

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FENBİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BİR FTALONİTRİL TÜREVİ VE  
DİYAMANYETİK METALLİ FTALOSİYANİNLERİNİN  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**KİMYA BÖLÜMÜ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**LEVİN ÖZDEMİR  
EYLÜL 2013**

**EYLÜL, 2013**

**Yüksek Lisans – Kimya Bölümü**

**LEVİN ÖZDEMİR**

**Yeni Bir Ftalonitril Türevi ve Diyamanyetik Metalli  
Ftalosiyanınların Sentezi ve Karakterizasyonu**

**Gaziantep Üniversitesi**

**Kimya Bölümü**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ**

**Levin ÖZDEMİR**

**Eylül 2013**

© 2013 [Levin ÖZDEMİR]


T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Adı: Yeni Bir Ftalonitril Türevinin ve Diyamanyetik Metalli Ftalosiyaninlerin  
Sentezi ve Karakterizasyonu

Öğrencinin, Adı Soyadı: Levin Özdemir

Tez Savunma Tarihi: 06.09.2013

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

  
Doç. Dr. Metin BEDİR  
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ  
Enstitü ABİD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ  
Tez Danışmanı

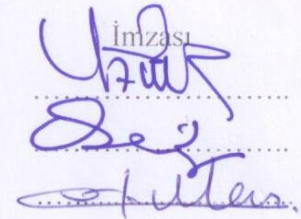
Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Prof. Dr. Osman SERİNDAĞ

Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI

İmzası  


**İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.**

  
**Levin ÖZDEMİR**

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A NEW PHTHALONITRILE AND ITS PHTHALOCYANINES BEARING DIAMAGNETIC METALS

ÖZDEMİR, Levin

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Prof.Dr. Mehmet SÖNMEZ

September 2013, 64 page

The compounds which were called phthalocyanines discovered as an accident in 1907, by Braun and Tcherniac during preparation of *o*-cyanobenzamide from phthalimide and acetic acid. Generally, these compounds are blue, green coloured, resistant to heat, light and acids, but they have less solubility.

Phthalocyanines, have widely usage in different areas. For example, press ink as a dye and pigment, making coloured metal and plastic surfaces, laser technology, as optical and electrical materials, photodynamic cancer cure and chemical sensor.

Phthalocyanines are usually synthesized starting from the appropriate phthalonitriles and their derivatives or their substitution yield as metal-free phthalocyanine and metallophthalocyanines which obtained especially in high temperatures with the presence of a suitable anhydrous metal salt.

In this study, 4-(2,6-dimethylphenylthio)phthalonitrile was synthesized from a mixture of 4-nitrophthalonitrile and 2,6-dimethylbenzenethiol and obtained as single crystal form suitable for X-ray analysis. In the final stage, metal free and metallophthalocyanines were synthesized by the interaction of the compound phthalonitrile in *n*-amyl alcohol/DBU with MgCl<sub>2</sub>, Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> and Pd(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>. The structures of the new products were characterized by elemental analysis, FT-IR, UV, <sup>1</sup>H NMR and Mass spectrometry.

**Keywords:** Phthalocyanine, Photodynamic Therapy, MgPc, ZnPc, PdPc

## ÖZET

### **Yeni Bir Ftalonitril Türevi ve Diyamanyetik Metalli Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu**

ÖZDEMİR, Levin

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet SÖNMEZ

Eylül 2013, 64 sayfa

Ftalosiyeninler, 1907 yılında Braun ve Tcherniac tarafından ftalimid ve asetik asitten *o*-siyanobenzamid sentezi sırasında raslantı sonucu bulunmuştur. 1933-1940 yılları arasında Linstead'in incelemeleri ve Robertson'ın X-ışını çalışmaları ile ftalosiyeninlerin yapıları aydınlatılmıştır. Genellikle mavi, yeşil renkli, yüksek ısıya, ışığa ve asitlere karşı dayanıklı fakat çözünürlüğü çok az olan bileşiklerdir.

Ftalosiyeninler, boya ve pigment olarak matbaa mürekkeplerinde, plastik ve metal yüzeylerin renklendirilmesinde, lazer teknolojisinde, optik ve elektriksel malzemeler olarak ticari kullanım alanlarının yanında, fotodinamik kanser tedavisi ve kimyasal sensör gibi birçok alanda da kullanımları vardır.

Ftalosiyeninler genellikle ftalonitril ve bunların çeşitli türevlerinden (örneğin; ftalimid, ftalik asit vb.) veya bunların substitüsyon ürünlerinden metalsiz olarak ve metal tuzları ile de genellikle yüksek sıcaklıklarda metalli olarak sentezlenmişlerdir.

Bu çalışmada 4-nitroftalonitril ve 2,6-dimetilbenzentiyoil karışımından 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril bileşiği sentezlendi ve X Işını analizi için uygun kristal elde edildi. Son aşamada 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitrilin  $MgCl_2$ ,  $Zn(CH_3COO)_2$  ve  $Pd(CH_3COO)_2$  ile *n*-amilalkol/DBU içerisindeki etkileşiminden metalsiz ve metalli ftalosiyeninler sentezlendi. Bu yeni ürünlerin yapıları FT-IR, UV,  $^1H$  NMR ve kütle spektrometre ile karakterize edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ftalosiyenin, Fotodinamik Terapi, MgPc, ZnPc, PdPc

*M. Erdem ve Y. Rohat'a,*



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bana rehberlik eden, bilgisi ve birikimiyle yol gösteren kıymetli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmama her türlü katkısını sunan, yardımlarını esirgemeyen, özellikle laboratuvar çalışmalarımda büyük katkı sağlayan değerli Arş. Gör. Yusuf YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Deneysel çalışmalarımda tek kristal şeklinde elde ettiğim yeni süstitüe ftalonitril bileşiğinin X-Işını analizini yapan ve yorumlayan Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik bölümü Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Mehmet AKKURT'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımda gerekli MALDI TOF-MS analizlerini yapan Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Bölümü Uz. Dr. Bünyamin Çoşut'a teşekkür ederim.

Mesai arkadaşım Zir. Müh. Cenk BELENLİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm eğitim yaşantım boyunca yanımda olan aileme,

Yüksek lisans eğitimi süresince beni destekleyen ve hayatımın her anında varlığıyla bana güç veren kıymetli eşim Op. Dr. Nevruz ÖZDEMİR'e sonsuz teşekkürler.

Levin ÖZDEMİR

Eylül 2013

## İÇİNDEKİLER LİSTESİ

Sayfa

ABSTRACT.....	v
ÖZET.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xv
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ1.....	1
BÖLÜM 2.....	2
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ftalosiyanınlar.....	3
2.1.1 Ftalosiyanınların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	3
2.1.2 Süstitüe Olmamış Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri.....	4
2.1.2.1 Metalsiz Ftalosiyanın Sentezi.....	4
2.1.2.2 Metal İçeren Ftalosiyanın Sentezi.....	5
2.2. Fotodinamik Terapi.....	6
2.2.1 Kanser.....	6
2.2.2 Fotodinamik Terapinin Tanımı.....	6
2.2.3 PDT ile Tedavi.....	8
2.2.4 Fotodinamik Terapide Fotokimyasal Olaylar.....	9
2.3 PDT İçin İdeal Fotoalgılayıcıların Kriterleri.....	10
2.3.1 Yüksek Çözünürlük.....	10
2.3.2 Yüksek Kimyasal Saflık ve Sabit Bileşim.....	11
2.3.3 Uygun Dalga Boyunda Absorbsiyon ve Yüksek Sönüm Katsayısı.....	11
2.3.4 Minimal Karanlık Toksisite ve Düşük Sistemik Toksisite.....	12
2.3.5 Yüksek Fotokimyasal Reaktivite.....	12

<b>2.4 Farklı Periferel/non-Periferel Süstitüe Ftalosiyeninlerin Yapı</b>	
<b>Karakterizasyonu ve Fotokimyasal Özellikleri.....</b>	<b>13</b>
2.4.1 Farklı Süstitüe Grup taşıyan ZnPc Bileşikleri.....	13
2.4.2 Farklı Süstitüentli Titanil Ftalosiyeninler.....	25
2.4.3 Farklı Süstitüentli Kadmiyum Ftalosiyeninler.....	27
2.4.4 Farklı Metal Merkezli Halkalı Ftalosiyeninler.....	28
2.4.5 Kuaterner Azot Atomları İhtiva Eden Ftalosiyeninler.....	29
2.4.6 Farklı Metal Merkezli Sülfolanmış Ftalosiyeninler.....	31
2.4.7 Aromatik Halkalı Ftalosiyeninler.....	33
2.4.8 Perfloroalkil Zincirli Ftalosiyeninler.....	33
<b>BÖLÜM 3.....</b>	<b>35</b>
<b>MATERYAL VE METOTLAR.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Materyal .....</b>	<b>35</b>
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	35
3.1.2. Kromatografik Analizler.....	35
3.1.3. Kullanılan Cihazlar.....	36
<b>3.2. Metotlar.....</b>	<b>37</b>
3.2.1. Yeni Maddelerin Sentezi.....	37
3.2.1.1. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril Sentezi (1).....	37
3.2.1.2. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyenin Sentezi (2).....	37
3.2.1.3. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosianinato magnezyum (II) Sentezi (3).....	37
3.2.1.4. 2,9,16,23-tetrakis (4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyeninato çinko (II) Sentezi (4).....	38
3.2.1.5. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyeninato paladyum (II) Sentez (5).....	40
3.2.1.6. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) için X-Işını Analiz Verileri.....	41
<b>BÖLÜM 4.....</b>	<b>42</b>
<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
4.1. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril Sentez ve Karakterizasyonu.....	42
4.2. Metalsiz ve Diyamanyetik Metalli Ftalosiyenin Türevlerinin Sentez ve Karakterizasyonu.....	44

4.3. Tartışma.....	46
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>56</b>
Ek 1 (1) Bileşğine Ait <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	56
Ek 2 (1) Bileşğine Ait <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	57
Ek 3 (1), (2), (3), (4), (5) Bileşiklerine Ait FT-IR Spektrumu.....	58
Ek 4 (2) Bileşğine Ait UV-Görünür Bölge Spektrumu.....	59
Ek 5 (3) Bileşğine Ait UV-Görünür Bölge Spektrumu.....	60
Ek 6 (4) Bileşğine ait UV-Görünür Bölge Spektrumu.....	61
Ek 7 (5) Bileşğine Ait UV-Görünür Bölge Spektrumu.....	62
Ek 8 (2), (3), (4), (5) Bileşiklerine Ait MALDI-TOF MS Spektrumu.....	63
Ek 9 (2), (3), (4), (5) Bileşiklerine Ait <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	64

## TABLolar LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 3.1.</b> Kullanılan Cihazlar.....	36
<b>Tablo 3.2.</b> (1) Bileşğine Ait X Işımı Analiz Verileri.....	41
<b>Tablo 4.1.</b> (1) Bileşğine Ait Elementel Analiz Verileri .....	43
<b>Tablo 4.2.</b> (2-5) Bileşiklerine Ait Elementel Analiz Verileri.....	44
<b>Tablo 4.3.</b> (2-5) Bileşğine Ait <sup>1</sup> H NMR Spektrumu Verileri.....	44
<b>Tablo 4.4.</b> (2-5) Bileşğine Ait UV-Görünür Bölge Spektrumu Verileri .....	45
<b>Tablo 4.5.</b> (2-5) Bileşğine Ait FT-IR Spektrumu Verileri.....	45
<b>Tablo 4.6.</b> (2-5) Bileşğine Ait MALDI TOF-MS Spektrumu Verileri.....	45

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Ftalosiyanın Molekülünün Geometrik Yapısı.....	3
Şekil 2.2. Metalsiz Ftalosiyanın Sentezi.....	4
Şekil 2.3. Metalli Ftalosiyanın Sentezi.....	5
Şekil 2.4. Işık Varlığında Uygulanan Tedaviler.....	7
Şekil 2.5. PDT Yöntemiyle Tedavinin Şematik Diagramı.....	8
Şekil 2.6. PDT’de Olaylar Dizini.....	9
Şekil 2.7. Pc 1-2 Bileşiğinin Sentezi ve Pc 3 Bileşiğinin Yapısı.....	13
Şekil 2.8. Pc 4-9 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	14
Şekil 2.9. Pc 10-16 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	15
Şekil 2.10. Pc 17-20 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	16
Şekil 2.11. Pc 21-24 Bileşiklerinin Sentez ve Kimyasal Yapısı.....	17
Şekil 2.12. Pc 25 ve 26 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	17
Şekil 2.13. Pc 27 Bileşiğinin Sentez ve Kimyasal Yapısı.....	18
Şekil 2.14. Pc 28-30 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	19
Şekil 2.15. ZnPcS <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Bileşiğinin Kimyasal Yapısı.....	20
Şekil 2.16. Pc 31-36 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	21
Şekil 2.17. Pc 37-42 Bileşiklerinin Sentez ve Kimyasal Yapısı.....	22
Şekil 2.18. Pc 43 Bileşiğinin Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 2.19. Pc 53-56 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 2.20. Pc 57 ve 58 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	24
Şekil 2.21. Pc 62 ve 63 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	25
Şekil 2.22. Pc 64 ve 65 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	25
Şekil 2.23. Pc 67 ve 68 Bileşiklerinin Sentez ve Kimyasal Yapısı.....	26
Şekil 2.24. Pc 69 ve 70 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	27
Şekil 2.25. Pc 71-74 Bileşiklerinin Sentezi.....	28
Şekil 2.26. Pc 75- 79 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	29
Şekil 2.27. Pc 80-87 Bileşiklerinin Sentez ve Yapısı.....	30
Şekil 2.28. Pc 88-97 Bileşiklerinin Sentezi.....	31

<b>Şekil 2.29.</b> Pc 98-101 Bileşiklerinin Sentez ve Yapısı.....	32
<b>Şekil 2.30.</b> Pc 102-105 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	32
<b>Şekil 2.31.</b> Pc 106-111 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	33
<b>Şekil 2.32.</b> Pc 112-119 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı.....	34
<b>Şekil 3.1.</b> 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitrilin (1) Sentezi.....	37
<b>Şekil 3.2.</b> 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanın (2) Sentezi.....	38
<b>Şekil 3.3.</b> 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimeetilfeniltiyo))-ftalosiyanınato magnezyum (II) (3) Sentezi.....	39
<b>Şekil 3.4.</b> 2,9,16,23-tetrakis (4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanınato çinko (II) (4) Sentezi.....	39
<b>Şekil 3.5.</b> 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanınato paladyum (II) (5) Sentezi.....	40
<b>Şekil 4.1.</b> 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu İçin Numaralandırılmış Gösterimi.....	42
<b>Şekil 4.2.</b> (1) Bileşiğinin X-Işını Analiz Görüntüsü.....	43

## SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

°C	Santigrad
g	Gram
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMF	N,N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
E.N.	Erime Noktası
FT-IR	Frouier Transform İnfrared
HOMO	Yüksek Enerjili Moleküler Orbitali
LUMO	Düşük Enerjili Moleküler Orbitali
H <sub>2</sub> Pc	Metalsiz Ftalosiyenin
İTK	İnce Tabaka Kromatografi
İn vitro	Laboratuvar Ortamı
İn vivo	Canlı Ortamı
MPc	Metalli Ftalosiyenin
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Pc	Ftalosiyenin
PDT	Foto Dinamik Terapi
THF	Tetrahidrofüran
UV-VIS	Ultraviyole-Görünür Bölge



## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Ftalosiyanimler (Pc) fotodinamik terapide (PDT) yapı-işlev ilişkilerinin ince etkileşimine bağlı olarak absorpsiyon, amfilite ve en önemlisi yüksek kimyasal reaktivite gibi fotosensitizerlerin farklı taleplerini çok iyi karşılayabilir. Bunların bir dizi tümör hücrelerine karşı fototoksik olduğu gösterilmiştir. PDT için ideal fotosensitizerlerin belirli kriterleri tanımlanmıştır. Foto-aktif ftalosiyanimlerin sentezi ve bazı özelliklerinin kısa bir özeti sunulup ve gelecekte fototoksik ftalosiyanimler için bir görünüm verilmiştir. Ftalosiyanimleri üç grupta sınıflandırılmıştır: (1) farklı periferel ve non-periferel süstitüe grup içeren ftalosiyanimler, (2) farklı aksiyal süstitüentli ftalosiyanimler (3) farklı metal merkezli ftalosiyanimler.

PDT malin ve premalin displazi üzerine kurulu bir tedavidir. Birincil ve ikincil jenerasyon fotoalgılayıcılar Norveç'te incelenmiştir. Amaç verimliliği ve uygulanabilirliği geliştirmektir. PDT mekanizmaları ile ilgili çok kritik ayrıntılar Norveç'te araştırmacılar tarafından açıklığa kavuşturulmuştur. Bu tez çalışmasında singlet oksijenin üretimi, yaşam süresinin tahmini, oksijenin etkisi, farklı özelliklere sahip fotosensitizerlerin hücre içi lokalizasyonu, PDT boyunca onların fotodegradasyonu ve tümör seçiciliği gibi bu temel mekanizmalar ile ilgili en önemli bulgulara odaklanılmıştır.

Bu çalışmada PDT için ideal fotosensitizerlerin kriterleri, çeşitli fototoksik ftalosiyanimler ve bunlara ilişkin fotokimyasal özellikleri üzerine yapılmış araştırmalardan bahsedilmiş ve PDT için uygun olabilecek yeni ftalosiyanim türevleri sentezlenmiştir. Çıkış maddesi olarak 4-nitroftalonitril ve 2,6-dimetil benzeniyol kullanılarak yeni bir ftalonitril türevi sentezlenerek yapısı IR, elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve X ışınları kırınımı spektroskopik teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bu yeni ftalonitril türevinden PDT'de aktif olabilecek diamanyetik yapıdaki Zn (II), Mg (II) ve Pd (II) metal iyonlarıyla yeni ftalosiyanim türevleri sentezlenerek karakterize edilmiştir.

## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİ

#### 2.1. Ftalosiyanimler

Ftalosiyanim (Pc) grubu maddelerin ilki 1907 yılında Londra'da ftalimid ve asetanhidritten *o*-sianobenzamid sentezi sırasında yan ürün olarak elde edilmiş, kuvvetli oksitleyici reaktifler dışında ısı, ışık ve kimyasal maddelere karşı dayanıklılığı araştırmacıları bu konuda çalışmaya itmiştir. Ftalosiyanimler kimyasal ve termik kararlılığa sahiptirler. Havada 400-500 °C'ye kadar önemli bir bozunmaya uğramazlar. Vakumda metal komplekslerinin büyük bir kısmı 900 °C'den önce bozunmazlar. Kuvvetli asit ve bazlara karşı dayanıklıdırlar. Yalnızca kuvvetli yükseltgenlerin etkisiyle ftalik asit veya ftalimide parçalanarak makro halka bozunur. Ftalosiyanimleri süblimleştirmek kolaydır, böylece çok saf ürünler elde edilir. Ftalosiyanimler periyodik tablodaki metallerin birçoğu ile kompleks oluşturabilmektedirler. Metal iyonu türünün fizikokimyasal özellikler üzerinde önemli etkisi vardır.

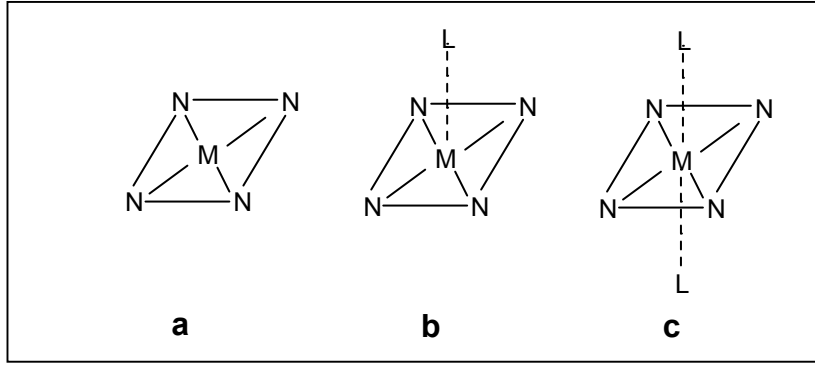
Ftalosiyanimlerin periferik pozisyonlarına çeşitli süstituentlerin takılmasıyla, farklı özellikler kazandırılmıştır. Prior tarafından yapılan bir inceleme sonucunda 134 uygulama alanı olduğu tespit edilmiştir. 1963- 1975 yılları arasında bu rakama 800 değişik uygulama alanı eklenmiş olması (Moser ve Thomas, 1983) günümüzde bu rakamın hangi boyutlara ulaştığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Mavi ve yeşil renklerin tonlarında elde edilen ftalosiyanimler ilk yıllarda olduğu gibi günümüzde de matbaa mürekkepleri, plastik, alüminyum, sentetik elyafın renklendirilmesinde, duvar boyacılığında, tekstilde baskı boyamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Kükürdün ve hidrokarbonların yükseltgenmesinde, yakıt pillerinde, hidrojenasyon olaylarının katalizlenmesinde olduğu gibi katalitik uygulamaları yanında tıpta, yarı iletken olarak, sıvı kristal olarak, lazerlerde, yağlayıcı maddelerde ve benzeri alanlarda kullanılabilir olması ftalosiyanim bileşimini oldukça ilginç kılmaktadır (Şener, 2005).

### 2.1.1. Ftalosiyenin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Metalli ftalosiyenin molekülü  $D_{4h}$  simetrisindedir. Sübstitüe grup içermeyen metalli ftalosiyenler çoğunlukla kare düzlem yapıya sahiptir. Çeşitli moleküllerin aksenel olarak metale bağlanmasıyla kare düzlemsel yapı, beş koordinasyonlu piramit yapıya ya da altı koordinasyonlu sistemlere dönüşür (Şekil 2.1.).

Ftalosiyenlerin eldesinde aromatik *o*-dikarboksilli asitler ya da bu asitlerin amid, imid, nitril türevleri başlangıç maddeleri olarak kullanılır. Karboksil gruplarının doymamış aromatik gruba direkt bağlı olması, karboksil ve siyano gruplarını taşıyan karbon atomlarının arasında çift bağ bulunması gereklidir. Ftalosiyenin molekülü dört iminoizindol ünitesinden oluşur ve oldukça gergin bir yapıdadır.



Şekil 2.1. Ftalosiyenin molekülünün geometrik yapısı

- Kare düzlemsel, dört koordinasyonlu
- Kare piramit, beş koordinasyonlu
- Oktahedral, altı koordinasyonlu

Ftalosiyenlerin kimyasal özelliklerinde merkez atomu büyük rol oynar. Metal iyonunun çapı molekülün merkez boşluğunun çapına uygun ise molekül kararlıdır. Metalin iyon çapı  $1,35 \text{ \AA}$  olan boşluk çapından büyük ya da küçük olduğunda ise metal atomları ftalosiyenlerden kolaylıkla ayrılır.

Metalli ftalosiyenler elektrovalent ve kovalent olmak üzere iki tiptir. Elektrovalent ftalosiyenler genellikle alkali ve toprak alkali metallerini bulundurur ve organik çözücülerde çözünürler. Seyreltik anorganik asitler, sulu alkol ve su ile reaksiyonu sonucunda metal iyonu ayrılarak metalsiz ftalosiyen elde edilir. Kovalent ftalosiyenin kompleksleri elektrovalent olanlara göre daha kararlıdır.

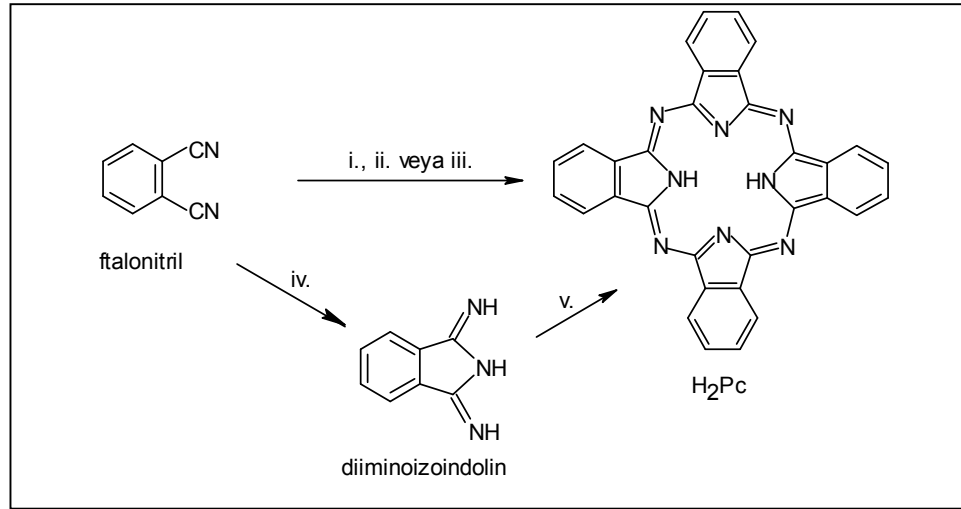
Vakumda 400-500 °C'de bozunmadan süblimleşirler. Metal ile ftalosiyanın arasındaki bağın çok sağlam olması ve bütün molekülün aromatik karakter taşıması yüzünden HNO<sub>3</sub> dışında anorganik asitlerle reaksiyonunda bir değişiklik olmaz.

Bütün ftalosiyanınlar HNO<sub>3</sub> ve KMnO<sub>4</sub> gibi kuvvetli oksitleyici reaktiflerle yükseltgenme ürünü olan ftalimide dönüşürler. Metalli ftalosiyanınlar oksidasyon reaksiyonlarında katalizör görevi yaparlar.

## 2.1.2. Sübstitüe Olmamış Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri

### 2.1.2.1. Metalsiz Ftalosiyanın Sentezi

Ftalosiyanın sentezinde en yaygın olarak kullanılan çıkış maddesi ftalonitril'dir (1,2-disiyanobenzen). Ftalonitrilin hidrokinonun erime noktasındaki siklotetramerizasyonu ile metalsiz ftalosiyanın (H<sub>2</sub>Pc) elde edilebilir. Benzer olarak ftalonitrilin n-pentanol içerisinde 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) varlığında siklotetramerizasyonu sonucu H<sub>2</sub>Pc elde edilebilir.



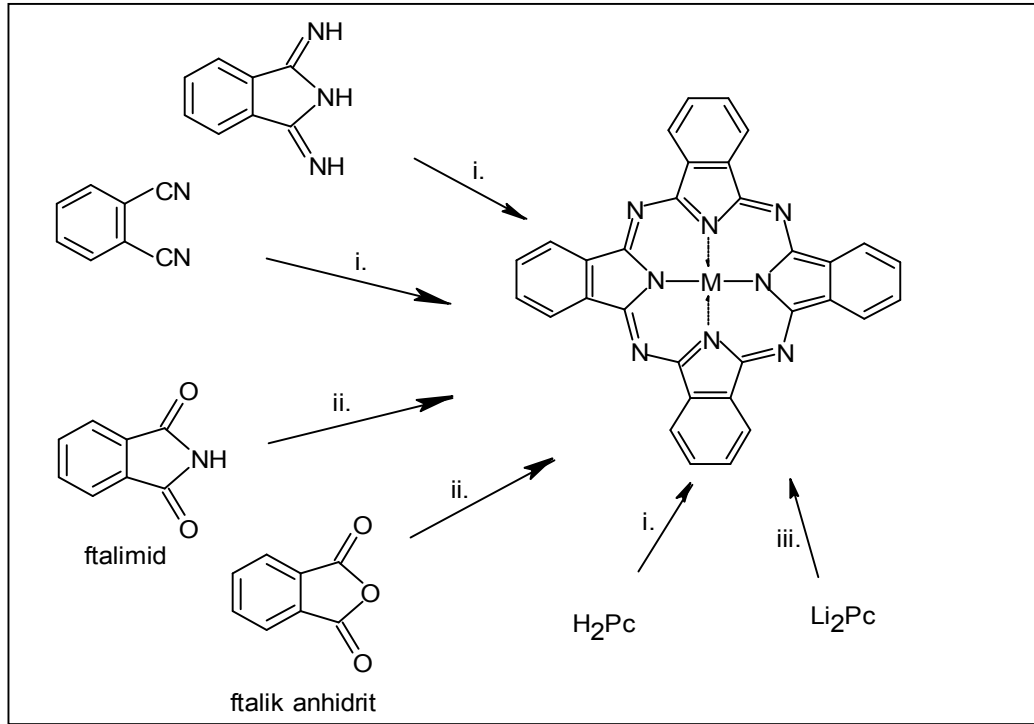
**Şekil 2.2.** Metalsiz ftalosiyanın sentezi: i. lityum, pentanol ve hidroliz ii. hidrokinon ile eritme iii. DBU ile pentanolde kaynatma iv. amonyak, metanol, sodyum metoksit v. Yüksek kaynama noktasına sahip alkolde kaynatma (Leznoff vd., 1989-1996)

Metalsiz ftalosiyanın ftalonitrilin n-pentanol içerisinde çözülmüş lityum metali çözeltisi ile kaynatılması sonucu da elde edilebilir. Metalsiz ftalosiyanın elde edilmesinde kullanılan diğer bir çıkış maddesi de diiminoizoindolindir.

Diiminozindolin ftalonitrilin amonyakla reaksiyonundan elde edilir. Diiminozindolinden H<sub>2</sub>Pc'ye daha ılımlı koşullarda geçilebilir (Şekil 2.2.).

### 2.1.2.2. Metal İçeren Ftalosiyanın Sentezi

Metal içeren ftalosiyanınlar (MPc) ftalonitril veya diiminozindolin ile metal veya metal tuzlarının reaksiyonundan elde edilebilir. İlave olarak ftalik anhidrit veya ftalimidin, inert bir çözücü içerisinde amonyum molibdat katalizörü yardımıyla metal tuzu ve üre ile reaksiyonlarından sentezlenebilir.



**Şekil 2.3** Metalli ftalosiyanın sentezi: i. yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerde (kinolin gibi) metal tuzları ile birlikte kaynatma ii. yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerde üre ve metal tuzları ile kaynatma iii. metal tuzlarıyla etanolde kaynatma (Yılmaz, 2010)

Alternatif olarak metallsiz ftalosiyanınlara metal ilavesi veya lityum gibi (Li<sub>2</sub>Pc) metal içeren ftalosiyanınların uygun şartlarda metalinin başka bir metalle yer değiştirmesinden metalli ftalosiyanınlar elde edilir. Li<sub>2</sub>Pc kompleksinin aseton ve etil alkolde çözünmesinden dolayı metalli ftalosiyanın sentezi için kullanılması avantajlıdır ve çözünür olmayan metallo ftalosiyanın ürünü, metal-iyon yerdeğiştirme reaksiyonu tamamlanmasıyla kolayca elde edilir. Yukarıda belirtilen

sentez yöntemlerinin hepsinde, reaksiyon yüksek sıcaklıklarda gerçekleşmektedir. Çözücü olarak genellikle n-pentanol, n-hekzanol, kinolin gibi yüksek kaynama sıcaklığına sahip çözücüler kullanılmaktadır (Şekil 2.3) (Yılmaz, 2010).

## **2.2. Fotodinamik Terapi**

### **2.2.1. Kanser**

Sağlıklı vücut hücreleri (kas ve sinir hücreleri hariç) bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanır. Fakat bu yetenekleri de sınırlıdır. Sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre gerektiği yerde ve gerektiği kadar bölüneceğini bilir. Buna karşın kanser hücreleri, bu bilinci kaybeder, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına *metastaz* adı verilir (Bilkent Üniversitesi Sağlık Merkezi. 2005. Kanser. <http://www.bilkent.edu.tr/~bilheal/html>)

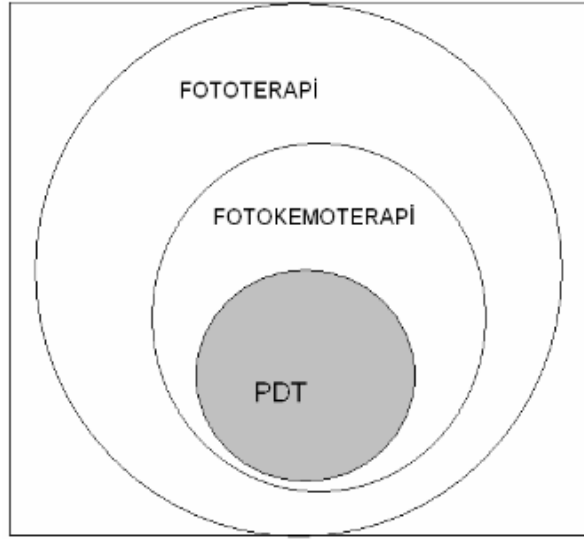
Kanser yüzyılın en önemli ölüm sebeplerinden bir tanesidir. Nedeni bilinen ölümler arasında 1970’li yıllarda dördüncü sırada yer alırken, günümüzde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükselmiştir. Her on ölümden birine neden kanserdir (Halilçolar vd., 1999). Kanseri gelişimindeki en önemli faktörler; sigara, radyasyon, diyet, mesleki etkenler ve genetik sebeplerdir (Thomson, 1005).

### **2.2.2. Fotodinamik Terapi’nin Tanımı**

Görünür bölge, ultraviyole (UV) veya yakın infrared (IR) bölgesindeki ışığın tedavi amaçlı kullanıldığı tüm uygulamalar fototerapi olarak adlandırılmaktadır. Yine bu bölgelerdeki ışığın, ışığa duyarlı bir kemoterapötik ajan ile birlikte kullanıldığı uygulamalar fotokemoterapi adını alır. PDT ise fotokemoterapinin bir alt dalı olarak bilinmektedir (Bonnett, 2000) (Şekil 2.4.).

Onkolojide başlıca amaç, normal dokulara herhangi bir zarar vermeden hastalıklı dokuları seçmek ve yok etmektir. Kanseri tümörler günümüzde

radoterapi, kemoterapi ve cerrahi müdahale gibi yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu yöntemler önemli olduğu gibi olumsuz yönde bazı yan etkilere de sahiptir.



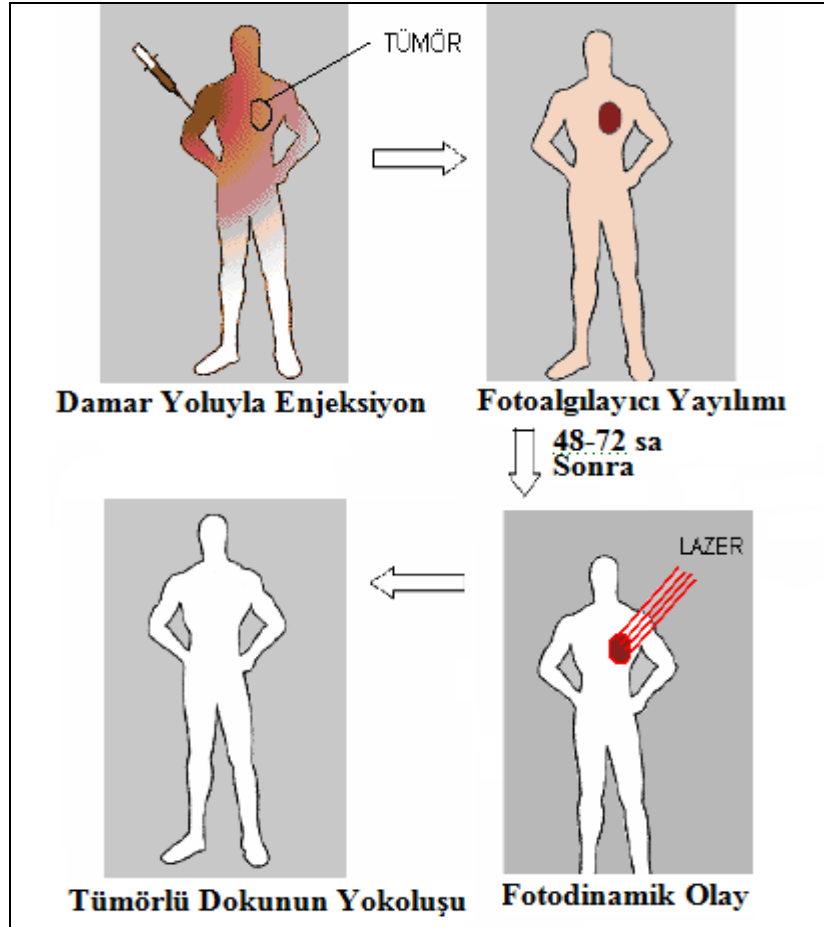
**Şekil 2.4.** Işık Varlığında Uygulanan Tedaviler (Bonnett, 2000)

Radyoterapi, tümörün yüksek şiddetteki X ışınları ile ışınlanmasını ve radyoaktif ilaçların vücuda enjekte edilmesini içermektedir. Fakat bu radyasyon türleri hem sağlıklı dokuyu öldürür hem de normal DNA'ya zarar verir. Kemoterapide, sağlıklı hücrelerden ziyade kanserli hücrelere zarar veren daha etkili ilaçlar vücuda enjekte edilir. Kemoterapinin etkisi doza bağlıdır ki, tümürlü hücreler tamamen ölsün ve hasta hayatta kalabilsin. Cerrahi müdahale ise maliyetlidir, uzun nekalet dönemleri gerektirir ve başarı oranları değişiktir. PDT kanser tedavisi için alternatif bir yöntemdir. Seçici olarak, tümürlü dokuyu yok eden ve fotosensitizör olarak adlandırılan bir ilaç ile lazer ışığının kombinasyonunu kullanır. İdeal bir fotoalgılayıcı, tümör dokusunun etrafına yerleşir ve normal dokulara karşı toksik değildir. Işıkla aktive edildiği zaman hem tümöre hem de tümör içeren dokulara yoğun bir şekilde nüfuz eder ve sitotoksik ajan üretiminde fotokimyasal olarak etkindir. Ne ışık ne de fotosensitizör tek başına bir sitotoksik tür oluşturmayacağından dolayı, hem hastalıklı hem de normal doku birlikte aynı ışık dozuna maruz kalabilir (Phillips, 1997). PDT nin en önemli faydaları; tedavi sonrasında, tedaviden etkilenmiş olan bölgeler normal dokuların yenilenmesiyle iyileşebilir. Eğer gerekli olursa geleneksel kanser terapileriyle birleştirilerek de kullanılabilir. Pratikte doğru tümör seçiciliği ve nekrozisi başarmak çok zordur.

Sitotoksiste ve tümörün yerini belirleme ile birleştirilmiş biyolojik ve fiziksel mekanizmaların bilgisini gerektirir (Bowm, 1990). Son yıllarda PDT ile ilgili araştırmalarda büyük oranda artış görölmektedir. Fotodinamik terapi uygulamaları kanda ve çeşitli kan bileşenlerindeki gram negatif bakteri ve virüslerin ( HIV gibi) çeşitli fotosensitizörler kullanılarak inaktivasyonu ile genişletilmiştir (Phillips, 1997).

### 2.2.3. PDT ile Tedavi

Son 20 yıldır kullanılan tedavi de ilk olarak ışığa duyarlı fotosensitizör damar yoluyla vücuda enjekte edilir ve fotosensitizör hızlı bir şekilde tüm dokulara yayılır. Enjeksiyondan 48-72 saat sonra, fotosensitizör konsantrasyonu normal dokulara nazaran tümörlü dokularda daha fazla artmaktadır. Bu esnada fiber optik veya endoskopi tarafından yoğun lazer ışığı gönderilir ve fotokimyasal reaksiyon başlar. Fotokimyasal reaksiyon sonucu sitotoksik türler meydana gelir ve buda tümörlü dokunun nekrozis yoluyla ölümüne neden olur (Phillips, 1997). (Şekil 2.5).

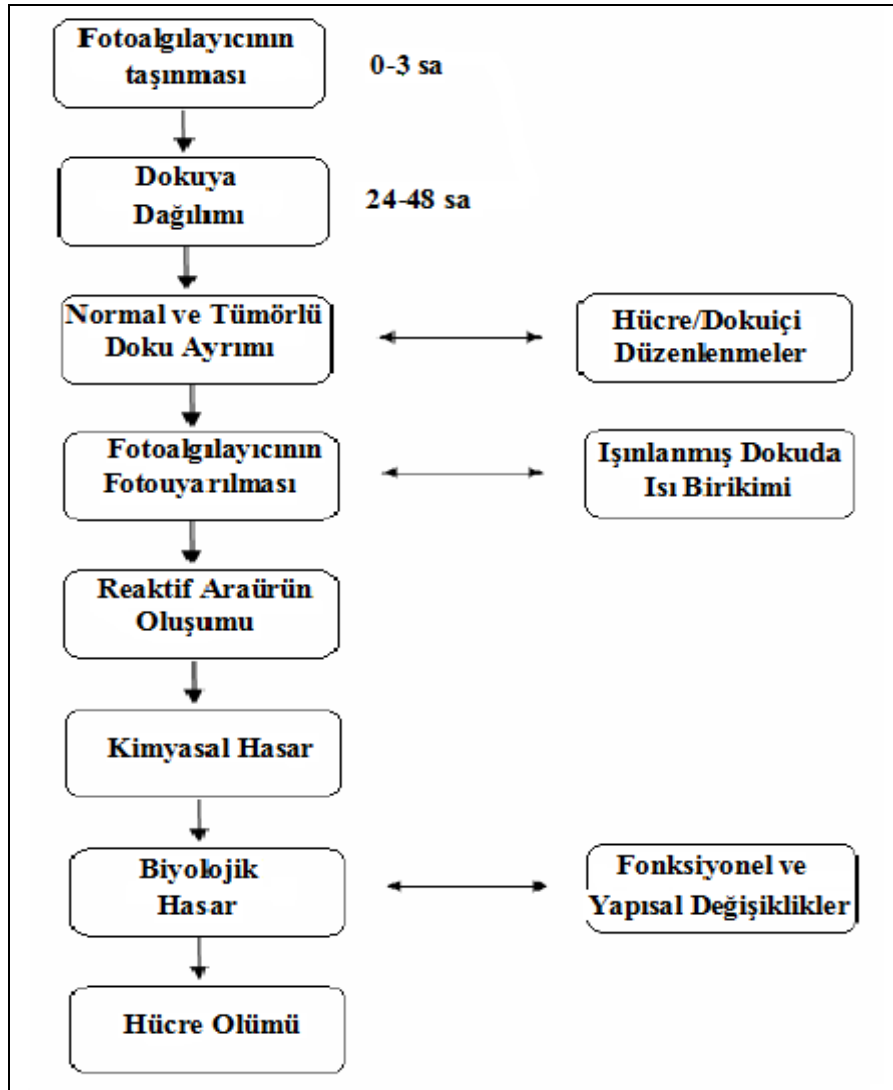


Şekil 2.5. PDT Yöntemiyle Tedavinin Şematik Diagramı (Phillips, 1997)



#### 2.2.4. Fotodinamik Terapide Fotokimyasal Olaylar

PDT, toksik olmayan üç ajanın kombinasyonuna dayanmaktadır. Bunlar; fotoalgılayıcı (ışık absorplayıcı molekül), ışık ve oksijendir. PDT nin temeli uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan fotoalgılayıcı tarafından başlatılan bazı fotokimyasal reaksiyonlardır.



Şekil 2.6. Fotodinamik Terapide Olaylay Dizini (Phillips, 1997)

Bir molekül elektronik olarak uyarıldığı zaman temel hale dönüşü için birden fazla olasılık söz konusudur. Bunlardan biri fotonun geri verilmesi yani emisyon prosesidir. Floresans da denilen bu proses de, ışık yüksek enerjili düzeyden daha düşük enerjili düzeye geçmektedir (Step, 2003). Molekülün ısı veya floresans ile

temel hale dönmesi nanosaniyelerle ifade edilebilecek kadar hızlı bir prosesdir. Bir molekülün potansiyel bir fotoalgılayıcı olabilmesi için, absorpladığı enerjiyi en azından mikro veya milisaniye düzeyinde depolayabilmesi gerekir. Bu da ancak uyarılmış olan elektronun spinini değiştirmesiyle mümkündür. Elektronun dönüş yönünü değiştirmesi sistemlerarası geçiş olarak adlandırılır. Uyarılmış haldeki fotoalgılayıcı ise triplet haldedir denir. Triplet haldeki fotoalgılayıcı depoladığı enerjisini bir substrat molekülüne transfer edip, yeniden temel haline dönebilir ve yeni bir foton absorplamak için hazır bulunabilir. Kuantum mekaniği kurallarına göre; direkt olarak fotonlar tarafından uyarılamayacak olan substrat molekülü (genellikle oksijen), fotoalgılayıcı tarafından aktarılan enerjiyle uyarılmış hale geçer. Böylece fotoalgılayıcı, ışık enerjisini oksijen molekülüne transfer eden ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna sebep olan bir katalizör görevi görmektedir. İşlem sonunda fotoalgılayıcı, ROS tarafından değiştirilebilir veya yıkıma uğrayabilir (Acar, 2008).

### **2.3. PDT İçin İdeal Fotoalgılayıcıların Kriterleri**

Ftalosiyeninler PDT de kötü huylu tümör içine birikerek istenen biyolojik etkiye yol açması açısından önemli bir faktördür (Miller vd., 2007; Josefsen ve Boyle, 2008). Porphirin, hematoporphirin, klorin geleneksel fotoalgılayıcılardır. Ancak ciltte ışık duyarlılığına neden olması, tanımlanamayan bileşikler karışımı olması ve derinlemesine nüfuz edemeyip nispeten kısa dalga boylarında ışığı emiyor olması onları PDT de kullanım için ideal fotoalgılayıcı olmaktan uzaklaştırmaktadır (Sibille vd., 1995). Ftalosiyeninler PDT de umut vaat eden bir fotoalgılayıcı sınıfı olarak öne çıkmaktadır. Çünkü kırmızı görünür bölgede daha güçlü absorpsiyon yapmakta ve yüksek verimlilikte singlet oksijen üretimi yapmaktadırlar (Masilela ve Nyokong, 2010; Kolarova vd., 2007).

#### **2.3.1. Yüksek Çözünürlük**

Yüksek çözünürlük, özellikle de suda çözünürlük, damar içine ve hastalıklı dokuya doğrudan taşınmayı sağlaması açısından ideal fotoalgılayıcının önemli bir yönüdür (Josefsen ve Boyle, 2008; Kolarova vd., 2007; Malatesti vd.,2006). Aksi takdirde potansiyel terapötik ajanların tedaviye cevap vermesi engellenir. Substitüe olmamış ftalosiyeninler ile metalli ftalosiyeninler, yaygın şekilde kullanılan organik

solventlerde dahi az çözünmektedirler. Bu durum, onların PDT'nin pratik uygulamalarındaki kullanımları için büyük problemdir. Ancak ftalosiyanın halkasının periferal ve non-periferal konumlarına substitüentlerin bağlanmasıyla çözünürlükleri büyük ölçüde geliştirilebilir. Substitüentler moleküller arası çekimi azaltır ve çözücüde çözünürlüğü kolaylaştırır.

### **2.3.2. Yüksek Kimyasal Safılık ve Sabit Bileşim**

Fotoalgılayıcılar tek, bileşimi iyi karakterize edilmiş olmalı ve PDT süreci boyunca minimum bozunma ile bileşimi sabit kalmalıdır (Hudson vd., 2005). Modern sentez ve saflaştırma metodlarıyla kimyasal saflıkta ftalosiyanın ve türevlerini elde etmek son derece mümkündür. Fotoalgılayıcıların saflaştırılması PDT'nin iyileştirici etkisi için çok önemlidir. Ancak geleneksel fotoalgılayıcıların çoğu tanımlanamayan bileşikler karışımı şeklindedir (Kolarova vd., 2007). Ayrıca fotoalgılayıcının kompleks karışımı şeklinde olması, absorpsiyon dalga boyunda, fotofiziksel aktivite ve toksisite de birtakım değişikliklere sebep olabilir. Fotoalgılayıcıların aynı zamanda uygun fototermal kararlılıkta olması gerekir, aksi takdirde bir fayda göstermezken hasta da güneş ışığına karşı duyarlılığa da sebep olabilir. Önemli organik boyalar olan bazı metalli ftalosiyaninler uygun fototermal kararlılığa ve sabit bileşime sahiptirler (Masilela ve Nyokong, 2010).

### **2.3.3. Uygun Dalga Boyunda Absorbsiyon ve Yüksek Sönüm Katsayısı**

PDT uygulamalarında kullanılacak olan fotoalgılayıcılar, vücudun terapötik aralığında (600-850 nm) güçlü absorpsiyon ve yüksek sönüm katsayısına sahip olmalıdır (Aleen vd., 2001). PDT tedavisinde etkili penetrasyon derinliği, ışığın dalga boyuna ve dokunun optik özelliklerine bağlıdır. PDT'nin ilk uygulamalarında kullanılan geleneksel fotoalgılayıcılar çok önemli iki dezavantaja sahiptirler (Stepp H. 2003). Bu bileşikler bir yandan vücudun terapötik aralığında yer almayan 400-650 nm'de bir dizi absorpsiyon piki verirken bir yandan da singlet oksijen üretimine karşı düşük sönüm katsayısına sahiptir. Bu özellikler geleneksel fotoalgılayıcıların PDT'deki uygulamalarını kısıtlamaktadır. Ancak ftalosiyaninler geleneksel fotoalgılayıcılardan farklı olarak azot atomları ile bağlı pirol birimlerine ve yüksek sönüm katsayısına sahiptirler. Ftalosiyaninlerdeki periferal benzen halkalarının sağladığı güçlü konjuge pi sistemi, kırmızı görünür bölge ile dokudaki maksimum

ışık penetrasyon bölgesinin örtüşmesini güçlendirir ki bu da onları PDT için ideal bir aday yapmaktadır (Ma vd., 2007).

#### **2.3.4. Olumlu Fizyolojik Aktivite, Minimal Karanlık Toksikite ve Düşük Sistemik Toksikite**

PDT’de ftalosiyanın biyodağılımı büyük bir gerekliliktir (Boyle ve Dolphin, 1996; Rousseau vd., 1991). İhmal edilebilir toksisiteye sahip sağlıklı biyolojik dokuyu çevreleyen kötü huylu (malign) dokulara karşı olumlu seçiciliğe sahip olmalıdır (Staneloudi vd., 2007). İdeal fotoalgılayıcılarda istenen bu özellik ftalosiyanın ilgi odağı haline getirmiştir (DeRosa ve Crutchley, 2002). Geleneksel fotoalgılayıcılar birkaç hafta içinde kolayca deri içine alınır ve burada tutulur. Bu durum güneş ışığından korunması gereken hastalar için çok açık bir dezavantajdır (Kolarova vd., 2007; Kolarova vd., 2007; Taquet vd., 2007). Substitüe ftalosiyanınlar, PDT için yeni nesil maddeler olup, minimal karanlık toksisiteye ve düşük sistemik toksisiteye sahiptirler. Ftalosiyanınlar kinetiği geleneksel fotoalgılayıcılardan daha hızlıdır, yüksek tümör doku oranlarında (8:1) 1-3 saat sonra uzaklaşmaktadırlar. 24-72 saatlik bir aradan sonra hızlı bir şekilde elimine edilirler (Masilela ve Nyokong, 2010).

#### **2.3.5. Yüksek Fotokimyasal Reaktivite**

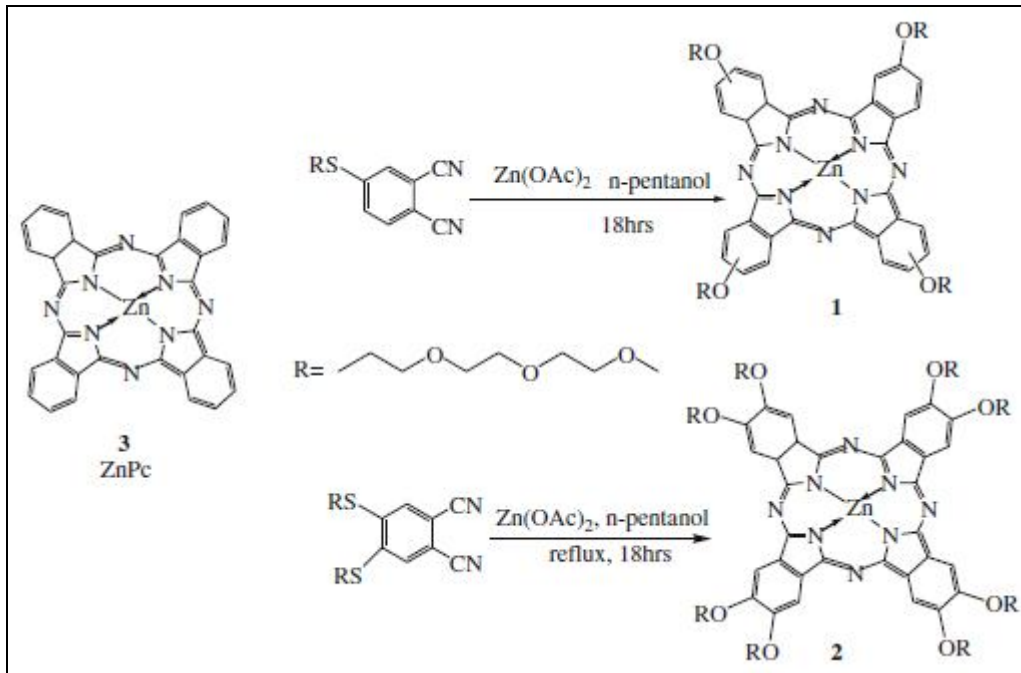
PDT de tıbbi tanı sürecinde, fotoalgılayıcının triplet ömrü dikkate alınmalıdır. Triplet ömür fotoalgılayıcının tedavi edici etkisini değerlendirmek için önemli bir kriterdir. Triplet halin enerjisi singlet oksijeninkinden yüksek olmalıdır aksi halde moleküler oksijene enerji transferi olmayabilir ve nihayetinde singlet oksijen üretimi gerçekleşmeyebilir (Cosimelli vd., 2003). Genel olarak bu arzu edilen özelliklere sahip uygun süstitüentlerle modifiye edilen ftalosiyanınlar, umut vaat eden ikinci nesil fotoalgılayıcılar olup, etkili singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türlerini üretebilirler (Banfi vd., 2007).

Sonuç olarak ftalosiyanınlar geleneksel fotoalgılayıcılarla karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptirler. Bununla birlikte agregasyon (özellikle sulu ortamda) Pc ve türevleri için, konjuge  $\pi$ -sistemi nedeniyle çok yaygın bir olgudur (Sharman ve, Van Lier, 2005; Sobolev vd., 2000). Bu durum onların fotoalgılayıcı etkinliğini azaltmaktadır.

## 2.4. Farklı Periferal/non-Periferal sübtitüe Ftalosiyaninlerin Yapı Karakterizasyonu ve Fotokimyasal Özellikleri

### 2.4.1. Farklı Sübtitüe Grup taşıyan ZnPc Bileşikleri

Bir fotoalgılayıcının ideal bir PDT ajanı olabilmesi için kimyasal yapısı önemli bir faktördür. Atilla ve arkadaşları 2007 yılında tetra ve okta-trietilen oksi sülfonil grupları taşıyan suda çözüner ZnPc bileşiğinin fotodinamik aktivitesini çalışmışlardır (Atilla vd., 2007). 1-Hekzanol içerisinde DBU varlığında Pc1 ve Pc2 elde edilmiştir (Şekil 2.7).

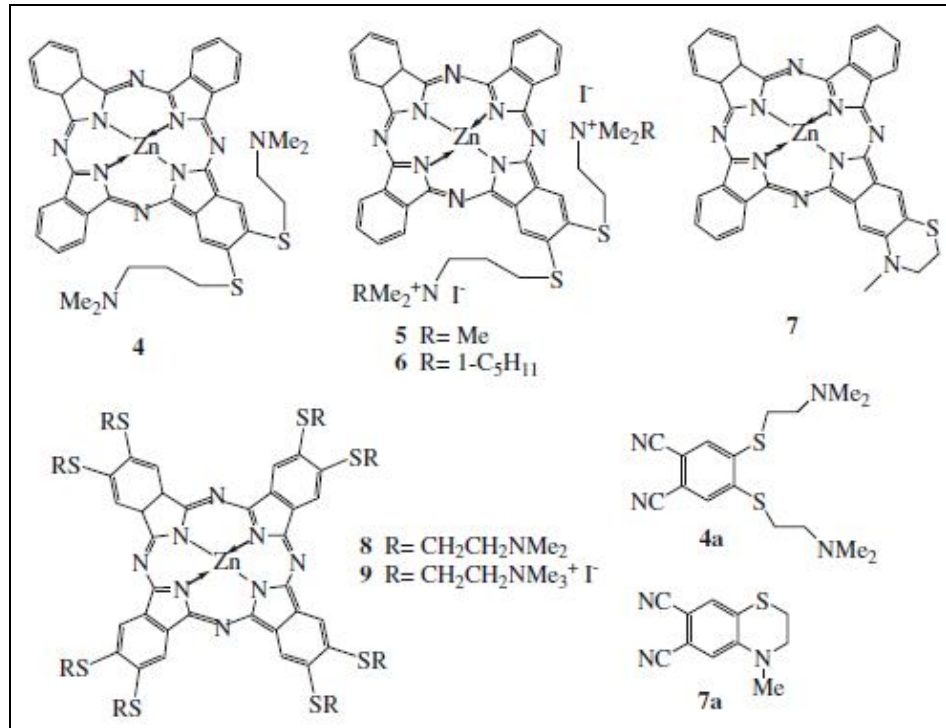


Şekil 2.7. Pc1-2 Bileşiğinin Sentezi ve Pc3 Bileşiğinin Yapısı (Atilla vd., 2007)

Pc1-2 bileşiklerinin kloroform içerisindeki Q bantları sırasıyla 693 ve 709 nm’de gözlenmiştir. Sübtitüe olmamış ZnPc ile karşılaştırıldığında iki bileşiğin sübtitüe grupların etkisi ile daha yüksek dalga boylarına kaydığı gözlenilmektedir. Pc1 ve Pc2 için floresans kuantum verimleri sırasıyla 0,20 ve 0,13 olarak ölçülmüştür. Bu farklı floresans kuantum verimleri, Pc2 bileşiğinde daha fazla bağlı grubun olması buna bağlı olarak bu bileşikteki durulma zamanının artmasına bağlanmıştır. Her iki bileşiğin taramalı lazer mikroskop sonuçlarına göre, Pc1’in yüksek kuantum verimi nedeniyle tarama sırasında floresansının arttığı gözlendiği ifade edilmiştir. Işınlama sonrası her iki bileşik için 0-100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarında herhangi bir karanlık

toksisisitenin görülmediği, aynı zamanda insan meme kanseri hücrelerinde sağkalımların azaldığı belirtilmektedir. Bununla birlikte Pc2 ile karşılaştırıldığında Pc1'in fotobiyolojik etkinliği daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Bu özellik hücre kabulü, fotokimyasal özellikleri ve hücre öldürme yeteneğini içeren çeşitli faktörlere bağlanmaktadır.

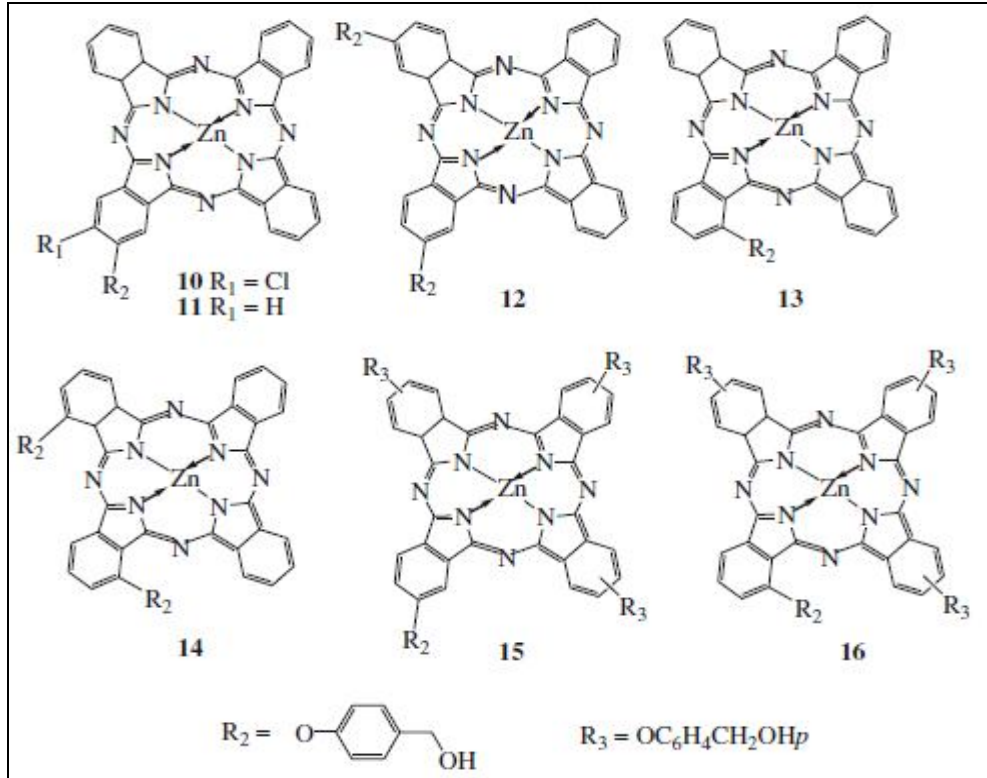
Bir başka çalışmada PDT'de kullanılmak üzere amino grupları taşıyan yeni amfifilik metalleri Pc serisi rapor edilmiştir (Duan vd.,2010). 4,5-diklorofenilnitril ile 2-(dimetilamino)etantiyolhidroklorür bileşiklerinden başlanarak DMSO varlığında 50 °C ve 80 °C'de sırasıyla 4a ve 7a bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.8). Daha sonra 4 bileşiği, 4a ftalonitril ile substitüe olmamış ftalonitrilden Zn(OAc)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O ve DBU varlığında sentezlenmiştir. Pc5 ve Pc6 ise iodometan ve iodopentan kullanılarak 4 bileşiği vasıtasıyla elde edilmiştir. Benzer şekilde Pc7, 4a bileşiği yerine 7a kullanılarak elde edilmiştir. Karşılaştıma yapmak için benzer prosedür ile Pc8-9 sentezlenmektedir. Bileşikler incelendiğinde Pc7 hariç tüm bu bileşiklerin 1,3-difenilsobenzofuran ile singlet oksijen oluşturabildiği ifade edilmektedir. Periferel disubstitüe Pc4 için singlet oksijen kuantum verimi 0.50 olup, diğer bileşiklere göre iki kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir.



Şekil 2.8. Pc4- 9 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı (Duan vd.,2010)

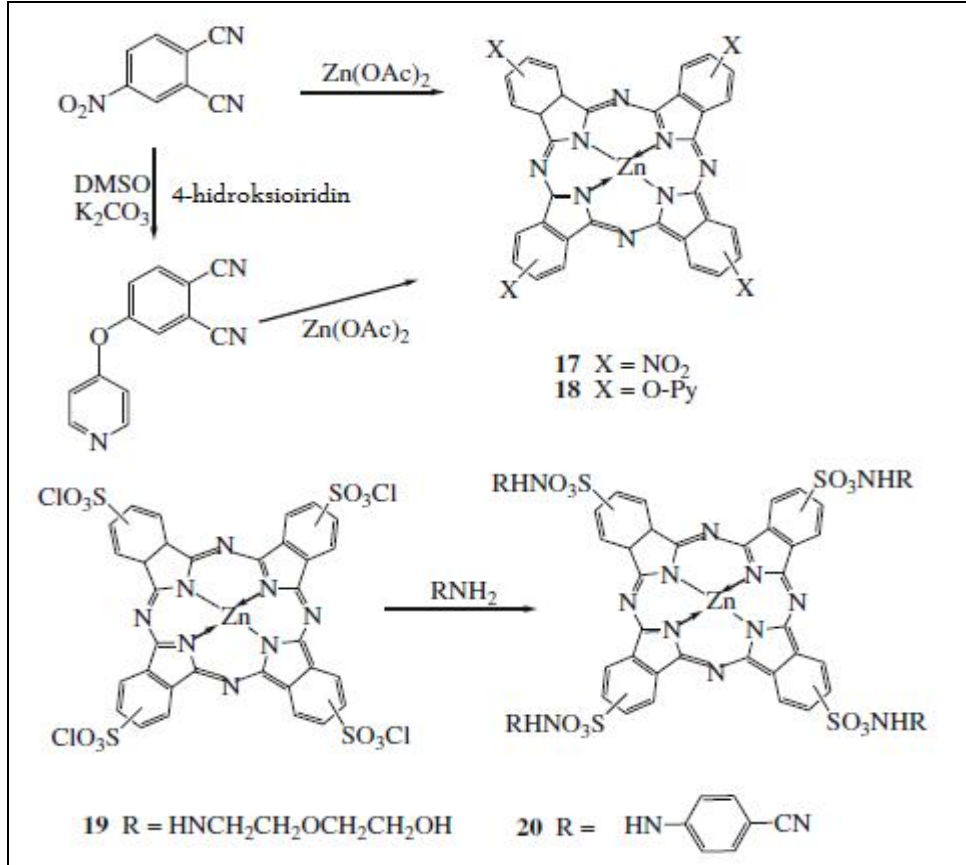
Non-iyonik amino grupları içeren Pc7'nin singlet oksijen üretmediği ifade edilmiştir. Bunun sebebi amino sübtitüentler ile sönen Pc7'nin uyarılma basamağına bağlanmaktadır. Pc4-7-9 için Cremophor EL emülsiyonundaki fotodinamik aktivite sonuçları üç farklı hatta olmasına karşı Pc4-6 için 0.08-0.29  $\mu\text{M}$  aralığında CL50 değeri ile daha etkin olduğu gözlenmiştir. İyonik okta-sübtitüe Pc9 için IC90 değeri tespit edilemediği için PDT için uygun olmadığı belirtilmektedir. Non-iyonik oktasübtitüe Pc8 ise çözünmediğinden fotoaktivitesi çalışılmamıştır.

Cosimelli tarafından, yeni asimetrik sübtitüe Pc10-16 bileşikleri (Şekil 2.9.) tedavi uygulamaları için çalışılmıştır (Cosimelli vd., 2003). Literatüre dayanarak başlangıç ölçüleri alınarak sentez gerçekleştirilmiştir (Wöhrle vd., 1993). Antimikrobiyal aktivite çalışmaları beyazımsı Candida mantarı model alınarak gerçekleştirilmiştir. Pc12,14,15,16 inaktif özellikteyken monosübtitüe Pc13'ün amfilik özelliklerinden dolayı bazı faaliyetler görüntüleyebileceği belirtilmektedir. Bu davranışın, daha önceden Pc kuaterner amonyum tuzu türevleri üzerinde bir yapı-aktivite ilişkileri çalışmaları sırasında tespit edildiği belirtilmiştir.



Şekil 2.9. Pc10-16 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı (Cosimelli vd., 2003)

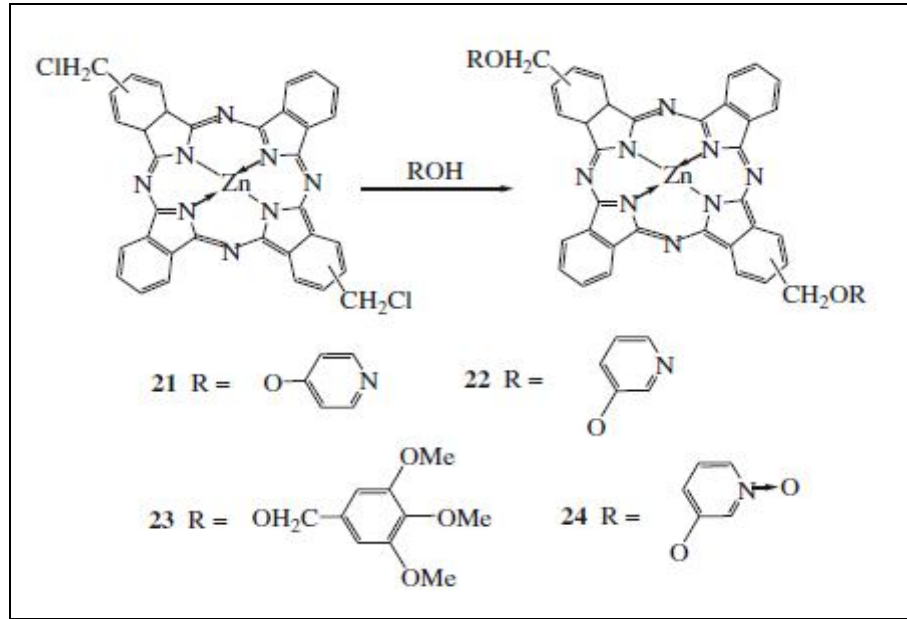
Banfi ve arkadaşları tarafından, benzo ünitelerine bağlı farklı süstitüe gruplar içeren sekiz Zn-Pc serisinin sentezi ve fotodinamik aktiviteleri rapor edilmiştir (Banfi vd., 2007). Başlangıç ftalonitrilinden başlanarak Pc17,18 elde edilmektedir. Zn(II)-tetrasulfonilklorid Pc ile etanol ve 4-aminobenzonitrilin reaksiyonundan sırasıyla % 27 ve % 38 verimle Pc19 ve 20 elde edilmiştir. (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. Pc17-20 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı (Banfi vd., 2007)

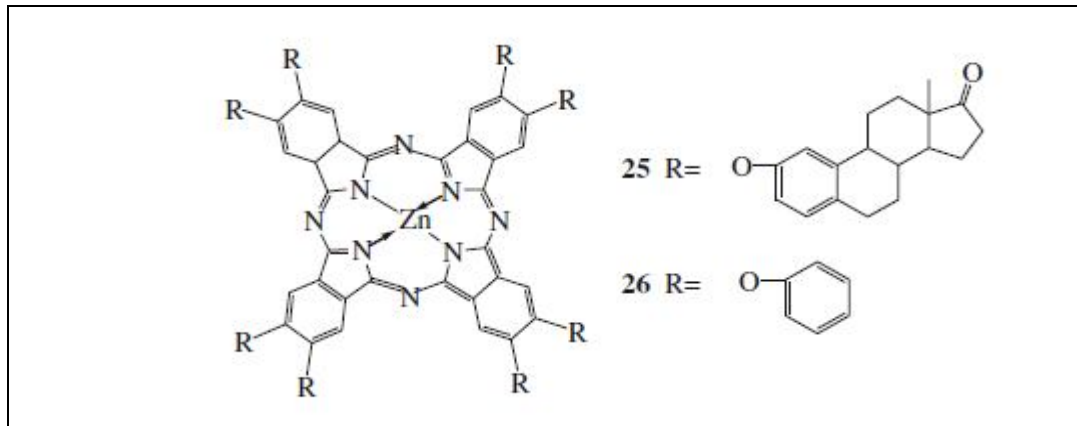
Simetrik olmayan Pc21-24, klormetil Pc türevi ile farklı nükleofillerin reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 2.11.). Pc17-24 bileşiklerinin fotodinamik aktivite sonuçlarında, insan kolon adenokarsinom hücrelerine karşı sadece Pc21 bileşiğinin porfimer sodyumdan daha fototoksik olduğu ifade edilmektedir. Pc22, sadece OH grubunun konumu itibariyle Pc21 bileşiğinden farklılık gösterebilir, aksine bir etki göstermektedir. Bununla birlikte diğer Pc17-20,23 ve 24 bileşiklerinin fototoksik olmadığı belirtilmektedir. Farklı sayı ve konumdaki benzo gruplarının farklı toksisiteye neden olduğu belirtilmiştir.





**Şekil 2.11.** Pc21-24 Bileşiklerinin Sentezi ve Kimyasal Yapısı (Banfi vd., 2007)

Ogusipe ve arkadaşlarının bir çalışmasında Pc25 ve 26 için farklı solventlerin, singlet oksijen, fotobozunma, floresans kuantum verimi ve temel hal spektrumuna etkileri gözlenmiştir. (Ogusipe vd., 2003). Pc25 ve 26 için sentez yolu literatüre göre hazırlanmıştır (Şekil 2.12.).

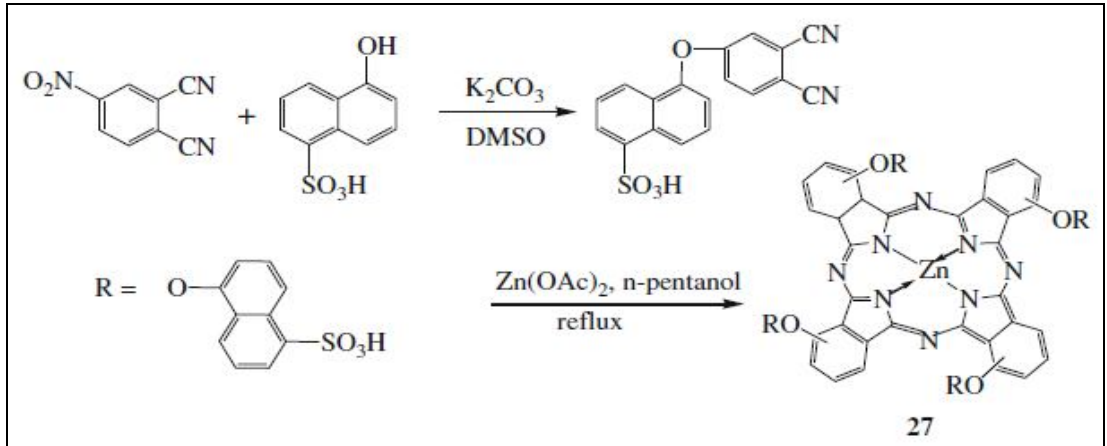


**Şekil 2.12.** Pc25 ve 26 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı (Huang vd., 2001)

Pc25 için çözücü olarak DMSO kullanıldığı zaman, Q bandının genişlediği ve 629 nm merkezli yeni bir bandın ortaya çıktığı belirtilmiştir. Fakat diğer çözücülerde bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir. DMSO içerisinde monomerik ve kümelenen türlerin olduğu ortaya koyulmuştur. Pc26 için THF içinde 698 nm'de merkezlenmiş ekstra bir bant görüntülenmiştir. Bu fenoksi halkalarının daha esnek özelliğine

bağlanılmıştır. Pc25 için singlet oksijen kuantum verimi, DMSO içinde 0,43 piridin içinde 0.64 aralığında, Pc26 için, toluen içinde 0.45 DMSO içinde 0.65 aralığında olduğu ifade edilmektedir. Pc25 bileşiğinin düşük singlet oksijen kuantum verimi, DMSO içinde kümelenmesine bağlanmaktadır. Farklı solventlerdeki bozunma kuantum verimleri karşılaştırıldığında en yüksek verim DMSO içinde Pc25 için gözlemlendiği ifade edilmiştir. Çözücü olarak THF ve n-bütül amin kullanıldığında en düşük bozunma kuantum verimi Pc25 ve Pc26 için gözlenmektedir. Aynı solventler floresans kuantum verimleri karşılaştırıldığında, Pc25 ve 26 için çok değişiklik görülmediği ifade edilmiştir. Bu periferel süstitüentlerin Pc floresansına önemli ölçüde bir etkisinin olmadığını ifade edilmiştir.

Wei ve arkadaşları tarafından PDT de kullanmak üzere naftoksi süstitüentleri içeren özgün çinko Pc27 bileşiği (Şekil 2.13) hazırlanmıştır. (Wei vd., 2006).

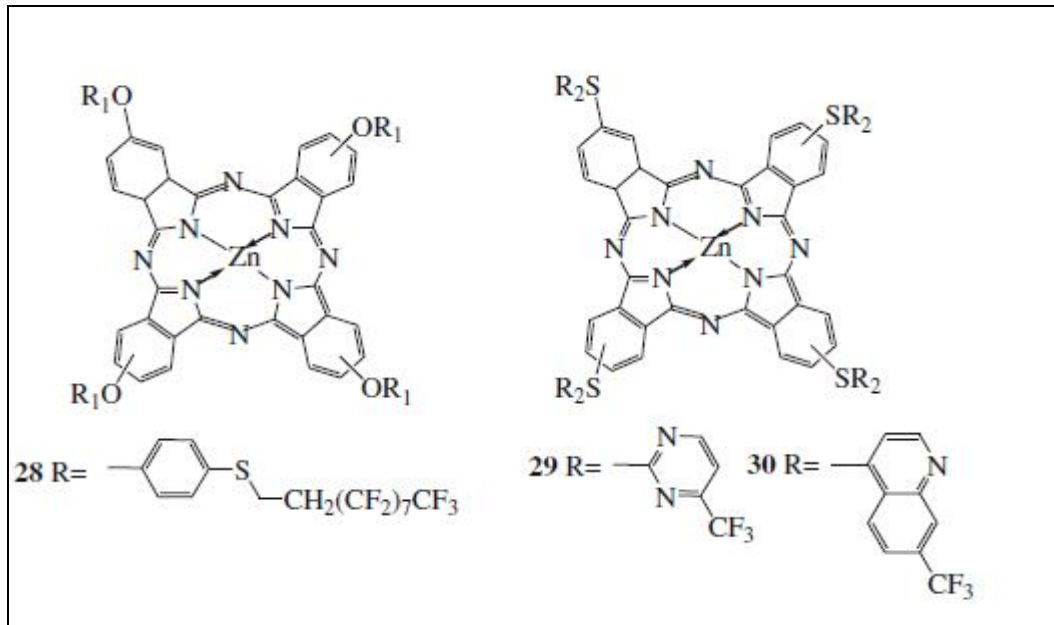


**Şekil 2.13.** Pc27 Bileşiğinin Sentezi ve Kimyasal Yapısı (Wei vd., 2006; DeRosa ve Crutchley, 2002; Taquet vd., 2007)

Başlangıç maddesi olarak 4-nitroftalonitrilden başlanarak 4-(5-sülfo-1-naftoksi) ftalonitril elde edilmiştir (DeRosa ve Crutchley, 2002; Taquet vd., 2007). 4-(5-sülfo-1-naftoksi) ftalonitrilin tetramerleşmesiyle % 51.8 verimle Pc27 elde edilmiştir. Sülfolanmış naftoksi süstitüentleri içeren, fotodinamik aktivite çalışmaları için önem arz eden amfilik ve kümelenmeyen karakterde Pc27 bileşiği geliştirilmiştir. Çözücü olarak su kullanıldığı zaman,  $ZnPcS4$  bileşiğine ait 634 nm'de kümelenmiş bir bant gözlenirken, Pc27 için 677'nm de gelişmiş tek bant ve 635 nm'de kümelenmenin azaldığı bir bant gözlenmektedir. Bu farklılık Pc27 bileşiğindeki

periferal naftoksi süstitüentlerinin oluşturduğu sterik engelden kaynaklandığı belirtilmiştir. Çözücü olarak DMSO ya da etanol kullanıldığı zaman 678 nm’de Pc27 bileşiğine ait tek bir absorpsiyon bandı gözlenmektedir. Bu sonuçlar Pc27 için çözücü olarak DMSO veya etanol kullanıldığı zaman önemli ölçüde bir kümelenmenin olmadığı ve ZnPcS4 için çözücü olarak su kullanıldığında ise kümelenme eğiliminin daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle Pc27 bileşiğinin PDT için umut vaat eden bir fotoalgılayıcı olduğu belirtilmiştir. CT DNA da oluşturabileceği fotokimyasal hasar da test edildiğinde Pc27’nin (% 37.70) yarattığı hasar oranının hemotoporfirinden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (%20.91).

Erdoğan ve Nyokong tarafından fotodinamik aktiviteyi araştırmak için potansiyel fotoalgılayıcı olarak yeni Pc28-30 bileşikleri kullanılmıştır (Şekil 2.14). (Erdoğan ve Nyokong, 2010).

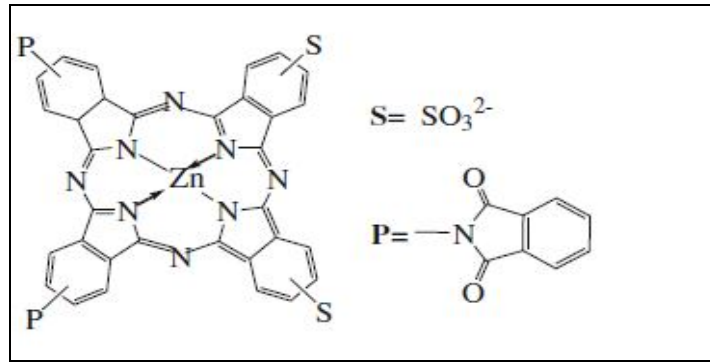


**Şekil 2.14.** Pc 28- 30 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Bileşiklerin floresans kuantum verimleri (Pc 28:0.041 Pc 29:0.035 Pc 30:0.021) halojen atomlarının etkisinden ötürü, ZnPc (0.07) bileşiğinkinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Pc28 (110  $\mu$ s), 29 (90  $\mu$ s), 30 ( $\mu$ s) için toluen içerisindeki triplet ömürleri süstitüe olmamış ZnPc (330  $\mu$ s) bileşiğinden daha düşüktür. Floro süstitüentlerin triplet ömrü düşürdüğü belirtilmiştir.

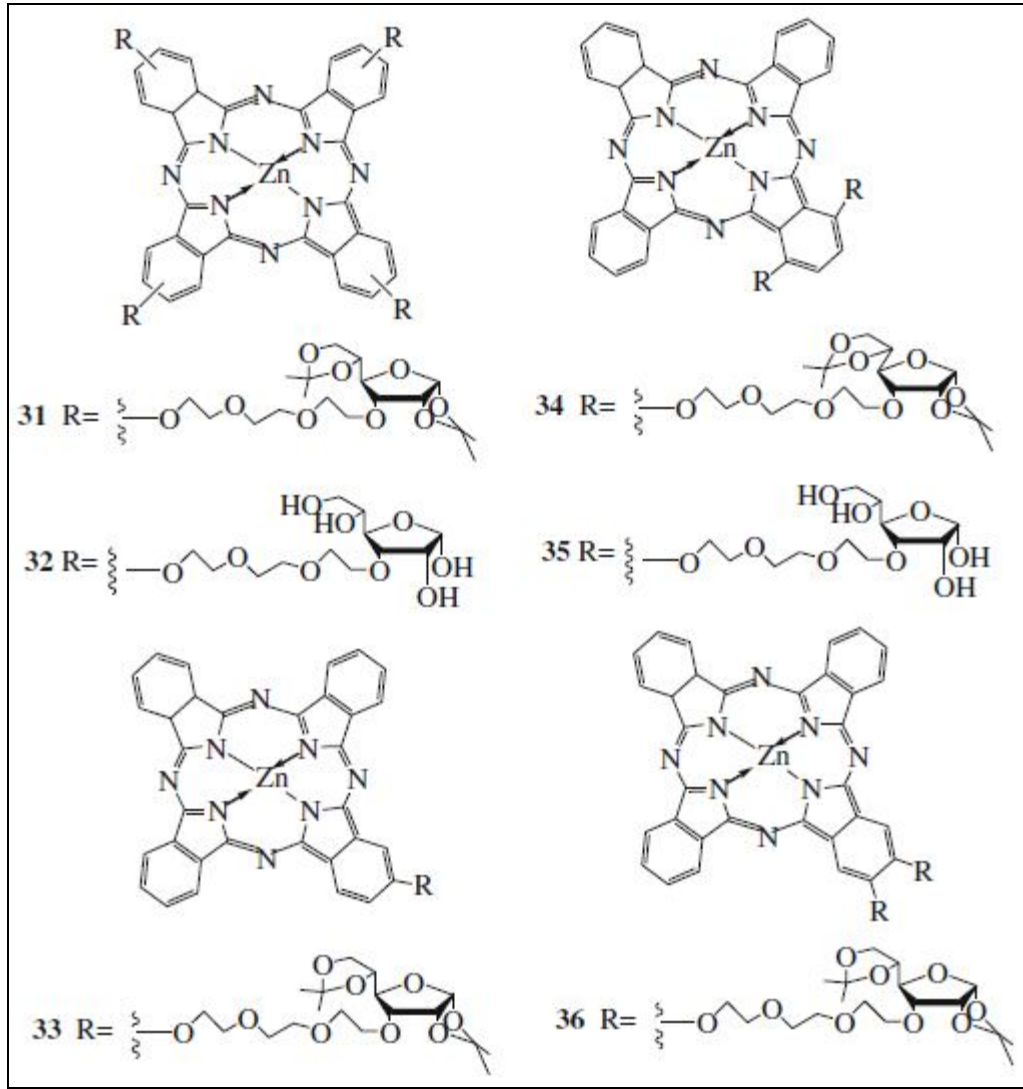
Huang ve arkadaşları tarafından sülfolanmış ftalimidometil çinko ftalosiyanın serisinin (Şekil 2.15) fotodinamik aktivitesi çalışılmıştır (Huang vd., 2001). HL60 Lösemi hücrelerini öldürmek için beş kısma ayrılan  $ZnPcS_nP_m$  serisinin fotodinamik aktivitesi *in vitro* olarak değerlendirildiğinde, tüm kanser hücrelerini öldürebilecekleri belirtilmiştir. Bu durum iki faktörle açıklanmıştır: (1)  $ZnPcS_2P_2$  bileşiğinin amfilik özellikleri ile S grupları sayısının P grubuna oranına 2:2 olduğu, (2) benzen halkasından gelen küçük sterik engel.

Siejak ve arkadaşları tarafından benzer ftalosiyaninler (Şekil 2.15) sentezlendi ve fotodinamik aktivitesi çalışıldı (Siejak vd., 2009). Triplet hal popülasyonunun hem Pc türüne hem de sülfö grubu sayısı ve mezomerik etkiye bağlı olduğu belirtildi.



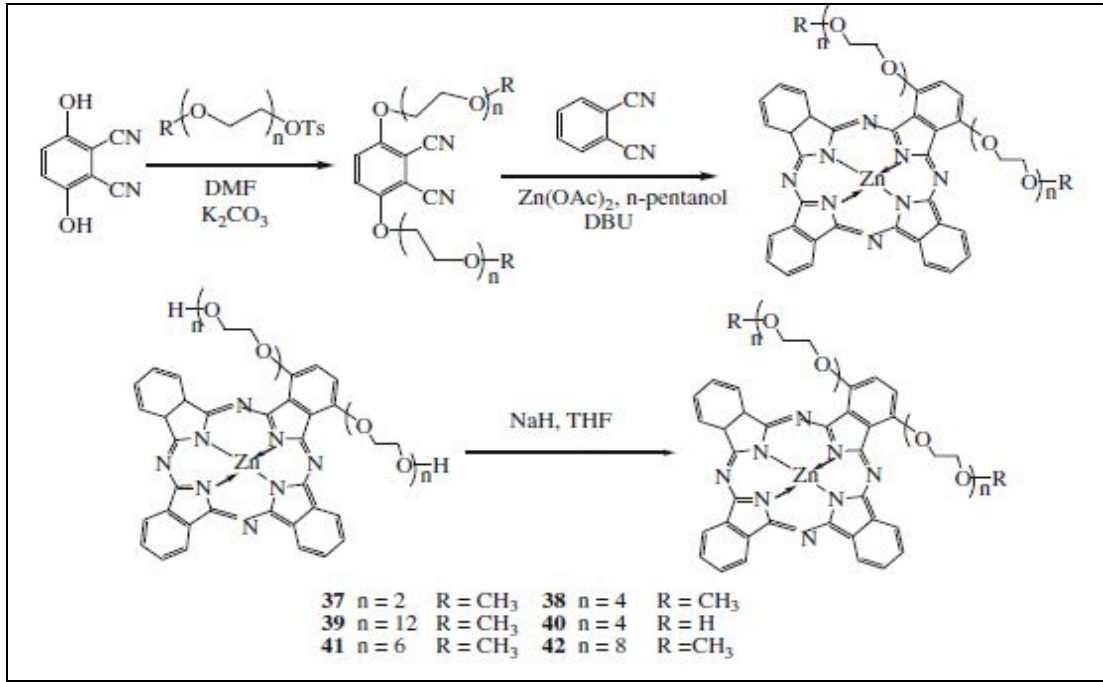
Şekil 2.15.  $ZnPcS_2P_2$  Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (Huang vd., 2001)

Liu ve arkadaşları tarafından süstitüentlerin sayısının (1, 2 veya 4) ve pozisyonlarının ( $\alpha$  veya  $\beta$ ), yapı-aktivite-özellik ilişkilerine etkisi hakkında fikir edinmek için, glikozlanmış çinko (II) Pc31-36 bileşiklerinin (Şekil 2.16) fotodinamik aktivite sonuçları rapor edilmiştir (Liu vd., 2009). Yapılan çalışmada süstitüentlerin, fototoksisite üzerine büyük bir etki sergilediği belirtilmiştir, sonuçlar şu sırayla verilmiştir: di- $\alpha$ -süstitüentli (34ve35) > di- $\beta$ -süstitüentli (36) > mono- $\beta$ -süstitüentli (33) > tetra- $\beta$ -süstitüentli (31 ve 32). Bilindiği gibi, moleküler yığılma ftalosiyaninlerin uyarılmış singlet basamağı için ışımaya olmaksızın verimli bir durulma sağlamaktadır ve floresans şiddeti de yığılma yoğunluğunu artıran singlet oksijen üretiminde oldukça önemlidir. Dolayısıyla, fototoksisite düzeni, Pc'nin agregasyon derecesine göre takip ettiği sıra: di- $\alpha$  > di- $\beta$  > mono- $\beta$  > tetra- $\beta$  süstitüent türevleri şeklindedir.



**Şekil 2.16.** Pc31-36 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

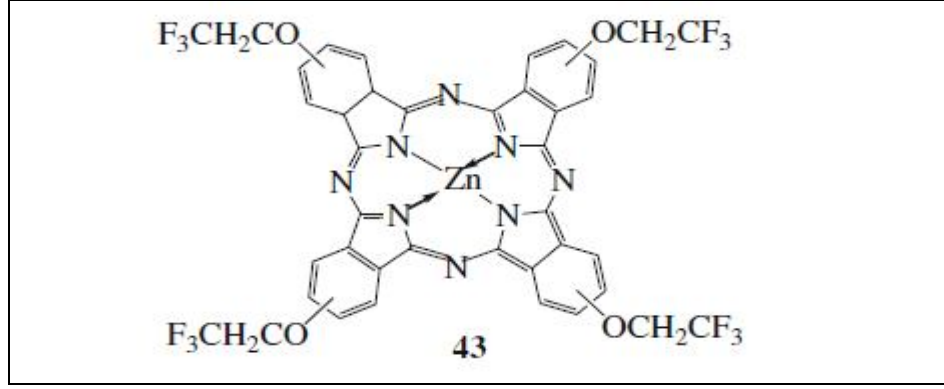
Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, zincir uzunluğunun fotodinamik faaliyetler üzerindeki etkisini araştırmak için yeni bir Pc37-42 serisi tasarlanmıştır (Şekil 2.17). Üç başlangıç maddesi nükleofilik yer değiştirme reaksiyonuna göre hazırlanmıştır. Daha sonra Pc37-40, n-pentanol içerisinde DBU katalizi varlığında istatistiksel yoğunlaşma metodu ile elde edilmiştir. Pc41 ve 42 ise NaH varlığında 41 ile tosilatların reaksiyonunda sırasıyla % 53 ve 51 verimle elde edilmiştir. Bu bileşikler 689 nm'de keskin bir Q bandı, 340'nm de soiret bandı ve 621-622'nm de titreşim bandı göstermektedir. Pc37-42 bileşiklerinin floresans kuantum verimleri DMF içinde 0.18-0.19 olarak ölçülmüştür. Bu, floresans kuantum verimi 0.28 olan ZnPc bileşiğinden daha düşüktür.



**Şekil 2.17.** Pc37-42 Bileşiklerinin Sentez ve Kimyasal Yapısı

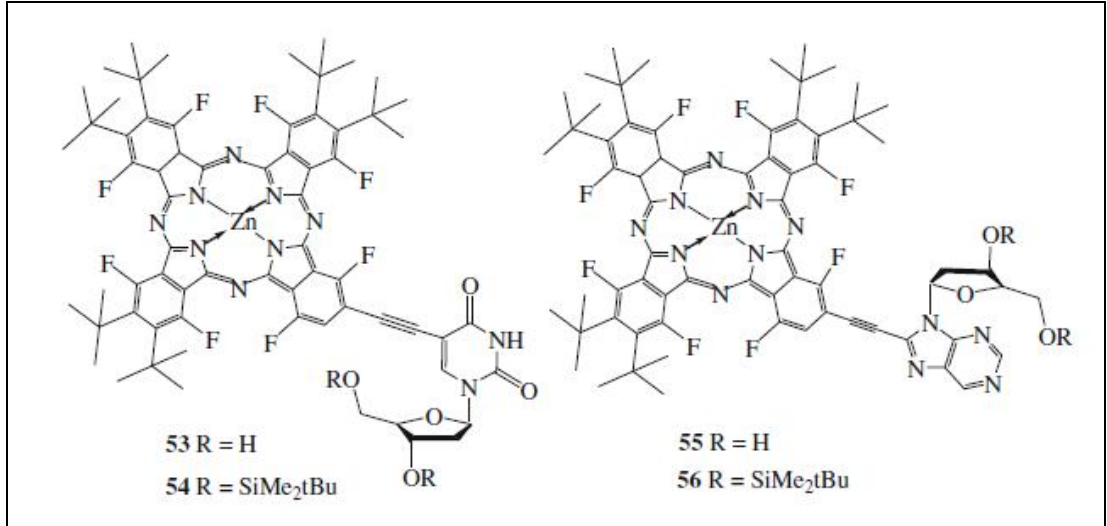
Tüm bu bileşikler (Pc37-42) radikal temizleyici olarak DPBF kullanılarak DMF içerisindeki 0.81-0.83 kuantum verimi ile yüksek verimli singlet oksijen üretmektedir. İnsan kolorektal carcinoma mikroskobik floresans görüntülerine göre, süstitüent uzunluğu arttıkça floresans yoğunluğu azalır: örneğin  $37 > 38 > 41 > 42 > 39$ . Yan zincirler arasındaki güçlü dipol- dipol etkileşimi nedeniyle, oksietilen birimleri 6 ve daha büyük olan kültür ortamı içerisinde kümelenme eğilimi gösterdiği belirtilmektedir.

Tetra- trifloroetol Pc43, PDT de kullanmak üzere potansiyel bir fotoalgılayıcı olarak hazırlanmıştır (Gao vd., 2001) (Şekil 2.18). Üre, çinko asetat, 4-trifloroetoksi ftalik anhidrit ve amonyum molibdattan oluşan karışım 4 saat boyunca 200-210 °C de ısıtılır. Ham ürün daha sonra Pc43 verecek şekilde flaş kolon kromatografi ile saflaştırılmıştır. Pc43, 668 nm'de absorpsiyon bandı göstermesinin PDT için uygun olduğu belirtilmektedir. Pc43 ışınlama olmadan fotoaktif olmadığı ancak hafif bir ışınlama altında, Çin hamsteri yumurtalık ve miyeloma hücrelerine karşı belirgin bir fototoksik özellik gösterdiği belirtilmiştir. ZnPc ile karşılaştırıldığında trifloro-süstitüentlerin varlığı Pc43 için fotodinamik aktiviteyi azalttığı ancak çözünürlüğü geliştirdiği belirtilmiştir.



**Şekil 2.18.** Pc43 Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

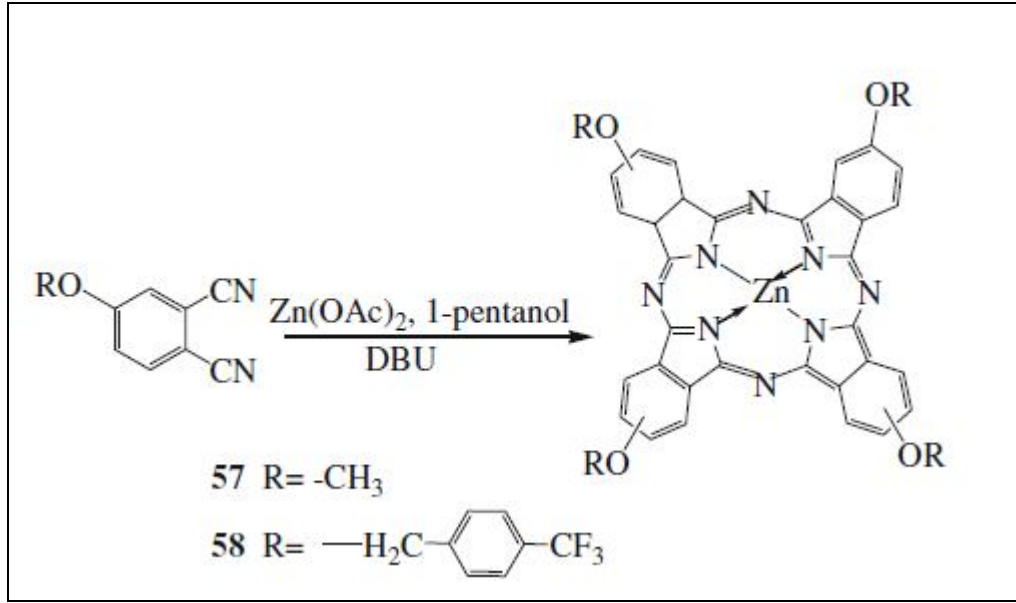
Perfloroisopropil- ve deoksiribonükleosid- sübstitüentli konjuge ZnPc53-56 (Şekil 2.19) serisi PDT için potansiyel fotoalgılayıcı olarak hazırlanmıştır (Das vd., 2010). Asimetrik A<sub>3</sub>B- Pc türündeki bileşikler, 385 nm’de keskin Soret bandı ve 705 nm’de Q bandı göstermektedir. EtOH içerisindeki floresans kuantum verimleri Pc53,54,55 ve 56 için sırasıyla 0.13, 0.17, 0.14, ve 0.16 olarak ölçülmüştür. Bu bileşiklerin HT-1080 insan fibrosarkom hücrelerine karşı fotodinamik faaliyetleri gerçekleştirildi. Pc53 ve 54 kanser hücrelerinin çoğunu öldürebilme yeteneğinden ötürü PDT için umut vaat eden fotoalgılayıcılar oldukları belirtilmektedir.



**Şekil 2.19.** Pc53- 56 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Metoksi- ve triflorometilbenziloksi- sübstitüentlerini içeren Pc57 ve 58 (Şekil 2.20) n-pentanol içerisinde DBU ve çinko (II) asetat varlığında 4- nitroftalonitrilden

başarak iki aşamada sentezlenmiştir (Ogunsipe vd., 2003). Floresans kuantum verimleri THF içerisinde Pc57 ve 58 için sırasıyla 0.26 ve 0.25 olarak ölçülmüştür, singlet oksijen kuantum verimleri ise unsüstitüe ZnPc'in, 0.56 olan değeri ile benzerdir ve Hep-2 hücre kültürlerine karşı karanlıkta herhangi bir toksisite gözlenmemektedir. Aynı koşullar altında Pc57 bileşiğinin Pc58'e kıyasla fotodinamik etkinliğinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu biyolojik ortam içerisindeki agregasyon oluşumuna bağlanmaktadır.

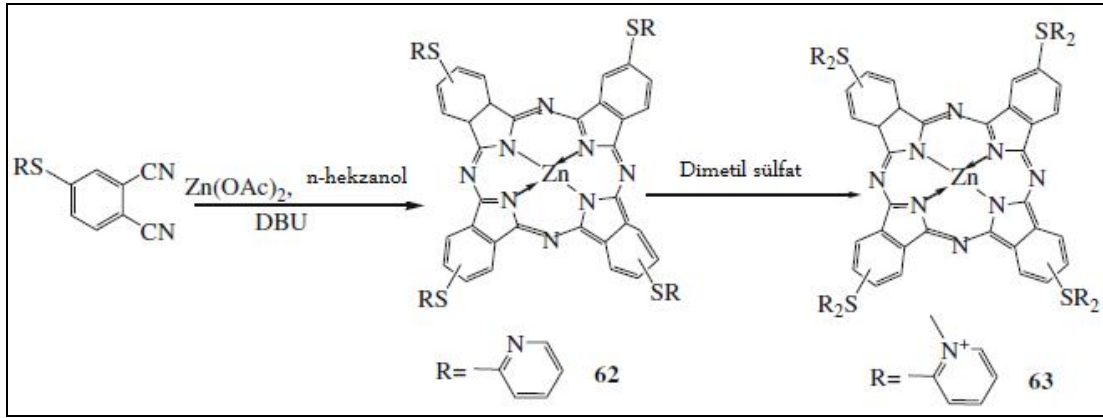


**Şekil 2.20.** Pc57 ve 58 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Saydan ve arkadaşları tarafından PDT de potansiyel fotsensitizer olarak kullanmak amacıyla suda çözünebilen Pc62 ve 63 hazırlanmıştır (Saydan vd., 2009). Pc62 süstitüe ftalonitril ve susuz çinko asetat varlığında DBU katalizi ile n-hekzanol içerisinde hazırlanmıştır (Şekil 2.21). Pc62 ve dimetilsülfatın fazlası ile reaksiyonundan suda çözünebilen Pc63 elde edilmiştir. İki bileşik için DMSO içerisindeki Q bandı 685 nm'de, B bandları ise sırasıyla 319 nm ve 366 nm'de görüntülenmektedir. Sırasıyla 0.03 ve 0.02 olarak ölçülen floresans kuantum verimleri unsüstitüe ZnPC'den daha düşük olduğu vurgulanmıştır. DMSO içerisindeki singlet oksijen verimleri Pc62 için 0.86, Pc63 için ise 0.82 dir. Fakat bu değer su içinde Pc63 için 0.45 olup, bu durumun agragasyondan kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Pc63, 0.8 Pc konsantrasyonlarında karanlık toksisite göstermezken,

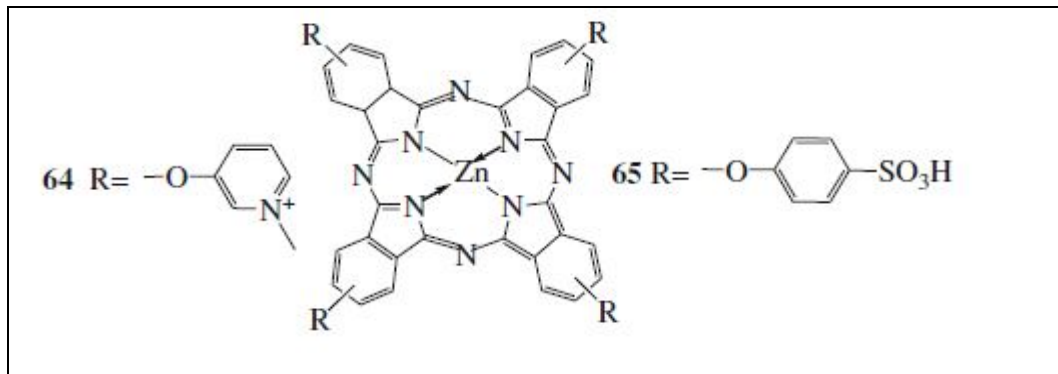


ışınlama sonrasında mezotelyoma hücrelerinde sağ kalımların azaldığı belirtilmektedir.



**Şekil 2.21.** Pc62 ve 63 Bileşiklerinin Sentez ve Kimyasal Yapısı

Pc64 ve 65 bileşikleri (Şekil 2.22) suda iyi çözünmekte, Q bandı ve maksimum floresansı sırasıyla 675 ve 690 nm’de gözlenmektedir (Mantareva vd., 2007). Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa*, gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Candida* mantarına karşı fototoksiteleri araştırılması sonucunda bu bileşiklerin PDT’nin klinik uygulamalarında fotoalgılayıcı olarak kullanımına uygun olduğu ve 0.5 Pc konsantrasyonlarında karanlık toksisite sergilemediği ifade edilmiştir.

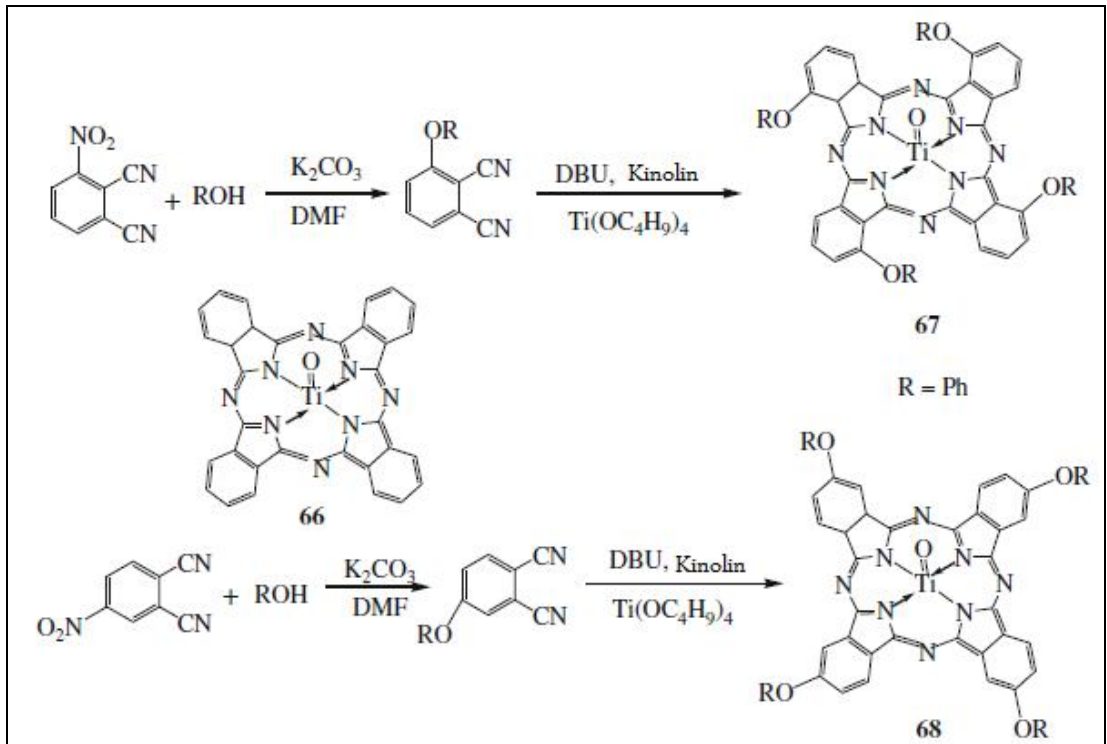


**Şekil 2.22.** Pc64 ve 65 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

#### 2.4.2. Farklı Sübstitüentli Titanil Ftalosiyeninler

Zhang ve arkadaşları 2010 yılında unsüstitüe titanil Pc66 ve fenoksi sübstitüentli titanil Pc67-68 bileşikleri üzerine çalışmış ve sonuçlarını rapor etmişlerdir (Hirohashi vd., 2004). Titanil Pc66 Aldrich ürünü iken, Pc67 ve 68 ise

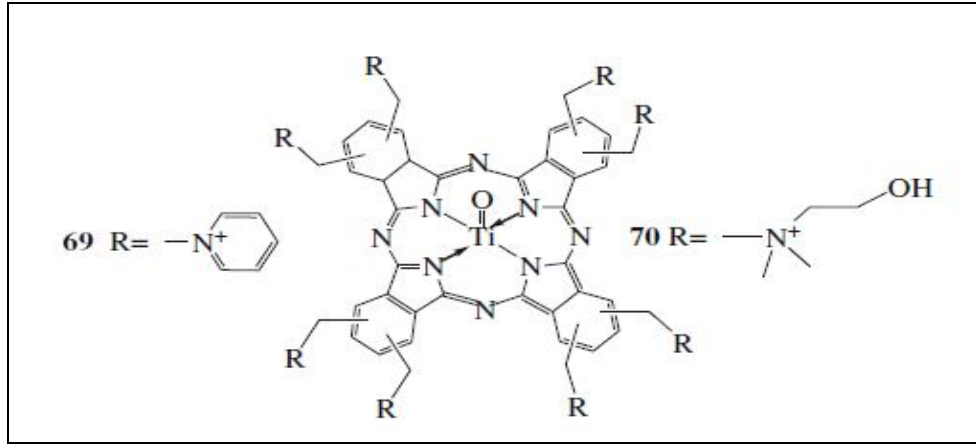
sırasıyla 4-fenoksiftalonitril ve 3-fenoksiftalonitrilden hazırlanmıştır (Şekil 2.23). Çözücü olarak n-pentanol kullanıldığı zaman verimin çok düşük olduğu belirtilmiştir. Bu üç Pc bileşiği için 350 nm civarında B bandı ve 700 nm civarında da Q bandı görüntülenmiştir. Bununla birlikte Pc67, Pc30 ile karşılaştırıldığında kırmızıya kaydığı gözlenmiştir. Bu durum, HOMO ve LUMO arasındaki enerji yarılması değişimine bağlanmaktadır. Singlet oksijen kuantum verimleri 0.79, 0.76 ve 0.86 ölçülmüştür. Bu değerlerin diğer ftalosiyanimlere göre çok yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu sonucun, HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimleri sırasıyla Pc66,67 ve 68 için 0.79, 0.76 ve 0.86 olarak ölçülmüştür. Bu değerlerin, diğer ftalosiyanimlerle karşılaştırıldığında çok yüksek olduğu ifade edilmiştir.



**Şekil 2.23.** Pc67- 68 Bileşiklerinin Sentezi ve Kimyasal Yapısı

Kuznetsova ve arkadaşları tarafından, Pc69 ve Pc70 bileşiklerinin (Şekil 2.24) fotofiziksel özellikleri ve fotodinamik aktiviteleri araştırıldı (Kuznetsova vd., 2009). İki bileşiğin de su ve polar organik çözücülerde çözüldüğü, 700 nm civarında güçlü bir Q bandı ve 350 nm civarında B bandı görüntülediği belirtilmektedir. 370-450 nm

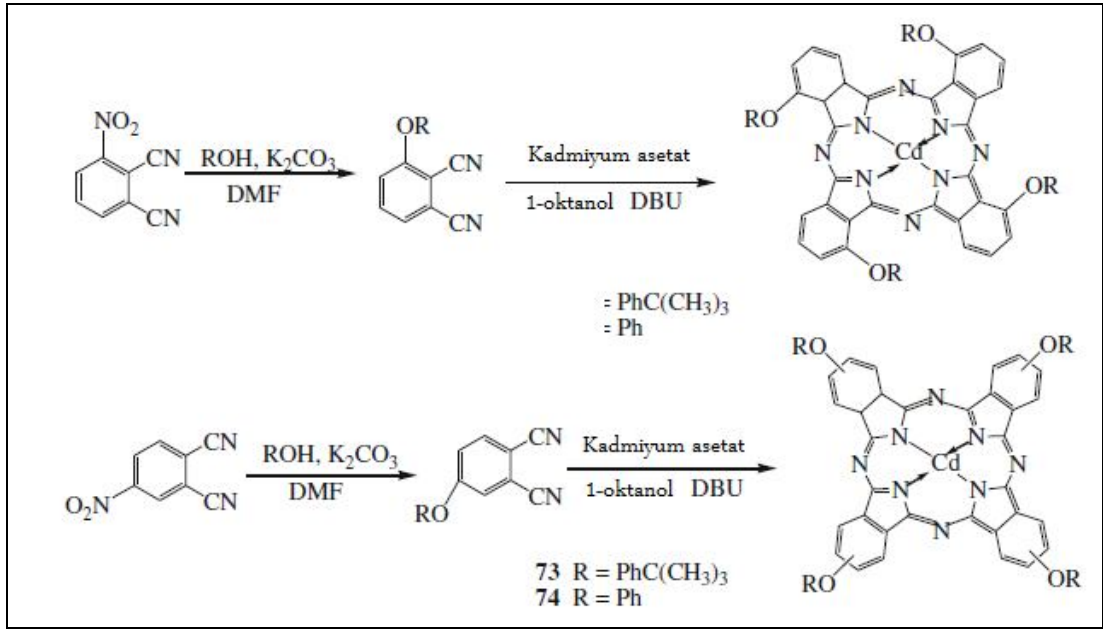
arasında geniş bant gözlenmektedir. Bu bant aksiyal oksijen ile titanyum arasındaki elektron geçişine bağlanmıştır. Pc69 için su, metanol ve etanol içindeki singlet oksijen kuantum verimi sırasıyla 0.17, 0.06 ve 0.03 iken Pc70 için bu değerler aynı sırayla 0.19, 0.17 ve 0.14 olarak ölçülmüştür. Her iki bileşik karanlıkta toksisite göstermezken, ışınlamadan sonra toksisitenin arttığı belirtilmiştir.



Şekil 2.24. Pc69 ile 70 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

### 2.4.3. Farklı Süstitüentli Kadmiyum Ftalosiyanimler

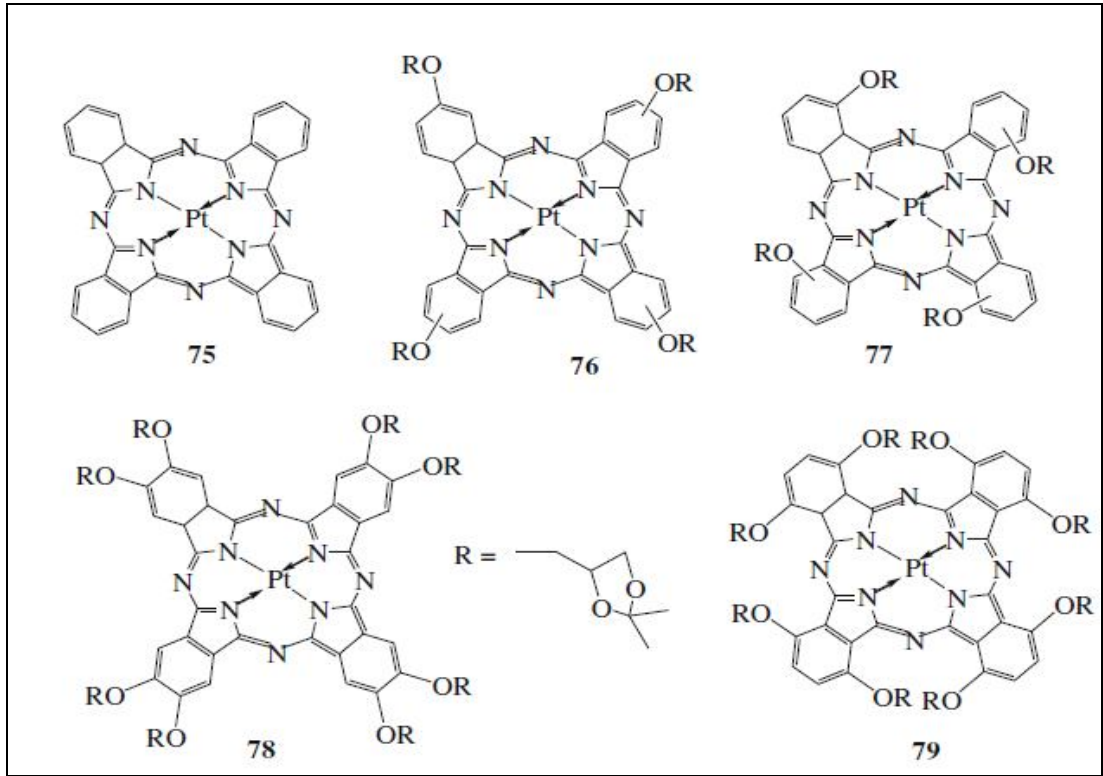
Chidawanyika ve arkadaşları tarafından, Pc71-74 bileşiklerinin sentezi ve fotokimyasal özellikleri rapor edilmiştir (Chidawanyika vd., 2008; Tau ve Nyokong, 2006). Süstitüe ftalonitril ve fenoksi türevlerinden başlanarak, kadmiyum asetat varlığında 1-oktanol içinde % 15 ila % 40 arasında değişen verimle sentez gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.24). Tüm bileşiklerin 700 nm civarında keskin ve yoğun bir Q bandı gösterdiği ifade edilmiştir. Ancak,  $\alpha$ - süstitüentli Pc73 ve  $\beta$ -süstitüentli Pc74 bileşiklerine göre, Pc71 ve 72'nin daha fazla kırmızıya kaydığı (14- 19 nm) belirtilmiştir. Pc71 ve 72 komplekslerinin singlet oksijen kuantum verimleri, Pc73 ve 74 komplekslerinden daha yüksektir. Bu durum süstitüentlerin konumunun fotodinamik aktivite ile ilişkili olabileceği şeklinde ifade edilmiştir. Çözücü olarak toluen kullanıldığında, 72 ve 71 bileşiklerinin triplet kuantum verimi 73 ve 74 bileşiklerin veriminden düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak çözücü olarak DMF ve DMSO kullanıldığı takdirde tam tersi durum söz konusu olduğu da belirtilmiştir.



Şekil 2.25. Pc71-74 Bileşiklerinin Sentezi

#### 2.4.4. Farklı Metal Merkezli Halkalı Ftalosiyanimler

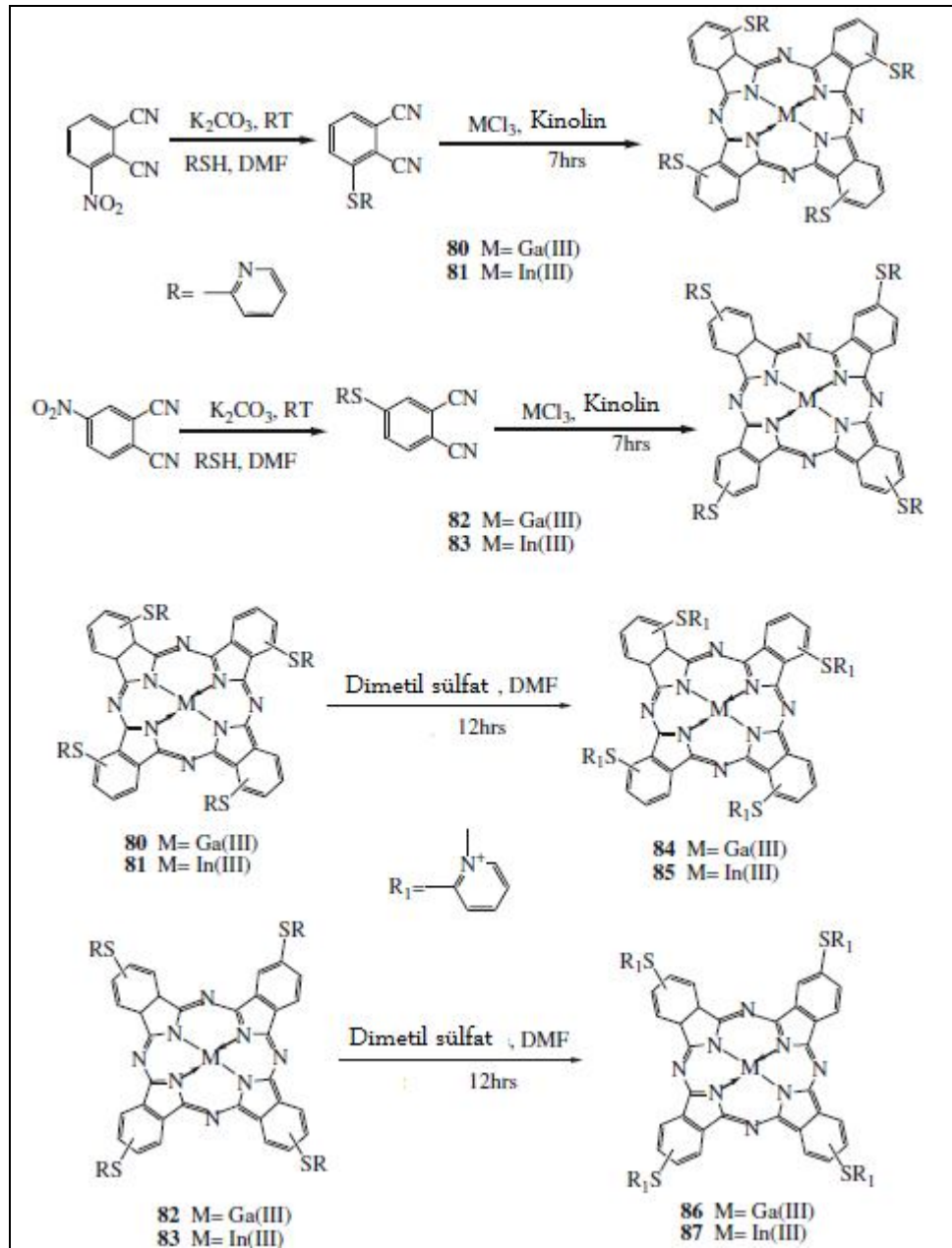
Zorlu ve arkadaşları tarafından karşılaştırmalı çalışmasında, platin metalinin fotosensitife yapısının fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklere katkısını değerlendirmek amacıyla Pc75-79 ve ZnPc bileşikleri hazırlanmıştır (Zorlu vd., 2010). Tüm bileşikler (Şekil 2.26) daha önceki benzer prosedürlerle elde edilmiştir (Siejak vd., 2009, Saydan vd., 2009). Floresans çalışmaları DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir. Pc79-Zn ve 79-Pt, diğer bileşiklere göre floresans kuantum verimlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Platinin ağır metal etkisinden dolayı, PtPc lerin floresans kuantum verimlerinin ZnPc den daha düşük olduğu vurgulanmıştır. Pc 75-Zn, 76-Zn, 77-Zn, 78-Zn ve 79-Zn bileşiklerine ait singlet oksijen kuantum verimleri 0.56, 0.50, 0.57, 0.54 ve 0.48; Pc 76-Pt, 77-Pt, 78-Pt ve 79-Pt için 0.35, 0.63, 0.65 ve 0.35 olarak tespit edilmiştir. 77-Pt ve 78-Pt singlet oksijen kuantum verimleri diğer ftalosiyanimlerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu farklılık çinko ile platinin farklı özelliklerine bağlanmaktadır. Tüm bu sonuçlardan 77-Pt ve 78-Pt fotodinamik terapi için umut veren ajanlar olduğu belirtilmektedir.



Şekil 2.26. Pc75- 79 Bileşiklerinin Yapısı

#### 2.4.5. Kuaterner Azot Atomları İhtiva Eden Ftalosiyaninler

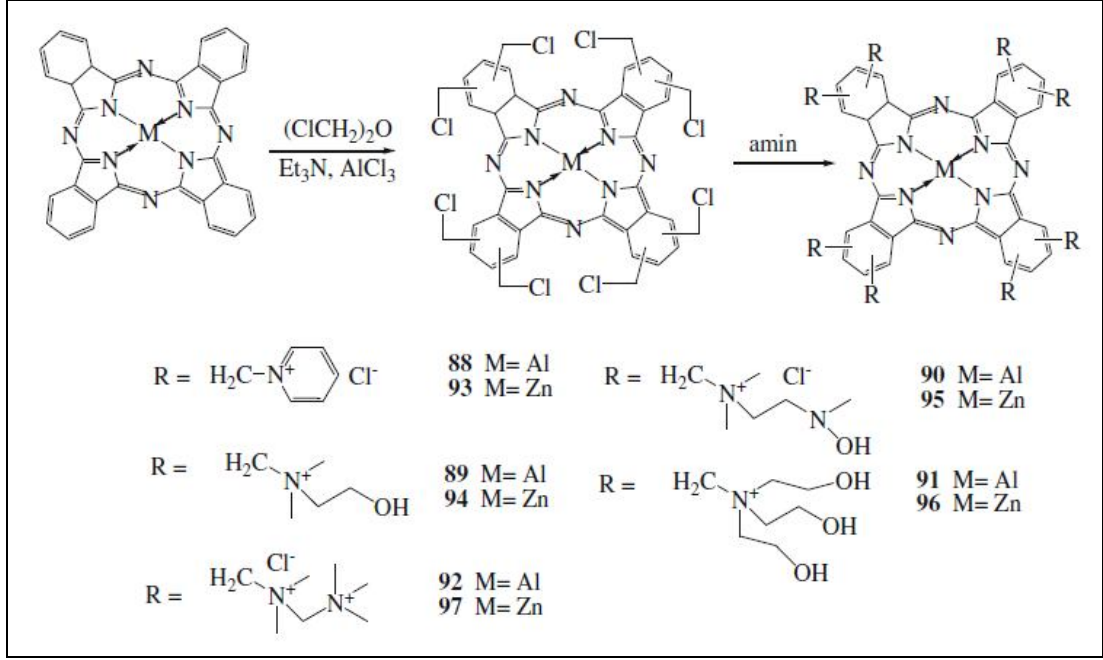
2-Merkaptopridin grupları içeren Pc80-83 ve bunların kuaterner türevlerini içeren Pc84-87 (Şekil 2.27) fotodinamik terapi için sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Durmuş ve Ahsen, 2010). Kuaterner Pc84-87 suda çözünür olması PDT de kullanım açısından önemlidir. Pc 80-83 nin floresans kuantum verimleri DMSO içerisinde, Pc84 -87 içinse hem DMSO hemde su da çalışılmıştır. Pc80,82,84 ve 86 bileşiklerine ait floresans kuantum verimleri ile floresans ömürleri, ağır metal etkisinden ötürü Pc81,83,85 ve 87 bileşiklerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte tüm bileşikler (özellikle Pc84-87) DMSO içerisinde iyi singlet oksijen kuantum verimine sahip olduğu belirtilmiştir. Bundan ötürü bu ftalosiyaninlerin, kanserin PDT tedavisinde fotoalgılayıcı olarak uygun olabileceği belirtilmiştir.



**Şekil 2.27.** Pc80-87 Bileşiklerinin Sentez ve Yapısı

Makarov ve arkadaşları tarafından, fotoalgılayıcı özelliklerini araştırmak amacıyla farklı sübstitüentler içeren Al (III) ve Zn (II) Pc88-97 serisi (şekil 2.28.) rapor edilmiştir (Makarow vd., 2007). İlk aşamada, sübstitüe olmamış ClAlPc ve ZnPc den sübstitüe klormetil MPc, ikinci aşamada katyonik amonyum sübstitüentleri içeren kompleksler sentezlenmiştir. Bileşiklerin fotosensitife etkinlikleri triptofana karşı incelenmiştir. Pc93-95 ve 97 bileşiklerinin triptofan ilavesinden sonra, çinko metali üzerinden triptofanın aksiyal koordinasyonundan ötürü kırmızıya kayma (2-3

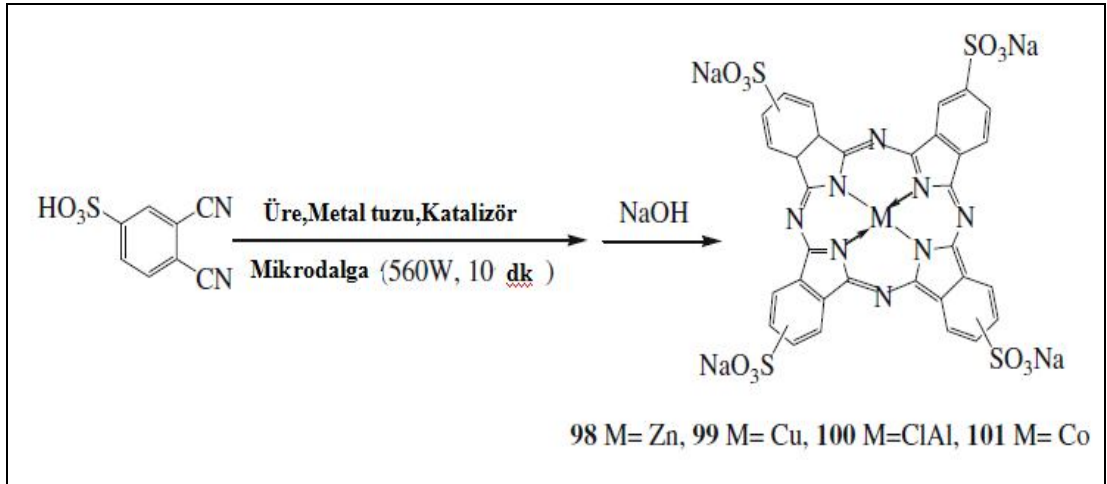
nm) eğilimi gösterdiği belirtilmektedir. Pc96 için, triptofan varlığında yalnızca hafif bir ayrışma gözlemlendiği ancak triptofan ilavesinden sonra Pc88-92 bileşiklerinin spektrumlarında bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Yazarlar ayrıca, hidroksil grupları taşıyan Pc91 ve 96 için singlet oksijen oluşturmaya uygun olmadıklarını da belirtmektedir. Bunun, hidrojen bağlarından ileri gelen moleküler arası etkileşimden kaynaklanabileceği belirtilmektedir.



Şekil 2.28. Pc88-97 Bileşiklerinin Sentezi

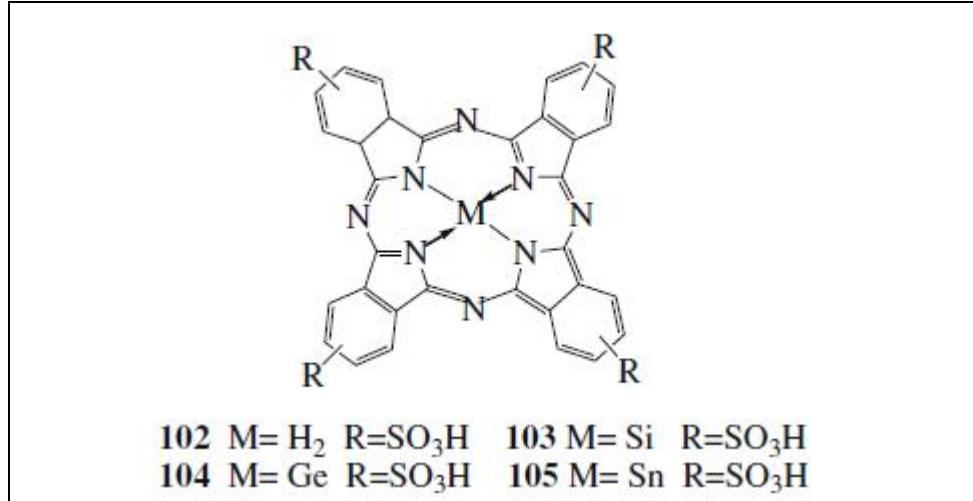
#### 2.4.6. Farklı Metal Merkezli Sülfolanmış Ftalosiyaninler

Pc98-101 bileşikleri fotoalgılayıcı olarak fotodinamik uygulamalar için rapor edilmiştir (Liu vd., 2004). Pc98, amonyum klorür ve amonyum molibdat katalizörü ile çinko klorür, üre ve 4-sülfoftalik asitten hazırlanmıştır (Şekil 2.29). Aynı prosedür bakır sülfat, kobalt ve alüminyum klorür varlığında da gerçekleştirilmiştir. Hidrofilik sülfat gruplarının bu ftalosiyaninlerin çözünürlüğünü arttırdığı tespit edilmiştir. Bileşiklerin tümü için suda 600-800 nm civarında Q bandı ve 300-400 nm yakınında da B bandı görüntülediği belirtilmiştir. Ancak, solvent olarak etanol kullanıldığında agregasyondan ötürü maviye kaydığı belirtilmiştir. Pc99 bileşiğinin öldürme etkisi agregasyon olmamasından ötürü Pc98 bileşiğinden daha yüksek olduğu ifade edilmektedir.



**Şekil 2.29.** Pc98-101 Bileşiklerinin Sentez ve Yapısı

Suda çözümlü Pc102-105 kompleksleri (Şekil 2.30) insan özafagus kanser hücrelerine (SNO) karşı fotodinamik aktivite araştırmaları için tasarlanmıştır (Zorlu vd., 2010). Tüm bileşikler için 670 nm merkezli absorpsiyon bandı görüntülenmiştir. Ancak Pc105 bileşiğinin, Pc103 bileşiğine oranla daha düşük absorbanansa sahip olduğu, bununla birlikte insan özafagus kanser hücrelerine karşı aynı öldürme yeteneğine sahip olduğu ifade edilmektedir.

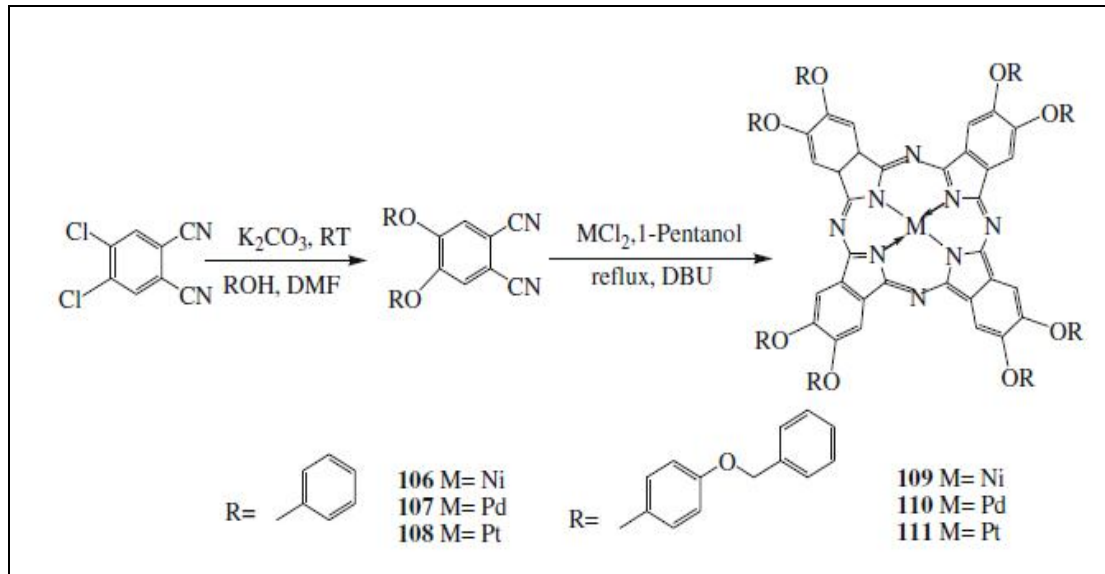


**Şekil 2.30.** Pc102-105 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı



#### 2.4.7. Aromatik Halkalı Ftalosiyeninler

Ftalosiyeninlerin fotokimyasal ve fotofiziksel aktivitesine metal etkisini göstermek amacıyla, arilokso grupları içeren Pc106-108 ve alkiltiyo grupları içeren Pc109-111 bileşikleri Ogunbayo ve Nyokong tarafından incelenmiştir (Ogunbayo ve Nyokong, 2010). Bileşikler 4,5-difenoksiftalonitril ve 4,5-bis-(benziloksifenoksi)ftalonitrilin siklotetramerizasyonundan elde edilmiştir (Şekil 2.31). Bileşiklerin 1-klornaftalen içerisindeki Q bandı 658-709 nm arasında düzenlediği belirtilmiştir. Pc106 ve 109, Pc107 ve 110 bileşiklerine göre açık bir şekilde kırmızıya kaydığı ifade edilmektedir. Pc 107, 108,110 ve 111 in triplet kuantum verimleri 0.51, 0.62, 0.65 ve 0.73 şeklindedir. Fakat Pc106 ve 109 triplet kuantum verimi ve ömrünün oldukça kısa olduğu ifade edilmiştir. Pc108 ve 111 bileşikleri singlet oksijen üretiminde Pc107 ve 110 ile karşılaştırıldığında daha az verimli oldukları ifade edilmektedir.

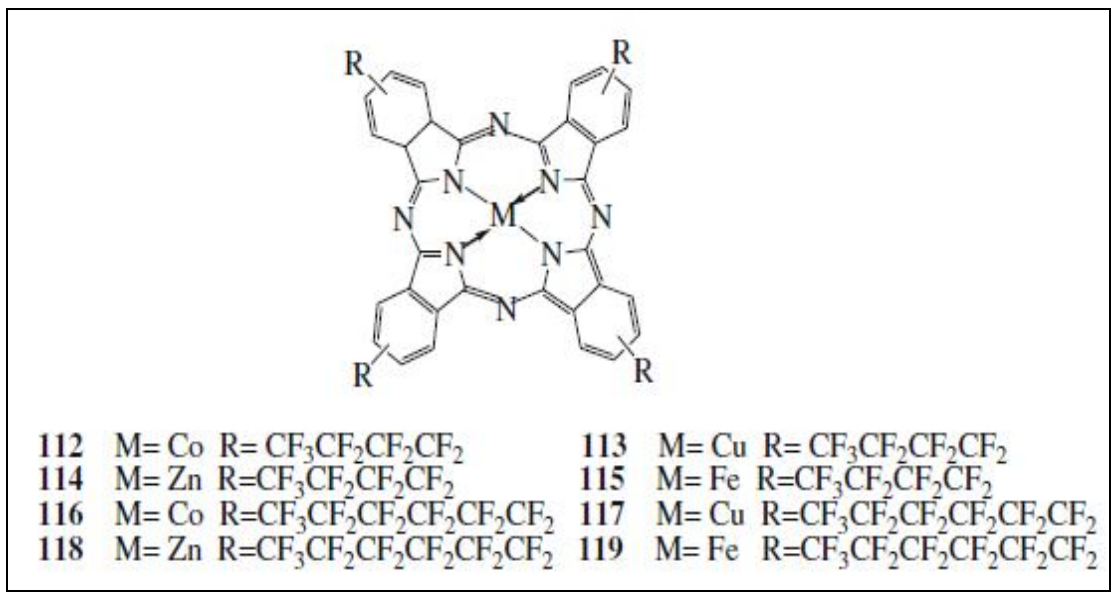


Şekil 2.31. Pc106-111 Bileşiklerinin Yapısı

#### 2.4.8. Perfloroalkil Zincirli Ftalosiyeninler

Perflorobutil grupları taşıyan Pc112-115 ve perflorohekzil grupları taşıyan Pc116-119 (Şekil 2.32), 4-iyodoftalonitrilden sentezlenmiştir (Coşut vd., 2010). Bileşiklerin tamamı metanol, etanol, THF ve etil asetatta çözünmektedir. Yüksek floresans aktivitelerinden dolayı sadece Pc114 ve 118 bileşiklerinin fotodinamik aktivitesi incelendiği vurgulanmıştır. Pc114 ve 118 için 665 ve 666 nm'de

merkezlenmiş yoğun bir Q bandının görüntülediği ve floresans kuantum verimlerinin 0.11 ve 0.38 olarak ölçüldüğü belirtilmiştir. Bileşiklerin HI-60 lösemi hücrelerine ve A375 melanotik kanser hücrelerine karşı fototoksik aktiviteleri ölçülmüştür. İnkübasyondan sonra karanlık toksisite ile karşılaşmadığı ve Pc118 bileşiğinin fototoksitesinin şaşırtıcı bir şekilde Pc114 ten daha yüksek olduğuna işaret edilmektedir.



Şekil 2.32. Pc112-119 Bileşiklerinin Yapısı

## BÖLÜM 3

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Laboratuar çalışmalarında kullanılan saf çözücü ve kimyasal maddeler (etil alkol, metanol, kloroform, DBU, 2,6-dimetilbenzentiyoil, 4-nitroftalonitril, magnezyum klorür, çinko(II)asetat, paladyum(II)asetat, potasyum karbonat, DMF, n-pentanol, silikajel) Merck, Aldrich ve Fluka firmalarına aittir.

##### 3.1.2. Kromatografik Analizler

Laboratuar çalışmalarında reaksiyon takibi ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini belirlemek amacıyla ince tabaka krotoğrafisi (İTK) kullanılmıştır. İTK kartı olarak 20x20 cm ebatlarında 0-25 mm kalınlığında silikajel 60F<sub>254</sub> (Merck) alüminyum plaklar kullanılmıştır. Kromatografik plaklarda maddelerin adsorban özelliğinden faydalanılarak yürümleri sağlanmıştır .

Çözücü sistemi olarak 9 damla kloroform ile 1 damla metanol karışımı kullanılmıştır. Uygun çözücü İTK tankına alınarak ve buhar dengesi sağlanmıştır. İTK kartına alt kısımdan 1 cm üst kısımdan 0.5 cm boşluk bırakılarak yatay çizgiler çizilmiştir. Alt çizgi üzerine, uygun çözücüde çözülen numune kapiler boru ile uygulanmıştır. Numunenin kuruması sağlandıktan sonra İTK kartı kromatografi tankına yerleştirilmiştir. Çözücü üst çizgiye ulaştığında işlem sonlandırılarak İTK kartı kurutulmuştur. 254 nm dalga boyunda UV ışığı altında sürüklenmelere bakılarak reaksiyonun bitip bitmediği veya numunenin saflığı yorumlanmıştır.

### 3.1.3. Kullanılan Cihazlar

Laboratuvar ortamında sentezlenen maddelerin yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar **Tablo 3.1'** de verilmiştir.

**Tablo3.1.** Kullanılan Cihazlar

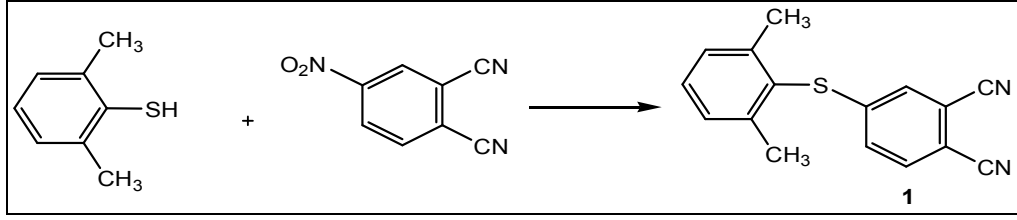
<b>Analiz Adı</b>	<b>Cihaz Adı</b>
Elementel analiz (C,H,N,S Tayini)	Thermo Scientific Flash 2000
Erime Noktası Tayini	Ez-Melt Automated Melting Point Apparatus
UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi	PG Instruments T80+UV/Vis. Spectrometer
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory Spektrometresi
<sup>1</sup> H NMR Spektrometresi	Bruker Avance II 400 MHz
<sup>13</sup> C NMR Spektrometresi	Bruker Avance II 100 MHz
MALDI-TOF MS Spektrometre	Bruker microflex LT MALDI-TOF MS
X Işını Difraktometre	Bruker SADABS, Bruker AXS Inc, Madison, Wisconsin 2005

## 3.2. Metot

### 3.2.1. Yeni Maddelerin Sentezi

#### 3.2.1.1. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) Sentezi :

4-nitroftalonitril (0.5 g 2.8 mmol) ve 2,6-dimetilbenzentiyo (0.3 g 2.8 mmol) içeren karışım, 10 ml *N,N'*-dimetilformamid (DMF) içerisinde 45 °C'de ve N<sub>2</sub> gazı altında 15 dakika boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra öğütülmüş susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.77 g 0.56 mmol) 2 saat boyunca bir taraftan karıştırılarak 4 kısım halinde ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı daha sonra 20 saat boyunca 60 °C'de N<sub>2</sub> gazı altında karıştırılmıştır. Karışım 150 mL buzlu su içerisine döküldü ve süzöldükten sonra su ile yıkanmıştır. Ham ürün etanol / su karışımından kristallendirilmiştir. Verim: 0.56 g (% 75), E.N: 109 °C. (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) Sentezi

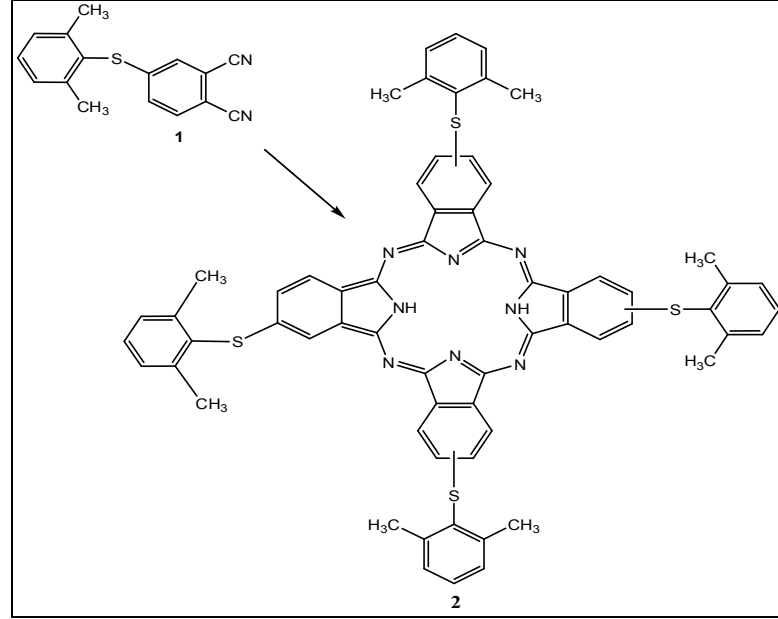
#### 3.2.1.2. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyenin (2) Sentezi :

Ftalonitril türevi (60 mg, 0.22 mmol) (1) ve katalitik miktarda 1,8-diazabisiklo [5,4,0]-undec-7-ene ) (DBU) karışımı 1.5 mL n-amil alkol içerisinde N<sub>2</sub> gazı altında 15 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. Oluşan yeşil süspansiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve metanol ilave edilerek çöktürülmüştür. Daha sonra süzülerek kurutuldu. Son olarak, kloroform/metanol (9:1) karışımı kullanılarak kolon kromatoğrafisi ile saf ftalosiyenin elde edilmiştir. Verim 10 mg (% 16). (Şekil 3.2)

#### 3.2.1.3. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimeetilfeniltiyo))-ftalosiyeninato magnezyum (II) Sentezi (3):

Ftalonitril türevi (72 mg, 0.27 mmol) (1), susuz MgCl<sub>2</sub> ve katalitik miktarda DBU karışımı 1.5 mL n-amil alkol varlığında N<sub>2</sub> gazı altında 15 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. Daha sonra metanol içerisinde çöktürülen madde süzülerek

kurutulmuştur. Çözücü olarak kloroform/metanol (9:1) karışımı kullanılarak kromatoğrafi ile saf ftalosiyanın elde edildi. Verim 18 mg (% 24) . (Şekil 3.3.).

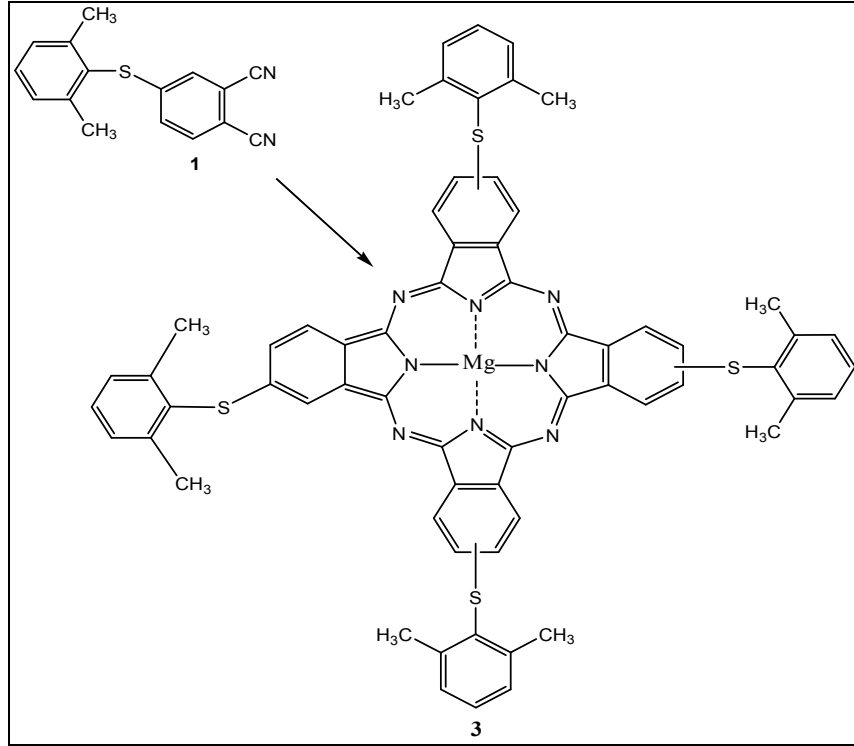


Şekil 3.2. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanın (2) Sentezi

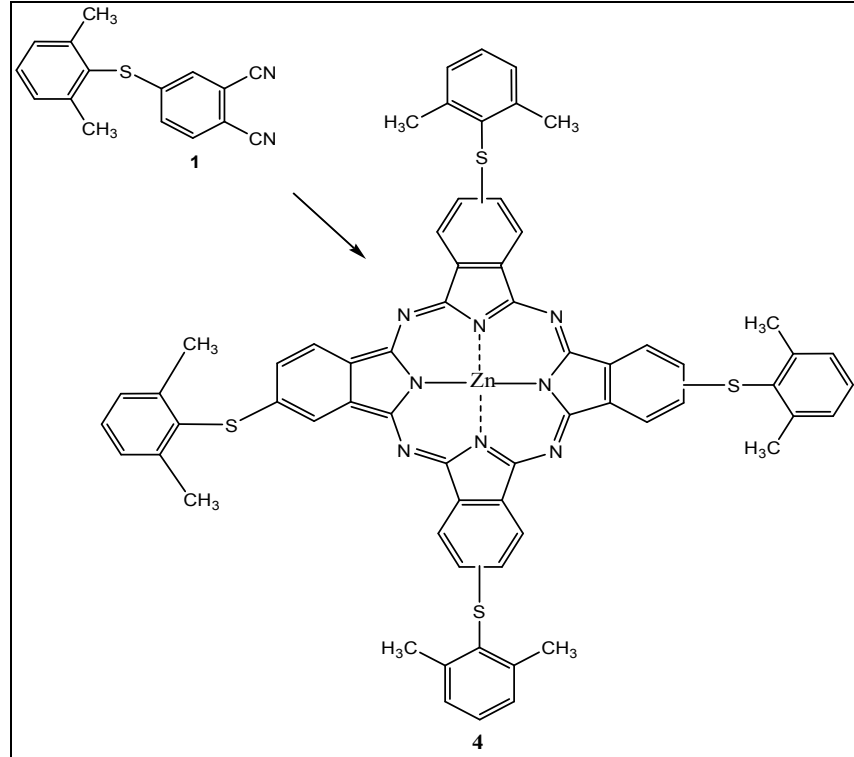
#### 3.2.1.4. 2,9,16,23-tetrakis (4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanınanoto çinko (II)

##### Sentezi (4) :

Ftalonitril türevi (100 mg, 0.37 mmol) 1,  $Zn(CH_3COO)_2$  (17 mg, 0.094 mmol) ve katalitik miktarda DBU karışımı 1.5 mL n-amil alkol varlığında  $N_2$  gazı altında 24 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. Daha sonra metanol içerisinde çöktürülüp süzülerek kurutulmuştur. Çözücü olarak kloroform/metanol (9:1) karışımı kullanılarak kromatoğrafi ile saf ftalosiyanın elde edilmiştir. Verim 25 mg (% 48). (Şekil 3.4.).



**Şekil 3.3.** 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimeetilfeniltiyo))-ftalosiyanın magnezyum (II) (3) Sentezi

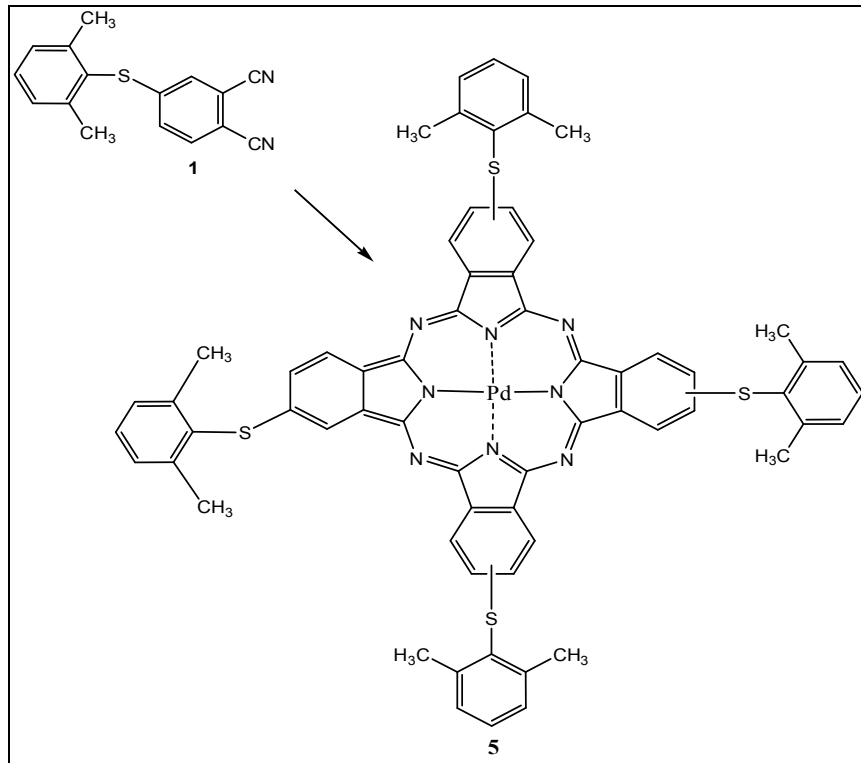


**Şekil 3.4.** 2,9,16,23-tetrakis (4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanın çinko (II) (4) sentezi

### 3.2.1.5. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyaninato paladyum (II)

#### (5) Sentezi :

Ftalonitril türevi (55 mg, 0.20 mmol) (**1**), susuz Pd(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> (11.2 mg, 0.05 mmol) ve katalitik miktarda DBU karışımı 1.5 mL n-amil alkol varlığında N<sub>2</sub> gazı altında 15 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. Daha sonra süzülerek kurutulmuştur. Son olarak, kloroform/metanol (9:1) karışımı kullanılarak kolon kromatoğrafi ile saf ftalosiyanin elde edilmiştir. Verim 12 mg (% 21).



Şekil 3.5. 2,9,16,23-tetrakis(4-(2,6-dimetilfeniltiyo))-ftalosiyanin paladyum (II) (5) Sentezi



### 3.2.1.6. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) için X-Işını Analiz Verileri

Başlangıç maddesi olan ftalonitrilin yapı aydınlatmasında kullanılan bir diğer yöntemde X Işını Analiz yöntemidir. Analiz verileri Tablo 3.2.'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** (1) Bileşiğine Ait X Işını Analiz Verileri

#### *Crystal data*

$C_{16}H_{12}N_2S$	$V = 699.76 (12) \text{ \AA}^3$
$M_r = 264.35$	$Z = 2$
Triclinic, $P-1$	$D_x = 1.255 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 7.5986 (8) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 8.1185 (7) \text{ \AA}$	Cell parameters from 280 reflections
$c = 12.7015 (13) \text{ \AA}$	$\theta = 3.5\text{--}21.6^\circ$
$\alpha = 92.489 (4)^\circ$	$\mu = 0.22 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 90.250 (5)^\circ$	$T = 296 (2) \text{ K}$
$\gamma = 116.591 (4)^\circ$	Prism, white

#### *Data collection*

Bruker Kappa APEXII CCD diffractometer	1902 reflections with $I > 2\sigma(I)$
$\omega$ scan	$R_{\text{int}} = 0.036$
Absorption correction: multi-scan (based on symmetry-related measurements)	$\theta_{\text{max}} = 26.0^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.937$ , $T_{\text{max}} = 0.955$	$h = -9 \rightarrow 9$
9668 measured reflections	$k = -10 \rightarrow 9$
2710 independent reflections	$l = -15 \rightarrow 15$

#### *Refinement*

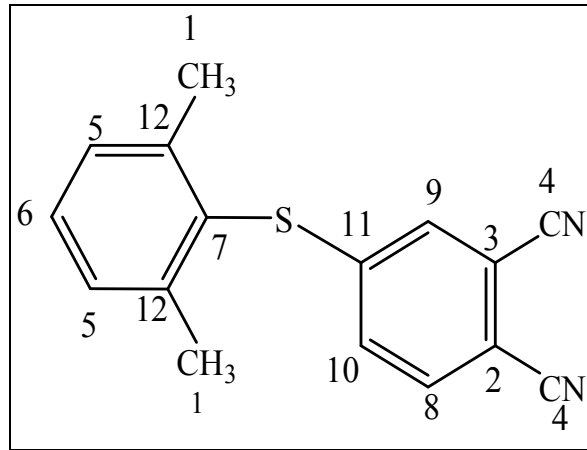
Refinement on $F^2$	H atoms constrained to parent site
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.050$	Calculated weights $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0553P)^2 + 0.3137P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$wR(F^2) = 0.148$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.0001$
$S = 1.11$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.30 \text{ e \AA}^{-1}$
2710 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.32 \text{ e \AA}^{-1}$
174 parameters	Extinction correction: none

## BÖLÜM 4

### 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

#### 4.1. 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) Sentezi ve Karakterizasyonu :

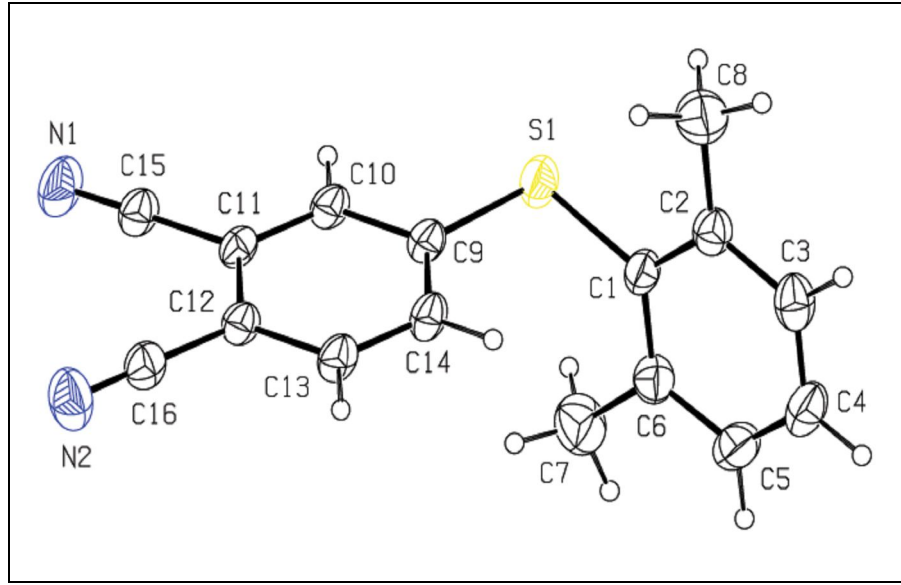
4-nitroftalonitril ve 2-6-dimetilbenzentiyo çıkış maddelerinin DMF ve  $K_2CO_3$  varlığında azot gazı altında  $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleşen reaksiyonundan elde edilen (1) bileşiğinin yapısı Elementel Analiz, FT-IR, NMR ve X Işını Analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin teorik ve bulunan elementel analiz sonuçları **Tablo 4.1.**'de verilmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (**Ek 1**) 400 MHz'lik cihaz,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu ise 100 MHz'lik cihaz kullanılarak  $CDCl_3$  çözücüsü içerisinde alınmıştır.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda pikler: 2.42 ppm (s, 6H,  $CH_3$ ), 7.62-7.19 ppm (m, 5H, Ar-H) olarak karakterize edilmiş olup  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (**Ek 2**) ise pikler ppm olarak; 21.5 (1.C), 110.7 (2.C), 115.2 (3.C), 115.5 (4.C), 116.4 (5.C), 126.5 (6.C), 128.8 (7.C), 129.3 (8.C), 130.5 (9.C), 133.3 (10.C), 143.9 (11.C), 147.6 (12.C)'da görülmüştür.



**Şekil 4.1.** 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (1) Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu İçin Numaralandırılmış Gösterimi

Bileşiğe ait FT-IR spektrumu (**Ek 3**) ATR tekniği kullanılarak 4000 – 450  $\text{cm}^{-1}$  aralığında 3059.3, 3021.8 (CH, aromatik), 2965.7, 2916.5 (CH, alifatik), 2230.9 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1579.3 ( $\text{C}=\text{C}$ ) olarak tespit edilmiştir.

(1) bileşiği için tüm bu karakterizasyon tekniklerini desteklemek amacı ile elde edilen single kristalin X ışını kırınım yöntemi ile yapı tam olarak aydınlatılmıştır. Analiz sonucu elde edilen yapı **Şekil 4.2.**'de görülmektedir.



**Şekil 4.2.** (1) Bileşiğinin X-Işını Analiz Görüntüsü

**Tablo 4.1.** (1) Bileşiğine Ait Elementel Analiz Sonuçları

Bileşik	Kapalı Formül	Elementel Analiz Verileri			
		% Bulunan % Teorik			
		C	H	N	S
(1)	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$	72.70	4.58	10.60	12.13
		71.9	4.20	10.72	12.70

#### 4.2. Metallsiz ve Diyamanyetik Metalli Ftalosiyanın Türevlerinin Sentez ve Karakterizasyonu

(1) bileşiminin n-amil alkol/ DBU içinde ve uygun metal tuzları ( $MgCl_2$ ,  $Zn(CH_3COO)_2$ ,  $Pd(CH_3COO)_2$ ) etkileşimi ile metallsiz ftalosiyanın ve metallo ftalosiyanın türevleri sentezlendi. Elde edilen yeni ftalosiyanın türevleri (2-5) elementel analiz, FT-IR, UV-vis,  $^1H$  NMR ve MALDI-TOF MS spektrumu ile karakterize edilmiştir.

**Tablo 4.2.** (2-5) Bileşiklerine Ait Elementel Analiz Verileri

Bileşik	Kapalı Formül	Elementel Analiz Verileri			
		% Bulunan % Teorik			
		C	H	N	S
(2)	$C_{64}H_{50}N_8S_4$	71.85	4.25	10.21	11.65
		72.56	4.76	10.58	12.11
(3)	$C_{64}H_{48}MgN_8S_4$	70.48	4.20	10.42	10.91
		71.06	4.47	10.36	11.86
(4)	$C_{64}H_{48}N_8S_4Zn$	67.46	4.21	9.01	10.52
		68.46	4.31	9.98	11.42
(5)	$C_{64}H_{48}N_8S_4Pd$	65.51	4.30	9.45	10.51
		66.05	4.16	9.63	11.02

**Tablo 4.3.** (2-5) Bileşiklerine Ait  $^1H$  NMR Spektrum Verileri

Bileşik	$-CH_3$ (s, 24 H, $CH_3$ ) $\delta_H$ ,ppm	Ar-H (g, 20 H, Ar-H) $\delta_H$ ,ppm
(2)	1.584	7.285-7.544
(3)	1.673	7.285-7.385
(4)	1.584	7.284-7.453
(5)	1.585	7.285-7.455

**Tablo 4.4.** (2-5) Bileşiklerine UV-Görünür Bölge Spektrum Verileri

<b>Bileşik</b>	<b>Q bandı <math>\lambda_{\max}/\text{nm}</math> (<math>\log \epsilon</math>)</b>	<b>B bandı <math>\lambda_{\max}/\text{nm}</math> (<math>\log \epsilon</math>)</b>
(2)	720 (5.20), 685 (5.10)	345 (4.20)
(3)	700 (4.91)	360 (4.62)
(4)	695 (5.03)	360 (4.55)
(5)	680 (5.15)	351 (4.54)

**Tablo 4.5.** (2-5) Bileşiklerine FT-IR Spektrum Verileri

<b>Bileşik</b>	<b>NH <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math></b>	<b>Aromatik -CH <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math></b>	<b>Alifatik -CH <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math></b>	<b>-C=C <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math></b>
(2)	3291.5	3059.3, 3021.8	2919.5, 2846.3	1503.7
(3)	-	3059.3, 3021.8	2963.3, 2914.2	1598.4
(4)	-	3059.3, 3021.8	2963.3, 2918.9	1599.6
(5)	-	3059.3, 3021.8	2963.3, 2918.9	1598.6

**Tablo 4.6.** (2-5) Bileşiklerine MALDI TOF-MS Spektrum Verileri

<b>Bileşik</b>	<b>Moleküler İyon Piki (m/z)</b>	<b>Teorik Molekül Ağırlığı (g/mol)</b>
(2)	1059.9 $[\text{M}]^+$	1059.0
(3)	1082.5 $[\text{M}^+\text{H}]^+$	1081.6
(4)	1123.0 $[\text{M}^+\text{H}]^+$	1122.7
(5)	1164.0 $[\text{M}^+\text{H}]^+$	1163.8

### 4.3. Tartışma

Ftalosiyeninler mavi ve yeşil tonlarındaki belirgin renkleri ve zengin  $\pi$  elektronlarıyla UV/VIS spektrumunda farklı iki absorpsiyon piki verirler.

500-730 nm arasında  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişleri (HOMO  $\rightarrow$  LUMO) olan Q bandları ftalosiyeninlerin metalli veya metalsiz oldukları hakkında bilgi verir. Metalsiz ftalosiyeninler moleküler simetriden dolayı ikiye yarılmış çift band veririrken, metalli ftalosiyeninler tek ve daha siddetli band verirler (Hermann vd., 1998). Bu yüzden metalsiz ve metalli ftalosiyeninler 670–720 nm aralığındaki karakteristik spektrumlarıyla tanınırlar. 300 nm civarında  $n \rightarrow \pi^*$  geçişleri olan Soret bandlarında ftalosiyeninlerin karakteristik bir diğer bandıdır.

$D_{2h}$  simetrisiyle metalsiz bir ftalosiyaninde Q-bandı ikiye ayrılıp yanyana çift pik olarak ortaya çıkar. Düzlemsel metalli ftalosiyeninler  $D_{4h}$  simetrisindedirler ve Q-bandı ikiye ayrılmadan tek pik olarak ortaya çıkar.

Yapı karakterizasyonunda kullanılan IR spektrumlarında iki bölge önemli derecede yardımcı olur. 4000–1300  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki kısa dalga boyu bölgesi ‘fonksiyonel grup bölgesi’ olarak adlandırılır. –OH, –NH ve –C=O gibi önemli fonksiyonel grupların karakteristik gerilme pikleri bu bölgede ortaya çıkar. 1300–909  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki spektrumun ara bölgesi genellikle “parmak izi bölgesi” olarak kabul edilir. 909–650  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölgede absorpsiyon pikleri aromatik yapıyı gösterir (Silverstein vd., 1974; Skoog vd., 1971).

Ftalosiyeninlerin FT-IR spektrumlarında gözlenen bandların sayısındaki fazlalık ve makrosiklik sistemin çok büyük olması nedeniyle, tüm bandların karakterize edilmesi güçleşmektedir (Hamuryudan, Merey ve Bayır, 2003). Metalsiz ve metalli ftalosiyeninlerin FT-IR spektrumları arasındaki fark iyi bilinmemektedir. Önemli bir fark ftalosiyenin iç kısmındaki –NH titreşimlerinden kaynaklanır.

Çözünebilen ftalosiyeninlerin sentezi, NMR ölçümlerinin yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Metalsiz ftalosiyeninlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda göze çarpan en ilginç özellik, düzlemsel yapıdaki 18  $\pi$  elektron sisteminin etkisiyle, ftalosiyenin çekirdeğindeki –NH protonlarının TMS’den daha kuvvetli alana kaymasıdır (Gürek, 1996).

(1) Bileşiğine ait Elementel analiz verileri (**Tablo 4.1.**) teorik veriler ile uyum içerisindedir.

(1) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (**Ek 1**) ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (**Ek 2**)  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içerisinde alınmıştır.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda feniltiyo grubuna ait  $-\text{CH}_3$  protonları 2.42 ppm' de ortaya çıkmıştır. Aromatik protonlar 7.62-7.19 ppm arasında görülmüştür.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise pikler (ppm) ;aromatik gruba ait karbon rezonans pikleri 110.7 (2.C), 115.2 (3.C), 116.4 (5.C), 126.5 (6.C), 128.8 (7.C), 129.3 (8.C), 130.5 (9.C), 133.3 (10.C), 143.9 (11.C), 147.6 (12.C) ppm, alifatik grupların 21.5 (1.C) ppm ve nitril karbonları için 115.5 (4.C) ppm'de görüntülenmiştir. Gözlenen pikler sentezlenen ftalonitril türevinin yapısını destekler niteliktedir.

Bileşiğe ait FT-IR spektrumunda (**Ek 3**)  $2230.9\text{ cm}^{-1}$  'de yoğun bir band şeklinde gözlenen  $-\text{C}\equiv\text{N}$  (nitril) gruplarına ait titreşim bandı ile 4-(2,6-dimetilfeniltiyo)ftalonitril (**1**) bileşiğinin oluştuğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte gözlenen diğer titreşim bandları; aromatik  $-\text{CH}$  bandı  $3059.3, 3021.8\text{ cm}^{-1}$ 'de, alifatik  $-\text{CH}$  gerilmesi  $2965.7, 2916.5\text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik  $-\text{C}=\text{C}$  piki  $1579.3\text{ cm}^{-1}$  'de görüntülenmiştir. Ayrıca bileşiğin, elementel analiz verileriyle hesaplanan değerlerin uyum içerisinde olması, sentezlenen (**1**) bileşik için düşünülen yapıyı desteklediğini gösterir.

Diğer taraftan (**1**) bileşiğinin kesin yapısı X-Işınları Kırınım yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır.

**2-5** bileşiklerine ait elementel analiz verileri (**Tablo 4.2.**) ile hesaplanan değerlerin birbirleriyle uyum içinde olması, sentezlenen bileşikler için düşünülen yapıları desteklediğini göstermektedir.

**2-5** bileşiklerinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (**1**) bileşiği ile karşılaştırıldığında, sentezlenen ftalosiyenin türevlerinin dört farklı izomer karışımı halinde sentezlenmesinden ötürü, yayvan geniş pikler görüntülenmiştir. Ayrıca metalsiz ftalosiyenin bileşiği (**2**) için  $-\text{NH}$  piki agregasyondan ötürü görüntülenememiştir. Bileşiklere ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu **Ek 9**'da, veriler ise **Tablo 4.3**'te gösterilmiştir.

Ftalosiyenin UV-Görünür bölge spektrumları ftalosiyenin karakterizasyonunda önemli bir yöntemdir. **2-5** bileşiklerinin kloroformda alınan UV-Görünür bölge spektrumlarında (**Ek 4-7**) ftalosiyenin için karakteristik Q bandı ve soiret bandı gözlenmiştir. Metalli ftalosiyenin bileşikleri (**3-5**) için  $\text{D}_{4h}$

simetrilerinden ötürü yoğun ve tek bir absorpsiyon bandı görülmüştür. Metalsiz ftalosiyanın bileşiği (2) ise  $D_{2h}$  simetrisine uygun olarak ikiye yarılarak tipik Q bandı görülmüştür. **Tablo 4.4**'te bileşiklere ait UV-Görünür bölge spektrum verileri yer almaktadır.

Metalsiz ve Metalli ftalosiyanınların FT-IR spektrumu oldukça benzerdir. Metalsiz ftalosiyanınlar için -NH gerilme titreşim bandının gözleniyor olması en önemli farktır. (2) bileşiği için  $3291.0 \text{ cm}^{-1}$  görülmüş -NH gerilme titreşim bandı (3-5) bileşiklerine ait FT-IR spektrumunda kaybolmuştur. Ayrıca ftalosiyanın sentezinin gerçekleşmesi ile ftalonitril türevine ait nitril bandının kaybolması yapıları desteklemektedir. (2-5) bileşiklerine ait FT-IR spektrumu **Ek 3**'te, veriler ise **Tablo 4.5**'te gösterilmiştir.

(2-5) bileşiklerine ait MALDI TOF-MS spektrumunda (**Ek 8**) matriks olarak 2,5-dihidroksi benzoik asit kullanılmıştır. Bileşikler için görülmüş moleküler iyon pikleri (m / z) **Tablo 4.6**'da verilmiş olup, teorik değerlerle uyum içerisinde olması sentezlenen yapıları desteklemektedir.



## KAYNAKLAR

Acar T.E. (2008). Kanserin Fotodinamik Terapisinde Kullanılan Metalofthalosiyanimlerin Kuantum Kimyasal Yöntemlerle Fizikokimyasal Ve Fotofiziksel Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gebze İleri Teknoloji Enstitüsü. Gebze.

Allen, C.M., Sharman, W.M., Van Lier, J.E. (2001). Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **5**, 161–169.

Atila, D., Saydan, N., Durmus,, M., Gürek, A.G., Khan, T., Rück, A., Walt, H., Nyokong, T., Ahsen, V. (2007). Synthesis and photodynamic potential of tetra- and octa-triethyleneoxysulfonyl substituted zinc phthalocyanine. *J. Photochem. Photobiol. A* **186**, 298–307.

Bağdır B. (2006). Yeni Ftalosiyanim Sentezi Ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

Banfı, S., Caruso, E., Buccafurni, L., Ravizza, R., Gariboldi, M., Monti, E. (2007). Zinc phthalocyanines-mediated photodynamic therapy induces cell death in adenocarcinoma cells. *J. Organomet. Chem.* **692**, 1269–1276.

Bilkent Üniversitesi Sağlık Merkezi. 2005. Kanser. <http://www.bilkent.edu.tr/~bilheal/html>.

Bonnett R. 2000. Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. London: Gordon and Breach Science Publishers.

Bown S. G. (1990). *J. Photochem. Photobiol.B, Biol.* **6**, 1.

Boyle, R.W., Dolphin, D. (1996). Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. *Photochem. Photobiol.* **64**, 469–485.

Chidawanyika, W., Antunes, E., Nyokong, T. (2008). Synthesis and solvent effects on the photophysicochemical properties of novel cadmium phenoxy phthalocyanines. *J. Photochem. Photobiol. A* **195**, 183–190.

Chintakula, G., Rajaputra, S., Singh, V.P. (2010). Schottky diodes on nanowires of copper phthalocyanine. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.* **94**, 34–39.

Cosimelli, B., Roncucci, G., Dei, D., Fantetti, L., Ferroni, F., Ricci, M., Spinelli, D. (2003). Synthesis and antimycotic activity of new unsymmetrical substituted zinc phthalocyanines. *Tetrahedron* **59**, 10025–10030.

Coşut, B., Yeşilot, S., Durmuş, M., Kılıç, A., Ahsen, V. (2010). Synthesis and properties of axially-phenoxychlorotriphosphenyl substituted silicon phthalocyanine. *Polyhedron* **29**, 675–682.

Das, B., Tokunaga, E., Tanaka, M., Sasaki, T., Shibata, N. (2010). Perfluoroisopropyl zinc phthalocyanines conjugated with deoxyribonucleosides: synthesis, photophysical properties and in vitro photodynamic activities. *Eur. J. Org. Chem.* 2878–2884.

De la Torre, G., Vazquez, P., Torres, T. (2004). Role of structural factors in the nonlinear optical properties of phthalocyanines and related compounds. *Chem. Rev.* **104**, 3723–3750.

DeRosa, M.C., Crutchley, R.J. (2002). Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coord. Chem. Rev.* 233–234, 351–371.

Duan, W., Lo, P.-C., Duan, L., Fong, W.-P., Ng, D.K.P. (2010) . Preparation and in vitro photodynamic activity of amphiphilic zinc (II) phthalocyanines substituted with 2-(dimethylamino) ethylthio moieties and their N-alkylated derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 2672–2677.

Dumoulin, F., Durmuş, M., Ahsen, V., Nyokong, T. (2010). Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs. *Coord. Chem. Rev.* **254**, 2792–2847.

Durmuş, M., Ahsen, V. (2010). Water-soluble cationic gallium (III) and indium (III) phthalocyanines for photodynamic therapy. *J. Inorg. Biochem.* **104**, 297–309.

Erdoğan, A., Nyokong, T.: Novel, soluble, fluoro-functional substituted zinc phthalocyanines; synthesis, characterization and photophysicochemical properties. *Dyes Pigment.* **86**, 174–181 (2010)

Gao, L., Qian, X., Zhang, L., Zhang, Y. (2001). Tetra-trifluoroethoxyl zinc phthalocyanine: potential photosensitizer for use in the photodynamic therapy of cancer. *J. Photochem. Photobiol.* **B 65**, 35–38.

Gürek, A. G. (1996). Tetratiya-Makrohalkaları İçeren Yeni Tip Ftalosiyanimler. İstanbul Teknik Üniversitesi, Doktora Tezi, 33-37, İstanbul, Türkiye.

Halilçolar H., Tatar D., Ertuğrul G., Akçoğlu A., Öztürk C. 1999. Epidemiyoloji Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 17-23.

Hamuryudan, E., Merey, S. ve Bayır, Z. A. (2003). Synthesis of Phthalocyanines with Tridentate Brached Bulky and Alkylthio Groups. *Dyes and Pigments.* **59**, 263-268.

Herrman, G. F., Shortt, F., Sturdy, L. A., Thornton, S.R. ve Williams, A. L. 1998. *Methods of Organic Chemistry*, New York. 717-833.

Hirohashi, R., Sakamoto, K., Okumura, E. (2004). Phthalocyanines as Functional Dyes. *Industrial Publishing & Consulting, Inc.* Tokyo.

Huang, J., Chen, N., Huang, J., Liu, E., Xue, J., Yang, S., Huang, Z., Sun, J. (2001). Metal phthalocyanine as photosensitizer for photodynamic therapy (PDT). Preparation, characterization and anticancer activities of an amphiphilic phthalocyanine ZnPcS2P2. *Sci. China B* **44**, 113–122.

Huang, J.D., Fong, W.-P., Chan, E.Y.M., Choi, M.T.M., Chan, W.-K., Chan, M.-C., Ng, D.K.P. (2003). Photodynamic activities of a dicationic silicon (IV) phthalocyanine and its bovine serum albumin conjugates. *Tetrahedron Lett.* **44**, 8029–8032.

Huang, J.D., Lo, P.-C., Chen, Y.-M., Lai, J.C., Fong, W.-P., Ng, D.K.P. (2006). Preparation and in vitro photodynamic activity of novel silicon (IV) phthalocyanines conjugated to serum albumins. *J. Inorg. Biochem.* **100**, 946–951.

Hudson, R., Carcenac, M., Smith, K., Madden, L., Clarke, O.J., Pe'legrin, A., Greenman, J., Boyle, R.W. (2005). The development and characterization of porphyrin isothiocyanate-monoclonal antibody conjugates for photoimmunotherapy. *Br. J. Cancer* **92**, 1442–1449.

Ishii, K., Shiine, M., Shimizu, Y., Hoshino, S., Abe, H., Sogawa, K., Kobayashi, N. (2008). Control of photobleaching in photodynamic therapy using the photodecarbonylation reaction of ruthenium phthalocyanine complexes via stepwise two-photon excitation. *J. Phys. Chem. B* **112**, 3138–3143.

Jiang, X.-J., Huang, J.-D., Zhu, Y.-J., Tang, F.-X., Ng, D.K.P., Sun, J.-C. (2006). Preparation and in vitro photodynamic activities of novel axially substituted silicon (IV) phthalocyanines and their bovine serum albumin conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 2450–2453.

Josefsen, L.B., Boyle, R.W. (2008). Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Met. Based Drugs.* 1–24.

Kolarova, H., Lenobel, R., Kolar, P. (2007). Sensitivity of different cell lines to phototoxic effect of disulfonated chloroaluminium phthalocyanine. *Toxicol. In Vitro* **21**, 1304–1306.

Kolarova, H., Nevrelouva, P., Bajgar, R., Jirova, D., Kejlouva, K., Strnad, M. (2007). In vitro photodynamic therapy on melanoma cell lines with phthalocyanine. *Toxicol. In Vitro* **21**, 249–253.

Kuznetsova, N., Markarov, D., Yuzhakova, O., Strizhakov, A., Roumbal, Y., Ulanova, L., Krasnovsky, A., Kaliya, O. (2009). Photophysical properties and photodynamic activity of actacationic oxotitanium (IV) phthalocyanines. *Photochem. Photobiol. Sci.* **8**, 1724–1733.

Leung, S.C.H., Lo, P.-C., Ng, D.K.P., Liu, W.-K., Fung, K.-P., Fong, W.-P. (2008). Photodynamic activity of BAM-SiPc, an unsymmetrical bisamino silicon (IV) phthalocyanine, in tumour-bearing nude mice. *Br. J. Pharmacol.* **154**, 4–12.

Leznoff, C.C., Lever, A.B.P. (1989–1996). *Phthalocyanines Properties and Applications*. VCH, Weinheim.

Liu, J.Y., Lo, P.-C., Fong, W.-P., Ng, D.K.P. (2009). Effects of the number and position of the substituents on the in vitro photodynamic activities of glucosylated zinc (II) phthalocyanines. *Org. Biomol. Chem.* **7**, 1583–1591.

Liu, M.O., Tai, C., Sain, M., Hu, A.T., Chou, F. (2004). Photodynamic applications of phthalocyanines. *J. Photochem. Photobiol. A* **165**, 131–136.

Lo, P.-C., Huang, J.-D., Cheng, D.Y.Y., Chan, E.Y.M., Fong, W.-P., Ko, W.-H., Ng, D.K.P. (2004). New amphiphilic silicon (IV) phthalocyanines as efficient photosensitizers for photodynamic therapy: synthesis, photophysical properties, and in vitro photodynamic activities. *Chem. Eur. J.* **10**, 4831–4838.

Ma, C., Ye, K., Yu, S., Du, G., Zhao, Y., Cong, F., Chang, Y., Jiang, W., Cheng, C., Fan, Z., Yu, H., Li, W. (2007). Synthesis and hypochromic effect of phthalocyanines and metal phthalocyanines. *Dyes Pigment.* **74**, 141–147.

Makarov, D.A., Yuzhakova, O.A., Slivka, L.K., Kuznetsova, N.A., Negrimovsky, V.M., Kaliya, O.L., Lukyanets, E.A. (2007). Cationic Zn and Al phthalocyanines: synthesis, spectroscopy and photosensitizing properties. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* **11**, 586–595.

Malatesti, N., Smith, K., Savoie, H., Greenman, J., Boyle, R.W. (2006). Synthesis and in vitro investigation of cationic 5,15-diphenyl porphyrin-mono-clonal antibody conjugates as targeted photodynamic sensitizers. *Int. J. Oncol.* **28**, 1561–1569.

Mantareva, V., Kussovski, V., Angelov, I., Borisova, E., Avramov, L., Schnurpfeil, G., Wöhrle, D. (2007). Photodynamic activity of water-soluble phthalocyanine zinc (II) complexes against pathogenic microorganisms. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 4829–4835.

Masilela, N., Nyokong, T. (2010). The synthesis and photophysical properties of water soluble tetrasulfonated, octacarboxylated and quaternised 2,(3)-tetra-(2-pyridiloxo) Ga phthalocyanines. *Dyes Pigment.* **84**, 242–248.

Miller, J.D., Baron, E.D., Scull, H., Hsia, A., Berlin, J.C., McCormick, T., Colussi, V., Kenney, M.E., Copper, K.D., Oleinick, N.L. (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.

Mortimer, R.J., Dyer, A.L., Reynolds, J.R. (2006). Electrochromic organic and polymeric materials for display applications. *Displays* **27**, 2–18.

- Moser, F. H. ve Thomas, A. L. (1983). The Phthalocyanines, Manufacture and Applications. **Vol II**. CRC, Florida.
- Ogunbayo, T.B., Nyokong, T. (2010). Photophysical and photochemical properties of Ni(II), Pd(II) and Pt(II) aryloxo and alkylthio derivatised phthalocyanine. *J. Mol. Struct.* **973**, 96–103.
- Ogunsipe, A., Maree, D., Nyokong, T. (2003). Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives. *J. Mol. Struct.* **650**, 131–140.
- Phillips D. (1997). *Progress in Reaction Kinetics*. **22**, 3/4, 173–300.
- Qiu, T., Xu, X., Liu, J., Qian, X. (2009). Novel perfluoroalkyl phthalocyanine metal derivatives: synthesis and photodynamic activities. *Dyes Pigment*. **83**, 127–133.
- Rousseau, J., Boyle, R.W., MacLennan, A.H., Truscott, T.G., van Lier, J.E. (1991). Biodistribution and tumor uptake of [Ga-67] chlorogallium- tetraoctadecyloxy phthalocyanine and its sulfonation products in tumor bearing C-3H mice. *Nucl. Med. Biol.* **18**, 777–782.
- Sakamoto, K., Ohno-Okumura, E. (2009). Syntheses and functional properties of phthalocyanines. *Materials*. **2**, 1127–1179.
- Saydan, N., Durmuş, M., Dizge, M.G., Yaman, H., Gürek, A.G., Antunes, E., Nyokong, T., Ahsen, V. (2009). Water-soluble phthalocyanines mediated photodynamic effect on mesothelioma cells. *J. Porphyr. Phthalocyanines*. **13**, 681–690.
- Sharman, W.M., van Lier, J.E. (2005). Synthesis and photodynamic activity of novel asymmetrically substituted fluorinated phthalocyanines. *Bioconjug. Chem.* **16**, 1166–1175.
- Sibille, A., Lambert, R., Souquet, J.-C., Sabben, G., Descos, F. (1995). Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* **108**, 337–344.
- Siejak, A., Wrobel, D., Siejak, P. (2009). Olejarz, B., Ion, R.M.: Spectroscopic and photoelectric investigations of resonance effects in selected sulfonated phthalocyanines. *Dyes Pigment*. **83**, 281–290.
- Silverstein, R. M., Bassler, C. G. ve Morrill, T. C. (1974). Spectrometric Identification of Organic Compounds. John Wiley and Sons Inc., New York.
- Skoog, D. A. ve West, D. M. (1971). Principles of Instrumental Analysis. Holt, Rinehart ve Winston Inc, New York.

So, C.-W., Tsang, P.W.K., Lo, P.-C., Seneviratne, C.J., Samaranayake, L.P., Fong, W.-P. (2009). Photodynamic inactivation of *Candida albicans* by BAM-SiPc. *Mycoses* **53**, 215–220.

Sobolev, A.S., Jans, D.A., Rosenkranz, A.A. (2000). Targeted intracellular delivery of photosensitizers. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **73**, 51–90.

Staneloudi, C., Smith, K.A., Hudson, R., Malatesti, N., Savoie, H., Boyle, R.W., Greenman, J. (2007). Development and characterization of novel photosensitizer: scFv conjugates for use in photodynamic therapy of cancer. *Immunology* **120**, 512–517.

Stepp H. 2003. Principles of Clinical Photodynamic Therapy, University of Munich, Germany. **33**, 4.

Şener, M. K. (2005), Hacimli Esterik Substituentler İçeren Ftalosiyanimler, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.

Tang, C.W. (1986). Two-layer organic photovoltaic cell. *Appl. Phys. Lett.* **48**, 183–185.

Taquet, J., Frochot, C., Manneville, V., Barberi-Heyob, M. (2007). Phthalocyanines covalently bound to biomolecules for a targeted photodynamic therapy. *Curr. Med. Chem.* **14**, 1673–1687.

Tau, P., Nyokong, T. (2006). Synthesis and electrochemical characterisation of a- and b-tetra-substituted oxo (phthalocyaninato) titanium (IV) complexes. *Polyhedron* **25**, 1802–1810.

Thomson C.B. (1995). *Science*, **267**, 1456-1462.

Wang A., Long L., Zhang C. (2011). Synthesis and properties of photo-activable phthalocyanines: a brief overview, *J Incl Phenom Macrocycl Chem* **71**:1–24.

Wei, S., Zhou, J., Huang, D., Wang, X., Zhang, B., Shen, J. (2006). Synthesis and Type I/Type II photosensitizing properties of a novel amphiphilic zinc phthalocyanine. *Dyes Pigment.* **71**, 61–67.

Wöhrle, D., Eskes, M., Shigehara, K., Yamada, A. (1993). A simple synthesis of 4,5-disubstituted 1,2-dicyanobenzenes and 2,3,9,10,16,17,23,24-octasubstituted phthalocyanines. *Synthesis* **2**, 194–196.

Xu, Z., Zhang, G., Cao, Z., Zhao, J., Li, H. (2010). Effect of N atoms in the backbone of metal phthalocyanine derivatives on their catalytic activity to lithium battery. *J. Mol. Catal. A* **318**, 101–105.

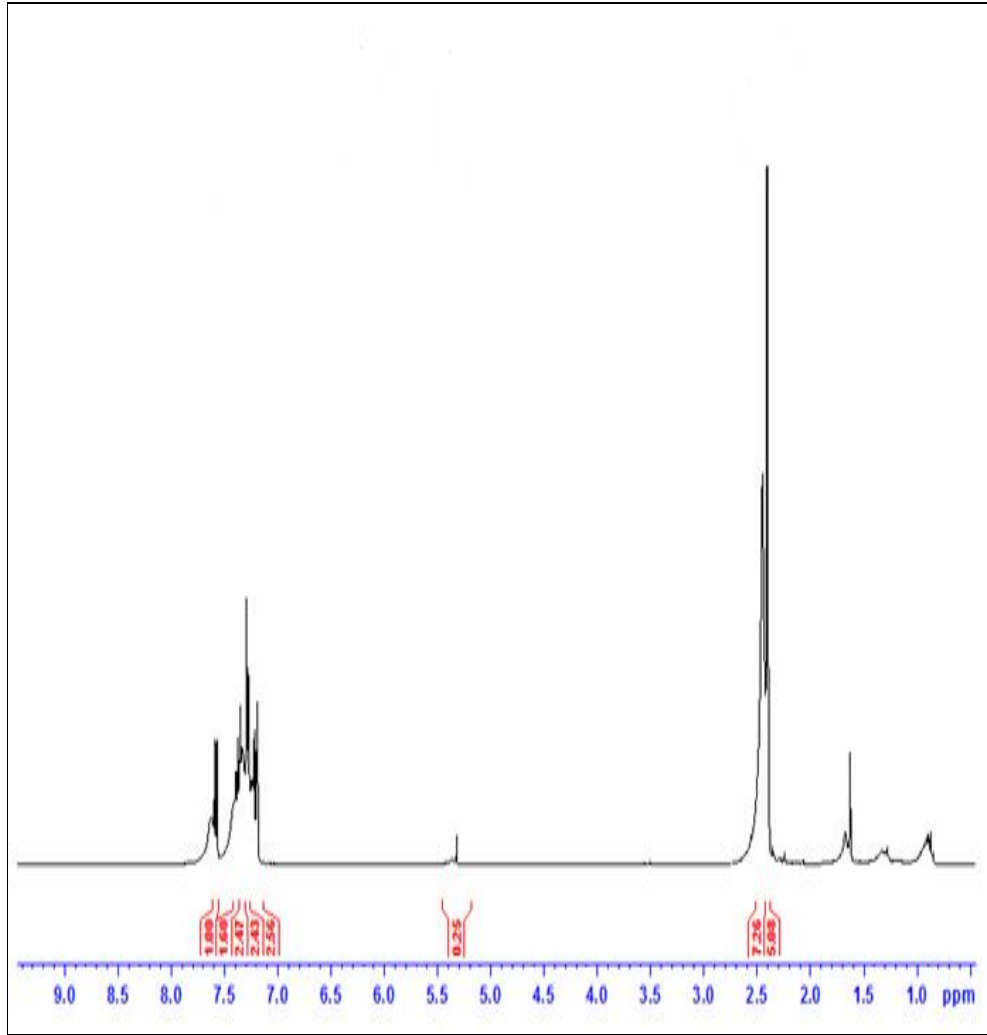
Yılmaz Y. 2010. Click Kimyası ile Yeni Ftalosiyanim Türevlerinin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

Zhang, X.-F., Wang, Y., Niu, L. (2010). Titanyl phthalocyanine and its soluble derivatives: highly efficient photosensitizers for singlet oxygen production. *J. Photochem. Photobiol. A* **209**, 232–237.

Zhu, Y.-J., Huang, J.-D., Jiang, X.-J., Sun, J.-C. (2006). Novel silicon phthalocyanines axially modified by morpholine: synthesis, complexation with serum protein and in vitro photodynamic activity. *Inorg. Chem. Commun.* **9**, 473–477.

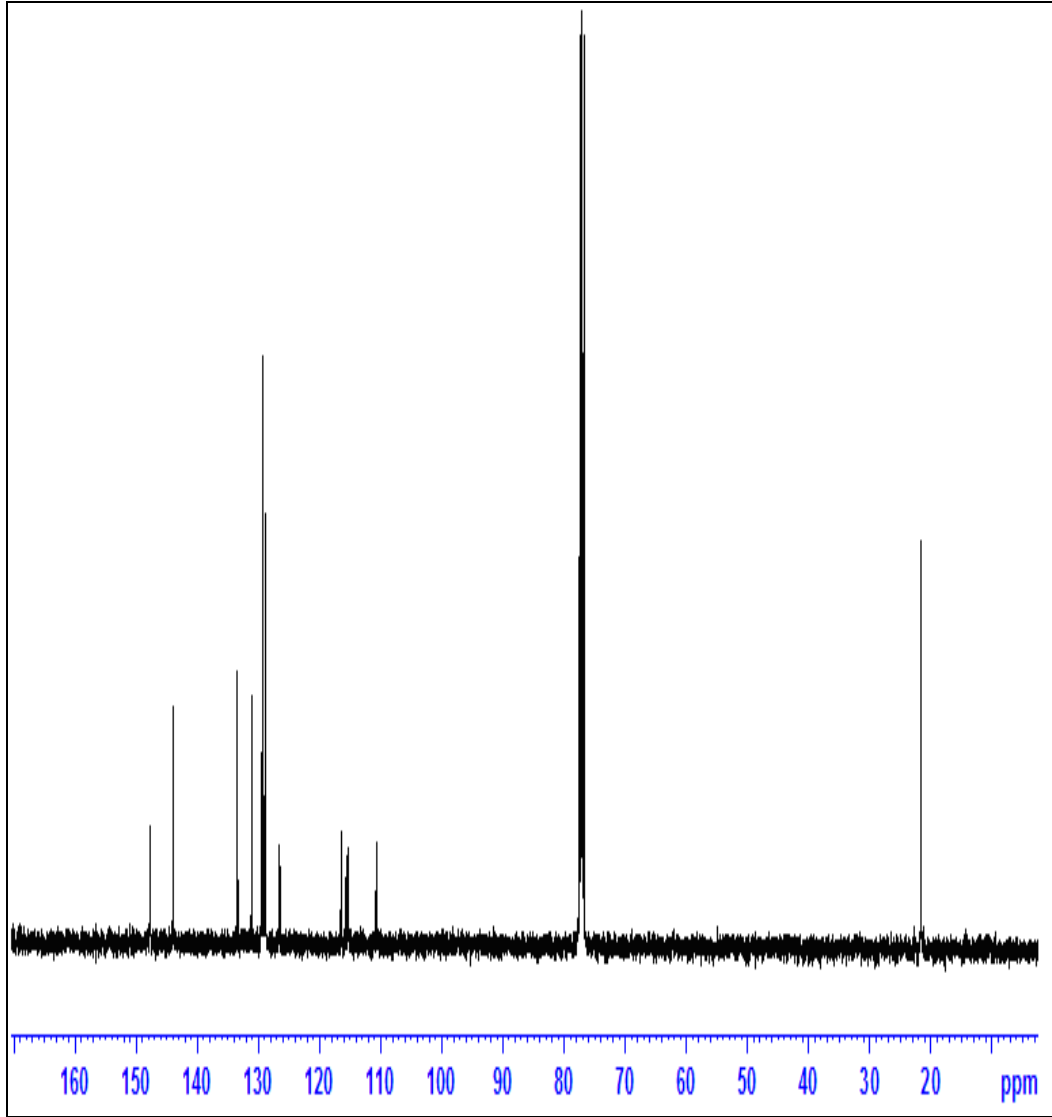
Zorlu, Y., Dumoulin, F., Durmuş., M., Ahsen, V. (2010). Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted platinum (II) and zinc (II) phthalocyanine sets. *Tetrahedron* **66**, 3248–3258.

## EKLER

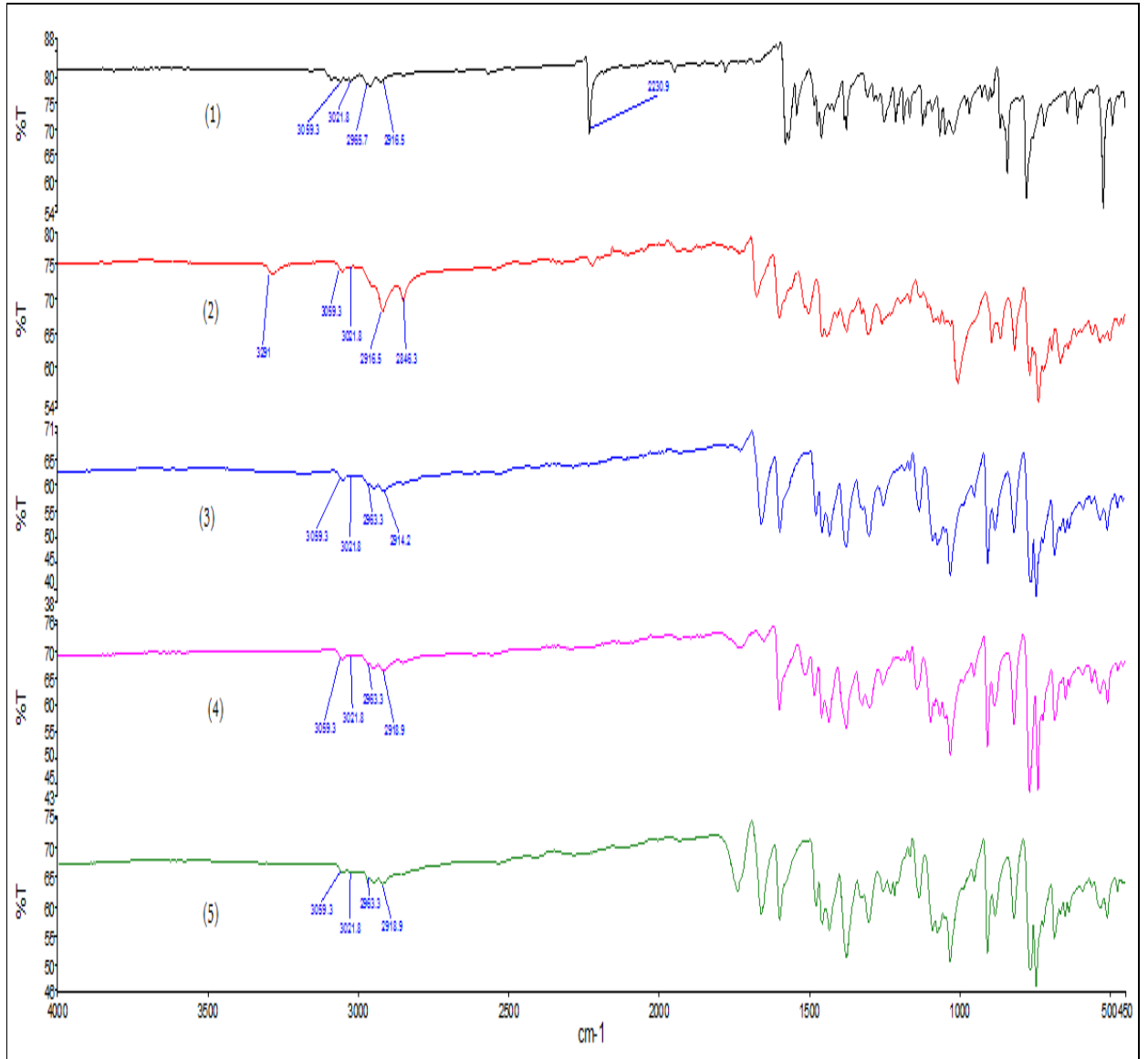


Ek 1. (1) Bileşğine Ait  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

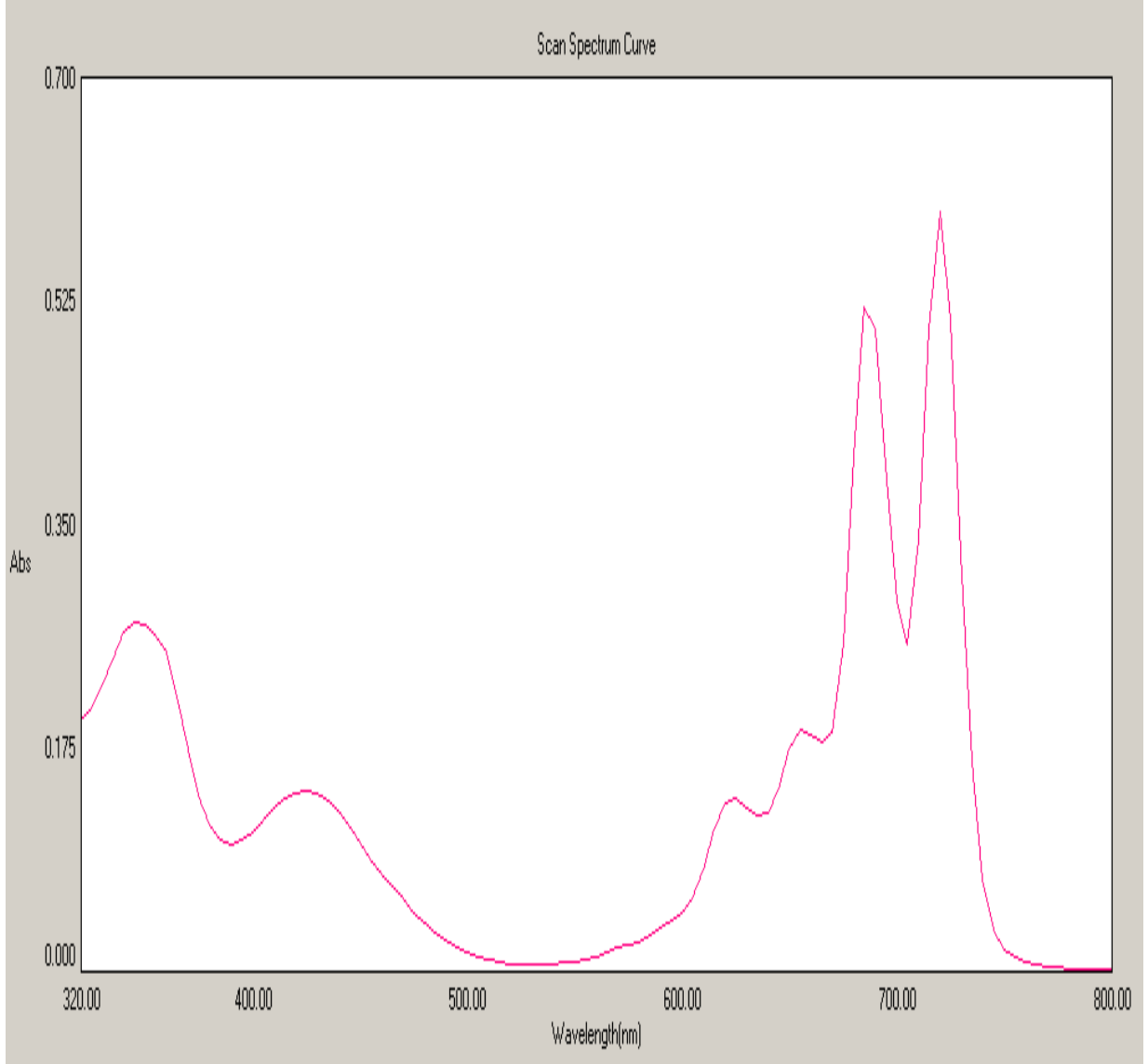




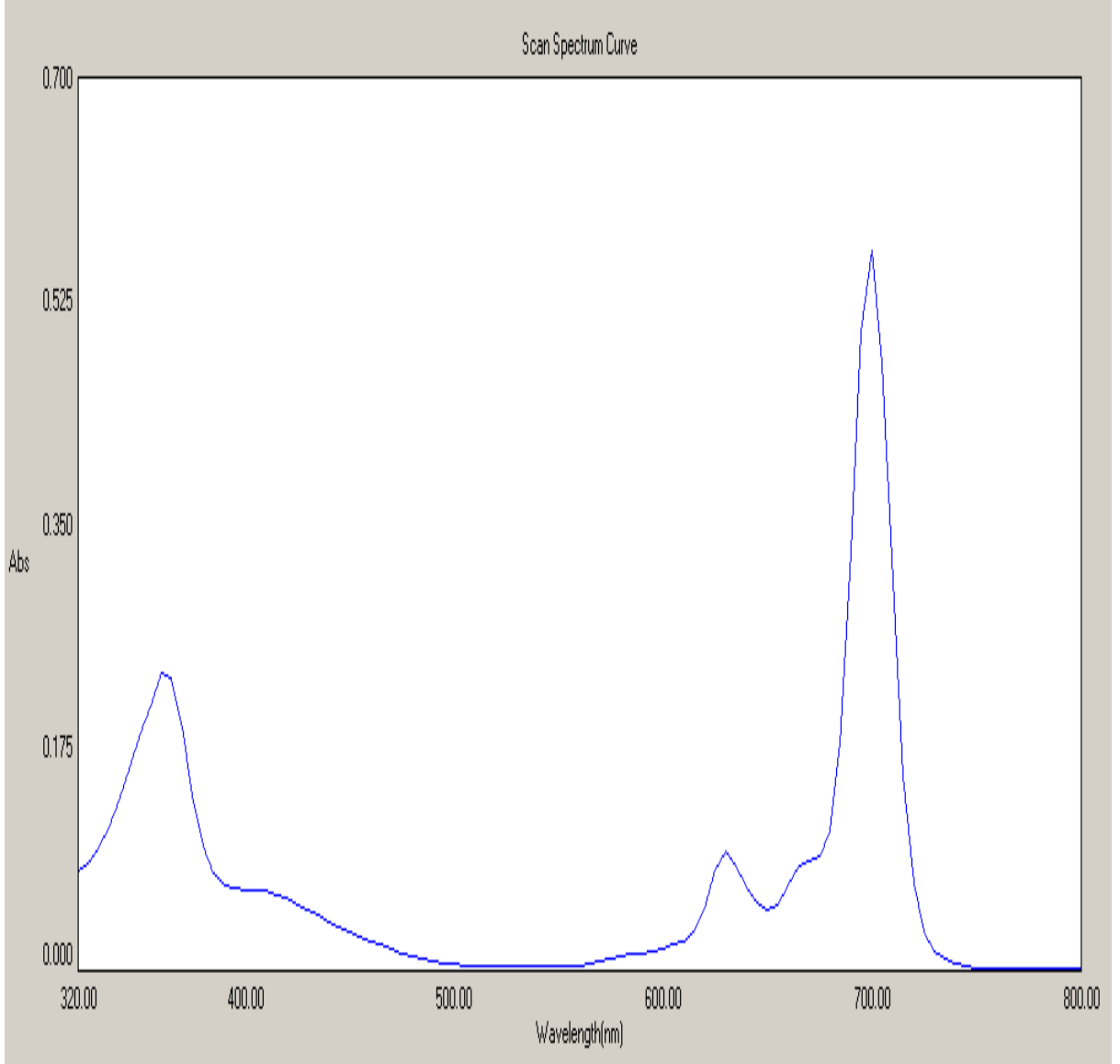
Ek 2. (1) Bileşğine Ait  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



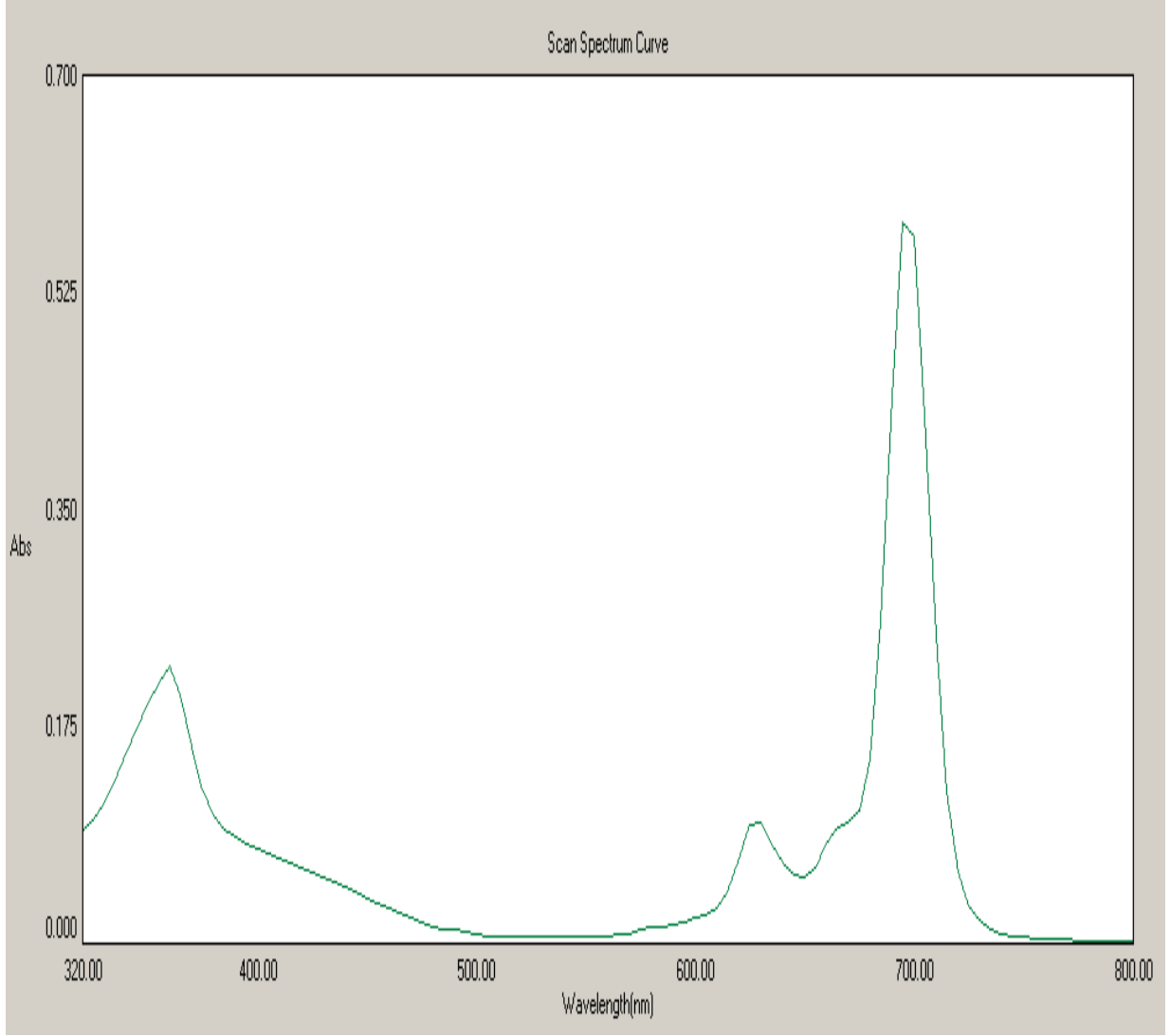
Ek 3. (1), (2), (3), (4), (5) Bileşiklerine Ait FT-IR Spektrumu



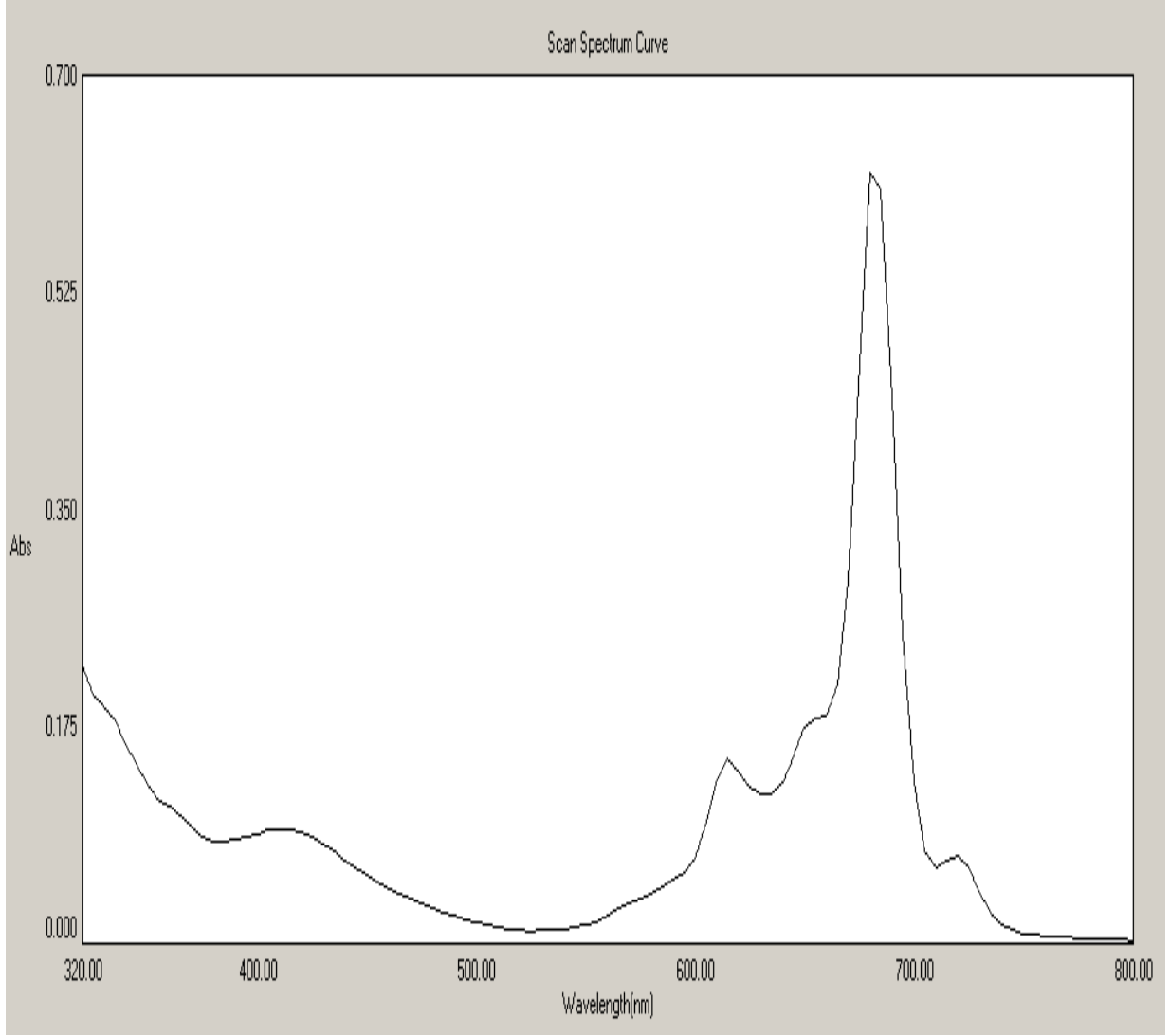
**Ek 4. (2) Bileşigne Ait UV-Görünür Bölge Spektrumu**



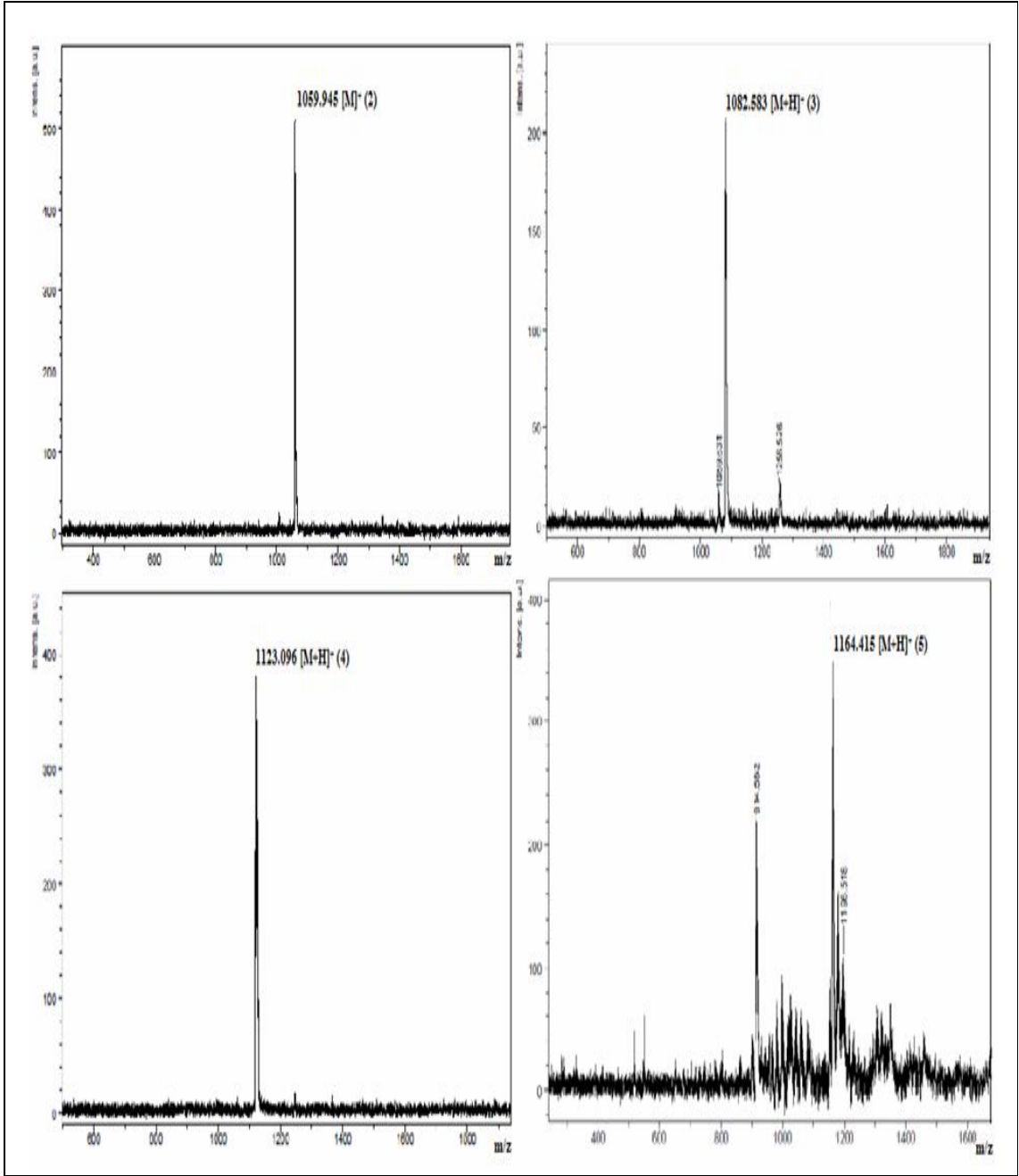
Ek 5. (3) Bileşigne Ait UV- Görünür Bölge Spektrumu



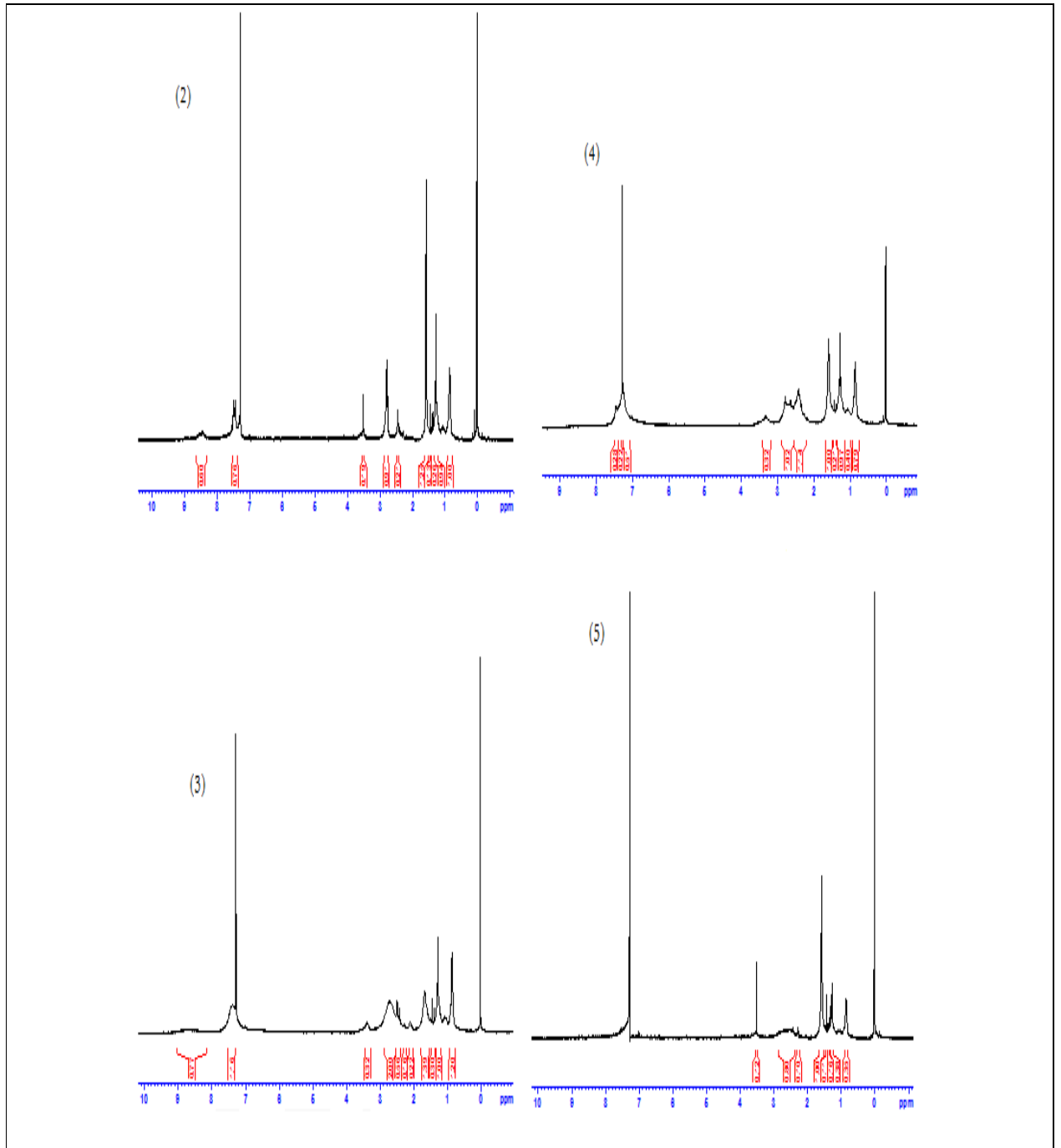
Ek 6. (4) Bileşğine ait UV- Görünür Bölge Spektrumu



Ek7. (5) Bileşğine Ait UV- Görünür Bölge Spektrumu



Ek 8. (2), (3), (4), (5) Bileşiklerine ait MALDI-TOF MS Spektrumu



Ek 9. (2), (3), (4), (5) Bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu