



TARSUS
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
TARSUS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ENERJİ SİSTEMLERİ MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

**FOTODİNAMİK TERAPİDE FOTODUYARLAŞTIRICI OLARAK
KULLANILABİLECEK YENİ FTALOSİYANİN TÜREVLERİNİN
HAZIRLANMASI VE UYGULAMA ÇALIŞMALARI**

PERİHAN KÜBRA DEMİRCİOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TARSUS - 2022

T.C.
TARSUS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ENERJİ SİSTEMLERİ MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

FOTODİNAMİK TERAPİDE FOTODUYARLAŞTIRICI OLARAK
KULLANILABİLECEK YENİ FTALOSİYANİN TÜREVLERİNİN
HAZIRLANMASI VE UYGULAMA ÇALIŞMALARI

PERİHAN KÜBRA DEMİRCİOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Mine İNCE OCAKOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TARSUS – 2022

Tarsus Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma, jüri tarafından Enerji Sistemleri Mühendisliği Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Mine İNCE OCAKOĞLU
(Danışman)

Üye: Prof. Dr. Nadir DİZGE

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Abdulcelil YÜZER

Yukarıdaki Jüri kararı Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../2022 tarih ve/.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim elemanlarına ait olduklarını onaylarım.
.../.../2022

Prof. Dr. Osman Murat ÖZKENDİR
Enstitü Müdürü

NOT: Bu tezde kullanılan ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu'ndaki hükümlere tabidir.

ETİK BEYANI

Tarsus Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 06/01/ 2022

İMZA

Perihan Kübra DEMİRCİOĞLU

ÖZET

FOTODİNAMİK TERAPİDE FOTODUYARLAŞTIRICI OLARAK KULLANILABİLECEK YENİ FTALOSİYANİN TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI VE UYGULAMA ÇALIŞMALARI

PERİHAN KÜBRA DEMİRCİOĞLU

Yüksek Lisans Tezi, Enerji Sistemleri Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mine İNCE OCAKOĞLU

Ocak 2022, 85 sayfa

Günümüzde kanser hastalıkları, hücrelerin kontrolsüz bölünüp çoğalmasından ileri gelen, hatta insan yaşamı üzerinde ölümcül sonuçlara yol açan en büyük sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Kanser hastalığının tedavi yöntemleri arasında klasik tedavi yöntemleri çeşitli yan etkilere sahiptirler. Klasik tedavi yöntemlerine alternatif olan fotodinamik terapi yöntemi (PDT) zararlı etkileri olmadığı gibi çeşitli avantajlara da sahip bir anti-kanser tedavi yöntemidir. Fotodinamik terapi yöntemi tek başına uygulanabildiği gibi, kemoterapi ve radyoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleriyle birlikte de kullanılabilir. Fotodinamik terapinin avantajlarından en önemlisi uygulamanın sağlıklı doku ve hücrelere zarar vermeden tedavi için tekrarlanabilir olmasıdır. Fotodinamik terapide en çok kullanılan ve en etkili fotosensörler porfirin, klorin ve ftalosiyanın bileşikleridir. Ftalosiyaninler, kimyasal ve fiziksel yapıları, termal kararlılıkları ve uygun dalga boyundaki ışık absorpsiyonlama vb. özelliklerinden dolayı ideal fotosensör özelliğini taşımaktadır. Bunun yanı sıra ftalosiyaninlerin çözünürlük ve agregasyon sorunları bu fotosensörlerin uygulamalarını sınırlamaktadır. Bu yüzden ftalosiyanin temelli PDT uygulamalarının etkisini artırmak için yeni ftalosiyanin türevlerinin sentezine ihtiyaç vardır.

Bu açıdan, bu tez çalışmasında farklı imidazol grupları içeren ve suda çözünen yeni ftalosiyanın türevleri sentezlenmiş ve hem imidazol gruplarının hem de merkez metal atomu magnezyum olan ftalosiyanın fotodinamik kanser terapi uygulamalarına etkisi araştırılmıştır. Yeni suda çözünen magnezyum ftalosiyanın türevlerinin fotodinamik terapi potansiyeli akciğer kanseri üzerinde incelenmiştir

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyanın, Magnezyum Ftalosiyanın, İmidazol, Fotosensör, Fotodinamik Terapi.



ABSTRACT

PREPARATION AND APPLICATION STUDIES OF NEW PHTHALOCYANINE DERIVATES THAT CAN BE USED AS PHOTSENSITIZERS IN PHOTODYNAMIC THERAPY

PERİHAN KÜBRA DEMİRCİOĞLU

Master Thesis, Department of Energy Systems Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Mine İNCE OCAKOĞLU

January 2022, 85 pages

Today, cancer diseases are one of the biggest health problems arising from the uncontrolled division and proliferation of cells, and even leading to fatal consequences on human life. Among the treatment methods of cancer, classical treatment methods have various side effects. Photodynamic therapy method (PDT), which is an alternative to classical treatment methods, is an anti-cancer treatment method that has various advantages as well as has no harmful effects. Photodynamic therapy can be used alone or in combination with various treatment methods such as chemotherapy and radiotherapy. The most important advantage of photodynamic therapy is that the application can be repeated for treatment without damaging healthy tissues and cells. The most widely used and most effective photosensors in photodynamic therapy are porphyrin, chlorine and phthalocyanine compounds. Phthalocyanines, chemical and physical structures, thermal stability and light absorption at the appropriate wavelength, etc. Due to its properties, it has the ideal photosensor feature. In addition, the solubility and aggregation problems of phthalocyanines limit the applications of these photosensitizers. Therefore, synthesis of new phthalocyanine derivatives is needed to increase the effectiveness of phthalocyanine-based PDT applications.

In this respect, in this thesis, new water-soluble phthalocyanine derivatives containing different imidazole groups were synthesized and the effects of both imidazole

groups and phthalocyanines with magnesium central metal atom on photodynamic cancer therapy applications were investigated. The photodynamic therapy potential of novel water-soluble magnesium phthalocyanine derivatives on lung cancer was investigated.

Keywords: Phthalocyanine, Magnesium Phthalocyanine, Imidazole, Photosensor, Photodynamic Therapy.

ÖNSÖZ

Tarsus Üniversitesi'nde yüksek lisans tezi olarak sunmuş olduğum bu çalışma (Proje No: 119Z354), TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU tarafından desteklenmiştir. Finansal katkılarından dolayı TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca görüş ve tecrübelerini her fırsatta aktaran, maddi-manevi desteklerinin yanı sıra hoşgörüsünü ve samimiyetini benden esirgemeyen Tarsus Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Orhan Aydın'a teşekkürlerimi sunarım.

Lisans eğitim sürecimden beri kendime olan inancımı yitirdiğimde hep arkamda duran, maddi-manevi desteklerini esirgemeyen, akademik bilgi ve başarılarının yanı sıra hayat tecrübeleriyle de rol model olan, kıymetli danışmanım Prof. Dr. Mine İNCE OCAKOĞLU'na bir hocadan çok okuldaki annem olduğu için çok teşekkür ederim.

Akademik tecrübe ve görüşlerinden daima faydalandığım, hocalığı dışında pozitif enerjisi ve tavrıyla bana her zaman güç veren değerli hocam Prof. Dr. Kasım OCAKOĞLU'na desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikimlerinden ve laboratuvar tecrübelerinden faydalandığım, hocalıklarının yanı sıra abiliklerini benden esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Abdulcelil YÜZER ve Dr. Öğr. Üyesi Ersan HARPUTLU'ya teşekkür ederim.

Tarsus Üniversitesi Fonksiyonel Malzemeler Araştırma Laboratuvarı'nın çalışanları değerli dostlarım Buse SERT, Şifa DOĞAN, Rıdvan KÜÇÜKOSMAN ve Çağrı Neşet ERGÜN'e eğitim hayatım boyunca yaptıkları yardımlardan, samimiyetlerinden ve kazandırdıklarından ötürü teşekkür ederim.

Enerjileriyle gücüme güç katan, bana olan inançlarını her fırsatta dile getiren, maddi-manevi yardımlarını benden esirgemeyen, değerli aile üyelerim annem Aygül, babam Nadir, kardeşim Hasan Batuhan DEMİRCİOĞLU ve dayım Abidin AKTAŞ'a hayatım boyunca sağladıkları imkanlardan ve esirgemedikleri sevgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim sürecim boyunca yanımda olan ve motivasyonumu daima dinç tutan kıymetli dostlarım Hüseyin EBEDİ, Pelin KOŞAK, Fazilet YILMAZ, Tolga NAZİK, Emre GÜLER ve Mustafa Oruç ATALAY'a çok teşekkür ederim.



Annem ve babama....

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
GİRİŞ.....	1

BÖLÜM I

FTALOSİYANİNLER

1.1. Tetrapireol Bileşikleri.....	3
1.2. Ftalosiyanınlar.....	4
1.3. Ftalosiyanınların Tarihçesi.....	5
1.4. Ftalosiyanın Halkasının Kısımları ve Adlandırması.....	6
1.5. Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri.....	7
1.5.1. Ftalosiyanınlarında Kullanılan Başlangıç Maddeleri.....	7
1.5.2. Metalsiz Ftalosiyanınlar (H ₂ Pc) Tanımı ve Özellikleri.....	8
1.5.3. Metalli Ftalosiyanınlar (MPc).....	9
1.6. Ftalosiyanınların Oluşum Mekanizması.....	12
1.7. Ftalosiyanınlarında Çözünürlük ve Agregasyon.....	13
1.8. Ftalosiyanınların Fiziksel Özellikleri.....	14
1.9. Ftalosiyanınların Kimyasal Özellikleri.....	16
1.10. Ftalosiyanınların Spektral Özellikleri.....	17
1.10.1. Uv-vis Spektroskopisi.....	17
1.10.2. Nükleer Manyetik (NMR) Spektroskopisi.....	18
1.10.3. Infrared (FT-IR) Spektroskopisi.....	19
1.10.4. Kütle (MALDI) Spektroskopisi.....	20
1.11. Ftalosiyanınların Kullanım Alanları.....	20

1.11.1. Boyar Madde Olarak Kullanımı.....	20
1.11.2. Fotodinamik Terapide Kullanımı.....	21
1.11.3. Sensör Olarak Kullanımı.....	21
1.11.4. Elektrokromik Görüntülemeye Kullanımı.....	22
1.11.5. Optik Veri Depolamada Kullanımı.....	22
1.11.6. Sıvı Kristallerde Kullanımı.....	23
1.11.7. Fotovoltaik Teknolojide Kullanımı.....	23

BÖLÜM II

FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

2.1. Fotodinamik Terapi (PDT).....	24
2.2. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi.....	25
2.3. Fotodinamik Terapi Etki Mekanizması.....	27
2.4. Fotodinamik Terapinin Bileşenleri.....	28
2.4.1. Işık Kaynağı	28
2.4.2. Singlet Oksijen.....	30
2.4.3. Fotosensör (PS).....	31
2.4.3.1. Birinci Nesil Fotosensörler.....	32
2.4.3.2. İkinci Nesil Fotosensörler.....	32
2.4.3.3. Üçüncü Nesil Fotosensörler.....	33
2.4.3.4. Fotosensör Olarak Kullanılan Ftalosiyaninler.....	36
2.4.3.5. Magnezyum Ftalosiyanin (MgPc).....	37
2.5. İmidazol Yapıları.....	42

BÖLÜM III

YÖNTEM

3.1. Tez Çalışmasının Amacı ve Önemi.....	43
3.2. Materyal.....	44
3.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	44
3.2.2. Kullanılan Cihazlar.....	44
3.3. Yöntem.....	45

3.3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	45
3.3.1.1. 4-(1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi.....	46
3.3.1.2. 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril.....	48
3.3.2. Ftalosiyeninlerin Sentezi.....	50
3.3.2.1. Simetrik Tetra İmidazol Magnezyum Ftalosiyenin (Pc-3).....	50
3.3.2.2. Simetrik Tetra 2-etilimidazol Magnezyum Ftalosiyenin (Pc-4).....	52
3.3.2.3. Kuaternize Pc-1 Sentezi.....	53
3.3.2.4. Kuaternize Pc-2 Sentezi.....	57
3.3.3. Ftalosiyenin Türevlerinin Singlet Oksijen Üretim Kapasitelerinin Tespiti.....	60
3.3.4. İn Vitro Sitotoksitenin Tespiti.....	61
3.3.5. MTT Analizi.....	62

BÖLÜM IV

BULGULAR

4.1. Kuaternize Magnezyum İmidazol (Pc-1) ve Etilimidazol (Pc-2) Ftalosiyeninlerin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri ($\Phi\Delta$).....	65
4.2. A125 hücrelerinde MTT Analizi.....	67
4.2.1. A125 Hücrelerinde 24 Saatlik Zaman Dilimi Sonrası MTT Analizi.....	68
4.2.2. A125 Hücrelerinde 48 Saatlik Zaman Dilimi Sonrası MTT Analizi.....	69
4.2.3. A125 Hücrelerinde 72 Saatlik Zaman Dilimi Sonrası MTT Analizi.....	70
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKÇA.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR

- CuPc:** Bakır ftalosiyanin
DMAE: N,N-dimetilaminoetanol
DMF: Dimetilformamit
DMSO: Dimetilsülfoksit
DPBF: 1,3-difenilisobenzofuran
EtOH: Etanol
HOMO: En yüksek enerjili dolu molekül orbitali
H₂Pc: Metalsiz ftalosiyanin
HpD: Hematoporfirin
IR: Infrared Spektroskopisi
LUMO: En düşük enerjili boş molekül orbitali
KBr: Potasyum bromür
K₂CO₃: Potasyum karbonat
MgSO₄: Magnezyum sülfat
MgPc: Magnezyum ftalosiyanin
NMR: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Pc: Ftalosiyanin
PDT: Fotodinamik Terapi
THF: Tetrahidrofuran
UV-vis: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
ZnPc: Çinko ftalosiyanin
¹O₂: Singlet oksijen
³O₂: Triplet oksijen

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. PDT Kullanılan Fotosensörlerin Ticari Adı, Uygulama Alanı ve λ_{\max} (nm).	34
Tablo 2.2. MgPc ve 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-yl)-Ftalonitril İçeren MgPc(β -imidazol) ₄ Singlet Oksijen Kuantum Verimleri.....	38
Tablo 2.3. Pc-2 ve Pc-4 Moleküllerinin DMF İçerisindeki Singlet Oksijen Kuantum Verimleri.....	39
Tablo 2.4. Lapok ve Ekibi Tarafından Sentezlenen Magnezyum Ftalosiyininin Farklı Oksijen Alıcılarındaki Singlet Oksijen Kuantum Verimleri.....	40
Tablo 2.5. Sobotta ve Ekibinin Sentezlediği Magnezyum Ftalosiyininler λ_{exc} ve λ_{em} Aralıklarına Göre Singlet Oksijen Kuantum Verimleri.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Tetrapirel Bileşikleri.....	3
Şekil 1.2. Ftalosiyanın Bileşiğinin Üç Boyutlu Görüntüsü.....	4
Şekil 1.3. CuCN ve <i>o</i> -dibromobenzen Reaksiyonu ile Bakır Ftalosiyanın Eldesi.....	5
Şekil 1.4. <i>o</i> -cyanobenzamidden Magnezyum Ftalosiyanın Sentezi.....	5
Şekil 1.5. Ftalosiyanın Halkasının Kısımları.....	6
Şekil 1.6. Ftalosiyanın Numaralandırma Sistemleri.....	7
Şekil 1.7. Ftalosiyanın Kullanılan Başlangıç Maddeleri.....	7
Şekil 1.8. Metalsiz Ftalosiyanın (H ₂ Pc) Yapısı.....	8
Şekil 1.9. <i>o</i> -cyanobenzamid Kullanılarak Metalsiz Ftalosiyanın Eldesi.....	8
Şekil 1.10. Ftalonitrilden Metalsiz Ftalosiyanın Eldesi.....	9
Şekil 1.11. Metalli Ftalosiyanın (MPc) Yapısı.....	9
Şekil 1.12. Metalli Ftalosiyanın Merkez Atom Olarak Kullanılabilen Elementlerin Periyodik Cetvelde Gösterimi.....	10
Şekil 1.13. Ftalonitrilden Metal Ftalosiyanın (MPc) Eldesi.....	11
Şekil 1.14. Diiminoizindolin veya <i>o</i> -siyanobenzamid Kullanılarak Metal Ftalosiyanın (MPc) Eldesi.....	11
Şekil 1.15. H ₂ Pc'den MPc Eldesi.....	11
Şekil 1.16. Ftalosiyanın Oluşum Mekanizması.....	12
Şekil 1.17. Ftalosiyanın H-tipi ve J-tipi Agregasyonu.....	13
Şekil 1.18. Ftalosiyanın Absorbsiyon Spektrumu.....	14
Şekil 1.19. Ftalosiyanın Molekülünün Geometrik Yapısı a) Kare Düzlem (dört koordineli), b) Kare Piramit (beş koordineli), c) Oktahedral (altı koordineli), d) Sekiz Koordineli. (M=Metal iyonu, L= Aksiyal pozisyondaki ligandlar).....	15
Şekil 1.20. Metalsiz(H ₂ Pc) ve Metalli (MPc) Ftalosiyanın Absorpsiyon Spektrumu.....	18
Şekil 1.21. Kütle Analizlerinde Kullanılan Matrisler, a) Ditranol (DIT) b) 2,5-Dihidroksibenzoik Asit (DBH).....	20
Şekil 1.22. Co ₃ O ₄ + Al (OH) ₃ Yapısına Sahip Pigmentin Rengi.....	21

Şekil 1.23. LnPc ₂ 'de ki Elektrokromik Dönüşüm ve Yapıdaki Renk Değişimi.....	22
Şekil 2.1. Işığa Bağlı Olarak Uygulanan Tedavi Metodları.....	24
Şekil 2.2. Hematoporfirin Yapısı.....	26
Şekil 2.3. Fotodinamik Terapi Etki Mekanizması.....	27
Şekil 2.4. Jablonski Diyagramı.....	28
Şekil 2.5. Fototerapötik Pencere: İnsan Dokularına Yüksek Penetrasyon Derinliği ile Karakterize Edilen Görünür ve NIR Işığın (650-850 nm) Spektral Aralığı.....	29
Şekil 2.6. Triplet ve Singlet Oksijenin Moleküler Orbital Diyagramı.....	30
Şekil 2.7. Magnezyum Ftalosiyanın Yapısı.....	37
Şekil 2.8. MgPc ve 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-yl)-Ftalonitril İçeren MgPc(β -imidazol) ₄ Yapıları.....	38
Şekil 2.9. Magnezyum Ftalosiyanın Sentez Yöntemleri.....	39
Şekil 2.10. Lapok ve Ekibi Tarafından Sentezlenen Magnezyum Ftalosiyanın Oluşum Mekanizması.....	40
Şekil 2.11. Manivo ve Ekibi Tarafından Sentezlenen Ftalosiyanınlar.....	41
Şekil 2.12. Sobotta ve Ekibinin Sentezlediği Magnezyum Ftalosiyanınlar.....	41
Şekil 3.1. Tez Çalışması Kapsamında Sentezlenen Ftalosiyanınlar.....	44
Şekil 3.2. Tez Çalışması Kapsamında Sentezlenen Ftalosiyanınların Oluşum Mekanizması.....	45
Şekil 3.3. 4-(1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi.....	46
Şekil 3.4. 4-(1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril (5) Molekülünün ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	47
Şekil 3.5. 4-(1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril (5) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	47
Şekil 3.6. 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi.....	48
Şekil 3.7. 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril (6) Molekülünün ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	49
Şekil 3.8. 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril (6) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	49
Şekil 3.9. Simetrik Tetra İmidazol Magnezyum Ftalosiyanın (Pc-3).....	50
Şekil 3.10. Pc-3 Molekülünün ¹ H-NMR Spektrumu (MeOD+TFA).....	51
Şekil 3.11. Pc-3 Molekülünün UV-Vis spektrumu (1x10 ⁻⁵ M, DMSO).....	51
Şekil 3.12. Pc-3 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu.....	51
Şekil 3.13. Simetrik Tetra 2-Etilimidazol Magnezyum Ftalosiyanın (Pc-4).....	52

Şekil 3.14. Pc-4 Molekülünün ¹ H-NMR Spektrumu (MeOD+TFA).....	53
Şekil 3.15. Pc-4 Molekülünün UV-Vis Spektrumu (1x10 ⁻⁵ M, DMSO).....	53
Şekil 3.16. Pc-4 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu.....	53
Şekil 3.17. Kuaternize Pc-1.....	54
Şekil 3.18. Pc-1 Molekülünün ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	55
Şekil 3.19. Pc-1 Molekülünün FT-IR Spektrumu.....	55
Şekil 3.20. Pc-1 Molekülünün UV-Vis Spektrumu (1x10 ⁻⁵ M, DMSO).....	56
Şekil 3.21. Pc-1 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu.....	56
Şekil 3.22. Kuaternize Pc-2.....	57
Şekil 3.23. Pc-2 Molekülünün ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	58
Şekil 3.24. Pc-2 Molekülünün FT-IR Spektrumu.....	58
Şekil 3.25. Pc-2 molekülünün UV-Vis spektrumu (1x10 ⁻⁵ M, DMSO).....	59
Şekil 3.26. Pc-2 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu.....	59
Şekil 3.27. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Hesaplama Formülü.....	60
Şekil 3.28. Singlet Oksijen Ölçümlerinin Gerçekleştirildiği Deney Düzenegi.....	61
Şekil 3.29. MTT'nin Mitokondri'de Formazan'a İndirgenmesi.....	62
Şekil 4.1. Ftalosiyanın Türevlerinin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (REF= Sübsitüensiz ZnPc).....	65
Şekil 4.2. Magnezyum İmidazol (Pc-1) ve Etilimidazol (Pc-2) Ftalosiyanın Bileşiklerinin DMSO İçerisindeki Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümüne Ait UV-Vis Spektrumundaki Değişim.....	66
Şekil 4.3. Singlet Oksijen Ölçümü Esnasında DPBF'nin Absorbans Azalma Eğilimi. (Ref: referans olarak kullanılan ticari substitüentsiz ZnPc).....	66
Şekil 4.4. A125 Hücrelerinde MTT Analizlerinde Kullanılan Ftalosiyanın Yapıları.....	67
Şekil 4.5. 24 saatlik zaman dilimi sonrası A) Örneklerin Karanlık Koşullarda, B) Örneklerin 5 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda, C) Örneklerin 10 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda Elde Edilen Sonuçları.....	68
Şekil 4.6. 48 saatlik zaman dilimi sonrası A) Örneklerin Karanlık Koşullarda, B) Örneklerin 5 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda, C) Örneklerin 10 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda Elde Edilen Sonuçları.....	69
Şekil 4.7. 72 saatlik zaman dilimi sonrası A) Örneklerin Karanlık Koşullarda, B) Örneklerin 5 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda, C) Örneklerin 10 Dakikalık Işıma	70

Sonrası Koşullarda Elde Edilen Sonuçları.....



GİRİŞ

Dünya’da insan sağlığı üzerine en önemli sorunlardan biri kanser hastalığıdır. Bu hastalığın yayılma hızı gün geçtikçe artmakta ve insan sağlığı üzerinde tehditler oluşturmakta hatta ölümcül sonuçlara bile neden olabilmektedir. Tedavi amacıyla uygulamada kabul görmüş ve yıllardır kullanılan cerrahi operasyon, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri ise oldukça fazla yan etkiye sahip olup kanser hastalarının hayat kalitelerini önemli ölçüde etkilemektedir (Zhou vd.,2016:6597). Bu hastalıkların tedavisi için birçok alternatif tedavi yöntemi içerisinde en etkili, diğerlerine kıyasla yan etkilerin asgari düzeyde olduğu ve en hızlı sonuca varılması muhtemel yöntem Fotodinamik Terapi (PDT)’ dir. PDT, ışık tarafından uyarılarak aktive edilen bir fotosensörün hastaya verilerek kanserli dokunun parçalanması esasına dayanır. PDT' nin cerrahi uygulamalar, radyoterapi, kemoterapi ve diğer kanser tedavilerine kıyasla üstün özellikleri şu şekilde sıralanabilir; sağlıklı dokulara ve hücrelere zarar verilmemesi, pek çok kez tekrarlanabilmesi, tedavi sırasında ve sonrasında minimum yan etkiye sahip olmasıdır (Zhou vd.,2016:6597).

Fotodinamik terapi üç ana bileşenden oluşur; ışığa duyarlı ve toksik yapıda olmayan bir fotoduyarlatıcı (fotosensör), moleküler oksijen ve uygun dalga boyunda uyarımı sağlayacak ışık. PDT uygulamaları, bu üç bileşenin kombinasyonu sayesinde gerçekleşen kimyasal olaylar ile kanserli hücrelerin yok edilmesine dayanmaktadır (Yurt vd.,2019:908). Fotodinamik terapinin verimi büyük oranda ışığın fotoduyarlatıcı tarafından absorblanan enerjinin ortamdaki moleküler oksijene aktarım süresine bağlıdır. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda uyumlu fotoduyarlatıcıların tasarımı ve sentezi fotodinamik terapi uygulamalarının başarısı için en önemli etkidir. Günümüzde, porfirin temelli fotosensörler, fotodinamik terapi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. (Kucinska vd.,2015:2240; Li vd.,2018:1174; Longevial vd.,2018:13829). Doğal porfirinlerin sentetik türevi olan ftalosiyanın (Pc) bileşikleri ise yüksek kimyasal ve termal kararlılık, uzun dalga boyunda (600 – 800 nm) güçlü absorpsiyon (emicilik), yüksek singlet oksijen üretikapitesi ve kimyasal çeşitliliğe uygun moleküler yapıları sayesinde porfirin bileşiklerine alternatif ikinci nesil fotosensörlerdir.

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, kanser tedavisinde fotosensör olarak kullanılabilir Magnezyum (Mg) metali içeren suda çözünen yeni ftalosiyanın türevleri sentezlenmiş ve fotodinamik terapi potansiyeli akciğer kanser hücrelerinde test edilmiştir. Ftalosiyanın molekülerinin kimyasal çeşitliliğe uygun olan molekül yapıları, biyolojik uygulamalar gibi birçok uygulama alanında hedefe uygun şekilde fotosensör tasarlama kolaylığı sağlamaktadır. İmidazol ve türevlerinin kanser, bağışıklık sistemi hastalıkları, tüberküloz, parazit, virüs ve bakteri kaynaklı hastalıklara karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu açıdan bu yüksek lisans tez çalışmasında ftalosiyanın fotodinamik terapi etkinliğini arttırmak için imidazol türevlerinin periferik konuma bağlı olduğu yeni magnezyum ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir. Yeni magnezyum ftalosiyanın türevlerinin fotodinamik terapi aktiviteleri akciğer kanser hücrelerine karşı incelenerek, bu moleküllerin ilaç adayı olarak literatüre ve endüstriye sunulması hedeflenmiştir.

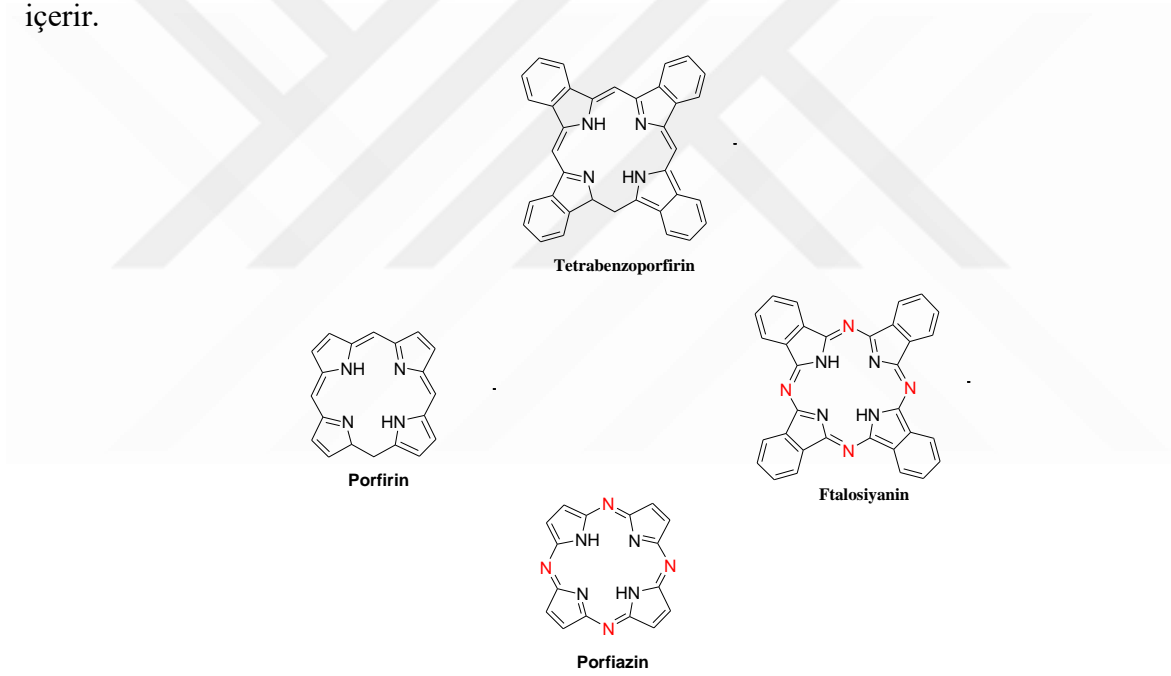
BÖLÜM I

FTALOSİYANİNLER

Bu bölümde, ftalosiyanın bileşiklerinin genel özellikleri, ftalosiyanın tarihsel gelişimi, sentez mekanizması, fiziksel-kimyasal ve optik özellikleri ve kullanım alanları özellikleri genel olarak açıklanmıştır.

1.1. Tetrapirrol Bileşikleri

Makrosilik bileşikler, karbon atomundan farklı 3 atoma sahip en az 9 üyeli halkalardır. Bu halka içindeki heteroatomlar azot, oksijen veya kükürt atomu olabilir (Pedersen,1988:536-540). Makrosiklik bileşik sınıfından düzlemsel ve aromatik yapıya sahip tetrapirrol sınıfına ait bileşikler Şekil 1.1.'de gösterilmiştir. Bu bileşikler yapısında 4 pirol ünitesi içeren porfirinler, porfirazinler, tetrabenzoporfirinler ve ftalosiyaninleri içerir.

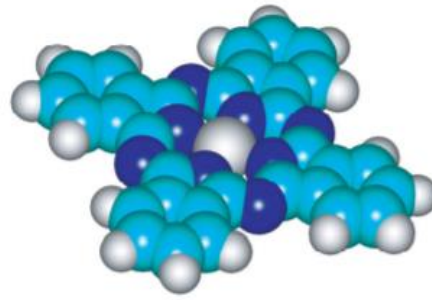


Şekil 1.1. Tetrapirrol Bileşikleri

Tetrapirrol bileşiklerinden olan porfirinler biyolojik sistemlerde doğal olarak bulunurlar. Porfirazinler ve ftalosiyaninler ise doğada bulunmayan sentetik bileşiklerdir. Konjuge çift bağlar içeren bu bileşiklerde toplam elektron sayısı Hückel Kuralı'na ($4n+2$, $n=1,2,3,4$ vs.) uyduğundan dolayı tetrapirrol bileşikleri aromatik ve kararlı yapıdadırlar (Randic,1977:444-450).

1.2. Ftalosiyanimler

Ftalosiyanimler, mezo konumundaki azot atomları ile birbirine bağlanmış 4 izoindol ünitesinden oluşan aromatik yapılı düzlemsel bileşiklerdir. Bu koyu yeşil ve mavi renkli aromatik bileşikler; 8 karbon ve 8 azot olmak üzere toplam 16 atomdan oluşur ve yapısında 18- π elektronu bulunur (Lever,1965:27-114). Ftalosiyanimlerin renklerinin mavi ve koyu yeşil olması, güneş spektrumunda görünür (visible) ve yakın kızılötesi (near infrared) bölgelerinde yaptığı absorpsiyonundan kaynaklanmaktadır (Mack ve Kobayashi,2011:281-322).



Şekil 1.2. Ftalosiyanim Bileşiğinin Üç Boyutlu Görüntüsü

Kaynak: Wöhrle vd.,2012:191

Ftalosiyanimler (Pc) termal ve kimyasal olarak kararlı yapıya sahiptirler. Pc'ler, ışık emisyon spektrumunun görünür ve yakın kızıl ötesi spektrum bölgesinde absorpsiyon yaparlar. Özellikle kimyasal ve fotofiziksel özelliklerinin kullanılan merkez metal atomuna ve halkaya bağlanan süstitüent gruplara göre modifiye edilebilir olmasından dolayı organik güneş hücrelerinde (Ragoussi vd.,2013:6475), ince film transistörlerin de (OTFT) (Melville vd.,2015:13105), doğrusal olmayan optiklerde (de la Torre vd.,2004:3723), ışık yayan diyotlarda (Wang vd.,2004:3723), gaz sensörlerinde (Bouvet,2005:366), elektrokataliz işlemlerinde (Zhang vd.,2017:14675), tekstil endüstrisinde (Wang vd.,2017:453), fotodinamik terapide (PDT) fotoalgılayıcı olarak (Boyle vd.,1993:1177) kullanım imkânı bulmuşlardır. Ftalosiyanim bileşikleri keşfedildiği tarihten itibaren farklı bilimsel disiplinlerde yapılan birçok araştırmanın konusu olmuştur.

1.3. Ftalosiyanın Tarihçesi

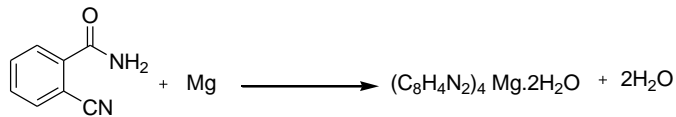
Ftalosiyanın (Pc), 1933 yılında ilk kez Reginald P. Linstead tarafından, yunanca terimler olan naphtha (kaya yağı) ve cyanine (koyu mavi) sözcükleri kullanılarak adlandırılmıştır (Thomas, 1990:340). Organik yapılu bileşikler sınıfında olan Pc'ler, 1907 yılında Londra'da bulunan 'South Metropolitan Gas Company' şirketinin çalışanları A. Braun ve J. Tcherniac ftalimid ve asetik anhidriti tepkimeye sokarak yüksek sıcaklıkta orto-siyanobenzamid bileşiğinin üretimini beklerken, tepkime sırasında amaçlanın dışında çözünmeyen mavi renkli ürününde olduğunu rapor etmeleri sonucunda ortaya çıkmıştır (Braun ve Tcherniac 1907:2709). 1927 yılında Fribourg Üniversitesi'nden D. Diesbach ve V. Weid *o*-dibromobenzen ile bakır siyanürü (CuCN) piridini reflux olacak şekilde tepkimeye sokarak benzen nitrilleri sentezlemeyi amaçlamışlardır. Fakat reaksiyon sonucunda %23 verimle kararlı yapıda kompleks mavi renkli bir ürün elde etmişlerdir (De Diesbach ve Von Der Weid, 1927:886).



Şekil 1.3. CuCN ve *o*-dibromobenzen Reaksiyonu ile CuPc Eldesi

1928 yılında Scottish Dyes Ltd. şirketi çalışanları Dunsworth ve Drescher tarafından yapılan ftalimid sentezi sırasında ekstra bir yan ürün daha çıkmıştır, çıkan bu yan ürünün emaye kaplı reaktörün hasarlı bölümünden açığa çıkan demir metali ile tepkimeye girerek oluştuğu belirtilmiştir (Lever vd.,1986:1467). Yapılan bu çalışmadan bir yıl sonra Linstead ve ekibi Pc'lerin porfirin yapılarıyla bağlantısını incelemiş ve Pc'lerin yapısını aydınlatmışlardır (Linstead ve Lowe 1934:1016). 1930'lu yıllarda Robertson ftalosiyeninlerin X-ışınlarındaki spektrumu, manyetik, katalitik, yükseltgenme-indirgenme, fotoiletkenlik, fotokimyasal, çözünürlük, dielektrik ve yarıiletkenlik özellikleri araştırmıştır.

1934 yılında *o*-siyanobenzamid ve magnezyumdan 240-250 °C'de $C_{32}H_{20}O_2N_8Mg$ veya $(C_8H_4N_2)_4 Mg \cdot 2H_2O$ formülleri ile %40 verimle parlak mavi renkli ürün elde etmişlerdir. (Şekil 1.4.) (Dent vd.,1934:1033).

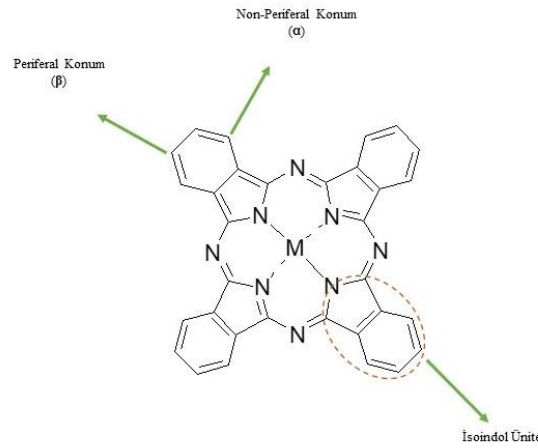


Şekil 1.4. *o*-cyanobenzamiddenden Magnezyum Ftalosiyanın Sentezi

Polisülfonat ftalosiyenin 1935 yılında ilk kez başarıyla sentezlenmiş, literatüre kazandırılmış ve patenti alınmıştır (Ali ve Van Lier,1999:2379-2450). Pc bileşiklerinin sentez yöntemi Wyler tarafından geliştirilmiştir. Bu sentez yöntemi endüstriyel alanda boyar madde amacıyla kullanılacak olan ftalosiyenin bileşikleri için en yaygın sentez prosedürüdür. Wyler' in sentez yönteminde ftalik anhidrit ve metal tuzu, katalizör olarak ise amonyum molibdat kullanılarak erimiş üre içinde ısıtılır. Bugün, literatürde çeşitli metaller ve süstituentler ile birçok farklı ftalosiyenin türevi sentezlenebilmektedir. Birçok ilginç özelliğin yanı sıra, periyodik cetvelin hemen hemen her metali ile kararlı bileşikler oluşturabilirler.

1.4. Ftalosiyenin Halkasının Adlandırılması

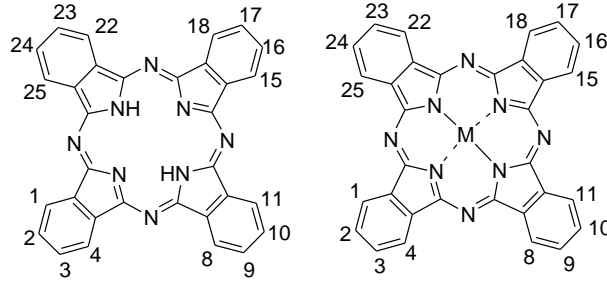
Ftalosiyeninler, azot atomları ile birbirine bağlanan 4 izoindol üniteden oluşurlar. Bu üniteler farklı sübsitüe gruplarının bağlanabileceği periferal (çevresel) ve non-periferal (çevresel olmayan) olmak üzere iki farklı konum bulunur.



Şekil 1.5. Ftalosiyenin Halkasının Kısımları

Ftalosiyenin (Pc) yapıları için sübsitüe grupları halkanın benzen halkalarına ait karbon atomlarından bağlanmaktadır. IUPAC sistemine göre numaralandırılır.

Sübsitüe gruplar; 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 pozisyonlarında bulunan karbon atomları üzerinden bağlanırsa periferal (çevresel), 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 pozisyonlarında bulunan karbon atomları ile ftalosiyenin halkasına bağlanırsa non-periferal (çevresel olmayan) konumlar olarak adlandırılır (Mack ve Kobayashi,2011:281-322). **Şekil 1.6.**'da Pc'lerin numalandırma sistemi gösterilmiştir.

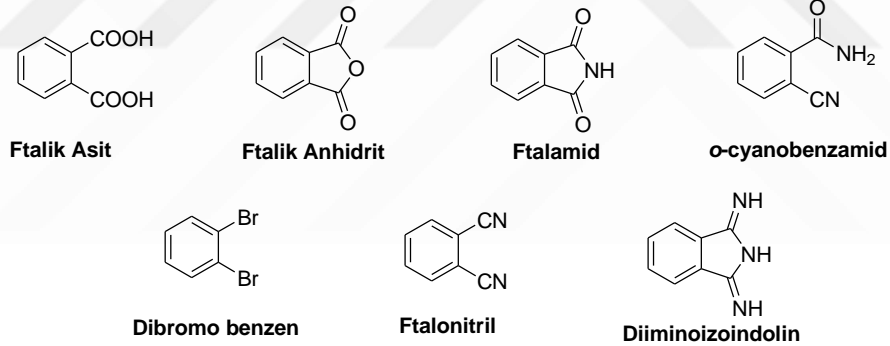


Şekil 1.6. Ftalosiyenin Numaralandırma Sistemleri

1.5. Ftalosiyenin Sentez Yöntemleri

1.5.1. Ftalosiyenlerde Kullanılan Başlangıç Maddeleri

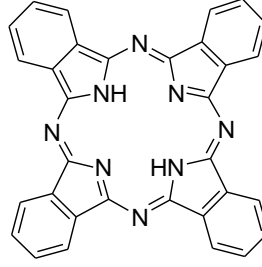
1930'larda Linstead, Wyler ve çalışma arkadaşlarının öncülük ettiği Pc bileşiklerini sentezlemek için kullanılan temel reaksiyonlar, değişiklikler yapılarak günümüzde hala kullanılmaktadır. Ftalosiyenin bileşiklerini sentezlemek için farklı türde başlangıç maddeleri kullanılabilir (Tomoda vd.,1980:1277), kullanılan bazı başlangıç maddeleri **Şekil 1.7.**'de gösterilmiştir.



Şekil 1.7. Ftalosiyenlerde Kullanılan Başlangıç Maddeleri

Bu ftalonitrillerin doğrudan ısıtılmasıyla veya kaynama noktası yüksek çözücüler içerisinde siklotetramerizasyon reaksiyonu gerçekleştirilmesiyle çeşitli ftalosiyenin türevleri sentezlenebilir (De La Torre vd.,2010:1).

1.5.2. Metallsiz Ftalosiyeninler (H₂Pc)

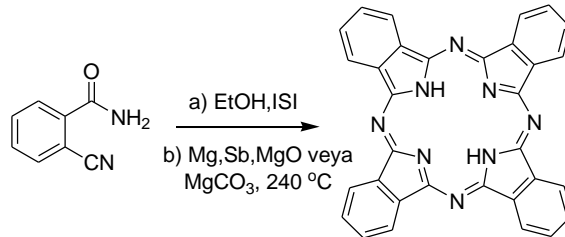


Şekil 1.8. Metallsiz Ftalosiyenin (H₂Pc) Yapısı

Yapısında metal atomu bulundurmayan ftalosiyenin (H₂Pc) ilk kez 1907 yılında 2-siyanobenzamidin hazırlanması sırasında yan ürün olarak tesadüfen elde edilmiştir (De La Torre vd.,1998:1671). Merkez atom olarak yapısında 2 Hidrojen (H) atomu bulundurulur. Metallsiz ftalosiyenin sentezlerinin çoğunda, başlangıç maddesi olarak ftalonitril veya izoindolindiimin (diiminoizoindolin) kullanılır. Ftalonitrillerden metallsiz ftalosiyenin oluşturmak için çeşitli siklotramerizasyon yöntemleri bulunmaktadır (Wöhrle vd.,1992:91).

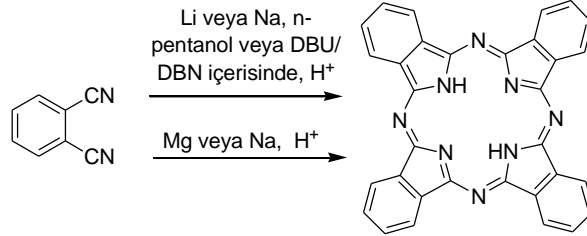
En bilindik siklotramerizasyon yöntemleri şunlardır:

- Reflux altında 2-siyanobenzamid etanol içinde ısıtılarak metallsiz ftalosiyenin elde edilir ve gerçekleşen verimi düşüktür (Braun ve Tcherniac, 1907:2709). 2-siyanobenzamid içerisine katalizör olarak metalik magnezyum veya magnezyum tuzu eklendiğinde ve reaksiyon sıcaklığı 240°C'ye ısıtıldığında daha yüksek verimler (%40) elde edilmiştir (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. o-cyanobenzamid Kullanılarak Metallsiz Ftalosiyenin Eldesi

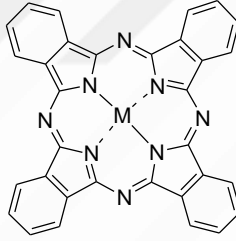
- Başlangıç maddesi olarak ftalonitril kullanıldığında, n-pentanol (**Şekil 1.10.**) veya diğer alkoller içinde sodyum (Na) veya lityum (Li) ile 135-140 °C'de karıştırılarak kolay bir sentez gerçekleştirilir ve konsantre disodyum veya dilyum ftalosiyanın elde edilir (Moser ve Thomas,1964:245-249).



Şekil 1.10. Ftalonitrilden Metalsiz Ftalosiyanın Eldesi

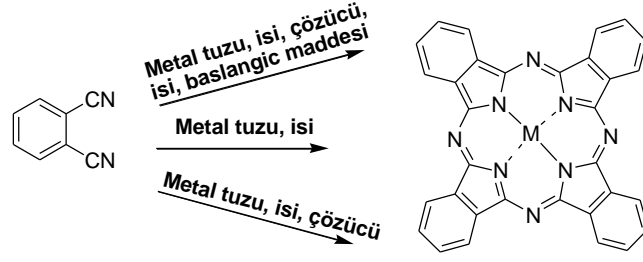
- Metalsiz ftalosiyanınlar (H_2Pc), metalli ftalosiyanınların (MPc) merkezinde bulunan metal atomunun koparılmasıyla da elde edilebilir (Alzeer vd.,2009:1970).

1.5.3. Metalli Ftalosiyanınlar (MPc)

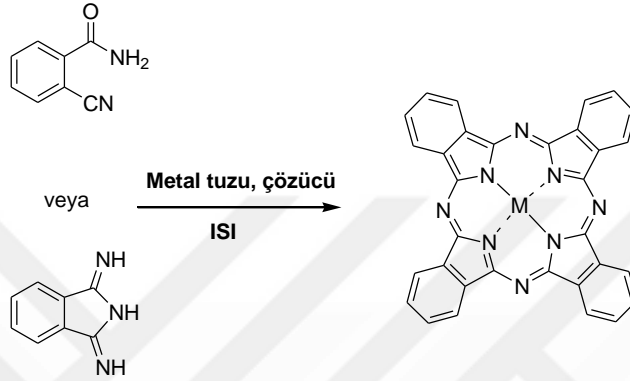


Şekil 1.11.MPc Yapısı

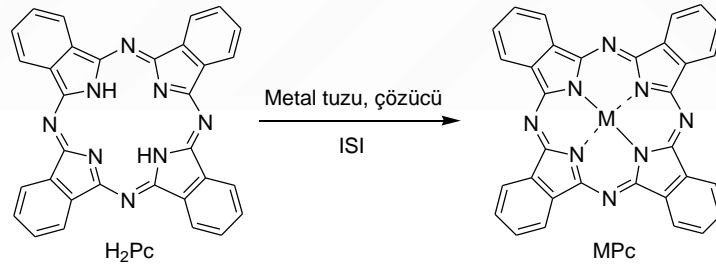
MPc, Pc halkasının bir metal atomu ile tepkimesi sonucunda oluşurlar (Lever vd.,1986:1467). Bakır (Cu), demir (Fe), magnezyum (Mg), çinko (Zn) gibi metaller, metalli ftalosiyanınların merkez atomu olarak kullanılmaktadır (Kobayashi vd.,1970:1313-1322). Şekil 1.12'de MPc'lerde kullanılan metal atomlarının periyodik cetveldeki yerleri gösterilmiştir.



Şekil 1.13. Ftalonitrilden Metal Ftalosiyanın (MPc) Eldesi



Şekil 1.14. Diiminoizoindolin veya *o*-syanobenzamid Kullanılarak Metal Ftalosiyanın (MPc) Eldesi

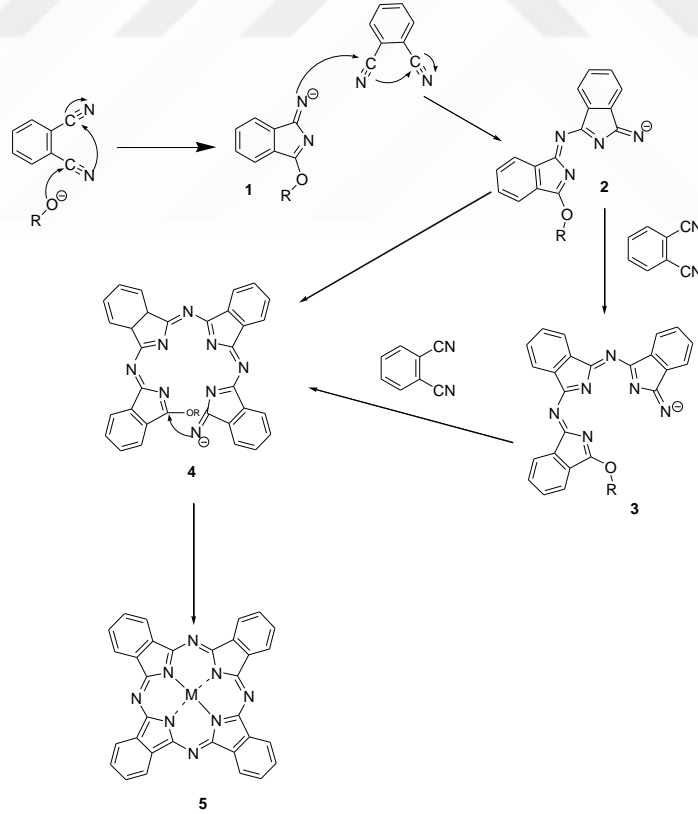


Şekil 1.15. H₂Pc'den MPc Eldesi

1.6. Ftalosiyeninlerin Oluşum Mekanizması

Ftalosiyeninlerin çeşitli başlangıç maddeleri ve değiştirilebilir reaksiyon şartları (örn. sıcaklık) nedeniyle oluşum mekanizmasını tam anlamıyla analiz etmek zor olsa da literatürde bu oluşum mekanizmasıyla ilgili öneriler mevcuttur (Gaspard ve Maillard, 1987:1083-1090). Metalli ftalosiyeninlerin oluşum mekanizmasıyla **Şekil 1.16.**'da verilmiştir (Bauman vd.,1956:133). Metalli ftalosiyeninlerin oluşabilmesi için ortamda negatif yüklü oksijene bağlı bir organik grubun yani alkoksit grubuna ihtiyaç vardır. Alkoksit grubu nitril grubuyla etkileşimi sonucunda 'C≡N' bağı 'C=N' bağına indirgenerek **Şekil 1.17**'de gösterilen 1 numaralı ürün meydana gelir. Bu yapı C≡N bağları içeren bir ftalonitril ile birleşerek yarı ftalosiyenin halkasını (**2**) oluştururlar. Oluşan yarı ftalosiyenin halkası (**2**) bir ftalonitril ile birleşerek trimerik ürünü (**3**) oluşturur ya da molekülleri arasında kondenzasyon gerçekleştirerek ftalosiyenin halkasını (**4**) oluşturur.

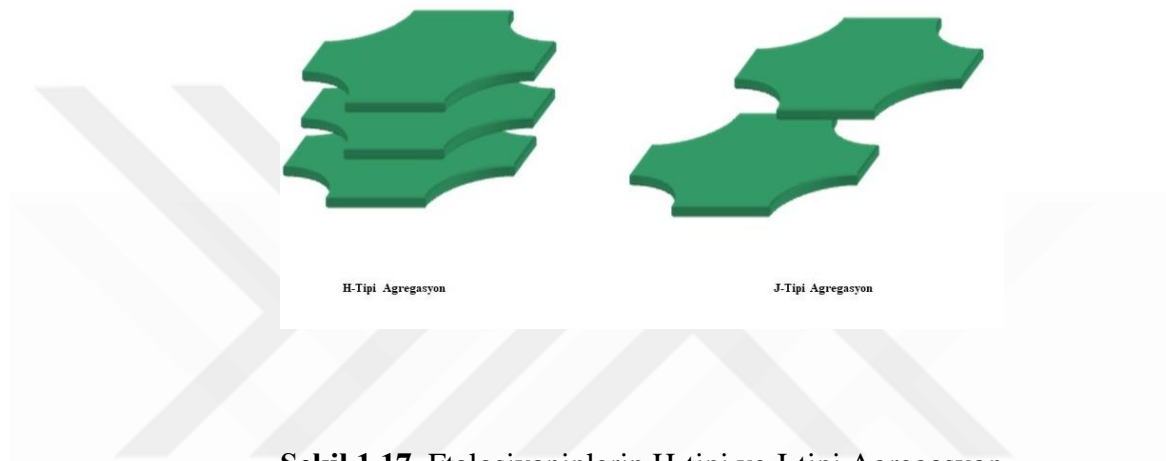
Trimerik ürün (**3**) bir ftalonitril ile birleşerek ftalosiyenin halkasının (**4**) oluşmasını sağlar. 4 numaralı üründe açık olan halkanın kapanması sonucunda aromatik halka tamamlanır ve ftalosiyenin (**5**) oluşur.



Şekil 1.16. Ftalosiyeninlerin Oluşum Mekanizması

1.7. Ftalosiyanimlerde Çözünürlük ve Agregasyon

Ftalosiyanimler yapısına bağlanan süstitüe gruplar sayesinde üstün fiziksel ve kimyasal özellikler kazanmaktadır. Fakat bu süstitüe gruplarını yapısında bulundurmeyen ftalosiyanimler, π istiflenmesinin sonucunda kullanılan organik çözücü içerisinde çözünme problemiyle karşı karşıya kalırlar ve bunun sonucunda Pc'lerin saflaştırılmaları ve karakterize edilmeleri zorlaşır. (Arslanoğlu vd., 2013:340). Aynı tür molekül veya atomların sıvı içinde birleşerek kümelenmesi 'agregasyon' olarak tanımlanmaktadır. Bu olay sonucunda agregat denilen kümeler oluşmaktadır.



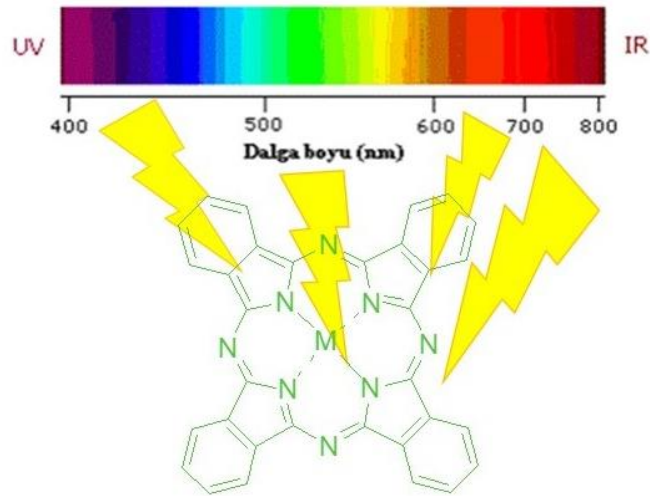
Şekil 1.17. Ftalosiyanimlerin H-tipi ve J-tipi Agregasyon

Ftalosiyanim bileşiklerinde, H-tipi ve J-tipi olmak üzere 2 tip agregasyon olayı gözlenir. H-tipi agregasyonda moleküller üst üste, J-tipi agregasyonda ise moleküller dip dibe istiflenerek agregatlar oluştururlar. Pc yapılarında H-tipi agregasyonun gerçekleşmesi sonucunda bileşik renginde maviye kayma, J-tipi agregasyonun gerçekleşmesinde ise renkte kırmızıya kayma gözlemlenir. Ftalosiyanimlerde J-tipi agregasyon, H-tipi agregasyona göre daha az görülmektedir. Agregasyon, organik bileşikler olan ftalosiyanimlerinin uygulama alanlarını kısıtlanmakta ve bileşiğin karakterizasyonunda sorun oluşturmaktadır. Çözücünün etkisi, ftalosiyanimlerin agregasyonunda çok fazladır (Sielcken vd., 1987:4261). Ftalosiyanim bileşikleri agregasyon göstermeleri durumunda ¹H-NMR spektroskopisinde daha yayvan pikler sergilerler (Makhsed vd.,2012:351). Metalli ftalosiyanimlerde merkezde bulunan metal atomunda yapıda agregasyon gerçekleşmesinde oldukça etkilidir. Agregasyon ve çözünürlük sorunlarının aşılması adına çeşitli araştırmalar yapılmış ve yöntemler denenmiştir.

Ftalosiyaniinlere süstitüe grupların periferal, non-periferal ve eksenel konumlardan bağlanması, metallerin yapıya katılması, makrosiklik ana yapısının çeşitlendirilmesi ve konjugasyonun genişletilmesi, yapılarda hacim, polarite ve yük değişimi gibi farklılıklar meydana getirir ve çözünlük, elektronik absorpsiyon karakteri, çeşitli fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinde değişime ve agregasyon durumunun ortadan kaldırılmasına veya azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Sielken vd.,1987:4261). Özellikle medikal ve biyolojik uygulamalarda temel unsurlardan biri olan suda çözünlük sağlanması ve agregasyon sorunlarının ortadan kaldırılması adına ftalosiyaniin yapıları çeşitli süstitüe gruplar ile farklı konumlarından bir araya getirilirler.

1.8. Ftalosiyaniinlerin Fiziksel Özellikleri

Aromatik yapılı düzlemsel bileşikler olan ftalosiyaniinler genellikle mavi ve koyu yeşil renklere olurlar. Ftalosiyaniinlerin renklerinin mavi ve koyu yeşil olması, güneş spektrumunda görünür (visible) ve yakın kızılötesi (near infrared) bölgelerinde yaptığı absorpsiyonundan kaynaklanmaktadır (Mack ve Kobayashi,2011:281-322). Ftalosiyaniin bileşikleri yaklaşık 500°C' ye kadar havada bozulmaya uğramazlar (Lawton E. A.,1958:384). Ftalosiyaniin halkası sadece ağır oksidantlardan olan dikromat ya da seryum tuzunun varlığından etkilenerek parçalanır ve bozulur.

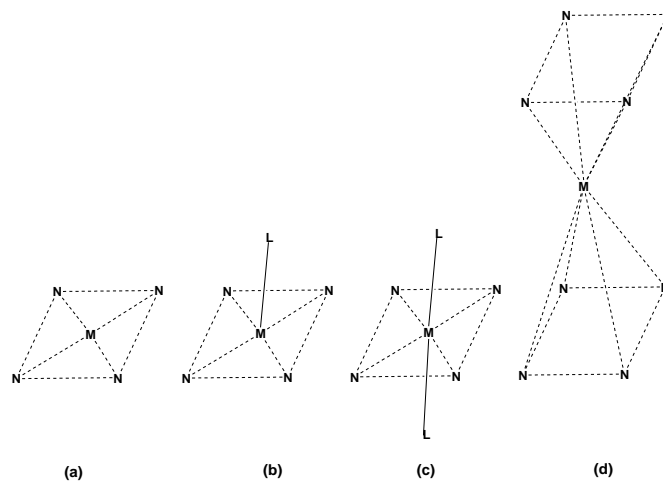


Şekil 1.18. Ftalosiyaniinlerin Absorpsiyon Spektrumu

Sübsitüensiz Pc'ler, α -formu, β -formu ve γ -formu olmak üzere 3 tip kristal yapıya sahiptir. α -formu, kristalli ftalosiyanın yeniden kristalleşmesinden üretilebilir (Iwatsu vd.,1980:3223).

β -formu, α -formunun 300 °C'den daha yüksek bir sıcaklığa ısıtılmasıyla üretilebilir ve γ -formu, α -formunun öğütülmesiyle elde edilebilir (Sharp ve Lardon,1968:3230-3235). Bu kristal yapılar renk, çözünürlük, şekil ve kararlılık bakımından farklılık gösterir, γ -formu, partikül boyutunda α -formundan farklıdır ve β -formu, diğer formlardan daha kararlı olan en yaygın yapıdır. α -formunun sentezi polar çözücülerde meydana gelir, ancak β -formunun hazırlanması organik çözücülerde gerçekleşir (Ebert ve Gottlieb,1952:2806-2810).

Sübsitü grup içermeyen ftalosiyanimler, yüksek vakum altında 500 °C'nin üzerinde süblimleşir ve erime noktaları yoktur. Ftalosiyanimler, merkezi metal atomuna bağlı olarak 10^{-15} ila 10^{-4} Scm⁻¹ arasında değişen iletken özelliklere sahiptir (Barrett vd.,1936:1719). Ftalosiyanimlerin merkez atomları ya iki hidrojen atomundan ya da bir metal atomundan oluşur (Marks ve Stojakovic,1978:1695-1705). Metal içermeyen ftalosiyanim molekülleri üzerinde yapılan çalışmalar, bunların D_{2h} simetrisi ile düzlemsel bir geometriye sahip olduklarını kanıtlanmıştır (McKeown,2000:1979-1995). Çeşitli moleküllerin aksenal konumlardan metal iyonlarına bağlanmasıyla kare düzlem yapı, piramit yapı olarak beş koordineli bir kareye, metaller kullanılarak altı koordineli oktahedral yapıya veya sekiz koordineli bir yapıya dönüşür (Şekil 1.19.).



Şekil 1.19. Ftalosiyanim Molekülünün Geometrik Yapısı a) Kare Düzlem (dört koordineli), b) Kare Piramit (beş koordineli), c) Oktahedral (altı koordineli), d) Sekiz Koordineli. (M=Metal iyonu, L= Aksiyal pozisyondaki ligandlar)

1.9. Ftalosiyeninlerin Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyeninler, mezo konumundaki azot atomları ile birbirine bağlanmış 4 izoindol ünitesinden oluşan aromatik yapılı düzlemsel bileşiklerdir. Bu koyu yeşil ve mavi renkli aromatik bileşikler; 8 karbon ve 8 azot olmak üzere toplam 16 atomdan oluşur ve yapısında $18-\pi$ elektronu bulunur. Dört izoindol üniteden oluşan ftalosiyenin molekülü metalli ve metallsiz olmak üzere iki şekilde sentezlenebilir. Metalli ftalosiyeninlerin sentezi sırasında reaksiyon ortamında metal iyonunun etkisi ürünün verimini arttırır.

Bu nedenle metal içermeyen ftalosiyeninlerin verimi MPC'lere kıyasla düşüktür. Ftalosiyeninlerin merkez atomları ve yapıda bulunan süstitüe grupları kimyasal özelliklerini önemli ölçüde etkilemektedir (Claessens vd.,2008:75).

Ftalosiyenin (Pc) yapıları suda çözünmezler. Bu durum periferel konuma sülfonik asit veya karbonik asit gibi gruplar eklenerek suda çözülebilir forma dönüştürülürler (Darwent vd.,1982:83). MPC'lerde merkezde bulunan metal atomunun oyuk çapına uygun olması kararlılığı etkilemekle birlikte metal iyonun çapı $1,35 \text{ \AA}$ boşluk çapından büyük veya küçük olduğunda bu atomlar bileşik yapısından kolaylıkla ayrılabilir. Metalli ftalosiyeninler elektrokovalent ve kovalent olmak üzere ikiye ayrılır. Alkali ve toprak alkali MPC'ler elektrokovalent ftalosiyeninler sınıfındadır. Kovalent yapıya sahip ftalosiyeninler ise elektrovalent olanlara kıyasla kararlı yapıdadırlar. Bazı organik çözücülerde sıcaklığın etkisiyle kısmen çözünürler. Bazı türleri inert ortamda, vakumda $400-500 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta bozunmadan süblimleşebilirler. Metal ile ftalosiyenin yapısı arasındaki bağ çok sağlamdır asitlerle muamele edildiklerinde (nitrik asit hariç) yapılarında bir değişiklik gözlenmez. Ftalosiyeninler, porfirinlerden daha kolay oksitlenebilir veya indirgenebilir. Oksidasyon ve indirgeme, koşullara bağlı olarak metal atomunda veya ftalosiyenin halkasında gerçekleşebilir. Tüm ftalosiyeninler, nitrik asit ve potasyum permanganat gibi güçlü oksitleyici reaktiflerle ftalimide oksitlenir (Pedersen,1957:127-132).

1.10. Ftalosiyeninlerin Spektral Özellikleri

Ftalosiyenin yapıları için karakterizasyon uygulamaları için; Ultraviyole-Görünür Spektrum (UV-Vis), Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumu (NMR), Kütle Spektrumu (MALDI) ve Infrared Spektrum (FT-IR), gibi temel spektroskopik yöntemler kullanılmaktadır.

1.10.1. UV-vis spektroskopisi

Ftalosiyeninler yapılarında $18-\pi$ elektronu bulundurlar. Yapılarındaki bu elektron zenginliği sayesinde ultraviyole ve görünür bölgede $n-\pi^*$ ya da $\pi-\pi^*$ elektronik geçişlerine karşılık olan karakteristik absorpsiyon sergilerler (Mack ve Kobayashi,2011:281-322).

Bu pikler çözülmüş halde bulunan Ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumundaki B-Bandı (Soret band) ve Q-Bandı olarak adlandırılır (Nyokong,2007:1707)

Karakteristik özellikler hakkında bilgi veren bu piklerden B bandı yaklaşık 350 nm'de absorpsiyon gösterirken Q bandı ise yaklaşık 650-700 nm absorpsiyon göstermektedir (Ceyhan vd.,2006:737). B bandı orbitaller arasındaki $\pi-\pi^*$ geçişleri hakkında bilgi verir ve bağlanan sübsitüe gruplara, çözücü cinsi, çözünü konstrasyonuna, metal iyonu ve değerliğine göre değişkenlik gösterir. Q-Band ise yapının simetrisi ve temel halden (HOMO) uyarılmış hal (LUMO) enerji seviyeleri arasındaki $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanır (Kobayashi,1999:345). Ftalosiyenin bileşiklerinin türü (MPc ve H₂Pc) hakkında Q-bandları bilgi vermektedir. MPc'ler Q bandında şiddetli tek pik verirken, H₂Pc'ler ikiye yarılmış çift pik vermektedirler (Mack ve Stillman,2001:993).

Metalsiz ftalosiyeninlerin merkezinde bulunan azot (N) ve hidrojen (H) atomları D_{2h} simetrisi oluşturur ve LUMO orbitalinde bozunma meydana getirir. Bu durumdan ötürü H₂Pc'lerin Q bandında ikiye yarılmış çift band gözlenmektedir. Metalli ftalosiyeninler ise merkezde bulunan metal atomu sayesinde yapıdaki azot atomları metal ile bağ yaparak D_{4h} simetrisi oluşturur. Q bandında HOMO seviyeden LUMO seviyeye geçtiğini gösteren tek ve şiddetli bir band verirler. Ftalosiyenin bileşiklerindeki Q-bandının yeri ve yoğunluğu, spesifik uygulamalar açısından önemlidir.

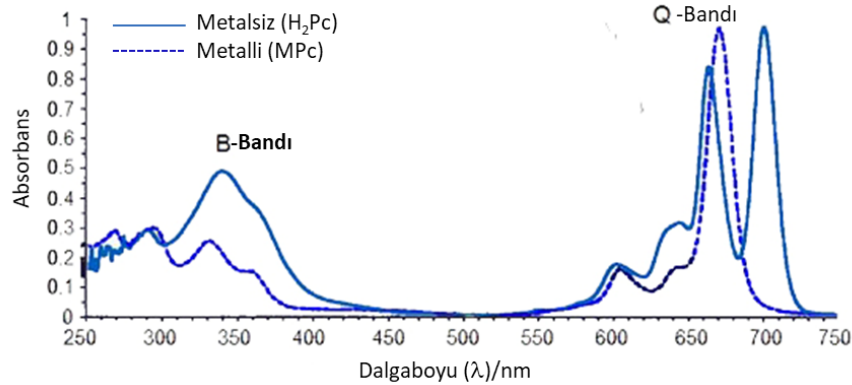
Ftalosiyeninlerin spektral özelliklerini etkileyen faktörler:

- metal merkezi atom,
- agregasyon,

- π -konjugasyonu,
- molekül simetrisi,
- çözücü,
- Pc halkasına bağlı gruplar (aksiyal, periferel ve non-periferel).

Polar çözücülerin kullanıldığı yüksek konsantrasyonlarda veya durumlarda, agregasyon arttığından Q bandının sol tarafında bir bant görünür, dolayısıyla Q bandının yoğunluğu azalır.

Q bandının şiddeti ve yeri, hazırlanan çözeltinin konsantrasyonuna, kullanılan çözücünün cinsine, yapıya bağlanan substitüentlere, merkezdeki metal iyonuna ve yapının çözücü içerisindeki agregasyona bağlı olarak değişiklikler gösterebilir



Şekil 1.20. Metalsiz(H₂Pc) ve Metalli (MPc) Ftalosiyanınların Absorpsiyon Spektrumu

1.10.2. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

NMR spektroskopisi moleküllerin çekirdeklerinin manyetik özelliklerinden yararlanılarak oluşturulmuş moleküllerin atomları ve yapısal özellikleri hakkında bilgi veren spektroskopi türüdür. Ftalosiyanınlar de karakteristik özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak için NMR analizi kullanılmaktadır. Pc'ler 16 atom ve 18- π elektrondan oluşan makrosiklik bileşiklerdir bu özelliklerinden dolayı NMR spektroskopisinde geniş diyamanyetik halka kayması gözlemlenmektedir. Moleküllerin çözünürlükleri NMR spektroskopisinde çok önemlidir. Çözünürlük problemi ftalosiyanın yapılarında aksiyal veya periferel konumlara farklı sübsitü gruplar bağlanarak çözüme ulaştırılmaktadır. Yapıya eklenen sübsitü grubun türüne ve bağladığı konuma göre NMR spektrumundaki düşük ya da yüksek rezonans alanına kayma gözlenebilir (Sutton ve

Kenney,1967:1869). Elektron donör substitüe grupları NMR sinyallerini düşük rezonans alanına, elektron akseptör gruplar ise yüksek rezonans alanına kaydırırlar.

Ftalosiyanın yapısına periferal olmayan konumdan elektron donör olan bir substitüe grup periferal konumdan eklenen aynı substitüe gruba kıyasla daha düşük rezonans alanına kaydırmaktadır (Tau ve Nyokong,2006:4482:4490). Metalsiz ftalosiyanınların (H_2Pc) NMR spektrumları metalli ftalosiyanınlardan (MPc) farklı olarak merkezlerinde bulunan N-H atomları dolayısıyla tetrametilsilan (TMS)'den daha yüksek rezonans bölgesinde görülür ve geniş yayvan bir pik olarak ortaya çıkmaktadır (Riek vd.,2002:12144). Agregasyon gösteren ftalosiyanınlar (Pc) halka yapısında bulunan proton sinyalleri spektroskopi de görülememektedir (Kantekin vd., 2007:21).

1.10.3. Infrared (FT-IR) spektroskopisi

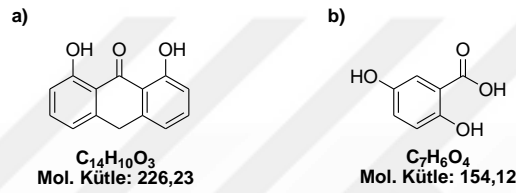
İnfrared spektroskopisi organik yapılı bir molekül üzerin gönderilen infrared ışınlarının sayesinde yapı içerisindeki gruplar hakkında bilgi verici bir spektroskopi türüdür. FT-IR spektrum grafiği ışığın geçirgenliği ya da absorbansa denk gelen dalga sayısı tespit edilerek çizilir. Ftalosiyanınların infrared (IR) spektroskopisindeki sinyalleri $4000-400\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında ölçülmektedir (Kobayashi,1970:1313-1322). Ftalosiyanın yapısal olarak çok büyük olması nedeniyle, infrared spektrumlarında birçok band (pik) gözlenebilmektedir. FT-IR spektroskopisinde merkezinde metal atomu bulundurmayan ftalosiyanınlarının (H_2Pc) iç kısımda bulunan -NH atomlarından ötürü gerilme ve eğilme pikleri oluştururlar. Bu pikler $3000-3300\text{ cm}^{-1}$ N-H gerilme piki ve 1540 cm^{-1} N-H eğilme piki gözlenir.

Bu pikler aynı zamanda metalli ve metalsiz ftalosiyanınların FT-IR spektrumunda yapıları arasındaki farkı da ortaya koymaktadır. MPc ve H_2Pc 'lerin aromatik yapıdan ötürü ortaya çıkan C-H, C-C, C-N gerilme pikleri $3000-3050\text{ cm}^{-1}$ ve $1200-1650\text{ cm}^{-1}$ düzlem dışı C-H eğilme pikleri ise $750-800\text{ cm}^{-1}$ de görülmektedir (Van Nostrum ve Nolte,1996:2385-2392). Yapıda bulunan benzen halkasına ait C=C bağına ait pik ise 1610 cm^{-1} 'de görülmektedir (Seuodi vd.,2005:119).

1.10.4. Kütle spektroskopisi (MALDI)

Matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon (MALDI) veya kütle spektrumu moleküllerin kendine özgü kütleli spektralarının olduğunu ispatlamak için yapılan bir yöntemdir. Molekülün ağırlığının yanı sıra aynı zamanda molekülde meydana gelen parçalanmalar hakkında da bilgi verir (Tolbin vd.,2009:4848).

MALDI yöntemi ftalosiyaninlerin moleküler ağırlığının belirlenmesinde kullanılan önemli karakterizasyon yöntemlerinden biridir. Genelde kütle spektrumunda matriks olarak 2,5-Dihidroksibenzoik asit (DBH) ve Ditranol (DIT) kullanılmaktadır (Laštovičková vd.,2009:82).



Şekil 1.21. Kütle Analizlerinde Kullanılan Matriksler, a) Ditranol (DIT) b) 2,5-Dihidroksibenzoik Asit (DBH)

1.11. Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

Ftalosiyaninlerin renklerinin mavi ve koyu yeşil olması, güneş spektrumunda görünür (visible) ve yakın kızılötesi (near infrared) bölgelerinde yaptığı absorpsiyonundan kaynaklanmaktadır (Mack ve Kobayashi,2011:281-322). Bu özelliğinin yanı sıra ftalosiyaninler (Pc) termal ve kimyasal olarak kararlılıkları, kimyasal ve fotofiziksel özelliklerin kullanılan merkez metal atomuna ve halkaya bağlanan substitentlere bağlı olarak değiştirilebilmesinden dolayı pek çok uygulama alanında kullanım imkânı bulmuşlardır.

1.11.1. Boyar Madde Olarak Kullanımı

20. yüzyıldaki keşiflerinden sonra ftalosiyanin bileşiklerin mavi-yeşil renkleri sayesinde boyar madde olarak tekstil alanından mürekkep sanayine kadar birçok uygulama alanında boyar madde olarak kullanılmaktadır (Dahlen,1939:839-847). 1935 yılında ilk kez 'Monastral Blue' (manastır mavisi) olarak bilinen bakır ftalosiyanin

(CuPc) önemli renklendiricilerden olup endüstriyel alanda kullanılmak için üretilmiştir (Wöhrle vd.,2012:191). CuPc'nin endüstriyel alanında kullanımı yaygınlaştıktan sonra sülfolama tepkimesiyle suda çözünür ve kalıcı hale getirilen ftalosiyanimler boyar madde olarak kullanılmaya başlamışlardır (Hakeim vd.,2015:70). Güneş spektrumunda görünür (visible) ve yakın kızılötesi (near infrared) bölgelerinde yaptığı absorpsiyon sayesinde mavi-yeşil renklerde olabilen ftalosiyanimler; günümüzde tekstil, kalem mürekkepleri, boyalar, duvar kağıtları, plastik ve metal yüzeylerin renklendirilmesinde kullanılmaktadır.



Şekil 1.22. $\text{Co}_3\text{O}_4 + \text{Al}(\text{OH})_3$ Yapısına Sahip Pigmentin Rengi.

Kaynak: Yoneda vd.,2016:574

1.11.2. Fotodinamik Terapide Kullanımı

Fotodinamik terapi, moleküler yapıya duyarlılaştırıcının seçici olarak adsorbe edildiği ve ardından katalitik olarak singlet oksijen üretmek için ışınlandığı hedef dokuya yönelik uygulanan tıbbi bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem ile singlet oksijen üretimi sağlanarak hastalıklı dokunun tedavisi amaçlanır. Ftalosiyanim yapıları en etkili fotosensörler arasında gösterilmektedir ve bu alanda çok sayıda araştırmaya inceleme konusu olmuştur (Rosenthal,1991:859-870). Bölüm II'de Fotodinamik Terapi detaylı olarak anlatılmıştır.

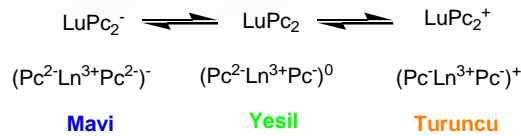
1.11.3. Sensör Olarak Kullanımı

Ftalosiyanim moleküllerinin değiştirilebilir elektriksel, optik ve redoks özellikleri sayesinde sensör olarak kullanım imkânı sağlanmaktadır (Wahab vd.,2017:2045). Oda sıcaklığında, indirgen veya yükseltgen gazların varlığında iletkenlik özellikleri değiştirilen kimyasallara karşı dirençli ftalosiyanimler elektrokimyasal ve optik sensörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Wring vd.,1990:203). Ftalosiyanimlerin kimyasallara ve ısıya dayanıklı olması, mikroelektronik cihazlarla uyumlu olması ve Langmuir-Blodgett filmlerine ince filmler oluşturabilmesi ftalosiyanimlerin sensör

olarak kullanılmalarını imkân sağlamaktadır (Mukhopadhyay ve Hogarth,1994:162-164). Ftalosiyanın bileşiklerinin yapılarındaki konjuge π -elektron sisteminin elektron verici özelliği sayesinde, NO_2 ve Cl_2 gibi elektron akseptör gazlarla yüzeysel yük transferi oluşabilmektedir. Böylece, kristal tabakalar halinde sensör cihazlarında kullanıldıklarında NO_2 gibi gazlar ve organik çözügen buharları için sensör olarak kullanılabilirler (El-Bosaty vd., 2006:121).

1.11.4. Elektrokromik Görüntüleme Kullanımı

Elektrokromik özellik taşıyan malzemenin elektrik alanı uygulandığı sırada malzeme renginin değişme işlemi elektrokromik görüntüleme olarak bilinir. Elektrokromik malzemeler camlardan giren ışık ve ısı miktarının kontrolü, otomobillerin aynalarının değişken hava koşullarına göre uygun olarak renk değişimini sağlamak için kullanılabilir (Moussavi vd.,1988:1287). Ftalosiyaninler arasında en çok kullanılan ve elektrokromik özellikleri en çok bilinen maddeler bisftalosiyaninleridir. LnPc_2 formülüne sahip bisftalosiyaninlerin yapıları yeşil renkte, LnHPc_2 formüllü bileşikler ise mavi renktedirler. Yapı içerisindeki π -elektron sistemi arasındaki etileşimi sayesinde LnPc_2 , LnHPc_2 ye dönüşebilmektedir (Lin vd.,2002:81). LnPc_2 'deki elektrokromik dönüşüm Şekil 1.25'te gösterilmiştir (Moussavi vd.,1988:1287).



Şekil 1.23. LnPc_2 'de ki Elektrokromik Dönüşüm ve Yapıdaki Renk Değişimi

1.11.5. Optik Veri Depolamada Kullanımı

Sanat ve teknoloji endüstrisinde veri depolama en önemli unsurlardan biridir. Bu endüstrilerde optik veri depolanması genellikle kompakt diskler (CD) üzerine yapılmaktadır. Optik veri depolamada kullanılan yarı iletken diot lazer için maliyeti düşürmek adına infrared bölgede absorpsiyon yapan çeşitli boyalar araştırma konusu olmuştur (Emmelius vd.,1989:1445). Ftalosiyaninler fiziksel ve kimyasal kararlı yapıları sayesinde bir kez yazıldığında değiştirilemeyen fakat çok kez okunabilen

WORM diskleri için ilgi çekici malzemeler olmuşlardır (Wöhrle vd.,2012:12). Diskte kullanılan Ftalosiyanın ince film haline getirilir, malzemeye noktasal olarak lazer ısıtma uygulanır ve süblimleşme gerçekleşir. Bu işlemler sonucunda ortaya çıkan delik optik olarak tespit edilir ve okuma veya yazma işlemi gerçekleştirilir.

1.11.6. Sıvı kristallerde Kullanımı

Sıvı kristal yapılar, katı ve sıvı maddelerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini aynı anda sergileyebilen maddelerdir. Moleküller yapıları sıvı maddelerden farklıdır. Sıvı kristaller otomotiv endüstrisi, dizüstü bilgisayarlar, televizyonlar ve havacılık sektörü gibi birçok alanda kullanılmaktadırlar (Duro vd.,1996:1061) Alkali zincir grupları taşıyan aromatik yapıları sıvı kristaller kolon şeklindedirler (Ceyhan vd.,2006:737). Bu aromatik malzemelere ısı uygulandığında kendiliğinden moleküler kolonlar oluşturarak elektronik yük ve ışık enerjisinin transferinde önemli rol oynarlar. Bu özellikleri sayesinde sıvı kristaller otomotiv sektöründe, televizyon ekranlarında, güneş hücrelerinde, yarı iletken malzemelerde ve diyotlarda kullanılmaktadır. (Römer ve Becker,2009:94).

1.11.7. Fotovoltaik Teknolojide Kullanımı

Fotovoltaik teknolojiler mevcut ve gelecekteki enerji sorunlarının üstesinden gelmek için her gün dünyaya gelen muazzam miktardaki güneş ışığından yararlanma çabasıyla sürekli artan enerji ihtiyaçlarını karşılamak ve geleneksel inorganik yakıtlara alternatif olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Ragoussi ve Torres,2015:3957). Organik fotovoltaikler (OPV), bulk hetero junction (BHJ) güneş hücreleri (Beaujuge ve Frechet,2011:20009), boya temelli güneş hücreleri (DSSC) (Urbani vd.,2014:12330), perovskit güneş hücreleri (Saliba vd.,2018:2582) ve silikon tabanlı güneş hücreleri fotovoltaik teknolojilerindedir. Ftalosiyanınlar 400-700 nm de absorpsiyon yapmaları, fiziksel ve kimyasal olarak kararlı yapıda olmaları nedeniyle fotovoltaik teknolojilerde kullanılmaktadır. Pc bileşikleri ilk kez 199 yılında boya temelli güneş hücrelerinde kullanılmış %1 verim elde etmişlerdir (Nazeeruddin vd.,1999:230).

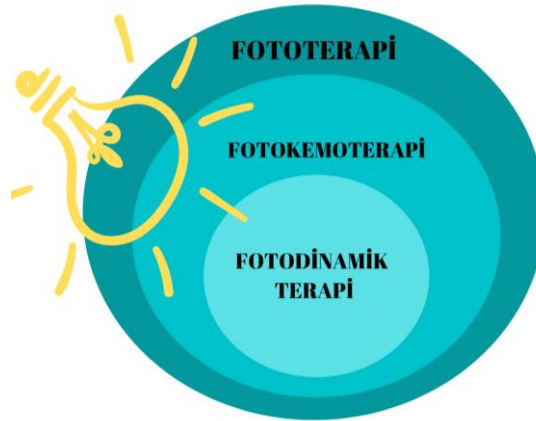
BÖLÜM II

FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

Bu bölümde, fotodinamik terapi kavramı, tarihçesi, önemi, fotodinamik terapinin etki mekanizması, fotodinamik terapide kullanılan bileşenler ve literatürde uygulanan bazı çalışmalara yer verilmiştir.

2.1. Fotodinamik Terapi (PDT)

Dünya’da insan sağlığı üzerine en önemli sorunlardan birisi de kanserdir. Çeşitli türleri olan kansere karşı etkin tedavi yöntemleri tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu hastalığın yayılma hızı gün geçtikçe artmakta ve insan sağlığı üzerinde tehditler oluşturmakta hatta ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir. Tedavi amacıyla uygulamada kabul görmüş ve yıllardır kullanılan tıbbi operasyon, uygulamalar, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri ise oldukça fazla yan etkiye sahip olup kanser hastası insanların hayat kalitelerini önemli bir boyutta etkilemektedir (Zhou vd., 2016:6597). Bu hastalıkların tedavisi için birçok alternatif tedavi yöntemi içerisinde en etkili, diğerlerine kıyasla yan etkilerin asgari düzeyde olduğu ve en mutlak sonuca varılması muhtemel yöntem Fotodinamik Terapi (PDT)’dir. PDT, ışık tarafından uyarılarak aktive edilen bir fotosensörün hastaya verilerek kanserli dokunun parçalanması esasına dayanır.



Şekil 2.1. Işığa Bağlı Olarak Uygulanan Tedavi Metodları

PDT' nin cerrahi uygulamalar, radyoterapi, kemoterapi ve diğer kanser tedavilerine kıyasla üstün özellikleri şu şekilde sıralanabilir; sağlıklı dokulara ve hücrelere zarar gelmesini önlemesi, pek çok kez tekrarlanabilmesi, tedavi sırasında ve sonrasında minimum ağrıya neden olması, karanlıkta düşük toksisiteye ve tümör hücrelerinin yüksek seçiciliğine sahip olmasıdır (Zhou vd.,2016:6597). Fotodinamik etki mekanizmasını gerçekleştirebilmek için kullanılacak üç ana bileşen vardır; ışığa duyarlı ve toksik yapıda olmayan bir fotoduyarlaştırıcı, moleküler oksijen ve uygun dalga boyunda uyarımı sağlayacak ışık. PDT uygulamaları, bu üçünün kombinasyonu sayesinde gerçekleşen kimyasal olaylar ile kanserli kısımda etki ettiği prensibe dayanmaktadır. (Yurt vd.,2019:908).

Uygulanacak fotodinamik terapiden verimli bir sonuç bekleniyorsa; ışığın fotoduyarlaştırıcı vasıtasıyla emilmesi ile oluşan enerjinin moleküler oksijene en kısa sürede taşınması gerekmektedir. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda uyumlu fotoduyarlaştırıcıların tasarımı ve üretimi fotodinamik terapi uygulamalarının başarısı için en önemli etmendir. Günümüze dek, çok fazla porfirin bazlı fotosensör, fotodinamik terapi aşamalarında duyarlaştırıcı olarak kullanılmıştır. (Longevial vd.,2018:13829). Fotosensörler dâhilinde ftalosiyeninler, yüksek kimyasal ve fiziki kararlılık sahibi oldukları, uzun dalga boyunda (600 – 800 nm) güçlü soğuruculuk (emcilik) gösterdikleri, singlet oksijen üretebilme kapasitelerinin yüksek olduğu gibi ve kullanılacak uygulama alanına göre değiştirilebildikleri için fotodinamik tedavide fotosensör olarak üzerinde çok fazlaca araştırma yapılan ve üretilen ikinci nesil fotosensörlerdir.

2.2. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Işık veya ışık kaynakları kimyasal bileşiklerle birlikte çeşitli hastalıkları tedavi etmede 4000 yıldır kullanılmaktadır (Daniell ve Hill,1991:340-348). Bazı ülkelerde bir deri hastalığı olan olan sedef, vitiligo, deri kanseri, raşitizm ve psikolojik hastalıkların tedavisinde bile ışığın kullanıldığı bilinmektedir (Epstein,1990:1149-1151). İlk deneysel çalışma 1990'da Oscar Raab tarafından yapılmıştır (Dolmans vd.,2003:380). Raab, akridinin düşük konsantrasyonunun, ışık varlığında öldürücü etki yaptığını gözlemlemiştir.

1800'lü yıllarda Finsen, von Tappeiner'in kırmızı ışığın etkisi ile çiçek hastalığında oluşan kabarcıkların oluşumunu ve artmasını engellemiştir.

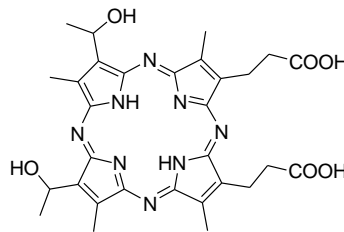
Bu çalışmayla birlikte fotodinamik terapi ilgi çekici hale gelmiştir. Tıp ve Fizyoloji dalında Nobel ödülünü kazanan Finsen bu çalışmasından sonra UV ışınları ile deri hastalığını tedavi ederek modern ışık tedavisine katkı sağlamıştır. 1903 yılında dermatologlar v.Tappeiner ve Jesionek, topikal olarak uygulanan eosin (bromlu floresein türevi, katrandan elde edilen turuncu-pembe renkli bir boya) ve beyaz ışık ile cilt kanserini tedavi etmiştir (Ackroyd vd.,2001:656). Von Tappeiner ve Jodlbauer, 1907 yılında ışıkla uyarılmanın oksijene bağlı olduğunu tanımlayan bir kitap yazmışlar ve gerçekleşen bu yönteme “fotodinamik terapi” adını vermişlerdir (Stables ve Ash,1995:311).

1960’lı yıllarda Schwartz ve çalışma arkadaşlarının bir hematoporfirin türevi olan porfirinleri floresans tümör lokalize edici karışımını kullanarak kanser tedavileri için modern bir yöntem olarak gösterilen fotodinamik terapiye olan ilgiyi arttırmıştır (Lipson vd.,1961:623).

1975 yılında, Dougherty ve arkadaşlarının hematoporfirin türevini uyguladığı farelerde kırmızı ışık ile meme tümörünün büyümesinin engellenebileceğini kanıtlamışlardır (Dougherty,1998:889). Bu çalışma sonucunda PDT, canlılar üzerinde farklı kanser tedavileri için deneme sürecini başlatmışlardır.

1976 yılında, Kelly ve Snell mesane kanserini fotodinamik terapi sayesinde başarılı bir şekilde ilk kez tedavi etmiştir (Kelly ve Snell,1976:150-151).

1978 yılında Dougherty ve arkadaşları cilt kanserini ilk kez tedavi etmiştir. Dougherty ve arkadaşları aynı zamanda fotodinamik terapi fotosensörlerinin (Photofrin®) ilk klinik çalışmaları yapmışlardır. Klinik uygulama için ilk kabul edilen fotoduyarlatıcı olan, Photofrin® olarak adlandırılan, hematoporfirin türevi, 1993 yılında, Kanada’da mesane kanseri tedavisi için kullanılmış ve onaylanmıştır (Huang 2005:283-293).



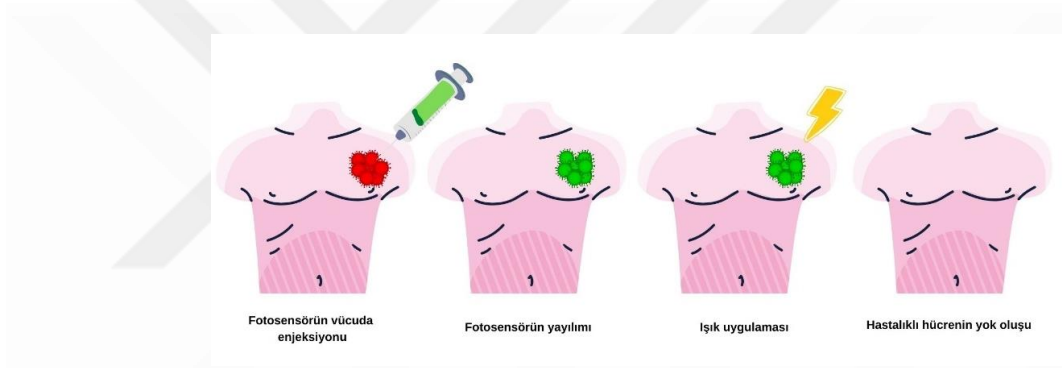
Şekil 2.2. Hematoporfirin Yapısı

1995 yılında yemek borusu, 1999'da ise cilt hastalıklarının tedavileri için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) PDT için Photofrin® kullanım onayı alınmıştır (Hönigsmann vd.,1999:2477).

1980' de ilk olarak klinik çalışmalarında kullanılmaya başlanan PDT, özellikle onkoloji (Brown vd.,2004:497), oftalmoloji (Wormald vd.,2007:1) ve dermatoloji (Fien ve Oseroff,2007:531) alanlarının çeşitli dallarında çok sık kullanılmaktadır.

2.3. Fotodinamik Terapi Etki Mekanizması

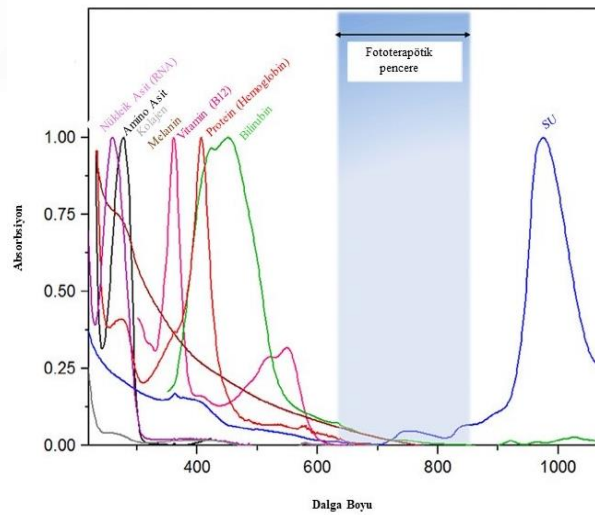
Fotodinamik terapi (PDT), üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; toksik olmayan ışığa duyarlı bir fotosensör, uygun dalga boyuna sahip ışık ve moleküler oksijendir. Fotosensörün uygun dalga boyuna sahip ışık ile elektronik olarak uyarılması sonucu reaktif oksijen türleri üretilerek hastalıklı hücrelerin tedavisi sağlanır.



Şekil 2.3. Fotodinamik Terapi Etki Mekanizması

Bu süreçte meydana gelen olaylar Jablonski diyagramı üzerinden Şekil 2.3.'de gösterilmektedir (Longevial vd.,2018:13829). Temel seviyede bulunan fotosensör (PS) uygun dalga boyundaki ışık ile uyarıldıktan sonra uyarılmış birinci singlet seviyeye geçer (1PS*). Birinci seviyeye geçen PS sistemler arası geçiş yaparak (intersystem crossing, ISC) triplet (daha uzun ömürlü) seviyeye ulaşır (3PS*). Triplet seviyedeki PS sahip olduğu enerjiyi ya fosforesans (ışıma) yaparak geri verebilir ya da sistemdeki moleküler oksijen ile etkileşim gerçekleştirebilir. 3PS* seviyesinde bulunan fotosensörün gerçekleştirdiği reaksiyon iki farklı mekanizmaya sahip olabilir. Birincisi elektron transferi sayesinde gerçekleşerek reaktif oksijen meydana getirir ve kanserli hücrenin parçalanmasını sağlar. İkinci mekanizma ise enerji transferi ile meydana gelerek singlet oksijen oluşmasını sağlamaktadır.

Fotodinamik terapi, lazerler, akkor ışık ve lazer yayan diyotlar dahil olmak üzere çeşitli ışık kaynakları ile gerçekleştirilmektedir (Yanovsky vd.,2019:295). Lazer ışık kaynakları genellikle pahalıdır ve ışın demetinin daha geniş bir doku alanının ışınlanması için optik bir sistemin kullanılmasını gerektirir. Lazer olmayan ışık kaynakları (örneğin geleneksel lambalar), doku ışınlanmasında kullanılacak ışık dalga boyunu belirlemek için optik fiberlerle birlikte kullanılabilir. PDT’ de ışık yayan diyotlar (LED) da kullanılmaktadır. LED lambalar diğer ışık kaynaklarına kıyasla daha ucuzdur ve termal olarak tahribatsızlardır (Chen vd.,2012:1) Işığın tedavi edilmek istenen dokuya girişi, yansımaları, dağılımı ve emilimi karmaşık bir süreçtir. Bu süreçler doku tipine ve ışığın dalga boyuna bağlıdır (Yoon vd.,2013:7). Dalga boyu arttıkça dokular tarafından ışık emilimi azalır, bu nedenle ışığın daha uzun dalga boyları (kırmızı ışık) dokudan daha verimli bir şekilde geçer. 600 ve 1200 nm arasındaki bölge genellikle "doku optik penceresi" olarak adlandırılır (Cheng vd.,2014:10869). Daha kısa dalga boyları (<600 nm) daha az dokuya nüfuz eder ve daha fazla emilir, bu da cildin ışığa duyarlılığının artmasına neden olur. Öte yandan, daha uzun dalga boyları (>850 nm), singlet halinde oksijeni harekete geçirecek ve yeterli reaktif oksijen türleri üretecek kadar enerjiye sahip değildir. Bu nedenle en yüksek doku geçirgenliği 600 ile 850 nm arasında gerçekleşir. “Fototerapötik pencere” olarak adlandırılan bu aralık, ağırlıklı olarak PDT'de kullanılmaktadır (Simões vd.,2020:14119).



Şekil 2.5. Fototerapötik Pencere: İnsan Dokularına Yüksek Penetrasyon Derinliği ile Karakterize Edilen Görünür ve NIR ışığın (650-850 nm) spektral aralığı

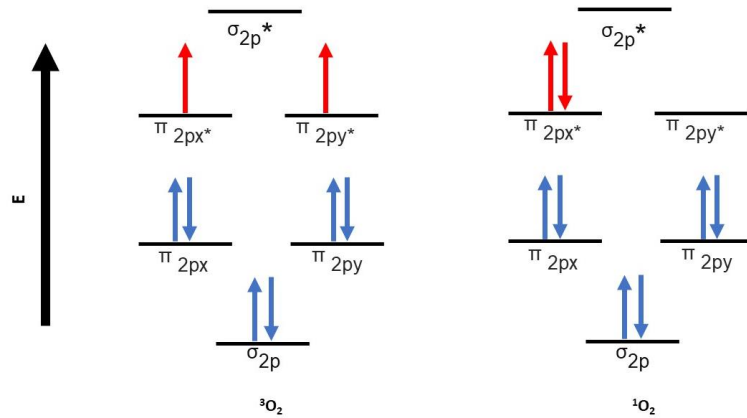
Kaynak: Dąbrowski vd.,2016:67.

2.4.2. Singlet Oksijen

PDT cerrahi operasyonlar, kemoterapi ve radyoterapi gibi bilinen diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha fazla avantajlara sahiptir (Miller vd.,2007:290). Fotodinamik terapinin bileşenleri tek başlarına zararsızdırlar. Fotodinamik terapi hasta vücudunda bulunan sağlıklı dokulara zarar vermez, bu yüzden tekrarlanabilir uygulama olup diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabilir (Dougherty vd.,1988:889). Oksijenin daha yüksek enerjili hali olan singlet oksijen, lipitler, proteinler ve DNA'lar gibi birçok biyolojik makromoleküller ile etkileşebilmektedir (Pervaiz ve Olivo,2006:551). Fotodinamik terapide enerji transferi uyarılmış fotosensörlerin triplet halinden oksijen molekülünün triplet haline gerçekleşir.

Tip I ve Tip II proseslerinin oranı algılayıcının ve substratın cinsine, derişimine ve reaksiyon ortamındaki oksijenin miktarına bağlıdır. Hasarlı hücrelerde singlet oksijen varlığının PDT uygulaması boyunca önemlidir. Oksijenin dış kabuk orbitallerindeki (Chen vd.,2001:63) elektronların 1 adetinin ters spinli olarak dönmesiyle oluşan singlet oksijen oldukça reaktiftir.

Singlet halin, oksijenin temel halinin enerjisinden farkları sırasıyla; 94 ve 157 kJ/mol'dür (Li vd.,2001:760). Singlet oksijen ile biyomoleküller arasındaki reaksiyon kanserli dokuyu doğrudan yok edebildiği gibi damarlarda hasarlara da sebep olabilmektedir (Macdonald ve Dolmans,2003:105).



Şekil 2.6. Triplet ve Singlet Oksijenin Moleküler Orbital Diyagramı

Kaynak: Macdonald ve Dougherty,2001:105-129

2.4.3. Fotosensör (PS)

Fotosensörler PDT uygulamalarının temel bileşenleri arasında yer almaktadır. PS'ler ışığın enerjisini absorbe ederek biyomoleküllere transfer eden kimyasal bileşiklerdir. Bu bileşiklere alternatif olarak farklı fotosensörlerin kullanılabilmesi için literatürdeki çalışmalar devam etmektedir. PDT için ideal fotosensör özellikleri şu şekilde sıralanabilir: (Dougherty,1987:879-889).

- Kimyasal olarak saflık.
- Fiziksel ve kimyasal kararlılık.
- Işığa duyarlı olma.
- Fotokimyasal aktivite için maks. ışık absorpsiyonu 600-800 nm arasındaki dalga boylarında olmalıdır. 800 nm'nin üzerindeki bir dalga boyunda ışığın absorpsiyonu, singlet halindeki oksijeni ve diğer reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarmak için yeterli enerji sağlamaz.
- 400 nm ila 600 nm aralığında minimum absorpsiyon. Bu, güneş ışığından kaynaklanan olası aşırı ışığa duyarlılığı önler.
- Absorpsiyon bantları, melatonin, hemoglobin veya oksihemoglobin gibi endojen boyalar dahil olmak üzere vücuttaki diğer maddelerin absorpsiyon bandıyla örtüşmemelidir.
- Karanlıkta minimum sitotoksosite.
- Vücut dokularında kolay çözünür.
- Neoplastik dokular için yüksek seçicilik: Işığa duyarlılaştırıcı, orada en az birkaç saat kalan etkilenen bölgelerden yavaşça uzaklaştırılmalı, ancak sağlıklı dokulardan hızla elimine edilmeli, böylece tedavinin fototoksik yan etkileri en aza indirilmelidir (Kou vd.,2017:81591).

Fotodinamik terapi uygulamalarında fotosensör olarak birçok profirin temelli bileşikler bugüne kadar kullanılmıştır (Kucinska vd.,2015:2240). Günümüzde ise fotodinamik terapide kullanılan çeşitli fotosensörler 3 gruba ayrılmıştır.

2.4.3.1. Birinci Nesil Fotosensörler

Bir ışığa fotosensörün ışıkla birlikte ilk uygulaması, Münih'ten bir tıp öğrencisi olan Oscar Raab tarafından gerçekleştirilmiştir. Akridin boyalarıyla yapılan deneyler sırasında Raab, boyalarla muamele edilmiş ve daha sonra ışınlanmış protozoalarda floresan meydana geldiğini fark etmiştir. Raab, gözlemlerini 1904'te bu olayı "fotodinamik etki" olarak açıklayan ve tanımlayan Profesör Von Tappeiner'e sunmuştur (Allison ve Sibata,2010:61-75). Bundan kısa bir süre sonra, 1905 yılında, %5 eozin solüsyonu kullanılarak cilt kanseri tedavisinin ilk etkili girişim gerçekleştirilmiştir. Işığa duyarlılaştırıcılar tedaviye ticari ölçekte ilk kez 1970'lerde Dr. Thomas Dougherty ve meslektaşları tarafından tanıtıldı (Kwiatkowski vd.,2018:1098). "Hematoporfirin türevi" (HpD) adı verilen suda çözünür bir porfirin karışımını test ediyorlardı. PS-hematoporfirin (Hp) olarak kullanılan ilk porfirinin saflaştırılması ve kimyasal modifikasyonu ile HpD elde edilmiştir. Hp'ye kıyasla HpD, tümörler için daha iyi doku seçiciliği ve cilt üzerinde daha az ışığa duyarlı hale getirme potansiyeli gösterdi. Daha sonra, "Photofrin" ticari adı altında HpD'den izole edilmiş porfirin dimerleri ve oligomerlerinin karışımıyla elde edildi.

Sodyum porfimer olarak da bilinen Photofrin, en yaygın kullanılan fotosensördür (Abrahamse ve Hamblin,2016:347-364). PDT'deki geniş uygulamalara rağmen, klinik uygulamalarında özelliklerinden kaynaklanan bazı sınırlamaları vardır: düşük kimyasal saflık (60'tan fazla molekülün bir karışımıdır) veya nispeten kısa bir dalga boyunda- 630 nm'de maksimum absorpsiyon nedeniyle zayıf doku penetrasyonu. Ayrıca PDT'den sonra, PS'nin uzun yarılanma ömrü nedeniyle ciltte birkaç hafta ışığa karşı aşırı duyarlılık ve ciltte yüksek birikimi meydana gelir. Birinci nesil ışığa duyarlılaştırıcıların dezavantajları, yeni bileşiklerin araştırılması ihtiyacını zorunlu kılmış ve ikinci nesil ışığa duyarlılaştırıcıların geliştirilmesini başlatmıştır (Zhang vd.,2018:137).

2.4.3.2. İkinci Nesil Fotosensörler

1980 yılında, yeni nesil fotosensörler üzerine çalışmalar başlamıştır. Potansiyel ışığa duyarlı hale getirme özelliklerine sahip birkaç yüz madde önerilmiş olup, bunlardan yalnızca birkaçı klinik deneylerde kullanılmıştır. Anti-kanser PDT'de klinik kullanım için resmi olarak onaylanan maddelerin sayısı daha da azdır.

Şu anda, ikinci nesil ışığa duyarlılaştırıcılar grubu, hematoporfirin türevlerini, 5-aminolevulinik asit (ALA), benzoporfirin türevleri, teksafirinler, tiopurin türevleri, klorin (Moriwaki vd.,2018:230) ve ayrıca bakterioklorin analogları ve ftalosiyaninler olarak sınıflandırılabilir (Yoon vd.,2013:7). ALA, ancak protoporfirine dönüştükten sonra aktif bir fotosensör haline gelen bir tür ön ilaçtır. Bu nedenle ALA veya esterleri birçok klinik uygulamada topikal veya oral olarak kullanılabilir (De Rosa ve Bentley,2000:1447). İkinci nesil ışığa duyarlılaştırıcılar, daha yüksek kimyasal saflık, daha yüksek singlet oksijen oluşumu verimi ve 650-800 nm dalga boyu aralığında maksimum absorpsiyonları nedeniyle derin yerleşimli dokulara daha iyi nüfuz etme ile karakterize edilir. Ek olarak, kanserli dokular için daha yüksek seçicilikten ve ışığa duyarlılaştırıcının vücuttan daha hızlı atılmasından kaynaklanan daha az yan etki gösterirler. İkinci nesil PS'nin dezavantajı, intravenöz uygulamalarında önemli ölçüde sınırlayıcı bir faktör olan ve yeni ilaç verme yöntemlerinin araştırılmasını zorlayan suda zayıf çözünürlükleridir (Nowak vd.,2013:53). Bu sorun kullanıcak fotosensör yapısının modifikasyonu ile çözüme ulaştırılabilmektedir.

2.4.3.3. Üçüncü Nesil Fotosensörler

Üçüncü nesil fotosensörlerin geliştirilmesi, tümör dokusuna daha yüksek afiniteye sahip maddelerin sentezine dayanır, bu da çevredeki sağlıklı dokulara verilen hasarı azaltır. Onkolojide fotodinamik terapinin yaygın klinik uygulaması için sorun aynı zamanda ışığa duyarlılaştırıcıların parenteral uygulamasını mümkün kılacak farmasötik bir prosedürün hazırlanmasındaki zorluktur.

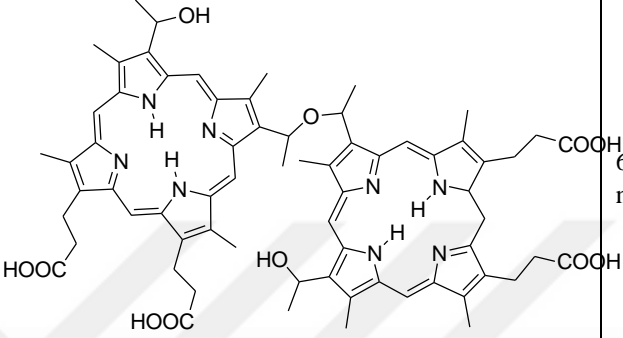
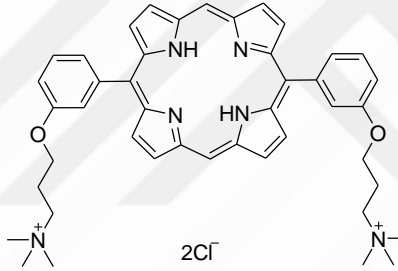
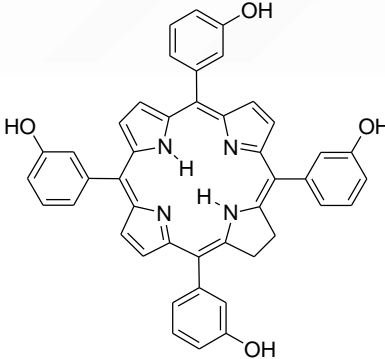
Fotodinamik yöntemin biyolojik olarak yararlanmanın etkili bir şekilde artıran yeni ilaç türleri ortaya çıkmıştır (Josefsen ve Boyle, 2008:1). İlacın seçiciliğini arttırmak için, aşağıdaki fotodinamik terapi modifikasyonları kullanılır (Kwiatkowski vd.,2018:1098):

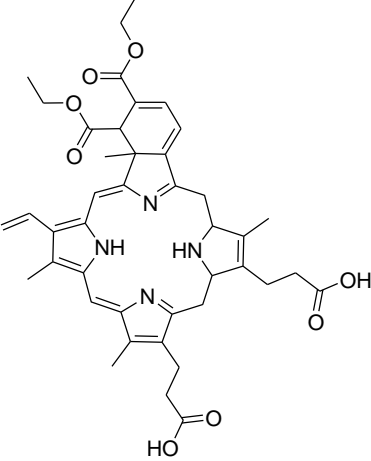
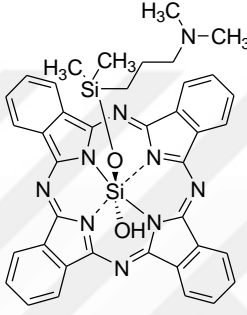
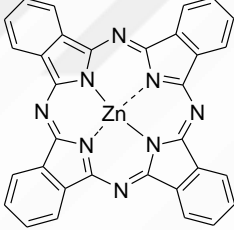
- hedef dokulara odaklanan moleküller ile 2. nesil ışığa duyarlı fotosensörlerin kombinasyonları,
- ışığa duyarlılaştırıcıların LDL lipoprotein ile oluşturduğu yapılar,
- kanser hücrelerinin belirli antijenine yönelik bir monoklonal antikor ile bir ışığa duyarlılaştırıcının aktarımı,

- büyüme faktörü reseptörleri, transferrin reseptörleri veya hormonlar (örn., insülin) gibi tümör yüzey belirteçlerinin kullanımı.

Tablo 2.1. PDT Kullanılan Fotosensörlerin Ticari Adı, Uygulama Alanı ve λ_{max} (nm)

Kaynak: Abrahamse ve Hamblin,2016:347-364.

Fotosensör Türü	Ticari Adı	Yapısı	λ_{max}	Uygulama Alanı
Porfirin	Photofrin		630 nm	Servikal kanser, Bronşiyal kanser, Gastrit ve mesane kanseri, Beyin tümörleri
Porfirin	XF70		Beyaz renkli	İn vitro ve İn vivo
Klorin	Foscan		652 nm	Baş ve boyun tümörleri, prostat ve pankreas tümörleri

Klorin	Verteporfin		689 nm	Bazal hücreli deri kanseri
Ftalosiyani n	Silikon Ftalosiyani n (Pc-4)		675 nm	Çeşitli katı tümör köklerinde n deri/ deri altı lezyonlar
Ftalosiyani n	Liposomal ZnPc		640 nm	Kanser hücreleri, in vitro, in vivo.

2.4.3.4. Fotosensör Olarak Kullanılan Ftalosiyanimler

Pc temelli fotosensörlerin biyolojik uygulamalardaki başarısı büyük oranda yapıya bağlanan substitüentlere ve merkez metal atomuna bağlıdır (Kucinska vd.,2015:2240). 740-780 nm gibi uzun dalga boylarında daha yüksek absorpsiyon yapabilen Naftaftalosiyanimler (NPc) daha fazla derinlik gerektiren uygulamalar için oldukça uygunlardır ancak ftalosiyanimlere oranla daha düşük kararlılığa sahiptirler (Longevial vd.,2018:13829). Yapısında sübsitüe grup buldurmeyan Pc bileşikleri suda çözünmediğinden fotosensör olarak kullanılması pek mümkün olmamaktadır. Pc bileşiklerinin, fotodinamik terapide duyarlaştırıcı olarak kullanılabilmesi için çeşitli sübsitüe gruplar ile suda çözünebilir hale getirilmesi gerekmektedir

Ftalosiyanimlerin suda çözünür hale getirerek, fotodinamik terapide kullanılabilmesi için periferel, non-periferel, aksiyel konumlarına sübsitüentler eklenebilmektedir Diyamanyetik özelliğe sahip olan olan Zn^{+2} , Mg^{+2} , In^{+3} gibi metaller ftalosiyanimlerde merkez atom olarak kullanılmakta ve oluşan bileşikler PDT’de fotoduyarlaştırıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.

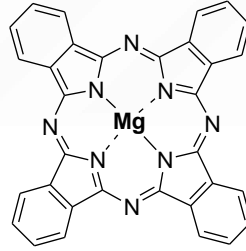
Hematoporfirin türevi olan fotofrinler 630 nm’ de absorpsiyon yaparlar bu özellikleri sayesinde PDT’de ışık penetrasyon derinlikleri tedavinin uygulandığı dokuya bağlı olarak yaklaşık 3-5 mm’dir (Wang vd.,2005:014004). Işık absorpsiyon kapasitesi >700 nm daha büyük olan ftalosiyanim (Pc) yapılarının ise fotofrinlere kıyasla ışık penetrasyonları iki kat daha fazladır ve daha yoğun dokuların tedavisini sağlayabilmektedir (Wilson vd.,1985:153).

İkinci nesil bir ışığa duyarlaştırıcı olan Çinko (II) ftalosiyanim ($ZnPc$), ışığın dokulara maksimum penetrasyonuna izin veren daha uzun dalga boylarında absorpsiyon gösteren Q bantlarına sahiptir (Soriano vd.,2013:149). Bu özelliğinin yanı sıra $ZnPc$ bileşiği fiziksel ve kimyasal olarak kararlı yapısı, yüksek singlet oksijen kuantum verimi sağladığı için PDT’de referans olarak kullanılan ve üzerinde en çok çalışma yapılan fotosensördür (Ocakoglu vd.,2016:164).

2.4.3.5. Magnezyum Ftalosiyenin (MgPc)

Magnezyum insan vücudunda en bol bulunan dördüncü elementtir ($Ca^{2+} > K^{+} > Na^{+} > Mg^{2+}$) ve potasyumdan sonra vücut hücrelerinde en bol bulunan ikinci katyondur. İnsan vücudu doğumda 760 mg magnezyum içerir ve bu miktar 4-5 ayda 5 grama çıkar (Romani,2011:1-23). İnsan vücudundaki toplam Mg^{2+} miktarı 20 ile 28 gram arasında değişmektedir (De Baaiji vd.,2015:1). Mg^{2+} 'nin %99' u hücre içi boşluklarda, bulunur. Kemiklerde yaklaşık %60'ı depolanmaktadır, Ca ve P ile iskeletin, kas, yumuşak dokuların oluşumuna katılır. Organlarda %35-38 bulunurken, kanda %2'den daha azdır (Philipp Schuchardt ve Hahn,2017:260-278). Magnezyum 600'den fazla enzim için bir kofaktör ve ek 200 enzim için bir aktivatördür (Caspı vd.,2018:633). Magnezyum, kardiyovasküler sistemde önemli bir rol oynar, aynı zamanda bir antihipertansif, antidisritmik, anti-inflamatuar ve antikoagülan ajan olarak da işlev görür.

Ftalosiyenin yapılarını kullanım alanına göre modifiye etmek mümkündür ve bu durum merkezdeki metalin değişmesiyle de mümkün olmaktadır (Chen vd.,2012:1). Ftalosiyenin yapılarında merkez atom olarak kullanılan metallere biri de magnezyum elementidir.

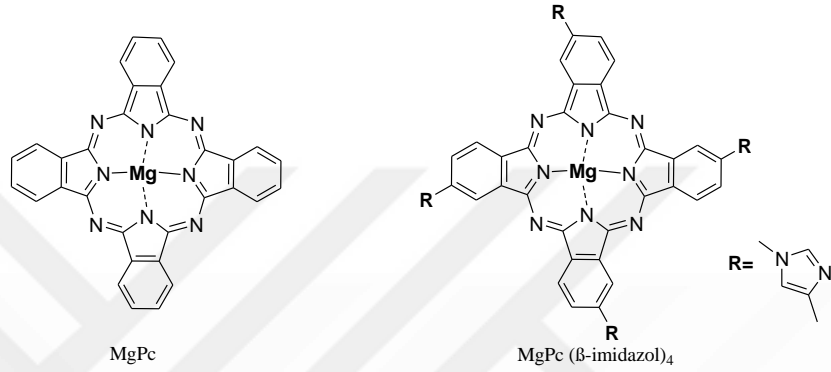


Şekil 2.7. Magnezyum Ftalosiyenin Yapısı

Magnezyum ftalosiyenler fotodinamik terapi de fotosensör olarak kullanılmaktadır. MgPc'nin fotodinamik terapide kullanılmasının nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

- Magnezyum elementi periyodik tabloda en az toksik metallere biridir ve aşırı dozda alınması zordur.
- Diyamanyetik bir metaldir.

- Vücut sistemlerinin (örn. kardiyovasküler, bağışıklık, sinir vb.) düzenli çalışmasını sağlar. (Zoroddu vd.,2019:120).
- Magnezyum bazı enzimler için kofaktör bazı enzimler için aktivatördür (Caspi vd.,2018:633).
- Magnezyum reaktif bir metaldir (Czerwinski,2015:264-296).

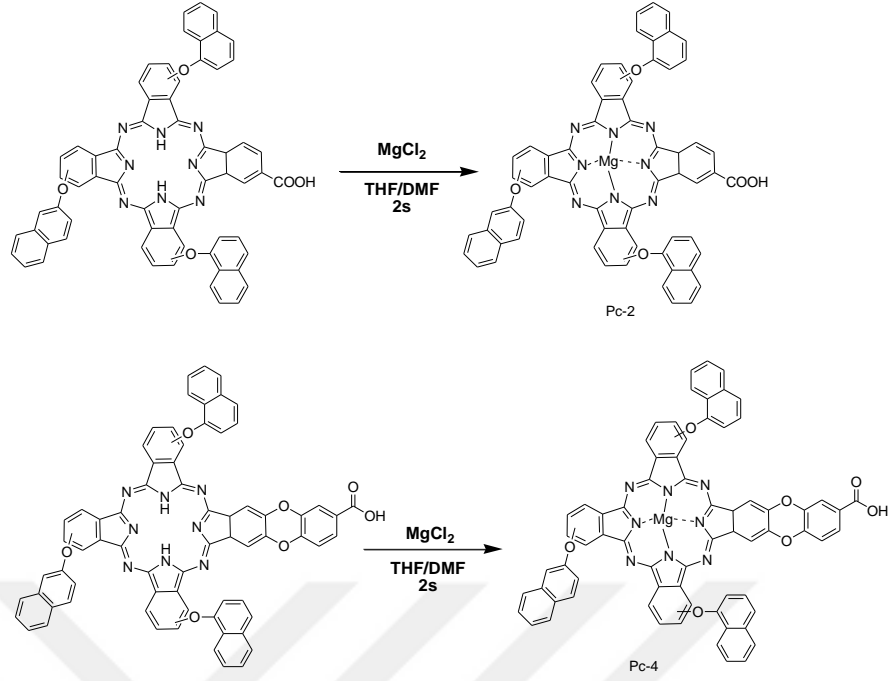


Şekil 2.8. MgPc ve 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-yl)-Ftalonitril İçeren MgPc(β -imidazol)₄ Yapıları

Magnezyum ftalosiyanimler avantajları sayesinde literatürde birçok çalışmada başarılı bir şekilde kullanılmıştır. 2004 yılında Zhang ve Guo periferel konumlarında 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-yl)-ftalonitril içeren MgPc türevi sentezlemiş (Şekil 2.8.), herhangi bir sübsitie grup içermeyen MgPc ile kıyaslamış (Tablo2.2.) ve singlet oksijen verimlerinin daha yüksek olduğunu kanıtlamışlardır (Zhang ve Guo,2012:7651-7657).

Tablo 2.2. MgPc ve 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-yl)-Ftalonitril İçeren MgPc(β -imidazol)₄ Singlet Oksijen Kuantum Verimleri

Pc Türevi	Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\Phi\Delta$)
MgPc	0.48
MgPc(β -imidazol) ₄	0.52

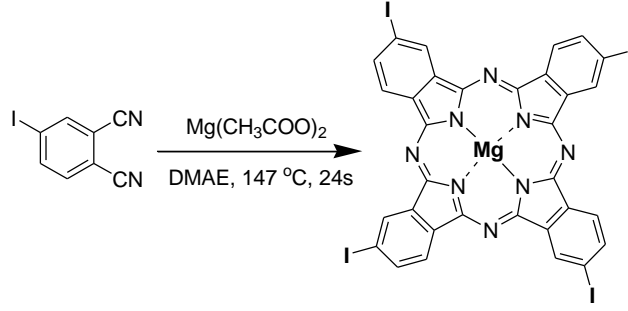


Şekil 2.9. Magnezyum Ftalosiyenin Sentez Yöntemleri

2012 yılında Nombona, Chidawanyika ve Nyokong yaptıkları çalışmada bir karboksil grup içeren simetrik olmayan magnezyum ftalosiyenin türevleri sentezlemiş (Şekil 2.9.), çinko ftalosiyenin muadileriyle karşılaştırma yapmışlardır. (Nombona vd., 2012:31). Sentezlenen magnezyum ftalosiyenin türevlerinin verimlerini <10% olarak bildirmişlerdir. Magnezyum Ftalosiyenin türevlerinin DMF içerisindeki singlet oksijen kuantum verimleri **Tablo 2.3.**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Pc-2 ve Pc-4 Moleküllerinin DMF İçerisindeki Singlet Oksijen Kuantum Verimleri

Pc Türü	Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\Phi\Delta$)
Pc-2	0.45
Pc-4	0.58



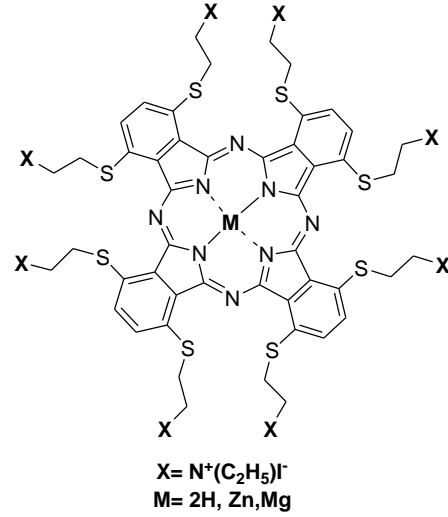
Şekil 2.10. Lapok ve Ekibi Tarafından Sentezlenen Magnezyum Ftalosiyanın Oluşum Mekanizması.

2014 yılında Lapok ve ekibi iyotlu magnezyum ftalosiyanın (Şekil 2.9.) sentezleyerek lipozomal membran ile etkileşimini incelemiştirlerdir (Lapok vd.,2014:55). Sentezlenen Ftalosiyanın verimi %66'dır. Singlet oksijen oluşumunun kuantum verimi oksijen alıcısı olarak DPBF ve DMA kullanıldığında sırasıyla 0.95 ± 0.01 ve 0.97 ± 0.13 (**Tablo 2.4.**) olarak hesaplamışlardır. Sentezledikleri magnezyum ftalosiyanın PDT uygulamaları için kullanılabileceğini duyurmuşlardır.

Tablo 2.4. Lapok ve Ekibi Tarafından Sentezlenen Magnezyum Ftalosiyanın Farklı Oksijen Alıcılarındaki Singlet Oksijen Kuantum Verimleri

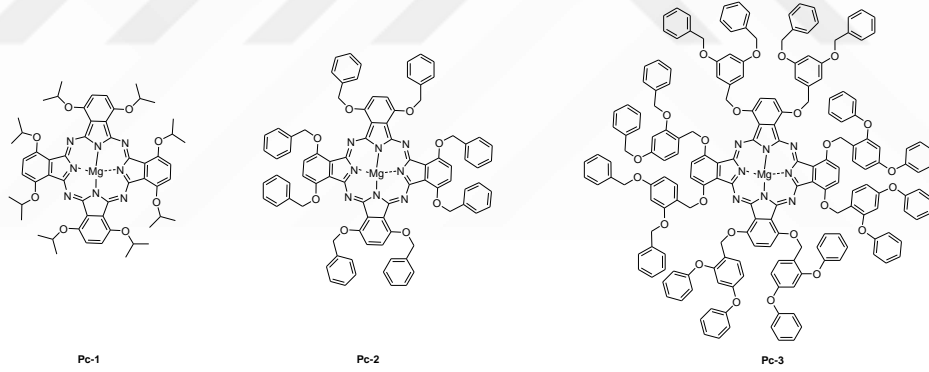
Pc Türü	Oksijen Alıcısı	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
MgPc	DPBF	0.95 ± 0.01
MgPc	DMA	0.97 ± 0.13

2015 yılında Manisova ve ekibi tarafından merkez atomları hidrojen çinko ve magnezyum olan farklı ftalosiyanın türevleri sentezlediler (Şekil 2.11.). Bu ışığa duyarlılaştırıcılar, HeLa (rahim ağzı kanseri) ve NIH₃T₃ (fare fibroblastı) üzerinde in vitro olarak test edilmiş ve literatüre sunulmuştur (Manisova vd.,2015:3943). Sentezlenen H₂Pc, MgPc ve ZnPc'nin DMF içerisindeki singlet ölçüm kuantum verimleri sırasıyla $\Phi_{\Delta} = 0.08, 0.25, 0.91$ olarak bildirilmiştir.



Şekil 2.11. Manivo ve Ekbi Tarafından Sentezlenen Ftalosiyeninler

2018 yılında Sobotta ve ekibi non-periferal konumlarında 2-propoksi, benziloksi, 3,5 bis(benziloksi)benziloksi süstitüentleri içeren magnezyum ftalosiyeninlerin türevleri sentezlemiş, fotofiziksel özellikleri ve fotodinamik antibakteriyel potansiyelerini incelemişlerdir (Sobotta vd.,2018:100).



Şekil 2.12. Sobotta ve Ekibinin Sentezlediği Magnezyum Ftalosiyeninler

Tablo 2.5. Sobotta ve Ekibinin Sentezlediği Magnezyum Ftalosiyeninler λ_{exc} ve λ_{em} aralıklarına göre singlet oksijen kuantum verimleri

Pc Türevleri	λ_{exc} ve λ_{em} aralıklarına göre singlet oksijen kuantum verimleri	
		$\lambda_{exc}= 380$ nm $\lambda_{em}= 1270$ nm
Pc-1	0.04	0.04
Pc-2	0.13	0.12
Pc-3	0.15	0.14

2.5. İmidazol Yapıları

İki azot atomu içeren beş üyeli halka sisteminden oluşan imidazol türevleri ise önemli heterosiklik bileşiklerdir. İmidazol yapıları antivasküler bozucu, antitümör aktivite (Bellina vd.,2006:5757), iyonik sıvılar (Abdelhamid vd.,2020:676), elektriksel ve optik malzemeler (Park vd.,2005:10070) gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı imidazol türevleri, canlı sistemlerin biyomolekülleri ile etkileşime girmelerini sağlayan histidin ve pürinler gibi doğal olarak oluşabilen moleküllerdir (Narasimhan vd.,2011:1119). İmidazol grupları içeren ftalosiyeninler, fotodinamik terapi (Mroz vd., 2009:63), elektron transfer süreçleri (El-Khouly vd.,2003:474) ve polimerik ftalosiyeninlerin sentezi (Obirai ve Nyokong,2005:3296-3304) gibi farklı çalışma alanlarında kullanılabilir.

Literatürde yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak tez çalışmasında periferik konumda imidazol ve etil imidazol sübsitüe grupları içeren yeni suda çözülebilir magnezyum türevleri sentezlenmiştir. Magnezyum Pc'leri sentezlemek için başlangıç maddeleri olan 4-(1H-imidazol-1-yl) ve 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) ftalonitril türevleri sentezlenmiş, ¹H-NMR ve FT-IR spektrumları yöntem bölümüne eklenmiştir. Sentezlenen yeni suda çözülebilir Magnezyum Ftalosiyenin türevleri ile bilgiler yöntem bölümünde anlatılmıştır.

BÖLÜM III

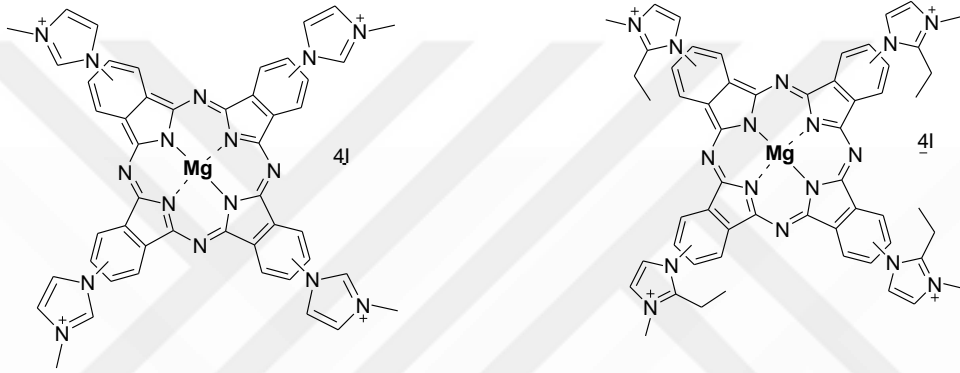
YÖNTEM

Yöntem bölümünde yüksek lisans tez araştırmasının amacı ve önemi, çalışmada kullanılan materyaller, moleküllerin sentezlenme yöntemi ve moleküllerin yapısı ile ilgili yapılan analizler verileri yer almaktadır.

3.1. Tez Çalışmasının Amacı ve Önemi

Dünya’da artan çevresel problemler veya genetik bozulmalar nedeniyle insan sağlığı büyük tehdit altındadır. İnsan sağlığında her gün çeşitli problemler ortaya çıkmakta ve kayıplar yaşanmaktadır. Günümüzde insan sağlığında sorunlara ve ölümlere en çok sebep olan hastalıkların başında kanser gelmektedir. Kanser canlı vücudunda doku veya organlarda kontrolsüz çoğalarak veya büyüyerek canlı vücuduna zarar vermesi olarak adlandırılır. Bu hastalıkta ölüm oranları oldukça yüksek olup bilim dünyası hastalığı yenmek adına birçok farklı tedavi yöntemi kullanmakta ve geliştirmektedir. Bu hastalığın tedavisi için fotodinamik terapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler ve radyoterapi gibi pekçok farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi müdahaleler gibi geleneksel tedavi yöntemleri pahalı tedavi yöntemleri arasında olmalarının yanı sıra hasta vücudunda oldukça fazla yan etkiye sahip olup hastanın yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuzluklar göz önüne alındığında fotodinamik terapi (PDT) diğer tedavi yöntemlerine alternatif olarak ortaya çıkmıştır. PDT diğer tedavi yöntemlerine göre tekrarlanabilir olması, minimum yan etki bırakması ve daha etkili bir yöntem olması sebebiyle kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Fotodinamik terapinin avantajları sayesinde başarıları umut verici olmuş ve günümüzde pekçok çalışmaya araştırma konusu olmaktadır. Fotodinamik terapi moleküler yapıları bir fotosensörün ışık tarafından uyarıldıktan sonra hastalıklı doku veya hücreye enjekte edilmesiyle hastalıklı dokunun parçalanmasını sağlar. PDT mekanizması ışık kaynağı, singlet oksijen ve fotosensörden oluşmaktadır. Bu üç bileşen sayesinde hastalıklı dokunun tedavisi sağlanır. Fotosensör, fotodinamik terapi de en önemli bileşendir. Fotosensörün toksik yapıları olmaması, ışığa duyarlı olması, singlet oksijen üretme kapasitesinin yüksek olması, fiziksel ve kimyasal açıdan kararlı yapıda olması beklenir. Fotodinamik terapide fotosensör olarak farklı yapıları kullanılmaktadır.

Ftalosiyenin moleküleri türevlendirilebilir yapıları sayesinde geniş bir kullanım alanına hakimdir. Literatürde yapısında imidazol ve türevlerini bulduran bileşiklerin canlı vücudunda meydana gelebilecek sağlık sorunlarından olan kanser, bağışıklık sistemi hastalıkları, tüberküloz, parazit, virüs ve bakteri kaynaklı hastalıklara karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada da bu durumlar göz önünde bulundurularak kanserli hücrenin tedavisi için PDT’ de fotosensör olarak kullanılacak suda çözünür (kuaternize) periferal konumda imidazol ve etil imidazol içeren iki farklı yapıda Magnezyum Ftalosiyenin (MgPc) sentezlenmiştir.



Şekil 3.1. Tez Çalışması Kapsamında Sentezlenen Ftalosiyeninler

3.2. Materyal

3.2.1. Kullanılan Kimyasallar

Bütün kimyasallar Sigma-Aldrich’den satın alındı ve daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. Kolon kromatografisinde Merck-60 marka (230-400 mesh, 60 Ao) silika jel, TLC içinde alüminyum kâğıt üzerine kaplanmış silika jel 60 F254 (E.Merck) kullanıldı. İn vitro çalışmalar için elde edilen magnezyum ftalosiyenin türevlerinin invazif A125 akciğer kanser hücreleri üzerinde kullanılmıştır.

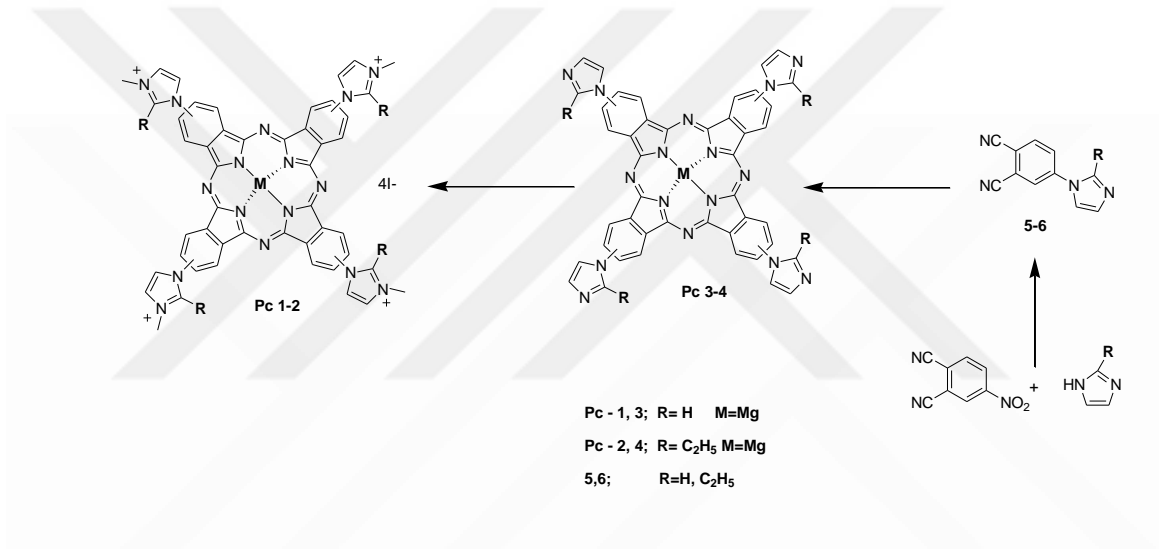
3.2.2. Kullanılan Cihazlar

Ftalosiyenin bileşiklerinin FT-IR analizleri için Perkin Elmer Spectrum BX, FTIR spektrofotometre kullanılmıştır. ¹H-NMR analizleri ise Varian AS 400 Mercury cihazı kullanılarak 400 MHz’de oda sıcaklığında (2980°K) yapılmıştır. Maddelerin

spektrofotometrik özellikleri, Specord500 UV-VIS Spektrofotometre ile incelendi. Moleküllerin singlet oksijen üretim kapasiteleri için 300 W lık ksenon lamba ve Jenger Glaswerk Schott & Gen. Mainz OG 515 filtre kullanıldı.

3.3. Yöntem

Bu tez çalışmasında farklı imidazol grupları içeren ve suda çözünen yeni ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir. Periferal konumda imidazol grupları içeren ve merkez metal atomu olan Magnezyum (Mg) olan ftalosiyanın fotodinamik terapi uygulamalarına etkisi incelenmiştir.

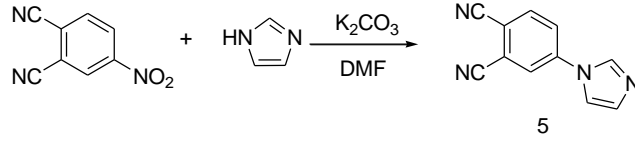


Şekil 3.2. Tez Çalışması Kapsamında Sentezlenen Ftalosiyanın Oluşum Mekanizması

3.3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

Periferal konumunda imidazol grubu içeren ve merkez metal magnezyum atomuna sahip suda çözünebilir ftalosiyanın moleküllerinin hazırlanması için gereken başlangıç maddelerinin sentez prosedürleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir. 4-(1H-imidazol-1-yl) ftalonitril (**5**), 4-(2-etilimidazol) ftalonitril (**6**), literatürde yayınlanmış sentez yöntemlerine göre hazırlanmıştır (Buber vd.,2017:61; Zhang ve Guo,2012:7651-7657)

3.3.1.1. 4-(1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi (5)



Şekil 3.3. 4-(1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi

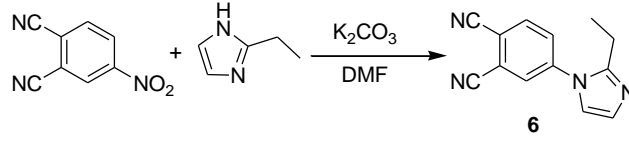
4-nitroftalonitril (500 mg, 2.89 mmol) ve 1H-imidazol (197 mg, 2.89 mmol) DMF (5 ml) içerisinde çözülerek argon atmosferi altında karıştırıldı. Potasyum Karbonat (K₂CO₃) (1.2g, 8.67mmol) 2 saat içerisinde reaksiyon içerisinde parça parça eklendi.

Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığında 48 saat karışmaya bırakıldı. Reaksiyon soğuk su içerisinde dökülerek karışmaya bırakıldı. Oluşan katı parçacıklar süzülde ve elde edilen katı madde Metanol (MeOH) ile kristallendirildi, açık sarı renkte katı olarak (510 mg, 2.62 mmol, verim %90) ftalonitril türevi (1) elde edildi.

¹HNMR (DMSO-d₆),400MHz): δ(ppm)= 8.61(d, J=4, 1H); 8.55(s,1H); 8.32-8.26(m,2H); 8,00(s,1H); 7.19 (s,1H).

IR (KBr): ν, cm⁻¹: 3111, 2234 (CN), 1601, 1559, 1505, 1481, 1379, 1318, 1258, 1107, 1055, 900, 849, 813, 649, 526.

3.3.1.2. 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi (6)

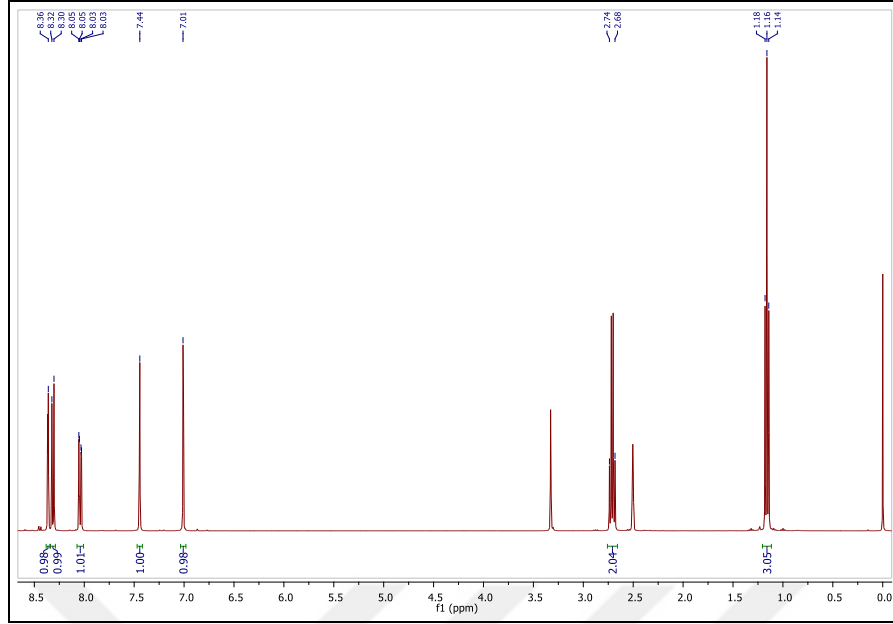


Şekil 3.6. 4-(2-etil-1H-imidazol-1-yl) Ftalonitril Sentezi

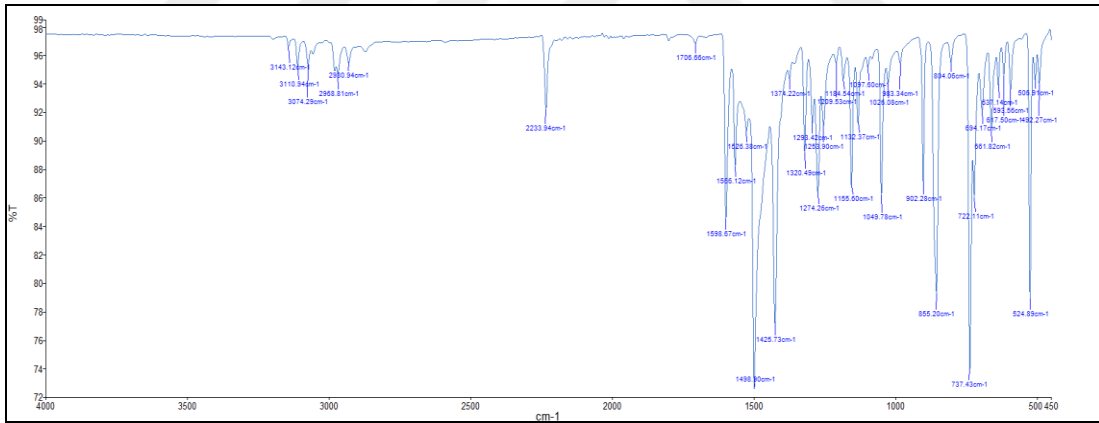
4-nitroftalonitril (500mg, 2.89mmol), 2-etil-1H-imidazol (277 mg, 2.89 mmol), DMF (5 ml) içerisinde çözülerek argon atmosferi altında karıştırıldı. Potasyum Karbonat (K₂CO₃) (1.2g, 8.67mmol) 2 saat içinde reaksiyon içerisinde parça parça eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Karışım soğuk su içerisinde döküldü ve süzüldü. Elde edilen katı madde metanol (MeOH) ile kristallendirildi, açık sarı renkte katı olarak (520 mg, 2.34 mmol, verim %81) ftalonitril türevi (6) elde edildi.

¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ(ppm)=8,36(s,1H), 8.31(d, J=8, 1H), 8.04(dd, J=8, 4, 1H), 7.44(s,1H), 7.00(s,1H), 2.73-2.68 (q, 2H), 1.18-1.14 (t, J=8, 3H).

IR (KBr): ν, cm⁻¹: 3143, 3110, 3074, 2968, 2980, 2233 (CN), 1706, 1598, 1566, 1498, 1425, 1049, 855, 737, 524.



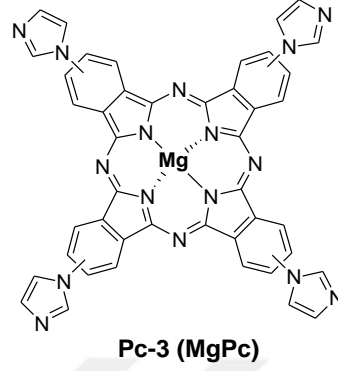
Şekil 3.7. 4-(2-etil-1*H*-imidazol-1-yl) Ftalonitril (6) Molekülünün ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)



Şekil 3.8. 4-(2-etil-1*H*-imidazol-1-yl) Ftalonitril (6) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.3.2. Ftalosiyeninlerin Sentezi

3.3.2.1. Simetrik Tetra İmidazol Magnezyum Ftalosiyenin (Pc-3) Sentezi



Şekil 3.9. Simetrik Tetra İmidazol Magnezyum Ftalosiyenin (**Pc-3**)

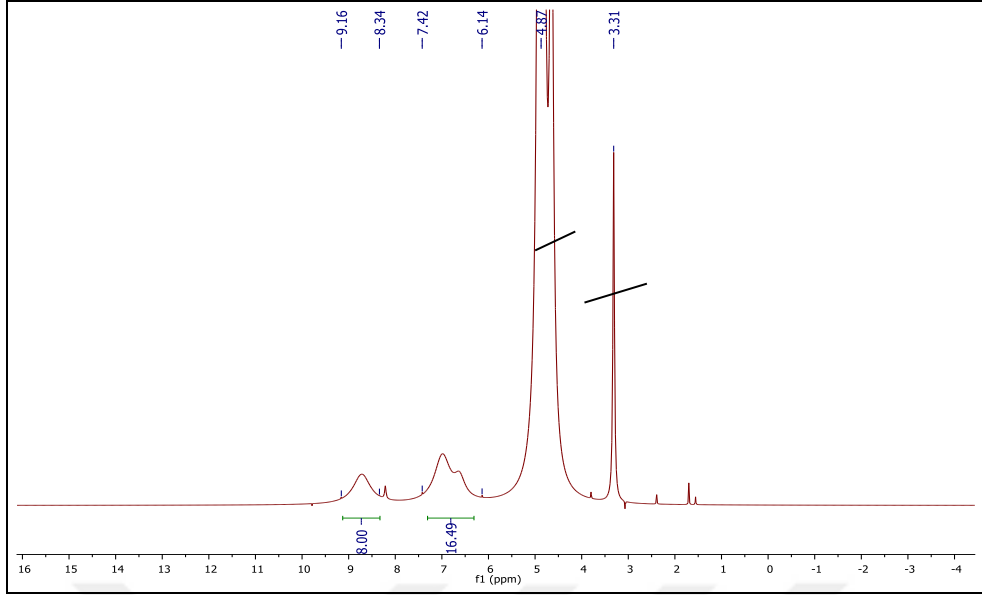
4-(1*H*-imidazol-1-yl) ftalonitril (**5**) (500 mg, 2.58 mmol) ve MgCl₂.6H₂O (176,66 mg, 0.86 mmol) DMAE (7-8 mL) içinde 140 °C sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına geldikten sonra reaksiyon içerisindeki çözügen vakum altında evapore edildi. Elde edilen ham ürün organik çözügenler (metanol, etanol, aseton, su, petrol eteri, hekzan) ile yıkanarak %54 verimle (320 mg, 0.35 mmol) yeşil-mavi renkli saf madde (**Pc-3**) elde edildi.

¹H-NMR (CD₃OD /birkaç damla TFA, 400 MHz): δ (ppm) = 9.16-8.34 (m, 8H), 7.42-6.14 (bd, 16H).

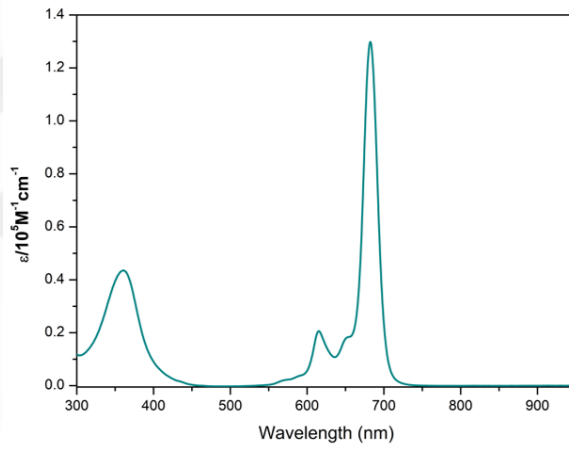
Uv-Vis (DMSO): λ_{max}, nm (log ε): 682 (5.11), 615 (4.31), 361 (4.63).

MS (MALDI-TOF) m/z: hesaplanan C₄₄H₂₄MgN₁₆: 801.07; deneysel 801.130 [M]⁺.

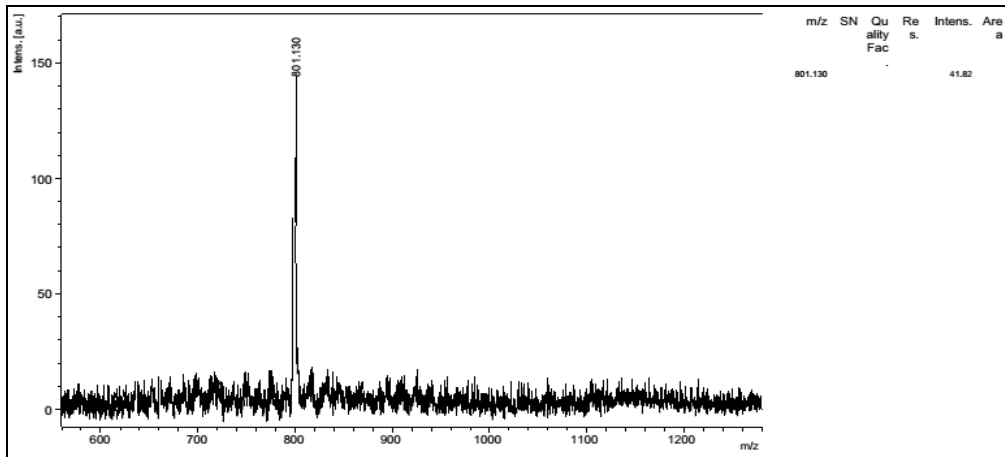
*



Şekil 3.10. Pc-3 Molekülünün ¹H-NMR Spektrumu (MeOD+TFA)

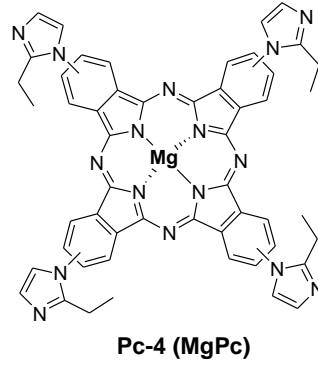


Şekil 3.11. Pc-3 Molekülünün UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M, DMSO)



Şekil 3.12. Pc-3 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu

3.3.2.2. Simetrik Tetra 2-etilimidazol Magnezyum Ftalosiyenin (Pc-4) Sentezi



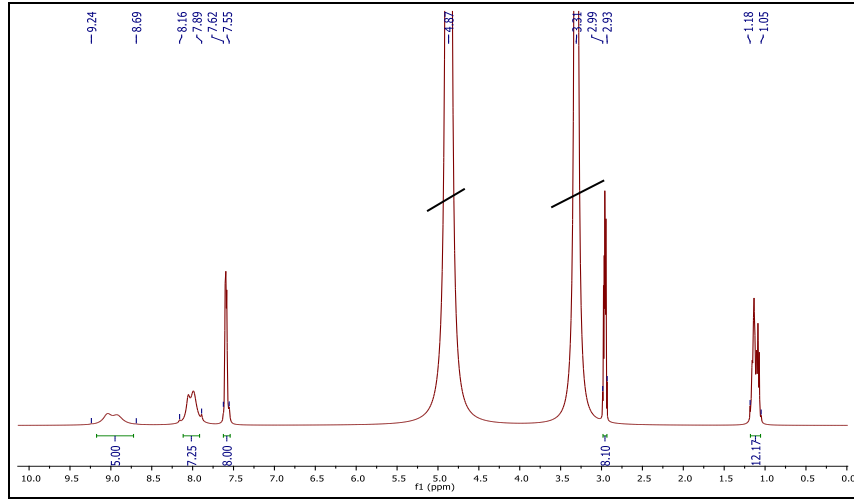
Şekil 3.13. Simetrik Tetra 2-Etilimidazol Magnezyum Ftalosiyenin (Pc-4)

4-(2-etil-1*H*-imidazol-1-yl) ftalonitril (**6**) (500 mg, 2.25 mmol), MgCl₂.6H₂O (152.475 mg, 0.75 mmol) DMAE (7-8 mL) içerisinde argon atmosferi altında 140 °C sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon soğuk su içerisine döküldü. Oluşan katı süzülerek aseton ve metanol ile yıkandı. 40 °C'de etüvde kurutuldu. %57 verimle (296 mg, 0.32 mmol) yeşil saf madde (**Pc-4**) elde edildi.

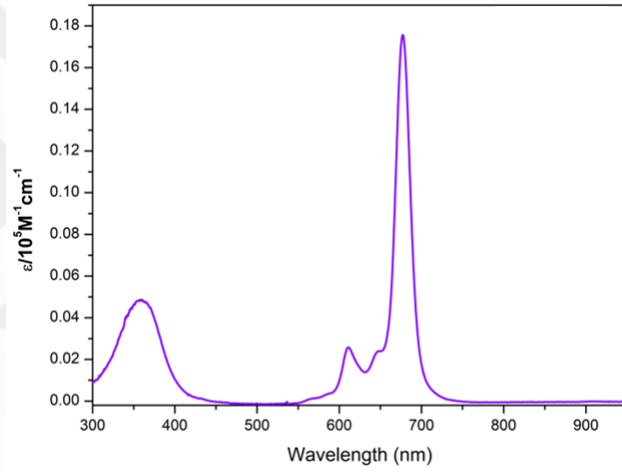
¹H-NMR (MeOD+TFA, 400MHz): $\delta(ppm)$ = 9.24-8.69 (bd, 5H), 8.16-7.89 (bd, 7H), 7.62-7.55 (m, 8H), 2.99-2.93 (m, 8H), 1.18-1.05 (m, 12H).

UV-vis (DMSO): λ_{max} , nm (log ϵ): 677 (4.24), 611 (3.41), 360 (3.69).

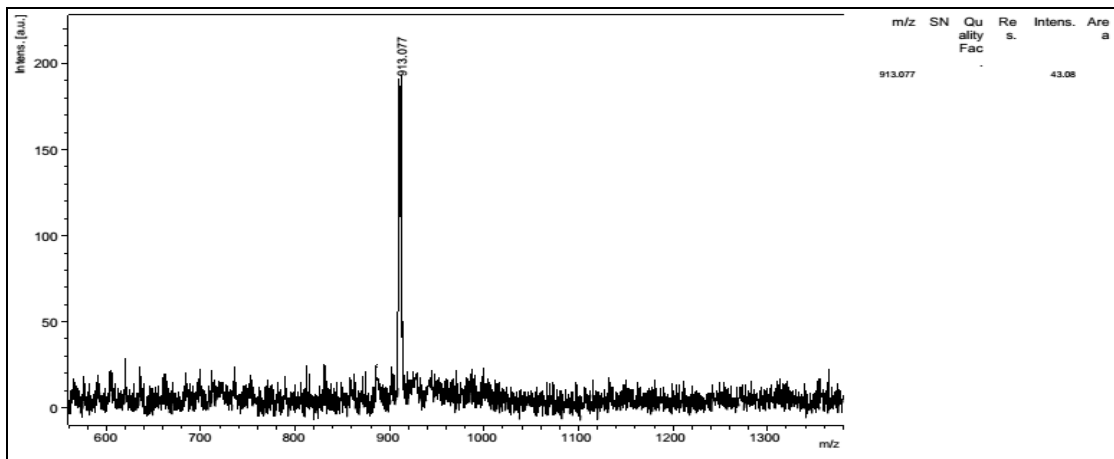
MS (MALDI-TOF) m/z: hesaplanan C₅₂H₄₀MgN₁₆: 913.29; deneysel 913.07 [M]⁺.



Şekil 3.14. Pc-4 Molekülünün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (MeOD+TFA)

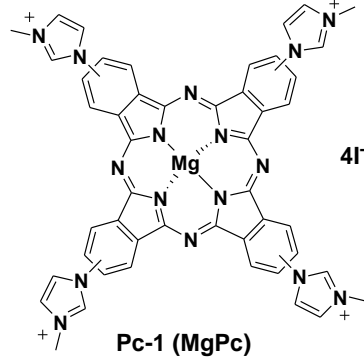


Şekil 3.15. Pc-4 Molekülünün UV-Vis Spektrumu (1×10^{-5} M, DMSO)



Şekil 3.16. Pc-4 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu

3.3.2.3. Kuaternize Pc-1 Sentezi



Şekil 3.17. Kuaternize Pc-1

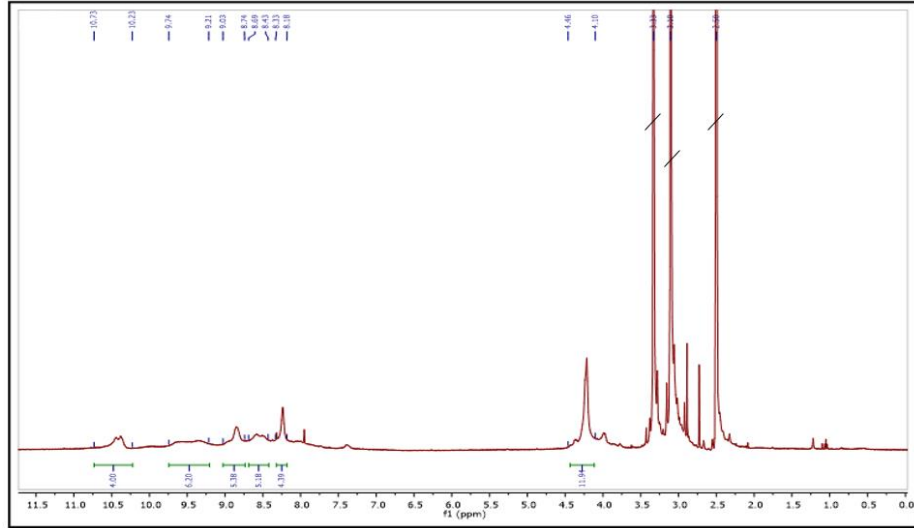
Pc-3 (500 mg, 0.62 mmol) ve iometan (ICH₃) (6.20g, 430 mmol), DMF (15 mL) içerisinde 60 °C sıcaklıkta 12 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına dietiler eklenerek çökmesi sağlandı. Santrifüj kullanılarak katı malzemeler ayrıldı, aseton, dietiler ve petrol eteri kullanılarak santrifüjde yıkandı. %77 verimle (644mg, 0,47 mmol) saf katı madde (**Pc-1**) elde edildi.

¹HNMR (DMSO,400MHz): $\delta(ppm)$ =10.73-10.22 (m,4H), 9.74-9.21(m,6H), 9.02-8.74(m,5H); 8.69-8.42(m,5H), 8.26(s,4H), 4.23(s,12H).

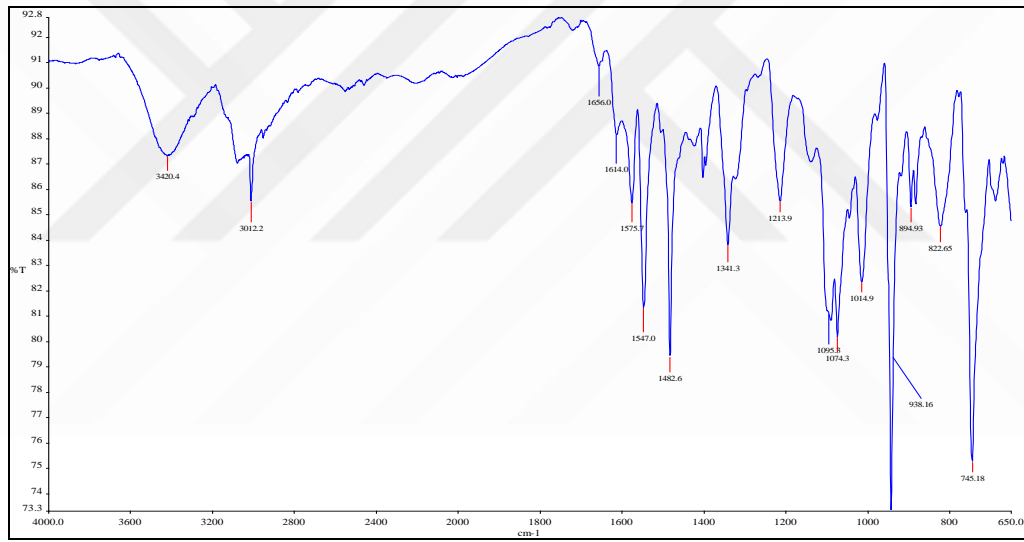
IR (KBr): ν , cm⁻¹: 3012 (Ar-H), 1656, 1614 (C-C), 1575, 1547 (C-H), 1482, 1341, 1213, 1095, 1074 (C-N), 938, 822, 745.

UV-vis (DMSO): λ_{max} , nm (log ϵ): 678 (4.89), 615 (4.22), 355 (4.53).

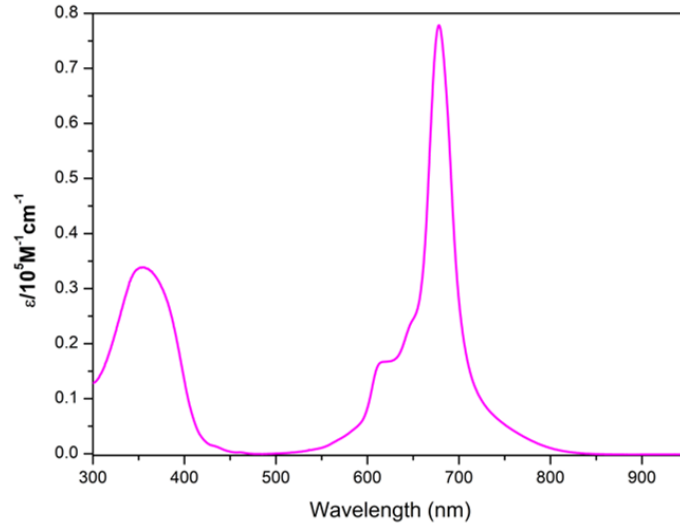
MS (MALDI-TOF) m/z: hesaplanan C₄₈H₃₆I₄MgN₁₆: 1368.83; deneysel: 861.242 [M-4I], 844.427 [M-CH₃-4I], 830.072 [M-2CH₃-4I], 817.548 [M-3CH₃-4I].



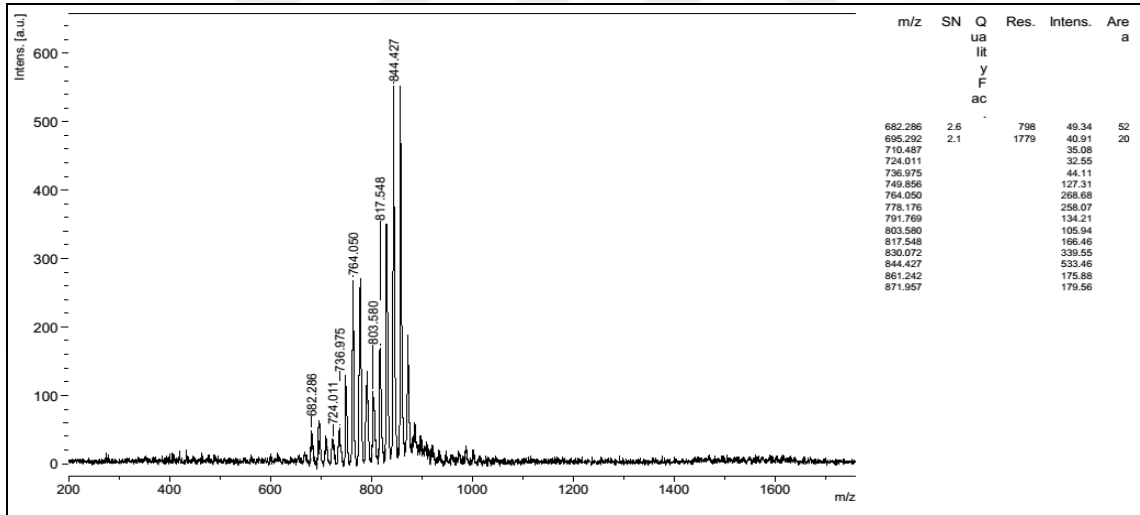
Şekil 3.18. Pc-1 Molekülünün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO)



Şekil 3.19. Pc-1 Molekülünün FT-IR Spektrumu

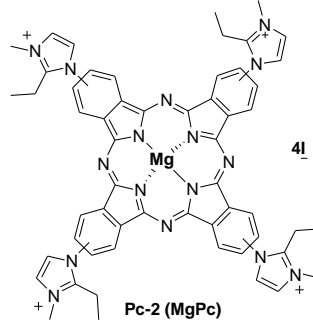


Şekil 3.20. Pc-1 Molekülünün UV-Vis Spektrumu (1×10^{-5} M, DMSO)



Şekil 3.21. Pc-1 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu

3.3.2.4. Kuaternize Pc-2 Sentezi



Şekil 3.22. Kuaternize Pc-2

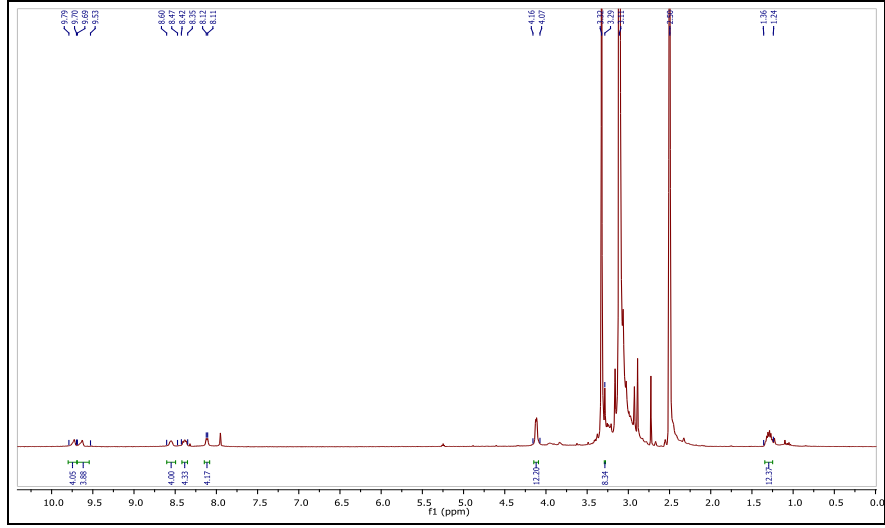
Pc-4 (200 mg, 0.22 mmol) ve iodometan (ICH₃) (2.17g, 150 mmol) DMF (15 mL) içinde 60 °C sıcaklıkta 12 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına dietileter eklenerek çökmesi sağlandı. Santrifüj kullanılarak katı malzemeler ayrıldı, dietileter ve petrol eteri kullanılarak santrifüjde yıkandı. %85 verimle (276mg, 0,19 mmol) saf katı madde (**Pc-2**) sentezlendi.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) = 9.79-9.70 (bs, 4H), 9.69-9.53 (bs, 4H), 8.60-8.47 (m, 4H), 8.42-8.35 (m, 4H). 8.11 (d, *J*= 4, 4H), 4.16-4.07 (m, 12H), 3.25-3.27 (bs, 8H), 1.36-1.24 (m, 12H).

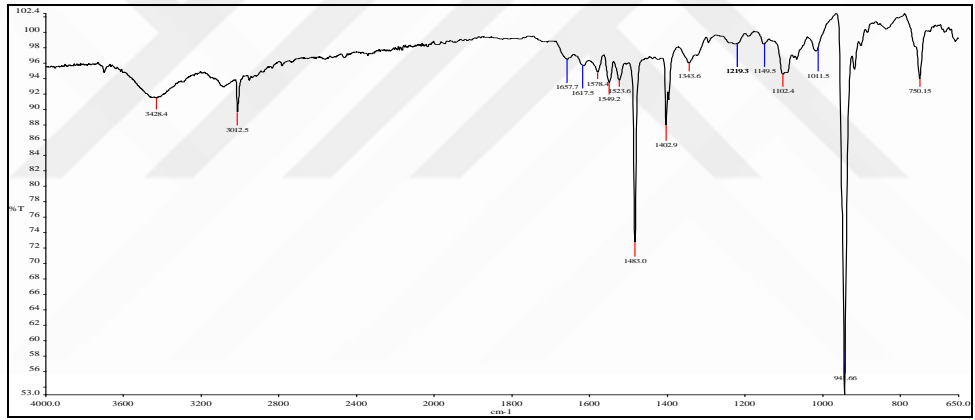
IR (KBr): ν, cm⁻¹: 3012 (Ar-H), 1657, 1617 (C-C), 1578, 1549 (C-H), 1483, 1402, 1343, 1219, 1102 (C-N), 946, 750.

UV-vis (DMSO): λ_{max}, nm (log ε): 674 (4.58), 607 (3.77), 378 (3.93).

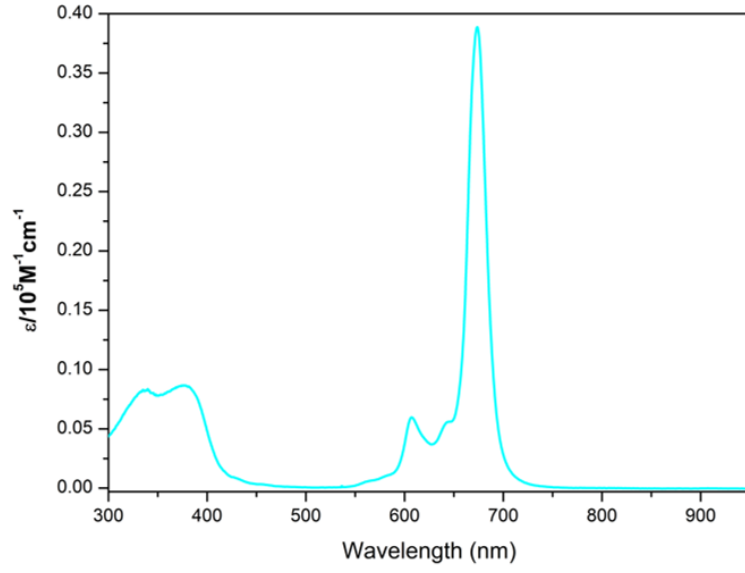
MS (MALDI-TOF) m/z: hesaplanan C₅₆H₅₂MgI₄N₁₆: 1481.04; deneysel 1423.85 [M-4CH₃], 1352.85 [M-I-2H]⁺, 1144.003 [M-2I-6CH₃+4H], 1013.92 [M-3I-6CH₃]⁺, 951.37 [M-3I-9CH₃+5H].



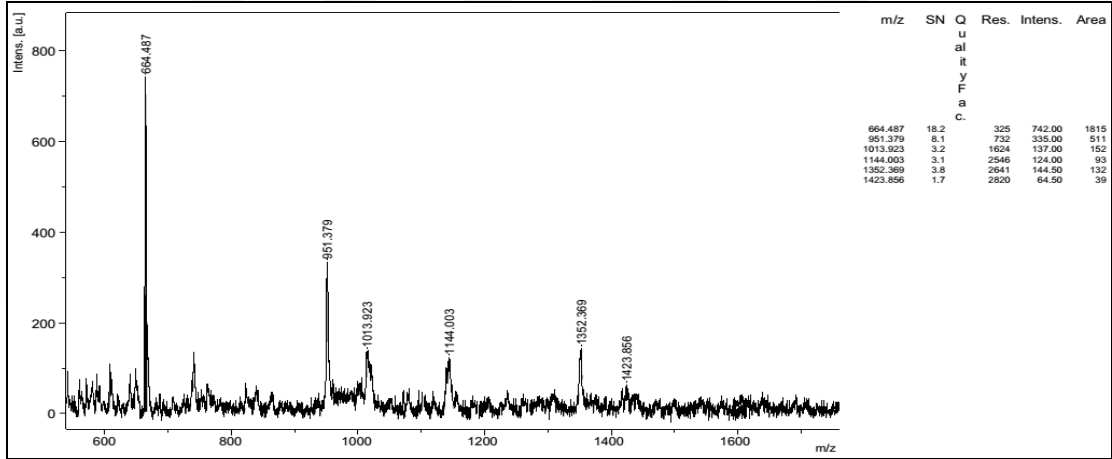
Şekil 3.23. Pc-2 Molekülünün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO)



Şekil 3.24. Pc-2 Molekülünün FT-IR Spektrumu



Şekil 3.25. Pc-2 Molekülünün UV-Vis Spektrumu (1×10^{-5} M, DMSO)



Şekil 3.26. Pc-2 Molekülünün MALDI-TOF Spektrumu

3.3.3. Ftalosiyenin Türevlerinin Singlet Oksijen Üretim Kapasitelerinin Tespiti

Suda çözünen ftalosiyenin türevlerinin singlet oksijen üretim kapasiteleri, singlet oksijen tuzağı olarak kullanılan 1,3-difenil-iso-benzofuran (DPBF) maddesinin fotodegradasyonuna dayalı olarak literatürde verilen metoda göre (Mahkseed vd.,2012:351) DMSO içinde gerçekleştirildi. Referans bileşik olarak substitüent içermeyen ZnPc kullanıldı ((DMSO) $\Phi_{\Delta} = 0.67$). Işık kaynağı olarak 300 W lık ksenon lamba ve 515 nm altındaki ışık etkisini ve sıcaklık etkisini engellemek için Jenger Glaswerk Schott & Gen., Mainz OG 515 filtre kullanılmıştır.

Öncelikle DPBF'nin, absorbansı yaklaşık 1 olan DMSO içinde çözeltisi hazırlandı. Ftalosiyenin türevlerinin ise DMSO içerisinde absorbans değeri 0.1 olan çözeltileri hazırlandı. 2ml DPBF çözeltisi UV küvetine konulup yaklaşık 1 dakika hava geçirildikten sonra absorbansı ölçüldü. Pc çözeltisi DPBF çözeltisi içine eklenip karıştırıldı ve ksenon lamba altında ışımaya bırakıldı. Işıma ile singlet oksijen tuzak maddesi olan DPBF'nin 419 nm' de ki absorbans değişimi izlendi. Ölçümler her bir ftalosiyenin molekülü için üç kez tekrarlanarak singlet oksijen kuantum verimleri aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{std} \frac{RI_{abs}^{std}}{R^{std}I_{abs}}$$

Şekil 3.27. Singlet Oksijen Kuantum Verimi Hesaplama Formülü

Φ_{Δ} : Örnek Pc nin singlet oksijen kuantum verimi

Φ_{Δ}^{std} : Referans Pc bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi

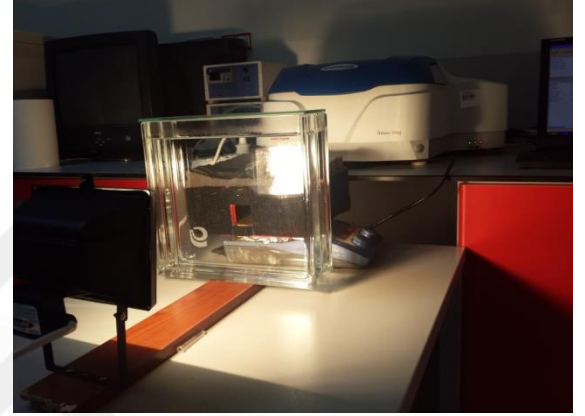
R: DPBF' nin maddenin örnek Pc varlığında absorbans değişimi

R^{std} : DPBF' nin referans varlığında absorbans değişimi

I_{abs} : Örnek Pc tarafından absorblanan ışık miktarı

I_{abs}^{std} : Referans Pc tarafından absorblanan ışık miktarı

Ölçümler sonucunda DPBF nin absorpsiyonunda singlet oksijen oluşumuna bağlı olarak azalma görülürken, ftalosyaninlerin Q band absorpsiyonun değişmediği görülmüştür. Bu sonuç ftalosyaninlerin ölçümler boyunca kararlı kaldığını ve bozulmadığını göstermektedir. Singlet oksijen ölçümleri için hazırlanan deney düzeneği Şekil 3.28.' de gösterilmiştir.



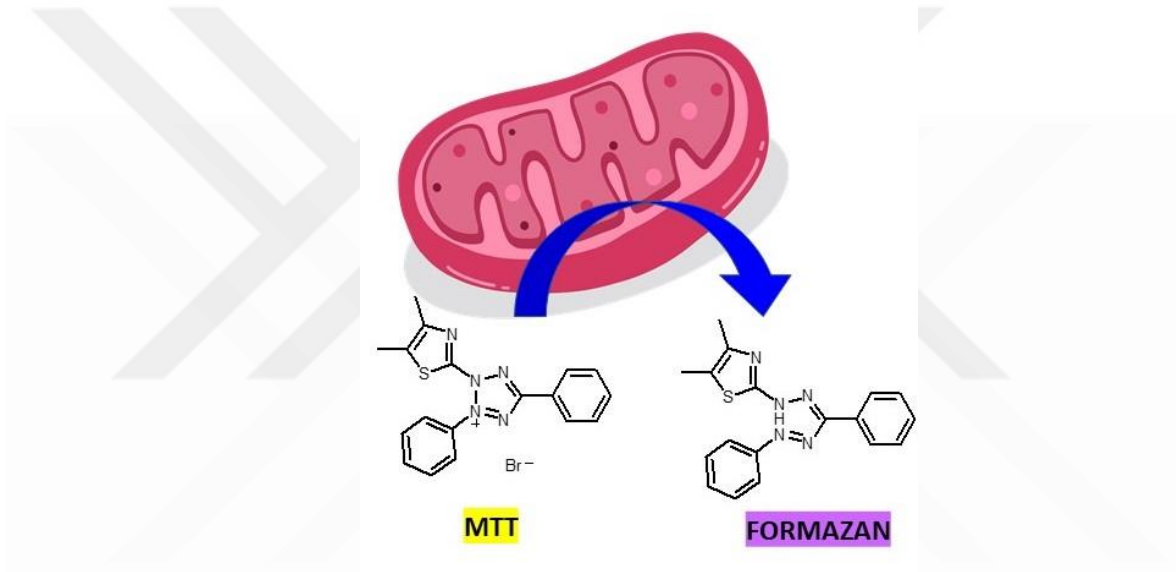
Şekil 3.28. Singlet Oksijen Ölçümlerinin Gerçekleştirildiği Deney Düzeneği

3.3.4. İn Vitro Sitotoksitenin Tespiti

Elde edilen ftalosyanin türevlerinin in vitro çalışmalarında sitotoksit etkisi A125 hücresi üzerinde incelenmiştir. 100.000 A125 hücresi 100 μ M son hacim içerisinde 96 kuyucuklu plakalara yerleştirilip gece boyu dinlenme sonrası 25, 50 ve 100 μ M kimyasallar ve 100 μ M Doksorubisin ve Tamoksifen ile muamele edildikten sonra 48 saatlik inkübasyon sonrası MTT deneyine devam edildi ve sonuçlar bölümünde grafiklere aktarılmıştır. Negatif kontrol grubuna herhangi bir madde eklenmedi ve hücre çoğalmasını hesaplamada referans olarak kullanıldı. Örnekler inkübasyonun hemen öncesi 0, 5 ve 10 dakikalık LED ışığın uygun (680 nm civarı) dalga boyuna maruz bırakıldılar. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism Version 5 programında Student t testi uygulandı. (* $p < 0,001$, ** $p < 0,0005$, *** $p < 0,0001$).

3.3.5. MTT Analizi

MTT analizi, hücre canlılığının, çoğalmasının ve sitotoksitenin bir göstergesi olarak hücrel metabolik aktiviteyi ölçmek için kullanılır. Bu kolorimetrik analiz, aktif mitokondri MTT boyası olan sarı bir tetrazolyum tuzunun (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür veya MTT) metabolik olarak aktif hücreler tarafından mor formazan kristallerine indirgenmesine dayanır. Mitokondri aktivitesi hücre çoğalması ve canlılığı ile ilişkilidir. Referans kontrol kuyucukları ile kıyaslandığında hücrelerin çoğalma ya da aktivite oranı belirlenebilmektedir.



Şekil 3.29. MTT'nin Mitokondri'de Formazan'a İndirgenmesi

Yüksek lisans tez çalışmasında elde edilen Ftalosiyenin türevlerinin in vitro sitotoksitesinin tespiti için MTT analizi kullanılmıştır. Sentezlenen moleküllerin fotodinamik terapideki etkilerini belirlemek için hücre konsantrasyonu taze besiyerlerinde ml'de 1×10^5 hücre olarak hazırlandılar. Hücrelerin kuyucuklara yerleşip yapışması için yaklaşık 12 saat inkübasyondan sonra sentezlenen moleküllerin farklı konsantrasyonları (100 μM , 50 μM , 25 μM) ve anti-proliferatif etki için pozitif kontrol olarak belirlediğimiz gruplara ise aynı konsantrasyonda (100 μM) Doxorubisin ve Tamoksifen eklendi. Negatif kontrol kuyucuklarına hiçbir kimyasal eklenmedi ve hücre çoğalma oranını belirlenmesi için referans grupları olarak kullanıldılar.

Hücrelerin ve kimyasalların uygun kuyucuklara eklendiği plaklar 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon öncesi 0, 5 ve 10 dakikalık LED ışığın uygun (680 nm civarı) dalga boyuna maruz bırakıldılar. Tüm deneyler en az 3 birbirinden bağımsız setler halinde tekrarlandı. MTT kit protokolünde de belirtildiği gibi inkübasyon sonrasında her kuyucuğa 10 µl MTT eklendi ve plaklar 4 saat daha inkübatörde bekletildiler. Sonrasında ise 570 nm’de absorbans ölçümleri spektrofotometre ile yapıldı. Kontrol grubu hücreleri referans alınarak sentezlenen moleküllere maruz kalan kuyucuklardaki hücrelerin proliferasyon oranları hesaplanmıştır.



BÖLÜM IV

BULGULAR

Yapılan yüksek lisans çalışmasında biyolojik uygulamalarda kullanılacak yeni suda çözünen ftalosiyanın türevleri başarıyla sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. İmidazol ftalonitril (**5**), ve etilimidazol ftalonitril (**6**) türevleri ve 4-nitroftalonitril kuru DMF ortamında, K_2CO_3 ile argon atmosferinde altında reaksiyona sokularak sentezlenmiştir. Sentezlenen ftalonitril bileşiklerinin yapısı FT-IR, 1H -NMR, kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda $C\equiv N$ gerilme titreşimi 2233 ve 2234 cm^{-1} de ortaya çıkmıştır. Bileşiklerin 1H -NMR spektrumlarında aromatik ve alifatik bölgelerde gözlenen pikler bileşiklerin yapısını doğrulamaktadır.

Tez çalışmasında periferik konumda imidazol grubu içeren Mg merkez metal atomuna sahip suda çözünen ftalosiyanınlar iki aşamalı olarak sentezlendi. Bunun için ilk önce uygun ftalonitriller, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ tuzu varlığında dimetilaminoetanol içinde $140\text{ }^\circ C$ sıcaklıkta siklotetramerizasyon reaksiyonuna tabi tutularak simetrik ftalosiyanınlar elde edilmiştir. Suda çözünen Mg ftalosiyanınlar, imidazole ve etilimidazol içeren ftalosiyanınların kuru DMF içinde metil iyodürle reaksiyonu ile elde edilmiştir. Kuaternize ftalosiyanın türevlerinin karakterizasyonu 1H -NMR, UV-Vis, MALDI-TOF ve FTIR spektrumları ile gerçekleştirilmiştir. Beklenildiği gibi bütün ftalosiyanın türevleri suda çözünmektedir. Bütün Pc türevlerinde başlangıç ftalonitril türevlerine ait olan 2234 cm^{-1} gözlenen $C\equiv N$ grubuna karşılık gelen şiddetli gerilme titreşiminin gözlenmemesi ftalosiyanın türevlerinin oluştuğunu göstermektedir. Ftalosiyanın bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında, 3110 ve 3000 civarında gözlenen pikler halkadaki C-H asimetric ve simetric gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Ftalosiyanın halkasındaki pirol gruplarındaki C-C gerilme titreşimleri 1610 cm^{-1} ve izoindol gruplarına ait C-C gerilme titreşimleri 1430 ve 1330 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. 1240 , 1070 cm^{-1} civarındaki pikler ftalosiyanın halkasındaki C-N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Her iki ftalosiyanın türevi için de kütle spektrumunda $[M]^+$ piki ana pik olarak gözlenmiştir. Bileşiklerin 1H -NMR hem Pc halkasına hem de bağlı olan imidazol halkasına ait protonlar aromatik bölgede tespit edilmiştir. MgPc türevlerinin DMSO içinde UV-Visible spektrumlarında Pc 1 için Q bandı 678 nm B bandı ise 330 nm de, Pc 2 için Q bandı 674 nm 'de B bandı ise 332

nm'de gözlenmiştir. Tez çalışmasında sentezlenen Pc-1 ve Pc-2 moleküllerinin ¹H-NMR, FT-IR, Uv-Vis ve MALDI analiz detayları yöntem kısmına eklenmiştir.

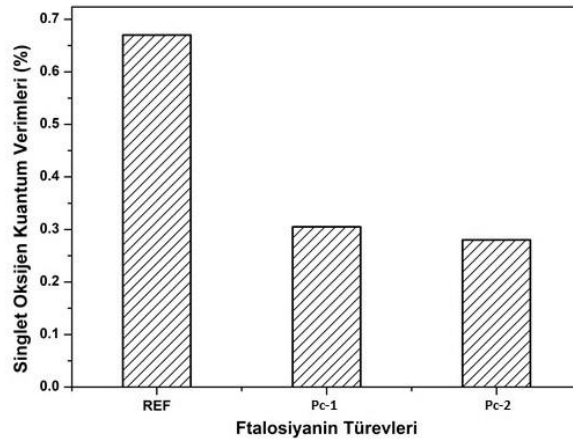
4.1. Kuaternize Magnezyum İmidazol (Pc-1) ve Etilimidazol (Pc-2)

Ftalosiyanınlerin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri ($\Phi\Delta$)

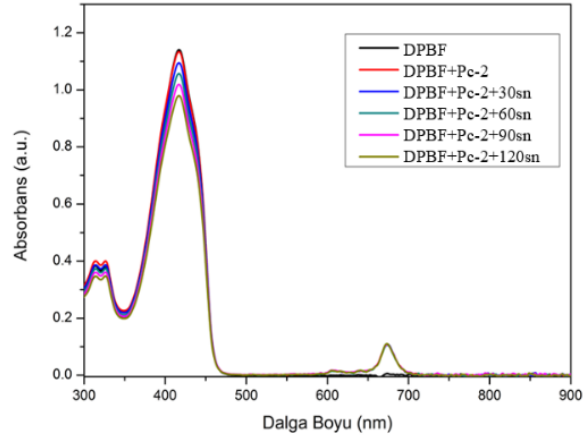
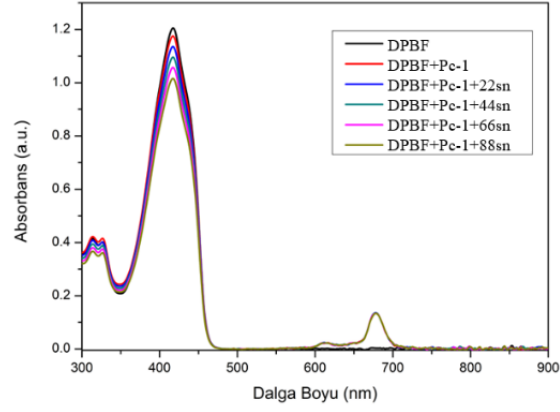
Suda çözünen magnezyum imidazol (Pc-1) ve etilimidazol (Pc-2) moleküllerinin singlet oksijen üretim kapasitesi, DPBF molekülünün 419 nm'deki absorpsiyon değeri her 22 ve 30 sn'de ışınla yapılarak tespit edildi (Şekil 4.2.). Şekil 4.2. de görüldüğü gibi çözeltiliye Pc ekledikten sonra yapılan ışınlar sonucunda DPBF'nin absorpsiyon değerinde belirgin bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte DPBF absorpsiyonunda azalma olurken, singlet oksijen üretimi sağlayan Pc moleküllerinin absorpsiyonunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. DPBF'nin absorpsiyon azalma eğilimi Şekil 4.3. (noktasal grafik) de gösterilmiştir.

Pc-1 molekülünün singlet oksijen kuantum verimi; DMSO içinde $\Phi\Delta = 0.30$,

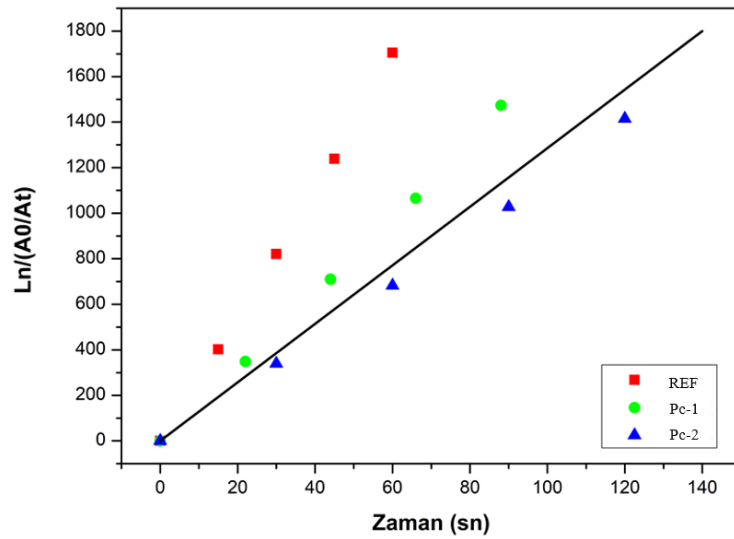
Pc-2 molekülünün singlet oksijen kuantum verimi; DMSO içinde $\Phi\Delta = 0.28$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. Ftalosiyanın Türevlerinin Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (REF= Sübsitüensiz ZnPc)

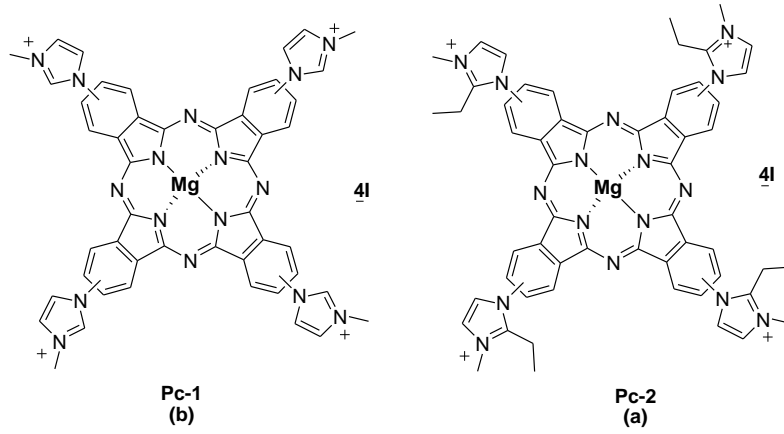


Şekil 4.2. Magnezyum İmidazol (Pc-1) ve Etilimidazol (Pc-2) Ftalosiyanın Bileşiklerinin DMSO İçindeki Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümüne Ait UV-Vis Spektrumundaki Değişim



Şekil 4.3. Singlet Oksijen Ölçümü Esnasında DPBF'nin Absorbans Azalma Eğilimi. (Ref: referans olarak kullanılan ticari substitüentsiz ZnPc)

4.2. A125 Hücrelerinde MTT Analizi

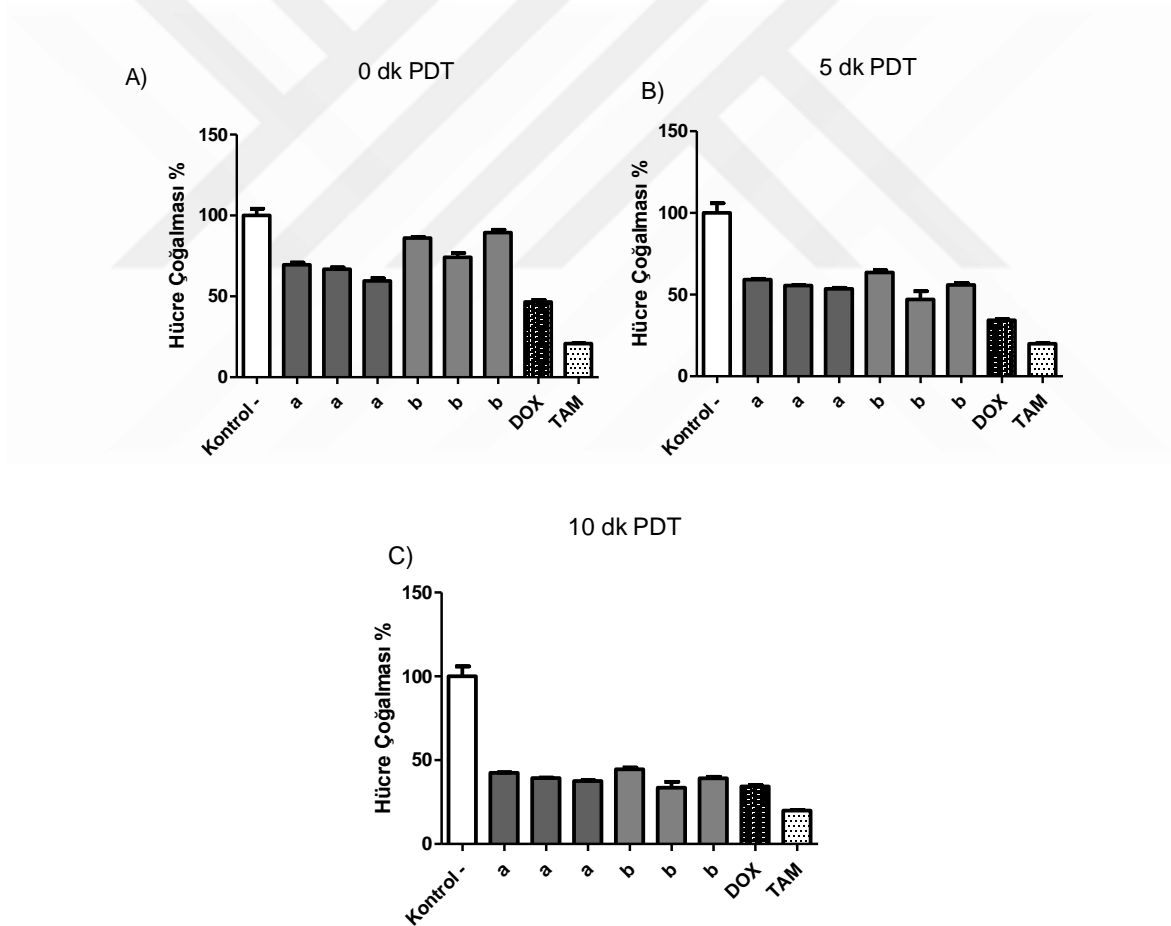


Şekil 4.4. A125 Hücrelerinde MTT Analizlerinde Kullanılan Ftalosiyanın Yapıları

Magnezyum Pc türevlerinin anti-proliferatif (hücre çoğalım önleyici) PDT aktiviteleri, akciğer (A125), kanser hücre hatları üzerinde 24, 48 ve 72 saatlik aralıklarla MTT analizi ile tespit edildi. Kontrol grubu olarak Tamoksifen ve Doksorubisin kullanılmış ve referans gruplarında kimyasal katkı yapılmamıştır. Pc türevlerinin ışık ile uyarılmadan yapılan çalışmalarda Pc türevlerinin anti-proliferatif aktivitesinin referans olarak kullanılan Doksorubisin ve Tamoksifen'den daha düşük olduğu tespit edilirken, LED ışığıyla 10 dakikalık ışımadan sonra kanser hücresi üzerinde referans bileşiklere benzer ve önemli anti-proliferatif aktivitelere sahip olduğu gözlenmiştir.

4.2.1. A125 Hücrelerinde 24 Saatlik Zaman Dilimi Sonrası MTT Analiz Sonuçları

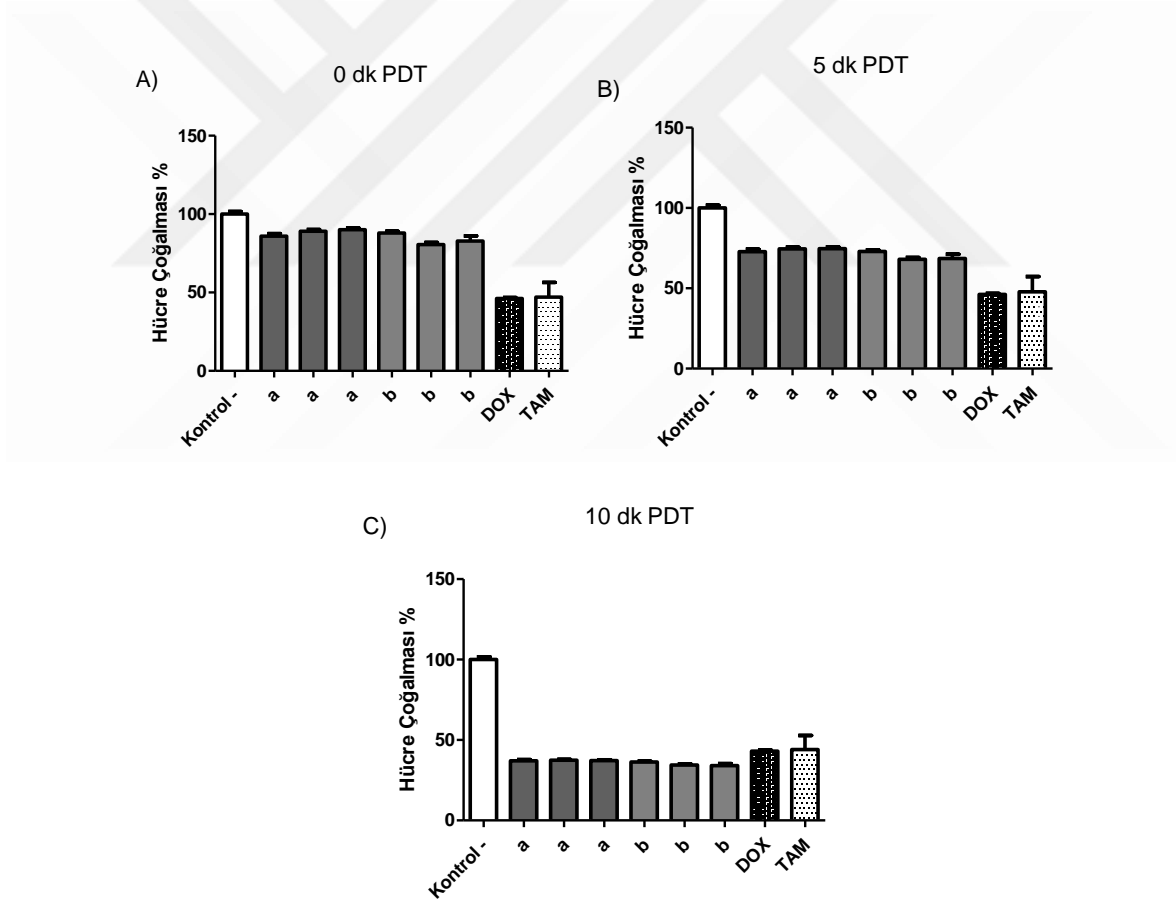
100.000 A125 hücresi 100 µl hacim içerisinde 96 kuyucuklu plakalara yerleştirilip gece boyu dinlenme sonrası 25, 50 ve 100 µM Pc türevi ve 100 µM Doksorubisin ve Tamoksifen ile muamele edildikten sonra 24 saatlik inkübasyon sonrası MTT deneyine devam edildi ve sonuçlar N=3 olacak şekilde grafiğe aktarıldı. Negatif kontrol grubuna herhangi bir madde eklenmedi ve hücre çoğalmasını hesaplamada referans olarak kullanıldı. Örnekler inkübasyonun hemen öncesi 0, 5 ve 10 dakikalık LED ışığın uygun (680 nm civarı) dalga boyuna maruz bırakıldılar. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism Version 5 programında Student t testi uygulandı. (* p<0,001, ** p<0,0005, *** p<0,0001). Test sonucunda karanlık koşulda, 5 dakikalık ve 10 dakikalık ışığa sonunda elde edilen sonuçlar Şekil 4.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. 24 saatlik zaman dilimi sonrası A) Örneklerin Karanlık Koşullarda, B) Örneklerin 5 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda, C) Örneklerin 10 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda Elde Edilen Sonuçları

4.2.2. A125 Hücrelerinde 48 Saatlik Zaman Dilimi Sonrası MTT Analiz Sonuçları

100.000 A125 hücresi 100 µl son hacim içerisinde 96 kuyucuklu plakalara yerleştirilip gece boyu dinlenme sonrası 25, 50 ve 100 µM kimyasallar ve 100 µM Doksorubisin ve Tamoksifen ile muamele edildikten sonra 48 saatlik inkübasyon sonrası MTT deneyine devam edildi ve sonuçlar N=3 olacak şekilde grafiğe aktarıldı. Negatif kontrol grubuna herhangi bir madde eklenmedi ve hücre çoğalmasını hesaplamada referans olarak kullanıldı. Örnekler inkübasyonun hemen öncesi 0 dk, 5 dk ve 10 dk zaman aralıklarında LED ışığına (dalga boyu 680 nm civarı) maruz bırakıldılar. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism Version 5 programında Student t testi uygulandı. (* p<0,001, ** p<0,0005, *** p<0,0001). Test sonucunda karanlık koşulda, 5 dakikalık ve 10 dakikalık ışığa sonunda elde edilen sonuçlar Şekil 4.6.'te gösterilmiştir.

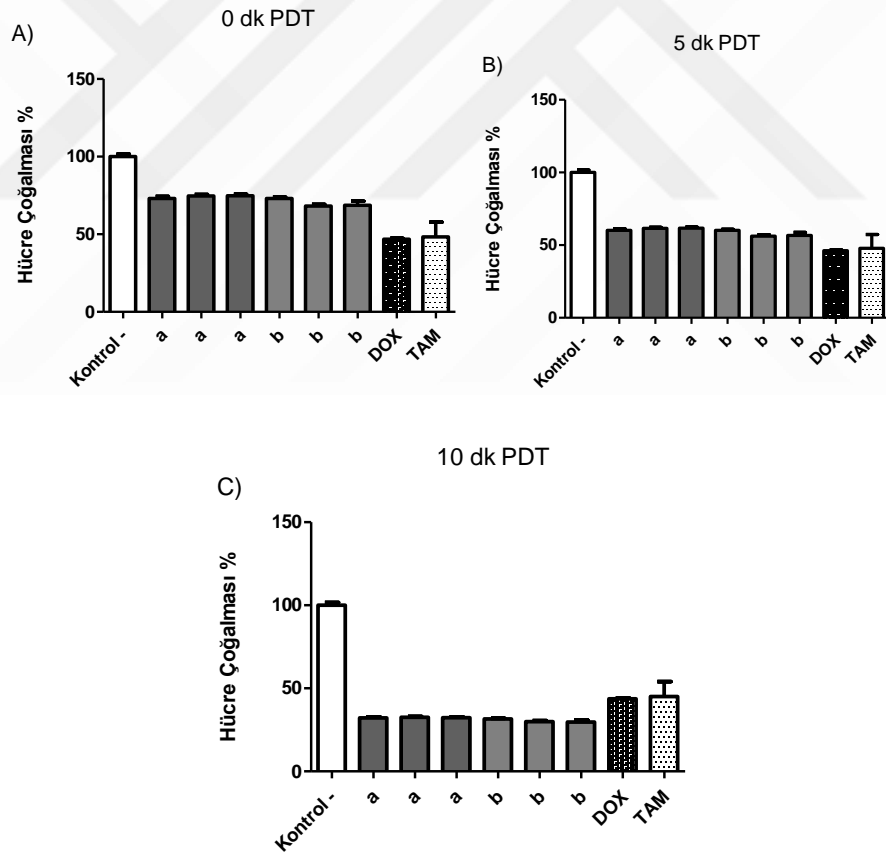


Şekil 4.6. 48 saatlik zaman dilimi sonrası A) Örneklerin Karanlık Koşullarda, B) Örneklerin 5 Dakikalık Işığa Sonrası Koşullarda, C) Örneklerin 10 Dakikalık Işığa Sonrası Koşullarda Elde Edilen Sonuçları

4.2.3. A125 Hücrelerinde 72 Saatlik Zaman Dilimi Sonrası MTT Analiz Sonuçları

100.000 A125 hücresi 100 µl son hacim içerisinde 96 kuyucuklu plakalara yerleştirilip gece boyu dinlenme sonrası 25, 50 ve 100 µM kimyasallar ve 100 µM Doksorubisin ve Tamoksifen ile muamele edildikten sonra 72 saatlik inkübasyon sonrası MTT deneyine devam edildi ve sonuçlar N=3 olacak şekilde grafiğe aktarıldı.

Negatif kontrol grubuna herhangi bir madde eklenmedi ve hücre çoğalmasını hesaplamada referans olarak kullanıldı. Örnekler inkübasyonun hemen öncesi 0 dk, 5 dk ve 10 dk zaman aralıklarında LED ışığına (dalga boyu 680 nm civarı) maruz bırakıldılar. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism Version 5 programında Student t testi uygulandı. (* p<0,001, ** p<0,0005, *** p<0,0001). Test sonucunda karanlık koşulda, 5 dakikalık ve 10 dakikalık ışığa sonunda elde edilen sonuçlar Şekil 4.7.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.7. 72 saatlik zaman dilimi sonrası A) Örneklerin Karanlık Koşullarda, B) Örneklerin 5 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda, C) Örneklerin 10 Dakikalık Işıma Sonrası Koşullarda Elde Edilen Sonuçları

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında iki farklı substitüe gruplar içeren (imidazol ve etilimidazol) ftalonitril türevleri sentezlenmiştir. Bu ftalonitril türevleri ftalosiyanın sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Sentezlenen ftalosiyanın türevlerinin $MgCl_2$ tuzu varlığında tetramerizasyonu reaksiyonu sonucunda simetrik Pc türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin aşırı CH_3I varlığında reaksiyonu sonucunda suda çözünür kuaternize MgPc 1 ve 2 bileşikleri yüksek verimde elde edilmiştir. Yeni suda çözünen MgPc türevlerinin yapısal karakterizasyonları UV-görünür, MALDİ-TOF, FT-IR, 1H -NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin PDT uygulamalarında kullanım potansiyellerini incelemek için öncelikle singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. Suda çözünen ftalosiyanın türevlerinin singlet oksijen üretim kapasiteleri, singlet oksijen tutucu olarak kullanılan DPBF molekülünün absorpsiyon değerindeki azalmaya göre tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Kuaternize Magnezyum imidazol ftalosiyanın (Pc-1) singlet oksijen kuantum verimi; DMSO içinde $\Phi_{\Delta} = 0.30$; Kuaternize Magnezyum etilimidazol (Pc-2) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi; DMSO içinde $\Phi_{\Delta} = 0.28$ olarak hesaplanmıştır.

Yeni Pc türevlerinin biyolojik aktiviteleri akciğer kanseri hücresi üzerinde MTT analizi ile ışık varlığında ve karanlıkta tespit edilmiştir. Akciğer kanser hücresi olan A125 üzerinde yapılan deneyler yöntem bölümünde grafiksel olarak gösterilmiştir. Yeni Pc türevlerinin karanlık koşullarda hücre çoğalması üzerinde referans bileşikler olan doksorubisin veya tamoksifen kadar negatif etkileri olmazsa da hücre çoğalmasını engellediği görülmüştür. 5 dakikalık ve özellikle 10 dakikalık ışığa sonrası ftalosiyanın türevleri önemli ölçüde anti-proliferatif etki gösterip doksorubisin veya tamoksifen kadar hücre çoğalmasını engelleyebilmişlerdir. Bu durum bu türevlerin fotodinamik terapi için uygun ilaç adayları olduğunu desteklemektedir. 24,48 ve 72 saatlik zaman dilimlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fakat 72 saatlik zaman diliminde, doksorubisin veya tamoksifenden daha yüksek anti-proliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, periferal konumda farklı substitüentler (imidazol ve etil imidazol) içeren suda çözünebilir Pc'ler arasındaki yapı farklılıklarının biyolojik aktivitelerinde dikkate değer bir değişiklik yaratmadığı gözlemlenmiştir.

Her ne kadar referans olarak kullanılan ZnPc türevinden düşük singlet oksijen kuantum verimleri elde edilse de bileşiklerin görünür bölgede güçlü absorpsiyonları ve suda çözünür özellikleri bu bileşiklerin fotosensör potansiyeline sahip olduklarını göstermektedir. Ek olarak MTT analiz performansları, bileşiklerin anti-proliferatif aktivitelerinin zamana bağlı olarak değiştiğini ve 72 saat süre sonunda maximum aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. MgPc türevlerinin farklı kanser hücreleri üzerindeki PDT potansiyellerinin tespiti çalışmalarımız devam etmektedir.



KAYNAKÇA

- Abdelhamid, A. A., Salah, H. A. and Marzouk, A. A., (2020). Synthesis of imidazole derivatives: ester and hydrazone compounds with antioxidant activity using ionic liquid as an efficient catalyst. *Journal Of Heterocyclic Chemistry*, 57(2):676-685.
- Abrahamse, H. and Hamblin, M. R., (2016). New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal*, 473(4):347-364.
- Ackroyd, R., Kelty, C., Brown, N. and Reed, M., (2001). The history of photodetection and photodynamic therapy¶. *Photochemistry And Photobiology*, 74(5):656-669.
- Allison, R. R., & Sibata, C. H. (2010). Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, 7(2):61-75.
- Alzeer, J., Roth, P., J. C. and Luedtke, N. W., (2009). An efficient two-step synthesis of metal-free phthalocyanines using a Zn(II) template. *Chemical Communications*, 15:1970-1971.
- Arslanoğlu, Y., Hayran, E., and Hamuryudan, E., (2013). Synthesis, electrochemical and photophysical studies of axially substituted quarternizable titanyl phthalocyanines, *Dyes and Pigments*, 97(2):340–346.
- Baumann, F., Bienert, B., Rosch, G., Vollmann, H. and Wolf, W., (1956). Isoindolenines as intermediate products of the phthalocyanin synthesis. *Angewandte Chemie-International Edition*, 68(4):133-150.
- Beaujuge, P. M. and Fréchet, J. M., (2011). Molecular design and ordering effects in π -functional materials for transistor and solar cell applications. *Journal Of The American Chemical Society*, 133(50):20009-20029.
- K
- Berezin, M. Y. and Achilefu, S., (2010). Fluorescence lifetime measurements and biological imaging. *Chemical Reviews*, 110(5):2641-2684.
- Bouvet, M., 2005. Phthalocyanine-based field-effect transistors as gas sensors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 38(42):366–373.
- Boyle, R., W., Leznoff, C., C., and Van Lier, J. E., (1993). Biological-activities of phthalocyanines-XVI. tetrahydroxy- and tetraalkylhydroxy zinc phthalocyanines. Effect of alkyl chain-length on in vitro and in vivo photodynamic activities. *British Journal Of Cancer*, 67(6):1177-1181.
- Braun, A. and Tcherniac, J., (1907). Über die produkte der einwirkung von acetanhydrid

auf phthalamid. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 40(2):2709–2714.

Brown, S. B., Brown, E. A. and Walker, I., (2004). The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *The Lancet Oncology*, 5(8):497-508.

Buber, E., Yuzer, A., Soylemez, S., Kesik, M., Ince, M. and Toppare, L., (2017). Construction and amperometric biosensing performance of a novel platform containing carbon nanotubes-zinc phthalocyanine and a conducting polymer. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 96:61-69.

Caspi, R., Billington, R., Fulcher, C. A., Keseler, I. M., Kothari, A., Krummenacker, M., Latendresse, M., Midford, P. E., Ong, Q., Wai Kit Ong, W. K., Paley, S., Subhraveti, P. and Karp, P. D., (2018). The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes. *Nucleic Acids Research*, 46(D1):633-639.

Ceyhan, T., Altındal, A., Erbil, M. K., and Bekaroğlu, Ö., (2006). Synthesis, characterization, conduction and gas sensing properties of novel multinuclear metallo phthalocyanines (Zn, Co) with alkylthio substituents. *Polyhedron*, 25(3):737-746.

Chen, D., Zheng, H., Huang, Z., Lin, H., Ke, Z., Xie, S. and Li, B. (2012). Light-emitting diode-based illumination system for in vitro photodynamic therapy. *International Journal Of Photoenergy*, 2012:1-6.

Chen, Y., Xu, S., Li, L., Zhang, M., Shen, J. and Shen, T., (2001). Active oxygen generation and photo-oxygenation involving temporfin (m-THPC). *Dyes And Pigments*, 51(2-3):63-69.

Cheng, L., Wang, C., Feng, L., Yang, K. and Liu, Z. (2014). Functional nanomaterials for phototherapies of cancer. *Chemical Reviews*, 114(21):10869-10939.

Claessens, C. G., Hahn, U. W. E. and Torres, T., (2008). Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications. *The Chemical Record*, 8(2):75-97.

Czerwinski, F., (2015). The reactive element effect on high-temperature oxidation of magnesium. *International Materials Reviews*, 60(5):264-296.

Dąbrowski, J. M., Pucelik, B., Regiel-Futyra, A., Brindell, M., Mazuryk, O., Kyzioł, A., Stochel, G., Macyk, W. and Arnaut, L. G. (2016). Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers. *Coordination Chemistry Reviews*, 325:67-101.

Dahlen, M. A., (1939). The phthalocyanines a new class of synthetic pigments and dyes. *Industrial & Engineering Chemistry*, 31(7):839-847.

- Daniell, M. D. and Hill, J. S., (1991). A history of photodynamic therapy. *Australian And New Zealand Journal Of Surgery*, 61(5):340-348.
- Darwent, J. R., Douglas, P., Harriman, A., Porter, G. and Richoux, M. C., (1982). Metal phthalocyanines and porphyrins as photosensitizers for reduction of water to hydrogen. *Coordination Chemistry Reviews*, 44(1):83-126.
- De Baaij, J. H., Hoenderop, J. G. and Bindels, R. J. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 95(1):1-46.
- De Diesbach, H. and von der Weid, E., (1927). Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine. *Helvetica Chimica Acta*, 10(1):886–888.
- De La Torre, G., Bottari, G.; Hahn, U. and Torres, T., (2010). Functional phthalocyanines: synthesis, nanostructuration, and electro-optical applications. *Springer-Verlag*, 135(2010):1-44.
- De La Torre, G., Vazquez, P., Agullo-Lopez, F. and Torres, T. (1998). Phthalocyanines and related compounds: organic targets for nonlinear optical applications. *Journal Of Materials Chemistry*, 8(8):1671-1683.
- De la Torre, G., Vázquez, P., Agulló-López, F. and Torres, T., (2004). Role of structural factors in the nonlinear optical properties of phthalocyanines and related compounds. *Chemical Reviews*, 104(9):3723–3750.
- De Rosa, F. S. and Bentley, M. V. L., (2000). Photodynamic therapy of skin cancers: sensitizers, clinical studies and future directives. *Pharmaceutical Research*, 17(12):1447-1455.
- Dent, C. E., Linstead, R. P. and Lowe, A. R., (1934). Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines. *Journal of the American Chemical Society*, 184:1033-1039.
- Dolmans, D. E., Fukumura, D. And Jain, R. K., (2003). Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(5):380-387.
- Dougherty, T. J., (1987). Photosensitizers: therapy and detection of malignant tumors. *Photochemistry and Photobiology*, 45:879-889.
- Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbélik, M., Moan, J. and Peng, Q., (1998). Photodynamic therapy. *Journal of The National Cancer Institute*, 90(12):889-905.
- Duro, J. A., de la Torre, G., Barberá, J., Serrano, J. L. and Torres, T., (1996). Synthesis and liquid-crystal behavior of metal-free and metal-containing phthalocyanines

- substituted with long-chain amide groups. *Chemistry Of Materials*, 8(5):1061-1066.
- Ebert Jr, A. A. and Gottlieb, H. B., (1952). Infrared spectra of organic compounds exhibiting polymorphism. *Journal of the American Chemical Society*, 74(11):2806-2810.
- El-Bosaty, A., El-Brollosy, T. A., Abdalla, S., Negm, S., Abdella, R. A., & Talaat, H., (2006). Surface plasmon-cobalt phthalocyanine sensor for NO₂ gas. *Egypt. Journal of Solids*, 29(1):121-129.
- El-Khouly, M. E., Rogers, L. M., Zandler, M. E., Suresh, G., Fujitsuka, M., Ito, O. And D'Souza, F., (2003). Studies on Intra-Supramolecular and Intermolecular Electron-Transfer Processes between Zinc Naphthalocyanine and Imidazole-Appended Fullerene. *ChemPhysChem*, 4(5):474-481.
- Emmelius, M., Pawlowski, G. and Vollmann, H. W., (1989). Materials for optical data storage. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 28(11):1445-1471.
- Epstein, J. H., (1990). Phototherapy and photochemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 322(16):1149-1151.
- Fien, S. M. and Oseroff, A. R., (2007). Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 5(5):531-540.
- Gaspard, S. and Maillard, P., (1987). Structure des phtalocyanines tetra tertio-butylees: mecanisme de la synthese. *Tetrahedron*, 43(6):1083-1090.
- Hakeim, O. A., Diab, H. A. and Adams, J., (2015). Preparation and characterization of UV curable-encapsulated phthalocyanine blue pigment. *Progress in Organic Coatings*, 84:70-78.
- Hönigsmann, H., Szeimies, R. M., Knobler, R., Fitzpatrick, T. B., Pathak, M. A. and Wolff, K., (1999). Photochemotherapy and photodynamic therapy. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, 2:2477-2493.
- Huang, Z. (2005). A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technology In Cancer Research & Treatment*, 4(3):283-293.
- Iwatsu, F., Kobayashi, T., and Uyeda, N., (1980). Solvent effects on crystal growth and transformation of zinc phthalocyanine. *The Journal of Physical Chemistry*, 84(24):3223-3230.
- Josefsen, L. B. and Boyle, R. W., (2008). Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer? *British Journal Of Pharmacology*, 154(1), 1-3.

- Kantekin, H., Rakap, M., Gök, Y. and Şahinbaş, H. Z. (2007). Synthesis and characterization of new metal-free and phthalocyanine nickel (II) complex containing macrocyclic moieties. *Dyes And Pigments*, 74(1):21-25.
- Kelly, J. F. and Snell, M. E., (1976). Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *The Journal Of Urology*, 115(2):150-151.
- Kobayashi, N., (1999). Phthalocyanines. *Current Opinion In Solid State And Materials Science*, 4(4):345-353.
- Kobayashi, T., (1970). The far infrared spectra of phthalocyanine and its metal derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 26(6):1313-1322.
- Kou, J., Dou, D. and Yang, L., (2017). Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget*, 8(46):81591-81603.
- Kucinska, M., Skupin M., P., Szczolko, W., Sobotta, L., Scieपुरa, M., Tykarska, E., Wierzchowski, M., Teubert, A., Fedoruk W., A., Wyszko, E., Gdaniec, M., Kaczmarek, M., Goslinski, T., Mielcarek and J., Murias, M., (2015). Phthalocyanine derivatives possessing 2-(morpholin-4-yl) ethoxy groups as Potential agents for photodynamic therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(5):2240–2255.
- Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., Kotlinska, J., Michel, O., Kotowski, K. and Kulbacka, J., (2018). Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 106:1098-1107.
- Łapok, Ł., Cyza, M., Gut, A., Kępczyński, M., Szewczyk, G., Sarna, T. and Nowakowska, M., (2014). Synthesis, spectroscopic properties and interaction with a liposomal membrane of a novel iodinated magnesium phthalocyanine. *Journal Of Photochemistry And Photobiology A: Chemistry*, 286:55-63.
- Laštovičková, M., Chmelik, J. and Bobalova, J., (2009). The combination of simple MALDI matrices for the improvement of intact glycoproteins and glycans analysis. *International Journal of Mass Spectrometry*, 281(1-2):82-88.
- Lawton E. A., (1958). The thermal stability of copper phthalocyanine. *The Journal of Physical Chemistry*, 62(3):384-384.
- Lever, A. B. P., Hempstead, M. R., Leznoff, C. C., Liu, W., Melnik, M., Nevin, W. A. and Seymour, P., (1986). Recent studies in phthalocyanine chemistry. *Pure And Applied Chemistry*, 58(11):1467-1476.

- Lever, A. P. (1965). The phthalocyanines. *Advances In Inorganic Chemistry And Radiochemistry*, 7:27-114.
- Li, M. Y., Cline, C. S., Koker, E. B., Carmichael, H. H., Chignell, C. F. and Bilski, P., (2001). Quenching of singlet molecular oxygen ($^1\text{O}_2$) by azide anion in solvent mixtures *Photochemistry And Photobiology*, 74(6):760-764.
- Li, X., Lee, S. and Yoon, J. (2018). Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews*, 47(4):1174–1188.
- Lin, C. L., Lee, C. C. and Ho, K. C., (2002). Spectroelectrochemical studies of manganese phthalocyanine thin films for applications in electrochromic devices. *Journal of electroanalytical Chemistry*, 524:81-89.
- Linstead, R. P. and Lowe, A. R., (1934). 216. Phthalocyanines. part v. the molecular weight of magnesium phthalocyanine. *Journal of the Chemical Society*, (PartV):1031-1033.
- Ali, H. and Van Lier, J. E. (1999). Metal complexes as photo-and radiosensitizers. *Chemical Reviews*, 99(9):2379-2450.
- Lipson, R. L., Baldes, E. J., & Olsen, A. M. (1961). Hematoporphyrin derivative: a new aid for endoscopic detection of malignant disease. *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery*, 42(5):623-629.
- Liu, L. C., Lee, C. C., and Teh Hu, A., (2001). Synthesis of soluble metallophthalocyanines from a metal-free phthalocyanine by microwave irradiation. *Journal Of Porphyrins And Phthalocyanines*, 5(11):806-807.
- Longevial, J., F., Yamaji, A., Aggad, D., Kim, G., Chia, W., X., Nishimura, T., Miyake, Y., Clément, S., Oh, J., Daurat, M., Nguyen, C., Kim, D., Gary-Bobo, M., Richeter, S. and Shinokubo, H., (2018). Diazachlorin and diazabacteriochlorin for one- and two-photon photodynamic therapy. *Chemical Communications*, 54(98):13829–13832.
- Macdonald, I. J. and Dougherty, T. J. (2001). Basic principles of photodynamic therapy. *Journal Of Porphyrins And Phthalocyanines*, 5(02):105-129.
- Mack, J. and Kobayashi, N., (2011). Low symmetry phthalocyanines and their analogues. *Chemical Reviews*, 111(2): 281-321.
- Mack, J. and Stillman, M. J., (2001). Assignment of the optical spectra of metal phthalocyanines through spectral band deconvolution analysis and ZINDO calculations. *Coordination Chemistry Reviews*, 219:993-1032.
- Makhseed, S., Tuhl, A., Samuel, J., Zimcik, P., Al-Awadi, N., and Novakova, V., (2012).

New highly soluble phenoxy-substituted phthalocyanine and azaphthalocyanine derivatives: Synthesis, photochemical and photophysical studies and atypical aggregation behavior. *Dyes And Pigments*, 95(2):351-357.

Manisova, B., Binder, S., Malina, L., Jiravova, J., Langova, K. and Kolarova, H., (2015). Phthalocyanine-mediated Photodynamic Treatment of Tumoural and Non-tumoural cell lines. *Anticancer Research*, 35(7):3943-3951.

Marks, T. J. and Stojakovic, D. R., (1978). Large metal ion-centered template reactions. Chemical and spectral studies of the "superphthalocyanine" dioxocyclopentakis (1-iminoisindolinato) uranium (VI) and its derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 100(6):1695-1705.

McKeown, N. B., (2000). Phthalocyanine-containing polymers. *Journal Of Materials Chemistry*, 10(9):1979-1995.

Melville, O. A., Lessard, B. H. and Bender, T. P., (2015). Phthalocyanine-based organic thin-film transistors: a review of recent advances. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(24):13105–13118.

Miller, J. D., Baron, E. D., Scull, H., Hsia, A., Berlin, J. C., McCormick, T., Colussi, V., Kenney, M. E., Cooper, D. K. and Oleinick, N. L., (2007). Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4: the case experience with preclinical mechanistic and early clinical–translational studies. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 224(3):290-299.

Moriwaki, K., Sawada, T., Akiyama, M., Ikeda, A., Kikuchi, J. I., Matsumura, T., Yano, S., Kataoka, H., Inoue, M. and Akashi, H., (2018). Synthesis and photophysical properties of S-Mannosylated chlorins and their effect on photocytotoxicity in HeLa cells. *Bulletin Of The Chemical Society Of Japan*, 91(2):230-236.

Moser, F. H. and Thomas, A. L., (1964). Phthalocyanine compounds. *Journal Of Chemical Education*, 41(5):245-249.

Moussavi, M., De Cian, A., Fischer, J. and Weiss, R., (1988). Synthesis, structure and spectroscopic properties of the reduced and reduced protonated forms of lutetium diphthalocyanine. *Inorganic Chemistry*, 27(7):1287-1291.

Mroz, P., Bhaumik, J., Dogutan, D. K., Aly, Z., Kamal, Z., Khalid, L., Kee, L. H., Bocian, D. F., Dewey, H., Lindsey S. J. and Hamblin, M. R., (2009). Imidazole metalloporphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy: role of molecular charge, central metal and hydroxyl radical production. *Cancer Letters*, 282(1):63-76.

Mukhopadhyay, S. and Hogarth, C. A., (1994). Gas sensing properties of phthalocyanine langmuir—blodgett films. *Advanced Materials*, 6(2):162-164.

Narasimhan, B., Sharma, D. and Kumar, P., (2011). Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Medicinal Chemistry Research*, 20(8):1119-1140.

Nazeeruddin, M. K., Humphry-Baker, R., Grätzel, M., Wöhrle, D., Schnurpfeil, G., Schneider, G., Hirth, A. and Trombach, N., (1999). Efficient near-IR sensitization of nanocrystalline TiO₂ films by zinc and aluminum phthalocyanines. *Journal Of Porphyrins And Phthalocyanines*, 3(03):230-237.

Nombona, N., Chidawanyika, W. and Nyokong, T. (2012). Spectroscopic and physicochemical behavior of magnesium phthalocyanine derivatives mono-substituted with a carboxylic acid group. *Journal Of Molecular Structure*, 1012:31-36.

Nowak-Stepniowska, A., Pergoń, P. and Padzik-Graczyk, A., (2013). Photodynamic method of cancer diagnosis and therapy--mechanisms and applications. *PostepyBiochemii*, 59(1):53-63.

Nowis, D., Makowski, M., Stokłosa, T., Legat, M., Issat, T. and Gołab, J., (2005). Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochimica Polonica*, 52(2):339-352.

Nyokong, T., (2007). Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(13-14):1707-1722.

Obirai, J. and Nyokong, T., (2005). Synthesis, spectral and electrochemical characterization of mercaptopyrimidine-substituted cobalt, manganese and Zn (II) phthalocyanine complexes. *Electrochimica Acta*, 50(16-17):3296-3304.

Ocakoglu, K., Er, O., Ersoz, O. A., Lambrecht, F. Y., Ince, M., Kayabasi, C. and Gunduz, C., (2016). Evaluation of nuclear imaging potential and photodynamic therapy efficacy of symmetrical and asymmetrical zinc phthalocyanines. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 33:164-169.

Park, S., Kwon, O. H., Kim, S., Park, S., Choi, M. G., Cha, M., Park, Y. S. and Jang, D. J., (2005). Imidazole-based excited-state intramolecular proton-transfer materials: synthesis and amplified spontaneous emission from a large single crystal. *Journal Of The American Chemical Society*, 127(28):10070-10074.

Pedersen, C. J., (1957). Reversible oxidation of phthalocyanines. *The Journal Of Organic Chemistry*, 22(2):127-132.

Pedersen, C., J., (1988). The discovery of crown ethers. *Science*, 241(4865):536–540.

Pervaiz, S. and Olivo, M., (2006). Art and science of photodynamic therapy. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 33(5-6):51-556.

Philipp Schuchardt, J. and Hahn, A. (2017). Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium-an update. *Current Nutrition & Food Science*, 13(4):260-278.

Ragoussi, M. E. and Torres, T., (2015). New generation solar cells: concepts, trends and perspectives. *Chemical Communications*, 51(19):3957-3972.

Ragoussi, M. E., Ince, M., and Torres, T., (2013). Recent advances in phthalocyanine-based sensitizers for dye-sensitized solar cells. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(29):6475-6489.

Randic, M., (1977). Aromaticity and conjugation. *Journal of the American Chemical Society*, 99(2):444–450.

Riek, R., Fiaux, J., Bertelsen, E. B., Horwich, A. L. and Wüthrich, K., (2002). Solution NMR techniques for large molecular and supramolecular structures. *Journal of the American Chemical Society*, 124(41):12144-12153.

Romani, A. M., (2011). Cellular magnesium homeostasis. *Archives Of Biochemistry And Biophysics*, 512(1):1-23.

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

Römer, M. and Becker, W., (2009). Beitrag der chemie zum flachen fernseher: die welt wird flacher. *Chemie in Unserer Zeit*, 43:94-99.

Saliba, M., Correa-Baena, J. P., Grätzel, M., Hagfeldt, A. and Abate, A., (2018). Perowskit-Solarzellen: atomare ebene, schichtqualität und leistungsfähigkeit der zellen. *Angewandte Chemie*, 130(10):2582-2598.

Seoudi, R., El-Bahy, G. S., & El Sayed, Z. A. (2005). FTIR, TGA and DC electrical conductivity studies of phthalocyanine and its complexes. *Journal of Molecular Structure*, 753(1-3):119-126.

Sielcken, O. E., Van Tilborg, M. M., Roks, M. F., Hendriks, R., Drenth, W., and Nolte, R. J., (1987). Synthesis and aggregation behavior of hosts containing phthalocyanine and crown ether subunits. *Journal of the American Chemical Society*, 109(14):4261-4265.

Simões, J. C., Sarpaki, S., Papadimitroulas, P., Therrien, B. and Loudos, G., (2020). Conjugated photosensitizers for imaging and PDT in cancer research. *Journal of*

Medicinal Chemistry, 63(23):14119-14150.

Sobotta, L., Długaszewska, J., Gierszewski, M., Tillo, A., Sikorski, M., Tykarska, E., Mielcarek, J. and Goslinski, T., (2018). Photodynamic inactivation of *Enterococcus faecalis* by non-peripherally substituted magnesium phthalocyanines entrapped in lipid vesicles. *Journal Of Photochemistry And Photobiology B: Biology*, 188:100-106.

Soriano, J., Villanueva, A., Stockert, J. C. and Cañete, M., (2013). Vehiculization determines the endocytic internalization mechanism of Zn (II)-phthalocyanine. *Histochemistry And Cell Biology*, 8:149-160.

Sorokin, A. B., (2013). Phthalocyanine metal complexes in catalysis. *Chemical Reviews*, 113(10):8152-8191.

Stables, G. I. and Ash, D. V., (1995). Photodynamic therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 21(4):311-323.

Sutton, L. E. and Kenney, M. E., (1967). Infrared and nuclear magnetic resonance studies of some tin phthalocyanines and hemiporphyrazines. *Inorganic Chemistry*, 6(10):1869-1872.

Tau, P. and Nyokong, T., (2006). Synthesis, electrochemical and photophysical properties of phthalocyaninato oxotitanium (IV) complexes tetra-substituted at the α and β positions with arylthio groups. *Dalton Transactions*, (37):4482-4490.

Thomas, A. L., (1990). Phthalocyanine research and applications. CRC Press, Florida, p.340.

Tolbin, A. Y., Pushkarev, V. E., Nikitin, G. F. and Tomilova, L. G. (2009). Heteroligand and heteronuclear clamshell-type phthalocyanines: selective preparation, spectral properties, and synthetic application. *Tetrahedron Letters*, 50(34):4848-4850.

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

Urbani, M., Grätzel, M., Nazeeruddin, M. K. and Torres, T., (2014). Meso-substituted porphyrins for dye-sensitized solar cells. *Chemical Reviews*, 114(24):12330-12396.

Van Nostrum, C. F. and Nolte, R. J., (1996). Functional supramolecular materials: self-assembly of phthalocyanines and porphyrazines. *Chemical Communications*, (21):2385-2392.

Wahab, F., Sayyad, M. H., Khan, D. N., Tahir, M., Aziz, F., Khan, R. and Karimov, K. S., (2017). Sensing properties of cobalt-phthalocyanine-based multipurpose sensor. *Journal Of Electronic Materials*, 46(4):2045-2052.

Wang, C., Wang, L., Huang, Y., Nan, X., Fan, Q., and Shao, J., (2017). Preparation and characterization of Phthalocyanine Blue encapsulated with silane coupling agent for blue light curable inkjet printing of textiles. *Dyes And Pigments*, 139:453–459.

Wang, H. W., Zhu, T. C., Putt, M. P., Solonenko, M. G., Metz, J. M., Dimofte, A., Miles, J., Fraker, D. L., Glatstein, E., Hahn, S. M. and Yodh, A. G., (2005). Broadband reflectance measurements of light penetration, blood oxygenation, hemoglobin concentration, and drug concentration in human intraperitoneal tissues before and after photodynamic therapy. *Journal Of Biomedical Optics*, 10(1):014004:1-13.

Wang, S., Liu, Y.Q., Huang, X.B., Xu, S.L., Gong, J.R., Chen, X.H., Yi, L., Xu, Y., Yu, G., Wan, L.J., Bai, C.L. and Zhu, D.B., (2004). Organic light-emitting diodes with improved hole-electron balance by using molecular layers of phthalocyanine to modify the anode surface. *Applied Physics A: Materials Science & Processing*, 78(4):553–556.

Wormald, R., Evans, J. R., Smeeth, L. L. and Henshaw, K. S., (2007). Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3):1-62.

Wöhrle, D., Schnurpfeil, G. and Knothe, G., (1992). Efficient synthesis of phthalocyanines and related macrocyclic compounds in the presence of organic bases. *Dyes and Pigments*, 18(2):91-102.

Wöhrle, D., Schnurpfeil, G., Makarov, S. and Kazarin A., (2012). Practical applications of phtlocyanines-from dyes and pigments to materials for optical, electronic and photo-electronic devices. *Macroheterocycles*, 5(3):191-202.

Wöhrle, D., Schnurpfeil, G., Makarov, S. and Suvora, O., (2012). Phthalocyanine: von farbmitteln zu materialien für optik und photoelektronik. *Chemie In Unserer Zeit*, 46(1):12-24.

Wring, S. A., Hart, J. P., Bracey, L. and Birch, B. J., (1990). Development of screen-printed carbon electrodes, chemically modified with cobalt phthalocyanine, for electrochemical sensor applications. *Analytica Chimica Acta*, 231:203-212.

Yanovsky, R. L., Bartenstein, D. W., Rogers, G. S., Isakoff, S. J. and Chen, S. T. (2019). Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 35(5):295-303.

Yoneda, M., Gotoh, K., Nakanishi, M., Fujii, T. and Nomura, T. (2018). Influence of aluminum source on the color tone of cobalt blue pigment. *Powder Technology*, 323:574-580.

Yoon, I., Li, J. Z. and Shim, Y. K. (2013). Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clinical Endoscopy*, 46(1):7-23.

Yurt, F., Ocakoğlu, K., Er, Ö., Soylu, H. M., İnce, M., Avcı, Ç. B., Kurt, Ç. C., Sarı, F. A., Çolak, S. G. and Gündüz, C., (2019). Evaluation of photodynamic therapy and nuclear imaging potential of subphthalocyanine integrated TiO₂ nanoparticles in mammary and cervical tumor cells. *Journal Of Porphyrins and Phthalocyanines*, 23(07-08):908-915

Zhang, J., Jiang, C., Longo, J. P. F., Azevedo, R. B., Zhang, H. and Muehlmann, L. A., (2018). An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(2):137-146.

Zhang, X. F. and Guo, W., (2012). Imidazole functionalized magnesium phthalocyanine photosensitizer: modified photophysics, singlet oxygen generation and photooxidation mechanism. *The Journal Of Physical Chemistry A*, 116(29):7651-7657.

Zhang, X., Wu, Z., Zhang, X., Li, L., Li, Y., Xu, H., Li, X., Yu, X., Zhang, Z., Liang, Y. and Wang, H., (2017). Highly selective and active CO₂ reduction electrocatalysts based on cobalt phthalocyanine/carbon nanotube hybrid structures. *Nature Communications*, 8(1):1-8.

Zhou, Z., Song, J., Nie, L. and Chen, X., (2016). Reactive oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy. *Chemical Society Reviews*, 45(23):6597–6626

Zoroddu, M. A., Aaseth, J., Crisponi, G., Medici, S., Peana, M., and Nurchi, V. M., (2019). The essential metals for humans: a brief overview. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 195:120-129.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Perihan Kübra DEMİRCİOĞLU

Doğum Tarihi :

E-mail :

Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Enerji Sistemleri Mühendisliği	Mersin Üniversitesi	2015-2019
Yüksek Lisans	Enerji Sistemleri Mühendisliği	Tarsus Üniversitesi	2019--2022