

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ANTRAKİNON GRUPLARI TAŞIYAN ÇİNKO FTALOSİYANİN  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ  
AYDINLATILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MUSTAFA KOÇ**

**DENİZLİ, OCAK - 2021**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**



**ANTRAKİNON GRUPLARI TAŞIYAN ÇİNKO FTALOSİYANİN**  
**BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ**  
**AYDINLATILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MUSTAFA KOÇ**

**DENİZLİ, OCAK - 2021**

**Bu tez alışması Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2020FEBE007 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.**

**Mustafa KOÇ**

## ÖZET

### ANTRAKİNON GRUPLARI TAŞIYAN ÇİNKO FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUSTAFA KOÇ

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, OCAK - 2021

Bu tez çalışmasında literatürde bulunmayan dört yeni ftalosiyanın bileşiği ile birlikte dokuz yeni antrakınon türevi bileşik sentezlenmiştir. Başlangıç olarak 1,8-dikloroantrakınon bileşiği ile 2-(2-aminoetoksietanol) reaksiyona sokularak 1-kloro-8-((2-(2-hidroksietoksi)etil)amino)-antrasen-9,10-dion (**1**) bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşik ile ftalonitrilin periferal ve non periferal konumlarında sübtitüeye bağlı oksijen ve kükürt kalkojen atomları bulunan toplamda dört adet ftalonitril bileşiği sentezlenmiştir. Oksijen donörlü periferal ftalonitril, **1** numaralı bileşiğin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonundan elde edilmiş, non periferal ftalonitril ise **1** numaralı bileşiğin 3-nitroftalonitril ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Kükürt donörlü ftalonitriller için ilk önce **1** numaralı bileşik mezitillenmiş, mezitillenen bileşik potasyum tiyoasetat ile asetatlanıp elde edilen asetatlı bileşik de asidik ortamda hidroliz edilerek antrakınonlu merkaptto ftalonitril bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen antrakınonlu merkaptto bileşiğinin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonu periferal ftalonitril bileşiğini, 3-nitroftalonitril ile reaksiyonu da non periferal ftalonitril bileşiğini elde etmemizi sağlamıştır. Elde edilen dört ftalonitril bileşiğinin tetramerizasyonu ile de dört adet tetra sübtitüe çinko ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin reaksiyon şartları maksimum verimde ürün elde etmek için optimize edilmiş ve bileşiklerin yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektrometresi ve UV-vis spektrofotometresi kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden seçilenler (1, 4, 5, 6, 7, 7a, 8, ZnPc-III ve ZnPc-IV) ve kanser tedavisinde kullanılan ilaç Doksorubisinin başlangıç geometrisi Chem3D Ultra (versiyon 12.0, Cambridge softCom., ABD) kullanılarak oluşturuldu. DNA segmentlerinin (1ZEW, 4DAQ), G-Kuadrupleks mRNA segmentinin (2KBP) ve doksorubisinin (DM2) PDB yapıları, Avrupa'daki Protein Veri Bankası'ndan indirildi (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>) ve yapıları Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer>) tarafından analiz edilip hazırlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Çinko ftalosiyanın, Antrakınon, Nitro ftalonitril, Moleküler doking, DNA

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND ELUCIDATION OF STRUCTURES ZINC PHTHALOCYANINE COMPOUNDS CONTAINING ANTHRAQUINONE GROUPS IN THE PERIPHERAL

MSC THESIS

MUSTAFA KOÇ

PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE  
BIOMEDICAL ENGINEERING  
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, JANUARY 2021

In this thesis, four new phthalocyanine compounds, which are not found in the literature, were synthesized along with nine new anthraquinone-derived compounds. Initially, the 1,8-dichloroanthraquinone compound was reacted with 2-(2-aminoethoxyethanol), and the compound 1-chloro-8 - ((2- (2-hydroxyethoxy) ethyl) amino) -anthracene-9,10-dione (**1**) was synthesized. By using this compound, four phthalonitrile compounds with oxygen and sulfur chalcogen atoms based on their substitution were synthesized in the peripheral and non-peripheral positions. Peripheral phthalonitrile with oxygen donors was obtained from the reaction of compound number 1 with 4-nitrophthalonitrile, and non peripheral phthalonitrile was obtained from the reaction of compound number 1 with 3-nitrophthalonitrile. For sulfur donors containing phthalonitriles, firstly, the compound number 1 was mesitylated, then mesitylated compound was acetated with potassium thioacetate and then, acetated compound was hydrolyzed in acidic condition and anthraquinone containing mercapto phthalonitrile compound was obtained. The reaction of anthraquinone containing mercapto compound with 4-nitrophthalonitrile enabled to obtain the peripheral phthalonitrile compound and with 3-nitrophthalonitrile enabled to obtain the non-peripheral phthalonitrile compound. Four tetra-substituted zinc phthalocyanine compounds were synthesized by tetramerization of each of the four obtained phthalonitriles. The reaction conditions of all synthesized compounds were optimized to obtain maximum yields and the structures of the compounds were characterized by using FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, mass spectrometry and UV-vis spectrophotometer. Selected compounds (1, 4, 5, 6, 7, 7a, 8, ZnPc-III and ZnPc-IV) and the initial geometry of the cancer treatment drug Doxorubicin were created using Chem3D Ultra (version 12.0, Cambridge softCom., USA). PDB constructs of DNA segments (1ZEW, 4DAQ), G-Quadruplex mRNA segment (2KBP) and doxorubicin (DM2) were downloaded from the Protein Data Bank in Europe (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>) and their structures were analyzed and prepared by Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer>).

**KEYWORDS:** Zinc phthalocyanine, Anthraquinone, Nitro phthalonitrile, Molecular docking, DNA

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ .....	vii
SEMBOL LİSTESİ.....	viii
ÖNSÖZ.....	ix
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Antrakinon Bileşikleri .....	2
1.1.1 Antrakinonun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	3
1.1.2 Antrakinonun Biyolojik Özellikleri .....	4
1.1.3 Antrakinonun Elde Ediliş Yöntemleri .....	5
1.1.3.1 Doğal Antrakinonlar ve Kullanım Alanları.....	7
1.2 Ftalosiyantinler .....	9
1.2.1 Ftalosiyantinlerin Keşfi ve Tarihçesi .....	10
1.2.2 Ftalosiyantinlerin Yapısı ve Adlandırılması .....	10
1.2.3 Ftalosiyantinlerin Sentez Yöntemleri .....	13
1.2.4 Ftalosiyantinlerin Kullanım Alanları .....	15
1.2.5 Ftalosiyantinlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	15
1.2.6 Ftalosiyantinlerin Saflaştırma Yöntemleri.....	16
1.3 Antrakinon Ve Ftalosiyantin Bileşiklerinin Biyomedikal Alanındaki Yeri ve Önemi .....	17
1.4 Moleküler Doking Yöntemi .....	18
<b>2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....</b>	<b>20</b>
2.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	20
2.2 Kullanılan Cihazlar.....	20
2.3 Yeni Antrakinon Türevlerinin ve Çinko Ftalosiyantin Bileşiklerinin Sentezi .....	20
2.3.1 1-Kloro-8-((2-(2-hidroksietoksi)etil)amino)antrasen-9,10-dion (1) sentezi .....	21
2.3.2 4-(2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etoksi)ftalonitril sentezi (2).....	22
2.3.3 ZnPc-I bileşiğinin sentezi .....	23
2.3.4 3-(2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etoksi)ftalonitril (3).....	24
2.3.5 ZnPc-II bileşiğinin sentezi .....	26
2.3.6 2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil metansülfonat (4) sentezi .....	27
2.3.7 S-(2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil) etantiyoat (5) sentezi.....	28
2.3.8 1-Kloro-8-((2-(2-merkaptotoksi)etil)amino)antrasen-9,10-dion (6) sentezi.....	29
2.3.9 4-((2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil)tiyo)ftalonitril (7) sentezi.....	30

2.3.10	ZnPc-III bileşiminin sentezi.....	32
2.3.11	3-((2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil)tiyo)ftalonitril (8) sentezi.....	33
2.3.12	ZnPc-IV bileşiminin sentezi .....	35
2.4	Moleküler Doking Analizleri .....	36
<b>3.</b>	<b>SONUÇ VE TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>4.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>46</b>
<b>5.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>51</b>
	EK A Sentezlenen Yeni Bileşiklere Ait FT-IR, Kütle, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, UV-vis Spektrumları .....	51
<b>6.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>100</b>



# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa

Şekil 1. 1: Kinon Türevleri.....	3
Şekil 1. 2: Antrakininonun numaralandırılması .....	3
Şekil 1. 3: Antrakininonun indirgenmesi .....	4
Şekil 1. 4: Antrasenin yükseltgenmesi .....	5
Şekil 1. 5: Friedl-Crafts Reaksiyonu ile antrakininon sentezi.....	6
Şekil 1. 6: Diels-Alder Reaksiyonu ile antrakininon sentezi .....	6
Şekil 1. 7: Stiren'in yükseltgenmesi.....	7
Şekil 1. 8: Doksorubisin ve daunorubisin .....	8
Şekil 1. 9: Porfirin ve ftalosiyanın yapısı.....	9
Şekil 1. 10: Ftalosiyanın bileşiğinin numaralandırılması.....	11
Şekil 1. 11: Tetra sübtitüe ftalosiyanın yapısal izomerleri .....	12
Şekil 1. 12: Sub ftalosiyanın ve Süperftalosiyanın yapısı.....	13
Şekil 1. 13: Ftalosiyanın sentez yöntemlerinde kullanılan benzen türevleri.....	14
Şekil 2. 1: 1 numaralı bileşiğin sentezi .....	22
Şekil 2. 2: 2 numaralı bileşiğin sentezi .....	23
Şekil 2. 3: ZnPc-I bileşiğinin sentezi .....	24
Şekil 2. 4: 3 numaralı bileşiğin sentezi .....	25
Şekil 2. 5: ZnPc-II bileşiğinin sentezi .....	26
Şekil 2. 6: 4 numaralı bileşiğin sentezi .....	28
Şekil 2. 7: 5 numaralı bileşiğin sentezi .....	29
Şekil 2. 8: 6 numaralı bileşiğin sentezi .....	30
Şekil 2. 9: 7 numaralı bileşiğin sentezi .....	32
Şekil 2. 10: ZnPc-III bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 2. 11: 8 numaralı bileşiğin sentezi .....	34
Şekil 2. 12: ZnPc-IV bileşiğinin sentezi .....	35
Şekil 2. 13: En düşük bağlanma enerjisine sahip sentezlenmiş bileşiklerin bağlanma geometrisi. (i) Molekül ZnPc-III ve 4DAQ; (ii) Molekül ZnPc-III ve 2KBP; (iii) Molekül ZnPc-IV ve 1ZEW .....	38
Şekil 2. 14: ZnPc-III bileşiğinin (i) G-kuadrupleks DNA (ii) G-kuadrupleks mRNA; ZnPc-IV bileşiğinin (iii) çift sarmallı DNA ile etkileşimleri. Kırmızı yay, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşime katılan atomları gösterir. ....	38
Şekil 3. 1: (i) ZnPc-III, (ii) ZnPc-IV, (iii) ZnPc-I ve (iv) ZnPc-II ( $1.0 \times 10^{-5}$ M) $\text{CHCl}_3$ içerisindeki çözeltilerin renkleri.....	45
Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	52
Şekil A. 2: 1 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	53
Şekil A. 3: 1 numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	54
Şekil A. 4: 1 numaralı bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	55
Şekil A. 5: 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	56
Şekil A. 6: 2 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	57
Şekil A. 7: 2 numaralı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	58
Şekil A. 8: 2 numaralı bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	59
Şekil A. 9: ZnPc-I bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	60
Şekil A. 10: ZnPc-I bileşiğine ait kütle spektrumu .....	61
Şekil A. 11: ZnPc-I bileşiğine ait UV-vis spektrumu ( $1.0 \times 10^{-5}$ M).....	62

Şekil A. 12: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	63
Şekil A. 13: 3 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	64
Şekil A. 14: 3 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	65
Şekil A. 15: 3 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	66
Şekil A. 16: ZnPc-II bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	67
Şekil A. 17: ZnPc-II bileşiğine ait kütle spektrumu .....	68
Şekil A. 18: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu (1.0x10 <sup>-5</sup> M) .....	69
Şekil A. 19: 4 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	70
Şekil A. 20: 4 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	71
Şekil A. 21: 4 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	72
Şekil A. 22: 4 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	73
Şekil A. 23: 5 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	74
Şekil A. 24: 5 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	75
Şekil A. 25: 5 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	76
Şekil A. 26: 5 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	77
Şekil A. 27: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	78
Şekil A. 28: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	79
Şekil A. 29: 6 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	80
Şekil A. 30: 6 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	81
Şekil A. 31: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	82
Şekil A. 32: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	83
Şekil A. 33: 7 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	84
Şekil A. 34: 7 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	85
Şekil A. 35: 7a numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	86
Şekil A. 36: 7a numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	87
Şekil A. 37: 7a numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	88
Şekil A. 38: 7a numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	89
Şekil A. 39: ZnPc-III bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	90
Şekil A. 40: ZnPc-III bileşiğine ait kütle spektrumu .....	91
Şekil A. 41: ZnPc-III bileşiğine ait UV-vis spektrumu (1.0x10 <sup>-5</sup> M) .....	92
Şekil A. 42: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu .....	93
Şekil A. 43: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu .....	94
Şekil A. 44: 8 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (d-DMSO) .....	95
Şekil A. 45: 8 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (d-DMSO) .....	96
Şekil A. 46: ZnPc-IV bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	97
Şekil A. 47: ZnPc-IV bileşiğine ait kütle spektrumu .....	98
Şekil A. 48: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu (1.0x10 <sup>-5</sup> M) .....	99

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 2. 1: Çalışılan oligonükleotidlerin dizisi.....	37
Tablo 2. 2: Oligonükleotid-Antrakinon türevi bileşiklerde bağlanma serbest enerjisi ( $\Delta G^\circ$ , kkal/mol) .....	37
Tablo 2. 3: Oligonükleotid-Antrakinon türevi bileşiklerde hidrojen bağları ve bağ uzunlukları.....	39

## SEMBOL LİSTESİ

<b>Å</b>	: Angstrom
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: Dötero kloroform
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	: Karbon-13 nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>DBN</b>	: 1,5-Diazabisiklo[4.3.0]non-5-en
<b>DBU</b>	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DMF</b>	: N,N-dimetil formamid
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>d-DMSO</b>	: Dötero dimetil sülfoksit
<b>Doxo</b>	: Doksorubisin
<b>ΔG°</b>	: Serbest enerji değişimi
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	: Trietilamin
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
<b>H<sub>2</sub>Pc</b>	: Metalsiz ftalosiyenin
<b>İTK</b>	: İnce tabaka kromatografisi
<b>MeCN</b>	: Asetonitril
<b>kkal</b>	: Kilokalori
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>MPc</b>	: Metalli ftalosiyenin
<b>MsCl</b>	: Metan sülfonil klorür
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>Pc</b>	: Ftalosiyenin
<b>PDP</b>	: Protein Veri Bankası
<b>UV-vis</b>	: Ultraviyole-görünür bölge spektroskopisi
<b>δppm</b>	: Kimyasal kayma değeri

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin yürütülmesinde ve oluşturulmasında yardımlarını, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nilgün Kabay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında engin tecrübesini esirgemeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Yaşar Gök'e, laboratuvar çalışmalarında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Dr. Yasemin Bayğu'ya minnettarlığımı bir borç bilirim.

Ellerinden gelen maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli babama, biricik anneme, biricik ablama ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren, varlığı ile huzur duyduğum canım abim Murat Koç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte bana psikolojik desteklerini sunan dostlarıma da ayrıyeten teşekkür ederim.

Ayrıca Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine (2020FEBE007) proje desteği için teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ

Ftalosiyanimler ısı, asit ve baza karşı dayanıklı olup yoğun renkler sergiler bu sebeple de pigment veya boyar madde olarak kullanılır. Tamamen sentetik ürünler olan ftalosiyanimlerin, yazıcı mürekkebi, boya, plastik sanayinde ve tekstilde renklendirici olarak kullanılmalarının yanı sıra, malzeme biliminde de uygulamaları mevcuttur. Ftalosiyanimler yaygın kullanım alanları nedeni ile üzerinde yoğun bir şekilde çalışmalar yapılan bileşiklerdir (Gregory 2000).

Ftalosiyanimlerin; Langmuir-Blodgett filmleri, kimyasal sensörler, nonlinear optik malzemeler, görüntüleme ve fotodinamik terapi için biyomedikal ajanlar, sıvı-kristal uygulamalarında ve güneş pili uygulamalarında etkili olarak kullanılmaları bu bileşiklere olan ilginin artmasına sebep olmuştur (Jiang ve Bekaroğlu 2010).

Antrakininler ve bunların türevleri, bilinen yaklaşık 700 molekülü olan büyük bir kinoid bileşikler grubunu oluşturur. Bu moleküller mantarlarda yaygın olarak görülmektedir. Antrakininler doğada bulunmasına rağmen 1835 yılında Laurent tarafından antrasenin nitrik asit ile yükseltgenmesi ile elde edilene kadar farklarına varılamamıştır. Ayrıca kimyasal çeşitliliği ve biyolojik faaliyetleri açısından ilaç, giysi boyama ve gıda boyası gibi alanlarda son zamanlarda endüstrilerin de ilgisini çekmiştir. Antrakinin boyaları yüksek kimyasal, foto ve elektrokimyasal kararlılığı nedeniyle çok ilgi çekicidir. Ayrıca bu serideki bileşiklerle bütün görünür bölge aralığında absorpsiyon yapan boyalar sentezlemek mümkündür (Duval ve diğ. 2016).

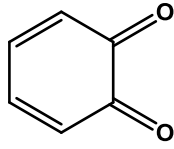
Son yıllarda artmakta olan çeşitli hastalıklarla beraber terapötik aktiviteye sahip bileşiklerin sentezlenmesi ve kullanımları da hızla artmaktadır. Ancak ilaç direnci, yüksek toksisite riski, çeşitli yan etkilerinin gözlenebilme riski ve uzun süren test süreleri gibi nedenler sentezlenen bileşiklerin terapötik amaçlı kullanımı çalışmalarını sınırlandırabilmektedir. Gelişen bilgisayar teknolojisi ürünleri sayesinde moleküler doking yöntemi, potansiyel ilaçların hedef moleküllere bağlanmalarının simülasyonunu gerçekleştirerek ilaç keşfi ve geliştirilmesinde umut verici bir araç olmuştur (McConkey ve diğ. 2002).

## 1.1 Antrakininon Bileşikleri

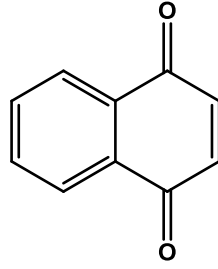
Antrakininonlar; benzokininonlar ve naftakinonlarla birlikte kinon ailesinin bir sınıfıdır. Bu sınıfın en temel yapısı, “antrakininon” dediğimizde akla gelen yapı üç benzen halkası ve merkezi halkada iki keton grubu içeren yapıdır ve 9,10-antrakininon, 9,10-dioksoantrasen ve de 9,10-antrasendion olarak da isimlendirilir (Bien ve diğ. 2000).

On dokuzuncu yüzyılın ilk döneminde, aydınlatma gazının kullanılması sonucunda, büyük miktarlarda kömür katranı kullanılabilir hale gelmiştir. Bu katrandan birçok farklı bileşik elde edilmiştir. İzole edilen bileşiklerden biri antrasendir. 1840 yılında Laurent, antrasen bileşiğine nitrik asit ile işlem yapmış ve Yunanca kömür anlamına gelen “anthra” kelimesinden türeterek “antrasenüs” adını verdiği bir bileşik elde etmiştir. 1891 yılında Graebe ve Liebermann isimli araştırmacılar kinonlar üzerindeki çalışmaları sırasında bu bileşiği antrakininon adı ile adlandırmışlar ve daha sonra antrasenden antrakininonun üretimi için ilk ticari yöntem olan bikromat ve sülfürik asit ile antraseni oksitleyerek elde etmişlerdir (Cofrancesco 2000).

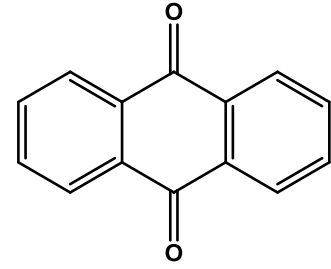
Kinonlar çeşitli bitki familyalarında görülebilen ayrıca mantar, yosun ve bakterilerden de izole edilebilen doğada yaygın olarak bulunan aromatik bileşiklerdir. Bitkilerin kökleri, rizomları, meyveleri, çiçekleri ve yaprakları gibi tüm kısımlarında bulunabilirler. Tanımlanan 700 bileşik ile en büyük pigment grubunu oluşturur (Seigler 2012). Çift bağlar ve karbonil grupları arasındaki konjugasyon sayesinde renk verme özellikleri yüksek olduğundan uzun yıllar boyar madde olarak kullanılmıştır. Kimyasal çeşitliliği ve biyoaktif özelliklerinin keşfedilmesiyle boyar madde özelliklerine olan ilgi azalmış farklı kullanım alanlarında çalışmalara ağırlık verilmiştir. Antrakininonların ve naftakinonların tümörlü dokularda hücrelerin büyüme inhibitörleri, organik iletkenler ve optoelektronik boyalar gibi çeşitli alanlarda kullanımı hız kazanmıştır (Şekil 1.1),(López ve diğ. 2014).



1,2-Benzokininon



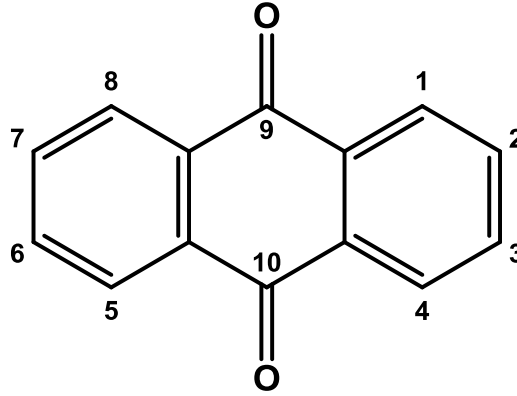
1,4-Naftakinon



9,10-Antrakinon

Şekil 1. 1: Kinon Türevleri

Antrakinonlar isimlendirilirken 1, 4, 5 ve 8 numaralı konumlar için alfa ( $\alpha$ ) ve 2, 3, 6, 7 numaralı konumlar için beta ( $\beta$ ) pozisyonları olarak tanımlanmaktadır (Şekil1.2).



Şekil 1. 2: Antrakinonun numaralandırılması

### 1.1.1 Antrakinonun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

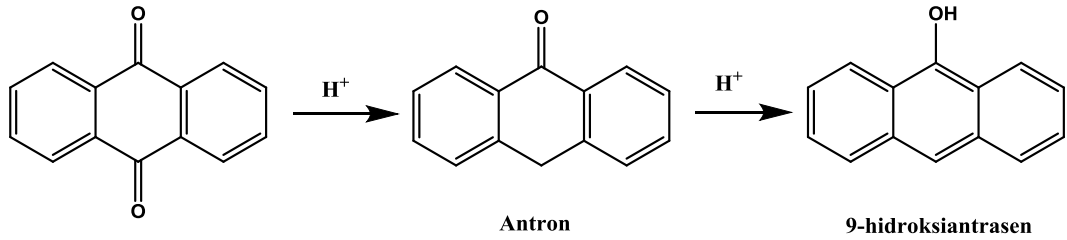
Antrakinon 287 °C'de eriyen 377 °C'de kaynayan açık sarı ile soluk sarı arası renkte ince iğneler şeklinde kristal yapıdadır. Pratikte suda çözünmez ve oda sıcaklığında organik çözücülerde çözünürlüğü yok denecek kadar azdır. Ancak organik çözücülerdeki çözünürlüğü sıcaklık arttıkça artar (18 °C Etanolde 0.05 g / 100 g, 78 °C'de 2.25 g / 100 g; 15 °C Toluende 0.19 g / 100 g, 100 °C'de 2.56 g / 100 g). Bu nedenle antrakinon genellikle kaynama noktası yüksek çözücülerden, özellikle de polar çözücülerden piridin, anilin, nitrobenzen, formamid veya dimetilformamidden yeniden kristalize edilebilir. Antrakinon, hava ile patlayıcı toz



karişimları oluşturabilir. Sürtünme, antrakinonun elektrostatik olarak yüklenmesine neden olur.

Antrakinon, oksitleyici ajanların varlığında bile olağanüstü bir termal kararlılık sergiler. Antrakinon, sadece aktif koşullar altında oksitleyici ajanlar tarafından değişime uğrar. Örneğin, sodyum hidroksit ve sodyum klorat ile füzyon yoluyla alizarine dönüştürülebilir. Olağan koşullar altında, konsantre nitrik asit antrakinonu oksitlemez, bunun yerine nitrolama reaksiyonu gerçekleşir. Spesifik antrakinon konsantrasyonları ile %94-100 nitrik asit içeren çeşitli antrakinon karişimleri patlayıcıdır (Bien ve diğ. 2000).

Antrakinon, sıradan indirgeyici maddelerle veya bir katalizör varlığında hidrojenle kolayca indirgenebilir. Daha güçlü indirgeyici koşullar altında (kalay-hidroklorik asit, yüksek basınç ya da yüksek sıcaklıkta) antrona ardından da antrasen ve hidroksiantrasene indirgenebilir (Şekil 1.3).



Şekil 1. 3: Antrakinonun indirgenmesi

### 1.1.2 Antrakinonun Biyolojik Özellikleri

Doğal ürünler, yeni ilaçların, özellikle de antikanser ajanların geliştirilmesi için prototip görevi gören önemli yapılardır. Bu bileşikler sınıfına eklenen birkaç antrakinon, bu özelliklere sahip olan doğal kökenli önemli kimyasal üsler olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıftaki bileşikler, geniş biyolojik aktiviteler yelpazesi nedeniyle kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve halen araştırılmaya devam edilmektedir (Kim ve diğ. 2017).

Yapılan birçok çalışma doğal antrakinonların antikanser, anti-inflamatuar, immünosupresif, antimikrobiyal, diüretik, katartik, müshil, damar gevşetici,

antioksidan ve fitoöstrojen aktiviteleri gibi çok çeşitli biyoaktivitelere sahip olduğunu göstermiştir (Chien ve diğ. 2015; Reynolds 2004). Ayrıca yine biyolojik aktivite olarak antiviral, antifungal özellikleri olduğu da saptanmıştır (Agarwal ve diğ. 2000; Barnard ve diğ. 1992).

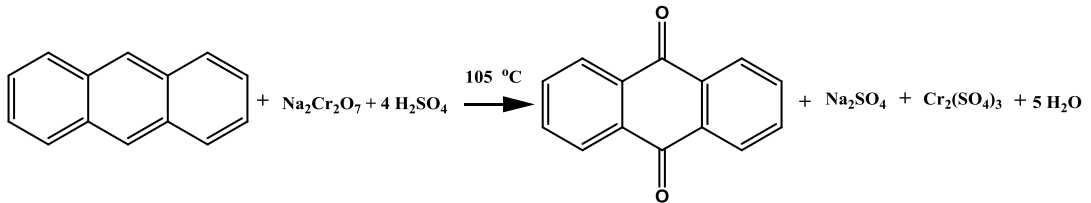
Kaempfer portakal ağacından (*Hemerocallis fulva*) izole edilen antrakinon kwanzokinon C ekstraktı dört farklı tümör hücresinin büyümesini inhibe ettiği görüldüğü için kanser kemoterapisi için ilgi çekici bir bileşiktir (Diaz-Munoz ve diğ. 2018).

### 1.1.3 Antrakinonun Elde Ediliş Yöntemleri

Çok büyük sayıda antrakinon türevi (halo-, amino-, hidroksi-, nitro-, sülfonat- ve alkil süstitüe) ticari olarak temin edilebilir ve uygun bileşiklerle daha karmaşık antrakinon türevi yeni bileşiklerin sentezlenebilmesi mümkündür (Bien ve diğ. 2000).

Bitkilerden izole edilen antrakinonların çoğu yaygın polihidroksi/metoksi tipinde ve bunların dehidrodimerleri olarak bulunur.

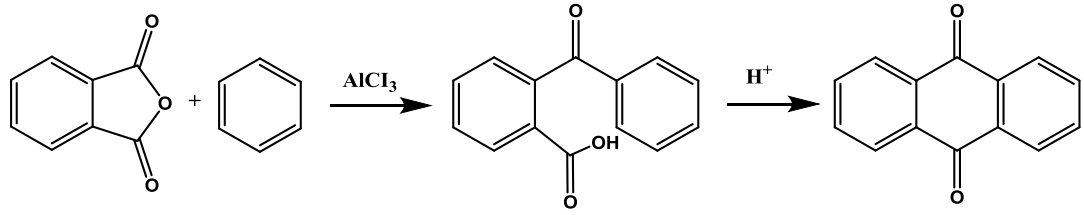
Antrasenin oksidasyonu ile; antrasenin antrakinona yükseltilebilmesi için nitrik asit, moleküler oksijen, ozon, klor ve dikromat gibi oksidanlar kullanılmaktadır fakat bunların içinden dikromatın kullanımı endüstriyel olarak üretim için önem kazanmıştır (Şekil 1.4), (Peters 1986).



Şekil 1. 4: Antrasenin yükseltgenmesi

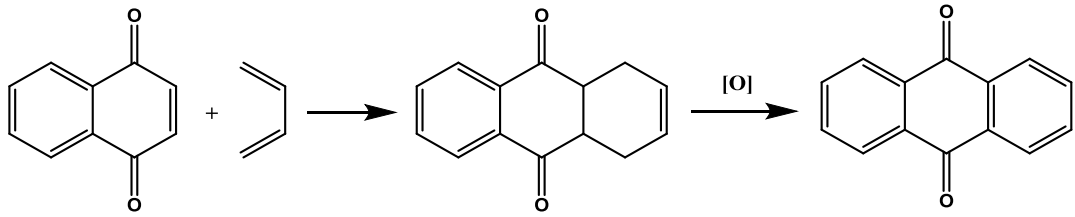
Fried-Crafts Reaksiyonu ile; Antrakinon türevlerini oluşturmanın en önemli yöntemlerinden biri, ilk önce ftalik anhidriti aromatik bir bileşikle tepkimeye sokup, genellikle susuz alüminyum klorür varlığında bir ftaloil türevi (o-benzoil benzoik

asit) oluşturmayı ve ardından antrakinin halkasının su çekici bir asit ile kapanmasını takip eder (Şekil 1.5), (Saha ve diğ. 2004).



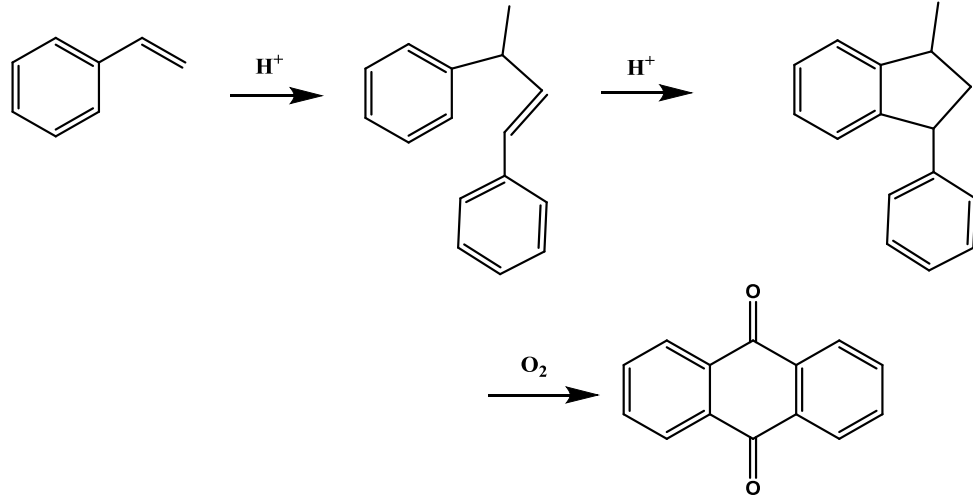
**Şekil 1. 5: Friedel-Crafts Reaksiyonu ile antrakinin sentezi**

Diels-Alder Reaksiyonu ile gerçekleşen bir diğer yöntem de, 1,4-benzokinin veya 1,4-naftokininin 1,3 bütadien ile Diels-Alder reaksiyonu ve ardından oksidatif dehidrojenasyon (hava ile yükseltgenme) ile hazırlanabilir (Joo ve diğ. 1998) (Şekil 1.6).



**Şekil 1. 6: Diels-Alder Reaksiyonu ile antrakinin sentezi**

Stiren, sülfürik asit, fosforik asit veya borik asit gibi asit katalizörlerin varlığında dimerize olur ve ilk olarak 1,3 difenil-2-büten verir, bu da aynı katalizör üzerinde ayrıca 1 metil-3-fenilindana siklize olur. 1-Metil-3-fenilindan, buhar fazında hava ile oksidasyon yoluyla doğrudan antrakininona dönüştürülür (Şekil 1.7), (Bien ve diğ. 2000).



Şekil 1. 7: Stiren'in yükseltgenmesi

Antrakinin çoğunlukla yeniden kristalleştirme işlemi ile tercihen nitrobenzenden saflaştırılır. Diğer saflaştırma yöntemleri arasında süblimasyon veya vakumla destilasyon bulunur. Antrakininin başlıca kullanım alanlarında, yani nitroantrakininler ve antrakinin sülfonik asitlerin kullanılabilmesi için en az % 99 saflık derecesi gereklidir. Kağıt üretimindeki odun hamurunda katalizör olarak kullanılması için %98-99 saflık oranı yeterlidir (Peters 1986).

### 1.1.3.1 Doğal Antrakininler ve Kullanım Alanları

Antrakininler ve türevleri; bakteri, mantar ve bitkilerden bazı hayvanlara kadar birçok farklı organizmada bulunabilmektedir. Bu bileşikler önemli bir ikincil metabolit grubudur (Thomson 2012).

Bitkilerde kök, gövde ve çiçeklerinde yoğun olmakla beraber her bölgesinde bulunabilir. Özellikle *Rubiaceae*, *Polygonaceae* ve *Rhamnaceae* familyalarında olmak üzere geniş bir tür yelpazesinde bulunur (Teuscher ve Lindequist 1987).

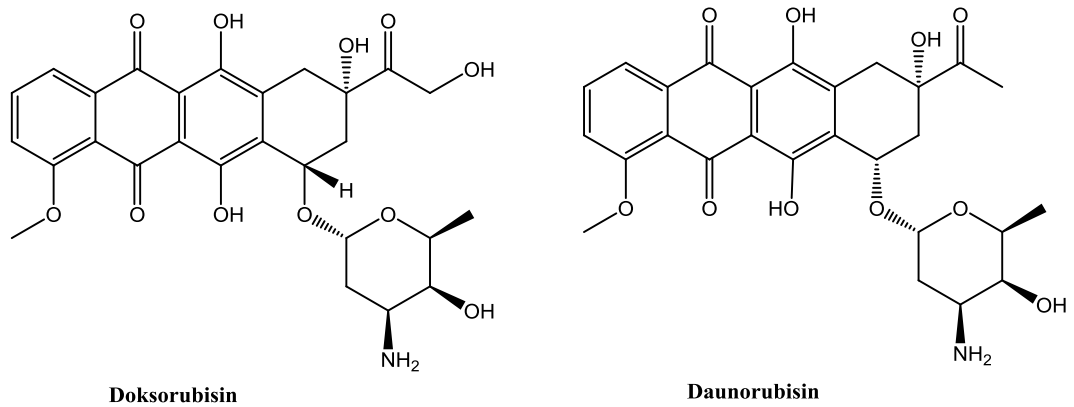
Şifalı bitkiler, dünya nüfusunun çoğunluğu için en özel hayat kurtarıcı ilaç kaynağıdır. Günümüzde bitkilerden ekstrakte edilen biyoaktif bileşikler, gıda katkı maddeleri, pigmentler, boyalar, böcek öldürücüler, kozmetikler, parfümler ve hassas kimyasallar olarak kullanılmaktadır (Balandrin ve Klocke 1988).

Doğal antrakinon türevi olan alizarin molekülünü içeren bitkilerin Mısır, İran ve Hindistan'da insanlar tarafından boya ve gıda olarak kullanımına ilişkin eski raporlar bu bileşik ailesinin uzun zamandır bilindiğini göstermektedir (Simões 2001).

Hayvanlarda antrakinonlar, farklı habitatlardan çok farklı hayvanları içeren birkaç türde bulunur. Denizyıldızı ve deniz zambakları gibi bazı deniz omurgasızları antrakinonlar içerir. Canlı yapıda yaşamın sürdürülmesine yardımcı olan ikincil metabolit sınıfında yer almaktadır (Bandaranayake 2006).

Krizofanol, 1,8-dihidroksi-3-metil antrakinon bileşiği bitkiler, mikroplar ve böcekler dahil olmak üzere birçok organizmada yaygın olarak bulunur. Farmakolojide birçok terapötik etkileri ile ön plana çıkmaktadır (Yusuf ve diğ. 2019).

Kemoterapinin olgunlaşması ve umut verici birkaç doğal antikanser ajanın tespit edilmesi organik kimyacıların ilgisini bu yönde doğal ürünlerin sentezine yöneltmiştir. Sitotoksik antikanser ajanlarının bugün hala en yaygın reçete edilen ve en etkili olan antikanser ilaç sınıfı antrasiklinlerdir (genel adı bir antrakinon parçası ihtiva etmesinden kaynaklanmaktadır). Bu ilaç sınıfının öncüsü *Streptomyces peucetius* bakterisi türünden elde edilen daunorubisin ya da daunomisin (Şekil 1.8), (Dubey ve Prasad 2014; Lown 1993).



Şekil 1. 8: Doksorubisin ve daunorubisin yapıları

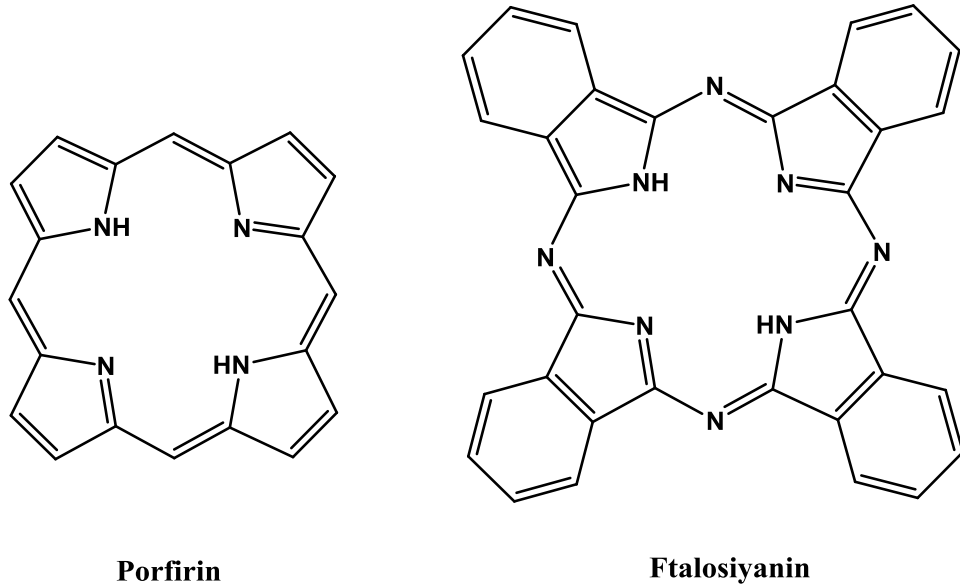
Antrakinonlar genellikle bakteri ve mantarlara parlak bir renk verir, örneğin kan kırmızısı mantarı *Dermocybe sanguinea*, meyve gövdesi ve sporların tipik

kırmızı rengini veren kırmızı antrakinin glikozid dermosibin-1- $\beta$ -D-glikopiranoside sahiptir (Gill 2001).

## 1.2 Ftalosiyanimler

Ftalosiyanimler dört izoindolinin azot atomları ile bağlanmış, 16 üyeli, delokalize 18  $\pi$  elektron sistemine sahip, 2 boyutlu, makrosiklik bileşiklerdir. Maviden yeşile değişen yoğun renkleri ile beraber ısı, asit ve baza karşı dayanıklı olmaları sebebiyle önemli boyar madde gruplarındandır. Tamamen sentetik ürünler olan ftalosiyanimlerin, yazıcı mürekkebi, boya, plastik ve tekstilde renklendirici olarak kullanılmalarının yanı sıra, malzeme biliminde de uygulamaları mevcuttur (Moser ve Thomas 1983).

Hemoglobin, klorofil gibi moleküllerin yapı taşı sayılan ve canlı yaşamın önemli bir parçası kabul edilen porfirinlere benzerlikleri ile dikkat çekmektedirler. Fakat porfirinler gibi doğada bulunmayan, sentetik olarak elde edilebilen bileşiklerdir (Şekil 1.9).



Şekil 1. 9: Porfirin ve ftalosiyaniminin yapısı

### 1.2.1 Ftalosiyeninlerin Keşfi ve Tarihçesi

İlk ftalosiyenin bileşiği, Braun ve Tcherniac tarafından 1907 yılında Londra’da ftalimit ve asetik anhidridden orto-siyanobenzamid sentezi sırasında kaza eseri yan ürün olarak elde edilmiştir. 20 yıl sonra Diesbach ve von der Weid tarafından piridinli ortamda orto-dibromobenzenin bakır siyanür ile olan reaksiyonundan ikinci ftalosiyenin bileşiği elde edilmiştir. Üçüncü ftalosiyenin bileşiği ise 1928 yılında Grangemounth’da, Scottish Dyes Ltd. Şirketi’nde, ftalik anhidrit ve amonyanın reaksiyonundan ftalimit üretilirken reaksiyon ortamında safsızlık olarak elde edilmiştir. Elde edilen bu mavi-yeşil renkte bileşiklerin çok dayanıklı ve çözünmeyen pigment özelliği taşıdığı anlaşılmış ve araştırmacıların ilgisini çekmeye başlamıştır (Hanack ve diğ. 1998).

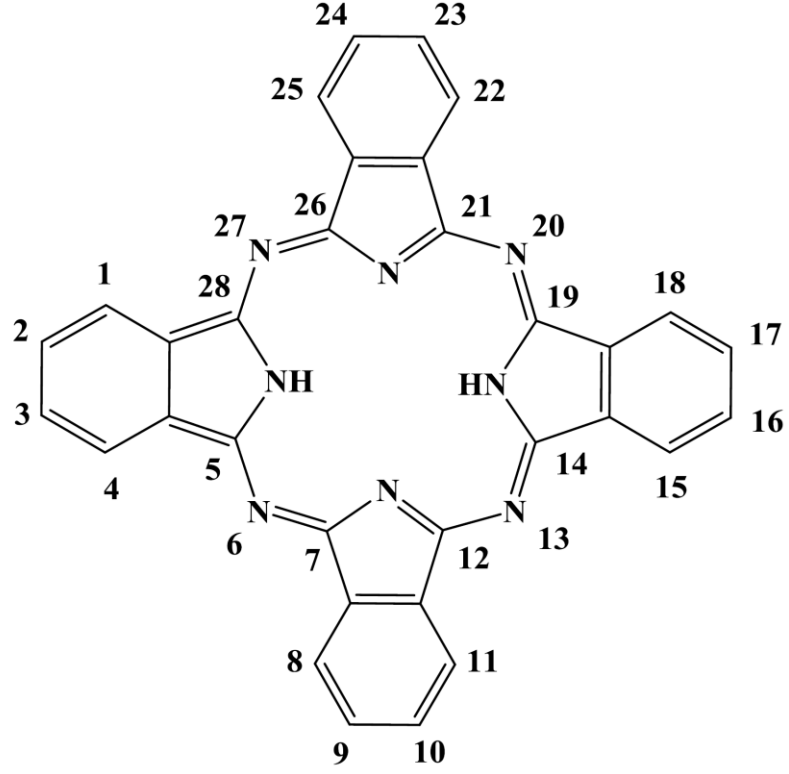
Ftalosiyeninlerin yapısı Imperial Chemical Industry tarafından desteklenen Linstead ve arkadaşlarınca ilk defa 1933 yılında öne sürülmüş yaptıkları çeşitli fizikokimyasal ölçümlerle yapıları doğrulanmıştır. Yapı Robertson’ın X-ray analizini ortaya koyması ile de kanıtlanmıştır (Wright 2001).

### 1.2.2 Ftalosiyeninlerin Yapısı ve Adlandırılması

Yunanca nafta (mineral yağı) ve siyanin (koyu mavi) kelimelerinden türetilerek ftalosiyenin terimi ortaya çıkmıştır. Ftalosiyeninler porfirin türevi olup “tetrabenzo tetraaza porfirin” ve “tetrabenzo porfirazin” olarak da adlandırılırlar. Merkezinde iki hidrojen atomu bulduran yapısı “metalsiz-ftalosiyenin” olarak adlandırılmakta ve “Pc” ve “H<sub>2</sub>Pc” ile sembolize edilmektedir. Sayısız metal atomları ve yarı metallerin ve bazı ametallerin merkezdeki hidrojen atomları ile yer değiştirerek oluşturulan ftalosiyeninler “metallo-ftalosiyeninler” olarak adlandırılmakta ve “MPc” ile sembolize edilmektedirler. M harfi yerine hangi metal içeriyorsa onun sembolü de yazılabilmektedir. Örneğin çinko ftalosiyenin bileşiği “ZnPc” şeklinde ifade edilir. Kabul edilmiş UIPAC numaralandırma sistemi de gösterilmiştir (Şekil 1.10).

16 adet süstitüsyona uygun konuma sahip olan ftalosiyeninlerin halkasındaki 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 ve 24 numaralı konumlar çevresel yani “periferal”, 1, 4, 8, 11,

15, 18, 22 ve 25 numaralı konumlar çevresel olmayan “non periferal” konumlar olarak isimlendirilir. Çevresel konumlar için beta ( $\beta$ ) pozisyon, çevresel olmayan konumlar için de alfa ( $\alpha$ ) pozisyon tanımlaması da yapılmaktadır. Ayrıca 6, 13, 20 ve 27 numaralı konumlar da mezo pozisyonları olarak adlandırılır (Şekil 1.10).

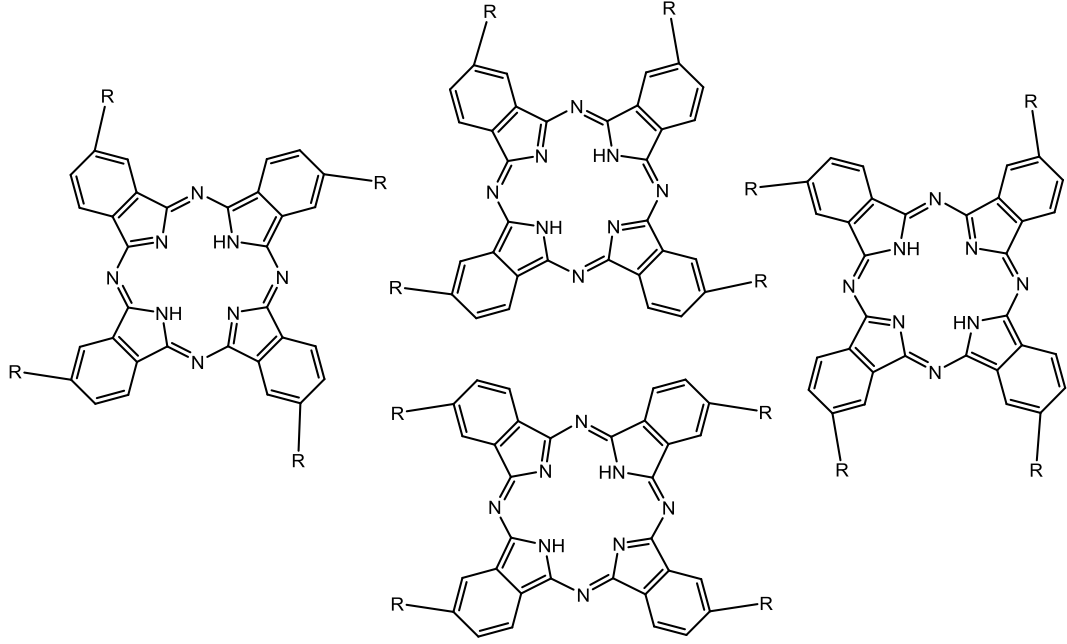


Şekil 1. 10: Ftalosiyanın bileşiğinin numaralandırılması

Süstitüe olmamış ftalosiyanimler apolar özellik gösterdiklerinden derişik  $H_2SO_4$  hariç neredeyse diğer çözücülerin hiçbirinde ve suda çözümezler. Bu nedenle çözünlüğü artırmak ve dolayısıyla fiziksel, kimyasal ve diğer özellikleri geliştirmek için farklı süstitüe yapılar da ftalosiyanimler elde etmek gerekir. Bunlar süstitüentlerin aynı ve farklı olmasına göre asimetrik ve simetrik; konumlarına göre periferal ve nonperiferal; süstitüentlerin sayısına göre tetra veya okta süstitüentli olmak üzere çeşitli ftalosiyanim bileşikleri sentzlenebilmektedir (Baygu 2019).

Tetra süstitüe ftalosiyanim bileşikleri, konum değişiklikleri göstermesi nedeni ile 4 yapısal izomerin bir arada bulunması nedeniyle okta süstitüe ftalosiyanim bileşiklerine göre daha yüksek çözünlükte olmalarını sağlamaktadır (Şekil 1.11), (Selçukoğlu ve Hamuryudan 2007).

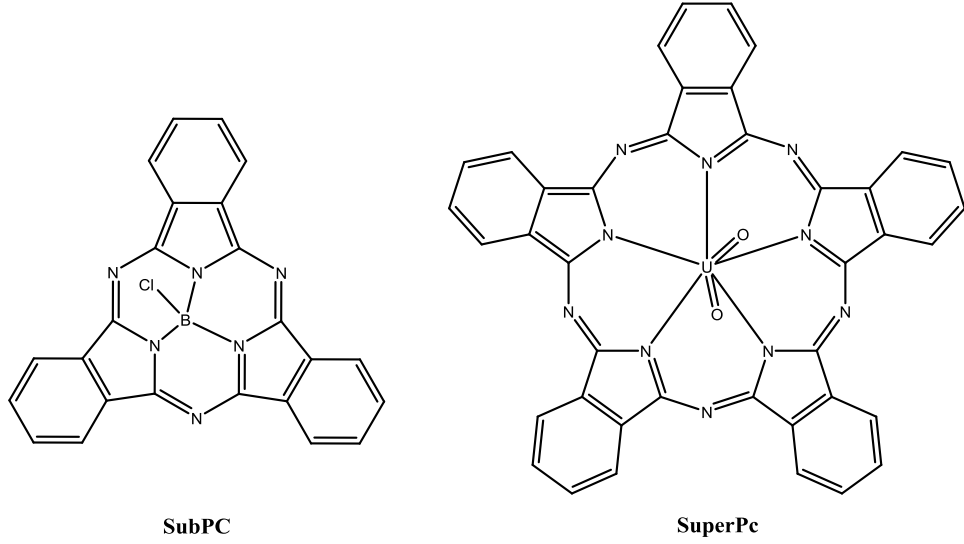




**Şekil 1. 11:** Tetra süstitüe ftalosiyanınin yapısal izomerleri

Metalli ftalosiyanın bileşiklerinde merkez atomun yaptığı koordinasyon sayısı ile farklı geometrik yapılar sergileyen ftalosiyanın bileşikleri sentezlemek mümkündür.

Ender görülen ftalosiyanın halkaları; üç izoindolin ünitesinden oluşan ve merkezde bor ( $B^{+3}$ ) iyonunun olduğu  $14-\pi$ -elektron sistemine sahip aromatik halka olan subftalosiyanın (SubPc) ve beş izoindolin ünitesinden oluşan  $UO_2^{+2}$ ,  $Sn^{+4}$  gibi büyük iyonlarla elde edilen  $22-\pi$ -elektron sistemine sahip superftalosiyanın (SuperPc) yapılarıdır (Şekil 1.12), (Marks ve Stojakovic 1978; Meller ve Ossko 1972).



Şekil 1. 12: Sub ftalosiyenin ve Süperftalosiyenin yapısı

### 1.2.3 Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

Tamamen kimyasal yollarla sentezlenebilen ftalosiyaninlerin sentezinde çeşitli siklotetramerizasyon yöntemleri vardır. Bu yöntemlerden en başlıcası bir metal varlığında ftalonitrilin veya diiminoizindolinin siklizasyonudur. Metalsiz ftalosiyaninlerin sentezlenmesinde ise ilk tercih edilen yöntem, alkali ve toprak alkali metaller ile oluşturulan komplekslerin asit ile yıkanarak metal çıkarma işlemidir. Sübstitüe olmamış ftalosiyaninler, 1-kloronaftalin veya konsantre sülfürik asit dışında yaygın olarak çözünmezler, ancak büyük alkil, alkoksi, ariloksi ve ilgili sübstitüentlerle çevresel sübstitüsyonu çözünürlüğü artırır. Ftalosiyaninlerin özelliklerinin iyileştirilmesi için sübstitüentlerin eklenmesi işlemi yerine sübstitüe edilmiş başlangıç maddeler ile siklomerizasyon işlemi tercih edilmektedir (Wesley M. Sharman 2003).

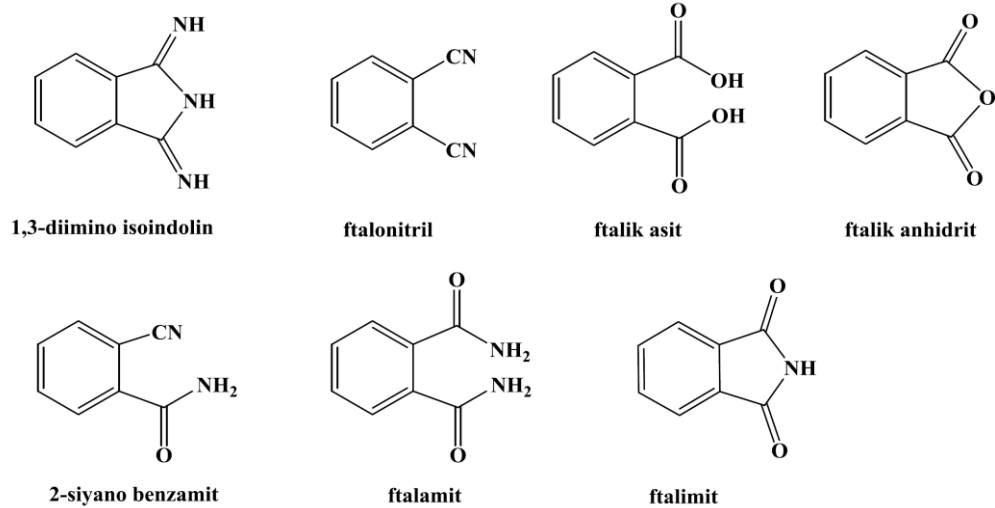
Ftalosiyaninler aromatik orto-dikarboksilik asit türevlerinden hazırlanabilir ve bunlar arasında ftalik asitler, ftalonitriller, ftalik anhidritler, ftalimitler, diiminoisindolinler ve o-siyanobenzamidler bulunur (Şekil 1.13). Orto konum olmazsa olmaz ön koşuldur. Ayrıca, bu fonksiyonel grupları taşıyan atomlar arasında bir çift bağ olmalıdır veya reaksiyon sırasında böyle bir çift bağ oluşturma olasılığı olmalıdır. Ftalik asit türevlerine ek olarak, o-halobenzonitril ve o-dihalobenzenler,

yerinde ftalonitril sentezi yoluyla, bakır siyanür varlığında ısıtıldığında ftalosiyanın bileşikleri oluşur (Wesley M. Sharman 2003).

Ftalosiyanın sentezi için ftalonitril, ftalik asit, ftalimit ve diğer uygun başlangıç maddeleri kullanarak gerçekleştirilen tek adımlı reaksiyonunda organik ve güçlü bazlar olan diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ya da 1,8-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) varlığında yüksek kaynama noktalı n-pentanol, n-hekzanol, kinolin, 1-kloronaftalen gibi çözücüler siklotetramerizasyon oluşumunu sağlar (McKeown 2004).

Süstitüe edilmemiş ftalosiyanın sentezi için ftalonitrilin çözücü kullanılmadan metal veya metal tuzu varlığında 200 °C üzeri sıcaklıkta eritilmesi kullanılan bir direkt yöntemdir. Fakat süstitüe ftalosiyanın için bu yöntem süstitüelerin düşük termal kararlılıklara sahip olmaları yüzünden uygun değildir (Wright 2001).

Ftalonitril ve diğer ftalosiyanın öncüllerine faydalı fonksiyonel grupların ve kimyasal kısımların eklenebilmesi ftalosiyanın büyük bir yapısal esneklik ve zenginlik kazandırmaktadır.



Şekil 1. 13: Ftalosiyanın sentez yöntemlerinde kullanılan benzen türevleri

#### 1.2.4 Ftalosiyeninlerin Kullanım Alanları

Ftalosiyeninler, aromatik yapısı ve  $\pi$ -elektronlarınca zenginliği sayesinde güçlü kimyasal, termal ve foto kararlılığa sahip yoğun renkli sağlam moleküllerdir. Çeşitli inorganik ve organik bileşenlerin ftalosiyenin çerçevesine dahil edilebilmesi ile yapısal çeşitlilik ve benzersiz özellikleri nedeniyle birçok uygulamada fonksiyonel ve teknolojik önemini belirlemiştir. Nispeten basit sentez ve yapısal esneklikleri yüksek performanslı malzemeler gibi fonksiyonel özelliklerin optimizasyonuna izin vermesi nedeniyle bu bileşikler çok sayıda bilimsel ve endüstriyel gelişmeler için önemli bir varlık haline getirmektedir (Gounden ve diğ. 2020).

Ek olarak, ftalosiyeninlerden ticari olarak optik veri depolamada, fotovoltaik hücrelerde, fotoelektrokimyasal hücrelerde, fotodinamik terapide fotosensitizör olarak, kserografide fotoiletken olarak yararlanılır. Sıvı kristal olarak, doğrusal olmayan optik malzeme olarak, katalizör olarak, sıralı ince filmler, moleküler yarı iletkenler, yüksek iletken yük transfer tuzlarının ve polimerlerinin bileşenleri, elektrokromik cihazlar, yakıt hücreleri ve sensörler için malzemeler olarak da ilgi çekicidirler. Ftalosiyenin ve onun ikame edilmiş türevlerinin sentezi genellikle bu teknolojik alanlardan birinde performansı geliştirme ve iyileştirme arzusuyla yönlendirilir (Gregory 2012; McKeown 2000).

Sentetik olarak üretilen en önemli boya sınıfını ftalosiyeninler oluşturur, 550 ila 700 nm'lik görünür aralıkta güçlü bir şekilde görünür ve görünür bölge ile UV sınırında çok az absorblanır bu nedenle maviden yeşile çok güçlü renklendiricilerdir. Özellikle CuPc ve türevleri gıda ambalajlarından lenslere, yazıcı ve dolma kalem mürekkeplerinden metalik yüzeylerin boyanmasına kadar çok çeşitli yerlerde yıllardır kullanılmaktadır (Wöhrle ve diğ. 2012).

#### 1.2.5 Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Düzlemsel ve aromatik yapısı ftalosiyenin bileşiklerine pigment olarak zengin renk, homojenlik ve kararlılık sağlar. Bu önemli fiziksel özellikleri dolayısıyla boya sanayisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Ftalosiyenin delokalize elektron sistemleri sayesinde çözümleri UV-vis bölgede Q ve B bandında güçlü karakteristik absorpsiyon pikleri vermektedir. Q bandında ki pik B bandındaki pike kıyasla daha güçlüdür. Metalli ftalosiyenin moleküllerinin  $D_{4h}$  simetrisine sahip olması nedeni ile Q bandında tek bir absorpsiyon piki verirken, metallsiz ftalosiyenin molekülleri ise  $D_{2h}$  simetrisinden dolayı birbirine yakın büyüklükte iki absorpsiyon piki verir.

Ftalosiyenin korundaki merkez atom, süstitüeller ve çözücüler absorpsiyon bölgelerinde kaymaya neden olmaktadır. Ftalosiyenin merkez metal iyonunun yarıçapının artması, süstitüsyon ve çözücü etkisine de bağı olarak UV-vis spektrumunda Q bandı absorpsiyonun dalga boyunun kırmızıya kaydığı gözlenir (Akpe ve diğ. 2010). Merkez atomunun yanı sıra ftalosiyenin bileşiklerinin periferisinde özellikle kalkojen gruplar olarak ifade edilen O, S, Se gibi elektron verici elementlerin olması ile Q bandında yer alan maksimum absorpsiyon pikinin yine yakın-IR bölgeye kaydığı belirlenmiştir. Bu çalışmalar özellikle fotodinamik terapi başta olmak üzere yakın-IR uygulamaları için önemli gözlemlerdir (Kobayashi ve diğ. 2011).

Ftalosiyenin bileşikleri yüksek sıcaklığa karşı son derece kararlılık sergiler. Örneğin bakır ftalosiyenin bileşiği  $550\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar kararlı bir yapı gösterirken bu sıcaklıktan sonra kolayca süblimleşir (Moser ve Thomas 1964).

### **1.2.6 Ftalosiyenin Saflaştırma Yöntemleri**

Süstitüentsiz ftalosiyeninler için süblimasyon yöntemi ve derişik sülfirik asit ile çözdürölüp soğuk su veya buz ile çöktürme yöntemi başta gelmektedir.

Ftalosiyenin bileşikleri genel olarak düşük çözünlüğe sahiptir bu nedenle ftalosiyenin bileşiğinin çözümediği, safsızlıkların çözüdüğü çözücülerle yıkamak ftalosiyeninler için kullanılan yaygın bir saflaştırma yöntemidir. Burada Soxhlet ekstraksiyonu da kullanılabilir.

Süstitüentli ftalosiyeninler için saflaştırma yöntemlerinin başında kromatografik ayırma yöntemleri gelmektedir. Kromatografik yöntemlerin

ftalosiyenin bileşiminin adsorbe olup tekrar izole edilememesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır.

### **1.3 Antrakinin ve Ftalosiyenin Bileşiklerinin Biyomedikal Alanındaki Yeri ve Önemi**

Son yıllarda, radikal polimerler, organosülfür ve karbonil grubu gibi fonksiyonel gruplar taşıyan çok sayıda elektro aktif organik malzemeler farklı depolama sistemlerinde kullanılmak üzere incelenmiştir. Antrakinin bileşiği bu bağlamda geniş çapta incelenmiş ve elektron transferi ve elektrokromizm üzerinde olağanüstü performans sergilemiştir. Mevcut lityum, sodyum gibi inorganik iyon depolama sistemleri toksisite, düşük çevrim ömrü, sızıntı, uçuculuk, polarize edilebilirlik gibi birçok dezavantaj sergilemektedir. Antrakinin bileşikleri özellikle bitkiler gibi doğal kaynaklardan ve laboratuvarında organik sentez yöntemleri ile elde edilebilmesi gibi avantajları sayesinde geleneksel enerji depolama sistemindeki sorunlarla mücadele edecek umut verici depolama malzemeleri olmuştur. Kullanım alanları yalnız depolama alanında sınırlı kalmamakla birlikte biyolojik aktiviteleri de toksik olmayan, çevre dostu materyal uygulamaları gibi sağlık alanlarında da yüksek miktarda kullanılabilme potansiyeli göstermektedir (Zarren ve diğ. 2019).

Antrakinin türevleri, yarım asırdır antikanser ajanları olarak kullanılmaktadır. Bu moleküller, DNA ile etkileşime girme yetenekleri açısından önemlidir. Doksorubisin, bu antikanser ajan grubunun prototip ilacı olarak bilinir. Daha sonraki araştırmalar, 2000'den fazla bilinen doksorubisin analoguna yol açmıştır. Nemorubisin, sabarubisin ve daunomisin, G-kuadrupleks (genomik dört sarmallı) DNA'yı bağlamak için incelenmiş ve G-kuadrupleks DNA segmentlerine interkalasyon olduğu gösterilmiştir. Yine de seçici olarak DNA veya RNA G-kuadrupleks'leri hedefleyen onaylanmış bir antrakinin türevi yoktur.

Ftalosiyeninler kararlılıkları, uzun absorpsiyon dalga boyları ve modifikasyonlarla uyarlanabilir fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri nedeniyle fotodinamik terapi için fotosensitizör olarak yaygın kullanıma potansiyeline sahiptirler (Roguin ve diğ. 2019). Moleküler yapıları sayesinde ftalosiyeninler fotodinamik terapide yeni atılımlara yol açabilecek daha fazla gelişmeye izin

verebilecek yeterli esnekliğe sahiptir. Fotodinamik uygulamalarında reaktif oksijen türlerinin üretimi için kullanımları dışında, ftalosiyaninler floresan ve fotoakustik sinyalleşme yeteneklerine sahip olacak şekilde tasarlanabilir, bu da bunların yalnızca tanısal uygulamalar için değil, aynı zamanda görüntüleme rehberli tedavi için de kullanılmasını sağlayabilir (Li ve diğ. 2019).

#### **1.4 Moleküler Doking Yöntemi**

İlaç keşif sürecinde maliyetli ve zaman alıcı uzun bir süreç vardır. Bu zaman ve maliyeti düşürmek için bilgisayar tabanlı analiz yöntemleri ile hesaplamalı yaklaşımlar, yapısal moleküler biyoloji ve yapı bazlı ilaç tasarımı alanlarında uygulanmaya başlanmıştır (Silverman ve Holladay 2014). Moleküler docking, belirli bir yapı veya boyuttaki bileşikleri tanımlamak için bilgisayar tabanlı, yüksek verimli bir tarama yöntemi gerçekleştirir (Tunca 2014).

Moleküler docking, bir reseptör-ligand kompleksinin yapısını tahmin etmek için kullanılan bir bilgisayar simülasyon işlemidir. Burada reseptör genellikle bir protein, ligand ise küçük bir molekül veya başka bir protein olan potansiyel ilaç adaydır. Ayrıca moleküler docking, tahmin edilen veya önceden tanımlanmış bir bağlanma bölgesinde bir ligand pozisyonunun tahmin edildiği bir simülasyon süreci olarak da tanımlanabilir (Novotarskyi 2013).

Moleküler docking çalışmalarının genel olarak iki ana amacı vardır. Bunlar gerçek yapısal modelleme ve doğru bağlanma affinite tahminleridir. Bu nedenle, çoğu docking algoritması liganda ve bazen proteinin esnekliğine odaklanarak bağlanma bölgesinde ligand için mevcut olan uygun alanı araştırır. Ligand esnekliğinin nasıl ele alındığına göre rastgele veya stokastik yöntem, sistematik yöntemler ve simülasyon yöntemleri olarak başlıca arama algoritmaları kategorize edilir. Doking programında araştırma algoritması tek bir yöntemi kullanabileceği gibi farklı yöntemlerin bir kombinasyonunu da uygulayabilir (Tunca 2014).

Moleküler modelleme ve görselleştirme araçlarındaki ilerlemeler ve biyolojik materyallerin veri tabanlarının artması, enzim kristal yapılarının bilgisayar ortamına aktarılması, yapısal özellikleri ve inhibitörlerle etkileşimlerinin incelenmesi gibi

sayısız kolaylık ve zaman tasarrufu sağlaması moleküler doking yöntemini yapı destekli ilaç tasarımının vazgeçilmez bir parçası haline getirmektedir (Kitchen ve diğ. 2004).



## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 2.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

1-8 Dikloro antrakınon, 2-(2-aminoetoksi)etanol, metansülfonil klorür, potasyum tiyoasetat, potasyum karbonat, çinko asetat, trietilamin, 4-nitroftalonitril, 3-nitroftalonitril, 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en, hidroklorik asit, asetonitril, diklorometan, kloroform, hegzan, N,N-dimetil formamid, pentanol, aseton, etanol, metanol, dietil eter, magnezyum sülfat, mavi bant süzgeç kağıdı, ince tabaka kromatografisi, silikajel Merck, Aldrich, Alfa Aesar, Fluka, TCI gibi firmalardan temin edilmiştir. Kolon kromatografisi için kullanılan çözücüler yerli piyasadan temin edilmiş olup standart yöntemlere göre saflaştırılmıştır (Perin ve Armarego 1998).

### 2.2 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi : Perkin-Elmer UATR Two Spectrometer

Perkin-Elmer Spectrum Two

UV-vis Spektrometresi : Shimadzu UV-1601

NMR Spektrometresi : Varian Mercury Plus 300 MHz,

Kütle Spektrometresi : Bruker Daltonics Microflex LT MALDİ- TOF,

Thermo Scientific Ultimate 3000 LC-MS/MS.

### 2.3 Yeni Antrakınon Türevlerinin ve Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentezi

### 2.3.1 1-Kloro-8-((2-(2-hidroksietoksi)etil)amino)antrasen-9,10-dion (1) sentezi

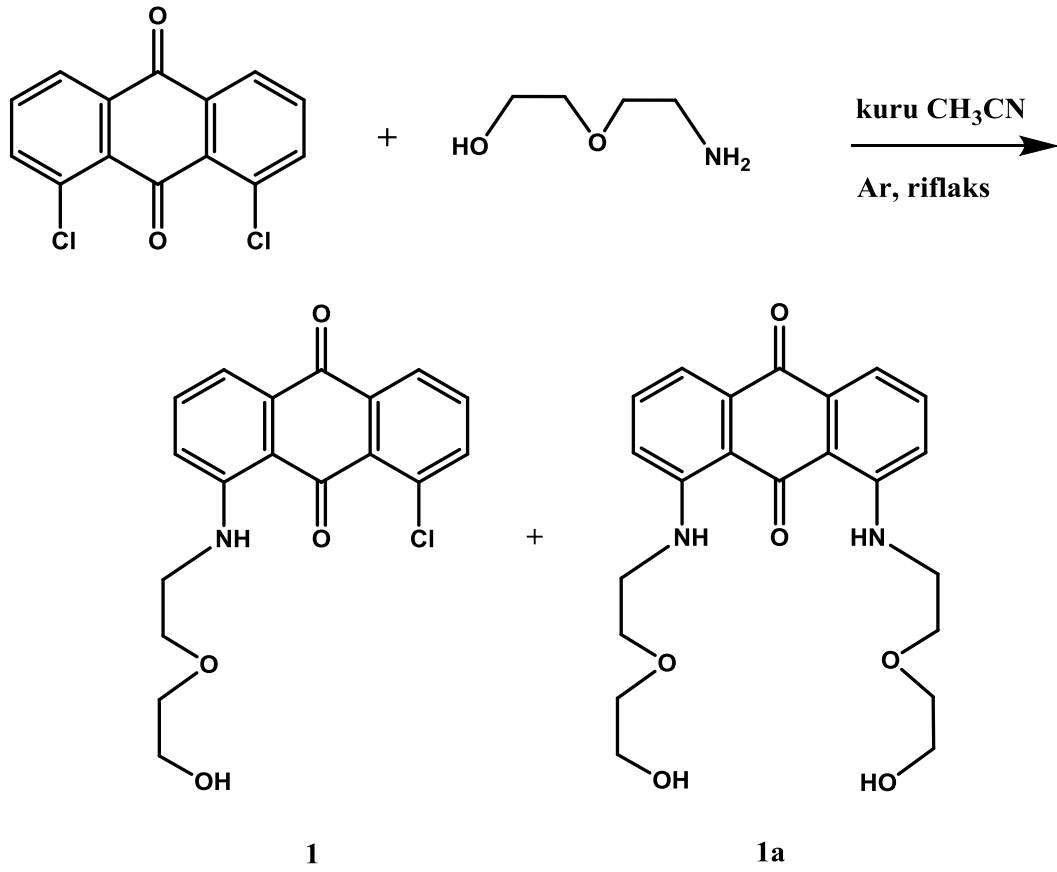
İki boyunlu 500 mL'lik balonda 1,8 dikloro antrakınon (2.06 g; 7.0 mmol) 200 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Çözeltiyeye 2-(2-aminoetoksi)etanol (7.22 mL; 68.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek argon atmosferinde geri soğutucu altında ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi (İTK) (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek 96 saatin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımının çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Kalan bordo renkli katı üzerine 200 mL diklorometan ilave edildi ve oluşan çözelti saf su ile (3 x 70 mL) yıkandı. Organik fazlar toplanıp MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve mavi bant süzgeç kağıdı ile süzülerek çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Bordo renkli ham ürün kolon kromatografisi ile (silikajel, kloroform: metanol 99:1, R<sub>f</sub>: 0.42) saflaştırıldı. Bordo renkli katı bileşik (1) saf olarak elde edildi. Verim 1.73 g (%71.6). Erime noktası 111-112 °C (Şekil 2.1).

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3570 (OH), 3283 (NH), 3073 (Ar C-H), 2902-2862 (CH<sub>2</sub>), 1668, 1629 (C=O).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.89 (b, 1H, NH), 8.15 (m, 1H, ArH), 7.71 (m, 1H, ArH), 7.61 (m, 1H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH), 7.02 (m, 1H, ArH), 3.79-3.76 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 3.64 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.48 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.94 (b, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 184.49, 183.22 (C=O), 151.60 (C-N), 138.31, 135.72, 135.39, 134.97, 133.92, 133.00, 132.91, 130.88, 126.63, 118.62, 115.71 (Arom. C), 72.88, 69.24, 42.79, 38.72 (Alif. C).

**ESI MS m/z:** 346.05 [M+H]<sup>+</sup>.



Şekil 2. 1: 1 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.2 4-(2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etoksi)ftalonitril sentezi (2)

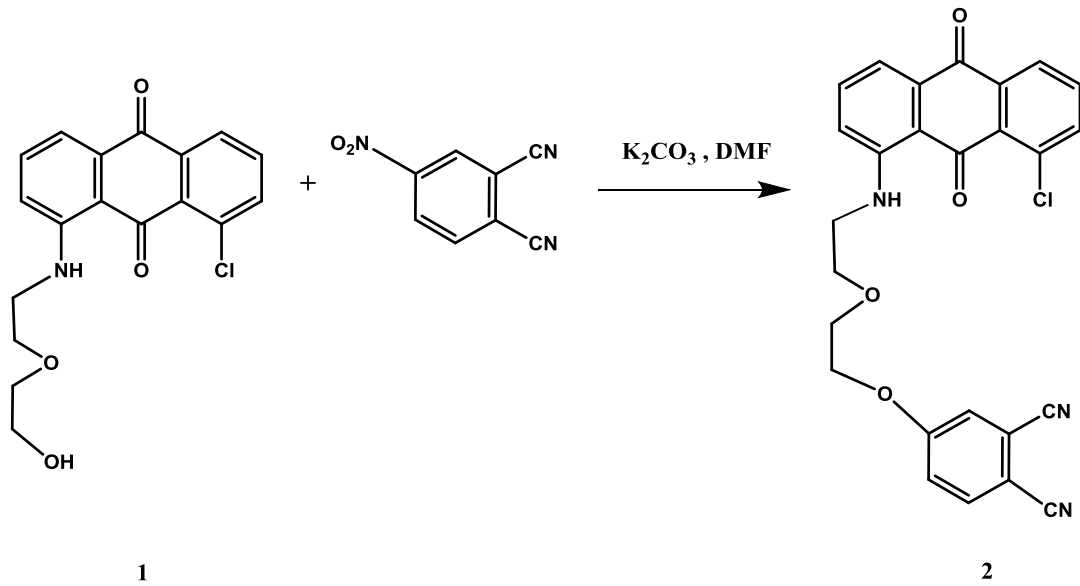
25 mL'lik 2 boyunlu balona 1-kloro-8-((2-(2-hidroksietoksi)etil)amino)antrasen-9,10-dion (**1**) bileşiği (0.345 g; 1.0 mmol) ve 4-nitroftalonitril (0.173 g; 1.0 mmol) 12 mL kuru DMF ile birlikte çözülerek alındı. Üzerine kuru  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.375 g; 2.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek argon atmosferinde  $50\text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıkta 72 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda İTK (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım buza (50 g) dökülerek gooch krozedden süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: metanol 99:1,  $R_f$ : 0.58) ile saflaştırıldı. Bordo renkli katı bileşik (**2**) saf olarak elde edildi. Verim 0.19 g (%40.3). Erime noktası  $165\text{ }^\circ\text{C}$  (Şekil 2.2).

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3282 (NH), 3079 (Ar C-H), 2919-2851 ( $\text{CH}_2$ ), 2219 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1663, 1628 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 9.78 (b, 1H, NH), 8.27(t, 1H, Ar CH), 7.80 (d, 1H, Ar CH), 7.77(d, 1H, Ar CH), 7.64-7.51 (m, 3H, Ar CH), 7.29-7.12 (m, 3H, Ar CH), 4.28 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95- 3.81 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 199.66, 190.73 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 177.44 (Arom. C-N), 170.87 (Ar C-O), 162.11, 153.01, 138.32, 135.70, 135.28, 134.59, 133.12, 126.74, 120.06, 119.67, 118.35, 115.67, 109.99, 107.65 (Arom. C &  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 68.85, 62.96, 52.29, 32.10 (Alif. C).

**MS MALDI-TOF  $m/z$ :** 471.111  $[\text{M}]^+$



**Şekil 2. 2:** 2 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.3 ZnPc-I bileşiğinin sentezi

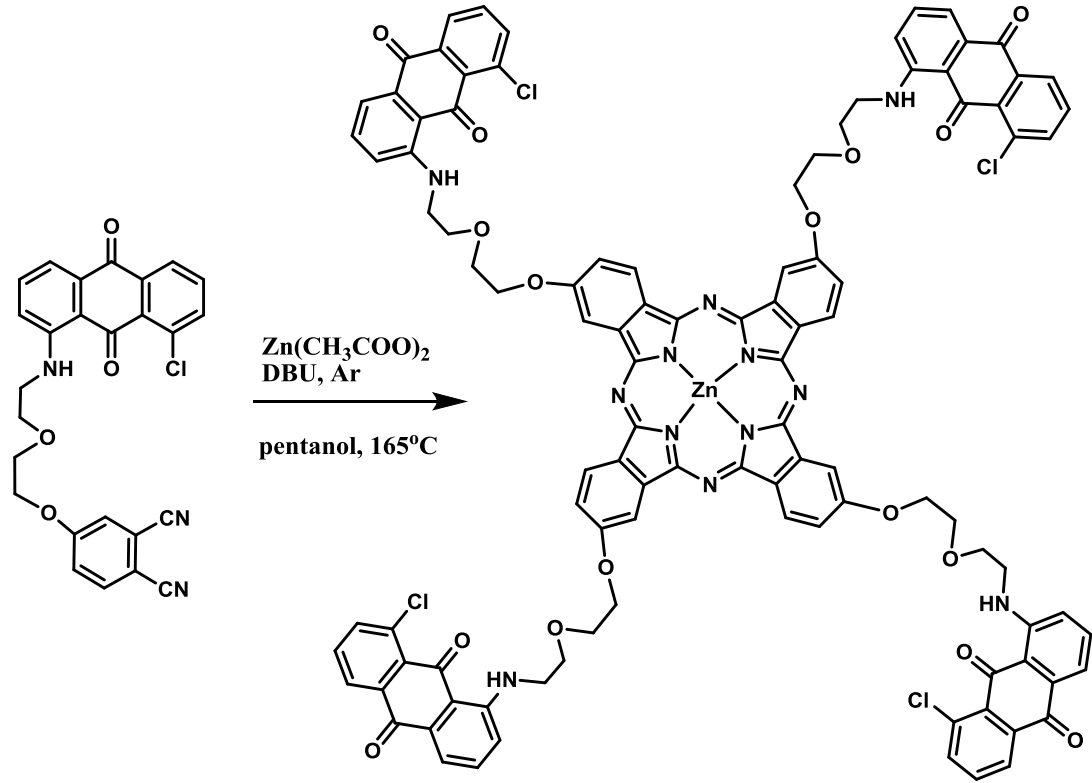
Schlenk tüpüne alınan 4-(2-(2-((8-kloro-9,10diokso-9,10dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etoksi)ftalonitril (**2**) bileşiği (0.23 g; 0.5 mmol) ve anhidro  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 'nin (0.033 g; 0.18 mmol) üzerine 6 damla DBU ile 4 mL kuru pentanol ilave edilerek argon atmosferinde 165 °C sıcaklıkta bir gece reflaks edildi. Süre sonunda oda sıcaklığına getirilen karışıma 25 mL hegzan ilave edildi ve gooch

krozeden süzöldü sırayla metanol ve aseton ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Kolon kromotografisi (silikajel, kloroform) ile saflaştırıldı. Siyah-yeşil renkte katı bileşik (**ZnPc-I**) saf olarak elde edildi. Verim 0.05 g (%20.5). Erime noktası > 300 °C (Şekil 2.3).

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3278 (NH), 3070 (Ar C-H), 2920-2866 (CH<sub>2</sub>), 1665, 1629 (C=O).

**MS MALDI-TOF m/z:** 1961.529 [M+½ H<sub>2</sub>O+3]<sup>+</sup>

**UV-vis λ<sub>max</sub> (log ε):** 685 (5.13), 618 (4.47), 516 (4.36), 351 (4.93) (CHCl<sub>3</sub>'te).



Şekil 2. 3: ZnPc-I bileşğinin sentezi

### 2.3.4 3-(2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etoksi)ftalonitril (3)

25 mL'lik 2 boyunlu balona 1-kloro-8-((2-(2-hidroksietoksi)etil)amino)antrasen-9,10-dion (1) bileşği (0.345 g; 1.0 mmol) ve 4-nitroftalonitril (0.173 g; 1.0 mmol) 12 mL kuru DMF ile birlikte çözümlenerek alındı.

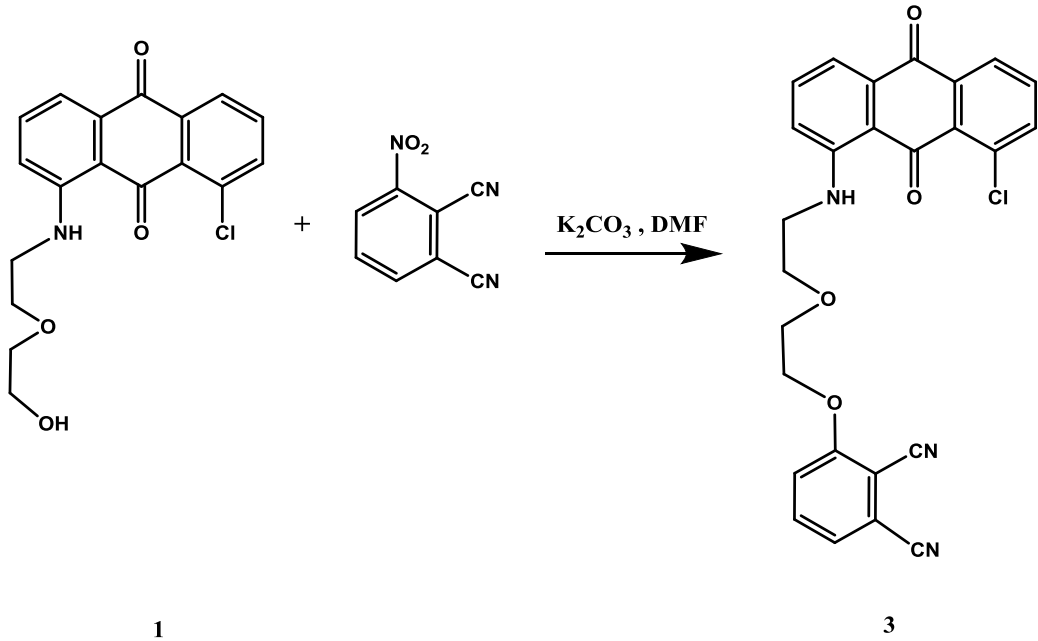
Üzerine kuru  $K_2CO_3$  (0.375 g; 2.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek argon atmosferinde  $50\text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıkta 72 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda İTK (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım buza (50 g) dökülerek gooch krozedden süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: metanol 99:1,  $R_f$ : 0.64) ile saflaştırıldı. Bordo renkli katı bileşik (**3**) saf olarak elde edildi. Verim 0.10 g (%21.2). Erime noktası  $186\text{ }^\circ\text{C}$  (Şekil 2.4).

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3288 (NH), 3084-2965 (Ar C-H), 2925-2881 ( $\text{CH}_2$ ), 2227 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1666, 1628 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 9.79 (b, 1H, NH), 8.26(d, 1H, Ar CH), 8.23 (d, 1H, Ar CH), 7.62-7.53 (m, 3H, ArH), 7.29-7.24 (m, 3H, ArH), 7.14-7.11 (m, 1H, ArH), 4.01-3.92 (m, 4H, O- $\text{CH}_2$ ), 3.60-3.55 (m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 184.95, 183.16 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 172.10 ( $\text{C-N}$ ), 179.01-109.99 (Arom. C), 69.47, 56.24, 39.78, 24.12 (Alif.  $\text{CH}_2$ ).

**MS MALDI-TOF  $m/z$ :** 471.111 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .



Şekil 2. 4: 3 numaralı bileşiğin sentezi

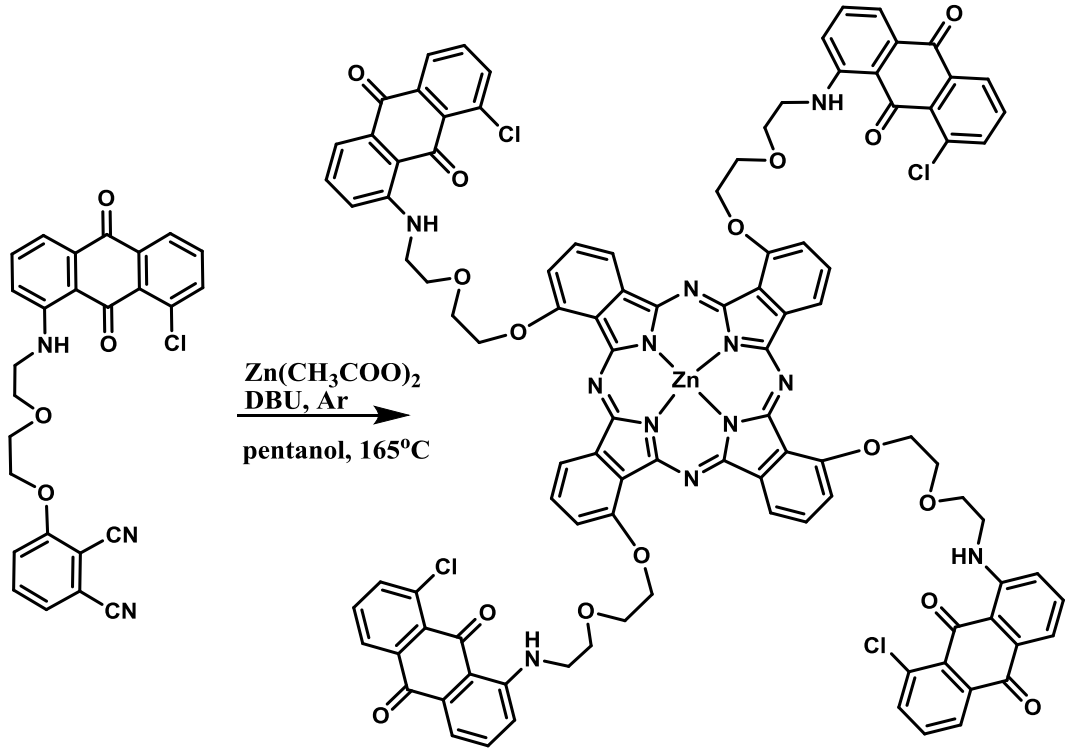
### 2.3.5 ZnPc-II bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne alınan 3-(2-(2-((8-kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etoksi)ftalonitril (**3**) bileşiği (0.09 g; 0.2 mmol) ve anhidro  $Zn(OAc)_2$ 'nin (0.012 g; 0.065 mmol) üzerine 3 damla DBU ile 4 mL kuru pentanol ilave edilerek argon atmosferinde 165 °C sıcaklıkta bir gece reflaks edildi. Süre sonunda oda sıcaklığına getirilen karışıma 25 mL hegzan ilave edildi ve gooch krozedden süzüldü sırayla metanol ve aseton ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Kolon kromatografisi (silikajel, kloroform) ile saflaştırıldı. Siyah-yeşil renkte katı bileşik (**ZnPc-II**) saf olarak elde edildi. Verim 0.02 g (%20.5). Erime noktası > 300 °C (Şekil 2.5).

**FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3277 (NH), 3068-2962 (Ar C-H), 2918-2869 ( $CH_2$ ), 1666, 1633 (C=O).

**MS MALDI-TOF m/z:** 1962.579 [ $M+\frac{1}{2}H_2O+4$ ]<sup>+</sup>.

**UV-vis  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ):** 755 (4.88), 707 (5.24), 639 (4.55), 513 (4.56), 324 (4.93) ( $CHCl_3$ 'te); 700 (5.33), 631 (4.63), 513 (4.56), 322 (4.94) (DMF'de).



Şekil 2. 5: ZnPc-II bileşiğinin sentezi

### 2.3.6 2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoks)etil metansülfonat (4) sentezi

(1) numaralı bileşik (2.07 g; 6.0 mmol) 0 °C'ye kadar soğutulan 3 boyunlu kriyostat hücreğine 40 mL kuru diklorometan ile çözülerek konuldu. Üzerine trietilamin(1.212 g; 12.0 mmol) konuldu ve degaz edilerek 0 °C'de karıştırılırken kriyostat hücreğine metansülfonil klorürün (2.06 g; 18.0 mmol) 15 mL kuru diklorometandaki çözeltisi damla damla 2 saat süre ile ilave edildi. Karışım damlama işlemi bittikten sonra 1 saat daha 0 °C sıcaklıkta ardından oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Sürenin sonunda İTK (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek sonlandırıldı. Üzerine 20 mL daha diklorometan ilave edildikten sonra %3'lük HCl çözeltisi (2x20 mL) ile ardından 20 mL su ile yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: metanol 99:1, R<sub>f</sub>: 0.55) ile saflaştırıldı. Bordo renkli katı bileşik (4) saf olarak elde edildi. Verim 2.27 g (%89.5). Erime noktası 140-142 °C (Şekil 2.6).

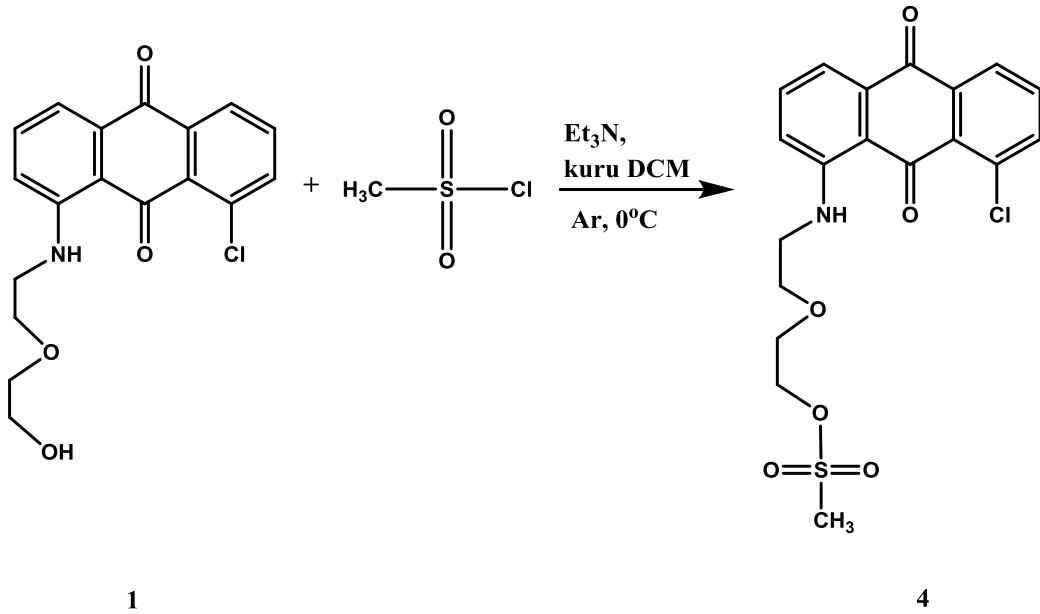
**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3280 (NH), 3069 (Ar C-H), 3032 (S-CH<sub>3</sub>), 2912-2862 (CH<sub>2</sub>), 1668, 1633 (C=O), 1345 (SO<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.70 (b, 1H, NH), 8.19-8.17 (t, 1H, ArH), 7.71 -7.69 (t, 1H, ArH), 7.56-7.48 (m, 3H, ArH), 7.07-7.04 (m, 1H, ArH), 4.38-4.35 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.79-3.75 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 3.52-3.50 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 184.45, 183.22 (C=O), 151.54 (C-N), 138.28, 135.72, 135.36, 134.74, 133.92, 133.02, 130.87, 126.67, 118.42, 115.70, 114.34 (Arom. C), 69.84, 69.28, 69.18 (Alif. CH<sub>2</sub>), 42.88 (Alif. CH<sub>2</sub>-N), 37.94 (CH<sub>3</sub>).

**MS MALDI-TOF m/z:** 422.990 [M]<sup>+</sup>.





Şekil 2. 6: 4 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.7 S-(2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil) etantiyoat (5) sentezi

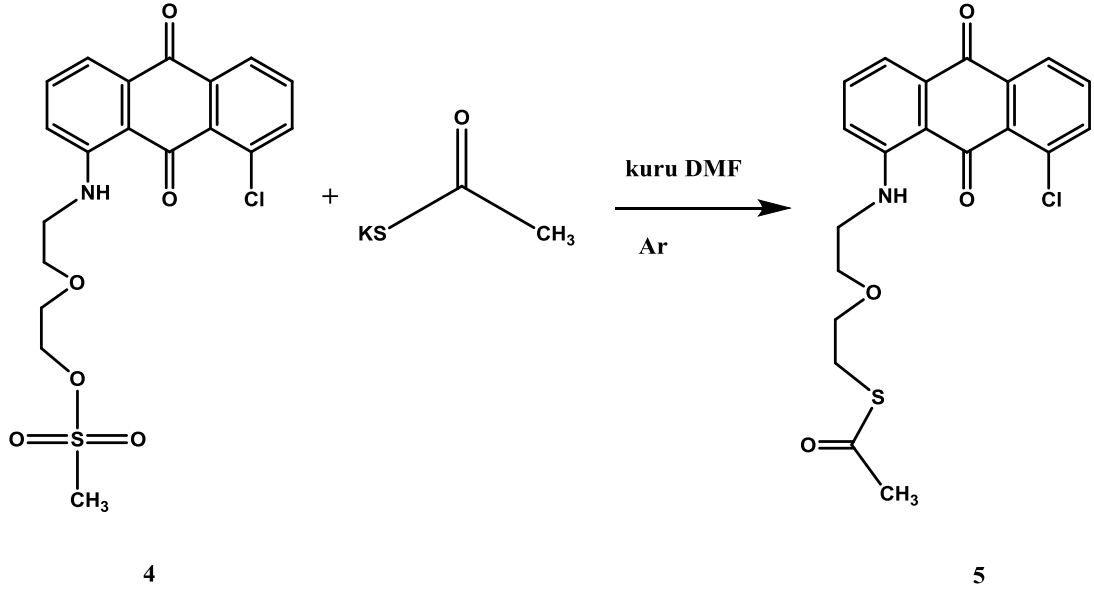
50 mL'lik çift boyunlu balona (4) numaralı madde (1.0 g; 2.36 mmol) ve potasyum tiyoasetat (0.40 g; 3.54mmol) 25 mL kuru DMF ile alındı. Reaksiyon ortamı degaz edilip argon atmosferinde ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Sürenin sonunda İTK (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek sonlandırıldı. Çözücüsü uçurulan ürün doygun  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi (3x15 mL) ve diklorometan (30 mL) ile yıkandı,  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: metanol 99:1, Rf: 0.75) ile saflaştırıldı. Bordo renkli katı bileşik (5) saf olarak elde edildi. Verim 0.70 g (%73.7). Erime noktası 91 °C (Şekil 2.7).

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3277 (NH), 3073 (Ar C-H), 2958 ( $\text{CH}_3$ ), 2923-2854 ( $\text{CH}_2$ ), 1679(C=O), 1665, 1634 (Ar C=O).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 9.66 (b, 1H, NH), 8.17-8.15 (m, 1H, ArH), 7.71-7.67 (m, 1H, ArH), 7.53-7.42 (m, 3H, ArH), 7.0-7.04 (m, 1H, ArH), 3.72-3.70 (t, 2H, O- $\text{CH}_2$ ), 3.60-3.57 (t, 2H, O- $\text{CH}_2$ ), 3.47-3.45 (t, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.07-3.03 (m, 2H, S- $\text{CH}_2$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.95 (Al C=O), 184.29, 183.28 (Ar C=O), 151.66 (C-N), 138.21, 135.72, 135.20, 134.74, 133.85, 132.89, 130.95, 126.60, 118.58, 115.55, 114.32 (Arom. C), 70.03, 69.46, 42.96 (Alif.  $\text{CH}_2$ ), 30.86 (Alif.  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 29.14 ( $\text{CH}_3$ ).

MS MALDI-TOF m/z: 403.010  $[\text{M}]^+$ .



Şekil 2. 7: 5 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.8 1-Kloro-8-((2-(2-merkaptotoksi)etil)amino)antrasen-9,10-dion (6) sentezi

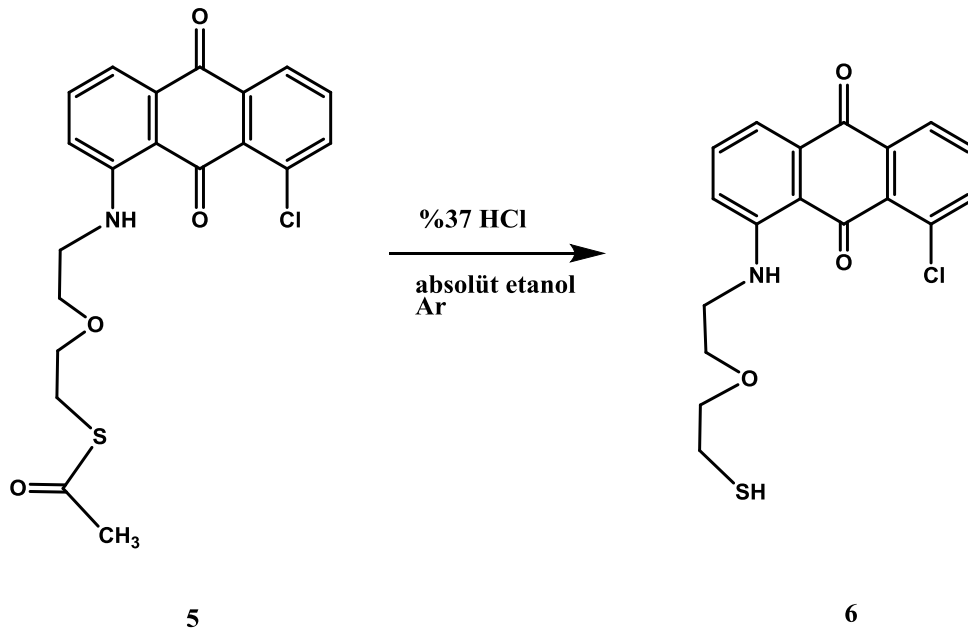
50 mL'lik 3 boyunlu balona tiyoasetatlı madde (5) (0.61 g; 1.5 mmol) 25 mL absöüt etanol ile alındı ve degaz edilip argon atmosferinde geri soğutucu altında ısıtıldı. Riflaks olurken %37'lik 1.5 mL HCl damlatma hunisi ile 1 saat sürede eklendi. Bir gece riflaks edildikten sonra İTK (kloroform: metanol 99:1, Rf: 0.82) ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım oda sıcaklığına getirilip çözücüsü uzaklaştırıldı. 30 mL kloroform ilave edilerek su (3x15 mL) ile yıkandı. Toplanan organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırılarak argon altında balonda muhafaza edildi. Bordo renkli katı bileşik (6) saf olarak elde edildi. Verim 0.55 g (%86.6). Erime noktası 111 °C (Şekil 2.8).

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3295 (NH), 3089 (Ar C-H), 2903-2856 (CH<sub>2</sub>), 2571 (SH), 1663, 1631 (Ar C=O).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.74 (b, H, NH), 8.19-8.16 (t, 1H, ArH), 7.71-7.67 (t, 2H, ArH), 7.54-7.44 (m, 3H, ArH), 7.07-7.04 (d, 1H, ArH), 3.75-3.73 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.63 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.49 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.72-2.65 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.64 (s, H, SH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 184.29, 183.24 (C=O), 151.58 (C-N), 138.22, 135.70, 135.21, 134.80, 134.00, 132.90, 130.91, 126.58, 118.54, 115.58, 114.35 (Arom. C), 73.13, 69.35, 42.97 (Alif. CH<sub>2</sub>), 24.74 (Alif. CH<sub>2</sub>-S).

**MS MALDI-TOF m/z:** 361.045 [M]<sup>+</sup>



Şekil 2. 8: 6 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.9 4-((2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil)tiyo)ftalonitril (7) sentezi

25 mL'lik 2 boyunlu balona antrakınonlu SH'lı madde (6) (0.48 g; 1.32 mmol) ve 4-nitroftalonitril (0.228 g; 1.32 mmol) 15 mL kuru DMF ile birlikte çözümlenerek alındı. Üzerine kuru K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.455 g; 3.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon

ortamı degaz edilerek argon atmosferinde oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Sürenin sonunda İTK (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım buza (40 g) dökülerek gooch krozedden süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra **7** numaralı bileşik kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: dietileter 90:10, R<sub>f</sub>: 0.75) ile saflaştırıldı, bordo renkli katı saf olarak elde edildi. Verim 0.17 g (%26.4). Erime noktası 154-156 °C (Şekil 2.9).

Yan ürün olarak elde edilen 8,8'-(((disülfandiyilbis(etane-2,1-diyil))bis(oksi))bis(etane-2,1-diyil))bis(azandiyil))bis(1-kloroantrasen-9,10-dion) (**7a**) bileşiği kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: dietileter 90:10, R<sub>f</sub>: 0.84) ile saflaştırıldı, bordo renkli katı saf olarak elde edildi. Verim 0.23 g (%48.4). Erime noktası 138-140 °C (Şekil 2.9).

**7** numaralı bileşik;

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3287 (NH), 3095-3026 (Ar C-H), 2951-2860 (CH<sub>2</sub>), 2224 (C≡N), 1661, 1630 (C=O).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.67 (b, 1H, NH), 8.21 (t, 1H, ArH), 7.73 (t, 1H, ArH), 7.59-7.50 (m, 6H, ArH), 7.00 (d, 1H, ArH), 3.81-3.75 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 3.48 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.23 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 184.40, 183.16 (C=O), 151.49 (C-NH), 147.00 (Ar C-S), 138.31, 135.72, 135.39, 134.62, 133.91, 133.36, 133.12, 130.64, 130.35, 128.65, 126.79, 118.38, 116.20, 115.76, 115.32, 114.31, 111.05, 109.99 (Arom. C), 69.81, 69.71, 42.93 (Alif. CH<sub>2</sub>), 32.18 (Alif. CH<sub>2</sub>-S).

**MS MALDI-TOF m/z:** 487.502 [M]<sup>+</sup>, 525.459 [M+K-1]<sup>+</sup>, 663.017 [M+Matrix +Na-1]<sup>+</sup>.

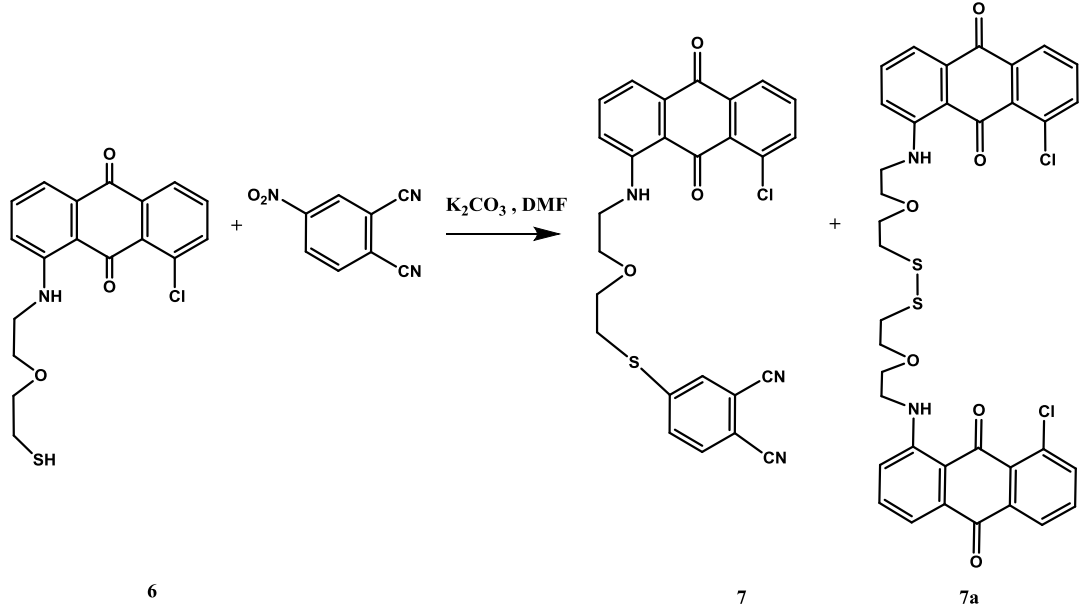
**7a** numaralı bileşik;

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3271 (NH), 3075 (Ar C-H), 2917-2861 (CH<sub>2</sub>), 1669, 1634 (C=O).

**MS MALDI-TOF m/z:** 721.902 [M]<sup>+</sup>, 744.124 [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.64 (d, 2H, NH), 8.10 (t, 2H, ArH), 7.63 (m, 2H, ArH), 7.47-7.37 (m, 6H, ArH), 7.00-7.69 (m, 2H, ArH), 3.74 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 3.44 (t, 4H, N-CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, 4H, S-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 184.13, 183.10 (C=O), 151.57 (C-NH), 138.18-109.99 (Arom. C), 69.71 (Alif. O-CH<sub>2</sub>), 42.97 (Alif. N-CH<sub>2</sub>), 38.71 (Alif. CH<sub>2</sub>-S).



Şekil 2. 9: 7 numaralı bileşiğin sentezi

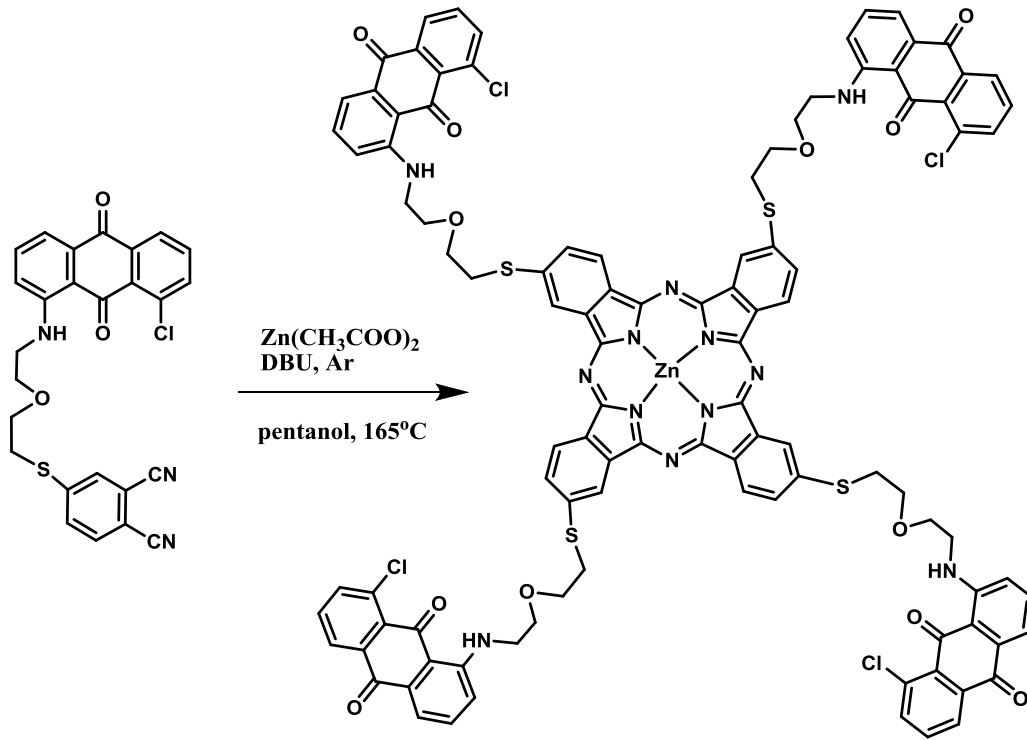
### 2.3.10 ZnPc-III bileşiğinin sentezi

Schlenk tüpüne alınan 4-((2-(2-((8-kloro-9,10diokso-9,10dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil)tiyo)ftalonitril (**7**) bileşiği (0.5 g; 1.02 mmol) ve anhidro Zn(OAc)<sub>2</sub>'nin (0.066 g; 0.36 mmol) üzerine 12 damla DBU ile 6 mL kuru pentanol ilave edilerek argon atmosferinde 165 °C sıcaklıkta bir gece riflaks edildi. Süre sonunda oda sıcaklığına getirilen karışıma 40 mL hegzan ilave edildi ve gooch krozedden süzüldü sırayla metanol ve aseton ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Kolon kromatografisi (silikajel, kloroform) ile saflaştırıldı. Siyah-yeşil renkte katı bileşik (**ZnPc-III**) saf olarak elde edildi. Verim 0.22 g (%48.4). Erime noktası > 300 °C (Şekil 2.10).

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3279 (NH), 3070 (Ar C-H), 2919-2861 (CH<sub>2</sub>), 1663, 1628 (C=O).

**MS MALDI-TOF m/z:** 2013.653 [M]<sup>+</sup>.

**UV-vis λ<sub>max</sub> (log ε):** 696 (5.27), 628 (4.59), 515 (4.47), 358 (4.97) (CHCl<sub>3</sub>'te).



Şekil 2. 10: ZnPc-III bileşiğinin sentezi

### 2.3.11 3-((2-(2-((8-Kloro-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil)tiyo)ftalonitril (8) sentezi

50 mL'lik iki boyunlu balona antrakinonlu SH'lı madde (6) (0.93 g; 2.55 mmol) ve 3-nitroftalonitril (0.44 g; 2.55 mmol) 30 mL kuru DMF ile birlikte çözülerek alındı. Üzerine kuru K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.88 g; 6.37 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek argon atmosferinde oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Sürenin sonunda İTK (kloroform: metanol 99:1) ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım buza (40 g) dökülerek gooch krozedden süzldü ve soğuk su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra kolon kromatografisi (silikajel, kloroform: dietileter 90:10,

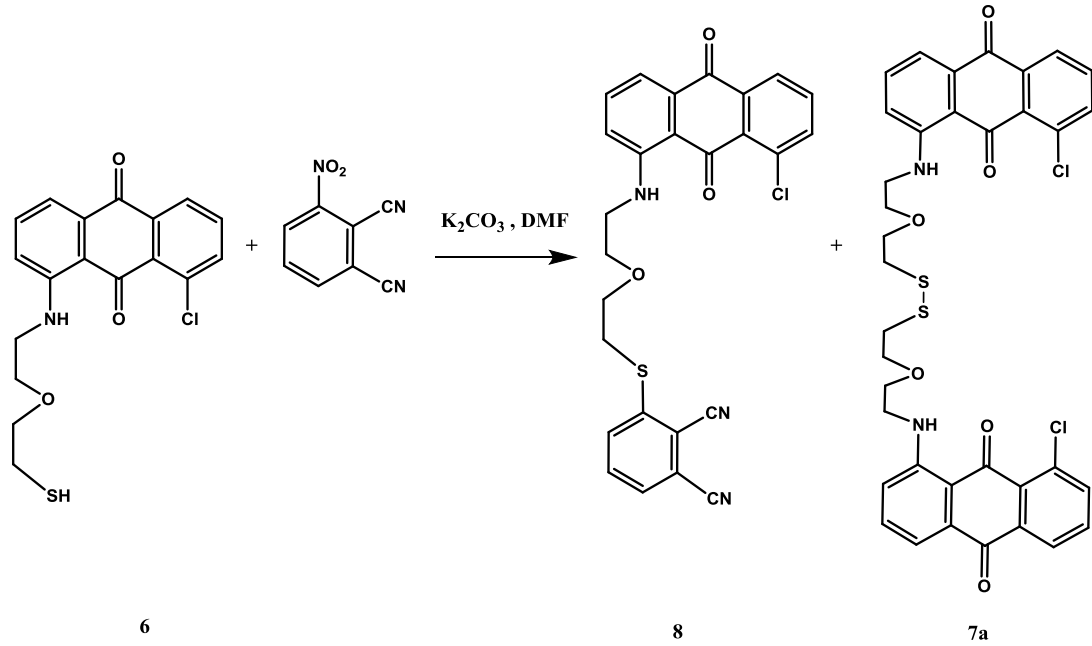
R<sub>f</sub>: 0.70) ile saflaştırıldı. Bordo renkli katı bileşik (**8**) saf olarak elde edildi. Verim 0.75 g (%60). Erime noktası 192 °C (Şekil 2.11).

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3257 (NH), 3072 (Ar C-H), 2954-2876 (CH<sub>2</sub>), 2232 (C≡N), 1665, 1631 (C=O).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d-DMSO) δ:** 9.53 (b, H, NH), 8.17-8.14 (t, 1H, ArH), 7.94-7.90 (t, 1H, ArH), 7.81-7.70 (m, 4H, ArH), 7.67-7.61 (t, 1H, ArH), 7.42-7.40 (t, 1H, ArH), 7.31-7.27 (t, 1H, ArH), 3.81-3.79 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.53-3.25(m, 6H, N-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, d-DMSO) δ:** 196.44, 194.36 (C=O), 177.42(C-N), 165.70-111.95 (Arom. CH & CH<sub>2</sub> & Alif. CN), 66.95, 48.63, 29.43 (Alf. CH<sub>2</sub>), 17.46 (Alif. CH<sub>2</sub>-S).

**MS MALDI-TOF m/z:** 487.803 [M]<sup>+</sup>.



Şekil 2. 11: 8 numaralı bileşiğin sentezi

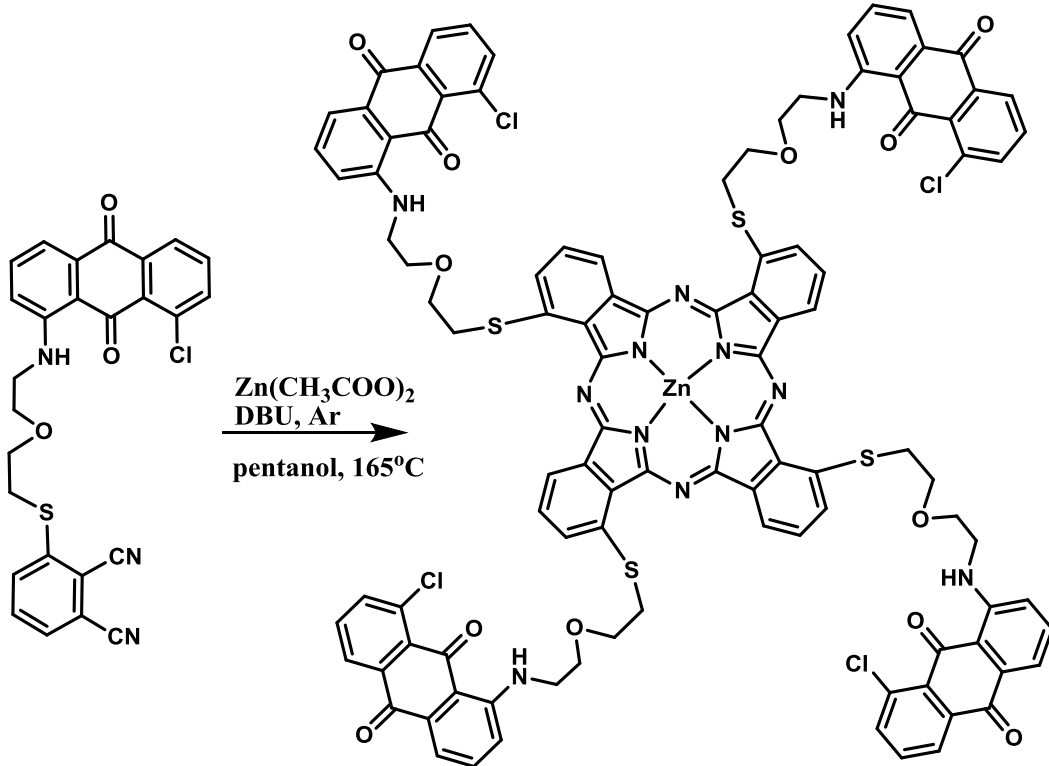
### 2.3.12 ZnPc-IV bileşiminin sentezi

Schlenk tüpüne alınan 3-((2-(2-((8-kloro-9,10diokso-9,10dihidroantrasen-1-il)amino)etoksi)etil)tiyo)ftalonitril (**8**) bileşiği (0.3 g; 0.61 mmol) ve anhidro  $Zn(OAc)_2$ 'nin (0.041 g; 0.22 mmol) üzerine 7 damla DBU ile 4 mL kuru pentanol ilave edilerek argon atmosferinde 165 °C sıcaklıkta bir gece reflaks edildi. Süre sonunda oda sıcaklığına getirilen karışıma 30 mL hegzan ilave edildi ve gooch krozeden süzüldü sırayla metanol ve aseton ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Kolon kromatografisi (silikajel, kloroform) ile saflaştırıldı. Siyah-yeşil renkte katı bileşik (**ZnPc-IV**) saf olarak elde edildi. Verim 0.05 g (%16.2). Erime noktası > 300 °C (Şekil 2.12).

**FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3278 (NH), 3064 (Ar C-H), 2960-2852 ( $CH_2$ ), 1663, 1627 (C=O).

**MS MALDI-TOF m/z:** 2023.064 [ $M + \frac{1}{2} H_2O + H$ ]<sup>+</sup>.

**UV-vis  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ):** 712 (5.33), 641 (4.67), 513 (4.59), 335 (5.04) ( $CHCl_3$ 'te).



Şekil 2. 12: ZnPc-IV bileşiminin sentezi



## 2.4 Moleküler Doking Analizleri

Ftalosiyanın bileşiklerinin telomerik G-Kuadrupleks DNA'ya bağlanma özellikleri kanser tedavisinde yeni bir araştırma alanıdır. Yaku ve arkadaşları tarafından, farklı ftalosiyanın bileşiklerinin telomerik DNA'lar dışında onkogenlere ait Kuadrupleks DNA yapılarına bağlanma özellikleri irdelenmiş ve bu ftalosiyanın bileşiklerinin etkin bir telomeraz inhibitörü olarak kullanılabilceği kanısına varılmıştır (Yaku ve diğ. 2012). Benzer şekilde üzerinde farklı sayıda + yük taşıyan ftalosiyanın bileşiklerinin G-Kuadrupleks DNA yapılarına yüksek selektivite gösterdiğini ve in-vitro çalışmalarda antitümör etkilerinin bulunduğunu ifade edilmiştir (Ramos ve diğ. 2019). Onkogenik G-Kuadrupleks RNA yapılarına anyonik ftalosiyanınların bağlanma özellikleri incelenmiş ve melanoma hücre hatlarında fotodinamik terapide kullanılabilceği gösterilmiştir (Kawauchi ve diğ. 2018).

Sentezlenen bileşiklerden seçilenler (1, 4, 5, 6, 7, 7a, 8, ZnPc-III ve ZnPc-IV) ve kanser tedavisinde kullanılan ilaç Doksorubisinin başlangıç geometrisi Chem3D Ultra (versiyon 12.0, Cambridge softCom., ABD) kullanılarak oluşturuldu. DNA segmentlerinin (1ZEW, 4DAQ), G-Kuadrupleks mRNA segmentinin (2KBP) ve doksorubisinin (DM2) PDB yapıları, Avrupa'daki Protein Veri Bankası'ndan indirildi (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>) ve yapıları Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer>) tarafından analiz edilip hazırlanmıştır. Doking çalışmalarında kullanılan DNA dizileri Tablo 2.1'de verilmiştir. İstenmeyen su moleküllerinin silinmesi, polar hidrojenler ve Kollman yüklerinin eklenmesi ile moleküller analiz için hazırlandı. Moleküler bağlanma için minimum enerjiye sahip bileşiklerin optimize edilmiş geometrisi kullanıldı. DNA fragmanlarına sahip bileşiklerin moleküler kenetlenmesi, Scripps Reseach Institute'tan (<http://autodock.scripps.edu/>) AutoDock 4.2 yazılımı kullanılarak PyRx tarafından gerçekleştirildi. En iyi bağlanma değerleri serbest enerjisi Discovery Studio Visualizer tarafından elde edilmiş ve görselleştirilmiştir.

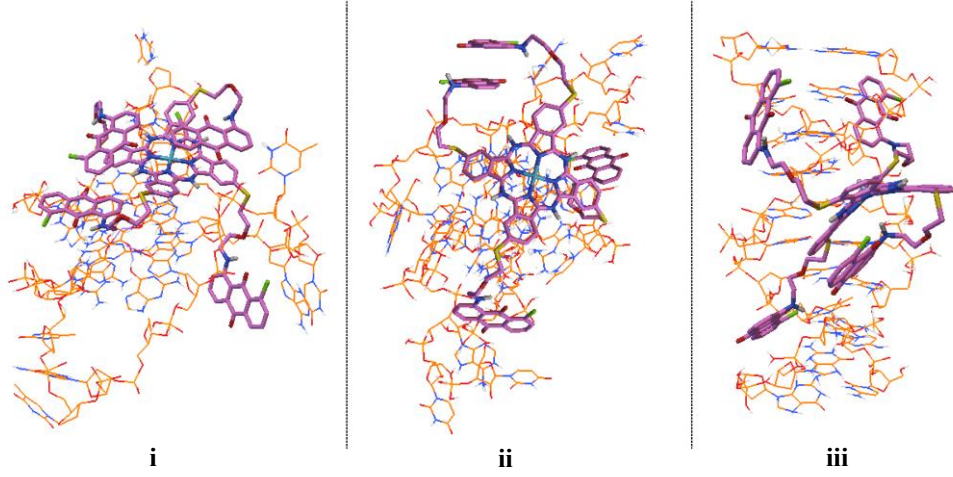
**Tablo 2. 1:** Çalışılan oligonükleotidlerin dizisi

Oligonükleotid Dizisi	Topoloji	PDB ID
5'-CCTCTAGAGG)-3'	Çift sarmal DNA	1ZEW
5'-GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG-3'	İnsan telomeri G-kuadrupeks DNA	4DAQ
5'-UAGGGUUAGGGU-3'	İnsan telomeri G-kuadrupeks mRNA	2KBP

Sentezlenen yeni bileşiklerden seçilen moleküllerin moleküler doking çalışmalarında moleküllerin bağlanma kabiliyetini tahmin etmek için olası interkalasyon bölgeleri olarak üç farklı DNA fragmanı kullanarak moleküler kenetlenme çalışmaları uygulandı. Prototip DNA ara katman ilacı doksorubisin referans ajan olarak kullanıldı. Bağlanma enerjileri karşılaştırıldığında; **7a**, **ZnPc-III** ve **ZnPc-IV** bileşiklerinin DNA'ya doksorubisine göre Tablo 2.2'de de gözüktüğü gibi daha iyi bağlandığı görülmüştür (Şekil 2.13).

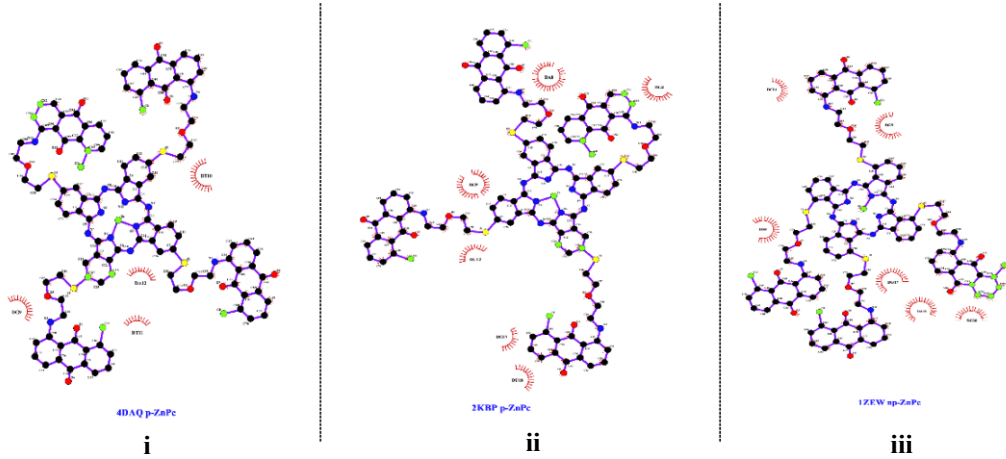
**Tablo 2. 2:** Oligonükleotid-Antrakinon türevi bileşiklerde bağlanma serbest enerjisi ( $\Delta G^\circ$ , kkal/mol)

	Doxo	1	4	5	6	7	7a	ZnPc-III	8	ZnPc-IV
<b>1ZEW</b> (dsDNA)	-9.9	-7.9	-8.9	-8.4	-7.5	-9.7	-10.0	-6.3	-9.4	<b>-11.5</b>
<b>4DAQ</b> (Q-DNA)	-8.6	-6.8	-8.2	-7.7	-6.7	-8.8	-8.4	<b>-9.7</b>	-6.1	-6.8
<b>2KBP</b> (RNA)	-6.9	-6.5	-7.0	-6.1	-5.8	-5.4	-4.1	<b>-9.9</b>	-5.0	-6.2



**Şekil 2.13:** En düşük bağlanma enerjisine sahip sentezlenmiş bileşiklerin bağlanma geometrisi. (i) Molekül ZnPc-III ve 4DAQ; (ii) Molekül ZnPc-III ve 2KBP; (iii) Molekül ZnPc-IV ve 1ZEW

**ZnPc-III** ile çift zincirli DNA'ya bağlanma (1ZEW) kuvvetli Hidrojen bağları ile gerçekleşmektedir. Bu etkileşimlerin büyük bir çoğunluğunda bağ uzunlukları 3 Å'un altında tespit edilmiştir. Telomerik G-Kuadrupleks DNA ve RNA yapıları ile **ZnPc-III** bileşiğinin etkileşimi de benzer özellikler göstermiştir (Tablo 2.2, Şekil 2.14).



**Şekil 2.14:** ZnPc-III bileşiğinin (i) G-kuadrupleks DNA (ii) G-kuadrupleks mRNA; ZnPc-IV bileşiğinin (iii) çift sarmallı DNA ile etkileşimleri. Kırmızı yay, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşime katılan atomları gösterir.

**Tablo 2. 3:** Oligonükleotid-Antrakinin türevi bileşiklerde hidrojen bağları ve bağ uzunlukları

**Ligand-Nükleik Asit Kompleksleri**

	Ligand Atomları	Etkileşim Yapan Nükleik Asit Kısımları	Bağ Uzunluğu (Å)
<b>1ZEW ZnPc-IV</b>	Antrakininon C=O <sup>5</sup>	H <sup>2</sup> ; Guanin 9	2,07
	CH <sub>2</sub> -O <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub>	H <sup>1</sup> ; Guanin 17	2,10
	Antrakininon C=O <sup>12</sup>	H; Adenin 18	2,38
	CH <sub>2</sub> -O <sup>4</sup> -CH <sub>2</sub>	O-H; Guanin 9	2,50
	CH <sub>2</sub> -O <sup>1</sup> -CH <sub>2</sub>	O-H; Adenin 8	2,50
	Antrakininon N <sup>10</sup> -H	O-H; Sitozin 14	2,52
	Antrakininon C=O <sup>12</sup>	O-H; Guanin 9	2,60
<b>2KBP ZnPc-III</b>	Antrakininon C=O <sup>4</sup>	O-H; Adenin 8	1,81
	CH <sub>2</sub> -O <sup>2</sup> -CH <sub>2</sub>	O-H; Urasil 12	2,03
	CH <sub>2</sub> -O <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub>	O-H; Adenin 8	2,42
	Antrakininon C=O <sup>11</sup>	O-H; Guanin 4	2,44
	Antrakininon C=O <sup>6</sup>	O-H; Urasil 18	2,71
	Antrakininon C=O <sup>6</sup>	O-H; Guanin 17	3,12
	Antrakininon C=O <sup>7</sup>	O-H; Guanin 5	3,23
<b>4DAQ ZnPc-III</b>	Antrakininon Cl <sup>2</sup>	O-H; Guanin 9	3,26
	S-C <sup>46</sup> H <sub>2</sub> -	O-H; Guanin 9	3,30
	CH <sub>2</sub> -O <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub>	O-H; Timin 9	3,32
	Antrakininon Cl <sup>2</sup>	C; Timin 11	3,35
	Antrakininon C=O <sup>1</sup>	O-H; Guanin 9	3,40
	Pirrol C <sup>10</sup>	O-H; Adenin 12	3,53
	CH <sub>2</sub> -O <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub>	C; Guanin 9	3,67

### 3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada literatürde olmayan 13 yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektrometreleri ile UV-vis spektrofotometre verileri kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Elde edilen 4 ftalosiyanın bileşiğinin de 1,0x10<sup>-5</sup> M'lık CHCl<sub>3</sub> çözeltisi hazırlanarak UV-vis spektrumları alınmıştır. **ZnPc-II** bileşiğinin ayrıca DMF içerisinde 1,0x10<sup>-5</sup> M'lık çözeltisi hazırlanarak UV-vis spektrumu alınmıştır. Elde edilen veriler bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır. Genel olarak ftalosiyanın bileşiklerinin mavi yeşil tonlarında elde edilmesi beklenen bir durumdur. Fakat bizim çalışmamızda elde edilen ftalosiyanın bileşikleri katı halde siyah-yeşil renkte gözükmekte iken çözeltileri değişik renkler sergilemektedir, bunun nedeni sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin ihtiva ettiği antrakininon gruplarının da yoğun renk sergiliyor olmasıyla yorumlanmaktadır (Şekil 3.1).

İlk olarak **1** numaralı bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiş olup bu bileşik diğer yeni bileşiklerin sentezi için de öncül olmuştur. Elde edilen **1** numaralı bileşiğin FT-IR spektrumunda yer alan 3570 cm<sup>-1</sup>'deki pik O-H bağ gerilmesini, 3283 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H bağ gerilmesini işaret etmektedir. 3073 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik halkadaki H bağ gerilmelerini, 2902 ve 2862 cm<sup>-1</sup>'deki pikler alifatik zincirdeki CH<sub>2</sub> bağ gerilmelerini, 1628 ve 1629 cm<sup>-1</sup>'deki pikler ise aromatik halkadaki karbonil (C=O) çiftlerinin bağ gerilmelerini işaret etmektedir.

Aynı reaksiyonda elde edilen **1** ve **1a** numaralı bileşikler kolon kromatografisi ile ayrı olarak saflaştırılmıştır. **1a** numaralı bileşiğin literatürdeki analiz sonuçları ile karşılaştırıldığında mor renkte olduğu bilgisi ve tayin edilen erime noktası bileşiğin yapısını doğrulamaktadır (Han ve diğ. 2010). Elde edilen yeni bir bileşik olan **1** numaralı bileşiğin ise bordo renkte olması yapılan daha önceki çalışmalar ışığında bu iki bileşiğin renk farklılığının antrakininon halkasının bağ yaptığı NH sayısından kaynaklandığını ortaya koymaktadır ve elde ettiğimiz bileşikler destekleyen bir diğer faktördür (Duval ve diğ. 2016). Bu çalışmada sentezlenmiş olan bileşiklerden ftalosiyanınlar hariç diğer bileşiklerin hepsi bordo renkte ve katıdır.

Yine **1** numaralı bileşiğin kütle spektrumunda 346.05 [M+1]<sup>+</sup> piki bileşiğin doğruluğunu desteklemektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda  $\delta = 9.89$  ppm'deki pik azot atomuna bağlı olan protonu ifade etmektedir,  $\delta = 8.19-7.01$  ppm'deki pikler antrakinin halkalarındaki aromatik protonları ifade eder,  $\delta = 1.94$  ppm'deki pik ise OH grubundaki protonu ifade etmektedir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda  $\delta = 184.49$  ve 183.22 pikleri aromatik halkadaki karbonil grubundaki karbonu ifade etmektedir,  $\delta = 151.60$  ppm'deki pik N atomuna bağlı olan aromatik halkadaki karbonu işaret eder,  $\delta = 138.31-114.34$  ppm'lerdeki pikler aromatik halkadaki diğer karbon atomlarını ifade etmektedir. Çözücü pikinin sağında kalan  $\delta = 72.88, 69.24, 42.79$  ppm'lerdeki pikler alifatik zincirdeki karbon atomlarını gösterirken biraz daha sağa kaymış olan  $\delta = 38.72$  ppm'deki pik aynı zincirdeki OH grubuna bağlı olan diğer karbonu ifade etmektedir. Elde edilen analiz sonuçları yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**1** numaralı bileşiğin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonu sonucu oluşan **2** numaralı ftalonitril bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden gelen OH grubuna ait 3570 cm<sup>-1</sup>'deki pikin kaybolup yerine 2229 cm<sup>-1</sup>'deki C≡N bağ gerilmesinin ifade ettiği pikin oluşması yapının doğruluğunu göstermektedir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda 471.111 [M]<sup>+</sup> piki yapıyı doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda ftalonitril bileşiğinin halkalarındaki protonlarla birlikte aromatik proton piklerinin bulunduğu bölgenin kalabalıklaşması ve OH grubundaki  $\delta = 1.94$  ppm'deki pikin kaybolması yapıyı doğrular niteliktedir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda ftalonitrildeki karbon atomları ile birlikte aromatik karbon piklerinin bulunduğu bölgedeki pikler kalabalıklaşmıştır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir

**2** numaralı ftalonitril bileşiğinin anhidro Zn(OAc)<sub>2</sub> ve DBU varlığında kuru pentanol ile siklotetramerizasyonu sonucu oluşan **ZnPc-I** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesine ait olan 2229 cm<sup>-1</sup>'deki C≡N pikin kaybolması beklenen sonuçtur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda 1961.529 [M+13]<sup>+</sup> piki yapıyı desteklemektedir.

**1** numaralı bileşiğin 3-nitroftalonitril ile reaksiyonu sonucu oluşan **3** numaralı ftalonitril bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden gelen OH grubuna ait 3570 cm<sup>-1</sup>'deki pikin kaybolup yerine 2227 cm<sup>-1</sup>'deki C≡N bağ gerilmesinin ifade ettiği pikin oluşması yapının doğruluğunu göstermektedir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda 472.232 [M+1]<sup>+</sup> piki yapıyı doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-

NMR spektrumunda ftalonitril bileşiğinin halkalarındaki protonlarla birlikte aromatik proton piklerinin bulunduğu bölgenin kalabalıklaşması ve OH grubundaki  $\delta = 1.94$  ppm'deki pikin kaybolması yapıyı doğrular niteliktedir.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda ftalonitrildeki karbon atomları ile birlikte aromatik karbon piklerinin bulunduğu bölgedeki pikler kalabalıklaşmıştır.  $\delta = 69.47, 56.24, 39.48, 24.12$  ppm'deki pikler alifatik zincirdeki C atomlarını ifade etmektedir.

**3** numaralı ftalonitril bileşiğinin anhidro  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  ve DBU varlığında kuru pentanol ile siklotetramerizasyonu sonucu oluşan **ZnPc-II** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesine ait olan  $2227\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{C}\equiv\text{N}$  pikin kaybolması beklenen bir sonuçtur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $1962.579\text{ [M+14]}^+$  piki yapıyı desteklemektedir.

**1** numaralı bileşiğin kriyostat hücreinde metansülfonil klorür ile trietilamin varlığında kuru DCM çözültisi içerisinde reaksiyonu sonucu **4** numaralı bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiğin FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden gelen OH grubuna ait  $3570\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin kaybolup yerine  $3032\text{ cm}^{-1}$ 'deki S atomuna bağlı  $\text{CH}_3$  pikinin ve  $1345$  ile  $1173\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{SO}_2$  bağlarına ait piklerinin görülmesi beklenen durumdur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $422.990\text{ [M]}^+$  piki yapıyı doğrulamaktadır.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda OH grubundaki  $\delta = 1.94$  ppm'deki pikin kaybolması ve yerine  $\text{CH}_3$ 'deki protonların ifade ettiği  $\delta = 3.04$  ppm'deki güçlü singlet pikin oluşması yapıyı doğrular niteliktedir.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda gözlenen  $\text{CH}_3$ 'ten kaynaklanan  $\delta = 37.94$  ppm'deki yeni pik yapının doğruluğunu desteklemektedir.

**4** numaralı bileşiğin  $\text{CH}_3\text{COOK}$  varlığında kuru DMF içerisinde reaksiyonu sonrası oluşan **5** numaralı bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiğin FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden gelen  $3032\text{ cm}^{-1}$ 'deki S atomuna bağlı  $\text{CH}_3$  pikinin ve  $1345$  ile  $1173\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{SO}_2$  bağlarına ait piklerinin kaybolup, yerlerine  $2958\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{CH}_3$  piki ve  $1679\text{ cm}^{-1}$ 'deki karbonil pikinin oluşması yapıyı doğrular niteliktedir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $403.010\text{ [M]}^+$  piki yapıyı doğrulamaktadır.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda başlangıç maddesindeki S atomuna bağlı  $\text{CH}_3$ 'deki protonların ifade ettiği  $\delta = 3.04$  ppm'deki proton pikinin yerine C atomuna bağlı  $\text{CH}_3$  grubundaki protonların yer alması bu piki  $\delta = 2.27$  ppm'e kaydırması yapının doğruluğunu desteklemektedir.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda gözlenen  $\delta = 195.95$

ppm'deki pik asetat yapısındaki karbonil pikini varlığını göstermektedir. Alifatik zincirdeki CH<sub>2</sub>'ye bağlayan S atomu bu grubun pikini  $\delta = 30.86$  ppm'e kaydırmıştır. S atomuna bağlı CH<sub>3</sub> yerine yapıdaki yeni yapıdaki karbonil grubuna bağlı CH<sub>3</sub>'teki C atomunun  $\delta = 29.14$  ppm'de pik vermesi yapının doğruluğunu güçlendirmektedir.

**5** numaralı bileşiğin asidik ortamda hidrolizi ile oluşan **6** numaralı bileşiğin FT-IR spektrumunda asetat yapıdan gelen  $2958\text{ cm}^{-1}$ 'deki ve  $1679\text{ cm}^{-1}$ 'deki piklerin kaybolup yerine  $2571\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen S-H bağındaki gerilme pikinin gözlenmesi beklenen durumdur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $361.045\text{ [M]}^+$  piki yapıyı doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumu **1** numaralı OH'lı bileşiğinin spektrumuna çok benzemektedir, farkı OH'lı bileşikteki alifatik zincirdeki O atomu ile bağ yapan CH<sub>2</sub>'nin yeni bileşikte S atomu ile bağ yapması bu protonun  $\delta = 2.67$  ppm'de gözlenmesine neden olmuştur. **1** numaralı bileşikteki O-H protonuna ait  $\delta = 2.67$  ppm'de yer alan pikin yerine ise bu sefer S-H gerilmesini temsil eden  $\delta = 1.64$  ppm'deki pikin görülmesi yapıyı destekleyen farklar olmuştur. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda ise yine **1** numaralı bileşiğin spektrumu ile benzerliği ön plana çıkmıştır. Burada ki fark ise O-H protonunun  $\delta = 38.72$  ppm'de yer aldığı pikin bu sefer SH protonunun piki olarak  $\delta = 24.74$  ppm'de gözlemlenmesi olmuştur. Bu farklar yapıyı desteklemektedir.

**6** numaralı bileşiğin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonu sonucu oluşan **7** numaralı ftalonitril bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden gelen SH grubuna ait  $2571\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin kaybolup yerine  $2224\text{ cm}^{-1}$ 'deki C $\equiv$ N bağ gerilmesinin ifade ettiği pikin oluşması yapının doğruluğunu göstermektedir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $487.502\text{ [M]}^+$ ,  $525.459\text{ [M+K-1]}^+$ ,  $663.017\text{ [M+Matrix+Na-1]}^+$  pikleri yapıyı desteklemektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda ftalonitril bileşiğinin halkarındaki protonlarla birlikte aromatik proton piklerinin bulunduğu bölgenin kalabalıklaşması ve SH grubundaki  $\delta = 1.64$  ppm'deki pikin kaybolması yapıyı doğrular niteliktedir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda ftalonitrildeki karbon atomları ile birlikte aromatik karbon piklerinin bulunduğu bölgedeki pikler kalabalıklaşmıştır ve SH protonun gelen  $\delta = 24.74$  ppm'deki pikin kaybolması yapının doğruluğunu desteklemektedir.

**7** ve **8** numaralı her iki bileşiğin reaksiyonda **6** numaralı bileşik başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Her iki reaksiyon sonrasında ele edilmesi planlanan



ürünler elde edilmiş ve bunların yanı sıra **7a** numaralı bileşik de yan ürün olarak elde edilmiştir. Bu yan ürün **6** numaralı bileşiğin dimerleşmesi sonucu ortaya çıkmıştır ve ürünün yapısı da tez çalışması kapsamında aydınlatılmıştır. FT-IR spektrumunda SH grubuna ait  $2571\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin gözlenmemesi ve hedeflenen ftalonitriller için gözlemlenmesi beklenen  $\text{C}\equiv\text{N}$  gerilmesini ifade edecek pikin de yer almaması yapıyı desteklemektedir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $721.902\text{ [M]}^+$ ,  $744.124\text{ [M+Na]}^+$  pikleri yapıyı doğrulamaktadır.

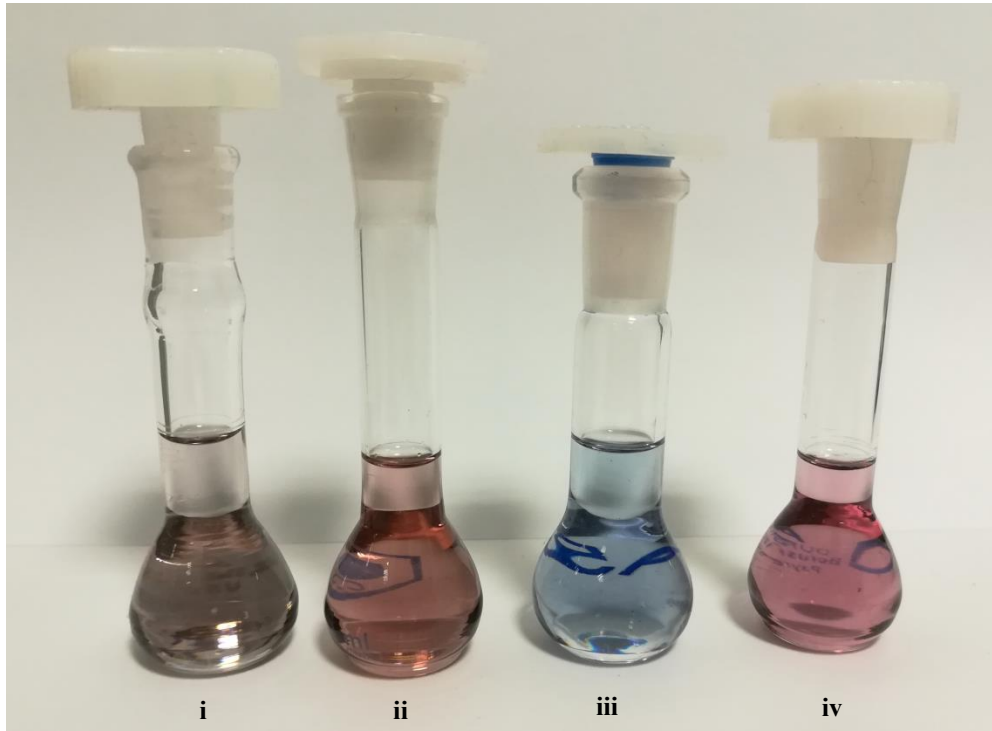
**7** numaralı ftalonitril bileşiğinin anhidro  $\text{Zn(OAc)}_2$  ve DBU varlığında kuru pentanol ile siklotetramerizasyonu sonucu oluşan **ZnPc-III** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesine ait olan  $2224\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{C}\equiv\text{N}$  pikinin kaybolması beklenen sonuçtur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $2013.653\text{ [M]}^+$  piki yapıyı desteklemektedir.

**6** numaralı bileşiğin 3-nitroftalonitril ile reaksiyonu sonucu oluşan **8** numaralı ftalonitril bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden gelen SH grubuna ait  $2571\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin kaybolup yerine  $2232\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{C}\equiv\text{N}$  bağ gerilmesinin ifade ettiği pikin oluşması yapının doğruluğunu göstermektedir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $487.803\text{ [M]}^+$  yapının doğruluğunu desteklemektedir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ftalonitril bileşiğinin halkalarındaki protonlarla birlikte aromatik proton piklerinin bulunduğu bölgenin kalabalıklaşması ve SH grubundaki  $\delta = 1.64\text{ ppm}$ 'deki pikin kaybolması yapıyı doğrular niteliktedir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ftalonitrildeki karbon atomları ile birlikte aromatik karbon piklerinin bulunduğu bölgedeki pikler kalabalıklaşmıştır ve SH protonun gelen  $\delta = 24.74\text{ ppm}$ 'deki pikin kaybolması yapının doğruluğunu desteklemektedir.

**8** numaralı ftalonitril bileşiğinin anhidro  $\text{Zn(OAc)}_2$  ve DBU varlığında kuru pentanol ile siklotetramerizasyonu sonucu oluşan **ZnPc-IV** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda başlangıç maddesine ait olan  $2232\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{C}\equiv\text{N}$  pikinin kaybolması beklenen sonuçtur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda  $2023.064\text{ [M+}\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O+H]}^+$  piki yapıyı desteklemektedir.

Analiz sonuçlarını değerlendirdiğimizde tez kapsamında yer alan bütün bileşikler başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Elde edilen ftalosiyenin bileşiklerindeki

donör atomlarının cinsi ve süstitüe konumlarının etkisi, UV-vis spektrumlarında absorpsiyona etkisi açık bir şekilde gözükmektedir (Kobayashi ve diğ. 2011). Kloroformda alınan UV-vis spektrumunda ZnPc-I bileşiğinin  $\lambda_{\max}= 685$  nm, ZnPc-II bileşiğinin  $\lambda_{\max}= 707$  nm, ZnPc-III bileşiğinin  $\lambda_{\max}= 696$  nm ve ZnPc-IV bileşiğinin  $\lambda_{\max}= 712$  nm olarak ölçülmüştür. 4 ftalosiyanın bileşiği de yüksek molar absorpsiyon kat sayısına sahiptir. Süstitüe ftalosiyaninlerde yapıya eklenen süstitüentler organik çözücülerde daha kolay çözünmesini hatta suda çözünebilmelerini sağlayabilmektedir. Suda çözünebilir yapılabılırsa yakın-IR uygulamaları, fotodinamik terapide fotoajan olarak kullanılabilmesi gibi kullanım yolları açabilir. Moleküler doking çalışmaları ışığında bağlanma enerjileri etkin bulunan moleküller ile in-vitro ve in-vivo antitümöral etkiler araştırılacaktır. Elde edilen bileşiklerin farklı kullanım alanlarına yönelik çalışmaları daha sonra yürütülecektir.



**Şekil 3. 1:** (i) ZnPc-III, (ii) ZnPc-IV, (iii) ZnPc-I ve (iv) ZnPc-II ( $1.0 \times 10^{-5}$  M)  $\text{CHCl}_3$  içerisindeki çözeltilerin renkleri

#### 4. KAYNAKLAR

Agarwal, S., Singh, S. S., Verma, S. and Kumar, S., "Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*", *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1-2), 43-46, (2000).

Balandrin, M. and Klocke, J., "Medicinal, Aromatic, and Industrial Materials from Plants", *Medicinal and Aromatic Plants I*, pp. 3-36, Springer, (1988).

Bandaranayake, W. M., "The nature and role of pigments of marine invertebrates", *Natural Product Reports*, 23(2), 223-255, (2006).

Barnard, D. L., Huffman, J. H., Morris, J. L., Wood, S. G., Hughes, B. G. and Sidwell, R. W., "Evaluation of the antiviral activity of anthraquinones, anthrones and anthraquinone derivatives against human cytomegalovirus", *Antiviral Research*, 17(1), 63-77, (1992).

Baygu, Y., "Fotodinamik Terapi ve Yakın-IR Uygulamaları İçin Kalkojen Donörlü Yeni Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu", Doktora Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Denizli, (2019).

Bien, H. S., Stawitz, J. and Wunderlich, K., Anthraquinone Dyes and Intermediates, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim, Wiley, VCH, (2000).

Chien, S. C., Wu, Y. C., Chen, Z. W. and Yang, W. C., "Naturally occurring anthraquinones: Chemistry and therapeutic potential in autoimmune diabetes", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (2015).

Cofrancesco, A., Anthraquinone, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Wiley, (2000).

Diaz, M. G., Miranda, I. L., Sartori, S. K., de Rezende, D. C. and Diaz, M. A. "Anthraquinones: An Overview", *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 58, pp. 313-338): Elsevier, (2018).

Dubey, R. and Prasad, R., "Biophysical characterization of in vitro bound *Streptomyces peucetius* daunorubicin-serine protease complex", *International Journal of Biological Macromolecules*, 64, 111-114, (2014).

Duval, J., Pecher, V., Poujol, M. and Lesellier, E., "Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review", *Industrial Crops and Products*, 94, 812-833, (2016).

Gill, M., "The biosynthesis of pigments in Basidiomycetes", *Australian Journal of Chemistry*, 54(12), 721-734, (2001).

- Gounden, D., Nombona, N. and van Zyl, W. E., "Recent advances in phthalocyanines for chemical sensor, non-linear optics (NLO) and energy storage applications", *Coordination Chemistry Reviews*, 420, 213359, (2020).
- Gregory, P., "Industrial applications of phthalocyanines", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4(4), 432-437, (2000).
- Gregory, P., "Industrial applications of phthalocyanines", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, (2012).
- Han, D. Y., Kim, J. M., Kim, J., Jung, H. S., Lee, Y. H., Zhang, J. F. and Kim, J. S., "ESIPT-based anthraquinonylcalix[4]crown chemosensor for In<sup>3+</sup>", *Tetrahedron Letters*, 51(15), 1947-1951, (2010).
- Hanack, M., Heckmann, H. and Polley, R., "2. Phthalocyanines and Related Compounds", *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, F: Aromatic and Heteroaromatic Large Rings*, 717-842, (1998).
- Jiang, J. and Bekaroğlu, O., *Functional Phthalocyanine Molecular Materials*, Berlin, Springer, (2010).
- Joo, Y. J., Kim, J. E., Won, J. I. and Hwang, K. U., Method for preparing anthraquinones In Google Patents, (1998).
- Kawauchi, K., Sugimoto, W., Yasui, T., Murata, K., Itoh, K., Takagi, K., Sugimoto, N., "An anionic phthalocyanine decreases NRAS expression by breaking down its RNA G-quadruplex", *Nature Communications*, 9(1), 1-12, (2018).
- Kim, K., Min, M. and Hong, S., "Efficient Synthesis of Anthraquinones from Diaryl Carboxylic Acids via Palladium(II)-Catalyzed and Visible Light-Mediated Transformations", *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359(5), 848-852, (2017).
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R. and Bajorath, J., "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications", *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935-949, (2004).
- Kobayashi, N., Furuyama, T. and Satoh, K., "Rationally designed phthalocyanines having their main absorption band beyond 1000 nm", *Journal of the American Chemical Society*, 133(49), 19642-19645, (2011).
- Li, X., Zheng, B.-D., Peng, X.-H., Li, S.-Z., Ying, J.-W., Zhao, Y., . . . Yoon, J., "Phthalocyanines as medicinal photosensitizers: Developments in the last five years", *Coordination Chemistry Reviews*, 379, 147-160, (2019).
- López, L. I., Flores, S. D. N., Belmares, S. Y. S. and Galindo, A. S., "Naphthoquinones: Biological Properties And Synthesis Of Lawsone And Derivatives-A Structured Review/Naftoquinonas: Propiedades Biológicas Y Síntesis De Lawsona Y Derivados-Una Revisión Estructurada", *Vitae*, 21(3), 248, (2014).

- Lown, J. W., "Anthracycline and anthraquinone anticancer agents: current status and recent developments", *Pharmacology & Therapeutics*, 60(2), 185-214, (1993).
- Marks, T. J. and Stojakovic, D. R., "Large metal ion-centered template reactions. Chemical and spectral studies of the superphthalocyanine dioxocyclopentakis (1-iminoisindolinato) uranium (VI) and its derivatives", *Journal of the American Chemical Society*, 100(6), 1695-1705, (1978).
- McConkey, B. J., Sobolev, V. and Edelman, M., "The performance of current methods in ligand–protein docking", *Current Science*, 845-856, (2002).
- McKeown, N. B., "Phthalocyanine-containing polymers", *Journal of Materials Chemistry*, 10(9), 1979-1995, (2000).
- McKeown, N. B., "The synthesis of symmetrical phthalocyanines", *ChemInform*, 35(12), (2004).
- Meller, A. and Ossko, A., "Phthalocyaninartige bor-komplexe", *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 103(1), 150-155, (1972).
- Moser, F. H. and Thomas, A. L., Phthalocyanine compounds, *Journal of Chemical Education*, 41(5), 245, (1964).
- Moser, F. H. and Thomas, A. L., *The Phthalocyanines: Manufacture and Applications (Vol. 2)*, CRC Press, (1983).
- Novotarskyi, S., "QSAR approaches to predict human cytochrome P450 inhibition", Ph.D Thesis, Technical University Munchen, Munchen, (2013).
- Perin, D. D. and Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals: Pergamon Pres.*, (1998).
- Peters, A., *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Vol. A2)*, VCH, Weinheim, Elsevier, (1986).
- Ramos, C. I., Almeida, S. P., Lourenço, L. M., Pereira, P. M., Fernandes, R., Faustino, M. A. F., Neves, M., "Multicharged phthalocyanines as selective ligands for G-quadruplex DNA structures", *Molecules*, 24(4), 733, (2019).
- Reynolds, T., *Aloes: The Genus Aloe*, CRC press, (2004).
- Roguin, L. P., Chiarante, N., Vior, M. C. G. and Marino, J., "Zinc (II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic therapy", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 114, 105575, (2019).
- Saha, K., Lajis, N. H., Hamzah, A. S., Shaari, K. and Ali, D. A. I., "Synthesis of anthraquinones using friedel-craft condensation", Paper presented at the *18. Seminar of the Malaysian Natural Products Society*, 18, Kota Kinabalu, 21-24 Oct 2002, Sabah (Malaysia), (2004).

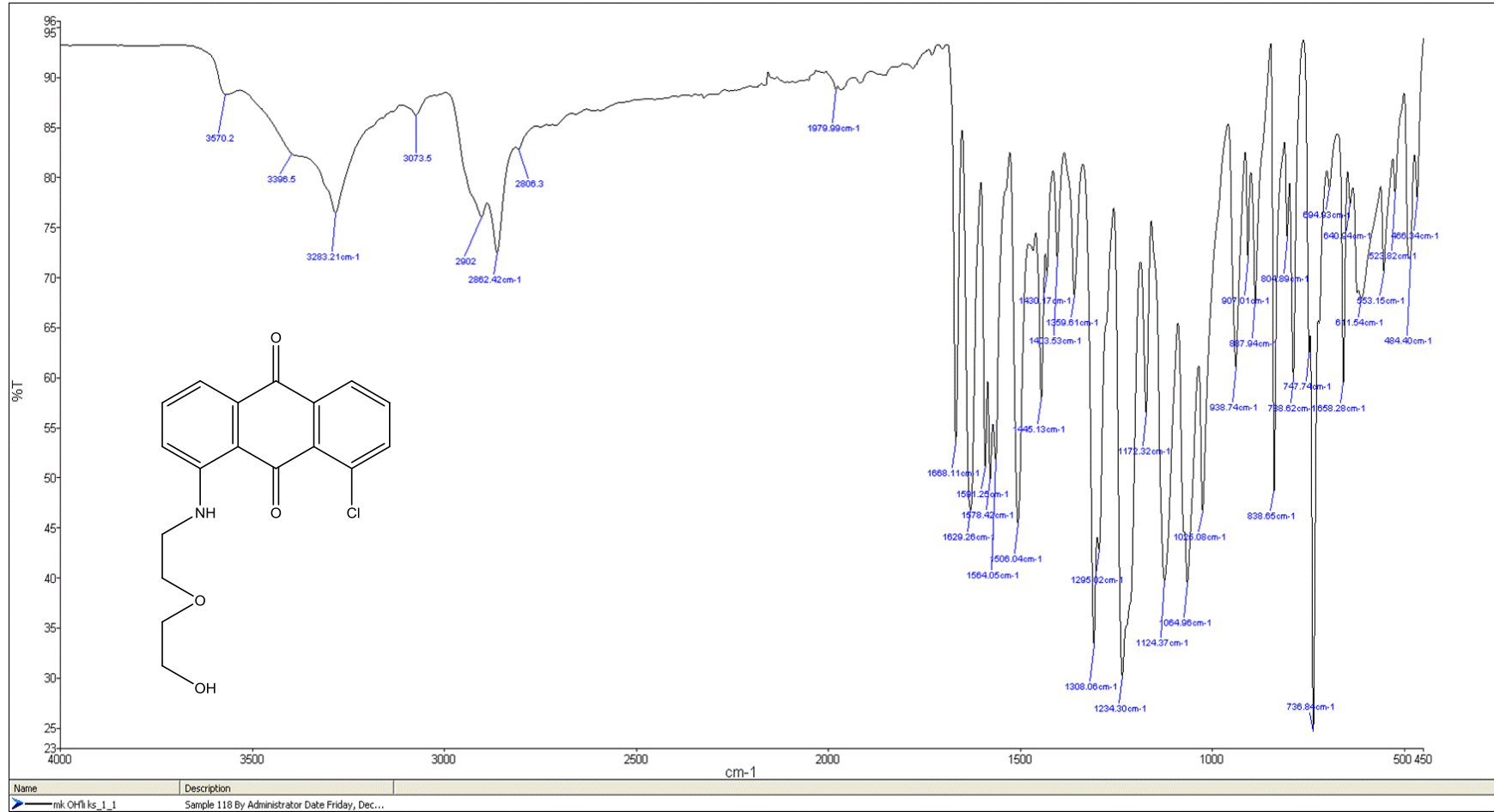
- Seigler, D. S., *Plant Secondary Metabolism: Springer Science & Business Media*, (2012).
- Selçukoğlu, M. and Hamuryudan, E., "Novel phthalocyanines with pentafluorobenzyloxy-substituents", *Dyes and Pigments*, 74(1), 17-20, (2007).
- Silverman, R. B. and Holladay, M. W., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action: Academic Press*, (2014).
- Simões, C. M. O., *Farmacognosia: Da Planta ao Medicamento: UFRGS; Florianópolis: UFSC*, (2001).
- Teuscher, E. and Lindequist, U., *Biogene Gifte, Stuttgart: Gustav Fischer*, (1987).
- Thomson, R., *Naturally Occurring Quinones: Elsevier*, (2012).
- Tunca, G., *A virtual screening procedure combining pharmacophore filtering and molecular docking with the LIE method: Universitat Autònoma de Barcelona*, (2014).
- Wesley M. Sharman, J. E. V. L. "Synthesis of Phthalocyanine Precursors", In K. M. S. Karl M. Kadish, Roger Guilard (Eds.), (pp. 1-60), *Academic Press*, (2003).
- Wöhrle, D., Schnurpfeil, G., Makarov, S. G., Kazarin, A. and Suvorova, O. N., "Practical applications of phthalocyanines—from dyes and pigments to materials for optical, electronic and photo-electronic devices", *Macroheterocycles*, 5(3), 191-202, (2012).
- Wright, J. D. "Phthalocyanines" In K. H. J. Buschow, R. W. Cahn, M. C. Flemings, B. Ilschner, E. J. Kramer, S. Mahajan, & P. Veyssi re (Eds.), *Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (pp. 6987-6991). Oxford: Elsevier, (2001).
- Yaku, H., Fujimoto, T., Murashima, T., Miyoshi, D. and Sugimoto, N., "Phthalocyanines: a new class of G-quadruplex-ligands with many potential applications", *Chemical Communications*, 48(50), 6203-6216, (2012).
- Yusuf, M. A., Singh, B. N., Sudheer, S., Kharwar, R. N., Siddiqui, S., Abdel-Azeem, A. M., . . . Gupta, V. K., "Chrysophanol: a natural anthraquinone with multifaceted biotherapeutic potential", *Biomolecules*, 9(2), 68, (2019).
- Zarren, G., Nisar, B. and Sher, F., "Synthesis of anthraquinone based electroactive polymers: A critical review", *Materials Today Sustainability*, 5, 100019, (2019).

# **EKLER**

## **5. EKLER**

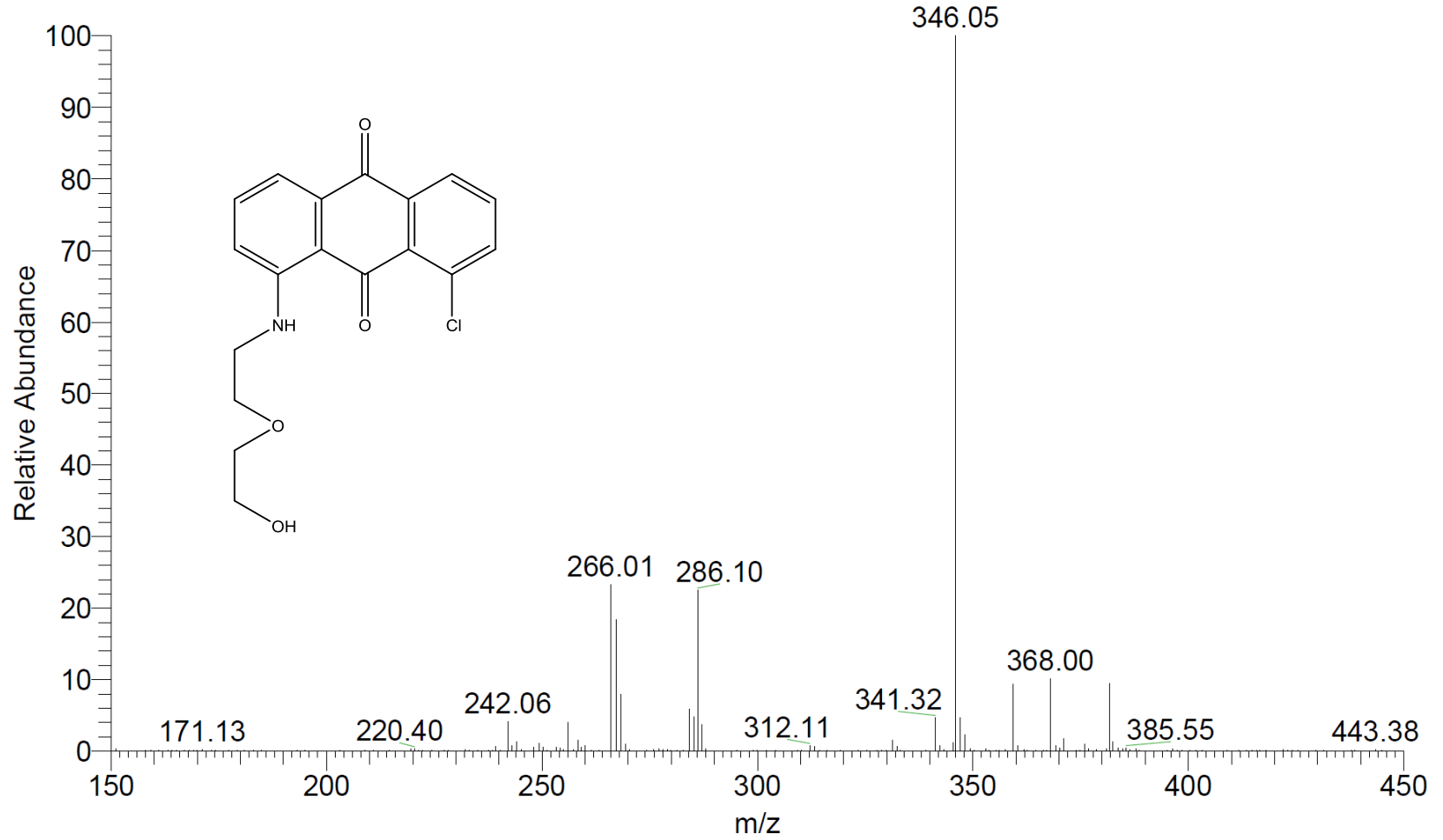
**EK A** Sentezlenen Yeni Bileşiklere Ait FT-IR, Kütle,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , UV-vis Spektrumları



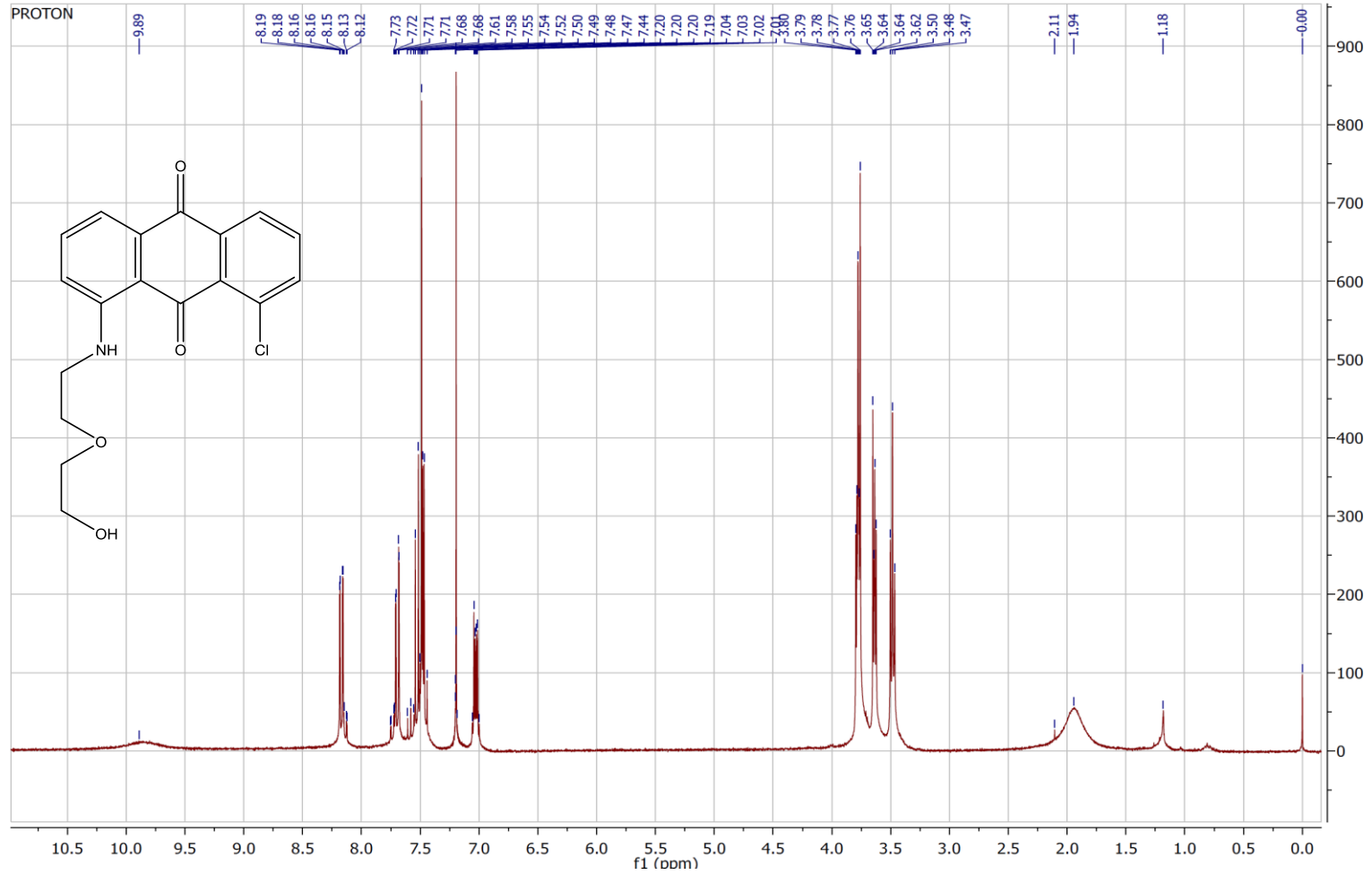


Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

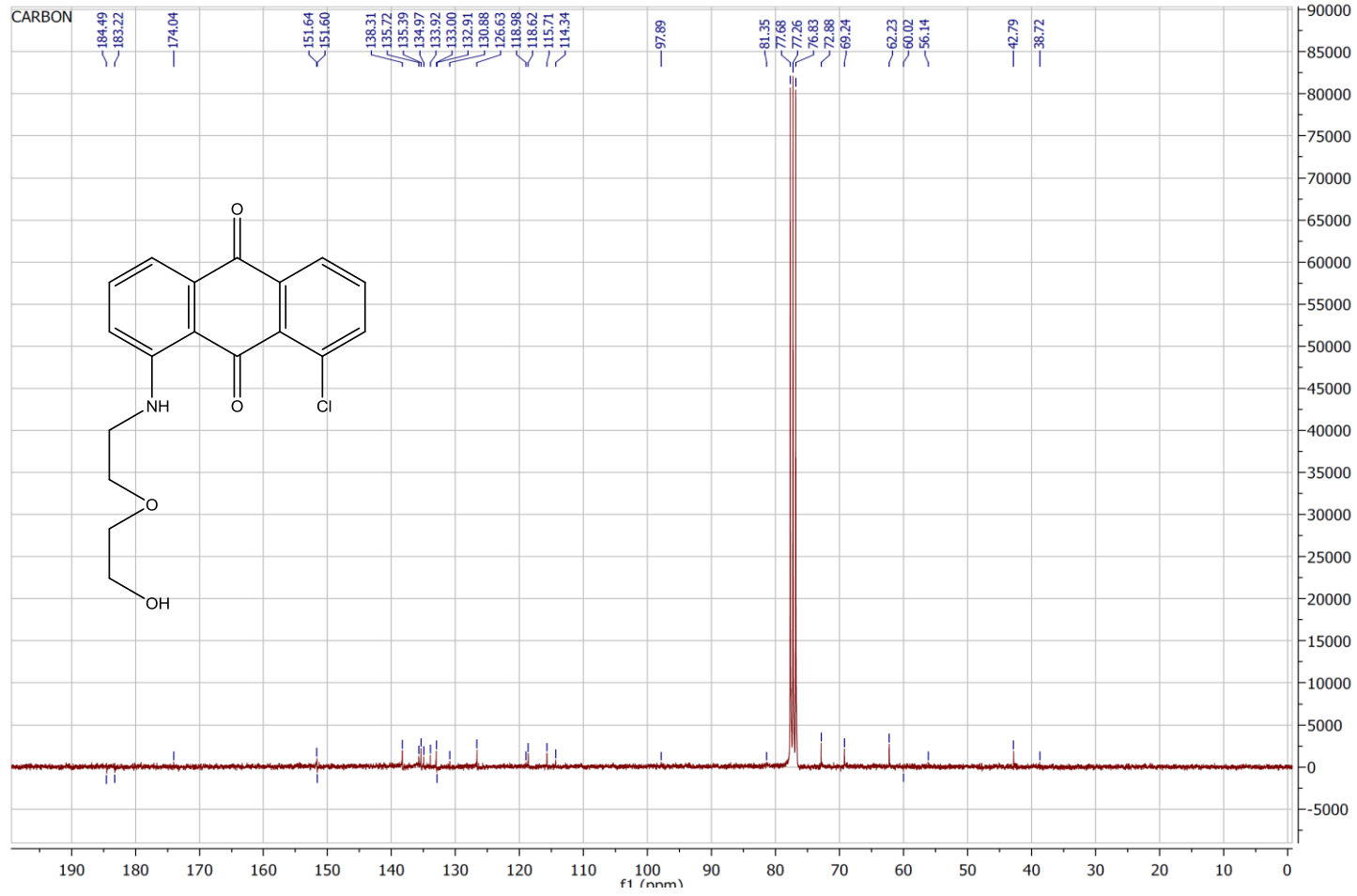
NK-4 #326 RT: 2.35 AV: 1 NL: 3.59E7  
T: + c ESI sid=10.00 Q1MS [150.000-450.000]



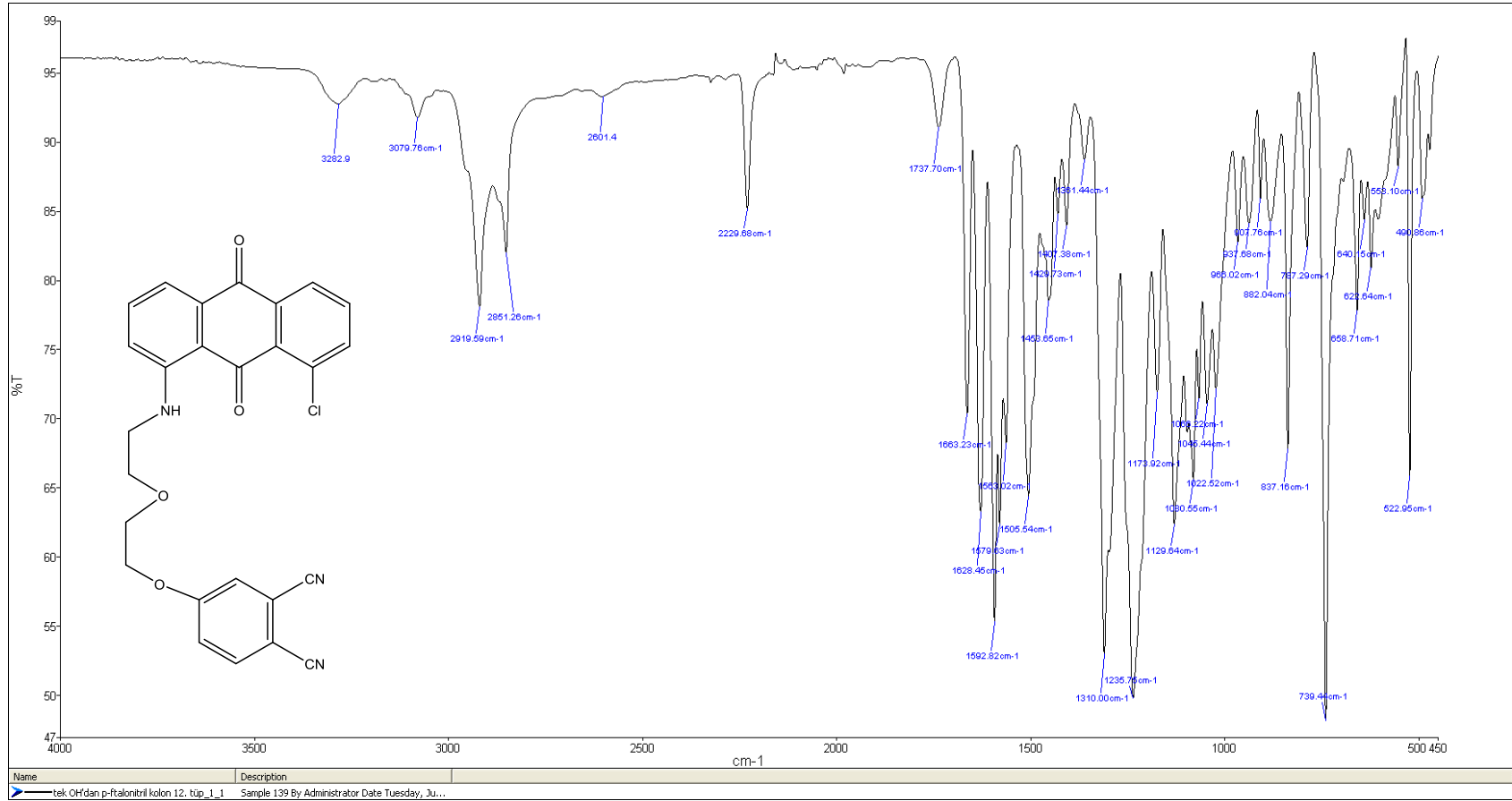
Şekil A. 2: 1 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



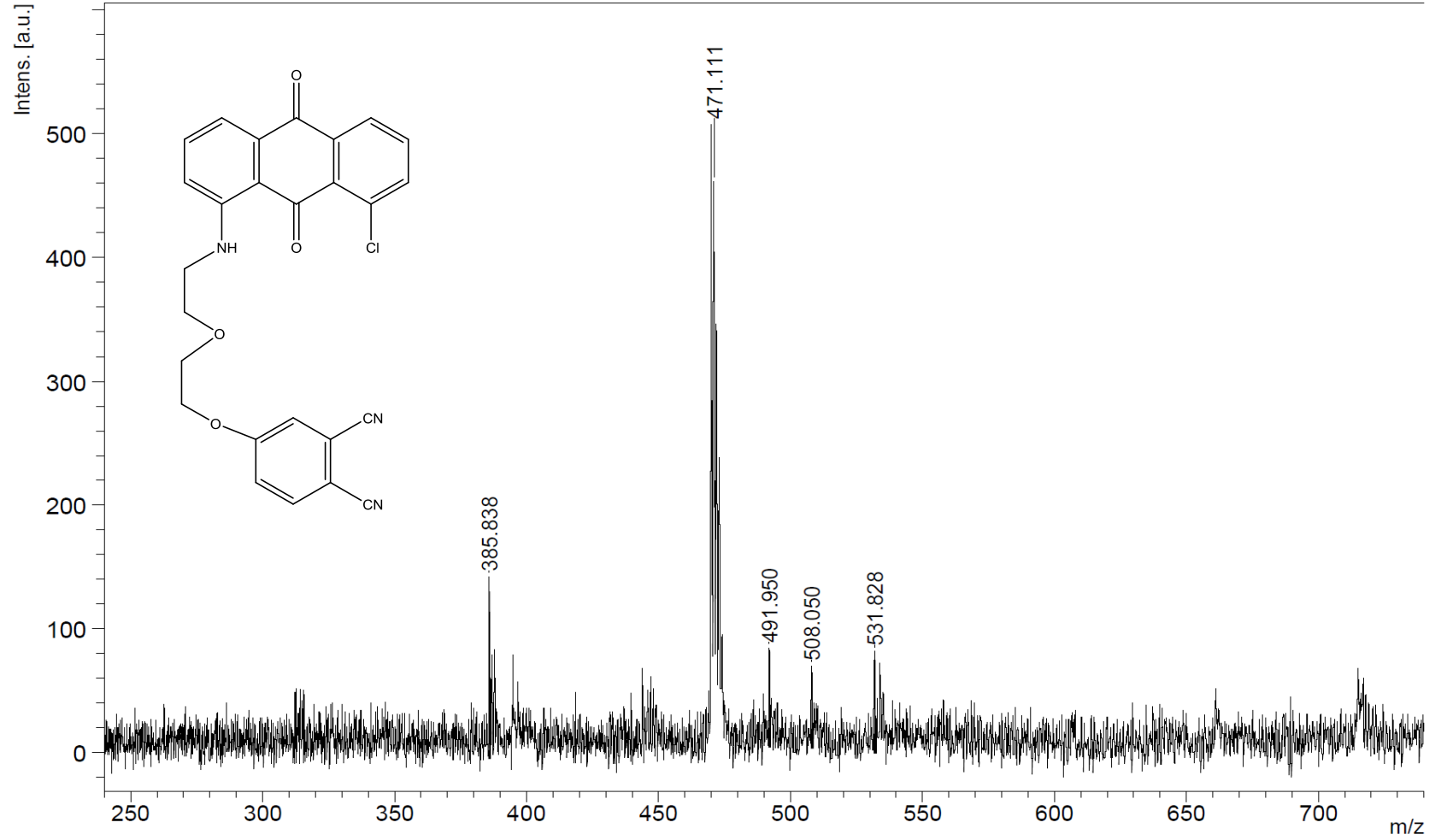
Şekil A. 3: 1 numaralı bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



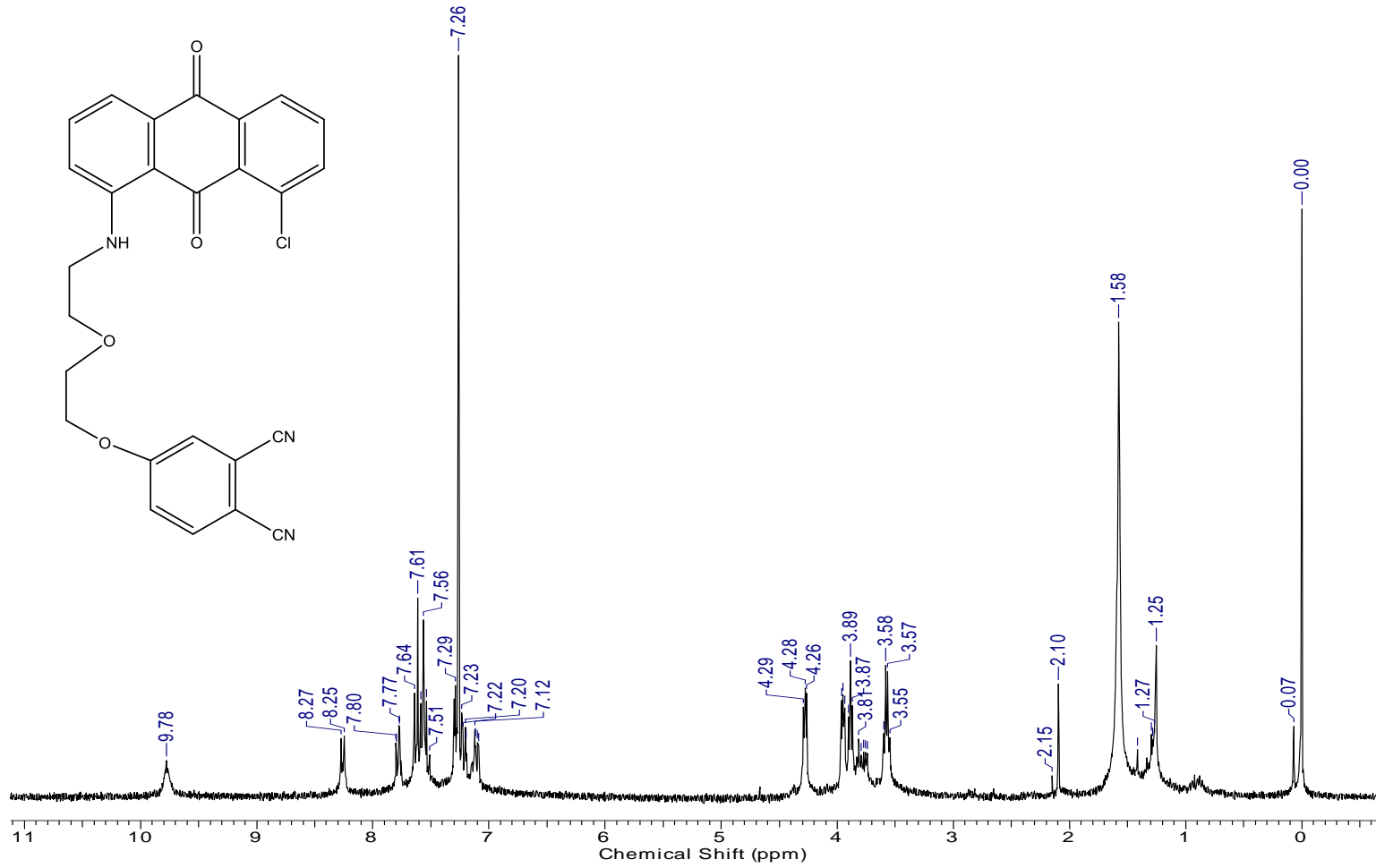
Şekil A. 4: 1 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



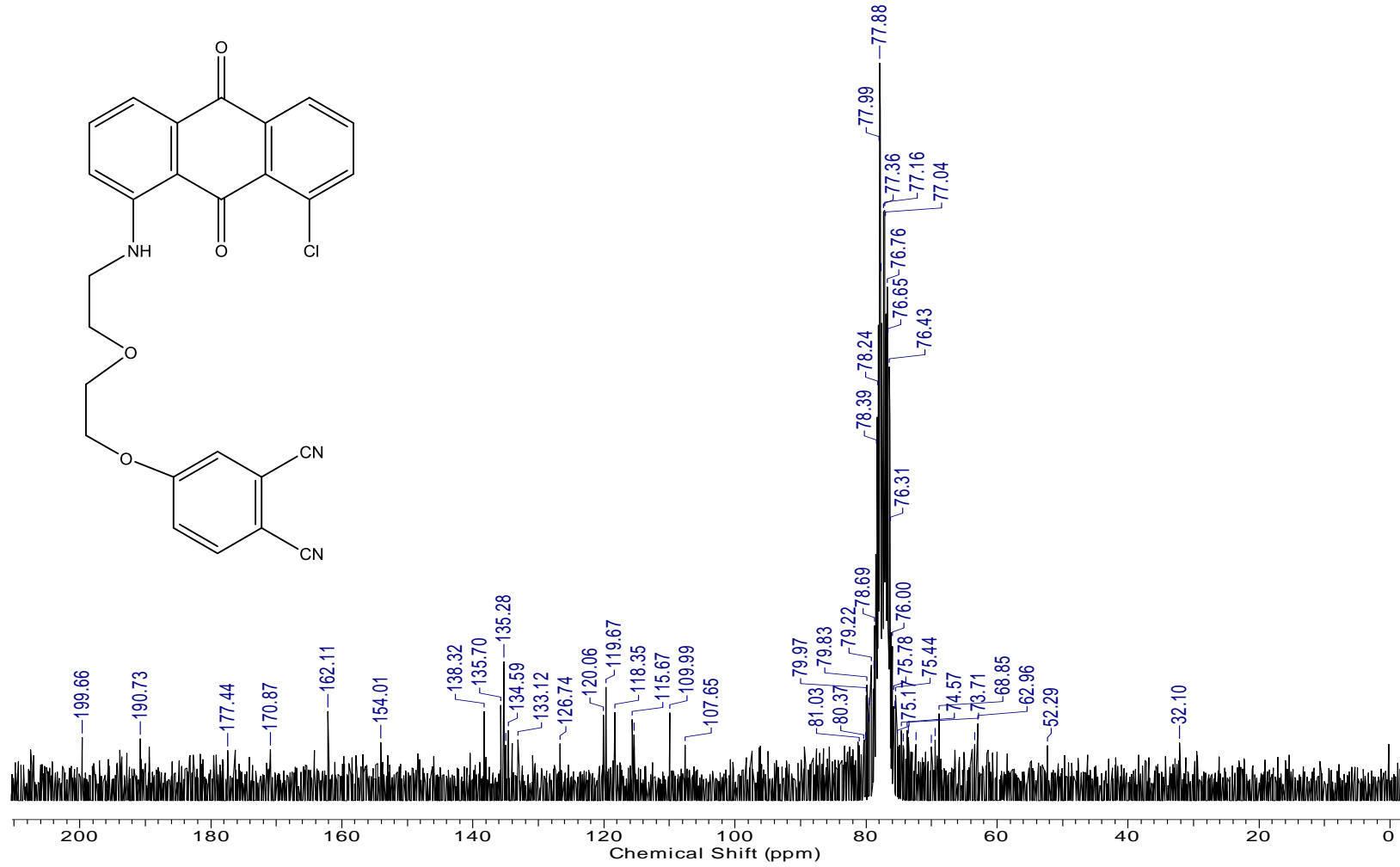
Şekil A. 5: 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



Şekil A. 6: 2 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

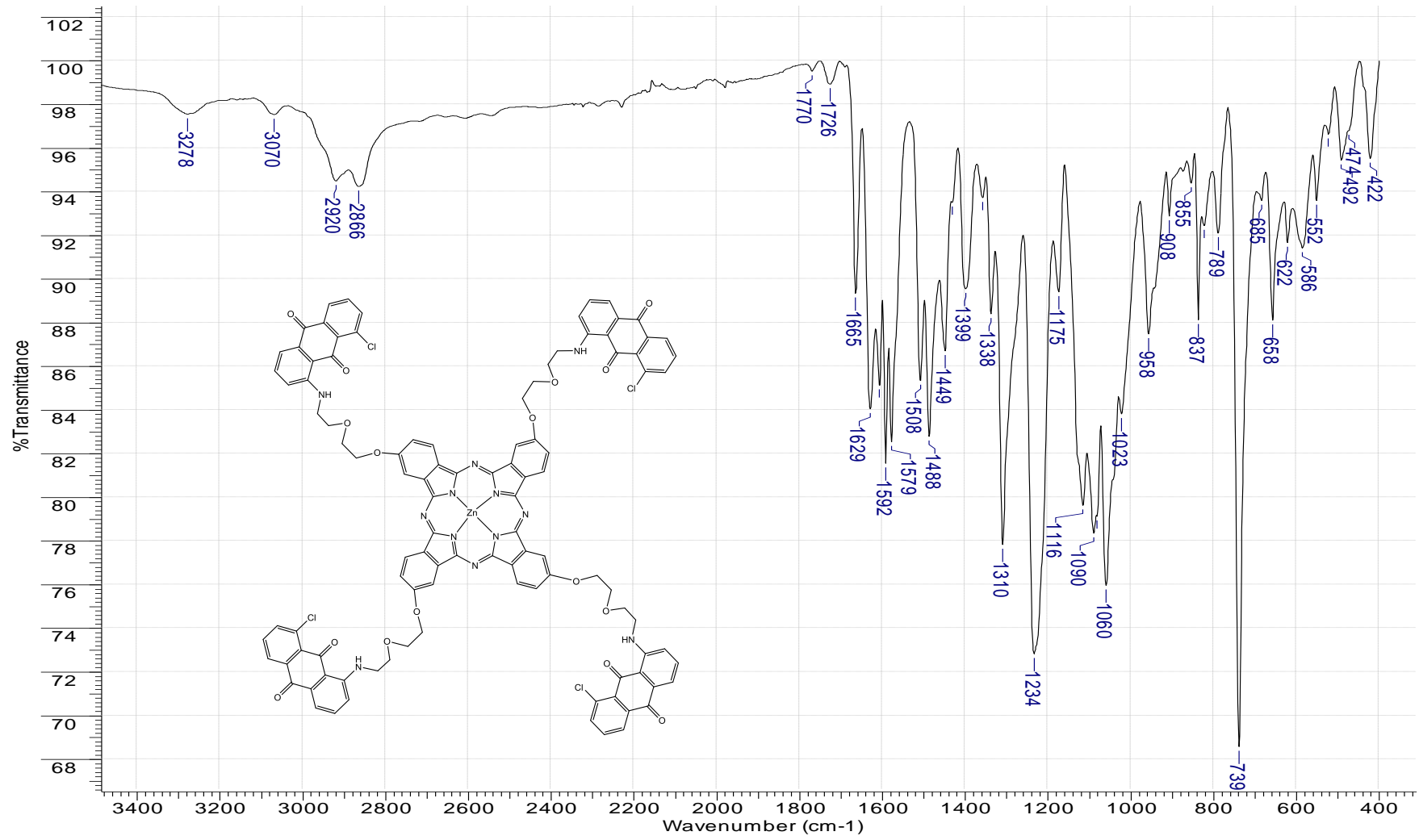


Şekil A. 7: 2 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

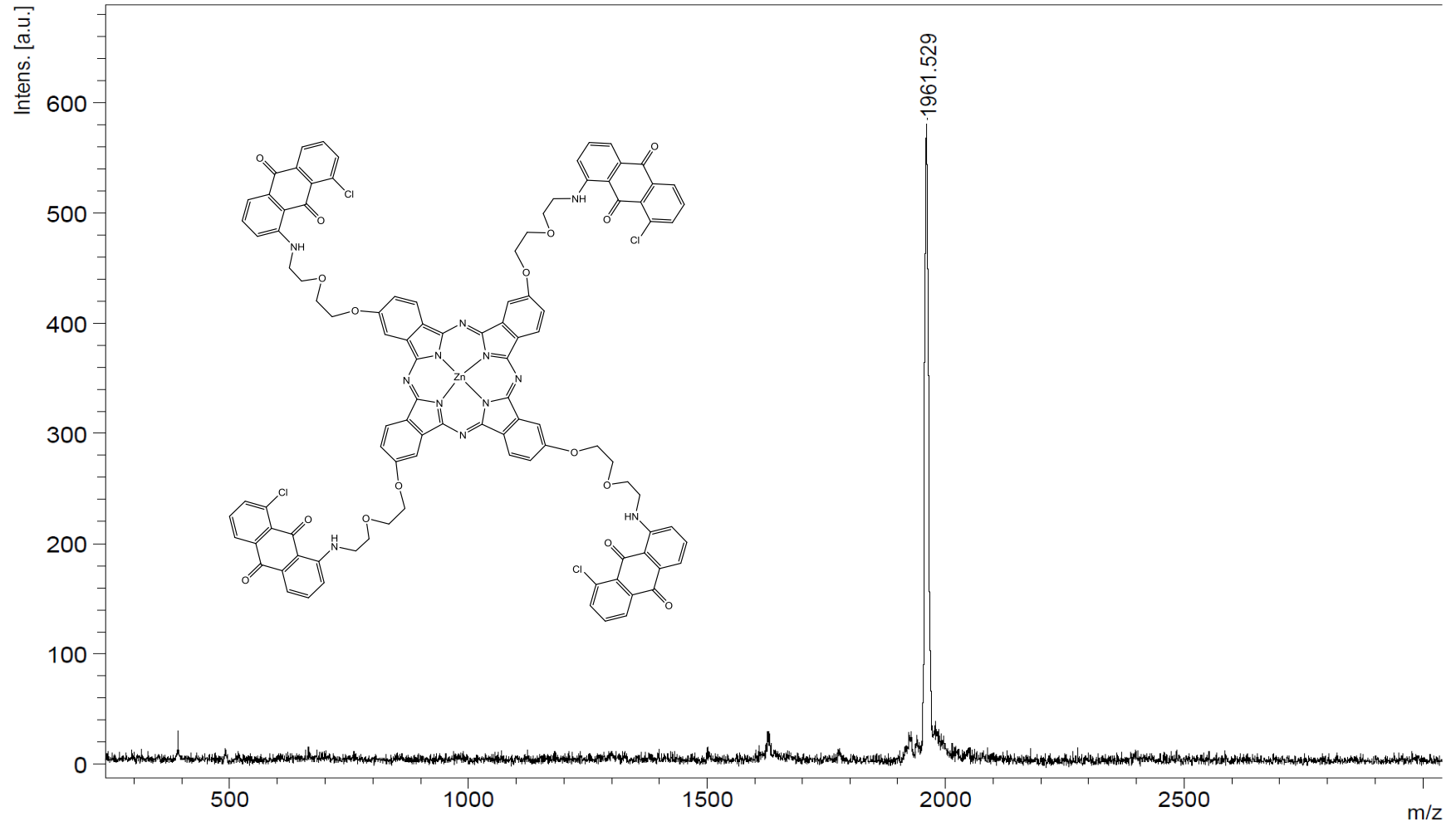


Şekil A. 8: 2 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

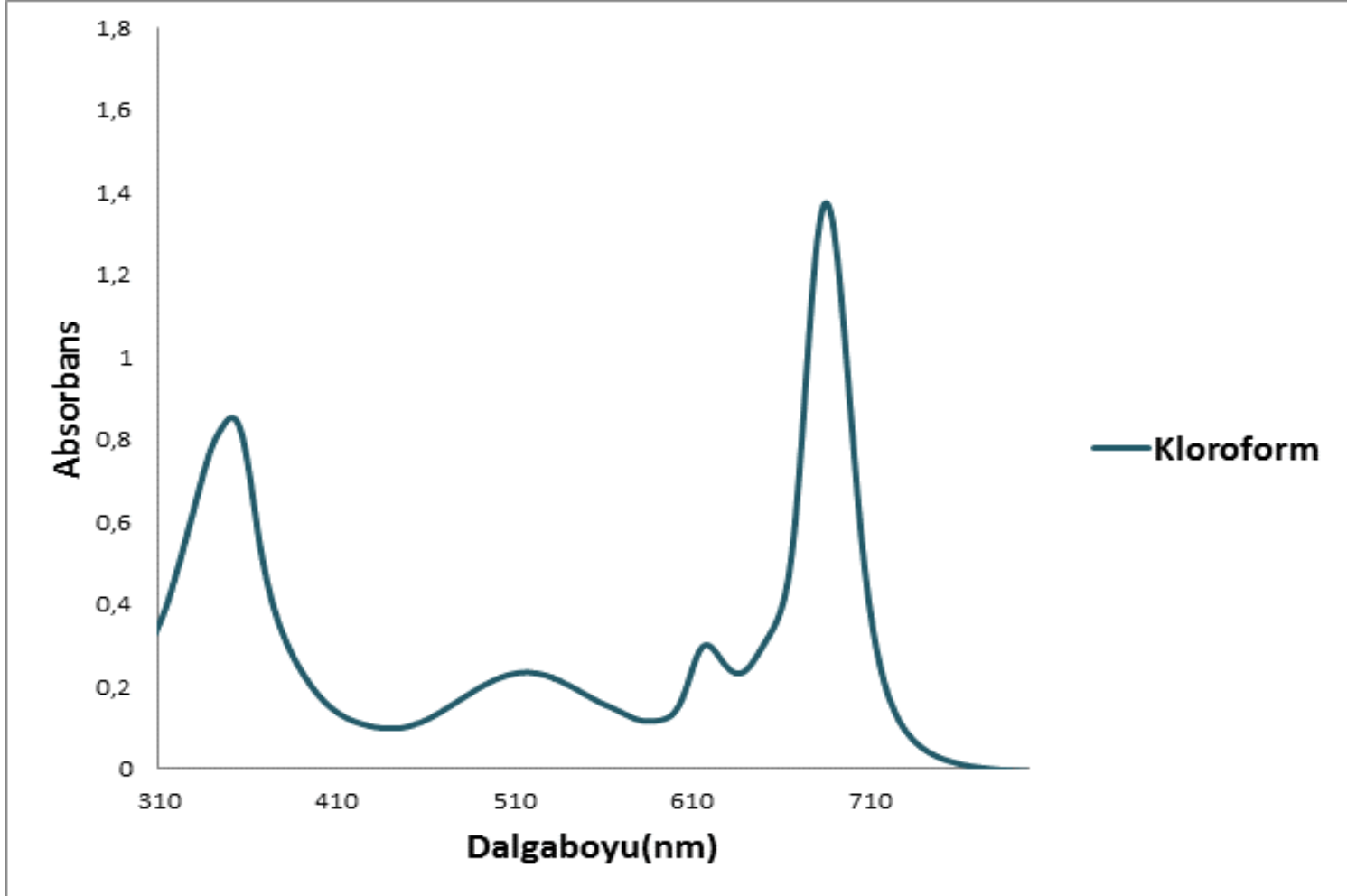




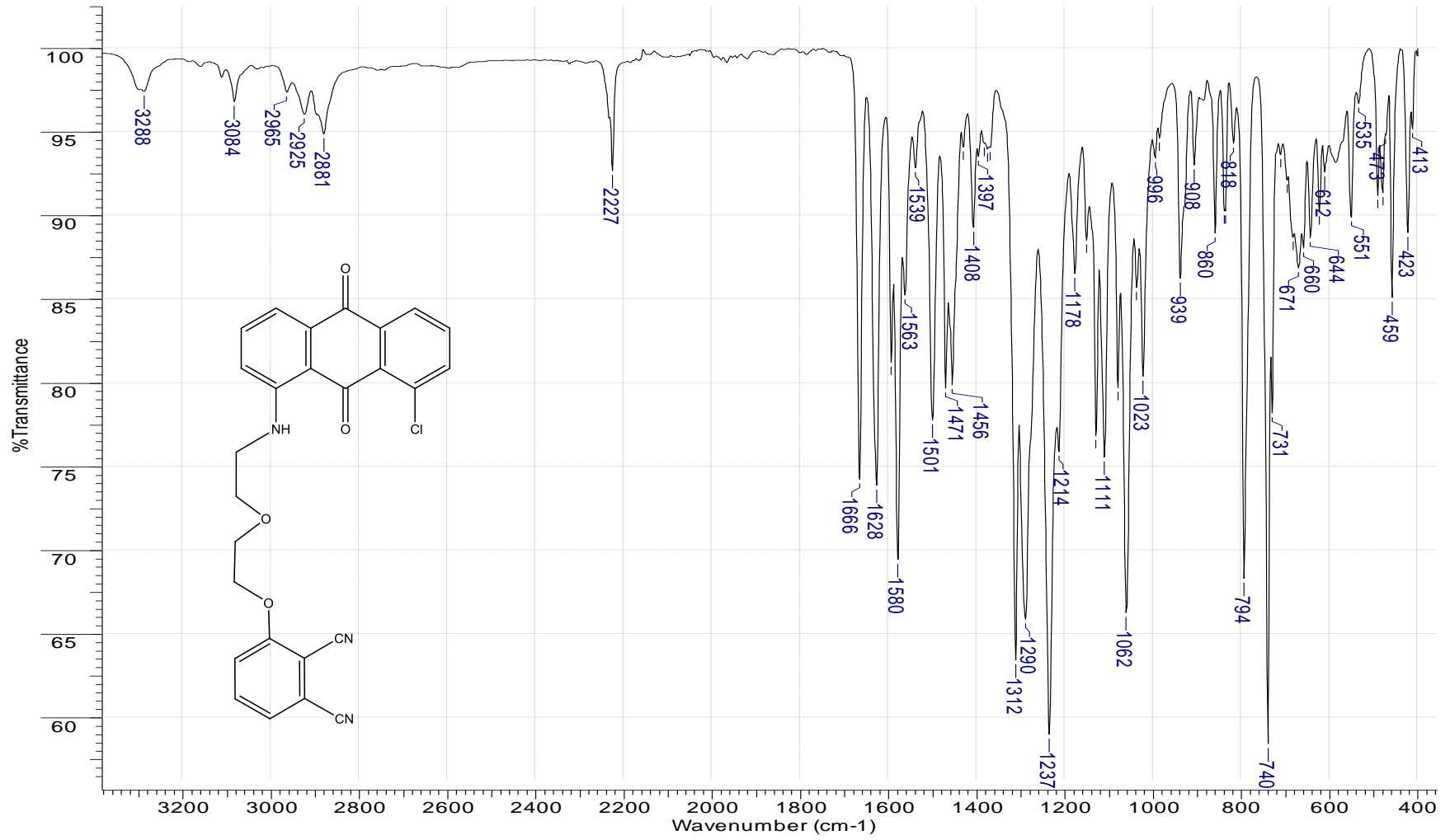
Şekil A. 9: ZnPc-I bileşiğine ait FT-IR spektrumu



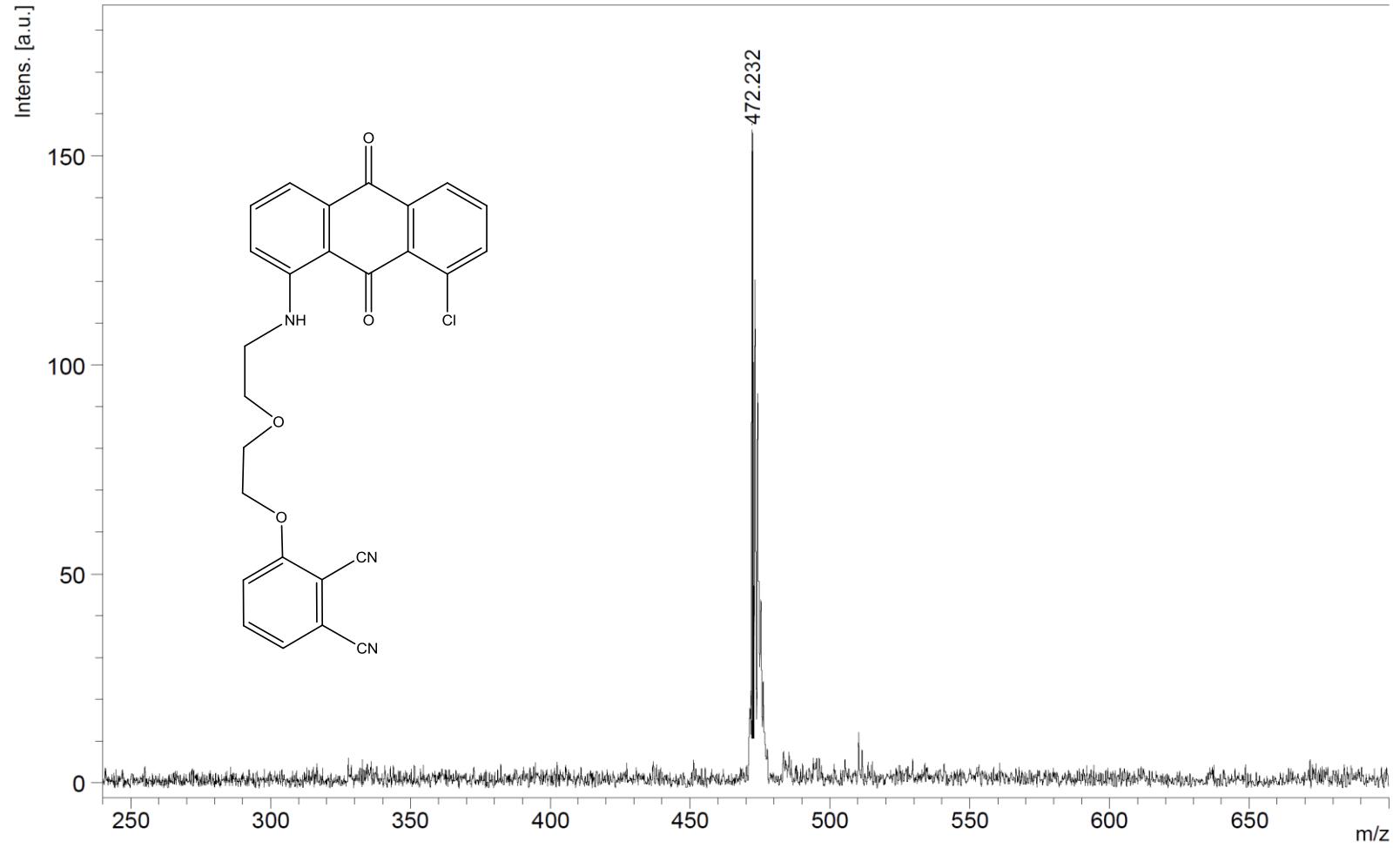
Şekil A. 10: ZnPc-I bileşiğine ait kütle spektrumu



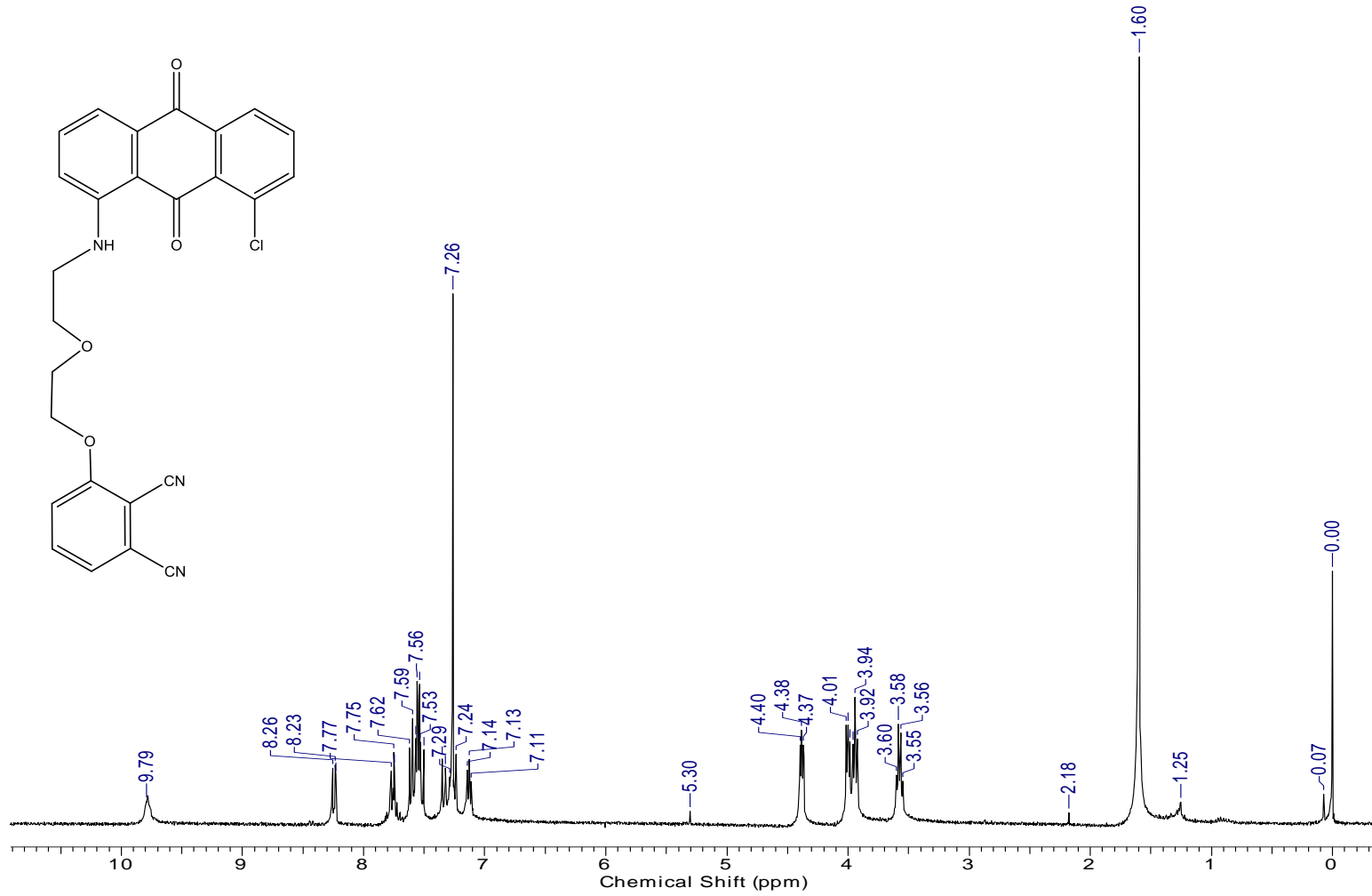
Şekil A. 11: ZnPc-I bileşiğine ait UV-vis spektrumu ( $1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ )



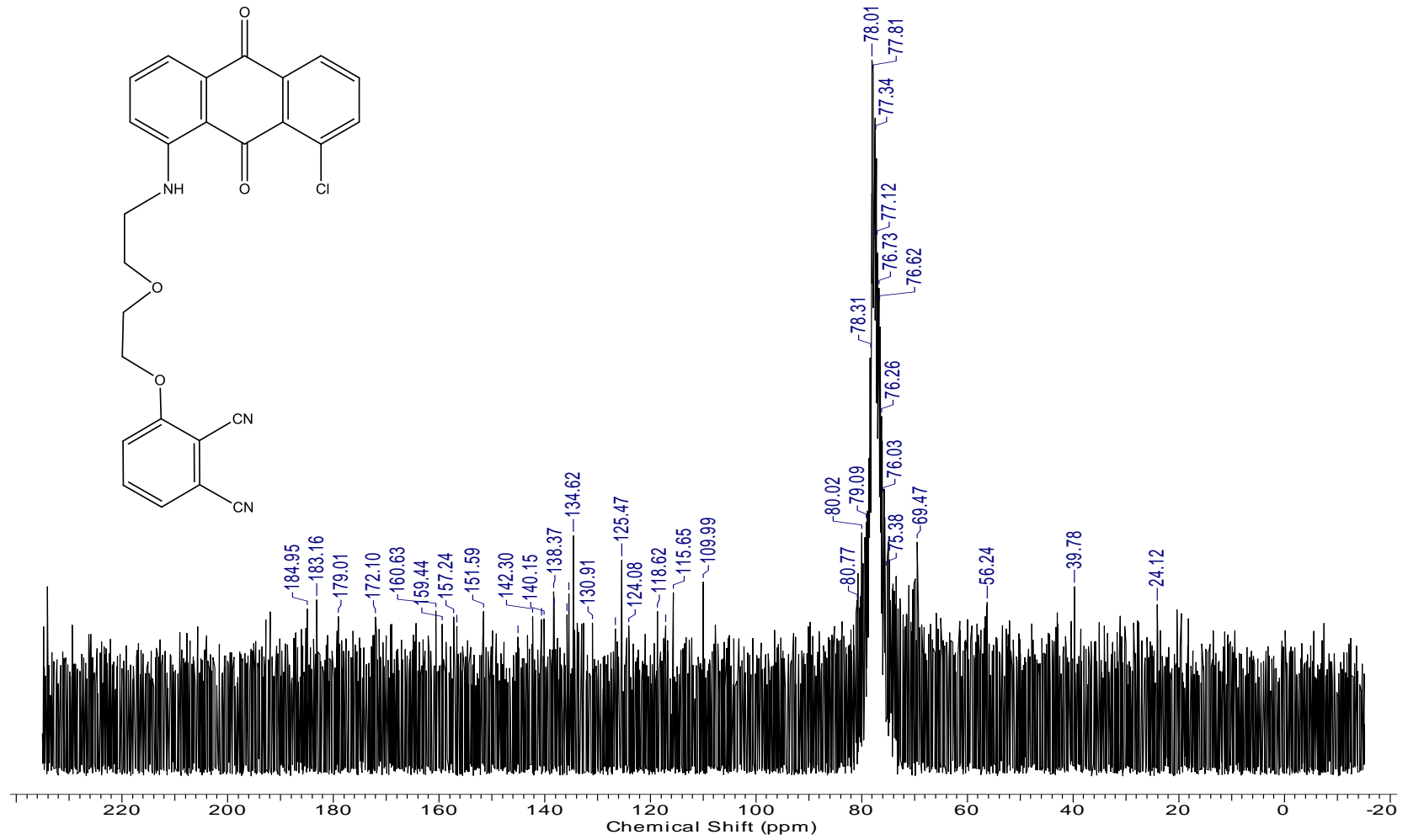
Şekil A. 12: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



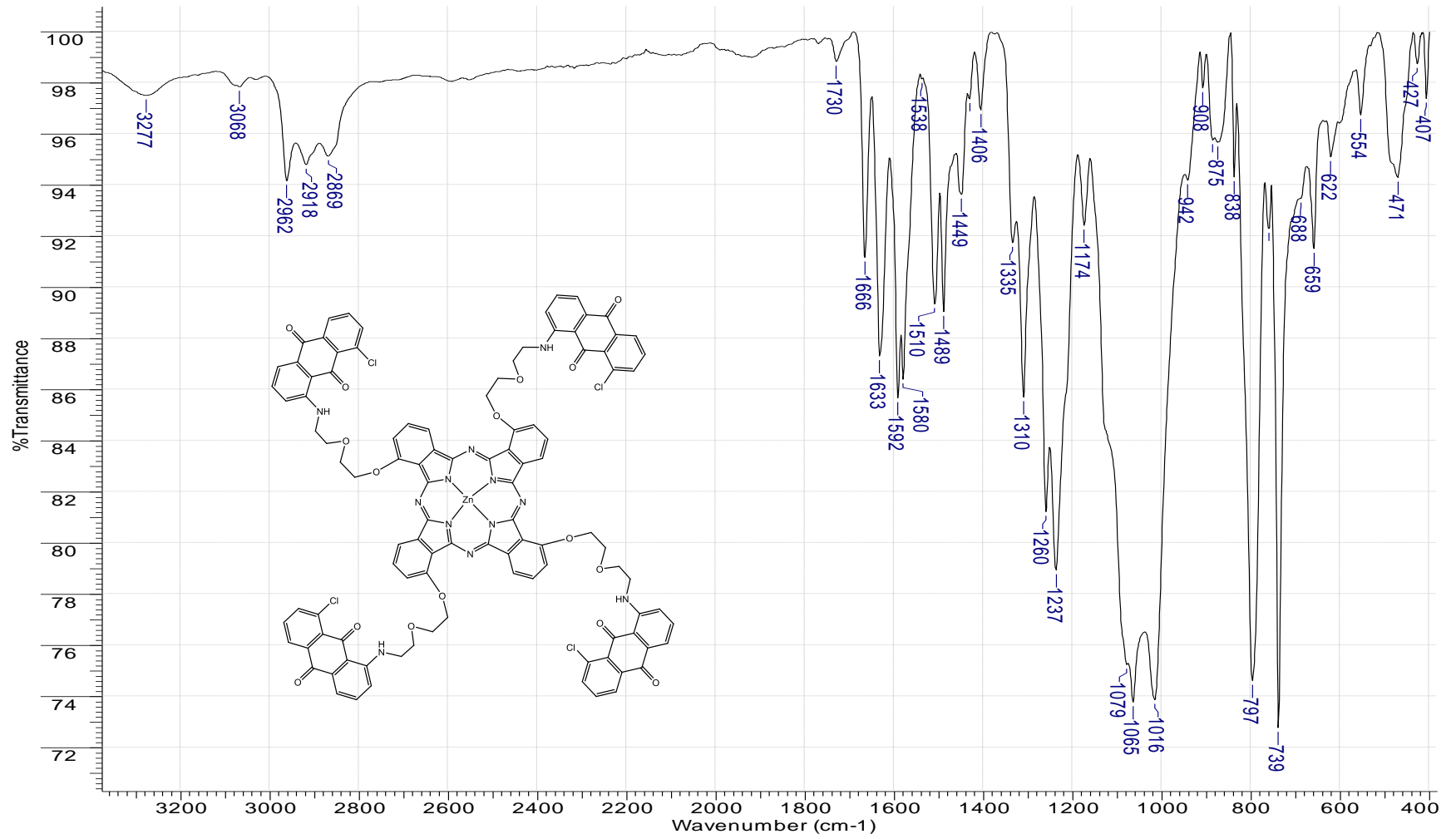
Şekil A. 13: 3 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 14: 3 numaralı bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

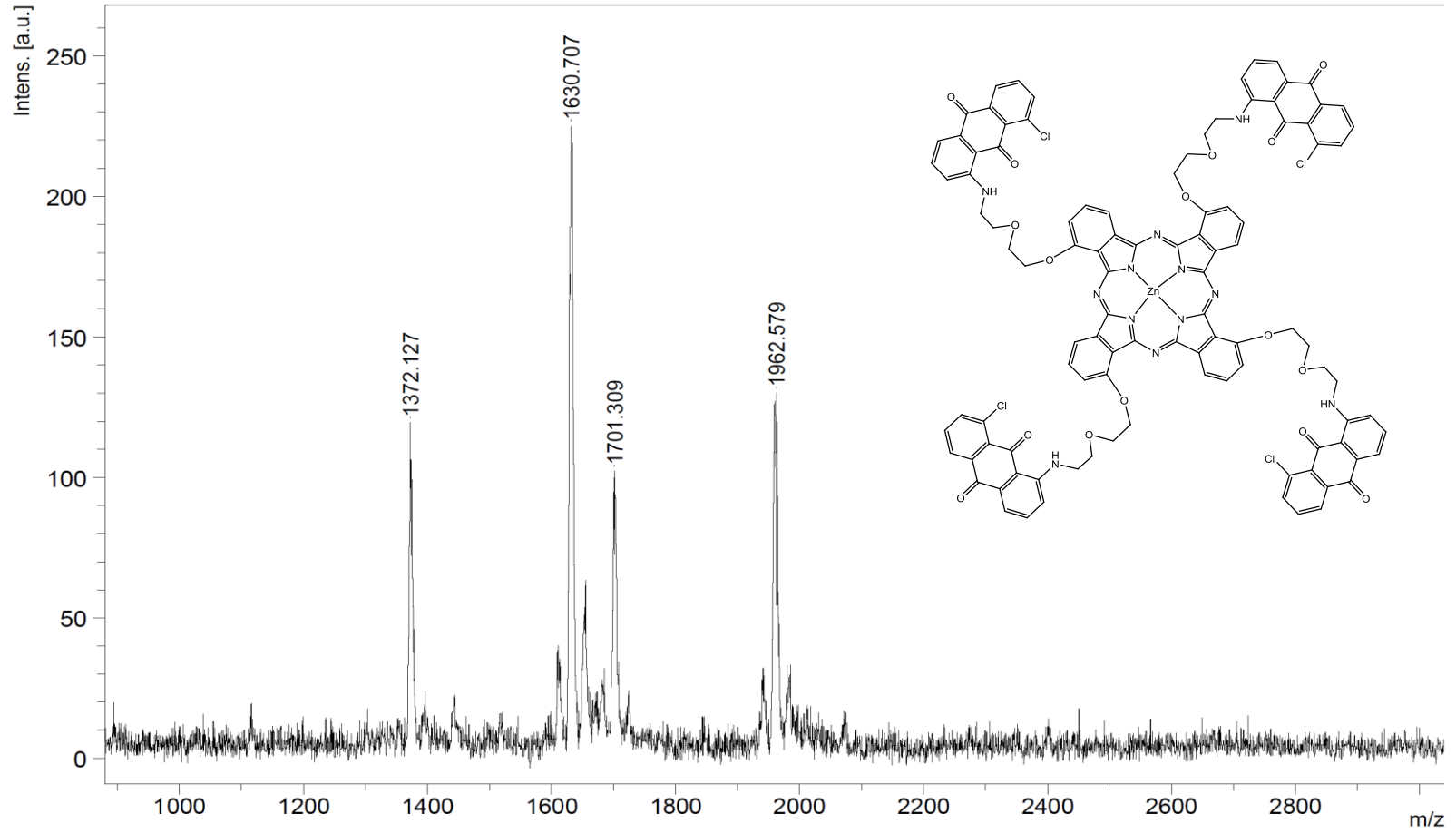


Şekil A. 15: 3 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

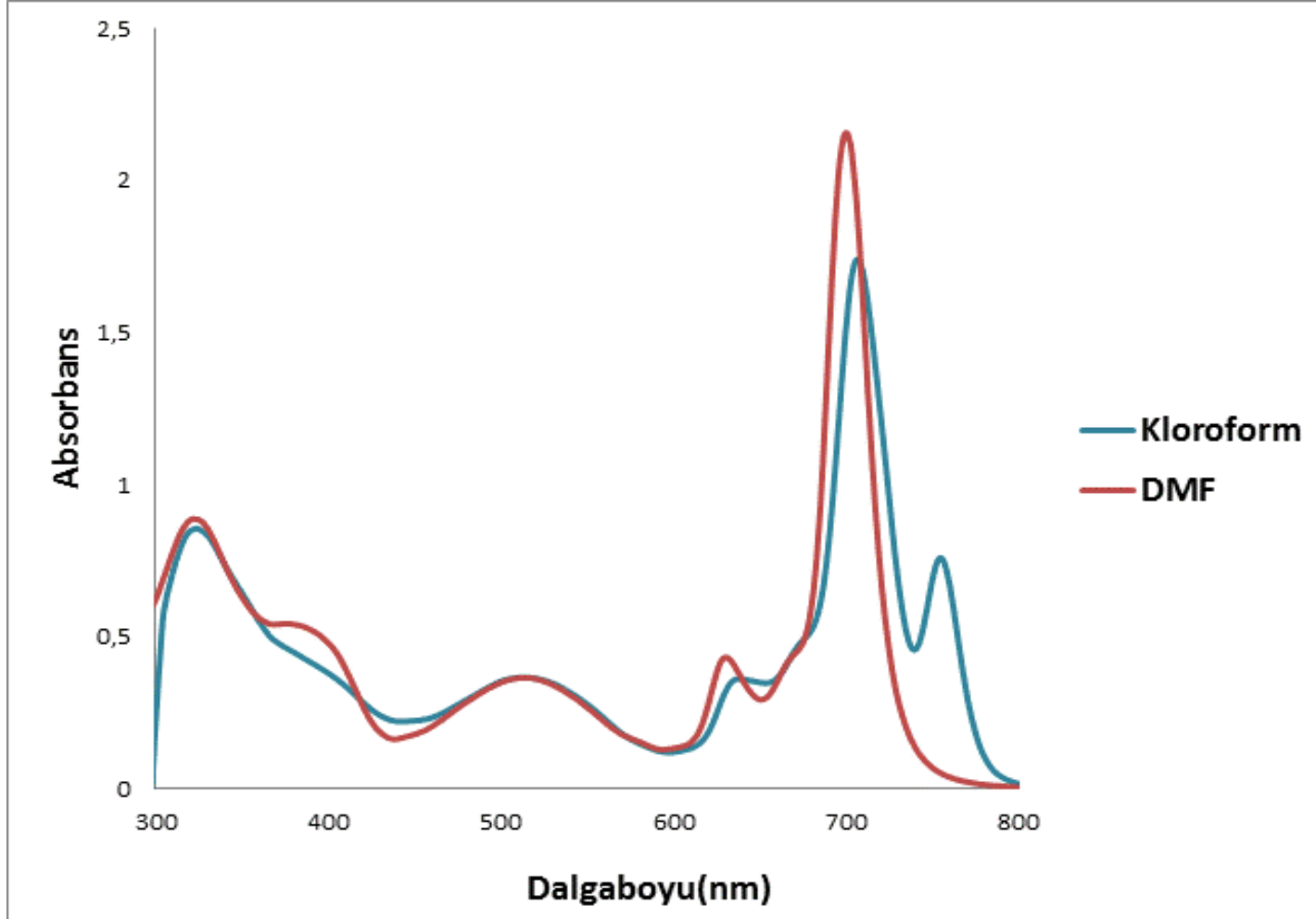


Şekil A. 16: ZnPc-II bileşiğine ait FT-IR spektrumu

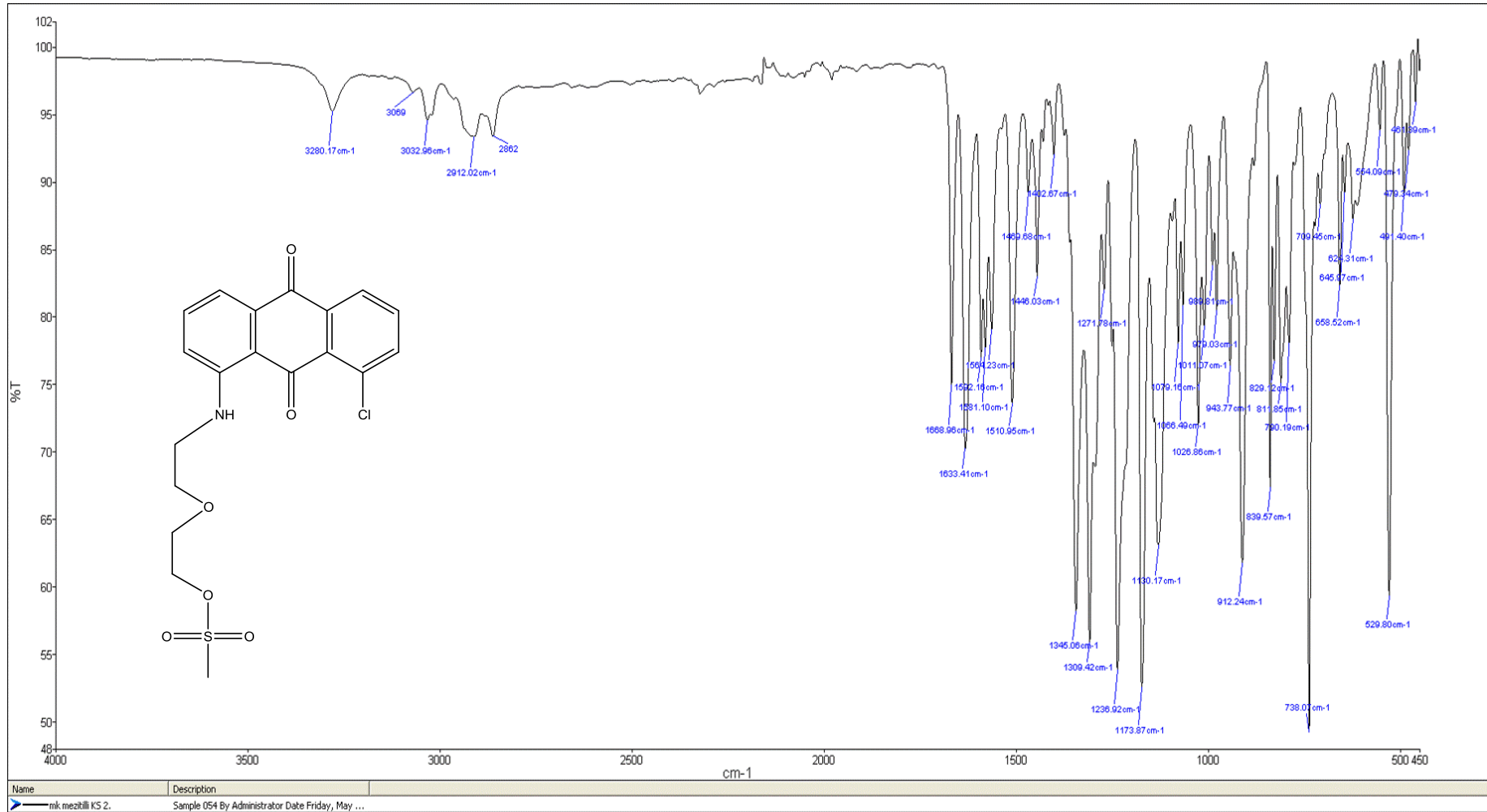




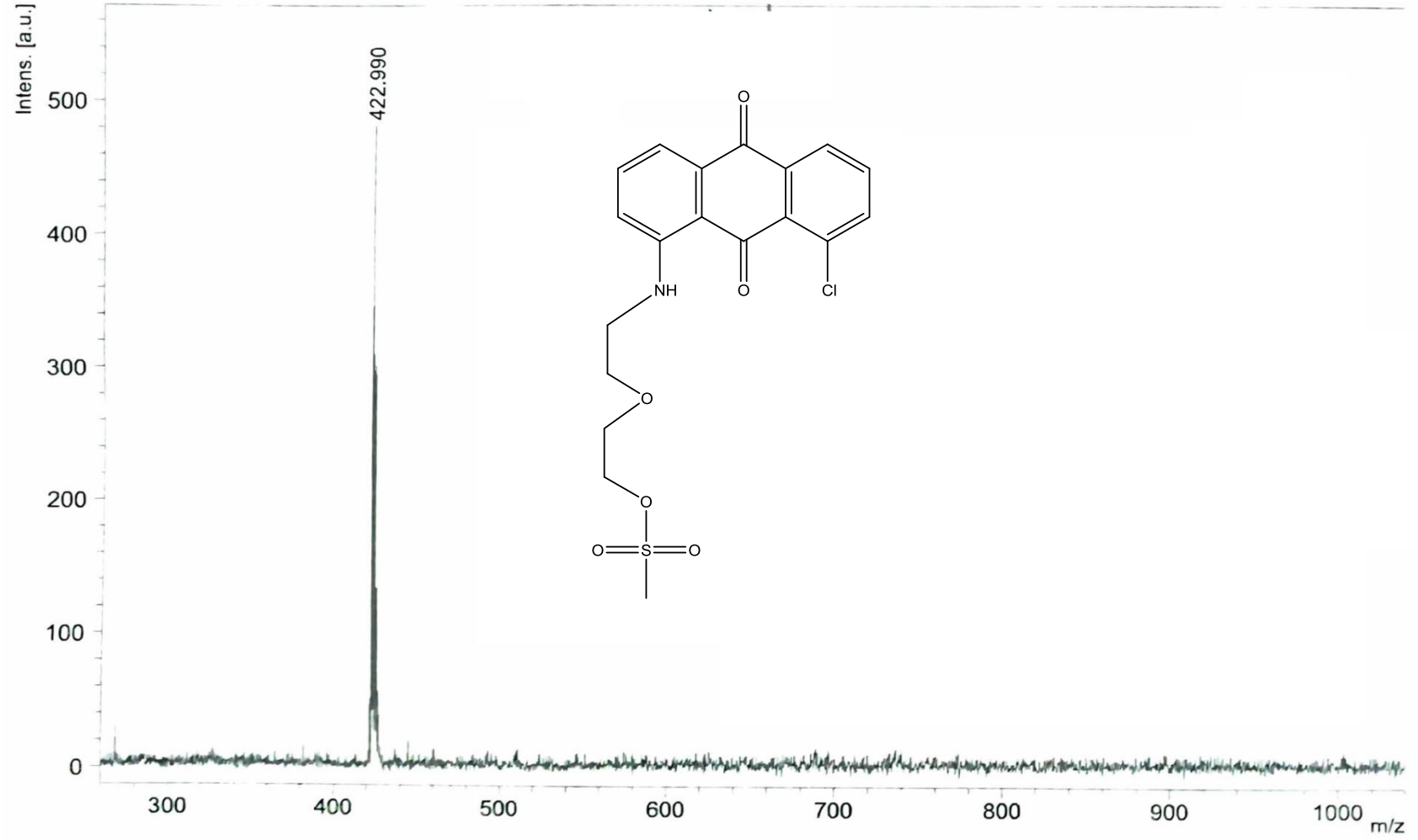
Şekil A. 17: ZnPc-II bileşiğine ait kütle spektrumu



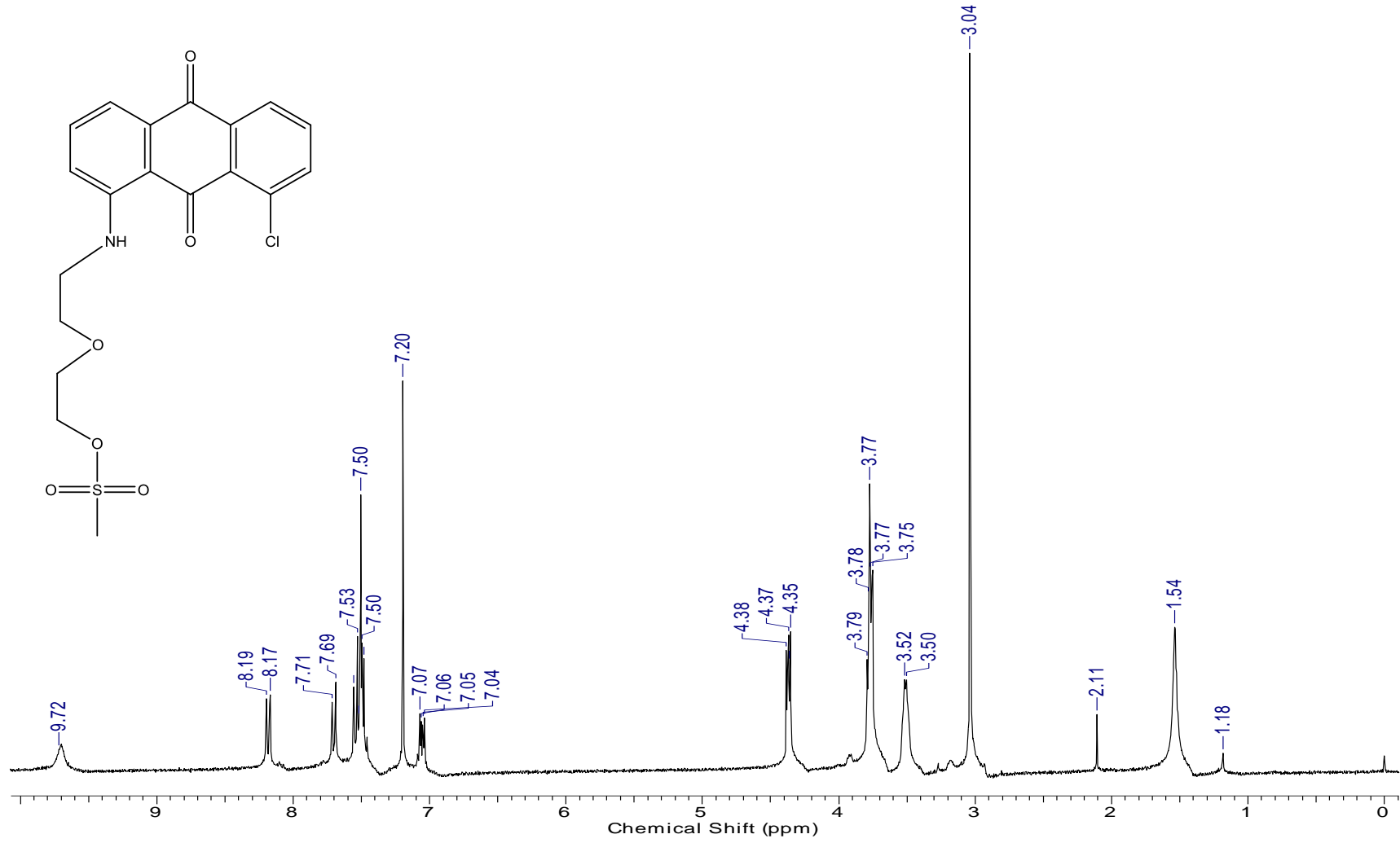
Şekil A. 18: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu ( $1.0 \times 10^{-5}$  M)



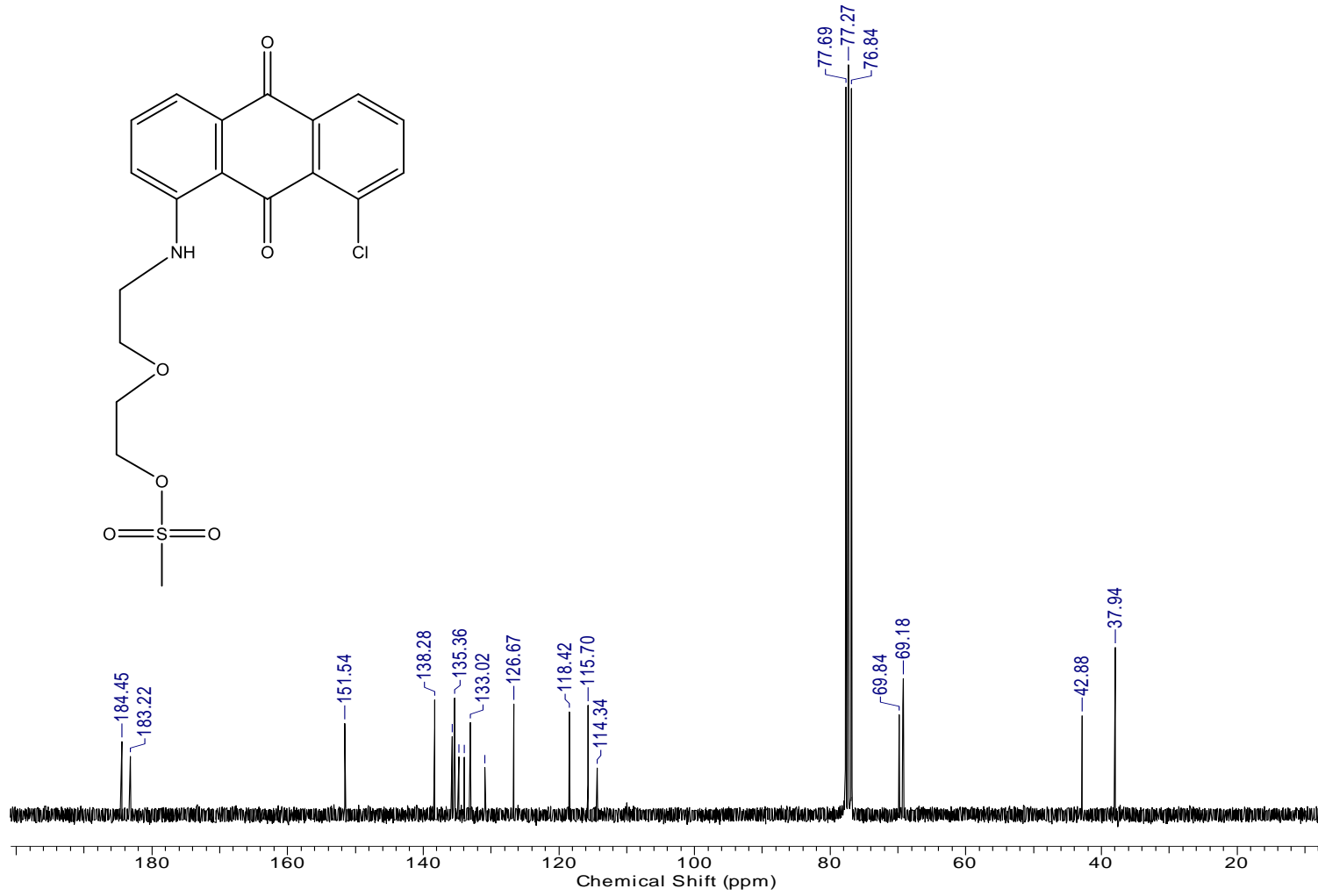
Şekil A. 19: 4 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



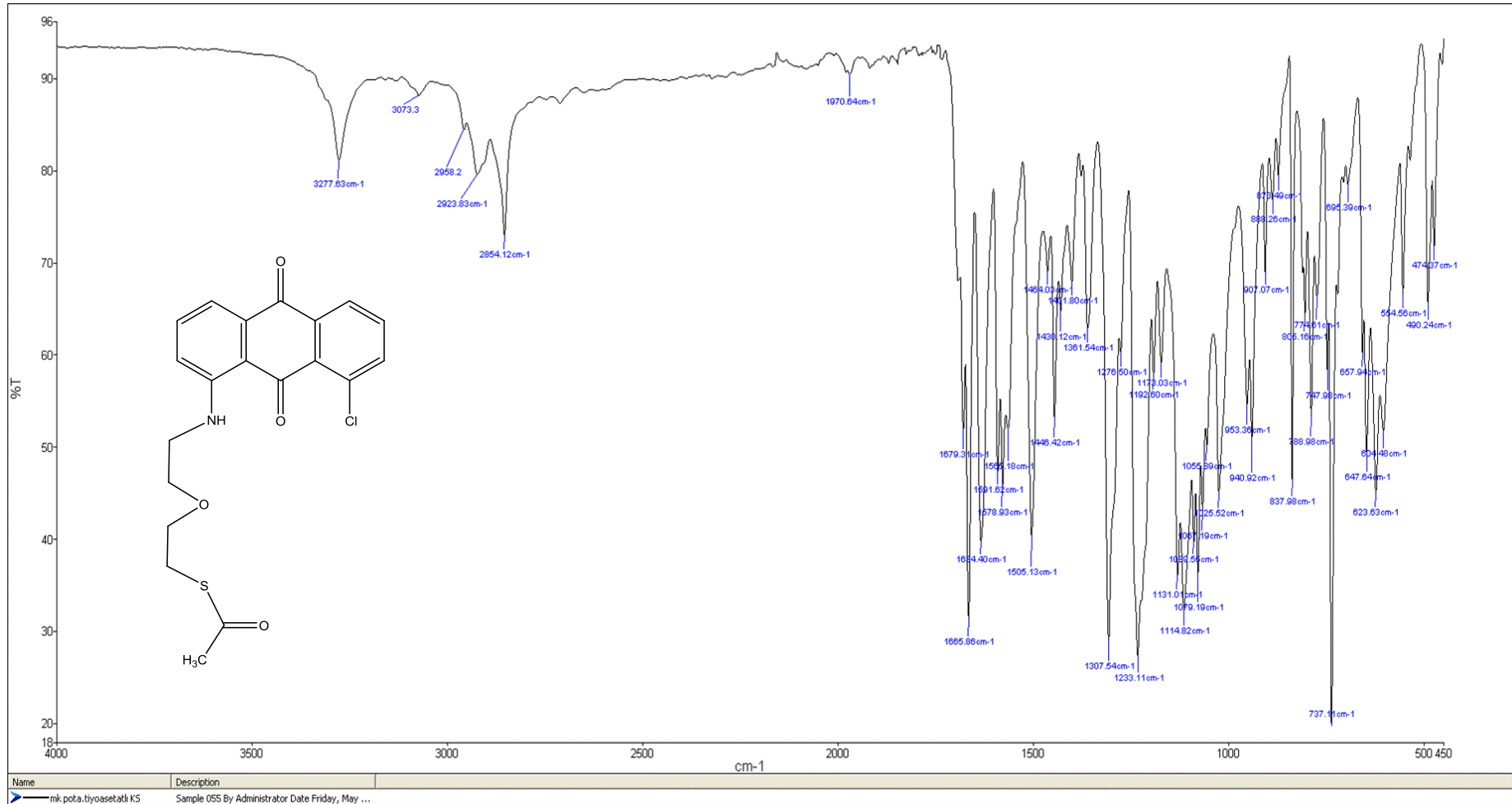
Şekil A. 20: 4 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



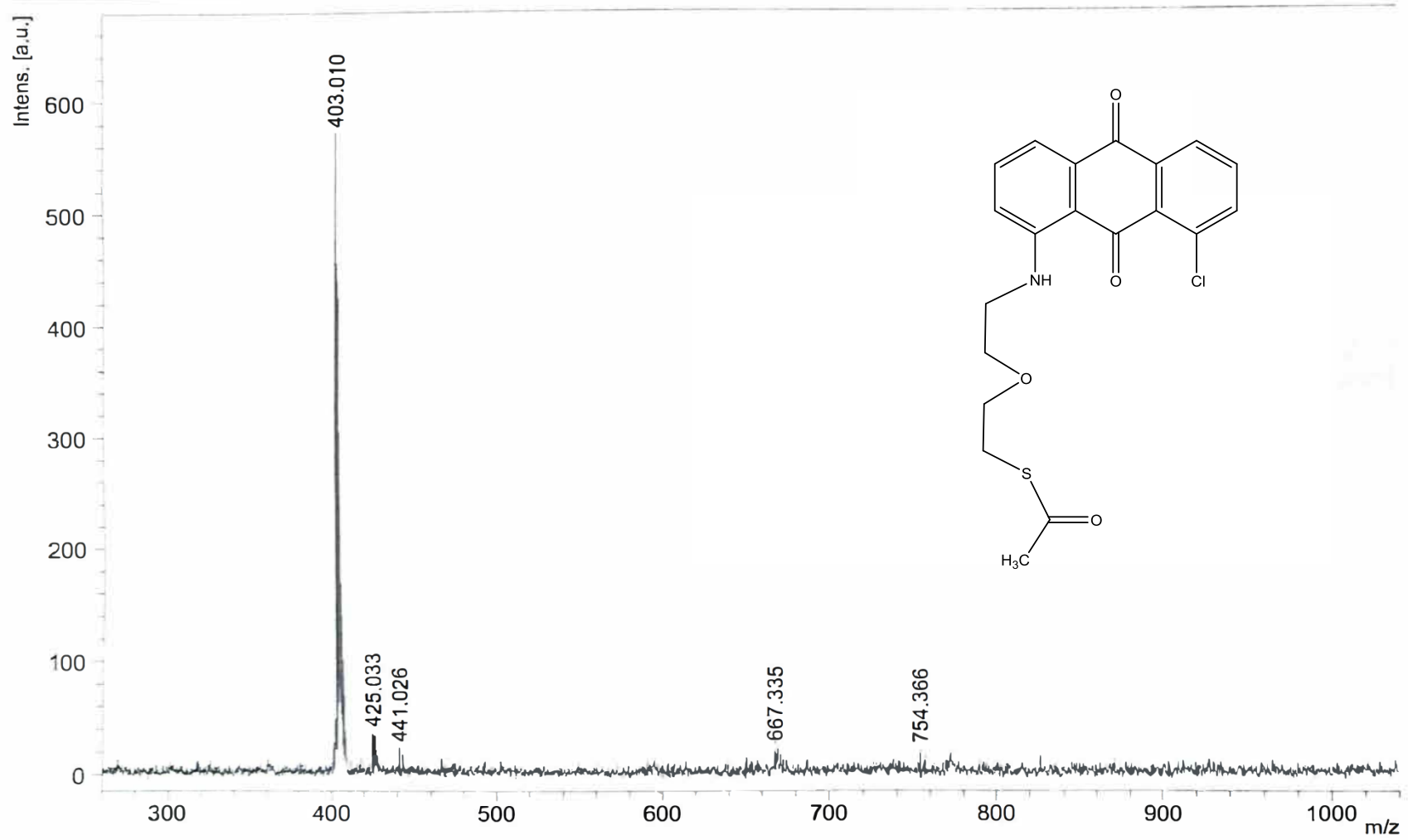
Şekil A. 21: 4 numaralı bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil A. 22: 4 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

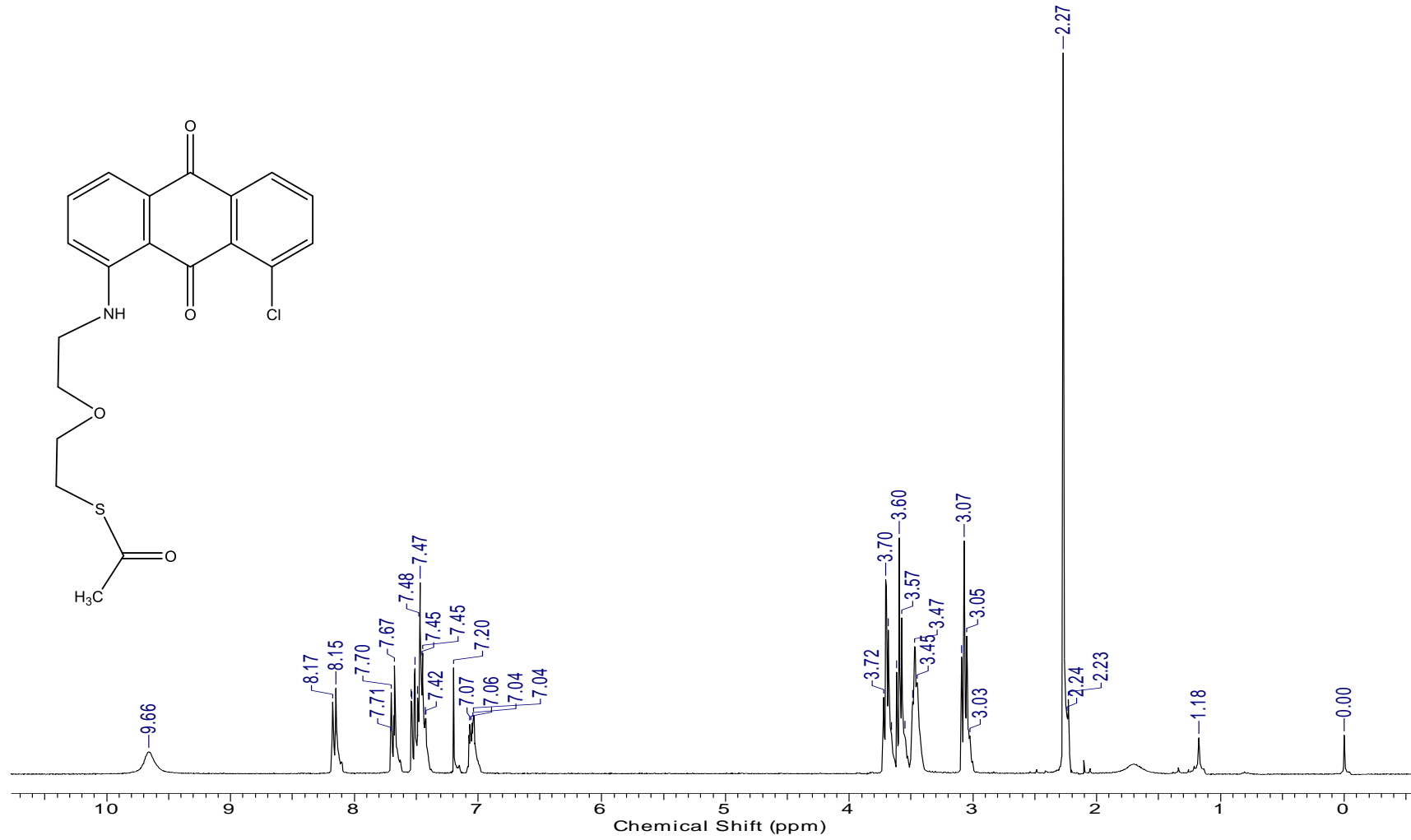


Şekil A. 23: 5 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

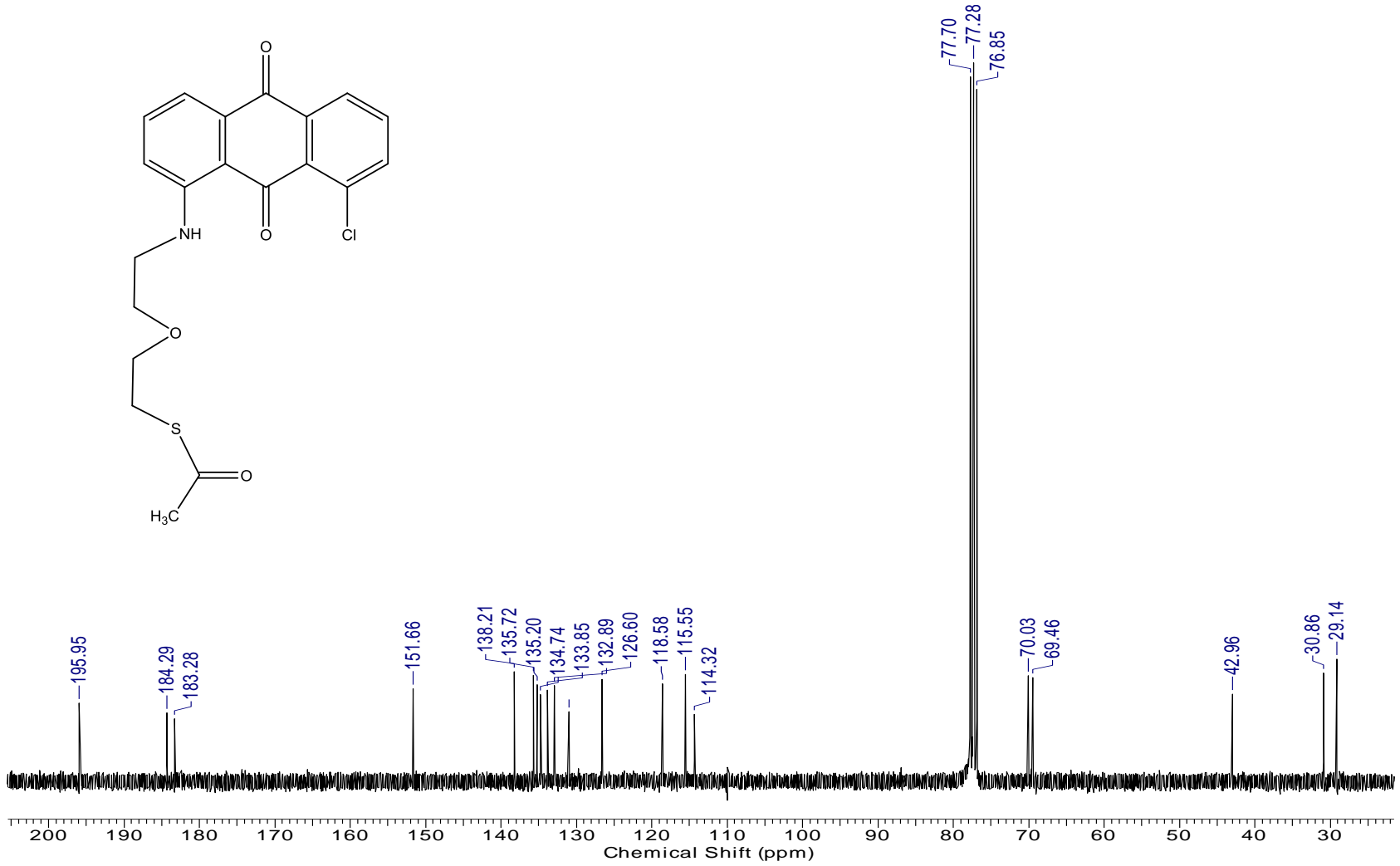


Şekil A. 24: 5 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

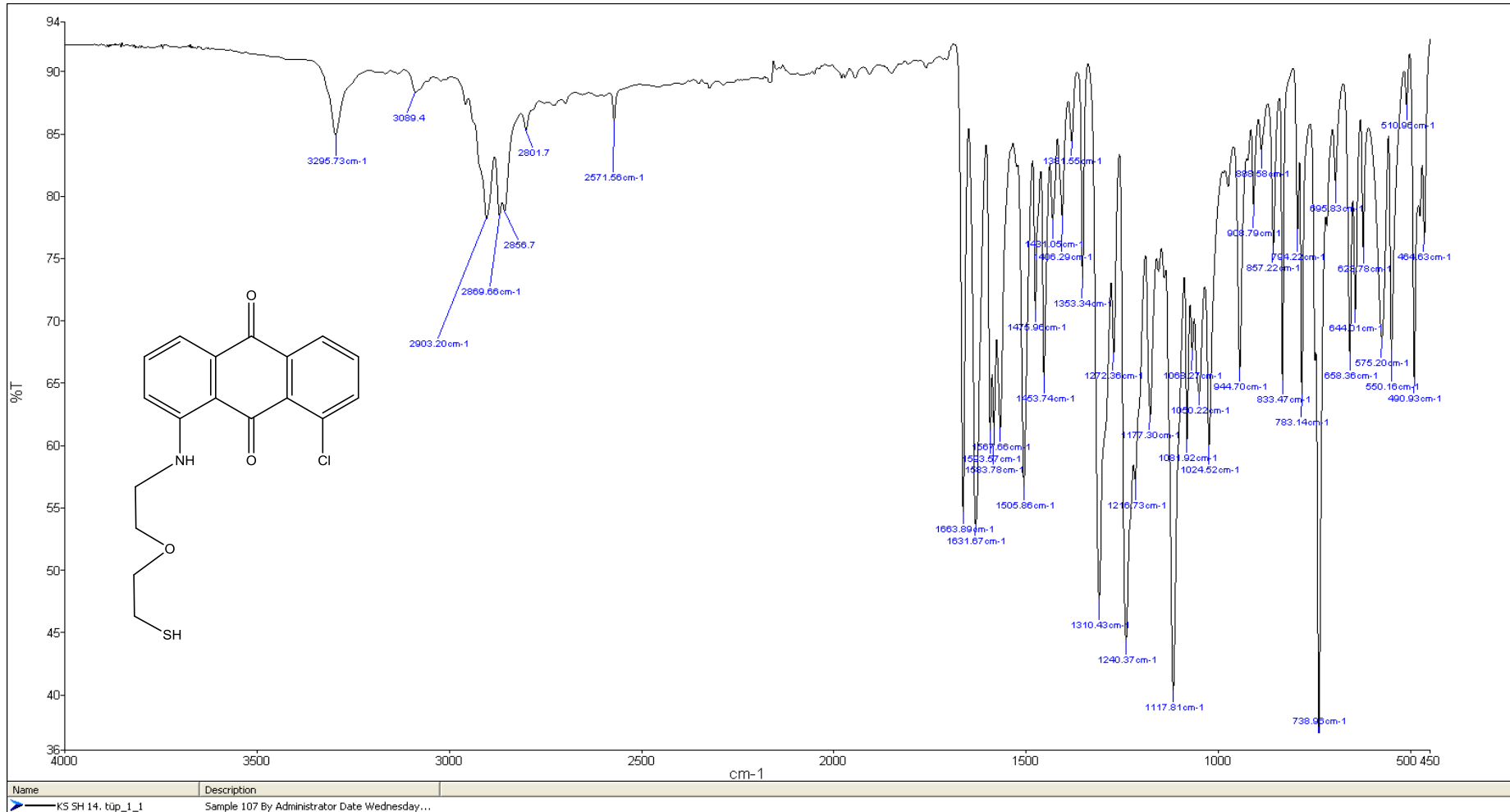




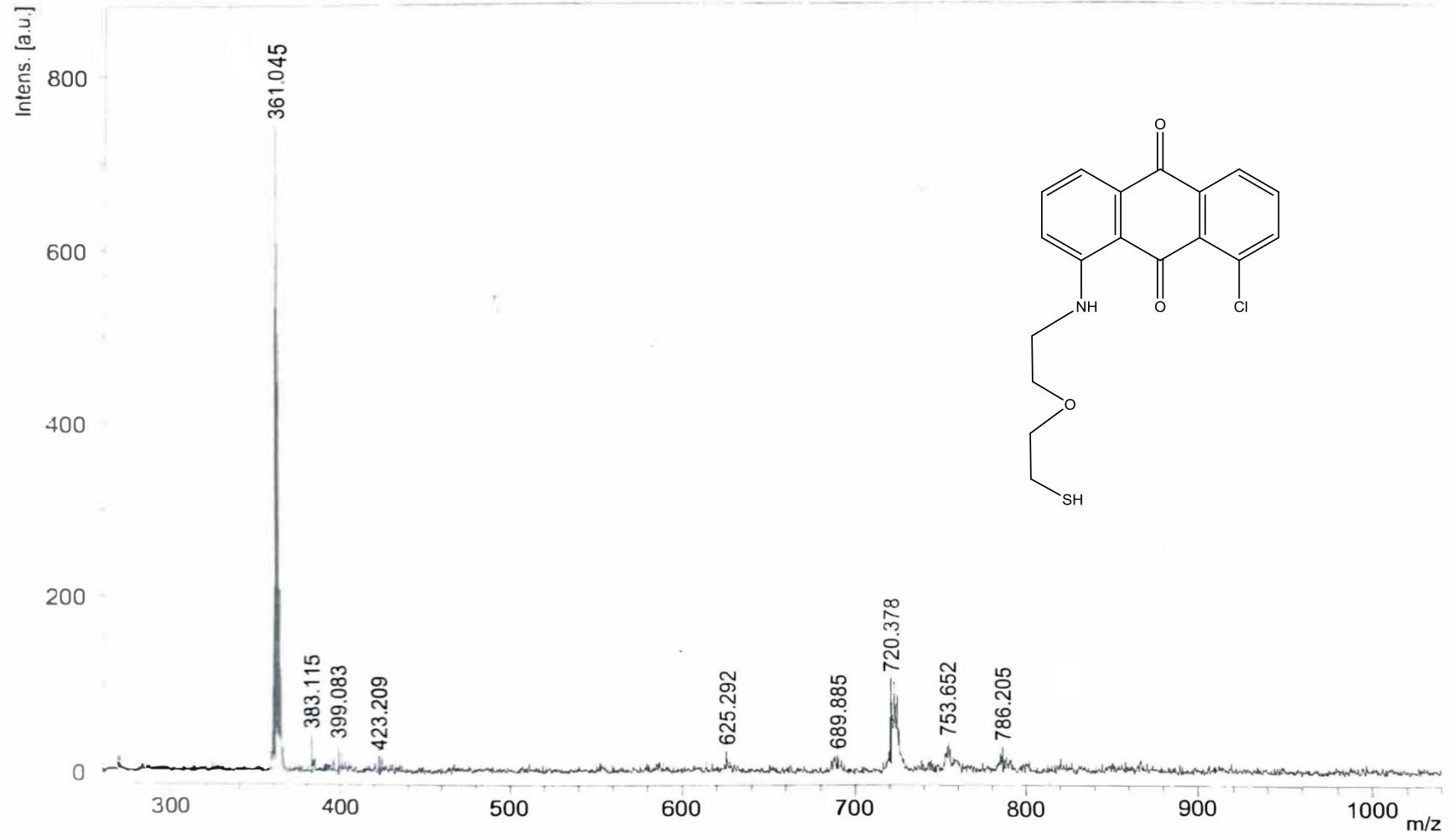
Şekil A. 25: 5 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



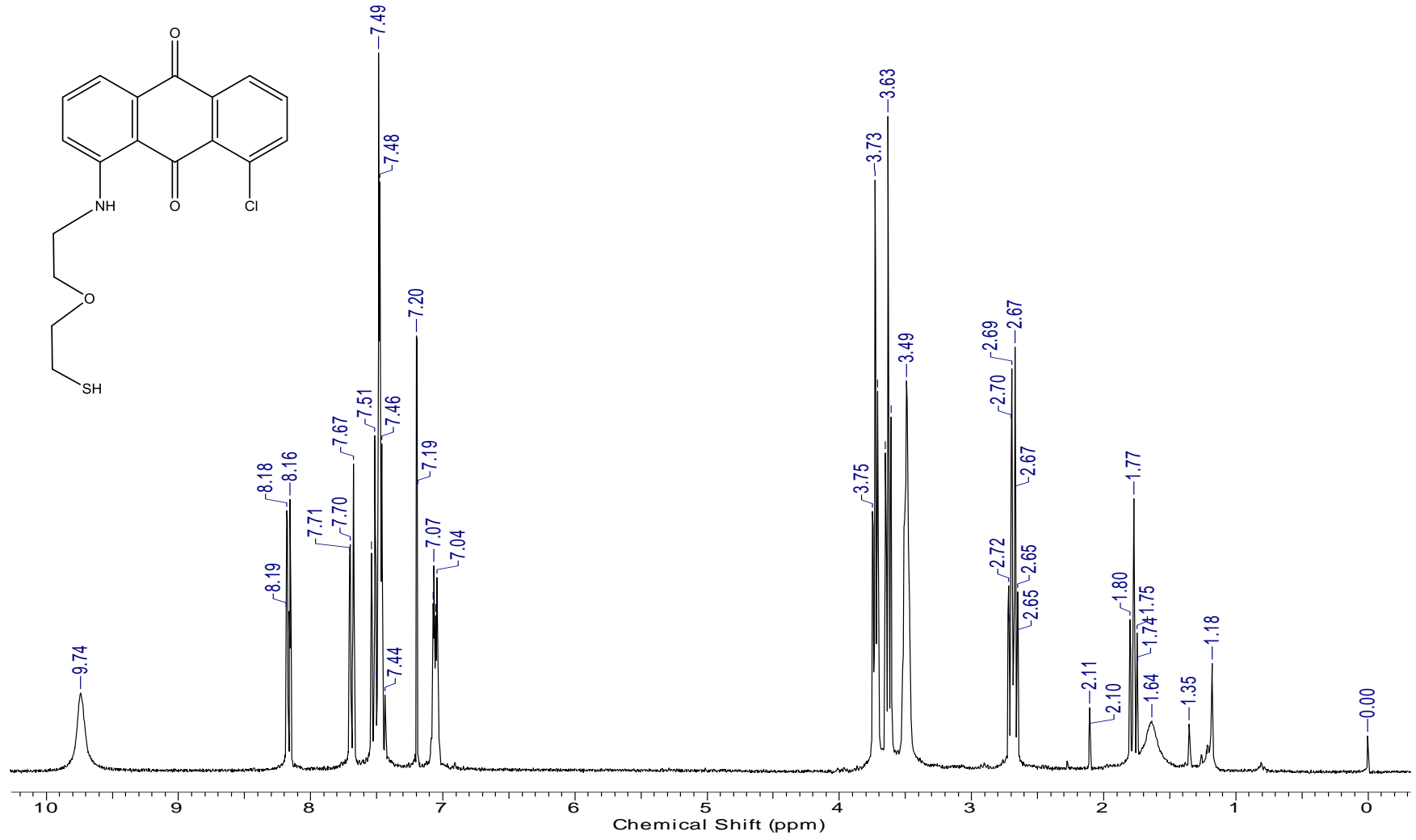
Şekil A. 26: 5 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



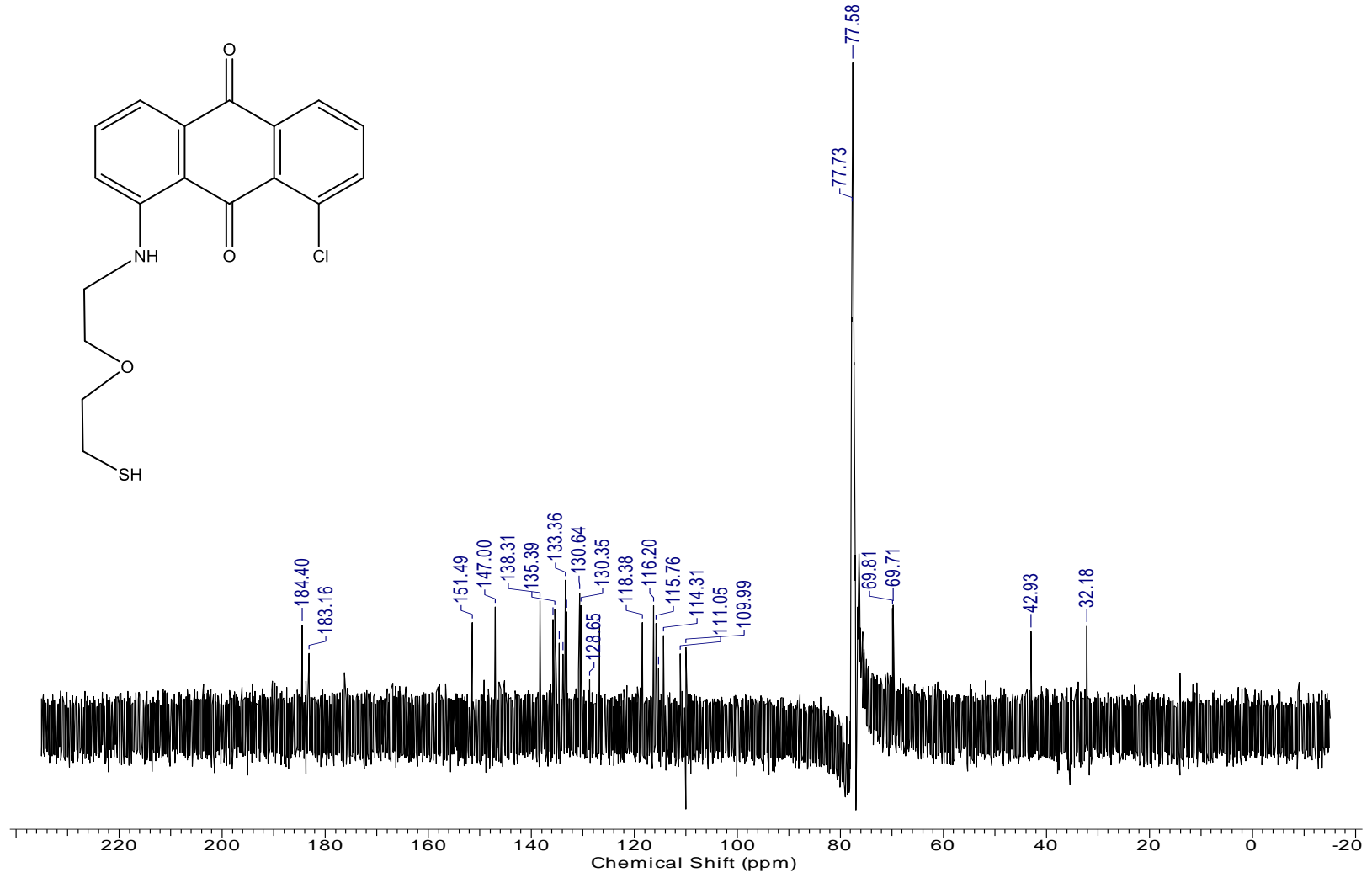
Şekil A. 27: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



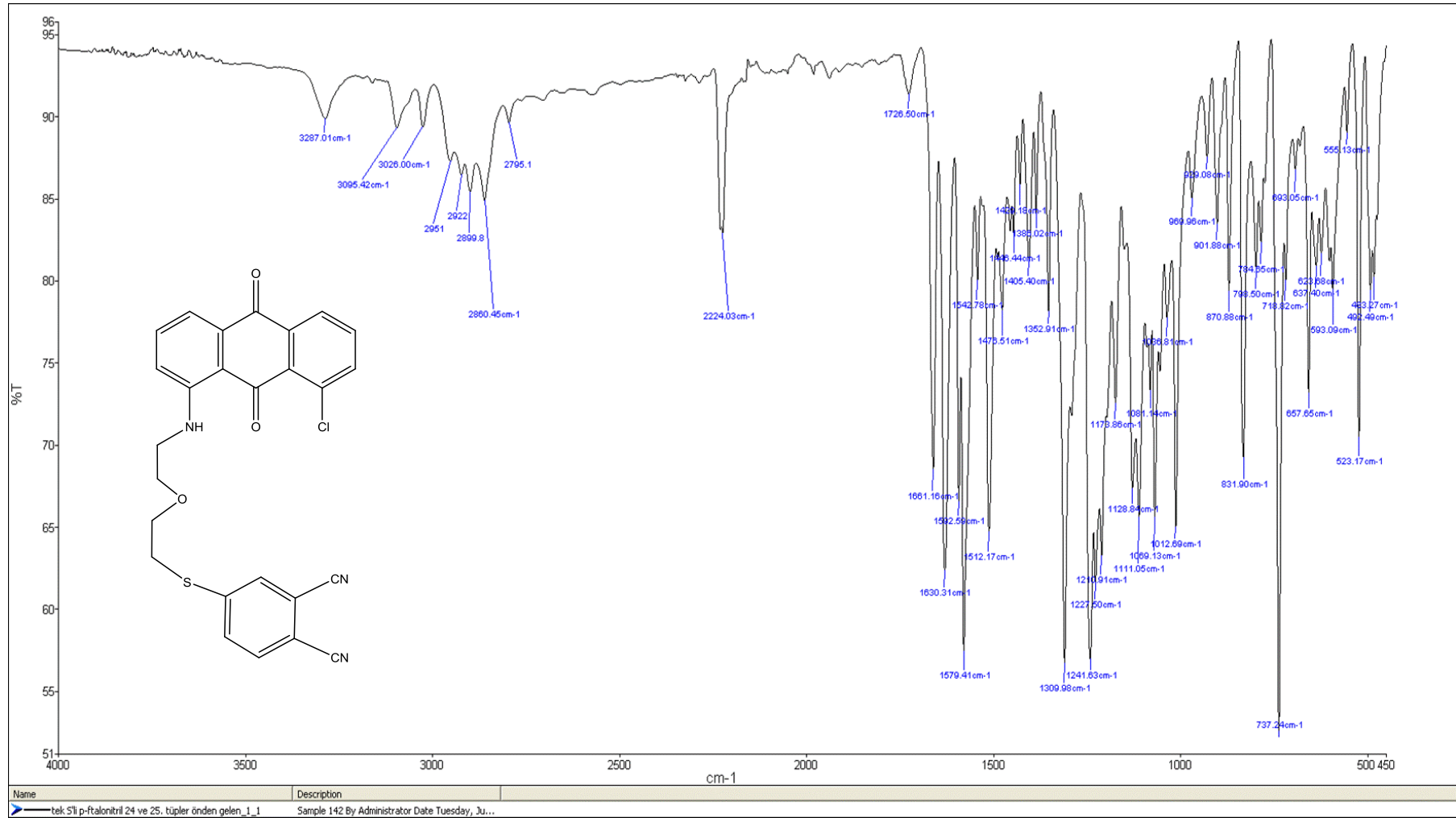
Şekil A. 28: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



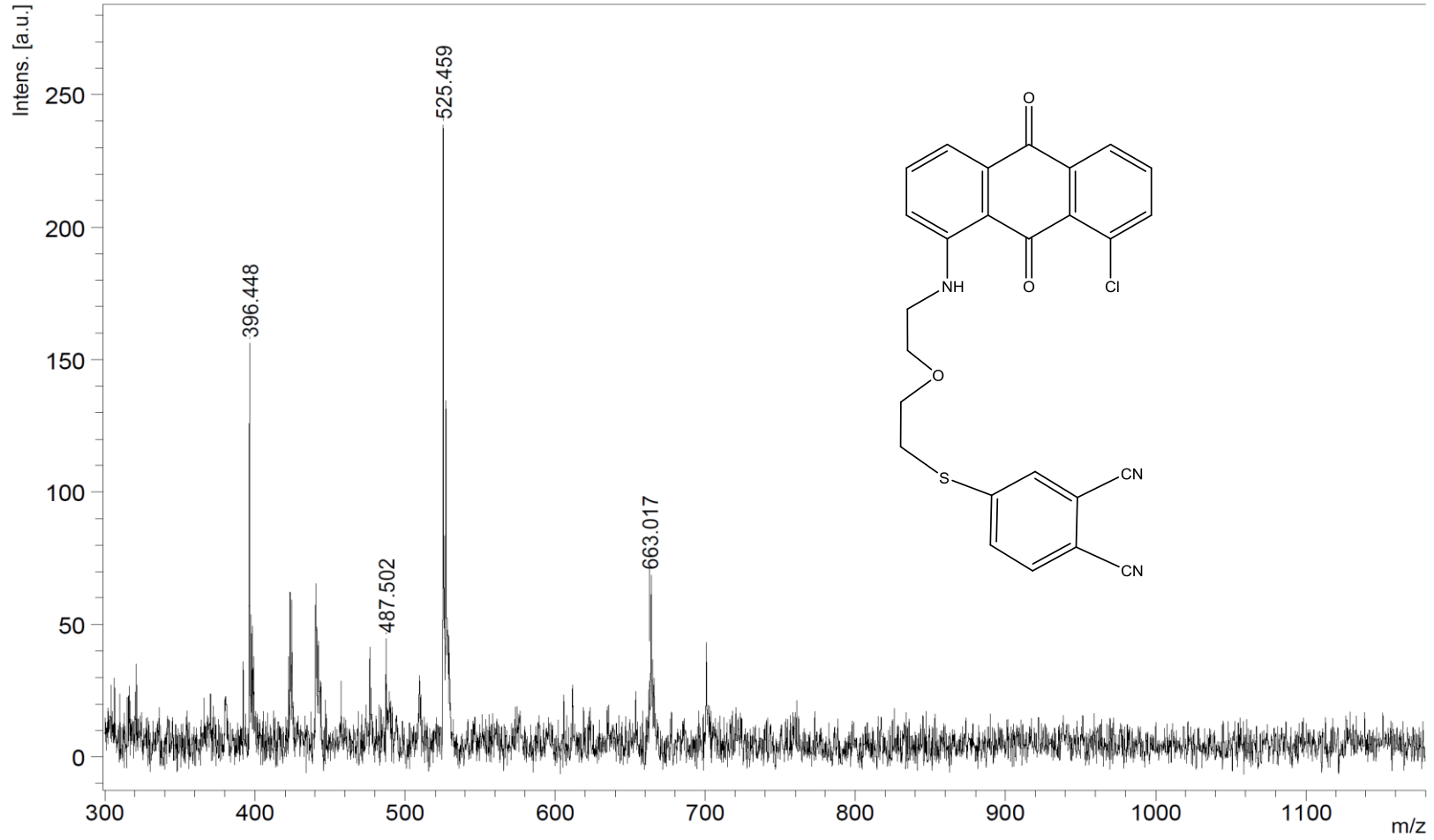
Şekil A. 29: 6 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A. 30: 6 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

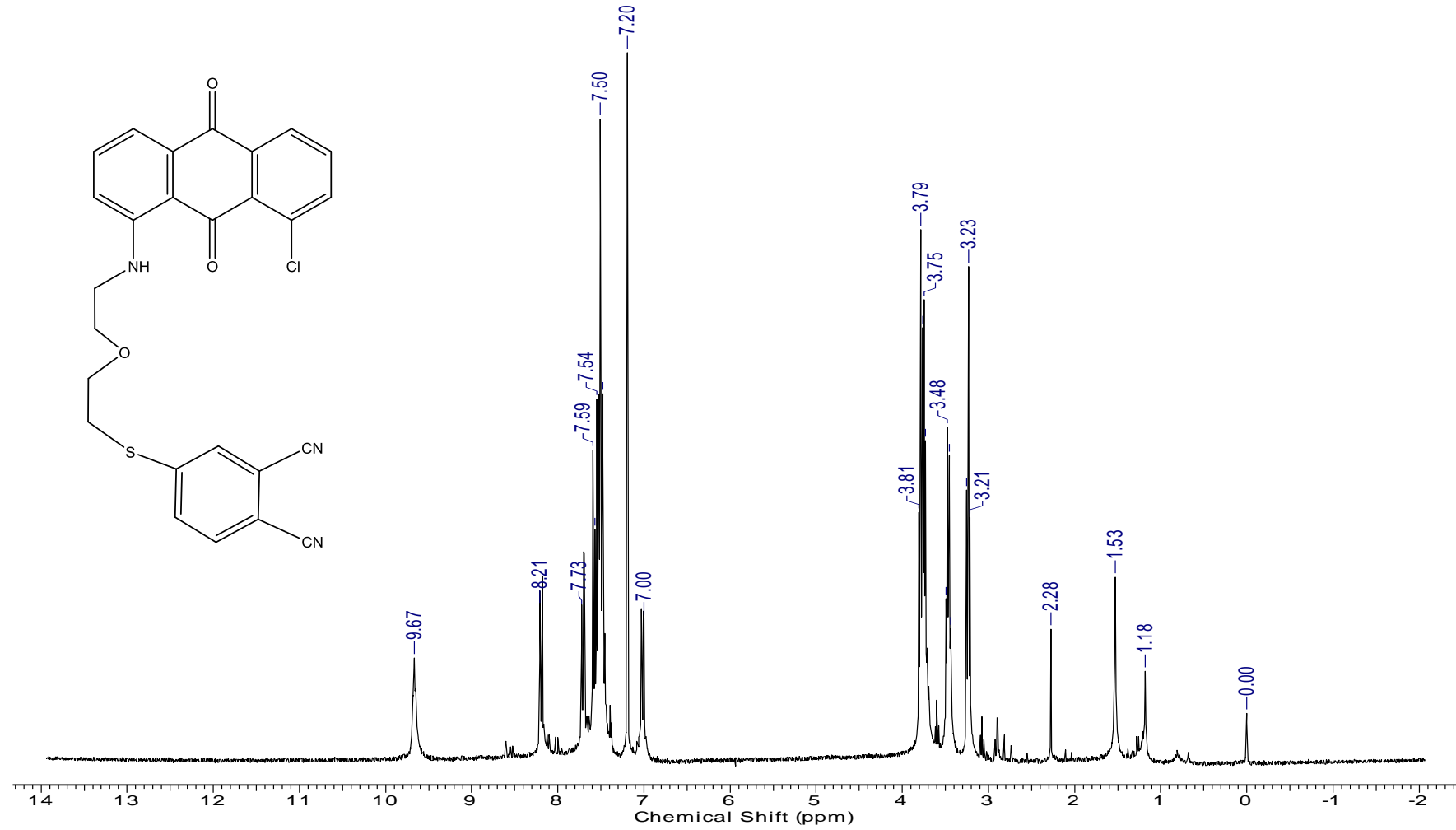


Şekil A. 31: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

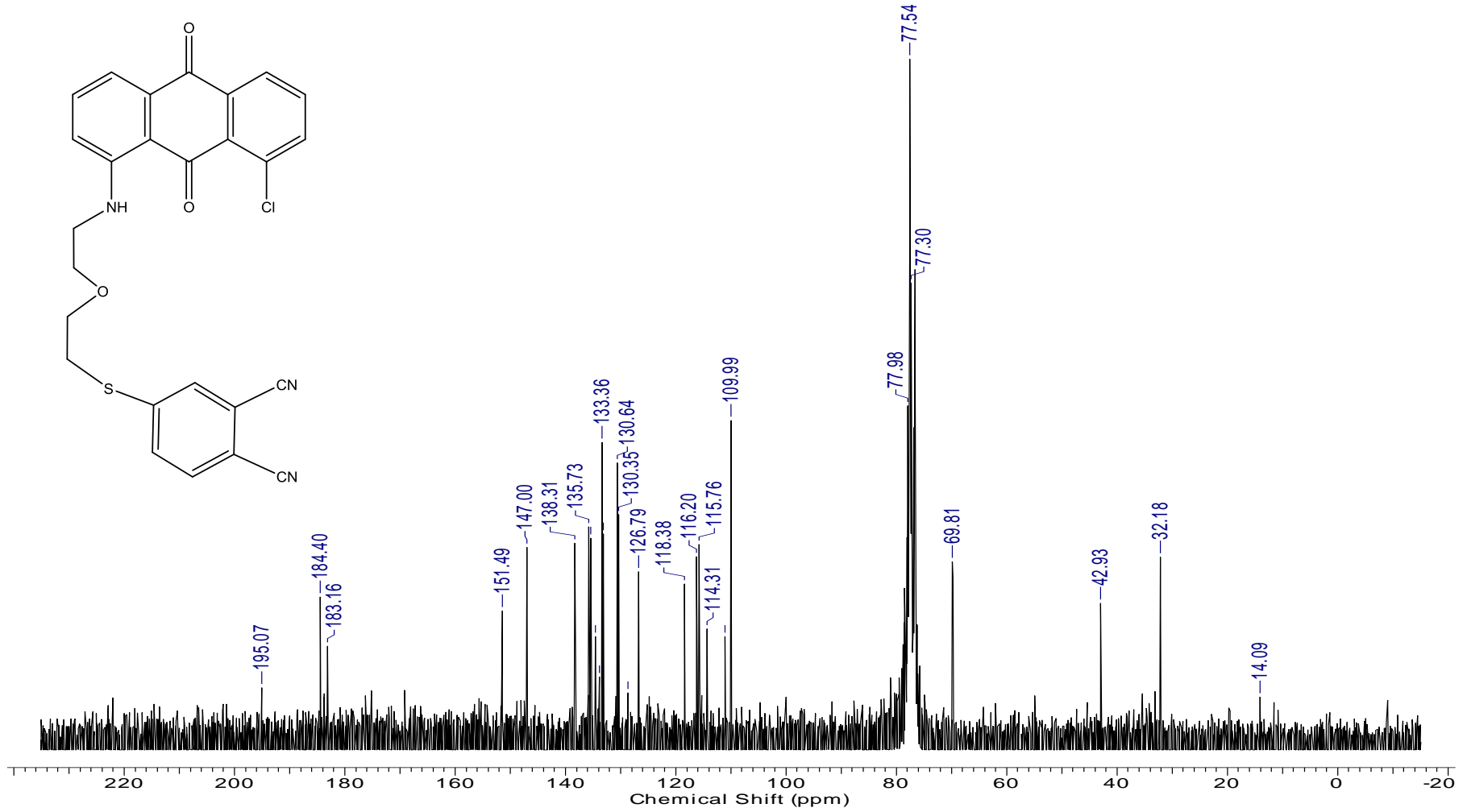


Şekil A. 32: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

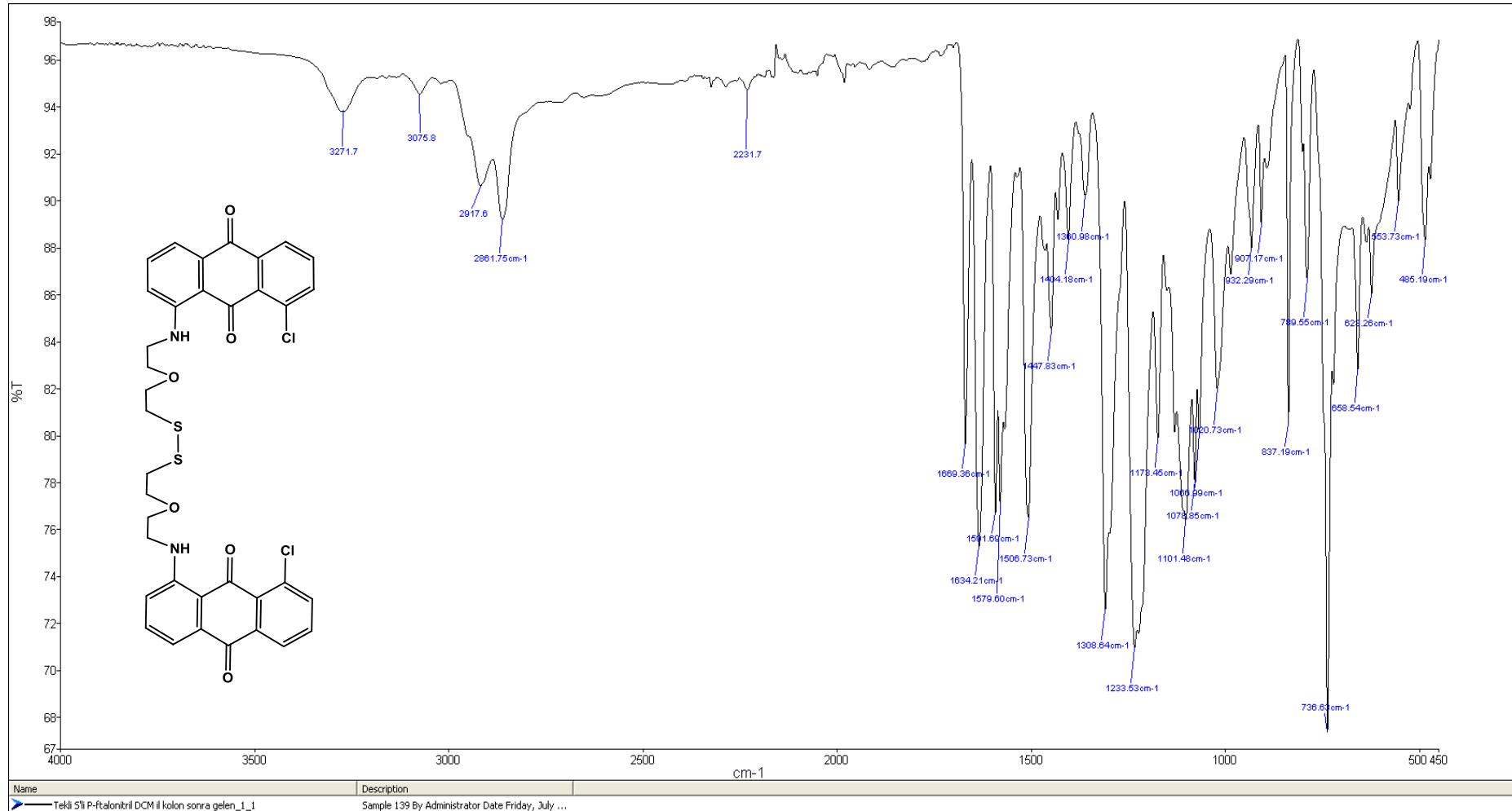




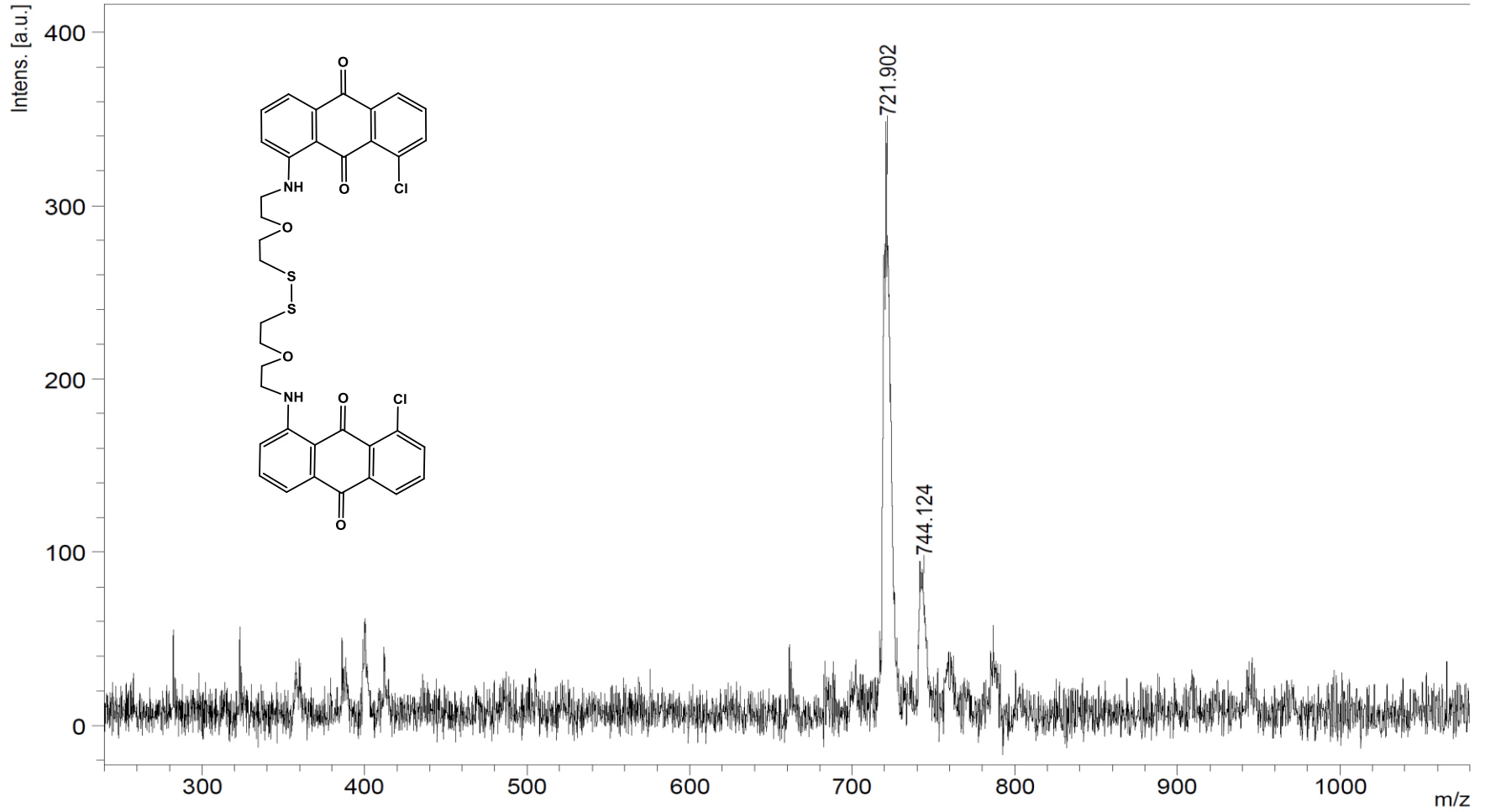
Şekil A. 33: 7 numaralı bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



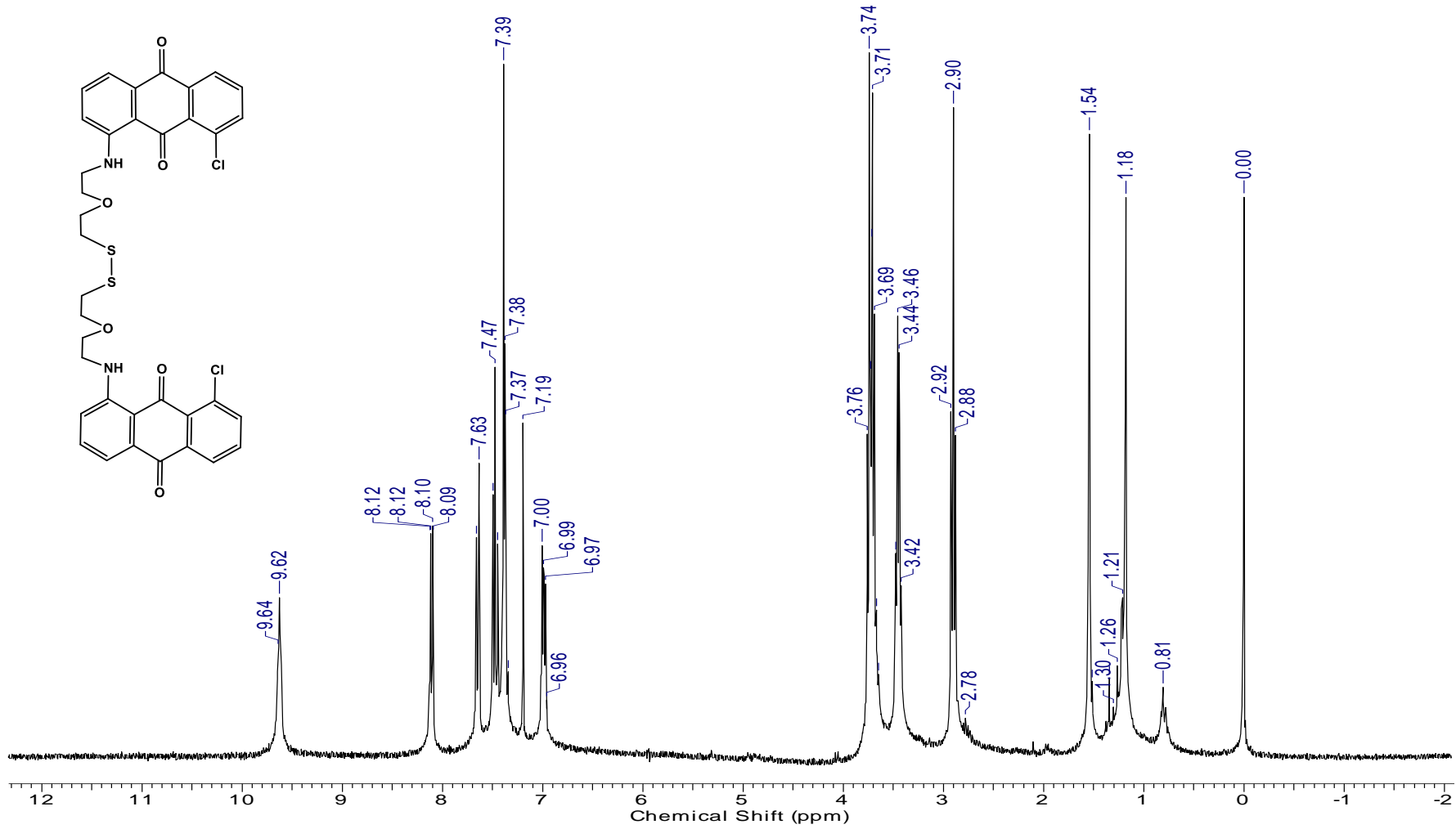
Şekil A. 34: 7 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



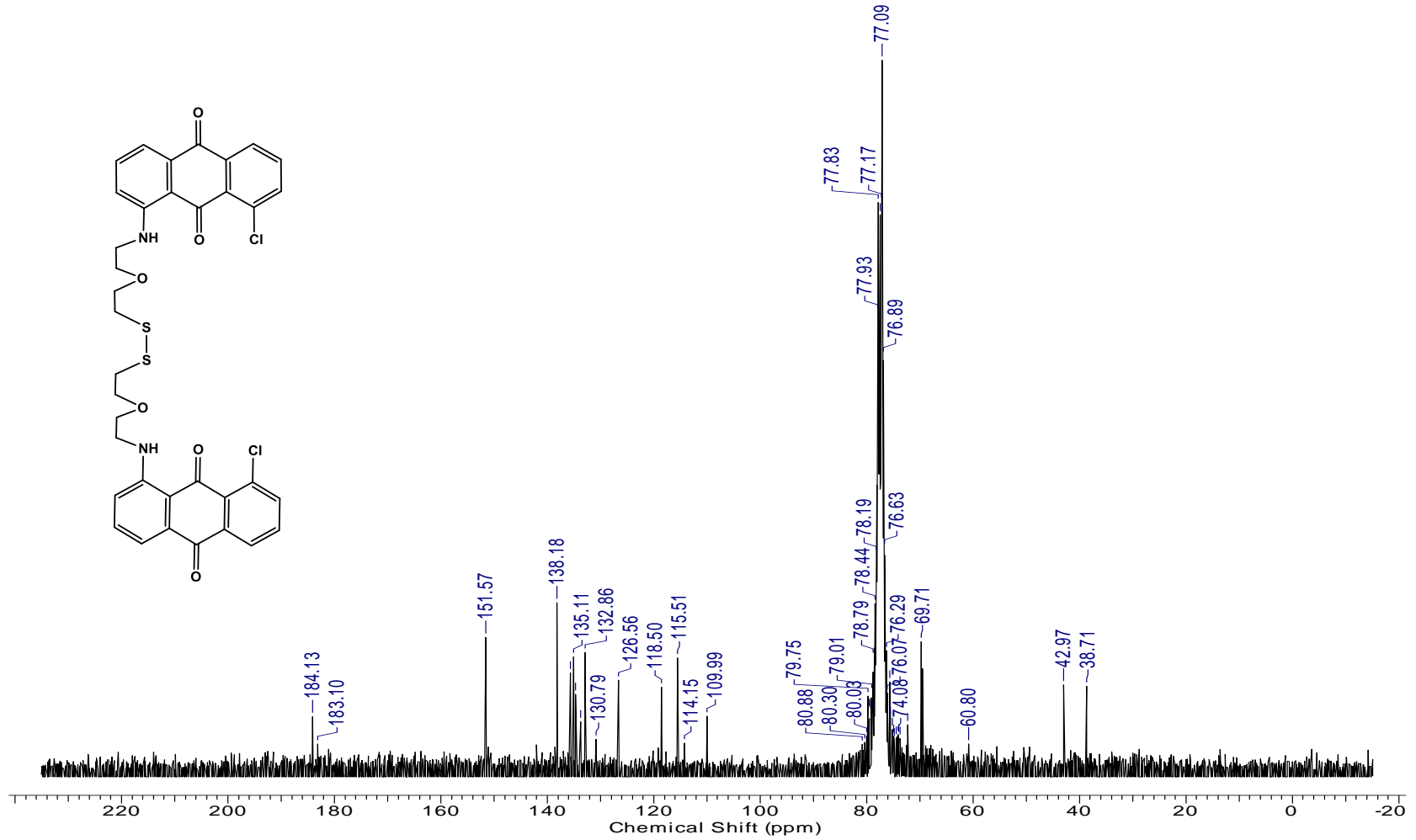
Şekil A. 35: 7a numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



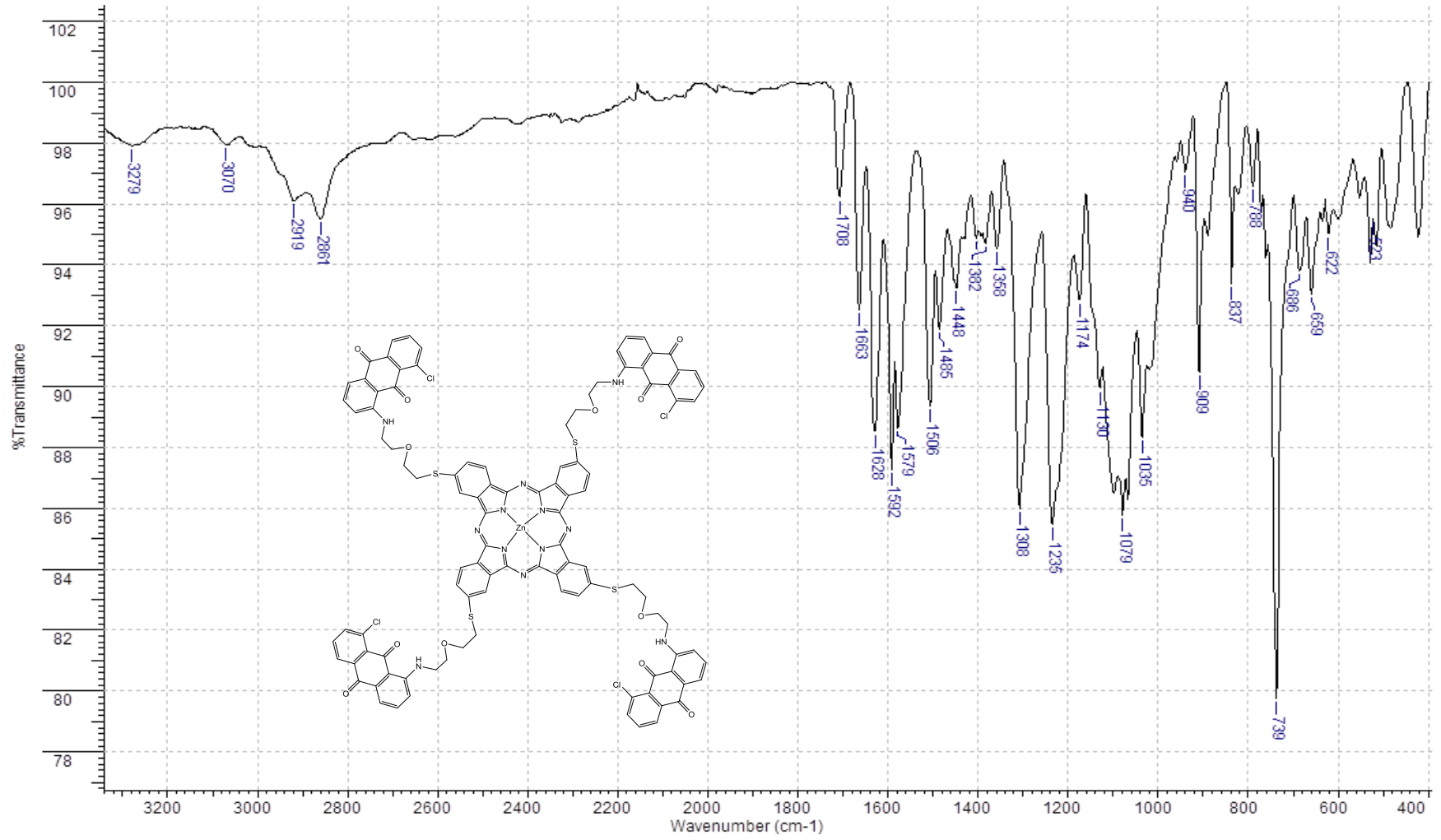
Şekil A. 36: 7a numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



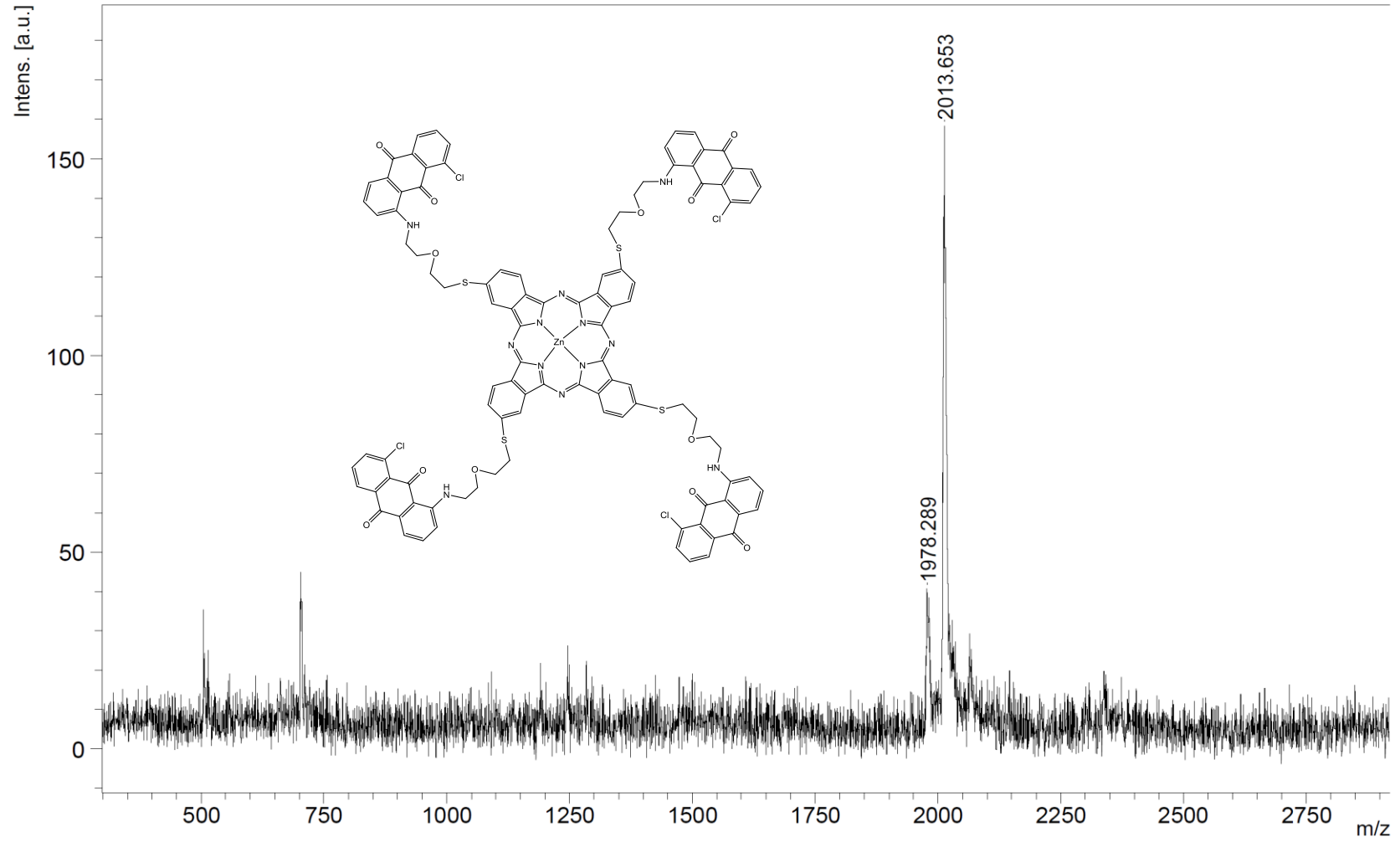
Şekil A. 37: 7a numaralı bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil A. 38: 7a numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

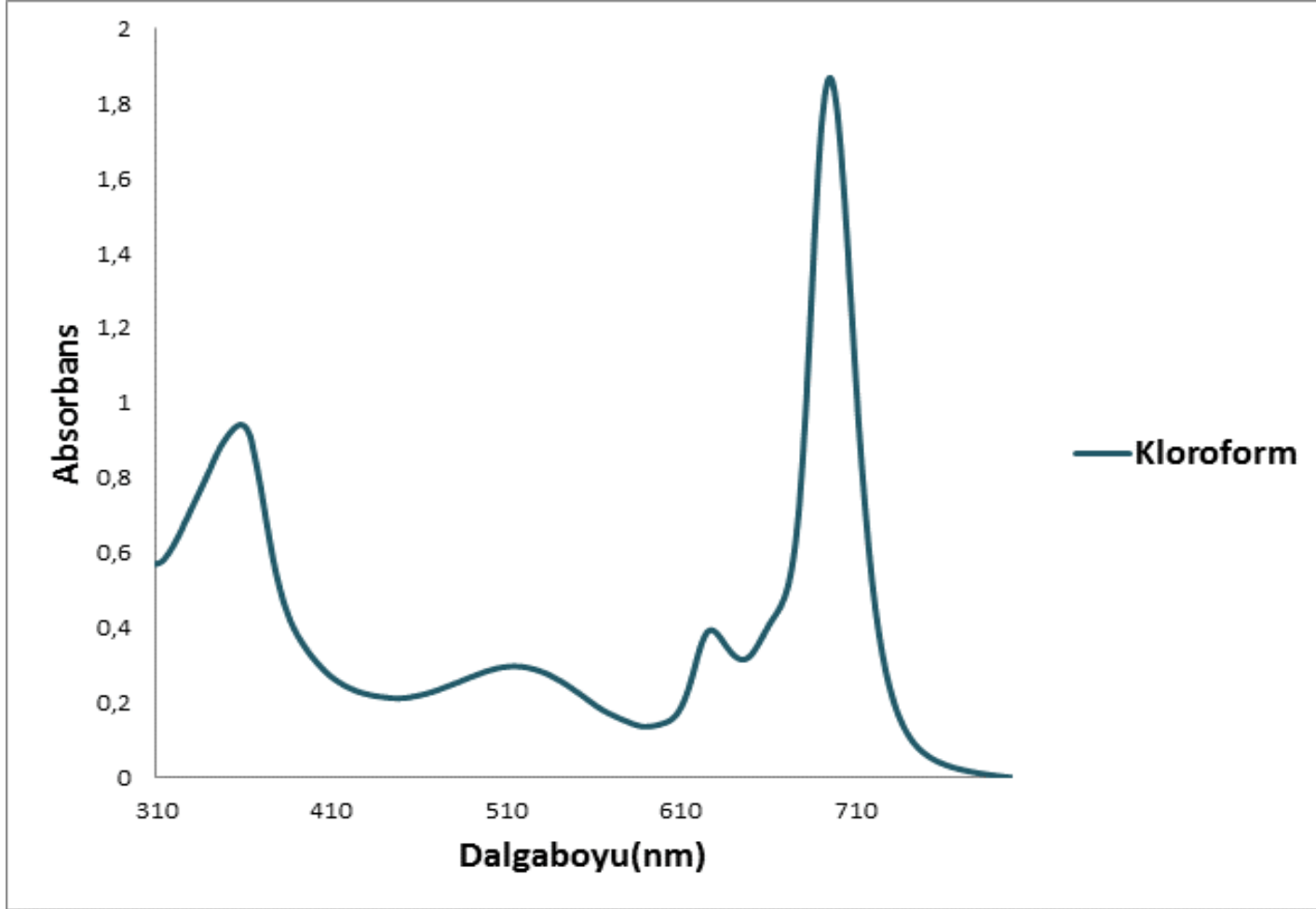


Şekil A. 39: ZnPc-III bileşiğine ait FT-IR spektrumu

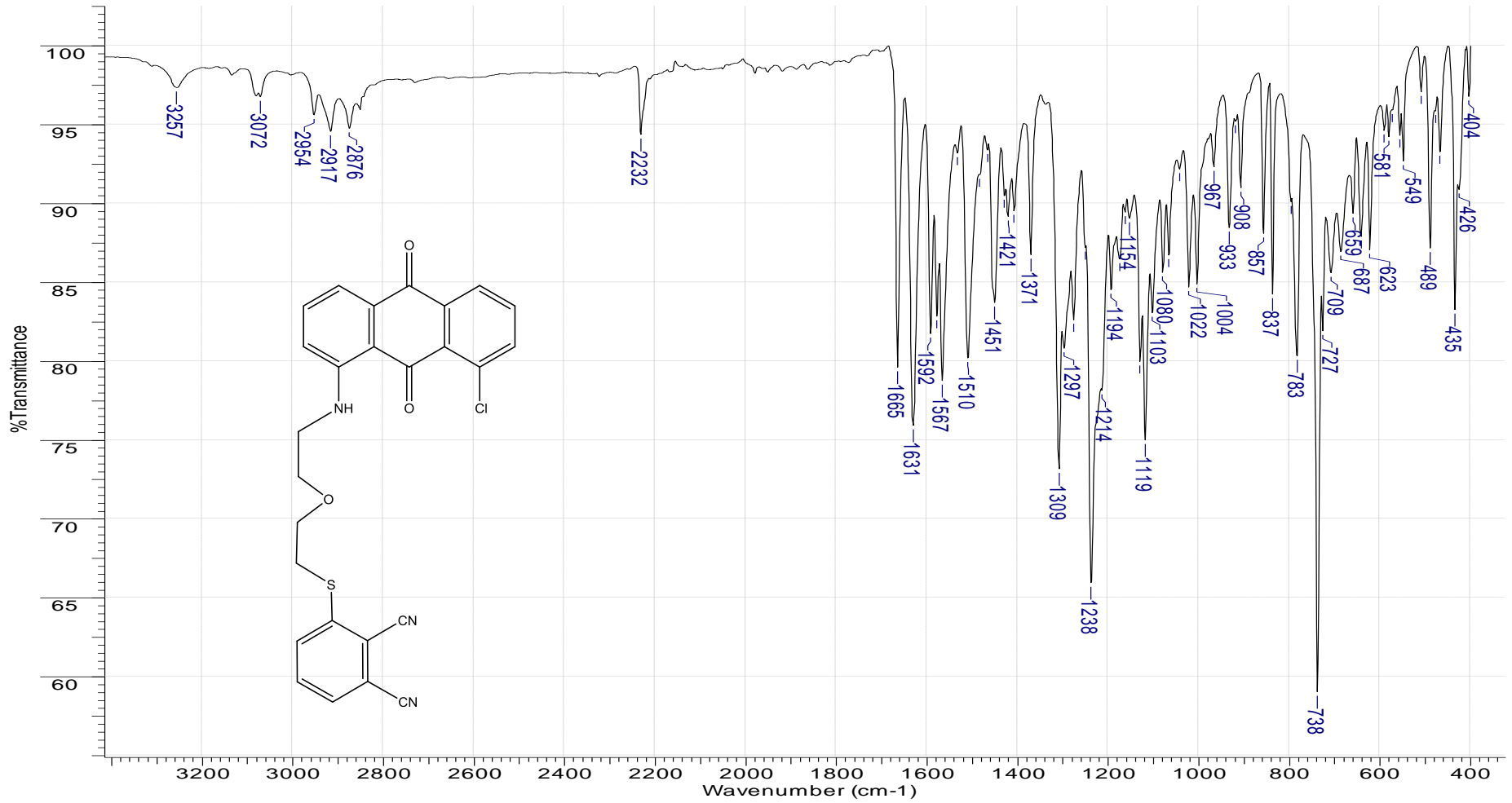


Şekil A. 40: ZnPc-III bileşiğine ait kütle spektrumu

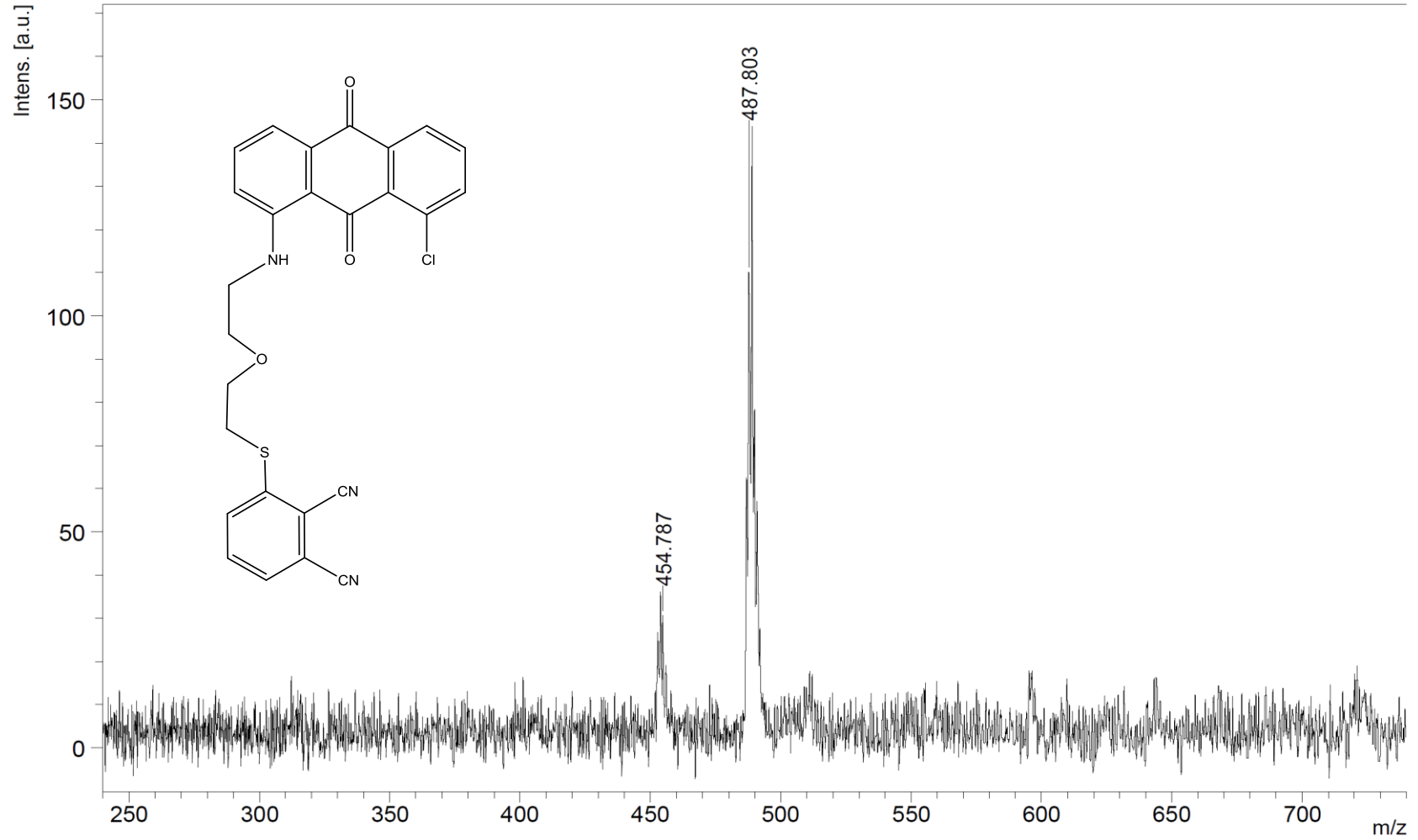




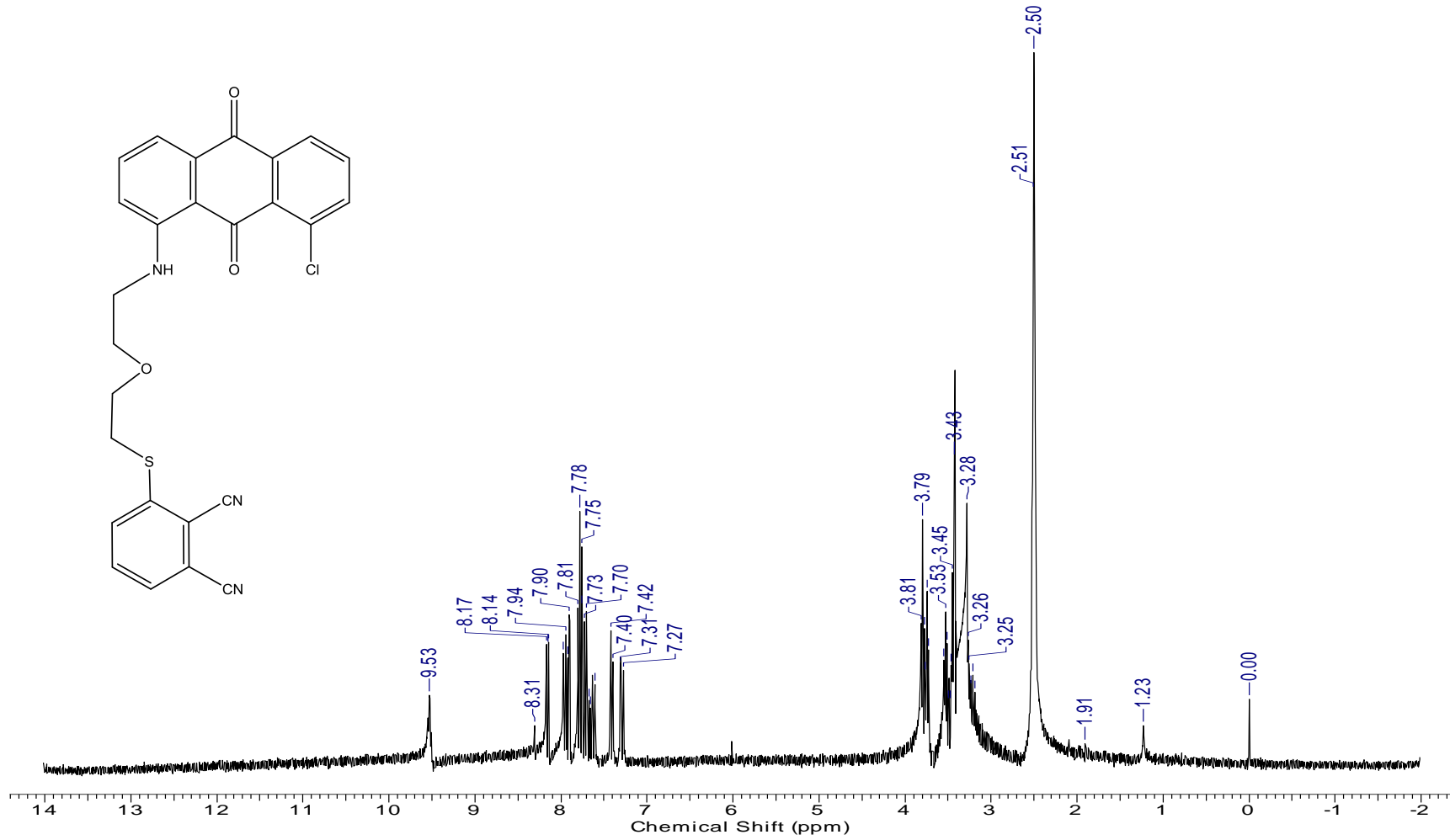
Şekil A. 41: ZnPc-III bileşiğine ait UV-vis spektrumu ( $1.0 \times 10^{-5}$  M)



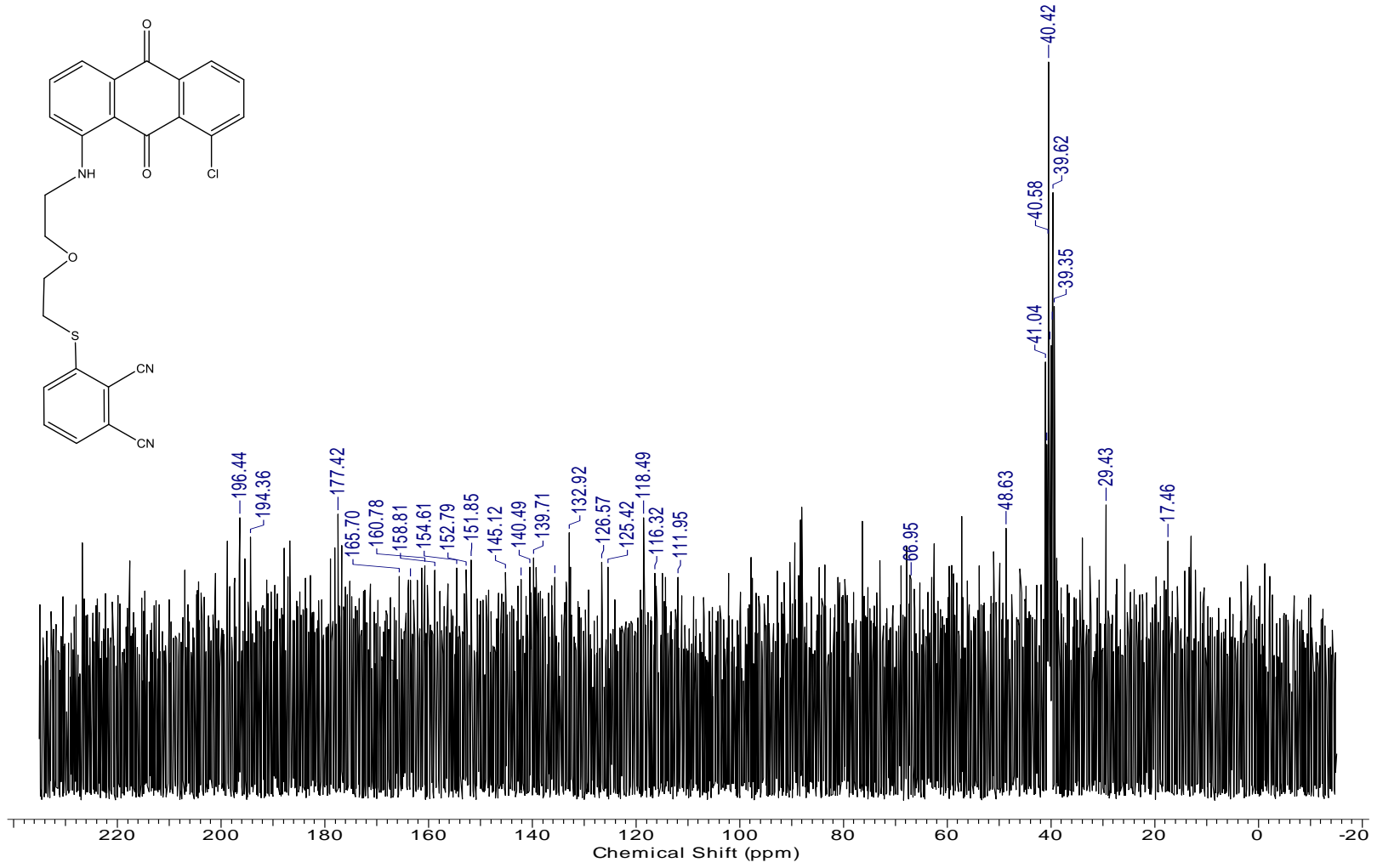
Şekil A. 42: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



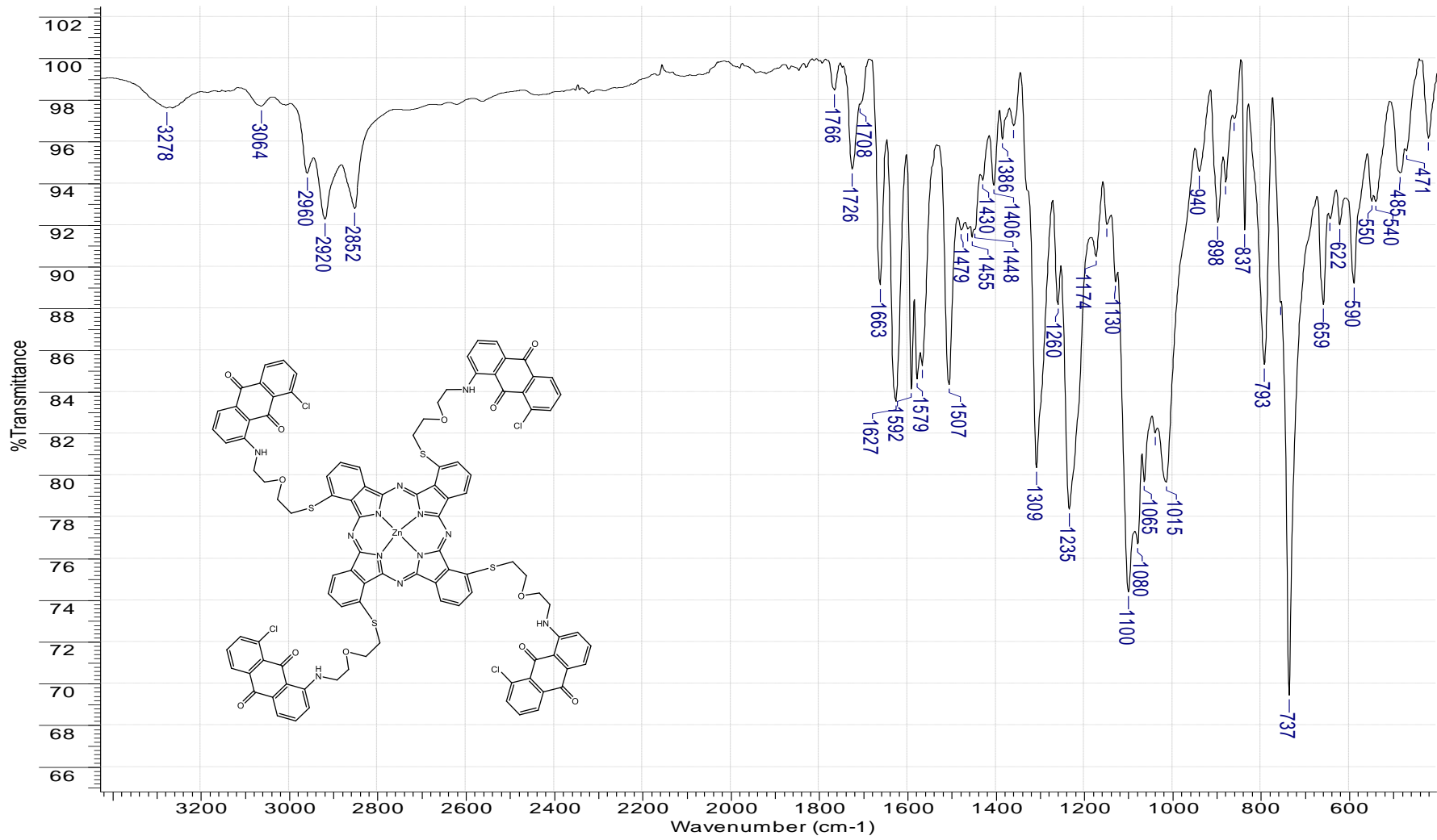
Şekil A. 43: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



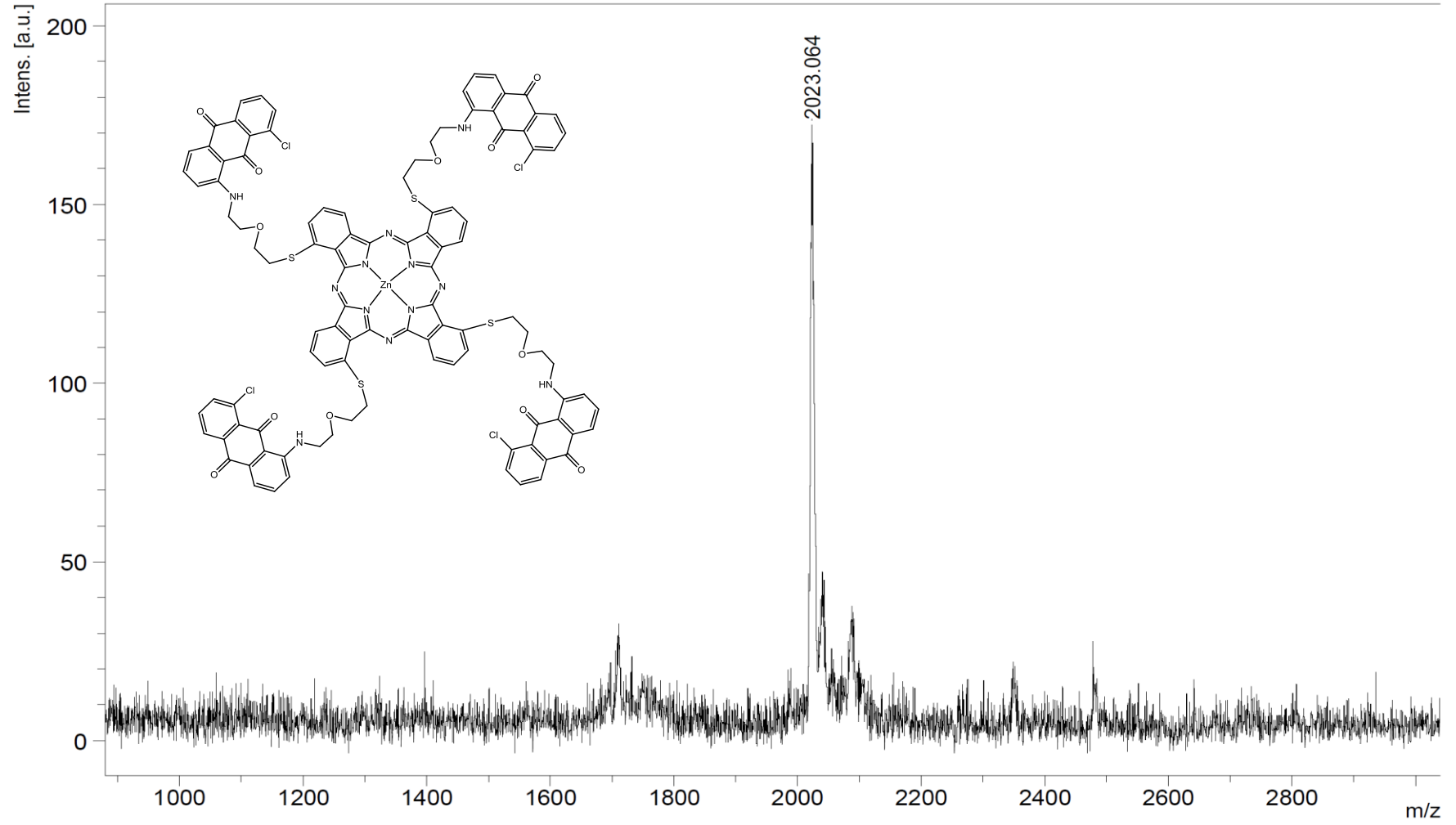
Şekil A. 44: 8 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (d-DMSO)



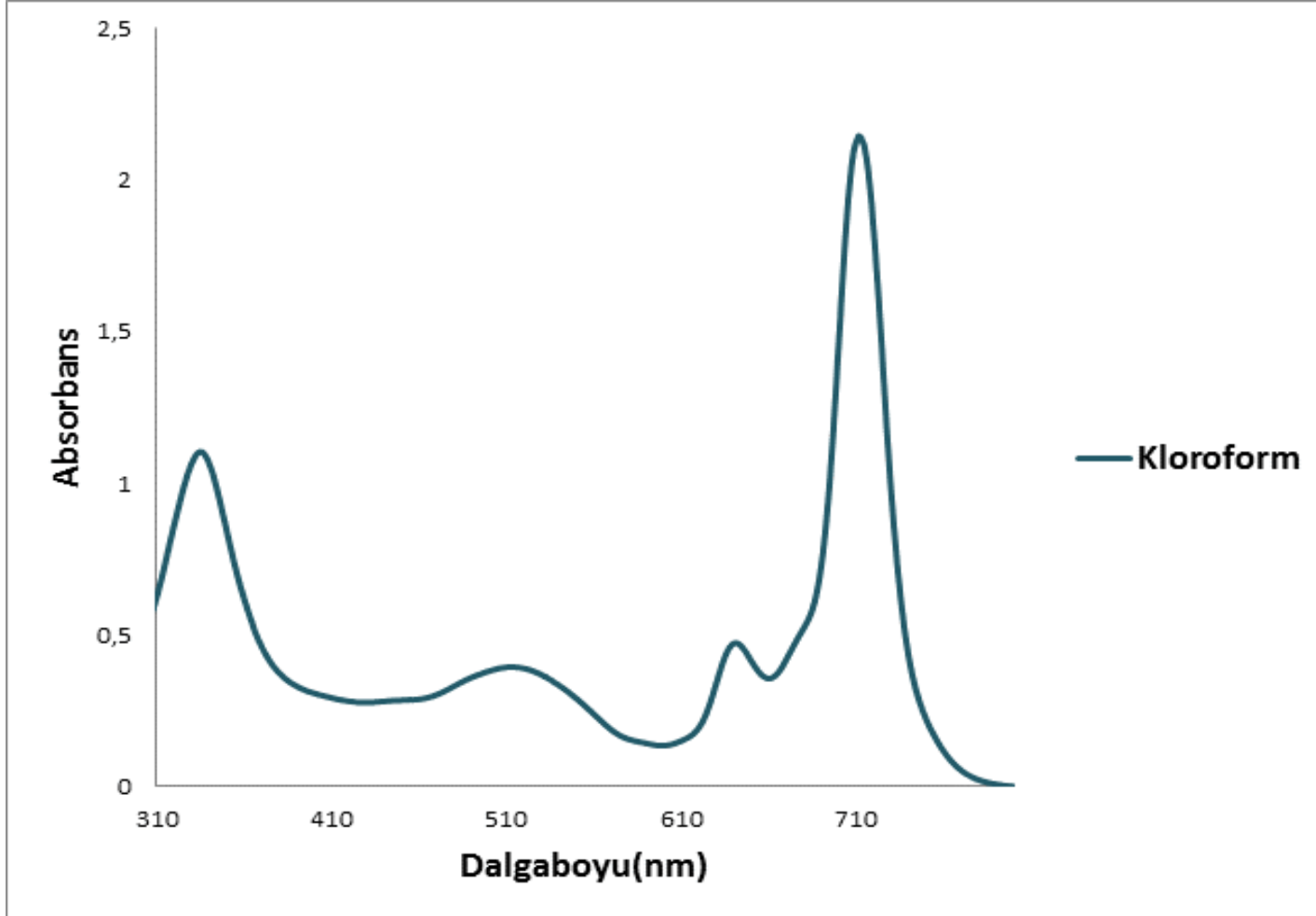
Şekil A. 45: 8 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (d-DMSO)



Şekil A. 46: ZnPc-IV bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil A. 47: ZnPc-IV bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil A. 48: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu ( $1.0 \times 10^{-5}$  M)



## 6. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa Koç  
Doğum Yeri ve Tarihi : Melikgazi 01.04.1993  
Lisans Üniversite : Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Elektronik posta : mustafa38koc@gmail.com  
İletişim Adresi : Mevlana Mah. Mehmet Timuçin Cad.  
No:27/19 Talas/Kayseri