

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ ile FOTOKİMYASAL ve
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Deniz DEMİRKAPI

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

HAZİRAN 2013

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ ile FOTOKİMYASAL ve
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Deniz DEMİRKAPI
(509111036)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. B. Şebnem SESALAN

HAZİRAN 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509111036 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Deniz DEMİRKAPI**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ ile FOTOKİMYASAL ve BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ** ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. B. Şebnem SESALAN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Ahmet GÜL**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. M. KORAY GÜMÜŞTAŞ
İstanbul Üniversitesi

Teslim Tarihi : **03 Mayıs 2013**
Savunma Tarihi : **05 Haziran 2013**

Tüm sevdiklerime,

ÖNSÖZ

İstanbul Teknik Üniversite Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Yüksek Lisans çalışmalarımı sürdürebilmem için Anorganik Kimya Anabilim Dalı'nın tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet GÜL'e,

Tez çalışmalarım süresince her türlü yardım ve desteği sağlayarak, bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarımın her aşamasında yol gösteren, değerli danışmanım Sayın Y. Doç. Dr. B. Şebnem SESALAN'a,

Tezin teknik konularında çok yardımcı olan Uz. Dr. Barbaros AKKURT hocama,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgi ve yardımlarını eksik etmeyen değerli arkadaşlarım Ahmet ŞİRİN ve Canan USLAN'a,

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Anorganik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi hocalarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, aldığım her kararda arkamda duran, sabır ve hoş görüleriyle bugünlere gelmemi sağlayan çok kıymetli Aileme ve biricik eşim Ercan Erdem TOPAL'a,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2013

Deniz DEMİRKAPI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xvii
SUMMARY.....	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ftalosiyeninler	3
2.1.1 Çözünür ftalosiyeninler	7
2.1.2 Ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları	7
2.2 Fotodinamik Terapi	9
2.2.1 PDT etki mekanizması	12
2.3 Ftalosiyeninlerin DNA İle Etkileşimleri	12
2.4 Singlet Oksijen Oluşumu.....	14
2.5 Fotoalgılayıcılar.....	15
3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI	19
4. KULLANILAN ALET VE MADDELER.....	21
4.1 Kullanılan Maddeler	21
4.2 Kullanılan Aletler	21
5. DENEYSEL KISIM.....	23
5.1 Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] Ftalosiyeninato Silisyum (3) Sentezi	23
5.2 Kuaternize Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi]Ftalosiyeninato silisyum Sülfat (3Q) Sentezi	24
5.3 Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-(N-propansülfonato)oksi] Ftalosiyeninatosisilyum (3Z) Sentezi	24
5.4 Sentezlenen Pc'lerin UV/Vis Spektrumlarının İncelenmesi	25
5.4.1 3 Bileşiğinin DMF içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi.....	25
5.4.2 3Q Bileşiğinin DMF içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi	26
5.4.3 3Q Bileşiğinin PBS içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi.....	26
5.4.4 3Z Bileşiğinin DMF içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi	26
5.5 Sentezlenen Pc'lerin Floresans Spektrumlarının İncelenmesi	26
5.5.1 3 Bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi.....	26
5.5.2 3Q Bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi....	27
5.5.3 3Q Bileşiğinin PBS içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi.....	27
5.5.4 3Z Bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi	28
5.5.5 3Z Bileşiğinin PBS/DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi.....	28
5.6 DNA-Pc Etkileşiminin Floresans Spektrofotometrisi İle İncelenmesi.....	28
5.6.1 3Q Bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrofotometrisi ile incelenmesi.....	28
5.6.2 3Z Bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrofotometrisi ile incelenmesi.....	29
5.7 DNA-Pc Etkileşiminin Stern-Volmer Grafikleri İle İncelenmesi	30
5.7.1 3Q Bileşiğinin DNA ile etkileşiminin Stern Volmer Grafikleri ile	

incelenmesi.....	30
5.7.2 3Z Bileşiğinin DNA ile etkileşiminin Stern-Volmer Grafikleri ile incelenmesi.....	30
5.8 Elde Edilen Pc' lerin Singlet Oksijen Üretimlerinin Belirlenmesi.....	31
5.8.1 3 Bileşiğinin DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi	31
5.8.2 3Q Bileşiğinin DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi .	31
5.8.3 3Z Bileşiğinin DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi..	31
5.8.4 3Q Bileşiğinin PBS/DMF (10:1) içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi	32
5.8.5 3Z Bileşiğinin PBS/DMF (10:1) içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi	32
6. SONUÇLAR VE YORUMLAR.....	33
6.1 Sentez.....	33
6.2 Sentezlenen Maddelerin Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	34
6.3 Sentezlenen Maddelerin Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi.....	43
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	iii

KISALTMALAR

ADMA	: Antrasen-9,10-diil-bis-metilmalonat
DPBF	: 1,3-Difenilizobenzofuran
DCM	: Diklorometan
DMF	: N,N-Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EtOH	: Etanol
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltisi
FA	: Fotoalgılayıcı
PDT	: Fotodinamik Terapi
Pc	: Ftalosiyanin
Vis	: Görünür Bölge (Visible)
HpD	: Hematoporfirin Türevleri
IR	: Kızılötesi (Infrared)
Q	: Kuaterner
LASER	: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
MDA	: Malondialdehit
MPc	: Metalli Ftalosiyanin
H₂Pc	: Metalsiz Ftalosiyanin
UV	: Morötesi (Ultraviyole)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
CT-DNA	: Sığır Timus - Deoksiribonükleik Asit
SiPc	: Silisyum Ftalosiyanin
¹O₂	: Singlet Oksijen
NaH	: Sodyumhidrür
THF	: Tetrahidrofuran
Z	: Zwitter

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 :	İzoindolin grubu.	3
Şekil 2.2 :	Hemin ve Klorofil a.....	4
Şekil 2.3 :	Ftalosiyenin bileşiklerinin yapıları. Sol: Metalsiz ftalosiyenin (H ₂ Pc), Sağ: Metalli ftalosiyenin (MPc).	4
Şekil 2.4 :	Pc 4 bileşiğinin yapısı HOSiPcOSi(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	6
Şekil 2.5 :	Monosülfolanmış bazı silisyum Pc'lerin yapıları.....	6
Şekil 2.6 :	Eksenel konumlarda cis-{Pt(NH ₃) ₂ } ²⁺ ünitelerine sahip SiPc'lerin yapısı.	7
Şekil 2.7 :	Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlere ait UV-Vis absorpsiyon pikleri.	8
Şekil 2.8 :	Metalli ftalosiyaninlerin (MPc) enerji diyagramları.	9
Şekil 2.9 :	Işık varlığında uygulanan tedaviler.	10
Şekil 2.10 :	PDT yöntemiyle tedavinin şematik diagramı [49-51].	13
Şekil 2.11 :	Bir fotoalgılayıcının uyarılmasıyla oluşan reaktif oksijen türleri (ROS).	13
Şekil 5.1 :	Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] ftalosiyaninatosilisyum (3).....	23
Şekil 5.2 :	Kuaternize Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] ftalosiyaninato silisyum sülfat (3Q) sentezi.	24
Şekil 5.3 :	Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-(N-propansülfonato)oksi].....	25
Şekil 6.1 :	3 bileşiğinin DMF içindeki UV-Vis spektrumu.	35
Şekil 6.2 :	3Q bileşiğinin DMF içindeki UV-Vis spektrumu.	35
Şekil 6.3 :	3Q bileşiğinin PBS içindeki UV-Vis spektrumu.	36
Şekil 6.4 :	3Z bileşiğinin DMF içindeki UV-Vis spektrumu.	36
Şekil 6.5 :	3 bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumu.	37
Şekil 6.6 :	3Q bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumu.	37
Şekil 6.7 :	3Q bileşiğinin PBS içindeki floresans spektrumu.....	38
Şekil 6.8 :	3Z bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumu.....	38
Şekil 6.9 :	3Z bileşiğinin PBS/DMF içindeki floresans spektrumu.	39
Şekil 6.10 :	3 bileşiğinin singlet oksijen üretmesiyle birlikte DPBF'in bozunması..	40
Şekil 6.11 :	3Q bileşiğinin singlet oksijen üretmesiyle birlikte DPBF'in bozunması	40
Şekil 6.12 :	3Z bileşiğinin singlet oksijen üretmesiyle birlikte DPBF'in bozunması sonucu absorbanstaki azalmayı gösteren UV/Vis spektrumu.	41
Şekil 6.13 :	3Q bileşiğinin ışıkla uyarılması sonucu UV-Vis spektrumu.	42
Şekil 6.14 :	3Z bileşiğinin ışıkla uyarılması sonucu UV-Vis spektrumu.	42
Şekil 6.15 :	3Q bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrumu.	43
Şekil 6.16 :	3Q bileşiğinin Q bandının artan DNA ilaveleri sonucu floresans	43
Şekil 6.17 :	3Z bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrumu.....	44
Şekil 6.18 :	3Z bileşiğinin Q bandının artan DNA ilaveleri sonucu floresans	44
Şekil 6.19 :	3Q bileşiğinin Stern-Volmer grafiği (DMF içindeki çözeltisi).....	45

Şekil 6.20 :	3Q bileşiğinin Stern-Volmer grafiği (PBS/DMF içindeki çözeltisi)....	46
Şekil 6.21 :	3Z bileşiğinin Stern-Volmer grafiği (PBS/DMF içindeki çözeltisi). ...	46
Şekil A. 1 :	3 bileşiğinin IR spektrumu.	56
Şekil A. 2 :	3 bileşiğinin DMSO-d ₆ içindeki ¹ H NMR spektrumu.....	57
Şekil A. 3 :	3 bileşiğinin kütle (MALDI-TOF) spektrumu.....	58
Şekil A. 4 :	3 bileşiğinin DMF içindeki UV- Vis spektrumu.	59
Şekil A. 5 :	3Q bileşiğinin IR spektrumu.	60
Şekil A. 6 :	3Q bileşiğinin DMSO-d ₆ içindeki ¹ H NMR spektrumu.	61
Şekil A. 7 :	3Q bileşiğinin kütle (MALDI-TOF) spektrumu.....	62
Şekil A. 8 :	3Q bileşiğinin DMF içindeki UV- Vis spektrumu.	63
Şekil A. 9 :	3Q bileşiğinin PBS içindeki UV- Vis spektrumu.....	64
Şekil A. 10 :	3Z bileşiğine ait IR spektrumu.	65
Şekil A. 11 :	3Z bileşiğinin DMSO-d ₆ içindeki ¹ H-NMR spektrumu.	66
Şekil A. 12 :	3Z bileşiğinin kütle (MALDI-TOF) spektrumu.	67
Şekil A. 13 :	3Z bileşiğinin DMF içindeki UV- Vis spektrumu.....	68

TABLO LİSTESİ

Çizelge 2.1: Tip II Prosesi	15
--	----

YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ İLE FOTOKİMYASAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Ftalosiyanınlar boyar madde olarak kullanılan molar absorpsiyon katsayısı yüksek, mavi-yeşil renkli, aromatik makrohalkalardır. Bu bileşiklerde delokalize π -elektron sistemi bulunduğundan çok ilginç fiziksel ve kimyasal özellikler gösterirler ve pek çok metal ile kompleks verirler. Ftalosiyanınlar porfirinler ile benzer özellikler gösterirler. Porfirinler klorofil a, hemoglobin gibi yapılar olup doğada hazır olarak bulunur. Ftalosiyanınlar ise sentetik maddelerdir.

Ftalosiyanınlar ışık, ısı, asit ve alkalilere karşı dayanıklıdır, organik çözücülerde ve suda çözünmezler, mavi-yeşil pigment olarak kullanılırlar. Sübstitüentsiz, metalsiz ve metalli ftalosiyanınların organik çözücülerde ve suda çözünmemeleri onların uygulama alanlarını kısıtlamaktadır. Makrohalkaya kuaternize amonyum grupları ilave edildiğinde halka geniş bir pH aralığında suda çözünürlük kazanır.

Ftalosiyanın makrohalkalarının π -elektron etkileşimi sonucu birbirleri üzerine yığılmalarına agregasyon denir ve bu durum çözünürlüğü azalttığı, saflaştırmada sorunlara sebep olduğu için istenmeyen bir özelliktir. Bu noktada silisyum gibi koordinasyon sayısı fazla olan metaller kullanışlı olabilir. Çünkü halka düzlemine dik agregasyonu engelleyecek farklı gruplar moleküle bağlanabilir.

Ftalosiyanınların geleneksel uygulamaların yanında fotodinamik terapide fotoalgılayıcı olarak ya da diğer tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Bu durum ftalosiyanınların fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ftalosiyanınlar 300-400 ve 600-700 nm arasında çok güçlü absorpsiyon yaparlar. Bozunma eğilimleri düşüktür ve floresans kuantum verimi ile singlet oksijen kuantum verimi yüksektir. Fotodinamik terapide fototoksik meydana getirmek için, fotoalgılayıcılar kırmızı ışık enerjisini absorplayarak singlet oksijen üretir. Sentezlenen maddelerin biyolojik uygulamaları için suda çözünür olmaları gerekir. Bu amaçla ftalosiyanın sülfonat, karboksilat ya da kuaternize amonyum grupları gibi hidrofilik gruplarla sübstitüye olur. Böylece organik çözücülerde çözünürlüğü sağlanır. Özellikle silisyum ftalosiyanınların (SiPc), spektrumun kırmızı bölgesinde yüksek molar absorpsiyon katsayısına sahip olması, fotokararlılığı ve fotouyarılmış triplet halin uzun yaşam ömrüne sahip olması, bilinen iyi bir fotoalgılayıcı olmasının sağlamıştır.

Bu çalışmada, eksenel konumlarda fonksiyonel grupların olduğu maddeler sentezlenmiştir. Silisyum ftalosiyanın diklorür ve tropin, NaH varlığında, kuru toluende 24 saat boyunca azot atmosferi altında reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen 3 bileşiği dimetil sülfat aşırısı eklenerek kuaternize 3Q bileşiği sentezlenmiştir. 3 bileşiğinin aşırı 1,3-propandisulton ile reaksiyona sokulmasıyla da zwitter iyonik 3Z elde edilmiştir.

Elde edilen bileşikler UV-Vis, FT-IR, ^1H NMR, floresans ve kütle spektroskopisi (MALDI-TOF metodu kullanılmıştır-matriks dihidroksibenzoik asittir) teknikleri ile karakterize edilmişlerdir.

Floresans DNA-Pc titrasyonları sentezlenen bileşiklerin K_b değerlerini vermektedir. Ticari olarak satın alınan DNA boyası SYBR-GOLD ile yapılan floresans ölçümleri ise maddelerin DNA'nın yeni maddelerden birini veya SYBR boyasını tercih edip etmediğini göstermektedir ve K_{sv} değerlerini vermektedir. Ayrıca maddeler ışık ile uyarılarak singlet oksijen üretilip üretilmediği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: PDT, DNA, silisyum ftalosiyanın, singlet oksijen.

SYNTHESIS OF NEW SILICON PHTHALOCYANINES AND INVESTIGATION OF THEIR PHOTOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES

SUMMARY

Phthalocyanine is an intensely blue-green colored aromatic macrocyclic compound that is widely used in dyeing. Phthalocyanines exhibit fascinating physical properties which arise from their delocalized π - electronic structure and they form coordination complexes with most metals. Phthalocyanines are structurally related to other macrocyclic pigments, especially the porphyrins. The pyrrole-like rings within H_2Pc are closely related to isoindole. Porphyrins exist in nature such as chlorophyll and hemoglobin, but phthalocyanines are totally synthetic substances.

Phthalocyanine blue-green pigments have outstanding stability to light, heat, acid and alkaline substances and they are insoluble in organic solvents and water. Unsubstituted metal-free and metallophthalocyanines are practically insoluble in common organic solvents and aqueous media, thereby their applications are minimized. Quaternized ammonium groups are especially useful to achieve solubility within a wide pH range.

Photodynamic therapy has emerged as a new method for treatment of some localized cancers and late age-related macular degeneration. It employs nontoxic photosensitizers and visible light in combination with oxygen to produce cytotoxic reactive oxygen species (ROS) that destroy malignant cells via multifactorial mechanisms (Type I or II mechanism), including necrosis and/or apoptosis, destruction of vasculature to deprive the malignant tissues of oxygen and nutrients, and induction of acute inflammation that attracts leukocytes.

PDT has several advantages including its minimally invasive nature, and high specificity that can be achieved through precise application of the light with modern fiber-optic systems and various types of endoscopy. As a result, PDT has received considerable attention, not only at the fundamental level, but also in the clinical avenue.

Recently, cationic phthalocyanines which bind to DNA have been used on cell culture experiments for the purpose of PDT. It was seen that these phthalocyanines produce singlet oxygen and cause the lysis of cell. Water solubility is an important factor for medical applications. It has been known that phthalocyanines substituted with hydrophilic groups such as sulfonates, carboxylates or quaternized amino groups can be soluble in polar solvents such as water or DMSO. Generally, silicon phthalocyanines are used in PDT due to their high singlet oxygen quantum yields.

Aggregation is an unfavorable property of Pc that decreases solubility and brings problems to purification and characterization. Central metals with more coordinating sites like silicon are favorable from this point of view, because they enable the introduction of additional aggregation-inhibiting substituents on the metal, and thus,

they highly increase the amount of the monomer in solution or they facilitate the solubility.

Molecular aggregation of phthalocyanines, which is an intrinsic property of these large π -conjugated systems, provides an efficient nonradiative energy relaxation pathway, thereby shortening the excited state lifetimes and greatly reducing the photosensitizing efficiency. Phthalocyanine derivatives exhibit the maximum absorption in the far-red range between 600 and 800 nm, and have a great penetration into the tissue and a long triplet lifetime, and high singlet oxygen quantum yields. Closed-shell diamagnetic ions such as Zn^{2+} , Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} and Si^{4+} give phthalocyanine complexes with both high triplet yields and long lifetimes, both of which are useful for PDT studies. Among these compounds, amphiphilic phthalocyanines are the most promising photosensitizers. Since a hydrophilic character benefits the transport of a drug in the body, and its lipophilicity benefits its uptake by tumor cells, the amphiphilicity of a photosensitizer is therefore considered to be an important factor in the design of a new photosensitizer.

In addition to their traditional use and application in industry, phthalocyanines are also used in photosensitizers for photodynamic therapy and other medical applications. Phthalocyanine complexes are very useful for photodynamic therapy because of photophysical and photochemical properties. Phthalocyanines strongly absorb light between 300-400 and 600-700 nm, have good chemical stability, low degradation and have sufficient quantum yields of fluorescence and singlet oxygen. Singlet oxygen produced after excitation of a photosensitizer is essential for phototoxic effects in PDT. Silicon phthalocyanines are useful in PDT because of their high singlet oxygen quantum yields. Synthesized phthalocyanines should be water soluble for biological applications. Phthalocyanines are generally substituted with hydrophilic groups such as sulfonates, carboxylates or quaternized amino groups in order to be soluble in polar solvents.

A substantial number of phthalocyanines with different moieties have been examined for their photophysical properties, among which sulfonated derivatives of zinc and silicon phthalocyanines have received great attention, because of their water solubility and ease of preparation. Only a few phthalocyanine-based photosensitizers have been used in clinical trials so far; these include the silicon(IV) phthalocyanine Pc4, a liposomal preparation of zinc phthalocyanine (CGP55847), and a mixture of sulfonated aluminum phthalocyanines (Photosens).

Pc4 is one of the most efficient second-generation photosensitizers. It has nonaggregating nature and as a result of the absence of structural isomers, this compound exhibits high photodynamic activities, both in vitro and in vivo, against tumors. The preparation of this compound involves more than five steps. However, it is commercially available. It can also be modified including a photolysis reaction to replace the axial methyl group with a hydroxy group.

In this work, silicon phthalocyanine (SiPc) compounds were synthesized having functional groups in axial positions. For this purpose, unsubstituted dichlorosilicon phthalocyanine and tropine react in the presence of NaH in dry toluene for 24 h under nitrogen atmosphere. The obtained compound **3** is quaternized with excess dimethyl sulfate to obtain the quarternary compound **3Q**. For the synthesis of the zwitterionic SiPc **3Z**, **3** and excess 1,3-propanedisultone were reacted in dry DMF for 24h under nitrogen atmosphere.

The structures of these compounds were characterized by using UV-Vis, FT-IR, ^1H NMR, fluorescence and mass spectrometric (MALDI-TOF method-dihydroxybenzoic acid as matrix) techniques.

Fluorescence DNA-Pc titration spectra and, quenching fluorescence spectra of SYBR-DNA complex were used to determine K_b binding constants and K_{sv} Stern-Volmer constants, respectively. Also the generation of singlet oxygen of all species was determined in the presence of irradiation.

Key words: PDT, DNA, silicon phthalocyanine, DNA, singlet oxygen

1. GİRİŞ

Ftalosiyaninler (Pc) 20. yüzyılın başlarında tesadüfen bulunuşlarının ardından 1934 yılında yapılarının aydınlatılmasıyla endüstride uzun yıllar boyar madde olarak kullanılmışlardır. Son yıllarda yoğun olarak araştırılan ftalosiyaninler birçok bilimsel alanda kullanım alanı bulmuştur. Boya, tekstil, optik malzemelerde, fotokopi makinelerinde fotoiletken eleman, elektrokromik görüntü cihazlarında kullanımlarının yanı sıra enfarktüs riski olan damarların, gözdeki retina damarlarının görüntülenmesinde, kanserin fotodinamik terapisi ve diğer tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Ftalosiyaninlerin bu kullanım alanlarında ilgi görmesinin sebebi, gösterdikleri üstün fiziksel ve kimyasal özelliklerdir [1]. Endüstriyel ve tıbbi talepler, araştırmacıların çalışmalarına yön vermektedir. Böylece farklı merkez atomu ve/veya süstitüe gruplar içeren ftalosiyaninler sentezlenmekte ve özellikleri incelenmektedir.

Ftalosiyaninlerin karakteristik absorpsiyon spektrumları 350 nm’lerde görülen Soret (B) bandı ve 675 nm’lerde görülen kuvvetli Q bandıdır. Pc’lerde absorpsiyon spektrumunun daha uzun dalga boylarına kaymasının nedeni, benzen halkaları ile konjuge haldeki pirol gruplarının azot atomları ile birbirine bağlanmış olmasından kaynaklanmaktadır [2].

Kemoterapiye alternatif olan fotodinamik terapide son zamanlarda Pc’ler üzerinde yoğunlaşma olmuştur. Fotodinamik Terapi (PDT), tümör tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ftalosiyaninler, PDT’de kullanılmak üzere geliştirilen ikinci nesil fotoalgılayıcılardır. Pc’ler uzun dalga boylarında absorpsiyonlarından dolayı fotodinamik terapi için daha uygun moleküller olup dokuya daha derin bir şekilde işledikleri için porfirinlere göre daha iyi bir fotoalgılayıcıdır [3]. Ayrıca Pc’ler uzun dalga boylarında yüksek molar absorpsiyon katsayısına ($>10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) sahiptirler [4]. Ancak ftalosiyaninlerin fotodinamik kanser tedavisinde kullanımı sudaki çözünürlükleri ile sınırlıdır. Ftalosiyaninleri suda çözünür hale getirmek için ftalosiyanindeki benzen halkası üzerine hidrofilik karakterli sülfonat, karboksilat, kuaternize amino grubu ve fosfonat gibi gruplar içeren süstitüentler bağlanır. Suda

özünür ftalosiyanin eldesi için bir başka alternatif, hidrofilik grubun eksenel pozisyonda ftalosiyanin halkası içindeki metale koordine olmasıdır.

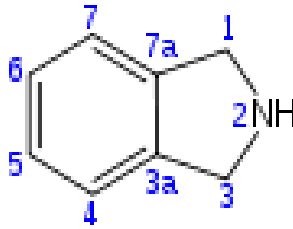
Pc agregasyonu genellikle, monomer yapılardan dimer ve büyük kompleks yapılara Pc halkalarının üst üste istiflenmesi şeklinde oluşur. Agregasyon, absorpsiyon spektrumunda Q bandının maviye kayması, bandın yarılması ve genişlemesi şeklinde gözlenir [5]. Agregasyon özellikle PDT çalışmaları için ciddi bir problem teşkil etmektedir. Periferel ya da non periferel pozisyonlara hacimli grupların ilave edilmesi veya ftalosiyanin çekirdeğine eksenel olarak ligand koordine edebilme kabiliyetine sahip olan 3A ve 4A grubu metallerin yerleştirilmesi ile agregasyonun engellenmesi mümkündür. Bilindiğı gibi ftalosiyanin molekülleri PDT’de fotouyarıcı olarak kullanılabilir ama agregasyon yapan ftalosiyaninler inaktiftir [6].

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ftalosiyaninler

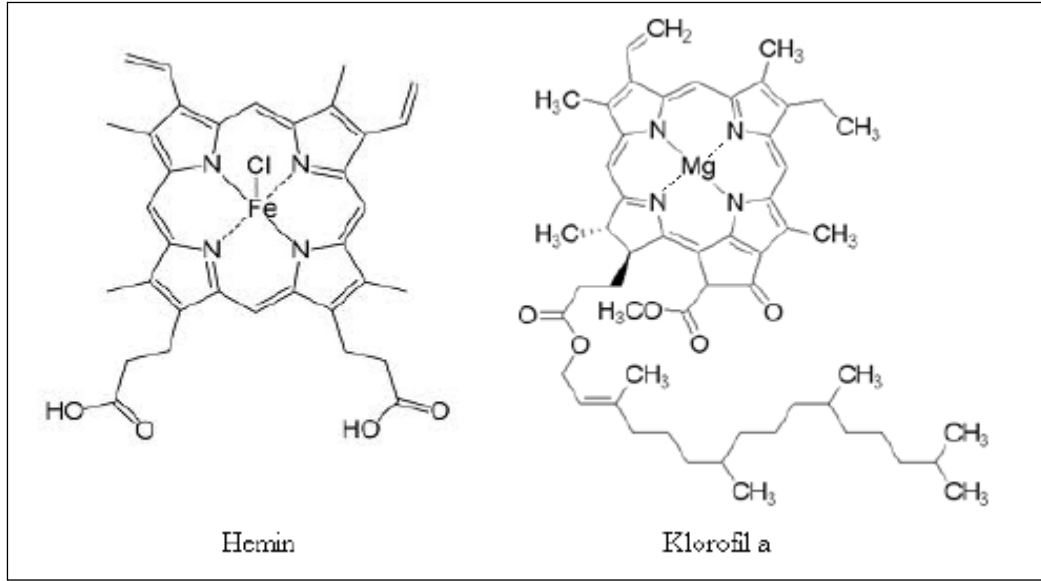
Ftalosiyaninler ilk olarak 1907 yılında Braun ve Tscherniac tarafından ftalimid ve asetik anhidritten orto-siyanobenzamid'in hazırlanması sırasında tesadüfen, çözünmeyen mavi renkli bir madde olarak gözlemlenmiş, ancak yapısal olarak aydınlatılamamıştır [7]. Ftalosiyanin terimi ilk kez 1933 yılında Linstead tarafından kullanılmıştır. Linstead ve arkadaşları o-siyanobenzamid'i ve magnezyumu, antimon metalini veya magnezyumun karbonatları, oksitleri gibi tuzlarını kullanarak etil alkol içinde yüksek sıcaklıkta karıştırarak ısıtmış ve ardından H_2SO_4 ile muamele ederek % 40 verimle ftalosiyanin sentezlemişlerdir [8]. Ftalosiyaninlerin ilk sentezinden yaklaşık 20 yıl sonra metalli ve metallsiz ftalosiyaninlerin yapıları Linstead ve arkadaşlarının uzun süren çalışmaları [9-13] ve Robertson'ın X-ışını kırınımı analizleri sonucunda [14-16] 1933-1940 yılları arasında yayınlanmıştır.

Ftalosiyaninler (Pc) 1,3 pozisyonunda aza köprüleriyle birbirine bağlı dört izoindol (Şekil 2.1) ünitesinden meydana gelen 18 π -elektron sistemli 16 üyeli (8 karbon, 8 azot) sentetik makrosiklik yapılardır. Ftalosiyaninler dört iminoizoindolin biriminin kondenzasyon ürünü olduklarından dolayı 'tetrabenzotetraazaporfirin' olarak da adlandırılırlar.



Şekil 2.1: İzoindolin grubu.

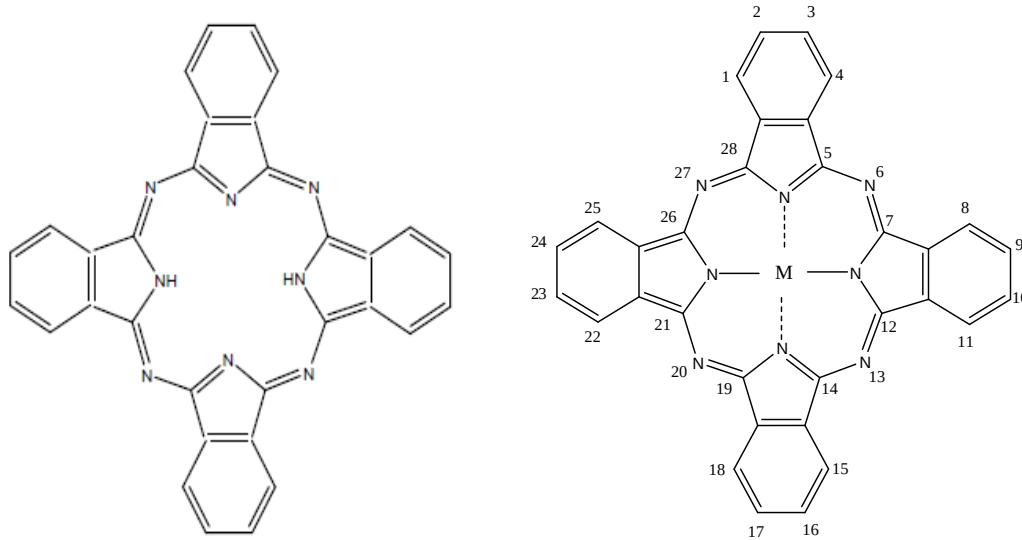
Ftalosiyaninler, hemoglobin, klorofil a ve B_{12} vitamini gibi porfirinlerle benzer yapıya sahip olmakla birlikte porfirinler gibi doğal olarak bulunmayan sentetik maddelerdir (Şekil 2.2) [17].



Şekil 2.2: Hemin ve Klorofil a.

Ftalosiyenin rengi maviden sarımsı yeşile kadar değişebilmektedir. Pc'ler havada 400-500 °C' ye kadar herhangi bir bozunma göstermezler [18].

Metal içeren ftalosiyenin (Şekil 2.3 sağ) eldesi sırasında ortamda bulunan metal iyonunun kalıp etkisi (yönlendirme etkisi) ürün veriminin artmasına ve bu sebepten dolayı metalsiz ftalosiyenin (Şekil 2.3 sol) eldesinde ürün veriminin metal içeren ftalosiyenlere göre daha düşük olmasına neden olur.



Şekil 2.3: Ftalosiyenin bileşiklerinin yapıları. Sol: **Metalsiz** ftalosiyenin (H_2Pc), Sağ: **Metalli** ftalosiyenin (MPc).

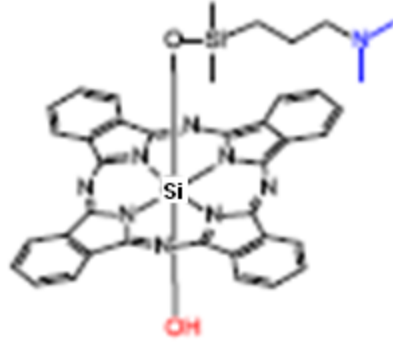
Kare düzlem ftalosiyenin halkasının koordinasyon sayısı dört olup, Pc'lerin daha yüksek koordinasyon sayısını tercih eden metallerle birleşmesi kare piramit, düzgün

dörtüzlü veya düzgün sekizyüzlü yapılarla sonuçlanır. Böyle durumlarda merkez metal atomu klorür, su ya da piridin gibi ligandlarla eksenel olarak koordine olur.

Ftalosiyanın merkez atomu halkanın kimyasal ve fiziksel özelliklerini büyük ölçüde etkiler. Zn, Al, Ga gibi diamanyetik bir metal, halkaya yerleştiğinde Pc'nin triplet hal kuantum verimi 0,4'den, triplet ömrü de 200 μ s'den büyük olur ki bu da singlet oksijenin oluşması için gerekli olan minimum 94 kJ'den fazla olan 110-126 kJ'lük bir enerjiye karşılık gelir [19]. Eksenel konumları süstitüe olmuş Pc'lerin triplet ömürleri 100-200 μ s'dir ve kuantum verimleri de 0.2 - 0.5 arasındadır [20]. Periferel gruplar ve eksenel ligandlar Pc'lerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin hepsini etkiler ve istenilen amaca özel fotoalgılayıcı sentezinde optimize edilirler.

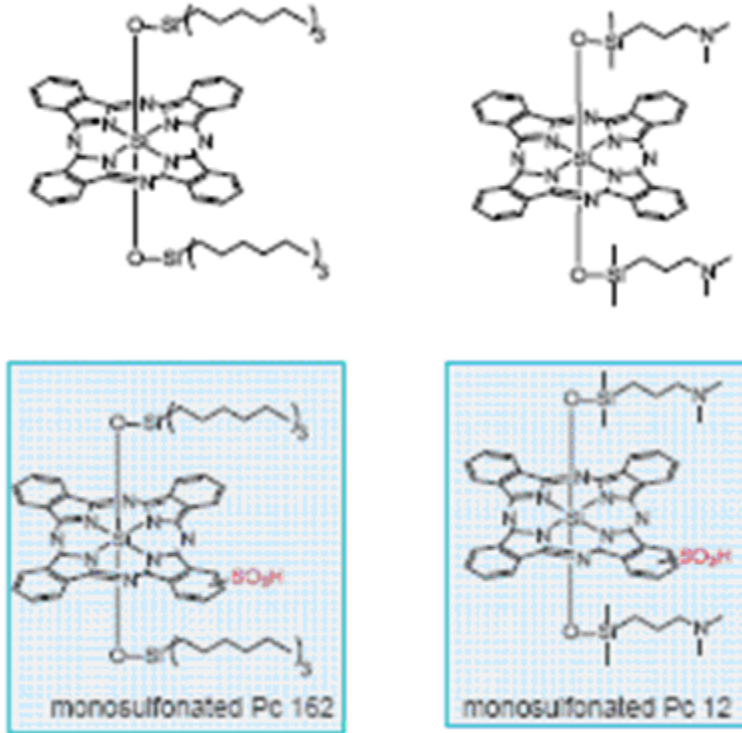
Merkezde silisyum atomu içeren ftalosiyanınlar ile ilgili yapılan çalışmalar giderek önem kazanmış ve SiPc'ler PDT için umut verici fotoalgılayıcılar olmaya başlamıştır. SiPc'ler yüksek dalga boylarında (>600 nm) absorpsiyon yaparlar. Agregasyon eğilimleri düşük, singlet oksijen verimleri yüksektir [21]. Ayrıca fotokemoterapinin yanı sıra DNA hedefli araç olarak kullanımına imkân sağlamaktadır.

Sentezlenen Pc 4 bileşiği (Şekil 2.5), 1993 yılında PDT amaçlı kullanılmış ve dikkat çekmiştir [22-31]. Biyolojik çalışmalar bu bileşiğin V79 kültür hücresinde *in vitro* düzeyde ve tümörlü farelerde *in vivo* düzeyde fototoksisite gösterdiğini açıkça ortaya koymuştur. Pc 4 bileşiği eksenel olarak bir hidroksi ve aminosiloksi grubuna sahiptir. Eksenel konumdaki silisyum dört koordinasyonlu; merkezdeki silisyum atomu düzgün sekizyüzlü yapıdadır. Silisyum atomunun çapı Pc halkasına tam oturur. Yüksek fototoksisiteye sahiptir. Bu bileşik, 45 hastaya PDT amaçlı uygulanmıştır [32,33].



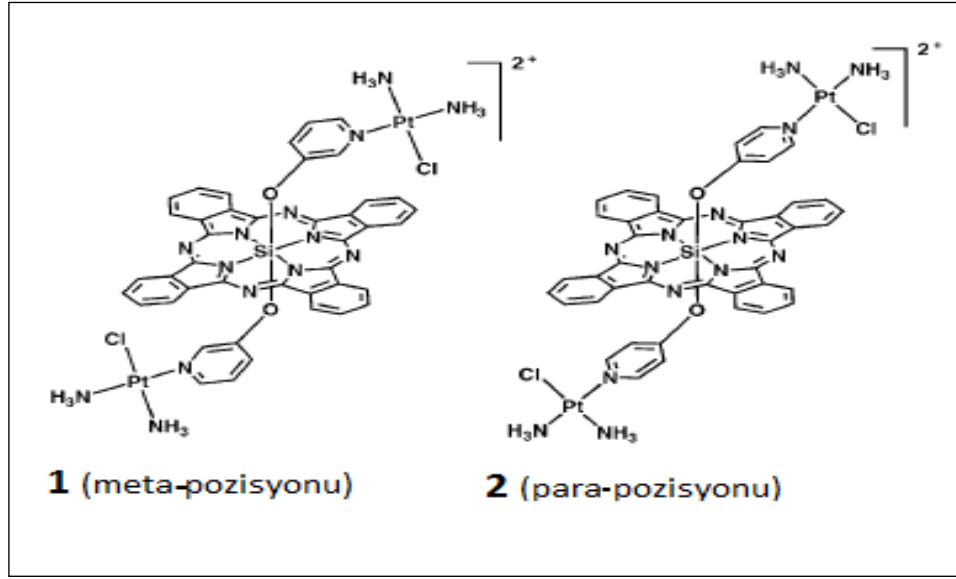
Şekil 2.4: Pc 4 bileşiğinin yapısı $\text{HOSiPcOSi(CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{N(CH}_3)_2$.

Sülfolanmış Silisyum Pc'lerin sülfolanmamış analoglarına göre polar çözücülerde daha çok çözündüğü görülmüştür. Bu özellik SiPc'lerin PDT için uygun adaylar olmasını sağlamıştır (Şekil 2.6).



Şekil 2.5 : Monosülfolanmış bazı silisyum Pc'lerin yapıları.

2008 yılında Mao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada fotodinamik tedavi aracı olarak SiPc ve cis-platinin eksenel konumlardaki sentezleri ile (Şekil 2.7) antikanserojen ilaç olarak kullanımını detaylı olarak incelemişlerdir [34].



Şekil 2.6: Eksenel konumlarda $\text{cis-}\{\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\}^{2+}$ ünitelerine sahip SiPc'lerin yapısı.

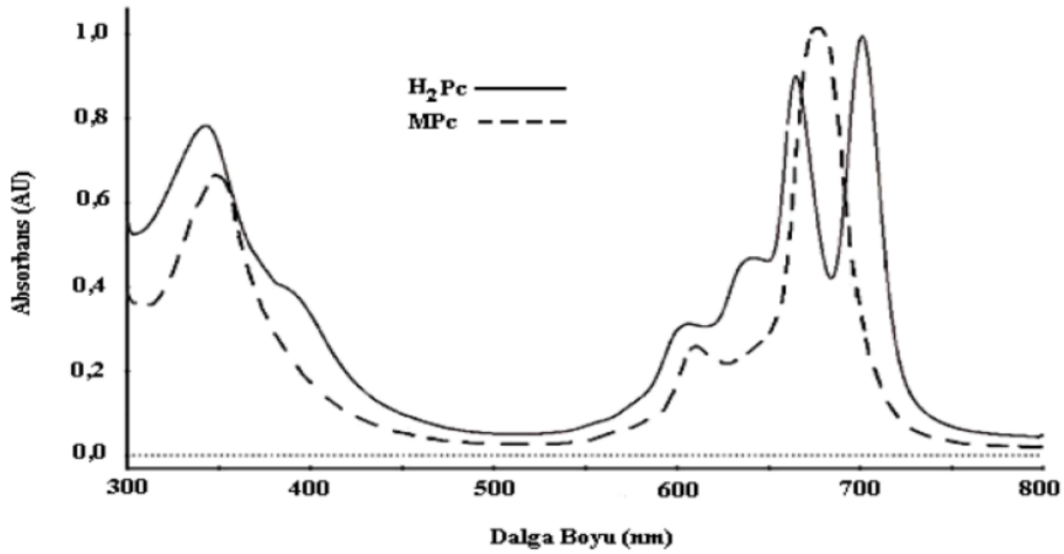
2.1.1 Çözünür ftalosiyaninler

Ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi, saflaştırma süreçleri ve çeşitli özelliklerinin incelenmesi ve daha sonra herhangi bir uygulamada kullanılması süresince çözünürlükleri büyük önem taşımaktadır. Ftalosiyaninleri çözünür hale getirmek için periferel konumlardan ya da periferel olmayan konumlardan sübstütüsyonla, fonksiyonel gruplar eklenir. Böylece sübstütüe ftalosiyaninler elde edilmiş olur. Ftalosiyaninlerin çözünürleştirilmesi için kullanılan bir diğer yöntem de merkez atomu konumundaki metalin değiştirilmesidir. Merkez atomu olarak kullanılacak metal, ftalosiyanın düzlemi üzerinden çözücü ile etkileşime girebilecek yapıya sahip ise ftalosiyaninlerin çözünürleştirilmesi kolay olur. Ftalosiyaninlerin çözünürleştirilmesinde sübstütüsyona (özellikle periferel sübstütüsyona) başvurulur. Sübstütüsyonun gerçekleştirilmesi için ftalosiyanın sentezi için kullanılacak başlangıç maddelerine çeşitli sübstütüsyon reaksiyonları uygulanır. Burada alkil, alkoksi, alkiltiyo gibi uzun zincirli bileşikler ve hacimli gruplar apolar çözücüler içindeki çözünürlüğü sağlar. Sülfonyum, karboksi veya kuarterner amonyum grupları gibi polar grupların sübstütüsyonu ise su veya polar çözücülerde çözünürlük sağlar. Hacimli gruplar daha küçük gruplara göre daha iyi çözünürlük sağlar.

2.1.2 Ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları

Ftalosiyaninler $18-\pi$ elektron sistemleriyle Hückel kuralına uyarlar. Ftalosiyaninler zengin π elektronları ile UV-Vis spektrumda farklı absorpsiyon bantları verirler. Bu pikler 10^{-4} , 10^{-5} M konsantrasyonlarda yapılan UV-Vis ölçümlerinde Q bandları

olarak adlandırılan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 600-700 nm aralığında görülmektedir. Bu band aynı zamanda metalli ve metalsiz ftalosiyeninleri ayırt etmek için çok kuvvetli absorpsiyon veren karakteristik bir banttır. Metalsiz ftalosiyeninler 600-700 nm aralığında iki eşit band verirken, metalli ftalosiyeninler tek bir band verirler (Şekil 2.8); bunun nedeni metalsiz ftalosiyeninlerde ftalosiyenin halkası içerisinde bulunan azot atomlarının iki tanesinin NH atomu oldukları için molekül simetrisinde bir değişimin meydana gelmesidir.

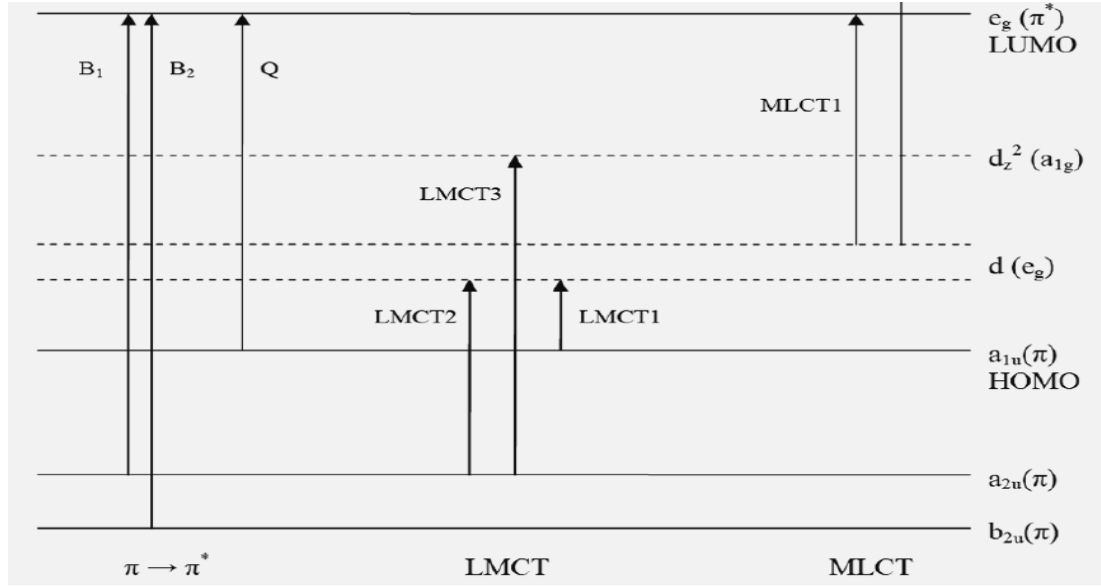


Şekil 2.7: Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlere ait UV-Vis absorpsiyon pikleri.

$\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin şiddeti metal iyonuna bağlı değildir. Genellikle metalli ftalosiyeninler kloroform içinde alınan spektrumlarında 670-720 nm aralığında şiddetli bir band, 640 nm civarında bir omuz ve 610 nm’de zayıf bir band gözlenir. En yüksek dolu molekül orbital (HOMO)’den en düşük dolu olmayan molekül orbitale (LUMO) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişiyle 600-700 nm aralığında Q-bandı absorpsiyonu oluşur. Düzlemsel metalli ftalosiyeninlerin D_{4h} simetrisine göre daha düşük D_{2h} simetrisiyle metalsiz ftalosiyenin LUMO yörüngesi Q_x ve Q_y durumlarını oluşturur ve Q-bandı ikiye ayrılır. Q-bandının yeri de merkez metal iyonuna bağlı olarak değişebilir.

Q bandından başka, 300 nm civarında B-bandı da ftalosiyeninler için karakteristiktir. Soret bandları $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri yüzünden olur. Bu geçişler, çözücü cinsi, sübstituentler, metal iyonu ve değerliğine göre farklılıklar gösterir. Spektrumda görülen diğer pikler Metal-Ligand yük transferi (Metal-Ligand Charge

Transfer=MLCT), Ligand-Metal Yük Transferi (LMCT) geçişlerinden kaynaklanabilir (Şekil 2.9).



Şekil 2.8: Metalli ftalosiyanınların (MPc) enerji diyagramları.

2.2 Fotodinamik Terapi

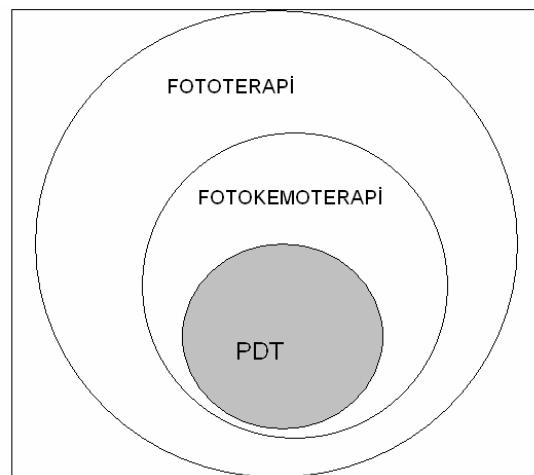
Günümüzde tedavi amaçlı görünür bölge, ultraviyole (UV) veya yakın kızılötesi (IR) bölgesindeki ışığın kullanıldığı tüm uygulamalar fototerapi olarak, bu bölgelerdeki ışığın ışığa duyarlı bir kemoterapotik araç ile birlikte kullanıldığı uygulamalar ise fotokemoterapi olarak adlandırılmaktadır. PDT ise fotokemoterapinin bir alt dalı olarak bilinmektedir (Şekil 2.10) [35]. Fotodinamik terapi (PDT), yerel ya da sistemik araçlarla ışığa duyarlı hale getirilen hedef lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak imha edilmesi ilkesine dayanır. Fotoalgılayıcı (FA), ışık etkisi ile aktive olmakta ve serbest oksijen radikalleri oluşarak hücre yıkımına neden olmaktadır [36-39].

PDT konusundaki ilk deneysel gözlem 1900 yılında Oscar Raab isimli bir tıp öğrencisi tarafından yapılmıştır. Oscar Raab, akridin boyası ve ışığın “paramecium” isimli protozoonlar üzerindeki öldürücü etkilerini gözlemiştir. 1903 yılında Tappeiner ve Jesionek isimli araştırmacılar eosin ve beyaz ışığı kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmeye çalışmışlardır. 1942 yılında Auler ve Banzer tarafından insan ve hayvanlarda sistemik hematoporfirin ve UV ile tümör tedavisi araştırılmıştır. Tümör tedavisinde ilk kez kullanımı ise 1978 yılında gerçekleşmiştir.

1990 yılında Avustralyalı Kennedy ve arkadaşları, ilk kez yerel aminolevülinik asit (ALA) kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmişlerdir. Tedavi yöntemi ilk kez 1995 yılında özefagus kanseri için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış, deri hastalıkları alanında ise ilk kez 1999 yılında aktinik keratozlar için FDA onayı verilmiştir [37,38].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (US-FDA) hematoporfirin (HpD) türevi olan fotofrin (PH) isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesiyle birçok kanser vakasının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tıpkı bitkilerde sentezlenen klorofil gibi ışığa duyarlılaştırıcı (fotoalgılayıcı) PDT ilaçları da belli bir dalga boyundaki ışığa duyarlıdır. Bu ilaçların, normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda birikme ve korunabilme eğilimleri çok daha fazladır. PDT uygulamalarında kullanılan ışığın dalga boyu genellikle 600-900 nm arasındadır. PDT, ışığa duyarlı ilacın hastaya damar yoluyla verilmesinin (veya topikal olarak uygulanmasının) ardından bu ilacın tümörlü dokuda birikmesini ve belli dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörü yok etmesi ilkesine dayanır [40,41].

Fotodinamik tedavide fotoalgılayıcılar (FA) hastaya kan yoluyla verilerek hedef hücrelerde birikmesi sağlanır ve FA'ların ışıkla uyarılarak aktif oksijen türlerinin oluşturulmasını takiben doku yıkımı oluşur. Bu tedavi yönteminin diğer kanser tedavi yöntemlerine alternatif olabileceği ortaya konmuştur. PDT, A.B.D, Almanya, Japonya, İngiltere, Fransa, Hollanda, Kanada gibi birçok ülkede sağlık kurumları tarafından gönüllü hastalarda çeşitli kanser tedavileri için kullanılmaktadır [42].



Şekil 2.9: Işık varlığında uygulanan tedaviler.

İdeal bir fotoalgılayıcı, normal dokulara karşı toksik özellik göstermeyerek tümör dokusunun etrafına yerleşir. Işıkla aktive edildiği zaman hem tümöre hem de tümör içeren dokulara yoğun bir şekilde nüfuz eder ve sitotoksik araç üretiminde fotokimyasal olarak etkindir. Ne ışık, ne de fotoalgılayıcı tek başına bir sitotoksik tür oluşturmayacağından, hem hastalıklı hem de normal doku birlikte aynı ışık dozuna maruz kalabilir [43].

PDT, radyoterapi ve kemoterapi gibi kanser hastalıklarında kullanılan yöntemlere kıyasla yan etkileri neredeyse yok denilebilecek tedavi türüdür. Radyoterapi ve kemoterapi sonrası hastada yorgunluk, mide bulantısı, kusma, ishal, deride kızarıklık, yanma hissi, saç dökülmesi gibi yan etkiler görülmektedir. PDT 'nin en önemli faydaları; tedavi sonrasında, tedaviden etkilenmiş olan bölgelerin normal dokuların yenilenmesiyle iyileşebilmesidir. Eğer gerekirse geleneksel kanser tedavileri ile birleştirilerek de kullanılabilir [42].

PDT tedavi amaçlı kullanımının yanı sıra tanı amaçlı olarak da kullanılabilir. Dermatolojideki uygulamalarında tümörlü bölgeye topikal olarak uygulanan aminolevulinik asit (ALA) deride porfirin oluşumuna neden olur. Porfirince zengin tümör dokusu Wood's light adı verilen ışık (370-400 nm) ile uyartılınca kiremit kırmızısı renginde floresan ışımaya yapar. Tümörlü bölge sınırları renk farkı ile belirlenir. Aynı bölge kırmızı ışık ile tekrar uyartıldığında ise tümörlü bölge tedavi edilir [43-48].

PDT' nin hücrelerin yaşamsal faaliyetleri açısından önemi son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Amerika, Asya ve Avrupa'nın birçok ülkesinde PDT'nin kanser tedavisindeki klinik uygulamalarına onay verilmesinden sonra yeni fotoalgılayıcı arayışları hız kazanmıştır.

PDT ile tedavi de ilk olarak ışığa duyarlı fotoalgılayıcı damar yoluyla vücuda verilir Fotoalgılayıcı hızla tüm dokulara yayılır. Fotoalgılayıcının hedef hücrelerde birikmesi sağlanır. Vücuda verilmesinden 2-3 gün sonra, FA'nın tümörlü dokulardaki konsantrasyonu giderek artar (Normal dokulara göre miktarı daha fazladır; bunun sebeplerinden birkaçı tümörlü dokuların daha büyük dokusal hacme sahip olması, tümör dokusundaki mikrodamarlarda çatlakların bulunması ve tümörlü dokuların büyük miktarlarda kollajen içermesidir). Bu sırada fiber optik ile yoğun laser ışığı gönderilir ve böylece fotokimyasal reaksiyon başlar. Fotokimyasal

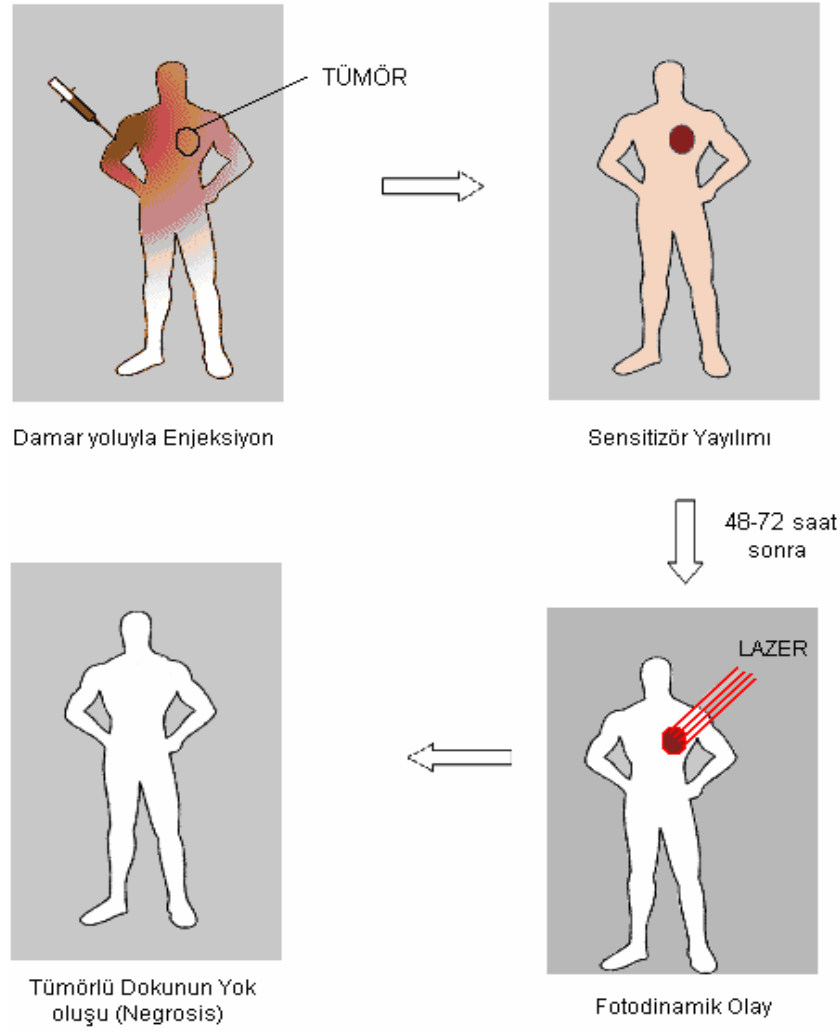
reaksiyon sonucu sitotoksik türler meydana gelir. Sitotoksik türlerin oluşumu tümörlü dokunun nekroz yoluyla ölümüne neden olur (Şekil 2.11) [49].

2.2.1 PDT etki mekanizması

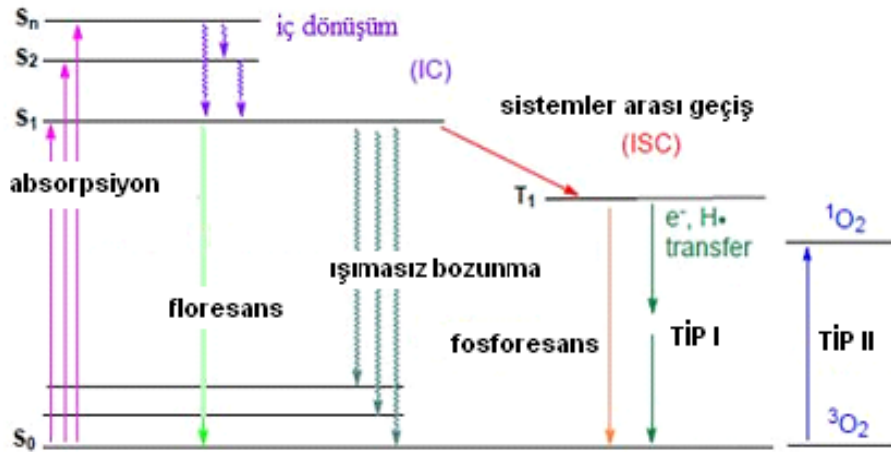
PDT'nin mekanizması basit olarak FA'nın ışık ile aktivasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen türlerini (ROS) (Şekil 2.12) dışarıdan gelen hücre bileşenlerini geri dönüşümsüz biçimde okside ederek doku hasarı ve nekrozu oluşturmaya dayanır. Bu olay şöyle gerçekleşir: ışık absorpsiyonunu takiben FA daha yüksek üçlü enerji durumuna uyarılır ve bu uyarılma ile ya bir substrat ile reaksiyona girerek serbest radikaller oluşturur (Tip 1 reaksiyon) ya da enerjisini moleküler oksijene transfer ederek yüksek derecede reaktif olan singlet oksijen ($^1O_2$) meydana getirir (Tip 2 reaksiyon). Klinik PDT'de daha çok yaygın olan Tip 2 reaksiyondur. Reaktif singlet oksijen ($^1O_2$) hedef dokuda vasküler endoteli ve hücre membranlarına hasar vererek doku yıkımına neden olur. Uyarılmış olan oksijenin yaşam süresinin kısa olması nedeniyle hasar bölgeseldir ve sağlıklı doku etkilenmez [36, 52].

2.3 Ftalosiyaninlerin DNA İle Etkileşimleri

DNA'nın replikasyondaki merkezi rolünden dolayı, antikanser, antibiyotik ve antiviral ilaçlar DNA'nın asıl hedefi haline gelmiştir [53]. Artan kanser vakalarıyla beraber son yıllarda, antitümöral (antiproliferatif) aktiviteye sahip seçiciliği yüksek yeni moleküllerin sentezi hızla önem kazanmıştır. Bugüne kadar yaklaşık 130 adet antitümör ilacı kanser tedavisinde kullanılmak üzere Gıda ve İlaç İdaresinden (FDA) onay almıştır. Bu ilaçlar; platin temelli ilaçlar (cis platin, oksaliplatin ve karboplatin), poliaromatikler (daunorubisin ve doksorubisin) ve mustardlardır (DNA bazlarını alkilleyiciler ve urasil mustard). Kemoterapi ilacı olarak kanser tedavisinde kullanılan bu ilaçlar DNA ile farklı mekanizmalar üzerinden etkileşime girerler. Platin temelli olanlar, DNA'nın pürin bazlarıyla koordine kovalent bağ yaparlar; mustardlar DNA bazlarını alkilerler; poliaromatikler ise DNA'nın çift sarmal yapısının içine kovalent olmayan etkileşimlerle yerleşip (interkalasyon) çift sarmal yapıyla kararlı kompleks oluşturur ve böylece DNA'nın kendini replike etmesini engellerler.



Şekil 2.10: PDT yöntemiyle tedavinin şematik diagramı [49-51].



Şekil 2.11: Bir fotoalgılayıcının uyarılmasıyla oluşan reaktif oksijen türleri (ROS). DNA ilaçlarının büyük çoğunluğu genellikle pozitif yük taşıyan düşük molekül ağırlıklı aromatik yapılardır [54]. Aromatik düzlemsel molekül ve baz çiftleri

arasında van der Waals kuvvetleri, π - π düzenlenmesi ve hidrofobik etkileşimler etkindir.

Bu noktada ftalosiyanınlar birbirine kombine olmuş aromatik halkalardan oluştuğu için DNA ile etkileşimleri dikkat çekmektedir. DNA'nın bağlanma mekanizması sadece DNA sarmalının parçasına değil, ayrıca ftalosiyanın moleküllerinin yapı karışıklığına da bağlı olmaktadır [55].

DNA'nın çift sarmalları negatif yüklüdür ve pozitif yüklü parçalarla kuvvetli bir etkileşime girmektedir [56]. Makromoleküllere ligand bağlanması biyolojide ve tıpta biyolojik proseslerin yönetim sisteminde önemli bir rol oynamaktadır.

Metalsiz ve dört koordinasyonlu katyonik porfirinler DNA ile tercihen G-C bölgelerinde doğrudan veya yarı giriş yaparak etkileşmektedirler.

Fotouyarılma ile koparılan DNA parçası üç primer mekanizma sonucu oluşabilmektedir:

- a) Hidroksi radikallerinin üretimi (-OH), DNA sarmalını ikiye bölmesi (Tip I yolu),
- b) Fotoalgılayıcının guaninden elektron transferi (Tip I yolu),
- c) Uyarılmış fotoalgılayıcıdan oluşturulmuş singlet moleküler oksijenin ($^1O_2$) tercihli olarak guanini okside etmesi (Tip II yolu) [94-96].

Tip II'ye kıyasla Tip I'in PDT' de daha küçük rol oynamasına rağmen; ikisi de tümörlü DNA'nın yıkımına hizmet etmektedir [57,58].

2.4 Singlet Oksijen Oluşumu

Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumlu iki ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektrona sahiptir.

Ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Serbest radikal tanımına göre moleküler oksijen, bir biradikal (diradikal) olarak değerlendirilir. Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girdiği halde diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer.

Biradikal oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle **singlet oksijen** oluşur. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi, radikal reaksiyonların başlamasına da sebep olur [59-62]. Yarılanma ömrü kısadır. Singlet oksijen, oksijen molekülünün daha reaktif bir türü olup, moleküler oksijenin enerji alması ile oluşur. Delta ($^1\Delta_g \text{O}_2$) ve sigma ($^1\Sigma_g \text{O}_2$) olmak üzere iki tipi vardır. Sigma formunun enerjisi çok yüksektir ve hızla $^1\Delta_g \text{O}_2$ 'e dönüşür. Singlet oksijenin uyarılmış elektronlarının daha düşük enerji seviyesine inmesi ışık yayımına yol açar [63-65].

Singlet oksijen oluşumu, elektron transfer reaksiyonları (Tip I) ve enerji transfer reaksiyonları (Tip II) olarak iki şekilde meydana gelebilir. Tip I reaksiyonlarında, sonunda reaktif hidrojen peroksit ve hidrojen radikallerinin üretilmesine sebep olan radikaller üretilir. PDT de kullanılan çoğu fotoalgılayıcılar ise bir reaktif oksijen türü (ROS) olan singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) vasıtasıyla, Tip II mekanizması üzerinden işlem yapmaktadır. Tip II prosesinde (Tablo 1) Algılayıcı (A) ışık enerjisini absorplayarak uyarılmış triplet hale yükselir. Daha sonra uyarılma enerjisini yakınındaki O_2 ye transfer ederek onun singlet hale geçmesini sağlar. En sonunda algılayıcı temel hale geri döner [66].

Çizelge 2.1: Tip II Prosesi

$\text{S} + h\nu \rightarrow ^1\text{S}^*$	Absorpsiyon
$^1\text{S}^* \rightarrow \text{S} + h\nu_F$	Fluoresans
$^1\text{S}^* \rightarrow ^3\text{S}^*$	Triplet hale geçiş
$^3\text{S}^* + \text{O}_2 \rightarrow \text{S} + ^1\text{O}_2$	Singlet oksijen oluşturmak için enerji transferi
$^1\text{O}_2^* + \text{doku} \rightarrow$	Nekroz

2.5 Fotoalgılayıcılar

PDT’de birçok fotoalgılayıcı (FA) araç kullanılmaktadır. Bunların bazıları halen araştırma aşamasında olup pratikte henüz kullanılmayan araçlardır. Bugüne kadar yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışmalarda henüz ideal olan bir FA bulunamamıştır.

Ana gruplar porfirinler, klorinler, ftalosiyeninler ve porfisinlerdir. Dermatolojide kullanılmış olanlar hematoporfirin türevleri (HPD), porfimer sodyum (fotofrin), 5-aminolevunilik asit (ALA), benzoporfirin türevleri (BPD, verteporfin), monoaspartil klorin e6 (NPe₆) ve kalay etiyopurpurin (SnET₂) şeklinde sayılabilir [68]. Burada dikkat çekilmesi gereken nokta, kullanılan ışık kaynağının dalga boyu açısından fotoalgılatıcı maddenin absorpsiyon spektrumu ile örtüşecek şekilde seçilmesidir. Fotoalgılayıcıların PDT’ de kullanılabilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir:

- Maksimum absorpsiyon 600- 800 nm. bölgesinde olmalıdır.

Işığın şiddeti dokudaki kromoforların absorpsiyonu veya saçılması ile azalır.

Işığın dalga boyu azaldıkça saçılma miktarı artar. Sonuç olarak en uygun etki için dalga boyu aralığı 600- 800 nm’dir (kırmızı ışık). Işığın dokudaki etki derinliği (δ) de 1-3 mm arasında değişir. Fakat fotodinamik etki bu limiti aşmaktadır. ¹O₂ üretmek için gerekli ışının dalga boyu üst sınırı ¹O₂ üretimi için gerekli enerji ile tanımlanır.

(Tek fotonlu süreç için $\lambda < 1296$ nm, $\Delta E > 94,1$ kJmol⁻¹)

- 400- 600 nm. bölgesinde absorpsiyon minimum olmalıdır.

Gün ışığının spektroskopik dağılımının en fazla olduğu bu bölgede algılayıcının soğurması cildin ışığa duyarlılığını artırır ve bu da fotodinamik terapinin ciddi bir yan etkisidir. Cildin ışığa duyarlılığı hematoporfirin türevleri çıkışlı ilk nesil algılayıcıların en büyük yan etkisidir.

- ¹O₂’nin yüksek kuantum verimi olmalıdır.

Çoğu algılayıcılarda kuantum verimi (Φ_{Δ}) 0,3- 0,8 arasında değişir. ¹O₂ üretimi diğer faktörlere şiddetle bağlıdır. Bunlar algılayıcının çevresindeki biopolimerlerle etkileşimi, agregasyonu, oksijen tüketimi ve yan reaksiyonlardır. Yüksek Φ_{Δ} istemi yeteri kadar yüksek Φ_T , ¹O₂ oluşumu için yeterli triplet hal enerjisi ve triplet halin nispeten uzun ömürlü olmasını gerektirir.

- Işığa karşı kararlı olmalıdır.

- Toksik ve fototoksik olmamalıdır.

Fotoalgılayıcılarda düşük karanlık zehirliliği (nefrotoksisite, nörotoksisite, vb.) istenir. Işınlamadan önce organizmada gereksiz hasardan kaçınılmalıdır. Biyolojik

maddede, *in vitro* veya *in vivo*, fotoalgılayıcıların tüm yıkıcı fotodinamik etkisine fotozehirlilik-(fototoksisite) denir.

- Kötü huylu dokuyu seçebilmelidir.
- Saf madde olmalıdır.
- Floresans vermelidir.
- Çözünürlüğü yüksek olmalıdır.

Algılayıcıların suda çözünürlüğü damardan uygulama ve hedef dokuya taşınması için önemlidir. Hidrofobik, suda çözünmeyen, fotoalgılayıcılar suda çözünebilen taşıyıcılar yardımıyla taşınabilirler [69-72].

3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Doğal porfirin halkası ile yapısal olarak benzer olan ftalosiyaninler, 18- π elektron sistemlerine sahip olmalarından dolayı organik fonksiyonel materyallerin en yoğun çalışılan sınıflarından biri olmuştur.

Ftalosiyaninlerin kimyası üzerine yapılan önemli araştırmalardan biri de onların çeşitli solventlerde çözünürlüğünü artırmaktır. Bu yüzden agregasyona uğramayan ve suda çözünebilen ftalosiyaninler önemlidir ve birçok uygulama için kullanılabilme potansiyeline sahip maddelerdir.

Ftalosiyaninler porfirinlere göre çok daha şiddetli, yaklaşık 680 nm civarında gösterdikleri absorpsiyon ile ve singlet oksijen üretimi ile PDT için umut verici fotoalgılayıcılardır. Ancak ftalosiyaninler sulu çözeltide agregasyona uğrayabilirler. Ftalosiyanin makrohalkalarının π -elektron etkileşimi sonucu birbirleri üzerine yığılmalarına agregasyon denir ve bu durum çözünürlüğü azalttığı, saflaştırmada sorunlara sebep olduğu için istenmeyen bir özelliktir. Bu durum 680 nm civarındaki absorpsiyonlarını söndürdüğü için ftalosiyaninlerin fotoalgılayıcı yeteneklerini de önemli ölçüde azaltır. Bu noktada silisyum gibi koordinasyon sayısı fazla olan metaller kullanışlı olabilir. Çünkü halka düzlemine dik agregasyonu engelleyecek farklı gruplar moleküle bağlanabilir.

Bu çalışmada, eksenel konumlarda tropin grupların olduğu maddeler sentezlenmiştir. Diklorosilisyum ftalosiyanin ve tropin, NaH varlığında, kuru toluende 24 saat boyunca azot atmosferi altında reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen 3 bileşiği dimetil sülfat aşırısı eklenerek kuaternize 3Q bileşiği sentezlenmiştir. 3 bileşiğinin aşırı 1,3-propandisulton ile reaksiyona sokulmasıyla da zwitter iyonik 3Z elde edilmiştir.

Elde edilen bileşikler UV-Vis, FT-IR, ^1H NMR, floresans ve kütle spektroskopisi (MALDI-TOF metodu kullanılmıştır-matriks dihidroksibenzoik asittir) teknikleri ile karakterize edilmişlerdir.

Floresans DNA-Pc titrasyonları sentezlenen bileşiklerin K_b değerlerini vermektedir. Ticari olarak satın alınan DNA boyası SYBR-GOLD ile yapılan floresans ölçümleri

ise maddelerin DNA'nın yeni maddelerden birini veya SYBR boyasını tercih edip etmediğini göstermektedir ve K_{sv} değerlerini vermektedir. Ayrıca maddelerin fotoeksitasyon ile singlet oksijen üretilip üretilmediği tespit edilmiştir.

4. KULLANILAN ALET VE MADDELER

4.1 Kullanılan Maddeler

Silisyum (IV) ftalosiyanın, tropin, sodyum hidrür, propan-sulton, THF, DMF, DMSO, dietil eter, diklorometan, metanol, etil asetat, kloroform, n-heksan, n-pentanol, dimetil sülfat, aseton, Triton-X, CT-DNA, SYBR GOLD, DPBF, ADMA.

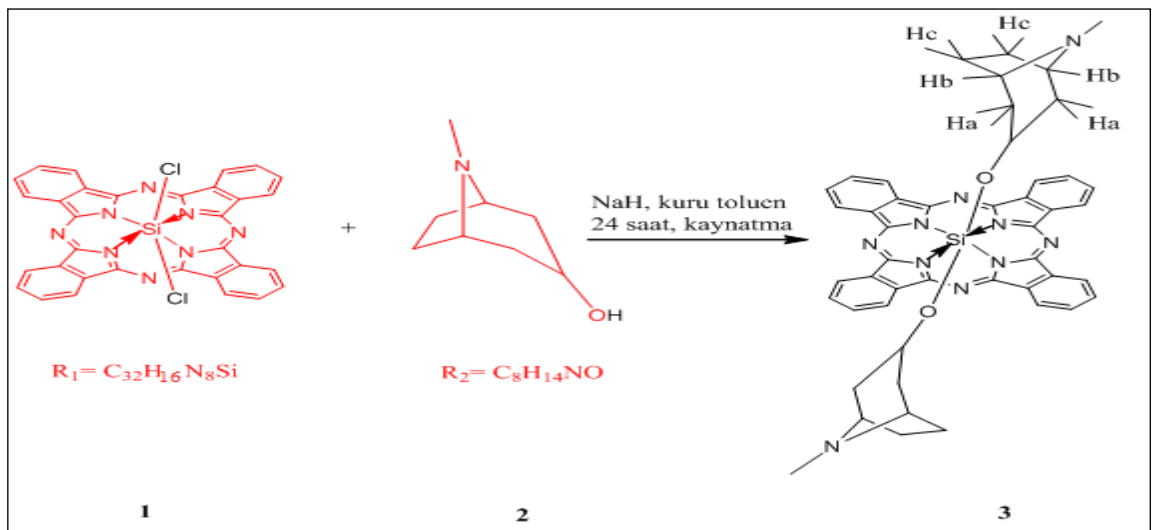
4.2 Kullanılan Aletler

UV	: Scinco SD 1000
Fluoresans	: Perkin Elmer LS55
¹ H-NMR	: Bruker B-ACS60 ultrashield TMPLUS 400 Mhz
IR	: Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR UATR Spectrometer
Kütle	: Perkin Elmer Clarus 500 GC-MS spectrometer

5. DENEYSEL KISIM

5.1 Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] Ftalosiyanimato Silisyum (3) Sentezi

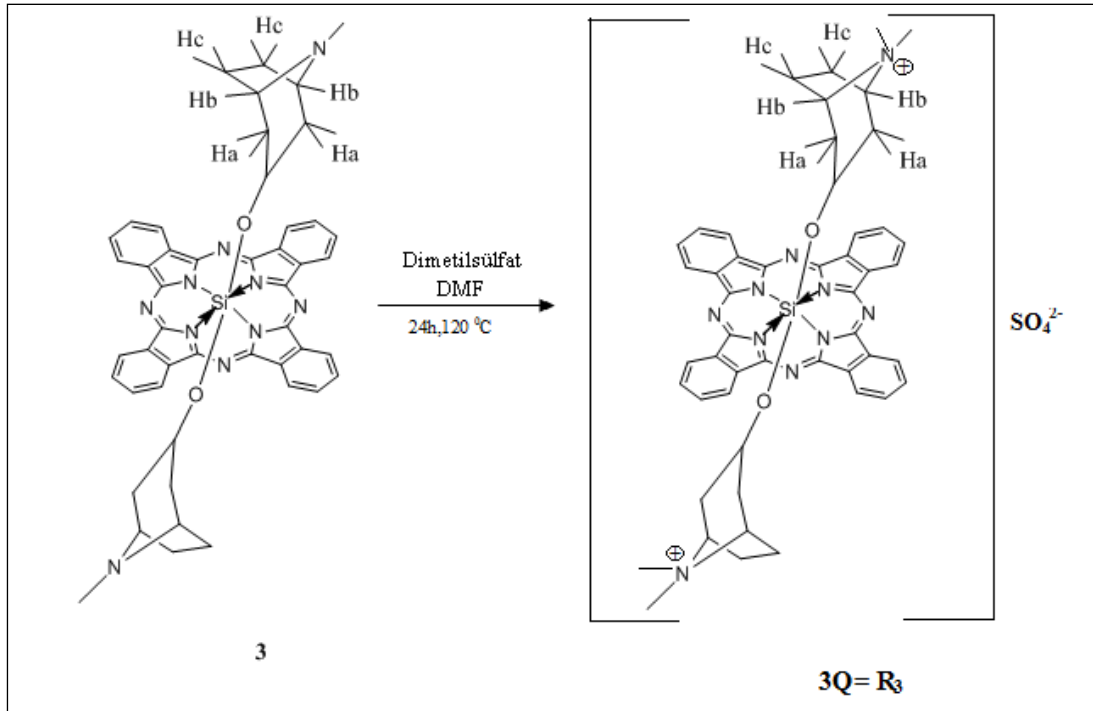
Diklorosilisyum (IV) ftalosiyanın (83,05 mg, 0,100 mmol) ve tropin (51,98 mg, 0,200 mmol) 20 mL kuru toluen içerisindeki karışımına sodyum hidrür (41,3 mg, 0,1 mmol) ilave edilerek karıştırılır. Karışım azot atmosferi altında 120 °C’de 24 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan karışımın santrifüj edilerek çözelti kısmı alınır ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Elde edilen ürün tamamen kurutulduktan sonra alümina kolonda kromatografi yapılarak saflaştırılır (1:1 THF / Etil asetat). Verim:%40. IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) : 3059; 2927; 2585; 1611; 1519; 1471; 1427; 1333; 1289; 1258; 1229; 1164; 1120; 1072; 1052; 924; 909; 872; 840; 801; 758; 730. UV-Vis (DMF), max/nm (log ϵ) : 351 (4,56), 607 (4,23), 670 (4,95). ¹H-NMR (δ)(DMSO-d₆) ppm: 9.67-9.65 (m, 8H, H_a); 8.48-8.46 (m, 8H, H_b); 2.16 (s, 6H, N-CH₃); 2.03-2.01 (m, 4H, H_b); 1,89-1.94 (m, 8H, H_c); 1.10-1.07 (m, 8H, H_a); -0.07-(-0.05) (m, 2H, O-CH). Kütle (MALDI-TOF) [C₃₂H₁₆N₈Si(C₈H₁₄NO)₂] hesaplanan m/z: 821,9 [R₁+2R₂]⁺; bulunan 821,94. [R₁+R₂]⁺ için hesaplanan m/z: 681,5; bulunan 681,75. [R₂+R₁+O+R₁]⁺ için hesaplanan m/z: 1237,1; bulunan 1237,814.



Şekil 5.1: Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] ftalosiyanimatosilisyum (3) sentezi

5.2 Kuaternize Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] Ftalosiyanimato silisyum Sülfat (3Q) Sentezi

3 bileşiği (0,017 g, 0,018 mmol) kuru DMF (5 mL) içinde çözülerek azot atmosferi altında geri soğutucu ile 120 °C' ye kadar ısıtılır. Daha sonra damla damla dimetil sülfat aşırısı (0,1 mL) ilave edilir. 24 saat boyunca reaksiyon karışımı 120 °C' de karıştırılır. Oda sıcaklığına getirilen karışım sıcak aseton ilavesiyle çöktürülür. Çöken kısım santrifüj ile alınır. Ürün sırasıyla sıcak etanol, etil asetat, THF, kloroform, n-heksan ve dietil eter ile yıkanır. Elde edilen ürün P₂O₅ üzerinden kurutulur. Verim: %54,67. IR $\nu_{\max}/(\text{cm}^{-1})$: 2980; 1525; 1336; 1194; 1123; 1077; 1045; 898; 736; 672. UV-Vis (H₂O), max/nm (log ϵ) : 355 (4,73), 622 (4,38), 691 (5,13). ¹H-NMR (δ)(DMSO-d₆) ppm: 9.80-9.71 (m, 8H, H_a); 8.52-8.45 (m, 8H, H_b); 2.51(s, 12H, N-CH₃); 2.41-2.37 (m, 4H, H_b); 2.24-2.21 (m, 8H, H_c); 1.81-1.78 (m, 8H, H_a); -1.71-(-1.82) (m, 2H, O-CH). Kütle (MALDI-TOF) [C₅₀H₅₀N₁₀O₆SSi] m/z: 947. [R₃+DHB]⁺ için hesaplanan m/z: 1112; bulunan 1112,23.

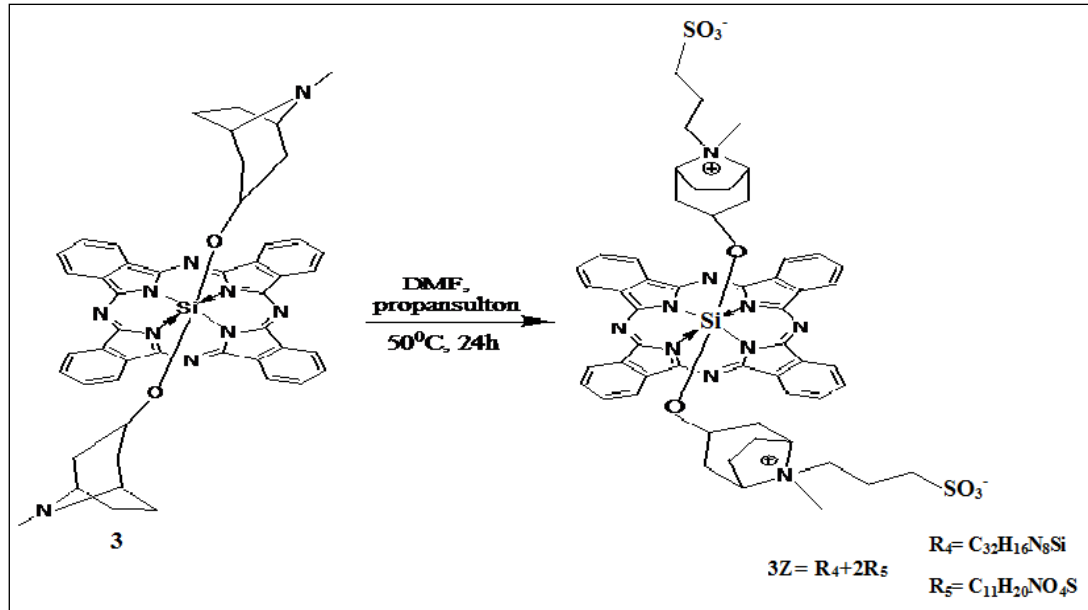


Şekil 5.2: Kuaternize Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-oksi] ftalosiyanimato silisyum sülfat (3Q) sentezi.

5.3 Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-(N-propansülfonato)oksi] Ftalosiyanimatosilisyum (3Z) Sentezi

3 bileşiği (0,02 g, 0,07mmol) ve 1,3-propandisulton (0,277 g, 11,38 mmol) kuru DMF (5 mL) içerisinde çözülerek reaksiyon karışımı 24 saat boyunca azot atmosferi

altında 50 °C’ de karıştırılır. Oluşan ürün diklorometan ile çöktürülür. Çöken kısım santrifüjle alınır. 1,3-propandisultonun aşırısını uzaklaştırmak için birkaç kez aseton ve diklorometan ile yıkanır. Ürün suda çözülür. Çözelti kısım süzülüp çözünmeyen safsızlıklardan ayrılır. Daha sonra aseton ile çöktürülür. Çöken kısım santrifüj ile alınarak elde edilen ürün P₂O₅ üzerinden kurutulur [73]. Verim: %37,65. IR $\nu_{\text{max}}/(\text{cm}^{-1})$: 1647; 1513; 1467; 1425; 1329; 1286; 1163; 1121; 1027; 904; 832; 753; 723. UV–Vis(DMF), max/nm (log ϵ) : 354 (3,92), 603 (3,70), 667 (4,24). ¹H NMR (δ) (DMSO-d₆) ppm: 9.62 (m, 8H, H_a); 8.22 (m, 8H, H _{β}); 3.38-3.42 (t, 4H N-CH₂-CH₂-CH₂-SO₃); 3.15 (s, 6H N-CH₃); 2.94-2.97 (t, 4H CH₂-SO₃); 2.65-2.67 (m, 4H N-CH₂-CH₂-CH₂-SO₃); 2.47-2.49 (m, 4H H_b); 2.40-2.43 (m, 8H H_c); 1.66-1.71 (m, 8H, H_a); 1.05-1.09 (t, 2H O-CH). Kütle (MALDI-TOF) [C₅₄H₅₆N₁₀O₈S₂Si] m/z: 1065. [R₄+ 2R₅+2Na]⁺ için hesaplanan m/z: 1111; bulunan 1112. [R₄+2R₅+2OH]⁺ için hesaplanan m/z değeri 1099; bulunan 1098,168. [R₄+OH]⁺ için hesaplanan m/z: 557,62; bulunan 556,586. [R₄+2OH]⁺ için hesaplanan m/z değeri 574,62; bulunan 573,584 tür.



Şekil 5.3: Bis[8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-(N-propansülfonato)oksi]ftalosiyaniato silisyum (**3Z**) sentezi.

5.4 Sentezlenen Pc'lerin UV/Vis Spektrumlarının İncelenmesi

5.4.1 3 Bileşiğinin DMF içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi

3 bileşiğinin 1,28x10⁻⁴ M'lık stok çözeltisi DMF ile hazırlanır. Stok çözeltiden sırasıyla 1,2x10⁻⁵ M, 1,0x10⁻⁵ M, 8,0x10⁻⁶ M, 6,0x10⁻⁶ M, 4,0x10⁻⁶ M, 2,0x10⁻⁶ M'lık farklı çözeltiler hazırlanır. Her çözelti ayrı ayrı 3 mL'lik kuvars küvete konur ve 300-

800 nm aralığındaki absorpsiyonları ölçülür. Q bandındaki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.1).

5.4.2 3Q Bileşiğinin DMF içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi

3Q bileşiğinin $7,6 \times 10^{-5}$ M'lık stok çözeltisi DMF ile hazırlanır. Stok çözeltiden sırasıyla $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık farklı çözeltiler hazırlanır. Her çözelti ayrı ayrı 3 mL'lik kuvars küvete konur ve 300-800 nm aralığındaki absorpsiyonları ölçülür. Q bandındaki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.2).

5.4.3 3Q Bileşiğinin PBS içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi

3Q bileşiğinin $8,02 \times 10^{-5}$ M'lık stok çözeltisi PBS ile hazırlanır. Stok çözeltiden sırasıyla $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık farklı çözeltiler hazırlanır. Her çözelti ayrı ayrı 3 mL'lik kuvars küvete konur, 1'er damla Triton-X ilave edilir ve 300-800 nm aralığındaki absorpsiyonları ölçülür. Q bandındaki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.3).

5.4.4 3Z Bileşiğinin DMF içindeki UV/Vis spektrumlarının incelenmesi

3Z bileşiğinin $1,28 \times 10^{-4}$ M'lık stok çözeltisi DMF ile hazırlanır. Stok çözeltiden sırasıyla $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık farklı çözeltiler hazırlanır. Her çözelti ayrı ayrı 3 mL'lik kuvars küvete konur ve 300-800 nm aralığındaki absorpsiyonları ölçülür. Q bandındaki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.4).

5.5 Sentezlenen Pc'lerin Floresans Spektrumlarının İncelenmesi

Pc'lerin farklı derişimlerde DMF içerisindeki çözeltileri hazırlanır. Sırasıyla 3 mL'lik kuvars küvete konulur ve ard arda floresans ölçümleri alınır. Floresans şiddetindeki değişimler takip edilir.

5.5.1 3 Bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi

3 bileşiğinin $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık hazırlanan farklı çözeltileri sırasıyla 3 mL'lik kuvars küvete konulur ve üst üste Floresans spektrumları alınır. Floresans şiddetindeki değişimler kaydedilir (Şekil 5.5).

Cihaz ayarları:

Voltaj: 750V

Eksitasyon: 608 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 688 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 25 kez smooth yapılmıştır.

5.5.2 3Q Bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi

3Q bileşiğinin $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık hazırlanan farklı çözeltileri sırasıyla 3 mL'lik kuvars küvete konulur ve üst üste floresans spektrumları alınır. Floresans şiddetindeki değişimler kaydedilir (Şekil 5.6).

Cihaz ayarları:

Voltaj: 750V

Eksitasyon: 615 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 699 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 25 kez smooth yapılmıştır.

5.5.3 3Q Bileşiğinin PBS içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi

3Q bileşiğinin $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık hazırlanan farklı çözeltileri sırasıyla 3 mL'lik kuvars küvete konulur. 1'er damla Triton-X ilave edilir ve üst üste Floresans spektrumları alınır. Floresans şiddetindeki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.7).

Cihaz ayarları:

Voltaj: 750V

Eksitasyon: 625 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 713 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 25 kez smooth yapılmıştır.

5.5.4 3Z Bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi

3Z bileşiğinin $1,2 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $8,0 \times 10^{-6}$ M, $6,0 \times 10^{-6}$ M, $4,0 \times 10^{-6}$ M, $2,0 \times 10^{-6}$ M'lık hazırlanan farklı çözeltileri sırasıyla 3 mL'lik kuvars küvete konulur ve üst üste floresans spektrumları alınır. Floresans şiddetindeki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.8).

Cihaz ayarları:

Voltaj: 750V

Eksitasyon: 605 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 678 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 25 kez smooth yapılmıştır.

5.5.5 3Z Bileşiğinin PBS/DMF içindeki floresans spektrumlarının incelenmesi

3Z bileşiğinin $3,2 \times 10^{-5}$ M'lık stok çözeltisi PBS/DMF (10:1) ile hazırlanır. Stok çözeltiden sırasıyla $2,8 \times 10^{-5}$ M, $1,4 \times 10^{-5}$ M, $1,1 \times 10^{-6}$ M, $9,6 \times 10^{-6}$ M, $8,2 \times 10^{-6}$ M, $7,2 \times 10^{-6}$ M'lık farklı çözeltiler hazırlanır. Her çözelti ayrı ayrı 3 mL'lik kuvars küvete konur, 1 damla Triton-X ilave edilir ve 300-800 nm aralığındaki absorpsiyonları ölçülür. Floresans şiddetindeki değişimler kaydedilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.9).

Cihaz ayarları:

Voltaj: 750V

Eksitasyon: 612 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 686 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 25 kez smooth yapılmıştır.

5.6 DNA-Pc Etkileşiminin floresans spektrofotometrisi ile İncelenmesi

5.6.1 3Q Bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrofotometrisi ile incelenmesi

3Q bileşiğinin $8,02 \times 10^{-5}$ M'lık PBS içindeki çözeltisi ve PBS/DMF (10:1) içindeki çözeltisi 3 mL'lik kuvars küvete 2500 μ L konulur. Floresans spektrumu alınır (Şekil 5.15). Üzerine 10 μ L $2,4 \times 10^{-4}$ M, CT-DNA ilave edilir ve tekrar spektrumu alınır. Floresans şiddeti sabitleninceye kadar toplam 50 μ L DNA ilavesi yapılır,

fluoresans şiddetindeki artış takip edilir (Şekil 5.16). Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir [74].

Cihaz ayarları:

Voltaj: 750V

Eksitasyon: 625 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 713 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 30 kez smooth yapılmıştır.

5.6.2 3Z Bileşiğinin DNA ile etkileşiminin fluoresans spektrofotometrisi ile incelenmesi

3Z bileşiğinin $2,8 \times 10^{-5}$ M'lık PBS/DMF (10:1) içerisindeki çözeltisi 3 mL'lik kuvars küvete 2500 µL konulur. Fluoresans spektrumu alınır (Şekil 5.17). Üzerine 10 µL 2.4×10^{-4} M, CT-DNA ilave edilir ve tekrar spektrumu alınır. Fluoresans şiddeti sabitleninceye kadar toplam 50 µL DNA ilavesi yapılır, fluoresans şiddetindeki azalış takip edilir (Şekil 5.18). Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

Cihaz ayarları:

Voltaj: 900V

Eksitasyon: 612 nm Slit aralığı: 10 nm

Emisyon: 686 nm Slit aralığı: 10 nm

Tüm ölçümler için 30 kez smooth yapılmıştır.

$$\text{Log}[(F_0-F)/F] = n\text{Log}[\text{DNA}] + \text{Log}K_b \quad (\text{Eşitlik 1})$$

F_0 = DNA ilave edilmeden önce alınan serbest Pc bileşiğinin en yüksek fluoresans şiddeti

F= DNA ilave edildikten sonra Pc-DNA kompleksinin fluoresans şiddeti

n=DNA bağlanma bölge sayısı

K_b = Pc-DNA bağlanma sabiti

[DNA]= artan DNA derişimi

Log[DNA]'ya karşı Log[(F_0-F)/F] grafiğinde kayım değeri K_b değerini verir.

5.7 DNA-Pc Etkileşiminin Stern-Volmer Grafikleri İle İncelenmesi

DNA'nın **3Q** ve **3Z** maddelerini tercih edip etmediğini anlamak için DNA boyası varlığında sentezlenen maddelerin ilave edilmesiyle DNA-boya kompleksinin 537 nm'deki maksimum emisyonundaki azalış takip edilir [74]. DNA boyası olarak SYBR GOLD (SYBR) boyası kullanılmıştır. SYBR ticari olarak 10000X derişimde kullanılmaktadır. Bu değer 1X derişimde olacak şekilde seyreltilmiştir.

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[PC] \quad (\text{Eşitlik 2})$$

F_0 = Pc ilave edilmeden önce alınan SYBR-DNA kompleksinin en yüksek fluoresans şiddeti

F = Pc ilave edildikten sonra SYBR-DNA kompleksinin intensitesi

$[DNA]$ = artan DNA derişimi

$[Pc]$ 'ye karşı F_0/F grafiğı çizilir. Grafiğın eğimi K_{sv} (Stern Volmer) sabitini verir.

5.7.1 3Q Bileşiminin DNA ile etkileşiminin Stern Volmer Grafikleri ile incelenmesi

0,025 mmolar 200µL 1X SYBR boyası ile 5 µmolar 1800µL DNA'nın olduğı kuvars küvete **3Q** maddesi $8,02 \times 10^{-5} M$ 'lık PBS (Şekil 5.19) ve PBS/DMF (10:1) (Şekil 5.20) içerisindeki çözeltisinden 10 µL ilave edilir. Toplam 50 µL **3Q** ilavesi olacak şekilde DNA-boya kompleksinin fluoresansındaki artış veya azalışı takip edilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

$[Pc]$ 'ye karşı F_0/F grafiğı çizilir. Grafiğın eğimi K_{sv} (Stern-Volmer) sabitini verir.

5.7.2 3Z Bileşiminin DNA ile etkileşiminin Stern-Volmer Grafikleri ile incelenmesi

0,025 mmolar 200µL 1X SYBR boyası ile 5 µmolar 1800µL DNA'nın olduğı kuvars küvete **3Z** maddesi $2,8 \times 10^{-4} M$ 'lık PBS/DMF (10:1) içerisindeki çözeltiden 10 µL ilave edilir. Toplam 50µL **3Z** ilavesi olacak şekilde DNA-boya kompleksinin fluoresansındaki artış veya azalışı takip edilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

$[Pc]$ 'ye karşı F_0/F grafiğı çizilir. Grafiğın eğimi K_{sv} (Stern-Volmer) sabitini verir.

5.8 Elde Edilen Pc' lerin Singlet Oksijen Üretimlerinin Belirlenmesi

Nötr bileşiklerin singlet oksijen üretimini tespit etmek için referans olarak 1,3-difenil isobenzofuran (DPBF) kullanılırken, kuaternize bileşiklerin singlet oksijen üretimlerini tespit etmek amacıyla antrasen-9,10-diil-bis-metilmalonat (ADMA) kullanılmıştır. DMSO çözeltisinde tespit edilir. DPBF'in 415 nm'deki ADMA 'nın ise 360-400 nm' deki karakteristik absorbans piklerindeki değişiklikler gözlenir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir [74].

5.8.1 3 Bileşiğinin DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi

Nötr SiPc olan **3** bileşiğinin singlet oksijen üretimini tespit etmek için, 3 mL'lik kuvars küvete **3** maddesinin $3,7 \times 10^{-4}$ M'lık DMF içerisindeki çözeltisinden 150 μ L, 10^{-5} M 150 μ L DPBF, 2500 μ L DMF konularak 20'şer saniye aralıklarla ışığa maruz bırakılır. Işık kaynağı olarak 300W halojen lamba kullanılır ve 670 nm'den küçük dalga boylarını geçirmeyen filtre kullanılır. DPBF bozunması belirli saniyelerde UV/Vis spektrumu alınarak tespit edilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.10).

5.8.2 3Q Bileşiğinin DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi

Kuaternize olan **3Q** bileşiğinin singlet oksijen üretimini tespit etmek için, 3 mL'lik kuvars küvete **3Q** maddesinin $7,6 \times 10^{-5}$ M'lık DMF içerisindeki çözeltisinden 150 μ L, 10^{-5} M 150 μ L DPBF, 2500 μ L DMF konularak 10'ar saniye aralıklarla ışığa maruz bırakılır. Işık kaynağı olarak 300W halojen lamba kullanılır ve 670 nm'den küçük dalgaboylarını geçirmeyen filtre kullanılır. DPBF bozunması her 20 saniyede bir UV/Vis spektrumu alınarak tespit edilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.11).

5.8.3 3Z Bileşiğinin DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi

Zwitter iyon olan **3Z** bileşiğinin singlet oksijen üretimini tespit etmek için, 3 mL'lik kuvars küvete **3Z** maddesinin $3,7 \times 10^{-4}$ M'lık DMF içerisindeki çözeltisinden 150 μ L, 10^{-5} M 150 μ L DPBF, 2500 μ L DMF konularak 20'şer saniye aralıklarla ışığa maruz bırakılır. Işık kaynağı olarak 300W halojen lamba kullanılır ve 650 nm'den küçük dalgaboylarını geçirmeyen filtre kullanılır. DPBF bozunması her 20 saniyede bir UV/Vis spektrumu alınarak tespit edilir. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şekil 5.12).

5.8.4 3Q Bileşiminin PBS/DMF (10:1) içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi

Kuaternize olan **3Q** bileşiminin singlet oksijen üretimini tespit etmek için, 3 mL'lik kuvars küvete **3Q** maddesinin $8,02 \times 10^{-5}$ M'lık PBS/DMF (10:1) içindeki çözeltisinden 150 μ L, 10^{-5} M 150 μ L ADMA, 2500 μ L PBS konularak 20'şer saniye aralıklarla ışığa maruz bırakılır. Işık kaynağı olarak 300W halojen lamba kullanılır ve 670 nm'den küçük dalgalı boylarını geçirmeyen filtre kullanılır. DPBF bozunması her 20 saniyede bir UV/Vis spektrumu alınarak tespit edilir (Şekil 5.13).

5.8.5. 3Z Bileşiminin PBS/DMF içindeki singlet oksijen üretimlerinin belirlenmesi

Zwitter iyon olan **3Z** bileşiminin singlet oksijen üretimini tespit etmek için, 3 mL'lik kuvars küvete **3Z** maddesinin $2,8 \times 10^{-5}$ M'lık PBS/DMF (10:1) içindeki çözeltisinden 150 μ L, 10^{-5} M 150 μ L ADMA, 2500 μ L DMF konularak 20'şer saniye aralıklarla ışığa maruz bırakılır. Işık kaynağı olarak 300W halojen lamba kullanılır ve 650 nm'den küçük dalgalı boylarını geçirmeyen filtre kullanılır. DPBF bozunması her 20 saniyede bir UV/Vis spektrumu alınarak tespit edilir (Şekil 5.14).

6. SONUÇLAR VE YORUMLAR

Ftalosiyanimler (Pc) teknolojik, tıbbi ve endüstriyel alanlarda çok geniş kullanım alanlarına sahip olduklarından dolayı son zamanlarda üzerinde çok fazla çalışılan maddelerdir. Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olan Pc'lere farklı fonksiyonellikler kazandırılabilir. Özellikle Tıpta ve moleküler biyolojide ilaç yapımında kullanılmakta ve kanser tedavi türlerinden birisi olan Fotodinamik Terapi'de (PDT) umut verici fotoalgılayıcılardır.

Bu tez çalışmasında agregasyonu engellemelerinden dolayı PDT için oldukça elverişli olan hem nötr hem de suda çözünür silisyum ftalosiyanimlerin (SiPc) DNA ile etkileşimleri incelenmiş ve DNA'ya bağlandıkları tespit edildikten sonra PDT'ye yönelik singlet oksijen üretilip üretilmedikleri araştırılmıştır. Sonuçlar; sentez, biyolojik özellikler ve fotokimyasal aktivite incelemeleri olacak şekilde üç kısım halinde değerlendirilmiştir.

6.1 Sentez

3 bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde 1072 cm^{-1} 'de Si-O piki aksel konumlara istenilen grubun bağlandığını göstermektedir. DMF içindeki UV-Vis spektrumunda Q bandı 670 nm 'de, B (Soret) bandı 351 nm 'de gözlenmiştir. **3** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda halkaya ait 9.67 -ve 9.65 ppm arası kaymalar H_β protonlarına, 8.48 - 8.46 ppm arası kaymalar H_α protonlarına aittir. Oksijene komşu olan H_a protonları da 1.10 - 1.08 ppm arasında gözlenmiştir. Buna ilave olarak tropin halkasındaki H_b ve H_c protonları da sırasıyla 2.03 - 2.01 ppm ile 1.89 - 1.94 ppm arasında görülmüştür. **3** bileşiğinin MALDI-TOF yönteminde matriks olarak dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılmıştır ve mol kütle $[\text{R}_1+2\text{R}_2]^+$ olarak $821,94\text{ m/z}$ de görülmüştür. $[\text{R}_1+\text{R}_2]^+$ değeri $681,5$ olarak bulunmuştur. $681,75\text{ m/z}$ değeri ile örtüşmektedir. $[\text{R}_2+\text{R}_1+\text{O}+\text{R}_1]^+$ gibi polimerik yapının da hesaplanan değeri $1237,1$ bulunmaktadır. $\text{m/z } 1237,814$ 'de görülen değer buna karşılık gelmektedir.

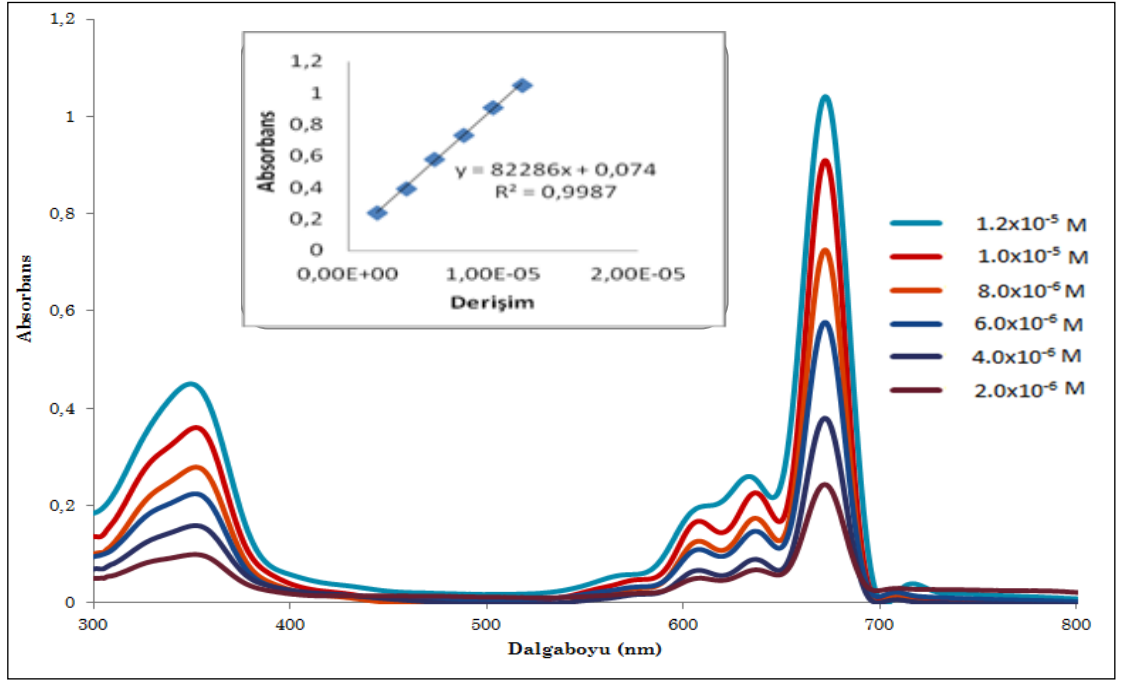
3Q bileşiği sentezlenen **3** bileşiğinin kuaternize edilmiş halidir. Bileşiğin IR spektrumunda elde edilen piklerde 1194 cm^{-1} 'de S=O titreşimleri, 1077 cm^{-1} 'de Si-

O gerilme titreşimleri ve 736 cm^{-1} 'de S-O titreşimleri görülmektedir. İstenilen grubun eksenel konumlara bağlandığını göstermektedir. UV-Vis spektrumunda Q bandı 691 nm 'de, B bandı 355 nm 'de gözlenmiştir. **3Q** bileşiğinin H-NMR spektrumunda $9.80\text{--}9.71\text{ ppm}$ arasında H_a ; $8.52\text{--}8.45$ arası H_β ; 2.51 ppm 'de N-CH₃, $2.41\text{--}2.37\text{ ppm}$ arası H_b ; $2.24\text{--}2.21\text{ ppm}$ arasında H_c ; $1.81\text{--}1.78$ arasında H_a ; diyamanyetik anizotropiden dolayı $-1.71\text{--}(-1.82)\text{ ppm}$ 'de O-CH protonları gözlenmiştir. 2.5 ppm DMSO içerisindeki döterolanmamış protonlara, 3.3 civarındaki geniş pikler de DMSO içerisindeki suya ait protonlardır. **3Q** bileşiğinin MALDI-TOF yönteminde matriks olarak dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılmıştır ve mol kütle $[R_3 + \text{DHB}]^+$ ($947+165$) olarak 1112 m/z de görülmüştür.

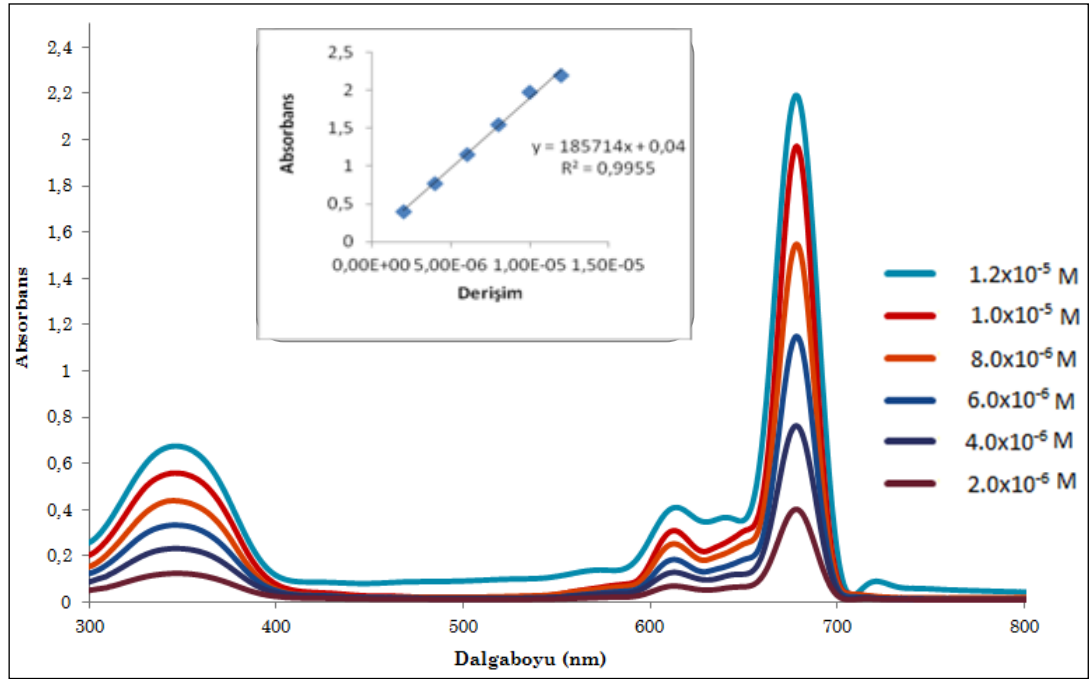
3Z bileşiği sentezlenen **3** bileşiğinin zwitter iyonik halidir. **3Z** bileşiğinin IR spektrumunda, 1329 cm^{-1} 'de CH₃-N, 1286 cm^{-1} C-O ve 1163 cm^{-1} 'de S=O, 1027 cm^{-1} 'de Si-O gerilme titreşimleri ve 753 cm^{-1} 'de S-O gerilme titreşimleri görülmektedir. Bu pikler istenilen grupların eksenel konumlarda bağlandığını göstermektedir. **3Z** bileşiğinin H-NMR spektrumunda 9.62 ppm H_a ; 8.22 ppm H_β ; $3.38\text{--}3.41\text{ ppm}$ arasında N-CH₂-CH₂-CH₂-SO₃; 3.15 ppm 'de N-CH₃; $2.94\text{--}2.97\text{ ppm}$ arasında CH₂-SO₃; $2.65\text{--}2.67\text{ ppm}$ arasında N-CH₂-CH₂-CH₂-SO₃; $2.47\text{--}2.49\text{ ppm}$ arasında H_b ; $2.40\text{--}2.43\text{ ppm}$ arasında H_c ; $1.66\text{--}1.71\text{ ppm}$ arasında H_a ; $1.05\text{--}1.09\text{ ppm}$ arasında O-CH protonları gözlenmiştir. **3Z** bileşiğinin MALDI-TOF yönteminde matriks olarak dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılmıştır ve $[R_4 + 2R_5 + 2Na]^+$ için hesaplanan m/z değeri 1111 ; bulunan 1112 değeri ile örtüşmektedir. $[R_4 + 2R_5 + 2OH]^+$ için hesaplanan m/z değeri 1099 olup spektrumda $1098,168\text{ m/z}$ değeri ile örtüşmektedir. $[R_4 + OH]^+$ için hesaplanan $557,62$ olarak bulunmuş ve spektrumda $556,586\text{ m/z}$ değeri ile örtüşmüştür. $[R_4 + 2OH]^+$ için hesaplanan m/z değeri $574,62$; bulunan $573,584$ tür.

6.2 Sentezlenen Maddelerin Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

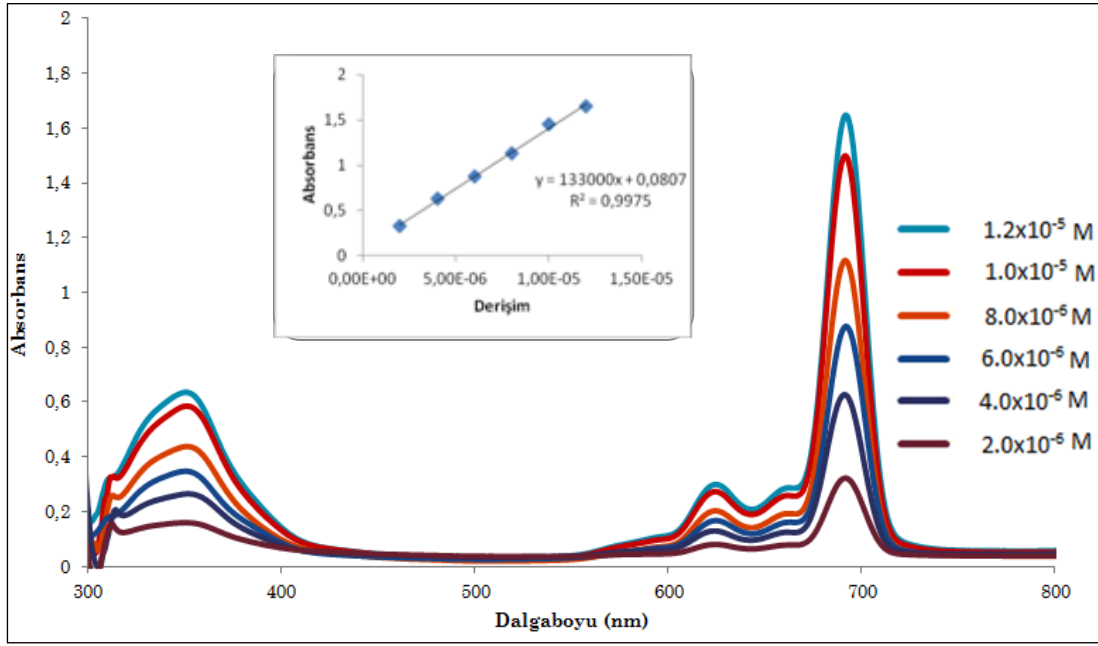
Sentez aşamasından sonra maddelerin değişik konsantrasyonlarda UV-Vis ve floresans spektrumları alınarak spektrumlardaki değişimler tespit edilmiştir. UV-Vis spektrumları ile elde edilen grafikler maddelerin neredeyse hiç agregasyona uğramadıklarını, Lambert-Beer yasasına göre çizilen grafiklerdeki doğrunun eğimi ise maddelerin bozunmaya uğramadıklarını göstermektedir (Şekil 5.1).



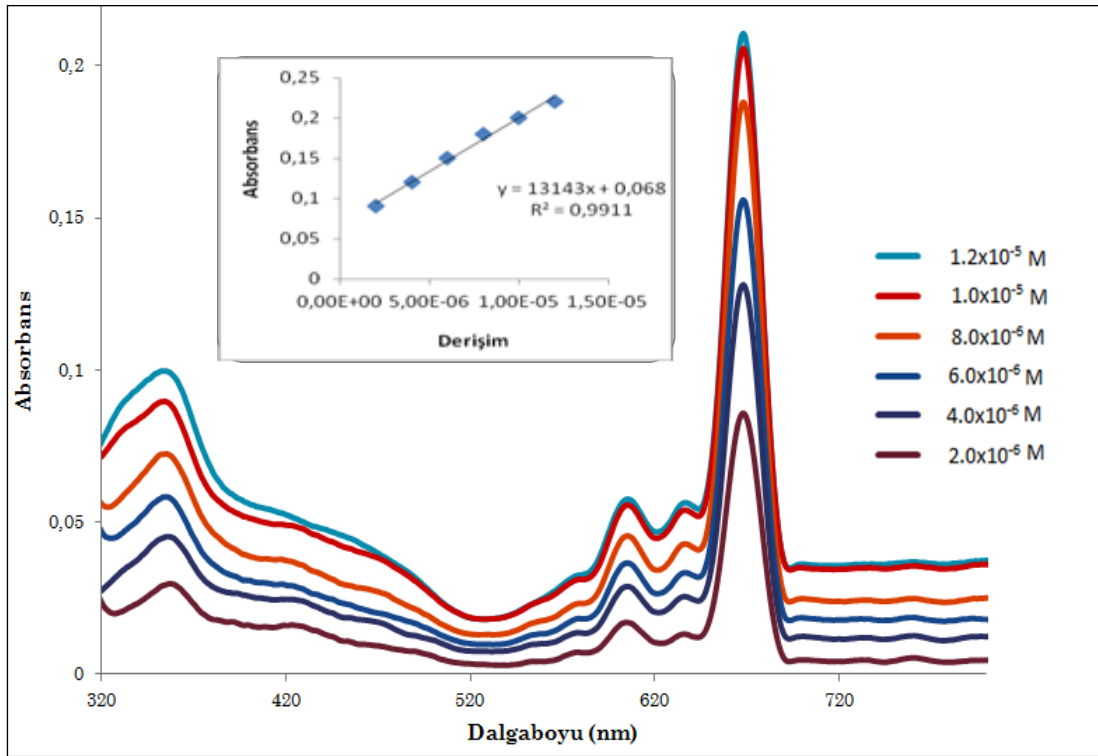
Şekil 6.1: 3 bileşiğinin DMF içindeki UV-Vis spektrumu.



Şekil 6.2: 3Q bileşiğinin DMF içindeki UV-Vis spektrumu.

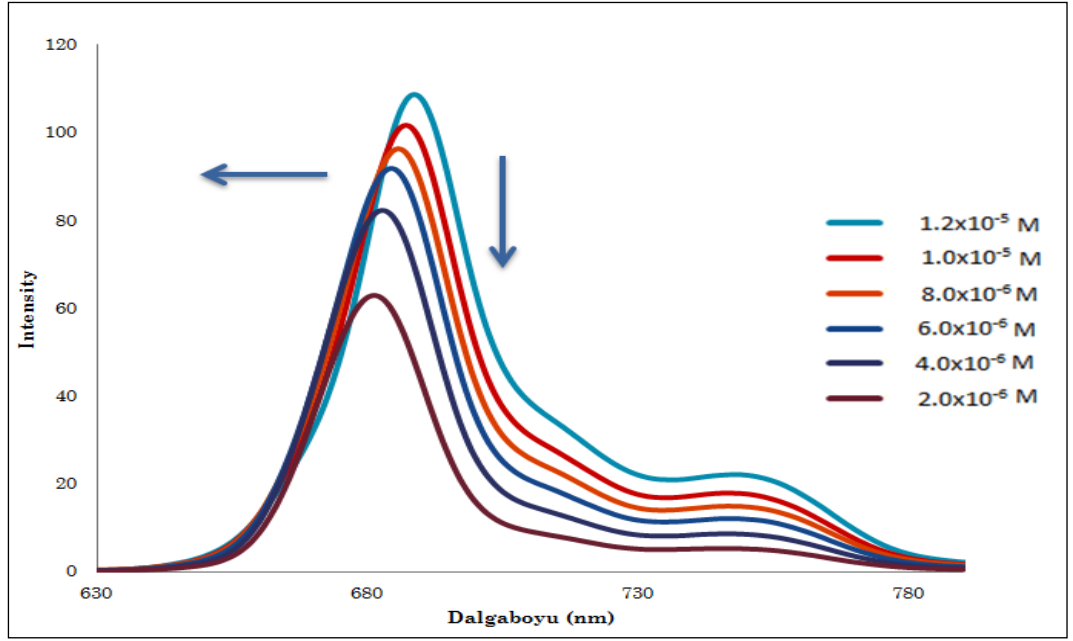


Şekil 6.3: 3Q bileşiğinin PBS içindeki UV-Vis spektrumu.

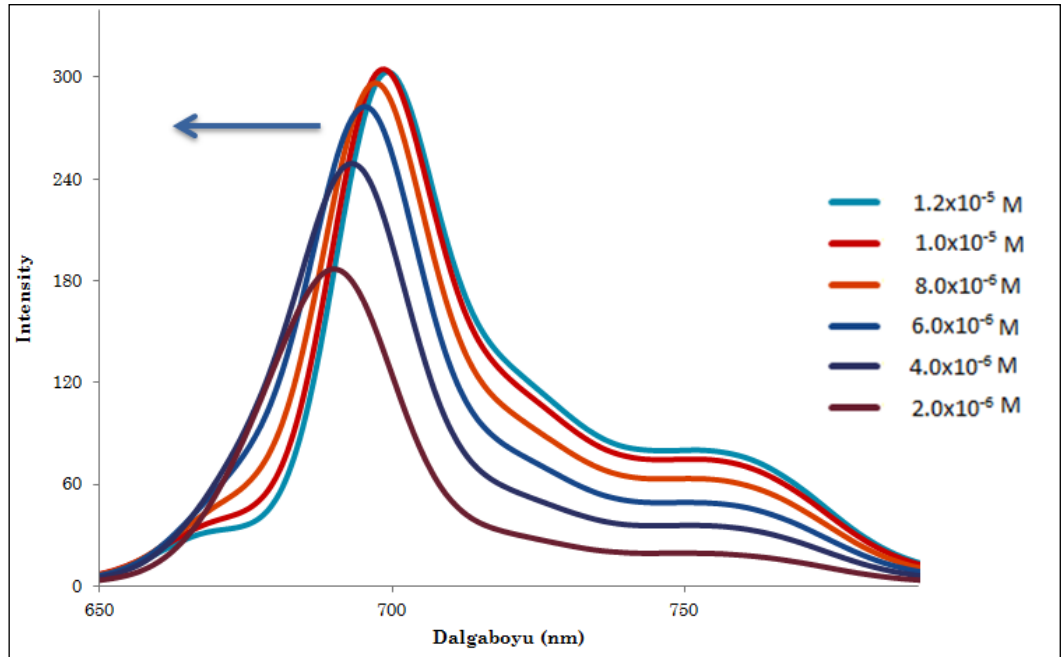


Şekil 6.4: 3Z bileşiğinin DMF içindeki UV-Vis spektrumu.

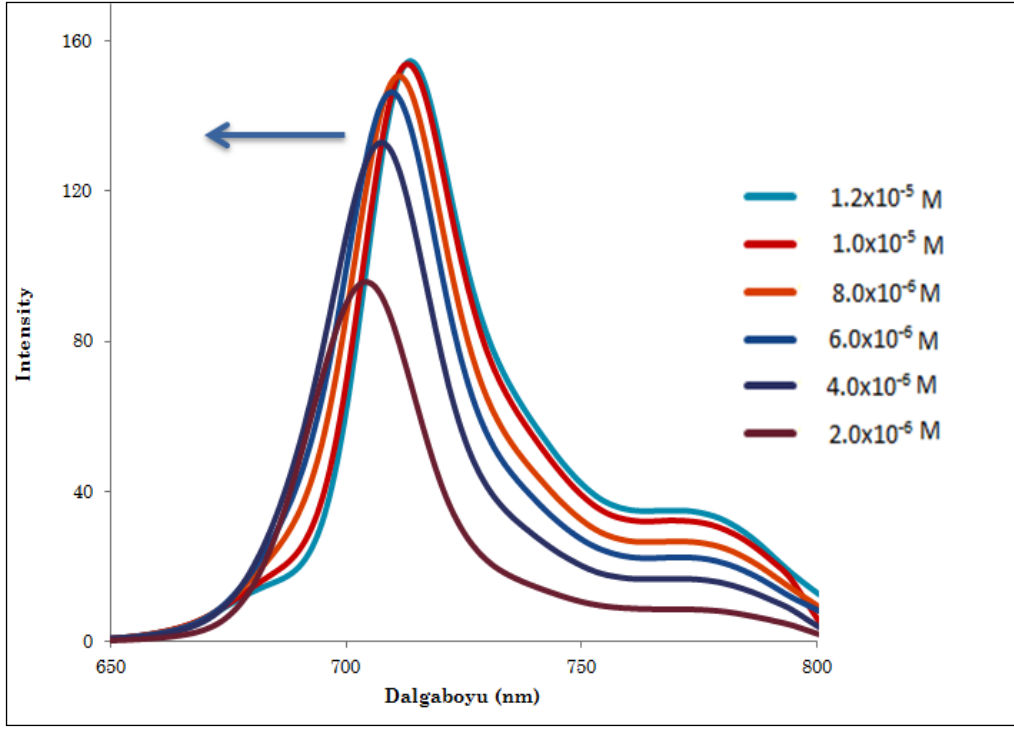
Fluoresans spektrumları incelendiğinde, sentezlenen maddelerin azalan konsantrasyonlarında floresans şiddetlerinin azaldığı ve maviye doğru kaydığı gözlenmiştir. Bu durum sentezlenen maddelerin DNA ile etkileşime girdiğini göstermektedir.



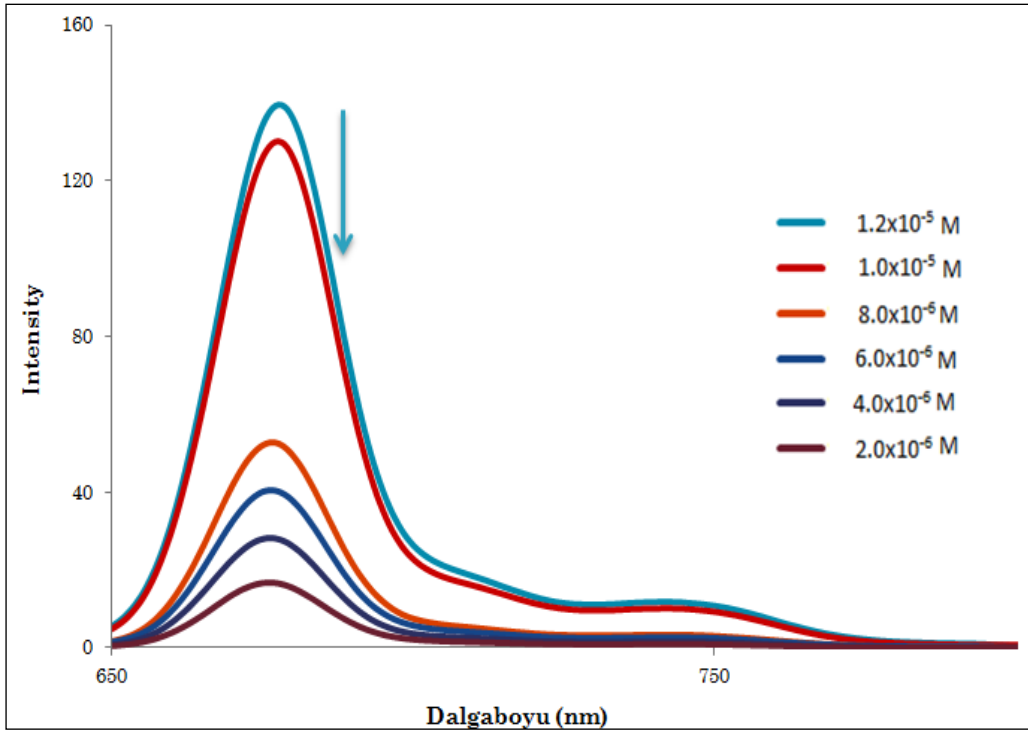
Şekil 6.5: 3 bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumu.



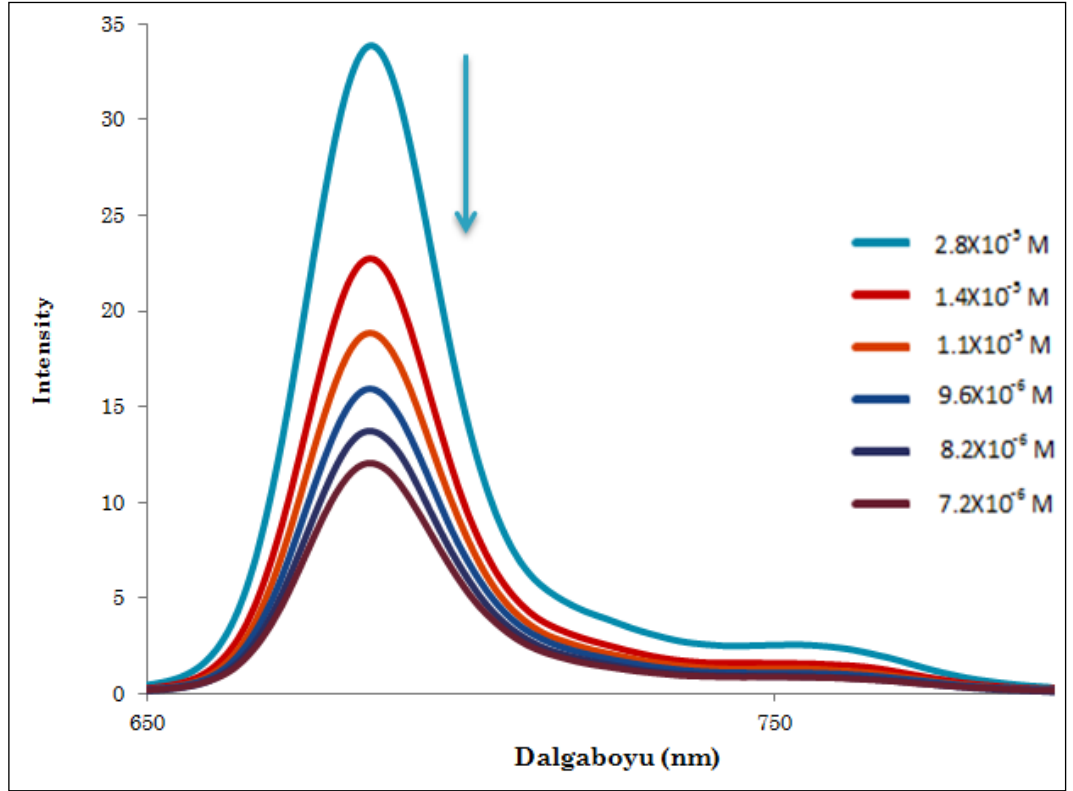
Şekil 6.6: 3Q bileşiğinin DMF içindeki floresans spektrumu.



Şekil 6.7: 3Q bileşiğinin PBS içindeki fluoresans spektrumu.



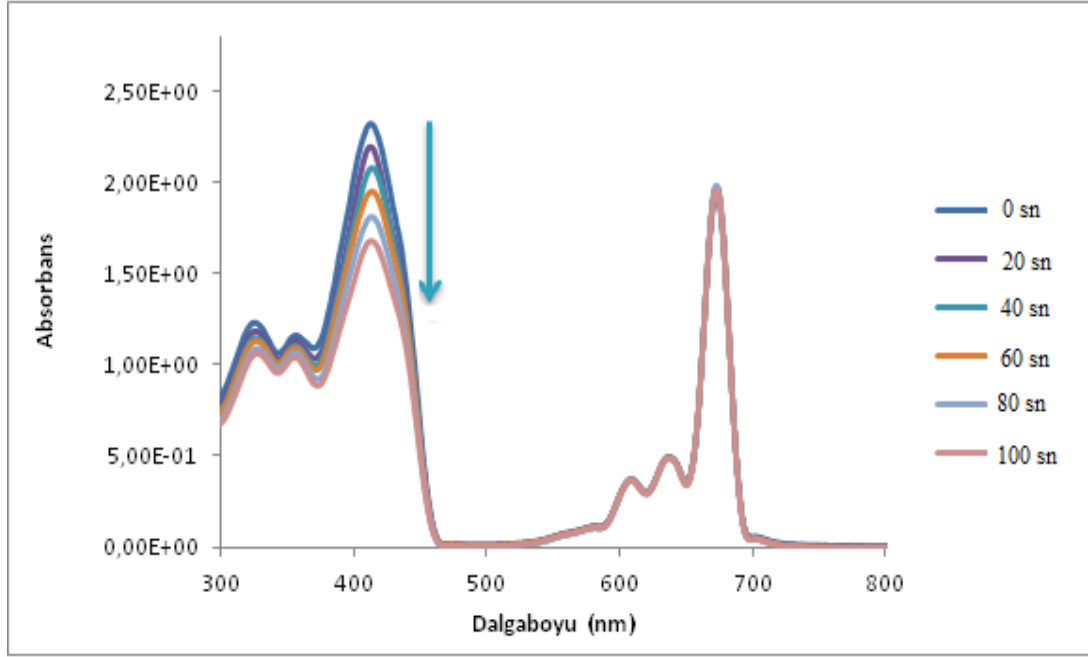
Şekil 6.8: 3Z bileşiğinin DMF içindeki fluoresans spektrumu.



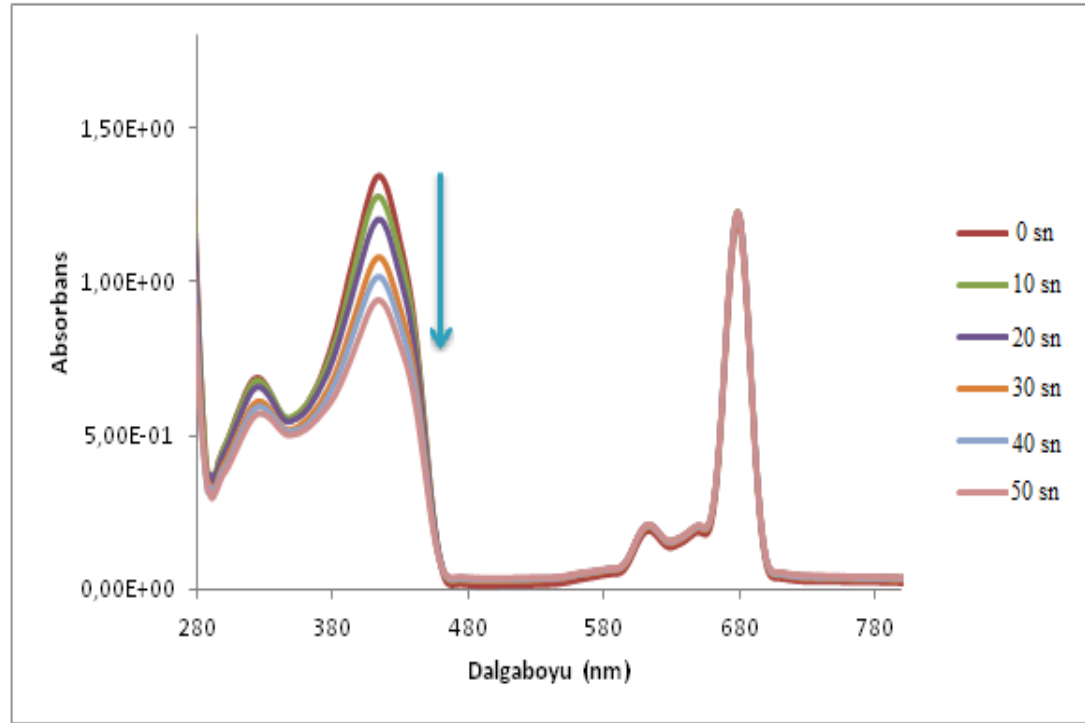
Şekil 6.9: 3Z bileşiğinin PBS/DMF içindeki floresans spektrumu.

Diğer aşamada maddelerin singlet oksijen üretilip üretilmediği tespit edilmiştir. Bu amaçla nötr, katyonik ve zwitter iyonik maddelerin DMF içindeki çözeltileri için referans olarak DPBF; katyonik ve zwitter iyonik maddelerin PBS içindeki çözeltileri için ADMA ile hazırlanan 3 mL'lik kuvars küvetteki numuneler 600-700 nm arası diyet laser veya 300 W'lık halojen lambanın çıkışındaki fiber optik kablunun ucuna monte edilen bir filtre ile farklı sürelerde uyarılmışlardır. Böylelikle çalışmada hem singlet oksijen üretimi, hem de maddelerin ışıqla bozunması takip edilmiştir.

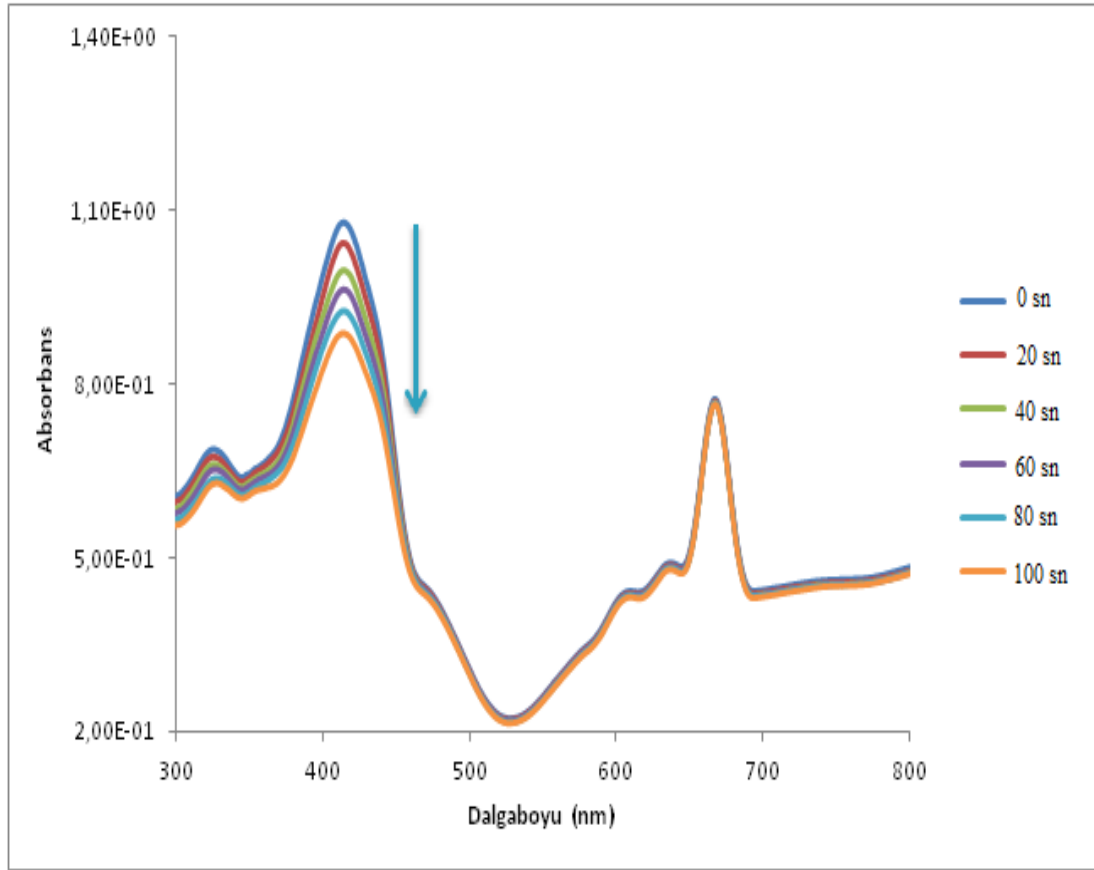
Singlet oksijenin oluştuğunu gösteren en iyi kanıt DMF'te hazırlanan nötr, katyonik ve zwitter iyonik maddelerde referans olarak kullanılan DPBF'in ışıma süresi arttıkça bozunması ve dolayısıyla 415 nm'deki karakteristik absorptans şiddetinin azalmasıdır.



Şekil 6.10: 3 bileşiğinin singlet oksijen üretmesiyle birlikte DPBF'in bozunması sonucu absorbanstaki azalmayı gösteren UV/Vis spektrumu.



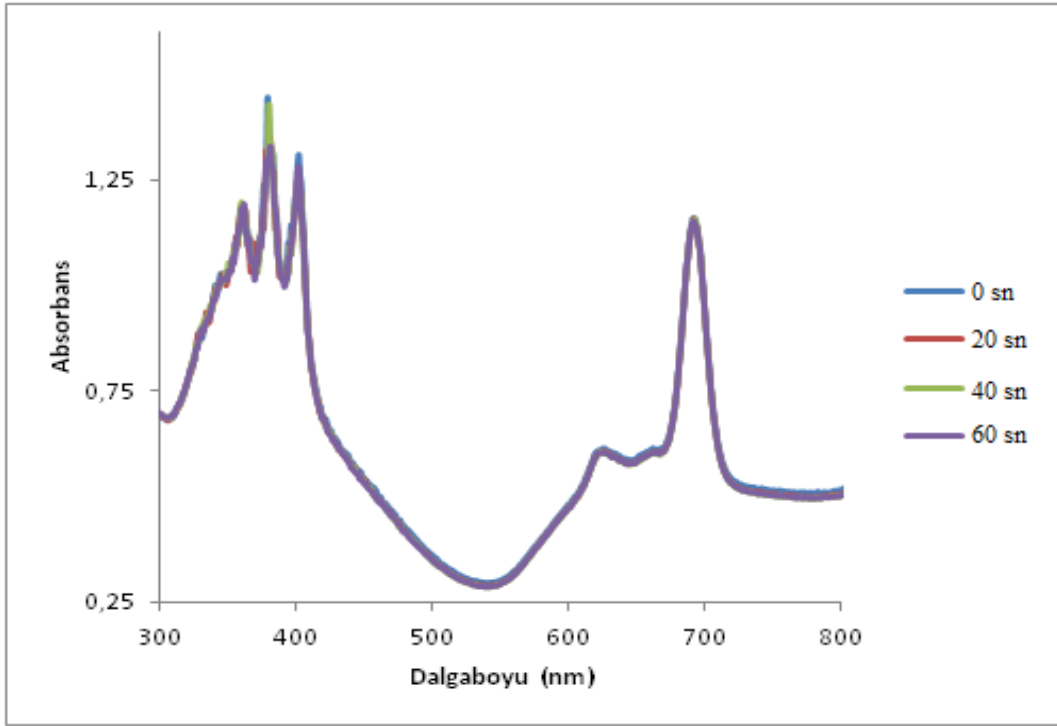
Şekil 6.11: 3Q bileşiğinin singlet oksijen üretmesiyle birlikte DPBF'in bozunması sonucu absorbanstaki azalmayı gösteren UV/Vis spektrumu.



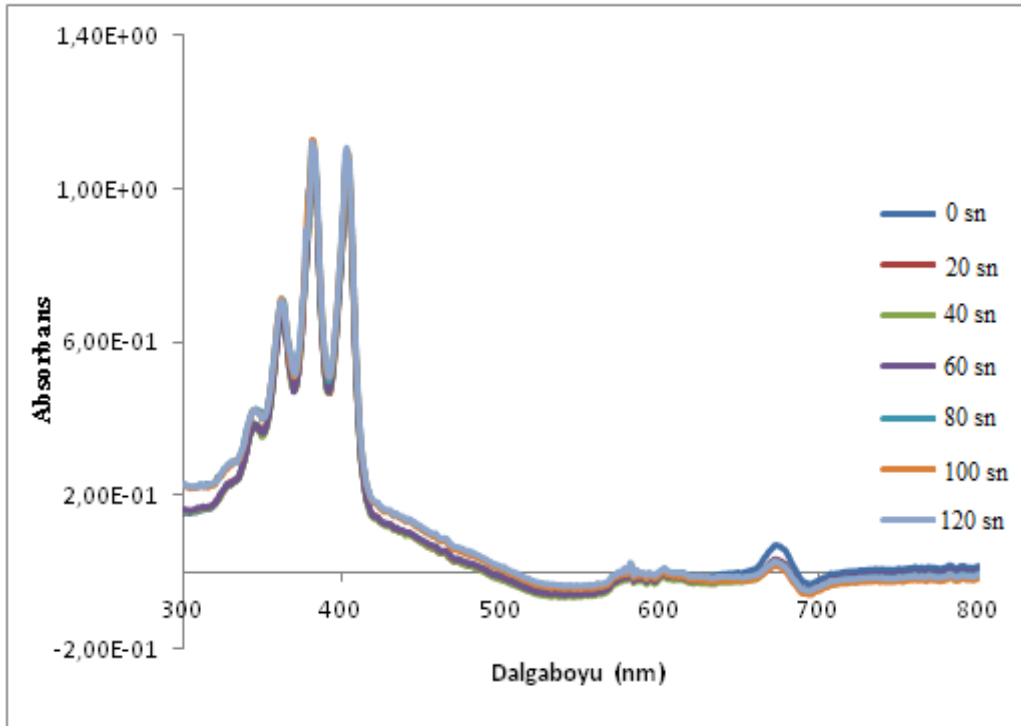
Şekil 6.12: 3Z bileşiğinin singlet oksijen üretmesiyle birlikte DPBF'in bozunması sonucu absorbanstaki azalmayı gösteren UV/Vis spektrumu.

Katyonik ve zwitter iyonik maddelerin singlet oksijen ölçümlerinde PBS'de hazırlanan ve referans olarak ADMA'nın kullanıldığı karakteristik 360, 380 ve 400 nm'lerdeki absorbans azalmaları gözlenememiştir. Farklı sürelerde uyarılan maddeler için ADMA'nın absorbans şiddetleri değişmemiştir.

3Q ve **3Z** bileşiklerinin suda hidroliz olarak tropin gruplarının kopması ile SiPc(OH)₂ yapısı meydana gelmiş ve yapıda halka parçalanmamıştır. Bu durumda ışınlama deneylerinde Q bandına ait absorbanlarda düşüş gözlenmemiştir.



Şekil 6.13: 3Q bileşiğinin ışıqla uyarılması sonucu UV-Vis spektrumu.

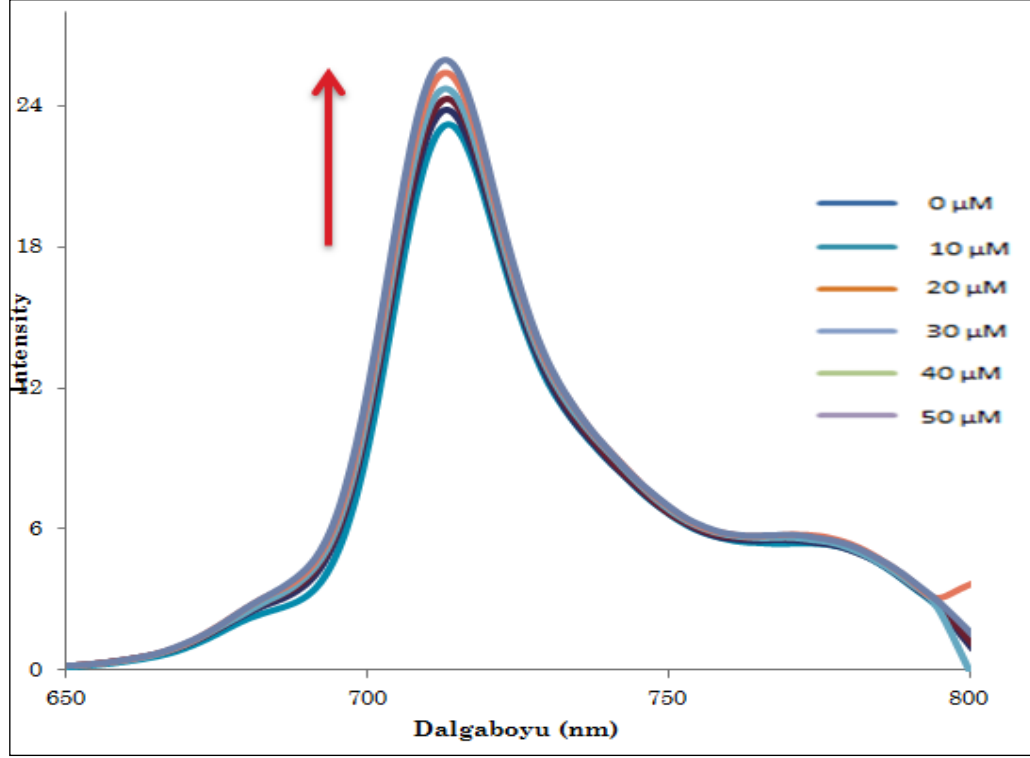


Şekil 6.14: 3Z bileşiğinin ışıqla uyarılması sonucu UV-Vis spektrumu.

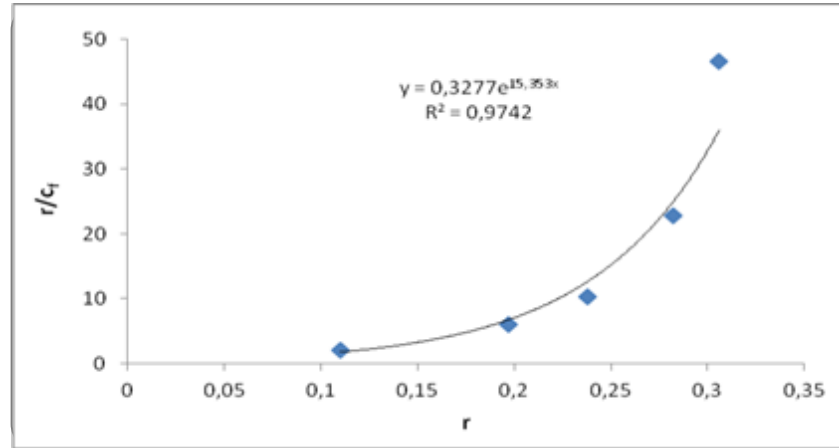
3Q ve 3Z bileşiklerinin suda hidroliz olarak $\text{SiPc}(\text{OH})_2$ şekline dönüştüğünden dolayı takip edilemeyecek ölçüde az singlet oksijen ürettikleri veya hiç üretmedikleri düşünülmüştür.

6.3 Sentezlenen Maddelerin Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

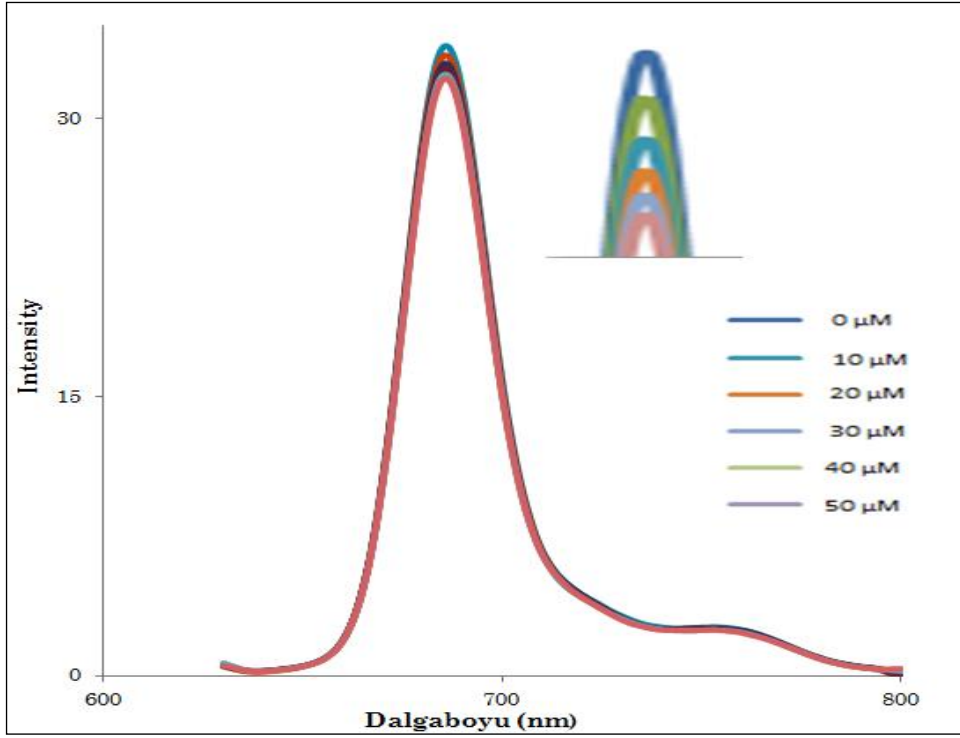
Katyonik ve zwitter iyonik bileşiklerin DNA ile etkileşimi incelendiğinde ikisinin de DNA'ya tutunduğu görülmüştür.



Şekil 6.15: 3Q bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrumu.

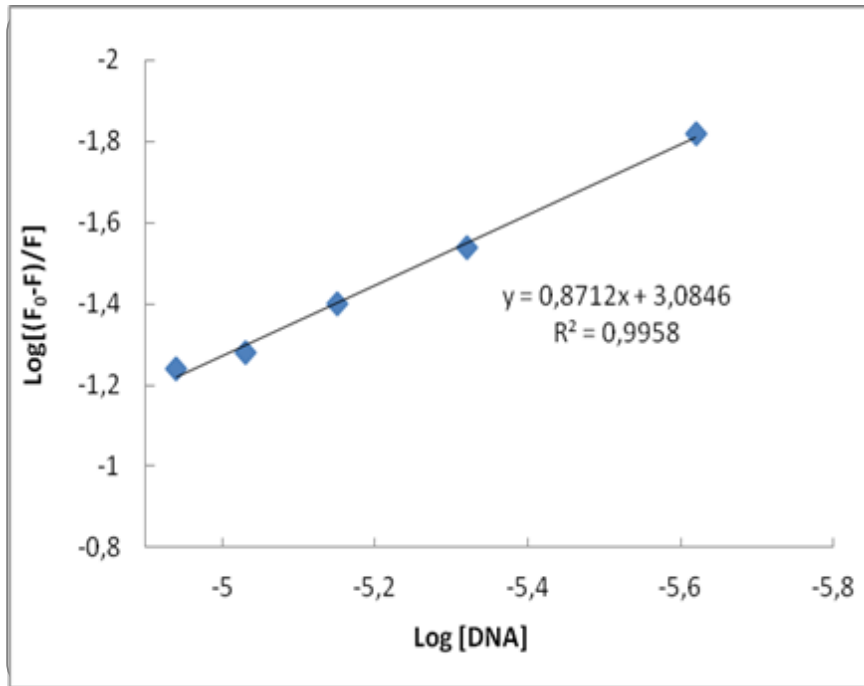


Şekil 6.16: 3Q bileşiğinin Q bandının artan DNA ilaveleri sonucu floresans şiddetindeki artması.



Şekil 6.17: 3Z bileşiğinin DNA ile etkileşiminin floresans spektrumu.

Floresans spektrumlarının kullanılmasıyla elde edilen K_b değeri (Eşitlik 1) 3Z bileşiği için 1.22×10^3 şeklindedir.

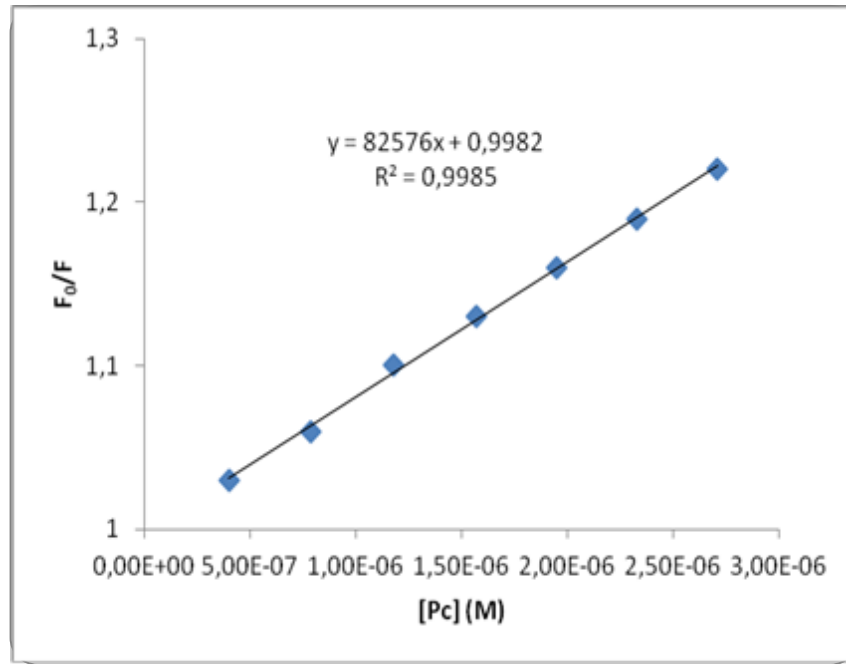


Şekil 6.18: 3Z bileşiğinin Q bandının artan DNA ilaveleri sonucu floresans şiddetindeki azalması.

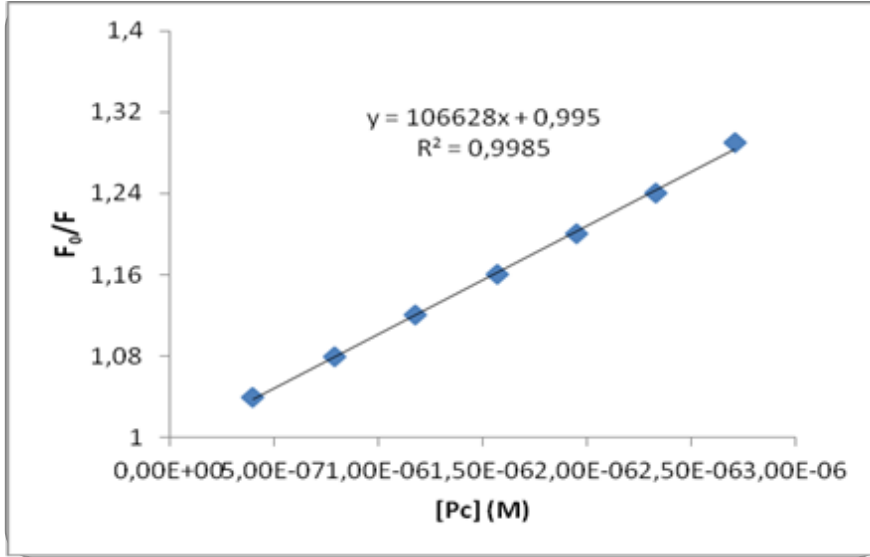
DNA - Pc etkileşimi arttıkça K_b değeri de artmaktadır.

Katyonik ve zwitter iyonik olan bileşiklerin DNA'ya bağlanıp bağlanmadığını tespit etmenin bir diğer yolu da sentezlenen **3Q** ve **3Z** bileşiklerinin DNA ile kompleks oluşturma eğilimlerinin bir DNA boyası ile kıyaslanmasıdır. SYBR-GOLD boyası DNA'ya bağlandığı zaman floresans şiddetinde artış gözlenmektedir ve 495 nm'de uyarılıp 537 nm'de emisyon yapmaktadır. Bu amaçla, sabit miktarda SYBR ve DNA içeren sulu çözeltilere artan miktarlarda Pc ilave edilip SYBR boyasının floresans şiddetindeki azalma incelenmiştir. Stern-Volmer grafiklerindeki eğim maddelerin K_{sv} değerini vermektedir.

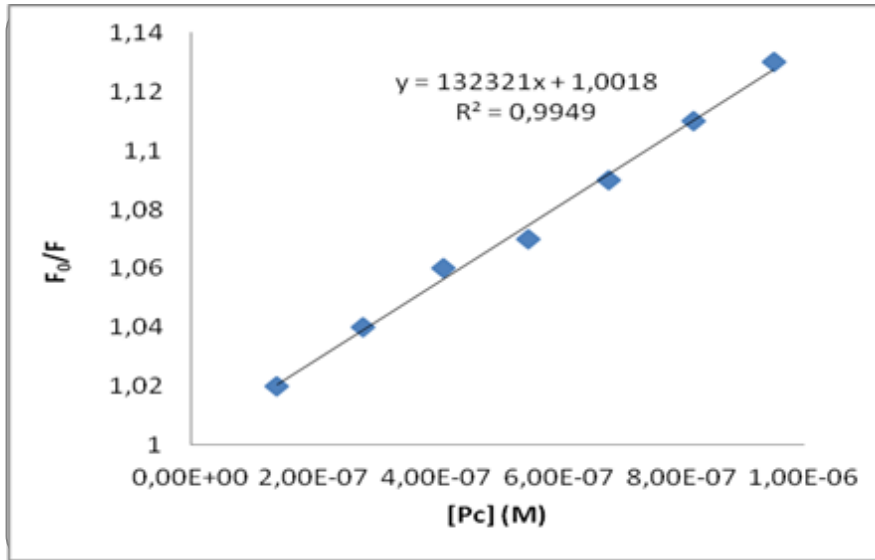
Elde edilen sonuçların birbirleri ile karşılaştırılmasının yapılabilmesi amacıyla **3Z** bileşiğinin PBS/DMF (10:1) içindeki çözeltisi kullanıldığından **3Q** bileşiği için de hem sadece PBS hem de DMF/PBS (10:1) içindeki çözeltisi kullanılarak ölçümler alınmıştır. K_{sv} değerleri (Eşitlik 2) **3Q** (DMF), **3Q** (PBS/DMF) ve **3Z** (PBS/DMF) bileşikleri için sırasıyla 82576, 106628 ve 132321 şeklindedir.



Şekil 6.19: **3Q** bileşiğinin Stern-Volmer Grafiği (DMF içindeki çözeltisi).



Şekil 6.20: 3Q bileşiğinin Stern-Volmer Grafiği (PBS/DMF içindeki çözeltisi).



Şekil 6.21: 3Z bileşiğinin Stern-Volmer Grafiği (PBS/DMF içindeki çözeltisi).

3Z bileşiğinin PBS'deki çözünürlüğü az olduğu için PBS-DMF içerisinde etkileşimine bakılmıştır. K_b değeri bileşiğin elektrostatik olarak tutunduğunu düşündürmektedir. Zwitter iyonik yapının DNA'nın daha çok su ile etkileşime girmesine yol açacak şekilde bükülmesine (farklı noktalardaki guanidinlere tutunma ve DNA sarmalının açılmasına) sebep olduğu için fluoresansta azalma görülmüştür.

3Q hem PBS hem de PBS-DMF içerisinde DNA ile etkileşiminin de elektrostatik etki olduğu düşünülmektedir. Katyonik grubun DNA sarmalının içine girerek fosfat gruplarına bağlanması ile suyun DNA'ya yaklaşmasını ve dolayısıyla fluoresansı sönümlendirmesi engellenmiş olmaktadır.

3,3Q ve **3Z** DMF içinde singlet oksijen oluşturmıştır. Fakat suda ADMA ile yapılan ölçümlerde ADMA absorbansında düşüş gözlenmemiştir. **3Q** ve **3Z** bileşiklerinin suda hidroliz olarak tropin gruplarının kopması ile SiPc(OH)₂ yapısı oluşmuştur. Bu yapıda halka parçalanmamıştır. Dolayısı ile ışınlama deneylerinde Q bandına ait absorbanslarda düşüş gözlenmemiştir; fakat singlet oksijen oluşumu takip edilemeyecek kadar az olmuştur veya hiç singlet oksijen oluşmamıştır. Ancak **3Q** ve **3Z** bileşiklerinin Tip I mekanizması üzerinden radikal üretilip üretilmedikleri bilinmemektedir. Fakat bu çalışmalar tez kapsamı dışındadır.

Sonuç olarak her iki bileşik de DNA'ya bağlanmıştır. Bir maddenin DNA'ya bağlanması, başlı başına tümör hücresinin imha edilmesi için kullanılma sebebidir. Çünkü *cis*-platin komplekslerinde olduğu gibi [33] platin kompleksi guanidinlere tutunarak DNA replikasyonunu engeller. Tümör tedavilerinde amaç tümörlü hücre DNA'sının replikasyonunu durdurmaktır. Bu çalışmada elde edilen floresans spektrumları, **3Q** ve **3Z**'nin DNA ya bağlandığını dolayısıyla onların kanser tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, tezin amaçlanan hedefe ulaştığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Hadjichristidis, N., Pitsikalis, M., Pispas, S., Iatrou, H.,** 2001. ‘Polymers with complex architecture by living anionic polymerization’, *Chemical Reviews.*, **101**, 3747-3792,
- [2] **Gouterman, M.,** 1978, in ‘Porphyrins’, Vol.3, Part A, Academic Press, New York.
- [3] **Bonnett R., Martinez G.,** 2001. ‘Photobleaching of sensitisers used in photodynamic therapy’, *Tetrahedron*, **57**, 9513-9547.
- [4] **Gorman A., Killoran J., O’Shea C., Kenna T., Gallagher W.M., O’Shea D.F.,** 2004. ‘In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy’, *J.Am. Chem.Soc.*, **126**, 10619-10631.
- [5] **Chiu, S. M., Kashif, A., Oleinick, N. L., Usuda, J.,** 2003. ‘Association between the photodynamic loss of Bcl-2 and the sensitivity to apoptosis caused by phthalocyanine photodynamic therapy’, *Photochem. Photobiol.*, **78**, 1-8.
- [6] **Andrews, D. W., Chiu, S. M., Fiebig, A., Oleinick, N. L., Xue, L. Y.,** 2003, ‘Photodamage to multiple Bcl-xL isoforms by photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4’, *Oncogene*, **22**, 9197-9204.
- [7] **Braun, A., Tcherniac, J.,** 1907. ‘Über die producte der einwirkung von acetanhydrid auf phthalamid’, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **40**, 2709-2714.
- [8] **Leznoff, C.C.,** 1989, “Syntheses of Metal-Free Substituted Phthalocyanines”, in ‘Phthalocyanines Properties and Application’, 5-50.
- [9] **Byrne, G.T.; Linstead, R.P.; Lowe, A.R.,** 1934. ‘Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from o-cyanobenzamide and phthalimide’, *J. Chem. Soc.*, ,1017-1022.
- [10] **Linstead, R.P.; Lowe, A.R.,** 1934. ‘Phthalocyanines. Part III. Preliminary experiments on the preparation of phthalocyanines from phthalonitrile’, *J. Chem. Soc.*, 1022.
- [11] **Dent, C.E.; Linstead, R.P.; Lowe, A.R.,** 1934. ‘Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines’, *J. Chem. Soc.*, 1033-1039.
- [12] **Elvidge, J.A.; Linstead, R.P.,** 1955. ‘Conjugated macrocycles. Part XXVII. The formation of tetrazaporphins from imidines. Tribenzotetrazaporphin’, *J. Chem. Soc.*, 3536-3544.
- [13] **Dent, C.E.; Linstead, R.P.,** 1934, ‘Phthalocyanines. Part IV. Copper phthalocyanines’, *J. Chem. Soc.*, 1027-1031.
- [14] **Robertson, J.M.,** 1935.’ An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds’. *J. Chem. Soc.*, 615-621.

- [15] **Robertson, J.M.**, 1936. 'An X-ray study of the phthalocyanines. Part II. Quantitative structure determination of the metal-free compound', *J. Chem. Soc.*, 1195-1209.
- [16] **Robertson, J.M.; Woodward, I.**, 1937. 'An X-ray study of the phthalocyanines. Part III. Quantitative structure determination of nickel phthalocyanine', *J. Chem. Soc.*, 219-230.
- [17] **Leznoff, C. C. ve Lever, A. B. P.**, 1996. In *Phthalocyanines Properties and Applications*, 4, VCH, New York.
- [18] **Başer, İ., İnanıcı Y.**, 1989. "Boyarmadde Kimyası", Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi, İstanbul, 175-177.
- [19] **Allen, C. M., Sharman, W. M., van Lier, J. E.**, 2001. Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 5, 161-169.
- [20] **Hofman, J. W., Zeeland, F. V., Turker, S., Talsma, H., Lambrechts, S. A. G, Sakharov, D. V., Hennink, W. E., Nostrum, C. F.**, 2007. 'Peripheral and Axial Substitution of Phthalocyanines with Solketal Groups: Synthesis and In Vitro Evaluation for Photodynamic Therapy', *J. Med. Chem.*, **50**, 1485-1494.
- [21] **Ben-Hur E., Rosenthal I.**, 1989. In *Phthalocyanines: Properties and Applications*, Vol. 1, Leznoff CC, Lever ABP. (Eds.) Wiley-VCH: New York, Chapter 6.
- [22] **Berlin, J., Burda, C., Kashif, A., Kenney, M. E., Lam, M., Morris, R. L., Nieminen, A. L., Oleinick, N. L., Samia, A. C. S.**, 2003. 'Fluorescence resonance energy transfer reveals a binding site of a photosensitizer for photodynamic therapy', *Cancer Res.*, **63**, 5194-5197.
- [23] **Antunez, A. R., Clay, M. E., Kenney, M. E., Oleinick, N. L., Rihter, B. D.**, 1993. 'New phthalocyanine photosensitizers for photodynamic therapy', *Photochem. Photobiol.*, **57**, 242-247.
- [24] **Agarwal, R., Eichler, G., Kenney, M. E., Mukhtar, H., Rihter, B. D., Zaidi, S. I. A.**, 1993. 'Photodynamic Effects of New Silicon Phthalocyanines: In Vitro Studies Utilizing Rat Hepatic Microsomes and Human Erythrocyte Ghosts as Model Membrane Sources', *Photochem. Photobiol.*, **58**, 204-210.
- [25] **Azizuddin, K., Kenney, M. E., Li, Y. S., McEnery, M. W., Morris, R. L. Oleinick, N. L., Varnes, M. E.**, 2002. 'The peripheral benzodiazepine receptor in photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4', *Photochem. Photobiol.*, **75**, 652-661.
- [26] **Chiu, S. M., Kashif, A., Oleinick, N. L., Usuda, J.**, 2003. 'Association between the photodynamic loss of Bcl-2 and the sensitivity to apoptosis caused by phthalocyanine photodynamic therapy', *Photochem. Photobiol.*, **78**, 1-8.
- [27] **Andrews, D. W., Chiu, S. M., Fiebig, A., Oleinick, N. L., Xue, L. Y.**, 2003. 'Photodamage to multiple Bcl-xL isoforms by photodynamic therapy

with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4', *Oncogene*, **22**, 9197-9204.

- [28] **Oleinick, N. L., Xue, L. Y., Chui, S. M.**, 2005. 'Differential responses of Mcl-1 in photosensitized epithelial vs lymphoid-derived human cancer cells', *Oncogene*, **24**, 6987-6992.
- [29] **Azizuddin, K., Chiu, S. M., Oleinick, N. L., Xue, L. Y.**, 2005. 'Photodynamic therapy-induced death of HCT 116 cells: Apoptosis with or without Bax expression', *Apoptosis*, **10**, 1357-1368.
- [30] **Azizuddin, K., Chiu, S. M., Joseph, S., Oleinick, N. L., Xue, L. Y.**, 2007. 'The death of human cancer cells following photodynamic therapy: Apoptosis competence is necessary for Bcl-2 protection but not for induction of autophagy', *Photochem. Photobiol.*, **83**, 1016-1023.
- [31] **Baron, E. D., Berlin, J. C., Colussi, V., Cooper, K. D., Hsia, A., Kenney, M. E., McCormick, T., Miller, J. D., Oleinick, N. L., Scull, H.**, 2007. 'Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4: the case experience with preclinical mechanistic and early clinical-translational studies', *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **224**, 290-299.
- [32] **Kenney, M. E., Oleinick, N. L., Rihter, B. D.**, 1992. 'Phthalocyanine photosensitizers for photodynamic therapy and methods for their synthesis and use', *U. S. Patent*, WO9201753.
- [33] **Maree, MD, Kuznetsova, N., Nyokong, T.**, 2001. 'Silicon octaphenoxyphthalocyanines: photostability and singlet oxygen quantum yields', *J. Photochem. Photobiol.*, **140**, 117-125.
- [34] **Mao, J., Zhang, Y., Zhu, J., Zhang, C., Guo, Z.**, 2008. 'Molecular combo of photodynamic therapeutic agent silicon(IV) phthalocyanine and anticancer drug cisplatin', *Chemical Communications*, 908-910.
- [35] **Bonnett R.**, 2000. In 'Chemical Aspects of Photodynamic Therapy', Gordon and Breach Science Publishers, London.
- [36] **Tope, WD, Shaffer, JJ.**, 2003. 'Photodynamic Therapy' in 'Dermatology', Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. Baski. Philadelphia: Elsevier, 2127-2141.
- [37] **Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R.**, 2008. 'Photochemotherapy and Photodynamic Therapy', in 'Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine', Ed. Wolf K, Goldsmith L, Gilchrest B, Paller A, Leffell D., 7. Baski. New York: Mc Graw Hill, 2249-2262.
- [38] **Calzavara PG.**, 1999. 'Photodynamic therapy: The present and the future', *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2** (Suppl 2):71.
- [39] **Dilkes MG, DeJode ML, Rowntree-Taylor A, McGilligan JA, Kenyon GS, McKelvie P.**, 1996. 'M-THPS photodynamic therapy for head and neck cancer', *Lasers Med Sci*, **11**: 23-29.
- [40] **Pano, J.**, 2005. 'Cancer: The Role of Genes, Lifestyle, and Environment', NY Facts On File Inc., New York, USA.
- [41] **Dougherty, T.J., Gomer, C.J., Henderson, B.W.**, 1998. "Photodynamic Therapy", *Journal of the National Cancer Institute*, **90(12)**: 889-905.

- [42] **Ashwood, E. R., Burtis, C. A.**, 1999, Tietz Textbook of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
- [43] **Akkaya, E. U., Atilgan, S., Doğan, A. L., Dost, Z., Guc, D.**, 2006. 'Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy', *Chemical Commun.*, 4398-4400.
- [44] **Bonnet, R., Martinez, G.**, 2001. 'Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy', *Tetrahedron*, **57**, 9513-9547.
- [45] **Boyle R.W., Dolphin D.**, 1996. 'Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers', *Photochem. Photobiol.*, **64(3)**, 469-485.
- [46] **Ben-Hur E., Rosenthal I.**, 1989. In 'Phthalocyanines: Properties and Applications', Vol. 1, Leznoff CC, Lever ABP. (Eds.) Wiley-VCH: New York, Chapter 6.
- [47] **Obirai J., Nyokong T.**, 2005. 'Synthesis, spectral and electrochemical characterization of mercaptopyrimidine-substituted cobalt, manganese and Zn(II) phthalocyanine complexes', *Electrochimica Acta*, **50**: 3296-3304.
- [48] **Niedre M., Petterson M. S. ve Wilson B. C.**, 2002. 'Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo', *Photochemistry and Photobiology*, **75(4)**: 382-391.
- [49] **Phillips D.**, 1997. 'Chemical mechanisms in photodynamic therapy with phthalocyanines', *Progress in Reaction Kinetics*, **22**; 3/4, 175-300.
- [50] **Bown S. G.**, 1990. 'Photodynamic therapy to scientists and clinician - one world or 2', *J. Photochem. Photobiol.B: Biol.*, **6**, 1.
- [51] <<http://www.bmb.leeds.ac.uk/pdt/PDTOverview.htm>>, Ziyaret tarihi: 30.04.2013.
- [52] **Gold MH.**, 2005. 'Lasers, Photodynamic therapy and the treatment of medical dermatologic conditions', in 'Laser Dermatology'. Ed. Goldberg DJ. 1. Baskı, Berlin: Springer,; 99-121.
- [53] **Bischoff, G., Hoffmann, S.**, 2002. 'DNA-binding of drugs used in medicinal therapies', *Curr. Med. Chem.*, **9**, 312-348.
- [54] **Gaiduk, M. I., Ghissov, V. I., Grigryants, V. V., Mirnov, A. F., Rumyantsera, V. D., Sukhin, G. M.**, 1990. 'Fiber-Laser Ir Luminescence Diagnostics Of Malignant-Tumors Using Rare-Earth Porphyrins', *J. Photochem. Photobiol. B.*, **7**, 15-20.
- [55] **Butje, K., Nakamoto, K.**, 1990. 'Interaction of Water-Soluble Cu(II), Ni(II), And Co(III) Porphyrins with Polynucleotides', *J. Inorg. Biochem.*, **39**, 75-92.
- [56] **Barton, J. K., Hall, D. B.**, 1997. 'Sensitivity of DNA-mediated electron transfer to the intervening pi-stack: A probe for the integrity of the DNA base stack', *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5045-6.
- [57] **Barton, J. K., Raphael, A. L.**, 1998. 'Photocleavage of nucleic acids', *Chemical Reviews*, **98**, 1171-1200.

- [58] **Cadet, J., Vigny, P.**, 1990. 'The photochemistry of nucleic acids', In 'Bioorganic Photochemistry' (Edited by Morrison H.), **1**, 1-272. Wiley, New York.
- [59] **Dawn BM, Allan DM, Colleen MS.**, 1996. 'Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach', Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland.
- [60] **Akkuş İ.** 1995. 'Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri', Mimoza Yayınları. Konya.
- [61] **Tietz NW.**, 1995. 'Clinical Guide to Laboratory Tests', W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
- [62] **Burtis CA., Ashwood ER.**, 1999. 'Tietz Textbook of Clinical Chemistry', W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
- [63] **Southorn PA, Powis O.**, 1988. 'Free radical in medicine I. Chemical nature and biologic reactions', *Mayo Clin Proc*, **63(4)**:381-9.
- [64] **Belfield KD, Corredor CC, Morales AR, Dessources MA, Hernandez FE.**, 2006. 'Synthesis and characterization of new fluorene-based singlet oxygen sensitizers', *J Fluoresc* **16(1)**:105-10.
- [65] **Xia Q., Yin JJ., Cherng SH., Wamer WG., Boudreau M., Howard PC et al.**, 2005. 'UVA photoirradiation of retinyl palmitate-formation of singlet oxygen and superoxide, and their role in induction of lipid peroxidation', *Toxicol Lett* **163(1)**:30-43.
- [66] **Boyle R.W., Dolphin D.**, 1996. 'Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers', *Photochem. Photobiol.*, **64**, 496-485.
- [67] **Ben-Hur E., Rosenthal I.**, 1989. In 'Phthalocyanines: Properties and Applications', Vol. 1, Leznoff CC, Lever ABP. (Eds.) Wiley-VCH: New York, Chapter 6.
- [68] **Bissonnette R, Lui H.**, 1997. 'Current Status of Photodynamic Therapy in Dermatology', *Dermatol Clin.* **15**: 507-519.
- [69] **Rosenthal, I.**, 1991, 'Phthalocyanines as photodynamic sensitizers', *Photochem. Photobiol.*, **53**, 859.
- [70] **Korinek M., Dedic R., Svoboda A., Hala J.**, 2004. 'Luminescence study of singlet oxygen production by meso-tetraphenylporphine', *J. of Fluorescence*, **14**: 71-74.
- [71] **Skoog D. A., Holler F. J., Nieman T. A.**, 1992. 'Principles of Instrumental Analysis', Saunders College Publishers.
- [72] **Rosenthal, I.**, 1995. 'Phthalocyanines as photodynamic sensitizers', *Photochem Photobiol*, **62**, 184
- [73] **Çamur, M., Ahsen, V., Durmuş, M.**, 2010, 'The first comparison of photophysical and photochemical properties of non-ionic, ionic and zwitterionic gallium (III) and indium (III) phthalocyanines', *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 217-221
- [74] **Bıyıklıoğlu, Z., Durmuş, M., Kantekin, H.**, 2010, 'Synthesis, photophysical and photochemical properties of quinoline substituted zinc (II)

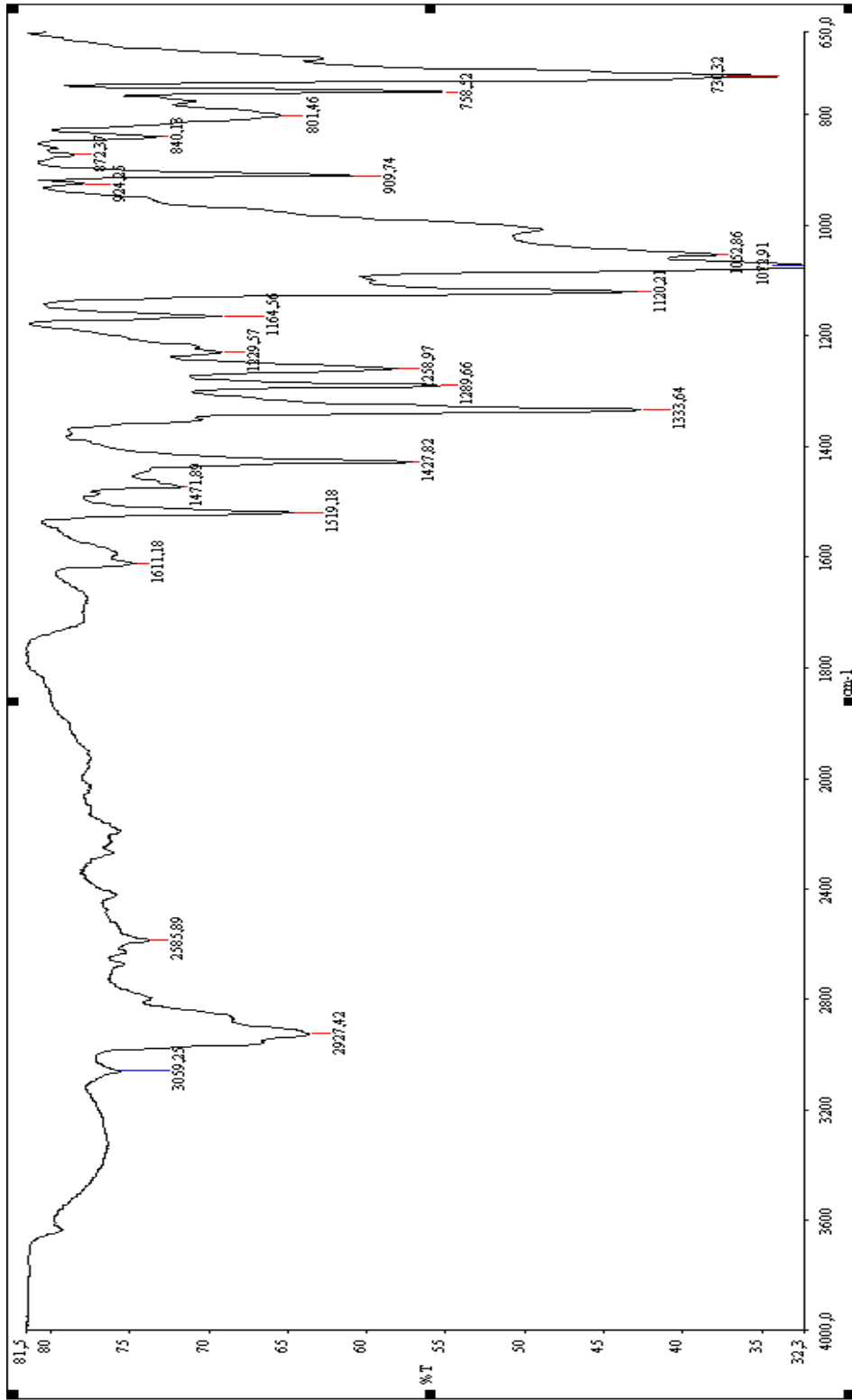
phthalocyanines and their quaternized derivatives', *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **211**, 32–41.

- [75] **Brasseur, N.; Ouellet, R.; Lewis, K.; Potter, W. R.; vanLier, J. E.**, 1995. 'Photodynamic activities and skin photosensitivity of the bis(dimethylhexylsiloxy)silicon 2,3-naphthalocyanine in mice', *Photochemistry and Photobiology*, **62**, 1058-1065.

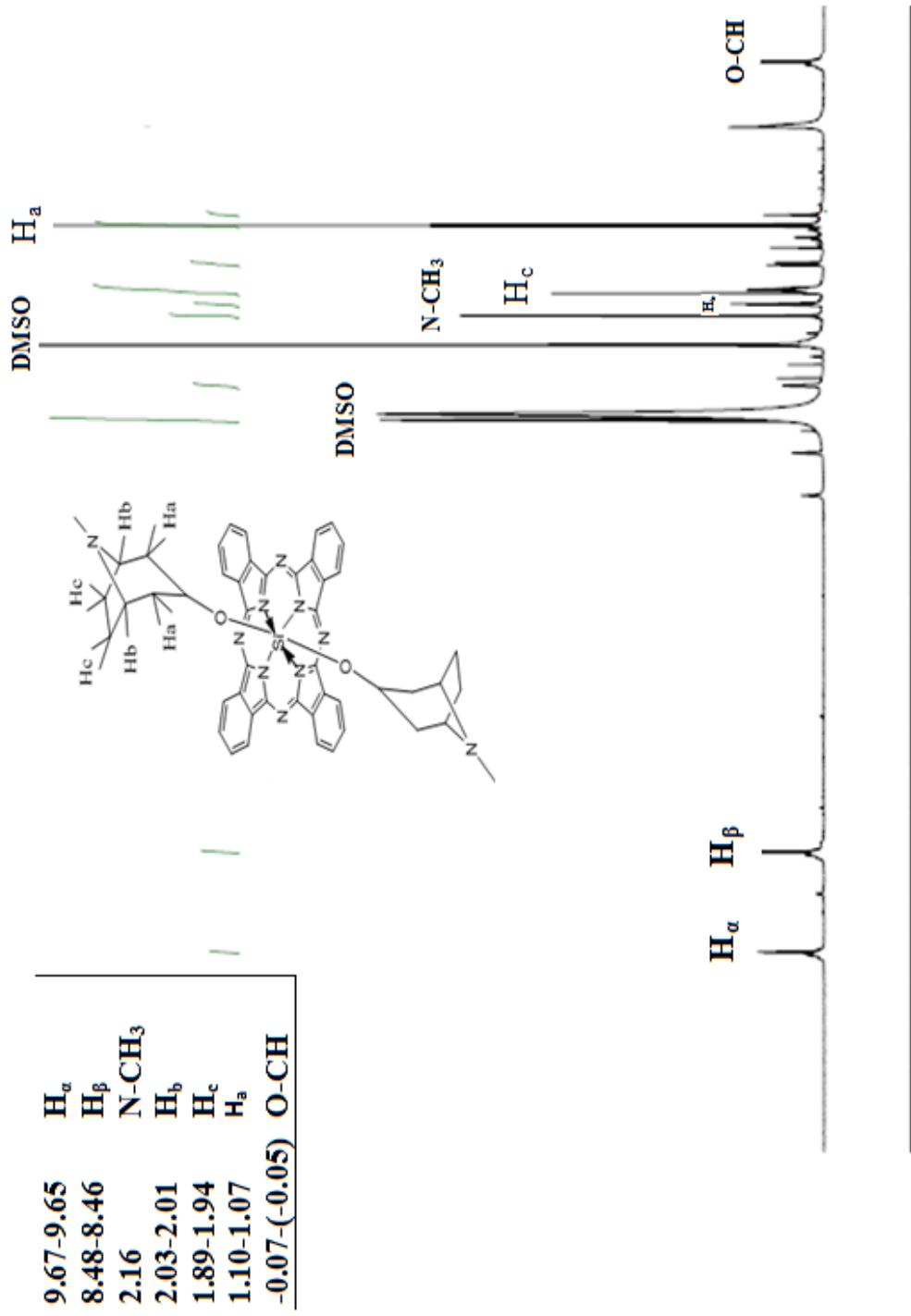
EKLER

- EK A.1:** 3 bileşiminin IR Spektrumu
- EK A.2:** 3 bileşiminin ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)
- EK A.3:** 3 bileşiminin Kütlet (MALDI- TOF) Spektrumu
- EK A.4:** 3 bileşiminin DMF'deki UV-Vis Spektrumu
- EK A.5:** 3Q bileşiminin IR Spektrumu
- EK A.6:** 3Q bileşiminin ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)
- EK A.7:** 3Q bileşiminin Kütlet (MALDI- TOF) Spektrumu
- EK A.8:** 3Q bileşiminin DMF'deki UV-Vis Spektrumu
- EK A.9:** 3Q bileşiminin PBS'deki UV-Vis Spektrumu
- EK A.10:** 3Z bileşiminin IR Spektrumu
- EK A.11:** 3Z bileşiminin ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)
- EK A.12:** 3Z bileşiminin Kütlet (MALDI- TOF) Spektrumu
- EK A.13:** 3Z bileşiminin DMF'deki UV-Vis Spektrumu

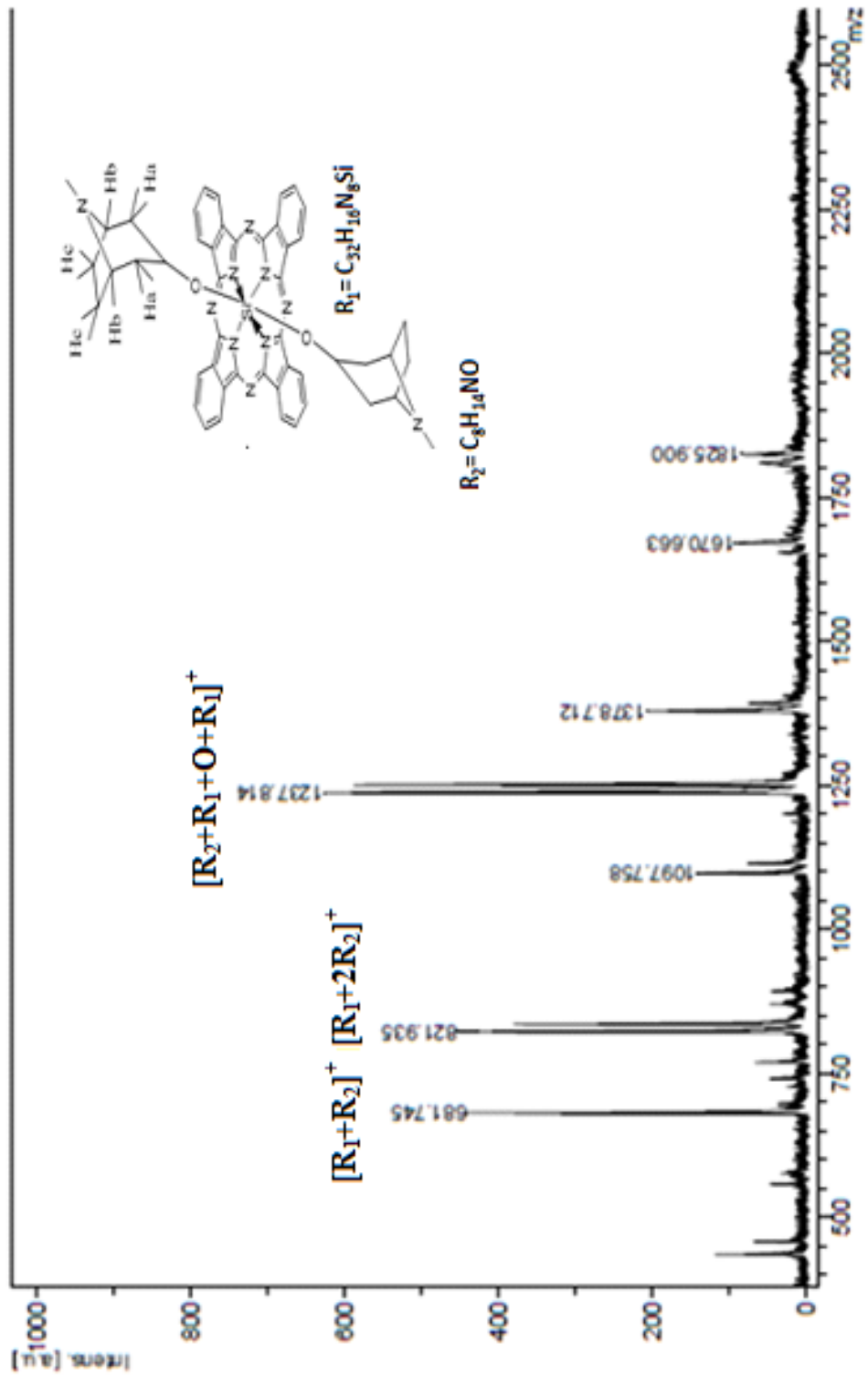
EK A.1



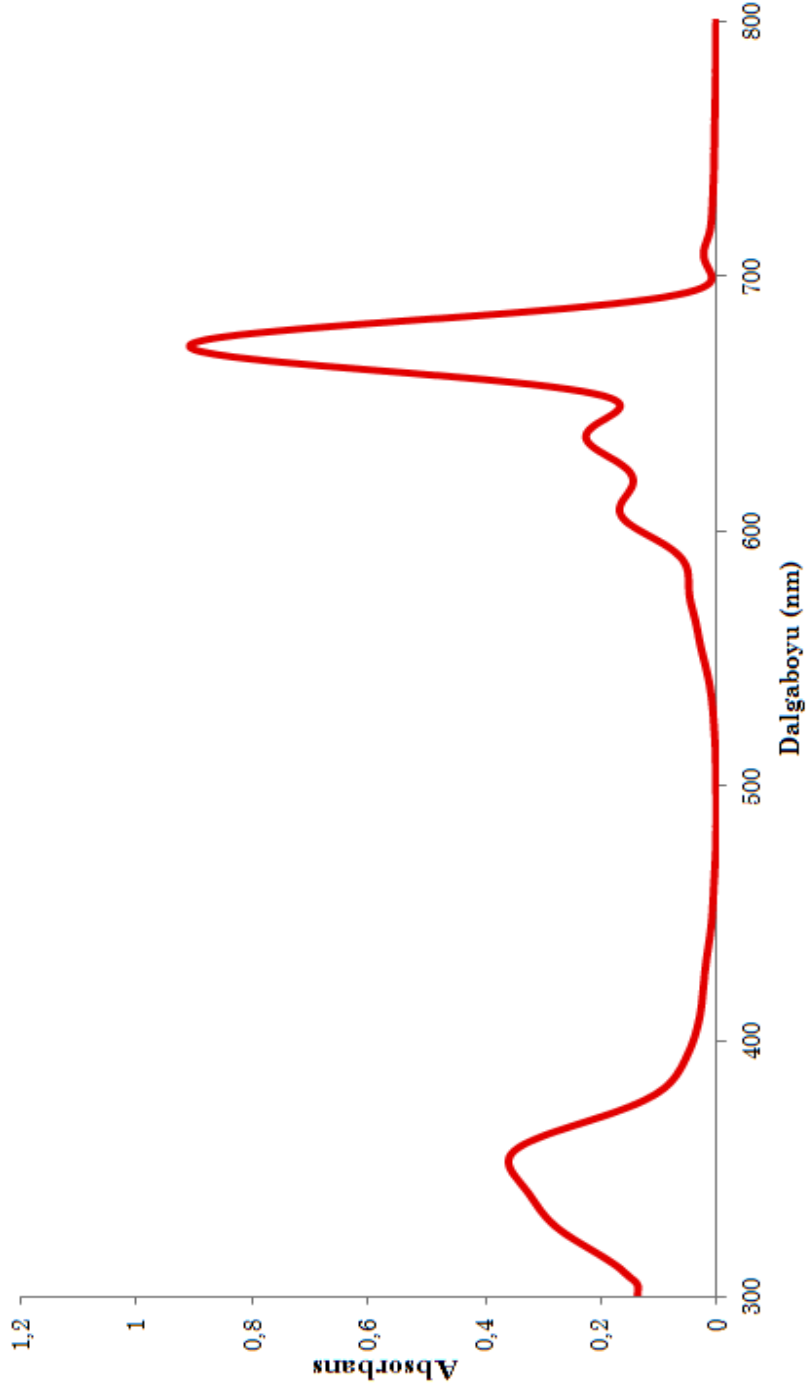
Şekil A. 1 : (3) bileşiğinin IR spektrumu.



Şekil A. 2 : (3) bileşiğinin DMSO-d₆ içindeki ¹H NMR spektrumu.

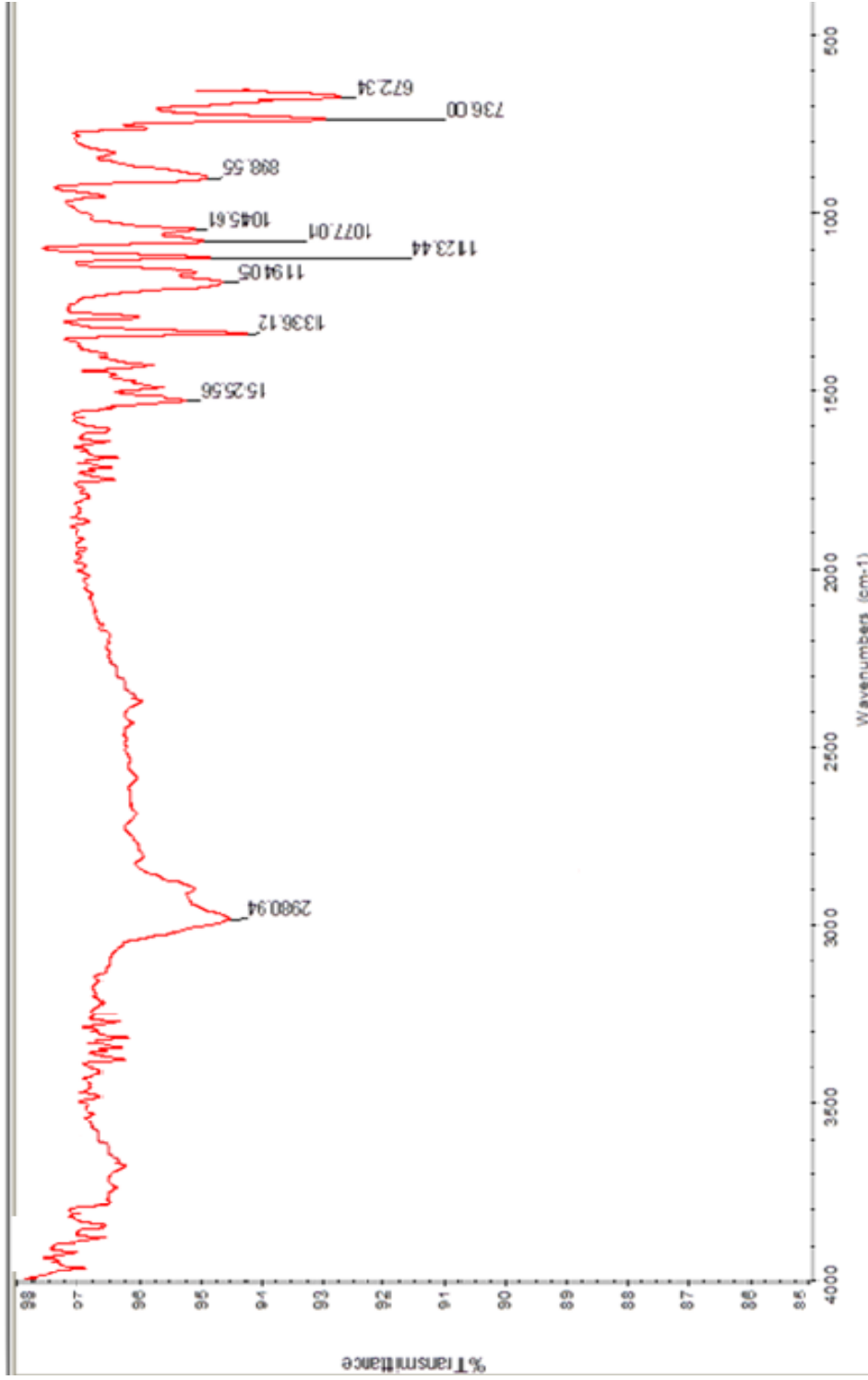


Şekil A. 3: (3) bileşiğinin kütle (MALDI-TOF) spektrumu.

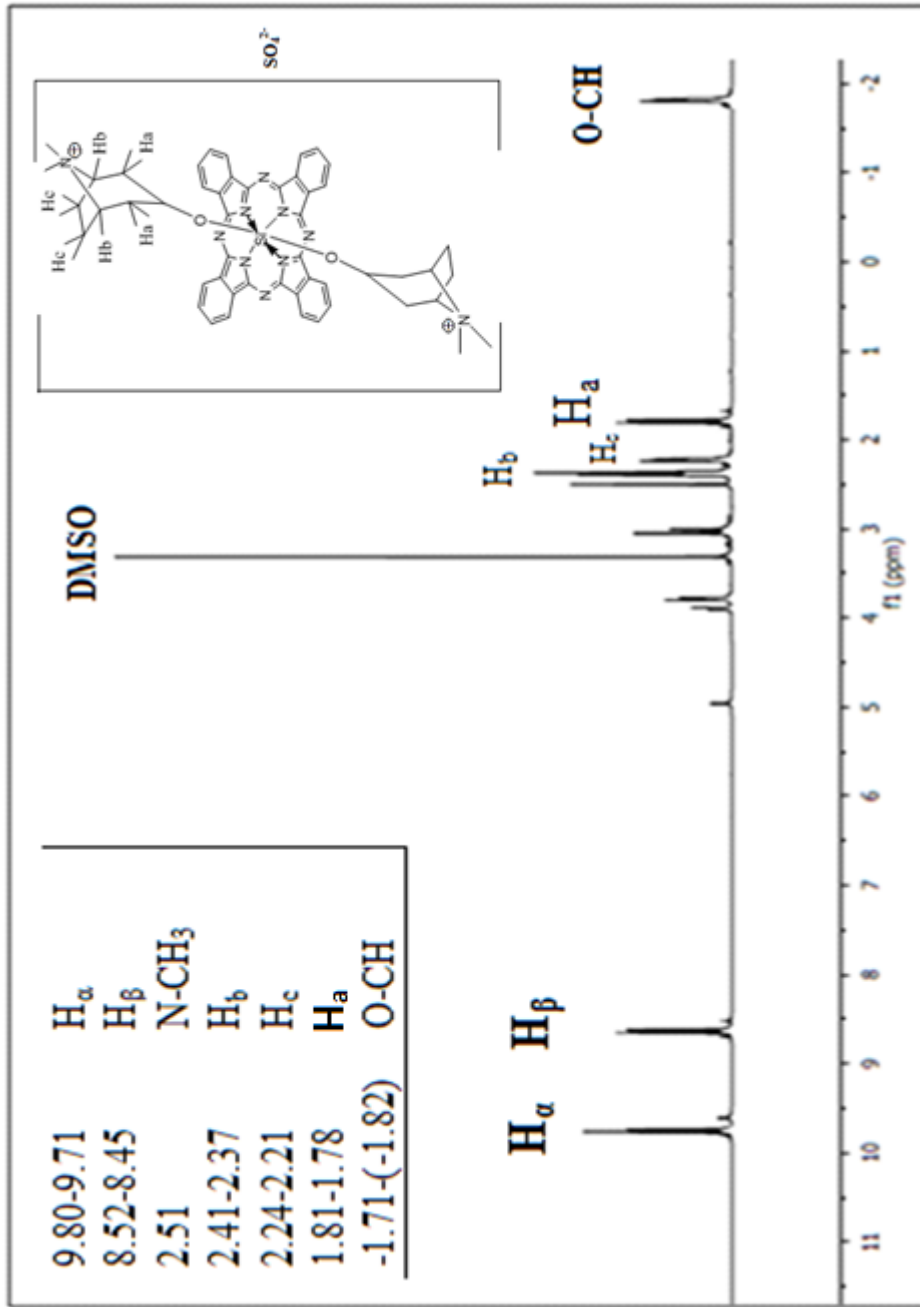


Şekil A. 4: 3 bileşğının DMF içindeki UV- Vis spektrumu.

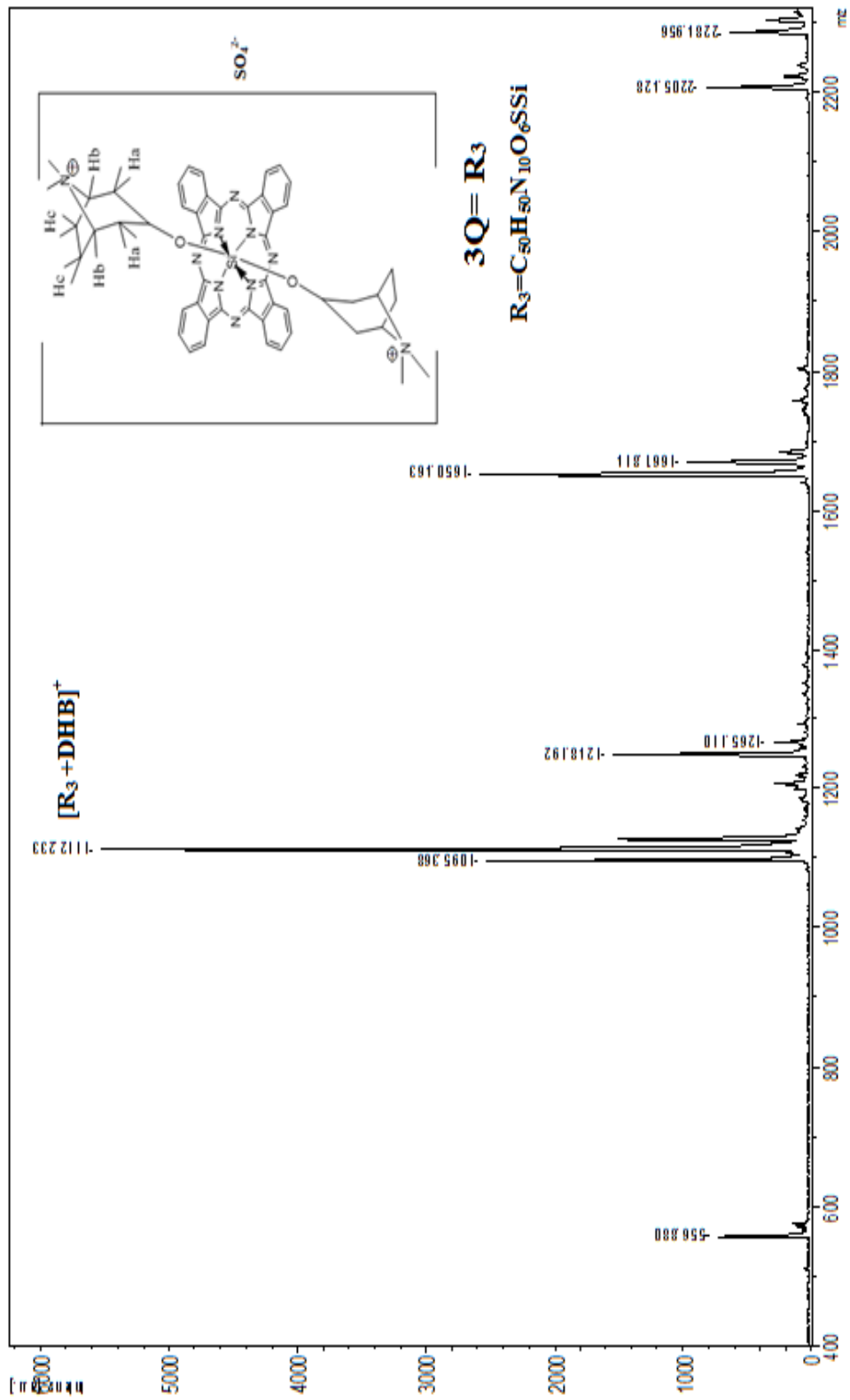
EK A.5



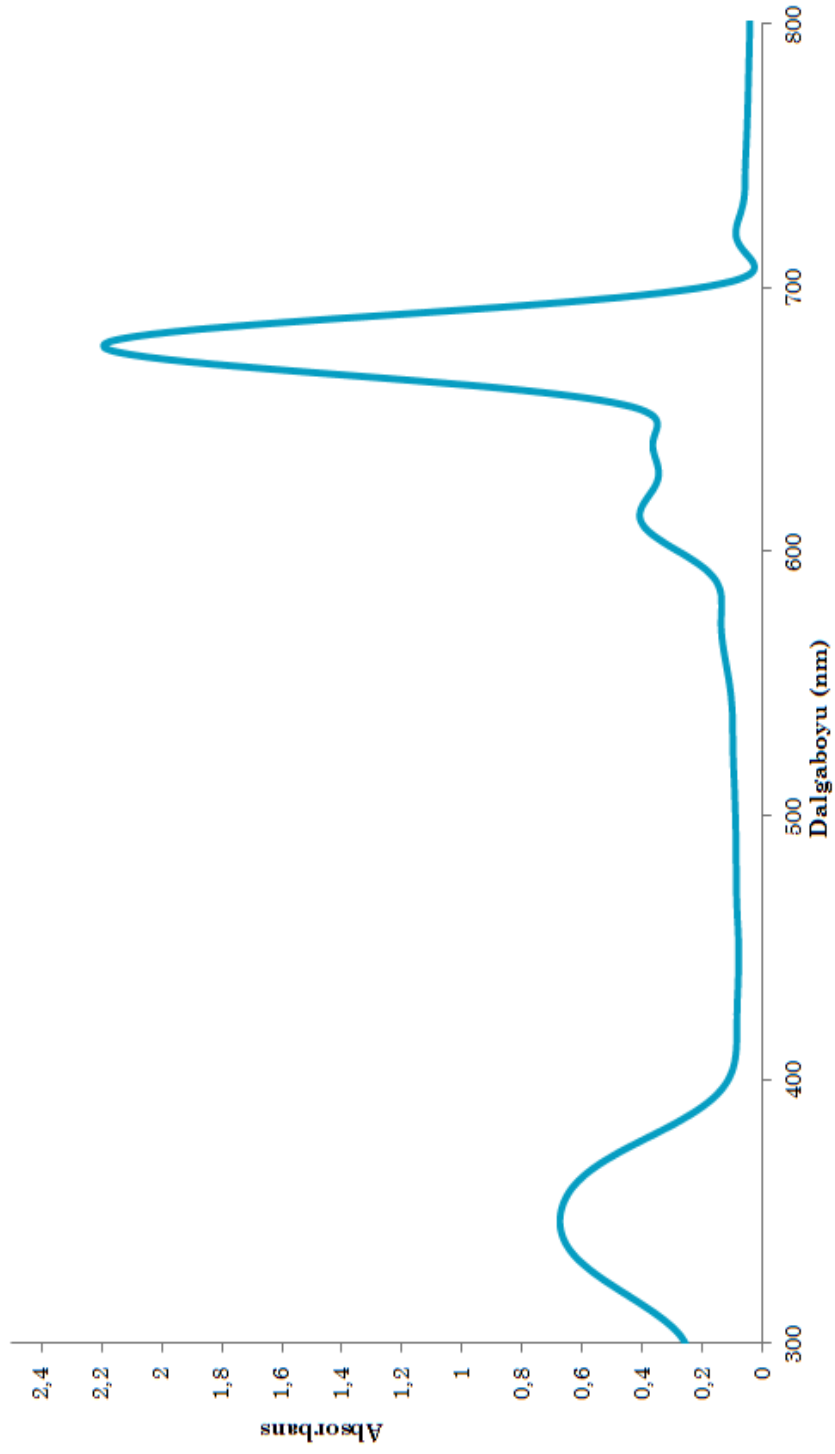
Şekil A. 5: (3Q) bileşiğinin IR spektrumu.



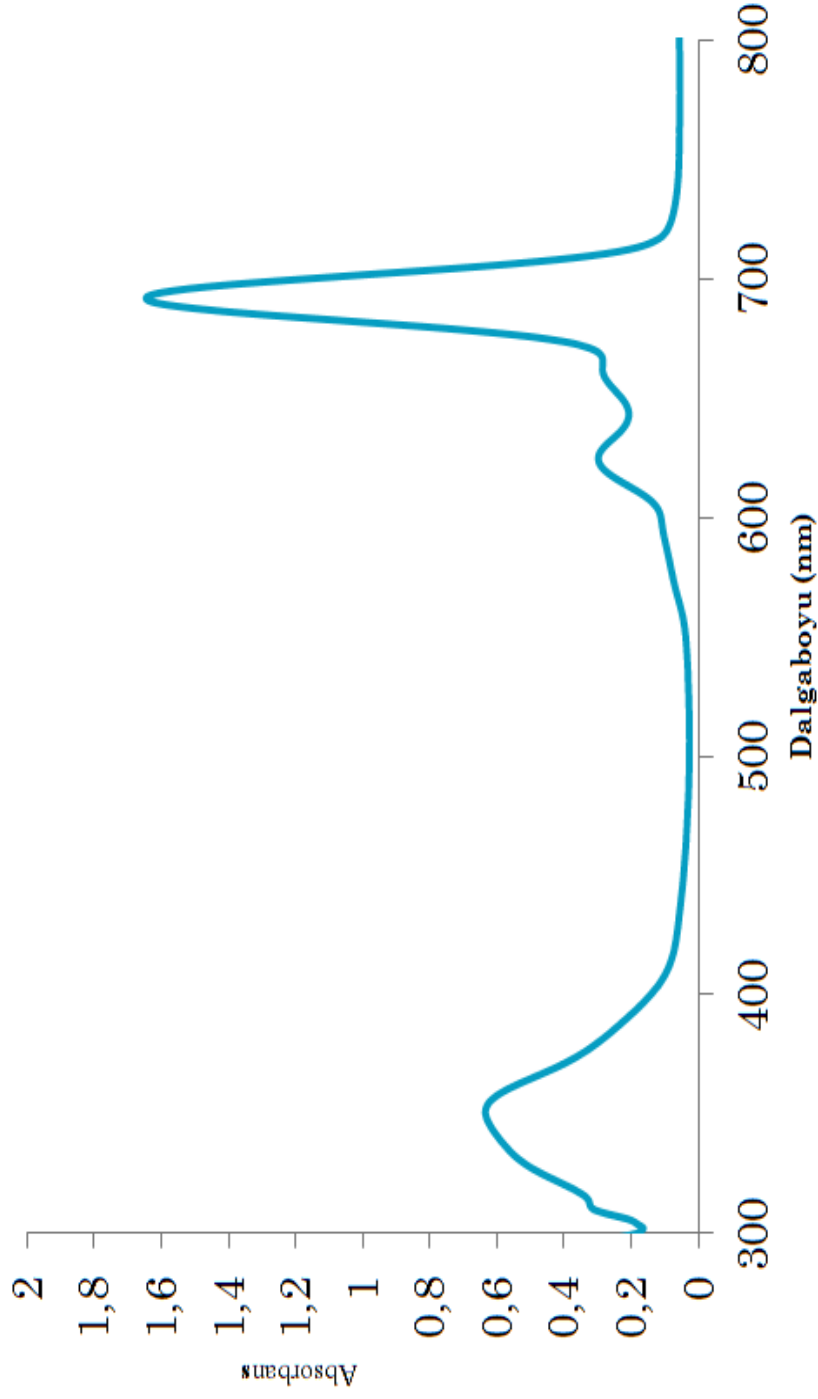
Şekil A. 6:: (3Q) bileşiğinin DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu.



Şekil A. 7:: (3Q) bileşiğinin kütle (MALDI-TOF) spektrumu.

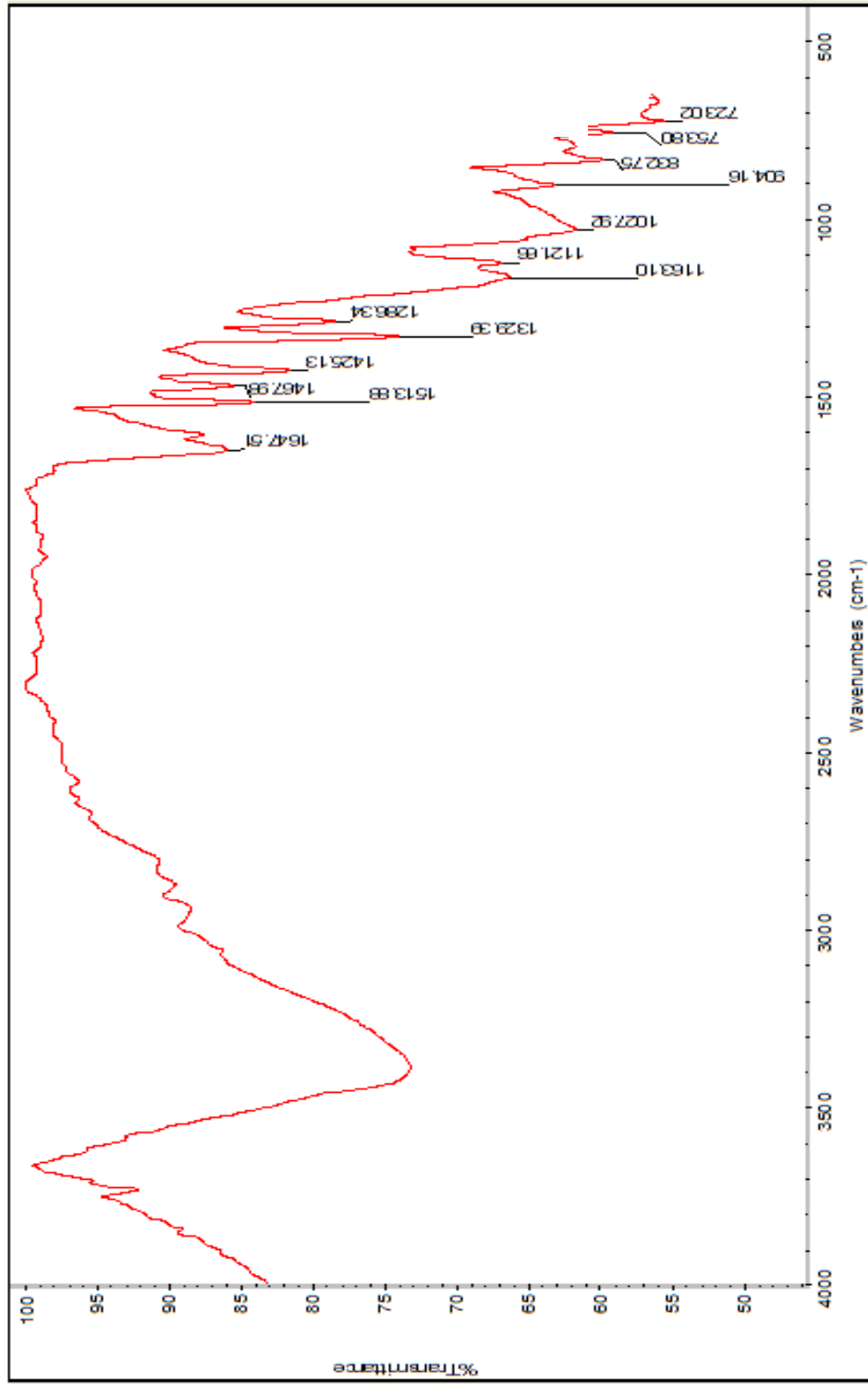


Şekil A. 8: 3Q bileşiğinin DMF içindeki UV - Vis spektrumu.

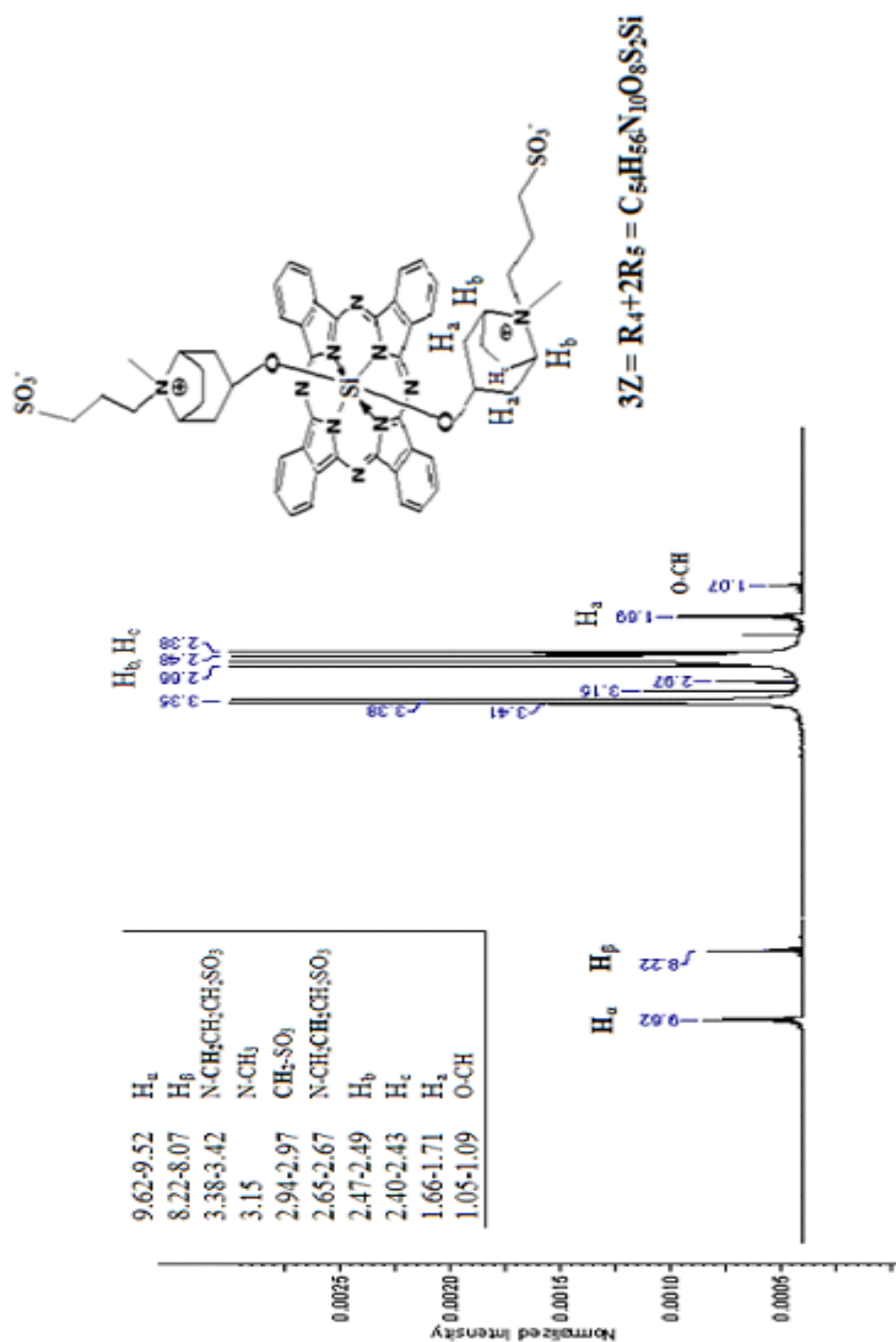


Şekil A. 9: 3Q bileşiminin PBS içindeki UV - Vis spektrumu.

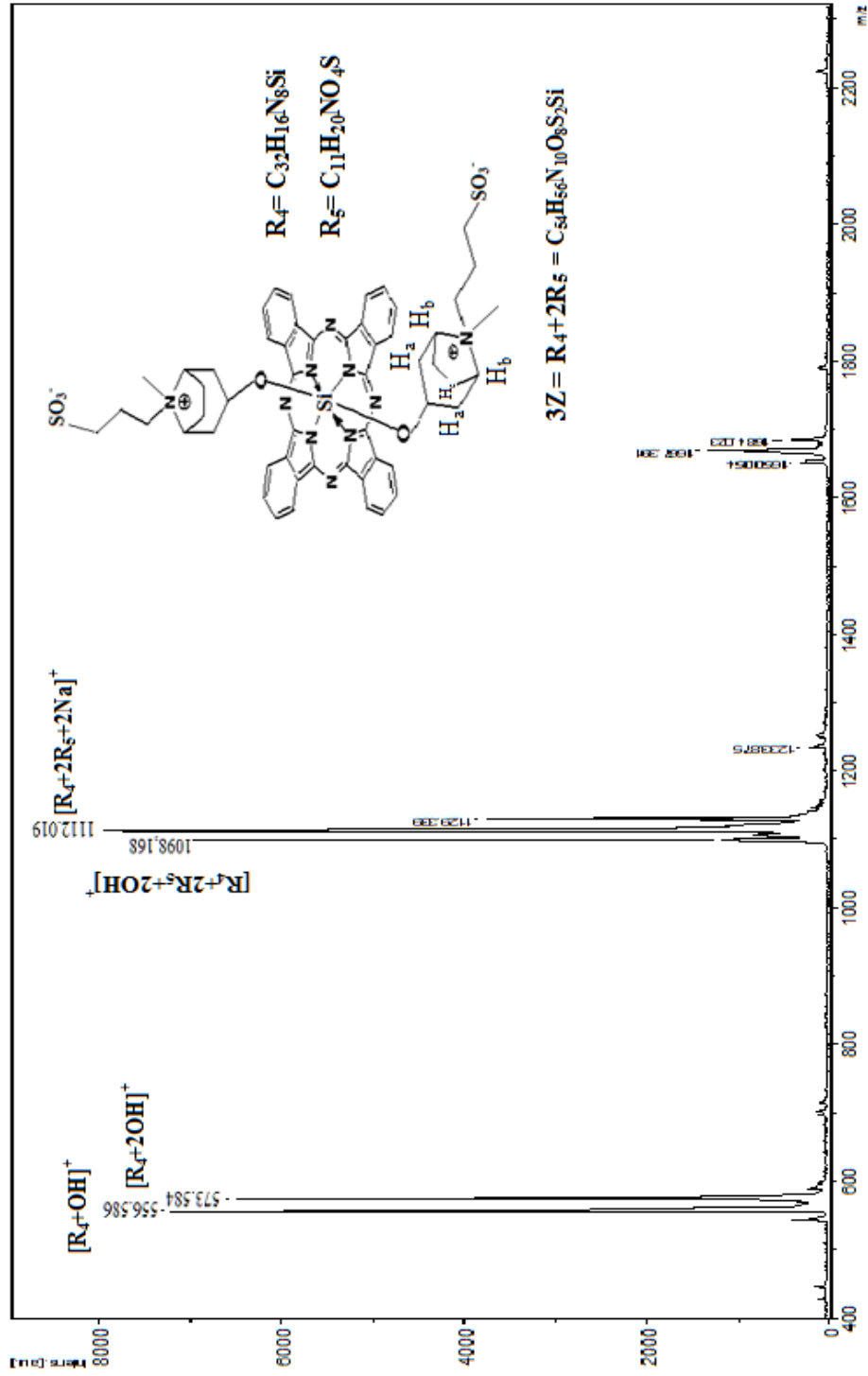
EK A.10



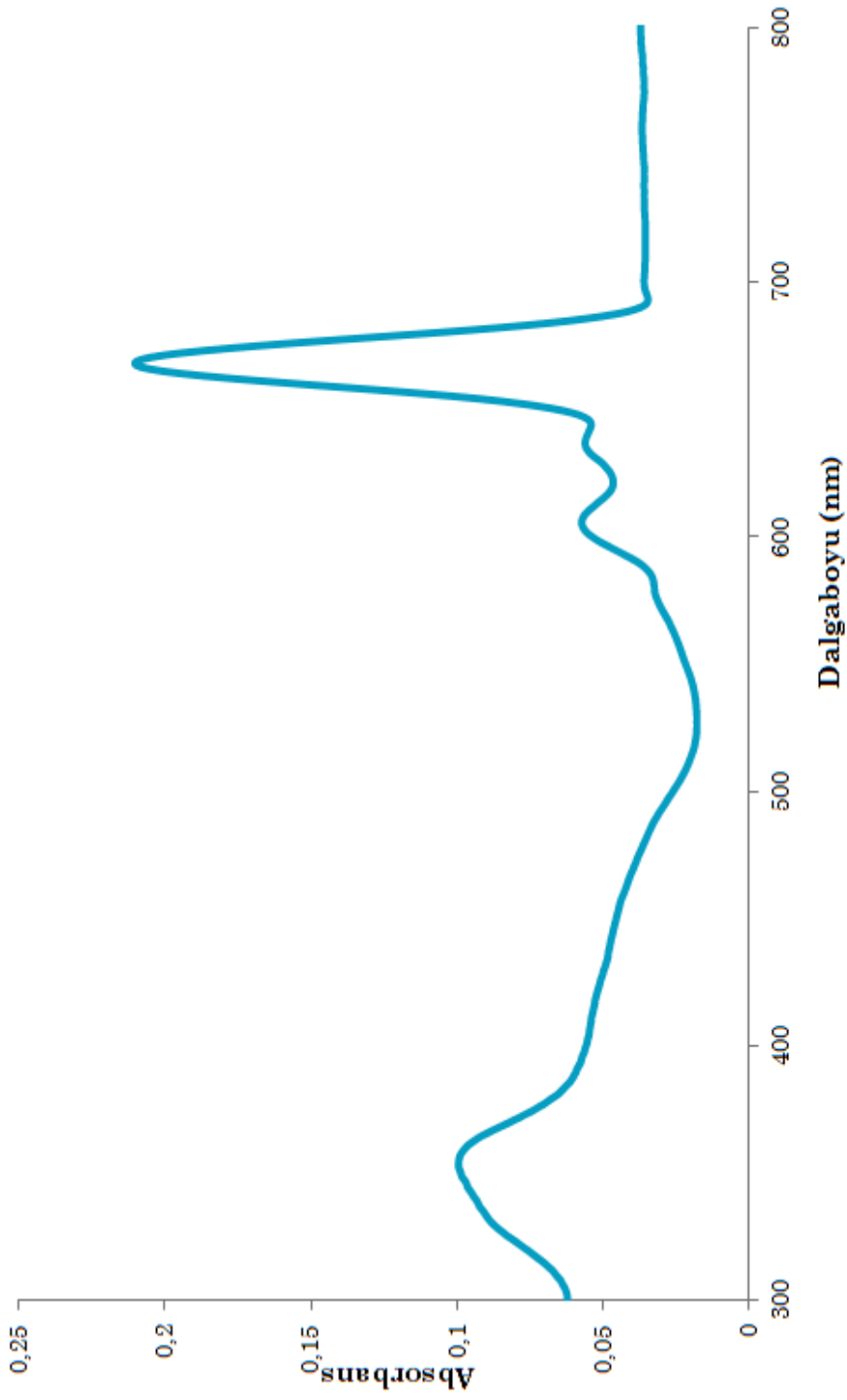
Şekil A. 10: (3Z) bileşiğine ait IR spektrumu.



Şekil A. 11: 3Z bileşiğinin DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu.



Şekil A. 12: (3Z) bileşiğinin kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



Şekil A. 13: 3Z bileşiğinin DMF içindeki UV- Vis spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Deniz DEMİRKAPI

Doğum Yeri ve Tarihi : Şişli/İstanbul-21.08.1988

Adres : İsmail Galip Arcan Sokak No:8 Daire:4
İstinye/İSTANBUL

E- Posta : deniz.demirkapi34@gmail.com

Lisans : GaziOsmanpaşa Üniversitesi



YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN ÜRETİLEN BİLİMSEL ÇIKTILAR

13-15 September 2012, Paint İstanbul 2012 Paint & Coatings Industry, Raw Materials, Auxiliary Products Congress, 14 September 2012 poster presentation, Title of the presentation: Phthalocyanine Dyes Used To Determine The Area At Risk In Myocardial Infarction.