

**BODİPY TABANLI AMFİFİLİK FOTODUYARLAŞTIRICILARIN  
SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU**

**Veli POLAT**

**Bülent Ecevit Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK  
EYLÜL 2014**

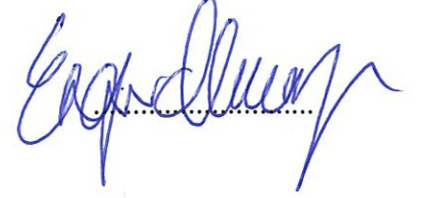
**KABUL:**

Veli POLAT tarafından hazırlanan "BODİPY TABANLI AMFİFİLİK FOTODUYARLAŞTIRICILARIN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.  
15/09/2014

Başkan: Prof. Dr. Mahmut KÖSE  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA  
İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Zuhale GERÇEK  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Abdurrahman ŞENGÜL  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Burak ÇOBAN  
Bülent Ecevit Üniversitesi



---

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. ....../...../2014



Prof. Dr. Şadi ŞEN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*



Veli POLAT

## **ÖZET**

### **Yüksek Lisans Tezi**

## **BODİPY TABANLI AMFİFİLİK FOTODUYARLAŞTIRCILARIN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU**

**Veli POLAT**

**Bülent Ecevit Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zuhâl GERÇEK**

**2. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA**

**Eylül 2014, 73 sayfa**

Fotodinamik terapi, bazı kanser ve kötü huylu olmayan hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş yeni bir yaklaşımdır. Fotodinamik terapi, fotouyarıcının uzun dalga boyunda ışık tarafından uyarılmasının ardından sitotoksik singlet oksijen oluşturması ile kanserli dokunun öldürülmesini amaçlar.

BODİPY türevlerinin, terapötik pencerede keskin absorpsiyon bantlarına, yüksek floresan kuantum verimlerine, fotokararlılığa ve iyi çözünürlüğe sahip olmaları ve çeşitli pozisyonlardan kolay fonksiyonlandırılabilmelerinden dolayı potansiyel fotodinamik ajan aday bileşikler olarak araştırmalarında bilim insanlarının ilgisini çekmiştir.

Bu çalışmada, yeni BODİPY temelli üç farklı fotoduyarlaştırıcı sentezlendi ve karakterize edildi. Bu fotoduyarlaştırıcıların biyolojik uygulamaları için misel oluşturularak suda singlet oksijen ölçümleri gösterildi.

## **ÖZET (devam ediyor)**

Sentezlenen bu fotoduyarlaştırıcılar olumlu özellikleriyle fotodinamik terapide kullanım için ümit vadetmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** BODİPY, FDT, Singlet oksijen

**Bilim Kodu:** 405.01.01.

## **ABSTRACT**

**M. Sc. Thesis**

# **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BODIPY BASED AMPHIPHILIC PHOTOSENSITIZERS**

**Veli POLAT**

**Bülent Ecevit University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry**

**Thesis Advisor: Doç. Dr. Zuhâl GERÇEK**

**Thesis Co-advisor: Prof. Engin Umut AKKAYA**

**September 2014, 73 pages**

Photodynamic therapy is a new approach that was developed for the treatment of some non-malignant diseases and cancer. Photodynamic therapy aimed at killing cancerous tissue after photo stimulus is stimulated by the long wavelength light while creating cytotoxic singlet oxygen.

Various positions of BODIPY derivatives such as the therapeutic window for sharp absorption band, high fluorescence quantum yields, photo stability and good solubility, have attracted the attention of scientists in their research. BODIPY derivatives have ability to functionalization easily, too.

In this study, three different new BODIPY-based photo sensitizer were synthesized and characterized. These photo sensitizers are displayed as forming micelles in water for biological applications of singlet oxygen measurements.

## **ABSTRACT (continued)**

These photosensitizers that synthesized with the positive features have been promising for use in photodynamic therapy.

**Keywords:** BODIPY, FDT, Singlet oxygen

**Science Code:** 405.01.01.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince benden yardımını, bilgi birikimini ve tecrübesini esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Zuhâl GERÇEK' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince güler yüzü ve tecrübeleriyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA' ya (Bilkent Üniversitesi) teşekkür ederim.

Tüm öğrenciliğim ve akademik hayatım boyunca en büyük desteği ve morali bana sağlayan aileme sonsuz şükranlarımı bir borç bilirim.

Çalışmalarım süresince her zaman yanımda olan ve beni sabırla bekleyen annem Emine POLAT' a sonsuz teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve hiçbir desteğini benden esirgemeyen değerli arkadaşlarım Ali KAYGISIZ, Tolga YAZAN, Aslıhan PEŞMEN, Güner TEKİR, BEÜ Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Görevlisi Leyla GÜNDOĞDU, Bingöl Üniversitesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Murat IŞIK ve Bilkent Üniversitesi UNAM supromoleküler kimya laboratuvar arkadaşlarım Dr. Safacan KÖLEMEN, Dr. Tuğba ÖZDEMİR KÜTÜK, Nisa YEŞİLGÜL, Dr. Fazlı SÖZMEN, Yiğit ALTAY, Dr. Ruslan GULİYEV, Tuğçe KARATAŞ, Ceren ÇAMUR, Hale ATILGAN, Jose Luis BİLA, Darika OKEEVA, Cansu KAYA, Tuğçe DURGUT, Melek BAYDAR, İlke ŞİMŞEK TURAN, Özge YILMAZ, Dr. Özlem SEVEN, Dr. Dilek TAŞGIN ve Seylan AYAN' a katkılarından ve desteklerinden ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

“Yüksek lisans çalışmam süresince destek veren Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel ve Araştırma Projeleri Birimine (BAP 2013-72118496-04 nolu proje) teşekkür ederim.





## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvii
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
1.1 FOTODİNAMİK TERAPİ .....	1
1.1.1 Tarihsel Gelişimi .....	2
1.1.2 Kanser .....	3
1.1.3 Uygulama Avantajları.....	5
1.2 FOTODİNAMİK TERAPİDE IŞIK .....	5
1.2.1 Dalga boyu ( $\lambda_{max}$ ).....	6
1.2.2 Işık Kaynakları.....	7
1.3 FOTODİNAMİK TERAPİDE FOTOKİMYASAL OLAYLAR .....	8
1.3.1 Tip I Reaksiyonları.....	10
1.3.2 Tip II Reaksiyonları.....	10
1.4 FOTODİNAMİK TERAPİDE OKSİJEN .....	10
1.5 FOTODİNAMİK TERAPİDE TÜMÖR SEÇİCİLİĞİ .....	11
1.6 FOTOSENSİTİZERİN TÜMÖR HÜCRELERİNE ALIMI VE HÜCRE İÇİ LOKALİZASYONU.....	11
1.7 FOTODİNAMİK TERAPİDE HÜCRE ÖLÜMÜ.....	12
1.7.1 Nekroz .....	14

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
1.7.2 Apoptoz.....	14
1.8 FOTODİNAMİK AJANLAR.....	15
1.9 BODİPY KİMYASI.....	17
1.9.1 BODİPY İskeletinin Fonksiyonize Edilmesi .....	18
1.9.1.1 Pirollerin Aromatik Aldehitler ile Tepkimesi .....	18
1.9.1.2 Asit klorürle veya anhidritler ile pirollerden sentezi .....	19
1.10 HİDROFİL, HİDROFOB VE AMFİFİLİK.....	20
BÖLÜM 2 METARYAL VE YÖNTEM .....	21
2.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER .....	21
2.2 KULLANILAN CİHAZLAR .....	21
BÖLÜM 3 DENEYSEL .....	23
3.1 HEDEF BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ .....	23
3.1.1 4-(desiloksi)benzaldehit(M1) .....	23
3.1.2 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M2) .....	24
3.1.3 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 dibromo- 4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M3) .....	25
3.1.4 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo- 4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M4) .....	26
3.1.5 8-palmatol-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M5) .....	27
3.1.6 8-palmatol-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M6) .....	28
BÖLÜM 4 SONUÇ VE DEĞERLENDİRMELER .....	29
4.1 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPI TAYİNLERİ İLE İLGİLİ BULGULAR ....	29
4.1.1 4-(desiloksi)benzaldehit(M1) .....	29
4.1.2 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M2) .....	30

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

4.1.3 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 dibromo- 4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M3).....	31
4.1.4 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo- 4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M4).....	32
4.1.5 8-palmatol-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M5) .....	33
4.1.6 8-palmatol-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M6) .....	34
4.2 SENTEZLENEN MOLEKÜLLERİNİN MİSEL OLUŞUMU VE SİNGLET OKSİJEN ÜRETİMİ.....	35
4.2.1 M3-M4-M6 Molekülleri İçin Misel Oluşumu.....	35
4.2.2 M3-M4-M6 Molekülleri İçin Singlet Oksijen Ölçümleri .....	35
BÖLÜM 5 GENEL SONUÇ.....	41
BÖLÜM 6 <sup>1</sup> H NMR SPEKTRUMLARI.....	43
KAYNAKLAR .....	51
ÖZGEÇMİŞ .....	73



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Fotodinamik terapide ilaç uygulaması .....	1
1.2 Tümör oluşumunda aşamalar. ....	5
1.3 PDT’de kullanılan bazı fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumları.....	6
1.4 PDT’de meydana gelen olayların şematik gösterimi .....	9
1.5 PDT’de Tip I ve Tip II reaksiyonları .....	9
1.6 Moleküler Orbital Diagramı. ....	11
1.7 PDT tarafından tetiklenen hücre ölümü için öngörülen model.....	13
1.8 Apoptotizisde morfolojik değişim süreci.....	15
1.9 Fotosensör Ajanı Bodipy Bileşiği .....	17
1.10 BODIPY çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması.....	18
1.11 Pirolün bir aromatik aldehit ile kondenzasyonu ile BODIPY boyasının eldesi.....	18
1.12 BODIPY’in pirolün kondenzasyon ve kompleksleşmesi yoluyla sentez .....	19
1.13 Pirol-2-karbaldehitlerin BODIPY boyalarını vermek üzere tek basamaklı kondenzasyon-dekarbonilasyonu .....	20
4.1 Singlet oksijen tuzağının yapısı .....	35
4.2 Singlet oksijen tuzağının absorbansındaki değişimine neden olan reaksiyon .....	36
4.3 Tuzak molekülünün su içindeki absorbans spektrumu ( $\lambda_{max}=377$ ).....	36
4.4 Deneyde kullanılan 520nm ışık veren LED’ler .....	37
4.5 <b>M3</b> molekülünün tuzak molekülü ile birlikte 520 nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler. ....	38
4.6 Tuzak molekülünün yeşil LED ışığı altında absorbans değişikliği: <b>M3</b> molekülü.....	38
4.7 <b>M4</b> molekülünün tuzak molekülü ile birlikte 520 nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler. ....	39
4.8 Tuzak molekülünün yeşil LED ışığı altında absorbans değişikliği: <b>M4</b> Molekülü .....	39
4.9 <b>M6</b> molekülünün tuzak molekülü ile birlikte 520nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler. ....	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
4.10	Tuzak molekülünün yeşil LED ışığı altında absorbands değişikliği: <b>M6</b> molekülü.....40
6.1	( <b>M1</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....44
6.2	( <b>M2</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....45
6.3	( <b>M3</b> ) <sup>1</sup> H-NMRspektrumu.....46
6.4	( <b>M4</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....47
6.5	( <b>M5</b> ) <sup>1</sup> H-NMRspektrumu.....48
6.6	( <b>M6</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....49
A.1	( <b>M1</b> ) <sup>13</sup> C-NMR.....59
A.2	( <b>M2</b> ) <sup>13</sup> C-NMR.....60
A.3	( <b>M3</b> ) <sup>13</sup> C-NMR.....61
A.4	( <b>M4</b> ) <sup>13</sup> C-NMR.....62
A.5	( <b>M5</b> ) <sup>13</sup> C-NMR.....63
A.6	( <b>M6</b> ) <sup>13</sup> C-NMR.....64
B.1	( <b>M1</b> ) Kütle spektrumu .....67
B.2	( <b>M2</b> ) Kütle spektrumu .....68
B.3	( <b>M3</b> ) Kütle spektrumu .....69
B.4	( <b>M5</b> ) Kütle spektrumu .....70
B.5	( <b>M6</b> ) Kütle spektrumu .....71

## EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
EK A	SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN <sup>13</sup> C-NMR .....	57
EK B	SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMU.....	65





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Hz	: Hertz
M	: Molar
G	: Gram
Mg	: Miligram
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
mL	: Mililitre
°C	: Santigrat derece
R	: Alkil veya aril grubu
ΦF	: Floresans kuantum verimi

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Amerika Kanser Derneği
ALA	: Amino Levulonik Asit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FDA	: Amerikan Yiyecek Ve İlaç Kurumu
LED	: Işık Yayan Diyot
UV	: Mor Ötesi
FDT	: Fotodinamik Terapi
PS	: Fotosensitizer
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RT	: Oda Sıcaklığı
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamid
BODIPY	: Boradiazaindasen
NBS	: N-bromo süksinimid
NMR	: Nükleer magnetik rezonans

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

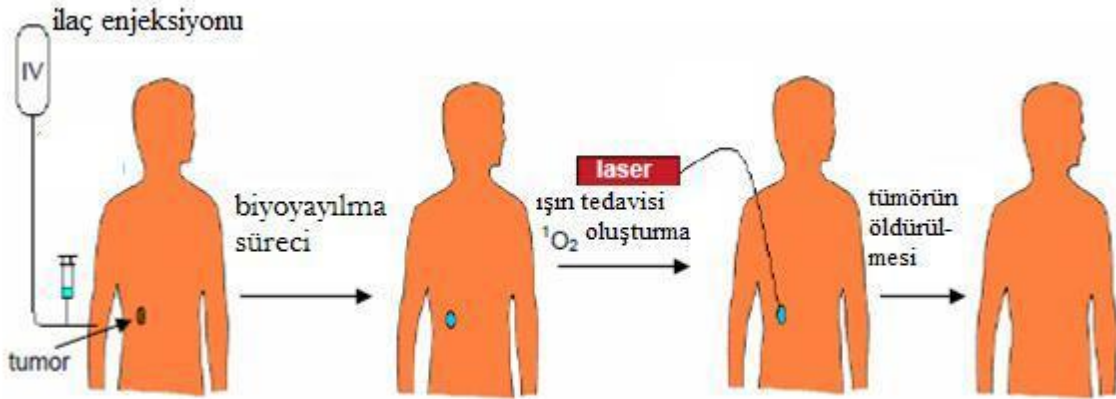
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
EtOH	: Etanol
DDQ	: 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
TFA	: Trifloro asetik asit

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

#### 1.1 FOTODİNAMİK TERAPİ

Işığa duyarlı ilacın (fotosensitizer) hastaya verilmesi ve bu ilacın tümörlü dokuda birikmesinin ardından, belirli dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörün yok edilmesi Fotodinamik Terapi (PDT)'nin temel prensibidir. Işığa duyarlı bu ilaçlar normal dokuya oranla tümörlü dokuda daha çok birikir ve muhafaza edilir.



Şekil 1.1. Fotodinamik terapide ilaç uygulaması.

Fotosensitizer, onu etkinleştiren ışık ve fotosensitizer ajanın uygulanış şekline göre değişiklik göstermektedir. Bazı tedavi yöntemlerinde direkt deriye uygulanan ajan, diğer bir yöntemde ise kana enjekte edilebilmektedir.

Aynı şekilde tedavinin etkinliği uygulanan fotosensitizer ajana, ışık kaynağına ve tedavi şekline bağlı olarak da değişiklik göstermektedir (Allison et al. 2008).

Işık, sağlam dokuya oranla tümörlü dokuda daha uzun süre kalabilir. Işığa duyarlı ilaç tarafından soğurulduğunda gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda, açığa çıkan aşırı reaktif ve

son derece toksik singlet oksijen ( $^1O_2$ ), sadece o bölgede nekroz oluşumuna neden olur.  $^1O_2$ 'in dokudaki ömrü çok kısa ( $t < 5 \times 10^{-7} s$ ) ve lokaldir (difüzyon mesafesi =  $0.1 \mu m$ ) (Musluoğlu et al. 1992). Böylelikle çevre dokuya zarar vermeden tümörlü bölgedeki hücrelerin ölmesi sağlanır.

### 1.1.1 Tarihsel Gelişimi

Fotodinamik terapi (FDT), yerel ya da sistemik ajanlarla ışığa duyarlı hale getirilen hedef lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak ortadan kaldırılması prensibine dayanan bir fotokemoterapi yöntemi olarak tanımlanabilir (Tope and Shaffer 2003). FDT konusundaki ilk deneysel gözlem 1900 yılında "Oscar Raab" isimli bir tıp öğrencisi tarafından yapılmıştır. Oscar Raab, akridin boyası ve ışığın "paramecium" isimli protozoonlar üzerindeki öldürücü etkilerini gözlemlemiştir. 1903 yılında Tappeiner ve Jesionek isimli araştırmacılar eozin ve beyaz ışığı kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmeye çalışmışlardır. 1942 yılında Auler ve Banzer tarafından insan ve hayvanlarda sistemik hematoporfirin ve UV ile tümör tedavisi araştırılmıştır. Tümör tedavisinde ilk kez kullanımı ise 1978 yılında gerçekleşmiştir. 1990 yılında Avustralyalı Kennedy ve arkadaşları, ilk kez yerel amino levulinik asit (ALA) kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmişlerdir. Tedavi yöntemi ilk kez 1995 yılında özofagus kanseri için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış, deri hastalıkları alanında ise ilk kez 1999 yılında aktinik keratozlar için FDA onayı verilmiştir (Hönigsmann et al 2008, Calzavara 1999). FDT dermatolojide onkolojik ve non-onkolojik hastalıkların yanı sıra bazı bronkopulmoner, gastrointestinal (oral kavite (Dilkes et al 1996), kolorektal (Wang and Liu 2007), genitouriner (Denzinger and Burger 2008) (endometrium, mesane) ve hatta serebral malignitelerde de kullanılmaktadır (Varma et al 2001). En etkili olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı endikasyonlar ise aktinik keratoz (Jeffes et al 1997), Bowen hastalığı (Calzavara-Pinton et al 2008) ve yüzeysel bazal hücreli karsinomdur (Gold and Goldman 2004, Zelickson and Goldman 2005).

Fotodinamik tedavide fotosensitizan (FS) maddeler hastaya verilerek kan yoluyla hedef hücrelerde biriken maddenin görünür ışıkla taranması sonucu doku yıkımının olduğu bir tedavi yöntemidir. FDT'de sensitizan madde sistemik ya da yerel olarak uygulanabilir. FDT'de kullanılacak ideal ajanın kimyasal olarak saf olması, ışık absorpsiyonunun yüksek oranda olması, yerel uygulama sonrası etkinliğini kaybetmemesi ve doku selektivitesi

göstermesi beklenir. Optimal terapotik etki elde edebilmek için sensitizan maddenin konsantrasyonu yanı sıra ışığın dozu da önem taşımaktadır.

Fotodinamik tedavinin avantajları, hedef dokuya spesifik olması, derin etki göstermemesi, bir seansta çok sayıda lezyon iyileştirmesi, hastalar tarafından iyi tolere edilmesi, tekrarlayan uygulamalarla birikim toksisitesi göstermemesi ve iyi kozmetik sonuçlar vermesidir (Tope and Shaffer 2003). Uygulanan çeşitli fotosensitizanların her birinin absorpsiyon spektrumu farklıdır ve fotodinamik reaksiyonlar ışığın fotosensitizer moleküller tarafından emilimini takiben meydana gelir. Eğer kullanılan ışık kaynağının dalga boyu, FS'in emilim spektrumu içindeki tepe seviyeye ulaşırsa, oluşan reaksiyon daha da etkili olacaktır. FS ile ışınlama sonrası uygulama alanında oluşan eritem, yanma ve ağrı şiddeti azalmak üzere birkaç saat sürebilir. Tedavi gören alanda krut oluşumu siktir ve birkaç günde kaybolur. 10-14 gün içinde genellikle kozmetik bir sonuc ile iyileşme meydana gelir. Selektif tümör dokusu geri alımı nedeniyle teşhis açısından da yaygın kullanım alanı bulmaktadır. FDT için gerekli tedavi unsurları fotosensitizan madde, ışık kaynağı ve tedavi bölgesinde moleküler oksijen varlığıdır (Ceylan 2005).

### **1.1.2 Kanser**

Kanser vücuttaki bir hücre grubunun farklılaşarak, aşırı ve kontrolsüz şekilde çoğalmasıdır. Normalde hücrelerin büyümesi ve çoğalması bir düzen içerisinde olmaktadır. Bu sayede gelişen hücreler, doku ve organlar da görevlerini normal olarak yapabilmektedirler. Ancak bu hücrelerin anormal şekil ve hızda büyümeye ve çoğalmaya başlamasıyla, tümör adı verilen kitle oluşumu gözlenmektedir. Kanseler bu anormal hücrelerin köken aldığı organa göre akciğer kanseri, meme kanseri, prostat kanseri vb. isimlerle adlandırılır. Genelde tümör tespit edilmeden önce milyonlarca anormal hücre sayısına ulaşması gerekir. 1 cm büyüklüğündeki bir tümör kitlesi, yaklaşık  $10^{12}$  (1 trilyon) hücreden meydana gelmektedir. Bu şekilde habis tümörleri oluşturan hücreler, salgıladıkları matriks metalloproteinaz enzimi sayesinde kollajen dokuyu parçalayarak hücre dışı matriksi yıkar, kan ya da lenf yoluyla da başka organlara taşınabilirler. Bu şekilde hızla çoğalan hücrelerin oluşturduğu tümöral yapının, öncelikle yakın çevreye yayılmasına lokal invazyon, daha sonra, kökeninden daha uzak organlara kan veya lenfatik yol ile yayılmasına ise metastaz denilmektedir.

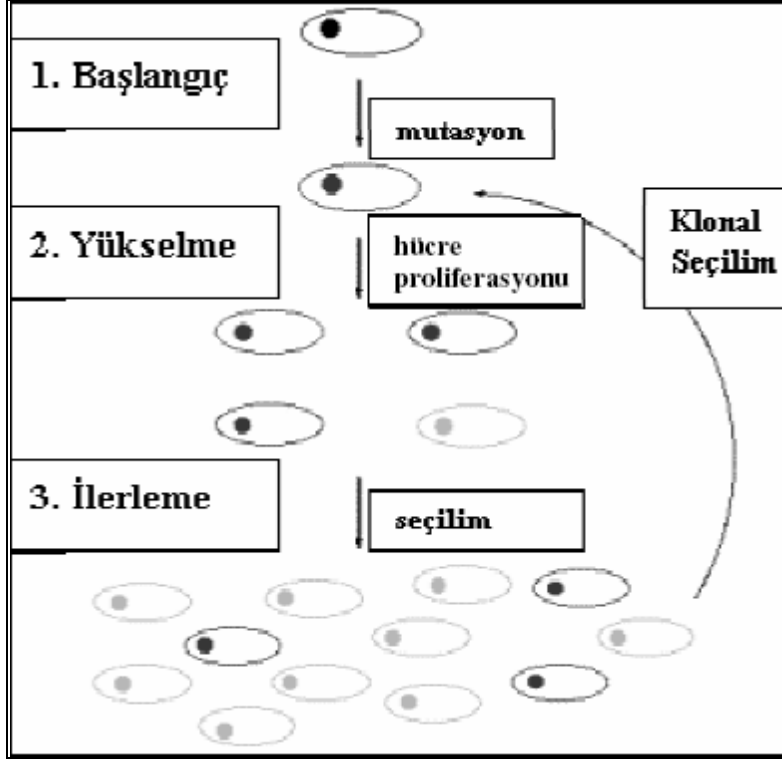
Organizmada en fazla kanlanan organlar olan akciğer, beyin ve karaciğer en sık metastaz görülen organlardır. Tümör çoğalırken çevre dokular ile uyuma dikkat etmez ve hızla içinde bulunduğu organizmaya ait besinleri kullanarak büyür (Alberts et al. 2002, Preston-Martin et al. 1990).

Kanser, mutasyona uğramış tek bir hücreden köken alabilir. Bu hücre, sürekli olarak bölünebilir ve bu süreç içinde kendine benzeyen bir çeşit hücre kolonisi oluşturur. Oluşan yeni mutasyonlar koloninin büyüme potansiyelini daha da artırır. DNA molekülü ile etkileşime giren karsinojenlere maruz kalınması, kalınmaya devam edilmesi mutasyon oluşumunu artırır ve yeni kolonilerin oluşumuna olanak sağlar (Alberts et al. 2002).

Kimyasal karsinojenler, virüsler, radyasyon, UV ışığı gibi başlatıcı ajanlar ya da replikasyon hataları sonucunda DNA'da tamir edilmeyen mutasyonlar meydana gelir ve DNA'nın tekrarlanan sentezleri ile bu mutasyonlar kalıcılaşmış olur. Ayrıca kanser, kronik iltihabı olaylar ve iyi huylu tümörlerin temelinde de büyük oranda gözlenmektedir (Haris 1993, Connor and Smith 1997).

Tek bir hücrede mutasyonun meydana gelmesi, kanserin ortaya çıkacağı anlamına gelmez. Mutasyona uğramış hücre bağışıklık sistemi tarafından yok edilebileceği gibi hücre programlı hücre ölümüne de (apoptoz) uğrayabilir. Kanser oluşabilmesi için, karsinojen tarafından tetiklenen başlangıç aşamasından sonra bir seri değişimin olması gereklidir (Şekil 1.4). Tümörün yükselme aşaması, bir karsinojen ya da tek basına tümör oluşturamayacak olan başka bir yükseltici ajan (cinsiyet hormonları, büyüme hormonları, büyüme faktörleri gibi) tarafından tetiklenebilmektedir. Yükseltici ajan, başlangıç evresinde bulunan hücreyi büyümeye ve bölünmeye teşvik eder. Bu aşamada büyümeyi inhibe edici ve büyümeyi teşvik edici faktörler arasındaki denge önemli bir rol oynar (Tuncer 2007, Macdonald et al. 2004).

İlerleme aşamasında ise, büyümede etkili genleri de içine alacak şekilde bir dizi mutasyon geçiren hücre klonlar oluşturmaya başlar. Bu basamak kanserin ilerleme aşaması olarak tanımlanır. Bu aşamada, bulunduğu dokuyu istila etme ve metastaz yapma yeteneğinin ortaya çıkmasıyla karakterize fenotipik değişiklikler ortaya çıkar (Tuncer 2007, Franks 1997).



Şekil 1.2. Tümör oluşumunda aşamalar (Tuncer 2007).

### 1.1.3 Uygulama Avantajları

Yapılan çalışmalara PDT'nin ameliyat ya da radyasyon terapisi kadar prekanser koşullarında ya da belirli tip kanserlerde etkili olduğunu göstermektedir. PDT'nin belli başlı avantajlarını ise şu şekilde sıralayabiliriz:

- Gerektiği gibi uygulanırsa uzun süreli yan etkileri yoktur.
- Ameliyata göre daha az invaziftir.
- Hedefe oldukça duyarlı bir tedavi yöntemidir.
- Radyasyon terapisinin aksine gerekli olduğunda aynı bölgeye tekrar tekrar uygulanabilir.
- İyileşme sonrası uygulanan bölgede ya hiç iz kalmaz ya da çok az miktarda iz kalır (Brown et al. 2004).

## 1.2 FOTODİNAMİK TERAPİDE IŞIK

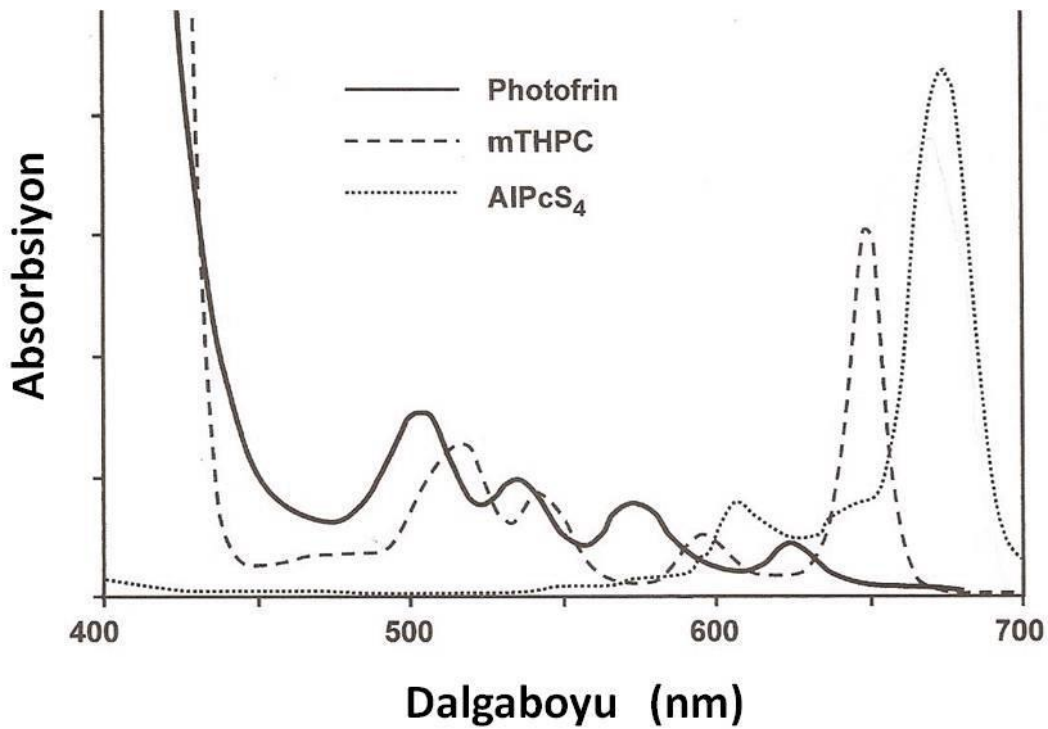
PDT'de kırmızı ya da kızılötesi denen, gözle görünmeyen, uzun dalga boyundaki ışık kullanılır. Fotobiyolojik reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ışığın PS tarafından absorbe



edilmesi, başka bir deyişle kullanılan ışığın dalga boyunun PS'in absorpsiyon spektrumu ile uygunluk göstermesi gereklidir (Leznoff and Lever 1989).

### 1.2.1 Dalga boyu ( $\lambda_{max}$ )

PDT'de ışık kaynağı, kullanılan PS'nin in vivo'daki aktivasyon spektrumuna uygunluk gösteren dalga boyundaki ışığı sağlamalıdır. Pek çok PS geniş bir dalga boyu aralığında aktive olabilir ancak PS'nin maksimum absorpsiyonu veren dalga boyu ile aktive edilmesi,  $^1O_2$  gibi toksik foto ürünlerin daha yüksek miktarda üretilmesine olanak tanır.



Şekil 1.3. PDT'de kullanılan bazı fotosensitizerlerin absorpsiyon spektrumları.

Kullanılan ışığın dalga boyu ile ışığın doku içinde ulaşabildiği derinlik (penetrasyon) ilişkilidir ancak dalga boyuyla birlikte, ışığın hücreler ve diğer mikroyapılar tarafından kırılması ve bazı moleküller tarafından (özellikle hemoglobin, melanin ve su) absorbe edilmesi de penetrasyonu etkiler. 630 nm civarında ışığın etkili olabildiği derinlik (penetrasyon) 2-3 mm iken, 600 nm üzerindeki dalga boyları söz konusu olduğunda hemoglobinin absorpsiyonu düşüğünden, ışığın dokuya penetrasyonu 5-6 mm'ye ulaşır. 800 nm'nin üzerinde ise, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters ilişkili olduğundan,  $^1O_2$  oluşumuna yetecek foton enerjisi ortaya çıkmaz. Bu nedenle derinde yer alan, geniş çaplı

kanser dokularında çalışırken, PS'nin maksimum absorpsiyon değeri ile uygunluk göstermese de uzun dalga boyundaki ışık uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Stillman and Nyokong 1989).

PS'nin etkili absorpsiyon spektrumu solüsyon içindeki absorpsiyon spektrumu ile aynı olmak zorunda değildir. PS'nin biyomoleküllere bağlanması ile ilişkili olarak, en üst düzey absorpsiyonu veren dalga boyu değerinde (absorption peak) birkaç nm'lik sapma olasıdır. Eğer lazer gibi tek bir dalga boyunda ışık veren ya da dalga boyu aralığının dar olduğu ışık kaynakları kullanılıyorsa, kullanılan ışığın dalga boyu ile in vivo aktivasyon doruğunun (peak) birbiriyle uyumlu olması şarttır. Bu anlamda ışığı geniş bir dalga boyu aralığında veren (broad-band sources) LED ve filtreli lambaların kullanımı avantajlıdır.

### **1.2.2 Işık Kaynakları**

PDT'de kullanılan ışık kaynaklarını lazerler, ışık yayan diodlar (Light Emitting Diodes-LEDs) ve filtreli lambalar olmak üzere üç sınıfta incelemek mümkündür.

Lazerler (Laser-Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), ışık ışınlarını odaklanmayı kolaylaştıran az bir sapma ile tek bir renkte (monochromacity) ve senkronize ışık dalgaları (coherent light waves) halinde verirler. Sabit bir dalga boyunda ve doğrusal ışık veren lazerler, ışığın odaklanmasını sağladığından fiber temelli uygulamalar için avantajlıdır.

Kullanılan PS'nin absorpsiyon bandına uygun dalga boyundaki ışığı bir filtre vasıtasıyla veren lamba sistemleri ise özellikle endoskopik olmayan PDT uygulamalarında tercih edilir. Lazer sistemlerine göre daha ucuzdurlar ve kullanımları daha kolaydır.

Geniş bir dalga boyu aralığında (broad-band) kullanılabilen LED'ler (Light emitting diodes) yarı iletkenlerdir. Yüksek ışık gücüne sahip olmasalar da ucuz ve küçüktürler. Lazer ışık kaynaklarında ışık, düşük bir sapma ile ve odaklanarak ilerlediğinden (coherence) doğrudan retinada konsantre olabilir ve gözde kalıcı hasarlar bırakabilir. Lazer olmayan ışık kaynakları (lamba sistemleri ve LED'ler) kullanırken böyle bir risk söz konusu değildir (Leznoff and Lever 1989).

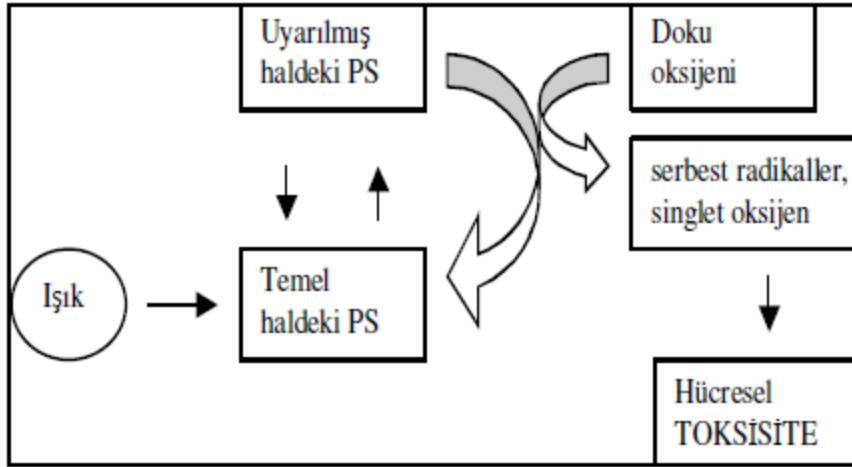
### 1.3 FOTODİNAMİK TERAPİDE FOTOKİMYASAL OLAYLAR

PDT, toksik olmayan üç ajanın kombine etkisine dayanır: PS, ışık ve oksijen. PDT'nin temeli uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan PS tarafından başlatılan bazı fotokimyasal reaksiyonlardır. PDT sonucunda etkili bir biyolojik cevabın oluşabilmesi için serbest radikaller ve  $\cdot\text{O}_2$ 'ye, dolayısıyla da oksijen ( $\text{O}_2$ )'e ihtiyaç duyulur [67]. Bir molekül elektronlar tarafından uyarıldığında (uygun dalga boyundaki bir fotonu soğurduğunda), farklı yollarla temel hale geri dönebilir. Bu yollardan biri, fotonun geri verilmesidir (emisyon). Floresan denen bu olay sırasında molekül, yüksek enerjili pozisyondan düşük enerjili pozisyona geçer (Stepp 2003).

Molekülün ısı veya floresan oluşumu ile temel hale dönmesi, nanosaniyeler ile ifade edilebilecek kısa zamanlı bir olaydır. Potansiyel bir PS ise absorbe ettiği enerjiyi daha uzun bir süre (mikro ya da milisaniye düzeyinde) korumalıdır. Böyle bir molekülde uyarılmış elektron, dönüş yönünü (spin) değiştirir. Elektronun dönüş yönünü değiştirmesi sistemler arası geçiş olarak adlandırılır. Uyarılmış haldeki PS için ise 'üçlü durum (triplet state) halindedir' denir. Üçlü durumdaki PS, enerjisini bir substrat moleküle transfer edebilir ve böylelikle temel hale dönebilir. Kuantum mekaniğine göre, doğrudan ışık enerjisiyle uyarılamayacak olan substrat molekül (genellikle oksijen), PS tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Başka bir deyişle PS, ışık enerjisini oksijene transfer eder ve sonunda yağ ve protein gibi hücre içi yapılara hasar veren ROS oluşumuna neden olan bir katalizör gibi çalışır. Bu olaylar sonunda temel hale dönen PS, yeni bir fotonu absorbe etmeye hazırdır ancak çoğunlukla ROS tarafından değişime ya da yıkıma uğrar. PS ve ROS etkileşimi sonucu bazı fotokimyasal ürünler oluşabileceği gibi PS'in ışığa karşı hassaslığını kaybetmesi ya da floresansta azalma mümkündür (Stepp 2003).

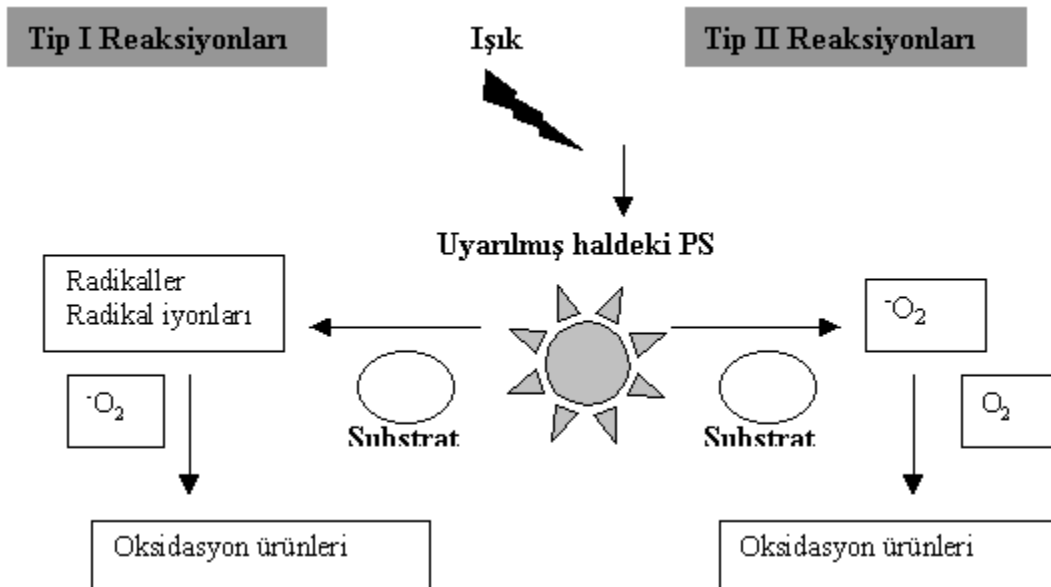
ROS oluşumu elektron transferi reaksiyonları (Tip I reaksiyonları) ya da enerji transfer reaksiyonları (Tip II reaksiyonları) ile gerçekleşebilir. Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki PS'nin sahip olduğu hidrojen atomunu, hücresel bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidroksi ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler oluşturur. PDT'de kullanılan pek çok PS ise etkisini çoğunlukla bir ROS olan  $\cdot\text{O}_2$  üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki PS enerjisini doğrudan moleküler oksijene

( $O_2$ ) verir ve  $^1O_2$  oluşmasına neden olur.  $O_2$ 'nin elektronik olarak uyarılmış hali olan  $^1O_2$ , biyomolekülleri oksitleyerek hücresel hasara neden olur (Stepp 2003).



Şekil 1.4. PDT'de meydana gelen olayların şematik gösterimi.

PS uygun dalga boyundaki ışıkla uyarıldığında, temel halden uyarılmış hale geçer. Uyarılmış haldeki PS'nin temel hale dönerken sahip olduğu enerjiyi moleküler oksijene vermesiyle,  $^1O_2$  ve serbest radikaller gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Bu reaktif oksijen türleri ise hücresel toksisiteye neden olur (Dolmans et al 2003).



Şekil 1.5. PDT'de Tip I ve Tip II reaksiyonları (Dolmans et al 2003).

### 1.3.1 Tip I Reaksiyonları

Tip I reaksiyonda serbest radikaller substratla etkileşime girer. Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki fotosensitizerin sahip olduğu hidrojen atomunu, hücrel bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidroksi ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler oluşturur. (Dost 2006).

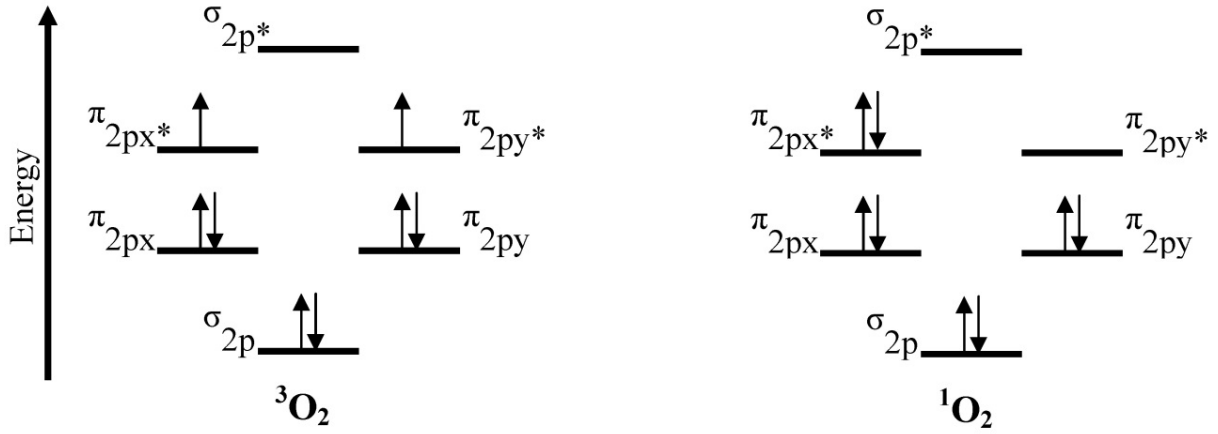
### 1.3.2 Tip II Reaksiyonları

Tip II reaksiyonda moleküler oksijene enerji transferi ile singlet oksijen oluşur. PDT'de kullanılan pek çok fotosensitizer etkisini çoğunlukla bir reaktif oksijen turu olan  $O_2$  üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki fotosensitizer enerjisini doğrudan moleküler oksijene verir ve singlet oksijen oluşmasına neden olur.  $O_2$ 'nin elektronik olarak uyarılmış hali olan singlet oksijen, biyomolekülleri oksitleyerek hücrel hasara neden olur (Dost 2006).

## 1.4 FOTODİNAMİK TERAPİDE OKSİJEN

Oksijenin PDT'deki önemi, singlet oksijen oluşumundan kaynaklanır. Singlet oksijenden başka diğer ROS'ler (hidroksil radikalleri ve süperoksit anyonları gibi) da hücrel hasar için önemli diğer bileşenlerdir. PDT etkisinin oksijenle ilgili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (Henderson et al. 2006, Foster et al. 1991, Schunck and Poulet 2000).

Uyarılan singlet oksijen formunda reaktivite çok yüksektir. Singlet oksijen aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip yeniden moleküler oksijene dönebilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileşime girdiğinde sahip olduğu enerjiyi ya transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksit radikalini, oluşturur ve lipid peroksidasyonunu (Saczko et al. 2004) başlatabilir. Hipoksik hücrelerde yapılan araştırmalarda, PDT'ye karşı direnç oluşumu gözlenmiştir (Mitra et al. 2006).



Şekil 1.6. Moleküler Orbital Diagramı. Singlet ve triplet oksijen için elektron dağılımını göstermektedir (üstte), singlet oksijenin zwitter yapısı görünmektedir (altta) (Henderson and Dougherty 1992, Moan and Sommer 1985, Tromberg et al. 1990).

## 1.5 FOTODİNAMİK TERAPİDE TÜMÖR SEÇİCİLİĞİ

PS'nin tümör bölgesinde lokalizasyonu ve dokunun belirli bir bölümünün ışınlanması nedeniyle PDT, tümöre özel bir terapidir (Hasan and Moor 2000). PS'nin hedef dokuda lokalizasyonu, PS'nin biyokimyasal özelliklerine bağlı olmakla birlikte, bazı taşıma sistemlerinin kullanılmasıyla seçiciliğin artırılması mümkündür (Reddi 1997). İlk hücrel hasarın meydana geldiği yer olmasından dolayı PS lokalizasyonu, PDT sonucu ortaya çıkan hücre ölüm modeli için de belirleyicidir (Hasan and Moor 2000).

## 1.6 FOTOSENSİTİZERİN TÜMÖR HÜCRELERİNE ALIMI VE HÜCRE İÇİ LOKALİZASYONU

Tümör dokusu ve normal doku arasındaki fizyolojik farkların, PS'nin seçici olarak tümör dokusunda birikmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu fizyolojik farklılıklar 1) Tümör dokusunun normal dokudan daha büyük bir interstitial hacime sahip olması; 2) Tümörlü dokuda normal dokudan daha fazla sayıda makrofajın bulunması (hidrofobik PS'lerin bu bölgede toplanmasını kolaylaştırır); 3) Tümör dokusundaki mikrodamarlarda çatlakların bulunması; 4) Tümörde lenfatik drenajın düşük olması; 5) Tümör dokusunda hücre dışı pH'nın düşük olması (düşük pH da PS'in hücre içine alınması kolaylaşır); 6) Tümörün normalden fazla miktarda kollajen içermesi (porfirinler kollejene bağlanır); 7) Tümör

dokusunda yer alan hücrelerin normal hücrelerden daha fazla sayıda lipoprotein reseptörüne sahip olmasıdır (Johnson and Walker 1999, Moor et al 2003).

Klinik olarak kabul edilmiş bir PS olan PF, lipofilik özellikleri farklı, çeşitli porfirin bileşenleri içerdiğinden hücre içerisinde farklı yapılarda lokalize olabilir. Ancak sentezlenen ikinci nesil PS'ler daha saftır ve lokalizasyonun tanımlanması genellikle kolaydır. PDT'nin tümör hücrelerindeki potansiyel hedefleri mitokondri, lizozomlar, plazma membranı ve endoplazmik retikulum (E.R.)'dur. Birikme özelliği ve lokalizasyon, PS'nin lipofilik özelliği ve yığılma kapasitesine bağlıdır. Yüksek ve düşük yoğunluktaki lipoproteinlerle güçlü bağ yapabilen hidrofobik PS'ler, intravenöz yolla dolaşıma verildiğinde malign dokuya yüksek seçicilikle transport olur. Lipofilik PS'lerin neoplastik hücrelerde konsantre olmalarının nedeni, bu hücrelerin yüksek sayıda düşük yoğunluklu yağ (Low Density Lipid-LDL) membran reseptörlerine sahip olmalarıdır. Reseptör aracılı endositoz yoluyla hücreye giren lipofilik PS, tümör hücrelerinin lipofilik karakterdeki plazma, mitokondri, E.R. çekirdek ve lizozom membranlarında birikir. Bahsedilenlerden başka, tümör pH'sının düşük olması gibi başka faktörler, PS'nin hücre içine alımını kolaylaştırır. Pek çok tümörde, düşük oksijen miktarı ve yüksek glikolitik aktiviteden dolayı pH düşüktür. Hidrofilik PS'ler ise intravenöz yolla enjeksiyonun ardından başta albümin olmak üzere diğer serum proteinlerince taşınırlar.

Hidrofilik karakterlerinden ötürü stoplazmaya geçiş oranları düşük olan PS'ler, interstitial boşluk ve tümör dokudaki vaskular stromada birikme eğilimindedirler (Luksiene 2003, Moor et al 2003).

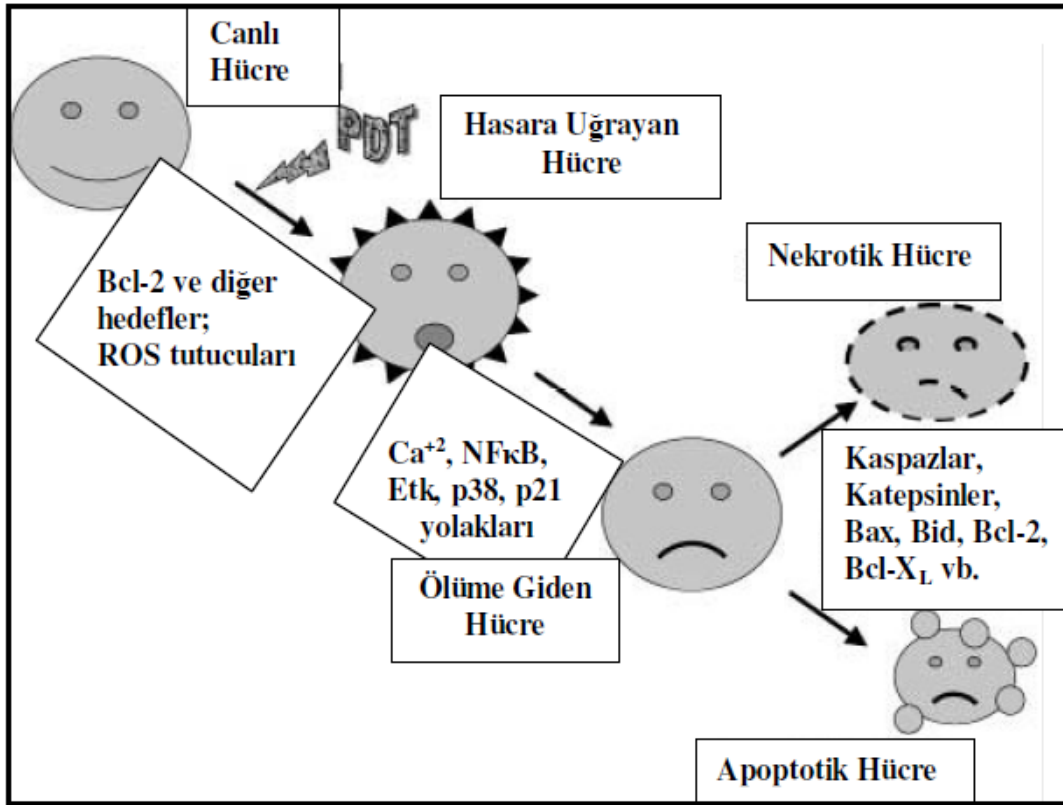
Hidrofobik PS'lar genellikle tümör hücrelerini doğrudan etkilerler. Hidrofilik PS'lar ise kan damarlarını tahrip etmek suretiyle, hiperproliferatif hücrelere giden oksijeni ya da besin kaynağını azaltarak dolaylı yoldan hücre ölümüne neden olurlar (Luksiene 2003).

## **1.7 FOTODİNAMİK TERAPİDE HÜCRE ÖLÜMÜ**

Fotodinamik terapide hücre ölümü, tümörlü bölgede bulunan damar yapısının hasara uğraması ve bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesi ile sağlanır. Tümör yıkımı, tümörlü bölgedeki dokunun özellikleri ile ilgilidir. Bu özelliklere göre kanserli dokuda meydana gelen yıkımın nasıl gerçekleşeceği belirlenir. Bölgedeki damar sayısı ve bağışıklık sistemi hücreleri sayısı bu özelliklerin başında gelir. PDT'de hücresel yanıt çeşitli değişkenlere bağlıdır.

PDT’de kullanılacak olan fotosensitizerin türü, yoğunluğu, kullanılan ışık miktarı, dalga boyu, inkubasyon koşulları, hücrenin metabolik özellikleri, dokudaki oksijen düzeyi, hücrenin genetik özellikleri bu değişkenler arasında yer almaktadır (Moor 2000). PDT’de elde edilecek olumlu sonuç fotosensitizerin hücre içi lokalizasyonuna bağlıdır (Plaetzer et al. 2003). Bunun nedeni PDT’de en etkin ürün olan singlet oksijenin ömrünün 0,05  $\mu$ s’den daha kısa olmasıdır. Reaktivitesinin yüksek olmasından dolayı singlet oksijen açığa çıktığı bölgeden itibaren sadece 0.02  $\mu$ m kadar difuz edebilir. Bu nedenle fotosensitizerin hücre içerisindeki lokalizasyonu, hangi organelin öncelikli olarak hasar göreceğini belirler.

Fotosensitizerlerin çoğunun çekirdek dışında lokalize olması ve singlet oksijenin kısa yaşam ömründen dolayı, PDT’nin mutajenik etkisi oldukça düşüktür. PDT ardından hücre ölümü apoptoz, nekroz ya da her ikisinin birleşimi şeklinde ortaya çıkabilir.



Şekil 1.7. PDT tarafından tetiklenen hücre ölümü için öngörülen model.



### **1.7.1 Nekroz**

Hücre ölümünün nasıl gerçekleştiğine yönelik ilk çalışmalar 1920 yılında ışık mikroskopunun ve yeni boya yöntemlerinin keşfiyle başlamış ve ilk olarak nekroz tanımlanmıştır. Nekroz hipoksi, fiziksel hasar, hipertermi, kompleman aktivasyonu, UV ışık gibi zararlı hücre dışı uyaranlar sonucu oluşan istenmeyen bir hücre ölümü olarak tanımlanabilir. Hücredeki plazma membran lipidlerinin peroksidasyonu sonucu hücre içeriği ortama dökülür, inflamatuvar yanıt oluşur ve komşu hücreler de bu durumdan olumsuz olarak etkilenir (Searle 1982).

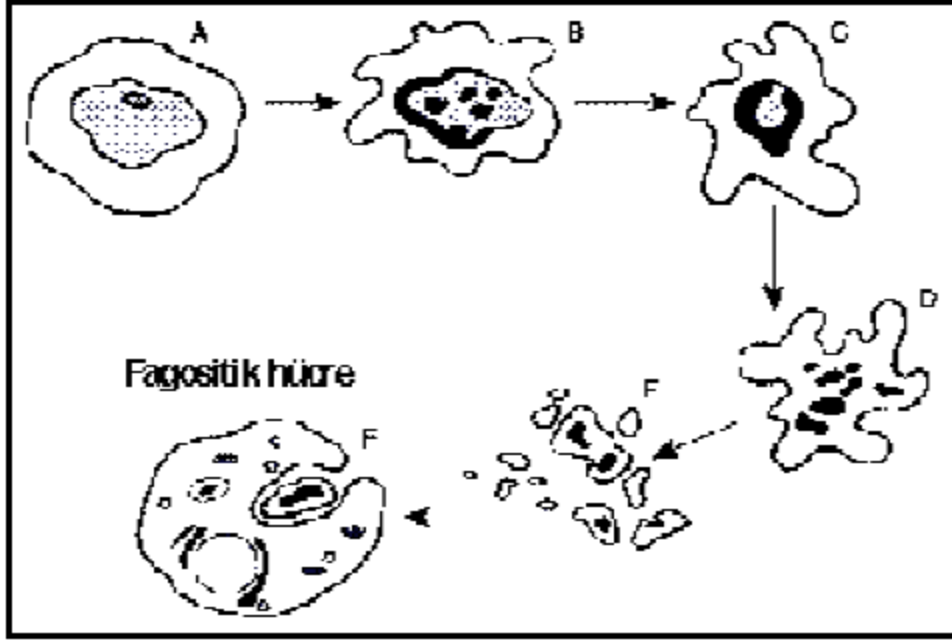
Fotodinamik terapide hücrede plazma membranında lokalize olan fotosensitizerler kullanıldığında, nekrozun sık görülen ölüm modelinin olduğu anlaşılmıştır. Bu şekilde anyonik, lipofilik fotosensitizerler membrandaki kolesterol ve başka doymamış fosfolipidlerin peroksidasyonuna yol acar (Geiger et al. 1995). Böylece sitoplazmik zarın seçici geçirgenliği ve akışkanlığı bozular, aminolipid ve polipeptidler arasında çapraz bağlar meydana gelir ve membranla ilgili enzim ve reseptörler inaktive olur. Daha sonra membran transport sisteminin bozulması ve plazma membranının depolarizasyonu, mitokondriyal, sitozolik ve lizozomal enzimlerin inaktivasyonuna neden olur ve sonuçta hücre sel hemostazın bozulmasıyla nekroz meydana gelir (Tuncer 2007, Plaetzer et al. 2003).

### **1.7.2 Apoptoz**

1972 yılında, iskemiye maruz kalan dokunun etrafında nekrozdaki daha farklı hücre ölümü gösterilmiş ve buna, ağaç yapraklarının gövdeden ayrılması anlamına gelen 'apoptoz' adı verilmiştir (Cohen 1999). Apoptoz, nekrozdaki birçok özelliği açısından oldukça farklı olan bir hücre ölümü şeklidir. Saniyede yaklaşık bir milyon hücremiz apoptozla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bunların yerine yenileri yapılmaktadır. Yapım (mitozis) ile yıkım (apoptoz) arasında kontrollü bir denge vardır. İşte bu dengenin apoptozun lehine veya aleyhine bozulması kanser gibi birçok önemli hastalığın oluşumuna neden olmaktadır. Nekroz fizyolojik bir ölüm şekli olmamasına rağmen apoptoz hem fizyolojik hem de patolojik şartlar altında meydana gelebilir.

Apoptoz morfolojik olarak özgündür. Nekrozda hücre içine aşırı sıvı girmesi sonucu hücre şişerken, apoptotik hücre tam tersine küçülür. Nekrozda kromatin patterni hemen hemen normal hücredeki görüntüye benzerdir ama apoptotik hücrenin kromatini nükleus

membranının çevresinde toplanır. Nekrotik hücrenin plazma membranı bütünlüğünü kaybeder ve hücre içinden dışına hücre içi materyallerinin çıkışı gerçekleşir.



Şekil 1.8. Apoptotizisde morfolojik değişim süreci. (A) Hücresel yapıların büzülmesi, (B ve C) Çekirdek kromatinin kondensasyonu ve fragmentasyonu, (D ve E) Apoptotik cisimciklerin oluşumu, (F) Apoptotik cisimciklerin fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılması.

## 1.8 FOTODİNAMİK AJANLAR

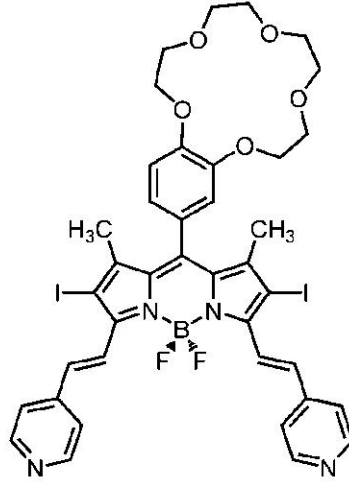
Fotodinamik terapide kullanılan ışığın dalga boyu ile ışığın doku içinde ulaşabildiği derinlik (penetrasyon) birbiriyle doğrudan orantılıdır. Ancak dalga boyuyla birlikte, ışığın hücreler ve diğer mikroyapılar tarafından kırılması ve bazı moleküller tarafından (özellikle hemoglobin, melanin ve su) absorbe edilmesi de penetrasyonu etkilemektedir. Hemoglobinin 425, 544, 577 nm gibi dalga boylarında belirgin bir şekilde ışığı absorbladığı ve bu durumda doku penetrasyonunun düşmesine sebep olduğu bilinmektedir. 1200 nm den büyük olan dalga boylarında ise su moleküllerinin absorpsiyonu gözlemlenir. Ayrıca 800nm'nin üzerinde, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters orantılı olduğundan, singlet oksijen oluşumuna yetecek foton enerjisi ortaya çıkartamaz. Bu nedenle klinik PDT uygulamaları için dalga boyunun 600 ile 800nm arasında olması gerektiği belirlenmiştir. Bu aralığa ise terapötik pencere denilmektedir (Sibata et al. 2000).

İdeal bir fotodinamik ajanın, biyokararlılığa, hedef dokuya karşı seçiciliğe, terapik pencerede (dalga boyu 600-800 nm arasında olan) güçlü absorpsiyon pikine ve singlet oksijen üretebilme kapasitesine sahip olması beklenir.

İlk fotodinamik ajan olarak literatüre geçen porfirin türevleri terapik pencerede yeterince güçlü absorpsiyon pikine sahip olmadıkları bilinmektedir. Daha sonra geliştirilen ftalosiyanın, perilendiimid türevleri yüksek kuantum verimleri ve yüksek absorpsiyona sahip olmalarından dolayı daha umut verici fotodinamik ajan olarak literatüre geçmiştir. Ayrıca, siyanin boyaları, hiperisin, fulleren türevlerinde fotosensör olarak kullanılabildikleri rapor edilmiştir (Wang et al 2004).

BODİPY türevlerinin, terapik pencerede keskin absorpsiyon bantlarına, yüksek floresan kuantum verimlerine, fotokararlılığa ve iyi çözünürlüğe sahip olmaları ve çeşitli pozisyonlardan kolay fonksiyonlandırılabilmelerinden dolayı potansiyel fotodinamik ajan adayları bileşikler olarak araştırmalarında bilim insanlarının ilgisini çekmiştir (Gorman et al 2004, Killoran et al 2002, Çakmak et al 2011, Yogo et al 2005).

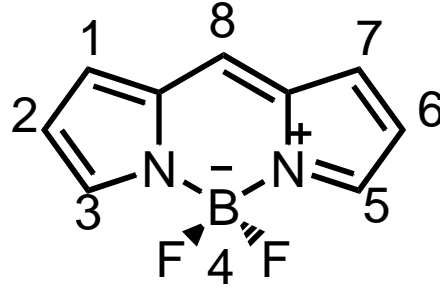
BODİPY türevi fotodinamik ajanın en etkileyici örneği 2009 yılında Akkaya ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Özlem and Akkaya 2009). Kanserli hücrelerde normal hücrelere oranla sodyum ve proton konsantrasyonunun yüksek olduğu bilinmektedir. Başka bir çalışmada da singlet oksijen üretim oranının pH ile modüle edilebileceği belirtilmiştir ve singlet oksijen üretimi sadece Na<sup>+</sup> ve H<sup>+</sup> iyonlarının konsantrasyonlarının yüksek olduğunda gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmada sentezlenen BODİPY türevinin, piridin gruplarının protonlanmasıyla asidik ortamda 660 nm de güçlü absorpsiyon pikine sahip olduğu, sodyum iyonunun taç etere bağlanmasından dolayı PET in engellendiği ve singlet oksijen ölçümleri sonucu fotodinamik terapi için uygun ajan olduğu rapor edilmiştir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Fotosensör ajanı bodipy bileşiği.

## 1.9 BODİPY KİMYASI

BODIPY (boron dipirrin) türevleri bilinen iyi spektral özellikleri nedeniyle enerji transferi gerçekleştiren ve ışık hasat edebilen çeşitli sistemlerin (dendrimerler gibi) sentezinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (BODIPY) boyalar, floresan organik bileşikler arasında son 20 yılda önemi hızla artan moleküllerdir ve günümüzde de üzerinde çokça çalışılmaktadır. İlk BODIPY boyası Treibs ve Kreuzer (Treibs and Kreuzer 1968) tarafından rapor edildiğinden beri birçok farklı BODIPY boyası sentezlenmiş ve birçok farklı uygulamada kullanılmıştır (Ulrich et al 2008, Loudet and Burgess 2007). Yüksek floresan kuantum verimi, dar emisyon bandı, termal ve fotokararlılık, iyi çözünürlük ve çeşitli pozisyonlardan kolay fonksiyonlandırılabilme, BODIPY boyalarını diğer boyalardan üstün kılar. BODIPY boyalarının bu özellikleri BODIPY'nin farklı uygulamalarda potansiyel kullanımını artırır. BODIPY boyalar, kemosensörler (Coskun and Akkaya 2005, Rurack et al 2000, Saki et al 2006, Coskun et al 2003), lazer boyalar (Arbeloa et al 1999), biyolojik etiketleme ajanları (Haugland 2005), enerji transfer ajanları (Wan et al 2003, Ziessel et al 2005), ışık hasat edici sistemler (Li et al 2008), fotodinamik ajanlar (Kamkaew et al 2013), güneş pili (Erten et al 2008) uygulamalarında kullanılmışlardır. BODIPY çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması (Şekil 1.10)'de gösterilmiştir.



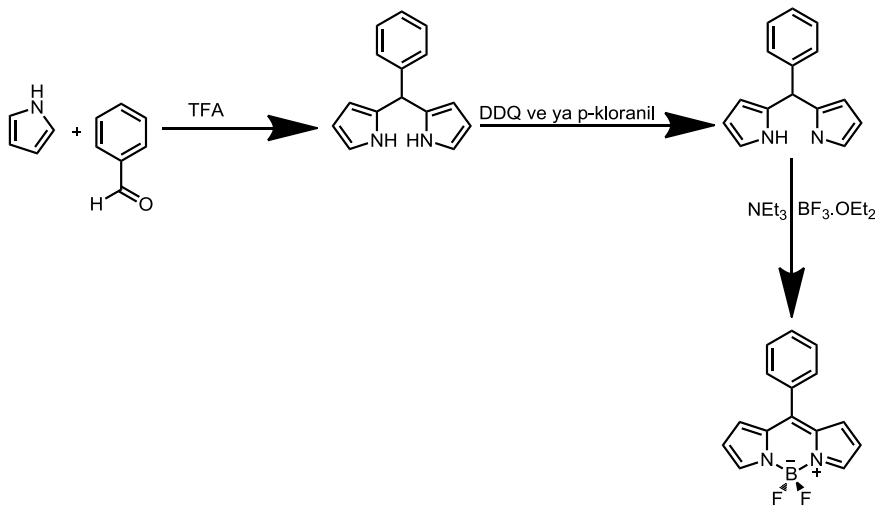
Şekil 1.10. BODİPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması.

## 1.9.1 BODİPY İskeletinin Fonksiyone Edilmesi

### 1.9.1.1 Pirollerin Aromatik Aldehitler ile Tepkimesi

BODİPY sentezi için uygun pirol ve aromatik aldehitlerden yola çıkmak en sık kullanılan yöntemlerden biridir. (Şekil 1.11) (Wagner and Lindsey 1996, Yamada et al 2001, Rohand et al 2006).

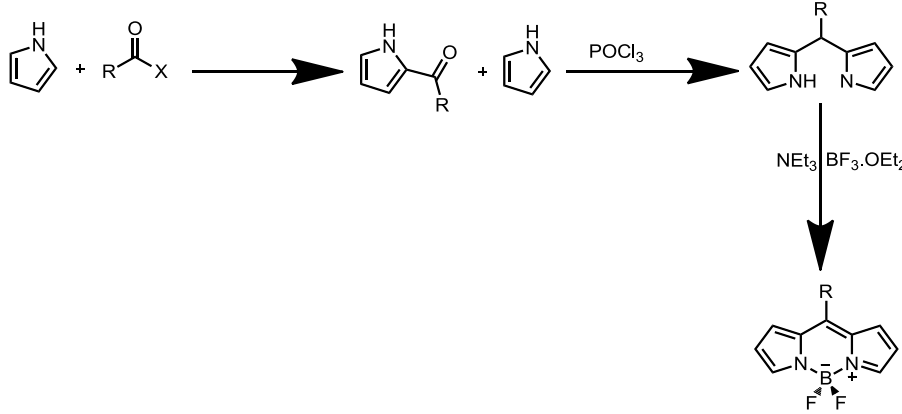
Aromatik aldehit (1eq) ve 2-metil pirol (2eq) oda sıcaklığında trifloroasetik asit katalizörlüğünde dipirometan bileşiğine dönüştürülür. (Wagner et al 1996) Dipirometan, DDQ veya p-kloranil ile yükseltgenerek dipirometene çevrilir. Dipirometen çoğunlukla izole edilmeden, önce trietilamin ardından  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ile tepkimeye sokularak BODİPY elde edilir. (Rohand et al 2006).



Şekil 1.11. Pirolün bir aromatik aldehit ile kondenzasyonu ile oluşan dipirometan'ın oksidasyonu ve kompleksleşmesi ile BODİPY boyasının eldesi.

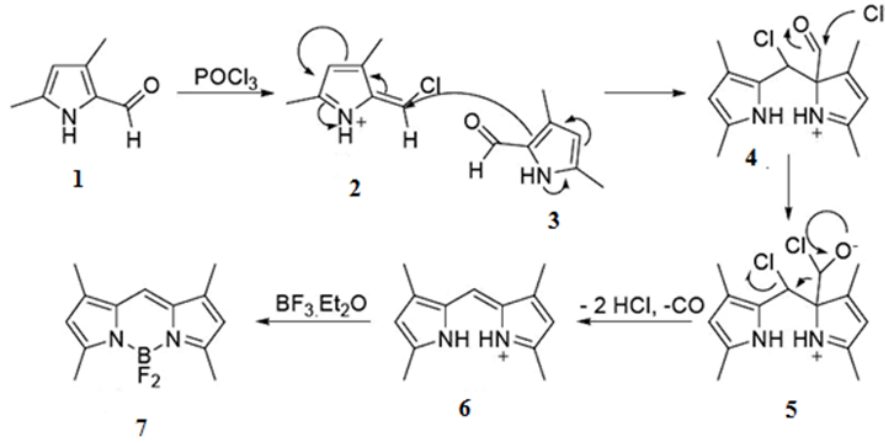
### 1.9.1.2 Asit klorürle veya anhidritler ile pirollerden sentezi

Pavlopoulos ve çalışma arkadaşları piroller ve açil klorürlerden yola çıkarak BODİPY'yi sentezlemişlerdir. Bu yöntemde dipirometenleri asit tuzları olarak elde etmişler ve kararlı olmayan bu yapıyı izole etmeden BODİPY'ye dönüştürmüşlerdir (Loudet and Burgess 2007, Shah et al 1990).



Şekil 1.12. BODIPY boyasının pirolün kondenzasyon ve kompleksleşmesini takip eden açilasyon yoluyla sentez.

Burgess (2008) tarafından tanımlanan üçüncü bir sentez yolu da, açillenmiş pirolün kondenzasyonu için ilginç bir alternatiftir. (Şekil 1.13) (Wu and Burgess 2008) Şans eseri olan bu keşifte, ikinci pirole her zaman gerek yoktur ve fosforoksiklorür, pirol-2-karbaldehitin kendi kendine kondenzasyonu için kullanılır. Tahmin edilen mekanizmada, fosforoksiklorür, aldehitin oksijenini substitue ederek klorlanmış azafulveni (2) verir. Bu da ikinci pirolün aldehitine (3) saldırır. Daha sonra ise klorürün nükleofilik saldırısı olur, bunu kararlı olmayan ara ürünün dekompozisyonu takip eder ve dipirinyum (6) elde edilir. Dipirometen standart tarzda simetrik BODIPY (7) için kompleksleşmeye uğrayabilir. Ürün, tek basamakta meydana gelir ve çok az saflaştırma gerektirir ve genellikle yüksek verimle elde edilir. Benzer mekanizmalar açilpirolün kondenzasyonu yoluyla asimetrik sistemlerin hazırlanmasında da gerçekleşebilir.



Şekil 1.13. Piro-2-karbaldehitlerin dipirinleri ve BODIPY boyalarını vermek üzere tek basamaklı kondenzasyon-dekarbonilasyonu.

### 1.10 HİDROFİL, HİDROFOB ve AMFİFİLİK

**Hidrofil**, bir molekülün hidrojen bağları kurarak suya bağlanabilme özelliğidir. Yunanca hidros (su) ve filia (arkadaşlık) sözcüklerinden türetilmiştir. Bu özelliğe sahip moleküller su ve diğer polar çözücülerde çözünebilir (URL-1 2014).

Hidrofilik bir molekül veya bir molekülün hidrofilik bir bölümü tipik olarak yük kutuplaşması gösterir ve hidrojen bağı kurma yeteneği vardır, böylece yağ ve diğer hidrofobik çözücülere kıyasla suda çözünmeye daha müsaittir. Hidrofilik moleküller polar moleküller olarak da bilinir (URL-1 2014).

**Hidrofobi** yunanca hidros (su) ve fobos (korku) kelimelerinden türetilmiş olup bir molekülün sudan kaçınma anlamı taşımaktadır.

Hidrofobik moleküller genelde apolardır ve bu yüzden diğer nötr moleküller ve apolar çözücüler ile etkileşimleri termodinamik olarak daha karardır. Suda bulunan hidrofobik moleküller genelde kümelenirler ve misel oluşturabilirler. Hidrofobik yüzeyin üzerinde bulunan bir su damlasının temas açısı da yüksek olur (URL-2 2014).

Bir ucu hidrofilik, öbür ucu hidrofobik moleküllere **amfifilik** veya **amfipatik** moleküller denir. Sabun ve deterjanlar amfifilik olmalarından dolayı hem suda hem yağda çözünebilirler (URL-1 2014).

## BÖLÜM 2

### METARYAL VE YÖNTEM

#### 2.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Kimyasallar ve çözücüler Aldrich ve Sigma' dan alınmış, saflaştırmaya gerek olmadan kullanılmıştır. Bütün ürünlerin kolonları Merck Silica Gel 60 (partikül büyüklüğü: 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyonlar İnce tabaka kromatografi yöntemi ile Merck Silica Gel 60 Kiesel gel F254 TLC Alüminyum Sheets 20x20 cm kullanılarak izlenmiştir.

#### 2.2 KULLANILAN CİHAZLAR

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ve singlet oksijen ölçümlerinde çeşitli spektroskopik yöntemlerden (NMR, Kütle, UV-visible) yararlanılmıştır.

<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi UNAM (Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi), Bruker Instruments Avance Series-Spectrospin DGX-400 Ultra Shield (400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometresi ile alınmıştır. Yarılma örnekleri olarak s(singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multipet) olarak gösterildi.

Kütle Spektrumları Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF ve MALDI-TOF LC/MS cihazı kullanılarak İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi UNAM(Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi) alınmıştır.

UV-visible spektrumları VARIAN Cary 100 Bio UV-visible spektrofotometresi ile İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi UNAM (Ulusal Nanoteknoloji Ve Malzeme Bilimi) ve Fen Fakültesi Kimya Bölümünde alınmıştır.



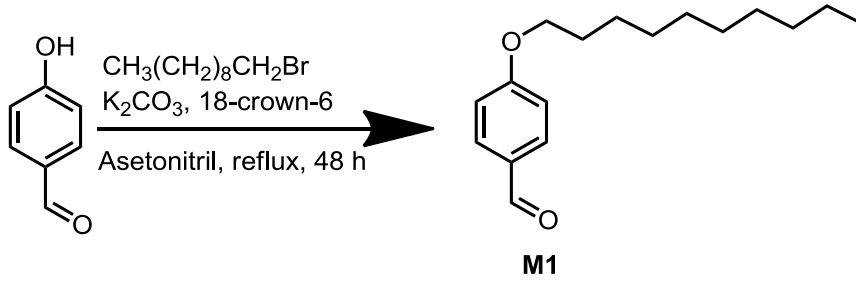


## BÖLÜM 3

### DENEYSEL

#### 3.1 HEDEF BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ

##### 3.1.1 4-(desiloksi)benzaldehit(M1)



250 ml balonda 4-hidroksibenzaldehit (2g, 16.4 mmol) ve 1-bromodekan (5.2 ml, 32.8 mmol) 150 ml asetonitril içinde çözüldü.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.88 g, 49.2 mmol) ve birkaç kristal 18-taç-6 eklendi. Reaksiyon 48 saat boyunca geri soğutucu altında  $60^\circ\text{C}$  ısıtmaya bırakıldı. Asetonitril vakumda uçurulup su ve kloroform ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu. Daha sonra madde kolon kromatografisi ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / Hekzan (2:1, v/v) ile saflaştırıldı. Beyaz katı (2.4 g, %51)

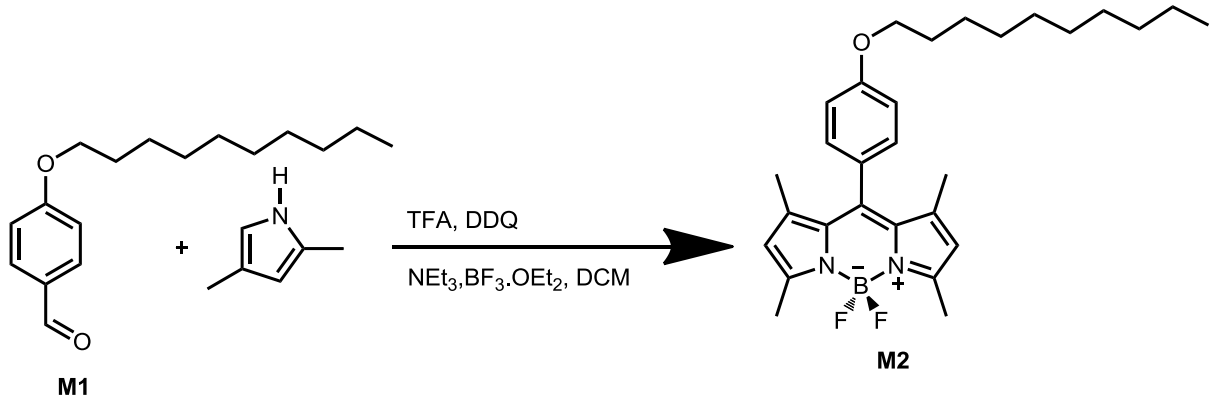
Rf: 0,41(silika jel, 2:1 DCM:Hekzan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K):  $\delta\text{H} = 9.89$  (s, 1H), 7.85 (d,  $J= 8.8$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J= 8.68$  Hz, 2H), 4.05 (t,  $J= 6.56$  Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (m, 12H), 0.94 (3H,  $J= 3.52$  Hz, t)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.62, 164.23, 131.89, 129.75, 114.70, 68.37, 31.88, 29.54, 29.33, 29.30, 29.04, 25.95, 22.66, 14.08

MS (TOF-ESI): m/z: Hesaplanan: 262.19328 [M+H]<sup>-</sup> Bulunan:263.20056

### 3.1.2 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M2)



500 ml balona 350 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,4-dimetil pirol (408.2 mg, 5.033 mmol) ve 4-desiloksibenzaldehyit (300 mg, 2.288 mmol) eklendi. 1 damla TFA damlatıldı ve reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. 24 saat sonra 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde DDQ (519.4 mg, 2.29 mmol) çözüldü ve reaksiyona eklendi. 1 saat karıştıktan sonra sırasıyla 3 ml NEt<sub>3</sub> ve BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> eklendi ve 30 dakika daha karışıma bırakıldı. Reaksiyon takibi için TLC plakası kullanıldı. (Çözücü: CHCl<sub>3</sub>) Daha sonra su ile 3 defa ekstraksiyon yapıldı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile organik faz kurutuldu. Çözücü vakum altında uçurulduktan sonra kolon kromatografisi (CHCl<sub>3</sub>) ile saflaştırma işlemi yapıldı. Yeşil katı (0.3632 g, % 33.048)

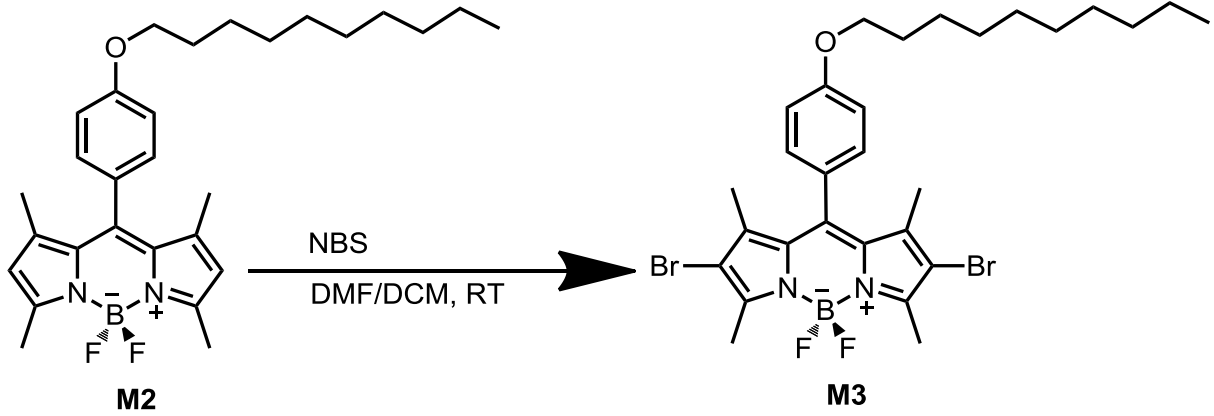
Rf: 0,33 (silika jel, 2:1 DCM: Hekzan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ<sub>H</sub> = 7.16 (d, *J*= 8.68 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*= 8.68 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.02 (t, *J*= 6.58 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (m, 14H), 0.91 (t, *J*= 6.80 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> = 159.75, 155.17, 143.18, 142.04, 131.89, 129.13, 126.78, 121.09, 115.08, 68.17, 31.93, 29.60, 29.59, 29.47, 29.35, 29.28, 26.09, 22.70, 14.56, 14.54, 14.13

MS (TOF-ESI): m/z: Hesaplanan: 478.30371 [M-H]<sup>-</sup> Bulunan: 478.30871

### 3.1.3 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 dibromo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M3)



100 ml balonda **M2** (181 mg, 0.376 mmol) DMF/DCM (15ml/15 ml) içinde çözüldü. Daha sonra N-bromo süksinimit ( 140 mg, 0.789 mmol ) 15 ml DCM içinde çözüldü ve reaksiyona yavaş yavaş 15 dakikada eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat boyunca karışıma bırakıldı. Reaksiyon takibi TLC plakası ile yapıldı. DCM ve su ile ekstraksiyon yapıldı ve organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu. Kolon kromatografisi ile ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / Hekzan (2:1 v/v) ) ile saflaştırma işlemi yapıldı. Kırmızı Katı (167.3 mg, % 70)

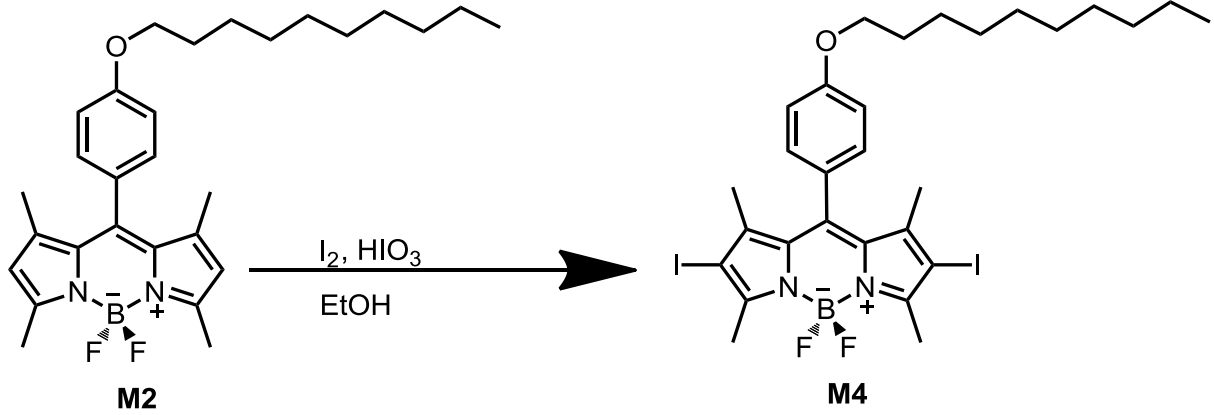
Rf: 0,62 (silika jel, 2:1 DCM: Hekzan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta_{\text{H}} = 7.15$  (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.60$  Hz, 2H), 2.62 (s, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (m, 12H), 0.91 (t,  $J = 6.80$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 160.18, 153.69, 142.49, 140.66, 130.85, 129.05, 126.09, 115.38, 111.66, 68.29, 31.91, 29.58, 29.57, 29.44, 29.32, 29.23, 26.06, 22.69, 14.12, 13.90, 13.64,$

MS (TOF-ESI): m/z: Hesaplanan: 634.13295 [M-H]<sup>-</sup> Bulunan:634.12973

### 3.1.4 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M4)



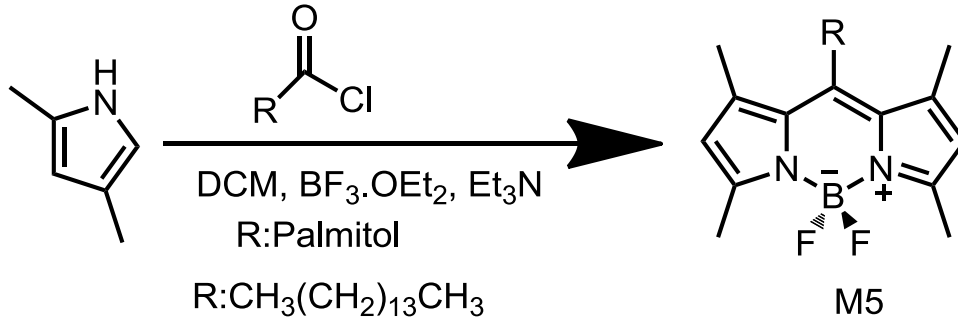
100 ml balona 10 ml DCM içinde çözülmüş **M2** (181 mg, 0.376 mmol) eklendi. Üzerine 10 ml etanol eklendi. Daha sonra sırasıyla  $\text{I}_2$  (0.94 mmol, 238.572 mg) ve minimum suda çözülmüş  $\text{HIO}_3$  (0.752 mmol, 132.28 mg) damla damla eklendi. Reaksiyon  $60^\circ\text{C}$  de geri soğutucu altında karışmaya bırakıldı. TLC ile (2:1 DCM: Hekzan) kontrol edilerek başlangıç maddesi bitene kadar reaksiyona devam edildi. Doymuş sodyum tiyosülfat çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uçuruldu. Kolon kromatografisi (2:1 DCM: Hekzan) ile maddeye saflaştırma işlemi yapıldı. Kırmızı katı (155 mg, %65)

Rf: 0,58 (silika jel, 2:1 DCM: Hekzan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K):  $\delta_{\text{H}} = 7.14$  (d,  $J = 8.48$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.50$  Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (m, 12H), 0.91 (t,  $J = 6.66$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 160.17, 156.50, 145.38, 141.76, 129.04, 126.42, 115.42, 85.59, 68.29, 31.95, 29.62, 29.48, 29.37, 29.26, 26.10, 22.73, 17.23, 16.04, 14.20$

### 3.1.5 8-palmitol-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M5)



500 ml balona 250 ml DCM eklendi. 10 dakika boyunca argondan geçirildi. Daha sonra 11.4 ml 2,4 dimetil pirol ve 5.7 mmol palmitolklorid eklendi. Reaksiyon 40 °C 'de geri soğutucu altında bir gece karıştırıldı ve sırasıyla 5 ml Et<sub>3</sub>N ve 5 ml BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> eklendi. Reaksiyon 1 saat daha karıştırıldıktan sonra su ile 3 defa ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu. Kolon kromatografisi (2:1 DCM: HEKZAN) ile maddeye saflaştırma işlemi yapıldı. Turuncu katı (1.30 g, % 50)

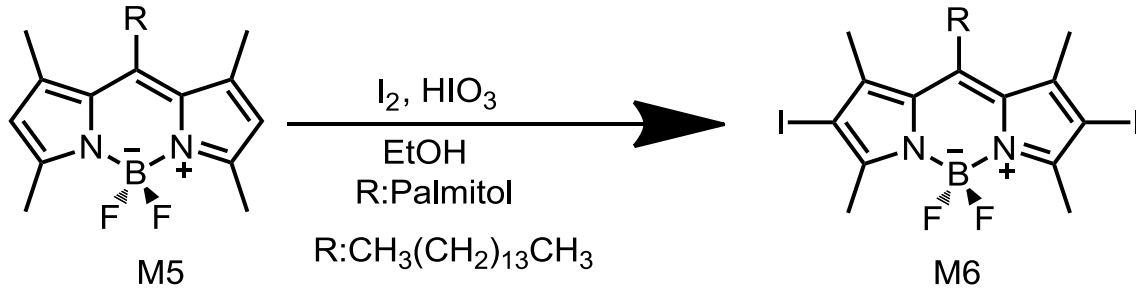
Rf: 0,64 (silika jel, 2:1 DCM: Hekzan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ<sub>H</sub> = 6.06 (s, 2H), 2.91 (t, J= 8.46 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.41 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.29 (m, 22H), 0.91 (t, J= 6.84 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> = 153.55, 146.79, 140.33, 131.47, 121.50, 31.98, 31.79, 30.36, 29.75, 29.73, 29.72, 29.70, 29.63, 29.43, 29.40, 28.39, 22.73, 16.19, 14.36, 14.34, 14.14

MS (TOF-ESI): m/z: Hesaplanan: 457.36802 [M-H]<sup>-</sup> Bulunan: 456.36074

### 3.1.6 8-palmatol-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M6)



100 ml balona 10 ml DCM içinde çözülmüş **M5** (0.441 mmol, 220 mg ) eklendi. Üzerine 10 ml etanol eklendi. Daha sonra sırasıyla  $I_2$  (1 mmol, 279 mg ) ve minimum suda çözülmüş  $HIO_3$  (0.882 mmol, 155 mg ) damla damla eklendi. Reaksiyon  $50^\circ C$  de geri soğutucu altında karışmaya bırakıldı. TLC ile (2:1 DCM: Hekzan) kontrol edilerek başlangıç maddesi bitene kadar reaksiyona devam edildi. Doymuş sodyum tiyosülfat çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz  $Na_2SO_4$  ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uçuruldu. Kolon kromatografisi (2:1 DCM: Hekzan) ile maddeye saflaştırma işlemi yapıldı. Turuncu katı (218 mg, % 70)

Rf: 0,64 (silika jel, 2:1 DCM: Hekzan)

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta_H = 3.01$  (t,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.49 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (m, 22H), 0.91 (t,  $J = 6.82$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C = 155.20, 146.43, 142.21, 131.38, 86.34, 31.93, 31.70, 30.31, 29.69, 29.66, 29.61, 29.56, 29.52, 29.38, 29.37, 29.35, 22.70, 18.95, 16.10, 14.12$

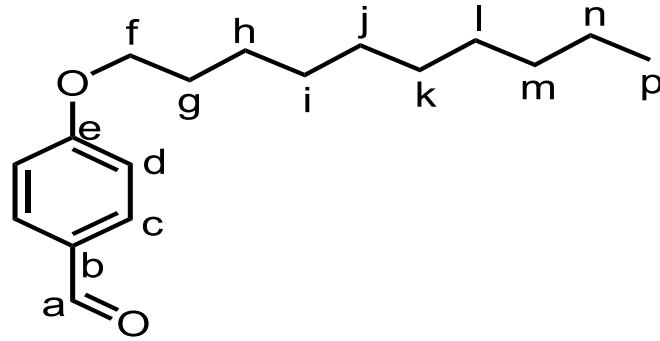
MS (TOF-ESI): m/z: Hesaplanan: 709.1613 [M-H]<sup>-</sup> Bulunan: 708.15403

## BÖLÜM 4

### SONUÇ VE DEĞERLENDİRMELER

#### 4.1 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPI TAYİNLERİ İLE İLGİLİ BULGULAR

##### 4.1.1 4-(desiloksi)benzaldehit(M1)



**M1**

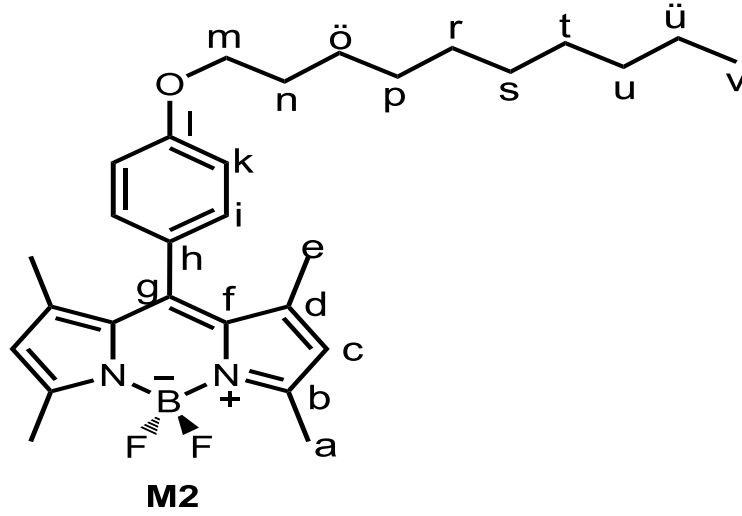
<sup>1</sup>H NMR spektrumunda 9.84 ppm de tekli sinyal **a** protonu, **c** protonuna ait sinyaller 7.79 ppm de dublet, **d** protonuna ait sinyal 6.95 ppm de dublet, **f** protonlarına ait sinyaller 4.05 ppm de triplet, **g** protonlarına ait sinyaller 1.77 ppm de quartet, **h, i, j, k, l, m, n** protonlarına ait sinyaller 1.26 ppm de multipet ve **p** protonlarına ait sinyaller 0.94 ppm de triplet olarak görüldü (Şekil 4.11).

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda **a** karbonuna ait sinyal 190.6 ppm de, 164.2 ppm de **b** karbonuna ait sinyal, **c** karbonuna ait sinyal 131.9 ppm de, **d** karbonuna ait sinyal 129.7 ppm de, **e** karbonuna ait sinyal 114.7 ppm de, **f** karbonuna ait sinyal 68.4 ppm de, **g** karbonuna ait sinyal 31.9 ppm de, **h, i, j, k, l, m, n** karbonlarına ait sinyaller 29.5, 29.3, 29.3, 29.0, 25.9, 22.7 ppm de, **p** karbonuna ait sinyal 14.1 ppm de görüldü (Şekil A.1).

**Kütle** spektrumunda hesaplanan Ma: 262.19328 iken [M-H] değeri: 263.20056 bulundu ve bileşiğin Ma değerini doğruladı (Şekil B.1).



#### 4.1.2 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M2)

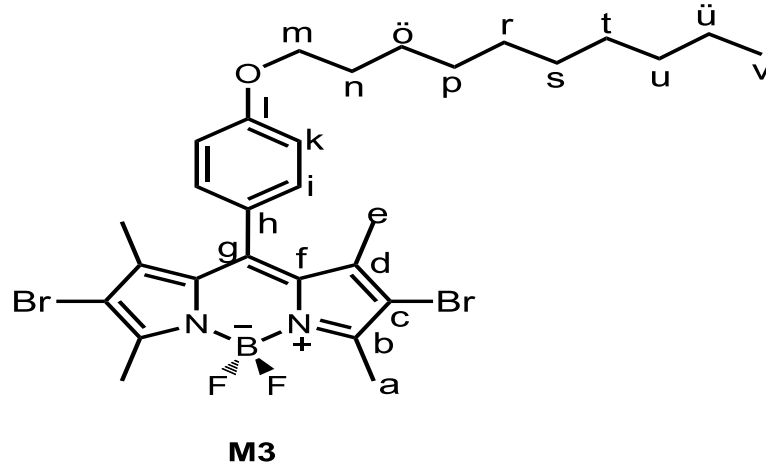


<sup>1</sup>H NMR spektrumunda **i** protonuna ait sinyal 7.16 ppm de dublet, **k** protonuna ait sinyal, 7.02 ppm de dublet, **c** protonlarına ait sinyal 5.99 ppm de singlet, **m** protonlarına ait sinyaller 4.02 ppm de triplet, **a** protonlarına ait sinyaller 3.01 ppm de singlet, **n** protonlarına ait sinyaller 1.84 ppm de quartet, **e** protonlarına ait sinyaller 1.45 ppm de singlet, **ö, p, r, s, t, u, ü** protonlarına ait sinyaller 1.32 ppm de multipet, **v** protonlarına ait sinyaller 0.91 ppm de triplet olarak görüldü (Şekil 4.12).

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda **l** karbonuna ait sinyal 159.8 ppm de, 155.2 ppm de **b** karbonuna ait sinyal, **f** karbonuna ait sinyal 143.2 ppm de, **d** karbonuna ait sinyal 142.1 ppm de, **g** karbonuna ait sinyal 131.9 ppm de, **c** karbonuna ait sinyal 129.1 ppm de, **h** karbonuna ait sinyal 126.8 ppm de, **i** karbonuna ait sinyal 121.1 ppm de, **k** karbonuna ait sinyal 115.08 ppm de, **m** karbonuna ait sinyal 68.17 ppm de, **n** karbonuna ait sinyal 31.93 ppm de, **ö, p, r, s, t, u, ü** karbonlarına ait sinyaller 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2 ppm de, **e** karbonuna ait sinyal 14.6 ppm de, **a** karbonuna ait sinyal 14.5 ppm de, **v** karbonuna ait sinyal 14.1 ppm de görüldü (Şekil A.2).

**Kütle** spektrumunda hesaplanan Ma: 478.30371 iken [M-H] değeri: 478.30871 bulundu ve bileşiğin Ma değerini doğruladı (Şekil B.2).

#### 4.1.3 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 dibromo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M3)

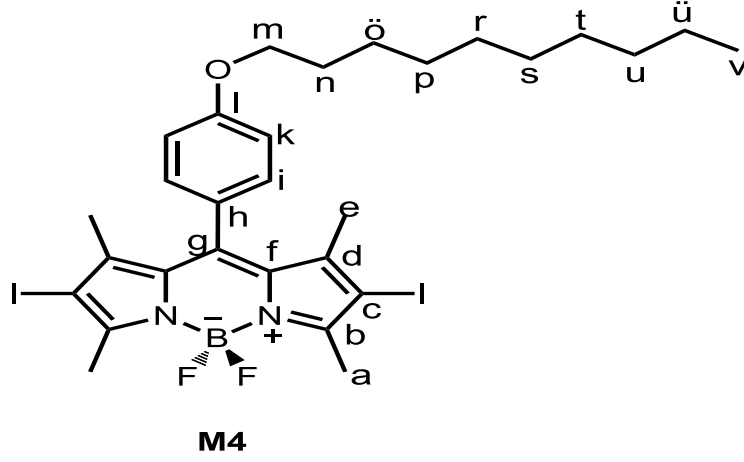


<sup>1</sup>H NMR spektrumunda **i** protonuna ait sinyal 7.15 ppm de dublet, **k** protonuna ait sinyal, 7.03 ppm de dublet, **m** protonlarına ait sinyaller 4.04 ppm de triplet, **a** protonlarına ait sinyaller 2.62 ppm de singlet, **n** protonlarına ait sinyaller 1.85 ppm de quartet, **ö** protonlarına ait sinyal 1.53 ppm de quartet, **e** protonlarına ait sinyaller 1.45 ppm de singlet, **p, r, s, t, u, ü** protonlarına ait sinyaller 1.32 ppm de multipet, **v** protonlarına ait sinyaller 0.91 ppm de triplet olarak görüldü (Şekil 4.13).

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda **l** karbonuna ait sinyal 160.2 ppm de, 153.7 ppm de **b** karbonuna ait sinyal, **f** karbonuna ait sinyal 142.5 ppm de, **d** karbonuna ait sinyal 140.7 ppm de, **g** karbonuna ait sinyal 130.9 ppm de, **h** karbonuna ait sinyal 129.1 ppm de, **i** karbonuna ait sinyal 126.1 ppm de, **k** karbonuna ait sinyal 115.4 ppm de, **c** karbonuna ait sinyal 111.66 ppm de, **m** karbonuna ait sinyal 68.3 ppm de, **n** karbonuna ait sinyal 31.9 ppm de, **ö, p, r, s, t, u,** karbonlarına ait sinyaller 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2 ppm de, **ü** karbonuna ait sinyal 26.1 ppm de, **e** karbonuna ait sinyal 14.1 ppm de, **a** karbonuna ait sinyal 13.9 ppm de, **v** karbonuna ait sinyal 13.6 ppm de görüldü (Şekil A.3).

**Kütle** spektrumunda hesaplanan Ma: 634.13295 iken [M-H] değeri: 634.12973 bulundu ve bileşiğin Ma değerini doğruladı (Şekil B.3).

#### 4.1.4 8-(4-(desiloksi)fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M4)

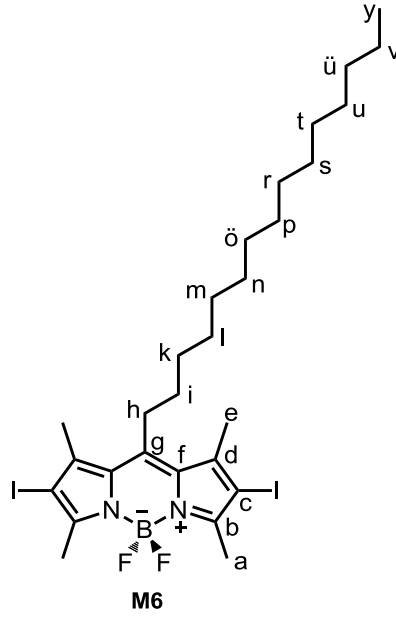


<sup>1</sup>H NMR spektrumunda **i** protonuna ait sinyal 7.14 ppm de dublet, **k** protonuna ait sinyal, 7.05 ppm de dublet, **m** protonlarına ait sinyaller 4.04 ppm de triplet, **a** protonlarına ait sinyaller 2.66 ppm de singlet, **n** protonlarına ait sinyaller 1.85 ppm de quartet, **ö** protonlarına ait sinyal 1.52 ppm de quartet, **e** protonlarına ait sinyaller 1.45 ppm de singlet, **p, r, s, t, u, ü** protonlarına ait sinyaller 1.32 ppm de multipet, **v** protonlarına ait sinyaller 0.91 ppm de triplet olarak görüldü (Şekil 4.14).

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda **l** karbonuna ait sinyal 160.2 ppm de, 156.5 ppm de **b** karbonuna ait sinyal, **f** karbonuna ait sinyal 145.4 ppm de, **d** karbonuna ait sinyal 141.8 ppm de, **g** ve **h** karbonlarına ait sinyal 129.1 ppm de, **i** karbonuna ait sinyal 126.4 ppm de, **k** karbonuna ait sinyal 115.4 ppm de, **c** karbonuna ait sinyal 85.7 ppm de, **m** karbonuna ait sinyal 68.3 ppm de, **n** karbonuna ait sinyal 31.9 ppm de, **ö, p, r, s, t, u,** karbonlarına ait sinyaller 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1 ppm de, **ü** karbonuna ait sinyal 22.7 ppm de, **e** karbonuna ait sinyal 17.2 ppm de, **a** karbonuna ait sinyal 16.04 ppm de, **v** karbonuna ait sinyal 14.2 ppm de görüldü (Şekil A.4).



#### 4.1.6 8-palmatol-1,3,5,7-tetrametil-2,6 diiyodo-4-bora,3a,4a-diaza-s-indasen (M6)



$^1\text{H}$  NMR spektrumunda **h** protonuna ait sinyal 3.01 ppm de multipet, **a** protonlarına ait sinyaller 2.63 ppm de singlet, **e** protonlarına ait sinyaller 2.49 ppm de singlet, **i** protonlarına ait sinyaller 1.63 ppm de multipet, **k** protonlarına ait sinyal 1.52 ppm de multipet, **l, m, n, ö, p, r, s, t, u, ü, v** protonlarına ait sinyaller 1.29 ppm de multipet, **y** protonlarına ait sinyaller 0.91 ppm de triplet olarak görüldü (Şekil 4.16).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda **b** karbonuna ait sinyal 155.2 ppm de, 146.4 ppm de **f** karbonuna ait sinyal, **d** karbonuna ait sinyal 142.2 ppm de, **g** karbonuna ait sinyal 131.3 ppm de, **c** karbonuna ait sinyal 86.3 ppm de, **h** karbonuna ait sinyal 31.9 ppm de, **i** karbonuna ait sinyal 31.7 ppm de, **k** karbonuna ait sinyal 30.3 ppm de, **l, m, n, ö, p, r, s, t, u, ü** karbonlarına ait sinyaller 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 ppm de, **v** karbonuna ait sinyal 22.7 ppm de, **a** karbonuna ait sinyal 18.9 ppm de, **e** karbonuna ait sinyal 16.10 ppm de ve **y** karbonuna ait sinyal 14.12 ppm de görüldü (Şekil A.6).

**Kütle** spektrumunda hesaplanan Ma: 709.1613 iken  $[\text{M}-\text{H}]$  değeri: 708.15403 bulundu ve bileşiğin Ma değerini doğruladı (Şekil B.5).

## 4.2 SENTEZLENEN MOLEKÜLLERİNİN MİSEL OLUŞUMU VE SİNGLET OKSİJEN ÜRETİMİ

### 4.2.1 M3-M4-M6 Molekülleri İçin Misel Oluşumu

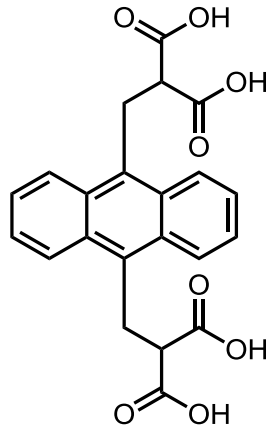
**Miseller** amfifilik yüzey aktif molekülleri tarafından oluşturulan dinamik koloidal kümelerdir (Gunnarsson 1980). Böyle moleküller amfifilik karakterdedirler; yani yapılarında hidrofilik ve hidrofobik kısımlar bulunur. Yüzey aktif molekülleri küçük bir polar baş grup ile uzunca bir hidrokarbon zincirinden oluşurlar. Amfifiller baş gruplarının yapısına bağlı olarak iyonik (kasyonik, anyonik), zwitteriyonik veya iyonik olmayan olarak adlandırılırlar. Oluşturdukları miseller de yapılarına bağlı olarak benzer şekilde sınıflandırılabilir.

**M3-M4-M6** için genel misel oluşturma prosedürü;

Her bir maddeden 50 mikromol 10 ml balona alındı. Üzerine 150 mg Kromofor EL ve 2 ml THF eklendi. Reaksiyon 30 dakika boyunca sonikatör de tutuldu. Daha sonra THF vakum altında uçuruldu. 5 ml distile su eklendi ve filtrelili şırınga ile süzülerek reaksiyon başka bir balona alındı.

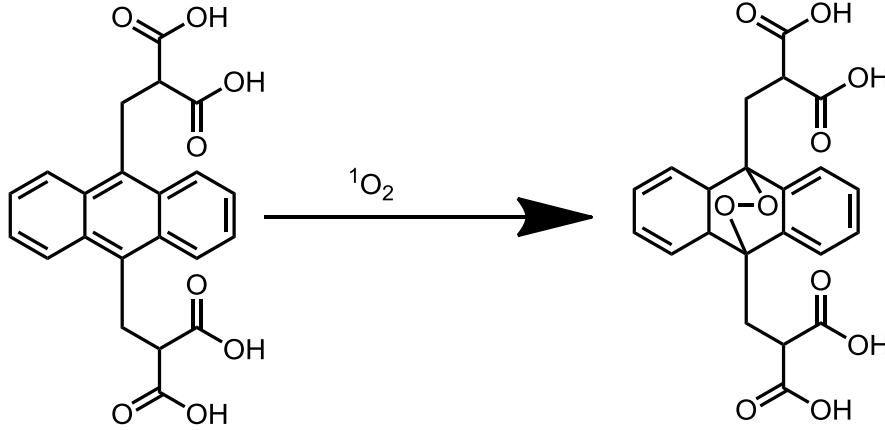
### 4.2.2 M3-M4-M6 Molekülleri İçin Singlet Oksijen Ölçümleri

Yeni sentezlenen **M3 M4 M6** molekülünün singlet oksijen üretimini test edebilmek için singlet oksijen tuzağı olan 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asit ile çalışıldı. (Şekil 4.1).



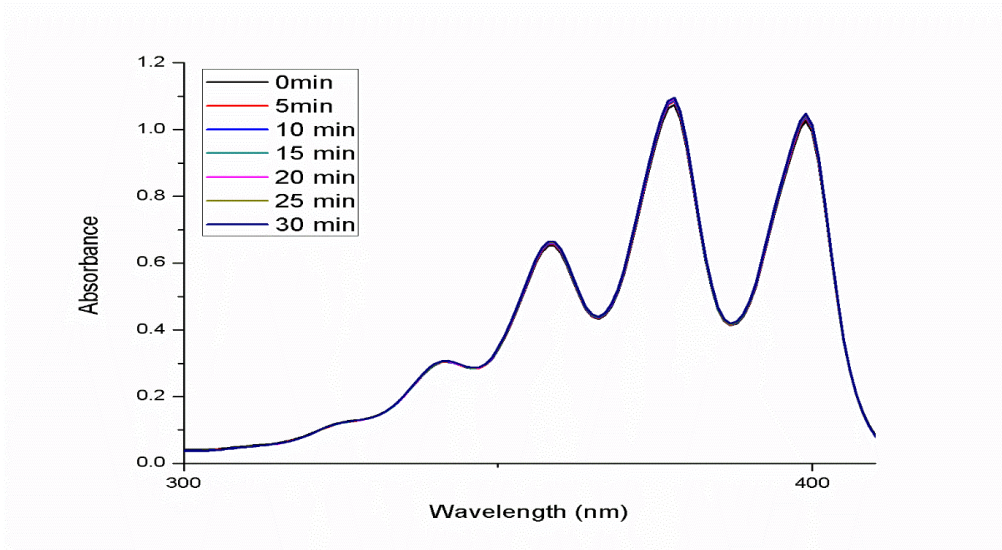
Şekil 4.1. Singlet oksijen tuzağının yapısı.

Suda çözünebilen 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asit fotodinamik aktivite ölçümü için kullanılmaktadır. Bu maddenin absorpsiyonunda ki düşüş singlet oksijen üretimini işaret etmektedir. Tuzak molekülün singlet oksijenle reaksiyonu şekilde görüldüğü gibidir (Şekil 4.2).



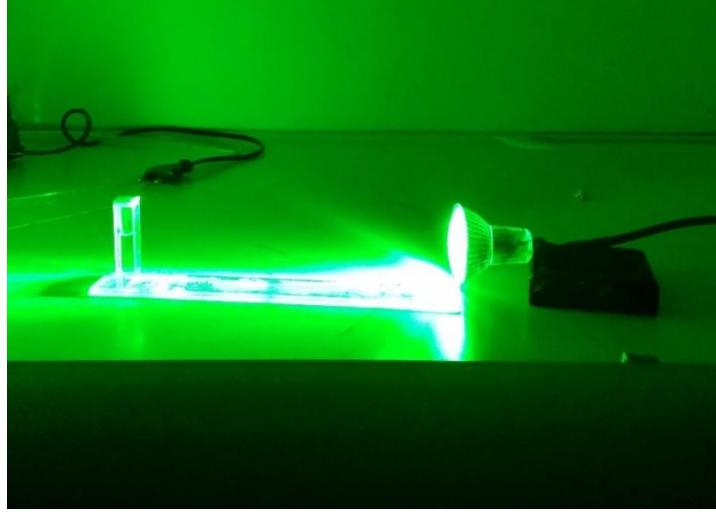
Şekil 4.2. Singlet oksijen tuzağının absorpsiyonundaki değişimine neden olan reaksiyon.

Ölçümlerde önce tuzak molekülün tek başına su ile alınan spektrumu aşağıda gösterilmiştir. Spektrumda da görüldüğü üzere tuzak molekülün 30 dakika boyunca alınan ölçümlerinde absorpsiyon sabit kalmıştır. Absorpsiyonda herhangi bir değişiklik görülmemesi tuzak molekülünün kararlı yapısını göstermektedir.



Şekil 4.3. 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asit molekülünün su içindeki absorpsiyon spektrumu ( $\lambda_{max}=377$ ).

Antrasen tabanlı tuzak molekülün suda çözünürlüğü az olduğundan örnekler 15 dakika boyunca sonikatörde tutuldu ve böylece homojen çözeltiler elde edildi. Ölçümlerde 520 nm yeşil led ışık kaynağı kullanılmıştır (Şekil 4.4).



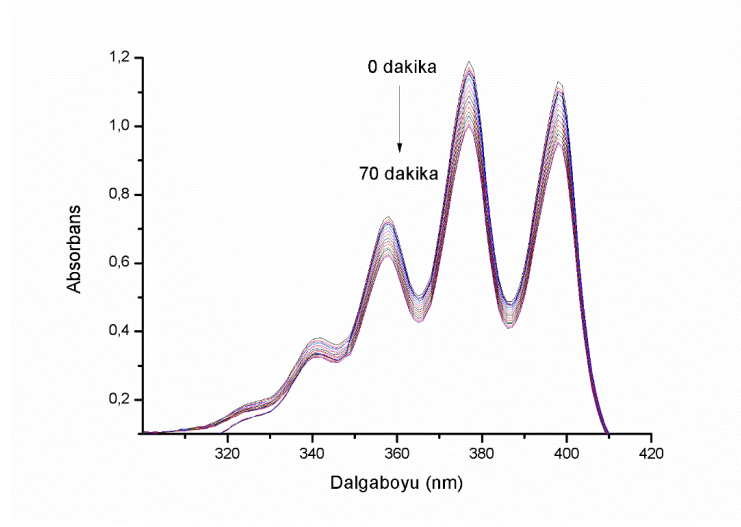
Şekil 4.4. Deneide kullanılan 520nm ışık veren LED'ler.

Işık kaynağı örneklerden 20 cm uzakta tutularak uygulanmıştır. Ölçümlerden önce bütün örneklerden 15 dakika boyunca O<sub>2</sub> gazı geçirildi. Örnekler karanlıkta 15 dakika bekletildikten sonra ortalama 60-70 dakika boyunca ışık uygulandı. UV-vis spektrumları 5 dakika arayla alınmıştır ve tuzak molekülünün absorptans spektrumunda 377 nm' deki düşüşüne bakılmıştır.

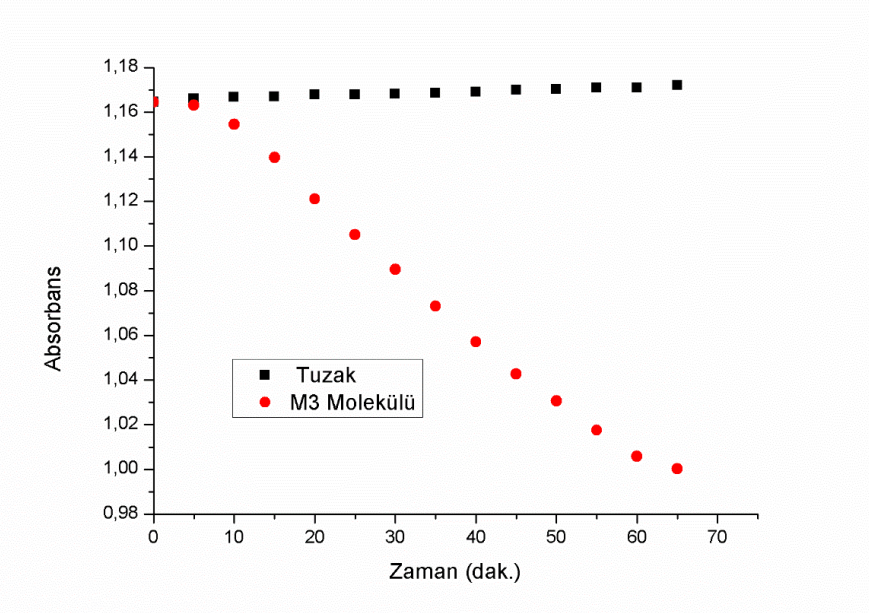
1  $\mu$ mol'lük örnek çözeltilerinin her biri, maksimum absorptansı 1' e ayarlanmış singlet oksijen tuzağı çözeltisi karıştırıldı. Deneyler, biri kontrol olmak üzere iki kez gerçekleştirildi. Kontrol deneyinde hazırlanan çözelti 5 dakika hava ile doyuruldu ve karanlıkta tutuldu. Her 5 dakikada bir 300-700 nm aralığında spektrum alındı. Daha sonra çözelti 520 nm dalga boyundaki yeşil ışığa LED lambaları ile maruz bırakıldı ve her 5 dakikada bir spektrum alındı.



Şekil 4.5 de tuzak molekülünün, singlet oksijenle etkileşimi sonucu 377 nm'deki absorbansında ki düşüş net bir şekilde gözlenmektedir. Absorbans-Zaman grafiğinde de (Şekil 4.6) tuzak molekülünün ışıklı ve ışiksiz ortamda yapılan deneylerde herhangi bir bozulma olmadığı; tuzak molekülü ve **M3** molekülü birlikte ışık altında alındığında ise singlet oksijen üretimi başlaması sonucu absorbansın düştüğü görüldü.

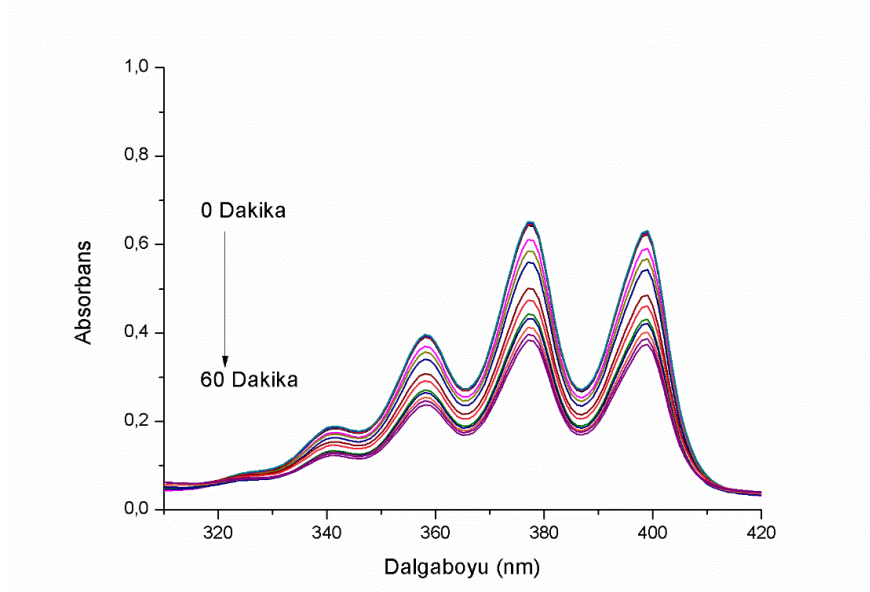


Şekil 4.5. **M3** molekülünün 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asit ile birlikte 520nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler.

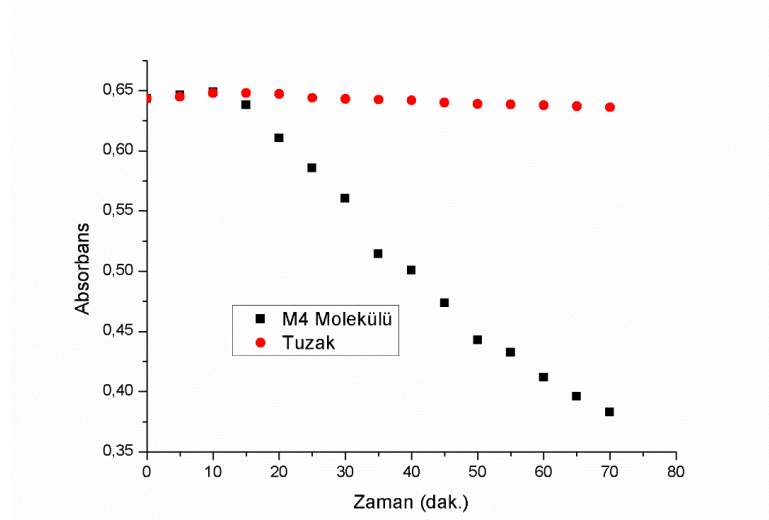


Şekil 4.6. Tuzak molekülünün yeşil LED ışığı altında (520 nm) 377 nm'deki absorbans değişikliği: siyah, **M3** Molekülü: kırmızı.

**M4** molekülünün tuzak molekülüyle etkileşimi ve 520 nm de uyarılması sonucu oluşan absorbanstaki düşüşün **M3** molekülüne göre biraz daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4.6). **M4** molekülünün 2- 6- pozisyonlarındaki I sübtitasyonunun etkisiyle singlet oksijen üretmede; 2- 6- pozisyonlarında “Br” atomu sübtitasyonu yapılmış olan **M3** molekülüne göre daha başarılı olmasının nedeni ağır atom etkisi olduğu düşünülmektedir.

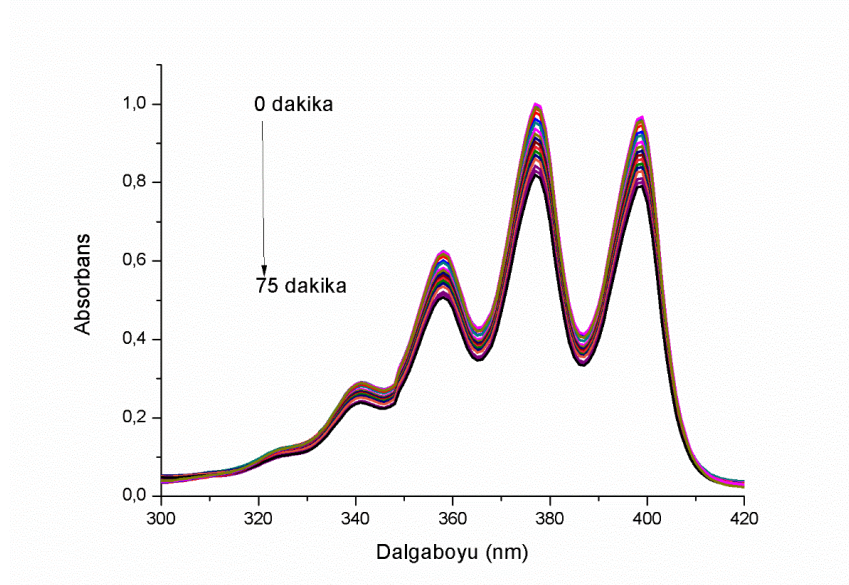


Şekil 4.7. **M4** molekülünün 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asit ile birlikte 520nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbanstaki değişiklikler.

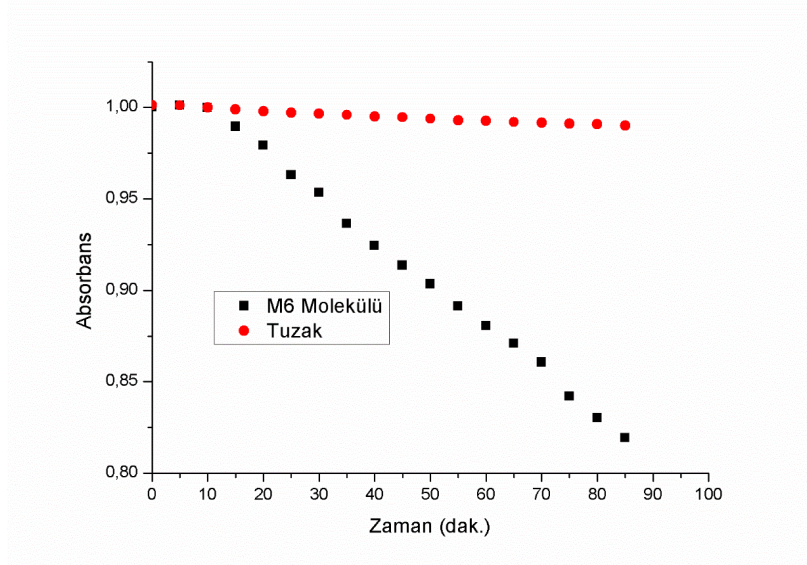


Şekil 4.8. Tuzak molekülünün yeşil LED ışığı altında (520 nm) 377 nm'deki absorbanstaki değişimi: kırmızı: **M4** Molekülü; siyah.

Aynı ölçümler **M6** molekülü için de alındığında, **M6** molekülünün başarılı bir şekilde singlet oksijen ürettiği Şekil 4.9 ve 4.10 da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. **M6** molekülünün 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asit ile birlikte 520nm ışık ile uyarılmasından sonra absorbans spektrumunda meydana gelen değişiklikler.



Şekil 4.10. Tuzak molekülünün yeşil LED ışığı altında (520 nm) 377 nm'deki absorbans değişikliği: kırmızı; **M6** Molekülü: siyah.

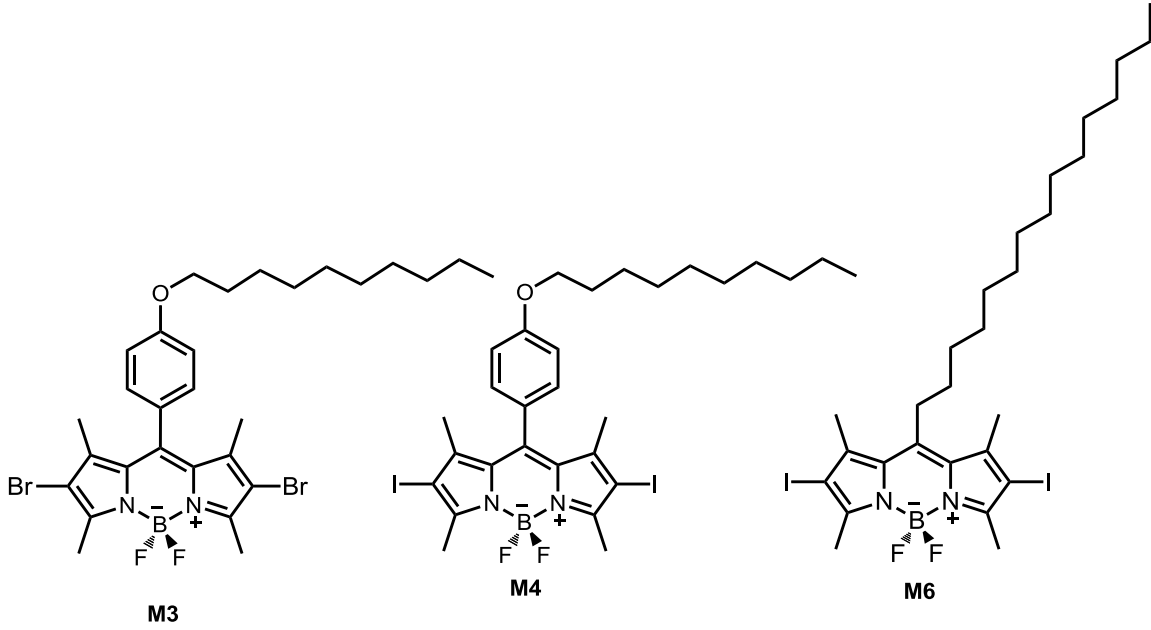
## BÖLÜM 5

### GENEL SONUÇ

Fotodinamik tedavinin esası, tümör hücrelerini uzun dalga boyundaki ışığa duyarlı hale getiren bir fotoduyarlaştırıcı bileşiğin bu tümörlü dokuda birikmesine ve ışık ile uyarılarak sitotoksik singlet oksijen oluşturması ile tümörü yok etmesi ilkesine dayanır. PDT için öncelikle, tümör hücrelerini görünen ışığa duyarlı hale getiren bir fotoduyarlaştırıcı yani ışığı belli dalga boylarında absorblayan ve triplet uyarılmış hale kolayca geçebilen bileşiklere ihtiyaç vardır. Tümörlü hücrelerde biriken fotoduyarlaştırıcı bileşik, ışık kaynağı ile uyarıldığında, açığa çıkan aşırı reaktif, toksik ve kısa ömürlü olan singlet oksijen ( $^1O_2$ ), sadece o bölgede hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Singlet oksijenin dokudaki ömrü çok kısadır ve etkisi yereldir. Böylelikle çevre dokuya zarar vermeden tümörlü bölgedeki hücrelerin ölmesi sağlanır.

Fotodinamik tedavide kullanılacak ajanların, sadece tümörlü hücreye bağlanabilmesi ve fotokararlılığa sahip olması oldukça önemlidir. İyi bir fotoduyarlaştırıcı adayı bileşikten, singlet oksijen üretiminin kontrol edilebilmesi, tümörlü hücreye karşı seçici davranabilmesi ve dokuya daha kolay nüfuz edebilmesi beklenir. BODİPY türevi bileşikler, PDT tedavisini için önemli olan, iyi spektral özelliklere, ağır atom süstitüsüyonu ile hızlı intersistem geçişe ve fotokararlılığa sahiptirler.

Bu çalışmada 3 farklı yeni BODİPYtemelli fotoduyarlaştırıcı (**M3**, **M4** ve **M6**) sentezlendi ve karakterize edildi. Potansiyel biyolojik uygulamalar göz önüne alınarak sentezlenen bileşiklerin misel formülasyonları ile suda çözünmesi sağlanmış ve bileşiklerin ileri aşamalarda biyolojik uygulamalarına olanak sağlanmıştır.



Çalışmanın birinci kısmında, ürün **M3** ve **M4** sentezi uygun aldehit, ürün **M6** ise bilinen açıl klorür yöntemi kullanılarak ve standart saflaştırma işlemleri uygulanarak gerçekleştirildi. Yapıya katılan uzun alkil zinciri misel oluşumu için hidrofobik kısımları oluşturdu. Ayrıca misel oluşumu için gerekli amfifilik birim ise Kromofor EL ile sağladık ve ürünler beklendiği gibi suda çözünür bir özellik kazandı. Verimli singlet oksijen üretimi aşamasında gerekli olan sistemler arası geçişi etkili bir şekilde gerçekleştirebilmek için literatürde çok iyi bilinen ‘Ağır Atom Etkisi’ dizayn ilkesinden yararlanılmıştır. Bu doğrultuda Bodipy halkasının 2,6 pozisyonu ‘Iyot ve Brom’ atomu ile substitue edilmiştir.

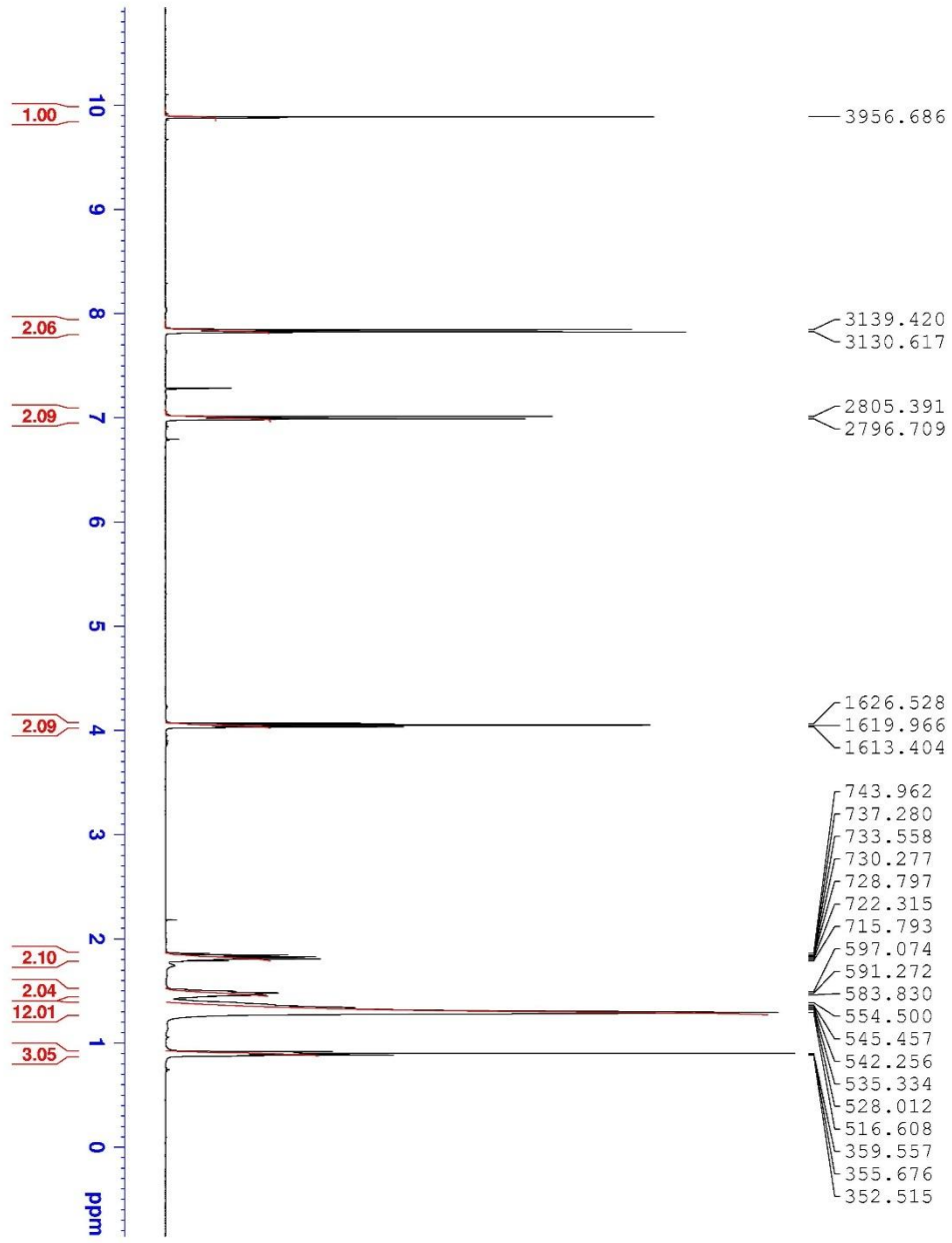
Çalışmanın ikinci kısmında, ürünlerin singlet oksijen ölçümleri yapıldı. Karanlıkta gerçekleştirilen ölçümlerde tuzak molekülün absorbands spektrumunda herhangi bir değişim olmadığı görülmüştür. Fotoduyarlayıcıların singlet oksijen oluşturmaları 520 nm dalga boyundaki yeşil led ışık altında yapılan ölçümlerde, 2,2'-(Antrasen-9,10-diil)bis(metilen)dimalonik asitin absorbands değerlerindeki düşüşle gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak sentezlenen BODİPY temelli fotoduyarlayıcılar kanser tedavisinde yeni bir yöntem olan fotodinamik terapide kullanılmasında ümit vadetmektedir.

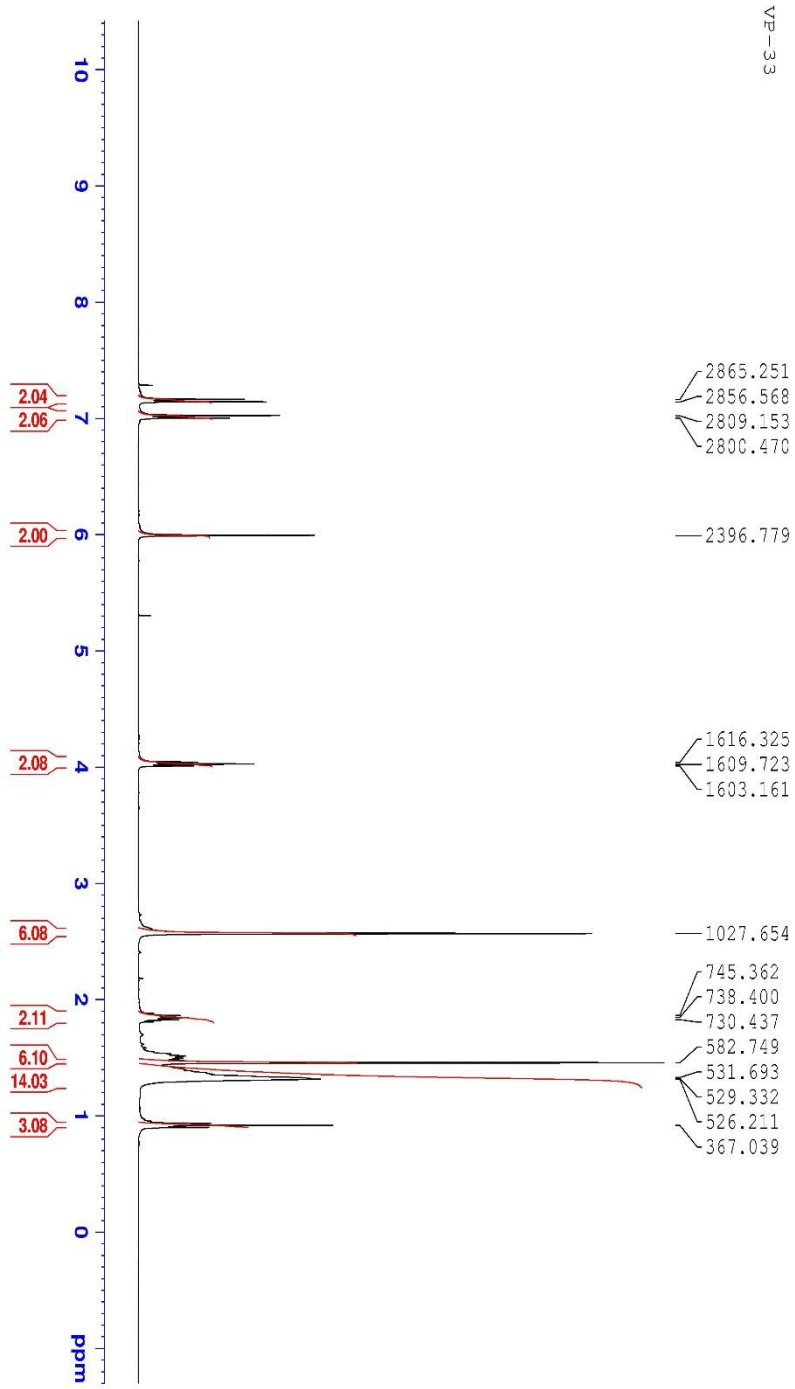
## **BÖLÜM 6**

### **<sup>1</sup>H NMR SPEKTRUMLARI**

Bütün maddelerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki proton sayısı elde edilmek istenen üründeki proton sayısı ile uyum içindedir ve yapıyı doğrulamaktadır.

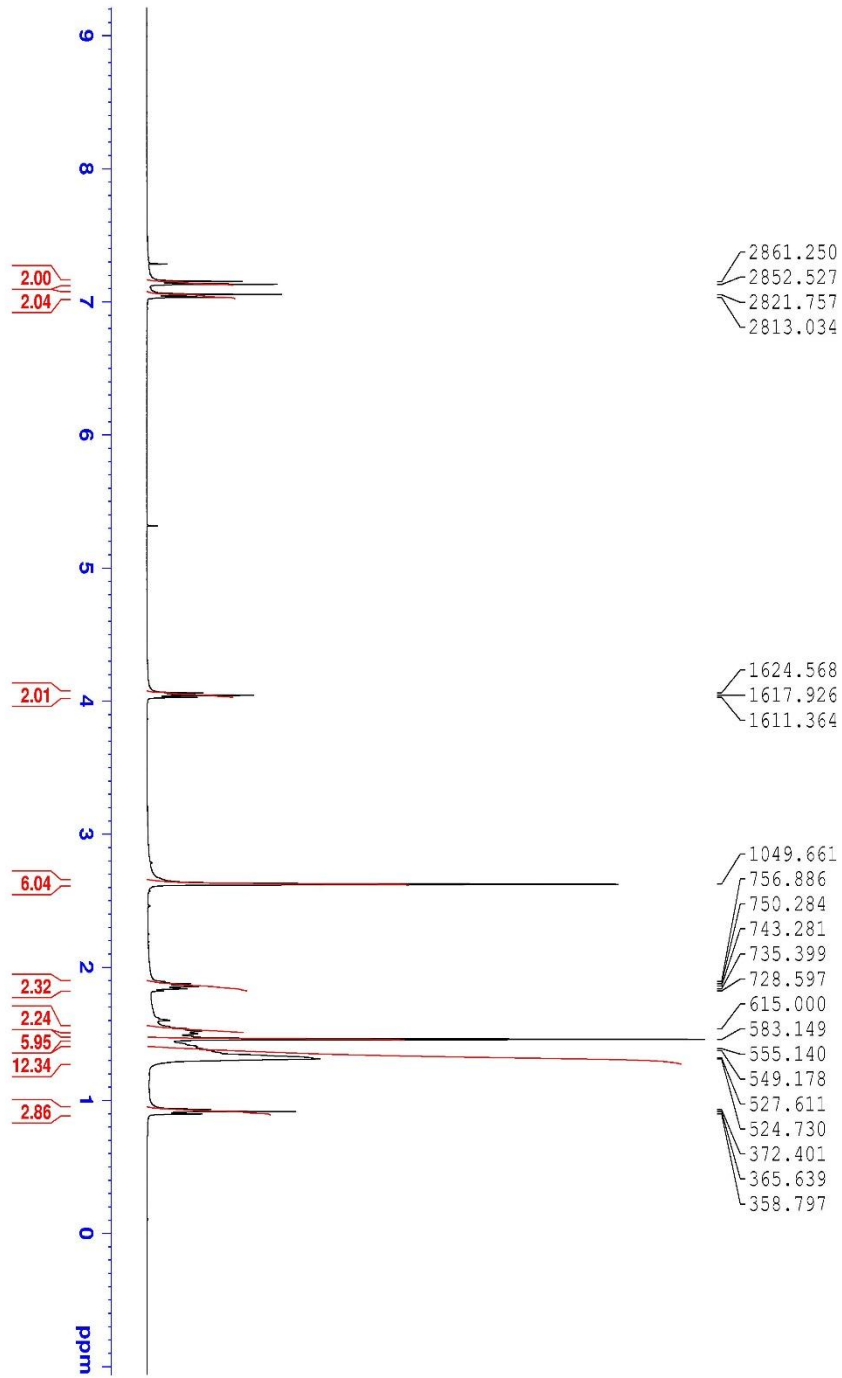


Şekil 6.1. (M1)<sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

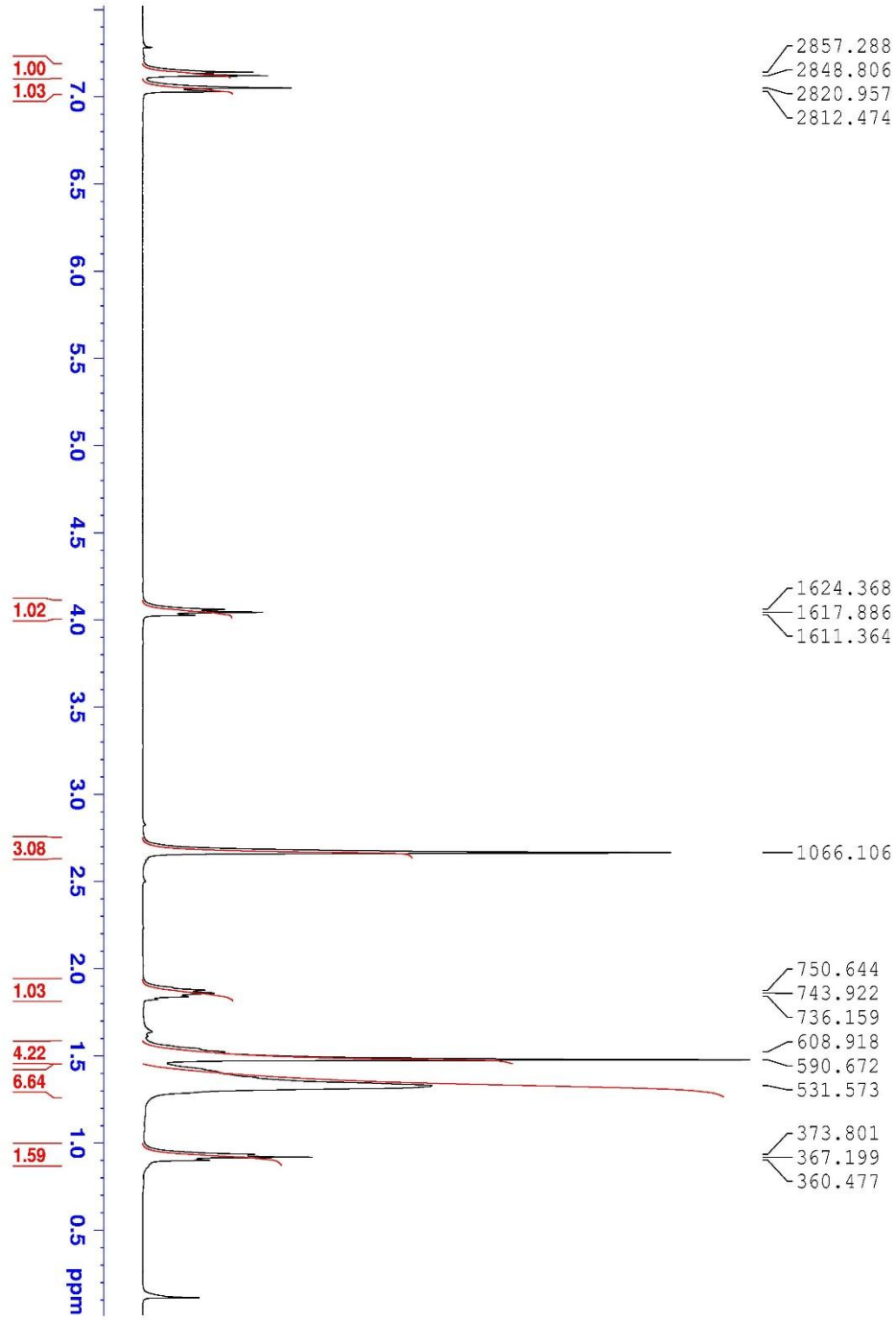


Şekil 6.2. (M2)<sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

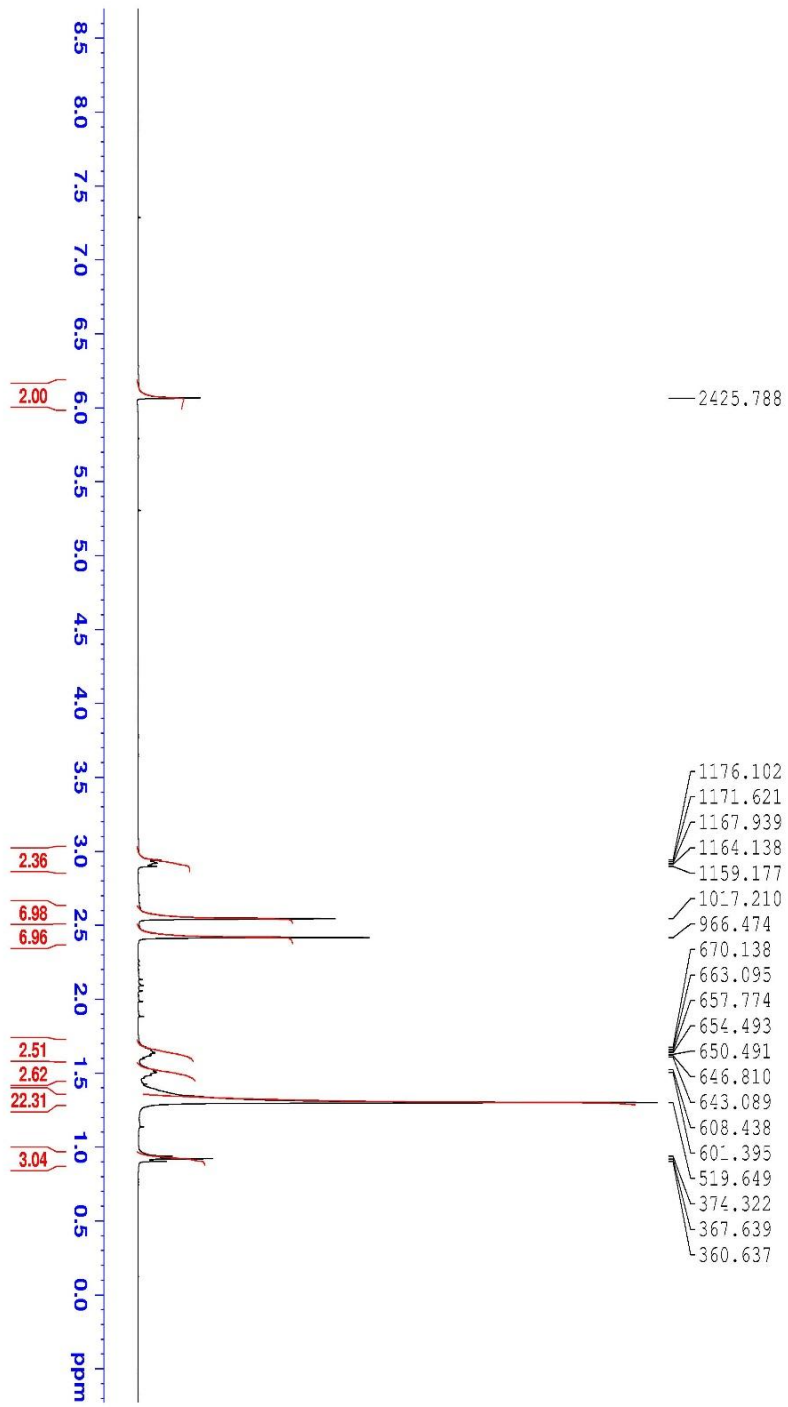




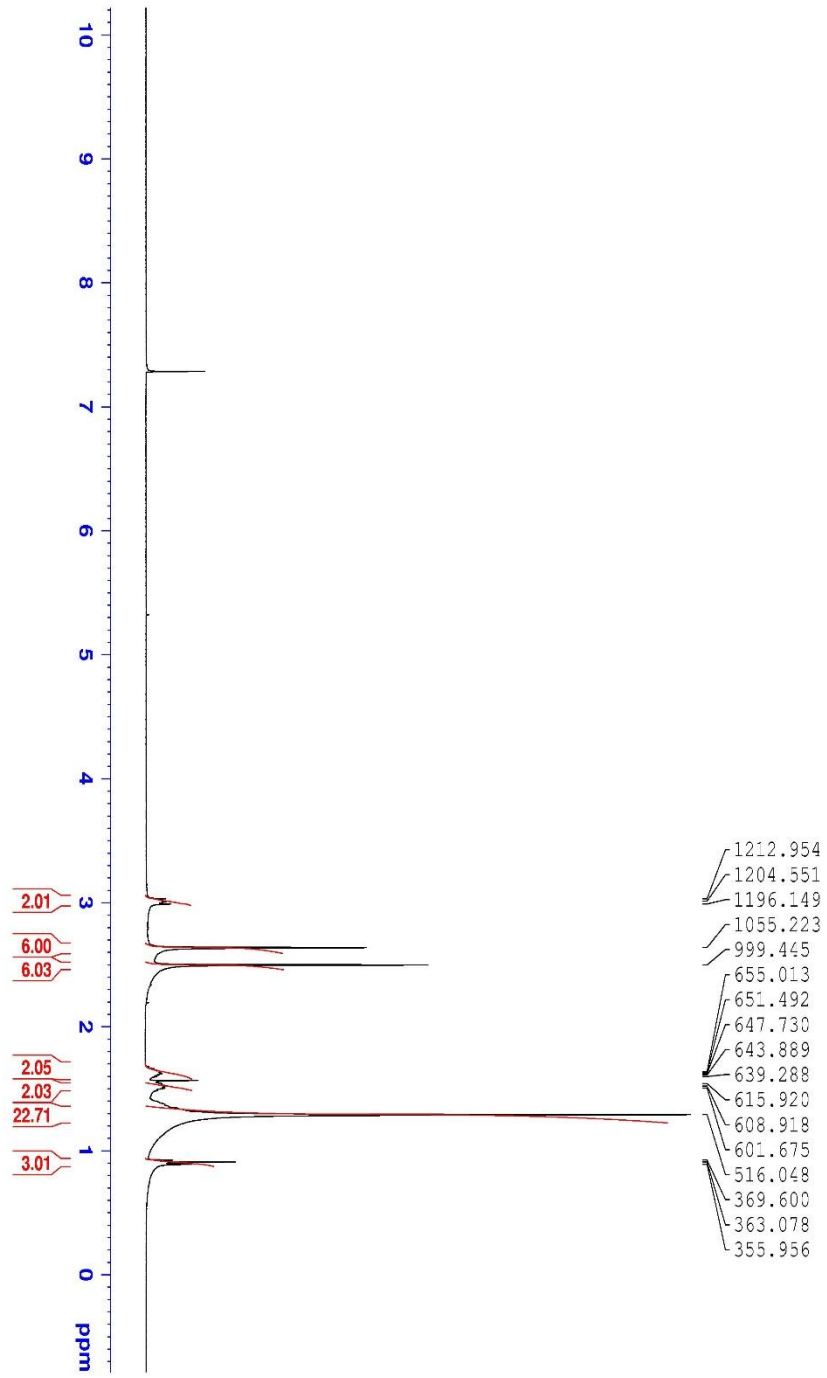
Şekil 6.3. (M3)  $^1\text{H}$ -NMRspektrumu.



Şekil 6.4. (M4)<sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 6.5. (M5)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 6.6. (M6) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



## KAYNAKLAR

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts R and Walter P** (2002) *Molecular Biology of the Cell*. Cancer. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts R, Walter P (eds). 4th ed. New York: Garland Science, p: 1313-1362.
- Allison R R, Mota H C, Bagnato V S and Sibata C H** (2008) *Bio-nanotechnology and photodynamic yherapy- State of the art review*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 5: 19-28
- Arbeloa T L, Arbeloa F L, Arbeloa I L, Garcia-Moreno I, Costela A, Sastre R and Amat-Guerri F** (1999) Correlations between photophysics and lasing properties of dipyrromethene-BF<sub>2</sub> dyes in solution, *Chem. Phys. Lett.*, 299, 315-321.
- Brown S, Brown E A and Walker I** (2004) *The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment*, Lancet Oncology, 5: 497-508.
- Cakmak Y, Kolemen S, Duman S, Dede Y, Dolen Y, Kilic B, Kostereli Z, Yildirim L T, Dogan L, Guc D and Akkaya E U** (2011) Designing Excited States: Theory-Guided Access to Efficient Photosensitizers for Photodynamic Action, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50,: 11937-11941.
- Calzavara P G** (1999) *Photodynamic therapy: The present and the future*. J Eur Acad Dermatol Venereol; 2: (Suppl 2):71.
- Calzavara-Pinton P G, Venturini M, Sala R, Capezzer R, Parrinello G, Specchia C, Zane C** (2008) Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008; 159(1): 137-144.
- Ceylan C** (2005) Dermatolojide fotodinamik terapi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(48): 12-15.
- Cohen J J** (1999) Apoptosis, To be or not to be, Postgraduate Syllabus; 1: 1-19
- Coskun A and Akkaya E U** (2005) Ion Sensing Coupled to Resonance Energy Transfer: A Highly Selective and Sensitive Ratiometric Fluorescent Chemosensor for Ag(I) by a Modular Approach, *J. Am. Chem. Soc.*, 127:10464–10465.
- Coskun A, Turfan B T and Akkaya EU** (2003) *Novel fluorescent chemosensor for anions via modulation of oxidative PET: a remarkable 25-fold enhancement of emission*, Tetrahedron Lett., 44: 5649–5651.
- Denzinger S and Burger M** (2008) *Photodynamic diagnostics of bladder tumors*. Curr Urol Rep.; 9(2): 101-105.
- Diebach H and Von Der Weid E** (1927) Derivatives of Cumidinic and Pyromellitic Asids, *Helv. Chim. Acta.*, 10: 886.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Dilkes M G, DeJode M L, Rowntree-Taylor A, McGilligan J A, Kenyon G S and McKelvie P** (1996) M-THPS photodynamic therapy for head and neck cancer. *Lasers Med Sci.*; 11: 23-29.
- Dolmans D E J G J, Fukumura D and Jain R K** (2003) *Photodynamic therapy for cancer. Nature.*, 3:165-185
- Erten-Ela S, Yilmaz M D, Icli B, Dede Y, Icli S and Akkaya E U** (2008) A panchromatic boradiazaindacene (BODIPY) sensitizer for dye-sensitized solar cells, *Org. Lett.*, 10(15): 3299-3302.
- Foster T H, Murant R S, Bryant R G, Knox R S, Gibson S L and Hilf R** (1991) Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy, *Radiation Research*, 126(3): 296-303
- Franks L M** (1997) *What is cancer: In introduction to cellular and molecular biology of cancer* (Franks, L.M. and Teich, N.M., eds.), 3. Ed., Oxford University Press, New York, 532 p.
- Geiger P G Korytowski W and Girotti A W** (1995) Photodynamically generated 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -cholest-6-ene-5-hydroperoxide: Toxic reactivity in membranes and susceptibility to enzymatic detoxification. *Photochem. Photobiol.* 45:787–790
- Gold M H and Goldman M P** (2004) 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: Where we have been and where we are going. *Dermatol surg.* 2004; 30:1077-1083.
- Gold M H** (2005) *Lasers, Photodynamic therapy and the treatment of medical dermatologic conditions.* Laser Dermatology'de. Ed. Goldberg DJ. 1. Baskı, Berlin: Springer, 2005; 99-121.
- Gorman A, Killoran J, O'shea C, Kenna T, Gallagher M W and O'shea D F** (2004) In Vitro Demonstration of the Heavy-Atom Effect for Photodynamic Therapy, *J. Am. Chem. Soc.*, 126:10619-10631.
- Haris J R Morrow M and Banadonna G** (1993) Cancer of the breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology.* 4th ed. Philadelphia: *JB Lippincott Co*, p: 1264-1332
- Hasan T, Moor A C E and Ortel B** (2000) *Photodynamic Therapy of Cancer.* *Cancer Medicine*, B.C. Decker Inc., Hamilton, London.
- Haugland R P** (2005) *The Handbook-A guide to fluorescent probes and labeling Technologies* (10th ed.). Invitrogen Corp.
- Henderson B W and Dougherty T J** (1992) *How does photodynamic therapy work?*, *Photochem Photobiol.*, 55:145-157
- Henderson B W, Busch T M, Snyder J W** (2006) Fluence rate as a modulator of PDT mechanisms, *Lasers in Surgery and Medicine*, 38(5): 489–493.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hönigsmann H, Szeimies R M and Knobler R** (2008) *Photochemotherapy and Photodynamic Therapy. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de*. Ed. Wolf K, Goldsmith L, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. 7. Baskı. New York: Mc Graw Hill, 2008; 2249-2262.
- Jeffes E W, McCullough J L, Weinstein G D, Fergin P E, Nelson J S** (1997) *Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid*. Arch Dermatol 1997; 133:727-732.
- Johnson D G and Walker C L** (1999) *Cyclins and cell cycle checkpoints: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39:295–312
- Kamkaew A, Lim S H, Lee H B, Kiew L V, Chung, L Y and Burgess K** (2013) BODIPY dyes in photodynamic therapy, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42:77-88.
- Killoran J, Allen L, Gallapher J F, Gallapher W M and O'shea D F** (2002) Synthesis of BF<sub>2</sub> chelates of tetraarylazadipyrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behavior, *Chem. Commun.*, 1862-1863.
- Leznoff C C and Lever A B P** (1989) *Phthalocyanines Properties and Application*, VCH, 3: 139-289.
- Li F, Yang S I, Ciringh Y Z, Seth J, Martin C H, Singh D L, Kim D, Birge R R, Bocian D F, Holten D and Lindsey J L** (2008) Design, Synthesis, and Photodynamics of Light-Harvesting Arrays Comprised of a Porphyrin and One, Two, or Eight Boron-Dipyrroin Accessory Pigments, *J. Am. Chem. Soc.*, 120:10001–10017.
- Loudet A and Burgess K** (2007) BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties, *Chem. Rev.*, 107:4891–4932.
- Luksiene Z** (2003) *Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment*. Medicina, 39:12.
- MacDonald F, Ford H J and Casson A G** (2004) *Molecular Biology of Cancer*, 2.Ed., Bios Scientific Publ., New York, 269 p
- Mitra S, Cassar S E, Niles D J, Puskas J A, Frelinger J G and Foster T H** (2006) Photodynamic therapy mediates the oxygen-independent activation of hypoxiainducible factor 1, *Mol Cancer Ther.*, 5: 3268–3274
- Moan J and Sommer S** (1985) Oxygen Dependence of the Photosensitizing Effect of Hematoporphyrin Derivative in NHIK 3025 Cells, *Cancer Res.*, 45:1608-1610
- Moor A C E** (2000) Signaling pathways in cell death and survival after photodynamic therapy, *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology*, 57:1–13
- Moor A C E, Ortel B and Hasan T** (2003) Mechanism of Photodynamic Therapy. Photodynamic Therapy Patrice T., Ed.), Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., Hong Kong.



## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Musluoğlu E, Gürek A, Ahsen V, Gül A and Bekarolu Ö** (1992) Unsymmetrical Phthalocyanines With A Single Macrocyclic Substituent, *Chem. Ber.*, 125: 2337-2339
- Ozlem S and Akkaya E U** (2009) Thinking Outside the Silicon Box: Molecular AND Logic As an Additional Layer of Selectivity in Singlet Oxygen Generation for Photodynamic Therapy, *J. Am. Chem. Soc.*, 131:48-49.
- Plaetzer K, Kiesslich T, Verwanger T and Krammer B** (2003) The modes of cell death induced by PDT, An Overview. *Med. Laser Appl.*, 18:7-19
- Preston-Martin S, Pike M C, Ross R K, Jones P A and Henderson B E** (1990) Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.*, 50:7415-7421.
- Reddi E** (1997) Role of delivery vehicles for photosensitizers in the photodynamic therapy of tumours. *J. Photochemistry and Photobiology Bioly*; 37:189-195.
- Rurack K, Kollmannsberger M, Resch-Genger U and Daub J** (2000) A Selective and Sensitive Fluoroionophore for HgII, AgI, and CuII with Virtually Decoupled Fluorophore and Receptor Units, *J. Am. Chem.Soc.*, 122, 968-969.
- Saczko J, Kulbacka J, Chwikowska A, Lugowski M and Banas T** (2004) Levels of lipid peroxidation in A549 cells after PDT in vitro, *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*, 49, 82-84
- Saki N, Dinc T and Akkaya E U** (2006) *Excimer emission and energy transfer in cofacial boradiazaindacene (BODIPY) dimers built on a xanthene scaffold*, *Tetrahedron*, 62, 2721-2725.
- Schunck T and Poulet P** (2000) Oxygen consumption through metabolism and photodynamic reactions in cells cultured on microbeads, *2000 Phys. Med. Biol.* 45, 103-119
- Searle J, Kerr J F R and Bishop C J** (1982) *Necrosis and apoptosis*, *Pathology Annual* 17, 229-59
- Sibata C H, Colussi V C, Oleinick N L and Kinsella T J** (2000) Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment, *Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment Brazilian, Journal of Medical and Biological Research*, 33, 869-880.
- Stepp H** (2003) Principles of clinical photodynamic therapy. *ACTA Endoscopica*. 33:296-310
- Stillman M J and Nyokong T** (1989) *In Phthalocyanines: Properties and Applications*, Leznoff C C and Lever A B P Eds. VCH Publishers Inc., New York.
- Tope W D and Shaffer J J** (2003) *Photodynamic Therapy. Dermatology'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. Baskı. Philadelphia: Elsevier, 2003; 2127-2141.*
- Treibs A and Kreuzer F H** (1968) *Liebigs, Ann. Chem.*, 718:208-223.

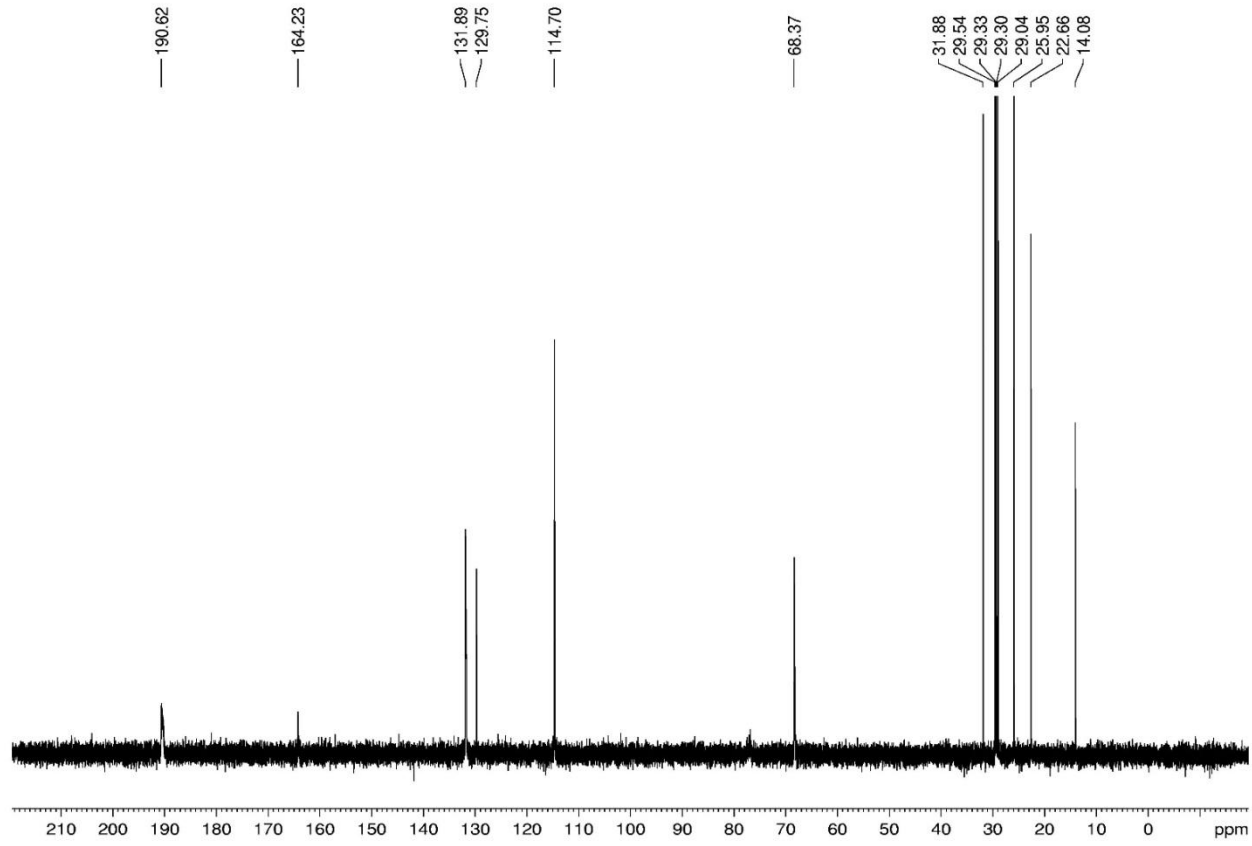
## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Tromberg B J, Orenstein A, Kimel S, Brker S J, Hyatt J, Nelson J S and Berns M W** (1990) In vivo tumor oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy *Photochem Photobiol*, 52:375-385
- Tuncer S** (2007) Yeni sentezlenmiş ışığa duyarlı maddeler (fotosensitayzırlar) kullanarak uygulanan fotodinamik terapinin serviks epitelial karsinoma ve mezotelyoma hucrelerine etkisi, Yüksek lisans tezi (Yayımlanmamış), Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, 141s
- Ulrich G, Ziessel R and Harriman A** (2008) The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47:1184–1201.
- URL-1** (2014) <http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofil> (Erişim Tarihi: 10.02.2014).
- URL-2** (2014) <http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofobi> (Erişim Tarihi: 10.02.2014).
- Varma S, Wilson H, Kurwa H A, Gambles B, Charman C, Pearse A D** (2001) *Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source.* *Br J Dermatol.* 144(3): 567-574.
- Wan C W, Burghart A, Chen J, Bergstrlm F, Johansson L B A, Wolford M F, Kim T G, Topp M R, Hochstrasser R M and Burgess K** (2003) Anthracene-BODIPY cassettes: Syntheses and energy transfer, *Chem. Eur. J.*, 9:4430-4431.
- Wang J B and Liu L X** (2007) Use of photodynamic therapy in malignant lesions of stomach, bile duct, pancreas, colon and rectum. *Hepatogastroenterology.* 54(75): 718-724.
- Wang S, Gao R, Zhou F and Selke M** (2004) Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy, *J. Mater. Chem.*, 14, 487-493.
- Yogo T, Urano Y, Ishitsuka Y, Maniwa F and Nagano T** (2005) Highly Efficient and Photostable Photosensitizer Based on BODIPY Chromophore, *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 12162-12163.
- Zelickson B D and Goldman M P** (2005) Mechanism of action topical aminolevulinic acid. Photodynamic therapy, Philadelphia; Elsevier Saunders. 1:1-11.
- Ziessel R, Goze C, Ulrich G, Cqsario M, Retailleau P, Harriman A and Rostron J P** (2005) Intramolecular energy transfer in pyrene-bodipy molecular dyads and triads, *Chem. Eur. J.*, 11:7366-7378.

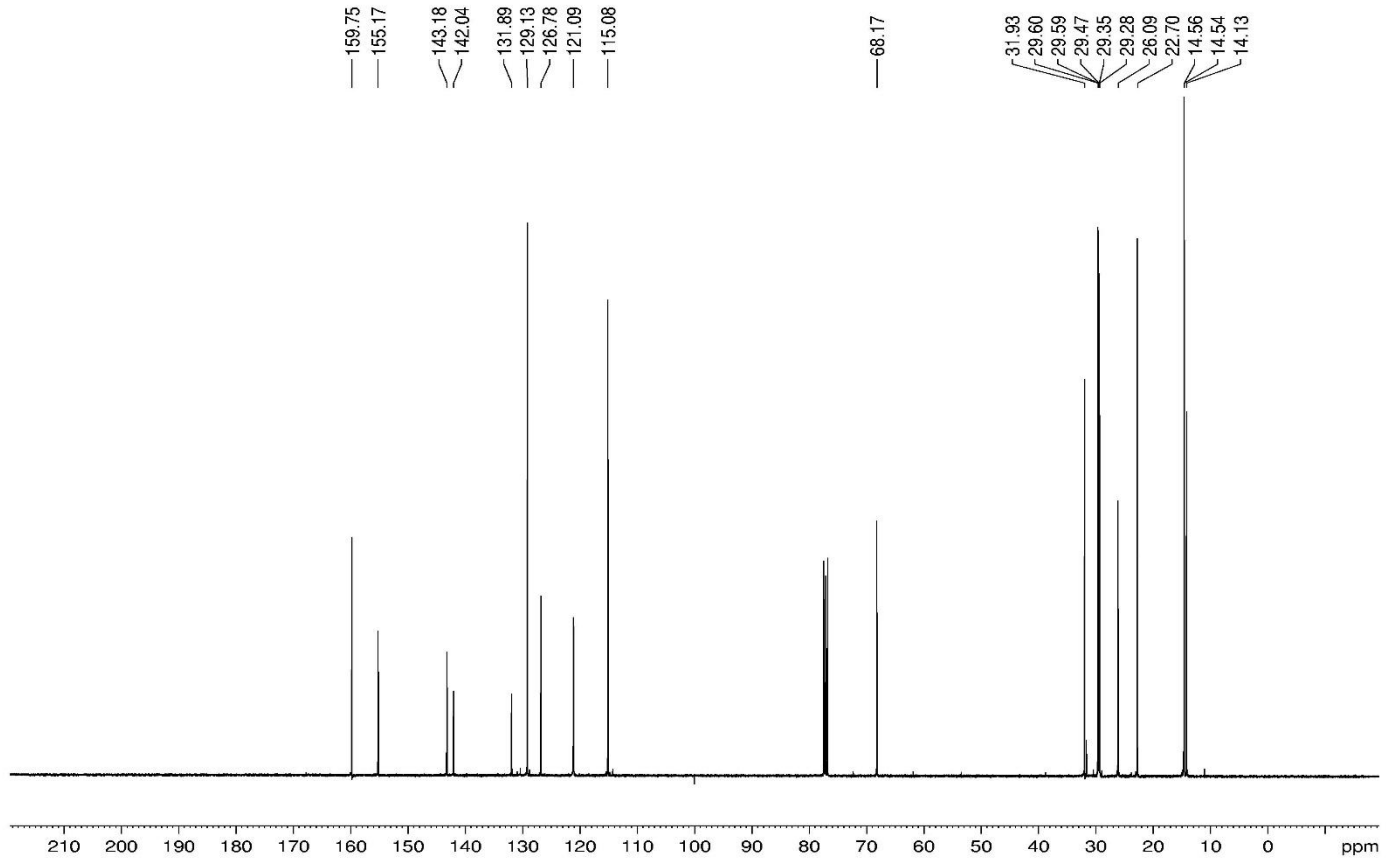


**EK A**  
**SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN <sup>13</sup>C-NMR**

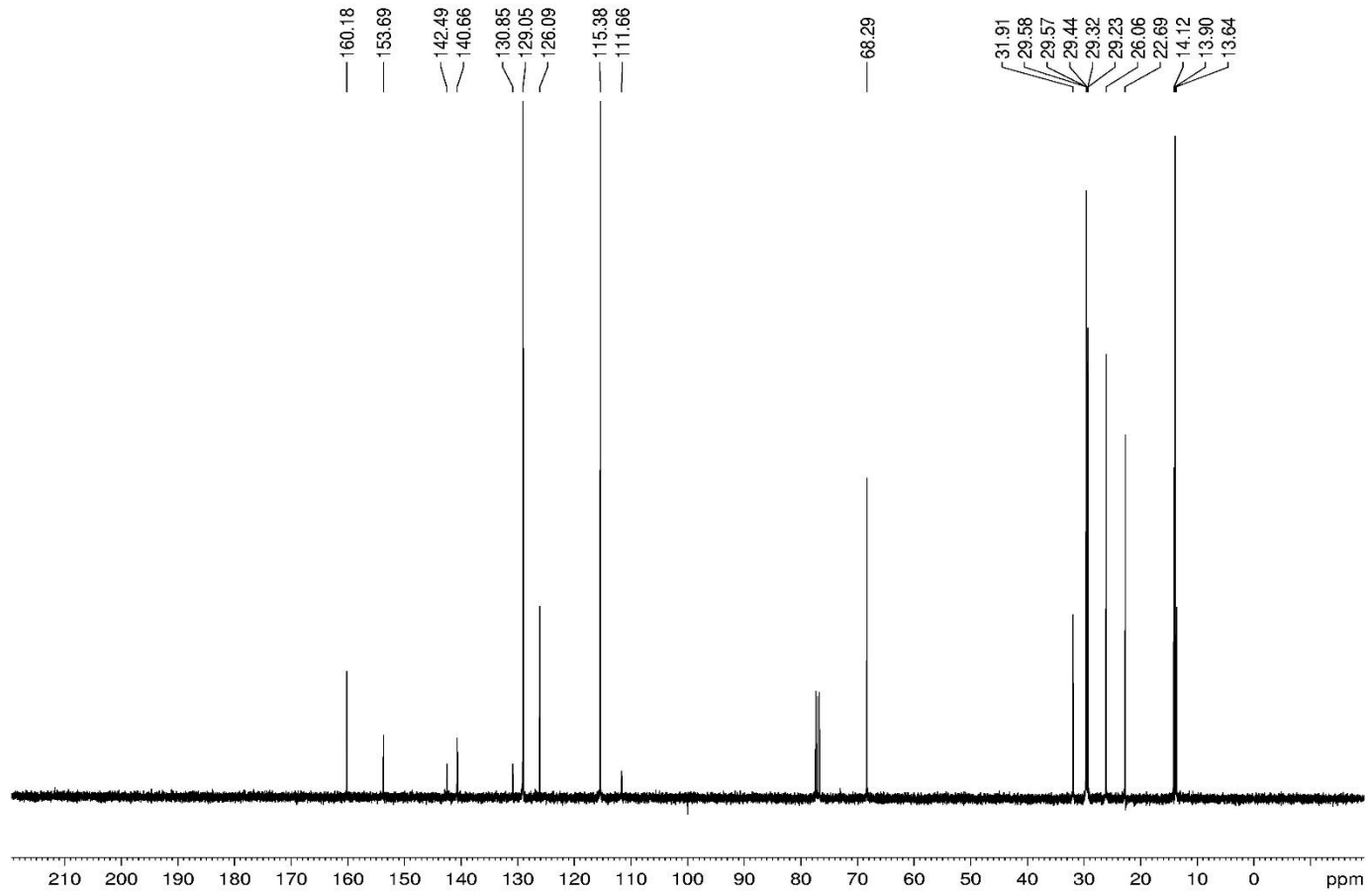




Şekil A.1. (M1)  $^{13}\text{C}$ -NMR.

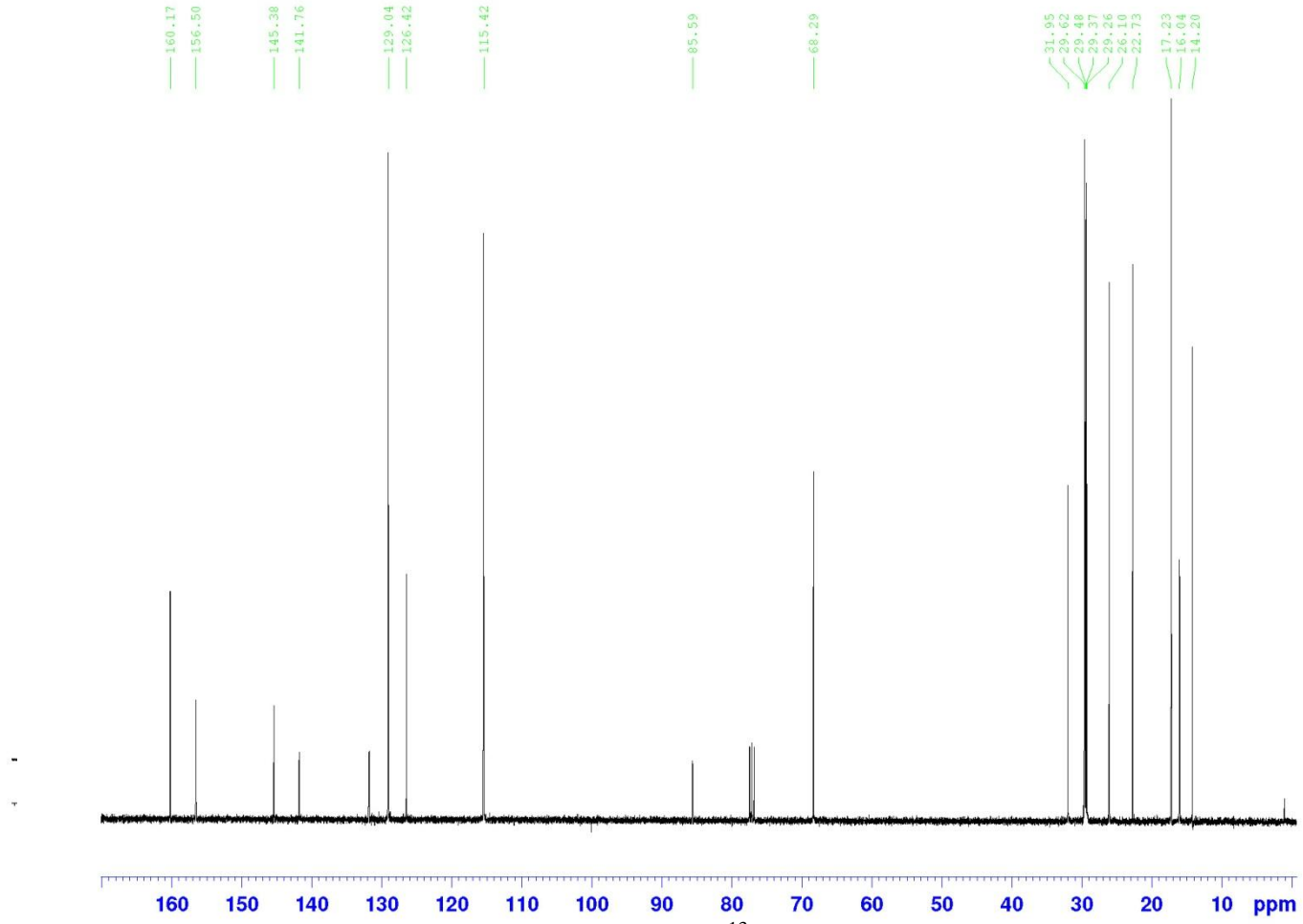


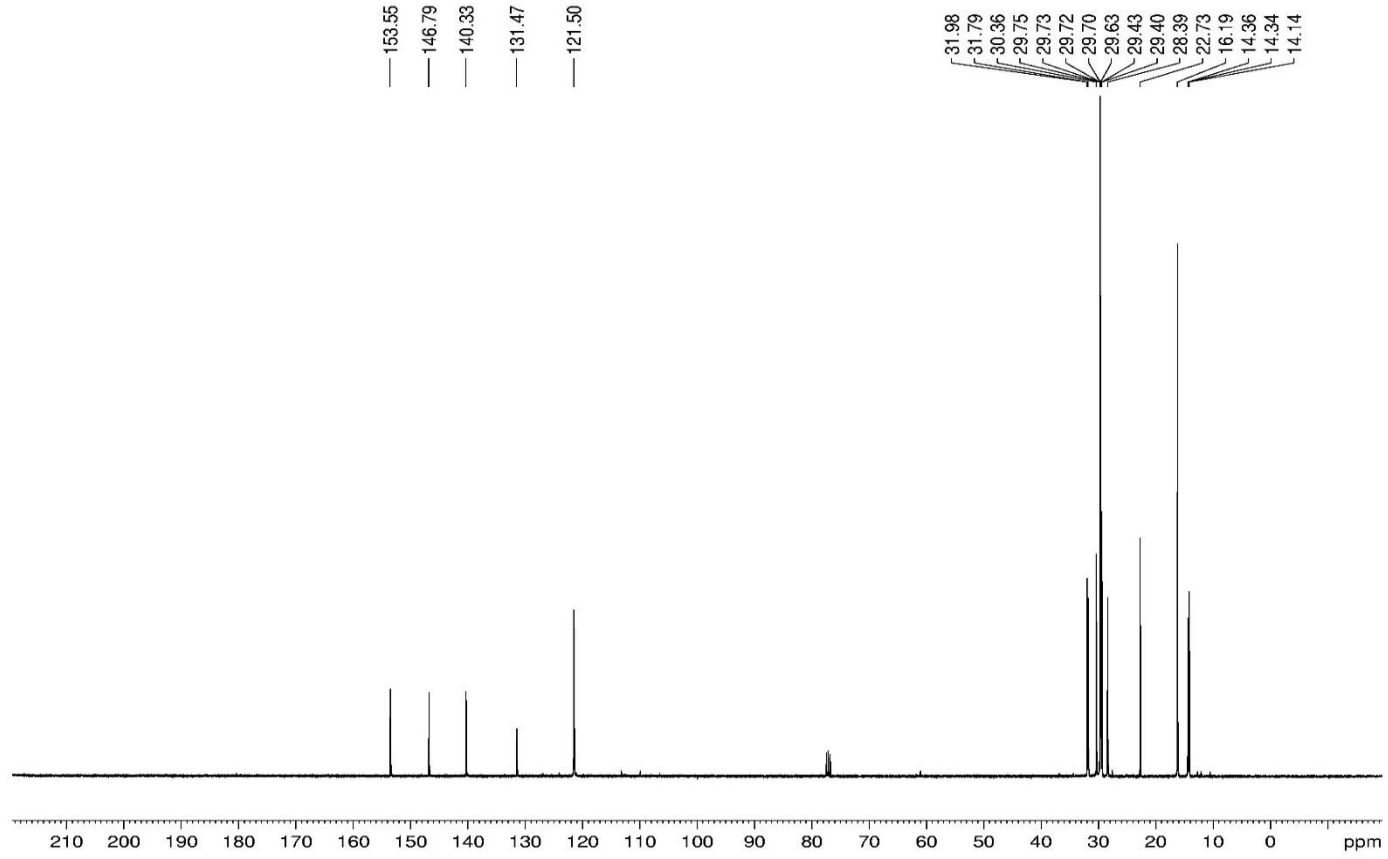
Şekil A.2. (M2)  $^{13}\text{C}$ -NMR.



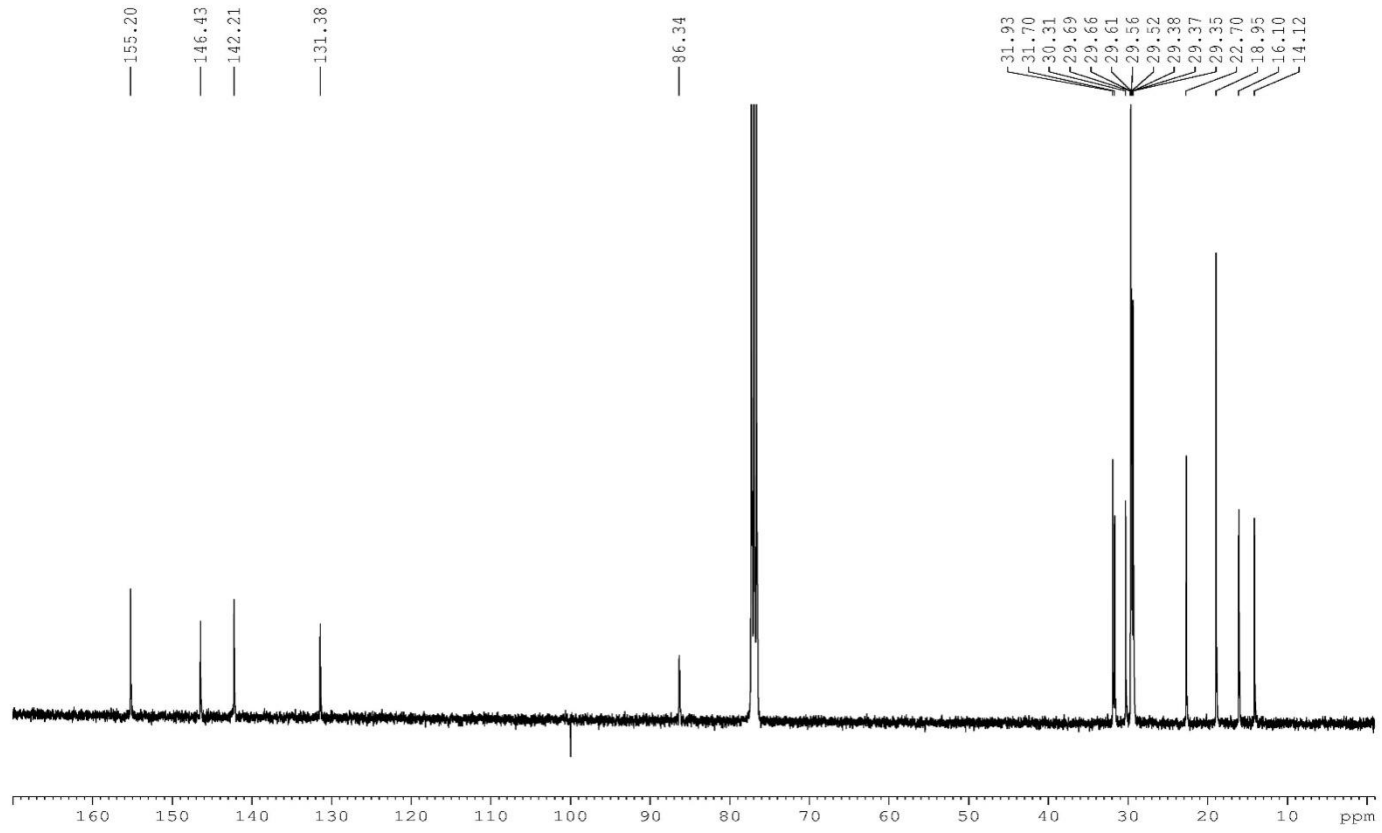
Şekil A.3. (M3)  $^{13}\text{C}$ -NMR.



Şekil A.4. (M4)  $^{13}\text{C}$ -NMR.



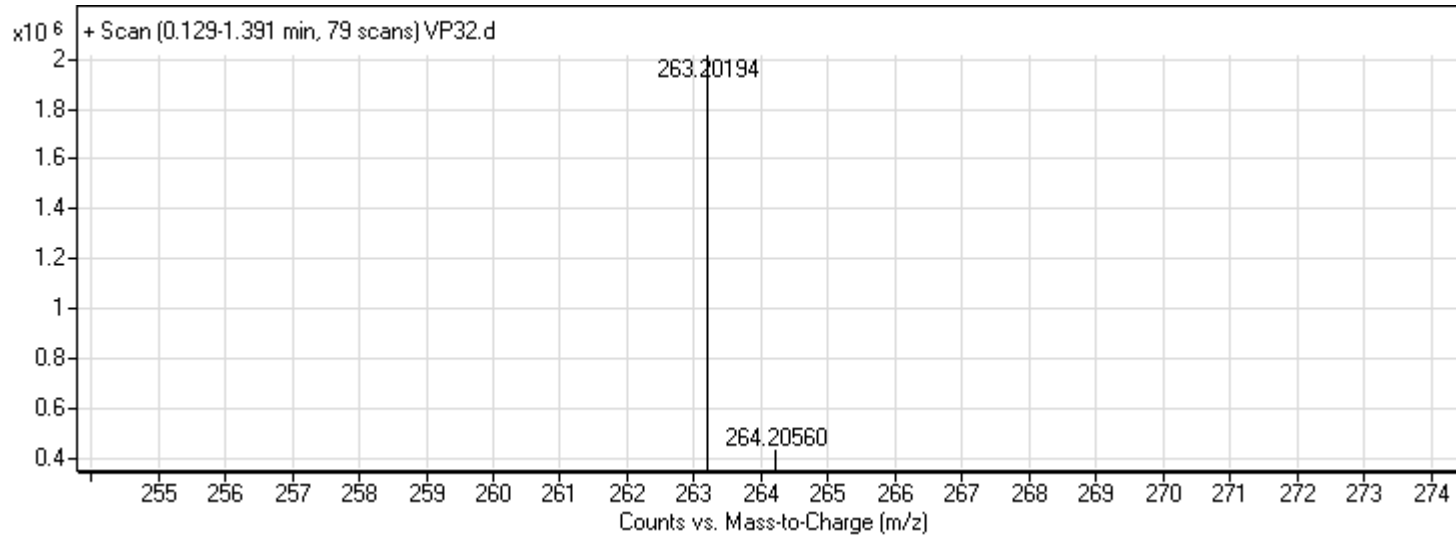
Şekil A.5. (M5)  $^{13}\text{C}$ -NMR.



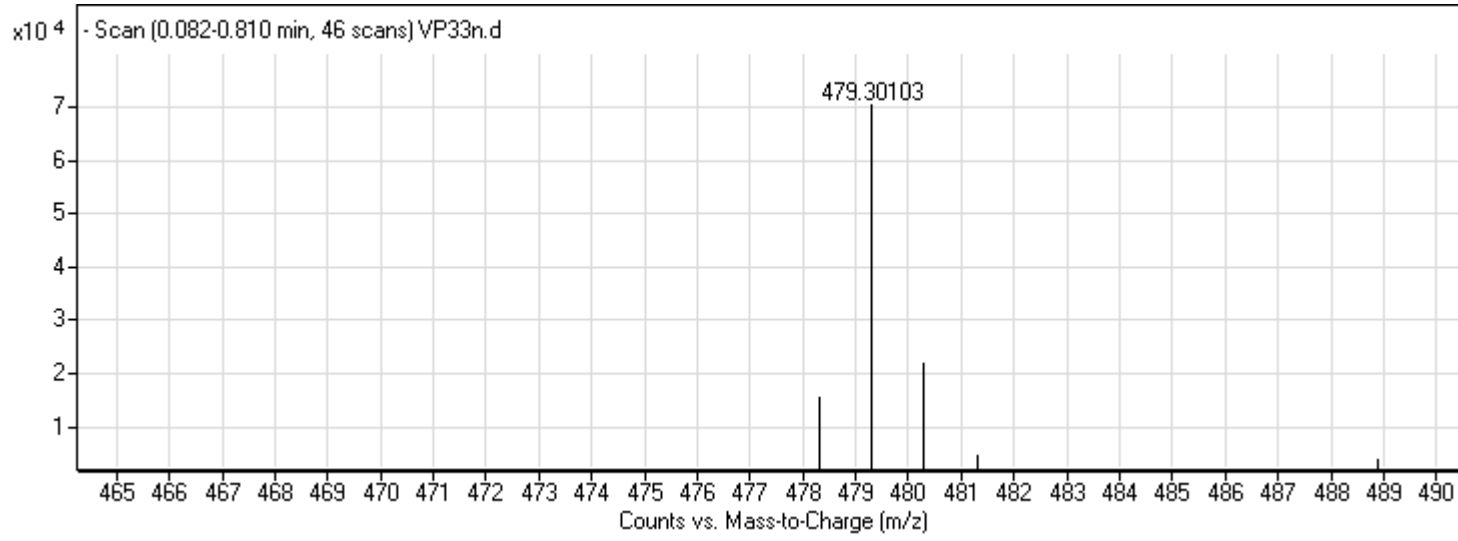
Şekil A.6. (M6)  $^{13}\text{C}$ -NMR.

**EK B**  
**SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMU**

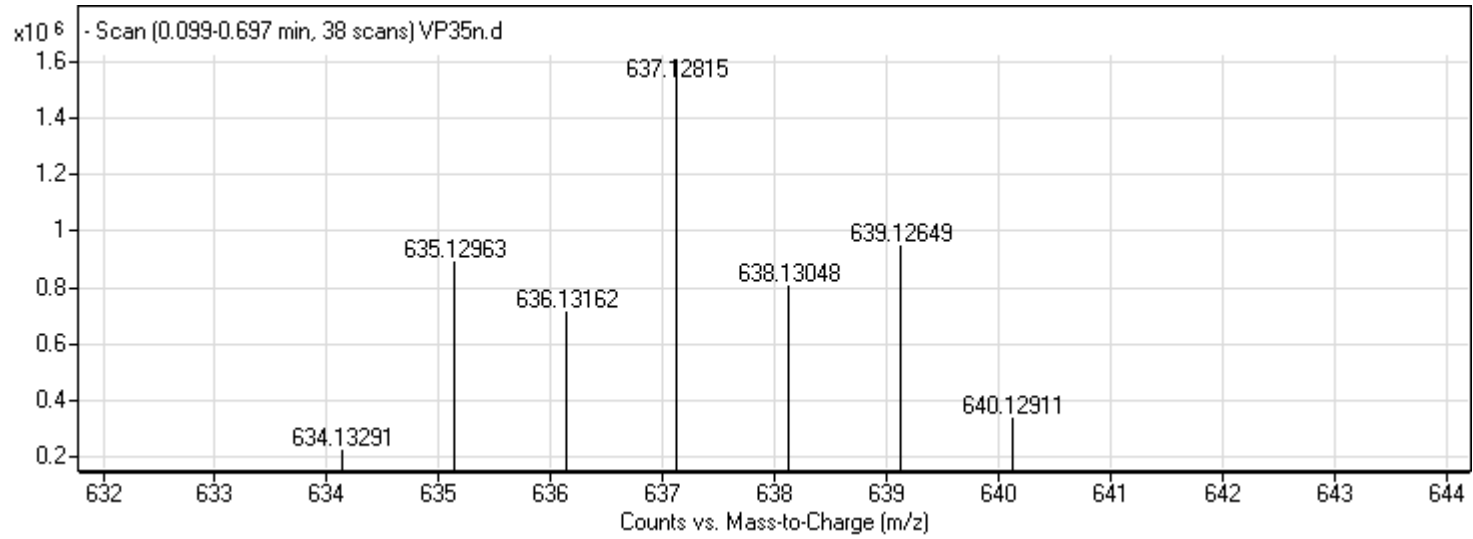




Şekil B.1. (M1) Kütle spektrumu.

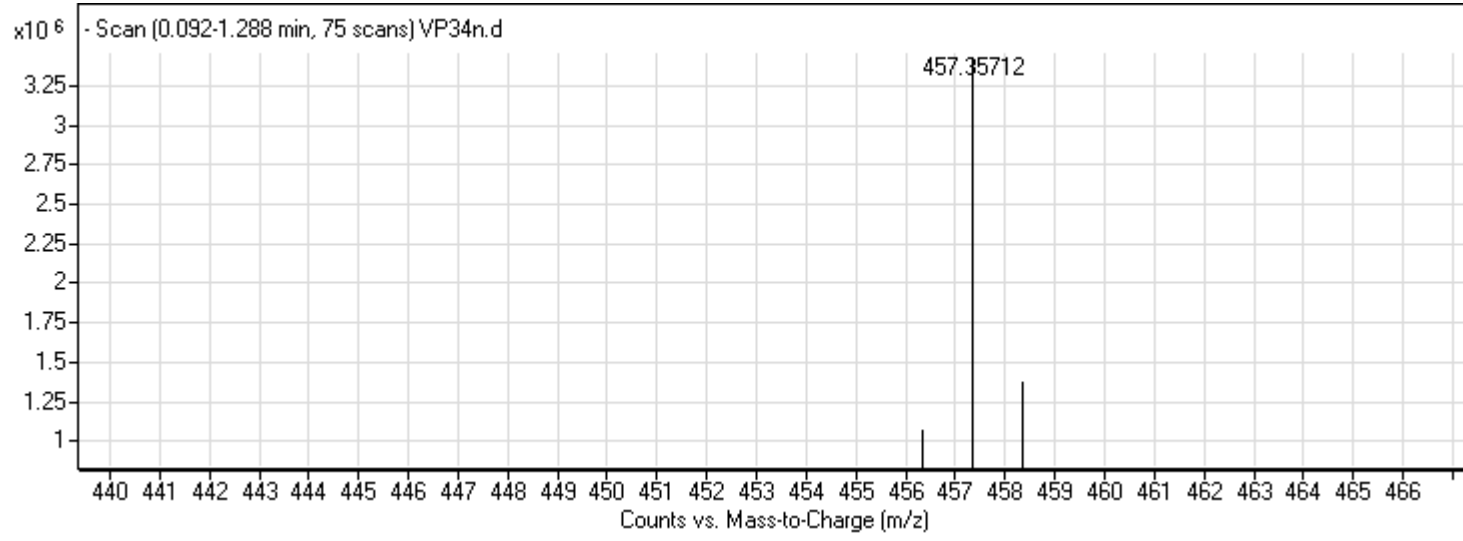


Şekil B.2. (M2) Kütle spektrumu.

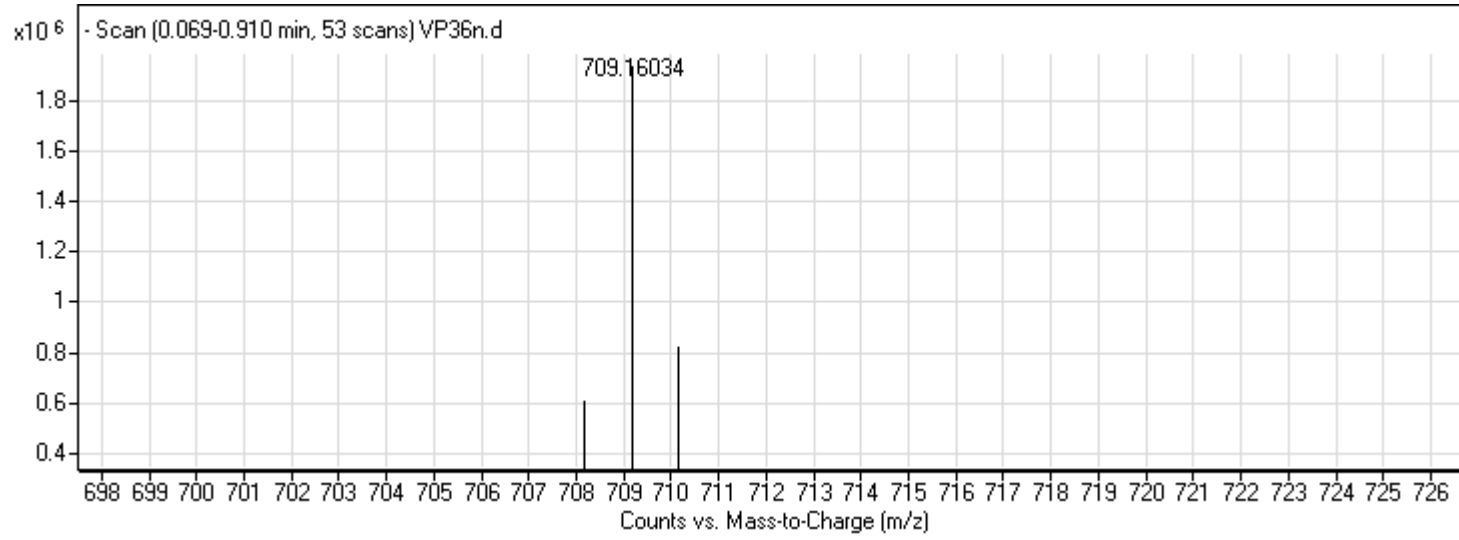


Şekil B.3. (M3) Kütle spektrumu.





Şekil B.4. (M5) Kütle spektrumu.



Şekil B.5. (M6) Kütle spektrumu.



## ÖZGEÇMİŞ

Veli Polat 1989 yılında İstanbul 'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2007 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazanarak üniversite öğrenimine başladı. 2012 yılında Kimyager olarak mezun oldu. 2012 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitime başladı. Halen aynı anabilim dalında Yüksek Lisans programını sürdürmektedir.

### **ADRES BİLGİLERİ**

Adres : Kayışdağı Mahallesi Nasır Caddesi  
Ceylan Sokak Kat:2 No:73  
Ataşehir / İSTANBUL

E-posta : velipolat2@gmail.com