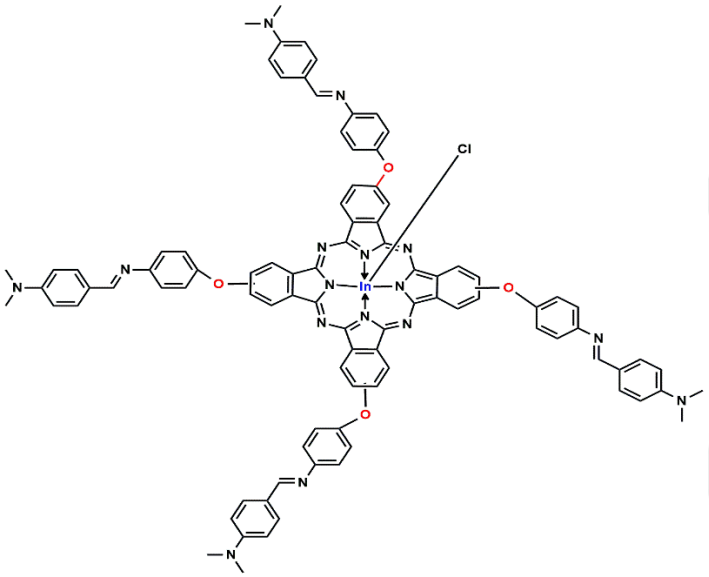


Şekil 5.24 Zn1c bileşiğinin kütle spektrumu

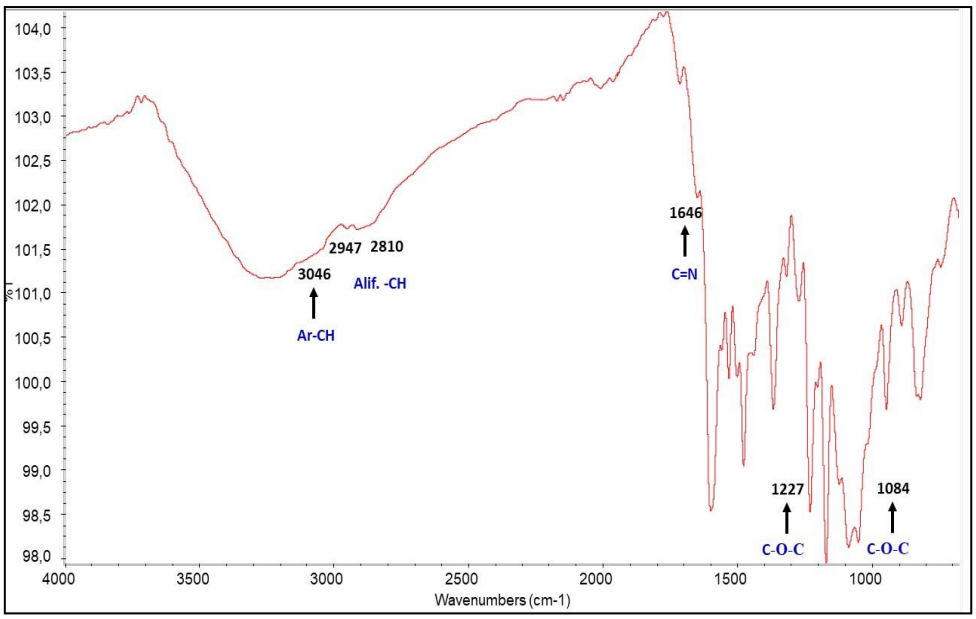
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M\text{-}C_8H_{24}N_4\text{-}3]^+$: 1351.77 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.3 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} İndiyum (III) Ftalosiyanin (In1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

In1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

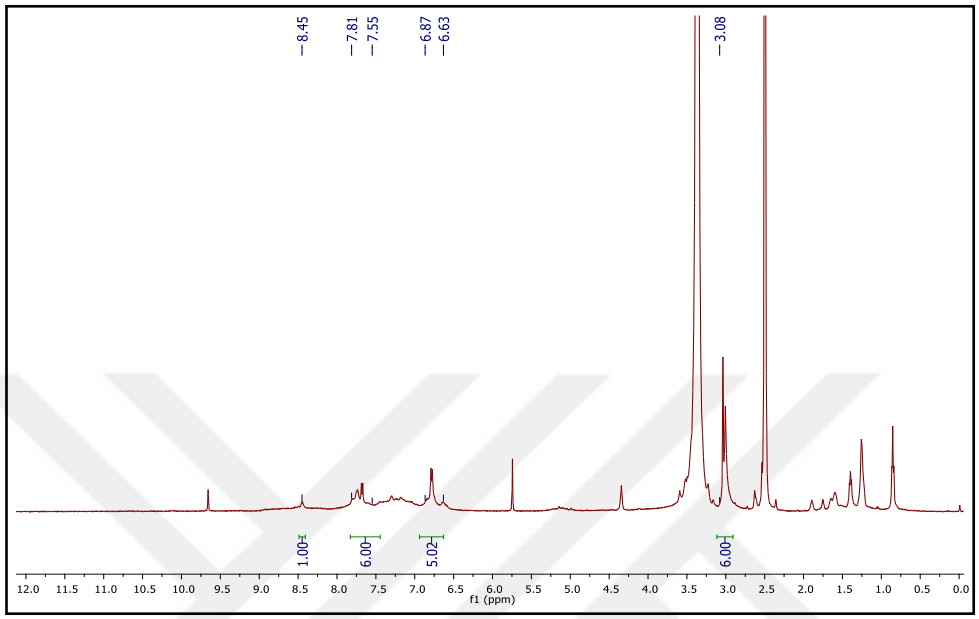


Şekil 5.25 In1c bileşiğinin molekül yapısı



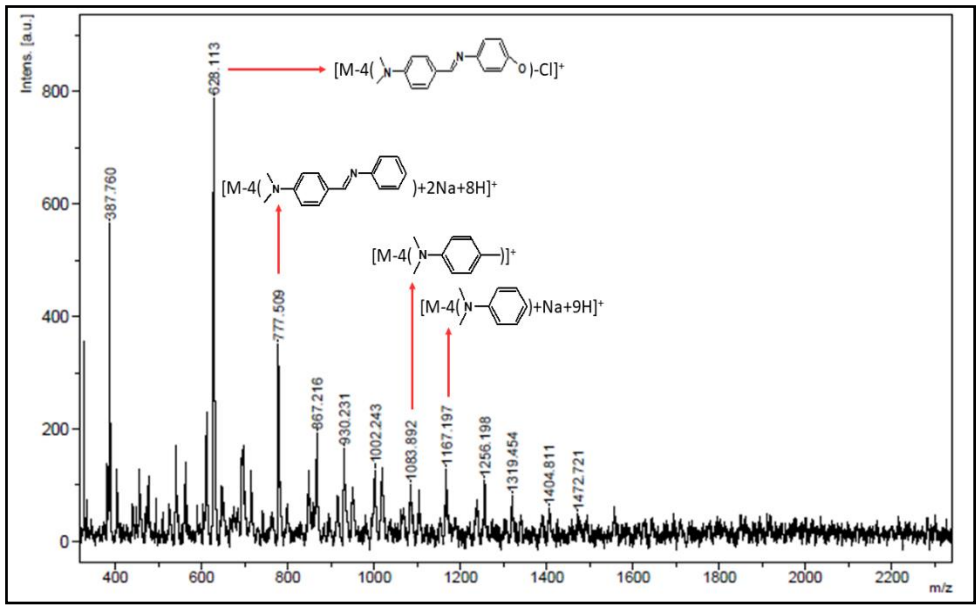
Şekil 5.26 In1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **In1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3046 cm^{-1}'de Ar-H, 2947, 2810 cm^{-1}'de Alif. C-H, 1646 cm^{-1}'de C=N ve 1227, 1084 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.27 In1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.45 ppm'de imin protonlara, 7.81 ve 7.55 ppm ile 6.87 ve 6.63 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.08 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

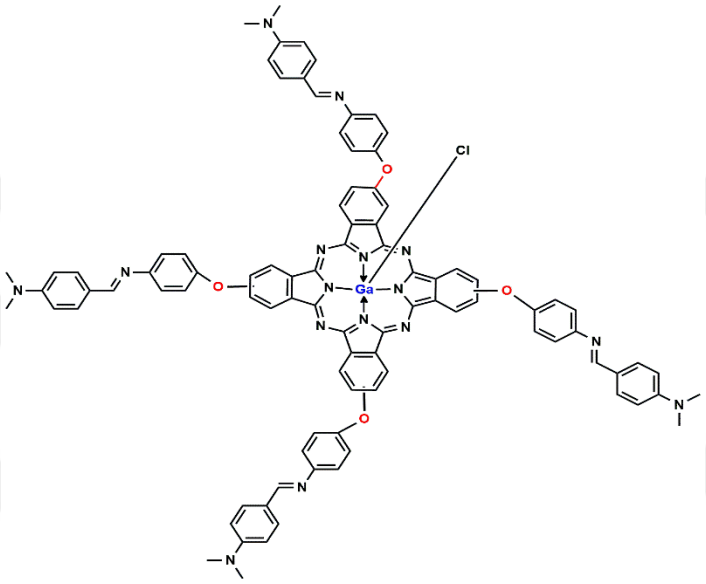


Şekil 5.28 In1c bileşiğinin kütle spektrumu

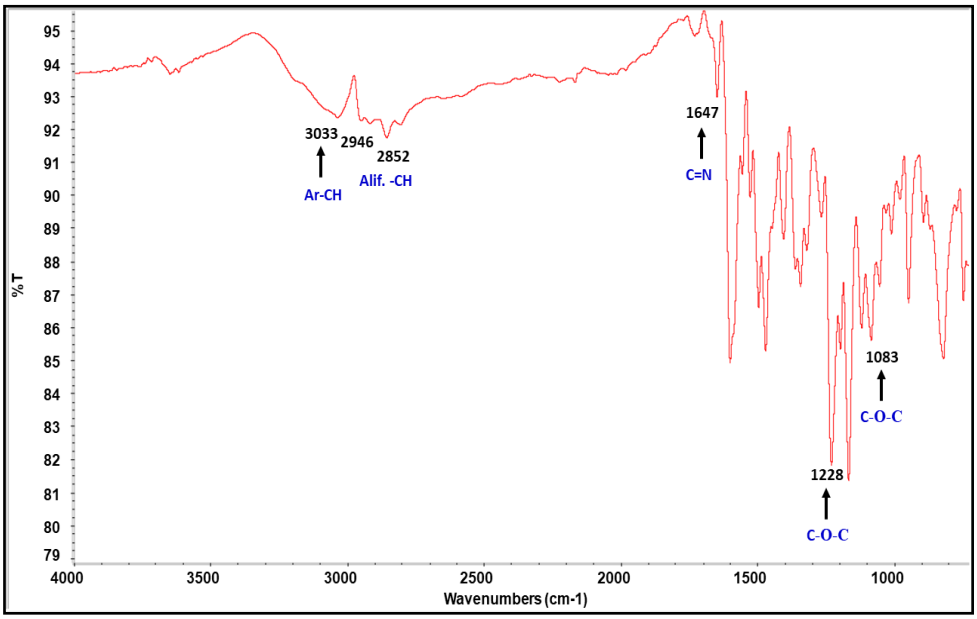
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M\text{-}C_{32}H_{40}N_4+Na+9H]^+$: 1167.19 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.4 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Galyum (III) Ftalosiyanin (Ga1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Ga1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

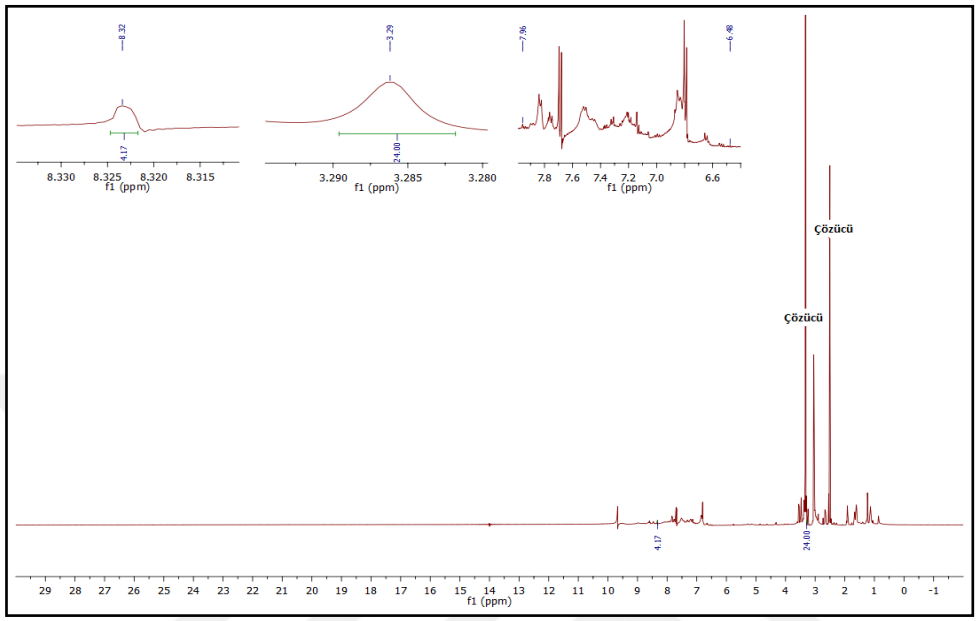


Şekil 5.29 Ga1c bileşiğinin molekül yapısı



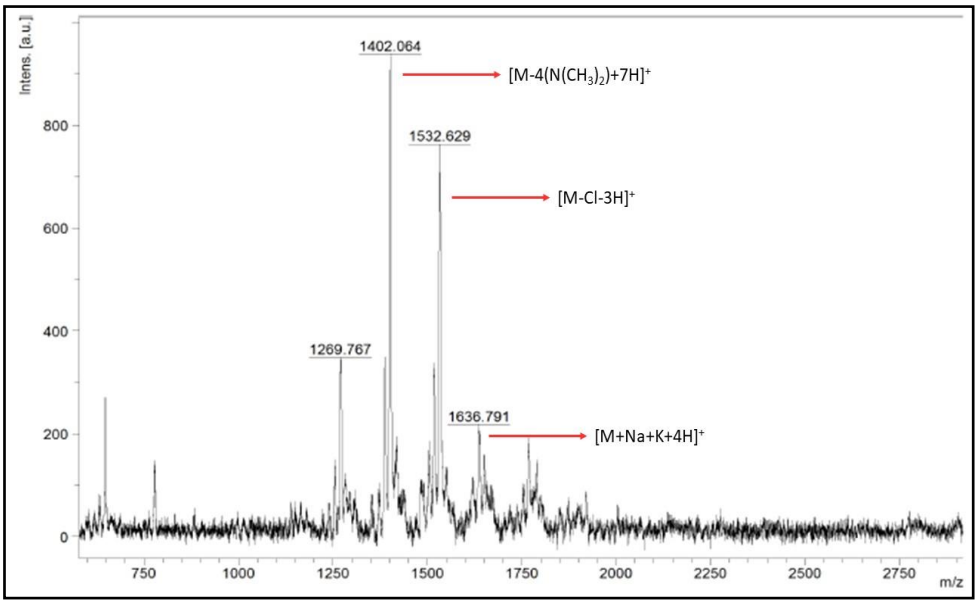
Şekil 5.30 Ga1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Ga1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3033 cm^{-1}'de Ar-H, 2946 ile 2852 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 1647 cm^{-1}'de C=N ve 1228, 1083 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.31 Ga1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.32 ppm'de imin protonlara, 7.9 ile 6.4 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.29 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

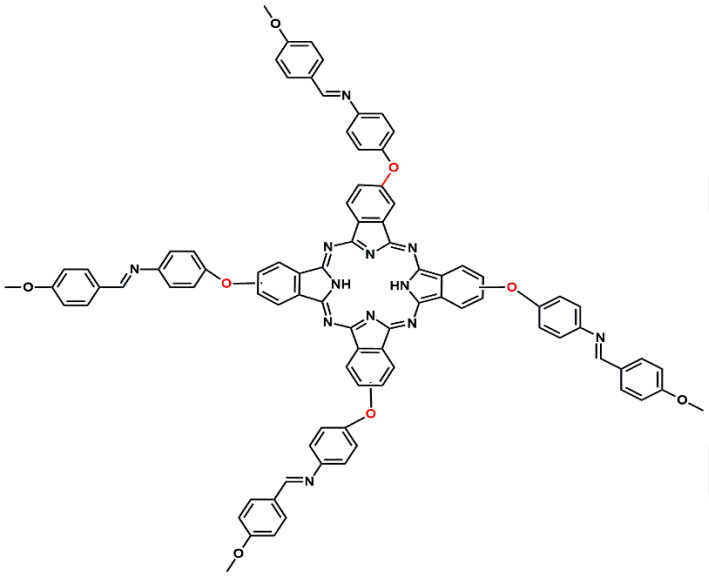


Şekil 5.32 Ga1c bileşiğinin kütle spektrumu

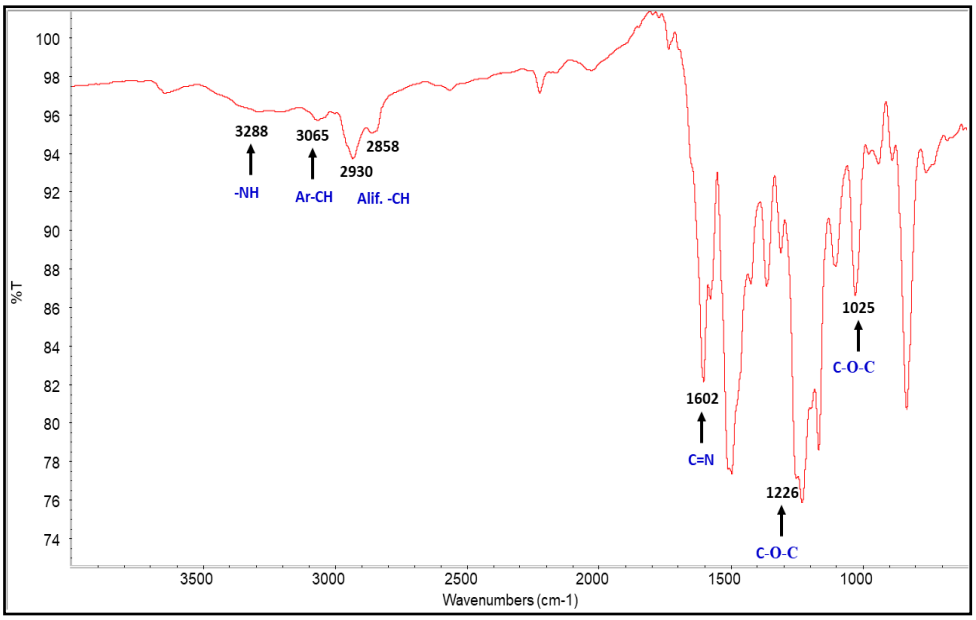
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M+Na+K+4H]^+$: 1636.791 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.5 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyanin (2cH$_2$Pc) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

2cH$_2$Pc bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

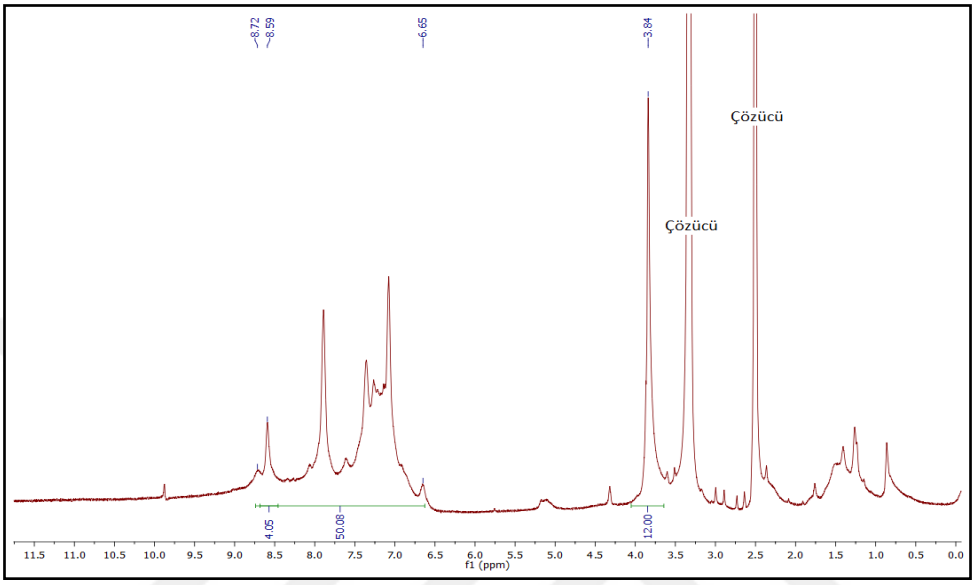


Şekil 5.33 2cH$_2$Pc bileşiğinin molekül yapısı



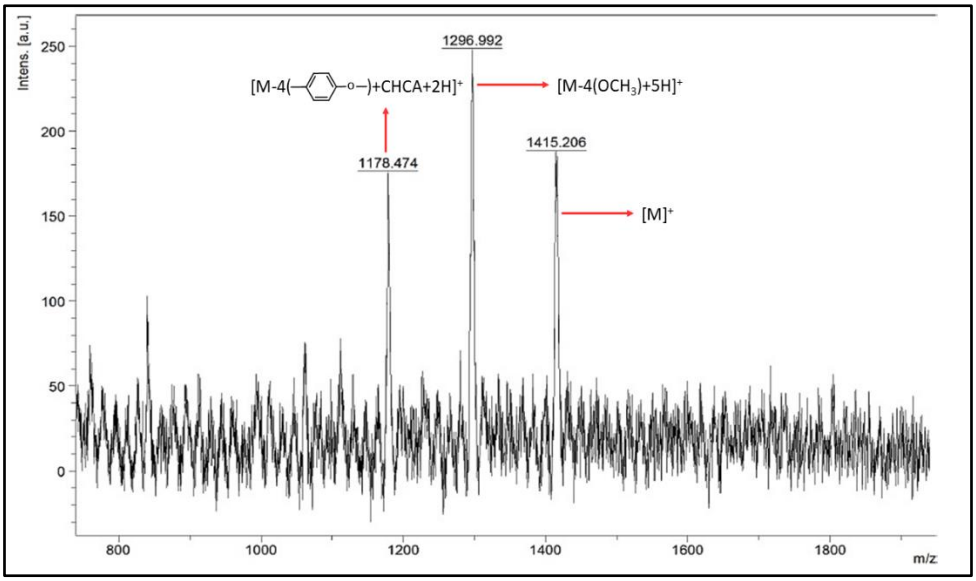
Şekil 5.34 2cH$_2$Pc bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **2cH$_2$Pc** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3288 cm^{-1}'de -NH, 3065 cm^{-1}'de Ar-H, 2930, 2858 cm^{-1}'de Alif. C-H, 1602 cm^{-1}'de C=N ve 1226, 1025 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.35 2cH$_2$Pc bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d$_6$: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.6 ppm'de imin protonlara, 8.7 ile 6.6 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.84 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

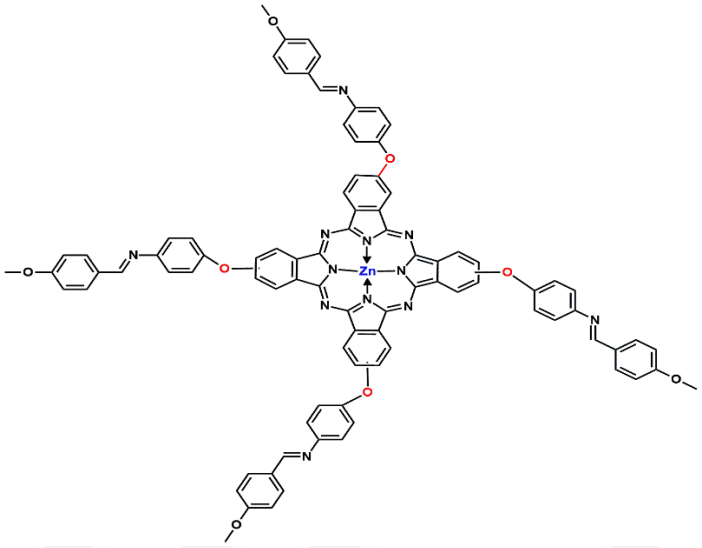


Şekil 5.36 2cH$_2$Pc bileşiğinin kütle spektrumu

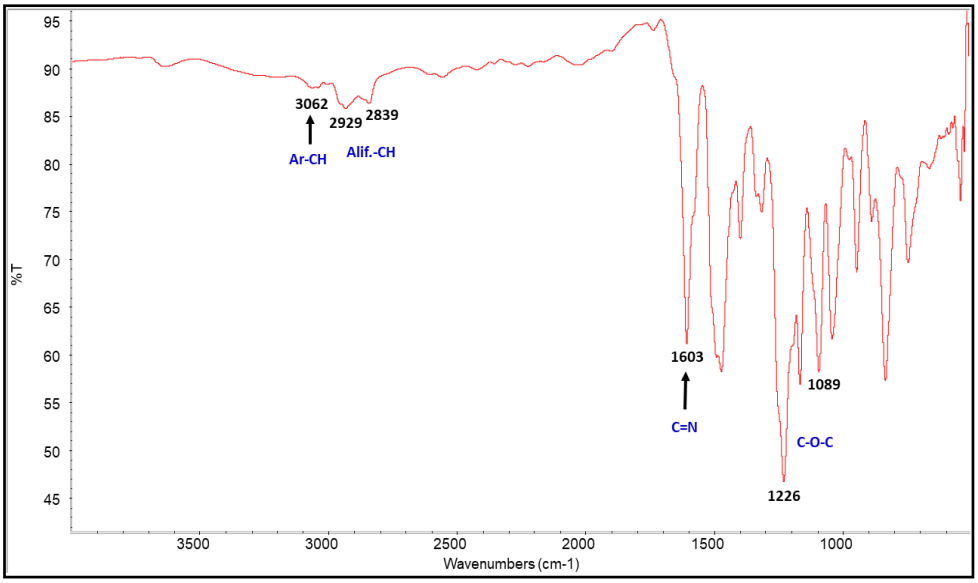
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 1415.20 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.6 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi} Çinko (II) Ftalosiyanin (Zn2c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Zn2c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.



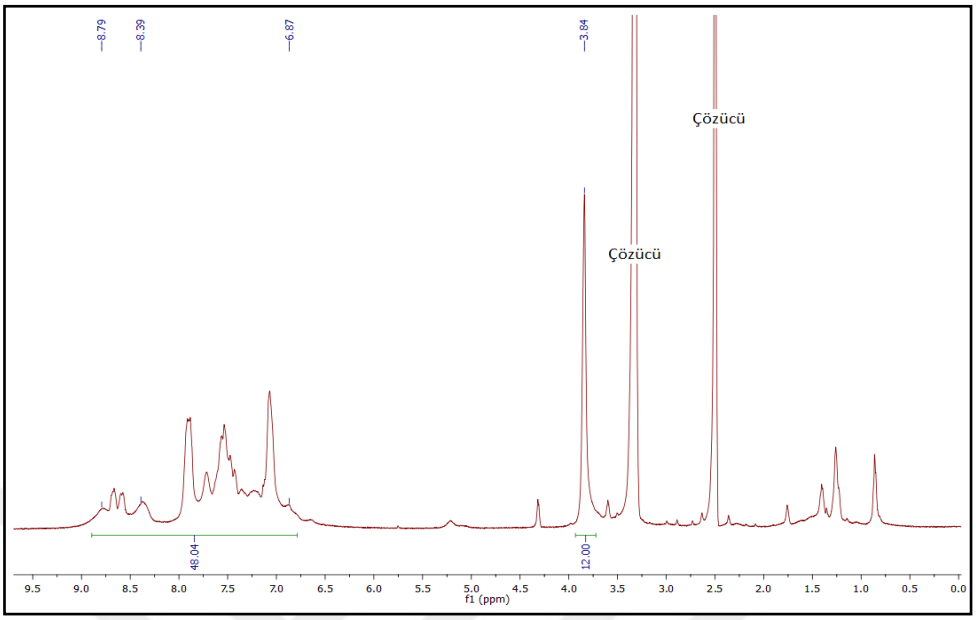
Şekil 5.37 Zn2c bileşiğinin molekül yapısı



Şekil 5.38 Zn2c bileşiğinin FT-IR spektrumu

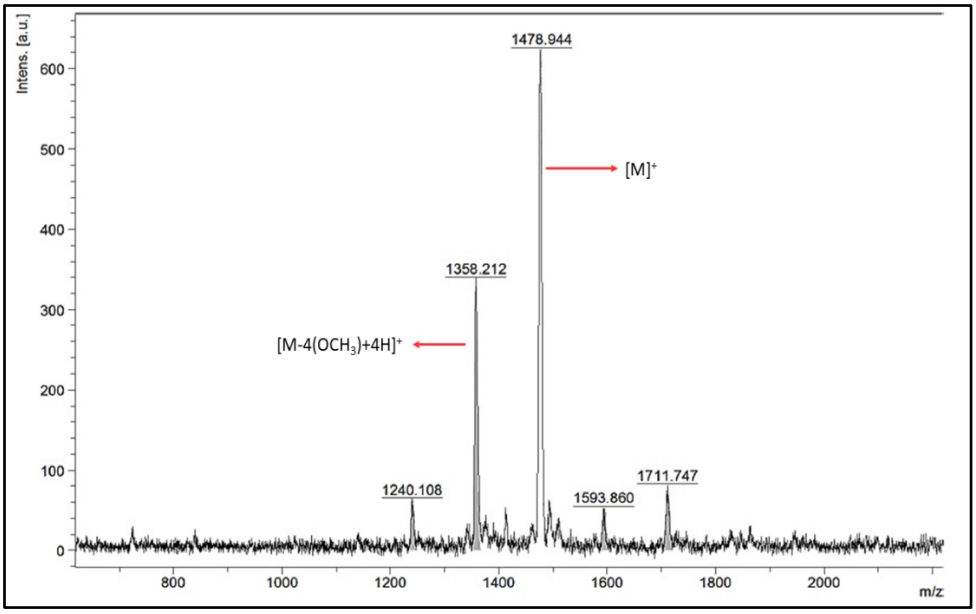
FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Zn2c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3062 cm^{-1}'de Ar-

H, 2929, 2839 cm^{-1}'de Alif. C-H, 1603 cm^{-1}'de C=N ve 1226, 1089 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.39 Zn2c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.8 ile 6.8 ppm arasında imin ve aromatik protonlara ve 3.84 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

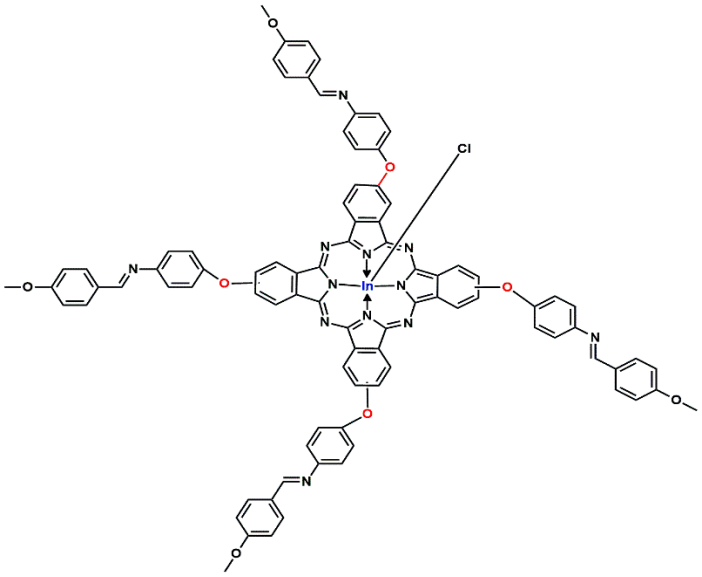


Şekil 5.40 Zn2c bileşiğinin kütle spektrumu

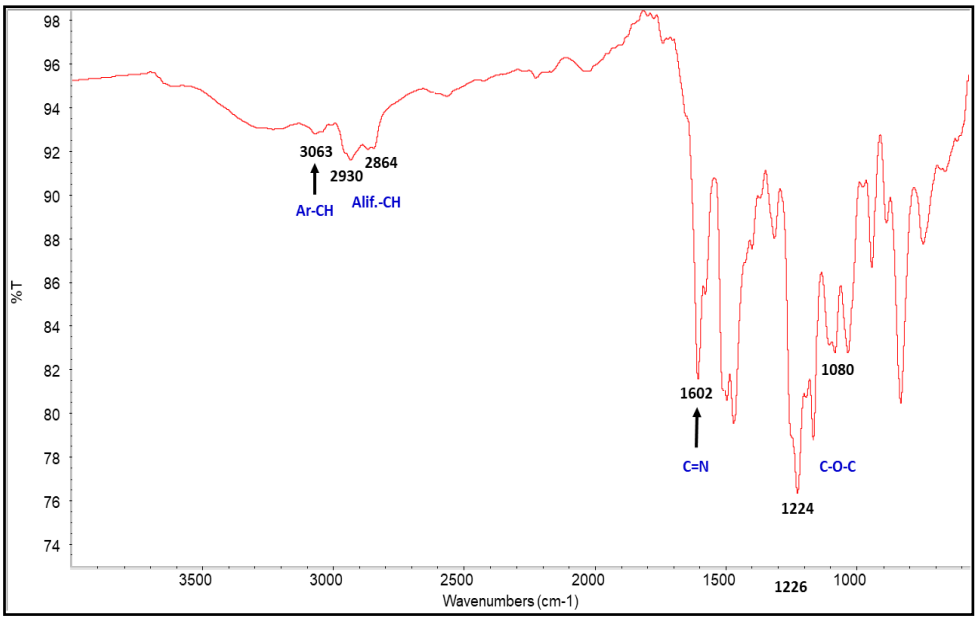
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M]^+$: 1478.944 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.7 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-metoksifenil]metiliden}amino]fenoksi} İndiyum (III) Ftalosiyanin (In2c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

In2c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

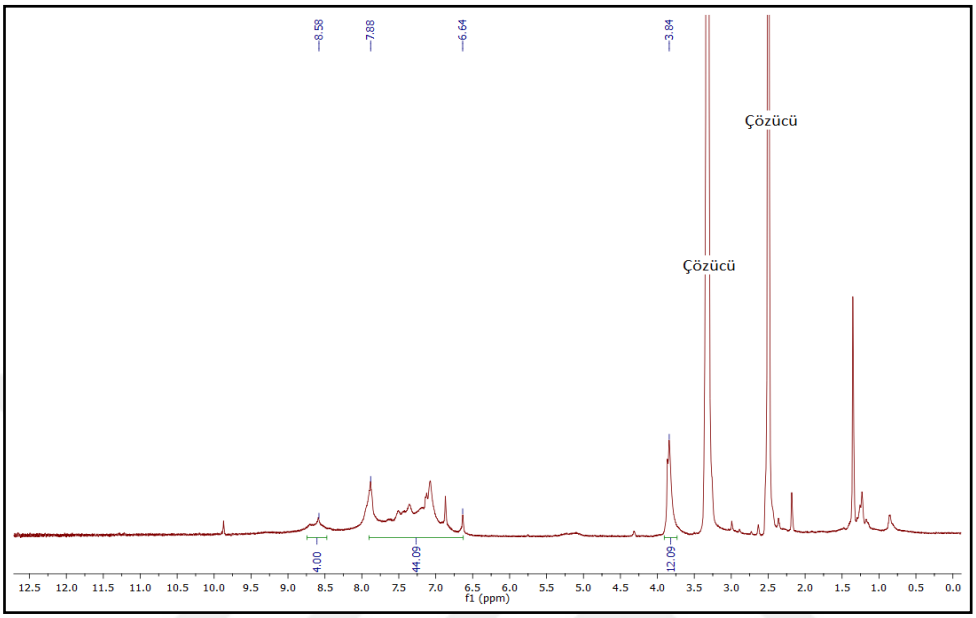


Şekil 5.41 In2c bileşiğinin molekül yapısı



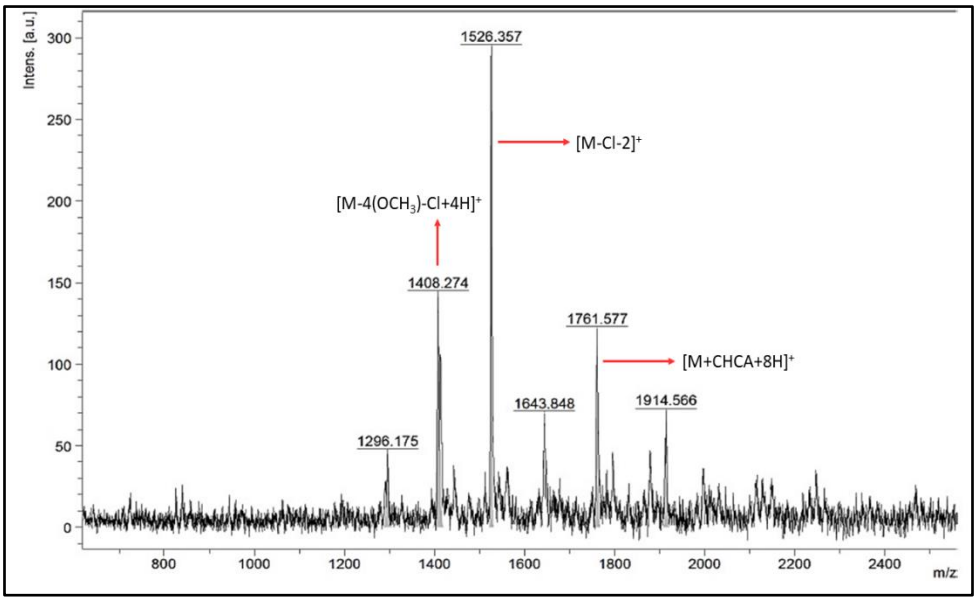
Şekil 5.42 In2c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **In2c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda C≡N gerilmesine ait piklerin kaybolmuş olması ve 3063 cm^{-1}'de Ar-H, 2930, 2864 cm^{-1}'de Alif. C-H, 1602 cm^{-1}'de C=N ve 1224, 1080 cm^{-1}'de C-O-C gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.43 In2c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.58 ppm'de imin protonlara, 7.9 ile 6.6 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.84 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

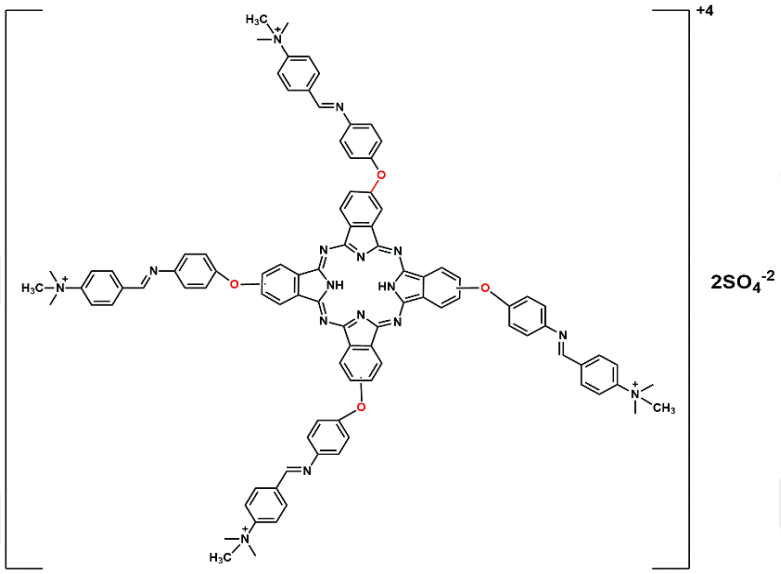


Şekil 5.44 In2c bileşiğinin kütle spektrumu

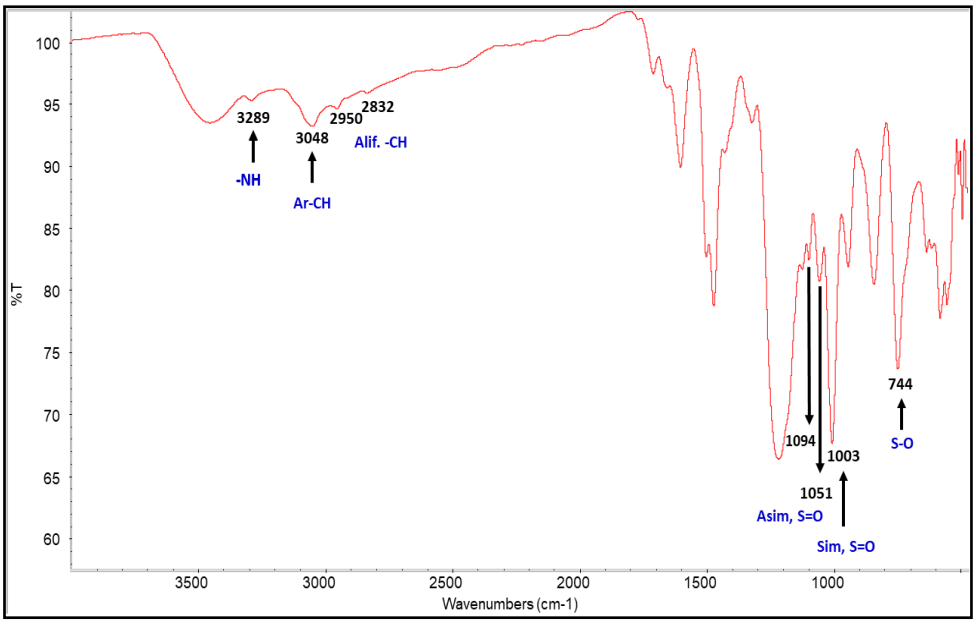
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M\text{-}Cl\text{-}2]^+$: 1526.35 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.8 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato Sülfat (Q-1cH$_2$Pc) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Q-1cH$_2$Pc bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

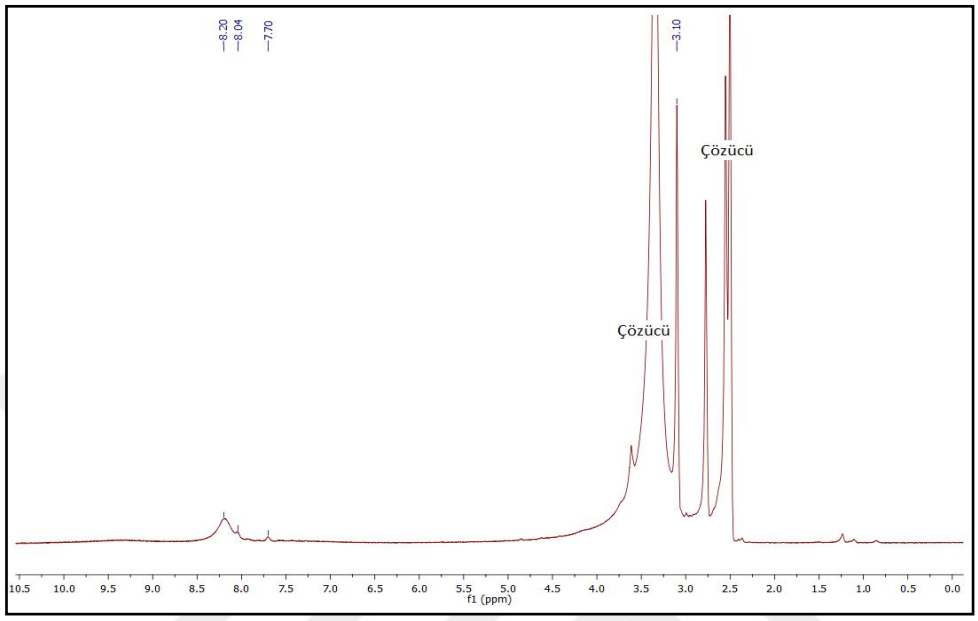


Şekil 5.45 Q-1cH$_2$Pc bileşiğinin molekül yapısı



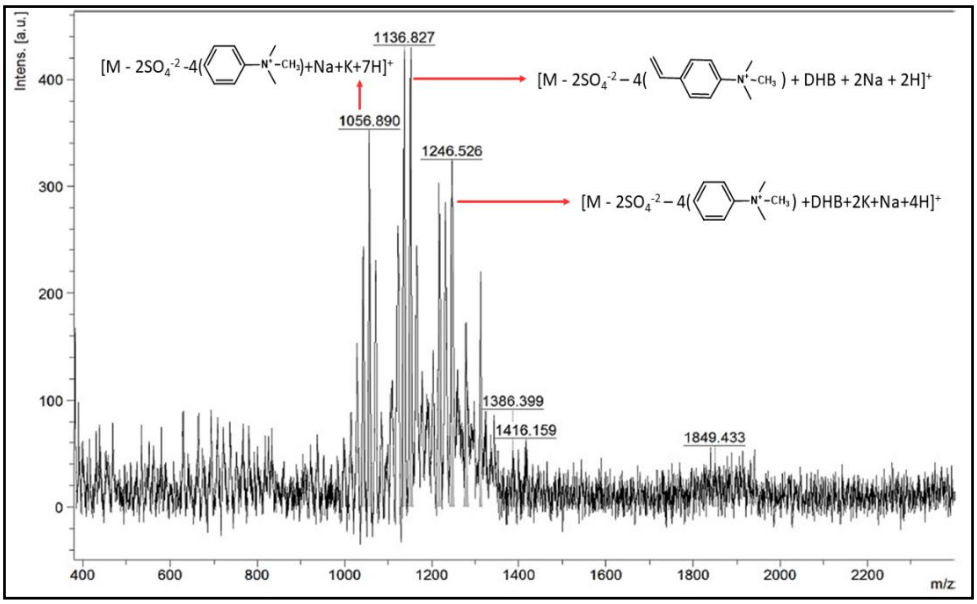
Şekil 5.46 Q-1cH$_2$Pc bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda 3289 cm^{-1}'de -NH, 3048 cm^{-1}'de Ar-H, 2950 ile 2832 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 1094, 1051 cm^{-1}'de asimetrik S=O, 1003 cm^{-1}'de simetrik S=O ve 744 cm^{-1}'de S-O gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.47 Q-1cH$_2$Pc bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d$_6$: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.20 ppm'de imin protonlara, 8.04 ile 7.70 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.10 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

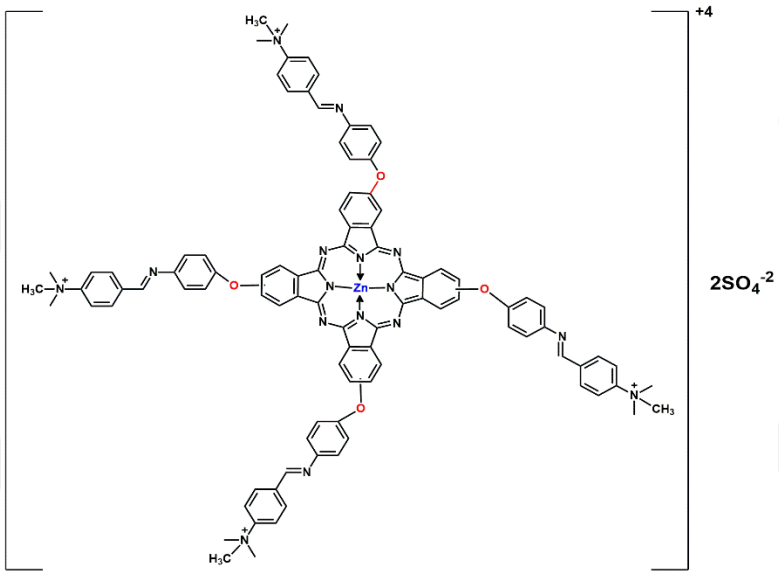


Şekil 5.48 Q-1cH$_2$Pc bileşiğinin kütle spektrumu

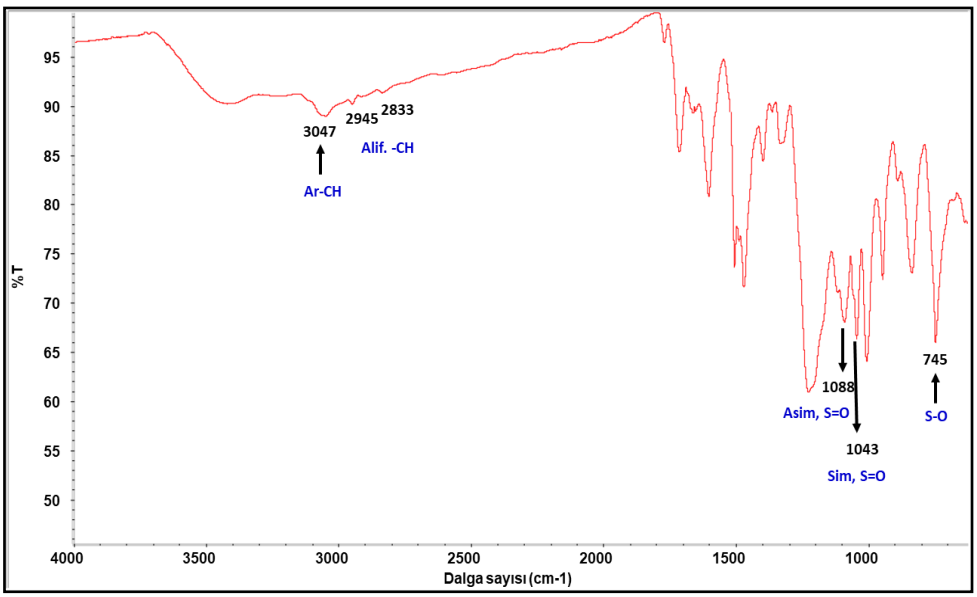
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M\text{-}4(C_{10}H_{14}N)\text{-}2SO_4^{-2}+DHB+2Na+2H]^+$: 1136.827 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.9 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato Çinko (II) Sülfat (Q-Zn1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Q-Zn1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

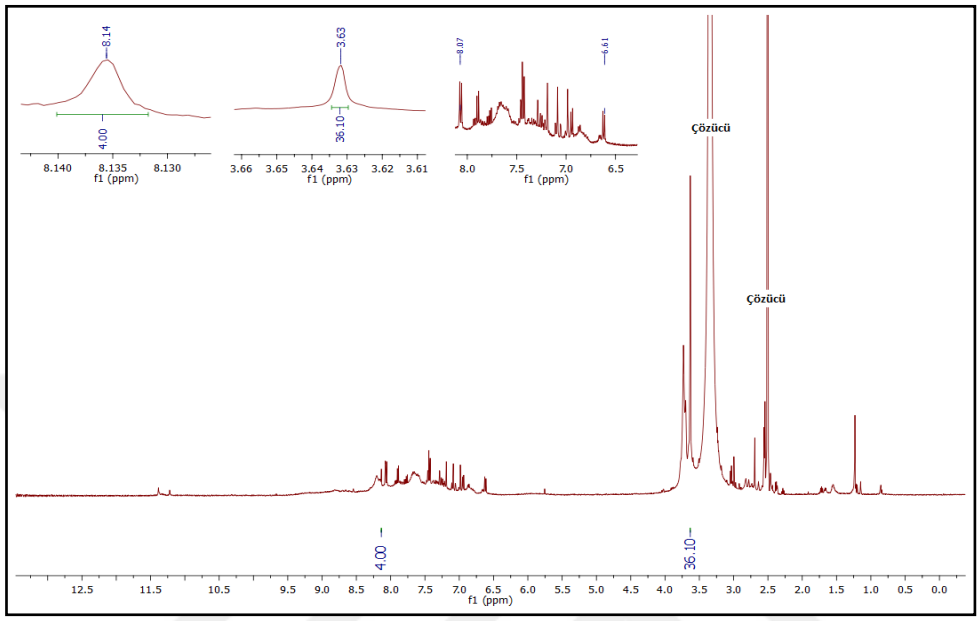


Şekil 5.49 Q-Zn1c bileşiğinin molekül yapısı



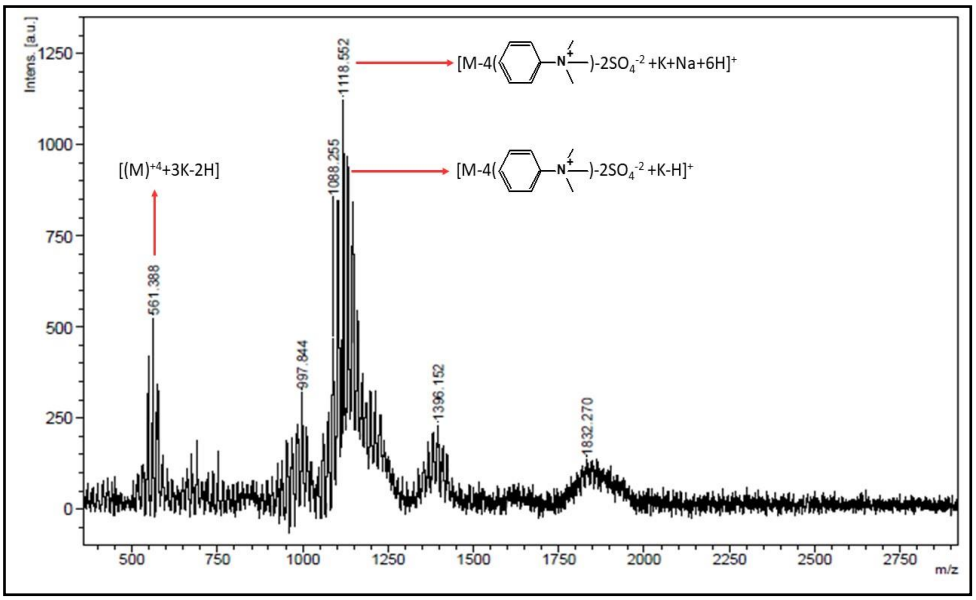
Şekil 5.50 Q-Zn1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Q-Zn1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda 3047 cm^{-1}'de Ar-H, 2945 ile 2833 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 1088 cm^{-1}'de asimetrik S=O, 1043 cm^{-1}'de simetrik S=O ve 745 cm^{-1}'de S-O gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.51 Q-Zn1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.14 ppm'de imin protonlara, 8.07 ile 6.61 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.63 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

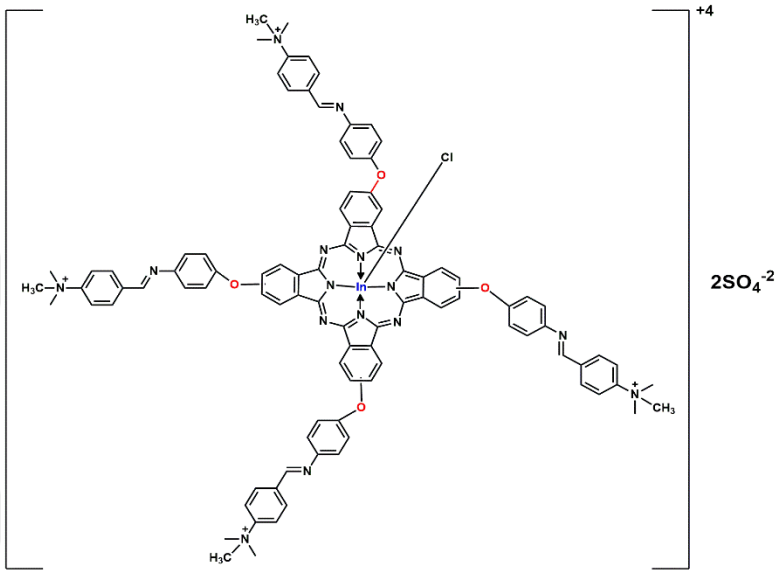


Şekil 5.52 Q-Zn1c bileşiğinin kütle spektrumu

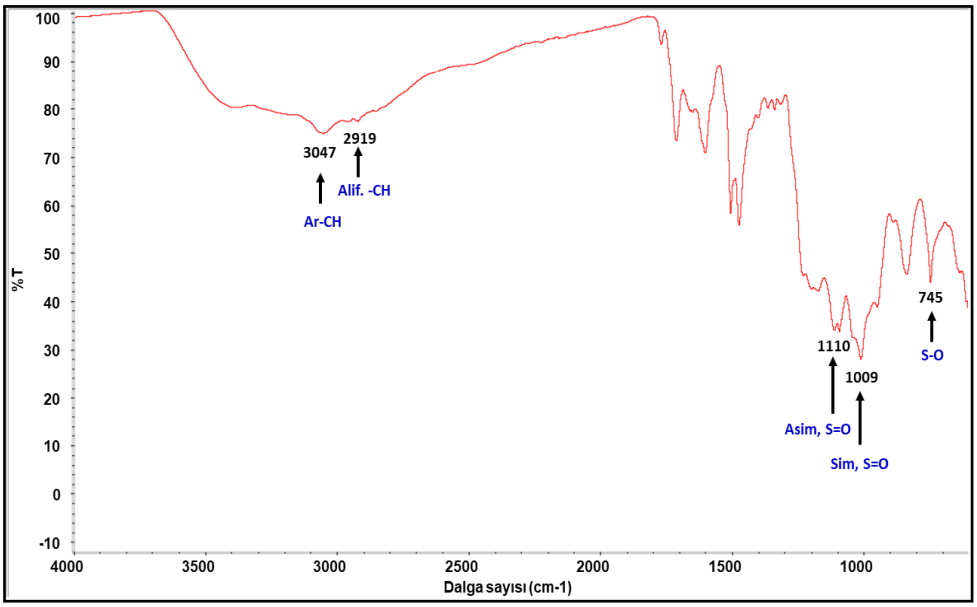
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[(M)^{+4}+3K-2H]$: 561.388 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.10 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato İndiyum (III) Sülfat (Q-In1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Q-In1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

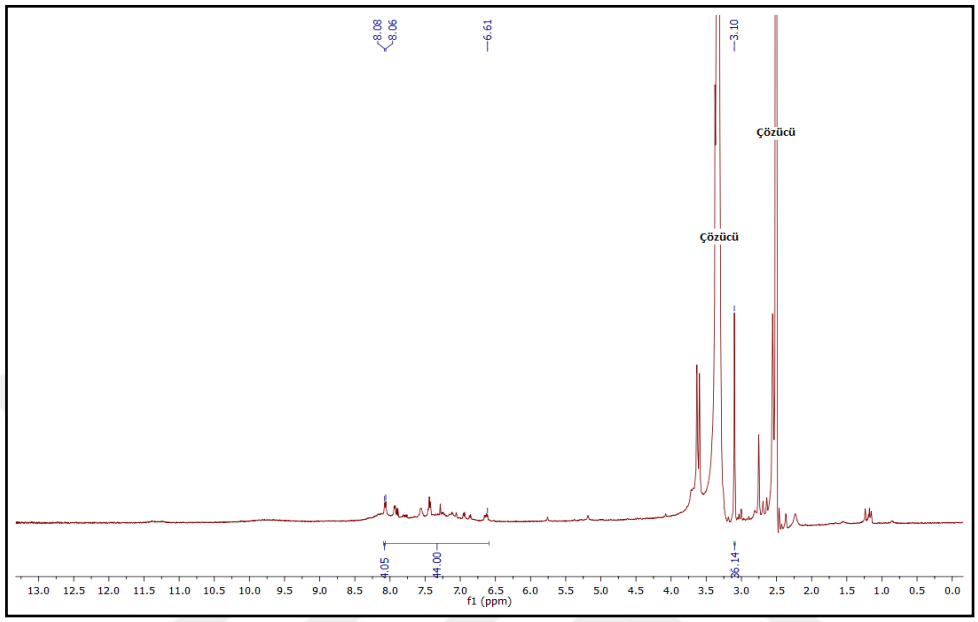


Şekil 5.53 Q-In1c bileşiğinin molekül yapısı



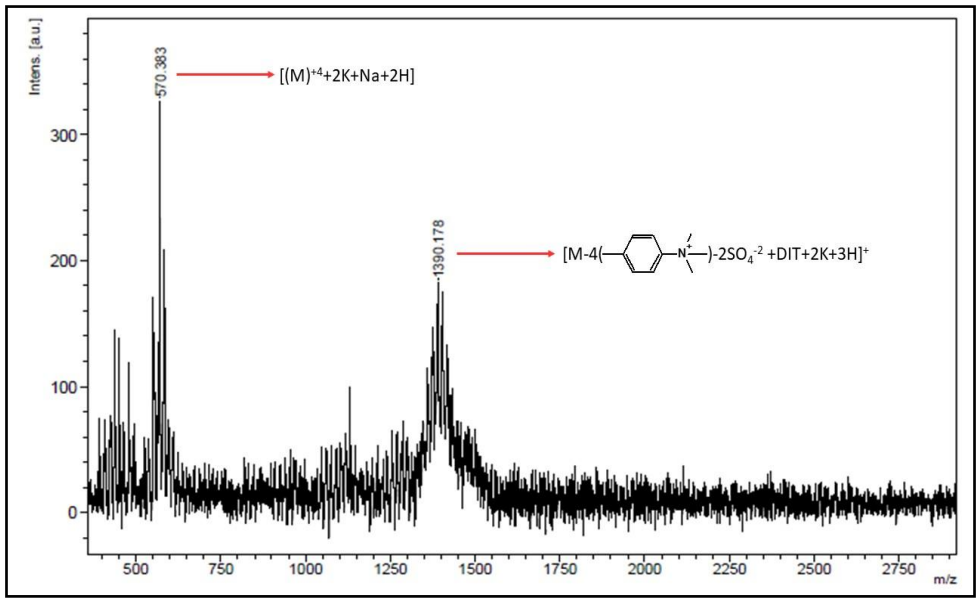
Şekil 5.54 Q-In1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Q-In1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda 3047 cm^{-1}'de Ar-H, 2919 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 1110 cm^{-1}'de asimetrik S=O, 1009 cm^{-1}'de simetrik S=O ve 745 cm^{-1}'de S-O gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.55 Q-In1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), DMSO-d_6: Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.31 ppm'de imin protonlara, 8.23 ile 6.52 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.10 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.

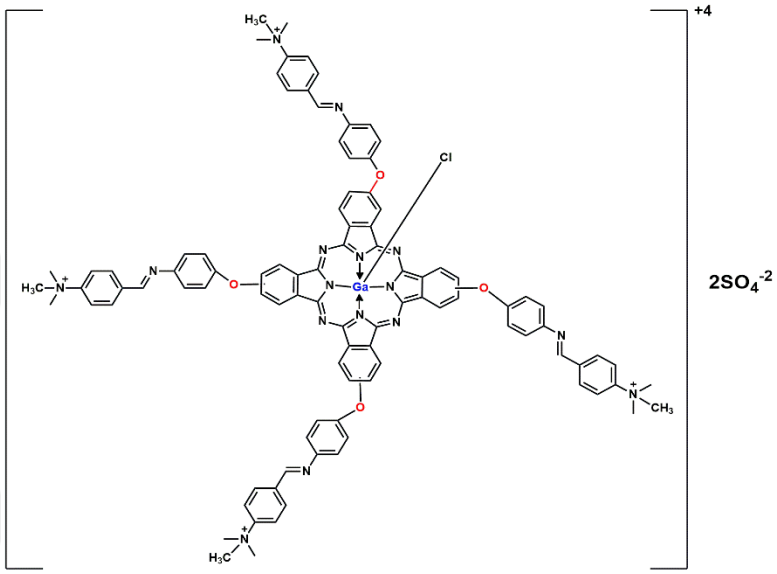


Şekil 5.56 Q-In1c bileşiğinin kütle spektrumu

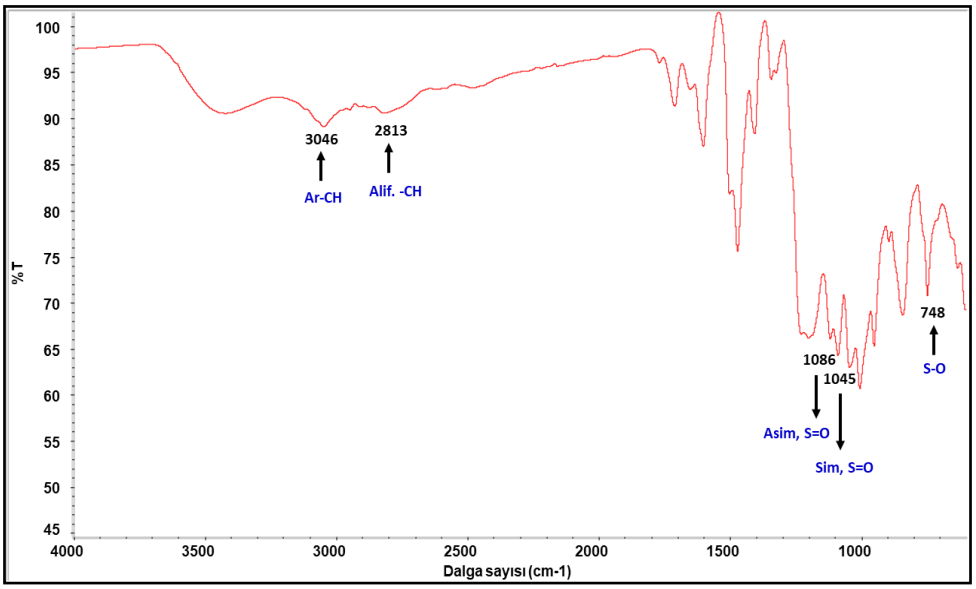
Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[(M)^{+4}+2K+Na+2H]$: 570.383 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

5.2.11 2,9(10), 16(17), 23(24)-Tetra-4-{4-[(E)-{[4-(trimetilamino)fenil]metiliden}amino]fenoksi} Ftalosiyaninato Galyum (III) Sülfat (Q-Ga1c) Bileşiğinin Yapı Aydınlatması

Q-Ga1c bileşiğine ait yapı analizinden elde edilen FT-IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektrumları aşağıda belirtilmiştir.

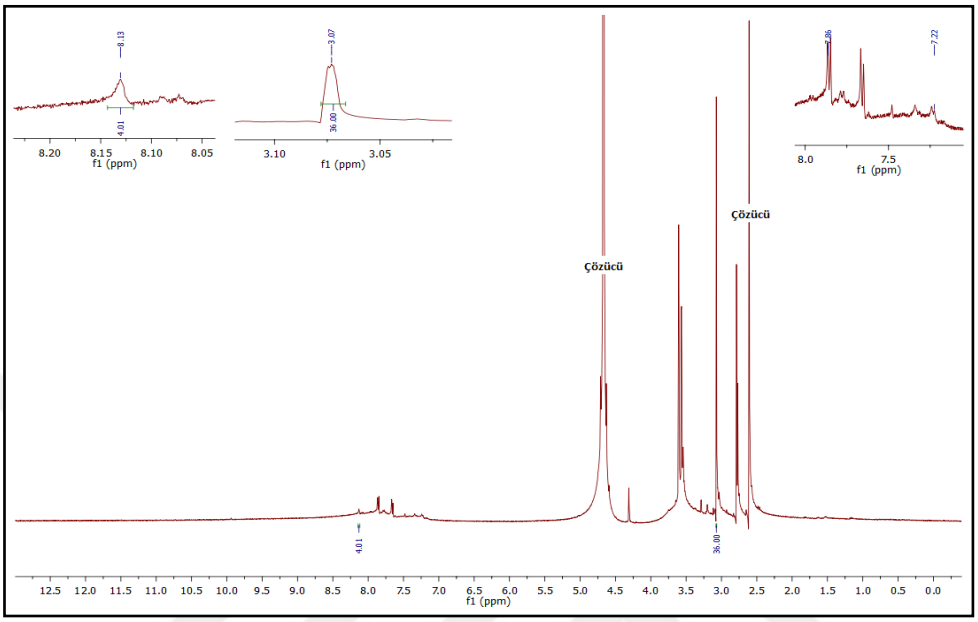


Şekil 5.57 Q-Ga1c bileşiğinin molekül yapısı



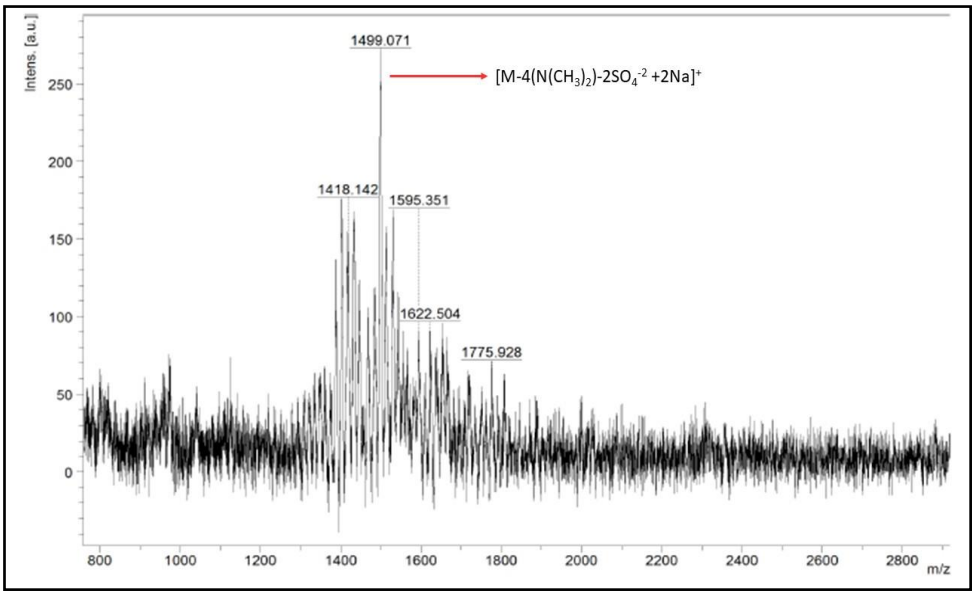
Şekil 5.58 Q-Ga1c bileşiğinin FT-IR spektrumu

FT-IR Spektrumu ν_{max}/cm^{-1}: Sentezlenen **Q-Ga1c** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda 3046 cm^{-1}'de Ar-H, 2813 cm^{-1} arasında Alif. C-H, 1086 cm^{-1}'de asimetrik S=O, 1045 cm^{-1}'de simetrik S=O ve 748 cm^{-1}'de S-O gerilmesine ait piklerin bulunması beklenen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.59 Q-Ga1c bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu: (500MHz) (ppm), D_2O : Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 8.13 ppm'de imin protonlara, 8.07 ile 6.66 ppm arasında aromatik protonlara ve 3.07 ppm'de ise alifatik protonlara ait NMR piklerinin bulunması sentezlenen yapıyı desteklemektedir.



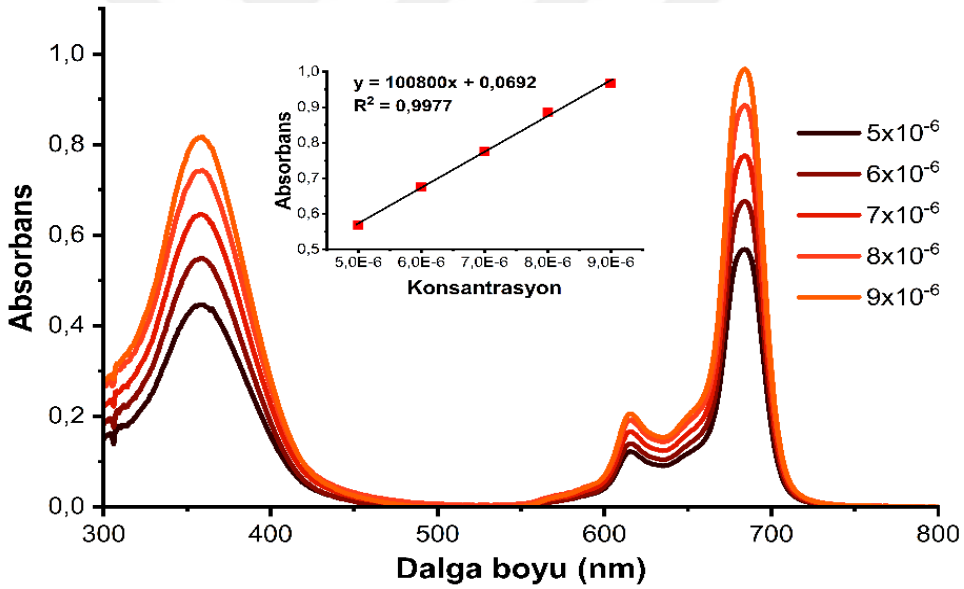
Şekil 5.60 Q-Ga1c bileşiğinin kütle spektrumu

Kütle Spektrumu: MS (MALDI-TOF) m/z: $[M\text{-}4(N(CH_3)_2)\text{-}2SO_4^{-2}+2Na]^+$: 1499.071 molekül iyon pikinin gözlenmesi beklenilen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

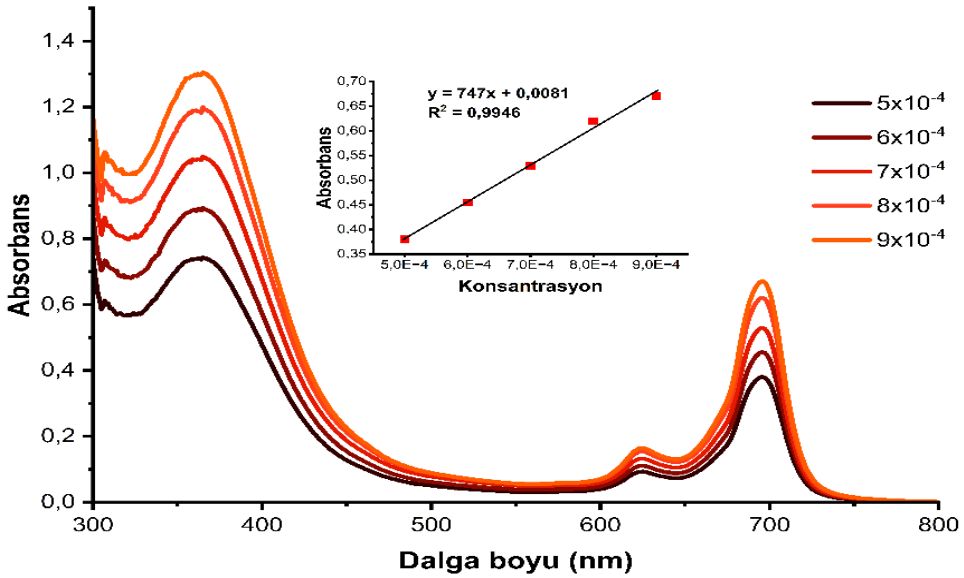
5.3 Sentezlenen Moleküllerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümleri

5.3.1 Agregasyon Özellikleri

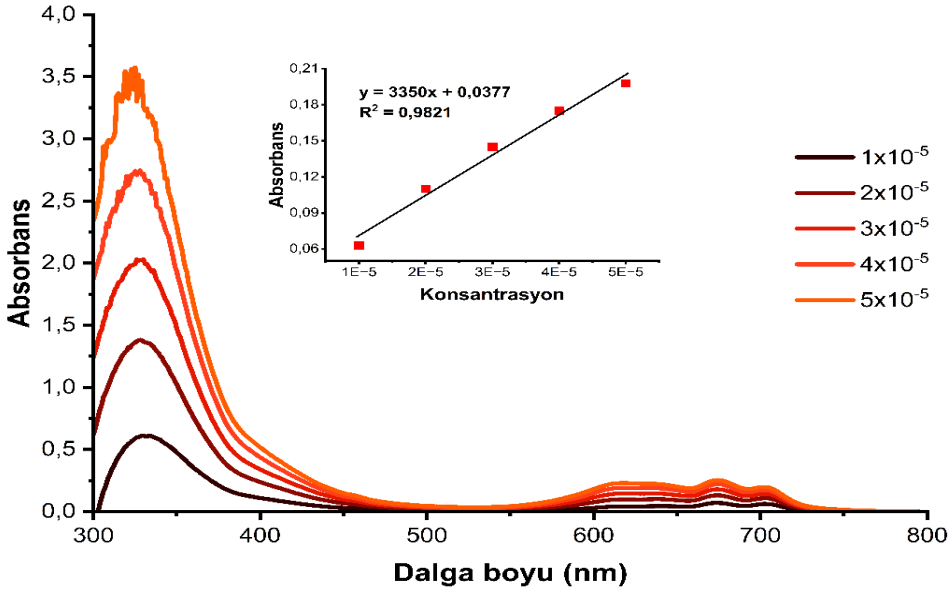
Sentezlenen noniyonik ve katyonik ftalosiyanin bileşiklerine ait agregasyon özellikleri, DMSO ve Triton X-100 ilave edilmiş su içerisinde farklı molaritelerde hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümlerden Şekil 5.61-71'de belirtilen noniyonik ve katyonik ftalosiyanin bileşiklerinin Lambert-Beer yasasına uygun davrandıkları gözlenmiştir.



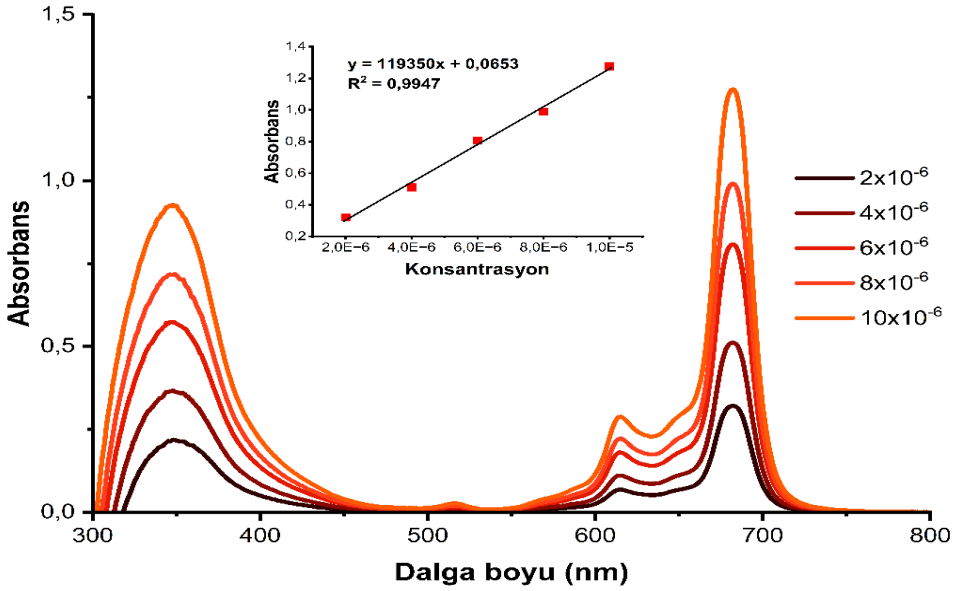
Şekil 5.61 Zn1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



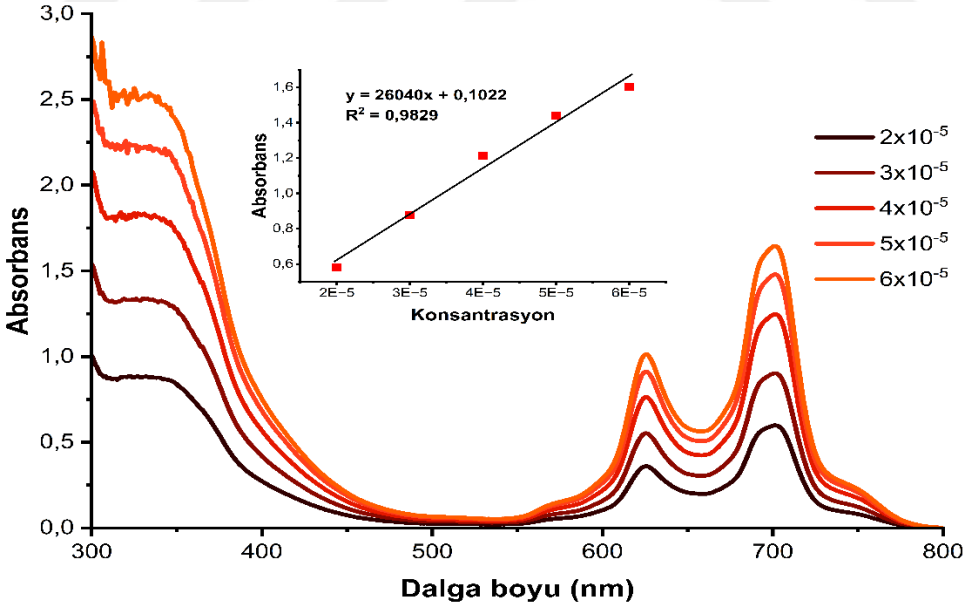
Şekil 5.62 In1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



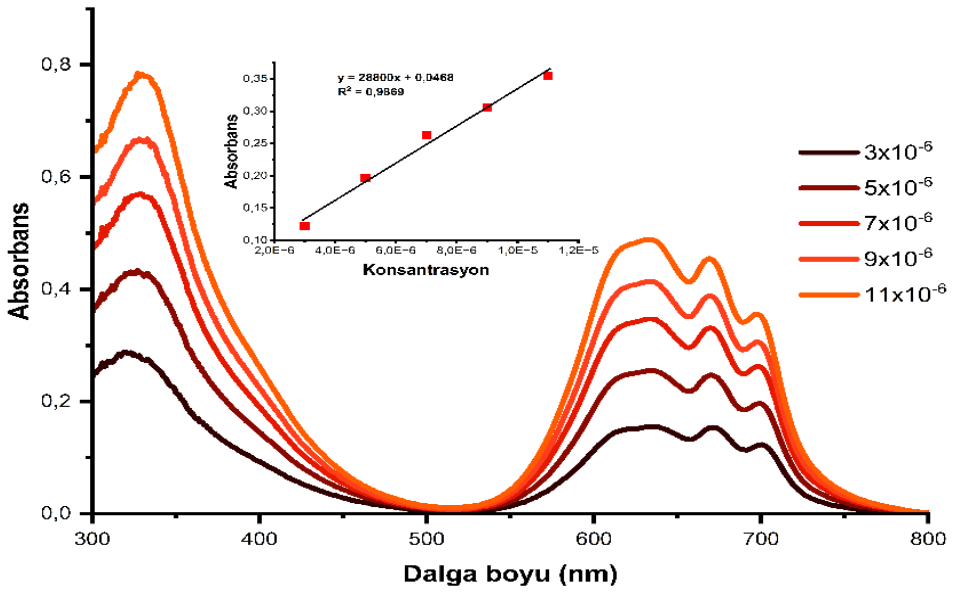
Şekil 5.63 2cH$_2$Pc bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



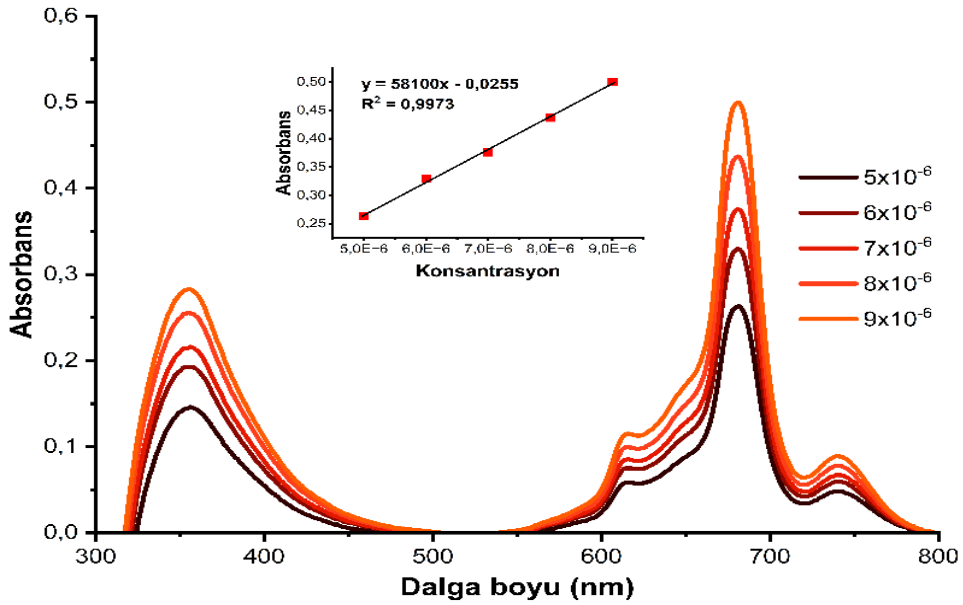
Şekil 5.64 Zn2c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



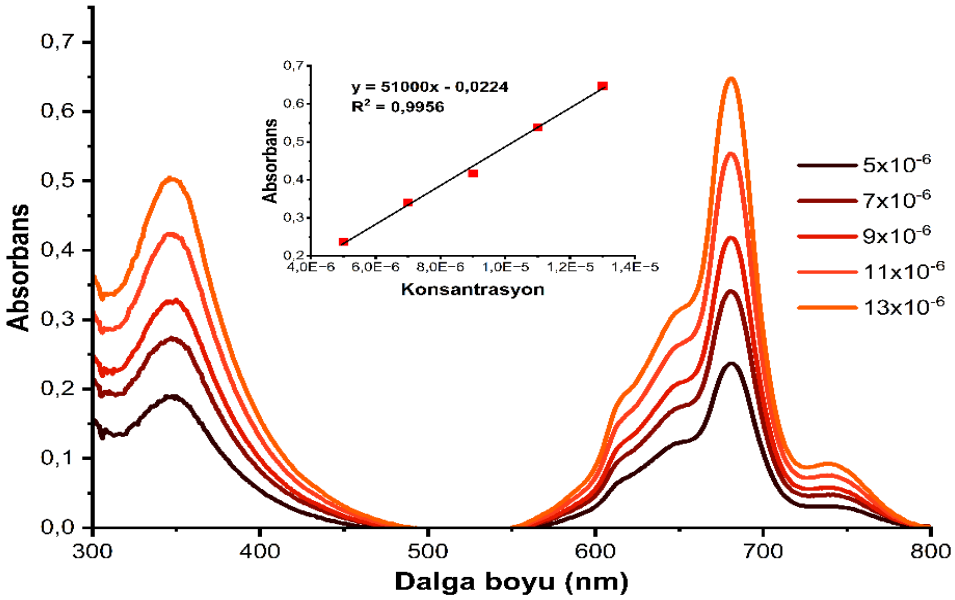
Şekil 5.65 In2c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



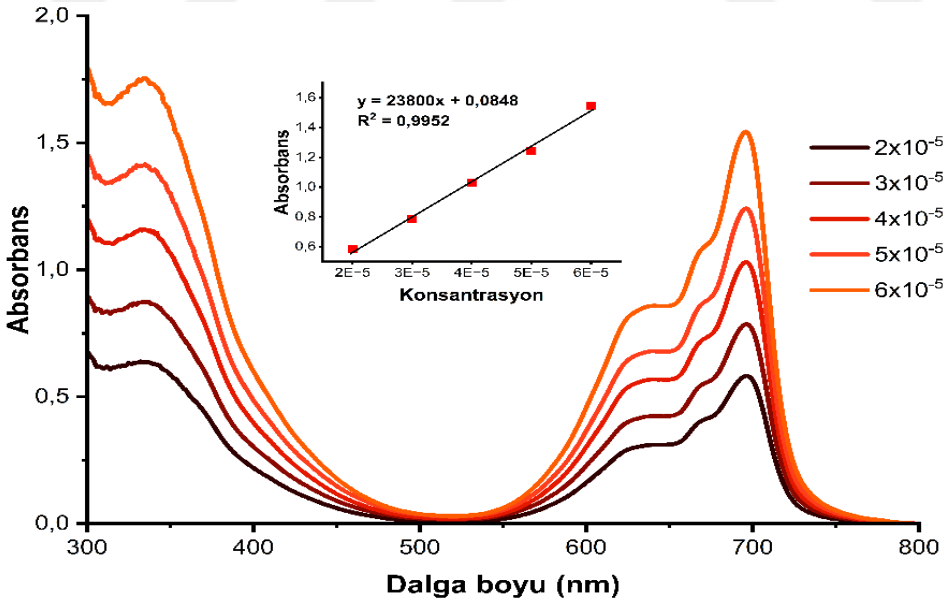
Şekil 5.66 Q-1cH$_2$Pc bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



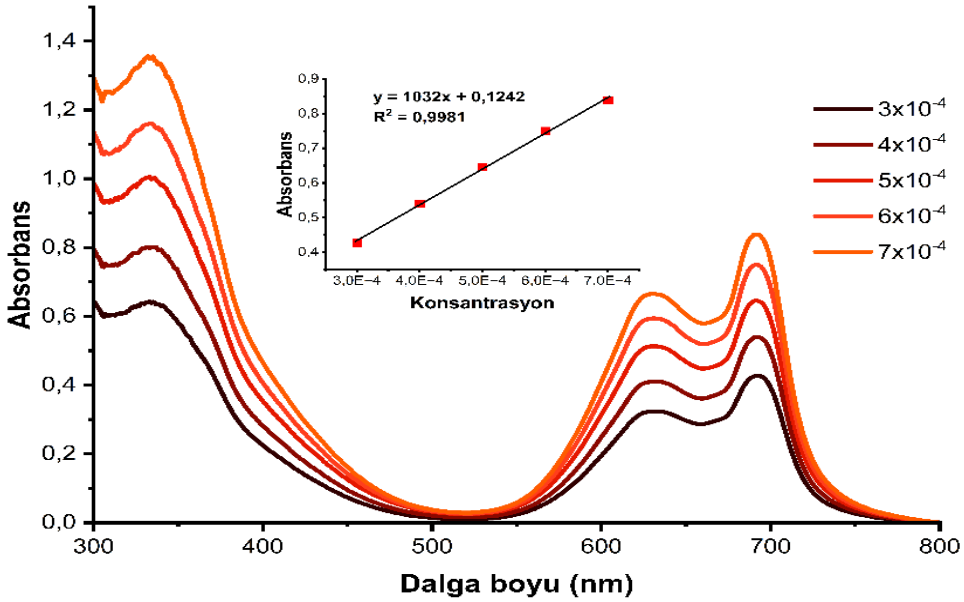
Şekil 5.67 Q-Zn1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



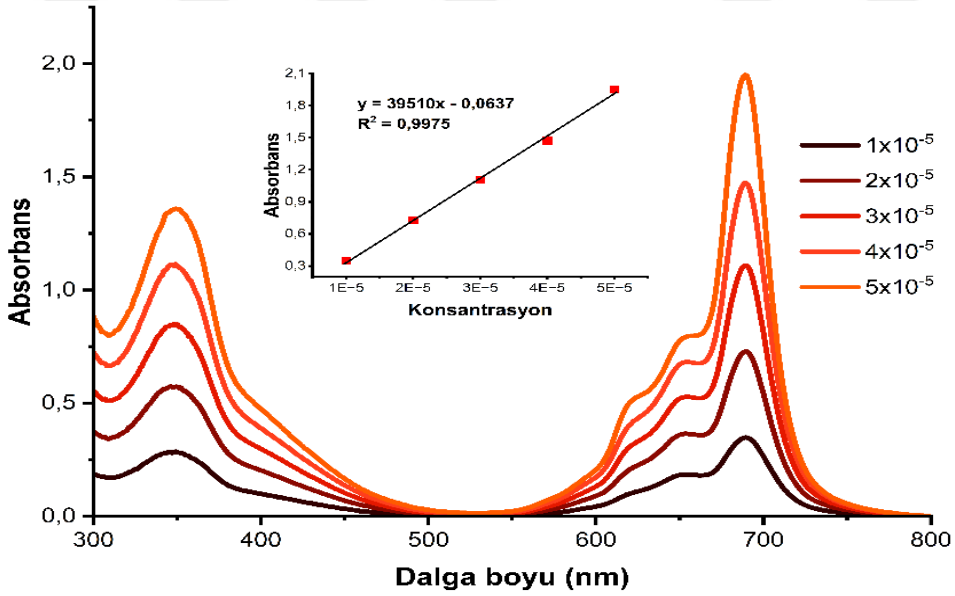
Şekil 5.68 Q-Zn1c bileşiğinin Triton X-100 ilave edilmiş su ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



Şekil 5.69 Q-In1c bileşiğinin DMSO ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu



Şekil 5.70 Q-In1c bileşiğinin Triton X-100 ilave edilmiş su ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu

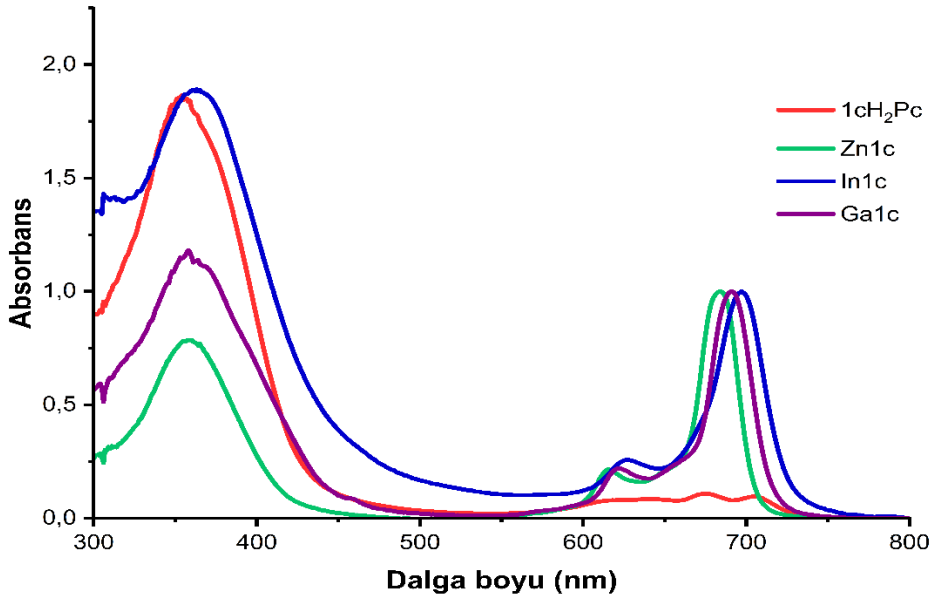


Şekil 5.71 Q-Ga1c bileşiğinin Triton X-100 ilave edilmiş su ile hazırlanan farklı molaritelerdeki UV-Vis spektrumu

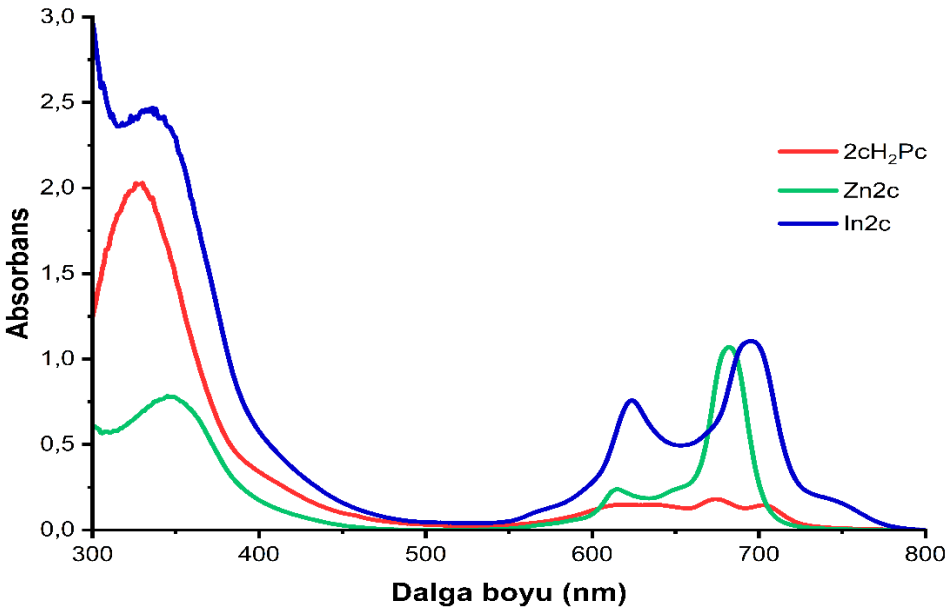
5.4 Fotofiziksel Ölçümler

5.4.1 Floresans Kuantum Verimi

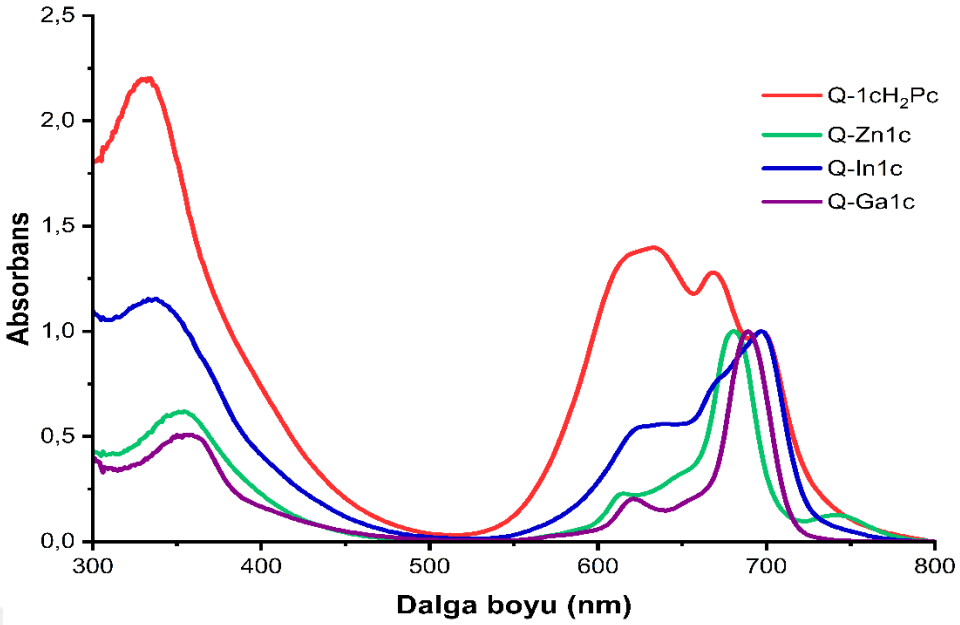
Sentezlenen noniyonik ve katyonik ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO ve Triton-X ilave edilmiş su içerisinde absorpsiyon ve emisyon spektrumları Şekil 5.72-79'da verilmiş olup floresans kuantum verimleri Tablo 6.1'de belirtilmiştir.



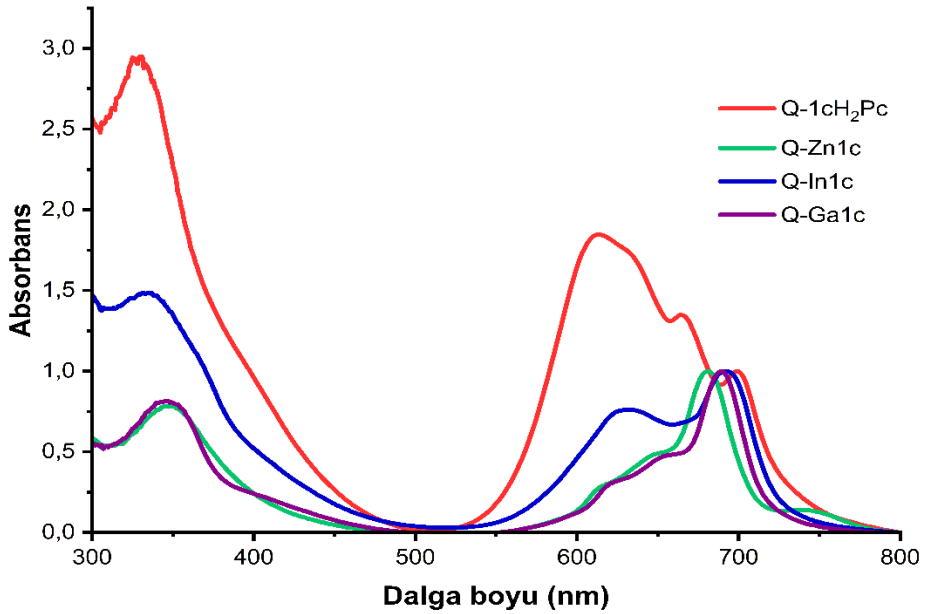
Şekil 5.72 DMSO içerisindeki **1cH₂Pc**, **Zn1c**, **In1c** ve **Ga1c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu



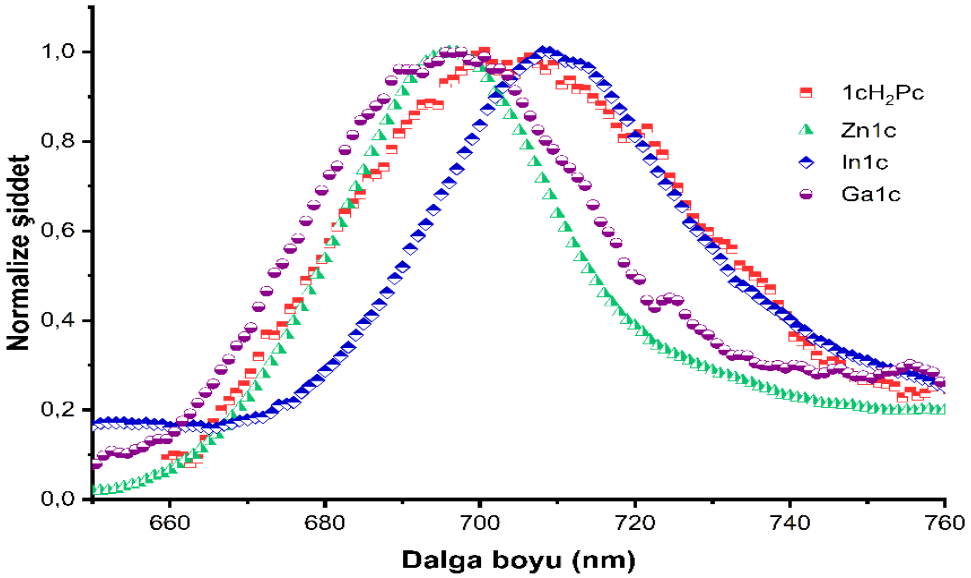
Şekil 5.73 DMSO içerisindeki **2cH₂Pc**, **Zn2c** ve **In2c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu



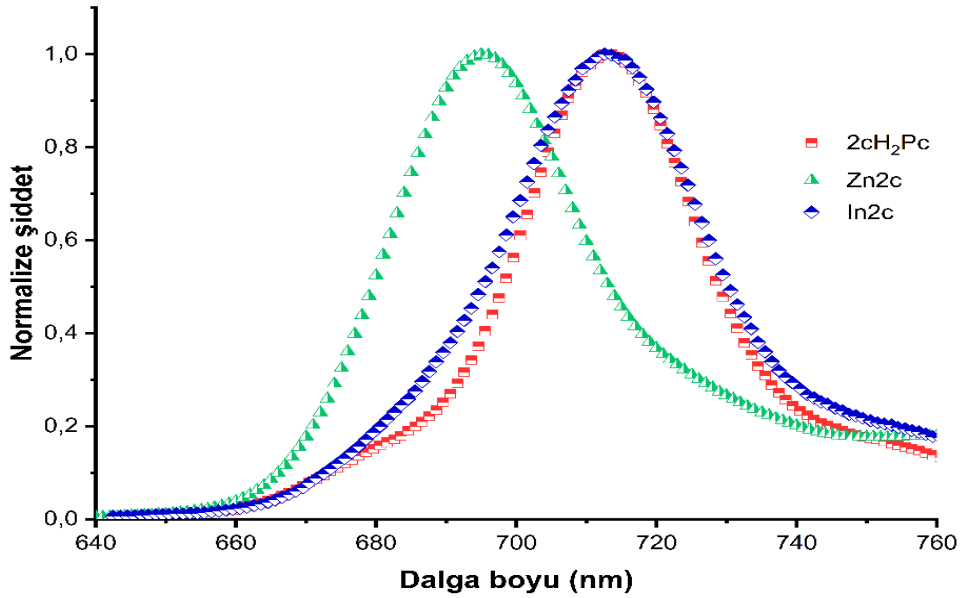
Şekil 5.74 DMSO içerisindeki **Q-1cH2Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu



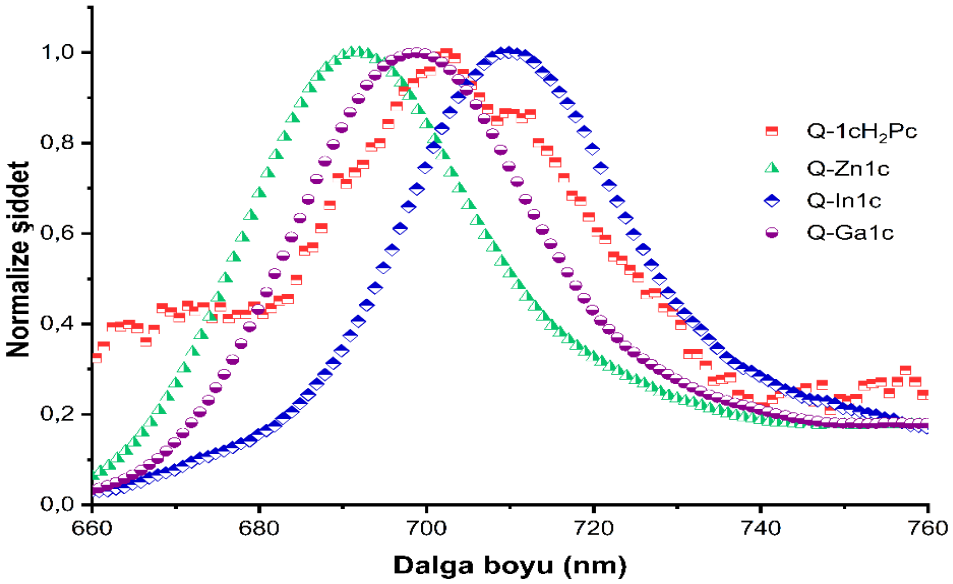
Şekil 5.75 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH2Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin absorpsiyon spektrumu



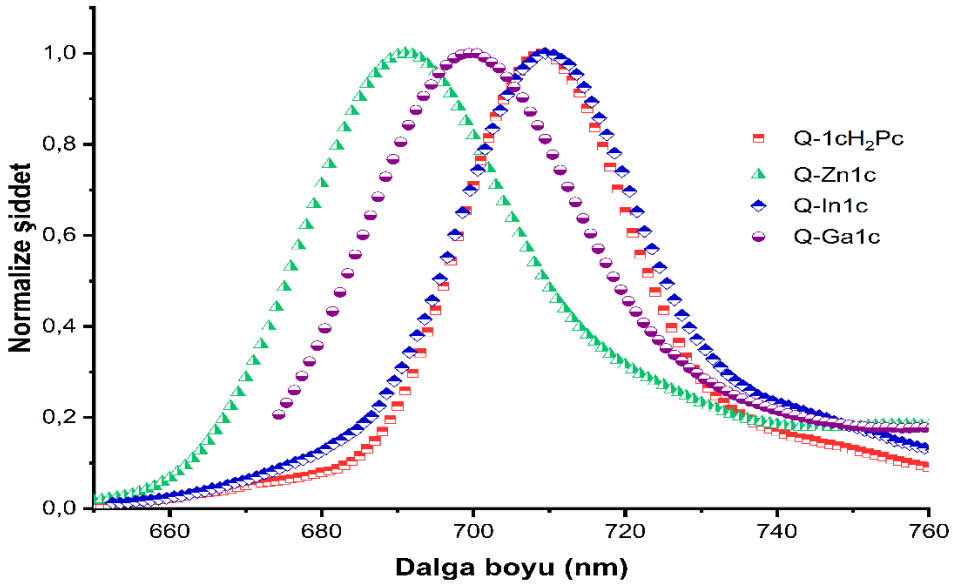
Şekil 5.76 DMSO içerisindeki **1cH₂Pc**, **Zn1c**, **In1c** ve **Ga1c** bileşiklerinin emisyon spektrumu



Şekil 5.77 DMSO içerisindeki **2cH₂Pc**, **Zn2c** ve **In2c** bileşiklerinin emisyon spektrumu



Şekil 5.78 DMSO içerisindeki **Q-1cH2Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin emisyon spektrumu

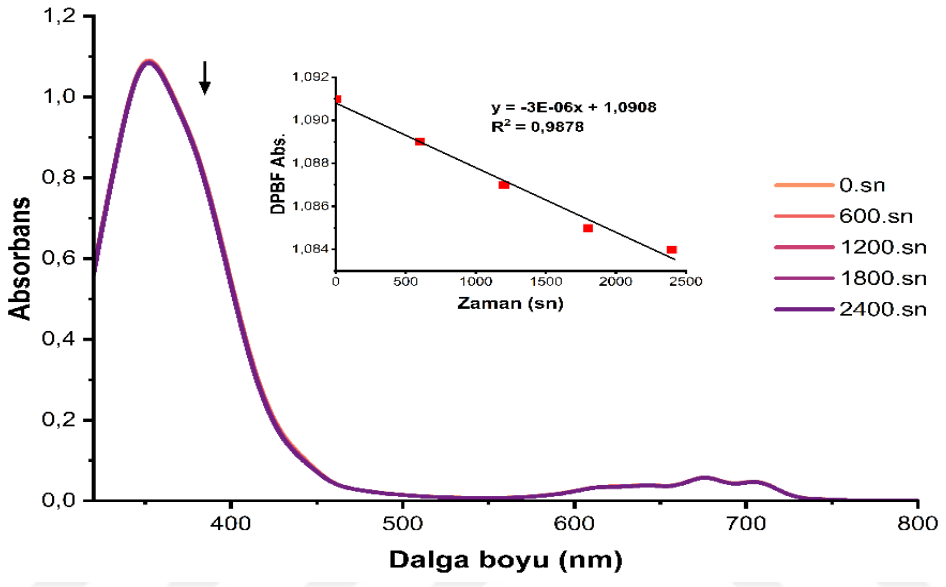


Şekil 5.79 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH2Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin emisyon spektrumu

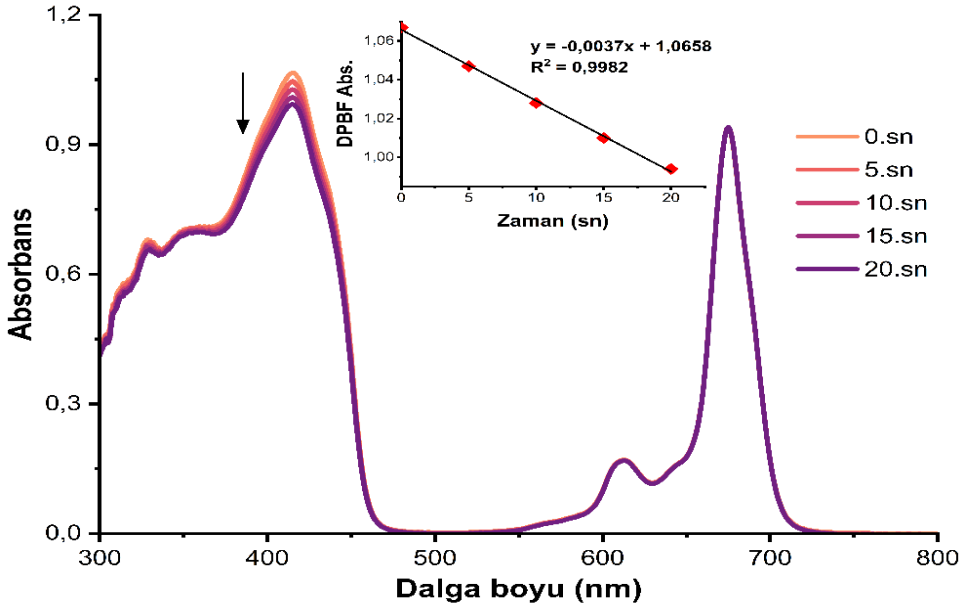
5.5 Fotokimyasal Ölçümler

5.5.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi

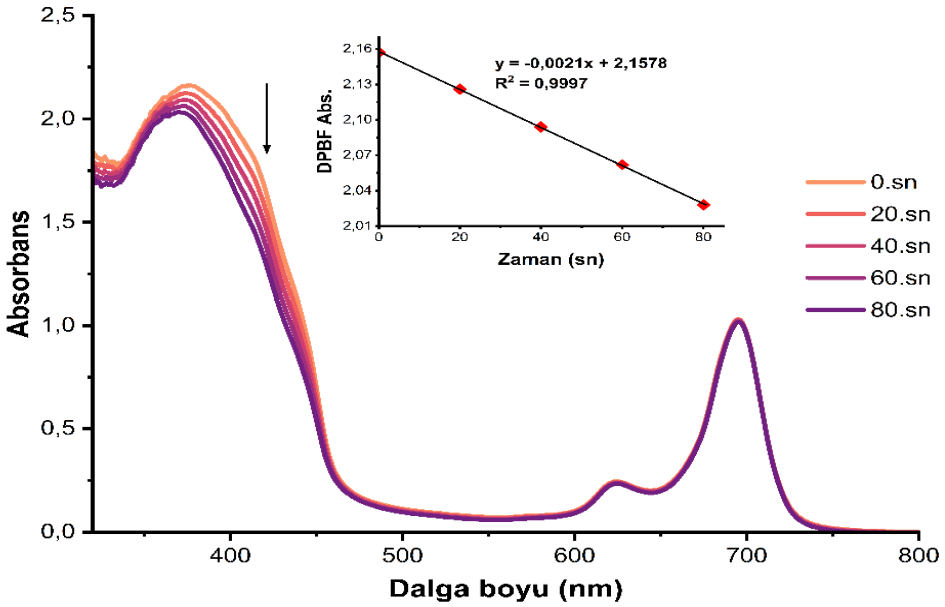
Sentezlenen noniyonik ve katyonik ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO ve Triton-X ilave edilmiş su içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümlerine ait UV-Vis spektrumları aşağıda verilmiş olup singlet oksijen kuantum verimleri Tablo 6.1'de belirtilmiştir.



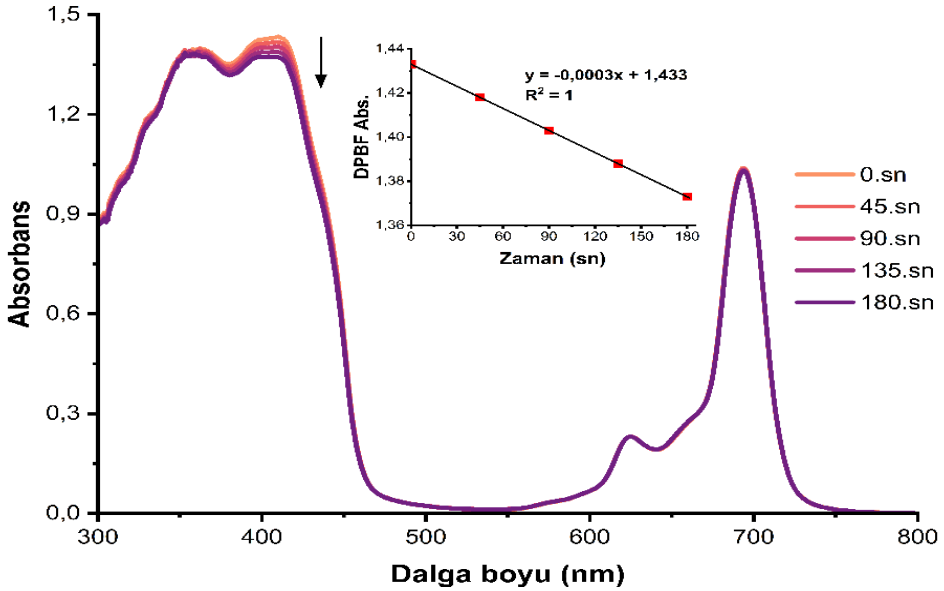
Şekil 5.80 DMSO içerisindeki **1cH₂Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



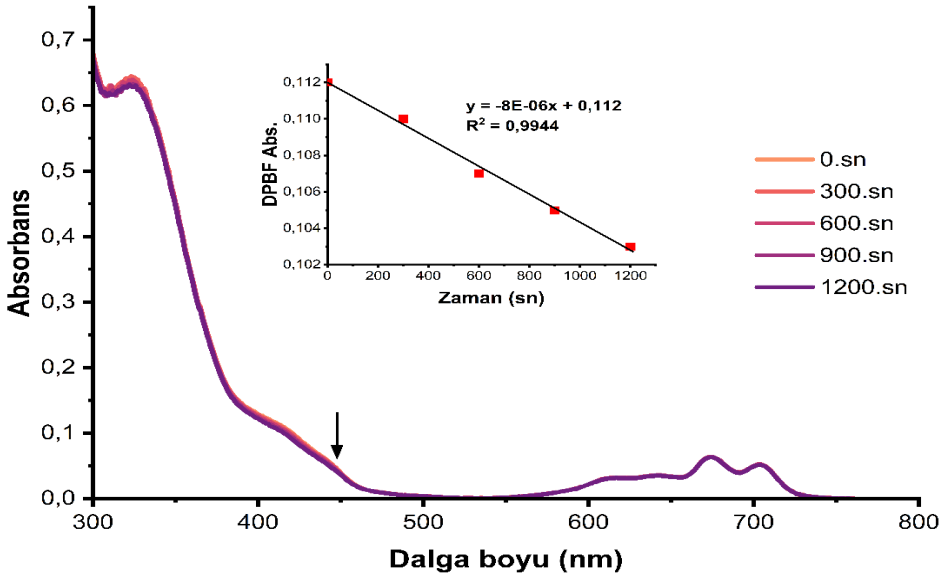
Şekil 5.81 DMSO içerisindeki **Zn1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



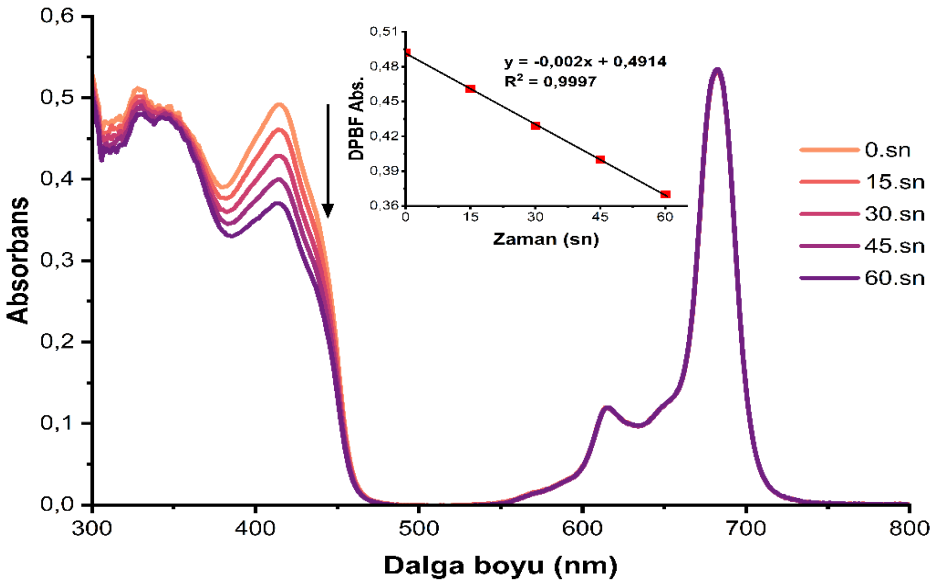
Şekil 5.82 DMSO içerisindeki **In1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



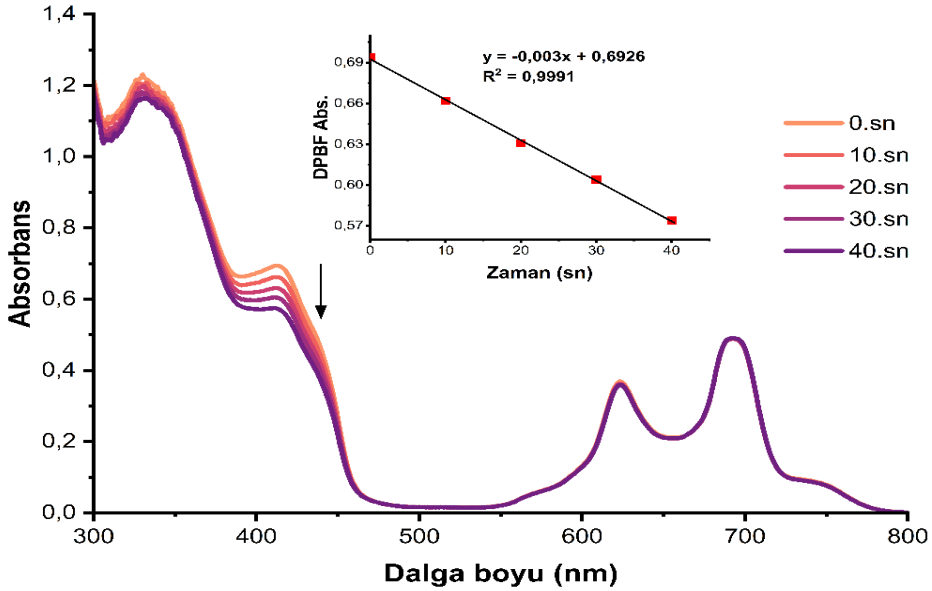
Şekil 5.83 DMSO içerisindeki **Ga1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



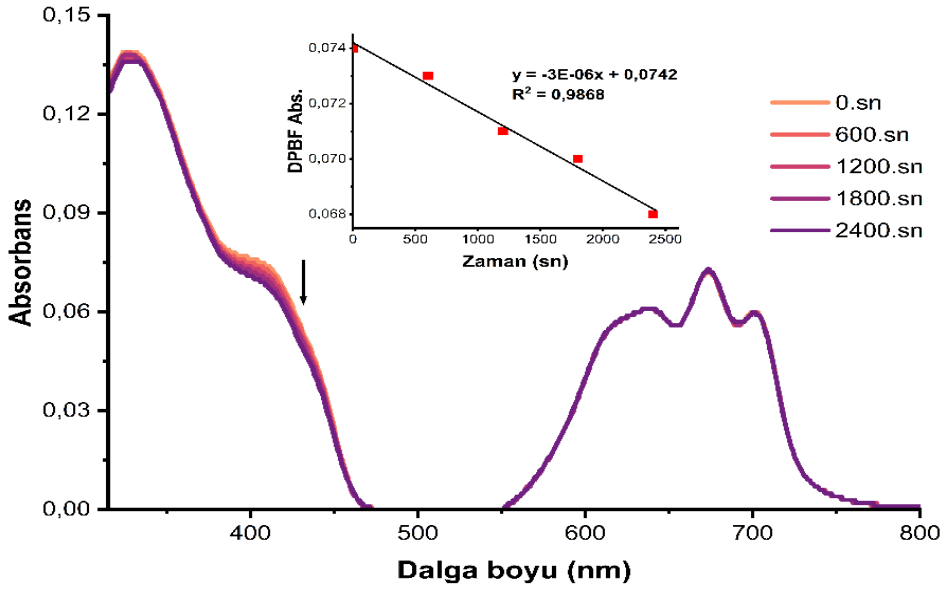
Şekil 5.84 DMSO içerisindeki **2cH₂Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



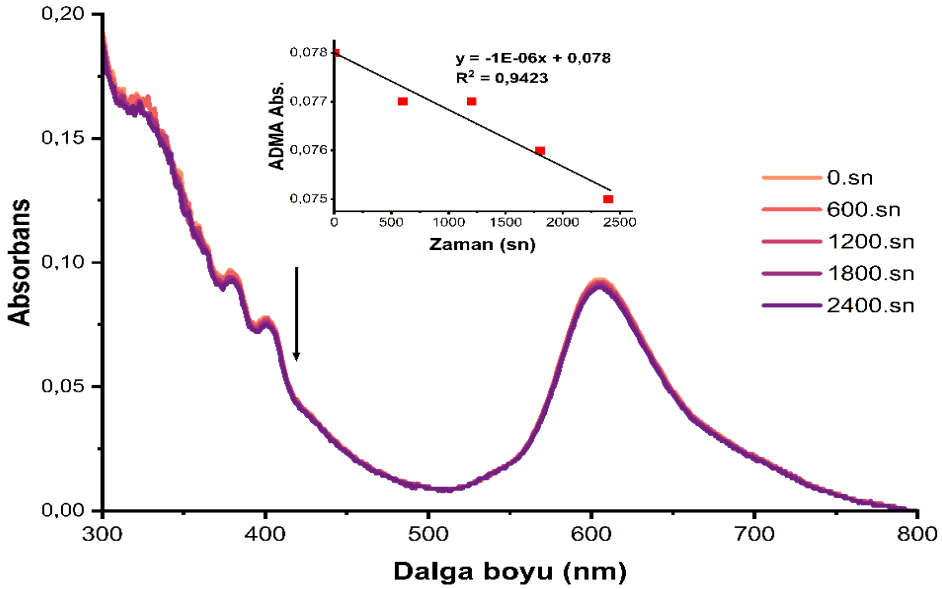
Şekil 5.85 DMSO içerisindeki **Zn2c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



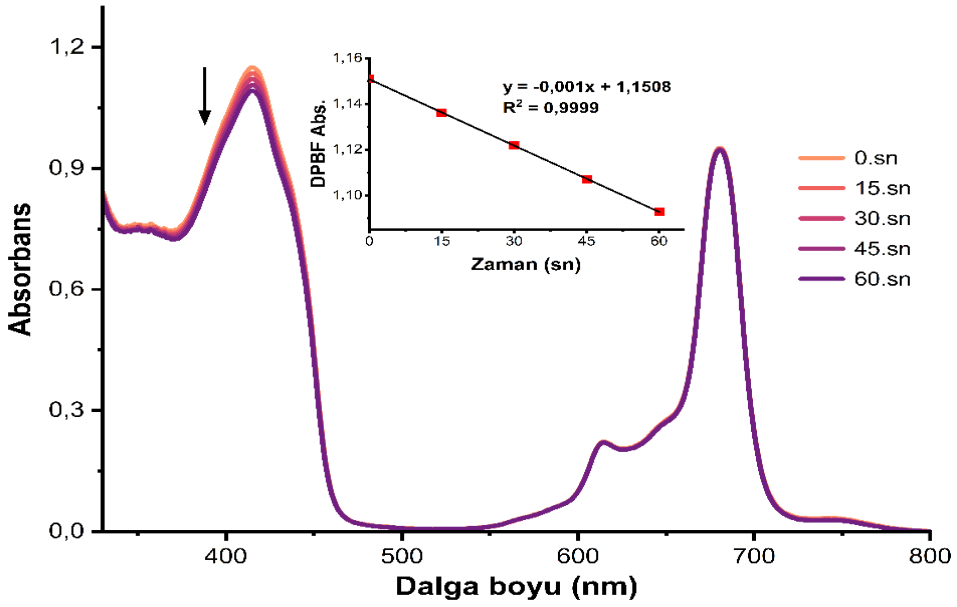
Şekil 5.86 DMSO içerisindeki **In2c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



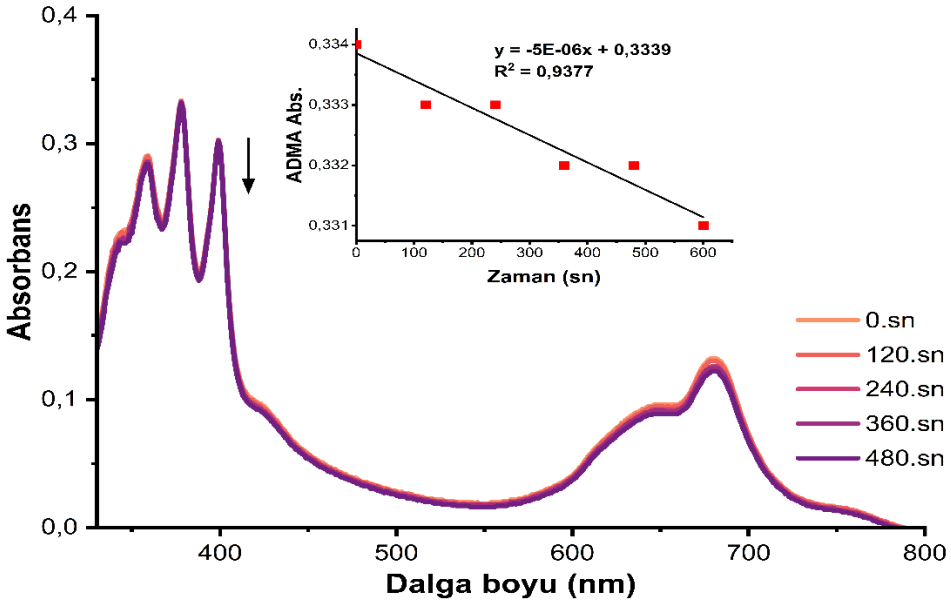
Şekil 5.87 DMSO içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



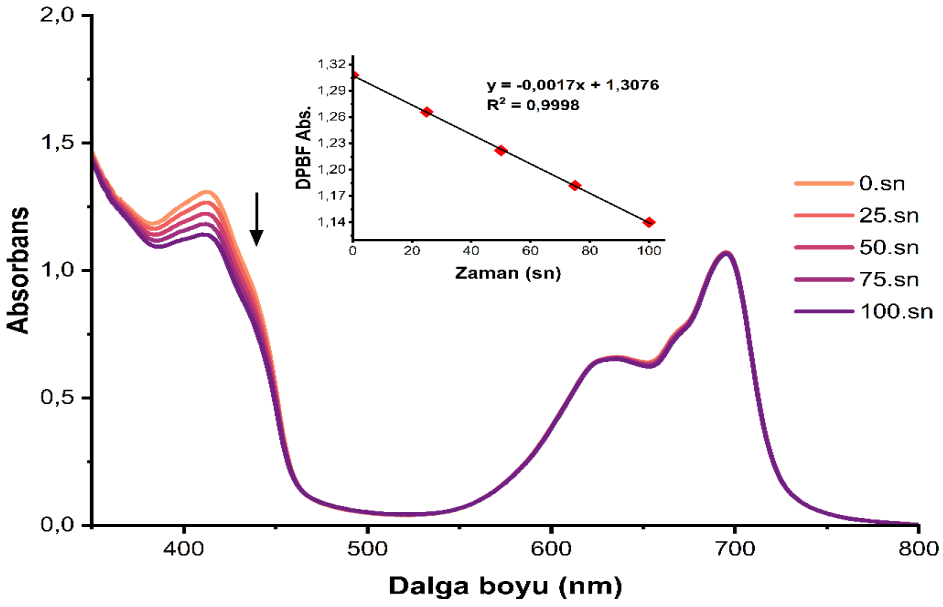
Şekil 5.88 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



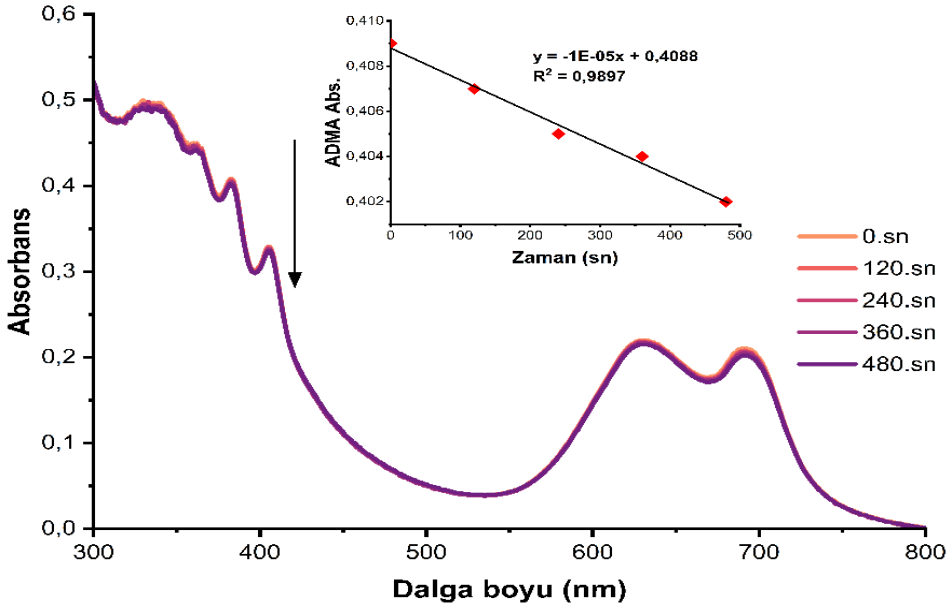
Şekil 5.89 DMSO içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



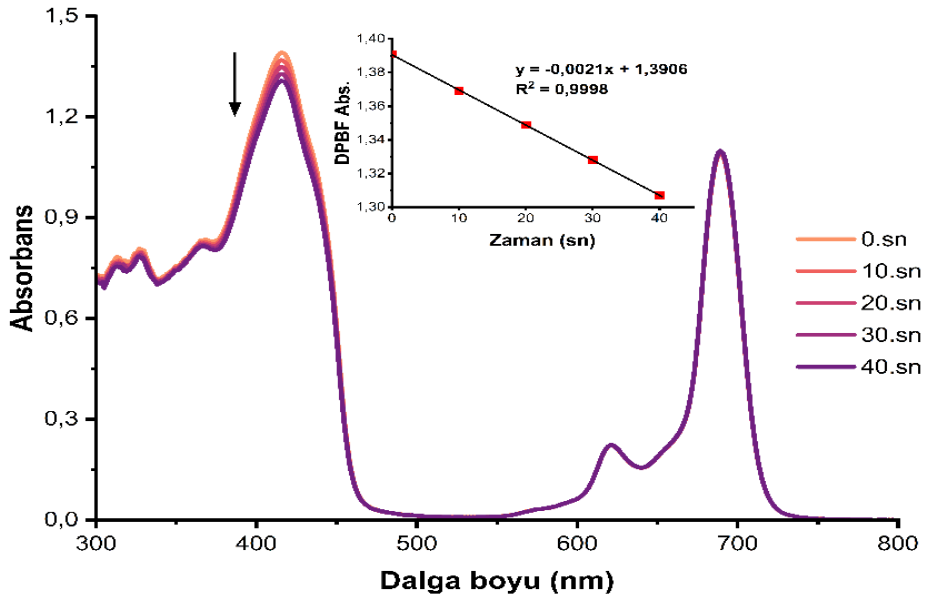
Şekil 5.90 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



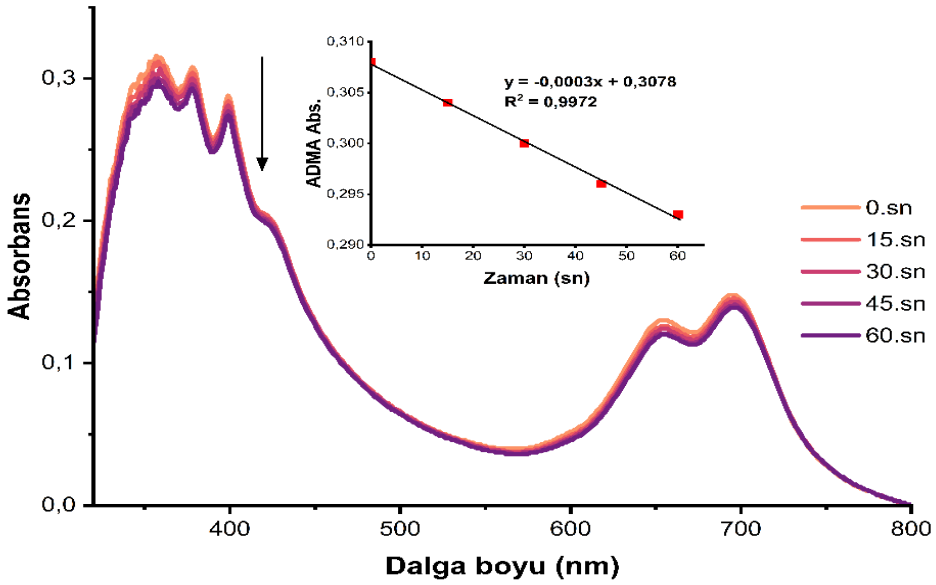
Şekil 5.91 DMSO içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



Şekil 5.92 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



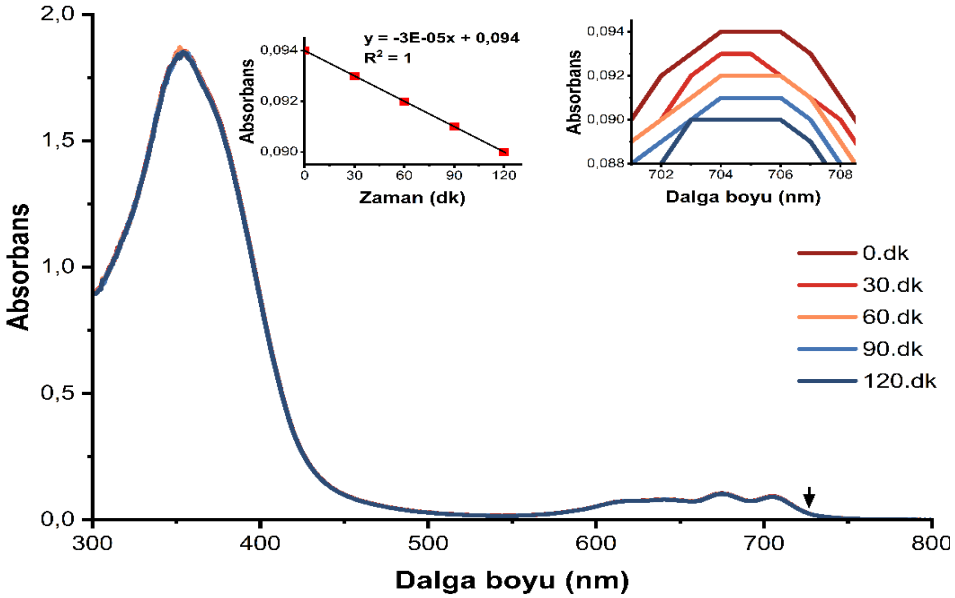
Şekil 5.93 DMSO içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_Δ ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



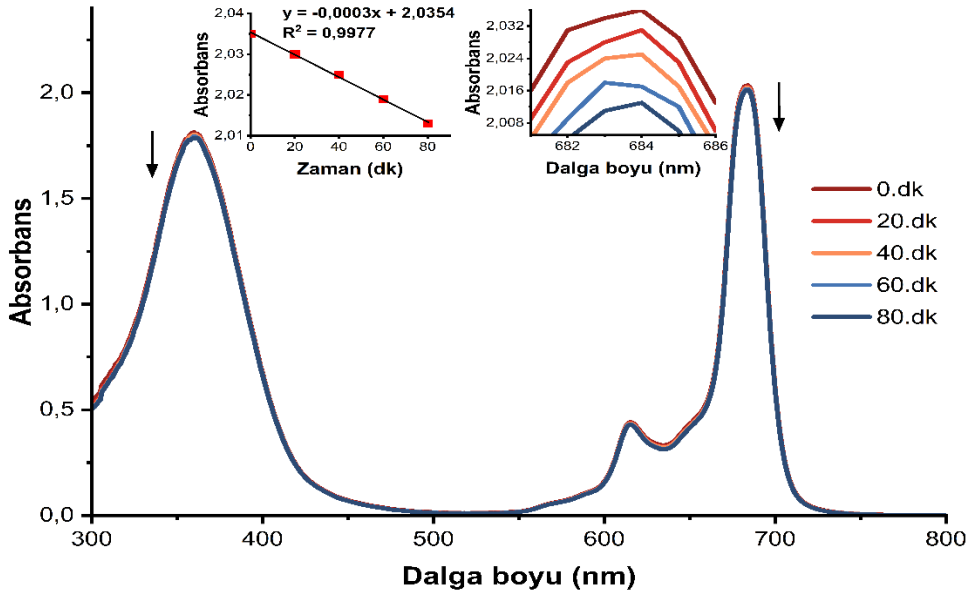
Şekil 5.94 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_{Δ} ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim

5.5.2 Fotobozunma Kuantum Verimi

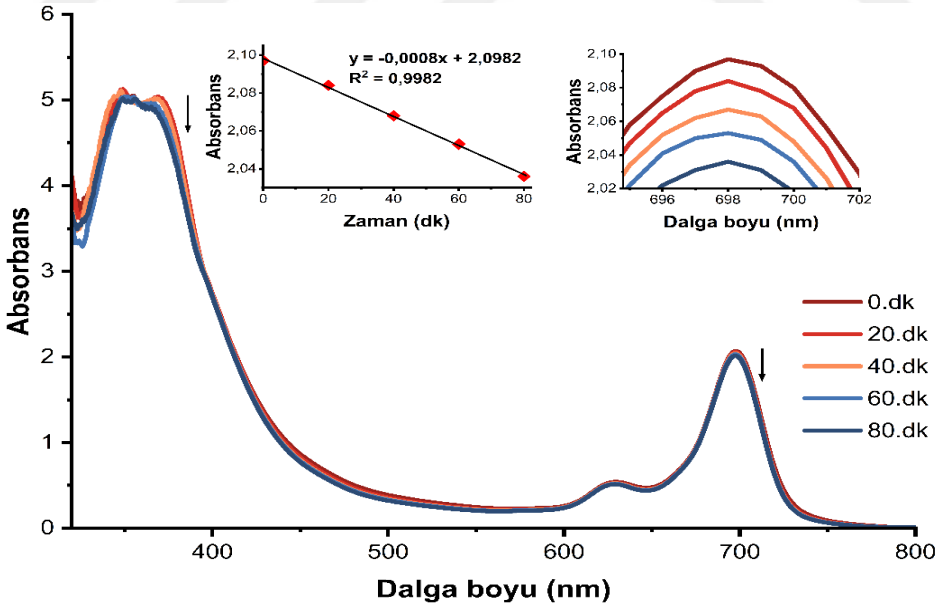
Sentezlenen noniyonik ve katyonik ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO ve Triton-X ilave edilmiş su içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümlerine ait UV-Vis spektrumları aşağıda verilmiş olup fotobozunma kuantum verimleri Tablo 6.1'de belirtilmiştir.



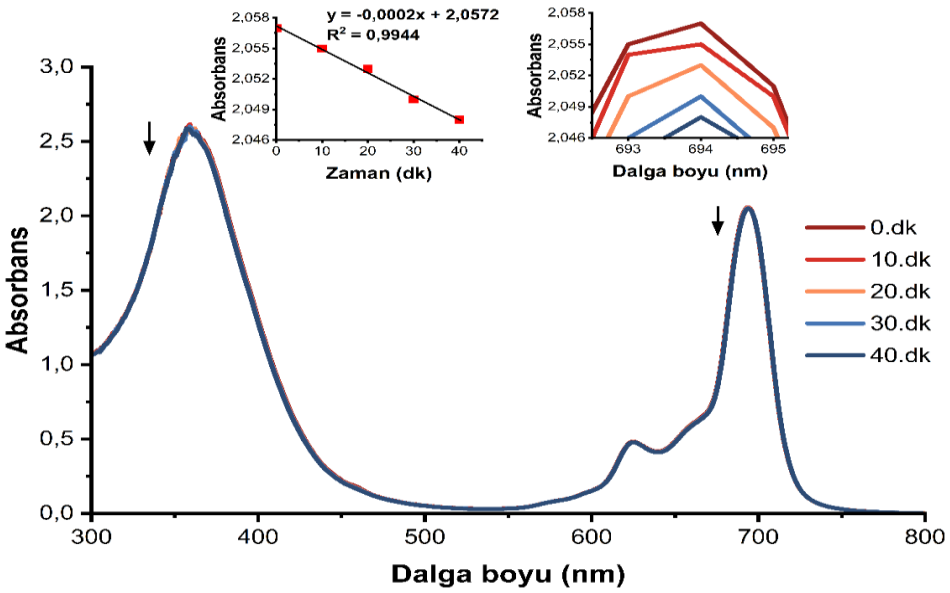
Şekil 5.95 DMSO içerisindeki **1cH₂Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



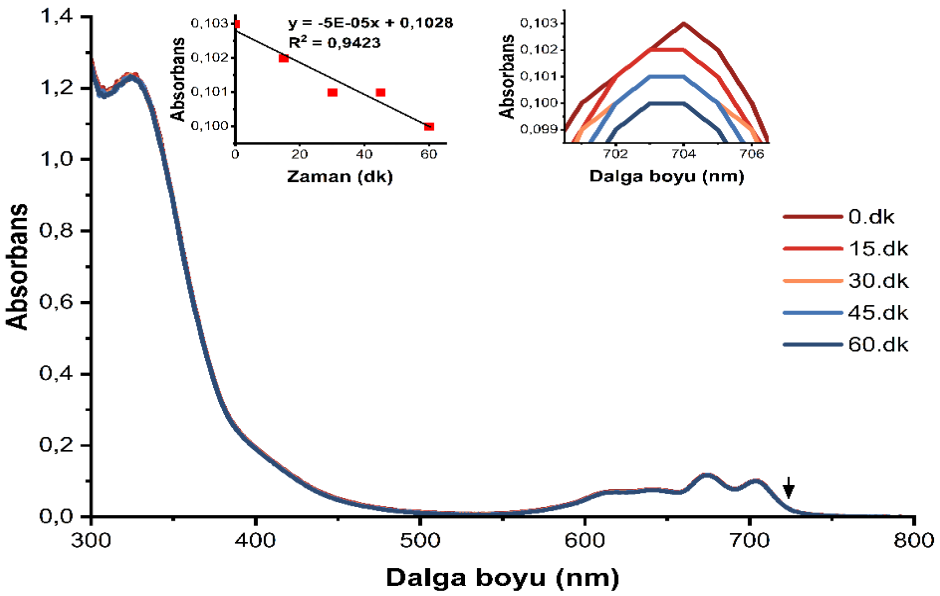
Şekil 5.96 DMSO içerisindeki **Zn1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



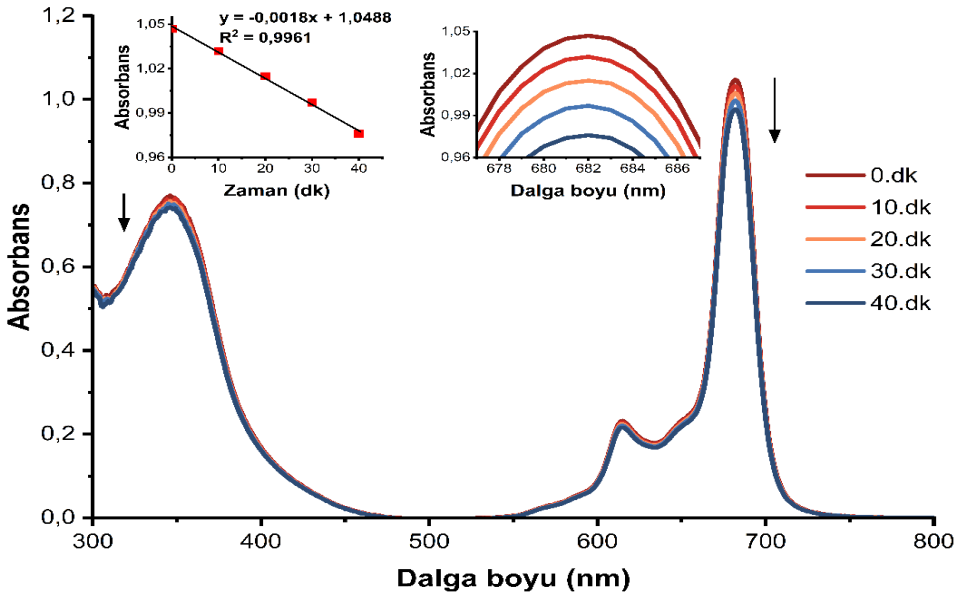
Şekil 5.97 DMSO içerisindeki **In1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



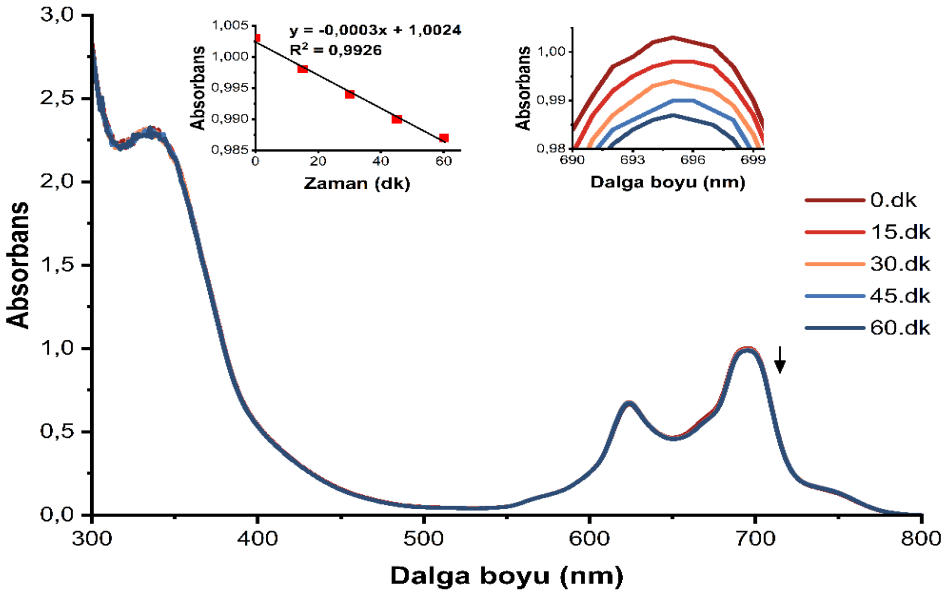
Şekil 5.98 DMSO içerisindeki **Ga1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



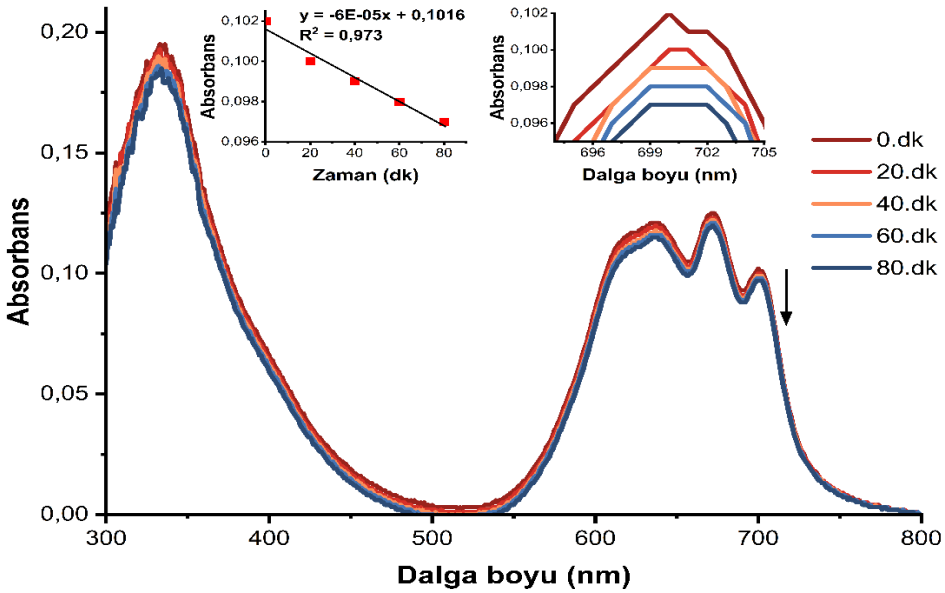
Şekil 5.99 DMSO içerisindeki **2cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



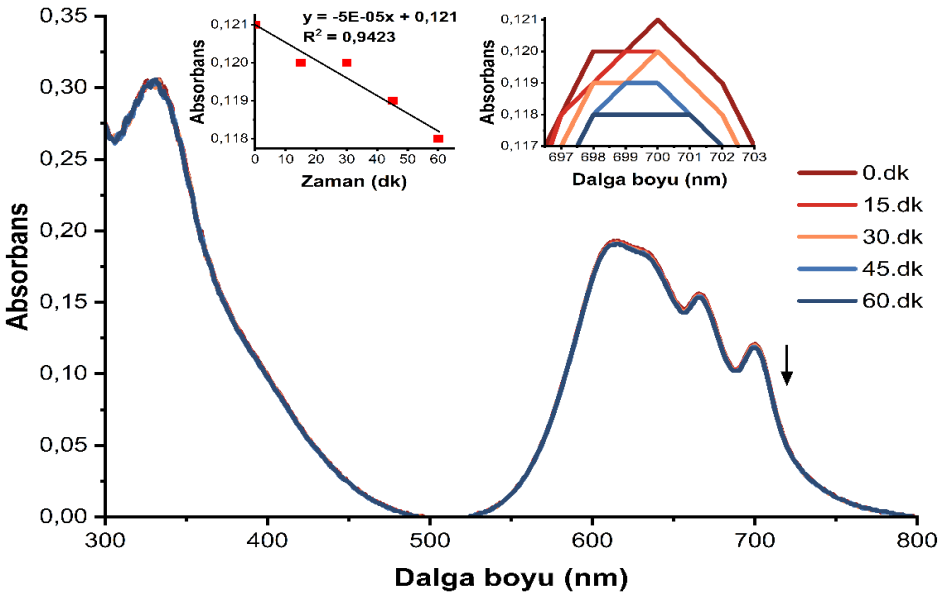
Şekil 5.100 DMSO içerisindeki **Zn2c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



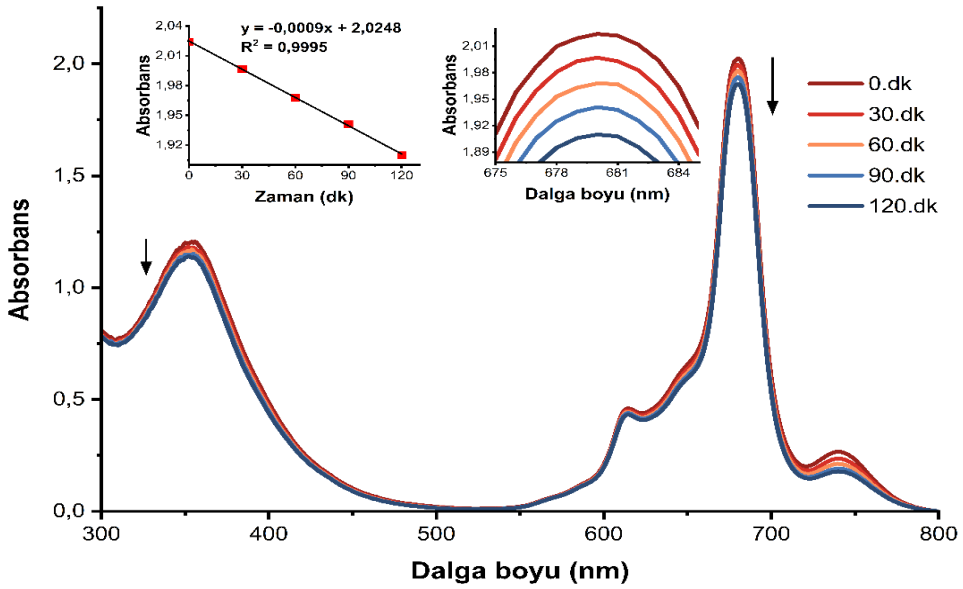
Şekil 5.101 DMSO içerisindeki **In2c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



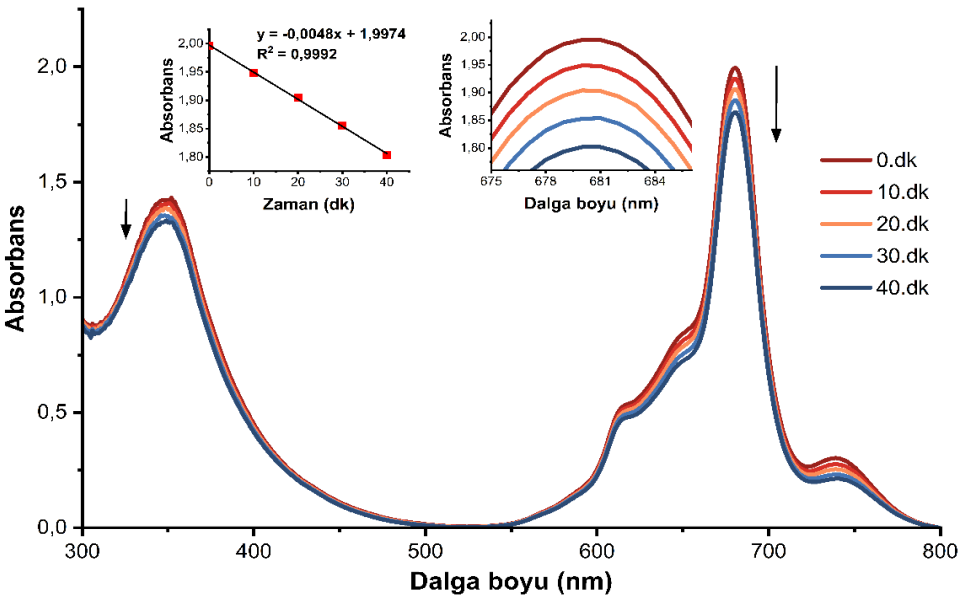
Şekil 5.102 DMSO içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



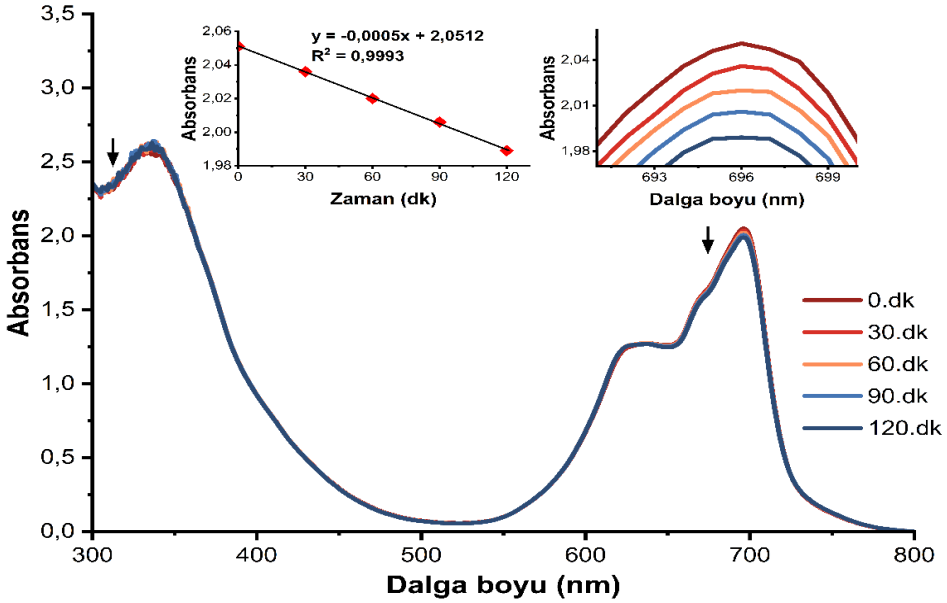
Şekil 5.103 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



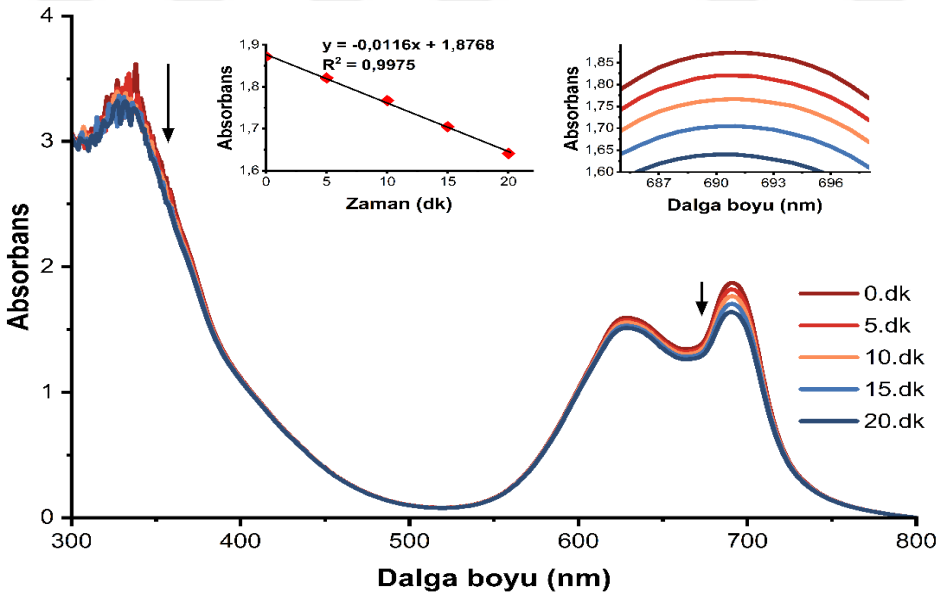
Şekil 5.104 DMSO içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



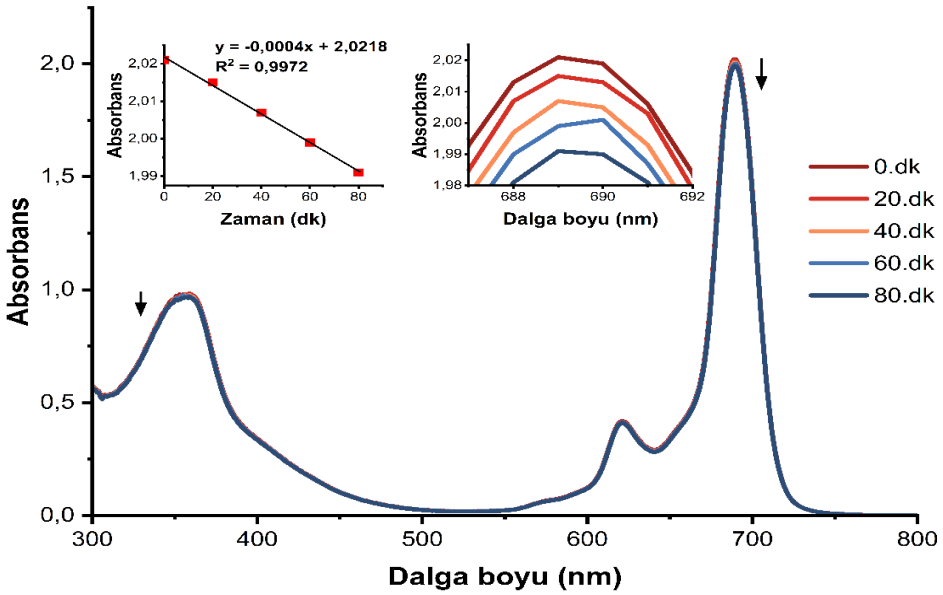
Şekil 5.105 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Zn1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



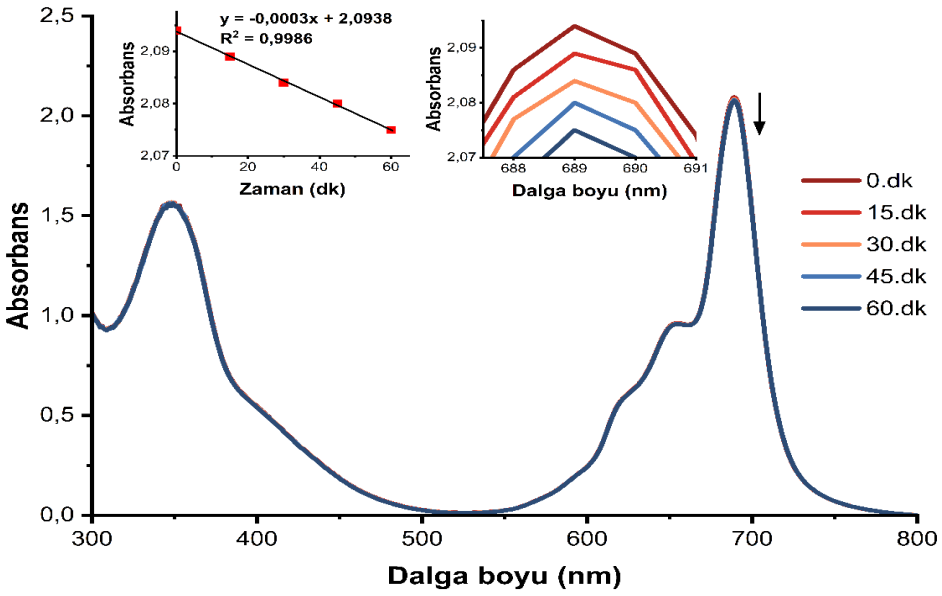
Şekil 5.106 DMSO içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



Şekil 5.107 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-In1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim



Şekil 5.108 DMSO içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim

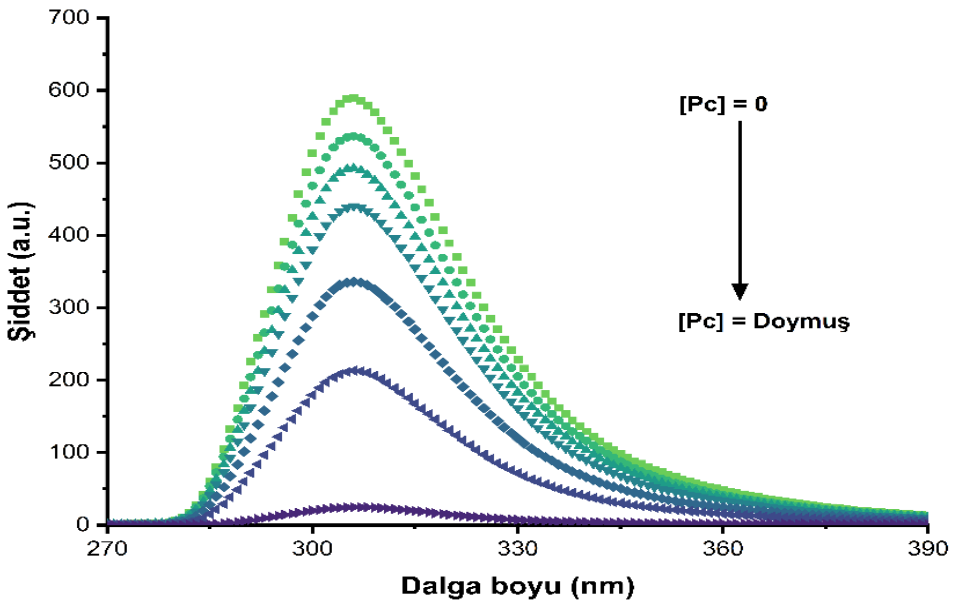


Şekil 5.109 Triton X-100 ilave edilmiş su içerisindeki **Q-Ga1c** bileşiğinin Φ_d ölçümünden elde edilen UV-Vis spektrumundaki değişim

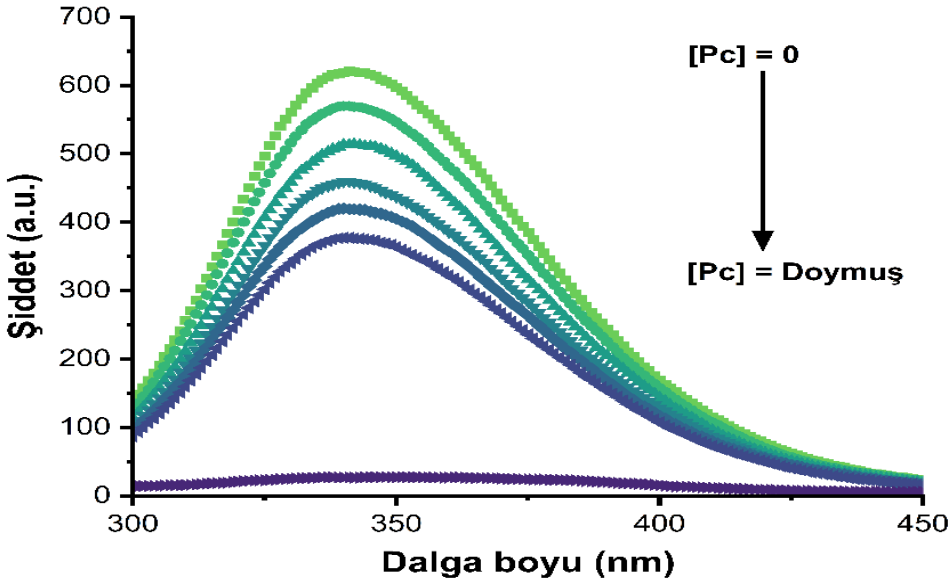
5.6 Sentezlenen Moleküllerin Biyolojik Ölçümleri

5.6.1 BSA Bağlama Çalışmaları

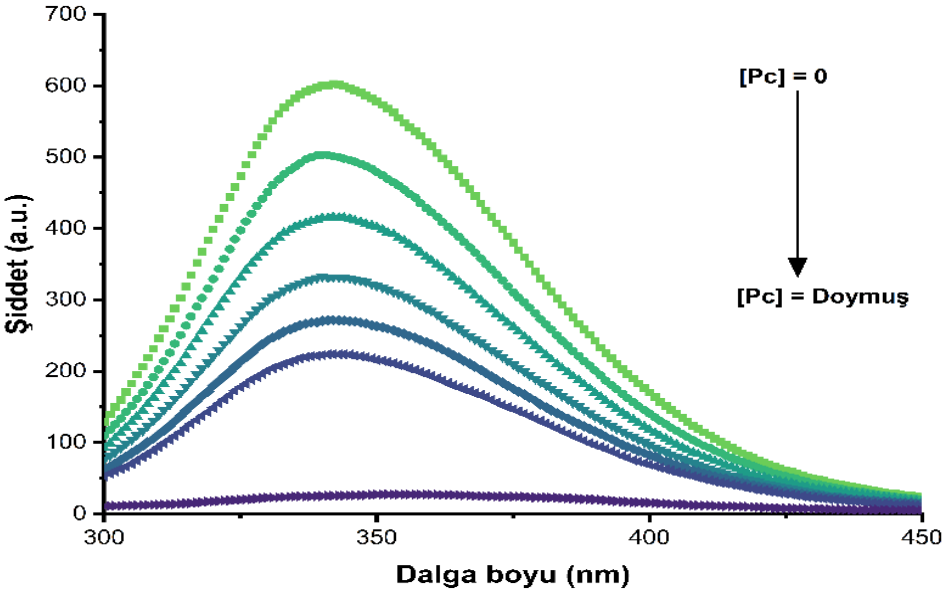
Sentezlenen **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinin BSA proteini ile etkileşimlerinin spektroflorimetre ile incelenmesinin amacı biyolojik etkinliklerinin belirlenmesi sonucunda kanda taşınabilirlikleri hakkında fikir vermesidir. Suda çözünen 3 x 10^{-5} M BSA proteinine artan konsantrasyonlarda (0, 1.66 x 10^{-6}, 3.33 x 10^{-6}, 5.00 x 10^{-6}, 6.66 x 10^{-6}, 8.33 x 10^{-6} M) katyonik ftalosiyanin eklenerek floresans emisyon ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Tüm kuaternize ftalosiyanin-BSA çözeltileri 280 nm'de uyarılarak spektrumlar 290 ile 500 nm arasında kaydedilmiştir. BSA proteini üzerindeki triptofan kalıntıları ile katyonik ftalosiyaninler arasındaki karşılıklı floresans sönümleme çalışmaları Stern-Volmer sabitlerinin belirlenmesini sağlamaktadır. Bu çalışmalar neticesinde elde edilen spektrumlar Şekil 5.110-113'te verilmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen K_{sv}, K_q, K_b ve n değerleri Tablo 6.2'de verilmiştir.



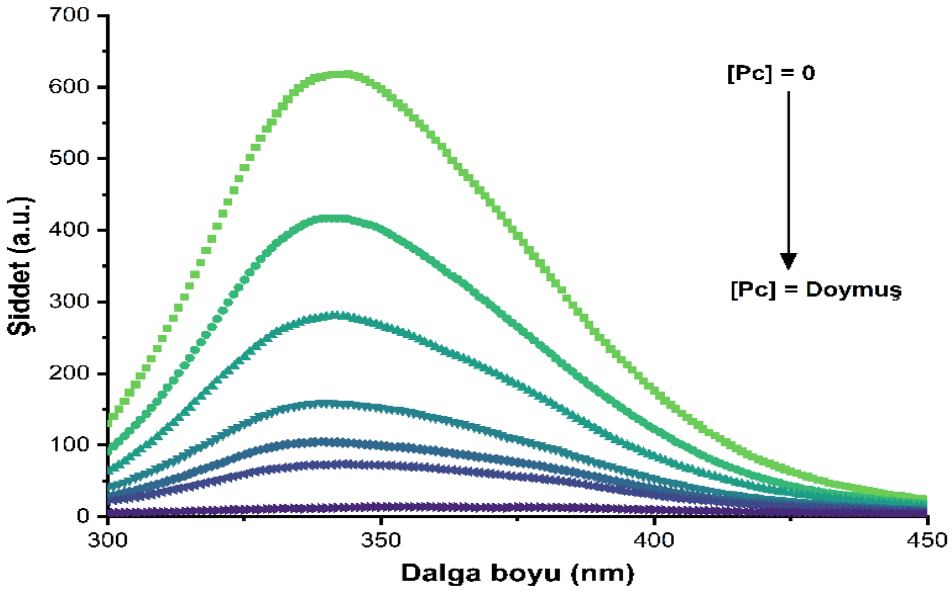
Şekil 5.110 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim



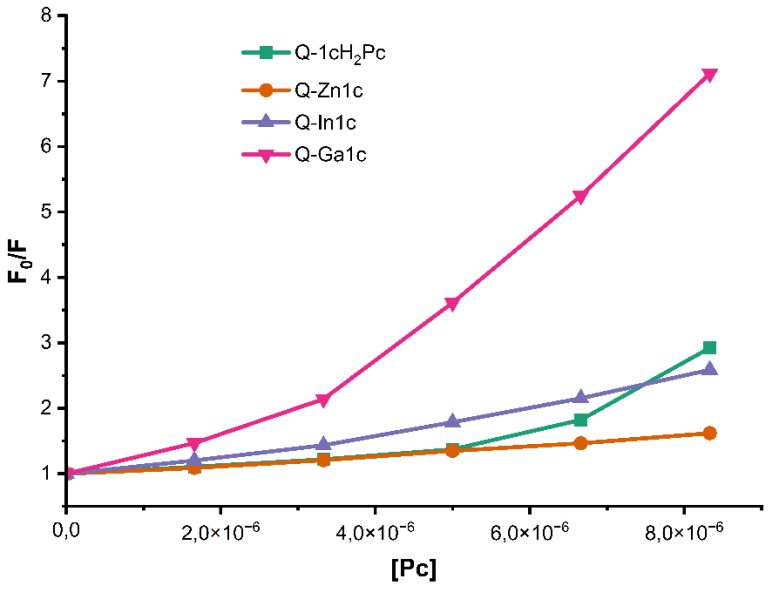
Şekil 5.111 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-Zn1c** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim



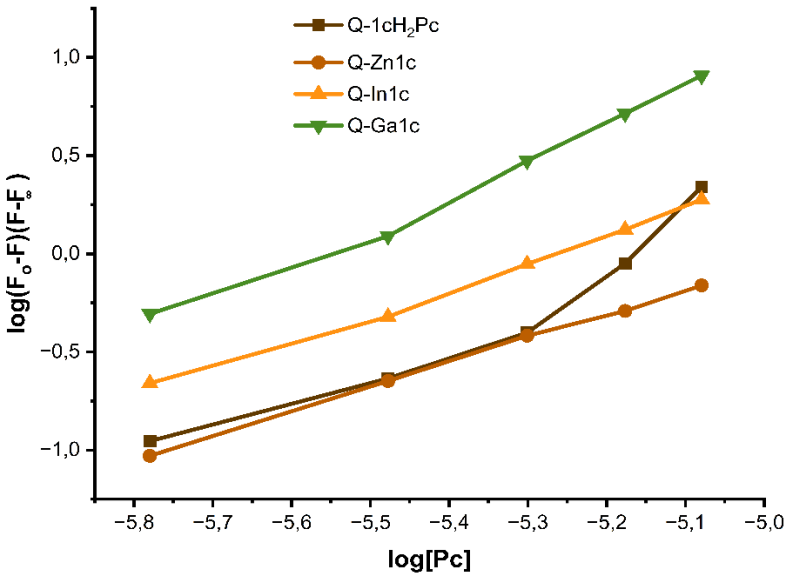
Şekil 5.112 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-In1c** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim



Şekil 5.113 3 x 10^{-5} M BSA çözeltisine ilave edilen **Q-Ga1c** bileşiğine ait floresans emisyon spektrumundaki değişim



Şekil 5.114 Q-1cH2Pc, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerine ait Stern-Volmer grafiği



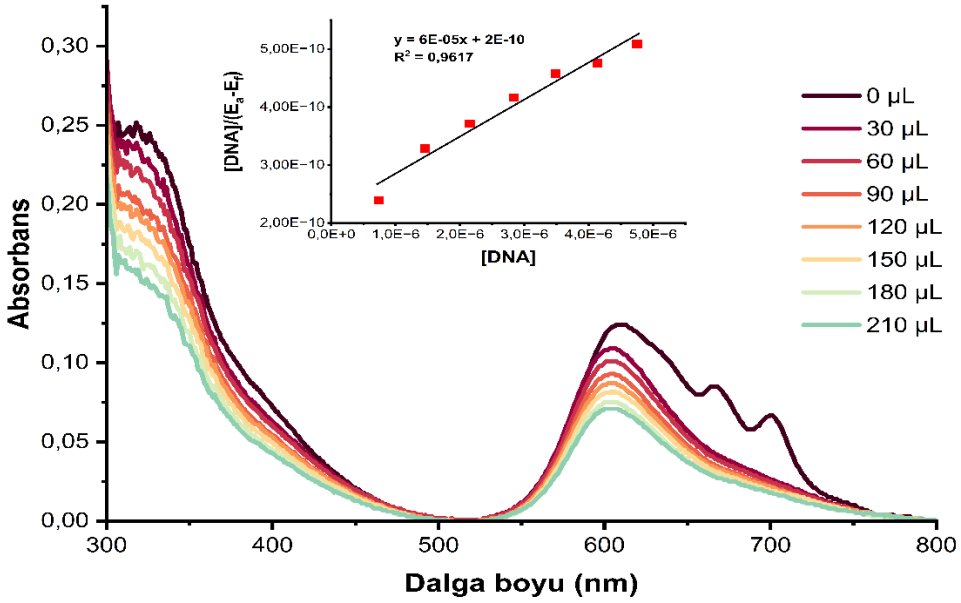
Şekil 5.115 Q-1cH$_2$Pc, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerinden elde edilen n ve K_b değerlerine ait grafik

5.6.2 DNA Bağlama Çalışmaları

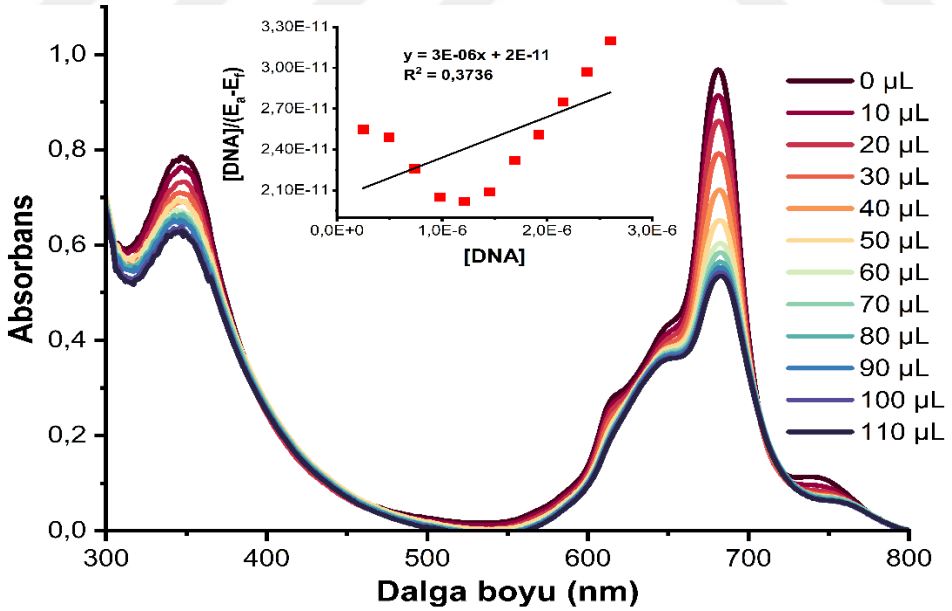
Biyolojik etkinliğin belirlenmesinde yararlanılan diğer bir yöntem ise UV-Vis ve floresans spektrofotometre teknikleri yardımıyla sentezlenen katyonik ftalosiyaninler ile DNA arasında meydana gelen etkileşimin incelenmesidir.

5.6.2.1 UV-Vis Spektrofotometresi ile İncelenmesi

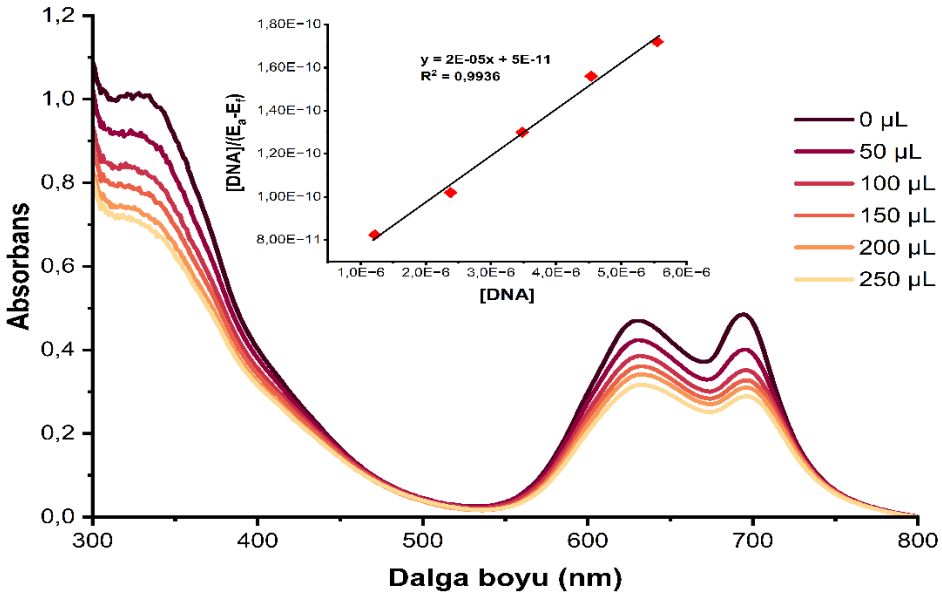
5 x 10^{-6} M **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** bileşiklerine artan miktarlarda fosfat tamponunda çözünen 5 x 10^{-5} M DNA çözeltisi eklenerek absorpsiyon spektrumlarında meydana gelen değişim incelenmiştir. Bu çalışmalar neticesinde elde edilen spektrumlar Şekil 5.116-119'da verilmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen K_b değerleri Tablo 6.3'te verilmiştir.



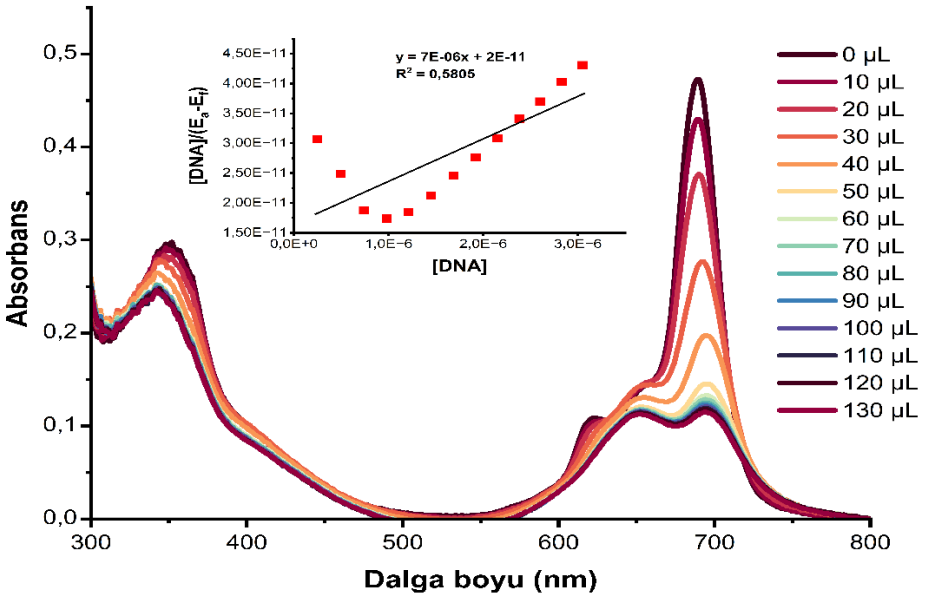
Şekil 5.116 5 x 10^{-6} M **Q-1cH$_2$Pc** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu



Şekil 5.117 5 x 10^{-6} M **Q-Zn1c** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu



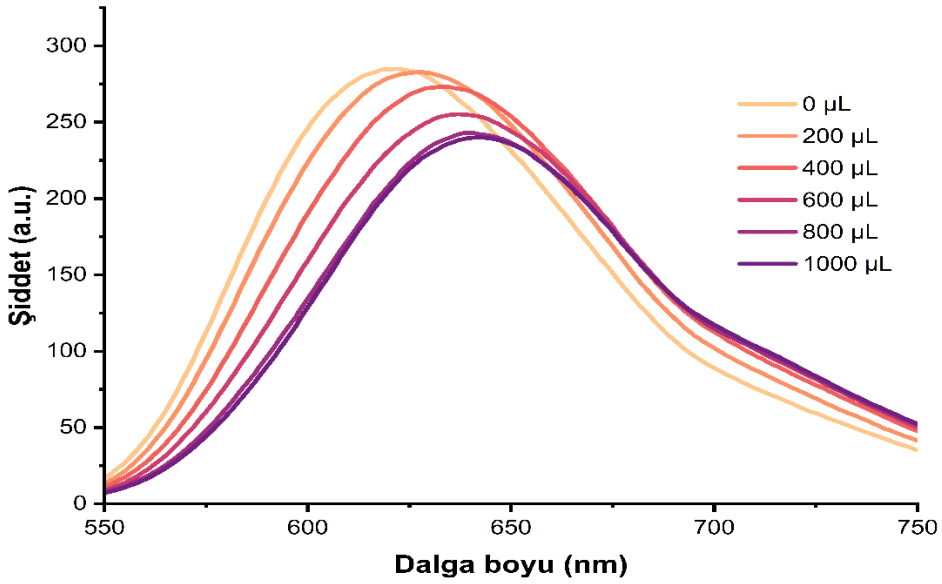
Şekil 5.118 5 x 10^{-6} M **Q-In1c** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu



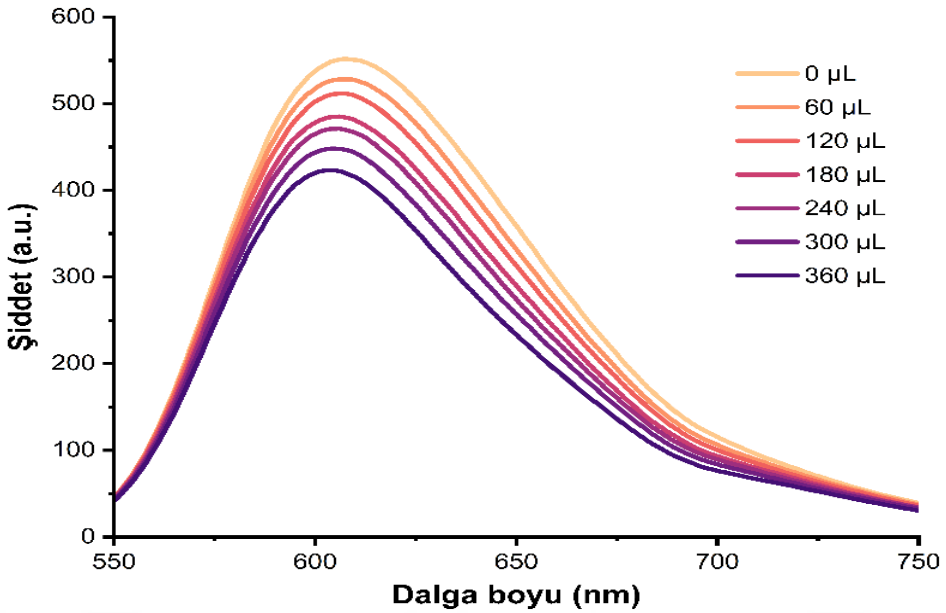
Şekil 5.119 5 x 10^{-6} M **Q-Ga1c** bileşiğinin Ct-DNA ile titrasyonuna ait UV-Vis absorpsiyon spektrumu

5.6.2.2 Floresans Spektrofotometresi ile İncelenmesi

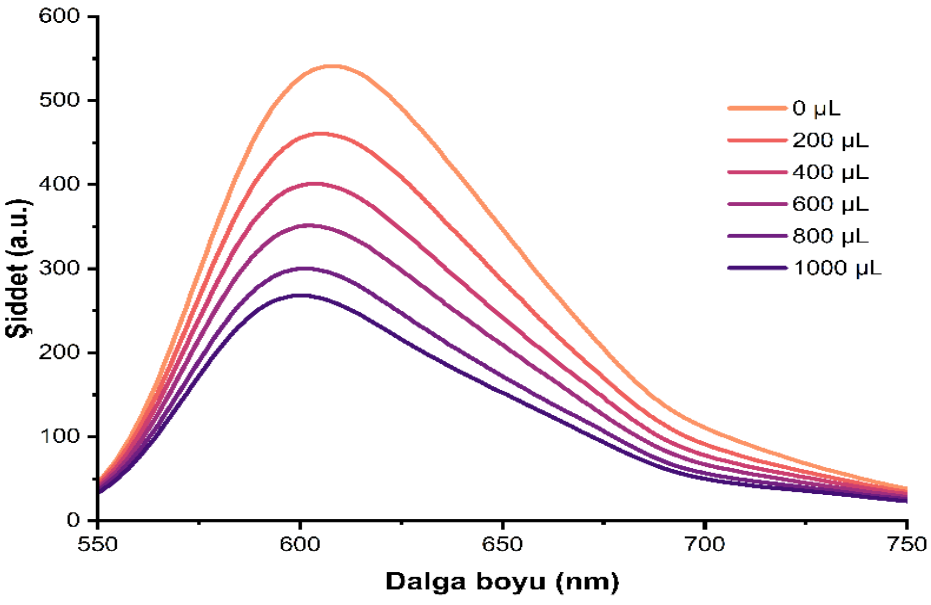
DNA bağlama çalışmaları için başka bir teknik ise Etidyum bromür varlığında katyonik ftalosiyanin-DNA yer değiştirme çalışmasının floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmesidir. 5 x 10^{-5} M DNA-EB çözeltisine artan miktarlarda suda çözünen 5 x 10^{-5} M kuaternize ftalosiyanin çözeltisi eklenerek floresans emisyon spektrumunda meydana gelen değişim incelenmiştir. Floresans emisyon spektrumundaki azalma **Q-1cH$_2$Pc**, **Q-Zn1c**, **Q-In1c** ve **Q-Ga1c** ile DNA'ya bağlı bazı EB moleküllerinin yer değiştirerek DNA'ya bağlandığını göstermektedir. Bu çalışmalar neticesinde elde edilen spektrumlar Şekil 5.120-123'te gösterilmiştir. Bu spektrumlardan elde edilen Stern-Volmer grafikleri ise Şekil 5.124-127'de verilmiş olup, K_{sv} ve K_q değerleri Tablo 6.3'te verilmiştir.



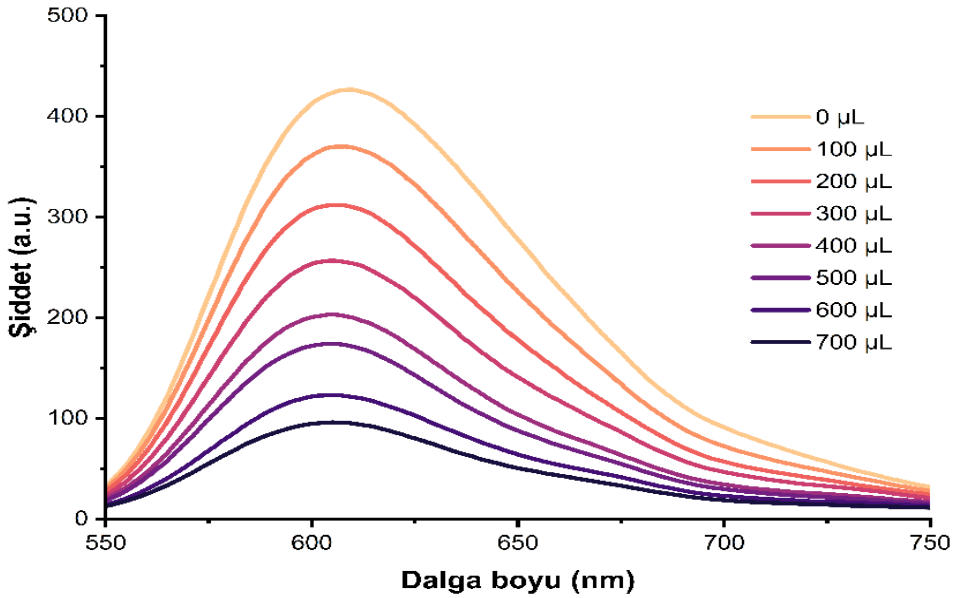
Şekil 5.120 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-1cH$_2$Pc** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu



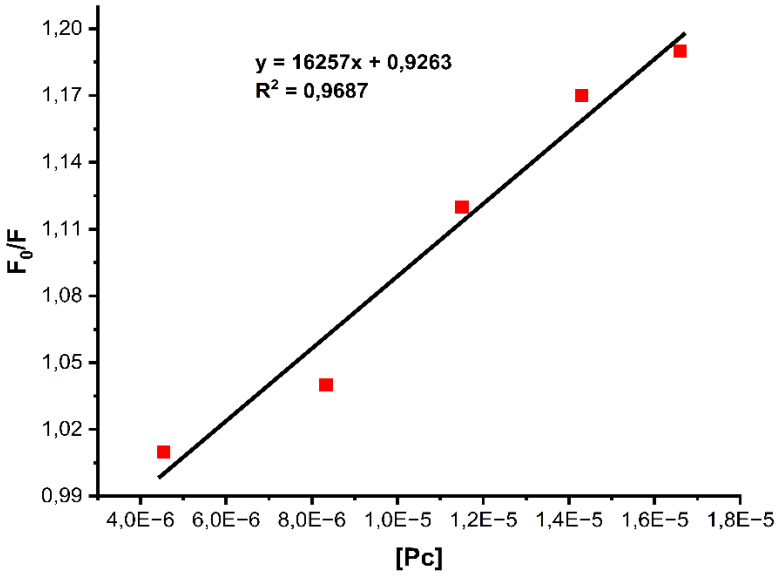
Şekil 5.121 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-Zn1c** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu



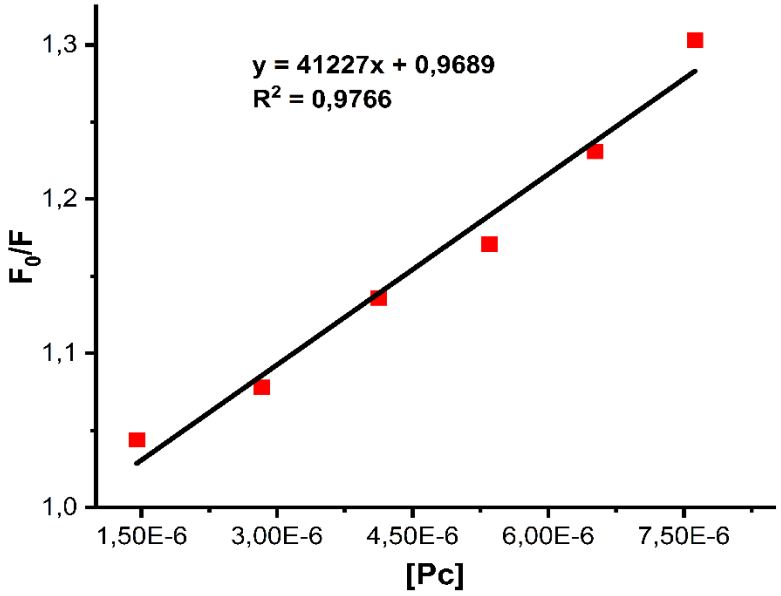
Şekil 5.122 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-In1c** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu



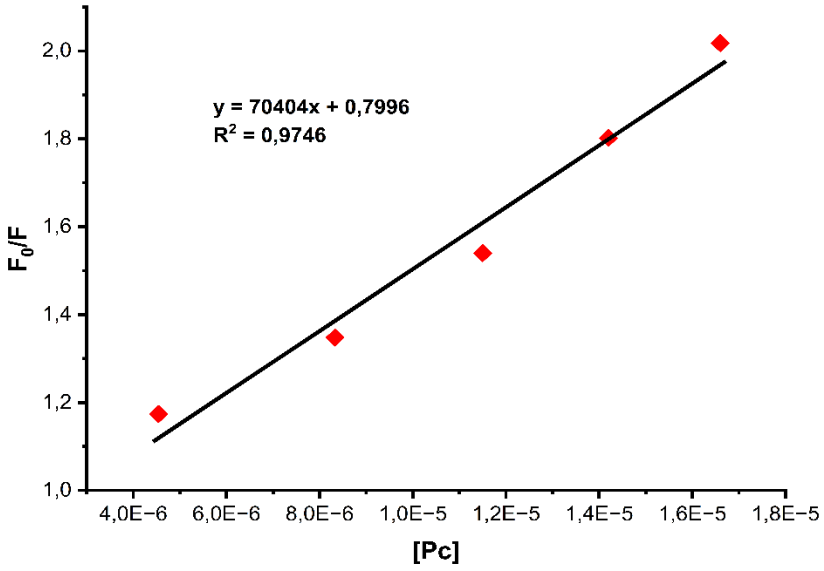
Şekil 5.123 EtBr-Ct-DNA kompleksinin **Q-Ga1c** bileşiği ile titrasyonuna ait floresans spektrumu



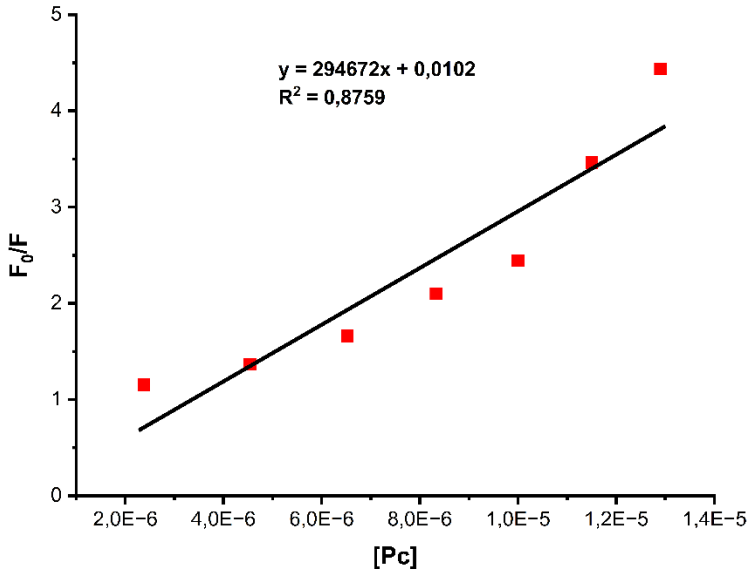
Şekil 5.124 Q-1cH2Pc bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği



Şekil 5.125 Q-Zn1c bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği



Şekil 5.126 Q-In1c bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği



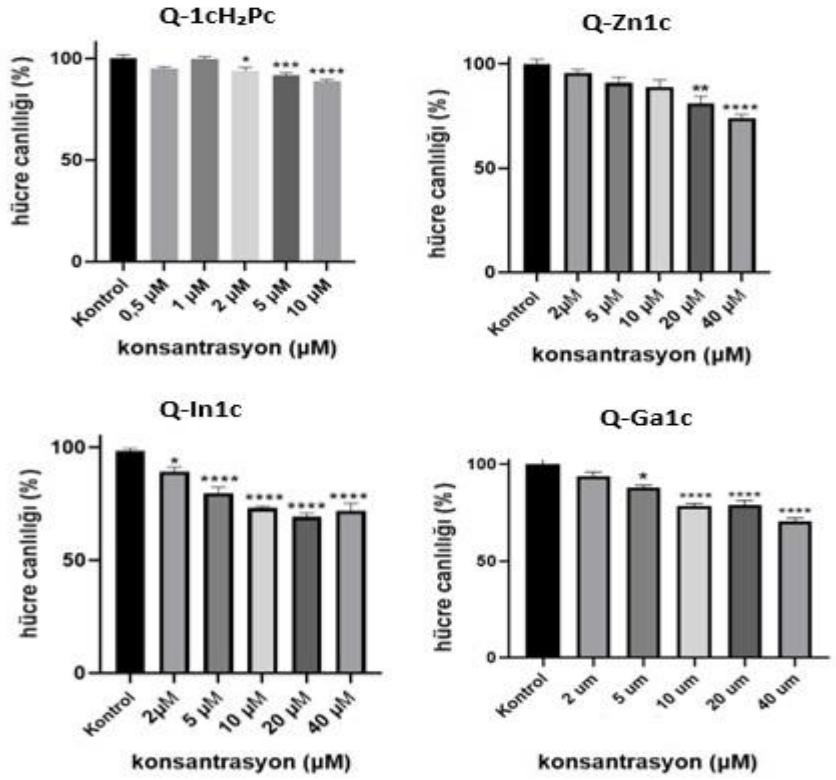
Şekil 5.127 Q-Ga1c bileşiğine ait Stern-Volmer grafiği

5.7 *İn vitro* Hücre Çalışmaları

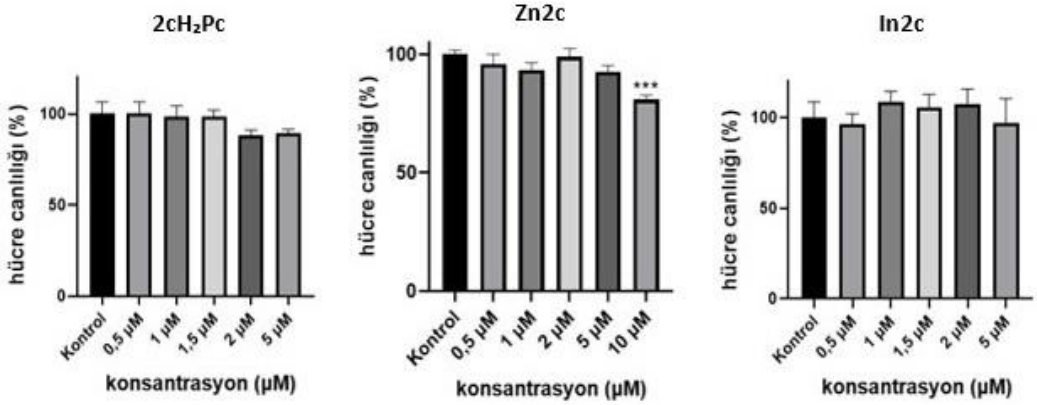
İn vitro hücre çalışmaları için ftalosiyanin bileşiklerinin DMSO içerisindeki 10 mM'lık stok çözeltileri PBS ile seyreltilmiştir. Ftalosiyanin bileşikleri 37 °C'de ve %5 CO_2 bulunan ortam koşullarında hazırlanan hücrelerde 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda **Q-Zn1c** bileşiği dışında sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin hücre besiyerinde agregasyon oluşturduğu ve tutarlı sonuçlar vermediği gözlenmiştir.

5.7.1 MTT Hücre Canlılık Analizleri

24 saat sonunda elde edilen % hücre canlılık sonuçlarına ait grafikler Şekil 5.128 ve 129'da belirtilmiştir. Prostat kanser hücreleri sadece DMSO veya sadece ışığa maruz kaldığında hücre canlılığında önemli bir değişiklik meydana gelmezken, 40 $\mu mol.L^{-1}$ **Q-Zn1c** bileşiğine maruz kalan hücrenin % hücre canlılığının %71'e düştüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte 2 $\mu mol.L^{-1}$ **Q-Zn1c**'nin PC3 prostat kanser hücresi üzerinde toksik etki göstermediği gözlenmiştir. Ayrıca 2 $\mu mol.L^{-1}$ **Q-Zn1c** bileşiğinin 15 dakika ışık ile uyarılması hücre canlılığında önemli oranlarda azalmaya neden olmuştur.



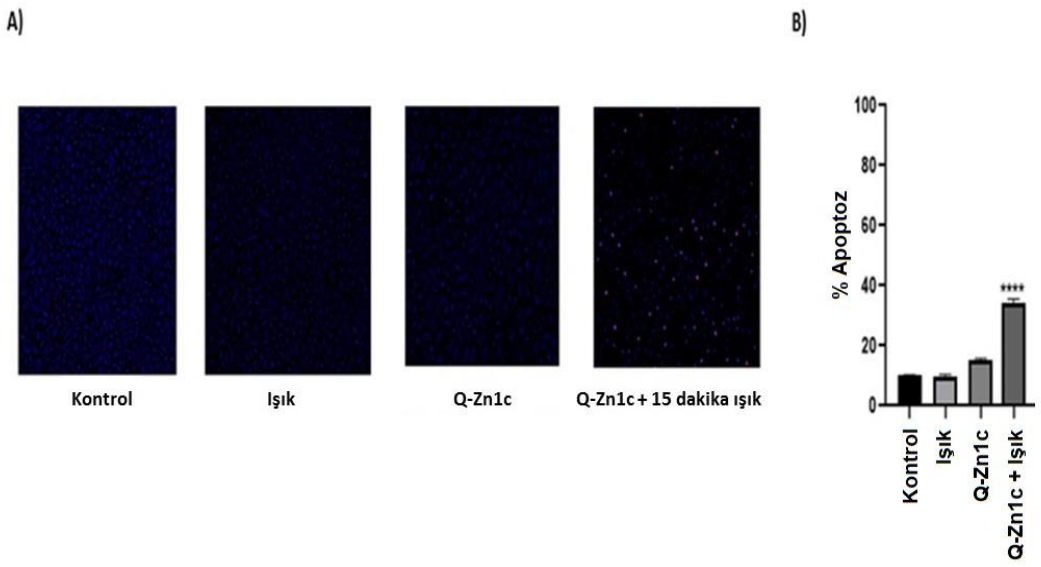
Şekil 5.128 Sentezlenen kuaternize ftalosiyaninlerin MTT sonuçlarına göre hesaplanan % hücre canlılık grafikleri. * ifadesi p<0,05, ** ifadesi p<0,01; *** ifadesi p<0,001 ve **** ifadesi p<0,0001 anlamlılığı göstermektedir.



Şekil 5.129 Sentezlenen non-iyonik ftalosiyaninlerin MTT sonuçlarına göre hesaplanan % hücre canlılık grafikleri. * ifadesi p<0,05, ** ifadesi p<0,01; *** ifadesi p<0,001 ve **** ifadesi p<0,0001 anlamlılığı göstermektedir.

5.7.2 HO/PI Hücre Canlılık Analizleri

Apoptoz veya nekroz hücre ölüm mekanizmalarından hangisinin gerçekleştiğine dair bilgi veren HO/PI boyama görüntüleri Şekil 5.130'da belirtilmiştir. Bu görüntülerden mavi renkli hücreler canlı hücreler, mavi ve parçacıklar içeren hücreler erken apoptotik hücreler, pembe renkli hücreler nekrotik hücreler olarak tanımlanırken pembe ve parçacıklı hücreler ise geç apoptotik hücreleri göstermektedir. Bu çalışmada 2 µM konsantrasyona sahip **Q-Zn1c**'nin 15 dakika ışık ile birlikte PC3 hücreleri için en düşük etkili fotosensitizer konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir. Tek başına **Q-Zn1c** ya da ışık PC3 hücrelerinde herhangi bir etki göstermezken **Q-Zn1c** aracılı FDT'nin PC3 hücrelerinde apoptoza neden olduğu gözlenmiştir.



Şekil 5.130 PC3 hücrelerine 2 µM **Q-Zn1c** ile 15 dk ışık uygulandıktan sonra elde edilen HOPI boyama görüntüleri A) HOPI görüntüleri B)Görüntülerden hesaplanan %Apoptoz değerleri. Kıyaslama kontrol grubuna göre yapılmıştır. * ifadesi p<0,05, ** ifadesi p<0,01; *** ifadesi p<0,001 ve **** ifadesi p<0,0001 anlamlılığı göstermektedir.

6
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında 4-aminofenol ile 4-(dimetilamino)benzaldehit ve 4-metoksibenzaldehit arasında gerçekleşen iminleşme reaksiyonu ile **1a** ve **2a** bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen **1a** ve **2a** bileşiklerinin 4-nitroftalonitril bileşiğine bazik ortamda bağlanmasıyla **1c** ve **2c** ftalonitril bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. **1c** ve **2c** ftalonitril bileşikleri ile $Zn(Ac)_2$, $InCl_3$ ve $GaCl_3$ (**2c** bileşiği hariç) bileşiklerinin reaksiyonu sonucunda **Zn1c**, **In1c**, **Ga1c**, **Zn2c** ve **In2c** bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca **1c** ve **2c** ftalonitril bileşiklerinin pentanol içerisinde siklotetramerizasyonu ile **1cH_2Pc** ve **2cH_2Pc** bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin (**1cH_2Pc, Zn1c**, **In1c**, **Ga1c**) kuru DMF içerisinde dimetil sülfat (DMS) ile metillendirme reaksiyonu sonucunda kuaternize ftalosiyaninlerin (**Q-1cH_2Pc, Q-Zn1c**, **Q-In1c**, **Q-Ga1c**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşikler yıkama, kristallendirme ve kolon kromatografisi yöntemleri ile saflaştırılarak yapıları UV-Vis, FT-IR, MALDI-TOF, ^{1}H-NMR spektroskopi teknikleri ile karakterize edilmiştir. Triton X-100 kullanılarak katyonik ftalosiyaninlerin su içerisinde meydana getirdiği agregasyonun önüne geçilmiştir.

Ftalosiyanin karakterizasyonunda ^{1}H-NMR spektrumu bazı moleküllerin yapısı hakkında net bir sonuca varılmasına imkân vermemektedir. Bu moleküllerin NMR ölçümleri için oldukça derişik çözeltilerine ihtiyaç vardır. Ftalosiyaninlerin derişik konsantrasyonlarda agregasyon göstermelerinin nedeni yapısında bulunan yüksek π sistemidir. Ayrıca tetra sübstitüe ftalosiyaninlerin izomer karışımı şeklinde bulunması da NMR spektrumlarında yayvanlaşmaya neden olmaktadır. Sentezlenen yeni tip katyonik ftalosiyanin komplekslerinde aromatik protonlar 8.5 ile 6.5 ppm arasında yayvan pikler şeklinde multiplet olarak ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda NMR spektroskopisi için hazırlanan konsantre çözeltilerdeki yüksek agregasyon nedeniyle ftalonitril türevlerinin ^{1}H-NMR spektrumlarına nazaran yayvan pikler gözlemlenmiştir. Ayrıca kütle spektrumlarında görülen $[M]^{+4}$ molekül iyon piklerine ait örnekler literatürde mevcuttur [128-131]. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinde benzer grupların kopması yapıları desteklemektedir.

Tablo 6.1 Ftalosiyanin bileşiklerinin floresans, fotobozunma ve singlet oksijen kuantum verimleri

Bileşik	Φ_F (10^{-2}) DMSO	Φ_F (10^{-1}) Su	Φ_d (10^{-4}) DMSO	Φ_d (10^{-3}) Su	Φ_Δ DMSO	Φ_Δ Su
1cH$_2$Pc	0.088	-	0.8	-	0.063	-
Zn1c	0.47	-	8.1	-	0.26	-
In1c	0.23	-	7.2	-	0.64	-
Ga1c	0.17	-	2.1	-	0.33	-
2cH$_2$Pc	1.7	-	0.7	-	0.12	-
Zn2c	12.2	-	28.0	-	0.71	-
In2c	0.52	-	3.0	-	0.85	-
Q-1cH$_2$Pc	0.031	0.2	4.0	0.1	0.26	0.16
Q-Zn1c	2.6	3.9	27.5	9.5	0.65	0.14
Q-In1c	0.38	0.5	8.0	5.8	0.89	0.22
Q-Ga1c	3.9	2.6	7.3	0.9	0.88	0.26

Tez kapsamında hedeflenen ve sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanin bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri DMSO veya su (Q kodlu bileşikler için) içerisinde yapılmıştır. Sentezlenen tüm ftalosiyanin bileşiklerinin floresans kuantum verimleri (Φ_F) incelendiğinde standart ZnPc'den (0.18) daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ftalosiyanin bileşikleri arasında çinko ftalosiyanin bileşikleri indiyum ve galyum metallerinin ağır atom etkisinden dolayı daha yüksek floresans kuantum verimi göstermişlerdir.

Sentezlenen yeni tip metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin uygulanan ışık altındaki kararlılıkları fotobozunma çalışmaları ile incelenmiştir. Literatürde fotobozunma

değerleri 10^{-3}- 10^{-6} mertebeleri arasında ise ftalosiyanin bileşiklerinin kararlı olduğu belirlenmiştir [132]. Sentezlenen ftalosiyanin bileşikleri DMSO içerisinde 10^{-4}, su içerisinde ise 10^{-3} mertebesinde benzer fotokararlılık verimi göstermişlerdir. Elde edilen bu değerlere göre sentezlenen tüm bileşikler yeterli kararlılığa sahip görülmektedir. Bileşiklere ait fotobozunma spektrumları Şekil 5.95-109'da verilmiştir.

Tablo 6.1'de Φ_Δ değerleri incelendiğinde, DMSO içerisinde **1cH$_2$Pc<2cH$_2$Pc<Zn1c=Q-1cH$_2$Pc<Ga1c<In1c<Q-Zn1c<Zn2c<In2c<Q-Ga1c<Q-In1c** olarak bulunmuştur. Çinko ftalosiyaninlerin daha düşük Φ_Δ değerine sahip olmasının nedeni indiyum ve galyumun ağır atom etkisinden kaynaklanmaktadır. Singlet oksijen kuantum verimleri standart ZnPc (0.67) ile kıyaslandığında DMSO içerisinde **Q-In1c** (0.89) en yüksek Φ_Δ değerine sahiptir. Ayrıca ftalosiyaninlerin suda agregasyon göstermelerinden dolayı daha düşük Φ_Δ değerine sahiptirler. Su+Triton X-100 içinde Φ_Δ değerleri **Q-Zn1c<Q-1cH$_2$Pc<Q-In1c<Q-Ga1c** olarak bulunmuştur. Suda çözünür bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimi, kuaternizasyon etkisi ile non-iyonik ftalosiyanin bileşiklerine kıyasla önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Bunun, Pc çekirdeği ve dimetilamin grupları arasındaki foto-indüklenmiş elektron transferi (PET) sürecinden kaynaklandığı ve non-iyonik Pc'lerin uyarılmış singlet oksijen durumunu söndürerek singlet oksijen üretiminin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir [133]. Ftalosiyaninlerin singlet oksijen kuantum verimi ölçümlerine ait UV-Vis spektrumlarındaki değişimleri Şekil 5.80-94'te verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerde hem sübstitüe grubun hem de koordine oldukları metallerin fotofizikokimyasal özellikleri üzerine etkileri irdelenmiştir. Metalli ftalosiyaninler metalin cinsine göre karşılaştırıldığında, genelde çinko ftalosiyanin bileşikleri en yüksek floresans kuantum verimine sahiptir. Çinko ftalosiyaninlerin fotofizikokimyasal özelliklerinin birbirine yakın olduğu ama bazı istisnalar da olduğu gözlenmiştir. İki farklı sübstitüe grup bağlı ftalosiyanin bileşikleri arasında indiyum ftalosiyaninler ise en düşük floresans verimine ve en yüksek singlet oksijen verimine sahiptir. Ağır atomlar genelde sistemler arası geçişi (ISC) destekledikleri için indiyum atomunun, singlet oksijen veriminin arttırdığı bu çalışmada da görülmüştür. Ftalosiyaninler için sübstitüentin etkisi incelendiğinde genel olarak **2c** ftalonitril grubunun bağlı olduğu ftalosiyanin bileşiklerinin daha yüksek singlet

oksijen verimine sahip olduğu görülmüştür. Çinko merkezli ftalosiyaninler için sübstitüent etkisinin metal etkisi ile rekabet ettiği gözlendi.

Tablo 6.2 Kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin BSA ile etkileşimleri sonucunda belirlenen K_b, K_{sv}, K_q ve n değerleri

Bileşik	$K_{sv}/10^5$ (M^{-1})	$K_q/10^{13}$ (M^{-1} s^{-1})	$K_b/10^{-6}$ (M^{-1})	n
Q-1cH$_2$Pc	2,04	2,04	2,64	1,75
Q-Zn1c	0,74	0,74	11,2	1,23
Q-In1c	1,91	1,91	5,39	1,34
Q-Ga1c	7,43	7,43	2,64	1,75

Tez kapsamında sentezlenen kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin BSA çalışmaları sonucunda, BSA proteininin triptofan kalıntıları ile kuaternize ftalosiyaninler arasındaki etkileşim arttıkça BSA floresans emisyon şiddeti azalmıştır. Tablo 6.2'de verilen ve grafikteki eğimden elde edilen K_{sv} değerleri **Q-Ga1c'**nin BSA'nın sönümlenmesinde en etkili bileşik olduğunu göstermektedir. Bulunan değerler literatürde verilen farklı metal ve sübstitüentleri içeren ftalosiyanin bileşiklerinin bağlanma sabitleri ile uyumludur [133-136]. Elde edilen bimoleküler sönümleme sabitlerine (K_q) göre sentezlenen kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin BSA sönümleme mekanizmalarının statik sönümleme olduğu belirlenmiştir [137]. Bağlanma sabitleri incelendiğinde ise, **Q-Zn1c** ($K_b/10^{-6}$ (M^{-1}) = 11,2) bileşiği **Q-1cH$_2$Pc** ($K_b/10^{-6}$ (M^{-1}) = 2,64), **Q-In1c** ($K_b/10^{-6}$ (M^{-1}) = 5,39) ve **Q-Ga1c** ($K_b/10^{-6}$ (M^{-1}) = 2,64) bileşiklerine göre daha büyük K_b değerine sahiptir. Su içerisinde BSA'ya en kuvvetli bağlanan **Q-Zn1c** bileşiğidir. Tablo 6.2'de verilen n değerleri sentezlenen kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin BSA'ya 1:1 oranında bağlandığını göstermektedir.

Tablo 6.3 Kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin DNA ile etkileşimleri sonucunda belirlenen K_{sv}, K_q ve K_b değerleri

Bileşik	$K_{sv}/10^4$ (M^{-1})	$K_q/10^{13}$ (M^{-1} s^{-1})	$K_b/10^5$ (M^{-1})
Q-1cH_2Pc	1,6	0,08	Agregasyondan dolayı ölçüm alınamamıştır.
Q-Zn1c	4,1	0,21	1,5
Q-In1c	7,0	0,36	4,0
Q-Ga1c	29,4	1,53	3,5

Kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin DNA bağlama çalışmaları incelendiğinde absorpsiyon spektrumunda kırmızıya kayma ve hipokromizm gözlenmiştir. Bu özellikler kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin interkalasyon yoluyla etkileştiklerini göstermektedir. Elde edilen bağlanma sabitleri (K_b) Tablo 6.3'te verilmiş olup **Q-In1c** bileşiğinin DNA'ya daha etkili bağlandığını göstermektedir. Metalsiz ftalosiyanin bileşiği (**Q-1cH_2Pc**) DNA ile birlikte agregasyon gösterdiğinden dolayı ölçüm alınamamıştır (Şekil 5.116).

Yarışmalı EB çalışmaları incelendiğinde, floresans şiddetindeki azalma kuaternize ftalosiyanin bileşiklerinin DNA molekülündeki bazı EB molekülleri ile yer değiştirdiğini ve interkalasyon yoluyla etkileştiğini göstermektedir. Şekil 5.124-127'de verilen eğim grafiklerinden elde edilen sönümleme sabitleri (K_{sv}) Tablo 6.3'te verilmiştir. Bulunan değerler literatürde yer alan farklı metal ve sübstitüentleri içeren ftalosiyanin bileşiklerinin sönümleme sabitleri ile uyumludur [133], [138,139].

Sentezi gerçekleştirilen katyonik ve noniyonik ftalosiyaninlerin PC3 prostat kanser hücresi üzerinde sitotoksik çalışmaları MTT ve HO/PI analiz yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Sentezlenen ftalosiyaninlerin çoğu PC3 kanser hücre dizisinin yer aldığı hücre kültüründe agregasyona uğramış ya da hücreye bağlanmada sorun yaşadığından dolayı tekrarlanan çalışmalarda tutarlı sonuçlar

vermemiştir. Hücre canlılık ölçümleri sonucunda sadece ışık ya da fotosensitizer uygulandığında hücre canlılığında anlamlı azalmalar gözlenmemiştir. Aynı zamanda **Q-Zn1c** aracılı FDT uygulamalarında hücre ölümünün apoptotik olarak gerçekleştiği HO/PI boyama yöntemiyle ortaya konmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında MTT analiz sonuçları ile uyumlu olarak canlı hücrelerin uygulanan tedavi neticesinde belirgin oranlarda azaldığı gözlenmiştir. Sentezlenen Schiff baz sübstitüe ftalosiyanin bileşikleri arasında **Q-Zn1c** bileşiğinin en uygun fotosensitizer ajanı olduğu fotofizikokimyasal ve biyolojik ölçümlerin yanı sıra *in vitro* hücre çalışmalarıyla da desteklenmiştir.

KAYNAKÇA

[1] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, ve A. Jemal, ‘’Cancer statictics,2022’’, *CA: Cancer J. Clin.*, vol. 72, no. 1, pp. 7-33, Jan. 2022.

[2] K. Huang, H. Yao, M. Yan, H. Zhang, G. Yuan, Q. Wang, J. Xue, J. Li, ve J. Chen, ‘’A MCL-1-targeted photosensitizer to combat triple-negative breast cancer with enhanced photodynamic efficacy, sensitization to ROS-induced damage, and immune response’’, *J. Inorg. Biochem.*, vol. 237, pp. 111997, Dec. 2022.

[3] B. Barut, Ü. Demirbaş, A. Şenocak, A. Özel, ve H. Kantekin, ‘’ Water soluble axially morpholine disubstituted silicon phthalocyanines: Synthesis, characterisation, DNA/BSA binding, DNA photocleavage properties’’, *Synth. Met.*, vol. 229, pp. 22-32, Jul. 2017.

[4] C.Y. Boyar, ve M. Çamur, ‘’ Novel water soluble 7-oxy-4-(pyridine-3-yl)coumarin substituted phthalocyanines as potential photosensitizers for photodynamic therapy’’, *Inorg. Chim. Acta*, vol. 494, pp. 30-41, Aug. 2019.

[5] T. Wang, A. Wang, L. Zhou, S. Lu, W. Jiang, Y. Lin, J. Zhou, ve S. Wei, ‘’Synthesis of a novel water-soluble zinc phthalocyanine and its CT DNA-damaging studies’’, *Spectrochim. Acta - A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 115, pp. 445-451, Nov. 2013.

[6] C.B. Silva, F.C.T. Antonio, P. Homem-de-Mello, A.O. Ribeiro, ve H.P. Moises de Oliveira, ‘’Concentration and solvent effects, photochemical and photophysical properties of methyl and tert-butyl zinc(II) and aluminum(III) phthalocyanines’’, *J. Mol. Struct.*, vol. 1246, pp. 131103, Dec. 2021.

[7] K. Granados-Tavera, M. Zambrano-Angulo, N. Montenegro-Pohlhammer, G.Y. Atmaca, L. Sobotta, E. Güzel, G. Cardenas-Jiron, A. Erdoğmuş, ve A.G. Gürek, ‘’Synergistic effect of ultrasound and light to efficient singlet oxygen formation for photodynamic purposes’’, *Dyes and Pigments*, vol. 210, pp. 110986, Feb. 2023.

[8] A. Günsel, E. Güzel, A.T. Bilgiçli, G.Y. Atmaca, A. Erdoğmuş, ve M.N. Yaraşır, ‘’Synthesis and investigation of photophysicochemical properties of novel ketone-substituted gallium (III) and indium (III) phthalocyanines with high singlet oxygen yield for photodynamic therapy’’, *J. Lumin.*, vol. 192, pp. 888-892, Dec. 2017.

[9] A.V. Braun, ve 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.

[10] R. Linstead, ve A. Lowe, ‘’216. Phthalocyanines. Part V. The molecular weight of magnesium phthalocyanine’’, *J. Chem. Soc.*, pp. 1031-1033, May. 1934.

[11] H. de Diesbach, ve 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, 1907.

[12] A.G. Dandridge, ve H.A.E. Drescher, ‘’Improvements in and relating to the manufacture and use of colouring materials’’, GB Patent, 322169, United Kingdom, May. 1928.

[13] A. Thomas, *Phthalocyanine Research and Applications*, CRC Press, Florida, 1990.

[14] C.C. Leznoff, ve A.B.P. Lever, Phthalocyanines: Properties and Applications, VCH, Weinheim, 1998.

[15] P.A. Stuzhin, ve O.G. Khelevina, ‘’Azaporphyrins: structure of the reaction centre and reactions of complex formation’’, *Coord. Chem. Rev.*, vol. 147, pp. 41-86, Jan. 1996.

[16] F.H. Moser, ve A.L. Thomas, The Phthalocyanines, Manufacture and Applications, CRC, Boca Raton, Florida, 1983.

[17] J.M. Robertson, ‘’An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds’’, *J. Chem. Soc*., pp. 615-621, Mar. 1935.

[18] J.H. Sharp, ve M. Lardon, ‘’Spectroscopic Characterization of a new polymorph of metal-free phthalocyanine’’, *J. Phys. Chem.*, vol. 72, no. 9, pp. 3230-3235, Sep. 1968.

[19] R.B. Hammond, K.J. Roberts, R. Docherty, M. Edmondson, ve R. Gairns, ‘’X-Form metal-free phthalocyanine: crystal structure determination using a combination of high-resolution X-ray powder diffraction and molecular modelling techniques’’, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, vol. 8, pp. 1527-1528, Aug. 1996.

[20] T.J. Marks, ve D.R. Stojakovic, “Large metal ion-centered template reactions. Chemical and spectral studies of the ‘’Superphthalocyanine’’ dioxocyclopenttakis (1-iminoisoindolinato) uranium (VI) and its derivatives”, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 100, no. 6, pp. 1695 – 1705, Mar. 1978.

[21] A.G. Gürek, "Tetratiya-Makrohalkaları İçeren Yeni Tip Ftalosiyaninler", Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 1996.

[22] P.A. Barret, C.E. Dent, ve R.P. Lġnstea1, R.P., ‘’382. Phthalocyanines. part VII. Phthalocyanine as a co-ordinating group. A general investigation of the metallic derivatives’’, *J. Chem. Soc.*, pp. 1719-1736, Sep. 1936.

[23] W.J. Schutte, M. Sluyters-Rehbach, ve J.H. Sluyters, ‘’Aggregation of an octasubstituted phthalocyanine in dodecane solution’’, *J. Phys. Chem.*, vol. 97, no. 22, pp. 6069-6073, Jun. 1993.

[24] A.W. Snow, ‘’Phthalocyanine Aggregation’’, in *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*, K.M. Kadish, K.M. Smith, ve R. Guilard, Eds., San Diego: Academic Press, 2003, pp. 129-176.

[25] H. Yalazan, İ. Ömeroğlu, G. Çelik, H. Kantekin, ve M. Durmuş, ‘’Fluorinated pyrazoline-linked axial silicon phthalocyanine, alpha (α) and beta (β) zinc phthalocyanines on photophysicochemical properties’’, *Inorg. Chim. Acta*, vol. 551, pp. 121480, Jun. 2023.

[26] D. Çakır, V. Çakır, Z. Bıyıklıoğlu, M. Durmuş, ve H. Kantekin, ‘’New water soluble cationic zinc phthalocyanines as potential for photodynamic therapy of cancer’’, *J. Organomet. Chem.*, vol. 745-746, pp. 423-431, Nov. 2013.

[27] R. Atajanov, B. Huraibat, Z. Odabaş, ve A.R. Özkaya, ‘’Electrochemical, spectroelectrochemical, and electrocatalytic properties of novel soluble phthalocyanines containing peripheral thymoxy and chloride units’’, *Inorg. Chim. Acta*, vol. 547, pp. 121360, Mar. 2023.

[28] Z. Bıyıklıoğlu, S.Z. Yıldız, ve H. Kantekin, ‘’Metal-free and metallophthalocyanines appending with eight 12-crown-4-ethers’’, *J. Organomet. Chem.*, vol. 695, pp. 1729-1733, Jun. 2010.

[29] Z. Bıyıklıoğlu, H. Kantekin, ve İ. Acar, ‘’The synthesis and characterization of new organosoluble long chain-substituted metal-free and metallophthalocyanines by microwave irradiation’’, *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 11, pp. 1448-1451, Dec. 2008.

[30] M. Idowu, A. Ogunsipe, ve T. Nyokong, ‘’Excited state dynamics of zinc and aluminum phthalocyanine carboxylates’’, *Spectrochim. Acta - A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 68, pp. 995-999, Nov. 2007.

[31] W.M. Sharman, S.V. Kudrevich, ve J.E. van Lier, ‘’Novel water-soluble phthalocyanines substituted with phosphonate moieties on the benzo rings’’, *Tetrahedron Lett.*, vol. 37, pp. 5831-5834, Aug. 1996.

[32] A. Ogunsipe, ve T. Nyokong, ‘’Photophysical and photochemical studies of sulphonated non-transition metal phthalocyanines in aqueous and non-aqueous media’’, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, vol. 173, pp. 211-220, Jul. 2005.

[33] Y.I. Openda, B. Babu, ve T. Nyokong, ‘’Novel cationic-chalcone phthalocyanines for photodynamic therapy eradication of S. aureus and E. coli bacterial biofilms and MCF-7 breast cancer’’, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 38, pp. 102863, Jun. 2022.

[34] F. Dumoulin, M. Durmuş, V. Ahsen, ve T. Nyokong, “Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs”, *Coord. Chem. Rev.*, vol. 254, no. 23-24, pp. 2792–2847, Dec. 2010.

[35] S. Demir, ve F. Yüksel, ‘’Novel highly water soluble zinc(II) phthalocyanines: Synthesis, photochemistry and DNA binding behaviours’’, *Inorg. Chim. Acta*, vol. 548, pp. 121373, Apr. 2023.

[36] E. Yabaş, ‘’The new soluble tetra-substituted oxo-titanium phthalocyanines: Synthesis, characterization, spectral and colorimetric pH sensing properties’’, *J. Mol. Struct.*, vol. 1284, pp. 135435, Jul. 2023.

[37] Z. Bıyıklıoğlu, T. Keleş, ve H. Sahin, ‘’Synthesis and acetylcholinesterase enzyme inhibition properties of axially disubstituted silicon phthalocyanines and their quaternized derivatives’’, *J. Organomet. Chem.*, vol. 977, pp. 122468, Oct. 2022.

[38] A. Erdoğmuş, ve T. Nyokong, ‘’Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives with improved photophysicochemical properties in aqueous media’’, *J. Mol. Struct.*, vol. 977, pp. 26-38, Aug. 2010.

[39] D. Koley, ve A.J. Bard, ‘’Triton X-100 concentration effects on membrane permeability of a single HeLa cell by scanning electrochemical microscopy

(SECM)'', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 107, no. 39, pp. 16783–16787, Sep. 2010.

[40] G.E. Tiller, T.J. Mueller, M.E. Dockter, ve W.G. Struve, ''Hydrogenation of Triton X-100 eliminates its fluorescence and ultraviolet light absorption while preserving its detergent properties'', *Anal. Biochem.*, vol. 141, no. 1, pp. 262–266, Aug. 1984.

[41] H. Puchtler, ve S.N. Meloan, ''On Schiff's bases and aldehyde-fuchsin: a review from H. Schiff to R.D. Lillie'', *Histochemistry*, vol. 72, pp. 321–332, Sep. 1981.

[42] P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lubbe, ve T. Tsumaki, ''Tricyclische orthokodensierte Nebenvaenzringe'', *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 503, pp. 84-130, Mar. 1933.

[43] Y.M. Ahmed, ve G.G., Mohamed, ''Synthesis, spectral characterization, antimicrobial evaluation and molecular docking studies on new metal complexes of novel Schiffbase derived from 4,6-dihydroxy-1,3-phenylenediethanone'', *J. Mol. Struct.*, vol. 1256, pp. 132496, May. 2022.

[44] V.K. Juyal, vd., ''Schiff base metal complexes as a versatile catalyst: A review'', *J. Organomet. Chem.*, vol. 999, pp. 122825, Oct. 2023.

[45] A.M.S. Hossain, J.M. Mendez-Arriaga, C. Xia, J. Xie, ve S. Gomez-Ruiz, ''Metal complexes with ONS donor Schiff bases. A review'', *Polyhedron*, vol. 217, pp. 115692, May. 2022.

[46] D. Dheer, V. Singh, ve R. Shankar, ''Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments'', *Bioorg. Chem.*, vol. 71, pp. 30-54, Apr. 2017.

[47] K. Amirthaganesan, T. Vadivel, M. Dhamodaran, ve V.L. Chandraboss, ''*In vitro* antifungal studies of Ruthenium (III) complex derived from chitosan Schiff bases'', *Mater. Today: Proc.*, vol. 60, pp. 1716-1720, Jan. 2022.

[48] H. Kagar, M. Fallah-Mehrjardi, R. Behjatmanesh-Ardakani, H.A. Rudbari, A.A. Ardakani, S. Sedighi-Khavidak, K.S. Munawar, M. Ashfaq, ve M.N. Tahir, ''Synthesis, spectral characterization, crystal structures, biological activities, theoretical calculations and substitution effect of salicylidene ligand on the nature of mono and dinuclear Zn(II) Schiff base complexes'', *Polyhedron*, vol. 213, pp. 115636, Feb. 2022.

[49] S.M. Ibrahim, A.M. Saeed, W.R.A. Elmoneam, ve M.A. Mostafa, ''Synthesis and characterization of new Schiff base bearing bis(pyrano[3,2-c]quinolinone): Efficient cationic dye adsorption from aqueous solution'', *J. Mol. Struct.*, vol. 1284, pp. 135364, Jul. 2023.

[50] V. Sharma, ve S.W. Ali, ''A greener approach to impart multiple functionalities on polyester fabric using Schiff base of vanillin and benzyl amine'', *Sustain. Chem. Pharm.*, vol. 27, pp. 100645, Jun. 2022.

[51] S.K. Kailasa, M.R. Kateshiya, ve N.I. Malek, ''Introduction of cellulose-cysteine Schiff base as a new ligand for the fabrication of blue fluorescent gold nanoclusters for the detection of indapamide drug'', *J. Mol. Liq.*, vol. 319, pp. 114305, Dec. 2020.

[52] H.S. Mansoor, R. Alsayed, M. Abdalh, D.S. Ahmed, M. Bufaroosha, N. Salihe, ve E. Yousif, ''Polystyrene dopped with Schiff base to reduce outdoor plastic

degradation for sustainable environment'', *S. Afr. J. Chem. Eng.*, vol. 35, pp. 53-59, Jan. 2021.

[53] A. Magadla, B. Babu, P. Sen, ve T. Nyokong, ''The photophysicochemical properties and photodynamic therapy activity of Schiff base substituted phthalocyanines doped into silica nanoparticles and conjugated to folic acid'', *Polyhedron*, vol. 203, pp. 115227, Jul. 2021.

[54] R. Bayrak, ''Triazole substituted phthalocyanines and their electrochemical properties'', *Hittite J. Sci. Eng.*, vol. 5, no. 1, pp. 07-12, Mar. 2018.

[55] M. Bala, P.K. Verma, N. Kumar, U. Sharma, ve B. Singh, ''Highly efficient iron phthalocyanine catalysed oxidative synthesis of imines from alcohols and amines'', *Can. J. Chem.*, vol. 91, pp. 732-737, Apr. 2013.

[56] A. Sindelo, P. Sen, ve T. Nyokong, ''Photoantimicrobial activity of Schiff-base morpholino phthalocyanines against drug resistant micro-organisms in their planktonic and biofilm forms'', *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 42, pp. 103519, Jun. 2023.

[57] P. Sen, ve S.Z. Yildiz, ''The investigation of oxidative bleaching performance of peripherally Schiff base substituted tri-nuclear cobalt-phthalocyanine complexes'', *Inorg. Chim. Acta*, vol. 462, pp. 30-39, Jun. 2017.

[58] 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.

[59] P. Sen, S.Z. Yildiz, M. Tuna, ve 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.

[60] G.K. Karaoğlan, ''Synthesis of new Schiff base and its Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Co(II) complexes; photophysical, fluorescence quenching and thermal studies'', *J. Mol. Struct.*, vol. 1256, pp. 132534, May. 2022.

[61] M. Çamur, V. Ahsen, ve 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, pp. 217-227, Apr. 2011.

[62] C. Kantar, V. Mavi, N. Baltaş, F. İslamoğlu, ve S. Şaşmaz, ''Novel zinc(II)phthalocyanines bearing azo-containing schiff base: Determination of pKa values, absorption, emission, enzyme inhibition and photochemical properties'', *J. Mol. Struct.*, vol. 1122, pp. 88-99, Oct. 2016.

[63] K. Harmandar, M.F. Saglam, I.F. Sengul, G. Ekineker, P. Balcik-Ercin, M. Göksel, ve D. Atilla, ''Novel triazole containing zinc(II)phthalocyanine Schiff bases: Determination of photophysical and photochemical properties for photodynamic cancer therapy'', *Inorg. Chim. Acta*, vol. 519, pp. 120286, May. 2021.

[64] Ö.D. Kutlu, A. Erdoğmuş, P. Şen, ve S.Z. Yıldız, ''Peripherally tetra-Schiff base substituted metal-free and zinc(II) phthalocyanine, its water-soluble derivative: Synthesis, characterization, photo-physicochemical, aggregation

properties and DNA/BSA binding activity'', *J. Mol. Struct.*, vol. 1284, pp. 135375, Jul. 2023.

[65] S. Ünlü, F.T. Elmalı, G.Y. Atmaca, ve A. Erdoğmuş, ''Synthesis of axially Schiff base new substituted silicon phthalocyanines and investigation of photochemical and sono-photochemical properties'', *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 40, pp. 103192, Dec. 2022.

[66] M. Pişkin, E. Canpolat, ve 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, pp. 127181, Feb. 2020.

[67] P. Sen, ve 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, pp. 114135, Nov. 2019.

[68] M. Yüzeroğlu, G.K. Karaoğlan, G.G. Köse, ve A. Erdoğmuş, ''Synthesis of new zinc phthalocyanines including schiff base and halogen; photophysical, photochemical, and fluorescence quenching studies'', *J. Mol. Struct.*, vol. 1238, pp. 130423, Aug. 2021.

[69] J.D. Spikes, ''*The historical development of ideas on applications of photosensitized reactions in health sciences*'', in Primary Photo Processes in Biology and Medicine, R.V. Bergasson, G. Jori, E.J. Land, T.G. Truscott, Eds., New York: Plenum Press, 1985, pp. 209-227.

[70] S.R. Finsen, *Phototherapy*, Welcome Collection, London, 1901.

[71] M.D. Daniell, ve J.S. Hill, ''A history of photodynamic therapy'', *ANZ J. Surg.*, vol. 61, no. 5, pp. 340-348, May. 1991.

[72] R. Ackroyd, C. Kelty, N. Brown, ve M. Reed, ''The history of photodetection and photodynamic therapy'', *Photochem. Photobiol.*, vol. 74, no. 5, pp. 656-669, Nov. 2001.

[73] E. Buytaert, M. Dewaele, ve P. Agostinis, ''Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy'', *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1776, no. 1, pp. 86-107, Sep. 2007.

[74] A. Crous, S.S. Dhilip Kumar, ve H. Abrahamse, ''Effect of dose responses of hydrophilic aluminium (III) phthalocyanine chloride tetrasulphonate based photosensitizer on lung cancer cells'', *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, vol. 194, pp. 96-106, May. 2019.

[75] M.A. Doustvandi, F. Mohammadnejad, B. Mansoori, A. Mohammadi, F. Navaeipour, B. Baradaran, ve H. Tajalli, ''The interaction between the light source dose and caspase-dependent and -independent apoptosis in human SK-MEL-3 skin cancer cells following photodynamic therapy with zinc phthalocyanine: A comparative study'', *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, vol. 176, pp. 62-68, Nov. 2017.

[76] F. Valli, M.C.G. Vior, L.P. Roguin, ve J. Marino, ''Crosstalk between oxidative stress-induced apoptotic and autophagic signaling pathways in

Zn(II) phthalocyanine photodynamic therapy of melanoma'', *Free Radic. Biol. Med.,* vol. 152, pp. 743-754, May. 2020.

[77] G.Y. Atmaca, M. Aksel, M.D. Bilgin, ve A. Erdoğmış, ''Comparison of sonodynamic, photodynamic and sonophotodynamic therapy activity of fluorinated pyridine substituted silicon phthalocyanines on PC3 prostate cancer cell line'', *Photodiagnosis Photodyn. Ther.,* vol. 42, pp. 103339, Jun. 2023.

[78] C. Sarı, İ. Değirmencioğlu, ve F.C. Eyüpoğlu, ''Synthesis and characterization of novel Schiff base-silicon (IV) phthalocyanine complex for photodynamic therapy of breast cancer cell lines'', *Photodiagnosis Photodyn. Ther.,* vol. 42, pp. 103504, Jun. 2023.

[79] J. Zhao, W. Wu, J. Sun, ve S. Guo, ''Triplet photosensitizers: from molecular design to applications'', *Chem. Soc. Rev.,* vol. 42, no. 12, pp. 5323–5351, Feb. 2013.

[80] M. Garcia-Diaz, Y.Y. Huang, ve M.R. Hamblin, ''Use of fluorescent probes for ROS to tease apart type I and type II photochemical pathways in photodynamic therapy'', *Methods,* vol. 109, pp. 158–166, Oct. 2016.

[81] M.S. Baptista, J. Cadet, P. Di Mascio, A.A. Ghogare, A. Greer, M.R. Hamblin, C. Lorente, S.C. Nunez, M.S. Ribeiro, A.H. Thomas, M. Vignoni, ve T.M. Yoshimura, ''Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: guidelines and Mechanistic Pathways'', *Photochem. Photobiol.,* vol. 93, no. 4, pp. 912–919, Jul. 2017.

[82] P. Di Mascio, G.R. Martinez, S. Miyamoto, G.E. Ronsein, M.H.G. Medeiros, ve J. Cadet, ''Singlet molecular oxygen reactions with nucleic acids, lipids, and proteins'', *Chem. Rev.,* vol. 119, no. 3, pp. 2043–2086, Feb. 2019.

[83] D. Kalyane, D. Choudhary, S. Polaka, H. Goykar, T. Karanwad, K. Rajpoot, ve R.K. Tekade, ''Reactive oxygen nano-generators for cancer therapy'', *Prog. Mater. Sci.,* vol. 130, pp. 100974, Oct. 2022.

[84] M.C. Derosa, ve R.J. Crutchley, ''Photosensitized Singlet Oxygen and Its Applications'', *Coord. Chem. Rev.,* vol. 233-234, pp. 351-371, Nov. 2002.

[85] C. Kim, R. Meskauskiene, K. Apel, ve C. Laloi, ''No single way to understand singlet oxygen signalling in plants'', *EMBO Rep.,* vol. 9, no. 5, pp. 435–439, May. 2008.

[86] C. Pierlot, S. Hajjam, C. Barthelemy, ve J.-M. Aubry, ''Water-soluble naphthalene derivatives as singlet oxygen ($^1O_2$, $^1\Delta_g$) carriers for biological media'', *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.,* vol. 36, no. 1, pp. 31-39, Oct. 1996.

[87] J. Glaeser, A.M. Nuss, B.A. Berghoff, ve G. Klug, ''Singlet oxygen stress in microorganisms'', in *Advances in Microbial Physiology,* R.K. Poole, Ed., Academic Press, 2011, pp. 141-173.

[88] R. Baskaran, J. Lee, ve S.-G. Yang, ''Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications'', *Biomater Res.,* vol. 22, no. 25, Sep. 2018.

[89] U. Chilakamarthi, ve L. Giribabu, ''Photodynamic therapy: past, present and future'', *Chem. Rec.,* vol. 17, no. 8, pp. 775-802, Jan. 2017.

[90] R.R. Allison, G.H. Downie, R. Cuenca, X.H. Hu, C.J.H. Childs, ve C.H. Sibata, ‘’Photosensitizers in clinical PDT’’, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.,* vol. 1, no. 1, pp. 27–42, May. 2004.

[91] E.S. Nyman, ve P.H. Hynninen, “Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy”, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.,* vol. 73, no. 1-2, pp. 1-28, Jan. 2004.

[92] J. Rak, P. Pouckova, J. Benes, ve D. Vetvicka, ‘’Drug delivery systems for phthalocyanines for photodynamic therapy’’, *Anticancer Res.,* vol. 39, no. 7, pp. 3323-3339, Jul. 2019.

[93] L. Brancaleon, ve H. Moseley, ‘’Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy’’, *Lasers Med. Sci.*, vol. 17, no. 3, pp. 173-186, Aug. 2002.

[94] T.S. Mang, “Lasers and light sources for PDT: past, present and future”, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.,* vol. 1, no. 1, pp. 43-48, May. 2004.

[95] M. Sasaki, M. Tanaka, Y. Kojima, H. Nishie, T. Shimura, E. Kubota, ve H. Kataoka, ‘’Anti-tumor immunity enhancement by photodynamic therapy with talaporfin sodium and anti-programmed death 1 antibody’’, *Mol. Ther. Oncolytics,* vol. 28, pp. 118-131, Mar. 2023.

[96] G.M. Tavakoli, M.H. Mirzapour, S. Razi, ve N. Rezaei, ‘’Targeting ferroptosis as a cell death pathway in Melanoma: From molecular mechanisms to skin cancer treatment’’, *Int. Immunopharmacol.*, vol. 119, no. 110215, Jun. 2023.

[97] S. Zeng, C. Chen, L. Zhang, X. Liu, M. Qian, H. Cui, J. Wang, Q. Chen, ve X. Peng, ‘’Activation of pyroptosis by specific organelle-targeting photodynamic therapy to amplify immunogenic cell death for anti-tumor immunotherapy’’, *Bioact. Mater.*, vol. 25, pp. 580-593, Jul. 2023.

[98] M. Sharifi, S.H. Hosseinali, A.A. Saboury, E. Szegezdi, ve M. Falahati, ‘’Involvement of planned cell death of necroptosis in cancer treatment by nanomaterials: Recent advances and future perspectives’’, *J. Control. Release*, vol. 299, pp. 121-137, Apr. 2019.

[99] I. Mfouo-Tynga, ve H. Abrahamse, ‘’Cell death pathways and phthalocyanine as an efficient agent for photodynamic cancer therapy’’, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 5, pp. 10228-10241, May. 2015.

[100] S.-J. Park, J.-W. Jang, ve E.Y. Moon, ‘’Bisphenol A-induced autophagy ameliorates human B cell death through Nrf2-mediated regulation of Atg7 and Beclin1 expression by Syk activation’’, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 260, no. 115061, Jul. 2023.

[101] L. Galluzzi, vd., ‘’Programmed Necrosis: From Molecules to Health and Disease’’, in *International Review of Cell and Molecular Biology*, K.W. Jeon, Ed., Academic Press, pp. 1–35, 2011.

[102] E. Buytaert, M. Dewaele, ve P. Agostinis, ‘’Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy’’, *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1776, pp. 86–107, Sep. 2007.

[103] P. Mroz, A. Yaroslavsky, G.B. Kharkwal, ve M.R. Hamblin, ‘’Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer’’, *Cancers*, vol. 3, no. 2, pp. 2516–2539, Jun. 2011.

[104] B. Ortel, C.R. Shea, ve P. Calzavara-Pinton, ‘’Molecular mechanisms of photodynamic therapy’’, *Front. Biosci.*, vol. 14, no. 11, pp. 4157-4172, Jan. 2009.

[105] T. Nyokong, ve V. Ahsen, Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security, Springer, Dordrecht, 2012.

[106] S. Fery-Forgues, ve 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, Sep. 1999.

[107] H. Du, R.C.A. Fuh, J.Z. Li, L.A. Corkan, ve J.S. Lindsey, ‘’PhotochemCAD++: A Computer-Aided Design and Research Tool in Photochemistry’’, *Photochem. Photobiol*., vol. 68, no. 2, pp. 141-142, Aug. 1998.

[108] A. Ogunsipe, ve T. Nyokong, ‘’Photophysical and photochemical studies of sulphonated non-transition metal phthalocyanines in aqueous and non-aqueous media’’, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, vol. 173, no. 2, pp. 211–220, July. 2005.

[109] W. Spiller, H. Kliesch, D. Wöhrle, S. Hackbarth, B. Roder, ve G. Schnurpfeil, ‘’Singlet oxygen quantum yields of different photosensitizers in polar solvents and micellar solutions’’, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, vol. 2, no. 2, pp.145-158, Mar. 1998.

[110] D. Wöhrle, O. Suvorova, R. Gerdes, O. Bartels, L. Lapok, N. Baziakina, S. Makarov, ve A. Slodek, ‘’Efficient oxidations and photooxidations with molecular oxygen using metal phthalocyanines as catalysts and photocatalysts’’, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, vol. 8, no. 8, pp. 1020-1041, Oct. 2004.

[111] K. Karami, F. Mehvari, V. Ramezanzade, M. Zakariazadeh, M. Kharaziha, ve A. Ramezanpour, ‘’The interaction studies of novel imine ligands and palladium(II) complexes with DNA and BSA for drug delivery application: The anti-cancer activity and molecular docking evaluation’’, *J. Mol. Liq.*, vol. 362, pp. 119493, Sep. 2022.

[112] X. Zhao, S. Xu, Y. Jiang, C. Wang, S. ur Rehman, S. Ji, J. Wang, T. Tao, H. Xu, R. Chen, Y. Cai, Y. Jiang, H. Wang, K. Ma, ve J. Wang, ‘’BSA-magnetite nanotorpedo for safe and efficient delivery of chemotherapy drugs’’, Chem. Eng. J., vol. 454, pp. 140440, Feb. 2023.

[113] J.R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Plenum Press, New York, 2006.

[114] C.Q. Jiang, M.X. Gao, ve J.X. He, ‘’Study of the interaction between terazosin and serum album synchronous fluorescence determination of terazosin’’, *Anal. Chim. Acta*, vol. 452, pp. 185–189, Feb. 2002.

[115] J.R. Lakowicz, ve G. Weber, ‘’Quenching of fluorescence by oxygen. A probe for structural fluctuations in macromolecules’’, *Biochemistry*, vol. 12, pp. 4161–4170, Oct. 1973.

[116] D.M. Chipman, V. Grisaro, ve N. Shanon, ‘’The binding of oligosaccharides containing N-acetylglucosamine and N-acetylmuramic acid to lysozyme: the

specificity of binding subsites'', *J. Biol. Chem.*, vol. 242, pp. 4388–4394, Oct. 1967.

[117] Y.M. Song, Q. Wu, P.J. Yang, N.N. Luan, L.F. Wang, ve Y.M. Liu, ''DNA Binding and cleavage activity of Ni(II) complex with all-trans retinoic acid'', *J. Inorg. Biochem.*, vol. 100, pp. 1685–1691, Oct. 2006.

[118] G.S. Batibay, G.K. Karaoğlan, G.G. Köse, E.Ö. Kazancıoğlu, E. Metin, F.D. Kalindemirtaş, S.E. Kuruca, ve N. Arsu, ''DNA groove binder and significant cytotoxic activity on human colon cancer cells: Potential of a dimeric zinc (II) phthalocyanine derivative'', *Biophys. Chem.*, vol. 295, pp. 106974, Apr. 2023.

[119] T. Keleş, B. Barut, Z. Bıyıklıoğlu, ve A. Özel, ''A comperative study on DNA/BSA binding, DNA photocleavage and antioxidant activities of water soluble peripherally and nonperipherally tetra-3-pyridin-3-ylpropoxy-substituted Mn(III), Cu(II) phthalocyanines'', *Dyes and Pigments*, vol. 139, pp. 575-586, Dec. 2016.

[120] C. Uslan, ve B.Ş. Sesalan, ''Synthesis of novel DNA-interacting phthalocyanines'', *Dyes and Pigments*, vol. 94, pp. 127-135, Jul. 2012.

[121] C. Uslan, ve B.Ş. Sesalan, ''The synthesis, photochemical and biological properties of new silicon phthalocyanines'', *Inorg. Chim. Acta*, vol. 394, pp. 353-362, Jan. 2013.

[122] M. Özçeşmeci, Ö.B. Ecevit, S. Sürgün, ve E. Hamuryudan, ''Tetracationic fluorinated zinc(ii)phthalocyanine: Synthesis, characterization and DNA-binding properties'', *Dyes and Pigments*, vol. 96, pp. 52-58, Jan. 2013.

[123] N.A. Kasyanenko, R.A. Tikhomirov, V.M. Bakulev, V.N. Demidov, E.V. Chikhirzhina, ve E.B. Moroshkina, ''DNA Complexes with Cobalt(II) Phthalocyanine Disodium Disulfonate'', *ACS Omega*, vol. 4, pp. 16935-16942, Oct. 2019.

[124] S.U. Rehman, T. Sarwar, M.A. Husain, H.M. Ishqi, ve M. Tabish, ''Studying non-covalent drug–DNA interactions'', *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 576, pp. 49-60, Jun. 2015.

[125] A. Wolfe, G.H. Shimer, ve T. Meehan, ''Polycyclic aromatic hydrocarbons physically intercalate into duplex regions of denatured DNA'', *Biochemistry*, vol. 26, pp. 6392-6396, Oct. 1987.

[126] T. Mosmann, ''Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays'', *J. Immunol. Methods*, vol. 65, pp. 55-63, Dec. 1983.

[127] G. Thuret, C. Chiquet, S. Herrag, J.-M. Dumollard, D. Boudard, J. Bednarz, L. Campos, ve P. Gain, ''Mechanisms of staurosporine induced apoptosis in a human corneal endothelial cell line'', *Br. J. Ophtalmol*, vol. 87, pp. 346-352, Mar. 2003.

[128] V. Çakır, D. Çakır, M. Göksel, M. Durmuş, Z. Bıyıklıoğlu, ve H. Kantekin, ''Synthesis, photochemical, bovine serum albumin and DNA binding properties of tetrasubstituted zinc phthalocyanines and their water soluble derivatives'', *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, vol. 299, pp. 138-151, Feb. 2015.

[129] H. Yanık, S.Y. Al-Raqa, A. Aljuhani, ve M. Durmuş, ‘’The synthesis of novel directly conjugated zinc(II) phthalocyanine via palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction and its quaternized water-soluble derivative: Investigation of photophysical and photochemical properties’’, *Dyes and Pigments*, vol. 134, pp. 531-540, Nov. 2016.

[130] N. Akkuş, ‘’Galyum (III) ve İndiyum (III) Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotodinamik Terapi Yöntemiyle MCF-7 Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılabilirliklerinin Araştırılması’’, Yüksek Lisans tezi, GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2020.

[131] S. Çolak, M. Durmuş, ve S.Z. Yıldız, ‘’Tetrakis{2-[N-((3-morpholino)propyl)carbamate]oxyethyl} zinc(II) phthalocyanine and its water soluble derivatives: synthesis, photophysical, photochemical and protein binding properties’’, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, vol. 325, pp. 125-134, July. 2016.

[132] T. Nyokong, ‘’Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines’’, *Coord. Chem. Rev.*, vol. 251, no. 13-14, pp. 1707-1722, Jul. 2007.

[133] S.Y. Al-Raqa, K. Khezami, E.N. Kaya, ve M. Durmuş, ‘’A novel water soluble axially substituted silicon(IV) phthalocyanine bearing quaternized 4-(4-pyridinyl)phenol groups: synthesis, characterization, photophysicochemical properties and BSA/DNA binding behavior’’, *Polyhedron*, vol. 194, no. 114937, Jan. 2021.

[134] V. Çakır, D. Çakır, M. Pişkin, M. Durmuş, ve Z. Bıyıklıoğlu, ‘’Water soluble peripheral and non-peripheral tetrasubstituted zinc phthalocyanines: Synthesis, photochemistry and bovine serum albumin binding behavior’’, *J. Lumin.*, vol. 154, pp. 274-284, Oct. 2014.

[135] M. Çamur, V. Ahsen, ve 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.

[136] M. Göksel, M. Durmuş, ve D. Atilla, ‘’Amino functionalized water-soluble zinc phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and protein binding properties’’, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, vol. 266, pp. 37-46, May. 2013.

[137] S.L. Murov, I. Carmichael, ve G.L. Hug, Hanbook of Photochemistry, CRC Press, New york, 1993.

[138] G.S. Amitha, ve S. Vasudevan, ‘’DNA binding and cleavage studies of novel Betti base substituted quaternary Cu(II) and Zn(II) phthalocyanines’’, *Polyhedron*, vol. 190, no. 114773, Nov. 2020.

[139] E. Yabaş, E. Bağda, ve E. Bağda, ‘’The water soluble ball-type phthalocyanine as new potential anticancer drugs’’, *Dyes and Pigments*, vol. 120, pp. 220-227, Sep. 2015.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. N. Kocaağa, ve A. Erdoğmuş, ‘’Suda Çözünür Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi, Fotodinamik Özelliklerinin İncelenmesi’’, *7. Uluslararası Akademik Öğrenci Çalışmaları Kongresi*, İstanbul, Türkiye, 2022, s. 195.

Makaleler

1. N. Kocaağa, A. Türkkol, M.D. Bilgin, ve A. Erdoğmuş, ‘’The synthesis of novel water-soluble zinc(II) phthalocyanine based photosensitizers and exploring of photodynamic therapy activities on the PC3 cancer cell line’’, *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 22, no. 9, pp. 2037-2053, May. 2023.

Projeler

1. Suda çözünür yeni ftalosiyaninlerin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri ile biyolojik ve fotodinamik etkinliklerinin *in vitro* incelenmesi, Ali ERDOĞMUŞ, TÜBİTAK 1001 Projesi, 2022, Bursiyer.