

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEDEFLİ KANSER TEDAVİSİ İÇİN
YENİ ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

MELTEM GÖKSEL
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE

2013

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEDEFLİ KANSER TEDAVİSİ İÇİN
YENİ ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

MELTEM GÖKSEL
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. DEVRİM ATILLA
II. TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. NİL SAYDAN

GEBZE

2013



DOKTORA TEZİ JÜRİ ONAY SAYFASI

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04/01/2013 tarih ve 2013/01 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 31/01/2013 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Meltem GÖKSEL'in tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Doç. Dr. Devrim ATILLA

ÜYE

: Prof. Dr. Vefa AHSEN

ÜYE

: Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK

ÜYE

: Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ

ÜYE

: Doç. Dr. Şaziye ABDURRAHMANOĞLU

ONAY

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../20... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

TEZİN BAŞLIĞI: HEDEFLİ KANSER TEDAVİSİ İÇİN YENİ ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

YAZAR: MELTEM GÖKSEL

Fotodinamik Terapide (PDT) ilke; ışığa duyarlı bir maddenin (PS) uygun dalga boyundaki görünür ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin (1O_2) yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülle etkileşip kanser hücrelerini tahrip etmesi esasına dayanır. Terapide kullanılan ışığa duyarlı maddenin fiziko-kimyasal nitelikleri, PDT'nin etkinliğinde belirleyici rol oynamaktadır. İkinci nesil ışığa duyarlı maddelerden olan bazı ftalosiyanın (Pc) türevlerinin serbest halde kullanılmaları durumunda fotoaktivite etkinliğinin zayıfladığı bilinmektedir. Pc'in çeşitli ligandlarla asimetrik olarak süstitüe edilmesi fotoaktiviteyi arttıran önemli unsurlardandır. Son yıllarda yapılan çalışmalar PDT'de kullanılmak üzere sentezlenen ışığa duyarlı maddelerin peptid dizileriyle konjuge edilerek, ilacın kanserli dokuya hedeflemesini ve hedefte birikmenin artırılmasının mümkün olduğunu göstermiştir.

Bu tez çalışmasında PDT uygulamalarına yönelik hedefli Pc'ler sentezlenmiştir. Bunun için kanser hücrelerine seçici olarak yönelmeyi sağlamak ve biyolojik etkiyi artırmak için, yeni sentezlenen ZnPc (II) türevleri ile kanser hücrelerinde aşırı salgılandığı bilinen hücre dışı Matriks Metalloproteaz (MMP) enzimlerine özgü belirli aminoasitlerden oluşan peptid dizisi ile konjuge edilmiştir. Bu sayede peptid dizileriyle konjuge edilen ftalosiyanın türevlerinin istenen adrese yönlendirilmesi hedeflenmiştir. Sentezlenen Pc türevlerinin peptid dizisiyle konjuge edilmeden önce ve edildikten sonraki fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri de yapılarak PDT için uygunluklarının peptid konjugasyonu ile ne derece değiştiği değerlendirilmiştir.

Ayrıca peptid konjuge Pc bileşiklerinin peptidin diğer ucundan söndürücü (Quencher: Q) ile de konjuge edilmesiyle "PROB" olarak tanımlanan üçlü bir yapı oluşturulmuş ve ftalosiyanın bileşiğinin hedefi olan MMP enzimlerine ulaşana kadar toksik etki göstermesi önlenmiştir.

SUMMARY

TITLE OF THESIS: NEW ASYMMETRIC PHTHALOCYANINES FOR TARGETED CANCER TREATMENT

AUTHOR: MELTEM GÖKSEL

The PDT based on activation of photo sensitizers by light with appropriate wavelength and generation of reactive oxygen species (ROS) including free radicals and singlet oxygen ($^1\text{O}_2$). This ROS will then react with biological macromolecules such as nucleic acids, proteins and fats resulting in destroying cancerous cells. The physico-chemicals properties of photosensitizers plays central role in PDT. The ideal photosensitizers will not damage the cell as its own but upon induction by light; it will induce damage in cells. Phtalocyanines are the second generation photosensitizers. As its own, they show weak photo-activity. But when they attached to ligands asymmetrically, photo-activity will increase. In recent years, many Pcs with attached polypeptides has been synthesized for usage in PDT. In such cases, it has been shown that Pc can possibly be targeted to cancerous tissues with high levels of accumulation.

In this thesis, targeted Pcs synthesis to use PDT applications. Targeting to selectively cancer cells and enhance the biological effect, the newly synthesized ZnPc (II) derivatives in cancer cells known to secrete extracellular excessive. MMP enzyme specific to the peptide sequence consisting of amino acids are conjugated. The Pc derivatives were conjugated peptide sequences directed to the desired address. Synthesized a series of peptides conjugated phthalocyanine derivatives before and after the photophysical and photochemical measurements were made in the conjugation of the peptide to do with their suitability for PDT were extremely varied.

In addition, quencher was conjugated with the opposite end the peptide compounds. Therefore, "PROB" is defined as a triple and the phthalocyanine compound of structure created in the target until the MMP enzymes show toxic effects is prevented.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında, bilgi ve deneyimleri ile bana gerekli olan her türlü imkânı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Devrim ATILLA'ya teşekkür ederim.

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya bölümündeki değerli hocalarım Prof. Dr. Adem KILIÇ ve Prof. Dr. Vefa AHSEN'e teşekkür ederim. Ayrıca bilgi ve deneyimini her zaman paylaşan Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ'a teşekkür ederim. Çalışmalarım süresince aynı laboratuvarı paylaştığım çok sevgili arkadaşlarıma desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Biyoloji bölümünden değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nil SAYDAN'a teşekkür ederim.

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Biyokimya anabilimdalı eski araştırma görevlisi N.Neslihan BOZKURT GEZER'e çok teşekkürler.

Doktora eğitimim süresince GYTE camiasında benden güler yüzünü esirgemeyen herkese çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sevgi ve desteklerini eksik etmeyen çok sevgili *AİLEM*'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
TABLolar DİZİNİ	xviii
ŞEMALAR DİZİNİ	xx
SPEKTRUMLAR DİZİNİ	xxii
1. GİRİŞ	1
2. FTALOSİYANİNLER	5
2.1. Ftalosiyanınların Sentezi	6
2.2. Ftalosiyanınların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	7
2.3. Ftalosiyanınların Spektral Özellikleri	10
2.3.1. Mor Ötesi (Ultraviole; UV) ve Görünür (Visible; Vis) Bölge Spektroskopisi	10
2.3.2.1. Ftalosiyanınlarında Agregasyon	13
2.3.3. Kırmızı Ötesi (Infrared; IR) Spektroskopisi	14
2.3.4. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	15
2.4. Ftalosiyanınların Kullanım Alanları	16
3. FOTOFİZİKSEL ve FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER	17
3.1. Fotofiziksel Özellikler	19
3.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (ϕ_F , τ_F)	19
3.2. Fotokimyasal Özellikler	21
3.2.1. Singlet oksijen	21

3.2.2. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})	24
3.2.3. Fotobozunma (Photodegradation)	26
3.2.4. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)	28
4. KANSER	29
4.1. Kanserde Tedavi Yöntemleri	31
5. ALTERNATİF KANSER TEDAVİ YÖNTEMİ “PDT”	32
5.1. PDT’de kullanılan Işığa Duyarlı Maddenin Sahip Olması Gereken Özellikler	33
5.2. PDT’de Kullanılan Işığa Duyarlı Maddeler “PS”	34
5.2.1. Birinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler	34
5.2.1.1. Hematoporfirin (Hp) ve Fotofrin (Photofrin®)	35
5.2.2. İkinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler	36
5.2.2.1. Mezetetrahidroksifenilklorin (Foscan®, m-THPC)	36
5.2.2.2. Mono-L-aspartilklorin e6 (MACE, NPe6)	37
5.2.2.3. Verteporfin (Visudyne ®)	38
5.2.2.4. D-Aminolevulinic acid (5-ALA)	38
5.2.2.5. <i>Mezo</i> -tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-TPPS ₄)	39
5.2.2.6. Ftalosiyenin	40
5.2.3. Üçüncü Nesil Işığa Duyarlı Maddeler	40
5.3. PDT’de PS Olarak Ftalosiyeninlerin Kullanılması	41
5.4. PDT’de Hedefleme	42
5.4.1. Antibadi kullanımı (Mab)	43
5.4.2. Kan plazma proteinlerinin kullanımı	43

5.4.3. Peptid konjugasyonu	44
5.4.4. Küçük ligand konjugasyonu	44
5.4.5. Oligonükleotit konjugasyonu	44
5.5. Çalışmanın Literatürdeki Yeri ve Amacı	45
6. DENEYSEL KISIM	48
6.1. Kullanılan Madde ve Aletler	48
6.1.1. Kimyasallar	48
6.1.2. Cihazlar	50
6.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	51
6.2.1. (1) Numaralı Bileşiğin Sentezi	51
6.2.2. (2) Numaralı Bileşiğin Sentezi	52
6.2.3. (3) Numaralı Bileşiğin Sentezi	54
6.2.4. (4a) Numaralı Bileşiğin Sentezi	55
6.2.5. (4b) Numaralı Bileşiğin Sentezi	58
6.2.6. (5a) Numaralı Bileşiğin Sentezi	61
6.2.7. (5b) Numaralı Bileşiğin Sentezi	64
6.3. Nonperiferal Süstitüe ZnPc Türevlerinin (6-13) Sentez ve Karakterizasyonu	67
6.3.1. (6) Numaralı Bileşiğin Sentezi	67
6.3.2. (7) Numaralı Bileşiğin Sentezi	72
6.3.3. (8) Numaralı Bileşiğin Sentezi	77
6.3.4. (9) Numaralı Bileşiğin Sentezi	82
6.3.5. (10) Numaralı Bileşiğin Sentezi	87

6.3.6. (11) Numaralı Bileşimin Sentezi	92
6.3.7. (12) Numaralı Bileşimin Sentezi	96
6.3.8. (13) Numaralı Bileşimin Sentezi	100
6.4. Nonperiferal Süstitüe ZnPc Türevlerinin (6-13) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	104
6.4.1. Agregasyon Ölçümleri	104
6.4.2. Fotokimyasal Ölçümler	110
6.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})	110
6.4.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)	115
6.4.3. Fotofiziksel Ölçümler	120
6.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri	121
6.5. Periferal Süstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) Sentez ve Karakterizasyonu	126
6.5.1. (14) Numaralı Bileşimin Sentezi	126
6.5.2. (15) Numaralı Bileşimin Sentezi	130
6.5.3. (16) Numaralı Bileşimin Sentezi	134
6.5.4. (17) Numaralı Bileşimin Sentezi	138
6.5.5. (18) Numaralı Bileşimin Sentezi	144
6.5.6. (19) Numaralı Bileşimin Sentezi	149
6.5.7. (20) Numaralı Bileşimin Sentezi	154
6.5.8. (21) Numaralı Bileşimin Sentezi	158
6.6. Periferal Süstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	162
6.6.1. Agregasyon Ölçümleri	162
6.6.2. Fotokimyasal Ölçümler	167

6.6.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})	167
6.6.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)	172
6.6.3. Fotofiziksel Ölçümler	177
6.6.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri	177
6.7. Periferel COOH ve N ₃ Süstitüe ZnPc Türevlerinin (22-29) Sentez ve Karakterizasyonu	182
6.7.1. (22) Numaralı Bileşğin Sentezi	182
6.7.2. (23) Numaralı Bileşğin Sentezi	186
6.7.3. (24) Numaralı Bileşğin Sentezi	191
6.7.4. (25) Numaralı Bileşğin Sentezi	195
6.7.5. (26) Numaralı Bileşğin Sentezi	199
6.7.6. (27) Numaralı Bileşğin Sentezi	203
6.7.7. (28) Numaralı Bileşğin Sentezi	207
6.7.8. (29) Numaralı Bileşğin Sentezi	211
6.8. Periferel COOH ve N ₃ Grubu İçeren ZnPc (22-29) Türevlerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	215
6.8.1. Agregasyon Ölçümleri	215
6.8.2. Fotokimyasal Ölçümler	220
6.8.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})	220
6.8.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)	225
6.8.3. Fotofiziksel Ölçümler	231
6.8.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri	231
6.9. Peptid Sentez ve Karakterizasyonu	236
6.9.1. (30) Numaralı Bileşğin Sentezi	238
6.9.2. (31) Numaralı Bileşğin Sentezi	241

6.10. Prob (PPQ) Sentezi ve Karakterizasyonu	244
6.10.1. Pc-Peptid konjugasyonu ve Karakterizasyonu	244
6.10.1.1. (32) Numaralı Bileşğin Sentezi	244
6.10.1.2. (33) Numaralı Bileşğin Sentezi	249
6.10.2. Periferal Süstitüe ZnPc Türevlerinin (32,33) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	254
6.10.2.1. Agregasyon Ölçümleri	254
6.10.2.2. Fotokimyasal Ölçümler	256
6.10.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})	256
6.10.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)	258
6.10.2.3. Fotofiziksel Ölçümler	260
6.10.2.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri	260
6.10.3. Söndürücü Konjugasyonu ve Karakterizasyonu	262
6.10.3.1. (34) Numaralı Bileşğin Sentezi	263
6.10.3.2. (35) Numaralı Bileşğin Sentezi	265
6.10.3.3. (36) Numaralı Bileşğin Sentezi	267
6.10.3.4. (37) Numaralı Bileşğin Sentezi	269
6.10.3.5. (38) Numaralı Bileşğin Sentezi	271
6.10.3.6. (39) Numaralı Bileşğin Sentezi	273
6.10.4. Söndürücü Konjuge ZnPc Türevlerinin (34-39) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümleri	275
6.10.4.1. Spektral Örtüşme Ölçümleri	275
6.10.4.1.1. (32) numaralı PP bileşğinin emisyonu ile Q_1 , Q_2 ve Q_3 absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları	275
6.10.4.1.2. (33) numaralı PP bileşğinin emisyonu ile Q_1 , Q_2 ve Q_3	

absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları	277
6.10.4.2. Fotokimyasal Ölçümler	278
6.10.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($\phi\Delta$)	278
6.10.4.3. Fotofiziksel Ölçümler	282
6.10.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri	282
7. SONUÇ VE TARTIŞMA	287
KAYNAKLAR DİZİNİ	295
ÖZGEÇMİŞ	304
EK 1	305
EK 2	306
EK 3	318

SİMGELER VE KISALTMALAR

DBU	1,8-diazabisiklo[5,4,0]undec-7-en
DCC	Disiklohegzilkarbodiimid
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPBF	Difenilizobenzofuran
EC	External Conversion (Dış Dönüşüm)
ES	Elektron Sprey
EtOH	Etanol
FRET	Fluoresans rezonans enerji transferi
FT-IR	Fourier Transform Infrared
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En Yüksek Eşleşmiş Moleküler Orbital)
HpD	Hematoporfirin
IC	Internal Conversion (İç Dönüşüm)
IR	Infrared Region (Infrared Bölgesi)
ISC	Intersystem Crossing (Sistemler Arası Geçiş)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Eşleşmemiş Moleküler orbital)
MALDI TOF	Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
MMP	Matriks metalloproteaz
NIR	Near Infrared Region (Yakın Kızıl Ötesi Bölgesi)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

Pc	Ftalosiyenin
PDT	Photodynamic Therapy (Fotodinamik terapi)
PPQ	Ftalosiyenin, peptid ve söndürücü'den oluşan üçlü yapı "PROB"
PS	Photosensitizer (Işığa duyarlı madde)
Q	Quencher (Söndürücü)
THF	Tetrahidrofuran
UV/Vis.	Ultravioleto/Visible (Morötesi/Görünür)
τ_F	Fluorescence Lifetime (Floresans Ömür)
Φ_d	Fotobozunma Kuantum Verimi
Φ_F	Floresans Kuantum Verimi
Φ_Δ	Singlet Oksijen Kuantum Verimi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. PROB işleyiş mekanizması	3
2.1. Periferel (R) ve Nonperiferel (R) Metalli Ftalosiyenin (MPc)	5
2.2. Metalli ftalosiyenin sentezi için metal tuzu ve ısı, DBU, üre, katalizör veya çözücü varlığında farklı başlangıç maddelerinden sentez yöntemlerinin şematik gösterimi	7
2.3. Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlerin UV-Vis. spektrumu	10
2.4. Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlerin Q ve B bandlarını oluşturan elektronik geçişlerinin şematik gösterim	11
2.5. H ve J- agregasyonunun elektronik geçişleri	13
3.1. Jablonski Diyagramı	17
3.2. Moleküler oksijenin singlet ve triplet halinin molekül orbital diyagramı	21
3.3. Tip I ve Tip II mekanizmalarının şematik gösterimi	22
3.4. Tip I mekanizması için olası reaksiyonlar	23
3.5. Tip II mekanizması için olası reaksiyonlar	23
3.6. Singlet Oksijen ve DPBF'in Katılma Tepkimesi	25
3.7. Pc bileşiğinin fotobozunması	27
5.1. Görünür ışığın dalgaboyu ile penetrasyonun değişimi	33
5.2. Hematoporfirinin yapısı	35

5.3.	Foscan®, m-THPC yapısı	37
5.4.	Mono-L-aspartil klorin e6 (MACE, NPe6) yapısı	37
5.5.	Verteporfin (Visudyne ®) yapısı	38
5.6.	D-Aminolevulinic acid (5-ALA) yapısı	39
5.7.	Mezo-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-TPPS4) yapısı	39
6.1.	Fotokimyasal ölçümlerde kullanılan ışıklandırma düzeneği	110

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
6.1. Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler	48
6.2. Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar	50
6.3. Nonperiferal Sübstitüe ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri	109
6.4. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri	115
6.5. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri	120
6.6. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri	125
6.7. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri	125
6.8. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri	166
6.9. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri	171
6.10. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri	176
6.11. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki	181

emisyon ve eksitasyon dalga boyları

- 6.12.** Periferal süstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 181
- 6.13.** Periferal COOH ve N₃ Süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri 219
- 6.14.** Periferal COOH ve N₃ Süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri 224
- 6.15.** Periferal COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri 230
- 6.16.** Periferal COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları 235
- 6.17.** Periferal COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 235
- 6.18.** Peptid konjuge ZnPc Türevlerinin (32, 33) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri 251
- 6.19.** Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (32-33) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri 253
- 6.20.** Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (32, 33) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri 255
- 6.21.** Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (32, 33) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları 257
- 6.22.** Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (32, 33) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 257
- 6.23.** Söndürücü bileşiklerinin DMSO içerisindeki spektral özellikleri 262

- 6.24.** Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri 282
- 6.25.** Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) emisyon ve eksitasyon dalga boyları 286
- 6.26.** Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) floresans kuantum verimleri ve ömürleri 286

ŞEMALAR DİZİNİ

<u>Şema</u>		<u>Sayfa</u>
6.1.	1 numaralı bileşiğin sentezi	51
6.2.	2 numaralı bileşiğin sentezi	52
6.3.	3 numaralı bileşiğin sentezi	54
6.4.	4a numaralı bileşiğin sentezi	55
6.5.	4b numaralı bileşiğin sentezi	58
6.6.	5a numaralı bileşiğin sentezi	61
6.7.	5b numaralı bileşiğin sentezi	64
6.8.	6 numaralı bileşiğin sentezi	67
6.9.	7 numaralı bileşiğin sentezi	72
6.10.	8 numaralı bileşiğin sentezi	77
6.11.	9 numaralı bileşiğin sentezi	82
6.12.	10 numaralı bileşiğin sentezi	87
6.13.	11 numaralı bileşiğin sentezi	92
6.14.	12 numaralı bileşiğin sentezi	96
6.15.	13 numaralı bileşiğin sentezi	100
6.16.	14 numaralı bileşiğin sentezi	126
6.17.	15 numaralı bileşiğin sentezi	130
6.18.	16 numaralı bileşiğin sentezi	134
6.19.	17 numaralı bileşiğin sentezi	138
6.20.	18 numaralı bileşiğin sentezi	144
6.21.	19 numaralı bileşiğin sentezi	149
6.22.	20 numaralı bileşiğin sentezi	154
6.23.	21 numaralı bileşiğin sentezi	158

6.24.	22 numaralı bileşimin sentezi	182
6.25.	23 numaralı bileşimin sentezi	186
6.26.	24 numaralı bileşimin sentezi	191
6.27.	25 numaralı bileşimin sentezi	195
6.28.	26 numaralı bileşimin sentezi	199
6.29.	27 numaralı bileşimin sentezi	203
6.30.	28 numaralı bileşimin sentezi	207
6.31.	29 numaralı bileşimin sentezi	211
6.32.	Peptid dizisi sentezi	237
6.33.	30 numaralı bileşimin sentezi	238
6.34.	31 numaralı bileşimin sentezi	241
6.35.	32 numaralı bileşimin sentezi	244
6.36.	33 numaralı bileşimin sentezi	249
6.37.	34 numaralı bileşimin sentezi	263
6.38.	35 numaralı bileşimin sentezi	265
6.39.	36 numaralı bileşimin sentezi	267
6.40.	37 numaralı bileşimin sentezi	269
6.41.	38 numaralı bileşimin sentezi	271
6.42.	39 numaralı bileşimin sentezi	273

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

<u>Spektrum</u>	<u>Sayfa</u>
6.1. 4a numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	56
6.2. 4a numaralı bileşiğin kütle spektrumu.	56
6.3. 4a numaralı bileşiğin CDCl ₃ -d ₁ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	57
6.4. 4a numaralı bileşiğin CDCl ₃ -d ₁ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	57
6.5. 4b numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	59
6.6. 4b numaralı bileşiğin kütle spektrumu.	59
6.7. 4b numaralı bileşiğin CDCl ₃ -d ₁ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	60
6.8. 4b numaralı bileşiğin CDCl ₃ -d ₁ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	60
6.9. 5a numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	62
6.10. 5a numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	62
6.11. 5a numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	63
6.12. 5a numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	63
6.13. 5a numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	65
6.14. 5a numaralı bileşiğe ait kütle spektrumu.	65
6.15. 5a numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	66
6.16. 5a numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	66
6.17. 6 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu.	68
6.18. 6 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	68

- 6.19. 6 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 69
- 6.20. 6 numaralı bileşiğin CDCl₃-d₁ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 69
- 6.21. 6 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 70
- 6.22. 6 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 71
- 6.23. 7 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 73
- 6.24. 7 numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 73
- 6.25. 7 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 74
- 6.26. 7 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 74
- 6.27. 7 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 75
- 6.28. 7 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 76
- 6.29. 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 78
- 6.30. 8 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 78
- 6.31. 8 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 79
- 6.32. 8 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 79
- 6.33. 8 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵ M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 80
- 6.34. 8 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 81
- 6.35. 9 numaralı bileşiğine ait FT-IR spektrumu. 83
- 6.36. 9 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 83
- 6.37. 9 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 84
- 6.38. 9 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹³C-NMR

spektrumu.	84
6.39. 9 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu.	85
6.40. 9 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. Spektrumunda agregasyon tayini.	86
6.41. 10 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	88
6.42. 10 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	88
6.43. 10 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	89
6.44. 10 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	89
6.45. 10 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	90
6.46 10 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. Spektrumunda agregasyon tayini.	91
6.47. 11 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	93
6.48. 11 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	93
6.49. 11 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	94
6.50. 11 numaralı bileşiğin DMF- d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	94
6.51. 11 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	95
6.52. 12 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	97
6.53. 12 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	97
6.54. 12 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	98
6.55. 12 numaralı bileşiğin DMF- d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	98
6.56. 12 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	99
6.57. 13 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	101
6.58. 13 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	101

- 6.59.** 13 numaralı bileşiğin DMF- d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 102
- 6.60.** 13 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 102
- 6.61.** 13 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 103
- 6.62.** 6 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 105
- 6.63.** 7 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 105
- 6.64.** 8 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 106
- 6.65.** 9 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 106
- 6.66.** 10 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 107
- 6.67.** 11 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 107
- 6.68.** 12 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 108
- 6.69.** 13 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 108
- 6.70.** 6 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 111
- 6.71.** 7 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 111
- 6.72.** 8 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 112
- 6.73.** 9 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 112
- 6.74.** 10 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 113
- 6.75.** 11 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri

	sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	113
6.76.	12 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	114
6.77.	13 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	114
6.78.	6 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	116
6.79.	7 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	116
6.80.	8 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	117
6.81.	9 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	117
6.82.	10 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu.	118
6.83.	11 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	118
6.84.	12 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	119
6.85.	13 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	119
6.86.	6 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	121
6.87.	7 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	121
6.88.	8 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	122
6.89.	9 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	122
6.90.	10 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650nm).	123
6.91.	11 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	123

6.92.	12 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	124
6.93.	13 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{EX} : 660nm).	124
6.94.	14 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	127
6.95.	14 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	127
6.96.	14 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	128
6.97.	14 numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	128
6.98.	14 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	129
6.99.	15 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	131
6.100.	15 numaralı bileşiğin kütle spektrumu.	131
6.101.	15 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	132
6.102.	15 numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	132
6.103.	15 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu.	133
6.104.	16 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	135
6.105.	16 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	135
6.106.	16 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	136
6.107.	16 numaralı bileşiğin DMSO- d ₆ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	136
6.108.	16 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	137
6.109.	17 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	139
6.110.	17 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	139
6.111.	17 numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	140
6.112.	17 numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR	

Spektrumu.	140
6.113. 17 numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonlarının HPLC sonuçları	141
6.114. 17 numaralı bileşiğin 1. izomerinin DMF-d ₇ 'de alınmış ¹ H-NMR spektrumu (ABAB).	142
6.115. 17 numaralı bileşiğin 2. izomerinin DMF-d ₇ 'de alınmış ¹ H-NMR spektrumu (AABB).	142
6.116. 17 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.	143
6.117. 18 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	145
6.118. 18 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	145
6.119. 18 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	146
6.120. 18 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	146
6.121. 18 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	147
6.122. 18 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini	148
6.123. 19 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	150
6.124. 19 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	150
6.125. 19 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	151
6.126. 19 numaralı bileşiğin DMF- d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	151
6.127. 19 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.	152
6.128. 19 numaralı bileşiğin 1.10 ⁻⁵ M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.	153
6.129. 20 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	155
6.130. 20 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	155
6.131. 20 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	156

- 6.132.** 20 numaralı bileşiğin DMF- d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 156
- 6.133.** 20 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵ M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 157
- 6.134.** 20 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵ M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 157
- 6.135.** 21 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 159
- 6.136.** 21 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 159
- 6.137.** 21 numaralı bileşiğin DMF- d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 160
- 6.138.** 21 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR Spektrumu. 160
- 6.139.** 21 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 161
- 6.140.** 21 numaralı bileşiğin 1.10⁻⁵ M konsantrasyonda su içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 161
- 6.141.** 14 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 162
- 6.142.** 15 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 163
- 6.143.** 16 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 163
- 6.144.** 17 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 164
- 6.145.** 18 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 164
- 6.146.** 19 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 165
- 6.147.** 20 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 165
- 6.148.** 21 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 166

- 6.149.** 14 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 167
- 6.150.** 15 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 168
- 6.151.** 16 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 168
- 6.152.** 17 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 169
- 6.153.** 18 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 169
- 6.154.** 19 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 170
- 6.155.** 20 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 170
- 6.156.** 21 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 171
- 6.157.** 14 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 172
- 6.158.** 15 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 173
- 6.159.** 16 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 173
- 6.160.** 17 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 174
- 6.161.** 18 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 174
- 6.162.** 19 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 175
- 6.163.** 20 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 175
- 6.164.** 21 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 176
- 6.165.** 14 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve 177

- Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650nm).
- 6.166.** 15 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650nm). 177
- 6.167.** 16 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 640nm). 178
- 6.168.** 17 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650nm). 178
- 6.169.** 18 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm). 179
- 6.170.** 19 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650nm). 179
- 6.171.** 20 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660nm). 180
- 6.172.** 21 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 640nm). 180
- 6.173.** 22 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 183
- 6.174.** 22 numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 183
- 6.175.** 22 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 184
- 6.176.** 22 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 184
- 6.177.** 22 numaralı bileşiğin 1x10⁻⁵M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 185
- 6.178.** 22 numaralı bileşiğin 1x10⁻⁵M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 185
- 6.179.** 23 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 187
- 6.180.** 23 numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 187
- 6.181.** 23 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 188
- 6.182.** 23 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 188
- 6.183.** 23 numaralı bileşiğin 1x10⁻⁵M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 189

- 6.184.** 23 numaralı bileşiğin 1×10^{-5} M konsantrasyonda kloroform ve kloroform+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 190
- 6.185.** 23 numaralı bileşiğin 1×10^{-5} M konsantrasyonda etanol ve etanol + Triton X-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 190
- 6.186.** 24 numaralı bileşiğin ait IR spektrumu. 192
- 6.187.** 24 numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 192
- 6.188.** 24 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 193
- 6.189.** 24 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 193
- 6.190.** 24 numaralı bileşiğin 1×10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 194
- 6.191.** 25 numaralı bileşiğin ait IR spektrumu. 196
- 6.192.** 25 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 196
- 6.193.** 25 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 197
- 6.194.** 25 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 197
- 6.195.** 25 numaralı bileşiğin 1×10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu. 198
- 6.196.** 26 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 200
- 6.197.** 26 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 200
- 6.198.** 26 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 201
- 6.199.** 26 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 201
- 6.200.** 26 numaralı bileşiğin 1×10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 202
- 6.201.** 27 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 204
- 6.202.** 27 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 204
- 6.203.** 27 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR

spektrumu.	205
6.204. 27 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	205
6.205. 27 numaralı bileşiğin 1x10 ⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.	206
6.206. 28 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	208
6.207. 28 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	208
6.208. 28 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	209
6.209. 28 numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	209
6.210. 28 numaralı bileşiğin 1x10 ⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.	210
6.211. 29 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	212
6.212. 29 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	212
6.213. 29 numaralı bileşiğin DMF-d ₇ içerisinde alınmış ¹ H-NMR spektrumu.	213
6.214. 29 numaralı bileşiğin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹³ C-NMR spektrumu.	213
6.215. 29 numaralı bileşiğin 1x10 ⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.	214
6.216. 22 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.	215
6.217. 23 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.	216
6.218. 24 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.	216
6.219. 25 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.	217
6.220. 26 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.	217
6.221. 27 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda	218

- gözlener UV-Vis. spektrumları.
- 6.222.** **28** numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlener UV-Vis. spektrumları. 218
- 6.223.** **29** numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlener UV-Vis. spektrumları. 219
- 6.224.** **22** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 220
- 6.225.** **23** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 221
- 6.226.** **24** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 221
- 6.227.** **25** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 222
- 6.228.** **26** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 222
- 6.229.** **27** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 223
- 6.230.** **28** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 223
- 6.231.** **29** numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 224
- 6.232.** **22** numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 225
- 6.233.** **23** numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 226
- 6.234.** **24** numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 226
- 6.235.** **25** numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 227
- 6.236.** **26** numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 227
- 6.237.** **27** numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 228

6.238.	28 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.	228
6.239.	29 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sirasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.	229
6.240.	22 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	231
6.241.	23 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	231
6.242.	24 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	232
6.243.	25 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	232
6.244.	26 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650nm).	233
6.245.	27 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	233
6.246.	28 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	234
6.247.	29 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	234
6.248.	30 numaralı bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu.	239
6.249.	30 numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu.	239
6.250.	30 numaralı bileşiğe ait ACN/MeOH (98:2) çözücü sistemindeki HPLC analizi.	240
6.251.	31 numaralı bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu.	242
6.252.	31 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	242
6.253.	31 numaralı bileşiğe ait ACN/MeOH (98:2) çözücü sistemindeki HPLC analizi	243
6.254.	32 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.	245
6.255.	32 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	246

- 6.256. 32 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 246
- 6.257. 32 numaralı bileşiğe DMF- d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 247
- 6.258. 32 numaralı bileşiğin 1x10⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 248
- 6.259. 32 numaralı bileşiğin su ve su+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 248
- 6.260. 33 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 250
- 6.261. 33 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu . 251
- 6.262. 33 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu. 251
- 6.263. 33 numaralı bileşiğinin DMF- d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu. 252
- 6.264. 33 numaralı bileşiğin 1x10⁻⁵ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 253
- 6.265. 33 numaralı bileşiğin 1x10⁻⁵ M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 253
- 6.266. 32 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 254
- 6.267. 33 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 255
- 6.268. 32 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 256
- 6.269. 33 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 257
- 6.270. 32 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 258
- 6.271. 33 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 259
- 6.272. 32 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve

Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 655nm).	260
6.273. 33 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645nm).	261
6.274. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₁ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	275
6.275. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₂ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	276
6.276. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₃ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	276
6.277. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₁ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	277
6.278. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₂ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	277
6.279. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₃ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	278
6.280. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₃ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	279
6.281. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₁ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	279
6.282. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₂ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	280
6.283. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₃ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	280
6.284. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₃ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	281
6.285. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q ₁ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.	281
6.286. 34 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 655 nm).	283
6.287. 35 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 655 nm).	283
6.288. 36 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).	284

6.289.	37 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).	284
6.290.	38 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).	285
6.291.	39 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).	285
7.1.	Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde Q bandı değerlerinin toplu gösterimi.	289
7.2.	Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.	290
7.3.	Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde floresans kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.	291
7.4.	Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.	292
7.5.	Amid bağı ile bağlanmış PPQ bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömürleri değerlerinin % olarak toplu gösterimi.	293
7.6.	Triazol halkası ile bağlanmış PPQ bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömür değerlerinin % olarak toplu gösterimi	294

1. GİRİŞ

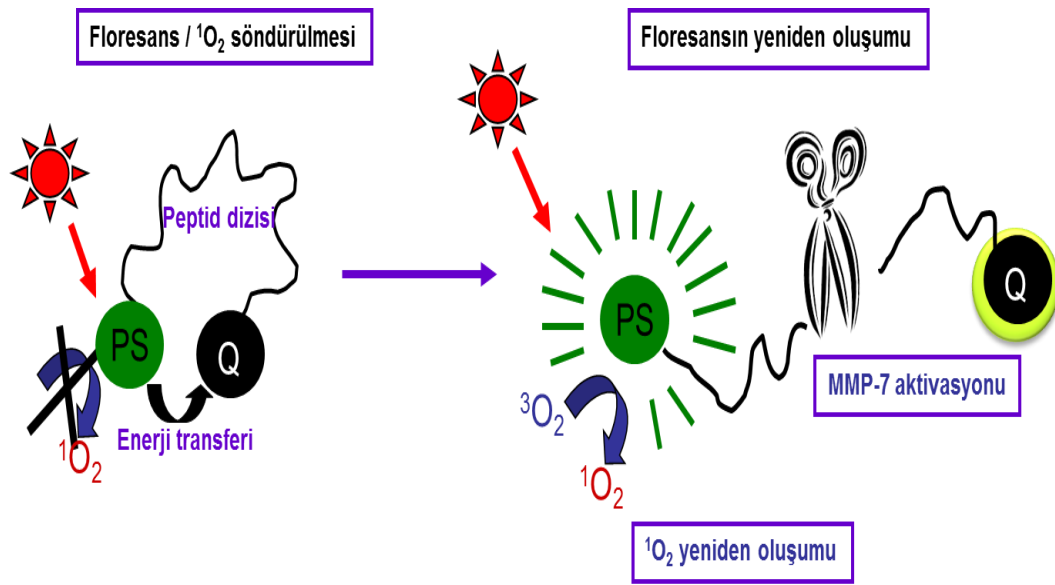
Fotodinamik terapi (Photodynamic Therapy: PDT), kanser tedavisi için ışığa duyarlı madde (photosensitizer: PS) ile muamele edilmiş olan dokunun ışıkla aktivasyonunu kapsayan bir tedavi yöntemidir. Ne PS ne de ışığın kendi başına toksik etkisi bulunmadığından PDT tümör dokuları için oldukça seçici bir potansiyele sahiptir. PDT’de PS olarak ftalosiyanin (phthalocyanine: Pc) molekülleri yakın IR (650-750nm) bölgesinde verdiği kuvvetli absorbands ve yüksek singlet oksijen kuantum verimi sergilemesinden ötürü umut vaad eden PS’ler olarak çalışılmaktadır.

Geleneksel kanser tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda PDT’nin radyasyon ya da cerrahi uygulamaları ile birlikte kullanılabileceği öngörülmüştür [Boutin et al., 1998]. PDT çalışmalarında ışık duyarlı moleküllerle inkübe edilmiş kanser hücreleri belirli bir dalga boyundaki ışığa maruz bırakılır [Hahn et al., 2001]. Bu işlemi takiben fotokimyasal olaylar sonucunda oluşan serbest radikaller ve singlet oksijen (1O_2), yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülle etkileşip kanser hücrelerini tahrip eder [Moghissi et al., 2005]. Kanser tedavilerinde ilaçlar için kullanılan hedeflenme (drug targetting), PS’nin hedefe spesifik peptid dizisi gibi hedefe yönelmeyi sağlayan ajanlar ile konjuge edilerek sentezlenmesiyle PDT amaçlı kullanılabilir [Lovell et al., 2010].

PDT uygulamalarında kullanılmak üzere tasarlanan bir PS’in ideal olabilmesi için belirli özelliklere sahip olması gerekmektedir: tek başına hücrede toksik etki göstermezken ışıklandırıldığında toksik özellik kazanmalıdır, kimyasal anlamda saf olmalıdır, seçici olarak neoplastik dokuda birikmeli, yakın IR’de kuvvetli absorbands vermeli ve agregasyon (topaklanma) yapmamalıdır [Allison R et al., 2004].

Pc bileşiklerinin PS olarak kullanımının en önemli dezavantajı çözelti içerisinde agregasyona eğilimli olmasıdır. Özellikle suda ve diğer polar çözücülerde Pc makrohalkası hidrofobik özelliğinden dolayı agrege olur. Agregasyon olayı sadece çözünürlüğün azalmasına değil aynı zamanda floresans ve singlet oksijen kuantum veriminin düşmesine de sebep olur. Bu durum da Pc için ışığa duyarlılığın azalması anlamına gelmektedir [Vazquez et al., 2007]. Bu sınırlayıcı faktörleri azaltmak ve etkin fotoaktiviteyi korumak için Pc, periferik konumda çoklu karboksilik asit [Liu et al., 2005], sülfonik asit ya da polioksoetilen grupları gibi çeşitli ligandlarla asimetrik olarak süstitüe edilebilir. Diğer bir yöntem de Pc makrohalkasının oligonükleotid, antibadi, protein ve büyüme faktörleri gibi biyomoleküller ile konjugasyonudur [Koval et al., 2005]. Ayrıca bu süstitüentlerin hücreye hedeflenmeyi sağlaması da olasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar PDT’de kullanılmak üzere sentezlenen ışığa duyarlı maddelerin peptid dizileriyle konjuge edilerek, ilacın kanserli dokuyu hedeflenmesini ve hedefte birikmenin artırılmasının olası olduğunu göstermiştir [Chen et al., 2004], [Chen et al., 2008], [Lo et al., 2009].

Aktiflenebilir PROB fikri, FRET (Fluorescence resonance energy transfer) temellidir. Spesifik kanser hedeflerine karşılık olarak floresan emisyonunun tercihli olarak kontrol edilmesini temel alır. Bundan dolayı *in vivo* koşullarda kanserin görüntülenmesi için oldukça kullanışlı bir araçtır. PDT’de anahtar olan sitotoksik yapı singlet oksijendir, PS ışıkla uyarıldığında enerjisini moleküler oksijene vererek siglet oksijen oluşumuna sebep olur. Ancak ortamda PS’ın FRET yapabileceği uygun mesafede bir söndürücü (Quencher; Q) varsa PS’ın 1O_2 oluşturması önlenir. Böylece PS’ın fotoaktivitesi kontrol edilmiş olur. FRET ve PDT ilkelerinin bir arada kullanılması sonucunda PROB adı verilen üçlü yapı meydana gelir. PROB, hastalığa spesifik bir bağlayıcı ile PS ve Q’ın belirli bir mesafede tutulmasını sağlar. Dolayısıyla PROB hedeflenen bölgeye ulaşana kadar, PS, Q tarafından FRET ile söndürülür [Zheng et al., 2007]. Problar çoğunlukla temel halde söndürülmüş olan floresanın yeniden oluşması ile hedefin tanınmasını sağlar. Problar hedef enzim tarafından proteaz substratlarının proteolizi sonucunda oldukça yüksek floresan özelliğe sahipken söndürülmüş halde iken floresan özelliği yoktur [Jiang et al., 2004].



Şekil 1.1. PROB işleyiş mekanizması.

Şekil 1.1’de görüldüğü gibi ışıkla uyarılma sonrasında, hedef proteaz enzimlerinin var olduğu kanser hücresi ve çevresinde peptid dizisi tanınır ve hidroliz olmasıyla PS, Q’dan uzaklaşır. FRET için mesafe yeterli olmadığından, Q, 1O_2 ’i söndüremez. Dolayısıyla PS, 1O_2 oluşumu yoluyla hücrede toksik etki gösterir. PROB hedef enzim ile karşılaştığında aktiflenir. Böylece yapıdaki PS ve Q arasındaki mesafenin artmasıyla PS singlet oksijen oluşumunu sağlar ve floresan sinyal de artış gösterir. Birbirinden ayrılan PS ve Q ayrı hareket etmeye başlar ve hücrede ölüm gözlemlenebilir.

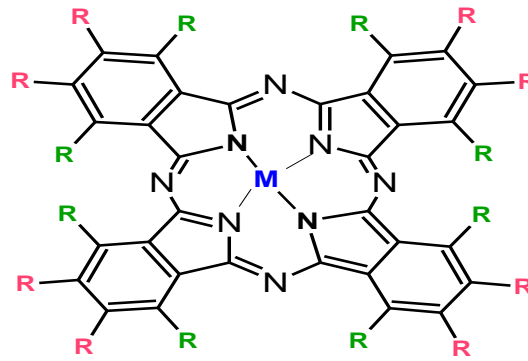
Aktiflenebilir PROB yapısında bulunan peptid dizisi, ekstraselüler Matriks metalloproteaz (MMP) enzimlerine substrat olacak aminoasit (aa) dizilimindedir. MMP’lar hücre dışı matriksi oluşturan bileşikleri yıkma kapasitesine sahip çinko bağımlı nötral endopeptitazlardır. Hücre dışı matriksin proteazlar tarafından kontrollü yıkımı embriyonik gelişim, doku düzenlenmesi ve tamiri gibi biyolojik işlevlerde oldukça önemlidir. Ancak MMP’lerin kanserin invazyon ve metastazı gibi patolojik süreçlerdeki rolleri daha fazla öne çıkmaktadır [Springman et al., 1990].

Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyenin molekülleri peptid dizisine iki farklı yöntem kullanılarak bağlanmıştır; ilk yöntemde ftalosiyeninler içerdikleri amin grubu ile peptid dizisinin uç kısmında bulunan karboksil grubu ile amid bağı oluşturması, ikinci yöntemde ise ftalosiyenin molekülündeki amin gruplarının modifiye edilmesiyle “click” kimyası kullanılarak triazol halkası oluşturulması ile peptid dizisine bağlanmıştır. PS ile peptid dizisinin konjugasyonu gerçekleştirildikten sonra peptid dizisinin diğer ucuna da söndürücü molekül konjuge edilmiştir. Q, PDT uygulaması yapıldığında sonuçları eş zamanlı olarak gözlemlemek için kullanılır. Konjugatın saflaştırma ve karakterizasyon işlemlerinden sonra tasarlanmış olan PROB elde edilmiştir.

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilmiş olan yeni asimetrik ftalosiyenin türevlerinin fotofiziksel ve fotokimyasal analizler sonucunda PDT uygulamalarında kullanılması yönünden uygun değerlerde etkin fotoaktivite sağlayan floresan, singlet oksijen ve fotobozunma kuantum verimleri elde edilmiştir. Ayrıca aktiflenebilir PROB üçlü yapısının FRET ölçümleri sonucunda MMP enzimleri ile muamele olduğunda Pc molekülünün yapıdan ayrılarak etkin fotoaktivite gösterdiği belirlenmiştir.

2. FTALOSİYANİNLER

Ftalosiyanimler, tetrabenzo-tetraza porfirinler olarak bilinen dört iminoizoindolin biriminin koordinasyonundan oluşmuş 18π elektron sistemli aromatik düzlemsel komplekslerdir. Pc molekülü birçok metal iyonu alabilecek büyüklükte, kompleks oluşumuna doğrudan katılan pirol halkarındaki dört azot atomu ile iki imino hidrojen atomu içeren dört iminoizoindolin ünitesinden oluşmuş simetrik bir makrohalkadır (Şekil 2.1). Pc halkasındaki kavitenin boyutları, ligand ve metal iyonu arasındaki uyumun derecesini belirler. Katı halde molekül geometrisinin değerlendirilmesinde X-ışını kristallografi yöntemi en güvenilir yöntemdir [Stuzhin et al., 1996].



Şekil 2.1. Periferal (R) ve Nonperiferal (R) Metalli Ftalosiyanim (PcM) yapıları

Ftalosiyanimler, doğada ve canlı yapılarında bulunan porfirinlerin sentetik türevleridir ve ftalosiyanimler, yapı olarak klorofil ve hem grubu ile yakın benzerliğe sahiptir. Keskin renk ve yüksek kararlılık doğal porfirinlerin türevleri ile sentetik ftalosiyanimlerin iki önemli özelliğidir. Sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikler sayesinde günümüzde çok önem kazanmışlardır. Dört izoiminoindolin biriminden oluşan ftalosiyanim molekülü gergin bir yapıdadır. [Tirand et al., 1983].

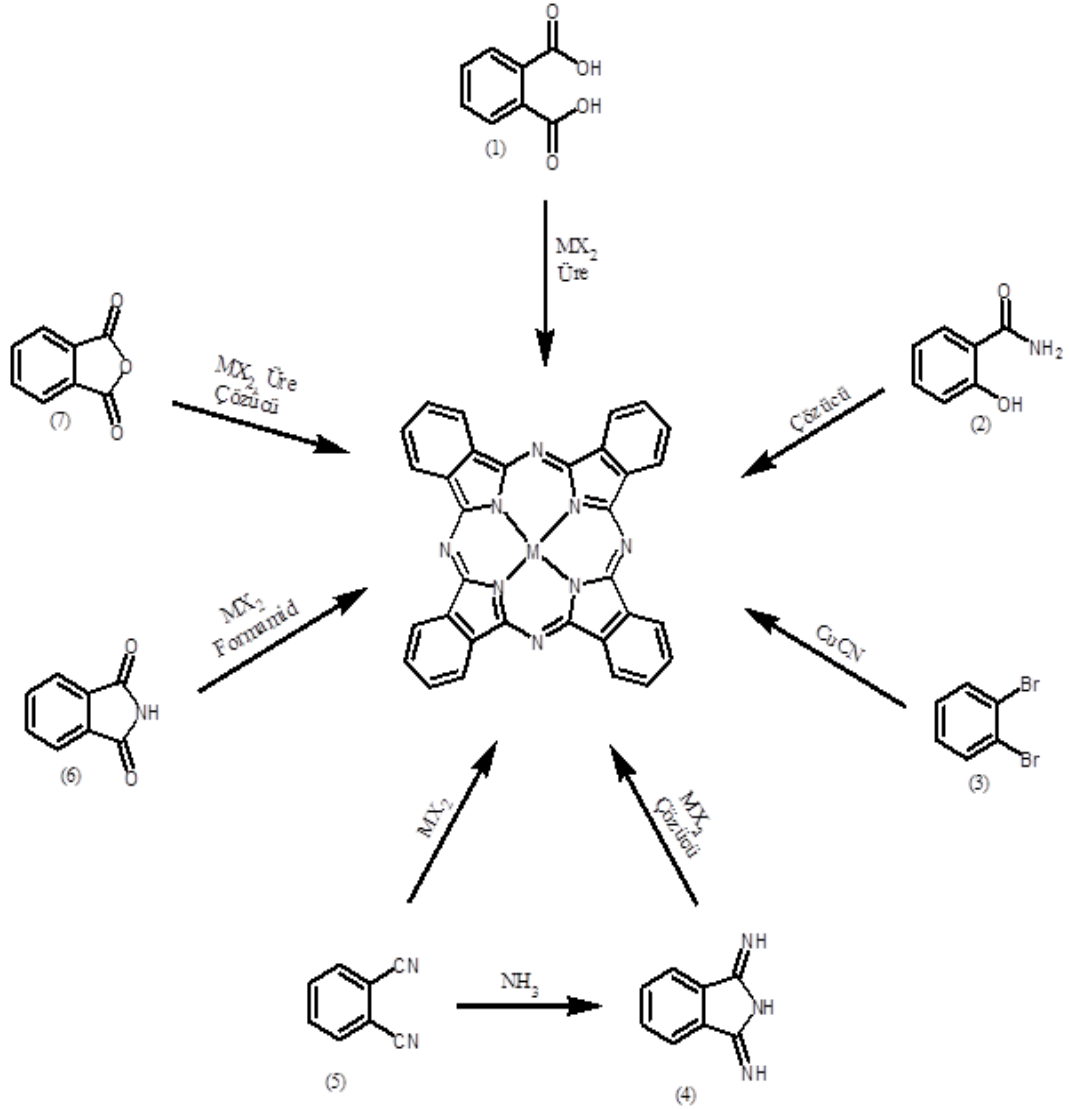
2.1. Ftalosiyenin Sentezi

Pc bileşikleri, başlangıç maddesi olarak ftalik asit (1), o-siyanobenzamid (2), 1,2-dibromobenzen (3), 1,3-diiiminoizoindolin (4), ftalonitril (5), ftalimid (6) ve ftalik anhidrit (7) başlangıç maddelerinden yüksek kaynama noktasına sahip çözücü içerisinde veya doğrudan ısıtılarak siklotetramerleşme ile elde edilirler. Şekil 2.2’de başlangıç maddelerinin yapıları verilmiştir. Ürün verimini artırmak için kullanılan 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) ya da susuz NH₃ gibi bazik katalizörler ftalonitrilin siklotetramerizasyonunda etkili olan maddelerdir [Wöhrle et al., 1993]. Ftalosiyenin molekülü, iminoizoindolin yapısındaki H atomlarının metal iyonu ile kolaylıkla yer değiştirebilmesinden ötürü periyodik tablodaki hemen her metalle kompleks oluşturabilmektedir.

Metalsiz ftalosiyenin elde edilmesinde ürün verimi metal içeren ftalosiyenlere kıyasla daha düşüktür. Bunun nedeni metal içeren ftalosiyenin elde edilmesi sırasında ortamda bulunan metal iyonunun template etkisidir. Template etki ürün veriminin yükselmesini sağlar [Geyer et al., 1996].

Ftalosiyenin halka oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Ftalosiyenler süstitüe gruplara göre simetrik, asimetric ve yarı simetrik yapıya dönüştürülebilir [Borodkin et al., 1958], [Hurley et al., 1967].

Ftalosiyenin sentez yöntemleri toplu olarak Şekil 2.2’de görülmektedir:



Şekil 2.2. Metalli ftalosiyanın sentezi için metal tuzu ve ısı, DBU, üre, katalizör veya çözücü varlığında farklı başlangıç maddelerinden sentez yöntemlerinin şematik gösterimi.

2.2. Ftalosiyaninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Fiziksel olarak renk ve yüksek kararlılık ftalosiyaninlerin en belirgin özelliğidir. Ftalosiyaninlerin birçoğunun rengi kristal yapısına ve içerdikleri süstitüentlere bağlı olarak maviden yeşile kadar çeşitlilik gösterir. Örneğin, bakır ftalosiyaninin rengi substitüe klor atomlarının sayısının artması ile maviden yeşile doğru kayar. Ftalosiyaninlerin üretim şekline göre birçok kristal yapısı gözlenmiştir [Robertson et al., 1935].

Metalsiz ftalosiyeninlerle yaptığı çalışmalarla J.M. Robertson, ftalosiyenin molekülünün düzlemsel ve D_{2h} simetrisinde olduğunu göstermiştir [Robertson et al., 1936], [Robertson et al., 1937]. Metal eklenmesiyle molekül D_{4h} simetrisine sahip olur [Liao et al., 2001]. Bazı metalli ftalosiyeninler kare düzlem yapıdadır. Çeşitli moleküllerin aksenel olarak metale bağlanmasıyla, kare düzlemden beş koordinasyonlu pramidal yapıya veya altı koordinasyonlu sistemlere dönüşür. İki değerlikli geçiş metalleri molekülle aynı düzlemde yerleşir. Sn^{2+} , Pb^{2+} gibi daha büyük yarıçaptaki metaller makro halka düzleminin dışına çıkar [Iyechika et al., 1982].

Ftalosiyeninlerin önemli özelliklerinden biride yapısındaki dört benzen halkası üzerinde elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları oluşturabilmeleridir. Molekülün etrafındaki 16 konumun hepsi aynı derecede süstitüsyona müsaittir. Ftalosiyeninler, bağlanmış olan süstitüsyon gruplarının elektron çekici veya verici özelliklerine göre farklı fiziksel ve kimyasal nitelikler gösterirler. Örneğin elektron çekici nitro grupları ile süstitüe edilmiş ftalosiyenin koyu mavi renkte iken, nitro grubu elektron verici amin grubuna indirgenince koyu yeşil renk alır [Leznoff et al., 1989].

Ftalosiyeninler amfoteriktirler, molekülün ortasındaki H atomlarını kaybederek, anyonik hale dönüşebilirler. Ancak ftalosiyenin merkezindeki azot atomlarının protonasyonu molekül üzerinde stereokimyasal dengesizlikler oluşturmaktadır [Linstead et al., 1934].

Ftalosiyeninler kolayca sülfolanabilirler. Nitrik asit ile bozunmaya uğradıklarından nitrolama doğrudan yapılmaz, ancak nitro grupları ftalosiyeninlerin başlangıç maddesine süstitüsyonları ile dolaylı yoldan bağlanabilir. Nitro grupları daha sonra amino gruplarına indirgenebilir [Linstead et al., 1934].

Ftalosiyenin molekülünün merkezindeki iki hidrojen atomunun periyodik tablonun hemen hemen tüm metal iyonlarıyla yerdeğiştirmesi ve periferik pozisyonlara çeşitli substituentlerin bağlanmasıyla birçok metalli ftalosiyenin sentezlenmiştir [Bekaroğlu et al., 1996].

Ftalosiyenin sahip olduğu özelliklere merkez atomunun büyük ölçüde etkisi vardır. Metal iyonunun çapının, ftalosiyenin ortasındaki oyuk çapına uygun olması kararlılığı etkiler. Metal iyonunun çapı molekülün merkez boşluğunun çapına uygun ise molekül kararlıdır [Stuzhin et al., 1996].

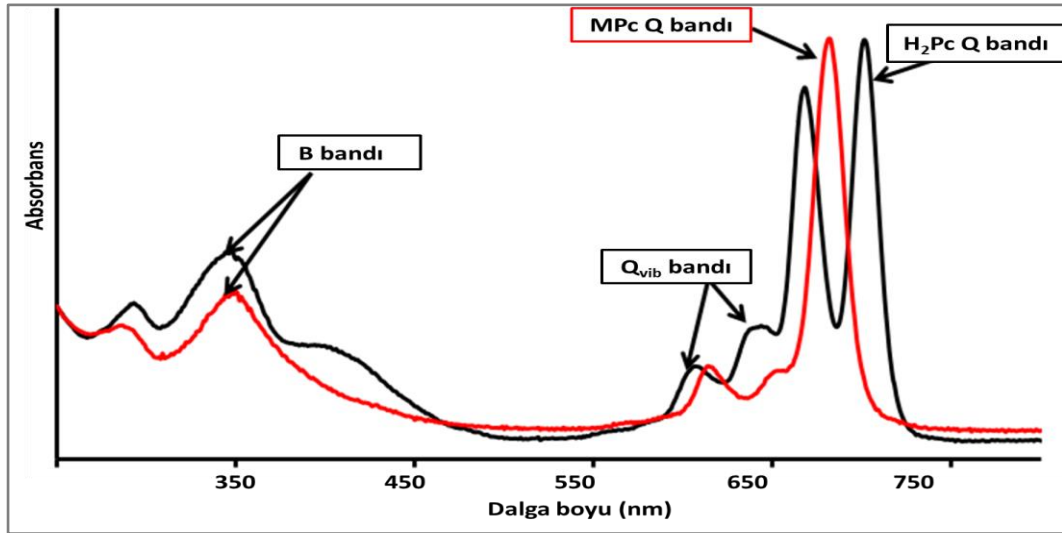
Ftalosiyenler termal ve kimyasal kararlılığa sahiptir; havada 400–500°C'ye kadar önemli bir bozunmaya uğramazlar. Vakumda metal komplekslerinin büyük bir kısmı 900°C'den önce bozunmazken kuvvetli asit ve bazlara karşı da dayanıklıdır. Sadece kuvvetli oksitleyici reaktiflerle (nitrik asit, potasyum permanganat, dikromat veya seryum tuzları) muamele edildiğinde yükseltgenme ürünü olan ftalimide dönüşmesiyle makrohalka bozunabilir. Fakat, benzen halkalarına nitro, siyano grupları, triflorometil, triflorometiltiyo gibi flor içeren substituentler, fenilsulfonil gibi elektronegatif gruplarla ftalosiyenlerin yükseltgen maddelere karşı stabilitesi artırılabilir [Wöhrle et al., 1980].

Ftalosiyenler genel olarak suda çözünmezler. Bu ürünler periferik pozisyondaki substitue gruplar sayesinde [Snow et al., 1989], [Rosenthal et al., 1989], sulfonik asit veya karbonik asit gibi gruplarla suda çözünür hale getirilirler [Darwent et al., 1982]. Bu tür bir sentez yöntemiyle elde edilen ftalosiyenlerde ise izomer karışımları oluşmakta ve izomer ayırması da oldukça güç veya mümkün olamamaktadır. İzomer karışımından etkilenmemek amacıyla, periferik pozisyonda herhangi bir grup içermeyen, fakat metal üzerinde aksiyal olarak koordine suda çözünürlük sağlayan gruplar içeren ftalosiyenlerin sentezi gerçekleştirilmiştir [Charlesworth et al., 1994].

2.3. Ftalosiyeninlerin Spektral Özellikleri

2.3.1. Mor Ötesi (Ultraviole; UV) ve Görünür (Visible; Vis) Bölge Spektroskopisi

Ftalosiyeninler, π elektronlarınca zengin olmalarından dolayı UV-Vis. bölgede $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen ftalosiyeninlere özgü kuvvetli absorpsiyon pikleri verirler. Bu geçişler çözücü türü, çözücü konsantrasyonu, süstitüentler, metal iyonunun büyüklüğü, oksidasyon sayısı ve elektronik konfigürasyona göre spektrumda farklılıklar gösterir [Herrmann et al., 1998].

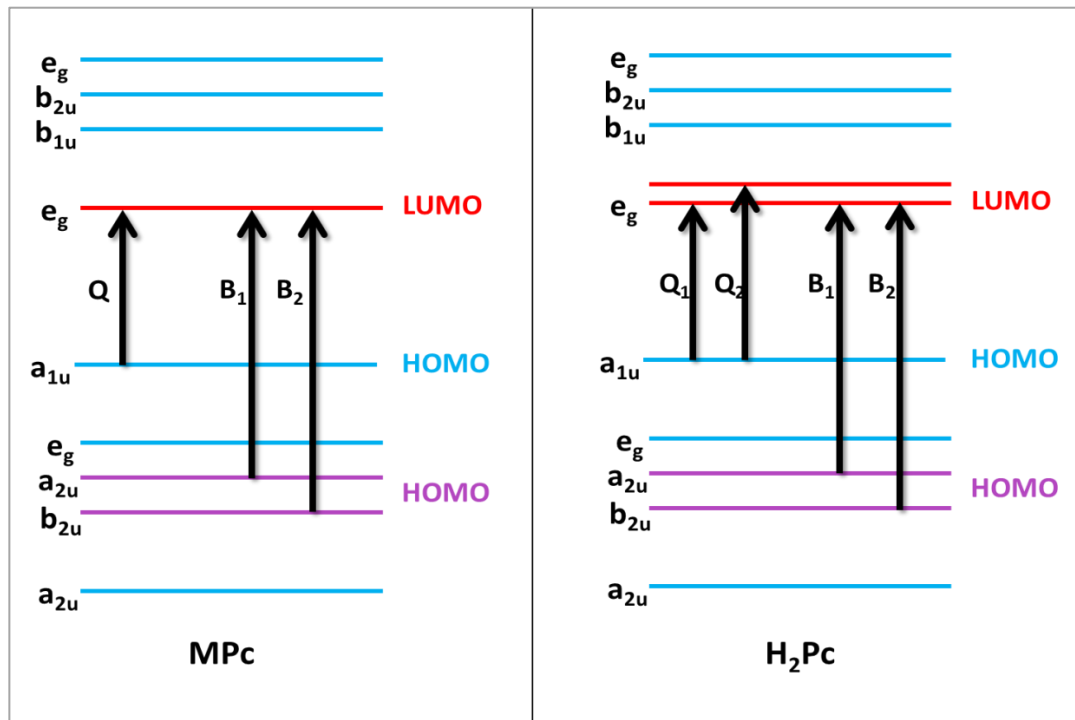


Şekil 2.3. Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlerin UV-Vis. Spektrumu.

$\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen Q-bandları, ftalosiyeninlerin metalli veya metalsiz oldukları hakkında bilgi verir. İlk absorpsiyon, bileşiğin karakteristik şiddetli mavi (ya da mavimsi yeşil) renginin sonucudur. Metalsiz ftalosiyeninler düşük simetriden dolayı ikiye yarılmış çift band veririrken, metalli ftalosiyeninler tek ve daha şiddetli bir band verirler. Bu yüzden metalsiz ve metalli ftalosiyeninler 650–750 nm aralığındaki karakteristik spektrumlarıyla tanınırlar. Temel Q-bandına ek olarak daha yüksek enerjide ve çok daha zayıf olan titreşimsel Q-bandları (Q_{vib}) gözlenir. Q_{vib} -bandları, temel Q-bandının hemen yanında bulunur ve Q-bandının elektronik halinin titreşimsel seviyesinden gerçekleşen elektronik geçişler sonucu oluşur [Herrmann et al., 1998].

$\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklı 300-350 nm aralığında gözlenen karakteristik pik ise Soret (B) bandıdır [Herrmann et al., 1998].

Schaffer tarafından geliştirilmiş olan Hückel hesapları kullanılarak tipik bir metalli ftalosiyanın elektronik molekül yörünge yapısı haritalanmıştır [Schaffer et al., 1973]. a_{1u} simetrisindeki en yüksek dolu molekül yörüngesinden (HOMO), e_g simetrisindeki en düşük boş molekül yörüngesine (LUMO) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçisiyle Q-bandı absorpsiyonu oluşur. Düzlemsel metalli ftalosiyanın D_{4h} simetrisine göre daha düşük D_{2h} simetrisiyle metallsiz ftalosiyanın LUMO yörüngesi Q_x ve Q_y durumlarını oluşturur ve Q-bandı ikiye yarılr.



Şekil 2.4. Metalli ve metallsiz ftalosiyanın Q ve B bandlarını oluşturan elektronik geçişlerinin şematik gösterimi.

Tetrabütülamonyumhidroksit gibi kuvvetli bir baz kullanılarak metallsiz ftalosiyanın protonları uzaklaştırılıp D_{4h} simetrisinde Pc^{2-} anyonu oluştuğunda Q-bandının ikiye ayrılması yok olur. a_{2u} ve b_{2u} simetrisindeki HOMO'dan e_g simetrisindeki LUMO'ya geçiş sonucunda B-bandı B₁ ve B₂ olmak üzere ikiye ayrılması beklenirken bu iki bandın enerjisi birbirine çok yakın olduğun için tek yayvan bir B-bandı olarak gözlenir.

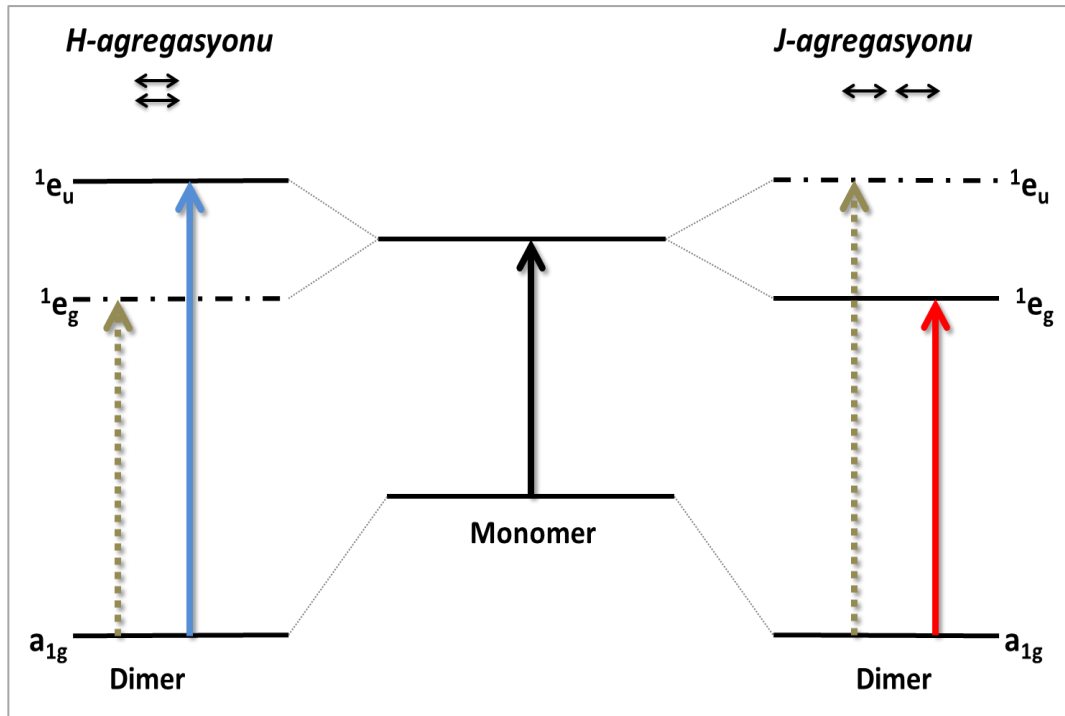
Ftalosiyenin bileşiklerinin çözücü konsantrasyonu ve polaritesine bağlı olarak UV-Vis. spektrumunda farklılıklar oluşmaktadır. Çözelti içinde ftalosiyenin özelliklerinin tartışılmasında en önemli nokta olarak düşünülen Q-bandındaki bu değişim oldukça önemlidir. Genellikle metalli ftalosiyaninlerin kloroform içinde alınan spektrumlarında 675 nm'de şiddetli bir band, 640 nm'de bir omuz ve 610 nm'de zayıf bir band gözlenir. Bu bandlar monomerik ftalosiyaninden kaynaklanmaktadır. Metanol gibi polar çözücüler kullanıldığında 675 nm'deki Q-bandının şiddeti oldukça azalır, 630 nm'de yeni bir band ortaya çıkar. Bu agregasyonun sonucudur [Kobayashi et al., 1993].

Bakır ftalosiyenin türevlerinin çeşitli çözücülerde alınan spektrumlarında agregasyon dıklormetan<piridin<1-bütanol<etanol<metanol sıralamasıyla artmaktadır. Konsantrasyon yeterince düşük tutulduğunda ($\sim 10^{-5}$ M) yalnız monomer yapısı vardır ve iki absorpsiyon bandından 700 nm civarında görülen band şiddetlenir. Konsantrasyonun arttığı durumda ise agregasyona sebep olduğundan dimer, trimer gibi oluşumlar sonucunda 600 nm civarındaki bandın şiddeti artarken Q-bandının değeri azalır. Birçok periferel süstitüsyonun Q-bandının konumuna etkisi yok denecek kadar azdır [Kobayashi et al., 1993] , [Claessens et al., 2008].

Süstitüentler benzen halkalarıyla π -yörünge sisteminin uzamasına neden olursa Q-bandının durumuna etkisi değişiktir. Bu yüzden, naftalosiyaninlerin (NPC) Q-bandları 90 nm, antrosiyaninlerin ise 170 nm kadar kırmızıya kayar. Periferel olmayan süstitüsyonda elektron verici gruplar (amino, alkoksi, fenoksi, feniltiy) elektronik spektrumda absorpsiyon bandlarının daha uzun dalga boylarına kaymasına neden olmuştur [Kobayashi et al., 1993], [Claessens et al., 2008].

2.3.1.1. Ftalosiyanimlerde Agregasyon

Ftalosiyanimler çözeltilerinde düzlemsel makrohalkalar arasındaki kuvvetli elektronik etkileşimlerinden dolayı agreste olma eğilimindedir [Kobayashi et al., 1987], [Monahan et al., 1972]. Agregasyon genellikle düzlemsel bir halka yapısının iki ve daha fazla sayıda halka ile eşdüzlemsel şekilde birleşmesi olarak tanımlanabilir. Bu durum Pc halkaları arasındaki van der Waals etkileşimleri ile gerçekleşir [George et al., 1998], [Stilman et al., 1989]. Pc agregasyonu sonucunda Q-bandı genişler. Genişleyen Q-bandında ya kayma oluşur ya da yarıma gözlenir. Maviye kayma H-agregasyonu olarak tanımlanırken kırmızıya kayma ise J-agregasyonu olarak belirtilmektedir. H-agregasyonu yüz yüze düzenlenme iken J-agregasyonu uç uca düzenlenme ile oluşur [Emerson et al., 1967].



Şekil 2.5. H ve J- agregasyonunun elektronik geçişleri (gri ile gösterilen geçişler yasaklı geçişlerdir).

Eksitasyon birleşme teorisine göre H-agregasyonunda daha yüksek enerjili hale (1e_u) geçiş izinli iken J-agregasyonunda daha düşük enerjili hale (1e_g) geçiş yasaklıdır [Kasha et al., 1960]. Yasaklı olmasına rağmen daha düşük enerjili LUMO yörüngelerine geçişler az da olsa geniş bir absorpsiyon bandı şeklinde oluşabilmektedir.

Pc'lerin agregasyonu genellikle, farklı konsantrasyonlardaki Pc örneklerinin Q-bandının UV-Vis. ölçümü ile belirlenir. Pc çözeltisi monomerik türlerin olmasını sağlayacak oranda seyreltilir. Buna ek olarak sıcaklık artırılması veya yüzey aktif maddelerinin ilavesi ile agregasyon ölçümleri gerçekleştirilir [van der Pol et al., 2000].

2.3.2. Kırmızı Ötesi (Infrared; IR) Spektroskopisi

Ftalosiyanınların FT-IR spektrumlarında gözlenen bandların sayısındaki fazlalık ve makrosiklik sistemin çok büyük olması nedeniyle, tüm bandların karakterize edilmesi oldukça güçtür [Hamuryudan et al., 2003]. Metallsiz ve metalli ftalosiyanınların FT-IR spektrumları arasındaki fark iyi bilinmemektedir. En önemli fark ftalosiyanın halkasının iç kısmındaki –NH titreşimlerinden kaynaklanmaktadır [Wöhrle et al., 1980].

Ftalosiyanın bileşiklerinin çözünürlüklerinin iyi olmamasından dolayı IR spektrumlarından alınan bilgiler oldukça önemlidir. M(II)Pc ler D_{4h} simetri grubuna sahiptir ve titreşim alt bölümleri $14a_{1g} + 16a_{1u} + 13a_{2g} + 8a_{2u} + 14b_{1g} + 7b_{1u} + 14b_{2g} + 7b_{2u} + 13e_{2g} + 28e_{2u}$ 'dur. Bunlardan infrared aktif olanlar ise $8a_{2u}$ ve $28e_{2u}$ 'dur. PbPc ve SnPc gibi metaloftalosiyanınlerde, metal atomunun halka düzleminin dışında olmasından dolayı simetri C_{4v} 'dir ve bu yüzden tahmin edilen aktif titreşim bantlarının sayısı artar [Cook, 1993].

Metalli ftalosiyanınlere göre daha düşük simetri grubuna (D_{2h}) sahip metallsiz ftalosiyanınlerde de aktif infrared band sayısı daha fazladır. H_2Pc 'lerin infrared spektrumlarında yaklaşık 3300 cm^{-1} civarı görülen N-H gerilme bandı (N-H), D_2O ile yer değiştirme sonunda kaybolmuştur. Aynı şekilde 1540 cm^{-1} civarındaki N-H eğilme bandı (N-H) yok olmuş ve aynı band 1144 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır. $1650\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görülen diğer bandlar ise C-C ve C-N titreşimlerine aittir [Cook, 1993].

2.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Çözünebilen ftalosiyanınların sentezi, bu bileşiklerin NMR ölçümlerinin yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Metalsiz ftalosiyanınların $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda göze çarpan en ilginç özellik, düzlemsel yapıdaki $18-\pi$ elektron sisteminin etkisiyle, ftalosiyanın çekirdeğindeki $-\text{NH}$ protonlarının tetrametilsilan (TMS) standardından daha kuvvetli alana kaymasıdır [Gürek, 1996]. Bu durum aromatik halkaya sahip bileşiklerin sahip olduğu manyetik alandan kaynaklanmaktadır.

Ftalosiyanınların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında makrosiklik π sistemden dolayı geniş diamanyetik halka akımı gösterdiği bilinir. Aromatik halkadaki π -elektronlarının, dış manyetik alanın etkisi oluşturduğu halka akımı, sekonder bir manyetik alan meydana getirir. Oluşan sekonder manyetik alanın yönü, halka içinde dış manyetik alana ters, halka dışında ise aynı yöndedir (*diyamanyetik halka akımı*) [Balcı, 2000]. Bunun sonucu olarak, aromatik halkanın dışında kalan bölgede dış manyetik alanın şiddeti artarken, halka içinde ve üstünde kalan bölgelerde dış manyetik alanın şiddeti azalır (*manyetik anizotropi*).

Ftalosiyanın molekülünde halka dışında bulunan protonlar, dış manyetik alana oranla daha şiddetli bir manyetik alanın etkisinde kalarak anti-perdelemeye uğrar ve rezonansları aşağı alana kayar. Diğer taraftan, halka içinde ve halka üzerinde bulunan protonlar, kuvvetli perdeleme bölgesinde bulduklarından, rezonansları yukarı alana kayar [Balcı, 2000]. Bu sebeple ftalosiyanınlarda aromatik halkanın pikleri düşük alanda görülür. Metalsiz ftalosiyanınlarda ise merkezde bulunan NH protonları TMS' den daha kuvvetli alanda sinyal verir [Snow et al., 1984].

Düzlemsel ftalosiyanınların $^1\text{H-NMR}$ spektrumu agregasyondan dolayı farklı konsantrasyonlarda ve sıcaklıklarda aromatik ve merkezi halka protonları geniş kayma gösterir. Agregasyon, 1-4 pozisyonunda uzun yan zincirler veya aksiyel ligandların ilavesi ile önlenmektedir [Herrmann et al., 1998].

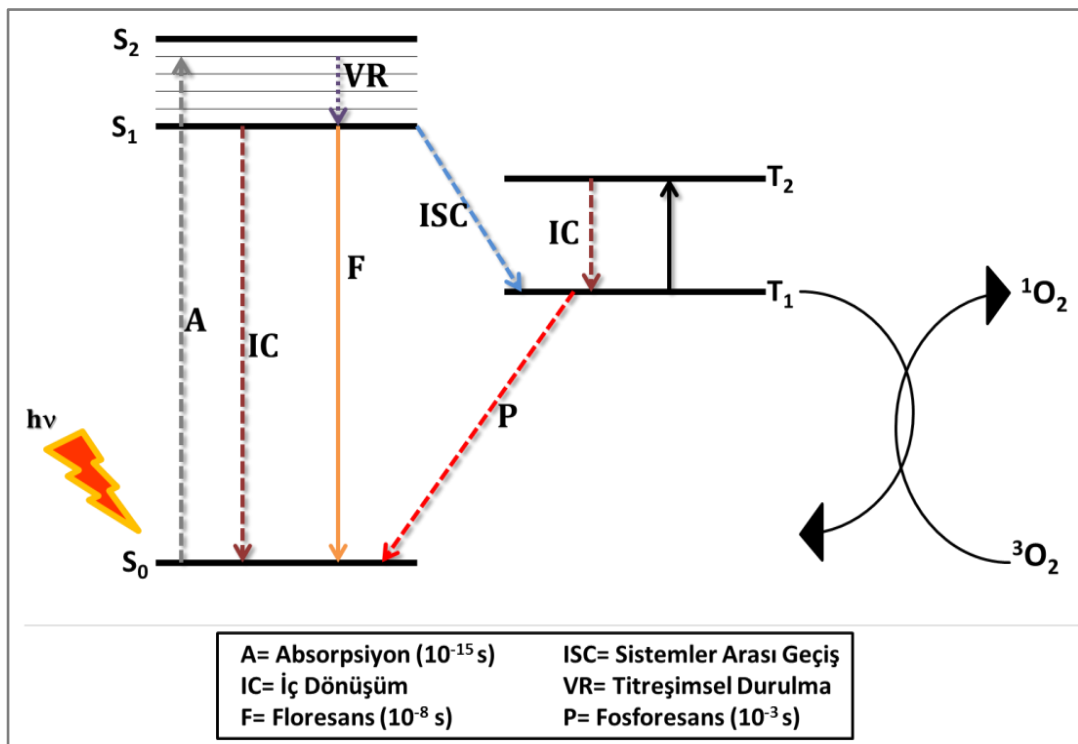
2.4. Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

Ftalosiyaninler periferal ve non-periferal pozisyonlardaki substitute grupları sayesinde geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Malzeme biliminde uygulamaları bulunan ftalosiyaninler [Chen et al., 2004], [Davies et al., 1996] örneğın, non lineer optik malzeme olarak [Nalwa et al., 1996], [Simon et al., 1985], sıvı kristal olarak [van der Pol et al., 1989], moleküler yarı iletken olarak [Simon et al., 1989], elektrofotografide [Gregory, 1991], optik veri depolamada [Kuder, 1998], yakıt hücrelerinde [Wöhrle et al., 1993], fotoelektrokimyasal hücrelerde [Lever, 1986], fotovoltaiik hücrelerde [Schlettwein et al., 1991], [Wöhrle et al., 1991], gaz sensör cihazlarda algılayıcı olarak [Takano, 1984], elektrokromik madde olarak [Law, 1993] ve fotodinamik terapide ışığa duyarlı madde olarak [Battenberg et al., 1996] ilgi çekmekte ve araştırılmaktadır.

Yüksek dalga boyunda (near IR) absorpsiyon yapmaları, yüksek triplet kuantum verimleri, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle ftalosiyanin bileşikleri fotodinamik terapi ile kanser tedavisinde kullanılabilecek hedef moleküllerdir. Bu bileşiklerin fotodinamik terapi özellikleri üzerine yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilmiş olan bir ftalosiyanin bileşığı olan Photosens[®], fotodinamik terapi ile kanser tedavisi için klinik çalışmalarda kullanılmaktadır [Battenberg et al., 1996].

3. FOTOFİZİKSEL ve FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Fotokimya, ışığın madde (atom ve bileşikler) ile etkileşimini inceleyen bilim dalıdır. Işığın madde ile etkileşimi sırasında ortaya çıkan fiziksel süreçler ise fotofizik olarak adlandırılır. Moleküllerin dönme, titreşim ve elektronik enerji düzeylerinden birinin yükselmesine yol açan aktivasyon enerjisinin ışık absorpsiyonundan sağlanmasıyla gerçekleşen olaylar ise fotokimya olarak adlandırılır. Bir molekülün ışık soğurma yeteneği, onun yapısındaki atomik çekirdek etrafında elektronların düzenlenmesine bağlıdır. Bu sayede molekül tarafından bir foton soğurulduğunda, bir elektron daha yüksek enerji seviyeli orbitale aktarılır. Bir foton soğurmuş olan molekül, uyarılmış durumdadır ve bu halde kararlı değildir. Bu uyarılma birkaç yolla sonlanabilmektedir. Uyarılmanın hangi yolla sonlandığı şekil 3.1'de gösterilen Jablonski diyagramı kullanılarak açıklanabilmektedir [Durmuş et al., 2011].



Şekil 3.1. Jablonski Diyagramı.

Jablonski diyagramı, bir molekül için elektronik enerji seviyelerinin bağıl konumlarının basitleştirilmiş bir şeklidir. Temel enerji seviyesindeki (S_0) bir molekül, ışığı absorbladığında spini aynı olacak şekilde uyarılmış singlet hale (S_1) geçer. Uyarılan molekül etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır ve enerjisini ışın yaymadan verirken, titreşim seviyelerini basamak basamak inerek elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyelerine düşer. Fakat çevredeki moleküller, molekülü temel enerji seviyesine getirmek için gerekli daha büyük enerjiyi sağlayamayabilirler. Bu nedenle elektronik uyarılmış molekül kendiliğinden ışın yaymak için yeterli ömür kazanır ve kalan fazla enerjiyi ışın olarak yayar. Bu olaya floresans denir.

Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1 'e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrar ve triplet hale geçer. Uyarılmış triplet hale geçen molekül fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında ya titreşim enerjisine dönüştürerek T_2 seviyesine çıkar ya da ışıma ile vererek temel hale döner (fosforesans). Üçüncü bir yol ise üzerindeki enerjiyi moleküler oksijene (3O_2) vererek singlet oksijen (1O_2) oluşturmaktır. Triplet halde uyarılmış elektronun spini temel haldeki elektronun spini ile eşleşmemiş durumda olduğundan dolayı triplet hale direkt uyarılma gösterilmez. Uyarılmış halden temel hale dönüşte en çok tercih edilen yol, uyarılmış halin ömrünü en kısa tutan sistemdir. Floresans olayında yarı ömür pikosaniye (10^{-12}) ile mikrosaniye (10^{-6}) aralığında olduğundan, mikrosaniye ile saniye aralığında yarı ömre sahip olan fosforesans olayına göre çok daha kısadır [Kim et al., 2008].

Floresans ve fosforesans olayları ışımalı dönüşler iken sistemler arası geçiş (intersystem crossing: ISC), iç dönüşüm (internal conversion: IC) ve titreşimsel durulma (vibrational relaxation: VR) ışımsız sistemlerdir. IC, aynı spinli haller arasındaki molekül içi olaylarla gerçekleşen ışımsız dönüşümdür ve floresans ile yarışır. ISC, uyarılmış bir elektronun spininin ters döndüğü bir dönüşümdür.

En düşük singlet titreşim seviyesi ile triplet halin enerji seviyelerinin örtüşmesi ile gerçekleşir. Böylelikle spin halinde değişme gözlenebilmektedir ve fosforesans ile yarışır. VR, birçok molekül için en yaygın dönüşümdür. Elektronik uyarılma sırasında molekül birçok titreşim seviyesinden herhangi birine uyarılabilmektedir. Çözücü ortamında uyarılmış türler ile çözücü molekülleri arasında meydana gelen çarpışmalar sonucunda titreşim enerjisi çok hızlı bir şekilde ($<1 \times 10^{-12}$ saniye) kaybedilir.

Işımasız sistemlere göre floresans yoluyla dönüşüm hızlı ise bir emisyon gözlenirken, ışımasız yol ile dönüşüm daha hızlı gerçekleşiyorsa floresans gözlenmez ya da çok düşük şiddette olur [Kim et al., 2008].

3.1. Fotofiziksel Özellikler

3.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (ϕ_F , τ_F)

Molekül tarafından absorplanan ışık, kimyasal olaylar yanında floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylara, moleküller arası enerji aktarımına ve benzeri olaylara neden olmaktadır. Fotokimyasal tepkimeler için kuantum verimi, tepkime hızının absorplanan ışık şiddetine oranı olarak bilinir.

Floresans kuantum verimi (ϕ_F) floresan moleküllerin, absorblanan foton sayısına oranı olarak tanımlanır ve uyarılmış singlet halden temel hale geçerken oluşan emisyonu belirlemek ve ölçmek için kullanılır. ϕ_F , ZnPc $\{\phi_{F-ZnPc} = 0.20$ [Ogunsipe et al., 2004]} gibi floresan kuantum verimi bilinen moleküller kullanılmasıyla karşılaştırmalı olarak eşitlik 3.1 kullanılarak belirlenmektedir [Fery-Forgues et al., 1999], [Fu et al., 2002].

$$\varphi_F = \varphi_{F(std)} \times \frac{F \cdot A_{std} \cdot n^2}{F_{std} \cdot A \cdot n_{std}^2} \quad (3.1.)$$

φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

$\varphi_{F(std)}$: Standart bileşğin floresans kuantum verimi.

F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

F_{std} : Standart bileşğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

A : Numunenin absorbansı.

A_{std} : Standart bileşğin absorbansı.

n : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

n_{std} : Standart bileşğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

Uyarılmış bir molekülün ömrü (lifetime, τ) başlangıç konsantrasyonunun 1/e değerine düşmesi için gereken zamandır [Fery-Forgues et al., 1999]. Floresans ömürleri (lifetimes), floresans kuantum verimi ve doğal ışımaya ömürleri yardımı ile aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir (eşitlik 3.2).

$$\varphi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (3.2.)$$

φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri (Actual radiative lifetime).

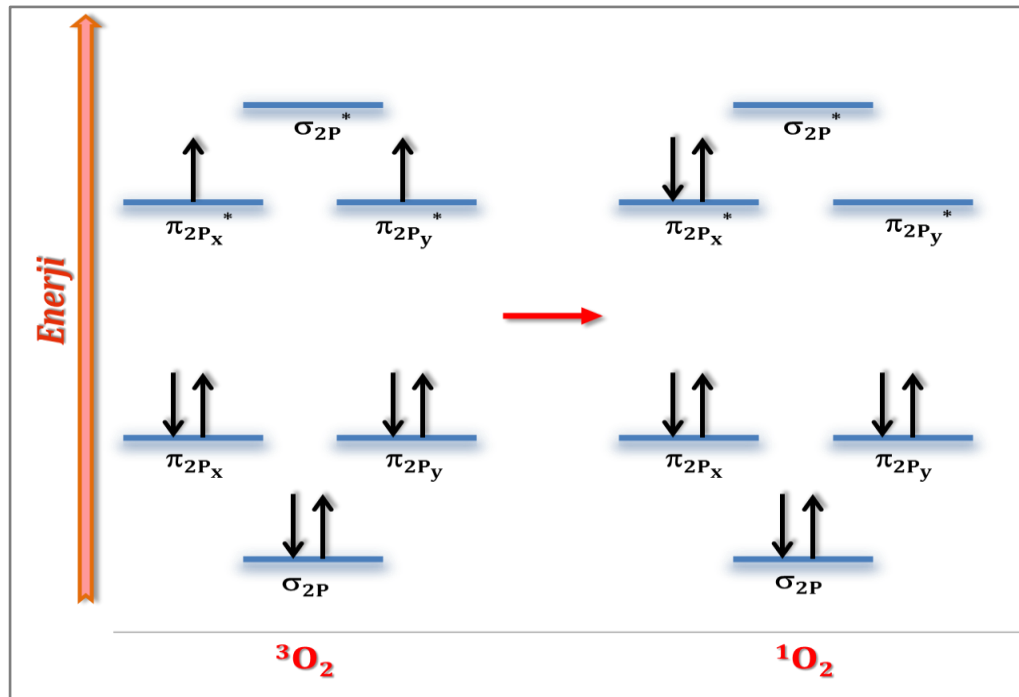
τ_0 : Numunenin doğal ışımaya ömürleri (Natural radiative lifetime).

ϕ_F , yüksek derişimlerde kendi kendini söndürme ve kendi kendine absorpsiyon yapması sebebiyle negatif sapma gösterir. Bu nedenle floresans kuantum verim ölçümleri düşük derişimlerde gerçekleştirilmektedir. Ayrıca sıcaklık, molekül yapısı ve polarite/viskozite ve refraktif indeks gibi çözücü özellikleri de ϕ_F değerini etkilemektedir. Floresans ömürleri ayrıca PhotoChemCAD programı kullanılarak da hesaplanabilmektedir [Moghissi et al., 2005].

3.2. Fotokimyasal Özellikler

3.2.1. Singlet oksijen

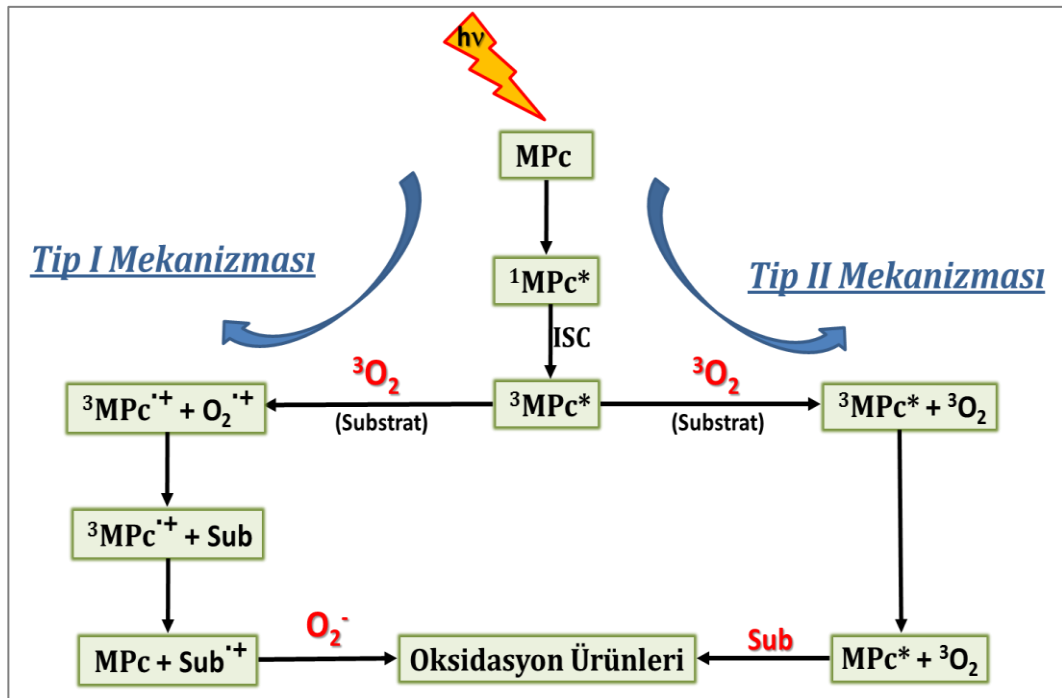
Temel haldeki moleküler oksijenin elektronik dizilimine bakıldığında karşıbağ orbitalinde eşleşmemiş iki elektronunun farklı orbitallerde, aynı spinli olacak şekilde yerleşmiş olduğu görülür. Bu yerleşime göre oldukça reaktif olması beklenen oksijen molekülü spin kısıtlanması sebebiyle aktivitesi oldukça düşüktür.



Şekil 3.2. Moleküler oksijenin singlet ve triplet halinin molekül orbital diyagramı.

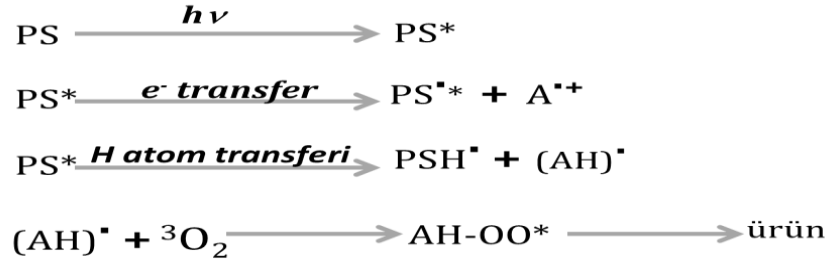
Moleküler oksijenin veya oksijenli organik molekülün direkt ışıkla uyarılması sonucunda singlet oksijen (1O_2) oluşur. Oluşan 1O_2 formunda spin kısıtlanması ortadan kalkmıştır ve bu sebeple reaktivite çok yüksektir fakat düşük verimli olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Uyarılmış olan molekülün ısı veya floresans oluşumu ile temel hale dönmesi nanosaniye düzeyinde oldukça kısa sürelidir. Molekül olası bir PS ise absorbladığı enerjiyi mikro veya milisaniye düzeyinde, daha uzun süre korumalıdır. Böyle bir molekülde uyarılmış olan elektronun spinini değiştirir. Elektronun spininin değişmesi ile sonuçlanan geçiş ise ISC'dir. Bu geçişle PS, triplet hale ulaşır. Triplet haldeki PS, sahip olduğu enerjiyi bir substrata aktararak temel hale döner.

Kuantum mekaniğine göre substrat olan oksijen molekülü doğrudan ışık enerjisiyle uyarılamayacağı için, aldığı enerjiyi oksijene aktarması için PS bir katalizör gibi kullanılabilir. PS ve moleküler oksijenin bulunduğu ortamda ışık enerjisiyle uyarılma ve sonrasında gerçekleşecek enerji transferi için Tip I ve Tip II olarak adlandırılan iki reaksiyon söz konusudur:



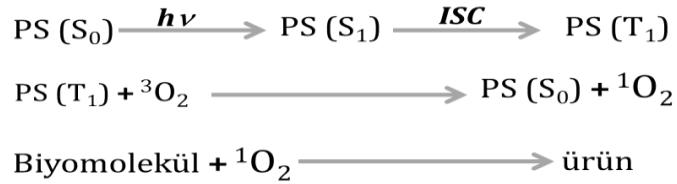
Şekil 3.3. Tip I ve Tip II mekanizmalarının şematik gösterimi.

Tip I mekanizması (elektron transferi); uyarılmış haldeki PS, ya elektron transferi ile ya da sahip olduğu hidrojen atomunu aktararak oldukça reaktif anyonik radikaller (hidroksil, hidrojen peroksit v.b.) oluşmasını sağlar. Oluşan radikaller temel haldeki moleküler oksijenle etkileşerek fotodinamik reaksiyonları başlatır.



Şekil 3.1. Tip I mekanizması için olası reaksiyonlar

Tip II mekanizması (enerji transferi); uyarılmış haldeki PS, enerjisini doğrudan moleküler oksijene vererek singlet oksijen oluşmasına sebep olur [Stepp, 2003], [Dougherty et al., 1983], [Dougherty et al., 1992].



Şekil 3.2. Tip II mekanizması için olası reaksiyonlar

PDT’de çoğunlukla reaksiyonların Tip II mekanizması ile gerçekleştiği belirtilmiş olmasına rağmen PS’in konsantrasyonunun fazla olduğu koşullarda Tip I mekanizmasının daha baskın olduğu belirtilmektedir [Dougherty et al., 1992], [Dougherty et al., 1998].

3.2.2. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})

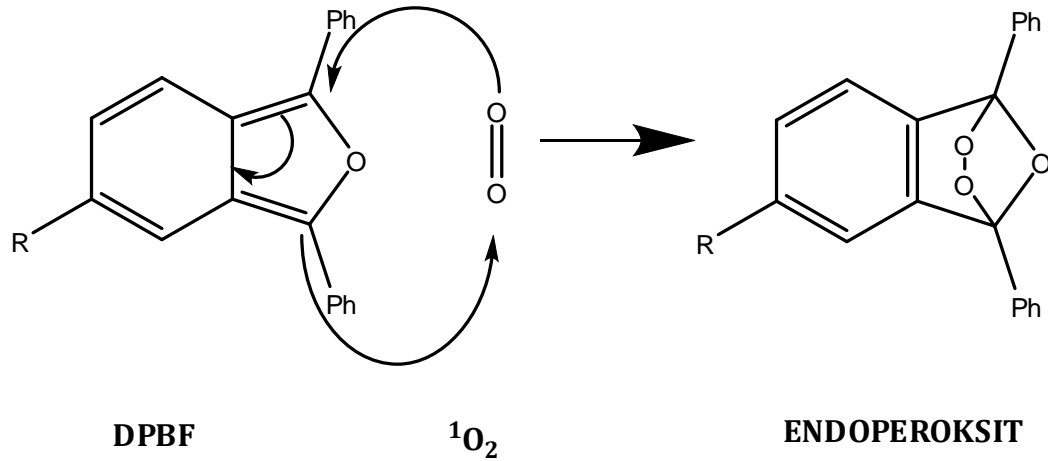
Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya sahip olduğu enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Sahip olduğu yüksek elektrofilik özelliğinden dolayı fenol, sülfid ve aminleri oksitleyebilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır [Sehlotho et al., 2004], [Mansour et al., 1987]. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve $\cdot\text{OH}$ radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Bu özelliklerinden dolayı son zamanlarda singlet oksijen, hava ve su kirlenmesine neden olan kimyasal maddelerin fotobozunmasında [Ozoemena et al., 2001], [Agboola et al., 2006] ve PDT [Bonnett, 2000], [Wöhrle et al., 1993], [Rousseau et al. 1990] uygulamalarında geniş kullanım alanı bulmuştur.

Çeşitli PS'ler kullanılarak oluşturulan singlet oksijenin fotokimyasal etkinliği, singlet oksijen kuantum verimi (ϕ_{Δ}) ile belirlenir. Singlet oksijen kuantum verimi teorik olarak, oluşan singlet oksijen mol sayısının, absorplanan fotonun mol sayısına oranı iken pratikte oluşan singlet oksijenin tüketilmesi ile belirlenir. Oluşan singlet oksijenin tüketilmesi için iki yöntem mevcuttur:

1. Singlet oksijenin bir söndürücü molekül kullanılarak tüketilmesi; fiziksel söndürme,
2. Singlet oksijenin bir molekülü yükseltmesi; kimyasal söndürme.

ϕ_{Δ} hesaplanması için genellikle 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) kullanılmaktadır. DPBF dışında kullanılan singlet oksijen söndürücüler arasında tetrasodyum antrasen-9,10-bismetilmalonat (ADMA), tiyol, keroten, askorbat ve histidin bileşikleri yer almaktadır. Kullanılan söndürücüler molekülün yapısına, kullanılan çözücüye göre değişiklik gösterir. Örneğin DPBF suda çözünmediği için, suda çözünen fotosensitizerlerin singlet oksijen ölçümlerinde suda çözünür bir söndürücü olan ADMA kullanılır.

DPBF molekülünün singlet oksijen ile etkileşimi Şekil 3.6’da görülmektedir. Ortamda bulunan singlet oksijen, DPBF molekülü ile etkileşerek endoperoksit molekülünü oluşturur. Oluşan endoperoksit molekülünün ışık ile söndürülmesi sırasında meydana gelen değişim spektroskopik yöntemlerle net bir şekilde izlenebilmektedir.



Şekil 3.4. Singlet Oksijen ve DPBF’in Katılma Tepkimesi.

Φ_{Δ} , Φ_{Δ} değeri bilinen referans bir madde ile söndürücünün spektral değişimi karşılaştırılarak hesaplanabilir. Bunun için referans ve söndürücünün belirli derişim aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranı kullanılır. Örneğin süstitüe olmamış çinko ftalosiyanın (ZnPc) için DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi ($\Phi_{\Delta\text{-DMSO}} = 0.67$)’dir [Kuznetsova et al., 2000]. ZnPc referans alınarak eşitlik 3.3. kullanılarak istenilen bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanabilir:

$$\varphi_{\Delta} = \varphi_{\Delta}^{std} \frac{R \cdot I_{abs}^{std}}{R^{std} \cdot I_{abs}} \quad (3.3.)$$

φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.

φ_{Δ}^{std} : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi.

R : DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbands değişimi.

R_{Std} : DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbands değişimi.

I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.

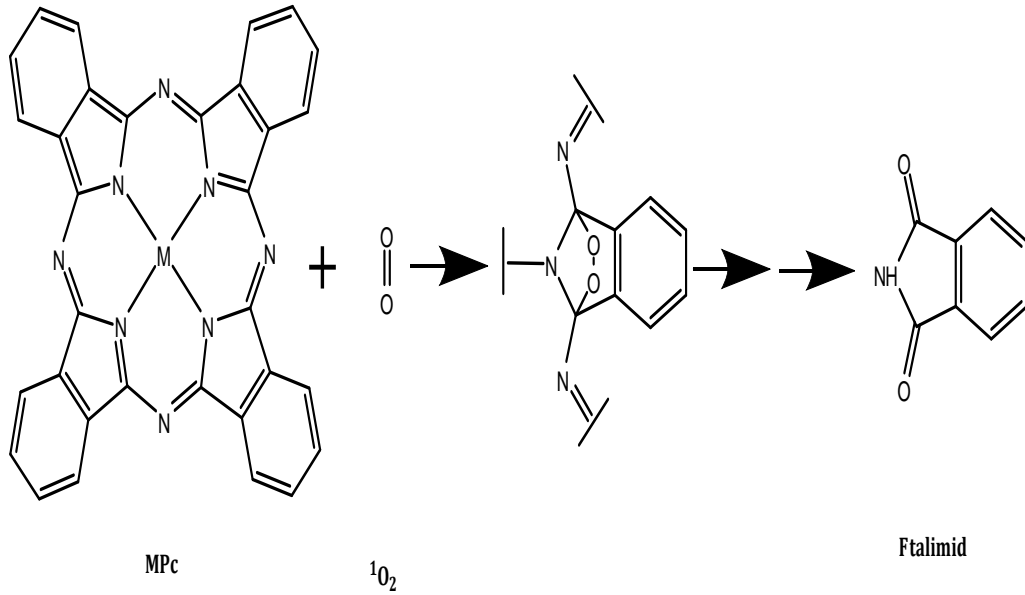
I_{Δ}^{std} : Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

3.2.3. Fotobozunma (Photodegradation)

Fotobozunma, fotokimyasal bir olaydır. Absorbe edilen ışık yani enerji, moleküller arasına yerleşerek depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi ayrılma reaksiyonlarına neden olur. Bununla birlikte, karboniller, karboksiller, peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi kromoforik gruplar da oluşur. Kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına yeteri derecede bağlanan özel gruplardır.

Işığın bazı kimyasal türler tarafından absorpsiyonuyla meydana gelen tepkimeler fotokimyasal tepkimeler olarak adlandırılır. Fotokimyasal işlemin ilk adımı ışığın bir fotokimyasal enerji biriminin (kuantum) bir molekülü aktiflemesidir. Bir kuantumun enerjisi $h \cdot \nu$ çarpımına eşittir. h (Plank sabiti) : $6,62 \cdot 10^{-27}$ erg.s ve ν (absorplanan ışığın frekansı): s^{-1} birimindedir.

Ftalosiyeninlerin fotobozunmaları sırasında singlet oksijen ftalosiyenin halkasına katılarak depolimerizasyona uğrar ve ayrılma reaksiyonları gerçekleşir. Ftalosiyenlerde meydana gelen bu ayrılma reaksiyonu bir Diels-Alder tepkimesidir. Reaksiyonda (Şekil 3.7) Pc halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davranır.



Şekil 3.5. Pc bileşiğinin fotobozunması.

Fotobozunma reaksiyonlarını etkileyen en önemli iki faktör, kullanılan çözücüler ve bozunmaya uğrayan molekülün sahip olduğu süstitüentlerin elektronik yapılarıdır. Örneğin yapısında elektron verici süstitüenler içeren ftalosiyenler singlet oksijen ile kolayca yükseltgenebildiklerinden kuvvetli fotobozunma reaksiyonu gösterirler. Süstitüentlerin elektron çekici olması durumunda ftalosiyenin halkasının oksidasyonu oldukça zordur ve düşük fotobozunma reaksiyonu gösterirler.

3.2.4. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

Fotobozunma kuantum verimi (ϕ_d), bir kuantum enerji biriminin depolimerizasyona uğrattığı molekül sayısıdır. Başka bir deyişle molekülün ışığa karşı gösterdiği dayanıklılıktır. ϕ_d , maddenin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimin incelenmesiyle hesaplanabilir. Ftalosiyaninlerde fotobozunma, Q-bandında meydana gelen azalma ile gözlenir ve belirli zaman aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri kullanılarak kuantum verimleri eşitlik 3.4 kullanılarak hesaplanır:

$$\phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (3.4.)$$

- ϕ_d : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.
- C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.
- C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.
- V : Kullanılan hacim.
- N_A : Avagadro sabiti.
- t : Işınlama zamanı.
- S : Işınlama için kullanılan UV küvetinin alanı.
- I_{abs} : Kullanılan ışığın gücü.

4. KANSER

Yunanca olan *carcinus* kelimesini Latince'ye yengeç anlamına gelen *cancer* olarak çeviren Celsus'dur. Bugünkü onkoloji kelimesinin kökeni olan *oncus* kelimesi ise ilk kez Galen tarafından, bütün tümörleri ifade edecek şekilde kullanılmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-370) ise benign tümörler için Yunanca şişme anlamına gelen *oncus* kelimesini, malign tümörler için de şekilce yengece benzeyen katı tümör dokusundan esinlenerek Yunanca yengeç anlamına gelen *carcinus* kelimesini kullanmıştır. Sonraları Hipokrat, *carcinus* kelimesine şişme anlamına gelen *-oma* son ekini eklemiştir [White et al., 2004], [Franks et al., 1997]. Günümüzde epitelyal hücrelerden köken alan malign tümörleri ifade etmek için karsinoma terimi kullanılırken, bağ dokuda ortaya çıkan kanserler sarkoma, hemopoetik hücrelerden köken alan kanserler lösemi, lenfoid dokuda ortaya çıkan kanserler ise lenfoma olarak adlandırılmaktadır [Feinberg, 2004].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise kanserin ortaya çıkması için, molekül düzeyinde ya da mikroskopik olarak kromozom düzeyinde gözlenebilen genetik sapmaların gerektiği anlaşılmıştır [White et al., 2004].

Somatik mutasyon teorisine göre kanser, mutasyona uğramış tek bir hücreden köken alır. Aşırı büyüme, bulunduğu dokuyu istila etme ve metastaz oluşturma yetenekleriyle karakterize edilen malign bir neoplazmın oluşum süreci karsinogenez olarak adlandırılır. Karsinogenez, başlangıç (initiation), yükselme (tumor promotion) ve ilerleme (progression) olmak üzere üç aşamada incelenebilir [Franks, 1997].

Karsinogene maruz kalınmasıyla tek bir hücrede mutasyon oluşumu, kanserin hemen ortaya çıkacağı anlamına gelmez. Mutasyona uğramış hücre bağışıklık sistemi tarafından yok edilebilir ya da hücre programlı hücre ölümüne (apoptozis) uğrayabilir. Kanser ortaya çıkabilmesi için bir seri değişimin olması gereklidir. Karsinogenez süreci içinde, normal bir hücrenin tümörojenik bir hücre haline gelmesi için ölümsüzleşme (immortalization), transformasyon ve metastaz olmak üzere üç tip değişim geçirmesi gerekir. Ölümsüzleşme, belirsiz büyüme ve

bölünmeyi ifade eder. İkinci değişim ise ölümsüz hücrenin transformasyonudur. Metastaz aşamasında ise kanser hücreleri normal dokuya sızar ve orada yeni bir koloni meydana getirirler [Lewin, 1999].

Hücre ölümü apoptozis ve nekrozis olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Nekrotik hücre ölümü çoğunlukla anoksi, mekanik travma ve kimyasal hasar sonucu ortaya çıkar. Hasara uğrayan hücre önce şişer, sonra parçalanır. Hücrelerin parçalanması sonucu ortaya çıkan prostoglandinler, lökotrienler, serotonin, histamin gibi ürünler, hasara en yakın damar endotelini uyarırlar. Damar endoteli ise selektin yapımını uyarır. Selektin, hücre membranının dış yüzeyine yapışır ve lökositlerin damara yapışmasına neden olur. Sonrasında integrin ligandları aynı hücre parçalanma ligandları ile uyarılır ve lökositler hücre hasarının olduğu bölgeye doğru çekilmeye başlar. Bu sürecin ardından iltihaplanma denilen, kızarıklık, ödem ve ağrı ile tanımlanan inflamatuvar (iltihabi) reaksiyonlar başlar [Hekim, 2003].

Programlanmış hücre ölümü ya da hücre intiharı olarak da adlandırılan apoptozis, klasik hücre ölüm şekli olarak bilinen nekrozisten birçok özelliği açısından oldukça farklı olan bir hücre ölüm mekanizmasıdır [Öniz, 2004]. Apoptozis, morfolojik olarak hücrenin büzülmesi, kromatinin çekirdek çevresinde toplanması, membran bütünlüğü bozulmamakla birlikte üzerinde tomurcukların oluşması ve geç aşamada da hücrenin stoplazma ile çevrilmiş kromatin parçalarından oluşan apoptotik cisimciklere parçalanması ile karakterizedir. Parçalara ayrılmış çekirdek ve parçalanan hücreye ait tüm yapılar hücre zarı ile kaplanmıştır. Apoptotik cisimcikler yüzeylerinde yeni sinyal yapıları ortaya çıkarır ve bu sinyalin uyarısı ile fagositik hücreler tarafından sindirilirler [Thompson, 1995], [Cooper, 1994].

Apoptozis, embriyolojik gelişimde ve oluşan dokuların devamlılığında anahtar rol oynar. Erişkinlerde apoptozis, hücre proliferasyonunu dengeleyici olarak görev alarak sabit hücre sayısının korunmasını sağlar. Örneğin kemik iliğinden devamlı olarak hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık 5×10^{11} kan hücresi apoptoz yolu ile yok edilmektedir. Ek olarak apoptozis, hasara uğramış ya da organizma için tehlike arz eden hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağladığından, bir savunma mekanizması olarak da görev alır [Hekim, 2003].

4.1. KANSERDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Her yaşta ortaya çıkabilecek olan, ancak riskin yaşla birlikte arttığı kanser Dünya’da ve Türkiye’de kalp krizi, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi kalp ve damar hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir. Dünya’da her yıl 11 milyon, Türkiye’de 150 bin kişinin yüzleştiği kanserin tedavisinde cerrahi yöntemler, ilaç tedavisi (kemoterapi) ve radyasyon tedavisi yıllardır kullanılan yöntemlerdir. Kanser tedavisinde istenen, tedavinin sağlıklı dokuda tahribat oluşturmamasıdır. Bazen cerrahi yöntemlerle bunu başarmak mümkün olsa da kanserin komşu dokulara ve hatta vücudun uzak bölgelerine metastazı, tedavinin başarısını düşürür. Bazen de tümör derinde olduğundan cerrahi operasyon bir travma ile sonuçlanabilir [Kufe et al., 2003].

Kemoterapide ise doğrudan DNA’da hasar oluşturan ya da hücre döngüsünü durdurarak mitoz bölünmeyi önleyen ilaçların, sağlıklı dokularda da toksik etki oluşturması söz konusudur. Bölünen hücrelerin radyasyona hassas olması prensibine dayanan radyasyon tedavisi de kemoterapiye benzer şekilde sağlıklı dokularda da tahribata neden olur. Bununla birlikte kemoterapi ve radyasyon tedavisi, bağışıklık sistemi hücrelerini tahrip eder ve kanser metastazına karşı bir savunma duvarı görevi üstlenen bağ dokuda hasara neden olduklarından, yeni tümörlerin ortaya çıkmasını da tetikleyebilirler. Geleneksel tedavi yöntemlerinin yukarıda bahsedilen dezavantajları, yeni kanser tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur [Juzeniene et al., 2007]. Bu tedavi yöntemlerinden biri olan PDT, cerrahi, kemoterapi ya da radyasyon tedavisi ile birlikte veya bu tedavilerden ayrı olarak, tek başına uygulanabilir. PDT’de prensip, tek başına toksik etki göstermeyen PS’nin görünür ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin, yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik moleküle etkileşip apoptozis ya da nekrozis yoluyla kanser hücrelerinde ölüme neden olmasıdır [Hopper, 2000]. Kullanılan ışığa duyarlı maddenin toksisite oluşturmada seçici olarak tümör dokusunda birikmesi, ışığın sadece tümör bölgesine uygulanması ile normal doku hasarının engellenmesi, istenilen sonuç elde edilene kadar tekrarlanabilir olması ve ucuz maliyeti, PDT’ye geleneksel onkoterapi yöntemlerine nazaran bir avantaj sağlamaktadır [Debatin, 2004].

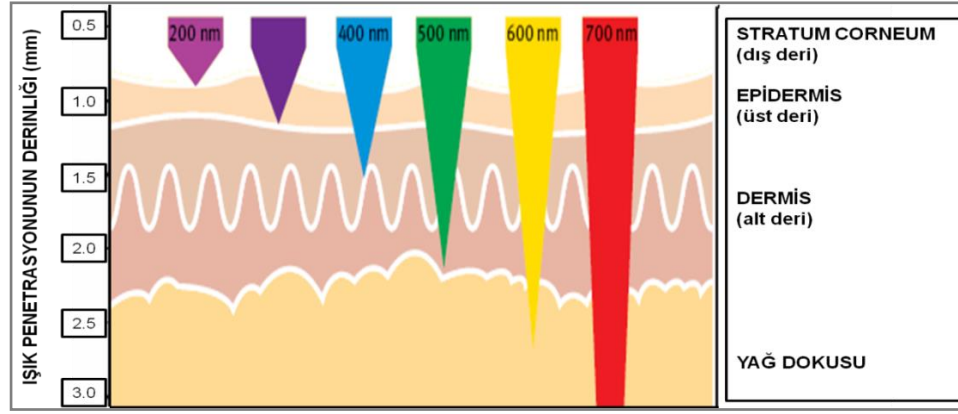
5. ALTERNATİF KANSER TEDAVİ YÖNTEMİ “PDT”

Ultraviyole (UV), görünür ya da görünüre yakın bölgedeki ışığın tedavi edici olarak kullanıldığı tüm uygulamalar fototerapi olarak adlandırılır. Işığa duyarlı bir fotokemoterapötik ajanın kullanıldığı fototerapi uygulamaları için fotokemoterapi terimi kullanılmaktadır. PDT ise fotokemoterapinin bir alt dalıdır [Bonnet, 2000].

PDT, toksik olmayan ışığa duyarlı madde, ışık ve oksijen'in üçlü kombinasyonu ile tümör yıkımını tetikleyici etki gösterir. Ne PS ne de ışık kendi başına toksik etkide bulunmazlar. 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 1O_2 'e, dolayısıyla da moleküler oksijen (O_2)'e ihtiyaç duyulur [Moor et al., 2003].

PDT yaşa bağlı makular dejenerasyondan, pre-malign dermatolojik bir hastalık olan aktinik keratozisin tedavisine kadar farklı hastalıklar için kabul görmüş bir tedavi şekli olmakla birlikte deneysel çalışmalar, daha çok PDT'nin kanser tedavisinde kullanımını üzerine odaklanmıştır [Luksiene, 2003].

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, 700 nm'ye yakın dalga boyları söz konusu olduğunda hemoglobinin absorpsiyonu düşüğünden, ışığın dokuya penetrasyonu 5-6 mm'ye ulaşır (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Görünür ışığın penetrasyonunun dalgaboyu ile değişimi.

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.

5.1. PDT'de kullanılan Işığa Duyarlı Maddenin Sahip Olması Gereken Özellikler

1. Sentezi kolay, kararlı yapıya sahip saf bir bileşik olmalıdır.
2. Işık varlığında toksik iken karanlıkta toksik olmamalıdır.
3. Hedef dokuda seçici bir şekilde birikmelidir.
4. PS'nin uygulandıktan sonra hedef dokuda birikme süresi kısa olmalıdır.
5. Agregasyon yapmamalıdır.
6. Işığa duyarlılaştırılmadan sonra vücuttan kolayca atılabilmelidir aksi taktide ciltte ışığa karşı hassasiyet oluşturur.
7. Triplet halin kuantum verimi ve buna bağlı olarak da triplet halin yarı ömrü uzun olmalıdır. Çünkü fotokimyasal reaksiyonların çoğunluğu burada meydana gelmektedir.
8. Yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapmalıdır çünkü dalga boyu ne kadar yüksek olursa dokuda o kadar derine ulaşabilmektedir.

5.2. PDT’de Kullanılan Işığa Duyarlı Maddeler “PS”

Işığa duyarlı moleküller, oksijen varlığında uygun dalga boyundaki ışıkla aktifleştirildiğinde, reaktif oksijen türleri oluştururlar. Biyolojik sistemlerde, bu sitotoksik türlevler hücre ölümü ile sonuçlanan birbirini izleyen biyokimyasal cevapların oluşumunu sağlar [Brown et al., 2004].

Klinik olarak PDT, kanserli ve neoplastik dokuların seçimli olarak yıkımını fotodinamik etkiyi kullanarak gerçekleştirir. PDT giderek daha yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmektedir ve dünya çapında yaşa bağlı makular dejenerasyon, katı tümörler gibi bir dizi hastalığın tedavisinde yasal onay almıştır [Brown et al., 2004]. Bununla birlikte, PDT' nin kullanımı sıklıkla dokuların spesifik olmayan yıkımı ve uzun sürede birikme gibi yan etkilerden dolayı sınırlıdır [Dougherty et al., 2001].

PDT ’de kullanılan ve araştırılan ışığa duyarlı maddeler üç nesil olarak gruplandırılmaktadır;

Birinci nesil PS (Tümör dokusunda seçici olarak birikmezler).

İkinci nesil PS (Tümör dokusunda seçici olarak birikmezler, ancak yapısal olarak birbirinden farklı bileşiklerdir ve 650-800 nm gibi çoğu yüksek dalga boyuna sahiptir).

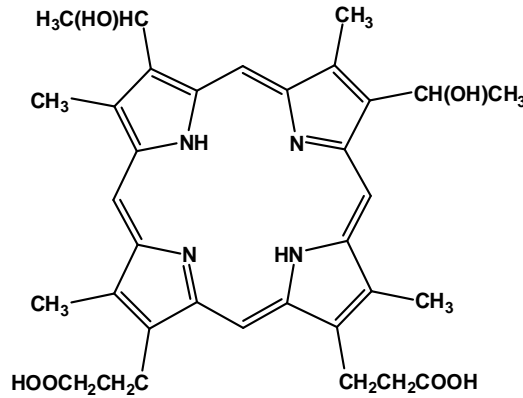
Üçüncü(yeni) nesil PS (Tümör dokusunda seçici olarak birikmektedirler).

5.2.1. Birinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler

Birinci nesil ışığa duyarlı maddeler porfirin kökenli hematorporfirin ve onun türevleridir. Yaklaşık 630 nm’de zayıf sayılabilecek bir absorbansa sahiptirler. Uygulama sonrasında vücuttan atılması için 4-6 hafta kadar uzun bir süre gerektiği için hastalarda ciltte ışığa karşı duyarlılık oluşmasına sebep olurlar [Dougherty et al., 2001]. Düşük dalgaboyunda absorbans ve vücuttan geç uzaklaşma bu tip PS’lerin PDT’de kullanımını kısıtlayan oldukça önemli etkenlerdir.

5.2.1.1. Hematoporfirin (Hp) ve Fotofrin (Photofrin®)

PDT’de klinik olarak kullanılan ilk ışığa duyarlı madde, Hematoporfirin türevi (HpD) olan Photofrin®’dir. HpD, Hp’in asetillenmesi ile hazırlanır. Reaksiyon sonucunda ürün hematoporfirin, hidroksietilvinildötoroporfirin ve protoporfirin karışımını içerir. HpD’nin kısmen saflaştırılmasıyla elde edilen fotofrin ticari olarak satışa sunulur. Fotofrin, porfirin karışımı olduğundan kimyasal anlamda kısmen karakterize edilebilmektedir. Fotofrin kullanılarak gerçekleştirilen PDT uygulamalarında bir dizi kanser türü için kanıtlanan iyileştirici etkisi yanında oldukça ciddi yan etkileri de belgelendirilmiştir. Bu bileşik, kompleks bir karışım olduğu için, aktif bileşenlerin belirlenmesi ve aynı özellikteki tekrarlarının sentezlenebilmesi hakkında sorunlar vardır. Fotofrin, 630 nm’de kırmızı ışıkla uyarılır. Bu dalgaboyundaki kırmızı ışık ancak birkaç mm derine nüfuz edebilir. Bu durum fotofrinin derin tümörlerde kullanımını engellemektedir.



Şekil 5.2. Hematoporfirin yapısı

Fotofrin in ışık emiliminin zayıf olması, seçici olarak tümörde konsantre olma eğilimlerinin düşük olması, uzun süre vücuttan uzaklaşmaması nedeni ile bu zaman içinde fototoksik etki oluşturması, ftalosiyenin (Phthalocyanine-Pc)’lerin de aralarında bulunduğu ikinci nesil PS’lerin sentezlenmesine neden olmuştur [Hahn et al., 2001].

5.2.2. İkinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler

İkinci nesil ışığa duyarlı maddelerin geliştirilmesinde dokuda daha derine nüfuz edebilmesi için yüksek dalgaboyunda absorbands veren ve vücuttan atılma süresinin kısa olması gibi birinci nesilin sahip olmadığı özellikler dikkate alınmıştır.

Bu yeni ışığa duyarlı maddeler HpD'ne göre çok daha iyi özelliklere sahip olacak şekilde sentezlenmiştir. Klinik olarak onay alınmasının daha kolay olmasından ve PS ile etkisi arasındaki ilişkinin basitçe açıklanabilmesinden dolayı tekli maddeler tercih edilmiştir. Kırmızı bölgede absorbandsın artırılması ve molar soğuruculuk katsayısının büyümesi ile PS'nin daha derin dokularda uyarılabilmesiyle daha etkin tümör yıkımı sağlanmıştır.

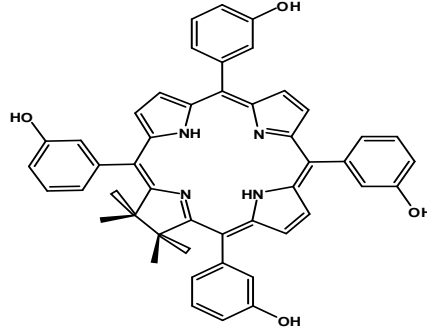
İkinci nesil ışığa duyarlı madde olarak geliştirilen PS'lar süstitüe porfirinler (m THPP, p-TPPS₄) , Ftalosiyenin, Purpirin, benzoporfirin (Visudyne), klorin (Temoporfin) and porfisen (ATMPn) gibi yüksek dalga boyunda oldukça kuvvetli absorbands veren modifiye tetrapirel bileşikleridir [Brown et al., 2004], [Dougherty et al., 2001]. Porfirin halkasında makrosiklik π -sistemin genişletilmesiyle dalga boyları yüksek (670-800 nm aralığında) ve molar ekstiksiyon katsayıları yüksek bileşikler olarak elde edilen ikinci nesil PS'lar sahip oldukları bu özellikler sayesinde PDT uygulamalarında oldukça yüksek bir etkinlik sergiler [Josefsen et al., 2008].

İkinci nesil PS'nin en önemli özellikleri singlet oksijen verimlerinin oldukça iyi olması ve ışık yokluğunda toksik etki göstermemeleridir.

5.2.2.1. Mezotetrahidroksifenilklorin (Foscan®, m-THPC)

2001 yılında ticari olarak satışa sunulmuş olan *m*THPC, tekrarlayan meme kanserinin tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (şekil 5.3). Ameliyat veya radyoterapi tedavisine uygun olmayan ileri düzeydeki baş-boyun kanserlerinde hastaların ağrılarının azaltılmasında kullanılır.

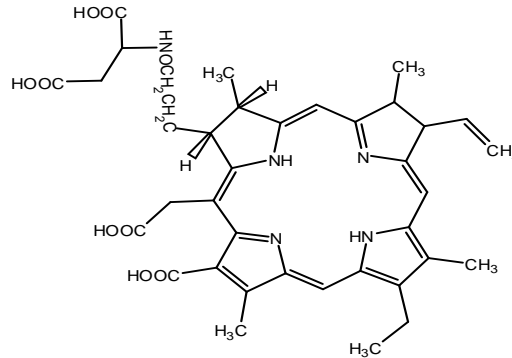
Absorbsiyon dalga boyu 652 nm ve enjeksiyondan sonra hedef dokuda birikmesi için bekleme süresi 4 gündür [Schmidt, 1980]. Sahip olduğu dezavantaj, tedaviden sonra 6 hafta süreyle ciltte ışığa karşı duyarlılığa sebep olmasındır [Dougherty, 1983].



Şekil 5.3. Foscan®, m-THPC yapısı

5.2.2.2. Mono-L-aspartiklorin e6 (MACE, NPe6)

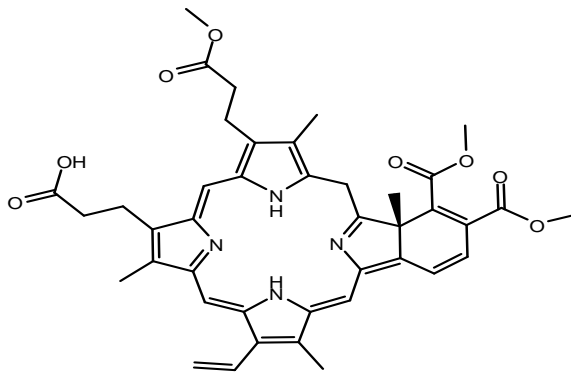
Absorbsiyon dalga boyu 654 nm olan klorin-e6, klorofil-a'nın oksidasyonundan türetilen suda çözünebilen bir ışığa duyarlı maddedir (şekil 5.4). Uygulamadan hemen sonra hücreye endositoz yoluyla girer ve lizozomlarda birikir. Ancak ışıklandırma sonrasında ciltte ışığa karşı duyarlılığa sebep olmaktadır [Bellnier et al., 1996].



Şekil 5.4. Mono-L-aspartil klorin e6 (MACE, NPe6) yapısı.

5.2.2.3. Verteporfin (Visudyne ®)

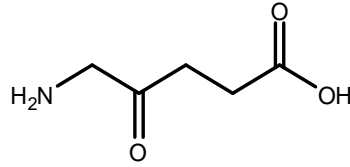
Benzoporfirin türevi olup ciltte yaşa bağlı oluşan lekelerin tedavisinde birçok ülkede kullanılmaktadır (şekil 5.5). Foto duyarlılığı sadece birkaç gün sürdüğünden ve 688 nm' de kuvvetli absorbanası sebebiyle dokuya iyi nüfuz etme kabiliyetinden dolayı tedavilerde tercih edilmektedir. Hedef dokuda birikerek ışıklandırıldığında oldukça iyi singlet oksijen verimi olduğundan habis dokunun damarlanmasını engeller [Chan et al., 2010].



Şekil 5.5. Verteporfin (Visudyne ®) yapısı

5.2.2.4. D-Aminolevulinic acid (5-ALA)

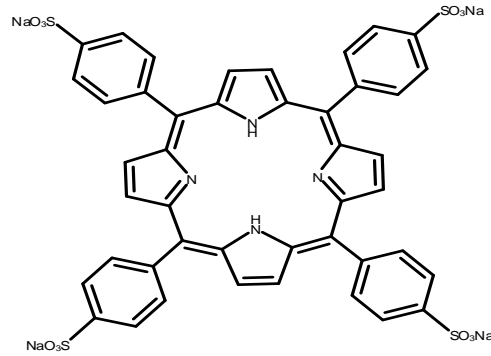
5-ALA, ışığa duyarlı bir madde değildir, ön ilaç olarak kullanılır. *in vivo* olarak glisin ve süksinil CoA'nın birleşmesi ile meydana gelen 5-ALA "hem" biyosentez yolunun ilk ara maddesidir (Şekil 5.6). 5-ALA, "heme" biyosentez yoluna girdikten sonra asıl fotodinamik etkiye sahip olan "protoporfirin IX"a metabolize olur. 5-ALA'ya bağlı ışığa duyarlılaşma sadece tedavi bölgesi için geçerli olup 24 saat sürmektedir. ALA, terapi sonrası dokudan hızlı uzaklaşması ve ciltte çok kısa süreli (24 saatten az) ışığa duyarlılığa sebep olmasından ve oral olarak uygulanabilmesinden dolayı HpD ve diğer PS'lerden çok daha avantajlıdır. Floresan porfirin olan Protoporfirin IX bileşiğinin sentezini sağlayarak beyin tümörü gibi dokularda birikmesine sebep olur. Bu sebeple sinir cerrahisinde tümör dokularının gözlenebilmesini sağlar [Akaraphanth et al., 2007].



Şekil 5.6. D-Aminolevulinic acid (5-ALA) yapısı.

5.2.2.5. Mezo-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-TPPS₄)

Tetrafenil porfirinin (TPP) sülfonlu türevidir (şekil 5.7). Singlet oksijen kuantum verimi HpD' den 50 kat daha etkilidir [Kessel et al., 1987]. m-TPPS₄ hücre zarından geçebilmektedir bu sayede hücre içinde birikebilir dolayısıyla *in vivo* ve *in vitro* denemelerde oldukça etkindir. Ancak fareler üzerinde yapılan denemelerde sinir hücrelerine toksik etkisi gözlenmiştir. Cilt kanserlerinin bölgesel tedavisinde oldukça kullanışlıdır [Robertson et al., 1981].



Şekil 5.7. Mezo-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-TPPS₄) yapısı

5.2.2.6. Ftalosiyenin

Ftalosiyeninler, benzen halkalarının pirolle kondenzasyonundan elde edilen sentetik tetra benzo tetra aza porfirinlerdir. Diamanyetik bir metal atomu içerirler. PDT’de oldukça az yan etkiye sahiptir. 650-700 nm aralığında kuvvetli absorbanans verir. Uygulandıktan 1-3 saat sonra tümör dokusunda hızlı bir şekilde birikir. Dokudan hızlı bir şekilde atıldığından ışığa duyarlılık deride minimum olarak gözlenir [Saydan et al., 2009].

5.2.3. Üçüncü Nesil Işığa Duyarlı Maddeler

Üçüncü nesil ile yapılan çalışmalar halihazırda başlangıç seviyesindedir. İkinci nesile göre PS’nin hedef dokuya transferi konusunda gelişmiş özelliklere sahip olması için tasarlanır. Son zamanlardaki hedefleme stratejilerinin, PS’nin tümör dokusuna ilgisini artırdığı gösterilmektedir [Hudson et al., 2005]. Ayrıca mitokondri gibi hücrealtı yapılara seçimli hedeflenmenin gerçekleştirildiği çalışmalar rapor edilmiştir [Dummin et al., 1997].

Halen kullanılmakta olan kanser tedavilerinin en büyük dezavantajı kanser hücreleri yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesidir. Dolayısıyla uygulanan ilacın hedefe yönlendirilmesi tedavinin daha etkin olması yanında sağlıklı hücrelerin daha az veya hiç zarar görmemesini sağlar.

PDT’de hedefleme, ışıklandırma sonucunda oluşan singlet oksijenin ömrünün 0.04 mikrosaniye kadar kısa olmasından dolayı önemlidir. Şöyle ki singlet oksijen hedef dokuya ne kadar yakın bölgede oluşursa dokuya o kadar hasar verir. Bu sebeple kanserli dokuyu tanıyarak PS’nin buraya taşınmasını sağlayan fonksiyonel gruplar hedefli tedavinin ve üçüncü nesil ışığa duyarlı maddelerin etkinliğinde oldukça önemlidir [Josefsen et al., 2008].

5.3. PDT’de PS Olarak Ftalosiyanınların Kullanılması

Ftalosiyanın bileşikleri, alternatif bir tedavi yöntemi olan Fotodinamik Terapi’de PS olarak kullanıma oldukça uygundur. Çünkü;

- yüksek dalga boyunda (near IR) yaptıkları absorpsiyon,
- yüksek triplet kuantum verimleri,
- triplet halde kalma sürelerinin uzun olması,
- etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasitelerinin oldukça iyi olması

Bu bileşiklerin fotodinamik terapide kullanılmak üzere *in vivo* ve *in vitro* koşullarda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [Ackroyd et al., 2001]. Bu çalışmalar sonucunda elde edilmiş olan Pc bileşiklerinden Photosan®, Pc4 [Wöhrle et al., 1998], [Zhang et al., 2007], [Allison et al., 2004], [de Rosa et al., 2000] klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Ftalosiyanınların yukarıda sözü edilen karakteristik özellikleri oldukça önemlidir. Çünkü PDT’de kullanılan kırmızı ışığın dokularda daha derine penetrasyonu beyaz ışığa göre oldukça yüksektir [Stapleton et al., 2003].

PS özelliği gösteren Pc, ışık ile etkileştirildiğinde ortamdaki protein, yağ gibi hücre içi yapılara hasar veren singlet oksijen oluşumunu sağlayan bir katalizör gibi çalışır. Tek başına toksik etki göstermeyen Pc, absorpsiyon yaptığı dalga boyundaki görünür ışığa (600-800nm) maruz bırakıldığında yapısındaki π elektronlarının $\pi - \pi^*$ geçişi yapmasıyla uyarılır. Uyarılmış haldeki Pc triplet haldedir ve bu haldeyken enerjisini aktarabileceği bir substrat molekülüne ihtiyaç duyar. Canlı sistemde bu substrat molekülü genellikle oksijendir ve Pc tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Moleküler oksijenin uyarılmasıyla hücrede hasar oluşur ve apoptoz gözlenir [Wöhrle et al., 1998].

5.4. PDT’de Hedefleme

Şu an kullanılmakta olan kanser tedavilerinin en büyük zaafı hasta hücrelerin yanında normal sağlıklı hücreleri de yok etmesidir. Bu dezavantajı gidermek amacıyla hedefli tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Hedefli tedavi kanser oluşumu ve tümör büyümesinin engellenmesi için hedefe yönlendirilmiş moleküller tarafından gerçekleştirilen ilaçla tedavinin bir türüdür.

PDT’nin kanserli dokular için tedavi yöntemi olarak kullanılması özellikle seçimli ve spesifik olmasından dolayı oldukça ilgi çekicidir. PS sadece hücre içinde yerleştiği bölge ve en yakın çevrede hasar oluşumuna sebep olur çünkü oluşan singlet oksijenin ömrü 0.04 μ s kadar kısadır. Bundan dolayı fototoksisite önemli oranda hedef dokuda birikmeye bağlıdır [Konan et al., 2003].

Bu durum PS’in malign dokunun içinde spesifik olarak yığılması ve bunun sonucunda lezyonun direkt olarak üzerinin ışıklandırılması yoluyla PDT reaktif oksijen türleri (ROS)’nin oluşmasına sebep olur ki bu durumda hücre tahribatına yol açar. Bunun gibi birçok sebepten dolayı PDT son yıllarda birçok kanser türü için olası tedavi yöntemi olarak yoğun araştırmaların ana konusu haline gelmiştir [Robertson et al., 2009].

PDT, tümör dokularına ışığa duyarlı maddelerin alımı ve tutulmasına bağlıdır. PS’in, uygun dalga boyunda ışığa maruz kaldığında tümör kütesini azaltırken normal dokulara en az zararı verme eğilimde olduğu unutulmamalıdır [Hornung et al., 1999]. Dolayısıyla kanserli dokuyu tanıyacak PS’i bu noktaya taşıyacak gruplar hedeflenen tedavinin başarısında oldukça önemlidir.

PS'in tümör hücreleri içine alınması, büyüklüğü-hidrofilik ve lipofilik karakteri gibi kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bundan dolayı PS'in hedef hücreye taşınmasında bir çeşit taşıyıcı kullanmak hedef hücrede birikme için oldukça etkili olabilmektedir [Konan et al., 2003].

PS'in tümör dokusunda lokalizasyonu, PS'a kanser hücrelerinin bağlanma bölgelerine spesifik bir ligandın ilave edilmesi ile gerçekleştirilir. Bunun için birçok yaklaşım vardır:

5.4.1. Antibadi kullanımı (Mab)

Kötü huylu tümör hücrelerinin hücre yüzeyinde normal hücrelerden farklı olarak çeşitli antijenler bulunur. Bu antijenlerin tamamlayıcısı antibadilerdir. PS taşınması istenen hücrenin antibadisi ışığa duyarlı maddeye bağlandığında çok seçici bir biçimde PS'in direkt hasta dokuda toplanması sağlanmış olur. Bu yaklaşım PS'in konsantrasyonunun özellikle tümör dokusunda artmasını sağlar ki bu da PDT için oldukça avantajlı bir durumdur. Çünkü tümör ilişkili antijenler normal hücrelerde oldukça sınırlı iken kanser hücrelerinde aşırı bir salınım söz konusudur. Dolayısıyla Mab ile konjuge edilmiş PS oldukça hedefe yönelik bir ilaç olarak kullanılabilir [Ekaterina et al., 2009].

5.4.2. Kan plazma proteinlerinin kullanımı

Kan plazma proteinleri hücre içine veya hücre dışına moleküllerin taşınmasını sağlar. Serum albumin en belli başlı plazma proteindir ve ilaçları (PS) vasküler stromaya taşıırken, lipoproteinler ise özellikle de LDL (low density lipoprotein) ilaçla etkileşerek PS'ı malign hücrelere taşır. Buna ek olarak tümör hücrelerinde sitoplazmik membrandaki LDL reseptörlerinin konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğu da belirtilmektedir [Mary et al., 1997], [Reyftmann et al., 1984]. Kahl ve ark., NLS (nuclear localization peptide) ile konjuge porfirinlerin LDL'e için yüksek ilgi gösterdiğini belirtmişlerdir [Dozzo et al., 2005].

5.4.3. Peptid konjugasyonu

Peptidler oldukça kullanışlı küçük hedefleme ligandlarıdır. Oldukça fazla sayıda peptid dizisi çeşitli kanser türlerinde salgılanan belirteçler (tumor markers)'in hedeflenmesinde kullanılmaktadır [Chaloin et al., 2001], [Rahimipour et al., 2003], [De luca et al., 2001]. VEGF veya RGD peptidleri gibi çeşitli hedef peptidleri ile konjugasyon, PS'nin hedeflenmesini ve hücre alımını oldukça artırmıştır [Aina et al., 2002], [Conway et al., 2008], [Tirand et al., 2006].

5.4.4. Küçük ligand konjugasyonu

Belirli küçük ligantlar çeşitli hastalıklarda hücrelerden salgılanan reseptörler tarafından hücre içine alınırlar. Bu ligantlara folat molekülünü örnek verebiliriz.

Goldmacher ve ark., DM1 ile folat (F) molekülünü konjuge ederek hücre yüzeyinde bulunan folat reseptörlerine (FR) bağlanma etkinliğini FR(+) ve FR(-) hücreler kullanarak karşılaştırmışlardır. Sonuçta konjugatın FR(+) hücrelerin %96'sını öldürdüğü belirtilmiştir. Konjugat kanser hücrelerine, normal hücrelere göre 100 kat daha toksiktir [Ladino et al., 1997].

5.4.5. Oligonükleotit konjugasyonu

Tung ve ark., bir porfirin türeviden olan 5-[4-carboksifenil]-10,15,20-trifenil-2,3-dihidroksiklorin (TPC) ışığa duyarlı maddesi ile oligoarjinin konjuge etmişlerdir. Konjugasyon sonucunda elde edilen R₇-TPC, yalın haldeki TPC ile karşılaştırıldığında hücre içine alınmasının, sudaki çözünürlüğünün ve fototoksitesinin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca konjugatın düşük konsantrasyonlarında hücrelerin apoptoza yönlendiği belirtilmiştir [Mestre et al., 1997], [Choi et al., 2006].

5.5. Çalışmanın Literatürdeki Yeri ve Amacı

Kanserin hedefli tedavisinde, kanser hücrelerinin hedeflenmesi veya yerinin belirlenmesi için biyolojik ligantların kullanımı literatürde oldukça yer almaktadır. Yapılan çalışmalar gün geçtikçe çeşitlenmektedir.

Redii ve ark., hücre yüzeyinde bulunan LDL (low density lipoprotein) reseptörlerini hedeflenmeyi sağlamak üzere, PS ile LDL konjuge edilmiştir. Kanser hücrelerinde aşırı eksprese olan LDL reseptörleri aracılığı ile LDL bağlı PS, normal hücrelere göre kanser hücrelerinde dört kat fazla birikmiştir. Bu sonuçlara göre LDL, seçimlilikte garanti sağlayan ve dolayısıyla PS etkinliğini artırmaktadır [Polo et al., 2002].

Mew ve ark., yaptıkları çalışmada fotoimmünterepinin kanserde potansiyel uygulamasını araştırmıştır. PS olarak Hp kullanmış ve anti-miyoksarkoma M1 (anti-M1) antibadisi tutundurulmuştur. *in vitro* fototoksosite analizinden anti-M1-Mp konjugasyonunun T1-tümör hücrelerini %95 oranında azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda MAb veya Hp'in tek başına tümör büyümesine herhangi bir etkisi yoktur [Mew et al., 1983].

Vicente ve ark., 1 ila 4 aminoasit içeren peptid dizilerinin farklı bağlayıcılar kullanılarak konjuge edilmesiyle toplamda 14 porfirin-peptid konjugatı sentezlemişlerdir. Konjugatların *in vitro* çalışmalarında sitotoksitesinin düşük olduğu ve konjugatın hücre içine alınmasının yapıda bulunan aminoasitlerin dizilimi, sayısı ve özelliğine bağlı olduğu belirtilmiştir [Sıbrían-Vazquez et al., 2005].

Sobolev ve ark., klorin-e6 ile NLS-SV40 proteinini konjuge etmiştir ve konjugasyon sonucunda klorin-e6'nın fotoaktivitesinde önemli bir artış gözlenmiştir [Akhlynina et al., 1997], [Akhlynina et al., 1999].

Lanford ve ark., 1984, 1986 ve 1992 yıllarında yapmış oldukları çalışmalarında hücre membranından geçiş ve hücre içindeki organellerin hedeflenmesi için belirli proteinlerin ve peptid dizilerinin kullanılabileceği bir strateji geliştirmişlerdir. Bu denemelerde genellikle lösün veya arjinin gibi en az dört katyonik aminoasit içeren çekirdekte yerleşen spesifik peptid dizileri (nuclear localization signal sequence; NLS)'ni kullanmışlardır [Lanford et al., 1984], [Lanford et al., 1986], [Feldherr et al., 1982].

Zheng ve ark., çalışmalarında MMP-7 enzimine spesifik aktiflenebilir PDT ajanının *in vitro* koşullarda PMB (Photodynamic molecular beacon) kavramını uygulamışlardır. Bu yapıda Pyro(PS) ve BHQ₃(Q)'nin yakın mesafede bulunduğu ¹O₂ oluşumunun Q tarafından %94'ü söndürülürken MMP-7 ile peptidin bölünmesinden sonra herhangi bir ¹O₂ oluşumunun söndürülmediği rapor edilmiştir. Böylece, PMB kavramı PS'in ¹O₂ üretimini, MMP-7 bağımlı peptid dizisi ile kontrol edebilmektedir [Zheng et al., 2007].

Tsien ve ark., seçici olarak tümör hücrelerine taşınan, aktiflenebilir ve hücreye penetre olan peptid (ACPP) sistemleri geliştirmişlerdir. Bu çalışmada ACPP çoklu katyonik aminoasit konjuge Cy5 ve çoklu anyonik aminoasit dizisi olarak iki koldan oluşur. Bu iki domain MMP ile hidroliz olabilen Pro-Leu-Gly-Leu-Arg-Gly ile birbirine bağlıdır. Anyonik ve katyonik aminoasit dizilerinin birarada olmasıyla yapı elektriksel olarak nötral olur, böylece MMP yokluğunda yapının hücre içine yapının girmesi engellenmiş olur. MMP aktivitesi gözlendiğinde peptid bölünerek çoklukatyonik aminoasit dizisi ve ona bağlı Cy5 serbest kalarak sahip olduğu pozitif yük sayesinde hücre içine alınabilir. ACPP sisteminin *in vivo* koşullarda başarılı olduğu belirtilmiştir [Jiang et al., 2004].

Yapılan çalışmalar gerek *in vitro* gerekse *in vivo* ortamlardaki PDT uygulamalarında, hedefli tedavi amacıyla belirli peptid dizilerinin, PS ile konjugasyonunun kanser hücresinde birikmeyi ve hücre içine alınmayı dolayısıyla fotoaktiviteyi artırdığı buna ek olarak PROB yapısında kullanılan söndürücünün PS-peptid konjugatının hücreye ulaşmadan önce herhangi bir toksik etki göstermesini önlediği belirtilmektedir. Sonuç olarak hücrenin hedeflenmesi ve de biyolojik etkinliğin artırılması en verimli olarak biyolojik konjugatlarla olmaktadır.

Hazırlanmış olan bu tezin amacı; PDT uygulamalarında kullanılmak üzere hedefe yönelik ışığa duyarlı maddeler olarak, hedefe özgü peptid dizisi ve söndürücü ile konjuge edilmiş yeni asimetric ftalosiyanin sentezlenmesidir. Bu doğrultuda “PROB” olarak tanımlanan yapının elde edilmesi amaçlanmıştır. PROB üçlü yapısında kullanılan ışığa duyarlı madde, asimetric olarak süstitüe edilmiş ftalosiyanin molekülüdür. Bu bileşikler organik çözücüler ve su içerisinde çözünürlük sağlayan polioksoetilen grupları ve peptid dizisi ile konjugasyonu sağlayan amin grupları içermektedir. Hedeflenme için kullanılan peptid dizisi florenilmetiloksikarbonil klorür (Fluorenylmethyloxycarbonyl chloride; Fmoc) koruma grubu kullanılarak katı faz peptid sentez yöntemi ile sentezlenmiştir.

6. DENEYSEL KISIM

6.1. Kullanılan Madde ve Aletler

6.1.1. Kimyasallar

Tablo 6.1. Sentezlerde, Ayırma ve Saflaştırma İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler.

<i>Adı</i>	CAS numarası
3-Nitroftalik anhidrit	641-70-3
Formamid	75-12-7
%30'luk Amonyak Çözeltisi (NH₄OH)	1336-21-6
Dimetilformamid (DMF)	68-12-2
Tiyonil klorür	7719-09-7
%98'lik H₂SO₄	7664-93-9
%65'lik HNO₃	7697-37-2
Ftalimid	85-41-6
Etanol	64-17-5
NaHCO₃	144-55-8
NaOH	1310-73-2
HCl	7647-01-0
Dietileter	60-29-7
Na₂SO₄	7757-82-6
K₂CO₃	584-08-7
P₂O₅	1314-56-3

Tablo 6.1. devam.

1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP)	872-50-4
<i>O</i>-(Benzotriazol-1-yl)-<i>N,N,N',N'</i>-tetrametiluronyum hexafluorophosphate (HBTU)	94790-37-1
<i>N,N</i>-Diisopropiletilamin (DIPEA)	7087-68-5
2,2,2-Trifluoroethanol	75-89-8
1,1,1,3,3,3-Hexafloro-2-propanol (HFIP)	920-66-1
4-Pentinoik asit	6089-09-4
Ter-butil <i>N</i>-(2-hidroksi-etil)karbamat	26690-80-2
Diglikolik anhidrit	4480-83-5
Fmoc-Gly-OH	29022-11-5
Fmoc-Pro-OH	71989-31-6
Fmoc-Leu-OH	35661-60-0
Fmoc-Lys(Alloc)-OH	146982-27-6
Trifloroasetik asit	76-05-1
1-Metoksi-2-praponol	107-98-2
Silikajel 60 F254	112926-00-8
Tetrahidrofuran	109-99-9
Asetik asit	64-19-7
Dimetilsülfoksit (DMSO)	67-68-5
Dietilen glikol monoetil eter	111-90-0
Epiklorhidrin	106-89-8
1-Hekzanol	111-27-3
Alüminyumoksit	1344-28-1

6.1.2. Cihazlar

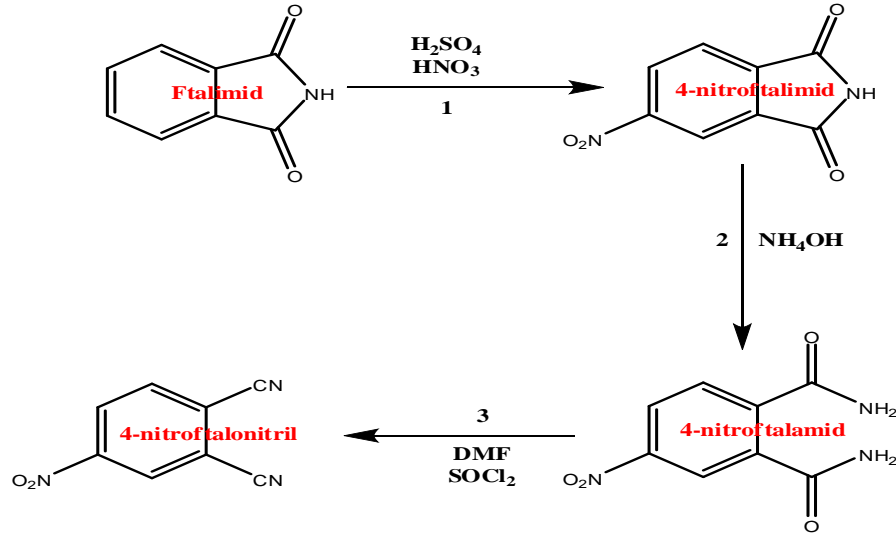
Tablo 6.2. Yapı Aydınlatma ve Sentez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar.

<i>Adı</i>	<i>Modeli</i>
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535
FT-Infrared Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 100
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2101 UVPc
Floresans Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse
Hassas Terazı	Metler Toledo
Isıtıcılı Karıştırıcı	Corning
Döner Buharlaştırıcı	Büchi Rotavapor R-200
Kurutma Tabancası	HMP
Santrifüj	Beckman Coulter, Allegra™ 64R

6.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

6.2.1. 4-Nitroftalonitril (1) Sentezi

4-nitroftalonitril, ftalimidden yola çıkılarak üç aşamada elde edilir:



Şema 6.1. 4-nitroftalonitril sentezi (1).

1.aşama, 500 mL'lik 3 boyunlu reaksiyon balonuna 250 mL H_2SO_4 konur ve 0°C 'ye soğutulduktan sonra 50 mL %65'lik HNO_3 sıcaklık 5°C 'yi geçmeyecek şekilde damlatma hunisi ile yavaşça ilave edilir. Reaksiyon karışımı 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra 40 g (0.272 mol) ftalimid kısım kısım eklenir ve ilave işlemi bittikten sonra 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı buz üzerine dökülür. Buzların erimesinden sonra oluşan çökelti G3 filtreden süzülür ve süzüntüde asit kalmayana kadar bolca saf su ile yıkanır. Ürün vakumlu etüvde 110°C 'de kurutulur. Kapalı formülü $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4\text{N}_2$ olan 4-nitroftalimid için verim % 80'dir.

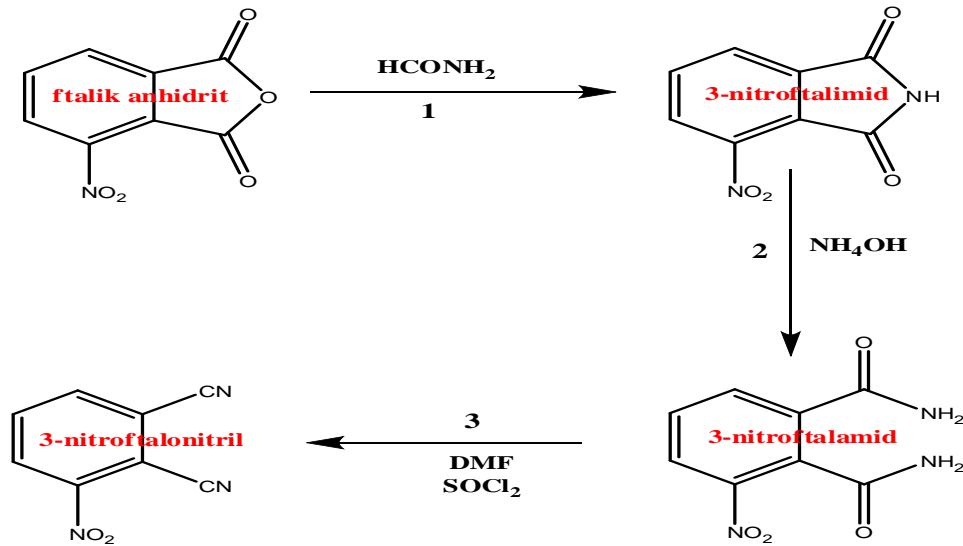
2. aşama, 500 mL'lik tek boyunlu reaksiyon balonuna konan 4-nitroftalimid, 200 mL %32'lik NH_4OH çözeltisi ile muamele edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırılır. Oluşan ürün G3 filtreden süzülerek bol soğuk

saf su ile yıkanır ve vakum etüvünde 110°C’de kurumaya bırakılır. Kapalı formülü $C_8H_7O_4N_3$ olan 4-nitroftalamid için verim %82’dir.

3. aşama, 250 mL’lik üç boyunlu reaksiyon balonu içerisine 180 mL DMF konulur. Reaksiyon balonu buz banyosu üzerine yerleştirilerek 0°C ye soğutulur. Reaksiyon karışımı üzerine 18 mL tiyonil klorür reaksiyon karışımı sıcaklığı 5°C’yi geçmeyecek şekilde damlatma hunisi ile ilave edilir. Reaksiyon karışımı 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Bu karışım üzerine 21 g (0.11 mol) 4-nitroftalamid sıcaklık 5°C’yi geçmeyecek şekilde yavaş yavaş ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buz üzerine dökülür. Buzlar tamamen eridikten sonra oluşan katı madde G3 filtreden süzülür. Ele geçen ürün önce %5’lik $NaHCO_3$ çözeltisiyle, daha sonra bol soğuk su ile yıkanır. Elde edilen açık sarı renkli katı madde vakumlu etüvde 110°C’de kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_3O_2N_3$ olan 4-nitroftalonitril için verim %91’dir.

6.2.2. 3-Nitroftalonitril (2) Sentezi

3-nitroftalonitril, ftalik anhidritten yola çıkılarak üç aşamada elde edilir:



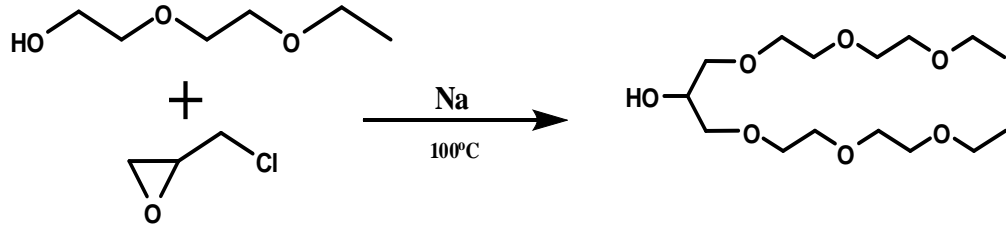
Şema 6.2. 3-nitroftalonitril sentezi (2).

1. aşama, 22.2g (0.115 mol) 3-nitroftalik anhidrit 35 mL formamid içerisinde geri soğutucu altında üç saat karıştırılır. Karıştırma işlemi bittikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutulur. Oluşan çökelti G3 filtreden süzülür ve ele geçen katı madde saf suyla yıkanır. Elde edilen sarı renkli katı madde vakumlu etüvde 110°C’de kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_4O_4N_2$ olan 3-nitroftalimid için verim [Merrifield et al., 1963] %89’dur.

2. aşama, 20 g (0.104 mol) 3-nitroftalimid 75mL %25’lik NH_4OH çözeltisine eklenir ve 1 gün süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün G3 filtreden süzülür ve bol soğuk su ile yıkanır. Elde edilen beyaz renkli katı madde vakumlu etüvde 110°C’de kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_7O_4N_3$ olan 3-nitroftalamidin [George, 1995] verimi %87’dir.

3. aşama, 250 mL’lik üç boyunlu reaksiyon balonu içerisine DMF (40 mL) konur ve reaksiyon balonu buz banyosu üzerine yerleştirilerek 0°C ye soğutulur. Reaksiyon karışımı üzerine tiyonil klorür (25 mL) reaksiyon karışımı sıcaklığı 5°C’yi geçmeyecek şekilde yavaş yavaş ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Bu karışım üzerine 7.01g (0.033 mol) 3-nitroftalamid sıcaklık 5°C’yi geçmeyecek şekilde kısım kısım ilave edilir. Sonrasında reaksiyon karışımı 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buz üzerine yavaş yavaş dökülür. Buzlar tamamen eridikten sonra oluşan katı madde G3 filtreden süzülür. Elde edilen ürün önce %5’lik $NaHCO_3$ çözeltisiyle, daha sonra bol saf su ile yıkanır ve vakumlu etüvde 110°C’de kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_3O_2N_3$ olan 3-nitroftalonitril için [Merrifield et al., 1963] verim %91’dir.

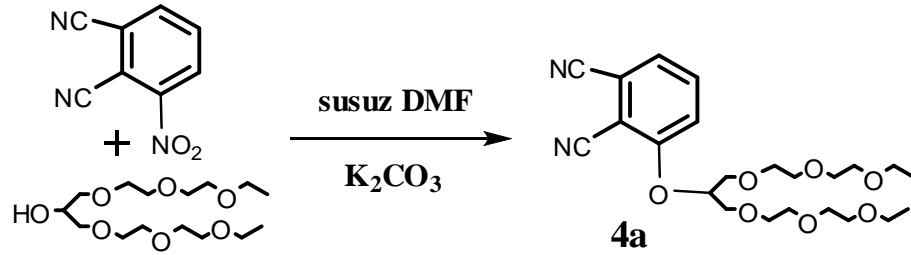
6.2.3. [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etanol (3) Sentezi



Şema 6.3. 3 numaralı bileşiğin sentezi.

250 mL'lik üç boyunlu reaksiyon balonuna dietilenglikol mono etil eter (140 mL, 1.033 mol) argon atmosferinde konur ve üzerine metalik sodyum (14 g, 0.608 mol) dikkatli bir şekilde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 100°C'ye ısıtılarak sodyumun çözünmesi sağlanır. Sonrasında epiklorohidrin (17.4 mL, 0.22 mol) damlatma hunisi kullanılarak reaksiyon karışımına eklenir ve 5 saat 100°C'de karıştırıldıktan sonra sıcaklık 60°C'ye düşürülür ve 2 gün süreyle karıştırma işlemi devam eder. Süre sonunda reaksiyon ortamına 200 mL su ilave edilir. Su/CH₂Cl₂ ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılarak ürün organik faza alınır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve DCM ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil-kahve ürün vakum distilasyonu ile ortamda kalmış olan epiklorohidrinden ayrılarak saf olarak elde edilir [Vakus et al., 1995].

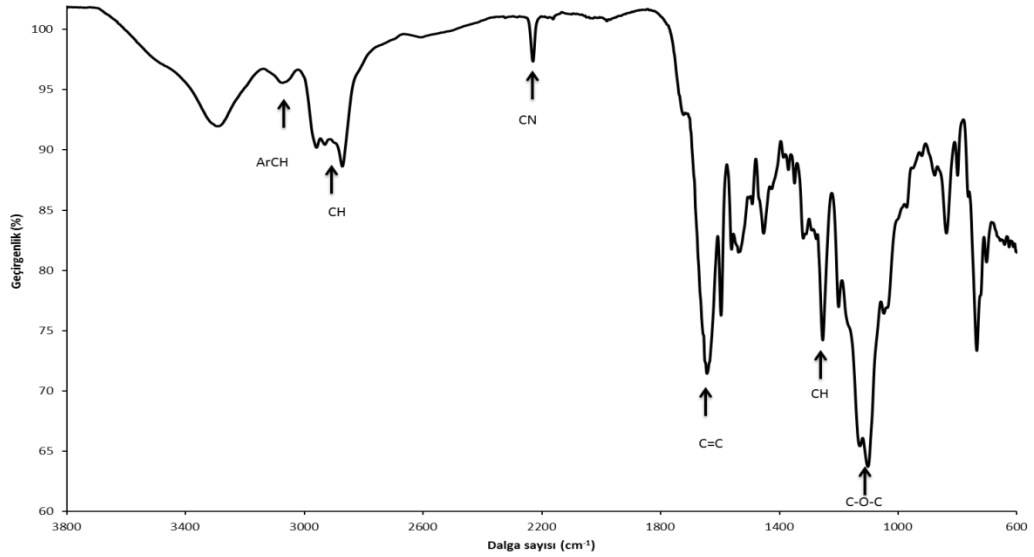
6.2.4. 3-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalonitril (4a) Sentezi



Şema 6.4. 4a numaralı bileşimin sentezi.

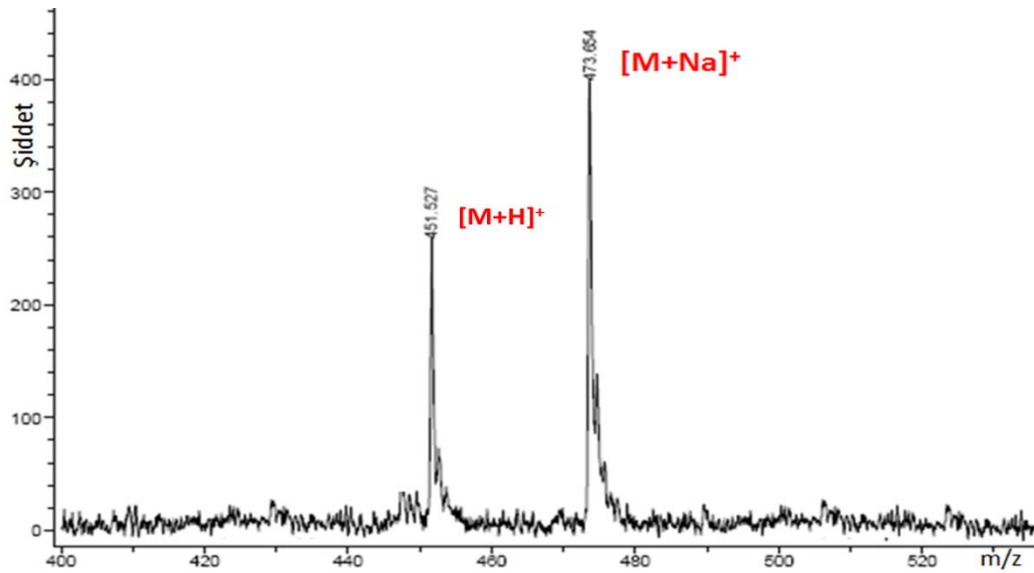
3-nitroftalonitril (2g, 0.012 mol) argon altında susuz DMF içerisinde çözülür ve (4.21g, 0.013 mol) [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etanol ilavesi yapılır. Karışım üzerine (3.06g, 0.022mol) K_2CO_3 kısım kısım ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra $50^\circ C$ 'de 48 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı filtreden süzildükten sonra elde edilen süzüntü su-etilasetat sistemiyle sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Ele geçen ham ürün, silikajel ile doldurulmuş kolon ile etilasetat çözücü sisteminde temizlenir. Molekül formülü $C_{23}H_{34}N_2O_7$ olan ürün için verim %62'dir [Ayhan et al., 2013].

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



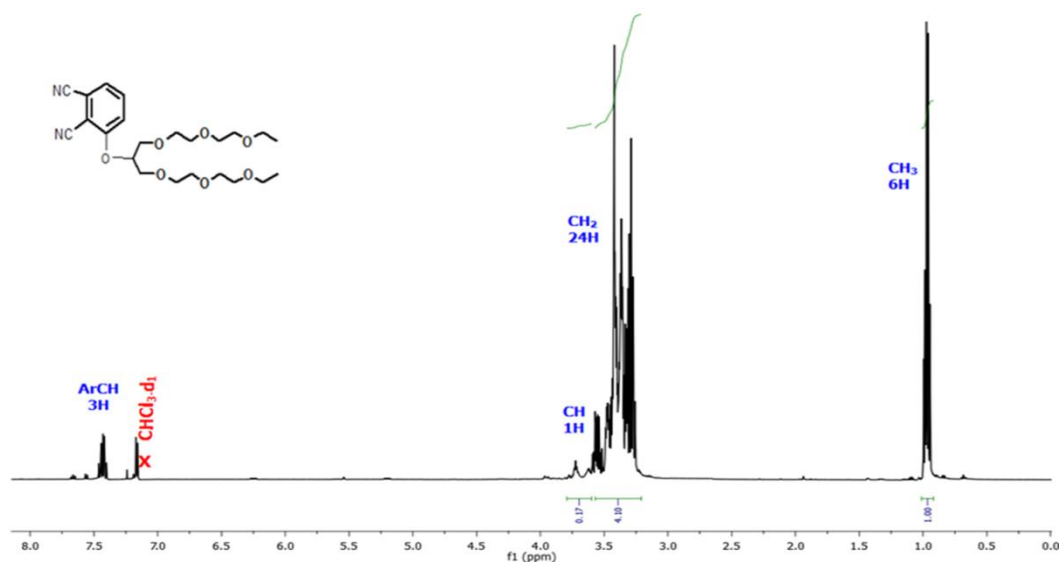
Spektrum 6.1. 4a numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3044 (ArCH), 2980-2882 (AlCH gerilmesi), 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}$), 1514 (CH, gerilmesi), 1251 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1043 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



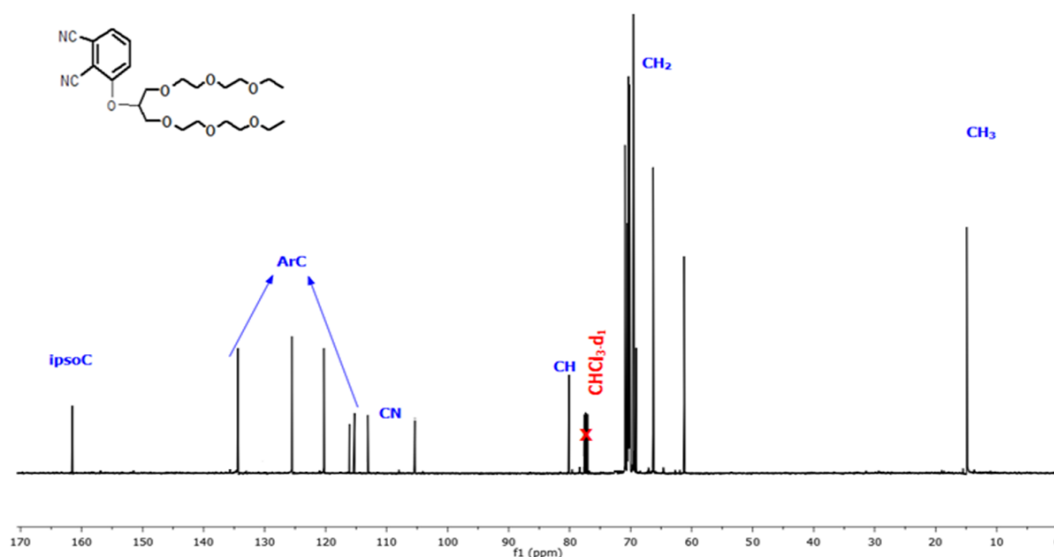
Spektrum 6.2. 4a numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: MALDI-TOF kütle analizinde gözlenen 451.527 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473.654 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.3. 4a numaralı bileşiğin $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

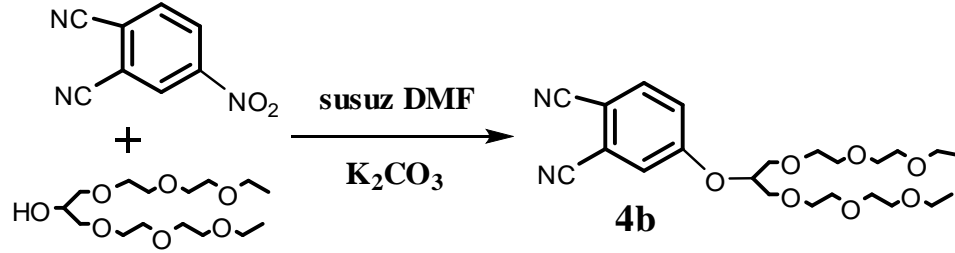
$^1\text{H NMR (CHCl}_3\text{)}$: $\delta = 0.92\text{-}1.01$ (t, 6H, CH_3), $3.21\text{-}3.58$ (m, 24H, CH_2), $3.60\text{-}3.80$ (m, 1H, CH), $7.34\text{-}7.53$ (m, 3H, ArCH).



Spektrum 6.4. 4a numaralı bileşiğin $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ içerisinde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

$^{13}\text{C NMR (CHCl}_3\text{)}$: $\delta = \text{CH}_3$ (15.31), CH_2 (66.78, 70.95, 70.92, 70.72, 70.04, 66.78), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (78.74), CN (107.35, 115.55), ArC (116.20, 117.10, 121.31, 121.66, 135.31), ipsoC (161.51).

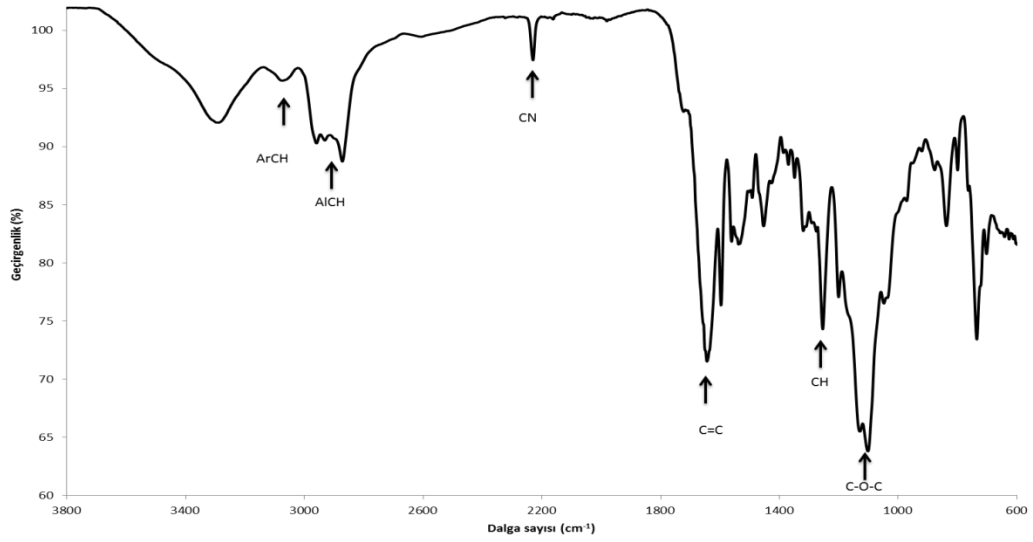
6.2.5. 4-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalonitril (4b) Sentezi



Şema 6.5. 4b numaralı bileşiğin sentezi.

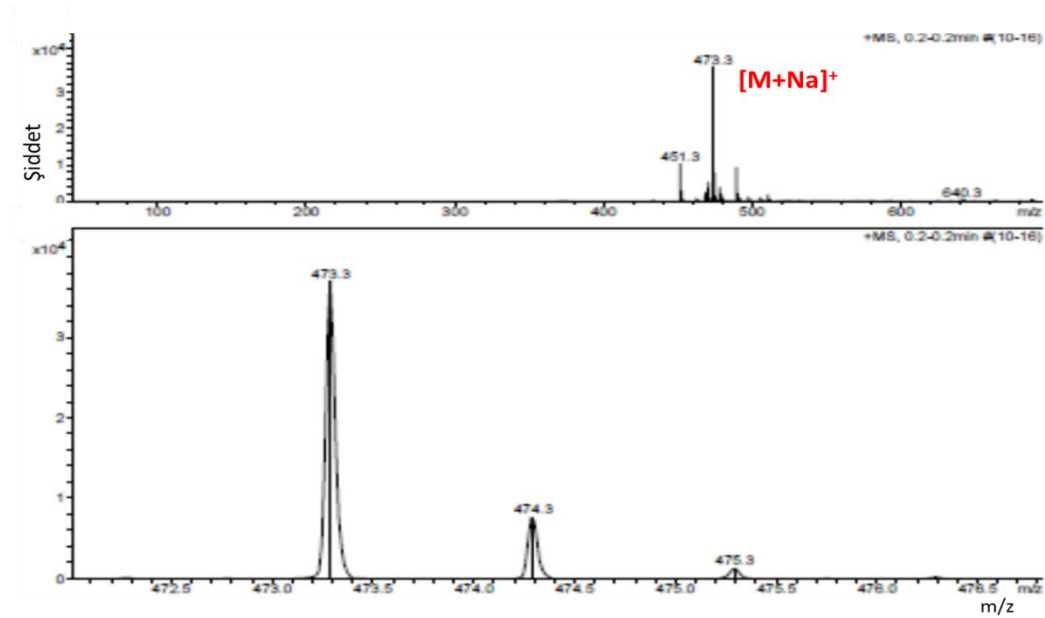
4-nitroftalonitril (2g, 0.012 mol) argon altında susuz DMF içerisinde çözülür ve (4.21g, 0.013 mol) [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etanol ilavesi yapılır. Karışım üzerine (3.06g, 0.022mol) K_2CO_3 kısım kısım ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra $50^\circ C$ 'de 48 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı filtreden geçirildikten sonra elde edilen süzüntü su-etilasetat sistemiyle sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Ele geçen geçen ham ürün, silikajel ile doldurulmuş kolon ile etilasetat çözücü sisteminde temizlenir. Molekül formülü $C_{23}H_{34}N_2O_7$ olan ürün için verim %62'dir [Ayhan et al., 2013].

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



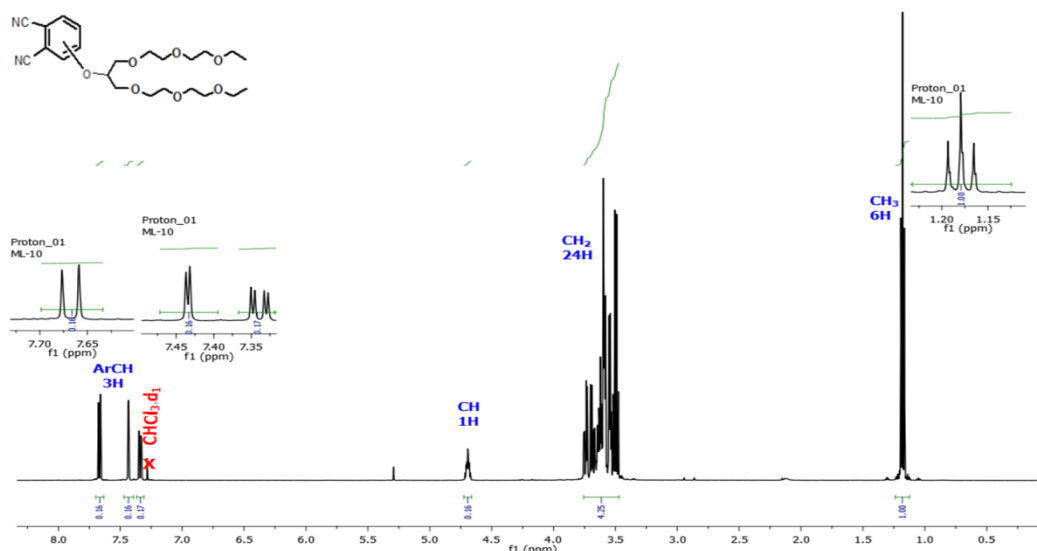
Spektrum 6.5. 4b numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3044 (ArCH), 2980-2882 (CH gerilmesi), 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}$), 1514 (CH), gerilmesi), 1251 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1043 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



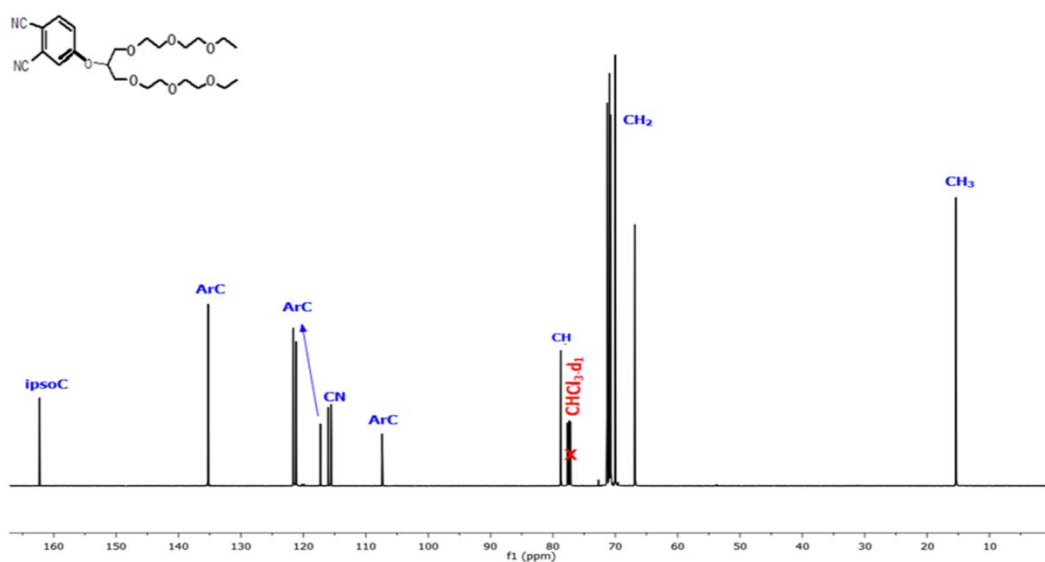
Spektrum 6.6. 4b numaralı bileşiğin ES-MS kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: ES-MS kütle analizinde gözlenen 473.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.7. **4b** numaralı bileşiğin $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

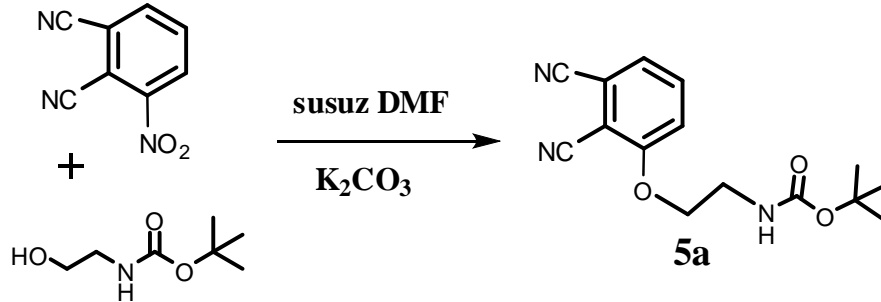
$^1\text{H NMR (CHCl}_3\text{)}$: $\delta = 1.13\text{-}1.24$ (t, 6H, CH_3), $3.48\text{-}3.76$ (m, 24H, CH_2), $4.67\text{-}4.63$ (m, 1H, CH), $7.32\text{-}7.37$ (d, 1H, ArCH), $7.40\text{-}7.47$ (d, 1H, ArCH), $7.64\text{-}7.71$ (dd, 1H, ArCH).



Spektrum 6.8. **4b** numaralı bileşiğin $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ içerisinde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

$^{13}\text{C NMR (CHCl}_3\text{)}$: $\delta = \text{CH}_3$ (15.00), CH_2 (61.30, 66.35, 68.85, 69.41, 70.33, 71.00), CH (80.13), CN (105.35, 113.21), ArC (115.21, 116.12, 120.36, 125.52, 134.45), ipsoC (161.66).

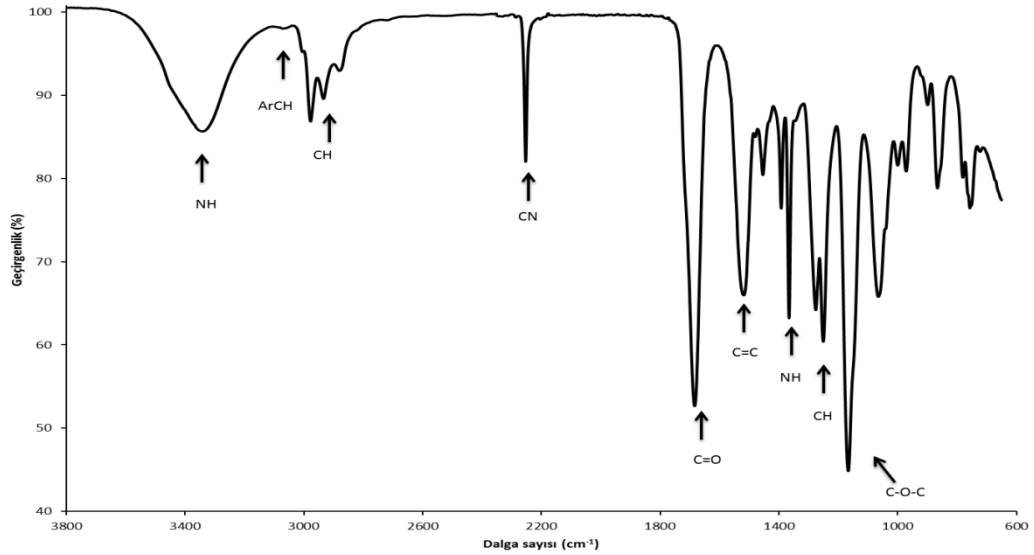
6.2.6. 3-[(2-terbütoksi karbonil) amino] etoksi-ftalonitril (5a) Sentezi



Şema 6.6. 5a numaralı bileşiğin sentezi.

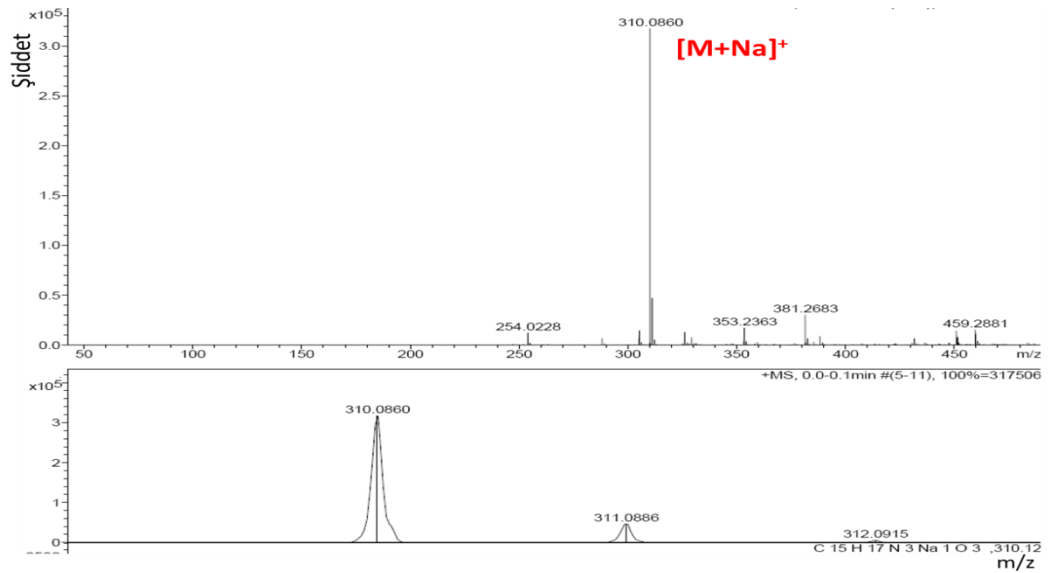
100 mL'lik reaksiyon balonuna 3(-nitroftalonitril (2.38 g, 0.014 mol), 2-[(terbütoksiaminokarbonil)etanol] (6.88 g, 0.043 mol) ve kuru K₂CO₃ (4 g, 0.029 mol) susuz DMF (26 mL) içerisinde argon altında reaksiyona koyularak oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda karışım su üzerine dökülür ve su-etilasetat içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hegzanda çöktürülerek temizlenir. Molekül formülü C₁₅H₁₇N₃O₃ olan bileşik için verim %65'tir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



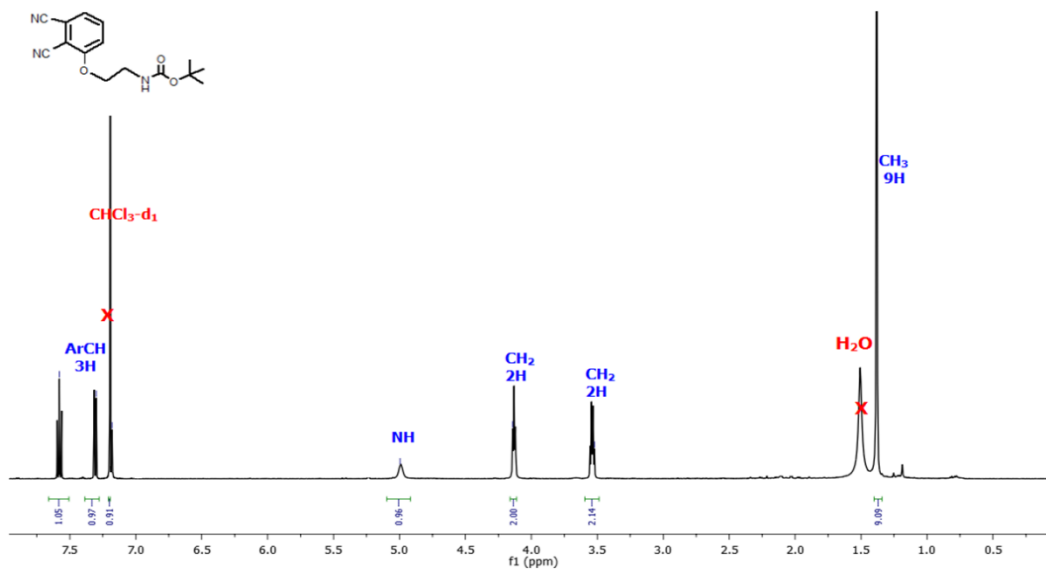
Spektrum 6.9. 5a numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3362 (NH), 3044 (ArCH), 2980-2882 (AlCH gerilmesi), 2253 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1687 ($\text{C}=\text{O}$), 1526 ($\text{C}=\text{C}$), 1367 (NH eğilmesi), 1252 (CH gerilmesi) 1407 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1170 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1070 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



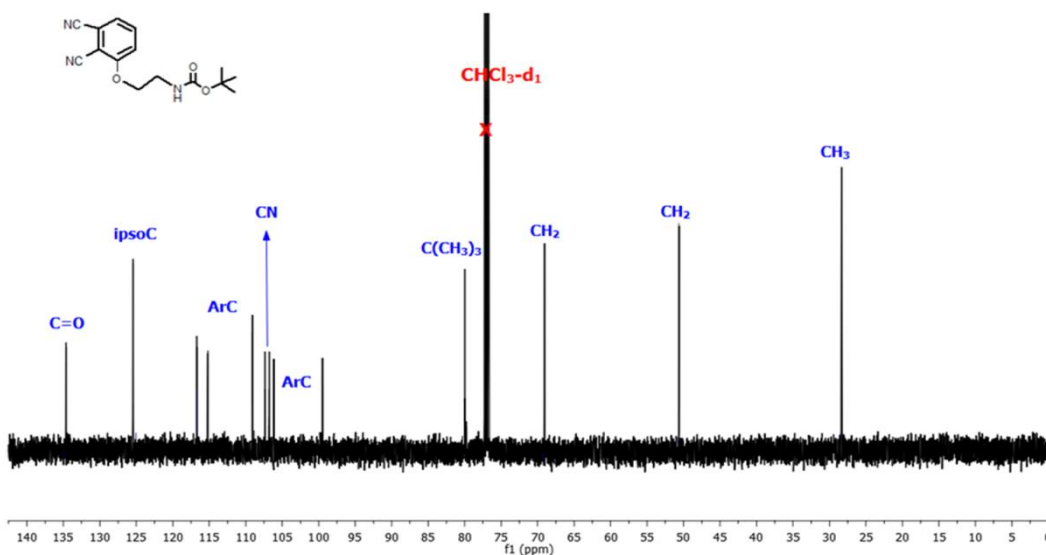
Spektrum 6.10. 5a numaralı bileşiğin ES-MS kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: ES-MS kütle analizinde gözlenen 310.0860 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.11. 5a numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu.

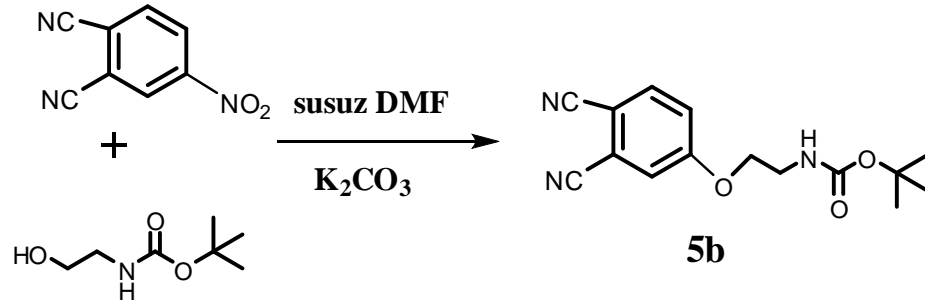
¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.34-1.41$ (s, 9H, CH₃), 3.49-3.59/4.10-4.17 (m, 4H, CH₂), 4.92-5.10 (bs, 1H, NH), 7.19-7.21/7.28-7.38/7.62-7.66 (m, 3H, ArCH).



Spektrum 6.12. 5a numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C NMR (DMF-d₇): $\delta = \text{CH}_3$ (28.41), CH₂ (50.74, 69.14), tert-C (80.02), CN (106.79, 107.35), ArC (99.58, 106.11, 106.65, 115.20), ipsoC (125.41), C=O (134.54).

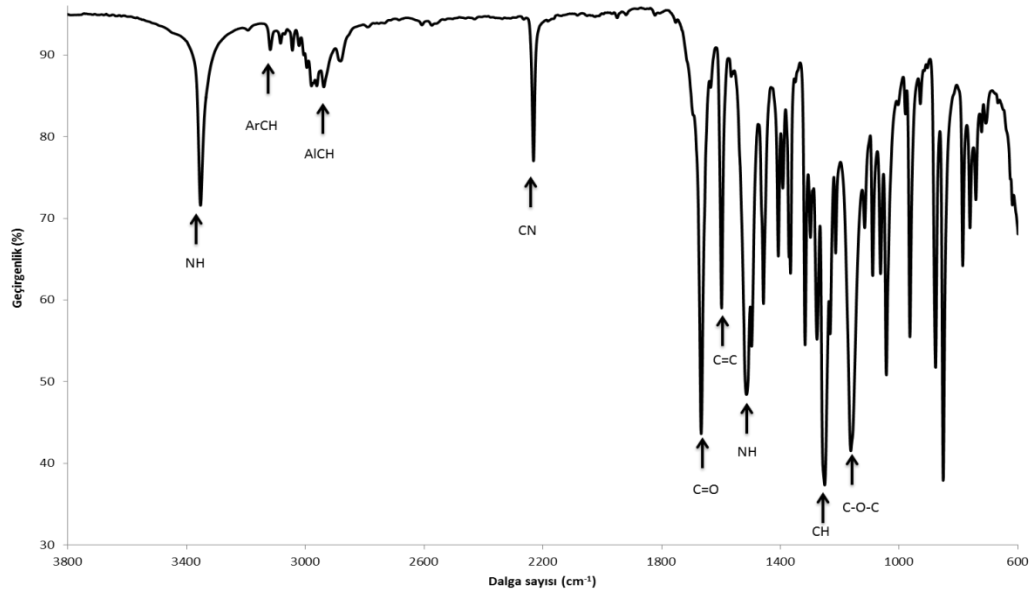
6.2.7. 4-[(2-terbütoksi karbonil) amino] etoksi-ftalonitril (5b) Sentezi



Şema 6.7. 5b numaralı bileşiğin sentezi.

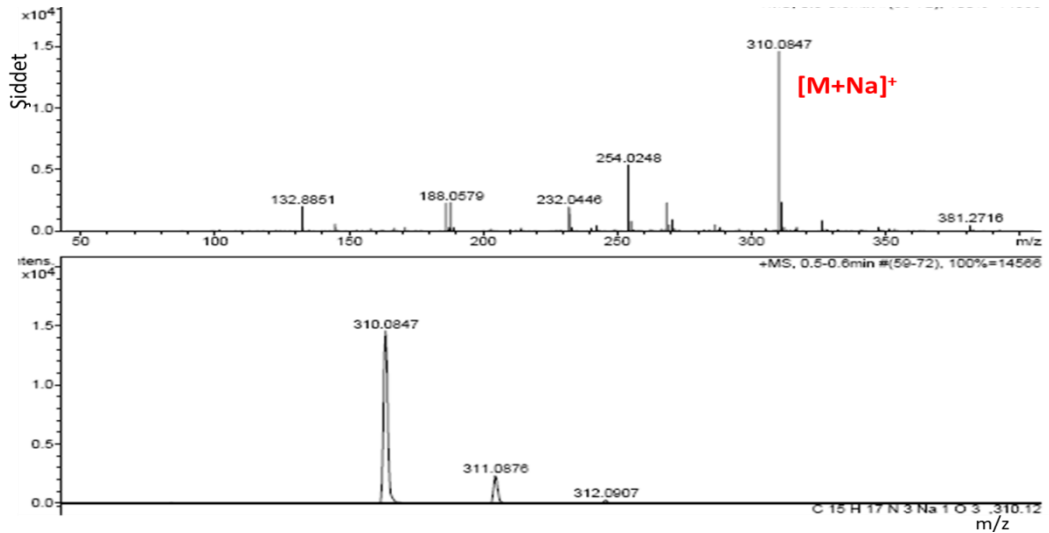
100 mL'lik reaksiyon balonuna 4-nitroftalonitril (2.38 g, 0.014 mol), 2-[(terbütoksiaminokarbonil)etanol] (6.88 g, 0.043 mol) ve kuru K₂CO₃ (4 g, 0.029 mol) susuz DMF (26 mL) içerisinde argon altında reaksiyona koyularak oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda karışım su üzerine dökülür ve su-etilasetat içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün heksanda çöktürülerek temizlenir [Fukuzumi et al., 2008]. Molekül formülü C₁₅H₁₇N₃O₃ olan bileşik için verim %76'dır.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



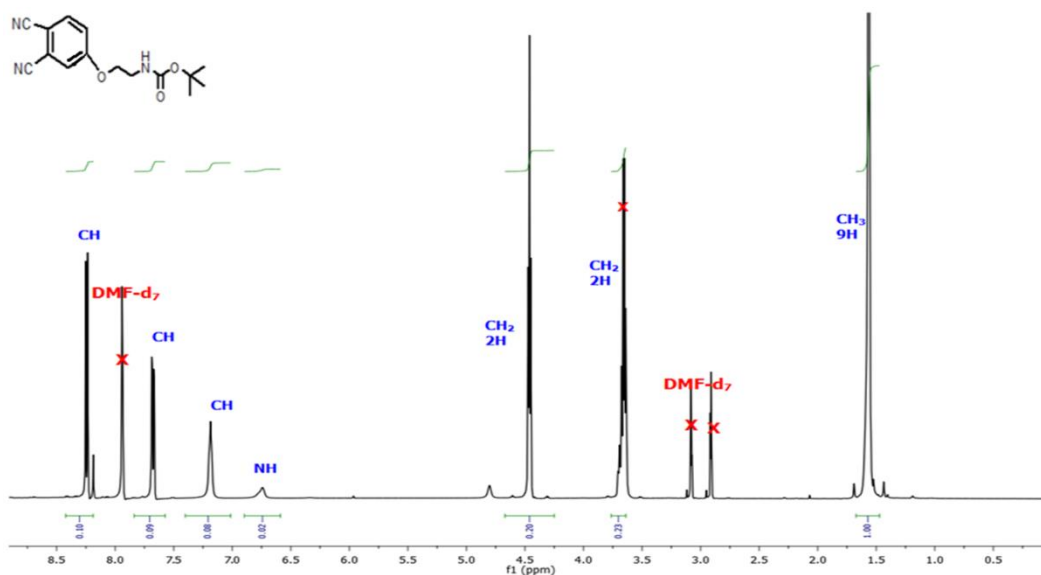
Spektrum 6.13. 5b numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3354 (NH), 3044 (ArCH), 2980-2882 (AlCH gerilmesi), 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}$), 1514 (CH), gerilmesi), 1457 (NH eğilmesi), 1407 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1251 (C-O-C asimetric gerilmesi), 1043 (C-O-C simetric gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



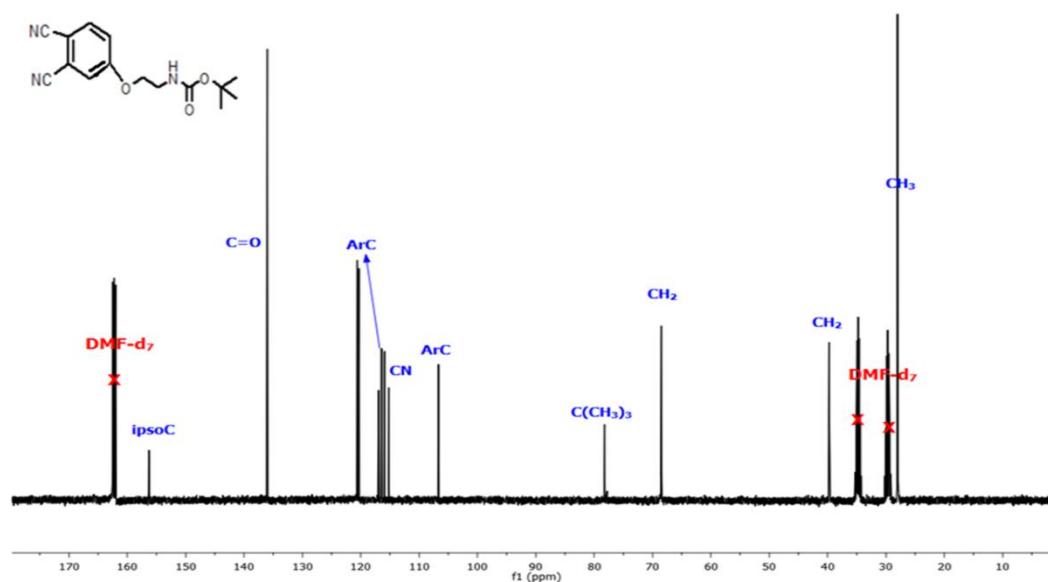
Spektrum 6.14. 5b numaralı bileşiğin ES-MS kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: ES-MS kütle analizinde gözlenen 310.0847 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.15. 5b numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.48-1.67$ (s, 9H, CH₃), 3.64-3.77/4.24-4.68 (t, 4H, CH₂), 6.78-6.82 (br s, 1H, NH), 7.01-7.39/7.58-7.83/8.19-8.42 (d, 3H, ArH).



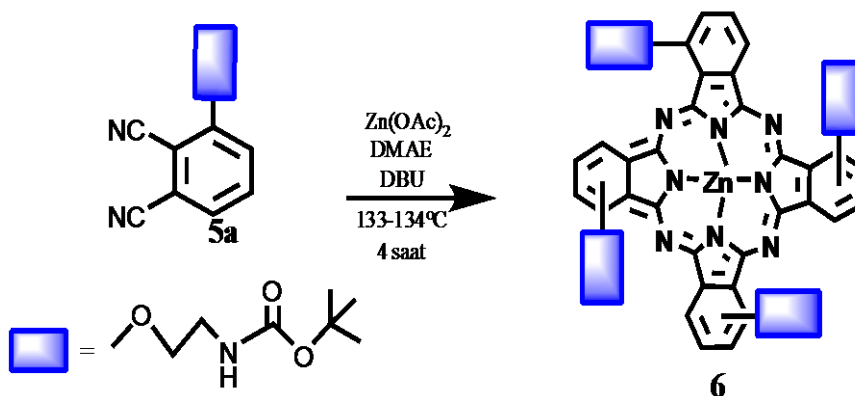
Spektrum 6.16. 5b numaralı bileşiğin DMF-d₇ n içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C NMR (DMF-d₇): $\delta = \text{CH}_3$ (28.11), CH₂ (39.82, 61.21), tert-C (68.47), CN (114.57, 115.43), ArC (106.46, 115.97, 116.56, 119.16, 120.32), ipsoC (135.96), C=O (156.38).

6.3. Nonperiferal [1(4), 8(11), 15(18), 22(25)] Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (6-13) Sentez ve Karakterizasyonu

Nonperiferal ZnPc türevleri, **4a** ve **5a** başlangıç maddelerinden istatistiksel kondenzasyon yöntemiyle argon atmosferi altında çözücü içerisinde çözülüp DBU eklenmesiyle kaynatılarak sentezlenmiştir. Reaksiyon sonucunda A₄, AB₃, A₃B, A₂B₂ ve B₄ izomerleri olmak üzere tüm simetri türevleri oluşmuştur. Bu izomerler izole edilerek karakterize edilmiştir. Ancak daha yüksek verimde elde etmek için her simetri türevi, istenen izomerin veriminin yüksek olduğu reaksiyon şartlarında tekrar sentezlenmiş ve izole edilerek karakterize edilmiştir.

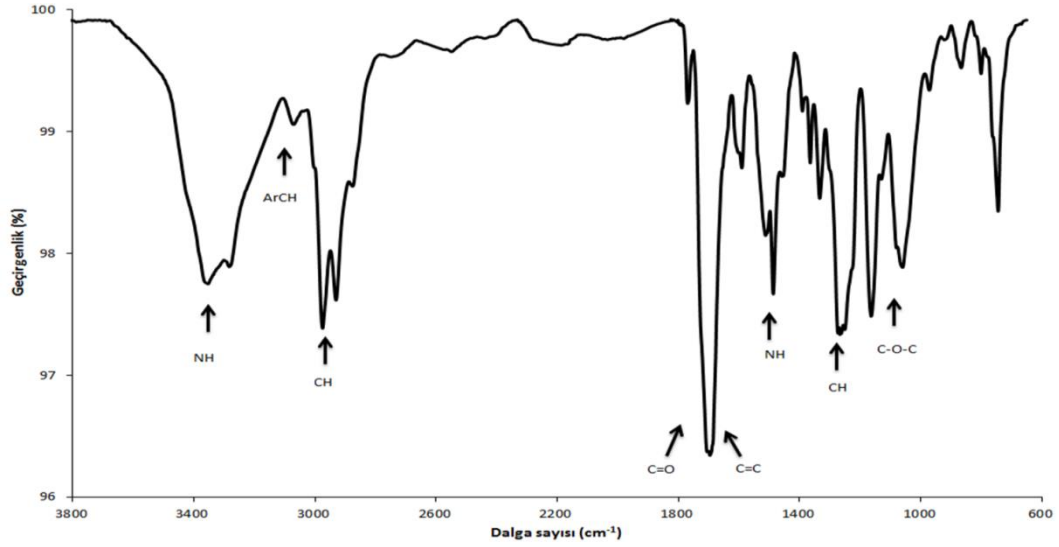
6.3.1. 1(4), 8(11), 15(18), 22(25) -[[(2-terbütoksikarbonil) amino) etoksi] ftalosiyanimato Zn(II) Sentezi (6)



Şema 6.8. 6 numaralı bileşiğin sentezi.

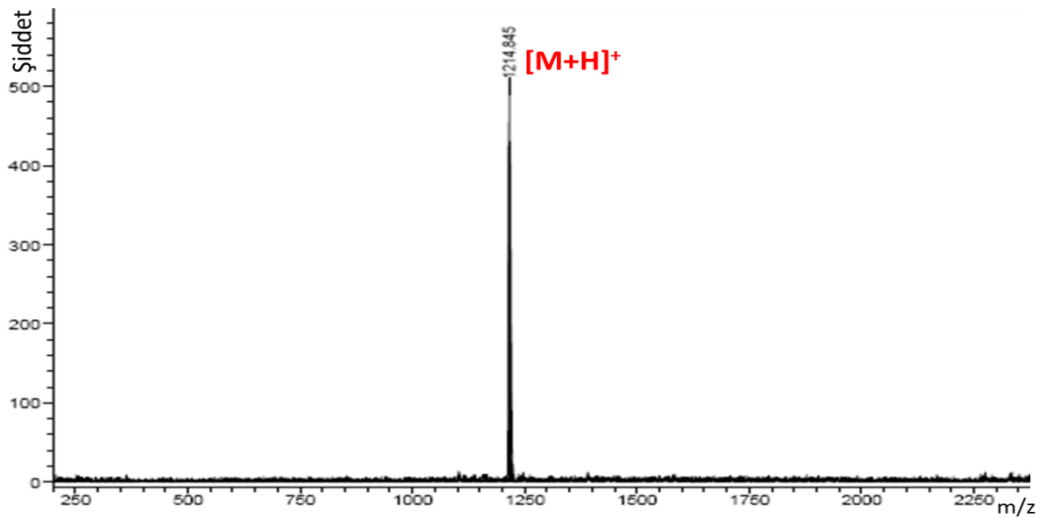
0.2 g (0.696 mmol) 3-(2-*ter*-bütoksikarbonilaminoetoksi)ftalonitril 50 mL'lik reaksiyon balonuna konularak argon atmosferi altında 2 mL dimetilaminoetanol (DMAE) ile çözülür. Üzerine 0.19 g (1.044 mmol) Zn(OAc)₂ ilave edilir. Reaktanlar 10 dakika karıştırıldıktan sonra 0.5 mL DBU eklenir ve yine argon atmosferinde geri soğutucu altında 4 saat süreyle kaynatılır. Elde edilen yeşil katı madde soğutulduktan sonra 5 mL hekzan ile muamele edilerek çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülür ve silikajel dolgu maddesi ile kolonda EtOH-EtOAc (1:20) çözücü sisteminde temizlenerek istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü C₆₀H₆₈N₁₂O₁₂Zn olan molekül için ulaşılan verim %72'dir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



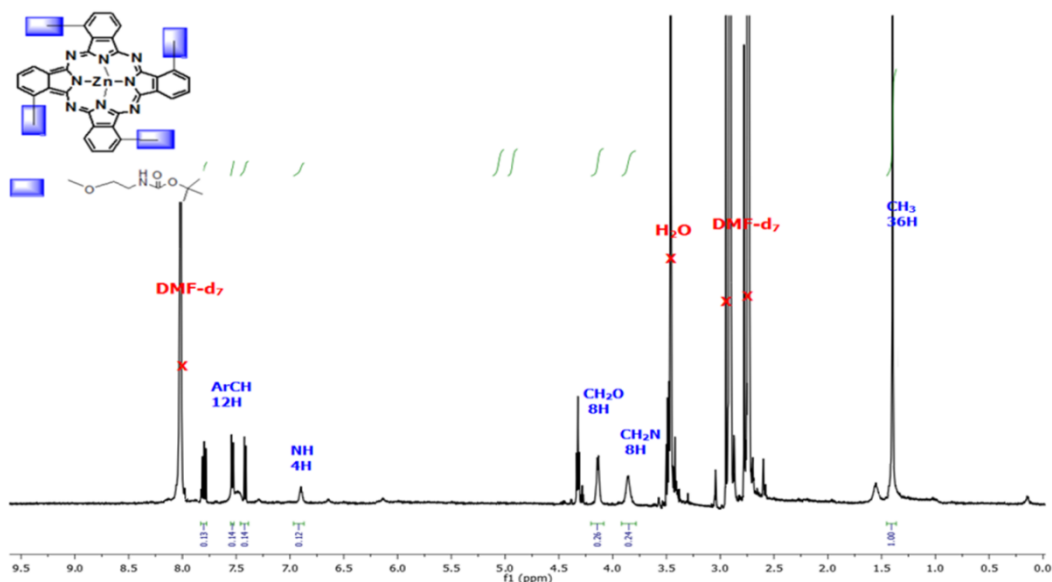
Spektrum 6.17. 6 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): Spektrumda 3347 (NH gerilmesi), 3068 (ArCH gerilmesi), 2974-2930 (CH gerilmesi), 1691 (Ester için C=O gerilmesi), 1646 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1391 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ için CH düzlem içi eğilmesi), 1262 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1062 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerini gözlenmesi ve 2200-2300 cm^{-1} aralığında $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilmesine ait pikin de olmayışı önerilen yapıyı desteklemektedir.



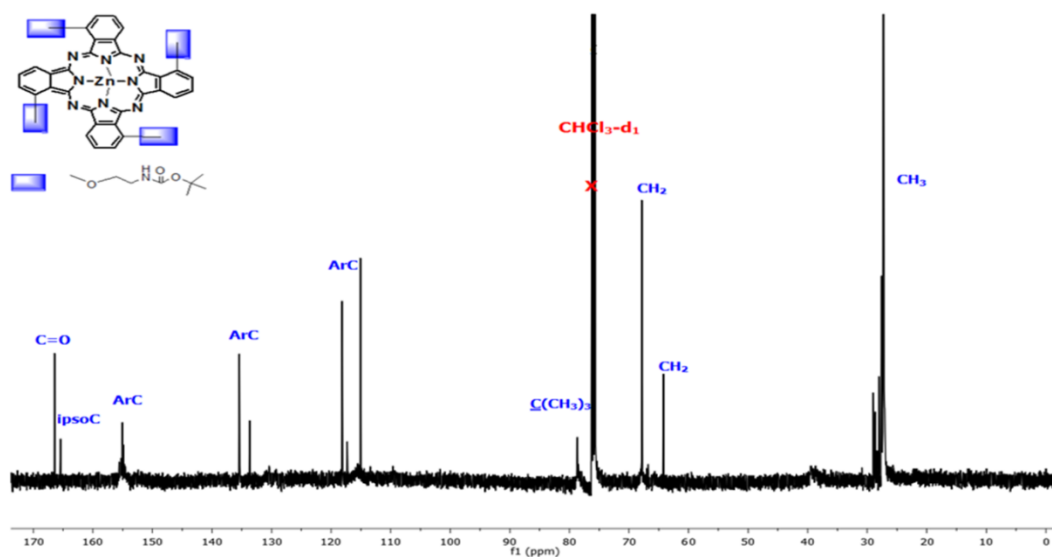
Spektrum 6.18. 6 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılarak alınan MALDI-TOF analizinde gözlenen 1214.845 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



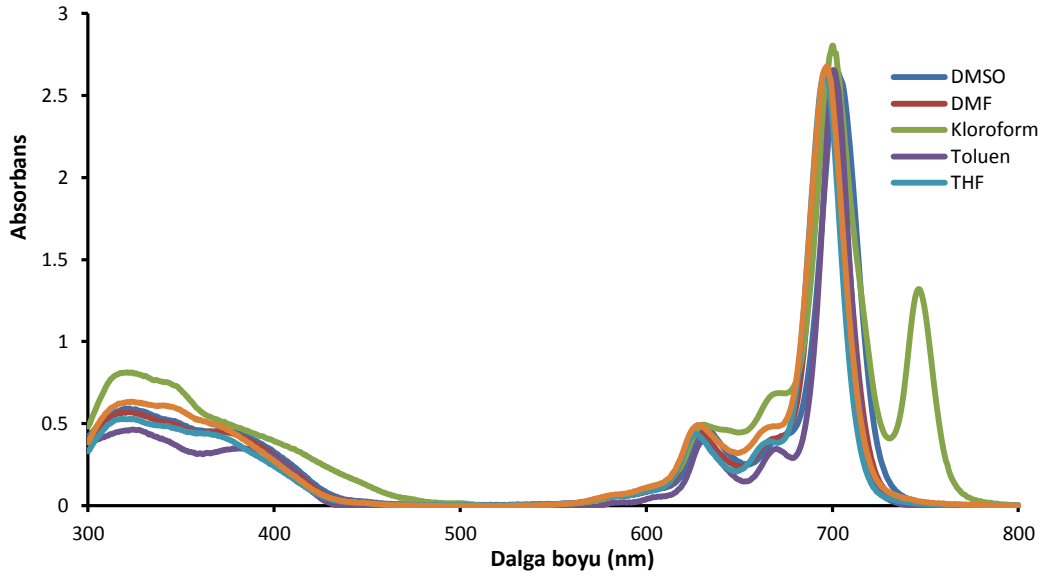
Spektrum 6.19. 6 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.99\text{-}1.47$ (m, 36H, CH_3), 3.78-3.92 (t, 8H, CH_2), 4.08-4.20 (t, 8H, CH_2), 6.97-6.88 (br, 4H, NH), 7.39-7.46/7.52-7.56/7.77-7.83 (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.20. 6 numaralı bileşiğin $\text{CHCl}_3\text{-}d_1$ içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

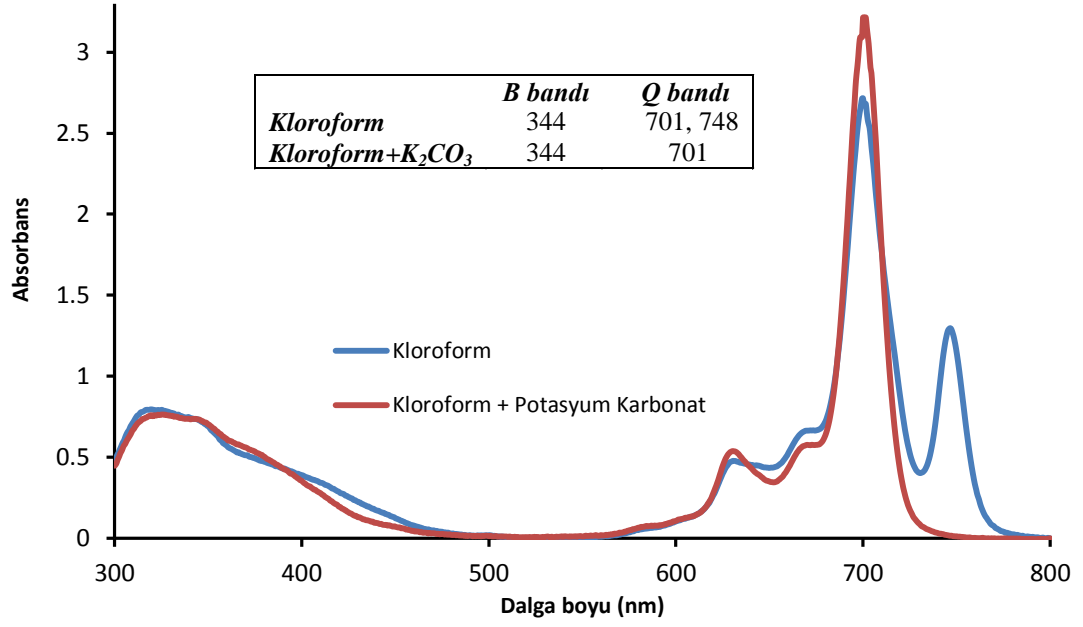
^{13}C NMR ($\text{CHCl}_3\text{-}d_1$): $\delta = \text{CH}_3$ (27.30), $\text{CH}_2\text{-N}$ (64.23), $\text{CH}_2\text{-O}$ (67.73), *tert*-C (78.64), ArC (115.18, 117.31, 118.16, 133.65, 135.42, 154.82, 155.24), ipsoC (165.47), C=O (166.43).



Spektrum 6.21. 6 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

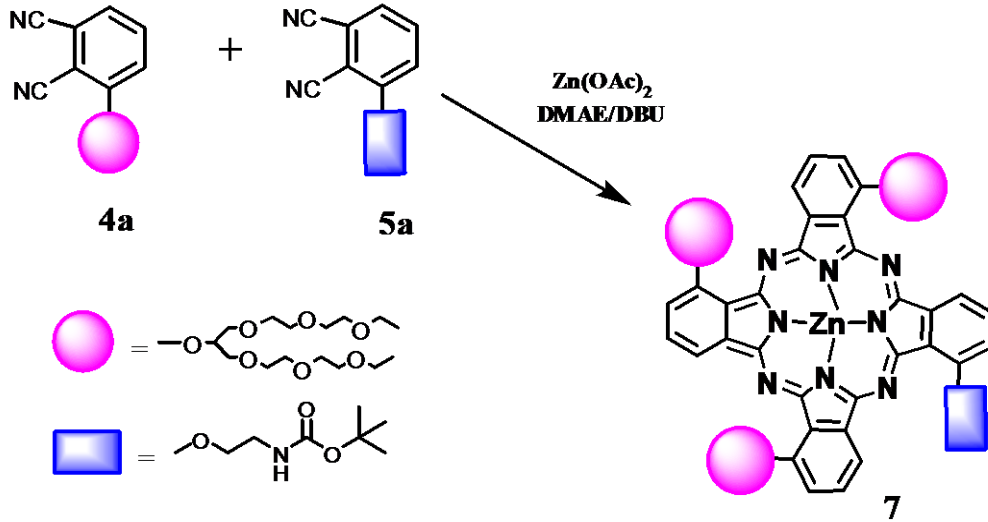
λ_{max}/nm : 6 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 704, 633 nm'de, Soret bandı ise 371 nm'de gözlenmiştir. 6 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir.

DMF, DMSO, toluene, THF ve etanol içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken, Q bandına göre daha uzun dalga boyunda çıkan ekstra pik, kloroformun asidik yapısından kaynaklanmaktadır ve spektrum 6.22'de görüldüğü üzere ortama eklenen baz ile giderilebilmektedir.



Spektrum 6.22. 6 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

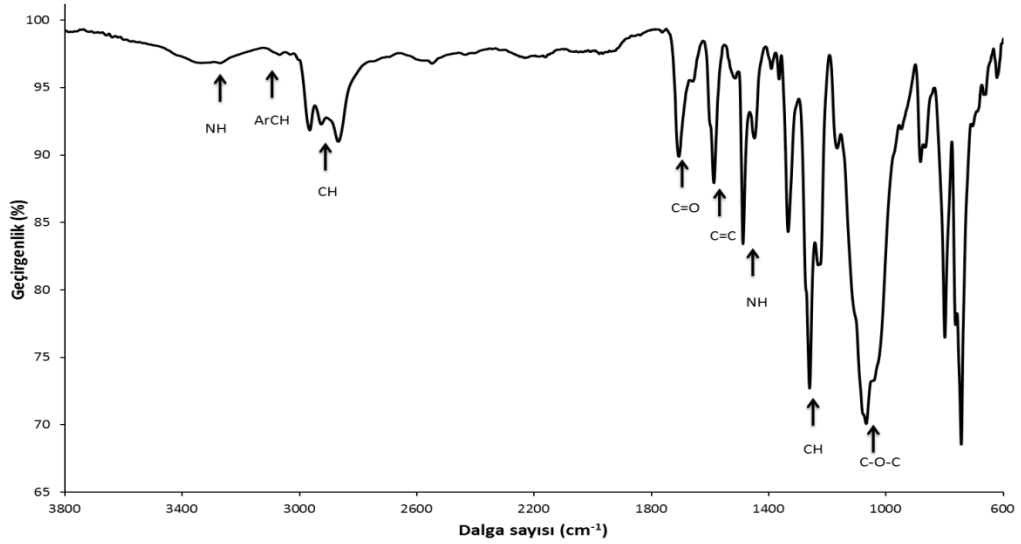
6.3.2. 1(4)-[(2-terbütoksikarbonil)amino]-8(11), 15(18), 22(25) tri-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi))etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (7) Sentezi



Şema 6.9. 7 numaralı bileşiğin sentezi.

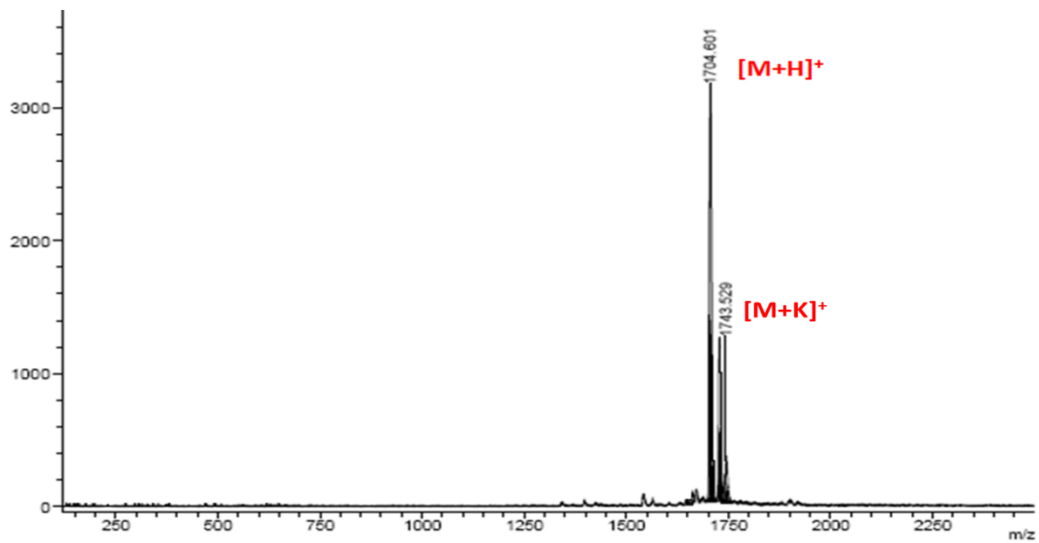
Argon atmosferinde 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5a** numaralı bileşik ile 0.135 g (3 mmol) **4a** numaralı bileşik ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklendi ve yine argon atmosferi altında 5 saat $137-139^{\circ}C$ 'de kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdaki uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli katı madde çözüp çöktürme yöntemi ile 1 mL CH_2Cl_2 ile çözülüp 5 mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH-EtOAc (1:20) kullanılarak kolona tatbik edilir ve istenen ürün izole edilir. Kapalı formülü $C_{84}H_{119}N_9O_{24}Zn$ olan bileşik için ulaşılan verim %42.53'tür.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



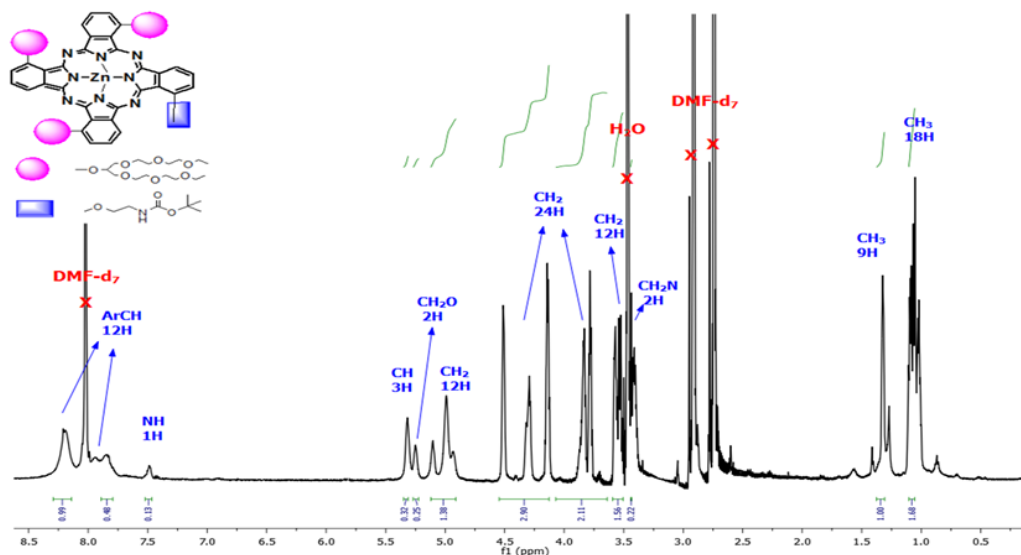
Spektrum 6.23. 7 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3337 (NH), 3068 (ArCH), 2965-2868 (CH gerilmesi), 1707 (ester için C=O gerilmesi), 1587 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1391 (C(CH₃)₃ için CH düzlem içi eğilmesi), 1068 (C-O-C simetrik gerilmesi), 2200-2300 aralığında C≡N gerilmesine ait pikin de olmayışı ve hem BOC grubuna ait hem de polioksotilen zincirine ait gerilme piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



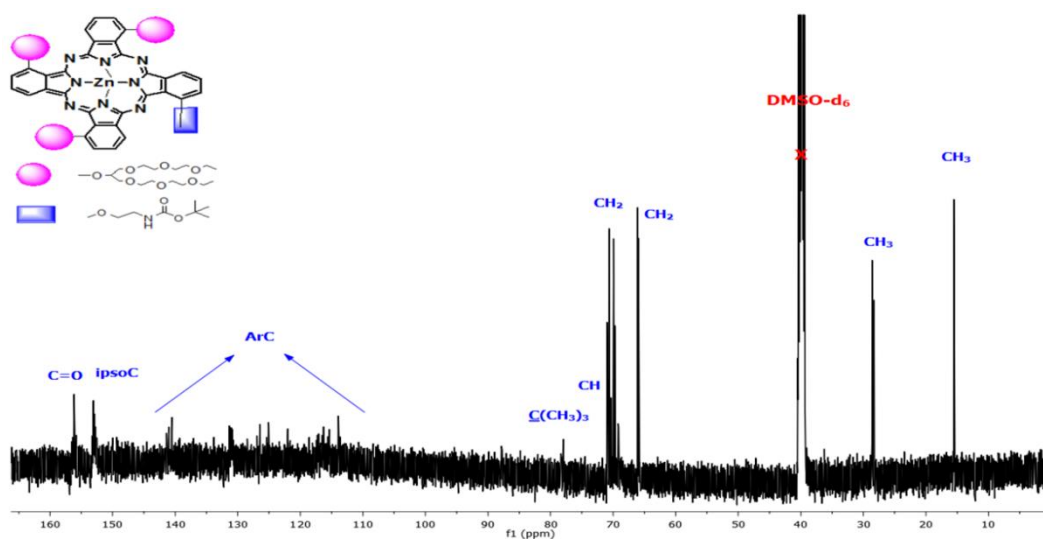
Spektrum 6.24. 7 numaralı bileşiğin kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1704.466 [M+H]⁺ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



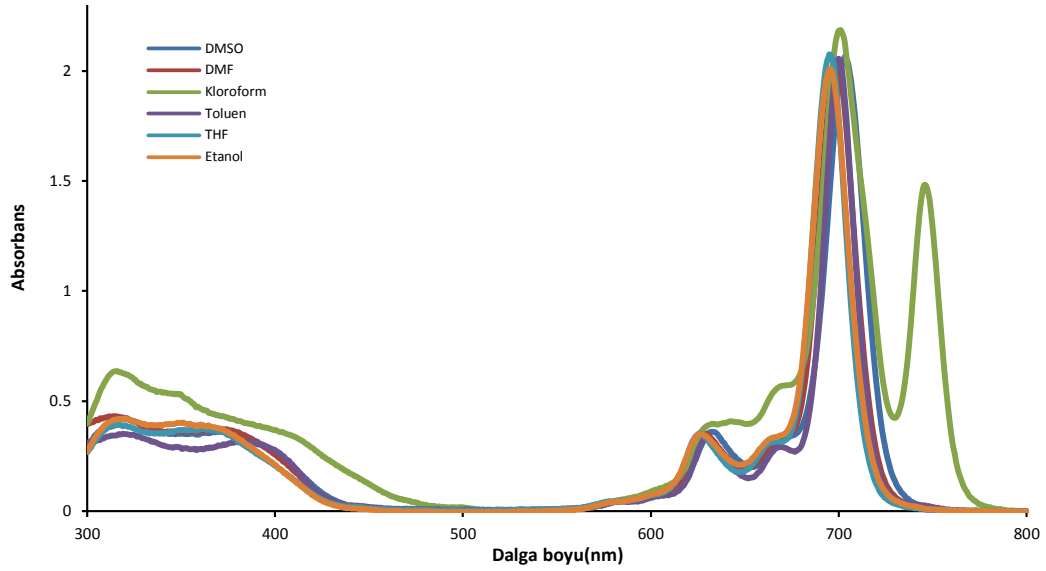
Spektrum 6.25. 7 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.06$ - 1.13 (m, 18H, CH_3), 1.30 - 1.38 (t, 9H, CH_3), 3.43 - 3.45 (t, 2H, CH_2N), 3.51 - 3.59 (m, 12H, CH_2), 3.64 - 4.08 (m, 24H, CH_2), 4.13 - 4.55 (m, 24H, CH_2) 4.92 - 5.13 (t, 12H, CH_2), 5.22 - 5.27 (b, 2H, CH_2O), 5.31 - 5.35 (b, 3H, CH), 7.47 - 7.53 (b, 1H, NH), 7.79 - 7.89 (b, 4H, ArCH), 8.15 - 8.30 (b, 8H, ArCH).



Spektrum 6.26. 7 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

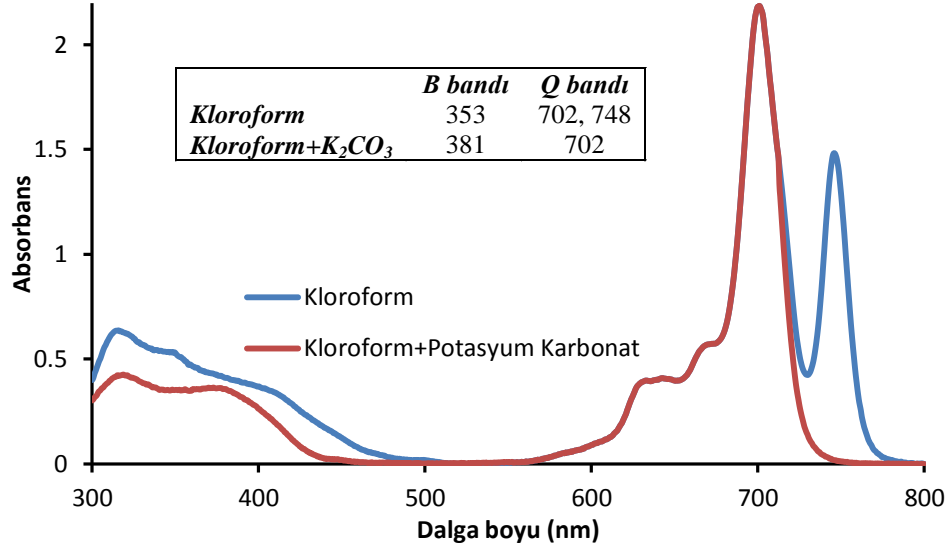
^{13}C NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{CH}_3$ (15.63, 28.17, 28.72), CH_2 (65.90, 66.25), CH_2 (69.12, 69.21, 69.69, 69.73, 69.87, 69.73, 70.28, 70.37, 70.62, 70.79, 70.93, 70.95), CH (74.29), tert-C (78.02), ArC (114.01, 116.35, 121.91, 124.98, 126.42, 131.59, 140.47), ipsoC (153.13), C=O (156.36).



Spektrum 6.27. 7 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

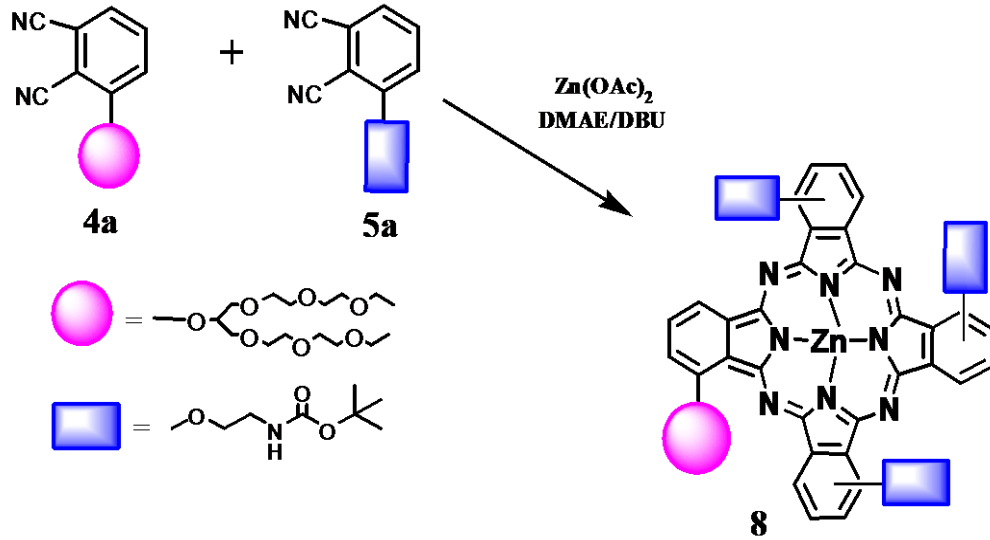
λ_{max}/nm : 7 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q-bandları 703, 633 nm, Soret bandı ise 373 nm'de gözlenmiştir. 7 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir.

Farklı çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken Q bandına göre daha uzun dalga boyunda çıkan ekstra pik, kloroformun asidik yapısından kaynaklanmaktadır ve spektrum 6.28'de görüldüğü gibi ortama eklenen baz ile giderilebilmektedir.



Spektrum 6.28. 7 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

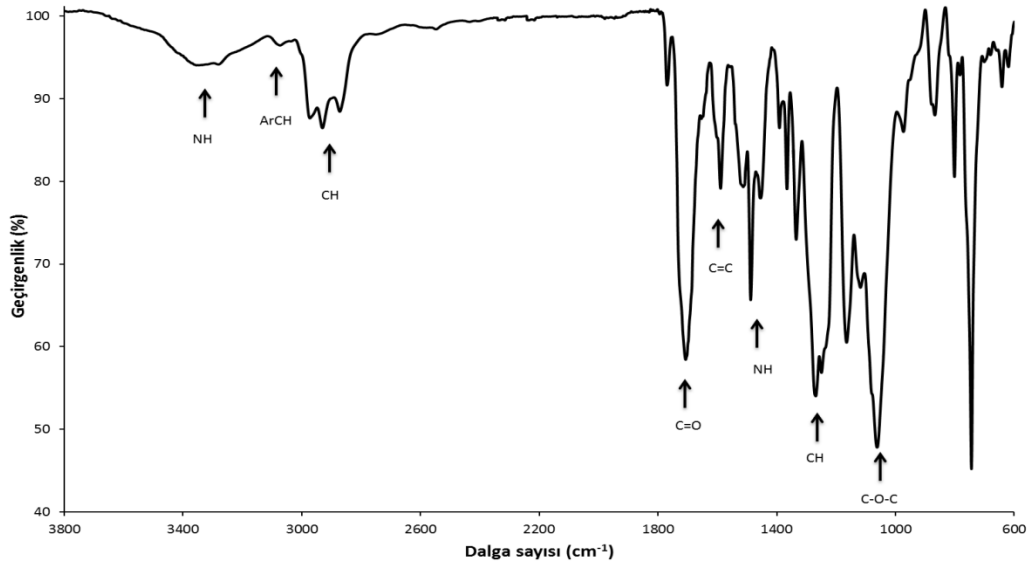
6.3.3. 1(4)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi – 8(11), 15(18), 22(25) tris-[(2-terbütoksikarbonil)amino]etanol ftalosiyanimato Zn(II) (8)Sentezi



Şema 6.10. 8 numaralı bileşiğin sentezi.

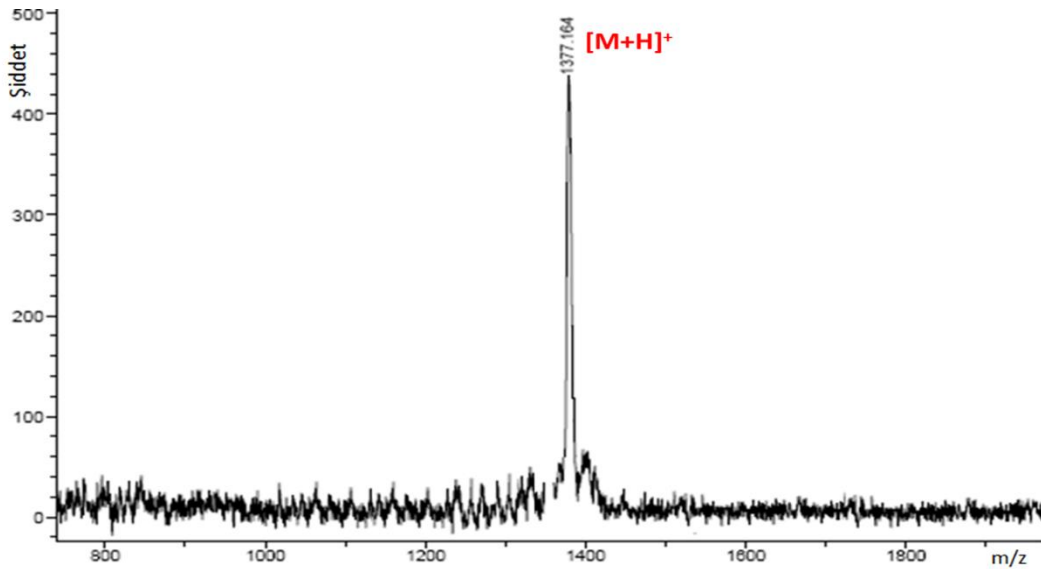
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.86 g (3 mmol) (3)-[(2-terbütoksikarbonil)amino]etoksi ftalonitril, 0.45 g (1 mmol) 3-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalonitril ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklenir ve yine argon atmosferi altında 5 saat süreyle kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli katı madde çözüp çöktürme yöntemi ile 1 mL CH_2Cl_2 ile çözülüp 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel olan kolonda EtOH/EtOAc (1:20) yürütücü sistemi kullanılarak istenen ürün izole edilir. Kapalı formülü $C_{68}H_{85}N_{11}O_{16}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %24.43'dür.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



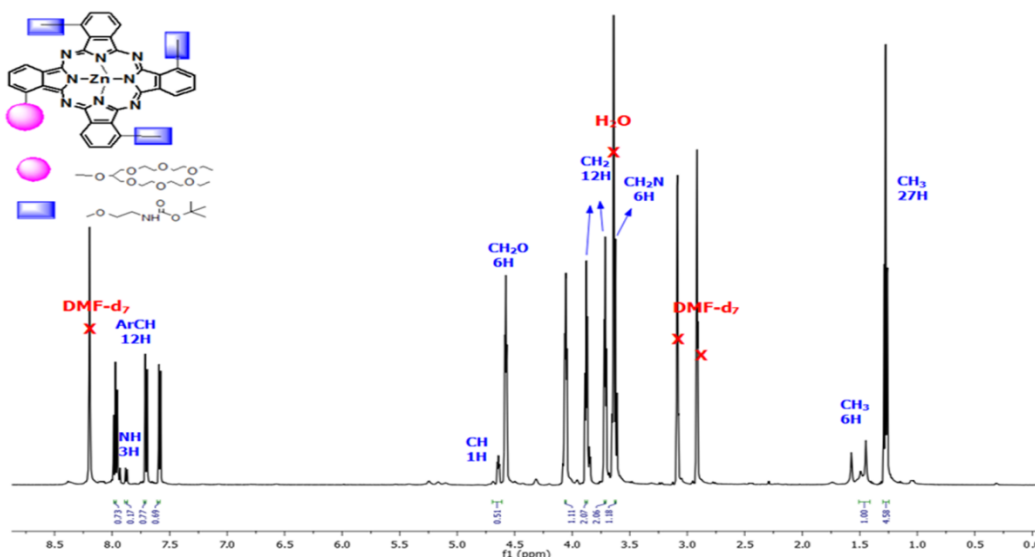
Spektrum 6.29. 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR Spektrumu (cm⁻¹): 3340 (N-H gerilmesi), 3073 (ArCH), 2973-2872 (Alifatik CH gerilmesi), 1707 (C=O), 1589 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1335 (-C(CH₃)₃ için CH düzlem içi eğilmesi), 1062 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



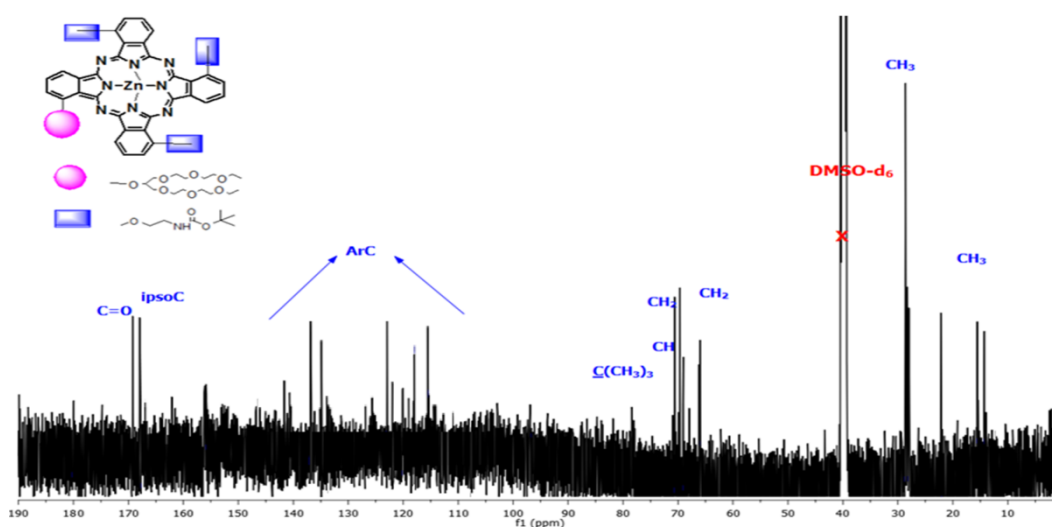
Spektrum 6.30. 8 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF kütle analizinde gözlenen 1377.164 [M+H]⁺ moleküler ion pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



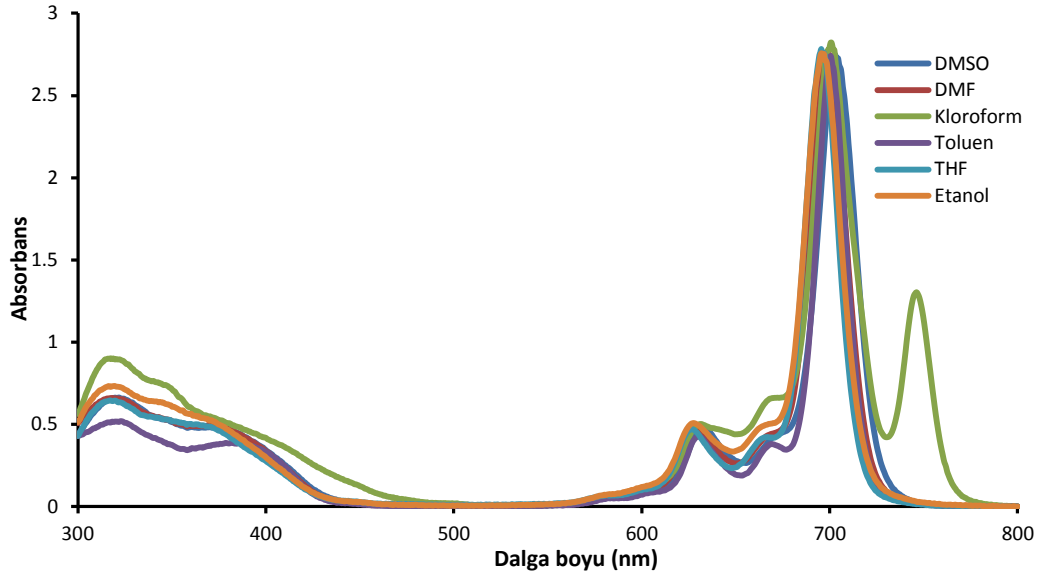
Spektrum 6.31. 8 numaralı bileşiğin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu.

¹H NMR (DMF-d₇): $\delta = 1.25-1.31$ (s, 27H, CH₃), $1.41-1.51$ (m, 6H, CH₃), $3.60-3.62$ (t, 6H, CH₂N), $3.65-3.68$ (m, 12H, CH₂), $3.68-3.78$ (m, 12H, CH₂), $3.82-3.95$ (m, 6H, CH₂O), $4.62-4.68$ (m, 1H, CH), $7.59-7.62$ (m, 4H, ArCH), $7.70-7.73$ (m, 4H, ArCH), $7.87-7.89$ (b, 3H, NH), $7.96-7.98$ (m, 4H, ArCH).



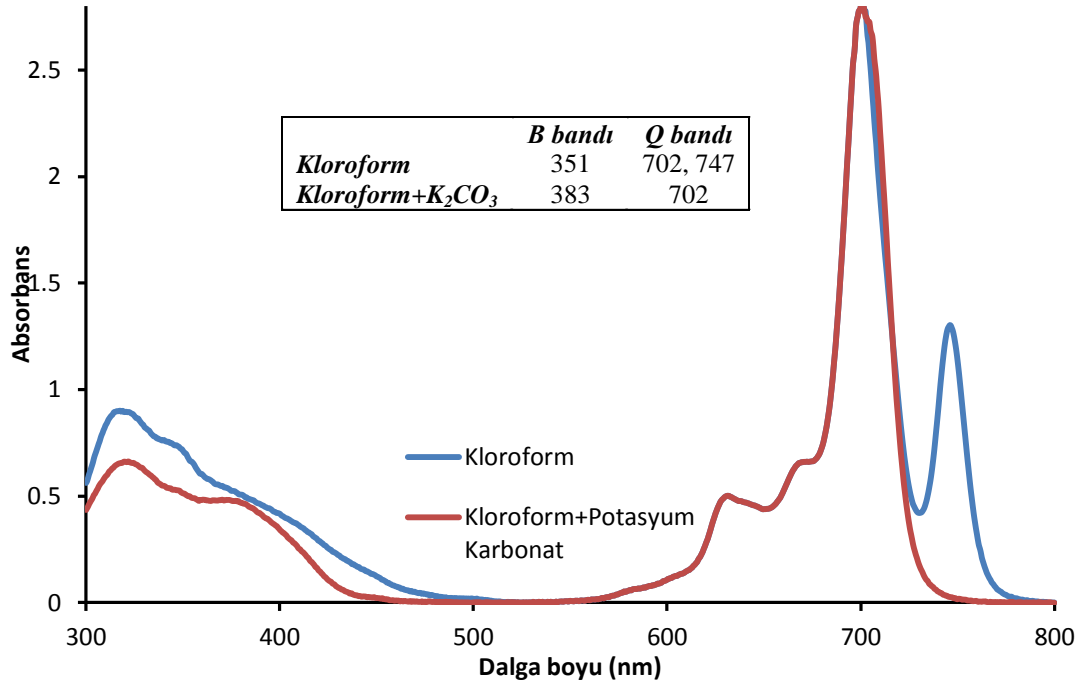
Spektrum 6.32. 8 numaralı bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): $\delta = \text{CH}_3$ (14.17, 15.65, 22.18), CH₂N (62.32), CH₂ (65.92, 65.98, 66.08, 66.17, 67.03, 67.98, 69.06, 69.60, 69.69, 70.55, 70.65, 71.01), CH₂O (67.94), CH (71.50), tertC (78.28), ArC (115.58, 117.80, 120.35, 121.83, 122.96, 134.95, 136.99), ipsoC (167.99), C=O (169.35).



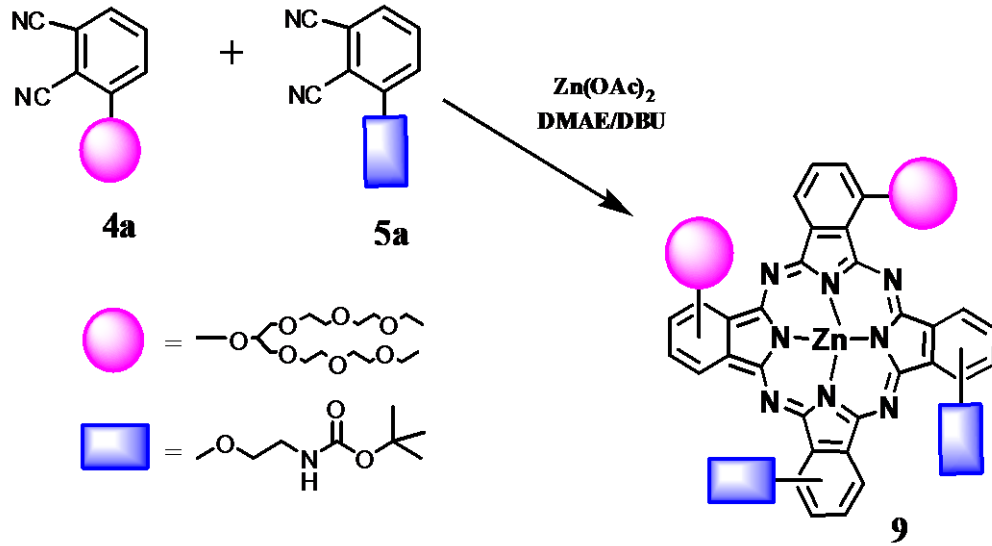
Spektrum 6.33. 8 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 8 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 700, 633 nm, Soret bandı ise 373 nm'de gözlenmiştir. 8 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, DMF, kloroform, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, DMF, toluen, THF ve etanol içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir. Kloroform içerisinde Q bandına göre daha uzun dalga boyunda çıkan ekstra pik, kloroformun asidik yapısından kaynaklanmaktadır ve spektrum 6.34'te görüldüğü üzere ortama eklenen baz ile giderilebilmektedir.



Spektrum 6.34. 8 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

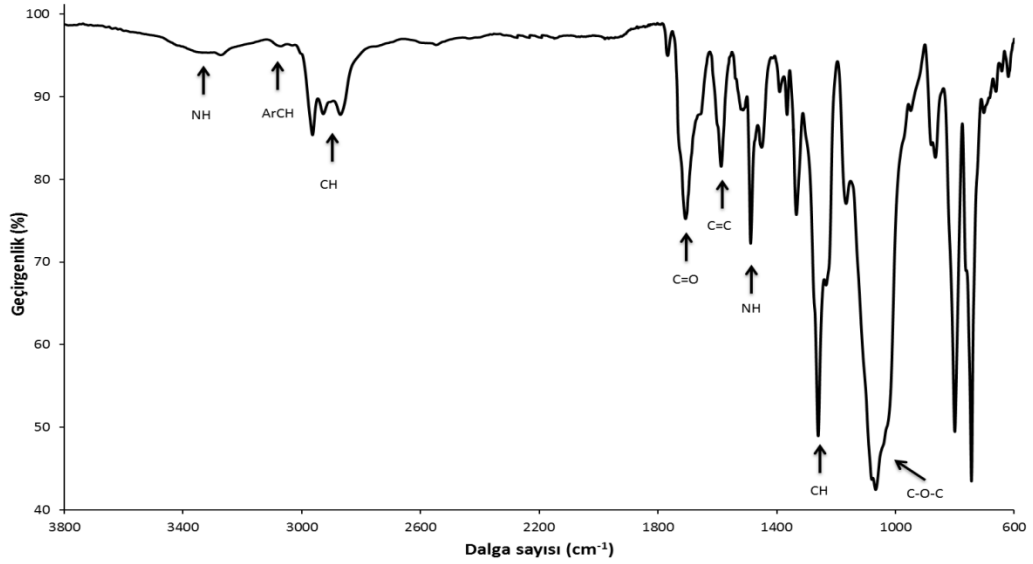
6.3.4. 1(4), 8(11) -di- [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi - 15(18), 22(25) - bis - [(2-terbütoksikarbonil)amino] etoksi ftalosiyanimato Zn(II) (9) Sentezi



Şema 6.11. 9 numaralı bileşiğin sentezi.

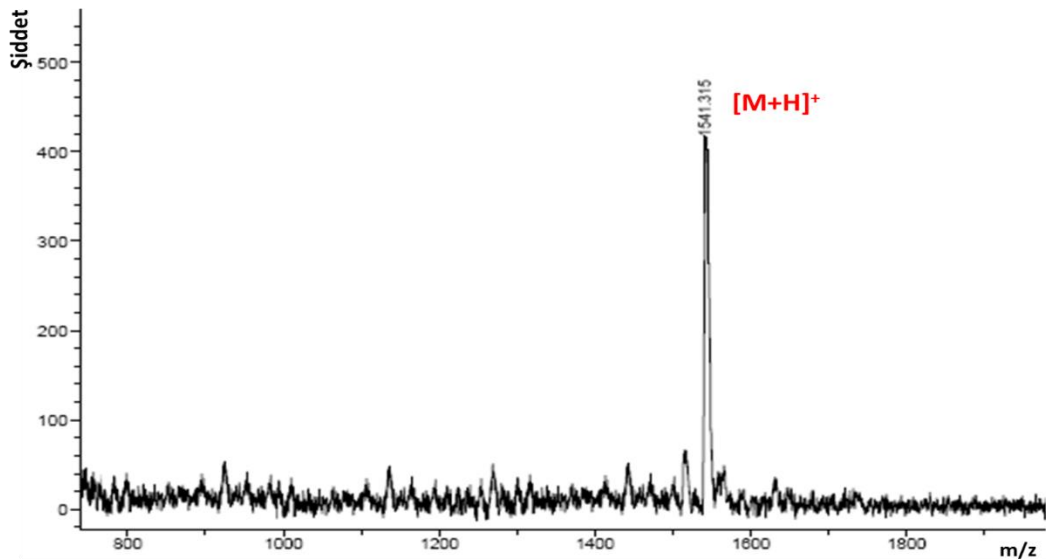
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5a** numaralı bileşik ile 0.45 g (1 mmol) **4a** numaralı bileşik ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklendi ve yine argon atmosferi altında 5 saat süreyle kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli katı madde çözüp çöktürme yöntemi ile 1 mL CH_2Cl_2 ile çözülüp 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH/EtOAc (1:20) kullanılarak kolona tatbik edilir ve istenen ürün izole edilir. Ürün AABB ve ABAB izomerlerini içeren bir izomer karışımıdır. Kapalı formülü $C_{76}H_{102}N_{10}O_{20}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim % 58'dir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



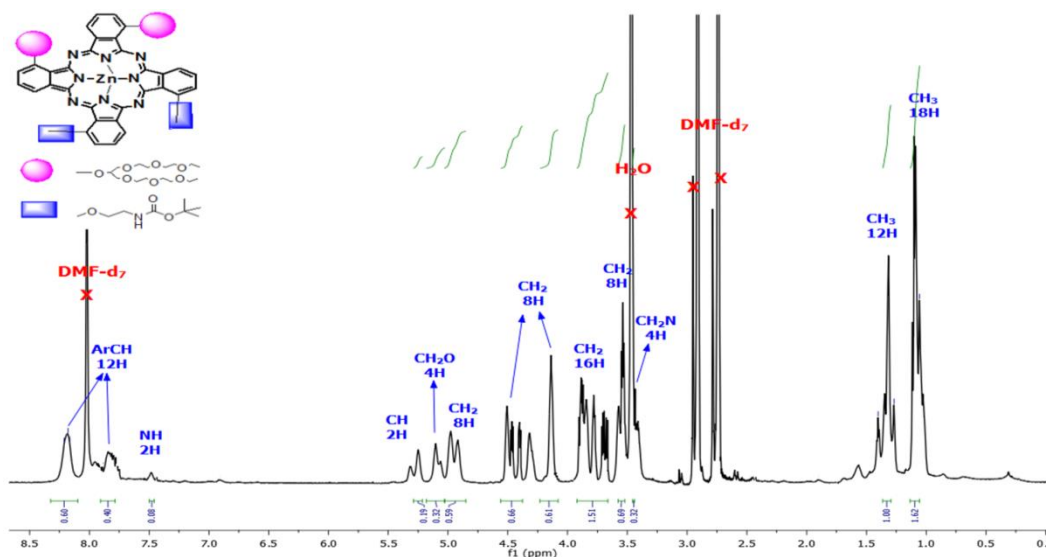
Spektrum 6.35. 9 numaralı bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

IR Spektrumu (cm⁻¹): 3344 (N-H gerilmesi), 3066 (ArCH), 2973-2868 (CH gerilmesi), 1710 (C=O), 1607 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1391 (-C(CH₃)₃ için CH düzlem içi eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



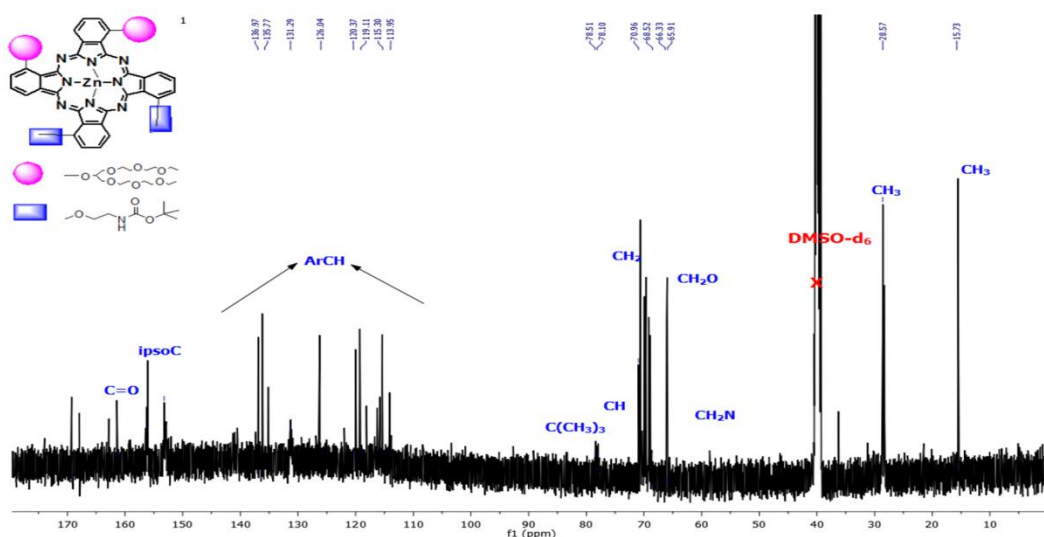
Spektrum 6.36. 9 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1541.315 [M+H]⁺ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



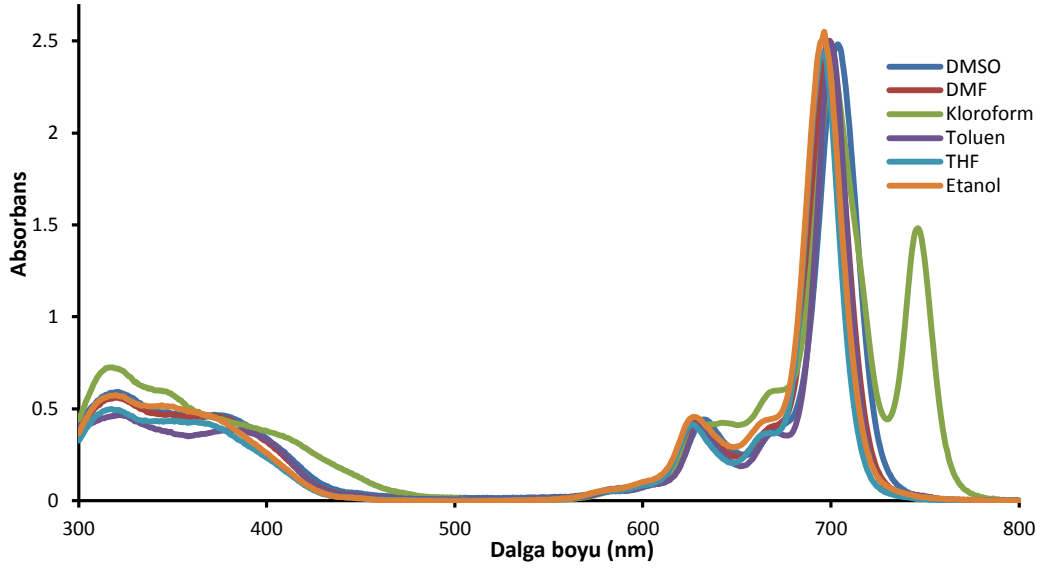
Spektrum 6.37. 9 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.06$ - 1.13 (m, 18H, CH_3), 1.30 - 1.37 (t, 12H, CH_3), 3.44 - 3.46 (t, 4H, CH_2N), 3.53 - 3.57 (m, 8H, CH_2), 3.66 - 3.92 (m, 16H, CH_2), 4.08 - 4.23 (m, 8H, CH_2), 4.38 - 4.56 (m, 8H, CH_2), 4.84 - 5.03 (bd, 8H, CH_2), 5.04 - 5.18 (bd, 4H, CH_2O), 5.21 - 5.29 (bd, 2H, CH), 7.46 - 7.50 (b, 2H, NH), 7.78 - 7.91 (b, 4H, ArCH), 8.10 - 8.32 (b, 8H, ArCH).



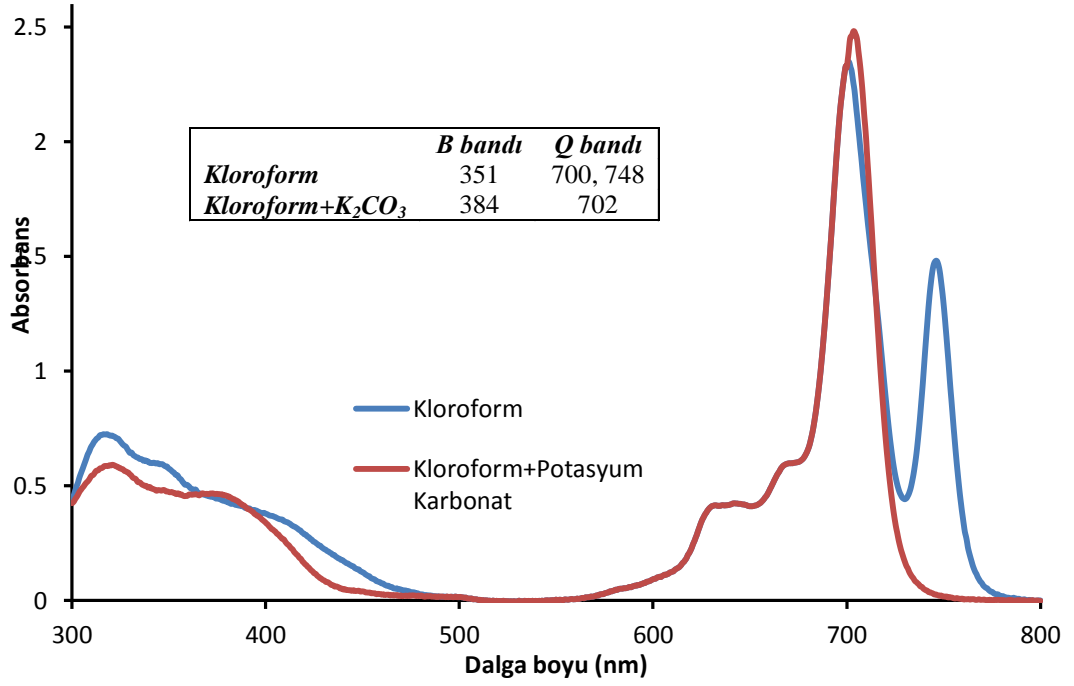
Spektrum 6.38. 9 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{CH}_3$ (28.57, 15.73), CH_2N (58.66), CH_2 (68.74, 68.90, 69.17, 69.69, 69.89, 70.03, 70.14, 70.57, 70.61, 70.91, 70.65, 71.01), CH_2O (66.10), CH (71.50), tertC (78.28), ArC (115.58, 117.80, 120.35, 121.83, 122.96, 134.95, 136.99), ipsoC (156.17), C=O (173.71).



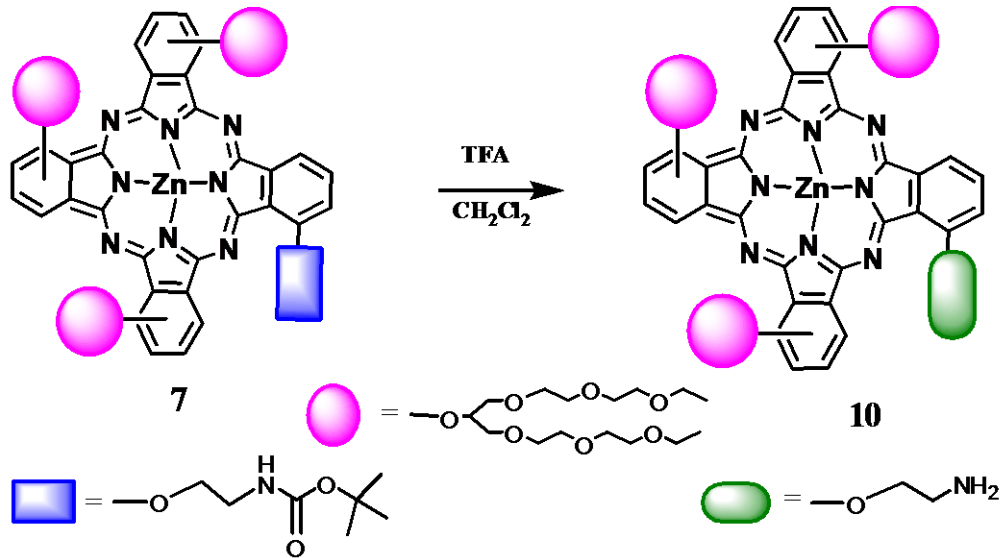
Spektrum 6.39. 9 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu.

λ_{max}/nm : 9 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde $1.10^{-5}M$ konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 700, 633 nm, Soret bandı ise 372 nm’de gözlenmiştir. 9 bileşiğinin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, DMF, toluen, THF ve etanol içerisinde içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken Q bandına göre daha uzun dalga boyunda çıkan ekstra pik, kloroformun asidik yapısından kaynaklanmaktadır ve spektrum 6.40’ta görüldüğü üzere ortama eklenen baz ile giderilebilmektedir.



Spektrum 6.40. 9 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. Spektrumunda protonasyon tayini.

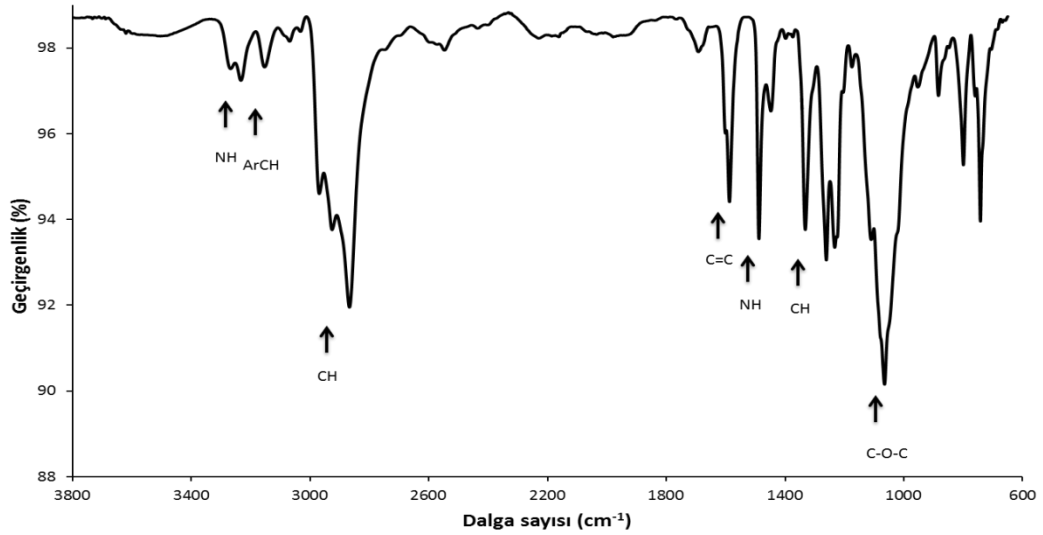
6.3.5. 1(4)-(aminoetanol)-8(11), 15(18), 22(25) -tris-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) (10) Sentezi



Şema 6.12. 10 numaralı bileşğin sentezi.

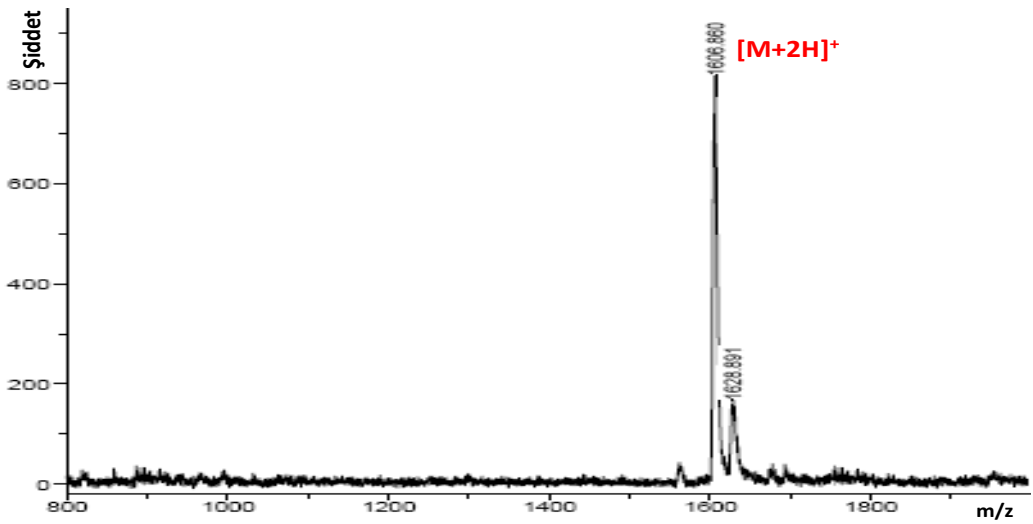
25 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde 30 mg (0.018 mmol) 7 numaralı bileşik 1 mL CH_2Cl_2 ile çözüldükten sonra bu karışımın üzerine 1 mL trifloroasetik asit (TFA) eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Sonrasında etil asetat fazı üç kez su ile ekstrakte edilir. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzülükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{79}\text{H}_{111}\text{N}_9\text{O}_{22}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %56'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



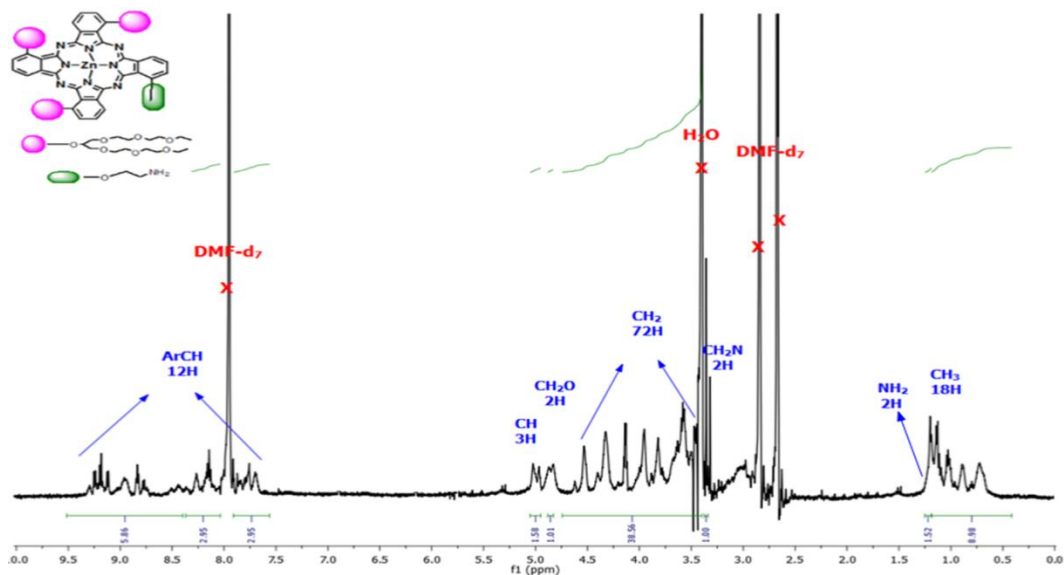
Spektrum 6.41. 10 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm⁻¹): 3446 (N-H gerilmesi), 3068 (ArCH gerilmesi), 2971-2866 (AlCH gerilmesi), 1607 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1336 (CH eğilmesi), 1228 (ArCH eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve BOC grubuna ait COOH piklerinin kaybolması önerilen yapıyı desteklemektedir.



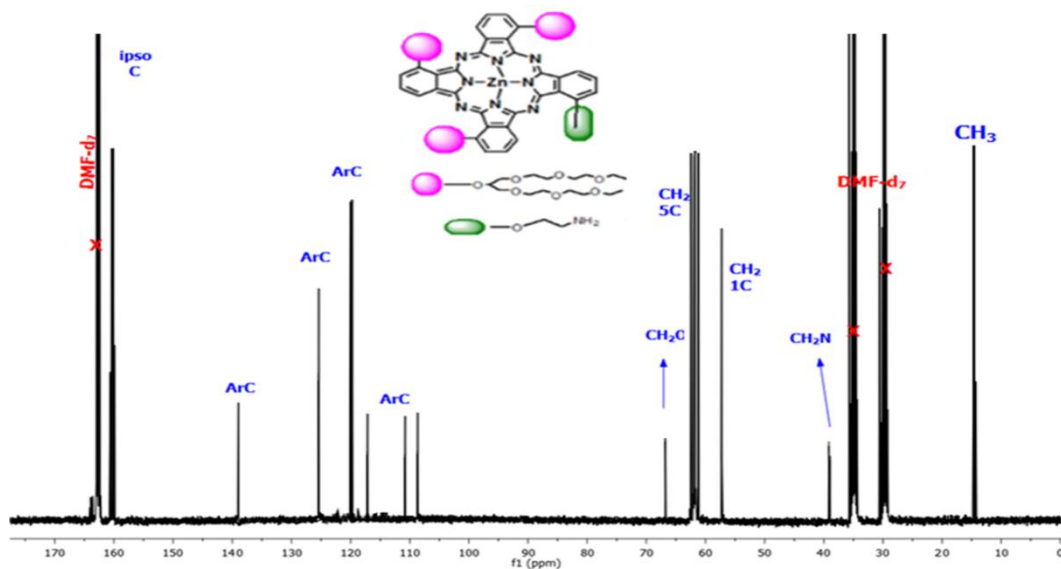
Spektrum 6.42. 10 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1606.860 [M+2H]⁺ ve 1628.891 [M+Na+H]⁺ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



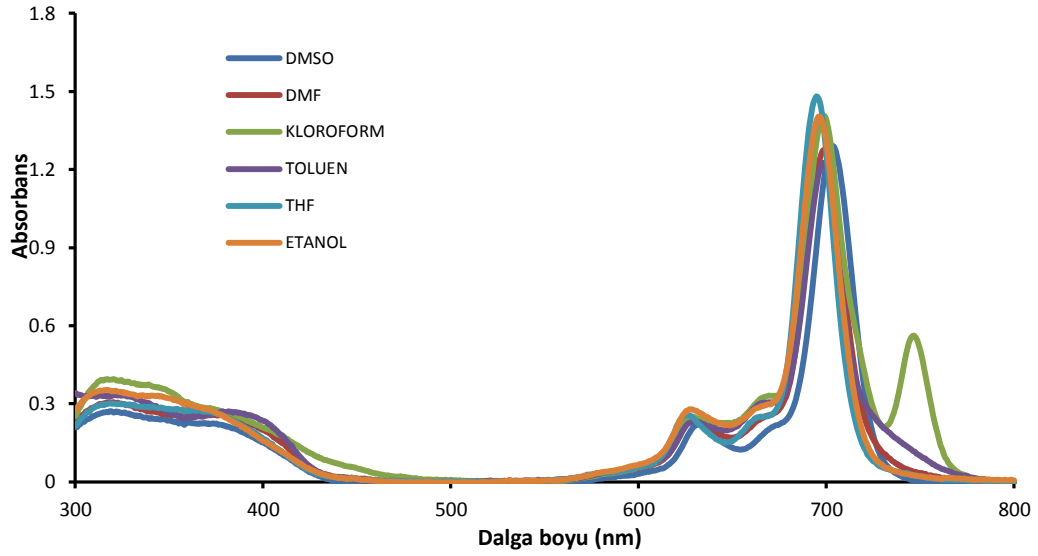
Spektrum 6.43. 10 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.41$ - 1.19 (m, 18H, CH_3), 1.19 - 1.25 (t, 2H, NH_2), 3.34 - 3.38 (d, 2H, CH_2N), 3.40 - 4.74 (m, 72H, CH_2), 4.83 - 4.89 (d, 2H, CH_2O), 4.95 - 5.05 (m, 3H, CH), 7.57 - 7.90 / 8.04 - 8.37 / 8.41 - 9.51 (m, 12H, ArCH).



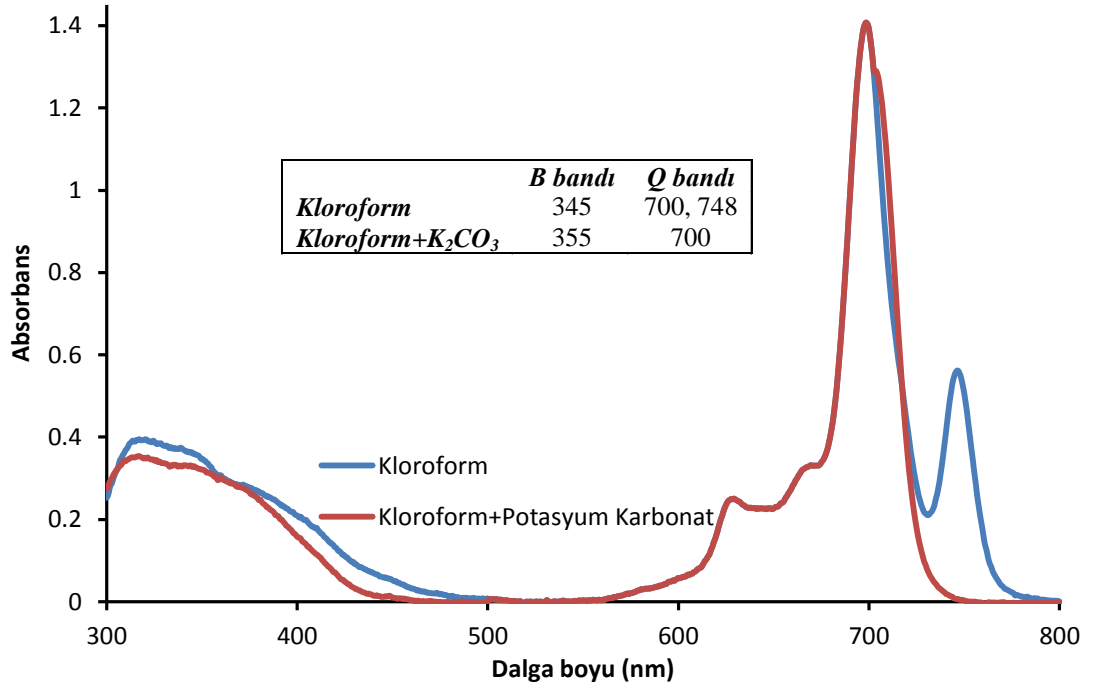
Spektrum 6.44. 10 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (DMF- d_7): $\delta =$ ArC (160.53, 139.10, 125.55, 119.93, 119.60, 117.15, 110.92, 108.92), CH_2O (66.82), CH_2 (62.37, 62.20, 61.76, 61.48, 61.04, 57.31), CH_2N (39.07), CH_3 (14.65).



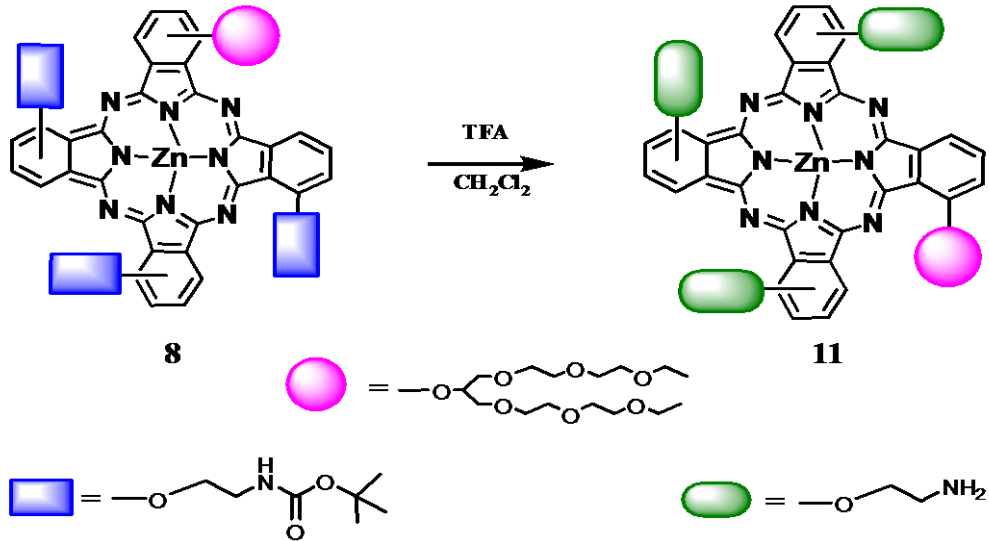
Spektrum 6.45. **10** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **10** numaralı bileşiği için DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 703, 633 nm arasında, Soret bandı ise 376 nm’de gözlenmiştir. **10** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, DMF, THF, etanol içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken, kloroform içerisinde Q bandına göre daha uzun dalga boyunda çıkan ekstra pik, kloroformun asidik yapısından dolayı molekülü protonlamasından kaynaklanmaktadır ve spektrum **6.46**’da görüldüğü üzere ortama eklenen baz ile giderilebilmektedir.



Spektrum 6.46. 10 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

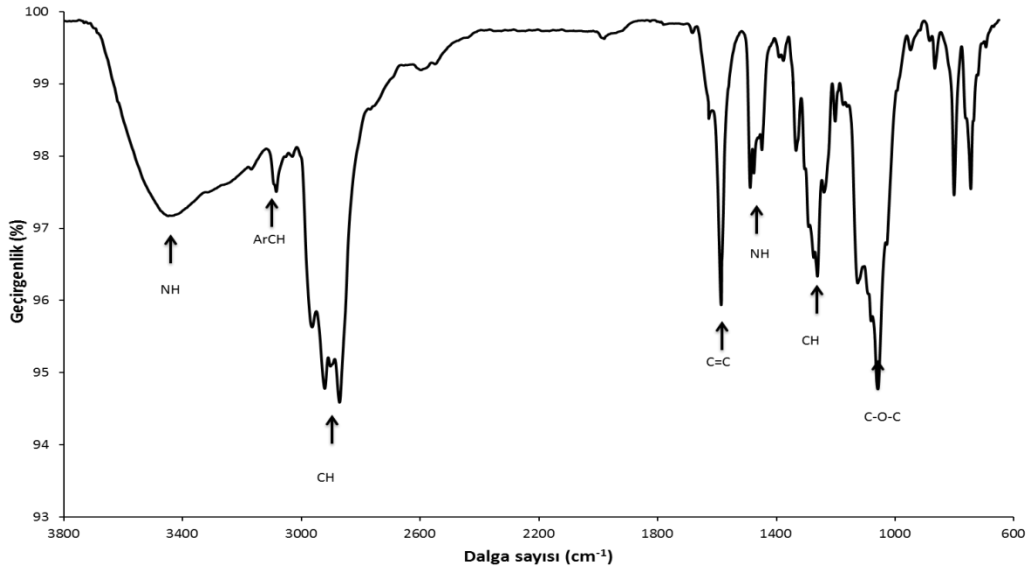
6.3.6. 1(4)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi-8(11), 15(18), 22(25)-tris-(aminoetoksi) ftalosiyaninato Zn(II) (11) Sentezi



Şema 6.13. 11 numaralı bileşiğin sentezi.

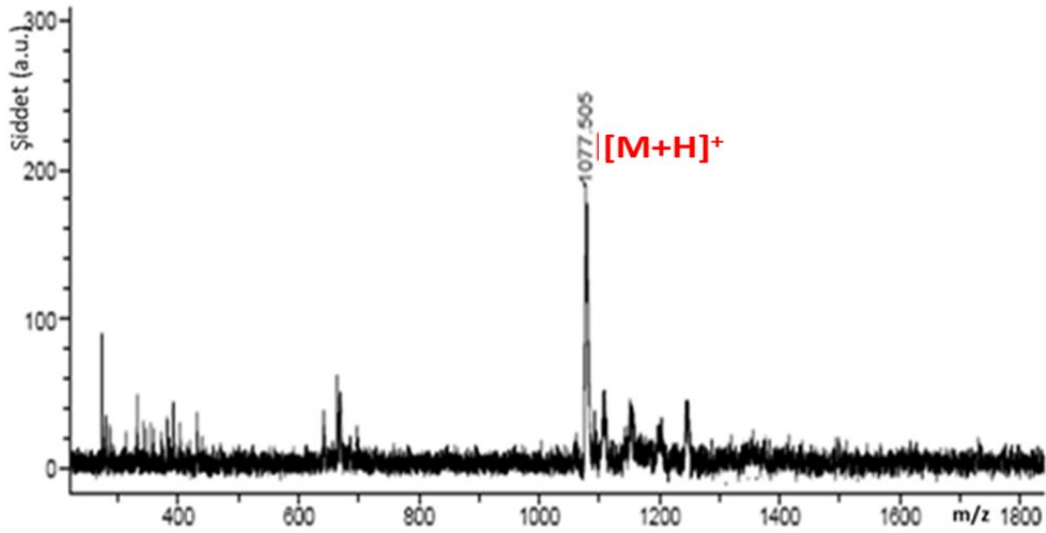
Argon atmosferinde 30 mg (0.0278 mmol) **8** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözüldü ve karışımın üzerine 1.5 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı da üç kez su ile ekstrakte edilir. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{53}\text{H}_{61}\text{N}_{11}\text{O}_{10}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim % 84'dür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



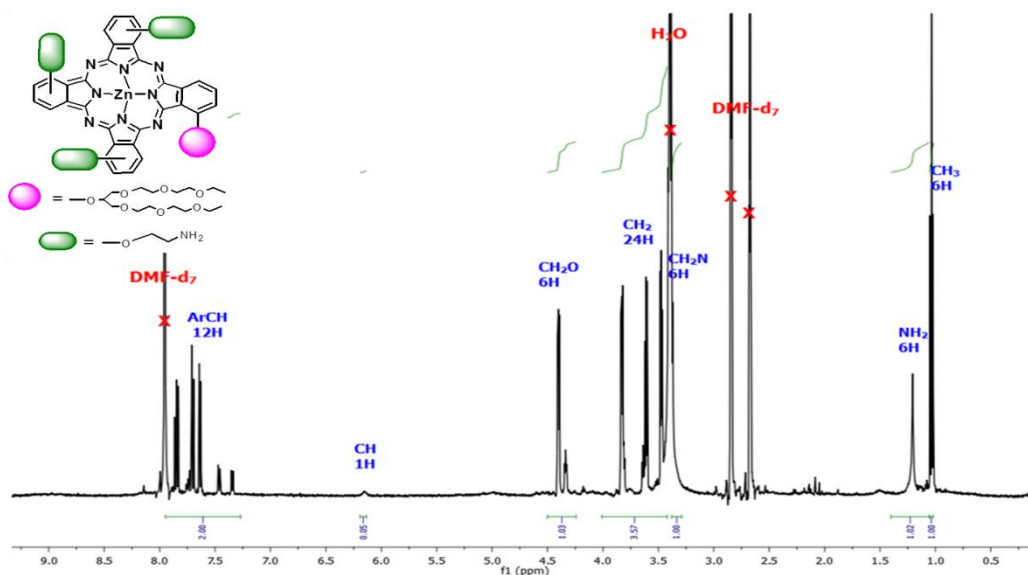
Spektrum 6.47. 11 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3452 (N-H gerilmesi), 3072 (ArCH gerilmesi), 2964-2869 (Alifatik CH gerilmesi), 1607 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1392 (CH eğilmesi), 1259 (ArCH eğilmesi), 1087 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve BOC grubuna ait piklerin kaybolması önerilen yapıyı desteklemektedir.



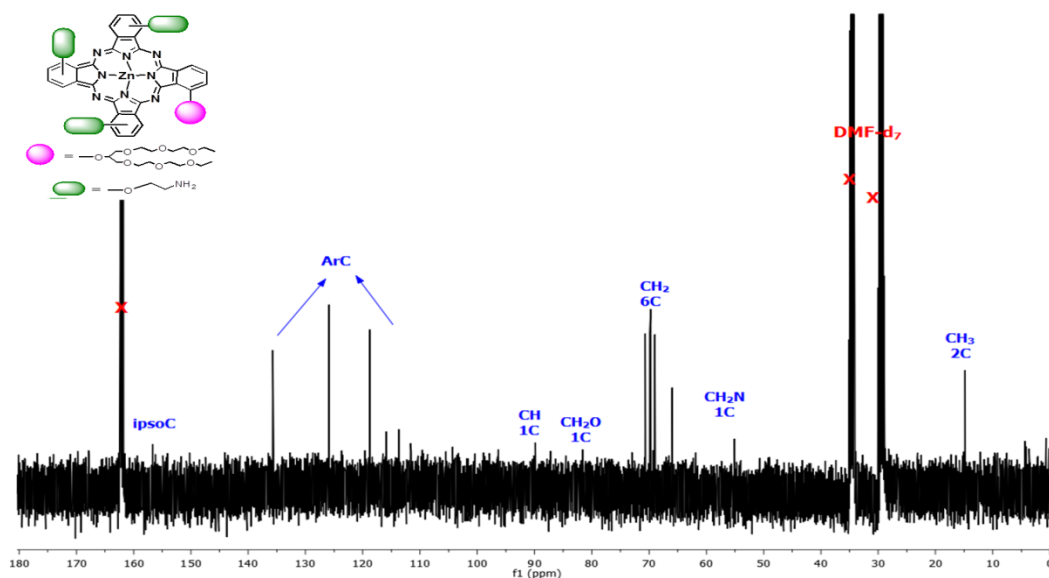
Spektrum 6.48. 11 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matris olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1077.505 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



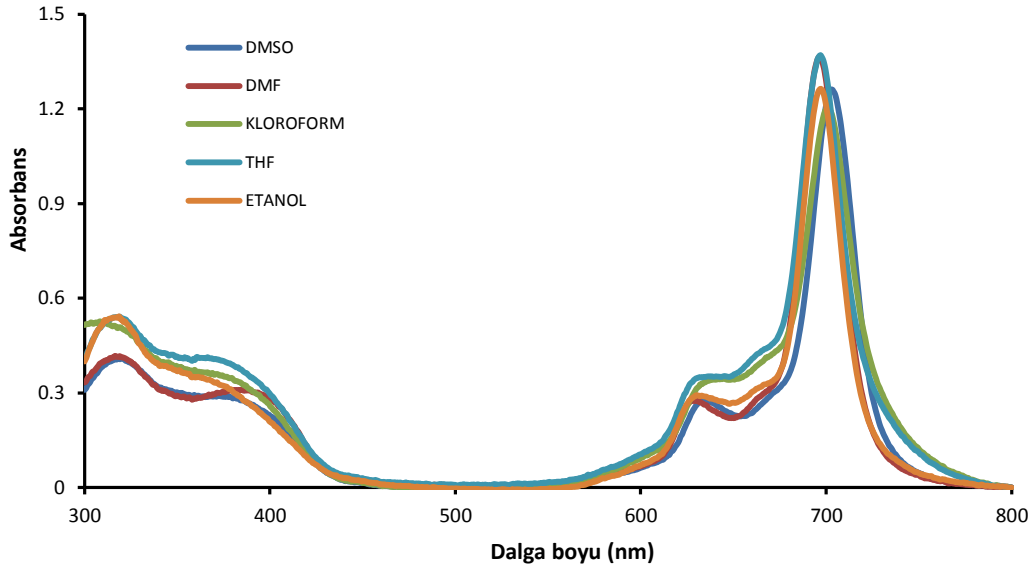
Spektrum 6.49. 11 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.01$ - 1.05 (t, 6H, CH_3), 1.06 - 1.40 (b, 6H, NH_2), 3.29 - 3.37 (m, 6H, CH_2N), 3.43 - 4.04 (m, 24H, CH_2), 4.24 - 4.50 (m, 6H, CH_2O), 6.13 - 6.21 (b, 1H, CH), 7.27 - 7.95 (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.50. 11 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

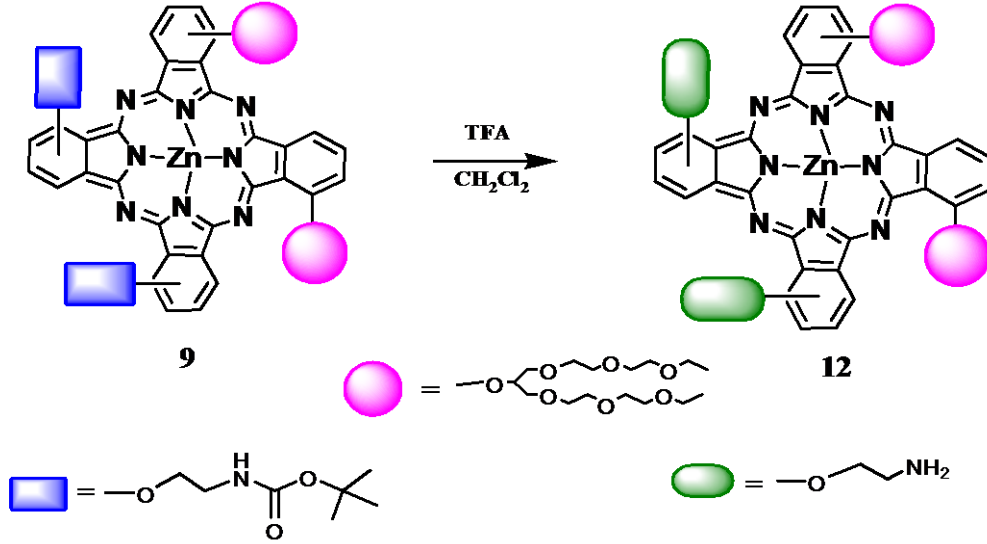
^{13}C NMR (DMF- d_7): $\delta = \text{İpsoC}$ (156.95), ArC (135.92, 126.04, 125.67, 119.01, 116.09, 113.77, 111.60), CH-O (90.04), CH_2O (81.66), CH_2 (70.74, 69.99, 69.76, 69.39, 69.02, 66.10), $\text{CH}_2\text{-NH}$ (55.17), 14.77 (CH_3).



Spektrum 6.51. **11** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **11** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis. spektrumunda Q bandları 703, 635 nm, Soret bandı ise 373 nm'de gözlenmiştir. **11** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, $CHCl_3$, DMF, su ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, $CHCl_3$, DMF, THF ve EtOH içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde büyük bir fark gözlenmemiştir.

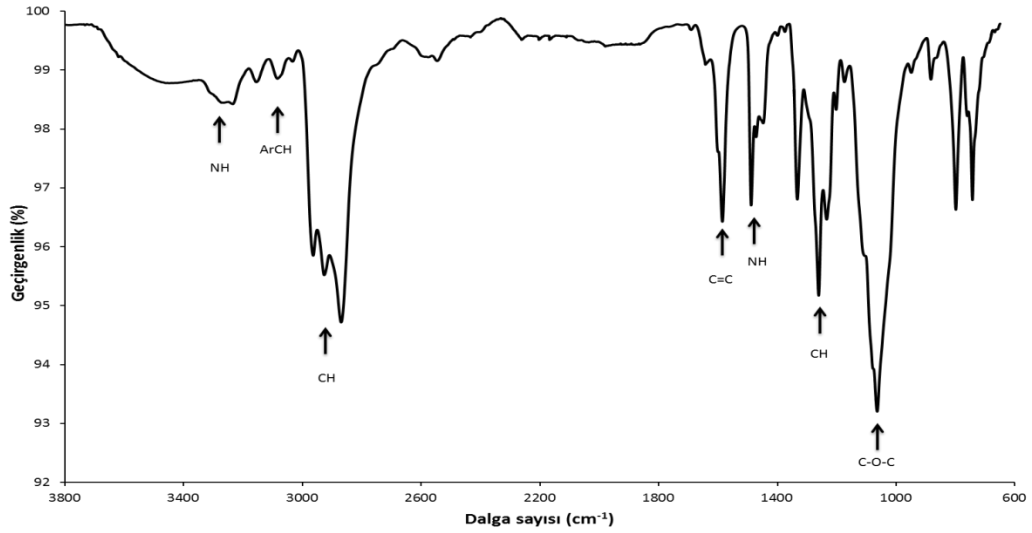
6.3.7. 1(4), 8(11) bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi- 15(18), 22(25) - bis (aminoetanol) ftalosiyaninato Zn(II) (12) Sentezi



Şema 6.14. 12 numaralı bileşiğin sentezi.

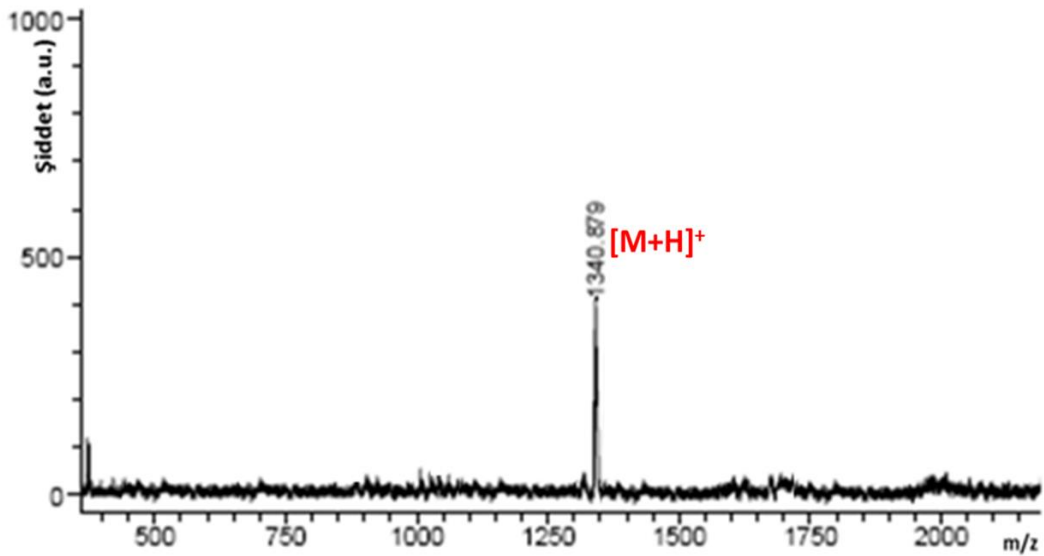
Argon atmosferinde 25 mL'lik reaksiyon balonuna 30 mg (0.018 mmol) **9** numaralı bileşik, 0.5 mL CH₂Cl₂ ile çözülür ve karışımın üzerine 1 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı da üç kez su ile yıkanır. Ürünü içeren organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup süzildükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü C₆₆H₈₆N₁₀O₁₆Zn olan molekül için ulaşılan verim %45'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



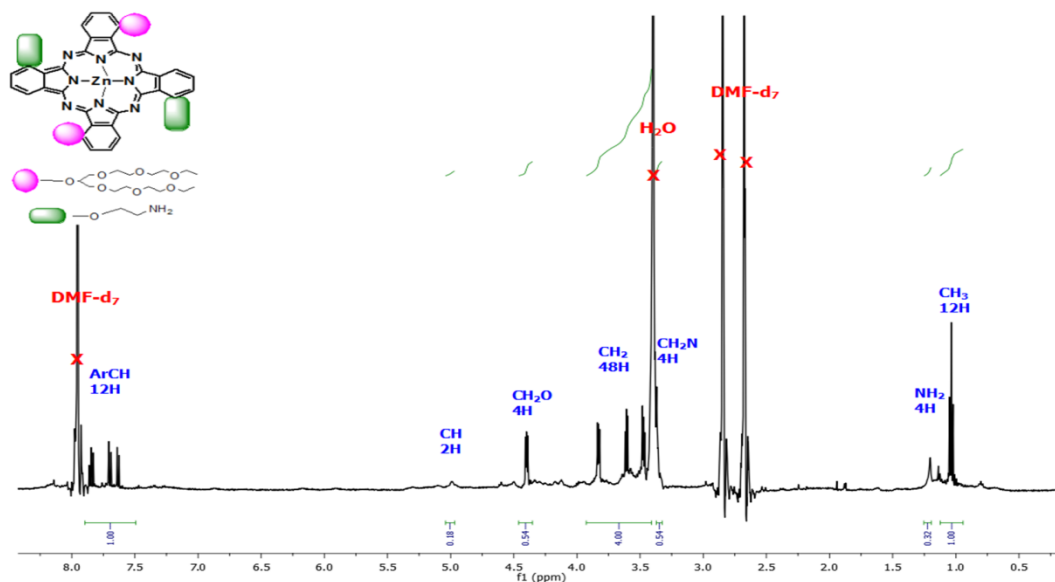
Spektrum 6.52. 12 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3384 (N-H gerilmesi), 3071 (ArCH), 2968-2867 (CH gerilmesi), 1606 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1393 (CH eğilmesi), 1227 (ArCH eğilmesi), 1087 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi ve BOC grubuna ait piklerin kaybolması önerilen yapıyı desteklemektedir.



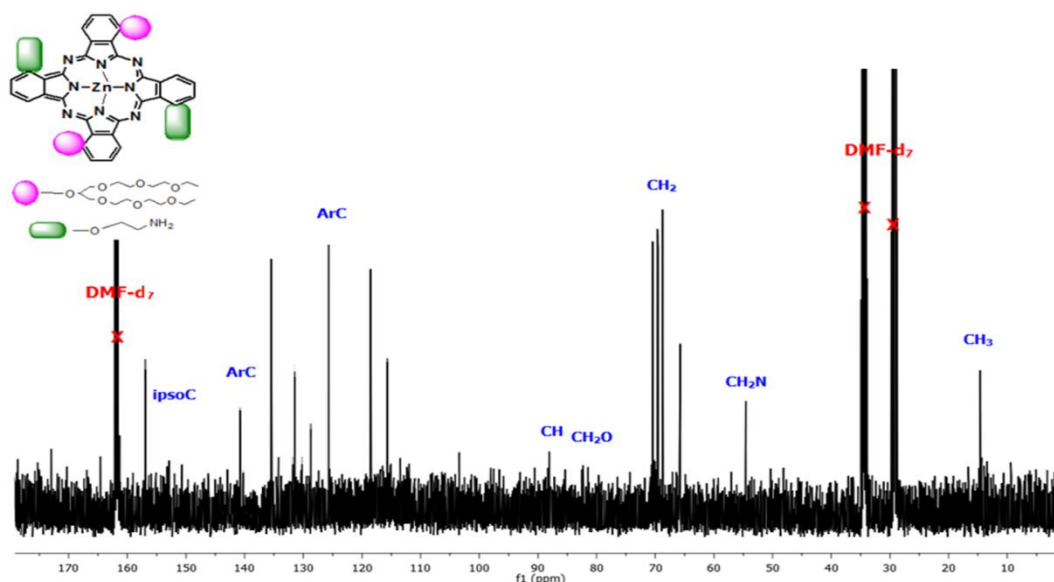
Spektrum 6.53. 12 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matris olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1340.879 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



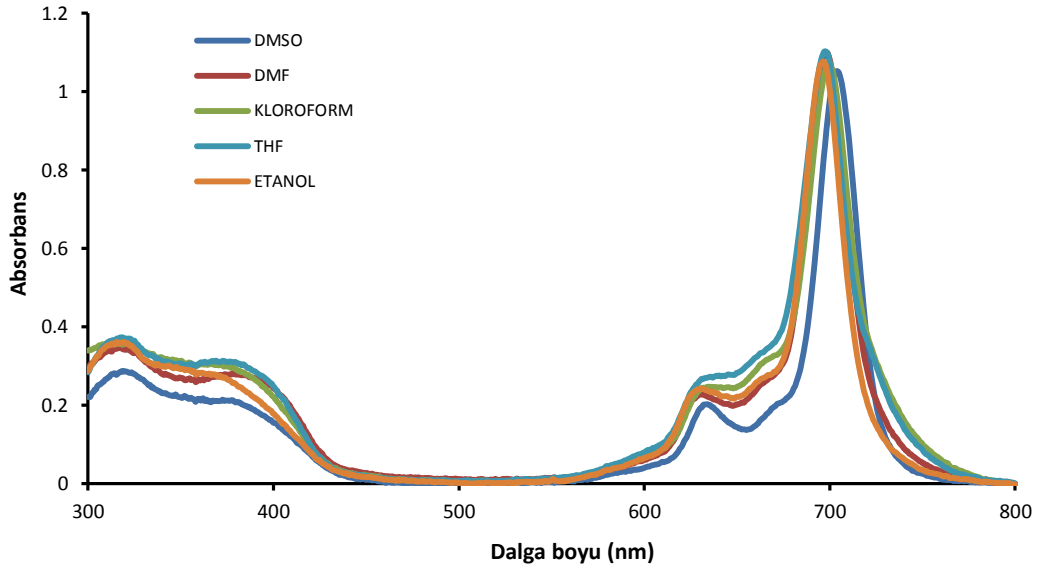
Spektrum 6.54. 12 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMF-d_7): $\delta = 0.94\text{-}1.13$ (m, 12H, CH_3), $1.20\text{-}1.26$ (b, 4H, NH_2), $3.32\text{-}3.38$ (m, 4H, CH_2N), $3.41\text{-}3.93$ (m, 48H, CH_2), $4.36\text{-}4.46$ (b, 4H, CH_2O), $4.97\text{-}5.04$ (b, 2H, CH), $7.49\text{-}7.89$ (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.55. 12 numaralı bileşiğin DMF-d_7 nde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

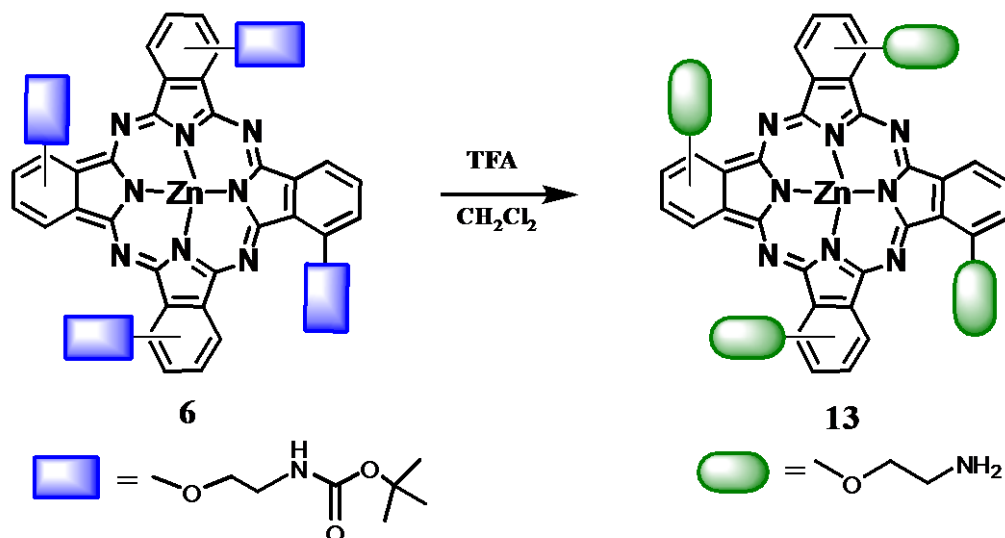
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMF-d_7): $\delta = \text{ArC}$ (152.90, 142.04, 135.49, 134.25, 131.47, 125.57, 118.61, 115.82), CH (103.45), CH_2O (88.12), CH_2 (70.55, 69.85, 69.48, 68.89, 68.78, 65.84), CH_2N (54.69), CH_3 (14.72).



Spektrum 6.56. **12** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{\max}/nm : **12** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 700, 640 nm, Soret bandı ise 380 nm'de gözlenmiştir. **12** bileşiğinin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, DMF, CHCl_3 , THF ve EtOH içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumlarında herhangi bir bozulma gözlenmemiştir.

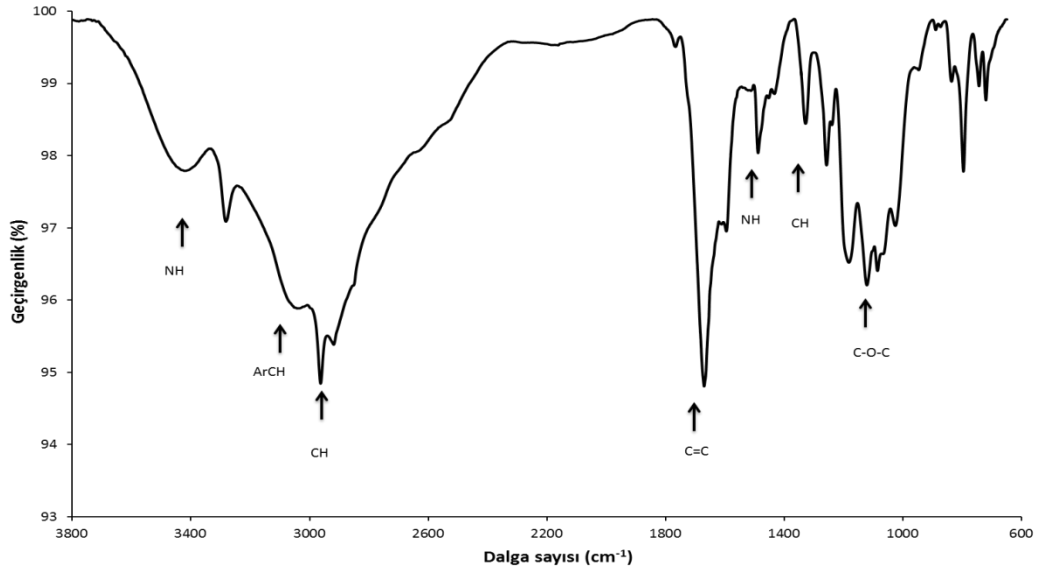
6.3.8. 1(4), 8(11), 15(18), 22(25) - aminoetoksi ftalosiyaninato Zn(II) (12) Sentezi



Şema 6.15. 13 numaralı bileşiğin sentezi.

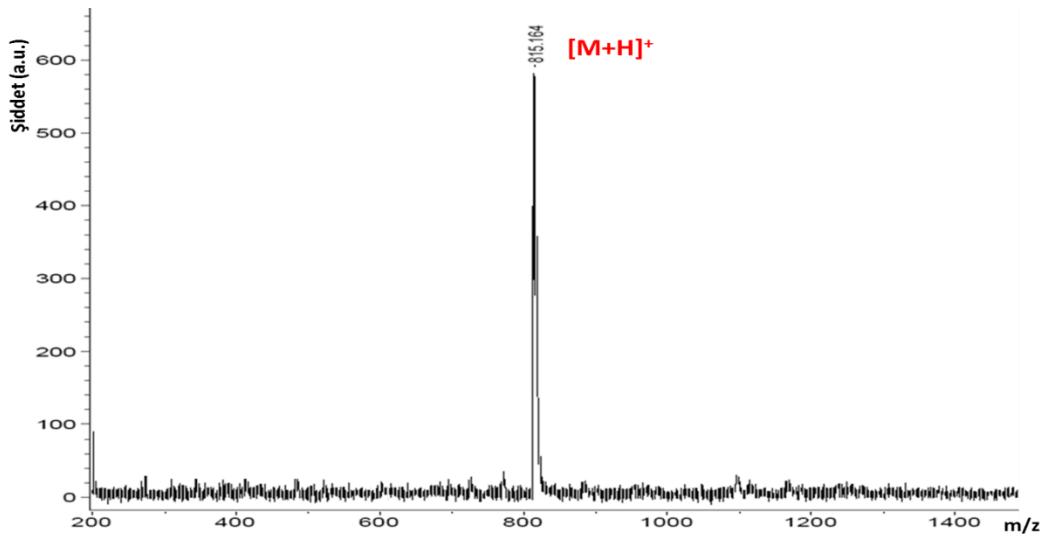
30 mg (0.037 mmol) **6** numaralı bileşik, 25 mL'lik reaksiyon balonunda argon atmosferi altında 0.4 mL CH_2Cl_2 ile çözüldükten sonra karışımın üzerine 1.6 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırılır ve bu süre sonunda TFA ortamdan vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Geri kalan kısım 2M NaOH çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı su (3x5 mL) ile yıkanır ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Sonrasında çözücünün uzaklaştırılması ile ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %32'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



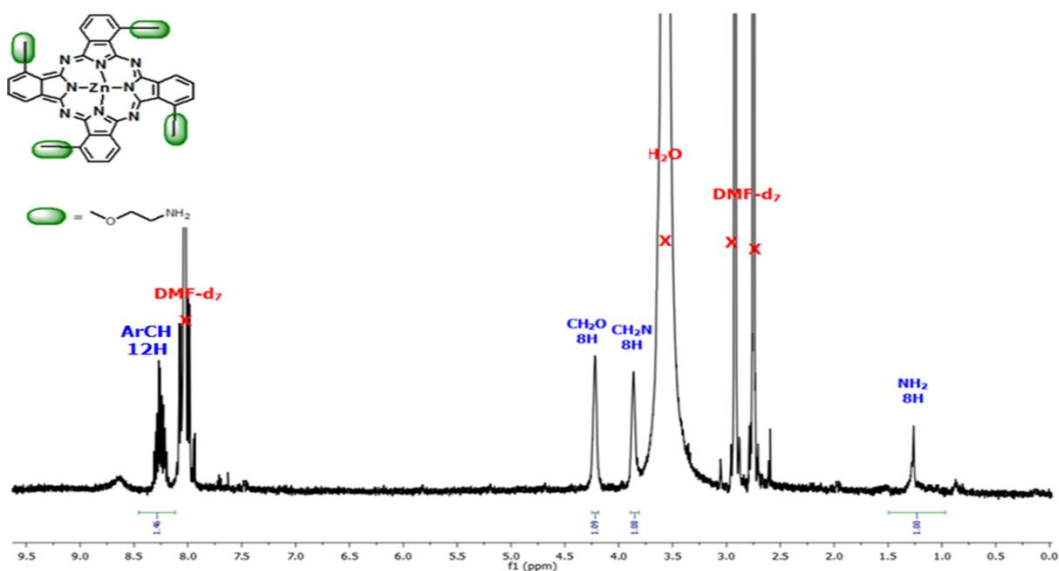
Spektrum 6.57. 13 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3338 (NH gerilmesi), 3039 (ArCH Gerilmesi), 2972-2931 (Alifatik CH gerilmesi), 1560 (C=C gerilmesi), 1408 (CH eğilmesi), 1227 (Aromatik -CH gerilmesi), 1047 (C-O-C simetrik gerilmesi) pikleri önerilen yapıyı desteklemektedir.



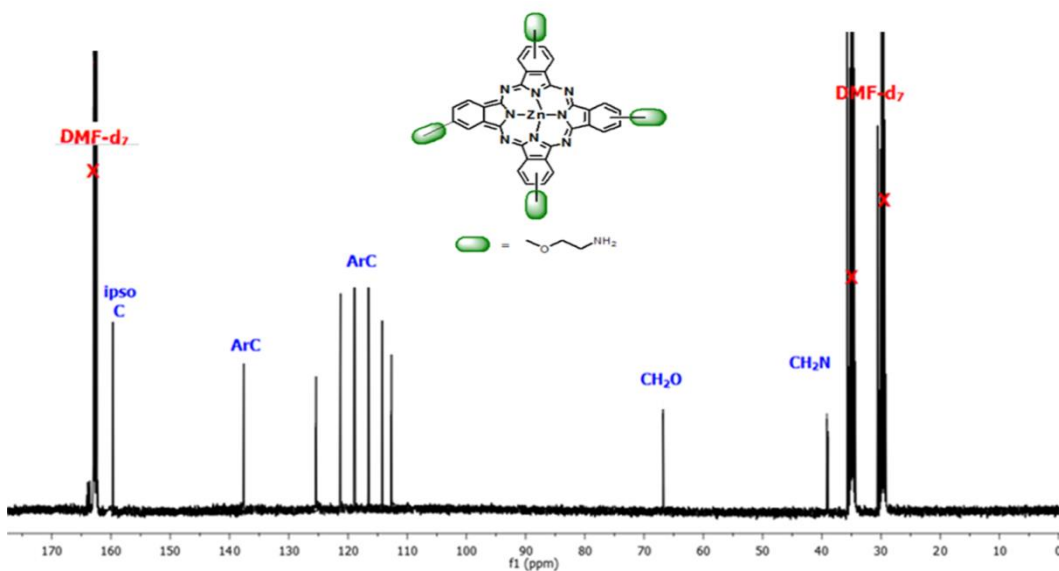
Spektrum 6.58. 13 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 815.164 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



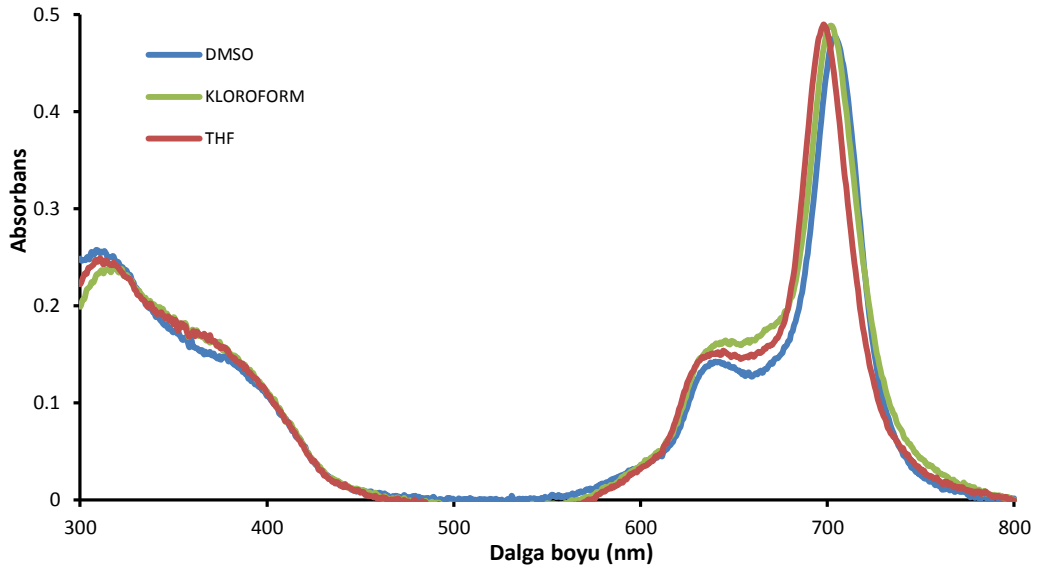
Spektrum 6.59. 13 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.97\text{-}1.49$ (b, 8H, NH_2), $3.82\text{-}3.90$ (b, 8H, CH_2N), $4.19\text{-}4.26$ (b, 8H, CH_2O), $8.12\text{-}8.45$ (m, 12H, ArCH).



Spektrum 6.60. 13 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMF- d_7): $\delta = \text{ArC}$ (159.67, 139.18, 125.54, 121.28, 118.87, 116.85, 114.17, 112.75), CH_2O (66.81), CH_2N (39.08).



Spektrum 6.61. **13** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **13** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 704, 640 nm, Soret bandı ise 373 nm'de gözlenmiştir. **13** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, $CHCl_3$ ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Bu çözücüler içerisinde agregasyon gözlenmemiştir.

6.4. Nonperiferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (6-13) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

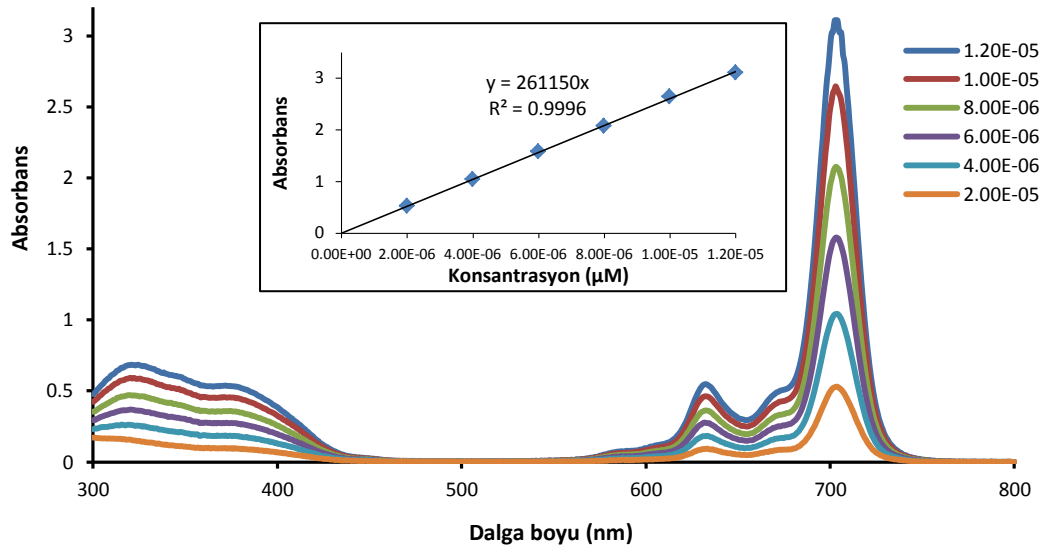
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanin bileşiklerinin saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra PDT ile kanser tedavisi alanında kullanılmaya ne derece uygun olduklarının tayini için bileşiklerin agregasyon, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel özellikleri arasında floresans kuantum verimleri ve ömürleri, fotokimyasal özellikleri arasında singlet oksijen kuantum verimleri ve fotobozunma kuantum verimleri bulunmaktadır. Bu özelliklerin incelenmesi ve hesaplanması sırasında UV-Vis. ve floresans spektrofotometre ölçümlerinden yararlanılmıştır.

6.4.1. Agregasyon Ölçümleri

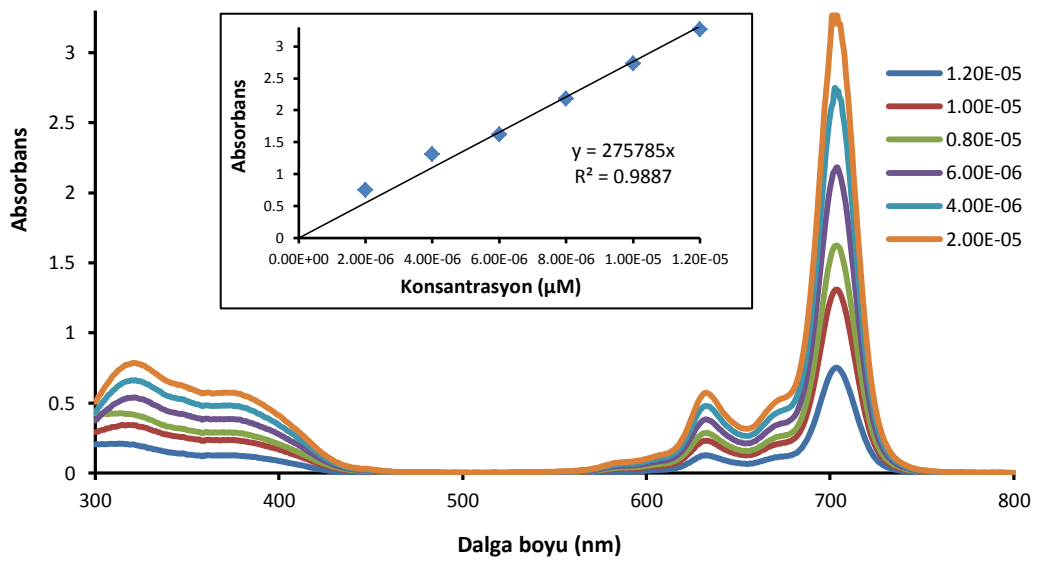
Agregasyon varlığı spektrokimyasal olarak absorpsiyon pikinin dalga boyunda meydana gelen kayma ve absorpsiyon şiddetinin azalması ile gözlenmektedir. Pc agregasyonu sonucunda Q-bandı genişler. Genişleyen Q-bandında ya kayma oluşur ya da yarıma gözlenir. Maviye kayma H-agregasyonu olarak tanımlanırken kırmızıya kayma ise J-agregasyonu olarak belirtilmektedir [Emerson et al., 1967].

Agregasyon ölçümlerinde hücre sıvısı ve sudan sonra PDT uygulamalarında kullanılacak en uygun çözücü DMSO olduğu için fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri DMSO içerisinde yapılmıştır. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin agregasyon özellikleri, ($2 \times 10^{-6} \sim 1.2 \times 10^{-5}$) konsantrasyon aralığında DMSO içerisindeki absorpsiyonları ölçülerek incelenmektedir.

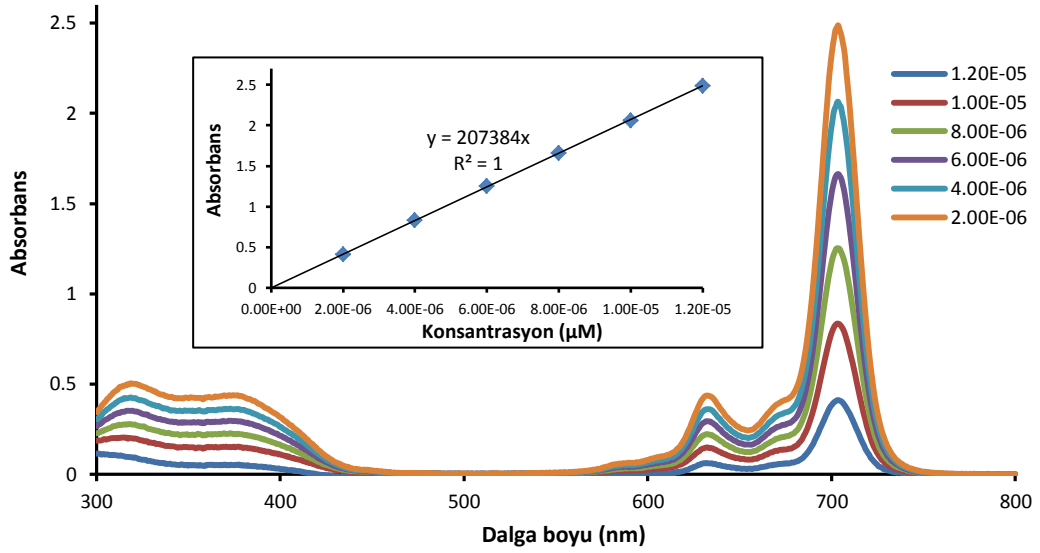
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanin bileşiklerinin UV-Vis. ölçümleri spektrum 6.62-6.69'da görülmektedir.



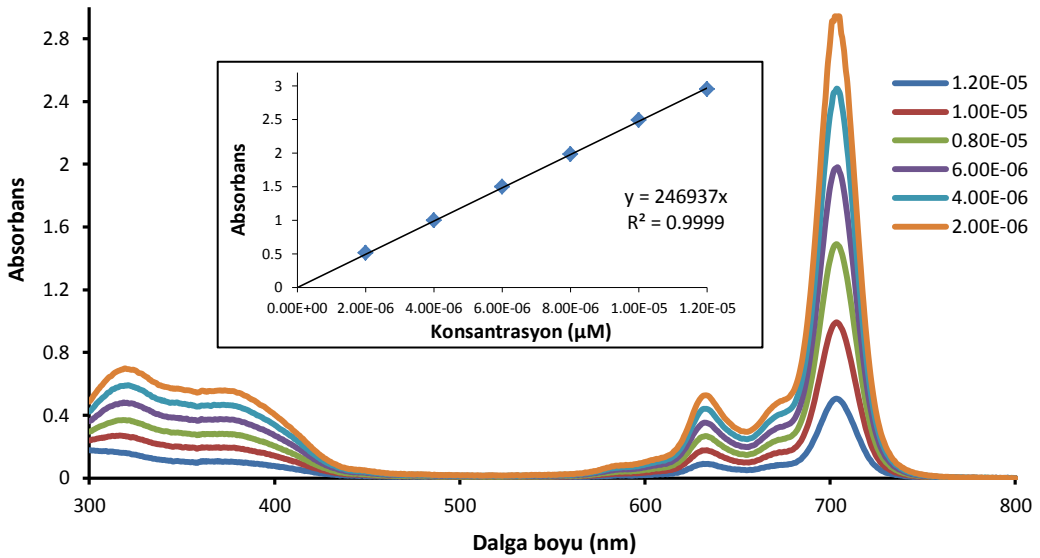
Spektrum 6.62. 6 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



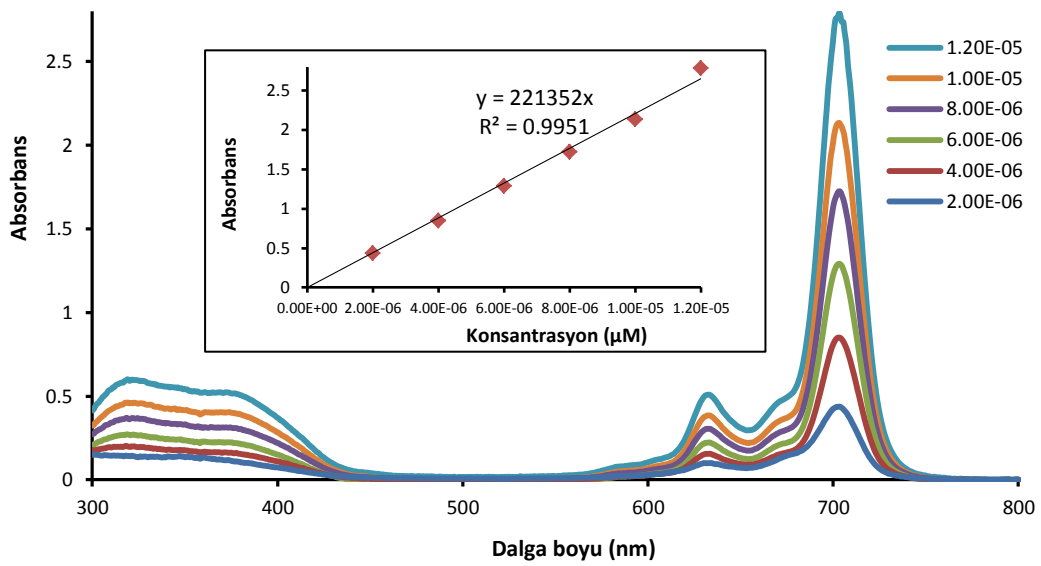
Spektrum 6.63. 7 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



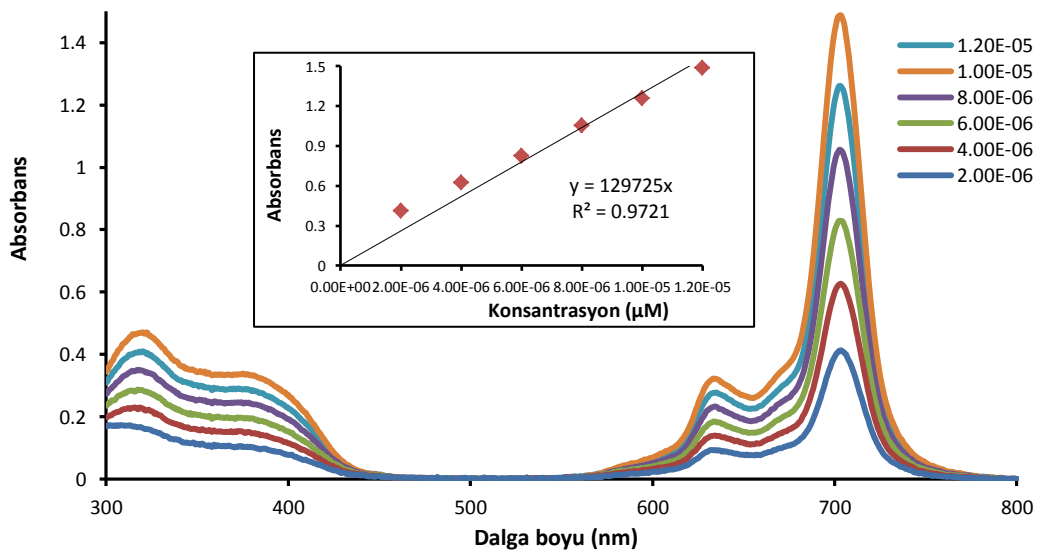
Spektrum 6.64. 8 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



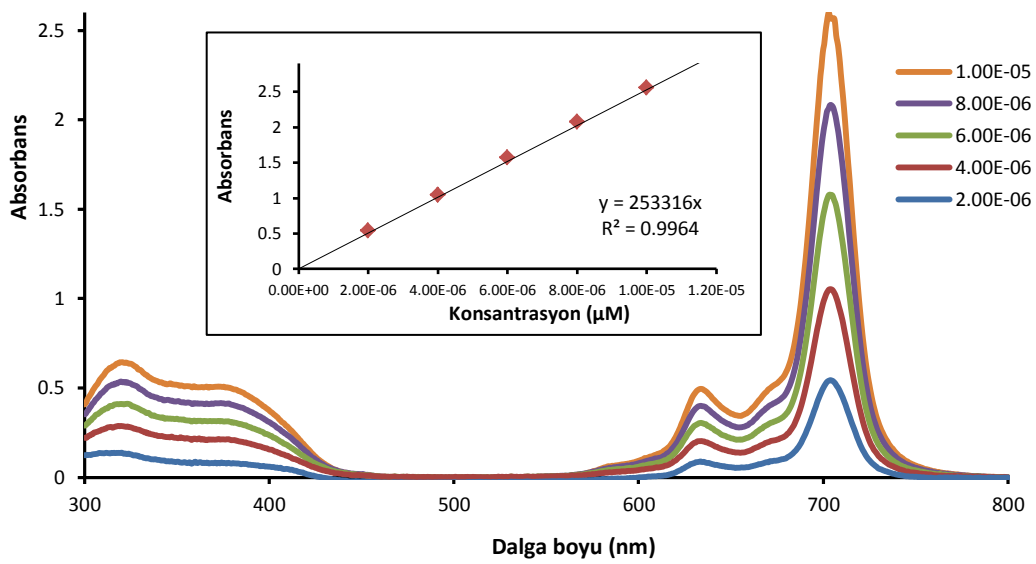
Spektrum 6.65. 9 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



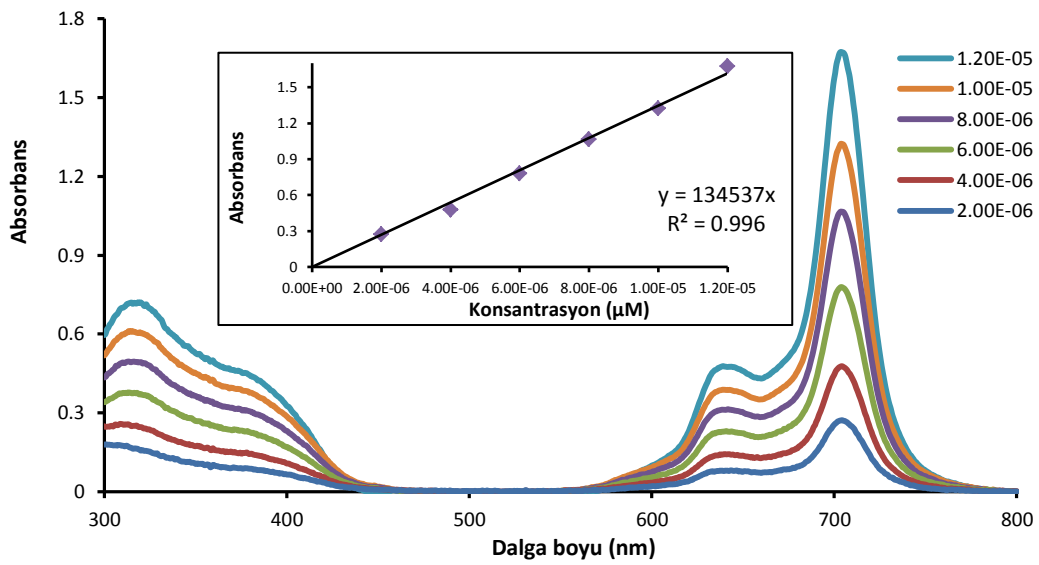
Spektrum 6.66. 10 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.67. 11 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.68. 12 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.69. 13 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.

Tablo 6.3. Nonperiferal Süstitüe ZnPc Türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri.

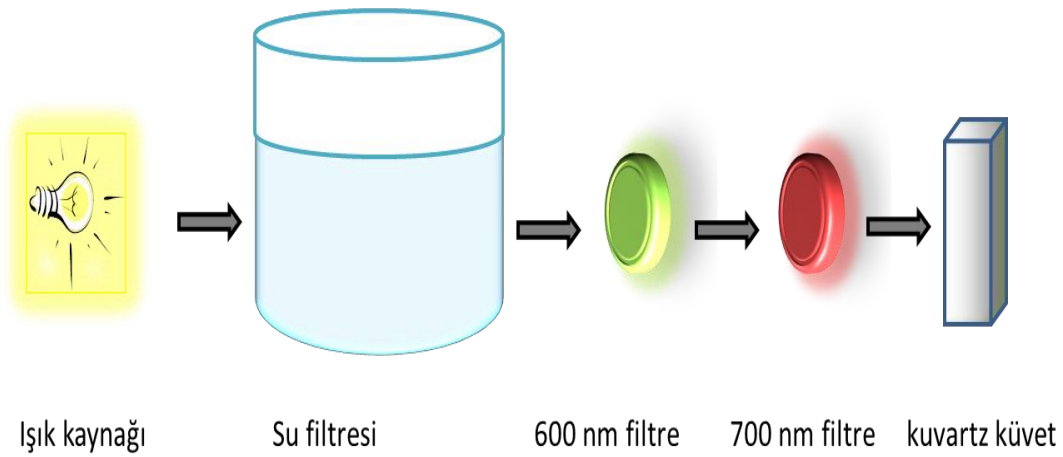
	<i>Q bandı</i> λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$	<i>B bandı</i> λ_{max} (nm)
6	704	5.42	371
7	703	5.39	373
8	700	5.32	373
9	700	5.39	372
10	703	5.36	376
11	703	5.03	373
12	700	5.40	380
13	704	5.15	373
Std-ZnPc*	672	5.14	358

*[Gürol et al., 2007]

Çözücü olarak DMSO kullanılarak yapılan agregasyon çalışmaları sonucunda nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin Q ve B bandı değerleri, eksitasyon katsayısının logaritmik değerleri belirlenmiş ve tablo 6.3'te verilmiştir. Q ve B bandının değerleri standart ZnPc bileşiğine göre kıyaslandığında nonperiferal pozisyondan süstitüe edilmiş ZnPc türevlerinin dalga boylarında ~30nm kayma görülmüştür.

6.4.2. Fotokimyasal Ölçümler

Fotokimyasal ölçümler, şekil 6.1’de gösterildiği üzere, önünde ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600nm’lik bir filtre, su filtresi ve ayrıca ölçümü yapılan PS’in uyarılması için uygun dalgaboyunda ışık elde etmeyi sağlayan filtre kullanılmaktadır. Ölçümler, 300 Watt’lık ışık kaynağı kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

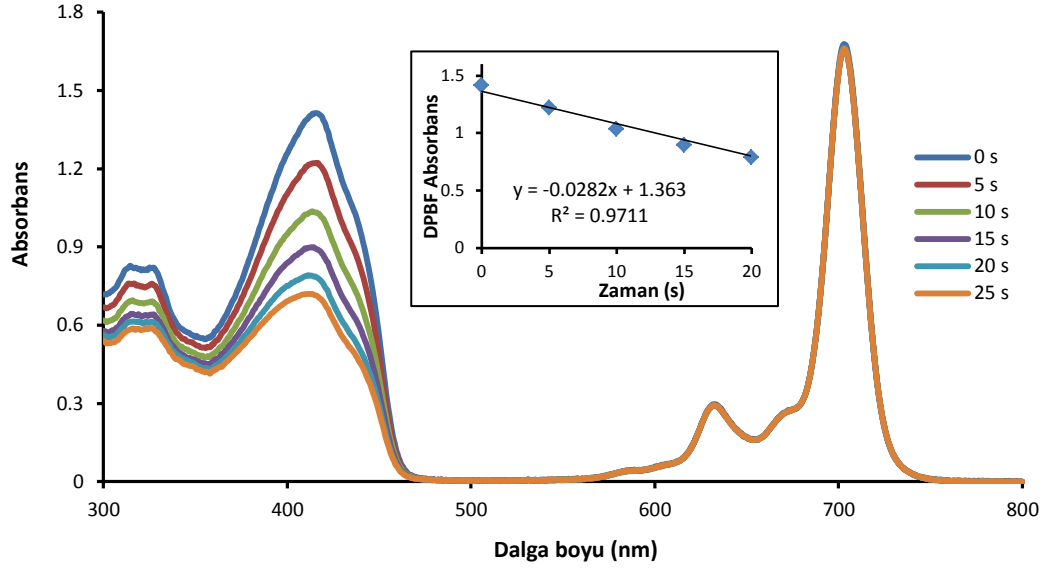


Şekil 6.1. Fotokimyasal ölçümlerde kullanılan ışıklandırma düzeneği.

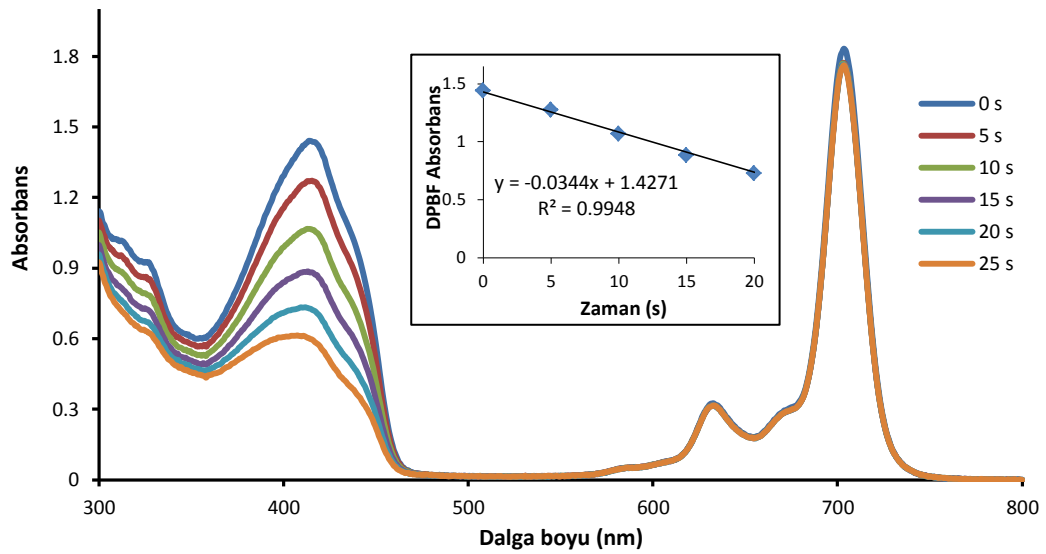
6.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})

Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, DMSO içerisinde belirli konsantrasyonda çözülmüş olan Pc bileşiğine ışıklandırma sonrası oluşan singlet oksijeni söndürücü (quencher) 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) ilave edilmesi ile gerçekleştirilir. DPBF bileşiğinden konsantrasyonu 3×10^{-5} M olacak şekilde bir stok çözeltisi hazırlanır ve Pc çözeltisi ile belli oranda karıştırılır. Hazırlanan ftalosiyanın-DPBF karışımları 5 saniye aralıklarla 2.115×10^{15} foton.s⁻¹.cm⁻² şiddetindeki ışığa maruz bırakılarak UV-Vis. spektrumları alınır. UV-Vis spektrumunda DPBF bileşiğinin 417 nm’deki absorpsiyon bandının zamana karşı değişiminin grafiğe alınmasıyla elde edilen eğim, $\Delta A/\Delta t$ değeri olarak belirlenir. Elde edilen değerler Bölüm 3.2.2.’de verilen eşitlik 3.3 kullanılarak singlet oksijen kuantum verimi hesaplanır.

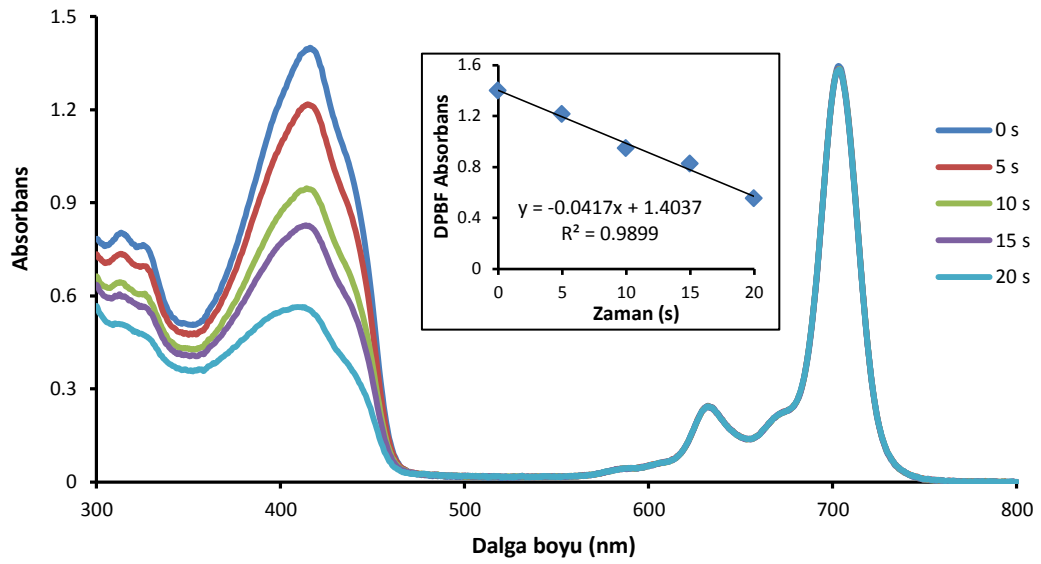
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanın bileşikleri için singlet oksijen kuantum verimi ölçümlerinin UV-Vis. spektrumları 6.70-6.77 numaralı spektrumlarda verilmiştir.



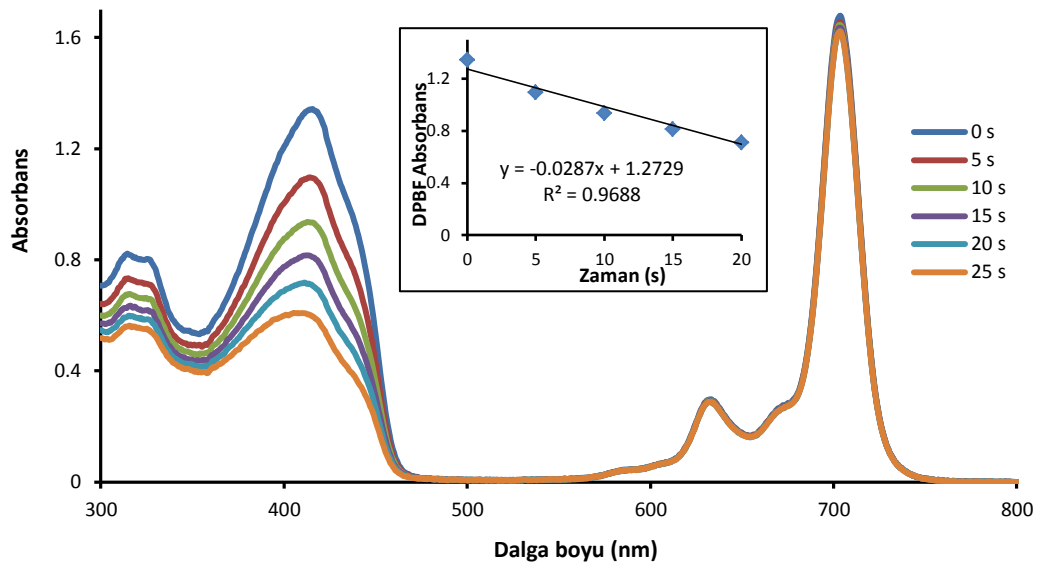
Spektrum 6.70. 6 numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



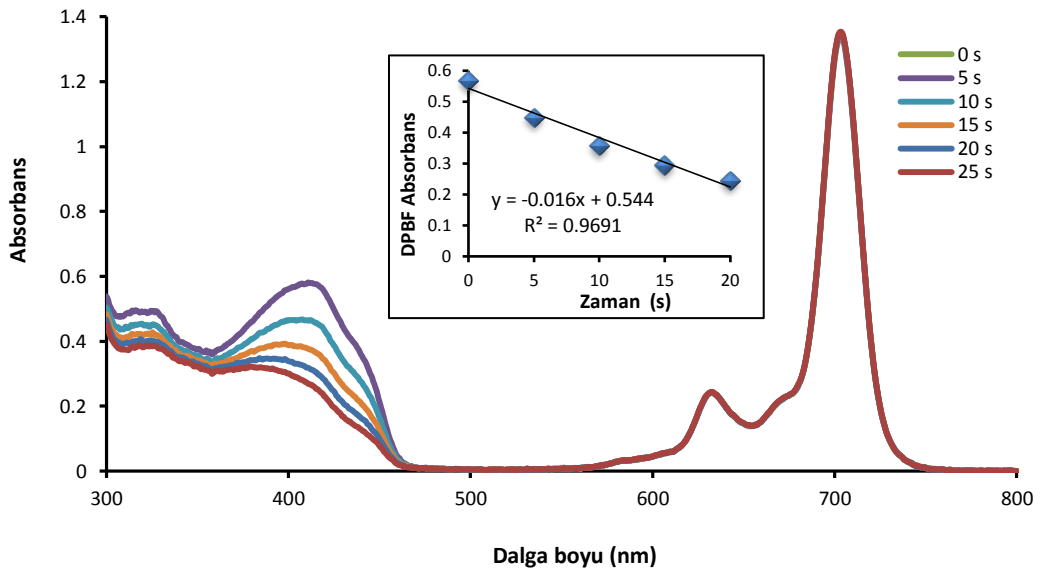
Spektrum 6.71. 7 numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



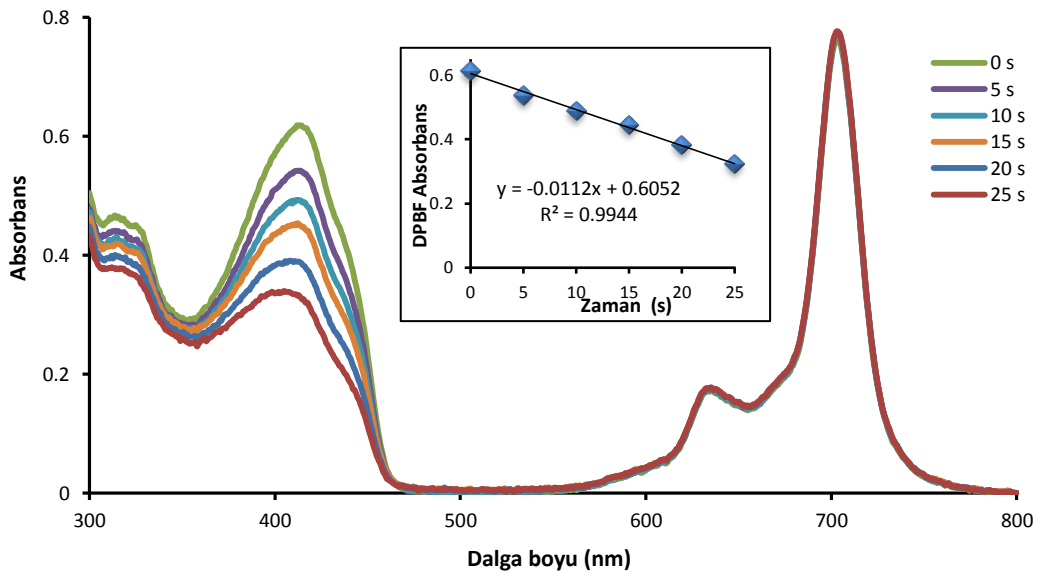
Spektrum 6.72. 8 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



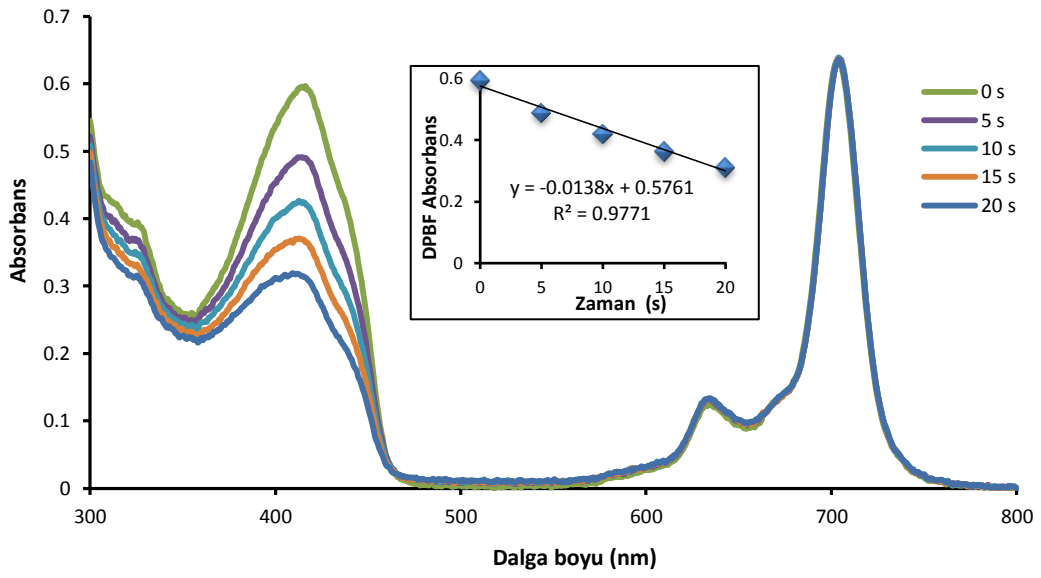
Spektrum 6. 73. 9 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



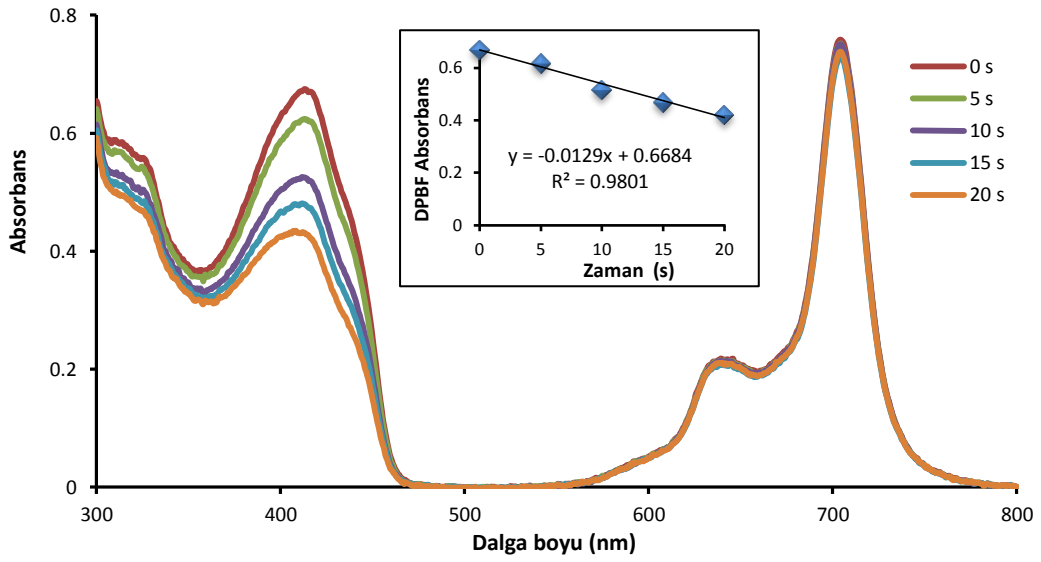
Spektrum 6.74. 10 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.75. 11 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.76. 12 numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.77. 13 numaralı bileşimin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

DMSO içerisinde yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin ϕ_{Δ} değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.4). Hesaplanan değerler standart olarak kullanılan Std-ZnPc bileşiği ile kıyaslandığında **6**, **7**, **8** ve **9** numaralı bileşiklerin değerleri yakın değerlerde bulunmuştur. **10**, **11**, **12** ve **13** numaralı bileşiklerin değerleri ise standarta göre düşük değerlerdedir.

Tablo 6.4. Nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri.

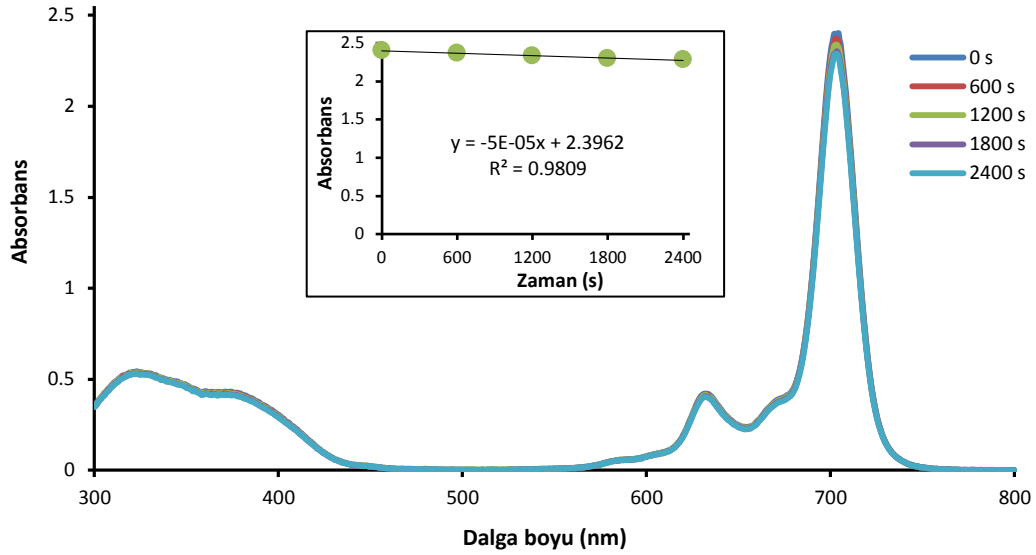
	$\Delta A/\Delta t$	α	ϕ_{Δ}
6	0.028	0.774	0.69
7	0.034	0.582	0.82
8	0.042	0.628	0.83
9	0.029	0.601	0.93
10	0.016	0.508	0.57
11	0.011	0.508	0.39
12	0.014	0.665	0.36
13	0.013	0.597	0.39
Std-ZnPc*	0.034	0.927	0.67

*[Gürol et al., 2007]

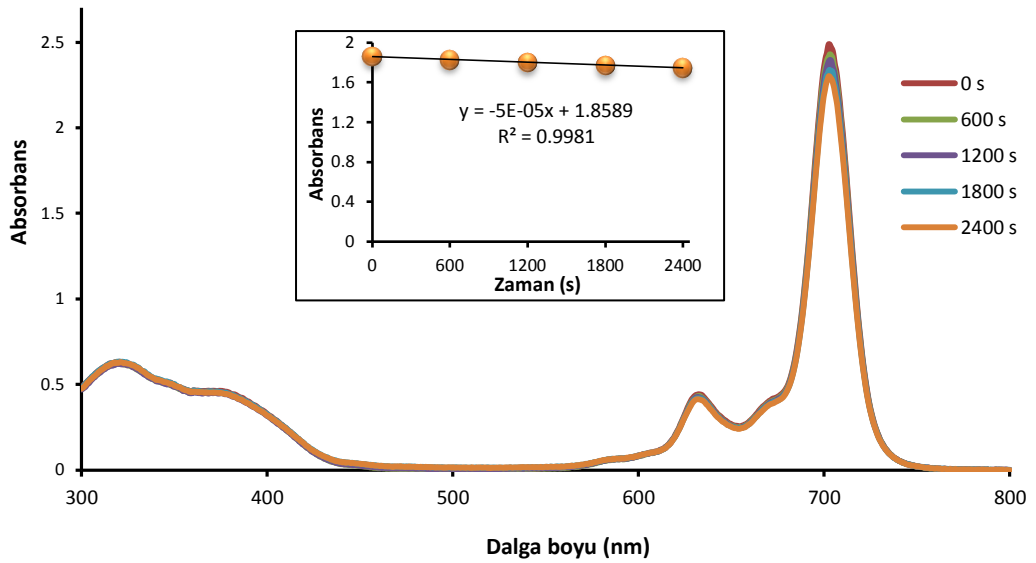
6.4.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

Fotobozunma ölçümleri, sentezlenen ftalosiyenin bileşikleri uygun bir konsantrasyonda DMSO içerisinde çözülerek ve belli zaman aralıklarında 7.05×10^{15} foton.s⁻¹.cm⁻² (100 volt) ışığa maruz bırakıldıktan sonra UV-Vis spektrumları alınarak gerçekleştirilir. Ölçümler sonucunda Q-bandlarındaki gözlenen değişim ile ftalosiyenin bileşiklerinin ışığa karşı duyarlılıkları belirlenmiş olur. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4'te verilen eşitlik 3.4'te kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanır.

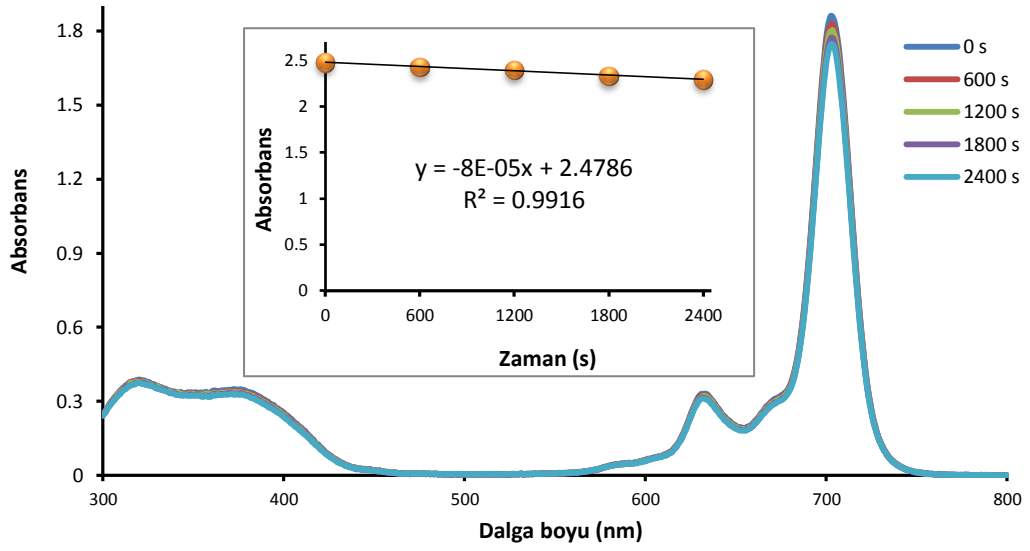
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanın bileşikleri için fotobozunma kuantum verimi ölçümlerinin UV-Vis. spektrumları 6.78-6.85 numaralı spektrumlarda verilmiştir.



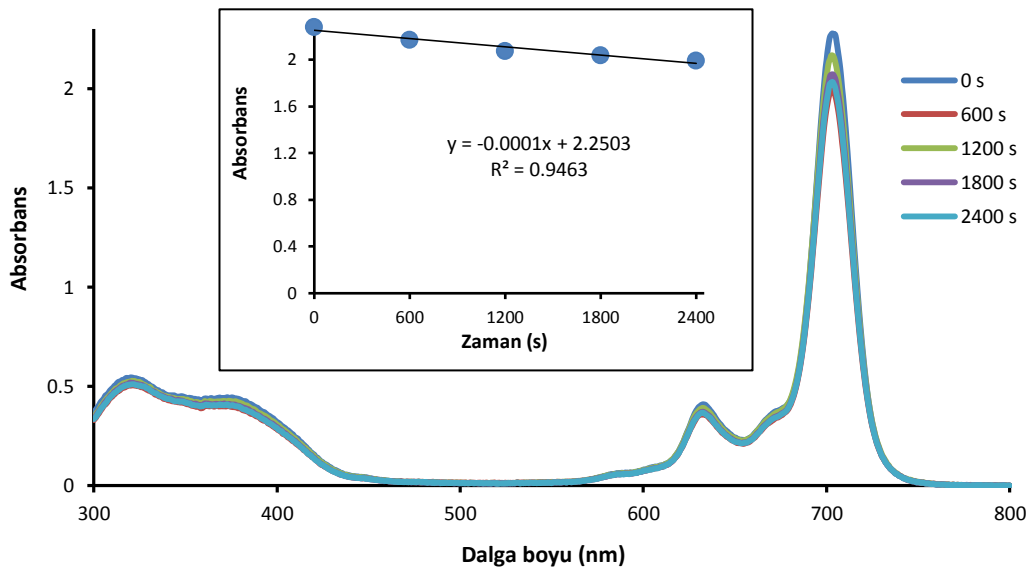
Spektrum 6.78. 6 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



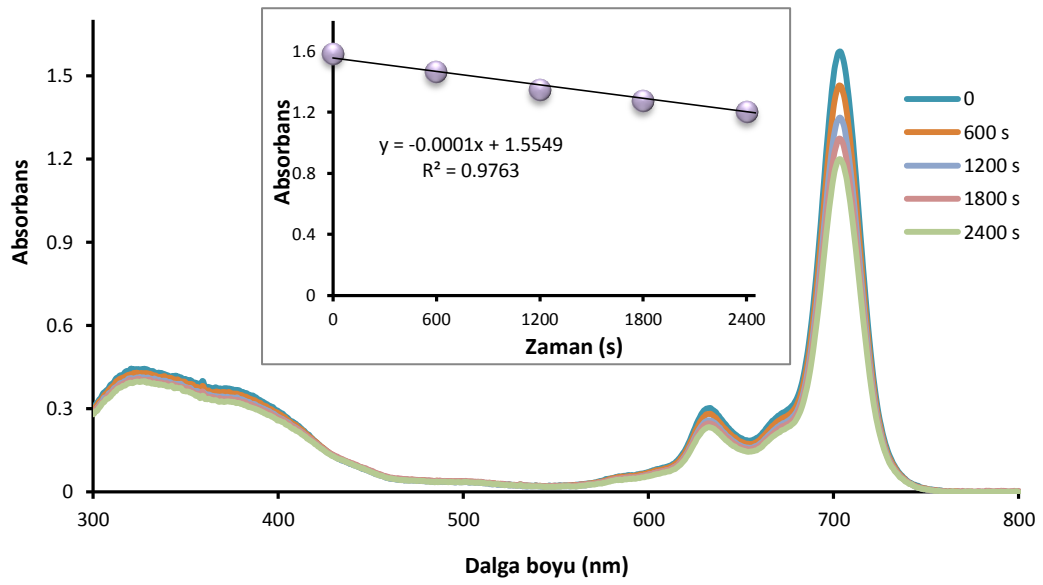
Spektrum 6.79. 7 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



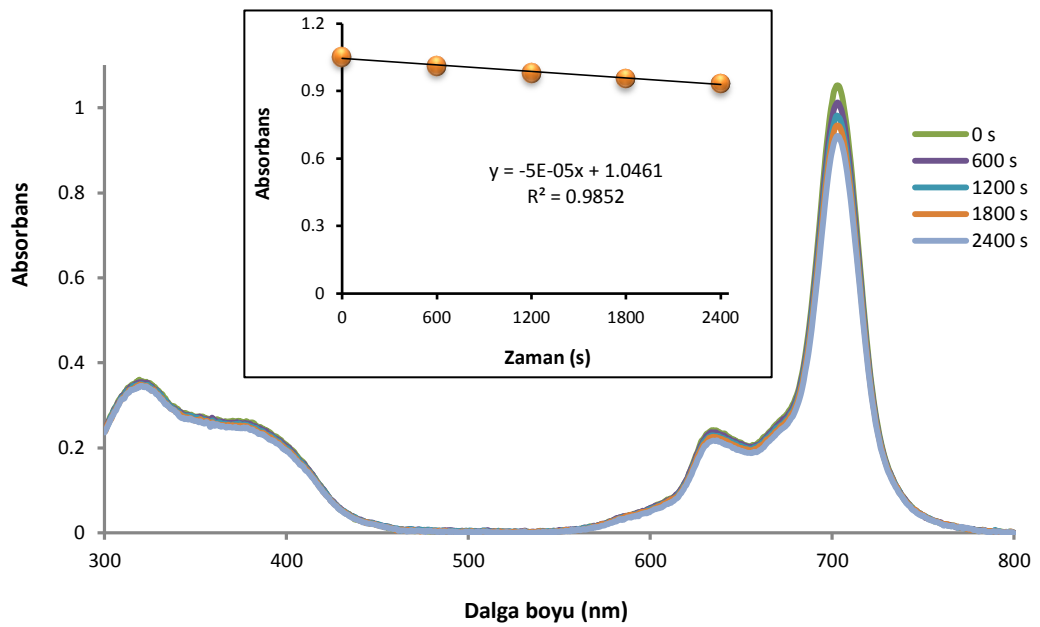
Spektrum 6.80. 8 numaralı bileşğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



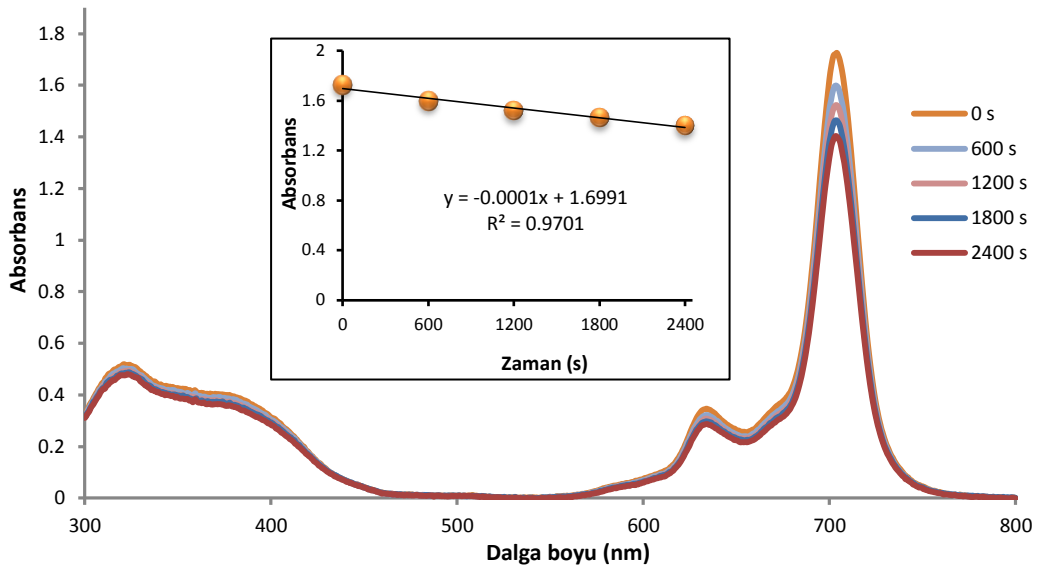
Spektrum 6.81. 9 numaralı bileşğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



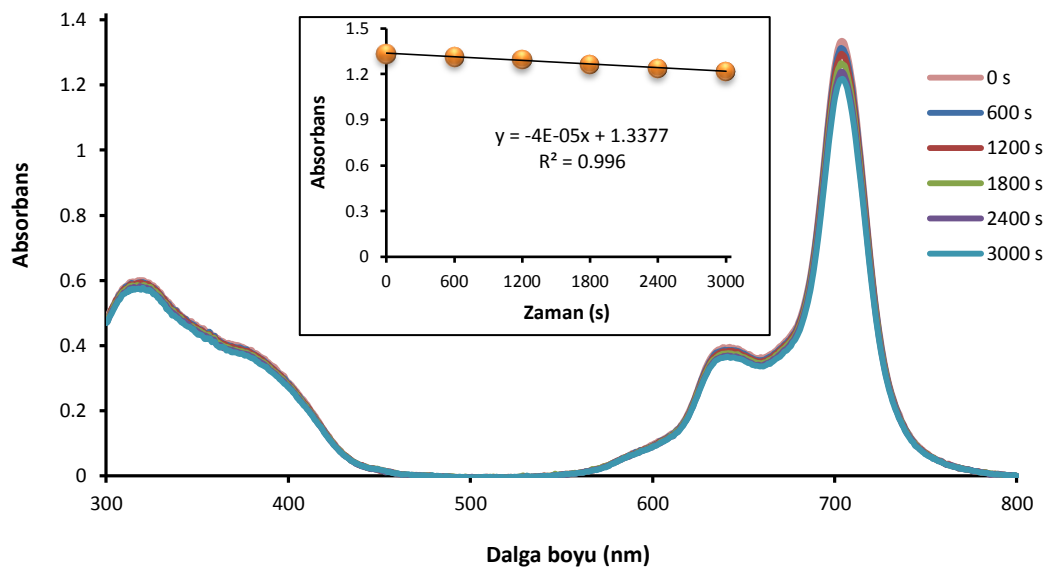
Spektrum 6.82. 10 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu.



Spektrum 6.83. 11 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.84. 12 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.85. 13 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

Yapılan fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sonucunda nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) ϕ_d değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.5). Hesaplanan değerler Std-ZnPc bileşiğine göre düşüktür. Bu sonuçlar Pc halkasına süstitüe edilen grupların bileşiğin kararlılığını artırdığını göstermektedir.

Tablo 6.5. Nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri.

	$\Delta A/\Delta t$	ϕ_d ($\times 10^{-5}$)
6	5×10^{-5}	0.92
7	5×10^{-5}	1.72
8	8×10^{-5}	1.32
9	10×10^{-5}	1.63
10	10×10^{-5}	2.29
11	5×10^{-5}	1.96
12	10×10^{-5}	1.58
13	4×10^{-5}	1.28
Std-ZnPc*	5×10^{-5}	2.61

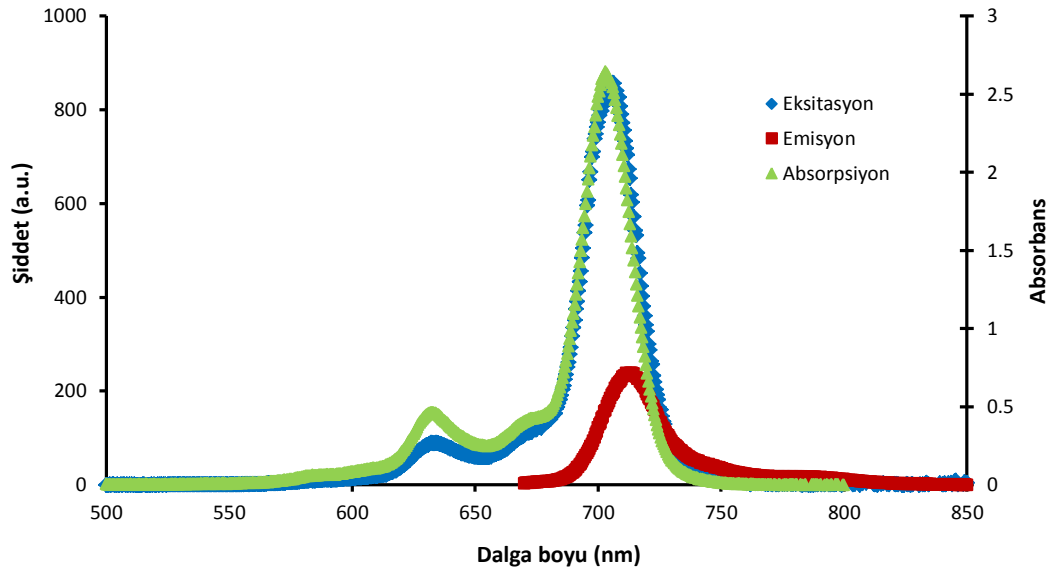
*[Gürol et al., 2007]

6.4.3. Fotofiziksel Ölçümler

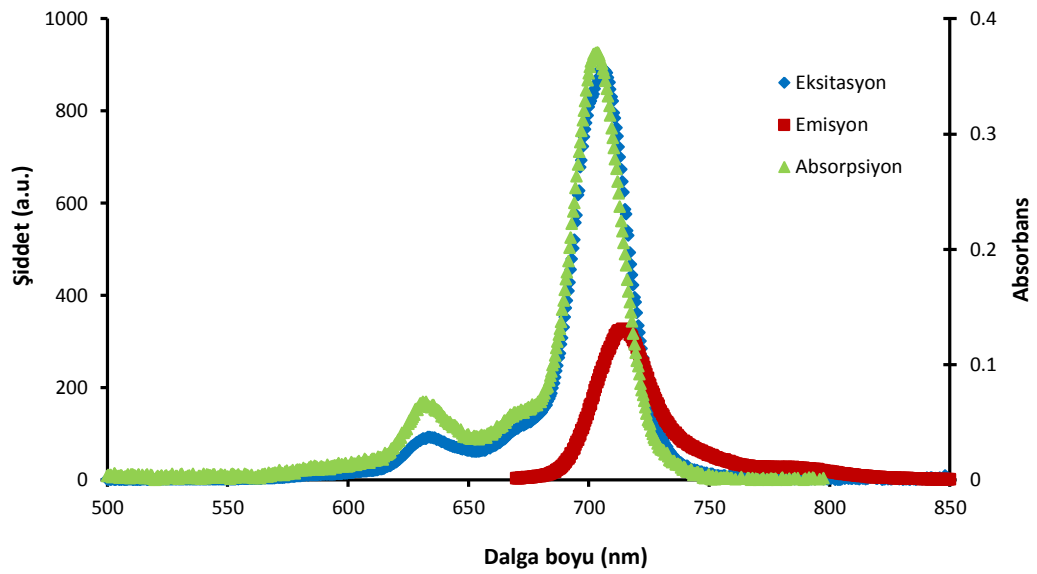
Fotofiziksel ölçümler için ftalosiyanın bileşiklerinin floresans spektrumları alınır ve bu spektrumlar kullanılarak sentezlenen bileşiklerin floresans kuantum verimleri ve ömürleri Bölüm 3.1.'de verilen eşitlikler kullanılarak tespit edilir.

Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanın bileşikleri için singlet oksijen kuantum verimi ölçümlerinin UV-Vis. spektrumları 6.86-6.93 numaralı spektrumlarda verilmiştir.

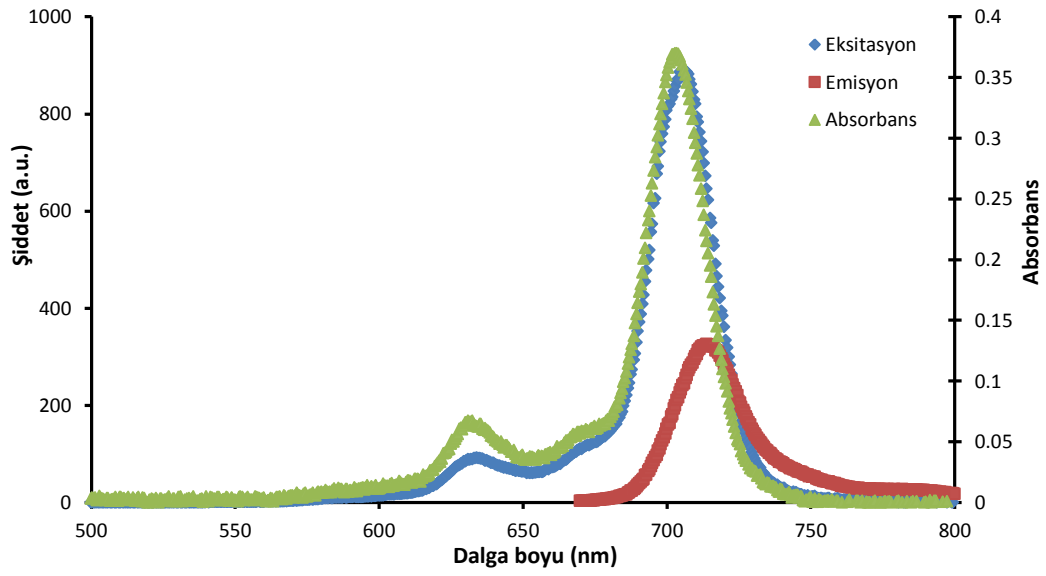
6.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



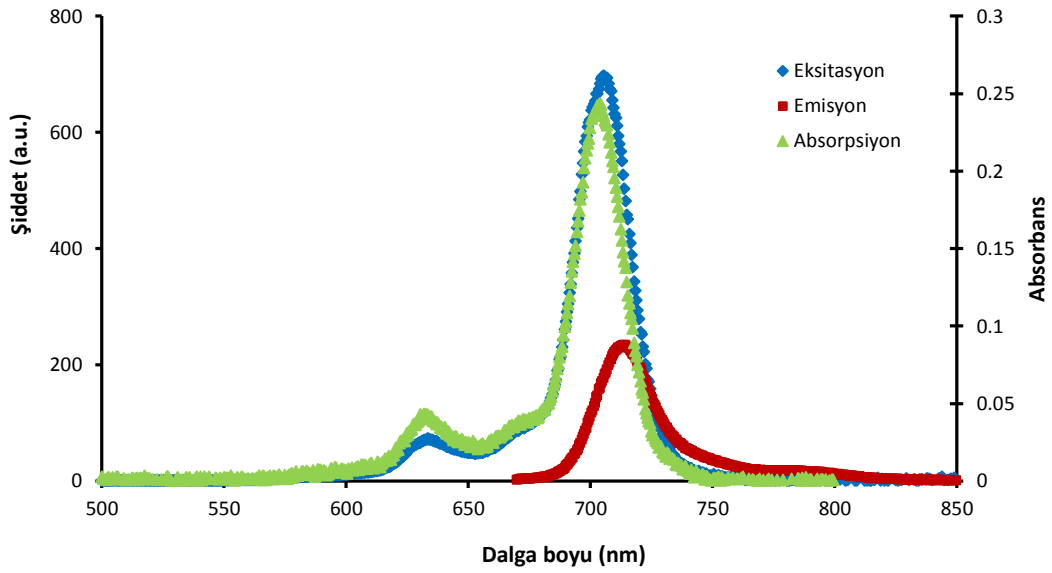
Spektrum 6.86. 6 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



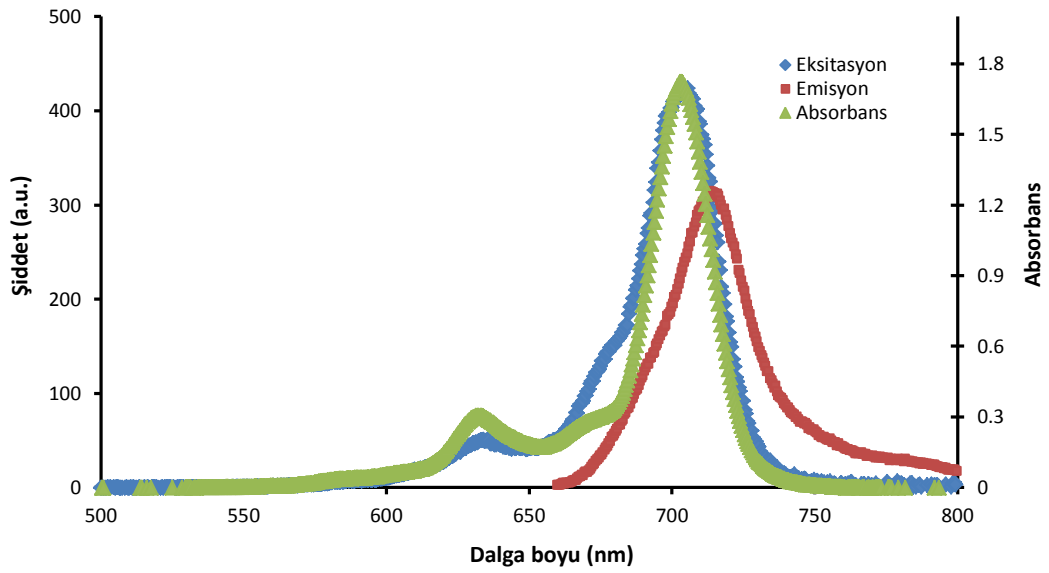
Spektrum 6.87. 7 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



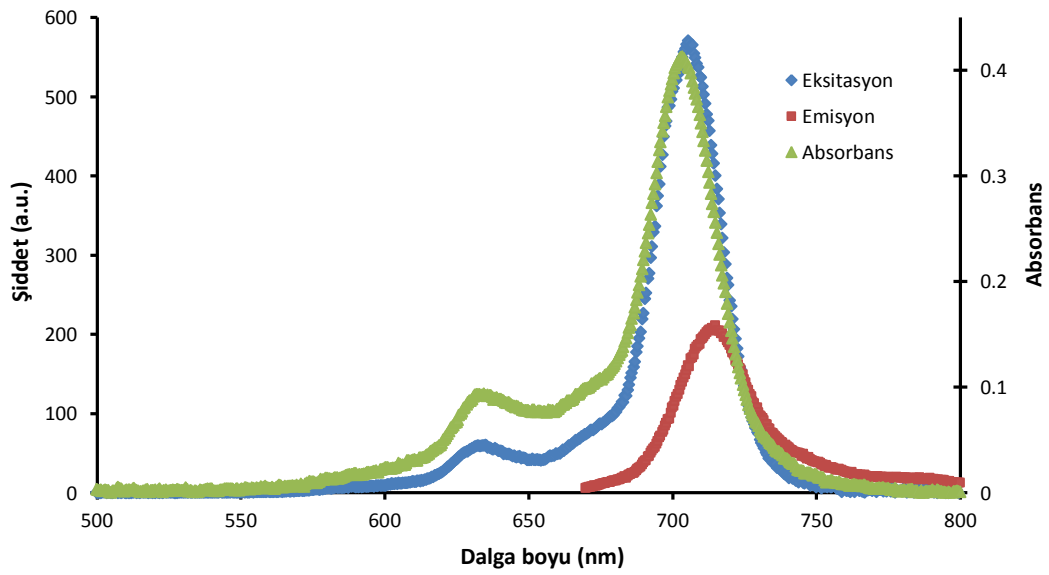
Spektrum 6.88. 8 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



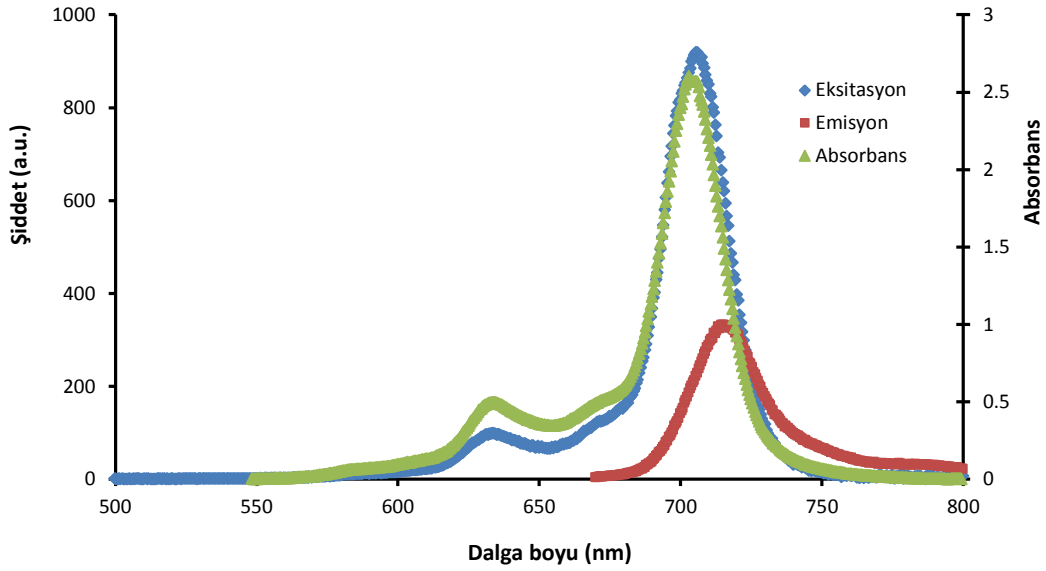
Spektrum 6.89. 9 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



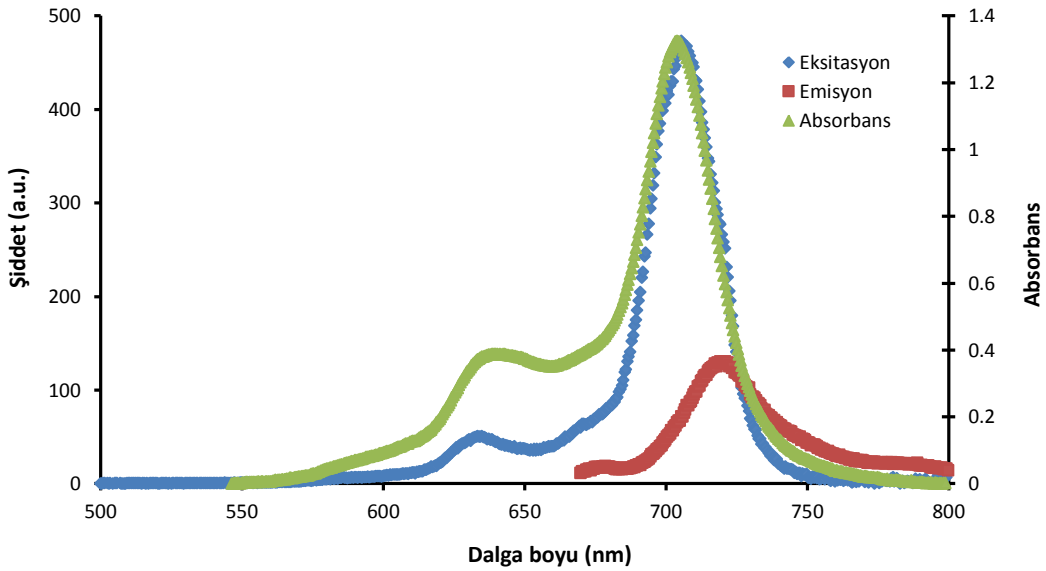
Spektrum 6.90. 10 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



Spektrum 6.91. 11 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



Spektrum 6.92. 12 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



Spektrum 6.93. 13 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.6). Ayrıca bu bileşiklerin floresans kuantum verimleri (ϕ_F), floresans ömürleri (τ_F), doğal radiatif ömür (τ_0) ve floresans oran sabiti (k_F) değerleri de (Tablo 6.7) verilmiştir.

Tablo 6.6. Nonperiferal substitute ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	<i>Eksitasyon</i> λ_{Ex} (nm)	<i>Emisyon</i> λ_{Em} (nm)	<i>Stoke Kayması</i> Δ_{Stokes} (nm)
6	703	713	10
7	705	714	9
8	705	720	15
9	702	714	12
10	705	713	8
11	705	715	10
12	706	715	9
13	705	720	15
Std-ZnPc*	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6.7. Nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin (6-13) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

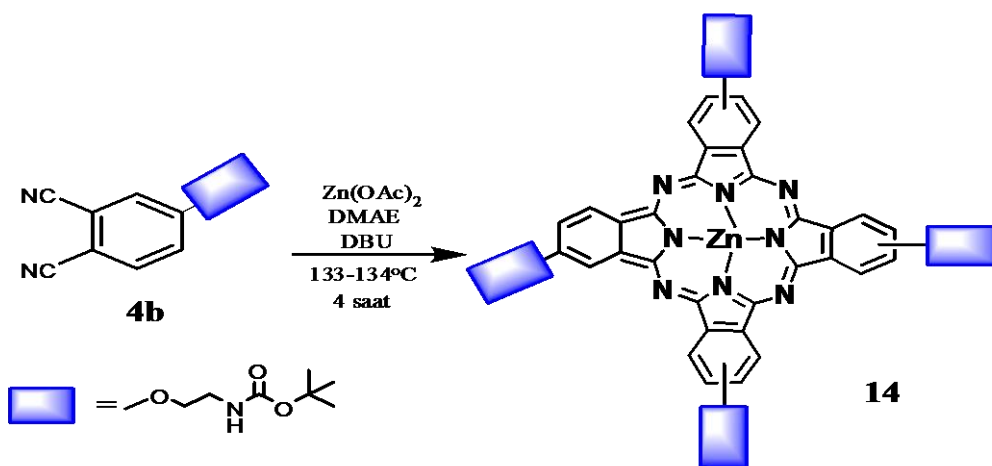
	φ_F	τ_F ns	τ_0 ns	k_F $s^{-1} (x10^8)$
6	0.15	0.85	6.07	1.75
7	0.14	0.80	5.72	1.76
8	0.15	1.02	6.85	1.47
9	0.16	0.85	6.08	1.88
10	0.12	0.67	5.83	1.72
11	0.12	1.28	10.89	0.92
12	0.18	0.92	5.13	1.95
13	0.24	1.82	7.63	1.31
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

6.5. Periferel Süstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) Sentez ve Karakterizasyonu

Periferel ZnPc türevleri, **4b** ve **5b** başlangıç maddelerinden istatistiksel kondenzasyon yöntemiyle argon atmosferi altında çözücü içerisinde çözümlü DBU eklenmesiyle kaynatılarak sentezlenmiştir. Reaksiyon sonucunda A₄, AB₃, A₃B, A₂B₂ ve B₄ izomerleri olmak üzere tüm simetri türevleri oluşmuştur. Bu izomerler izole edilerek karakterize edilmiştir. Ancak daha yüksek verimde elde etmek için her simetri türevi, istenen izomerin veriminin yüksek olduğu reaksiyon şartlarında tekrar sentezlenmiş ve izole edilerek karakterize edilmiştir.

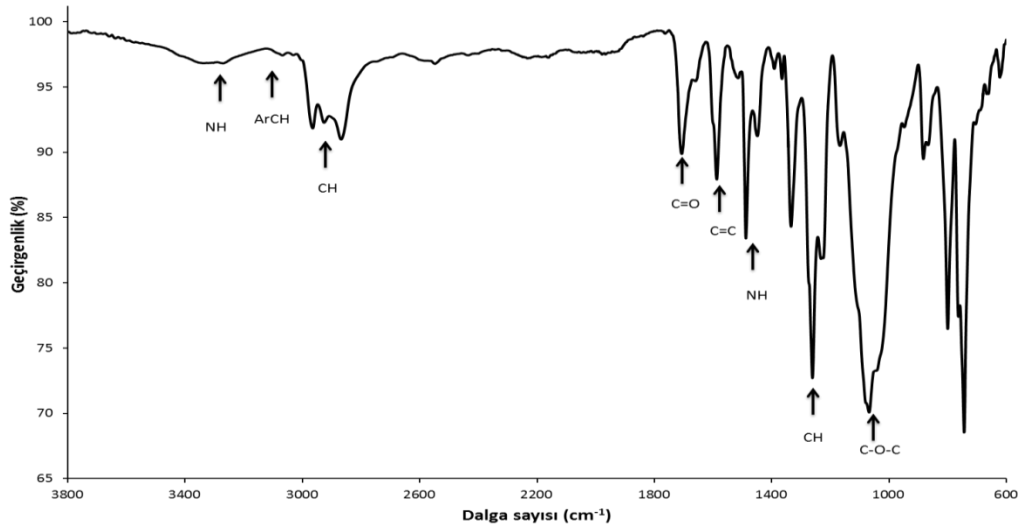
6.5.1. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) - tetrakis -[[(2-terbütoksikarbonil) amino)etoksi] ftalosiyanimato Zn(II) (14) Sentezi



Şema 6.16. 14 numaralı bileşiğin sentezi.

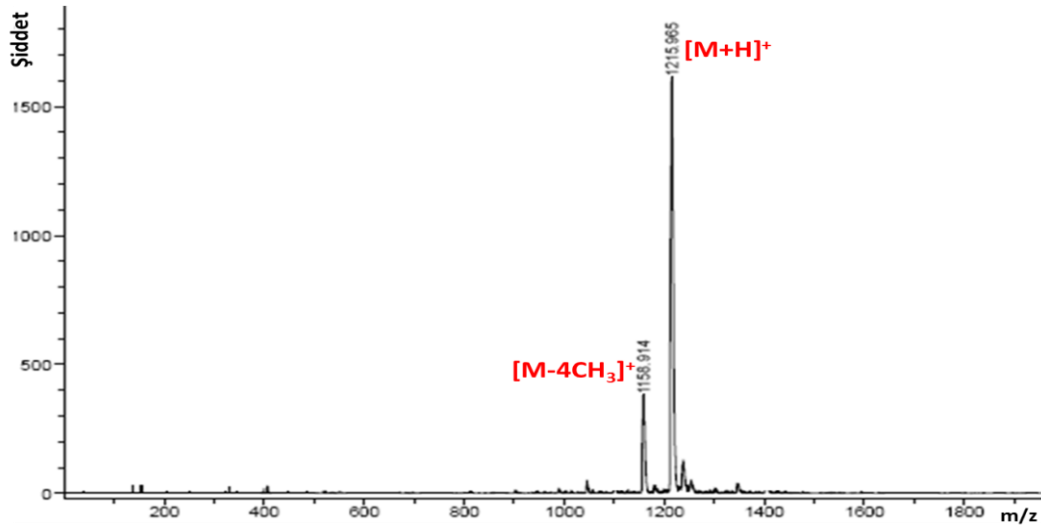
0.2 g (0.696 mmol) **5b** numaralı bileşik 50 mL'lik reaksiyon balonunda argon atmosferi altında 2 mL dimetilaminoetanol (DMAE) ile çözülür ve üzerine 0.192 g (1.044 mmol) Zn(OAc)₂ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 0.5 mL 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) eklenir ve yine argon atmosferi altında 4 saat süreyle kaynatılır. Elde edilen yeşil renkli reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH-EtOAc (1:20) kullanılan kolona yüklenir ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü C₆₀H₆₈N₁₂O₁₂Zn olan molekül için ulaşılan verim %64'tür.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



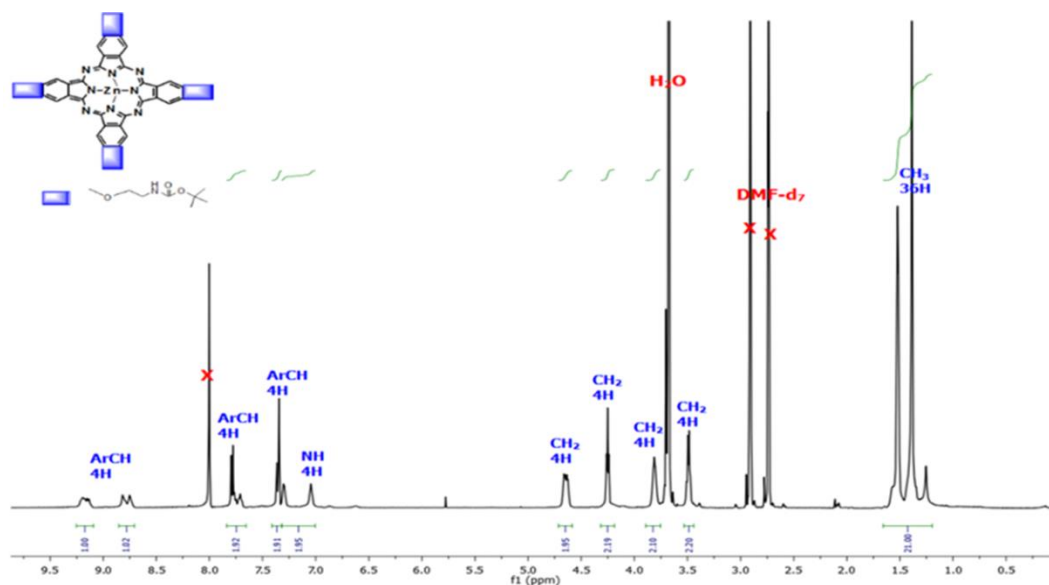
Spektrum 6.94. 14 numaralı bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): Spektrumda 3329 (NH gerilmesi), 3064 (ArCH gerilmesi), 2964-2931 (CH gerilmesi), 1701 (ester için C=O gerilmesi), 1608 (C=C gerilmesi), 1489 (NH eğilmesi), 1391 (CH eğilmesi), 1259 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1090 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerini gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



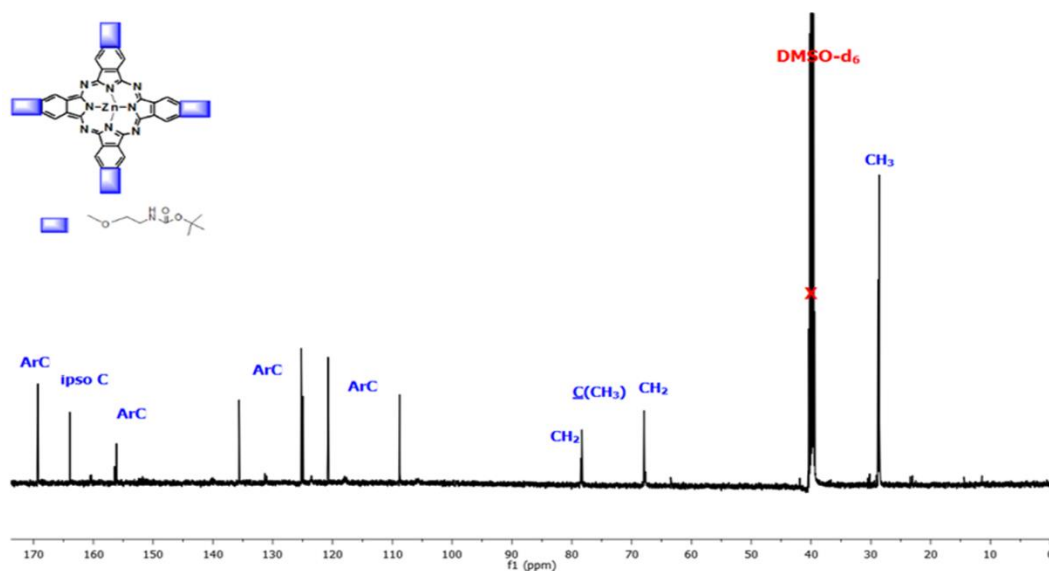
Spektrum 6.95. 14 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılarak alınan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1215.965 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



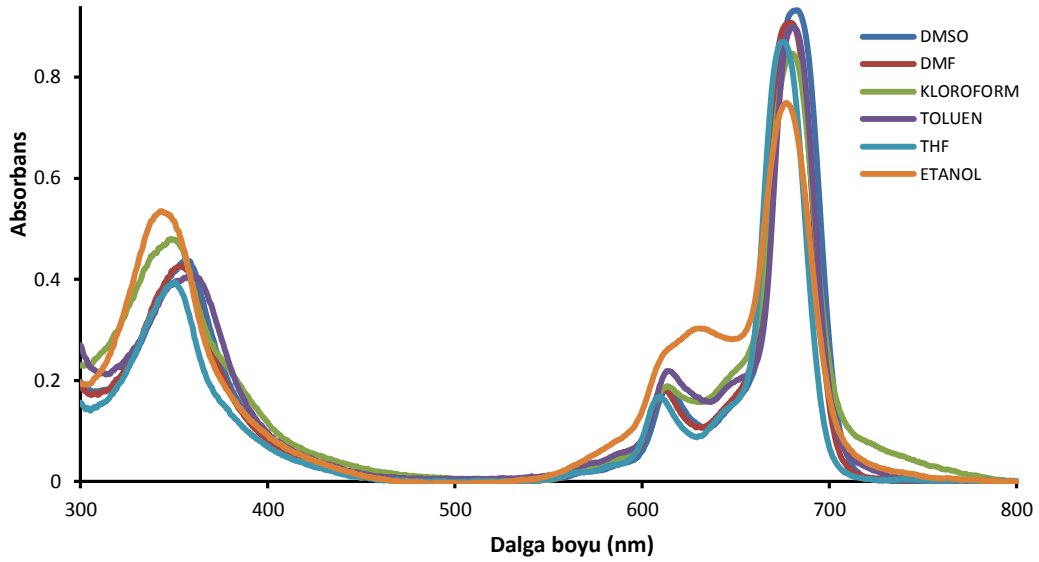
Spektrum 6.96. 14 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.39\text{-}1.52$ (m, 36H, C (CH $_3$) $_3$), 3.49-3.81 (m, 8H, CH $_2$ N), 4.25- 4.65 (m, 8H, CH $_2$ O), 7.04-7.3 (b, 4H, NH), 7.35 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 4H, ArH), 8.51-9.10 (m, 4H, ArH).



Spektrum 6.97. 14 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

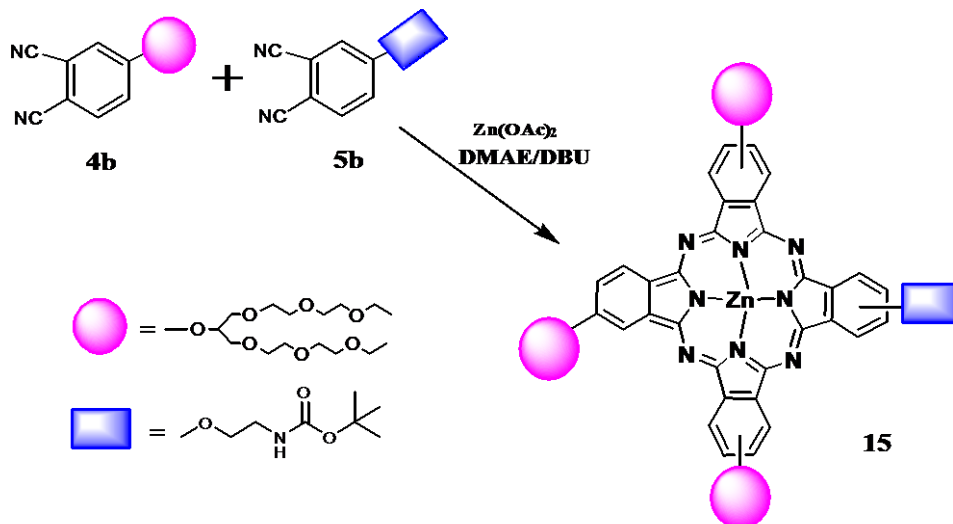
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{C}=\text{O}$ (169.27), ipsoC (163.91), ArC (156.43, 156.12, 135.62, 125.24, 124.99, 120.68, 108.80), CH $_2$ O (78.48), C(CH $_3$) $_3$ (78.32), CH $_2$ N (67.92), CH $_3$ (28.72, 28.62).



Spektrum 6.98. **14** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **14** bileşiği için DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 685, 618 nm, Soret bandı ise 360'de gözlenmiştir. **14** bileşiğinin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMF, DMSO, kloroform, THF, toluene içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken, absorpsiyondaki azalma ve Q bandında gözlenen maviye kayma EtOH içerisinde bileşiğin agregasyona uğradığını göstermektedir.

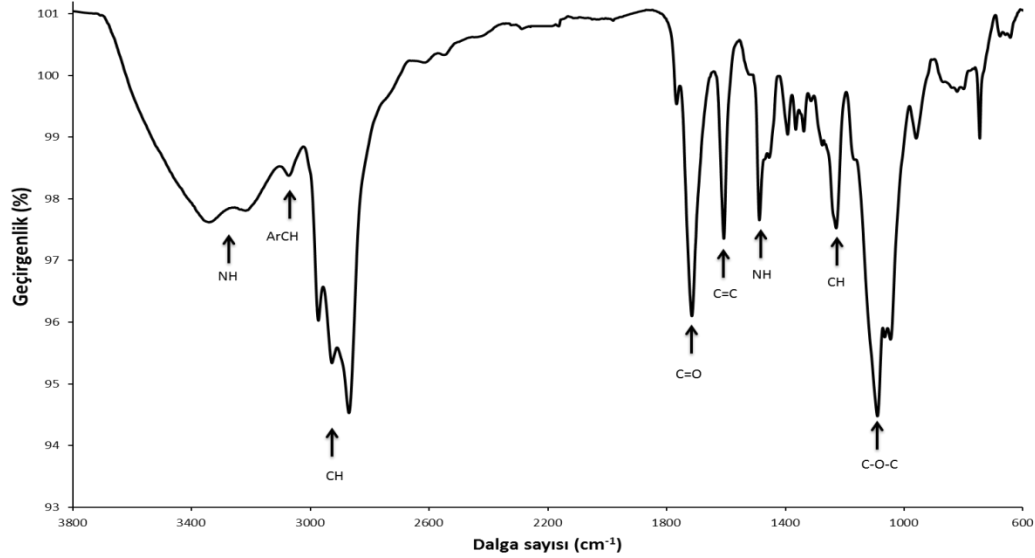
6.5.2. 2(3)-(aminoetoksi)-9(10), 16(17), 23(24) tris-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etoksimetil] etoksimetil] ZnPc (15) Sentezi



Şema 6.17. 15 numaralı bileşiğin sentezi.

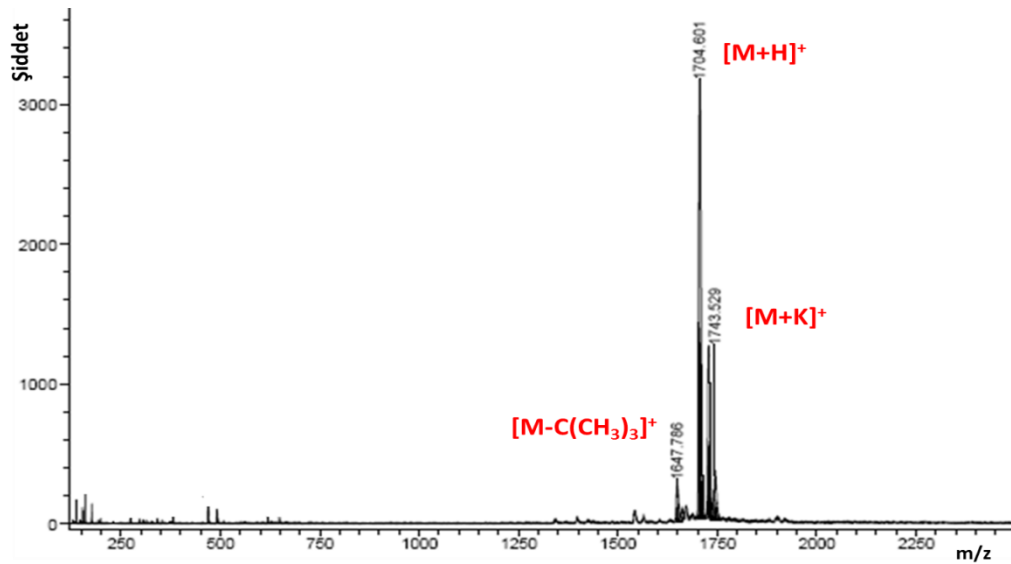
Argon atmosferinde 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5b** numaralı bileşik, 0.135g (3 mmol) **4b** numaralı bileşik ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) Zn(OAc)₂ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklenir ve yine argon atmosferi altında 5 saat süreyle kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli reaksiyon karışım 1 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülüp 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH-EtOAc (1:20) kullanılarak kolona tatbik edilir ve istenen ürün izole edilir. Kapalı formülü C₈₄H₁₁₉N₉O₂₄Zn olan molekül için ulaşılan verim % 35.3'tür.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



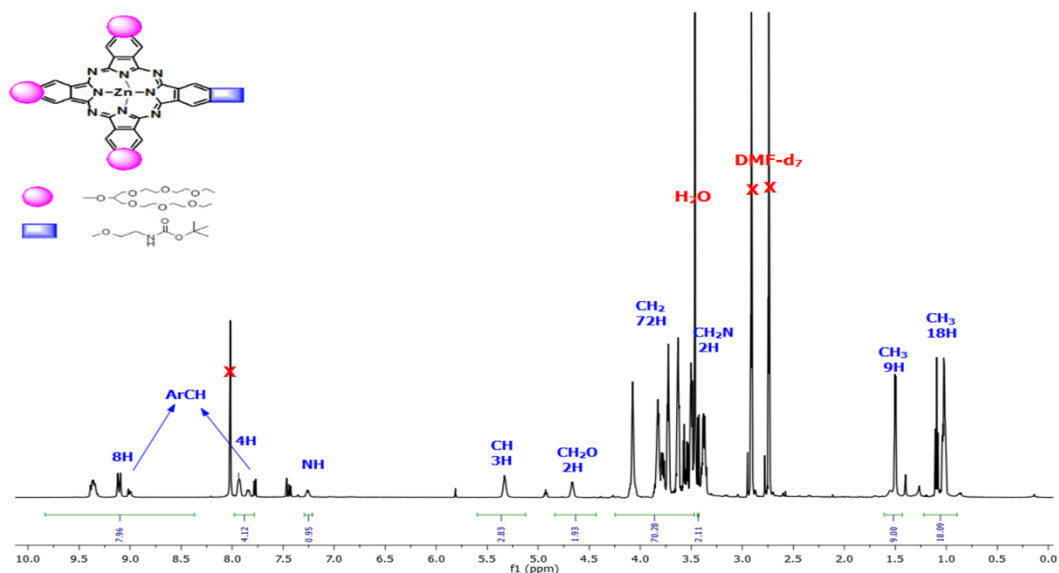
Spektrum 6.99. 15 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3474 (NH gerilmesi), 3068 (ArCH), 2973-2867 (CH gerilmesi), 1715 (ester için C=O gerilmesi), 1607 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1392 (CH eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi), 2200-2300 aralığında $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilmesine ait pikin de olmayışı önerilen yapıyı desteklemektedir.



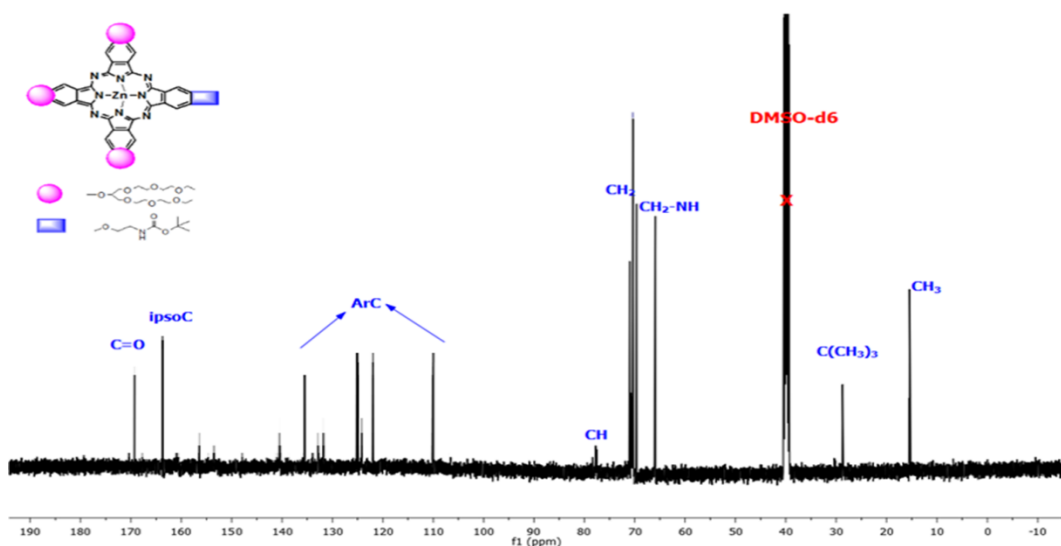
Spektrum 6.100. 15 numaralı bileşiğin kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde 1704.601 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



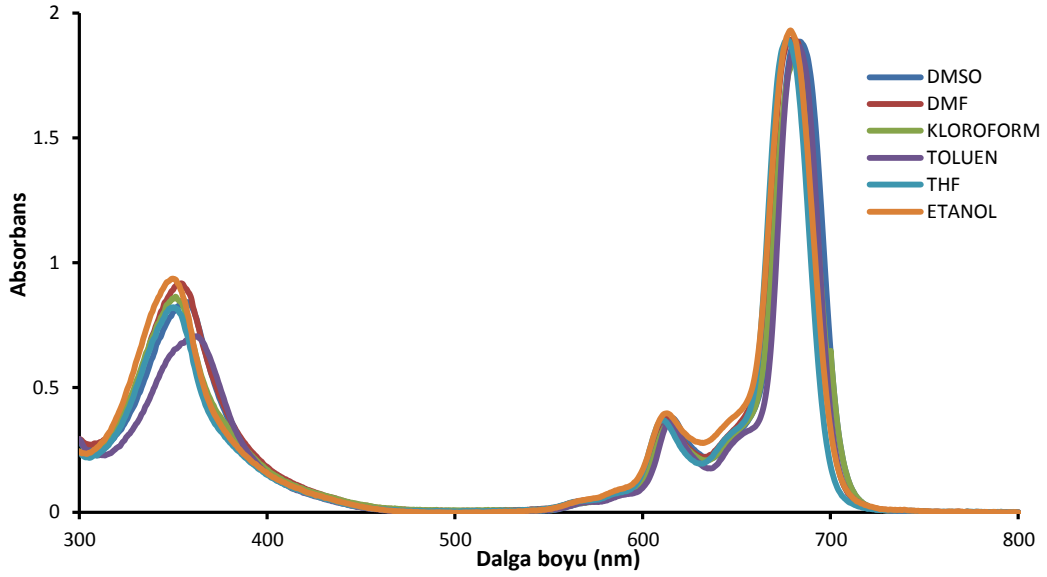
Spektrum 6.101. 15 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.89\text{-}1.22$ (m, 18H, CH_3), $1.42\text{-}1.62$ (d, 9H, CH_3), $3.41\text{-}3.44$ (d, 2H, CH_2N), $3.48\text{-}4.25$ (m, 72H, CH_2), $4.43\text{-}4.84$ (d, 2H, CH_2O), $5.13\text{-}5.60$ (bm, 3H, CH), $7.22\text{-}7.31$ (b, 1 H, NH), $7.80\text{-}7.97$ (m, 4H, ArH), $8.36\text{-}9.84$ (m, 8H, ArH).



Spektrum 6.102. 15 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

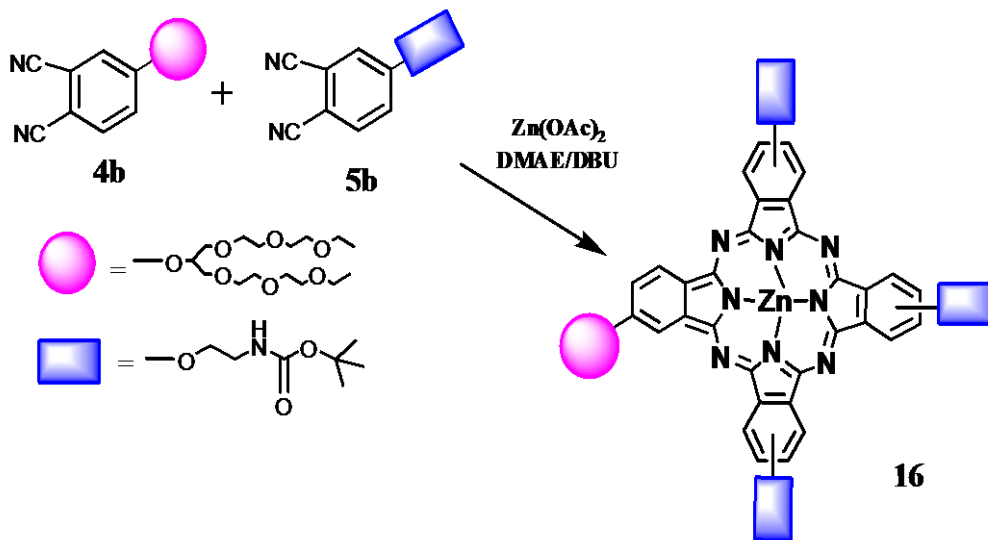
^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ ppm = C=O (169.22), ipsoC (163.84), ArC (135.67, 125.27, 124.96, 124.15, 122.02, 110.31, 110.00), CH (77.55), CH_2 (65.90, 69.58, 69.61, 70.24, 70.36, 70.62, 70.76, 71.00), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (28.74), $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ (15.495).



Spektrum 6.103. **15** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu.

λ_{max}/nm : **15** numaralı bileşiminin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 686, 618 nm, Soret bandı ise 360 nm'de gözlenmiştir. **15** numaralı bileşiminin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Farklı çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir.

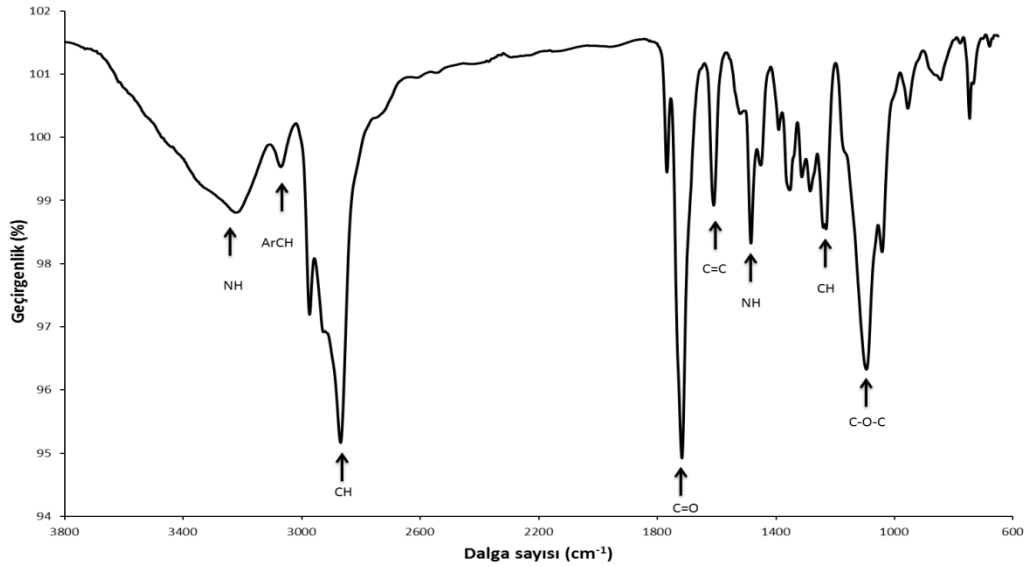
**6.5.3. 2(3)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi))
etoksimetil]etiloksi-9(10), 16(17), 23(24)-tris-[(2-terbütoksi karbonil)
amino]etoksi ftalosiyanimato Zn(II) (16) Sentezi**



Şema 6.18. 16 numaralı bileşğin sentezi.

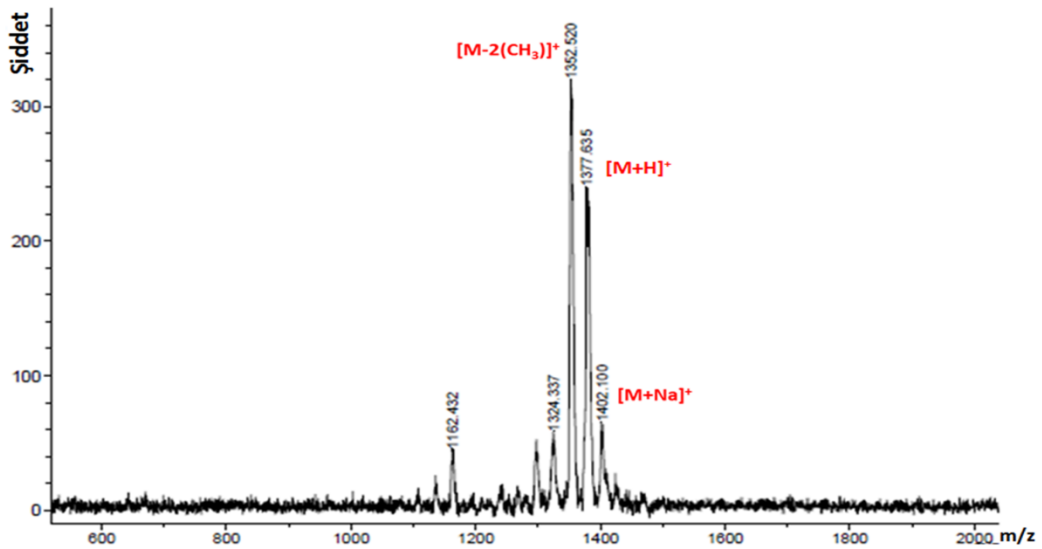
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.86g (3 mmol) **5b** numaralı bileşik ile 0.45g (1 mmol) **4b** numaralı bileşik, 2 mL DMAE ile çözülerek 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklendi ve yine argon atmosferi altında 5 saat kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli reaksiyon karışımı 1 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülüp 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH/EtOAc (1:20) kullanılarak kolon kromatografi tekniği ile istenen ürün izole edilir. Kapalı formülü $C_{68}H_{85}N_{11}O_{16}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim % 34.2'dir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



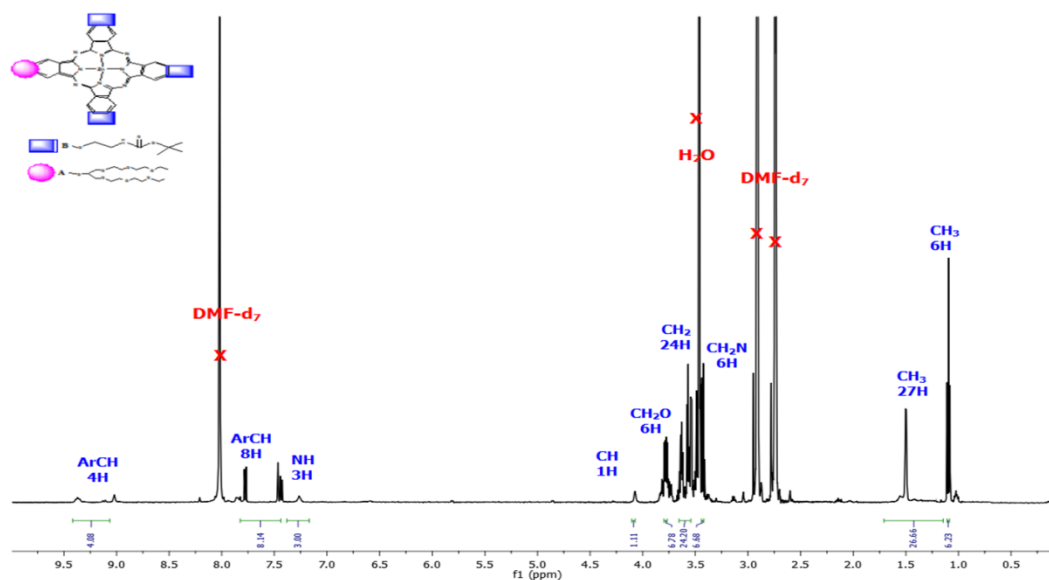
Spektrum 6.104. 16 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR Spektrumu (cm⁻¹): 3217 (NH gerilmesi), 3070 (ArCH), 2974-2869 (CH gerilmesi), 1717 (C=O), 1610 (C=C gerilmesi), 1484 (NH eğilmesi), 1353 (CH eğilmesi), 1094 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



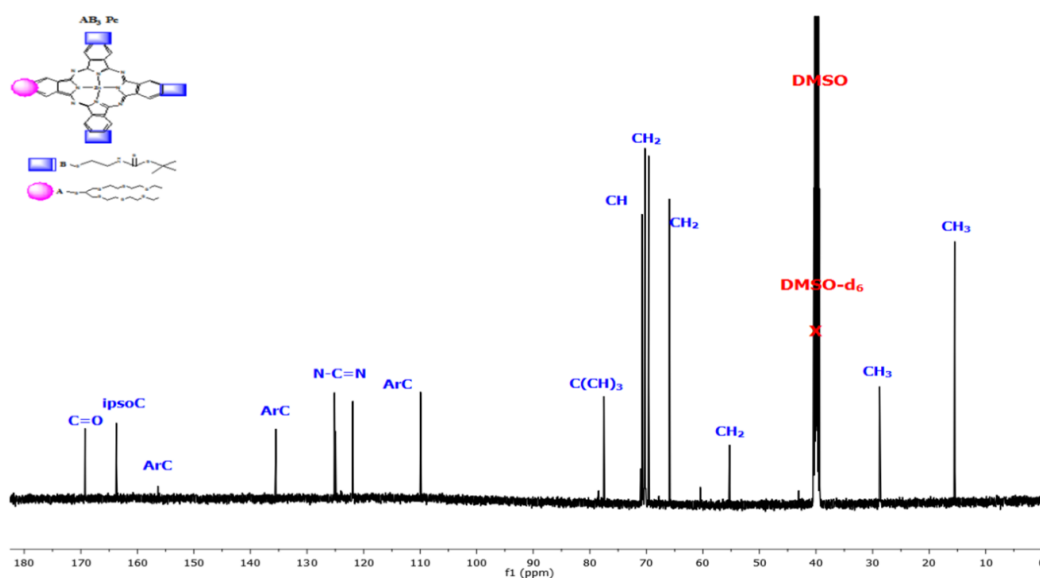
Spektrum 6.105. 16 numaralı bileşğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF kütle analizinde gözlenen 1377.635 [M+H]⁺ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



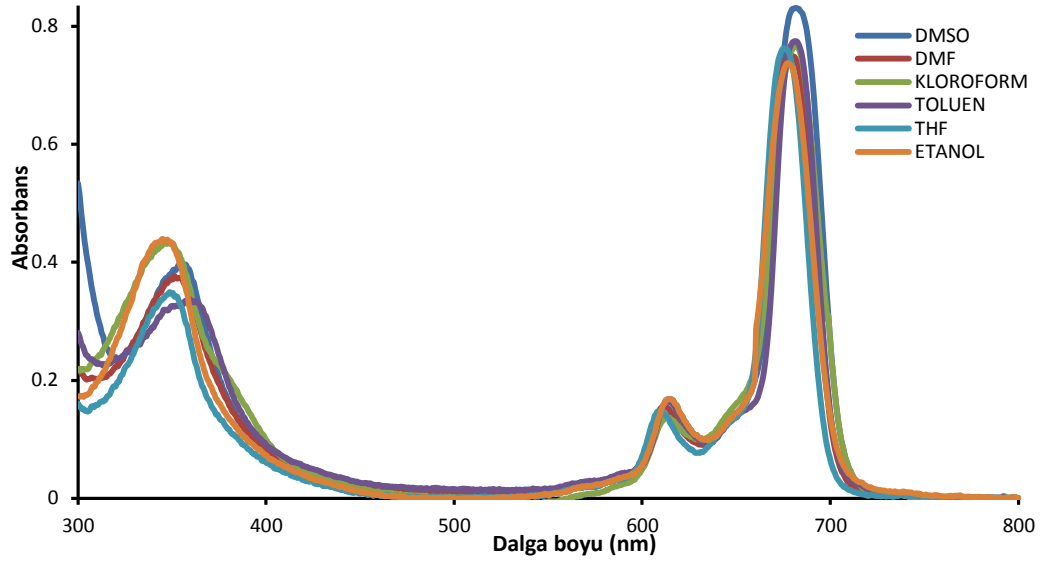
Spektrum 6.106. 16 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.08\text{-}1.11$ (m, 6H, CH_3), $1.15\text{-}1.71$ (s, 27H, CH_3), $3.41\text{-}3.46$ (m, 6H, CH_2N), $3.54\text{-}3.67$ (m, 24H, CH_2), $3.76\text{-}3.80$ (m, 6H, CH_2), $4.07\text{-}4.11$ (b, 1H, CH), $7.16\text{-}7.39$ (b, 3H, NH), $7.43\text{-}7.83$ (m, 8H, ArH), $9.05\text{-}9.42$ (m, 4H, ArH).



Spektrum 6.107. 16 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 nde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

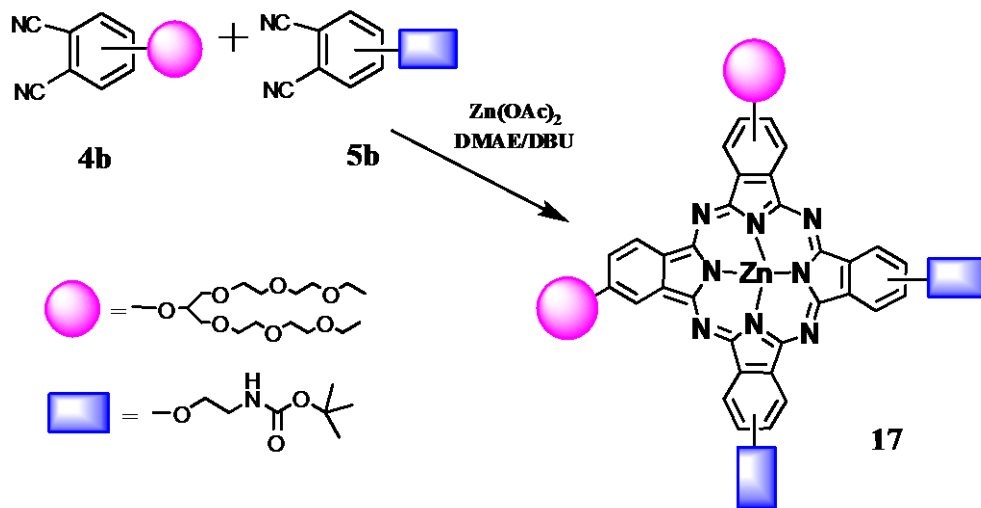
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{C=O}$ (169.24), ipsoC (163.71), ArC (156.49, 135.62, 125.11, 124.91, 121.89, 110.08), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (77.51), CH_2 (71.08, 70.81, 70.64, 70.48, 70.20, 69.66), O- CH_2 (66.09), $\text{CH}_2\text{-NH}$ (55.38), CH_3 (28.66, 15.48).



Spektrum 6.108. 16 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 16 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde $1.10^{-5}M$ konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 681, 616 nm, Soret bandı ise 355 nm’de gözlenmiştir. 16 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, DMF, kloroform, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, DMF, kloroform, toluen, THF içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir.

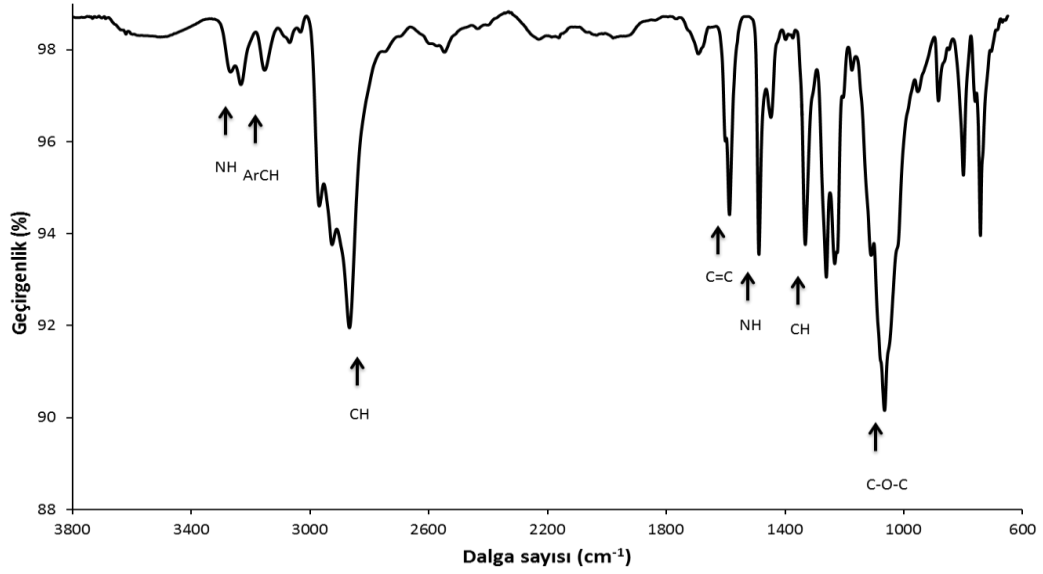
6.5.4. 2(2), 9(10) - bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi))etoksimetil]etiloksi-16(17),23(24)-di-[(2-ter bütoksi karbonil) amino]etoksi ftalosiyanimato Zn(II) (17) Sentezi



Şema 6.19. 17 numaralı bileşğin sentezi.

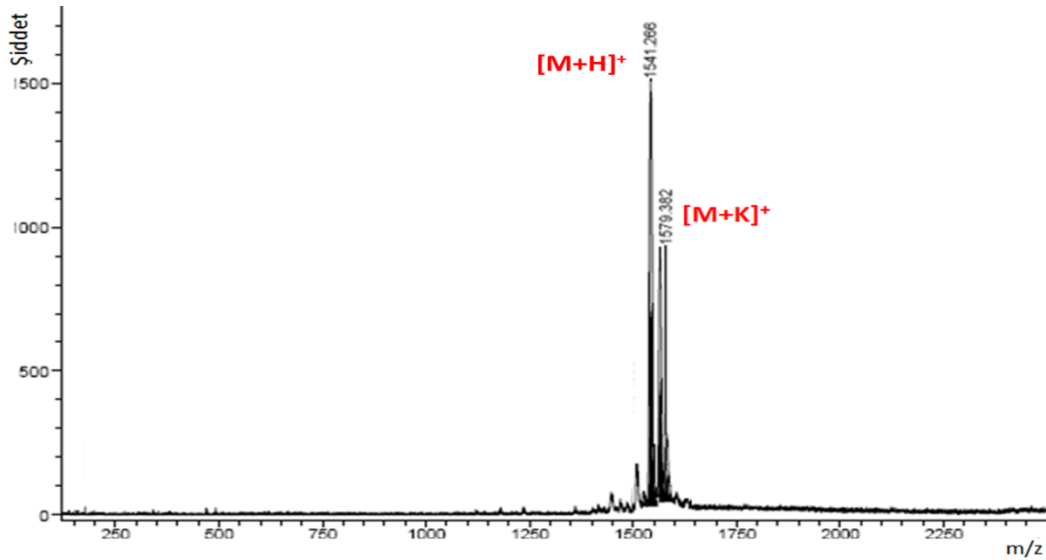
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5b** numaralı bileşik ile 0.45 mg (1 mmol) **4b** numaralı bileşik 2 mL DMAE içerisinde çözülerek 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklenir ve argon atmosferi altında 5 saat kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli reaksiyon karışımı 1 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülüp 5 mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH/EtOAc (1:20) kullanılarak kolona tatbik edilir ve istenen ürün izole edilir. Kapalı formülü $C_{76}H_{102}N_{10}O_{20}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim % 35.6'dır.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



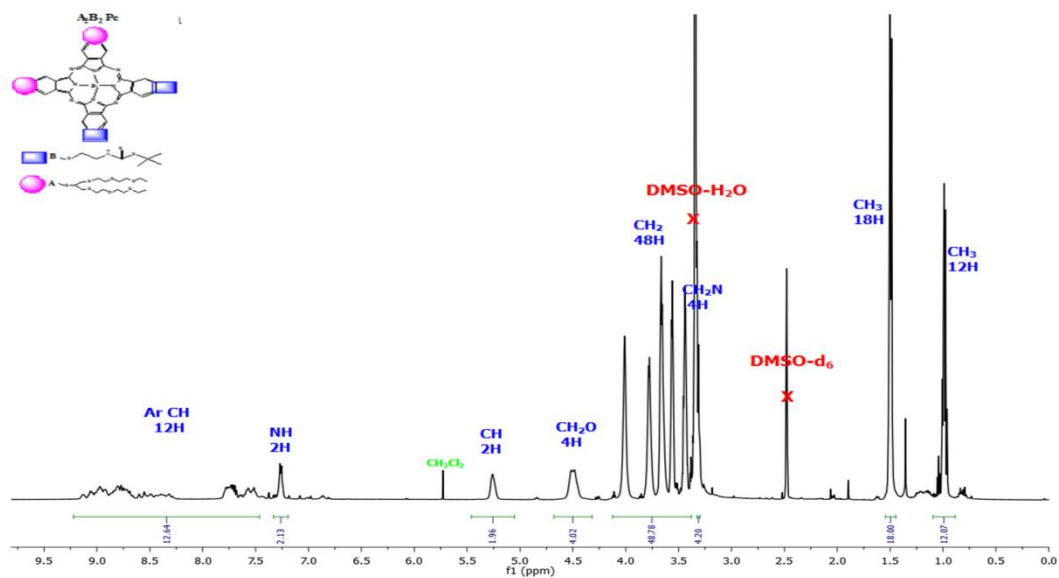
Spektrum 6.109. 17 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3345 (NH gerilmesi), 3066 (ArCH), 2972-2868 (CH gerilmesi), 1710 (C=O gerilmesi), 1607 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1391 (CH eğilmesi), 1228 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) önerilen yapıyı desteklemektedir.



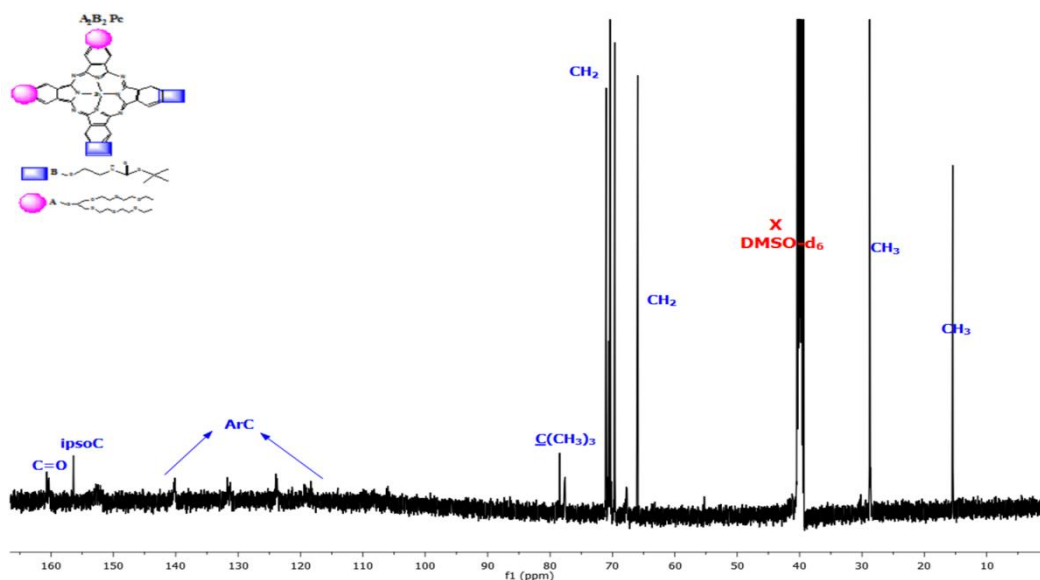
Spektrum 6.110. 17 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1541.266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.111. 17 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

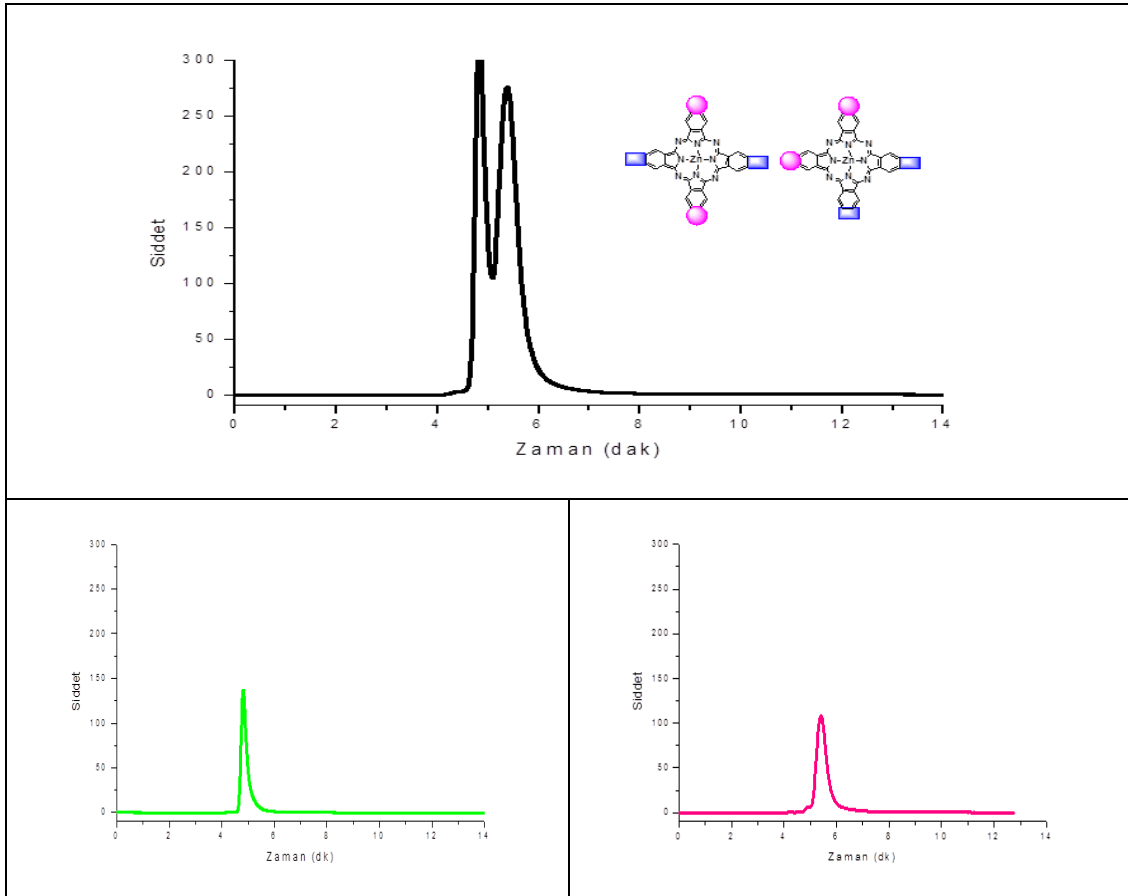
^1H NMR (DMSO- d_6): $\delta = 0.93\text{-}1.04$ (m, 12H, CH_3), $1.45\text{-}1.54$ (t, 18H, CH_3), $3.30\text{-}3.33$ (b, 4H, CH_2N), $3.38\text{-}4.14$ (m, 48H, CH_2), $4.33\text{-}4.68$ (b, 4H, CH_2O), $5.05\text{-}5.47$ (m, 2H, CH), $7.20\text{-}7.33$ (m, 2H, NH), $7.47\text{-}9.24$ (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.112. 17 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR Spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{C=O}$ (160.55), ArC (156.42, 140.23, 131.82, 131.42, 124.05, 123.80, 119.37, 118.38), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (78.426), CH (77.354), CH_2 (71.01, 70.78, 70.61, 70.40, 70.24, 70.13, 69.64, 65.93), CH_3 (28.764, 15.430).

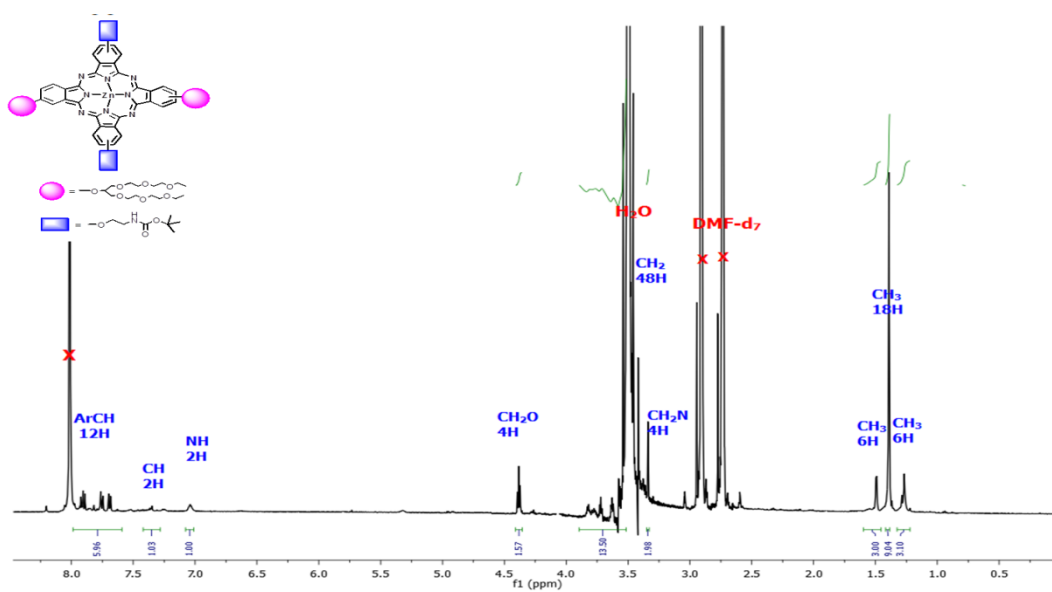
17 numaralı bileşiğin silika matriksli ince tabaka kromatografisi kullanılarak 20/1 (EtOAc:EtOH) sisteminde AABB ve ABAB izomerlerine ayrılmıştır ve HPLC ile 25/75 (THF:CHCl₃) çözücü sisteminde tespit edilmiştir. Ayrıca bu iki izomerin farklılıkları DMF-d₇ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri ile de desteklenmiştir.



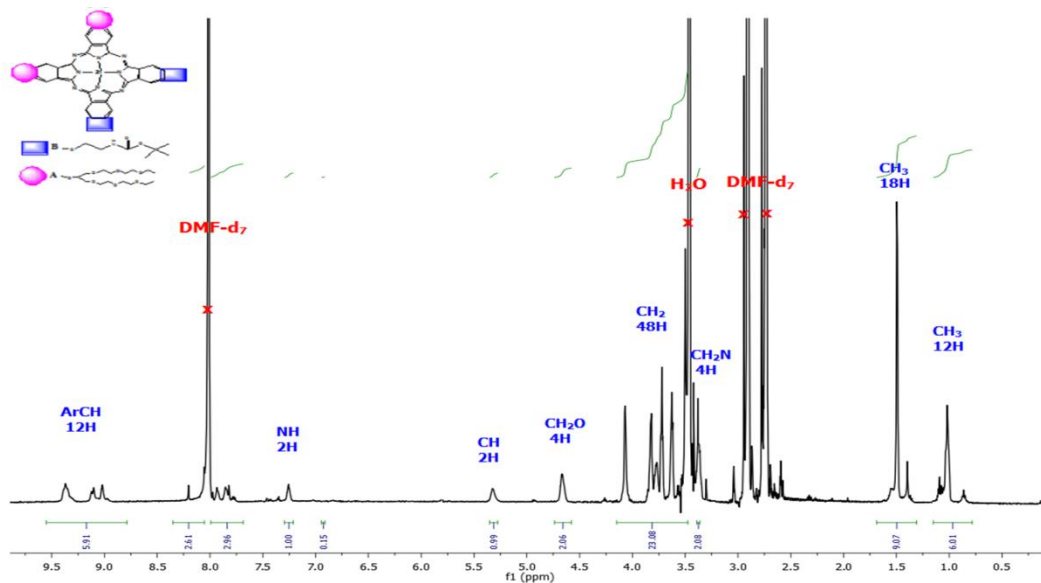
Spektrum 6.113. 17 numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonlarının HPLC sonuçları.

17 numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonlarının HPLC (Spektrum **6.113.**) analizinden de görüldüğü gibi geliş sürelerinin farklı olması iki farklı izomer olduğunu göstermektedir.

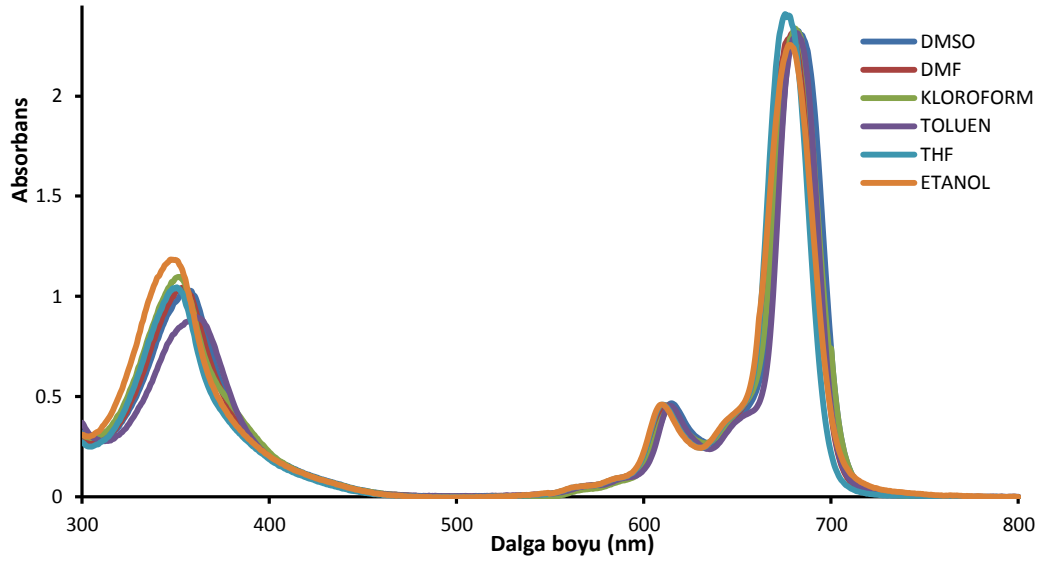
17 numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonların NMR spektrumları aşağıdaki gibidir:



Spektrum 6.114. 17 numaralı bileşiğin 1. izomerinin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu (ABAB).



Spektrum 6.115. 17 numaralı bileşiğin 2. izomerinin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu (AABB).

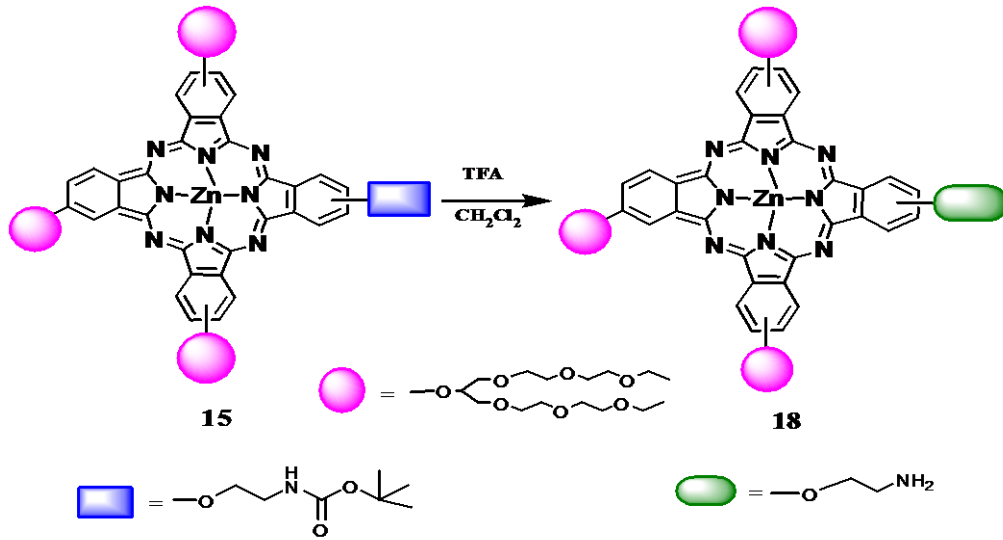


Spektrum 6.116. 17 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 17 Bileşiği için DMSO içerisinde $1.10^{-5}M$ konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis. spektrumunda Q bandları 686, 616 nm, Soret bandı ise 358 nm'de gözlenmiştir. 17 bileşiğinin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMF, DMSO, kloroform, toluen, etanol ve THF içerisinde içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir.

6.5.5. 3(4)-(aminoetanol)-9(10), 16(17), 23(24) tri-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ZnPc

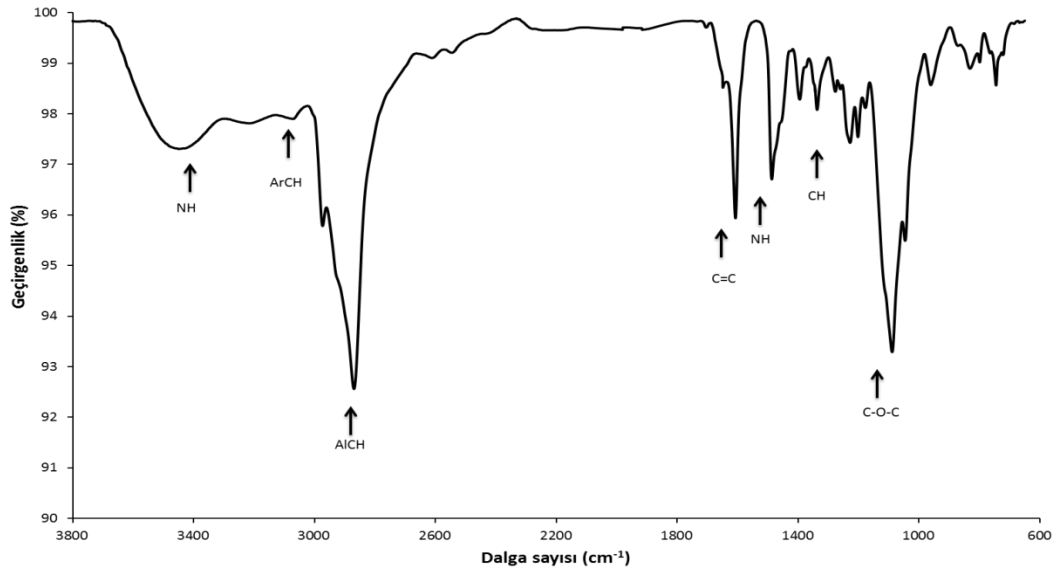
(18) Sentezi



Şema 6.20. 18 numaralı bileşiğin sentezi.

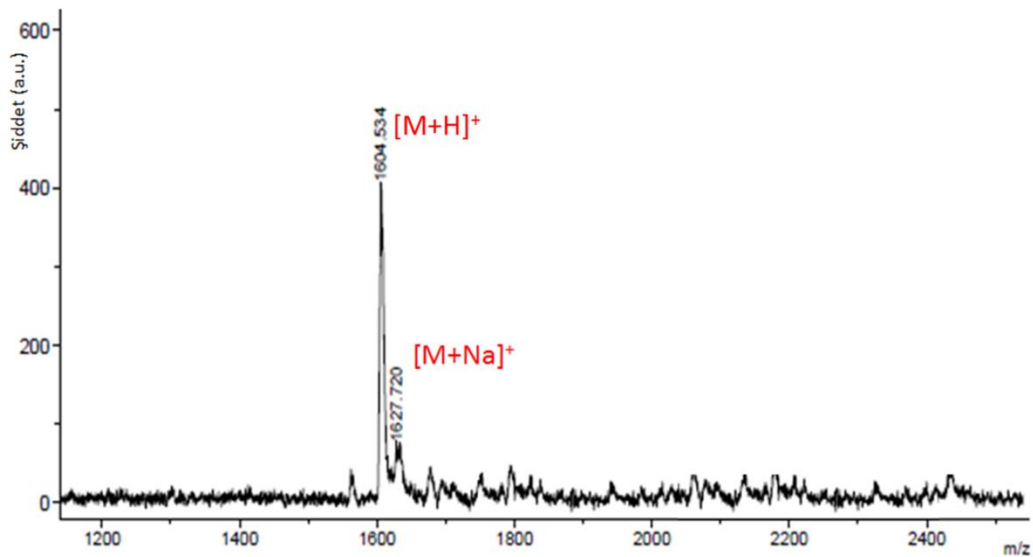
25 mL'lik reaksiyon balonuna 30 mg (0.018 mmol) 15 numaralı bileşik koyularak 1 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdaki çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Sonrasında etil asetat fazı üç kez su ile yıkanır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzülükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{79}\text{H}_{111}\text{N}_9\text{O}_{22}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim % 76.67'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



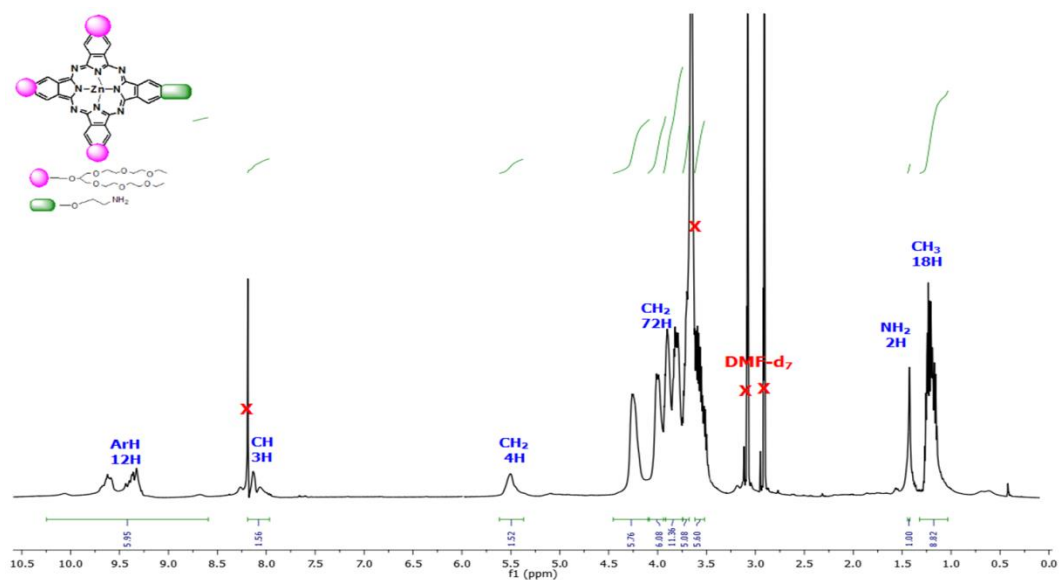
Spektrum 6.117. 18 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3420 (N-H gerilmesi), 3070 (ArCH gerilmesi), 2963-2919 (CH gerilmesi), 1606 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1397 (CH eğilmesi), 1229 (ArCH eğilmesi), 1090 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



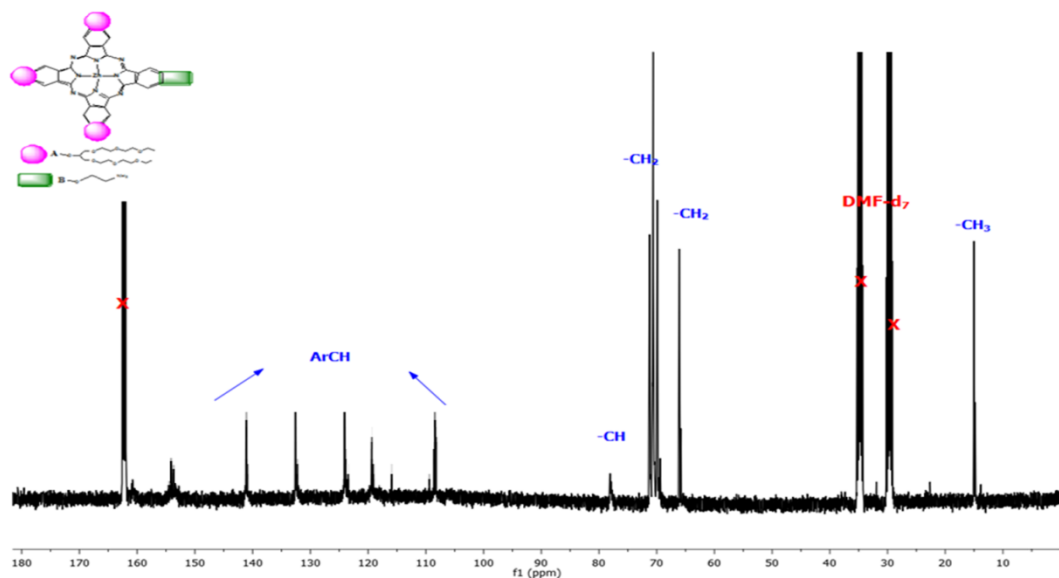
Spektrum 6.118. 18 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1604.534 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 1627.720 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



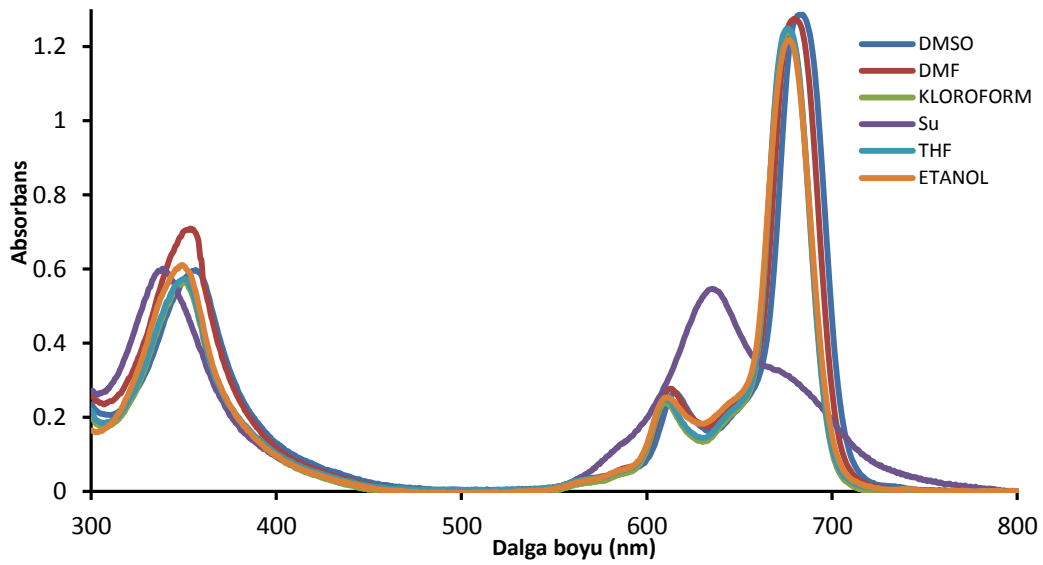
Spektrum 6.119. 18 numaralı bileşğin DMF- d_7 içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMF- d_7): $\delta = 1.04-1.32$ (m, 18H, CH₃), 1.41-1.46 (s, 2H, NH₂), 3.52-3.62/3.68-3.74/3.75-3.92/3.94-4.08/4.10-4.46 (m, 72H, CH₂), 5.37-5.62 (b, 4H, CH₂), 7.97-8.18 (bm, 3H, CH), 8.8.60-10.25 (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.120. 18 numaralı bileşğin DMF- d_7 içerisinde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

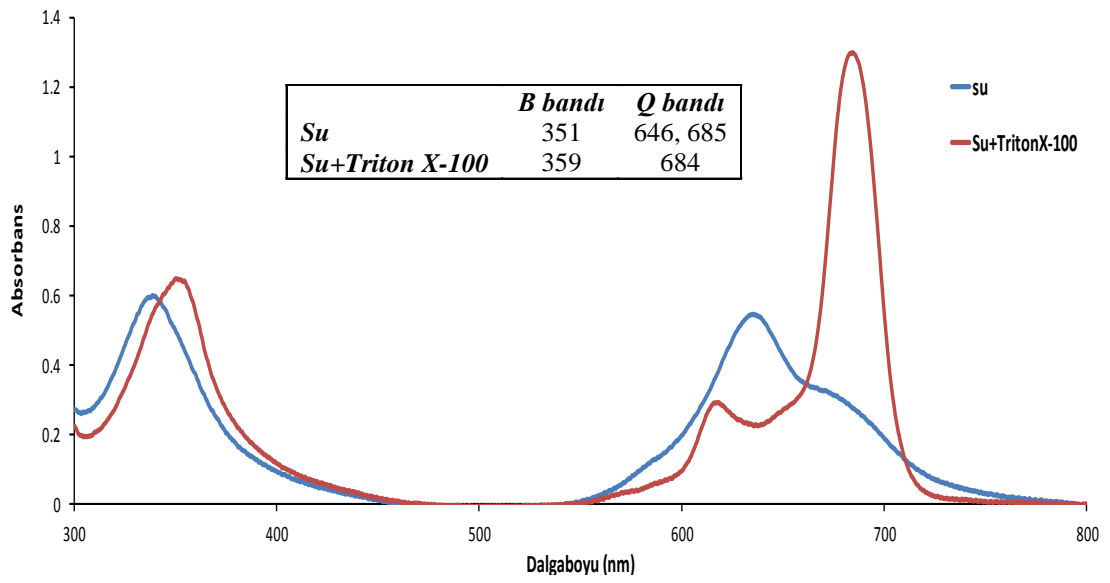
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMF- d_7): $\delta = \text{ArC}$ (154.26, 141.24, 132.474, 124.24, 119.23, 116.09, 115.71, 108.29), CH-O (78.48), -CH₂ (71.28, 71.02, 70.86, 70.70, 70.70, 69.47), CH₂-NH (66.16, 65.74), -CH₃ (16.85).



Spektrum 6.121. **18** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

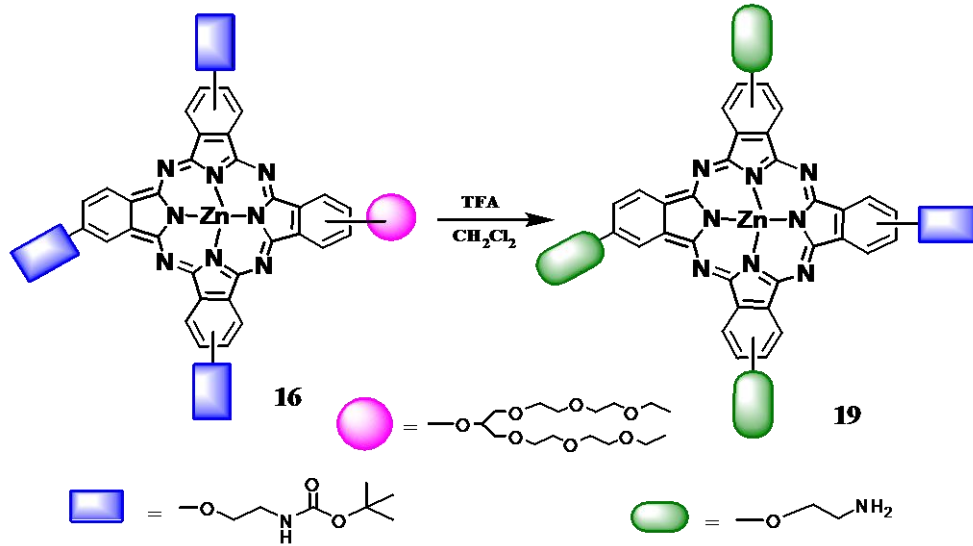
λ_{max}/nm : **18** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde $1.10^{-5}M$ konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 686, 618 nm, Soret bandı ise 360 nm'de gözlenmiştir. **18** numaralı bileşiğin $1.10^{-5}M$ konsantrasyonda DMSO, DMF, $CHCl_3$, su, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, DMF, $CHCl_3$, THF, etanol içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken, su içerisinde gözlenen absorpsiyondaki azalma ve Q bandındaki maviye kayma, su içerisinde bileşiğin agregasyona uğradığını göstermektedir.

Su içerisindeki maddenin agregasyon yapıp yapmadığını anlamak için ortama TritonX-100 ilavesi yapılarak spektrumlar karşılaştırılmıştır. Bu işlemin sonucunda gerçekten de su içerisinde maddenin agregasyon yaptığı anlaşılmıştır.



Spektrum 6.122. 18 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

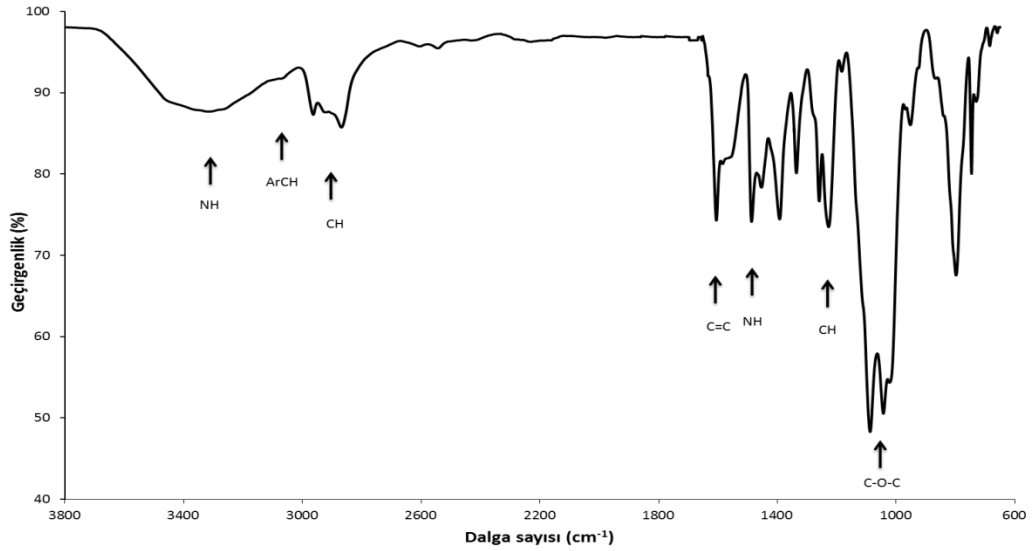
6.5.6. 2(3)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi- 9(10), 16(17), 23(24) - tris - (aminoetanol) ftalosiyaninato Zn(II) Sentezi



Şema 6.21. 19 numaralı bileşimin sentezi.

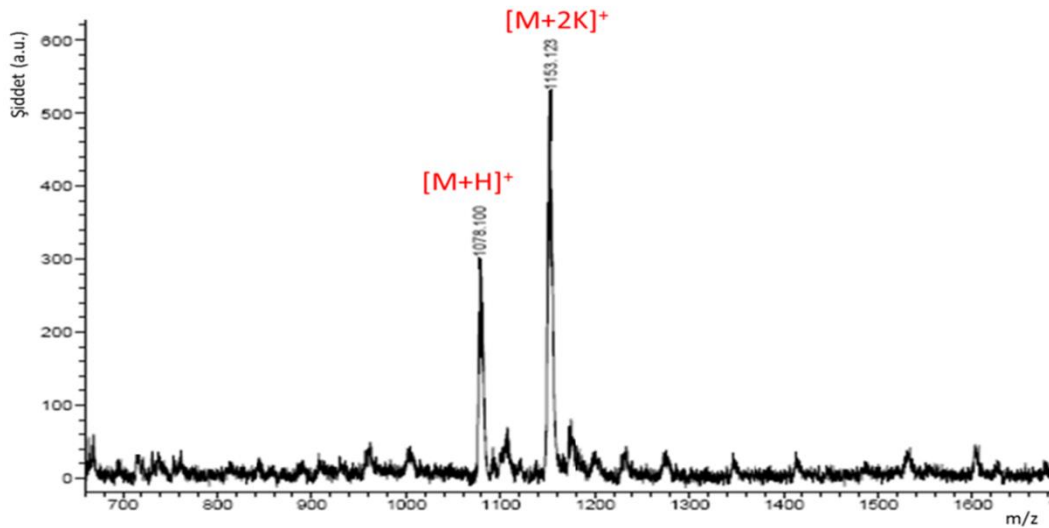
Argon atmosferinde 30 mg (0.028 mmol) **16** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1.5 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdaki çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı da üç kez su ile ekstrakte edilir. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzildikten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{53}\text{H}_{61}\text{N}_{11}\text{O}_{10}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim % 84'dür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



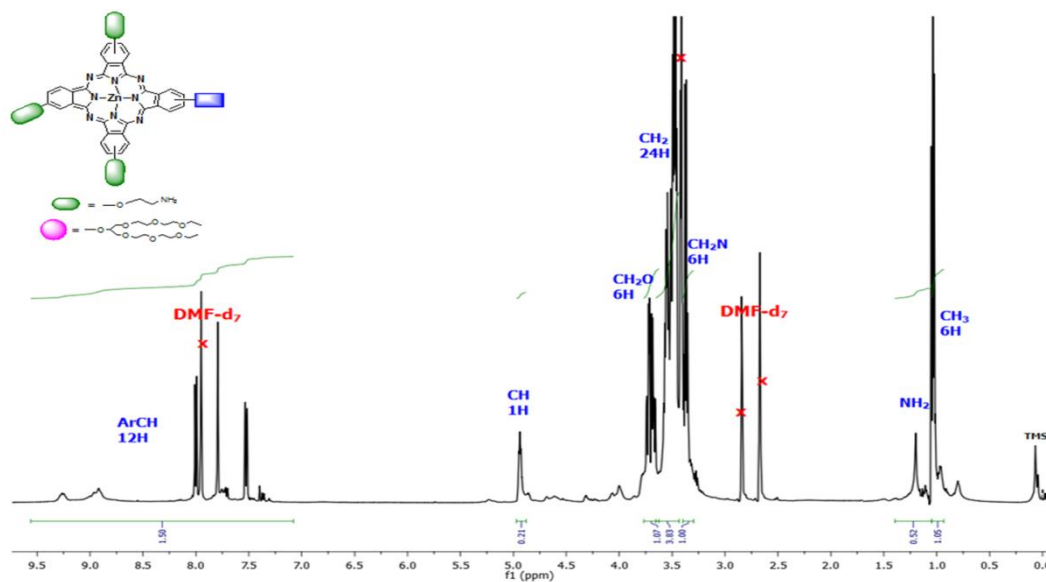
Spektrum 6.123. 19 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3313 (N-H gerilmesi), 3078 (ArCH gerilmesi), 2964-2869 (CH gerilmesi), 1606 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1392 (CH eğilmesi), 1228 (ArCH eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



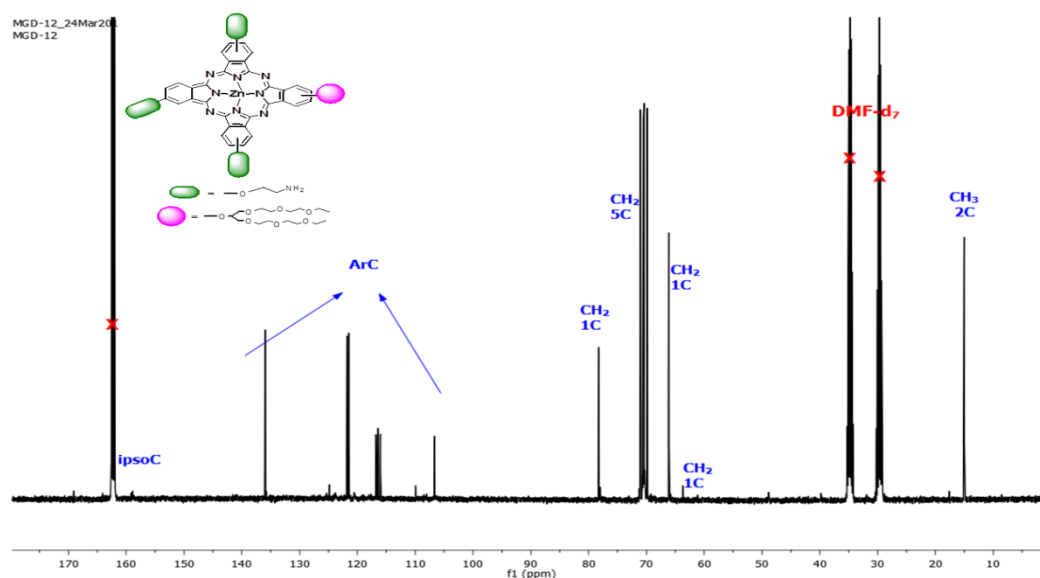
Spektrum 6.124. 19 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1078.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



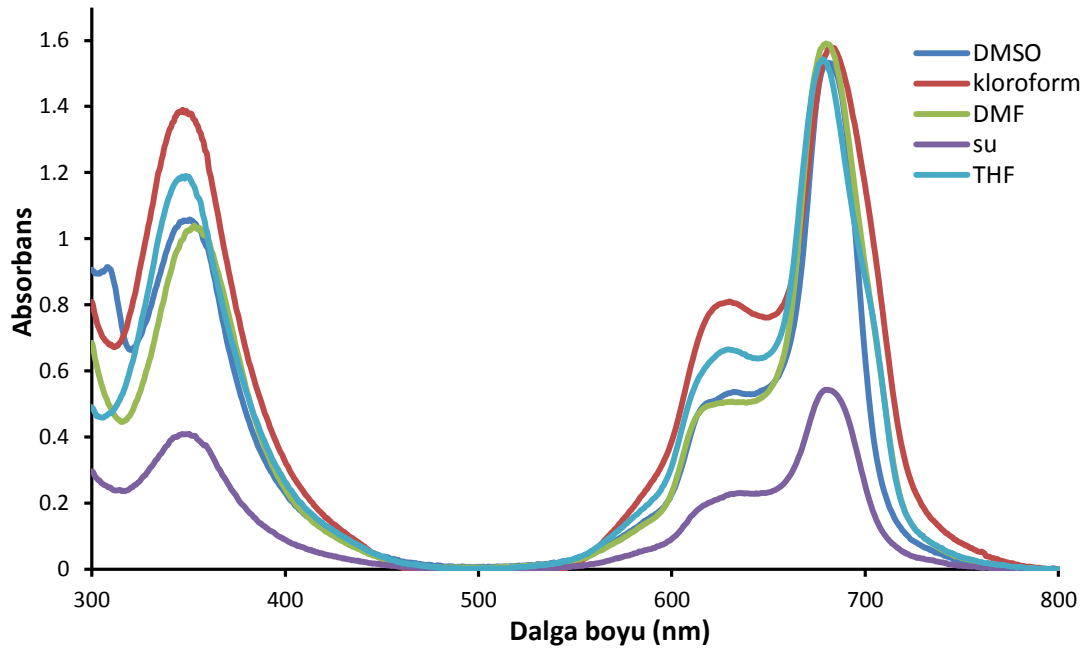
Spektrum 6.125. 19 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): δ = 0.94-1.05 (t, 6H, CH_3), 1.05-1.40 (b, 6H, NH_2), 3.30-3.41 (m, 6H, CH_2N), 3.44-3.62 (m, 24H, CH_2), 3.65-3.79 (m, 6H, CH_2O), 4.88 (b, 1H, CH), 7.08-9.57(m, 12H, ArH).



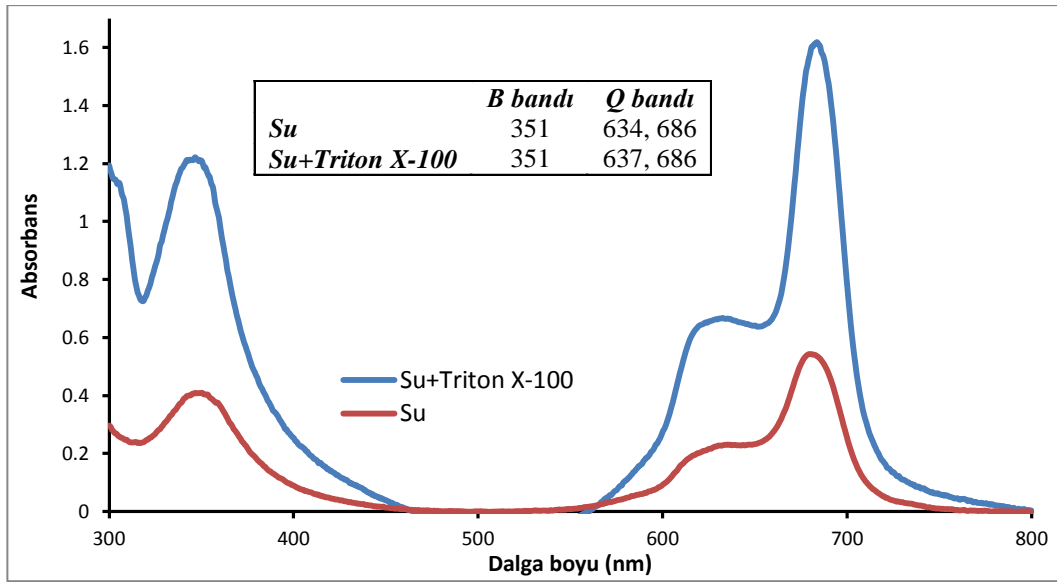
Spektrum 6.126. 19 numaralı bileşiğin DMF- d_7 nde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMF- d_7): δ = İpsoC (158.85), ArC (136.12, 121.82, 121.56, 116.83, 116.56, 116.13, 106.78), CH-O (78.25), CH_2 (71.02, 70.54, 70.40, 70.32, 69.87, 66.10), $\text{CH}_2\text{-NH}$ (63.84), 15.107 (CH_3).



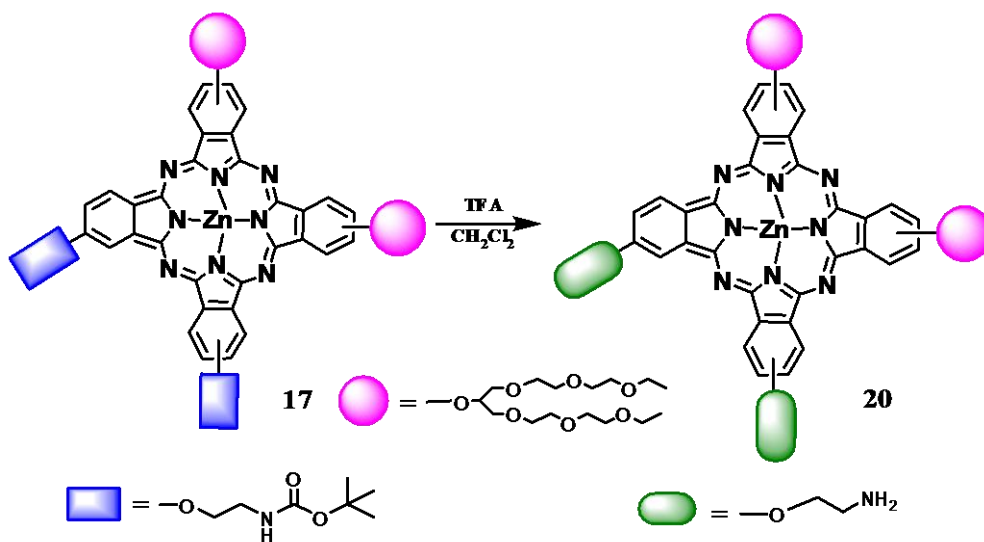
Spektrum 6.127. **19** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **19** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 613, 684 nm, Soret bandı ise 352 nm'de gözlenmiştir. **19** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, $CHCl_3$, DMF, su ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMSO, $CHCl_3$, DMF ve THF içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken, su da gözlenen absorpsiyondaki azalma bileşiğin su içerisinde agregasyona uğradığını göstermektedir. Su içerisindeki agregasyon TritonX-100 yüzey aktif maddesinin ilave edilmesiyle giderilmektedir (Spektrum **6.128**).



Spektrum 6.128. 19 numaralı bileşğin $1 \cdot 10^{-5}$ M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

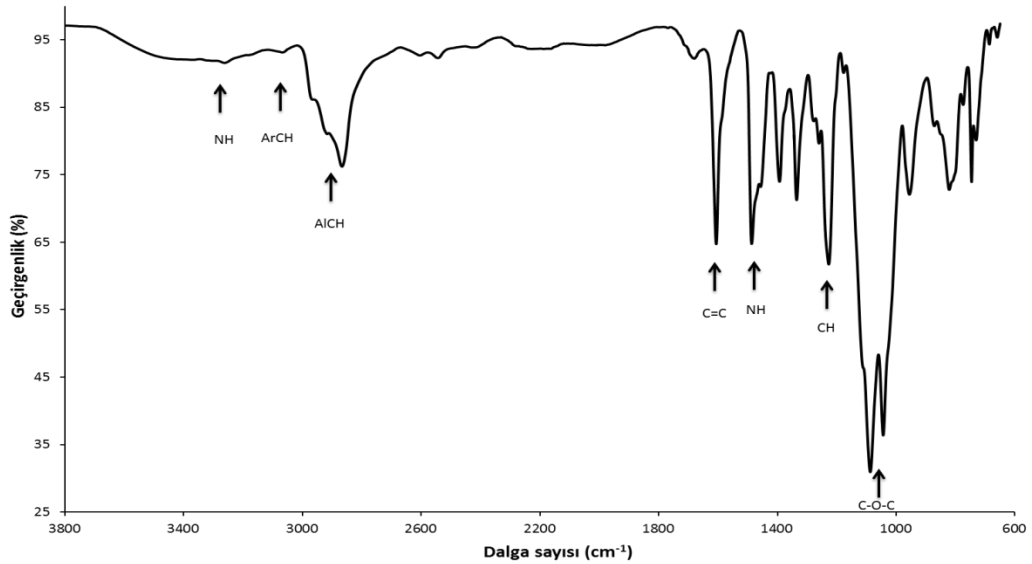
6.5.7. 2(3), 9(10) - bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi - 16(17), 23(24) - bis - (aminoetoksi) ftalosiyanimato Zn(II) (20) Sentezi



Şema 6.22. 20 numaralı bileşimin sentezi.

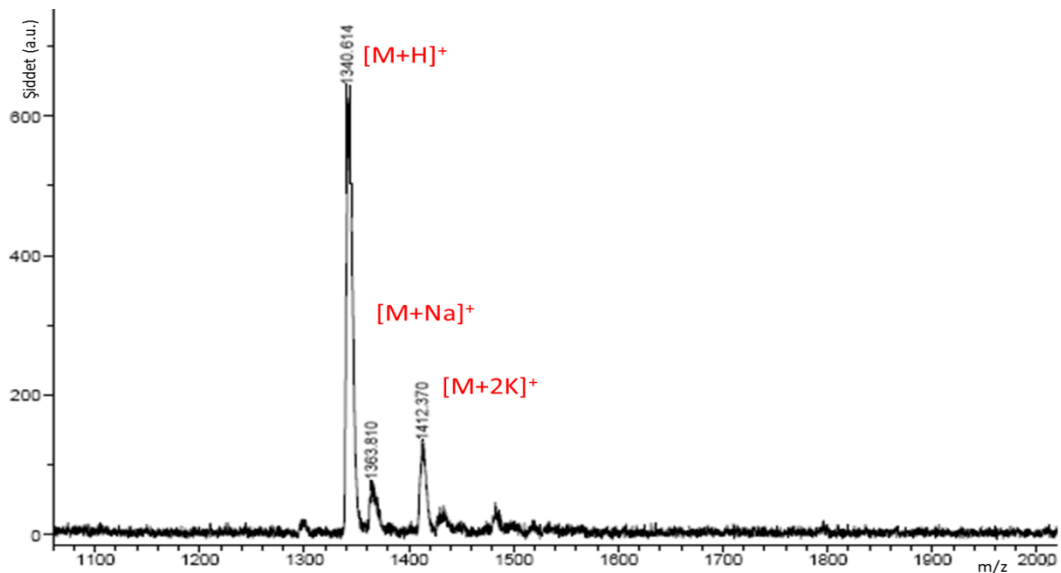
Argon atmosferinde 30 mg (0.0176 mmol) 17 numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdaki çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı da üç kez su ile yıkanır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzülükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{66}\text{H}_{86}\text{N}_{10}\text{O}_{16}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %50'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



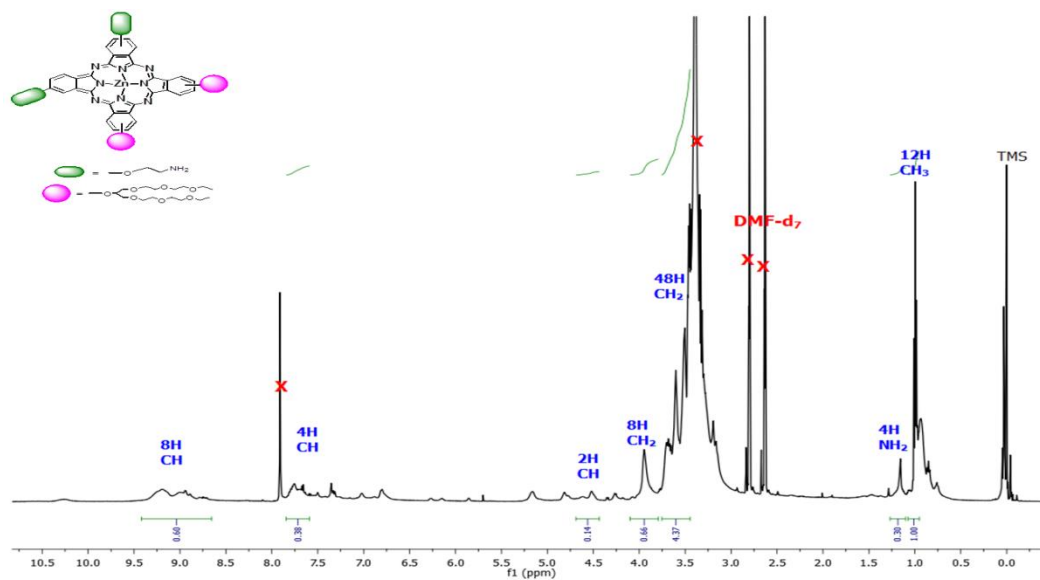
Spektrum 6.129. 20 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3262 (N-H gerilmesi), 3067 (ArCH), 2968-2917 (CH gerilmesi), 1606 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1393 (CH eğilmesi), 1227 (ArCH eğilmesi), 1087 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



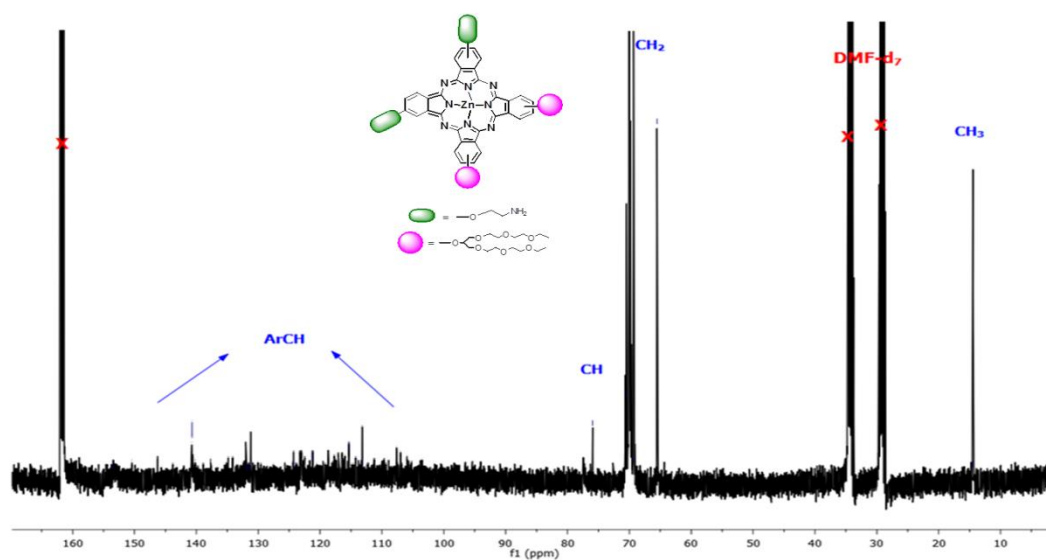
Spektrum 6.130. 20 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1340.61 $[\text{M}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



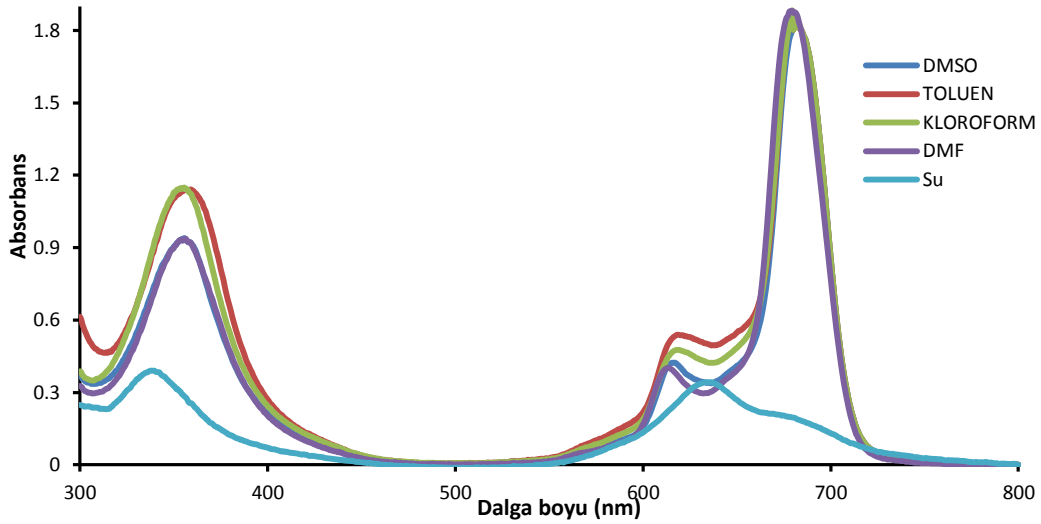
Spektrum 6.131. 20 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.95\text{-}1.07$ (m, 12H, CH_3), $1.10\text{-}1.27$ (b, 4H, NH_2), $3.45\text{-}3.75$ (m, 48H, CH_2), $3.81\text{-}4.10$ (b, 8H, CH_2), $4.44\text{-}4.70$ (b, 2H, CH), $7.59\text{-}7.84$ (m, 4H, ArH), $8.64\text{-}9.42$ (m, 8H, ArH).



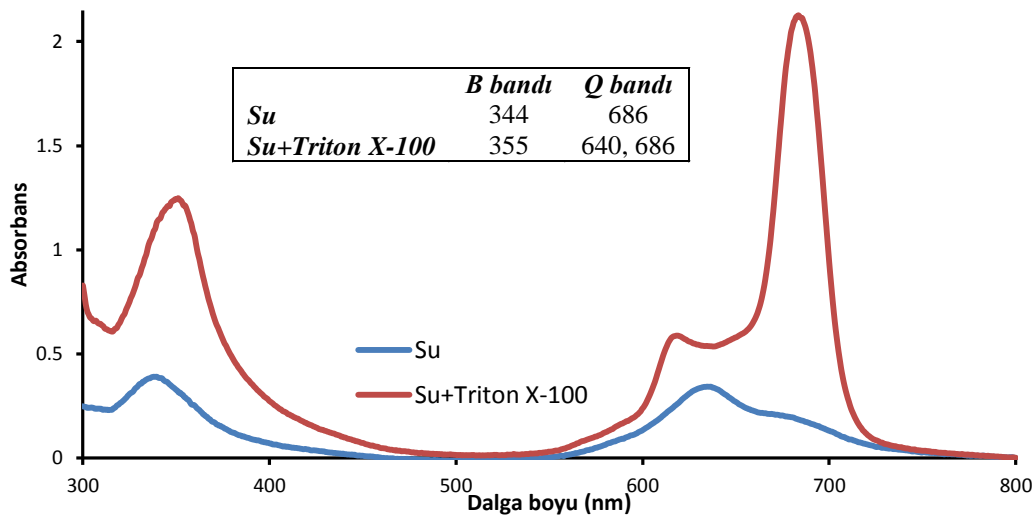
Spektrum 6.132. 20 numaralı bileşiğin DMF- d_7 nde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMF- d_7): $\delta = \text{ArC}$ (153.50, 140.71, 131.87, 131.28, 124.24, 121.32, 115.36, 113.25), CH (75.93), CH_2 (75.87, 70.46, 70.01, 69.84, 69.49, 69.32, 69.64, 65.54), CH_3 (14.56).



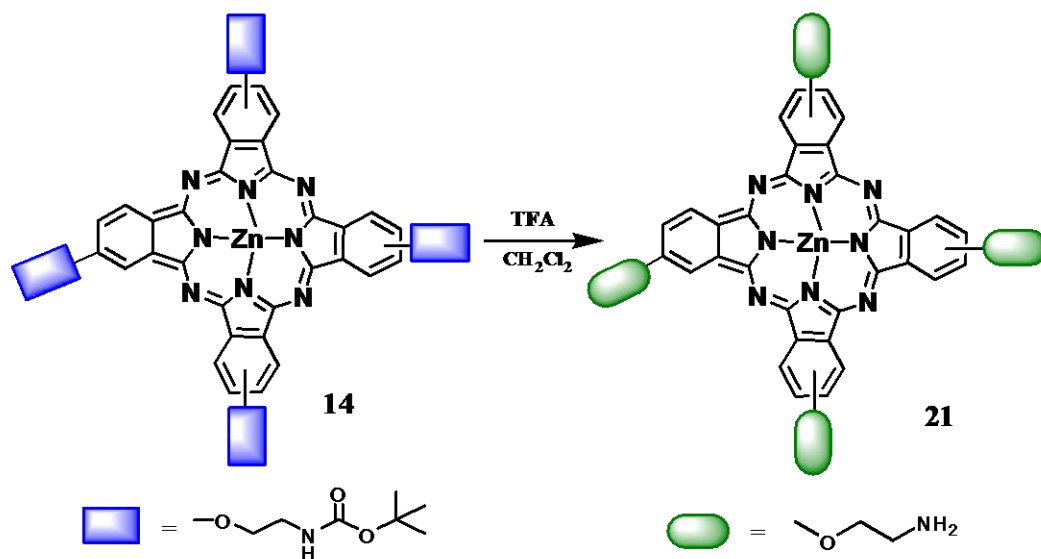
Spektrum 6.133. 20 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 20 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 618, 684 nm, Soret bandı ise 357 nm'de gözlenmiştir. 20 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, toluen, $CHCl_3$ ve DMF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda belirgin bir farklılık gözlenmezken su içerisinde agregasyon söz konusudur. Su içerisinde gözlenen agregasyon TritonX-100 yüzey aktif maddesi ilave edilerek (spektrum 6.134) giderilmiştir.



Spektrum 6.134. 20 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

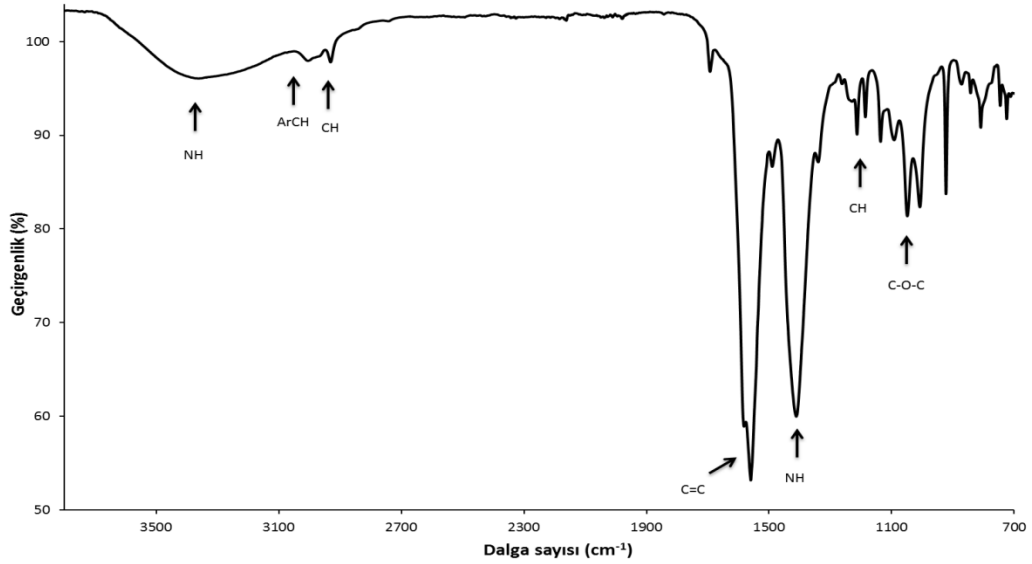
6.5.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – tetrakis - aminoetoksi ftalosiyanimato Zn(II) (21) Sentezi



Şema 6.23. 21 numaralı bileşiğin sentezi.

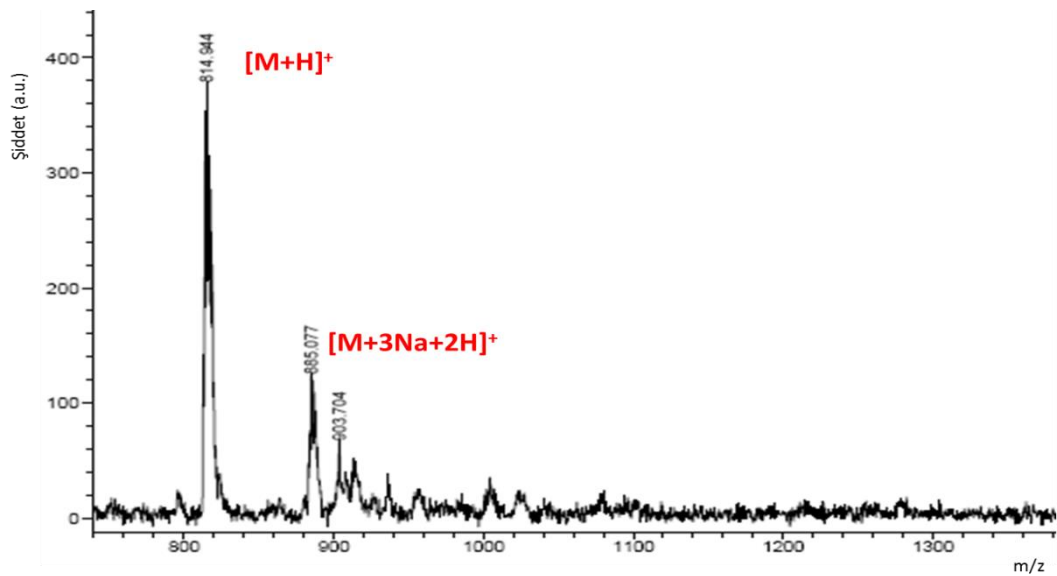
30 mg (0.037 mmol) **14** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda argon atmosferi altında 0.4 mL CH_2Cl_2 ile çözüldükten sonra karışımın üzerine 1.6 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 2 saat süreyle karıştırılır ve bu süre sonunda TFA ortamdan vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Geri kalan kısım 2M NaOH çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı su (3x5 mL) ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Sonrasında çözücünün uzaklaştırılması ile ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %36'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



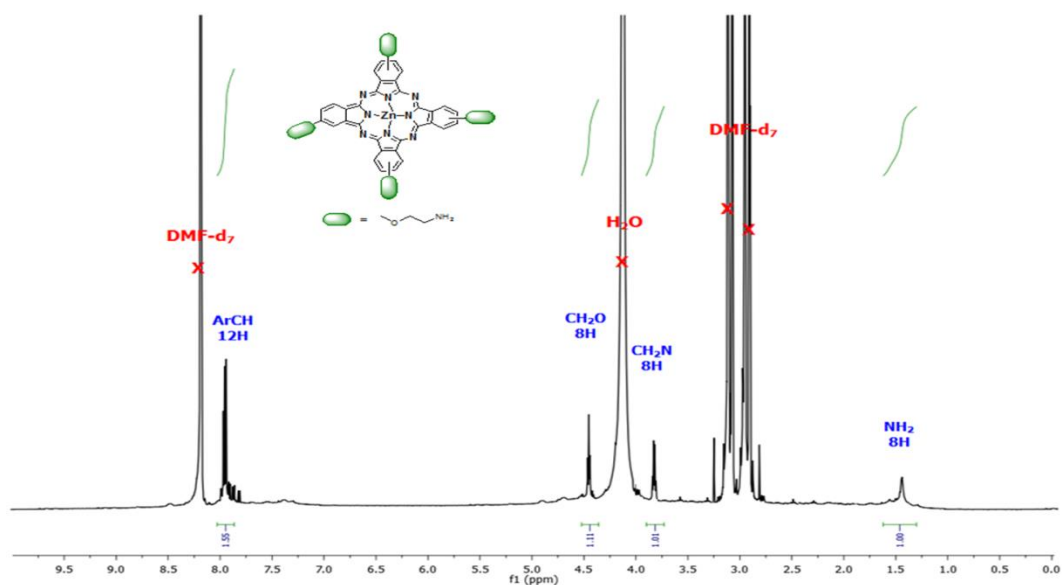
Spektrum 6.135. 21 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3360 (NH gerilmesi), 3083 (ArCH), 2931-3004 (CH gerilmesi), 1560 (C=C gerilmesi), 1488 (-CH eğilmesi), 1408 (CH eğilmesi), 1214 (Aromatik CH gerilmesi), 1090 (C-O-C simetrik gerilmesi) pikleri önerilen yapıyı desteklemektedir.



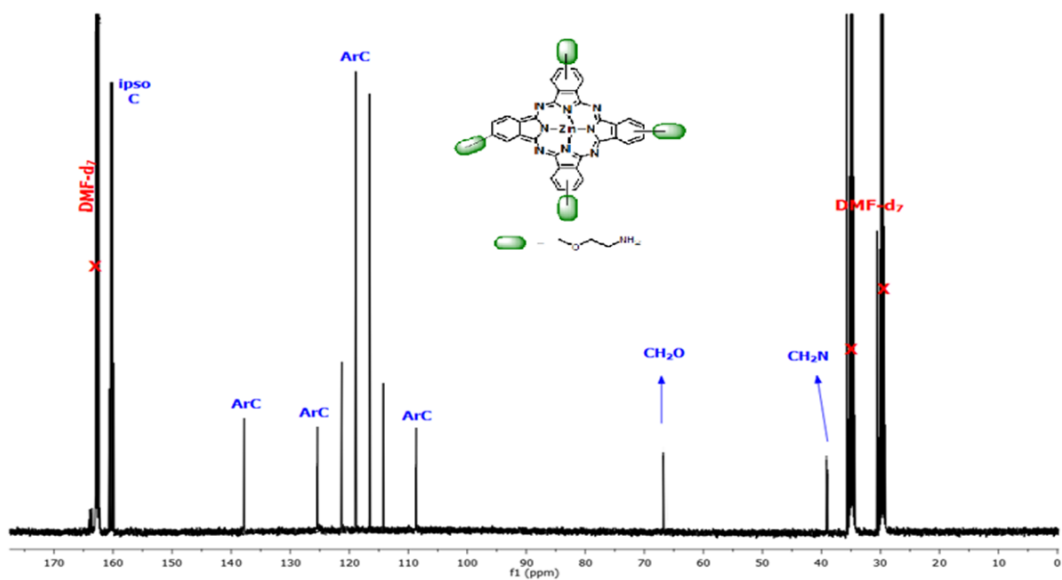
Spektrum 6.136. 21 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 814.944 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



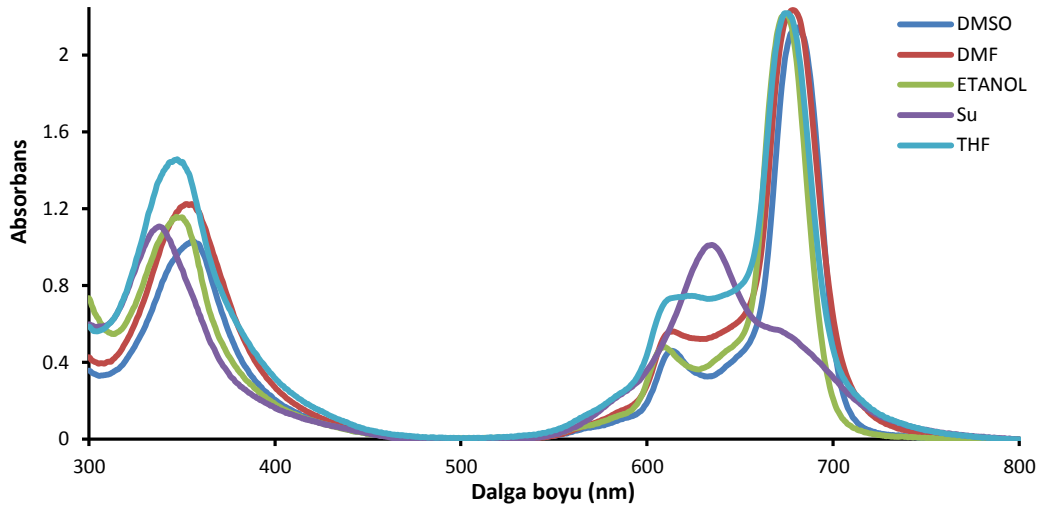
Spektrum 6.137. 21 numaralı bileşiğin DMF- d_7 'de alınmış ^1H -NMR spektrumu

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.29\text{-}1.61$ (t, 8H, NH_2), $3.73\text{-}3.90$ (t, 8H, CH_2N), $4.37\text{-}4.53$ (t, 8H, CH_2O), $7.86\text{-}8.09$ (m, 12H, ArH).



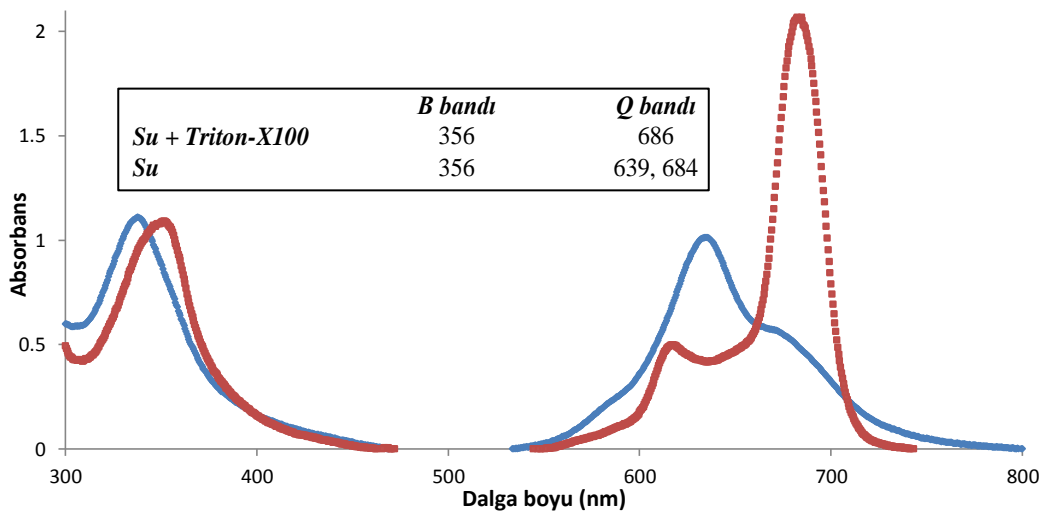
Spektrum 6.138. 21 numaralı bileşiğin DMF- d_7 'de alınmış ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (DMF- d_7): $\delta = \text{ipsoC}$ (160.46), ArC (138.91, 124.83, 121.07, 118.87, 116.38, 114.04, 108.77), CH_2O (66.76), CH_2N (38.95).



Spektrum 6.139. 21 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 21 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 680, 612 nm, Soret bandı ise 355 nm'de gözlenmiştir. 21 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, etanol, su ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. DMF, DMSO, EtOH ve THF içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde belirgin bir fark gözlenmezken su içerisinde agregasyon gözlenmiştir. Su içerisindeki agregasyon TritonX-100 yüzey aktif maddesi ile giderilmektedir.



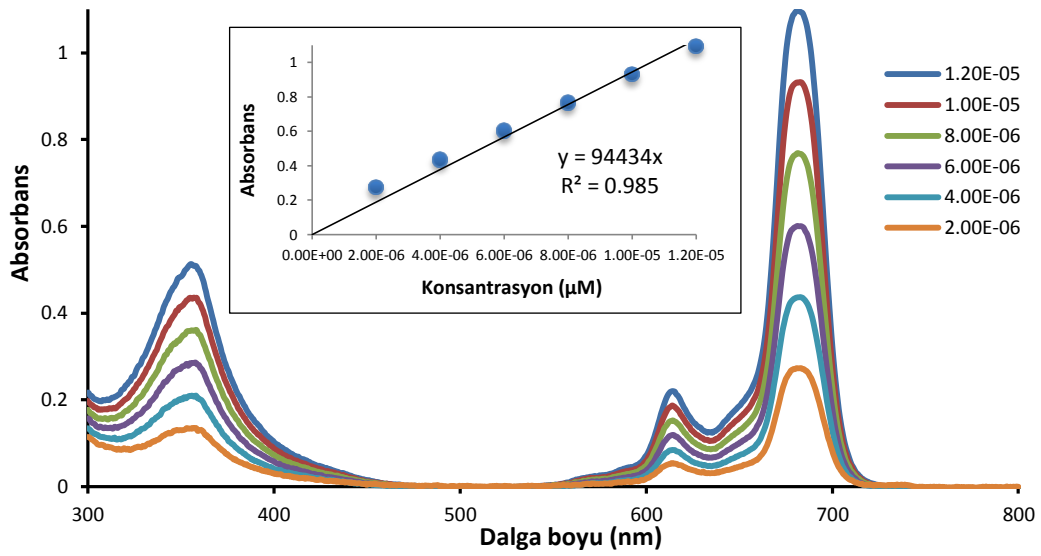
Spektrum 6.140. 21 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.

6.6. Periferel Süstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21)

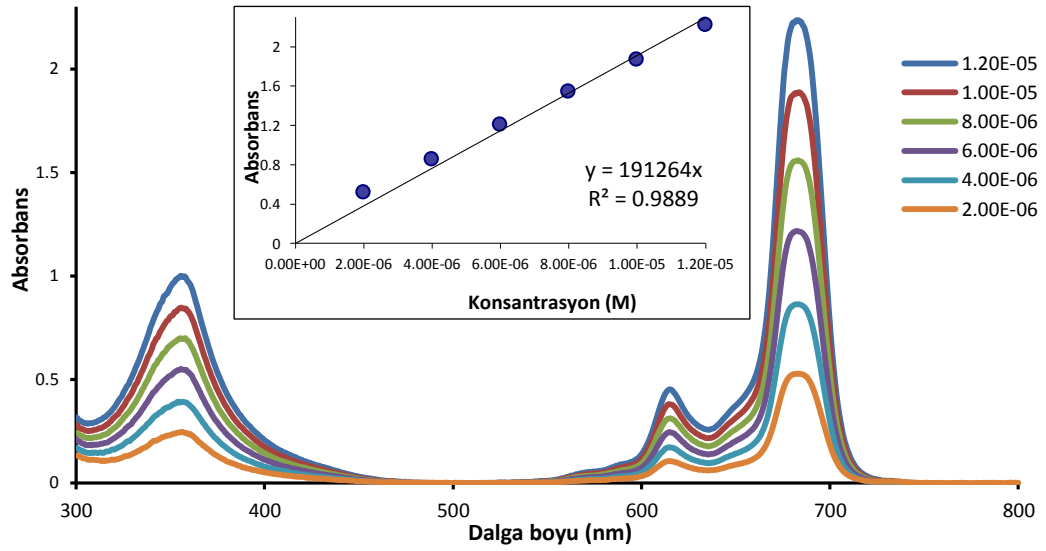
Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

6.6.1. Agregasyon Ölçümleri

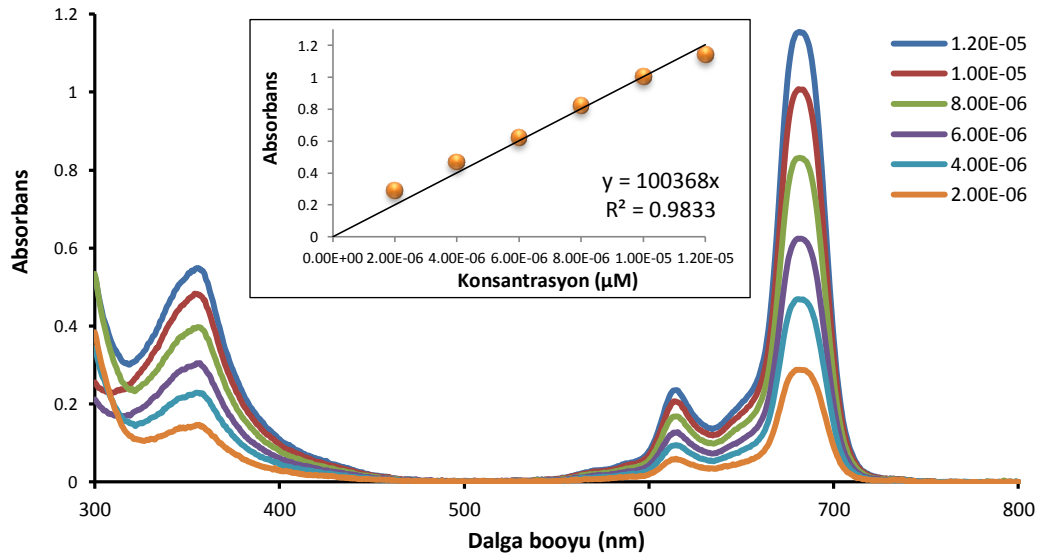
Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin agregasyon özellikleri, Bölüm 6.2.2.1’de belirtildiği gibi 2×10^{-6} - 1.2×10^{-5} konsantrasyon aralığında DMSO çözücüsü içerisindeki absorpsiyonları ölçülerek incelenmiştir (spektrum 6.141-6.148).



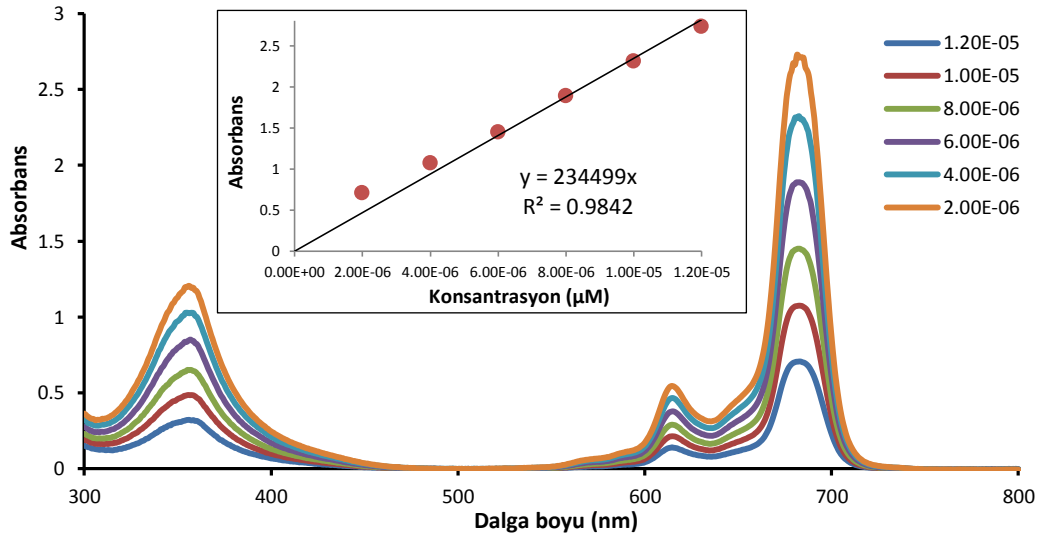
Spektrum 6.141. 14 numaralı bileşğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



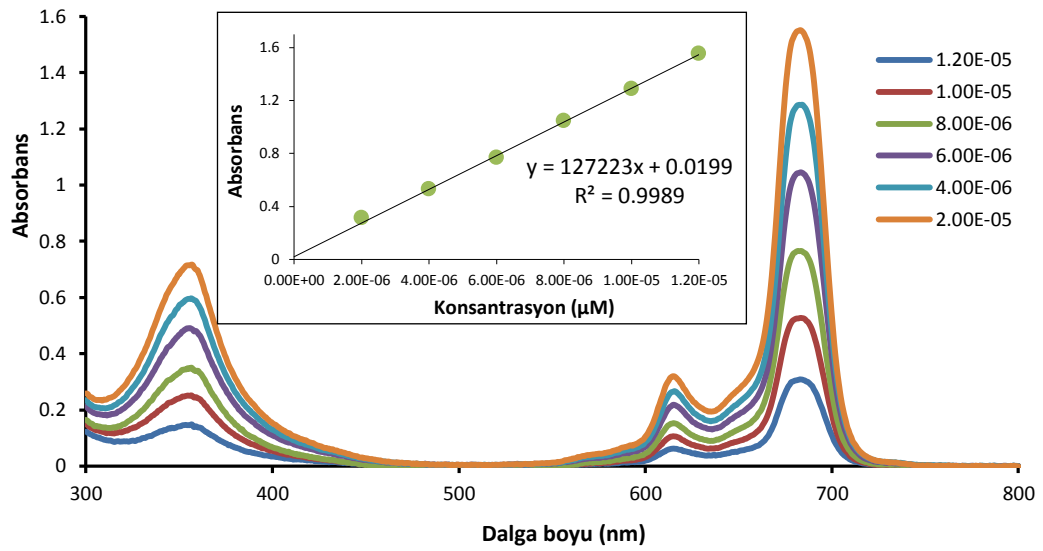
Spektrum 6.142. 15 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



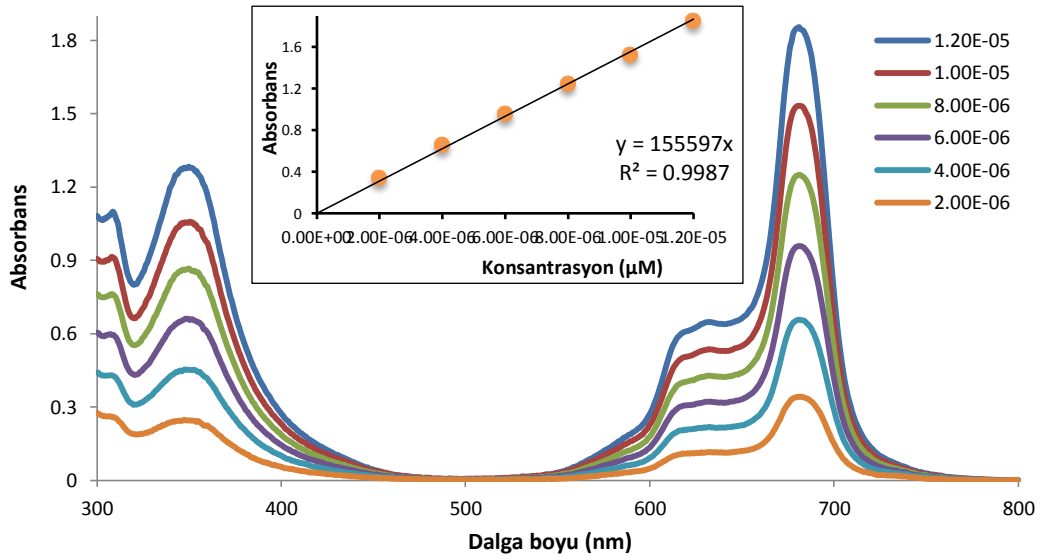
Spektrum 6.143. 16 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



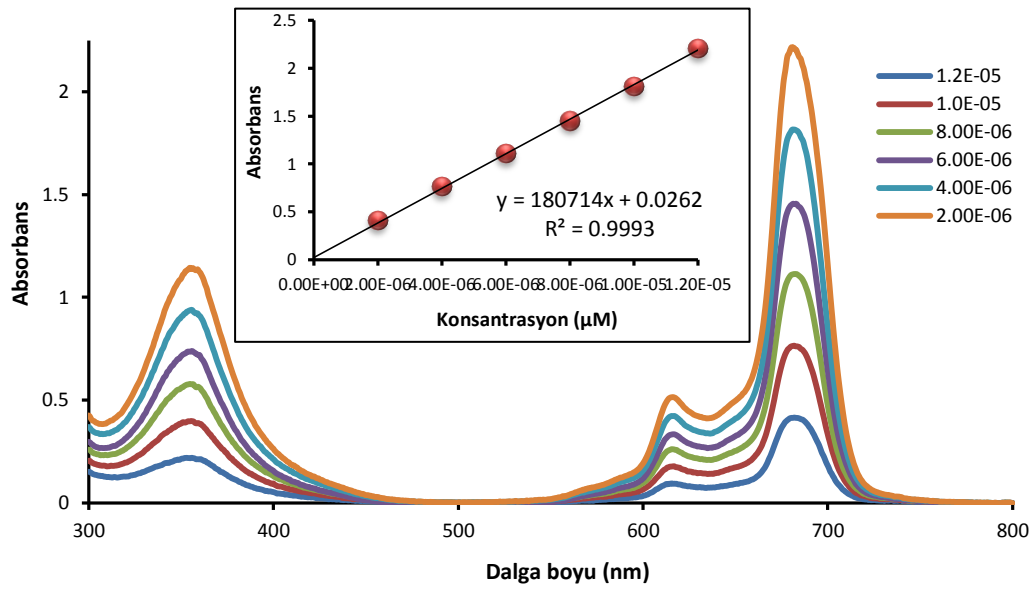
Spektrum 6.144. 17 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



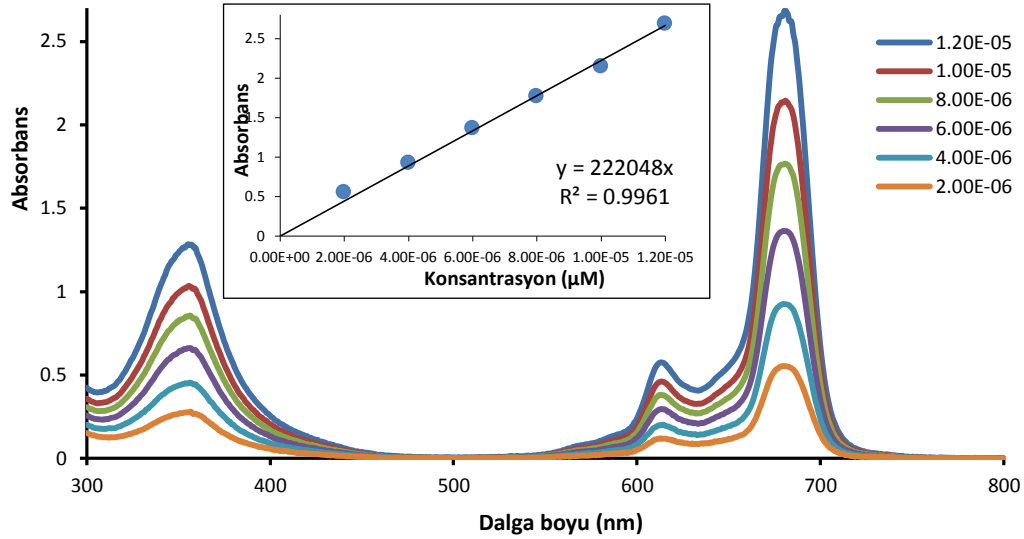
Spektrum 6.145. 18 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.146. 19 numaralı bileşğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.147. 20 numaralı bileşğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.148. 21 numaralı bileşğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.

Tablo 6.8. Periferel Süstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri.

	<i>Q bandı</i> λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$	<i>B bandı</i> λ_{max} (nm)
14	680	4.91	360
15	682	5.32	360
16	682	4.94	355
17	682	5.28	358
18	683	5.10	360
19	684	5.17	352
20	683	5.25	357
21	681	5.32	355
Std-ZnPc*	672	5.14	358

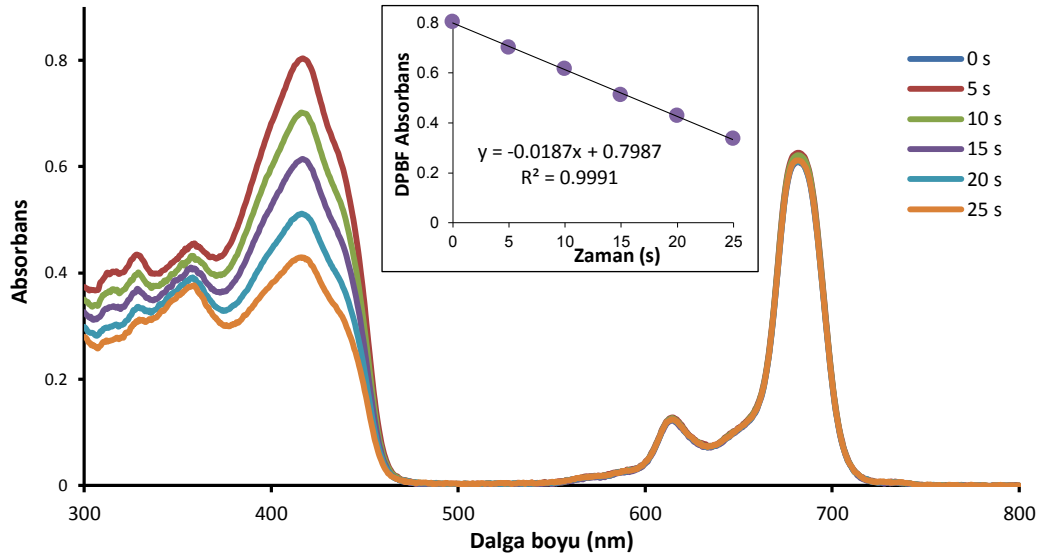
*[Gürol et al., 2007]

Yapılan agregasyon çalışmaları sonucunda periferel süstitüe ZnPc türevlerinin Q ve B bandı değerleri, eksitasyon katsayısının logaritmik değerleri belirlenmiştir. Q ve B bandının değerleri, standart ZnPc bileşğine göre kıyaslandığında (14-21) bileşiklerinin dalga boylarında ~10 nm kayma gözlenmiştir.

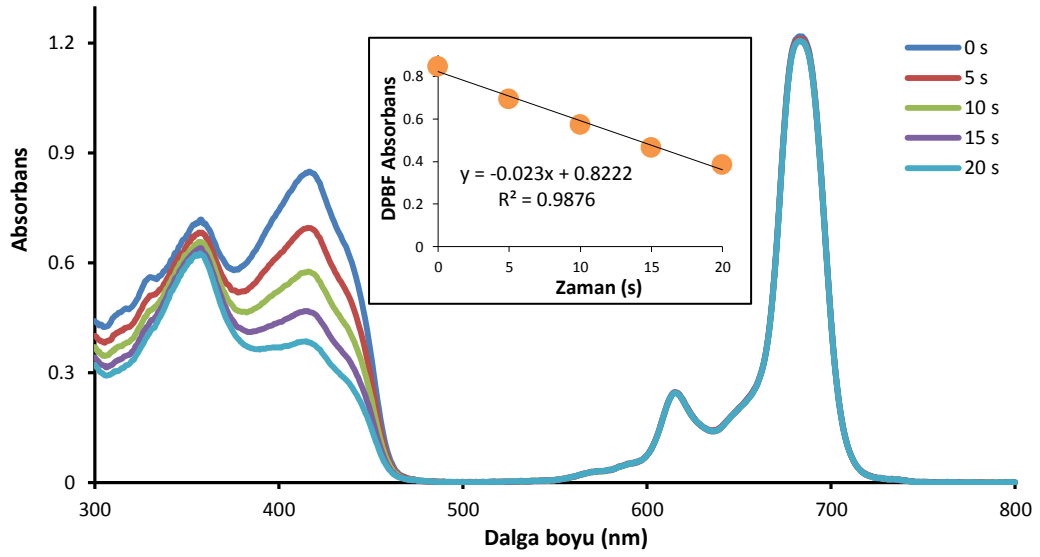
6.6.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.6.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})

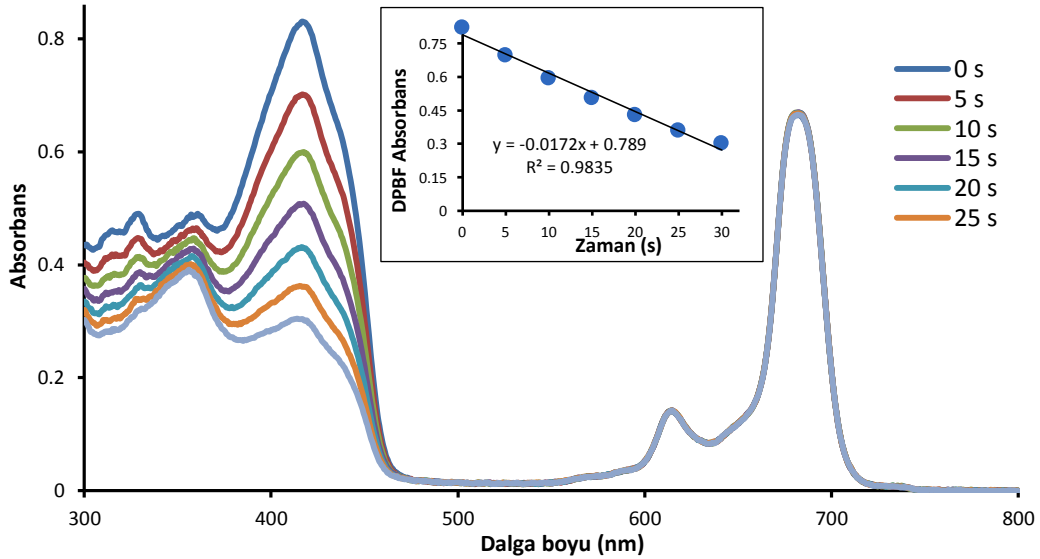
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.1’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis spektrumlarında ortamdaki söndürücü molekülün absorbansındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4’te kullanılarak ϕ_{Δ} hesaplanır (spektrum 6.149-6.156).



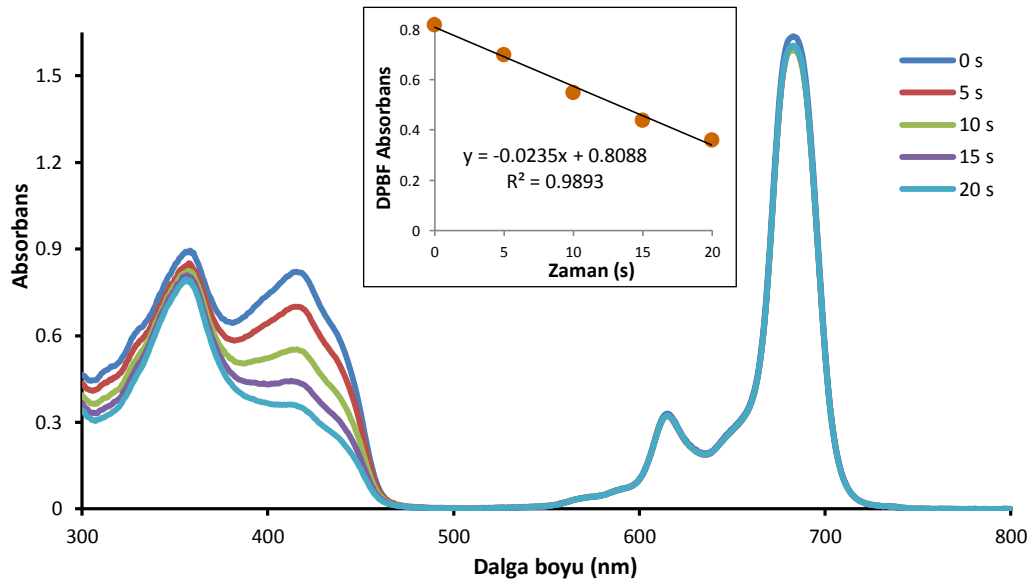
Spektrum 6. 149. 14 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



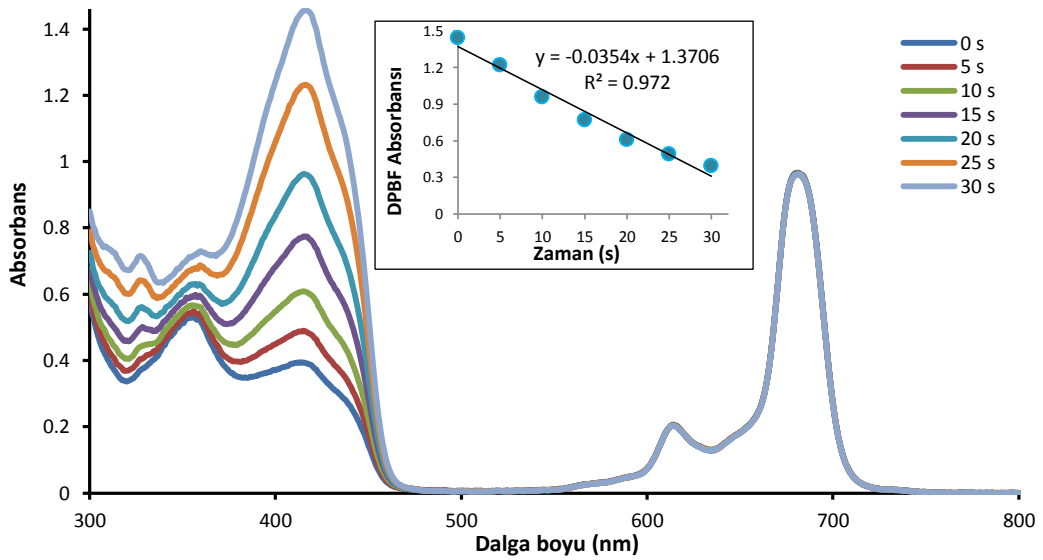
Spektrum 6.150. 15 numaralı bileşğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



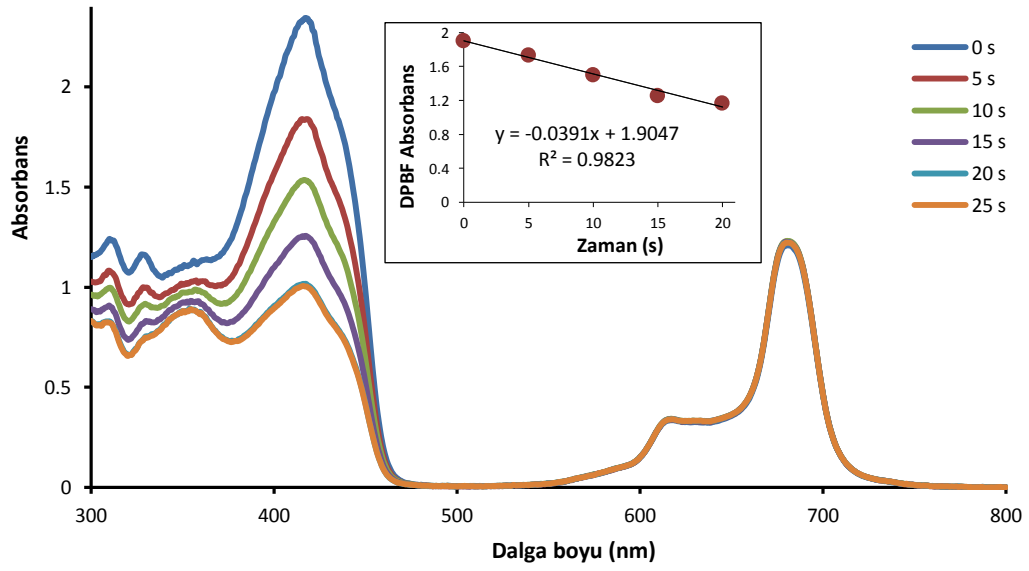
Spektrum 6. 151. 16 numaralı bileşğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



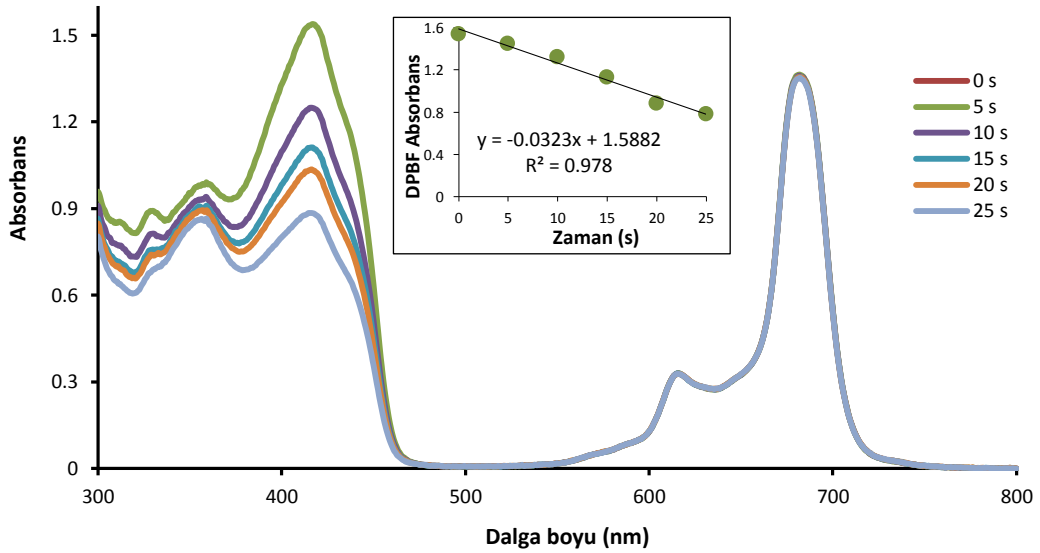
Spektrum 6.152. 17 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



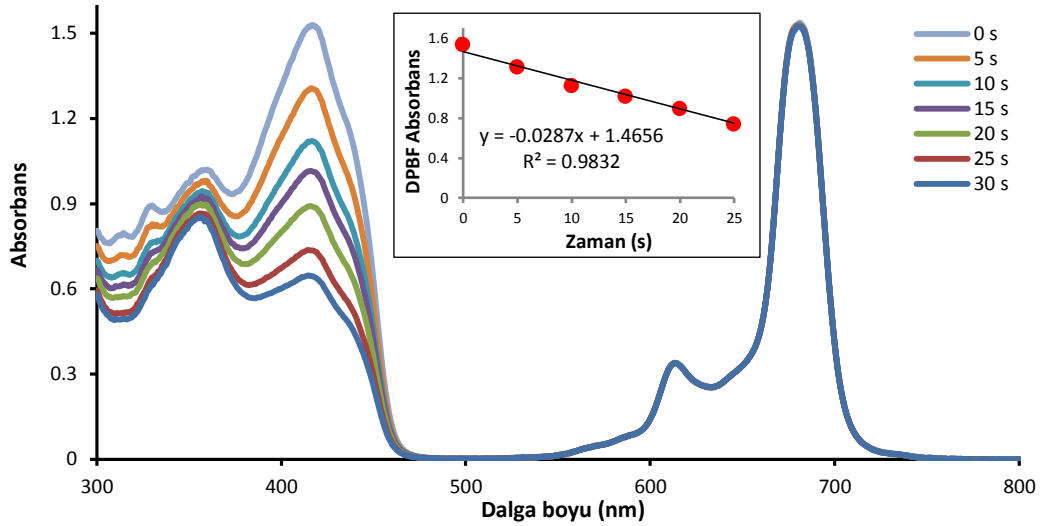
Spektrum 6. 153. 18 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.154. 19 numaralı bileşğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.155. 20 numaralı bileşğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.156. 21 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda periferel süstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) ϕ_{Δ} değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.9). Hesaplanan değerlerden 18 ve 19 numaralı bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri Std-ZnPc bileşiğinden yüksek bulunmuştur.

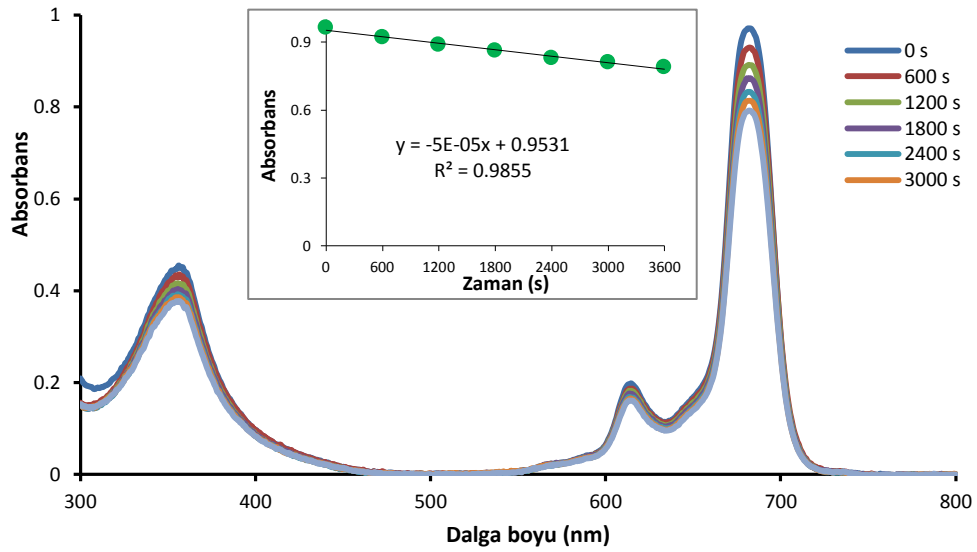
Tablo 6.9. Periferel süstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri.

	$\Delta A/\Delta t$	α	ϕ_{Δ}
14	0.019	0.662	0.51
15	0.023	0.823	0.50
16	0.017	0.608	0.51
17	0.023	0.877	0.49
18	0.035	0.716	0.72
19	0.039	0.881	0.76
20	0.032	0.888	0.66
21	0.028	0.863	0.60
Std-ZnPc*	0.034	0.927	0.67

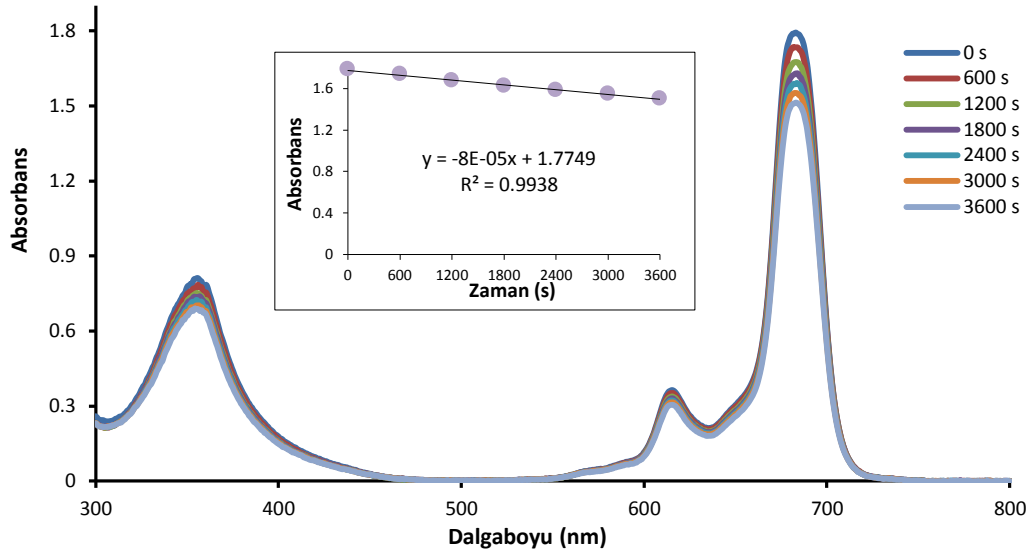
*[Gürol et al., 2007]

6.6.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

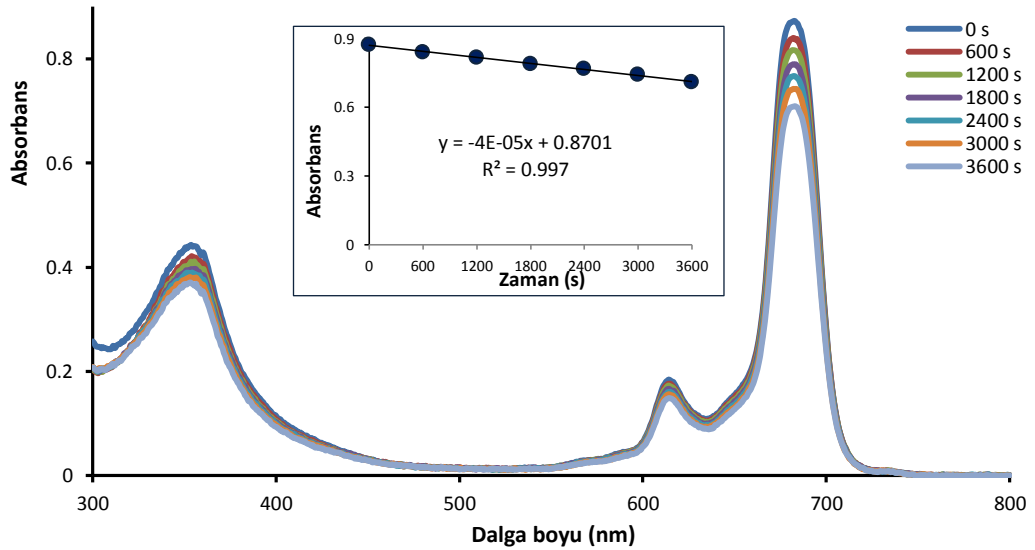
Fotobozunma ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.2’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 100 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis spektrumlarında Q-bandlarındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4 kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanır (spektrum 6.157-6.164).



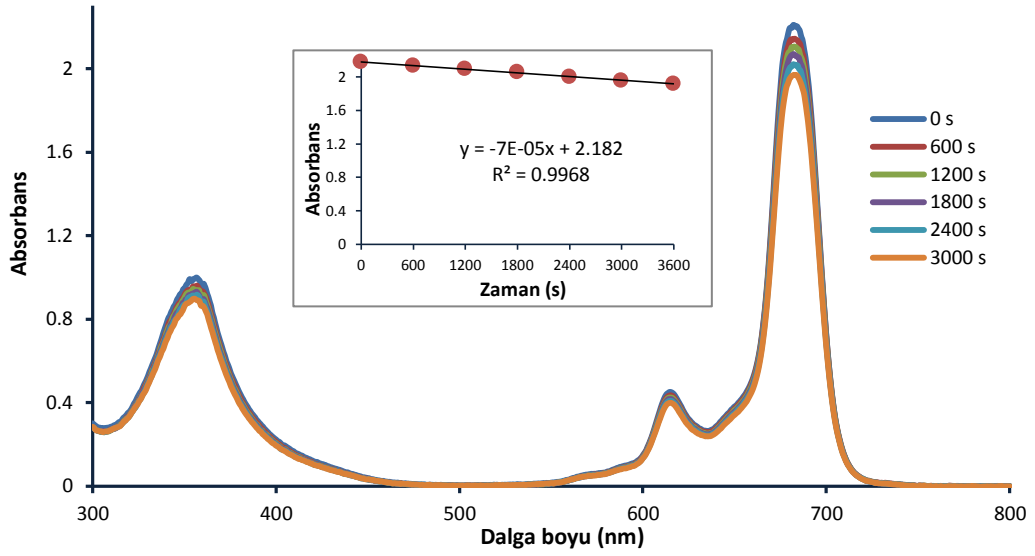
Spektrum 6.157. 14 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



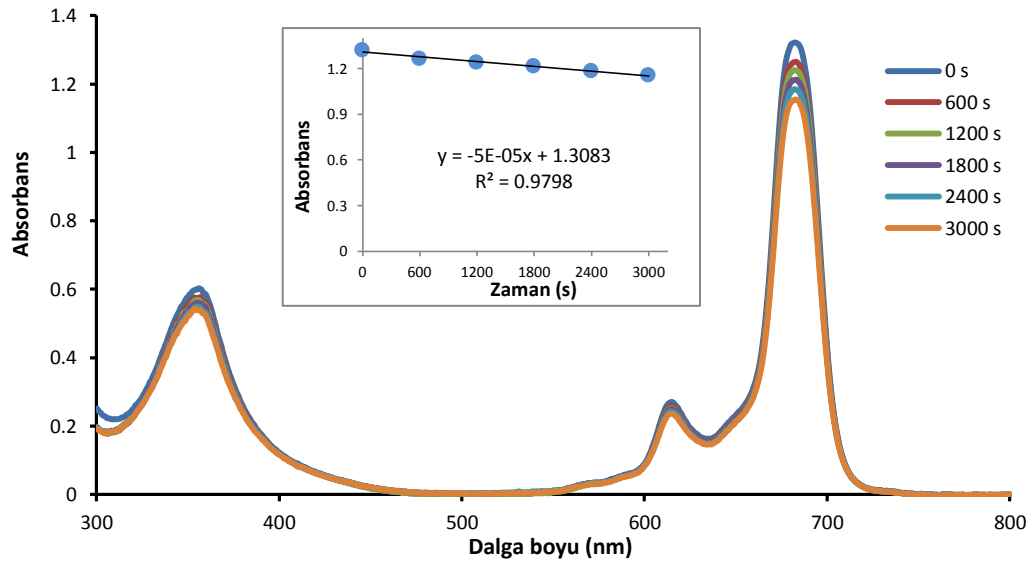
Spektrum 6.158. 15 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



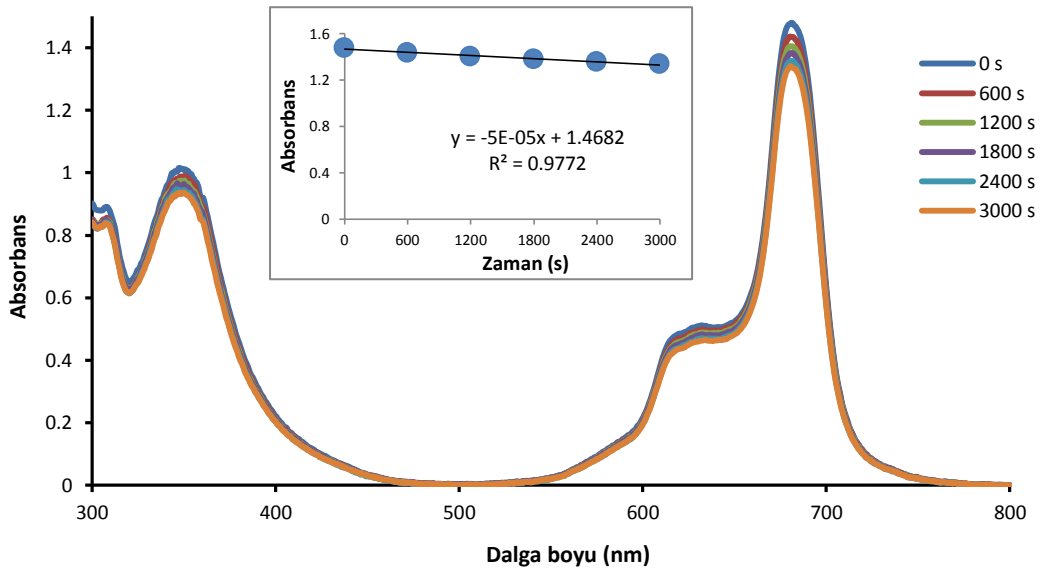
Spektrum 6.159. 16 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



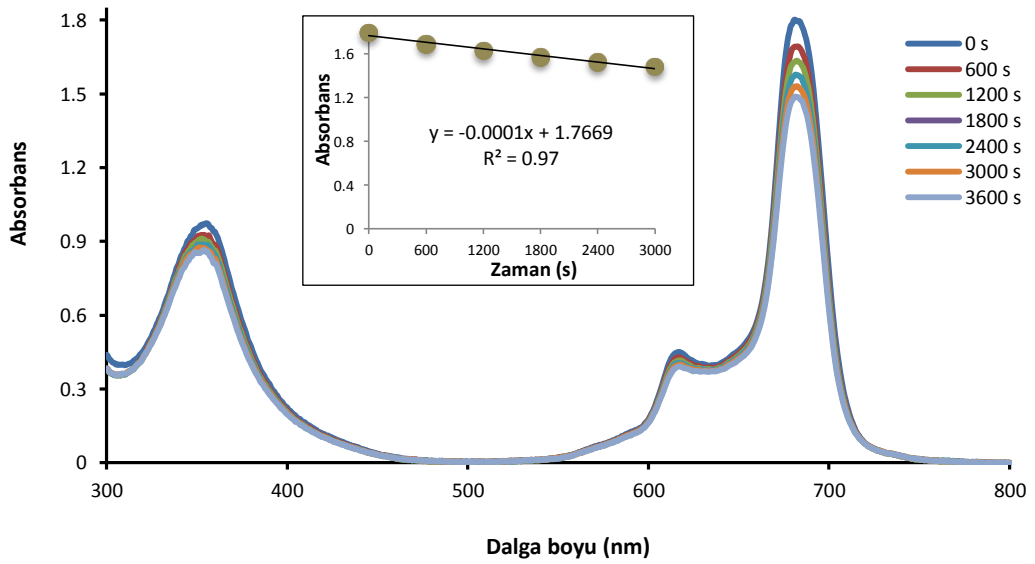
Spektrum 6.160. 17 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



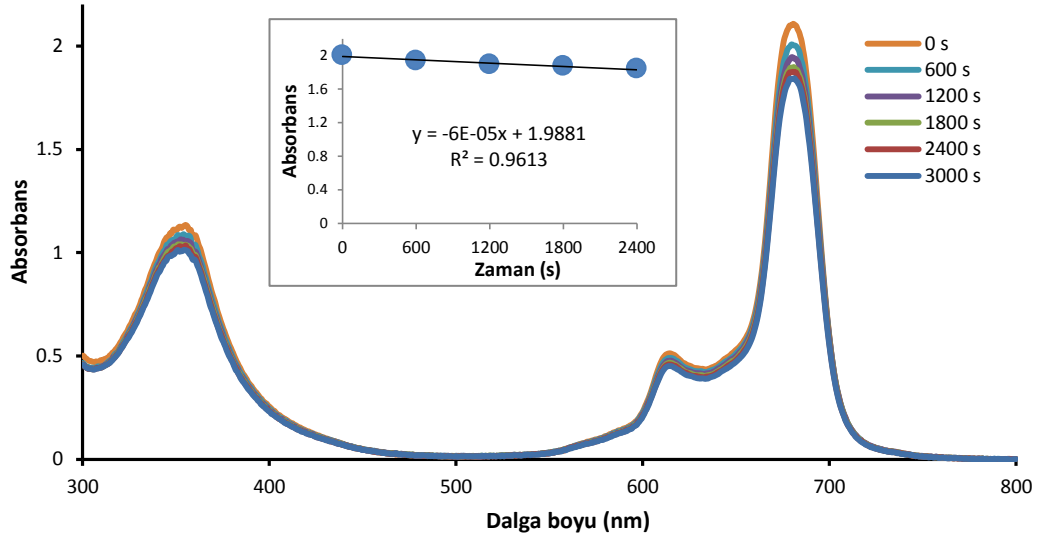
Spektrum 6.161. 18 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.162. 19 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.163. 20 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6.164. 21 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

Yapılan fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sonucunda nonperiferal süstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) ϕ_d değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.10). Hesaplanan değerler Std-ZnPc bileşiğine göre düşüktür. Bu sonuçlar Pc halkasına süstitüe edilen grupların bileşimin kararlılığını artırdığını göstermektedir.

Tablo 6.10. Periferal süstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri.

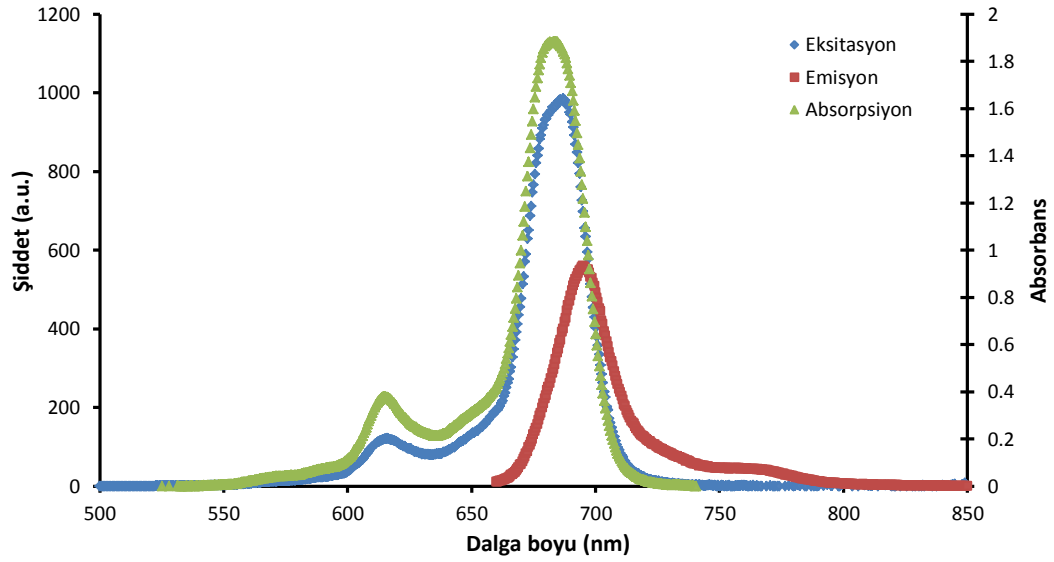
	$\Delta A/\Delta t$	ϕ_d ($\times 10^{-5}$)
14	5×10^{-5}	2.53
15	8×10^{-5}	1.56
16	4×10^{-5}	2.08
17	7×10^{-5}	1.15
18	5×10^{-5}	1.54
19	5×10^{-5}	1.05
20	10×10^{-5}	1.74
21	6×10^{-5}	1.52
Std-ZnPc*	5×10^{-5}	2.61

*[Gürol et al., 2007]

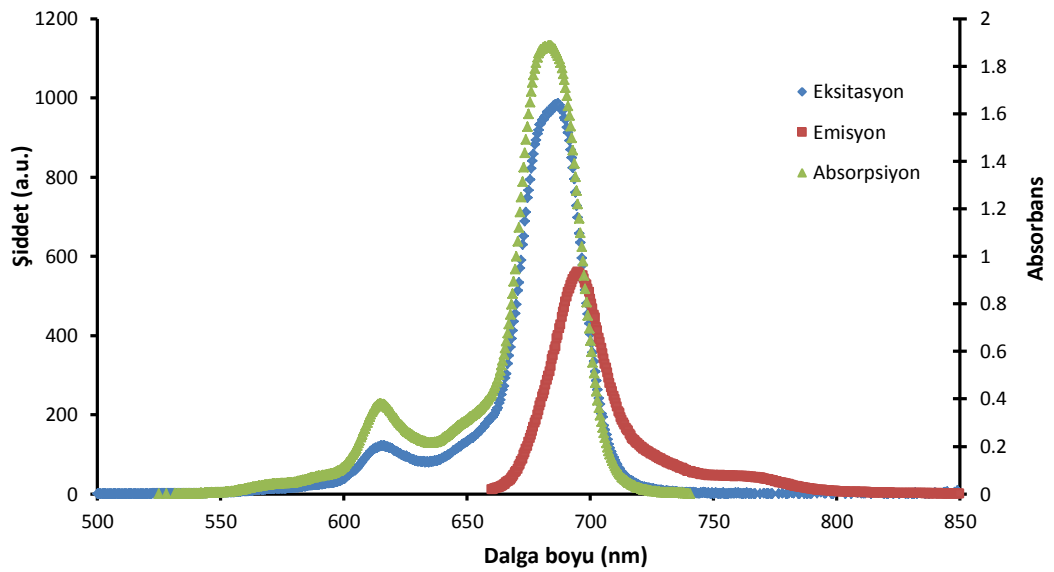
6.6.3. Fotofiziksel Ölçümler

Fotofiziksel ölçümler bölüm 6.2.2.3'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir (spektrum 6.165-6.172).

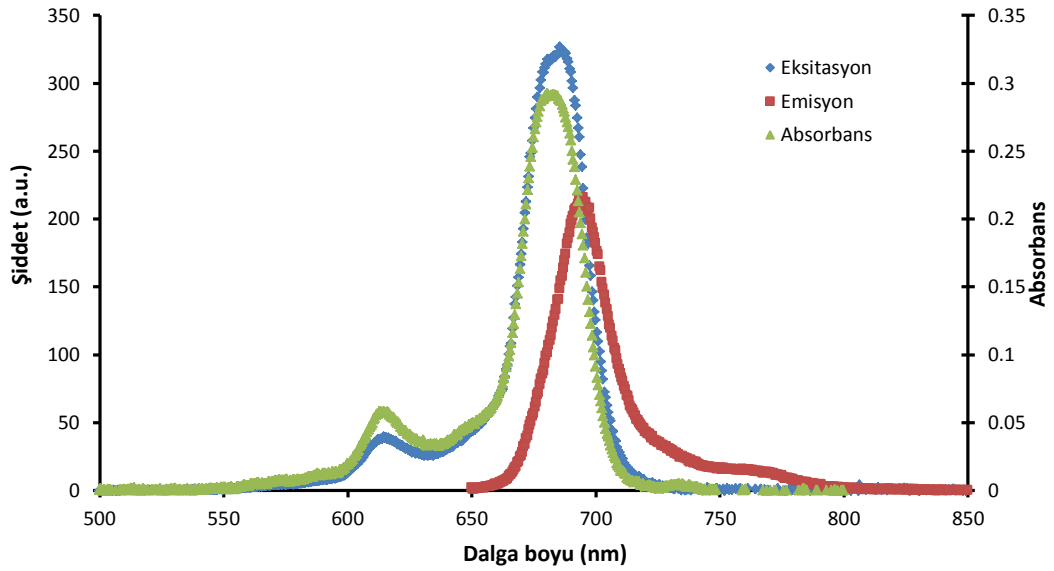
6.6.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



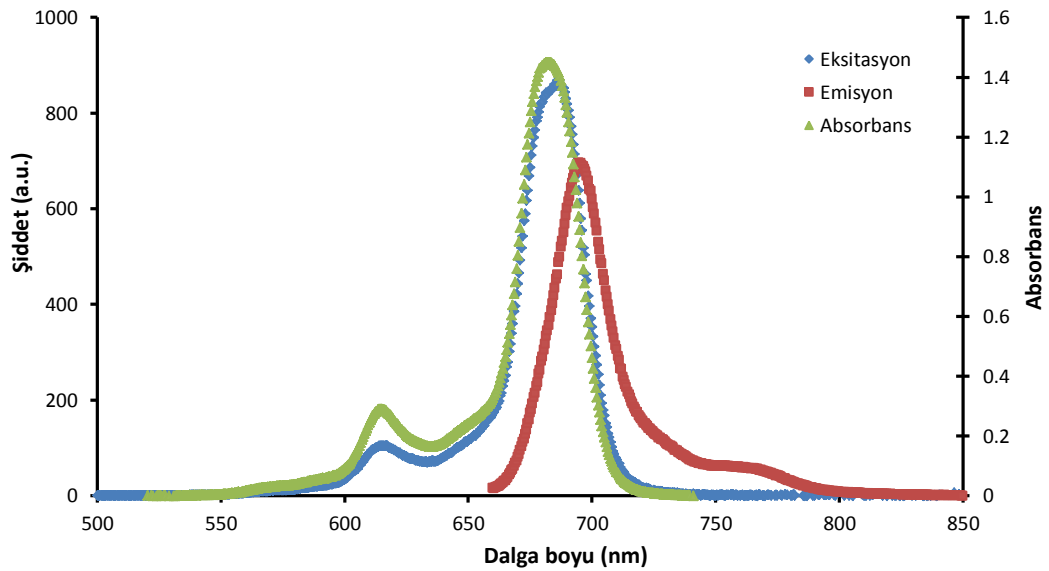
Spektrum 6.165. 14 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



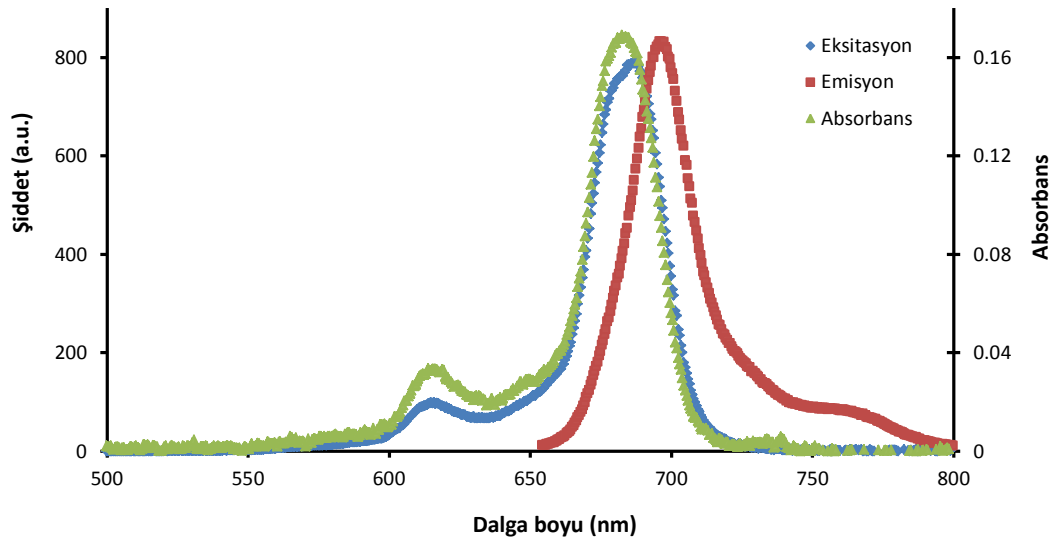
Spektrum 6.166. 15 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



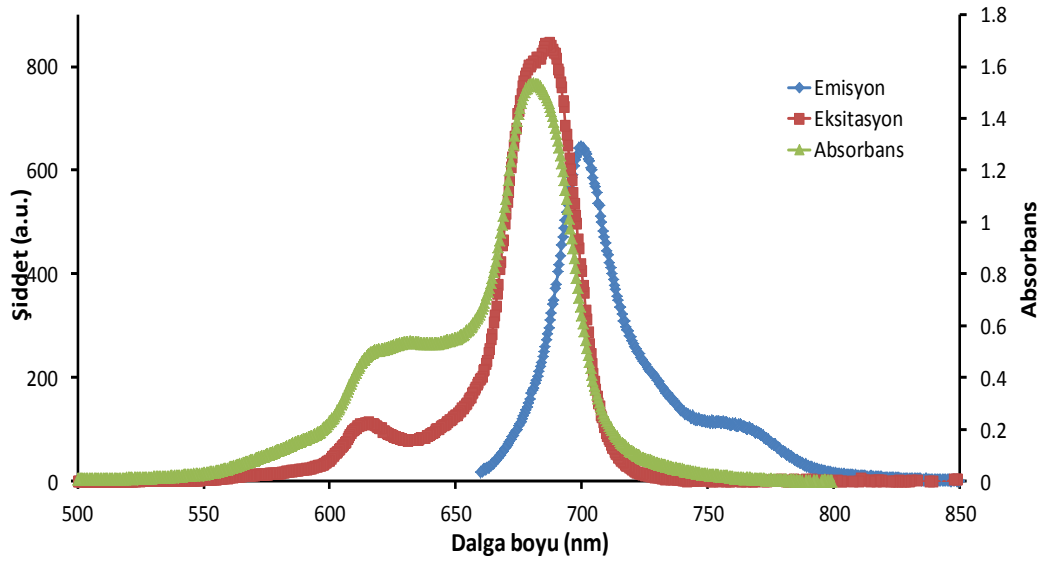
Spektrum 6.167. 16 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 640 nm).



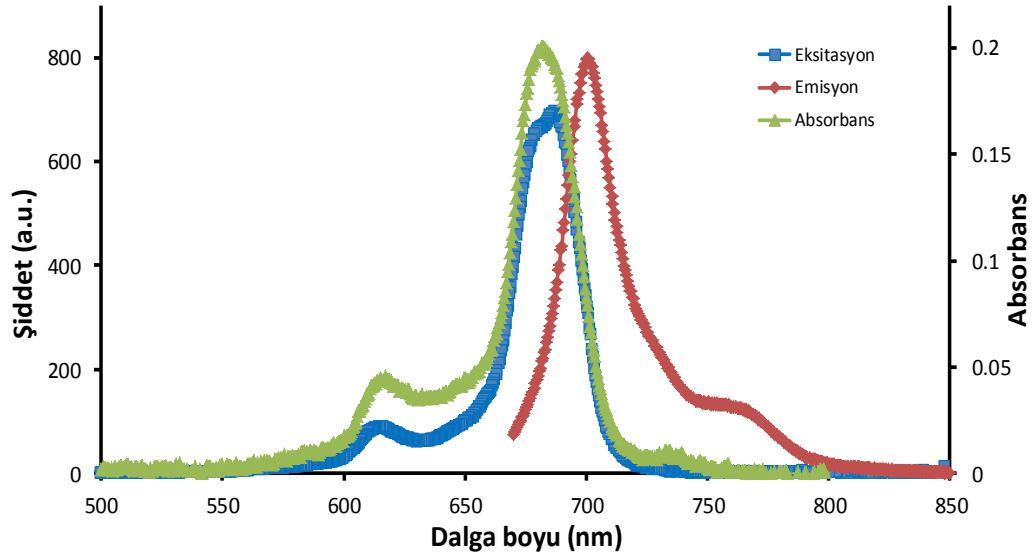
Spektrum 6.168. 17 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



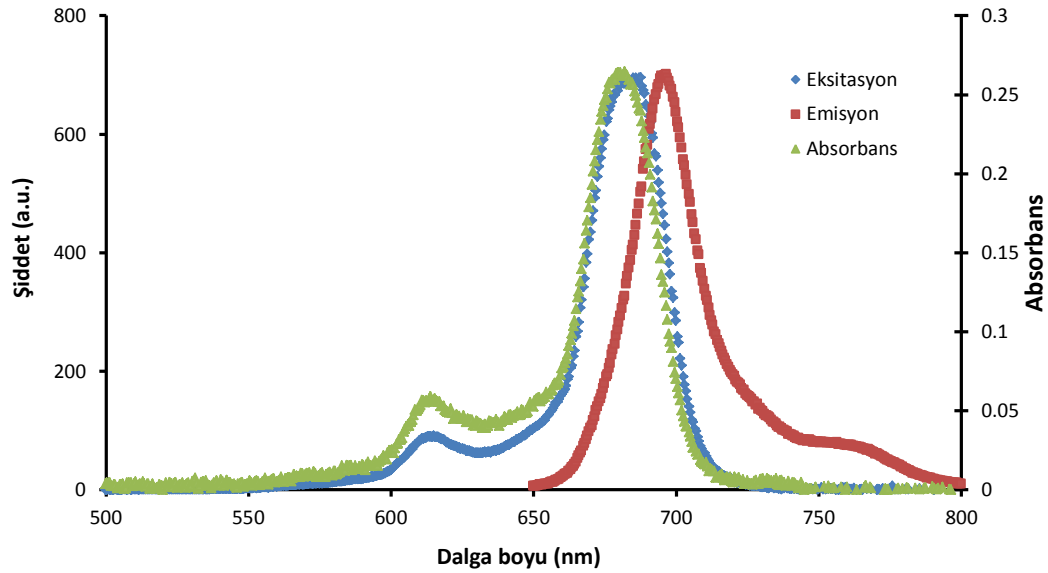
Spektrum 6.169. 18 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



Spektrum 6.170. 19 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



Spektrum 6.171. 20 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 660 nm).



Spektrum 6.172. 21 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 640 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda periferal süstitüe ZnPc türevlerinin emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.11). Ayrıca bu bileşiklerin floresans kuantum verimleri (ϕ_F), floresans ömürleri (τ_F), doğal radiatif ömür (τ_0) ve floresans oran sabiti (k_F) değerleri de (Tablo 6.12) belirlenmiştir.

Tablo 6.11. Periferal süstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	<i>Eksitasyon</i> λ_{Ex} (nm)	<i>Emisyon</i> λ_{Em} (nm)	<i>Stoke Kayması</i> Δ_{Stokes} (nm)
14	683	692	9
15	684	693	9
16	685	693	8
17	684	692	8
18	684	693	9
19	688	695	7
20	687	697	10
21	683	692	9
Std-ZnPc*	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

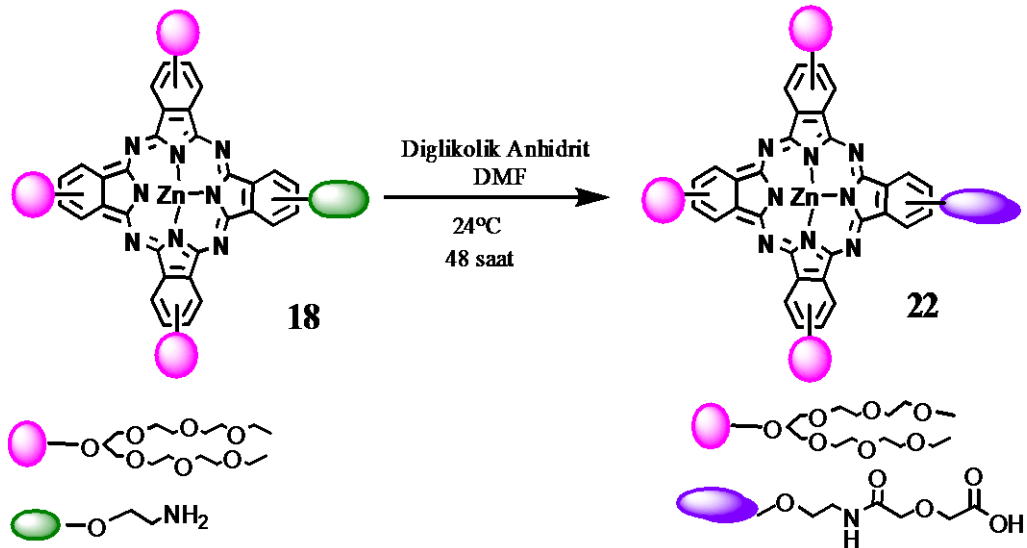
Tablo 6.12. Periferal süstitüe ZnPc türevlerinin (14-21) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

	ϕ_F	τ_F ns	τ_0 ns	k_F s^{-1} ($\times 10^8$)
14	0.22	3.41	15.49	0.62
15	0.21	1.58	7.50	1.33
16	0.21	2.85	13.57	0.68
17	0.20	1.36	6.81	1.47
18	0.22	2.11	9.44	1.04
19	0.23	1.54	6.72	1.49
20	0.18	2.28	5.88	1.66
21	0.20	1.02	5.09	1.96
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

6.7. Periferal COOH ve N₃ Süstitüe ZnPc Türevlerinin (22-29) Sentez ve Karakterizasyonu

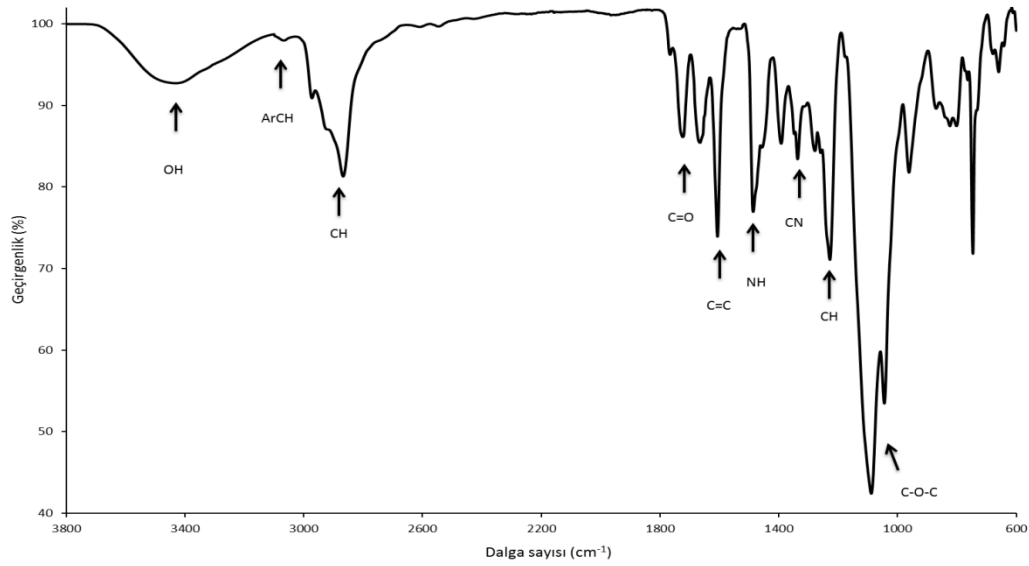
6.7.1. 2(3)-(2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-oksoetoksi) asetato) - 9(10), 16(17), 23(24) – tris - [2-(2-(2-etoksietoksi) etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) (22) Sentezi



Şema 6.24. 22 numaralı bileşiğin sentezi.

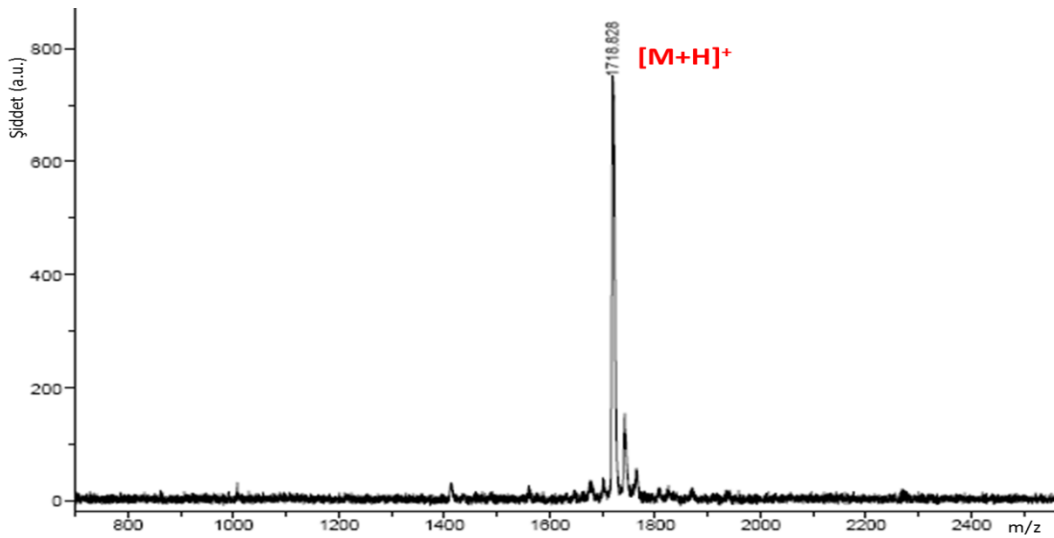
50 mg (0.031 mmol) **18** numaralı bileşik, 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 7.2 mg (0.062 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Kapalı formülü C₈₃H₁₁₅N₉O₂₆Zn olan molekül için ulaşılan verim %90'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



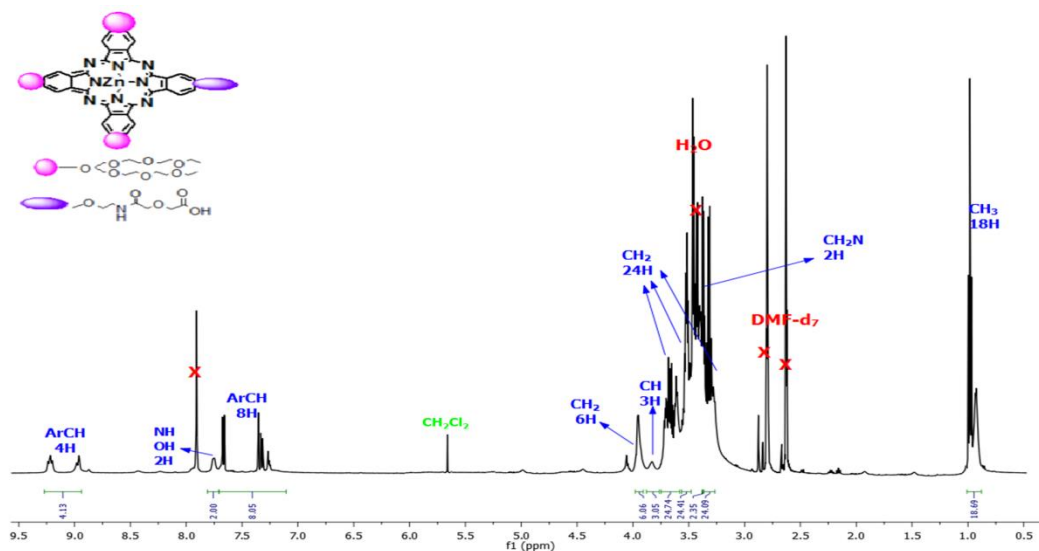
Spektrum 6.173. 22 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3438 (OH gerilmesi), 3077 (ArCH gerilmesi), 2922-2857 (CH gerilmesi), 1721 (ester için C=O gerilmesi), 1607 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1392 (CH eğilmesi), 1089 (C-O-C simetrik gerilmesi) ve 1045 [(C-(C=O)-O(C=O)-C] piklerinin bulunması yapıyı desteklemektedir.



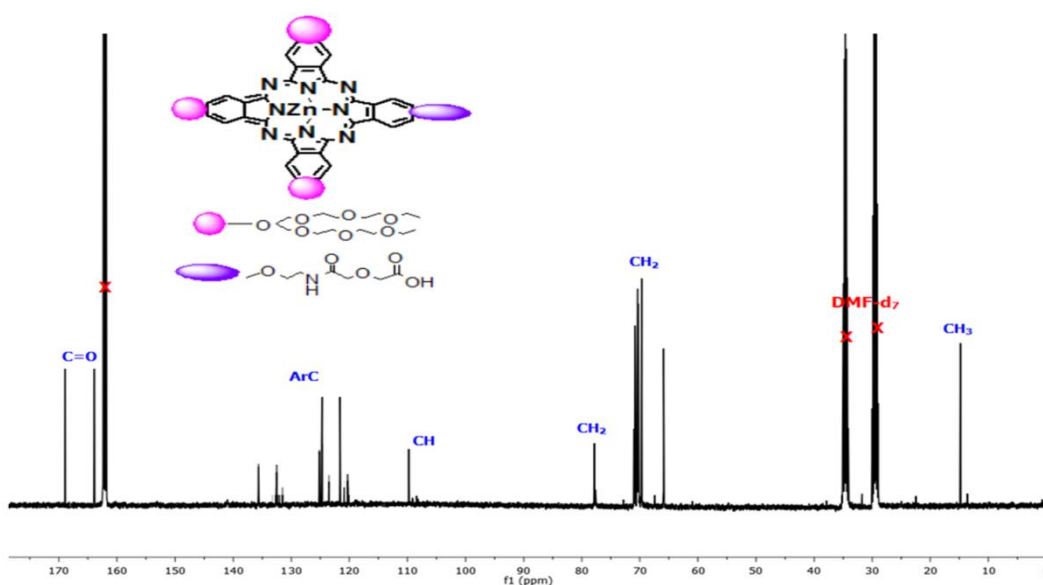
Spektrum 6.174. 22 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1718.828 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



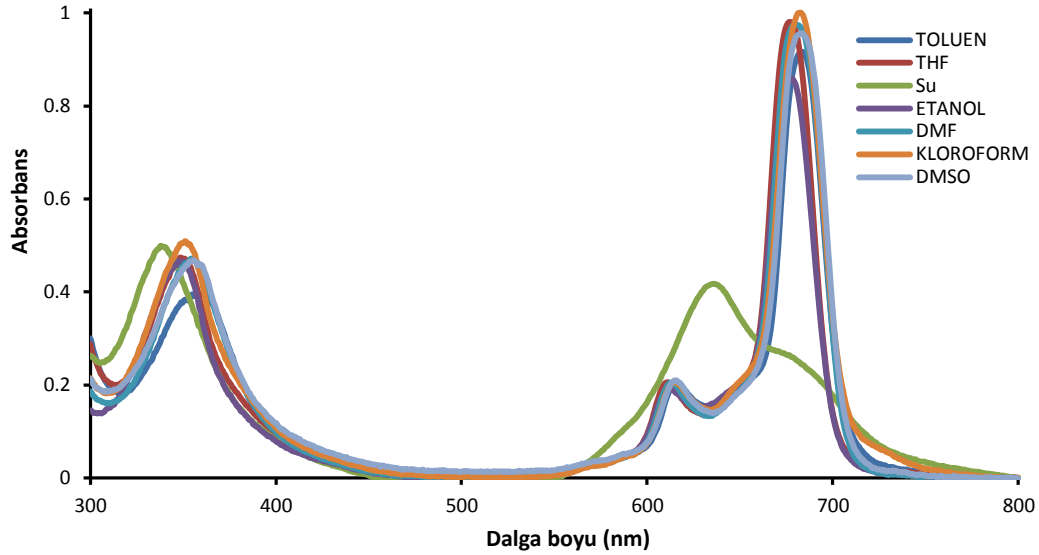
Spektrum 6.175. 22 numaralı bileşiğin DMF-*d*₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu.

¹H NMR (DMF-*d*₇): $\delta = 0.87-1.03$ (m, 18H, CH₃), 3.26-3.35 (m, 24H, CH₂), 3.36-3.38 (m, 2H, CH₂N), 3.47-3.56 (m, 24H, CH₂), 3.59-3.74 (m, 24H, CH₂), 3.77-3.87 (b, 3H, CH), 3.90-3.97 (b, 6H, CH₂O), 7.10-7.81 (m, 8H, ArCH), 7.80-7.82 (b, 2H, OH,NH), 8.94-9.27 (m, 4H, ArCH).



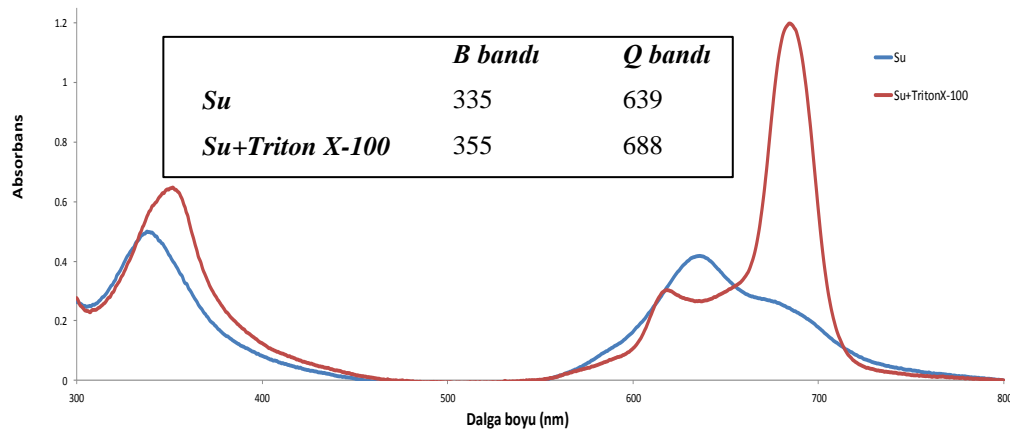
Spektrum 6.176. 22 numaralı bileşiğin DMF-*d*₇ içerisinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C NMR (DMF-*d*₇): $\delta = \text{C=O}$ (168.95, 163.82), ArC (135.75, 135.48, 132.43, 125.32, 124.79, 121.69, 109.87, 109.76), 108.48 (CH), O-CH₂ (78.06, 77.63), CH₂ (71.11, 70.85, 70.51, 70.43, 69.71, 65.97), CH₃ (14.97).



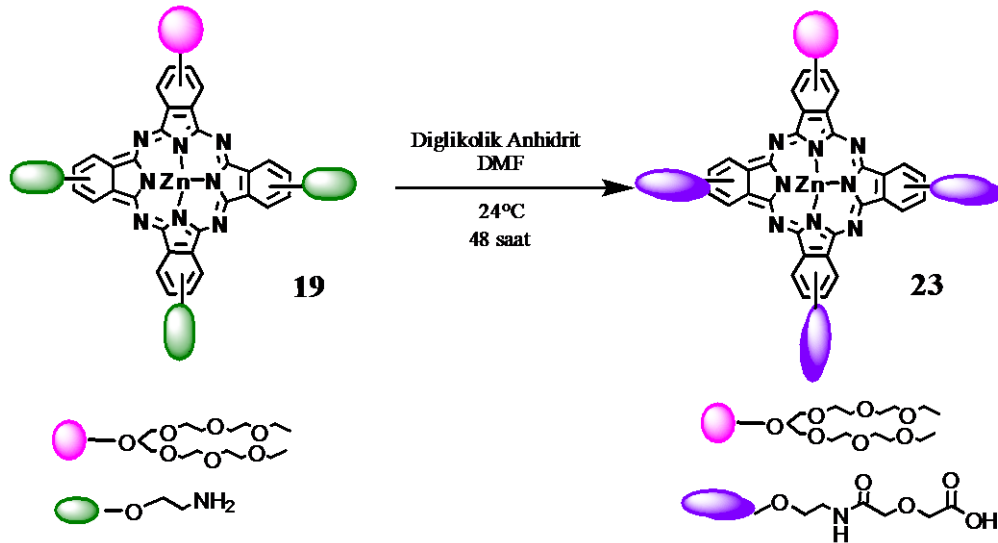
Spektrum 6.177. 22 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 22 numaralı bileşimin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 685, 615 nm, Soret bandı ise 358 nm'de gözlenmiştir. 22 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda toluen, THF, su, EtOH, DMF, $CHCl_3$, DMSO içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Su dışındaki çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir. Su içerisindeki agregasyon TritonX-100 yüzey aktif maddesinin ilavesiyle giderilmiştir. TritonX-100 ilavesiyle elde edilen grafik spektrum **6.178**'de görülmektedir.



Spektrum 6.178. 22 numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.

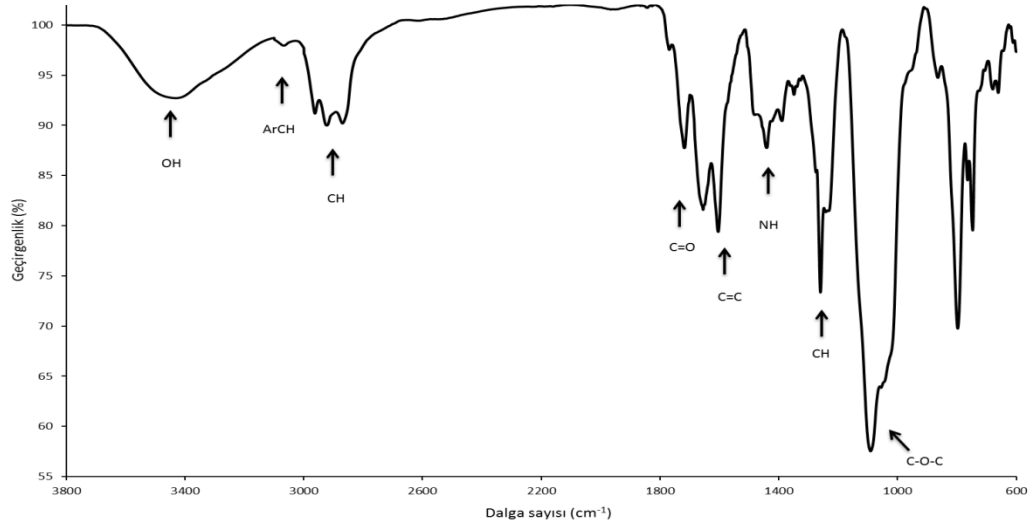
6.7.2. 3(4), 9(10), 16(17)-tri-2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-oksoetoksi)asetato, 23(24) [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) (23) Sentezi



Şema 6.25. 23 numaralı bileşiğin sentezi.

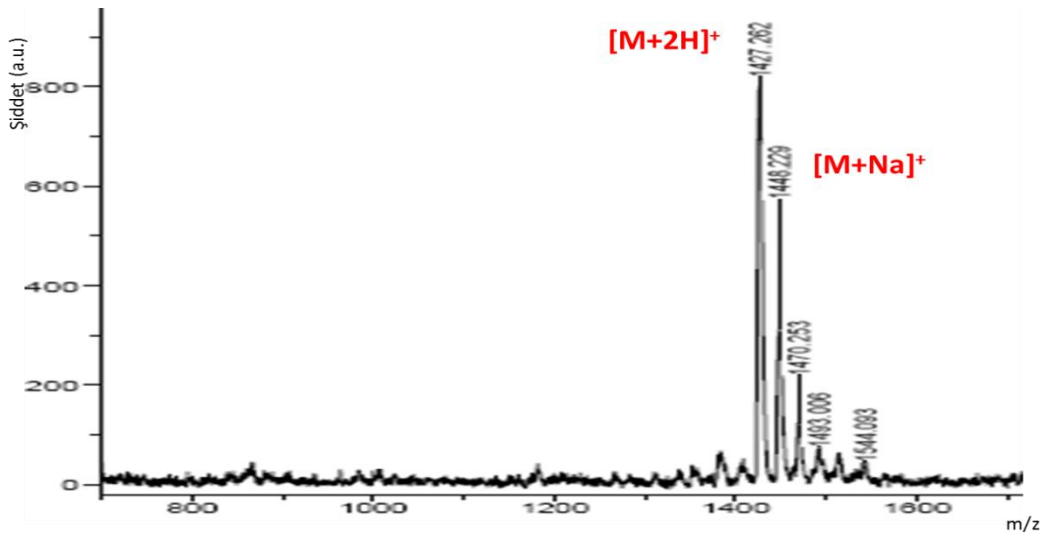
50 mg (0.046 mmol) **19** numaralı bileşik, 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 24.26 mg (0.209 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Kapalı formülü C₆₅H₇₃N₁₁O₂₂Zn olan molekül için ulaşılan verim %85'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



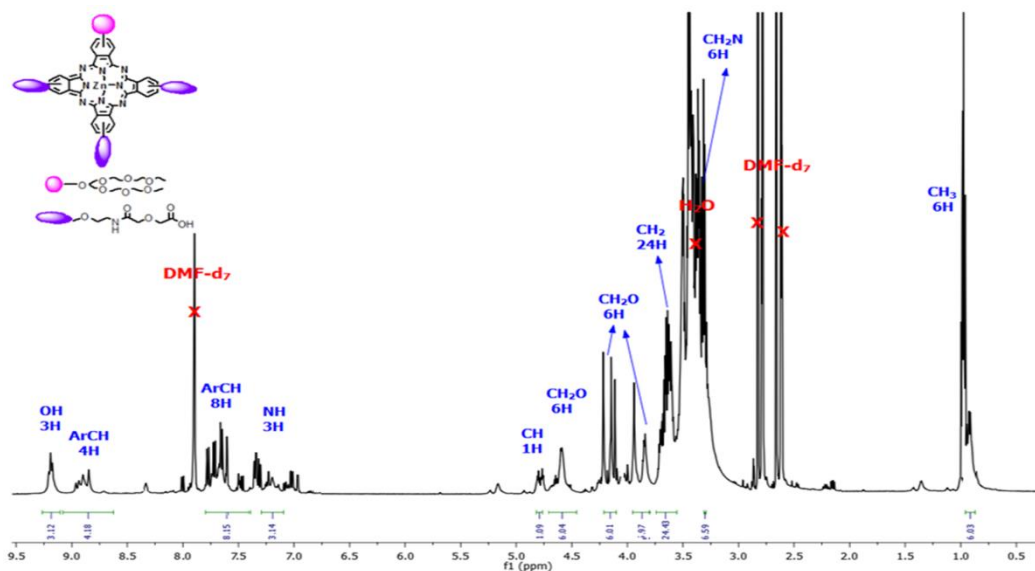
Spektrum 6.179. 23 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3209 (OH gerilmesi), 3088 (ArCH), 2962-2870 (CH gerilmesi), 1718 (ester için C=O gerilmesi), 1603 (C=C gerilmesi), 1443 (NH eğilmesi), 1259 (C-H), 1084 (C-O-C simetrik gerilmesi), 1016 (C-(C=O)-O(C=O)-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



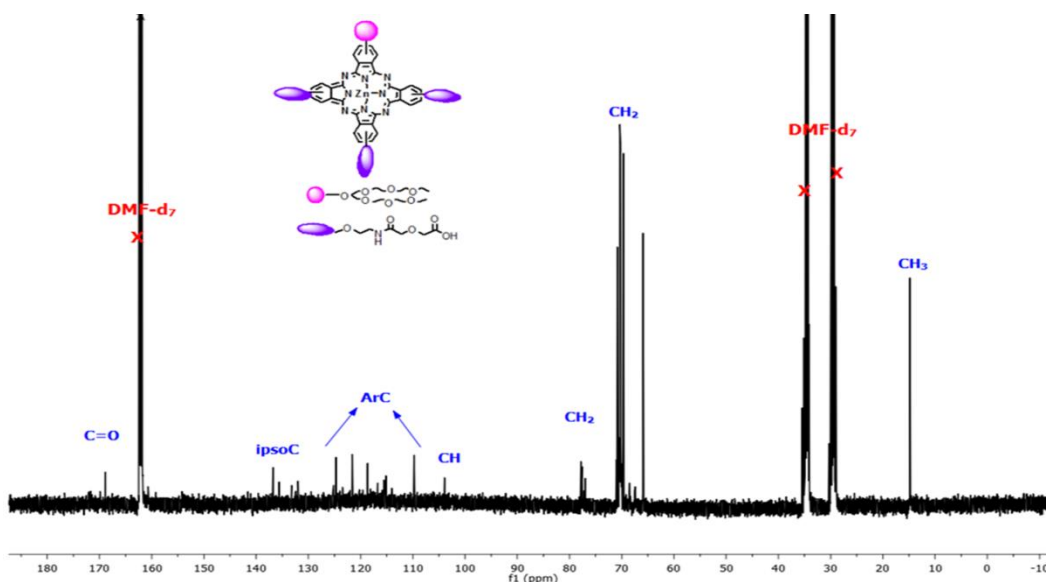
Spektrum 6.180. 23 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1427.262 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 1448.229 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



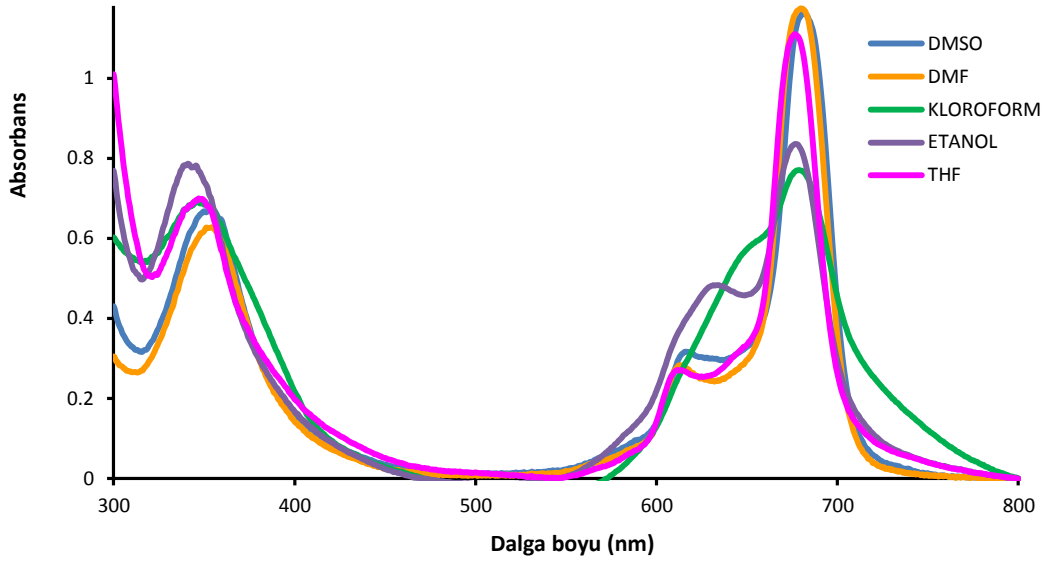
Spektrum 6.181. 23 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H NMR (DMF-d}_7)$: $\delta = 1.10-1.25$ (m, 6H, CH₃), 3.28-3.33 (m, 6H, CH₂N), 3.56-3.75 (m, 24H, CH₂), 3.78-3.92 (m, 6H, CH₂O), 4.10-4.22 (m, 6H, CH₂O), 4.46-4.71 (m, 6H, CH₂O), 4.79-4.85 (m, 1H, CH), 7.11-7.30 (bm, 3H, NH), 7.35-7.75 (m, 8H, ArCH), 8.62-9.09 (m, 4H, ArCH), 9.12-9.26 (b, 3H, OH).



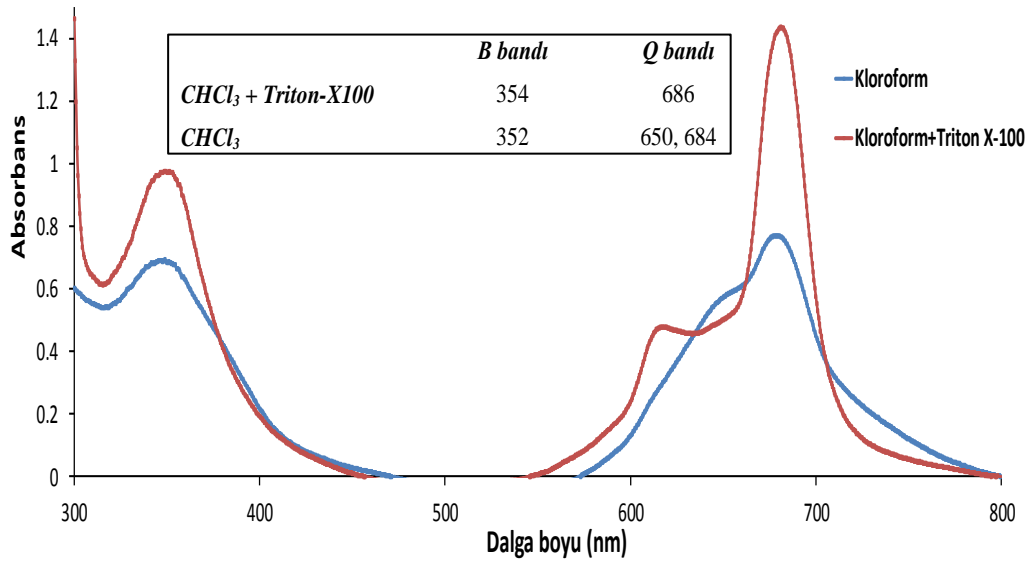
Spektrum 6.182. 23 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

$^{13}\text{C NMR (DMF-d}_7)$: $\delta = \text{C=O (169.07, 163.91), ArC (124.70, 121.75, 118.93, 116.59, 115.63, 115.21, 109.86), 103.92 (CH), O-CH}_2$ (77.86, 77.56, 77.08), CH₂ (71.02-66.03), CH₃ (14.92) aralığında görülmektedir.

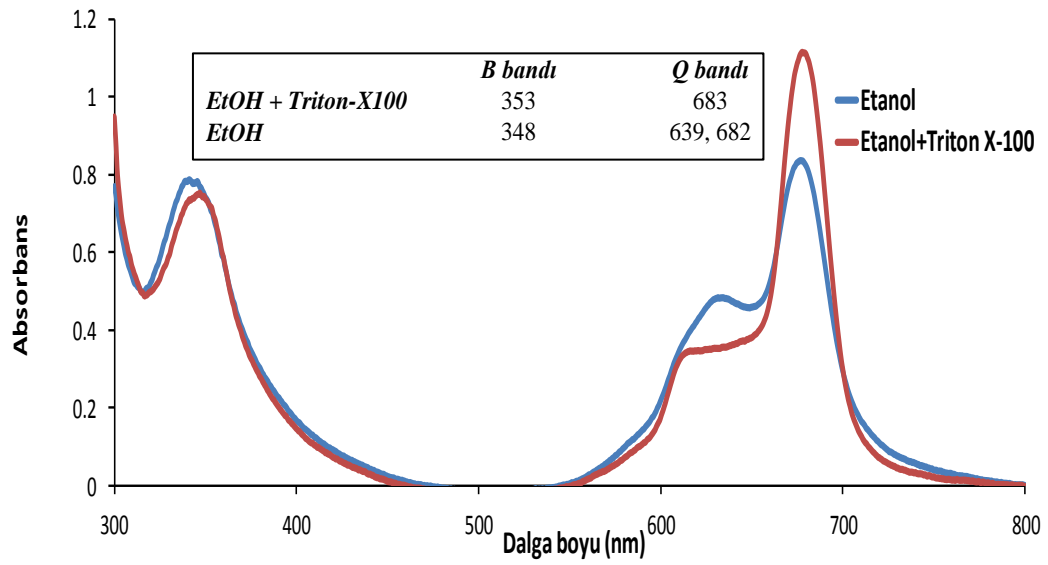


Spektrum 6.183. **23** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **23** numaralı bileşimin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 682, 616 nm, Soret bandı ise 356 nm'de gözlenmiştir. **23** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmezken kloroform ve etanol içerisinde değişim gözlenmiştir. Bu bozulmanın agragasyondan kaynaklandığını anlayabilmek için ortama TritonX-100 yüzey aktif maddesi ilave edilerek ölçümler tekrarlanmıştır. Spektrum 172 ve 173'de görüldüğü üzere hem kloroform hem de etanol ortamına TritonX-100 ilave edilmesiyle agregasyon giderilmiş ve Q bandları beklenen absorbansta gözlenmiştir.

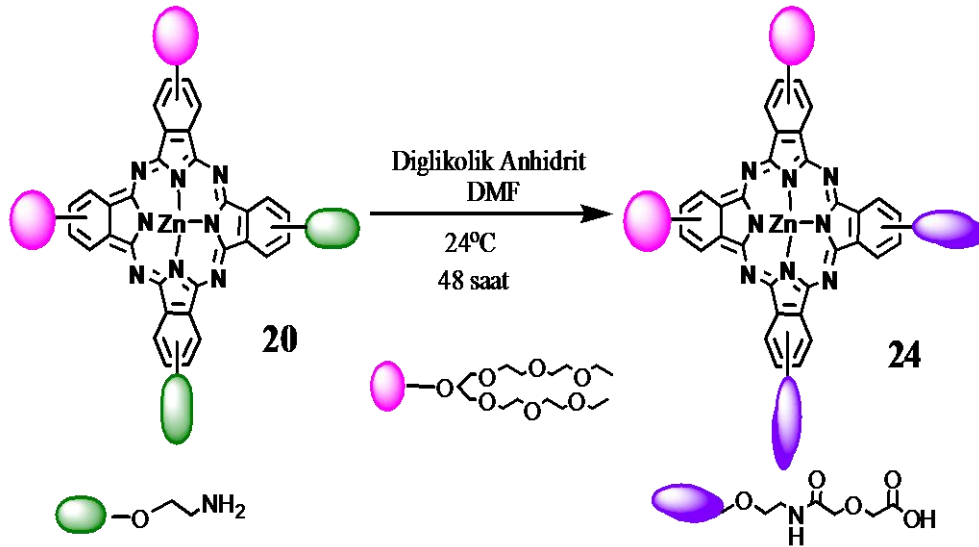


Spektrum 6.184. 23 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda kloroform ve kloroform+TritonX-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.



Spektrum 6.185. 23 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda etanol ve etanol+TritonX-100 UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.

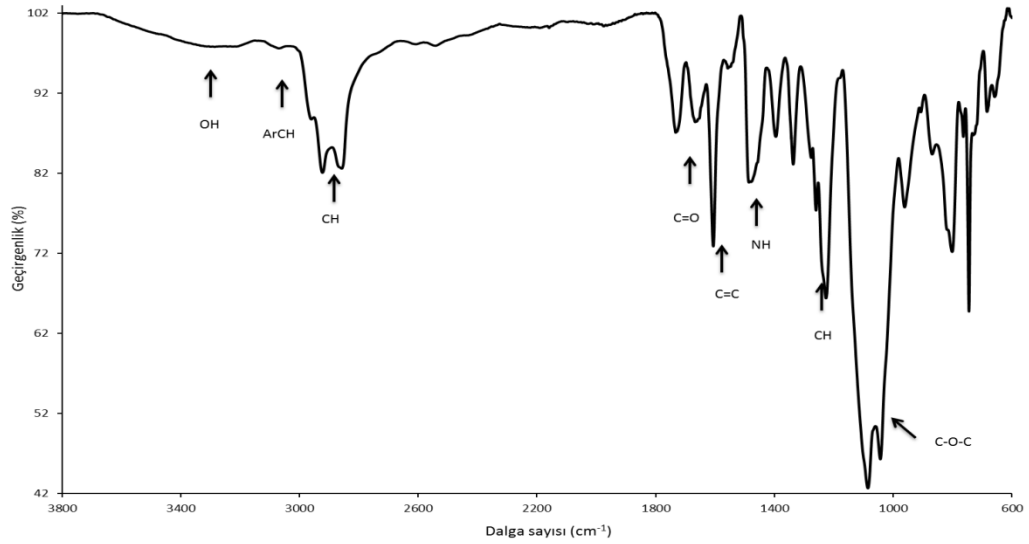
6.7.3. 2(3), 9(10) - bis – [(2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-okso etoksi) asetato)] - 16(17), 23(24) - bis-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) (24) Sentezi



Şema 6.26. 24 numaralı bileşiğin sentezi.

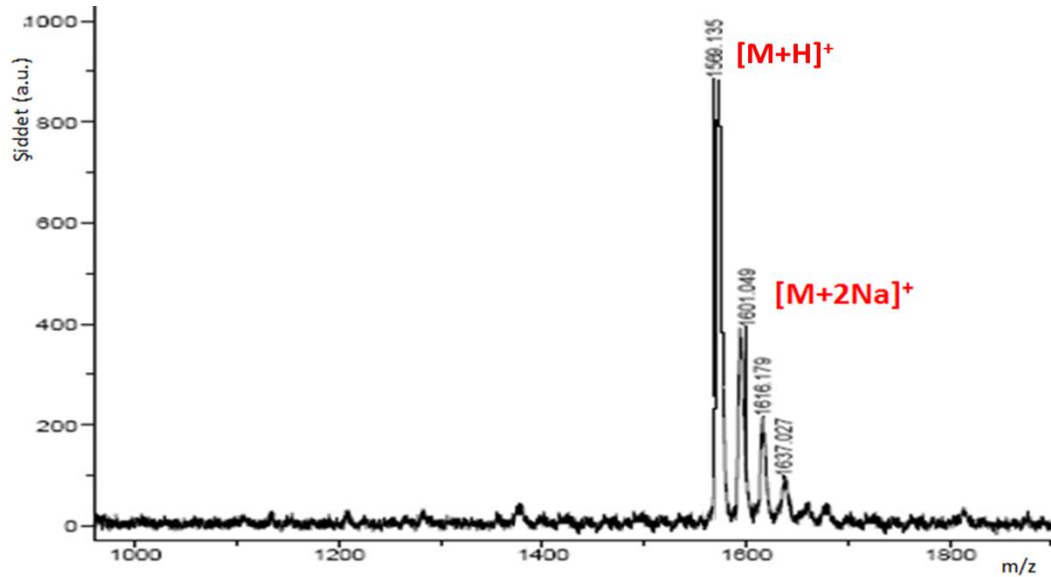
50 mg (0.037 mmol) **20** numaralı bileşik 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 12.9 mg (0.111 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su yıkandıktan sonra Na₂SO₄ ile kurutulur ve çözücü döner buharlaştırıcı ile ortamdan uzaklaştırılır. Kapalı formülü C₇₄H₉₄N₁₀O₂₄Zn olan molekül için ulaşılan verim %72'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



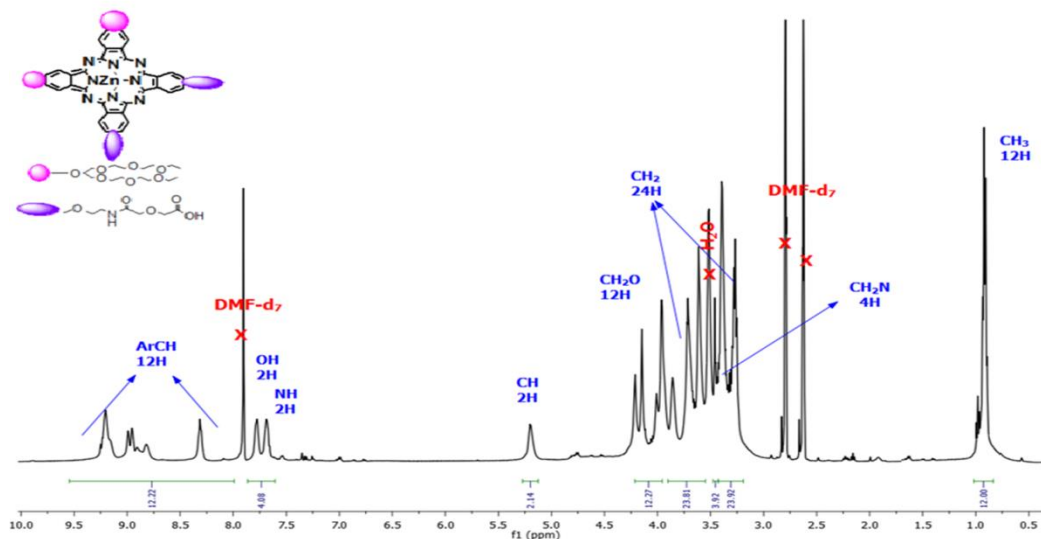
Spektrum 6.186. 24 numaralı bileşiğin ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3286 (OH gerilmesi), 3069 (ArCH gerilmesi), 2923-2858 (CH gerilmesi), 1733 (C=O gerilmesi), 1606 (C=C gerilmesi), 1486 (NH eğilmesi), 1396 (CH eğilmesi), 1226 (CN gerilmesi), 1085 (C-O-C simetrik gerilmesi), 1043 (C-(C=O)-O-(C=O)-C gerilmesi) önerilen yapıyı desteklemektedir.



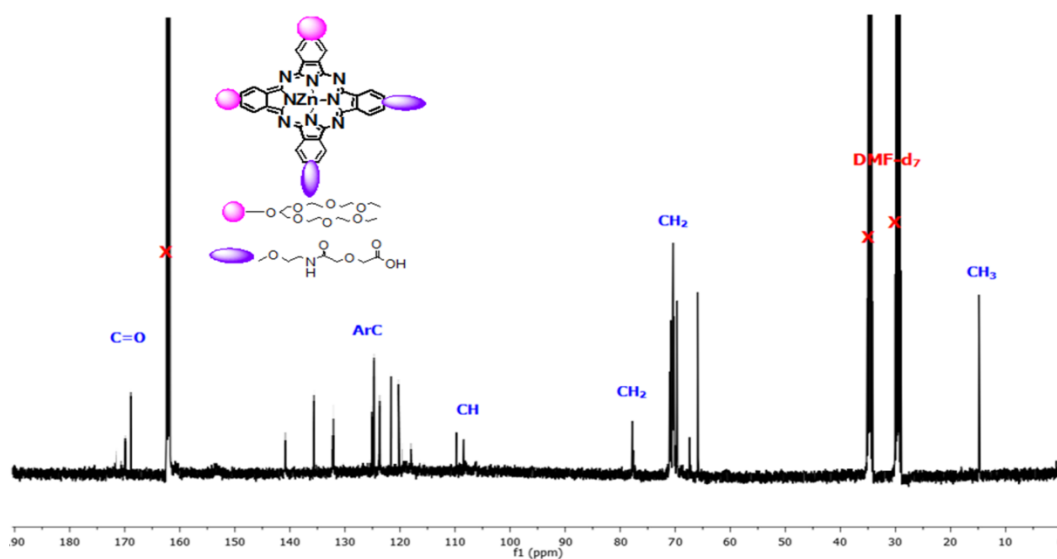
Spektrum 6.187. 24 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 1569.135 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



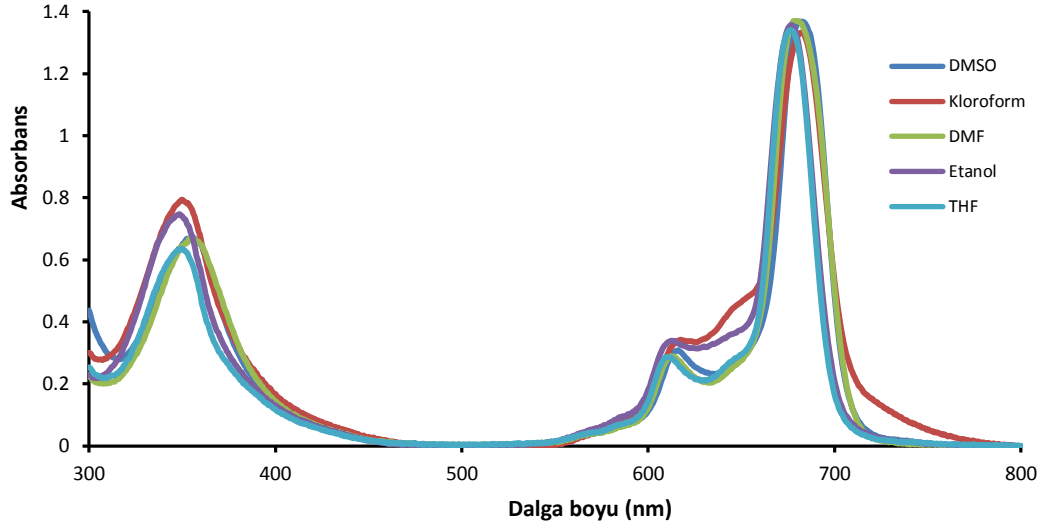
Spektrum 6.188. 24 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.85\text{-}1.03$ (m, 12H, CH_3), $3.20\text{-}3.42$ (m, 24H, CH_2), $3.34\text{-}3.49$ (m, 4H, CH_2N), $3.54\text{-}3.91$ (m, 24H, CH_2), $3.97\text{-}4.21$ (m, 12H, CH_2O), $5.12\text{-}5.27$ (b, 2H, CH), $7.60\text{-}7.86$ (b, 4H, NH-OH), $7.99\text{-}9.56$ (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.189. 24 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

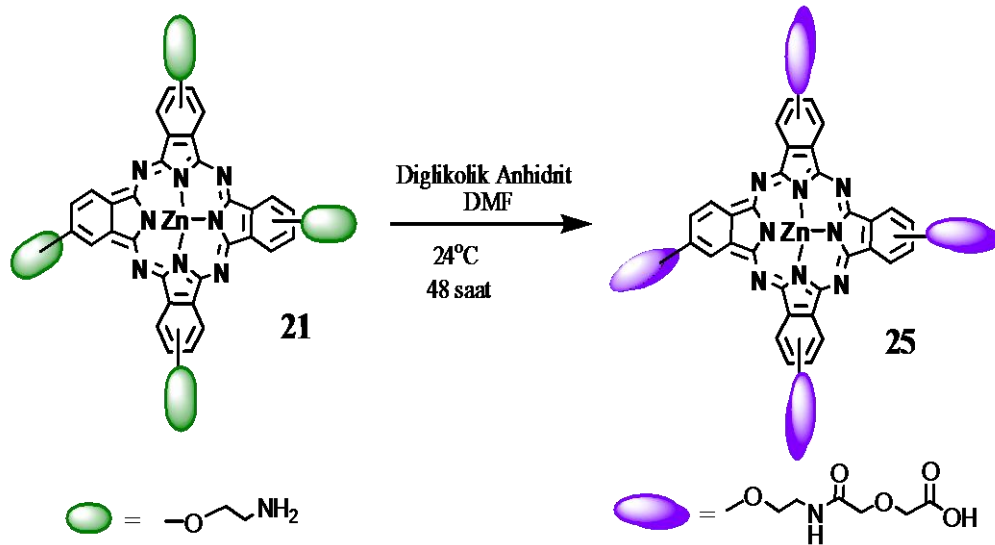
^{13}C NMR (DMF- d_7): $\delta = \text{C=O}$ (168.86-163.95), ArC (140.76, 135.91, 132.31, 125.34, 124.77, 123.86, 121.63, 120.43), CH (109.92, 108.55), CH_2 (78.11-65.77), CH_3 (14.71).



Spektrum 6.190. **24** numaralı bileşiğin $1.10^{-5}M$ konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **24** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde $1.10^{-5}M$ konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 680, 613 nm, Soret bandı ise 353 nm'de gözlenmiştir. **24** numaralı bileşiğin $1.10^{-5}M$ konsantrasyonunda DMSO, $CHCl_3$, DMF, etanol ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Farklı çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir.

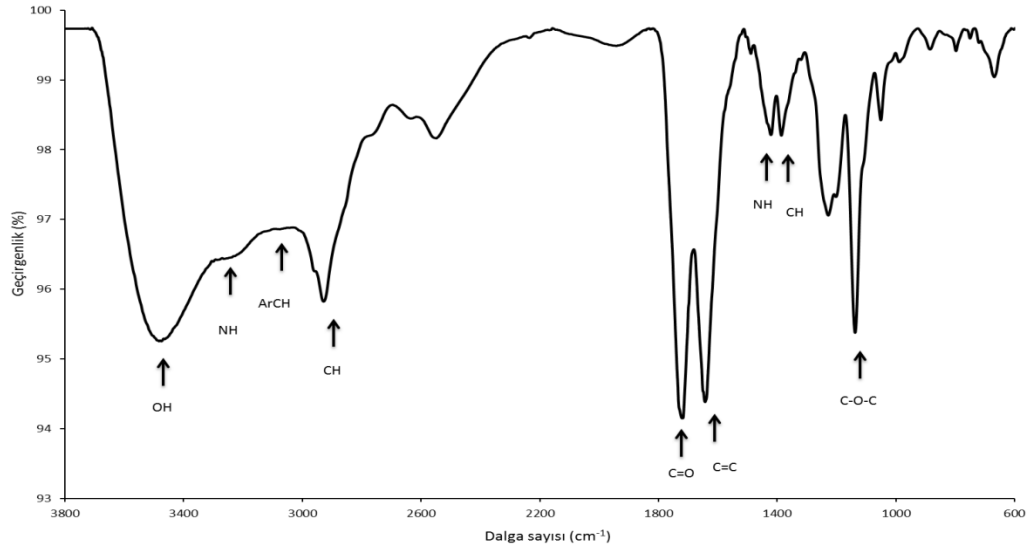
6.7.4. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – tetrakis - [2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-oksoetoksi)asetik asetat] ftalosiyaninato Zn(II) (25) Sentezi



Şema 6.27. 25 numaralı bileşiğin sentezi

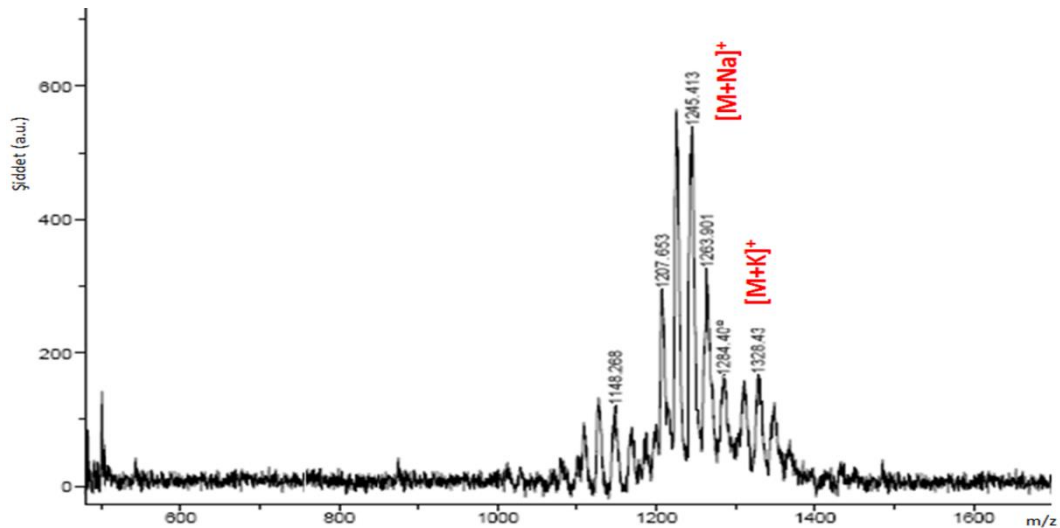
50 mg (0.061 mmol) **21** numaralı bileşik 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 42.78 mg (0.368 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü döner buharlaştırıcı ile ortamdan uzaklaştırılır. Kapalı formülü $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %60'tır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



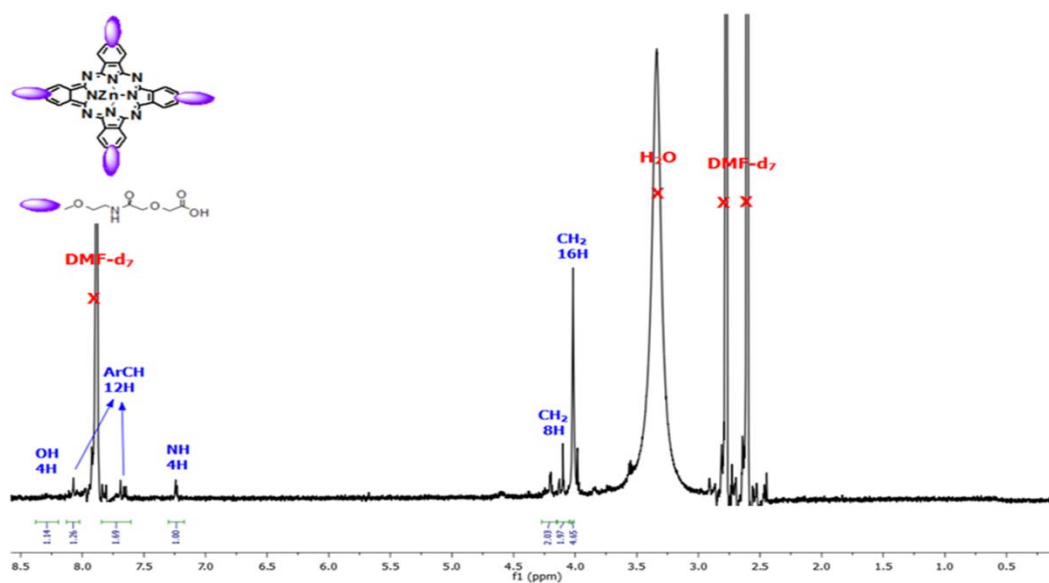
Spektrum 6.191. 25 numaralı bileşğin ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm⁻¹): Spektrumda 3503 (OH gerilmesi), 3263 (NH gerilmesi), 3096 (ArCH), 2973-2935 (Alifatik CH gerilmesi), 1727 (ester için C=O gerilmesi), 1648 (C=C gerilmesi), 1428 (NH eğilmesi), 1390 (CH eğilmesi), 1234 (CN eğilmesi), 1141 (C-O-C simetrik gerilmesi) ve 1055 (C-(C=O)-O-(C=O)-C gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



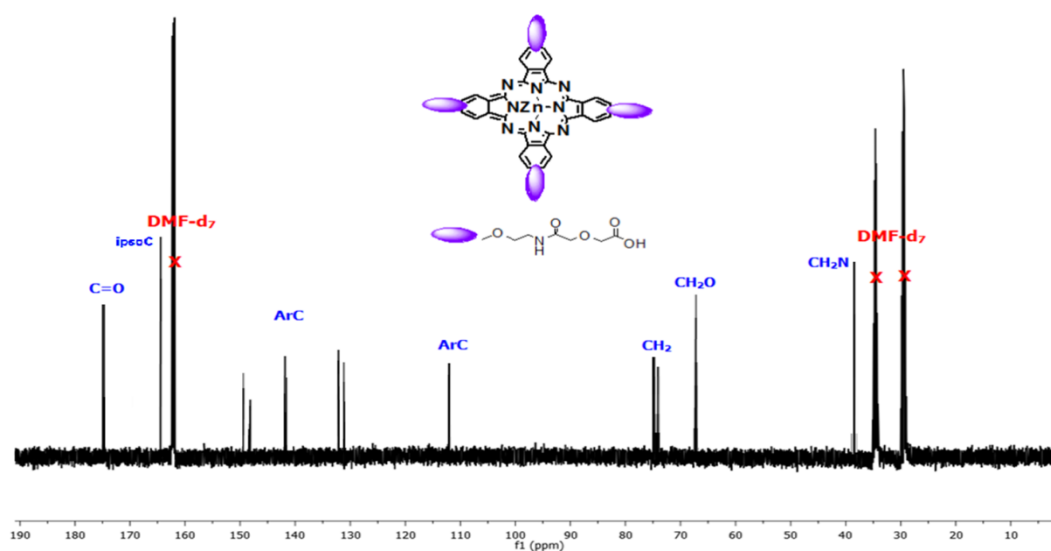
Spektrum 6.192. 25 numaralı bileşğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF kütle analizinde gözlenen 1245.413 [M+Na]⁺ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir. Molekül iyon pikine ek olarak [M+K]⁺ pikleri de gözlenmiştir.



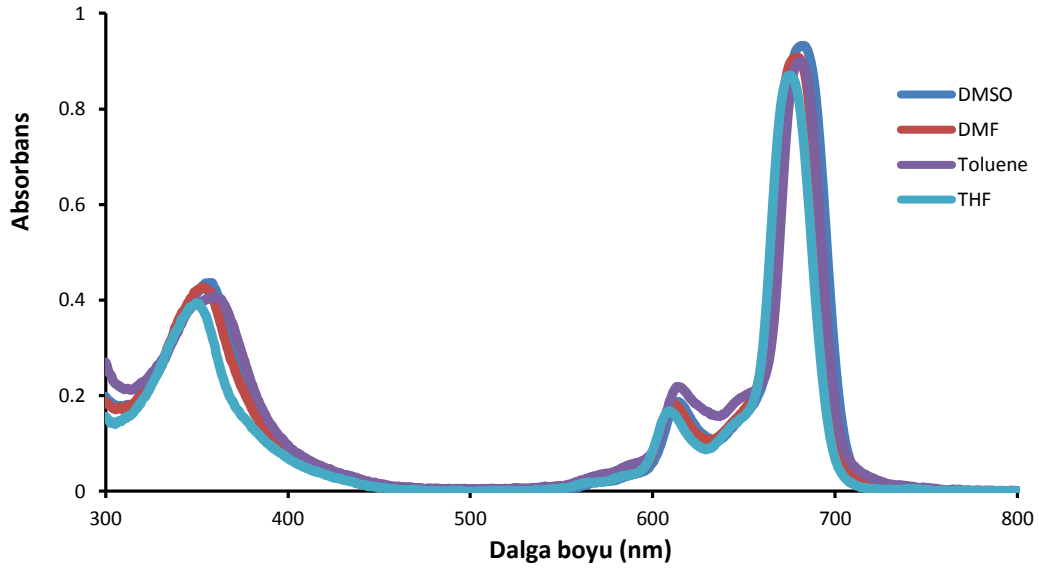
Spektrum 6.193. 25 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H NMR (DMF-d}_7)$: δ ppm = 4.00-4.14 (m, 16H, CH₂), 4.15-4.27 (m, 8H, CH₂), 7.17-7.30 (bm, 4H, NH), 7.60-7.85/8.02-8.13 (m, 12H, ArH), 8.20-8.38 (bm, 4H, OH).



Spektrum 6.194. 25 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

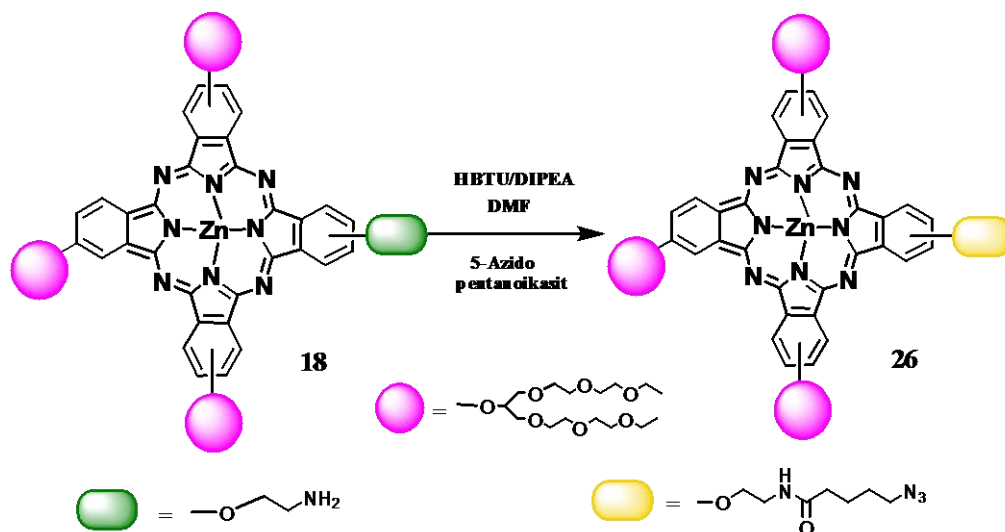
$^{13}\text{C NMR (DMF-d}_7)$: δ ppm = C=O (176.90, 176.47), ArC (166.26, 151.16, 149.76, 143.64, 143.10, 133.59, 132.62, 113.44), CH₂ (75.88, 75.18), CH₂O (68.21), CH₂N (39.29).



Spektrum 6.195. 25 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu

λ_{max}/nm : 25 numaralı bileşğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 683, 618 nm'de, Soret bandı ise 360 nm'de gözlenmiştir. 25 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda DMSO, DMF, toluen ve THF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Farklı çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde bir fark gözlenmemiştir.

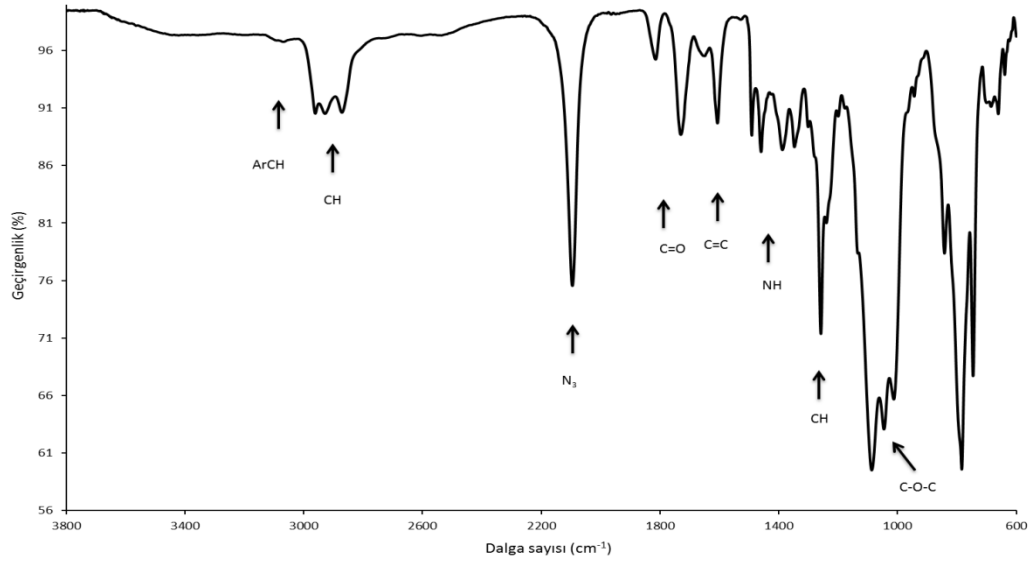
6.7.5. 3(4) (5-azido- N -(2-metoksietil) pentanamid) – 9(10), 16(17), 23(24) tris-[2-(2-(2-etoksietoksi) etoksi) - 1 - (2- (2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) (26) Sentezi



Şema 6.28. 26 numaralı bileşiğin sentezi.

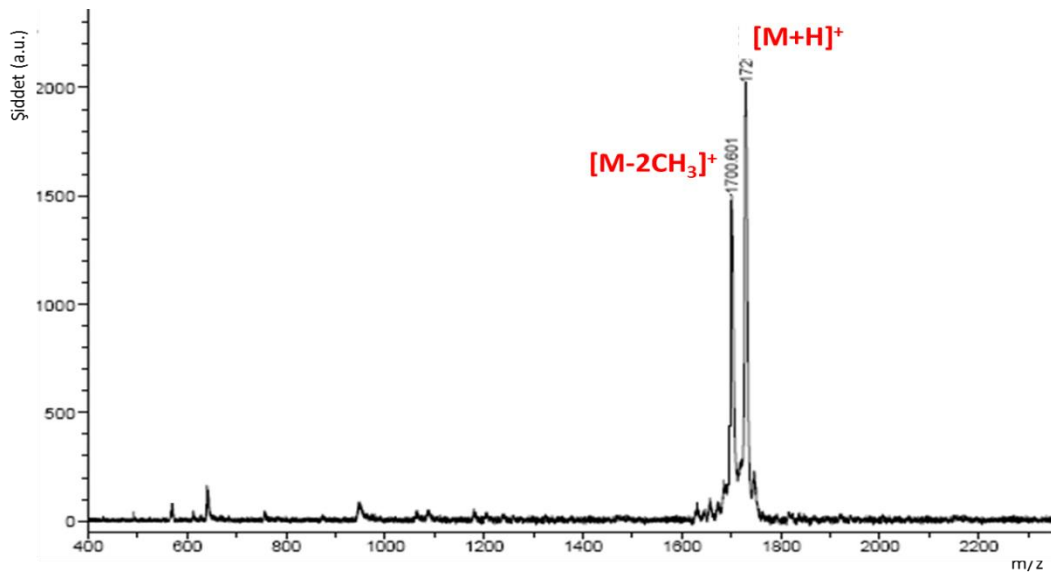
43.6 mg (0.0115 mmol) *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronyum hexafluorofosfat (HBTU), 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.012 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) *N,N*-diisopropiletilamin (DIPEA) ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.25 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 150 mg (0.096mmol) **18** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzülükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{84}\text{H}_{118}\text{N}_{12}\text{O}_{23}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %85'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



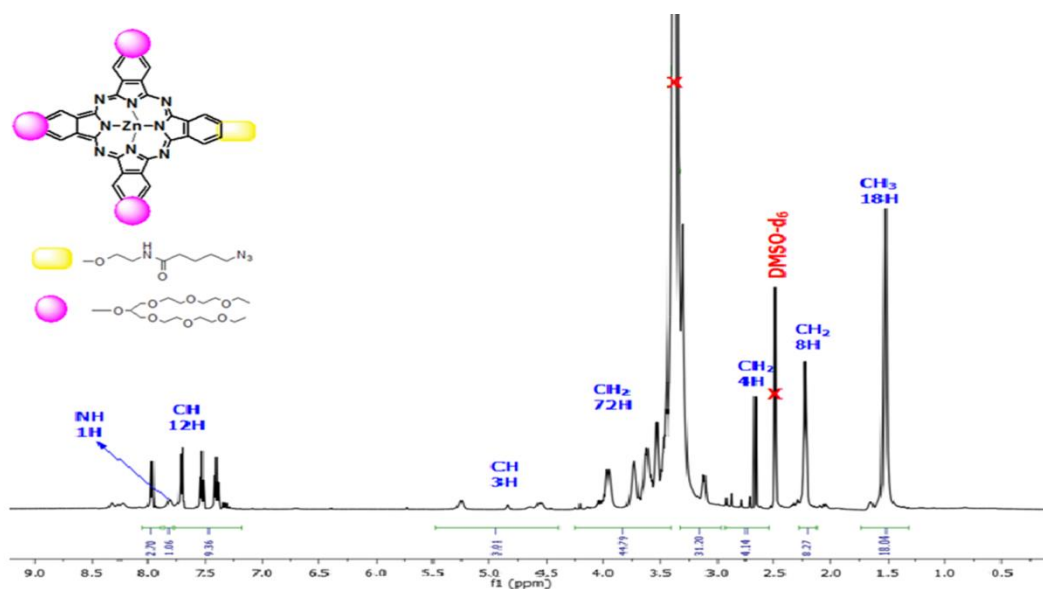
Spektrum 6.196. 26 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3006 (ArCH gerilmesi), 2961-2871 (CH gerilmesi), 2096 (N_3 gerilmesi), 1719 (C=O gerilmesi), 1607 (C=C gerilmesi), 1462 (NH eğilmesi), 1260 (C-O-C eğilmesi), 1094 (C-O-C simetrik gerilmesi) pikleri önerilen yapıyı desteklemektedir.



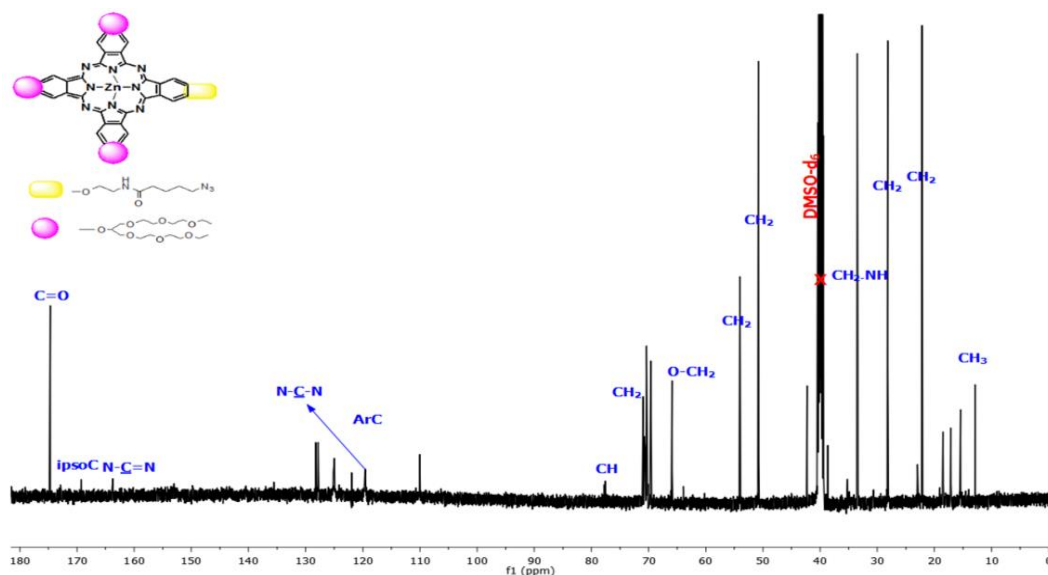
Spektrum 6.197. 26 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matris olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1729.826 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



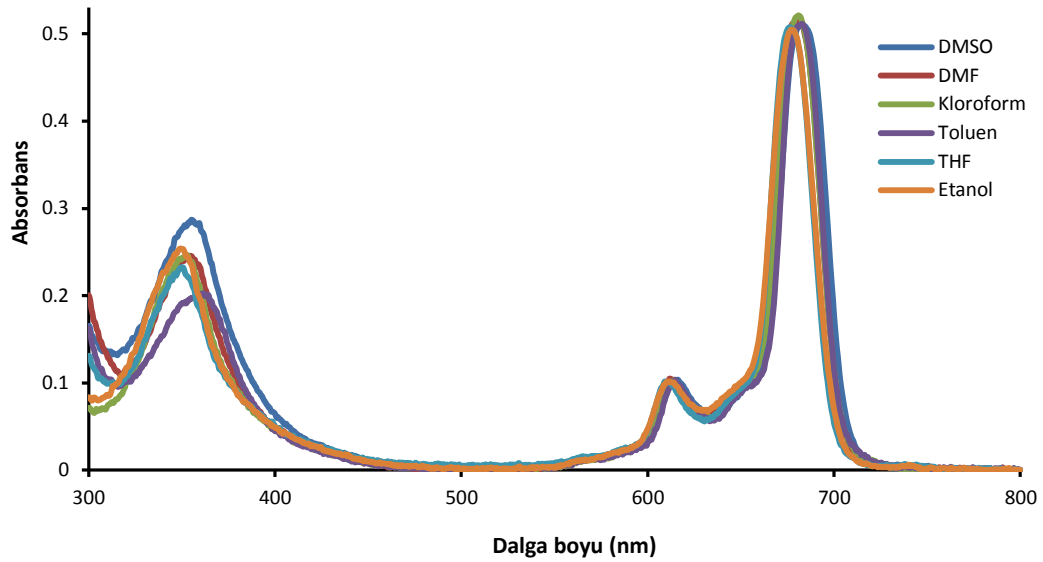
Spektrum 6.198. 26 numaralı bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.30\text{-}1.74$ (s, 18H, CH_3), $2.14\text{-}2.30$ (s, 8H, CH_2), $2.55\text{-}2.94$ (s, 4H, CH_2), $2.55\text{-}2.95/2.98\text{-}3.35$ (m, 72H, CH_2), $3.41\text{-}4.25$ (m, 3H, CH), $7.79\text{-}7.88$ (b, 1H, NH), $7.18\text{-}7.78/7.90\text{-}8.06$ (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.199. 26 numaralı bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ nde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

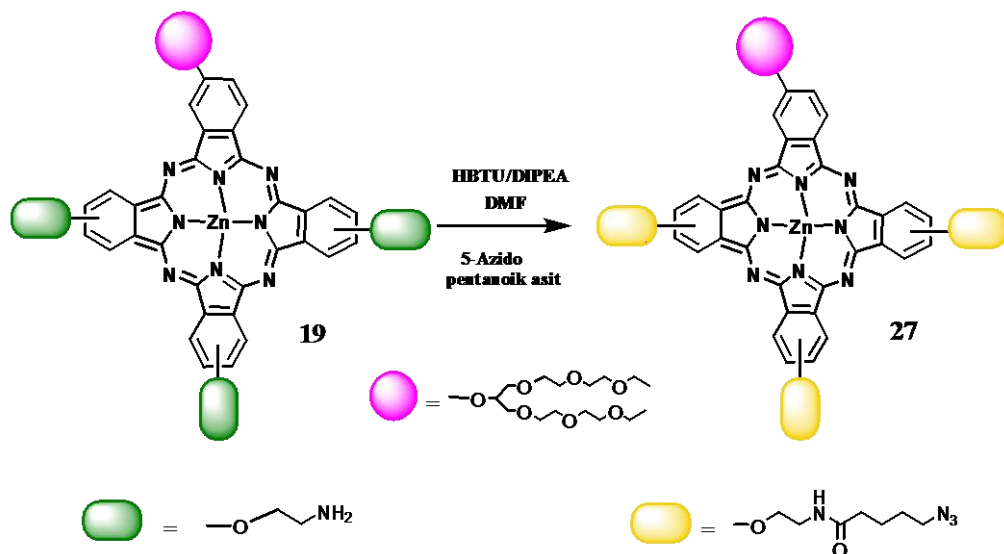
$^{13}\text{C NMR (DMSO-}d_6)$: $\delta = \text{C=O}$ (174.70), N-C=N (172.74), ipsoC (163.67), ArC (128.35, 127.80, 124.98, 119.60, 110.14), N-C-N (121.99), CH (77.92), CH_2 (71.02, 70.69, 70.42, 70.15, 69.72), O-CH_2 (66.08), $\text{CH}_2\text{-NH}$ (33.42), CH_2 (54.07, 50.81, 28.20, 22.39), CH_3 (15.49).



Spektrum 6.200. 26 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu

λ_{max}/nm : 26 numaralı bileşğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 687, 618 nm, Soret bandı ise 360 nm'de gözlenmiştir. 26 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir ve bu çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde fark gözlenmemiştir.

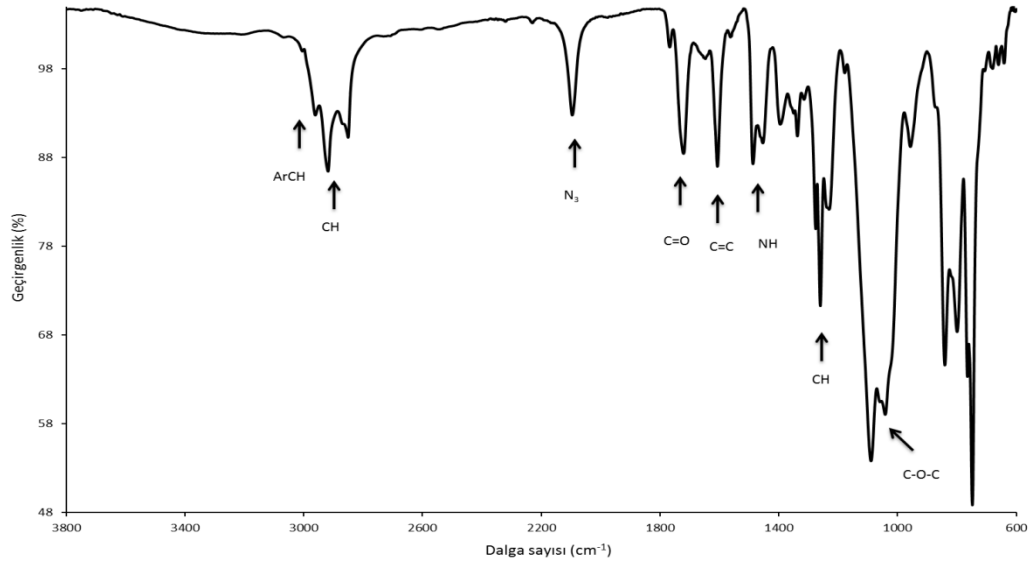
6.7.6. 2(3) - (5-azido- N -(2-metoksietil) pentanamid)–9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi) etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) (27) Sentezi



Şema 6.29. 27 numaralı bileşiğin sentezi.

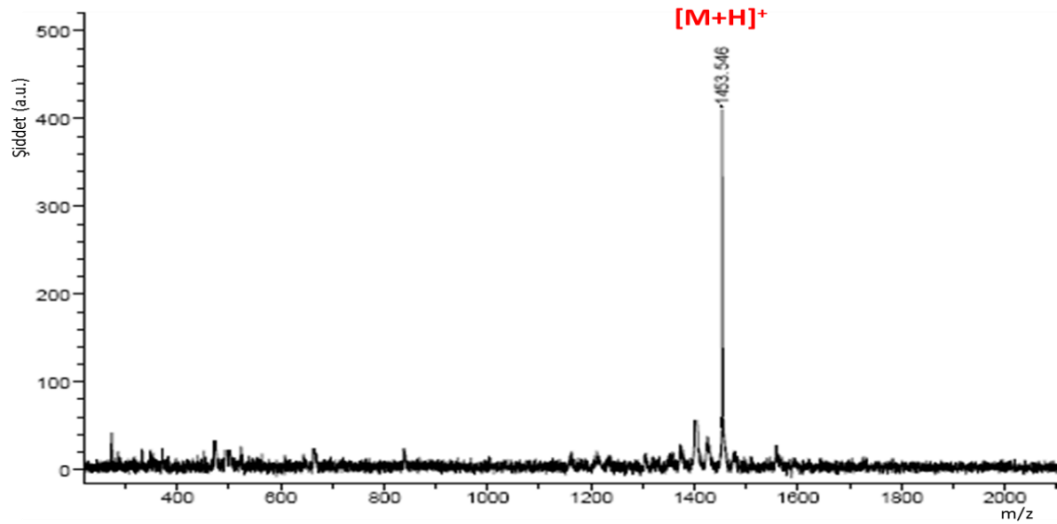
43.6 mg (0.0115 mmol) HBTU, 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.0120 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) DIPEA ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.25 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 139 mg (0.096 mmol) **19** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzülükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $\text{C}_{68}\text{H}_{82}\text{N}_{20}\text{O}_{13}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %75'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



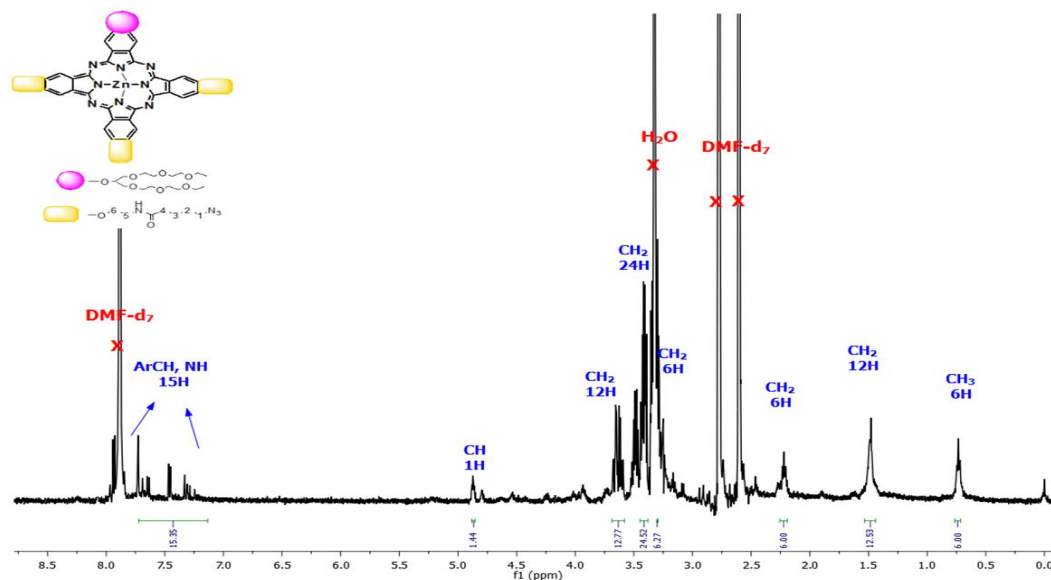
Spektrum 6.201. 27 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3098 (ArCH gerilmesi), 2967-2857 (CH gerilmesi), 2099 (N_3 gerilmesi), 1727 (C=O gerilmesi), 1608 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1260 (CH gerilmesi), 1093 (C-O-C simetrik gerilmesi) pikleri önerilen yapıyı desteklemektedir.



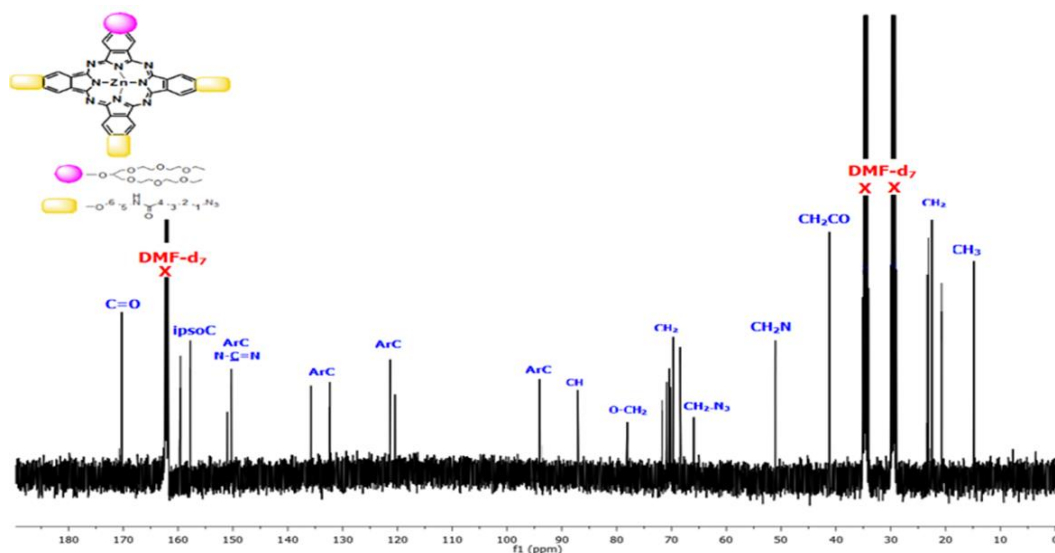
Spektrum 6.202. 27 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matris olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1453.546 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



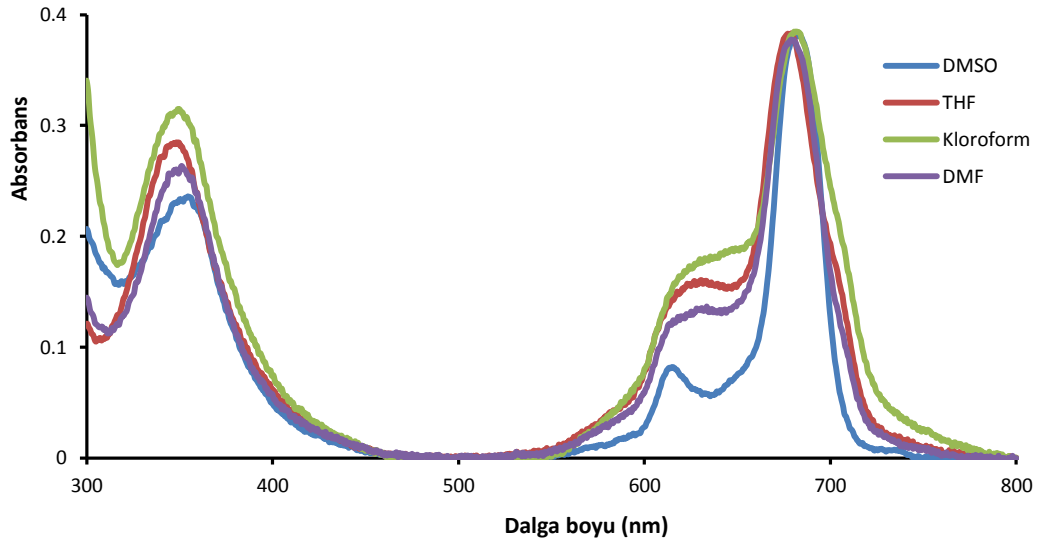
Spektrum 6.203. 27 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): δ = 0.71-0.76 (bm, 6H, CH_3), 1.44-1.53 (bm, 12H, CH_2), 2.19-2.26 (m, 6H, CH_2), 3.29-3.31 (m, 6H, CH_2), 3.39-3.45 (m, 24H, CH_2), 3.57-3.69 (m, 12H, CH_2), 4.85-4.89 (bm, 1H, CH), 7.14-7.73 (m, 15H, NH ve ArH).



Spektrum 6.204. 27 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

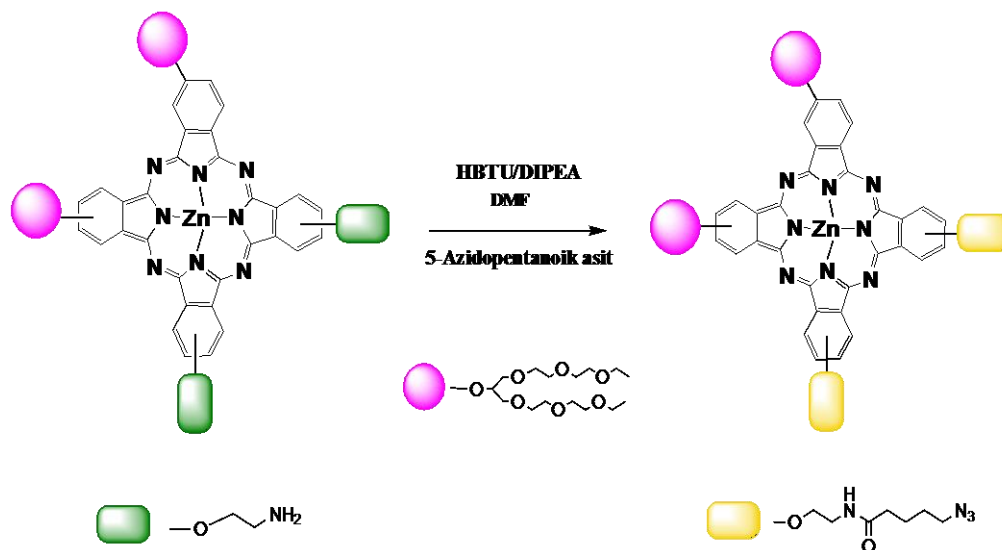
^{13}C NMR (DMF- d_7): δ ppm = C=O (170.20), ipsoC (159.49/157.67), ArC (150.97, 150.20, 135.68, 132.32, 121.15, 120.39, 93.92), CH (86.86), CH_2O (77.87), CH_2 (71.57, 70.69, 70.22, 69.93, 69.63, 68.22), $\text{CH}_2\text{-N}_3$ (65.64), CH_2N (50.93), CH_2CO (40.99), CH_2 (23.19, 22.60, 20.68), CH_3 (14.59).



Spektrum 6.205. 27 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 27 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis. spektrumunda Q bandları 686, 619 nm, Soret bandı ise 359 nm'de gözlenmiştir. 27 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, THF, $CHCl_3$ ve DMF içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir ve bu çözücüler içerisinde DMSO haricinde Q ve Soret bandlarında yayvanlaşma gözlenmiştir.

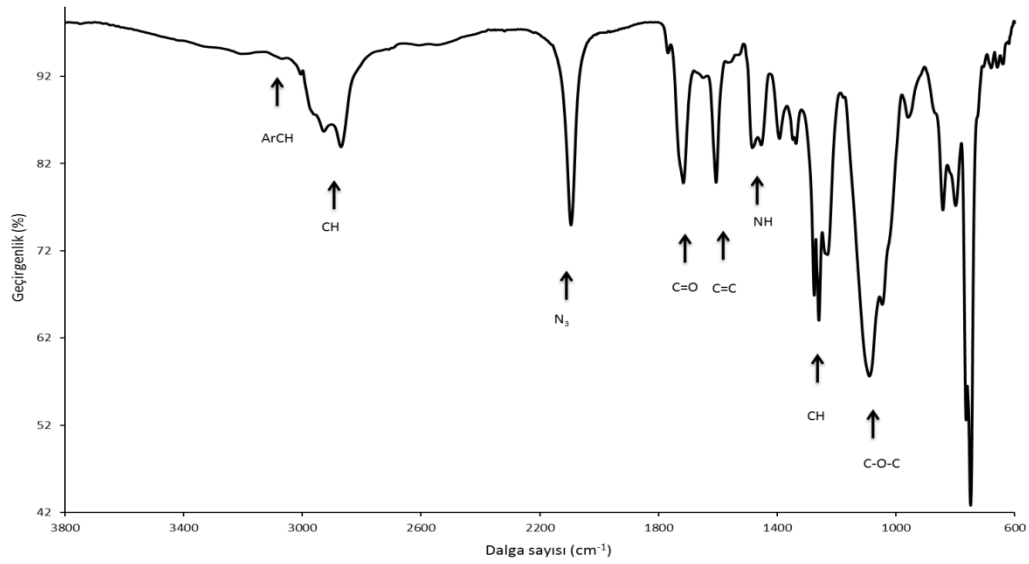
6.7.7. 2(3), 9(10) - bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi - 16(17), 23(24) – bis - (5-azido- N - (2-metoksietil) pentanamid) ftalosiyanimato Zn(II) (28) Sentezi



Şema 6.30. 28 numaralı bileşiğin sentezi.

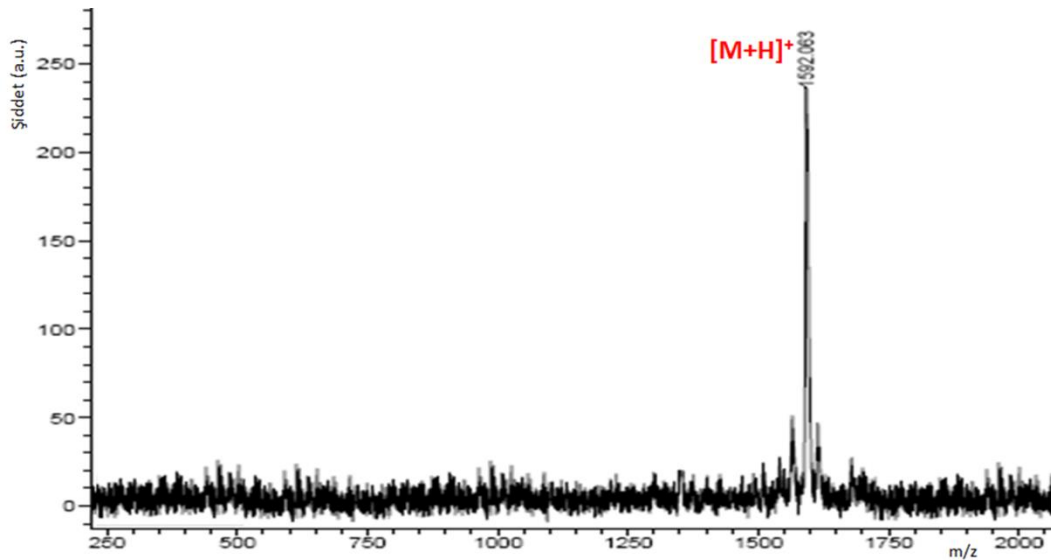
43.6 mg (0.0115 mmol) HBTU, 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.0120 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) DIPEA ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.025 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 152.7 mg (0.096mmol) **20** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra DCM/H₂O içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılır. Ürünü içeren organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü C₇₆H₁₀₀N₁₆O₁₈Zn olan molekül için ulaşılan verim %56'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



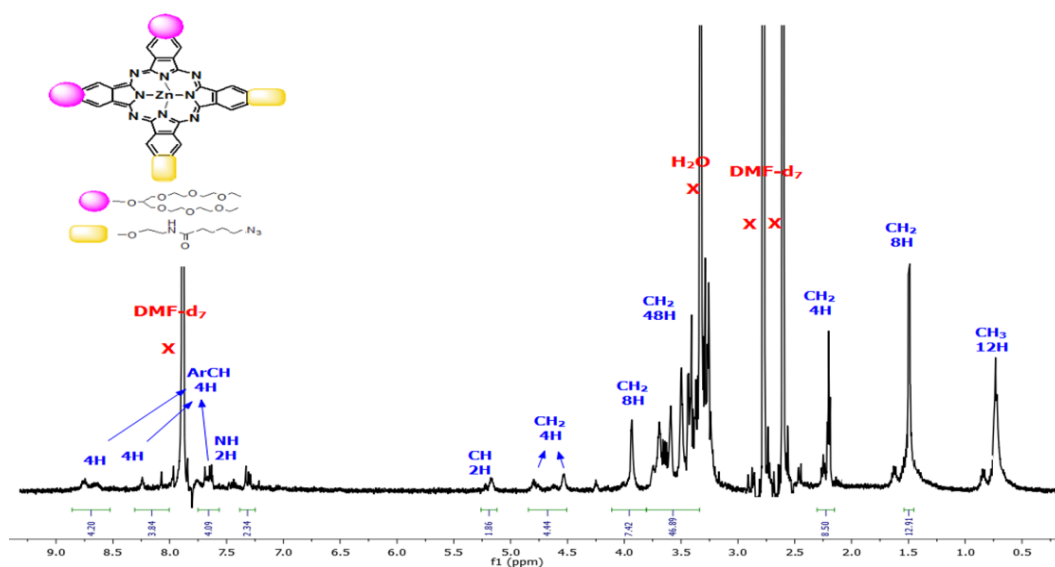
Spektrum 6. 206. 28 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3098 (ArCH gerilmesi), 2975-2880 (CH gerilmesi), 2095 (N_3 gerilmesi), 1722 (C=O gerilmesi), 1606 (C=C gerilmesi), 1484 (CH eğilmesi), 1260 (CH gerilmesi), 1099 (C-O-C simetrik gerilmesi) pikleri önerilen yapıyı desteklemektedir.



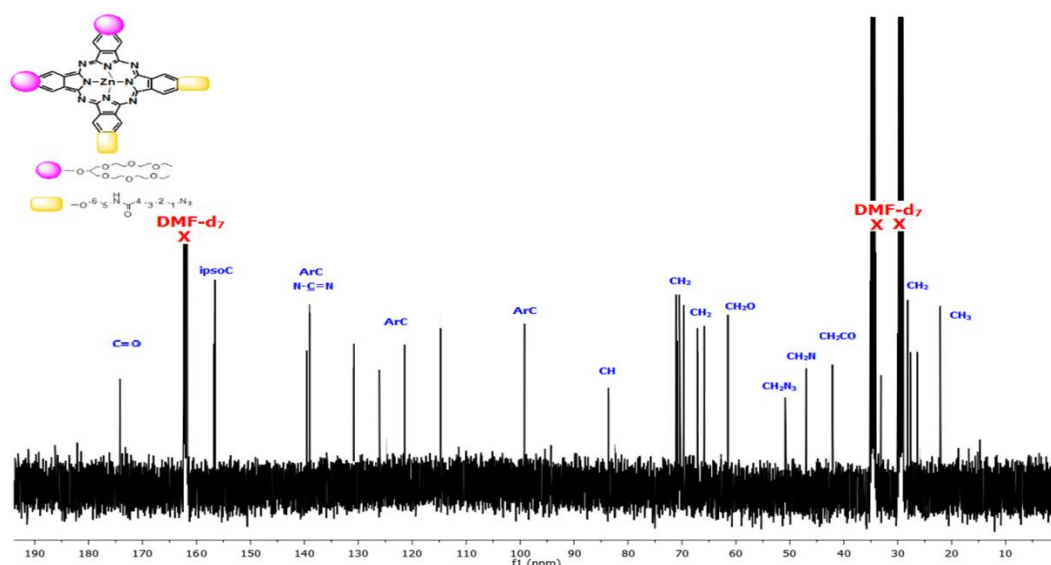
Spektrum 6.207. 28 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1592.063 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



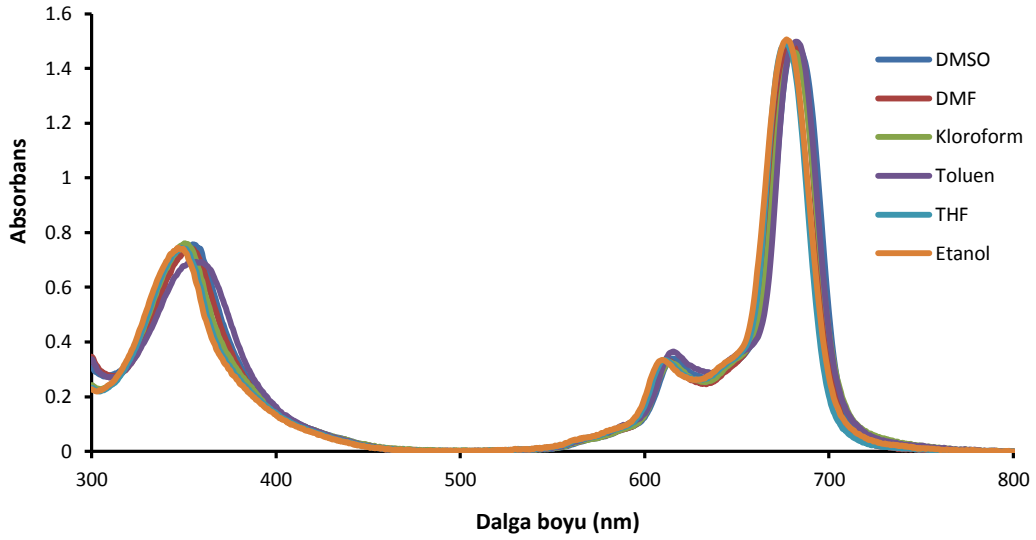
Spektrum 6. 208. 28 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 0.69\text{-}0.77$ (t, 12H, CH_3), 1.48-1.52 (m, 8H, CH_2), 2.17-2.21 (m, 4H, CH_2), 3.35-3.79 (m, 48H, CH_2), 3.84-4.11 (s, 8H, CH_2), 4.20-4.30 (m, 4H, CH_2), 4.50-4.59 (b, 2H, CH), 5.12-5.26 (b, 2H, NH), 7.16-7.42 (m, 4H, ArH), 7.61-7.75 (m, 4H, ArH), 8.02-8.33 (m, 4H, ArH).



Spektrum 6.209. 28 numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

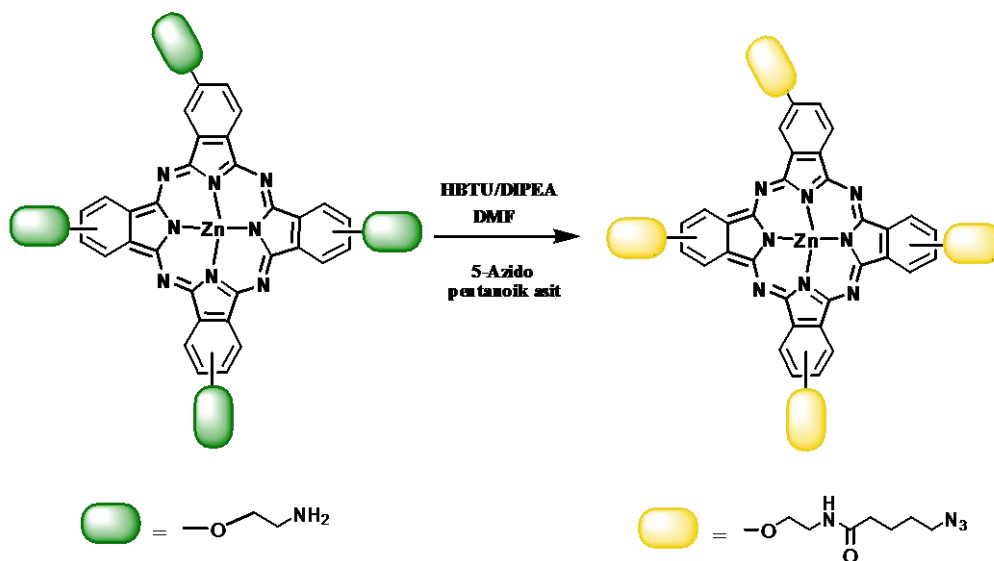
^{13}C NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{C}=\text{O}$ (172.52), ipsoC (155.67, 155.09), ArC (138.64, 137.77, 129.90, 125.39, 120.46, 113.98, 98.62), CH (83.61), CH_2O (61.40), CH_2 (70.90, 70.61, 70.32, 69.57, 67.13, 65.52), $\text{CH}_2\text{-N}_3$ (50.86), CH_2N (46.93), CH_2CO (42.30), CH_2 (28.46, 27.88, 26.78), CH_3 (22.61).



Spektrum 6.210. **28** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu

λ_{max}/nm : **28** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 685, 619 nm, Soret bandı ise 359 nm'de gözlenmiştir. **28** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir ve Q ve Soret bandlarında agregasyon gözlenmemiştir.

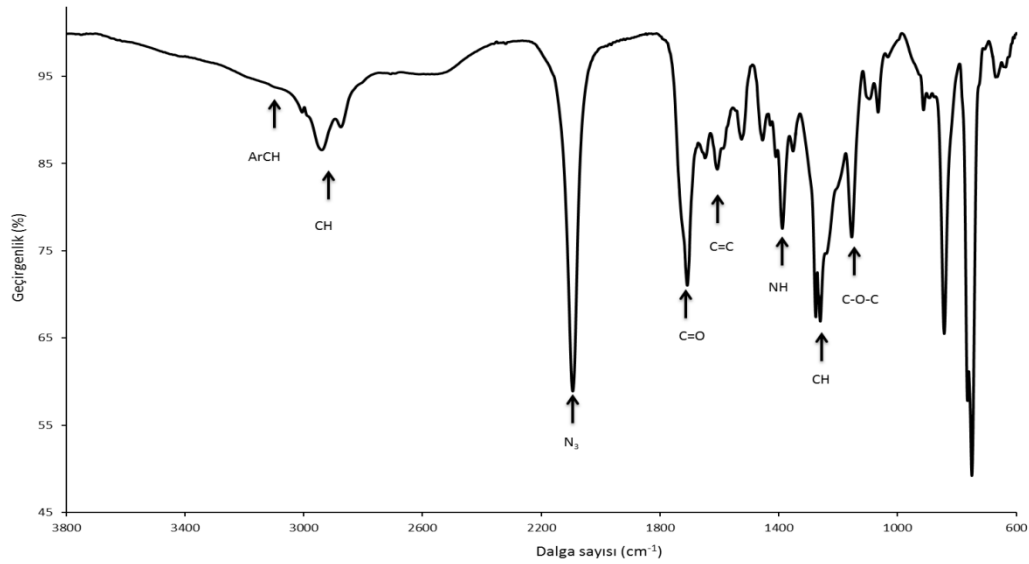
6.7.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) - tetrakis - (5-azido- N -(2-metoksietil) pentanamid) ftalosiyanimato Zn(II) (29) Sentezi



Şema 6.31. 29 numaralı bileşiğin sentezi.

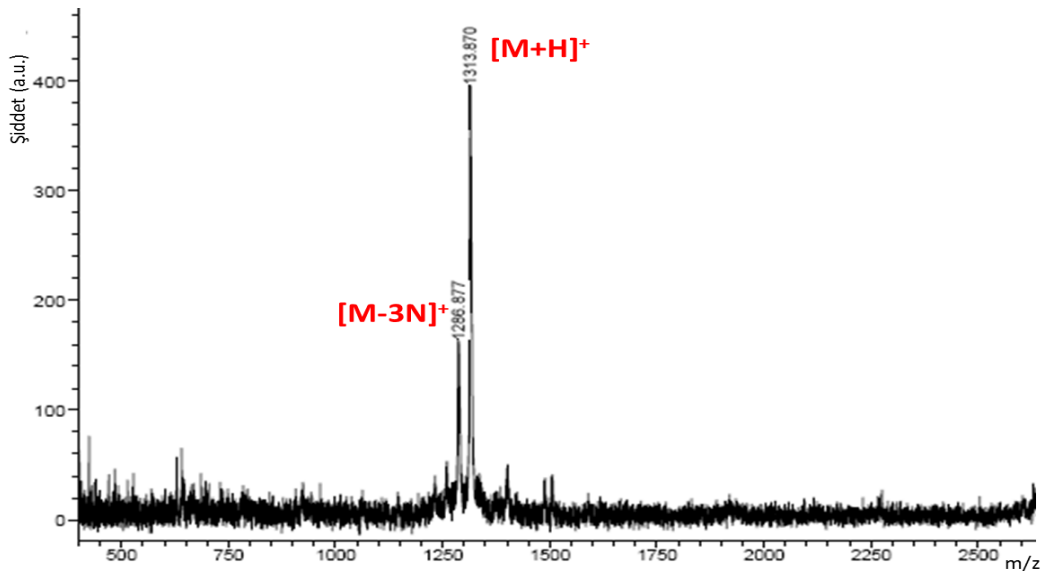
43.6 mg (0.0115 mmol) HBTU, 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.0120 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) DIPEA ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.025 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 126 mg (0.096mmol) **21** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra DCM/H₂O içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılır. Ürünü içeren organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü C₆₀H₆₄N₂₄O₈Zn olan molekül için ulaşılan verim %40'tır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



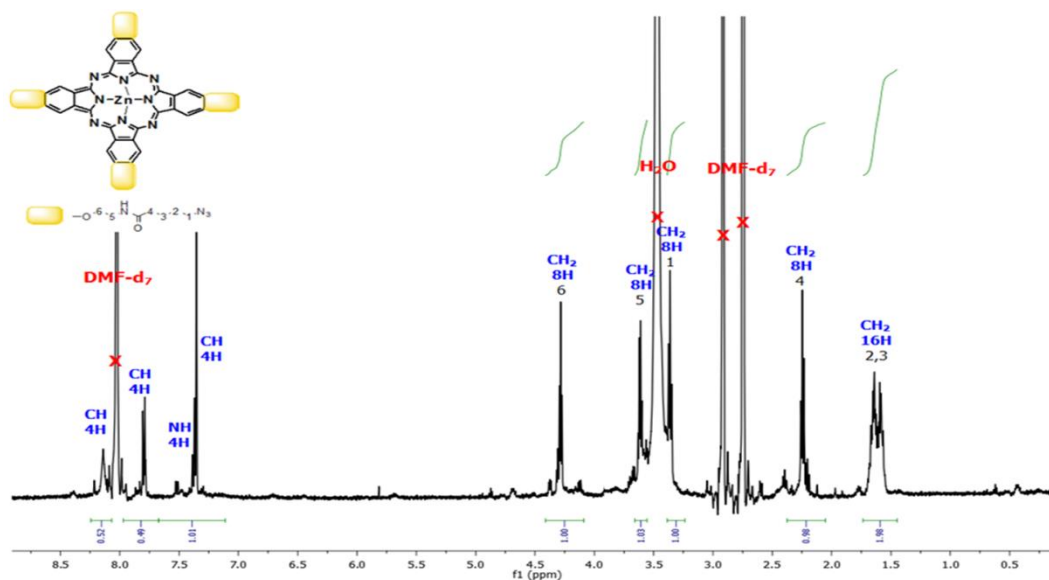
Spektrum 6.211. 29 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3106 (ArCH gerilmesi), 3000-2889 (CH gerilmesi), 2097 (N_3 gerilmesi), 1712 (C=O gerilmesi), 1613 (C=C gerilmesi), 1392 (N_3 gerilmesi), 1275 (CH gerilmesi), 1108 (C-O-C simetrik gerilmesi) pikleri önerilen yapıyı desteklemektedir.



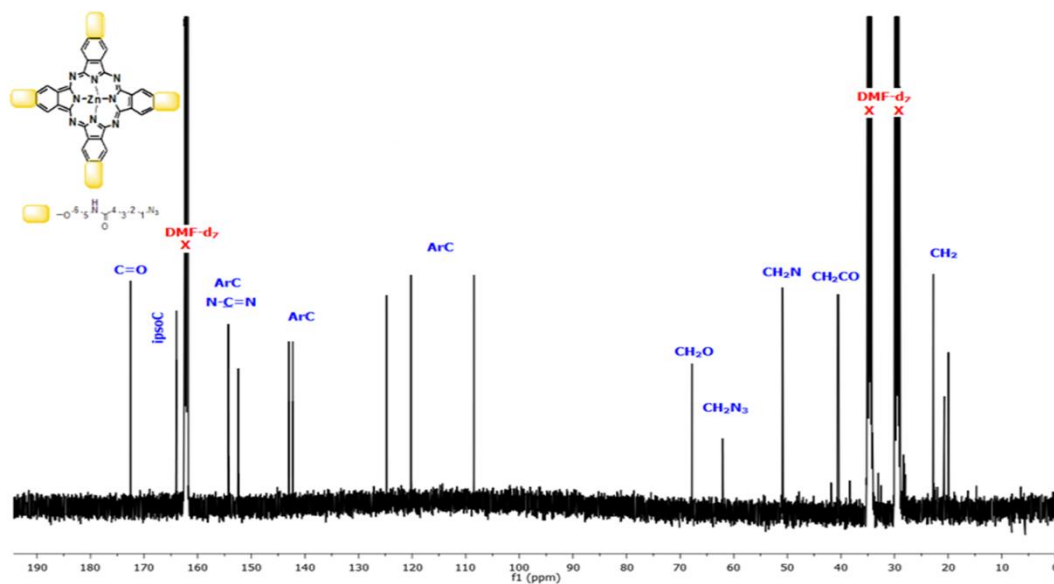
Spektrum 6.212. 29 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 1313.870 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



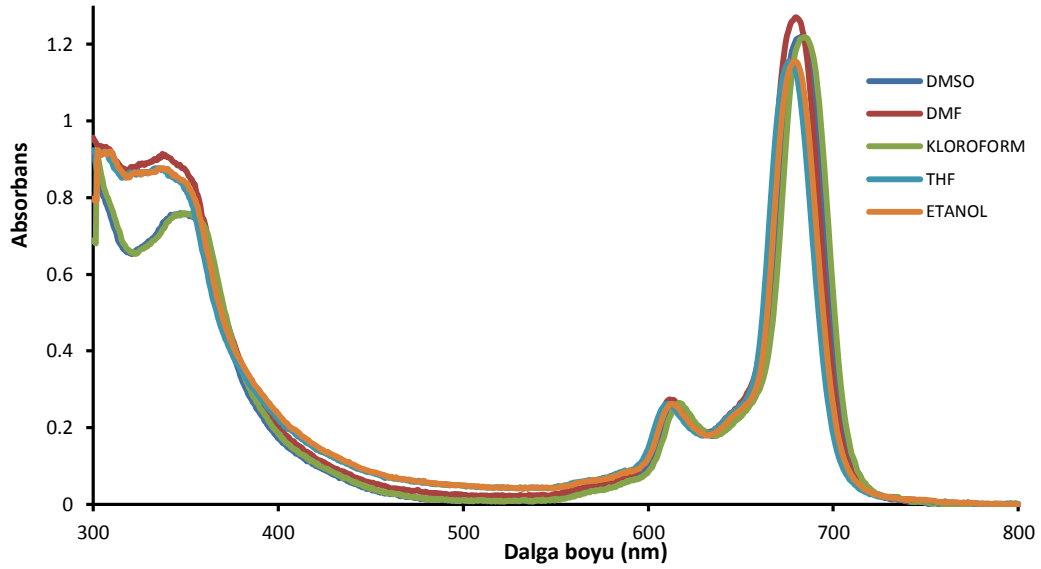
Spektrum 6.213. 29 numaralı bileşimin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): $\delta = 1.43$ - 1.72 (m, 16H, CH_2), 2.06 - 2.36 (t, 8H, CH_2), 3.23 - 3.37 (t, 8H, CH_2), 3.55 - 3.66 (t, 8H, CH_2), 4.07 - 4.41 (t, 8H, CH_2), 7.10 - 7.66 (m, 8H, NH+ArH), 7.67 - 7.96 (m, 4H, ArH), 8.06 - 8.24 (m, 4H, ArH).



Spektrum 6.214. 29 numaralı bileşimin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMSO- d_6): $\delta = \text{C=O}$ (172.76), ipsoC (163.96), ArC (154.40, 152.48, 143.04, 142.16, 124.85, 120.31, 108.53), CH_2O (67.91), $\text{CH}_2\text{-N}_3$ (62.14), CH_2N (50.93), CH_2CO (40.30), CH_2 (22.92, 20.88, 19.78).



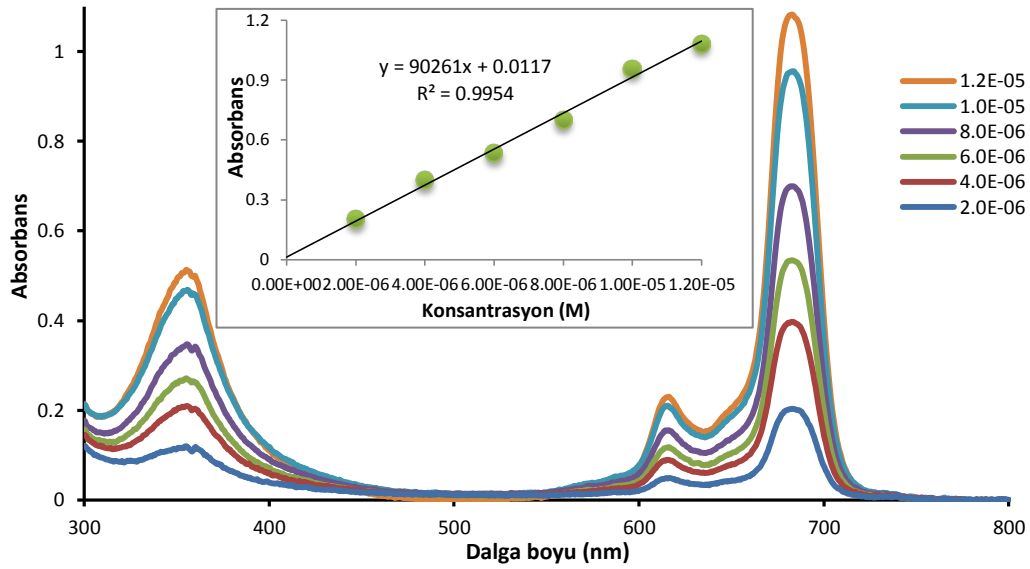
Spektrum 6.215. **29** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **29** numaralı bileşimin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 683, 617 nm, Soret bandı ise 355 nm’de gözlenmiştir. **29** numaralı bileşimin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, THF ve etanol içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir, Q ve Soret bandlarında belirgin bir farklılık görülmemektedir.

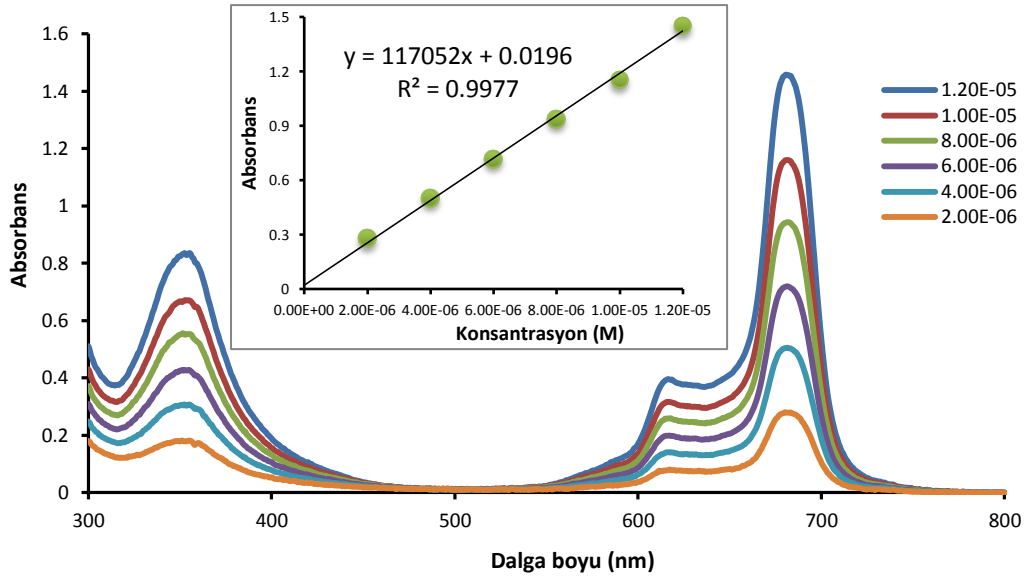
6.8. Periferal COOH ve N₃ Grubu İçeren ZnPc (22-29) Türevlerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

6.8.1. Agregasyon Ölçümleri

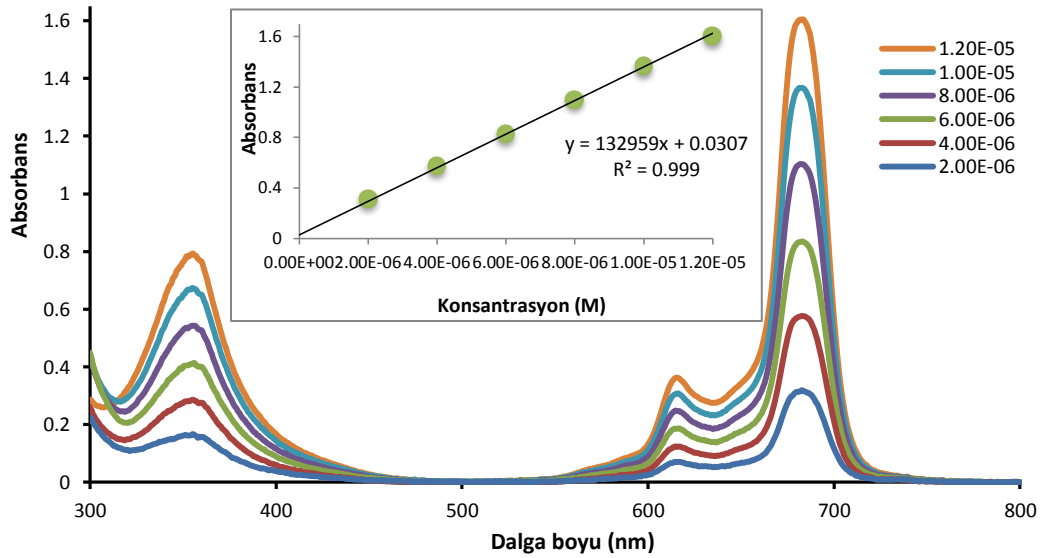
Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin agregasyon özellikleri, bölüm 6.2.2. 1'de belirtildiği gibi DMSO içerisinde değişik konsantrasyondaki (10^{-6} - 10^{-5}) absorpsiyonları ölçülerek incelenmiştir (spektrum 6.216-.223).



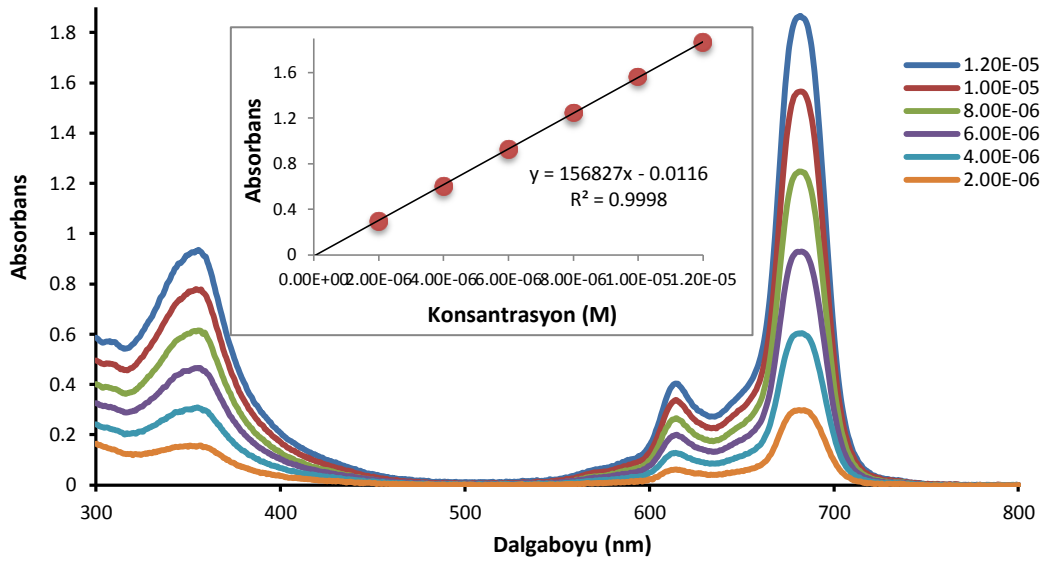
Spektrum 6.216. 22 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



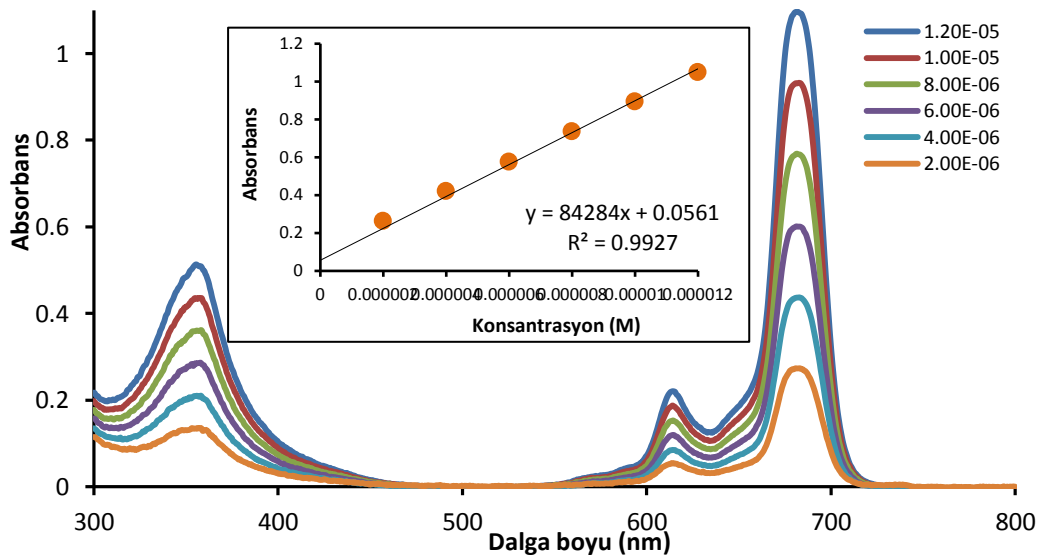
Spektrum 6. 217. 23 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



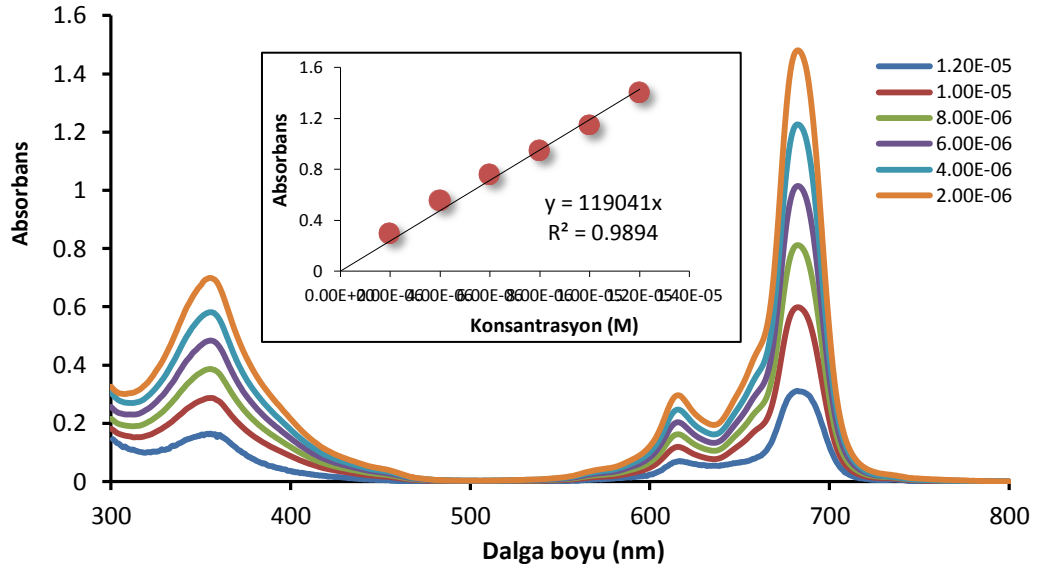
Spektrum 6. 218. 24 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



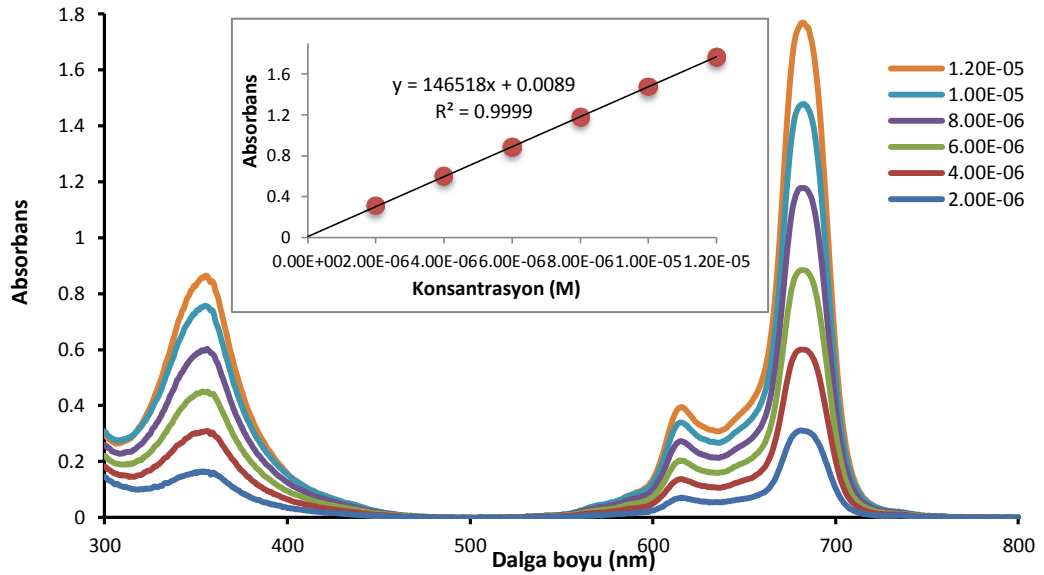
Spektrum 6. 219. 25 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları



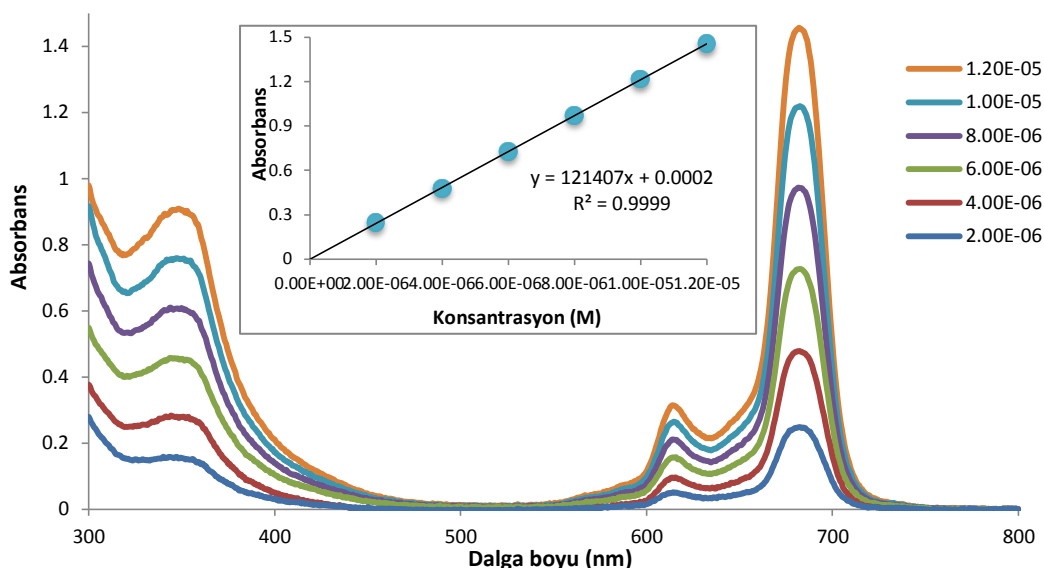
Spektrum 6. 220. 26 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları



Spektrum 6. 221. 27 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6. 222. 28 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6. 223. 29 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.

Tablo 6. 13. Periferel COOH ve N₃ Süstitüe ZnPc Türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri.

	<i>Q bandı</i> λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$	<i>B bandı</i> λ_{max} (nm)
22	687	4.92	358
23	686	5.07	356
24	686	5.11	357
25	686	5.18	358
26	686	4.71	358
27	685	5.07	356
28	685	5.16	359
29	685	5.08	352
Std-ZnPc*	672	5.14	358

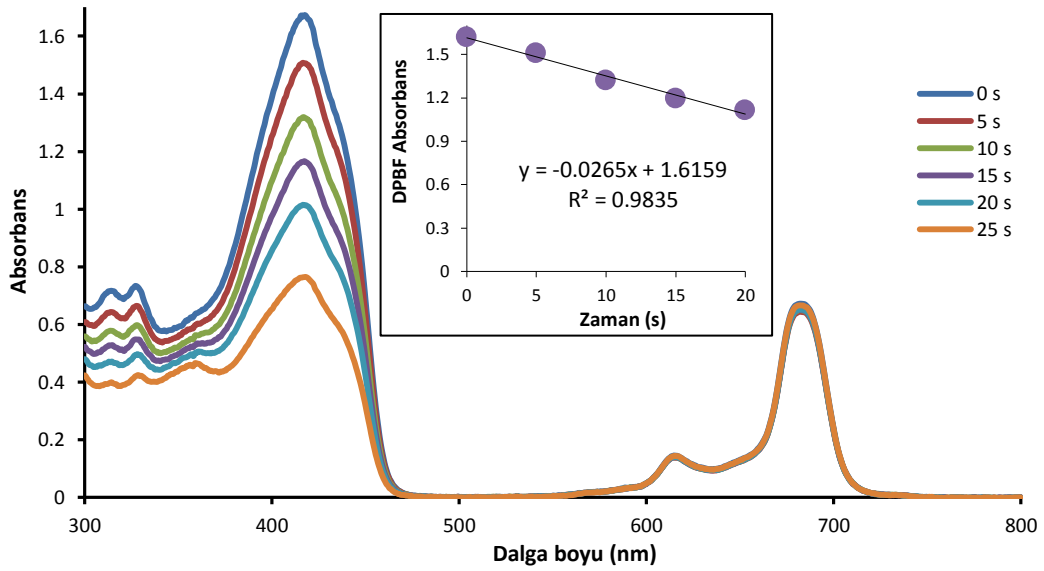
*[Gürol et al., 2007]

Yapılan agregasyon çalışmaları sonucunda periferel COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) Q ve B bandı değerleri, eksitasyon katsayısının logaritmik değerleri belirlenmiştir. Q ve B bandının değerleri standart ZnPc bileşiminin değerlerine göre ~10 nm uzun dalga boyuna kaydığı gözlenmiştir.

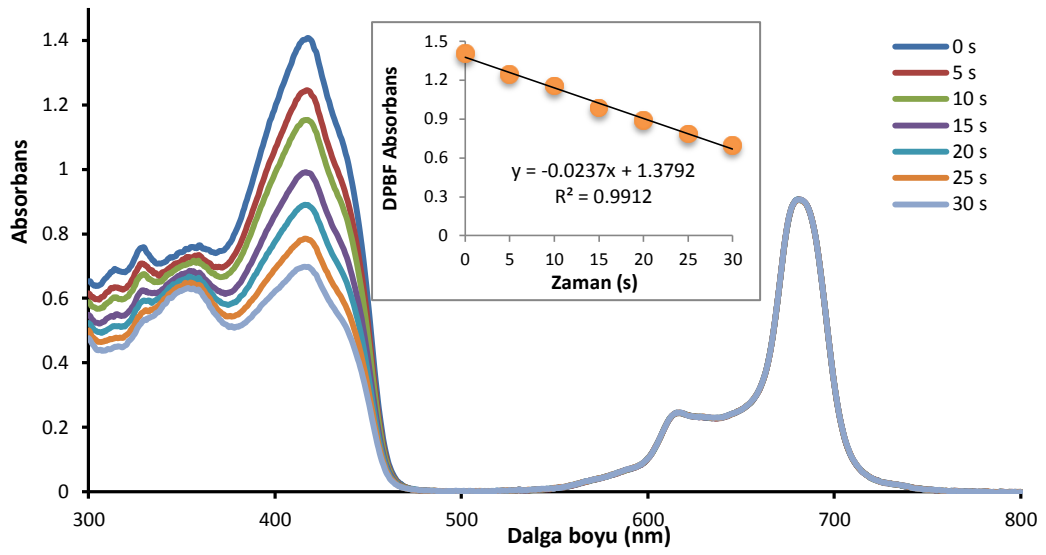
6.8.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.8.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})

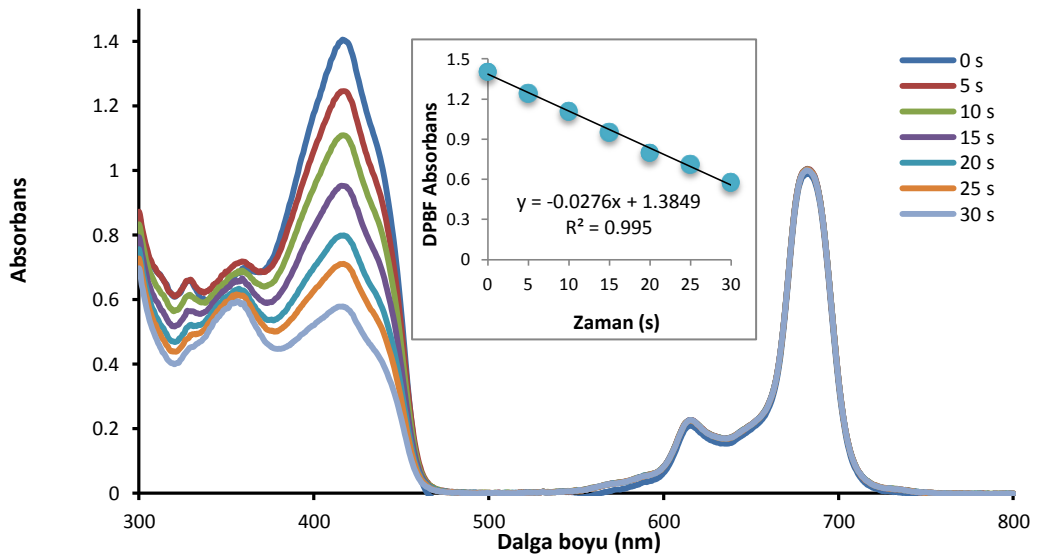
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, bölüm 6.2.2.2.1’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis spektrumlarında ortamdaki söndürücü bileşiğin (DPBF) absorbansındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4’te kullanılarak ϕ_{Δ} hesaplanır (spektrum 6.224-6.230).



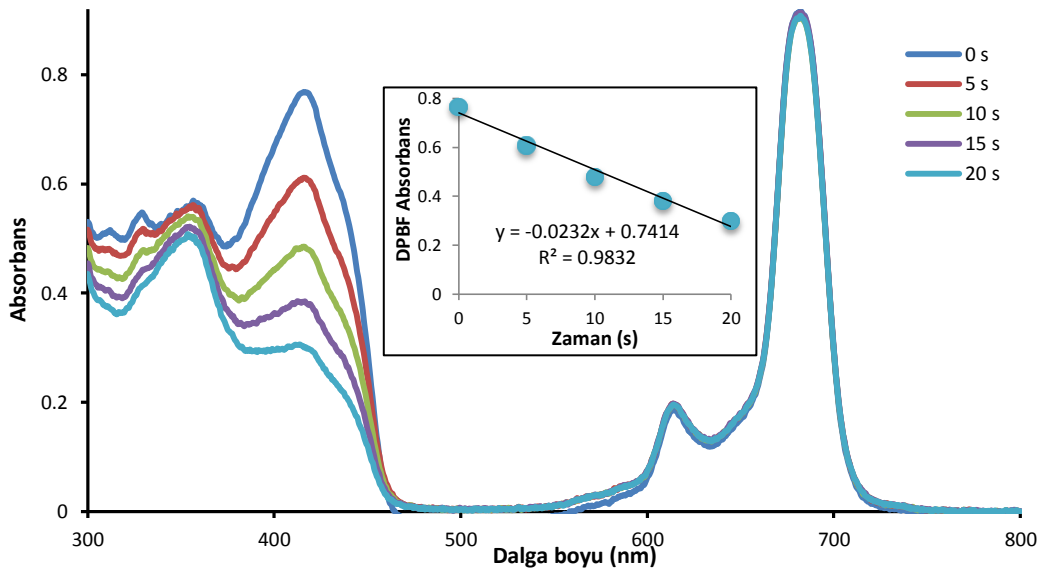
Spektrum 6. 224. 22 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



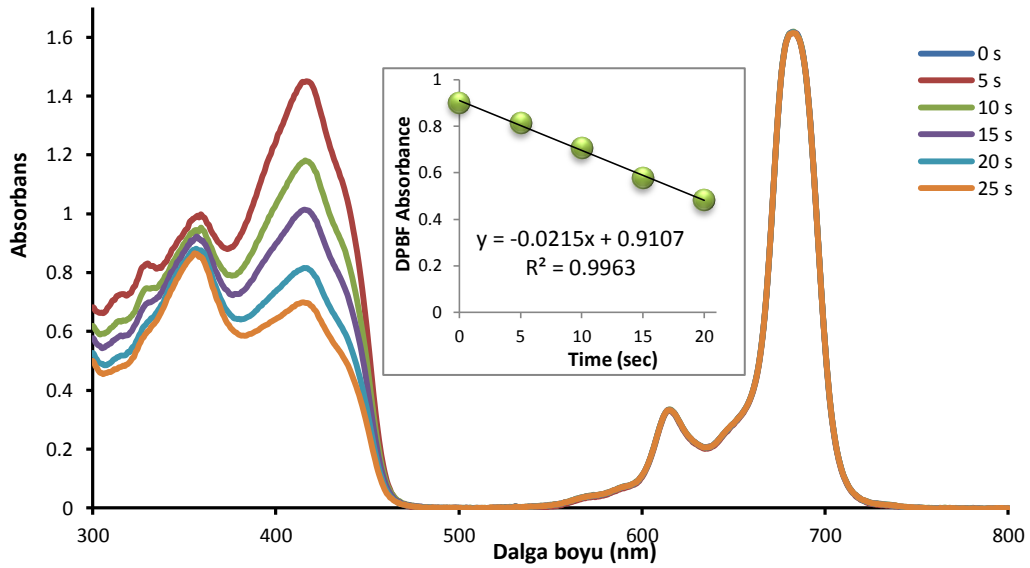
Spektrum 6. 225. 23 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



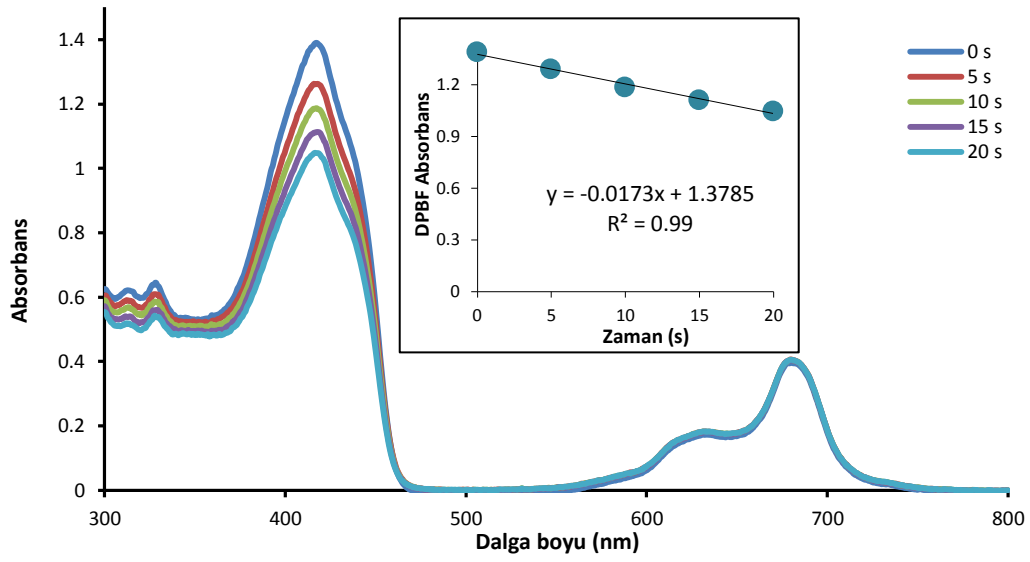
Spektrum 6. 226. 24 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



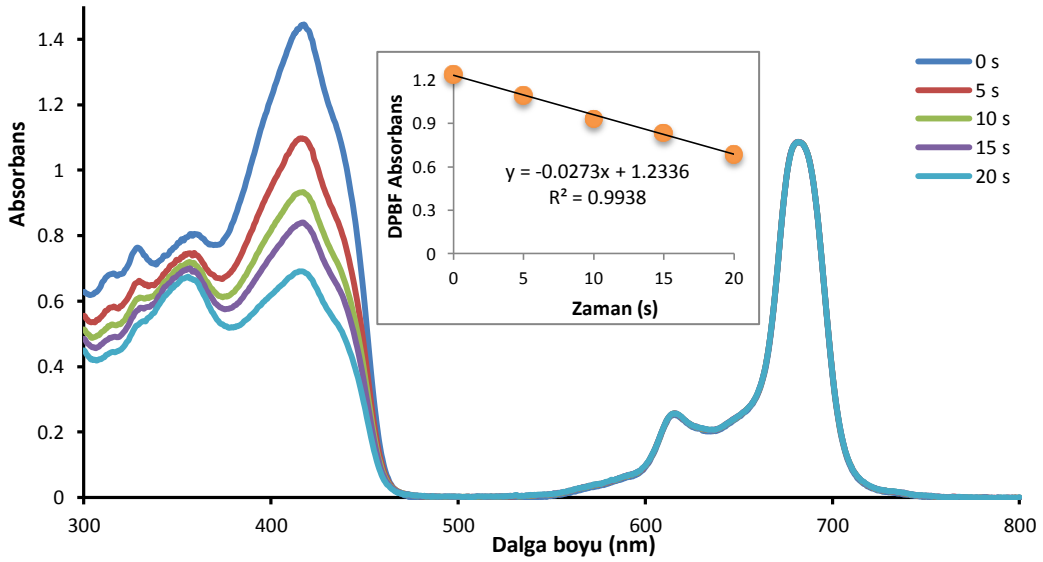
Spektrum 6. 227. 25 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



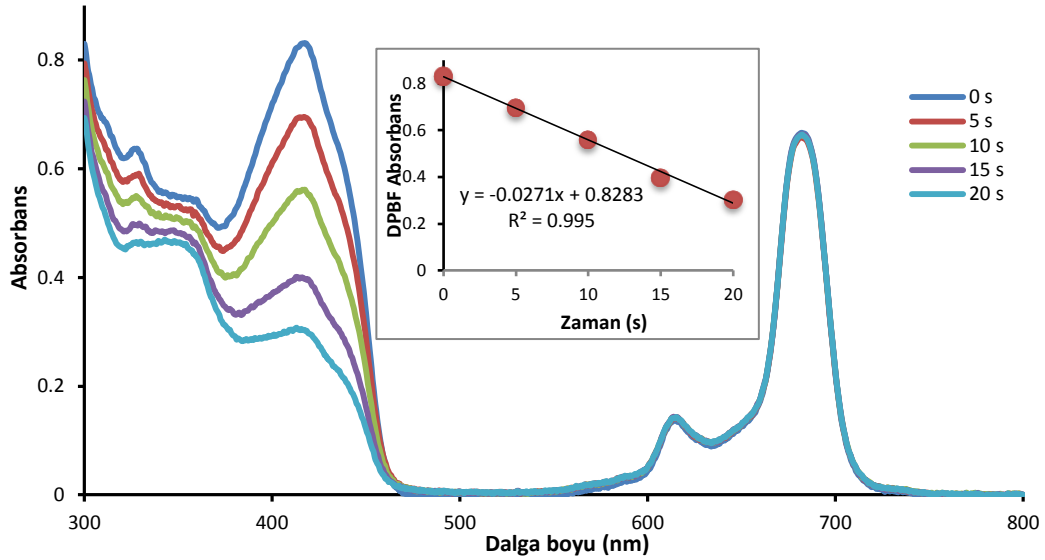
Spektrum 6. 228. 26 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 229. 27 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 230. 28 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 231. 29 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda periferel COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin ϕ_{Δ} değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.14). Hesaplanan değerler Std-ZnPc bileşiği ile karşılaştırıldığında 22 ve 26 numaralı bileşiklerin singlet oksijen verimleri yüksek bulunmuştur.

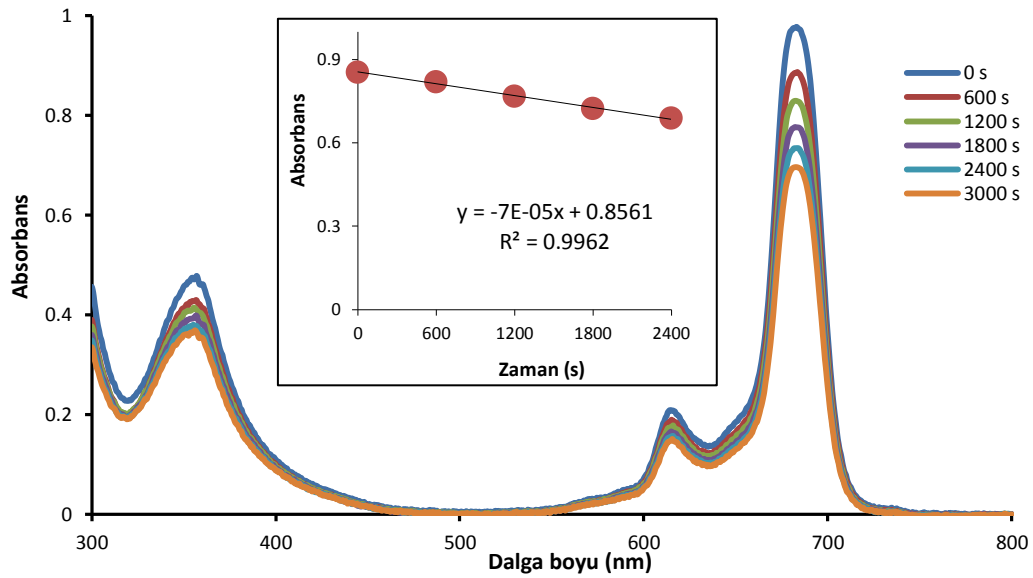
Tablo 6.14. Periferel COOH ve N₃ Süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri.

	$\Delta A/\Delta t$	α	ϕ_{Δ}
22	0.033	0.688	0.697
23	0.023	0.796	0.539
24	0.028	0.908	0.551
25	0.023	0.812	0.517
26	0.022	0.503	0.720
27	0.017	0.469	0.670
28	0.027	0.819	0.604
29	0.027	0.775	0.633
<i>Std-ZnPc*</i>	0.034	0.927	0.67

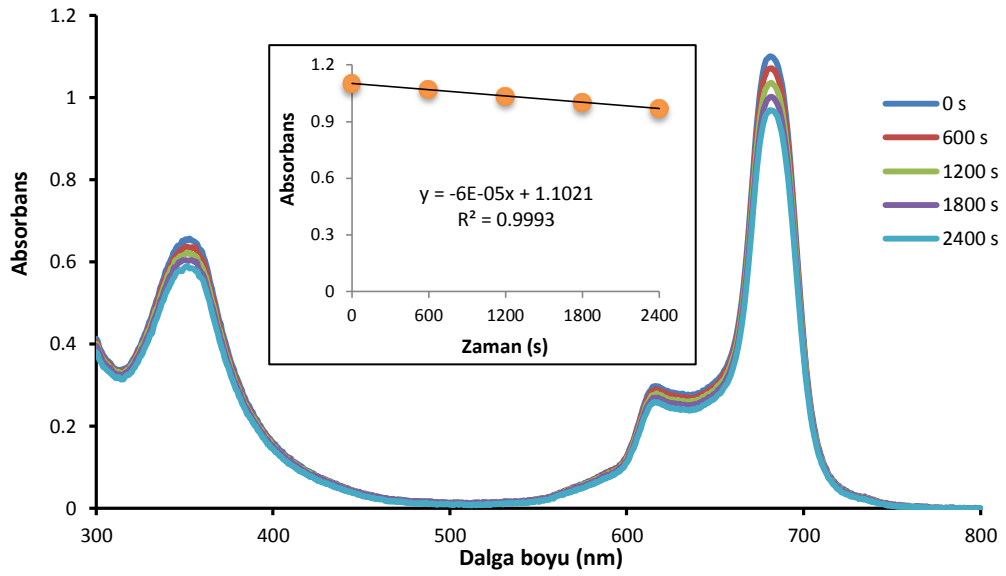
*[Gürol et al., 2007]

6.8.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

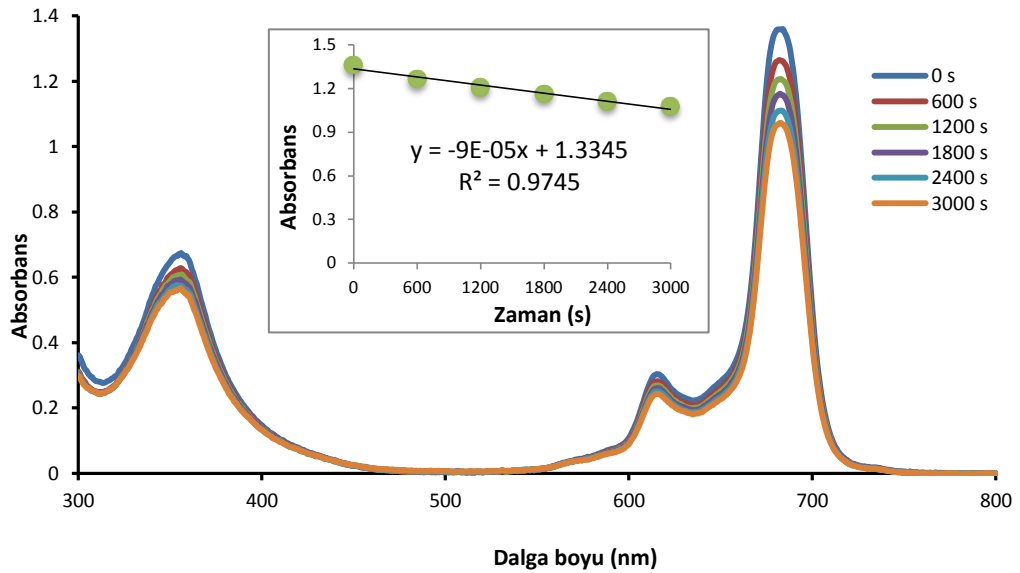
Fotobozunma ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.2’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 100 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis. spektrumlarında Q-bandlarındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4 kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanır (spektrum 6.232-6.239).



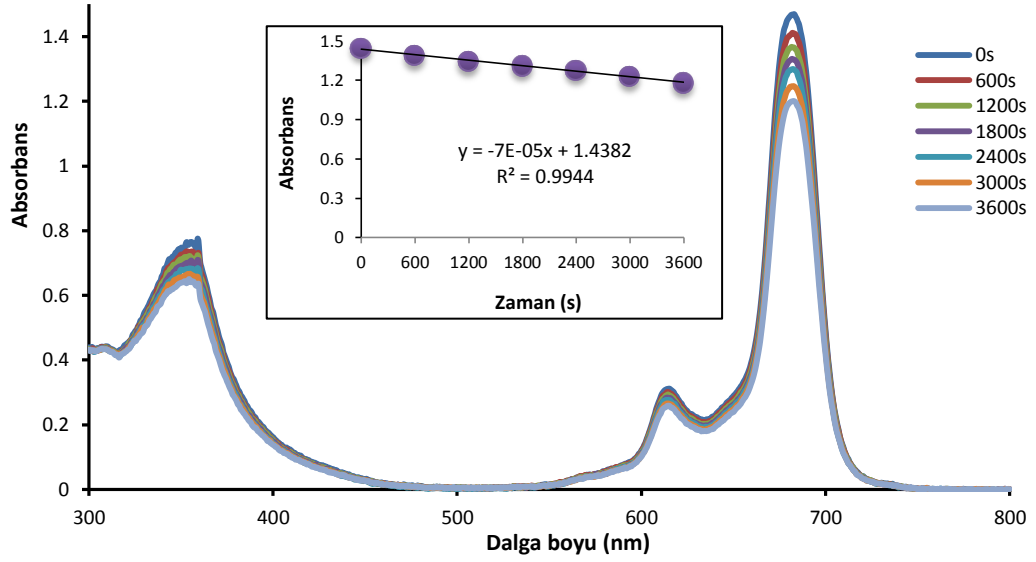
Spektrum 6. 232. 22 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



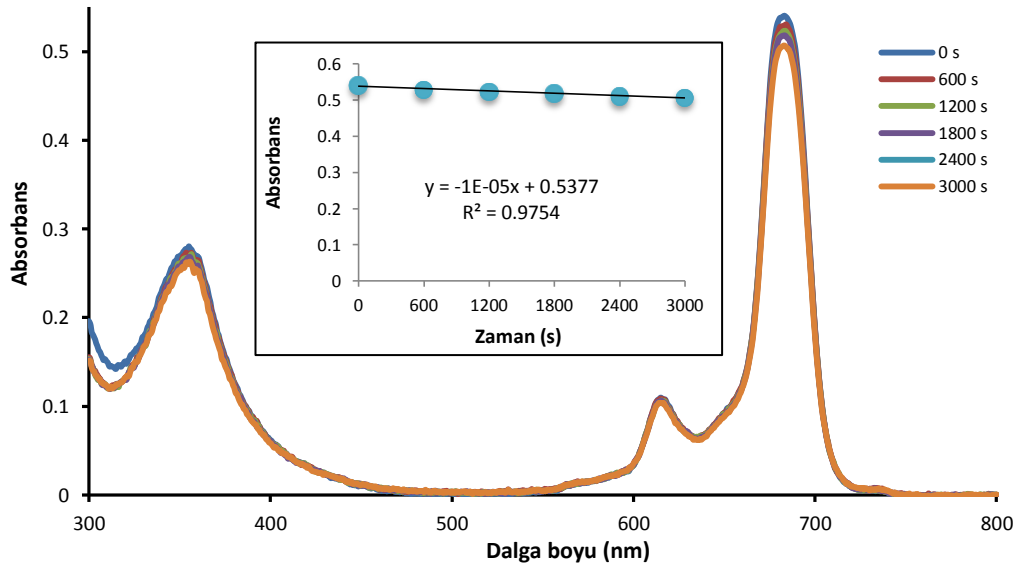
Spektrum 6. 233. 23 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



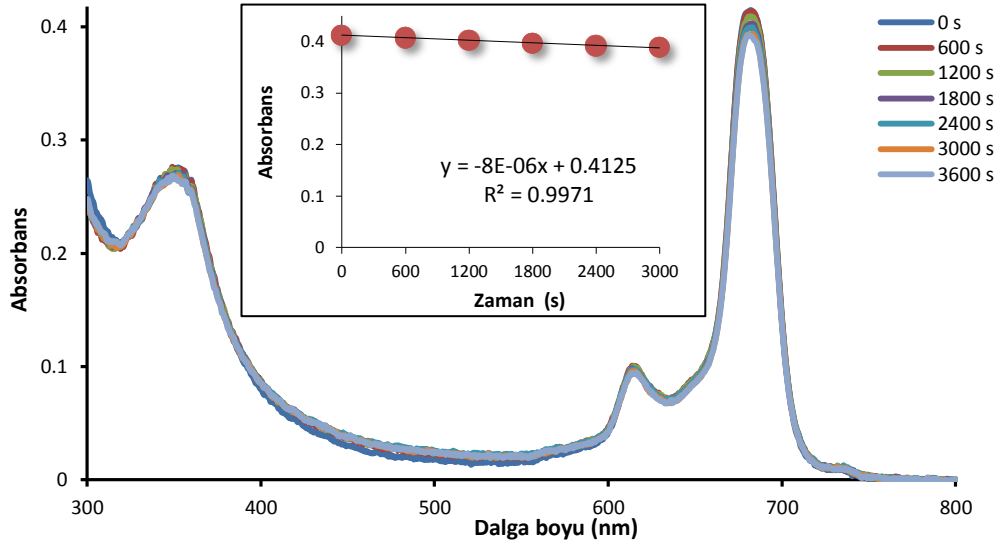
Spektrum 6. 234. 24 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



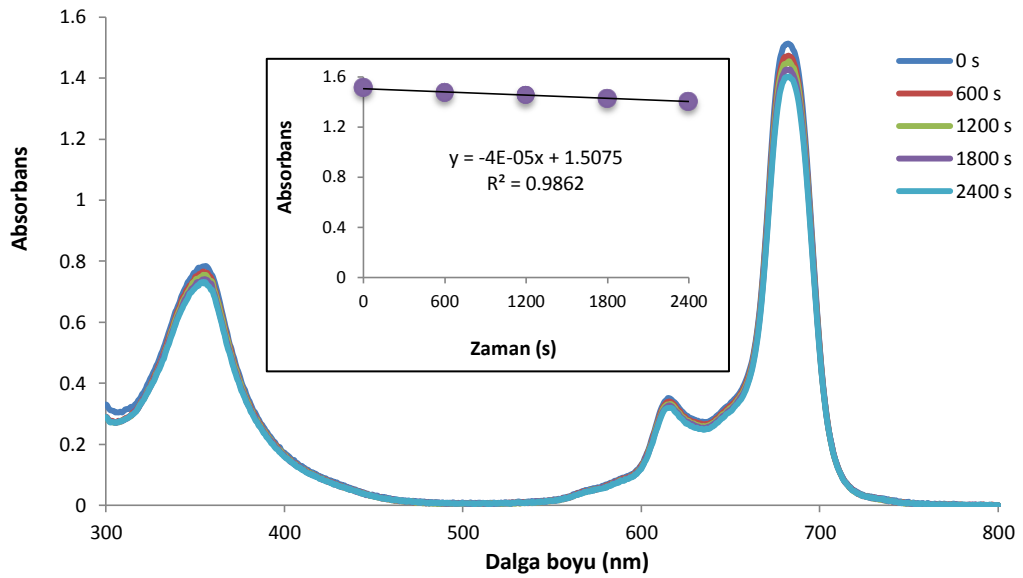
Spektrum 6. 235. 25 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



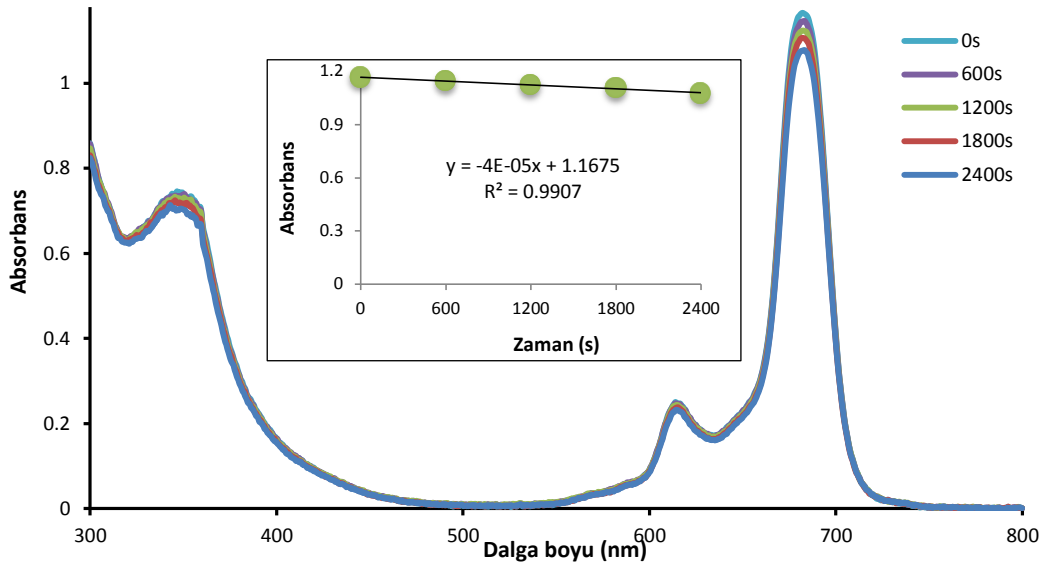
Spektrum 6. 236. 26 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 237. 27 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 238. 28 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 239. 29 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.

Yapılan fotobozunma kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda periferel COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) ϕ_d değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.15). Hesaplanan değerler 22 numaralı bileşik dışında Std-ZnPc bileşiğine göre düşüktür. Bu sonuçlar Pc halkasına süstitüe edilen grupların bileşimin kararlılığını artırdığını göstermektedir.

Tablo 6.15. Periferal COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki ϕ_d değerleri.

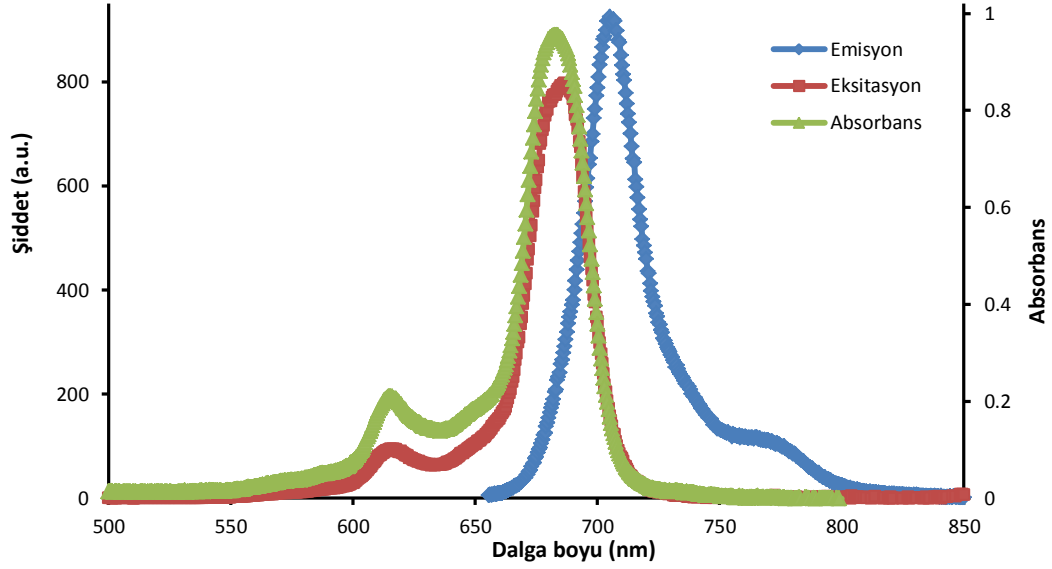
	$\Delta A_{\Delta t}$	ϕ_d ($\times 10^{-5}$)
22	7×10^{-5}	2.53
23	6×10^{-5}	1.80
24	9×10^{-5}	2.09
25	7×10^{-5}	1.50
26	1×10^{-5}	1.07
27	8×10^{-5}	1.24
28	4×10^{-5}	0.92
29	4×10^{-5}	0.98
<i>Std-ZnPc*</i>	5×10^{-5}	2.61

*[Gürol et al., 2007]

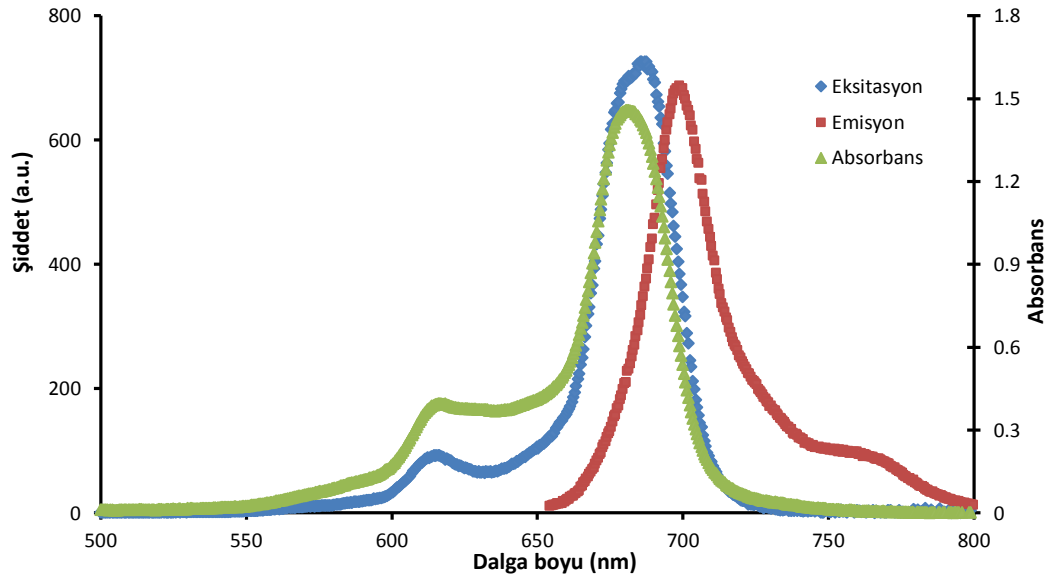
6.8.3. Fotofiziksel Ölçümler

Fotofiziksel ölçümler bölüm 6.2.2.3'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir (spektrum 6.240-6.247).

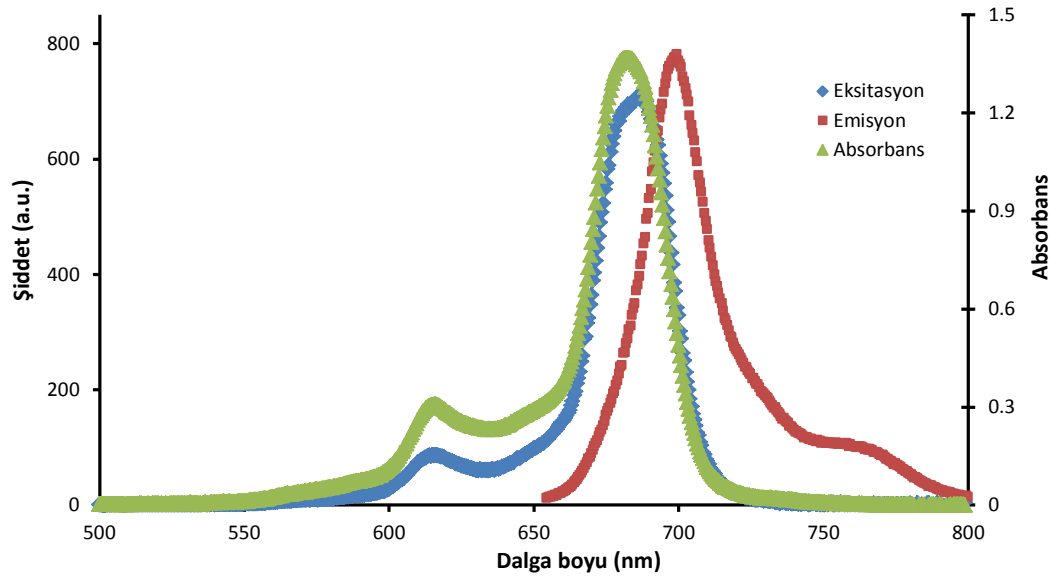
6.8.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



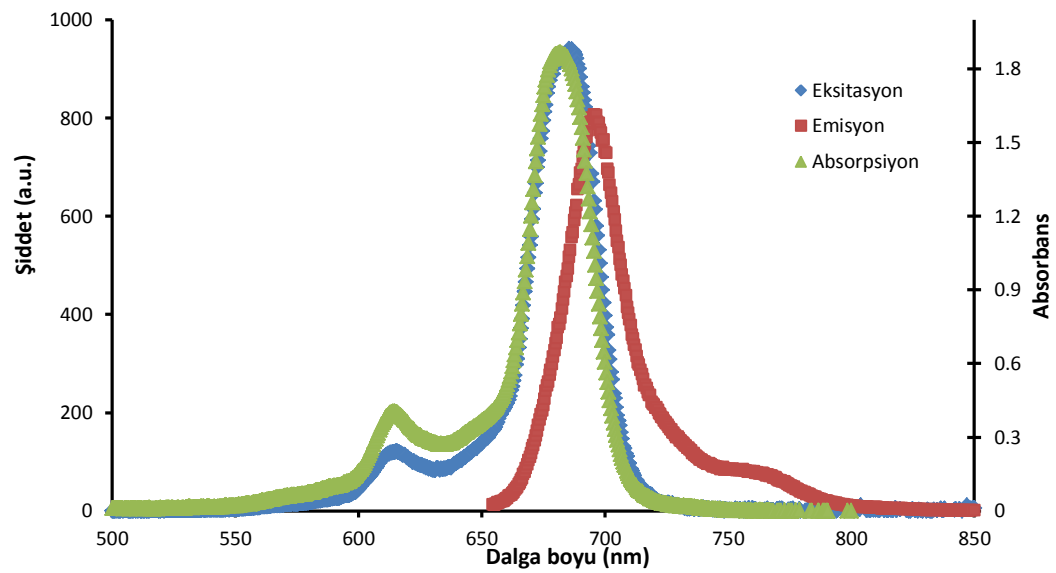
Spektrum 6. 240. 22 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



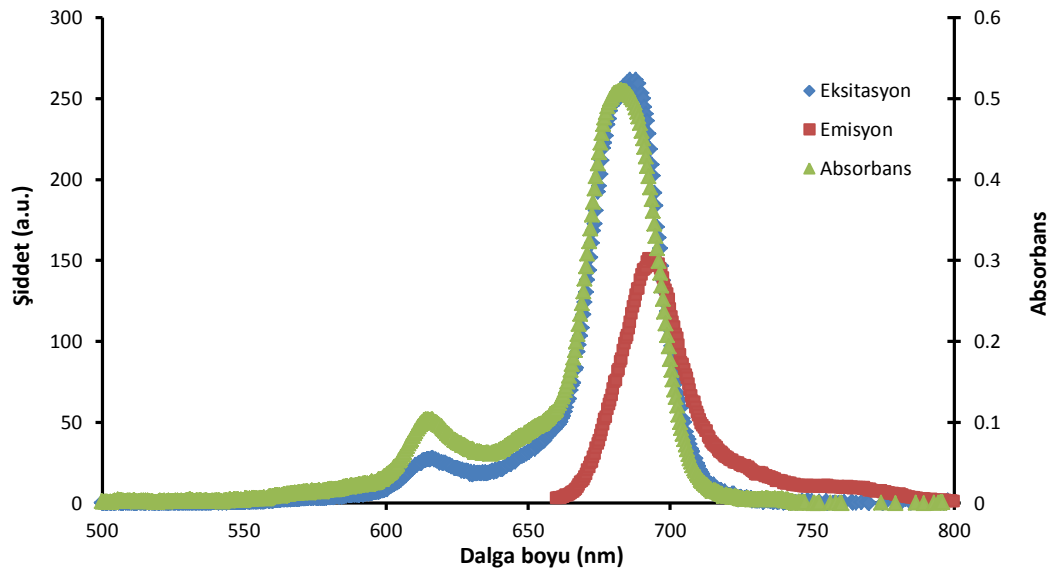
Spektrum 6. 241. 23 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



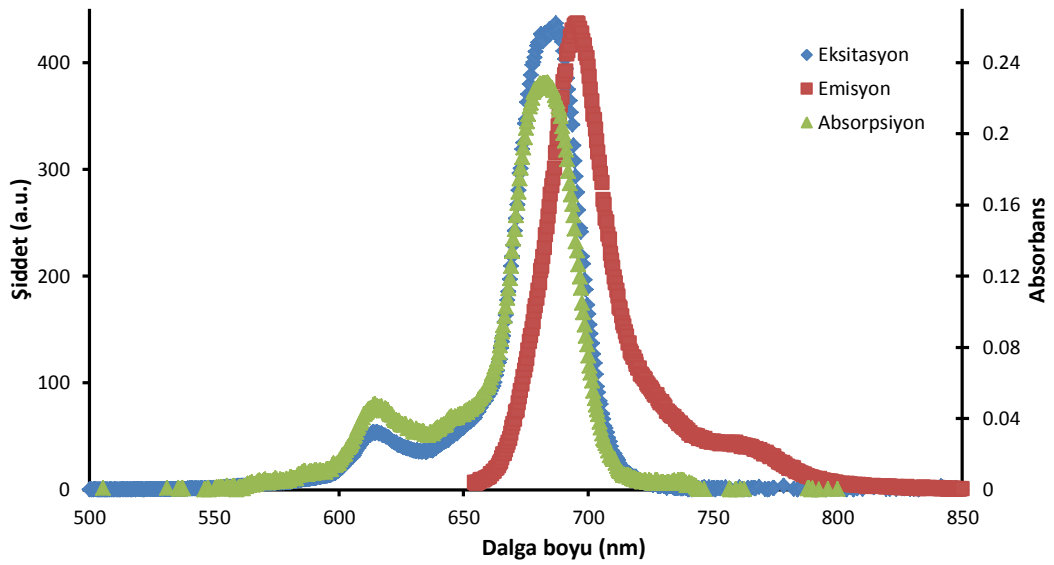
Spektrum 6. 242. 24 numaralı bileşğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



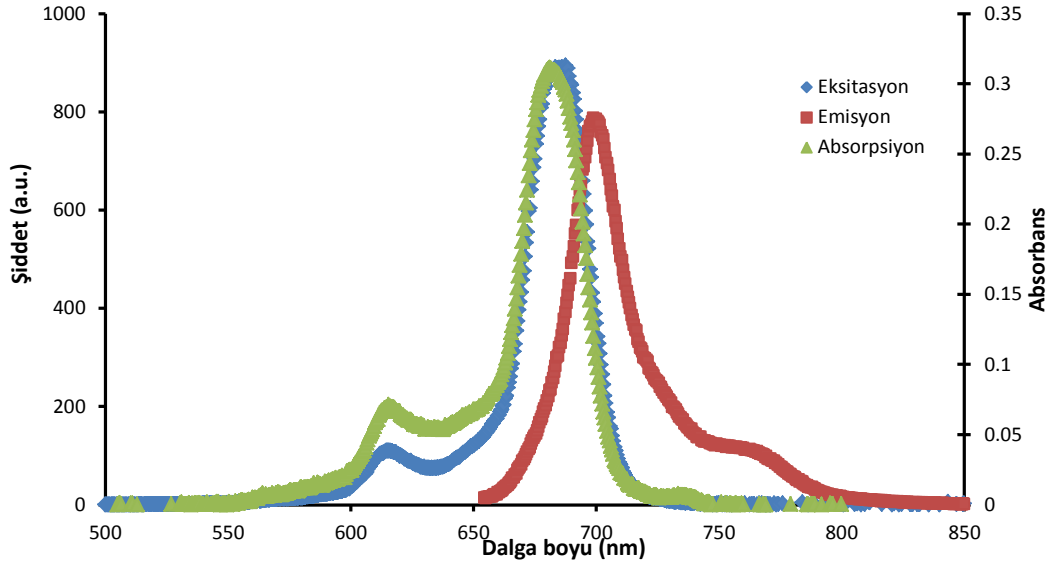
Spektrum 6. 243. 25 numaralı bileşğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



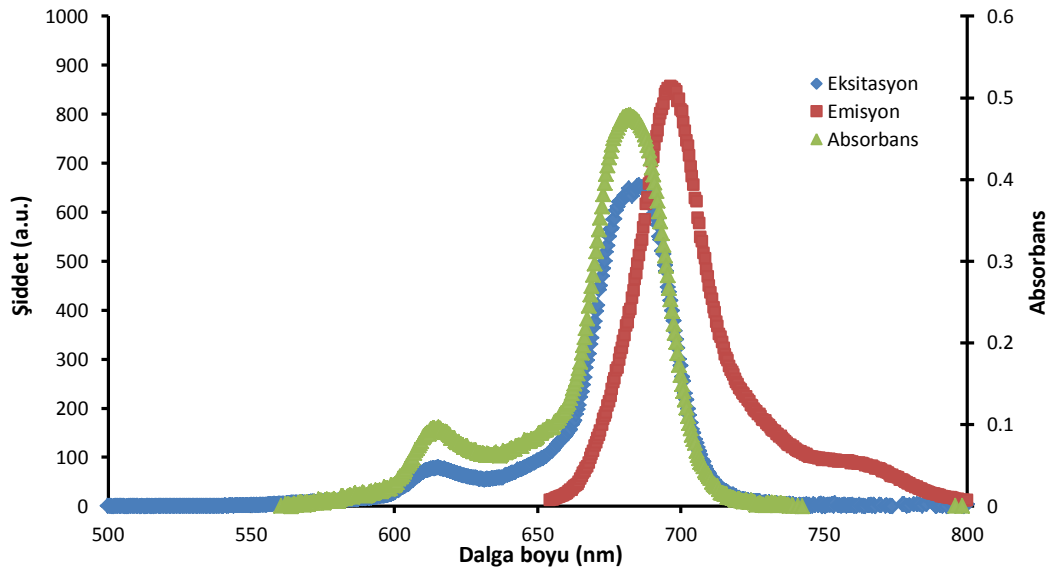
Spektrum 6. 244. 26 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



Spektrum 6. 245. 27 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



Spektrum 6. 246. 28 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).



Spektrum 6. 247. 29 numaralı bileşimin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda periferel COOH ve N_3 süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.16). Ayrıca bu bileşiklerin floresans kuantum verimleri (ϕ_F), floresans ömürleri (τ_F), doğal radiatif ömür (τ_0) ve floresans oran sabiti (k_F) değerleri de (Tablo 6.17) belirlenmiştir.

Tablo 6.16. Periferal COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	<i>Eksitasyon</i> λ_{Ex} (nm)	<i>Emisyon</i> λ_{Em} (nm)	<i>Stoke Kayması</i> Δ_{Stokes} (nm)
22	686	692	6
23	686	692	6
24	687	695	8
25	685	696	11
26	686	692	6
27	687	692	5
28	686	693	7
29	685	696	11
Std-ZnP*	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6.17. Periferal COOH ve N₃ süstitüe ZnPc türevlerinin (22-29) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

	ϕ_F	τ_F ns	τ_0 ns	k_F $s^{-1} (x10^8)$
22	0.26	3.28	12.31	0.81
23	0.30	2.42	8.09	1.24
24	0.24	2.00	8.34	1.19
25	0.28	1.95	6.98	1.43
26	0.28	3.91	13.97	0.72
27	0.18	1.59	8.87	1.13
28	0.22	1.69	7.69	1.30
29	0.13	1.18	9.04	1.11
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

6.9. PEPTİD SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU

Peptid dizisinin sentezlenmesi için katı ve sıvı-faz sentez yöntemleri mevcuttur. Peptid sentezi için kullanılacak aminoasitlerin istenmeyen herhangi bir reaksiyon vermesini önlemek amacıyla FMOC veya BOC grupları ile korunması gerekmektedir. Katı faz peptid sentez yöntemi, birleşme-yıkama-koruma grubunu uzaklaştırılması şeklinde bir döngüden oluşmaktadır. Bu yöntemde, katı faz olarak kullanılan reçineye bağlı bir aminoasitten başlanarak diğer aminoasitlerin diziye C-ucundan N-ucuna doğru katılmasıyla sentez gerçekleştirilir [Merrifield, 1963], [Albericio, 2000].

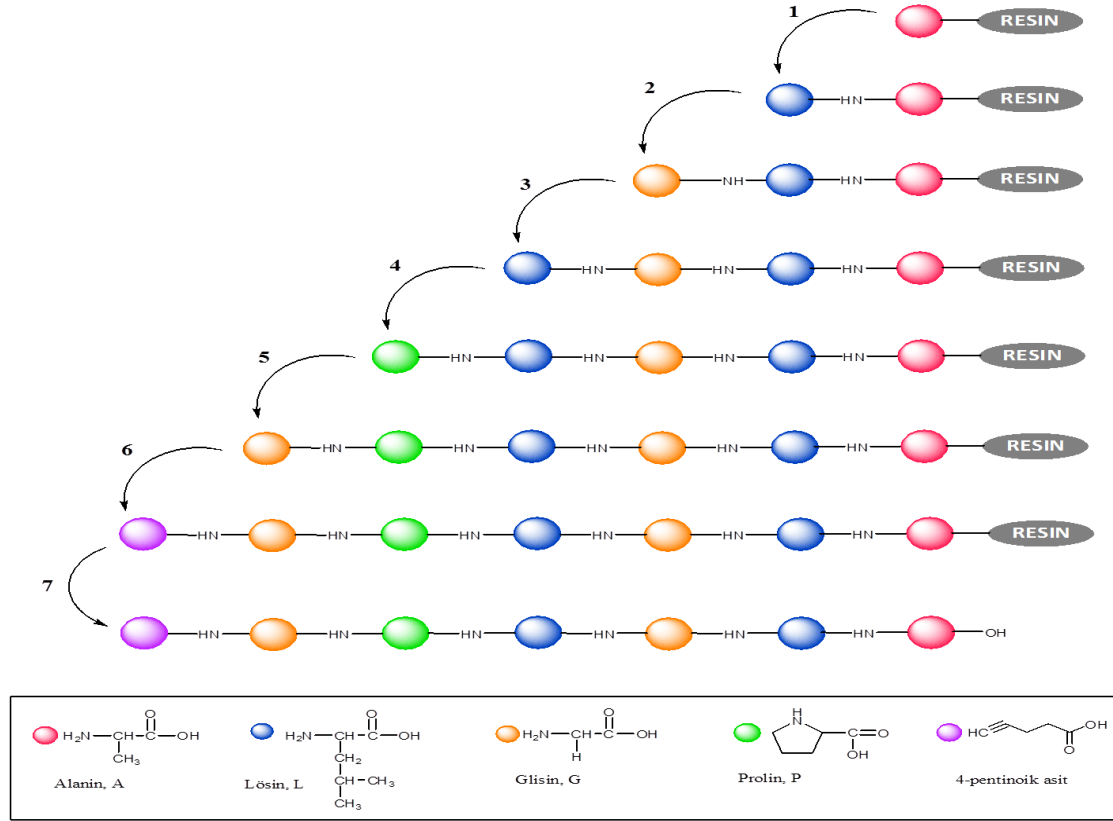
Katı faz peptid sentezinde Fmoc ve Boc kimyası kullanılmaktadır:

t-Boc katı faz peptid sentezi: t-Boc (tert-bütoksikarbonil) kullanılan katı faz peptid sentezinde aminoasitin α -amino grubu korunmakta olan aminoasitler kullanılmaktadır. C-ucundan kovalent olarak bir rezine bağlanmış aminoasitin Boc grubu, TFA gibi bir asit ile koparılır. Boc grubunun kopmasıyla pozitif yüklü amino grubu nötralize edilir ve aktive edilen bir sonraki aminoasite bağlanır. Her koruma grubu uzaklaştırması ve bağlanma basamağından sonra reçine, bağlanmadan kalan aminoasitleri uzaklaştırmak amacıyla CH_2Cl_2 ve NMP (N-metilpirolidon) ile yıkanır [Albericio, 2000].

Fmoc katı faz peptid sentezi: Fmoc yöntemi, koruma grubunun koparılması işlemi sırasında hidrojen florür (HF) gibi kuvvetli asit kullanılmasının önüne geçerek daha ılımlı şartlarda çalışmayı sağlamaktadır. Fmoc grubu piperidin (%20-50) içeren DCM çözeltisi ile uzaklaştırılarak bir sonraki aminoasitle bağlanır. Boc kimyası yönteminde amino grubunun korunmasının kaldırılması için asit gerekirken bunun aksine Fmoc grubunu kaldırmak için bazik şartlar gerekmektedir [Hermkens et al., 1997].

Tez çalışmasında, PS olarak kullanılan Pc molekülü ile konjuge edilen peptid dizisinin sentezlenmesi için katı faz peptid sentez yöntemi [Merrifield, 1963] kullanılmıştır. Peptid sentezi için kullanılacak aminoasitlerin Fmoc koruma grubu ile korunmuş olması tercih edilmiştir. Katı faz olarak Wang reçine kullanılmıştır. Wang reçine üretici firmadan, ilk aminoasit ile önceden bağlanmış (preloaded) olarak temin

edilmiştir. Sentezlenen peptid dizisi, MMP-7 enzimine substrat olarak işlevi olan “GPLGLA” dizilimindedir [Zheng et al., 2007].

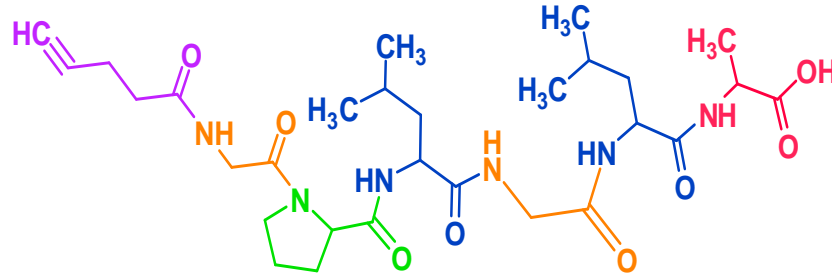


Şema 6.32. Peptid dizisi sentezi.

Peptid sentezinde ilk olarak reçine, NMP çözücüsü kullanılarak 10 dakika şişirilir. Aminoasitler, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) kullanılarak 1 dakika boyunca aktifleştirilir. Aktifleştirme karışımı Fmoc korumalı aminoasit (2 eşdeğer), HBTU (1 eşdeğer) ve DIPEA (1 eşdeğer)’ten oluşmaktadır. Aktifleştirme karışımı ile aktifleşmiş aminoasitler fmoc grubu uzaklaştırılmış aminoasitle peptid bağı oluşumu için 30 dakika süreyle reaksiyona sokulurlar. Süre sonunda ortamda bağlanmadan kalan aminoasitler, NMP ve DCM ile yıkanarak (5x30mL) uzaklaştırılırlar. Son aşamada Fmoc koruma grubu %20 piperidin içeren NMP çözeltisi ile 15 dakika muamele edilerek uzaklaştırılır. Diğer aminoasitler de benzer yöntemle diziyeye eklenerek hedef peptid dizisi tamamlanır (şema6.32).

6.9.1. 5-((2-(2-(1-(2-(1-(5-(2-metoksiethylamino)-5-okso pentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksiamido) - 5 - metil hekzanamid) asetamido)metil)-2,8-dimetil-4-oksononanoik asit (30) Sentezi

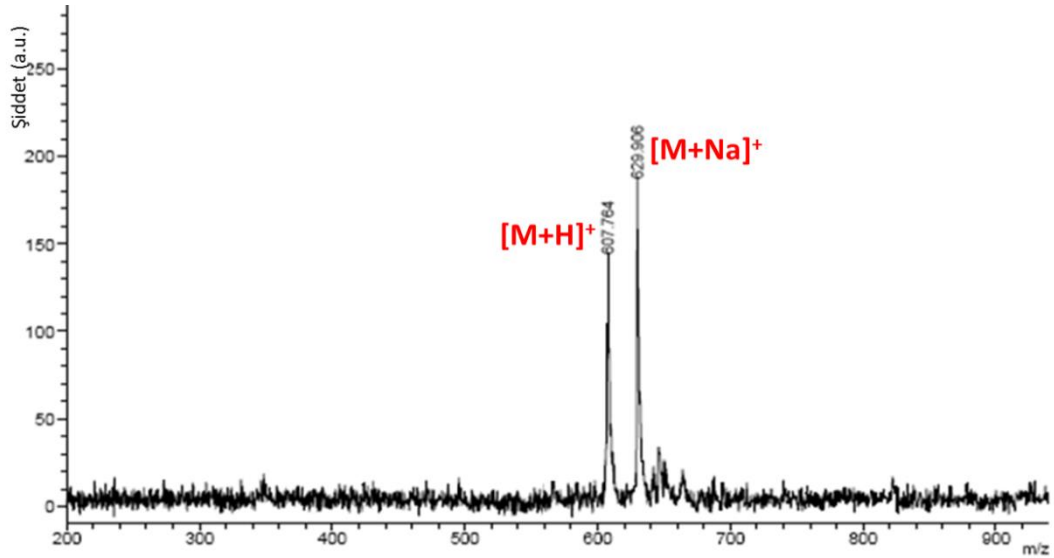
N-ucu alkin grubu içeren peptid dizisi



Şema 6.33. 30 numaralı bileşiğin açık yapısı.

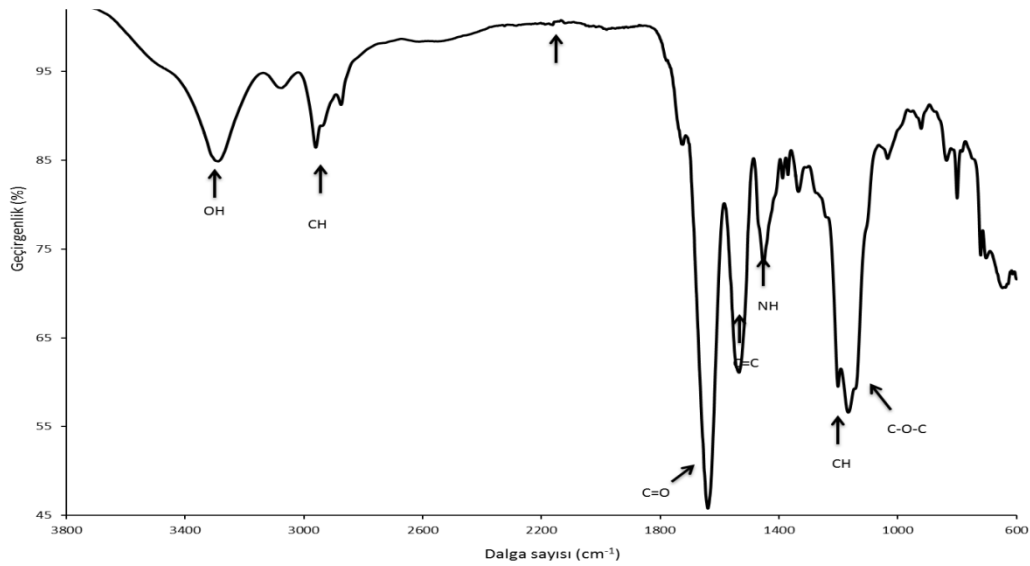
Peptid dizisi, Pc'e "click" kimyası ile konjuge edilebilmesi için peptid dizisinin son aminoasiti üzerine 4-pentinoik asit (2 eşdeğer) bağlanır. Sentezin sonunda en son aminoasit pentinoik asit taşımaktadır. Kapalı formülü $C_{29}H_{46}N_6O_8$ olan molekül için ulaşılan verim %74.42'dir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için peptid, reçineden TFA/TIS (95:5) ile 4 saat muamele edilerek ayrılır. Kopmuş olan resin süzülerek ayrılır ve süzüntü içerisinde bulunan peptid soğuk dietileter ile çöktürülür. Elde edilen peptidin karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



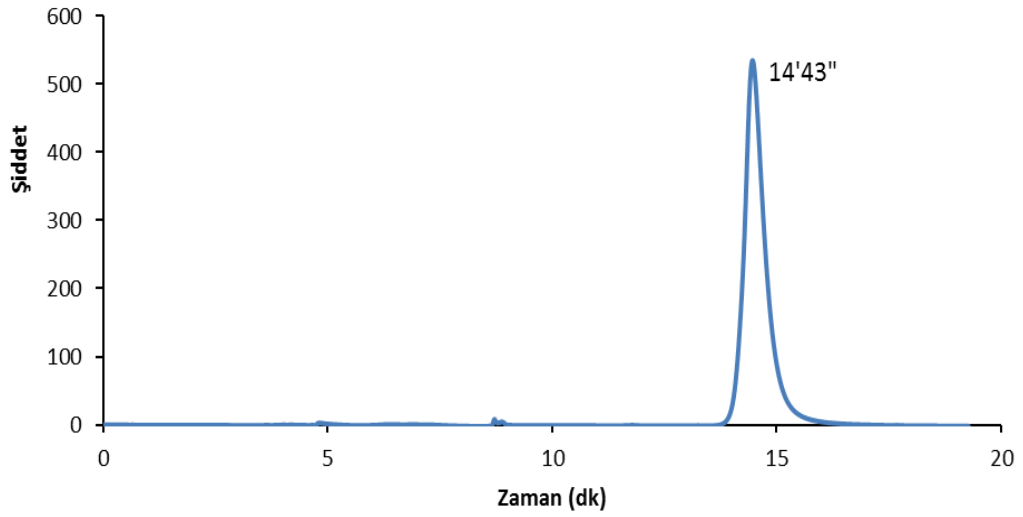
Spektrum 6.248. 30 numaralı bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF analizinde gözlenen 607.764 $[M+H]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.249. 30 numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3304 (OH gerilmesi), 2962-2852 (Alifatik CH gerilmesi), 1643 (C=O gerilmesi), 1539 (C=C gerilmesi), 1455 (NH eğilmesi), 1261 (CH eğilmesi), 1173 (ArCH eğilmesi), 1094 (C-O-C simetrik gerilmesi) ve 1024 cm^{-1} (CH_2-O eğilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.

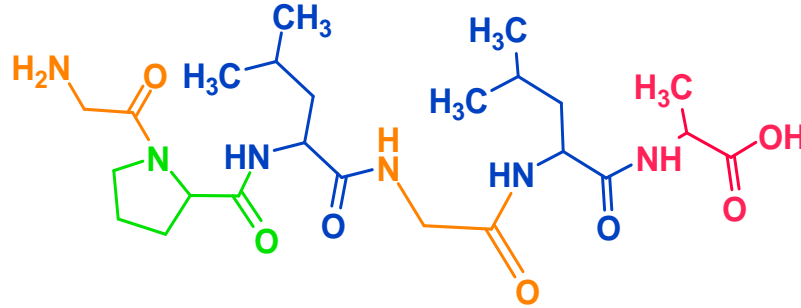


Spektrum 6.250. 30 numaralı bileşige ait ACN/MeOH (98:2) çözücü sistemindeki HPLC analizi.

ACN (asetonitril)/MeOH (metanol) (98:2) çözücü sisteminde peptid için gerçekleştirilen HPLC analizinde madde 14.43 dakikada tek madde olarak gelmiştir. Bu da ürünün tek ve saf olduğunu desteklemektedir.

6.9.2. 5-((2-(2-(1-(2-(2-(2-metoksietilamino)-2-oksoetoksi)asetil)pirolidin-2-karboksiamido)-5-metilhekzanamido)asetamido)metil)-2,8-dimetil-4-oksononanoik asit (31) Sentezi

N-ucu amin grubu içeren peptid dizisi

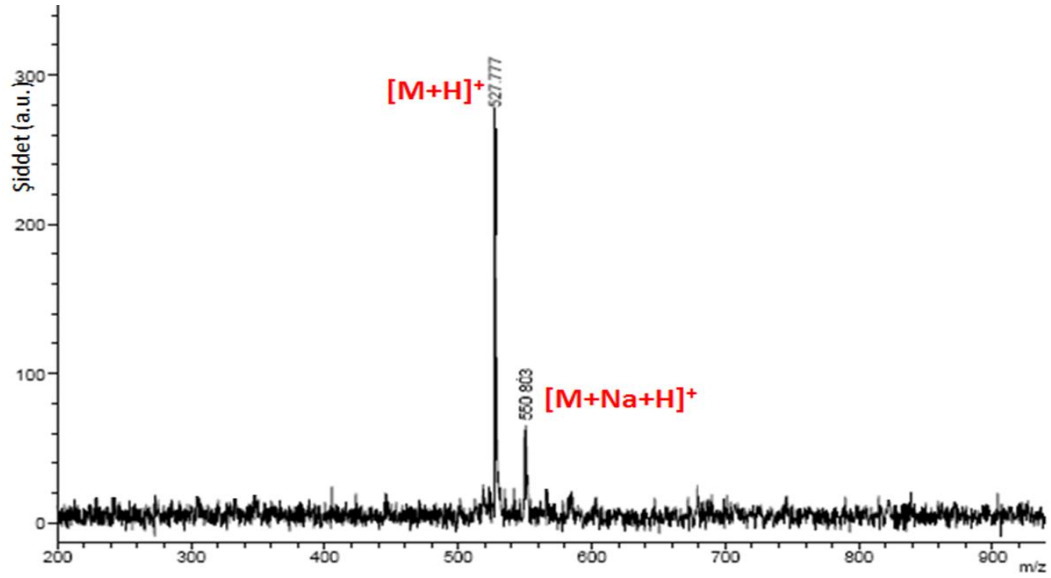


Şema 6.34. 31 numaralı bileşiğin açık yapısı.

Peptid dizisi, Pc'e amid bağı ile konjuge edildiğinde peptid dizisinin son amino asiti üzerindeki fmoc korumasının kaldırılması ile sentez sonlandırılır. Kapalı formülü $C_{24}H_{42}N_6O_7$ olan molekül için ulaşılan verim %80.16'dır.

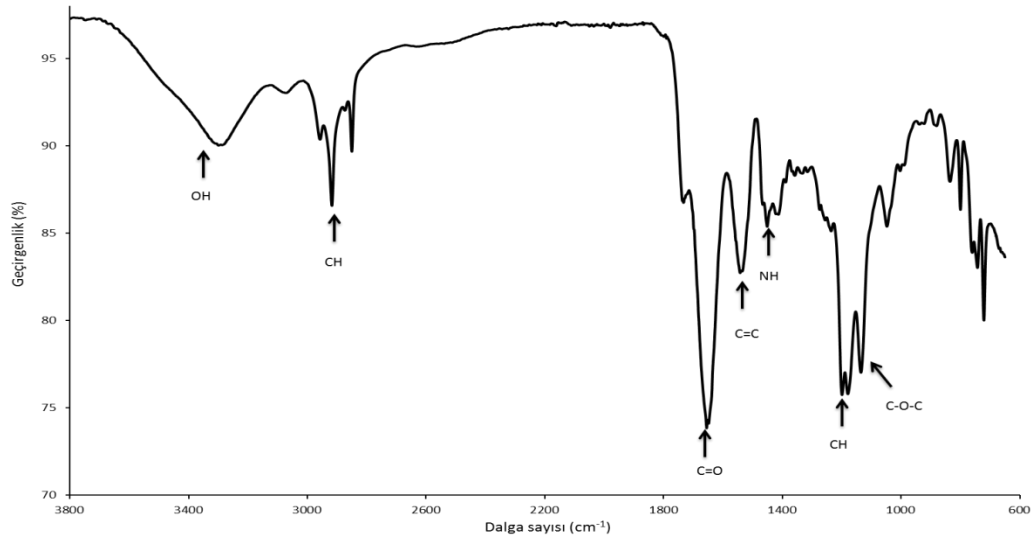
Molekülün yapısal karakterizasyonu için peptid, reçineden TFA/TIS (95:5) ile 4 saat muamele edilerek ayrılır. Kopmuş olan resin süzülerek ayrılır ve süzüntü içerisinde bulunan peptid soğuk dietileter ile çöktürülür.

Elde edilen peptidin karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



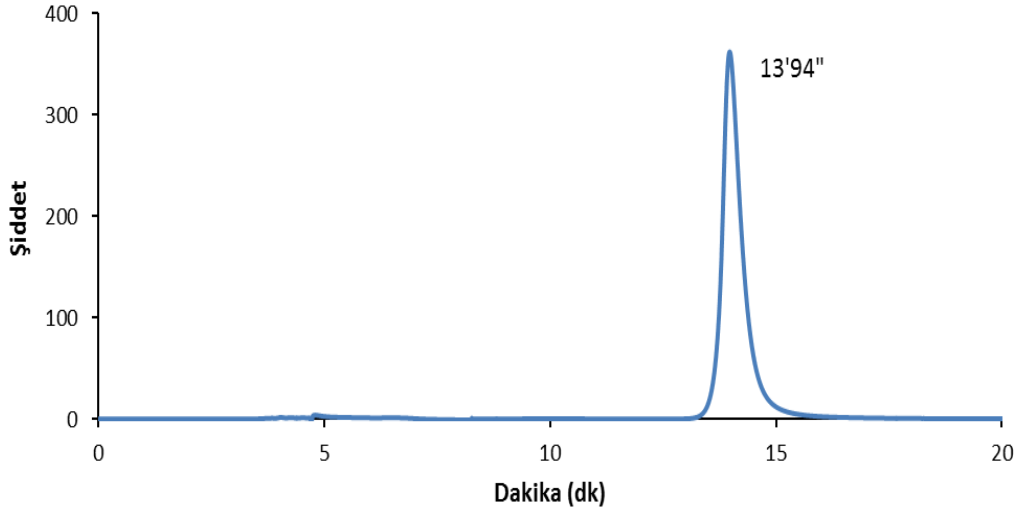
Spektrum 6.251. 31 numaralı bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 527.777 $[M+H]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.252. 31 numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3304 (OH gerilmesi), 2962-2852 (Alifatik CH gerilmesi), 1643 (C=O gerilmesi), 1539 (C=C gerilmesi), 1455 (NH eğilmesi), 1261 (CH eğilmesi), 1173 (ArCH eğilmesi), 1094 (C-O-C simetrik gerilmesi) ve 1024 cm^{-1} ($\text{CH}_2\text{-O}$ eğilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



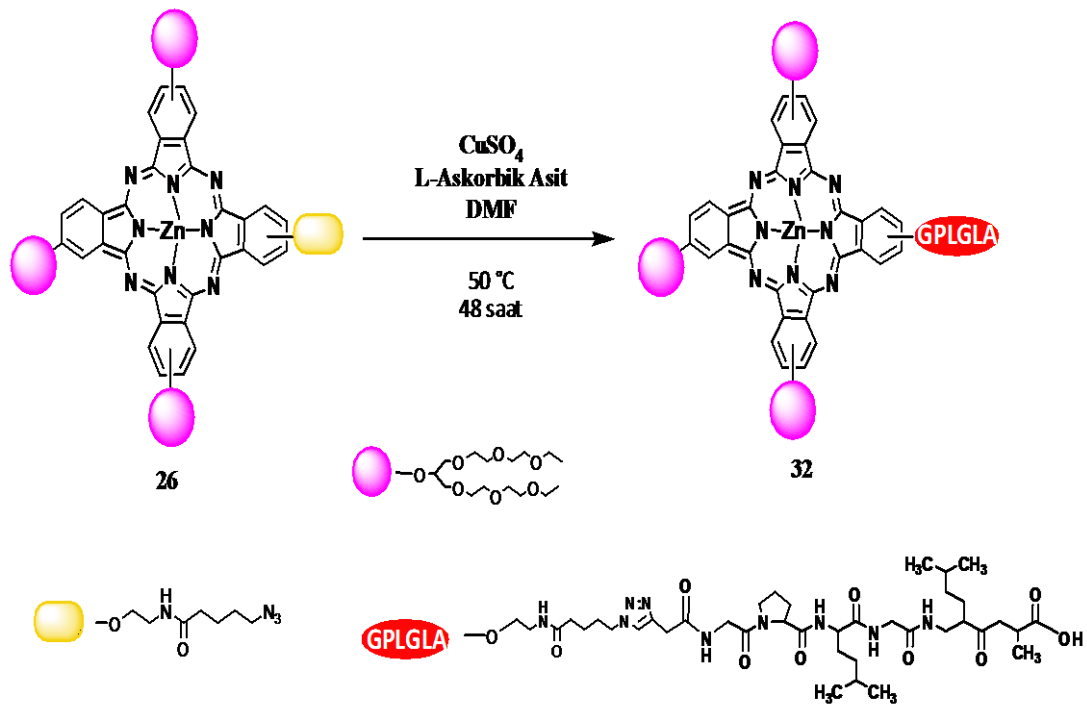
Spektrum 6.253. 31 numaralı bileşiğe ait ACN/MeOH (98:2) çözücü sistemindeki HPLC analizi.

ACN/MeOH (98:2) çözücü sisteminde peptid için gerçekleştirilen HPLC analizinde madde 13.94 dakikada tek madde olarak gelmiştir. Bu da ürünün tek ve saf olduğunu desteklemektedir.

6.10. Prob (PPQ) Sentezi ve Karakterizasyonu

6.10.1. Pc - Peptid Konjugasyonu ve Karakterizasyonu

6.10.1.1. 2(3) - 5-((2-(2-(1-(2-(1-(5-(2-metoksiethylamino)-5-okso pentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksiamido) - 5 - metilhekzan amid) asetamido)metil)-2,8-dimetil-4-oksononanoik asit - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PP" Sentezi (32)

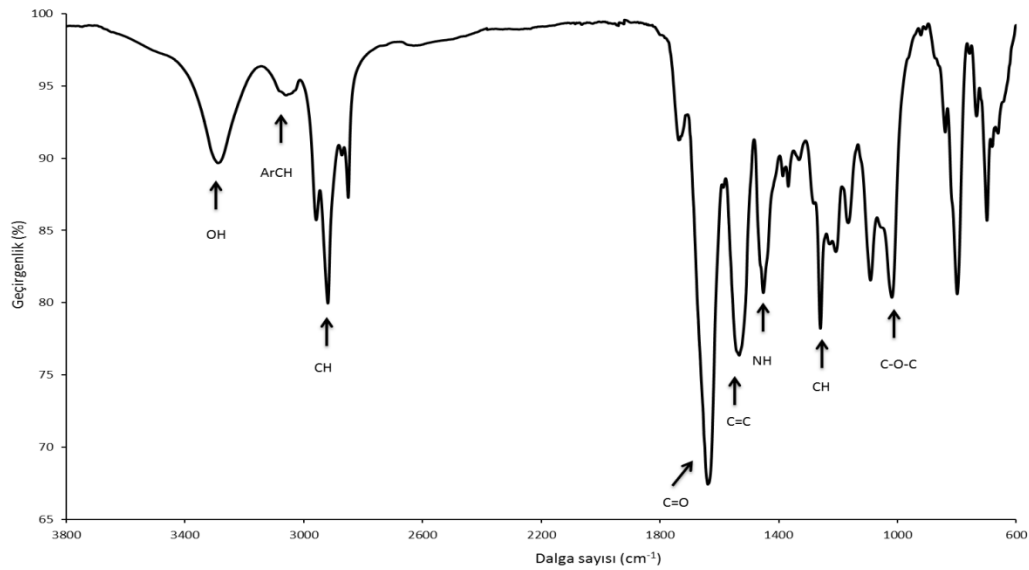


Şema 6.35. 32 numaralı bileşiğin sentezi.

200 mg (0.116 mmol) 26 numaralı bileşik ile 250mg (0.412 mmol) N-ucu alkin grubu ile fonksiyonel hale getirilmiş peptid dizisi DMF içerisinde 15 dakika karıştırılır. Karışımın üzerine 9 mg (0.009 mmol) CuSO_4 , 36 mg (0.045 mmol) sodyum askorbat ($\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6$) eklenir ve 30°C 'de 24 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden süzülür ve ortamda reaksiyona girmeden kalan 26 numaralı bileşik ve peptid bileşenlerinin uzaklaştırılması için MeOH (2×20 mL) ve CH_2Cl_2 (2×30 mL) ile yıkanır. Peptid bağlı reçine vakumda kurutulur.

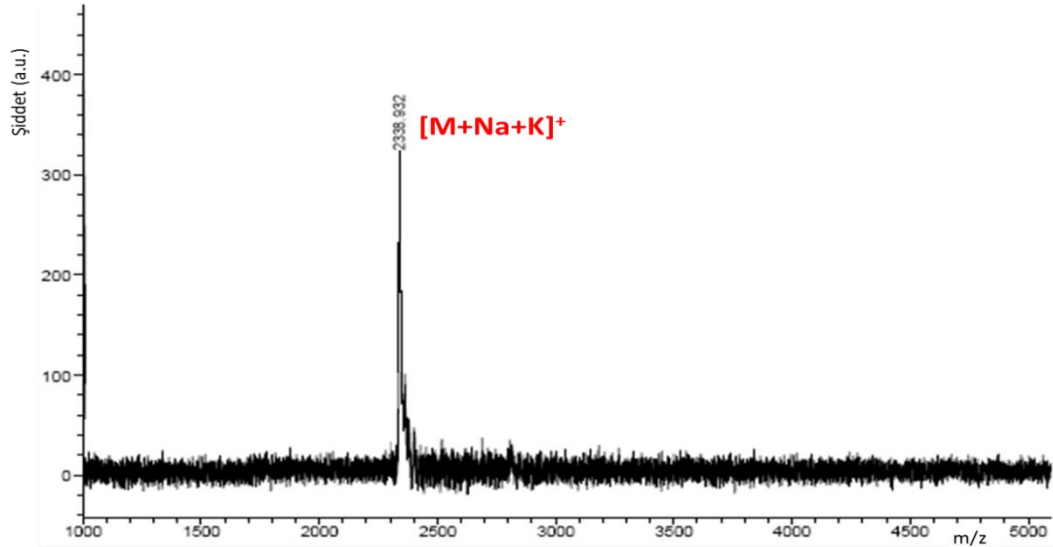
N-ucu Pc ile kapatılmış olan peptid dizisinin C-ucundaki reçinenin koparılması için reaksiyon ürünü TFA/TIS/H₂O (93:5:2) ile 4 saat muamele edilir. Kopmuş olan reçine süzülerek ayrılır ve peptid bağlı Pc (PcP) konjugatı soğuk dietileter ile çöktürülerek santrifüjlenir ve vakumda kurutulur. CH₂Cl₂/C₂H₅OH (1:1) sistemide çözülen PPc Biobeads kolonda CH₂Cl₂ çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Kapalı formülü C₁₁₃H₁₆₄N₁₈O₃₁Zn olan molekül için ulaşılan verim % 26'dır.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



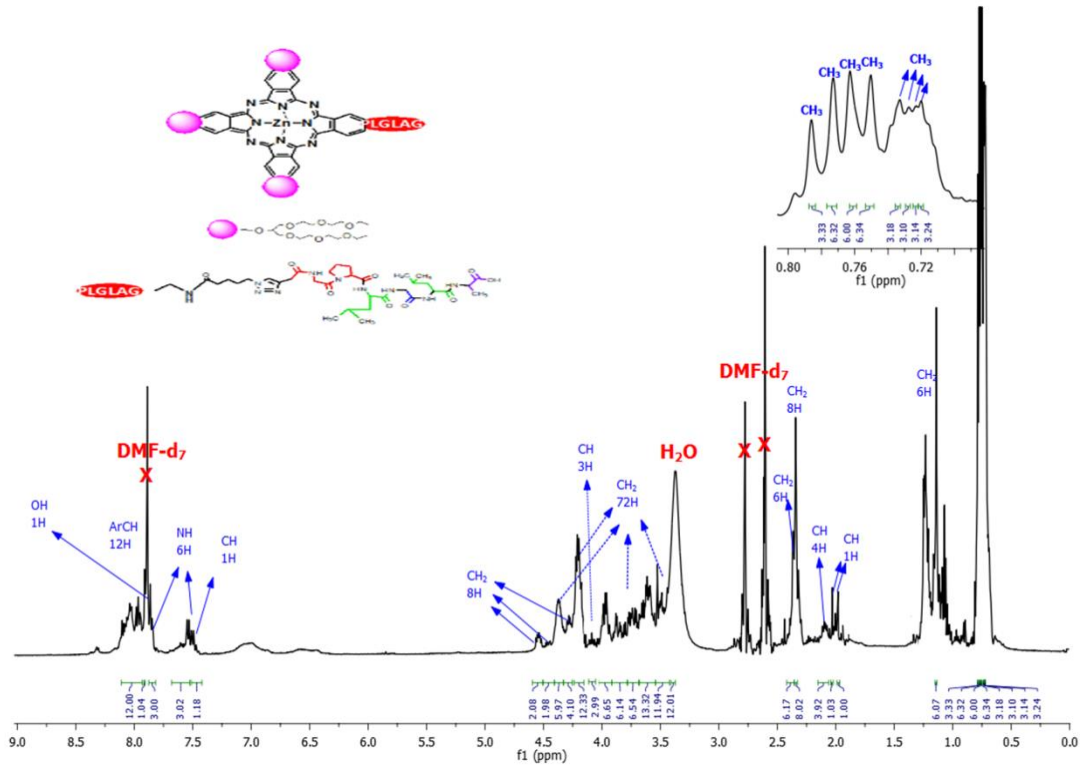
Spektrum 6.254. 32 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm⁻¹): 3304 (OH gerilmesi), 3082 (ArCH gerilmesi), 2962-2852 (CH gerilmesi), 1643 (C=O gerilmesi), 1539 (C=C gerilmesi), 1455 (NH eğilmesi), 1261 (CH eğilmesi), 1173 (ArCH eğilmesi), 1094 (C-O-C simetrik gerilmesi) ve 1024 cm⁻¹ (CH₂-O eğilmesi) piklerinin gözlenmesi ve N₃ pikinin kaybolması önerilen yapıyı desteklemektedir.



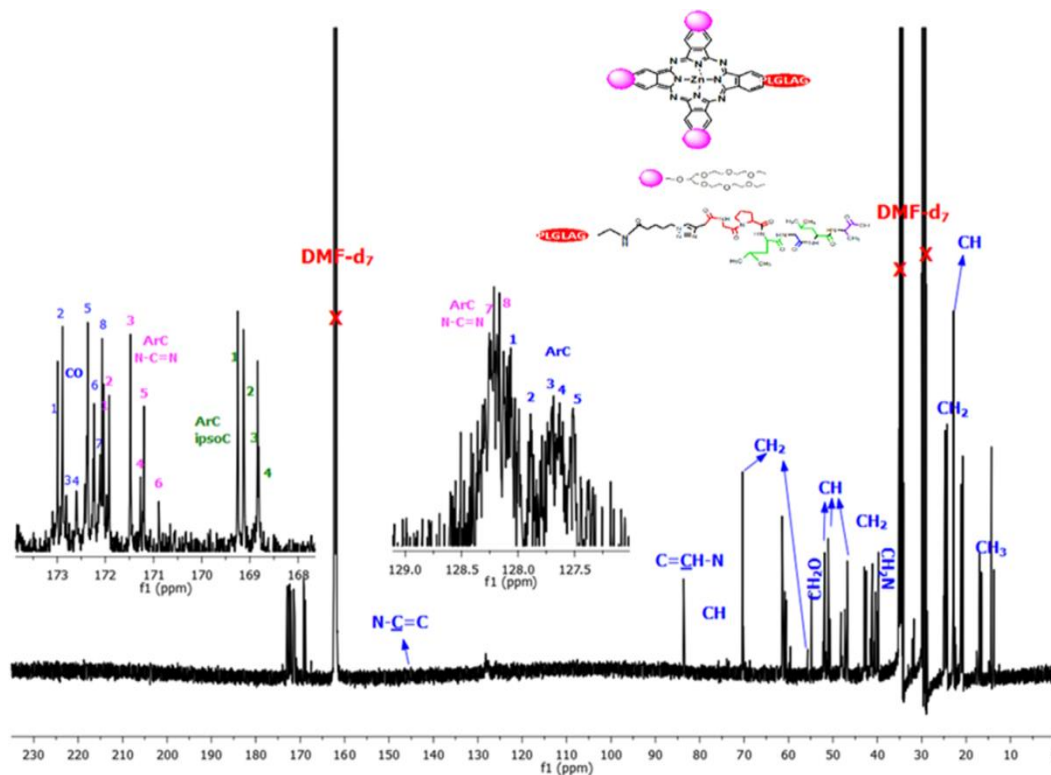
Spektrum 6.255. 32 numaralı bileşimin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matris olarak sinapik asit kullanılarak alınan MALDI-TOF-MS analizinde gözlenen 2338.932 $[M+2H]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



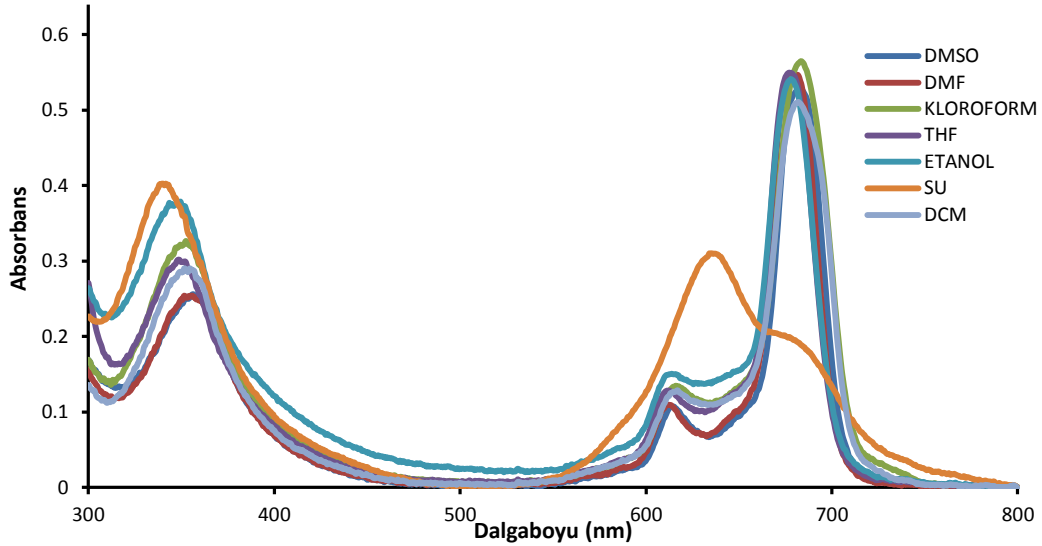
Spektrum 6.256. 32 numaralı bileşimin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu.

^1H NMR (DMF- d_7): δ = 0.71-0.79 (bs, 33H, CH_3), 1.12-1.15 (bs, 6H, CH_2), 1.96-2.00/2.03-2.04/2.06-2.15 (bs, 6H, CH), 2.31-2.35/2.36-2.41/4.25-4.33/4.41-4.51/4.51-4.59 (m, 22H, CH_2), 3.36-3.67/3.68-3.77/3.79-3.91/3.92-4.03/4.16-4.24/4.33-4.40 (m, 72H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.05-4.12 (m, 3H, CH), 7.42-7.50 (m, 1H, CH), 7.43-7.63/7.82-7.87 (m, 6H, NH), 7.90-7.92 (b, 1H, OH), 7.95-8.11 (m, 12H, ArH).



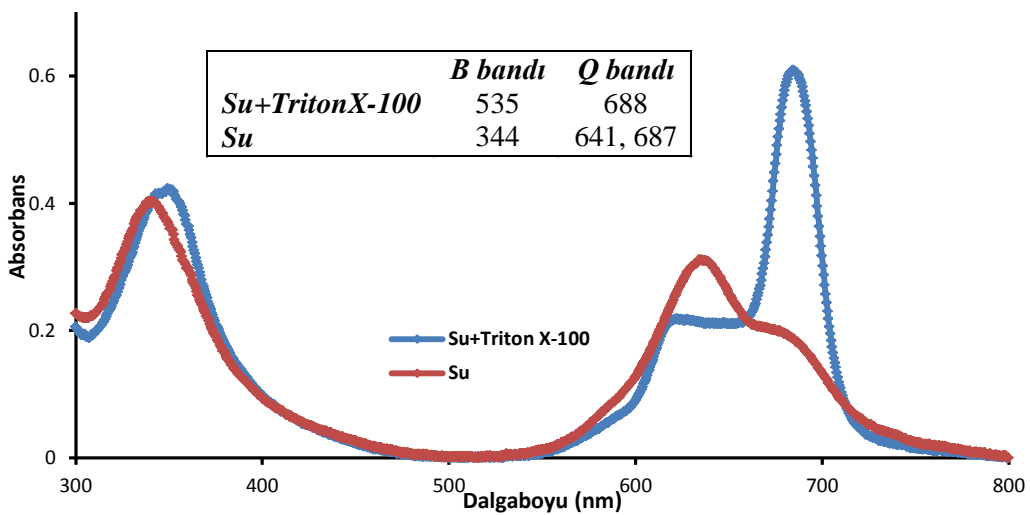
Spektrum 6.257. 32 numaralı bileşiğin $\text{DMF-}d_7$ içerisinde alınmış ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMF- d_7): δ = CH_3 (13.31, 13.81, 14.37, 15.56, 16.99, 17.69, 20.80, 21.15, 24.33, 24.83, 25.04), CH_2 (39.95, 40.30, 40.44, 40.86, 41.22, 41.57, 42.49, 43.05, 48.21, 50.54, 51.11, 52.03, 52.24, 52.38, 54.78, 55.91, 59.59, 60.50, 60.86, 61.21, 70.25), CH (22.50, 22.85, 50.76, 50.97, 51.67, 52.24, 60.65, 60.86, 61.42, 83.61), ArC (127.51, 127.63, 127.68, 127.89, 128.03), ipsoC (168.79, 168.80, 169.11, 169.22), N-C=C (145.00), N-C=N (128.16, 128.21, 170.89, 171.18, 171.26, 171.46, 171.89, 171.96), C=O (172.06, 172.11, 172.24, 172.38, 172.59, 172.78, 172.89, 172.98).



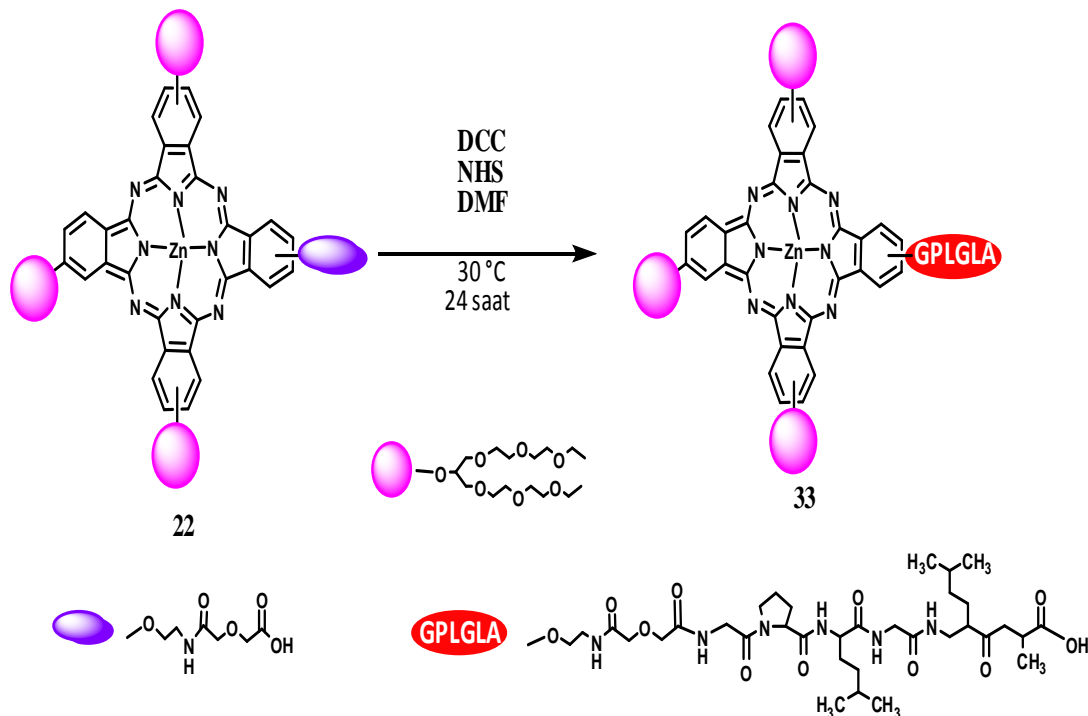
Spektrum 6.258. 32 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : 32 numaralı bileşğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 687, 619 nm, Soret bandı ise 362 nm'de gözlenmiştir. 32 numaralı bileşğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, THF, EtOH ve DCM içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Su dışındaki çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde bir fark gözlenmezken su içerisinde agregasyon söz konusudur. Su içerisindeki agregasyon TritonX-100 yüzey aktif maddesinin ilavesiyle giderilmiştir, spektrum 6.259'da görülmektedir.



Spektrum 6.259. 32 numaralı bileşğin su ve su+TritonX-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

6.10.1.2. 2(3)-5-((2-(2-(1-(2-(2-(2-metoksietilamino)-2-oksoetoksi) asetil) pirolidin-2-karboksiamido)-5-metilhekzanamido) asetamido) metil)-2,8-dimetil-4-oksononanoik asit - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi 23(24) ftalosiyanimato Zn(II) “PP” (33) Sentezi

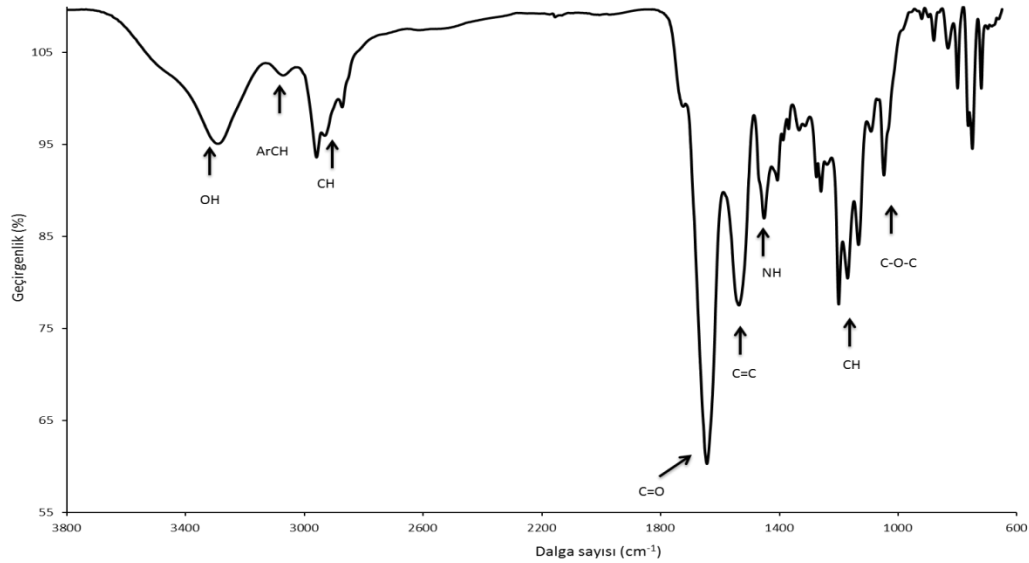


Şema 6.36. 33 numaralı bileşiğin sentezi.

20 mg (0.012 mmol) **22** numaralı bileşik 1mL DMF içerisinde çözüldükten sonra ilave edilen 3.6 mg (0.017 mmol) disikloheksilkarbodiimid (DCC) ve 2 mg (0.017 mmol) N-hidroksisüksiniimid (NHS) ile 10 dakika süreyle aktifleştirilir. Bu süre sonunda 6.1 mg (0.012 mmol) N-ucu amino grubu ile fonksiyonel hale getirilmiş olan peptid dizisi üzerine ilave edilir. Reaksiyon karışımı 24 saat 30°C'de karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı filtreden süzülerek ortamda reaksiyona girmeden kalan Pc ve peptid bileşenlerinin uzaklaştırılması için MeOH (2 × 20 mL) ve CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) ile yıkanır. Peptid bağlı reçine vakumda kurutulur.

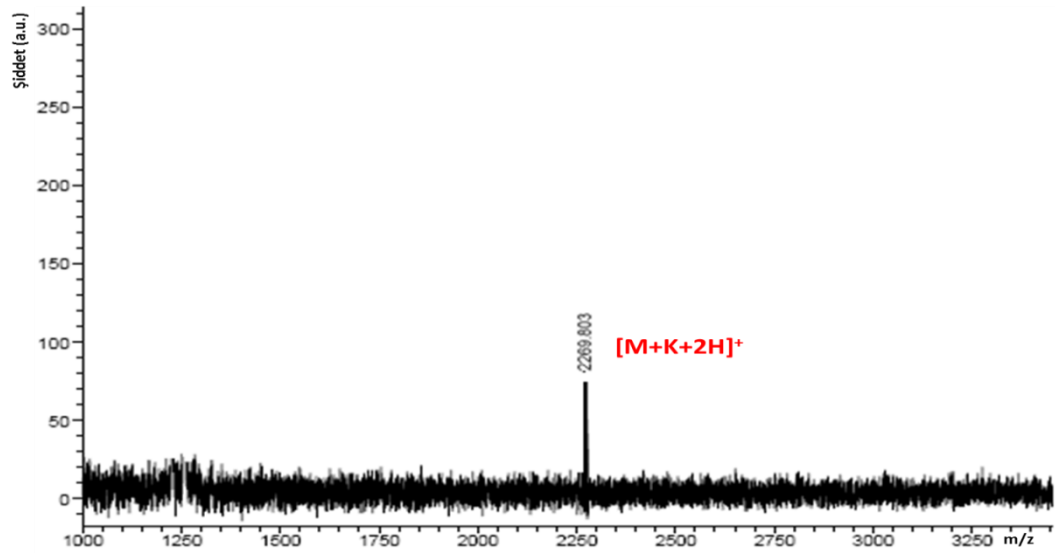
N-ucu Pc ile kapatılmış olan peptid dizisinin C-ucundaki resinin koparılması için reaksiyon ürünü TFA/TIS (triizopropilsilan) (95:5) ile 4 saat muamele edilir. Kopmuş olan resin süzülerek ayrılır ve peptid bağlı Pc (**PP**) konjugatı soğuk dietileter ile çöktürülerek santrifüjlenir ve vakumda kurutulur. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1) sistemde çözülen **PP** biobeads kolonda CH_2Cl_2 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Kapalı formülü $\text{C}_{107}\text{H}_{155}\text{N}_{15}\text{O}_{32}\text{Zn}$ olan molekül için ulaşılan verim %25'tir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



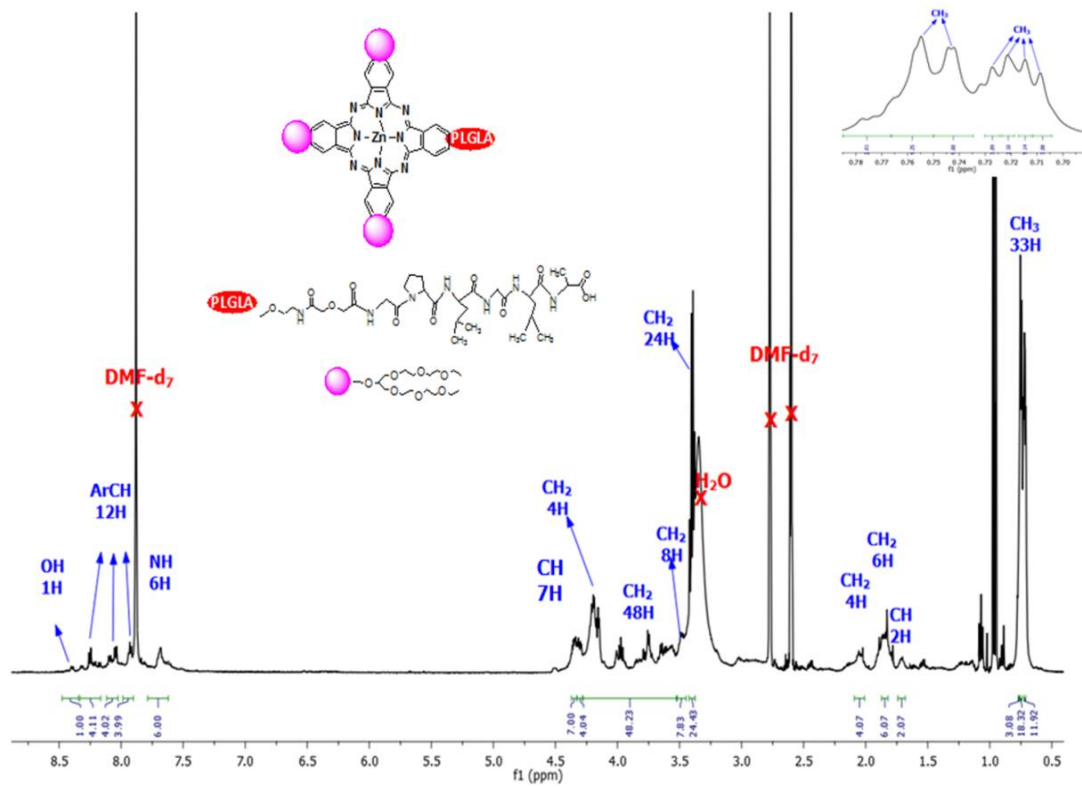
Spektrum 6.260. 33 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3297 (OH gerilmesi), 3069 (ArCH) , 2958-2853 (CH gerilmesi), 1648 (C=O gerilmesi), 1545 (C=C gerilmesi), 1457 (NH eğilmesi), 1263 (CH gerilmesi), 1202 (C-N eğilmesi), 1137 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



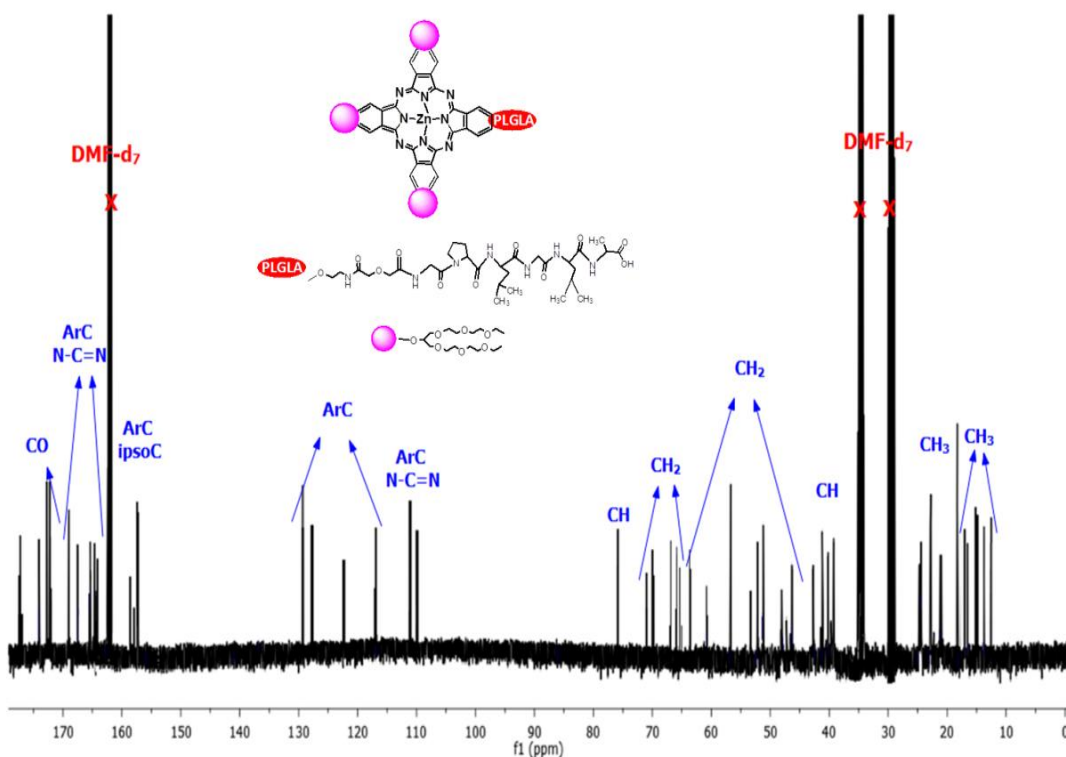
Spektrum 6.261. 33 numaralı bileşimin MALDI-TOF kütle spektrumu.

Kütle Spektrumu: Matris olarak Sinapik asit kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2269.803 $[M+K+2H]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



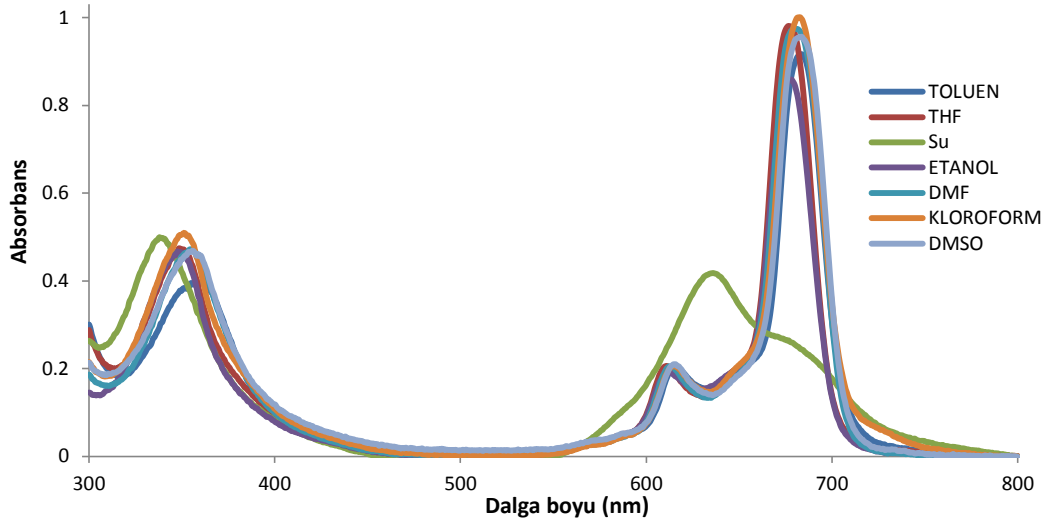
Spektrum 6.262. 33 numaralı bileşimin DMF-d₇ içerisinde alınmış ¹H-NMR spektrumu.

$^1\text{H-NMR (DMF-}d_7)$: $\delta = 0.70\text{-}0.79$ (m, 33H, CH_3), $1.08\text{-}1.19$ (bs, 2H, CH), $1.31\text{-}1.44$ (m, 6H, CH_2), $1.68\text{-}1.81$ (m, 4H, CH_2), $4.08\text{-}4.19/4.36\text{-}5.69$ (m, 72H, $\text{CH}_2\text{-O}$), $4.24\text{-}4.34$ (m, 8H, CH_2), $5.71\text{-}5.78$ (m, 4H, CH_2), $5.79\text{-}5.87$ (m, 4H, CH), $11.66\text{-}11.95$ (b, 6H, NH), $12.15\text{-}12.29/12.37\text{-}12.53/12.62\text{-}12.91$ (m, 12H, ArH), $12.93\text{-}13.16$ (b, 1H, OH).



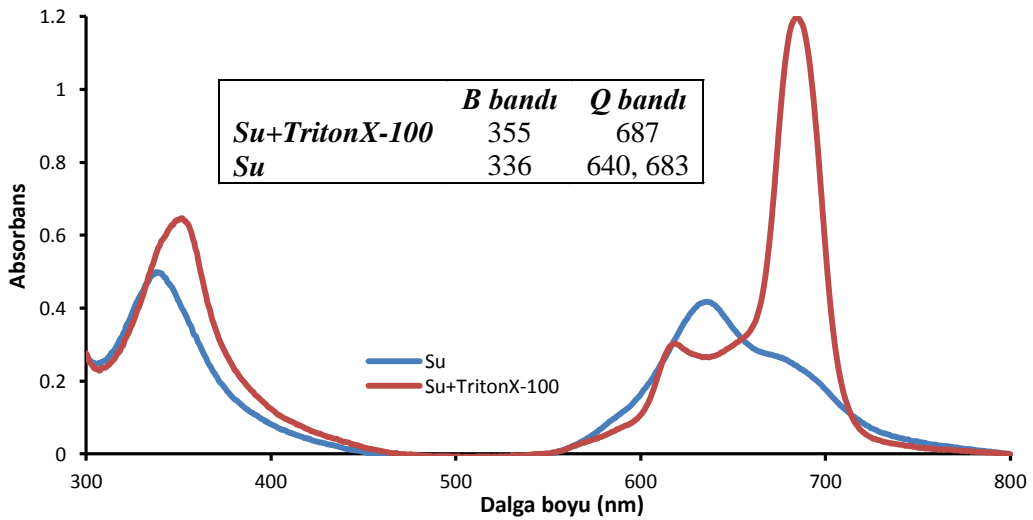
Spektrum 6.263. 33 numaralı bileşiğinin $\text{DMF-}d_7$ içerisinde alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

$^{13}\text{C NMR (DMSO-}d_6)$: $\delta = \text{CH}_3$ (12.96, 13.98, 15.21, 15.64, 16.88, 17.47, 18.44, 21.66, 23.06, 24.84, 25.00), CH_2 (46.82, 47.82, 48.49, 51.55, 52.68, 53.92, 56.98, 57.31, 61.34, 63.86, 63.97, 65.69, 66.39, 67.47, 70.15, 70.58, 75.55, 39.67, 40.10, 40.80, 41.50, 43.33, 76.44), CH_2 (65.69, 66.39, 67.47, 70.15, 70.58, 75.55), CH (39.67, 40.10, 40.80, 41.50, 43.33, 76.44, 76.55), ArC (117.51, 117.57, 123.00, 128.43, 129.98), ipsoC (157.78, 158.05, 158.64, 159.34), C=O (172.45, 172.88, 173.42, 174.82, 177.61, 178.04, 178.31).



Spektrum 6.264. **33** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

λ_{max}/nm : **33** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 687, 620 nm, Soret bandı ise 360 nm’de gözlenmiştir. **33** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda toluen, THF, su, EtOH, DMF, $CHCl_3$, DMSO içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis. spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Su dışındaki çözücüler içerisinde Q ve Soret bandları değerlerinde bir fark gözlenmemiştir. Su içerisindeki agregasyon TritonX-100 yüzey aktif maddesinin ilavesiyle giderilmiştir. TritonX-100 ilavesiyle elde edilen grafik spektrum **6.265**’te görülmektedir.

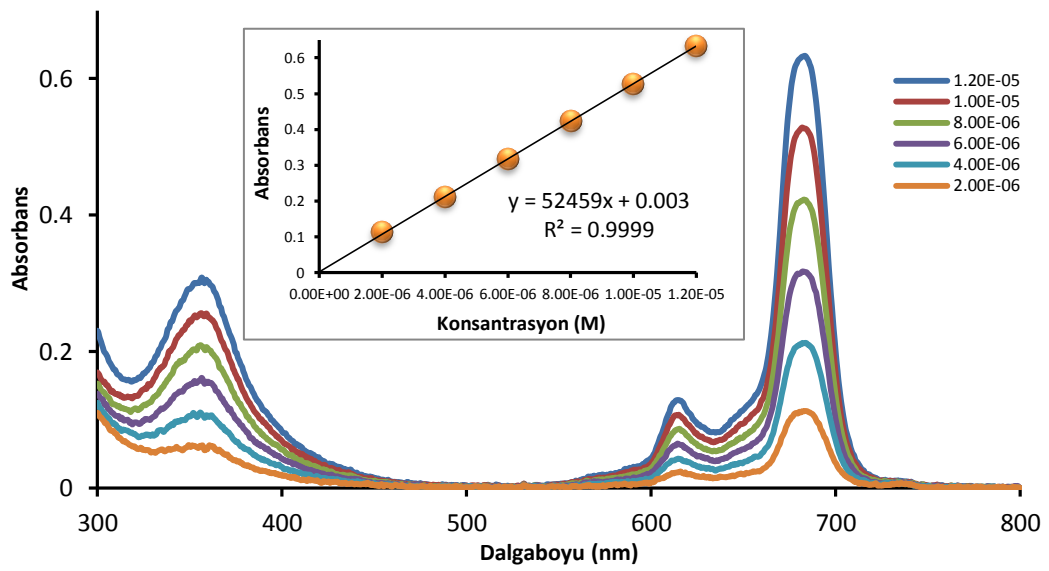


Spektrum 6.265. **33** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

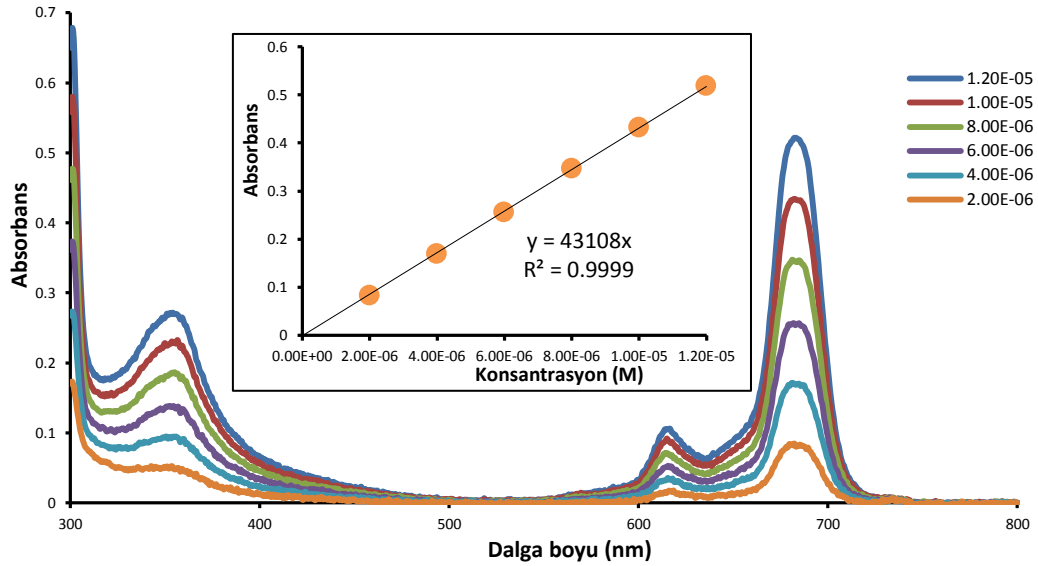
6.10.2. Peptid Konjuge ZnPc Türevlerinin (32,33) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

6.10.2.1. Agregasyon Ölçümleri

Sentezlenen peptid konjuge ftalosiyanın bileşiklerinin agregasyon özellikleri, bölüm 6.2.2.1’de belirtildiği gibi 2×10^{-6} - 1.2×10^{-5} konsantrasyon aralığında DMSO çözücüsü içerisindeki absorpsiyonları ölçülerek incelenmiştir.



Spektrum 6.266. 32 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



Spektrum 6.267. 33 numaralı bileşimin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.

Tablo 6.18. Peptid konjuge ZnPc Türevlerinin (32, 33) Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri.

	<i>Q bandı</i> λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$	<i>B bandı</i> λ_{max} (nm)
32	687	4.72	362
33	687	6.67	360
Std-ZnPc*	672	5.14	358

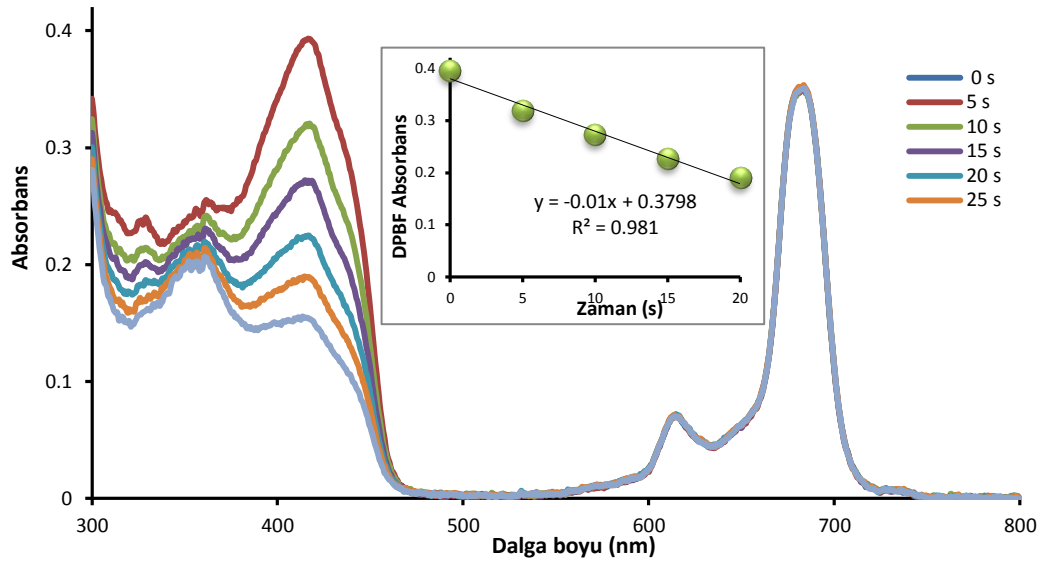
*[Gürol et al., 2007]

Yapılan agregasyon çalışmaları sonucunda peptid süstitüe ZnPc türevlerinin Q ve B bandı değerleri, eksitasyon katsayısının logaritmik değerleri belirlenmiştir. Q ve B bandının değerleri, standart ZnPc bileşiminden ~15nm daha uzun dalga boyunda gözlenmiştir.

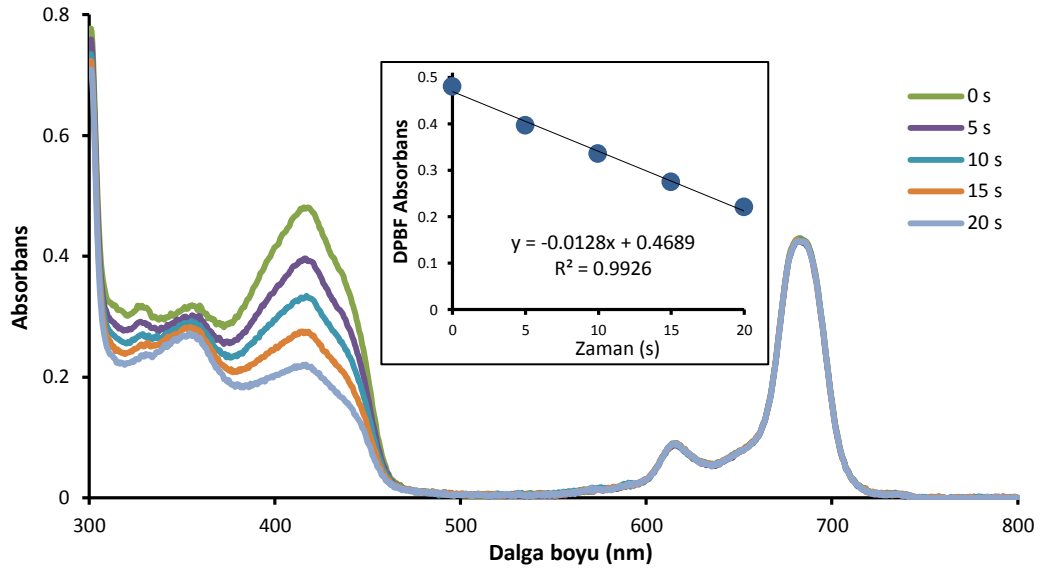
6.10.2.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.10.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})

Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.1’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis. spektrumlarında ortamdaki söndürücü molekülün absorbansındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4’te kullanılarak ϕ_{Δ} hesaplanır.



Spektrum 6.268. 32 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6.269. 33 numaralı bileşimin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasında UV-Vis spektrumu değişimi.

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda peptid konjuge ZnPc türevlerinin ϕ_{Δ} değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.19). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğine göre düşük çıkmıştır.

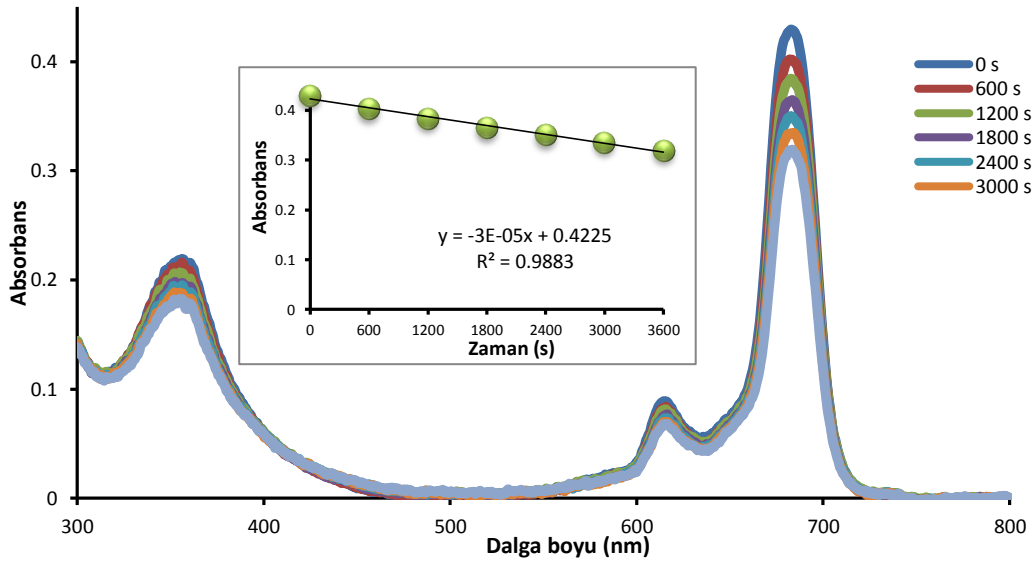
Tablo 6.19. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (32, 33) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri.

	$\Delta A/\Delta t$	α	ϕ_{Δ}
32	0.010	0.534	0.34
33	0.013	0.504	0.46
<i>Std-ZnPc*</i>	0.034	0.927	0.67

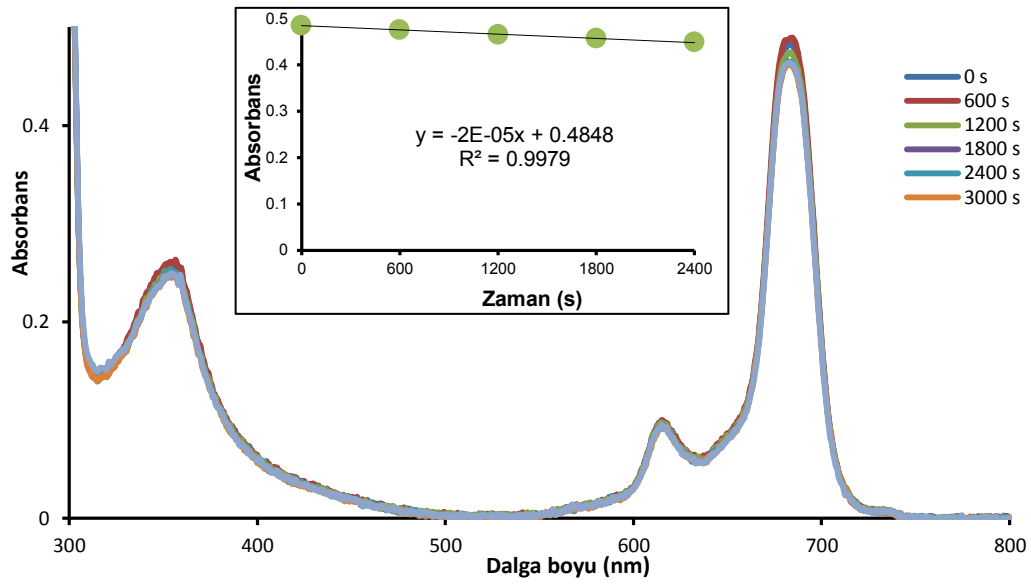
*[Gürol et al., 2007]

6.10.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

Fotobozunma ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.2’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belirli zaman aralıklarında 100 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis. spektrumlarında Q-bandlarındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4 kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanır.



Spektrum 6.270. 32 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6.271. 33 numaralı bileşimin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

Yapılan fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sonucunda peptid konjuge ZnPc türevlerinin ϕ_d değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.20). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşimine göre yaklaşık aynı değerlerdedir. Peptid dizisinin Pc halkasına süstitüsyonu bileşiklerin kararlılıklarına fazla bir etki yapmamıştır.

Tablo 6.20. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (32, 33) DMSO içerisinde ϕ_d değerleri.

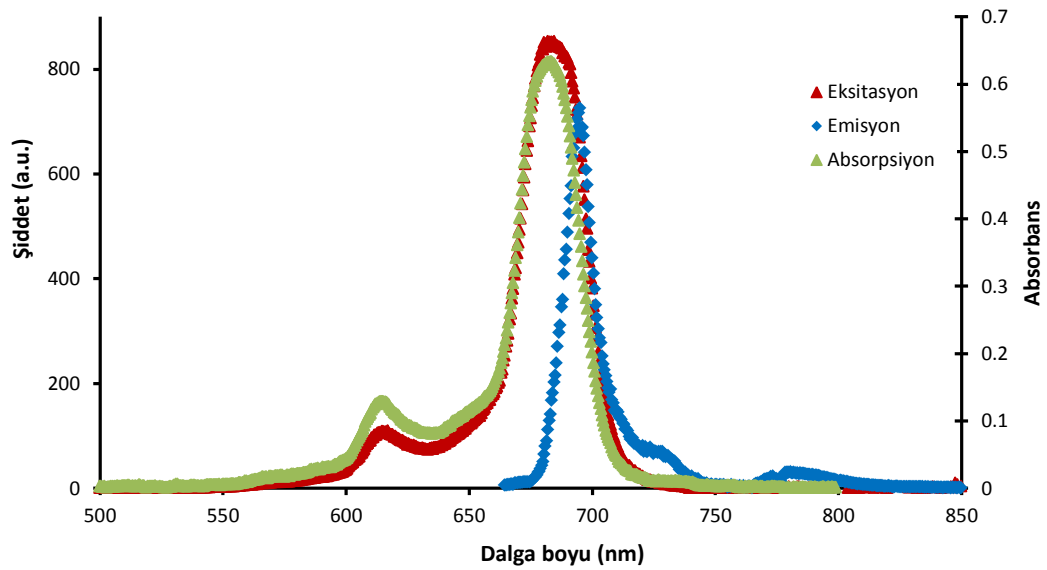
	$\Delta A/\Delta t$	ϕ_d ($\times 10^{-5}$)
32	3×10^{-5}	2.96
33	2×10^{-5}	2.53
Std-ZnPc*	5×10^{-5}	2.61

*[Gürol et al., 2007]

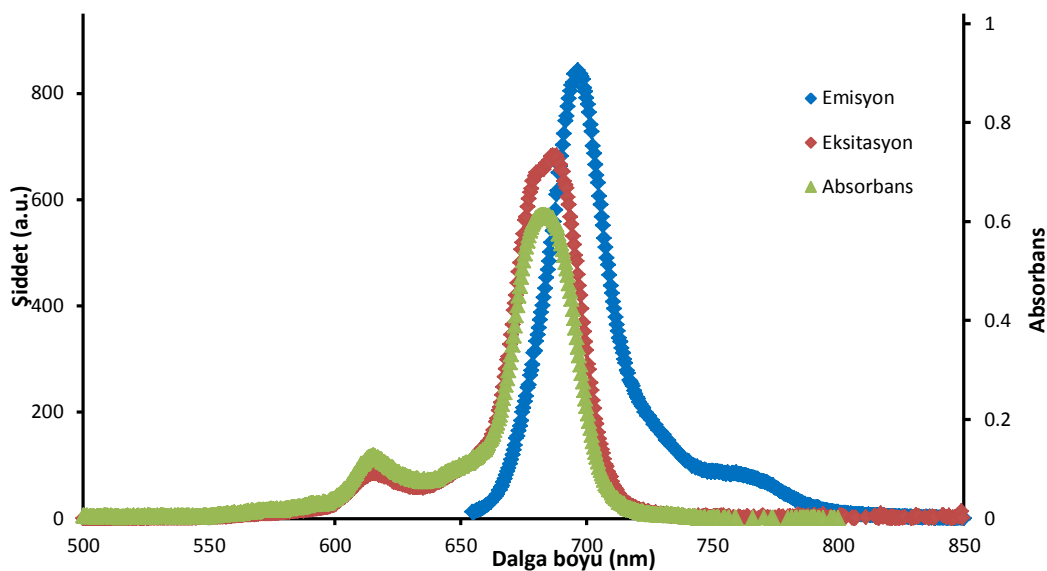
6.10.2.3. Fotofiziksel Ölçümler

Fotofiziksel ölçümler Bölüm 6.2.2.3'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

6.10.2.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



Spektrum 6.272. 32 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 655 nm).



Spektrum 6.273. 33 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 645 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32**, **33**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.21 ve 6.22). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğin değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 6.21. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32**, **33**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	<i>Eksitasyon</i> λ_{EX} (nm)	<i>Emisyon</i> λ_{EM} (nm)	<i>Stoke Kayması</i> Δ_{Stokes} (nm)
32	681	690	9
33	686	695	9
<i>Std-ZnPc*</i>	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6.22. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32**, **33**) floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

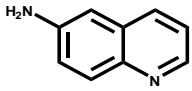

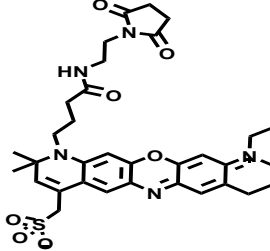
	φ_F	τ_F ns	τ_0 ns	k_F $s^{-1}(x10^8)$
32	0.19	3.78	20.23	1.47
33	0.16	4.08	25.99	1.09
<i>Std-ZnPc*</i>	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

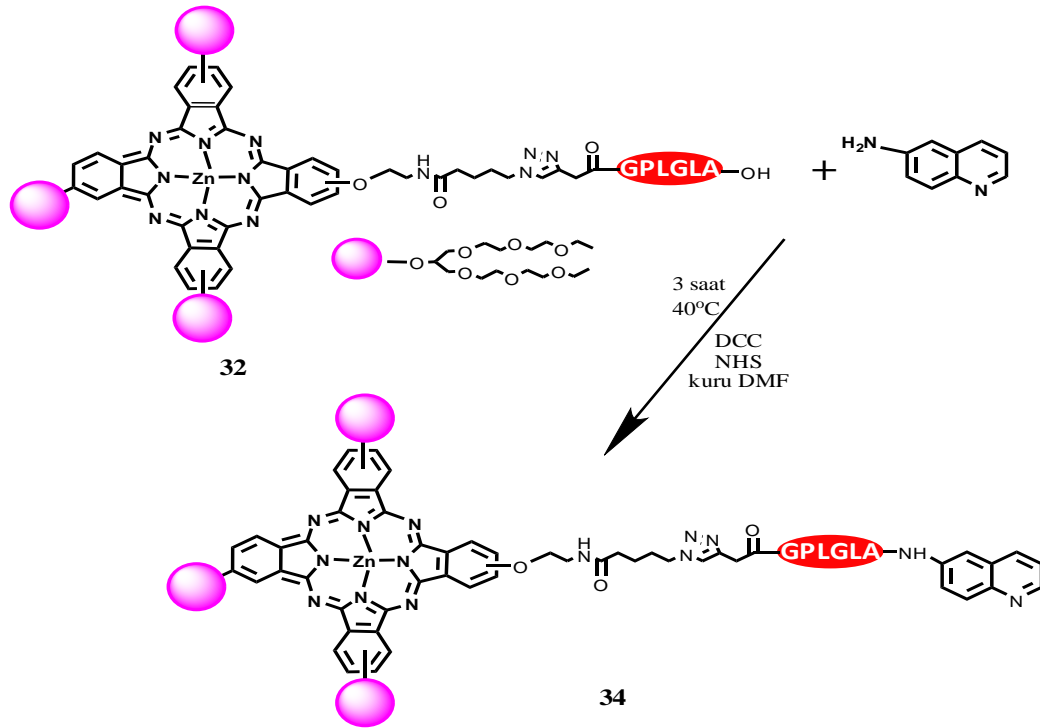
6.10.3. Söndürücü Konjugasyonu ve Karakterizasyonu

FRET oluşumunun sağlamak amacıyla, **32** ve **33** numaralı peptid konjuge Pc bileşikleri söndürücü ile konjuge edilerek PROB yapısı oluşturulmuştur. FRET ışısız bir enerji transfer prosesidir. PROB yapısında uyarılmış haldeki Pc bileşiği (donör) enerjisini söndürücü bileşiğe (akseptör) aktarır. Teorik olarak bu enerji transferinin gerçekleşmesi için Pc bileşiğinin emisyon spektrumu ile söndürücü bileşiğin absorpsiyon spektrumunun örtüşmesi gerekmektedir. Ancak Lovell ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada PS ve Q'ın spektral örtüşmesinin singlet oksijen üretiminden bağımsız olduğuna yönelik bir çalışma yayınlamışlardır. Buradan yola çıkılarak tez çalışmasında spektral olarak iyi örtüşen ve örtüşmeyen 3 çeşit söndürücü kullanılmıştır. Kullanılan söndürücü bileşiklerin özellikleri Tablo 6.23'te görülmektedir.

Tablo 6.23. Söndürücü bileşiklerinin DMSO içerisindeki spektral özellikleri.

	<i>Q₁</i> <i>6-aminokinolin</i>	<i>Q₂</i> <i>1-aminopiren</i>	<i>Q₃</i> <i>Atto-680®</i>
λ_{abs}	375	390	684
λ_{em}	557	480	700
$\log \epsilon$	3.68	4.58	5.03
<i>yapı</i>			

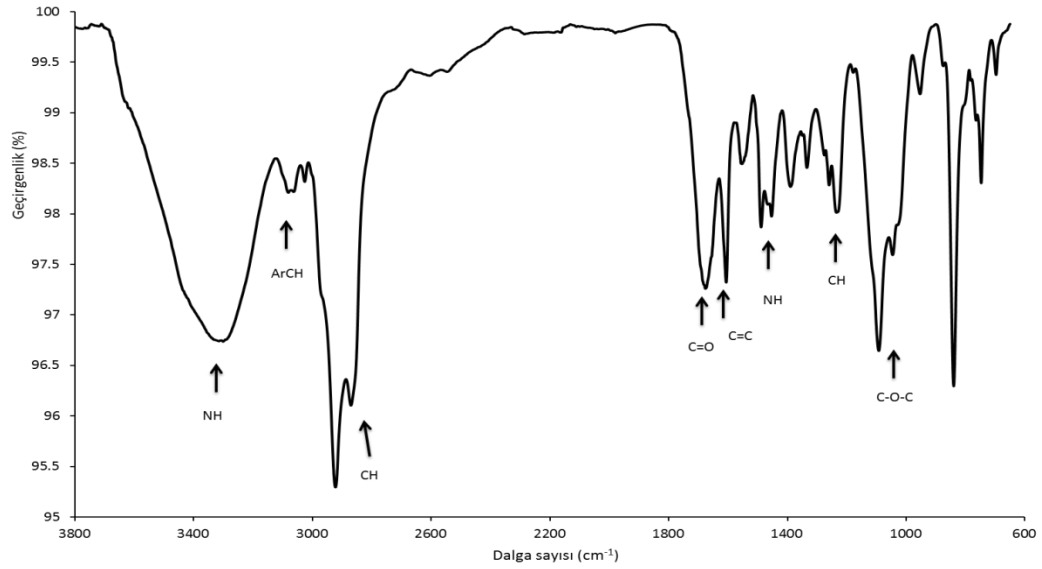
6.10.3.1. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(kinolin-6-ilamino)heksilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(1-(5-(2-metoksietilamino)-5-oksopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksi amido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) “PPQ” Sentezi (34)



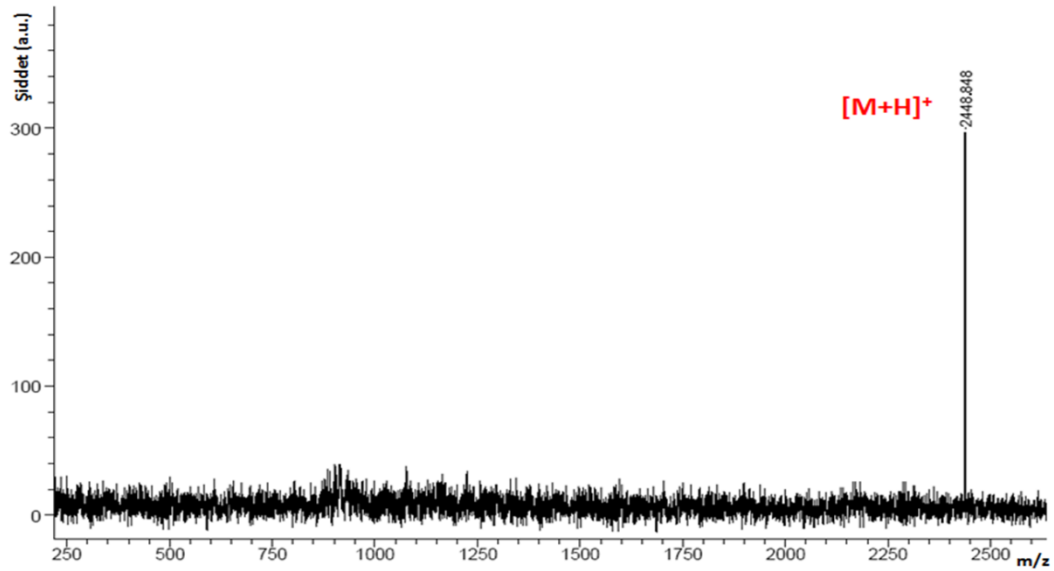
Şema 6.37. 34 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0043 mmol) **32** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.33mg (0.0065mmol) DCC ve 0.74 mg (0.0065mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.62mg (0.0043mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek Biobeads matrisli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü C₁₂₁H₁₆₈N₂₀O₃₀Zn olan bileşik için ulaşılan verim %82.53'tür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

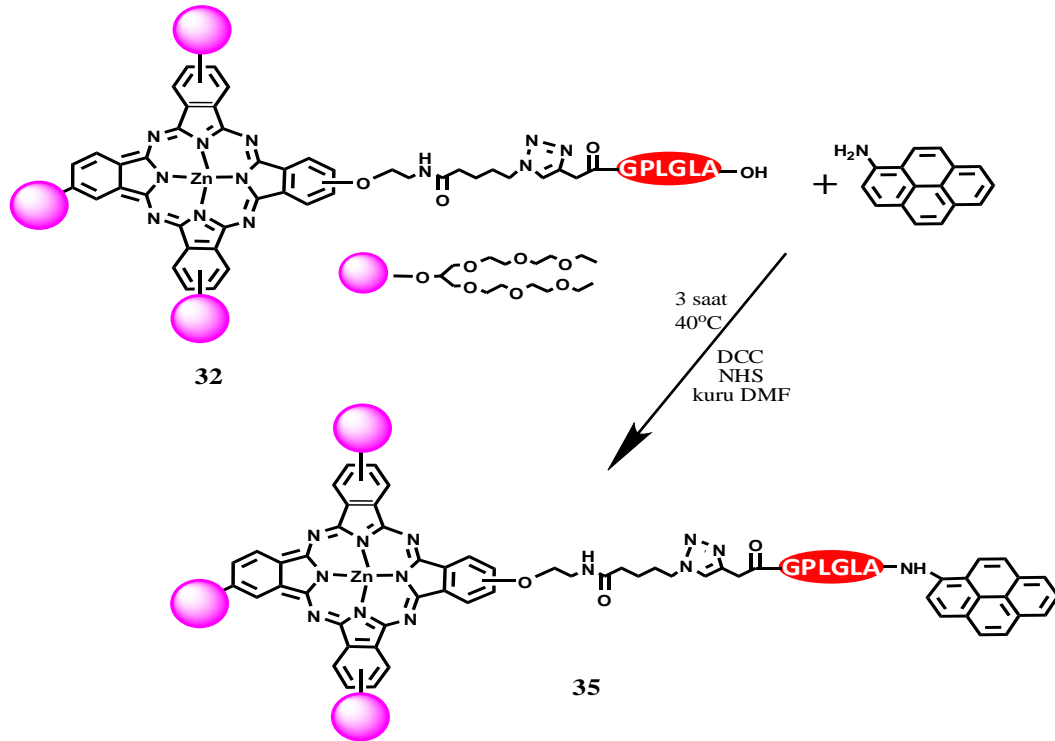


IR spektrumu (cm⁻¹): 3335 (N-H gerilmesi), 3090 (ArCH gerilmesi), 2927-2876 (Alifatik CH gerilmesi), 1685 (C=O gerilmesi), 1609 (C=C gerilmesi), 1491 (NH eğilmesi), 1239 (CH eğilmesi), 1096 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2448.848 [M+H]⁺ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

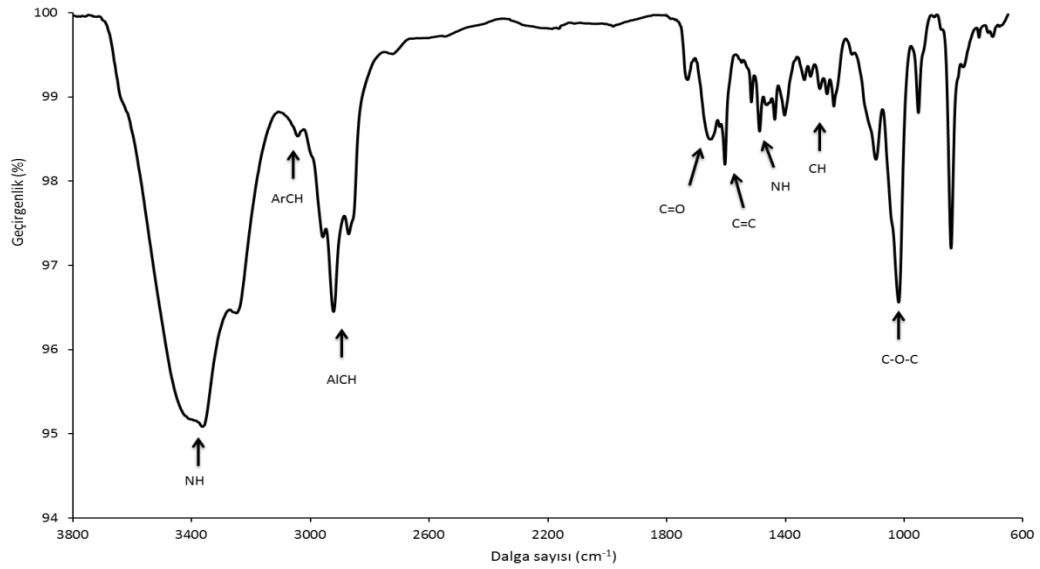
6.10.3.2. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(piren-1-amino)heksilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(1-(5-(2-metoksietilamino)-5-oksopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksi amido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) "PPQ" Sentezi (35)



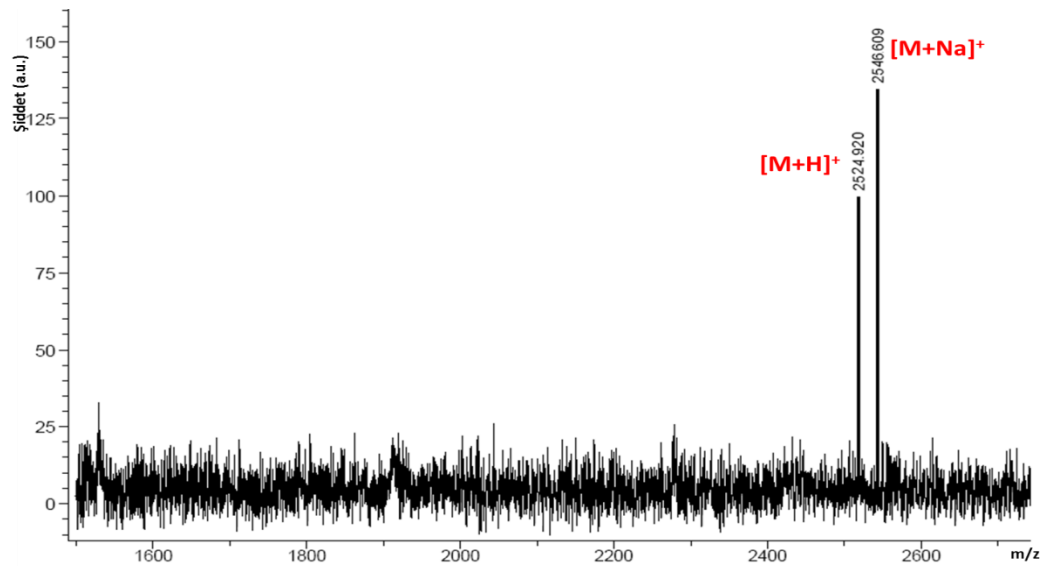
Şema 6. 38. 35 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0043 mmol) **32** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.33mg (0.0065mmol) DCC ve 0.74 mg (0.0065mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktive edilir. Süre sonunda 0.93mg (0.0043mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek Biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü C₁₂₈H₁₇₃N₁₉O₃₀Zn olan bileşik için ulaşılan verim %85.43'tür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

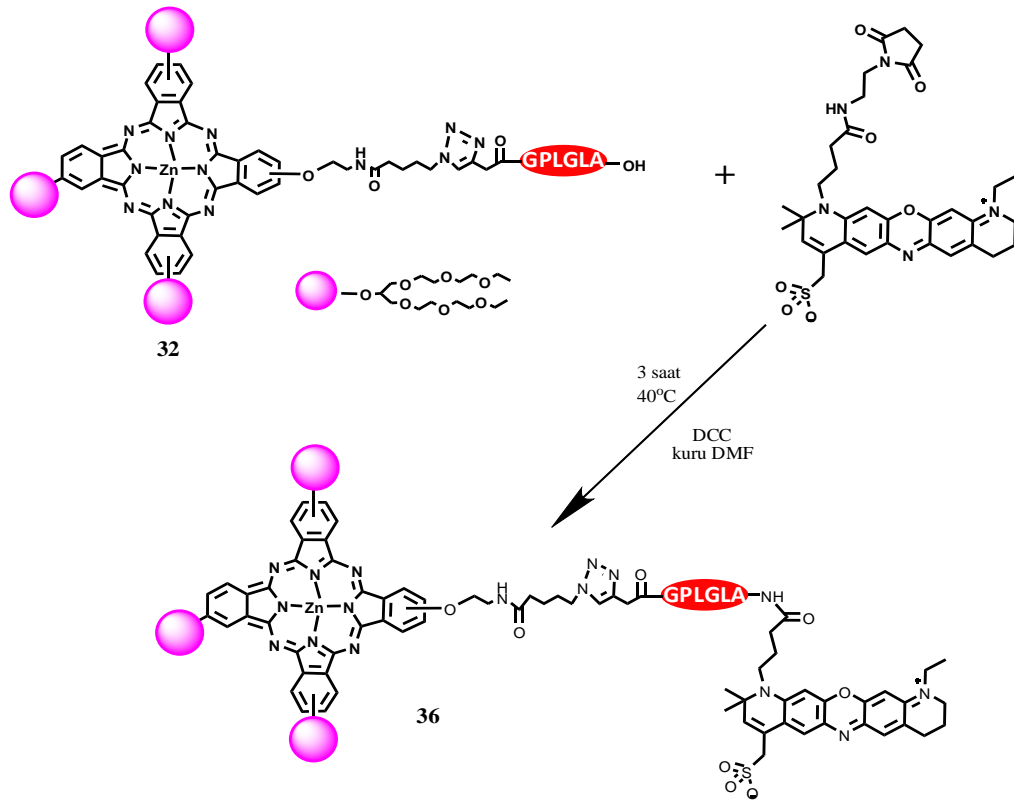


IR spektrumu (cm^{-1}): 3380 (N-H gerilmesi), 3051 (ArCH gerilmesi), 2928-2876 (AlCH gerilmesi), 1664 (C=O gerilmesi), 1609 (C=C gerilmesi), 1493 (NH eğilmesi), 1238 (CH eğilmesi), 1024 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2524.920 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 2546.609 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

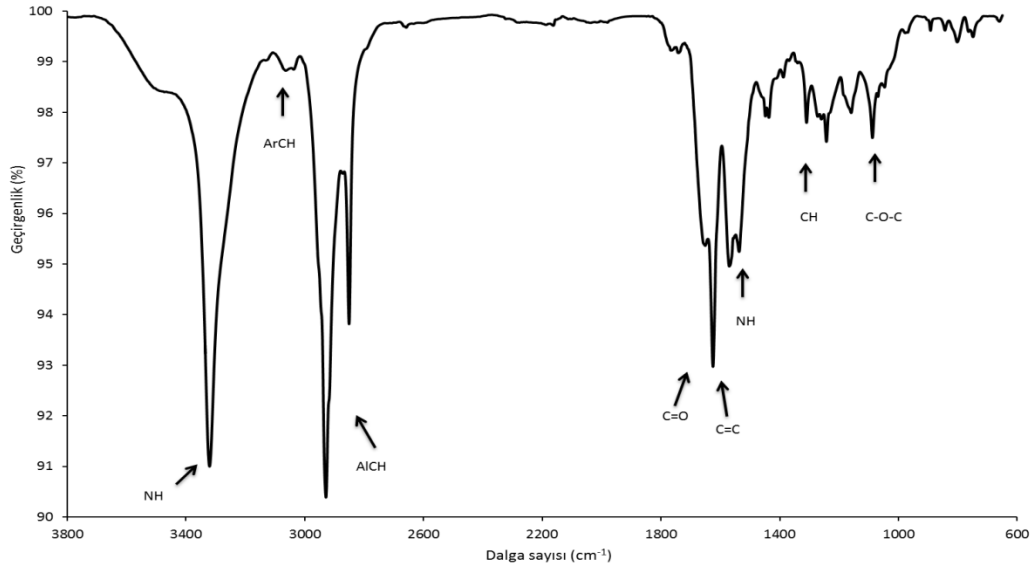
6.10.3.3. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(atto-amino)heksilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksoheksan-2-il)-1-(2-(1-(5-(2-metoksietilamino)-5-oksopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksi amido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) "PPQ" Sentezi (36)



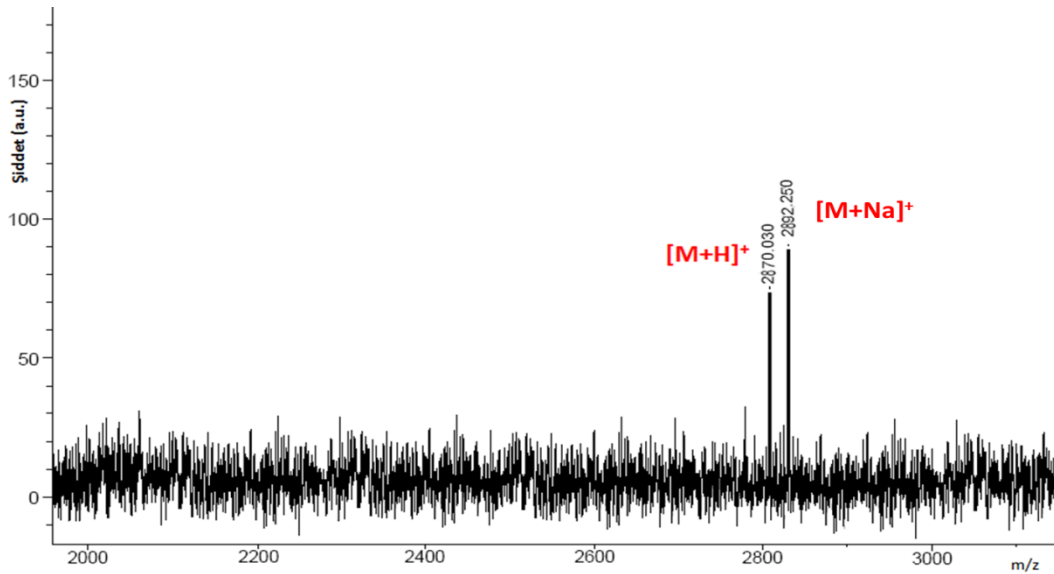
Şema 6. 39. 36 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0043 mmol) **32** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.33mg (0.0065mmol) DCC eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 2.24mg (0.0043mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek Biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü C₁₄₃H₁₉₉N₂₁O₃₅SZn olan bileşik için ulaşılan verim %91.16'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

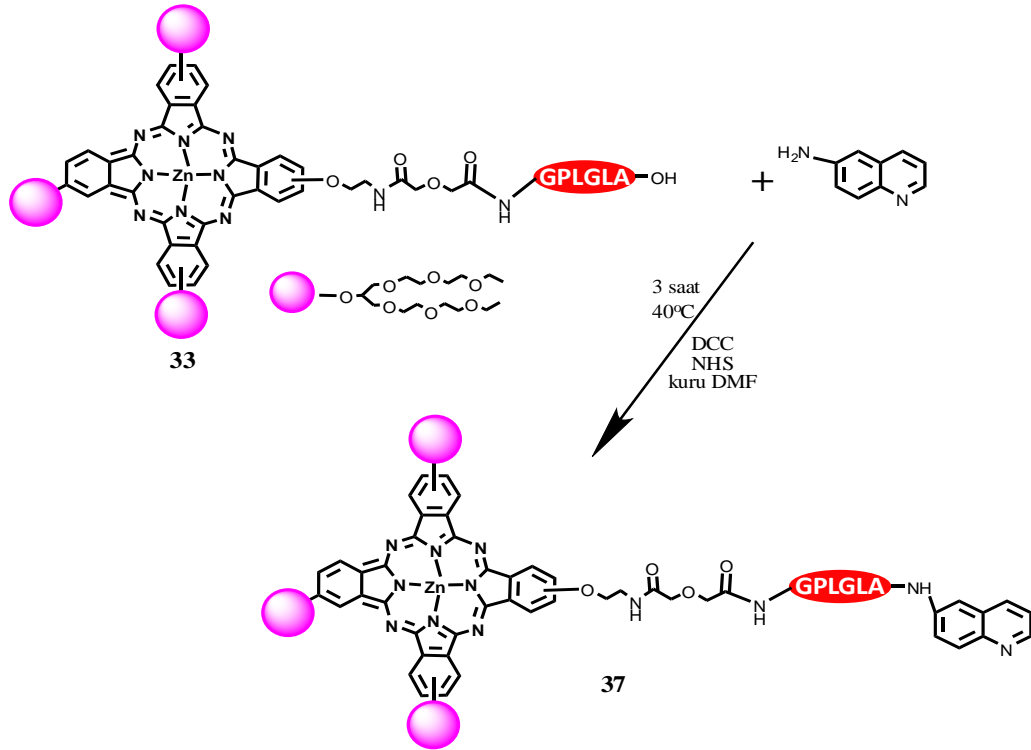


IR spektrumu (cm^{-1}): 3322 (N-H gerilmesi), 3061 (ArCH gerilmesi), 2936-2854 (AlCH gerilmesi), 1660 (C=O gerilmesi), 1616 (C=C gerilmesi), 1575-1544 (NH eğilmesi), 1312 (CH eğilmesi), 1085 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2870.030 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 2892.250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

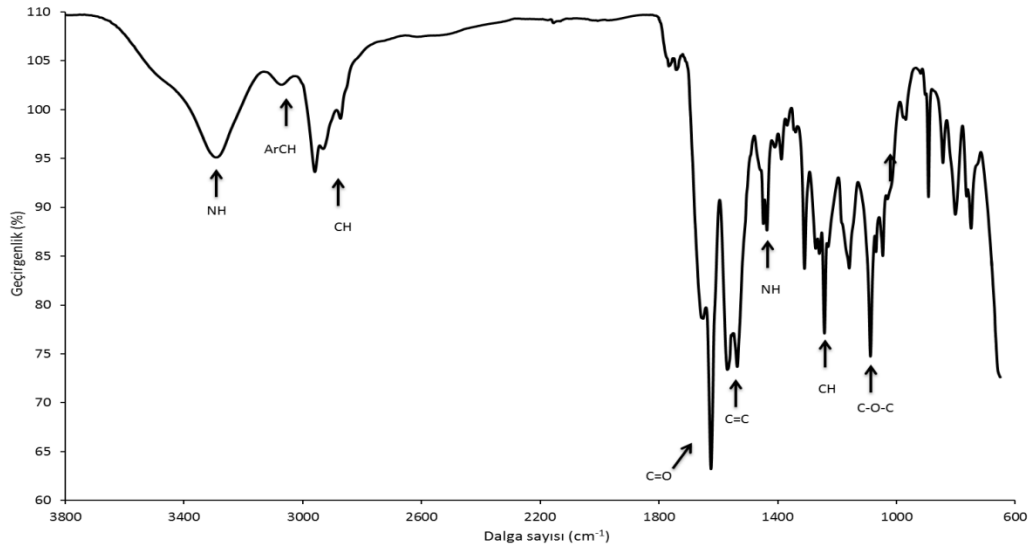
6.10.3.4. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(kinolin-6-ilamino)heksilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(2-(2-metoksi etilamino)-2-oksoetoksi) asetil)pirolidin-2-karboksiamido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) "PPQ" Sentezi (37)



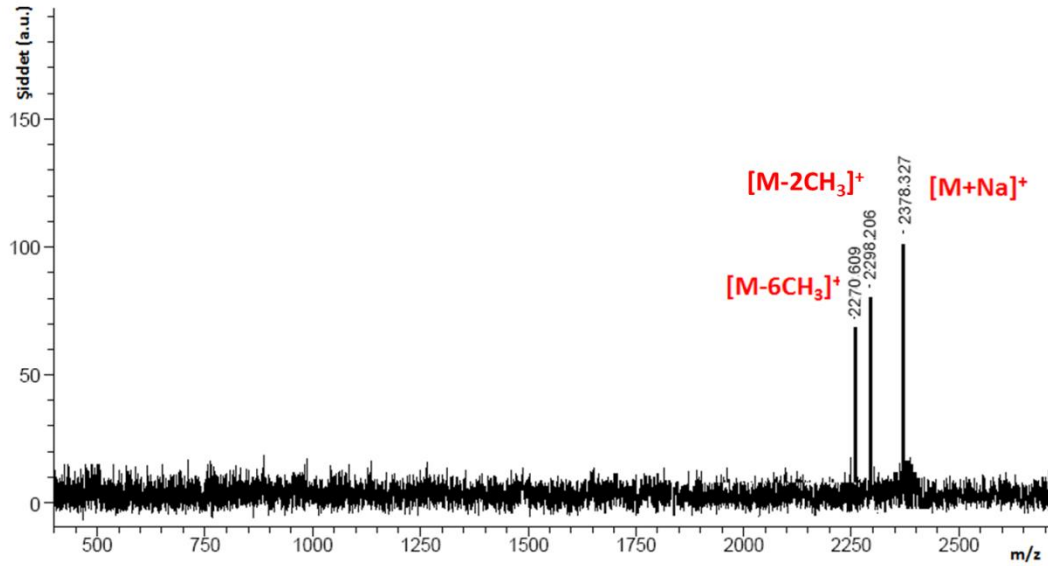
Şema 6. 40. 37 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0045 mmol) **33** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.39mg (0.0068mmol) DCC ve 0.78mg (0.0068mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.65mg (0.0045mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü C₁₁₆H₁₆₁N₁₇O₃₁Zn olan bileşik için ulaşılan verim %74.65'tir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

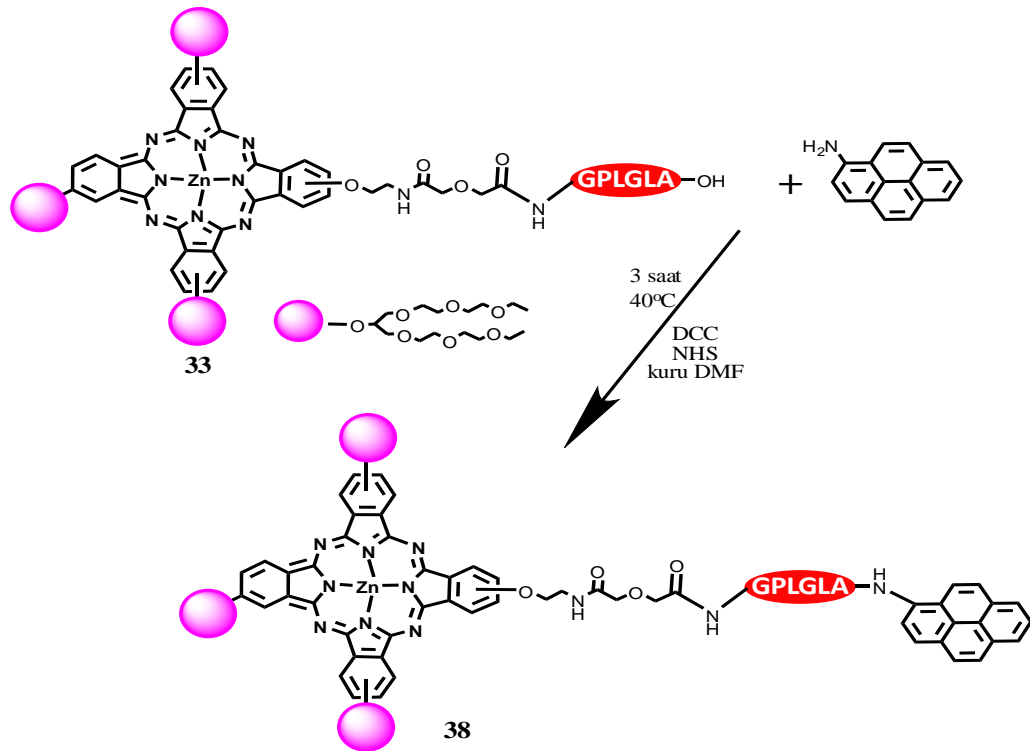


IR spektrumu (cm^{-1}): 3311 (N-H gerilmesi), 3088 (ArCH gerilmesi), 2965-2878 (Alifatik CH gerilmesi), 1660/1627 (C=O gerilmesi), 1572/1540 (C=C gerilmesi), 1438 (NH eğilmesi), 1243 (CH eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2270.609 $[\text{M}-6\text{CH}_3]^+$, 2298.206 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ve 2378.327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

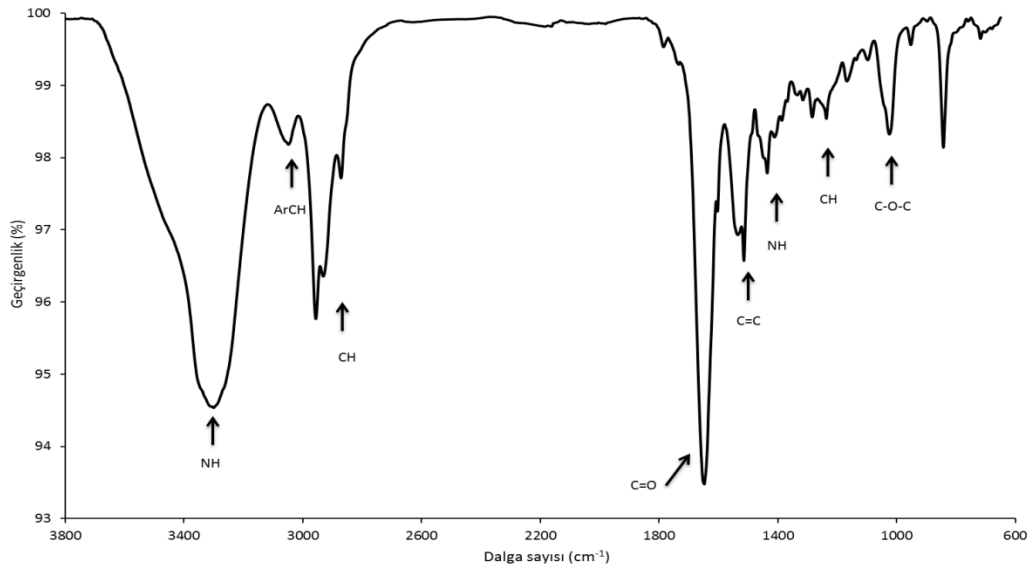
6.10.3.5. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(piren-1-amino)heksilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(2-(2-metoksietilamino)-2-oksoetoksi)asetil)pirolidin-2-karboksiamido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) "PPQ" Sentezi (38)



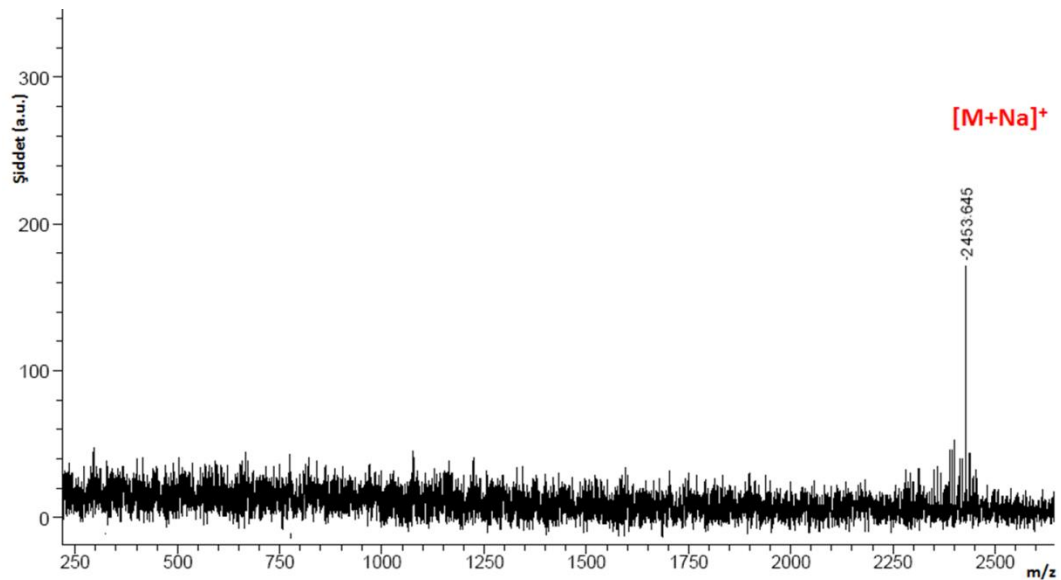
Şema 6. 41. 38 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0045 mmol) **33** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.39mg (0.0068 mmol) DCC ve 0.78mg (0.0068 mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.98mg (0.0045mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü C₁₂₃H₁₆₆N₁₆O₃₁Zn olan bileşik için ulaşılan verim %72.25'tir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

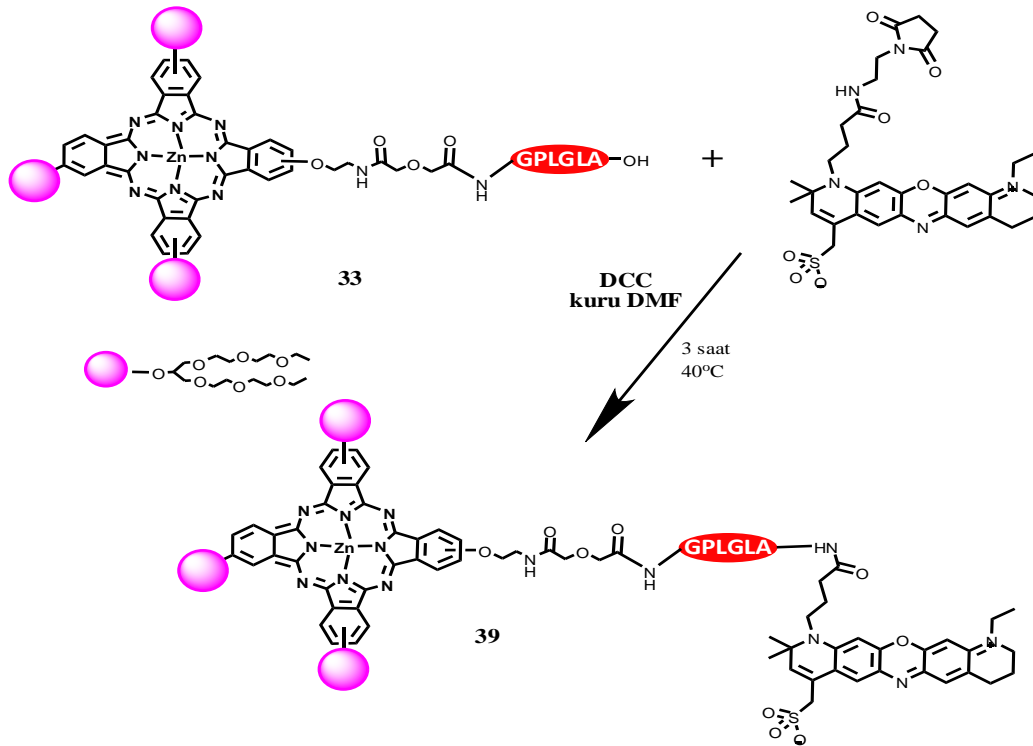


IR spektrumu (cm⁻¹): 3316 (N-H gerilmesi), 3062 (ArCH gerilmesi), 2958-2875 (Alifatik CH gerilmesi), 1656 (C=O gerilmesi), 1643/1516 (C=C gerilmesi), 1439 (NH eğilmesi), 1239 (CH eğilmesi), 1030 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2453.645 [M+Na]⁺ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

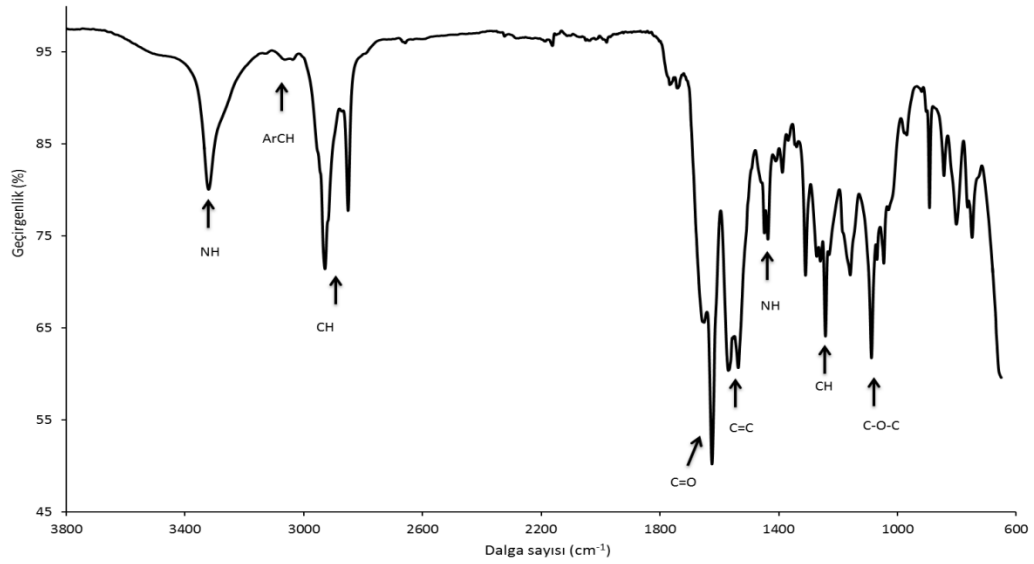
6.10.3.6. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(atto-amino)heksilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksoheksan-2-il)-1-(2-(2-(2-metoksietilamino)-2-oksoetoksi)asetil)pirolidin-2-karboksiamido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyanimato Zn(II) "PPQ" Sentezi (39)



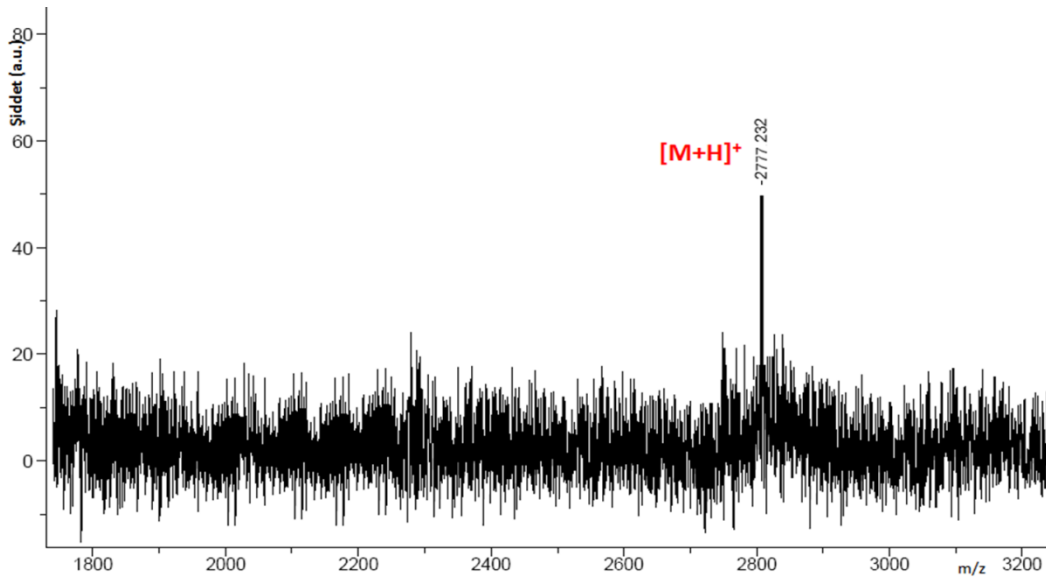
Şema 6. 42. 39 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0045 mmol) **33** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.39mg (0.0068 mmol) DCC eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktive edilir. Süre sonunda 2.35 mg (0.0045 mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü C₁₃₈H₁₉₂N₁₈O₃₆SZn olan bileşik için ulaşılan verim %75.83'tür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



IR spektrumu (cm⁻¹): 3325 (N-H gerilmesi), 3079 (ArCH gerilmesi), 2931-2852 (Alifatik CH gerilmesi), 1660/1626 (C=O gerilmesi), 1572/1539 (C=C gerilmesi), 1438 (NH eğilmesi), 1244 (CH eğilmesi), 1089 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.

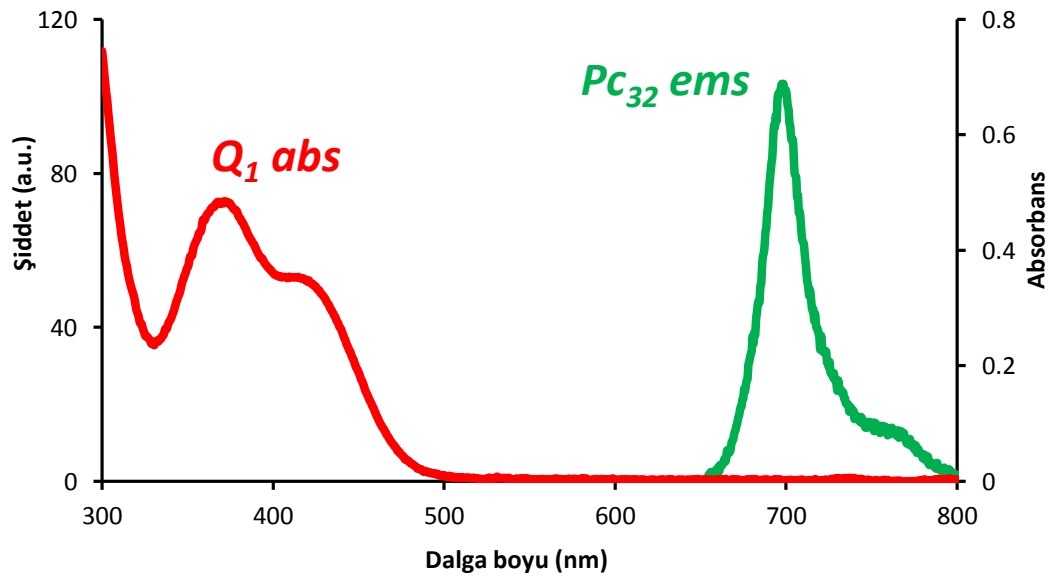


Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2777.232 [M+H]⁺ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

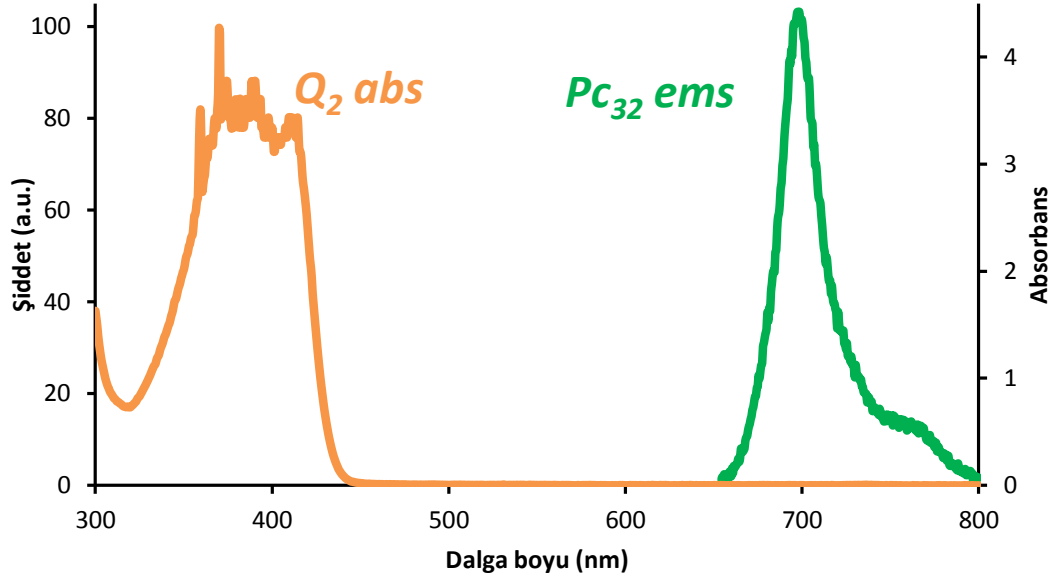
6.10.4. Söndürücü Konjuge ZnPc Türevlerinin (34-39) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümleri

6.10.4.1. Spektral Örtüşme Ölçümleri

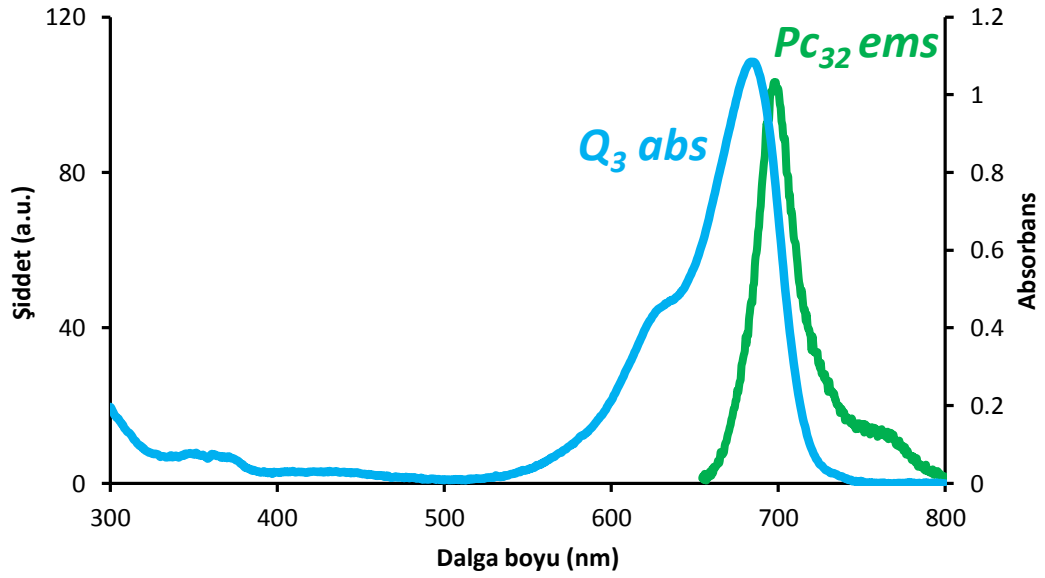
6.10.4.1.1. 32 numaralı PP bileşiğinin emisyonu ile Q₁, Q₂ ve Q₃ absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları



Spektrum 6. 274. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q₁ bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.



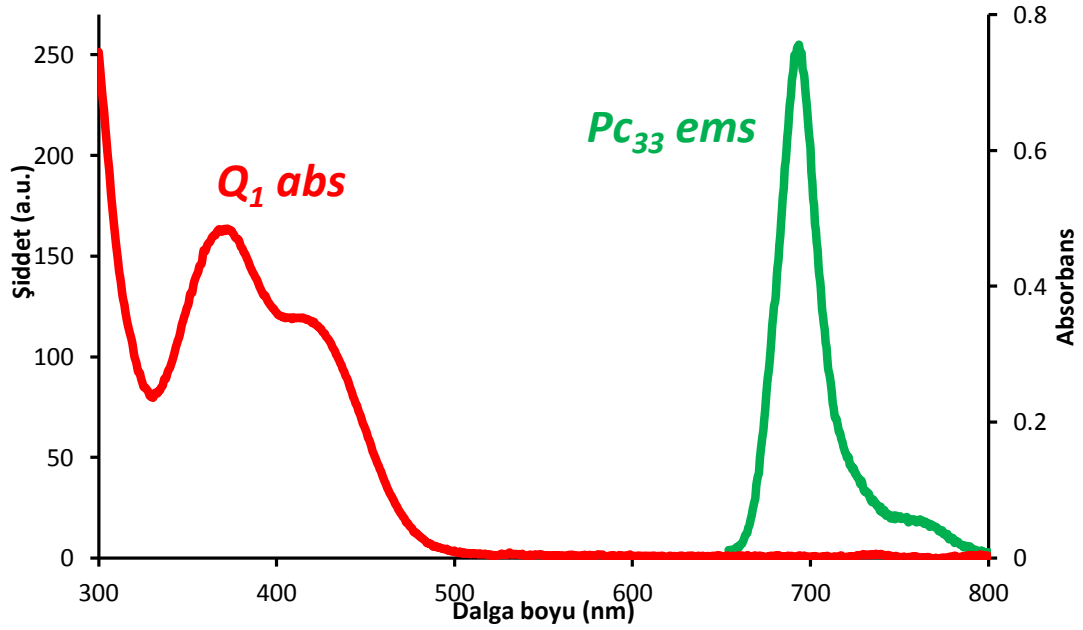
Spektrum 6. 275. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşğin emisyon spektrumu ile Q_2 bileşğinin absorpsiyon spektrumu.



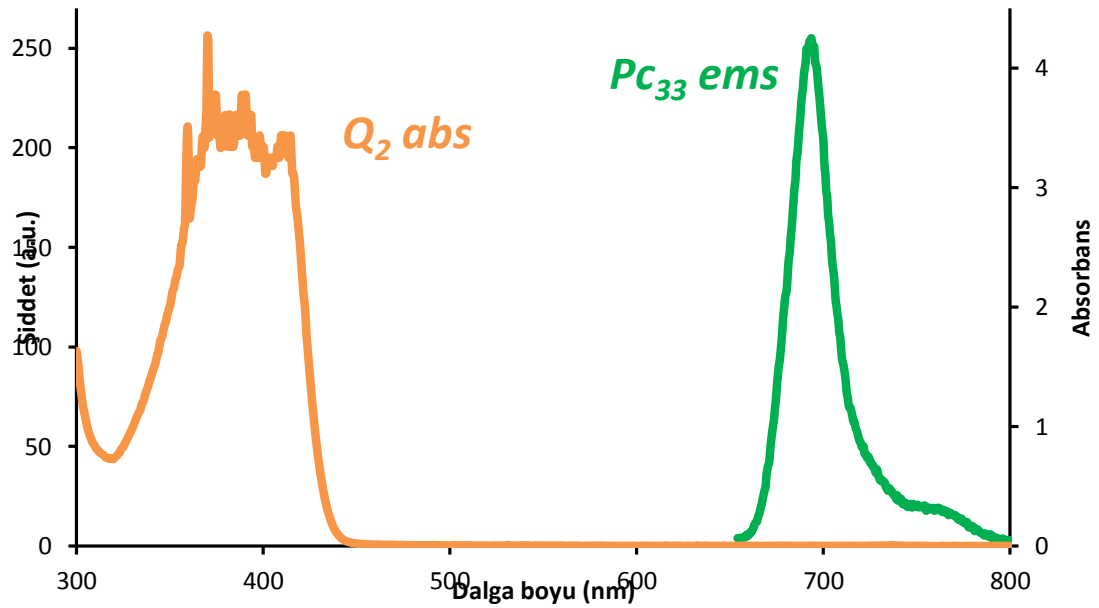
Spektrum 6. 276. DMSO içerisinde 32 numaralı bileşğinin emisyon spektrumu ile Q_3 bileşğinin absorpsiyon spektrumu.

32 numaralı bileşğinin emisyon spektrumu en yüksek oranda Q_3 bileşğinin absorpsiyon spektrumu ile örtüşmektedir.

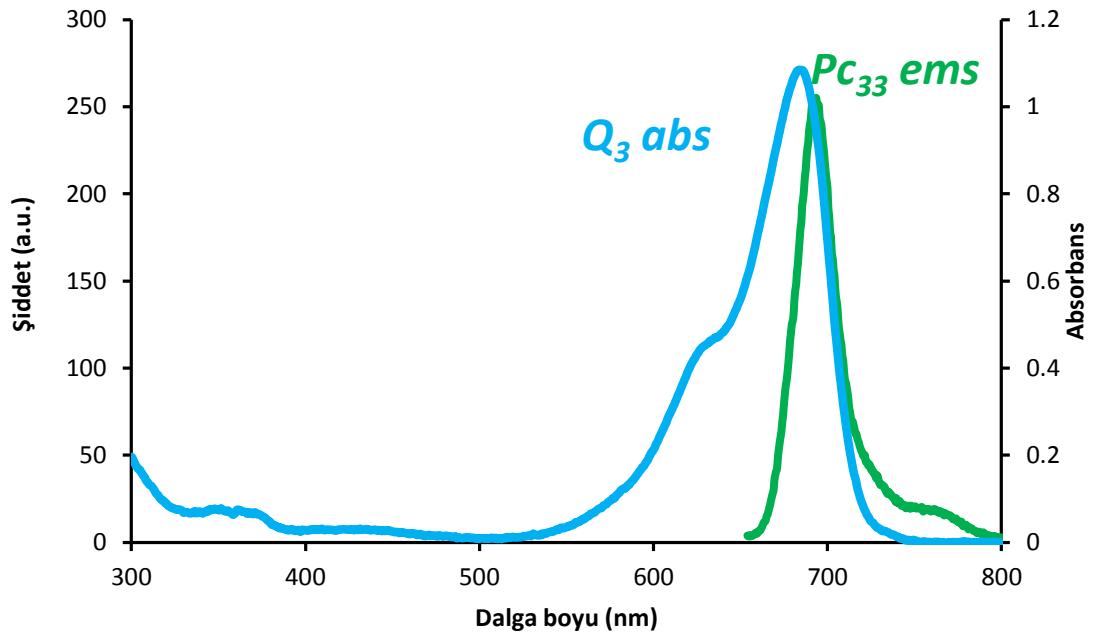
6.10.4.1.2. 33 numaralı PP bileşiminin emisyonu ile Q₁, Q₂ ve Q₃ absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları



Spektrum 6. 277. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q₁ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.



Spektrum 6. 278. DMSO içerisinde 33 numaralı bileşimin emisyon spektrumu ile Q₂ bileşiminin absorpsiyon spektrumu.



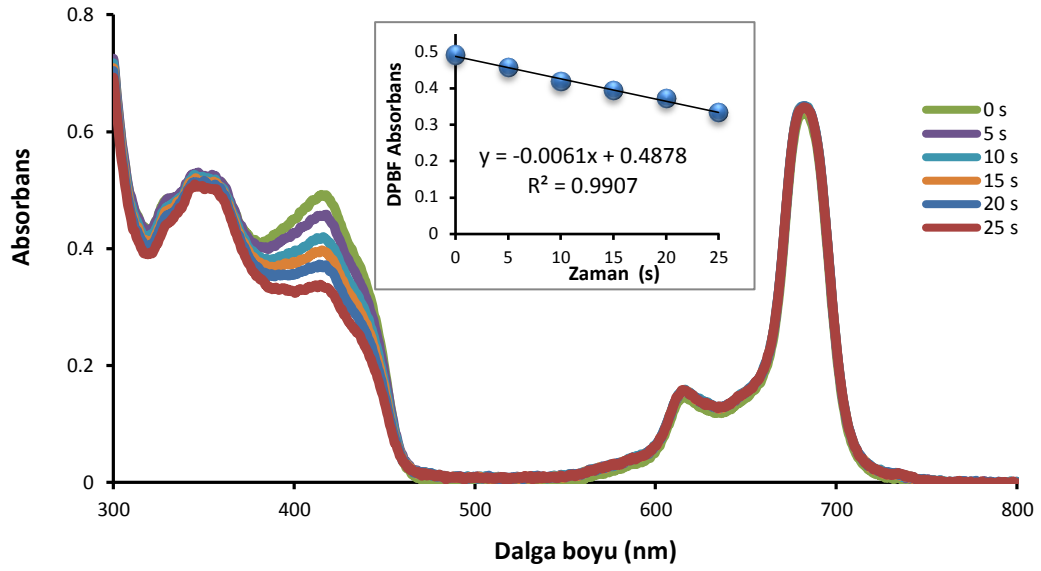
Spektrum 6. 279. . DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q₃** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.

33 numaralı bileşiğin emisyon spektrumu en yüksek oranda **Q₃** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu ile örtüşmektedir.

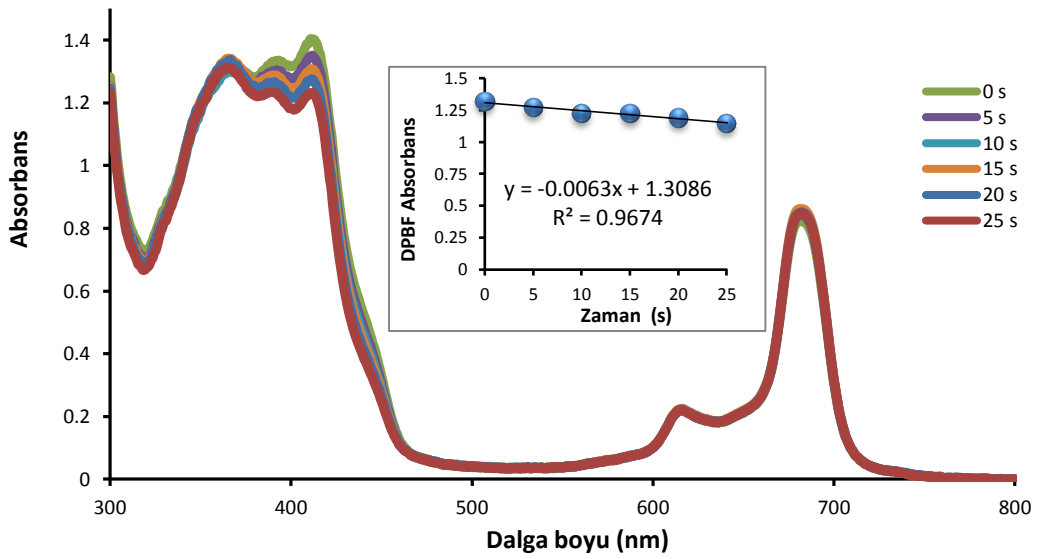
6.10.4.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.10.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_{Δ})

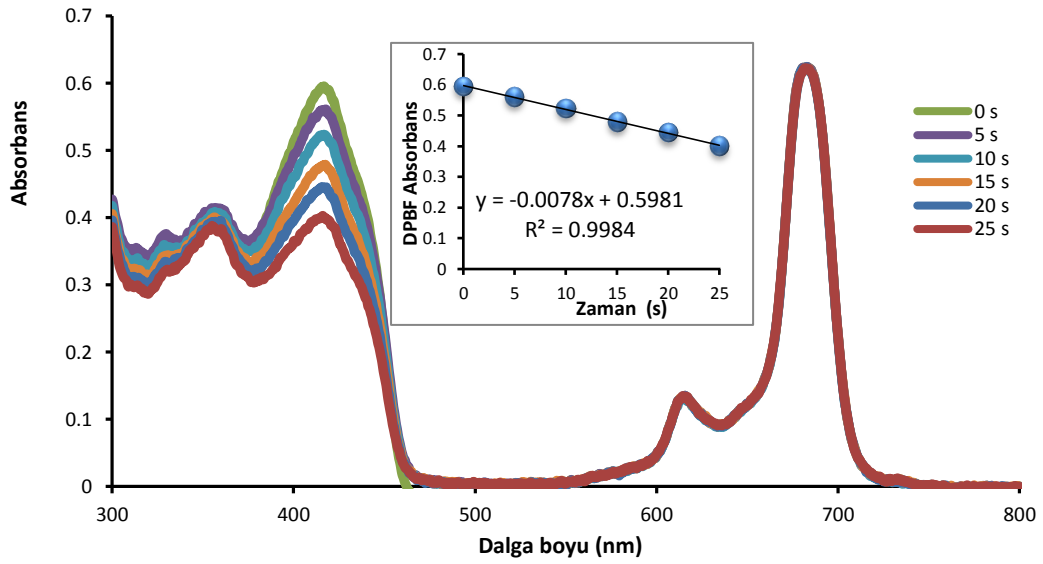
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.1’de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis. spektrumlarında ortamdaki söndürücü molekülün absorbansındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4’te verilen eşitlik 3.4’te kullanılarak ϕ_{Δ} hesaplanır.



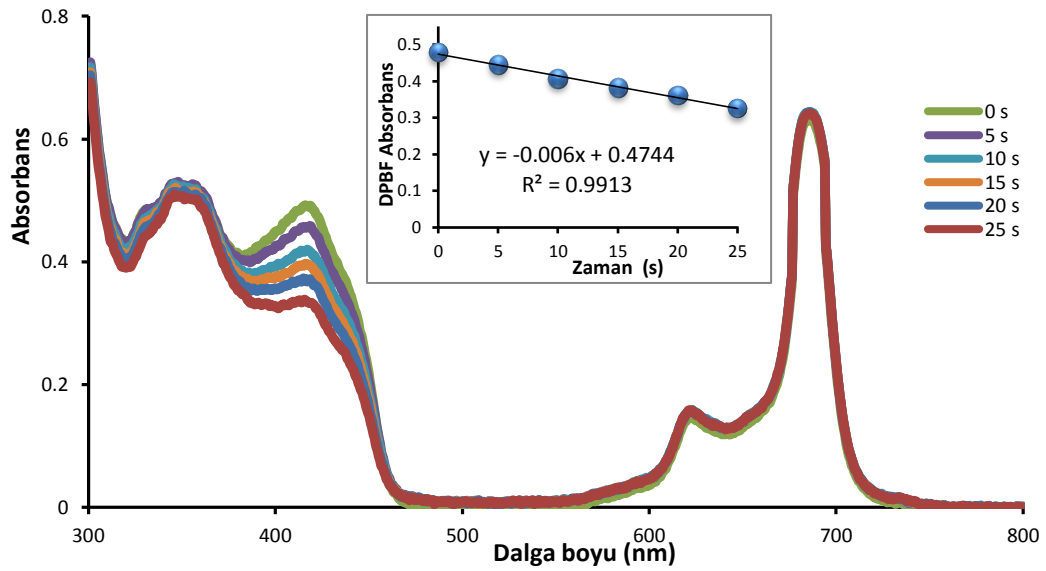
Spektrum 6. 280. 34 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



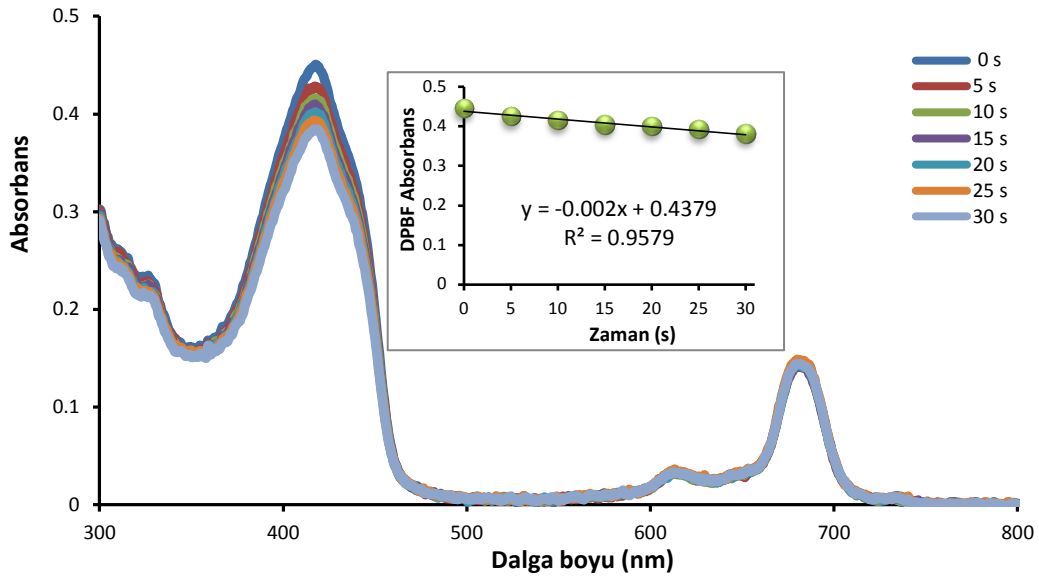
Spektrum 6. 281. 35 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



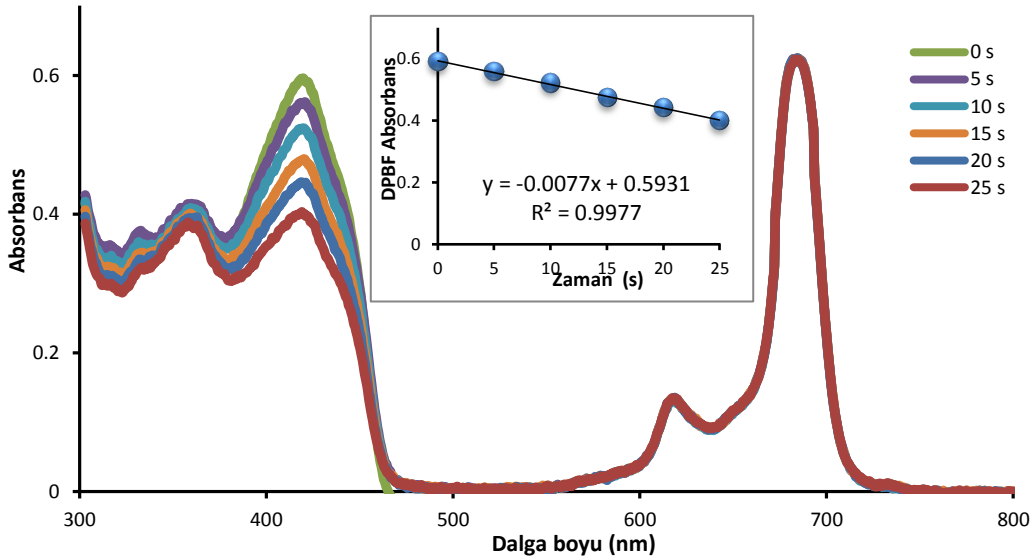
Spektrum 6. 282. 36 numaralı bileşimin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 283. 37 numaralı bileşimin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 284. 38 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 285. 39 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda peptid konjuge ZnPc türevlerinin ϕ_{Δ} değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.24). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğine göre düşük çıkmıştır.

Tablo 6. 24. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) DMSO içerisindeki ϕ_{Δ} değerleri.

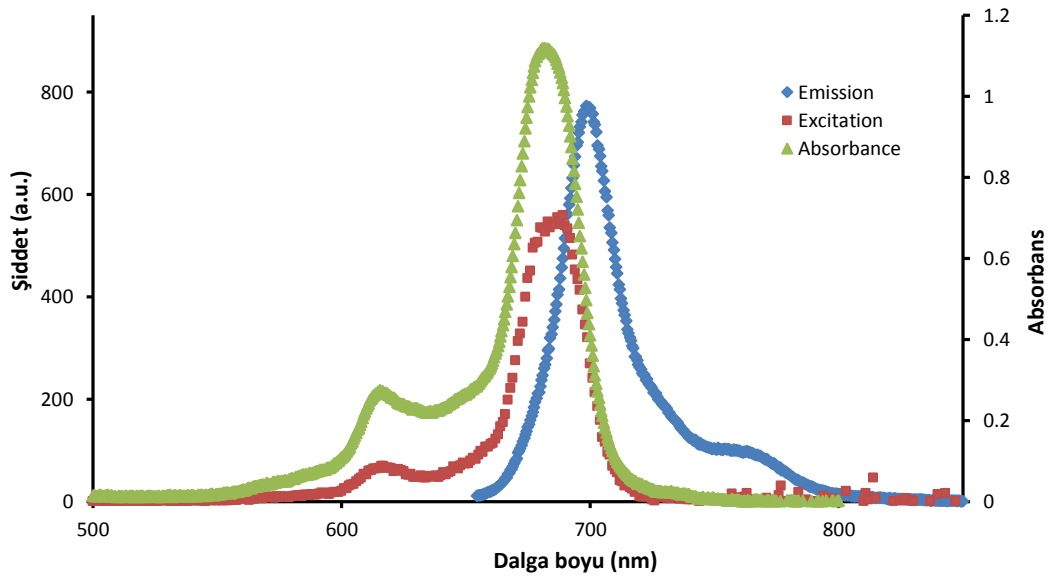
	$\Delta A/\Delta t$	α	ϕ_{Δ}
34	0.0061	0.769	0.14
35	0.0063	0.817	0.13
36	0.0078	0.725	0.18
37	0.0060	0.749	0.14
38	0.0057	0.712	0.16
39	0.0077	0.766	0.17
<i>Std-ZnPc*</i>	0.034	0.927	0.67

*[Gürol et al., 2007]

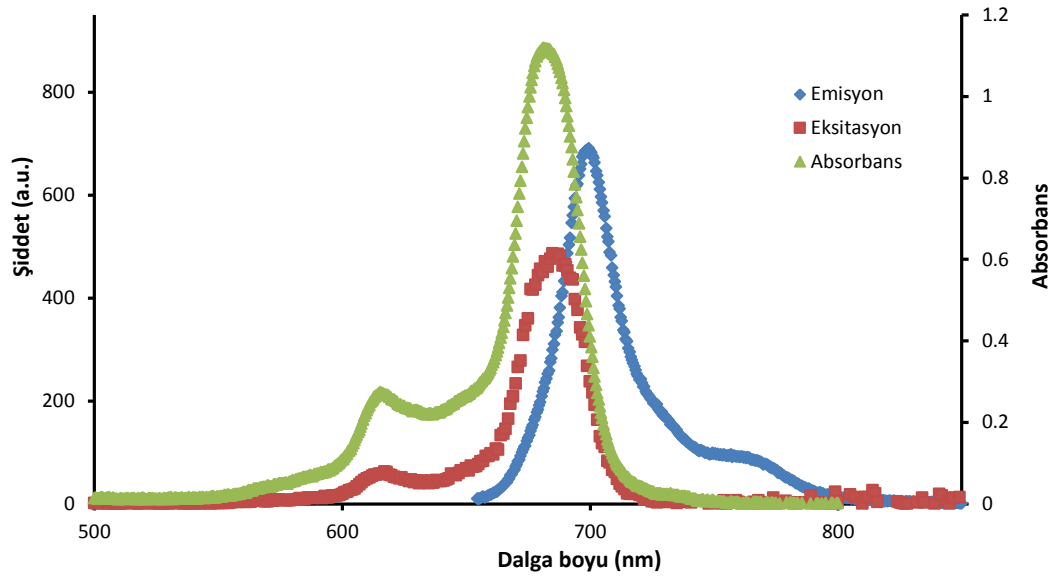
6.10.4.3. Fotofiziksel Ölçümler

Fotofiziksel ölçümler Bölüm 6.2.2.3'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

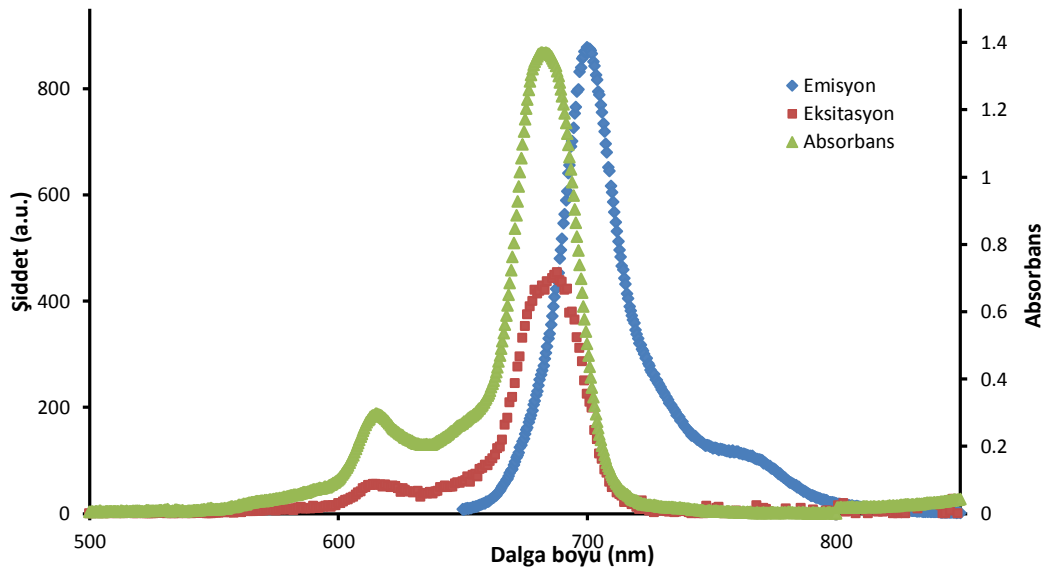
6.10.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



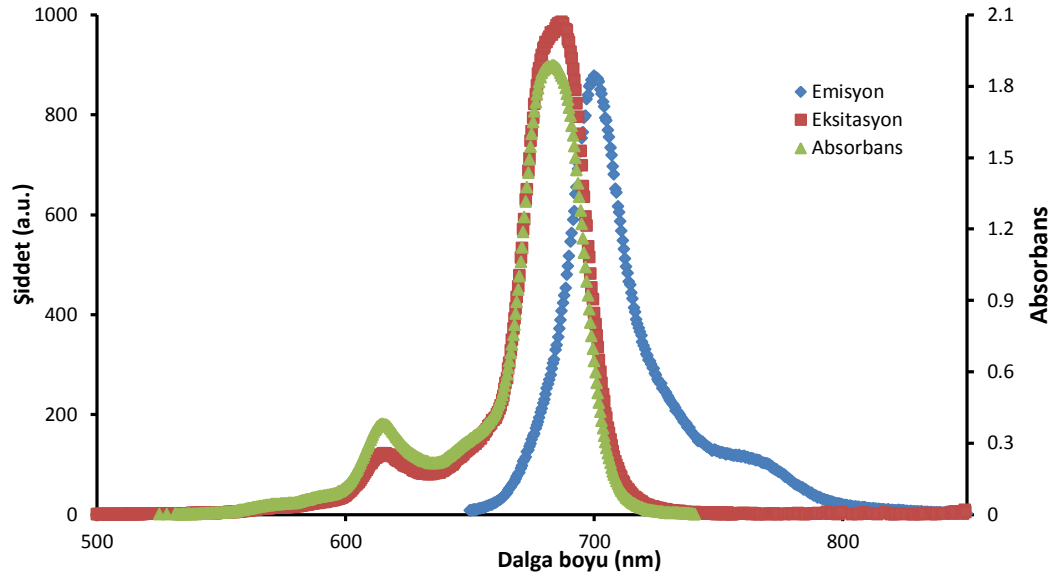
Spektrum 6. 286. 34 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 655 nm).



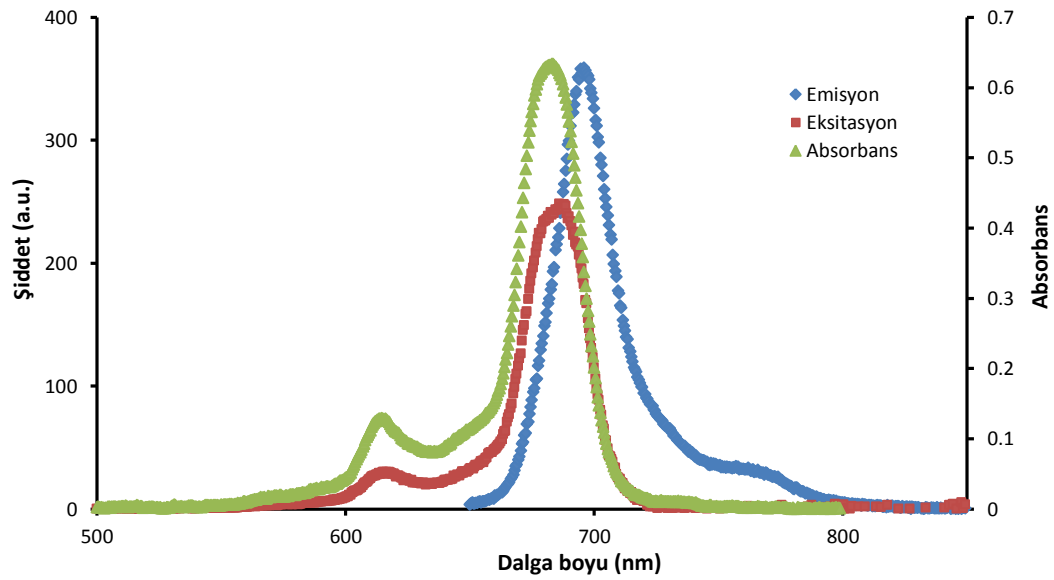
Spektrum 6. 287. 35 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 655 nm).



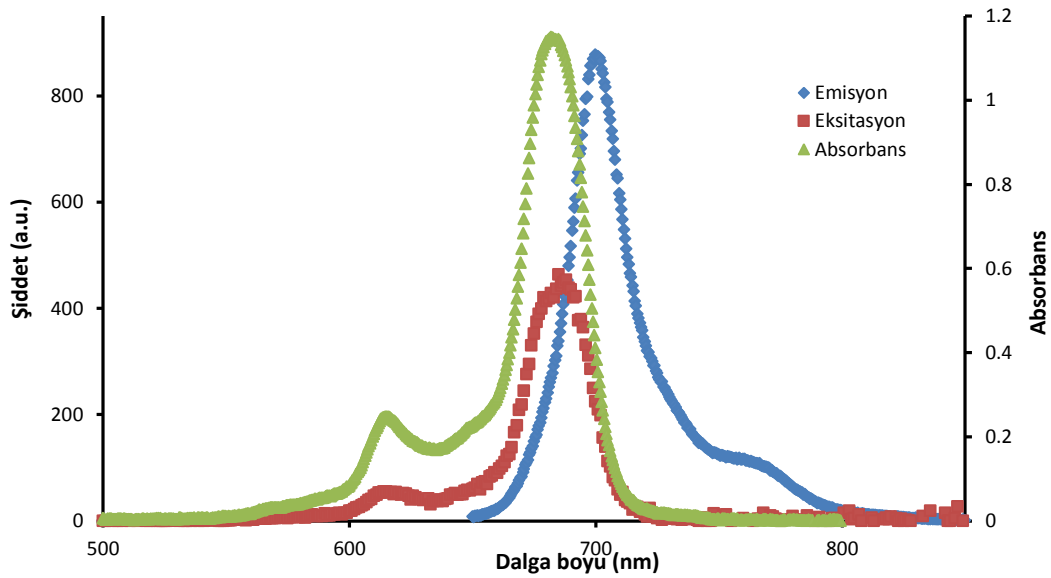
Spektrum 6. 288. 36 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



Spektrum 6. 289. 37 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



Spektrum 6. 290. 38 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{EX} : 650 nm).



Spektrum 6. 291. 39 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex} : 650 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.25 ve 6.26). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğin değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 6. 25. Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	<i>Eksitasyon</i> λ_{Ex} (nm)	<i>Emisyon</i> λ_{Em} (nm)	<i>Stoke Kayması</i> Δ_{Stokes} (nm)
34	689	698	9
35	685	699	14
36	681	693	12
37	685	693	8
38	687	694	7
39	685	699	14
Std-ZnPc*	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6. 26. Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (34-39) floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

	ϕ_F	τ_F <i>ns</i>	τ_0 <i>ns</i>	k_F $s^{-1}(x10^8)$
34	0.06	1.24	20.82	0.51
35	0.05	0.97	19.51	0.49
36	0.04	1.07	26.72	0.37
37	0.09	1.83	20.37	0.49
38	0.06	1.22	20.46	0.49
39	0.04	1.33	26.64	0.37
<i>Std-ZnPc*</i>	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

Hazırlanmış olan bu tez, PDT’de III. nesil ışığa duyarlı madde olarak kullanılmak üzere tasarlanmış yeni ftalosiyanın türevlerinin sentezini, karakterizasyonunu, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesini içermektedir.

Ftalosiyanın bileşiklerinde kullanım alanına uygunluğunun artırılması için gereken özellikler, ftalosiyanın halkasına periferal, nonperiferal ya da aksiyal konumlardan belirli yapıların süstitüsü ile gerçekleştirilmektedir. Bu doğrultuda PDT uygulamaları için agregasyonu azaltan ve çözünürlüğü artıran polioksotilen grupları içeren ayrıca hedeflenmeyi sağlayan peptid dizisi ile konjuge edilmiş yeni ftalosiyanın bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Pc sentezi için başlangıç maddeleri olarak kullanılan ftalonitril bileşikleri (**4a**, **4b** ve **5a**, **5b**) istenen süstitüentleri içerecek şekilde sentezlendikten sonra bu ftalonitril bileşikleri kullanılarak da nonperiferal (**6-13**) ve periferal (**14-21**) süstitüe Pc bileşikleri, yüksek kaynama noktasına sahip çözücü içerisinde, $Zn(OAc)_2$ varlığında kaynatılarak sentezlenmiştir. Peptid ile ftalosiyanın bileşiklerinin konjugasyonunu sağlamak için **18-21** numaralı Pc bileşikleri üzerindeki süstitüe gruplar konjugasyonu sağlayacak fonksiyonel gruplar ile modifiye edilerek **22-29** numaralı Pc bileşikleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bu ftalosiyanın bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar değerlendirilerek peptid dizisine konjugasyon için en uygun olan ftalosiyanın türevleri, periferal süstitüe **22** ve **26** numaralı bileşikler olarak belirlenmiştir.

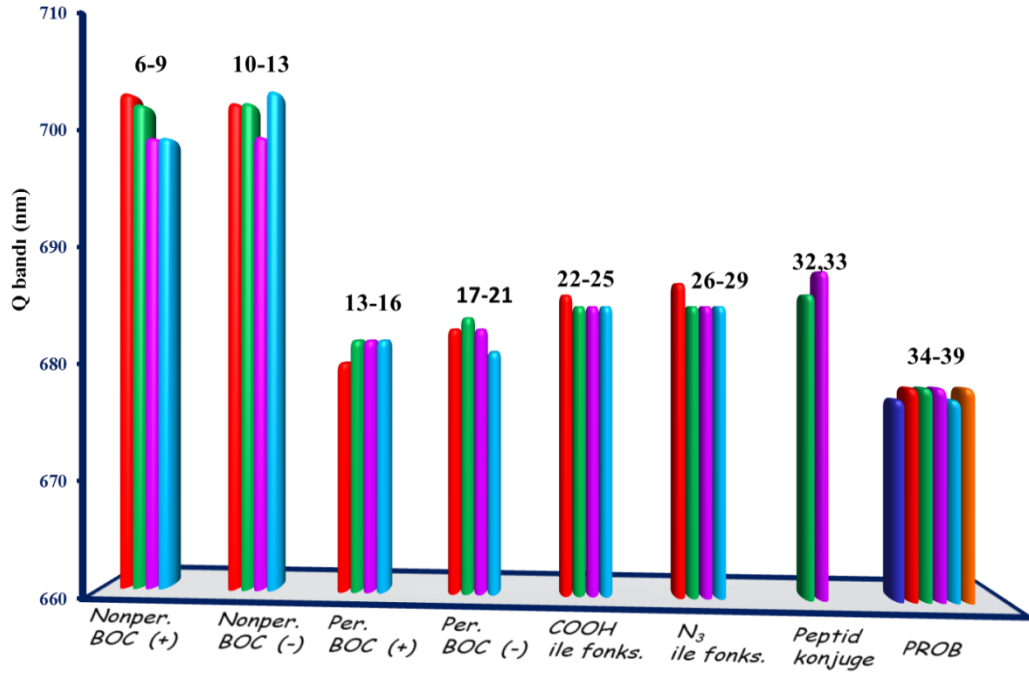
Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanın türevlerinin kanser hücrelerine hedeflemesi, kanser hücrelerinde aşırı salgılandığı bilinen MMP enzimlerine substrat bir peptid dizisi ile sağlanmıştır. Ayrıca bu peptid dizisi yapısındaki C- ve N- uçlarından dolayı iki tarafından da konjugasyona uygundur. Bu kapsamda, Fmoc koruma grubu kullanılarak Wang reçine üzerinde katı faz peptid sentez yöntemi ile “GPLGLA” dizilimindeki peptid dizisi sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (**30**, **31**).

Asimetrik yapıdaki **22** ve **26** numaralı Pc bileşiklerine, sentezlenmiş olan peptid dizileri (**30** ve **31**) sırasıyla click kimyası kullanılarak triazol halkası üzerinden ve amid bağı üzerinden konjuge edilmiştir. Bu konjugasyon sonucunda elde edilen **32-33** numaralı peptid konjuge “PP” Pc bileşiklerinin yapıları kütle, IR, UV-Vis. ve NMR spektroskopik teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Pc bileşikleri peptid dizisinin N-ucuna bağlanırken peptid dizisinin C-ucuna da söndürücü bileşik bağlanarak hem Pc hemde Q içeren **34-39** numaralı bileşikler elde edilmiştir. Böylece amaçlanan PPQ yapısı oluşturulmuş ve Pc ile Q arasında enerji transferi için gerekli şartlar sağlanmıştır.

Sentezlenen Pc bileşiklerinin (**6-29**, **32-39**) hedefli tedavi için PDT uygulamalarında kullanılabilme potansiyellerinin belirlenmesi için singlet oksijen, floresans ve fotobozunma kuantum verimlerini içeren fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümler UV-Vis. ve floresans spektroskopik teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

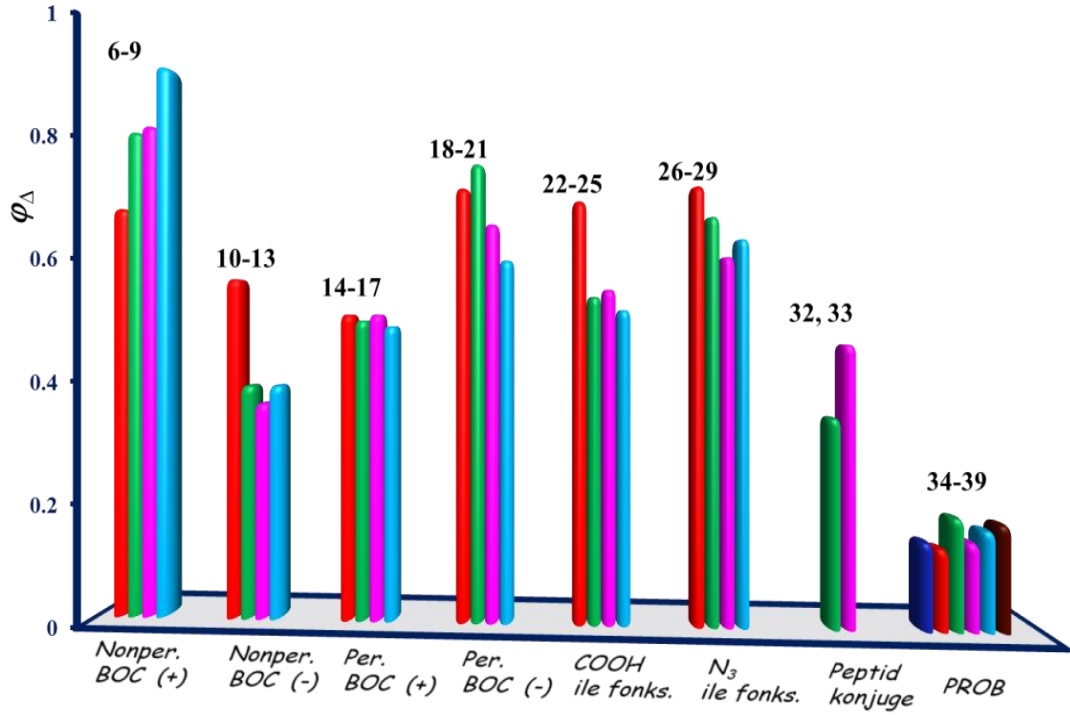
Gerçekleştirilen bu tez kapsamında sentezlenen bileşikler 8 başlık altında gruplandırılmıştır. Bu gruplar ile ilgili ölçüm sonuçları aynı grafiklerde gösterilerek karşılaştırma yapılmıştır.



Spektrum 7. 1. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumlarından elde edilen Q bandı değerlerinin toplu gösterimi.

Pc bileşiklerinde Q bandı değeri süstitüsyon pozisyonuna ve süstitüe gruba göre değişmektedir. Spektrum 7.1 sentezlenmiş olan Pc türevlerinin Q bandı değerlerine göre kıyaslanmasını göstermektedir. Bölüm 6.3'te incelenen nonperiferal süstitüe Pc bileşikleri, yine aynı süstitüe gruba sahip periferal süstitüe Pc bileşiklerine göre yaklaşık 20 nm daha uzun dalga boyunda Q bandı vermiştir. Periferal süstitüe (14-21) ile (22-29) bileşiklerinin Q bandı değerlerinde büyük bir fark gözlenmemiştir. Nonperiferal süstitüe Pc bileşiklerinde, Q bandının daha yüksek dalga boyunda gözlenmesinin nedeni moleküler orbital hesaplamalarına göre nonperiferal süstitüe ftalosiyanin türevlerinin ΔE (HOMO-LUMO) enerji farkının daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır [Kobayashi et al., 1995].

Spektrum 7.1 incelendiğinde, Bölüm 6.6'da incelen peptid konjuge asimetric Pc bileşikleri (32, 33) 690 nm civarında Q bandı verirken PROB yapısındaki Pc bileşiklerinin (34-39) söndürücü molekülün etkisiyle 680-670 nm aralığında Q bandı verdiği gözlenmiştir.

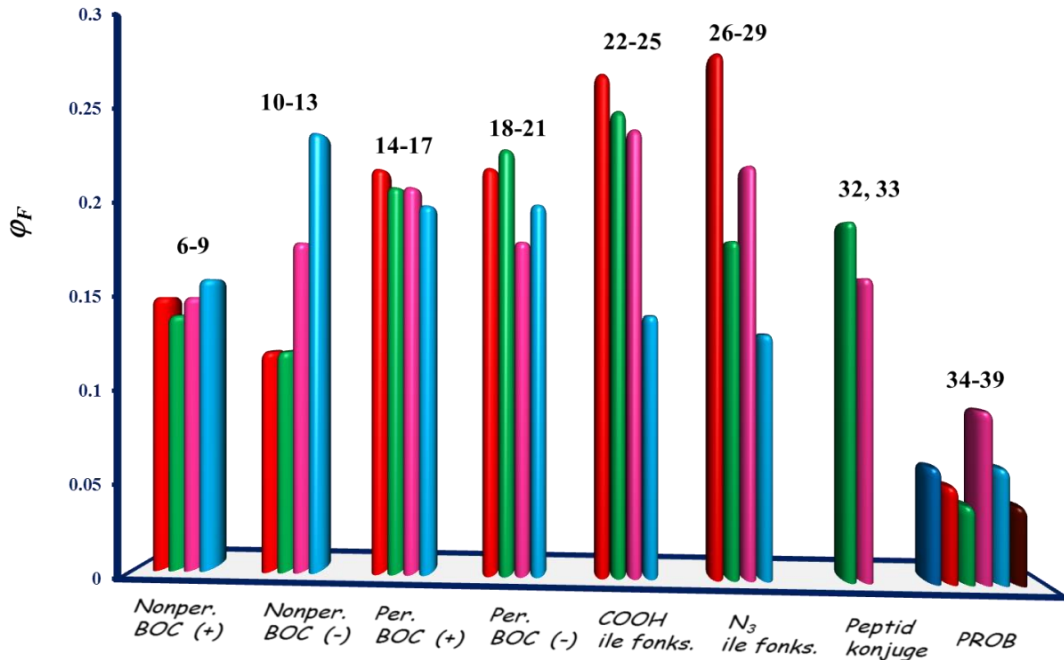


Spektrum 7.2. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde hesaplanan singlet oksijen kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.

Spektrum 7.2 incelendiğinde, tez kapsamında sentezlenmiş olan Pc bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri karşılaştırıldığında en yüksek ϕ_{Δ} değeri **9** numaralı Pc bileşiminde görülmektedir. Bölüm 6.3'te incelenen nonperiferal süstitüe **6-9** numaralı Pc bileşiklerinden Boc koruma grubu uzaklaştırıldığında elde edilen amin grubu içeren Pc bileşiklerinin (**10-13**) ϕ_{Δ} değeri düşmüştür. Bunun aksine bölüm 6.5'te incelenen periferal süstitüe Pc bileşiklerinin (**14-17**) Boc koruma grubu uzaklaştırıldığında amin grubu içeren Pc bileşiklerinin (**18-21**) ϕ_{Δ} değerinde artma gözlenmiştir.

Bölüm 6.7'de incelenen karboksil ve azid grupları süstitüe Pc bileşiklerinden en yüksek ϕ_{Δ} değerleri asimetrik simetride olan **22** ve **26** numaralı bileşiklerde bulunmuştur. Yüksek ϕ_{Δ} değerine sahip **22** ve **26** numaralı Pc bileşikleri peptid dizisi ile konjuge edildiğinde oluşan **32** ve **33** numaralı Pc bileşiklerinde ise ϕ_{Δ} değeri biraz düşmüştür.

Bölüm 6.10.3'te incelenen PROB yapısındaki Pc bileşiklerinin ise yapıdaki söndürücü etkisiyle singlet oksijen kuantum verimlerinde ciddi oranda azalma gözlenmiştir ki bu beklenen bir sonuçtur. Bu sonuç sentezlenen PROB yapısında FRET oluştuğunu desteklemektedir. Oluşturulan PROB yapısı ile ftalosiyanın molekülü singlet oksijen üretimi açısından pasif hale getirilmiştir.

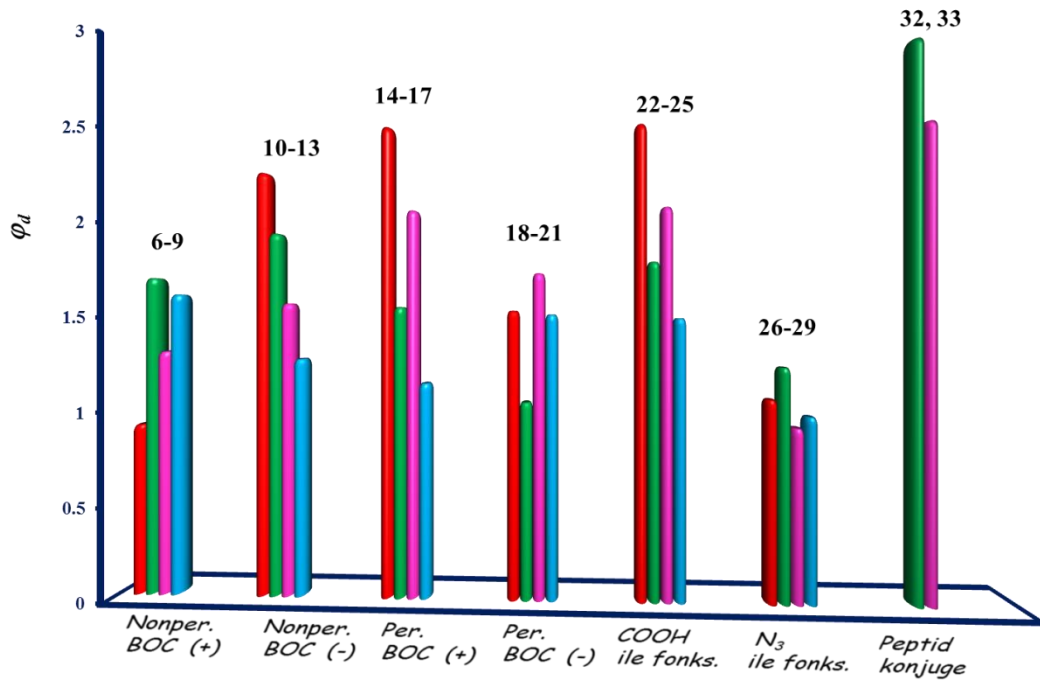


Spektrum 7.3. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde ölçülen floresans kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.

Spektrum 7.3 incelendiğinde, sentezlenmiş Pc bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinde en yüksek değer yine **22** ve **26** numaralı sırasıyla karboksil ve azid grubu süstitüe asimetrik Pc bileşiklerinde görülmektedir. Bu Pc bileşiklerine peptid konjuge edildiğinde singlet oksijen kuantum veriminde olduğu gibi floresans kuantum verimlerinde de düşme gözlenmiştir.

PROB yapısında bulunan Pc bileşikleri (**34-39**) ortamda bulunan moleküler oksijene enerjisini transfer ederek singlet oksijen oluşturabilecekken yapıdaki söndürücü molekül Pc bileşiğinin enerjisini aldığından bu üçlü yapıya sahip PPQ yapısındaki **34-39** numaralı bileşikler en düşük floresans kuantum verimine sahiptir.

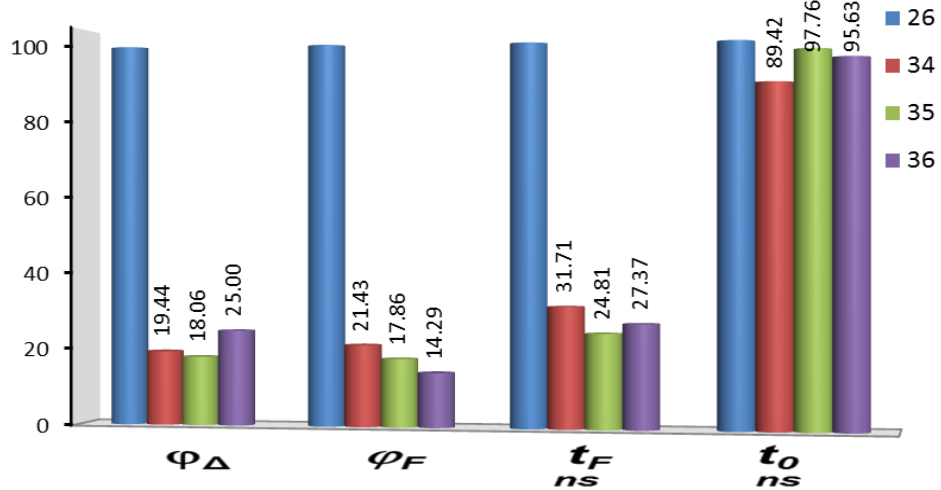
Kullanılan 3 söndürücü molekülden Atto680 (Q_3) absorpsiyon sipektrumu ile Pc emisyon spektrumu arasındaki oldukça yüksek orandaki spektral örtüşme sonucunda, en düşük floresans kuantum verimi **36** ve **39** numaralı PPQ sistemlerinde görülmüştür. Sonuç olarak, PPQ sistemlerinde FRET gerçekleşmektedir ve en etkin FRET'in **36** ve **39** numaralı PROB yapılarında olduğu spektrum 7.3'te görülmektedir.



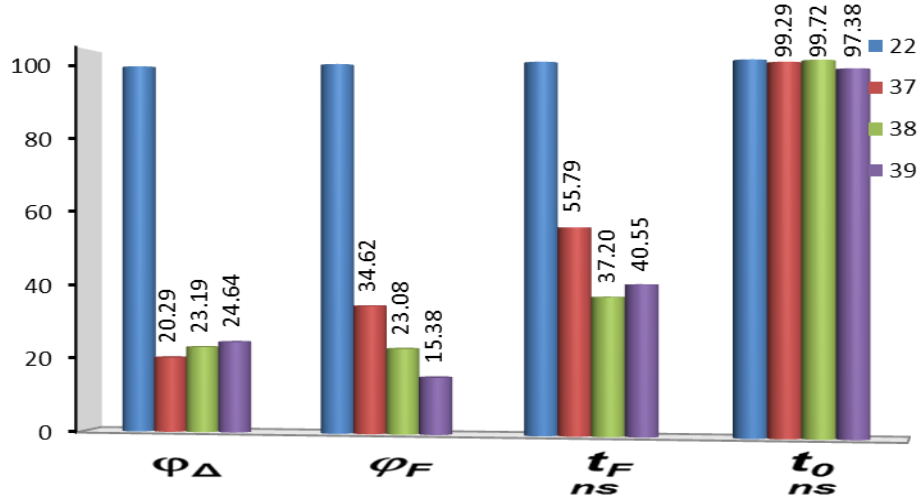
Spektrum 7.4. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde hesaplanan fotobozunma kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.

Referans olarak kullanılan unsubstitüe ZnPc bileşiğinin fotobozunma kuantum değeri 2.61'dir. Spektrum 7.4'ten görüldüğü üzere bu değere en yakın olan **32** ve **33** numaralı Pc bileşikleridir. Bu da yapıdaki peptid dizisinden kaynaklanmaktadır. Sentezlenen **6-29** numaralı Pc bileşiklerinin fotobozunma kuantum değerleri 2.61'den düşüktür. Bu sonuç, Pc halkasına süstitüe edilen grupların halkaya kararlılık kazandırdığını ispatlamaktadır.

Sonuç olarak, spektrum 7.5 ve 7.6'da **34-39** numaralı PROB yapılarının singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi ve yarılanma ömür değerleri % değer olarak karşılaştırılmıştır. Spektrumlarda hedefli tedavi için tasarlanmış olan aktiflenebilir PROB yapılarında (**34-39**) Pc molekülü ve söndürücü molekül arasında gerçekleşen enerji transferinden kaynaklı ϕ_{Δ} , ϕ_f ve t_f değerlerinde oldukça etkili bir düşüş görülmektedir. Dolayısıyla amaçlandığı gibi yapılarda FRET söz konusudur. PROB yapısı, hedefe ulaşana kadar herhangi toksik bir etki göstermemesi ve hedefe ulaştığında hedefteki MMP enzimleri tarafından substrat yapıdaki peptid dizisi koptuğunda Pc ve Q moleküllerinin birbirinden uzaklaşmasıyla Pc bileşiğinin tekrar yüksek oranda singlet oksijen üretmeye başlaması ve aynı zamanda söndürücü molekülün de tekrar floresans yaymaya başlaması beklenmektedir. Yapılarda gerçekleşen FRET sonrasında yaklaşık %80 sönüm söz konusudur. Bu sonuçlar tasarlanan yapıların (**34-39**) amacına ulaştığını ispatlamaktadır.



Spektrum 7.5. Amid bağı ile bağlanmış **PPQ** bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömürleri değerlerinin % olarak toplu gösterimi.



Spektrum 7.6. Triazol halkası ile bağlanmış PPQ bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömür değerlerinin % olarak toplu gösterimi.

Bu sonuçlara göre sentezlenen PPQ bileşikleri, gösterdikleri hedeflenme, hedefe ulaşana kadar pasif olma, hedefte peptid dizisinin kopmasıyla aktifleşerek yerinde tedavi ve görüntüleme olanağı sağlayacağından dolayı PDT uygulamalarında, sağlıklı dokuya toksik etki göstermeyen ışığa duyarlı madde olarak kullanımını konusunda oldukça umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Agboola, B., Ozoemena, K. I., Nyokong, T., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 248, 84-92, (2006).
- Aina, O.H., Sroka, T.C., Chen, M., Lam, K.S., *Pept. Sci.*, 66, 184-199, (2002).
- Akaraphanth, R., Kanjanawanitchkul, W., Gritiyarangsarn, P., *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 23 (5), 186–190, (2007).
- Akhlynina, T.V., Jans, D.A., Rosenkranz, A.A., Statsyuk, N.V., Balashova, I.Y., Toth, G., Pavo, I., Rubin, A.B., Sobolev, A.S., *J. Biol. Chem.*, 272, 20328-20331, (1997).
- Akhlynina, T.V., Jans, D.A., Statsyuk, N.V., Balashova, I.Y., Toth, G., Pavo, I., Rosenkranz, A.A., Naroditsky, B.S., Sobolev, A.S., *Int. J. Cancer.*, 81, 734-740, (1999).
- Albercio, F., *Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide* (1 ed.), CRC Press. pp. 848. ISBN 0824703596, (2000).
- Allison, R.R., Downie, G.H., Cuenca, R., Hu, X., Childs, C.J.H., Sibata, C.H., *Photosensitizers in Clinical PDT, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 1, 27-42, (2004).
- Ayhan, M.M., Özpınar, G.A., Durmuş, M., Gürek, A.G., *Chemistry - A European Journal*, DOI: 10.1002/chem.200, submitted.
- Balcı ,M., Metu Pres., (2000).
- Battenberg, A., Breidt, V.F., and Vahrenkamp, H., *Sensors and Actuators B.*, 30, 29-34, (1996).
- Bekaroğlu, Ö., *Appl. Organometallic Chem.*, 10, 605-622, (1996).
- Bellnier, D. A., Dougherty, T. J., *Clin. Laser Med. Surg.*, 14, 311-314, (1996).
- Bonnett R., *Chemical Aspects Of Photodynamic Therapy*, Gordon And Breach Science Publishers, (2000).
- Borodkin, V.F., Khim, Z.P., 31, 813-838, *J. Appl. Chem. USSR*, (1958).
- Boutin, C., Schlessler, M., Frenay, C., And Ph, A., *Eur Respir J.*, 12, 972-981, (1998).
- Brown, S., B., Brown, A., E., and Walker, I., *Oncology*, 5, 497-508, (2004).
- Chaloin, L., Bigey, P., Loup, C., Marin, M., Galeotti, N., Piechaczyk, M., Heitz, F. And Meunier, B., *Bioconjugate Chem.*, 12, 691-700, (2001).

Chan, W. M., Lim, T., Pece, A., Silva, R., Yoshimura, N., Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 248 (5), 613-626, (2010).

Charlesworth, P., Trusscott, T.G., Brooks, R.C., Wilson, B.C., J. Of Photochem and Photobiol, 3, 277-282, (1994).

Chen, J., Lovell, J. F., Lo, P., Stefflova, K., Niedre, M., Wilson, B. C., Zheng, G., Photochem. Photobiol. Sci., 7, 775-781, (2008).

Chen, J., Stefflova, K., Niedre, M. J., Wilson, B. C., Chance, B., Glickson, J. D., Zheng, G., J. Am. Chem. Soc., 126, 11450-11451, (2004).

Chen, Y., Dini, D., Hanack, M., Fujitsuka, M., Ito, O., Chem. Commun., 340-341, (2004).

Choi, Y., Mccarthy, J.R., Weissleder, R. and Tung, C., Chem. Med. Chem., 1, 458 – 463, (2006).

Claessens, C.G., Hahn, U., Torres, T., The Chemical Record., 8 (2), 75-97, (2008).

Conway, C.L., Walker, I., Bell, A., Roberts, D.J.H., Brown, S.B., Vernon, D.I., Photochem. Photobiol. Sci., 7, 290-298, (2008).

Cook, M. J., Clark, R.J.M., Hester, R.E., Eds. John Wiley&Sons, (1993).

Cooper, G., 14. Washington:ASM Pres., (1994).

Darwent, J.R., Douglas, P., Harriman, A., Porter, G., Richoux, M.C., Coord. Chem. Rev., 44, 83-126, (1982).

Davies, J.E.D., Macnicol, D.D., Vögtle F., Comprehensive Supramolecular Chemistry, Atwood., 9, 283-391, (1996).

De luca, S., Tesauro, D., Di Lello, P., Fattorusso, R., Saviano, M., Pedone, C., and Morelli, G., J. Pept. Sci., 7, 386-394, (2001).

de Rosa, F.S., and Vito'ria, M., Bentley, L.B., Pharmaceutical Research, 17 (12), 1447-1455, (2000).

Debatin, K.M., Cancer Immunol. Immunother. 53 (3), 153-159, (2004).

Dixon, J.M., Taniguchi, M., Lindsey, J.S., Photochem. Photobiol., 81, 212-213, (2005).

Dougherty, T. J., Photochem. Photobiol., 38, 377-379, (1983).

Dougherty, T.J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korblik, M., Moan, J., Peng, Q. J. Natl. Cancer Inst., (1998).

- Dougherty, T.J., Marcus, S. L., Photodynamic Therapy. *Eur. J. Cancer*, 28A, 1734-1742, (1992).
- Dozzo, P., Koo, M.S., Berger, S., Forte, T.M. and Kahl, S.B., *J. Med. Chem.*, 48, 357-359, (2005).
- Dummin, H., Cernay, T., Zimmerman, H.W., *J. Photochem Photobiol B.*, 37, 219–299, (1997).
- Durmuş, M., Yaman, H., Göl, C., Ahsen, V., Nyokong, T., *Dyes and Pigments.*, 91, 153-163, (2011).
- Durmuş, M., In *Photochemical and Photophysical Characterization*, Nyokong, T. and Ahsen, V. (Eds.) *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, ISBN: 978-90-481-3872-2, Springer Dordrecht Heidelberg: London, New York, (2012).
- Ekaterina, O.S., Edelweiss, E.F., Stremovskiy, O.A., Konstantin, A., Lukyanov, Chudakov, D.M. And Deyev, S.M., *PNA*, 106 (23), 9221–9225, (2009).
- Emerson, E. S., Conlin, M. A., Rosenoff, A.E., Norland, K.S., Rodriguez, H., Chin, D., Bird, G.R., *J. Phys. Chem.*, 71 (8), 2396–2403 (1967).
- Enkelkamp, H., Nolte, R.J.M., *J. Porphyr. Phthalocya.*, 4, 454-459, (2000).
- Feinberg, A.P., Tycko, B., *Nat Rev Cancer*, 2,143-153, (2004).
- Feldherr, C.M., Lanford, R.E., Akin, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 11002-11005, (1982).
- Fery-Forgues, S., Lavabre, D., *J. Chem. Ed.* 76, 1260-1264, (1999).
- Fingar V.H., Mang, T. S., Henderson, B. W. *Cancer Res.*, 48, 3350-335, (1988).
- Franks, L.M., *What is Cancer: in Introduction to Cellular and Molecular Biology of Cancer 3*. Baskı, Oxford University Press., (1997).
- Fu, J., Li, X.Y., Ng, D.K.P., Wu, C., *Langmuir* 18, 3843, (2002).
- Fukuzumi, S., Ohkubo, K., Ortiz, J., Gutiérrez, A.M., Fernández-Lázaro, F., Sastre-Santos, A., *J Phys Chem.*, 112 (43), 10744-10752, (2008).
- George, R. D., Snow, A. W., Shirk, J. S., Barger, W. R., *J. Porphyr. Phthalocya.*, 2, 1-7, (1995).
- Geyer, M., Plenzig, F., Rauschnabel, J., Hanack, M., Del Rey, B., Sastre, A., Torres, T., *Synthesis*, 9, 1139-1151, (1996).

- Gregory, P., *High Technology Applications of Organic Colorants*, Plenum, 7, 59-122, (1991).
- Gürek, A.G., *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 33-37, (1996).
- Gürol, I., Durmuş, M., Ahsen, V., Nyokong, T., *Dalton Transactions*, 34, 3782-3791, (2007).
- Hahn, S.M., Smith, R.P., Friedberg, J., *Current Treatment Options in Oncology*, 2, 375-383, (2001).
- Hamuryudan, E., Merey, Ş., Altuntaş Bayır Z., *Dyes and Pigments*, 263, 59, (2003).
- Hekim, N., *Apoptosis, Kalıtsal Hastalıklara Moleküler Tıp Açısından Bakış Sempozyumu*, 115-140, (2003).
- Hermkens, P.H.H., Ottenheijm, H.C.J., Rees, D. C., *Tetrahedron*, 53 (16), 5643-5678, (1997).
- Herrmann, G.F., Shortt, F., Sturdy, L.A., Thornton, S.R., Willams, A.L., *Methods Of Organic Chemistry*, 9, 717-833, (1998).
- Hopper, C., *Photodynamic Therapy: A Clinical Reality in The Treatment Of Cancer. Lancet Oncol.*, 1, 212-219, (2000).
- Hornung, R., Hammer-Wilson, M.J., Kimel, S., Liaw, L.H., Tadir, Y., Berns, M.W., *Photochem. Photobiol., B: Biology*, 49, 41-49, (1999).
- Hudson, R., Carcenac, M., Smith, K., Madden, L., Clarke, O.J., Pèlegin, A., *Br. J. Cancer*, 92, 1442-1449, (2005).
- Hurley, T.J., Robinson, M.A., and Trotz, S.I., *Inorg. Chem.*, 6, 389, (1967).
- Iyechika, Y., Yaklishi, K., Ikemeto, I., and Kuroda, H., *Acta Cryst.*, 38, 766-770, (1982).
- Jiang, T., Olson, E.S., Nguyen, Q.T., Roy, M., Jennings, P.A., and Tsien, R.Y., *PNAS*, 101 (51), 17867-17872, (2004).
- Josefsen, L.B., and Boyle, R.W., *British Journal of Pharmacology*, 154, 1-3, (2008).
- Juzeniene, A., and Moan, J., *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, 4, 3-11, (2007).
- Kasha, M., *Radiat. Res.*, 20, 55, (1960).
- Kelty, C., Brown and Reed, M., *Photochemistry And Photobiology.*, 74 (5), 656-669, (2001).

- Kessel, D., Thompson, P., Saatio, K., Nantwi, K. D. *Photochem. Photobiol.*, 45, 787-790, (1987).
- Kim, Y.K., Kang, H-J., Jang, Y.W., Lee, S.B., Lee, S.M., Jung, K.S., Lee, J.K., Kim, M.R., *Int. J. Mol. Sci.*, 9, 2745-2756, (2008).
- Kobayashi, N., Lever, A.B.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7433-7441, (1987).
- Kobayashi, T., Isoda, S., *J. Mat. Chem.*, 3, 1-14, (1993).
- Kobayashi, N., Sasaki, N., Higashi, Y., Osa, T., *Inorganic Chemistry*, 34, 1636-1637, (1995).
- Konan, Y.N., Berton, M., Gurny, R., Allémann, E., *Eur J Pharm Sci.*, 3 (4), 241-249, (2003).
- Koval, V., Chernonosov, A., Kuznetsova, A., Kuznetsov, N., Pyshnyi, D., Derkacheva, V., Lukyanets, E., and Fedorova, O., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 22, 822-823, (2005).
- Kuder, J.E., *Journal Of Imaging Science*, 32, 51-56, (1998).
- Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Bast, R.C., Gansler, T.S., Holland, J.F., and Frei III, E., *Cancer Medicine*, 6. Baski, Hamilton (Canada): BC Decker Inc., (2003).
- Kuznetsova, N., Gretsova, N., Kalmykova, E., Makarova, E., Dashkevich, S., Negrimovskii, V., Kaliya, O., Lukyanets, E., *Russ. J. Gen. Chem.*, 70, 133-140, (2000).
- Ladino, C.A., Chari, R.V.J., Bourret, L.A., Kedersha, N.L., Goldmacher, V.S., *Int. J. Cancer*, 73, 859-864, (1997).
- Lanford, R.E., Butel, J.S., *Cell.*, 37, 801-813, (1984).
- Lanford, R.E., Kanda, P., Kennedy, R.C., *Cell*, 46, 575-582, (1986).
- Law, K.Y., *Chem. Rev.*, 93, 449-486, (1993).
- Leznoff, C.C., Lever, A.B.P., Voff, Weinheim, *Phthalocyanines: Properties and Applications*, Vols. 1, 2, 3 and 4. Weinheim/New York: VCH Publishers Inc. (1989).
- Lever, A.B.P., Hempstead, M.R., Leznoff, C.C., Liu, W., Melnik, M., Nevin, W.A., Seymour, P., *Pure Appl. Chem.*, 58, 1467, (1986).
- Lewin, B., *Genes 7*, Oxford University Press., (1999).
- Liao, M.S., and Scheinera, S., *J. Chem. Phys.*, 114, 22, (2001).

- Linstead, R.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1016, (1934).
- Liu, W., Jensen, T. J., Fronczek, F. R., Hammer, R. P., Smith, K. M., and Vicente, M. G. H., *J. Med. Chem.* 48, 1033-1041, (2005).
- Lo, P., Chen, J., Stefflova, K., Warren, M. S., Navab, R., Bandarchi, B., Mullins, S., Tsao, M., Cheng, J. D., Zheng, G. *J. Med. Chem.*, 52, 358-368, (2009).
- Lovell, J.F., Chen, J., Jarvi, M.T., Cao, W.G., Allen, A.D., Lui, Y., Tidwell, T.T., Wilson, B.C. and Zheng, G., *J. Phys. Chem. B*, 113, 3203–3211, (2009).
- Lovell, J.F., Liu, T.W.B., Chen, J., and Zheng, G., *Chem. Rev.*, 110, 2839–2857, (2010).
- Luksiene, Z., *Photodynamic Therapy: Mechanism of Action and Ways to Improve The Efficiency of Treatment*, *MEDICINA*, 39 Tomas, Nr. 12, (2003).
- Macdonald, L.J., Dougherty, T.J., *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* 5 (2), 105–129, (2001).
- Mansour E.M.K., Maillard P., Krausz P., Gaspard S., Giannotti C., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 41, 361-366, (1987).
- Mary, S.C.F., Beeby, A., W. Parker, Bishop, S.M., Phillips, D., *Journal Of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 38, 10-17, (1997).
- Merrifield, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (14), 2149–2154, (1963).
- Mestre, B., Pitie, M., Loup, C., Claparols, C., Pratviel, G. and Meunier, B., *Nucleic Acid Res.*, 25, 1022-1027, (1997).
- Mew, D., Wat, C.K., Towers, G.H.N., Levy, J.G., *J. Immunol.*, 130, 1473–1477, (1983).
- Moghissi, K., and Dixon, K., *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2, 135-147, (2005).
- Monahan, A.R., Brado, J.A., DeLuca, A.F., *J. Phys. Chem.*, 76 (14), 1994–1996, (1972).
- Moor, A.C.E., Ortel, B., and Hasan, T., *Mechanism of Photodynamic Therapy*, (Photodynamic Therapy Patrice T., Ed.), Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., (2003).
- Moser, F.H., and Thomas, A.L., *CRC*, Boca Raton, Florida, 11, 79-104 (1983).
- Nalwa, H.S., Shirk, J.S., edited by Leznoff, C.C. and Lever, A.B.P., *Phthalocyanines: Properties and App.*, Eds., (VCH, New York), 4, 79-181, (1996).

- Ogunsipe, A., Chen, J.Y. and Nyokong, T., *New J. Chem.*, 28, 822-827, (2004).
- Ozoemena, K.I., Kuznetsova, N., Nyokong, T., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 176, 29-40, (2001).
- Öniz, H., *SSK Tepecik Hastanesi Derg.*, 14(1), 1-20, (2004).
- Polo, L., Valduga, G., Jori, G., Reddi, E., *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.*, 34, 10–23, (2002).
- Rahimipour, S., Ben-Aroya, N., Ziv, K., Chen, A., Fridkin, M. and Koch, Y., *J. Med. Chem.*, 46, 3965-3974, (2003).
- Reyftmann, J.P., Morliere, P., Goldstein, S., Santus, R., Dubertret, L. and Lagrange, D., *Photochem., Photobiol.*, 40, 721-729, (1984).
- Robertson, D., Evans, H., Abrahamse, H., *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 96, 1–8, (2009).
- Robertson, J.M., *J.Chem.Soc.*, 1195-1209, (1936).
- Robertson, J.M., *J.Chem.Soc.*, 219-230, (1937).
- Robertson, J.M., *J.Chem.Soc.*, 615-621, (1935).
- Rosenthal, J., Ben-Hur, E., *VCH, Weinheim*, 1 (6), 397-420, (1989).
- Rousseau, J., Langlois R., Ali H., Van Lier J. E., *J. Photochem. Photobiol.*, 6, 121-132, (1990).
- Saydan, N., Durmuş, M., Göksel M.D., Yaman, H., Gürek, A.G., Ahsen, V., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 13, 681–690, (2009).
- Schaffer, A.M., Gouterman, M., Davidson, E. R., *Theoret. Chim. Acta.*, 30, 9-30, (1973).
- Schlettwein, D., Kaneko, M., Yamada, A., Wöhrle, D., and Jaeger, N.I., *J. Phys. Chem.*, 95, 1748-1755, (1991).
- Schmidt, A.H., In *Oxocarbons*, West, R., Ed., Academic Press: New York, 185, (1980).
- Sehlotho N., Nyokong T., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 219, 201-207, (2004).
- Sema, A. A. F., Kennedy, J. C., Blakeslee, D., Robertson, D.M., *Can. J. Neurol. Sci.*, 8, 105-114, (1981).

Sibrian-Vazquez, M., Jensen, T.J., Fronczek, F.R., Hammer, R.P. And Gracüa, M., Vicente, H., *Bioconjugate Chem.*, 16, 852-863, (2005).

Simon, J., Andre, J., *J. Molecular Semiconductors*, Eds., Springer, 3, 73, (1985).

Simon, J., Bassoul, P., Norvez, S., *New J. Chem.*, 13, 13-31, (1989).

Snow, A.W., Barger, W.R., *VCH, Weinheim*, 1 (5), 341-390, (1989).

Snow, A.W., Griffith, J.R., Marullo, N.P., *Macromolecules.*, 17(8), 1614-1624, (1984).

Springman, EB., Angleton, EL., Birkedal-Hansen, H., VanWart, H.E., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 87(1), 364-368, (1990).

Stapleton, M. and Rhodes, L.E., *Journal of Dermatological Treatment*, 14, 107–112, (2003).

Stepp, H., *Principles of Clinical Photodynamic Therapy. ACTA Endoscopia*, 33-40, (2003).

Stilman, M. J., Nyokong, T., in *Phthalocyanines: Properties and Applications* (Eds. C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, VCH, New York, (1989).

Stuzhin, P.A., Khelevina, O.G., *Coor. Chem. Rev.*, 147, 41-86, (1996).

Takano, S., Enokida T., Kambata, A., *Chem. Lett.* 2037, (1984).

Thompson, C., *Apoptosis in The Pathogenesis and Treatment of Disease. Science*, 267, 1456-1462, (1995).

Tirand, L., Frochot, C., Vanderesse, R., Thomas, N., Trinquet, E., Pinel, S., Viriot, M., Guillemin, F., Barberi-Heyob, M., *J. Controlled Release*, 111, 153, (2006).

Vacus, J. and Simon, J., *Adv. Mater.*, 7, 797-800, (1995).

van der Pol, J.F., Neeleman, E., Zwikker, J.W., Nolte, R.J.M., Drenth, W., Aerts J., Visser, R., Picken, S.J., *Liq. Crys.*, 6, 577-592, (1989).

Vazquez, M.S., Ortiz, J., Nesterova, I.V., Zaro, F.F., Santos, A.S., Soper, S.A., and Vicente, M.G.H., *Bioconjugate Chem.*, 18, 410-420, (2007).

White, L., *A. Lecture 1: Introduction to Cancer Biochemistry of Cancer. Macdonald, F., Ford, H.,J., and Casson, A.G., Molecular Biology Of Cancer*, 2. Baskı, BIOS Scientific Publ., (2004).

Wöhrle, D., Meyer, G., Wahl, B., *Mocromol. Chem.*, 181, 2127-2135, (1980).

Wöhrle D., Shopova M., Müller S., Milev A. D., Mantareva V. N., Krastev K. K., J. Photochem. Photobiol. B., 21, 951-955, (1993).

Wöhrle, D. and Meissner, D., Adv. Mater., 3, 129-138, (1991).

Wöhrle, D., Eskes, M., Shigehara, K., Yamada, A., Synthesis, 194-196, (1993).

Wöhrle, D., Hirth, A., Bogdahn-Rai, T., Schnurpfeil, G., And Shopova, M., Photodynamic Therapy of Cancer: Second and Third Generations of Photosensitizers, Russian Chemical Bulletin, 47 (5), 807-816, (1998).

Wöhrle, D., Shopova, M., Müller, S., Milev, A.D., Mantareva, V.N., Krastev, K.K., Photochem.& Photobiol. B., 21, 155-165, (1993).

Zhang, P., Steelant, W., Kumar, M., And Scholfield, M., J. Am. Chem. Soc., 129, 4526-4527, (2007).

Zheng, G., Chen, J., Stefflova, K., Jarvi, M., Li, H., and Wilson, B.C., PNAS, 104 (21), 8989–8994, (2007).

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 28.03.1979 olan Meltem Göksel, ilk, orta ve lise eğitimini İzmit'te tamamlamıştır. Lisans eğitimini 2003 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, Yüksek Lisans eğitimini ise 2007 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalında tamamlamıştır. Doktora eğitimi Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında 2007-2013 yılları arasındadır.

EK 1



IS-TR-17

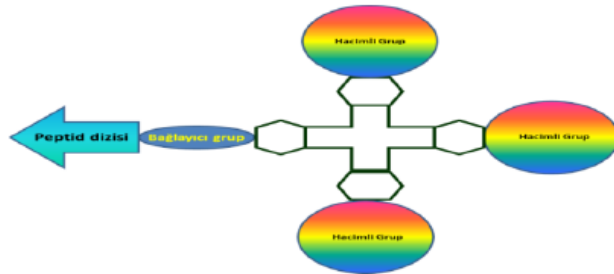
Fotodinamik Terapi İçin Hedefli Moleküller

Meltem Göksel, Mahmut Durmuş, Devrim Atilla

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Gebze-Kocaeli

mgoksel@gyte.edu.tr

Fotodinamik tedavi (PDT), yaşa bağlı makuldejenereasyonu, sedef hastalığı, bazı kanserlerde dahil olmak üzere bir takım hastalıkların tedavisinde kullanılan alternatif bir tedavi yöntemi. PDT, hastalıklı bölgeye seçici olarak yerleşebilen ışığa duyarlı bir ajan ve uygundalga boyunda bir ışığın kombinasyonu ile uygulanır. Alternatif bir kanser tedavi yöntemi olarak kullanılan PDT' de ilke; ışığa duyarlı maddenin uygun dalga boyundaki görünür ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin (1O_2) yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik moleküle etkileşip kanser hücrelerini tahrip etmesi esasına dayanır. PDT' de kullanılan ışığa duyarlı maddenin özellikleri, PDT' nin etkinliğinde belirleyici rol oynamaktadır. İdeal bir ışığa duyarlı madde, tek başına hücrede toksik etki göstermezken ışıklandırıldığında hücreye toksik etki yapmalıdır. Bu özelliklerin yanı sıra kimyasal anlamda saf olmalı, seçici olarak kanserli dokuda birikmeli, yakın IR' de kuvvetli absorpsiyon yapmalı ve agregasyona uğramamalıdır. İkinci nesil ışığa duyarlı maddelerinden biri olan ftalosiyanın türevlerinin PDT' de kullanımları yoğun olarak araştırılmaktadır. Son yıllarda, ışığa duyarlı ilaç olarak ftalosiyanın biyolojik etkinliklerini artırmak, ilacın tümör dokusunu hedeflemesi ve hedefte birikiminin artırılması için çeşitli proteinler, peptidler, oligonükleotidler ve monoklonal antikorlarla konjuge edilmektedirler.



Bu çalışmada, kanser hücrelerine seçiciliği sağlamak ve biyolojik etkiyi artırmak hedeflenmiştir. Bunun için, yeni olarak sentezlenmiş olan ve fonksiyonel amino grubu içeren asimetric Zn (II) ftalosiyanın, kanser hücrelerinde aşırı salgılandığı bilinen hücre dışı (extracellular) matriks metalloproteaz (MMP) enzimlerine substrat olacak belirli peptid dizisi ile konjuge edilmiştir. Böylece peptid dizileriyle konjuge edilen ftalosiyanın türevleri istenen adrese yönlendirilmiştir. Ayrıca sentezlenen ftalosiyanın türevlerinin peptid dizisiyle konjuge edilmeden önce ve edildikten sonraki fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri de yapılarak PDT için uygunlukları peptid konjugasyonu ile ne derece değiştiği değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, Tübitak tarafından 111T689 Numaralı Hızlı destek projesi tarafından desteklenmektedir.

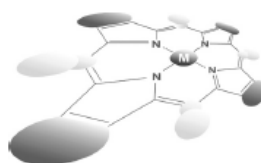
KAYNAKLAR

- [1] Chen, J.; Liu, T. W. B.; Lo, P.; Wilson, B. C.; Zheng, G. *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 1836.
- [2] Zheng, G.; Chen, J.; Stefflova, K.; Jarvi, M.; Li, H.; Wilson, B. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007, 104, 8989.
- [3] Lo, P.; Chen, J.; Stefflova, K.; Warren, M. S.; Navab, R.; Bandarchi, B.; Mullins, S.; Tsao, M.; Cheng, J. D.; Zheng, G. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 358.
- [4] Saydan N., Durmuş M., Göksel M., Yaman H., Gürek A.G., Antunes E., Nyokong T., and Ahsen V., *J. Porphyrins and Phthalocyanines*, 13, 681–690 (2009).

EK 2

Journal of Porphyrins and Phthalocyanines
J. Porphyrins Phthalocyanines 2012; 16: 895–906
 DOI: 10.1142/S1088424612500964

Published at <http://www.worldscinet.com/jpp/>



A comparative study on photophysical and photochemical properties of zinc phthalocyanines with different molecular symmetries

Meltem Göksel, Mahmut Durmuş and Devrim Atilla*[‡]

Gebze Institute of Technology, Department of Chemistry, PO Box 141, Gebze, Kocaeli, 41400, Turkey

Dedicated to Professor Tebello Nyokong on the occasion of her 60th birthday

Received 27 February 2012

Accepted 4 April 2012

ABSTRACT: The five possible non-peripherally substituted zinc(II) phthalocyanines with different molecular symmetries (**Pc1–Pc5**) were synthesized from statistical condensation of the phthalonitrile derivatives (**A** and **B**). 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]-ethoxy and 2'-[*tert*-butoxycarbonyl]amino]ethoxy groups were used as substituents. The structures of the new compounds were characterized using elemental analysis and spectroscopic data including IR, ¹H and ¹³C NMR, electronic absorption and mass spectra. The photophysical and photochemical properties of these new compounds were investigated in DMSO. The effect of the molecular symmetry of phthalocyanine molecules on the photophysical and photochemical properties was compared in this study.

KEYWORDS: phthalocyanine, zinc, symmetry, photophysical, photochemical, singlet oxygen.

INTRODUCTION

Phthalocyanines (Pcs) are most highly studied macrocyclic and coordination compounds and have also attracted much attention as a promising class of photosensitizers for photodynamic therapy (PDT) because of the stronger absorption in the red visible region, higher efficiency at generating singlet oxygen and extraordinary stability [1, 2]. PDT is a well recognized therapeutic approach treatment that involves the activation of photosensitizer-containing tissue with visible light [3]. Strong light absorptions in the near-infrared region and high quantum yields of singlet oxygen formation are required for a good photosensitizer in PDT because red light penetrates significantly deeper into tissues than visible light and singlet oxygen has cell destruction properties [4–6]. The nature of the central metal ion influences photophysical (triplet quantum

yield and lifetime) and photochemical properties of Pc compounds. Among various kinds of metal Pcs; ZnPcs are good candidates for PDT application because they exhibit relatively high triplet yields and long lifetimes [7]. Non-peripheral (at 1,4-position) substitution on the Pc framework cause a large red-shift of the Q-band in the absorption spectrum as compared to peripheral substitution (at 2,3-position) because of that non-peripheral position on Pc core conjugate with the 18 π -system of Pc molecule [7, 8].

The main disadvantages of Pcs as photosensitizer in PDT are their solubility problem and strong tendency for aggregation in water and other polar solvents, due to the hydrophobic nature of the Pc macrocycle. Phthalocyanine aggregation decreases their fluorescence and singlet oxygen quantum yields and as a result their photosensitizing activity [4, 9]. In order to reduce Pc aggregation and to increase their solubility and biological efficacy, hydrophilic groups such as polyoxyethylene units have been introduced at the Pc macrocycle at periphery [10, 11]. An amino or imide group attracted attention because of its hydrophobic characteristic and

[‡]SPP full member in good standing

*Correspondence to: Devrim Atilla, email: datilla@gyte.edu.tr, tel: +90 262-605-3059, fax: +90 262-605-3101

its possibility of high interaction or covalent bonding with biological ligands such as proteins [12]. Amino groups should be protected with protecting groups such as *tert*-butyloxycarbonyl group (BOC) for temporarily preventing another reaction.

In order to obtain unsymmetrical phthalocyanine, two kinds of substituted phthalonitriles (A and B) can be employed in the mixed condensation reaction. From this reaction, at least six kinds of metal phthalocyanines (MPcs) can be obtained: A₄, B₄, A₃B, A₂B₂ (two isomers, trans- and cis-types) and AB₃ [13].

This paper described synthesis of a number of novel ZnPc derivatives with different molecular symmetries which were obtained from statistical condensation of the phthalonitrile derivatives (A and B) in the non-peripheral positions by a combination of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethoxy and [2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethanol groups. The five ZnPc (**Pc1–Pc5**) derivatives isolated from the reaction mixture and these compounds were characterized by various spectroscopic methods as well as elemental analysis. The photophysical and photochemical properties of **Pc1–Pc5** were determined in DMSO and compared to each other with respect to symmetry of Pc molecule on these properties.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and characterization

Generally, six possible Pcs are resulted from the condensation of two different phthalonitrile units with giving six potential combinations: AAAA, AAAB, AABB, ABAB, ABBA, BBBB [14–16]. In this study, five possible Pcs with different symmetries (**Pc1–Pc5**) were synthesized by statistical condensation of the different phthalonitrile derivatives (A and B) with Zn(CH₃CO₂)₂ and DBU in pentan-1-ol. **Pc3** was obtained as a mixture of two Pc in ABAB symmetry (**Pc3a**) and AABB symmetry (**Pc3b**). No attempt was made to separate the complexes **Pc3a** and **Pc3b**. The synthetic pathway was given in Fig. 1.

To obtain all possible Pcs and increase the yield of **Pc4**, varying ratios of precursors were used. The best ratio was to be one equivalent of A and two equivalents of B.

The five possible Pcs (**Pc1–Pc5**) were easily purified due to different symmetries and polarities of obtained phthalocyanines by column chromatography over silica-gel using ethanol/ethyl acetate solvent system as eluent. The structure of the compounds (**Pc1–Pc5**) were characterized by MALDI-TOF mass spectrometry with the observed molecular ion peaks at 1214.8 for **Pc1**, at 1377.6 for **Pc2**, at 1541.3 for **Pc3**, at 1704.5 for **Pc4** and 1868.2 for **Pc5** as ([M+H]⁺) (Fig. 2).

IR spectra of **Pc1–Pc5** showed expected vibrations belonging to corresponding structure of Pcs. In the mean time, the NH and C=O vibrations were observed at IR spectra for **Pc1**, **Pc2**, **Pc3** and **Pc4** except for **Pc5**. The intensity of C–O–C and CH₂ vibration peaks in **Pc1–Pc5** increased with increasing the number of ethylenoxy units on the Pc core.

The proposed structures of **Pc1–Pc5** were confirmed with ¹H and ¹³C NMR spectra in CDCl₃, DMF-d₇ or DMSO-d₆. The Pcs were found to be pure by ¹H NMR with all the substituents and ring protons observed in the expected regions. The Pc complexes (**Pc1–Pc5**) showed the phthalocyanine ring protons as unresolved multiplets integrating for a total of 12 protons, most likely due to the presence of isomers. Although the presence of isomers, as well as phthalocyanine aggregation at the concentrations used for the NMR measurements may lead to broadening of the aromatic signals, the observed spectra of all the complexes were relatively well-resolved. NH protons belonging to amino BOC units were observed at 6.90, 6.88, 6.92 and 6.91 ppm for **Pc1**, **Pc2**, **Pc3** and **Pc4**, respectively.

Photophysical and photochemical studies

Ground state electronic absorption spectra

Ground state electronic absorption spectroscopy is one of the most useful methods for characterization of Pc compounds. Generally Pc compounds show two absorption bands in the ground state electronic absorption spectrum. One of them is observed in the visible region of spectrum at around 600–750 nm due to the $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions from the highest occupied molecular orbital (HOMO) to the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) of the Pc ring and known as Q-band. The other one is observed in the ultraviolet region of spectrum at around 300–450 nm arising from deeper π levels \rightarrow LUMO and known as B-band. While the metallated phthalocyanine derivatives exhibit single narrow Q-band due to D_{4h} symmetry, the metal-free phthalocyanine derivatives exhibit splitted two Q-bands due to D_{2h} symmetry.

The electronic absorption behavior of studied zinc(II) Pc compounds were examined by UV-vis spectroscopy. The spectra of **Pc1–Pc5** containing different number of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethoxy and 2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups on the non-peripheral position of phthalocyanine framework showed characteristic absorption in the Q-band region at around 700 nm in DMSO (Table 1). The B-bands were also observed at around 320–400 nm (Fig. 3). The spectra of **Pc1–Pc5** showed monomeric behavior evidenced by a single (narrow) Q-band in the visible region. The observed spectra are typical for metallated phthalocyanine complexes [17]. The Q-bands were observed at 704 nm for **Pc1**, 703 nm for **Pc2**, 700 nm for **Pc3** and **Pc4**, and

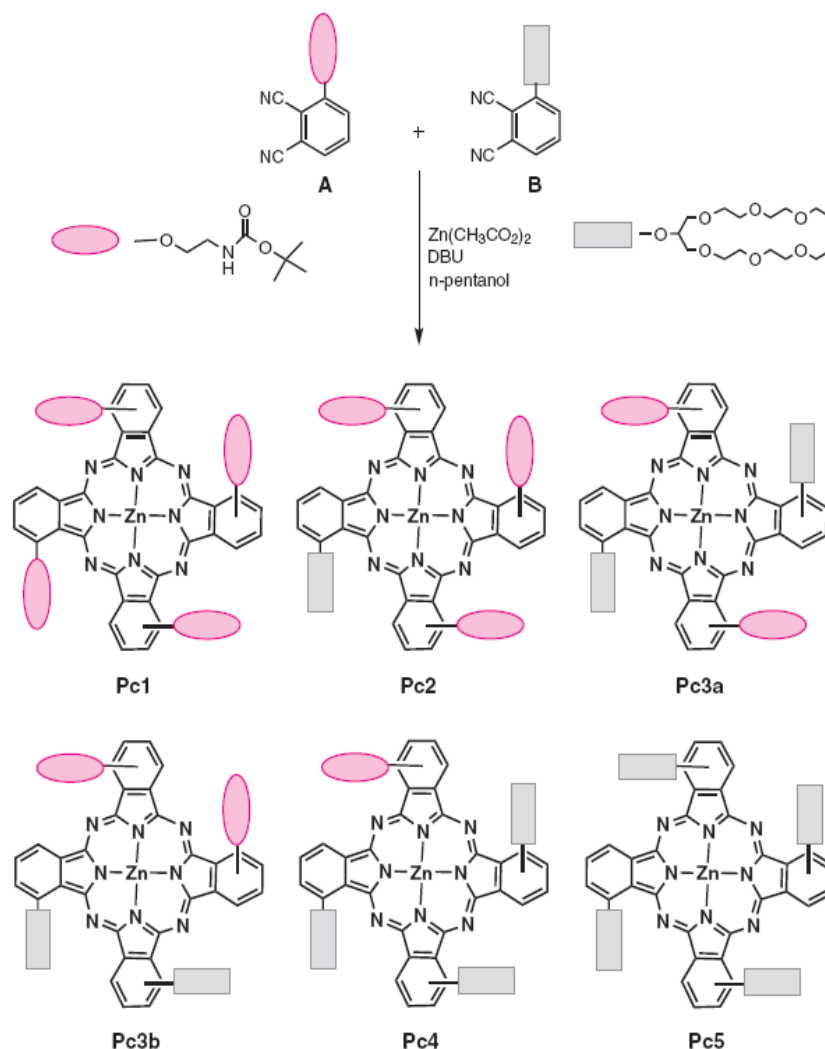


Fig. 1. Synthetic pathway for the studied ZnPcs with different symmetries

706 nm for **Pc5** in DMSO (Table 1). The changing of the variety of the substituents did not show significant effect on the electronic spectra of studied zinc(II) Pc compounds (Fig. 3). The red-shifts were observed for the studied non-peripheral zinc(II) Pc complexes when compared peripheral substituted ZnPc derivatives [18, 20] (Fig. 3). The observed red spectral shifts are typical of Pcs with substitution on the non-peripheral positions and have been explained in the literature [20]. The B-bands are broad due to the superimposition of the B1 and B2 bands in the ~320–400 nm region. The electronic absorption spectra of studied zinc(II) Pc compounds were also obtained in different solvents (Fig. 4 as an example for compound **Pc2**). All of these complexes exhibited similar spectra in DMSO, DMF, chloroform,

toluene, THF and ethanol. The spectra showed monomeric behavior evidenced by a single (narrow) Q-bands in all studied solvents except in chloroform. The studied zinc(II) Pc complexes gave an additional new band at a longer wavelength than Q-band (at 745 nm) in chloroform (Fig. 4). There are two possibilities that can produce this extra band. One of them is J-type aggregation [21–27] with the adaptation of Pc molecules into a side-by-side conformation and another possibility is the protonation of pyrrolic nitrogen atoms on the Pc ring which causes the appearance of an additional band at longer wavelength than Q-band in the electronic spectra of Pc compounds [28–31]. J-type aggregation among the phthalocyanine molecules occurs in non-coordinating solvents such as chloroform, dichloromethane or toluene.

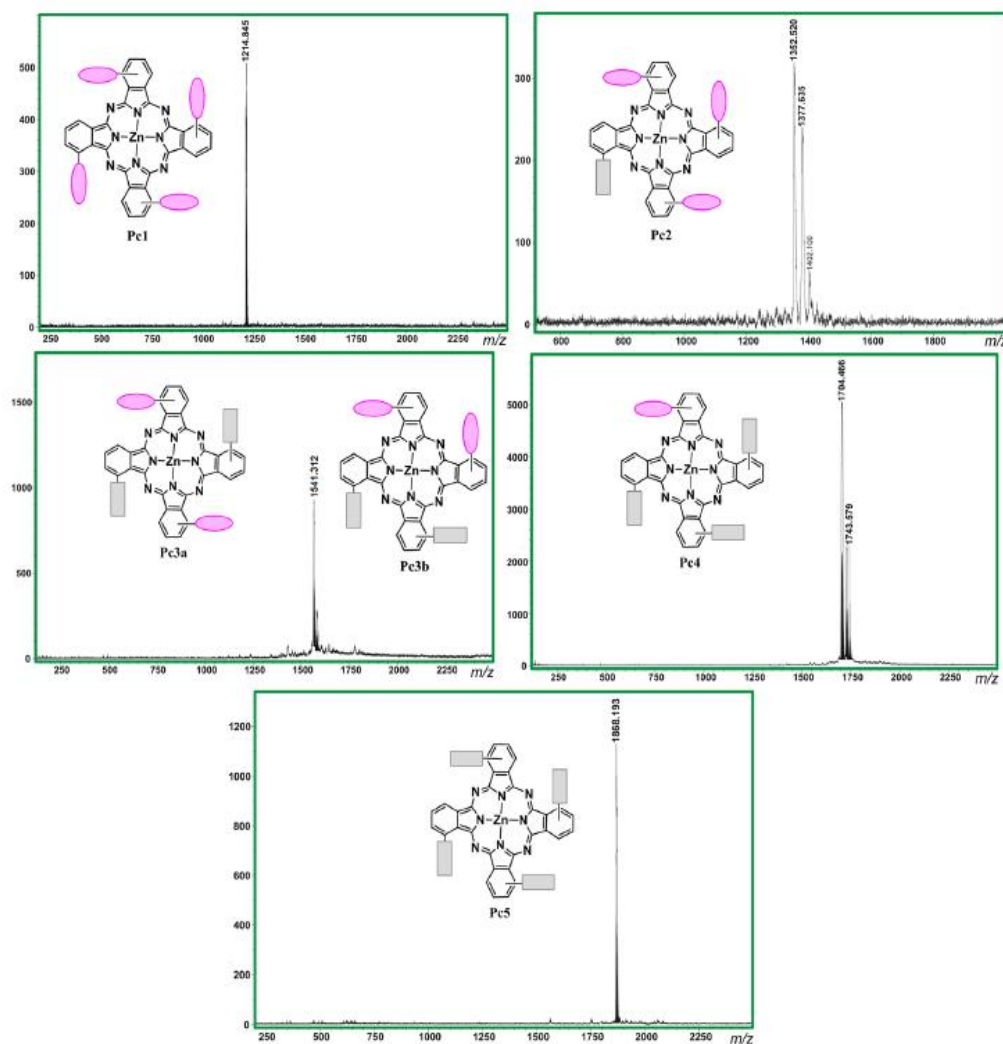


Fig. 2. MALDI-TOF mass spectra of Pc1–Pc5

Table 1. Absorption, excitation and emission spectral data for unsubstituted and substituted zinc(II) phthalocyanine complexes with different symmetry in DMSO

Compound	Q-band λ_{max} , nm	$\log \epsilon$	Excitation λ_{Exc} , nm	Emission λ_{Em} , nm	Stokes shift Δ_{Stokes} , nm
Pc1	704	5.42	703	713	10
Pc2	703	5.39	705	714	9
Pc3	700	5.39	702	714	12
Pc4	700	5.32	705	720	15
Pc5 ^a	706	5.28	708	718	10
Std-ZnPc ^b	672	5.14	672	682	10

^aData from Ref. [43]. ^bData from Ref. [44].

The possibility of J-aggregation may be ruled out by the fact that the additional longer wavelength bands of studied zinc(II) Pc compounds were observed only in chloroform (not in toluene). Additional band at longer wavelength was observed only in chloroform which implied that the presence of acid as impurity in the chloroform caused protonation of the pyrrolic nitrogens of the Pc ring. Another evidence of protonation instead of J-type aggregation was the gradual addition of K_2CO_3 to the solution including additional longer wavelength band. After addition of K_2CO_3 , observed spectral changes were appearance of only

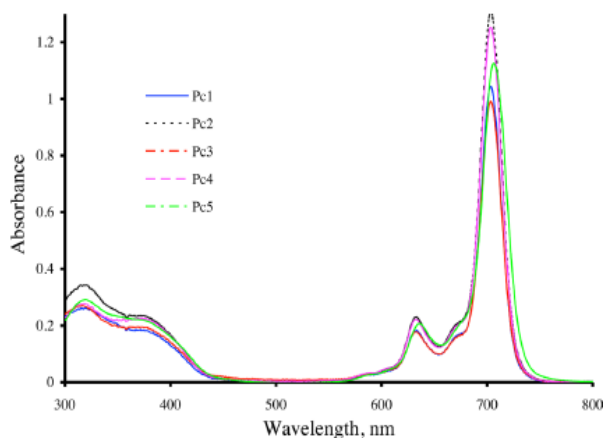


Fig. 3. Absorption spectra of Pc1–Pc5 in DMSO. Concentration = 2×10^{-6} M

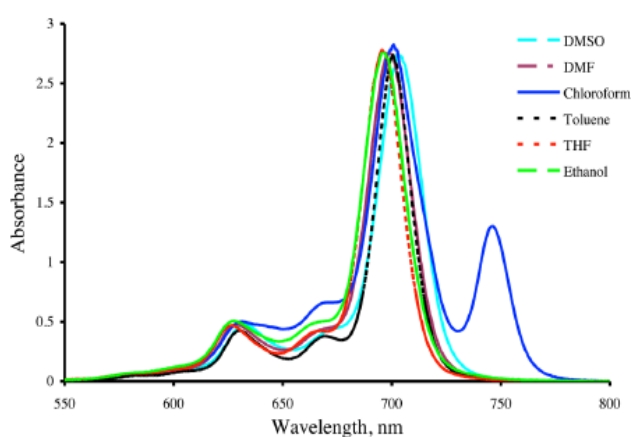


Fig. 4. Absorption spectra of Pc2 in different solvents. Concentration = 1.00×10^{-5} M

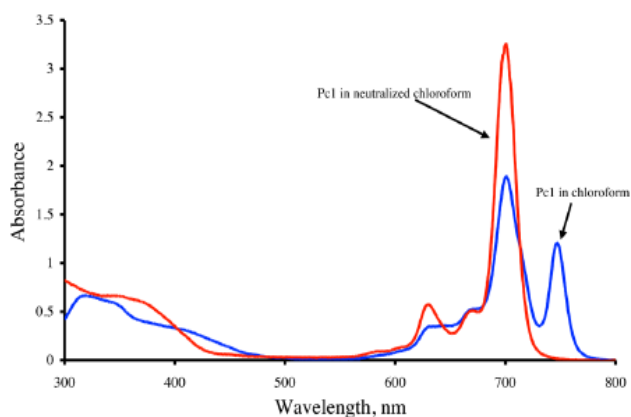


Fig. 5. Absorption spectra of Pc1 in chloroform and neutralized chloroform with K_2CO_3 . Concentration = 1.00×10^{-5} M

monomer band at around 700 nm and completely disappearance of the additional band at 745 nm (Fig. 5 as an example for Pc1). The spectral changes implied that addition of K_2CO_3 caused deprotonation of the protonated species. It can therefore be concluded that in addition to the normal Q-bands at around 700 nm, extra band were observed at 745 nm in chloroform due to the presence of protonated species by acidic impurities in this solvent.

Aggregation studies

Generally, phthalocyanine molecules form aggregates in solution. Typically, the aggregation of Pc molecules results in a decrease in intensity of Q-band absorption corresponding to the monomeric species, meanwhile a new, broader and blue-shifted band is seen to increase in intensity. This shift to lower wavelengths corresponds to H-type aggregates. Rare cases of Pc aggregation causing appearance of new red-shifted bands, corresponding to J-type aggregation, have also been observed [21–27]. Aggregation reduces the photoactivity of photosensitizer compounds as well phthalocyanines through dissipation of energy by aggregates. The aggregation behavior of the studied zinc(II) Pc compounds substituted with different variety of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)ethoxy) ethoxymethyl]ethoxy and 2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups (Pc1–Pc5) were investigated in different solvents. All studied zinc(II) Pc complexes did not show aggregation in DMSO, DMF, chloroform, toluene, THF and ethanol (Fig. 4 as an example for Pc2). In this study, the aggregation behaviors of Pc1–Pc5 were also investigated at different concentrations in DMSO (Fig. 6 as an example for Pc3). The Lambert-Beer law was obeyed for all of these compounds at different concentrations ranging from 1.2×10^{-5} to 2×10^{-6} M. Pc1–Pc5 did not show aggregation at the working concentration range in DMSO.

Fluorescence spectra

The fluorescence emission, absorption and excitation spectra of Pc1–Pc5 were studied in DMSO and given

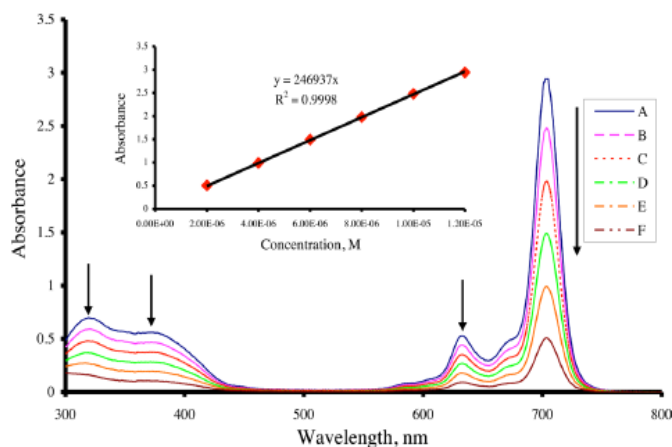


Fig. 6. Absorbance changes of Pc3 in DMSO at different concentrations: 12×10^{-6} (A), 10×10^{-6} (B), 8×10^{-6} (C), 6×10^{-6} (D), 4×10^{-6} (E), 2×10^{-6} (F) M (inset: plot of absorbance versus concentration)

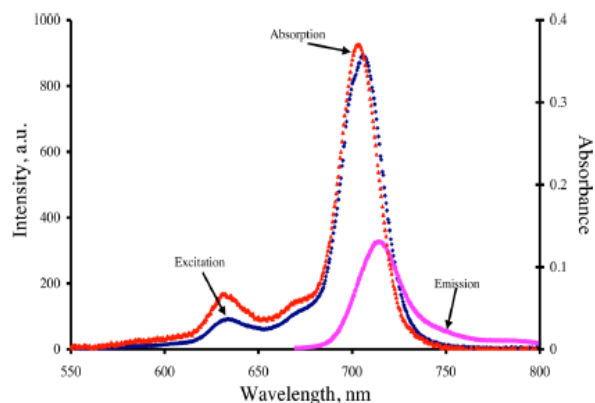


Fig. 7. Absorption, excitation and emission spectra for compound Pc2 in DMSO. Excitation wavelength = 660 nm

for compound Pc2 as an example in Fig. 7. All of the substituted zinc(II) Pc complexes (Pc1–Pc5) showed the similar fluorescence behavior in DMSO. Fluorescence emission and excitation peaks were listed in Table 1. The observed Stokes shifts were within the region observed for typical zinc(II) Pc complexes. The excitation spectra were similar to absorption spectra and both of them were mirror images of the fluorescent spectra for all studied zinc(II) Pc complexes suggesting that the molecules did not show any degradation in DMSO during excitation.

Fluorescence quantum yields (Φ_F) and lifetimes (τ_F)

Fluorescence quantum yields (Φ_F) of the studied ZnPc compounds were determined in DMSO by the comparative method using Equation (1) [32, 33].

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot n^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot n_{\text{Std}}^2} \quad (1)$$

where F and F_{Std} are the areas under the fluorescence emission curves of the ZnPcs (Pc1–Pc5) and the standard (Std-ZnPc), respectively. A and A_{Std} are the respective absorbances of the samples and standard at the excitation wavelengths, respectively. n^2 and n_{Std}^2 are the refractive indices of solvents used for the sample and standard, respectively. Unsubstituted ZnPc (Std-ZnPc) ($\Phi_F = 0.20$ in DMSO) [34] was employed as the standard. The absorbances of the solutions at the excitation wavelength were in the range of 0.04 and 0.05.

Natural radiative lifetimes (τ_0) of Pc1–Pc5 were determined using Photochem CAD program [35]

which uses the Strickler-Berg equation for determination of τ_0 values. The fluorescence lifetimes (τ_F) of the studied ZnPc compounds were evaluated using Equation (2).

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (2)$$

Fluorescence consists when an orbital electron of a photosensitizer relaxes to its ground state by emitting a photon of light after being excited to a higher quantum state. The fluorescence quantum yield (Φ_F) gives the efficiency of the fluorescence process. This value defined in Equation (1) as the ratio of the number of photons emitted to the number of photons absorbed [36].

The Φ_F values of Pc1–Pc5 were typical for MPc compounds substituted with different groups, but lower than that of the unsubstituted zinc(II) Pc in DMSO (Table 2). This suggested that the 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy) ethoxymethyl]ethyloxy and 2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy substituents on the phthalocyanine framework decreased Φ_F values of studied zinc(II) Pc complexes due to quench in the excited singlet state. The Φ_F values of the substituted zinc(II) Pc complexes were similar and the variety of the substituents did not affect on the Φ_F values of these compounds in DMSO.

Fluorescence lifetime (τ_F) refers to the average time a molecule stays in its excited state before returns to its ground state by emitting. Any factor that shortens the fluorescence lifetime of a photosensitizer such as includes internal conversion and intersystem crossing. As a result, the nature and the environment of a photosensitizer are significant magnitude of its fluorescence lifetime. Fluorescence

Table 2. Photophysical and photochemical data of unsubstituted and substituted zinc(II) phthalocyanine complexes with different symmetry in DMSO

Compound	Φ_F	τ_F , ns	τ_0 , ns	1k_F , s ⁻¹ ($\times 10^8$)	$\Phi_d (\times 10^{-5})$	Φ_Δ
Pc1	0.15	0.85	6.07	1.76	0.92	0.69
Pc2	0.14	0.80	5.72	1.75	1.72	0.82
Pc3	0.16	0.85	6.08	1.88	1.63	0.83
Pc4	0.15	1.02	6.85	1.47	1.32	0.83
Pc5 ^b	0.13	1.00	7.69	1.30	1.65	0.73
Std-ZnPc	0.20 ^c	1.22 ^d	6.80 ^d	1.47 ^d	2.61 ^d	0.67 ^d

^a k_F is the rate constant for fluorescence. Values calculated using $k_F = \Phi_F/\tau_F$.

^bData from Ref. [43]. ^cData from Ref. [34]. ^dData from Ref. [44].

lifetime (τ_F) values of the non-peripherally tetra-substituted **Pc1–Pc5** compounds were lower compared to **Std-ZnPc** in DMSO (Table 2), suggesting more quenching of zinc(II) Pc compounds by substitution. The τ_F values of these compounds were close to each other, suggesting that the variety of the substituents did not show any important affect on τ_F values. However, the τ_F values of the substituted zinc(II) Pc compounds were typical for zinc(II) Pc complexes substituted with different groups [36].

The natural radiative lifetime (τ_0) and the rate constants for fluorescence (k_F) values of **Pc1–Pc5** compounds were also given in Table 2. The τ_0 values of the substituted zinc(II) Pc compounds **Pc4** and **Pc5** were higher, but the compounds **Pc1**, **Pc2** and **Pc3** were lower than that of **Std-ZnPc** in DMSO. The results indicated that the increasing the number of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy groups on the phthalocyanine framework increased the τ_0 values of the compounds in DMSO. The symmetric tetra-2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy substituted zinc(II) Pc compound (**Pc5**) showed the highest τ_0 value among the studied zinc(II) Pc complexes in DMSO (Table 2). On the contrary τ_0 values of studied compounds, the rate constants for fluorescence (k_F) of compounds **Pc4** and **Pc5** were lower, but the compounds **Pc1–Pc3** were higher than that of **Std-ZnPc** in DMSO. The k_F value of compound **Pc5** was the lowest among the studied zinc Pc complexes. This results indicated that the increasing the number of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)-ethoxymethyl] ethyloxy groups on the phthalocyanine framework decreased the k_F values of the compounds in DMSO.

Fluorescence quenching studies by 1,4-benzoquinone [BQ]

The fluorescence quenching studies on **Pc1–Pc5** were carried out by the

addition of different concentrations of BQ to a fixed concentration of the samples, and the concentrations of BQ in the resulting mixtures were 0.000, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032 and 0.040 M. The fluorescence spectra of the **Pc1–Pc5** at each BQ concentration were recorded, and changes in fluorescence intensity of **Pc1–Pc5** were calculated by the Stern–Volmer (SV) equation [37] (Equation (3)).

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV} [BQ] \quad (3)$$

where I_0 and I are the fluorescence intensities of the samples (**Pc1–Pc5**) in the absence and presence of BQ, respectively. K_{SV} is the Stern–Volmer constant which is a product of bimolecular quenching constant (k_q) and fluorescence lifetime τ_F (Equation (4)):

$$K_{SV} = k_q \tau_F \quad (4)$$

The ratios (I_0/I) were calculated and plotted against [BQ] according to Equation (3) and K_{SV} was determined from the slope.

The fluorescence quenching behavior of substituted zinc(II) Pc compounds with BQ were studied in DMSO and results were found to obey Stern–Volmer kinetics which was consistent with diffusion-controlled bimolecular reactions. The quenching of the substituted phthalocyanine compounds by the addition of different concentrations of BQ in DMSO was shown in Fig. 8 as an example for c **Pc3**. The slopes of the plots in Fig. 9 gave Stern–Volmer constant (K_{SV}) values of studied zinc(II) Pc compounds and listed in Table 3. The K_{SV} values of **Pc1–Pc5** were lower than **Std-ZnPc** in DMSO. The substitution of the phthalocyanine

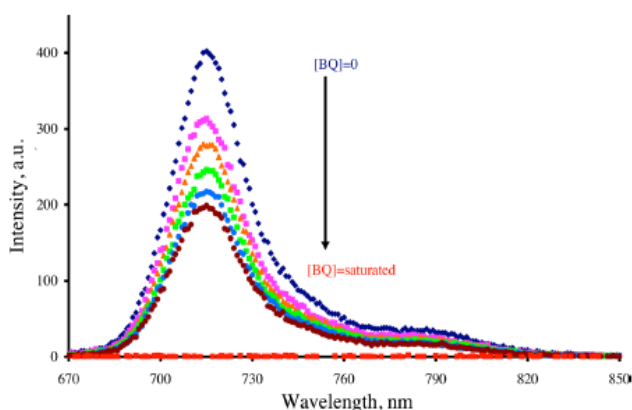


Fig. 8. Fluorescence emission spectral changes of **Pc3** (1.00×10^{-5} M) on addition of different concentrations of BQ in DMSO. [BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M and saturated with BQ

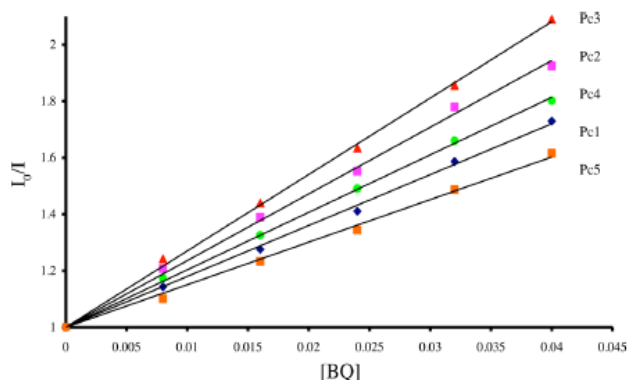


Fig. 9. Stern-Volmer plots for BQ quenching of substituted zinc(II) phthalocyanines (Pc1–Pc5). [MPC] 1.00×10^{-5} M in DMSO. [BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M

Table 3. Fluorescence quenching data for unsubstituted and substituted zinc(II) phthalocyanine complexes with different symmetry in DMSO

Compound	K_{SV} , M ⁻¹	$k_q/10^{10}$, M ⁻¹ .s ⁻¹
Pc1	18.01	2.11
Pc2	23.69	2.96
Pc3	27.04	3.18
Pc4	20.34	2.00
Pc5	15.06	1.50
Std-ZnPc ^a	31.90	2.61

^aData from Ref. [44].

framework seemed to decrease the K_{SV} values. The symmetric zinc(II) compounds (Pc1 and Pc5) showed lower K_{SV} values than the asymmetrical substituted zinc(II) Pc compounds (Pc2–Pc4) in DMSO. While the semi-symmetric Pc3 showed the highest K_{SV} value, the symmetrical 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethoxy substituted compound (Pc5) showed the lowest K_{SV} in DMSO. It is suggesting that the variation of the dipole moment of zinc(II) Pc compounds affected the interactions between BQ and zinc(II) Pc compounds. The bimolecular quenching constant (k_q) values of Pc1–Pc5 in DMSO were also listed in Table 3. The order in k_q values among the substituted compounds was in the order of Pc3 > Pc2 > Pc1 > Pc4 > Pc5 in DMSO.

Singlet oxygen quantum yields (Φ_Δ)

In this study, the singlet oxygen quantum yield (Φ_Δ) determinations were carried out using the experimental set-up described in the literature [38, 39]. Φ_Δ values of Pc1–Pc5 were determined in DMSO using the relative method with Std-ZnPc as reference. DPBF was used as

chemical quencher for singlet oxygen in DMSO. Pc1–Pc5 and Std-ZnPc solutions ($C = 1 \times 10^{-5}$ M) containing the singlet oxygen quencher were irradiated in the Q-band region with the photoirradiation set-up described in references [38, 39]. Equation (5) was used for the calculations of the Φ_Δ values:

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{\text{Std}} \frac{R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (5)$$

where Φ_Δ^{Std} is the singlet oxygen quantum yield for Std-ZnPc ($\Phi_\Delta^{\text{Std}} = 0.67$ in DMSO) [40]. R and R^{Std} are DPBF photobleaching rates in the presence of the samples (Pc1–Pc5) and the standard ZnPc, respectively. I_{abs} and $I_{\text{abs}}^{\text{Std}}$ are the rates of light absorption by the samples (Pc1–Pc5) and the standard ZnPc, respectively. To avoid chain reactions induced by DPBF in the presence of singlet oxygen, the concentration of DPBF was lowered to $\sim 3 \times 10^{-5}$ M [41]. Solutions of the sensitizers ($C = 1 \times 10^{-5}$ M) containing DPBF quencher were prepared in the dark and irradiated in the Q-band region of the samples with using the photoirradiation setup. The degradation of DPBF at 417 nm was monitored by UV-vis spectrophotometer. The light intensity of 6.63×10^{15} photons.s⁻¹.cm⁻² was used for Φ_Δ determinations.

Singlet oxygen (¹O₂) occurs because of the energy transfer between the triplet state of photosensitizers and ground state molecular oxygen during PDT process. This transfer must be as efficient as possible to generate large amount of singlet oxygen. The generating amount of singlet oxygen is quantified by the singlet oxygen quantum yield (Φ_Δ), a parameter giving an indication of the potential of molecules to be used as photosensitizers in applications where singlet oxygen is required such as Type II mechanism in PDT applications. The singlet oxygen quantum yield (Φ_Δ) corresponds to the number of singlet oxygen molecules generated by one photon absorbed by a photosensitizer [36].

Many factors can be effected for the magnitude of the determined singlet oxygen quantum yield of Pc photosensitizers including; triplet excited state energy of Pc molecules, ability of substituents on the phthalocyanine framework and solvents to quench the singlet oxygen, the triplet excited state lifetime and the efficiency of the energy transfer between the triplet excited state of phthalocyanine and the ground state of oxygen.

In this study, the Φ_Δ values were determined in DMSO using a chemical method and DPBF was used as a singlet oxygen quencher. The disappearance of DPBF absorbance at 417 nm was monitored using UV-vis spectrophotometer (Fig. 10 for Pc2 as an example). The Q-band intensities of studied zinc(II) Pc compounds did

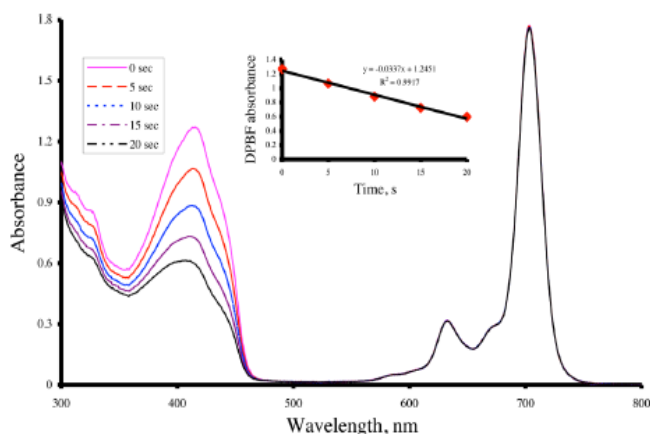


Fig. 10. Absorption changes during the determination of singlet oxygen quantum yield. This determination was for compound **Pc2** in DMSO at a concentration of 1×10^{-5} M (inset: plot of DPBF absorbance vs. time)

not exhibit any changes during the Φ_{Δ} determinations, supporting that the compounds were not degraded during singlet oxygen studies (Fig. 10 for **Pc2** as an example). The Φ_{Δ} values of **Pc1–Pc5** and unsubstituted zinc(II) Pc in DMSO were given in Table 2. The Φ_{Δ} values of all substituted zinc(II) Pc compounds were higher than that of unsubstituted zinc(II) Pc compound in DMSO. The Φ_{Δ} values of asymmetrically tetra-substituted zinc(II) Pc compounds (**Pc2–Pc4**) were higher than that of symmetrically tetra-substituted compounds (**Pc1** and **Pc5**) in DMSO suggesting that the changing of dipole moments of the zinc(II) molecules affected the singlet oxygen generation of these compounds. Especially the Φ_{Δ} values of asymmetrically tetra-substituted zinc(II) Pc compounds were relatively high and these complexes produced singlet oxygen in large quantitative.

Photodegradation studies

Photodegradation quantum yield (Φ_d) studies for **Pc1–Pc5** were carried out using the experimental set-up described in the literature [38, 39]. Photodegradation quantum yields of **Pc1–Pc5** were determined using Equation (6);

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{\text{abs}} \cdot S \cdot t} \quad (6)$$

where C_0 and C_t are the samples (**Pc1–Pc5**) concentrations before and after photoirradiation, respectively, V is the reaction volume, N_A is the Avogadro's constant, S is the irradiated cell area and t is the irradiation time. I_{abs} is the overlap integral of the radiation source light intensity and the absorption of samples (**Pc1–Pc5**). A light intensity of 2.21×10^{16} photons. s^{-1} . cm^2 was employed for Φ_d determinations.

Light irradiation causes degradation of the molecules. Photodegradation studies can be used for determination of the stability of compounds and this is especially important for those compounds intended for use in photocatalytic applications such as PDT. Photodegradation is the oxidative degradation of a compound under light illumination and the photodegradation degree can be determined by the photodegradation quantum yield (Φ_d). Photodegradation of a compound depends on the structure of the compound, concentration, nature of the solvent and light intensity [36].

The spectral changes for all of the Pc complexes (**Pc1–Pc5**) during light irradiation were confirmed photodegradation occurred without

phototransformation. The collapse of the absorption spectra without any distortion of the shape confirmed photodegradation not associated with phototransformation into different forms of MPC absorbing light in the visible region. The Φ_d values were order of 10^{-5} for studied zinc(II) Pc compounds in this study and these values were similar order with the phthalocyanine derivatives having different metals and substituents on the phthalocyanine ring in literature [36]. It was reported in literature that stable zinc Pc compounds show Φ_d values as low as 10^{-6} and unstable ones show Φ_d values of the order of 10^{-3} [42]. Table 2 showed that the Φ_d values of studied non-peripherally tetra-substituted zinc(II) Pc compounds **Pc2–Pc5** were similar but the Φ_d value of compound **Pc1** is lower than that of the other compounds in DMSO. The Φ_d values **Pc1–Pc5** were lower than that of unsubstituted zinc(II) Pc compound in DMSO resulting that the tetra-substituted zinc(II) Pc compounds were more stable to degradation as compared to unsubstituted zinc(II) Pc compound in DMSO. Thus, the substitution of zinc(II) Pc compounds with 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2'-[*tert*-butoxycarbonyl]amino] ethoxy groups seemed to decrease the Φ_d values and increased the stability of the compounds in DMSO.

EXPERIMENTAL

Chemicals and reagents

All solvents were reagent-grade quality and obtained from commercial suppliers. Column chromatography was performed on silica gel 60 (0.04–0.063 mm) and thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 P F₂₅₄. 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF)

was obtained from Fluka. Zinc phthalocyanine used as standard was purchased from Aldrich. All reactions were monitored by TLC using 0.25 mm silica gel plates with UV indicator (60F₂₅₄).

Equipments

Elemental analyses were obtained from Thermo Finnigan Flash 1112 Instrument. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 spectrophotometer. Electronic absorption spectra were measured on a Shimadzu 2101 UV-vis spectrophotometer. Fluorescence excitation and emission spectra were recorded on a Varian Eclipse spectrofluorometer using 1 cm path length cuvette at room temperature. ¹H and ¹³C NMR spectra with TMS as the internal standard were recorded on a Varian 500 MHz spectrometer. The mass spectra were recorded on a MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) BRUKER Microflex LT using a 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) as matrix or on a LCQ-ion trap (ThermoFinnigan, San Jose, CA, USA) equipped with an Electrospray (ES) source.

Synthesis

3-nitrophthalonitrile [11], 3-[2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethoxy] phthalonitrile (**B**) [43] and non-peripherally substituted tetrakis-[2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethoxy] phthalocyaninato zinc(II) (**Pc5**) [43] were synthesized and purified according to literature procedures.

3-[2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]phthalonitrile (A). [2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino] ethanol (4.44 g, 27.6 mmol) was added to a solution of 3-nitrophthalonitrile (2.38 g, 13.8 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) under argon atmosphere. After stirring for 10 min, finely ground anhydrous potassium carbonate (2.85 g, 20.7 mmol) was added portion wise in 2 h with efficient stirring. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at room temperature for 2 days. Then reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate (3 × 30 mL). The combined organic phase was washed with water and then dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was dissolved in hot n-hexane and precipitated with cooling. The white precipitate was filtered off, washed with n-hexane and dried. Yield 1.855 g (%65), mp 146 °C. IR spectrum: ν, cm⁻¹ 3369 (NH), 3085 (Ar CH), 2983–2931 (Aliphatic CH), 2226 (C≡N), 1694 (C=O), 1533 (C=C), 1066 (C–O–C). ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 1.41 (s, 9H, CH₃), 3.52 (q, 2H, CH₂N), 4.20 (t, 2H, CH₂O), 5.05 (br. s, 1H, NH), 7.22 (d, 1H, ArH), 7.33 (d, 1H, ArH), 7.63 (t, 1H, ArH). Calcd. for C₁₅H₁₇N₃O₃: %C, 62.71; %H, 5.96; %N, 14.63. Found %C, 62.62; %H, 5.85; %N, 14.58. MS (ESI-MS): *m/z* Calcd. 287.3; found 310.1 [M + Na]⁺.

Non-peripherally tetra-substituted ZnPc derivatives: A₄-type ZnPc (Pc1), A₃B-type ZnPc (Pc2), A₂B₂-type ZnPc (Pc3a and/or Pc3b), AB₃-type ZnPc (Pc4) and B₄-type ZnPc (Pc5). The five possible Pcs (**Pc1–Pc5**) were obtained from statistical condensation of phthalonitrile derivatives (**A** and **B**). We expect that **Pc1–Pc5** were prepared as a statistical mixture of regioisomers due to the various possible positions of the poly(oxyethylene) side chains and ethoxyamido groups relative to one another. No attempt was made to separate the isomers of complexes **Pc1–Pc5**.

3-[2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]phthalonitrile(**A**)(287mg,1mmol) and 3-[2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethoxy] phthalonitrile (**B**) (900 mg, 2 mmol) in the presence of Zn(CH₃CO₂)₂ (366.9 mg, 2 mmol), pentan-1-ol (2 mL) and two drops of DBU were refluxed for 6 h under argon atmosphere. Finally, green solution was cooled and solvent was removed by vacuum distillation. For purification and isolation of the Pcs, the residue of phthalocyanine mixture was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and the crude product was purified by column chromatography over silica gel using ethanol/ethyl acetate (1:20) as eluent. The phthalocyanine derivatives (**Pc1–Pc5**) with different molecular symmetries were isolated.

A₄-type Pc (Pc1). Yield 110 mg. Anal. calcd. for C₆₀H₆₈N₁₂O₁₂Zn: C, 59.33; H, 5.64; N, 13.84%. Found C, 59.52; H, 5.55; N, 13.68. ¹H NMR (DMF-*d*₇): δ_H, ppm 1.40 (s, 36H, (CH₃)₃C), 4.34–4.14 (m, 8H, CH₂N), 5.06–4.93 (m, 8H, CH₂O), 6.90 (broad s, 4H, NH), 7.43–7.53 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 4H, ArH), 9.17–9.21 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ_C, ppm 27.30 (CH₃), 64.23 (CH₂-N), 67.73 (CH₂-O), 78.64 (*tert*-C), 115.18 (CH), 117.31 (CH), 118.16 (CH), 133.65 (C=C), 135.42 (C=C), 165.47 (C-N), 166.43 (C-N). IR (ν, cm⁻¹): 3347 (NH), 3045 (Ar CH), 2974–2930 (Aliphatic CH), 1692 (C=O), 1590 (C=C), 1062 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1214.8 (calcd. for 1214.6 [M]⁺).

A₃B-type Pc (Pc2). Yield 90 mg. Anal. calcd. for C₆₈H₈₅N₁₁O₁₆Zn: C, 59.27; H, 6.22; N, 11.18%. Found C, 59.52; H, 6.55; N, 11.28. ¹H NMR (DMF-*d*₇): δ_H, ppm 0.89–1.40 (m, 6H, CH₃), 1.192–1.592 (m, 27H, CH₃), 3.405–3.825 (m, 24H, CH₂), 4.965–4.909 (m, 12H, CH₂), 4.06–4.66 (d, 1H, CH) 7.267 (broad s, 3H, NH), 7.41–7.89 (m, 12H, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ_C, ppm 15.65–28.83 (CH₃), 66.01 (CH₂-N), 69.09 (CH₂-O), 70.72 (*tert*-C), 115.48 (CH), 117.96 (CH), 120.18 (CH), 123.13 (CH), 135.23 (C=C), 137.16 (C=C), 155.90 (C-N), 167.71 (C-N), 180.26 (C=O). IR: ν, cm⁻¹ 3320 (NH), 2973–2872 (Aliphatic CH), 1707 (C=O), 1589 (C=C), 1062 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1377.6 (calcd. for 1377.8 [M]⁺).

A₂B₂-type Pc (Pc3). Yield 95 mg. Anal. calcd. for C₇₆H₁₀₂N₁₀O₂₀Zn: C, 59.23; H, 6.67; N, 9.09%. Found C, 59.12; H, 6.55; N, 9.28. ¹H NMR (DMF-*d*₇): δ_H, ppm 1.06–1.21 (m, 18H, CH₃), 1.27–1.40 (t, 12H,

CH₃), 3.54–4.54 (m, 48H, CH₂), 5.190–5.323 (broad s, 2H, CH), 4.13–4.51 (m, 4H, CH₂N), 4.99–5.31 (m, 4H, CH₂O), 6.92 (broad s, NH), 7.37–7.54 (m, 4H, ArH), 7.67–7.92 (m, 4H, ArH), 8.18–8.21 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ_c, ppm 15.73 (CH₃), 28.57 (CH₃), 65.91 (CH₂-N), 66.33 (CH₂-O), 68.52–70.96 (CH₂), 78.51 (*tert*-C), 115.95 (CH), 120.37 (CH), 126.04 (CH), 131.557 (CH), 136.97 (C=C), 153.206 (C=C) 161.37 (C-N), 169.37 (C-N), 173.71 (C=O). IR: ν, cm⁻¹ 3344 (NH), 2973–2868 (Aliphatic CH), 1710 (C=O), 1607 (C=C), 1088 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1541.3 (calcd. for 1541.1 [M]⁺).

AB₃-type Pc (Pc4). Yield 118 mg. Anal. calcd. for C₈₄H₁₁₉N₉O₂₄Zn: C, 59.20; H, 7.04; N, 7.40%. Found C, 60.02; H, 6.85; N, 7.58. ¹H NMR (DMF-*d*₇): δ_H, ppm 1.01–1.11 (m, 18H, CH₃), 1.27–1.41 (t, 9H, CH₃), 3.48–3.83 (m, 72H, CH₂), 4.13–4.51 (m, 4H, CH₂), 4.99–5.31 (m, 3H, CH), 6.88 (br s, 1H, NH), 7.49–7.55 (m, 4H, ArH), 7.83–7.94 (m, 4H, ArH), 8.24–8.15 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (DMF-*d*₇): δ_c, ppm 15.63 (CH₃), 28.67 (CH₃), 65.77 (CH₂-N), 66.03 (CH₂-O), 69.55–71.33 (CH₂), 78.04 (*tert*-C), 114.15 (CH), 122.17 (CH), 125.32 (CH), 126.42 (CH), 131.03 (C=C), 140.72 (C=C) 152.80 (C-N), 156.40 (C-N), 168.242 (C=O). IR: ν, cm⁻¹ 3335 (NH), 3050 (Ar CH), 2973–2867 (Aliphatic CH), 1715 (C=O), 1607 (C=C), 1088 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1704.5 (calcd. for 1704.3 [M]⁺).

B₄-type Pc (Pc5). Yield 150 mg. Anal. calcd. for C₉₂H₁₃₆N₈O₂₈Zn: C, 59.17; H, 7.34; N, 6.00%. Found C, 59.18; H, 7.10; N, 6.15. ¹H NMR (DMF-*d*₇): δ_H, ppm 0.789–1.392 (m, 24H, CH₃), 3.077–3.946 (m, 96H, CH₂), 4.179–4.822 (m, 4H, CH), 6.830–8.218 (m, 12H, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ_c, ppm 14.26 (CH₃), 65.62 (CH₂-O), 68.44 (CH₂-O), 68.57 (CH₂-O), 69.59 (CH₂-O), 70.11 (CH₂-O), 71.54 (CH₂-O), 77.35 (CH₂-O), 78.34 (CH), 115.12 (Ar-CH), 117.36 (Ar-CH), 118.08 (Ar-CH), 121.46 (*ipso*-C), 134.61 (Ar-C), 155.2 (Ar-C), 165.80 (Ar-C), 167.20 (Ar-C), 171.9 (Ar-C). IR: ν, cm⁻¹ 3045 (Ar CH), 2927–2866 (Aliphatic CH), 1729 (C=C), 1104 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1868.2 (calcd. for 1868.5 [M + H]⁺).

CONCLUSION

The novel non-peripherally tetra-substituted zinc phthalocyanine compounds (**Pc1–Pc5**) with different molecular symmetries (AAAA, AAAB, AABB or ABAB, ABAB, BBBB) were synthesized from statistical condensation of two different phthalonitrile derivatives (**A** and **B**). 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2'-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups were used as substituents. The new compounds were characterized by elemental analysis, UV-vis, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and MALDI-TOF mass spectroscopies. These novel compounds did not show aggregation in all studied solvents but these compounds

formed protonated species in chloroform due to acidic impurities in this solvent. The protonated species of studied zinc(II) Pc compounds were observed to be deprotonated species by the addition of K₂CO₃ in chloroform solutions. The photophysical and photochemical properties of studied non-peripherally tetra-substituted zinc(II) Pc compounds were investigated in DMSO. Φ_F and τ_F values of the studied zinc(II) Pc compounds (**Pc1–Pc5**) were typical for MPc compounds, but these values were lower than that of the unsubstituted zinc(II) Pc in DMSO. The fluorescence quenching behaviors of **Pc1–Pc5** with BQ were also studied in DMSO. The substitution of zinc(II) Pc compounds with 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2'-(*tert*-butoxycarbonyl) amino]ethoxy groups decreased the Φ_d values and increased the stability of these compounds in DMSO. **Pc1–Pc5**, especially asymmetrically substituted compounds showed good singlet oxygen generation (Φ_d ~ 0.80) which gave an indication of the potential of these compounds as photosensitizer in PDT. The high singlet oxygen generation capability of the studied zinc(II) Pc compounds make them good candidates for the treatment of cancer by PDT.

REFERENCES

- Masilela N and Nyokong T. *Dyes Pigm.* 2010; **84**: 242–248.
- Wang A, Long L and Zhang C. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2011; **71**: 1–24.
- Giuntini F, Alonso CMA and Boyle RW. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011; **10**: 759–791.
- Sibrian-Vazquez M, Ortiz J, Fernández-Lázaro IVN, Sastre-Santos A, Soper SA and Vicente MGH. *Bioconjugate Chem.* 2007; **18**: 410–420.
- Ben-Hur E and Chan W-S. In *Phthalocyanines in photobiology and their medical applications, The Porphyrin Handbook*, Vol. 19, Kadish KM, Smith KM and Guillard R. (Eds.) Academic Press: Boston, 2003; pp 1–35.
- Detty MR, Gibson SL and Wagner SJ. *J. Med. Chem.* 2004; **47**: 3897–3915.
- Nyokong T. *Pure Appl. Chem.* 2011; **83**: 1763–1779.
- Nyokong T. In: *Functional Phthalocyanine Molecular Materials, Structure and Bonding*, Vol. 135, Jiang J. (Ed.) Springer: New York, 2010.
- Lunardi CN and Tedesco AC. *Curr. Org. Chem.* 2005; **9**: 813–821.
- Toupance T, Bassoul P, Mineau L and Simon J. *J. Phys. Chem.* 1996; **100**: 11704–11710.
- George RD and Snow AW. *J. Heterocyclic Chem.* 1995; **32**: 495–498.
- Passali U, Cynthia M, Allen RL, Carole LM and Johan EVL. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2001; **5**: 154–161.
- Yiru P, Fenghua H, Zhipeng L, Naisheng C and Jinling H. *Inorg. Chem. Commun.* 2004; **7**: 967–970.

14. Cammidge AN, Cook MJ, Harrison KJ and Mc Keown NB. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1991; **1**: 3053–3058.
15. Burat AK, Koca A, Lewtak JP and Gryko DT. *Synth. Met.* 2011; **161**: 1537–1545.
16. de la Torre D, Claessens CG and Torres T. *Eur. J. Org. Chem.* 2000; **16**: 2821–2830.
17. Stillman MJ and Nyokong T. In *Phthalocyanines: Properties and Applications*, Vol. 1, Leznoff CC and Lever ABP. (Eds.) VCH Publishers: New York, 1989; Chapter 3.
18. Durmuş M and Nyokong T. *Tetrahedron* 2007; **63**: 1385–1394.
19. Yanik H, Aydın D, Durmuş M and Ahsen V. *J. Photochem. Photobiol. A* 2009; **206**: 18–26.
20. Anderson AB, Gorden TL and Kenney ME. *J. Am. Chem. Soc.* 1985; **107**: 192–195.
21. Kameyama K, Morisue M, Satake A and Kobuke Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005; **44**: 4763–4766.
22. Sessler JL, Jayawickramarajah J, Gouloumis A, Pantos GD, Torres T and Guldi DM. *Tetrahedron* 2006; **62**: 2123–2131.
23. Huang X, Zhao FQ, Li ZY, Huang L, Tang YW, Zhang F and Tung C-H. *Chem. Lett.* 2007; **36**: 108–109.
24. Huang X, Zhao FQ, Li ZY, Tang YW, Zhang FS and Tung C-H. *Langmuir* 2007; **23**: 5167–5172.
25. Morisue M and Kobuke Y. *Chem. Eur. J.* 2008; **14**: 4993–4700.
26. Cong F, Ning B, Yu H, Cui X, Chen B, Cao S and Ma C. *Spectrochim. Acta A* 2005; **62**: 394–397.
27. Cong F, Ning B, Du X, Ma C, Yu H and Chen B. *Dyes Pigm.* 2005; **66**: 149–154.
28. Honda T, Kojima T, Kobayashi N and Fukuzumi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011; **50**: 2725–2728.
29. Ogunsipe A and Nyokong T. *J. Mol. Struct.* 2004; **689**: 89–97.
30. Lin MJ, Fang X, Xu MB and Wang JD. *Spectrochim. Acta, Part A* 2008; **71**: 1188–1192.
31. Shrestha NK, Kohn H, Imamura M, Irie K, Ogihara H and Saji T. *Langmuir* 2010; **26**: 17024–17027.
32. Fery-Forgues S and Lavabre D. *J. Chem. Ed.* 1999; **76**: 1260–1264.
33. Maree D, Nyokong T, Suhling K and Phillips D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2002; **6**: 373–376.
34. Ogunsipe A, Chen J-Y and Nyokong T. *New J. Chem.* 2004; **28**: 822–827.
35. Du H, Fuh RA, Li J, Corkan A and Lindsey JS. *Photochem. Photobiol.* 1998; **68**: 141–142.
36. Durmuş M. In *Photochemical and Photophysical Characterization*, Nyokong T and Ahsen V. (Eds.) *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, ISBN: 978-90-481-3872-2, Springer Dordrecht Heidelberg: London, New York, 2012.
37. Rose J. *Advanced Physico-Chemical Experiments*, Sir Isaac Pitman & Sons Ltd: London, 1964; pp 257.
38. Ogunsipe A and Nyokong T. *J. Photochem. Photobiol. A* 2005; **173**: 211–220.
39. Seotsanyana-Mokhosi I, Kuznetsova N and Nyokong T. *J. Photochem. Photobiol. A* 2001; **140**: 215–222.
40. Kuznetsova N, Gretsova N, Kalmkova E, Makarova E, Dashkevich S, Negrimovskii V, Kaliya O and Luk'yanets E. *Russ. J. Gen. Chem.* 2000; **70**: 133–140.
41. Spiller W, Kliesch H, Wöhrle D, Hackbarth S, Roder B and Schnurpfeil G. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 1998; **2**: 145–158.
42. Nyokong T. *Coord. Chem. Rev.* 2007; **251**: 1707–1722.
43. Ayhan MM, Özpınar GA, Durmuş M, Clark T and Gürek AG. *Submitted to journal*.
44. Gürol I, Durmuş M, Ahsen V and Nyokong T. *Dalton Trans.* 2007; **34**: 3782–3791.

EK 3

