

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

**MORFOLİN GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR  
ÇİNKO FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE  
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MEHMET CEYLAN**

**DENİZLİ, NİSAN - 2022**

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



**MORFOLİN GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR  
ÇİNKO FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE  
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MEHMET CEYLAN**

**DENİZLİ, NİSAN - 2022**

**Bu tez çalışması Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2021FEBE032 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.**

**MEHMET CEYLAN**

## ÖZET

**MORFOLİN GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR ÇİNKO  
FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ  
AYDINLATILMASI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
MEHMET CEYLAN  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI  
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NİLGÜN KABAY)**

**DENİZLİ, NİSAN - 2022**

Ftalosiyanın ve ilgili bileşikler üzerine yapılan yaklaşık yüz yıllık araştırma, çeşitli yapıların sentezi ve fotofiziksel özellikleri hakkında çok sayıda veri sunmaktadır. Bu çalışmanın ana odak noktası fotodinamik terapi uygulamalarında potansiyel fotoduyarlayıcı olabilecek, literatürde bulunmayan suda çözünür ftalosiyanın sentezlemektir. Bu kapsamda literatürde bulunmayan morfolin türevi bileşikler ve dört yeni ftalosiyanın bileşiği ile toplamda 18 bileşik sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak trietilen glikolün propargil bromür ile reaksiyonu sonucu 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etanol (**1**) bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiğin sırası ile; metansülfonil klorür, sodyum iyodür ve morfolin ile reaksiyona girmesi sonucunda 4-(2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etil)-morfolin (**4**) sentezlenmiştir. Periferal konumdaki ftalonitril sentezinin başlangıç maddesi olarak 4-nitroftalonitril bileşiğinin 3-merkaptopropanol ile reaksiyonu sonucu 4-[(3-hidroksipropil)-tiyo]-ftalonitril (**5**) bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşiğin sırasıyla; metansülfonil klorür ile reaksiyona girmesi sonucunda oluşan mezitilli bileşiğin sodyum azit ile reaksiyona girmesi sonucunda 4-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (**7**) bileşiği sentezlenmiştir. Non-periferal konumdaki ftalonitril bileşiğinin sentezi için periferal konumdaki ftalonitril bileşiğinin sentezindeki basamaklar uygulanmış ve 3-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (**12**) bileşiği sentezlenmiştir. Klık reaksiyonu kullanılarak; periferal ve non-periferal konumda azit grubu taşıyan bileşiklerin **4** numaralı propargil grubu taşıyan bileşik ile reaksiyona girmeleri sonucunda periferal ve non-periferal ftalonitril bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler tetramerize edilerek periferal ve non periferal konumlara süstitüe olmuş morfolin grupları taşıyan yeni çinko ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen çinko ftalosiyanın bileşiklerinin uygun stokiyometride iyodometan ile reaksiyonundan kuaternize edilmiş, suda çözünebilen periferal ve non-periferal çinko ftalosiyanın bileşikleri sentezlenmiştir. Tüm bileşiklerin sentezinde, maksimum verimde ürün elde etmek için reaksiyon şartları optimize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, Kütle Spektrofotometrisi, UV-Vis ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Çinko Ftalosiyanın, Morfolin, Makrosiklik Bileşikler, Fotodinamik Terapi, Fotoduyarlayıcı, Kanser.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF WATER SOLUBLE BEARING MORPHOLINE GROUPS ZINC PHTHALOCYANINE COMPOUNDS

MSC THESIS

MEHMET CEYLAN

PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

BIOMEDICAL ENGINEERING

(SUPERVISOR: PROF. DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, APRIL 2022

Nearly one hundred years of research on phthalocyanines and related compounds provides a wealth of data on the synthesis and photophysical properties of various structures. The main focus of this study is to synthesize water-soluble phthalocyanine, which is not available in the literature, which may be a potential photosensitizer in photodynamic therapy applications. In this context, a total of 18 compounds were synthesized with the derivatives of morpholine derivative compounds and four new phthalocyanine compounds, which are not found in the literature. As a starting material, 2-{2-[2-(prop-2-yinyloxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethanol (**1**) compound was synthesized as a result of the reaction of Triethylene glycol with propargyl bromide. In order of the obtained compound; 4-(2-{2-[2-(prop-2-yinyloxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-morpholine (**4**) was synthesized as a result of the reaction with methanesulfonyl chloride, sodium iodide and morpholine. 4-[(3-hydroxypropyl)-thio]-phthalonitrile (**5**) compound was obtained as a result of the reaction of 4-nitrophthalonitrile compound with 3-mercaptoopropanol as the starting material for the synthesis of peripheral phthalonitrile. The 4-[(3-azidopropyl)-thio]-phthalonitrile (**7**) compound was synthesized as a result of the reaction of the resulting compound with methanesulfonyl chloride and then this compound with sodium azide, respectively. In order to synthesize the non-peripheral phthalonitrile compound, steps in the synthesis of the peripheral phthalonitrile compound were applied and the 3-[(3-azidopropyl)-thio]-phthalonitrile (**12**) compound was synthesized. Using the Click reaction; Peripheral and non-peripheral phthalonitrile compounds were obtained as a result of the reaction of compounds carrying azide groups in the peripheral and non-peripheral position with the compound bearing propargyl group number 4. The obtained compounds were tetramerized and new zinc phthalocyanine compounds containing morpholine groups substituted in peripheral and non-peripheral positions were synthesized. Quaternized, water-soluble peripheral and non-peripheral zinc phthalocyanine compounds were synthesized from the reaction of the synthesized zinc phthalocyanine compounds with iodomethane in appropriate stoichiometry. In the synthesis of all compounds, the reaction conditions were optimized to obtain the product in maximum yield. The structures of the synthesized compounds were characterized using FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, Mass Spectrophotometry, UV-Vis and elemental analysis methods.

**KEYWORDS:** Zinc Phthalocyanine, Morpholine, Macrocyclic Compounds, Photodynamic Therapy, Photosensitizer, Cancer.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>5</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>8</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>9</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>10</b>
1.1 Ftalosiyanimler .....	11
1.2 Ftalosiyanimlerin Yapısı .....	13
1.3 Ftalosiyanimlerin Sentez Yöntemleri .....	16
1.4 Ftalosiyanimlerin Karakterizasyonu .....	18
1.4.1 UV-Vis Spektroskopisi .....	19
1.4.1 FT-IR Spektroskopisi.....	20
1.4.2 NMR Spektroskopisi.....	21
1.5 Ftalosiyanimlerde Agregasyon .....	21
1.6 Ftalosiyanimlerin Kullanım Alanları.....	22
1.7 Morfolin Bileşikleri .....	24
1.7.1 Morfolin'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	24
1.7.2 Morfolin'li Bileşiklerin Kullanım Alanları.....	25
1.8 Kanser ve Kanser Tedavisi.....	27
1.8.1 Radyoterapi.....	27
1.8.2 Kemoterapi.....	28
1.9 Fotodinamik Terapiye Giriş .....	29
1.9.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi.....	29
1.9.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması .....	32
1.9.3 Singlet Oksijen.....	34
1.9.4 Fotoduyarlaştırıcılar .....	35
1.10 Moleküler Doking Yöntemi .....	38
<b>2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR</b> .....	<b>39</b>
2.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	39
2.2 Kullanılan Cihazlar.....	39
2.3 Morfolin Grupları Taşıyan Suda Çözünebilir Çinko Ftalosiyanim Bileşiklerinin Sentezi .....	40
2.3.1 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etanol (1) Eldesi.....	40
2.3.2 Metansülfonik asid 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etil ester (2) Eldesi .....	40
2.3.3 3-{2-[2-(2-iyodoetoksi)-etoksi]-etoksi}-propin (3) Eldesi .....	41
2.3.4 4-(2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etil)-morfolin (4) Eldesi .....	42
2.3.5 4-[(3-hidroksipropil)-tiyo]-ftalonitril (5) Eldesi .....	42
2.3.6 Metansülfonik asid 3-[(3,4-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (6) Eldesi .....	43
2.3.7 4-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (7) Eldesi.....	43
2.3.8 4-((3-(4-((2-(2-morfolinetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (8) Eldesi.....	44

2.3.9	Periferal Çinko Ftalosiyenin ( <i>p</i> -ZnPc) Eldesi.....	45
2.3.10	Periferal Kuaternize Çinko Ftalosiyenin ( <i>Q-p</i> -ZnPc) Eldesi.....	46
2.3.11	4-((3-(4-((2-(2-hidroksietoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (9) Eldesi.....	46
2.3.12	3-[(3-hidroksipropil)-tiyo]-ftalonitril (10) Eldesi .....	47
2.3.13	Metansülfonik asit 3-[(2,3-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (11) Eldesi .....	48
2.3.14	3-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (12) Eldesi.....	49
2.3.15	3-((3-(4-((2-(2-iyodoetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (13) Eldesi.....	49
2.3.16	3-((3-(4-((2-(2-morfolinetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (14) Eldesi.....	50
2.3.17	Non-periferal Çinko Ftalosiyenin ( <i>np</i> -ZnPc) Eldesi.....	51
2.3.18	Non-periferal Kuaternize Çinko Ftalosiyenin ( <i>Q-np</i> -ZnPc) Eldesi .....	52
<b>3.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>54</b>
3.1	4 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	54
3.2	6 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	55
3.3	7 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	56
3.4	8 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	57
3.5	<i>p</i> -ZnPc Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu.....	58
3.6	<i>Q-p</i> -ZnPc Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu .....	60
3.7	9 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	61
3.8	10 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	62
3.9	11 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	63
3.10	12 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	64
3.11	13 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	65
3.12	14 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu .....	66
3.13	<i>np</i> -ZnPc Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu.....	67
3.14	<i>Q-np</i> -ZnPc Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu .....	68
<b>4.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>70</b>
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>84</b>
	EK A. Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR, Kütle, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR ve UV-Vis Spektrumları .....	84
<b>7.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>147</b>



# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa

Şekil 1. 1: Sentezlenen ilk ftalosiyanın bileşiği.....	11
Şekil 1. 2: a) Metalsiz-ftalosiyanın (H2Pc), b) metalli-ftalosiyanınin (MPc), c) Ftalosiyanınlerde elektronik delokalizasyon modu.....	13
Şekil 1. 3: Tetrapirrol türevi içeren makrosiklik bileşikler.....	14
Şekil 1. 4: a) Aksiyal koordinasyonlu ftalosiyanınler, b) sekiz koordinasyonlu ftalosiyanınler.....	15
Şekil 1. 5: Tetra süstitüe ftalosiyanınlerin yapısal izomerleri .....	16
Şekil 1. 6: Metal içeren Ftalosiyanınlerin (MPc) sentezi .....	18
Şekil 1. 7: Metalli ve metalsiz ftalosiyanınlerin UV-Vis spektrumu (Isago 2015).....	19
Şekil 1. 8: Morfolin'in yapısı .....	24
Şekil 1. 9: Morfolin halkası içeren bileşiklerin kimyasal yapıları (Kumari ve Singh 2020).....	26
Şekil 1. 10: Fotodinamik terapide kullanılan eozin'in yapısı .....	30
Şekil 1. 11: Hematoporfirinin kimyasal yapısı .....	31
Şekil 1. 12: Jablonski Diyagramı.....	33
Şekil 1. 13: Fotodinamik fotooksidasyon mekanizması (Prasad 2003).....	34
Şekil 1. 14: Oksijen molekülünün temel ve uyarılmış haline ait molekül orbital diyagramı .....	35
Şekil 1. 15: Dört ana doku bileşenininin ışık absorpsiyonu: 600-1000 nm spektral aralığında deoksihemoglobin (Hb), oksii-hemoglobin (HbO <sub>2</sub> ), su ve lipidler. (Taroni ve diğ. 2003).....	37
Şekil 2. 1: 1 numaralı bileşiğin sentezi.....	40
Şekil 2. 2: 2 numaralı bileşiğin sentezi.....	41
Şekil 2. 3: 3 numaralı bileşiğin sentezi.....	41
Şekil 2. 4: 4 numaralı bileşiğin sentezi.....	42
Şekil 2. 5: 5 numaralı bileşiğin sentezi.....	42
Şekil 2. 6: 6 numaralı bileşiğin sentezi.....	43
Şekil 2. 7: 7 numaralı bileşiğin sentezi.....	44
Şekil 2. 8: 8 numaralı bileşiğin sentezi.....	44
Şekil 2. 9: <i>p</i> -ZnPc bileşiğinin sentezi.....	45
Şekil 2. 10: <i>Q-p</i> -ZnPc bileşiğinin sentezi.....	46
Şekil 2. 11: 9 numaralı bileşiğin sentezi.....	47
Şekil 2. 12: 10 numaralı bileşiğin sentezi.....	48
Şekil 2. 13: 11 numaralı bileşiğin sentezi.....	48
Şekil 2. 14: 12 numaralı bileşiğin sentezi.....	49
Şekil 2. 15: 13 numaralı bileşiğin sentezi.....	50
Şekil 2. 16: 14 numaralı bileşiğin sentezi.....	51
Şekil 2. 17: <i>np</i> -ZnPc bileşiğinin sentezi .....	52
Şekil 2. 18: <i>Q-np</i> -ZnPc bileşiğinin sentezi.....	53
Şekil 3. 1: 4 numaralı bileşiğin yapısı .....	54
Şekil 3. 2: 6 numaralı bileşiğin yapısı .....	55
Şekil 3. 3: 7 numaralı bileşiğin yapısı .....	56
Şekil 3. 4: 8 numaralı bileşiğin yapısı .....	57
Şekil 3. 5: <i>p</i> -ZnPc bileşiğinin yapısı .....	58

Şekil 3. 6: <b>Q-p-ZnPc</b> bileşiğın yapısı.....	60
Şekil 3. 7: <b>9</b> numaralı bileşiğın yapısı .....	61
Şekil 3. 8: <b>10</b> numaralı bileşiğın yapısı .....	62
Şekil 3. 9: <b>10</b> numaralı bileşiğın yapısı .....	63
Şekil 3. 10: <b>11</b> numaralı bileşiğın yapısı .....	64
Şekil 3. 11: <b>13</b> numaralı bileşiğın yapısı .....	65
Şekil 3. 12: <b>14</b> numaralı bileşiğın yapısı .....	66
Şekil 3. 13: <b>np-ZnPc</b> bileşiğının yapısı.....	67
Şekil 3. 14: <b>Q-np-ZnPc</b> bileşiğının yapısı .....	68
Şekil A. 1: <b>1</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	85
Şekil A. 2: <b>2</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	86
Şekil A. 3: <b>3</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	87
Şekil A. 4: <b>4</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	88
Şekil A. 5: <b>4</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	89
Şekil A. 6: <b>4</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	90
Şekil A. 7: <b>4</b> numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te) .....	91
Şekil A. 8: <b>5</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	92
Şekil A. 9: <b>6</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	93
Şekil A. 10: <b>6</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	94
Şekil A. 11: <b>6</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	95
Şekil A. 12: <b>6</b> numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te) .....	96
Şekil A. 13: <b>7</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	97
Şekil A. 14: <b>7</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	98
Şekil A. 15: <b>7</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	99
Şekil A. 16: <b>7</b> numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te) .....	100
Şekil A. 17: <b>8</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	101
Şekil A. 18: <b>8</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	102
Şekil A. 19: <b>8</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	103
Şekil A. 20: <b>8</b> numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te) .....	104
Şekil A. 21: <b>p-ZnPc</b> bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	105
Şekil A. 22: <b>p-ZnPc</b> bileşiğine ait kütle spektrumu .....	106
Şekil A. 23: <b>p-ZnPc</b> bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (dötero DMSO'da) 107	
Şekil A. 24: <b>p-ZnPc</b> bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (dötero DMSO'da)108	
Şekil A. 25: <b>p-ZnPc</b> bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (10 <sup>-5</sup> M kloroformda)109	
Şekil A. 26: <b>Q-p-ZnPc</b> bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	110
Şekil A. 27: <b>Q-p-ZnPc</b> bileşiğine ait kütle spektrumu.....	111
Şekil A. 28: <b>Q-p-ZnPc</b> bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (dötero DMSO'da) .....	112
Şekil A. 29: <b>Q-p-ZnPc</b> bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (10 <sup>-5</sup> M).....	113
Şekil A. 30: <b>9</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	114
Şekil A. 31: <b>9</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	115
Şekil A. 32: <b>9</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	116
Şekil A. 33: <b>9</b> numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te) .....	117
Şekil A. 34: <b>10</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	118
Şekil A. 35: <b>10</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	119
Şekil A. 36: <b>10</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	120
Şekil A. 37: <b>10</b> numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	121
Şekil A. 38: <b>11</b> numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	122
Şekil A. 39: <b>11</b> numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	123
Şekil A. 40: <b>11</b> numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> 'te).....	124

Şekil A. 41: 11 numaralı bileşiğe ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te).....	125
Şekil A. 42: 12 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	126
Şekil A. 43: 12 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	127
Şekil A. 44: 12 numaralı bileşiğe ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te).....	128
Şekil A. 45: 12 numaralı bileşiğe ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te).....	129
Şekil A. 46: 13 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	130
Şekil A. 47: 13 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	131
Şekil A. 48: 13 numaralı bileşiğe ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu (dötero DMSO'da) .....	132
Şekil A. 49: 14 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	133
Şekil A. 50: 14 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	134
Şekil A. 51: 14 numaralı bileşiğe ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te).....	135
Şekil A. 52: 14 numaralı bileşiğe ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te).....	136
Şekil A. 53: <i>np-ZnPc</i> bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	137
Şekil A. 54: <i>np-ZnPc</i> bileşiğine ait kütle spektrumu .....	138
Şekil A. 55: <i>np-ZnPc</i> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu (dötero DMSO'da) .....	139
Şekil A. 56: <i>np-ZnPc</i> bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te).....	140
Şekil A. 57: <i>np-ZnPc</i> bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ( $10^{-5}$ M kloroformda).....	141
Şekil A. 58: <i>Q-<b>np-ZnPc</b></i> bileşiğine ait FT-IR spektrumu .....	142
Şekil A. 59: <i>Q-<b>np-ZnPc</b></i> bileşiğine ait kütle spektrumu .....	143
Şekil A. 60: <i>Q-<b>np-ZnPc</b></i> bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu (dötero DMSO'da) .....	142
Şekil A. 61: <i>Q-<b>np-ZnPc</b></i> bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu (dötero DMSO'da) .....	143
Şekil A. 62: <i>Q-<b>np-ZnPc</b></i> bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ( $10^{-5}$ M).....	146

## KISALTMALAR

<b>Ar</b>	:	Argon
<b>°C</b>	:	Santigrat derece
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	:	Dötero kloroform
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	:	Karbon-13 nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
<b>DBN</b>	:	5-Diazabisiklo[4.3.0]non-5-en
<b>DBU</b>	:	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en
<b>DMAE</b>	:	N,N-dimetilaminoetanol
<b>DMF</b>	:	N,N-dimetil formamid
<b>DMSO</b>	:	Dimetil sülfoksit
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	:	Trietilamin
<b>FT-IR</b>	:	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	:	Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
<b>H<sub>2</sub>Pc</b>	:	Metalsiz ftalosiyenin
<b>ICH<sub>3</sub></b>	:	İyodometan
<b>MeCN</b>	:	Asetonitril
<b>mL</b>	:	Mililitre
<b>mmol</b>	:	Milimol
<b>MPc</b>	:	Metalli ftalosiyenin
<b>MS</b>	:	Kütle spektroskopisi
<b>MsCl</b>	:	Metan sülfonil klorür
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	:	Sodyum karbonat
<b>NaI</b>	:	Sodyum iyodür
<b>nm</b>	:	Nanometre
<b><i>np</i></b>	:	Non-periferal
<b><i>p</i></b>	:	Periferal
<b>Pc</b>	:	Ftalosiyenin
<b>PDT</b>	:	Fotodinamik Terapi
<b><i>tert</i>-BuOK</b>	:	Potasyum tersiyerbütoksit
<b>THF</b>	:	Tetrahidrofuran
<b>UV-Vis</b>	:	Ultraviyole-görünür bölge spektroskopisi
<b>δppm</b>	:	Kimyasal kayma değeri

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmama başladığım andan itibaren her zaman desteğini hissettiğim, tüm süreçlerde bana yol gösteren, çalışmamı bitirmemde çok büyük emeği geçen, içten ve samimi tavrıyla kendisini ailemden biri gibi hissettiğim saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Nilgün KABAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarından dolayı, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam sayın Prof. Dr. Yaşar GÖK'e ve kendisine danıştığım da bana kıymetli vaktini ayıran güler yüzlü hocam sayın Dr. Yasemin BAYĞU'ya çok teşekkür ederim.

Yaşamın zorluklarına karşı boyun eğmeyerek mücadele eden, hayatım boyunca beni hep destekleyen, vazgeçmeyi düşündüğüm anlarda beni motive edip hep arkamda duran, varlıklarıyla onur duyduğum, hayatımda oldukları için ne kadar şanslı hissettiğimi düşündüğüm sevgili aileme, babam Cemil CEYLAN'a, annem Sabha CEYLAN'a ve ablalarım Fatma, Aysever, Seher, Kader ve Sevinç'e yürekten teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamı 2021FEBE032 nolu proje ile destekleyen Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine (BAP), birlikte çalıştığımız laboratuvar arkadaşlarıma ve eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

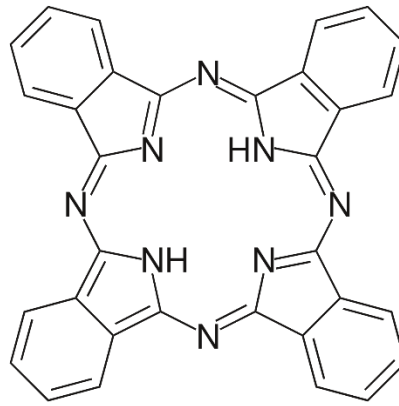
## 1. GİRİŞ

Görünür bölge (GB), ultraviyole (UV) veya infrared (IR) bölgesindeki ışığın tedavi amaçlı kullanıldığı tüm uygulamalar fototerapi olarak adlandırılmaktadır. Yine bu bölgelerdeki ışığın, ışığa duyarlı bir kemoterapik ajan ile kullanıldığı uygulamalar fotokemoterapi adını alır. Fotodinamik terapi ise fotokemoterapinin bir alt dalı olarak bilinmekte ve kanser tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Kanser tedavisinde yeni ve orijinal terapötik araçların geliştirilmesi için umut verici bir moleküler hedef olan Fotodinamik terapi (PDT), ışık enerjisini, ışık aktivasyonundan sonra kanserli ve kanser öncesi hücreleri yok etmek için tasarlanmış bir ilaçla (fotoduyarlaştırıcı) birleştiren iki aşamalı bir tedavidir. Fotodinamik terapi yöntemi için ftalosiyanimler, fotoduyarlaştırıcı bir ajan olarak kullanılmaktadır.

Ftalosiyanimler ısı, asit ve baza karşı dayanıklı moleküller olmakla birlikte sergiledikleri yoğun renkler sayesinde pigment veya boyar madde olarak kullanılmaktadır. Yapısal olarak doğada bulunmayan tamamen sentetik yollardan sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanimler, klorofil ve hemoglobin gibi porfirin içeren yapılara benzeyen makrosiklik bileşiklerdir. Ftalosiyanimlerin potansiyel kullanım alanları; kimyasal sensörlere hassas elementlerde, elektrokromik display cihazlarında, kanserin fotodinamik terapisi ve diğer tıbbi uygulamalarda, optiksel bilgisayarda okuma/yazma disklerindeki ve ilgili bilgi depolama sistemlerindeki uygulamalarda, yakıt hücresi uygulamalarında elektrokataliz olarak, enerji üretiminde fotovoltaiik hücre elementlerinde, lazer boyalarında, kırmızıya hassas yeni fotokopi uygulamalarında, sıvı-kristal renkli display uygulamalarında, moleküler metallerde ve iletken polimerlerin yapılarında bulunmaları olarak sayılabilmektedir. Ftalosiyanimler belirtilen yaygın kullanım alanları nedeniyle üzerinde yoğun bir şekilde çalışmaların yapıldığı bileşiklerdir. Öte yandan gösterdikleri yüksek simetri, düzlemsellik ve elektron delokalizasyonu nedeniyle sahip oldukları elektrokimyasal özellikler ftalosiyanimlere olan ilginin artmasına sebep olmuştur.

## 1.1 Ftalosiyeninler

Ftalosiyeninlerin tesadüfi keşfi, orto-disübstitüe benzen türevlerinin endüstriyel alanda hazırlanması esnasında bir yan ürün olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 1. 1). 1907'de Braun ve Tcherniac, karanlıkta çözünmeyen bir orto-siyanobenzamidin elde edilmesi sırasında ftalosiyanini yan ürün olarak keşfetmişlerdir (Braun ve Tcherniac 1907). Daha sonra 1927'de Diesbach ve von der Weid, pridin içinde 1,2-dibromobenzenin bakır siyanür ile reaksiyonu sonucunda oluşan son derece kararlı mavi renkli ftalosiyanin bileşiğini keşfetmişlerdir (De Diebasch ve diğ. 1927).



**Şekil 1. 1:** Sentezlenen ilk ftalosiyanin bileşiği

Ftalosiyeninlerin tarihine baktığımızda, tesadüfi olarak elde edilen bir diğer ftalosiyanin bileşiği ise 1928'de Grangemouth fabrikasında elde edilmiştir. Grangemouth'da, Scottish Dyes Ltd. Şirketi'nde ftalik anhidritten ftalimidin endüstriyel olarak hazırlanması sırasında mavi renkli safsızlık olarak ftalosiyanin bileşiği üretilmiştir. McKeawn'in ftalosiyanin üzerine yaptığı incelemede açıklandığı gibi sentez, ftalik anhidrit içeren cam astarlı reaksiyon kabının çatlaması sonucu, dış çelik muhafazayı reaksiyona maruz bırakarak mavi-yeşil bir renk oluşumuna neden olmuştur. Bu yeni renkli maddenin yapısını aydınlatmak için 1933 yılında Reginal P. Linstead tarafından çalışmalar yapılmıştır. Genç profesör, ilk olarak ftalosiyaninin doğru yapısını ve bazı metal türevlerinin sentezini açıklayıp tanımlamıştır. (Dandrige ve diğ.1929; Byrne ve diğ. 1934; Dent ve diğ. 1934).

Ftalosiyeninler, 18  $\pi$  elektron sistemine sahip, oldukça simetrik, düzlemsel yapıda olan aromatik makrosiklik yapılardır. Dört iminozoidolin biriminden oluşmaktadır. Doğal olarak oluşan porfirin halka sistemine benzerliği bulunan 16

üyelı ftalosıyanınler, “tetrabenzo tetraaza porfirin” olarak adlandırılmaktadır. Doğada bulunan B12 vitamini, klorofil a ve hemoglobın gibi porfirin türevlerinden farklı olarak ftalosıyanınler doğada bulunmazlar. Ftalosıyanınler kimyasal süreçleriyle birlikte tamamen sentetik olarak üretilen organik bileşiklerdir. Tetrabenzotetraazaporfirin ve porfirin bileşikleri arasındaki fark, porfirin bileşiminin mezo pozisyonundaki karbon köprüleri yerine dört azot atomunun bulunmasıdır. Karbon köprüleri yerine azot atomlarının yanı sıra dört benzenin varlığı ile tetrabenzotetraazaporfirin diğeri bir adıyla ftalosıyanin oluşmaktadır. (Moser ve Thomas 1983).

Linstead tarafından önerilen 'Ftalosıyanin' adı, Yunanca'da nafta (kaya yağı) ve siyanin (koyu mavi) kelimelerinden türetilmiştir. Başlangıçta, ftalosıyanınler pigment olarak ilgi çekmiştir ve endüstriyel olarak kullanılmaya başlanmıştır. Endüstriyel üretimde kullanılan ftalosıyanin boyları, Max Wyler tarafından Imperial Chemical Industries araştırma merkezinde geliştirilen prosedüre dayanmaktadır. Bu prosedür, kolayca bulunan ftalik anhidritin bir üre eriyiğinde, metal tuzu varlığında ve uygun katalizörde (örneğin amonyum molibdat) ısıtılmasını içermektedir. (Braun ve Tcherniac 1907).

Ftalosıyanin molekülünün merkezinde bulunan iki hidrojen atomunun metal iyonlarının hemen hemen tamamı ile yer değıştirmesi sonucu birçok metal içeren ftalosıyanin türevi sentezlenebilmektedir. Sübstitüent içermeyen metalsiz ve metalli ftalosıyanınlerin sulu ortamlarda ve organik çözücülerde çözünmemesi uygulama alanlarını sınırlandırmaktadır. Periferal ve non periferal konumlara sübstitüentlerin ilave edilmesiyle moleküller arası mesafe artmaktadır. Moleküller arası mesafenin artmasıyla birlikte çözünürlükte artmaktadır. Ftalosıyanınlerin organik çözücülerde çözünürlüklerini sağlamak için ftalosıyanin halkasına uzun zincirli grupların takılması gerekmektedir. (Ghani ve diğ. 2012; Dumoulin ve diğ. 2010).

Sülfonatlı ftalosıyanınleri içeren suda çözünür boylar 1950'lerde keşfedilmiş ve kalıcı tekstil renklendirme için başarıyla kullanılmıştır. Günümüzde faydalı özelliklerinden (ısı, ışık, asit ve baza karşı dayanıklı olması) dolayı mavi ve yeşil boya talebini karşılamak için dünya çapında her yıl binlerce ton ftalosıyanin üretilmektedir. Bununla birlikte, ftalosıyanınlerin kimyasına olan gerçek akademik ilgi, Linstead'in öncü çalışmalarından on yıllar sonra ortaya çıkmıştır. Bugün,

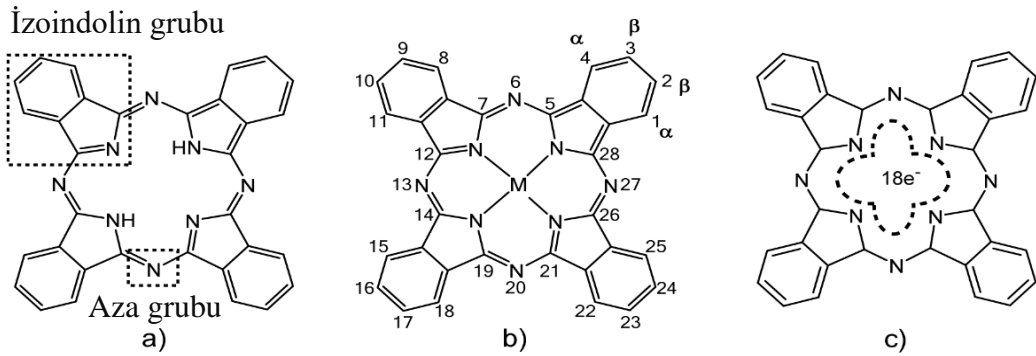


literatürde çeşitli metaller ve sübstitüentler ile kelimenin tam anlamıyla binlerce farklı ftalosiyanın türevi bulunmaktadır. Birçok ilginç özelliğinin yanı sıra, periyodik sistemin hemen hemen her metali ile kararlı kompleks bileşikleri oluşturabilirler. (Leznoff ve Lever 1989; McKeown 2003).

## 1.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı

Makrosiklik grupta yer alan metalli ftalosiyaninlerin, elektronik ve fizikokimyasal özellikleri ve çoklu uygulamaları (boyalar, gaz sensörleri, katalizörler, optoelektronik cihazlar) ile avantaj sağlamaktadır. (Schultz ve diğ. 1990).

Ftalosiyaninler, azot atomları aracılığıyla birbirine bağlanmış dört izoindolin ünitesinin oluşturduğu düzlemsel aromatik makrosikliklerdir. Şekil 1.2'de metal içermeyen ve metalli ftalosiyaninlerin yapıları, ayrıca geleneksel olarak kullanılan adlandırma şeması gösterilmektedir. Kaynaşmış benzen halkasının iç ve dış konumları da sırasıyla periferel konumlardaki sübstitüentler “ $\beta$ -sübstitüentler”, non-periferel konumlardaki sübstitüentler “ $\alpha$ -sübstitüentler” olarak bilinmektedir.

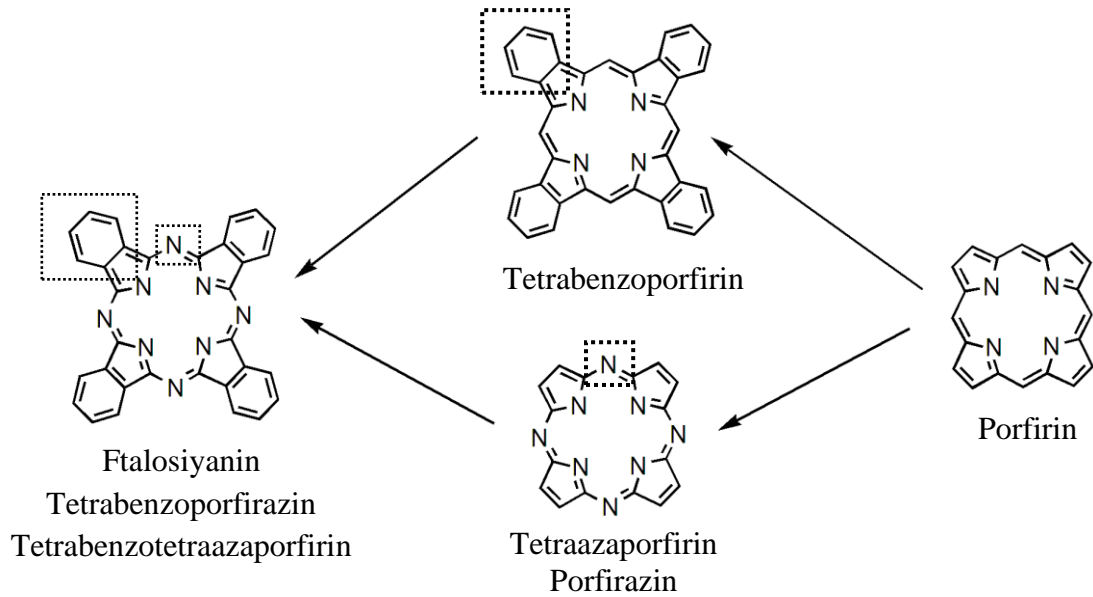


**Şekil 1. 2:** a) Metallsiz-ftalosiyanin (H<sub>2</sub>Pc), b) metalli-ftalosiyaninin (MPc), c) Ftalosiyaninlerde elektronik delokalizasyon modu

Ftalosiyaninler, 18  $\pi$  elektron sistemine sahip, doğal olarak oluşan porfirin halka sistemine benzerliği bulunan 16 üyeli makrosiklik bileşiklerdir. Şekil 1.3'te verilen makrosiklik bileşiklerin yapılarını incelediğimizde, porfirinin yapısında tetrapirrol halkasının metilen köprüleri ile birbirine bağlandığı görülmektedir.

Porfirazinde (tetraazaporfirin) ise porfirinde bulunan metilen gruplarının yerine azot atomlarının geçtiği görülür. Dört benzen halkasının porfirine eklenmesi ile tetrabenzoporfirin oluşmaktadır. Aza ve benzo gruplarının ikisini de içinde barındıran yapı ise ftalosiyanini tanımlamaktadır. (Moser ve Thomas 1983).

Ftalosiyanın moleküllerinin en önemli özelliklerinden biri, çoğu teknolojik uygulama için ortak bir gereklilik olan yüksek ısı, kimyasal ve elektromanyetik kararlılıklarıdır. Bozunmadan yüksek vakum altında 500°C'ye kadar ısıtılabilirler. Oksitleyici olmayan asitlerin ve bazların etkisine direnirler ve optik olarak kararlıdır. Yüksek yoğunluklu elektromanyetik radyasyonu tolere ederler. Bununla birlikte, bu moleküllerin malzeme bilimi alanında istisnai bir rol oynamasını sağlayan en dikkat çekici özelliği, kimyasal çok yönlülüğüdür. Merkezi boşluğun azot atomlarına bağlı metalli ftalosiyaninlerin metal atomları, 70'ten fazla farklı element ile değiştirilebilmektedir (Şekil 1.2b). (Stillman ve diğ. 1989; McKeown 1998).

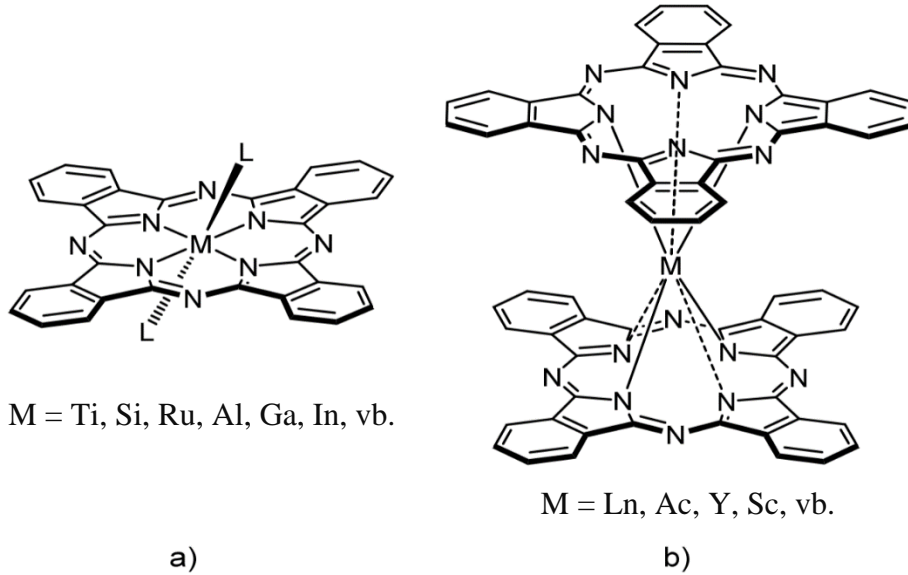


**Şekil 1. 3:** Tetrapirrol türevi içeren makrosiklik bileşikler

Ftalosiyaninler makrosiklik yapıya, metalin boyutuna ve oksidasyon durumuna göre dört kordinasyonludur. Ftalosiyaninlerin merkezine farklı metallerin eklenmesi ile daha yüksek koordinasyonlu, bir veya iki eksenli ligant ile kare piramidal, tetrahedral veya oktahedral yapılar ortaya çıkmaktadır (Şekil 1.4a). Ftalosiyaninlerin merkez iyonuna bir veya iki (alkali ortamlarda, aksiyel konumlara) klor, su ve piridin molekülleri dahil edilebilmektedir. Aktinit ve lantanit metalleri, iki

ftalosiyenin halkası arasında yer aldığı metalin, oktahedral koordinasyonlu sandviç tipi komplekslerini oluşturabilmektedir. (Şekil 1.4b). (Hanack ve diğ. 1988; Selçukoğlu ve Hamuryudan 2007).

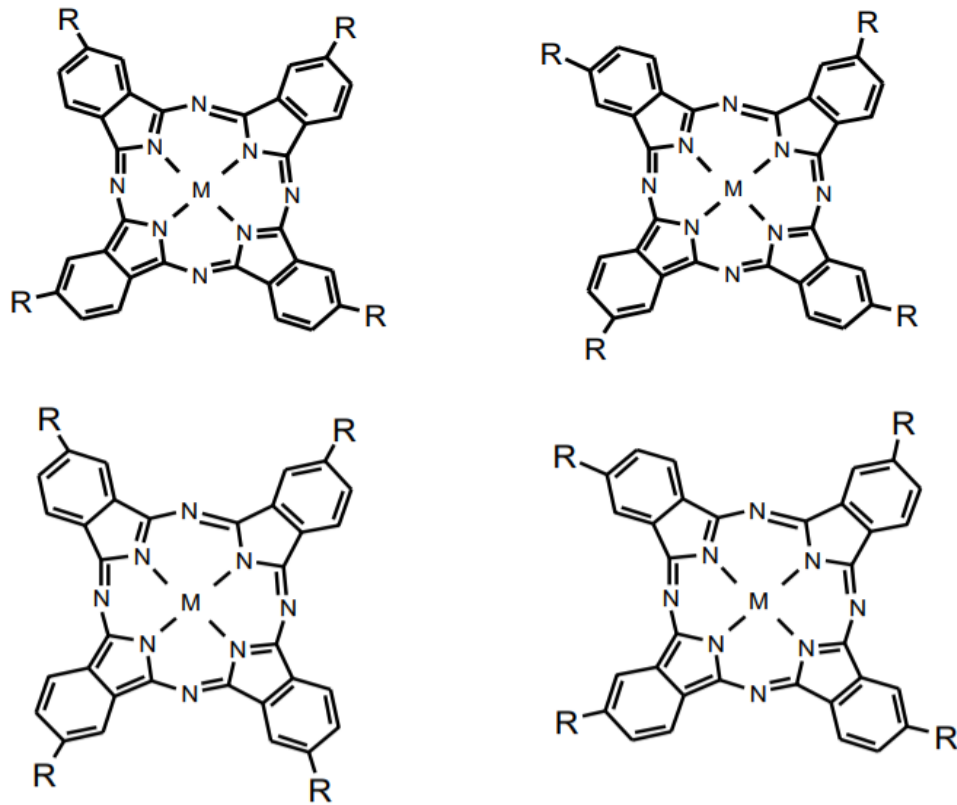
Ftalosiyenin bileşikleri sentezlenirken bazı yarımetaller de kaviteye dahil olarak farklı özelliğe sahip ftalosiyenler sentezlenerek bunlarla çalışma olanakları artmaktadır. Ftalosiyenin bileşikleri arasında subftalosiyenler (SubPc) ve süperftalosiyenler (SüperPc) bulunmaktadır. Subftalosiyenler  $B^{+3}$  gibi küçük iyonlarla merkezinde bor atomunun bulunduğu, süperftalosiyenler ise  $UO_2^{+2}$  gibi büyük iyonlarla merkezinde uranyumun bulunduğu yapılardır. (Geyer ve diğ. 1996; Rodriguez-Morgade ve diğ. 2008; Silver ve Jassim 1988; Fukuda ve Kobayashi 2004).



**Şekil 1. 4:** a) Aksiyal koordinasyonlu ftalosiyenler, b) sekiz koordinasyonlu ftalosiyenler

Başlangıç maddesi olarak 3-sübstitüe veya 4-sübstitüe ftalonitrillerin kullanılması durumunda, elde edilen tetra sübstitüe ftalosiyenler, Şekil 1.5'te gösterildiği gibi bazen kromatografik tekniklerle ayrılabilen veya ayrı olarak elde edilebilen dört yapısal izomerin simetrisi ile karışımları oluşabilmektedir. Bu durum tetra sübstitüe ftalosiyen bileşiklerinin okta sübstitüe ftalosiyen bileşiklerine göre daha yüksek çözünürlüğe sahip olmasını sağlamaktadır.

Süstitüe olmayan ftalosiyanimler, yüksek kaynama noktasına sahip aromatikler dışındaki çözücülerde (kinolin, klorobenzen,  $\alpha$ -klorobenzen, nitrobenzen veya güçlü mineral asitler, sülfürik asit gibi) büyük oranda çözümezler. Ftalosiyanimlerin yaygın organik çözücülerde veya sulu ortamda çözünlüğünü artırmak için, çok çeşitli süstitüentler ekvatoryal olarak makrosiklik yapının çevresine entegre edilebilir. Bu durum çözünlüğün artmasını sağlamakla beraber, bileşğin elektronik yapısını ve dolayısıyla elektronik özelliklerini değiştirmeye izin vermektedir (Selçukoğlu ve Hamuryudan 2007).



Şekil 1. 5: Tetra süstitüe ftalosiyanimlerin yapısal izomerleri

### 1.3 Ftalosiyanimlerin Sentez Yöntemleri

Ftalosiyanim, Şekil 1.6'da gösterildiği gibi ftalonitriller, izoindolinler, ftalimitler, ftalik asit ve anhidrit türevleri, 1,2-dibromobenzenler ve 2-siyanobenzamidler, 1,2-disüstitüe benzen tabanlı yapılardan tek basamaklı reaksiyonla elde edilmektedir. Ftalosiyanim sentezinde, süstitüentlerin doğasına ve makrosiklik yapıya yerleştirecek metale bağlı olarak, çok çeşitli reaksiyon koşulları

(sıcaklık, çözücü, baz ve katalizör seçimi) bulunmaktadır. Metal içermeyen ftalosiyanın ( $H_2Pc$ ) sentezi oldukça hafif, temiz ve doğrudan bir yöntemdir. Ftalonitrilin bir çözücü (örneğin 1-pentanol) içinde bir anhidro bazla (DBU, DBN veya  $NH_3$ ) ısıtılmasını veya bazik çözücü olarak N,N-dimetilaminoethanol (DMAE) kullanımını sonucu sentezlenmektedir. (Uchida ve diğ. 2002). Özellikle ilgi çekici olan, birincil alkollerle (genellikle n- veya izo-pentan-1-ol) siklotetramerizasyon için lityum, sodyum veya magnezyum alkoksitlerin kullanıldığı yöntemdir. Metal iyonları, asidik veya sulu çözelti ile  $H_2Pc$  oluşturmak üzere kolayca çıkarılmaktadır.

Bazı durumlarda uygun bir yöntem olarak metal içeren ftalosiyanın (MPc) sentezi, ftalonitrilin bir metal veya metal tuzu ile doğrudan ısıtılması sonucu oluşmaktadır. Bununla birlikte, yüksek sıcaklıklar gerektirdiğinden düşük termal kararlılığa sahip süstitüentler için uygun değildir. Ayrıca ftalonitrilin metal tuzu ile siklotetramerizasyonu, bir çözücü içinde gerçekleştirilebilir. Kinolin, DMF, 1-kloronaftalin, DMAE gibi bazı yüksek kaynama noktalı çözücüler özellikle kullanılır. Bu yöntemde yapılan bir değişiklikle, organik "süper bazlar" DBU ve DBN'nin metal bir tuz ve çözücü ile kullanılması birçok durumda iyi sonuçlar vermektedir. (Tomoda ve diğ. 1980).

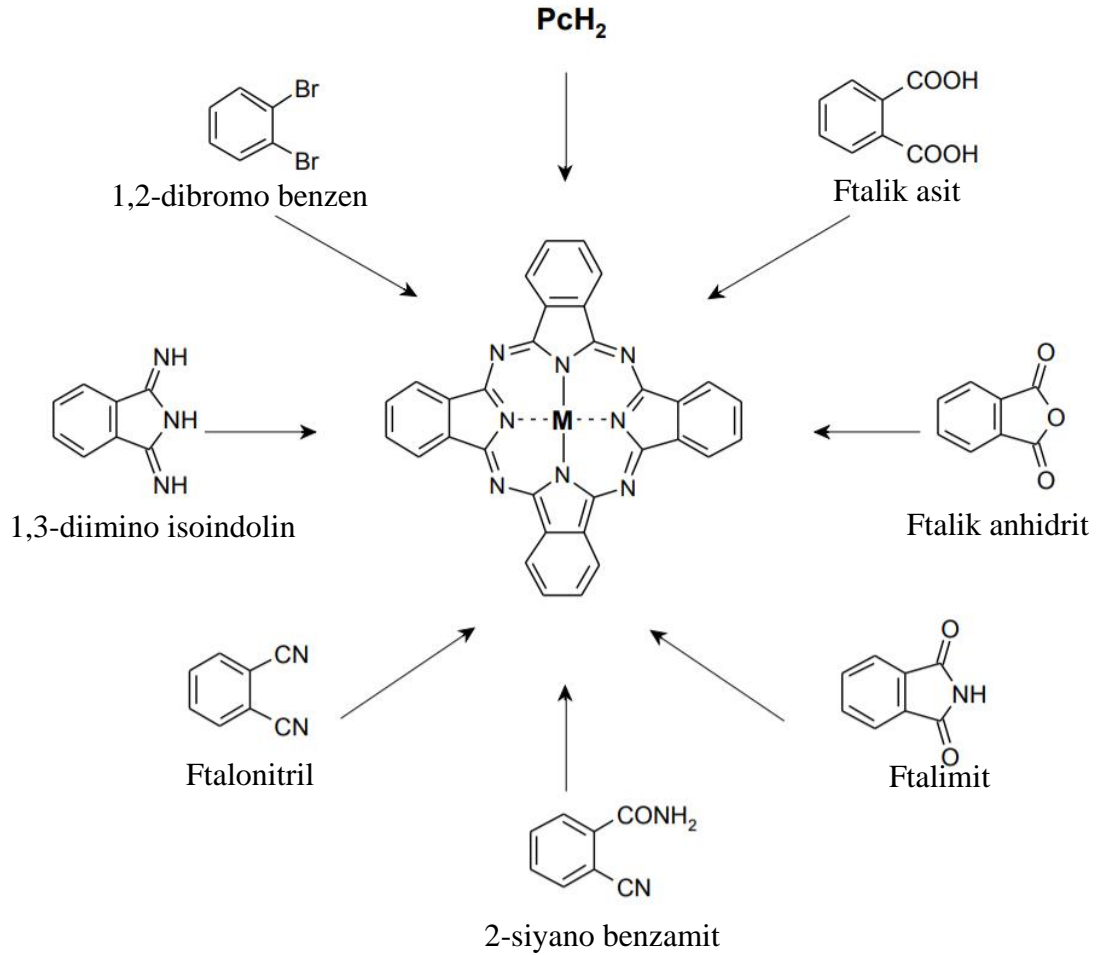
Katalitik miktarda sodyum metoksit varlığında ftalonitril ve amonyağın reaksiyonundan hazırlanan diimino izoindolinin, metal içeren ftalosiyanınların sentezleri için çok iyi bir öncü olduğu kanıtlanmıştır. (McKeown 2000).

Bir miktar 1,2-dibromobenzenden doğrudan bakır (II) ftalosiyanın elde etmek yaygın yöntemler arasındadır. Bu reaksiyon, dibromürün bakır (I) siyanür ( $CuCN$ ) ile DMF veya kinolin gibi uygun çözücü varlığında ısıtılması sonucu oluşmaktadır.

Tarihsel olarak ftalosiyanın sentezi için en uygun yöntemlerden biri, metal veya metal tuzu varlığında 2-siyanobenzamidin bir çözelti varlığında reaksiyona girmesi sonucu oluşmaktadır. Ancak bu yöntem çok az örnek ile sınırlıdır ve günlük laboratuvar uygulamalarında fazla ilgi görmemiştir.

Metal içermeyen ftalosiyanın bileşiğinin bir metal tuzu ile kompleksleşmesi genellikle temiz ve verimli bir reaksiyondur. Periyodik sistemdeki hemen hemen her metal, makro halkanın merkezindeki iki hidrojen atomunun yerini alabilmektedir.

Ayrıca ekvatoryal sübstitüentler birçok metale eklenebilmektedir. (Leznoff ve Lever 1989; Kobayashi ve diğ. 2011).



**Şekil 1. 6:** Metal içeren Ftalosiyeninlerin (MPc) sentezi

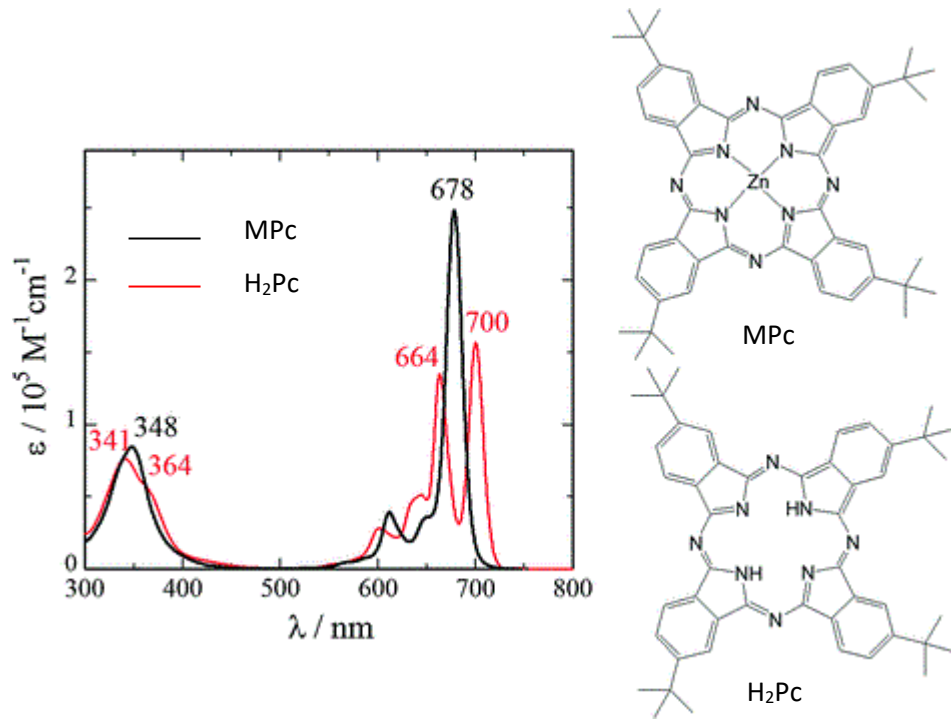
#### 1.4 Ftalosiyeninlerin Karakterizasyonu

Ftalosiyeninlerin yapılarının aydınlatılmasında UV-Vis (ultraviyole-görünür spektroskopisi), NMR (nükleer manyetik rezonans spektroskopisi), FT-IR (fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi) ve MS (kütle spektroskopisi) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ftalosiyeninler, yüksek düzeyde delokalize  $\pi$ -elektron sistemlerine sahip olmalarının yanı sıra aromatik 18  $\pi$  elektron sistemi ile doğrusal olmayan güçlü optik özellik sağlamaktadırlar.

### 1.4.1 UV-Vis Spektroskopisi

18  $\pi$  elektronlu konjuge kromofor sistemleri nedeniyle ftalosiyanimler, yaklaşık  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ lik yüksek bir sönme katsayısına (molar absorpsiyon) sahiptir. UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi, fotodinamik tedavide kullanılabilen ftalosiyanimlerin aktivitesi için çok önemli bir faktör olan fotoduyarlılaştırıcıların toplanmasını izlemek için ideal bir yöntemdir. Bu nedenle, ftalosiyanimlerin absorpsiyon özelliklerini anlamak çok önemlidir. (Gouterman 1978).

Ftalosiyanimlerin karakteristik özelliği olarak, güçlü ve geniş iki elektronik bandı olduğu iyi bilinmektedir. Yakın UV'deki B bandı ya da Soret bandı ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ), 320-370 nm arasında ve spektrumun kırmızı tarafındaki Q bandı ( $n \rightarrow \pi^*$ ) ise 600-700 nm civarında gözlenmektedir. (Şekil 1.7).



**Şekil 1. 7:** Metalli ve metallsiz ftalosiyanimlerin UV -Vis spektrumu (Isago 2015)

Bantların konumu, görünüşü ve yoğunluğu, moleküllerin agregasyonunun yanı sıra periferel ve periferel olmayan substitüentlere, metalleşme durumuna, çözücüye ve metalin türüne bağlıdır. Agregasyonun (üst üste birikme, yığılma) ftalosiyanimlerin fotofiziksel davranışı üzerinde doğrudan bir etkisi vardır, bu da

normalde aktif olan fotoduyarlılaştırıcıları kendiliğinden söndürme yoluyla etkisiz hale getirmektedir. Agregasyon ayrıca solvante bağlıdır. (Schutte ve diğ. 1993).

Simetrik olarak süstitüe edilmiş ftalosiyanınların dimerizasyonu, bant genişlemesinden Q ve B bantlarının maviye kaymasına ve ayrıca Q bandında ve bazen B bandında gözlemlenen bir bölünmeye kadar uzanan belirgin spektral değişikliklere yol açmaktadır. Dimerizasyon üzerindeki spektral etkinin kapsamı, halkaların yaklaşma yakınlığına, örtüşme pozisyonuna, halkaların eğim açısına, çevresel süstitüentlerin hacmine ve ilgili elektronik bantların sönme katsayısına bağlıdır.

Metalli ftalosiyanınların redoks reaksiyonlarında, reaksiyon tamamlandıkça renk tonunda göz alıcı değişikliklerle birlikte güzel renkli solüsyonların görünümü hâkim olmaktadır. Redoks kimyası hem halka hem de merkezi metali içerebilmektedir. Merkezi metalin indirgenmesi, genellikle yoğunlukta önemli bir değişiklik olmaksızın Q-bantının kaymasına sebep olmaktadır. (Leznoff ve Lever 1989).

#### **1.4.1 FT-IR Spektroskopisi**

Kızılötesi spektroskopisi (IR spektroskopisi), elektromanyetik spektrumun kızılötesi bölgesiyle, yani görünür ışıktan daha uzun dalga boyuna ve daha düşük frekansa sahip ışıkla ilgilenen spektroskopidir. Çoğunlukla absorpsiyon spektroskopisine dayanan bir dizi tekniği kapsamaktadır. Kimyasalları tanımlamak ve incelemek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu tekniğin yaygın kullanımı, Fourier transform kızılötesi (FTIR) spektrometresi cihazı ile yapılmaktadır. Kızılötesi spektroskopisi, moleküllerin yapılarına özgü belirli frekansları absorblaması gerçeğinden yararlanmaktadır. Bu absorpsiyonlar rezonans frekanslarıdır, yani absorblanan radyasyonun frekansı titreşen bağın veya grubun frekansıyla eşleşmektedir. (Barth 2007).

Ftalosiyanınların aromatik yoğunlaştırılmış benzen halkalarının IR spektrumları, en geniş germe ve eğilme titreşim bantları grubunu içermektedir. (Kazitsyna ve Kupletskaya 1971). Göreceli olarak düşük yoğunluklu C–H bağlarının



(3046–3060  $\text{cm}^{-1}$ ) germe titreşimleri ve orta ila çok düşük arasında değişen yoğunluklarda C–C titreşimleri 1580–1610  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmektedir. Metalli ftalosiyanınların C–H bağlarının düzlem dışı bükülme titreşimleri 720–770  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülmektedir. Azot köprüsü oluşturan C=N (mezoatomlar –N=) atomlarının gerilme titreşimleri 1620  $\text{cm}^{-1}$  civarında görülmektedir (Barth 2007).

Ftalosiyanınların benzen halkalarının esneme titreşimlerine karşılık gelen titreşim frekansları, ayrıca gerilme ve düzlem dışı bükülme titreşimlerinin frekansları, kompleks oluşturan metalin atom yarıçapından neredeyse bağımsızdır (Erdik 2007).

### 1.4.2 NMR Spektroskopisi

Son elli yılda, yaygın olarak NMR olarak adlandırılan nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, organik bileşiklerin yapısını belirlemek için en önde gelen teknik haline gelmiştir. Tüm spektroskopik yöntemler arasında, normal olarak tüm spektrumun tam bir analizinin ve yorumunun beklendiği tek yöntemdir. Kütle spektroskopisinden daha büyük miktarlarda numune gerekmesine rağmen, NMR tahribatsızdır ve modern cihazlarla bir miligramdan daha hafif numunelerden iyi veriler elde edilebilmektedir (Bersuker 2010).

Ftalosiyanınların yapılarını incelerken proton NMR ( $^1\text{H}$ -NMR) ve karbon NMR ( $^{13}\text{C}$  NMR) spektrumlarına bakılmaktadır.

### 1.5 Ftalosiyanınlarında Agregasyon

Kelime anlamı “yığılma” olan agregasyon, genellikle çözültideki moleküllerin bir ilişkisi olarak görülmektedir. Ftalosiyanınlarında agregasyon genellikle monomerden, dimer ve daha yüksek dereceli yapılara doğru ilerleyen halkaların eş düzlemlilik etkileşimi olarak bilinmektedir. Agregasyon sürecinin itici gücü, ftalosiyanın halkalarının  $\pi$  elektron sisteminin kovalent olmayan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. (Kadish ve diğ. 2000). Agregasyon eğilimi, sıcaklık, çözücü ve süstitüentler dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenir.

Agregasyon türleri, UV-Vis absorpsiyon spektrumunda, monomer yapıya ait 660–700 nm arasındaki Q–bandlarının maviye kaymasıyla birlikte (görünür bölgede piklerin kırmızı bölgeden, daha düşük dalga boylu mavi bölgeye kayması) ilave pikler ortaya çıkmakta ve kolayca ayırt edilebilmektedir. (Schutte ve diğ. 1993).

Suda çözünür ftalosiyanınların fotokatalitik olarak singlet oksijen üretme yetenekleri nedeniyle geniş çapta çalışmalar yapılmıştır. Singlet oksijen üretimi, fotoduyarlaştırıcının sulu bir ortamda monomerik durumda olmasını gerektirmektedir. Fotoduyarlaştırıcı ftalosiyanın moleküllerinde agregasyonu önlemek için yüzey aktif maddeleri kullanarak etkili bir yaklaşım sağlanmıştır. (Li ve diğ. 2000; Kadish ve diğ. 2000).

Agregasyon, öncelikle iki veya daha fazla molekül arasındaki çekici etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, agregasyonun azaltılmasında en belirgin etkilere sahip olacak çözücüler, agregasyon etkileşimlerini elimine edenler olmalıdır. DMF, DMSO veya piridin gibi daha yüksek bir dielektrik sabiti olan çözücülerin, boya molekülleri arasındaki  $\pi$ - $\pi$  etkileşimini görüntüleyebildiği birçok durumda gözlenmiştir. Suda karışabilen organik çözücülerin (DMF, piridin, alkoller) suda çözünür ftalosiyaninlere eklenmesi genellikle agrega oluşumlarını azaltma etkisine sahiptir. (Kadish ve diğ. 2000).

## 1.6 Ftalosiyanınların Kullanım Alanları

Genellikle mavi veya yeşil olan güzel renkleri, önemli kimyasal ve fotokimyasal stabiliteleri nedeniyle, ftalosiyanınlar dünya genelinde bir boya maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu maddeler boya ve pigment olarak önemli bir endüstriyel araç olarak kullanılmıştır. (Gregory 2000). 1987 yılında 45.000 ton üretim kaydedilmiştir. Ftalosiyanınlar, mürekkeplerde (tükenmez kalem, matbaa mürekkepleri vb.), plastik ve metal yüzeylerin renklendirilmesinde, kot ve diğer giysiler için boyarmaddelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlginç bir şekilde, bakır ftalosiyanın Almanya'da gıda boyası olarak ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kontakt lensleri renklendirmek için onaylanmıştır. (Leznoff ve Lever 1989).

Ftalosiyanimler, dar bant genişliği, mükemmel ısı dayanıklılığı, yarı iletken diyot lazerlerle uyumluluğu, kimyasal kararlılıklarının yanı sıra fotokimyasal stabilite gibi özelliklerine sahip olması nedeniyle, lazer optik kayıt ortamı olarak başarıyla kullanılmıştır. Özellikle uzun vadeli optik veri depolama (yani bir kez yazma, birçok kez okuma (WORM) diskleri) uygulamaları için ilgi çekici malzemelerdir (Emmelius ve diğ. 1989).

Elektrokromizm olgusu, bir elektrik alanının uygulanması üzerine malzemenin tersine çevrilebilir renk değişimini aktarmaktadır. Birçok ftalosiyanim bileşikleri elektrokromik özellikleri ile öne çıkmaktadır. Boya filmleri birçok renk üzerinde değiştirilebilmekte, bu da onları görüntüleme cihazları yapımı için faydalı kılmaktadır (Leznoff ve Lever 1989; Mortimer ve diğ. 2006).

Ayrıca ftalosiyanimler, petrol endüstrisinde (UOP) kükürt bileşiklerinin oksidasyonunda (Merox prosesi) katalizör olarak kullanım alanı bulmaktadır. Özellikle, petrol distilatlarındaki merkaptanların katalitik oksidasyonu için UOP tarafından büyük ölçekte kobalt kompleksi üretilmektedir. (Wöhrle ve diğ. 2004).

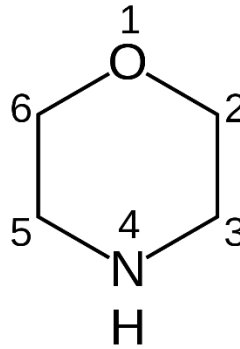
Metalli ftalosiyanimler, sıvı kristal ekranlar, gaz algılama, yakıt hücrelerinde elektrokataliz, enerji dönüşümü de dahil olmak üzere çeşitli potansiyel teknolojik uygulamalara sahiptir. Ayrıca, metalli ftalosiyanimler yaygın olarak lineer olmayan optik cihazların yanı sıra yazıcı ve fotokopi endüstrisinde fotokondüktörler olarak kullanılmaktadır. (Wöhrle ve Meissner 1991; Piechocki ve diğ. 1982; Rong-Yi ve diğ. 2006; Roberts ve diğ. 2009).

Fotodinamik terapi de (PDT), seçici hücre hasarına bağlı terapötik bir etki elde etmek için moleküler oksijen varlığında ışığa duyarlaştırıcı (fotoduyarlaştırıcı) bir ilaç ve ışık kombinasyonu kullanılmaktadır. PDT, radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel tedavilere alternatif olarak geliştirilmiştir. Fotoduyarlaştırıcı, ışıkla etkinleştirilmedikçe zararsızdır. Bu nedenle ışık, bir optik fiber aracılığıyla seçici olarak tümöre odaklanabilir, ardından önceden belirlenmiş bir alanda sağlanan fotoduyarlaştırıcı aktivasyonu ve hücre yıkımı sağlanır. PDT için geliştirilen ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılar arasında, ftalosiyanimler, spektrumun kırmızı bölgesindeki (640-710 nm) yüksek molar absorpsiyon katsayıları ( $\epsilon$  ca.  $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) nedeniyle özellikle dikkat çekmiştir. Bu durum aktive edici ışığın dokuya daha fazla nüfuz

etmesine izin vermektedir. Ftalosiyanın düşük toksisitesi, onları PDT uygulaması için umut verici kılmaktadır. Hem lipofilik hem de suda çözünür ftalosiyanınlar, PDT için aday olarak kabul edilmiştir. (Ochsner 1997; Rosenthal 1991; Henderson ve Dougherty 1992).

## 1.7 Morfolin Bileşikleri

Morfolin, altı üyeli heterosiklik bir bileşiktir. Tetrahidro-1,4- oksazin yapısına ve  $O(CH_2CH_2)_2NH$  kimyasal formülüne sahip organik bir kimyasal bileşik olan bu heterosiklik yapı hem amin hem de eter fonksiyonel gruplara sahiptir. (Şekil 1.7). Morfolin, 1935 yılında ABD'de ticari olarak temin edilmiş, farmakolojik ve endüstriyel uygulamadaki geniş uygulama alanı nedeniyle popüler bir heterosiklik çekirdek haline gelmiştir (Achari ve diğ. 2004).



Şekil 1. 8: Morfolin'in yapısı

### 1.7.1 Morfolin'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Morfolin higroskopik, zayıf bazik yapıya sahip yağlı ve uçucu bir sıvıdır. Karakteristik bir amin kokusu ile birlikte; erime noktası  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , kaynama noktası  $129\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'dir. Metanol, etanol, aseton, eterler ve alkol gibi birçok organik çözücüyle ve su ile karışabilir, ancak alkali çözücülerde sınırlı çözünürlüğe sahiptir. Isıtıldığında toksik azot oksitlere ayrılmakta ve güçlü oksitleyicilerle şiddetli reaksiyona girerek yangın tehlikesine neden olmaktadır (Lewis 2016).

Morfolin, hidrojen ile indirgeyici bir şekilde dietilen glikolün amonyaklanması, dietanolamin'in güçlü bir asit (oleum) ile dehidrasyonu ve bis (2-kloroetil) eterin fazla amonyak ile ısıtılması yoluyla hazırlanabilmektedir. Bisiklo amino eterin yanı sıra ikincil bir amin olarak bilinmektedir. 1,4-dioksanda yer alan oksijen atomunun, azot atomu ile yer değiştirdiği formdur.

Morfolinin eter özelliği tipik olarak etkisizdir. İkincil amin özelliği ise, çoğu kimyasal reaksiyonda yer almaktadır. Morfolin çok yönlü bir kimyasaldır. Reçineler, boyalar ve mumlar için bir çözücü olarak kullanılmaktadır. Alkil türevleri (örneğin N-metilmorfolin, N-etilmorfolin), poliüretan köpüklerin üretimi için bir katalizör olarak kullanılmaktadır. Morfolinin su ile benzer bir uçuculuğu bulunmaktadır. Korozyon inhibitörü olarak fosil yakıt ve buhar sistemlerinde pH ayarlama katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. En önemli kullanım şekli, aşağıdaki bileşikler hazırlamak için bir kimyasal ara madde olarak kullanılmasıdır:

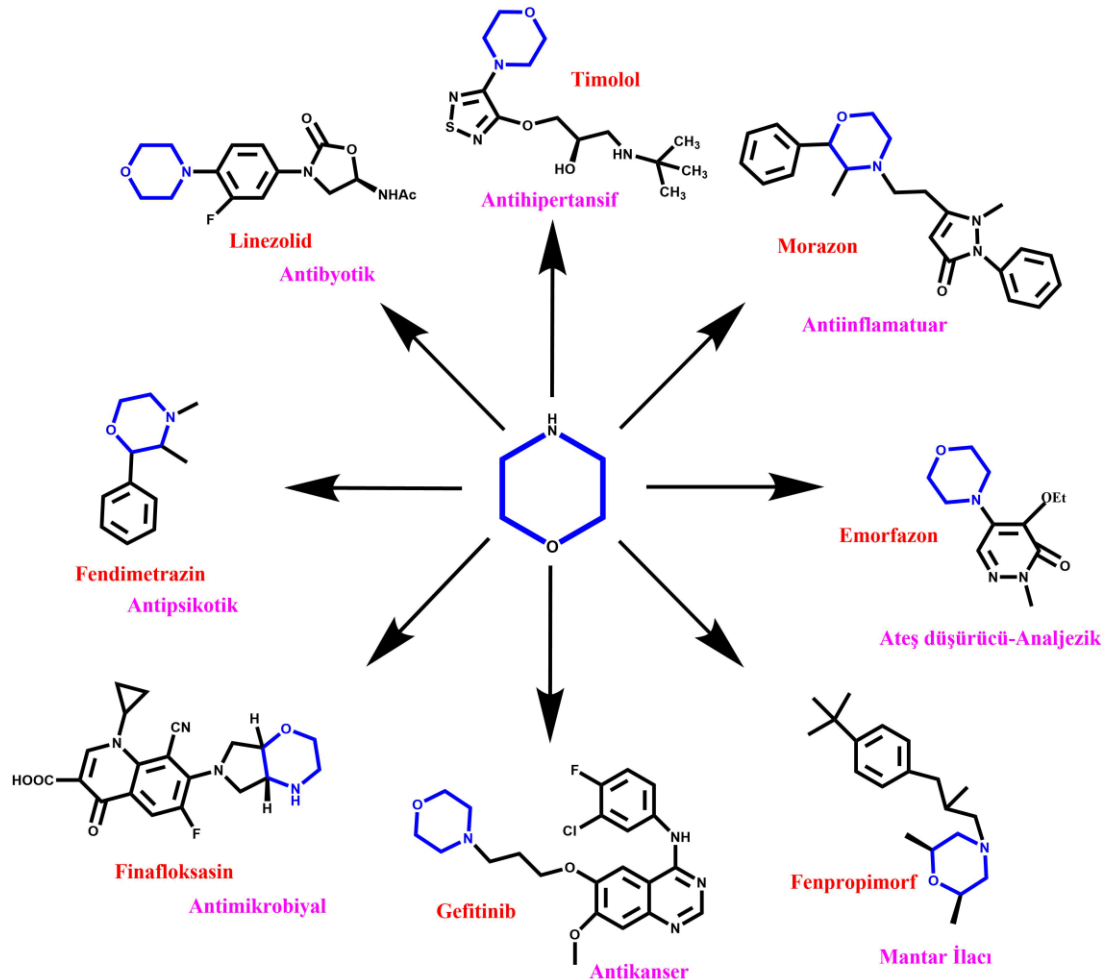
- Vulkanizasyon ve stabilizasyon için kauçuk kimyasalları olarak,
- Metalleri korozyona ve asit dumanlarıyla kararmaya karşı korumak için kazan suyu arıtma sisteminde ve sulu hidrolik sıvılarda korozyon önleyiciler olarak,
- Deterjan formülasyonlarında kullanım için klorlu ağartıcılara karşı stabil olan optik parlaticılar olarak,
- Tuvalet ve kozmetik ürünlerinde suya dayanıklı emülgatör veya plastikleştirici formülasyonu için yağ asidi tuzları olarak,
- Sülfonamid bakterisitler veya dezenfektanlar olarak,
- Saç kremi ve deodorant ürünleri için kuaterner morfolinyum tuzları olarak,
- İlaçlar (analjezikler, lokal anestezipler, antibiyotikler, antimikotikler ve anti-plaklar için) olarak kullanılmaktadır. (Dionisio ve diğ. 2018)

### **1.7.2 Morfolin'li Bileşiklerin Kullanım Alanları**

Morfolin türevi bileşikler, çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Morfolin türevleri yaygın olarak analjezikler, anti-enflamatuar, antikanser, antidepresan, HIV-proteaz inhibitörleri, antimikrobiyal, anti-viral ajanlar vb. olarak kullanılmaktadır. Endüstriyel uygulamalarda ise katalizör, korozyon

önleyici, ayırıcı madde, optik parlaticılar, kauçuk kimyasalları, balmumu emülgatörü ve yüzey aktif maddeler olarak görev yapmaktadır. (Şekil 1.9) (Kumari ve Singh 2020).

Büyük enzim ve hormonal inhibitör havuzunun morfolin halkasına sahip olduğu bildirilmektedir. Yani seçici norepinefrin inhibitörü (Burland ve diğ. 2011), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü kinaz inhibitörü, glukozidaze inhibitörü (Keldenich ve diğ. 2011), P38 MAP kinaz inhibitörü, fosfoinositidin-3-kinaz inhibitörü, FLT3 kinaz inhibitörü, üreaz inhibitörü, sistein proteaz inhibitörü, dopamin reseptör inhibitörü, seçici SV2 reseptör inhibitörü 5-lipooxygenase inhibitörü, A431, HS27, HT29, KV, K562 insan kanser hücresi büyümesini baskılayıcı inhibitörü vb. (Métro ve diğ. 2011; Lukas ve diğ. 2010; Sun ve diğ. 2009)



Şekil 1. 9: Morfolin halkası içeren bileşiklerin kimyasal yapıları (Kumari ve Singh 2020).

Farklı bir etki mekanizmasına sahip yeni morfolin türevlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Çeşitli morfolin türevlerinin antikanser aktivitesi, araştırmacılar tarafından geniş çapta araştırılmıştır. Ayrıca, morfolin grupları, kanser ilacı geliştirmede kanser seçici gruplar olarak yer almaktadır. Morfolin kısımları ile substitüe edilmiş birkaç ftalosiyanın rapor edilmiştir. PDT ile aynı ilkelere dayanan fotodinamik antimikrobiyal kemoterapi için bir fotoduyarlaştırıcı olarak morfolin grupları taşıyan MPC'nin etkinliği hakkında bir dizi araştırmalar mevcuttur. (Arshad ve diğ. 2019; Kourounakis ve diğ. 2020).

## **1.8 Kanser ve Kanser Tedavisi**

Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve bölünmesiyle oluşan, bazen metastaz yoluyla (kansere hücrelerinin birincil bölgelerden uzak bir organa yayılması) farklı vücut dokularına ulaşarak gelişimini sürdüren karakterize bir hastalıktır. Kanser gelişim sürecinde, klinik belirtilerin ortaya çıkması uzun zaman alabilmektedir. Bu, vücudun içinden veya dışından kaynaklanan zararlı molekülleri veya koşulları ifade eden, kanserojenlere maruz kalmanın bir sonucu olarak "kalıcı yeni karakterlerin" birikmesine sahip çok aşamalı bir süreçtir. Kanserojenlerin en yaygın örnekleri:

- Benzen, kepon ve asbest gibi kimyasallar,
- Aflatoksin B1 gibi mikrobiyal kanserojenler,
- Hepatit B ve insan papilloma virüsleri gibi virüsler,
- Radon gazı gibi iyonlaştırıcı radyasyon kaynakları.

Tedavi seçimi esas olarak hastalığın tipine, evresine ve ayrıca hastanın genel durumuna bağlıdır. Günümüzde, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, monoklonal antikor tedavisi veya bu yaklaşımların bir kombinasyonu gibi kanserlerin tedavisi için bir dizi tedavi bulunmaktadır. (Foulds 1954).

### **1.8.1 Radyoterapi**

İyonlaştırıcı radyasyon, radyoterapide kanser hücrelerinin genetik materyallerine zarar vermek veya öldürmek için kullanılmaktadır. Kanserli

hücrelerin büyümeye ve bölünmeye devam etmesini imkânsız hale getirmektedir. Radyasyon hem kanserli hem de normal hücrelere zarar vermesine rağmen, çoğu normal hücre iyileşebilmekte ve düzgün çalışabilmektedir. Bu nedenle, genellikle sağlıklı dokunun aralıklarla iyileşmesini sağlayan fraksiyonlar halinde verilmektedir. Sonuç olarak, radyasyon tedavisinin etkileri lokalizedir.

Radyoterapi, ameliyatı kolaylaştırmak ve tümörü küçültmek için ameliyat öncesi veya lokal nüks olasılığını azaltmak için ameliyat sonrası tedavi olarak verilebilmektedir. Hemen hemen her tip katı tümör, bazı lösemi ve lenfoma radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir.

Radyoterapinin potansiyel dezavantajları bulunmaktadır. Cilt yanıkları ve yara izi gibi ciddi yan etkilerin azaltılmasında elde edilen büyük gelişmelere rağmen, yorgunluk, lokal cilt değişiklikleri (kaşıntı, hassasiyet, şişme veya ağrı), bulantı ve kusma gibi yan etkiler birkaç hafta devam edebilmektedir. (Gray ve diğ. 1953).

### **1.8.2 Kemoterapi**

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok edebilen veya büyümelerini engelleyebilen antikanser ilaçların uygulanması yoluyla kanserin tedavi edilmesidir. Cerrahi veya radyoterapiden farklı olarak kemoterapi sistemiktir. Seçiciliği esas olarak ilaç moleküllerinin kanser hücreleri tarafından seçici olarak alınmasına dayanmaktadır. Genel olarak, kemoterapi hızla bölünen hücreleri etkilemektedir; kemoterapi ilaçları, örneğin DNA'nın çoğaltılması veya yeni oluşan kromozomların ayrılması gibi çeşitli şekillerde hücre bölünmesine müdahale edebilmektedir.

Ameliyat öncesi kemoterapi tümörün boyutunu küçültmek, tam cerrahi eksizyonu kolaylaştırmak için kullanılabilirken, cerrahi veya radyoterapi tedavisinden sonra nüks oranını azaltmak veya sağkalımını iyileştirmek için yardımcı olarak kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi, semptomları hafifletmek ve bir tedavi mümkün olmadığında ömrü uzatmak için de kullanılmaktadır.

Kemoterapi, özgüllük olmaksızın hızla bölünen tüm hücreleri hedef aldığından, özellikle yerine koyma oranı yüksek olan sağlıklı dokulara zarar verme



potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, tedavi sonrası çok sayıda yan etki ortaya çıkabilmektedir. Bunlar ağrı, ishal, kabızlık, ağız yaraları, saç dökülmesi, bulantı ve kusmanın yanı sıra kanla ilgili yan etkileri içermektedir. Kemoterapinin bir diğer dezavantajı ise ilaç direncinin ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, mümkün olan en iyi tedavi protokolünü seçmek özellikle önem taşımaktadır. (Dean ve diğ. 2005)

## **1.9 Fotodinamik Terapiye Giriş**

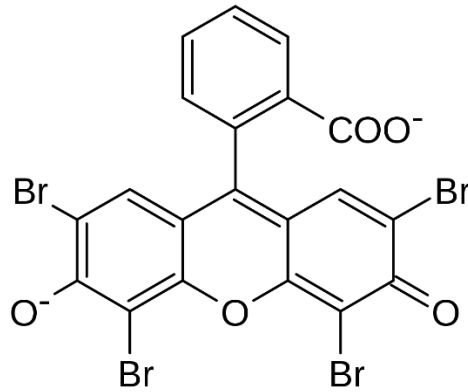
Fototerapi, belirli dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışınlarının, görünür ışınların ve yakın infrared (IR) ışınlarının tedavi amaçlı kullanıldığı uygulamalardır. Fototerapinin bir alt dalı olan fotodinamik terapi (PDT), görünür ışık veya yakın infrared ışık ile aktive edilmiş bir ilacın kombinasyonu kullanılarak kanserli ve diğer kötü huylu olmayan durumların tedavisi için nispeten yeni ve umut verici bir tedavi yöntemi olmaktadır. Işıkla aktive edilen ilaç genellikle fotoduyarlaştırıcı (fotosensitizer) olarak adlandırılmaktadır. PDT'de kullanılan ışık ve fotoduyarlaştırıcılar, kendi başlarına çok az veya hiç toksik etki oluşturmamaktadır. Sadece fotoduyarlaştırıcının ışıkla aktivasyonu, hedeflenen dokunun tahrip olmasına yol açan sitotoksik türlerin üretilmesine neden olmaktadır.

### **1.9.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi**

Işık, klasik olarak helyoterapi (güneş ışınları ile tedavi) olarak bilinmekte olup antik çağlardan beri birçok fiziksel ve zihinsel hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (McDonagh 2001). Eski uygarlıklarda vitiligo, sedef hastalığı, raşitizm, cilt kanseri ve psikoz gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde güneş ışığı kullanılmıştır (Epstein 1990). Eski kültürler güneşe tapıyorlardı ve güneşin birçok hastalığı iyileştirme gücüne sahip sağlık getiren bir tanrı olduğuna inanıyorlardı. Dünyanın her yerinde, güneş tanrılarına tapan kültürlere dair kanıtlar bulunmuştur. Fototerapi, Mısır, Çin, Yunanistan, Hindistan ve Roma gibi eski uygarlıklarda başlamış ancak yüzyıllar boyunca ortadan kaybolmuştur. Bu terapi biçimi 20. yüzyılın başlarında batı uygarlığında yeniden ortaya çıkmıştır. Arnold Rikli, Oscar

Raab, Niels Finsen ve Herman von Tappeine aracılığıyla yeniden keşfedilmiştir (Daniell ve Hill 1991).

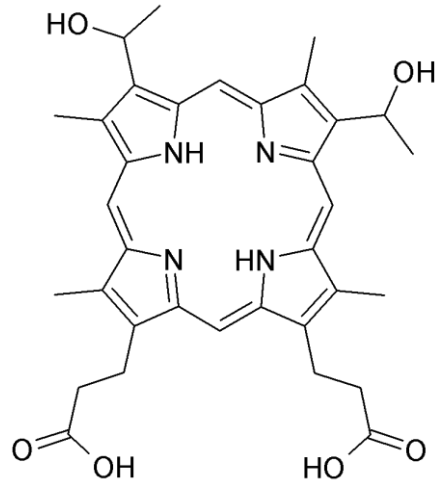
Işık ve kimyasalların etkileşiminin neden olduğu hücre ölümü ilk olarak yüz yıldan daha uzun bir süre önce Profesör Herman von Tappeiner'in Oscar Raab adlı bir Alman tıp öğrencisi tarafından bildirilmiştir. (Raab 1990). Fotodinamik tedavinin (PDT) tıbbi uygulaması ilk olarak 1903 yılında bazal hücreli karsinomları (BCC'LER) tedavi etmek için hafif ve topikal olarak uygulanan eozin kombinasyonunu kullanan von Tappeiner ve Jesionek tarafından tanımlanmıştır. Von Tappeiner, Jesionek adlı bir dermatologla iş birliği içinde bu keşfi cilt kanserlerini, eozin ve beyaz ışık kombinasyonu ile tedavi etmek için kullanmıştır ve bu terapi ile faydalı bir etki sağlamıştır. (Şekil 1.10). Ayrıca fotosensitizasyon reaksiyonlarında oksijen ihtiyacını göstermeye devam etmiş ve 1907'de bu olguyu tanımlamak için “fotodinamik etki” terimini kazandırmıştır. (Jesionek ve von Tappenier 1903).



**Şekil 1. 10:** Fotodinamik terapide kullanılan eozin'in yapısı

Von Tappeiner ve Jesionek'in bu erken çalışmasının ardından, yaklaşık 60 yıl sonrasına kadar PDT'nin klinik terapötik uygulamaları üzerine çok az araştırma yapılmıştır. 1960 yılında Mayo Clinic'teki araştırmacılar, hematoporfirin enjeksiyonunun neoplastik lezyonların floresansa yol açtığını gözlemlemişlerdir. Bu keşfin ardından kanserli dokuyu hedeflemek için tasarlanmış yeni fotoduyarlaştırıcılar geliştirilmiştir. Bunlar arasında, “hematoporfirin türevi” (HPD) adı verilen bir porfirin türevinin, ana hematoporfirin veya diğer porfirinlere kıyasla üstün lokalize edici ve ışığa duyarlı özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (Lipson ve Baldes 1960; Lipson ve diğ. 1961) (Şekil 1.11). Tümör taşıyan hayvanlar üzerinde yapılan sistematik çalışmalar, 1972'de Lancet'te Diamond ve arkadaşlarının dönüm

noktası olan bir makalesinin ardından 1970'lerin ortalarında başlamıştır (Diamond ve diğ. 1972). Burada yazarlar hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak deneysel bir sıçan gliomasında hematoporfirin ışık aktivasyonunun etkisini incelemiştir. Her iki durumda da “*in vitro* ortamda ve tümör nekrozunda” %100 hücre ölümü gözlemlenmiş, *in vivo* ortamda büyüme baskılanması ile önemli tedavi etkileri bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, PDT'nin beyin tümörlerinin tedavisine yeni bir yaklaşım sunduğu sonucuna varmışlardır. Bu önemli buluşun ardından PDT'yi gelişen bir klinik araç olarak geliştirmek için birçok öncü araştırma yapılmıştır. Bu çabalar arasında, Dougherty ve Roswell Park Kanser Enstitüsü'ndeki iş arkadaşları tarafından 1975'te HPD ve kırmızı ışığın bir kombinasyonu kullanılarak gözetilen hayvanlarda ilk başarılı tam tümör kürü (Dougherty ve diğ. 1975) ve İngiltere'deki St. Mary's Hastanesi'nde ürolog olan Kelly'nin HPD-PDT yöntemi ile farelere yerleştirilen insan mesane tümörlerinin yaklaşık %100 yok olduğunu gösteren çalışmaları dikkat çekmektedir (Kelly ve diğ. 1975). O zamandan beri insanlarda PDT'nin birkaç büyük ölçekli klinik çalışması, cilt, mesane, ağız boşluğu, bronş, özofagus, baş ve boyun, beyin ve rektum kanserini tedavi etmek için HPD de dahil olmak üzere farklı fotoduyarlaştırıcılar kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Dougherty ve diğ. 1998; Ackroyd ve diğ. 2001).



**Şekil 1. 11:** Hematoporfirinin kimyasal yapısı

Raab'ın orijinal gözlemlerinden neredeyse bir yüzyıl sonra, PDT'nin klinik potansiyelinin gerçekleştirilmesinde büyük adımlar atılmıştır. 1993 yılında, HPD'nin rafine ve saflaştırılmış bir formu olan Photofrin® (porfimer sodyum), Kanada Sağlık Ajansı tarafından tekrarlayan yüzeysel papiller mesane kanseri PDT için

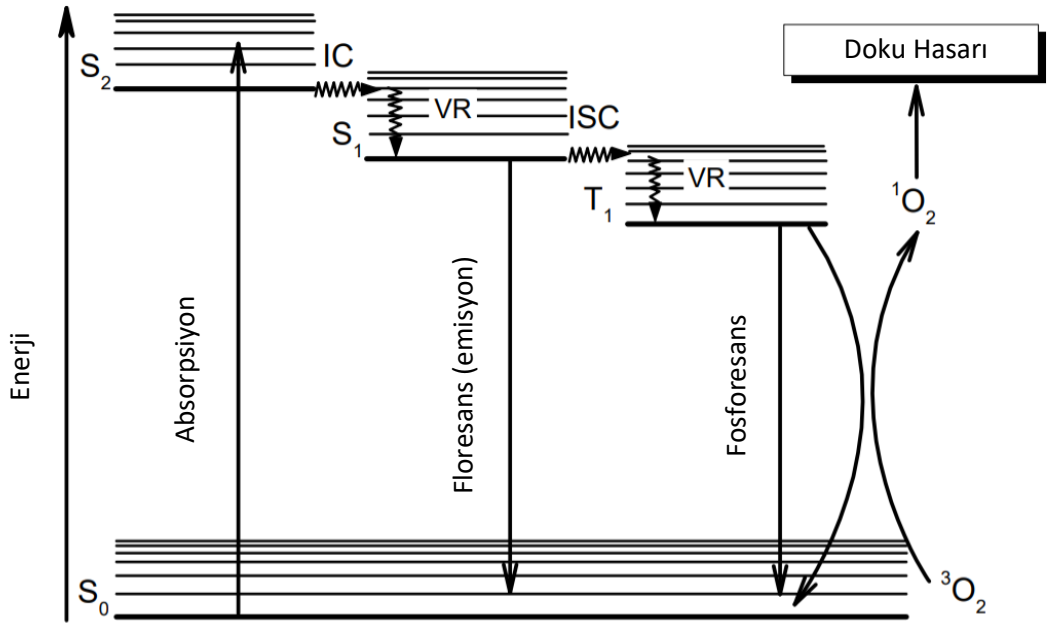
onaylanmıştır (Huang 2005). PDT'nin dünyadaki ilk resmi onayı PDT tarihinin bir kilometre taşı niteliğinde olmuştur. Bir sonraki büyük atılım, Photofrin'in® 1998 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından özofagus ve akciğer kanseri tedavisi için kabul edilmesiyle gerçekleşmiştir. PDT mikrobiyolojideki kökenlerine geri dönmekte ve mikroorganizmaları yok etmek için alternatif bir tedavi sunmaktadır (Dolmans ve diğ. 2003; Juzeniene ve diğ. 2007).

### 1.9.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması

Fotodinamik terapi (PDT), seçici hücre hasarına bağlı terapötik bir etki elde etmek için moleküler oksijen varlığında fotoduyarlaştırıcı (fotosensitizer) bir ilaç ve ışık kombinasyonu kullanılmaktadır. (Hopper 2000). PDT'nin temeli, hedef doku hacminde toksik fotokimyanın başlatılmasına dayanmaktadır. Bu durum, iki adımın kombinasyonunu içermektedir; birincisi, bir fotoduyarlaştırıcının enjeksiyonu ve ardından duyarlaştırıcı tarafından emilimi için uygun olan hedef dokunun belirli bir dalga boyunda (genellikle 600 nm'den büyüktür), ışık varlığında moleküler oksijenden reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşması ile parlama oluşturmasını içermektedir. (Soares 2011). PDT'nin altında yatan biyolojik mekanizmalar fotoduyarlaştırıcının doğasına, dokudaki dağılımına, hücre içi lokalizasyon bölgelerine ve diğer parametrelere göre değişebilse de PDT'nin neden olduğu hasarda yer alan birincil fotokimya olayı, tüm fotoduyarlaştırıcılar için benzer olmaktadır. (Bonnett 2000).

Şekil 1.12, bir molekülün uygun enerjiyle bir fotonu soğurmasından sonra meydana gelebilecek bazı süreçleri göstermektedir (Xu ve Wang 2006). İlk adım, molekülün temel elektronik durumundan ( $S_0$ ) uyarılmış singlet durumuna, genellikle  $S_1$ 'e yükseltilmesi olayıdır. Sonuç olarak, bu elektronik geçiş, çekirdeklerde önemli bir yer değiştirmeye neden olmadan gerçekleşmektedir. Molekül daha yüksek bir uyarılmış singlet hale (örneğin  $S_2$ ) yükseltilirse, titreşimsel olarak uyarılmış bir  $S_1$  ( $S_1^v$ ) durumuna hızlı bir iç dönüşüm (IC) geçirmektedir. Bu süreci,  $S_1^v$ 'in çözücü molekülleri ile çarpışma yoluyla fazla enerjisini kaybettiği hızlı bir titreşim gevşemesi (VR) takip etmektedir.  $S_1$  durumunun en düşük, sıfır noktalı titreşim seviyesinden ( $S_1^0$ ), molekül radyasyon emisyonu (floresan) veya dahili dönüşüm

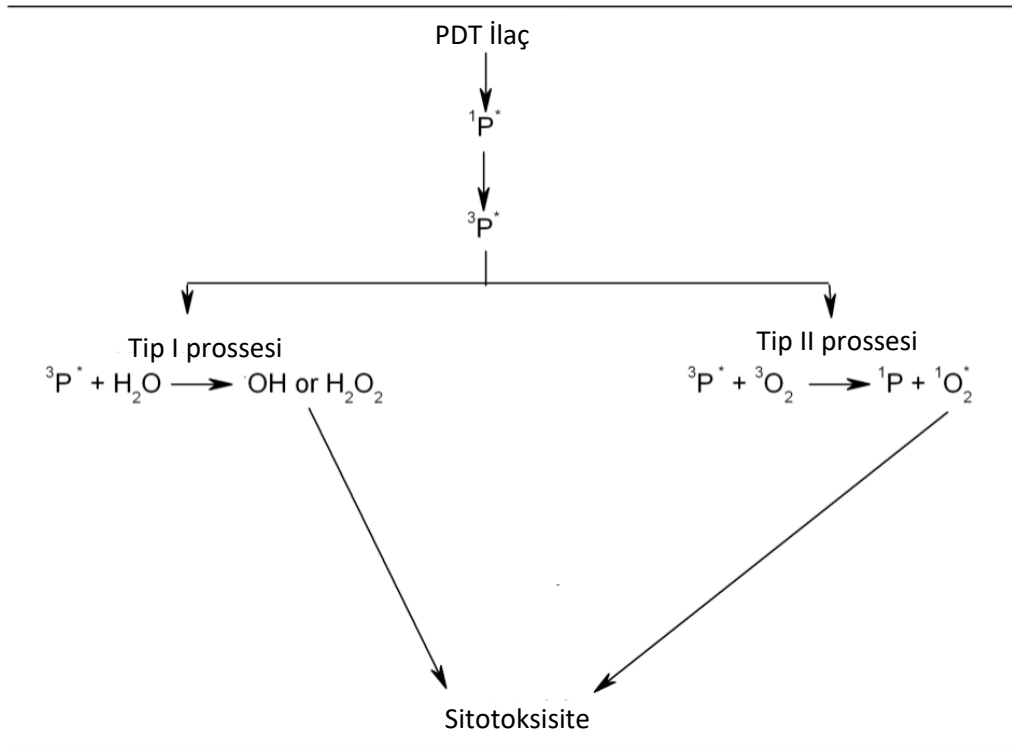
yoluyla temel durumuna geri dönebilmektedir.  $S_1^0$ 'den uyarılmış triplet duruma ( $T_1^V$ ) geçiş, sistemler arası geçiş (ISC) adı verilen başka bir radyasyonsuz işlemle de gerçekleşebilmektedir. Fosforesans olarak bilinen bir ışınımsal geçişle birlikte, molekülü  $T_1^0$ 'den temel duruma geri getirebilmektedir (Sharman ve diğ. 2000). PDT'de, genellikle uyarılmış triplet durumun uzun ömrünün, fotoduyarlaştırıcının sitotoksik türler üretmek üzere çevreleyen moleküllerle etkileşime girmesi için yeterli zamana izin verdiği inaniılmaktadır. Bu nedenle, fotosensitizerin ( $^3P^*$ ) uyarılmış triplet durumunun söndürülmesi, fotodinamik hasarları indükleyen ana işlem olarak kabul edilmektedir (Gündüz 2005; Sharman ve diğ. 2000; Ochsner 1997).



Şekil 1. 12: Jablonski Diyagramı

$^3P^*$ 'nin, tip I ve tip II reaksiyonları olarak bilinen biyo moleküllerle reaksiyonu için önerilen iki mekanizma bulunmaktadır. Bir tip I işleminde fotoduyarlaştırıcı, yüksek oranda serbest reaktif radikaller üretmek için çözücü veya bir substrat molekülü varlığında elektron/hidrojen transferi ile reaksiyona girmektedir. Şekil 1.13'te, hidroksil (OH) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) radikalini oluşturmak için su ile reaksiyonu göstermektedir. Bununla birlikte, bir tip II reaksiyonu, enerji transferi yoluyla singlet oksijen ( $^1O_2$ ) olarak bilinen elektronik yoluyla uyarılmış bir oksijen durumu üretmektedir. Hücre ve doku seviyelerinde,

PDT'de üretilen OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve <sup>1</sup>O<sub>2</sub> gibi reaktif oksijen türleri (ROS), tümör hücrelerini doğrudan öldürerek, tümör damar sistemine zarar vererek veya tümör büyümesine karşı bir bağışıklık tepkisini aktive ederek tümör yıkımına neden olabilmektedir (Foote 1991; Dougherty 1998). Hem tip I hem de tip II süreçleri ROS üretimine katkıda bulunmakta ve bu katkıları kullanılan ışığa duyarlı ilaca, ilaç konsantrasyonuna ve oksijene bağlı olmaktadır (Dolmans ve diğ. 2003). Bununla birlikte, genellikle <sup>1</sup>O<sub>2</sub>'nin PDT'de üretilen en önemli ROS olduğuna ve tip II sürecinin ana yol olduğuna inanılmaktadır (Krinsky 1974; Weishaupt ve diğ. 1976).

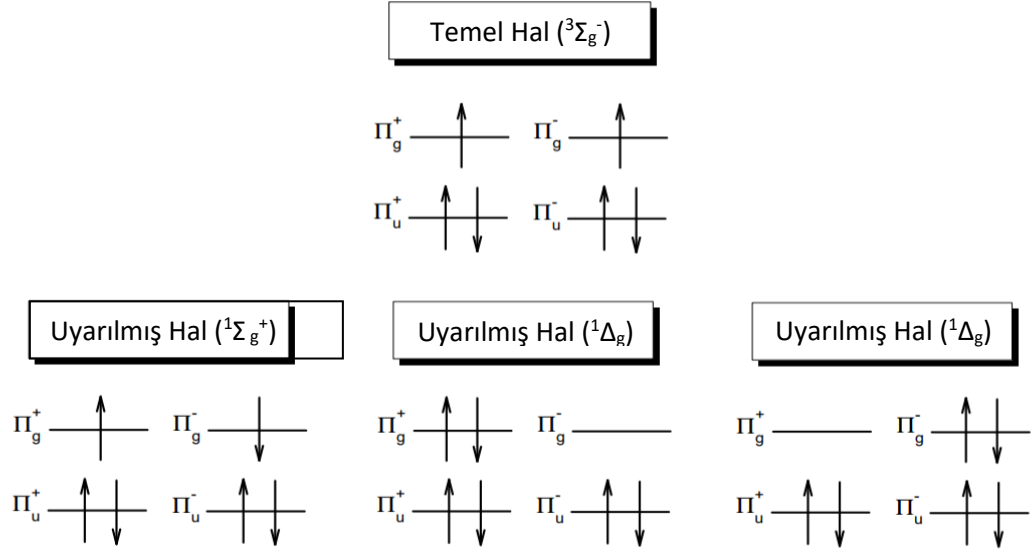


**Şekil 1. 13:** Fotodinamik fotooksidasyon mekanizması (Prasad 2003).

### 1.9.3 Singlet Oksijen

Moleküler oksijen dünyadaki en önemli maddelerden biridir; tüm yaşam süreçlerinde yer almaktadır. Büyük ölçüde, oksijenin özel doğası <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub> ve <sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup> olmak üzere iki düşük seviyede uyarılmış singlet durumunun varlığından gelmektedir. Şekil 1.14, bu iki durumun elektron doluluğunu göstermektedir. Oksijen molekülü temel halde triplet, uyarılmış halde ise singlet durumunda olmaktadır. Yoğunlaştırılmış ortamda, daha yüksek enerji durumu hızlı bir şekilde <sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>'den <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub>'ye (yani singlet

oksijene) dönüştürülmektedir.  $^1\text{O}_2$  uzun bir ömre ve düşük bir enerji düzeyine sahip olduğundan, birçok önemli fotoprosesste aktif tür olmaktadır (Wilkinson ve diğ. 1993).



**Şekil 1. 14:** Oksijen molekülünün temel ve uyarılmış haline ait molekül orbital diyagramı

Biyolojik membranlar, PDT tedavisini takiben tümör hücrelerinde fotomodifikasyon için anahtar hedefler olmaktadır. Fosfolipitler, proteinler ve kolesterol dahil olmak üzere hücre zarlarının hemen hemen tüm bileşenleri  $^1\text{O}_2$  ile kolayca oksitlenmektedir. Doymamış lipidler oksitlenebilmektedir. Ürünler daha sonra serbest radikallere parçalanabilir ve diğer doymamış lipidlerin zincir oksidasyonunu başlatabilmektedir. Membran proteinlerinde tirozin, triptofan, histidin, metionin ve sistein savunmasızdır (Valzeno 1987) ve protein peroksitleri de serbest radikaller oluşturmak üzere ayrışabilmektedir. (Kessel 1984; Wilkinson ve diğ. 1995).

#### 1.9.4 Fotoduyarlaştırıcılar

Fotoduyarlaştırıcılar (PS), fotodinamik terapide kritik unsurdurlar. Kanseri tedavi etmek için ideal bir fotoduyarlaştırıcı aşağıdaki gereksinimleri karşılamalıdır:

- Kısa süre zarfında kanserli veya tümörlü dokularda seçici olarak birikme yeteneğine sahip olmalı,
- Minimum karanlık toksisiteye sahip olmalı ve ışık varlığında sitotoksik olmalı,
- Maksimum kararlılığa sahip olmalı,
- Doku optik penceresinde önemli ölçüde emilim göstermeli,
- Yüksek miktarlarda ROS ve singlet oksijen üretimi olmalı
- Yüksek kuantum verimine ve uzun ömürlü triplet duruma sahip olmalı,
- Vücuttan kolay ve hızlı bir şekilde atılmalı (Sharman ve diğ. 1999; Dougherty ve diğ. 1998; Bonnett 1995; Castano ve diğ. 2004).

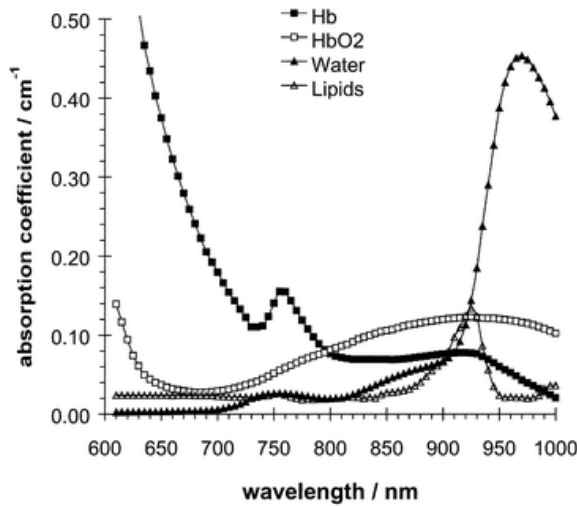
Bir asırdan fazla bir süre önce, eozin ilk olarak epilepsi ve cilt tümörlerini tedavi etmek için fotoduyarlaştırıcı olarak kullanıldı (Jesionek ve von Tappenier 1903). Bununla birlikte, uygun duyarlaştırıcıların ve ışık kaynaklarının olmaması, PDT'nin o dönemde klinik olarak kullanılmasını imkânsız hale getirmiştir. 1970'li yıllarda hematoporfirin (Hp) ferrik iyonsuz türevi ve saflaştırılmış formu porfimer sodyumun (Photofrin®) kullanıma sunulmasıyla durum değişmiştir. İnsanlarda ilk büyük başarılı Hp aracılı PDT tedavisi 1978'de Dougherty ve diğ. tarafından bildirilmiştir. Tedavi edilen tüm tümörlerin yanıt verdiği bulunmuştur (Dougherty ve diğ. 1978). Photofrin®, 1995 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış ve Kanada, Hollanda, Japonya, Fransa ve İtalya gibi ülkelerden spesifik tümörlerin tedavisi için onay almıştır (Macdonald ve Dougherty 2001). Bununla birlikte, Hp ve ticari varyantları Photofrin®, Photosan®, Photogem® ve Photocarcinorin® dahil olmak üzere "birinci nesil fotoduyarlaştırıcı" kullanımı iki önemli dezavantajı nedeniyle seçilen tümörlerle sınırlı kalmıştır. Dezavantajlarının ilki; PDT'yi takiben deride şiddetli, uzun süreli ve genelleştirilmiş fototoksik reaksiyonlar geliştirme potansiyeline sahip olmasıdır. İkincisi ise; karmaşık ve değişken karışım formlarda olması ve tek bir aktif bileşeni izole etmek mümkün olmamasıdır (Bonnet 1995).

Photofrin®'den Photofrin®'den daha iyi PDT ajanları oluşturmak için birçok yeni bileşik sentezlenmiştir. 1990'larda, 5-aminolaevulinik asit (ALA) ve metil esteri (metil aminolaevulinat (MAL)), benzoporfirin türevleri, ftalosiyanimler, klorinler ve



porfizenler dahil olmak üzere birkaç “ikinci nesil fotoduyarlaştırıcı” geliştirilmiştir. Bu sentetik boyaların kimyasal olarak saf, yüksek verimli, seçici ve güvenli olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, bu bileşiklerin cilt bakımından ışığa duyarlılığı kısa bir süre sürmektedir. ALA (Levulan®) 1999 yılında kanserli lezyonların tedavisi için onaylanmıştır. ALA'nın metil esteri (Metivx®) 2001 yılında BCC ve aktinik keratoz tedavisi için onaylanmıştır. Aynı yıl mTHPC (temoporfin, Foscan®) baş boyun kanseri tedavisi için onaylanmıştır (Dolmans ve diğ. 2003; Triesscheijn ve diğ. 2006).

PDT'nin klinik etkinliği, kullanılan ışık kaynağının dalga boyuna da bağlıdır. Dokuya ışık penetrasyonu, ışığın saçılması ve absorpsiyonu ile sınırlıdır. Işığın dalga boyunun bir fonksiyonu olarak dokuya nüfuz etme derinliği Eichler ve diğerleri tarafından ölçülmüştür (Eichler ve diğ. 1977). Bu çalışmaya göre, halihazırda kullanılan fotoduyarlaştırıcıların çoğunun aktive olduğu 630 ile 690 nm arasındaki dokuda ışık penetrasyon derinliği 1-2 mm mertebesindedir (Eichler ve diğ. 1977). Bununla birlikte, ışığın doku tarafından zayıflaması, ~700 nm ila ~930 nm dalga boyu aralığında çok daha zayıftır (Şekil 1.15) (Taroni ve diğ. 2003). Bu nedenle, PDT verimliliğini artırmaya yönelik yaklaşımlardan biri, yakın kızılötesi (yakın IR) ışığa duyarlı yeni fotoduyarlaştırıcılar geliştirmektir.



**Şekil 1. 15:** Dört ana doku bileşeninin ışık absorpsiyonu: 600-1000 nm spektral aralığında deoksihemoglobin (Hb), oksihemoglobin (HbO<sub>2</sub>), su ve lipidler. (Taroni ve diğ. 2003).

## 1.10 Moleküler Doking Yöntemi

Modern ilaç keşfinde moleküler doking, protein–ligand veya protein-protein bağlanmasında ve bu yapıyı ölçmek için şekil ve elektrostatik etkileşimler kullanarak bir protein reseptörüne veya enzime bağlandığında ligandın yönünü tahmin etmede önemli bir rol oynayan yöntemdir. Birçok protein insan, hayvan ve bitki hastalıklarının tedavisinde önemli biyoaktif ajanların hedefi olmaktadır. Biyolojik olarak ilgili küçük moleküller ve protein hedefleri arasındaki ilişki, protein fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Moleküler doking, bir kompleks oluşturmak üzere bir araya getirildiklerinde bir molekülün diğerine göre en uygun konumunu bulmak için bir araç görevi görmektedir. Yapıya dayalı ilaç tasarımında ve protein yapılarının ve işlevlerinin araştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (Weill ve diğ. 2014; Silverman ve Holladay 2014).

Bu yöntem, ilaç keşfinde ve tıbbi kimyada moleküler tanıya ilişkin öngörüler sağlamaktadır. Hedef proteinlerin bağlanma bölgesindeki küçük moleküllerin davranışını karakterize etmemize aynı zamanda temel biyokimyasal süreçleri aydınlatmamıza olanak tanıyan yöntemdir. Doking, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Keşfinin (CADD) ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (McConkey ve diğ. 2002).

Doking işlemi iki temel adımı içermektedir; ligand konformasyonunun yanı sıra bağlanma afinitesinin bu bölgelerdeki konumuna ve yönelim tahmininin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bağlanma işleminden önce bağlama bölgesinin yerini bilmek verimliliği önemli ölçüde artırmaktadır (Tunca 2014).

Son yıllarda, onlarca etkili doking yöntemi öne sürülmüş olup bu yöntemleri geliştirmeye yönelik çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Bu yaklaşımların en büyük dezavantajı, protein- bileşik kompleksinin 3D yapısı hakkındaki bilgilerin, proteinlerin ve bileşiklerin sekans bilgilerine kıyasla sınırlı olmasıdır. Bu nedenle veri tabanlı bir yaklaşım, protein- ilaç tanıma konusundaki artan bilgi zenginliğinden yararlanabilir. Yapı destekli ilaç tasarımının yapısal özelliklerinin ve inhibitörlerle etkileşimlerinin incelenebilmesi gibi kolaylığı da bulunmaktadır. Doking yönteminin zaman tasarrufu sağlaması ilaç tasarımlarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (Hernández-Santoyo ve diğ. 2013).

## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 2.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Reaksiyonlarda kullanılan kimyasalların ve çözücüler; Trietilen glikol, potasyum tersiyerbütoksit, propargil bromür, Tetrahidrofuran (THF), magnezyum sülfat, diklorometan, trietilenamin, metansülfonil klorür, hidroklorik asit, sodyum iyodür, aseton, sodyum tiyosülfat, morfolin, silikajel, sodyum karbonat, 3-merkaptol-1-propanol, DMF (N,N'-Dimetilformamit), kloroform, petrol eteri, metanol, metansülfonilklorür, hekzan, sodyum azit, asetonitril, tert-bütonol, sodyum-L-askorbat, bakır (II) asetat mono hidrat, DBU (1,8- diazabisiklo [5.4.0] undek-7-en), çinko asetat, n-pentanol, eter, mavi ve siyah bant süzgeç kâğıdı Merck, Fluka, Aldrich, Alfa Aesar ve Isolab firmalarından temin edilmiştir. Çözücülerin saflaştırma işlemleri standart yöntemlere göre yapılmıştır (Perin ve Armarego 1988).

### 2.2 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi : Perkin-Elmer UATR Two Spectrometer.

UV-Vis Spektrofotometresi : Shimadzu UV-1601 UV-VIS Spectrophotometer

NMR Spektrometresi : Agilent Technologies 400 MHz

Kütle Spektrometresi : Thermo Scientific LC-MS/MS

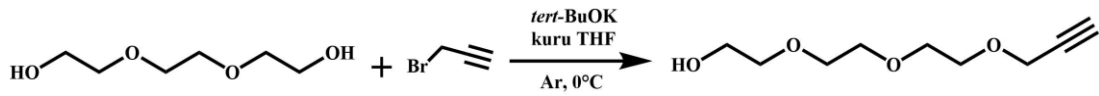
Bruker microflex LT MALDI-TOF MS

Elementel Analiz : Costech Elementel Analiz, ESC 4010

## 2.3 Morfolin Grupları Taşıyan Suda Çözünebilir Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentezi

### 2.3.1 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etanol (1) Eldesi

250 mL'lik üç boyunlu kriyostat hücre sine trietilen glikolün (60 mmol; 9 g; 8.1 mL) 100 mL kuru THF'teki çözeltisi eklendi. Çözeltiye argon gazı altında ve 0 °C'de potasyum tersiyerbütoksit (7.08 g; 60 mmol) ilave edildi. Damlatma hunisine propargil bromür (72 mmol; 8.02 mL) eklenerek reaksiyon karışımı yarım saat karıştırıldıktan sonra aynı sıcaklıkta propargil bromür damla damla ilave edildi. Damlatma bittikten sonra 0 °C'de 15-20 dakika daha karıştırıldı. Ardından kriyostat oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı balona aktarıldı ve çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Kalan kalıntı üzerine saf su (200 mL) ilave edilip organik madde diklorometan (4x50 mL) ile ekstrakte edildi. Diklorometan fazı MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzöldükten sonra diklorometan evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli yağ kolon kromatografisi (silikajel dolgu maddesi; kloroform: metanol 97:3) ile saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağ elde edildi. Verim 7.4 g (%65.5). (Wendeln ve diğ. 2012).

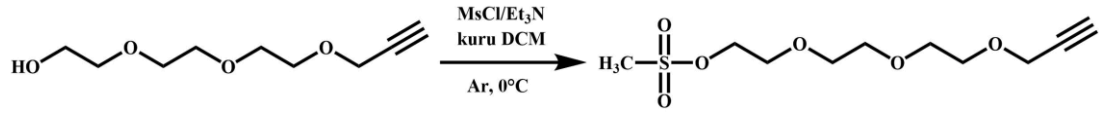


Şekil 2. 1: 1 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.2 Metansülfonik asid 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etil ester (2) Eldesi

150 mL'lik kriyostat hücre sine 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etanol (1) bileşiği (2 g; 10.6 mmol) 25 mL kuru diklorometanda çözüldü ve argon atmosferinde 0 °C'ye soğutuldu ardından bu çözeltiye trietilenamin (2.14 g; 21.2 mmol) eklendi. Damlatma hunisinde hazırlanan metansülfonil klorürün (15.9 mmol; 1.82 g; 1.24 mL) kuru diklorometandaki (5 mL) çözeltisi, 0 °C'de damla damla ilave

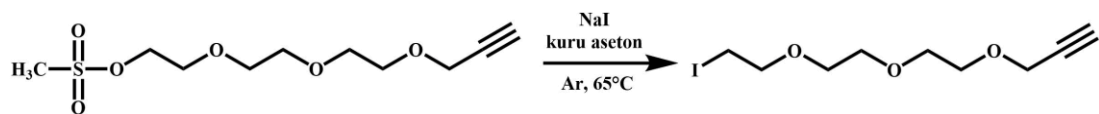
edildi. Reaksiyon karışımı damlatma işlemi bittikten sonra aynı sıcaklıkta yarım saat daha karıştırıldı. Sürenin sonunda kriyostat kapatılarak reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonlandırıldı. Karışımın çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı diklorometan (40 mL) ile çözüldükten sonra %3'lük HCl çözeltisi (50 mL) ve doygun NaCl çözeltisi (60 mL) ile yıkandıktan sonra organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzildükten sonra diklorometan evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan koyu kahverengi yağ kolon kromatografisi ile (slikajel dolgu maddesi; kloroform: metanol 99:1) saflaştırıldı. Sarı renkli yağ elde edildi. Verim 1.80 g (%63.87) (Goswami ve diğ. 2013).



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

### 2.3.3 3-{2-[2-(2-iyodoetoksi)-etoksi]-etoksi}-propin (3) Eldesi

100 mL'lik iki boyunlu balona Metansülfonik asit 2-{2-[2-(prop-2-yniloksi)-etoksi]-etoksi}-etil ester (2) bileşiği (1.80 g; 6.77 mmol) ve NaI (3.68 g; 24.53 mmol) konularak 50 mL kuru aseton içinde çözüldü. Sistem argon atmosferinde iki gece riflaks edildikten sonra iki gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı diklorometan ile (50 mL) karıştırılarak diklorometan fazı sırası ile saf su (50 mL), doygun sodyum tiyosülfat (60 mL) ve doygun tuzlu su (60 mL) ile yıkandı. Susuz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzildükten sonra diklorometan evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu kahverengi yağa kolon kromatografisi yapıldı (silikajel dolgu maddesi; kloroform) ve sarı renkli yağ elde edildi. Verim 1.62 g (%80.3). (Goswami ve diğ. 2013).

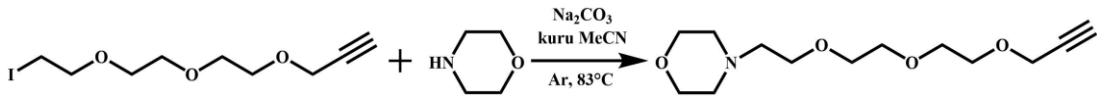


**Şekil 2. 3:** 3 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.4 4-(2-[2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi]-etil)-morfolin (4)

#### Eldesi

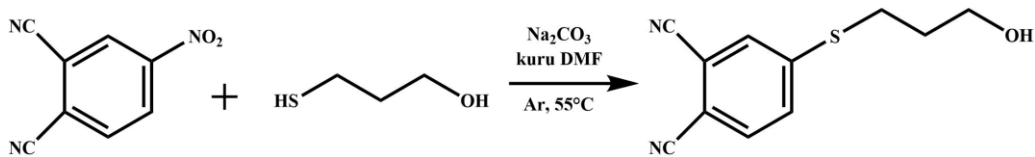
100 mL'lik iki boyunlu balona 3-{2-[2-(2-iyodoetoksi)-etoksi]-etoksi}-propin (3) bileşiminin (0.69 g; 2.31 mmol) kuru asetonitrildeki (20 mL) çözeltisi konuldu. Üzerine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.64 g; 4.63 mmol) eklendi ve sistem degaz edildi. Reaksiyon ortamından argon gazı geçerken morfolinin (2.31 mmol; 0.201 g; 0.202 mL) kuru asetonitrildeki (10 mL) çözeltisi hızlıca ilave edildi. Sistem yeniden degaz edilip sıcaklığı 83 °C'ye ayarlanarak 48 saat boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı sıcakken mavi bant süzgeç kağıdından süzülüp, çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı 25 mL diklorometan ile karıştırılıp çözünmeyen tuzlar mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Sarımsı yağ elde edildi. Verim 0.40 g (%67.3).



Şekil 2. 4: 4 numaralı bileşimin sentezi

### 2.3.5 4-[(3-hidroksipropil)-tiyo]-ftalonitril (5) Eldesi

4-nitroftalonitril bileşiminin (1.73 g; 10 mmol) kuru DMF (20 mL) içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılarak üzerine 3-merkaptopropanol (12 mmol; 1.11 g; 1.081 mL) eklendi. Sıcaklık 55 °C'ye ayarlanarak argon altında 15 dakika karıştırıldı. Sürenin sonunda Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.7 g; 34.9 mmol) porsiyonlar halinde bir saat içinde eklenerek aynı sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi [kloroform: petrol eteri: metanol (7:2:1)] ile izlendi. Reaksiyon karışımı 80 mL buzlu suya dökülerek Gooche krozedden süzüldü, vakumda kurutuldu. Verim 1.8 g (%82.5). Erime noktası: 73-74 °C. (Yağcı ve Bilgin, 2013).

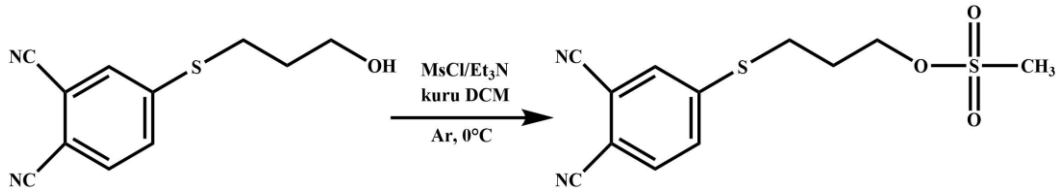


Şekil 2. 5: 5 numaralı bileşimin sentezi

### 2.3.6 Metansülfonik asit 3-[(3,4-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (6)

#### Eldesi

4-[(3-hidroksipropil)-tiyo] ftalonitril (5) bileşiminin (10.78 mmol; 2.35 g) 80 mL kuru diklorometan içerisindeki çözeltisine 0 °C'de argon atmosferinde trietilenamin (21.55 mmol; 21.13 g; 2.95 mL) eklendi. Damlatma hunisinde bulunan metansülfoniklorürün (16.17 mmol; 1.85; 1.27 mL) 20 mL kuru diklorometandaki çözeltisi bir saatte damla damla eklendikten sonra aynı sıcaklıkta 30 dakika daha karıştırıldı. Sürenin sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon ince tabakada [kloroform: petrol eteri: metanol (7:2:1)] ile izlendi. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak %3'lük HCl (100 mL) ve saf su ile yıkanarak kuru MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzöldükten sonra diklorometan evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarımsı katı sıcak diklorometan/hekzan ile kristallendirildi. Verim 2.40 g (%75.12). Erime noktası: 94-96 °C.

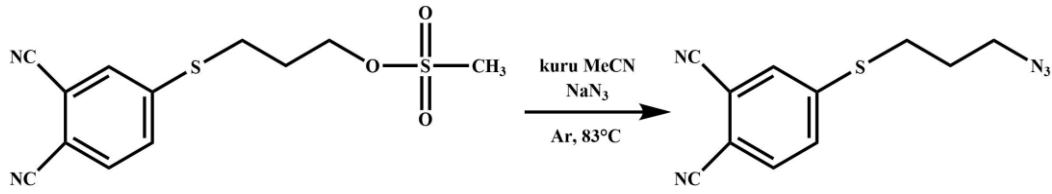


Şekil 2. 6: 6 numaralı bileşimin sentezi

### 2.3.7 4-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (7) Eldesi

Metansülfonik asit 3-[(3,4-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (6) bileşimi (6.75 mmol; 2 g) kuru asetonitril (35 mL) içerisinde çözününceye kadar karıştırıldı. Tamamı çözüldükten sonra NaN<sub>3</sub> (26.48 mmol; 1.72 g) eklendi. Argon atmosferinde 4 gece boyunca 83 °C'de reflaks edildi. Reaksiyon ince tabakada kloroform ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında sonlandırılarak çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı kloroform (50 mL) ile çözüldükten sonra soğuk su ile (3x25 mL) ekstrakte edildi. Kuru MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzöldü ve çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Elde edilen madde

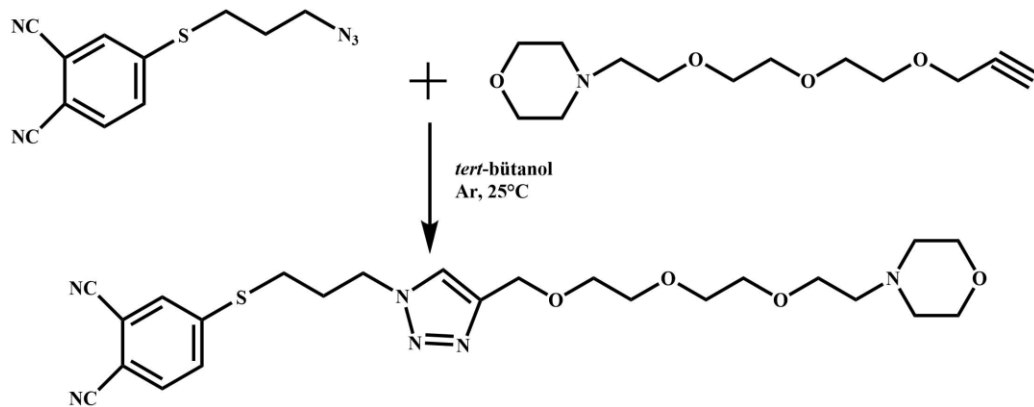
kolon kromatografisinde diklorometan ile elüe edildi. Verim 1.30 g (%78.89). Erime Noktası: 63-65 °C.



Şekil 2. 7: 7 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.8 4-((3-(4-((2-(2-morfolinetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (8) Eldesi

4-(2-{2-[2-(prop-2-yniloksi)-etoksi]-etoksi}-etil)-morfolin (4) bileşiği (0.29 g; 1.13 mmol) ve 4-[(3-azidopropil)-tiyo)-ftalonitril (7) bileşiğinin (0.41 g 1.7 mmol) tert-bütanoldeki (20 mL) çözeltisine önceden hazırlanmış olan sodyum-L-askorbat (0.09 g; 0.43 mmol) ve bakır (II) asetat mono hidratın (0.044 g; 0.22 mmol) sudaki (10 mL) süspansiyonu ilave edilerek argon atmosferinde ve oda sıcaklığında iki gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi [kloroform: metanol (98:2)] ile izlendi. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı suya (50 mL) dökülerek kloroform (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan kloroform fazları NaCl doygun çözeltisi (50 mL) ile yıkanarak MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzöldükten sonra kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı. Sarımsı yağ elde edildi. Elde edilen madde kolon kromatografisi ile (slikajel dolgu maddesi; kloroform: metanol 98:2) saflaştırıldı. Verim 0.36 g (%63.6).

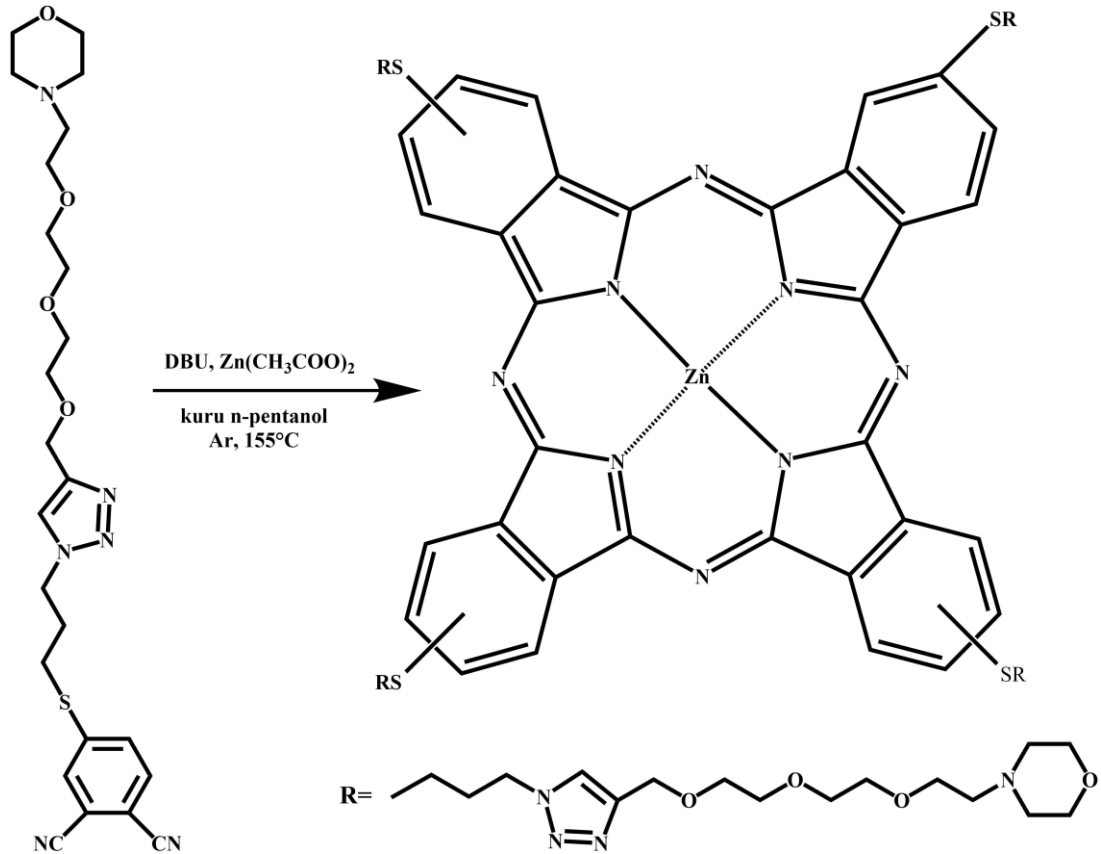


Şekil 2. 8: 8 numaralı bileşiğin sentezi



### 2.3.9 Periferel Çinko Ftalosiyenin (*p*-ZnPc) Eldesi

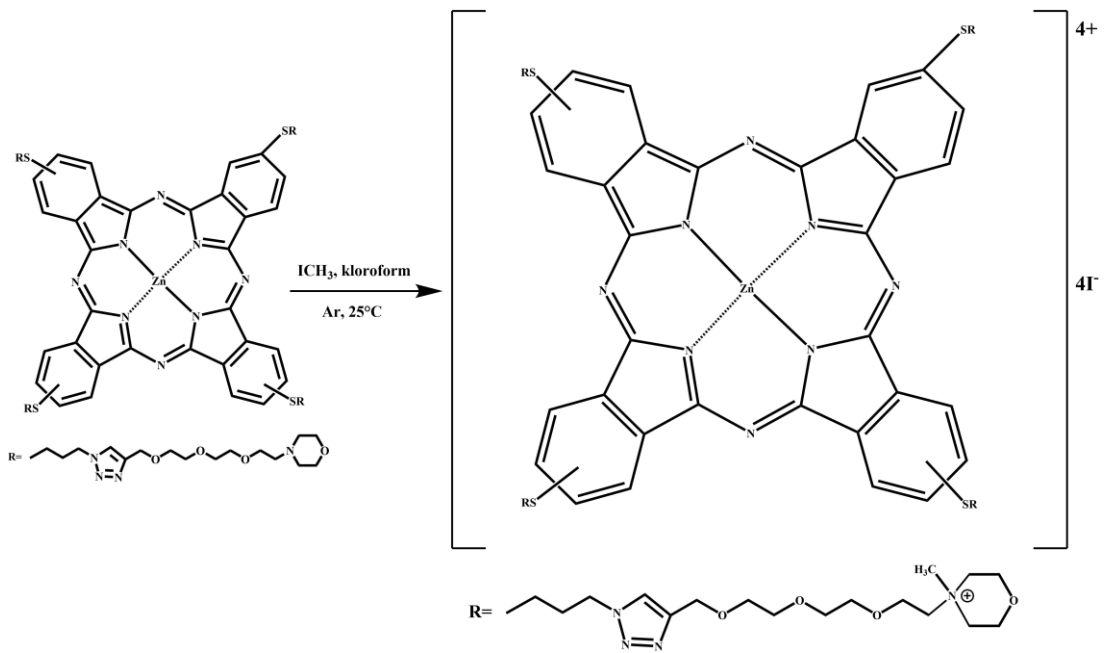
Bir Schlenk tüpüne 4-((3-(4-((2-(2-morfolinetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (**8**) bileşigi (0.72 mmol; 0.36 g), DBU (6 damla) ve Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> (0.0480 g; 0.26 mmol) konularak üzerine 5 mL kuru n-pentanol eklendi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek argon ile doyuruldu, reaksiyon karışımı argon atmosferinde bir gece 155°C de karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu. Soğuyunca çöken yeşil renkli katı gooch krozeden süzüldü ve hekzan ile yıkandı. Elde edilen petrol yeşili bileşik kolon kromatografisi [silikajel dolgu maddesi ile; kloroform: metanol (7:3)] ile saflaştırıldı. Verim 0.27 g (%18.17). Erime noktası > 300 °C.



Şekil 2. 9: *p*-ZnPc bileşiginin sentezi

### 2.3.10 Periferel Kuaternize Çinko Ftalosiyenin (Q-p-ZnPc) Eldesi

Periferel çinko ftalosiyenin (*p*-ZnPc) bileşğinin (0.07 g; 0.034 mmol) kloroform (5 mL) içerisindeki çözeltisine iyodometan (4 mL; 63.6 mmol) eklenerek argon atmosferinde iki gece karıştırıldı. İki gecenin ardından kuaternize ftalosiyenin bileşğinin tamamen çöktüğü gözlemlendi. Oluşan yeni bileşik gooch krozeden süzülerek sırasıyla kloroform, aseton, etanol, etil asetat ve dietileter ile yıkandı. Vakumlu etüvde iyice kurutuldu. Suda sonsuz çözünür olarak elde edildi. Verim 0.061 g (%68.2). Erime noktası > 300 °C.

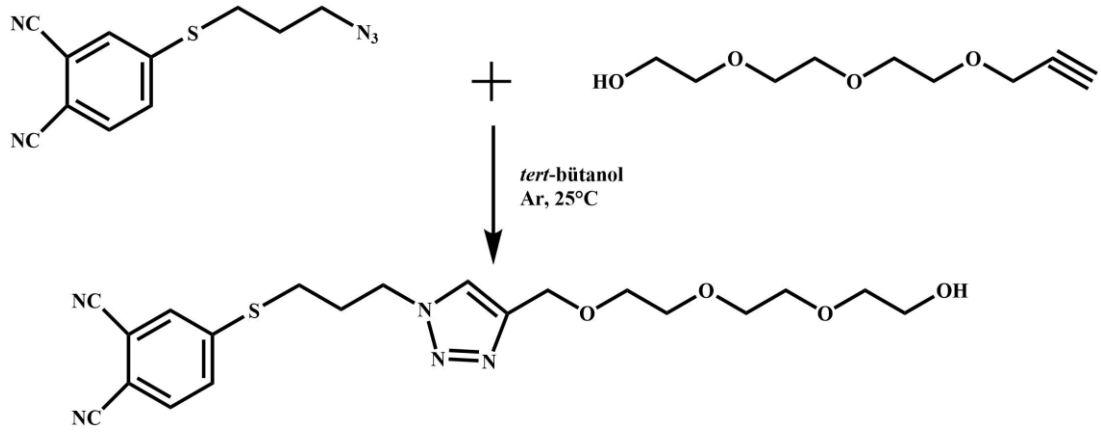


Şekil 2. 10: Q-p-ZnPc bileşğinin sentezi

### 2.3.11 4-((3-(4-((2-(2-hidroksietoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (9) Eldesi

100 mL'lik iki boyunlu balona, 4-[(3-azidopropil)-tiyo)-ftalonitril (7) bileşği (0.50 g; 2 mmol) ve 2-{2-[2-(prop-2-yiniloksi)-etoksi]-etoksi}-etanol (1) bileşği (0.56 g; 3 mmol) konularak üzerine 20 mL tert-bütanol eklendi. Önceden hazırlanmış olan sodyum-L-askorbat (0.16 g; 0.804 mmol) ve bakır (II) asetat mono hidratın (0.078 g; 0.39 mmol) sudaki (15 mL) süspansiyonu balona ilave edilerek sistem degaz edildi ve reaksiyon karışımı argon atmosferinde ve oda sıcaklığında iki gece

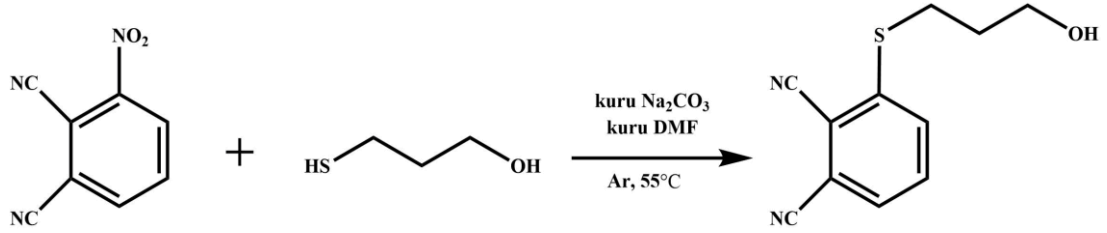
boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile [silikajel dolgu maddesi, kloroform: metanol (97:3)] ile izlendi. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı suya (50 mL) dökülerek kloroform (4x30 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan kloroform fazları doygun NaCl (50 mL) çözeltisi ile yıkanarak MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzülükten sonra kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı. Sarımsı yağ elde edildi. Elde edilen madde kolon kromatografisi ile (silikajel dolgu maddesi; kloroform: metanol 97:3) saflaştırıldı. Verim 0.71 g (%82.4).



Şekil 2. 11: 9 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.12 3-[(3-hidroksipropil)-tiyo]-ftalonitril (10) Eldesi

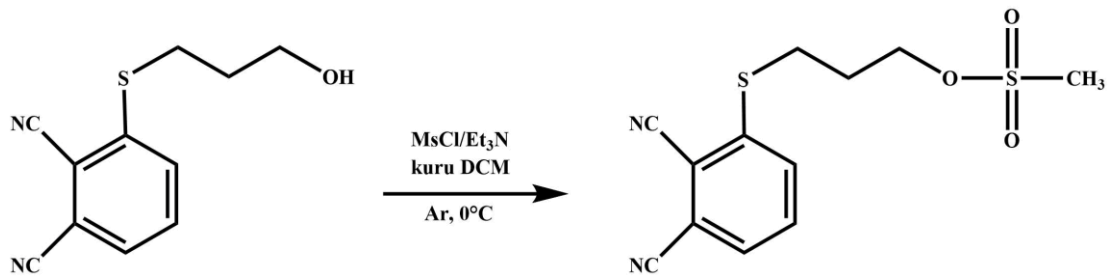
3-nitroftalonitril bileşiğinin (1.73 g; 10 mmol) 20 mL kuru DMF içerisindeki çözeltisi üzerine 3-merkpto-1-propanol (12 mmol; 1.11 g; 1.081 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı degaz edilerek 55 °C'de argon atmosferinde 15 dakika karıştırıldı. Süre sonunda kuru Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7 g; 34,9 mmol) porsiyonlar halinde bir saat içinde eklenerek aynı sıcaklıkta, argon atmosferinde bir gece karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi [kloroform: petrol eteri: metanol (7:2:1)] ile izlendi. Reaksiyon karışımı 80 mL buzlu suya dökülerek gooch krozeden süzüldü, vakumda kurutuldu. Beyaz renkli katı elde edildi. Verim 1.69 g (%78). Erime noktası: 77-78 °C.



**Şekil 2. 12:** 10 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.13 Metansülfonik asit 3-[(2,3-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (11) Eldesi

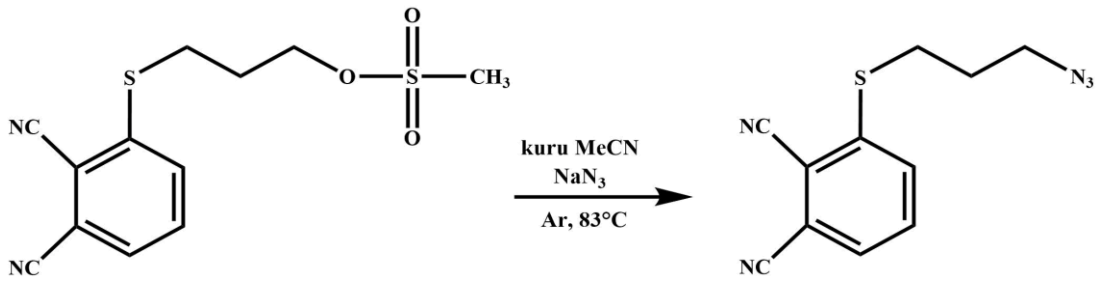
Üç boyunlu kriyostat hücresinde metansülfonik asit 3-[(2,3-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (10) bileşiği (7.79 mmol; 1.69 g) kuru diklorometan (80 mL) içerisinde çözüldükten sonra 0 °C sıcaklıkta argon gazı altında trietilenamin (15,58 mmol; 1.54 g; 1.09 mL) eklendi. Damlatma hunisine konulan metansülfoniklorürün (11.685 mmol; 1.32 g; 0.93 mL) 15 mL kuru diklorometandaki çözeltisi damla damla yaklaşık 1 saat içinde eklenerek 0 °C'de 30 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. Sürenin sonunda kriyostat kapatılıp reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek gece boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi [kloroform: petrol eteri: metanol (7:2:1)] ile izlendi. Reaksiyon karışımı %3'lük HCl (100 mL) ve saf su (100 mL) ile yıkanarak susuz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzildükten sonra diklorometan evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen açık sarı katı sıcak diklorometan/hekzan ile kristallendirildi. Şeffaf parlak kristaller elde edildi. Verim 2.15 g (%93). Erime noktası: 97-99 °C.



**Şekil 2. 13:** 11 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.14 3-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (12) Eldesi

Metansülfonik asit 3-[(2,3-disiyanofenil)-tiyo]-propil ester (11) bileşiği (6.5 mmol; 1.93 g) kuru asetonitril (35 mL) içerisinde çözününceye kadar karıştırıldı. Tamamı çözüldükten sonra NaN<sub>3</sub> (25.55 mmol; 1.66 g) eklendi. Argon atmosferinde bir gece boyunca 83 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisinde kloroform ile takip edildi. Başlangıç maddesi bittiği için reaksiyon sonlandırılarak çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı kloroform (50 mL) ile çözüldükten sonra soğuk su (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç kağıdından süzildükten sonra kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde kolon kromatografisi (silikajel dolgu maddesi ile; kloroform: metanol 98:2) ile saflaştırıldı. Verim 1.40 g (%88.15). Erime Noktası: 62-63 °C.

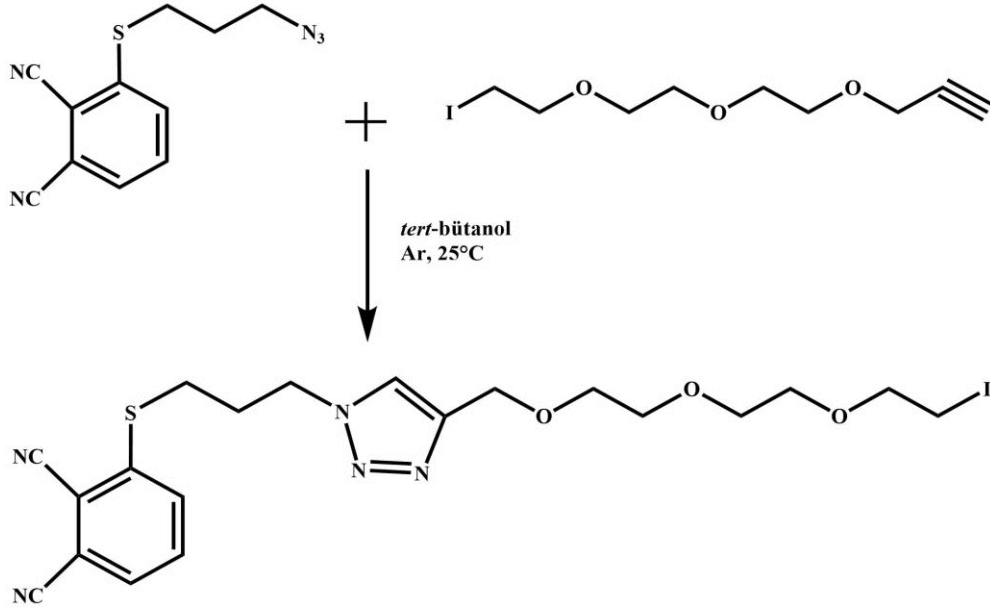


Şekil 2. 14: 12 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.15 3-((3-(4-((2-(2-iyodoetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (13) Eldesi

3-{2-[2-(2-iyodoetoksi)-etoksi]-etoksi}-propin (3) bileşiği (2.55 mmol; 0.76 g) ve 3-[(3-azidopropil)-tiyo]-ftalonitril (12) bileşiğinin (0.75 g 3.06 mmol), tert-bütonoldeki (20 mL) çözeltisine önceden hazırlanmış olan sodyum-L-askorbat (0203 g; 1.03 mmol) ve bakır (II) asetat mono hidratin (0.099 g; 0.5 mmol) sudaki (13 mL) süspansiyonu ilave edilerek argon altında ve oda sıcaklığında 2 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi [kloroform: metanol (98:2)] ile izlendi. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı suya (50 mL) dökülerek kloroform (4x30 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan kloroform fazları NaCl (50 mL) doymun çözelti ile yıkanarak MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. MgSO<sub>4</sub> mavi bant süzgeç

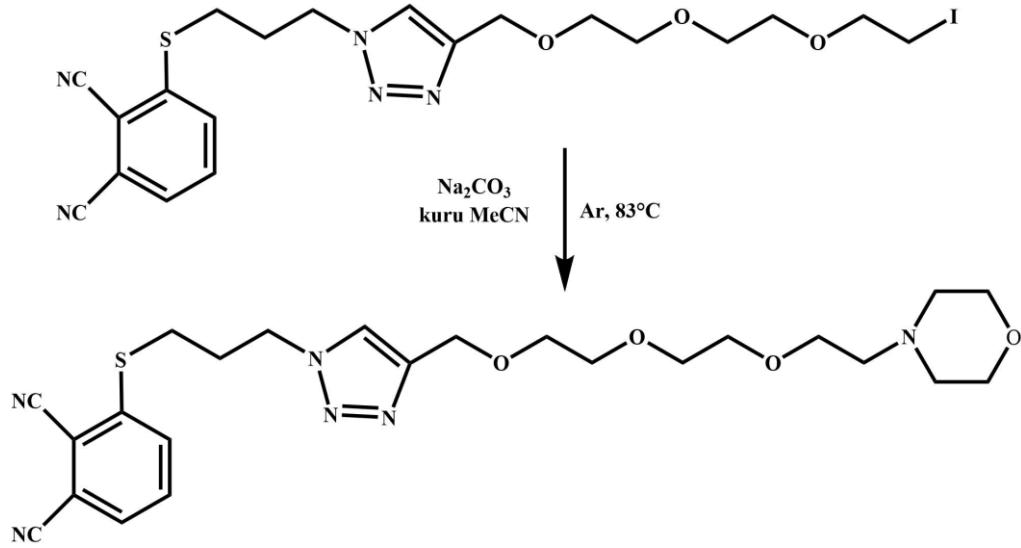
kağıdından süzildükten sonra kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı. Sarımsı yağ elde edildi. Elde edilen madde kolon kromatografisi ile (slikajel dolgu maddesi; kloroform: metanol 99:1) saflaştırıldı. Verim 1.1 g (%79.6).



Şekil 2. 15: 13 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.16 3-((3-(4-((2-(2-morfolinetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (14) Eldesi

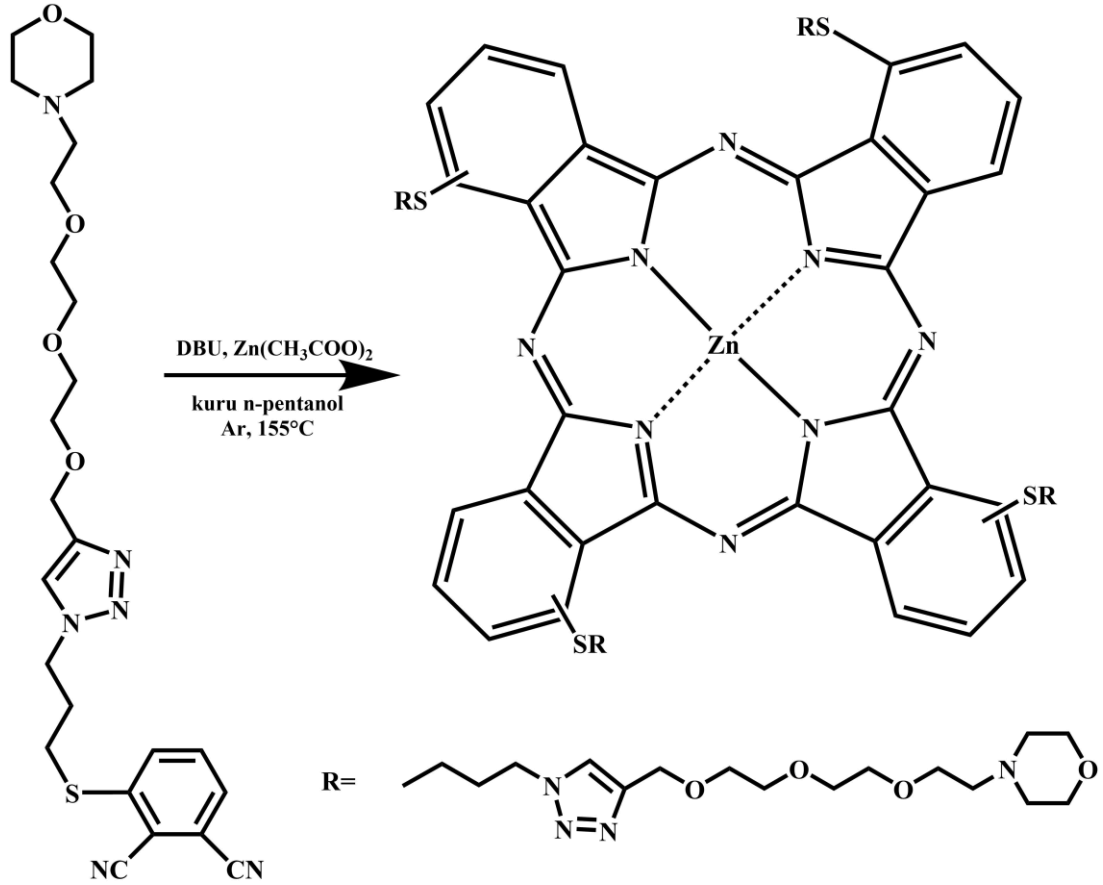
100 mL'lik üç boyunlu balona 3-((3-(4-((2-(2-iyodoetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (**13**) bileşiği (1.9 mmol; 1.03 g), kuru Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.82 mmol; 0.53 g) ve 20 mL kuru asetonitril konuldu ve sistem degaz edilerek argon gazı ile doyuruldu. Reaksiyon ortamından argon gazı geçerken oda sıcaklığında damlatma hunisi içerisinde hazırlanan morfolinin (1.9 mmol; 0.17 mL) kuru asetonitrildeki (10 mL) çözeltisi damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra sıcaklık 83 °C'ye ayarlanarak argon atmosferinde üç gece boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı sıcakken mavi bant süzgeç kağıdından süzülüp, çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Kalıntı 25 mL diklorometan ile karıştırılıp çözünmeyen tuzlar mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve diklorometan uzaklaştırıldı. Elde edilen sarımsı yağ madde kolon kromatografisi ile (slikajel dolgu maddesi; kloroform: metanol 97:3) saflaştırıldı. Verim 0.75 g (%78.9).



Şekil 2. 16: 14 numaralı bileşiğin sentezi

### 2.3.17 Non-periferel Çinko Ftalosiyenin (*np-ZnPc*) Eldesi

Bir Schlenk tüpüne 3-((3-(4-((2-(2-morfolinetoksi)etoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tiyo)ftalonitril (**14**) bileşiği (0.15 g; 0.34 mmol), DBU (3 damla) ve  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (0.109 mmol; 0.02 g) konularak üzerine 2 mL kuru n-pentanol eklendi. Sistem degaz edilip argon ile doyurulduktan sonra  $155^\circ\text{C}$ 'de bir gece karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu. Gooch krozedden süzöldükten sonra hekzan ile yıkandı. Elde edilen koyu yeşil renkli yağimsı bileşik kolon kromatografisi (silikajel dolgu maddesi ile; kloroform: metanol 7:3) ile saflaştırıldı. Verim 0.135 g (%19.20). Erime Noktası  $> 300^\circ\text{C}$ .

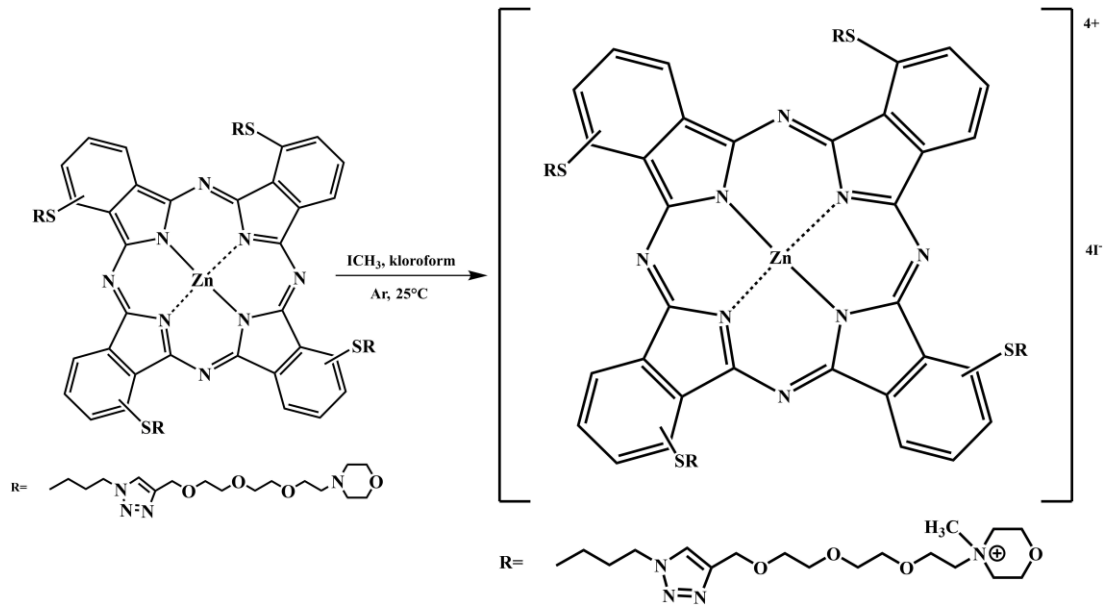


Şekil 2. 17: *np-ZnPc* bileşiğinin sentezi

### 2.3.18 Non-periferal Kuaternize Çinko Ftalosiyanın (Q-*np-ZnPc*) Eldesi

Non-periferal çinko ftalosiyanın (*np-ZnPc*) bileşiğinin (0.13 g; 0.063 mmol) kloroform (10 mL) içerisindeki çözeltisine iyodometan (7.41 mL, 117.82 mmol) eklenerek argon atmosferinde bir gece karıştırıldı ve yeşil katının tamamen çöktüğü gözlemlendi. Oluşan katı gooch krozeden süzüldükten sonra sırasıyla kloroform, aseton, etanol, etil asetat ve dietil eter ile yıkandı. Kuaternize non-periferal çinko ftalosiyanın bileşiği suda sonsuz çözünür olarak elde edildi. Erime noktası > 300 °C.

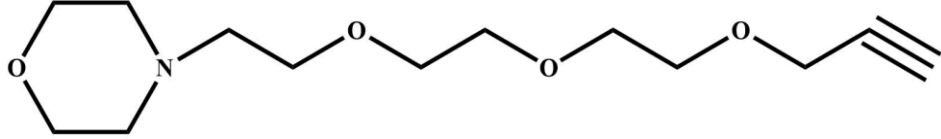




Şekil 2. 18: Q-mp-ZnPc bileşiminin sentezi

### 3. BULGULAR

#### 3.1 4 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 1: 4 numaralı bileşiğin yapısı

3 numaralı bileşikte bulunan iyodun, morfolin ile  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  varlığında yer değiştirmesi sonucu oluşan 4 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde, morfolin bileşiğine ait olan  $3335\text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H pikinin kaybolması ve propargilden gelen  $\equiv\text{CH}$  pikinin  $3245\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesi (Kabay ve Gök 2011) 4 numaralı yapının oluşumunu desteklemektedir. Bileşiğin alınan kütle spektrumunda  $258.42\text{ [M+H]}^+$  piki gözlenmiştir ve bu da yapıyı desteklemektedir. Aynı bileşiğin dötero kloroform içinde alınan  $^1\text{H NMR}$  spektrumu incelendiğinde,  $\delta = 4.18\text{ ppm}$ 'de oluşan pik ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ) propargil grubu ve oksijene komşu olan iki protona ait singleti,  $\delta = 2.77\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ) propargil protonuna ait singleti,  $\delta = 3.72\text{-}3.59\text{ ppm}$   $-\text{O}-\text{CH}_2$  protonlarına ait sinyalleri ve  $\delta = 2.59\text{-}2.43\text{ ppm}$ 'de oluşan pikler ise  $-\text{N}-\text{CH}_2$  grubuna bağlı olan altı protona ait olan sinyallerdir ve bu pikler önerilen yapıyı kanıtlamaktadır.

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4.18 (s, 2H,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ), 3.72-3.59 (m, 10H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  eterik, 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  morfolin), 2.77 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}-$ ), 2.59-2.50 (t, 4H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$  morfolin) 2,43 (t, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$  eterik).

**$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 79.58 ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 74.60 ( $\equiv\text{CH}$ ), 70.58-68.41 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$  eterik), 66.76 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$  morfolin), 58.40 ( $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ), 58.19 ( $-\text{N}-\text{CH}_2$ -morfolin), 53.97 ( $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ).

**FT-IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3245 ( $\equiv\text{CH}$ ), 2810-2860 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ , morfolin- $\text{OCH}_2$ ), 2112 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1455, 1116.

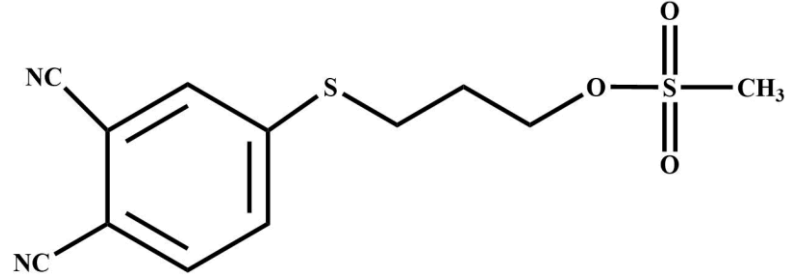
**MS (ESI) m/z:** 258.42  $[\text{M+H}]^+$

**Elementel Analiz:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

Hesaplanan (%): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44.

Bulunan (%): C, 60.48; H, 8.89; N, 5.65.

### 3.2 6 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 2: 6 numaralı bileşiğin yapısı

5 numaralı bileşiğin kuru diklorometan, trietilenamin ve metansülfonilklorür varlığında mezitillenmesi ile 6 numaralı bileşik elde edildi. 6 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında 5 numaralı bileşiğe ait  $3299\text{ cm}^{-1}$ 'deki O-H pikinin kaybolması ve  $1336\text{ cm}^{-1}$ 'de mezitil grubuna ( $-\text{S}=\text{O}$ ) ait pik oluşması yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda görülen  $\delta = 7.67\text{-}7.55\text{ ppm}$ 'deki pikler aromatik protonlara,  $\delta = 4.39\text{-}4.36\text{ ppm}$ 'deki triplet ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ) protonlarına,  $\delta = 3.20\text{-}3.17\text{ ppm}$ 'deki triplet ( $-\text{S}-\text{CH}_2$ ) protonlarına  $\delta = 3.06\text{ ppm}$ 'deki singlet pik  $\text{CH}_3$  protonuna ve  $\delta = 2.14\text{-}2.18\text{ ppm}$ 'deki multipler ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) protonlarına aittir. 6 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda,  $\delta = 145.79\text{-}115.05\text{ ppm}$  aralığında aromatik ve nitril karbonlarını,  $\delta = 67.34, 28.14, 27.75\text{ ppm}$ 'de yapıdaki  $\text{CH}_2$  karbonlarını gösterirken  $\delta = 37.60\text{ ppm}$ 'de metile ait karbon gözlenmektedir. Bileşiğin kütle spektrumunda  $297.33\text{ [M+H]}^+$ 'de gözlenen pik de yapıyı doğrulamaktadır.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.67 (aromatik H), 7.60 (aromatik H), 7.55 (aromatik H), 4.39-4.36 (t, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 3.20-3.17 (t, 2H,  $\text{S}-\text{CH}_2$ ), 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14-2.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 145.79, 133.42, 130.21- 116.43, 111.37 (aromatik karbonlar), 115.41-115.05 ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 67.34 ( $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 37.60 ( $-\text{CH}_3$ ), 28.14 ( $\text{S}-\text{CH}_2$ ), 27.75 ( $-\text{CH}_2-$ ).

**FT-IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3096, 3030, 3018, 2937, 2230 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1583, 1466, 1336 ( $-\text{S}=\text{O}$ ).

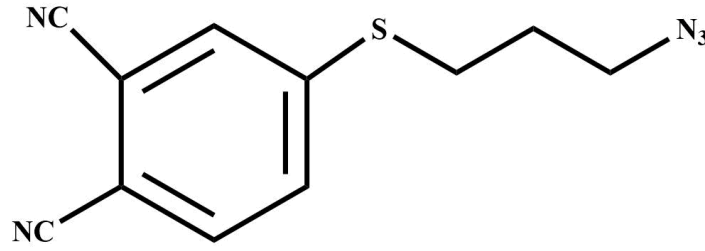
**MS (ESI) m/z:** 297.33 [M+H]<sup>+</sup>, 318.67 [M+Na-H]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>:

Hesaplanan: C, 48.63; H, 4.08; N, 9.45.

Bulunan: C, 48.69; H, 4.03; N, 9.32.

### 3.3 7 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



**Şekil 3. 3:** 7 numaralı bileşiğin yapısı

**6** numaralı bileşiğin kuru asetonitril içerisindeki çözeltisine NaN<sub>3</sub> eklenerek argon gazı altında 83 °C’de reflaks edilmesiyle **7** numaralı bileşik elde edildi. Azitli bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında, 2229 cm<sup>-1</sup>’de C≡N pikinin olması, 2087 cm<sup>-1</sup>’de azit grubuna ait pikin oluşması ve kütle spektrumunda 261.33 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>’de sinyal gözlenmesi yapıyı desteklemektedir. **7** numaralı <sup>1</sup>H NMR spektrumunda aromatik halkaya ait protonların δ = 7.67, 7.58, 7.52 ppm’de gözlenmesi, δ = 3.51-3.48 ppm’de (-S-CH<sub>2</sub>), δ = 3.12-3.09 ppm’de (-N-CH<sub>2</sub>), δ = 1.99-1.92 ppm’de (-C-CH<sub>2</sub>-C-) gruplarının piklerinin gözlenmesi ve **6** numaralı bileşiğe ait δ = 3.06 ppm’deki CH<sub>3</sub> protonunun singlet pikinin kaybolması yapının oluştuğunu göstermektedir. Bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumunda; 146.22-111.21 ppm arasında aromatik karbon atomlarına ait pikler, 115.04 ppm’de nitril karbonları ve sırasıyla 49.70, 28.78 ve 27.67 ppm’de alifatik karbon pikleri gözlenmiştir.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.67 (aromatik H), 7.58 (aromatik H), 7.52 (aromatik H), 3.51–3.48 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.12–3.09 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.99–1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 146.22, 133.34, 130.22, 130.03, 116.41, 111.21 (aromatik karbonlar), 115.14–115.04 (C≡N), 49.70 (N-CH<sub>2</sub>), 28.78 (S-CH<sub>2</sub>), 27.67 (CH<sub>2</sub>).

**FT-IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3102, 3074, 2968, 2946, 2873, 2229 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2087 ( $\text{N}_3$ ), 1580, 1445, 1354.

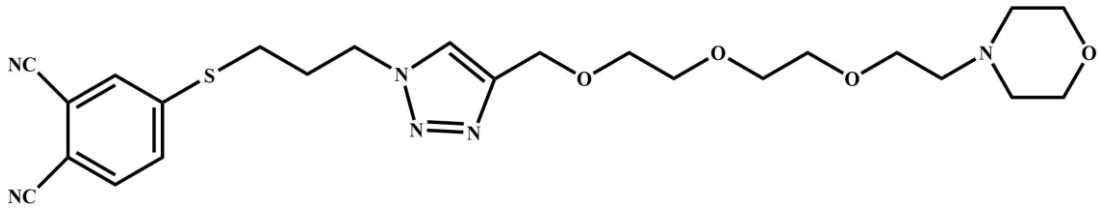
**MS (ESI)  $m/z$ :** 261.33 [ $\text{M}+\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ .

**Elementel Analiz:**  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$ :

Hesaplanan: C, 54.31; H, 3.73; N, 28.79.

Bulunan: C, 54.48; H, 3.71; N, 28.74.

### 3.4 8 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



**Şekil 3. 4:** 8 numaralı bileşiğin yapısı

7 numaralı bileşik ile 4 numaralı bileşiğin tert-bütonoldeki çözeltisine, sodyum-L-askorbat ve bakır (II) asetat mono hidratin sudaki süspansiyonu ilave edilerek Klık reaksiyonu sonucu 8 numaralı bileşik elde edildi. 8 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında, 4 ve 7 numaralı bileşiklere ait propargil ve azit gruplarının piklerinin kaybolup yerine triazol halkasına ait  $3136\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin oluşması (Baygu ve Gök 2018) ve kütle spektrumunun  $501.36\text{ [M+H]}^+$ 'de gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda,  $\delta = 7.69\text{ ppm}$ 'de bulunan singlet pikinin triazol halkasına ait protonun ve  $\delta = 7.66, 7.58, 7.50\text{ ppm}$ 'de bulunan piklerin aromatik halkadaki protona ait olması,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda  $\delta = 111.39, 64.71\text{ ppm}$ 'lerdeki pikler triazol halkasında bulunan iki karbonu göstermekte olup yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.69 (s, H, N-CH=), 7.66 (s, H, S-C-CH aromatik), 7.58 (d, H, S-C=CH aromatik), 7.50 (d, H, CH-CH aromatik), 4.69 (s, 2H, N-C-CH<sub>2</sub>), 4.52 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.71- 3.62 (t, 14H, O-CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 3.06 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.60- 2.52 (t, 6H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.34 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 145.55- 133.50- 130.48- 130.20- 123.01- 116.39 (aromatik karbonlar), 115.41- 115.01 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 111.39 (N-CH), 70.55- 70.49- 70.29-

69.89- 68.31- 66.71 (O-CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 64.71 (N-C), 58.18 (N-C-CH<sub>2</sub>), 53.96 (N-CH<sub>2</sub> morfolin), 48.43 (N-CH<sub>2</sub>), 28.69- 28.56 (S-CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>).

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3136 (triazol), 3095, 3021, 2915-2813 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 2230 (C≡N).

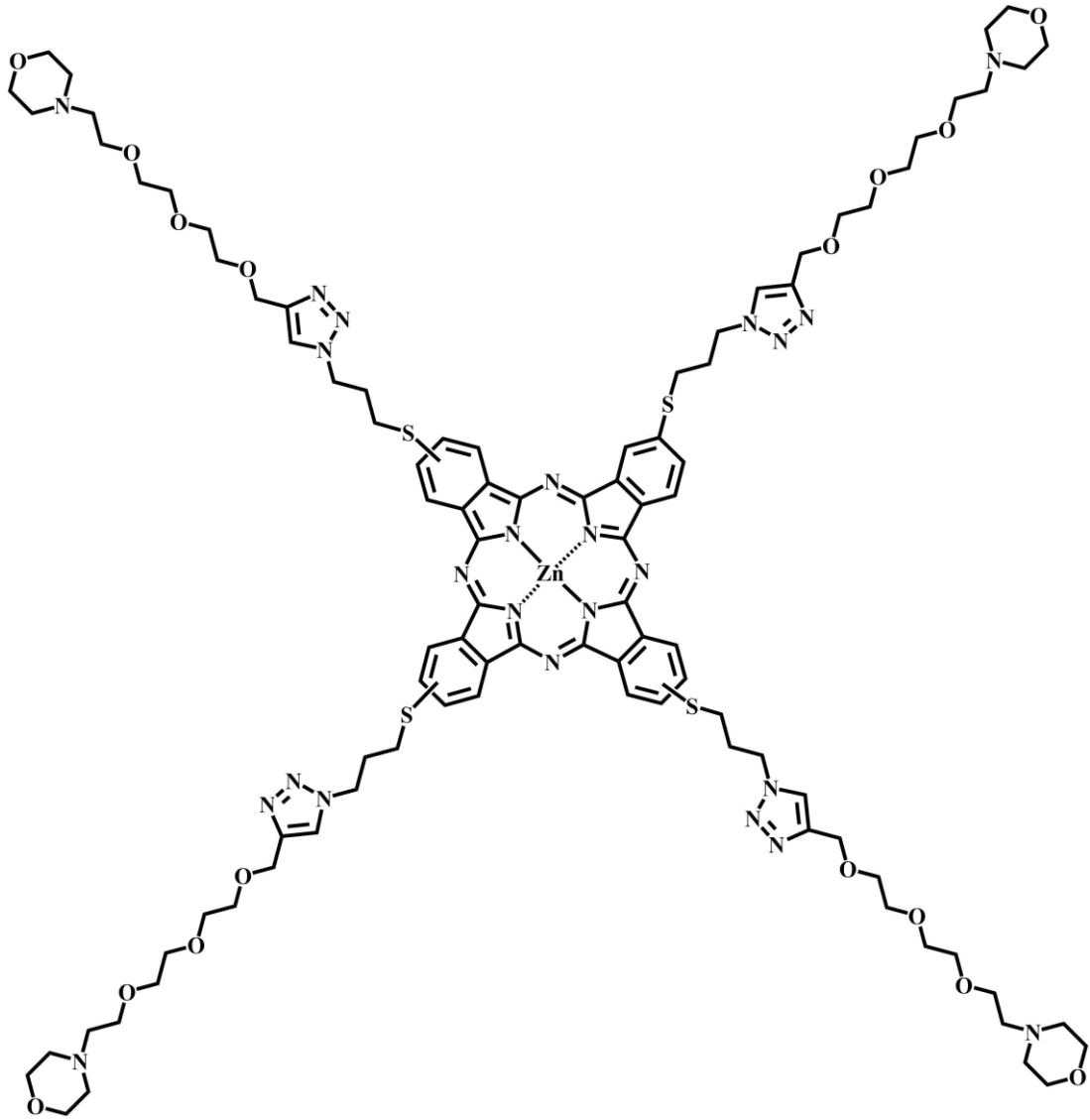
**MS (ESI) m/z:** 501.36 [M+H]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S:

Hesaplanan: C, 57.58; H, 6.44; N, 16.79.

Bulunan: C,57.45; H, 6.54; N, 16.83.

### 3.5 *p*-ZnPc Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 5: *p*-ZnPc bileşiminin yapısı

**8** numaralı bileşiğin DBU ve  $Zn(CH_3COO)_2$ 'nin kuru n-pentanoldeki çözeltisinin siklotetramerizasyonu sonucu **p-ZnPc** bileşiği elde edildi. **p-ZnPc** bileşiğinin FT-IR spektrumuna bakıldığında, **8** numaralı bileşiğe ait  $2230\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $C\equiv N$  pikinin kaybolması ve yerine  $1600\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin gözlenmesi ftalosiyanın halkasına ait  $C=N$  bağının oluştuğunu göstermektedir. Ftalosiyanine ait kütle spektrumu incelendiğinde  $2065\text{ [M+H]}^+$ 'deki pikin varlığı yapıyı desteklemektedir. **p-ZnPc** bileşiğine ait  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR spektrumları, **8** numaralı bileşiğe ait NMR spektrumlarına benzemektedir. Nitrile ait  $\delta = 115.41, 115.01\text{ ppm}$ 'deki  $C\equiv N$  karbon piklerinin kaybolup yerine  $\delta = 143.62\text{ ppm}$ 'de ftalosiyanine ait  $C=N$  pikinin oluşması yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 8.85 (s, 4H, N-CH=), 8.26 (s, 4H, S-C-CH aromatik), 8.11 (s, 4H, S-C=CH aromatik), 7.95 (s, 4H, CH-CH aromatik), 4.74 (s, 8H, N-C-CH<sub>2</sub>), 4.54 (t, 8H, N-CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 56H, O-CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 3.15 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>), 2.31 (t, 24H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 143.62, 140.08, 137.12, 132.70, 131.42, 123.89, 109.99, 96.64, 82.08, 70.22, 66.54, 58.28, 54.24, 53.41, 30.42, 29.23

**FT-IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3135 (triazol), 3078, 2957, 2921-2853 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1600 (C=N).

**UV-vis.  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ):** 690 (5.00), 624 (4.37), 360 (4.67) (CHCl<sub>3</sub>'te).

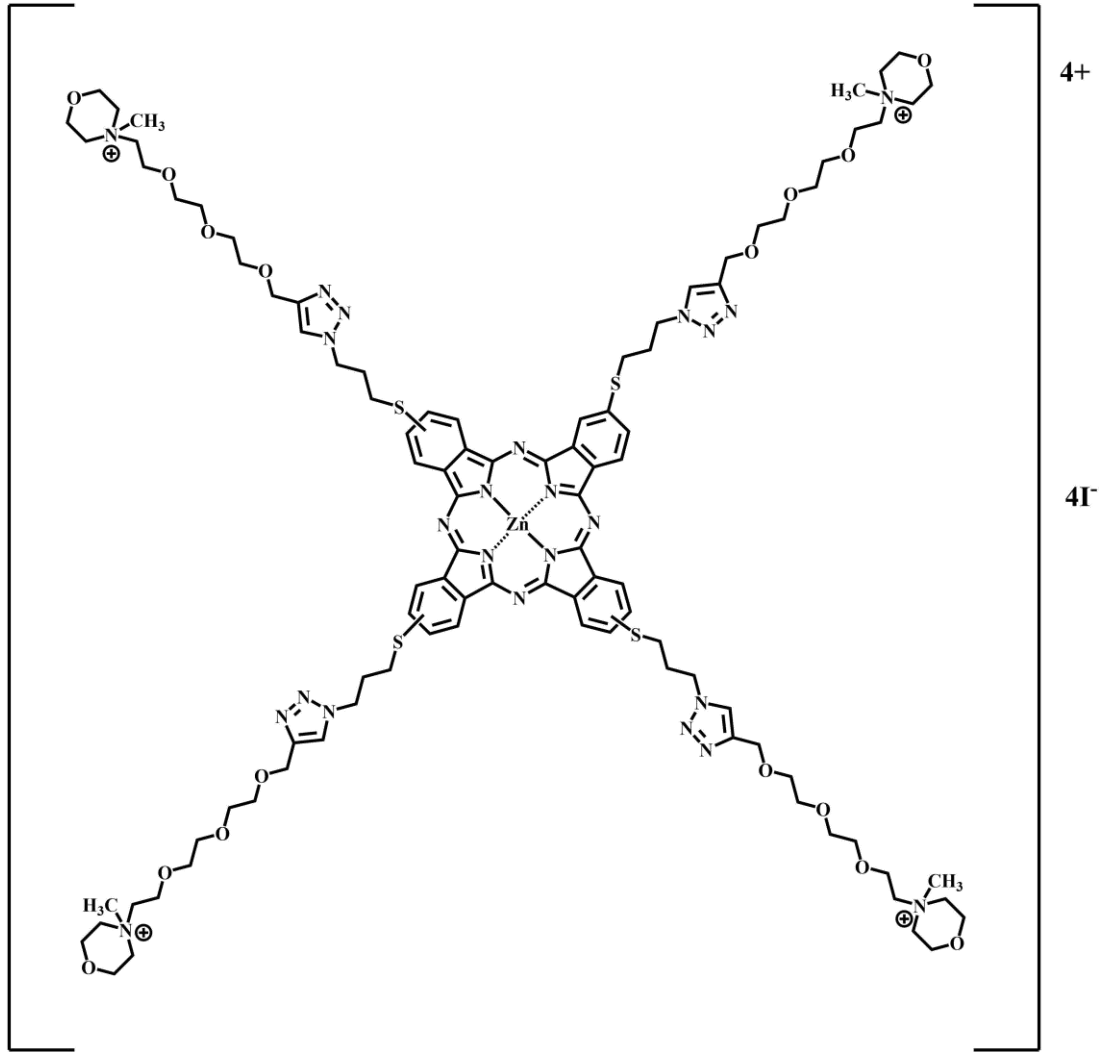
**MS (ESI) m/z:** 2065 [M]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>96</sub>H<sub>128</sub>N<sub>24</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>Zn:

Hesaplanan: C, 55.76; H, 6.24; N, 16.26.

Bulunan: C, 55.84; H, 6.55; N, 16.24.

### 3.6 Q-p-ZnPc Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 6: Q-p-ZnPc bileşiminin yapısı

Periferal çinko ftalosiyanın (*p*-ZnPc) bileşiminin kloroform içerisindeki çözeltisine iyodometan eklenerek argon atmosferinde kuaternize edildi. Q-p-ZnPc bileşiminin FT-IR spektrumuna bakıldığında, *p*-ZnPc bileşimine ait spektrumla aynı olduğu gözlenmektedir. Kuaternize ftalosiyanine ait kütle spektrumu incelendiğinde 2631.42 [M-H]<sup>-</sup>'deki pikin varlığı yapıyı desteklemektedir. Q-p-ZnPc bileşimine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumuna bakıldığında, *p*-ZnPc bileşiği ve 8 numaralı bileşiğe ait NMR spektrumlarına benzemektedir. δ = 3.21 ppm'de metil grubuna ait protonun gözlemlenmesi yapıyı doğrulamaktadır.



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 9.13 (s, 4H, N-CH=), 8.96 (s, 4H, S-C-CH aromatik), 8.31 (s, 4H, S-C=CH aromatik), 8.13 (s, 4H, CH-CH aromatik), 4.89 (t, 8H, N-CH<sub>2</sub>), 4.30 (s, 8H, N-C-CH<sub>2</sub>), 3.91-3.48 (s, 80 H, CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 3.21 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3068, 2912-2871 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1598 (C=N).

**UV-vis. λ<sub>max</sub> (log ε):** 694 (4.41), 646 (4.67), 348 (4.62) (H<sub>2</sub>O'da); 688 (5.31), 622 (4.62), 367 (4.92) (DMSO'da).

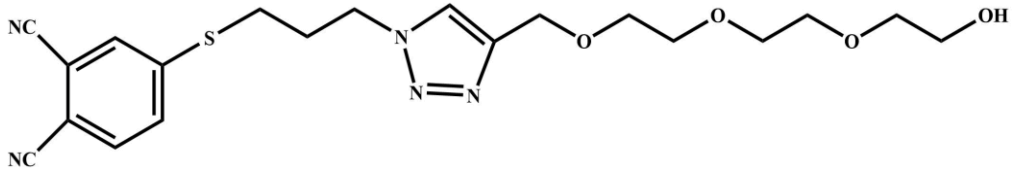
**MS (ESI) m/z:** 2631.42 [M-H]<sup>-</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>100</sub>H<sub>140</sub>N<sub>24</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>I<sub>4</sub>Zn:

Hesaplanan: C, 56.44; H, 6.63; N, 15.80.

Bulunan: C, 55.84; H, 6.55; N, 16.24.

### 3.7 9 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 7: 9 numaralı bileşiğin yapısı

7 numaralı bileşik ile 1 numaralı bileşiğin tert-bütanoldeki çözeltisine, sodyum-L-askorbat ve bakır (II) asetat mono hidratın sudaki süspansiyonu ilave edilerek Klık reaksiyonu sonucu 9 numaralı bileşik elde edildi. 9 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında, 7 ve 1 numaralı bileşiklere ait propargil ve azit gruplarının piklerinin kaybolup yerine triazol halkasına ait 3138 cm<sup>-1</sup>'deki pikin gözlemlenmesi ve kütle spektrumunun 432.32 [M+H]<sup>+</sup>'de gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda, δ = 7.57 ppm'de bulunan singlet pikinin triazol halkasına ait protonun ve <sup>13</sup>C NMR spektrumunda δ = 111.43, 64.66 ppm'lerdeki pikler triazol halkasında bulunan iki karbonu göstermekte olup yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.70 (d, H, S-C=CH aromatik), 7.57 (s, H, N-CH=), 7.50 (s, H, S-C-CH aromatik), 7.47 (d, H, CH-CH aromatik), 4.72 (s, 2H,

N–C–CH<sub>2</sub>), 4.53 (t, 2H, N–CH<sub>2</sub>), 3.75- 3.61 (t, 12H, O–CH<sub>2</sub> eterik), 3.07 (t, 2H, S–CH<sub>2</sub>), 2.34 (m, 2H, S–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, H, OH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 145.45- 133.51- 130.49- 130.19- 123.13- 116.42 (aromatik karbonlar), 115.39- 115.00 (C≡N), 111.43 (N–CH), 72.56- 70.55- 70.17- 69.82- 64.66- 61.64 (O–CH<sub>2</sub> eterik), 48.50 (N–CH<sub>2</sub>), 28.67- 28.55 (S–CH<sub>2</sub>– CH<sub>2</sub>).

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3424 (OH), 3139 (triazol), 3097, 3023, 2868 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–O), 2230 (C≡N).

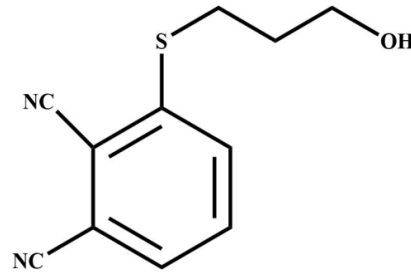
**MS (ESI) m/z:** 432.32 [M+H]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S:

Hesaplanan: C, 55.67; H, 5.84; N, 16.23.

Bulunan: C,55.45; H, 5.38; N, 16.19.

### 3.8 10 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 8: 10 numaralı bileşiğin yapısı

Kuru DMF içerisindeki 3-nitroftalonitril bileşiği ve 3-merkaptopropanol üzerine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklenerek 9 numaralı bileşik elde edildi. 9 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında 3324 cm<sup>-1</sup>'de O–H pikinin görülmesi, 3140-2881 cm<sup>-1</sup> aralığındaki aromatik halka ve alifatik zincirdeki protonlara ait piklerin gözlenmesi, 2226 cm<sup>-1</sup>'deki nitrile ait pikin varlığı ve bileşiğin kütle spektrumunda 241.25 [M+Na]<sup>+</sup>'deki pikin görülmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Aynı bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda bulunan δ = 7.67, 7.64, 7.57 ppm'deki pikler aromatik halkaya ait protonları, δ = 3.83-3.80 ppm'deki pikler (O–CH<sub>2</sub>) ye ait protonları, δ = 3.24-3.20 ppm'deki pikler (S–CH<sub>2</sub>) ye ait protonları ve δ = 2.00–1.95 ppm'deki multipler (–C–CH<sub>2</sub>–C) protonlarını ve δ =1.88 ppm'deki yayvan pik de O–H grubunun varlığını göstermektedir. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda bulunan δ = 145.62, 132.89, 131.18,

129.64, 117.18, 113.88 ppm aromatik karbonları,  $\delta = 115.34$  nitril karbonunu,  $\delta = 60.58, 31.07, 29.55$  ppm'lerdeki pikler de  $\text{CH}_2$  gruplarının varlığını kanıtlamaktadır.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.67 (d, H, S-C-CH aromatik), 7.64 (t, H, S-C-CH=CH aromatik), 7.57 (d, H, C-CH aromatik), 3.83–3.80 (t, 2H, O- $\text{CH}_2$ ), 3.24–3.20 (t, 2H, S- $\text{CH}_2$ ), 2.0–1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88 (s, H, OH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 145.62- 132.89- 131.18- 129.64- 117.18- 113.88 (Ar-C), 115.34 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 60.58 (O- $\text{CH}_2$ ), 31.07 (S- $\text{CH}_2$ ), 29.55 ( $\text{CH}_2$ ).

**FT-IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3324 (O-H), 3140, 3096, 3076, 2940, 2881, 2232 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1569.

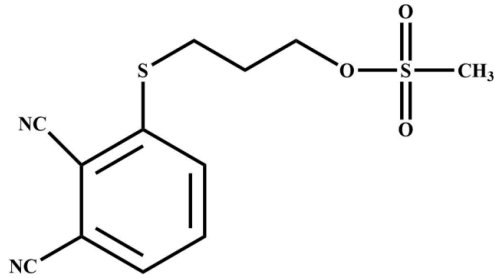
**MS (ESI)  $m/z$ :** 241.25 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**Elementel Analiz:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ :

Hesaplanan: C, 60.53; H, 4.62; N, 12.83.

Bulunan: C, 60.48; H, 4.68; N, 12.88.

### 3.9 11 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



**Şekil 3. 9:** 11 numaralı bileşiğin yapısı

**10** numaralı bileşiğin kuru diklorometan, trietilenamin ve metansulfonilklorür varlığında mezitillenmesi ile **11** numaralı bileşik elde edildi. **11** numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında  $1343\text{ cm}^{-1}$ 'de mezitil grubuna ait pikin oluşması ve **10** numaralı bileşiğe ait  $3324\text{ cm}^{-1}$ 'deki O-H pikinin kaybolması yapıyı desteklemektedir. Aynı bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda görülen  $\delta = 3.05$  ppm'deki singlet pikinin  $\text{CH}_3$  protonuna ait olması yapıyı doğrulamaktadır.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda,  $\delta = 144.06- 115.19$  ppm aralığında aromatik ve nitril gruplarının karbonlarını,  $\delta = 37.50, 29.36, 28.36$  ppm'de yapıdaki  $\text{CH}_2$  karbonlarını gösterirken  $\delta = 67.59$  ppm'de metile ait karbon gözlenmektedir ve kütle spektrumunda  $342.17$  [ $\text{M}+2\text{Na}$ ] $^+$ 'de gözlenen pikin olması yapıyı kanıtlamaktadır.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.67 (t, H, S–C–CH aromatik), 7.66 (d, H, S–C–CH=CH aromatik), 7.61 (d, H, C–CH aromatik), 4.39–4.36 (t, 2H, O–CH<sub>2</sub>), 3.24–3.21 (t, 2H, S–CH<sub>2</sub>), 3.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16–2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 144.06, 133.06, 132.09, 130.36, 117.45, 113.80 (aromatik karbonlar), 115.19 (–C≡N), 67.59 (CH<sub>3</sub>), 37.50 (O–CH<sub>2</sub>), 29.36 (S–CH<sub>2</sub>), 28.36 (–CH<sub>2</sub>–)

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3082, 3074, 2995, 2971, 2944, 2236 (C≡N), 1739, 1567, 1343 (–S=O).

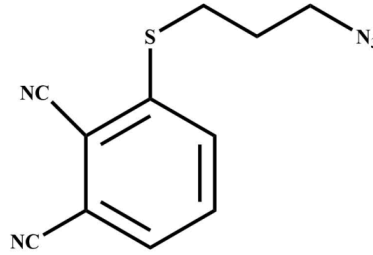
**MS (ESI) m/z:** 342.17 [M+2Na]<sup>+</sup>, 296.51, [M]<sup>+</sup>, 241.50 [M-3H<sub>2</sub>O-H]<sup>-</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>:

Hesaplanan: C, 48.63; H, 4.08; N, 9.45.

Bulunan: C, 48.67; H, 4.04; N, 9.31.

### 3.10 12 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



**Şekil 3. 10:** 11 numaralı bileşiğin yapısı

11 numaralı bileşiğin kuru asetonitril içerisindeki çözeltisine NaN<sub>3</sub> eklenip argon gazı altında 83 °C’de reflaks edilerek azitlenmesi sonucu 12 numaralı bileşik elde edildi. 12 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında, 2109 cm<sup>-1</sup>’de azit grubuna ait pikin oluşması, 2231 cm<sup>-1</sup>’de C≡N pikinin olması ve kütle spektrumunun 244.29 [M+H]<sup>+</sup>’de gözlenmesi yapıyı desteklemektedir. 12 numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda aromatik halkaya ait protonların δ = 7.69, 7.66, 7.61 ppm’de gözlenmesi, alifatik CH<sub>2</sub> gruplarının δ = 3.55–3.52, 3.20–3.17, 2.01–1.94 ppm’de gözlenmesi ve 11 numaralı bileşiğe ait δ = 3.05 ppm’deki CH<sub>3</sub> protonunun singlet pikinin kaybolması yapının oluştuğunu göstermektedir.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.69 (d, H, S–C–CH aromatik), 7.66 (t, H, S–C–CH=CH aromatik), 7.61 (d, H, C–CH aromatik), 3.55–3.52 (t, 2H, S–CH<sub>2</sub>), 3.20–3.17 (t, 2H, N–CH<sub>2</sub>), 2.01–1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 144.67, 132.92, 131.57, 130.08, 117.47, 113.76 (aromatik karbonlar), 115.22 (C≡N), 49.68 (N–CH<sub>2</sub>), 30.21 (S–CH<sub>2</sub>), 27.99 (CH<sub>2</sub>).

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3140, 3088, 3078, 2936, 2882, 2231 (C≡N), 2109 (N<sub>3</sub>), 1568, 1455.

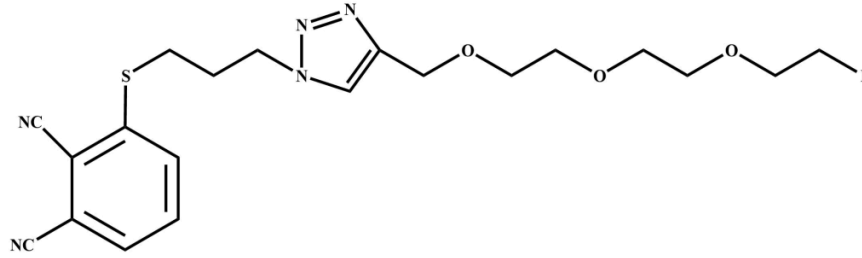
**MS (ESI) m/z:** 244.29 [M+H]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S:

Hesaplanan: C, 54.31; H, 3.73; N, 28.79.

Bulunan: C, 54.47; H, 3.72; N, 28.71.

### 3.11 13 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 11: 13 numaralı bileşiğin yapısı

12 numaralı bileşik ile 3 numaralı bileşiğin tert-bütonoldeki çözeltisine, sodyum-L-askorbat ve bakır (II) asetat mono hidratin sudaki süspansiyonu ilave edilerek Klık reaksiyonu sonucu 13 numaralı bileşik elde edildi. 13 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumuna bakıldığında, başlangıç bileşiklerine ait propargil ve azit gruplarının piklerinin kaybolup yerine triazol halkasına ait 3141 cm<sup>-1</sup>'deki pikin varlığı ve kütle spektrumunun 542.15 [M+H]<sup>+</sup>'de gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda, δ = 8.11 ppm'de bulunan singlet pikinin triazol halkasına ait protonun ve δ = 7.91, 7.86, 7.83 ppm'de bulunan piklerin aromatik halkadaki protona ait olması yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8.11 (s, H, N–CH=), 7.91 (d, H, S–C–CH aromatik), 7.86 (t, H, CH=CH aromatik), 7.83 (d, H, CH–CH aromatik), 4.88–4.78 (t, 2H, N–CH<sub>2</sub>), 4.50–4.46 (t, 2H, I–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 2H, O–CH<sub>2</sub>–C), 3.65–3.45

(t, 8H, O-CH<sub>2</sub> eterik), 3.32–3.27 (t, 2H, I-CH<sub>2</sub>), 2.29–2.26 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.17–2.14 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3141 (triazol), 3073, 3007, 2867, 2233 (C≡N), 1570, 1452.

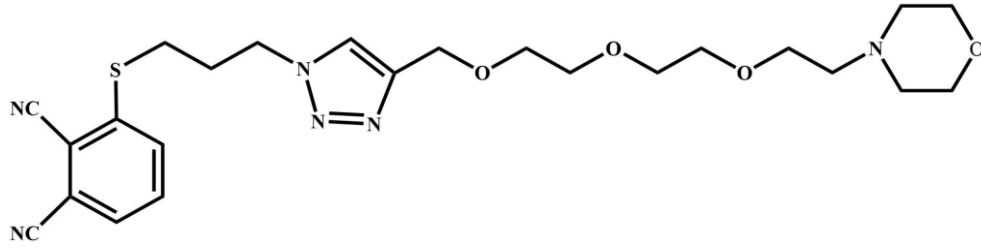
**MS (ESI) m/z:** 542.15 [M+H]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S:

Hesaplanan: C, 44.37; H, 4.47; N, 12.94.

Bulunan: C, 44.31; H, 4.22; N, 12.85.

### 3.12 14 Numaralı Bileşiğin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 12: 14 numaralı bileşiğin yapısı

13 numaralı bileşikte bulunan iyodun, morfolin ile NaCO<sub>3</sub> varlığında yer değiştirmesi sonucu oluşan 14 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde, morfolin bileşiğine ait olan 3335 cm<sup>-1</sup>'deki N-H pikinin kaybolması ve triazol halkasına ait 3140 cm<sup>-1</sup>'deki pikin gözlenmesi 14 numaralı yapıyı desteklemektedir. Aynı bileşiğin kütle spektrumunda 501.50 [M+H]<sup>+</sup>'deki pikin gözlenmesi, <sup>1</sup>H NMR spektrumunda δ = 7.63 ppm'de bulunan singlet pikinin triazol halkasına ait protonun, δ = 7.61, 7.57, 7.55 ppm'de bulunan piklerin aromatik halkadaki protona ait olması ve <sup>13</sup>C NMR spektrumunda δ = 113.78, 64.61 ppm'lerdeki pikler triazol halkasında bulunan iki karbonu göstermekte olup yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.63 (s, H, N-CH=), 7.59 (t, H, CH=CH aromatik), 7.57 (d, H, S-C-CH aromatik), 7.55 (d, H, CH-CH aromatik), 4.64 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C), 4.50–4.47 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.70–3.56 (m, 10H, O-CH<sub>2</sub>-C eterik), 3.07–3.04 (t, 4H, O-CH<sub>2</sub> morfolin), 2.75–2.74 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.61–2.52 (t, 6H, N-CH<sub>2</sub> morfolin), 2.32–2.25 (m, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 145.36, 133.08, 132.18, 130.38, 117.38, 113.78 (aromatik karbonlar), 115.14 (C≡N), 143.87, 123.15 (N-CH=C), 70.45, 70.24, 69.83,

68.16, 66.53, 64.61, 58.08 (O–CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 53.86 (N–CH<sub>2</sub> morfolin), 48.35 (N–CH<sub>2</sub> alifatik), 30.14 (S–CH<sub>2</sub>), 28.89 (S–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>).

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3136 (triazol), 3095, 3021, 2915-2813 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O), 2230 (C≡N).

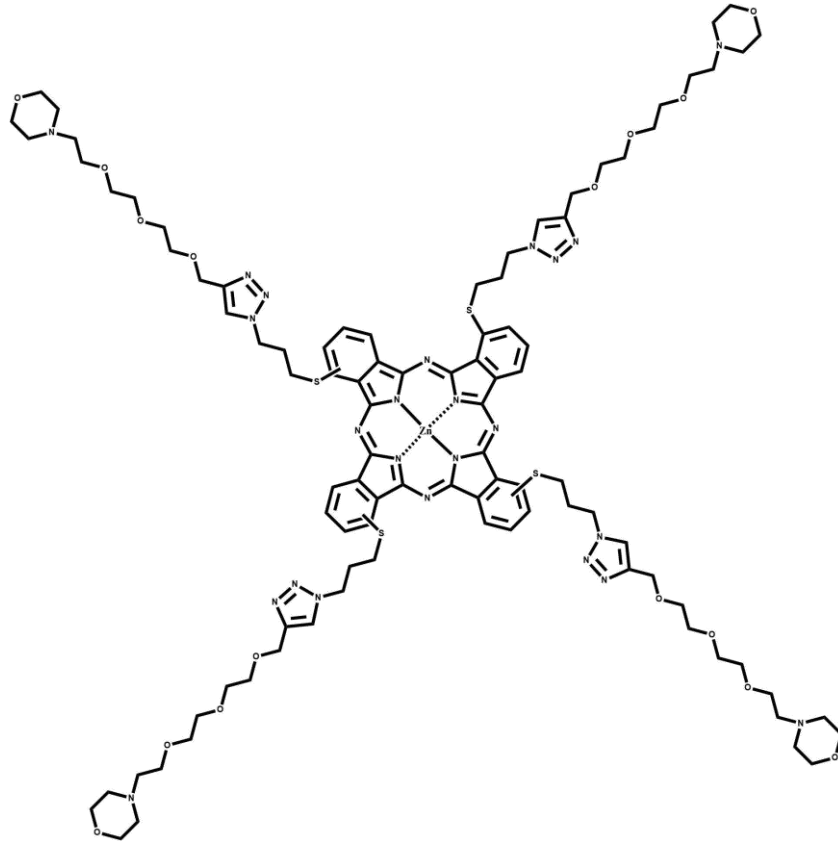
**MS (ESI) m/z:** 501.50 [M+H]<sup>+</sup>, 523.58 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Elementel Analiz:** C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S:

Hesaplanan: C, 57.58; H, 6.44; N, 16.79.

Bulunan: C,57.45; H, 6.54; N, 16.83.

### 3.13 *np*-ZnPc Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 13: *np*-ZnPc bileşiğinin yapısı

**14** numaralı bileşik, DBU ve Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>' nin kuru n-pentanol içinde siklotetramerizasyonu sonucu *np*-ZnPc bileşiği elde edildi. *np*-ZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumuna bakıldığında, **14** numaralı bileşiğe ait 2233 cm<sup>-1</sup>'deki C≡N pikinin kaybolması ve yerine 1644 cm<sup>-1</sup>'deki pikin gözlenmesi ftalosiyanın halkasına ait C=N bağının varlığını göstermektedir. *np*-ZnPc bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları, **14** numaralı bileşiğe ait NMR spektrumlarına benzemektedir. Nitrile

ait  $\delta = 115.41, 115.01$  ppm'deki  $C\equiv N$  karbon piklerinin kaybolup yerine  $\delta = 154.62$  ppm'de ftalosiyanine ait  $C=N$  pikinin oluşması yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 8.86 (s, 4H, N-CH=), 7.67 (s, 4H, S-C-CH aromatik), 7.47 (s, 4H, S-C=CH aromatik), 7.26 (s, 4H, CH-CH aromatik), 4.58 (s, 8H, N-C-CH<sub>2</sub>), 4.36 (s, 8H, N-CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 64H, O-CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 2,36 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 154.62 (C=N), 146.77, 144.82, 135.95, 128.05, 123.28, 122.37, 109.99, 71.31, 70.57, 69.82, 66.78, 59.83, 58.11, 53.97, 44.61, 39.81, 31.21.

**MS (ESI) m/z:** 2083.84 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

**FT-IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3261, 3133 (triazol), 2923, 2858 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1644 (C=N).

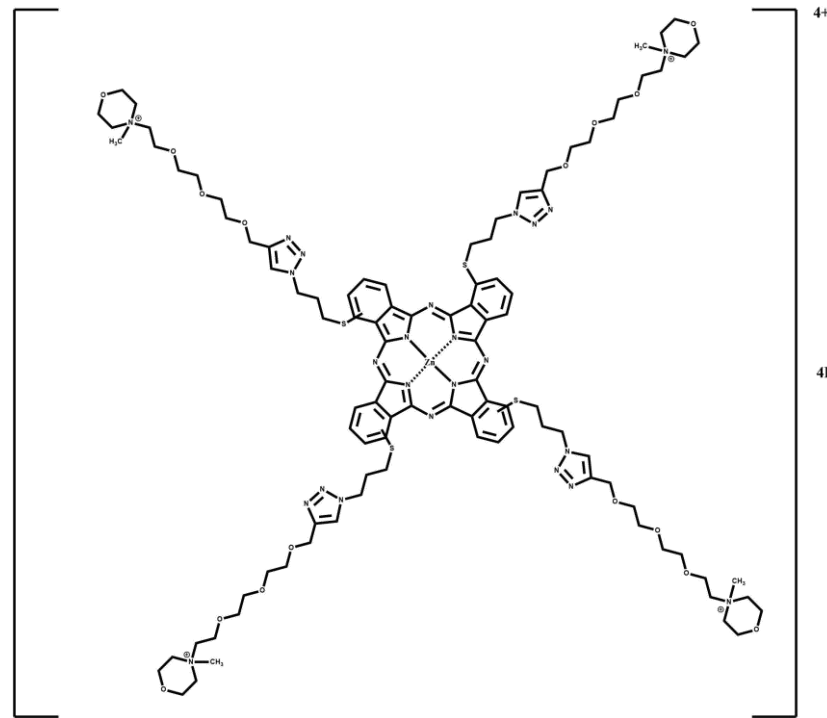
**UV-vis.  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ):** 702 (5.00), 633 (4.27), 337 (4.51) (CHCl<sub>3</sub>'te).

**Elementel Analiz:** C<sub>96</sub>H<sub>128</sub>N<sub>24</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>Zn:

Hesaplanan: C, 55.76; H, 6.24; N, 16.26.

Bulunan: C,55.65; H, 6.13; N, 16.35.

### 3.14 Q-*np*-ZnPc Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3. 14: Q-*np*-ZnPc bileşiğinin yapısı



Non-periferal çinko ftalosiyenin (*np-ZnPc*) bileşiğinin kloroform içerisindeki çözeltisine iyodometan eklenerek argon atmosferinde kuaternize edildi. **Q-*np-ZnPc*** bileşiğinin FT-IR spektrumuna bakıldığında, *p-ZnPc* bileşiğine ait spektrumla aynı olduğu gözlenmektedir. Kuaternize ftalosiyanine ait kütle spektrumu incelendiğinde 2634.08 [M+2H]<sup>+</sup>'deki pikin varlığı yapıyı desteklemektedir. **Q-*np-ZnPc*** bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumuna bakıldığında, *np-ZnPc* bileşiği ve **14** numaralı bileşiğe ait NMR spektrumlarına benzemektedir. δ = 3.19 ppm'de metil grubuna ait protonun gözlemlenmesi yapıyı doğrulamaktadır. <sup>13</sup>C NMR spektrumuna bakıldığında δ = 151.45 ppm'de non-periferal ftalosiyanine ait C=N pikinin varlığı ve δ = 48.33 ppm'de metile ait karbon pikinin varlığı yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 9.13 (s, 4H, N-CH=), 8.35-8.17 (s, 12H, aromatik CH), 5.07 (s, 8H, N-C-CH<sub>2</sub>), 4.83 (s, 8H, N-CH<sub>2</sub>), 4.58, 4.30, 3.89, 3.70, 3.56, (s, 88 H, CH<sub>2</sub> eterik ve morfolin), 3.19 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 8H, S-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 151.45 (C=N), 142.48, 135.47, 130.04, 126.35, 123.58, 109.99, 92.07, 70.80, 70.28, 64.78, 64.06, 61.00, 60.57, 54.76, 52.94, 48.33 (-CH<sub>3</sub>), 32.69.

**MS (ESI) m/z:** 2634.08 [M+2H]<sup>+</sup>.

**FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3261, 3133 (triazol), 2923, 2858 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1644 (C=N).

**UV-vis. λ<sub>max</sub> (log ε):** 699 (4.42), 656 (4.44), 348 (4.41) (H<sub>2</sub>O'da); 710 (4.96), 639 (4.27), 339 (4.45) (DMSO'da).

**Elementel Analiz:** C<sub>100</sub>H<sub>140</sub>N<sub>24</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>I<sub>4</sub>Zn:

Hesaplanan: C, 56.44; H, 6.63; N, 15.80.

Bulunan: C, 55.73; H, 6.48; N, 16.12.

## 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek lisans tezi kapsamında literatürde bulunmayan morfolin türevi yeni başlangıç bileşikleri ve iki yeni çinko ftalosiyanın bileşiği ile birlikte toplamda 14 yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen morfolin grubu taşıyan ftalosiyanın bileşiklerinin suda çözünebilir olmaları, kanser tedavisi için daha az yan etkiye sahip, umut verici bir yöntem olan fotodinamik terapide kullanılma potansiyeline sahip olmalarını sağlamaktadır. Fotodinamik terapi, fotoduyarlaştırıcı ajan ile ışık aktivasyonundan sonra kanserli ve kanser öncesi hücreleri yok etmek için iki aşamalı bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Ftalosiyanın fotodinamik terapi uygulamalarında potansiyel fotoduyarlaştırıcı ajan olarak kullanılabilmesi için düşük toksisite göstermeleri ve suda çözünebilir olmaları gerekmektedir. Bu tez kapsamında ftalosiyanın suda çözünebilir hale gelmeleri için morfolin gruplarına bağlı azot atomlarından yararlanılmıştır. Bu azot atomları metil iyodür bileşiğinin metil grubu ile koordine kovalent bağ oluşturarak kuaternize olmuştur. Ayrıca triazol halkasına bağlı azot atomlarının su molekülünde bulunan hidrojen atomu ile hidrojen bağı yapması bileşiklerin sudaki çözünürlüklerinin artmasına katkı sağlamıştır. Morfolin bileşiği farmakolojik ve endüstriyel uygulamadaki geniş uygulama alanı nedeni ile tercih edilmiştir.

Periferal ve non periferal konumda morfolin grubu içeren ftalosiyanın bileşiklerinin elde edilmesinde, morfolin grubuna sahip propargilli trietilen glikol (4) bileşiği öncül bileşik olmuştur. Triazol halkasının oluşması için propargil ve azit gruplarının bileşiğin yapısında olması gerekmektedir. İlk olarak trietilen glikole propargil takılarak propargil grubuna sahip bileşik (1) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiğin (1) sırasıyla; mezitillenmesi, iyotlanması ve ardından morfolinle yer değiştirme reaksiyonu sonucunda morfolin grubuna sahip propargilli trietilen glikol bileşiği elde edilmiştir.

Periferal konumda azit grubu içeren ftalonitril için 4-nitroftalonitril başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. 4-nitroftalonitril bileşiğine 3-merkaptio-1 propanol takılarak OH'lı ftalonitril (5) elde edilmiş olup mezitillenmesi ve ardından azitlenmesiyle azitli ftalonitril bileşiği (7) yüksek verimle sentezlenmiştir. Azitli

ftalonitril (7) ile morfolinli trietilen glikol (4) bileşiğinin Klik reaksiyonu sonucu yağimsı yapıdaki morfolin grubu içeren ftalonitril (8) elde edilmiştir. Ftalonitrilin (8) siklotetramerizasyonu sonucu periferal konumda morfolin grubu içeren çinko ftalosiyanın (*p-ZnPc*) sentezlenmiş ve iyodometan ile kuaternize edilerek suda çözünen ftalosiyanın (*Q-p-ZnPc*) bileşiği elde edilmiştir. İkinci bir yol olarak azitli ftalonitril bileşiği ile (7) propargil grubu içeren trietilen glikolün (1) Klik reaksiyonu sonucunda OH'lı ftalonitril (9) yüksek verimde elde edilmiş olup mezitilleme basamağında verimi düştüğünden bu yol tercih edilmemiştir.

Non-periferal konumdaki azitli ftalonitril bileşiğinin sentezinde 3-nitroftalonitril bileşiği öncül bileşik olmuştur. 3-nitroftalonitril bileşiğine 3-merkaptol-1-propanol takılarak oluşan OH'lı ftalonitrilin (10), önce metansülfoniklorür ile mezitillenip ardından NaN<sub>3</sub> ile azitlenmesiyle azit uca sahip ftalonitril (12) bileşiği elde edilmiştir. Azitli ftalonitrilin (12) morfolinli trietilen glikol (4) ile Klik reaksiyonu düşük verimle elde edildiğinden iyotlu trietilen glikol (3) ile Klik reaksiyonu tercih edilmiştir. Azitli ftalonitril bileşiği (12) ile iyotlu trietilen glikol (3) bileşiğinin Klik reaksiyonu sonucu yüksek verime sahip iyotlu ftalonitril (13) bileşiği sentezlenmiş ve iyodun morfolin ile yer değiştirme reaksiyonu sonucu morfolin uca sahip non-periferal süstitüe ftalonitril (14) elde edilmiştir. Oluşan ftalonitril bileşiğinin siklotetramerizasyonu sonucu non-periferal konumda morfolin grubu içeren çinko ftalosiyanın (*np-ZnPc*) sentezlenmiş ve iyodometan ile kuaternize edilerek suda çözünen ftalosiyanın (*Q-np-ZnPc*) bileşiği elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV-Vis ve kütle spektrumlarının sonuçları değerlendirildiğinde bileşikler başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Periferal ftalosiyanın (*p-ZnPc*) ve non-periferal ftalosiyanın (*np-ZnPc*) bileşiklerinin kloroform içerisindeki 1.10<sup>-5</sup> M'lık çözeltisinin UV-Vis spektrumları alınıp değerlendirildiğinde, periferal konumdaki ftalosiyanın maksimum absorpsiyonu  $\lambda_{max} = 690$  nm, non-periferal konumdaki ftalosiyanın maksimum absorpsiyonu  $\lambda_{max} = 702$  nm olarak ölçülmüştür. Kuaternize periferal ftalosiyanın (*Q-p-ZnPc*) su ve DMSO içerisindeki 1.10<sup>-5</sup> M'lık çözeltisinin UV-Vis spektrumu incelendiğinde DMSO içerisinde  $\lambda_{max} = 688$  nm'de maksimum absorpsiyona sahip iken su içerisinde  $\lambda_{max} = 694$  nm'de maksimum absorpsiyon göstermiş olup sudaki çözeltisinde agregasyon

gözlemlenmiştir. Non-periferal konumda kuaternize edilmiş ftalosiyanın (**Q-*np*-ZnPc**) bileşiğinin su ve DMSO içerisindeki  $1.10^{-5}$  M'lık çözeltisinin UV-Vis spektrumları incelendiğinde su içerisinde  $\lambda_{\max} = 699$  nm'de absorpsiyon göstermiş olup agregasyona uğramıştır. DMSO içerisinde ise  $\lambda_{\max} = 710$  nm'de maksimum absorpsiyon göstermiştir.

Sonuç olarak fotodinamik terapi uygulamaları için kullanabilme potansiyeline sahip suda sonsuz çözünürlüğü bulunan ftalosiyanimler elde edilmiştir. Yüksek molar absorpsiyon kat sayısına sahip olmalarının yanı sıra yakın-IR bölgede absorpsiyon yapmaları, seçici hücre hasarına bağlı terapötik bir etki yaratabilecek fotoduyarlaştırıcı ajan olarak kullanılma potansiyeli taşıdıklarını göstermektedir. Ayrıca periferal ftalosiyanimlerin türevlerine nazaran non-periferal ftalosiyanimlerde Q bandı kırmızıya kayma göstermektedir. Non-periferal sübsitü ftalosiyanimlerin daha uzun dalga boylarında olmaları fotodinamik terapi uygulamalar için daha ılımlı olmaktadır. Bu tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanimlerde, non-periferal konumdaki ftalosiyanimlerin 10-20 nm civarında kırmızıya kayma gösterdiği gözlemlenmiştir.

Moleküler doking araştırmaları ile ilerleyen çalışmalarda antikanser olarak in-vitro ve in-vivo etkilerine bakılabilir. Periferal konumda OH'lı ftalonitril (**9**) ligandı kullanılarak suda çözünebilir ftalosiyanim elde edilebilir ve non-periferal konumda da sentezlenip ftalosiyanim elde edilebilir. Elde edilen ftalosiyanimler, ilaç taşıyıcı sistem olan altın nanopartiküllere (AuNP) bağlanarak kanserli hücrelerin teşhisi ve tedavisinde kullanılabilir.

## 5. KAYNAKLAR

Achari, B., Mandal, S. B., Dutta, P. K., and Chowdhury, C., “Perspectives on 1, 4-benzodioxins, 1, 4-benzoxazines and their 2, 3-dihydro derivatives”, *Synlett*, 2004(14), 2449-2467, (2004).

Ackroyd, R., Kelty, C., Brown, N., and Reed, M., “The history of photodetection and photodynamic therapy”, *Photochemistry and photobiology*, 74(5), 656-669, (2001).

Arshad, F., Khan, M. F., Akhtar, W., Alam, M. M., Nainwal, L. M., Kaushik, S. K., ... and Shaquiquzzaman, M., “Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review”, *European journal of medicinal chemistry*, 167, 324-356, (2019).

Barth, A., “Infrared spectroscopy of proteins”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1767(9), 1073-1101, (2007).

Baygu, Y., and Gök, Y., “A highly water-soluble zinc (II) phthalocyanines as potential for PDT studies: Synthesis and characterization”, *Inorganic Chemistry Communications*, 96, 133-138, (2018).

Bersuker, I. B., “Electronic structure and properties of transition metal compounds: introduction to the theory”, John Wiley & Sons, (2010).

Bonnett, R., “Chemical Aspects of Photodynamic Therapy”, London: Gordon and Breach Science Publishers, (2000).

Braun, A., Tcherniac, J., “Über die Produkte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phthalamid”, *Chem. Ber.*, 40, 2709-2714, (1907).

Burland, P. A., Osborn, H. M., and Turkson, A., “Synthesis and glycosidase inhibitory profiles of functionalised morpholines and oxazepanes”, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(18), 5679-5692, (2011).

Byrne, G. T., Linstead, R. P., and Lowe, A. R., "Phthalocyanines. Part I. a new type of synthetic colouring matters", *J. Chem. Soc.*, 1016-1017, (1934).

Byrne, G. T., Linstead, R. P., and Lowe, A. R., "Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from ocyanobenzamide and phthalimide", *J. Chem. Soc.*, 1017-1022, (1934).

Dandridge, A. G., Drescher, H. A., and Thomas, J., (to Scottish Dyes Ltd.), British Patent 322,169, November 18, (1929).

Daniell, M. D., and Hill, J. S., "A History Of Photodynamic Therapy", *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 61, 340-348, (1991).

De Diebasch, E., and Von der Weid, E., "Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine", *Heiv. Chim. Acta*, 10, 886-888, (1927).

Dean, M., Fojo, T., and Bates, S., "Tumour stem cells and drug resistance" *Nature Reviews Cancer*, 5(4), 275-284, (2005).

Dent, C. E., and Linstead, R. P., "Phthalocyanines. Part IV. Copper Phthalocyanines", *J. Chem. Soc.*, 1027, (1934).

Diamond, I., Mcdonagh, A., Wilson, C., Granelli, S., Nielsen, S., and Jaenicke, R., "Photodynamic therapy of malignant tumours", *The Lancet*, 300(7788), 1175-1177, (1972).

Dionisio, K. L., Phillips, K., Price, P. S., Grulke, C. M., Williams, A., Biryol, D., ... and Isaacs, K. K., "The Chemical and Products Database, a resource for exposure-relevant data on chemicals in consumer products", *Scientific data*, 5(1), 1-9, (2018).

Dolmans, D. E., Fukumura, D., and Jain, R. K., "Photodynamic therapy for cancer", *Nature reviews cancer*, 3(5), 380-387, (2003).

Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbely, M., ... and Peng, Q., "Photodynamic therapy", *JNCI: Journal of the national cancer institute*, 90(12), 889-905, (1998).

Dougherty, T. J., Grindey, G. B., Fiel, R., Weishaupt, K. R., and Boyle, D. G., "Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light", *Journal of the national cancer institute*, 55(1), 115-121, (1975).

Dougherty, T. J., Kaufman, J. E., Goldfarb, A., Weishaupt, K. R., Boyle, D., and Mittleman, A., "Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors", *Cancer research*, 38(8), 2628-2635, (1978).

Dumoulin, F., Durmuş, M., Ahsen, V., and Nyokong, T., "Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs", *Coordination Chemistry Reviews*, 254(23-24), 2792-2847, (2010).

Eichler, J., Knof, J., and Lenz, H., "Measurements on the depth of penetration of light (0.35–1.0  $\mu\text{m}$ ) in tissue" *Radiation and environmental biophysics*, 14(3), 239-242, (1977).

Emmelius, M., Pawlowski, G., and Vollmann, H. W., "Materials for optical data storage", *Angewandte Chemie International Edition in English*, 28(11), 1445-1471, (1989).

Epstein, J. H., "Phototherapy and photochemotherapy", *N. Engl. J. Med.*, 322, 1149-1151, (1990).

Erdik, E., "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", Ankara: Gazi Kitapevi, (2007).

Foote, C. S., "Definition of type I and type II photosensitized oxidation", *Photochemistry and photobiology*, 54(5), 659-659, (1991).

Foulds, L. J. C. R., "The experimental study of tumor progression: a review", *Cancer research*, 14(5), 327-339, (1954).

Ghani, F., Kristen, J., and Riegler, H., "Solubility properties of unsubstituted metal phthalocyanines in different types of solvents", *Journal of Chemical and Engineering Data*, 57(2), 439-449, (2012).

Gouterman, M., "Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings", *The porphyrins*, 3, (1978).

Gray, L. H., Conger, A., Ebert, M., Hornsey, S., and Scott, O. C. A., "The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy", *The British journal of radiology*, 26(312), 638-648, (1953).

Gregory, P., "Industrial Applications of Phthalocyanines", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4, 432-437, (2000).

Hanack, M., Deger, S., and Lange, A., "Bisaxially coordinated macrocyclic transition metal complexes", *Coordination chemistry reviews*, 83, 115-136, (1988).

Henderson, B. W., and Dougherty, T. J., "How does photodynamic therapy work?", *Photochemistry and photobiology*, 55(1), 145-157, (1992).

Hernández-Santoyo, A., Tenorio-Barajas, A. Y., Altuzar, V., Vivanco-Cid, H., and Mendoza-Barrera, C., "Protein-protein and protein-ligand docking", *Protein engineering-technology and application*, 63-81, (2013).

Hopper, C., "Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer", *Lancet Oncol.*, 1, 212-219, (2000).

Huang, Z., "A review of progress in clinical photodynamic therapy", *Technology in cancer research & treatment*, 4(3), 283-293, (2005).

Isago, H., "Optical spectra of phthalocyanines and related compounds (p. 99)", Japan: Springer, (2015).

Jesionek, A., and von Tappenier, H., "Zur behandlung der hautcarcinomit mit fluorescierenden stoffen", *Muench Med Wochneshr*, 47, 2042, (1903).

Juzeniene, A., Peng, Q., and Moan, J., "Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis", *Photochemical & Photobiological Sciences*, 6(12), 1234-1245, (2007).



Kabay, N., and Gök, Y., "Synthesis and characterization of new metal-free and metallophthalocyanines containing macrobicyclic moieties", *Inorganic Chemistry Communications*, 14(12), 1880-1883, (2011).

Kadish, K., Smith, K. M., and Guillard, R. (Eds.), "The Porphyrin Handbook, Volume 3 (Vol. 3)", Elsevier, (2000).

Kazitsyna, L. A., and Kupletskaya, N. B., "Application of UV, IR, and NMR spectroscopy in organic chemistry," *Vysshaya Shkola*, Moscow, 23-60, (1971).

Keldenich, J., Michon, C., Nowicki, A., and Agbossou-Niedercorn, F., "Synthesis of a chiral key intermediate of neurokinin antagonist SSR 240600 by asymmetric allylic alkylation", *Synlett*, 2011(20), 2939-2942, (2011).

Kelly, J. F., Snell, M. E., and Berenbaum, M. C., "Photodynamic destruction of human bladder carcinoma", *British journal of cancer*, 31(2), 237-244, (1975).

Kessel, D., "Hematoporphyrin and HPD: photophysics, photochemistry and phototherapy", *Photochemistry and photobiology*, 39, 851-859, (1984).

Kobayashi, N., Furuyama, T., and Satoh, K., "Rationally Designed Phthalocyanines Having Their Main Absorption Band beyond 1000 nm", *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 19642-19645, (2011).

Kourounakis, A. P., "Xanthopoulos, D., and Tzara, A., "Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules", *Medicinal Research Reviews*, 40(2), 709-752, (2020).

Krinsky, N. I., "Singlet excited oxygen as a mediator of the antibacterial action of leukocytes", *Science*, 186(4161), 363-365, (1974).

Kumari, A., and Singh, R. K., "Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR)", *Bioorganic Chemistry*, 96, 103578, (2020).

Lewis, R. A., "Hawley's condensed chemical dictionary", John Wiley & Sons, (2016).

Leznoff, C. C., and Lever, A. B. P., "Properties and Applications (Vol. 1996)", VCH, New York, (1989).

Leznoff, C. C., and Lever, A. B. P., Properties and Applications (Vol. 1996). VCH, New York, (1989).

Li, X. Y., He, X., Ng, A. C., Wu, C., and Ng, D. K., "Influence of surfactants on the aggregation behavior of water-soluble dendritic phthalocyanines", *Macromolecules*, 33(6), 2119-2123, (2000).

Lipson, R. L., and Baldes, E. J., "The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative", *Archives of dermatology*, 82(4), 508-516, (1960).

Lipson, R. L., Baldes, E. J., and Olsen, A. M., "The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection", *Journal of the National Cancer Institute*, 26(1), 1-11, (1961).

Lukas, R. J., Muresan, A. Z., Damaj, M. I., Blough, B. E., Huang, X., Navarro, H. A., ... and Carroll, F. I., "Synthesis and characterization of in vitro and in vivo profiles of hydroxybupropion analogues: aids to smoking cessation", *Journal of medicinal chemistry*, 53(12), 4731-4748, (2010).

Macdonald, I. J., and Dougherty, T. J., "Basic principles of photodynamic therapy", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5(02), 105-129, (2001).

McConkey, B. J., Sobolev, V., and Edelman, M., "The performance of current methods in ligand-protein docking", *Current Science*, 845-856, (2002).

McDonagh, A. F., "Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium", *Journal of Perinatology*, 21(1), S7-S12, (2001).

McKeown, N. B., "Phthalocyanine materials: synthesis, structure and function (No. 6)" Cambridge University Press, (1998).

McKeown, N. B., "The Synthesis of Symmetrical 98 Phthalocyanines", *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Synthesis*, 15, 61, (2000).

McKeown, N. B., *The synthesis of symmetrical phthalocyanines in The Porphyrin Handbook*, Vol. 15, (2003).

Méto, T. X., Cochi, A., Gomez Pardo, D., and Cossy, J., "Asymmetric synthesis of an antagonist of neurokinin receptors: SSR 241586," *The Journal of Organic Chemistry*, 76(8), 2594-2602, (2011).

Mortimer, R. J., Dyer, A. L., and Reynolds, J. R., "Electrochromic Organic and Polymeric Materials for Display Applications", *Displays*, 27, 2-18, (2006).

Moser, F. H., and Thomas, A. L., *The Phthalocyanines*, vol 2: *Manufacture and Applications*, Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc., 53, (1983).

Nicolson, M. M., Leznoff, C. C., and Lever, A. B. P., "Phthalocyanines Properties and Applications", New York, VCH, Vol. 3, 75-117, (1993).

Ochsner, M., "Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 39(1), 1-18, (1997).

Orti, E., and Brédas, J. L., "Electronic structure of metal-free phthalocyanine: A valence effective Hamiltonian theoretical study", *The Journal of chemical physics*, 89(2), 1009-1016, (1988).

Perin D. D., and Armarego W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Pres., (1998).

Piechocki, C., Simon, J., Skoulios, A., Guillon, D., and Weber, P., "Annelides. 7. Discotic mesophases obtained from substituted metallophthalocyanines. Toward liquid crystalline one-dimensional

conductors” *Journal of the American Chemical Society*, 104(19), 5245-5247, (1982).

Prasad, P. N., “Introduction to biophotonics”, John Wiley & Sons, (2003).

Raab, O., “The action of fluorescent material on infusorien”, *Z Biol.*, 39, 524–546, (1900).

Roberts, R. L., Schwich, T., Corkery, T. C., Cifuentes, M. P., Green, K. A., Farmer, J. D., Low, P. J., Marder, T. B., Samoc, M., and Humphrey, M. G., “Organometallic Complexes for Nonlinear Optics. 45. Dispersion of the Third-Order Nonlinear Optical Properties of Triphenylamine-Cored Alkynylruthenium Dendrimers”, *Advanced Materials*, 21 (22), 2318–2322, (2009).

Rong-Yi, Z., Xue-Qiong, Q., Yu, C., and Shi-Xiong, Q., “Nonlinear Optical Properties of Indium Phthalocyanine Axially Grafted Polystyrene Thin Film”, *Chinese Physics Letters*, 23 (3), 622-624, (2006).

Rosenthal, I., “Phthalocyanines as photodynamic sensitizers”, *Photochemistry and photobiology*, 53(6), 859-870, (1991).

Schultz, H., Lehmann, H., Rein, M., and Hanack, M., “Phthalocyaninatometal and related complexes with special electrical and optical properties”, *Metal Complexes with Tetrapyrrole Ligands II*, 41-146, (1990).

Schutte, W. J., Sluyters-Rehbach, M., and Sluyters, J. H., “Aggregation of an octasubstituted phthalocyanine in dodecane solution”, *The Journal of Physical Chemistry*, 97(22), 6069-6073, (1993).

Selçukoğlu, M. and Hamuryudan, E., “Novel Phthalocyanines with Pentafluorobenzyloxy-Substituents”, *Dyes and Pigm.*, 74 (1), 17-20, (2007).

Sharman, W. M., Allen, C. M., and van Lier, J. E., “Role of activated oxygen species in photodynamic therapy” *Methods in enzymology*, 319, 376-400, (2000).

Silverman, R. B. and Holladay, M. W., “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, Academic Press, (2014).

Soares, A. R. M., “Phthalocyanine-based systems: synthesis, properties and applications”, PhD. Thesis, Universidade de Aveiro Departamento de Química, (2011).

Stillman, M. J., Nyokong, T., Leznoff, C. C., and Lever, A. B. P., “Phthalocyanines: properties and applications”, by CC Leznoff and ABP Lever, VCH, New York, 1, 133, (1989).

Sun, X., Niu, L., Li, X., Lu, X., and Li, F., “Characterization of metabolic profile of mosapride citrate in rat and identification of two new metabolites: Mosapride N-oxide and morpholine ring-opened mosapride by UPLC–ESI-MS/MS”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50(1), 27-3, (2009).

Taroni, P., Pifferi, A., Torricelli, A., Comelli, D., and Cubeddu, R., “In vivo absorption and scattering spectroscopy of biological tissues”, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2(2), 124-129, (2003).

Tomoda, H., Saito, S., Ogawa, S., and Shiraishi, S., “Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases” *Chemistry Letters*, 9(10), 1277-1280, (1980).

Triesscheijn, M., Baas, P., Schellens, J. H., and Stewart, F. A., “Photodynamic therapy in oncology”, *The oncologist*, 11(9), 1034-1044, (2006).

Tunca, G., A virtual screening procedure combining pharmacophore filtering and molecular docking with the LIE method: Universitat Autònoma de Barcelona, (2014).

Uchida, H., Tanaka, H., Yoshiyama, H., Reddy, P. Y., Nakamura, S., and Toru, T., “Novel synthesis of phthalocyanines from phthalonitriles under mild conditions” *Synlett*, 2002(10), 1649-1652, (2002).

Valenzeno, D. P., "Photomodification of biological membranes with emphasis on singlet oxygen mechanisms", *Photochemistry and Photobiology*, 46(1), 147-160, (1987).

Weill, N., Therrien, E., Campagna-Slater, V., and Moitessier, N., "Methods for docking small molecules to macromolecules: A user's perspective. 1. The theory", *Current Pharmaceutical Design*, 20(20), 3338-3359, (2014).

Weishaupt, K. R., Gomer, C. J., and Dougherty, T. J., "Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photo-inactivation of a murine tumor", *Cancer research*, 36(7 Part 1), 2326-2329, (1976).

Wilkinson, F., Helman, W. P., and Ross, A. B., "Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution", *Journal of physical and chemical reference data*, 22(1), 113-262, (1993).

Wilkinson, F., Helman, W. P., and Ross, A. B., "Rate constants for the decay and reactions of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. An expanded and revised compilation", *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 24(2), 663-677, (1995).

Wöhrle, D., and Meissner, D., "Organic solar cells. *Advanced Materials*", 3(3), 129-138, (1991).

Wöhrle, D., Suvorova, O., Gerdes, R., Bartels, O., Lapok, L., Baziakina, N., ... and Slodek, A., "Efficient oxidations and photooxidations with molecular oxygen using metal phthalocyanines as catalysts and photocatalysts", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 8(08), 1020-1041, (2004).

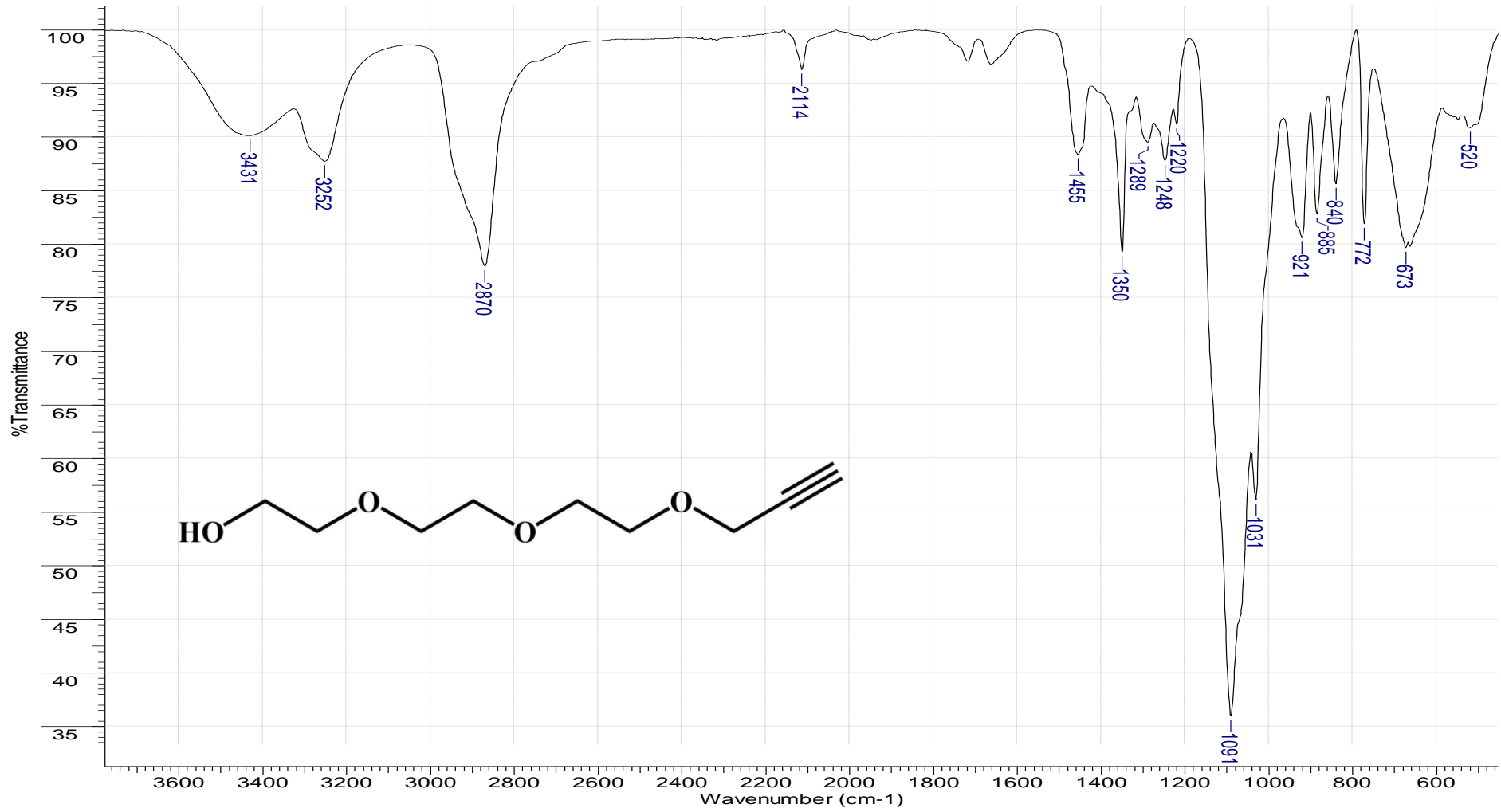
Xu, M., and Wang, L. V., "Photoacoustic imaging in biomedicine" *Review of scientific instruments*, 77(4), 041101, (2006).

# **EKLER**

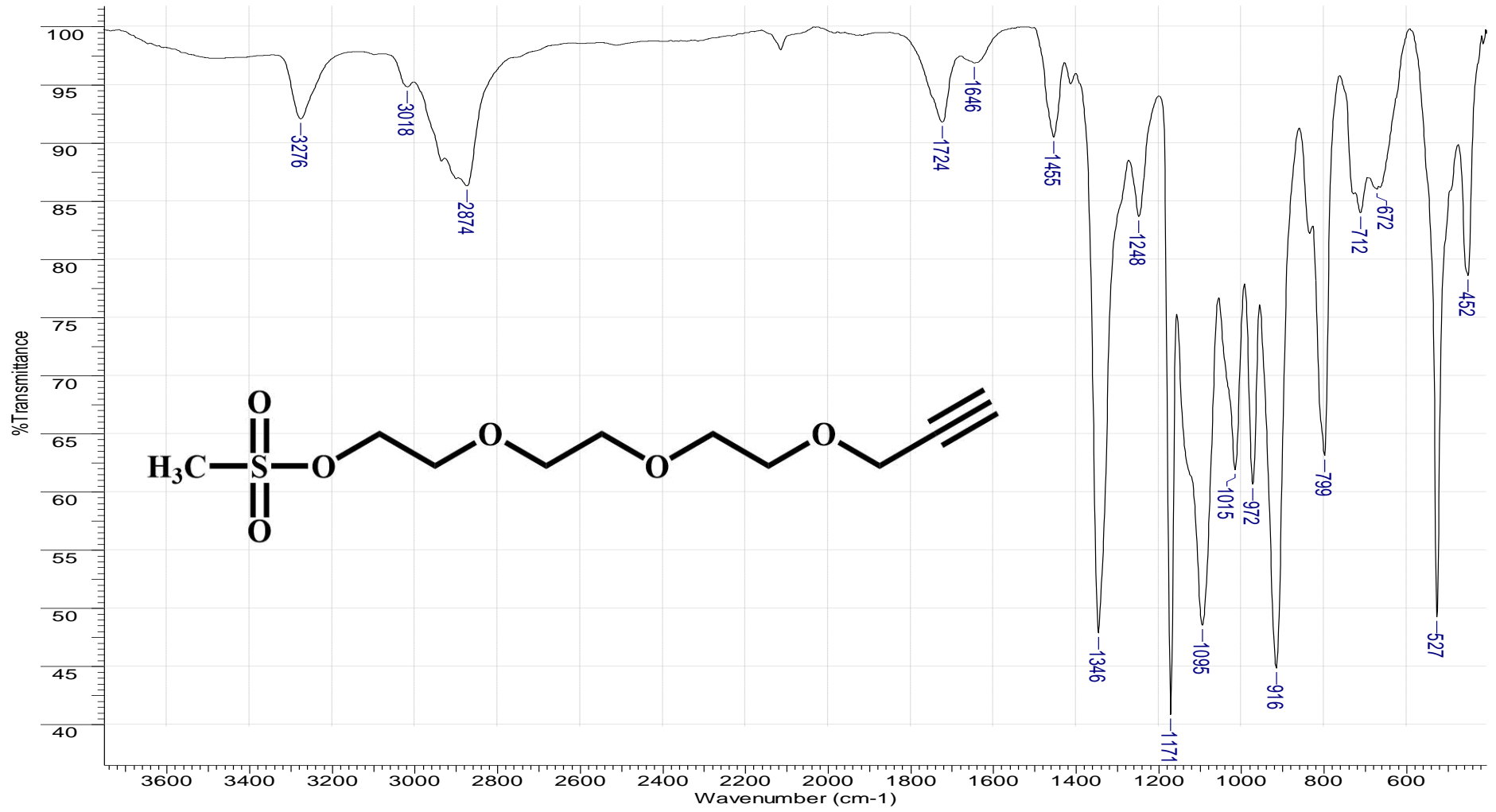
## **6. EKLER**

**EK A.** Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR, Kütle,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve UV-Vis Spektrumları

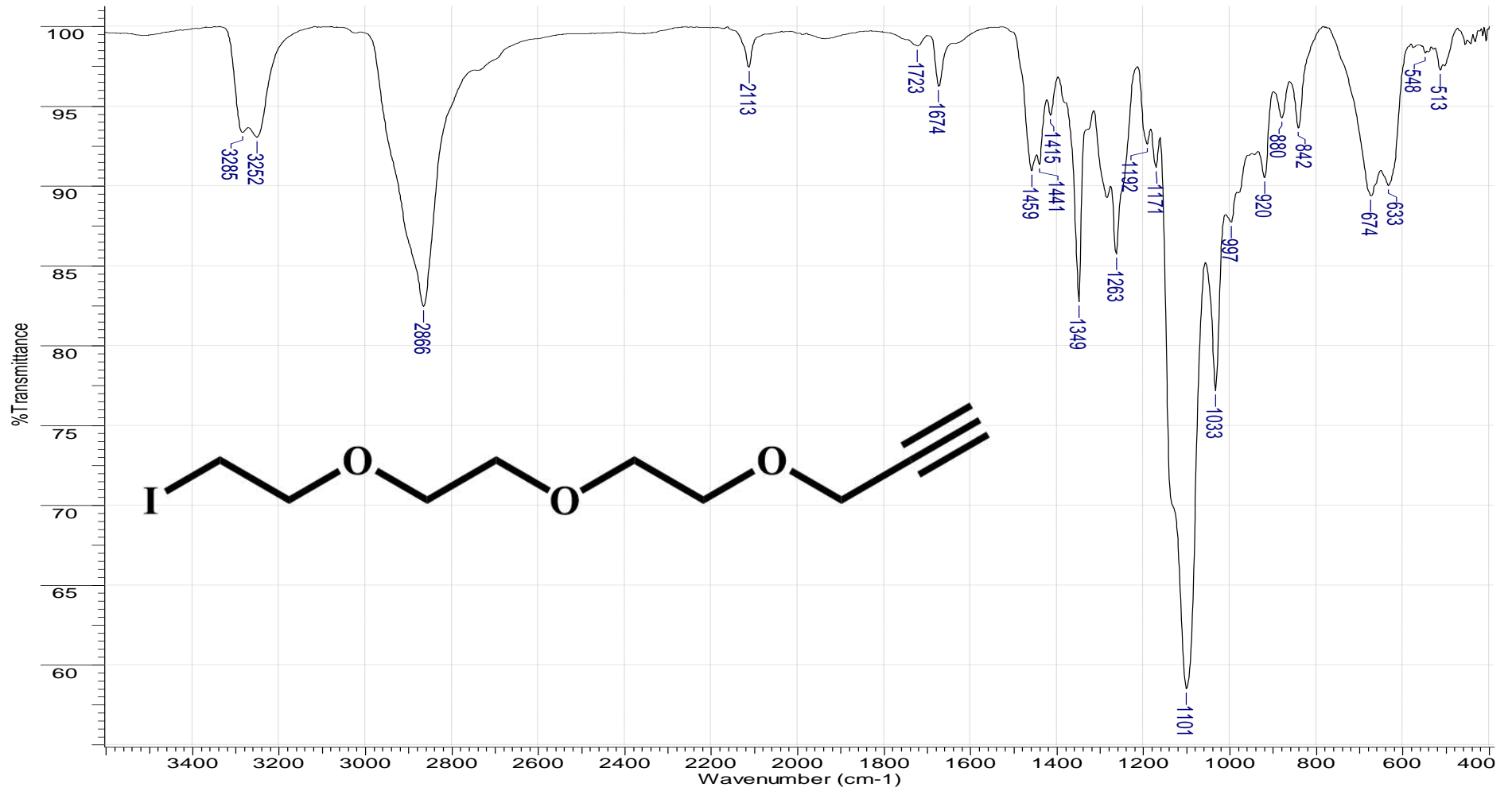




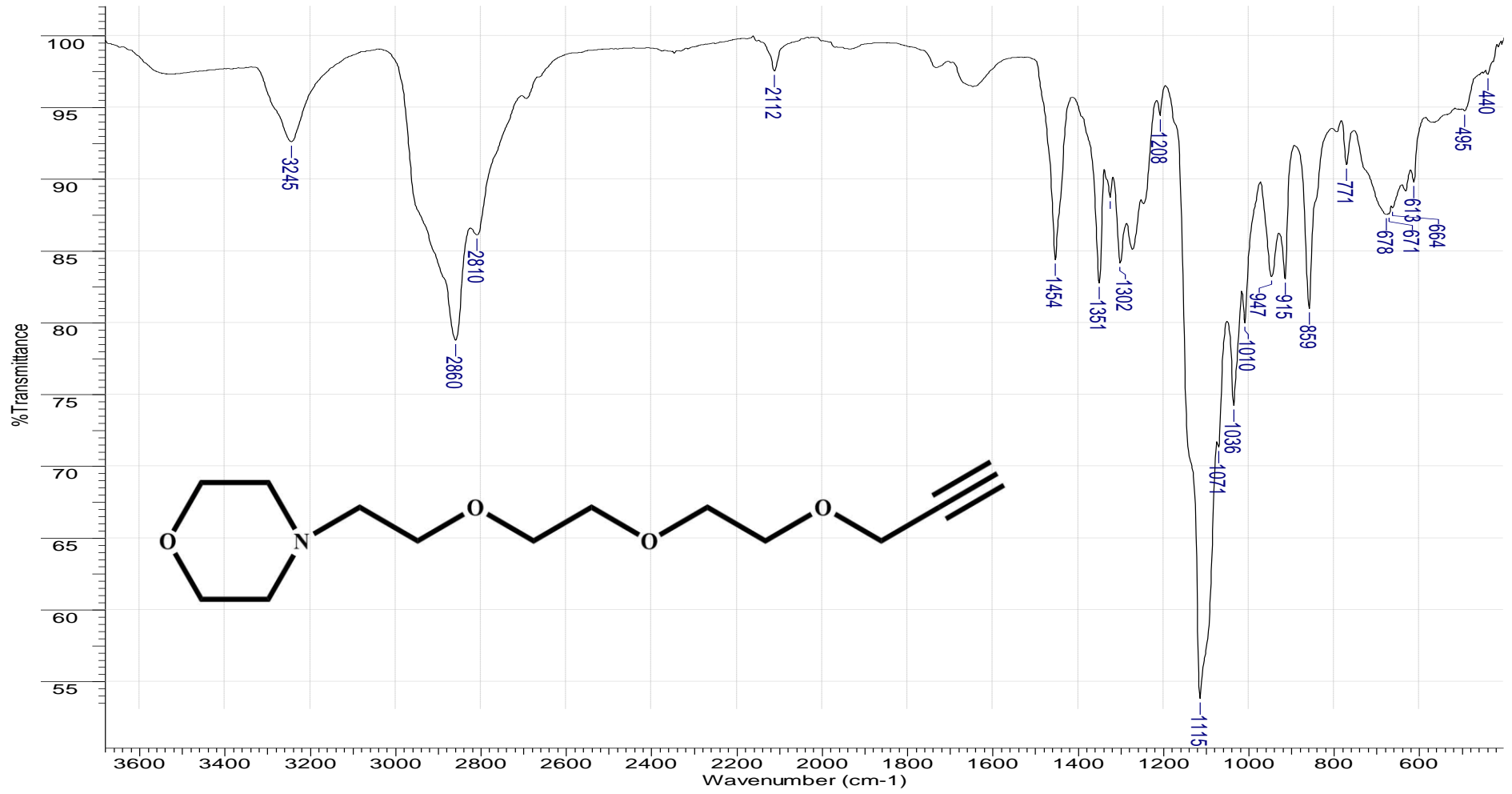
Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



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

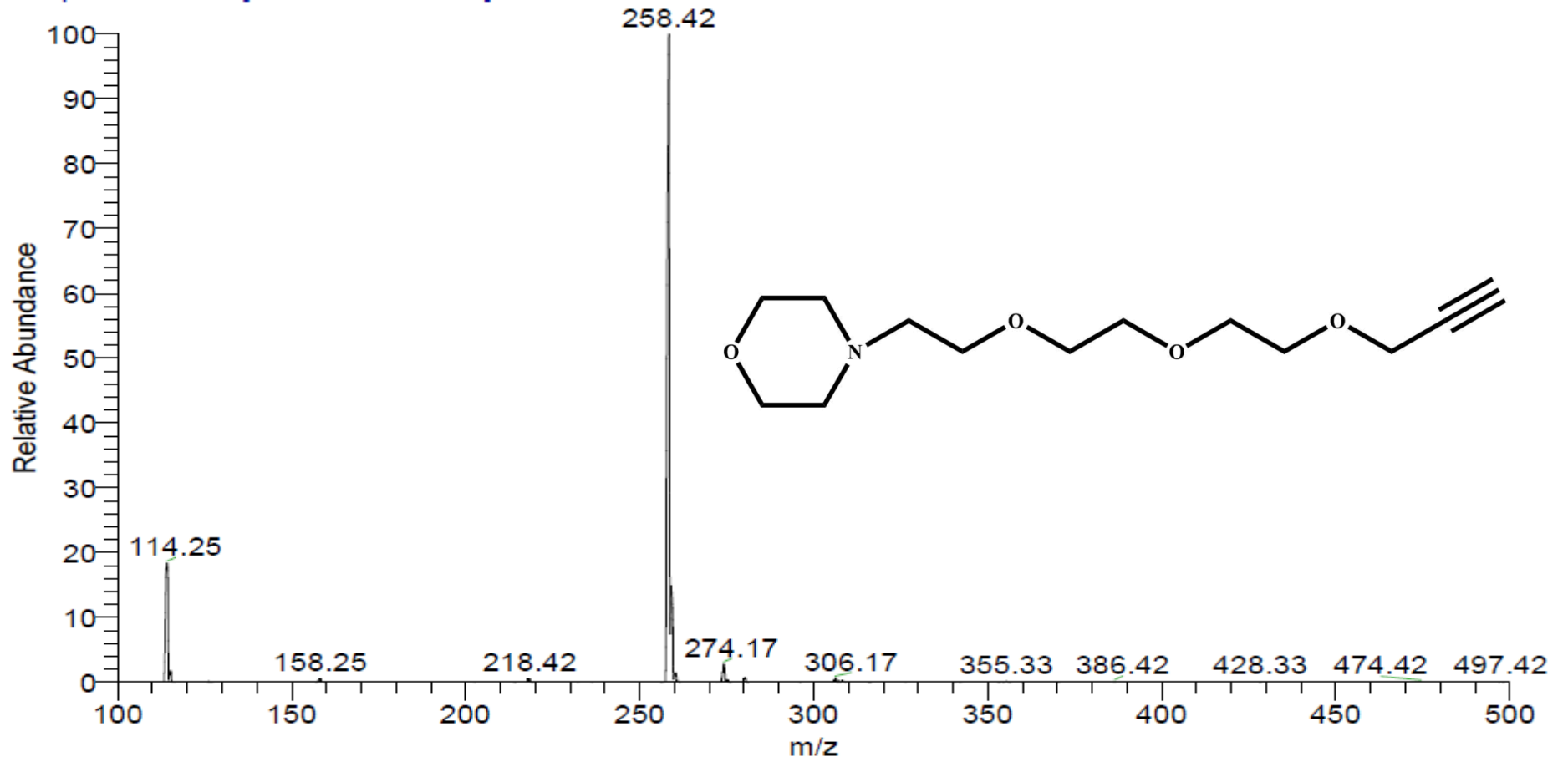


Şekil A. 3: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

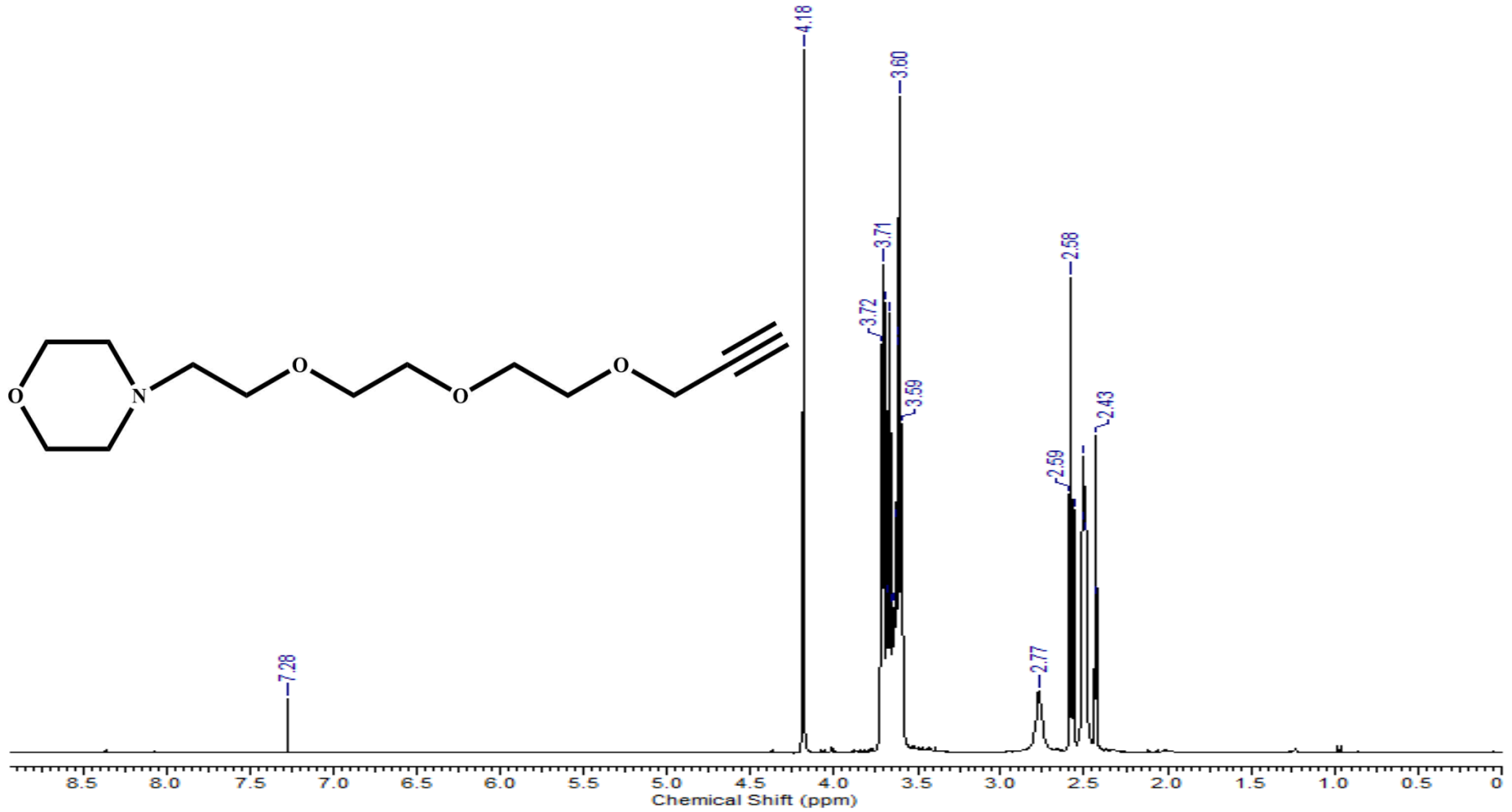


Şekil A. 4: 4 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

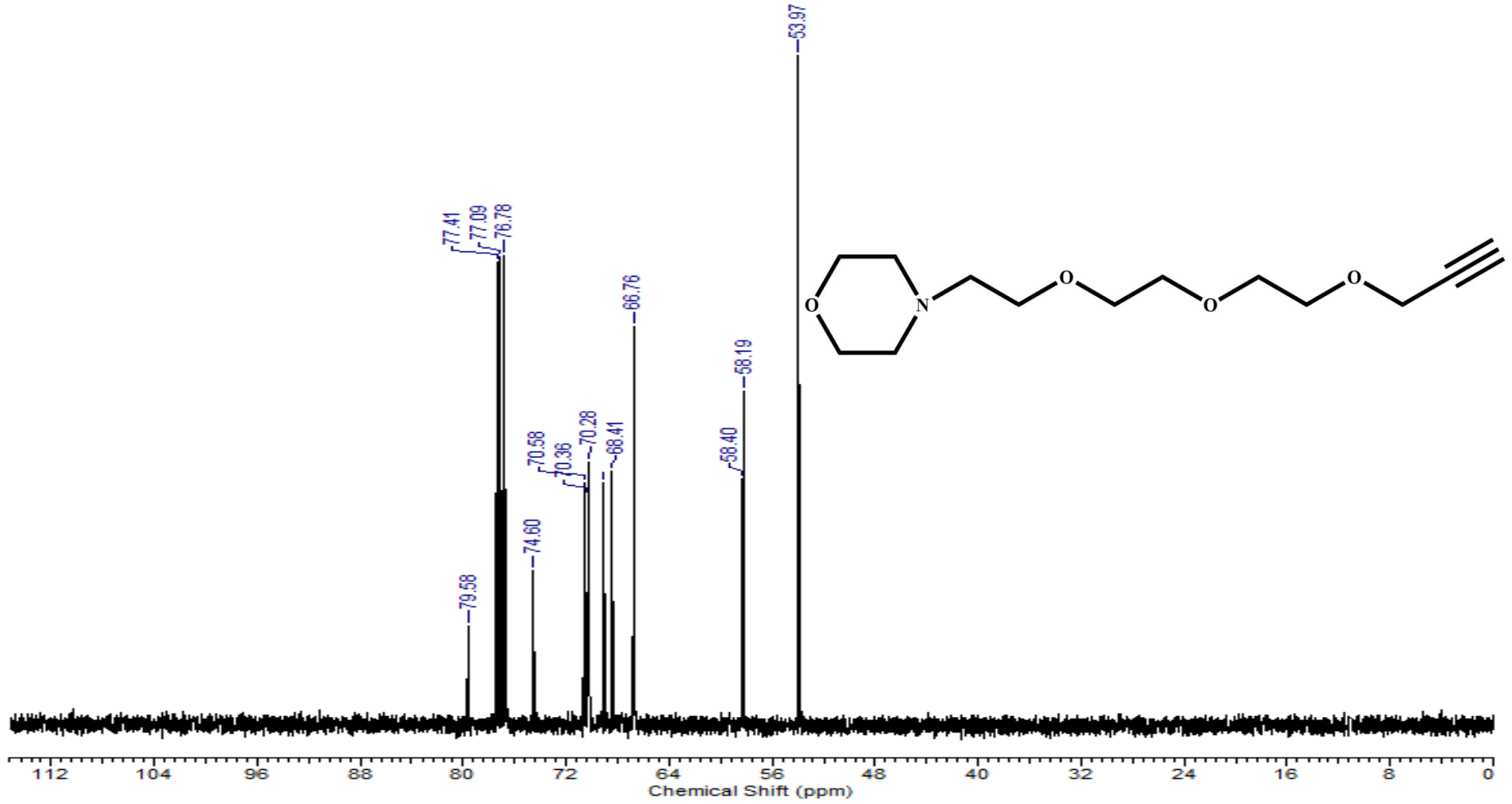
new1 #959 RT: 6.42 AV: 1 NL: 3.04E7  
T: + p ESI Q1MS [100.000-500.000]



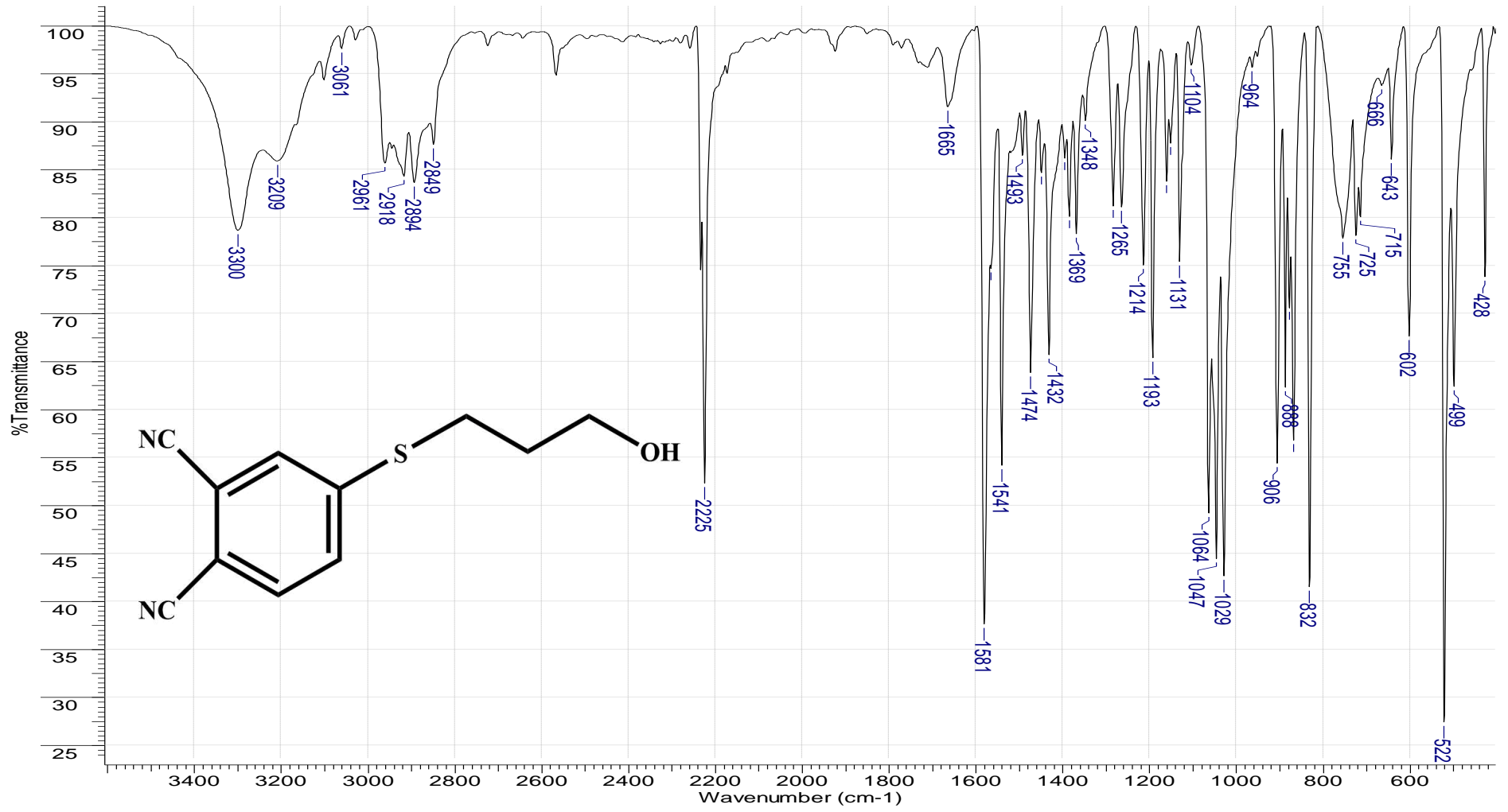
Şekil A. 5: 4 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 6: 4 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

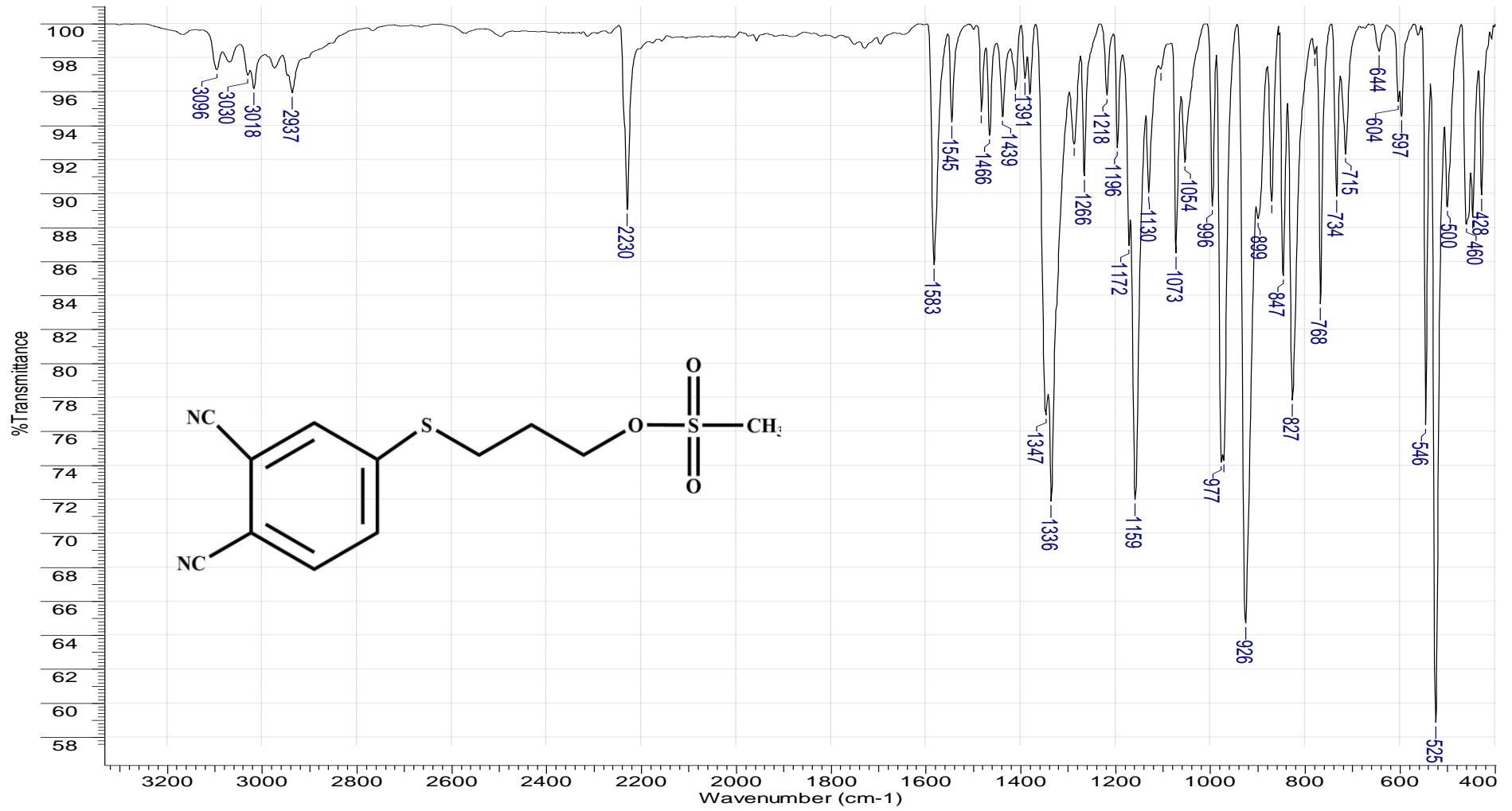


Şekil A. 7: 4 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



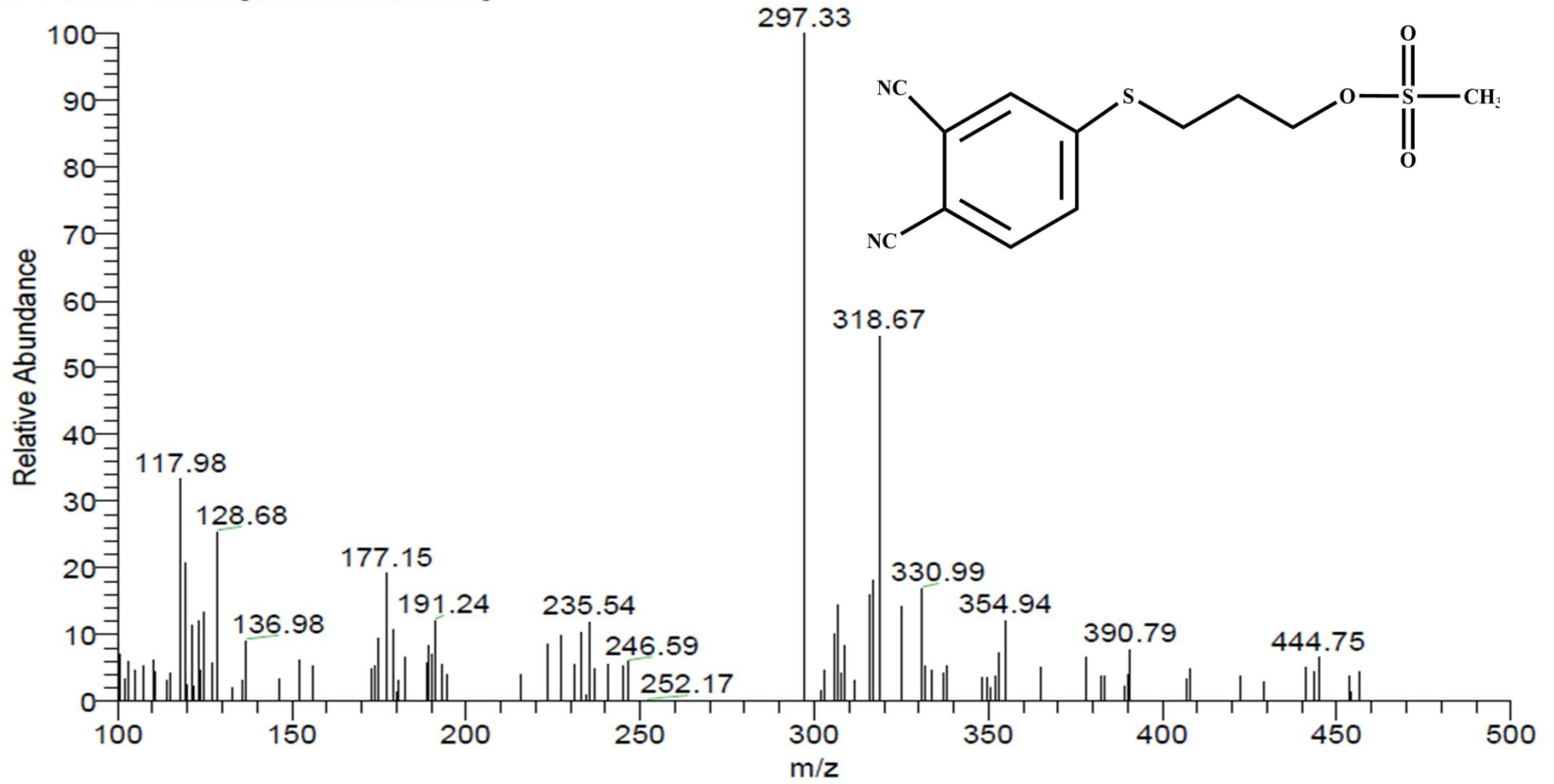
Şekil A. 8: 5 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu



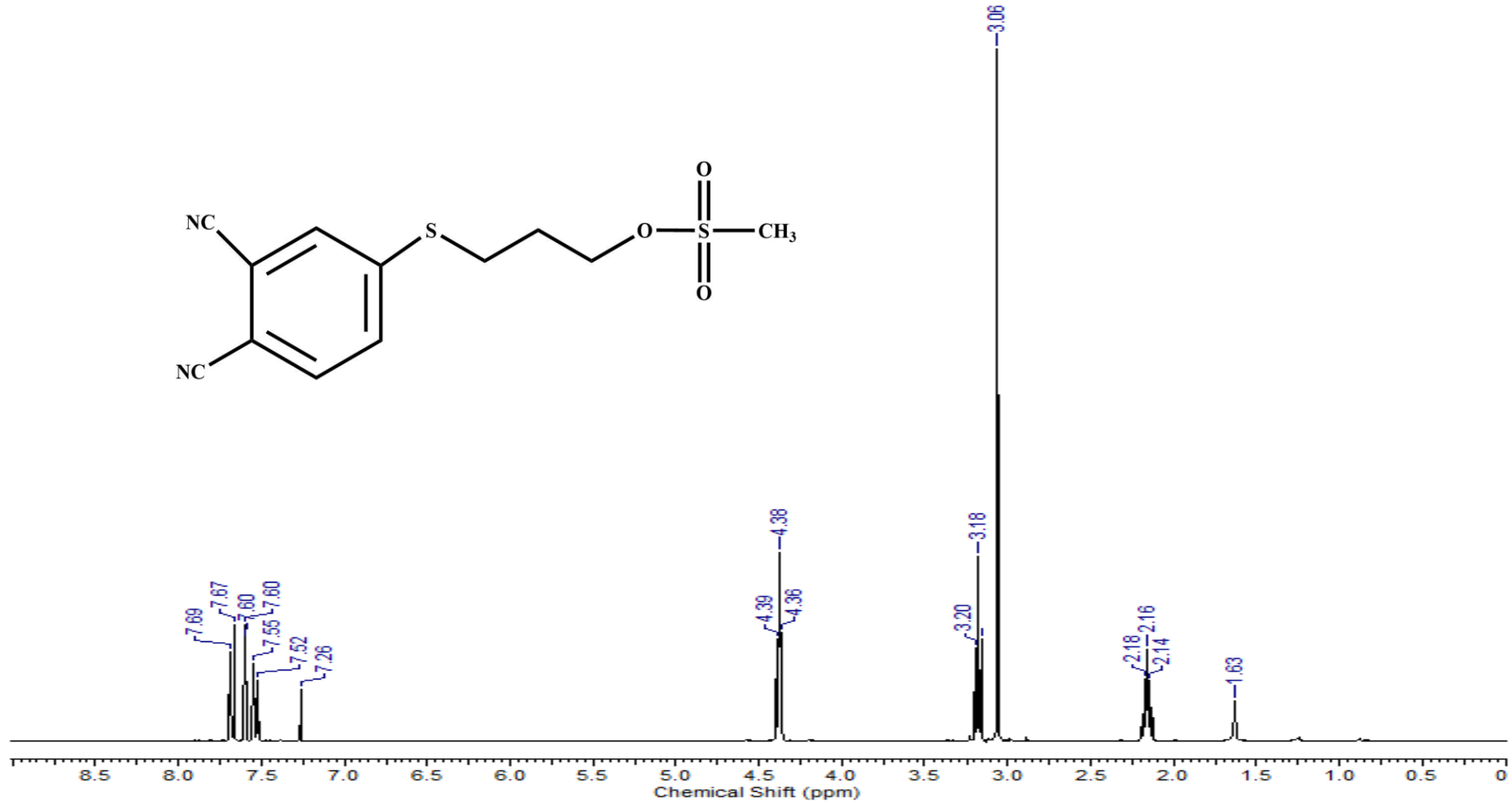


Şekil A. 9: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

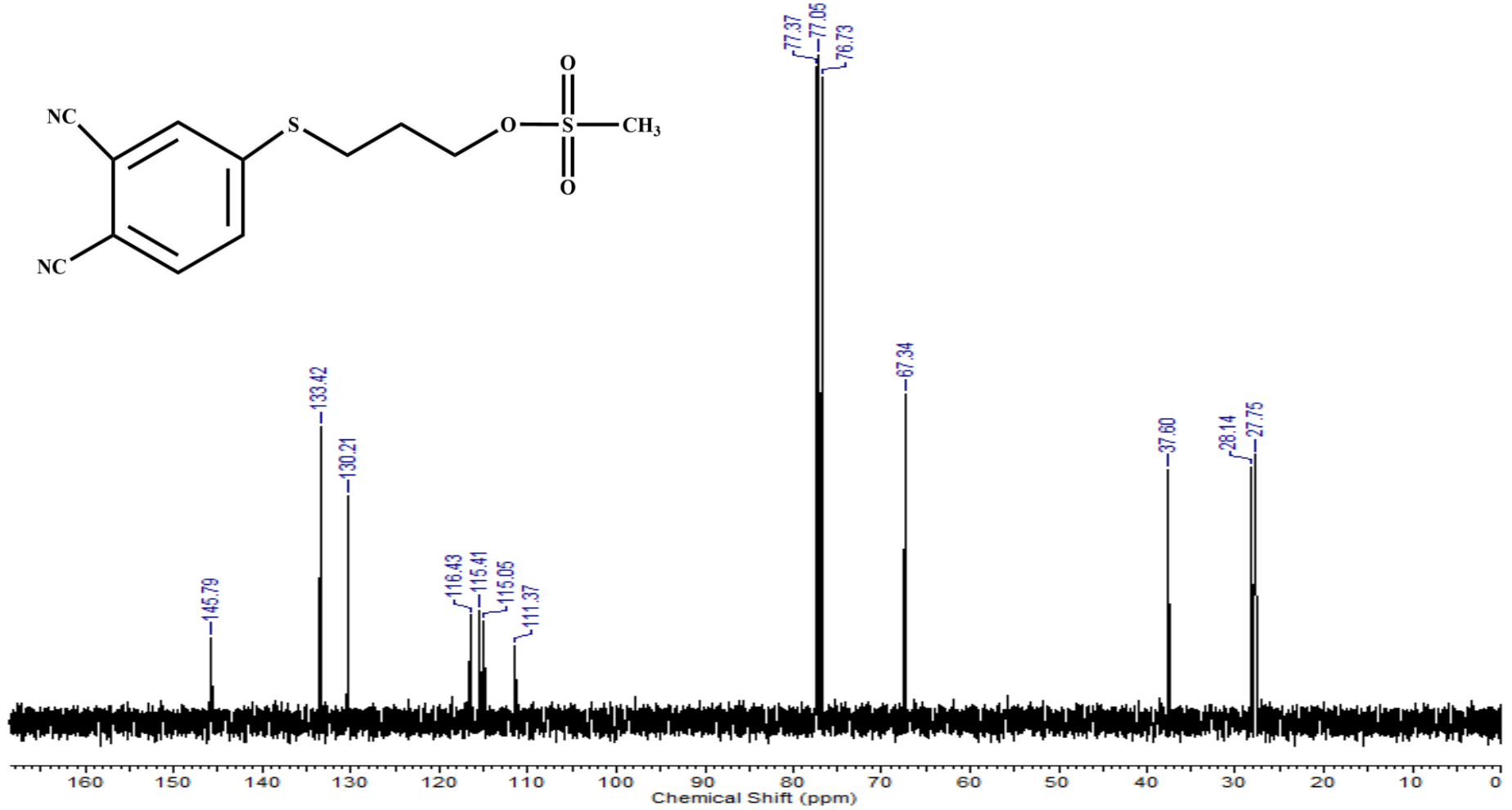
yeni#1935 RT: 12.96 AV: 1 NL: 9.74E4  
T: + c ESI Q1MS [100.000-500.000]



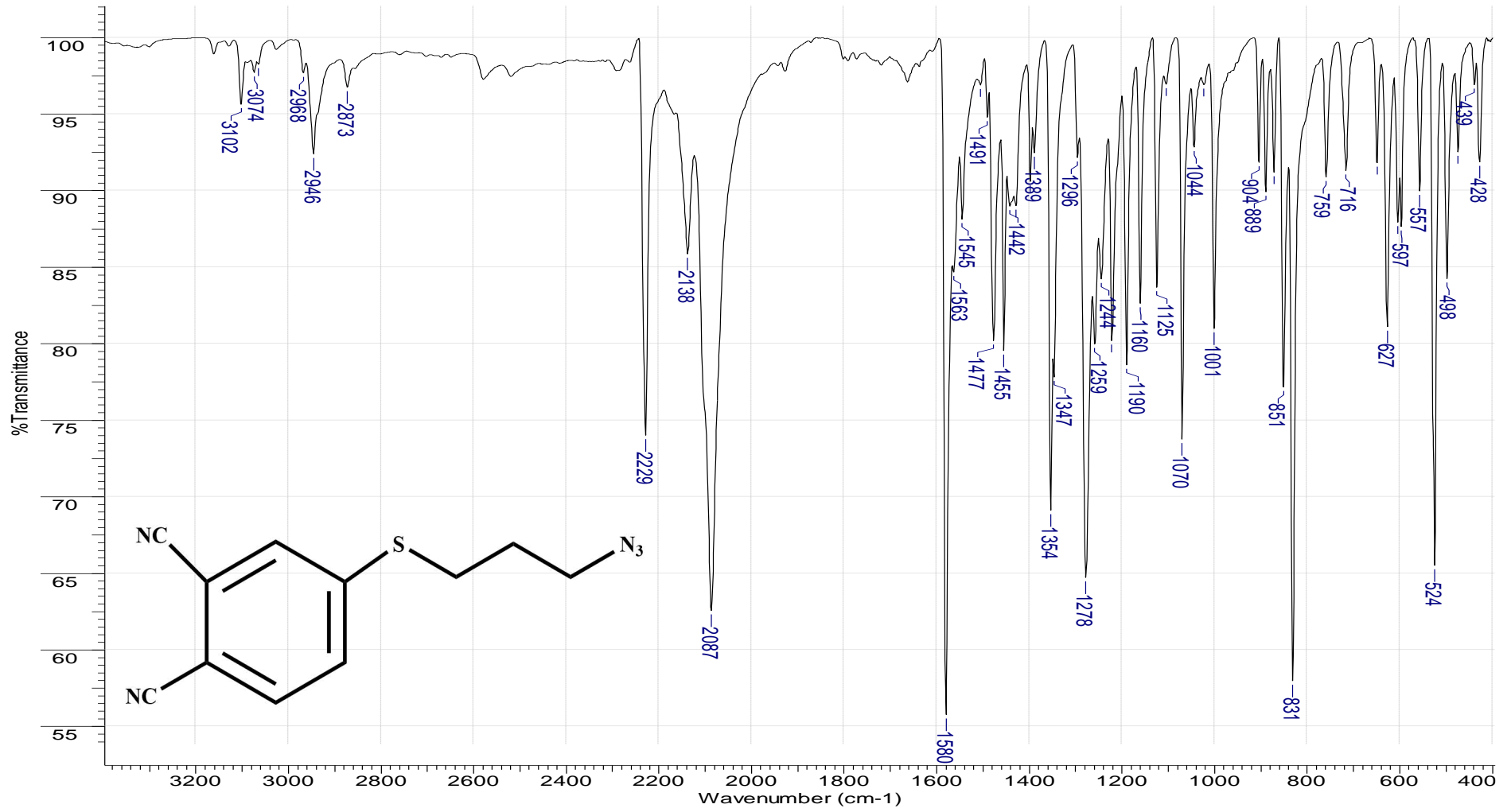
Şekil A. 10: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 11: 6 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

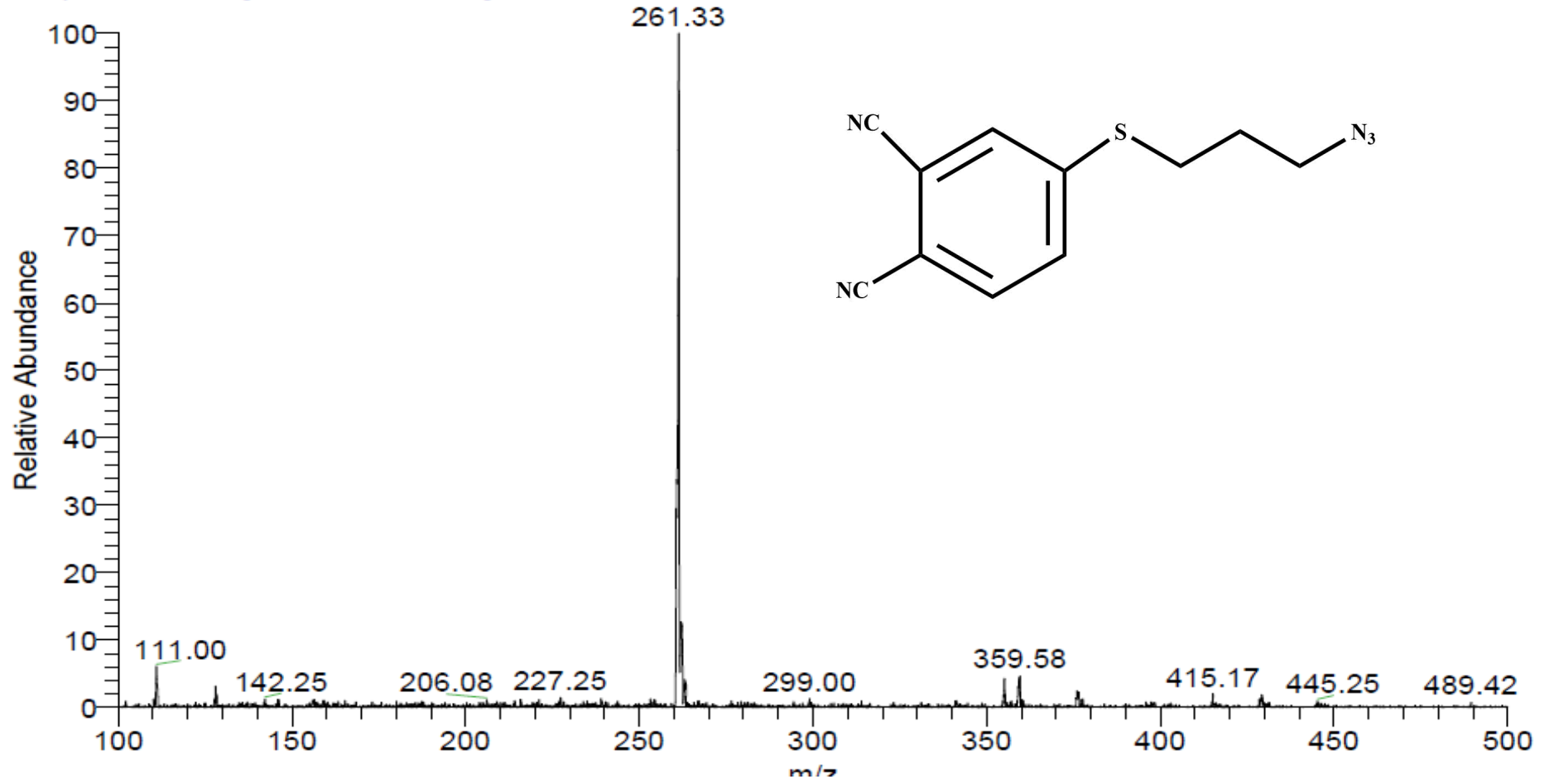


Şekil A. 12: 6 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

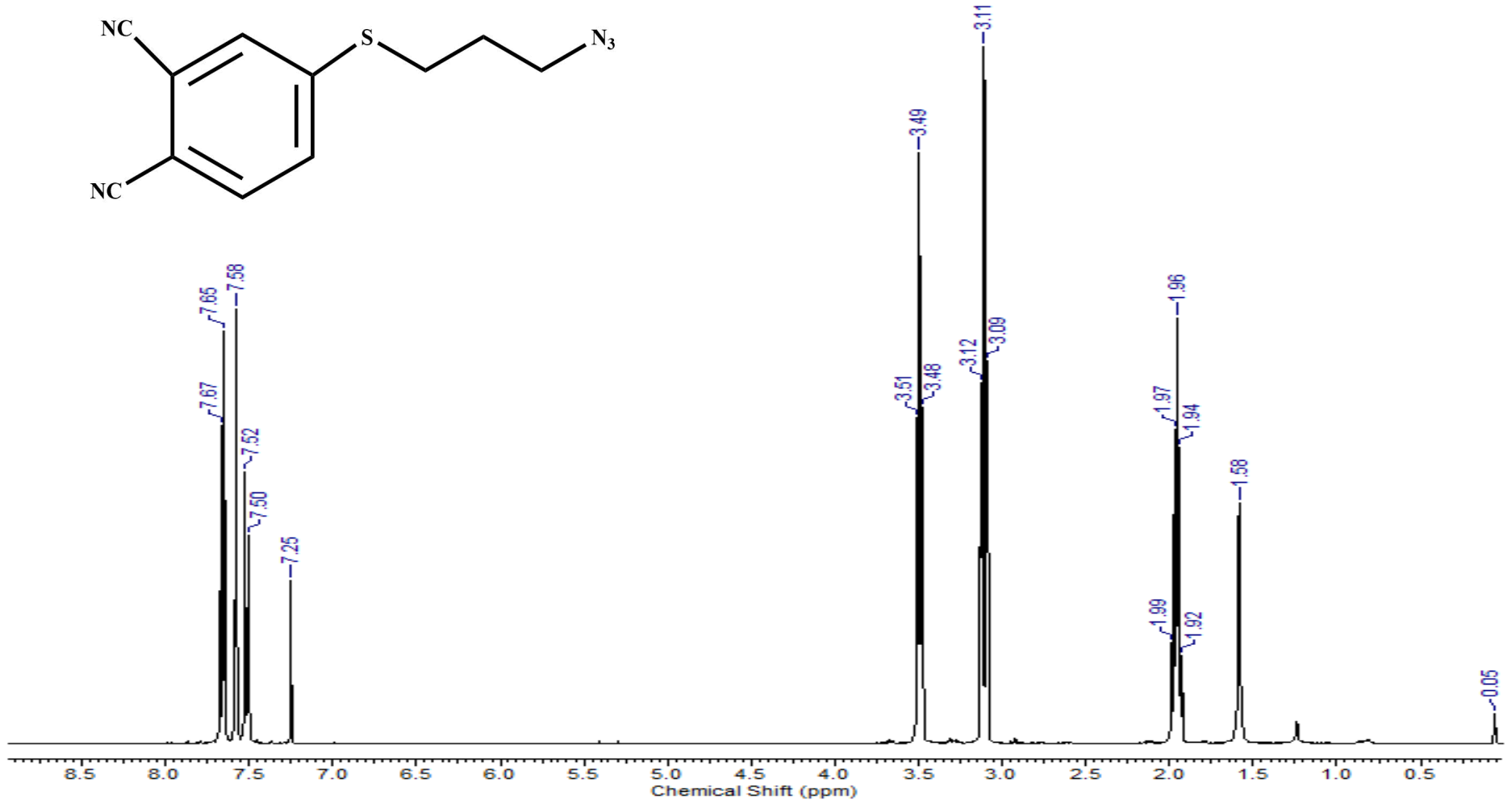
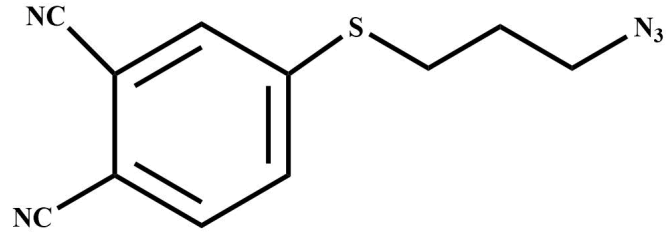


Şekil A. 13: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

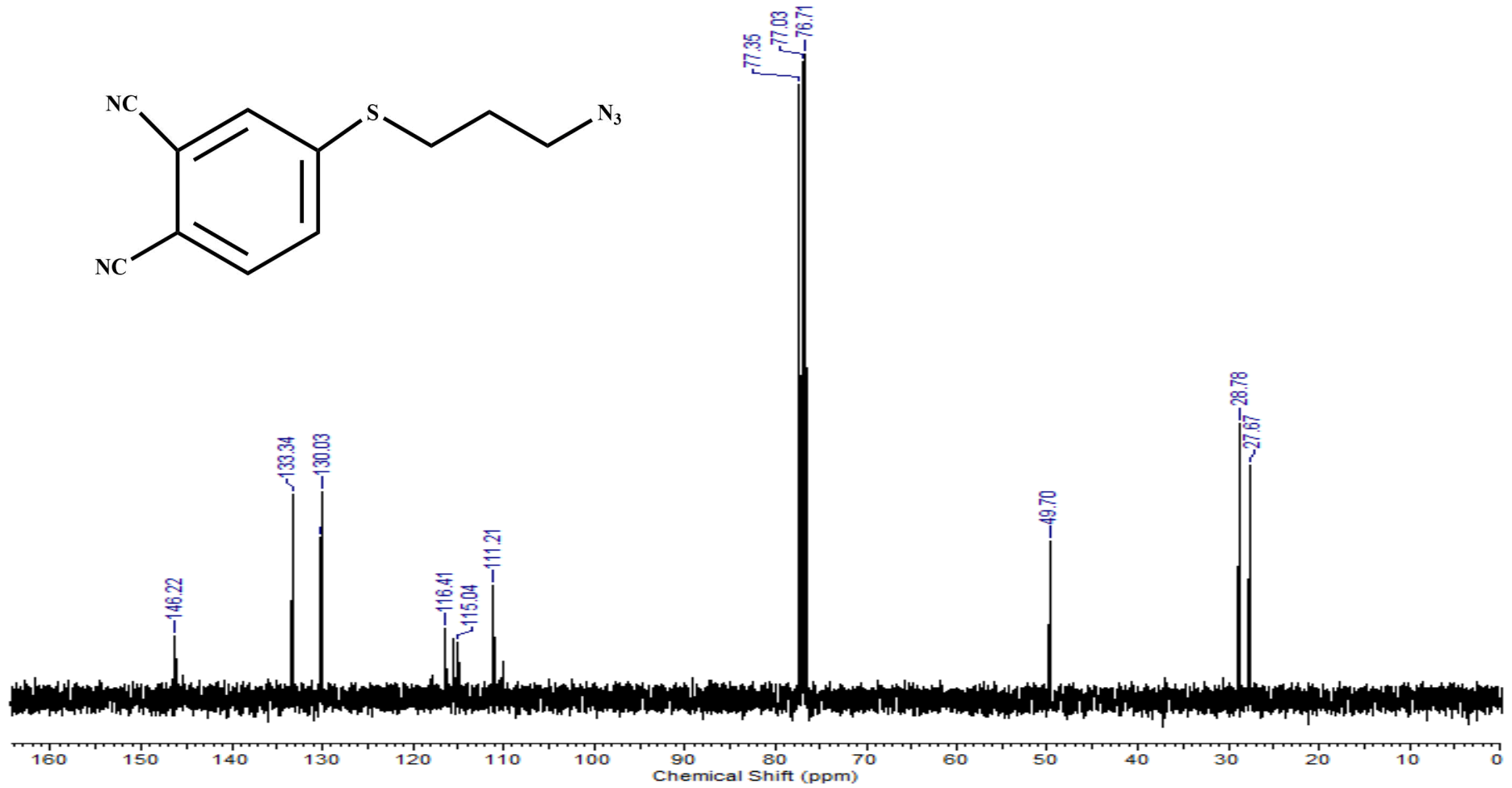
new1 #449 RT: 3.00 AV: 1 NL: 1.78E6  
T: + p ESI Q1MS [100.000-500.000]



Şekil A. 14: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

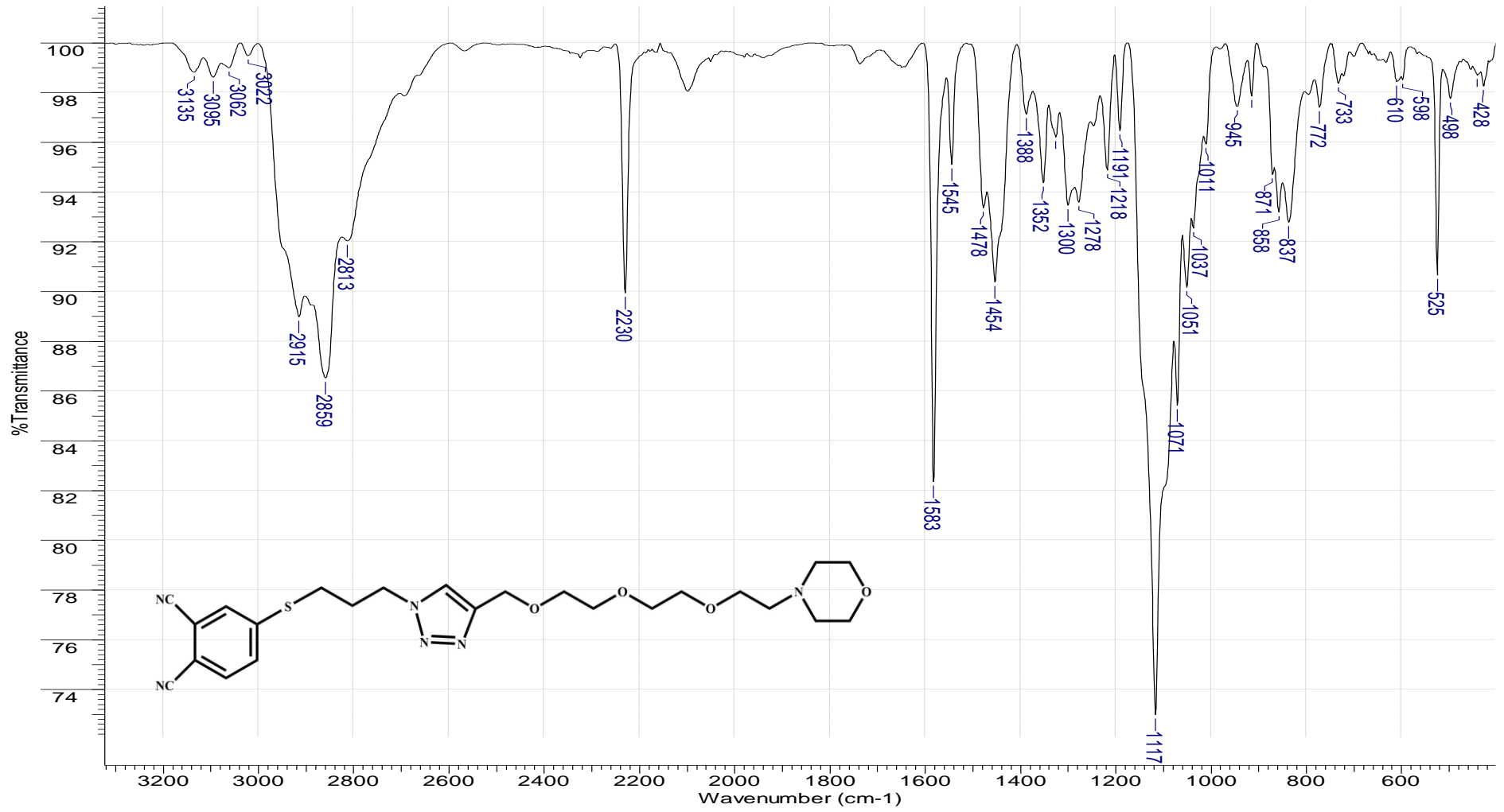


Şekil A. 15: 7 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



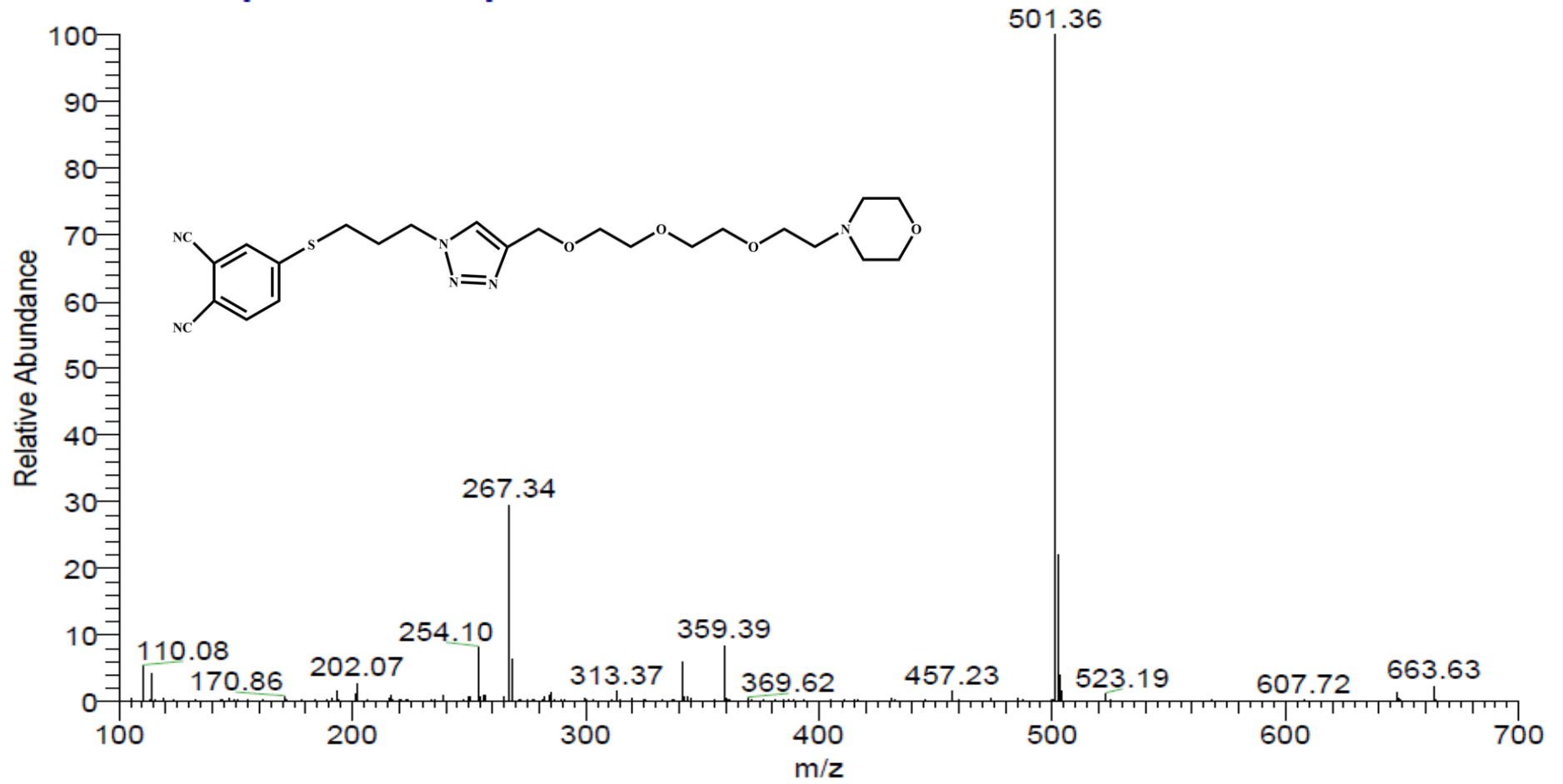
Şekil A. 16: 7 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



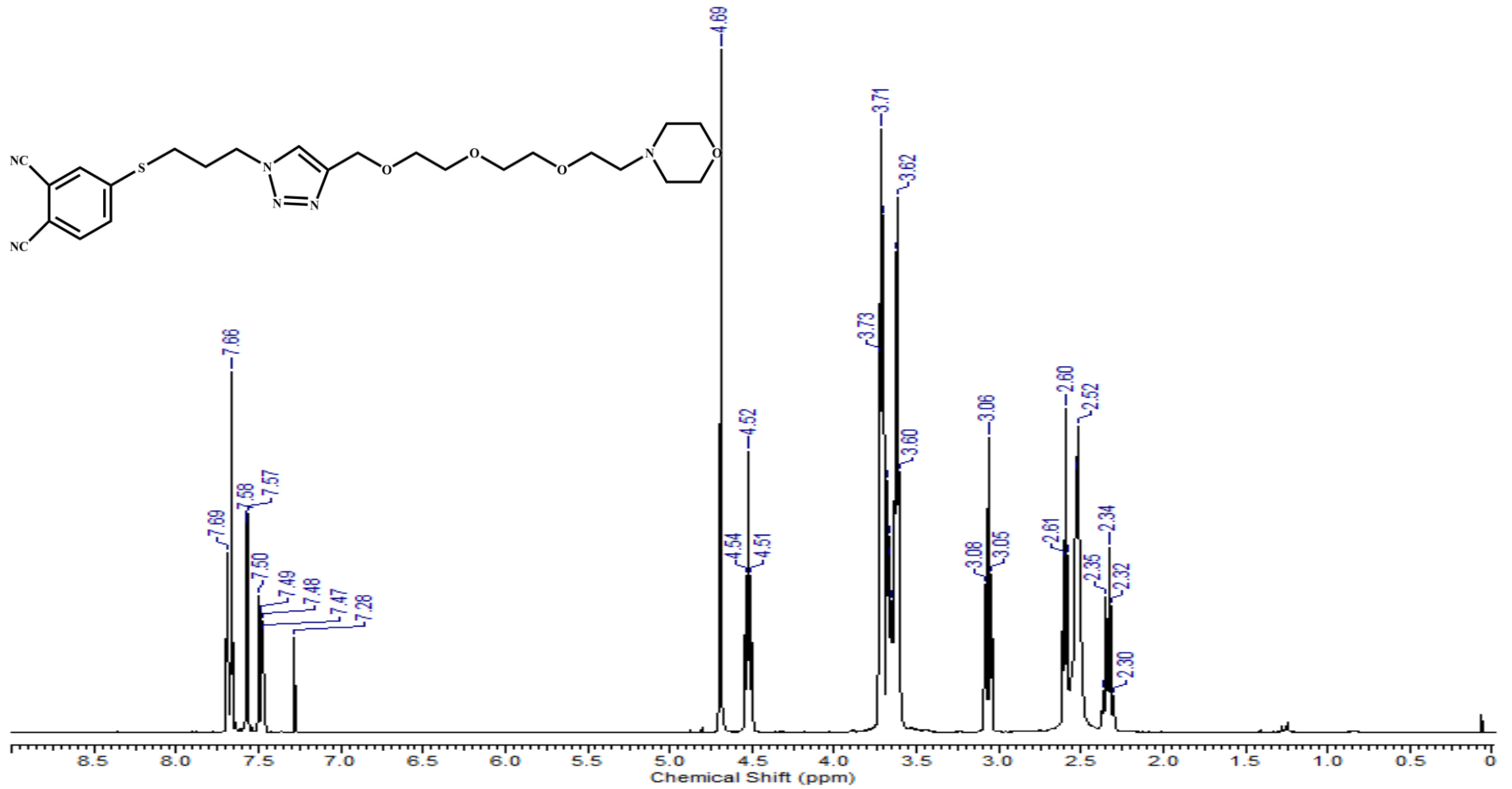


Şekil A. 17: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

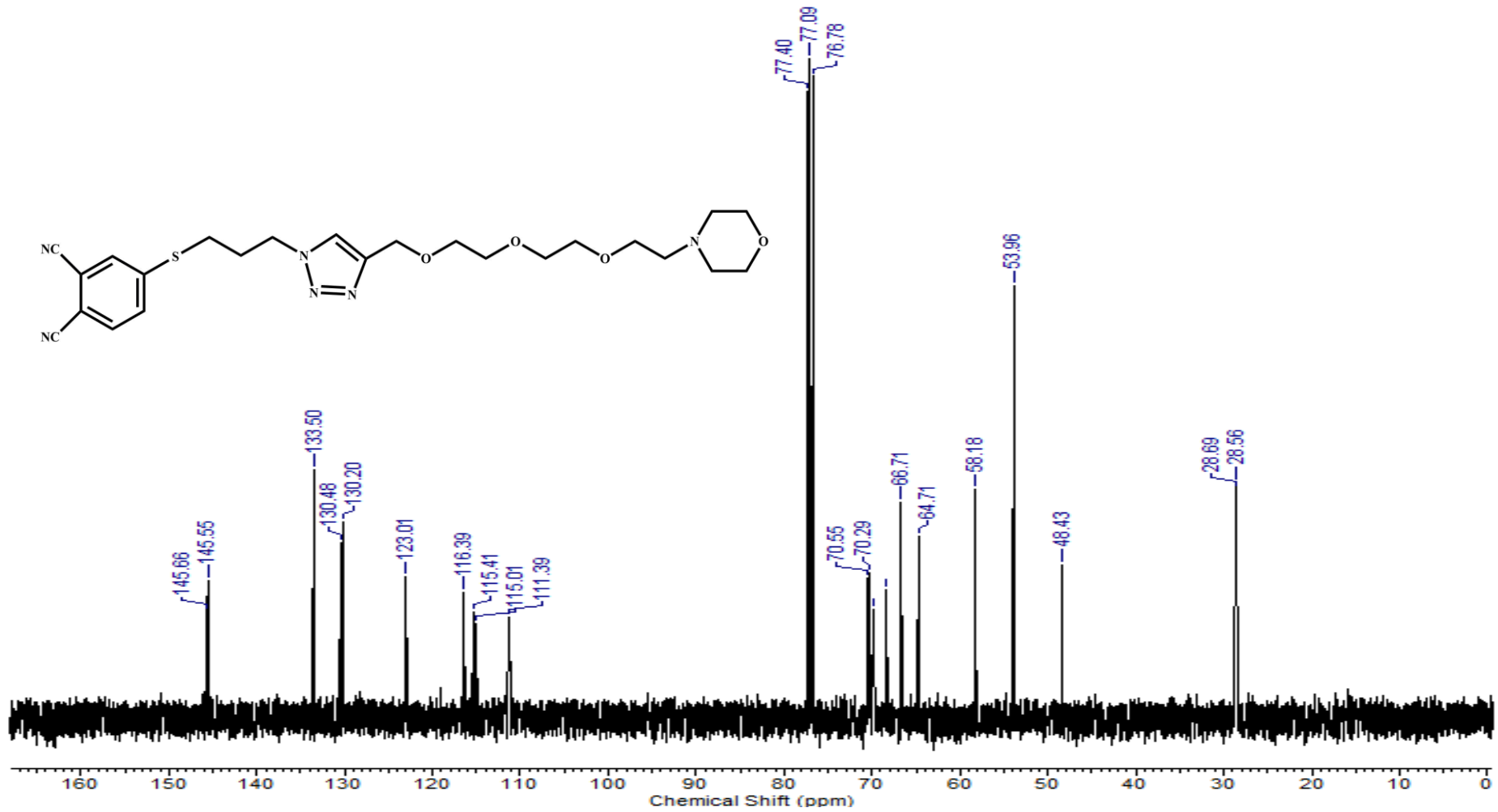
NK19 #3024 RT: 22.58 AV: 1 NL: 5.91E6  
T: + c ESI Q1MS [100.000-700.000]



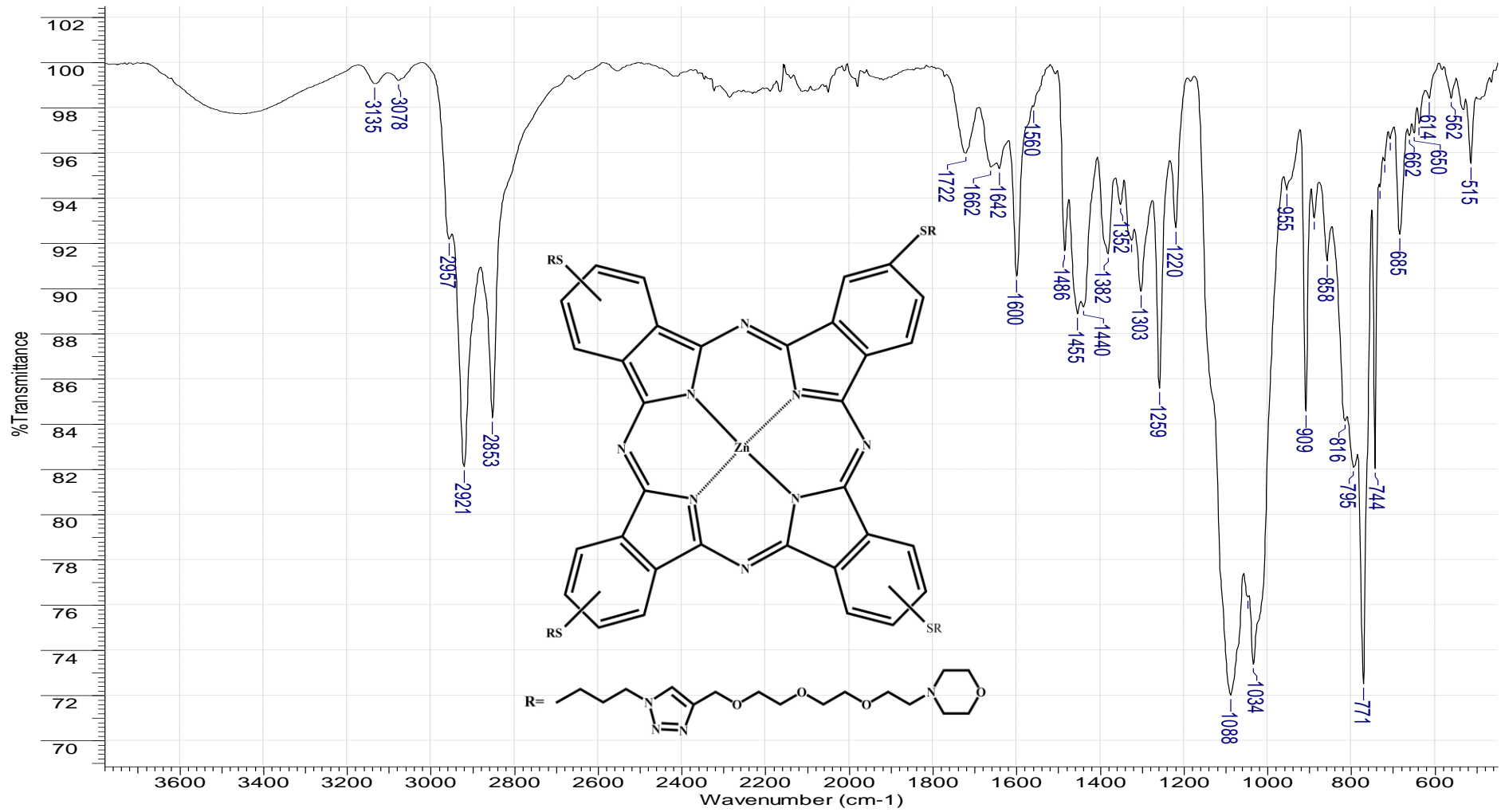
Şekil A. 18: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



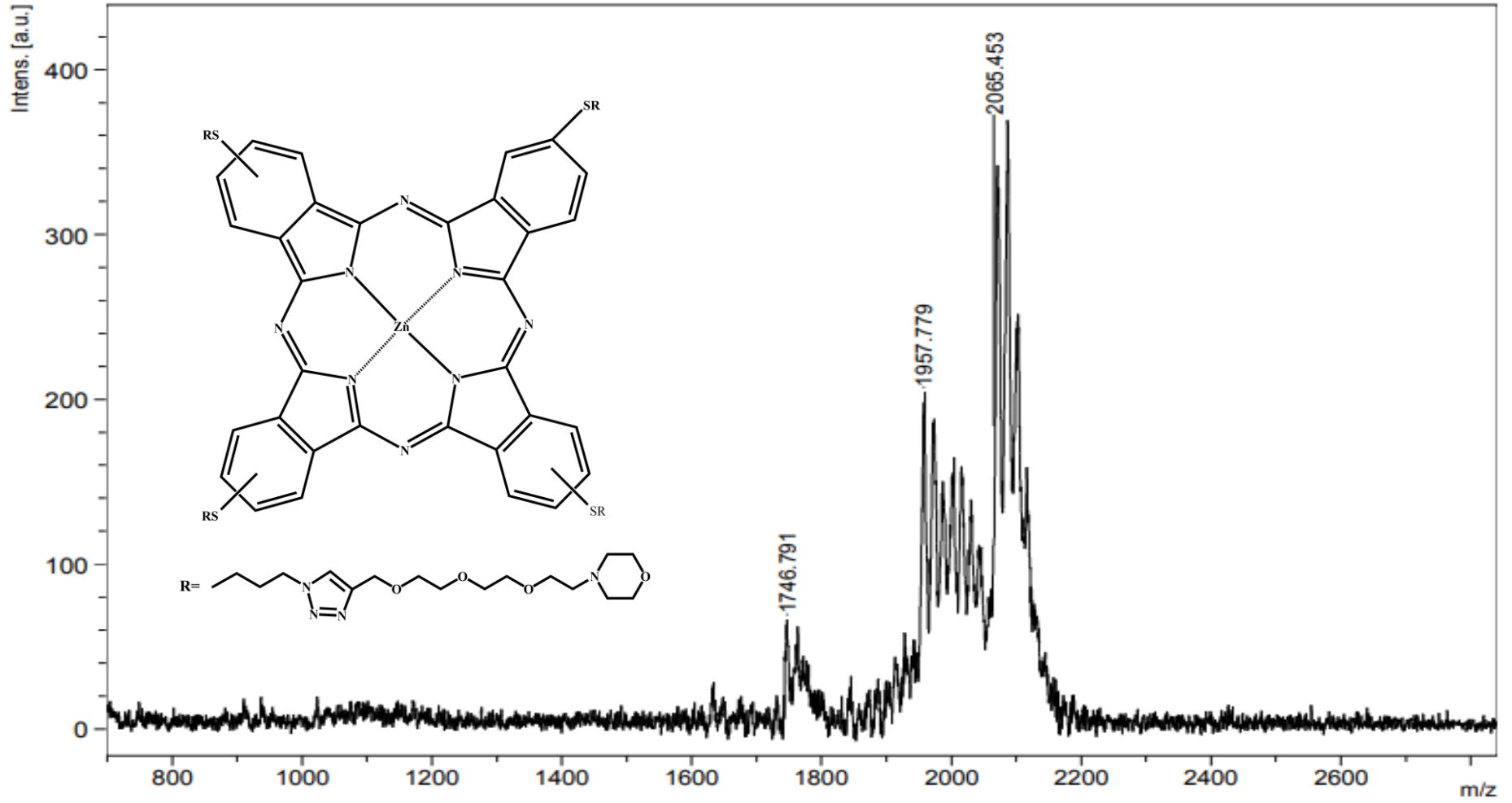
Şekil A. 19: 8 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



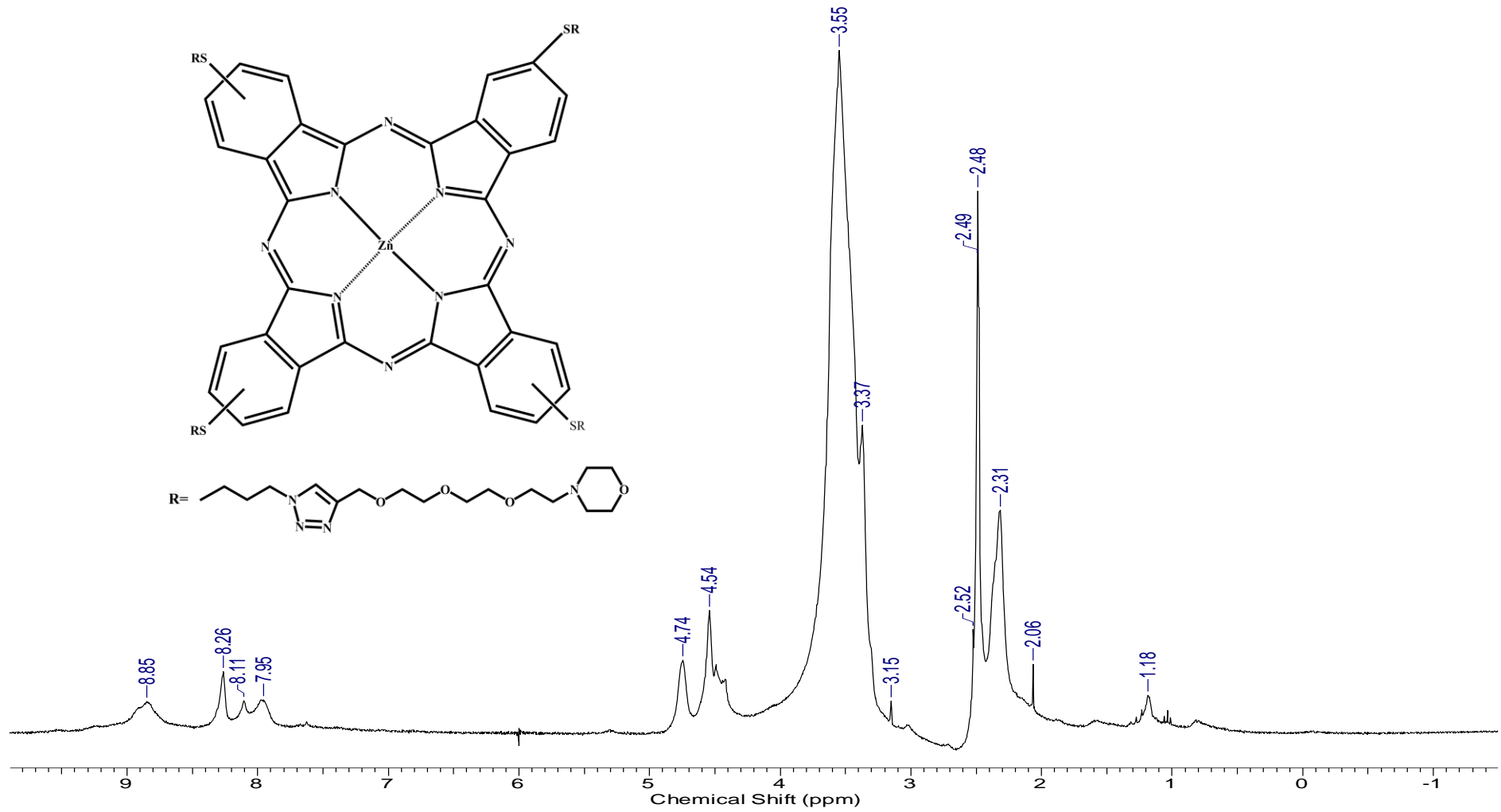
Şekil A. 20: 8 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



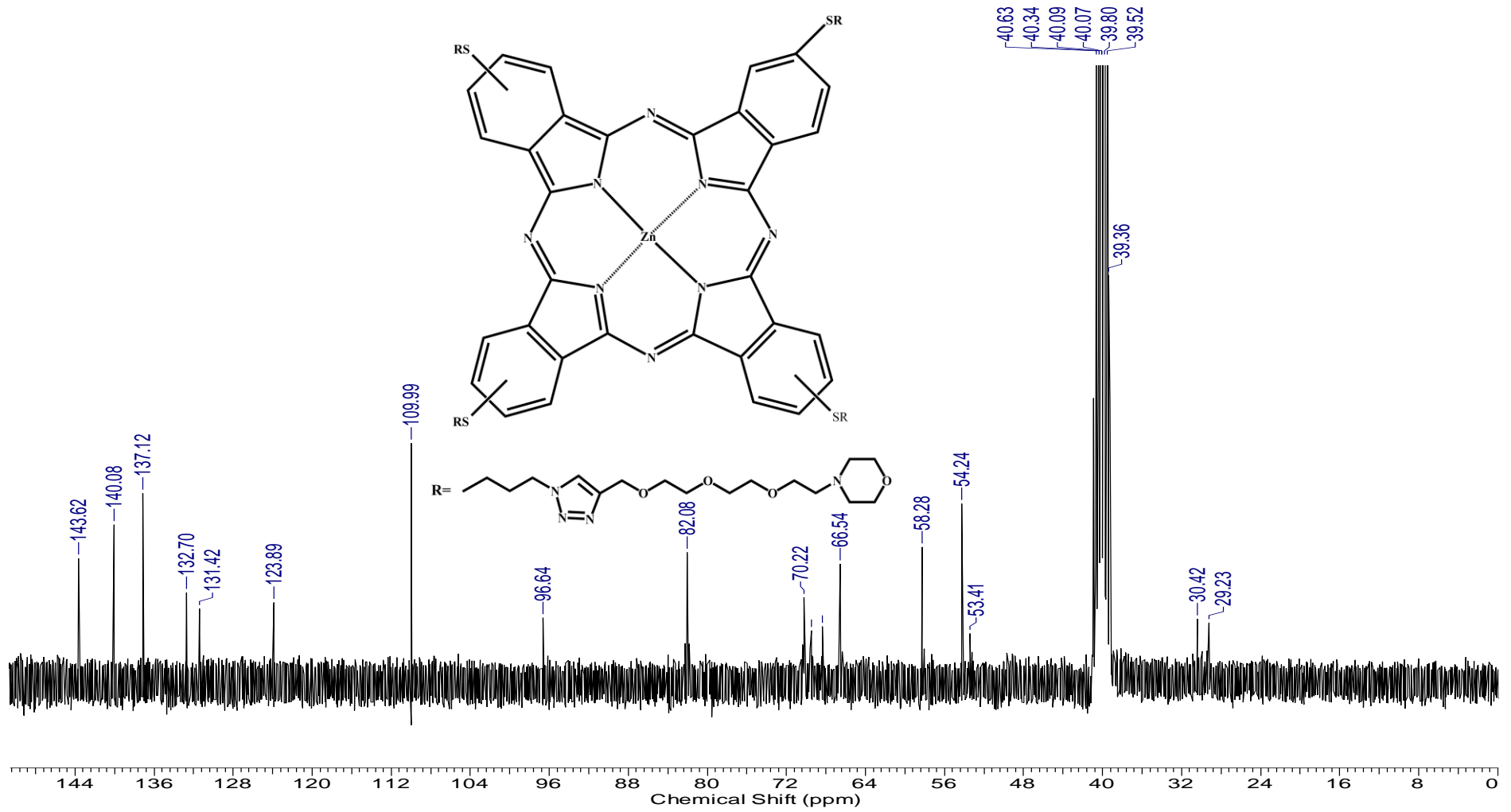
Şekil A. 21: *p*-ZnPc bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil A. 22: *p*-ZnPc bileşiğine ait kütle spektrumu

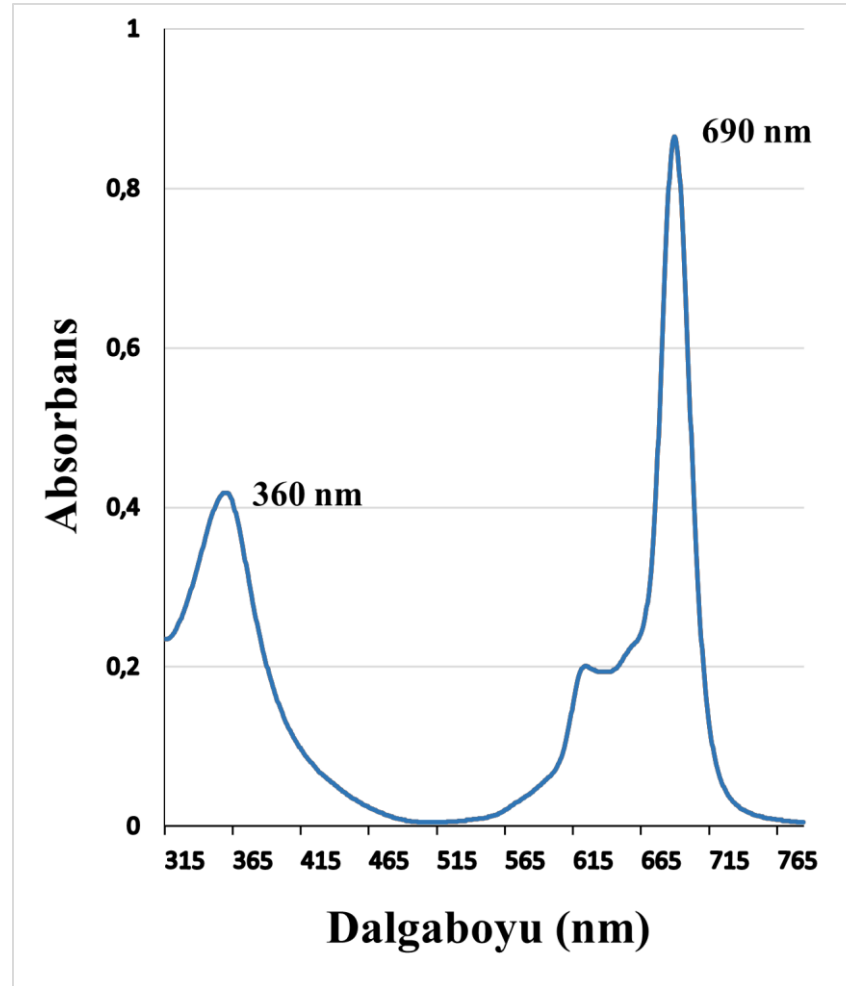


Şekil A. 23: *p*-ZnPc bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (dötero DMSO'da)

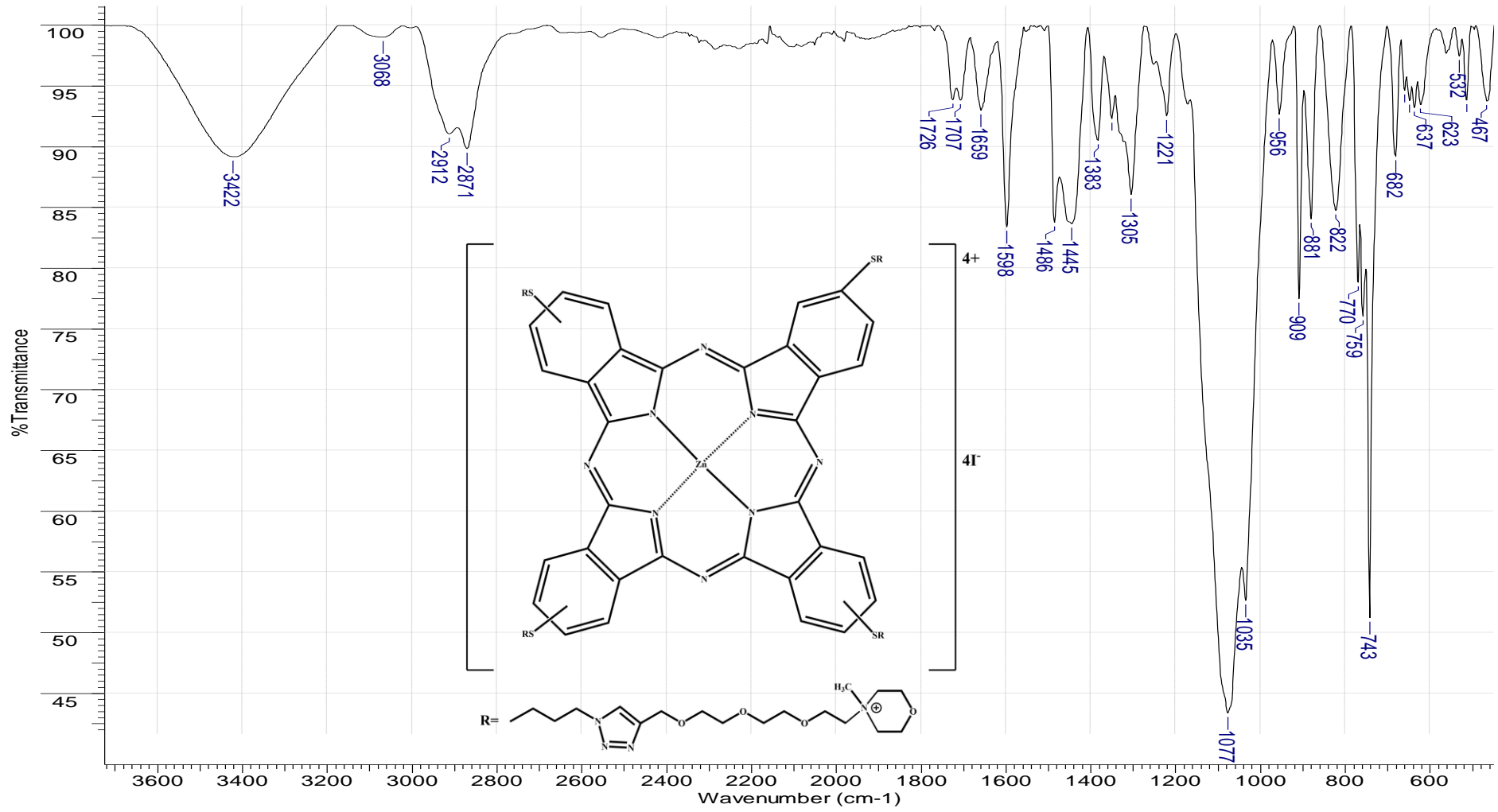


Şekil A. 24: *p*-ZnPc bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (dötero DMSO'da)



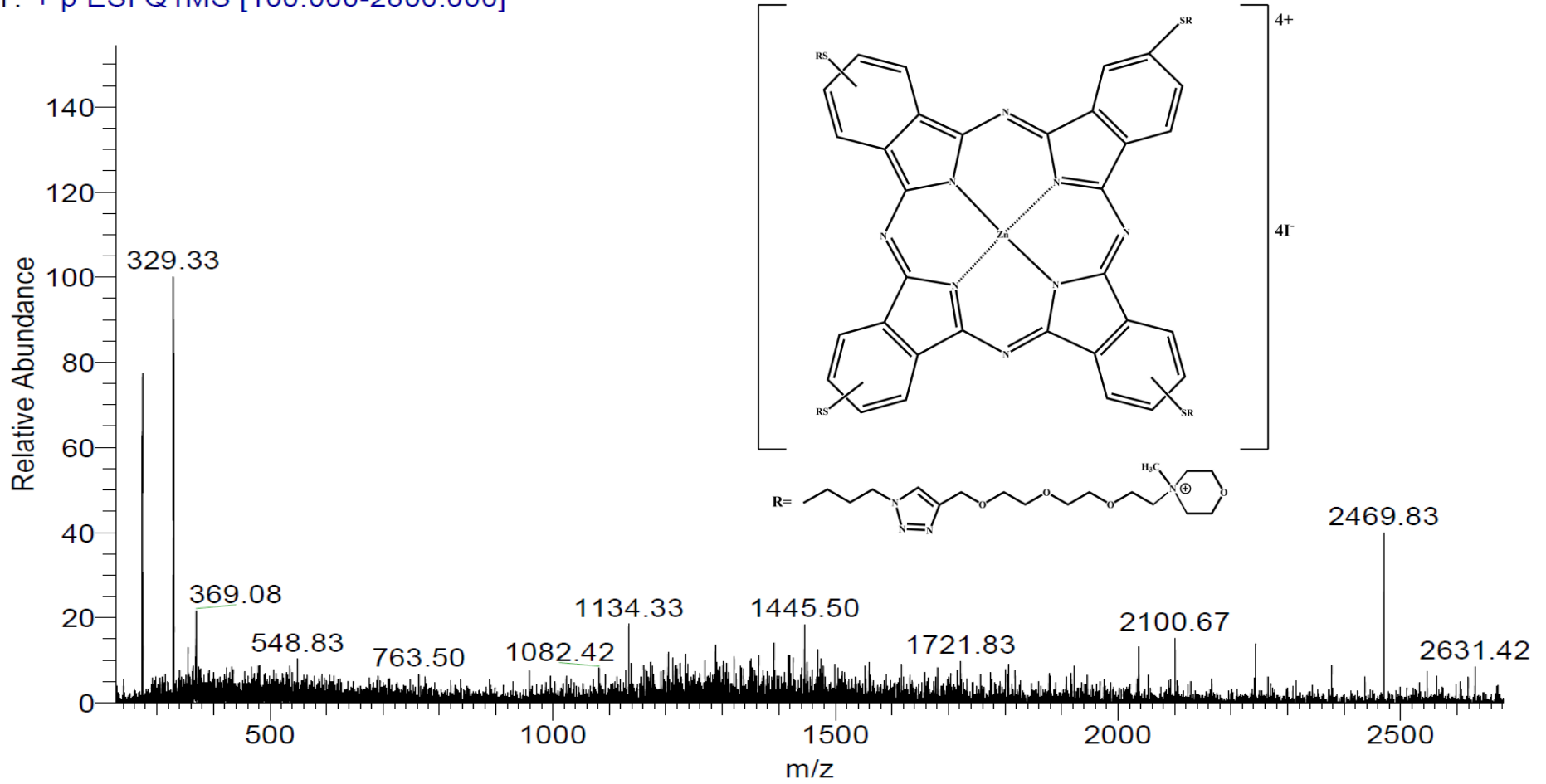


Şekil A. 25: *p*-ZnPc bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ( $10^{-5}$  M kloroformda)

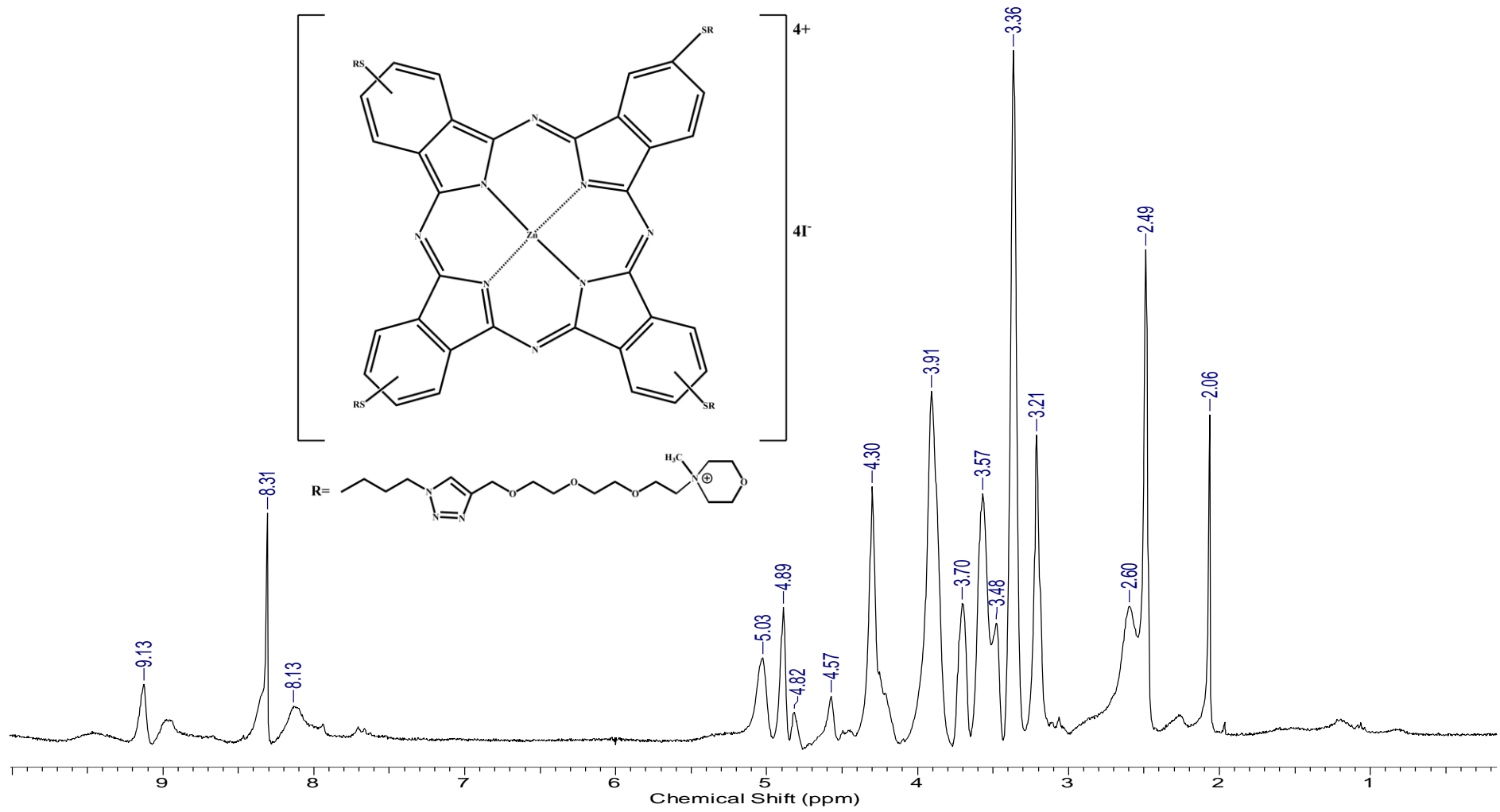


Şekil A. 26: Q-p-ZnPc bileşiğine ait FT-IR spektrumu

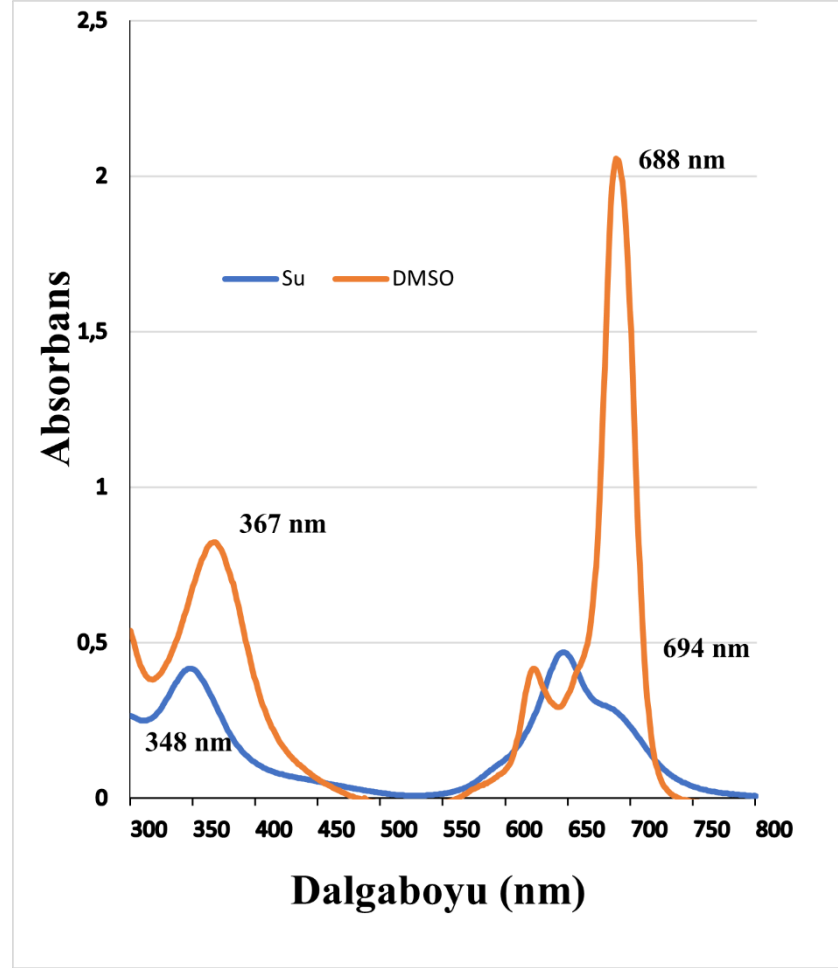
NILGUN #1028 RT: 11.42 AV: 1 NL: 3.46E5  
T: + p ESI Q1MS [100.000-2800.000]



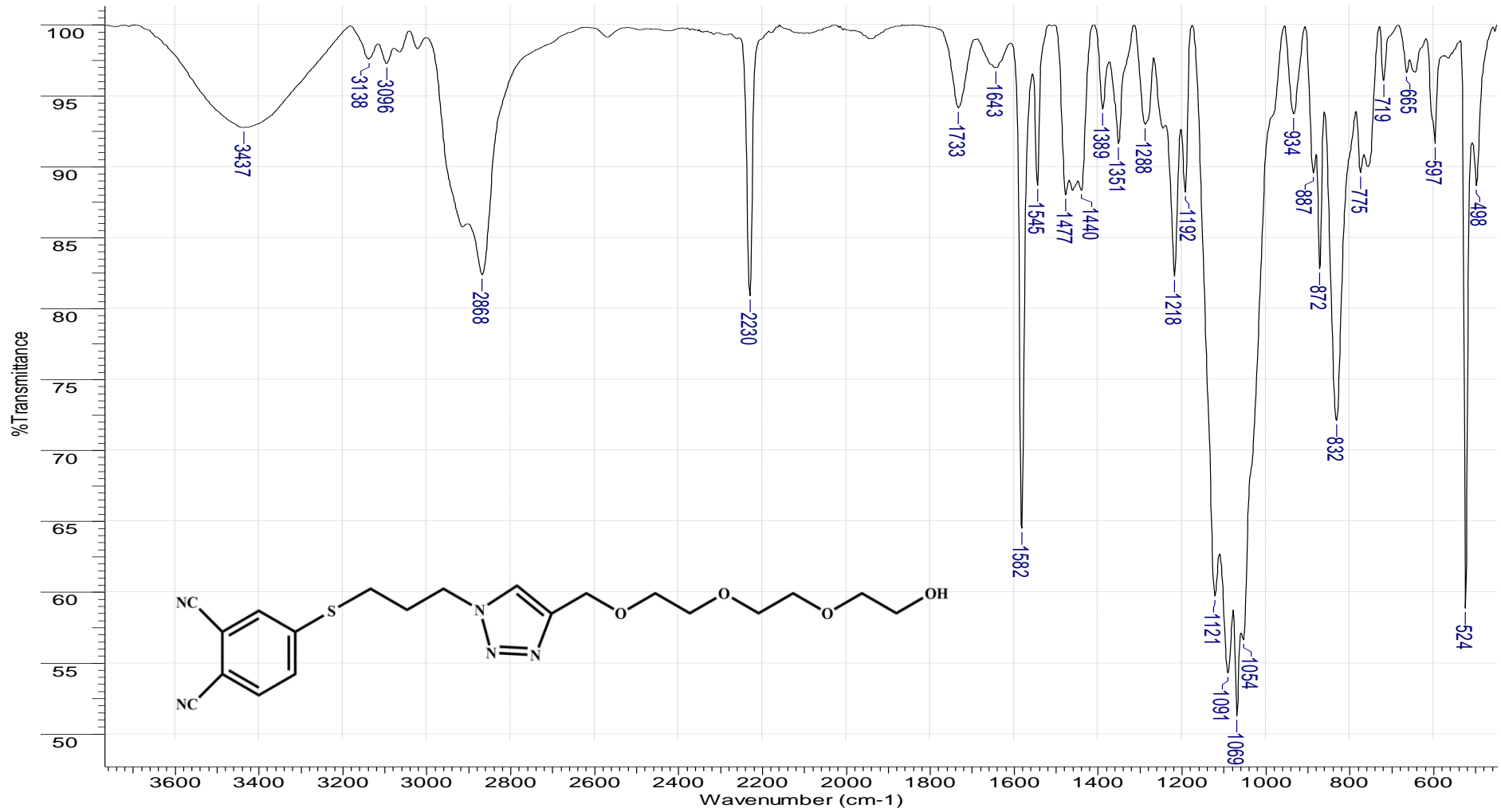
Şekil A. 27: Q-p-ZnPc bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil A. 28: Q-p-ZnPc bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dötero DMSO'da)

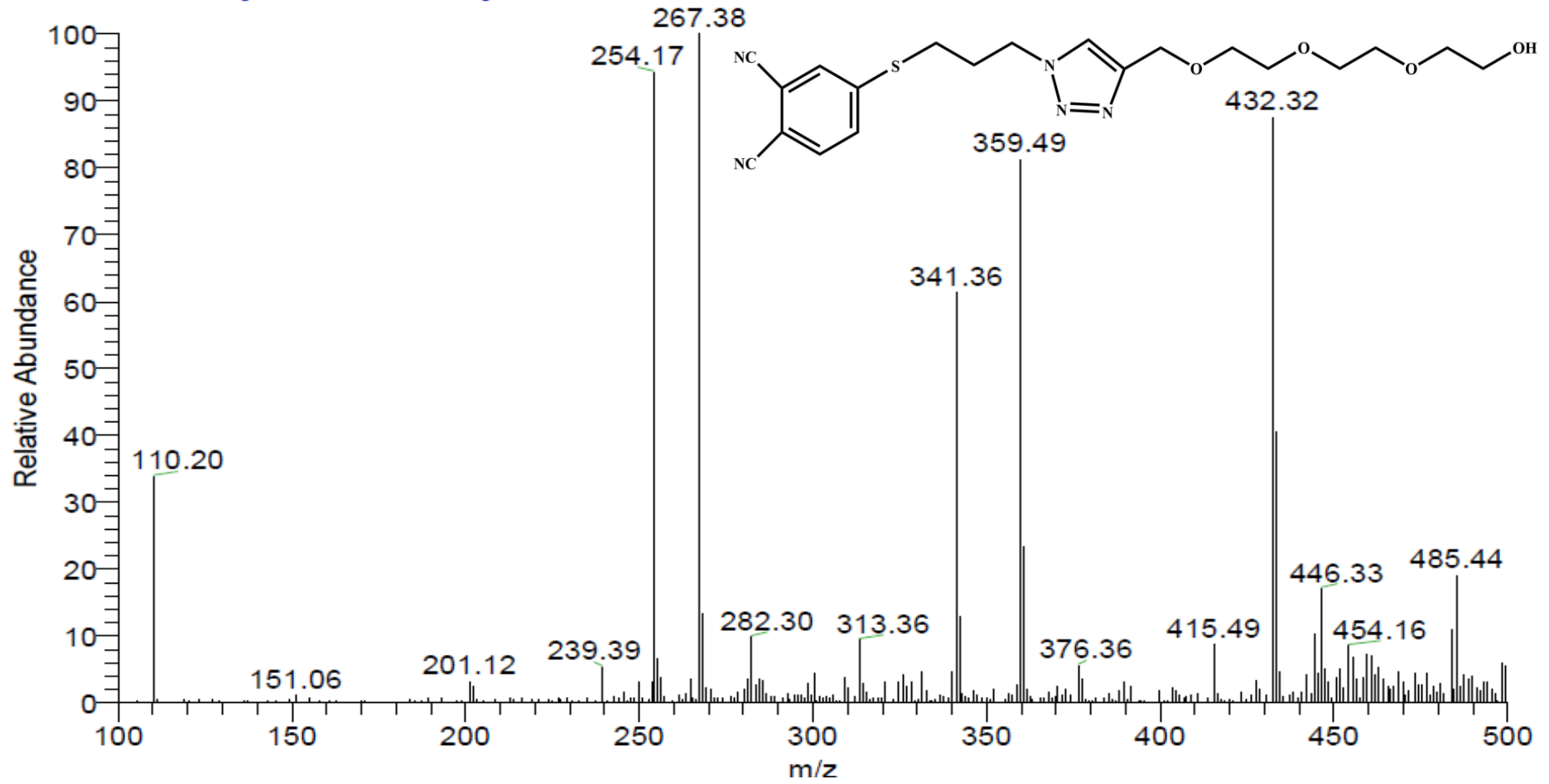


Şekil A. 29: Q-p-ZnPc bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ( $10^{-5}$  M)

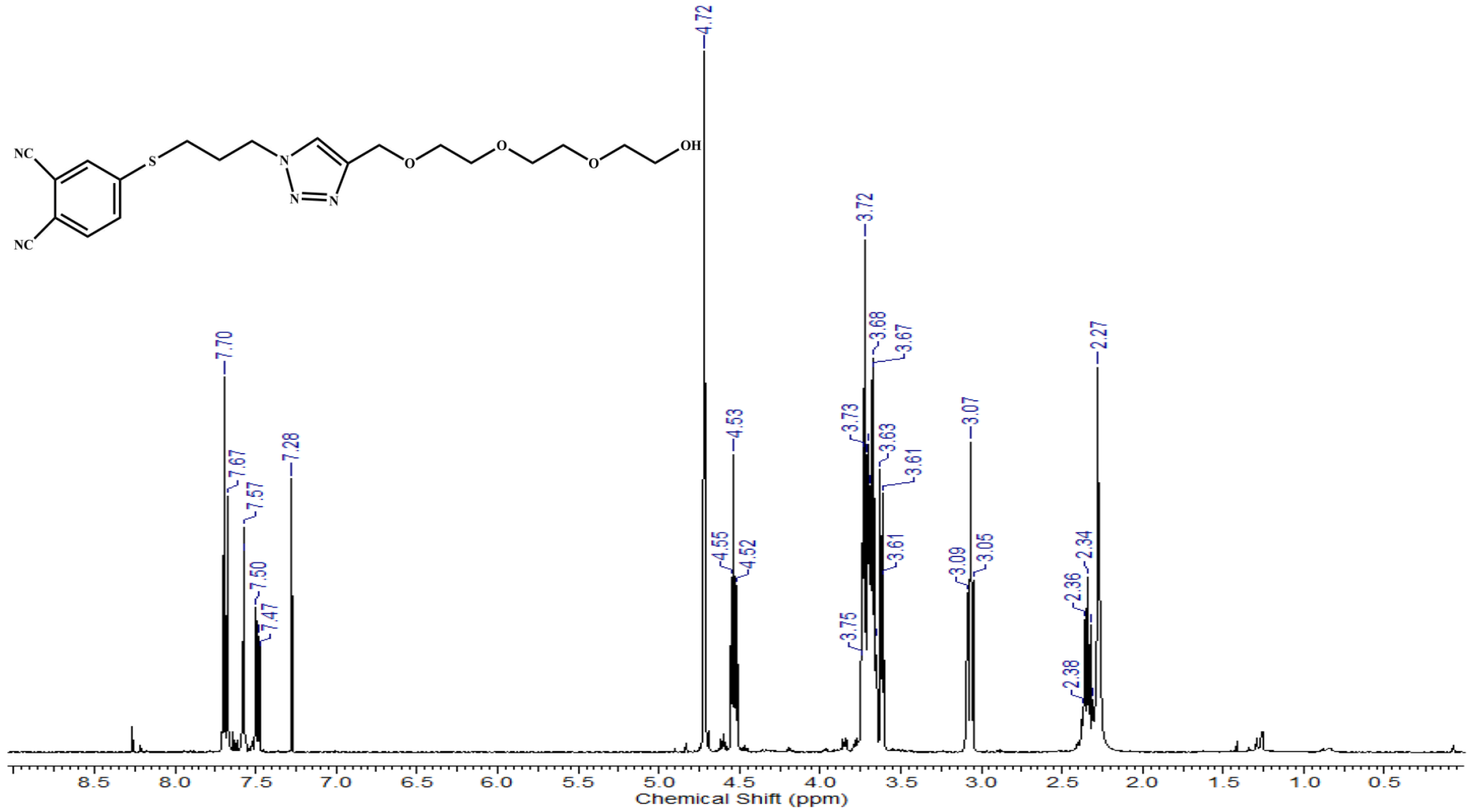


Şekil A. 30: 9 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

NK19 #904 RT: 8.30 AV: 1 NL: 3.73E6  
T: + c ESI Q1MS [100.000-500.000]

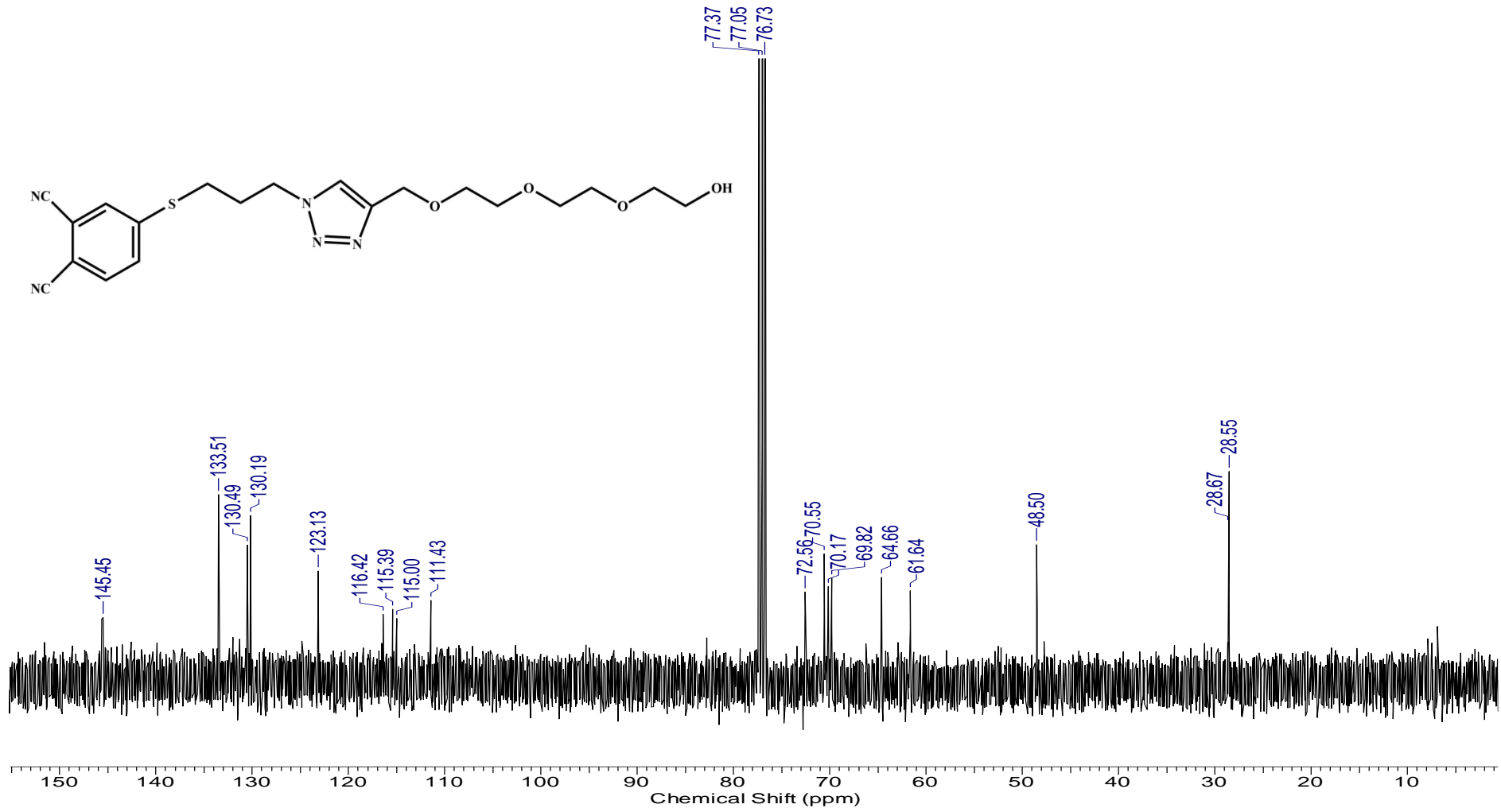


Şekil A. 31: 9 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

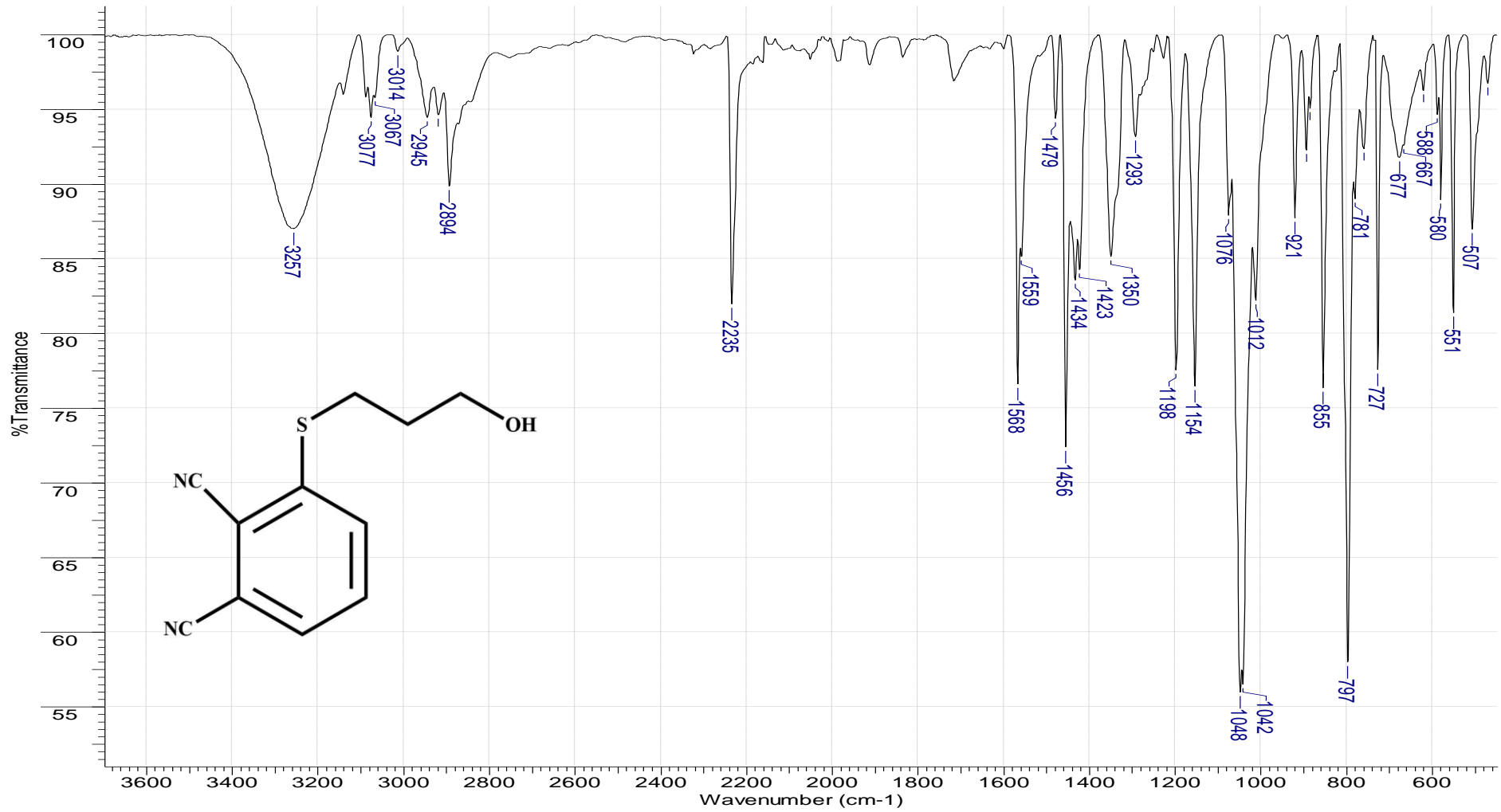


Şekil A. 32: 9 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



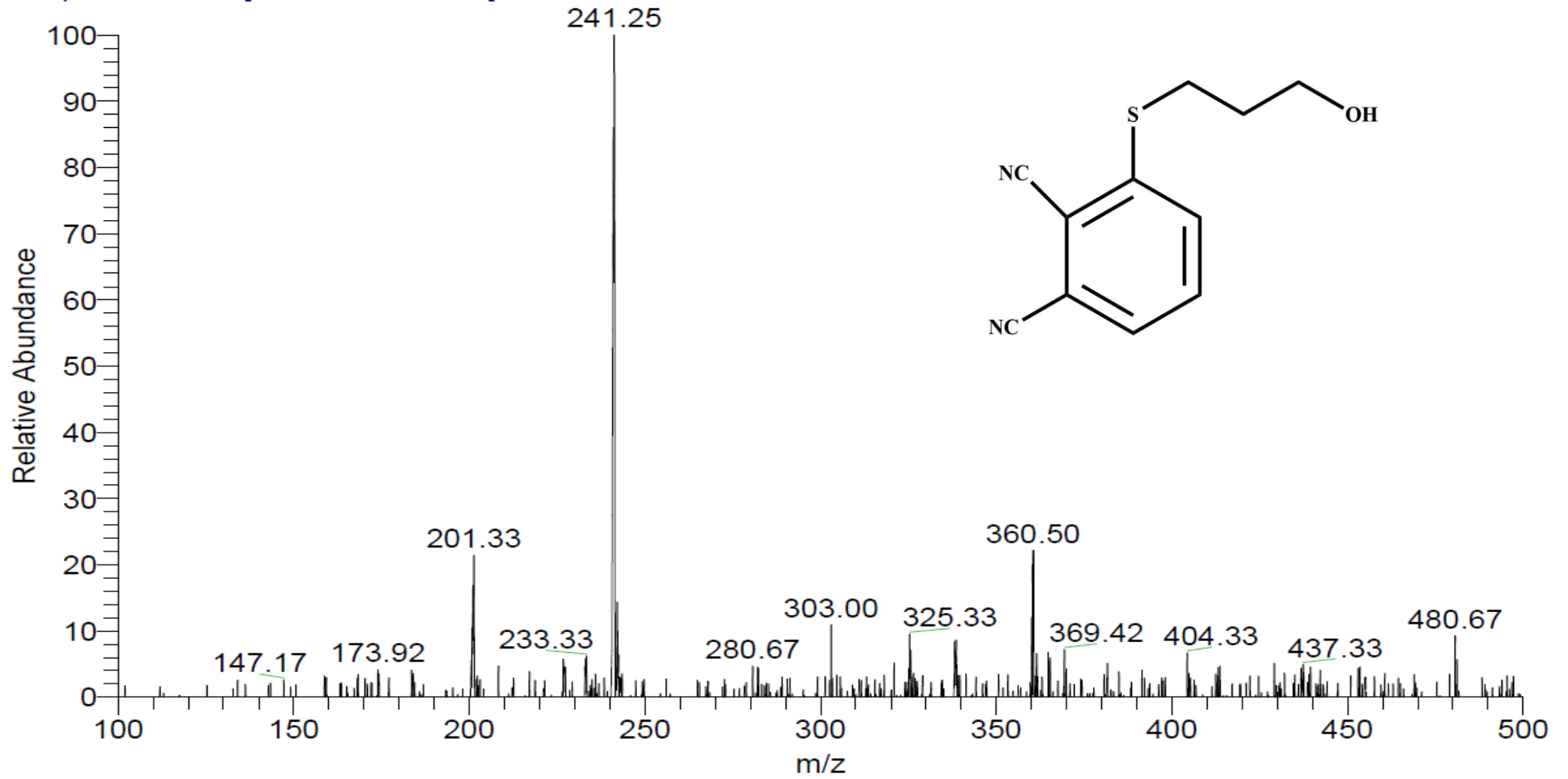


Şekil A. 33: 9 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

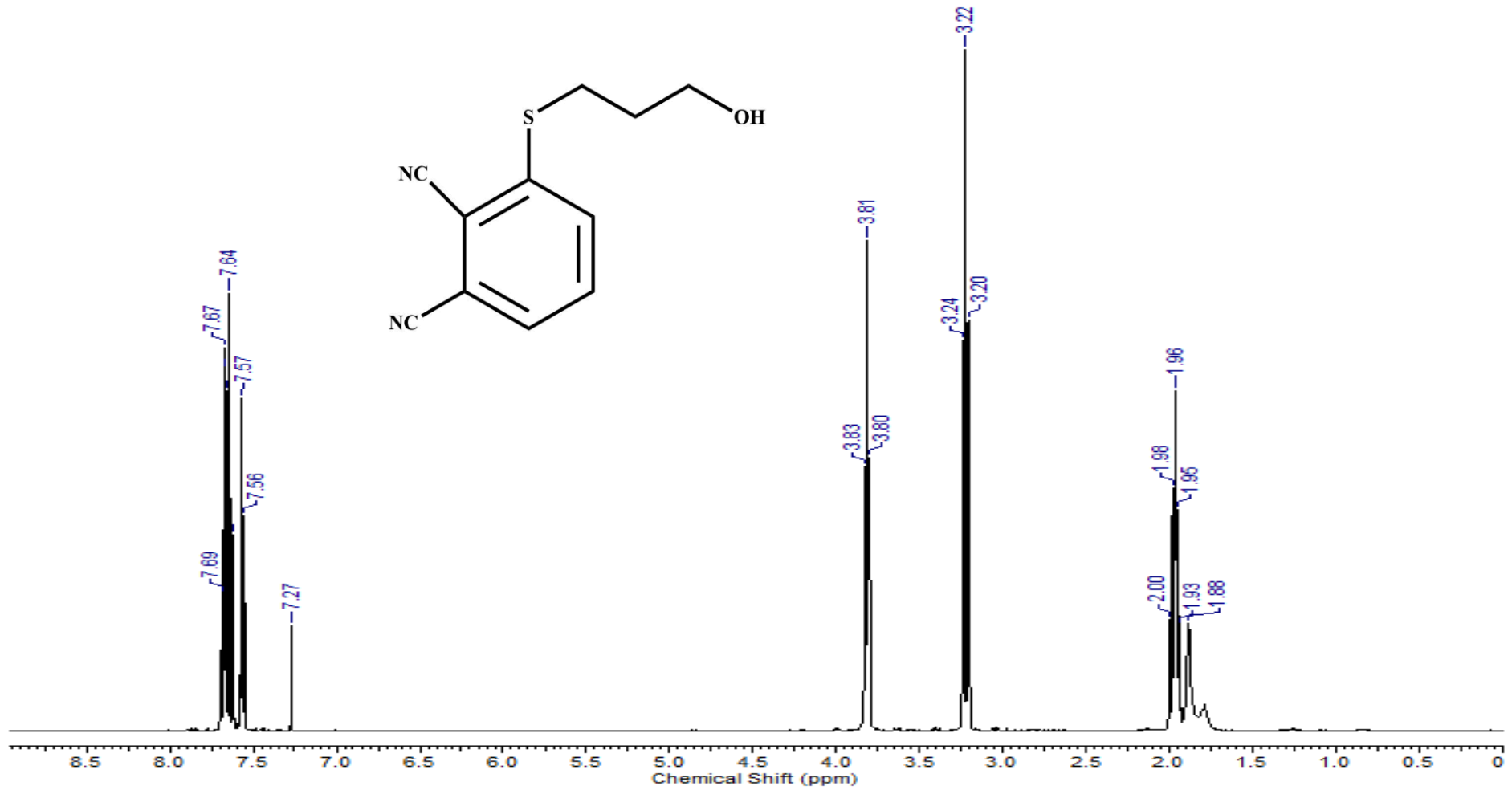


Şekil A. 34: 10 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

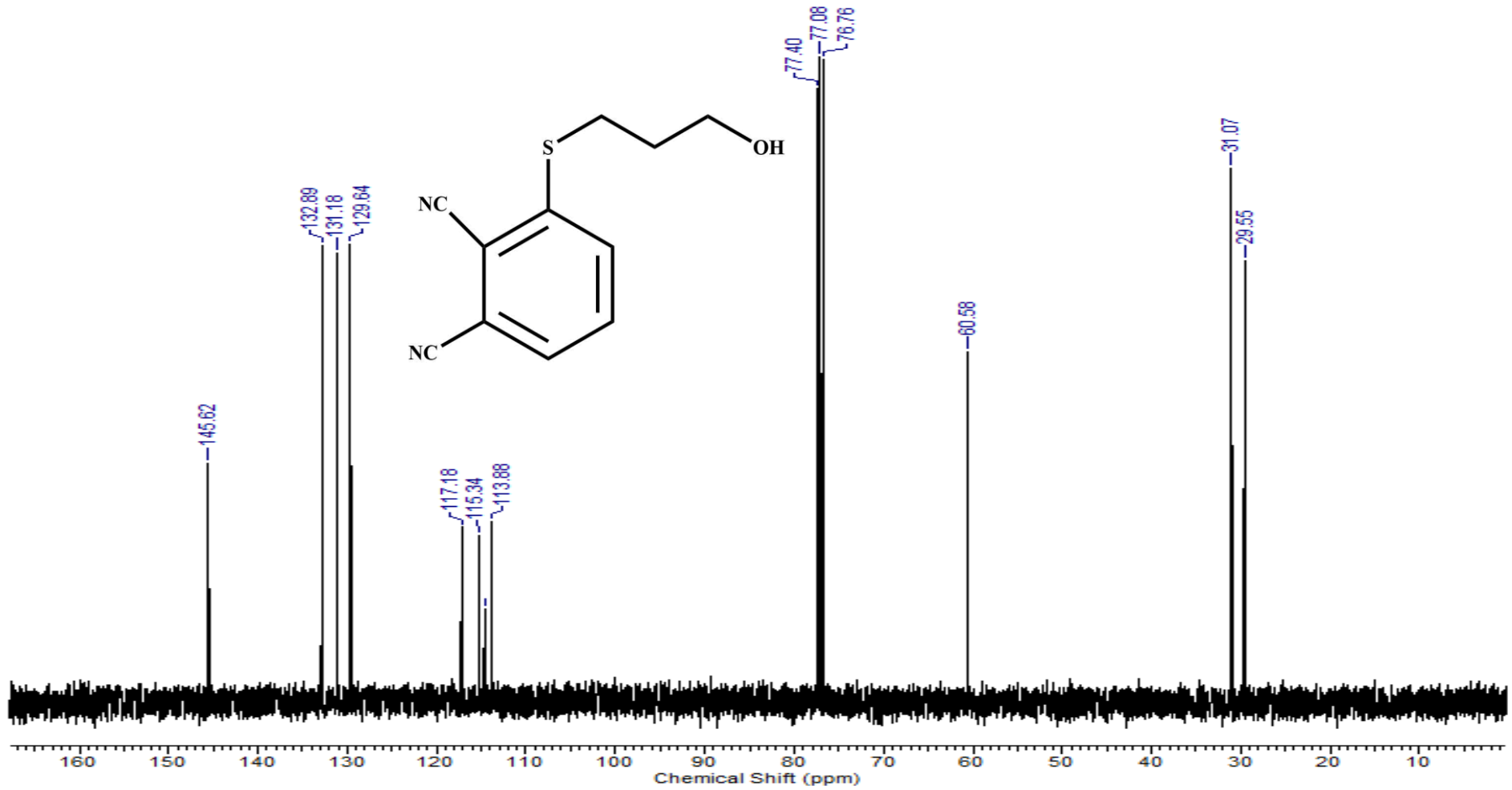
6-11 #3704 RT: 27.28 AV: 1 NL: 1.36E5  
T: + p ESI Q1MS [100.000-500.000]



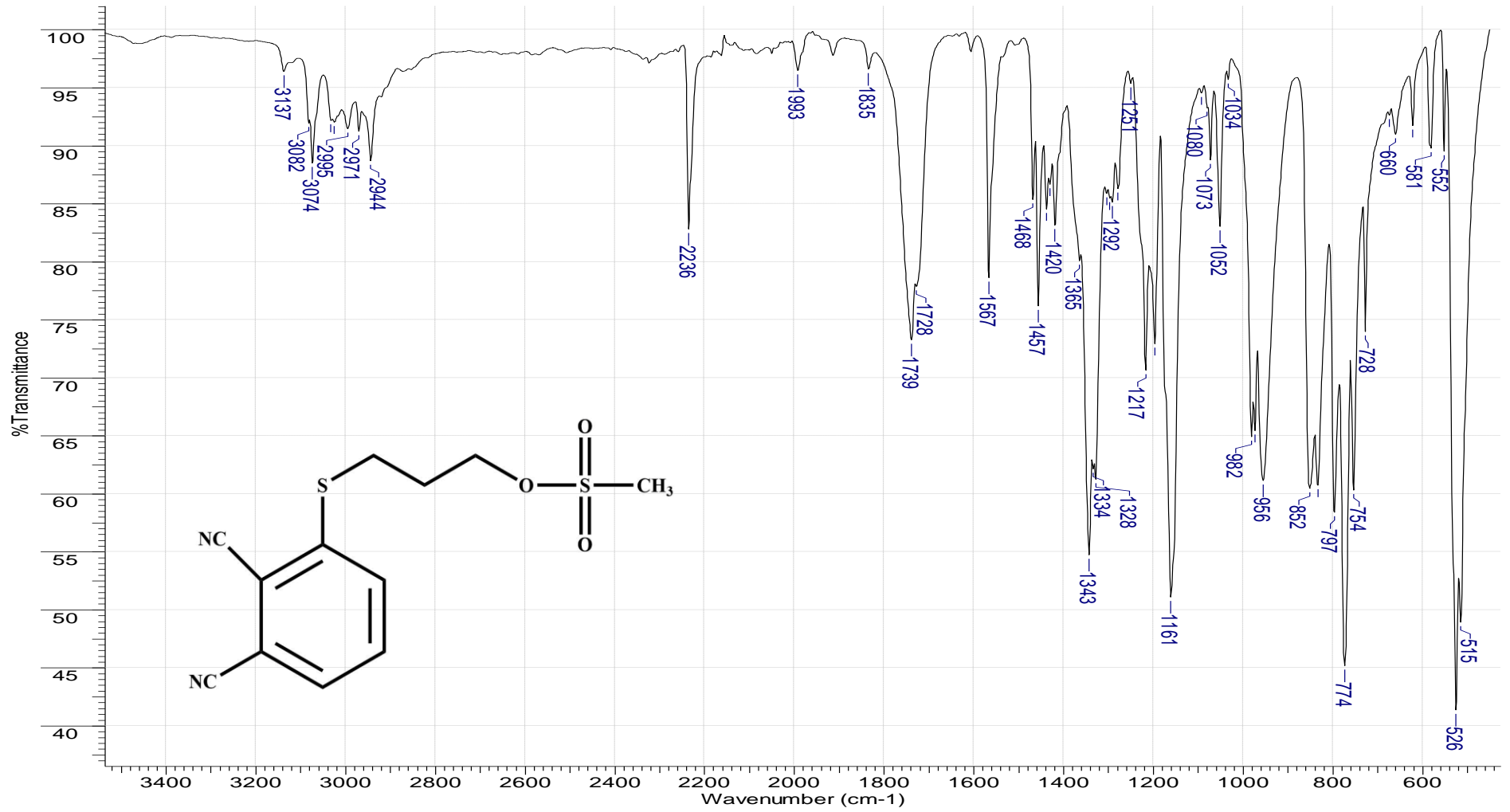
Şekil A. 35: 10 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 36: 10 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

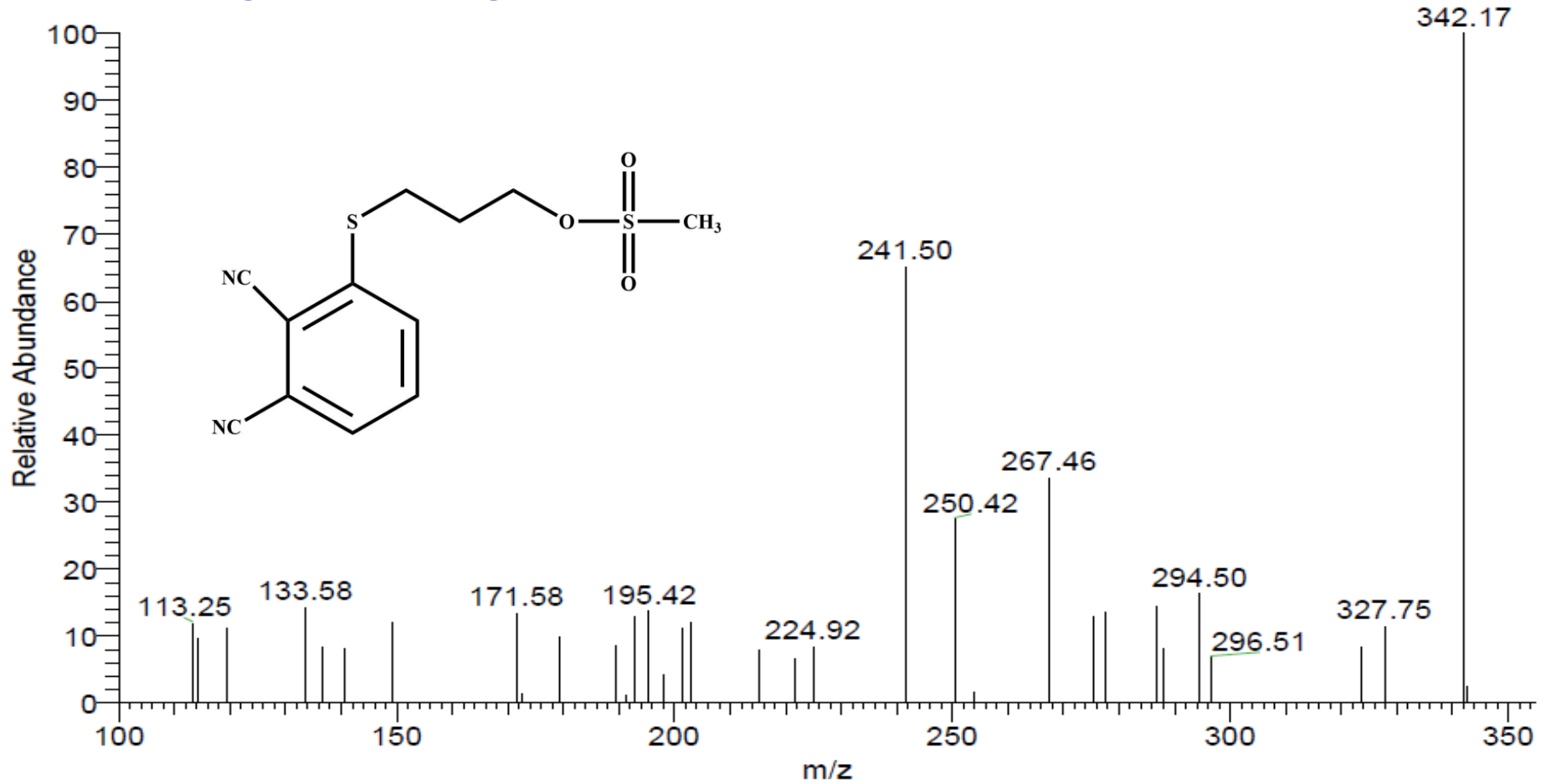


Şekil A. 37: 10 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ 'te)

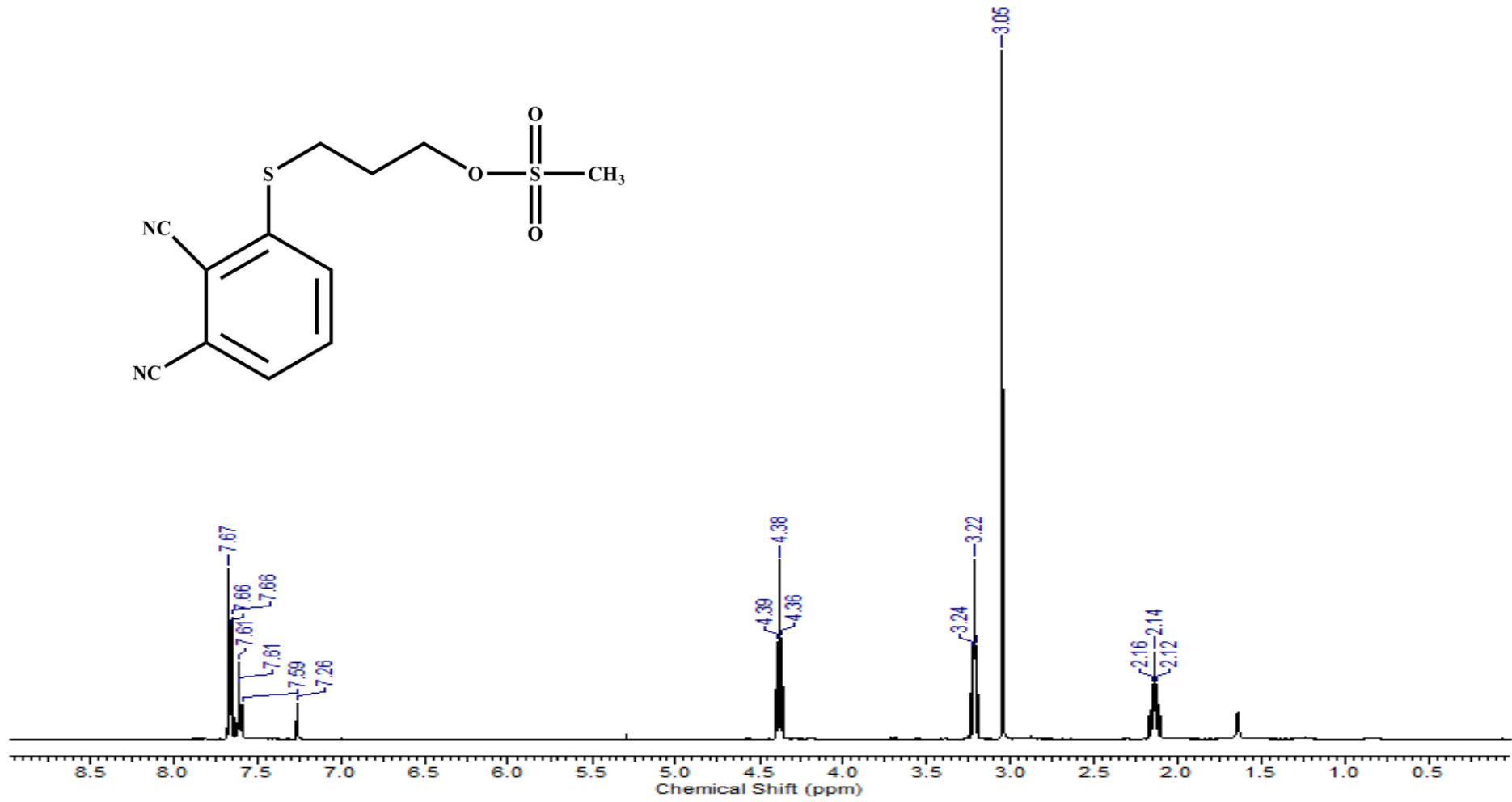


Şekil A. 38: 11 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

26.04.2021\_N1 #7315 RT: 67.55 AV: 1 NL: 3.15E4  
T: + c ESI Q1MS [100.000-355.000]

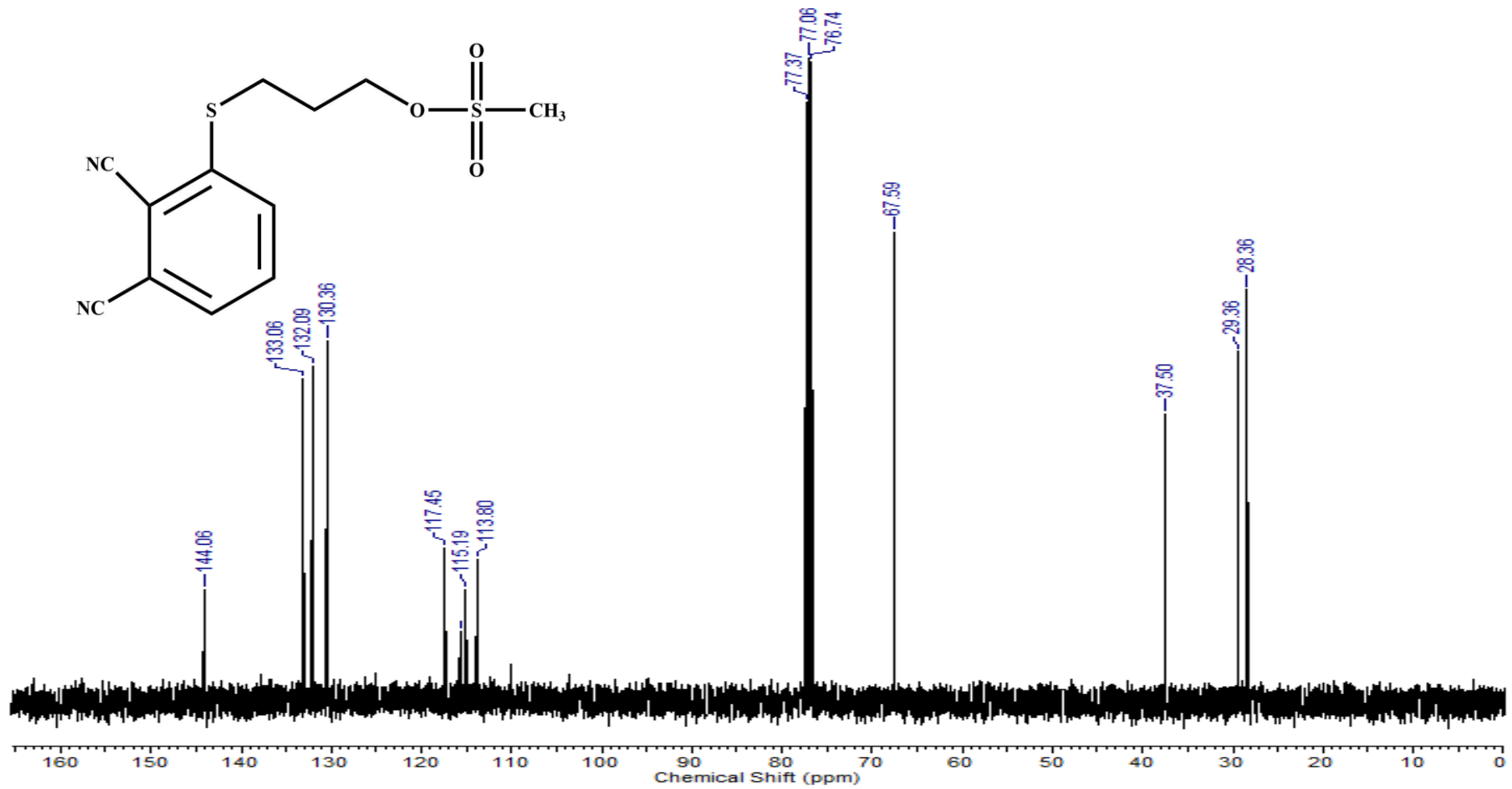


Şekil A. 39: 11 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu

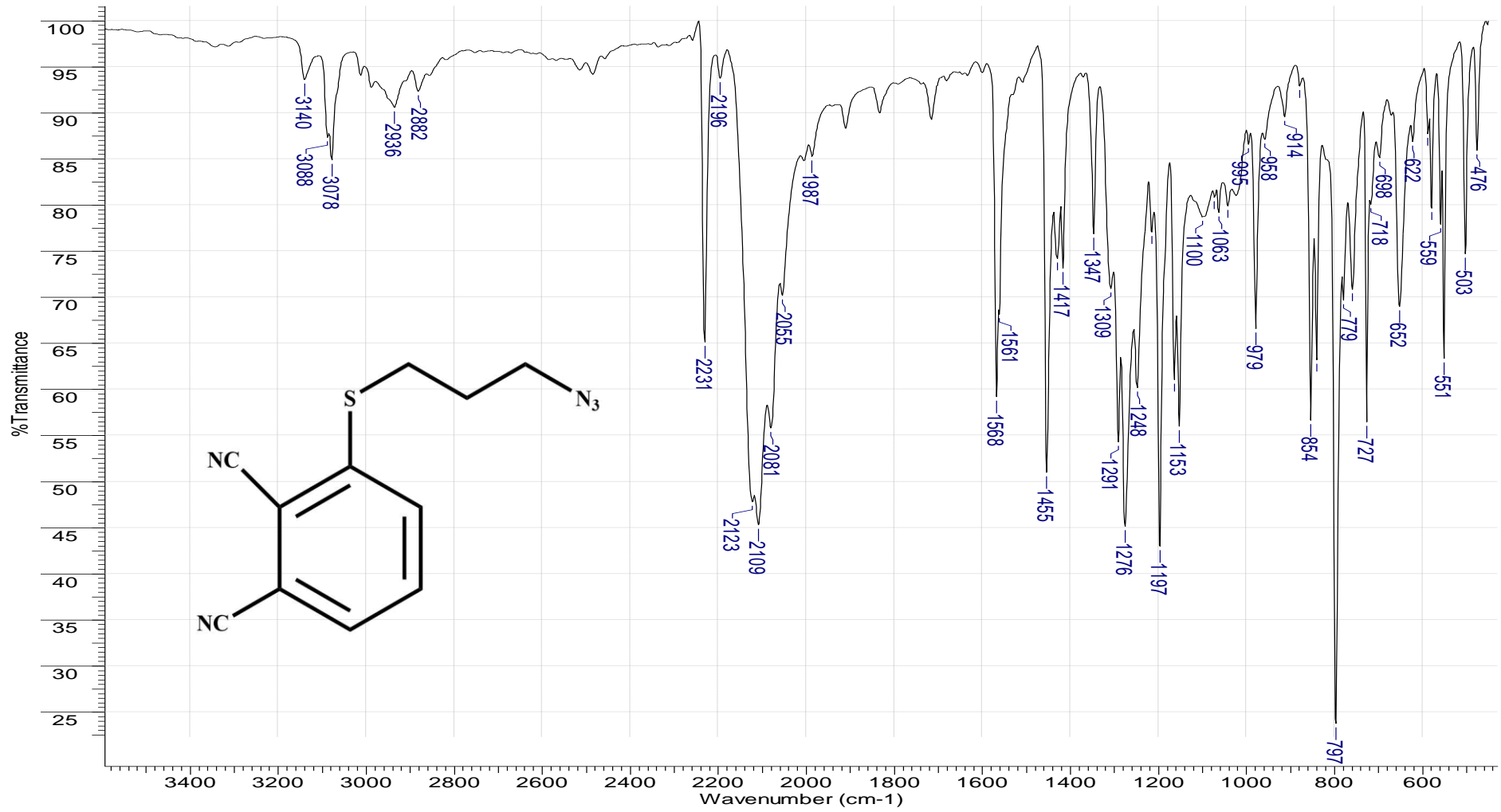


Şekil A. 40: 11 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



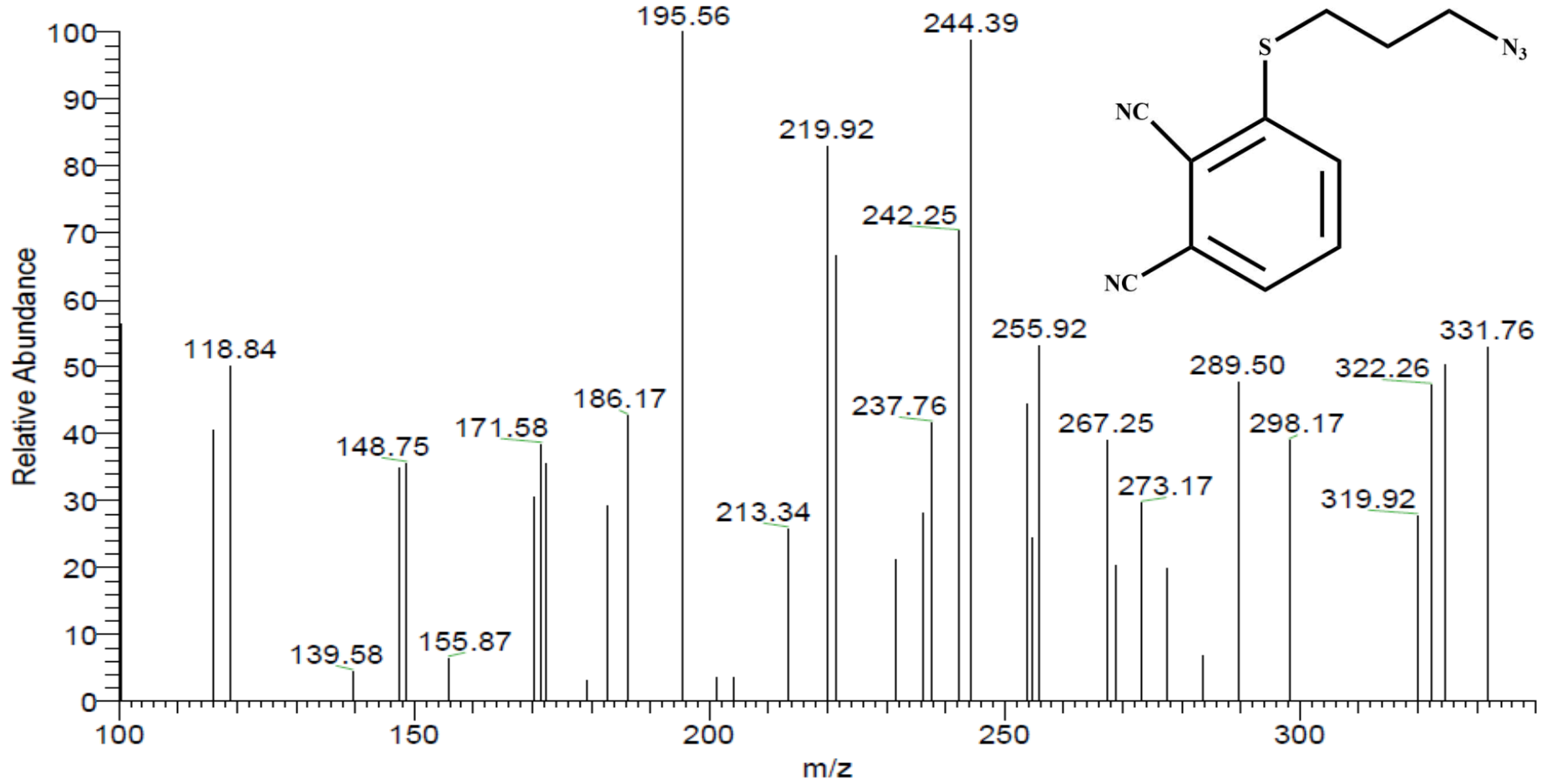


Şekil A. 41: 11 numaralı bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

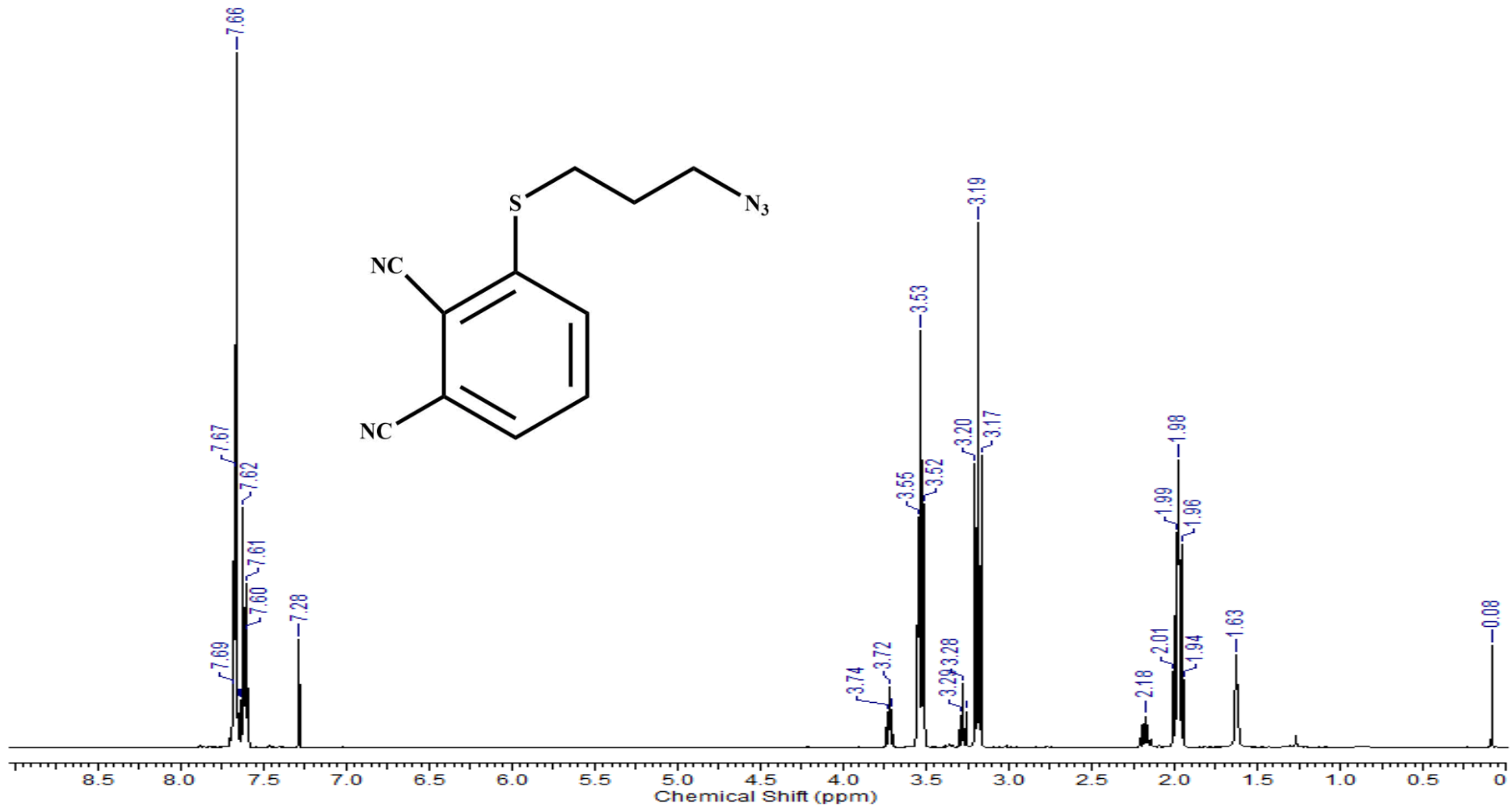


Şekil A. 42: 12 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

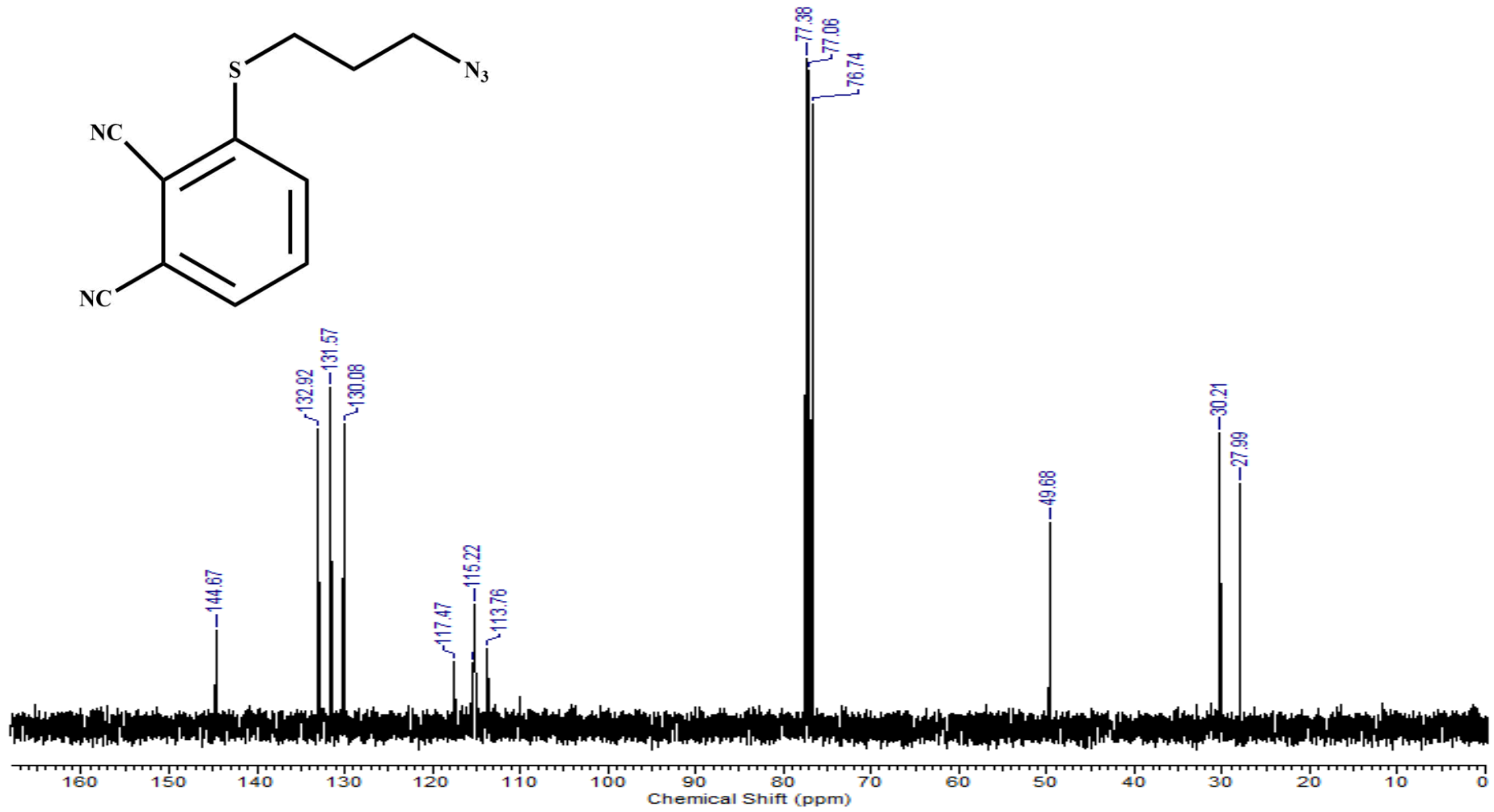
26.04.2021\_N1 #6316 RT: 61.51 AV: 1 NL: 8.57E3  
T: + c ESI Q1MS [100.000-340.000]



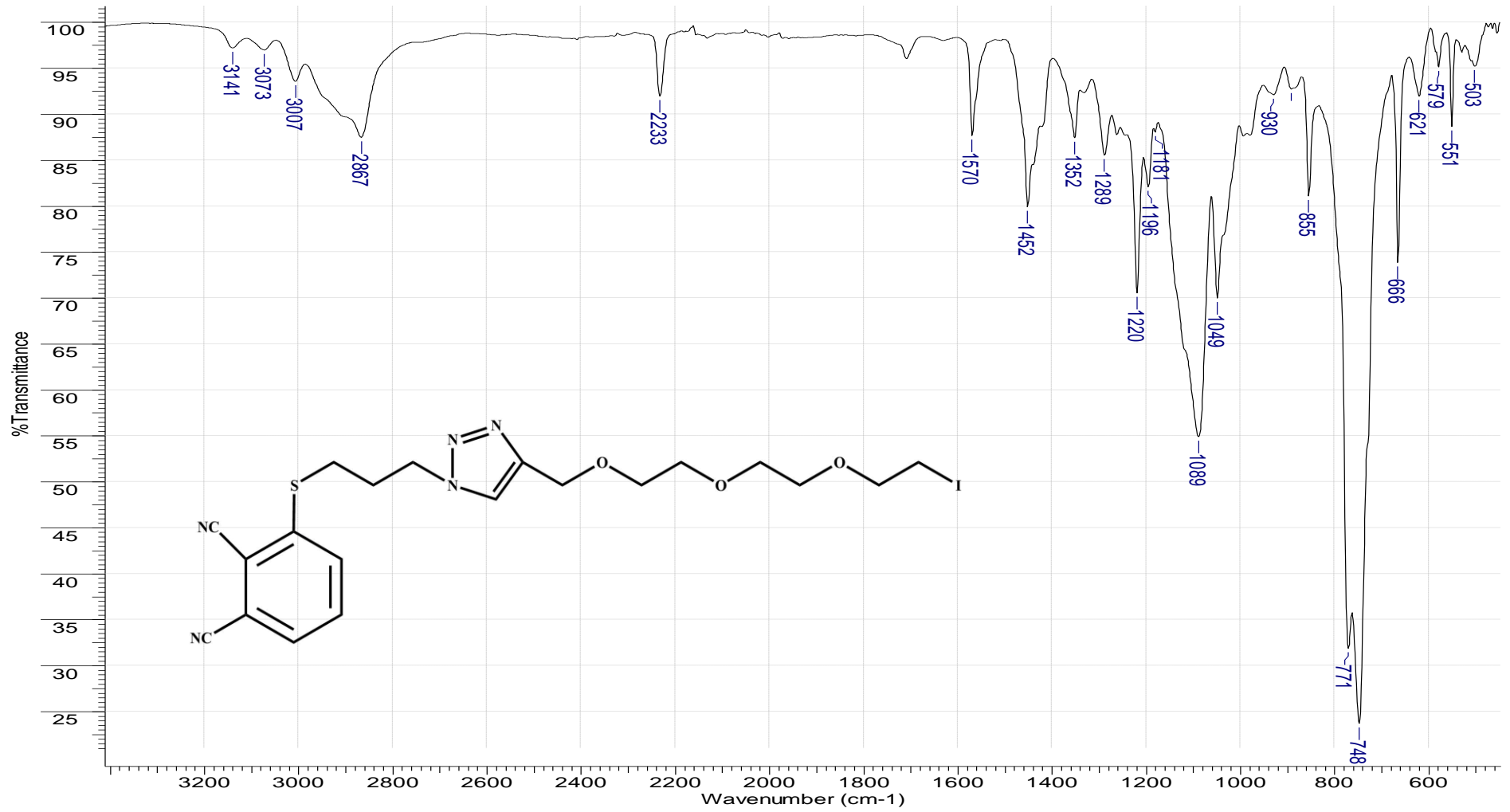
Şekil A. 43: 12 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 44: 12 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

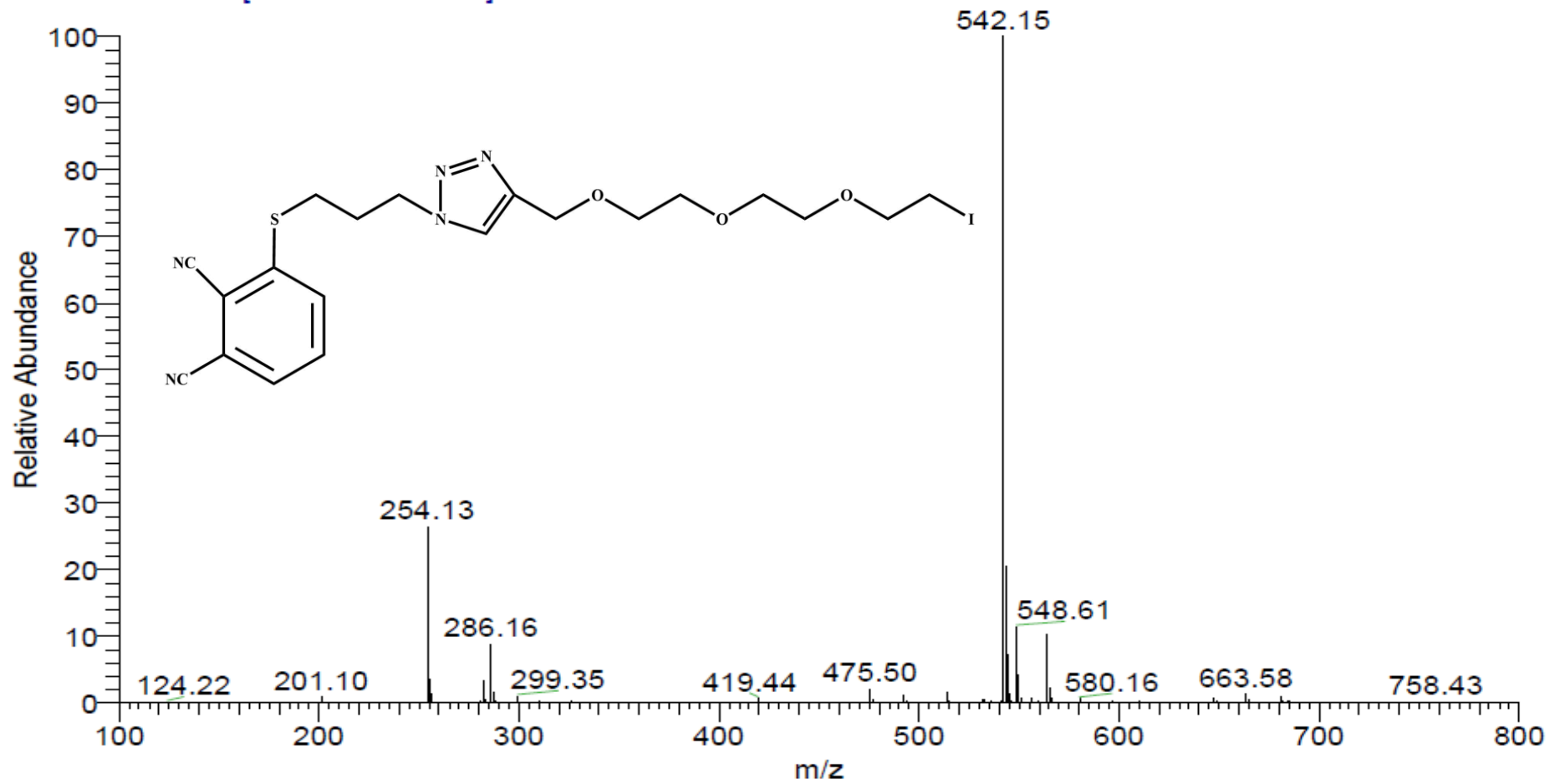


Şekil A. 45: 12 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

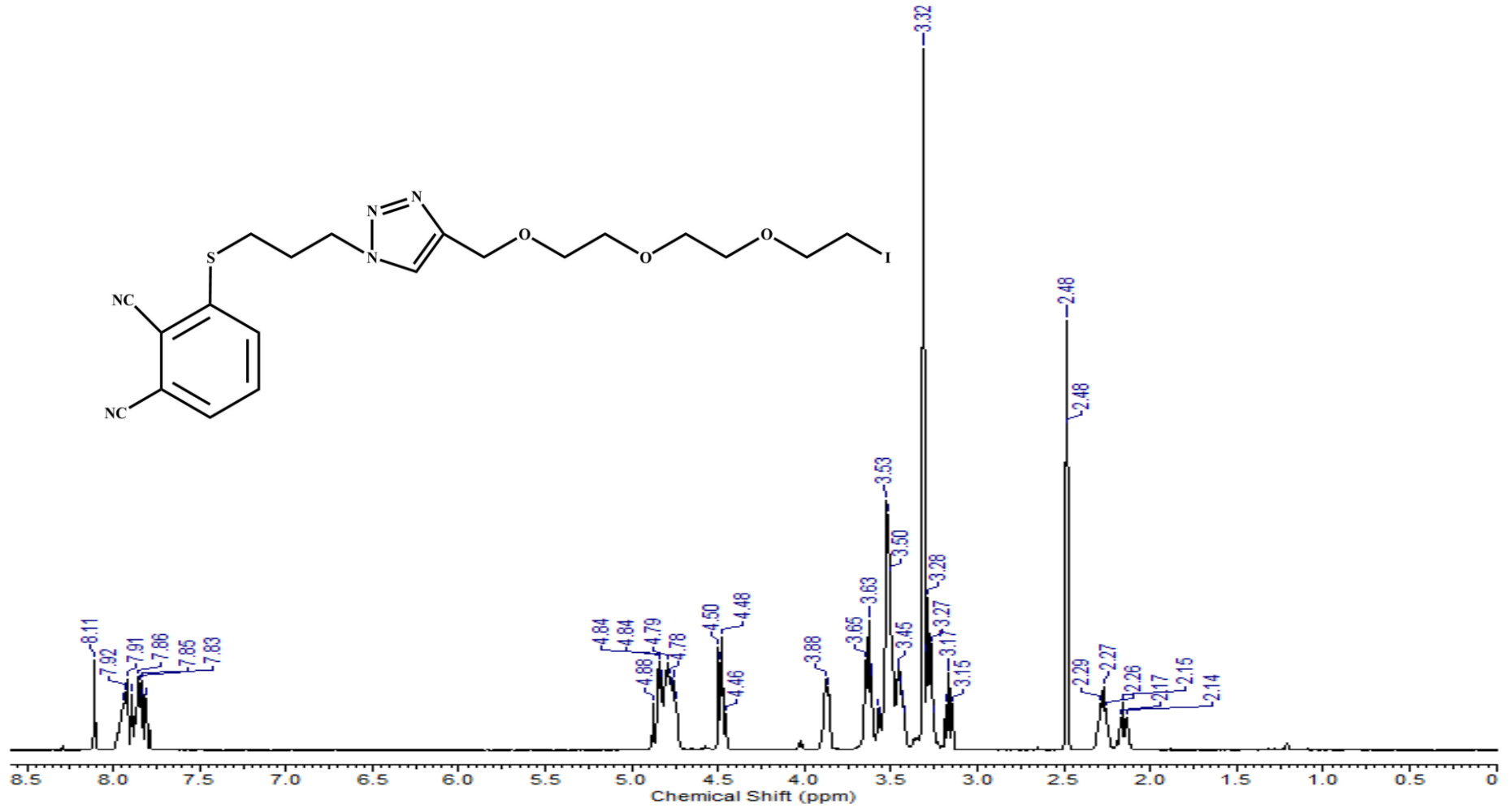


Şekil A. 46: 13 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

26.05.2021 #6344 RT: 56.05 AV: 1 NL: 1.18E8  
T: + c ESI Q1MS [100.000-800.000]

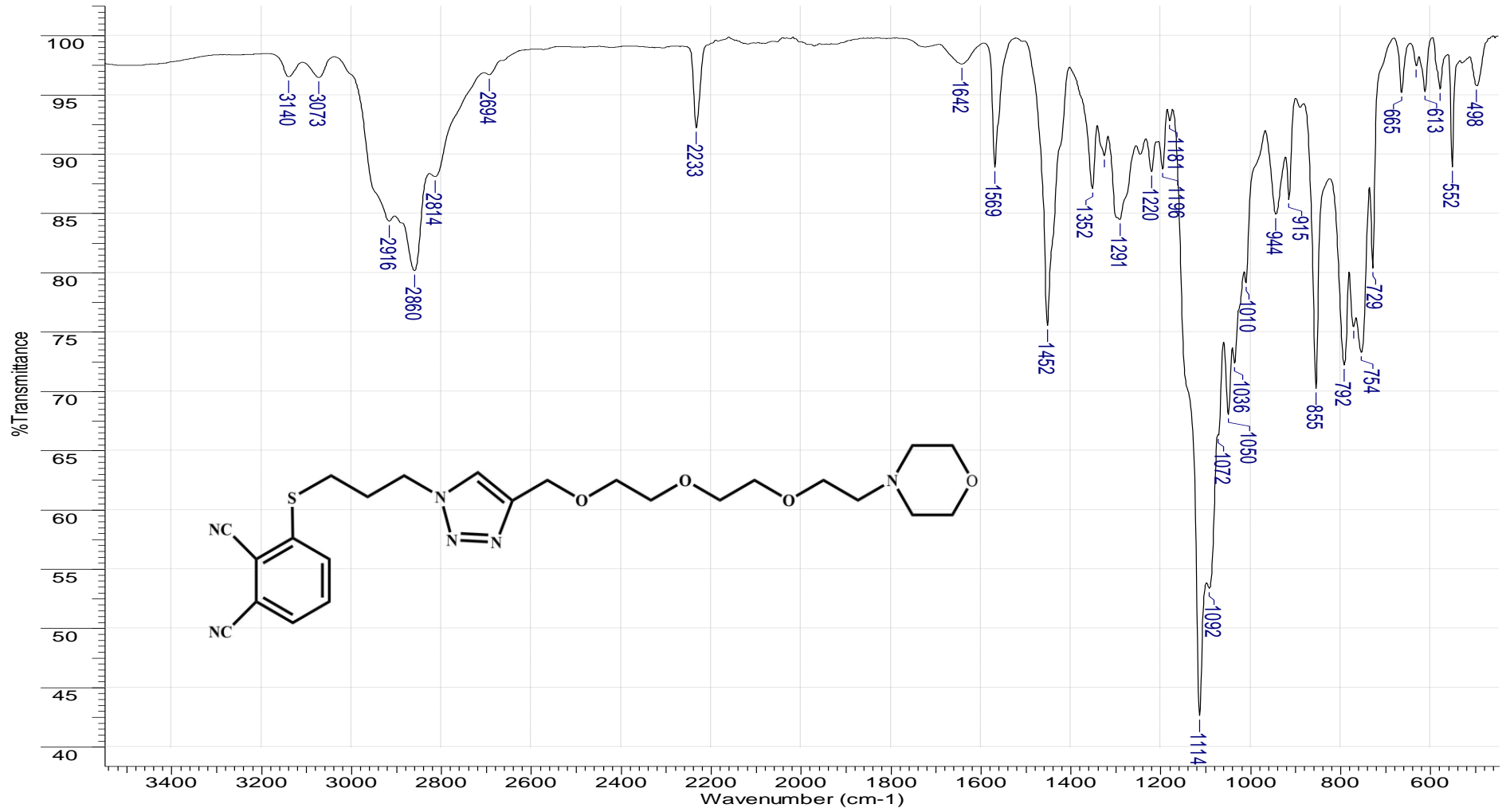


Şekil A. 47: 13 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



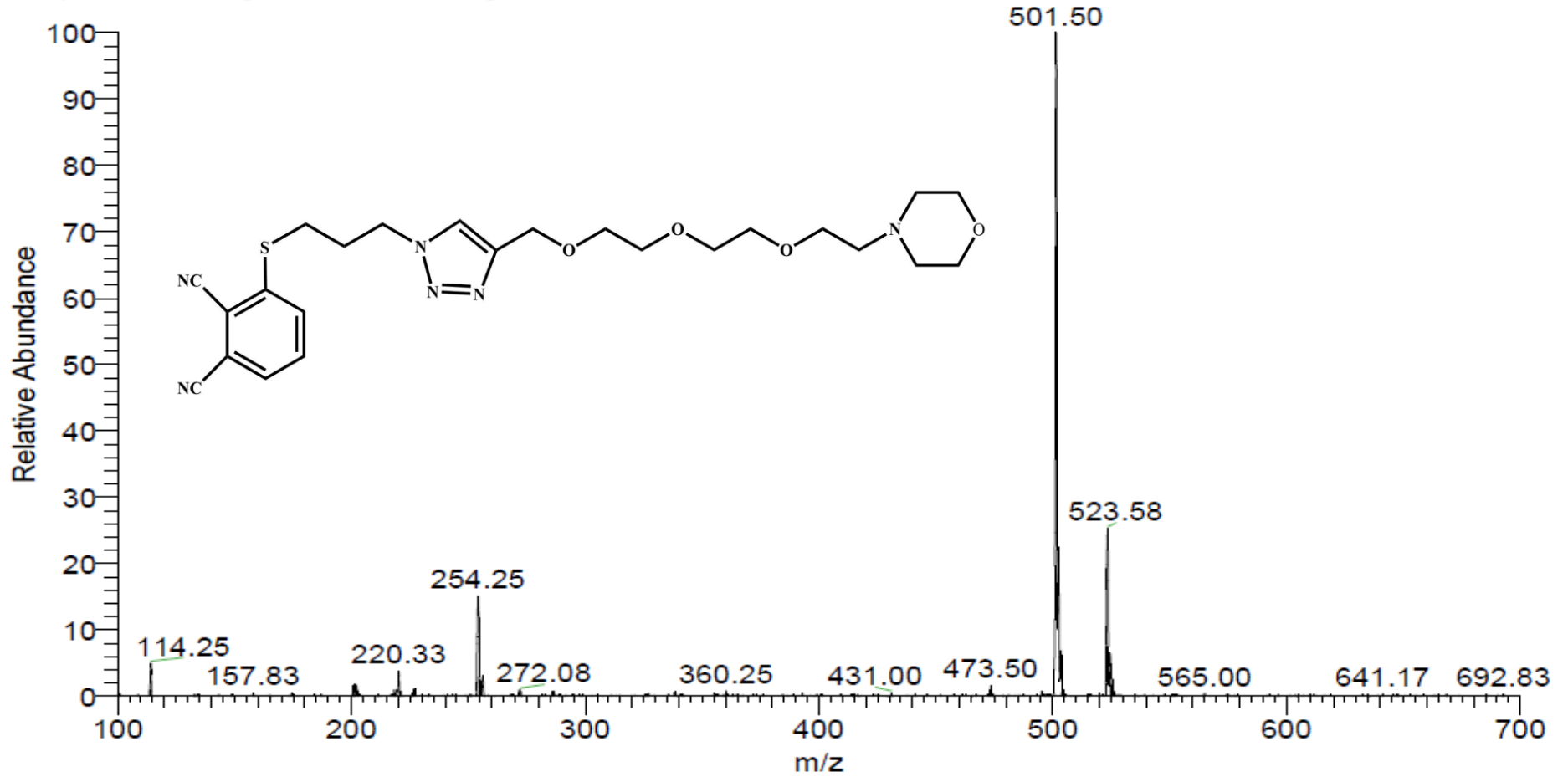
Şekil A. 48: 13 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (dötero DMSO'da)



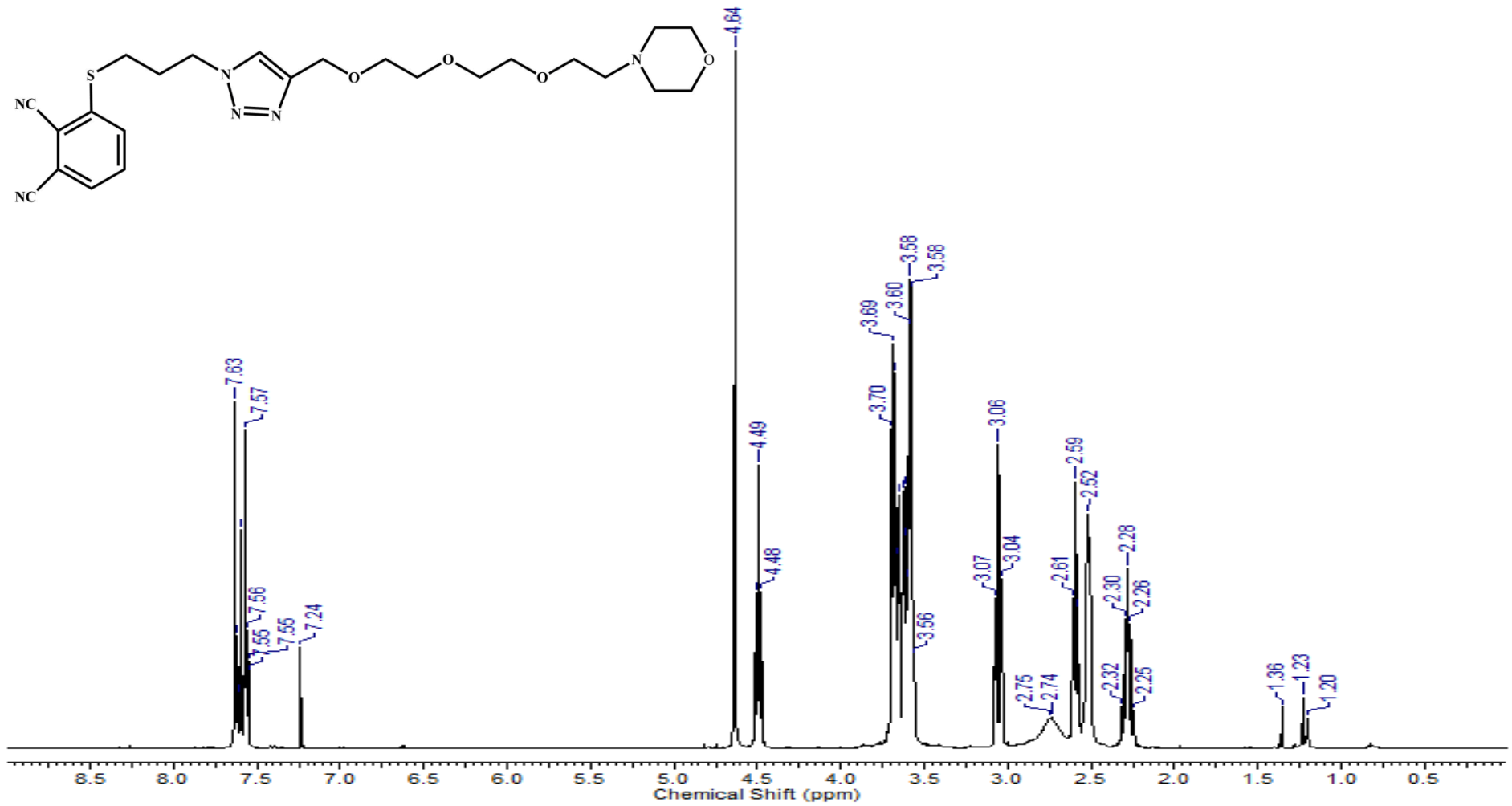


Şekil A. 49: 14 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu

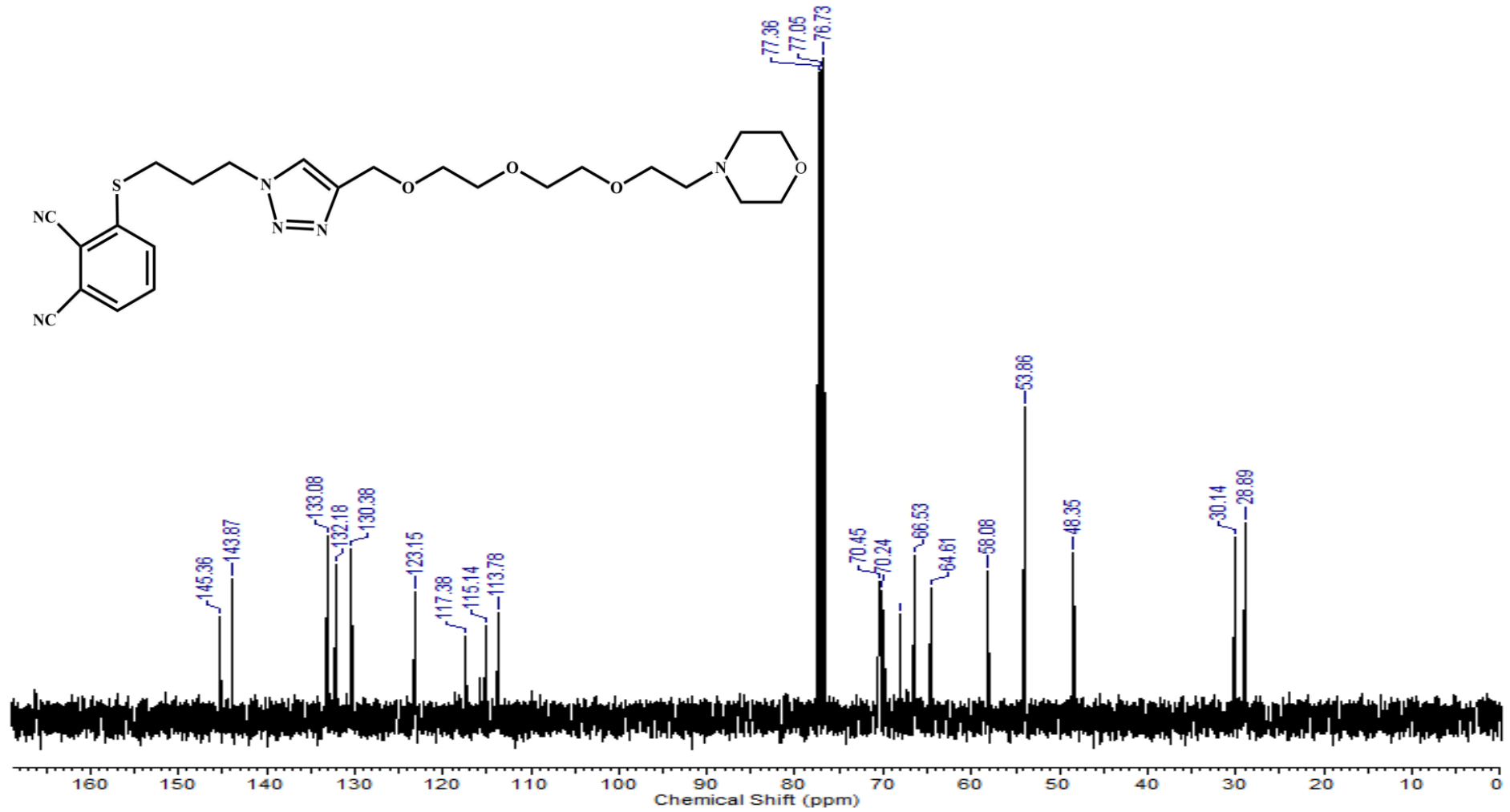
6-11 #4317 RT: 31.67 AV: 1 NL: 1.69E6  
T: + p ESI Q1MS [100.000-700.000]



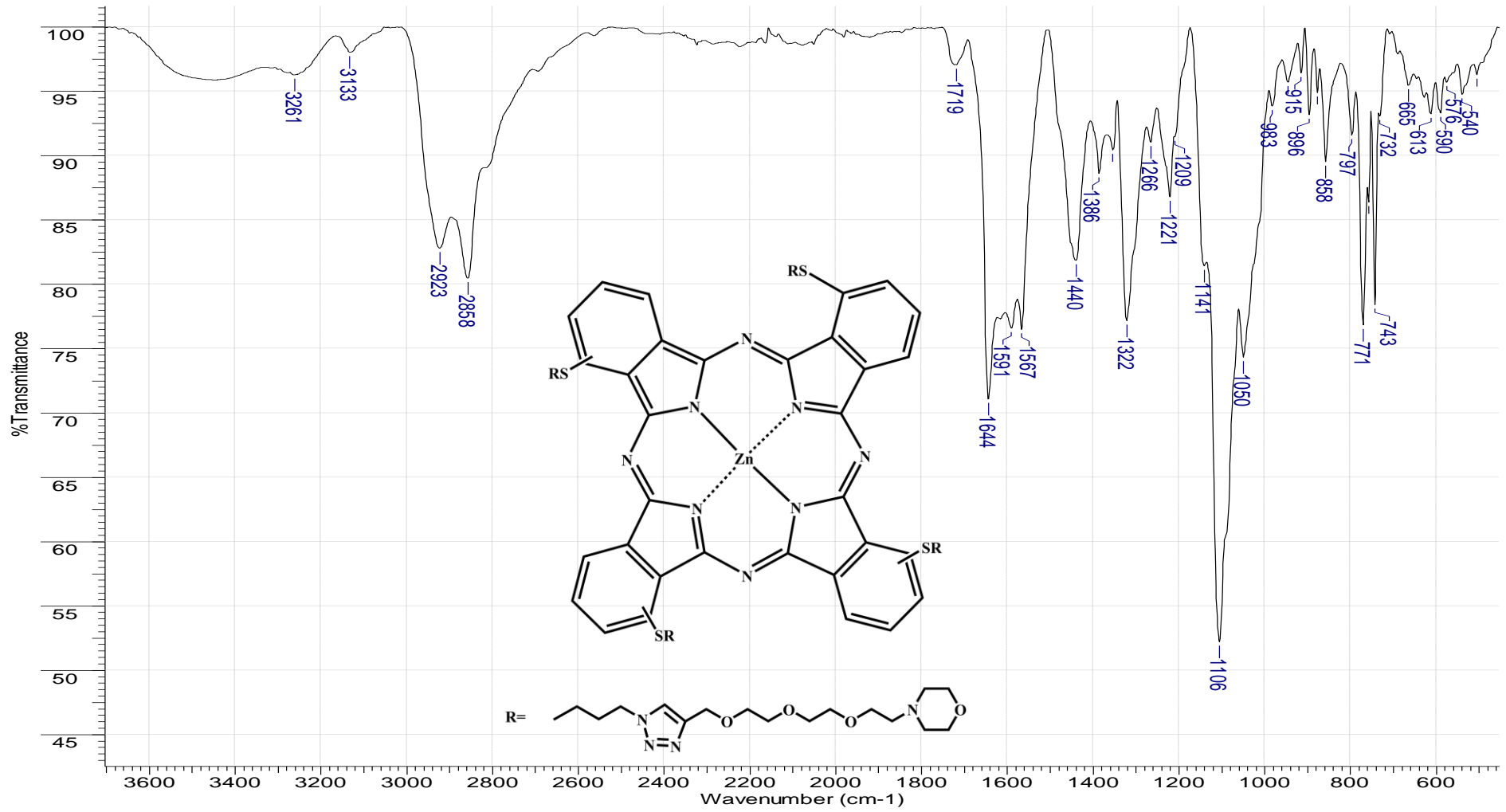
Şekil A. 50: 14 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu



Şekil A. 51: 14 numaralı bileşiğe ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

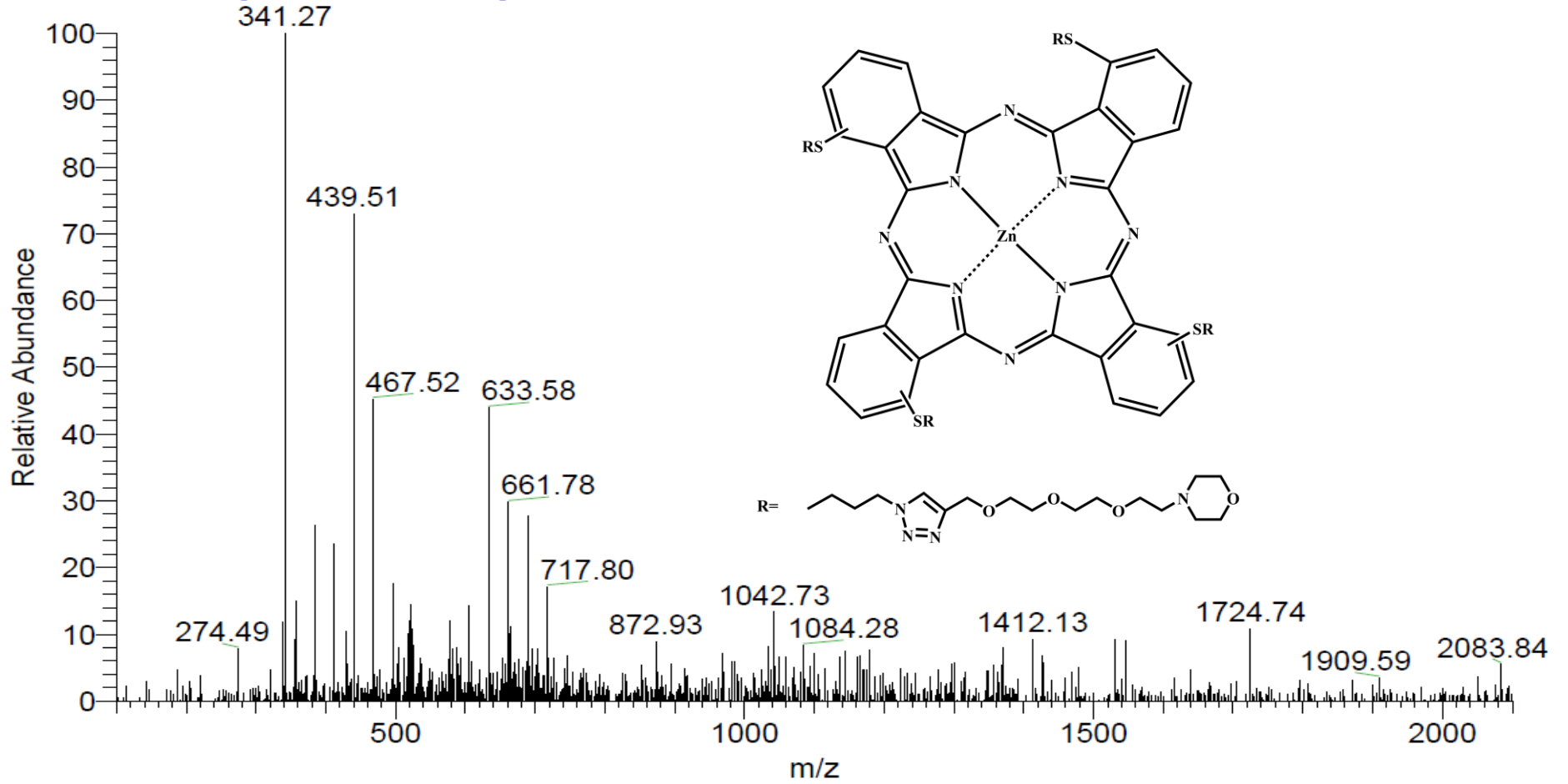


Şekil A. 52: 14 numaralı bileşiğe ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)

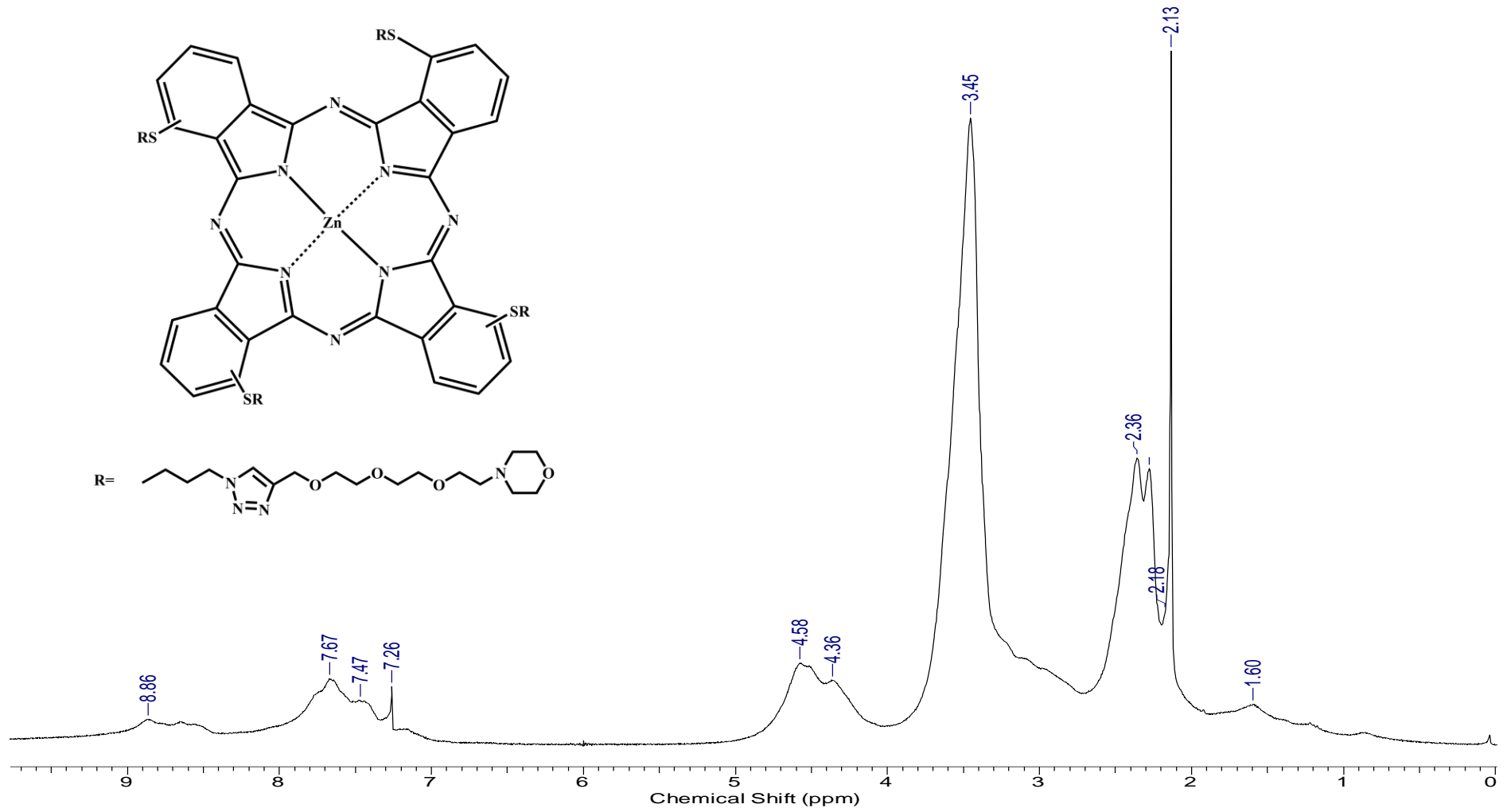


Şekil A. 53: *np*-ZnPc bileşiğine ait FT-IR spektrumu

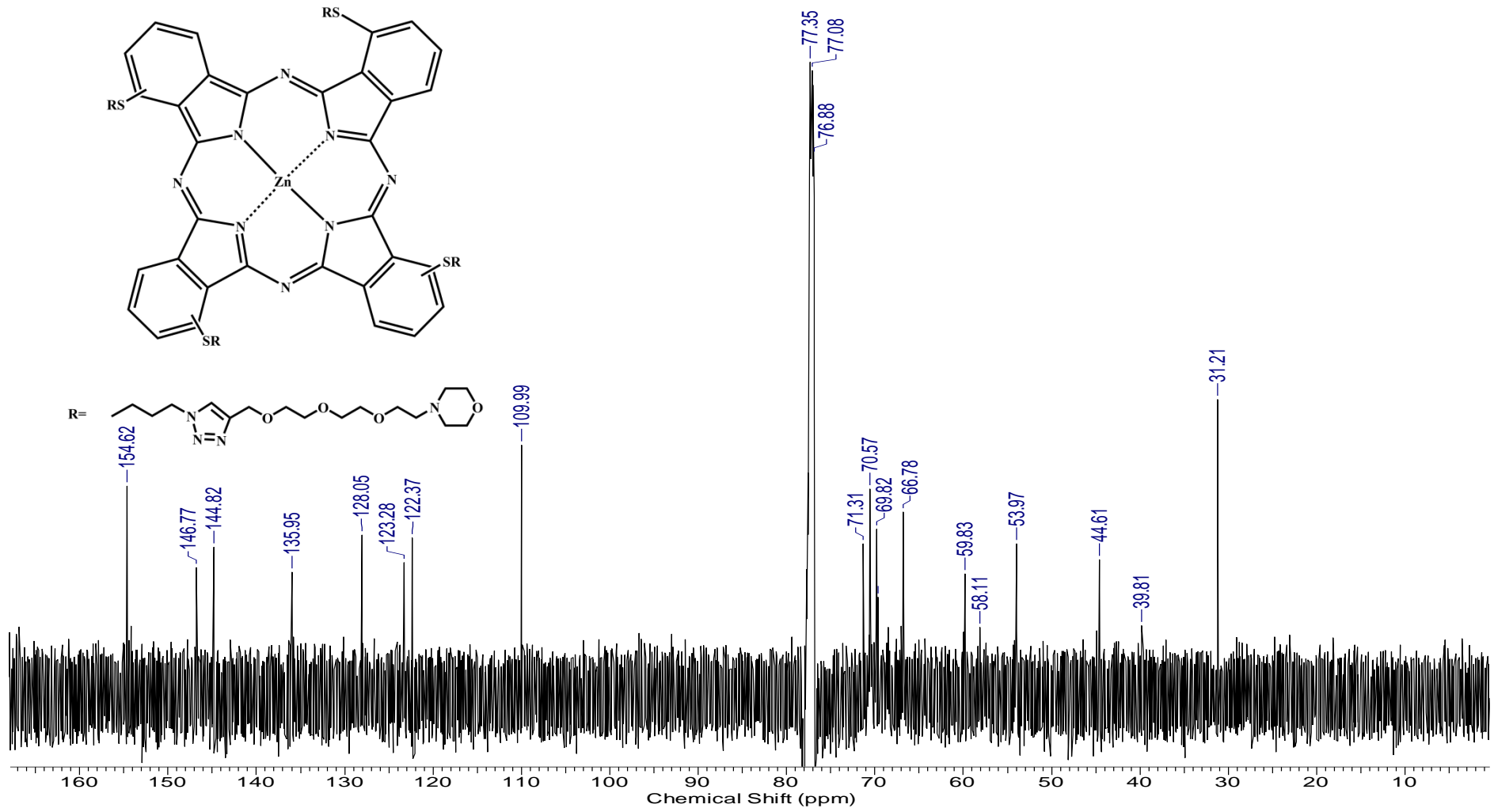
17.03.2022 #10746 RT: 76.25 AV: 1 NL: 4.33E5  
T: + c ESI Q1MS [100.000-2100.000]



Şekil A. 54: *np-ZnPc* bileşiğine ait kütle spektrumu

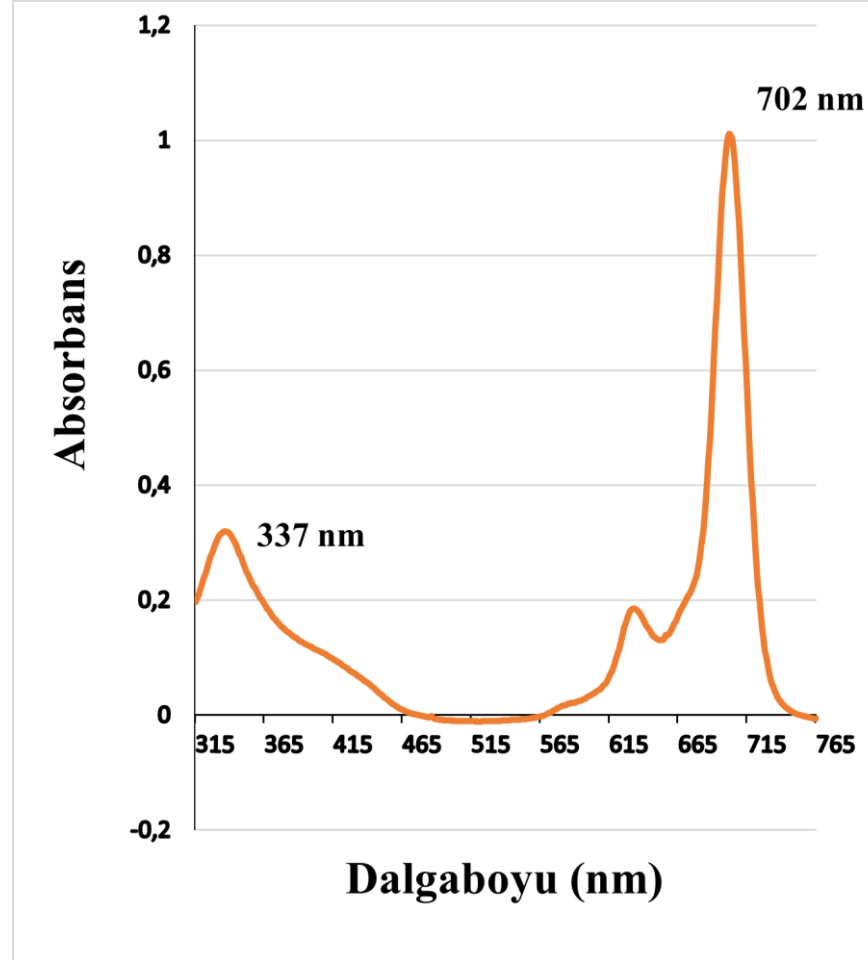


Şekil A. 55: *np*-ZnPc bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (dötero DMSO'da)

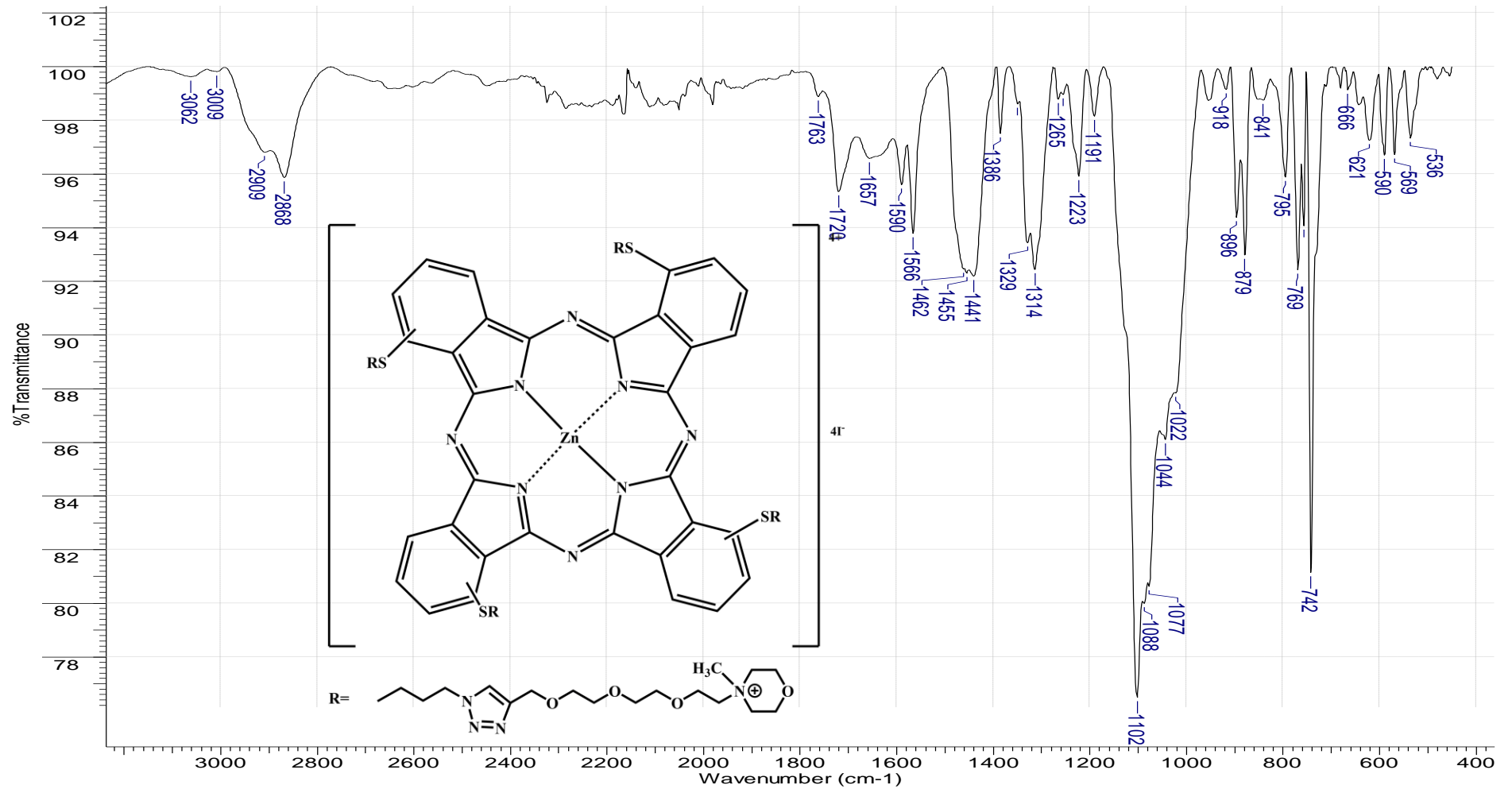


Şekil A. 56: *np*-ZnPc bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>'te)



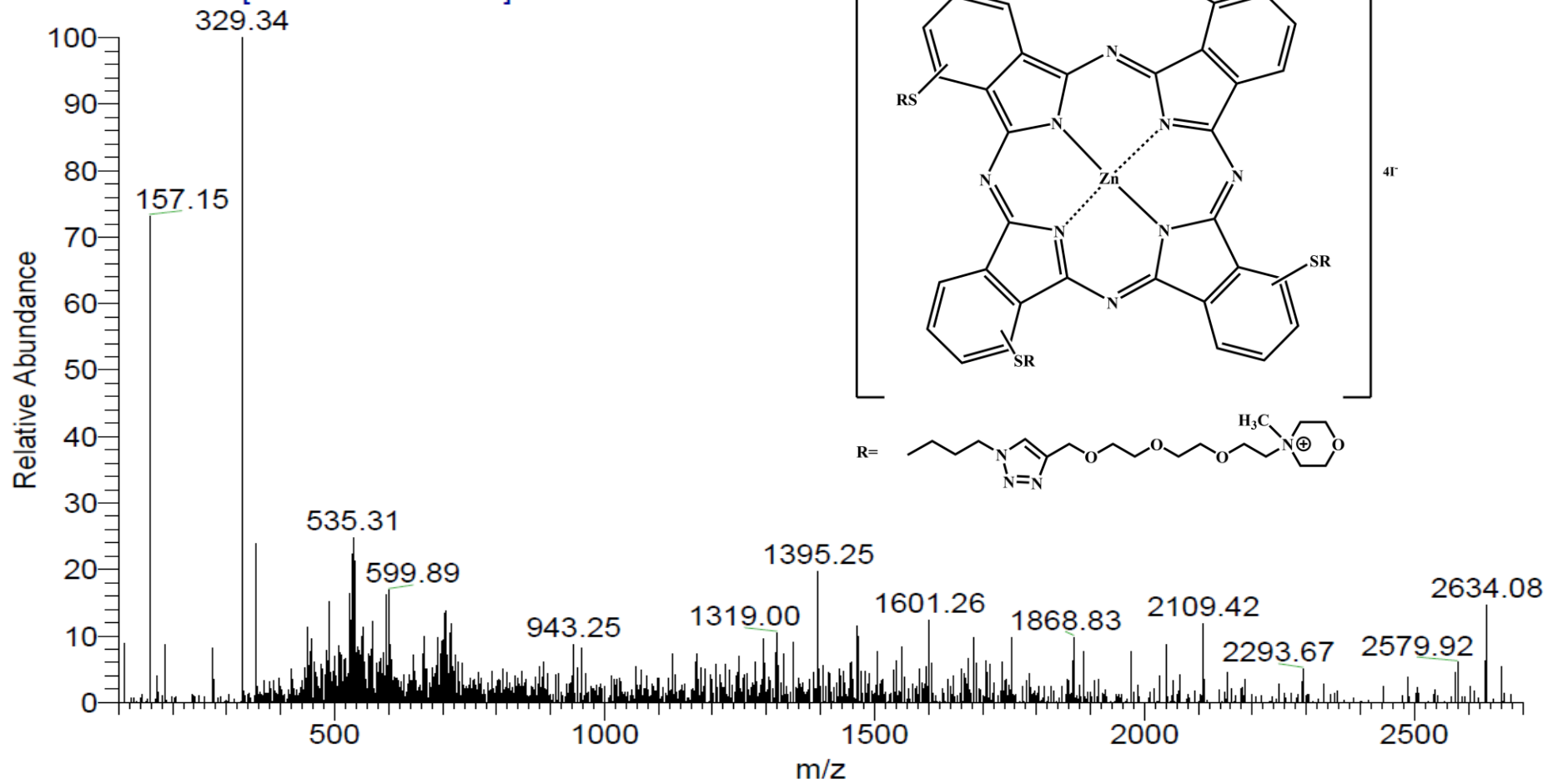


Şekil A. 57: *np*-ZnPc bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ( $10^{-5}$  M kloroformda)

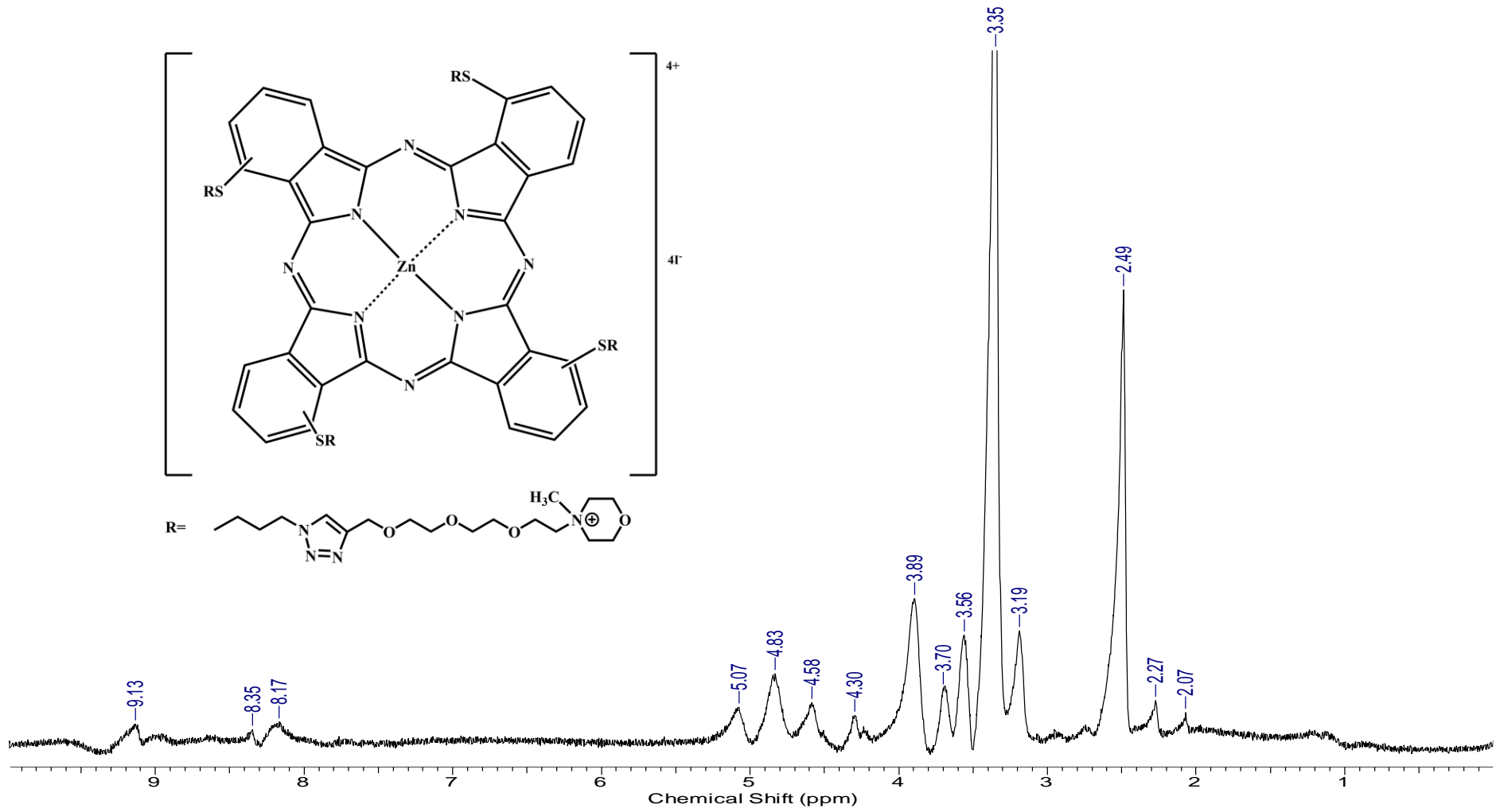


Şekil A. 58: Q-np-ZnPc bileşiğine ait FT-IR spektrumu

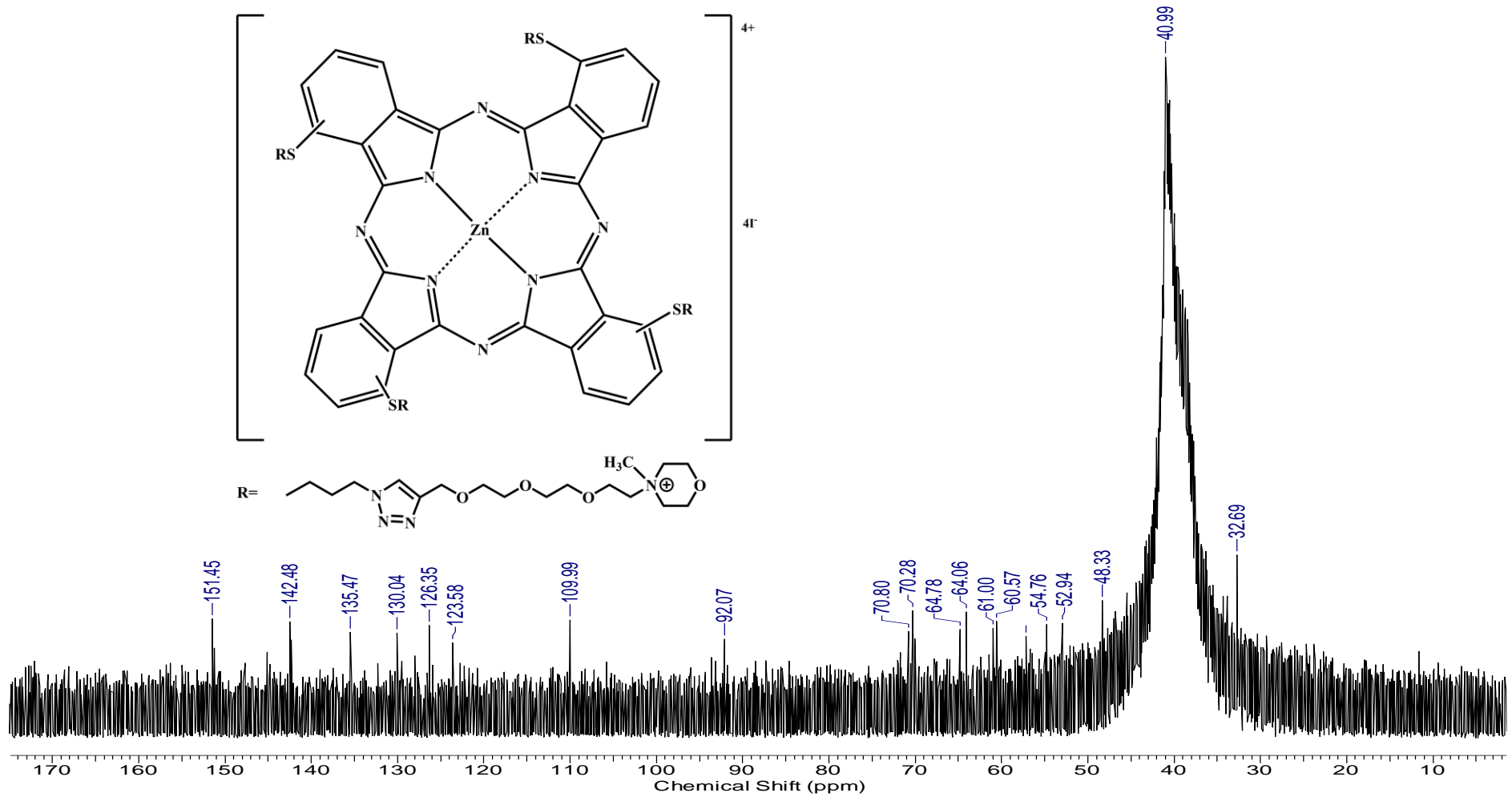
18.03.2022 #3066 RT: 38.84 AV: 1 NL: 4.16E5  
T: + c ESI Q1MS [100.000-2700.000]



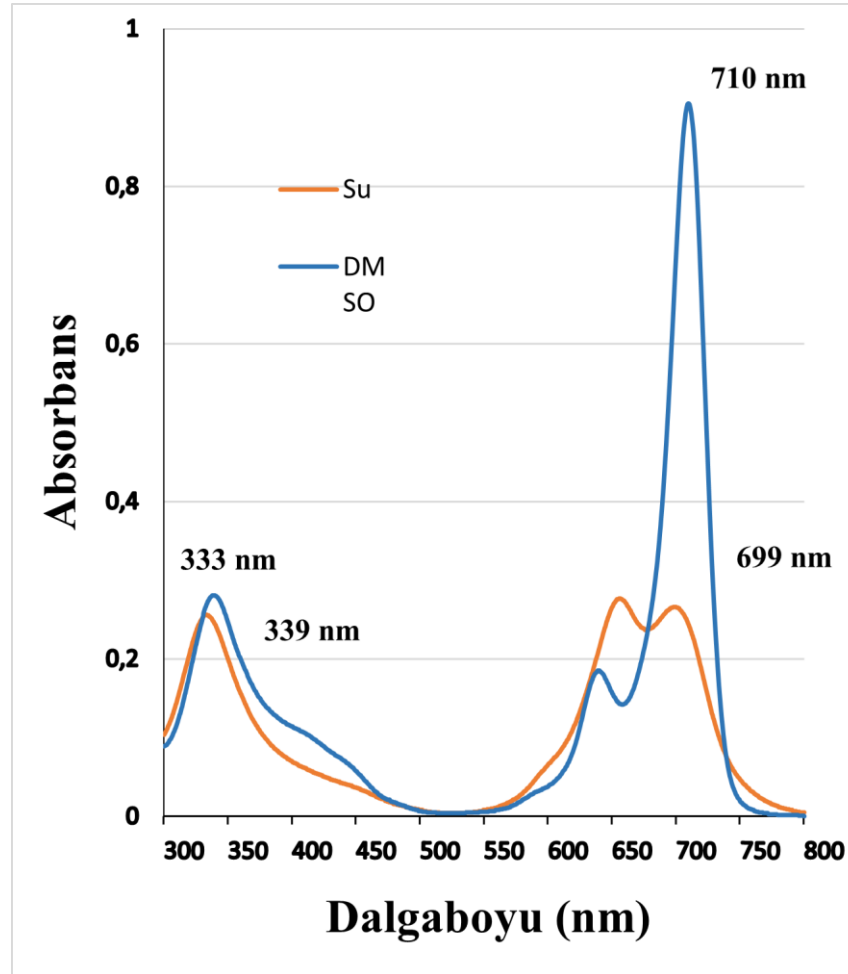
Şekil A. 59: Q-mp-ZnPc bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil A. 60: Q-*mp*-ZnPc bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dötero DMSO'da)



Şekil A. 61: Q-np-ZnPc bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (dötero DMSO'da)



Şekil A. 62: Q-*np*-ZnPc bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ( $10^{-5}$  M)