

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

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLKNUR ÇETİN

DENİZLİ, TEMMUZ - 2023

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



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLKNUR ÇETİN

DENİZLİ, TEMMUZ - 2023

Bu tez çalışması Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023FEBE010 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.

İLKNUR ÇETİN

ÖZET

MORFOLİN GRUPLARI TAŞIYAN SUDA ÇÖZÜNEBİLİR PERİFERAL VE NON-PERİFERAL ÇİNKO FTALOSİYANİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
İLKNUR ÇETİN

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, TEMMUZ - 2023

Ftalosiyaninler, birçok metal iyonu alabilecek büyüklükte merkezi boşluğa sahip, dört imino izoindolin biriminden oluşmuş simetrik makrosiklik bileşiklerdir. Bu tez çalışmasında, ilk sentezlerinden itibaren benzersiz özellikleriyle merak konusu olan ftalosiyanin bileşikleri sınıfına yeni bileşikler eklenmiştir. Sentezlenen çinko ftalosiyanin bileşikleri morfolin gruplarıyla sübtitüe edilmiştir. Yeni morfolinli suda çözünebilir çinko ftalosiyanin bileşiklerinin sentezinde 2-((3,4-disyanofenil)tio)etil metansülfonat ve 2-((2,3-disyanofenil)tio)etil metansülfonat bileşiklerinin sodyum iyodür ve kuru aseton ile reaksiyonundan (3,4-diizosiyanofenil)(2-iyodoetil) sülfan ve (2,3-diizosiyanofenil) (2-iyodoetil) sülfan bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen iyotlu bileşikler morfolin ve DMF ile reaksiyona sokularak 4-((3,4-diizosiyanofenil)tiyo)morfolin ve 4-(2-((2,3-diizosiyanofenil) tiyo)etil)morfolin elde edilmiştir. Ftalonitril bileşikleri ile periferal ve non-periferal çinko ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiş, metil iyodür ile suda çözünür hale getirilmiştir. Litaratürlerde mevcut olan ftalosiyanin bileşiklerine ek olarak morfolin gruplarıyla sübtitüe edilmiş suda çözünebilir non-periferal ve periferal yeni çinko ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve kütle spektrometresi, UV-vis spektrofotometresinden yararlanılmıştır. Yeni çinko ftalosiyaninlerin morfolinler ile sübtitüe edilmesinin sebebi morfolin gruplarının antikanser, anti-inflamatuar, antioksidan aktiviteler ve fotodinamik tedavi gibi birçok alanda kullanılabilen bileşikler olmasıdır. Ayrıca morfolindeki azot ucunun kuaternize olabilmesi sebebiyle çalışmada morfolin türevli ftalosiyaninler sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni ftalosiyanin bileşikleri kuaternize edilerek suda çözünebilir hale getirilmiş ve böylelikle fotodinamik terapide kullanılmasına olanak sağlanmıştır. Bileşiklerin anti-kanser ajan olarak kullanılabilirliklerinin araştırılması için in-vitro ve in-vivo deneylerinin yapılması planlanmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER:Anti-kanser, çinko ftalosiyanin, fotodinamik terapi, fotoduyarlaştırıcı, morfolin

ABSTRACT

SYNTHESIS OF WATER-SOLUBLE PERIPHERAL AND NON-PERIPHERAL ZINC PHTHALOCYANINE COMPOUNDS CONTAINING MORPHOLINE GROUPS AND LIGHTING THEIR STRUCTURES

MSC THESIS

ILKNUR CETIN

PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
BIOMEDICAL ENGINEERING

(SUPERVISOR: PROF. DR. NİLGÜN KABAY)

DENİZLİ, JULY 2023

In this thesis, new compounds have been added to the class of phthalocyanine compounds, which have been the subject of curiosity with their unique properties since their first synthesis. The synthesized zinc phthalocyanine compounds were substituted with morpholine groups. In the first step of the synthesis of new zinc phthalocyanine compounds, 2-((3,4-dicyanophenyl) thio) ethyl methanesulfonate and 2-((2,3-dicyanophenyl) thio) ethyl methane sulfonate compounds are obtained from the reaction of sodium iodide and dry acetone (3,4-diisocyanophenyl) (2-iodoethyl) sulfan and (2,3-diisocyanophenyl) (2-iodoethyl) sulfan compounds were obtained. 4-((3,4-diisocyanophenyl)thio)morpholine and 4-(2-((2,3 diisocyanophenyl) thio) ethyl) morpholine were obtained by reacting the synthesized iodinated compounds with morpholine and DMF. Phthalonitrile compounds and peripheral and non-peripheral zinc phthalocyanine compounds were synthesized and made water-soluble with methyl iodide. In addition to the phthalocyanine compounds available in the literature, new water-soluble non-peripheral and peripheral zinc phthalocyanine compounds substituted with morpholine groups were synthesized. ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR and mass spectrometry, UV-vis spectrophotometer were used to elucidate the structures of the compounds. The reason why new zinc phthalocyanines are substituted with morpholines is that morpholine groups are compounds that can be used in many areas such as anticancer, anti-inflammatory, antioxidant activities and photodynamic therapy. In addition, morpholine-derived phthalocyanines were synthesized in the study due to the quaternization of the nitrogen end of the morpholine. Synthesized new phthalocyanine compounds were quaternized and made water-soluble, thus enabling their use in photodynamic therapy.

KEYWORDS: Anti-cancer, Zinc phthalocyanine, photodynamic therapy, photosensitizer, morpholine

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖNSÖZ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1 Ftalosiyaninler	3
1.1.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi	4
1.2 Ftalosiyaninlerin Yapısı.....	5
1.2.1 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması	7
1.2.2 Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri.....	10
1.2.3 Ftalosiyaninlerin Saflaştırma Yöntemleri	13
1.2.4 Ftalosiyaninlerin Karakterizasyonu	14
1.2.5 Ftalosiyaninlerde Agregasyon	19
1.2.6 Suda Çözünebilen Ftalosiyaninler	21
1.2.7 Morfolin Gruplarına Sahip Ftalosiyaninler.....	21
1.2.8 Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları	23
1.3 Fotodinamik Terapi (PDT)	27
1.3.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi.....	28
1.3.2 PDT'nin Etki Mekanizması	28
1.3.3 Işık	30
1.3.4 Singlet Oksijen.....	31
1.3.5 Fotoduyarlaştırıcılar	31
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	33
2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	33
2.2 Bileşiklerin Sentezi.....	34
2.2.1 4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin Sentezi	35
2.2.2 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) Bileşiğinin Sentezi	35
2.2.3 4-(2-((3,4-disiyanofenil) tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (3) Bileşiğinin Sentezi.....	36
2.2.4 ZnPc-I Bileşiğinin Sentezi	37
2.2.5 ZnPc-II Bileşiğinin Sentezi	37
2.2.6 3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi	38
2.2.7 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (7) Bileşiğinin Sentezi	39
2.2.8 4-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yumiyodür (8) Bileşiğinin Sentezi.....	39
2.2.9 ZnPc-III Bileşiğinin Sentezi	40

2.2.10	ZnPc-IV Bileşiminin Sentezi	41
3.	BULGULAR	44
3.1	4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	44
3.2	4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	45
3.3	4-(2-((3,4 disiyanofenil) tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (3) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	46
3.4	ZnPc-I Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu.....	47
3.5	ZnPc-II Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	48
3.6	3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril(6) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	49
3.7	3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (7) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu	50
3.8	4-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yumiyodür(8) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu.....	51
3.9	ZnPc-III Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu.....	52
3.10	ZnPc-IV Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu.....	53
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER	54
5.	KAYNAKLAR.....	58
6.	EKLER.....	66
	EK A :Sentezlenen Yeni Bileşiklere Ait FT-IR, Kütle, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, UV-Vis Spektrumları.....	66
7.	ÖZGEÇMİŞ	103

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Ftalosiyanın yapısı	3
Şekil 1.2: Sentezlenen ilk ftalosiyanın bileşiği	4
Şekil 1.3: Sentezlenen demir (II) ftalosiyanın bileşiği	4
Şekil 1.4: Ftalosiyanın porfirin yapısından farkı	5
Şekil 1.5: Metalsiz ve metalli ftalosiyanın yapısı	6
Şekil 1.6: Ftalosiyanın molekülünün geometrik yapısının şematik gösterimi	6
Şekil 1.7: Ftalosiyanın molekülündeki karbon atomlarının numaralandırılması ve periferal ve nonperiferal konumlar	8
Şekil 1.8: Ftalosiyanın adlandırılması	9
Şekil 1.9: Ftalosiyanın sentezinde kullanılan başlangıç maddeleri	10
Şekil 1.10: Metalsiz ftalosiyanın sentez şeması	11
Şekil 1.11: Metalli ftalosiyanın sentez şeması	12
Şekil 1.12: Tetrasübstitüe ve Oktasübstitüe ftalosiyanın yapısı	13
Şekil 1.13: Metalli ve metalsiz ftalosiyanın UV-Vis spektrumları	15
Şekil 1.14: UV-Vis spektrumlarında periferal ve non periferal konumlar ve atom yarıçapının etkisi	16
Şekil 1.15: IR spektrum ilişki çizelgesi	17
Şekil 1.16: ¹ H NMR spektrometresi örneği.	18
Şekil 1.17: Kütle spektrometrenin şematik diyagramı	19
Şekil 1.18: Agregasyon modelleri ve UV spektrumundaki değişiklikleri	20
Şekil 1.19: Morfolin bileşiğinin yapısı	22
Şekil 1.20: Morfolin türevlerinin biyolojik aktiviteleri	22
Şekil 1.21: Fotodinamik terapinin uygulanması	27
Şekil 1.22: Fotodinamik terapi sırasında fotodinamik reaksiyon	29
Şekil 1.23: Işığın penetrasyon derinliği	30
Şekil 1.24: PDT için kullanılabilir ışık kaynakları	31
Şekil 2.1: 4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril Bileşiğinin elde edilmesi.	34
Şekil 2.2: 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiğinin eldesi.	34
Şekil 2.3: 3-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin elde edilmesi	34
Şekil 2.4: 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiğinin eldesi	34
Şekil 2.5: 1 numaralı bileşiğin sentezi	35
Şekil 2.6: 2 numaralı bileşiğin sentezi	36
Şekil 2.7: 3 numaralı bileşiğin sentezi	36
Şekil 2.8: ZnPc-I bileşiğinin sentezi	37
Şekil 2.9: ZnPc-II bileşiğinin sentezi	38
Şekil 2.10: 6 numaralı bileşiğinin sentezi	38
Şekil 2.11: 7 numaralı bileşiğinin sentezi	39
Şekil 2.12: 8 numaralı bileşiğin sentezi	40
Şekil 2.13: ZnPc-III bileşiğinin sentezi	40
Şekil 2.14: ZnPc-IV bileşiğinin sentezi.	41
Şekil 2.15: Periferal bileşiklerin sentez şeması.	42
Şekil 2.16: Non-periferal bileşiklerin sentez şeması.	43

Şekil 3.1: 1 numaralı bileşiğin yapısı	44
Şekil 3.2: 2 numaralı bileşiğin yapısı.....	45
Şekil 3.3: 3 numaralı bileşiğin yapısı	46
Şekil 3.4: ZnPc-I bileşiğinin yapısı	47
Şekil 3.5: ZnPc-II bileşiğinin yapısı	48
Şekil 3.6: 6 numaralı bileşiğin yapısı	49
Şekil 3.7: 7 numaralı bileşiğin yapısı	50
Şekil 3.8: 8 numaralı bileşiğin yapısı	51
Şekil 3.9: ZnPc-III bileşiğinin yapısı yapısı	52
Şekil 3.10: ZnPc-IV bileşiğinin yapısı.....	53

Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	67
Şekil A. 2: 1 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	68
Şekil A. 3: 1 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu	69
Şekil A. 4: 1 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	70
Şekil A. 5: 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.....	71
Şekil A. 6: 2 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.....	72
Şekil A. 7: 2 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu	73
Şekil A. 8: 2 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	74
Şekil A. 9: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	75
Şekil A. 10: 3 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	76
Şekil A. 11: 3 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrum	77
Şekil A. 12: 3 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	78
Şekil A. 13: ZnPc-I bileşiğine ait FT-IR spektrumu	79
Şekil A. 14: ZnPc-I bileşiğine ait kütle spektrumu	80
Şekil A. 15: ZnPc-I bileşiğine ait UV-vis spektrumu	81
Şekil A. 16: ZnPc-II bileşiğine ait FT-IR spektrumu	82
Şekil A. 17: ZnPc-II bileşiğine ait kütle spektrumu	83
Şekil A.18: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu	84
Şekil A. 19: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	85
Şekil A. 20: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	86
Şekil A. 21: 6 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil A. 22: 6 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	88
Şekil A.23: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	89
Şekil A. 24: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	90
Şekil A. 25: 7 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu	91
Şekil A. 26: 7 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu.....	92
Şekil A. 27: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu	93
Şekil A. 28: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu	94
Şekil A. 29: 8 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil A. 30: 8 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	96
ŞekilA. 31: ZnPc-III bileşiğine ait FT-IR spektrumu	97
ŞekilA. 32: ZnPc-III bileşiğine ait kütle spektrumu	98
Şekil A. 33: ZnPc-III bileşiğine ait UV-Vis spektrumu	99
Şekil A.34: ZnPc-IV bileşiğine ait FT-IR spektrumu	100
Şekil A.35: ZnPc-IV bileşiğine ait kütle spektrumu	101
Şekil A. 36: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu	102

SEMBOL LİSTESİ

°C	: Santigrat derece
¹³C NMR	: Karbon-13 nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
¹H NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
DBN	: 1,5-Diazabisiklo[4.3.0]non-5-en
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ESI	: Elektrosprey iyonizasyonu
FAB	: Hızlı atom bombardımanı
FL	: Floresan
FRα	: Folat reseptör 1
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
H₂Pc	: Metalsiz ftalosiyanın
Hp	: Hematoporfirin
HpD	: Hematoporfirin türevleri
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IFNC	: İnterferon-gama
ITK	: İnce Tabaka Kromatografisi
Js	: Ters doyma akım yoğunluğu
LED	: Işık yayan diyot
MALDI-TOF	: Matriks-destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyonu
MPc	: Metal Ftalosiyanın
mTOR	: Merkezi sinyal zinciri
NLO	: Non-lineer optik
OL	: Optik sınırlayıcı
PA	: Fotoakustik
Pc	: Ftalosiyanın
PDR	: Fotodinamik reaksiyon
PDT	: Fotodinamik terapi
PI3K	: Merkezi sinyal zinciri
Ps	: Fotoduyarlaştırıcı
RSA	: Ters doyurulabilir absorpsiyon
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SIMS	: İkincil iyon kütle spektroskopisi
SQS	: Skualen sentaz enzimi
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
UV-vis	: Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi
Å	: Ångstrom

ÖNSÖZ

Yüksek lisans serüvenimde tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda beni cesaretlendiren, destekleyen, yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışmanım Prof. Dr. Nilgün KABAY' a, laboratuvarında bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. Yaşar GÖK' e ve Öğr. Gör. Dr. Yasemin BAYĞU' ya çok teşekkür ederim. Çalışma arkadaşlarım Ayşe CANKARDAŞ ve Necla DOĞAN' a destekleri için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, maddi ve manevi olarak beni destekleyen, fedakarlık gösteren canım aileme çok teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Son yıllarda insan sağlığı için büyük bir tehdid haline gelen kanserin teŖhis ve tedavisinde mevcut yöntemlerin yanı sıra fotodinamik terapi yöntemi (PDT) de kullanılmaktadır. PDT, aktinik keratoz, Bowen hastalığı, derinin skuamöz hücreli karsinomu, bazal hücreli karsinom, akne ve viral siğiller için dermatolojik vakalarda baŖarıyla uygulanmaktadır (Liu ve diğ. 2023).

Kanserin fotodinamik tedavisi, ıŖıđa duyarlı bir ilacın hastaya damar yoluyla verilmesinin ardından ilacın tmrl dokuda birikmesi ve belli dalga boyundaki ıŖık ile uyarılarak tümörü yok etmesi prensibine dayanır.

Fotodinamik terapide primer tümör yıkımıyla sonuğlanabilecek fotokimyasal reaksiyonların baŖlatılması ve reaktif oksijen türleri üretiminin gerekleŖmesi için bir fotoduyarlaŖtırıcı (PS), ıŖık ve oksijene ihtiyaç duyulur. FotoduyarlaŖtırıcı, yüksek terapötik etkinliğe sahip olmalıdır ve fototeraptik pencerede (630-850 nm) yüksek absorpsiyon sergilemelidir. Ayrıca fotoduyarlaŖtırıcının uzun triplet hal ömrüne sahip olması ve yüksek oranda reaktif oksijen türleri üretebilmesi fotodinamik terapinin etki mekanizmasını büyük ölçüde etkilemektedir. Ftalosiyanın bileŖikleri bu açıdan mit verici olmuŖtur.

PDT'de kullanılacak ıŖıđın hedef dokudaki penetrasyon derinliğinin iyi olması gerekmektedir. ıŖıđın penetrasyon derinliği dokunun özelliklerine ve ıŖıđın dalga boyuna bağlıdır. Lazerler, fotoduyarlaŖtırıcıların maksimum absorpsiyon dalga boyunda uyarılmasını sağlayabilen ideal ıŖık kaynaklarıdır.

Ftalosiyaninler, termal ve kimyasal olarak kararlı, sentetik olarak üretilen, makrosiklik bileŖiklerdir. Ftalosiyaninlerin metallerle veya uygun sbstitentlerle bir araya getirilmesiyle ayarlanabilir fotofiziksel, fotokimyasal özelliklere sahip bileŖikler elde edilebilmektedir. Isı, ıŖık ve eŖitli kimyasallara karŖı yüksek dayanıklılık ve direnç göstermeleri sebebiyle fotodinamik terapide fotosentizer (fotoalgılayıcı) olarak kullanılmaktadır. Tip II ıŖıđa duyarlılaŖtırıcılar sınıfında olan ftalosiyaninler, oksijenin singlet oksijene dnŖmn indklerler (Dumoulin ve diğ. 2010).

Ftalosiyenin PDT uygulamalarında fotoalgılayıcı olarak kullanılabilmesi için kanserli hücreler için seçicilik taşımaları ve yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olmaları gereklidir. Ayrıca uzun dalga boylarında ($\lambda > 750$ nm) absorpsiyon yapabilmeleri ve suda çözünebilir olmaları önemlidir. Kararlı olmaları, karanlıkta toksik özellik göstermemeleri PDT’de kullanılabilmesi için diğer parametrelerdir. Ftalosiyenlerde kullanılan metal iyonu, bileşiğe farklı özellikler kazandırabilmektedir. Örneğin çinko ftalosiyenin bileşiklerinin yüksek sistemler arası geçiş gösterdiği bilinmektedir (Hu ve diğ. 2023). Bu durum daha fazla reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sağlamak ve singlet oksijen üretimi veriminin arttırmaktadır.

Morfolinler, fizikokimyasal, biyolojik ve metabolik özelliklerinin yanında kolay sentezlenebilmeleri sebebiyle biyoaktif moleküller olarak kullanılmaktadır. Morfolin türevlerinin uygun şekilde süstitüe edilmesiyle analjezik, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antinörodejeneratif, antikanser etki yaratmaktadır (Huang ve diğ. 2020).

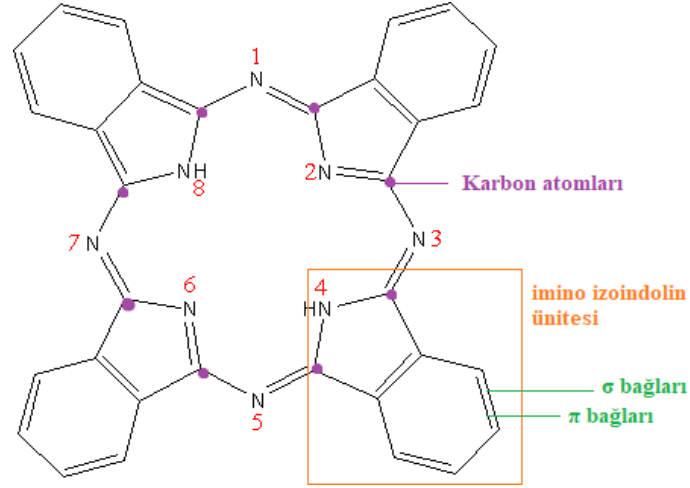
Bu tez çalışmasında, periferel ve non-periferel konumlara süstitüe olmuş morfolin grupları taşıyan yeni çinko ftalosiyenin bileşikleri sentezlenerek bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Çalışmada, morfolin gruplarının biyolojik ve farmakolojik özellikleri yeni çinko ftalosiyenlerle süstitüe edilmesinde etkili olmuş, morfolin bileşiğindeki azot ucunun kuaternize olabilmesi sayesinde morfolin türevli suda çözüdür çinko ftalosiyenin bileşikleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen yeni çinko ftalosiyenin bileşikleri fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılabilmesi için, kuaternize edilerek suda çözünebilir hale getirilmiştir.

1.1 Ftalosiyeninler

Ftalosiyenin bileşikleri, dört iminoizindolin biriminden oluşan, sentetik olarak üretilen, birçok metal iyonunu alabilecek büyüklükte merkezi boşluğa sahip, simetrik makrohalkalardır. Rastlantı sonucu bulunan ftalosiyenin bileşikleri, ilk kez 1907 yılında Braun ve Tscherniac isimli araştırmacılar tarafından ftalimid ve asetik anhidritten ortosiyanobenzamid'in sentezi sırasında mavi renkli bir yan ürün olarak ortaya çıkmıştır (Braun ve Tcherniac, 1907).

Gösterdikleri yüksek simetri, düzlemsellik ve elektron delokalizasyonu nedeniyle elektrofotografi, optik veri toplanması, gaz sensör, sıvı kristal, boyar madde gibi çok geniş kullanım alanına sahiptir.

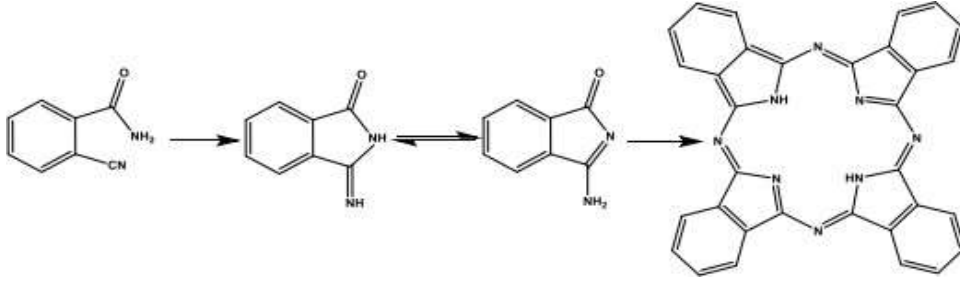


Şekil 1.1: Ftalosiyeninlerin yapısı.

Ftalosiyenin adı 'naphtha (kaya yağı)' ve 'cyanine (koyu mavi)' sözcüklerinin Yunanca karşılıklarından türetilmiştir. Yapısal olarak hemoglobin, klorofil ve B12 vitamini gibi doğal olarak bulunan porfirinlere benzeyen ftalosiyeninler, yapılarının aydınlatılmasından sonra daha da ilgi çekici olmuşlardır (Gregory, 2000).

1.1.1 Ftalosiyanın Tarihçesi

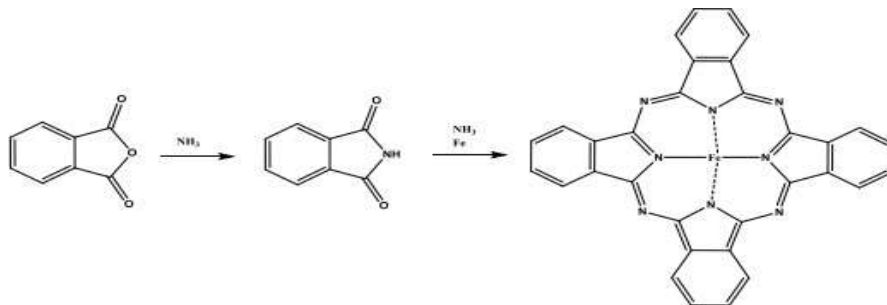
1907 yılında A. Braun ve J. Tcherniac tarafından ftalimid ve asetik anhidritin tepkimesi sonucunda yüksek sıcaklıkta orto-siyanobenzamid bileşiğinin oluşumu sırasında çözünmeyen koyu mavi renkli bir safsızlığın gözlemlendiği rapor edilmiş, daha sonra bu safsızlığın ftalosiyanın bileşiği olduğu anlaşılmıştır (Demircioğlu, 2022).



Şekil 1. 2: Sentezlenen ilk ftalosiyanın bileşiği.

1927 yılında Diesbach ve arkadaşı tarafından o-dibromobenzen ile bakır (I) siyanür reaksiyonundan mavi renkli bakır (II) ftalosiyanın elde edilmiş. Bileşiğin ısıya, asitlere ve alkalilere karşı dayanıklı olduğu bildirilmiştir (De Diesbach, 1927).

1928 yılında Dunsworth ve Drescher tarafından ftalik anhidrit ile amonyağın reaksiyonundan ftalimit sentezlenirken, emaye kaplı reaktörün hasarlı kısmından demir metalinin açığa çıkması sonucu ekstra bir yan ürün daha ortaya çıkmıştır. Çıkan bu yan ürünün reaksiyon ortamındaki bileşiklerin demir metali ile tepkimesi sonucu oluşan demir (II) ftalosiyanın olduğu anlaşılmıştır (Dandridge, 1929).



Şekil 1.3: Sentezlenen demir (II) ftalosiyanın bileşiği.

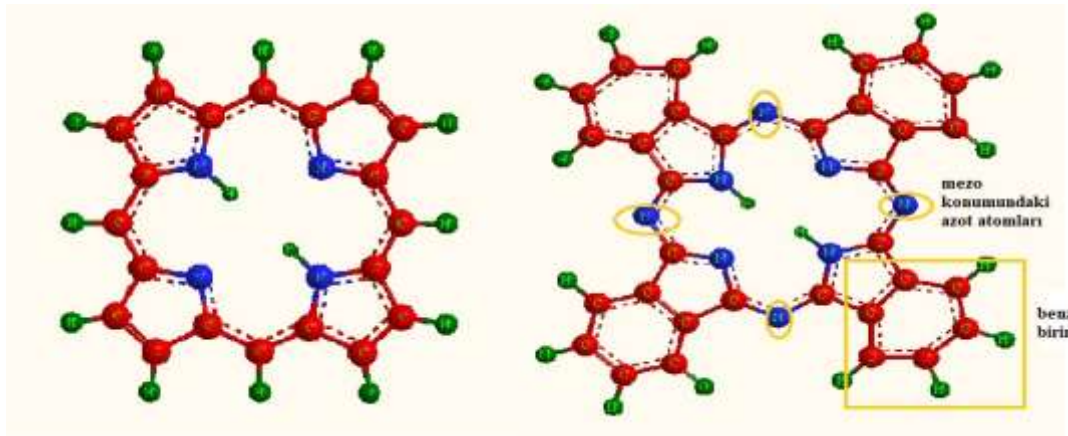
Ftalosiyenin terimi ilk kez 1933 yılında Linstead tarafından kullanılmış ve yapılarının aydınlatılması Robertson'ın X-ray analiziyle desteklenmiştir (Baygu,2019).

Ftalosiyenin merkezinde 'kavite' olarak adlandırılan bir boşluk vardır. Kavitenin, çok sayıda metal iyonu ile kullanılabilirliği, Linstead ve arkadaşlarının sentezledikleri metalli ftalosiyeninler ile belirlenmiş ve ftalosiyeninlerin sentez metotları da geliştirilmiştir (İlgün, 2021).

1.2 Ftalosiyeninlerin Yapısı

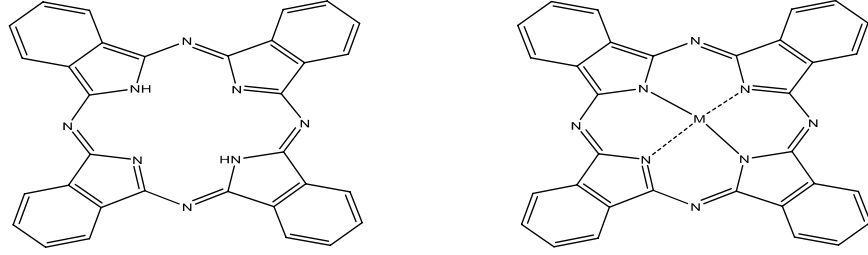
Ftalosiyeninler dört izoindolin biriminin 1,3-konumlarından azo köprüleriyle bağlanması sonucu oluşmaktadır. Kare düzlem ftalosiyeninlerin koordinasyon sayısı dördür. Ftalosiyeninler yapılarında bulunan dört benzo birimi ve mezo konumunda bulunan dört azot atomundan dolayı porfirinlerden farklıdır. Porfirindeki metil grupları aza köprüleri ile yer değiştirmişlerdir (Leznoff, 1989).

Robertson'ın metallsiz ftalosiyeninlerle yaptığı çalışmalar sonucunda ftalosiyenin molekülünün düzlemsel ve D_{2h} simetrisinde olduğu rapor edilmiştir (Çerlek, 2005).



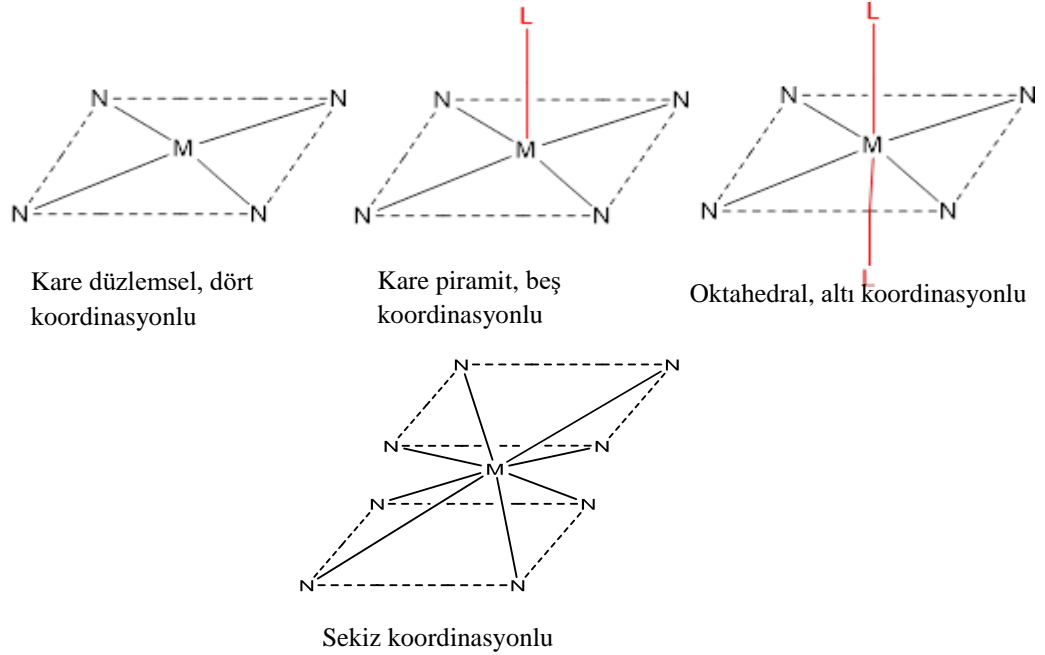
Şekil 1.4: Ftalosiyeninlerin porfirin yapısından farkı.

Ftalosiyanın molekülünün kavitesinde iki hidrojen atomu bulunuyor ise metallsiz ftalosiyanın (H_2Pc), metal atomu bulunuyor ise metalli ftalosiyanın (MPc) olarak adlandırılır. Metalli ftalosiyaninler, metallsiz ftalosiyanın molekülünün merkezinde bulunan iki hidrojen atomunun metal atomlarıyla yer değiştirmesiyle oluşur. Ftalosiyanın molekülündeki (H_2Pc) hidrojen atomlarının molekül merkezindeki iki azot atomuna bağlanması ile iki katlı bir simetri molekülü oluşturur.



Şekil 1.5: Metallsiz ve metalli ftalosiyanın yapıları.

Ftalosiyaninler düzlemsel yapıdadır ancak yüksek koordinasyon sayısına sahip metallerle bir araya gelmesi ve ya merkez metal atomunun, su, klor veya piridin gibi bir veya iki aksiyel ligantla koordine olabilmesiyle kare piramit veya oktahedral yapıda olabirler (Shariata, 2012).



Şekil 1.6: Ftalosiyanın molekülünün geometrik yapısının şematik gösterimi.

Ftalosiyeninlerin kararlı olabilmesi için molekülde bulunan metal iyonun çapının kavitenin çapına uygun olması gerekmektedir. Metal iyonunun çapının kavitenin çapından büyük ya da küçük olması durumunda metal atomları molekülden kolaylıkla ayrılabilir.

Ftalosiyeninlerin rengi genellikle mavi-yeşil tonlarındadır. Ftalosiyeninlerin renginin değişmesinde merkezde yer alan atom, molekülün şekli ve boyutu, kristal yapısı etkili olmaktadır. Örneğin, bakır ftalosiyenin yapısına klor süstitüe edilmesiyle rengin yeşilimsi, brom süstitüe edilmesi ise rengin sarımsı yeşillik kazandığı görülmüştür (Özdemir ve Özgüney, 2017).

Ftalosiyeninlerin yapısında bulunan hidrojen atomlarının kristal yapıdaki yığılma düzenlerinde dışa dönük şekilde yerleşmesi yapıya apolar özellik kazandırmaktadır. Bu sebeple moleküller genellikle suda çözünmezler (Özdemir ve Özgüney, 2017). Moleküllü suda çözünebilir hale getirmek için uygun süstitüe gruplar ile bir araya getirilebilir. Moleküldeki benzen halkalarına hacimli süstitüentlerin takılması kristal haldeki moleküller arası etkileşimlerin zayıflamasına neden olarak organik çözücülerdeki çözünürlüklerini artırmaktadır.

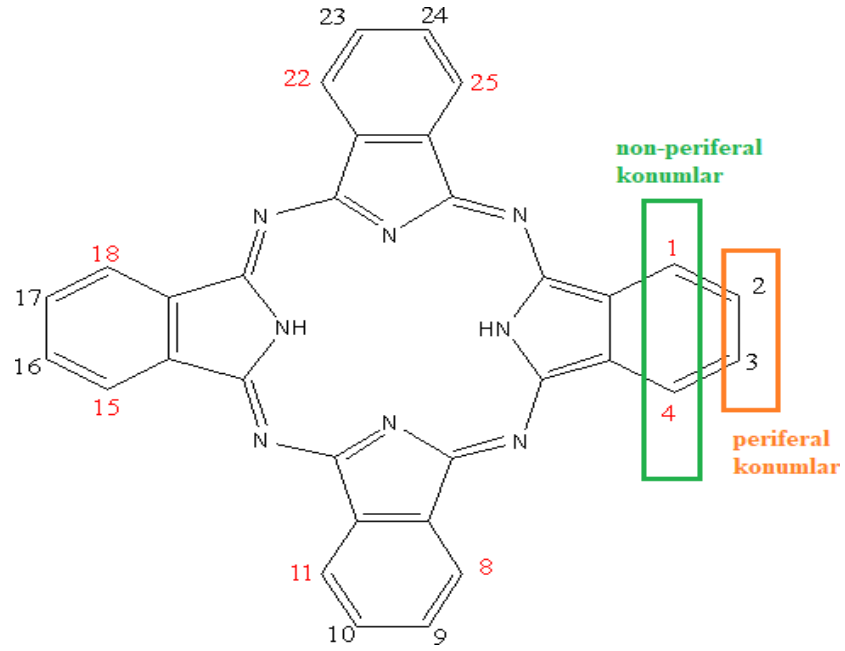
Ftalosiyenin bileşiklerinin çoğu erime noktasına sahip değildir. Hava şartlarında 400-500 °C' ye kadar önemli bir bozunma gözlenmezken, kolayca kristallenebilme ve süblimleşebilme özellikleri sayesinde saf ftalosiyenin bileşikleri elde edilebilir. Ayrıca kimyasal ve termal kararlılığa sahip oldukları için kuvvetli asit ve kuvvetli bazlara karşı dayanıklıdır. Benzen halkalarına nitro, siyano gruplarının eklenmesi yükseltgen maddelere karşı stabiliteyi artırabilir (Önal, 2010).

1.2.1 Ftalosiyeninlerin Adlandırılması

Ftalosiyeninlerin kompleks yapılar olması IUPAC sistemine göre adlandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu yüzden daha kolay sistematik bir adlandırmaya ihtiyaç duyulmuştur.

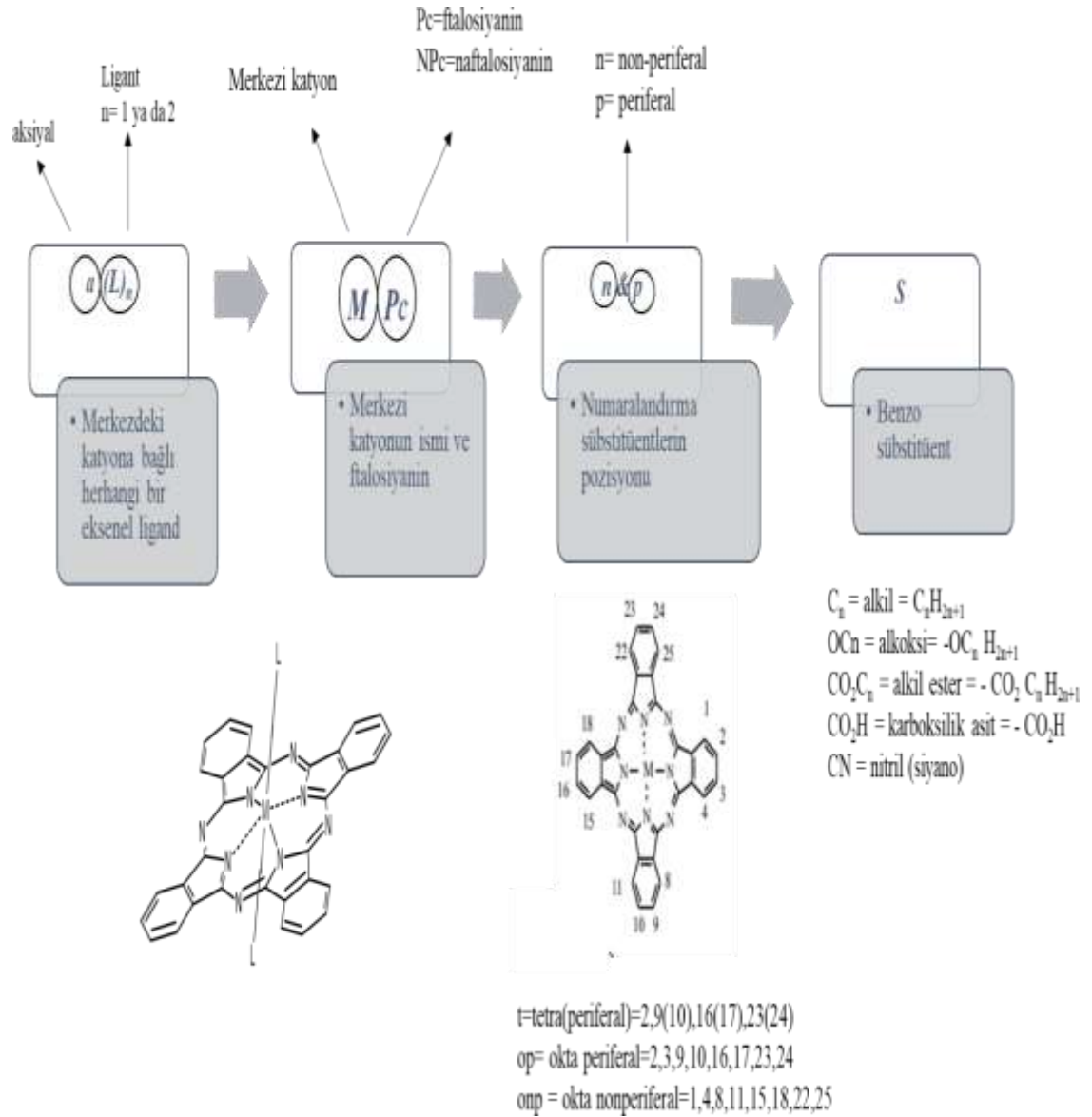
Ftalosiyeninlerin basit adlandırılmasında metallsiz ftalosiyeninler, dihidrojen ftalosiyenin (H_2Pc) ya da ftalosiyenin (Pc) olarak, metal içeren ftalosiyeninler ise (MPC) kullanılan katyonun kısaltılmasıyla adlandırılır.

Ftalosiyenin molekülünün farklı gruplarla süstitüe edilebilmesi için benzen halkaları üzerinde 16 merkez bulunmaktadır. Şekil 1.7’ de görüldüğü gibi ftalosiyenin halkasındaki 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 ve 24 numaralı karbon atomları, “periferel” konumları; 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 ve 25 numaralı karbon atomları, “non-periferel” konumları temsil etmektedir. Süstitüentlerin bulunduğu konuma göre ftalosiyenin bileşiği periferel ya da non-periferel olarak adlandırılır. Ek olarak bileşiğin periferel pozisyonlarında bulunan süstitüentler β süstitüentler, non-periferel pozisyonlarında bulunan süstitüentler α süstitüent olarak kabul edilir (Nemykina ve Lukyanets, 2010).



Şekil 1.7: Ftalosiyenin molekülündeki karbon atomlarının numaralandırılması ve periferel ve non-periferel konumlar.

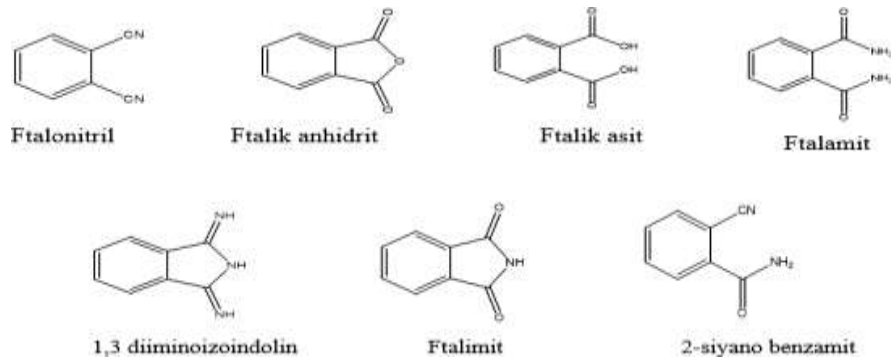
Ftalosiyeninlerin genel isimlendirme sisteminde ilk olarak merkezdeki katyona bağlanmış aksiyel ligandın ismi (Cl, OH, O, F gibi) yazılır. Ardından merkezi katyonun adı eklenir. Daha sonrasında numaralandırma (tetra, okta gibi) ve süstituentlerin pozisyonu (periferal ya da non-periferal) yazılır. Son olarak benzo süstituent grupları (alkil, alkoksi, nitril vb.) eklenir.



Şekil 1.8: Ftalosiyeninlerin adlandırılması (Oral, 2018).

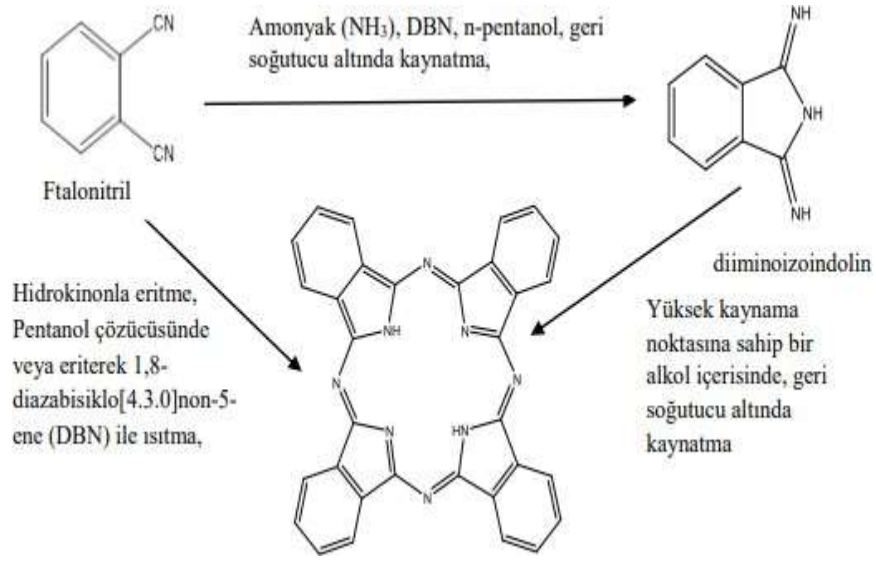
1.2.2 Ftalosiyenin Sentez Yöntemleri

Ftalosiyenin sentezinde orto disübstitüe benzen türevlerinin yanı sıra ftalonitril bileşikleri de başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. Ftalonitril bileşiklerinin daha ekonomik olmasından dolayı sentez laboratuvarlarında başlangıç maddesi olarak tercih edilmektedir. Ayrıca ftalonitril bileşiklerinden ftalosiyenin eldesi daha basittir. Ftalosiyenin sentezlenmesi için yüksek kaynama noktalı çözücüler tercih edilmektedir (Baygu, 2019).



Şekil 1.9: Ftalosiyenin sentezinde kullanılan başlangıç maddeleri.

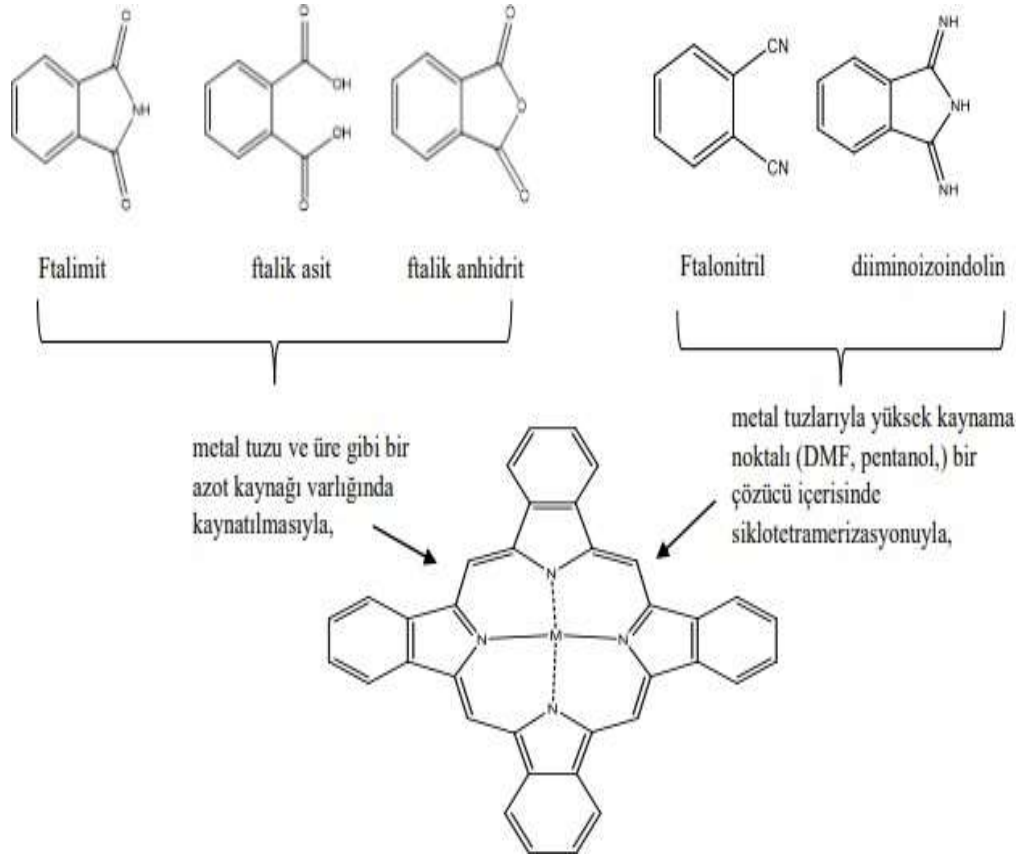
Metalsiz ftalosiyenin elde edilmesin Şekil 1.10'da gösterildiği gibi birden çok yöntem mevcuttur. En çok kullanılan yöntem ftalonitril bileşiğinin n-pentanol çözücüsü içerisinde, DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) veya DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene) gibi halka kapanmasına etki eden bir baz tercih edilerek amonyakla muamele edilmesiyle ortamda diiminoizoindolin oluşturulması ve ortamda çözülmüş haldeki ftalonitril bileşiğinin halka kapanma reaksiyonuyla tetramerize olarak metalsiz ftalosiyenin (H_2Pc) elde edilmesidir.



Şekil 1.10 Metalsiz ftalosiyenin sentez şeması.

Metalsiz ftalosiyenin sentez yöntemleri kullanılarak metalli ftalosiyenin elde etmek mümkündür. Aynı yöntemlerle ortama metal tuzları ilave edildiği takdirde metalli ftalosiyenin sentezlenmiş olur. Metalli ftalosiyenin birçoğu süstitüe ftalonitrillerin siklotetramerizasyonu ile oluşmaktadır. Ek olarak diiminoizoindolin bileşiğinin yüksek kaynama noktalı bir çözücü içerisinde metal tuzları ile reaksiyonu sonucunda metalli ftalosiyenin elde edilmiş olur (Gürsoy, 1999). Sentezde kullanılan metal iyonunun değerlik elektron sayısı koordinasyon geometrisini etkilemektedir. Metal iyonunun üç veya daha yüksek değerlikli olması durumunda merkezdeki metal iyonunun koordinasyon geometrisi kare piramit ve ya düzgün sekizyüzlü (oktahedrik) olur (Gül, 2003).

Ftalimid, ftalik anhidrit veya ftalik asiti metal tuzu ve azot kaynağı (üre) varlığında kaynatılarak da metalli ftalosiyenin elde edilebilir. Metalli ftalosiyenin sentezinde kullanılan bir başka yöntem ftalimid, ftalik anhidrit veya ftalik asiti metal tuzu ve azot kaynağı (üre) varlığında kaynatmaktır (Ağar, 2019). Metalli ftalosiyenin genel sentez şeması Şekil 1.11’de gösterilmektedir.

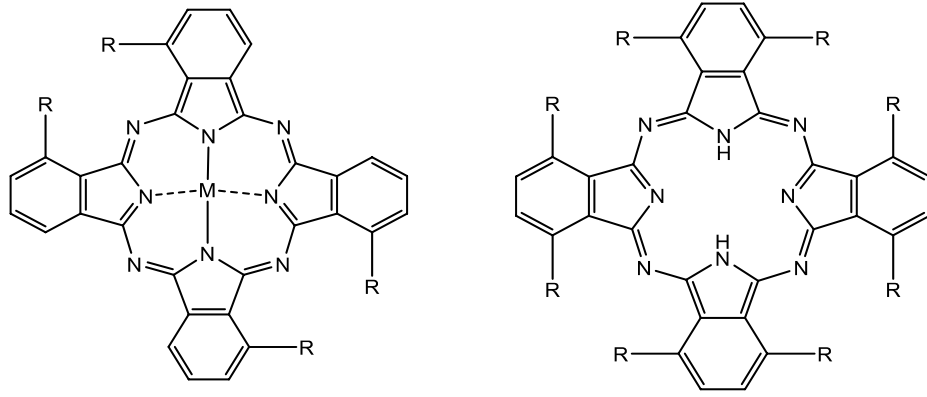


Şekil 1.11: Metalli ftalosiyanın sentez şeması.

Ftalonitrillerin farklı süstitüentlerle bir araya getirilerek ftalosiyaninlere dönüştürülmesi, moleküllerin uygulanabilirliği ve farklı özellikler kazanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Süstitüsyon reaksiyonlarında kullanılan başlangıç maddelerine bağlı olarak tetra ya da okta süstitüe ftalosiyaninler elde edilir.

Tetra süstitüentli ftalosiyaninler dört tane süstitüente sahiptir. Sentezleri sırasında periferel konumlarda süstitüsyon için 4-nitroftalonitril bileşikleri, non-periferel konumlarda süstitüsyon için ise 3-nitroftalonitril bileşikleri başlangıç maddesi olarak kullanılır. Tetra süstitüe ftalosiyaninler organik çözücülerde yüksek çözünürlüğe sahiptir.

Okta süstitüe ftalosiyeninler ise sekiz tane süstitüente sahiptir ve 4,5-disüstitüentli ftalonitrillerden elde edilirler. Süstitüent olarak pentil (C₅H₁₁) gibi uzun zincirli alkil gruplarının tercih edilmesi organik çözücülerdeki çözünlüğü arttırmaktadır (Gürsoy, 1999).



Şekil 1.12: Tetrasüstitüe ve oktasüstitüe ftalosiyeninlerin yapısı.

1.2.3 Ftalosiyeninlerin Saflaştırma Yöntemleri

Kromotografik yöntemler;

Ftalosiyeninlerin saflaştırılmasında kullanılan kromotografik metotların uygulanabilmesi için süstitüe ftalosiyeninlerin organik çözücülerde çözünlmesi gerekmektedir (Ağar, 2019). İnce tabaka kromatografisi (TLC), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve jel geçirgenlik kromatografisi ftalosiyeninleri saflaştırmak için etkilidir. En çok kullanılan kromotografik yöntem kolon kromatografisidir. Kolon kromatografisi, alüminüna veya silika jel üzerinden uygulanır. Daha sonra çözücü buharlaştırması veya kristallendirme yöntemi ile madde safsızlıklarından ayrıştırılabilir.

Kromotografik metotlar, çözünen süstitüe ftalosiyeninler için iyi bir ayırım sağlayabilmekle birlikte çözünmeyen ftalosiyeninler için kromotografik yöntemler uygulanamaz (Ağar, 2019).

Ekstraksiyon;

Ftalosiyeninlerde uygulanan ekstraksiyon işleminde çözünen süstitüe ftalosiyeninler çeşitli çözücülerle yıkandıktan sonra çözücü buharlaştırılır. Bu yöntem ftalosiyeninlerde çözünmeyen safsızlıkları uzaklaştırmak için kullanılır.

Kristallendirme;

Ftalosiyeninlerin kristallendirilmesinde dikkat edilecek nokta kullanılan çözücünün kaynama noktasında ftalosiyenin molekülünü çözüp, istenmeyen safsızlıkları çözmemesidir. Ftalosiyenin molekülü çözücünün kaynama noktasında çözünerek, çözünmeyen safsızlıklar çözelti sıcakken süzülür. Yavaş yavaş soğuma bırakılır ve ftalosiyenin bileşiği temiz kristaller halinde çöker. Soğuma tamamlandıktan sonra oluşan kristaller süzülür.

Çöktürme;

Süstitüent içermeyen ftalosiyeninlerin saflaştırılmasında çöktürme yöntemi kullanılabilir. Yöntemde bileşik, derişik sülfürik asitte veya süblimasyon ile hazırlanan çözeltilerin su veya buz ile yeniden çöktürülmesiyle saflaştırılabilir. Süstitüe ftalosiyeninler için bu yöntem kullanılamaz (Baret, 1936). Bunun sebebi yüksek sıcaklık ortamında bozunmaya uğramalarıdır.

Ftalosiyeninlerin saflaştırılmasında kullanılan yöntemlere ek olarak ftalosiyenin bileşiğindeki safsızlıkların çözüdüğü, bileşiğin kendisinin çözümediği çözücülerle yıkanarak safsızlıklar giderilebilir (Baygu, 2019). Süblimasyon yöntemleri de kullanılabilir.

1.2.4 Ftalosiyeninlerin Karakterizasyonu

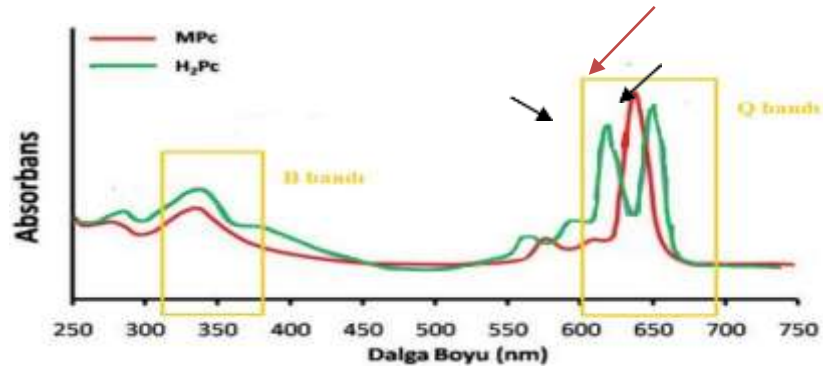
Organik bileşiklerin değişen fiziksel özelliklerinin ölçülmesinden faydalanılarak kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmaktadır. Fiziksel özelliklerinin ölçülmesinde spektroskopik yöntemler kullanılmaktadır.

Ftalosiyeninlerin karakterizasyonunda UV–Görünür Alan Spektroskopisi (UV-vis), İnfrared spektroskopisi (IR), nükleer manyetik rezonans spektrometresi (NMR) gibi elektromanyetik radyasyonun (ışınım) absorblanması esasına göre geliştirilen yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca kütle spektroskopisi de ftalosiyeninlerin karakterizasyonunda önemli bir yöntemdir.

1.2.4.1 UV–Görünür Alan Spektroskopisi

UV-vis spektrumunda oluşan pikler, analizi yapılan moleküldeki bir elektronun bağ orbitalinden daha yüksek enerjili orbitale geçme isteği sonucunda ortaya çıkar. Moleküller bir üst orbitale geçmek için ihtiyaç duydukları enerjiyle karşılaşmaları durumunda, bu enerjiyi absorblarlar. Absorblanan ışın demetlerinin spektruma yansınmasıyla pikler oluşur (Yıldız ve diğ. 1997). UV-vis spektroskopisi maddenin yapısı ve konsantrasyonu hakkında bilgi sağlar.

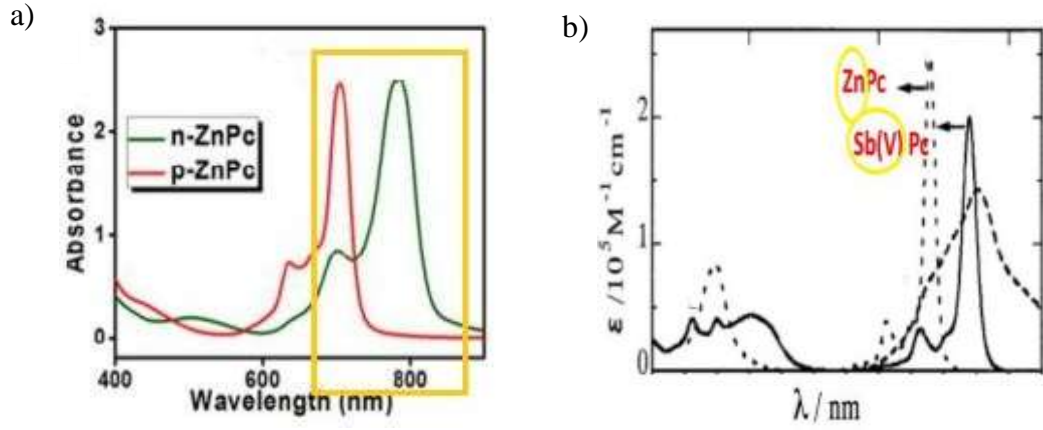
Ftalosiyeninlerin UV–vis spektrumları alınırken genellikle 10^{-5} M çözelti hazırlanır. UV-vis spektrumlarında 320-370 nm aralığında (B-bandı) ve 600-700 nm (Q bandı) aralığında olmak üzere iki adet karakteristik pik gözlenir. Q bandında gözlemlenen karakteristik pikler ftalosiyenin molekülünün metalli/metalsiz olduğu hakkında bilgi verir. Q bandında tek bir pikin gözlenmesi yapının metalli bir ftalosiyenin olduğunu, yaklaşık birbirine eş büyüklükte iki pikin gözlenmesi ise yapının metalsiz ftalosiyenin (H_2Pc) olduğunu gösterir.



Şekil 1.13: Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları (Leznoff ve Lever, 1996).

Ftalosiyenin merkezlerinde bulunan metal atomu, spektral özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir. Merkezlerindeki metal iyonunun yarıçapının artması, süstitüsyon ve çözücünün de etkisiyle UV-vis spektrumunda Q bandı absorpsiyonunun dalga boyunun kırmızıya kaymasına neden olur (Akpe, 2010).

Metal iyonunun yanı sıra süstitüe gruplar ve süstitüentlerin bağlı olduğu konumlar da ftalosiyenin UV-vis spektrumlarını etkilemektedir. Örneğin ftalosiyenlere non-periferel konumlardan bağlı olan süstitüentler, periferel konumlardan bağlı olan süstitüentlere göre Q bandının absorpsiyonunu kaydırır. Ayrıca ftalosiyenin çözücüsü, çözeltilinin konsantrasyon değeri ve agregasyon oluşumu spektral özellikleri etkilen diğer parametrelerdir (Baygu,2019).

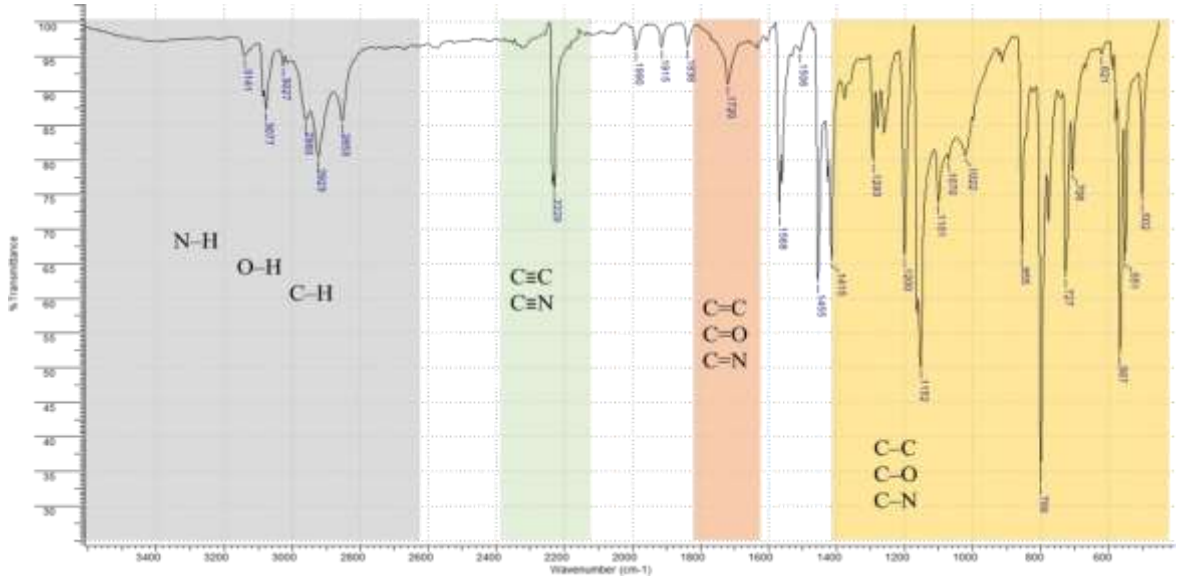


Şekil 1.14: a) Q bandı bölgesi p-ZnPc ve n-ZnPc'nin UV-vis spektrumları (1×10^{-5} M diklorometan içerisinde) b) atom yarıçapının etkisi (Soganci, 2018) (Isago, 2003).

1.2.4.2 Infrared (IR) Spektroskopisi

İnfrared (IR) spektroskopisinde amaç, analizi istenilen moleküldeki bağların titreşim frekanslarını ölçerek fonksiyonel gruplar hakkında bilgi sağlar. Bir bileşiğin yapısının belirlenmesinde ve tanımlanmasında yardımcı olur. Bu sebeple inorganik ve organik kimyacılar tarafından sıklıkla kullanılır.

İnfrared spektroskopisinde analiz edilecek molekülün enerji değişikliği için gerekli olan ışını absorblaması sonucunda $4000-667\text{ cm}^{-1}$ arasındaki alanda bantlar gözlenir. Atom kütlelerine bağ kuvveti değişmesine ve atomların geometrisine bağlı olarak bantların gözlemlendiği dalga boyları farklılık gösterir. IR spektrumları değerlendirilirken parmak izi bölgesi ve fonksiyonel grup bölgesi olmak üzere iki kısımda incelenir. $4000-1250\text{ cm}^{-1}$ arasındaki alan fonksiyonel grup bölgesi olarak adlandırılır ve burada bulunan absorpsiyon bantları karakteristik bantlar olup özel atom gruplarını temsil etmektedir. $1250-667\text{ cm}^{-1}$ arasındaki alan parmak izi bölgesi olarak adlandırılır ve bu bölgedeki bantlar molekülün bütünü için karakteristiktir (Şimşek, 2018).



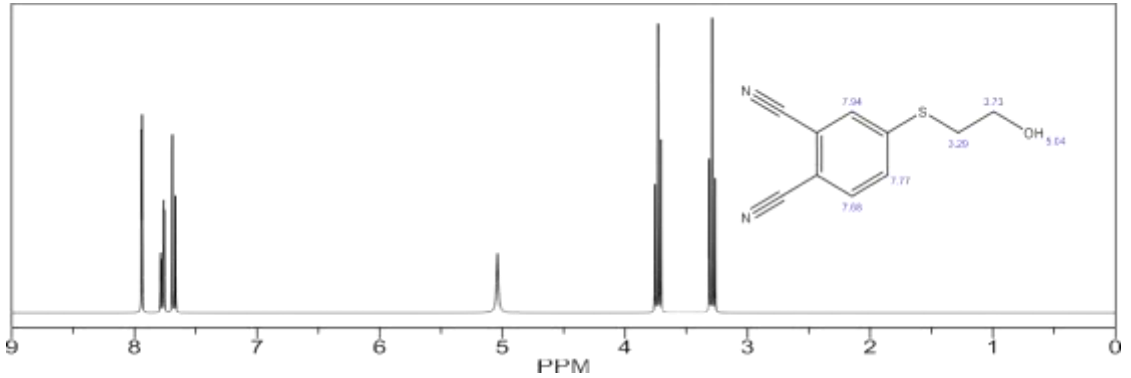
Şekil 1.15: IR spektrum ilişki çizelgesi.

Ftalosiyaninlerin IR spektrumlarına bakıldığında sentezlenen bileşik metallsiz bir ftalosiyanin ise 3300 cm^{-1} civarında N-H gerilme bandı gözlenir. Ftalonitril bileşiğinden ftalosiyanin sentezlenmiş ise ftalonitril bileşiğinin IR spektrumunda $2200-2300\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen keskin C≡N gerilmesi ftalosiyanin bileşiğinin IR spektrumunda kaybolur. Fonksiyonel grupların ve titreşim bantlarının bulunduğu spektral aralık Şekil 1.15'te gösterilmektedir. Aromatik gruplar, alifatik gruplar ve eter grupları titreşimleri sırasıyla yaklaşık $3040-3080$, $2850-2930$ ve $1220-1230\text{ cm}^{-1}$ de gözlenir.

1.2.4.3 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrometresi

NMR spektrometresi molekülün yapısı, bağlanma özellikleri, molekül formülü ve ağırlığı, moleküler hareketleri hakkında bilgi sağlar. Atom çekirdeğinin manyetik karakterine bağlıdır. Diğer spektroskopik yöntemler elektronlarla, NMR çekirdekle ilgilidir (Balcı, 2007). Ftalosiyanınların aromatik proton sinyalleri spektrumda düşük alanda yani sol tarafta görülürken aksiyel konuma bağlı ligandların protonları yüksek alana doğru sıralanırlar. Ftalosiyanınin metalli olması durumunda elektron alıcı grupların manyetik alan sinyallerini daha yüksek alana, elektron verici grupların ise sinyalleri daha düşük alana kaydıracağı bilinmektedir (Tau, 2006). Spektrumdaki kaymalar agregasyon eğilimlerinden de kaynaklanmaktadır.

Ftalosiyanınlerde ^1H -NMR spektrumlarının sinyallerinin bölgeleri, ftalonitril bileşiklerine benzer ve bu benzerlik siklotramerizasyonun gerçekleştirildiğini kanıtlar. Genel olarak, ftalosiyanınların ^1H -NMR spektrumları, konumsal izomerlerin varlığı nedeniyle benzer kimyasal kayma eğilimi gösterirler (Güneri, 2020).

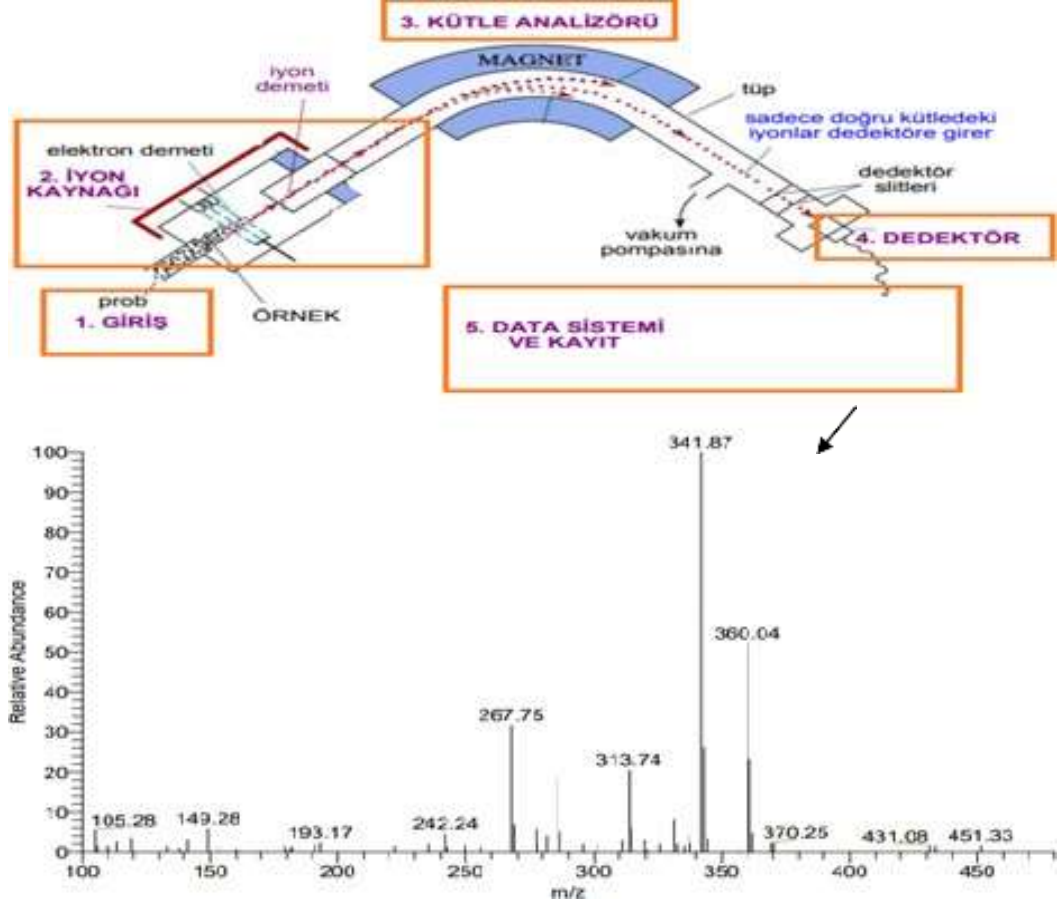


Şekil 1.16: ^1H NMR spektrometresi örneği (dötöro DMSO'da).

1.2.4.4 Kütle Spektrometresi

Kütle spektrometresi yönteminde analizi yapılacak bileşik gaz haline dönüştürülerek elektron demeti ile bombardıman edilir. Bunun sonucunda oluşan + yüklü parçacıkların, kütle/yük (m/e) değerinin bağlı bolluklarına göre grafiğe geçirilmesiyle kütle spektrumu oluşturulur. Böylelikle molekülün yapısı tayin edilir (Bolelli, 2016).

Ftalosiyenin kütlelerinin tayin edilmesinde MALDI-TOF, SIMS, FAB, ESI gibi yöntemler kullanılır (Freas ve Campana, 1984). Kütle ölçümü yapılacak olan ftalosiyenin saf madde olması oldukça önemlidir. Hesaplanan molekül ağırlığı ile spektrumda gözlenen pik değerleri karşılaştırılarak değerlendirme yapılabilir.



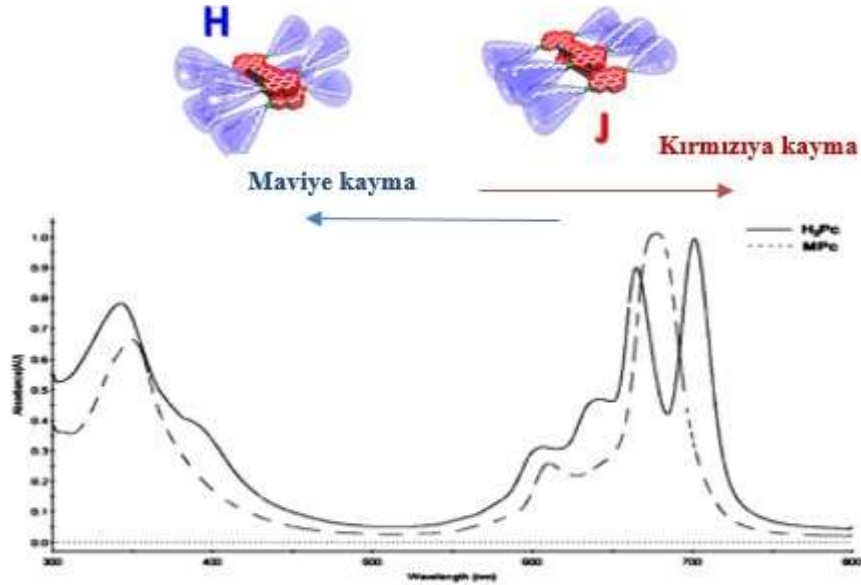
Şekil 1.17: Kütle spektrometresinin şematik diyagramı (Beşergil, 2018).

1.2.5 Ftalosiyenlerde Agregasyon

Agregasyon kavramı moleküllerin kimyasal bağ yapmadan üst üste istiflenerek kümeleşmesidir. Kümeleşme gerçekleşirken moleküller arası güçlü etkileşimler meydana gelir. Bu sebeple molekülün renginde, fotodinamik aktivitesinde değişiklikler görülebilir (Snow, 2003).

Ftalosiyenin molekülü düzlemsel yapıdadır ancak çözelti içerisinde yan yana ve alt alta kümeleşebilir. π - π istiflenmesi, hidrojen bağı, asit-baz etkileşimleri ve moleküller arası etkileşimlerle meydana gelir. Ftalosiyenlerde agregasyon iki tiptir; H agregasyon geniş temas alanına ve güçlü π - π kuvvetine sahipken, J agregasyon daha az temas alanına ve daha zayıf π - π kuvvetine sahiptir (Jing ve diğ. 2018).

Agregasyon, ftalosiyenlerin UV-Vis spektrumlarında kaymalara sebep olmaktadır J tipi agregasyon Q bandının kırmızıya, H tipi agregasyon ise maviye kaymasına neden olmaktadır (Bian ve diğ. 2015). Kaymaların yanı sıra absorpsiyon bandlarında agregasyondan kaynaklanan yayvanlaşma ve yarılmalar görülür. Ek olarak metalleri ftalosiyenler metalleri ftalosiyenlere göre daha çok agregasyon eğilimindedir.



Şekil 1.18: Agregasyon modelleri ve UV spektrumundaki değişiklikleri.

Ftalosiyenin bileşiğindeki sübstitüentlerin türü ve pozisyonu, çözücünün türü ve çözeltinin derişimi agregasyon oluşumunu etkiler. Ayrıca bileşikteki merkez atom ağırlığının artması da agregasyona sebep olmaktadır (Gorduk, 2020).

Ftalosiyenlerde agregasyon oluşumu istenmeyen bir durumdur çünkü molekülde triplet hal ömrünün kısalması, singlet oksijen üretim verimini azaltması gibi olumsuz etkiler yaratmaktadır. Bunun yanı sıra molekülün çözünürlüğünü,

elektrokimyasal, fotofiziksel, fotokimyasal ve spektroskopik özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir.

Agregasyon oluşumunu önlemek için, ftalosiyanın molekülünün periferik veya non-periferik konumlarına hacimli bir süstitüent veya metal merkez üzerinde bir eksenel grup eklenebilir (Gök ve Gök, 2020).

1.2.6 Suda Çözünebilen Ftalosiyaninler

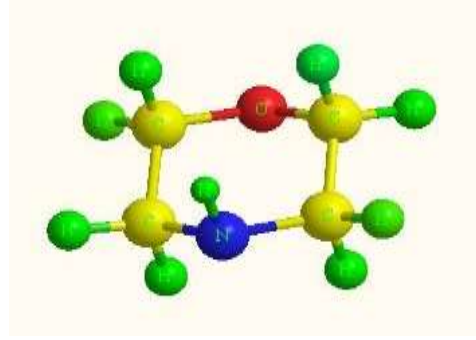
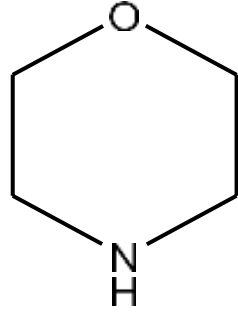
Ftalosiyanın bileşiklerinin biyolojik sistemlerde ve farmakolojik uygulamalarda kullanılabilmesi için suda çözünür olmaları gerekmektedir.

Ftalosiyaninler yapı olarak hidrofobiktir. Yapılarına hidrofilik kısımların eklenmesiyle suda çözünür hale getirilebilir. Ayrıca ftalosiyaninlerin bazı polimerlerle bir araya getirilmesi de moleküllere suda çözünür özellik kazandırmaktadır. $-\text{SO}_3^-$, $-\text{NR}_3^+$, $-\text{COO}^-$ vb. gibi çeşitli fonksiyonel grupların yapıya dahil edilmesi de suda çözünürlüğü etkilemektedir (Günsel ve diğ. 2020).

Ftalosiyaninlerin kuaternize hale getirilmesi sudaki çözünürlüğünü artırmaktadır. Ftalosiyaninlerin kuaternize edilmesinde yaygın olarak kullanılan kimyasallar metil bromür, metil iyodür ve dimetilsülfattır.

1.2.7 Morfolin Gruplarına Sahip Ftalosiyaninler

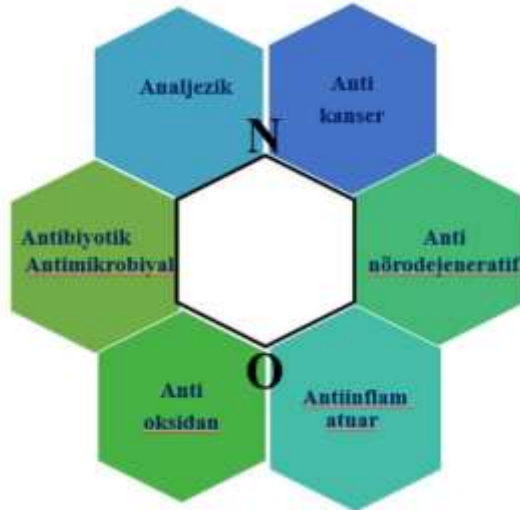
Azot ve oksijen atomları içeren altı üyeli halka yapılı bileşikler olan morfolinler, uygun şekilde süstitüe edildiklerinde antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser aktivite gibi biyolojik etkiler göstermektedir (Kourounakis, 2019). Ayrıca morfolin bileşiği lipofilik yapı iskelelerinin suda çözünürlüğünü geliştirmektedir.



Şekil 1.19: Morfolin bileşiğinin yapısı.

Morfolin bileşikleri tümör hücrelerinin büyümesi, hayatta kalması ve farklılaşmasını kontrol eden reseptörlerin anormal derece aktivitesini inhibe eder. Bu sebeple antikanser çalışmalarında görev alır. Ayrıca morfolin ve türevleri immünoaktifler ve ilgili gendeki peptitler nedeniyle inflamatuvar yanıtı bloke etmesinden dolayı anti-inflamatuvar ilaçlarda morfolin bileşikleri tercih edilir (Kumari ve Singh, 2020).

Ek olarak morfolinin kan-beyin bariyerini aşmaya yardımcı olması ve merkezi sinir sistemindeki reseptörlerle etkileşime girebilmesi anksiyolitikler/antidepresanlar ile ilgili ilaçlara dahil edilmesinde etkili olmuştur (Tzara ve diğ. 2020).



Şekil 1.20: Morfolin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Morfolin bileşikleri ile süstitüe edilmiş ftalosiyanimler üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında Yu-Jiao Zhu ve arkadaşları 2006 yılında Bis(2-morfolin) etoksiftalosiyanimatosilikon ve bis(2-(N-metil-morfolin)) etoksi ftalosiyanimatosilikon diiyodür olmak üzere iki yeni morfolin içeren silikon (IV) ftalosiyanim bileşiği sentezlemişler ve bileşiklerin sığır serum albümini, insan serum albümini ve transferini içeren üç serum proteini ile kompleksleşmelerini araştırmışlardır. Bileşiklerin ekstenel pozisyonlarına morfolin gruplarının eklenmesi ile çözünürlüğün arttığı, herhangi bir agregasyon oluşumunun gözlemlenmediği rapor edilmiştir (Zhu, 2006). Zheng ve arkadaşları 2016 yılında morfolinil parçaları ve bunların kuaternize türevleri ile mono-süstitüe ve tetra-süstitüe çinko(II) ftalosiyanimler üzerine bir çalışma sunmuş ve (Dlugaszewska ve diğ. 2017) α süstitüe edilmiş, kuaternize edilmiş ve mono-süstitüe edilmiş ZnPc'lerin, β süstitüe edilmiş, nötr ve tetra süstitüe edilmiş muadillerinden daha yüksek antifungal fotoaktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Zheng ve diğ. 2016).

Yapılan çalışmalar sonucunda ftalosiyanim bileşiklerine morfolin gruplarının süstitüe edilmesiyle oksijen kuantum verimlerinin ölçümlerinde yüksek değerler rapor edilmiştir. Sitotoksik uygulamalarda ise sağlıklı hücrelerde bulunan çinko ftalosiyanim yoğunluğu düşük çıkmıştır (Kucinska, 2015). Ayrıca morfolin gruplarının ftalosiyanim halkasına periferel konumlardan süstitüe edilmesi süstitüentsiz veya aromatik grup taşıyanlara göre organik çözücülerde yüksek çözünürlüğe sahip olduğu görülmüştür (Burat ve diğ. 2010).

1.2.8 Ftalosiyanimlerin Kullanım Alanları

1.2.8.1 Biyomedikal Uygulamaları

1.2.8.1.1 Biyomedikal Görüntüleme

Biyomedikal görüntülemelerde bazı doku veya organlar kendiliğinden optik kontrasta sahip değildirler. Bu yüzden görüntülenmekte güçlük sağlar. Bu doku veya organları görselleştirmek için kontrast maddeleri olarak ftalosiyanimler geliştirilmiştir.

Ftalosiyeninler sadece görselleştirme sağlamaz aynı zamanda görüntüleme hassasiyetini, özgülüğünü ve penetrasyon derinliğini iyileştirebilirler. Ftalosiyeninlerin kontrast madde olarak kullanılabilmelerindeki en büyük özelliği yüksek NIR absorpsiyonu yapabilmeleridir (Parkı ve Oh, 2021).

1.2.8.1.2 Biyolojik Süreçlerin Araştırılması

Tümör tespiti; Ftalosiyenin türevleri kanser teşhis probu olarak tümör tespitinde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda Ma ve arkadaşları, Folat reseptörü 1 (FR α)'i aşırı eksprese eden tümör hücrelerine karşı yüksek hassasiyet gösteren bir çinko ftalosiyenin soya fasulyesi fosfolipidini (ZnPc-SPC) sunmuşlardır. Folat reseptörü 1, bazı tümörlerde yüksek ekspresyonu nedeniyle anti-kanser ajanlarının geliştirilmesi için terapötik bir hedefdir (Parkı ve Oh, 2021).

Biyomolekül tespiti; hastalıkların teşhis ve tedavi sürecinde vücuttaki biyomoleküllerin takibinin yapılması önemlidir. Canlı organizmalarda biyolojik ve fizyolojik süreçlerin anlaşılmasına yardımcı olur. Bununla ilgili olarak Morales ve arkadaşları, DNA tabanlı fotoakustik nanosensör geliştirmiştir. Nanosensör, enfeksiyonlara karşı bağışıklığın etkinleştirilmesinde görevli interferon-gamayı (IFN γ) tespit etmek için geliştirilmiştir. IFN γ 'nin mevcut olması durumunda, ftalosiyenin bileşiğinin kümelenmesini başlatmak için DNA yapısının kollarının katlandığı rapor edilmiştir. Ayrıca fotoakustik sinyalde %55'lik bir artış görülmüştür (Morales ve diğ. 2019).

1.2.8.1.3 Terapötik Ajanlar

Fototermal ve fotodinamik terapi; Ftalosiyeninlerin uzun dalga boylarında güçlü absorpsiyon yapabilmeleri sebebiyle fotodinamik terapide ışığa duyarlaştırıcılar olarak tercih edilmektedirler. Yapılan çalışmalarda Li ve arkadaşları iki suda çözünür ftalosiyenin türevini, hem fotoakustik görüntüleme hem de fototermal terapi için nanoyapılı bir teranostik ajan olarak bildirmişlerdir (Li ve diğ. 2020). Bu ftalosiyeninli yapı, tümörlerin yüksek kontrastlı fotoakustik görüntülemesini sağlamıştır. Du ve arkadaşları ise tümör hücrelerini yok etmek amacıyla fototermal terapi ve fotoakustik

görüntüleme de kullanılabilecek dibenzil siklooktin çinko (II)-Pc lipid-poli(etilenglikol)(DBCO-ZnPc-LP) adlı bir tümör hedefli nanoajan geliştirmişler (Parkı ve Oh, 2021).

1.2.8.2 Endüstriyel Uygulamalar

Boya ve tekstil malzemesi olarak;

Ftalosiyanimler kimyasal kararlılıkları, ışığa karşı dayanıklı olmaları ve özellikle molar soğurma kapasitesinin çok yüksek olması, çok az miktarının bile oldukça doygun renk vermesi sebebiyle boya ve tekstilde tercih edilmektedir. Disiyanobenzenin metal atomları varlığında reaksiyonuyla elde edilen ftalosiyanim boyalarından en çok kullanılanı bakır ftalosiyanimlerdir (Günsel ve diğ. 2020).

Katalizör olarak;

Ftalosiyanimlerin katalizör olarak kullanımına verilebilen en yaygın örnek petrol ürünlerindeki istenmeyen maddelerin uzaklaştırılmasıdır. Bu yöntemde ftalosiyanimlerin demir ve kobalt kompleksleri katalizör olarak kullanılır (Agar,2019).

Kimyasal Sensör olarak;

Ftalosiyanim ve gaz molekülleri arasındaki etkileşimlerin sonucunda ftalosiyanim moleküllerinin kütle yoğunluğu, optik özellikleri ve iletkenliğindeki saptanabilir değişiklikler kaydedilerek gaz sensörleri geliştirilebilmektedir.

Ftalosiyanimlerin elektronik iletkenliğindeki değişimin ölçülebilmesiyle redoks tabanlı etkileşimler izlenebilmektedir. Ayrıca ftalosiyanimlerin reaktif gazlara karşı kimyasal olarak hassas olmaları ve hidrojen sülfid, nitrojen oksitler, ozon ve halojenler gibi redoks-aktif moleküller tarafından oksitlenebilir veya indirgenebilir olmaları kimyasal sensör tasarımında faydalanılan özelliklerindedir. Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seçici NO₂ tespiti için bir floroalkoksi-H₂Pc tasarlamış ve bu bileşiğin NO₂'ye karşı seçici olduğu gözlenmiştir. Bu seçiciliğin NO₂ gaz molekülleri ile floroalkoksi-H₂Pc'nin merkezi boşluktaki N—H hidrojenleri arasındaki NO---N-H bağından kaynaklandığı düşünülmektedir (Gounden ve diğ. 2020).

Gaz sensörlerinin yanı sıra sulardaki ağır metallerin ve organik kirleticilerin uzaklaştırılmasında ftalosiyanın bileşiklerinden yararlanılmıştır. Çözeltilerdeki bir dizi fenolik bileşiği algılamak için bir QCM tabanlı sensörün aktif katmanı olarak polialkoks ve florla süstitüe edilmiş metalli ftalosiyanınler tasarlamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (Erbahar ve diğ. 2016).

Enerji ve veri depolama cihazlarında;

Ftalosiyanınlerin elektrokimyasal depolama cihazlarına dahil edilmesi, cihazların şarj ve deşarj oranlarının iyileştirilmesine katkı sağlar. Metalli ftalosiyanınlerin grafen bazlı malzemelerle birleştirilip elektrokimyasal kapasitörlere entegre edildiği çalışmalarda, metalli ftalosiyanınler, kararlı kompozitler oluşturur. Karbonlu malzemeler ftalosiyanınlerin kümelenmesini önler ve elektrokimyasal sistemin genel hız kapasitesini arttırır.

Son yıllarda veri depolama cihazlarına yüksek hız, kararlılık, azaltılmış enerji kullanımı ve taşınabilirlik gibi özelliklerin dahil edilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle bakır ftalosiyanınler, veri depolama aygıtları için aktif katmanlar sağladığı için ilgi çekici olmuştur. Tripathi ve arkadaşlarının bellek depolama için yaptığı çalışmada iki veri depolama cihazı kullanmış ve cihazlardan birinin aktif katmanına bakır ftalosiyanın eklemiştir. Cihaza bakır ftalosiyanın eklenmesi, ters doyma akım yoğunluğu (J_s) değerinde bir düşüş göstermiştir. Düşük J_s değeri, B cihazının A cihazına kıyasla daha düşük güç dağılımı ve daha iyi termal kararlılık sağladığını göstermiştir (Gounden ve diğ. 2020).

Non-linear optikte (NLO);

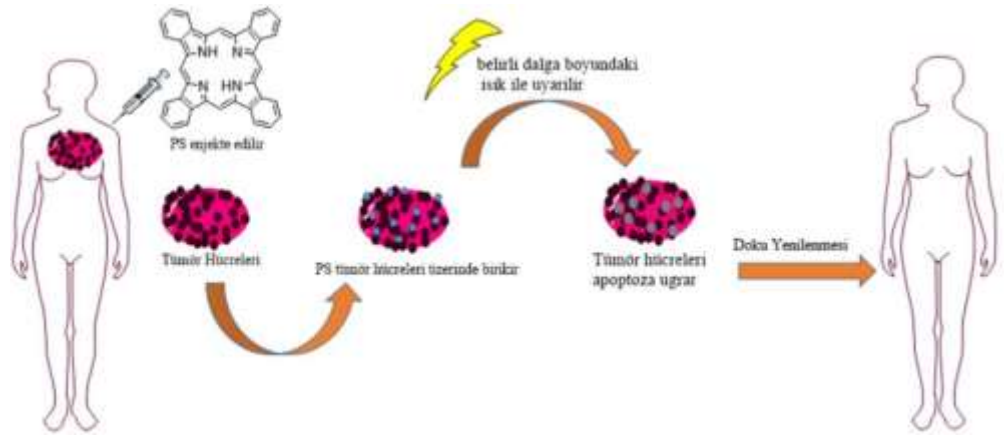
Lazer ışınlarının yaygın kullanımından kaynaklanan hasardan, hassas optik cihazlar ve insan gözü gibi bileşenleri korumak için optik sınırlayıcılar veya doğrusal olmayan malzemelerin kullanımına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Metalli ftalosiyanınler optik sınırlayıcı olarak tasarlanabilirler. Doğrusal olmayan yüksek absorpsiyon katsayıları üretmesi ve polarize edilebilir π -sistemlerine sahip olması optik sınırlayıcı olarak tercih edilmelerinde etkili özellikleridir (Gounden ve diğ. 2020).

Yapılan çalışmada Nyokong ve arkadaşları dietilen glikol zinciri taşıyan asimetric Ga (III) ve In (III) ftalosiyanimleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin NLO özelliklerini incelemişlerdir. InPc, GaPc'den daha iyi optik sınırlayıcı karakter göstermiştir (Gounden ve diğ. 2020).

1.3 Fotodinamik Terapi (PDT)

Fotodinamik terapi (PDT), kanser tedavisinde kullanılan mevcut yöntemlere alternatif bir yaklaşımdır. Bu yöntem, lokal tümörlerin yok edilmesinde etkilidir. Hastalığın erken evrelerinde iyileşme sağlar. İlerlemiş vakaların hafifletilmesine yardımcı olur. Gelişmiş anti-tümör bağışıklığı ile ilişkilidir. Kanser tedavisinde, tümürlü dokuların yanında sağlıklı dokularda da hasar meydana gelmektedir. PDT, seçici hedefleme potansiyeli sayesinde tümürlü dokulara odaklanarak sağlıklı dokulara verilen hasarı azaltır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından fotodinamik tedavisi onaylanan kanser türleri Aktinik keratoz, ilerlemiş kutanöz T hücreli lenfoma, Barrett yemek borusu kanseri, bazal hücre cilt kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, skuamöz hücreli cilt kanseridir.

Fotodinamik terapide, bir ışığa duyarlılaştırıcı ilaç hastaya enjekte edilir. Bir süre sonra enjekte edilen ışığa duyarlılaştırıcı ilaç tümürlü dokuda birikir. Ardından hasta vücudu belirli dalga boyundaki ışık ile uyarılır ve tümürlü hücreler yok edilir.



Şekil 1.21: Fotodinamik terapinin uygulanması (Deda & Araki, 2015).

1.3.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Fotodinamik terapi'nin (PDT) ilk uygulamalarının temelini güneş ışığına maruz kalarak tedavi etme yöntemi oluşturmaktadır. Kızılötesi spektrum, ultraviyole radyasyon ve elektromanyetik indüksiyonun keşifleriyle fototerapi ortaya çıkmıştır.

Fotodinamik terapinin ilk keşfi 1901 yılında Oscar Raab tarafından gerçekleştirilmiştir. Raab, bir laboratuvar ortamında terliksi hayvan hücrelerini flüoresan boya ile renklendirerek mikroskopta görüntülemek istemiş, bir süre sonra cam kap içerisindeki ışık alan kısımdaki hücrelerin öldüğünü, ışık almayan kısımdaki hücrelerin canlılığını koruduğunu gözlemlemiştir (Akkaya, 2016). Bu keşiften hemen sonra 1903 yılında Tappeiner ve Jesionek, deri tümörlerinin tedavisi için eozin boyası ve beyaz ışık kullanmışlardır. 1942'de Auler ve Banzer, hematorporfirin ve UV ile insan ve hayvanlarda tümör tedavisini araştırmıştır. Fotodinamik terapinin tümör tedavisinde ilk kez kullanımı 1978 yılında gerçekleşmiş, 1995 yılında ise ilk kez özefagus kanseri için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (Kutlubay ve diğ. 2011).

1.3.2 PDT'nin Etki Mekanizması

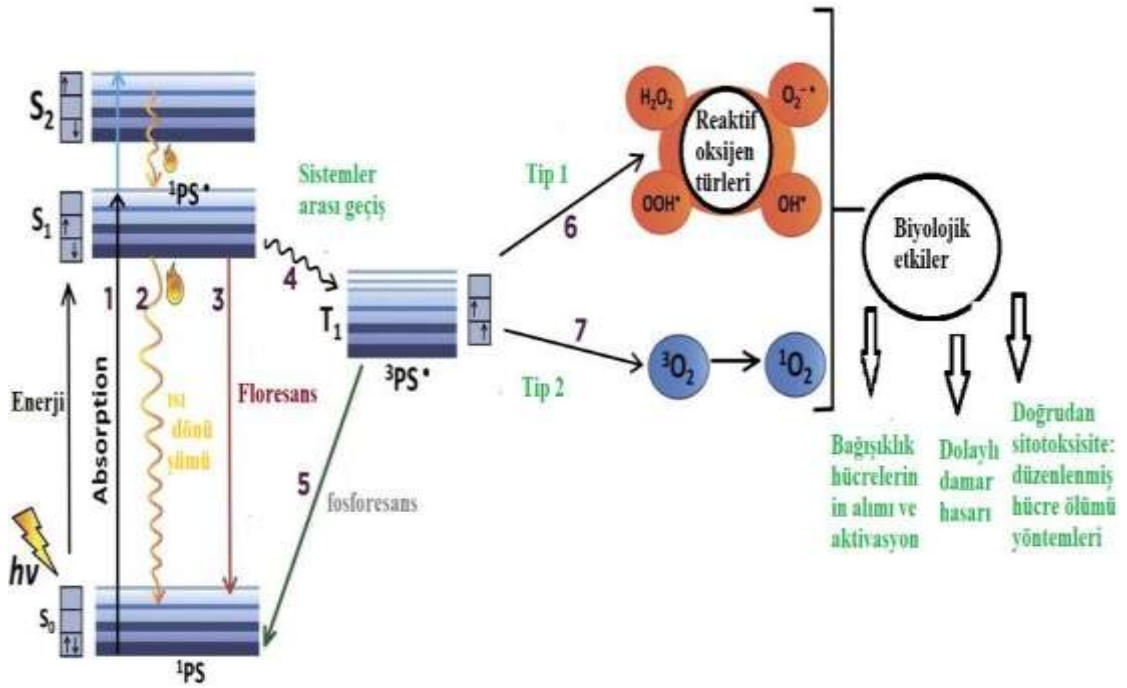
Fotodinamik terapi, fotoduyarlaştırıcı, uygun dalga boyuna sahip ışık ve hücrelerde çözülmüş oksijenin birbirleriyle etkileşimine bağlıdır. Fotodinamik reaksiyonda fotoduyarlaştırıcı uygun ışık (enerji) ile uyarılır. Uyarılan molekül foton absorpsiyonu sebebiyle temel enerji seviyesinden (S_0) uyarılmış enerji seviyesine (S_1) geçer. Molekül tekrar temel enerji seviyesine dönmek için üç yol tercih edebilir; iç dönüşüm, floresans ve sistemler arası geçiş. Molekül sistemler arası geçiş ile triplet uyarılmış hale (T_2) döndüğünde iç dönüşüm ile T_1 triplet hale geçebilir. T_1 triplet halinden temel hale dönebilmek için ise fosforesans ışımaya yapar (Baygu, 2019). Triplet haldeki molekül, enerjisini transfer edebilmek için tip I ve tip II mekanizmalarını kullanır (Kwiatkowskia ve diğ. 2018).

Tip I mekanizmada, fotoduyarlaştırıcı molekülün hidrojen atomu ile ya da doğrudan elektron transferi yaparak substrat veya çözücü ile reaksiyona girmesi sonucu radikal iyonlar oluşur. Radikal iyonlar oksijen ile reaksiyona girerek reaktif

oksijen türlerini (ROS; hidrojen peroksit, süperoksit vb.) açığa çıkarır. Fotodinamik terapinin etkinliği için reaktif oksijen türlerinin oluşumu önemlidir. Reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşması için dokuda yeterli moleküler oksijenin bulunması gereklidir (Palumbo, 2007).

Tip II mekanizmada triplet haldeki fotoduyarlaştırıcı enerjisini doğrudan moleküler oksijene aktararak singlet oksijeni oluşturur. Singlet oksijen proteinler, nükleik asitler ve lipid zarlarla reaksiyona girebilir. Uyarılmış haldeki fotoduyarlaştırıcılar sadece sitoplazmadaki çözülmüş oksijen molekülleri ile reaksiyona girdikleri için organik hücre yapılarına zarar vermezler.

Tip II mekanizmada oksijenin tükenmesi durumunda tip I mekanizma devreye girer. Tip I mekanizmada oluşan reaktif oksijen türlerinin fazlalığı ışığa duyarlı bölgede bulunan moleküllerin foto hasarına sebep olabilir. Bu durum apoptoz sürecindeki tümör hücrelerinin doğrudan ölümüyle sonuçlanır (Kwiatkowskia ve diğ. 2018).

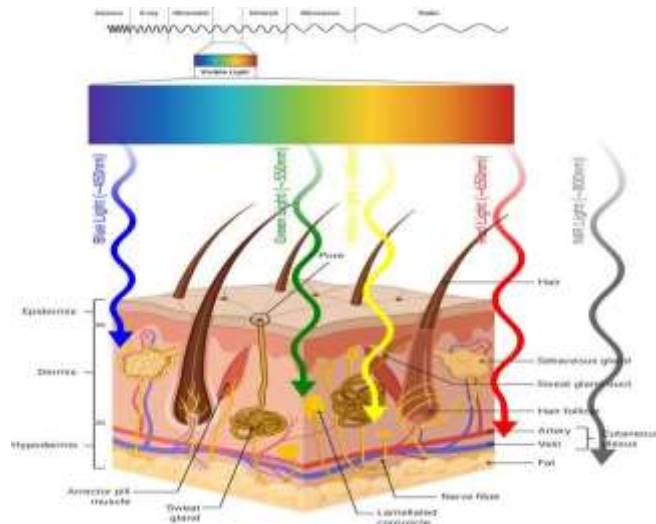


Şekil 1.22: Fotodinamik terapi (PDT) sırasında fotodinamik reaksiyon mekanizmaları (Alzeibak ve diğ. 2021).

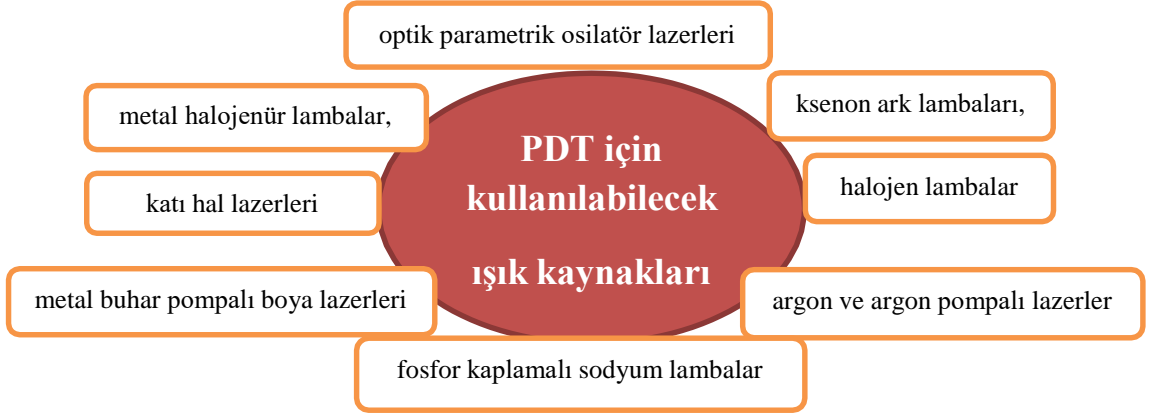
1.3.3 Işık

Fotodinamik terapide ışık, PDT'nin terapötik etkisinde önemli bir parametredir. Fotoduyarlaştırıcının aktif olması ve sitotoksik singlet oksijen üretebilmesi için bir ışık kaynağı tarafından uyarılması gerekir. Bu uyarılma ışığın dokuya nüfus etmesi ile mümkündür. Işığın dokuya nüfus edebilmesi için kullanılan ışığın dalga boyu doğru seçilmeli ve dokunun optik özellikleri dikkate alınmalıdır (Günaydın ve Ayan,2021). Işığın dokuya girmesiyle dağılma ya da absorblanma meydana gelir. Biyolojik dokularda ışıkta birden fazla saçılma olabilir. Bu durum biyolojik dokuların homojen olmayıp ışık için bulanık bir ortam yaratmasından kaynaklanmaktadır. Işığın absorpsiyonu hemoglobin, miyoglobin gibi endojen doku kromoforları ile sağlanır. Bir çok doku için yeşil ve daha uzun dalga boylarında absorpsiyon değeri $0,1-5 \text{ cm}^{-1}$ aralığındadır. Fotodinamik terapide tedavi etkinliği için etkili penetrasyon derinliği 630 nm'de yaklaşık 1-3 mm'dir (Castano ve Demidova, 2004).

Fototerapötik pencere olarak adlandırılan ışık için spektral aralık 600-1300 nm arasındadır. Işığın en fazla nüfuz etme yeteneğine sahip olduğu spektral aralık 620 ile 850 nm dalga boyları aralığıdır. Işığın dalga boyu 850 nm'nin üzerinde ise fotoduyarlaştırıcıyı etkinleştirmek için gereken enerjiyi sağlayamaz. Fotodinamik terapide kullanılacak ışık, doku tipi, tümörün yeri ve büyüklüğüne göre seçilir. Ayrıca fotoduyarlaştırıcının soğurma spektrumu gibi spektral özelliklerine uygun olmalıdır.



Şekil 1.23: Işığın penetrasyon derinliği(Günaydın ve Ayan, 2021).



Şekil 1.24: PDT için kullanılabilir ışık kaynakları.

1.3.4 Singlet Oksijen

Moleküler oksijenin uyarılmış hali olan singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), fotoduyarlaştırıcı molekülün oksijen varlığında ışınlanarak uyarılmış triplet hale geçtikten sonra temel durumdaki oksijenle reaksiyona girmesiyle oluşur (Horiba Scientific). Singlet oksijenin ömrü 15–30 μs aralığındadır. Benzersiz fosforesansa sahip olduğu dalga boyu yaklaşık 1275 nm'dir (Maharjan ve Bhattacharai, 2022).

1.3.5 Fotoduyarlaştırıcılar

Fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcılar, belirli bir dalga boyuna sahip ışığı absorbe edebilen, fotokimyasal veya fotofiziksel reaksiyonları tetikleyebilen maddeler olarak tanımlanır. İdeal bir fotoduyarlaştırıcı;

Yüksek derecede kimyasal saflığa ve oda sıcaklığında kararlılığa sahip olmalı,

Yalnızca belirli bir dalga boyunun varlığında ışığa duyarlı etki göstermeli,

Sentezi kolay olmalı, sabit bir bileşime ve sabit bir raf ömrüne sahip ve suda çözünebilir olmalı,

Derin dokulara nüfuz edebilmeli, tümörlü dokulara hedeflenme olasılığı yüksek olmalıdır.

Yüksek kuantum verimi, düşük floresans verimine sahip olmalıdır. Yüksek miktarlarda ROS ve singlet oksijen üretimi olmalı, uzun ömürlü triplet hal verim ile yüksek bir fotokimyasal reaktiviteye sahip olmalıdır.

Biyolojik ortamlarda gereksiz yere kümelenmemelidir, kümelenme fotokimyasal etkinliğini azaltır.

Hasta vücudundan fotoduyarlaştırıcının atılımı hızlı olmalıdır (Castano ve Demidova, 2004).

Fotodinamik terapide kullanılan ilk fotoduyarlaştırıcı hematoporfirin (HpD) türevleridir. Hematoporfirin türevleri ile yapılan çalışmalarda tümörler için doku seçiciliği sağladığı ancak ciltte daha az fotoduyarlaştırma potansiyeli gösterdiği rapor edilmiştir. Ek olarak kimyasal saflıklarının düşük olması ve doku penetrasyonunun zayıf olması dezavantajlarıdır (Mfouo ve diğ. 2021).

İkinci nesil fotoduyarlaştırıcılar hematoporfirin türevleri ve sentetik ışığa duyarlı hale getiricilerdir. 5 -aminolevulinik asit, benzoporfirin türevleri, teksafirinler, tiyopurin türevleri, klorin ve bakteriyolojik klorin analogları ve ftalosiyanimler ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılardır.

İkinci nesil fotoduyarlaştırıcılar, birinci nesil fotoduyarlaştırıcılara göre daha yüksek kimyasal saflık, daha yüksek singlet oksijen oluşumu verimine sahiptir. Ayrıca 650–800 nm dalga boyu aralığında maksimum absorpsiyon yapabilmeleri, derin yerleşimli dokulara daha iyi penetrasyon sağlar. Kanserli dokular için daha yüksek seçicilik gösterir. Vücuttan daha hızlı atıldıkları için daha az yan etki gösterirler. İkinci nesil fotoduyarlaştırıcıların en büyük dezavantajı sudaki zayıf çözünürlükleridir (Kwiatkowskia ve diğ. 2018).

Üçüncü nesil fotoduyarlaştırıcılar, ikinci nesil fotoduyarlaştırıcıların lipozomlar, miseller ve nanopartiküller gibi taşıyıcılara kapsüllenmesi veya antikör, karbonhidratlar, amino asitler, peptitler gibi hedefleme varlıkları veya kısımları ile konjuge edilmesiyle oluşur (Mfouo ve diğ. 2021). Üçüncü nesil fotoduyarlaştırıcıların gelişimi, tümör dokusuna daha yüksek afiniteye sahip maddelerin sentezine dayanır, çevredeki sağlıklı dokulara verilen hasarı azaltır (Kwiatkowskia ve diğ. 2018).

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Tez kapsamında yapılan çalışmalarda, reaksiyonlar argon atmosferi altında tamamlanmıştır. Bileşiklerin sentezinde ve saflaştırılmasında kullanılan çözücüler standart yöntemlere göre kurutulmuştur (Perin & Armarego, 1988). Reaksiyonlarda kullanılan kimyasallar Merck, Fluka, Aldrich, TCI, Riedel de Haen ve Alfa Aesar firmalarından temin edilmiştir.

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılması ve takibinde kullanılan cihazlar aşağıdaki gibidir;

Infrared Spektrometresi: Perkin-Elmer UATR Two Spectrometer

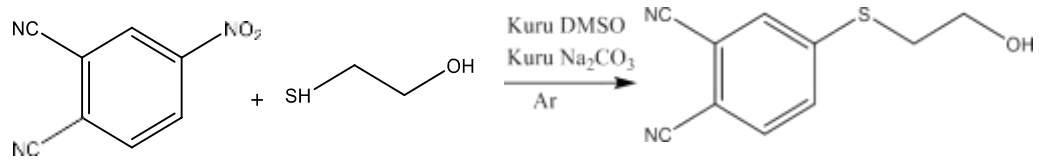
UV-Vis Spektrofotometresi: Shimadzu UV-1601

NMR Spektrometresi: Agilent Technologies 400 MHz

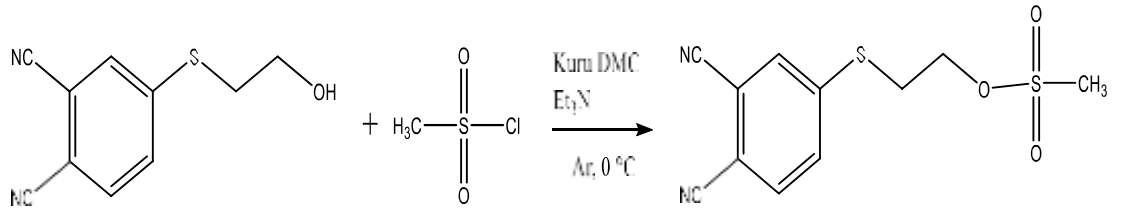
Kütle Spektrometresi: Thermo Scientific LC-MS/MS Bruker microflex LT
MALDI-TOF MS

Morfolin grupları taşıyan suda çözünebilir çinko ftalosiyanın bileşiklerinin sentezindeki her bir ürün, ekstraksiyon, kolon kromatografisi, kristallendirme gibi saflaştırma yöntemleri kullanılarak temizlenmiş, takipleri ince tabaka kromatografisi ile yapılmıştır.

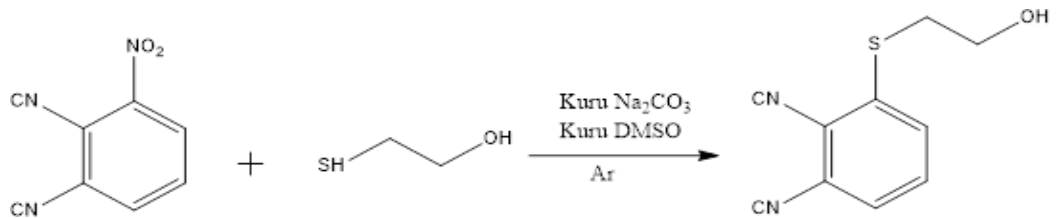
2.2 Bileşiklerin Sentezi



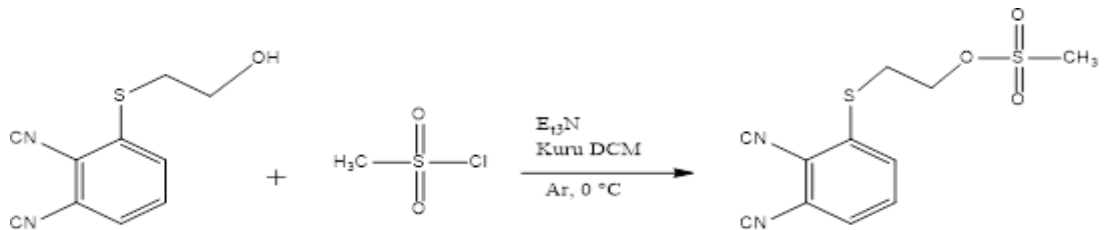
Şekil 2.1: 4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril Bileşiğinin elde edilmesi.



Şekil 2.2: 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiğinin eldesi.



Şekil 2.3: 3-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin elde edilmesi.

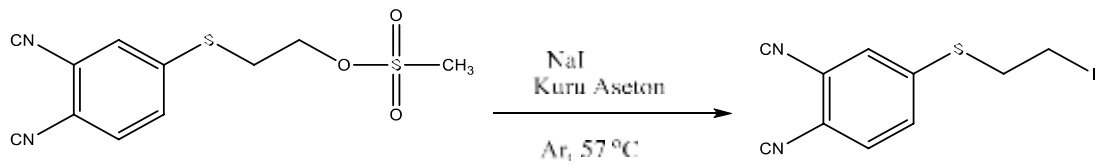


Şekil 2.4: 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiğinin eldesi.

Bileşiklerin sentezinde ilk olarak periferel ftalonitril bileşikleri için 4-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşiği, non periferel bileşikler için 3-((2-hidroksietil)tiyo)ftalonitril bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra ikinci basamaktaki periferel moleküller için 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiği, non periferel moleküller için 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiği elde edilerek iyotlu ftalonitril bileşiğinin sentezine geçilmiştir. Şekil 2.1-4'deki moleküllerin sentezinde literatürden yararlanılmıştır (Cankardaş, 2022).

2.2.1 4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin Sentezi

100 mL'lik iki boyunlu balona 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat (3,53 mmol; 1 g) bileşiği, NaI (12,8 mmol; 1,91 g) ve kuru aseton (30 mL) konularak karıştırılıp degaz edildi (sarı renkli sıvı). Reaksiyon karışımı argon atmosferi altında bir gün boyunca reflaks edildi. Reaksiyon karışımı İTK'da kloroform ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışımın çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Daha sonra kalıntı diklorometan (60 mL) ile çözülerek saf su (3 x 30mL) ile yıkandıktan sonra sodyumtiyosülfat (Na₂S₂O₃) (2 x 20 mL) çözeltisi ile ekstrakte edildi. Ardından (1 x 30 mL) saf su ile tekrar yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evapore edildi. Açık sarı renkli saf katı madde elde edildi. Verim 0,95g (% 86). Erime noktası: 85°C.

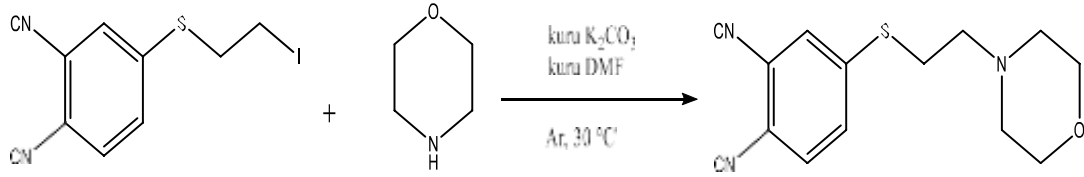


Şekil 2.5: 1 numaralı bileşiğin sentezi.

2.2.2 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) Bileşiğinin Sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balona 4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril bileşiği (9.51 mmol; 3 g) konularak üzerine kuru dimetilformamid (90 ml) eklenerek çözüldü. Daha sonra karışıma morfolin (19.02 mmol; 1.56 mL) ve K₂CO₃ (19,02 mmol; 2.56 g) eklenerek reaksiyon karışımı degaz edildi. Reaksiyon 30°C'de argon atmosferi altında

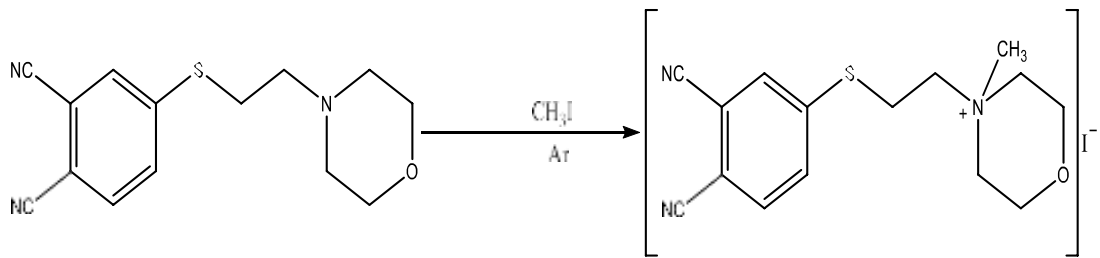
4 gün karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon karışımı İTK (kloroform) ile takip edilerek sonlandırıldı. Elde edilen açık sarı renkli karışım soğuk saf suya (350 mL) dökülerek bir süre karıştırıldı. Sonra karışım kloroform (3 x 40 mL) ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyondan sonra toplanan organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalan katı madde kolon kromatografisi ile kloroform çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim 1 g (% 38). Erime Noktası: 96 °C.



Şekil 2.6: 2 numaralı bileşiğin sentezi.

2.2.3 4-(2-((3,4 disiyanojenil) tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (3) Bileşiğinin Sentezi

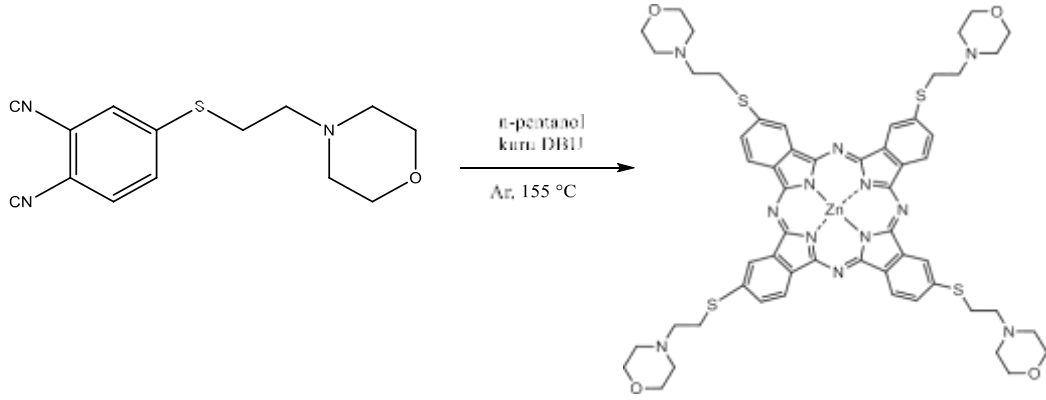
50 mL'lik balonda 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (0,273 g; 1,001 mmol) bileşiği kloroform (20 mL) ile çözüldükten sonra iyodometan (1,5 mL; 25.02 mmol) konularak degaz edildi. Karışım oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldı. Sürenin sonunda oluşan katılar gooch krozede süzülükten sonra sırasıyla hekzan, etilasetat ve eter ile yıkandı.



Şekil 2.7: 3 numaralı bileşiğin sentezi.

2.2.4 ZnPc-I Bileşiminin Sentezi

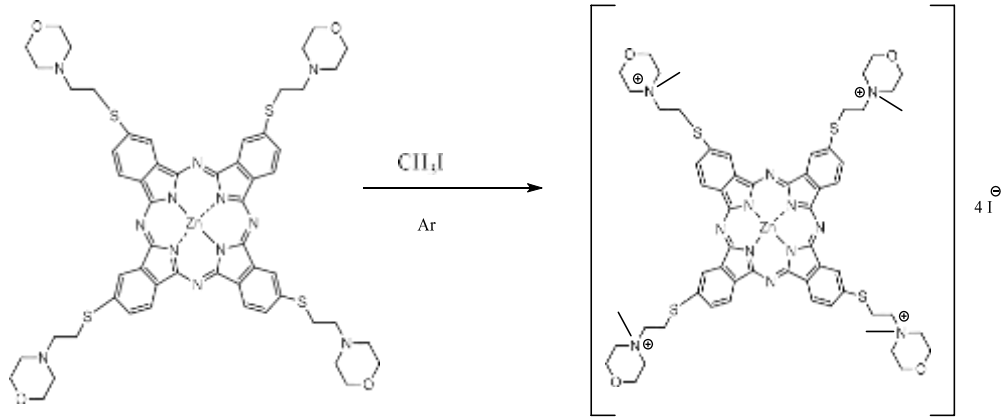
Bir Schlenk tüpü içerisinde 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril bileşiği (0,99 mmol; 0,27 g) ve çinko asetat (0,36 mmol; 0,072 g) bileşiminin n-pentanol (11 ml) içerisindeki çözeltisine DBU (11 damla) eklenerek degaz edildi. Reaksiyon sıcaklığı kademeli olarak 155°C ye getirildi ve reaksiyon karışımı argon atmosferi altında 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı ve oluşan yeşil renkli katılar önce hekzan daha sonra dietileter ile yıkandı ve gooch krozeden süzüldü. Yeşil renkli çinko ftalosiyanın bileşiği vakumlu etüvde kurutuldu. Kolon kromatografisi ile temizlendi. Kolon yürütücü sistem olarak sadece kloroform gönderildi. Verim 0.24 g (%88).



Şekil 2.8: ZnPc-I bileşiminin sentezi.

2.2.5 ZnPc-II Bileşiminin Sentezi

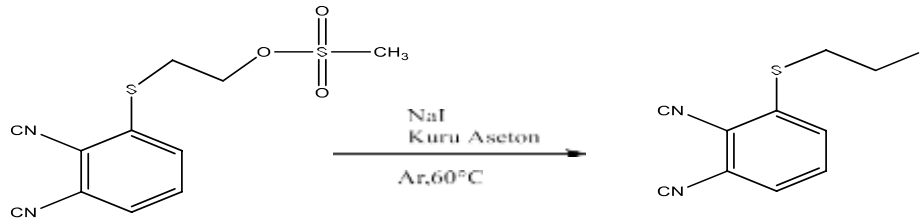
50 mL'lik bir balonun içerisindeki ZnPc-I (0,0706 mmol; 0,0817 g) bileşiminin kloroform (15 mL) içerisindeki çözeltisine metiliyodür (7,06 mmol; 0,44 mL) eklendi ve degaz edilerek argon gazı ile doyuruldu. Reaksiyon oda sıcaklığında argon atmosferi altında 7 gün sürdü. Sürenin sonunda oluşan yeşil renkli katılar gooch krozeden süzüldükten sonra sırasıyla hekzan, etilasetat ve dietileter ile yıkandı. Temizlenen yeşil renkli katı vakumlu etüvde kurutuldu. Verim 0.09g (%75)



Şekil 2.9: ZnPc-II bileşiğinin sentezi.

2.2.6 3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi

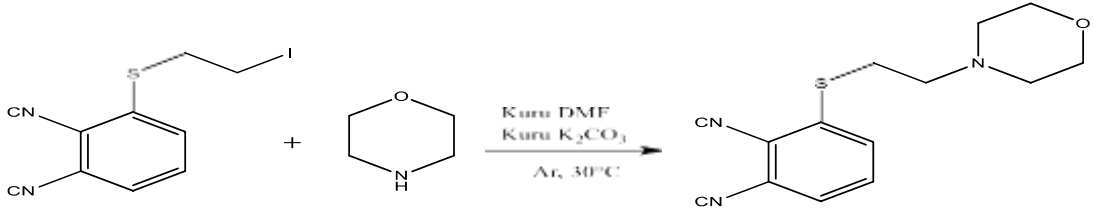
100 mL'lik iki boyunlu balona 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiği (4,02 mmol; 1,14 g), NaI (14,5 mmol; 2,17 g) ve kuru aseton (35 mL) konularak degaz edildi. Koyu sarı renkli karışım argon atmosferi altında bir gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı İTK'da kloroform: metanol (99:1) ile takip edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü kuruluğa kadar evapore edildi. Elde edilen kalıntı diklorometan (70 mL) ile çözülüp önce saf su (3 x 30 mL) sonra sodyumtiyosülfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (2 x 20 mL) çözeltisi ile yıkandı. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evapore edildi. Verim 1,11 g (% 88). Erime noktası: 147 °C.



Şekil 2.10: 6 numaralı bileşiğin sentezi.

2.2.7 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (7) Bileşğinin Sentezi

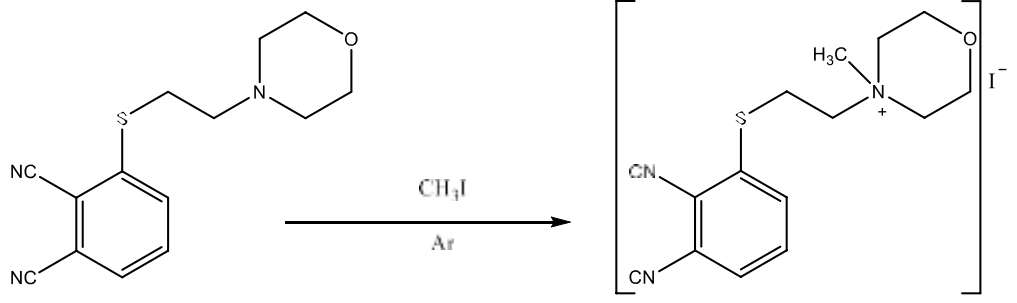
100 mL'lik iki boyunlu balonda 3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1,74 mmol; 0,55 g) bileşğinin kuru DMF (16 mL) içerisindeki çözeltisine morfolin (3,48 mmol; 0,28 mL) konularak reaksiyon balonu degaz edilerek argon gazı ile doyuruldu. Reaksiyon karışımına K_2CO_3 (3,48 mmol; 0,46 g) eklendikten sonra sıcaklık $30\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye ayarlandı ve reaksiyon argon atmosferi altında 4 gün devam etti. Reaksiyon karışımı İTK ile takip edilerek başlangıç maddesinin kalmadığı anlaşıldıktan sonra karışım soğuk saf suya (250 mL) döküldü ve sonra kloroform (3 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evapore edildikten sonra kalan katı vakumlu etüvde kurutuldu. Sarı renkli katı madde kolon kromatografisi ile temizlendi. Verim 0,46 g (% 96). Erime noktası: $113\text{ }^\circ\text{C}$



Şekil 2.11: 7 numaralı bileşğinin sentezi.

2.2.8 4-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yumiyodür (8) Bileşğinin Sentezi

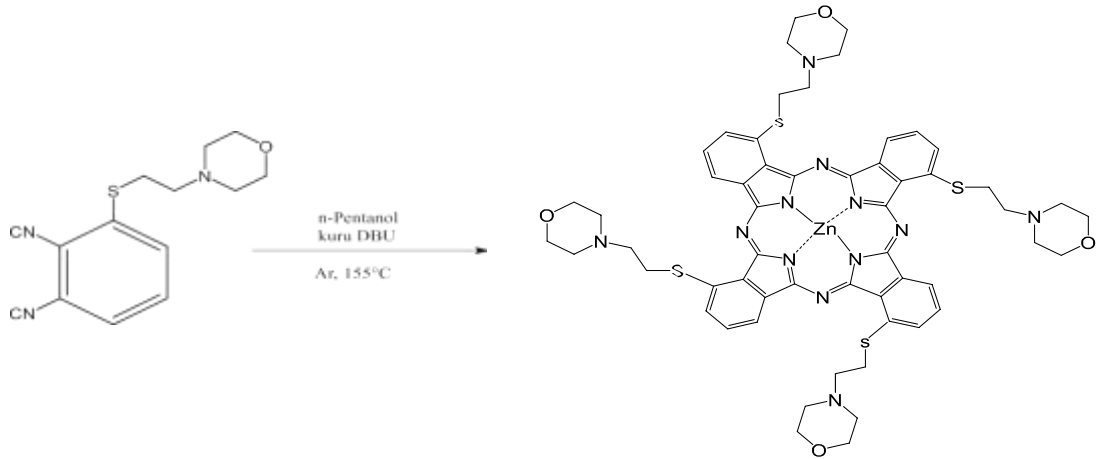
50 mL'lik balonda 3-((2-morfolinoetil)tiyo) ftalonitril (1,00 mmol; 0,273g) bileşği kloroform (20 mL) ile çözüldükten sonra üzerine iyodometan (25,02 mmol; 1,5 ml) konularak reaksiyon karışımı degaz edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ve argon atmosferinde 7 gün karıştırıldı. Oluşan katılar gooch krozeden süzüldükten sonra sırasıyla hekzan, etilasetat ve eter ile yıkandı.



Şekil 2.12: 8 numaralı bileşiğin sentezi.

2.2.9 ZnPc-III Bileşiğinin Sentezi

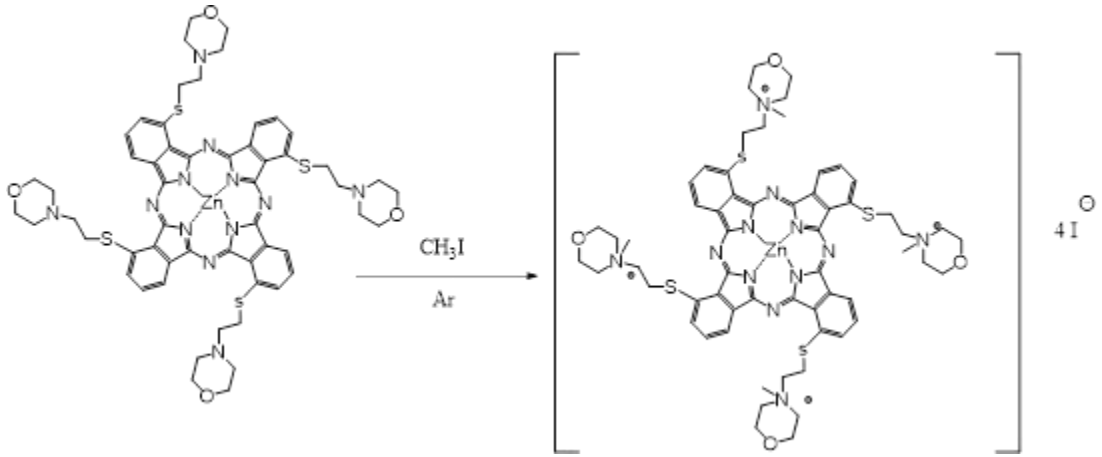
Bir Schlenk tüpü içerisinde 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (1,00 mmol; 0,28 g) bileşiği ve çinko asetatın (0,36 mmol; 0,072 g) n-pentanol (7 mL) içerisindeki çözeltisine DBU (7 damla) eklenerek reaksiyon karışımı degaz edildi. Reaksiyon karışımının sıcaklığı kademeli olarak 155°C ye getirildi ve argon atmosferi altında 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı ve oluşan katılar gooch krozeden süzülükten sonra önce hekzan sonra dietileter ile yıkandı. Elde edilen yeşil renkli katı vakumlu etüvde kurutuldu. İTK'da kloroform: metanol (99;1) ile yürütüldü. Verim 0,15 g (% 53).



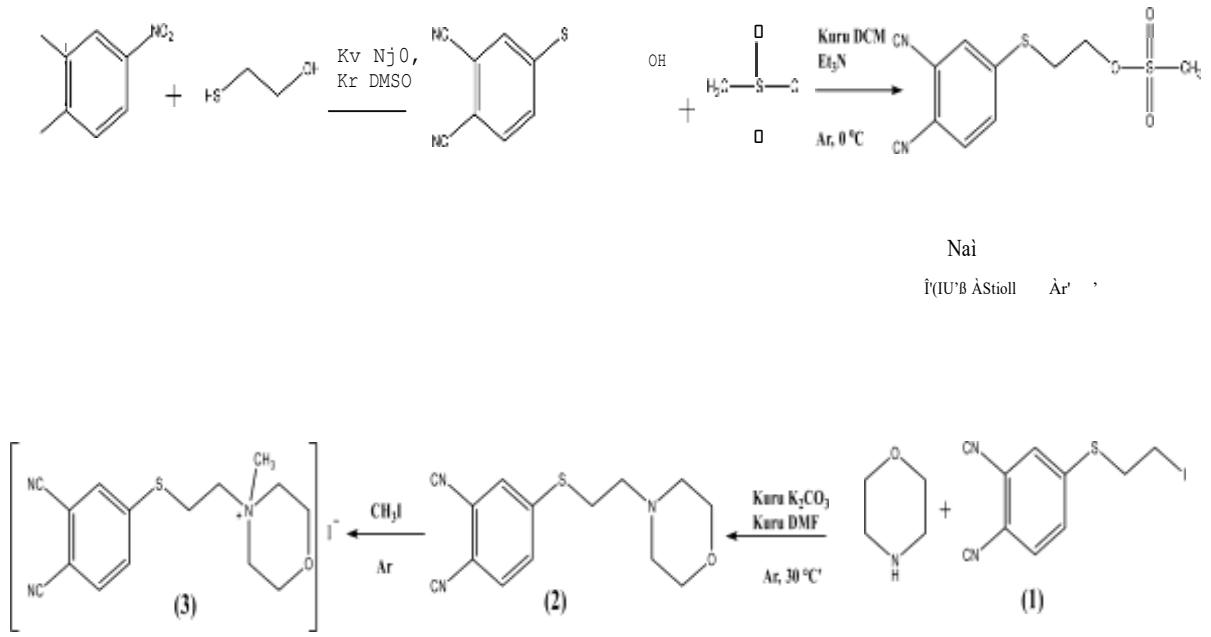
Şekil 2.13: ZnPc-III numaralı bileşiğinin sentezi.

2.2.10 ZnPc-IV Bileşiminin Sentezi

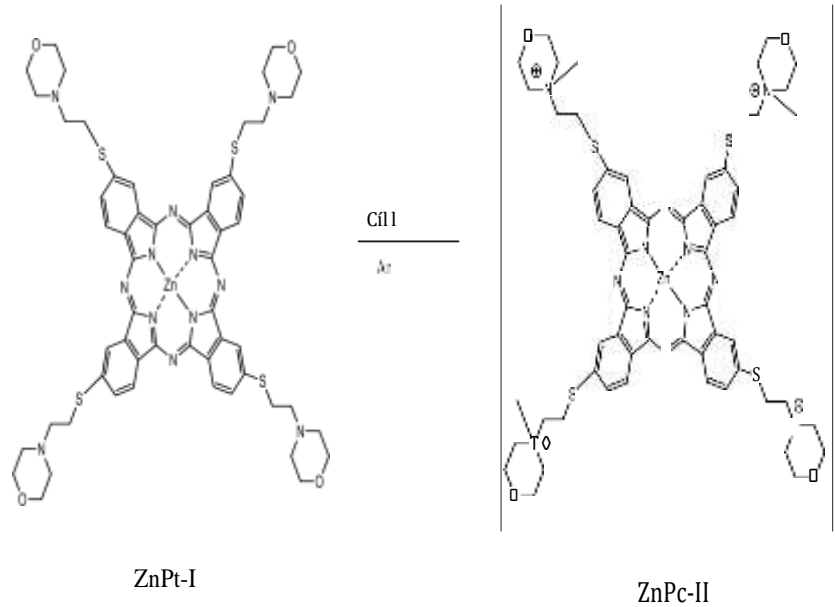
50 mL'lik bir balonun içerisindeki ZnPc-III (0,071 mmol; 0,0817 g) bileşiminin kloroform (15 mL) içerisindeki çözeltisine metiliodür (7,06 mmol; 0,44 mL) eklendi ve reaksiyon balonu degaz edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında ve argon atmosferi altında 7 gün devam etti ve sürenin sonunda oluşan yeşil renkli katılar gooch krozeden süzüldükten sonra sırasıyla hekzan, etilasetat ve dietileter ile yıkandı. Yeşil renkli katı vakumlu etüvde kurutuldu. Verim 0.09g(%75)



Şekil 2.14 ZnPc-IV numaralı bileşimin sentezi.

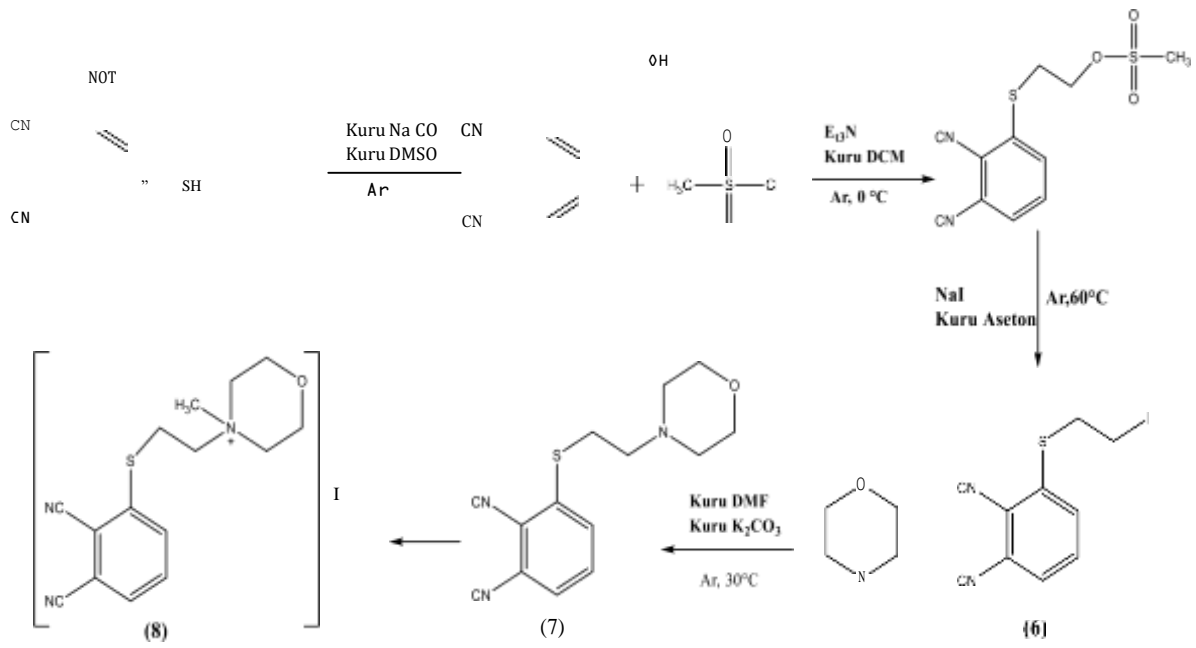


Mr, 155 °C Kuru DBA

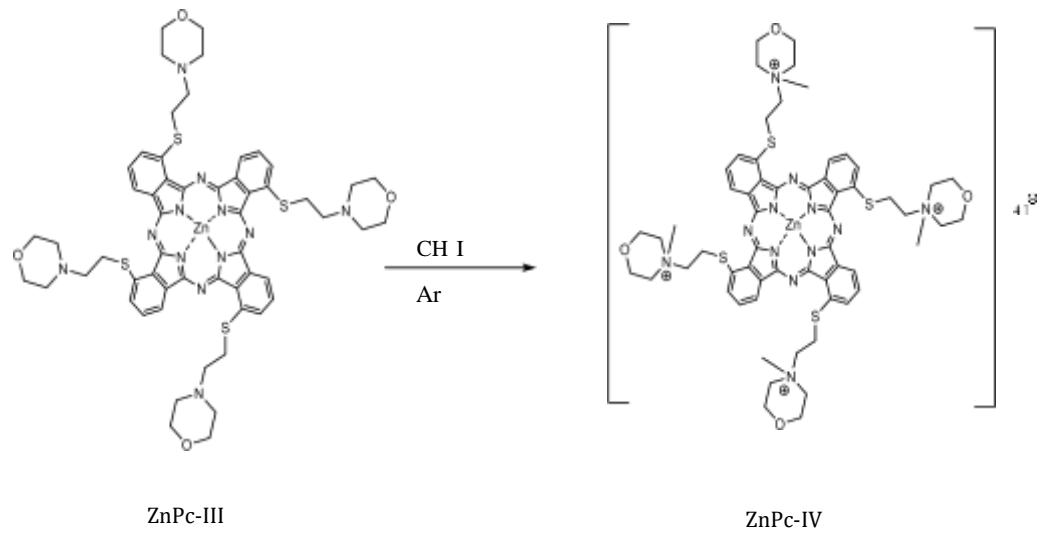


0
41

Şekil 2.15: Periferel bileşiklerin sentez şeması.



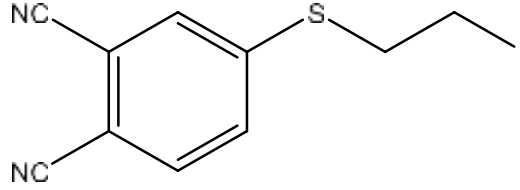
n-pentanol | $\text{Ar, 155}^\circ\text{C}$
 Kuru DBU



Şekil 2.16: Non-Periferal bileşiklerin sentez şeması.

3. BULGULAR

3.1 4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.1: 1 numaralı bileşiğin yapısı.

2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiğinin sodyum iyodür ile kuru aseton içindeki reaksiyonu sonucu oluşan 4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1) bileşiğine ait FT-IR spektrumunda 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiğindeki 1340 cm^{-1} 'deki mezitil grubuna ait ($-\text{S}=\text{O}$) pikin kaybolması ve aynı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumunda $\delta=3.07$ ppm'de mezitil grubundaki singlet $-\text{CH}_3$ pikinin kaybolması yapıyı desteklemektedir. Kütle spektrumunda görülen 337.59 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ değeri önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

FT-IR(ν, cm^{-1}): 3097, 3069, 3019 (Ar, $-\text{CH}$), 2963, 2933 ($-\text{CH}$), 2235($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1482, 1069, 835.

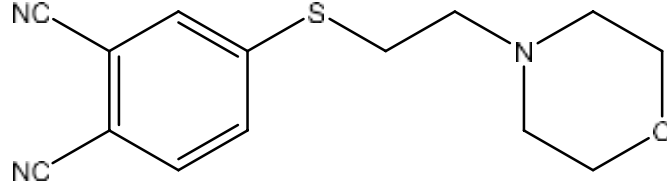
MS (ESI) m/z: 337.59 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.10 (s, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.80, 7.77 (d, 1H, Ar-H), 3.63 (t, 2H, S- CH_2), 3.43 (t, 2H, I- CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 145.13, 134.30, 131.26, 115.78, 110.77 (Ar-C), 116.49, 116.07 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 33.76 (S- CH_2), 3.65 (I- CH_2).

3.2 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) Bileşiğinin

Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.2: 2 numaralı bileşiğin yapısı.

4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril (1) bileşiğine morfolin bileşiğinin takılmasıyla oluşan 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) bileşiğine ait FT-IR spektrumunda alifatik –CH gruplarına karşılık gelen 2961-2828 cm^{-1} aralığındaki piklerin sayısının artması morfolin grubundan kaynaklanmaktadır.

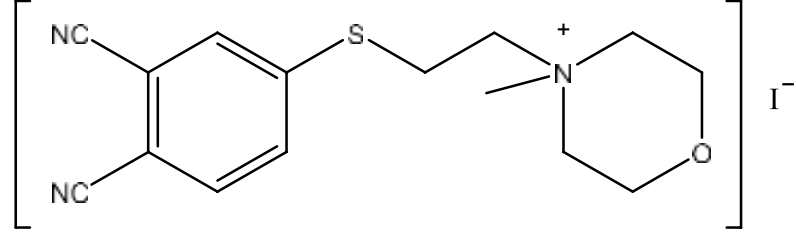
FT-IR (ν , cm^{-1}): 3104, 3042 (Ar, C–H), 2961, 2922, 2865, 2828 (Al, C–H), 2229 (–C \equiv N), 1702, 1474, 1116.

MS (ESI) m/z: 254.17 [M–H₂O–H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (s, 1H, Ar–H), 7.67 (d, 1H, Ar–H), 7.63 (Ar–H), 3.71 (O–CH₂), 3.17 (S–CH₂), 2.74, 2.51 (N–CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 145.60, 133.68, 125.31, 116.66, 112.23 (Ar–C), 115.59 (–C \equiv N), 60.97 (O–CH₂), 53.63 (N–CH₂), 30.05 (S–CH₂).

3.3 4-(2-((3,4 disiyanojenil) tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (3) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.3: 3 numaralı bileşimin yapısı.

4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) bileşiminin kloroform içerisinde ve argon atmosferinde iyodometan ile karıştırılması sonucu oluşan 4-(2-((3,4 disiyanojenil) tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yum iyodür (3) bileşimine ait kütle spektrumunda gözlenen 288.28 [M-I]⁺ değeri önerilen yapıyı desteklemektedir.

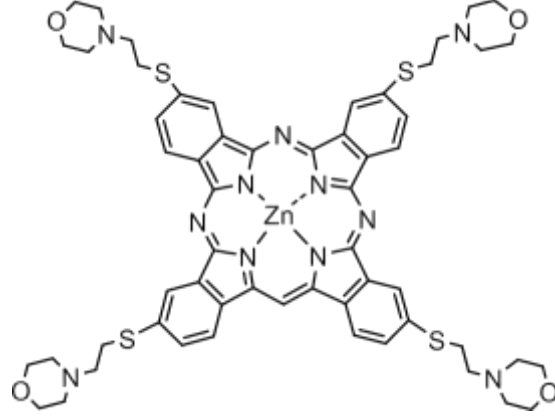
FT-IR (ν, cm⁻¹): 2944, 2856, 2231(-C≡N), 1581, 1438, 1115, 848, 634, 522, 425.

MS (ESI) m/z: 288.28[M-I]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.15 (s, 1H, Ar-H), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 3.93 (s, 4H, O-CH₂), 3.71-3.66 (d, 6H, ⁺N-CH₂), 3.50 (s, 3H, ⁺N-CH₃), 3.26 (S-CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 144.31, 134.39, 131.84, 131.35, 111.21(Ar-C) 116.41, 115.86 (-C≡N), 62.00, 60.22 (O-CH₂), 59.49 (N-CH₂), 46.58 (S-CH₂), 23.21(-CH₃).

3.4 ZnPc-I Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.4: ZnPc-I bileşiminin yapısı.

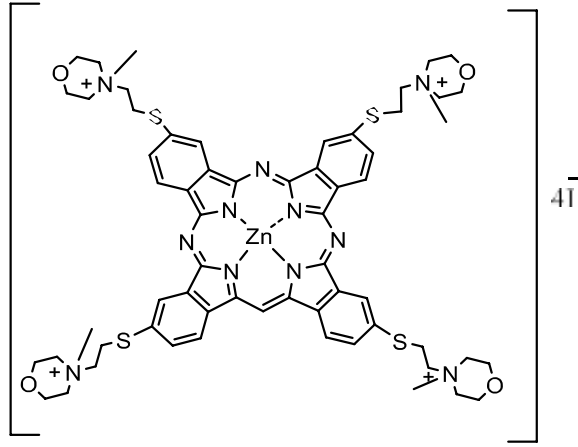
4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) bileşiminin kuru n-pentanol içinde DBU varlığında siklotetramerizasyonu sonucu oluşan ZnPc-I bileşimine ait FT-IR spektrumunda, 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (2) bileşiminde 2229 cm^{-1} 'de gözlenen $\text{-C}\equiv\text{N}$ grubuna ait pikin kaybolması ve ftalosiyenin halkasına ait 1646 cm^{-1} 'deki $\text{-C}=\text{N}$ grubuna ait pikin oluşması önerilen yapıyı desteklemektedir. Kütle spektrumunda gözlenen 1157.58 [M]^+ piki önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3061, 3000 (Ar, -CH), 2925, 2854 (-CH), 1646 ($\text{-C}=\text{N}$).

MS (ESI) m/z : 1157.58 $[\text{M}]^+$

UV-vis. λ_{max} ($\log \epsilon$): 692 (5.17), 623.50 (4.44), 361 (4.77) (CHCl_3 'te).

3.5 ZnPc-II Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.5: ZnPc-II bileşiminin yapısı.

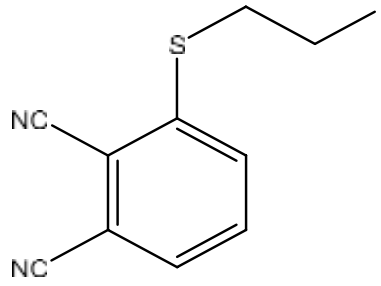
ZnPc-I bileşiminin kloroform içerisinde ve argon atmosferinde iyodometan ile karıştırılması sonucu oluşan ZnPc-II bileşiminin suda çözünebilmesi ve kütle spektrumunda 1706.27 [M-H₂O]⁺ pikinin görülmesi yapıyı desteklemektedir.

FT-IR (ν, cm⁻¹): 3414, 2947, 2871(C-H), 1703, 1567, 1469, 1104, 894, 741.

MS (ESI) m/z: 1706.27 [M-H₂O]⁺

UV-vis. λ_{max} (log ε): 643.50 (4.75), 346 (4.70), 291(4.51) (H₂O'da); 692 (4.51), 626.5 (3.68), 371 (3.95) (DMSO'da).

3.6 3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril(6) Bileşğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.6: 6 numaralı bileşğinin yapısı.

2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşğinin sodyum iyodür ile kuru aseton içindeki reaksiyonu sonucu oluşan 3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril(6) bileşğine ait FT-IR spektrumunda 1350 cm^{-1} deki mezitil grubuna ait ($-\text{S}=\text{O}$) pikinin kaybolması yapıyı desteklemektedir. 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşğinin ^1H NMR spektrumunda $\delta=3.05$ ppm'de singlet ($-\text{S}=\text{CH}_3$) pikinin kaybolması önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

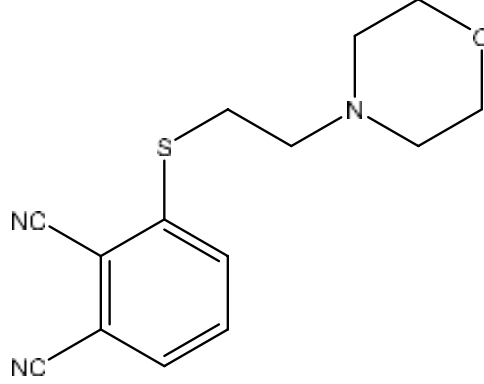
FT-IR(v,cm⁻¹): 3077, 3027 (Ar, $-\text{CH}$) 2960, 2923, 2853 ($-\text{CH}$), 2229 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 567.

MS (ESI) m/z: 267.75 $[\text{M}-2\text{Na}]^+$, 313.74 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.98 (t, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 2H, Ar-H), 3.65 (t, 2H, S-CH₂), 3.38 (t, 2H, I-CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.83, 134.51, 133.30, 131.58, 114.80, 114.54 (Ar-C) 116.67, 116.21 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 35.22 (S-CH₂), 3.44 (I-CH₂).

3.7 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (7) Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.7: 7 numaralı bileşimin yapısı.

3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril(6) bileşimine morfolin bileşiminin takılmasıyla oluşan 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril(7) bileşimine ait kütle spektrumunda gözlenen 274.08 [M+H]⁺ piki ve FT-IR spektrumunda morfolin grubundan kaynaklanan alifatik –CH gruplarına karşılık gelen 2953-2822 cm⁻¹ aralığındaki pik sayısının artışı önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

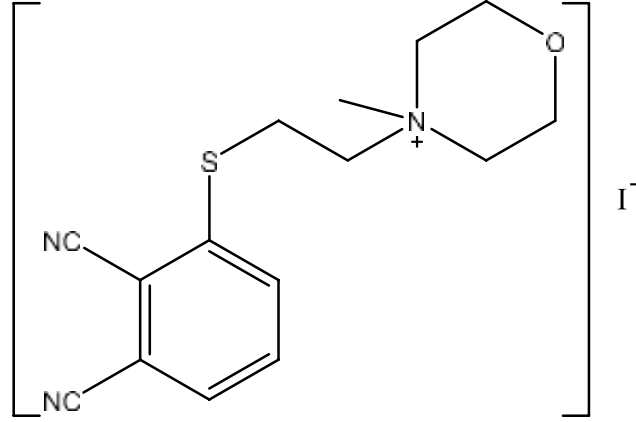
FT-IR (ν, cm⁻¹): 3083, 3064, 3011 (Ar–CH), 2953, 2858, 2822 (–CH), 2232 (–C≡N), 1674, 1568, 1454, 1119, 797, 552.

MS (ESI) m/z: 274.08[M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (t, 1H, Ar–H), 7.59 (t, 2H, Ar–H), 3.69, 3.20 (t, 2H, S–CH₂), 2.71, 2.49 (N–CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 137.99, 130.61, 122.32, 116.40, 113.90(Ar–CH), 115.05(–C≡N), 87.65 (O–CH₂), 83.99, 82.92 (N–CH₂), 75.66 (S–CH₂).

3.8 4-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yumiyodür(8) Bileşiğinin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.8: 8 numaralı bileşiğın yapısı.

3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril bileşiğinin argon atmosferinde ve kloroform içerisinde iyodometan ile karıştırılması sonucu oluşan 4-(2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil)-4-metilmorfolin-4-yumiyodür(8) bileşiğinin suda çözünebilir olması ve kütle spektrumunda 288.28 [M-I]⁺ pikinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.

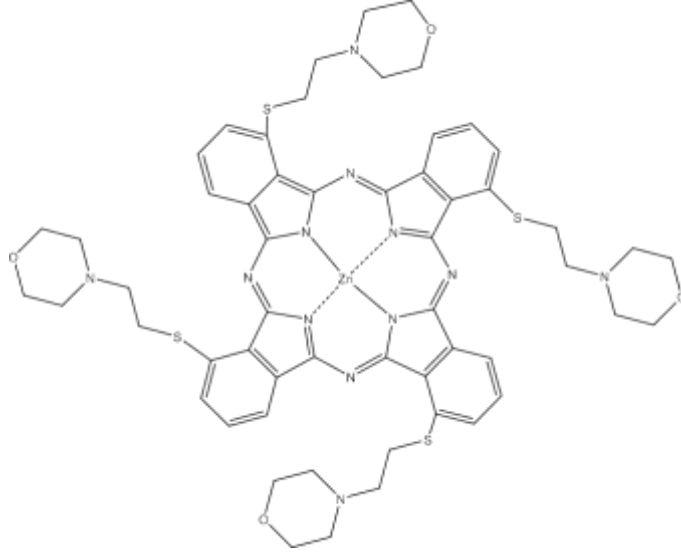
FT-IR (v, cm⁻¹): 3037 (Ar-CH), 2976, 2901 (-CH), 2228 (-C≡N), 1568, 1455, 1118, 793, 632, 513, 436.

MS (ESI) m/z: 288.28[M-I]⁺, 187.07 [M-I-C₅H₁₁NO]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.08– 8.06 (d, 1H, Ar-H), 8.02–8.00 (d, 1H, Ar-H), 7.93–7.89 (t, 1H, Ar-H), 3.91 (s, 4H, O-CH₂), 3.72 (s, 6H, ⁺N-CH₂), 3.48 (s, 3H, ⁺N-CH₂), 3.24 (s, 2H, S-CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142.05, 134.75, 133.47, 131.93, 116.65, 114.77 (Ar-CH) 115.82 (-C≡N), 60.20 (O-CH₂), 59.51 (⁺N-CH₂), 46.60 (S-CH₂), 24.63 (-CH₃).

3.9 ZnPc-III Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.9: ZnPc-III bileşiminin yapısı.

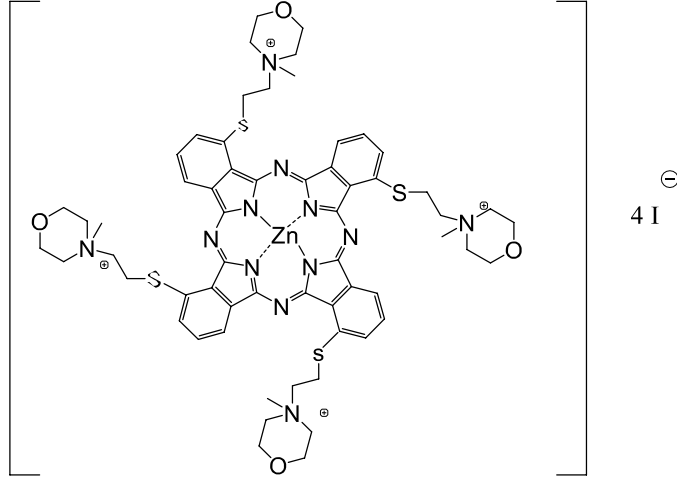
3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril (7) bileşiminin kuru n-pentanol ve DBU varlığında argon atmosferinde gerçekleşen reaksiyonu sonucu oluşan ZnPc-III bileşimine ait FT-IR spektrumunda, 7'olu ftalonitril bileşiminde 2232 cm^{-1} 'de gözlenen $\text{-C}\equiv\text{N}$ grubuna ait pikin kaybolması ve ftalosiyanın halkasına ait 1646 cm^{-1} 'deki -C=N grubuna ait pikin oluşması yapıyı desteklemektedir. ZnPc-III bileşiminin kütle spektrumunda 1157.280 [M]^+ pikin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

FT-IR(ν, cm^{-1}): 3060 (Ar-CH), 2924, 2852, 2804 (-CH), 1646, 1591, 1443, 1311, 1303, 1103, 741.

MS (ESI) m/z: 1157.280 $[\text{M}]^+$.

UV-vis. λ_{max} ($\log \epsilon$): 709(5.11), 638 (4.41), 336 (4.65) (CHCl_3 'te).

3.10 ZnPc-IV Bileşiminin Veri ve Karakterizasyonu



Şekil 3.10: ZnPc-IV bileşiminin yapısı.

ZnPc-III bileşiminin argon atmosferinde kloroform içinde iyodometan ile 7 gün boyunca karıştırılması sonucu oluşan ZnPc-IV bileşiminin suda çözünebilir olması yapıyı desteklemektedir.

FT-IR (v,cm⁻¹): 3424, 3005(Ar, -CH) , 2932, 2870, 2623, 2561, 1719(-CH), 1626 (C=N), 1566, 1470, 1386, 1314, 1103, 894, 741.

MS (ESI) m/z: 1322.273[M+2H+4(C₅H₁₁NO)]⁺

UV-vis. λ_{max} (log ε): 693 (4.53), 653.50 (4.57), 329.50 (4.5) (H₂O'da); 711 (4.73), 640.5 (4.02), 335.5 (4.14) (DMSO'da).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek lisans tezi kapsamında hedeflenen, 10 tanesi özgün toplam 14 bileşik sentezlenmiş olup yapıları FT-IR, kütle spektrometresi, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrometresi ve UV-vis spektrofotometresi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmalarımıza ilk olarak 2-((3,4-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat ve 2-((2,3-disiyanofenil)tiyo)etil metansülfonat bileşiklerinin NaI ile reaksiyona sokularak iyotlu ftalonitril bileşikleri olan 4-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril ve 3-((2-iyodoetil)tiyo)ftalonitril bileşiklerinin elde edilmesiyle başlanmıştır. Periferik ve non-periferik iyotlu ftalonitril bileşiklerinin DMF varlığında morfolin ile reaksiyona sokulması ile 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril ve 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril bileşikleri elde edilmiştir. Periferik ve non-periferik morfolinli ftalonitril bileşikleri iyodometan varlığında suda çözünebilir hale getirilmiştir. 4-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril ve 3-((2-morfolinoetil)tiyo)ftalonitril bileşiklerinin çinko asetat, DBU ve pentanol varlığında reaksiyona sokulmasıyla periferik ve non-periferik konumlarda yeni çinko ftalosiyanimler elde edilmiştir. Morfolin grupları taşıyan periferik ve non-periferik ftalonitril ve çinko (II) ftalosiyanim bileşikleri iyodometan bileşiği ile kuaternize edilerek suda çözünebilir bileşikler elde edilmiştir.

Ftalosiyanimlerin spektral özellikleri, 18 elektronlu aromatik siklik konjuge π -elektron sisteminden kaynaklanmaktadır. Ftalosiyanimlerin UV-vis spektrumlarında Q-bandı (600-700) ve Soret (B) (320-370 nm) bandı olarak tanımlanan iki absorpsiyon bölgesi bulunmaktadır. Q bandı, ftalosiyanim bileşiklerinin metalli/metalsiz olduklarının anlaşılmasını sağlar.

Tez kapsamında sentezlenen periferik-nonperiferik morfolinli çinko ftalosiyanim ve suda çözünebilir periferik-nonperiferik morfolinli çinko ftalosiyanimlerin UV-vis spektrumları değerlendirildiğinde, dört bileşikte de Q bandında tek bir pikin gözlenmesi metalli ftalosiyanimlerin sentezlendiğini ispatlamıştır. Periferik süstitüe ftalosiyanim ve non periferik süstitüe ftalosiyanim bileşiklerinin 10^{-5} M kloroform içerisinde alınan UV-vis analizinde, periferik süstitüe ftalosiyanim (ZnPc-I) için için $\lambda_{max.} = 692$ nm iken, non-periferik süstitüe ftalosiyanim (ZnPc-III) için $\lambda_{max.} = 710$ nm olarak ölçülmüştür. Buna bağlı olarak konumların absorpsiyona etkisi açıkça görülmektedir. Fotoduyarlayıcı olarak

absorpsiyonu kırmızıya kaymış, suda çözünebilir, agregasyon yatkınlıkları ciddi olarak engellemiş türlerin PDT uygulamalarında önemli olması beklenir. Fotodinamik terapi uygulamaları için fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılacak ftalosiyaninler tasarlanırken öncelikle yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olması ve uzun dalga boylarında absorpsiyon yapabilmesi gerektiği düşünülmelidir. Aynı zamanda kanserli hücreler için seçici, agregasyonu engellenmiş ve suda çözünebilir ftalosiyaninler olmalıdır. Fotoduyarlaştırıcı olarak önerilen ftalosiyanin bileşiğinin Q bandının uzun dalga boyuna kayması ve yakın-IR bölgeye ulaşması, dokuya daha derinden etki etmesi bakımından önem arz etmektedir. Sentezlediğimiz non-periferale süstitüe çinko ftalosiyanin bileşikleride daha uzun dalga boyunda absorpsiyon yapmaktadırlar.

Suda çözünebilen periferale süstitüe ftalosiyanin (ZnPc-II) ve suda çözünebilen non-periferale süstitüe ftalosiyanin (ZnPc-IV) bileşiklerinin 10^{-5} M suda alınan UV-vis analizindeki λ_{max} değerleri sırasıyla 643 ve 653 nm olarak, 10^{-5} M DMSO'da alınan UV-vis değerleri sırasıyla 689 ve 710 nm olarak ölçülmüştür. Bileşiklerin su ve DMSO içerisindeki spektrumları karşılaştırıldığında, sudaki gözlemlenen piklerin daha yayvan olması, bileşiklerin suda agregasyon eğilimi göstermelerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bileşiklerin UV-vis spektrumunda çözücünün etkisi açıkça görülmektedir. Çözücü etkisiyle bileşiklerin sudaki absorpsiyonun daha küçük dalga boyuna yani maviye kaydığı görülmektedir.

Morfolin, fizikokimyasal, biyolojik ve metabolik özelliklerinin yanı sıra kolay sentez yolları nedeniyle tıbbi kimya alanında sıklıkla kullanılır. Morfolin halkası, uygun şekilde süstitüe edildiğinde antikanser, anti-inflamatuar, antioksidan aktiviteler ve fotodinamik tedavi gibi birçok alanda kullanılabilir. Bu çalışmalardan bazıları özetlenecek olursa; Zhu ve arkadaşlarının 2006 yılında gerçekleştirdiği çalışmada aksiyal konumlarında 2-etoksi morfolin ve 2-etoksi N-metil morfolin (dikasyonik) grupları taşıyan Silisyum ftalosiyanin bileşikleride sentezlenmiş ve in-vitro fotodinamik aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin sığır serum albümin, insan serum albümin ve transferrin proteinlerine bağlanmaları araştırıldığında dikasyonik bileşiğin kasyonik olmayan bileşikten daha etkin bir şekilde bağlandığı ve B16 melanom tümör hücrelerine karşı yüksek bir fotodinamik aktivite (IC_{50} 0.30 μ M) sergilediği gözlenmiştir. Bıyıklıoğlu tarafından 2015 yılında

yayımlanan çalışmasında aksiyal pozisyonlarında dentritik morfolin grupları taşıyan silisyum ftalosiyanın, subftalosiyanın ve onların katyonik türevleri hazırlayarak elektrokimyasal özellikleri ile DNA/BSA etkileşimlerini incelenmiştir. Bu çalışmalarda aksiyal konumda morfolin-disübstitüe silikon ftalosiyanınların daha iyi antifungal fotodinamik aktivite ve DNA/BSA etkileşimi sergilediği belirtilmiştir (Bıyıklıoğlu, 2015). 2015 yılında Kucinska ve grubu tarafından morfolinoetanol grupları süstitüeli simetrik ve asimetric ftalosiyanınler sentezlenmiştir. Bu ftalosiyanınlerin oksijen kuantum verimlerinin ölçümlerinde yüksek verimler rapor edilmiştir. Sitotoksik uygulamalar sonucunda, tümör hücrelerinin tedavisi için iyi sonuçlar ortaya çıkmış, çinko ftalosiyanınlerin konsantrasyonunun sağlıklı hücrelerde oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (Kucinska ve diğ. 2015). 2017 yılında Barut ve arkadaşları, periferal pozisyonda 3-morfolinofenol grupları taşıyan tetra süstitüe çinko ftalosiyanın bileşiği ile suda çözünür türevini sentezleyerek, DNA/BSA bağlanma, DNA fotoparçalanma ve topoizomeraz-I etkileşmesi incelenmiştir. Farklı çözücü ortamlarında, farklı konsantrasyonlarda singlet oksijen üretimine bağlı fotodinamik etki ile DNA yıkımında kuaternize ftalosiyanın bileşiğinin etkili olduğu bulunmuştur (Barut ve diğ. 2017). Mrugalska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çinko (II) veya magnezyum (II) iyonu bulunan üç adet 2-(morfolin-4-il)etoksi süstitüe ftalosiyanın sentezlenmiş lipozomlara dahil edilmiştir. Oral kanser hücre hatlarına karşı fotodinamik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elektron veren 2-(morfolin-4-il)etoksi gruplarının periferik olmayan pozisyonlara girmesi, ftalosiyanınlerin fizikokimyasal ve optik özelliklerini önemli ölçüde etkilemiş ve süstitüent sayısının artması hidrofiliğinin artmasına, toplanma eğiliminin azalmasına ve ftalosiyanın Q bandının spektrumun kırmızı bölgesine doğru daha büyük bir kaymasına yol açmıştır (Mrugalska ve diğ. 2018). Khezami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 3-(morfolinometil)fenil grupları taşıyan iki yeni tetra- veya okta-ikameli çinko(II) ftalosiyanın sentezlenmiş ve suda çözünebilir hale getirilmiştir. Yeni ftalosiyanınlerin floresan kuantum verimi değerleri standart çinko(II) ftalosiyanın ile karşılaştırıldığında, 3-(morfolinometil)fenil gruplarının ftalosiyanın halkasına bağlanmasıyla floresan kuantum veriminin arttığı görülmüştür. Ftalosiyanın çerçevesine 3-(morfolinometil)fenil gruplarının eklenmesinden sonra çalışılan ftalosiyanınler için artan stabilite gözlenmiştir (Khezami ve diğ. 2020). Burat ve Karaoğlu heksiltiyo ftalonitril ve etoksi morfolin taşıyan ftalonitril bileşikleri ile asimetric çinko ftalosiyanın (AB₃) bileşiği sentezleyerek fotofiziksel özelliklerini

araştırmışlardır. Biyolojik aktivitesi yüksek olan morfolin grupları ile Q bandı absorpsiyonunu yakın IR bölgeye kaydırabilen heksiltiyolo gruplarındaki kükürt atomunun kombinasyonu ile floresans kuantum verimi ve floresan ömrünün sübtitüe ftalosiyanın ve okta heksiltiyolo sübtitüe çinko ftalosiyanın bileşiklerinden daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (Burat ve Karaoğlu, 2021). Tüm bu çalışmalar morfolin grupları ile sübtitüe olmuş ftalosiyanın bileşiğinin biyolojik aktivitesinin olumlu yönde etkilendiğini göstermiştir.

Tez kapsamında sentezlenen periferik ve non periferik suda çözünebilir yeni çinko ftalosiyanınların, sübtitüe edilmesinde morfolin gruplarının tercih edilmesinin sebebi morfolin gruplarının antikanser, anti-inflamatuar, antioksidan aktiviteler ve fotodinamik tedavi gibi birçok alanda kullanılabilen bileşikler olmasıdır. Morfolinin yapısındaki azot ucu, kuaternize olabilmektedir. Bileşiklerinin suda çözünebilir olması ve yüksek dalga boylarında absorpsiyon yapabilmeleri kanser tedavilerinde uygulanan fotodinamik terapi yöntemi için fotoduyarlaştırıcı ajan olma potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca ftalosiyanınların morfolin grupları taşıması antikanser çalışmaları için de heyecan uyandırmaktadır.

İleriki çalışmalarda sentezlenen ftalonitril ve ftalosiyanın bileşiklerinin, in-vivo ve in-vitro deneylerinin yapılması planlanmaktadır. Suda çözünebilir ftalosiyanınlar ve ftalonitrillerin karşılaştırılması ve anti-kanser çalışmalarına devam edilecektir.

5. KAYNAKLAR

Ağar, E., "Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri[online] Ders Notları" OMÜ-Akademik Veri Yönetim Sistemi, <https://avys.omu.edu.tr/stroge/app/public/erbagar/139656/ftalosiyanın3.pdf> (2019).

Ağar, E., "Ftalosiyanınların Spektral Özellikleri Ve Karakterizasyonu Ders Notları." OMÜ-Akademik Veri Yönetim Sistemi, <https://avys.omu.edu.tr/stroge/app/public/erbagar/139656/ftalosiyanın57.pdf> (2019).

Akkaya, P.D., "Fotodinamik Terapi [online]", (29 Aralık 2016), <https://www.herkesebilimteknoloji.com/haberler/saglik/fotodinamik-terapi#:~:text=Fotodinamik%20terapinin%20ge%C3%A7mi%C5%9Fi%3A%20Fotodinamik%20terapi,ancak%20tuhaf%20bir%20durum%20vard%C4%B1.> (2016).

Akkurt, B., Koca, A., "Synthesis, İn Situ Spectroelectrochemistry And İn Situ Electrocolorimetry Of Electrochromic Octakis (Chloroethylsulfanyl) Phthalocyaninatomanganese (iii) Chloride.", *New Journal of Chemistry*, 2248-2254, (2009).

Akpe, V. B., "Photophysical and Photochemical Parameters of Octakis (Benzylthio)Phthalocyaninato Zinc Aluminium and tin: Red Shiftindex Concept in Solvent Effect on the Ground State Absorption of Zinc Phthalocyanine Derivatives.", *Journal of Molecular Structure*, (984), 1-14, (2010).

Alzeibak, R., Sakharnova, T., Shilyagina, N. Y., "Targeting İmmunogenic Cancer Cell Death By Photodynamic Therapy: Past, Present And Future.", *Journal for Immuno Therapy of Cancer* (9), (2021).

Armağan, G., Usluoğlu, A., Bilgiçli, A. T., Tosun, B., Arabacı, G., Yaraşır, M. N., "The Use Of Water-Soluble Phthalocyanines As Textile Dyes İn Nylon/Elastane Fabric: Fastness And Antibacterial Effectiveness.", *Turkish Journal of Chemistry*, 44(4): 923–931, (2020).

Balcı, M. "Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi", Ankara: *ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık*, (2007).

Baret, B. A., "Phthalocyanine as a Co-Ordinating Group A General Investigation of The Metallic Derivatives.", *J. Am. Soc.*, 1719-1736, (1936).

Barut, B., Demirbaş, Ü., Özel, A., Kantekin, H., "Novel water soluble morpholine substituted Zn(II) phthalocyanine:Synthesis, characterization, DNA/BSA binding, DNA photocleavageand topoisomerase I inhibition.", *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 499–508, (2017).

Baygu, Y., "Fotodinamik Terapi ve Yakın IR Uygulamaları için Kalkojen Donörlü Yeni Ftalosiyanınların Sentezi ve Karakterizasyonu." Doktora Tezi, *Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, (2019).

Beşergil, B., "Enstrümantal Analiz. Kütle Spektrometresi[online]" http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_701.html (2018).

Bıyıklıoğlu, Z., "Electrochemical And Aggregation Properties Of Newly Synthesized Dendritic Axially Morpholine-Disubstituted Silicon Phthalocyanine, Mono-Substituted Subphthalocyanine And Their Quaternized Derivatives", *Inorganic Chemistry Communications*, 55, 60–64, (2015).

Bian, Y., Chen, J., Xu, S., Zhou, Y., Zhu, L., Xiang, Y., Xia, D., "The Effect Of A Hydrogen Bond On The Supramolecular Self-Aggregation Mode And The Extent Of Metal-Free Benzoxazole-Substituted Phthalocyanines." *New J. Ch.*,7, (2015).

Bolelli, K., "Kütle Spektroskopisi." *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, (2016).

Braun, A., Tcherniac, J. "Über Die Produkte Der Einwirkung Von Acetanhydrid.", *Chem. Ber.*, 2709-2714, (1907).

Burat, A., Koca, A., Lewtak, J. P., Gryko, D. T. "Synthesis, Physicochemical Properties And Electrochemistry Of Morpholine-Substituted Phthalocyanines.", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 605-614, (2010).

Burat, A. K. , Karaoğlu, H. P. "Photophysical Properties Of A Newly Synthesized Unsymmetrically Substituted Zinc Phthalocyanine.", *JOTCSA: Journal of the Turkish Chemical Society*, 8(2), 623-632, (2021).

C.Nene, L., Managa, M., Nyokong, T., "Photo-Physicochemical Properties And In Vitro Photodynamic Therapy Activity Of Morpholine-Substituted Zinc(II)-Phthalocyanines II-II Stacked On Biotinylated Graphene Quantum Dots." *Dyes and Pigments*, 488-498, (2019).

Cankardaş, A., "Klik Reaksiyonu ile Bağlanmış Morfolin Grupları Taşıyan Suda Çözünebilir Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması." Yüksek Lisans Tezi, *Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 45, (2022).

Castano, A., Demidova, T., "Mechanisms In Photodynamic Therapy: Part One-Photosensitizers, Photochemistry And Cellular Localization.", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 279-293, (2004).

Çerlek, H., " Farklı Süstitüentler İçeren Kurşun Ftalosiyanınlar." Yüksek Lisans Tezi *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, (2005).

Diesbach, D.H, Weid, E.D., "Quelques Sels Complexes Des Odinitriles Avec Le Cuivre Et La Pyridine. ", *Helvetica Chimica Acta*, 10(1), (1927).

Deda, D. K., Araki, K., "Nanotechnology, Light And Chemical Action: An Effective Combination To Kill Cancer Cells.", *J. Braz. Chem. Soc.*, 26, 2448-2470, (2015).

Demircioğlu, P. K., "Fotodinamik Terapide Fotoduyarlaştırıcı Olarak Kullanılabilecek Yeni Ftalosiyanınların Hazırlanması Ve Uygulama alışmaları.", Yüksek Lisans tezi, *Tarsus Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*, (2022).

Długaszewska, J., Szczolko, W., Koczorowski, T., " Antimicrobial And Anticancer Photodynamic Activity Of A Phthalocyanine Photosensitizer With N-Methyl Morpholiniumethoxy Substituents İn Non Peripheral Positions.", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 67-79, (2017).

Enstrümantal Analiz Yöntemleri[online] Ankara Üniversitesi:
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/51384/mod_resource/content/0/UV%20Spektroskopisi.

Erbahar, D., Gümüş, G., Musluoğlu, E., Pamir, Ö., Ahsen, V., Gürol, İ., Harbeck, M., "Polyalkoxy Substituted Phthalocyanines Sensitive To Phenolic Compounds İn Water." *Sensors and Actuators B: Chemical*, 277-282, (2016).

Freas, R., Campana, J., "Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry of Phthalocyanines.", *Inorganic Chemistry*, 4654-4658, (1984).

Gorduk, S., "Highly Soluble HOPEMP-Functionalized Phthalocyanines For Photodynamic Activity: Photophysical, Photochemical And Aggregation Properties.", *Journal of Molecular Structure*, 1217(128478), (2020).

Gounden, D., Nombona, N., Zyl, W. E., "Recent Advances İn Phthalocyanines For Chemical Sensor, Non-Linear Optics (NLO) And Energy Storage Applications.", *Coordination Chemistry Reviews*, 420 (213359),14-15, (2020).

Gök, Y., Gök, H.Z., "Effect Of Substituent Patterns On The Aggregation And Photophysical Properties Of Novel C2-Symmetric Diol-Based Peripherally And Non-Peripherally Zinc Phthalocyanines.", *Journal of Molecular Structure*, 1206, 127717, (2020).

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

Gül, A., "Makrosiklik Bileşikler Kimyası[online]" silo.tips:
<https://silo.tips/download/makrosiklik-bileikler-kimyas-prof-dr-ahmet-gl-makrosikl-blekler> (2003).

Günaydın, G., Ayan, S., "Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches." *Sec. Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9, (2021).

Güneri, N., "Periferal Ve Non Periferal Konumlarda Trimetil Sitrata Süstitüentini Bulunduran Metalli Ftalosiyanın Bileşiklerinin Sentezi.", Yüksek Lisans Tezi, *Kırklareli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, (2020).

Günsel, A., Bilgiçli, A., Barut, B., Taslimi, P., Biyiklioglu, Z., Yarasir, N. M., "Synthesis Of Water Soluble Tetra-Substituted Phthalocyanines: Investigation Of DNA Cleavage, Cytotoxic Effects And Metabolic Enzymes İnhibition.", *Journal of Molecular Structure*, 1214 , 128210, (2020).

Gürsoy, S., "Yeni Sübsitiüe Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi.", Doktora Tezi , *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 13-15, (1999).

Horiba,S., "What is the singlet oxygen?[online]"

<https://www.horiba.com/sgp/scientific/technologies/fluorescence-spectroscopy/what-is-singlet-oxygen/>

Hu, L., Han, H., Xu , Z., Şarkı, K., Wang, F., "Synthesis, Photophysical, And Photochemical Properties Of Functional Molecules Based On A Novel Zinc(II) Phthalocyanine-1,8-Naphthalimide Skeleton", *Journal of Molecular Structure*, 1291, 136007, (2023).

Huang, B., Wen, J., Yu, H., Xu, L., Wu, H., Chen, K., "Polyelectrolyte Wrapped Methylation Morpholine-Phthalocyanine @ Gold Nanorod For Synergistic Photodynamic Therapy And Photothermal Therapy Photodegradation Of DNA", *Journal of Molecular Structure*, 1256, 132510, (2022).

İlgün, C., "Yeni Ftalosiyenin Bileşiklerinin Sentezi Ve Okta Karboksilik Asid Sübsitiüe Ftalosiyeninlerin Fotovoltaik Özelliklerinin İncelenmesi.", Doktora Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*, (2021).

Isago, H., Kagaya, Y., Nakajima, S., "Spectral Properties of Nonaggregative Antimony(V) Phthalocyanine and Its Film as a Novel Near Infrared Absorber.", *Chemistry Letters* (32), 112-113, (2003).

Jing, C., Wang, R., Ou, H., Li, A., An, Y., Guo, S., Shi, L., "Axial Modification İnhibited H-Aggregation Of Phthalocyanine İn Polymeric Micelles For Enhanced PDT Efficacy.", *Chemical Communications*,32, 1-3, (2018).

Kantar, C., "Fenol ve Türevlerini İçeren Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi.", Yüksek Lisans Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye*, (2004).

Khezami, K., Harmandar, K., Bağda, E., Şahin, G., Karakodak, N., Jamoussi, B., Durmuş, M., "The New Water Soluble Zinc(II) Phthalocyanines Substituted With Morpholine Groups- Synthesis And Optical Properties", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 401,112736, (2020).

Koray, A., Ahsen, V., "Preparation of a Novel, Soluble Copper Phthalocyanine with Crown Ether Moieties. " *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*,12, 932-933, (1986).

Kourounakis, D. X., Xanthopoulos D., 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, (2019).

Kucinska, M., Mrugalska,P., Szczolko,W., Sobotta,L., "Phthalocyanine Derivatives Possessing 2-(Morpholin-4-yl)ethoxy Groups As Potential Agents for Photodynamic Therapy.", *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(5), 2241, (2015).

Kumari, A., Singhb, R.K., "Morpholine As Ubiquitous Pharmacophore In Medicinal Chemistry: Deep Insight Into The Structure-Activity Relationship (SAR).", *Bioorganic Chemistry*, 96;103578, (2020).

Kutlubay, Z., Pehlivan, Ö., Engin, B., "Fotodinamik Tedavi.", *Dermatoz*, 2(4), 391-404, (2011).

Kwiatkowskia, S., Knap, B., Przystupski, D., "Photodynamic Therapy – Mechanisms, Photosensitizers And Combinations.", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1098-1107, (2018).

Leznoff, C., Lever, A. *Phthalocyanines Properties and Application*,. VCH, 3, 139 - 289, (1989).

Leznoff, C., Lever, A. *Phthalocyanines Properties and Applications*, VCH,4, (1996).

Li, X., Park, E.Y., Kang, Y., Kwon, N., Yang, M., Lee, S., "Supramolecular Phthalocyanine Assemblies for Improved Photoacoustic Imaging and Photothermal Therapy.", *Angewandte Chemie*, 59(22), 8630-8634, (2020).

Li-Ying, C., "Synthesis, Crystal Structure And Characterization Of A New Zinc Phthalocyanine Complex.", *Journal of Molecular Structure*, 827(1-3), 149, (2007).

Liu,Y., Cao, Z., Wei,G, "Effects of Photodynamic Therapy Using Red LED-light Combined with Hypocrellin B on Apoptotic Signaling in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma A431 cells", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*,103683, (2023).

Maharjan, S., Bhattarai, H., "Singlet Oxygen, Photodynamic Therapy, and Mechanisms of Cancer Cell Death.", *Journal of Oncology*, (2022).

Mfouo, I.S., Dias, L.D., Inada, N.M., Kurachi, C., "Features Of Third Generation Photosensitizers Used In Anticancer Photodynamic Therapy: Review.", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 34, 102091, (2021).

Morales, J., Pawle, R., Akkılıç, N., "DNA-Based Photoacoustic Nanosensor for Interferon Gamma Detection.", *ACS Sensors*, 1313-1322, (2019).

Mrugalska, P.S., Szczolko,W., Gierlich, P., Konopka, K., Goslinski , T., Mielcarek, J., Düzgüneş, N., "Physicochemical Properties Of Liposome-Incorporated 2-(Morpholin-4-Yl)Ethoxy Phthalocyanines And Their Photodynamic Activity Against Oral Cancer Cells", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 353, 445-457, (2018).

- Nemykina, N., Lukyanets, A., "Synthesis Of Substituted Phthalocyanines.", *Arkivoc*,(1), 137, (2010).
- Oral, İ., "Kalkon Tabanlı Metalli Ftalosiyanın Sentezi." Yüksek Lisans Tezi, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Sakarya, 7, (2018).
- Önal, S. U., "Floresans Özellik Gösteren Ftalosiyanın Sentezi Karakterizasyonu ve Metal Sensör Özelliklerinin İncelenmesi.", Yüksek Lisans Tezi, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Sakarya, 16-17, (2010).
- Özdemir, P., Özgüney, A. T, "Ftalosiyanın Esaslı Boyar Maddelerin Kimyasal Yapıları ve Fonksiyonel Tekstillerin Üretmesinde Kullanımı.", *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*,23(7), 809-817, (2017).
- Palumbo, G. "Photodynamic Therapy And Cancer: A Brief Sightseeing Tour.", *Expert Opin. Drug Deliv.*, 4(2), 131-148, (2007).
- Park, E. Y., Oh, D., Park, S., Kim, W., Kim, C., "New Contrast Agents For Photoacoustic İmaging And Theranostics: Recent 5-Year Overview On Phthalocyanine/ Naphthalocyanine-Based Nanoparticles.", *APL Bioengineering* 5, 049902, (2021).
- W LF Armarego, W.L, Perrin,DD., "Purification of Laboratory Chemicals.", 4, Oxford; *Reed Educational and Professional Publishing*, (1988).
- Shariata, M. N., "Electronic and Geometric Structure of Phthalocyanines on Metals.", Doctoral thesis, *Uppsala University*, 64, (2012).
- Snow, A. W., "Phthalocyanine Aggregation.", *The Porphyrin Handbook*, 17, 130-171, (2003).
- Soganci, T., Baygu, Y., Kabay, N., Gok, Y., Ak, M., "Comparative Investigation of Peripheral and Nonperipheral Zinc Phthalocyanine-Based Polycarbazoles in Terms of Optical, Electrical, and Sensing Properties.", *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10 (25), 21654-21665, (2018).
- Şimşek, E., "Enstrumantal Analiz Yöntemleri; İnfrared Spektroskopisi.[online]" *Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri*. <https://acikders.ankara.edu.tr>: [https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/51386/mod_resource/content/0/IR%20sp ektroskopisi.pdf](https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/51386/mod_resource/content/0/IR%20sp%20ektroskopisi.pdf) (2018).
- Tau, P. N., "Synthesis, Electrochemical And Photophysical Properties Of Phthalocyaninato Oxotitanium(IV) Complexes Tetrasubstituted At The Alpha And Beta Positions With Arylthio Groups.", *Dalton Transactions* (37), 4482-4490, (2006).
- Tzara, A., Xanthopoulos, D., Kourounakis, P. A., "Morpholine As a Scaffold in Medicinal Chemistry: An Update on Synthetic Strategies.", *ChemMedChem*, 15(5), 392-403, (2020).

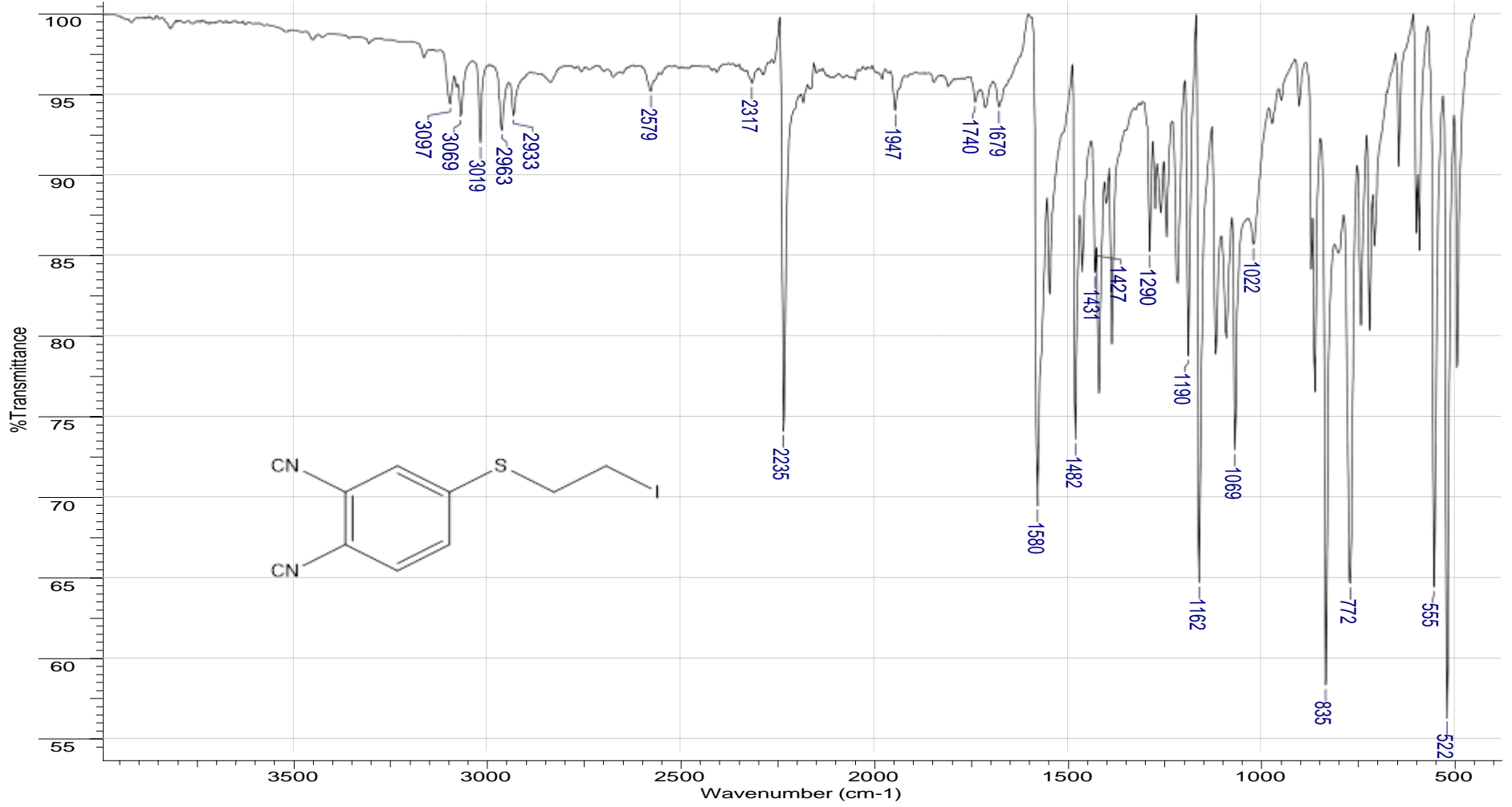
Zhu, Y. "Novel Silicon Phthalocyanines Axially Modified By Morpholine: Synthesis, Complexation With Serum Protein And In Vitro Photodynamic Activity." *Inorganic Chemistry Communications*, 9(5), 473-477, (2006).

Zorlu, Y., Dumoulin, F., Durmus, M., Ahsen, V. "Comparative Studies Of Photophysical And Photochemical Properties Of Solketal Substituted Platinum(II) And Zinc(II) Phthalocyanine Sets.", *Tetrahedron*, 66(17), 3248–3258, (2010).

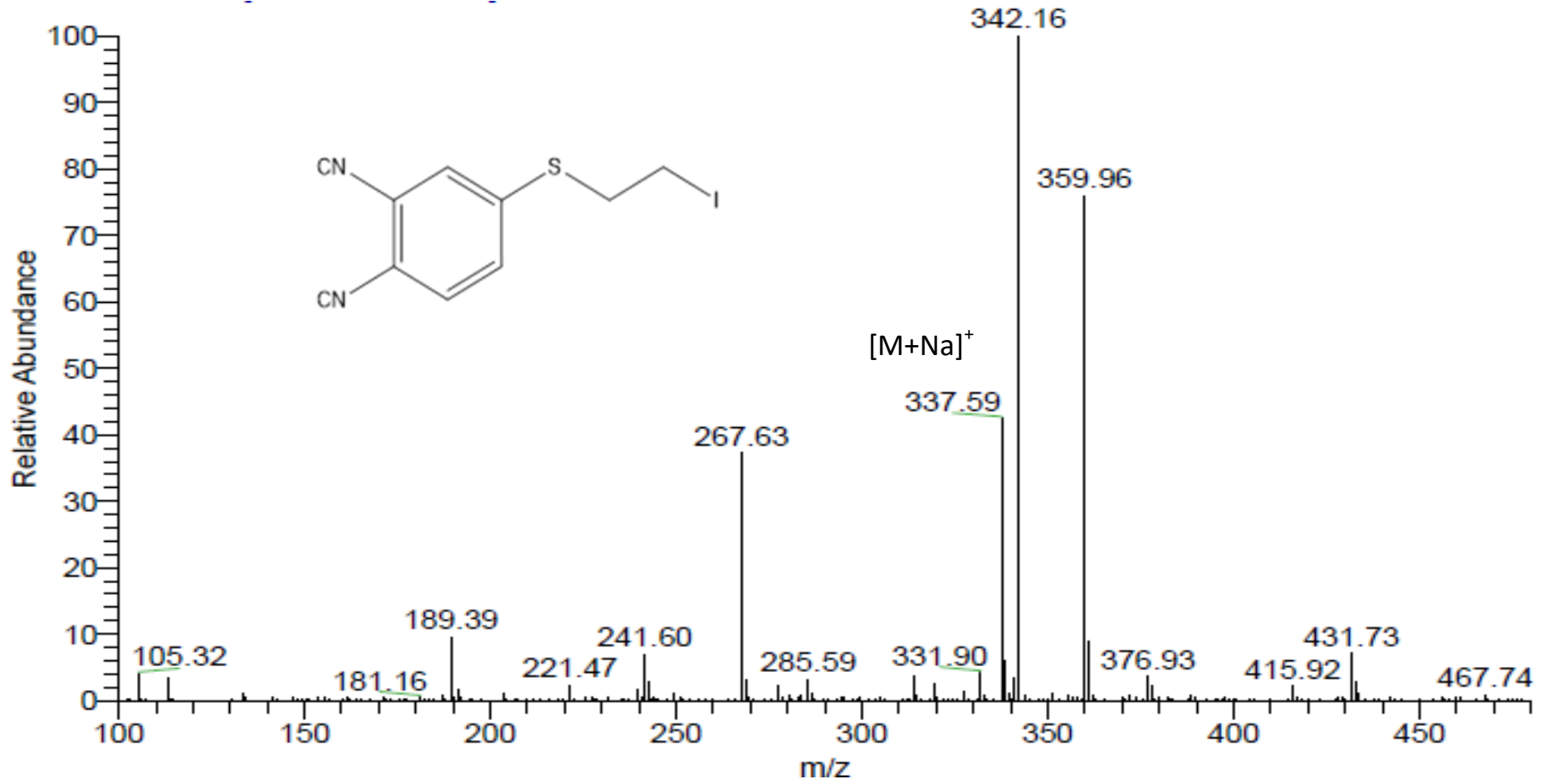
EKLER

6. EKLER

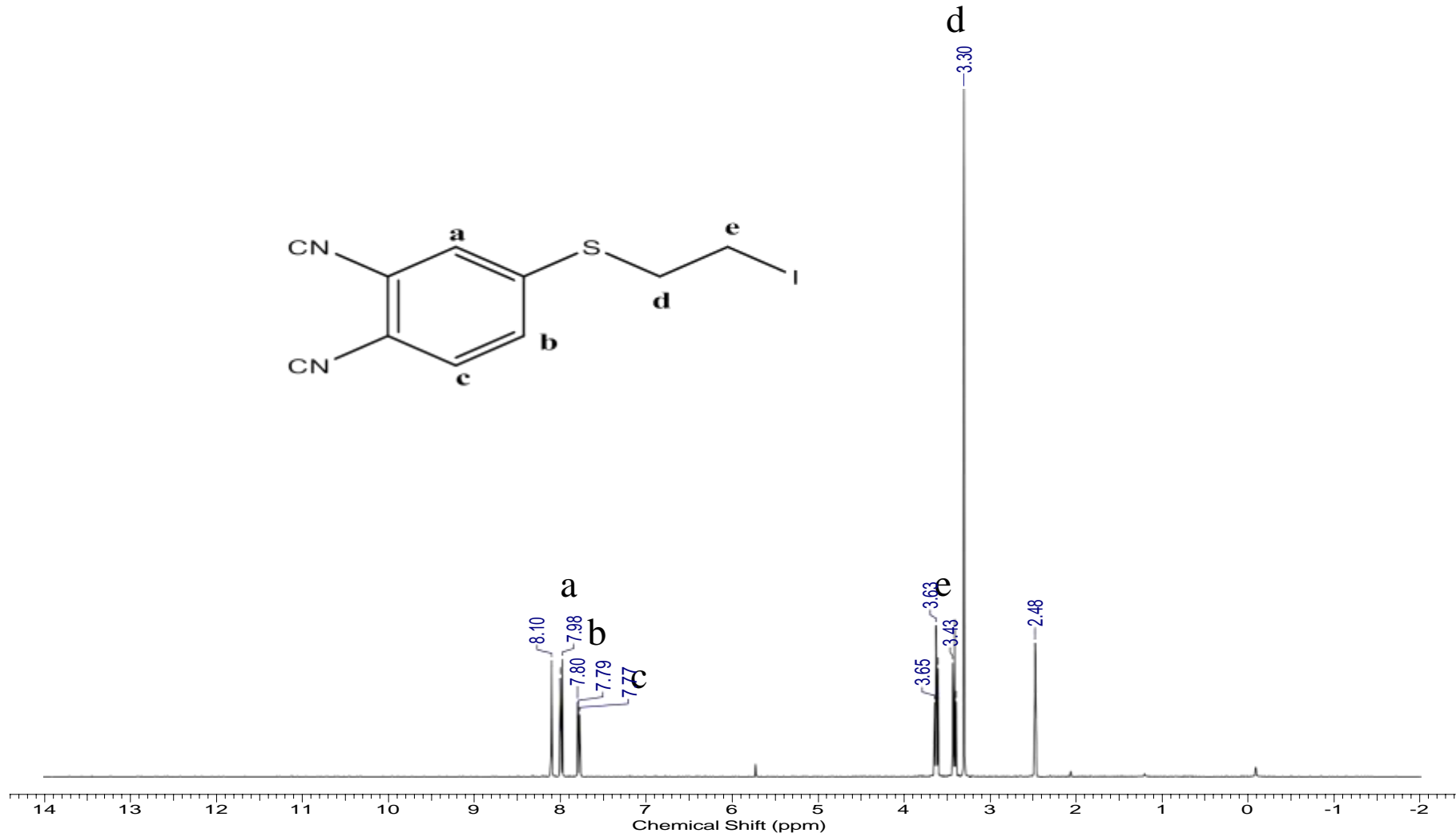
EK A :Sentezlenen Yeni Bileşiklere Ait FT-IR, Kütle, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis Spektrumları



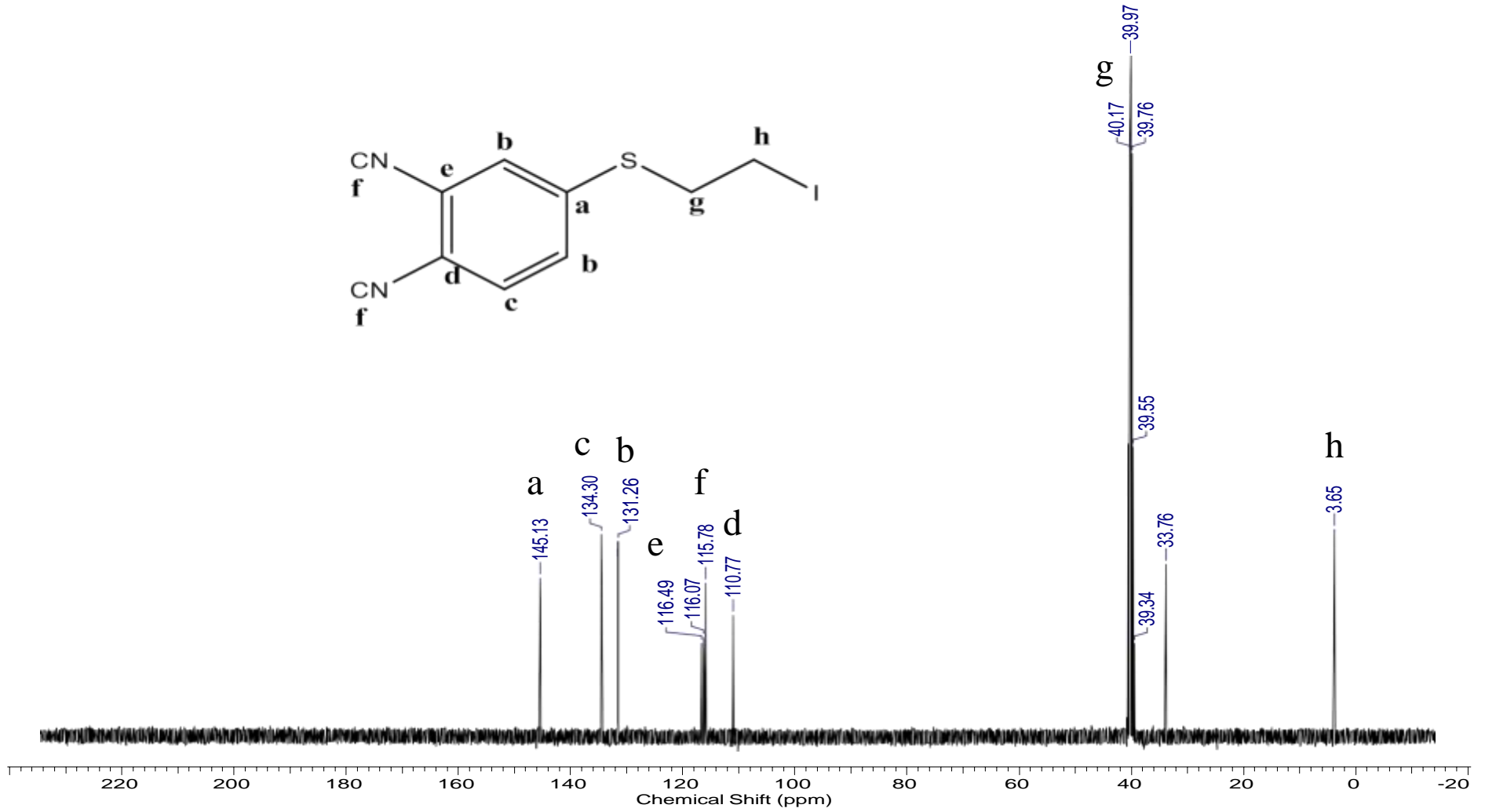
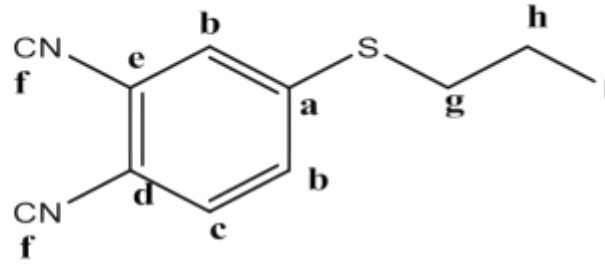
Şekil A. 1: 1 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.



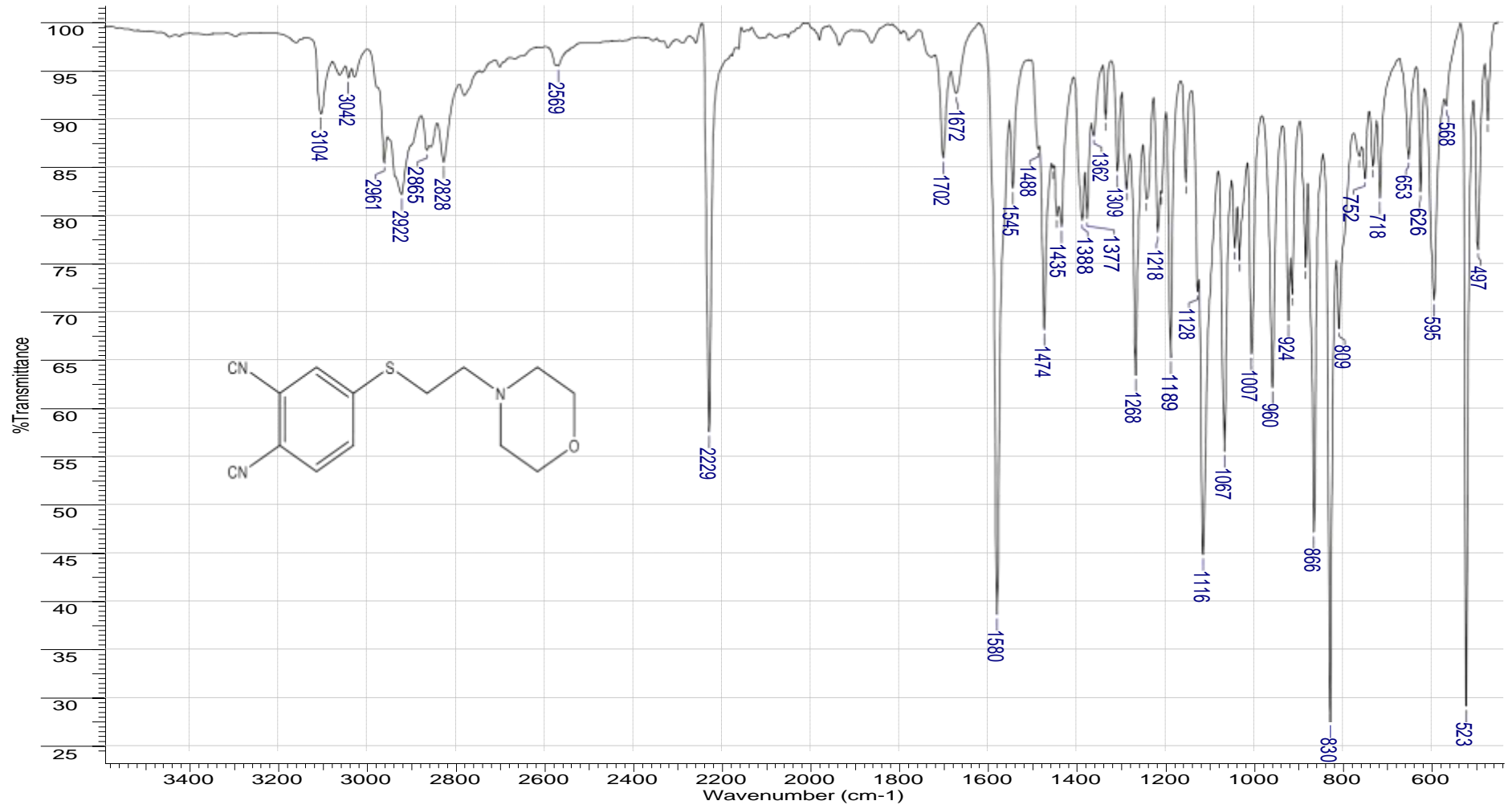
Şekil A.2: 1 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.



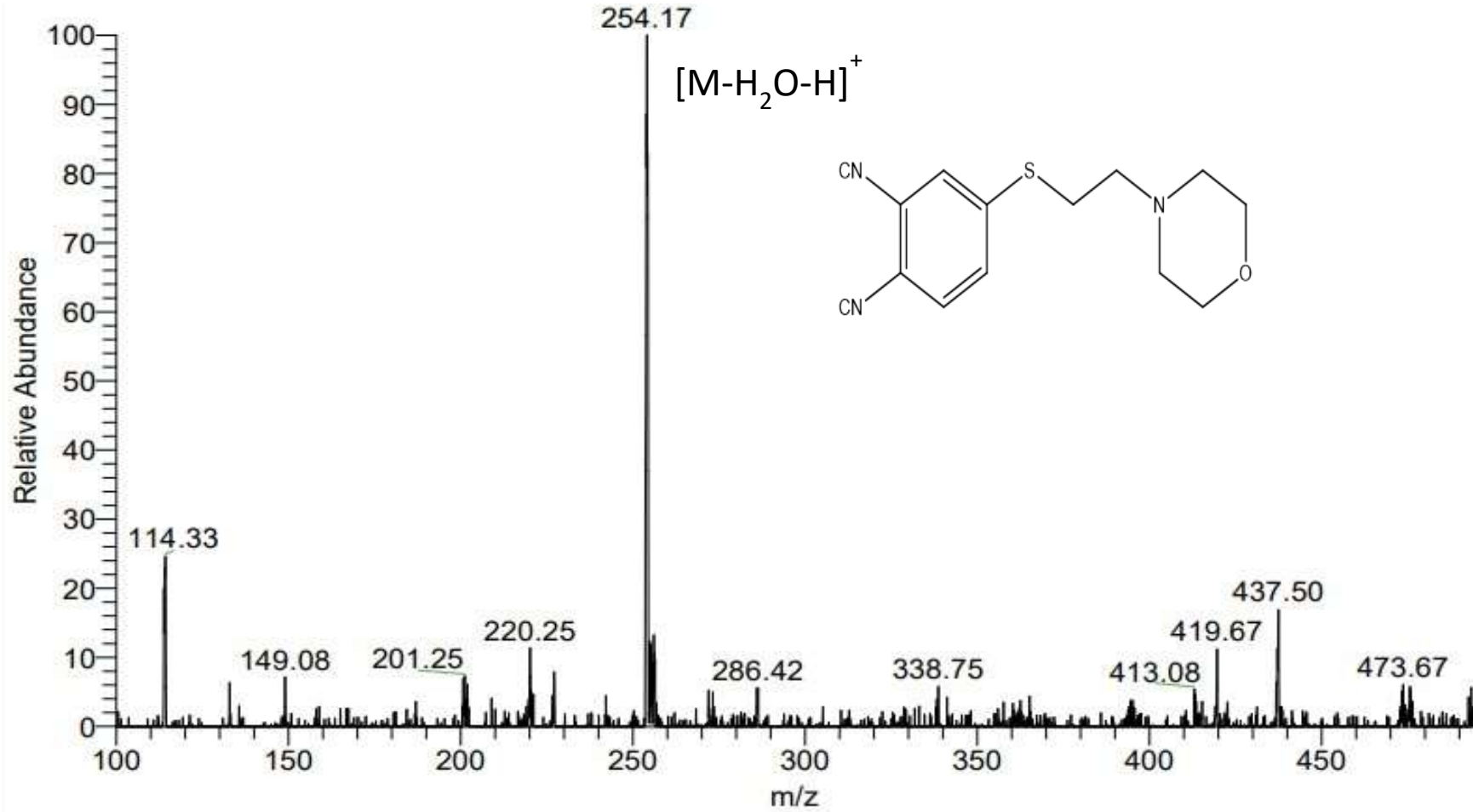
Şekil A.3: 1 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.



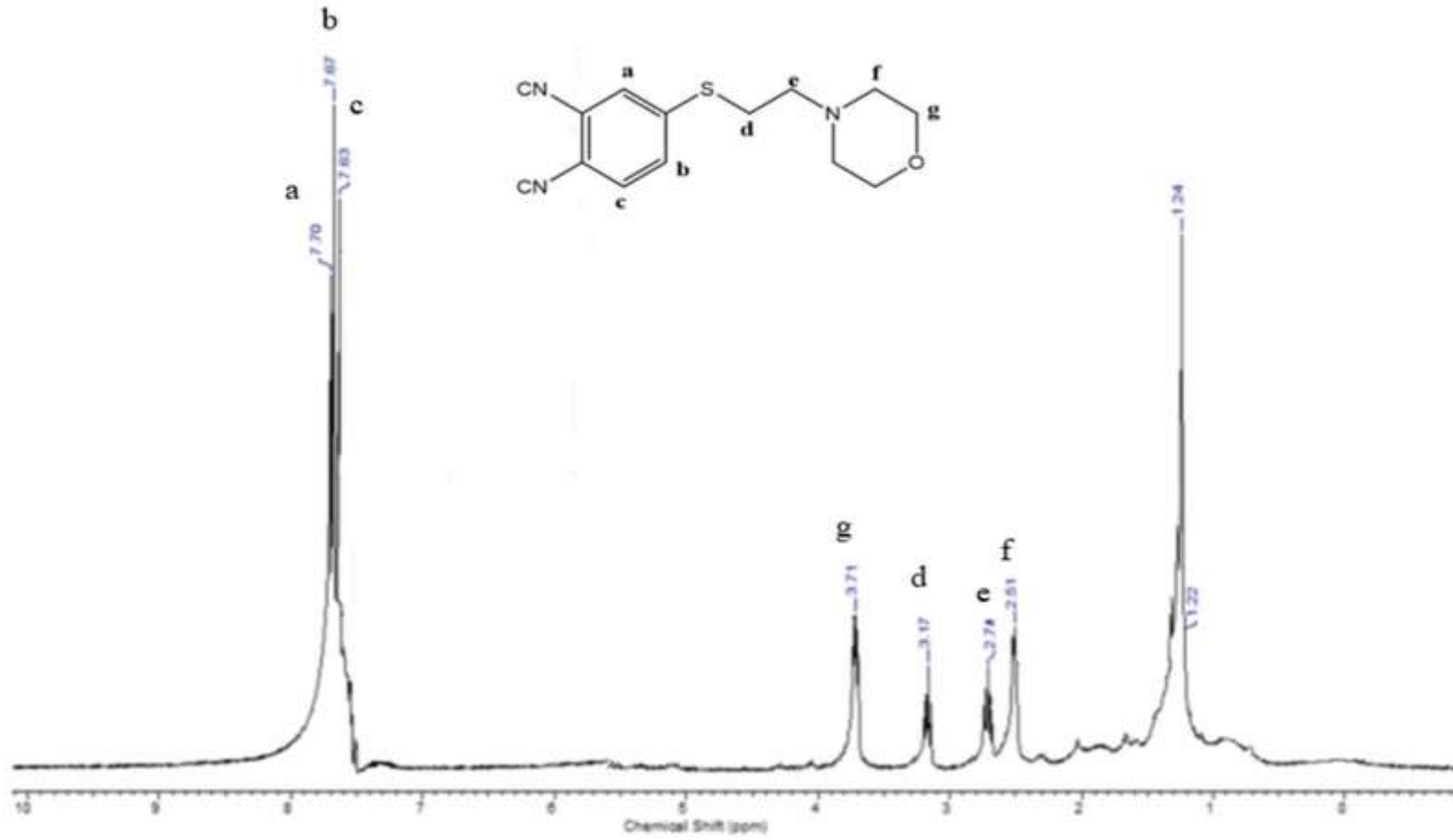
Şekil A.4: 1 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu.



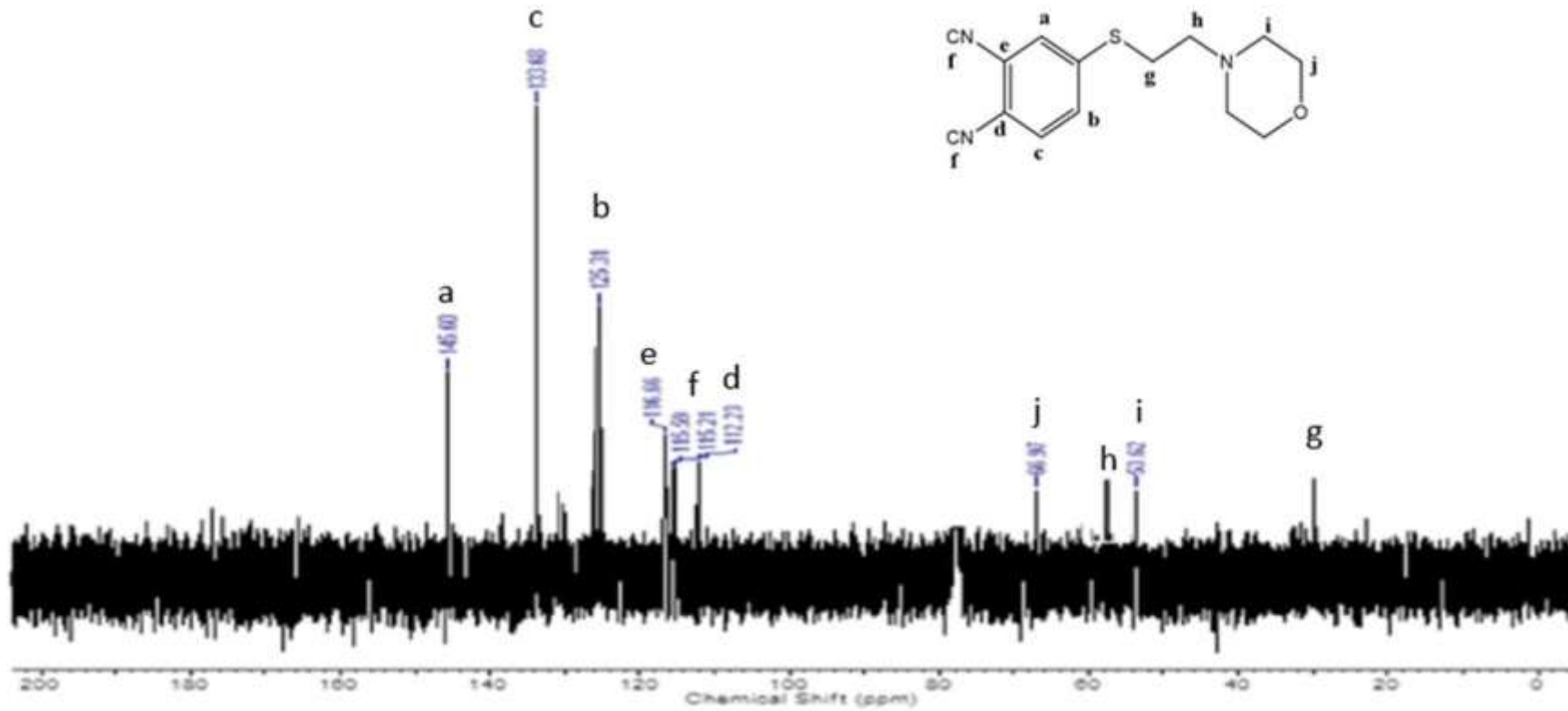
Şekil A.5: 2 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.



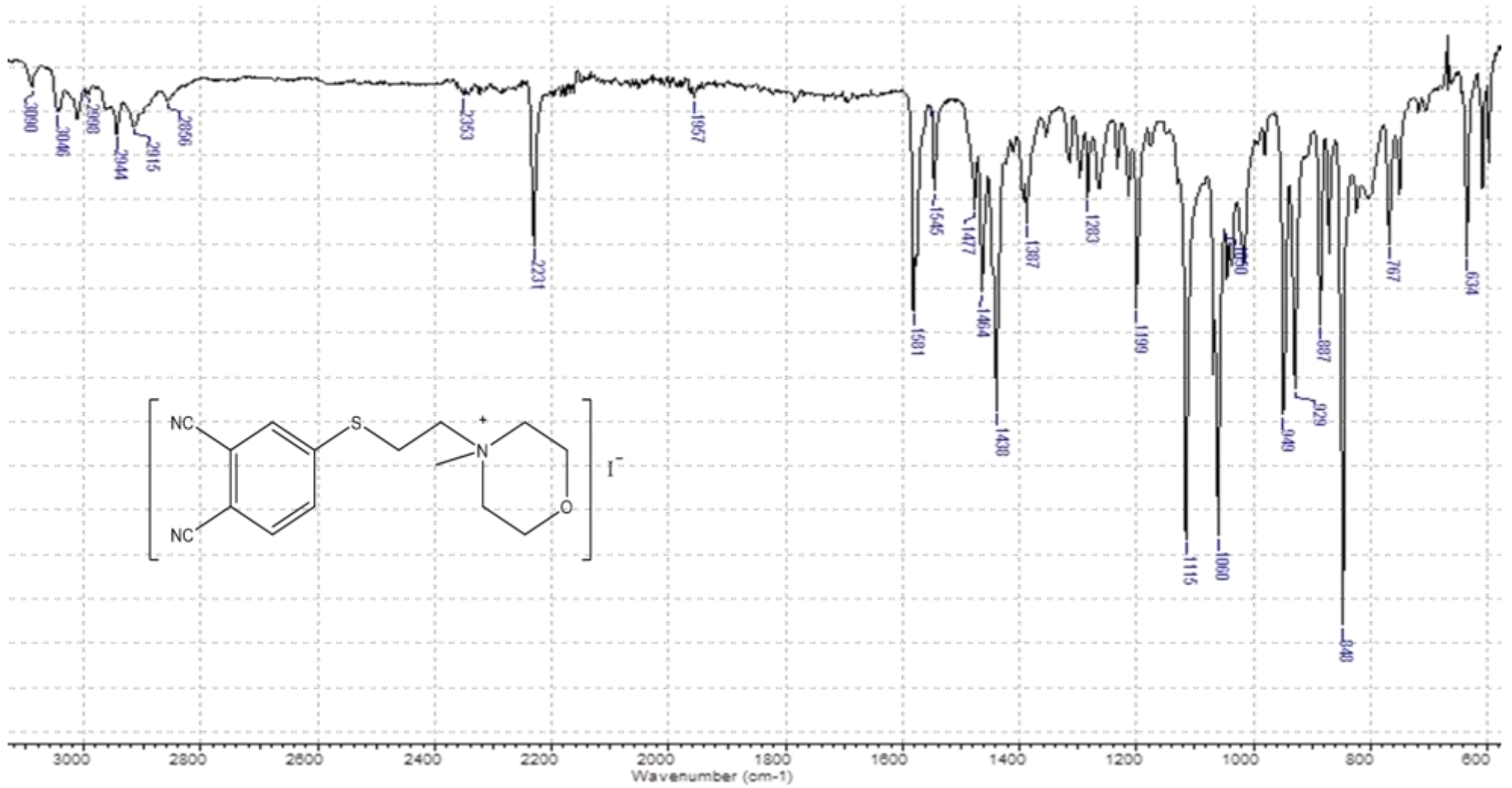
Şekil A.6: 2 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.



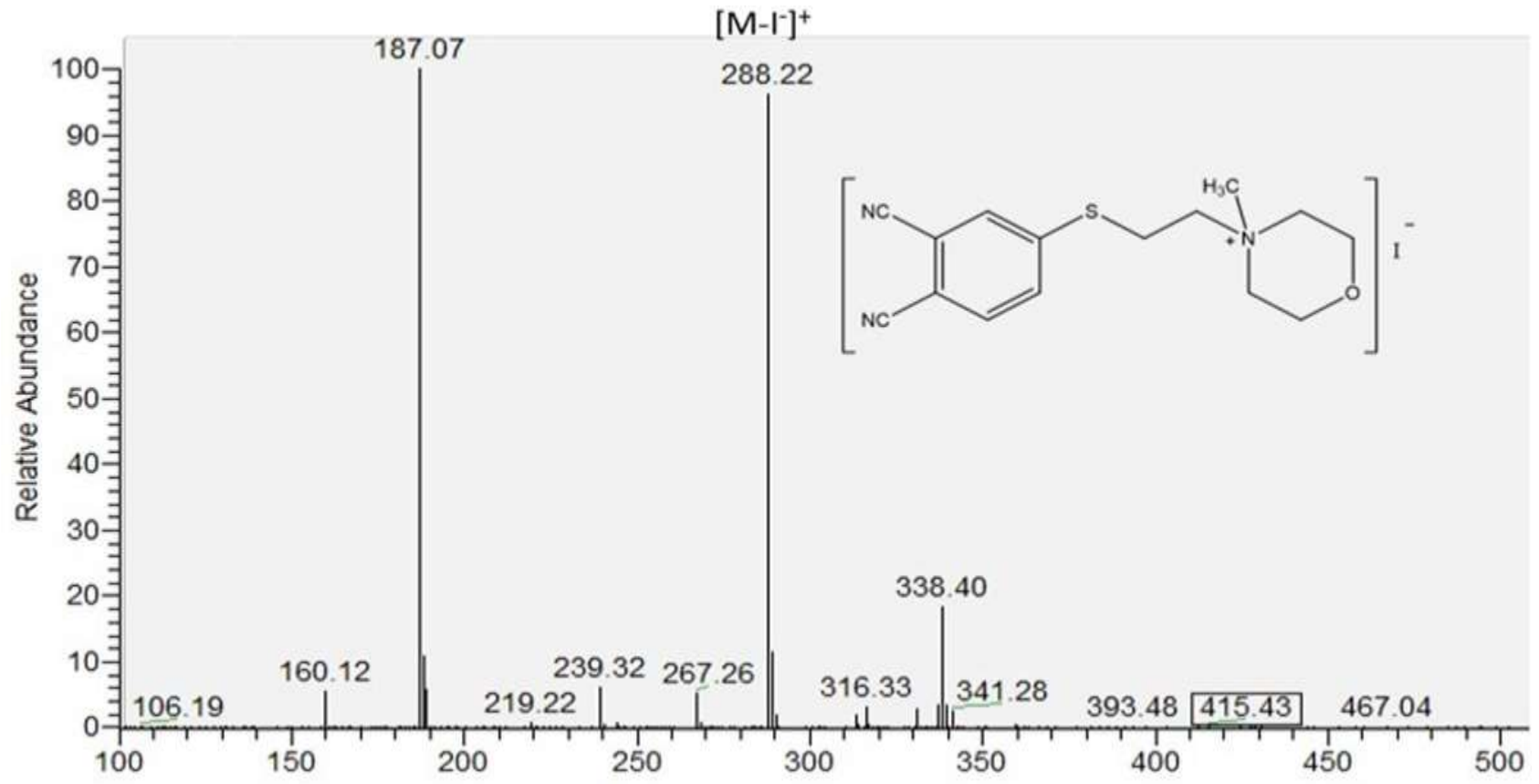
Şekil A.7: 2 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.



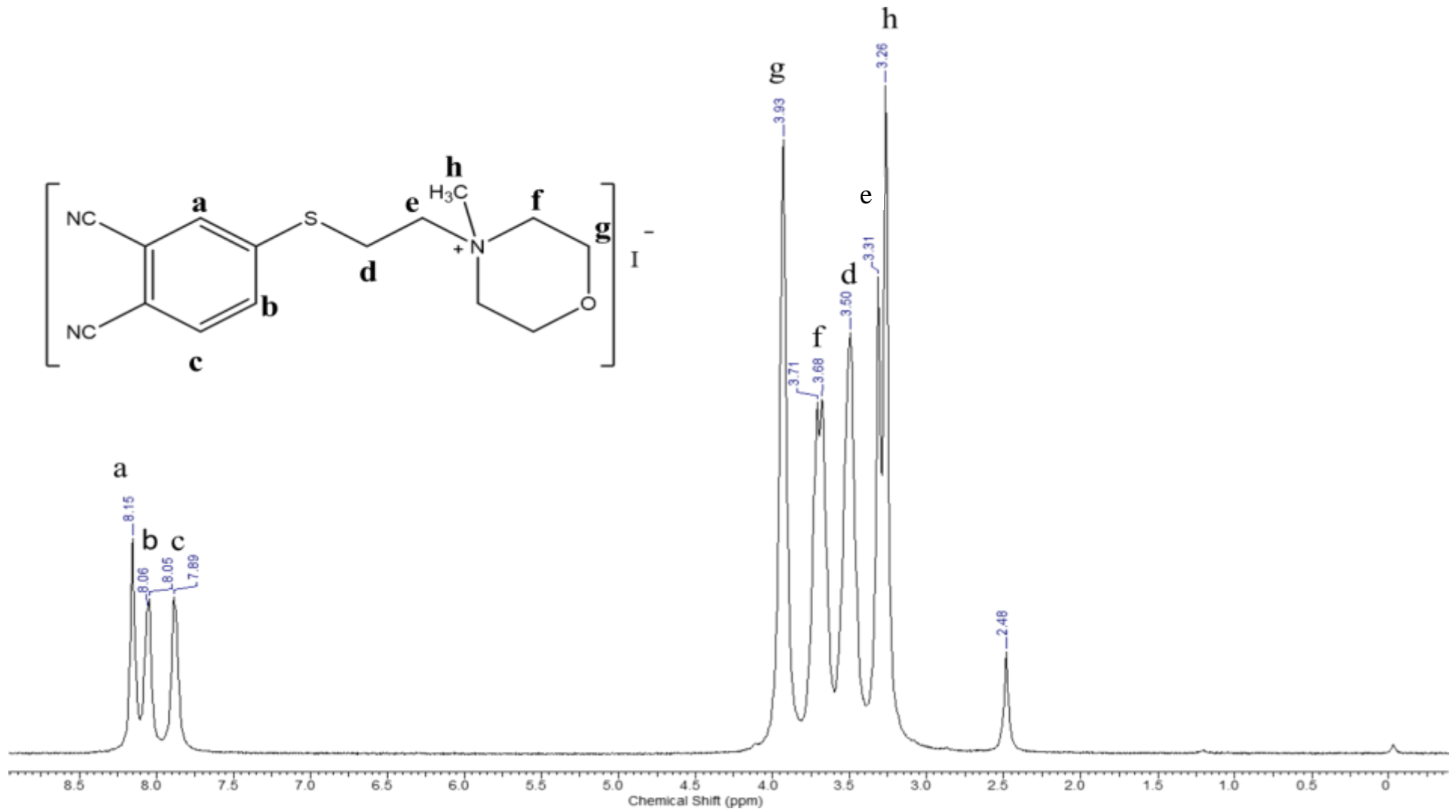
Şekil A.8: 2 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu.



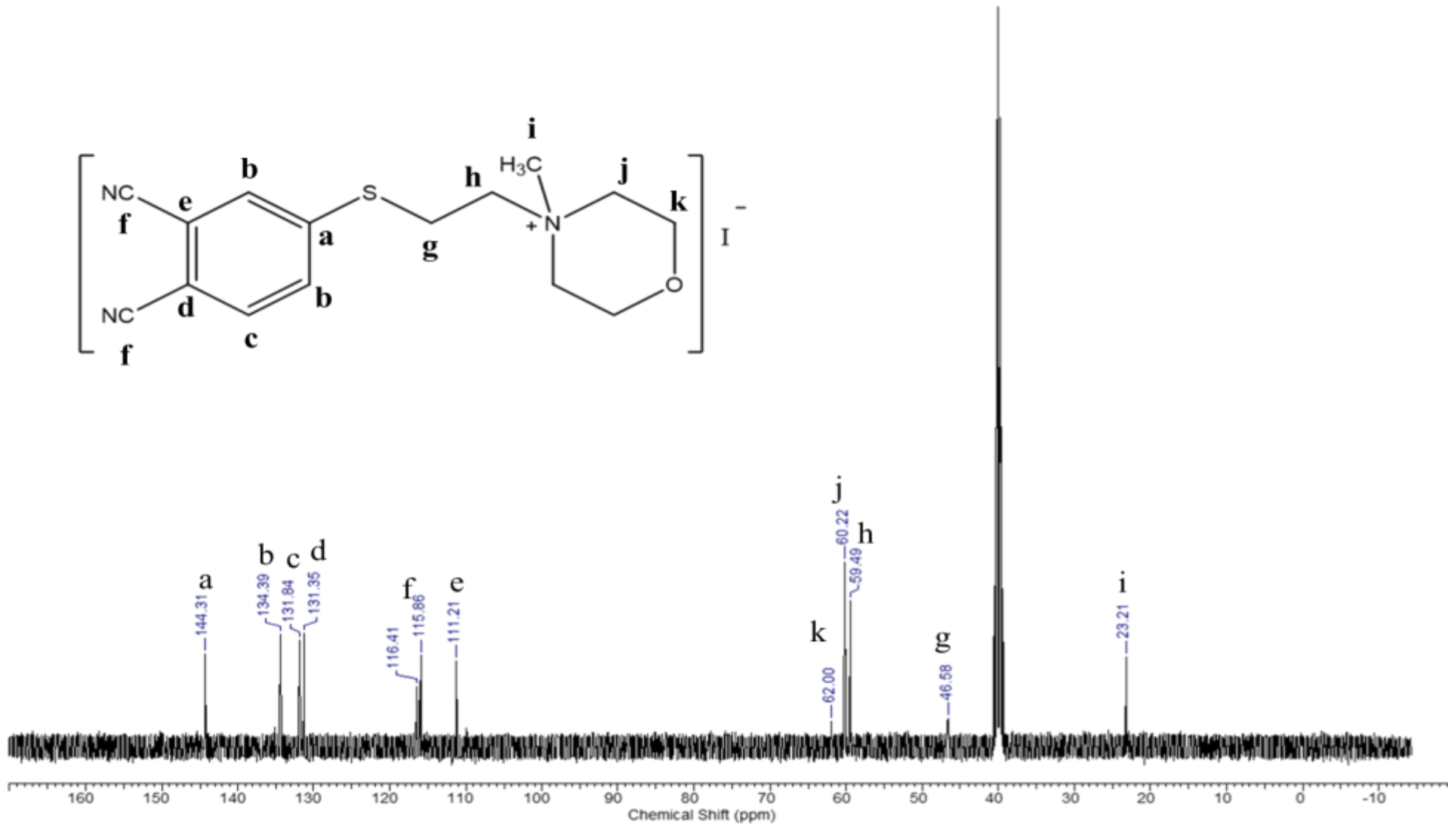
Şekil A.9: 3 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.



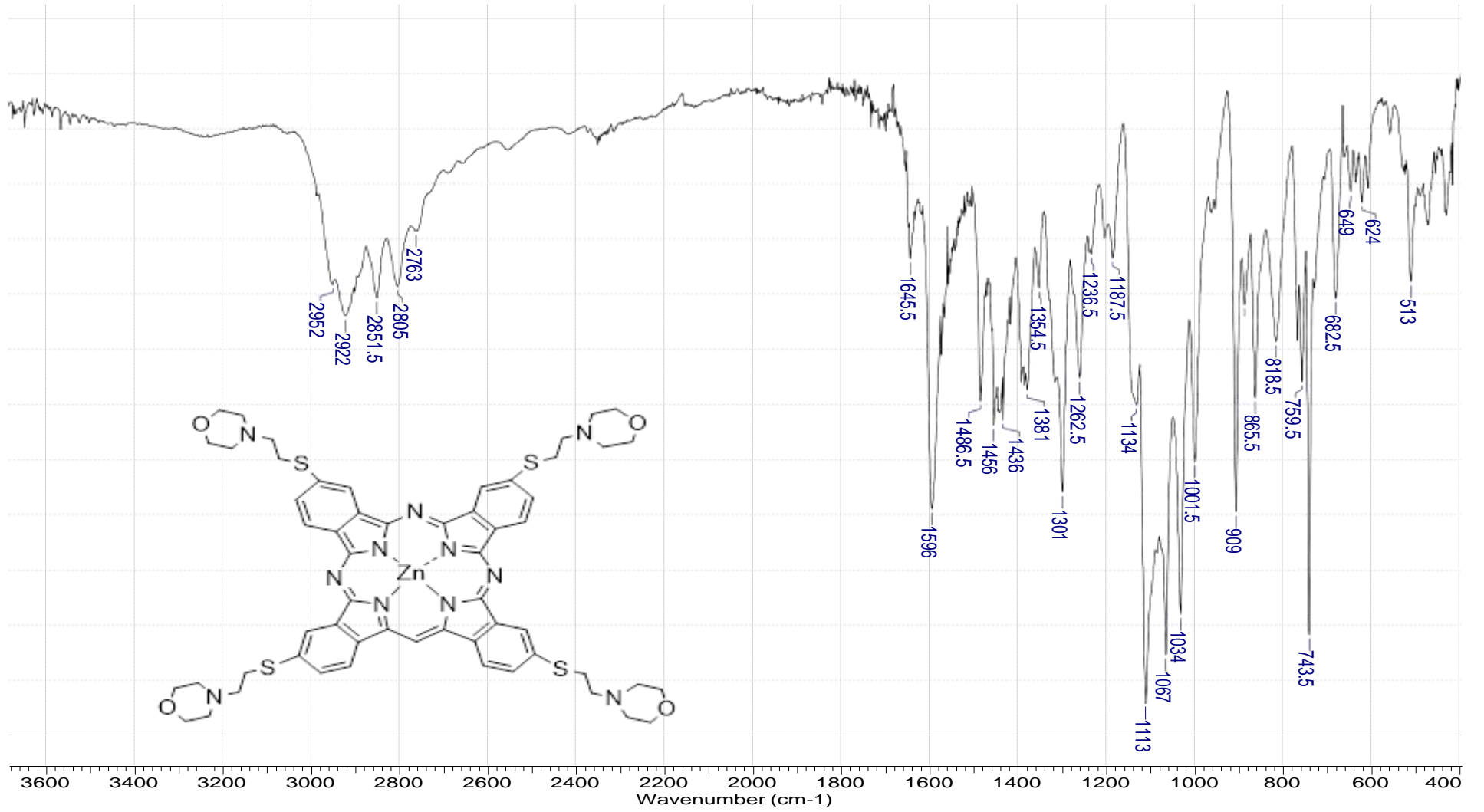
Şekil A.10: 3 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.



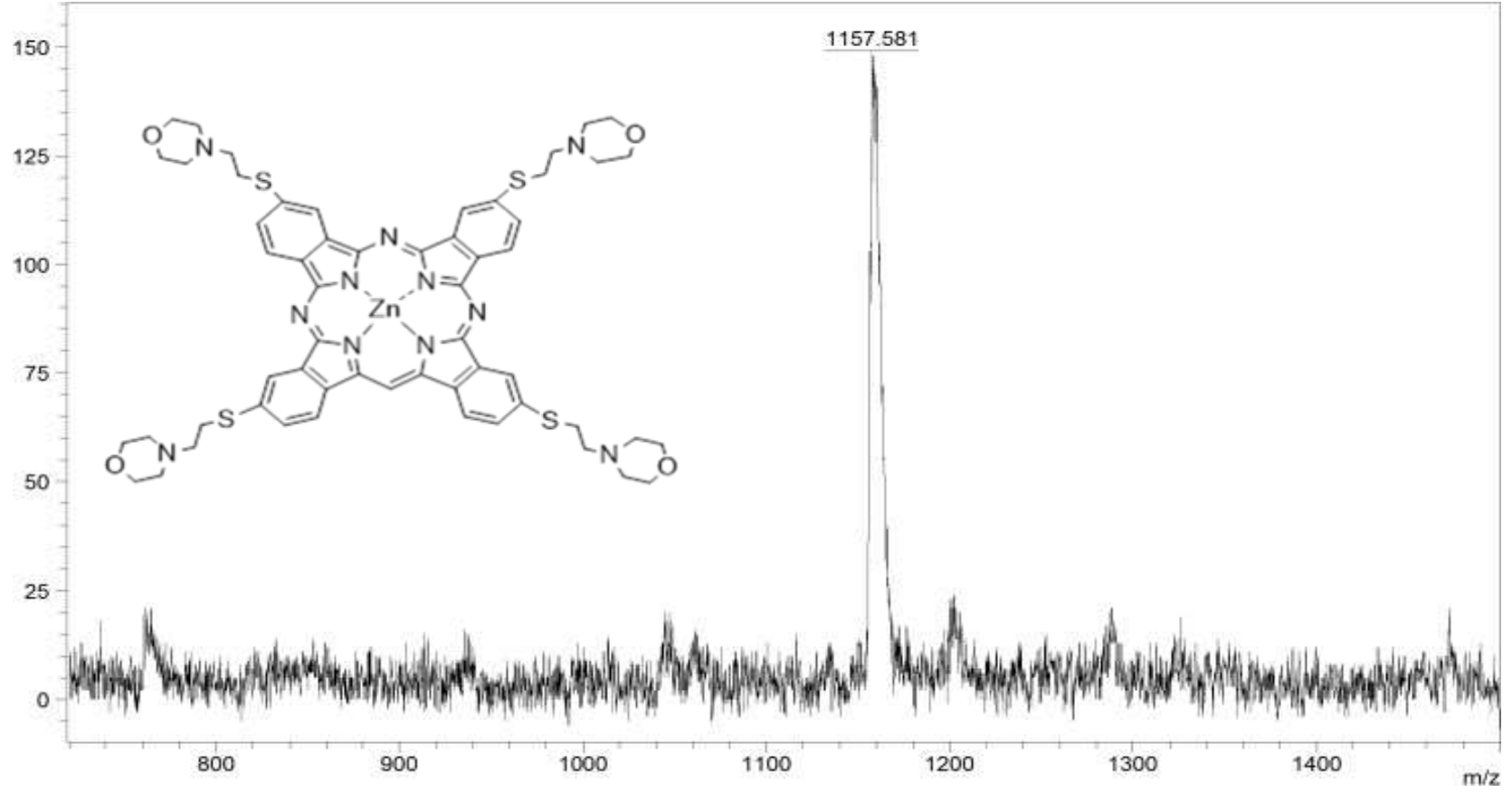
Şekil A.11: 3 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.



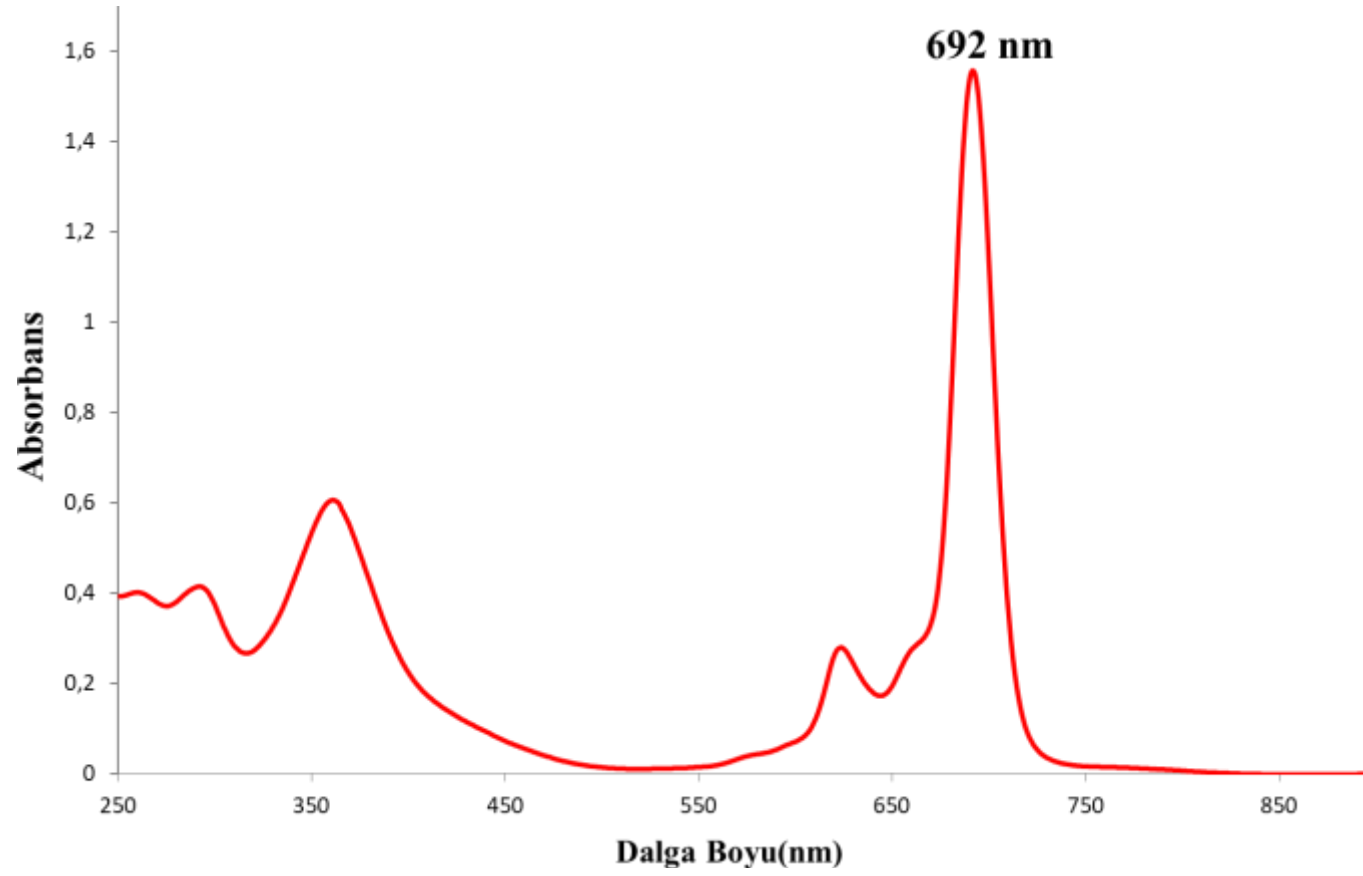
Şekil A.12: 3 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu.



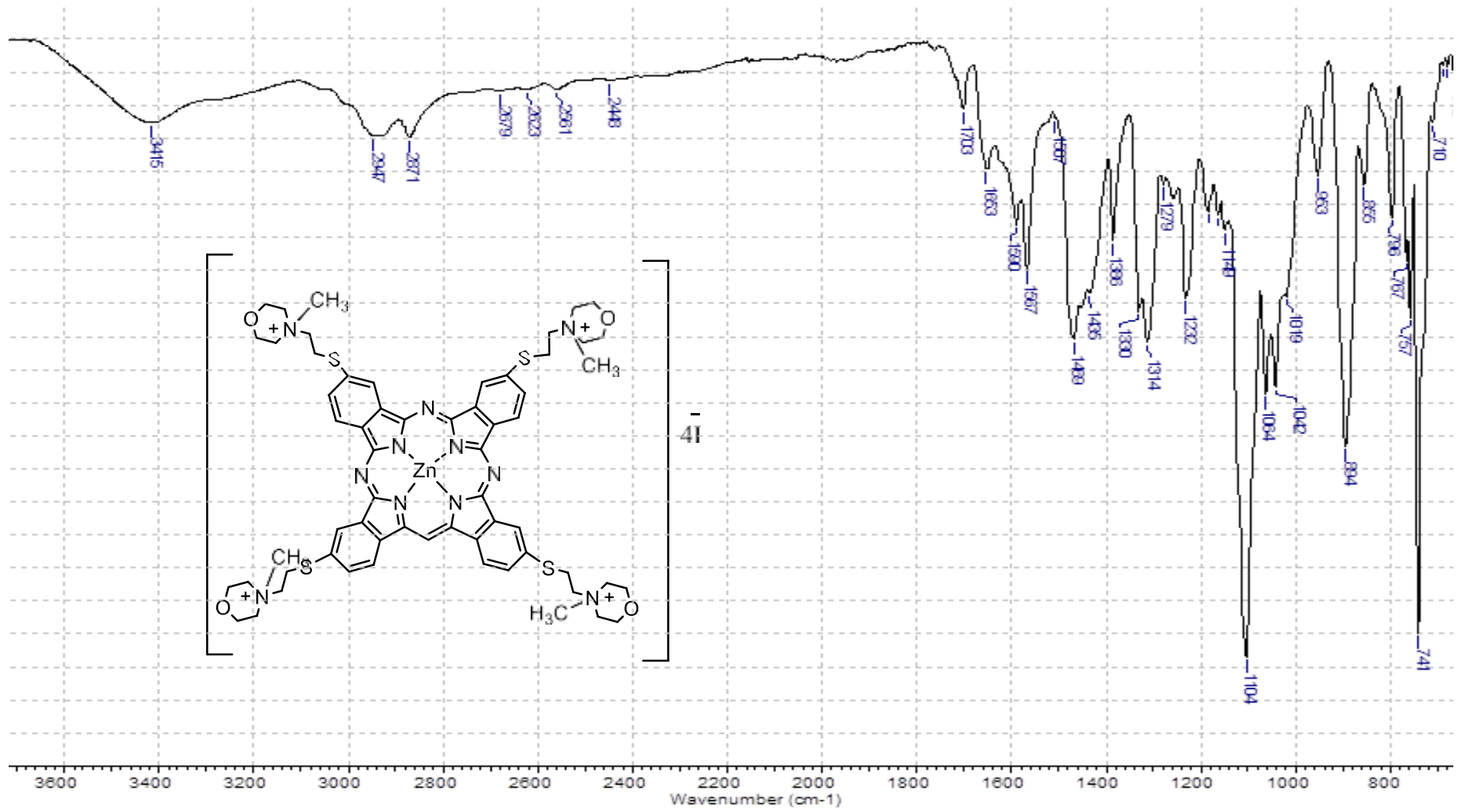
Şekil A.13: ZnPc-I bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



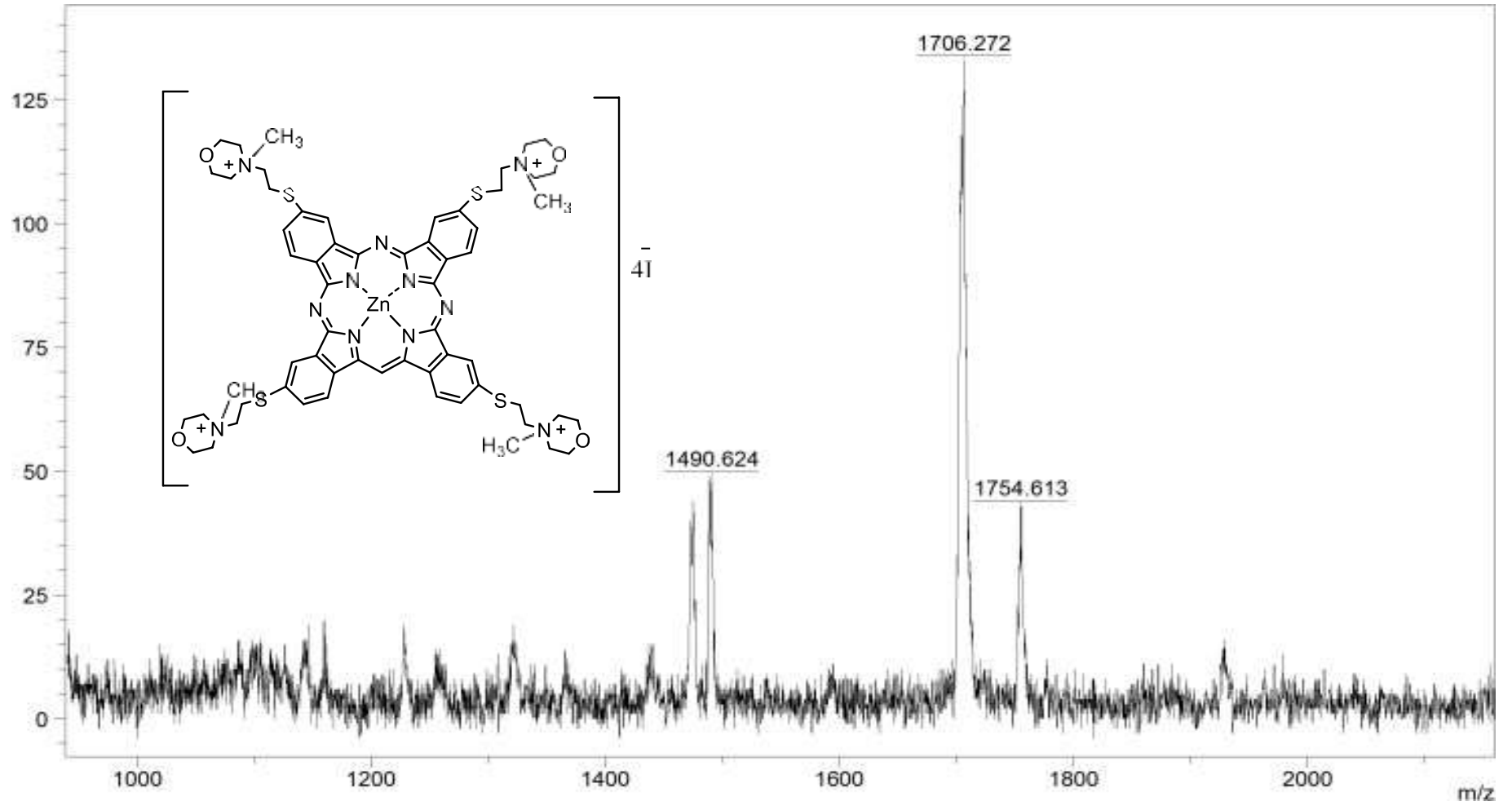
Şekil A.14: ZnPc-I bileşiğine ait kütle spektrumu.



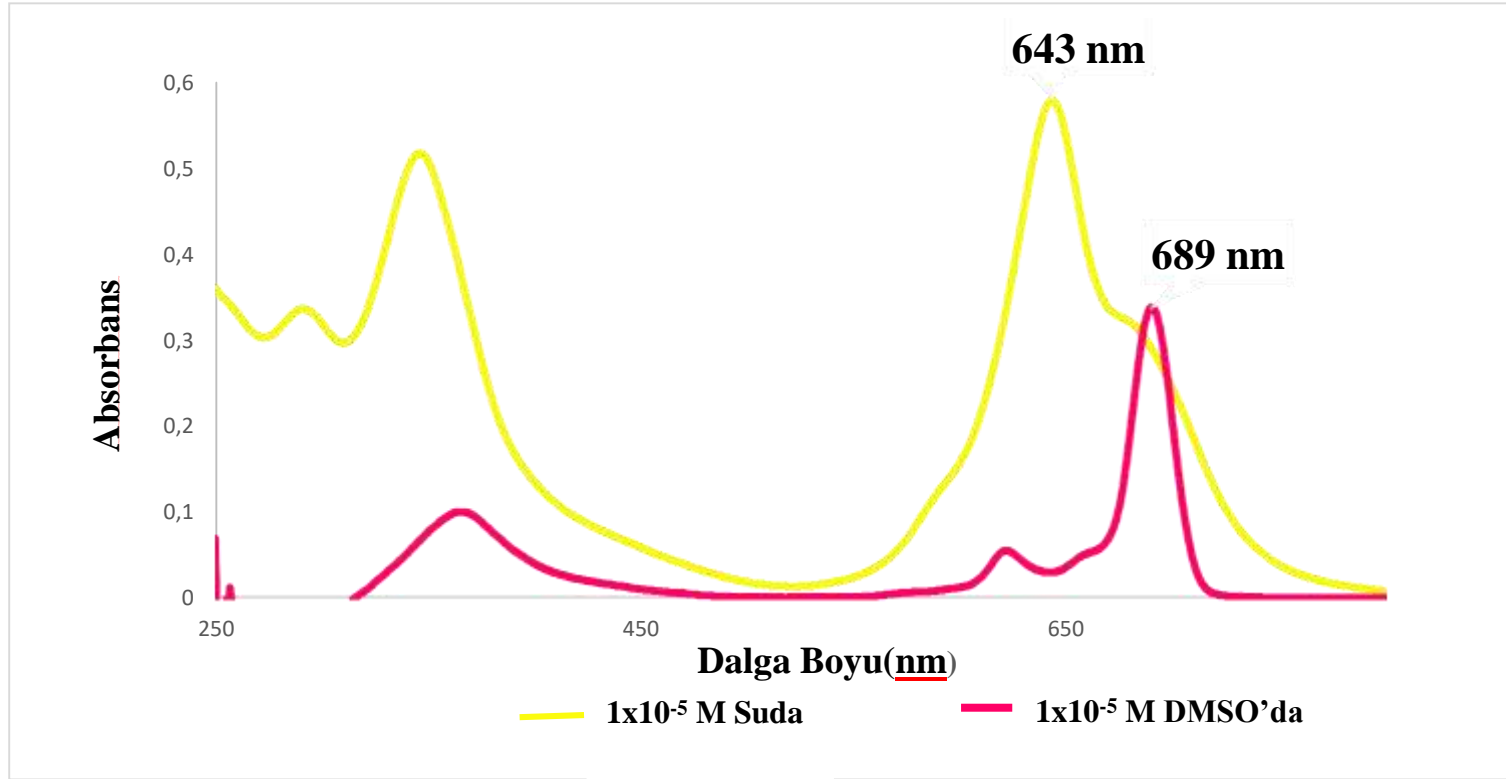
Şekil A.15: ZnPc-I bileşiğine ait UV- vis spektrumu (1×10^{-5} M CHCl_3 'te).



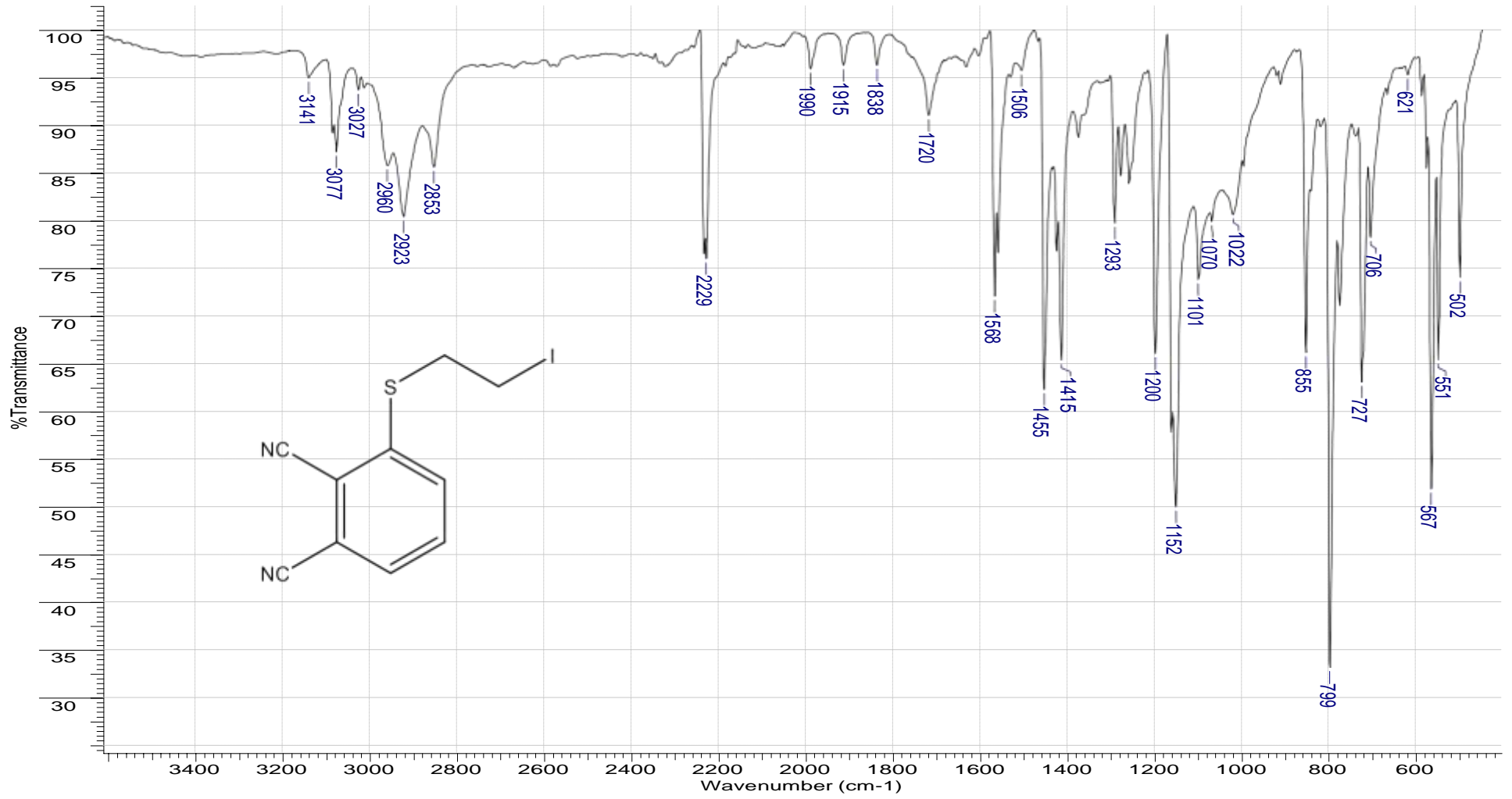
Şekil A.16: ZnPc-II bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



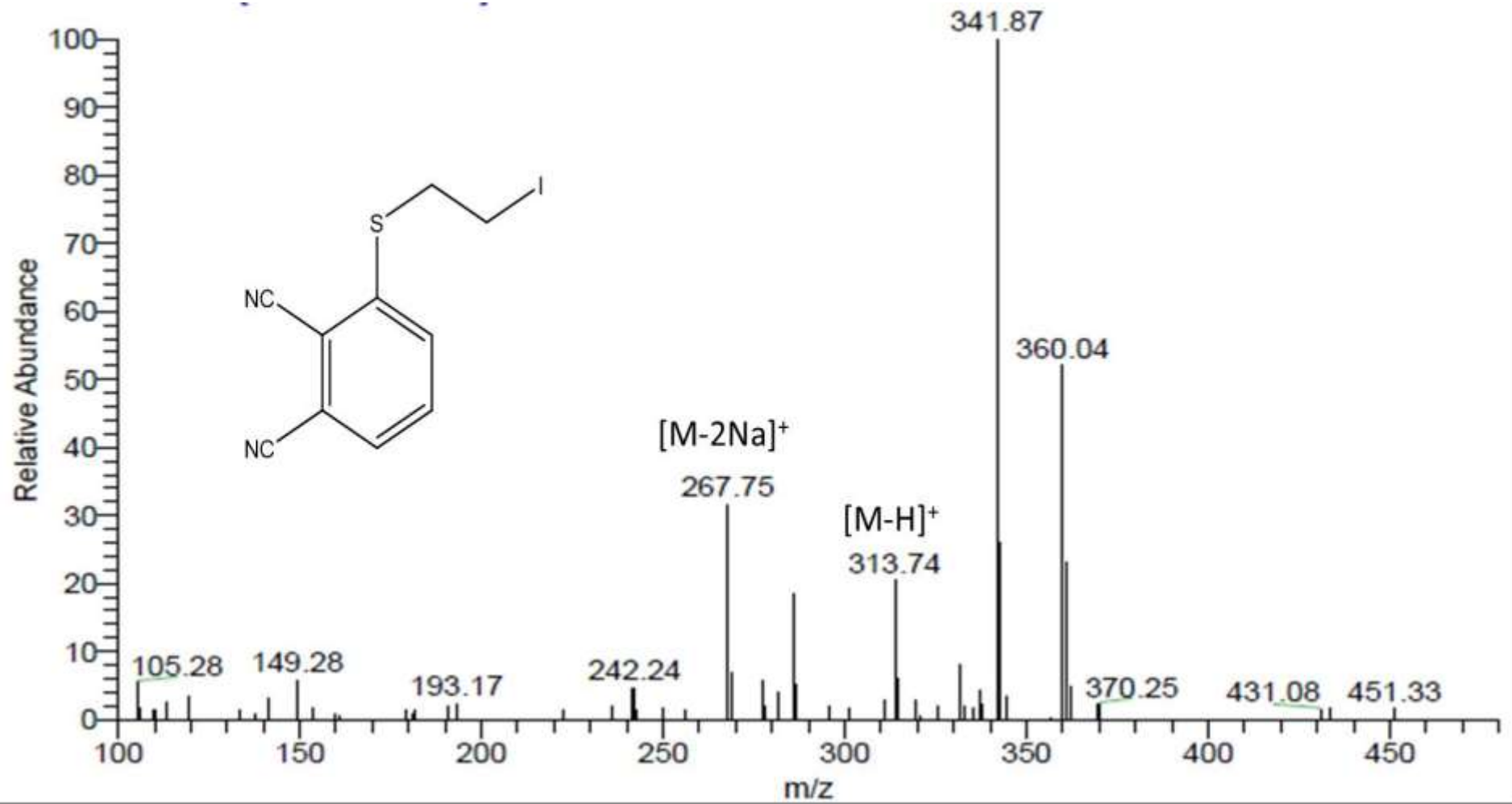
Şekil A.17: ZnPc-II bileşiğine ait kütle spektrumu.



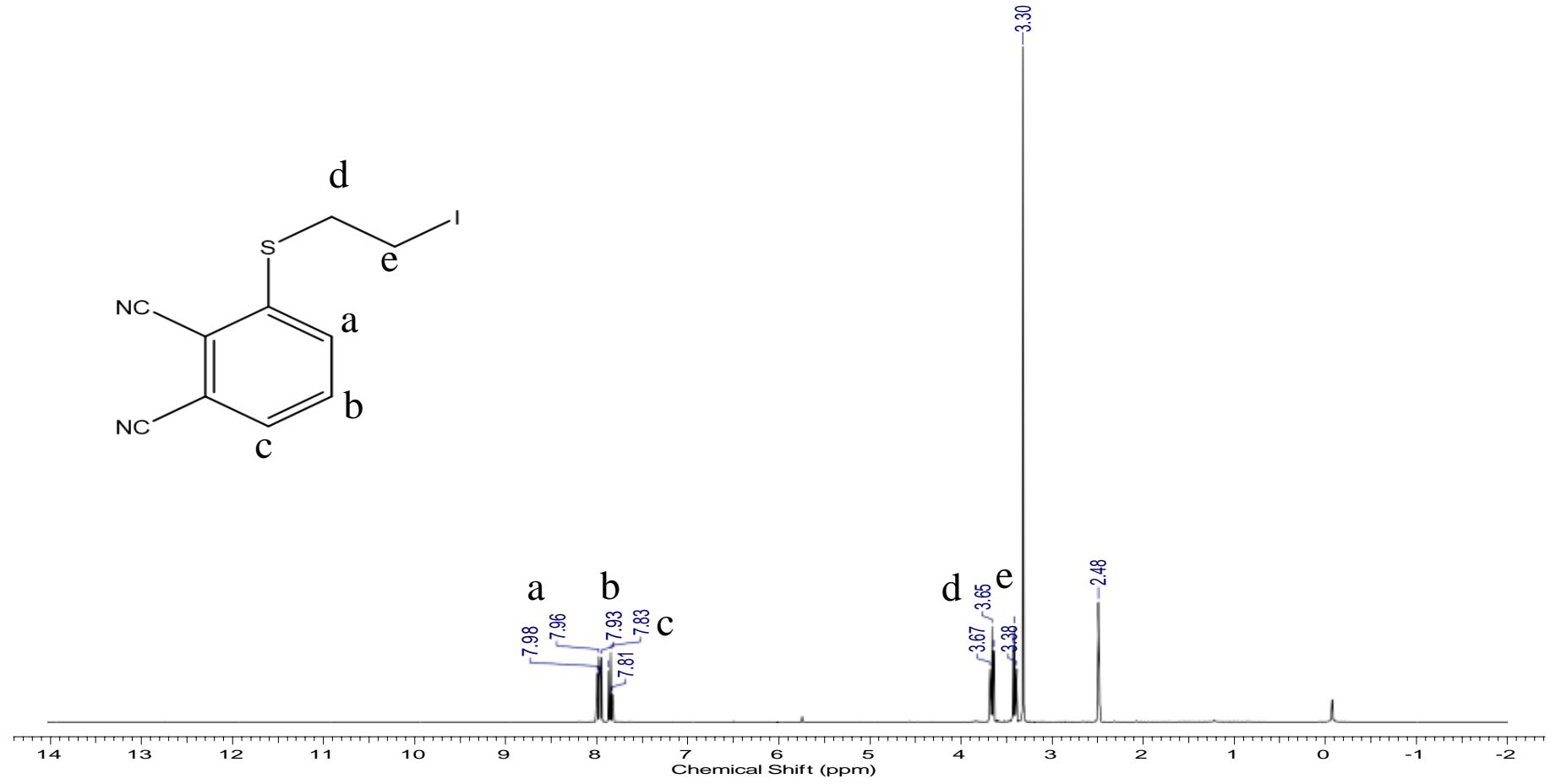
Şekil A.18: ZnPc-II bileşiğine ait UV-vis spektrumu.



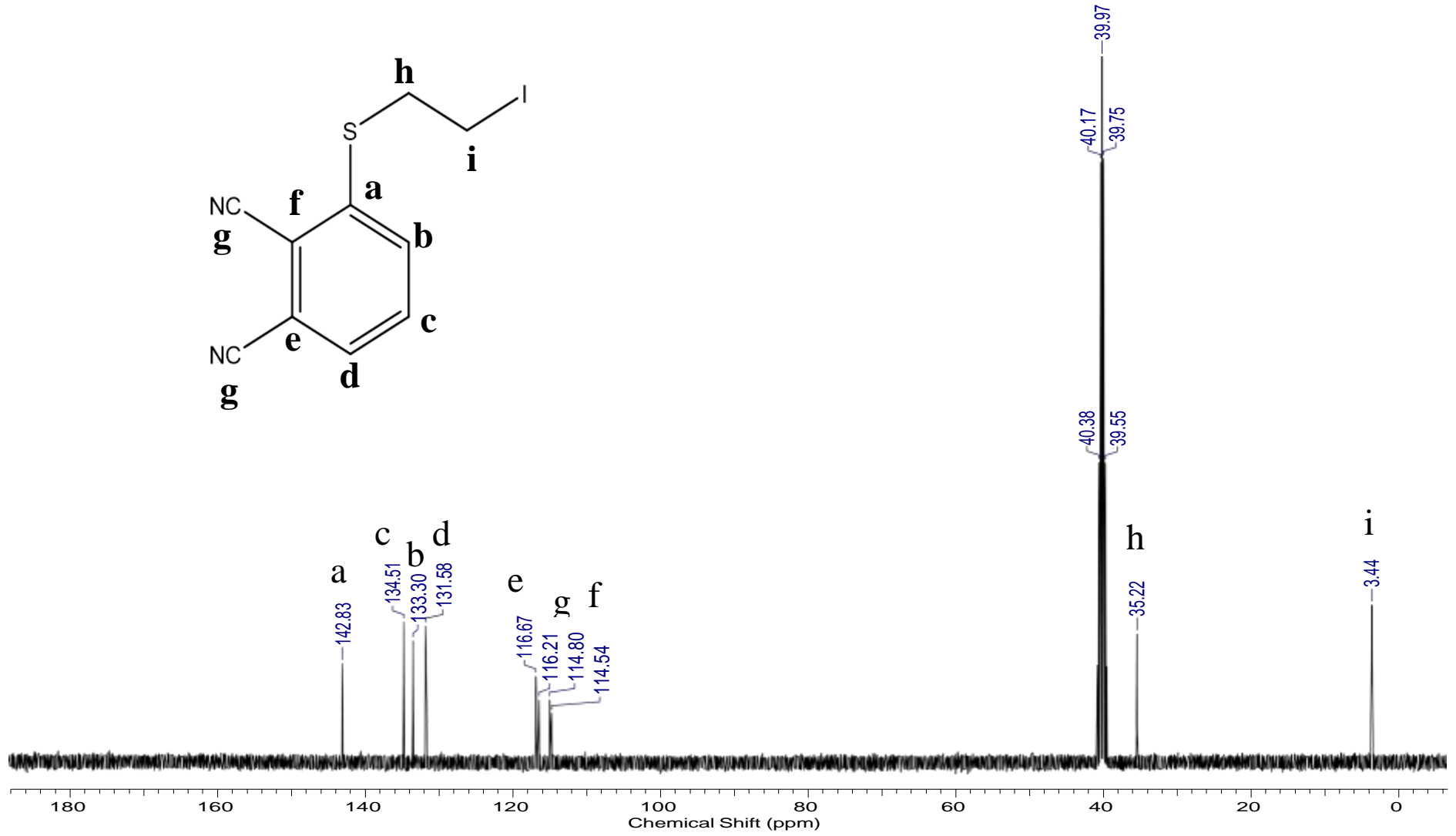
Şekil A.19: 6 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.



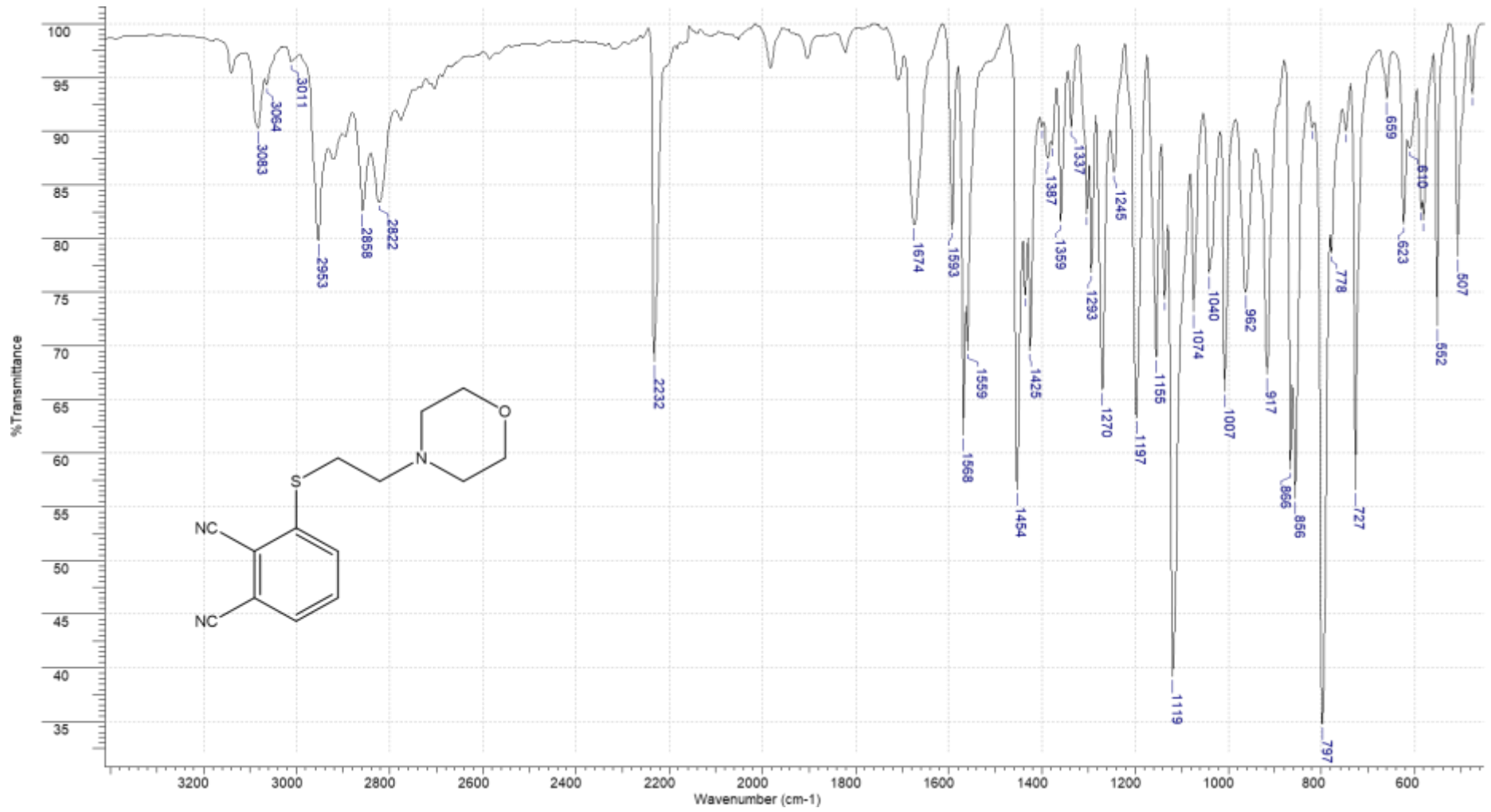
Şekil A.20: 6 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.



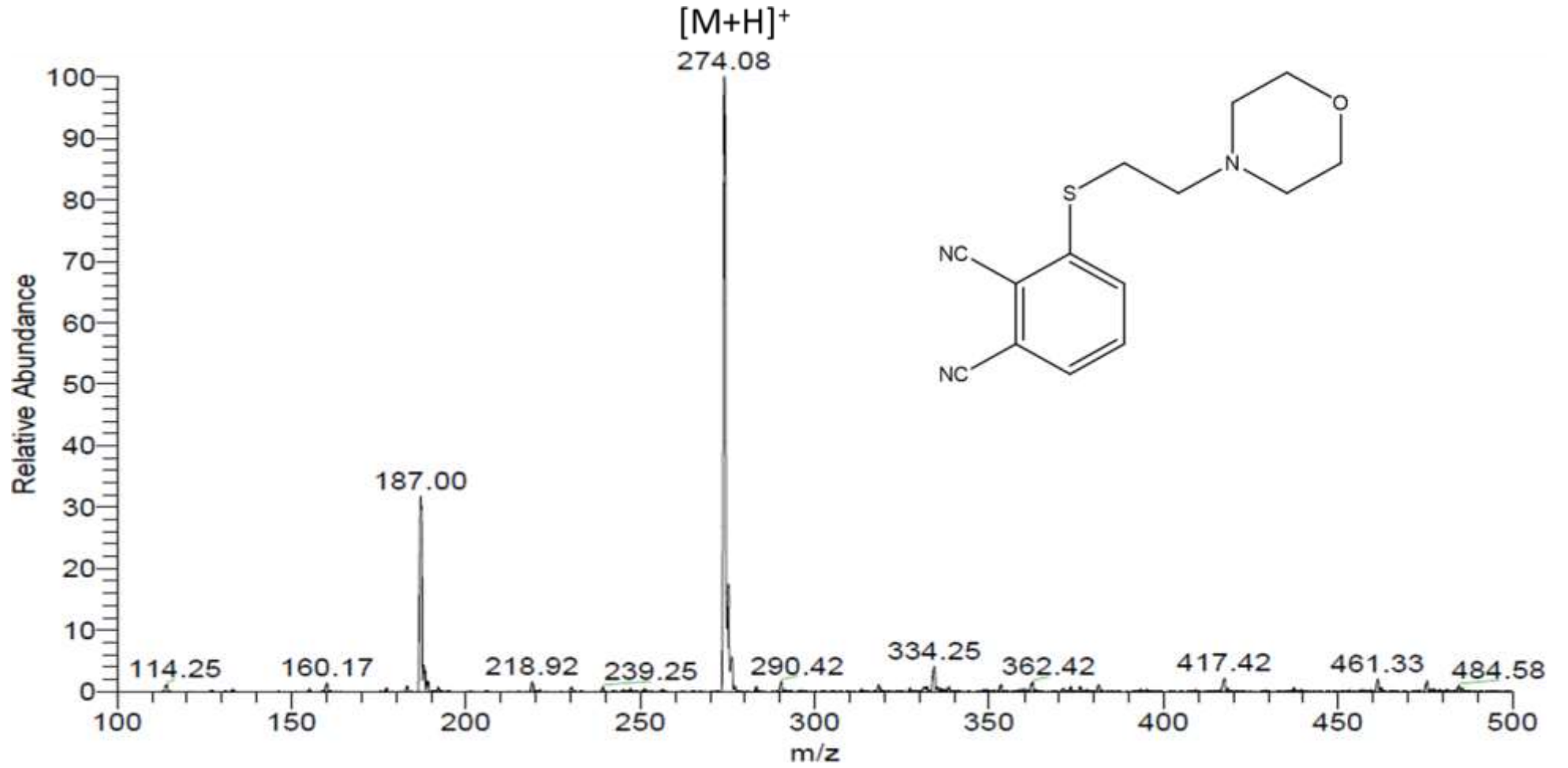
Şekil A.21: 6 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu.



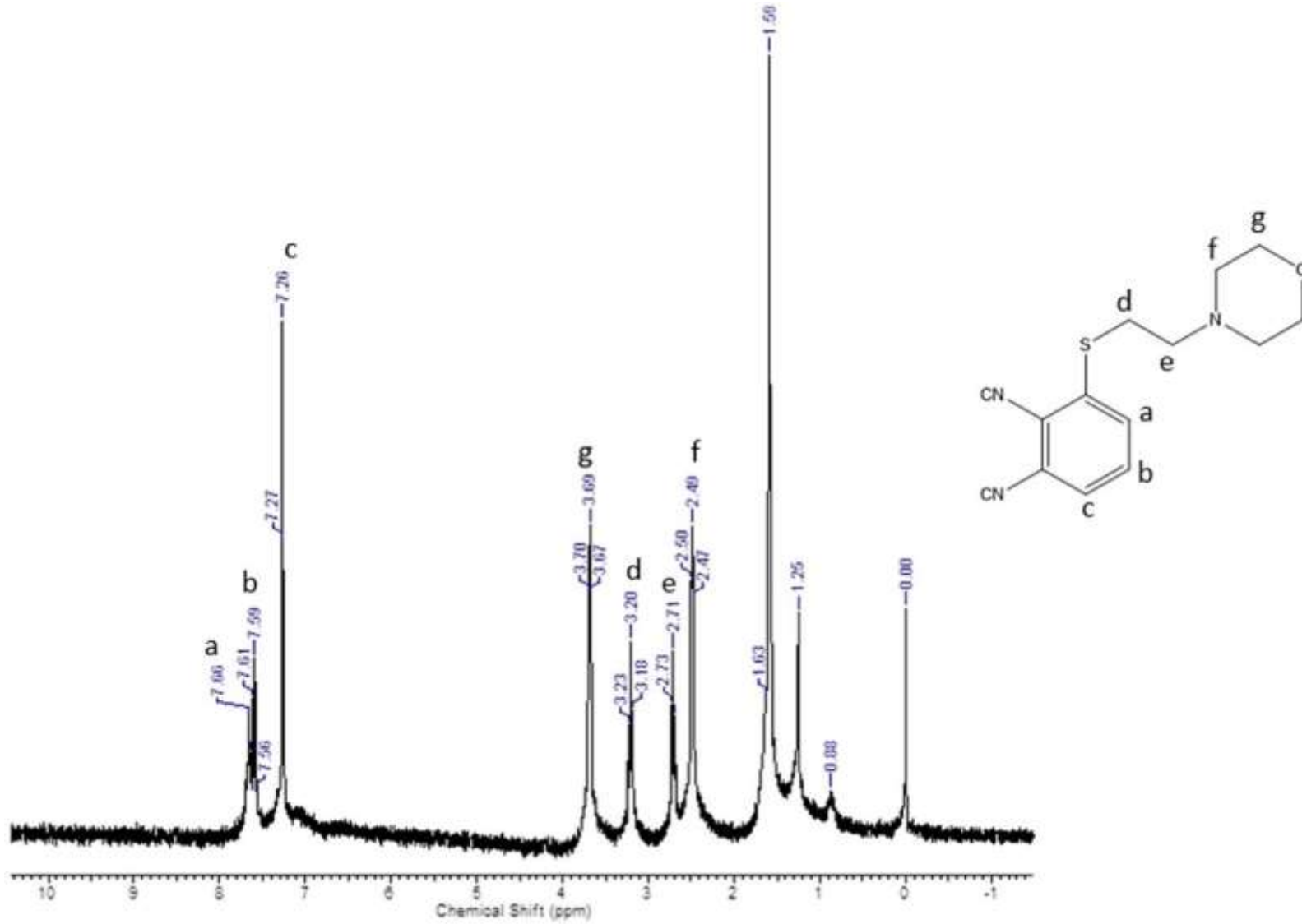
Şekil A.22: 6 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu.



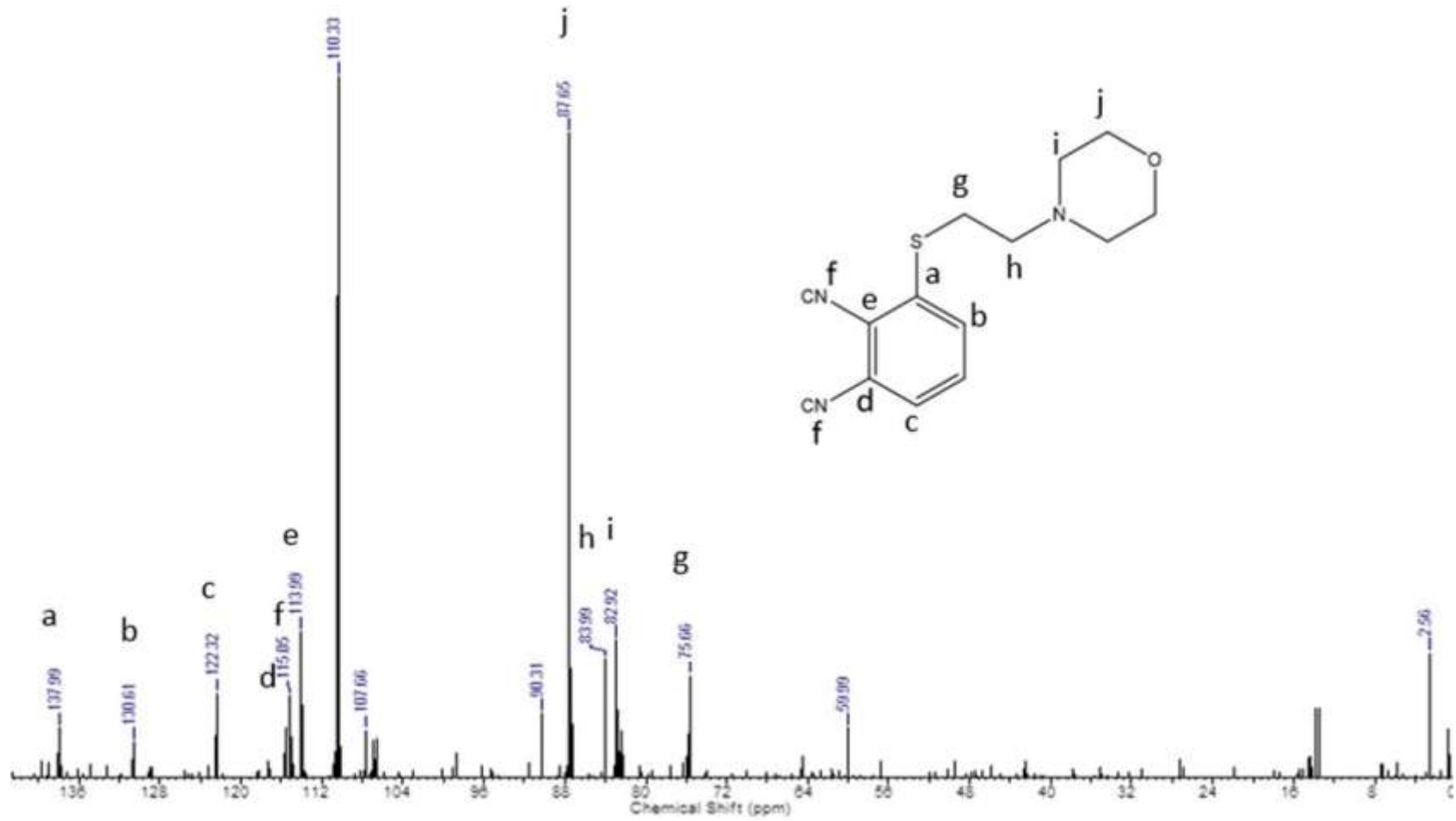
Şekil A.23: 7 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.



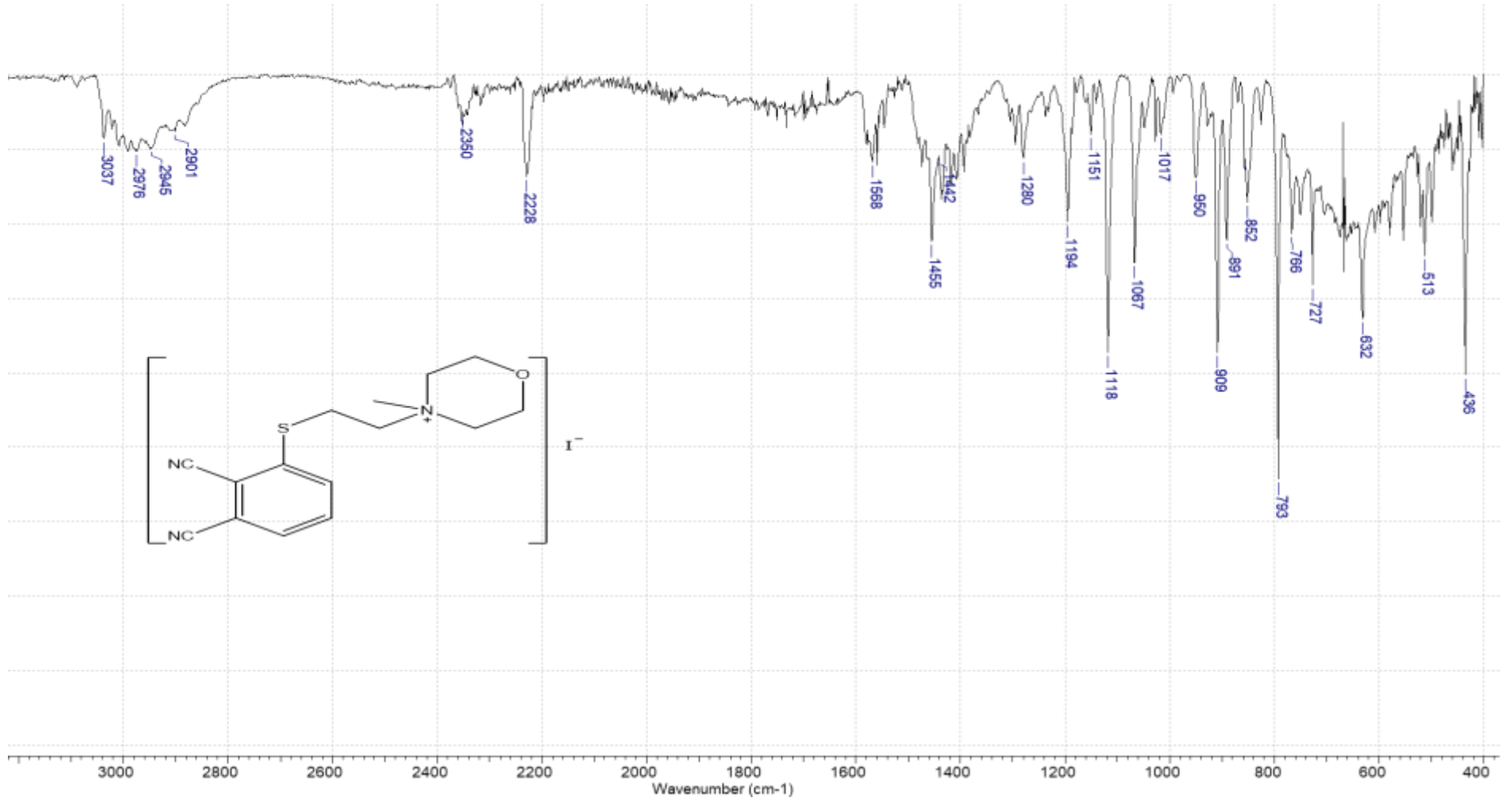
Şekil A.24: 7 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.



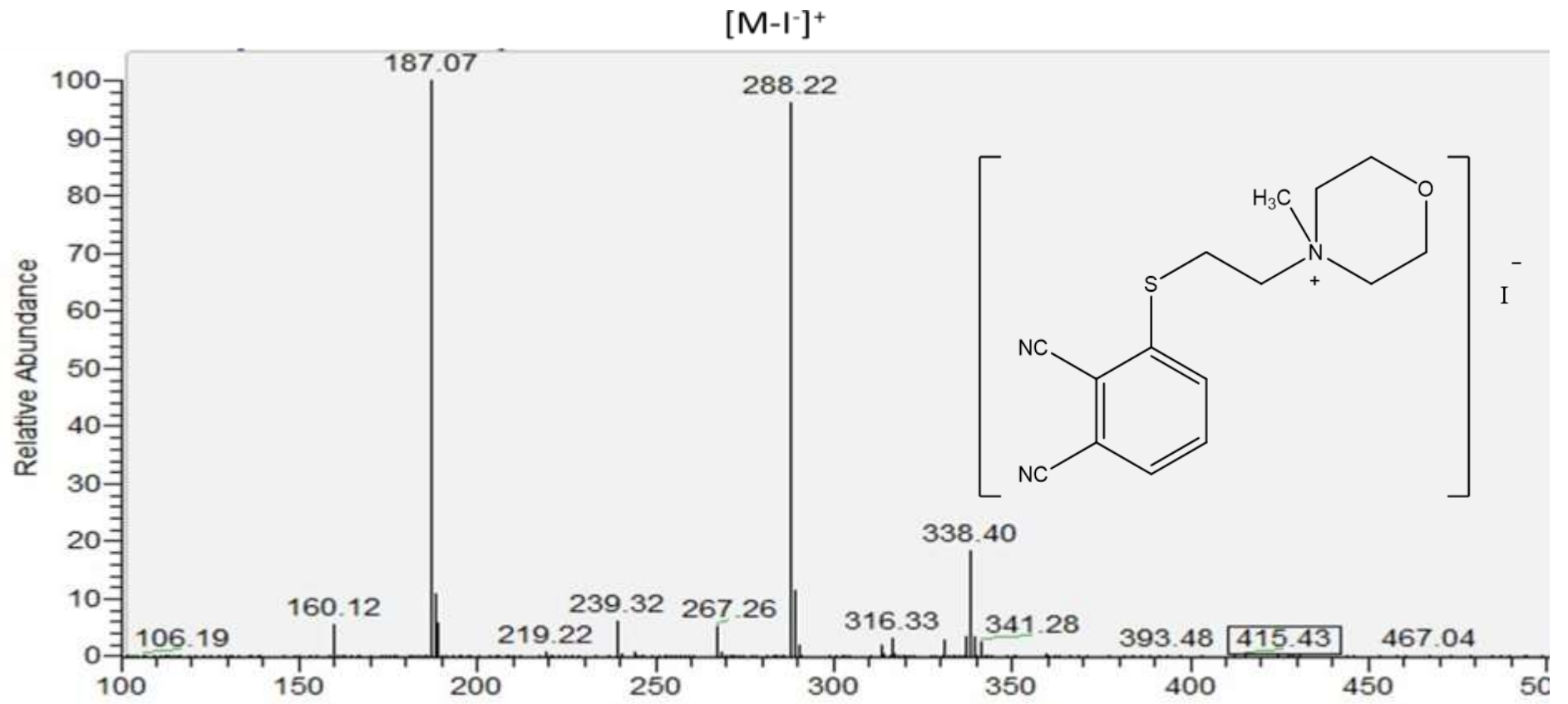
Şekil A.25: 7 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.



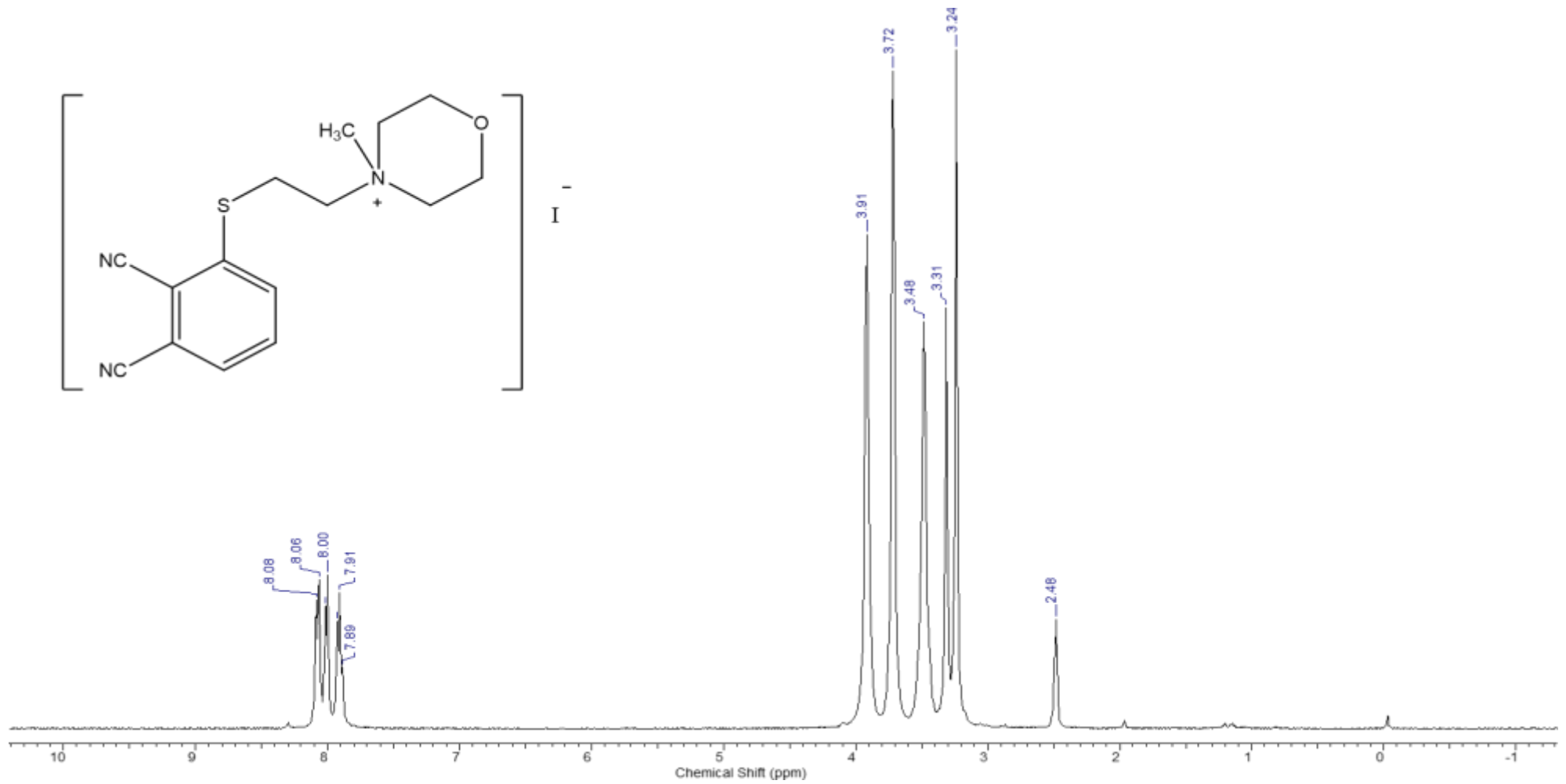
Şekil A.26: 7 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu.



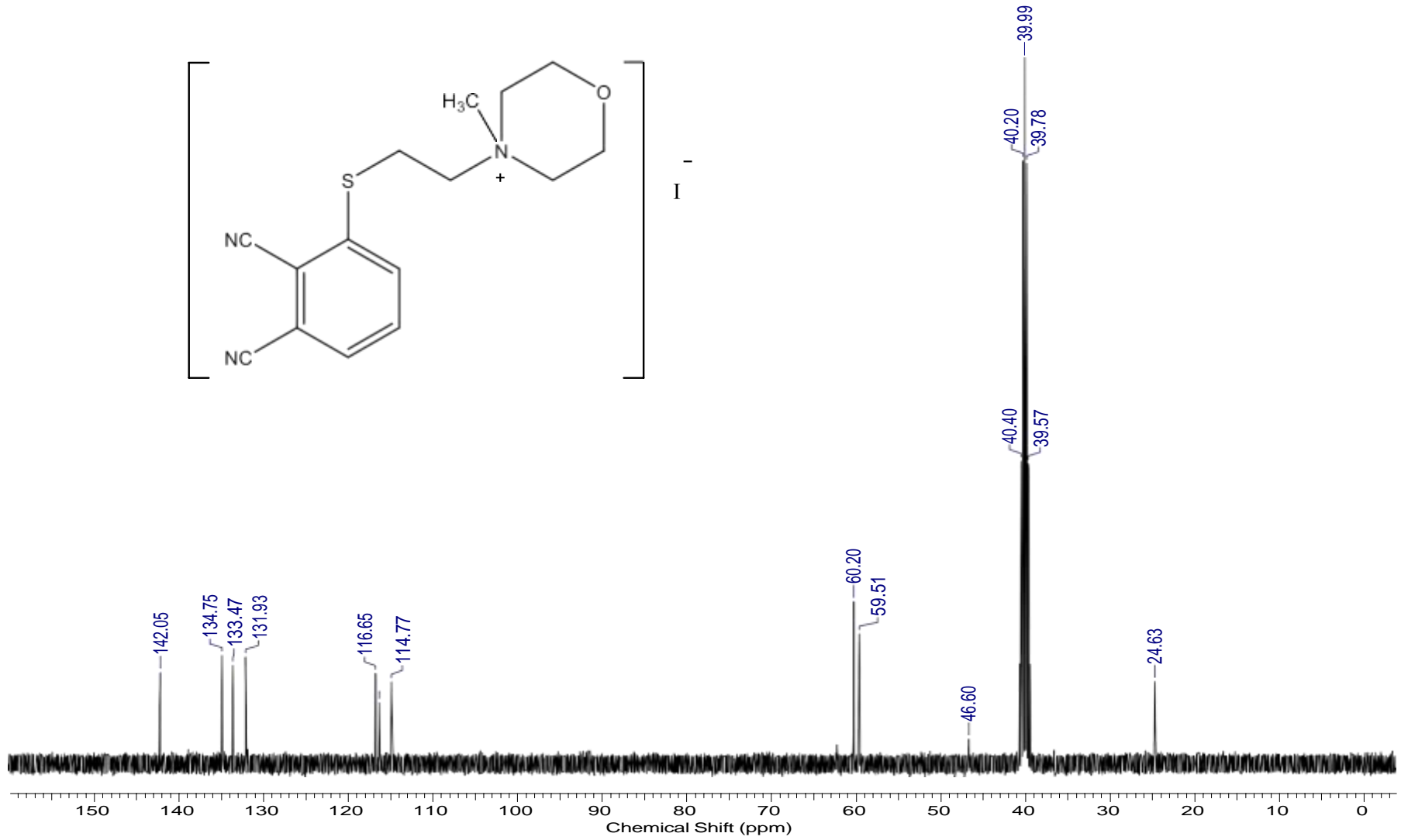
Şekil A.27: 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.



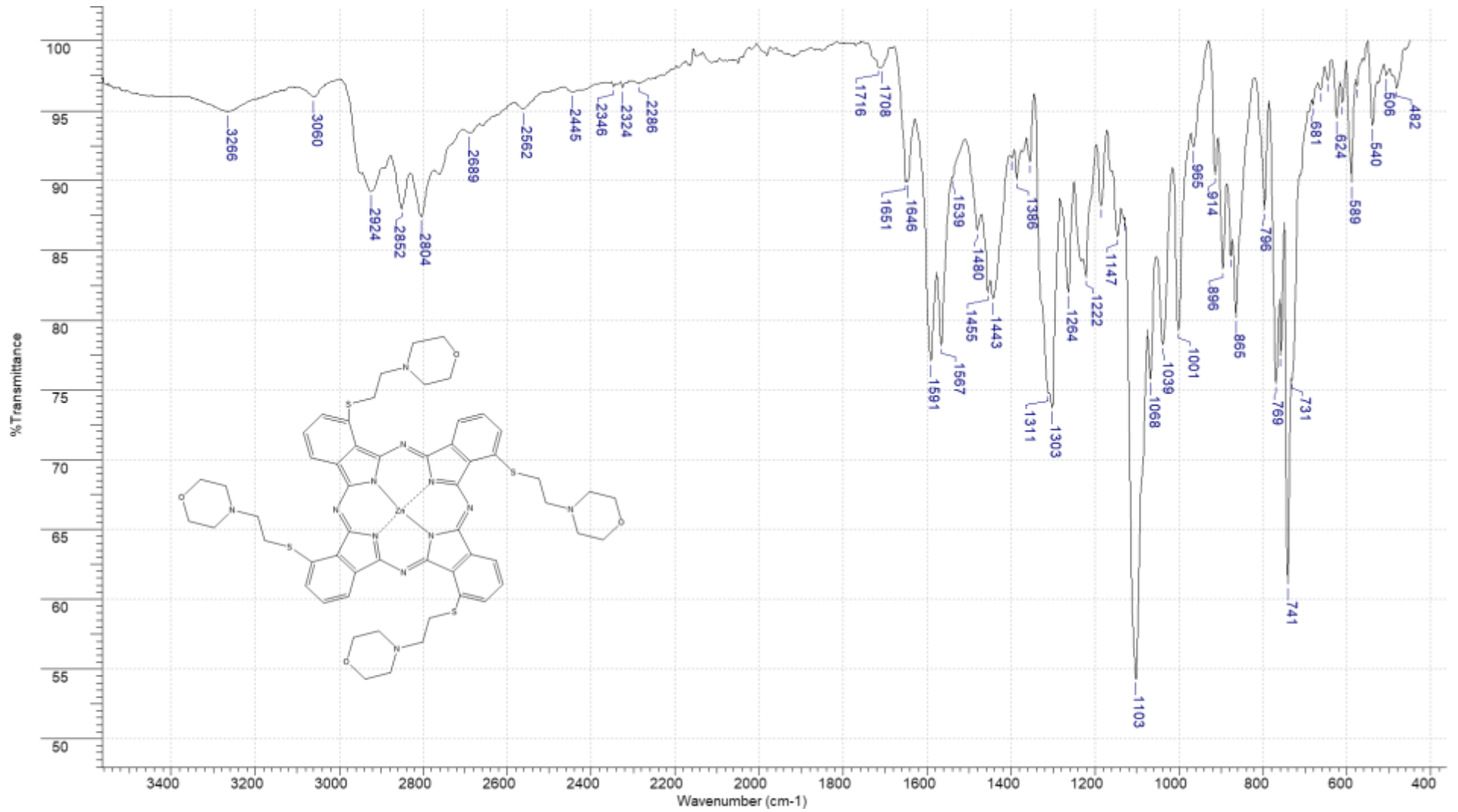
Şekil A.28: 8 numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.



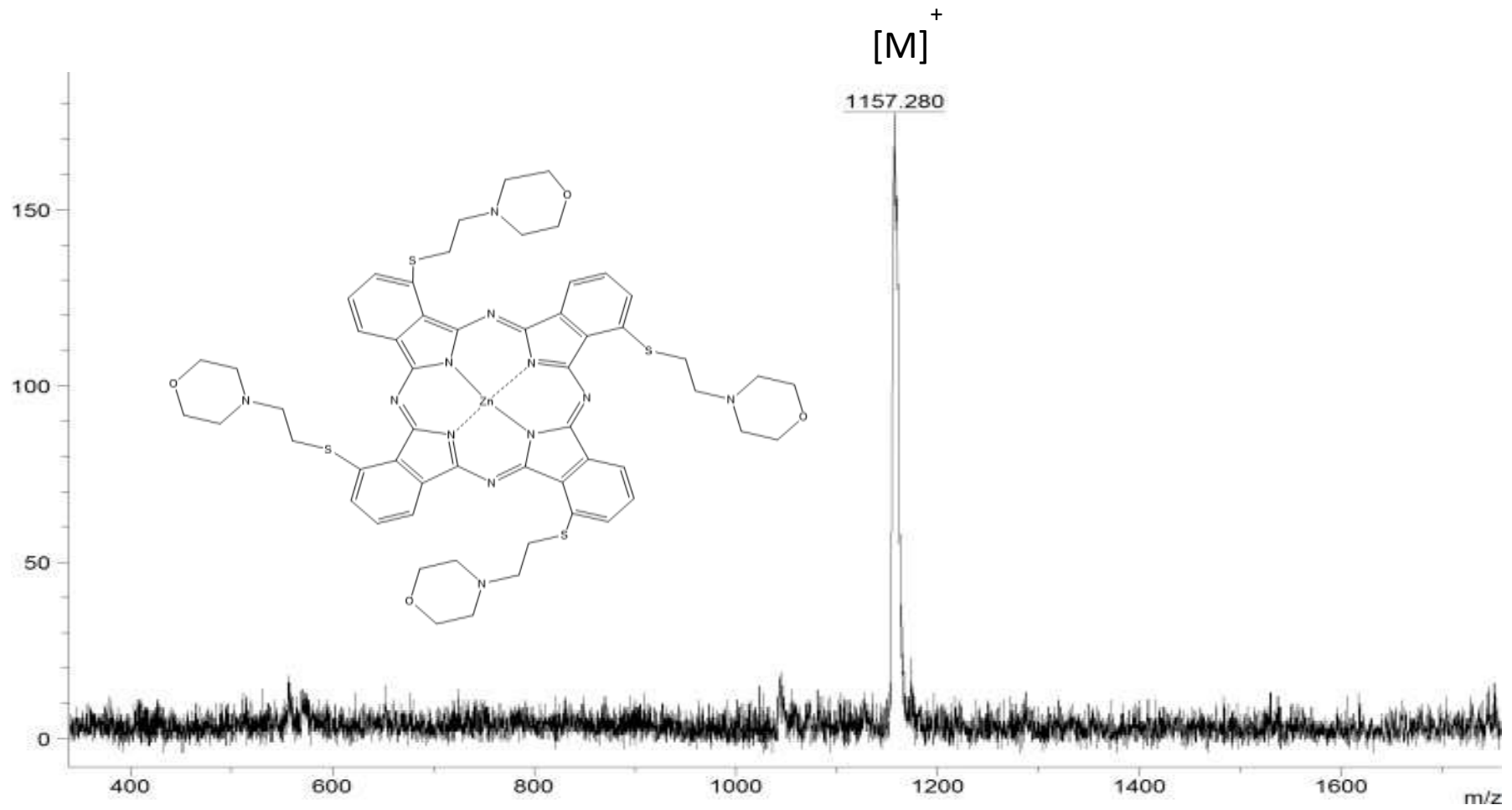
Şekil A.29: 8 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.



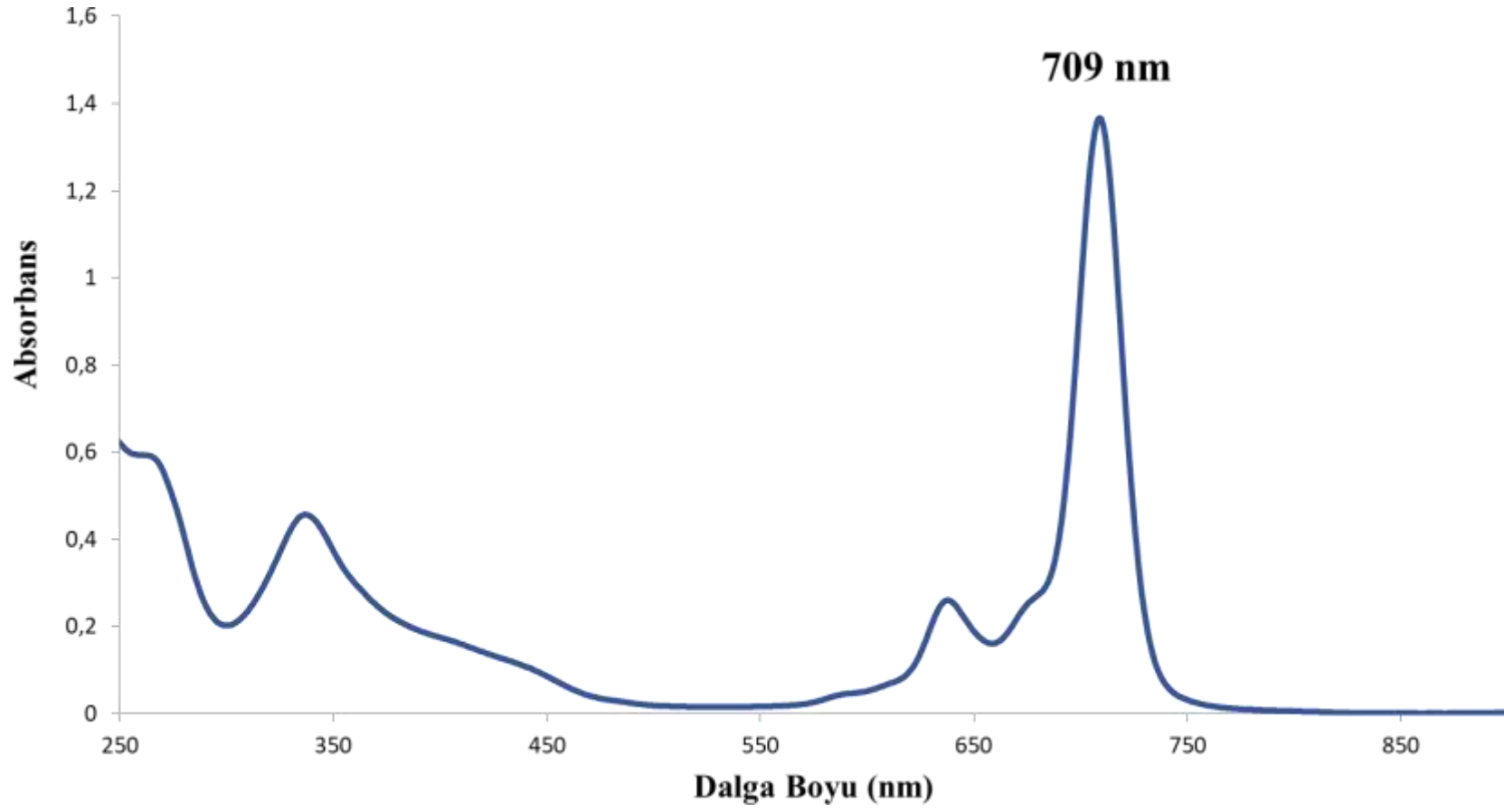
Şekil A.30: 8 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



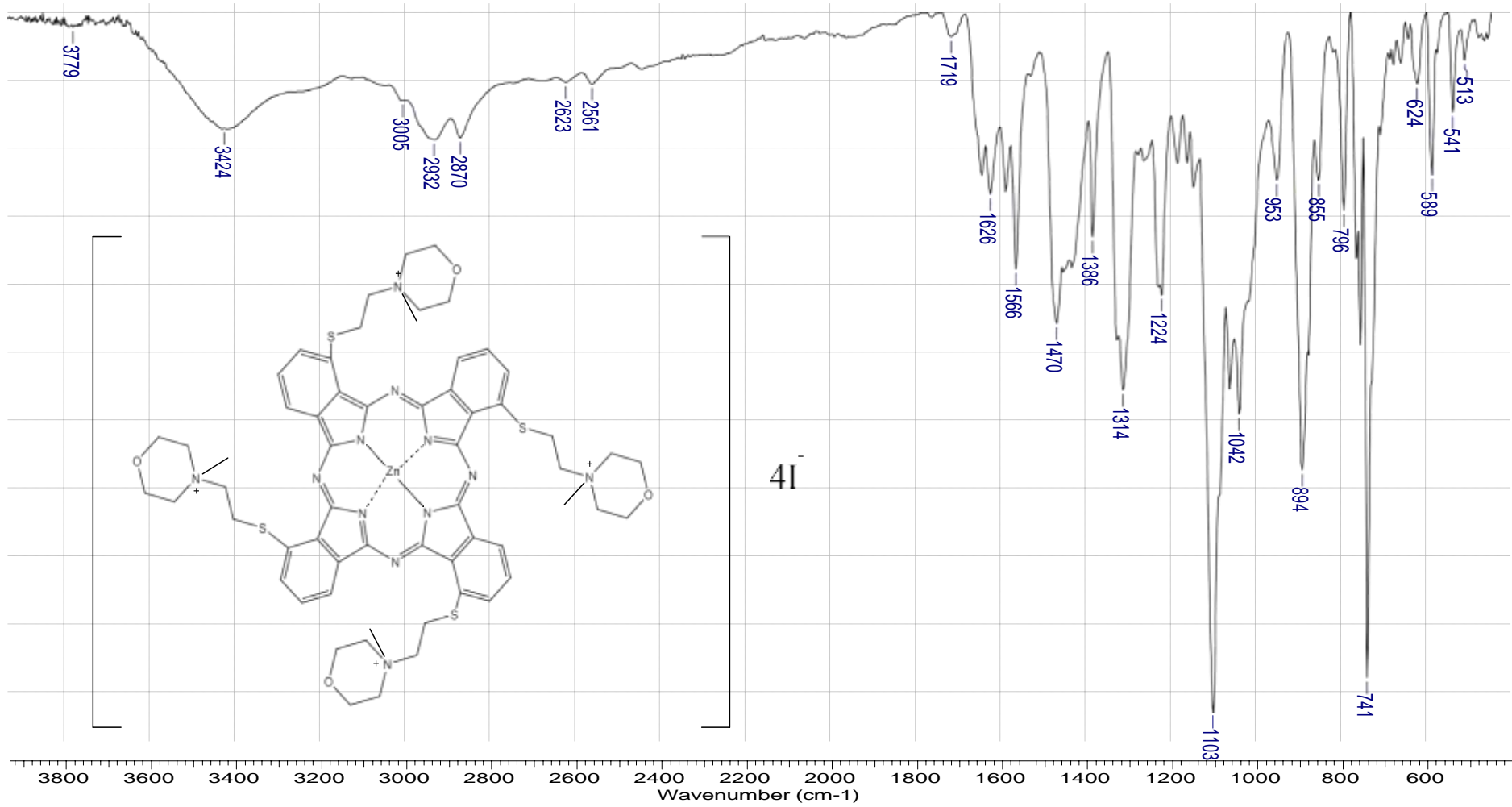
Şekil A.31: ZnPc-III bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



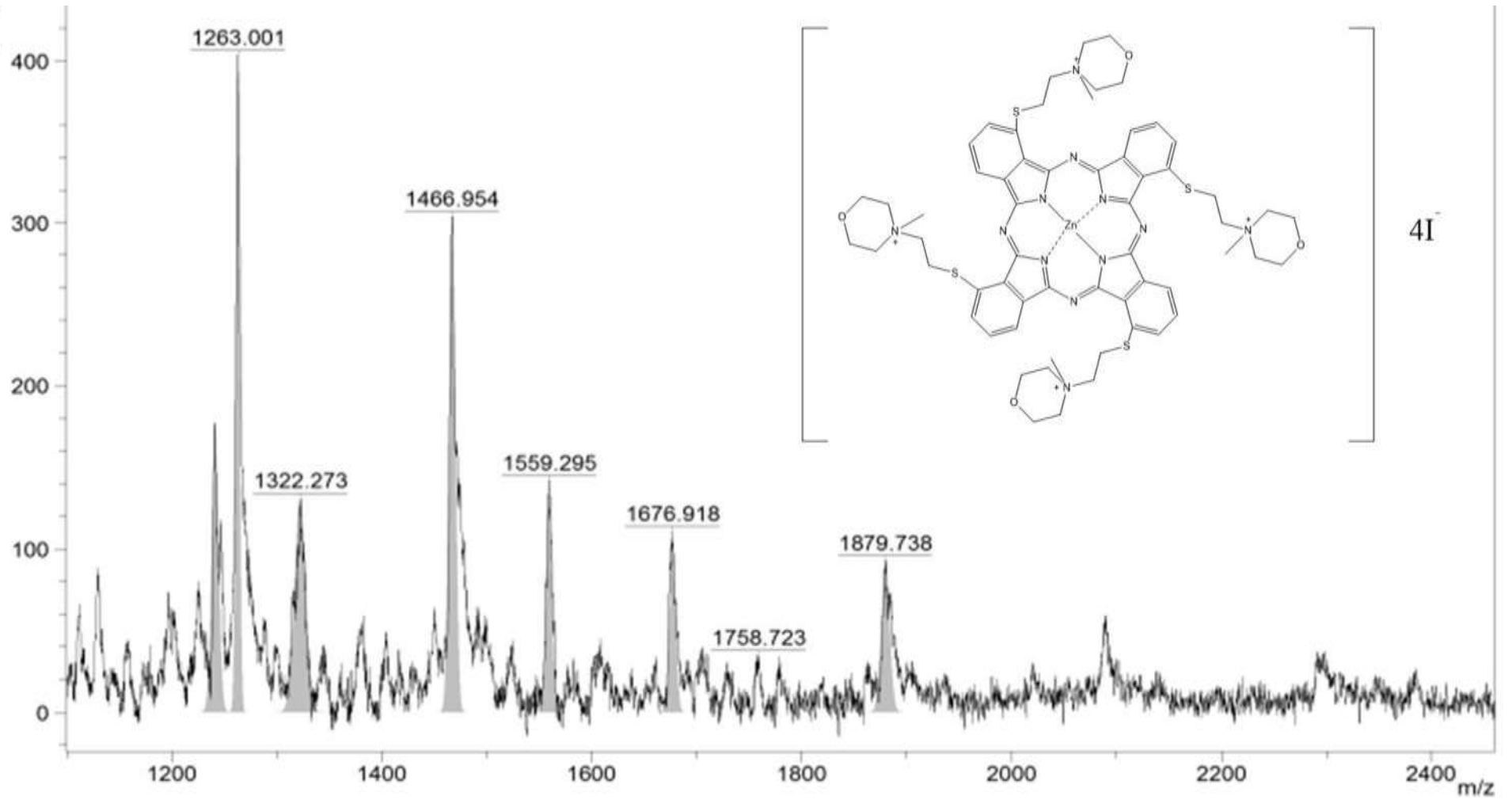
Şekil A.32: ZnPc-III bileşiğine ait kütle spektrumu.



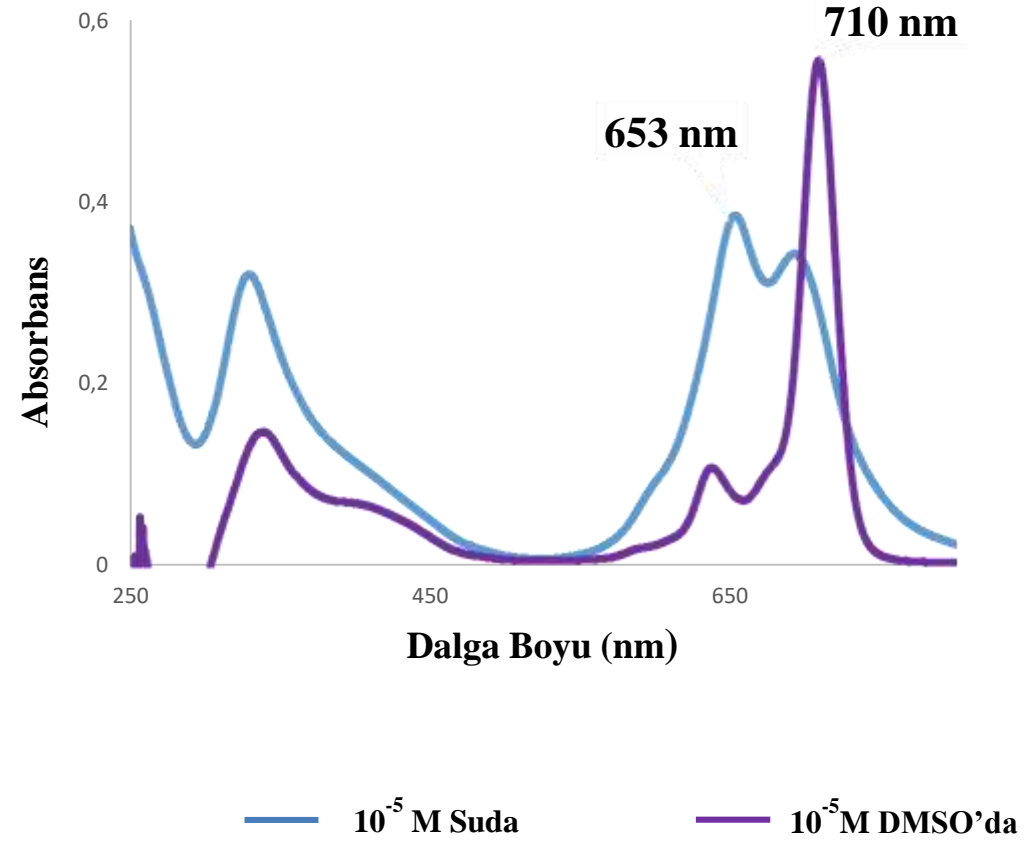
Şekil A.33: ZnPc-III bileşiğine ait UV-vis spektrumu (1×10^{-5} M CHCl_3 'te).



Şekil A.34: ZnPc-IV bileşiğine FT-IR spektrumu.



Şekil A.35: ZnPc-IV bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil A.36: ZnPc-IV bileşiğine ait UV-vis spektrumu.

