

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AZOT İÇEREN HETEROHALKALI GRUPLAR İLE SÜBSTİTÜE
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**



DOKTORA TEZİ

Halit KOÇAN

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

ŞUBAT 2019

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AZOT İÇEREN HETEROHALKALI GRUPLAR İLE SÜBSTİTÜE
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Halit KOÇAN
(509102064)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayfer KALKAN BURAT

ŞUBAT 2019

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509102064 numaralı Doktora Öğrencisi Halit KOÇAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “AZOT İÇEREN HETEROHALKALI GRUPLAR İLE SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Ayfer KALKAN BURAT**
İstanbul Teknik Üniversitesi

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

Prof. Dr. Kasım ŞENER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Adı SOYADI
..... Üniversitesi

Prof. Dr. Adı SOYADI
..... Üniversitesi

Teslim Tarihi : 21 Aralık 2018
Savunma Tarihi : 07 Şubat 2019





Anneme ve babama,



ÖNSÖZ

Lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimim sırasında daima çalışmalarımdaya yanımda olan, değerli önerileriyle bana yol gösteren hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayfer KALKAN BURAT'a;

Çalışmam sırasında bana yardımcı olan ve her türlü imkanı sağlayan Sayın Prof. Dr. Ahmet GÜL'e, Sayın Prof. Dr. Zehra ALTUNTAŞ BAYIR'a, Sayın Prof. Dr. Makbule Burkut KOÇAK'a, Sayın Prof. Dr. Esin HAMURYUDAN'a; Sayın Prof. Dr. Ozan Sanlı ŞENTÜRK'e, Sayın Doç. Dr. B. Şebnem SESALAN'a, Sayın Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a ve tez izleme jürimde bulunan Sayın Prof. Dr. M. Kasım ŞENER'e;

Destekleriyle beni her zaman motive eden sevgili arkadaşlarım, Hande GÜNDÜZ, İbrahim KÖSEOĞLU, Kerem KARAKUŞ ve Salih ELİYATKIN'a;

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgmeden yanımda olan annem Semanur KOÇAN, babam İlhami KOÇAN'a;

İstanbul Teknik Üniversitesi ve Tübitak Projesi (115Z063) kapsamında hazırlanan bu Doktora tezi için desteği nedeniyle TÜBİTAK'a sonsuz teşekkürler.

Aralık 2018

Halit KOÇAN
(Yüksek Kimyager)



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
SEMBOLLER	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xxi
SUMMARY	xxv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ftalosiyanın Yapısı ve Genel Özellikleri	3
2.2 Ftalosiyanın Fiziksel Özellikleri	3
2.3 Ftalosiyanın Kimyasal Özellikleri	6
2.4 Ftalosiyanın Çözünürlük ve Agregasyon Özellikleri.....	6
2.5 Ftalosiyanın Başlangıç Maddeleri.....	9
2.6 Ftalosiyanın Sentez Yöntemleri	9
2.6.1 Metallsiz ftalosiyanın sentezi	10
2.6.2 Metalli ftalosiyanın sentezi	11
2.7 Ftalosiyanın Kullanım Alanları.....	12
2.8 Fotofiziksel, Fotokimyasal ve Biyolojik Etkinlikler	19
2.8.1 Fotofiziksel özellikler	19
2.8.2 Floresans özellikler	21
2.9 Ftalosiyanın Biyolojik Uygulamaları ve DNA ile Etkileşimleri.....	22
2.10 Morfolin Grupları ile Süstitüe Ftalosiyanınler	26
3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI	33
4. KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER	35
4.1 Kullanılan Cihazlar	35
4.2 Kullanılan Maddeler.....	35
5. DENEYSEL KISIM.....	37
5.1 Başlangıç Maddelerinin ve Yeni Maddelerin Sentezi.....	37
5.1.1 4-(2-Morfolinoetoksi) ftalonitril (2) [72].....	37
5.1.2 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanın (H ₂ Pc) (3)	37
5.1.3 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2- morfolinoetoksi)ftalosiyanınato	38
çinko(II) (ZnPc) (4).....	38
5.1.4 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanınato	39
indiyum(III) klorür (InPcCl) (5)	39
5.1.5 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanınato	40
kobalt(II) (CoPc) (6)	40

5.1.6 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato mangan(III) klorür (MnPcCl) (7)	41
5.1.7 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(<i>N</i> -metil-2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato tetrayodür (Q-H ₂ Pc) (8).....	42
5.1.8 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(<i>N</i> -metil-2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato çinko (II) tetrayodür (Q-ZnPc) (9)	42
5.1.9 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(<i>N</i> -metil-2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato (kloro) indiyum (III) tetrayodür (Q-InPcCl) (10).....	43
5.1.10 4,5-Dibromokatehol [73].....	44
5.1.11 4,5-Dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen (11)	44
5.1.12 4,5-Bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (12).....	45
5.1.13 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato çinko(II) (ZnPc) (13).....	46
5.2 Floresans Ölçümleri.....	46
5.2.1 Floresans kuantum verimi (Φ_F) hesaplama	46
5.2.2 Floresans ömrü (τ_f) hesaplama	47
5.3 Biyolojik Ölçümler.....	47
5.3.1 DNA-Pc etkileşiminin UV/Vis titrasyonu ile incelenmesi	47
5.3.2 DNA-Pc etkileşiminin UV/Vis titrasyonu ile incelenmesi	48
5.3.3 DNA-Pc etkileşiminin Stern Volmer grafikleri ile incelenmesi	48
5.3.4 DNA-Pc etkileşiminin termal denatürasyon eğrileri ile incelenmesi.....	49
5.3.5 Termodinamik parametrelerin belirlenmesi	49
5.3.6 Fotokimyasal ölçümler ve fotositoksisite araştırmaları	50
5.4 Fotodinamik Terapi (PDT) Çalışmaları (in vitro)	50
5.4.1 Hücre kültürü.....	50
5.4.2 Işık kaynağı	51
5.4.3 Fotositotoksisite testi.....	51
5.4.4 Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ).....	52
6. SONUÇLAR VE YORUMLAR.....	53
6.1 Sentez ve Karakterizasyon	53
6.2 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümler	60
6.2.1 Floresans kuantum verimleri (Φ_F).....	60
6.2.2 Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ)	63
6.3 Biyolojik Ölçümler.....	65
6.3.1 DNA-Pc etkileşiminin UV/Vis titrasyonu ile incelenmesi	65
6.3.2 DNA-Pc etkileşiminin floresans spektrumu ile incelenmesi.....	67
6.3.3 DNA-Pc etkileşiminin Stern Volmer grafikleri ile incelenmesi	68
6.3.4 DNA-Pc etkileşiminin termal denatürasyon eğrileri ile incelenmesi.....	69
6.3.5 DNA-Pc etkileşiminin termodinamik parametrelerle belirlenmesi.....	70
6.4 Fotositotoksisite Ölçümleri	72
KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	125

KISALTMALAR

¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
ADMA	: 9,10-Antrasilenil-bis (metilen) dimalonik asit
CD	: Kompakt Disk
CoPc	: Kobalt Ftalosiyenin
CT-DNA	: Calf Thymus - Deoksiribonükleik asit
DBN	: 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-ene
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undek-7-ene
DCM	: Diklorometan
DMAE	: N,N-dimetilaminoetanol
DMEM	: Dulbecco Modifiye Eagle Ortamı
DMF	: Dimetil Formamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DPBF	: 1,3-Difenilizobenzofuran
EN	: Erime Noktası
FDA	: Gıda ve İlaç Birliği
FOP	: Fiber Optik Prob
FT-IR	: Fourier Transform Infra Red
GB	: Görünür Bölge
H₂Pc	: Metalsiz Ftalosiyenin
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
InPc	: İndiyum Ftalosiyenin
ISC	: Sistemler Arası geçiş
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
MnPc	: Mangan Ftalosiyenin
MS	: Kütle Spektroskopisi
PBS	: Fosfat Salin Tamponu
Pc	: Ftalosiyenin
Pc₂M	: Çift Katlı Ftalosiyenin
Pc₃M₂	: Üç Katlı Ftalosiyenin
Pc₄M₃	: Dört Katlı Ftalosiyenin

PDT	: Fotodinamik Terapi
PS	: Foto Algılayıcı
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SubPc	: Subftalosiyenin
SuperPc	: Süper Ftalosiyenin
THF	: Tetrahidrofuran
UV-VIS	: Ultraviyole-Görünür
WORM	: Bir Kere Yazmalı
ZnPc	: Çinko Ftalosiyenin



SEMBOLLER

Φ_F	: Floresans Kuantum Verimi
Φ_Δ	: Singlet Oksijen Kuantum Verimi
ν_{\max}	: Maksimum Dalga Sayısı
λ_{\max}	: Maksimum Dalgaboyu





ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 6.1 : 3-5 bileşiklerinin absorpsiyon, eksitasyon ve emisyon değerleri.....	61
Çizelge 6.2 : 3-5 bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri (THF içinde)	62
Çizelge 6.3 : 3-5 ve 8-10 bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri (DMSO içinde)	63
Çizelge 6.4 : 8-10 numaralı bileşiklerin K_b ve K_{sv} değerleri (std sapma, \pm STD).....	66
Çizelge 6.5 : DNA-Pc (8-10) etkileşimine ait termodinamik parametreler.....	71
Çizelge A.1 : 2 bileşiğine ait kristal datalar.....	87



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Azot atomu içeren bazı altı üyeli halkalar	2
Şekil 2.1 : Porfirin ve ftalosiyanın yapısı	3
Şekil 2.2 : Pc_2M yapısında sandviç türü çift katlı ftalosiyanın örneği	4
Şekil 2.3 : Pc_4M_3 yapısında sandviç türü dört katlı ftalosiyanın örneği [16].	4
Şekil 2.4 : Subftalosiyanın ve Super ftalosiyanın örnek yapısı.	5
Şekil 2.5 : Ftalosiyanın molekülünün geometrik yapısı	5
Şekil 2.6 : α -MPc ve β -MPc kristal formundaki moleküllerin düzenlenmesi	6
Şekil 2.7 : H-tipi ve J-tipi agregasyon oluşumunun gösterimi	7
Şekil 2.8 : H-tipi ve J-tipi agregasyon farkının şematik gösterimi	8
Şekil 2.9 : Ftalosiyanın sentezi için bazı başlangıç maddeleri	9
Şekil 2.10 : H_2Pc 'nin sentez şeması	11
Şekil 2.11 : Metalli ftalosiyanın sentez şeması	12
Şekil 2.12 : Green 7 pigment ve yapısı	13
Şekil 2.13 : CD'nin yapısı	13
Şekil 2.14 : Oksijen indirgenme reaksiyonunda kataliz olarak kullanılan kobalt ftalosiyanın türevi	14
Şekil 2.15 : Oda sıcaklığına soğutulan ftalosiyanın izotropik likitten likit kristal hale geçişi (a) H_2Pc (b) $ZnPc$ (c) $CuPc$ (d) $NiPc$ (e) $CoPc$	15
Şekil 2.16 : Perklorat algılamada kullanılan $CoPc$ türevi (a) Kobalt ftalosiyanın-C-mono amido-butil akrilat karboksilik asit (b) Sensör katmanları	16
Şekil 2.17 : Ftalosiyanın yapıları ve enerji band diyagramları.	17
Şekil 2.18 : Normal ve kanserli hücre karşılaştırılması.	18
Şekil 2.19 : Foto dinamik terapinin mekanizması ve uygulanması.	18
Şekil 2.20 : Jablonski diyagramı.	20
Şekil 2.21 : Oksijen molekülü için MO diyagramı.	21
Şekil 2.22 : Tipik bir uyarma ve emisyon spektrumu.	21
Şekil 2.23 : Floresans spektrofotometresi.	22
Şekil 2.24 : DNA'nın üç temel bileşeni.	22
Şekil 2.25 : DNA'da bulunan bazlar.	23
Şekil 2.26 : DNA'nın yapısındaki hidrojen bağları.	23
Şekil 2.27 : DNA sarmalındaki büyük ve küçük oyuklar.	24
Şekil 2.28 : DNA'ya bağlanma şekilleri.	25
Şekil 2.29 : İnterkalasyon bağlanma şekilleri.	25
Şekil 2.30 : PDT'de kullanılan kuarternize magnezyum ftalosiyanın türevi.	26
Şekil 2.31 : PDT'de kullanılan kuarternize magnezyum ftalosiyanın deneyi.	26
Şekil 2.32 : Mono ve tetra süstitüe kuarternler çinko ftalosiyanınlar.	27
Şekil 2.33 : Simetrik ve asimetrik süstitüe ftalosiyanınlar.	27
Şekil 2.34 : Asimetrik süstitüe çinkoftalosiyanın PDT uygulaması.	28
Şekil 2.35 : Silikon ftalosiyanın ve subftalosiyanın.	29
Şekil 2.36 : PDT'de kullanılan ftalosiyanın türevlerinin sentezi.	29

Şekil 2.37 : Okta süstitüe ftalosiyeninler ve izomerleri.....	30
Şekil 2.38 : Morfolin grubu içeren asimetrik çinko ve kobalt ftalosiyenin sentezi ...	31
Şekil 2.39 : Ksantin oksidaz inhibitör aktivitesi gösteren ftalosiyeninlerin sentezi ..	32
Şekil 2.40 : Morfolin grubu ihtiva eden çinko ve bakır ftalosiyeninler.....	32
Şekil 5.1 : 4-(2-Morfolinoetoksi) ftalonitril sentezi.....	37
Şekil 5.2 : Metalsiz ftalosiyenin sentezi	38
Şekil 5.3 : Çinko ftalosiyenin sentezi	39
Şekil 5.4 : İndiyum ftalosiyenin sentezi.....	40
Şekil 5.5 : Kobalt ftalosiyenin sentezi	41
Şekil 5.6 : Mangan ftalosiyenin sentezi.	41
Şekil 5.7 : Katyonik metalsiz ftalosiyenin sentezi.....	42
Şekil 5.8 : Katyonik çinko ftalosiyenin sentezi	43
Şekil 5.9 : Katyonik indiyum ftalosiyenin sentezi.	44
Şekil 5.10 : 4,5-Dibromokatehol sentezi	44
Şekil 5.11 : 4,5-Dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen sentezi	45
Şekil 5.12 : 4,5-Bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril sentezi.....	45
Şekil 5.13 : Okta süstitüe çinko ftalosiyenin (ZnPc) sentezi	46
Şekil 6.1 : 2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 6.2 : 2 bileşiğinin kristal yapısı.....	54
Şekil 6.3 : 12 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 6.4 : Periferel tetra ve okta süstitüe ftalosiyeninler.	56
Şekil 6.5 : 3-7 bileşiklerinin THF (6 x 10 ⁻⁶ M) içerisindeki UV-Vis spektrumu.....	58
Şekil 6.6 : Periferel tetrasüstitüe katyonik ftalosiyeninler (8-10).....	58
Şekil 6.7 : 8-10 nolu bileşiklerin (a) DMF (1 x 10 ⁻⁵ M) (b) Sudaki (1 x 10 ⁻⁵ M) UV-Vis spektrumları.....	59
Şekil 6.8 : 8-10 nolu bileşiklerin (5 x 10 ⁻⁵ M) Su + Triton X-100 içindeki UV-Vis spektrumları	60
Şekil 6.9 : 3-5 bileşiklerinin eksitasyon ve emisyon spektrumları	61
Şekil 6.10 : 8-10 bileşiklerinin eksitasyon ve emisyon spektrumu.....	62
Şekil 6.11 : 3-5 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum veriminin belirlenmesi sırasındaki absorbands değişimi	64
Şekil 6.12 : 8-10 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum veriminin belirlenmesi sırasındaki absorbands değişimi. (Ölçümler 1.0 x10 ⁻⁵ M'lık madde için PBS'de ve DMSO'da alınmıştır. İç: DPBF absorbandslarının ışınlama süresine karşı grafiği).....	64
Şekil 6.13 : 8-10 no'lu bileşiklerin UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında DNA ilavesi ile gözlenen değişim	65
Şekil 6.14 : 8-10 no'lu bileşiklerin floresans spektrumlarında DNA ilavesi ile gözlenen değişim.	68
Şekil 6.15 : 8 ve 10 no'lu bileşiklerin Stern Volmer grafikleri.	69
Şekil 6.16 : SYBR-DNA kompleksinin floresans emisyon spektrumları (Sırasıyla 8, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin ilavesinde).	69
Şekil 6.17 : DNA-Pc (8-10) etkileşimine ait termal denütrasyon profilleri.....	70
Şekil 6.18 : DNA-Pc (8-10) etkileşimine ait Van't Hoff eğrileri.	72
Şekil 6.19 : 8-10 no'lu ftalosiyeninlerin (0, 0,25; 0,50; 1; 2; 4; 5 ve 10 µM), 1 J.cm ⁻² ve 3 J.cm ⁻² ile 24 saat boyunca ışınlanmasıyla inkübe edilmiş HeLa hücrelerine karşı fotositotoksitesi. (Her bir veri, üç deneyin ortalama ± SD'sini temsil eder.).	73
Şekil A.1 : 2 bileşiğine ait kristal yapısı	86
Şekil A.2 : 2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	88

Şekil A.3 : 2 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	89
Şekil A.4 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	90
Şekil A.5 : 3 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	91
Şekil A.6 : 3 bileşiğine ait kütle spektrumu.....	92
Şekil A.7 : 3 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M)	93
Şekil A.8 : 4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	94
Şekil A.9 : 4 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil A.10 : 4 bileşiğine ait kütle spektrumu.....	96
Şekil A.11 : 4 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M)	97
Şekil A.12 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	98
Şekil A.13 : 5 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil A.14 : 5 bileşiğine ait kütle spektrumu.....	100
Şekil A.15 : 5 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M)	101
Şekil A.16 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	102
Şekil A.17 : 6 bileşiğine ait kütle spektrumu.....	103
Şekil A.18 : 6 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M).....	104
Şekil A.19 : 7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	105
Şekil A.20 : 7 bileşiğine ait kütle spektrumu.....	106
Şekil A.21 : 7 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M).....	107
Şekil A.22 : 7 bileşiğine ait farklı çözücülerde alınan UV-Vis spektrumu (14×10^{-6} M).....	108
Şekil A.23 : 8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	109
Şekil A.24 : 8 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	110
Şekil A.25 : 8 bileşiğine ait (a) DMF ve suda (1×10^{-5} M), (b) Su + Triton X-100 (5×10^{-5} M) alınan UV-Vis spektrumu.....	111
Şekil A.26 : 9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	112
Şekil A.27 : 9 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	113
Şekil A.28 : 9 bileşiğine ait (a) DMF ve suda (1×10^{-5} M), (b) Su + Triton X-100 (5×10^{-5} M) alınan UV-Vis spektrumu.....	114
Şekil A.29 : 10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	115
Şekil A.30 : 10 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	116
Şekil A.31 : 10 bileşiğine ait (a) DMF ve suda (1×10^{-5} M), (b) Su + Triton X-100 (5×10^{-5} M) alınan UV-Vis spektrumu.	117
Şekil A.32 : 10 bileşiğine ait kütle spektrumu.....	118
Şekil A.33 : 11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	119
Şekil A.34 : 11 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	120
Şekil A.35 : 12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	121
Şekil A.36 : 12 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	122
Şekil A.37 : 13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	123
Şekil A.38 : 13 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu.....	124



AZOT İÇEREN HETEROHALKALI GRUPLAR İLE SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Ftalosiyanimler (Pcs) tüm halka üzerine yayılmış iki boyutlu π -elektron delokalizasyonuna sahip $18-\pi$ elektronlu disk şeklindeki aromatik makro halkalardır. Isısal ve kimyasal olarak kararlı olan ftalosiyanimler, farklı fotofiziksel, fotokimyasal, redoks ve koordinasyon özelliklerine de sahiptirler. Ftalosiyanimlerin özellikleri, hem periferel veya non-periferel konumlardaki fonksiyonel grupların yapısına hem de Pc çekirdeğinin merkezindeki metal katyonun elektronik özelliklerine bağlıdır. Fonksiyonel grupların süstitüsüyonu, çözünürlüğe esneklik kazandırdığı ve maddenin rengini ayarladığı için bir avantajdır. Ayrıca fonksiyonel gruplar, ftalosiyanim halkasının elektron yoğunluğunu değiştirdikleri için onlara farklı uygulama alanları da yaratmaktadır. Ftalosiyanimler keşfedildiklerinden beri sıvı kristaller, kimyasal sensörler, elektrokromik bileşikler ve fotovoltajik hücreler gibi pek çok uygulama için ilgi çeken fonksiyonel kromoforlar olmuşlardır. Ftalosiyanimlerin en umut verici kullanım alanlarından biri de fotodinamik terapide (PDT) foto algılayıcı olarak kullanılabilirlikleri gibi sedef, kanser, displastik ve bulaşıcı hastalıklar gibi değişik patolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılabilirlerdir. Karboksilik, sülfonik ya da kuaterner amonyum gibi katyonik yada anyonik gruplar taşıyan metalleri ftalosiyanimler suda çözünür oldukları için ayrıca önem taşırlar. Komplekslerin suda çözünmesi kan dolaşımına daha kolay uygulanmalarını sağlayacağından onları PDT için daha kullanışlı hale getirecektir.

Katyonik boyalar, kromoforik özellikleri kolaylıkla gözlenebildiği için nükleik asit yapısının mükemmel bir probu olarak gösterilmektedirler. Onların Calf Thymus - deoksiribonükleik asit (CT-DNA) ile etkileşimleri UV-Vis ve floresans spektroskopileri ile kapsamlı bir şekilde çalışılmaktadır. Bu etkileşimlerin anlaşılması, DNA hedefli yeni ve daha verimli ilaçların tasarımına katkıda bulunacaktır. Katyonik porfirinlerin DNA ve ribonükleik asit (RNA) ile etkileşimleri Fiel ve arkadaşları tarafından otuz yıl önce denenmiş ve bu konuda daha fazla çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir. Buna karşılık DNA'ya katyonik ftalosiyanimlerin bağlanması ile ilgili çalışmalar daha azdır ve daha yenidir. Katyonik ftalosiyanimler, DNA'ya bağlanma ve bölünmede nötr ve anyonik türevlerine kıyasla en etkili olanlarıdır. Buna dayanarak bu tez kapsamında 2-morfolinoetanol grupları taşıyan yeni tip tetra süstitü metaller (3) ve metalleri ftalosiyanimler (Zn, In, Co, Mn) (4-7) ile okta süstitü çinko ftalosiyaniminin (13) sentezlenmiştir. Elde edilen tetra süstitü metaller (3), çinko (4) ve indiyum ftalosiyaniminden (5) suda çözünür katyonik türevlerine (8-10) geçilmiştir. Sentezlenen ftalosiyanimlerin fotofiziksel özellikleri ile biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Hazırlanan tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (^1H NMR, IR, kütle ve UV-Vis) kullanılarak yapılmıştır.

Tez çalışmasının ilk kısmında 4-(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (2) ve 4,5-bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (12) bileşikleri başlangıç maddesi olarak hazırlanmıştır. 4-

(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (**2**) bileşiği, 2-morfolinoetanolün 4-nitroftalonitril ile nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonundan sentezlenmiştir. Bir diğer başlangıç maddesi olan 4,5-bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (**12**) bileşiği ise kateholden başlanarak üç kademedeki sentezlenmiştir. Hazırlanan ftalonitril bileşiklerinin (**2** veya **12**) uygun metal tuzları ile (metalsiz ftalosiyenin sentezinde metal tuzu kullanılmamıştır) 1-pentanol içerisinde DBU varlığındaki siklotetramerizasyonundan hedeflenen ftalosiyenin komplekslerine (**3-7**, **13**) geçilmiştir. 2-morfolinoetanol grubu ftalosiyenin halkasının çözünürlüğünü arttırmak, suda çözünür katyonik türevine dönüştürmek ve azot içeren hetero halkanın Pc'nin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerine etkisini incelemek için tercih edilmiştir.

Tez çalışmasının ikinci kısmında kuarternize metalsiz (**8**) ve metalli (Zn ve In) (**9**, **10**) ftalosiyenler sentezlenmiştir. Bu nedenle tetra sübstitüe **3-5** numaralı bileşikler metil iyodür ile kloroform içerisinde geri soğutucu altında 3-4 saat karanlıkta kaynatılmıştır. Katyonik bileşikler beklendiği gibi DMF, DMSO ve suda çözünmektedirler. Katyonik yapının oluşumu ¹H NMR spektrumunda N⁺-CH₃ protonlarının tespit edilmesiyle doğrulanmıştır. Suda çözünür katyonik ftalosiyenlerin 1 x 10⁻⁵ M konsantrasyonda DMF içerisinde alınan UV-Vis spektrumları aynı konsantrasyonda su içerisinde alınan spektrumlarından farklılık göstermektedir. Suda Q bandının şiddetinin azaldığı ve pikin yayvanlaştığı görülmüştür.

Tez çalışmanın üçüncü kısmında hem sentezlenen metalsiz, çinko ve indiyum ftalosiyenlerinin (**3-5**) hem de katyonik türevlerinin (**8-10**) fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri UV-Vis ve floresans teknikleri ile yapılmıştır. Metalsiz, çinko ve indiyum ftalosiyenlerinin (**3-5**) ve katyonik ftalosiyenlerinin (**8-10**) DMSO içerisinde floresans spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin eksitasyon ve emisyon spektrumlarının birbirine benzemesi degradasyona uğramadıklarını göstermiştir. Bileşiklerin DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri (Φ_F) sırasıyla 0,19 (**3**), 0,36 (**4**), 0,03 (**5**) 0,32 (**8**), 0,37 (**9**) ve 0,12 (**10**) olarak hesaplanmıştır. Morfolin grubundaki azot atomunun ortaklanmamış elektron çiftlerinin, katyonik Pc'lerde sübstitüent tarafından kullanılmasından dolayı, **8-10** numaralı bileşiklerin floresans kuantum verimleri (Φ_F) nötr türevlerinden (**3-5**) daha yüksek çıkmıştır. Tez kapsamında **3-5** nolu Pc'ler için 1,3-difenilzobenzofuran (DPBF)'nin 417 nm'deki, **8-10** nolu katyonik Pc'ler için ise 9,10-antrasilenil-bis (metilen) dimalonik asit (ADMA)'nin 380 nm'deki absorpsiyonunun kaybolması UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak izlenmiştir. Bu grupların Q bantları, ışık ışınlaması sırasında herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Bu durum incelenen ftalosiyenlerin hiçbir bozulmaya uğramadığını göstermiştir. Bileşiklerin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ) sırasıyla 0,19 (**3**), 0,42 (**4**), 0,58 (**5**), 0,45 (**8**), 0,54 (**9**) ve 0,74 (**10**) olarak hesaplanmıştır. Çalışılan tüm ftalosiyenler, kuaternizasyondan sonra daha yüksek singlet oksijen üretmişlerdir.

Tez çalışmanın son kısmında ise katyonik ftalosiyenlerinin (**8-10**) CT-DNA ile etkileşimleri UV-Vis ve floresans teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Tezde ayrıca, HeLa hücre hatları kullanılarak katyonik ftalosiyenlerinin PDT uygulamaları gerçekleştirilmiştir.

Tez kapsamında çalışılan suda çözünür ftalosiyenler, literatürdeki diğer antikanser ajanları ile kıyaslandıklarında yan etkilerinin bulunmaması, singlet oksijen üretimleri

ve bağlanma sabiti (K_b) değerleri göz önüne alındığında PDT' de kullanılmaya aday bileşiklerdir.





THE SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THE PROPERTIES OF THE PHTHALOCYANINES BEARING NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC GROUPS

SUMMARY

Phthalocyanines (Pcs) have 18 π -electron system and they are disc-like aromatic macrocycles with 2D π -electron delocalization over the whole molecule. They have high chemical and thermal stability and novel photophysical, photochemical, redox, and coordination properties. The unique properties of Pcs depend on the nature of the peripheral or non-peripheral functional groups, as well as the electronic properties of the central metal cations in the Pc core. Substitution of functional groups is advantageous because it gives flexibility in solubility and it also tunes efficiently the color of the material. Substitution of functional groups also changes the electron density of the phthalocyanine macrocycle and finds use in various fields. Since their discovery, phthalocyanines have attracted attention as functional chromophores for various applications such as liquid crystals, chemical sensors, electrochromic compounds, nonlinear optical materials, and photovoltaic cells. One of the most promising fields is the use of phthalocyanine derivatives as photosensitizers for photodynamic therapy (PDT), an emerging new bimodal strategy for treating a large variety of pathologies such as psoriasis, cancer, dysplasia, and infectious diseases. Metallophthalocyanines (MPcs) are particularly interesting since anionic or cationic groups such as carboxylate, sulfonate or quaternized ammonium groups render them water-soluble. This makes them very useful for PDT, which requires solubility in water for the complexes, in order to be easily administrated into the blood stream.

Nitrogen-containing heterocyclic compounds are an important class of chemical compounds with a remarkable potential for industrial, pharmaceutical, and agrochemical applications. Development of novel and efficient methods for syntheses of phthalocyanines containing nitrogen heterocyclic groups is an active area of research in industry and academia. Moreover, the interest in Pcs substituted by piperidine was developed by the consideration that if the molecule is substituted with piperidine to Pc ring, the Pc molecule so formed will contain an unit structure with N-C-C-O-C-C, which was known to be used as an agonist to M-choline acceptor in biological systems. Therefore, using photosensitizers of this kind may have certain additional effects to be explored.

Cationic dyes have been shown to be excellent probes of nucleic acid structure because their chromophoric properties can be monitored conveniently. Their interactions with synthetic and natural Calf Thymus-Deoxyribonucleic acids (CT-DNA) have been widely studied using UV-Vis and fluorescence spectroscopies. Understanding these interactions may contribute to the design of new and more efficient drugs that target DNA. The affinity of cationic porphyrins for DNA and ribonucleic acid (RNA) was established three decades ago by Fiel and coworkers and has stimulated many further studies. In contrast, corresponding studies of the binding

of cationic phthalocyanines to DNA are much less well developed and more recent. Among the different Pcs employed for DNA-binding studies, the positively charged Pcs are the most efficient ones in terms of binding and cleaving DNA as compared with neutral or negatively charged ones. On the basis of this thesis, novel tetra substituted metal free (**3**) and metal phthalocyanines (Zn, In, Co, Mn) (**4-7**) and octa-substituted zinc phthalocyanine (**13**), which carry 2-morpholinoethoxy groups, were synthesized. The obtained tetra substituted metal-free (**3**), zinc (**4**) and indium (**5**) phthalocyanines were converted to the water-soluble cationic derivatives. The photophysical properties and biological activities of novel phthalocyanines were investigated. All these new compounds were characterized by ^1H NMR, IR, mass and UV-Vis spectroscopies.

In the first part of the thesis, 4-(2-morpholinoethoxy) phthalonitrile (**2**) and 4,5-bis(2-morpholinoethoxy) phthalonitrile (**12**) compounds were prepared as starting material. Compound **2** was synthesized from the nucleophilic aromatic substitution reaction of 2-morpholinoethanol with 4-nitrophthalonitrile. Another starting material (**12**) was synthesized in three steps starting from catechol. The targeted phthalocyanine complexes (**3-7**, **13**) were synthesized from the cyclotetramerization of the phthalonitrile compounds (**2** or **12**) with the appropriate metal salts (not used in the synthesis of metal-free phthalocyanine) in the presence of DBU in *n*-pentanol. The 2-morpholinoethanol group was preferred to increase the solubility of the Pc ring and to convert it to its water-soluble cationic derivative, as well as to investigate the effect of the nitrogen-containing heterocycle on the photophysical and photochemical properties of Pc.

In the second part of the thesis, quaternized metal-free (**8**) and metallo (Zn and In) (**9**, **10**) phthalocyanines were synthesized by the reaction of compounds **3-5** with methyl iodide in chloroform for 3-4 hours in the dark under reflux temperature. These compounds are soluble in DMF, DMSO and water as expected. The formation of the cationic structure was confirmed by detection of $\text{N}^+\text{-CH}_3$ protons in the ^1H -NMR spectrum. The UV-Vis spectra of cationic phthalocyanines at 1×10^{-5} M concentration in DMF differ from the spectra taken in water at the same concentration. It was observed that the intensity of Q band was decreased in water.

In the third part of the study, photophysical and photochemical measurements of both metal-free, zinc and indium phthalocyanines (**3-5**) and their cationic derivatives (**8-10**) were investigated by UV-Vis and fluorescence techniques. Fluorescence spectra of neutral (**3-5**) and cationic phthalocyanines were taken in DMSO. Their excitation and emission spectra were similar and they did not show any degradation. The fluorescence quantum yields of the compounds in DMSO (Φ_{F}) were calculated as 0.19 (**3**), 0.36 (**4**), 0.03 (**5**), 0.32 (**8**), 0.37 (**9**) and 0.12 (**10**), respectively. Because of the use of nonbonding electron pairs of nitrogen atoms in the morpholine group by the substituent in cationic Pcs, the fluorescence quantum yields of compounds **8-10** were higher than the neutral derivatives (**3-5**). Within the scope of the thesis, the change in the absorption of 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) at 417 nm for neutral Pcs (**3-5**), and 9,10-anthracylene-bis (methylene) dimaleonic acid (ADMA) at 380 nm for cationic Pcs (**8-10**) was monitored using UV-Vis spectrophotometer. The Q bands of Pcs did not show any change during light irradiation. This showed that the phthalocyanines did not show any degradation. The singlet oxygen quantum yields (Φ_{Δ}) of the compounds in DMSO were calculated as 0.19 (**3**), 0.42 (**4**), 0.58 (**5**), 0.45 (**8**), 0.54 (**9**) and 0.74 (**10**), respectively. Phthalocyanines produced higher singlet oxygen after quaternization.

In the last part of the thesis, the interaction of cationic phthalocyanines (**8-10**) with CT-DNA was investigated in detail by using UV-Vis and fluorescence techniques. In the thesis, PDT applications of cationic phthalocyanines were performed using HeLa cell lines.

When water soluble phthalocyanines (**8-10**) are compared with other anticancer agents in the literature, the absence of side effects, singlet oxygen production and binding constant (K_b) values are the candidate compounds for use in PDT.



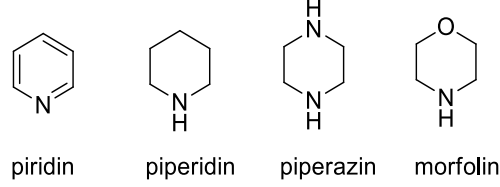


1. GİRİŞ

Ftalosiyanimler tesadüf eseri bulunmalarından bu yana birçok araştırmaya konu olmuş ve bu araştırmaların sonucunda pek çok uygulama alanında kullanılmaya başlamışlardır [1, 2]. Aromatik bileşiklerde elektrofilik ve nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarının kolaylıkla gerçekleşebilmesi oldukça fazla sayıda yeni tip ftalosiyanim bileşiğinin sentezine olanak sağlamıştır. Özellikle, periferel ya da non-periferel konumlara farklı grupların bağlanması ve değişik metallere Pc boşluğuna yerleşmesi moleküllerin sentezini daha kolay hale getirmiştir. Pc'ler kızıl ötesi bölgede (600-800 nm) absorpsiyon yaptıkları için son yıllarda fotodinamik terapi (PDT) yönteminde kullanılabilecek ikinci jenerasyon foto algılayıcılar sınıfına girmişlerdir [3-5]. Sahip oldukları eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle malzeme biliminin de ilgisini çekmektedirler. Günümüzde ftalosiyanim türevleri sıvı kristal, elektrokromik malzeme, lineer olmayan optik malzemelerin yapımı ile gaz sensörler ve optik veri depolayıcılar gibi değişik alanlarda kullanılmaktadırlar [1, 2, 6].

Azot atomu içeren halka sistemleri oldukça geniş bir aileyi oluşturmaktadır. Bunlar arasında altılı halka sistemlerinin bilinen en önemli üyeleri piridin, piperidin ve piperazindir (Şekil 1.1). Bu halka sistemleri biyolojiden, tıba ve endüstriye kadar pek çok farklı alanda kullanılmaktadır. Örneğin bir piridin türevi olan nikotinik asit, niasin olarak da bilinen bir B-vitamini kompleksidir. Bir diğer piridin türevi ise piridoksin olarak adlandırılan B6 vitamindir. Ayrıca pek çok alkolid, yapısında piridin ve piperidin türevlerini ihtiva etmektedir. Azot içeren heterohalkalı bileşiklerin, endüstri, farmasötik ve tarım kimyasallarında ciddi bir kullanıma sahip olması, bu bileşik grubunun ftalosiyanim yapısında süstitüent olarak kullanılmasına da neden olmuştur. Özellikle, piperidin süstitüe Pc'lere duyulan ilgi oldukça fazladır, bunun sebebi, piperidin ile Pc halkası süstitüe edildiği takdirde oluşan Pc molekülünün, biyolojik sistemlerde M-kolin akseptörü ile aynı etkiyi gösterdiği bilinen N-C-C-O-C-C birimi içermesidir. Dolayısıyla bu türden foto algılayıcıların kullanılmasında keşfedilmeyi bekleyen bazı önemli etkiler olduğu anlaşılmaktadır.

Yukarıdaki grup üyelerine kıyasla azot ve oksijen atomu içeren altılı halka sistemleri daha az çalışılmıştır. Bu gruba en iyi örnek ise morfolindir (tetrahidro-1,4-oksazin). Morfolin, korozyon önleyici, mantar öldürücü ve çözücü olarak kullanılmak üzere büyük bir ölçekte üretilmektedir. 2-morfolinoetanol bu grupta yer alan kaynama noktası 227 °C olan bir sıvıdır.



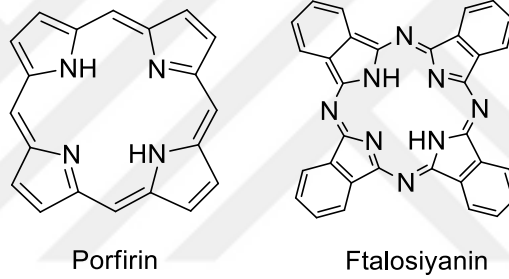
Şekil 1.1 : Azot atomu içeren bazı altı üyeli halkalar.

Hem biyolojik hem de endüstriyel önemi nedeniyle piridin ve türevleri ftalosiyanın kimyasında çalışan bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır [7-10]. Sübstitüe piridin gruplarının katyonik hale dönüştürülerek komplekslere suda çözünürlük kazandırılması bu konuya olan ilgiyi daha da arttırmıştır [11, 12]. Çünkü özellikle biyolojik uygulamalar için suda çözünürlük aranan bir özelliktir. Amin sübstitüe ftalosiyanimler oldukça fazla çalışılmasına rağmen, azot içeren halkaları (morfolin, piperazin ve piperidin gibi) taşıyan ftalosiyanimlere ait çalışmalar oldukça sınırlıdır. Azot atomu içeren halkalı sistemlerin geniş bir uygulama alanına sahip oldukları gözönüne alınacak olursa, bu grupları taşıyan ftalosiyanimlerin sentezi, biyolojik uygulamalar için umut vadetmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ftalosiyanın Yapısı ve Genel Özellikleri

Tetrapireol ailesinin bir üyesi olan ftalosiyanınlar (Şekil 2.1), porfirinlerin sentetik analogları olan makrosiklik bileşiklerdir. Porfirinler doğada (klorofil, hemoglobin gibi) doğal halde bulunurken, ftalosiyanınlar ise tamamen sentetik halde elde edilirler. Porfirindeki diiminoizindolin grubunun dört azot atomu ile bağlanması sonucu ftalosiyanın yapısı oluşur [13]. Ftalosiyanınlarda bağlar porfirinlerden daha kısa olduğu için halka boşluğu daha küçüktür.



Şekil 2.1 : Porfirin ve ftalosiyanın yapısı.

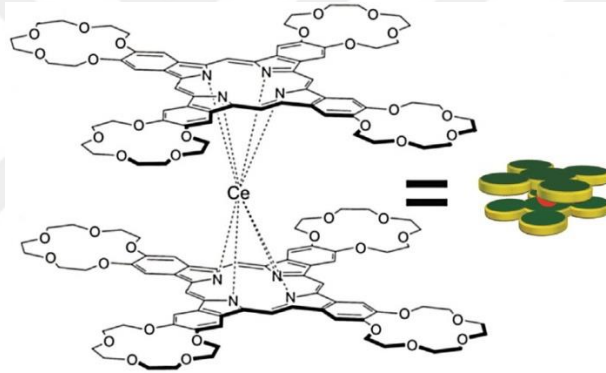
Ftalosiyanınlar (Pcs), tüm halka üzerine yayılmış iki boyutlu π -elektron delokalizasyonuna sahip $18-\pi$ elektronlu disk şeklindeki aromatik makro halkalardır. Kuvvetli oksitleyiciler dışında, ısısız ve kimyasal olarak kararlı olan ftalosiyanınlar, mavi-yeşil renktedirler. Ftalosiyanınların pek çok uygulaması, onların karakteristik ve de yüksek π -konjugasyonlarından ileri gelmektedir. Ftalosiyanınların uygulama alanları, Pc halkasındaki süstitüe grupların veya halka merkezindeki metal atomunun değiştirilmesi sayesinde çeşitlendirilebilmektedir [2].

2.2 Ftalosiyanınların Fiziksel Özellikleri

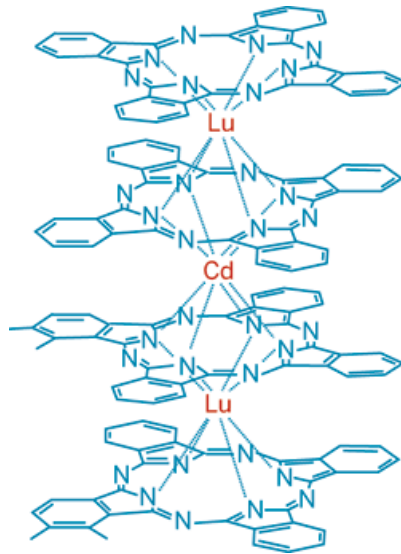
Ftalosiyanınların diğer kimyasal malzemelere kıyasla en çok belirleyici fiziksel özelliği renkleridir. Genellikle parlak, yoğun ve koyu renklere sahiptirler. Çoğu ftalosiyanın türevleri, boya sanayinde pigment ve boya olarak (yeşilden maviye kadar değişen renkler) kullanılmaktadır.

Diğer tetrapirel türevlerine kıyasla ftalosiyanimler oldukça yüksek kararlılık gösterirler. Kuvvetli asitlere, kuvvetli bazlara, ısıya ve ışığa oldukça dayanıklıdırlar. Pc yapısı havada 400-500 °C ye kadar, vakum altında ise 900 °C'den önce bozunmaz. Sübstitüe olmamış ftalosiyanimlerin organik solventlerde çözünürlüğü çok düşüktür ve çoğunlukla kristallendirilerek veya süblimleştirilerek saflaştırılmaktadırlar.

Pc'ler, çoğunlukla dört koordinasyonlu kare düzlem kompleksler oluştursalarda nadir toprak elementleri ile iki katlı (Pc_2M) (Şekil 2.2) veya üç katlı (Pc_3M_2) kompleksler de yapabilmektedirler [14, 15]. Ayrıca, Pc_4M_3 (quadrable-decker) yapısındaki dünyanın ilk 4 katlı ftalosiyanimini 2010 yılında sentezlenmiştir (Şekil 2.3) [16]. Radyoaktif olmaları ve sentezlenme güçlükleri nedeniyle sınırlı sayıda aktinit ftalosiyanim sentezlenebilmiştir. Bu sandviç yapıdaki kompleks bileşikler, organik yarı-iletkenler olarak ilgi çekmektedirler.

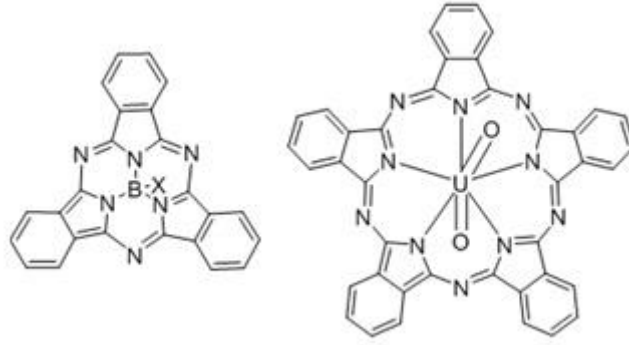


Şekil 2.2 : Pc_2M yapısında sandviç türü çift katlı ftalosiyanim örneği.



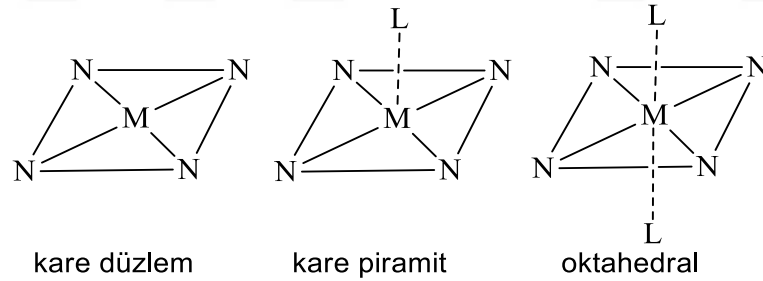
Şekil 2.3 : Pc_4M_3 yapısında sandviç türü dört katlı ftalosiyanim örneği [16].

Klasik ftalosiyenin yanı sıra, üç izoindol biriminden oluşan ve bor içeren subftalosiyeninler (SubPc) ile beş izoindol birimi ve uranyum içeren süperftalosiyeninler (SuperPc) de Pc türevleri arasındadırlar (Şekil 2.4). 14- π elektronuna sahip SubPc'ler Pc'lerin düşük homologlarıdır [17]. Süper ftalosiyeninler ise delokalize halde 22- π elektrona sahip konjuge makrosiklik bileşiklerdir [18].



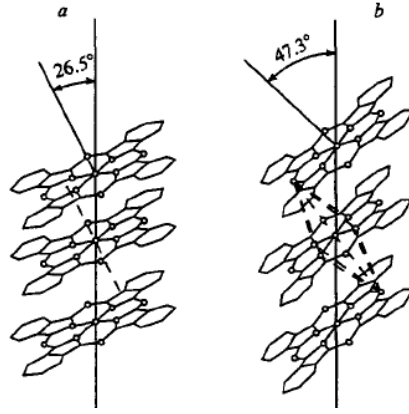
Şekil 2.4 : Subftalosiyenin ve Super ftalosiyenin örnek yapısı.

Standart dört adet izoindol ünitesinden oluşan kare düzlem MPc D_{4h} simetrisindedir. Beş koordinasyonlu kare piramit veya altı koordinasyonlu oktahedral yapılar ise eksenel konumlara sübstitüentler eklenerek oluşturulur (Şekil 2.5) [19].



Şekil 2.5 : Ftalosiyenin molekülünün geometrik yapısı.

Ftalosiyenin bileşiklerinin üretim şekline göre değişen çok sayıda kristal yapısı (α , β vs formu gibi) mevcuttur [20]. Gözlemlenen en önemli iki kristal formu α ve β formudur (Şekil 2.6). α -formu sık bir şekilde üst üste istiflenmiş ftalosiyenin moleküllerinden oluşur. 200 °C' nin üzerine ısıtıldığında ftalosiyeninlerin α -formu, β -formuna dönüşmektedir. Ftalosiyeninlere ait β -formu α -formundan termodinamik olarak daha karardır. β -formunda ftalosiyenin, oyuğundaki metal iyonu ikisi komşu moleküllerdeki azot atomları ile olmak üzere oktahedral halde bulunur ve bu şekilde istiflenir.



Şekil 2.6 : α -MPc ve β -MPc kristal formundaki moleküllerin düzenlenmesi.

2.3 Ftalosiyanın Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyanın, dört iminoizindolin ünitesinden meydana gelen, oldukça gergin bir yapıda bulunan makrosiklik bileşiklerdir. MPc sentezinde ortamdaki metalin yönlendirici etkisi ürün verimini arttırmaktadır. Bundan dolayı çoğunlukla MPc'lerin verimi H₂Pc'lerin veriminden daha yüksektir.

Pc merkezindeki atomun, yapının kimyasal özellikleri etkisi büyüktür. Metal iyonunun büyüklüğü oyuk çapına uygun ise yapı kararlıdır. Eğer metalin çapı 1,35 Å'dan küçük ya da büyük ise oyuktan kolaylıkla ayrılabilir.

Ftalosiyaninler (Pcs) periyodik cetveldeki 70'e yakın element ile kompleks oluşturabilmektedirler. Ftalosiyaninlerin özellikleri, hem periferel veya non-periferel süstitüe fonksiyonel grupların yapısına hem de Pc çekirdeğinin merkezindeki metal kationun elektronik özelliklerine bağlıdır. Fonksiyonel grupların süstitüsyonu çözünürlüğe esneklik kazandırdığı ve maddenin rengini ayarladığı için bir avantajdır. Ayrıca fonksiyonel gruplar, ftalosiyanin halkasının elektron yoğunluğunu değiştirdikleri için onlara farklı uygulama alanları da yaratmaktadırlar.

2.4 Ftalosiyaninlerin Çözünürlük ve Agregasyon Özellikleri

Agregasyon, ftalosiyaninlerin çözünürlüğünü, elektrokimyasal, fotofiziksel, fotokimyasal ve spektroskopik özelliklerini olumsuz etkileyen en önemli parametrelerdendir [21, 22]. Çok sayıda uygulamada kullanılabilir olmaları, ftalosiyaninlerin çözünürlüğü ile doğrudan ilintilidir [23]. Genellikle organik çözücülerde çözülmesine rağmen ftalosiyaninlerin biyolojik, medikal gibi uygulama alanlarda kullanılabilmesi için suda çözünürlüğü gerekmektedir. Örneğin,

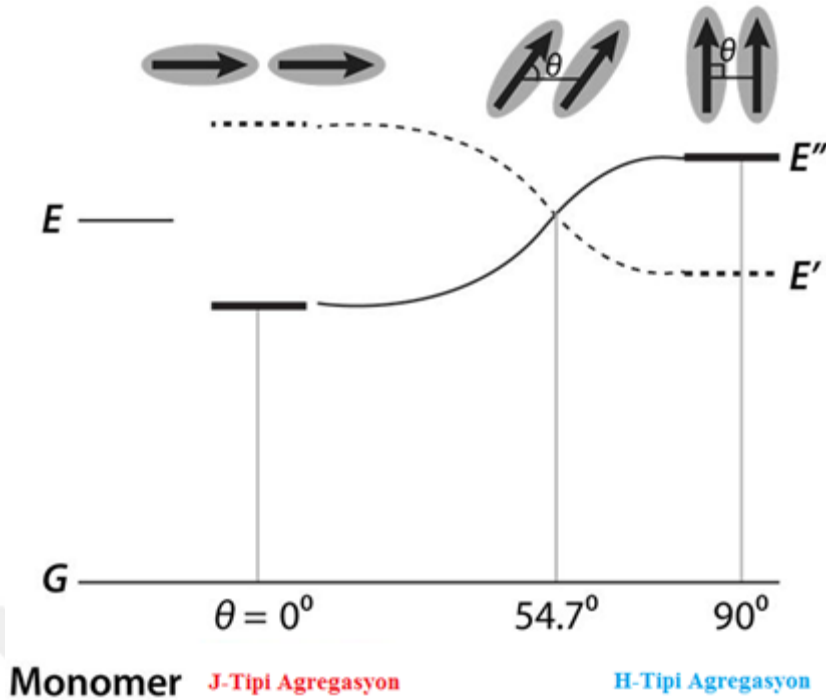
fotodinamik terapi uygulamalarında H tipi agregasyonun ışığa duyarlı molekülü inaktif hale getirmesi, agregasyon oluşmasının önemli biyolojik sonuçlarından biridir. Çözelti içerisinde bulunan ftalosiyanın molekülleri, moleküller arası etkileşimler ile yan yana gelerek (J tipi agregasyon) veya alt alta gelerek (H tipi agregasyon) dimerik veya oligomerik formlarda istiflenebilirler ve bu duruma agregasyon denir. Pc agregasyonunun, Van der Waals kuvvetleri, p-istiflenme etkileşimi, çözücü etkileşimi ve makrosiklik halkaların birbirleriyle etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılmaktadır.

H-tipi agregasyonda, moleküller yatay düzlemle 90° açı oluşturarak birbirlerine paralel olarak hizalanarak agregasyon yığınları oluştururlar. Bunun sonucu olarak, UV-Vis spektrumunda daha düşük dalgaboyuna sahip genişlemiş Q bandlarının oluştuğu gözlenir (Hipsokromik Kayma). J-tipi agregasyonda ise moleküller uç uca dizilerek yatay düzlemle 0° açı oluşturup, agregasyon yığınlarını meydana getirirler (Şekil 2.7). Bunun sonucunda, UV-Vis spektrumunda yüksek dalgaboyuna sahip genişlemiş Q bandlarının oluştuğu gözlenir (Batokromik Kayma) [24].



Şekil 2.7 : H-tipi ve J-tipi agregasyon oluşumunun gösterimi.

Floresans özellik göstermeyen ve sıklıkla rastlanan H tipi agregatlar kuantum verimini düşürürken; nadiren görülen J tipi agregatlar tek molekül gibi davranan yapıları ile yüksek floresans özellik gösterirler. Monomerler arasındaki açının 54.7° 'den büyük veya küçük olması agregasyonun tipini belirler (Şekil 2.8) [25, 26].



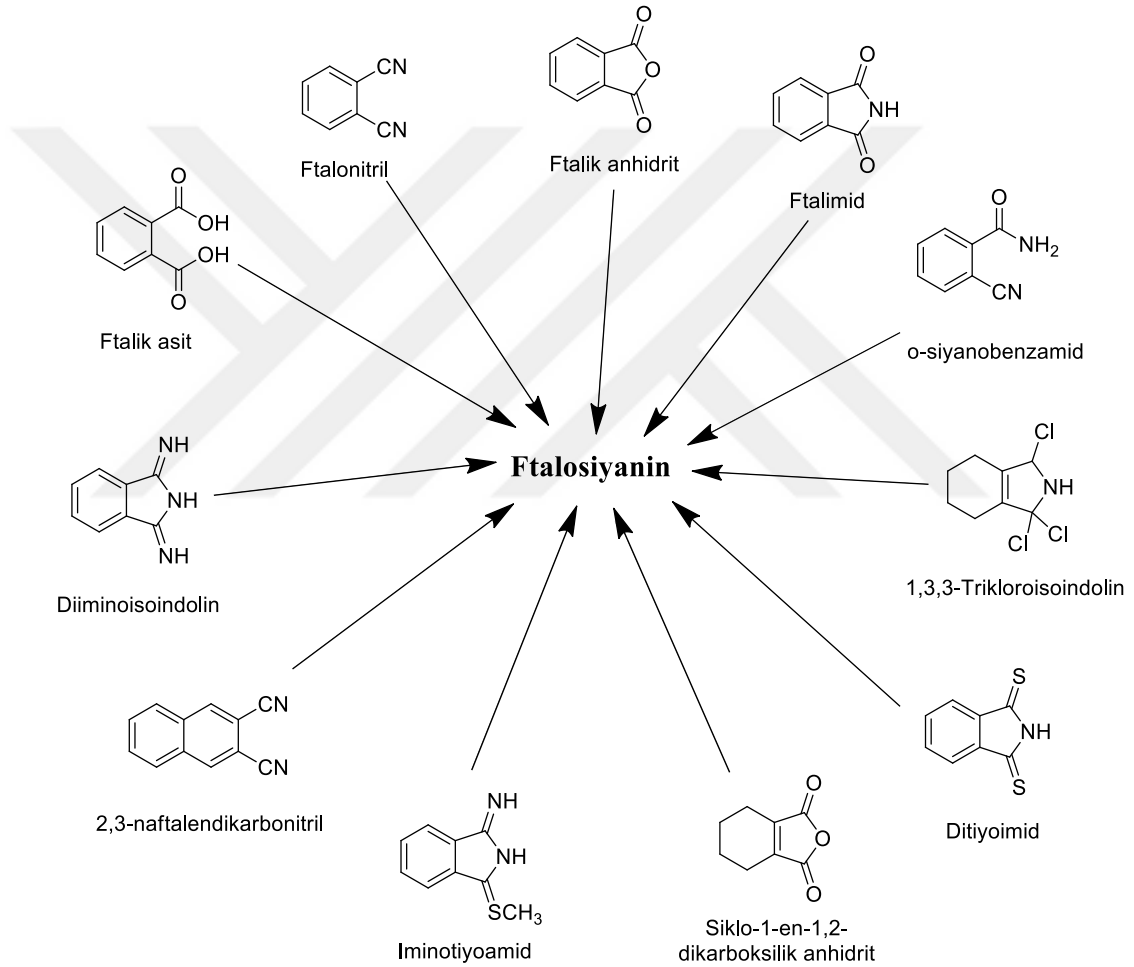
Şekil 2.8 : H-tipi ve J-tipi agregasyon farkının şematik gösterimi.

Ftalosiyanimlerde yapısal değişikliklerin (nötral veya katyonik oluşu, koordinasyon türü, periferel süstitüentlerin sayısı) agregasyona önemli etkiler yaptığı bilinmektedir [24]. Oktahedral sistemlerde aksel süstitüsyonlar (sterik engel) birikimi engeller [27]. Çözeltide ftalosiyanimin moleküllerinin agrege olması kullanılan çözücünün polarlığı, çözeltinin konsantrasyonu ve sıcaklığı, ftalosiyanim halkasına bağlanan ligandların türü, sayısı ve pozisyonu ile yakından ilişkilidir [28]. Kullanılan çözücünün polarlığının artması ile ftalosiyanimlerde agregasyonun arttığı ve UV-Vis spektumunda Q bandının şiddetinin azaldığı ve de genel olarak kırmızıya kaydığı tespit edilmiştir. Polar çözücüler monomer yapılı ftalosiyanimlerin görünür bölge spektrumlarında düşük dalga boyundaki piklerin şiddetini yükseltirken yüksek dalga boyundakileri düşürürler, apolar çözücüler için tam tersi durum söz konusudur [29]. Çözeltinin konsantrasyonunun artması moleküller arası etkileşimleri arttırdığından moleküller dimerik veya oligomerik formlarda istiflebilir yani agregasyon artar. Sıcaklığın artması ile çözünürlük artacağından dolayı ftalosiyanimlerin agregasyon azalır. Ftalosiyanim halkasına hacimli ligandların bağlanması halkanın düzlemselliğinde bozulmaya neden olur ve buna bağlı olarak agregasyon azalır. Ftalosiyanim halkasına non-periferel pozisyonlardan bağlanan ligantlar, çözeltide bulunan ftalosiyanim molekülleri arasındaki sterik engellemeyi arttırarak agregasyonun azalmasına yardımcı olmaktadır [30]. Agrege olan ftalosiyanimlerin

disagregasyonu için piridin, metanol ve dimetilsülfoksit gibi organik çözücüler veya uygun derişimde triton-x gibi deterjanlar kullanılabilir [31].

2.5 Ftalosiyanın Başlangıç Maddeleri

Pc'ler, orto-dikarboksilik asit, o-siyanobenzamid, ftalik anhidrit, ftalik asit, ftalonitril, ftalimid ve diiminoisindolin gibi başlangıç maddesinden sentezlenebilirler (Şekil 2.9). Sentez için başlangıç maddesinde orto süstitüsyon ve bu süstitüenlerin olduğu atomlar arasında çift bağ şarttır.



Şekil 2.9 : Ftalosiyanın sentezi için bazı başlangıç maddeleri.

2.6 Ftalosiyanın Sentez Yöntemleri

Periyodik tabloda bulunan hemen hemen tüm metaller ile ftalosiyanın kompleksleri sentezlenebilir. Ftalosiyanın ve substitue ftalosiyanın hazırlanmasında, günümüzde kullanılmakta olan farklı başlangıç maddeleri vardır (Şekil 2.9).

Uygulanan sentez yöntemleri, genelde kullanıldıkları başlangıç maddeleri yönünden birbirinden ayrılırlar.

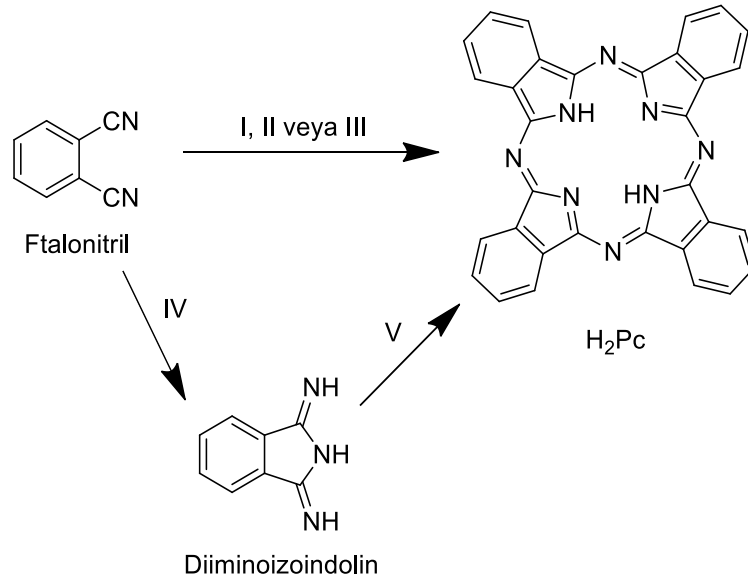
2.6.1 Metalsiz ftalosiyanın sentezi

Metal içermeyen ftalosiyanınlar (H_2Pc) şekil 2.10'da gösterildiği gibi farklı sentez yöntemleri kullanılarak siklomerizasyon yoluyla sentezlenebilmektedirler [2]. Bu yöntemlerden ilki ve en sık kullanılanı, ftalonitrilin uygun bir çözücü (N,N-dimetilaminoetanol (DMAE), n-pentanol) içerisinde ve katalitik miktarda baz (DBU veya DBN) varlığında siklotetramerizasyondur (metot I) [32].

Bir diğer yöntem ise metalli ftalosiyandan yola çıkarak metalsiz ftalosiyanın sentezidir. Bu yöntemde metalli ftalosiyana ait merkezde bulunan metal iyonunun çıkartılarak metalsiz ftalosiyanın elde edilir. Ftalosiyanın kavitesine ait oyuk çapı ile metalli ftalosiyanınin oyuğunda mevcut bulunan metal iyonunun çapı arasındaki farkın çok büyük olduğu durumlarda metalsiz türevleri sentezlenebilir. Bu sentez methodunda özellikle Li^+ , Na^+ , K^+ gibi küçük, Hg^{2+} , Pb^{2+} ve Ag^{2+} gibi büyük çaplara sahip metal iyonları içeren metalli Pc'lerin asitle reaksiyonundan H_2Pc 'ler sentezlenir (metot II).

Hidrokinon kullanılarak da ftalonitrilden H_2Pc sentezlenebilmektedir. Ftalonitrilin erime sıcaklığında 1,2,3,6-tetrahidropiridin ya da hidrokinon gibi bir indirgen kullanılarak halkalaşma için gerekli iki proton ve iki elektron sağlanmaktadır (metot III).

H_2Pc sentezinde diiminoizoindolinde başlangıç maddesi olarak kullanılabilir. Bu yöntemde diiminoizoindolin, ftalonitrilin metanol çözücüsünde amonyak ile tepkimesi sonucu elde edilir (metot IV) ve yüksek kaynama noktalı bir alkolde kaynatılarak metalsiz ftalosiyana geçilir (metot V). Bunun için ortamda hidrojen verici bir katalizör olmalıdır [33, 34].

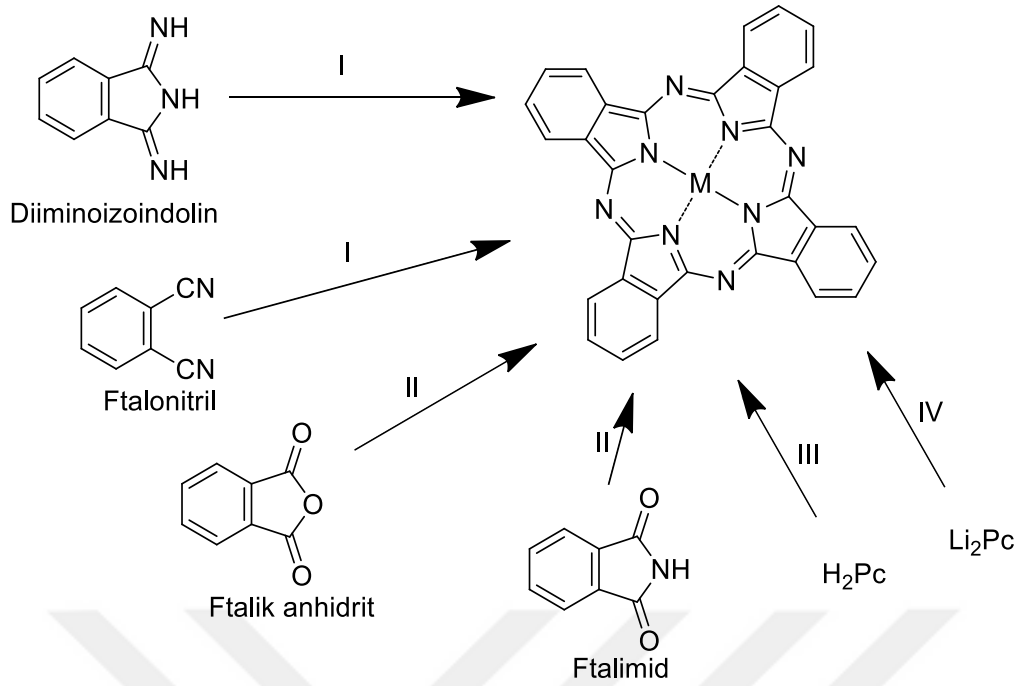


Şekil 2.10 : H₂Pc' nin sentez şeması.

2.6.2 Metalli ftalosiyanın sentezi

Literatürde metalli Pc'lerin sentezinde kullanılan çok sayıda metot vardır (Şekil 2.11) [2]. Metalli ftalosiyanimler aşağıdaki metotlar kullanılarak sentezlenebilmektedir:

- Sübstitüe ftalonitrillerin veya diiminoizoindolinin metal tuzlarıyla yüksek kaynama noktalı (DMF, pentanol, hegzanol) bir çözücü içerisindeki siklotetramerizasyonu,
- Ftalimid, ftalik anhidrit veya ftalik asit maddelerinin amonyak kaynağı (üre) ve molibdat katalizörü ile metal tuzları ile kaynatılması,
- Yüksek verim ile metalsiz ftalosiyanimlerin metal iyonları ile kompleksleşmesiyle,
- Kuru etanol veya asetonda Li⁺ iyonunun diğer metallerle kolayca yer değiştirmesiyle.



Şekil 2.11 : Metalli ftalosiyenin sentez şeması.

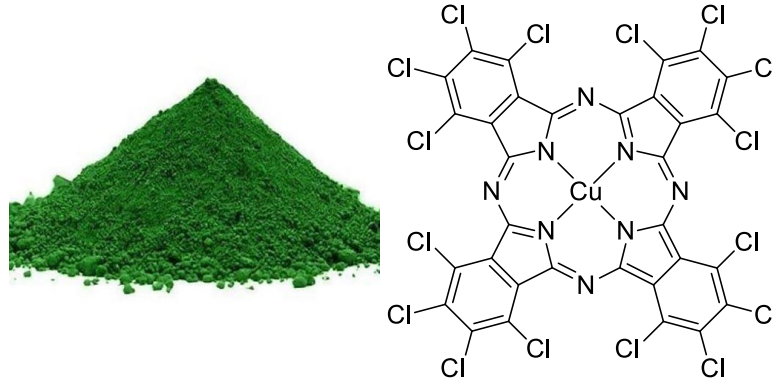
2.7 Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

Porfirinlerin sentetik analogu olan ftalosiyaninler (Pcs), eşsiz fiziksel, kimyasal, biyolojik ve spektral özellikleri nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmakta ve bu özellikleri nedeniyle endüstriden tıba kadar pek çok alanda kullanılmaktadırlar.

Ftalosiyaninler;

- I. Canlı mavi, yeşil renkleri,
- II. Kimyasal stabiliteyi,
- III. ve foto stabiliteyi nedeniyle ticari öneme sahiptirler.

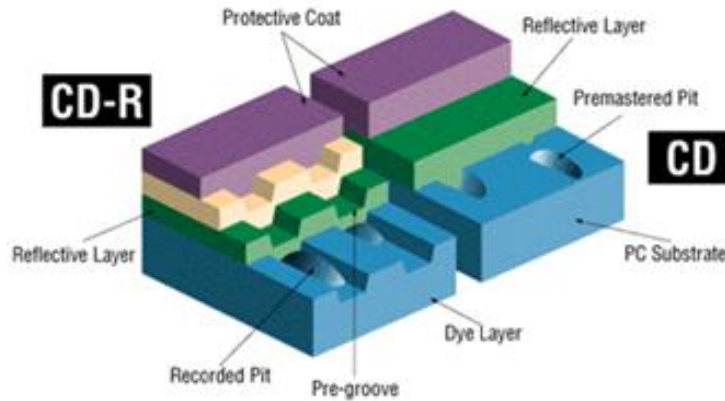
Parlak, yoğun ve koyu renklerinden dolayı çoğu Pc türevleri, boya, mürekkep ve plastik sanayinde pigment ve boya olarak yeşilden maviye kadar değişik renklerde kullanılmaktadır. Bakır ftalosiyanin, sanayideki uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir pigmenttir. Bakır ftalosiyanin yapısındaki 16 hidrojen atomunun klorlanması sonucunda sanayide kullanılan en önemli yeşil pigmentlerden biri elde edilir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 : Green 7 pigment ve yapısı.

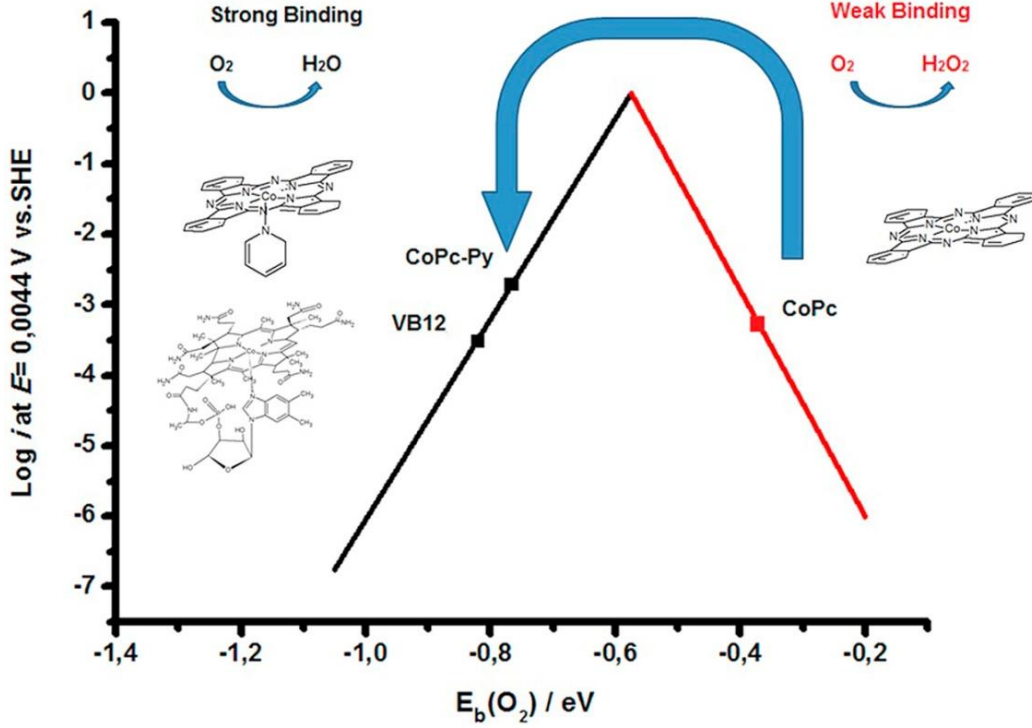
Ftalosiyanimler sadece boya ve pigment olarak değil aynı zamanda sıvı kristal, kimyasal sensör, elektrokromik malzeme, fotovoltaik hücre, optik veri depolama ve non lineer optik uygulama alanlarında da kullanılmaktadırlar.

Günümüzde CD (kompakt disk) teknolojisi araştırmaları, düşük maliyetli yarı iletken malzemelerin kullanımından dolayı, kızıl ötesi bölgede absorpsiyon yapan boyaların hazırlanması üzerinedir. Ftalosiyanimler yüksek kimyasal kararlılıklarıyla ve bu teknolojide kanıtlanmış uyumlarıyla, bir kere yazmalı CD' lerde kullanılmaktadırlar. Bu yöntem Pc filmlerin lazer ışını ile süblimleştirilmesi esasına dayanmaktadır (Şekil 2.13). Günümüz CD üretiminde ftalosiyanimler yüksek ticari öneme sahiptirler [35].



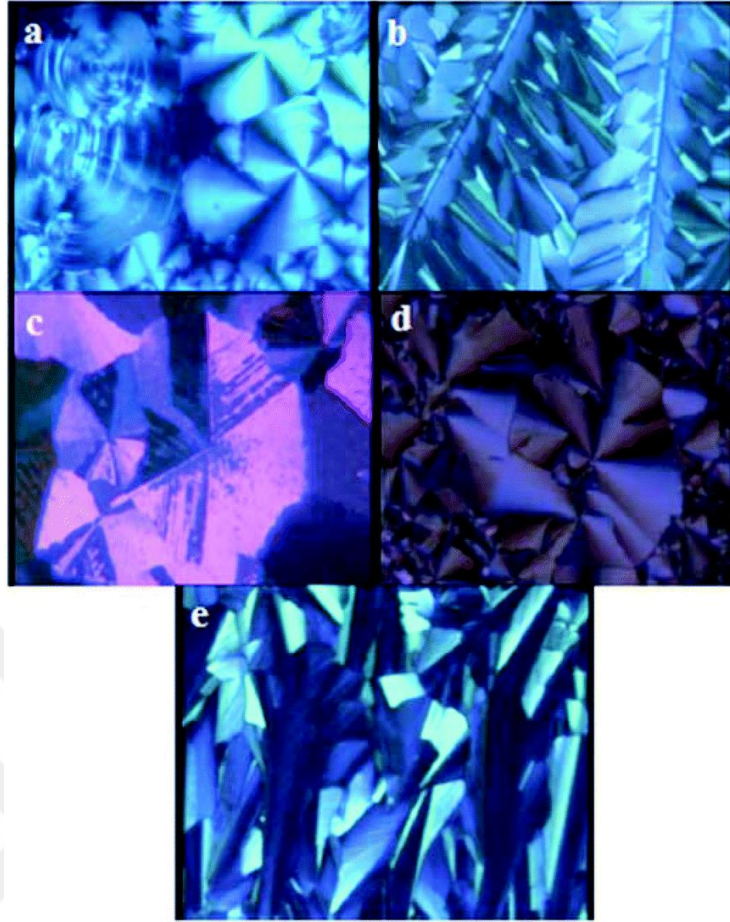
Şekil 2.13 : CD'nin yapısı.

Özellikle metalli ftalosiyanın türevleri farklı redoks özellikleri göstermekte ve birçok oksidasyon reaksiyonunu katalizlemektedir [36]. Ftalosiyaninler elektrokatalizör olarak, düşük maliyetli yakıt pillerinin geliştirilmesinde oksijenin indirgenmesi amacıyla kullanıldığı gibi çevre dostu pek çok alanda da kullanılmaktadır (Şekil 2.14).



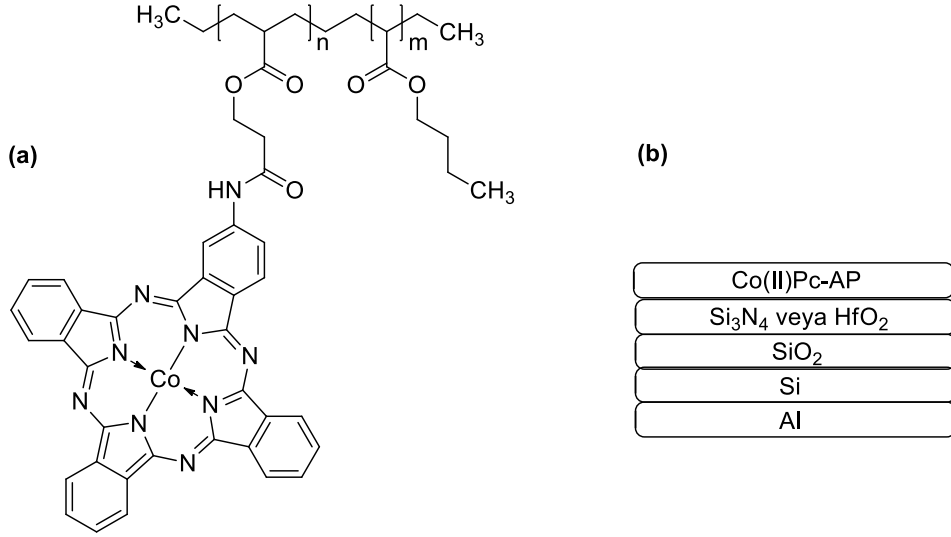
Şekil 2.14 : Oksijen indirgenme reaksiyonunda kataliz olarak kullanılan kobalt ftalosiyanın türevi.

Uygun gruplar ile sübtitüe edilmiş ftalosiyaninler, elektriksel bir yük uygulandığında içinden geçen ışığın özelliklerini değiştirdikleri için likit kristal özellikler göstermektedirler [37]. Bilgisayar ve kalite kontrol cihazlarının monitörlerinin üretimi başta olmak üzere, otomotiv ve havacılık sanayinde likit kristal özellik gösteren ftalosiyaninler son dönemde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 : Oda sıcaklığına soğutulan ftalosiyanınlarının izotropik likitten likit kristal hale geçişi (a) H₂Pc (b) ZnPc (c) CuPc (d) NiPc (e) CoPc.

Ftalosiyanınlar, yükseltgen ve indirgen gazların varlığında iletken özellikleri değişebildiği, kimyasallara ve buharlarına direnç gösterebildikleri için son yıllarda sensör yapımında kullanılan en önemli bileşiklerdendir (Şekil 2.16). Bu uygulamalar için çoğunlukla sandviç türü Pc'ler daha uygundur. Metalli Pc'ler azotoksit (NOX), NH₃, Cl₂, CO gibi gazları ve organik çözücü buharlarını algılayabildikleri sensör cihazlarında tek ya da çoklu kristal tabakalar şeklinde gaz sensör olarak kullanılırlar [38].

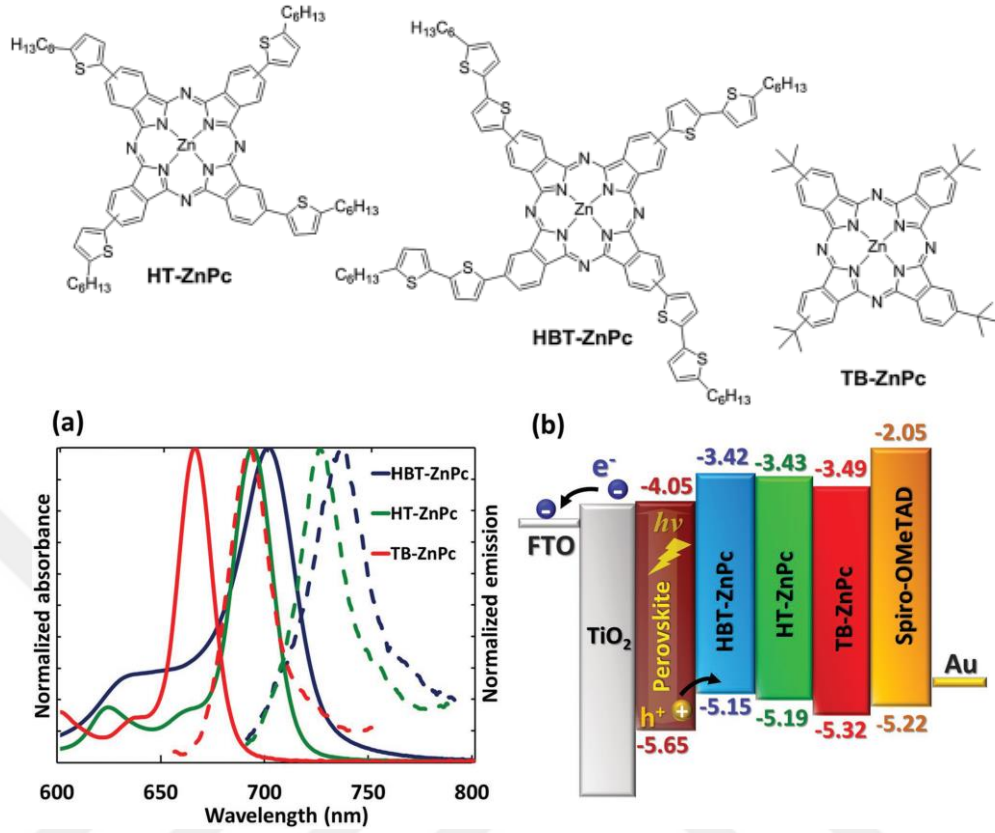


Şekil 2.16 : Perklorat algılamada kullanılan CoPc türevi (a) Kobalt ftalosiyanın-C-mono amido-butil akrilat karboksilik asit (b) Sensör katmanları.

Ftalosiyanınların, bir diğer kullanım alanı da katalizör olarak kullanımınıdır. Pc'lerin katalizör olarak kullanılabilmesi için oyuğunda bulunan metalin redoks aktif olması gerekmektedir. Ftalosiyanınlar hem homojen hem de heterojen kataliz işlemleri için uygundur [39].

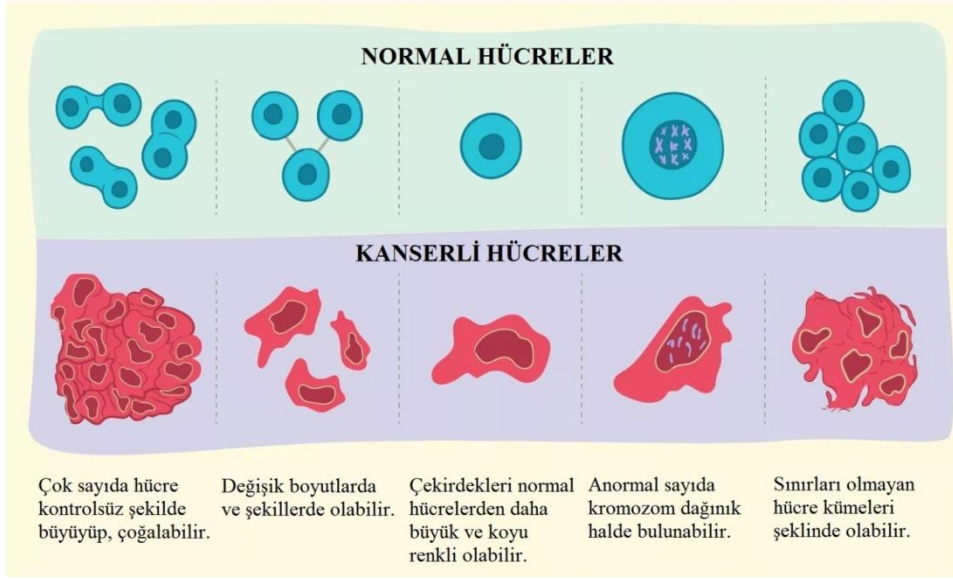
Ftalosiyanınlar son yıllarda güneş pillerinde boşluk taşıyıcı malzeme olarak kullanılmaktadırlar. İdeal bir boşluk taşıyıcı malzemenin, boşluk hareketliliğinin yüksek, uyumlu bir HOMO enerji seviyesine sahip, çözünürlüğü iyi, film oluşturabilen, ısısal ve fotokimyasal olarak kararlı aynı zamanda düşük maliyetli olması beklenmektedir. Boşluk taşıyıcılar organik (moleküler, polimerik ve organometalik) ve inorganik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Spiro-OMeTAD moleküler [40], poly(triaryl amine) polimerik [41], ftalosiyanınlar ise organometalik boşluk taşıyıcılara en iyi örneklerdir. İnorganik boşluk taşıyıcılar ise geçiş metali ve halojen içeren yapılardır. Spiro-OMeTAD, güneş hücrelerinde iyi bir hol taşıyıcı olmasına rağmen maliyetinin yüksek olması, nemli ve oksidatif ortama dayanıklı olmaması nedeniyle ticarileşme potansiyeli sınırlıdır. Bu nedenle son yıllarda bu hol taşıyıcı malzeme yerine alternatif malzemeler geliştirmek için yapılan çalışmalarda önemli bir artış yaşanmaktadır. Ftalosiyanınlar ısısal ve kimyasal kararlılıkları, yakın infrared (IR) ve IR bölgede absorpsiyon yapmaları, uygun HOMO-LUMO enerji seviyeleri nedeniyle opto-elektronik cihazlarda, transistörlerde, ışık yayan diyotlarda [42] ve boyaya hassaslaştırılmış güneş pillerinde kullanılmaktadırlar [43-45]. Başta

Cu(II) ve Zn(II) olmak üzere farklı metal içeren ftalosiyanin komplekslerinin güneş pillerinde uygulaması bulunmaktadır (Şekil 2.17).



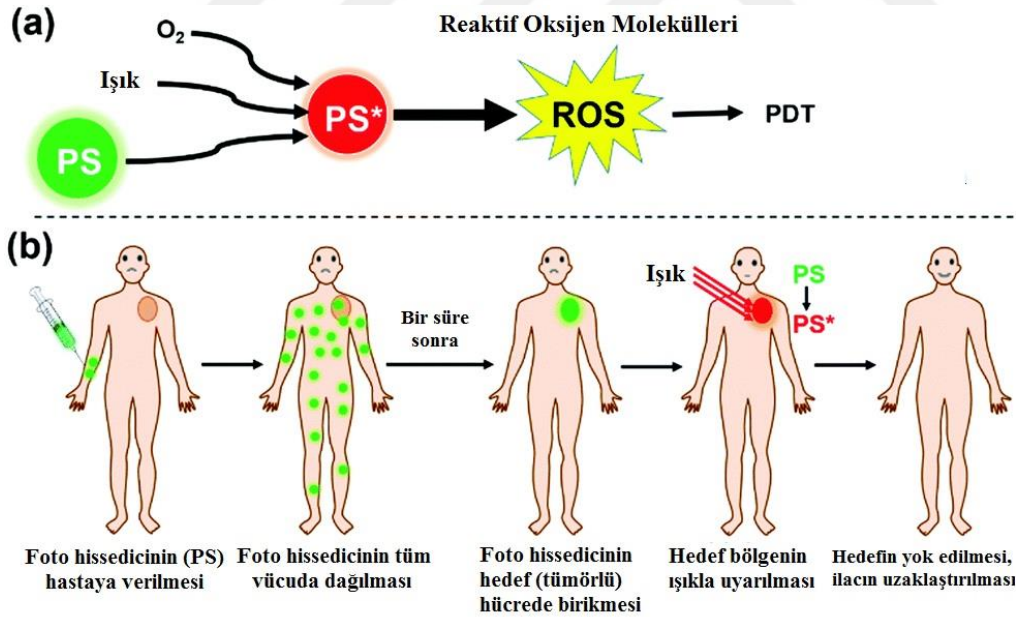
Şekil 2.17 : Ftalosiyanin yapıları ve enerji band diyagramları.

Ftalosiyaninler, günümüzde endüstrideki bir çok uygulamanın yanı sıra biyolojik aktivitelerinden dolayı sağlık sektöründe de önemli uygulama alanı bulmuşlardır. Ftalosiyaninler, kanser tedavisinde kullanılan mevcut konvansiyonel yöntemler olan kemoterapi, radyoterapi ve ameliyata alternatif ve daha fazla avantajlara sahip bir yöntem olan foto dinamik terapide kullanılmaktadırlar. Foto dinamik tedavinin önemli avantajı, spesifik olarak kanserli hücreleri hedef almaları ve sağlıklı hücrelere zararının hemen hemen olmamasıdır (Şekil 2.18). Diğer yöntemlere kıyasla daha kolay mücadele edilebilen yan etkilere sahip olması, tekrarlanabilir olması ve uygun maliyetli olması da diğer avantajlarıdır [46]. Sağlık alanında kanser dışında da farklı tedavi aşamalarında da ftalosiyanin ve türevleri kullanılmaktadır. Porfirin ve ftalosiyanin türevleri olan foto algılayıcılarla yapılan in vitro çalışmalarda, bu bileşiklerin çeşitli patojenik bakterilere, virüslere, protozoonlara, mantarlara ve parazitlere karşı oldukça etkili olduğu gözlemlenmiştir [47].



Şekil 2.18 : Normal ve kanserli hücre karşılaştırılması.

Foto dinamik terapi (PDT), foto algılayıcı (PS) ilacın hastaya damar yolu ile verildikten sonra tümörlü dokuda birikmesi ardından uygun dalgaboyundaki ışık kullanılarak ilacın uyarılması ve son aşamada tümörün ortadan kaldırması esaslarını içerir [48] (Şekil 2.19).



Şekil 2.19 : Foto dinamik terapinin mekanizması ve uygulanması.

Foto dinamik terapi (PDT) üç temel bileşenden oluşur; foto algılayıcı (PS), oksijen ve ışık. Işık, normal dokularla karşılaştırıldığında tümörlü dokularda daha uzun süre kalabilir. Foto algılayıcı (PS) ilaç tarafından soğurulduktan sonra, açığa çıkan yüksek reaktif ve yüksek toksisiteye sahip singlet oksijen (1O_2), sadece ilgili bölgedeki tümörlü dokuların parçalanarak ölümüne (nekroz oluşumuna) sebep olur [49].

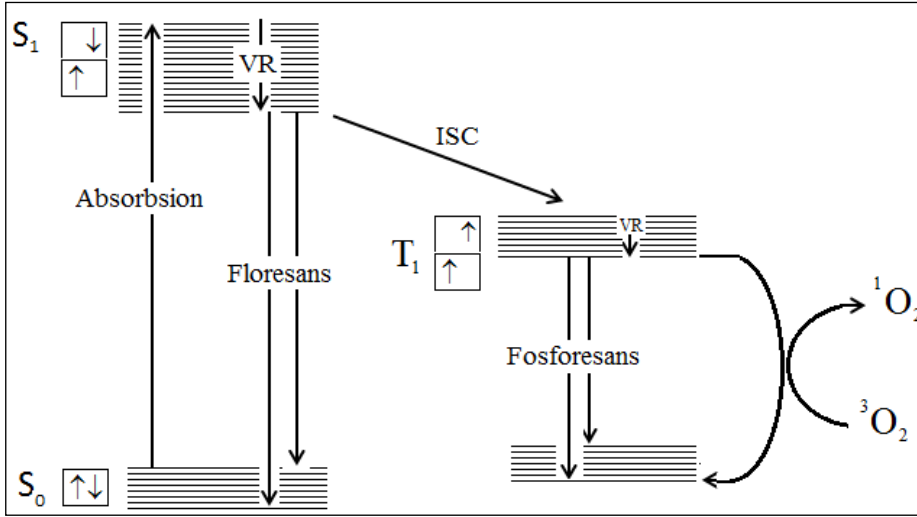
2.8 Fotofiziksel, Fotokimyasal ve Biyolojik Etkinlikler

Işığın madde ile olan etkileşimini inceleyen bilim dalı “fotokimya” ve bu etkileşim sonucu ortaya çıkan fiziksel süreçler ise “fotofizik” olarak adlandırılır.

II- elektronları bakımından zengin bir ftalosiyanın molekülü, ultraviyole (UV) veya görünür bölge (GB) ışığını absorpladığında, düşük enerjili dolu orbitaldeki (HOMO) bir elektron yüksek enerjili boş orbitale (LUMO) uyarılmış olur. Uyarılmış hale geçen elektronun izleyeceği ışımali ve ışımasız geçişlere karşılık gelen çeşitli dönüşümler vardır ve bu dönüşümlerin kuantum verimleri hesaplanarak ftalosiyanın fotofiziksel özellikleri belirlenir. Ftalosiyanın fotokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde ise singlet oksijen kuantum verimi ve fotobozunma çalışmaları kullanılır. Ftalosiyanın molekülünün uyarılmış haldeki enerjisini, kimyasal sönmleyici olan bir başka maddeye aktarmasıyla kimyasal sönmleyici bileşğin singlet oksijen tarafından yükseltgenmesi sonucu UV-Vis spektrumunda değişiklik gözlenir. Singlet oksijen kuantum verimi ise bu değişiklikten yararlanılarak hesaplanır. Özellikle fotodinamik terapi (PDT) gibi medikal uygulamalarda, ftalosiyanın singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri oldukça önemlidir.

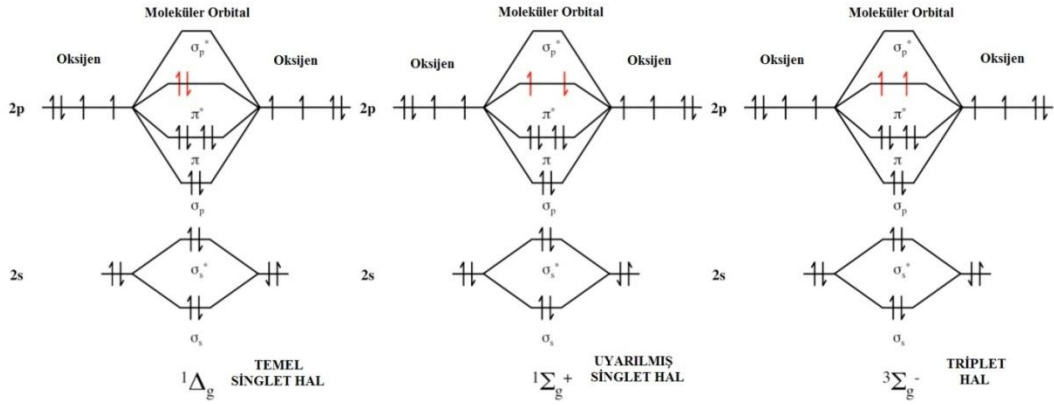
2.8.1 Fotofiziksel özellikler

Elektronların çekirdek etrafındaki yerşelimi, bir molekülün ışık absorplama yeteneğini belirlemektedir. Moleküller bir fotonu soğurduklarında, moleküldeki bir elektron temel halden enerjisi yüksek başka bir orbitale geçer. Kararlı bir durum olmayan bu yüksek enerjili hale “uyarılmış hal” denir. Bu uyarılmış elektron halleri iki çeşit olabilmektedir. İlk durum, uyarılmış elektronların anti-paralel spinlere sahiptir ve spin manyetik momentlerinin bulunmadığı, uyarılmış singlet haldir (S1). İkinci durumda ise, paralel spinli uyarılmış elektronların oluşturduğu (spin manyetik moment vardır) uyarılmış triplet haldir (T1). Uyarılmış halin enerjisi, kararlı-hal elektronik absorpsiyon ve luminesans spektrumları ile ölçülür. Moleküllerdeki temel ve uyarılmış düzeyleri göstermek için Jablonski diyagramı kullanılır (Şekil 2.20).



Şekil 2.20 : Jablonski diyagramı.

Diyagramdaki yatay çizgiler temel ve uyarılmış enerji düzeylerini gösterirken dikey oklar bu düzeyler arasındaki geçişleri ifade eder. Temel enerji seviyesindeki (S_0) bir molekül ışığı absorpladığında uyarılmış singlet hale (S_1) geçer. Uyarılan molekül etrafını saran moleküllerle çarpışarak enerjisinin bir kısmını kaybeder ve uyarılmış halin en düşük titreşim seviyesine düşer (VR - iç geçiş (vibrational relaxation)). 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 ve “floresans ışımaya” meydana gelir. Fosforesans ışımaya floresans ışımaya benzemekle birlikte uyarılmış düzeydeki (S_1) elektron temel düzeye dönmek yerine spin değiştirir, sistemler arası geçiş (inter system crossing (ISC)) yaparak triplet (T_1) düzeye geçer. Bu triplet düzeyden ışımaya gerçekleşirse “fosforesans” meydana gelir. Triplet düzeyin emisyonundan meydana gelen ışımaya göre çok daha düşüktür, bu sebepten fosforesans ışımaya daha yüksek dalga boylarında gözlenir. Eğer üzerindeki enerjiyi 3O_2 molekülüne verir ise 1O_2 (singlet oksijen) oluşturur (Şekil 2.21).

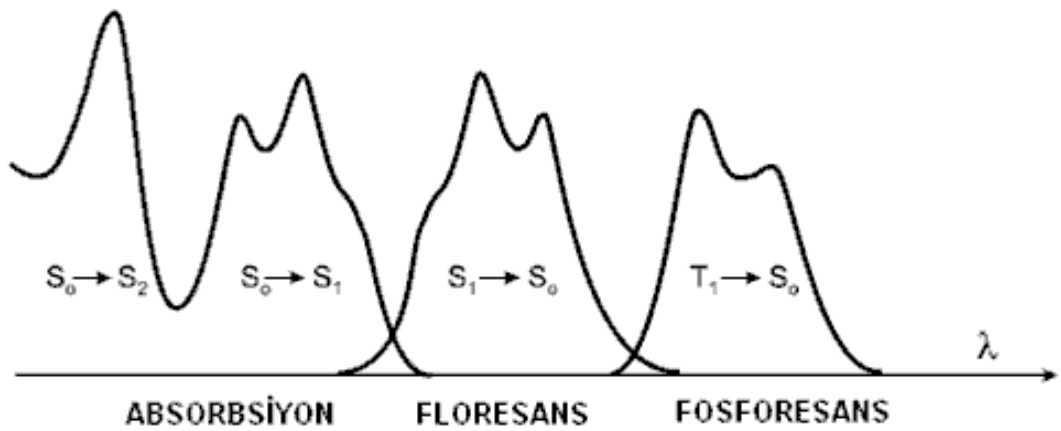


Şekil 2.21 : Oksijen molekülü için MO diyagramı.

Sitotoksite terimi, hücre ölümüne neden olma kapasitesidir. Fotositotoksisite ise ışık ile uyarılarak hücrelerin ölümüne neden olma kapasitesidir. Sitotoksisite testleri, toksik olduğu düşünülen maddenin, uygun hücre kültüründe, hücre çoğalma oranı ve hücre üzerindeki toksik etkisi dikkate alınarak değerlendirme yapılan testlere denir. Sitotoksisite testleri invivo veya invitro olarak yapılabilmektedir. Hücre temelli bu denemeler, kolay uygulanabilir olmaları ve diğer deneysel çalışmalarla uyumlu olmaları sebebiyle sıklıkla kullanılmaktadırlar [49, 50].

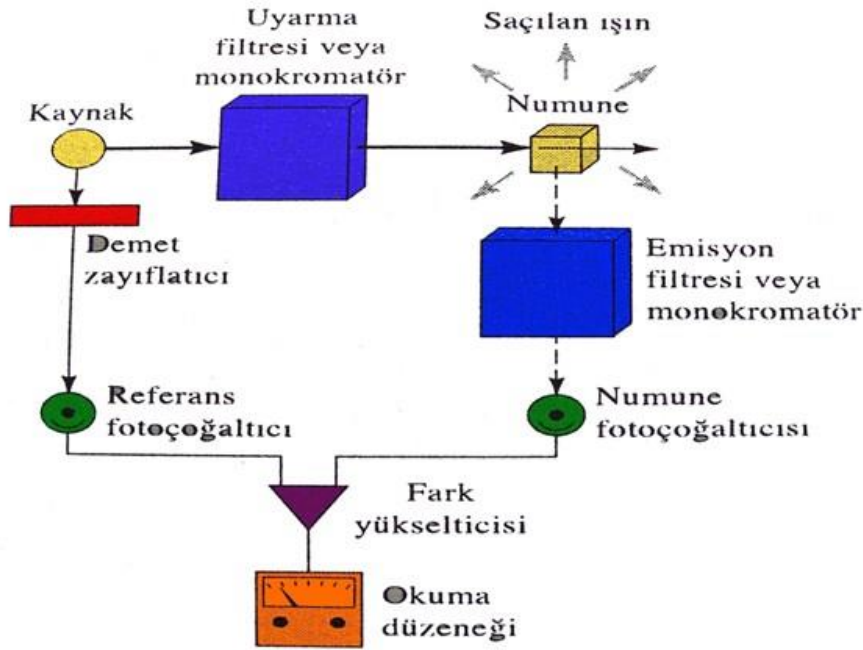
2.8.2 Floresans özellikler

Uyarılmış singlet (tekli) halden temel hale geçiş sırasında yapılan ışımaya floresans denir. Bu olay katı, sıvı veya gazlarda gözlenebilir. Bir maddenin uyarılmış durumda kalma süresine ise floresans ömrü denir. Bir elektronik geçişin, emisyon ve absorpsiyon eğrilerinin maksimumlarının arasındaki (dalgaboyu veya frekans) farka Stokes kayması denir. Şekil 2.22’de tipik bir uyarma, emisyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.22 : Tipik bir uyarma ve emisyon spektrumu.

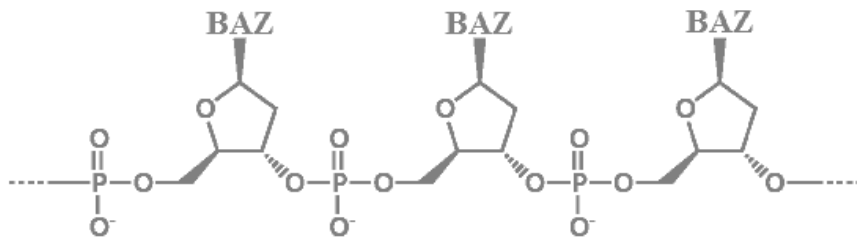
250 nm'den daha küçük dalga boylarındaki ışınlar, önayırışma ve ayrışma ile uyarılmış halin sönümüne sebep olacak kadar enerjilidir olduklarından, bunların soğrulması floresansa neden olmaz. Dolayısıyla, $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişi sebebiyle floresans sık gözlenmez. Floresans ışınları daha çok $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden meydana gelir. Molar absorpsiyon katsayısı daha büyük olan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin kuantum verimi, $n \rightarrow \pi^*$ geçişininkinden daha fazladır. Düşük enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine sahip aromatik gruplar en şiddetli floresansı gösterirler. Şekil 2.23'de bir floresans cihazı görülmektedir. Şekil 2.23'de bir floresans cihazı görülmektedir.



Şekil 2.23 : Floresans spektrofotometresi.

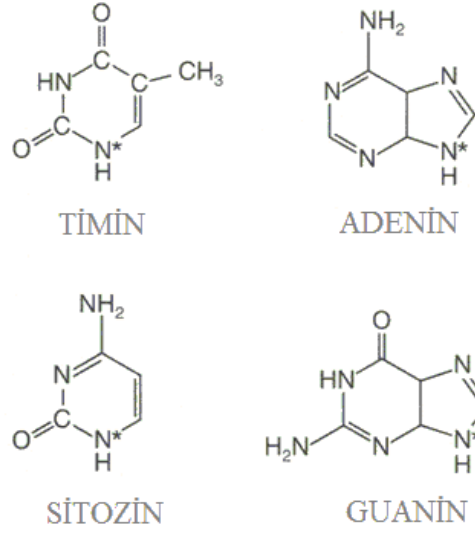
2.9 Ftalosiyanın Biyolojik Uygulamaları ve DNA ile Etkileşimleri

DNA, organizmaların genetiğiyle ilgili tüm bilgileri taşıyan nükleotidlerin oluşturduğu heliks şeklindeki polimerik zincire verilen addır. Her bir nükleotid, biri baz, biri şeker ve diğeri de fosfat grubundan oluşan 3 farklı yapıya sahiptir (Şekil 2.24).

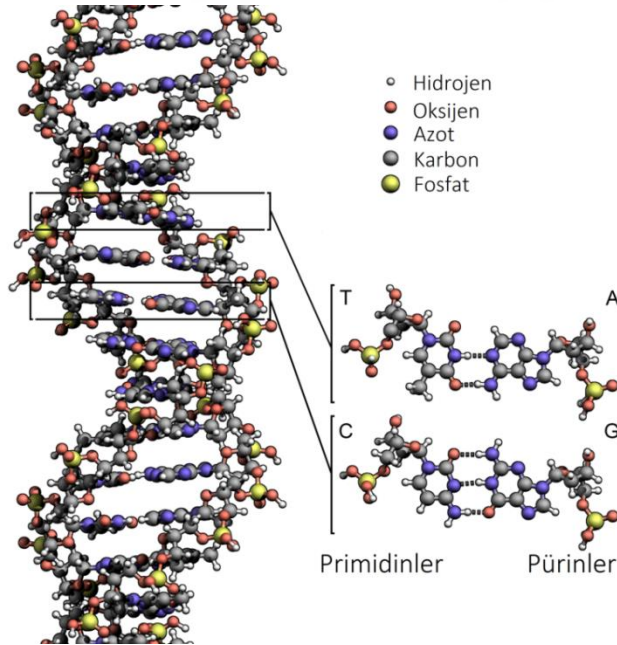


Şekil 2.24 : DNA'nın üç temel bileşeni.

DNA, ikisi 6 üyeli hetero halkalı bileşiklerden oluşan pirimidin molekülleri türevleri olan Sitozin ve Timin, diğer ikisi de hem 6 hem de 5 üyeli hetero halkalı bileşiklerden oluşan pürin molekülleri türevleri olan Adenin ve Guanin adlarındaki nükleotidlerden oluşmaktadır (Şekil 2.25). DNA'yı oluşturan sarmal yapıda iki zincirde bulunan nükleotidlerini birbirine bağlayan, Hidrojen bağları, Adenin ve Timin Bazları arasında 2 adet iken Guanin ve Sitozin arasında 3 adettir (Şekil 2.26).



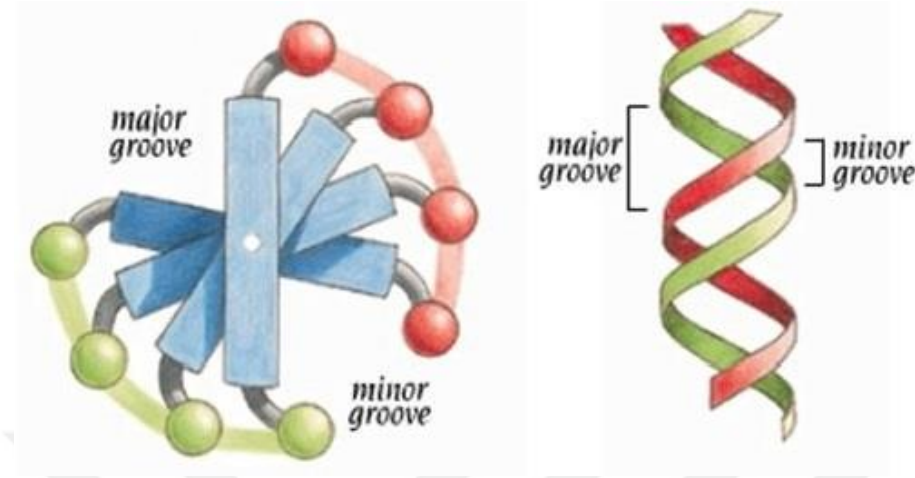
Şekil 2.25 : DNA' da bulunan bazlar.



Şekil 2.26 : DNA'nın yapısındaki hidrojen bağları.

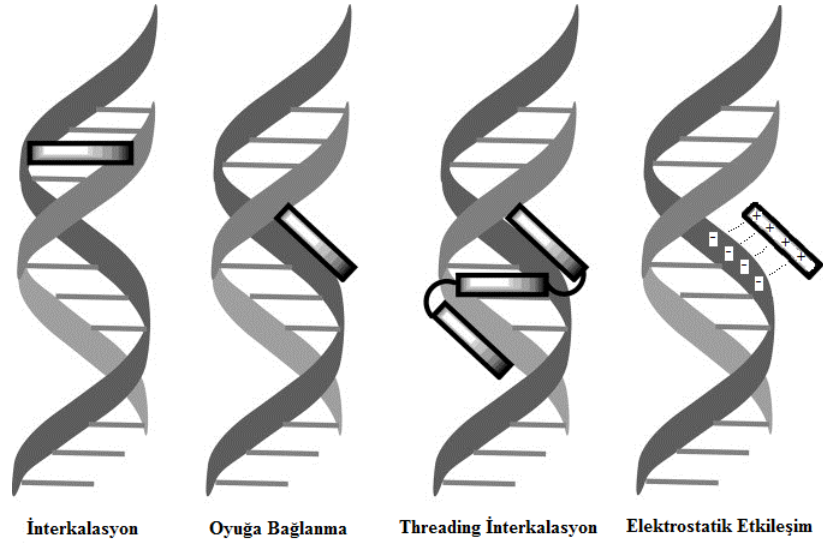
DNA'nın ana iskeletini oluşturan iki sarmal zincirin arasındaki bölgelerde ardışık boşluklar bulunmaktadır. Bu boşluklar simetrik olmadığından biri büyük, diğeri ise küçüktür. Major groove adını alan büyük boşluk (büyük oyuk) yaklaşık 22 Å°

genişliğindedir, minor groove adındaki küçük boşluk (küçük oyuk) ise yaklaşık 12 Å genişliğindedir (Şekil 2.27). Farklı büyüklükteki moleküller DNA ile etkileşime girerek bu boşluklarla entegre olabilmektedirler.

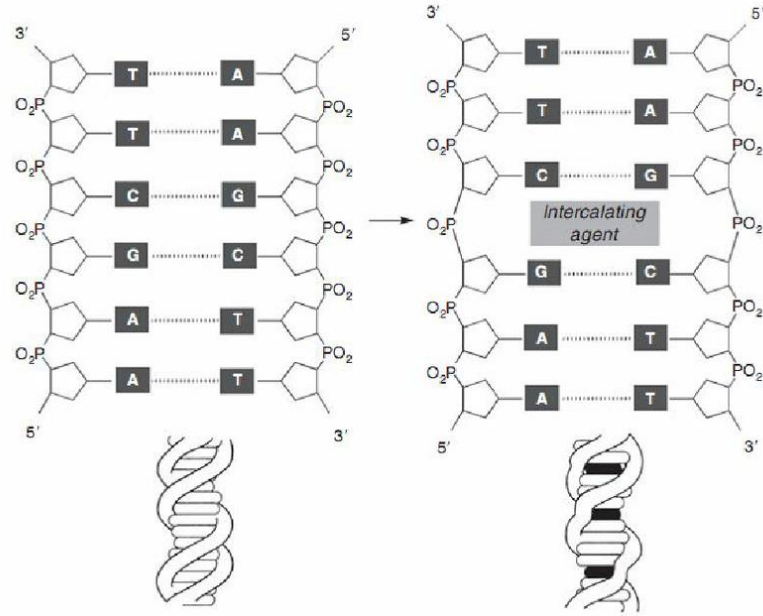


Şekil 2.27 : DNA sarmalındaki büyük ve küçük oyuklar.

DNA, özellikle çoğalmadaki ve replikasyondaki merkezi rolünden dolayı pek çok anti kanser ve antibiyotiklerin asıl hedefi olmuştur [51, 52]. Nükleik asitlere bağlanıp ayrılabilen kimyasal maddeler, kanser, genetik hastalıklar ve viral enfeksiyonların tedavisi için potansiyeli olan ilaçlardır. DNA/RNA yapıları ile etkileşim için pek çok sentetik madde geliştirilmesine rağmen, onkolojik uygulamalarda bu maddelerin çok azı DNA ile beklenen etkileşimi göstermiştir. Bu nedenle uzun bir süredir metal komplekslerinin DNA ile olan etkileşimlerine büyük bir ilgi vardır. Bu kompleksler arasında katyonik porfirinler ile onların analoglarının, DNA'ya bağlanıp ayrıldıkları bilinmektedir. Bu tür maddelerin DNA ile etkileşimleri, UV-Vis ve floresans teknikleri ile kapsamlı bir şekilde incelenebilmektedir. Bu etkileşimleri anlamak DNA hedefli yeni ilaçların tasarlanmasında oldukça önemlidir. Katyonik porfirinlerin DNA ve RNA ile etkileşimleri Fiel ve arkadaşları tarafından otuz yıl önce denenmiş ve bu konuda daha fazla çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir [53, 54]. Bu çalışmalar porfirin türevlerinin DNA'ya üç farklı şekilde bağlanabileceğini göstermiştir (Şekil 2.28). (a) interkalatif bağlanma (Şekil 2.29) (b) oyuğa bağlanma ve (c) elektrostatik etkileşimler ile bağlanma. DNA ile yapılan interkalasyon UV-Vis spektrumunda dalga boyunda büyük kaymalara neden olurken, oyuğa bağlanma ve elektrostatik etkileşimlerde ise kaymalar daha azdır.



Şekil 2.28 : DNA'ya bağlanma şekilleri.



Şekil 2.29 : İnterkalasyon bağlanma şekilleri.

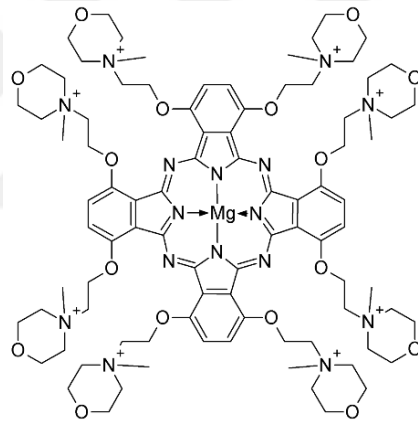
Porfirinler ile kıyaslandığında ftalosiyanın-DNA arasındaki etkileşimler ile ilgili yakın zamanda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Yapılan bu çalışmalarda katyonik ftalosiyanınların DNA'ya bağlanma ve ayrılmada nötral veya negatif yüklü ftalosiyanınlardan daha etkili olduğu görülmüştür [55-57]. Katyonik ftalosiyanınlar, süstitüent olarak bulundurdıkları tersiyer azot atomunun metil iyodür ile arasındaki reaksiyonundan kolaylıkla elde edilebildikleri için son yıllarda azot içeren hetero halkalar taşıyan ftalosiyanınlar ile onların katyonik türevlerinin hazırlanması daha da ilgi çekmiştir [58-60]. Çünkü ftalosiyanınların yapısına azot içeren grupların bağlanması sadece onların kuaterner türevlerinin hazırlanmasına olanak sağlamakla

kalmayıp aynı zamanda Pc'lerin fizikokimyasal özelliklerinin etkilemekte ve tıptaki uygulamalarını kolaylaştırmaktadır.

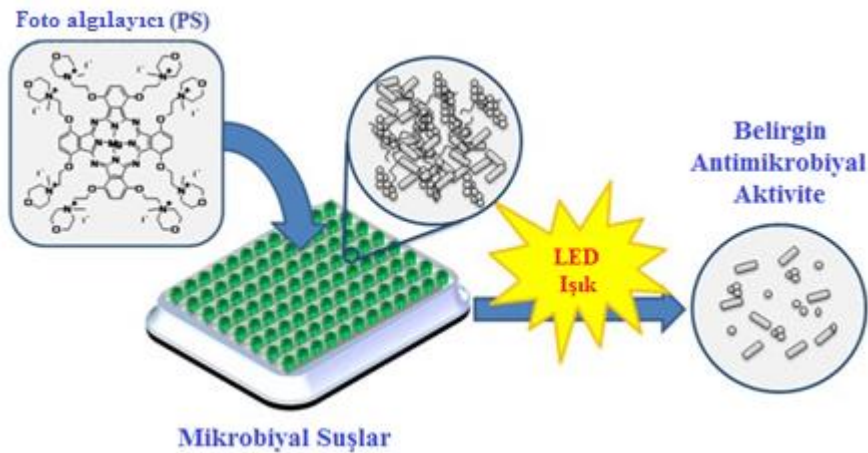
2.10 Morfolin Grupları ile Sübstitüe Ftalosiyanimler

Renksiz ve mobil bir sıvı olan morfolin, su ve çok sayıda çözücü ile tamamen karışabildiği gibi reçineler ve boyalar gibi çeşitli organik materyalleri de çözmek için kullanılan karakteristik amin kokulu bir çözücüdür. Bir aminoeter olan morfolin sekonder amin grubuna taşıdığı için kimyasal tepkimelerde yer almaktadır.

Morfolin gruplarını taşıyan ftalosiyanimlere ait en yakın çalışma 2017 yılında Dlugaszewska ve ekibi tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada N-metil morfolinetoksi grupları taşıyan kuarternize magnezyum ftalosiyanim bileşiği sentezlenmiş (Şekil 2.30) ve foto dinamik terapi amacıyla plankton hücrelerinde gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerine karşı başarılı bir şekilde kullanılmıştır [61] (Şekil 2.31).

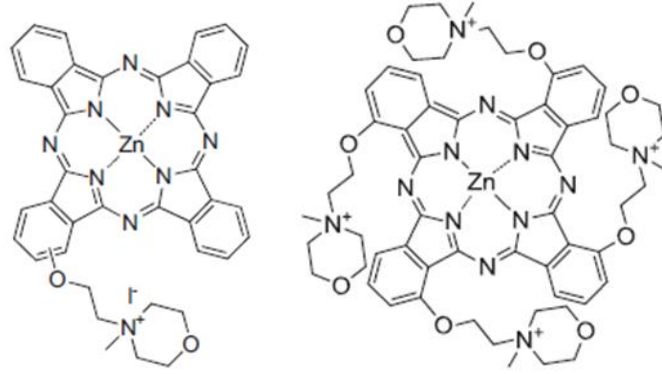


Şekil 2.30 : PDT’de kullanılan kuarternize magnezyum ftalosiyanim türevi.



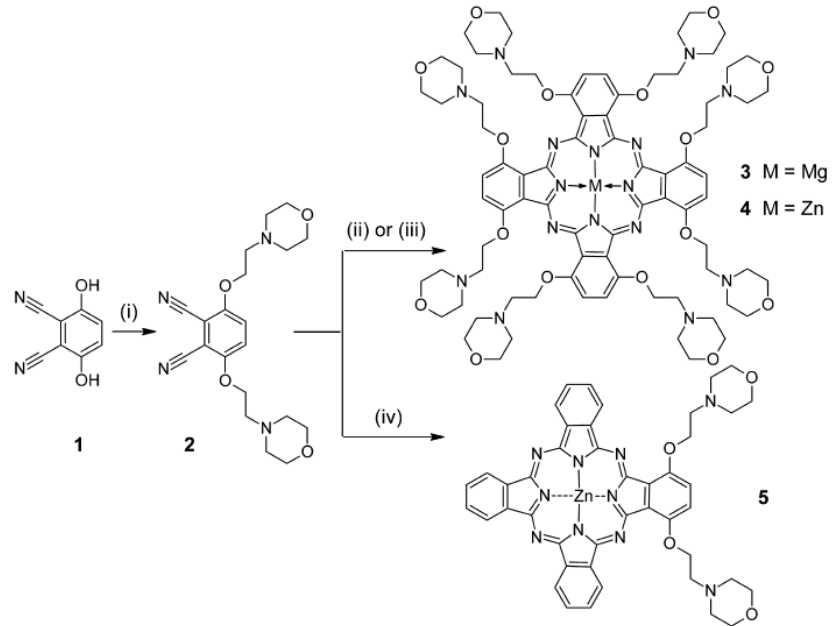
Şekil 2.31 : PDT’de kullanılan kuarternize magnezyum ftalosiyaniminin deneyi.

2016 yılında yapılan bir çalışmada ise non-periferal pozisyonlarında 2-morfolinoetanol grupları taşıyan katyonik çinko ftalosiyanimler sentezlenmiş, candida albicans üzerindeki fotodinamik aktiviteleri araştırılmış ve bu katyonik yapıların antifungal fotoaktiviteye gösterdiği tespit edilmiştir [62] (Şekil 2.32).

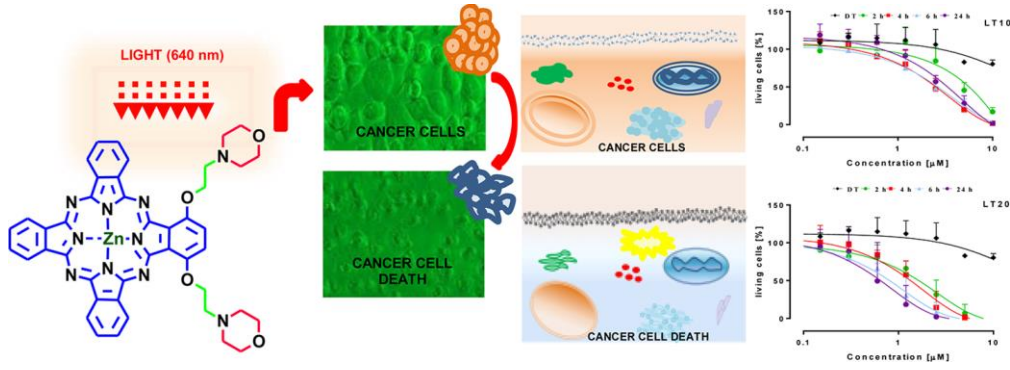


Şekil 2.32 : Mono ve tetra sübstitüe kuarterner çinko ftalosiyanimler.

2015 yılında Kucinska ve grubu tarafından yapılan çalışmada morfolinoetanol grupları taşıyan simetrik ve asimetrik ftalosiyanimler sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada sentezlenen Pc'lerin singlet oksijen kuantum verimleri ölçülmüş ve yüksek verimler tespit edilmiştir [63] (Şekil 2.33). Çalışmanın devamında yapılan sitotoksik uygulamada, kanser hücrelerinin tedavisinde iyi sonuçlar elde edilmiş ve ışınların uygulanmadığı sağlıklı hücrelerde ise çinko ftalosiyanimin konsantrasyonunun çok düşük olduğu tespit edilmiştir [63] (Şekil 2.34).



Şekil 2.33 : Simetrik ve asimetrik sübstitüe ftalosiyanimler.



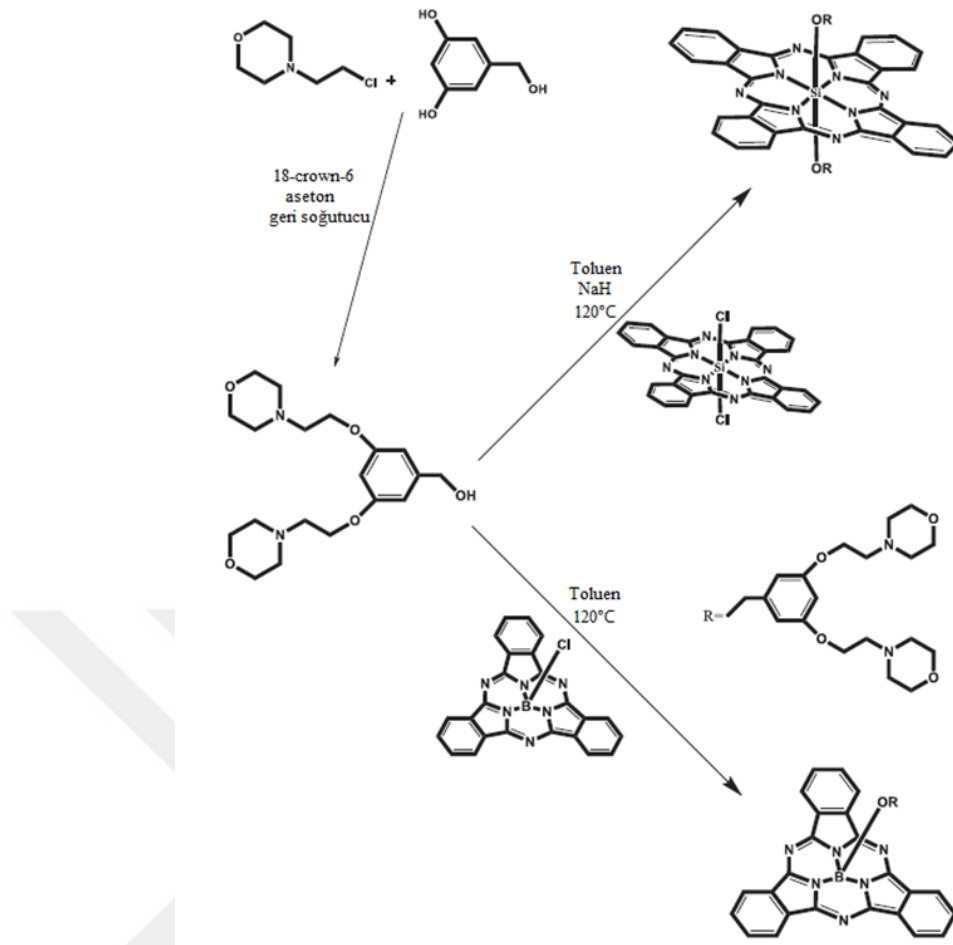
Şekil 2.34 : Asimetrik sübstitüe çinkoftalosiyaninin PDT uygulaması.

Aynı grubun 2018’de yapmış olduğu çalışmada, 2015 yılında sentezledikleri okta sübstüye magnezyum ve çinko ftalosiyaninler ile asimetrik çinko ftalosiyanin lipozomlar ile birleştirilerek ilaç dağıtım aracı olarak incelenmişlerdir. Artan sübstitüent sayısı, ftalosiyaninlerin hidrofiliğinin artmasına, agregasyon eğiliminin azalmasına ve Q bandının spektrumun kırmızı bölgesine doğru daha fazla kaymasına yol açmıştır.

Yapılan çalışmalar ile ağız kanserine (skuamöz hücreli karsinoma) karşı umut verici gelişmeler elde edilmiştir.[64].

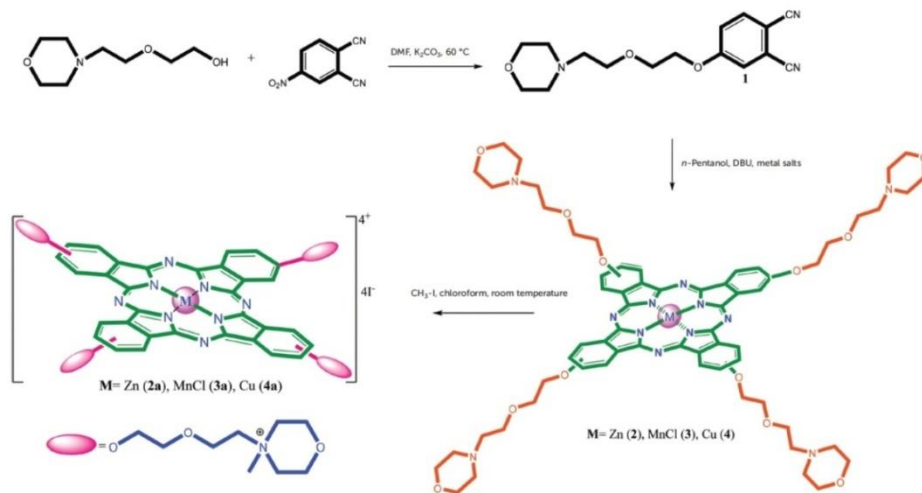
Bıyıklıoğlu tarafından yapılan bir çalışmada ise aksiyal pozisyonlarında morfolinoetanol grupları bulunan silikon ftalosiyanin ile subftalosiyanin hazırlanmış ve katyonik türevlerine geçilmiştir (Şekil 2.35). Sentezlenen yapıların elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir [65].

Bıyıklıoğlu tarafından yapılan bir çalışmada ise aksiyal pozisyonlarında morfolinoetanol grupları bulunan silikon ftalosiyanin ile subftalosiyanin hazırlanmış ve katyonik türevlerine geçilmiştir (Şekil 2.35). Sentezlenen yapıların elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir [65].



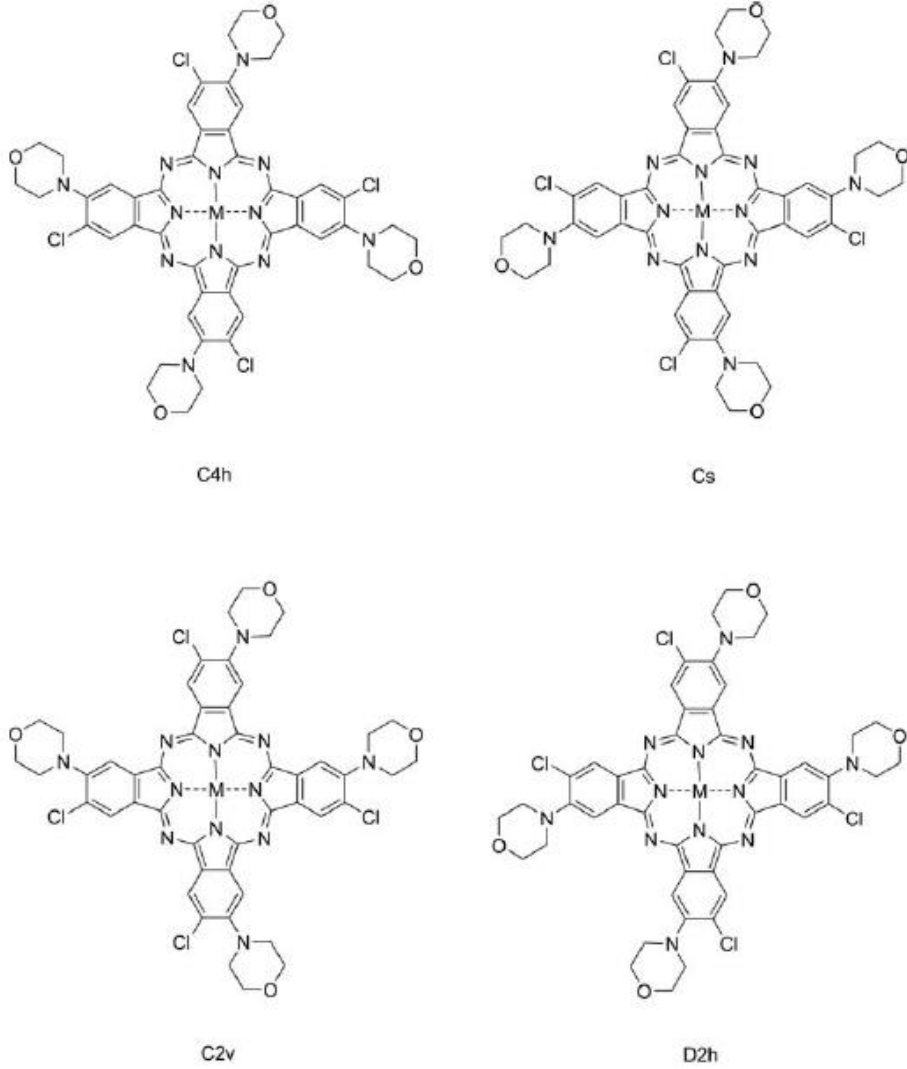
Şekil 2.35 : Silikon ftalosiyanın ve subftalosiyanın.

2016 yılında yine Barut ve ekibinin yaptığı çalışmada, 2-(2-morfolin-4-iletoksi)etoksi sübtitüe gruplar içeren çinko, mangan, bakır ftalosiyanınlar ile kationik türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.36). Daha sonra kationik yapıların DNA ile etkileşimleri incelenmiştir [66].



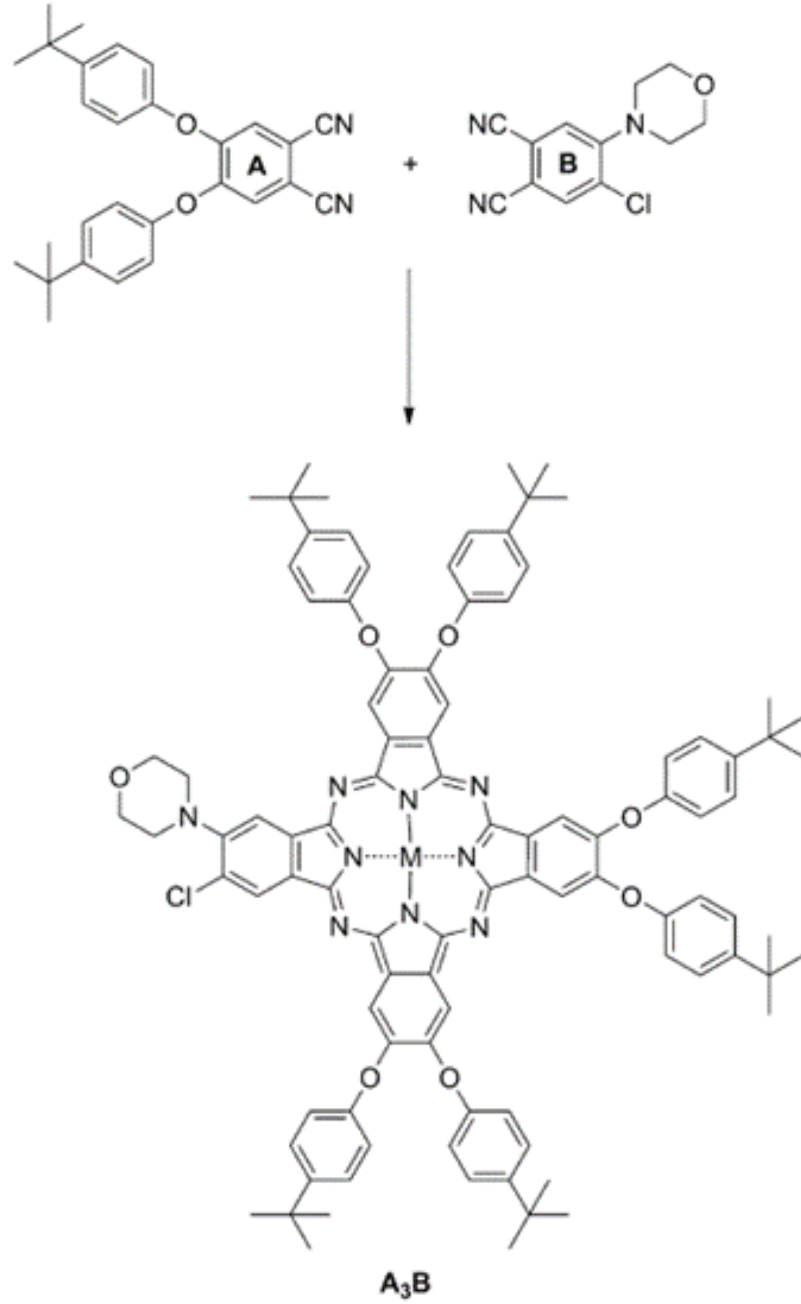
Şekil 2.36 : PDT’de kullanılan ftalosiyanın türevlerinin sentezi.

2010 yılında Kalkan tarafından yapılan çalışmada 4,5 pozisyonlarında morfolin ve klor grupları bulunan metallsiz ve metalli ftalosiyanimler sentezlenmiştir ve elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir (Şekil 2.37) [67].



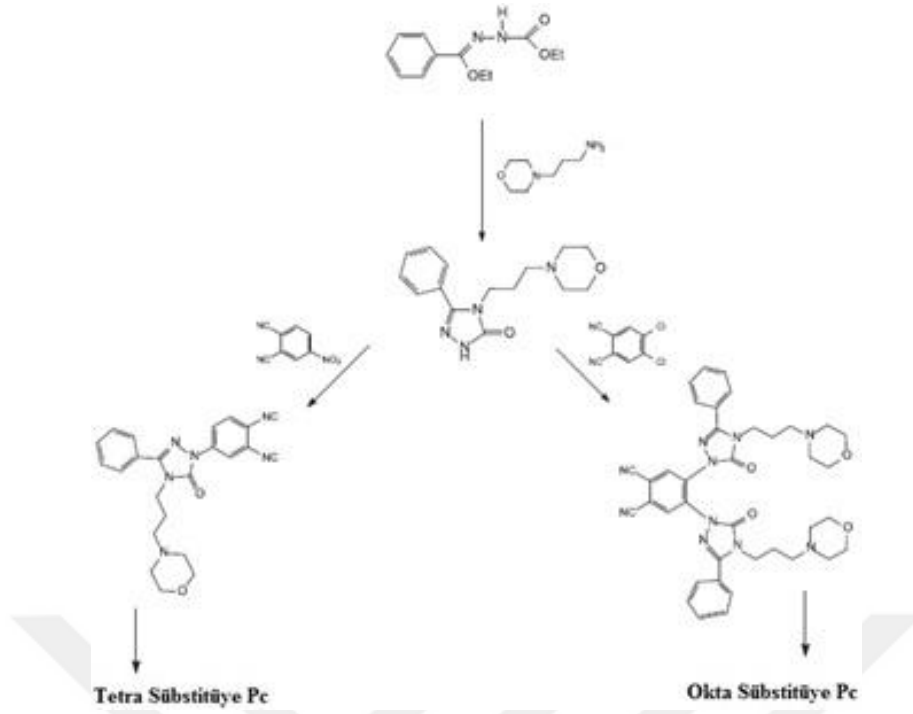
Şekil 2.37 : Okta süstitüe ftalosiyanimler ve izomerleri.

2011 yılında Kalkan tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise A₃B formunda oktasüstitüe asimetrik ftalosiyanimler sentezlenmiş, spektroeletrokimyasal ve voltametrik çalışmaları yapılmıştır (Şekil 2.38) [68].



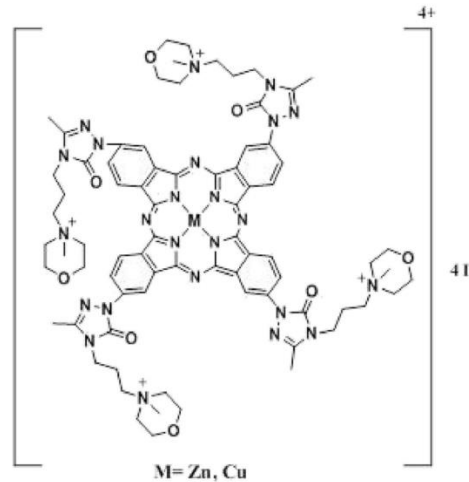
Şekil 2.38 : Morfolin grubu içeren asimetrik çinko ve kobalt ftalosiyanın sentezi.

2015 yılında Kantar ve arkadaşları, morfolin ve trizalo süstitüe ftalosiyanın sentezlemişlerdir (Şekil 2.39). Sentezledikleri Pc türevlerinin ksantin oksidsaz inhibitör aktiviteleri incelenmiş ve özellikle tetra süstitüe ftalosiyanın umut verici sonuçlar elde edilmiştir [69].



Şekil 2.39 : Ksantin oksidaz inhibitör aktivitesi gösteren ftalosiyanınların sentezi.

2018’de Demirbaş’ın yapmış olduğu çalışmada periferal konumlarda 4-(3-metil-4-(3-morfolinopropil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il) grup içeren kuarternize tetra süstitüe çinko ve bakır ftalosiyanınlar sentezlemiştir (Şekil 2.40). Sentezlenen ftalosiyanınların DNA ile etkileşimleri incelenmiş, bağlanma sabitleri hesaplanmış. Ek olarak, pBR322 plazmid DNA kullanılarak agaroz jel elektroforez deneyleri yapılmıştır. Karanlıkta, oksitleyici ajanların yokluğunda, ftalosiyanınlar hiç bir ayrılma aktivitesi göstermezken; H₂O₂ gibi oksitleyici ajanların varlığında ise foto ayrılma göstermişlerdir [70].



Şekil 2.40 : Morfolin grubu ihtiva eden çinko ve bakır ftalosiyanınlar.

3. ÇALIŞMANIN AMACI VE KAPSAMI

Son yıllarda ilaç tasarımcıları tarafından, heterosiklik makrosiklik organik bileşikler olan ftalosiyanınların (Pc) tıpta ve biyokimyada kullanılabilirliklerine vurgu yapılmaktadır. Pek çok madde kovalent veya kovalent olmayan bağlarla DNA'ya bağlanabildiği için, DNA kanser tedavisinde önemli bir ilaç hedefidir. Porfirinlerin türevi olan ftalosiyanınlerde seçici olarak nükleik asitleri ayırabilme yetenekleri nedeniyle yaygın bir şekilde DNA'nın yapısal probu olarak kullanılabilirler. Özellikle de katyonik boyalar, kromoforik özellikleri kolaylıkla gözlenebildiği için nükleik asit yapısının mükemmel bir probu olarak gösterilmekte, DNA ile etkileşimleri UV-Vis ve floresans spektroskopileri ile kapsamlı bir şekilde çalışılmaktadır. Çünkü bu etkileşimlerin anlaşılması, DNA hedefli yeni ve daha verimli ilaçların tasarımına katkıda bulunacaktır. Literatürden elde edilen bilgilere göre, katyonik ftalosiyanınler DNA'ya bağlanma ve ayrılmada nötr ve anyonik türevlerine kıyasla en etkili olanlarıdır. Bu nedenle tez kapsamında, azot içeren hetero halkalar ile süstitüe ftalosiyanınlerin ve onların katyonik türevlerinin sentezi ve katyonik ftalosiyanınlerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde periferik pozisyonlarında 2-morfolinoetanol grupları taşıyan tetra süstitüe metallsiz (3) ve metalli ftalosiyanınler (Zn, In, Co, Mn) (4-7) ile okta süstitüe çinko ftalosiyanınin (13) sentezlenmiştir. Bu nedenle ilk olarak 4-(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (2) ve 4,5-bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (12) bileşikleri başlangıç maddesi olarak hazırlanmıştır. Hazırlanan ftalonitril bileşiklerinin (2 veya 12) uygun metal tuzları ile (metallsiz ftalosiyanınin sentezinde metal tuzu kullanılmamıştır) n-pentanol içerisinde DBU varlığındaki siklotetramerizasyonundan hedeflenen ftalosiyanınin komplekslerine (3-7, 13) geçilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen yeni ftalosiyanınler diklorometan (DCM), etil asetat, tetrahidrofuran (THF), kloroform, dimetil formamid (DMF) ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi pek çok çözücüde çözünmektedir.

Çalışmanın ikinci kısmında, elde edilen metallsiz (3), çinko (4) ve indiyum (5) ftalosiyanınlerin suda çözümlü katyonik türevlerine (8-10) geçilmiştir. Bu nedenle 3-

5 numaralı bileşiklerin metil iyodür ile kloroform içerisinde geri soğutucu altında 3-4 saat karanlıkta kaynatılması ile suda çözünür türevleri (**8-10**) sentezlenmiştir. Sentezlenen katyonik ftalosiyanimler sıcak etanol, metanol, etil asetat, THF, kloroform ve aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Bu bileşikler sadece DMF, DMSO ve suda çözünmektedirler.

Çalışmanın üçüncü kısmında hem sentezlenen **3-5** nolu nötral ftalosiyanimlerin hem de **8-10** numaralı katyonik türevlerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri floresans spektrofotometresi kullanılarak yapılmıştır. Metalsiz (**3**) ve metalli (**4, 5**) ftalosiyanimler için THF içerisinde, **8-10** numaralı katyonik ftalosiyanimler için DMSO içerisinde floresans spektrumları alınmıştır. Her bir bileşiğin floresans kuantum verimleri (Φ_F) hesaplanmıştır. **3-5** nolu Pc'ler için 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF)'nin 417 nm'deki, **8-10** nolu katyonik Pc'ler için ise 9,10-antrasilenil-bis (metilen) dimalonik asit (ADMA)'nin 380 nm'deki absorbansının kaybolması UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak izlenmiştir. Tez kapsamında ayrıca **3-5** ve **8-10** numaralı bileşiklerin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ) hesaplanmıştır.

Tez çalışmasının son kısmında ise hem katyonik ftalosiyanimlerin (**8-10**) Calf Thymus-DNA (CT-DNA) ile etkileşimlerinin UV-Vis ve floresans teknikleri kullanılarak incelenmesi hem de fotositotoksisite ölçümleri yapılmıştır. Pc-DNA etkileşimlerine ait termal denatürasyon eğrileri incelenmiş, bu etkileşimlere ait termodinamik parametreler belirlenmiştir. **8-10** numaralı katyonik ftalosiyanimlerin HeLa hücre hatları üzerinden PDT uygulamaları gerçekleştirilmiştir.

Tez kapsamında 2 tane ftalonitril ile bunların metalsiz ve metalli Pc'leri ve bir kısmının katyonik türevleri hazırlanmıştır. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin (**2-13**) yapıları $^1\text{H-NMR}$, FT-IR, kütle ve UV-Vis spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

4. KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER

4.1 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi	: Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR
Ultraviyole-Vis. Spektrofotometresi	: Scinco UV/ Vis spektrofotometre
¹ H NMR Spektrometresi	: NMR (500 MHz-Agilent)
Kütle Spektrometresi	: Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS
Floresans Spektrofotometresi	: Perkin-Elmer LS55
X-ışını Difraktometresi	: Bruker D8 Venture

4.2 Kullanılan Maddeler

4-nitroftalonitril, 2-morfolinoetanol, potasyum karbonat (K₂CO₃), sodyum karbonat (Na₂CO₃), indiyum(III)klorür (InCl₃), çinko asetat (Zn(CH₃COO)₂), 4-(2-kloroetil) morfolin hidroklorür, metil iyodür, etanol, metanol, dimetil formamid (DMF), hekzan, kloroform (CHCl₃), diklormetan (CH₂Cl₂), tetrahidrofuran (THF), etil asetat, dimetil sülfoksit (DMSO), deoksiribonükleik asit disodyum tuzu (DNA), tampon çözelti (pH=7, disodyum hidrojen fosfat/potasyum dihidrojen fosfat), 1,4-benzokinon (BQ), SYBR Gold, katehol, hidroklorik asit, sodyum hidroksit, N-bromosüksinimid, bakır siyanür, sülfirik asit, azot gazı, dumanlı nitrat asidi, ftalimid, amonyak, tiyonil klorür (SOCl₂), sodyum bikarbonat (NaHCO₃), sodyum sülfat (Na₂SO₄), aseton, DBU, n-pentanol, dietil eter, kobalt (II) klorür (CoCl₂), mangan (II) klorür (MnCl₂), toluen, silika jel, alümina, Triton-X-100, fetal sığır serumu, antibiyotik (pen / strep), dulbecco modifiye eagle ortamı (DMEM), fosfat salin tamponu (PBS), tetrazolyum bileşiği reaktifi (MTS), 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF), 9,10-antrasilenil-bis (metilen) dimalonik asit (ADMA).



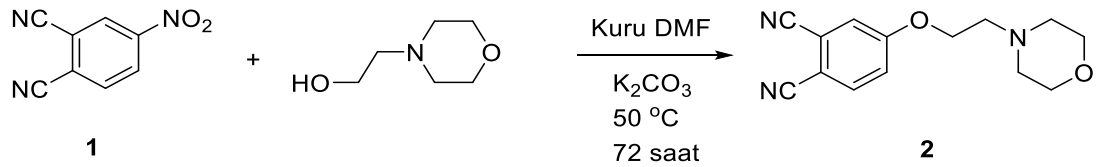
5. DENEYSEL KISIM

5.1 Başlangıç Maddelerinin ve Yeni Maddelerin Sentezi

4-Nitroftalonitril (1) bileşiği literatüre göre hazırlanmıştır [71].

5.1.1 4-(2-Morfolinoetoksi) ftalonitril (2) [72]

1 g (5,78 mmol) 4-nitroftalonitril 20 mL kuru N,N-dimetilformamid içinde azot atmosferi altında çözülür. Üzerine 1,07 mL (8,67 mmol) 2-morfolinoetanol eklenerek 15 dakika süreyle karıştırılır. Ardından 3,2 g (23 mmol) potasyum karbonat (K_2CO_3) 2 saat boyunca porsiyonlar halinde eklenir ve reaksiyon 50 °C'de 72 saat azot atmosferinde karıştırılmaya devam edilir. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı 400 mL buzlu suya dökülerek ürünün çökmesi sağlanmıştır. Oluşan çökelti süzülüp nötralleşinceye kadar saf su ile yıkanmış ve kurutulmuştur. Ele geçen ürün 1:1 $CHCl_3$:aseton kullanılarak (sabit faz : silika) yapılan kolon kromatografisi ile beyaz renkte saf ürün elde edilir. Verim: 0,92 g (% 62), E.N. 87 °C, $C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,12 g/mol). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3063 (Ar-H), 2865-2818 (Alifatik-CH), 2228 ($C\equiv N$), 1599, 1560, 1493, 1306, 1281, 1256, 1111; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ , ppm: 7,73-7,71 (d, 1H, Ar-H), 7,30-7,29 (d, 1H, Ar-H), 7,22-7,20 (dd, 1H, Ar-H), 4,21-4,18 (t, 2H, O- CH_2), 3,75-3,73 (t, 4H, O- CH_2), 2,86-2,83 (t, 2H, N- CH_2), 2,58-2,57 (t, 4H, N- CH_2).

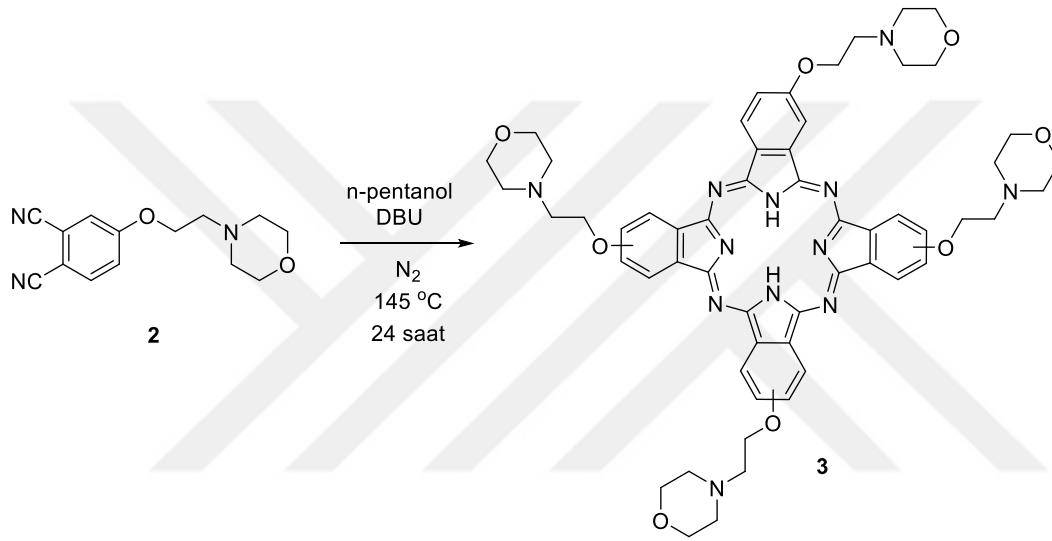


Şekil 5.1 : 4-(2-Morfolinoetoksi) ftalonitril sentezi.

5.1.2 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyenin (H_2Pc) (3)

0,3 g (1,16 mmol) 4-(2-morfolinoetoksi)ftalonitril, katalitik miktarda DBU 1,5 mL n-pentanol içerisinde azot atmosferinde 145 °C'de 24 saat karıştırılır (Şekil 1). Oda sıcaklığına getirilen karışımına metanol:su (1:2) ilave edilerek ürünün katı halde çökmesi sağlanır. Oluşan çökelti santrifüj ile ayrılır, birkaç defa metanol:su karışımı

ile yıkanıp kurutulur. Yeşil renkli madde 10:1 THF:hegzan kullanılarak alümina sabit faz üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Ürün THF, CH₂Cl₂, DMF, etilasetat, DMSO dahil olmak üzere çok sayıda çözücüde çözünmektedir. Verim: 0,11 g (% 37), E.N.> 200 °C, C₅₆H₆₂N₁₂O₈ (1031,16 g/mol). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3289 (N-H), 3086 (Ar-H), 2920-2800 (Alifatik-CH), 1604, 1454, 1428, 1322, 1276, 1230, 1113; ¹H NMR (CDCl₃): δ, ppm: 7,74-6,99 (m, 12H, Ar-H), 4,33-4,30 (t, 8H, O-CH₂), 3,96 (s, 12H, O-CH₂), 3,77-3,75 (t, 4H, O-CH₂), 3,08-3,07 (t, 8H, N-CH₂), 2,86 (s, 12H, N-CH₂), 2,60 (s, 4H, N-CH₂), -4,50 (br s, 2H, NH); UV-Vis (THF): λ_{max}, nm (log ε): 330 (4,95), 667 (4,92), 703(4,99); MS (MALDI-TOF): m/z 1032,78 [M+1]⁺.

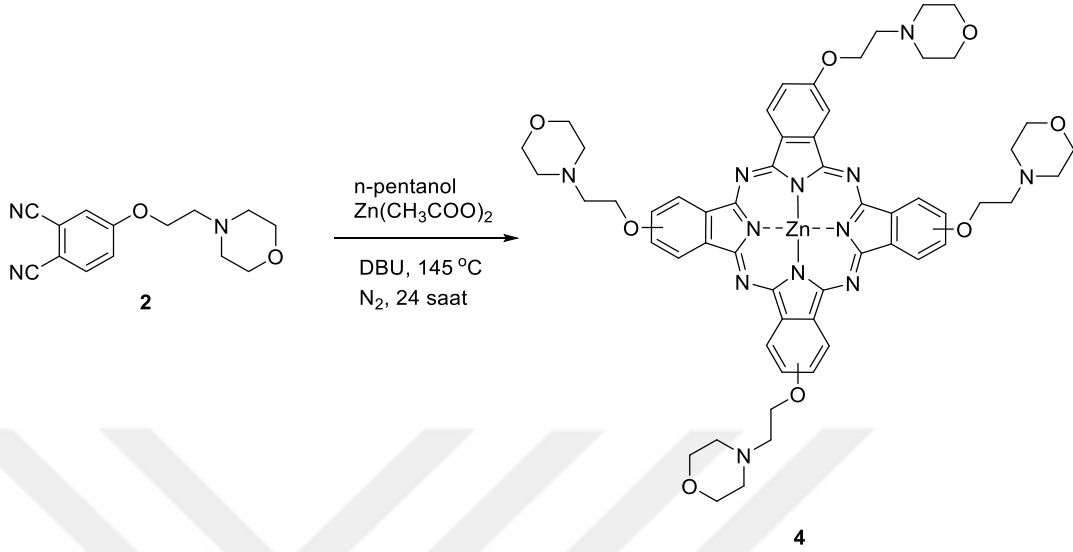


Şekil 5.2 : Metalsiz ftalosiyanin sentezi.

5.1.3 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2- morfolinoetoksi)ftalosiyaninato çinko(II) (ZnPc) (4)

0,30 g (0,97 mmol) 4-(2-morfolinoetoksi) ftalonitril, 0,05 g (0,29 mmol) Zn(CH₃COO)₂ ve katalitik miktarda DBU 1,5 mL n-pentanol içerisinde azot atmosferinde 145 °C'de 24 saat karıştırılır. Daha sonra karışımına 1:2 metanol:su ilave edilerek ürünün katı halde çökmesi sağlanır. Oluşan çökelti santrifüj ile ayrılır, birkaç defa 1:2 metanol:su karışımı ile yıkanıp kurutulur. Yeşil renkli madde THF:hegzan (10:1) kullanılarak alümina sabit faz üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Ürün THF, CH₂Cl₂, DMF, etilasetat, DMSO dahil olmak üzere çok sayıda çözücüde çözünmektedir. Verim: 0,13 g (% 40), E.N.> 200 °C, C₅₆H₆₀N₁₂O₈Zn (1094,53 g/mol). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3063 (Ar-H), 2923-2800 (Alifatik-CH), 1603, 1484, 1449, 1390, 1274, 1219, 1110, 1046; ¹H NMR (CDCl₃): δ, ppm: 8,96 (br s, 4H-Ar-H), 8,53 (br s, 4H, Ar-H), 7,51-7,46 (m, 4H, Ar-H), 4,53 (br s, 8H,

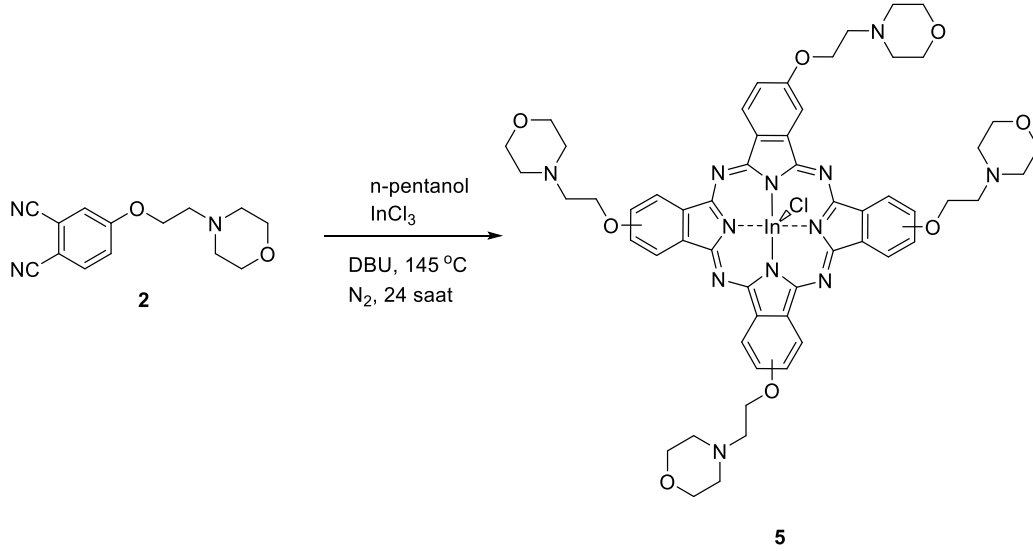
O-CH₂), 3,78-3,74 (m, 16H, O-CH₂), 3,02 (br s, 8H, N-CH₂), 2,71-2,47 (d, 16H, N-CH₂); UV-Vis (THF): λ_{\max} , nm (log ϵ): 349 (5,27), 677 (5,62); MS (MALDI-TOF): m/z 1095,65 [M + 1]⁺.



Şekil 5.3 : Çinko ftalosiyenin sentezi.

5.1.4 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato indiyum(III) klorür (InPcCl) (5)

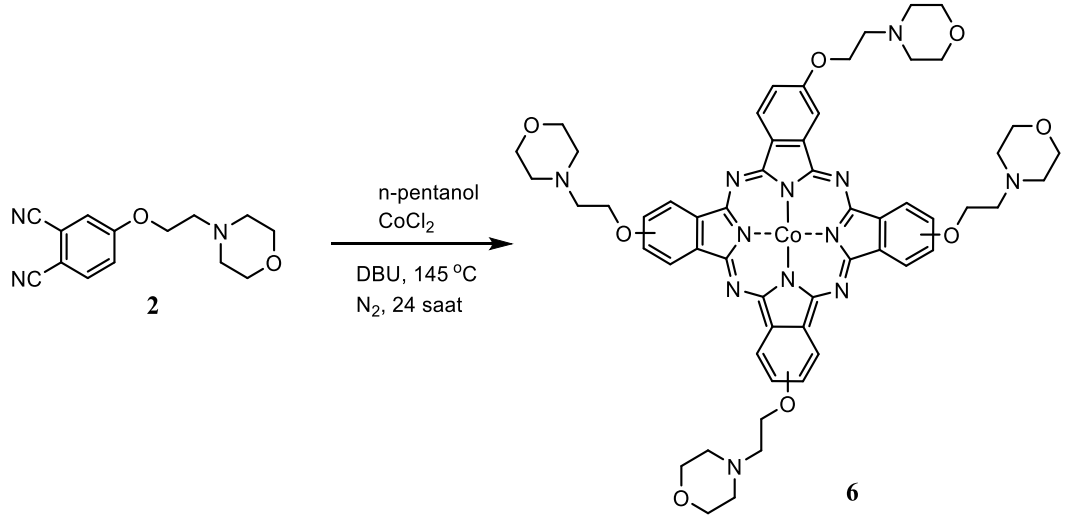
0,3 g (1,16 mmol) 4-(2-morfolinoetoksi) ftalonitril, 0,06 g (0,29 mmol) InCl₃ ve katalitik miktarda DBU 1,5 mL n-pentanol içerisinde azot atmosferinde 145 °C'de 24 saat karıştırılır (Şekil 2). Ardından karışımına 1:2 metanol:su ilave edilerek yeşil renkli ürün çöktürülür. Oluşan katı santrifüj ile ayrılır, diethyl eter, hekzan, soğuk methanol ve aseton ile yıkanıp kurutularak saflaştırılır. Ürün THF, CH₂Cl₂, DMF, etilasetat, DMSO dahil olmak üzere çok sayıda çözücüde çözünmektedir. Verim: 0,13 g (%39), E.N.> 200 °C, C₅₆H₆₀ClInN₁₂O₈ (1179,42 g/mol). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3059 (Ar-H), 2949-2848 (Alifatik-CH), 1603, 1482, 1390, 1338, 1276, 1239, 1112; ¹H NMR (CDCl₃): δ , ppm: 8,86-8,77 (d, 4H, Ar-H), 8,34-8,27 (d, 4H, Ar-H), 7,51-7,43 (d, 4H, Ar-H), 4,47 (br s, 8H, O-CH₂), 3,89-3,86 (t, 12H, O-CH₂), 3,69 (s, 4H, O-CH₂), 3,06 (s, 8H, N-CH₂), 2,75 (br s, 12H, N-CH₂), 2,5 (s, 4H, N-CH₂); UV-Vis (THF): λ_{\max} , nm (log ϵ): 358 (5,21), 700 (5,48); MS (MALDI-TOF): m/z 1180,16 [M+1]⁺, 1141,76 [M-2-Cl]⁺, 1296, 126 [M-Cl+DBH]⁺.



Şekil 5.4 : İndiyum ftalosiyanın sentezi.

5.1.5 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato kobalt(II) (CoPc) (6)

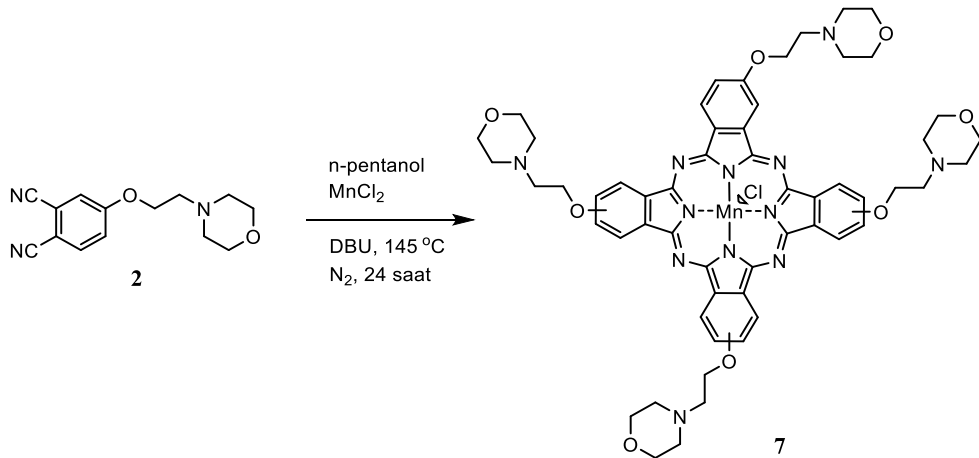
0,3 g (1,16 mmol) 4-(2-morfolinoetoksi) ftalonitril, 0,038 g (0,29 mmol) CoCl₂ ve katalitik miktarda DBU 1 mL n-pentanol içerisinde azot atmosferinde 145 °C'de 24 saat karıştırılır. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına metanol:su (1:1) ilave edilerek ürünün katı halde çökmesi sağlanır. Oluşan katı santrifüj ile ayrılır, birkaç defa 1:1 metanol:su karışımı ile yıkanıp kurutulur. Mavi renkli madde 10:1 THF:hegzan kullanılarak alümina sabit faz üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Ürün THF, CH₂Cl₂, DMF, etilasetat, DMSO dahil olmak üzere çok sayıda çözücüde çözünmektedir. Verim: 0,13 g (% 41), E.N.> 200 °C, C₅₆H₆₀CoN₁₂O₈ (1088,11 g/mol). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3068 (Ar-H), 2953-2800 (Alifatik-CH), 1607, 1522, 1456, 1403, 1340, 1276, 1235, 1092; UV-Vis (THF): λ_{max}, nm (log ε): 327 (5,10), 664 (5,25) nm; MS (MALDI-TOF): m/z 1088,94 [M]⁺.



Şekil 5.5 : Kobalt ftalosiyanın sentezi.

5.1.6 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato mangan(III) klorür (MnPcCl) (7)

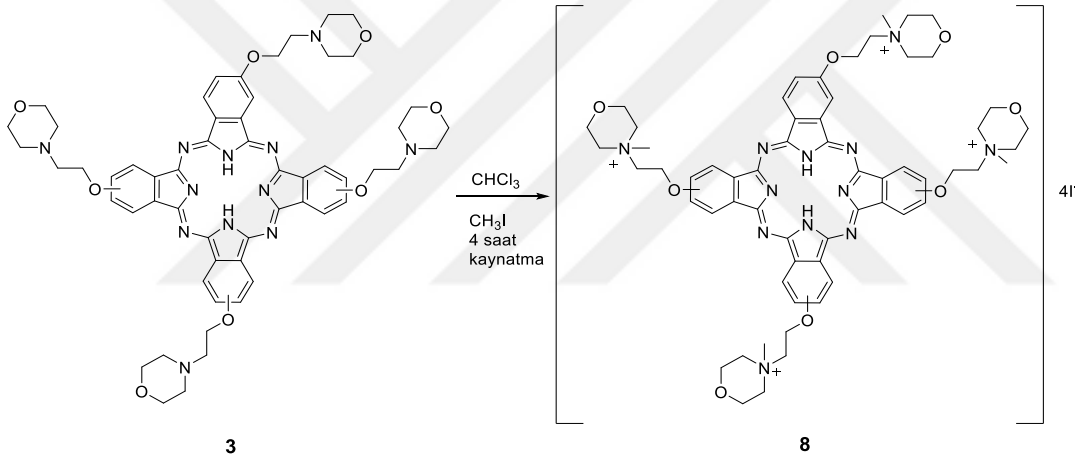
0,3 g (1,16 mmol) 4-(2-morfolinoetoksi) ftalonitril, 0,04 g (0,29 mmol) MnCl_2 ve katalitik miktarda DBU 1 mL n-pentanol içerisinde azot atmosferinde $145\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 24 saat karıştırılır. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan kahverengi reaksiyon karışımına metanol ilave edilerek ürünün katı halde çökmesi sağlanır. Oluşan çökelti santrifüj ile ayrılır, diethyl eter, hekzan ve soğuk methanol ile yıkanıp kurutularak saflaştırılır. Ürün THF, CH_2Cl_2 , DMF, etilasetat, DMSO, aseton ve toluen dahil olmak üzere çok sayıda çözücüde çözünmektedir. Verim: 0,06g (% 37,5), E. N.> 200 $^\circ\text{C}$, $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{ClMnN}_{12}\text{O}_8$ (1119,56 g/mol). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3054 (Ar-H), 2945-2800 (Alifatik-CH), 1603, 1484, 1452, 1399, 1239, 1112; UV-Vis (THF): λ_{max} , nm (log ϵ): 393 (4,66), 526 (3,98), 723(4,97) nm; MS (MALDI-TOF): m/z 1084,91 $[\text{M-Cl}]^+$.



Şekil 5.6 : Mangan ftalosiyanın sentezi.

5.1.7 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(*N*-metil-2-morfolinoetoksi)ftalosiyenin tetraiyodür (Q-H₂Pc) (8)

0,1 g (0,09 mmol) metallsiz ftalosiyenin (3) 15 mL kloroformda çözülerek metil iyodürün aşırısı (0,03 mL, 0,48 mmol) ile birlikte 4 saat boyunca karanlıkta kaynama sıcaklığında karıştırılır. Bu sürenin sonunda oluşan çökelti süzülür; sıcak metanol, etanol, kloroform, diklorometan, THF, etil asetat ve aseton ile yıkanarak saflaştırılır ve kurutulur. Verim: 0,09 g (% 60), E.N.> 200 °C, C₆₀H₇₄I₄N₁₂O₈ (1598, 95 g/mol). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3419 (N-H), 3010 (Ar-H), 2949-2870 (Alifatik-CH), 1608, 1469, 1395, 1341, 1223, 1097; ¹H NMR (d-DMSO): δ, ppm: 9,01-8,72 (m, 8H, Ar-H), 7,88 (br s, 4H, Ar-H), 5,14 (s, 8H, O-CH₂), 4,42 (s, 8H, N-CH₂), 4,20 (s, 16H, O-CH₂), 4,00-3,84 (t, 16H, N-CH₂), 3,60 (s, 12H, CH₃), -2,52 (br s, 2H, NH); UV-Vis (DMF): λ_{max}, nm (log ε): 343 (4,64), 669 (4,81), 702 (4,84).

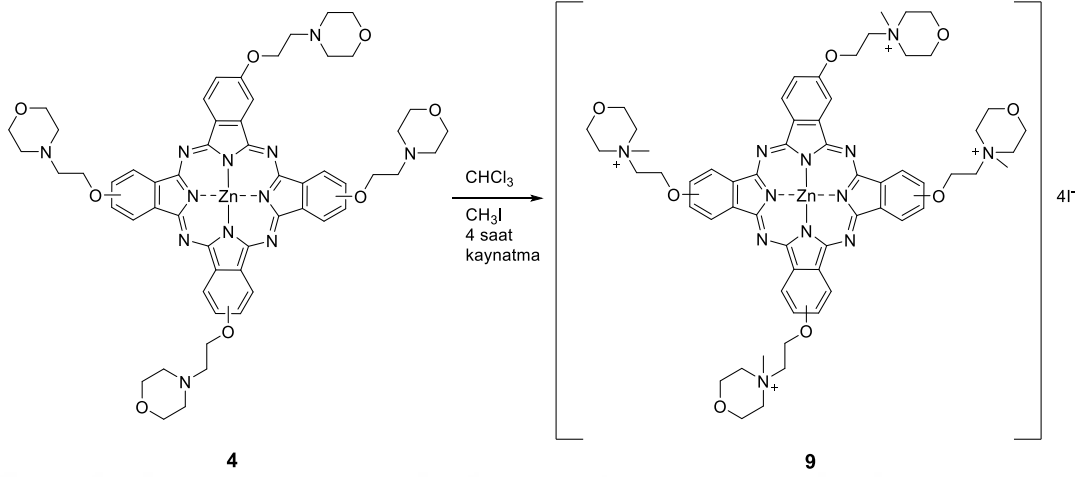


Şekil 5.7 : Katyonik metallsiz ftalosiyenin sentezi.

5.1.8 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(*N*-metil-2-morfolinoetoksi)ftalosiyaninato çinko (II) tetraiyodür (Q-ZnPc) (9)

0,1 g (0,09 mmol) çinko ftalosiyenin (4) 15 mL kloroform içerisinde çözülür. Üzerine iyodometan (0,03 mL, 0,48 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında 4-5 saat karanlıkta karıştırılır. Bu sürenin sonunda oluşan yeşil renkli çökelti süzülerek sıcak metanol, etanol, kloroform, diklorometan, THF, etil asetat ve aseton ile defalarca yıkanarak saflaştırılır. Verim: 0,12 g (% 75), E.N.> 200 °C, C₆₀H₇₂I₄N₁₂O₈Zn (1662,31 g/mol). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3014 (Ar-H), 2944- 2873 (Alifatik-CH), 1603, 1465, 1391, 1334, 1280, 1221, 1120, 1091; ¹H NMR (d-DMSO): δ, ppm: 9,41-9,36 (m, 4H, Ar-H), 9,05-9,02 (d, 4H, Ar-H), 7,92 (s, 4H, Ar-H), 5,15 (s, 8H, O-CH₂), 4,30 (s, 8H, N-CH₂), 4,14 (s, 16H, O-CH₂), 3,84-3,76 (d,

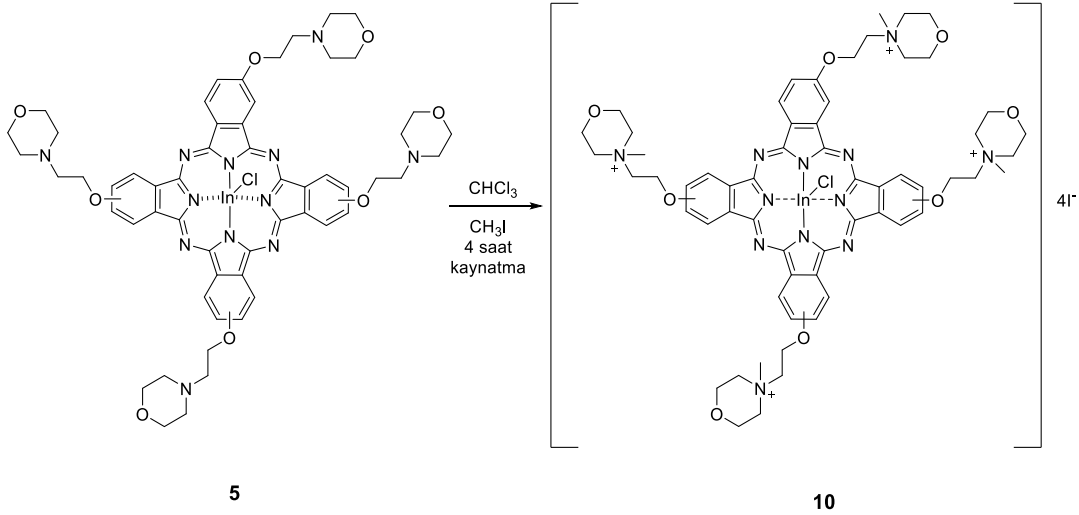
16H, N-CH₂), 3,52 (s, 12H, CH₃); UV-Vis (THF): λ_{max} , nm (log ϵ): 357 (4,96), 678 (5,36).



Şekil 5.8 : Katyonik çinko ftalosiyanın sentezi.

5.1.9 2,9(10),16(17),23(24)-Tetrakis-(*N*-metil-2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato (kloro) indiyum (III) tetraiyodür (Q-InPcCl) (10)

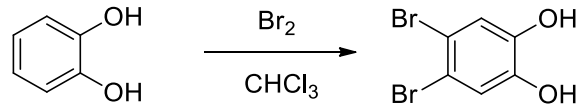
0,1 g (0,08 mmol) indiyum ftalosiyanın (5) 5 mL kloroformda çözülerek metil iyodürün aşırısı (0,03 mL, 0,48 mmol) ile birlikte kaynama sıcaklığında 4 saat boyunca kaynatılır. Elde edilen ürün karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çökelti süzülür; sıcak etanol, etil asetat, THF, kloroform, hekzan ve dietileterde yıkanarak saflaştırılır ve kurutulur. Verim: 0,13 g (% 86), E.N.> 200 °C, C₆₀H₇₂ClI₄InN₁₂O₈ (1747,20 g/mol). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3000 (Ar-H), 2954-2874 (Alifatik-CH), 1604, 1480, 1394, 1334, 1223, 1088. ¹H NMR (d-DMSO): δ , ppm: 9,43-9,42 (m, 4H, Ar-H), 9,10-9,04 (d, 4H, Ar-H), 7,97 (s, 4H, Ar-H), 5,16 (s, 8H, O-CH₂), 4,30 (s, 8H, N-CH₂), 4,14 (s, 16H, O-CH₂), 3,84-3,76 (d, 16H, N-CH₂), 3,54 (s, 12H, CH₃). UV-Vis (DMF): λ_{max} , nm (log ϵ): 360 (4,92), 693 (5,23). MS (MALDI-TOF): m/z 1711,66 [M-Cl]⁺.



Şekil 5.9 : Katyonik indiyum ftalosiyanın sentezi.

5.1.10 4,5-Dibromokatehol [73]

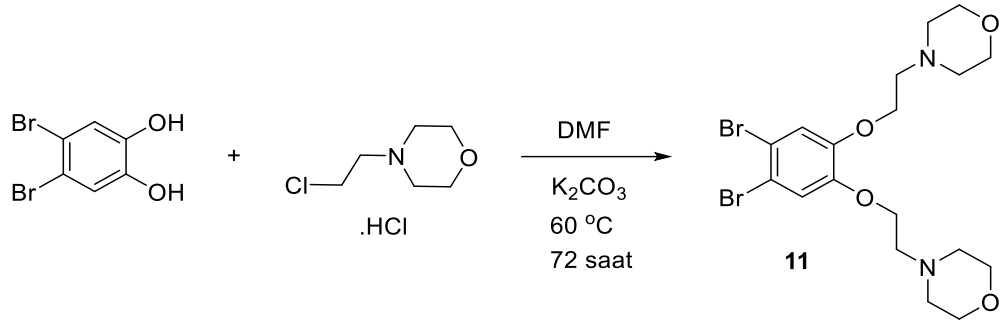
38,8 g katehol (0,35 mol) 400 mL kloroform içerisinde çözülür ve buz banyosunda soğutulur. Soğutulan reaksiyon karışımına 0,70 mol Br₂ (56 g)'nin 50 mL kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edilir. Oluşan HBr gazı NaOH çözeltisi ile tutulur. Damlatma bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat daha karıştırılır. Bu sürenin sonunda oluşan çökelti süzülür, bir miktar kloroform ile yıkandıktan sonra kurutulur (Şekil 5.17). Verim: 86, 3 g (% 91).



Şekil 5.10 : 4,5-Dibromokatehol sentezi.

5.1.11 4,5-Dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen (11)

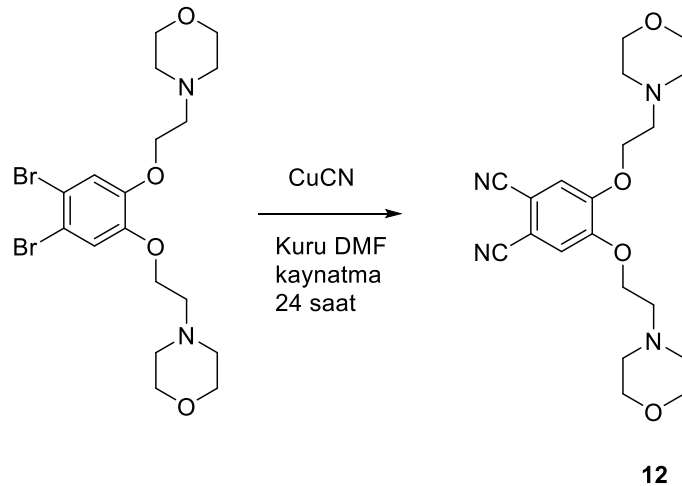
0,5 gr (1,86 mmol) dibromokatehol, 0,86 gr (4,66 mmol) 4-(2-kloroetil) morfolin hidroklorür 20 ml kuru DMF içerisinde 1,03 gr (7,46 mmol) K₂CO₃ varlığında 60 °C'de 72 saat karıştırılır (Şekil 5.18). Mürdüm rengi reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülür ardından DMF vakum altında uzaklaştırılır. Elde edilen ham üründen THF kullanılarak silikajel sabit faz üzerinden kolon kromatografisi ile krem rengi madde saflaştırılır. Verim % 76.



Şekil 5.11 : 4,5-Dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen sentezi.

5.1.12 4,5-Bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (12)

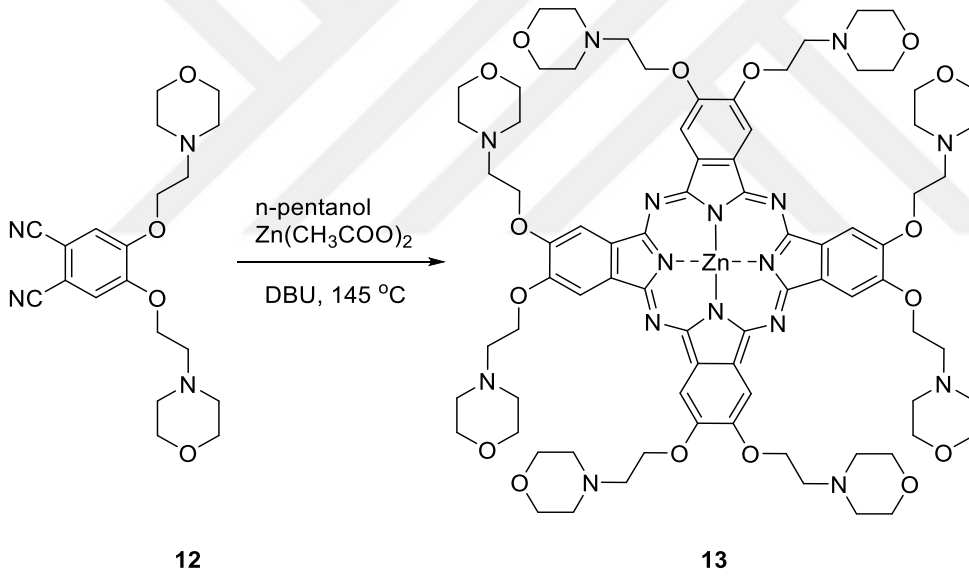
1,0 g (2,02 mmol) 4,5-dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen ve 0,54 g (10 mmol) bakır (I) siyanür 40 mL kuru DMF içerisinde azor atmosferinde kaynama sıcaklığında 24 saat süre ile karıştırılır (Şekil 3). Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımın çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır. Kalan ham ürün diklorometan içerisinde çözüldükten sonra ilk olarak amonyak çözeltisi ile ardından su ile yıkanarak nötralleştirilir. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutulur ve çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır. Hedeflenen ürün 5:1 THF:hegzan yürütücüsünde alümina sabit fazı üzerinden saflaştırılır. Verim: 0,30 g (% 37,5), E.N.> 130 °C, C₂₀H₂₆N₄O₄ (386 g/mol). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3042 (Ar-H), 2955-2811 (Alifatik-CH), 2229 (C≡N), 1587, 1507, 1469, 1381, 1270, 1110. ¹H NMR (d-CDCl₃): δ, ppm: 7,19 (s, 2H, Ar-H), 4,20 (t, 4H, O-CH₂), 3,74 (t, 8H, O-CH₂), 2,86 (t, 4H, N-CH₂), 2,61 (t, 8H, N-CH₂).



Şekil 5.12 : 4,5-Bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril sentezi.

5.1.13 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis-(2-morfolinoetoksi)ftalosiyanimato çinko(II) (ZnPc) (13)

0,10 g (0,26 mmol) 4,5-bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril, 0,012 g (0,06 mmol) $Zn(CH_3COO)_2$ ve katalitik miktarda DBU 1,0 mL n-pentanol içerisinde azot atmosferinde 145 °C'de 24 saat karıştırılır (Şekil 5.20). Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımının çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır. Yeşil renkli madde alümina sabit faz üzerinden önce metanol daha sonra THF hareketli fazları kullanılarak saflaştırılır. Ürün THF, CH_2Cl_2 , DMF, etilasetat, DMSO, aseton ve toluen dahil olmak üzere çok sayıda çözücüde çözünmektedir. Bileşiğe ait IR ve UV-Vis spektrumları ektedir. Verim: 0,02 g (% 20), E. N.> 200 °C, $C_{80}H_{104}N_{16}O_{16}Zn$ (1611,19 g/mol). IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3054 (Ar-H), 2925-2868 (Alifatik-CH), 1648, 1454, 1353, 1120, 1056; UV-Vis (DCM): λ_{max} , 366 (4,84), 678 (5,20) nm.



Şekil 5.13 : Okta süstitüe çinko ftalosiyanim (ZnPc) sentezi.

5.2 Floresans Ölçümleri

5.2.1 Floresans kuantum verimi (Φ_F) hesaplama

Fotofiziksel ölçümler için ftalosiyanim bileşiklerinin floresans spektrumları kullanılmıştır. Floresans kuantum verimleri, denklem 5.1'de verildiği üzere kıyaslamalı metot kullanılarak belirlenmiştir [74]. Hesaplamalarda süstitüe olmamış çinko ftalosiyanim DMF içindeki Φ_F değeri standart olarak kullanılmıştır ($\Phi_F = 0,17$).

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F_{\text{Std}} \eta^2}{F_{\text{Std}} A \eta_{\text{Std}}^2} \quad (5.1)$$

Φ_F : Numuneye ait floresans kuantum verimi.

$\Phi_{F(\text{std})}$: Standart bileşiğe ait floresans kuantum verimi (Standart olarak süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin bileşiği kullanılmıştır).

F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

F_{Std} : Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.

A : Numunenin absorbansı.

A_{Std} : Standart bileşiğin absorbansı.

η : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi

η_{Std} : Standart bileşiğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

5.2.2 Floresans ömrü (τ_f) hesaplama

Floresans ömürleri aşağıda verilen denklem 5.2 kullanılarak hesaplanmıştır [75].

$$\Phi_F = \tau_F / \tau_0 \quad (5.2)$$

Bu formülde;

Φ_F : Numuneye ait floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri.

τ_0 : Numunenin doğal radiatif ömrü.

5.3 Biyolojik Ölçümler

5.3.1 DNA-Pc etkileşiminin UV/Vis titrasyonu ile incelenmesi

Katyonik metallsiz (8), çinko (9) ve indiyum (10) ftalosiyaninlerin CT-DNA ile titrasyonları oda sıcaklığında gerçekleştirilir. CT-DNA'nın derişimi 260 nm'deki absorpsiyon değerinden hesaplanır ($\epsilon_{\text{DNA}} = 13200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [76]. 50 μM 'lık CT-DNA ve kuaternize ftalosiyaninlerin 25 μM 'lık stok çözeltileri tampon çözeltiyle (pH=7, disodyum hidrojen fosfat/potasyum dihidrojen fosfat) hazırlanır. Hazırlanan DNA çözeltisi 4 °C'lik sıcaklıkta muhafaza edilir. Kuvarz küvetlere 25 μM 'lık katyonik ftalosiyanin çözeltilerinden 3 mL eklenir ve absorpsiyon spektrumu alınır.

Ardından 30 µL'lik hacimlerde 50 µM CT-DNA ilaveleri yapılarak her ilavede 500 nm ve 800 nm aralığında absorpsiyon ölçümleri alınır. Katyonik ftalosiyanın Q-bandındaki değişiminin sabitlendiği absorbans değerine ulaşıncaya kadar titrasyona devam edilir. Katyonik bileşiklerin bağlanma sabitlerini bulmak için 5.3 numaralı denklem kullanılır.

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/[K_b((\epsilon_b - \epsilon_f))] \quad (5.3)$$

Bu formülde;

ϵ_a ölçülen absorpsiyon katsayısı iken, ϵ_f serbest ftalosiyanın, ϵ_b ise DNA'ya tamamıyla bağlanan ftalosiyanın eksitasyon katsayısıdır. $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ 'ye karşı $[\text{DNA}]$ grafiğinde kayım K_b 'yi verir [77]. Bu çalışmada deneyler üç kez tekrar edilmiştir.

5.3.2 DNA-Pc etkileşiminin UV/Vis titrasyonu ile incelenmesi

Katyonik ftalosiyanın (8-10) CT-DNA ile titrasyonları oda sıcaklığında tampon çözelti (pH=7) içerisinde gerçekleştirilir. 3 ml lik kuvarz küvete 25 µM (3 mL) katyonik ftalosiyanın çözeltisi konulur ve floresans spektrumu alınır. Daha sonra üzerine 30 µL DNA (50 µM) ilave edilir. Her DNA ilavesinden sonra floresans spektrumu alınır. Ancak agregasyon nedeni ile floresans gözlenemediği için DNA çözeltisine iki damla Triton-X-100 ilave edilir ve işlemler tekrar edilir. 510-700 nm arasında floresans şiddetindeki azalma takip edilir.

Cihaz ayarları:

Voltaj: 900 V, eksitasyon ve emisyon slit aralığı: 10 nm.

Eksitasyon: 680 nm, emisyon: 722 nm (kuarternize metallsiz ftalosiyanın (8));

Eksitasyon: 680 nm, emisyon: 701 nm (kuarternize çinko ftalosiyanın (9));

Eksitasyon: 695 nm, emisyon: 720 nm (kuarternize indiyum ftalosiyanın (10)).

5.3.3 DNA-Pc etkileşiminin Stern Volmer grafikleri ile incelenmesi

Bir maddenin DNA'yı tercih edip etmediğini anlamak için, ticari olarak kullanılan bir DNA boyası varlığında sentezlenen maddenin ilave edilip DNA-boya kompleksinin floresansındaki artış veya azalışı takip etmek uygulanan yöntemlerden biridir. Burada DNA boyası olarak SYBER kullanılmıştır. Bu boyanın DNA ile emisyonu 520 nm'de oldukça fazladır. Dolayısıyla katyonik ftalosiyanın

DNA'ya bağlanma modunun belirlenmesi için, DNA-SYBER kompleksinin 520-530 nm civarında emisyonundaki azalma takip edilir. SYBER ticari olarak 10000X derişiminde kullanılmaktadır. Bu değer seyreltilerek 1X değerinde çalışılmıştır. 50 µM, 1,8 mL DNA ile 700 µL 1X SYBER boyasının olduğu kuartz küvete sırasıyla 0; 0,59; 1,14; 1,68; 2,18, 2,68 ve 3,18 µM 60 µL metalsiz (8), çinko (9) ve indiyum (10) kuartenize ftalosiyanimler ilave edilir. Örnekler 358 nm' de uyarılır ve 390-650 nm aralığında floresans spektrumları kaydedilir. Voltaj: 900 V, eksitasyon ve emisyon slit aralığı: 10 nm. Bütün özelti tampon çözelti kullanılarak hazırlanmıştır. Katyonik ftalosiyanimlerin DNA-SYBER kompleksine söndürme etkisi Stern-Volmer eşitliği ile hesaplanmıştır (Denklem 5.4) [78].

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Pc] \quad (5.4)$$

F_0 = Pc ilave edilmeden önce alınan DNA-SYBER kompleksinin max. floresans intensitesi

F = Pc ilave edildikten sonra DNA-SYBER kompleksinin intensitesi

[Pc]'ye karşı F_0/F grafiği çizilir. Grafiğin eğimi K_{sv} (Stren Volmer) sabitini verir. Deneyler üç kez tekrar edilmiştir ve standart sapmalar hesaplanmıştır.

5.3.4 DNA-Pc etkileşiminin termal denatürasyon eğrileri ile incelenmesi

DNA'nın bozunma sıcaklığının, katyonik ftalosiyanimler varlığında değişiminin belirlenmesi için 20 °C'den 90 °C'ye kadar olan aralıkta, dakikada 0,6 °C'lik artışlarla 200-300 nm aralığındaki UV absorpsiyonları ölçülerek, 260 nm' deki UV absorbans değeri belirlenir. Bunun için 3 mL' lik bir küvete 50 µM, 2,5 mL DNA konur ve sıcaklık artışına geçilir. Aynı işlem 25 µM, 0,3 mL katyonik ftalosiyanim çözeltisi ilave edilerek tekrarlanır ve 200-300 nm aralığında UV absorbans değişim profili belirlenir. (Katyonik ftalosiyanimler ve DNA özelti tampon çözelti kullanark hazırlanmıştır). İşlemler beş kez tekrar edilmiş ve standart sapmalar belirlenmiştir.

5.3.5 Termodinamik parametrelerin belirlenmesi

DNA:Pc komplekslerinin denge sabitleri, DNA-Pc özeltilerinin farklı sıcaklıklarda (293,15 K; 303,15 K; 313,15 K; 323,15 K; 333,15 K) absorpsiyonu ölçülerek belirlenebilir. Bir ligand ile DNA'nın, ligand-DNA kompleksi oluşturdukları tersinir bir reaksiyon için aşağıdaki eşitlik yazılabilir (Denklem 5.5) [79].



Bu eşitlikte:

[L]: Ligandın konsantrasyonu (kuaternize metalsiz (8), çinko (9) ve indiyum (10) ftalosiyanin bileşiklerinin konsantrasyonu)

[DNA]: DNA'nın konsantrasyonu

[LDNA]: dengedeki ligand-DNA kompleksinin konsantrasyonu

Kompleksinin stabilitesi, en küçük kareler algoritması kullanılarak belirlenmiştir [80]. Çalışılan sıcaklıklarda DNA'da yapısal bir bozulma gözlenmemiştir. Pc-DNA oranının 1:1 ve 1:2 olduğu varsayılarak absorpsiyon spektrumları incelenmiştir ve elde edilen sonuçların 1:1 oranı ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Gibbs serbest enerji (ΔG°), standart molar entalpi (ΔH°) ve standart molar entropi (ΔS°) parametreleri kullanılarak PC-DNA denge kompleksinin enerji hesaplamaları yapılabilmektedir. ΔG° değeri, $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ eşitliği kullanılarak denge sabitinden (K) bulunabilmektedir (Burada R: gaz sabiti, T: Kelvin sıcaklığı) [80]. Van't Hoff eşitliği kullanılarak, $\ln K$ karşı $1/T$ grafiği çizildiğinde (reaksiyonun ısı kapasite değişimi sıfır kabul edilerek) (Denklem 5.6), elde edilen doğrunun eğimi $-\Delta H^\circ/R$ değerini verir.

$$\ln K/d(1/T) = - \Delta H^\circ / R \quad (5.6)$$

ΔS° değeri ise aşağıdaki eşitlik kullanılarak bulunabilir (Eşitlik 5.7).

$$\Delta S^\circ = (\Delta H^\circ - \Delta G^\circ) / T \quad (5.7)$$

5.3.6 Fotokimyasal ölçümler ve fotositoksisite araştırmaları

Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ) tayinleri ve hesaplamaları için literatürde tanımlanan deneysel prosedür ve formüller kullanılmıştır [81-83].

5.4 Fotodinamik Terapi (PDT) Çalışmaları (in vitro)

5.4.1 Hücre kültürü

İnsan HeLa (servikal karsinom) hücreleri, % 10 fetal sıgır serumu, % 1 antibiyotik (pen / strep) ile takviye edilmiş Dulbecco Modifiye Eagle ortamında (DMEM) kültürlendirilmiştir. Hücreler, % 5 CO₂ ve % 95 hava içeren nemlendirilmiş bir

atmosferde 37°C'de inkübe edilmiştir. Hücreler, büyüme oranlarına bağlı olarak alt kültürlenmiştir. Üstel olarak büyüyen hücreler, 4000 hücre / kuyucukta 96 kuyucuklu plakalara ekilmiş ve 24 saat süreyle eklenmek üzere inkübe edilmiştir. Tüm doku kültürü ortamı ve reaktifler PAN Biotech'ten alınmıştır.

5.4.2 Işık kaynağı

Kontrol paneli, güç kaynağı ve filtreli fiber optik prob (FOP) adaptörlerini içeren bir halojen lamba (100 W, Lumacare LC-122 model) kullanılmıştır. FOP, 380 - 750 nm arasında değişecek şekilde tasarlanmıştır. LC-122'nin fiber-optik problemleri, çıkış iletiminde filtre transmisyona dalga boyuna bağlı olarak 10 mW.cm⁻²'den 1 W.cm⁻²'ye kadar çıkış gücü sunar. FOP sistemi 690 ± 10 nm aktivasyon dalga boyu ve 50x75 mm pozlama alanı ile kullanılmıştır. Maruz kalma enerjisini kontrol etmek için bir silikon dedektöre (Ophir) sahip güç ölçer kullanılmıştır.

5.4.3 Fotositotoksisite testi

Kuaternize ftalosiyanınların (8-10) farklı konsantrasyonları üstel büyüme hücrelerine eklenmiştir. 24 saat sonra hücreler ışıkla ışınlanmıştır. Karanlık sitotoksisite deneyleri için, katyonik ftalosiyanınların (8-10) 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 5 ve 10 µM konsantrasyonlarında üçlü oyuklara eklenmiştir. Ftalosiyanınları içeren hücreler 24 saat inkübe edilmiştir. Kuaternize ftalosiyanınların, fosfat salın tamponu (PBS) ile yıkanıp taze ortam (DMEM) ile değiştirilmiştir. Aydınlanma toksisite ölçümleri için her bir kuyu ışıkla aydınlatılmıştır. Kullanılan ışığın dozu, uygun zamanla birlikte hem 1 J.cm⁻² ve 3 J.cm⁻² idi. Hücreler, aydınlatma ile 24 saat inkübe edilmiştir. Sitotoksisite, hücre canlılığının belirlenmesi için tetrazolyum bileşiği reaktifi (MTS, Promega) kullanılarak ölçüm yapılmıştır. MTS analizi bir kolorimetrik analizdir, 20 µL MTS bileşiği eklenmiştir ve plakalar 4 saat boyunca inkübe edilmiştir. MTS tetrazolyum bileşiği, bir mikropilaya okuyucusu ile 490 nm'de absorpsiyon okunarak ölçülebilen, renkli bir formazan ürününe metabolik olarak aktif hücreler tarafından metabolize edilir. Her bir numune için üçlü kuyuların ortalama sonuçları hesaplanmış ve her deney üç kopya halinde gerçekleştirilerek sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

5.4.4 Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})

Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) değerleri kimyasal yöntemle belirlenmiştir. lmler, **3-5** nolu ftalosiyeninler için DMSO içinde ve **8-10** için pH = 7.4' te fosfat tampon zeltisi (PBS) içinde gerçekleştirilmiştir. 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) ve 9,10-antrasilenil-bis (metilen) dimalonik asit (ADMA), sırasıyla DMSO ve su içinde, singlet oksijen üretiminin belirlenmesi için tutucu moleküller olarak kullanılmıştır.

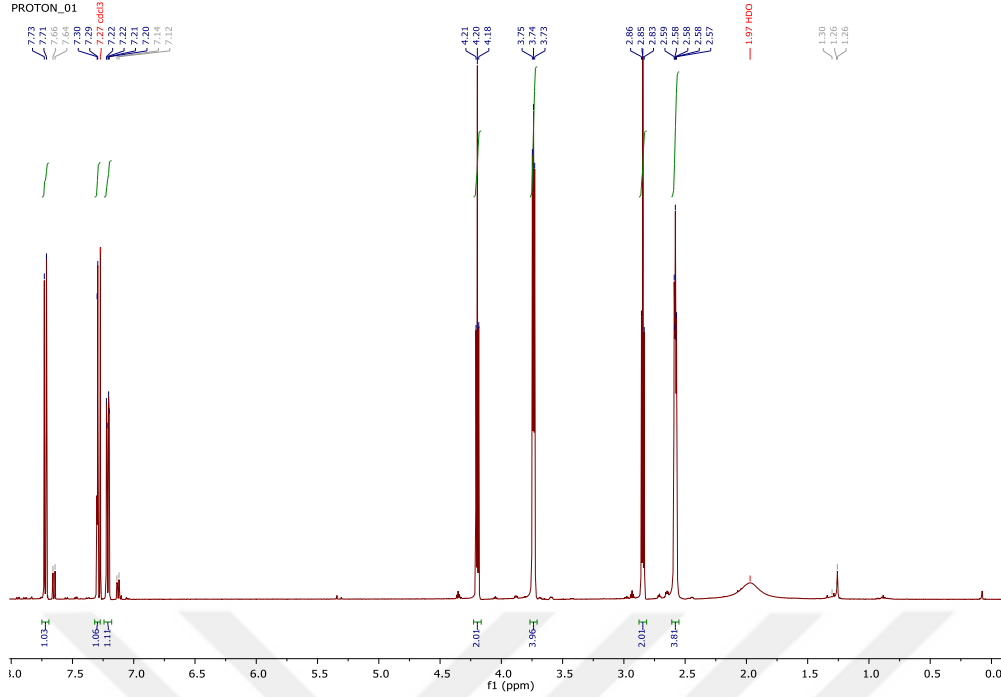


6. SONUÇLAR VE YORUMLAR

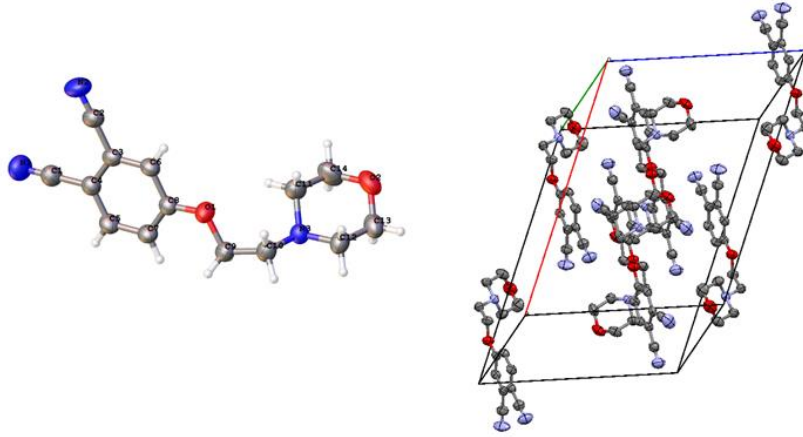
6.1 Sentez ve Karakterizasyon

Bu tez çalışması dört kısımdan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk kısmında periferel pozisyonlarında 2-morfolinoetanol grupları taşıyan tetra süstitüe metalsiz (**3**) ve metalli ftalosiyeninler (Zn, In, Co, Mn) (**4-7**) ile okta süstitüe çinko ftalosiyenin (**13**) sentezi amaçlanmıştır. Bu nedenle ilk olarak 4-(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (**2**) ve 4,5-bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (**12**) bileşikleri başlangıç maddesi olarak sentezlenmiştir. Hazırlanan ftalonitril bileşiklerinin (**2** veya **12**) uygun metal tuzları ile (metalsiz ftalosiyenin sentezinde metal tuzu kullanılmamıştır) n-pentanol içerisinde DBU varlığındaki siklotetramerizasyonundan hedeflenen ftalosiyenin komplekslerine (**3-7**, **13**) geçilmiştir. Tez çalışmasının bu kısmında sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, FT-IR, UV-Vis ve kütle spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

4-(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (**2**) bileşiği, 2-morfolinoetanolün 4-nitroftalonitril ile nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonundan sentezlenmiştir. Reaksiyon K₂CO₃ bazı varlığında kuru DMF içerisinde 50 °C'de 72 saatlik sürede gerçekleştirilmiştir. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek ligandın çökmesi sağlanmış, oluşan çökelti nötralleşene kadar bol su ile yıkanıp kurutulmuştur. Beyaz renkli ürün 1:1 CHCl₃:aseton karışımında (sabit faz silika) yapılan kolon kromatografisi ile % 62 verimle elde edilmiştir. **2** nolu maddenin IR spektrumunda aromatik ve alifatik gerilme titreşimleri sırasıyla 3063, 2865-2818 cm⁻¹'de gözlenirken, C≡N gerilmesi 2228 cm⁻¹'dedir. **2** nolu bileşiğin CDCl₃ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumlarında aromatik protonlar 7,73-7,20 ppm aralığında dublet, dublet ve dublet (dd) olarak gözlenirken, O-CH₂ ve N-CH₂ protonları ise 4,21-3,73 ppm ve 2,86-2,57 ppm aralığında triplet olarak gözlenmiştir (Şekil 6.1). **2** numaralı bileşiğin kloroform içerisinde tek kristali elde edilmiş, X-ışını difraktometresi ile yapısı kesin olarak tayin edilmiştir ve monoklinik yapıda kristallendiği belirlenmiştir (Şekil 6.2).



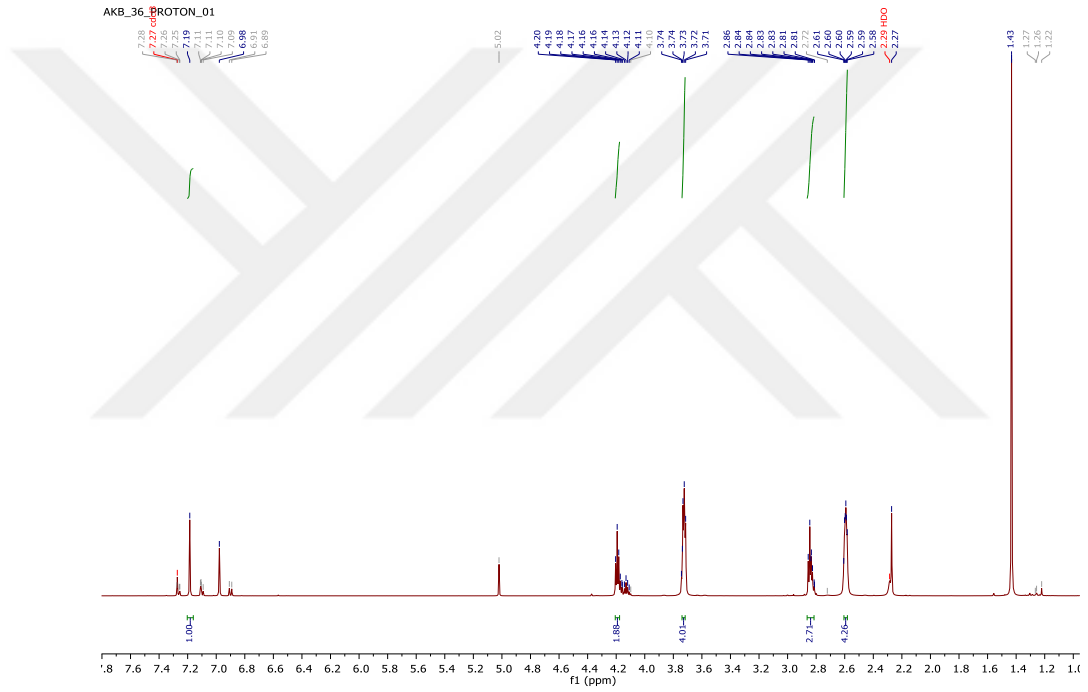
Şekil 6.1 : 2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 6.2 : 2 bileşiğinin kristal yapısı.

Bir diğer başlangıç maddesi olan 4,5-bis(2-morfolinoetoksi)ftalonitril (**12**) bileşiği kateholden başlanarak üç kademeyle sentezlenmiştir. İlk kademeyle, kateholün Br_2 ile tepkimesinden 4,5-dibromokatehol elde edilmiştir. İkinci kademeyle, dibromokateholün 4-(2-kloroetil) morfolin hidroklorür ile kuru DMF içerisinde K_2CO_3 varlığındaki reaksiyonundan 4,5-dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen (**11**) bileşiğine geçilmiştir. Son kademeyle ise 4,5-dibromo-1,2-bis(2-morfolinoetoksi)benzen bileşiğinin CuCN ile reaksiyonundan hedeflenen dinitril bileşiğine (**12**) geçilmiştir. Reaksiyon karışımı önce süzölmüş ardından çözücüsü vakum altında uzaklaştırılmıştır. Kalan katı diklorometanda çözünüp önce amonyak

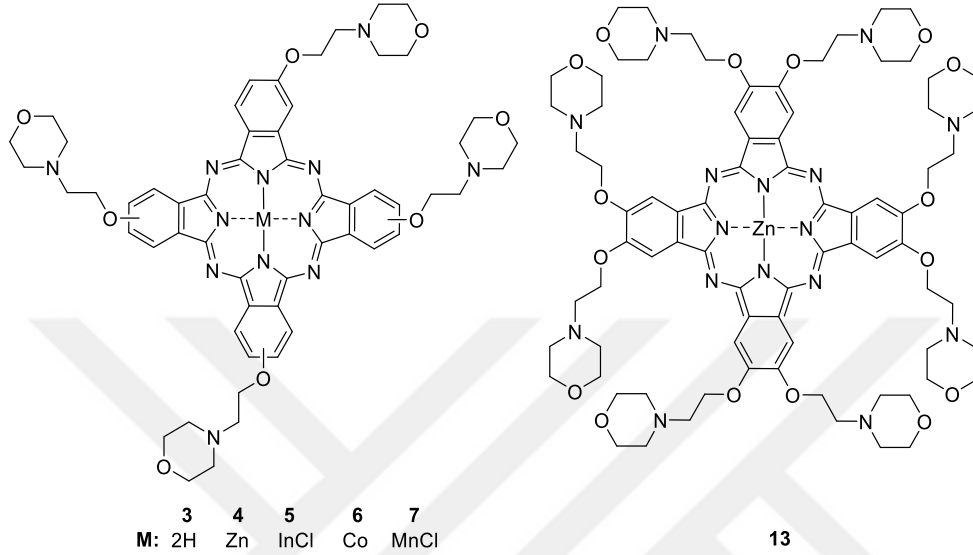
daha sonra bol su ile yıkanıp sodyum sülfat üzerinden kurutulmuştur. Beyaz renkli ürün 5:1 THF:hegzan yürütücüsünde alümina sabit fazı üzerinden saflaştırılarak % 37 verimle elde edilmiştir. **12** nolu bileşiğin IR spektrumunda aromatik ve alifatik gerilme titreşimleri sırasıyla 3042, 2955-2811 cm⁻¹'de gözlenirken, C≡N gerilmesi 2229 cm⁻¹'dedir. Bu bileşiğin CDCl₃ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumlarında aromatik protonlar 7,19 ppm'de singlet, O-CH₂ ve N-CH₂ protonları ise 4,20-3,74 ppm ve 2,86-2,61 ppm aralığında yapıyı destekleyecek şekilde triplet olarak gözlenmiştir (Şekil 6.3). Bileşiğin ¹H NMR spektrumlarında yaklaşık olarak 6,98, 5,02, 2,27 ve 1,43 ppm'de gözlenen pikler ise saflaştırma aşamasında kullanılan THF içerisindeki stabilizatöre (2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (BHT)) ait piklerdir.



Şekil 6.3 : **12** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

3 numaralı periferel tetra sübstitüe metallsiz ftalosiyanın bileşiği, **2** nolu dinitril türevinin katalitik miktarda DBU varlığında 1-pentanol içerisinde azot atmosferinde 24 saatlik reaksiyonu ile elde edilmişlerdir. **4**, **5**, **6** ve **7** numaralı çinko, indiyum, kobalt ve mangan ftalosiyanınler ise yukarıda belirtilen reaksiyon koşullarına ilave olarak uygun metal tuzunun (Zn(CH₃COO)₂, InCl₃, CoCl₂ ve MnCl₂) varlığında hazırlanmıştır (Şekil 6.4). **13** numaralı okta sübstitüe çinko ftalosiyanın ise **12** numaralı dinitril bileşiğinin n-pentanol içerisinde DBU varlığında çinko asetat ile reaksiyonundan hazırlanmıştır. Elde edilen ftalosiyanınler uygun çözücüler ile çöktürölüp ayrıldıktan, sonra metallsiz (**3**), çinko (**4** ve **13**) ve kobalt (**6**)

ftalosiyeninler kromatografik yöntemlerle, **5** ve **7** numaralı indiyum ve mangan ftalosiyenin ise yıkamalarla saflaştırılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen tüm ftalosiyeninler diklorometan, etil asetat, tetrahidrofuran (THF), kloroform, dimetil formamid (DMF) ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi pek çok çözücüde çözünmektedir.



Şekil 6.4 : Periferel tetra ve okta süstitüe ftalosiyeninler.

Elde edilen metallsiz ve metalli ftalosiyeninlerin (**3-7**, **13**) IR spektrumları incelendiğinde, en önemli nokta, ilgili süstitüe ftalonitrillerdeki (**2** ve **12**) $C\equiv N$ gruplarına ait yaklaşık 2228 cm^{-1} deki gerilme titreşimlerinin olmayışıdır. Bu durum siklotetramerizasyonların gerçekleştiğinin en önemli kanıtıdır. Sentezlenmiş olan ftalosiyeninlerin IR spektrumları birbirine benzemektedir. **3** numaralı metallsiz ftalosiyenin bileşiğine ait aromatik CH, alifatik CH ve C-O-C gerilmeleri sırasıyla 3086 , $2920\text{--}2800$ ve 1230 cm^{-1} , de gözlenirken NH gerilme titreşimi ise 3289 cm^{-1} , de gözlenmiştir. **4-7** numaralı metalli ftalosiyeninlerin aromatik CH, alifatik CH ve C-O-C gerilmeleri ise $3068\text{--}3054$, $2953\text{--}2800$ ve $1276\text{--}1219\text{ cm}^{-1}$ aralığında tespit edilmiştir. **13** numaralı okta süstitüe çinko ftalosiyenin gerilme titreşimleri de 3054 ve $2925\text{--}2868\text{ cm}^{-1}$ aralığındadır.

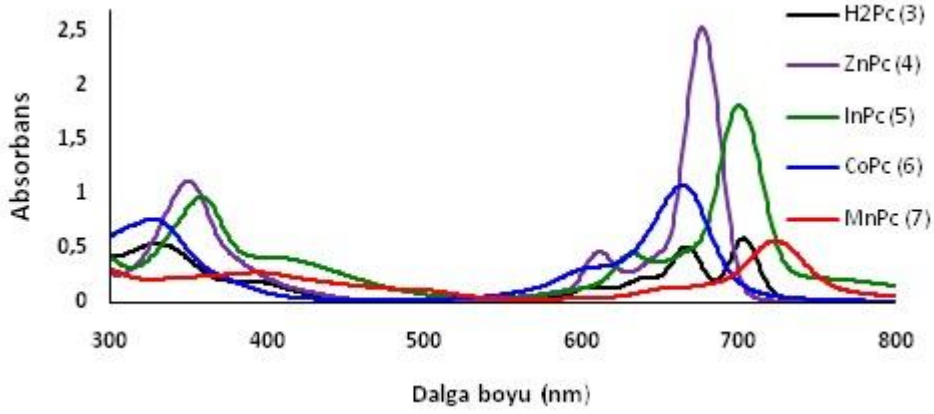
Metallsiz ftalosiyenin (**3**) $CDCl_3$ içerisinde alınan 1H -NMR spektrumunda halkaya ait aromatik protonlar yaklaşık olarak $7,74\text{--}6,99$ ppm aralığında gözlenmiştir. OCH_2 ve NCH_2 protonları ise $\delta = 4,33$, $\delta = 3,96$, $\delta = 3,74$, $\delta = 3,08$, $\delta = 2,86$ ve $\delta = 2,60$ ppm'de gözlenmiştir. Halka oyuğundaki NH protonları ise $-4,50$ ppm'de tespit edilmiştir. ZnPc'nin (**4**) $CDCl_3$ içerisinde alınan 1H NMR spektrumunda aromatik

protonlar yaklaşık olarak 8,96-7,46 ppm, OCH₂ protonları 4,53-3,74 ppm ve NCH₂ protonları ise 3,02-2,47 ppm aralığında gözlenmiştir. InPc (**5**) bileşiğinin yine CDCl₃ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumunda da aromatik, OCH₂ ve NCH₂ protonları sırasıyla 8,86-7,43 ppm, 4,47-3,69 ppm ve 3,06-2,5 ppm aralıklarında tespit edilmiştir.

Gerek tetra süstitüe ftalosiyeninlerin izomer karışımı olması, gerekse NMR çekimi için gerekli olan yüksek derişimdeki ftalosiyenlerde sıklıkla karşılaşılan agregasyondan dolayı tez kapsamında sentezlenen ftalosiyeninlerin ¹H-NMR pikleri, başlangıç maddesinin (**2**) ¹H-NMR piklerine kıyasla daha geniştir ve sinyaller daha zayıftır. Halkaya eklenen süstitüentler ile ftalosiyeninlerin ¹H-NMR spektrumları daha da karmaşık hale gelmektedir. Süstitüentlerin yapısına ve konumuna göre manyetik alan sinyalleri düşük alana veya yüksek alana kayabilmektedir. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR piklerinde bir genişleme olmasına rağmen elde edilen spektrumlar incelendiğinde yapılarla uyum içinde olduğu tespit edilmiştir.

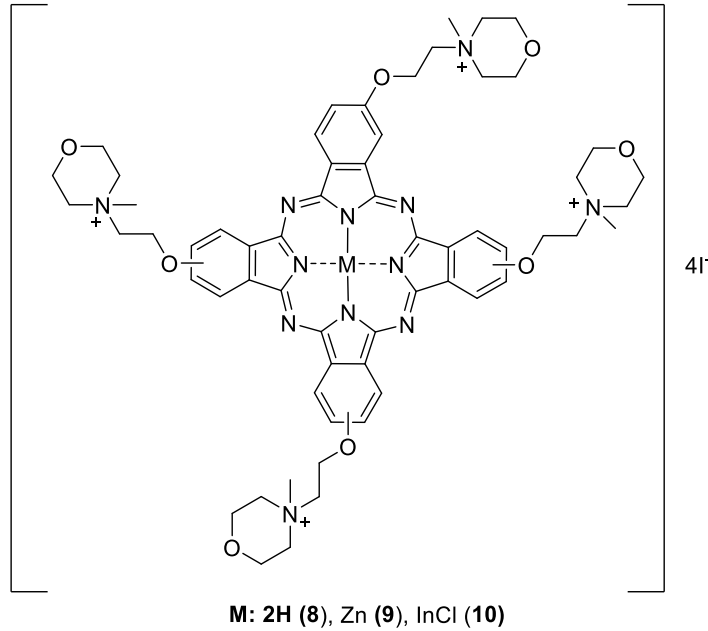
Tez kapsamında sentezlenmiş olan **3-7** numaralı ftalosiyeninlerin kütle spektrumları alınmış ve karakteristik moleküler iyon pikleri sırasıyla m/z = 1032,78 [M+1]⁺ (**3**), m/z = 1095,65 [M+1]⁺ (**4**), m/z = 1180,16 [M+1]⁺ (**5**), m/z = 1088,94 [M]⁺ (**6**) ve m/z = 1084,91 [M-Cl]⁺ (**7**)'de tespit edilmiştir.

Ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumunda, Q bandı 600-700 nm, B bandı ise 300-500 nm aralığında gözlenmektedir [84, 85]. Q bandı bölgesi aynı zamanda metalli ftalosiyeninleri ayırt etmek için karakteristik bir bölgedir. Çünkü bu aralıkta metalli ftalosiyeninler şiddetli tek bir bant verirken, metallsiz ftalosiyeninler nispeten daha zayıf ikiye yarılmış bant vermektedirler. **3-7** ve **13** nolu metallsiz (H₂Pc) ve metalli ftalosiyeninlerin (ZnPc, InPc, CoPc ve MnPc) 6 x 10⁻⁶ M konsantrasyonda THF içerisinde UV-Vis spektrumları alınmıştır (Şekil 6.5). **3** numaralı metallsiz ftalosiyenininin UV-Vis spektrumunda B bandı 330 nm'de, ikiye yarılmış Q bandı ise 667 ve 703 nm'de gözlenmiştir. Çinko, indiyum, kobalt ve mangan ftalosiyeninlerin (**4-7**) spektrumlarında B bandları 349-388 nm aralığında iken Q bandları ise sırasıyla 677 (**4**), 700 (**5**), 674 (**6**) ve 733 (**7**) nm'dedir. Mangan ftalosiyenininin UV-Vis spektrumunda ayrıca 526 nm'de yük transfer geçişlerinden kaynaklanan absorpsiyon piki tespit edilmiştir [86-88]. **13** numaralı okta süstitüe ZnPc bileşiğinin UV-Vis spektrumunda ise B bandı 349 nm'de, Q bandı 677 nm'de gözlenmiştir.



Şekil 6.5 : 3-7 bileşiklerinin THF (6×10^{-6} M) içerisindeki UV-Vis spektrumu.

Çalışmanın ikinci kısmında, elde edilen metallsiz (3), çinko (4) ve indiyum (5) ftalosiyanınların suda çözünür katyonik türevlerine (8-10) dönüştürülmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle 3-5 numaralı bileşiklerin metil iyodür ile kloroform içerisinde geri soğutucu altında 3-4 saat karanlıkta kaynatılması ile suda çözünür türevleri (8-10) elde edilmiştir (Şekil 6.6). Sentezlenen katyonik ftalosiyanınlar sıcak etanol, metanol, etil asetat, THF, kloroform ve aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Bu bileşikler beklendiği gibi DMF, DMSO ve suda çözünmektedirler. Sentezlenen bileşiklerin (8-10) yapıları $^1\text{H-NMR}$, FTIR ve UV-Vis spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.



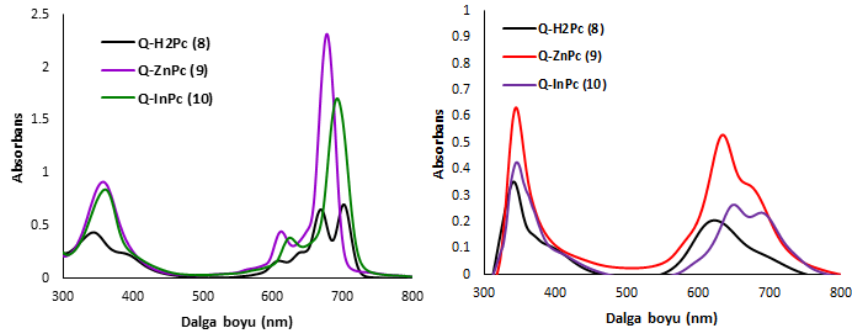
Şekil 6.6 : Periferal tetrasüstitüe katyonik ftalosiyanınlar (8-10).

Katyonik ftalosiyanınların IR spektrumları birbirine oldukça benzemektedir. 8-10 numaralı bileşiklerin IR spektrumlarında aromatik CH, alifatik CH ve C-O-C

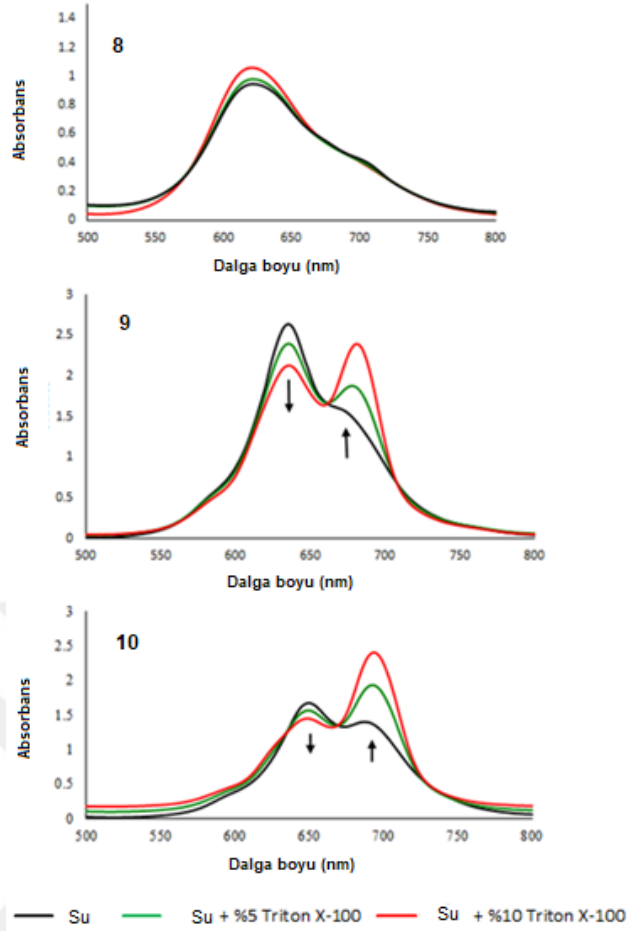
gerilmeleri sırasıyla 3014-3000, 2954-2870 ve 1223-1221 cm^{-1} , de gözlenmiştir. Katyonik metallsiz ftalosiyanın (**8**) IR spektrumunda ilave olarak 3419 cm^{-1} , de NH gerilmesi tespit edilmiştir.

8-10 numaralı bileşiklerin ^1H NMR spektrumları d_6 -DMSO içerisinde alınmıştır. **8** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda aromatik protonlar 9,01-7,88 ppm aralığında, OCH_2 ve NCH_2 protonları 5,14-3,84 ppm aralığında gözlenirken, NH protonları ise -2,52 ppm civarında oldukça zayıf bir sinyal olarak tespit edilmiştir. **9** ve **10** numaralı bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında aromatik protonlar sırasıyla 9,41-7,92 ppm (**9**), 9,43-7,97 ppm (**10**) aralığında, OCH_2 ve NCH_2 protonları ise 5,15-3,76 ppm (**9**), 5,16-3,76 ppm (**10**) aralığında gözlenmiştir. Katyonik yapının oluşumunun bir kanıtı olarak $\text{N}^+\text{-CH}_3$ protonları ise sırasıyla 3,60 ppm (**8**), 3,52 ppm (**9**) ve 3,54 ppm'de (**10**) yer almaktadır.

Suda çözünür **8-10** nolu katyonik ftalosiyanınların 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMF içerisinde alınan UV-Vis spektrumunda B bandları 343-360 nm aralığında, Q bandları ise sırasıyla 669/702 nm, 678 nm ve 693 nm' de tespit edilmiştir (Şekil 6.7). Ancak bu ftalosiyanınların aynı konsantrasyonda su içerisinde alınan UV-Vis spektrumları farklılık göstermektedir. Ftalosiyanınların suda alınan absorpsiyon spektrumlarında, hem Q bandının şiddetinin azalması hem de bu bandın sol kısmında (maviye kaymış) yaklaşık olarak 623 nm (**8**), 634 nm (**9**) ve 654 nm (**10**) nm'de yeni bir absorpsiyonun gözlenmesi moleküllerin su içinde agregasyona uğradığını göstermiştir [89]. Katyonik ftalosiyanınların sudaki çözeltilerine Triton X-100 ilave edilerek ölçümler tekrarlandığında, agregasyon bandının şiddetinin azaldığı ve Q bandının şiddetinde arttığı belirlenmiştir (Şekil 6.8).



Şekil 6.7 : **8-10** nolu bileşiklerin (a) DMF (1×10^{-5} M) (b) Sudaki (1×10^{-5} M) UV-Vis spektrumları.



Şekil 6.8 : 8-10 nolu bileşiklerin (5×10^{-5} M) Su + Triton X-100 içindeki UV-Vis spektrumları.

8-10 numaralı katyonik ftalosiyanimler kütle ölçümüne gönderilmiş ancak sadece 10 numaralı katyonik InPc bileğışin spektrumunda $m/z = 1711,66$ $[M-Cl]^+$ piki gözlenmiştir.

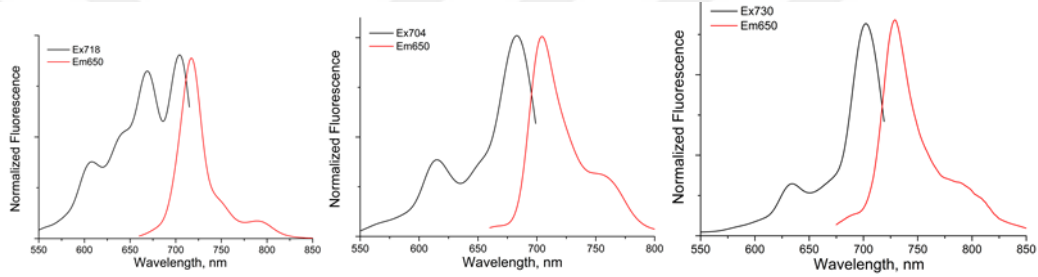
6.2 Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümler

Çalışmanın üçüncü kısmında hem sentezlenen 3-5 nolu nötral ftalosiyanimlerin hem de 8-10 numaralı katyonik türevlerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümlerinin floresans spektrofotometresi kullanılarak yapılması amaçlanmıştır.

6.2.1 Floresans kuantum verimleri (Φ_F)

Metalsiz (3) ve metalli (4, 5) ftalosiyanimlerin fotofiziksel ölçümleri THF içerisinde yapılmış ve 650 nm'de uyarıldıklarında floresans emisyon pikleri sırasıyla 718 nm, 704 nm ve 730 nm'de gözlenmiştir (Şekil 6.9) (Çizelge 6.1). Bileşiklerin Stokes kaymaları $\sim 20-30$ nm aralığında olup literatürdeki örnekleri ile uyumludur [90].

Çinko (**4**) ve indiyum ftalosiyanın (**5**) THF içerisinde benzer floresans özellikler göstermiştir. Eksitasyon ve absorpsiyon spektrumları birbirine benzemektedir ve her ikisinde ZnPc ve InPc'nin floresans spektrumunun ayna görüntüsüdür. **4** ve **5** no'lu ftalosiyanın bileşiklerinin eksitasyon spektrumlarında Q bandının maksimum absorpsiyonu, bu bileşiklerin temel ve uyarılmış hal konfigürasyonlarının benzer olduğunu ve eksitasyondan etkilenmediklerini göstermiştir [91]. **3** no'lu metallsiz ftalosiyanın eksitasyon spektrumunda Q bandı tamamlanmamış bir yarılma ve genişleme göstermektedir. Bu nedenle absorpsiyon ve eksitasyon spektrumları birbirinden farklıdır (Şekil 6.9). Organik çözücüler içerisinde metallsiz ftalosiyanınlarda tek bir floresans piki gözlenir, bu çalışmada da **3** no'lu metallsiz ftalosiyanın bileşiğinin emisyon spektrumunda ana tek bir pik gözlenmiştir [92].



Şekil 6.9 : 3-5 bileşiklerinin eksitasyon ve emisyon spektrumları.

Çizelge 6.1 : 3-5 bileşiklerinin absorpsiyon, eksitasyon ve emisyon değerleri.

Bileşik	Q Band λ_{max} (nm)	(log ϵ)	Eksitasyon λ_{Ex} , (nm)	Emisyon λ_{Em} ,(nm)	Stoke kayma Δ_{Stokes} , ($\times 10^5 \text{ cm}^{-1}$)
3	667, 703	4,92; 4,99	669, 704	718	6,66
4	677	5,62	683	704	3,70
5	700	5,48	703	730	3,33
ZnPc	666 ^[93]	5,19 ^[93]	666 ^[93]	673 ^[93]	14,28 ^[93]

3-5 nolu metallsiz ve metalli Pc'lerin floresans kuantum verimleri (Φ_F) hesaplanmıştır ve sırasıyla 0,14 (**3**), 0,17 (**4**) ve 0,08 (**5**) olarak bulunmuştur (Çizelge 6.2). Bu değerler süstitüe olmamış çinko ftalosiyanınin değerinden düşük çıkmıştır. Metallsiz ftalosiyanınlerin floresans kuantum verim değerleri düşüktür. Ancak bu değerler merkeze diamanyetik metal yerleştirilmesi durumunda artabilir [94]. Bu nedenle H₂Pc (**3**) ve ZnPc (**4**) karşılaştırıldığında ZnPc'nin kuantum verimi değerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni radyatif olmayan süreçte metallsiz ftalosiyanınin daha fazla deaktive olmasıdır. Ağır atom etkisinden dolayı indiyum

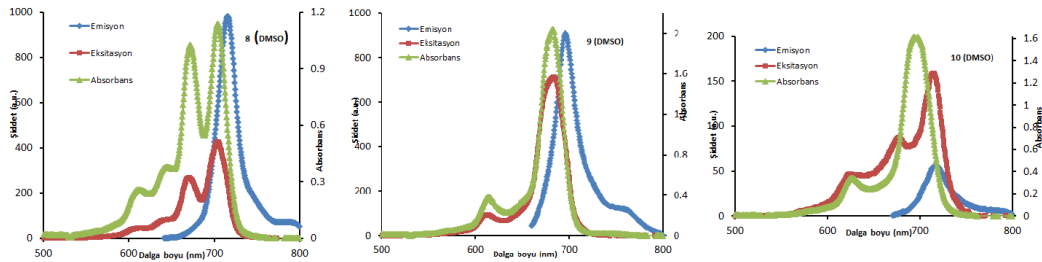
ftalosiyenin (**5**) en düşük Φ_F değerine sahip olduğu da tespit edilmiştir [90]. **3-5** bileşiklerinin floresans ömür (τ_F) değerleri, süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin değerinden düşük çıkmıştır. Bileşiklerin doğal radiatif ömür (τ_o) değerleri ve floresans hız sabitleri (k_F) de hesaplanmıştır ve floresans hız sabiti değerleri süstitüe olmamış çinko ftalosiyenin THF içerisinde hesaplanan değerinden yüksek çıkmıştır (Çizelge 6.2).

Çizelge 6.2 : 3-5 bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri (THF içinde).

Bileşik	Φ_F	τ_F (ns)	τ_o (ns)	k_F (s^{-1})($\times 10^8$) ^a
3	0,14	0,06	0,39	23,3
4	0,17	0,51	3,00	3,33
5	0,08	0,016	0,20	50,0
ZnPc	0,25 ^[93]	2,72 ^[93]	10,9 ^[93]	0,92 ^[93]

^a $k_F = \Phi_F/\tau_F$ eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır.

3-5 ve katyonik **8-10** numaralı maddeler için ayrıca DMSO içerisinde de floresans spektrumları alınmıştır (Şekil 6.10). DMSO içerisinde ftalosiyenlerin eksitasyon ve emisyon spektrumlarının birbirine benzemesi degradasyona uğramadıklarını göstermedir. Bileşiklerin DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri (Φ_F) sırasıyla 0,19 (**3**), 0,36 (**4**), 0,03 (**5**) 0,32 (**8**), 0,37 (**9**) ve 0,12 (**10**) olarak hesaplanmıştır (Tablo 3). Kapalı kabuk d^{10} konfigürasyonu nedeniyle yine en yüksek kuantum verimi değeri ZnPc'de (**4**) gözlenirken, merkezi indiyum (III) atomunun büyük atom çapından kaynaklanan ağır atom etkisi nedeniyle InPc (**5**) en düşük değerleri göstermiştir. Morfolin grubundaki azot atomunun ortaklanmamış elektron çiftlerinin katyonik Pc'lerde süstitüent tarafından kullanılmasından dolayı, **8-10** numaralı bileşiklerin floresans kuantum verimleri (Φ_F) nötr türevlerinden (**3-5**) daha yüksek çıkmıştır.



Şekil 6.10 : 8-10 bileşiklerinin eksitasyon ve emisyon spektrumu.

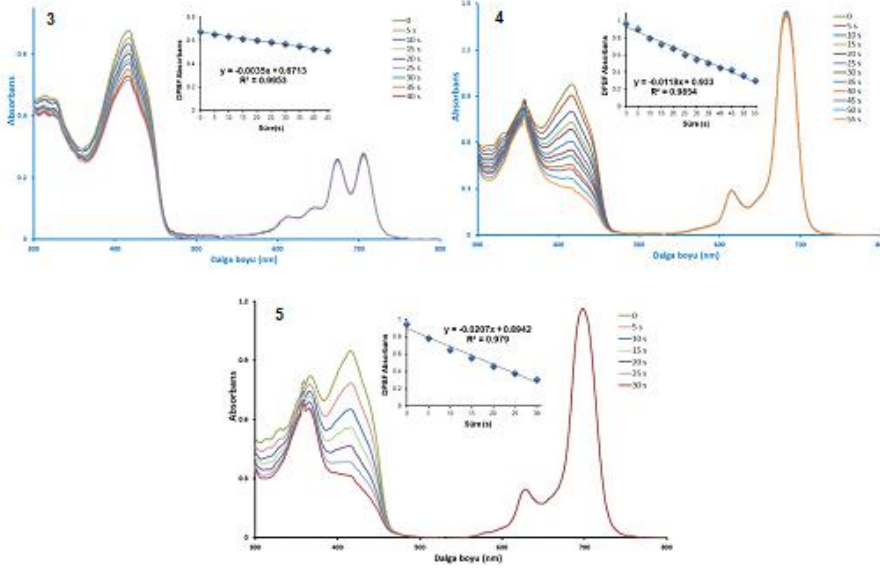
6.2.2 Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})

Singlet oksijen, triplet haldeki bir foto algılayıcı ile temel haldeki (triplet) moleküler oksijenin arasındaki bimoleküler etkileşmeden oluşur. Oluşan singlet oksijen miktarı, singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) olarak tanımlanır. Singlet oksijen üretiminin büyüklüğü, ömrün yanı sıra triplet haldeki foto algılayıcının enerjisine de bağlıdır. Fotokimyasal reaksiyonlarda ihtiyaç duyulan fazla miktardaki singlet oksijen üretimi için, uyarılmış triplet haldeki foto algılayıcı ile temel haldeki oksijen arasında yüksek miktarda enerji transferi gereklidir [95]. Tez kapsamında **3-5** nolu Pc'ler için 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF)'nin 417 nm'deki, **8-10** nolu katyonik Pc'ler için ise 9,10-antrasilenil-bis (metilen) dimalonik asit (ADMA)'nin 380 nm'deki absorbansının kaybolması UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak izlenmiştir. Bu grupların Q bantları, ışık ışınlaması sırasında (30 V) herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Bu durum incelenen ftalosiyanın hiçbir bozulmaya uğramadığını göstermektedir (Şekil 6.11 ve Şekil 6.12). Bileşiklerin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}) sırasıyla 0,19 (**3**), 0,42 (**4**), 0,58 (**5**), 0,45 (**8**), 0,54 (**9**) ve 0,74 (**10**) olarak hesaplanmıştır (Çizelge 6.3). İncelenen ftalosiyaninler arasında DMSO' da en yüksek singlet oksijen üretimini indiyum (III) ftalosiyaninler (Φ_{Δ} = 0,58 (**5**) için; Φ_{Δ} = 0,74 (**10**)) göstermiştir. Bu durum ftalosiyaninin boşluğundaki indiyumun atomunun ağır atom etkisinden kaynaklanmıştır. Pc halkasının boşluğunda metal bulunmaması nedeniyle en düşük Φ_{Δ} değerleri (**3** için $\Phi_{\Delta} = 0,19$ ve **8** için $\Phi_{\Delta} = 0,45$) metalsiz ftalosiyaninlerde (**3** ve **8**) elde edilmiştir. Metal iyonlarının, özellikle diamanyetik metallerin, ftalosiyanin boşluğunda bulunması, bu bileşiklerin fotoaktivitesini artırır. Çalışılan tüm ftalosiyaninler, kuaternizasyondan sonra daha yüksek singlet oksijen üretmişlerdir.

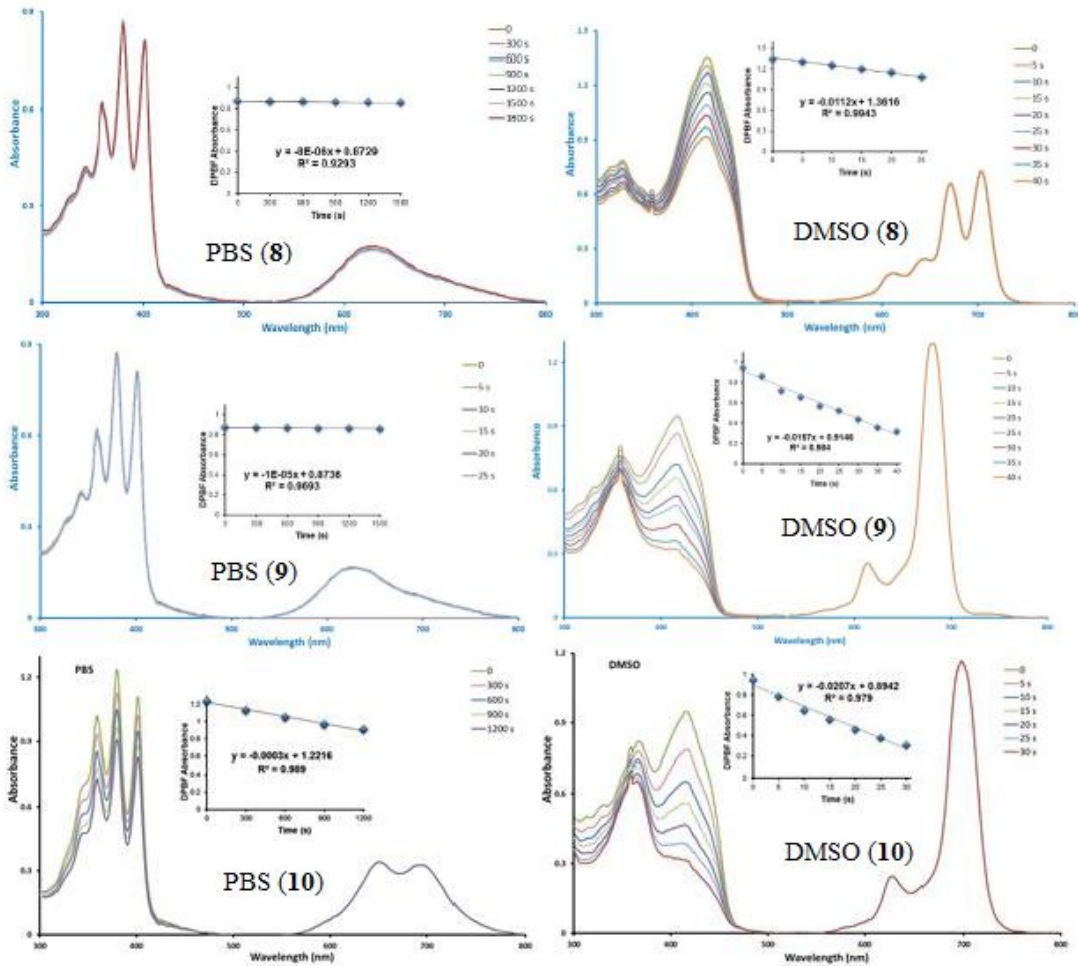
Çizelge 6.3 : **3-5** ve **8-10** bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri (DMSO içinde).

	3	8	4	9	5	10	Std. ZnPc
Floresans kuantum verimi (Φ_F)	0,19	0,32	0,36	0,37	0,03	0,12	0,20 ^a
Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) (DMSO'da)	0,19	0,45	0,42	0,54	0,58	0,74	0,76 ^b
Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) (PBS'de)	-	0,19	-	0,22	-	0,40	-

^a [96], ^b [97]



Şekil 6.11 : 3-5 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum veriminin belirlenmesi sırasındaki absorbans değişimi.



Şekil 6.12 : 8-10 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum veriminin belirlenmesi sırasındaki absorbans değişimi. (Ölçümler 1.0×10^{-5} M'lık madde için PBS'de ve DMSO'da alınmıştır. İç: DPBF absorbanslarının ışınlatma süresine karşı grafiği).

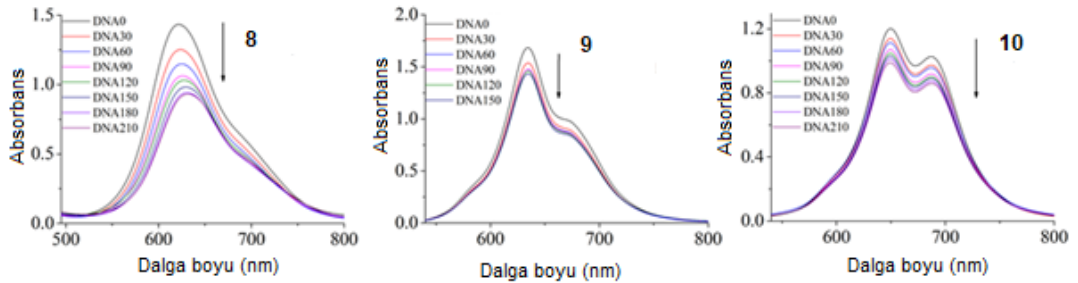
6.3 Biyolojik Ölçümler

Çalışmanın son kısmında ise hem katyonik ftalosiyanınların (8-10) Calf Thymus-DNA (CT-DNA) ile etkileşimlerinin UV-Vis ve floresans teknikleri kullanılarak incelenmesi hem de fotositotoksisite ölçümlerinin yapılması amaçlanmıştır.

6.3.1 DNA-Pc etkileşiminin UV/Vis titrasyonu ile incelenmesi

UV-Vis spektroskopisi bileşiklerin CT-DNA ile etkileşimini incelemek için kullanılan en basit tekniklerden biridir [87]. Bileşiklerin DNA etkileşimi sonucunda UV-Vis bölgesinde meydana gelen spektral değişimler onların bağlanma modunu göstermektedir. Genel olarak metal kompleksleri DNA ile kovalent veya kovalent olmayan bağlanma (interkalasyon, büyük veya küçük oyuğa bağlanma gibi) yapabildikleri gibi elektrostatik etkileşimlere de girebilmektedirler [98, 99]. DNA ile interkalasyon, UV-Vis spektrumundaki dalga boylarında veya absorbanslarda büyük değişikliklere neden olurken, oluk bağlanması ya da istifleme küçük değişikliklere neden olmaktadır.

Katyonik metallsiz (8), çinko (9) ve indiyum (10) ftalosiyanınların DNA ile etkileşimleri UV-Vis titrasyonları ile incelenmiş ve hepsinin DNA'ya tutunduğu görülmüştür. UV-Vis titrasyonlarında, DNA ile etkileşim arttıkça ftalosiyanınların absorbans maksimumlarında azalma olmuştur. 8 ve 10 nolu bileşiklere 210 µL DNA, 9 nolu bileşiğe ise 150 µL DNA ilavesinden sonra Q bandının absorbansının sabit kaldığı gözlenmiştir (Şekil 6.13). Bu durum ftalosiyanın ile DNA arasında maksimum etkileşimin sağlandığını ve titrasyonların sonlandırılması gerektiğini göstermiştir.



Şekil 6.13 : 8-10 no'lu bileşiklerin UV-Vis absorpsiyon spektrumlarında DNA ilavesi ile gözlenen değişim.

Metallsiz ftalosiyanın (8) bileşiğinde agregatlar nedeniyle Q bandının absorpsiyon pikinin daha düşük dalga boyuna kaydığı gözlenmiştir. Katyonik morfolinoetanol

gruplarının, ilave edilen DNA'nın anyonik fosfat grupları ile etkileşimi ve DNA ile Pc arasındaki hidrojen bağları agregasyonun artmasına neden olmuştur. Bu nedenle **8** bileşiğinin UV-Vis spektrumunda 623 nm'deki piki koybolması çözeltide monomerik türün omadığını göstermektedir (Şekil 6.11). **8-10** no'lu bileşiklerinin bağlanma sabitleri hesaplanmış (K_b) ve Çizelge 6.4'te verilmiştir. Bu değerlere göre **8** no'lu katyonik metallsiz ftalosiyanın bileşiği DNA ile elektrostatik etkileşimler yapmıştır.

Çizelge 6.4 : 8-10 numaralı bileşiklerin K_b ve K_{sv} değerleri (std sapma, \pm STD)

Bileşik	K_b ($\times 10^5$)(L x mol ⁻¹)	K_{sv} ($\times 10^4$)(L x mol ⁻¹)
8	5,00 \pm 0,1	8,54 \pm 0,2
9	22,21 \pm 0,1	-
10	2,67 \pm 0,1	15,54 \pm 0,2

ZnPc'de (**9**), molekülün D_{4h} gibi yüksek simetride olması, ilave yük transfer geçişlerinin mevcut olmaması ve merkezde yer alan çinkonun kapalı kabuk d^{10} konfigürasyonunda bulunması nedeniyle basit bir UV-Vis spektrumu gözlenmiştir. Merkezde metal atomu bulunduran simetrik Pc'lerde Q bandı 700 nm civarında tek ve şiddetli bir pik olarak gözlenmektedir. Ancak **9** no'lu katyonik çinko ftalosiyanınin UV-Vis spektrumunda Q bandına yakın olan yük iletim bantları, çinkonun DNA'ya doğrudan katkısı olarak yorumlanmıştır [100]. Çinko, DNA bazlarındaki oksijen ve azotlarla koordinasyon bağı yapabilir ve metal-parmak yapısı gibi davranır (Şekil 6.11). Literatüre göre çinko, proteinlerin ve DNA'nın sentezinde yer alır ve çinko-parmak yapısının kararlılığı çin oldukça önemlidir. Çinkonun, DNA'nın bazları ve fosfat grubundaki oksijenle olan etkileşimi monomerik halde kalmasını sağlamaktadır. K_b değerine bakıldığında, **9** no'lu katyonik çinko ftalosiyanın bileşiğinin büyük sarmaldaki DNA ile elektrostatik etkileşimler yaptığını göstermektedir. [101].

Katyonik indiyum ftalosiyanın bileşiğinin (**10**) UV-Vis spektrumunda monomerik türlere ait absorpsiyon 688 nm'de gözlenirken 650 nm'de ise H-agregasyon gözlenmiştir. İndiyumun aksenel olarak bağlanmış klorür ligandı ile beraber bulunması, 650 nm'de H-agregatlarının oluşmasını desteklemektedir [102]. İndiyuma bağlı klor ve DNA'daki hidrojenlerle gerçekleşen hidrojen bağlarının oluşturduğu baskın moleküller arası kuvvet dikkate alındığında, 688 nm'de gözlenen monomerik türlerin varlığı, ya bir metal-DNA koordinasyonu ya da Pc halkasının kalınlığı göz

önüne alındığında fosfat grupları ile yapılan daha ileri elektrostakik etkileşimlerden kaynaklanmıştır [103]. Eksenel olarak süstitüe olmuş klorun ve indiyumun DNA ile etkileşmesi nedeniyle **10** no'lu katyonik indiyum ftalosiyanın bileşiğinin DNA ile yine elektrostatik etkileşimler yaptığı tespit edilmiştir.

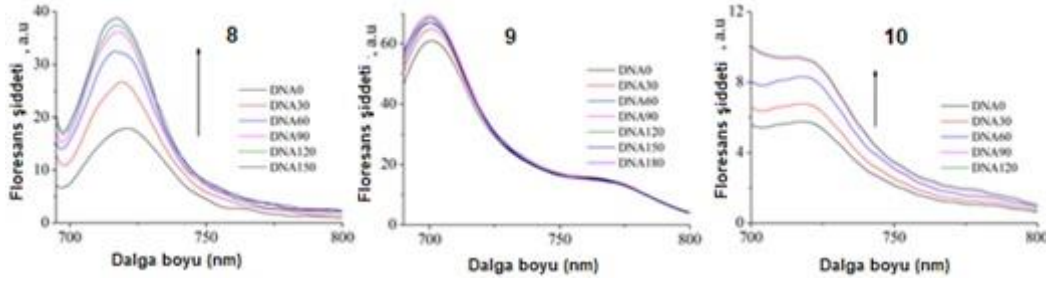
Literatüre göre, idarubisin ve doksorubisin gibi antikanser ajanlarının K_b değerleri 10^5 - 10^6 M^{-1} arasındadır [104, 105]. Bu gibi antikanser ajanları güçlü DNA bağlanma afinitesi göstermelerine rağmen yan etkileride fazladır. Ancak, ftalosiyanınlar normal dokuya zarar vermezler ve pozitif yüklü Pc'ler DNA ile verimli bir etkileşim gösterirler [106-108]. Bu tez kapsamında çalışılan katyonik ftalosiyanınların K_b değerlerine bakılarak çinko parmak rolü nedeniyle **9** numaralı katyonik ZnPc bileşiğın bağlanma afinitesinin katyonik metalsiz (**8**) ve indiyum (**10**) ftalosiyaninikinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

6.3.2 DNA-Pc etkileşiminin floresans spektrumu ile incelenmesi

Floresansın en önemli özelliği, spektral gözlemler ile moleküllerin özellikleri arasında doğrudan bağlantı olmasıdır [109]. Katyonik ftalosiyanınların (**8-10**) DNA ile etkileşimlerinin floresans spektrumu incelendiğinde, **8** no'lu katyonik metalsiz ftalosiyanın bileşiğinin DNA ile arasındaki elektrostatik etkileşimler, ilave edilen DNA'ların agregatların etrafını saran su moleküllerini ve karşıt iyonları uzaklaştırması ile başlar ve daha rijit ve kompakt bir yapı oluşur. Bu durum floresans emisyon şiddetinde artışa neden olmuştur (Şekil 6.12). Çünkü yapı ne kadar sağlam ve bozulmaz ise, floresans emisyonu o kadar şiddetli görülür.

Katyonik indiyum ftalosiyanın (**10**) bileşiği de katyonik metalsiz ftalosiyanın (**8**) bileşiğine benzer özellikler göstermiştir (Şekil 6.12). Floresanstaki artışlar takip edilerek 120 μ L DNA ilavesinde tamamen bağ yapmış sağlam bir **10**-DNA kompleksinin oluştuğu tespit edilmiştir. Katyonik çinko ftalosiyaninde (**9**) ise çinkonun moleküllerarası etkileşime katkısı fazla olduğundan 90 μ L DNA ilavesine kadar emisyonda artış gözlenirken daha sonraki DNA ilaveleri floresansı düşürmüş ve 180 μ L DNA ilavesi ile spektrumda emisyon şiddeti sabit kalan kararlı bir **9**-DNA kompleksi elde edilmiştir (Şekil 6.14). Bu gözlemler çinkonun kendine özgüdür. Çünkü artan DNA miktarları, farklı oranlarda çinko-DNA kompleksinin oluşmasına ve floresanstaki azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle 90 μ L DNA ilavesine

kadar **9**-DNA kompleksi sağlamlığı artmış ve bir plato bölgesine ulaşılmıştır ancak daha fazla DNA derişiminleri farklı çinko-DNA monomerlerini ortaya çıkarmıştır.

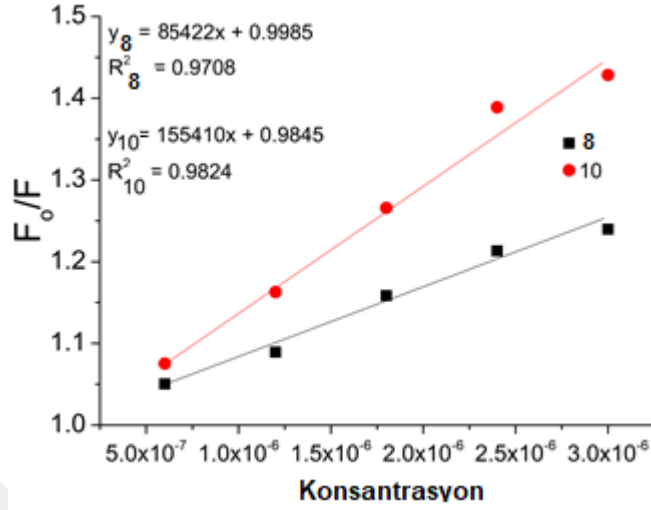


Şekil 6.14 : 8-10 no'lu bileşiklerin floresans spektrumlarında DNA ilavesi ile gözlenen değişim.

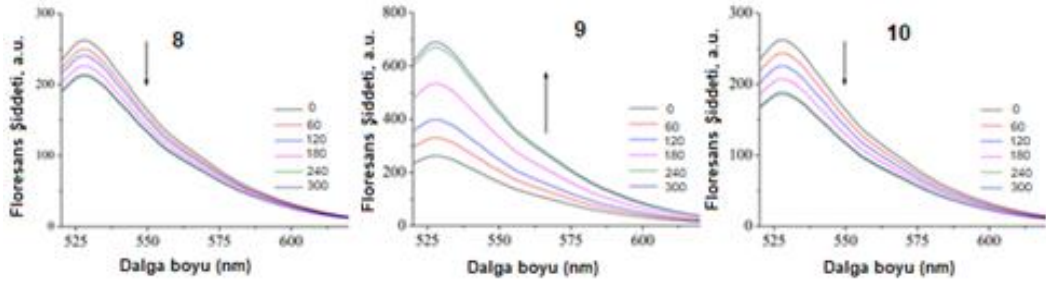
6.3.3 DNA-Pc etkileşiminin Stern Volmer grafikleri ile incelenmesi

Tez çalışmasında SYBER GREEN I (SYBER) boyasının DNA'ya tutunma eğilimi ile tezde sentezlenen suda çözünür bileşiklerin DNA'ya bağlanma eğilimleri karşılaştırılmıştır. Bu boya DNA sarmalının içine girebilmekte ve UV ışığı altında DNA'nın görünmesini sağlamaktadır. SYBER boyası DNA'yla etkileştiği zaman floresans şiddeti artar. 497 nm'de uyarıldığında 520 nm'de emisyon yapar. Bu nedenle Pc'nin artan konsantrasyonları, belirli konsantrasyonda SYBER ve DNA içeren çözeltiye ilave edilerek SYBER'ın 527 nm'deki floresans şiddetindeki azalma takip edilmiştir [109]. Çizilen Stern Volmer grafiklerindeki eğim ile maddelerin K_{sv} değerleri hesaplanmıştır [109] (Şekil 6.15). **8** (katyonik metallsiz ftalosiyanın) ve **10** (katyonik indiyum ftalosiyanın) numaralı bileşiklerin K_{sv} değerleri sırasıyla $8,54 \times 10^4 M^{-1}$ ve $15,54 \times 10^4 M^{-1}$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.4). SYBER boyasıyla **8** veya **10** no'lu katyonik ftalosiyanın birlikte bulunduğu, DNA **8** veya **10** no'lu ftalosiyasını tercih etmiştir ve SYBER ile daha az etkileşime girdiği için eklenen katyonik ftalosiyanın miktarı arttıkça SYBER-DNA kompleksinin floresans şiddeti azalmıştır (Şekil 6.16). K_{sv} değerlerine bakıldığında suda çözünür indiyum ftalosiyanınin (**10**), aksiyal pozisyonundaki klorün DNA ile hidrojen bağı yapması nedeniyle metallsiz ftalosiyaninden (**8**) daha fazla söndürme etkisi olmuştur. Katyonik çinko ftalosiyanın (**9**) varlığında SYBER-DNA etkileşimi incelendiğinde ise diğer ftalosiyanınlerden farklı bir durum gözlenmiştir. **9** no'lu katyonik çinko ftalosiyanın bileşiği ilave edildikçe SYBER-DNA kompleksinin floresans şiddeti artmıştır. **9** no'lu kuarter çinko ftalosiyanın bileşiğindeki çinko guadininlerdeki N7/O6 ile ayrıca diğer donörlerle kompleks yapmaktadır. Bu metal-DNA

koordinasyonu, 9 no'lu kuarternler çinko ftalosiyanın bileşiğinin monomerlerinin kendi kendini söndürmesine ve Şekil 6.16'daki gibi SYBER-DNA kompleksinin floresans şiddetinde beklenin aksine artışa neden olmuştur.



Şekil 6.15 : 8 ve 10 no'lu bileşiklerin Stern Volmer grafikleri.

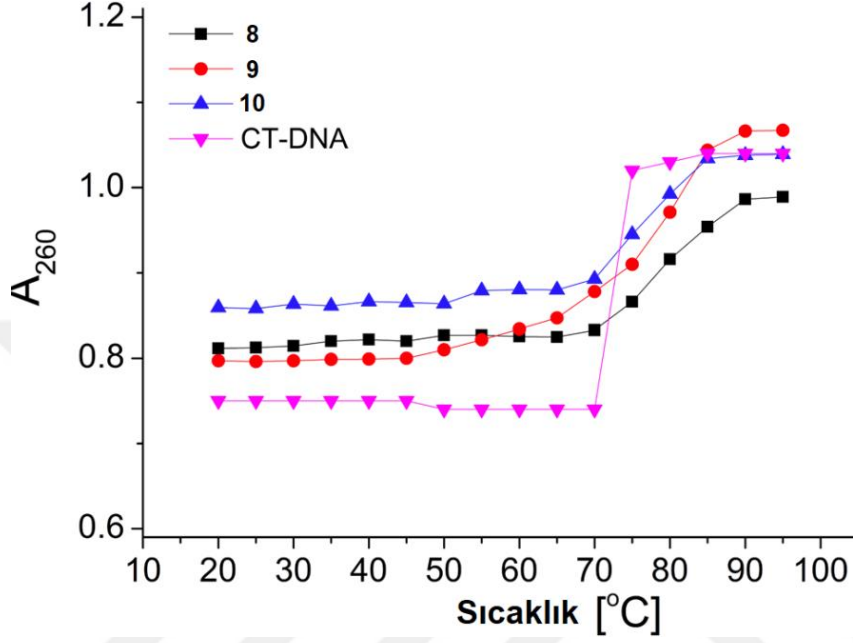


Şekil 6.16 : SYBR-DNA kompleksinin floresans emisyon spektrumları (Sırasıyla 8, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin ilavesinde).

6.3.4 DNA-Pc etkileşiminin termal denatürasyon eğrileri ile incelenmesi

DNA'nın erime profili, sarmalın stabilitesi ve metal kompleks-DNA arasındaki bağlanma modu hakkında bilgi vericidir. Literatüre göre interkalasyon, yüksek termal erime sıcaklığına (T_m) neden olurken, oyuğa bağlanma veya dış istiflenmede ise daha düşük T_m değerleri gözlenmektedir [110]. Bu tez kapsamında 8-10 bileşiklerinin DNA kararlılığı üzerine etkisi, termal denatürasyon çalışmaları ile incelenmiştir. Termal erime sıcaklığı (T_m), DNA'nın yarısının tek sarmallı (ssDNA) iplikler durumda bulunduğu sıcaklığı olarak tanımlanır. 260 nm'deki çift sarmal DNA'nın absorbansı tek sarmalından düşüktür. Bu bilgiler ışığında sıcaklık artırılarak, 8-10 bileşikleri DNA ile etkileştiklerinde 260 nm'deki değişimi takip edilmiştir. Hiperkromik geçişin orta noktası denatürasyon sıcaklığı (T_m) olarak alınarak, DNA'nın T_m 'si herhangi bir Pc'nin yokluğunda 70 ± 1.02 °C olarak

bulunmuştur. Aynı koşullarda katyonik Pc'lerin (**8-10**) varlığında ise T_m değeri sırasıyla $76,5 \pm 1,1$, $77,5 \pm 1,1$ ve $72,5 \pm 1,1$ °C olarak ölçülmüştür (Şekil 6.17). Özellikle suda çözünür çinko ftalosiyaninde (**9**) T_m değerinin en yüksek olması, çinkonun metalsiz (**8**) ve indiyum ftalosiyanine (**10**) göre DNA ile daha fazla etkileştiğini göstermiştir.



Şekil 6.17 : DNA-Pc (**8-10**) etkileşimine ait termal denütrasyon profilleri.

6.3.5 DNA-Pc etkileşiminin termodinamik parametrelerle belirlenmesi

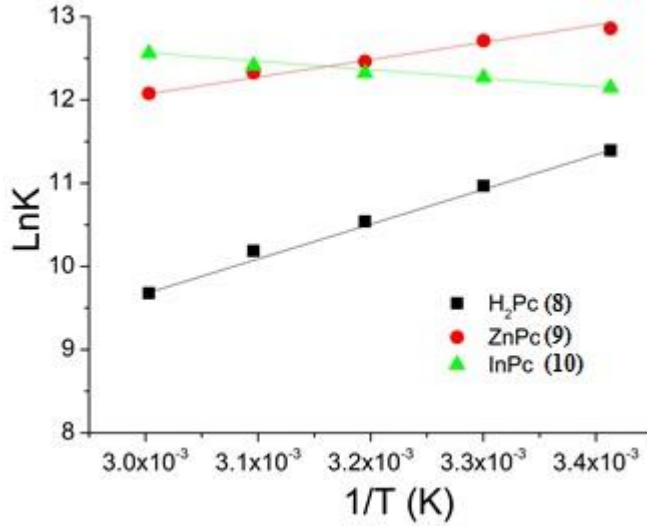
Termodinamik parametrelerin belirlenmesi için 20, 30, 40, 50 ve 60 °C'de çalışılmıştır. Bu sıcaklıklarda DNA'da herhangi bir yapısal bozunma görülmemiştir. Katyonik ftalosiyaninler (**8-10**) ile DNA arasındaki reaksiyonun istemli olup olmadığı üç termodinamik parametre (standart Gibbs serbset enerjisi ΔG° , standart molar entalpi ΔH° ve standart molar entropi ΔS°) kullanılarak incelenmiştir. **8-10** bileşiklerinin DNA'ya bağlanmalarına ait Van't Hoff eğrileri Şekil 6.18'de, termodinamik parametreler ise Çizelge 6.5'de verilmiştir. ΔG° 'nin işaretinin negatif olması, Pc-DNA bağlanma prosesinin çalışılan beş sıcaklıktada istemli olduğunu göstermiştir.

Çizelge 6.5 : DNA-Pc (8-10) etkileşimine ait termodinamik parametreler.

T (K)	(K ± ΔK) × 10 ⁴ (M ⁻¹)	ΔG ^o (kJ·mol ⁻¹)	ΔH ^o (kJ·mol ⁻¹)	TΔS ^o (kJ·mol ⁻¹ K ⁻¹)
H₂Pc (8)				
293,15	5,25 ± 1,02	-27,82 ± 0,1	-34,14 ± 0,1	-6,32 ± 0,25
303,15	5,28 ± 1,02	-27,61 ± 0,1	-34,14 ± 0,1	-6,53 ± 0,25
313,15	2,80 ± 1,02	-27,39 ± 0,1	-34,14 ± 0,1	-6,75 ± 0,25
323,15	2,65 ± 1,02	-27,18 ± 0,1	-34,14 ± 0,1	-6,96 ± 0,25
333,15	1,29 ± 1,02	-26,96 ± 0,1	-34,14 ± 0,1	-7,18 ± 0,25
ZnPc (9)				
293,15	33,07 ± 1,50	-31,39 ± 0,1	-15,76 ± 0,1	15,64 ± 0,30
303,15	33,17 ± 1,50	-31,93 ± 0,1	-15,76 ± 0,1	16,18 ± 0,30
313,15	23,84 ± 1,50	-32,46 ± 0,1	-15,76 ± 0,1	16,71 ± 0,30
323,15	23,26 ± 1,50	-33,00 ± 0,1	-15,76 ± 0,1	17,24 ± 0,30
333,15	17,59 ± 1,50	-33,53 ± 0,1	-15,76 ± 0,1	17,78 ± 0,30
InPc (10)				
293,15	18,89 ± 1,30	-29,59 ± 0,1	7,76 ± 0,1	37,36 ± 0,40
303,15	21,33 ± 1,30	-30,86 ± 0,1	7,76 ± 0,1	38,64 ± 0,40
313,15	22,41 ± 1,30	-32,14 ± 0,1	7,76 ± 0,1	39,91 ± 0,40
323,15	24,53 ± 1,30	-33,41 ± 0,1	7,76 ± 0,1	41,19 ± 0,40
333,15	28,47 ± 1,30	-34,69 ± 0,1	7,76 ± 0,1	42,46 ± 0,40

8 numaralı katyonik metallsiz ftalosiyenin bileşiminde, büyük negatif entalpi değerleri burada bağlanma prosesinin entropiden ziyade entalpi üzerinden yürüdüğünü göstermiştir [111, 112]. Ayrıca sıcaklık arttıkça azalan K değerleri bağlanmanın ekzotermik bir proses olduğunu göstermiştir. Daha düzenli yapılar negatif entalpi gerektirirken, pozitif entalpi ise moleküllerin serbest hareket ettiğini gösterir. Bu durumda **8** bileşiminin UV-Vis spektrumunda 623 nm’de absorpsiyonu gözlenen ve DNA’nın etrafını saran agregatlarının negatif entalpi değerine neden olduğu düşünülmektedir. Termodinamik parametreler ve yapılan diğer deneysel çalışmalar katyonik H₂Pc’ nin (**8**) DNA’ya elektrostatik etkileşimler ile istemli bağlandığını göstermiştir.

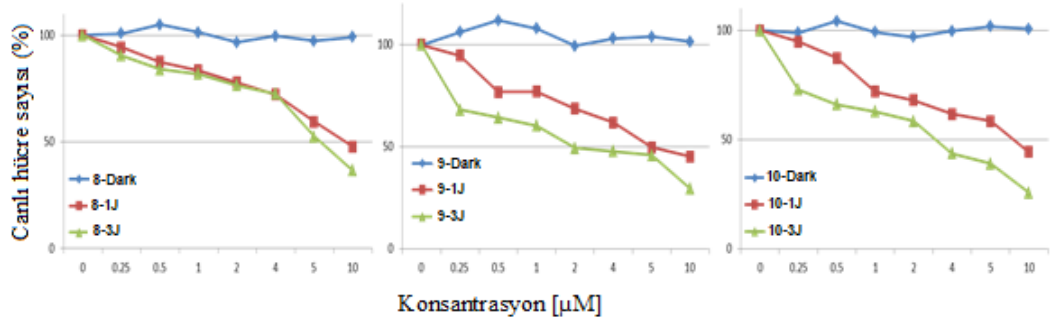
Katyonik ZnPc (**9**) bileşiminde, çinkonun DNA bazındaki azot veya oksijen atomları ile koordinasyonu entalpi ve entropiyi etkilemiştir. Oda sıcaklığında itici güç entalpi iken sıcaklık arttıkça entropi daha baskındır [113]. **10** numaralı katyonik InPc bileşiminde ise entropi itici güçtür. Çünkü hidrofobik etkileşimler $\Delta H^o > 0$, $\Delta S^o > 0$ değerlerine sebep olmaktadır [114].



Şekil 6.18 : DNA-Pc (8-10) etkileşimine ait Van't Hoff eğrileri.

6.4 Fotositotoksisite Ölçümleri

8-10 numaralı katyonik ftalosiyanın PDT uygulamaları HeLa hücre hatları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.19 farklı konsantrasyonlardaki ftalosiyanın (**8**, **9** ve **10**) iki farklı doz ile (1 J.cm^{-2} ve 3 J.cm^{-2}) ışıklandırılması ile elde edilen sağkalım eğrisini göstermektedir. HeLa hücrelerinin karanlıkta 24 saat boyunca çeşitli konsantrasyonlardaki (0-10 μM) ftalosiyanın türevleriyle inkübasyonu (Şekil 6.19) herhangi bir toksisite göstermemiştir. PDT tedavisinden sonra, en yüksek fotodinamik etki, 3 J.cm^{-2} ışık dozu kullanılarak % 26 hücre sağkalımı ile 10 μM konsantrasyonda (**9**) numaralı ZnPc türevinde gözlemlenmiştir. Ek olarak, PDT sonrası hücrelerin yaşayabilirliği % 50'den daha azına düşmüştür (5 μM 'de **8**, 2 μM 'de **9** ve 4 μM 'de **10**, sırasıyla % 50, % 49 ve % 44). Farklı boşluk (oyuk) özellikleri fotositotoksisitenin etkinliğini etkilemesi beklenmektedir. Bu gözlem, ftalosiyanın çekirdeğindeki metallerin yapısı ile açıklanabilir. Elde edilen sonuçlara göre, suda çözünür **8-10** numaralı katyonik ftalosiyanınler sulu çözeltilerinde daha yüksek singlet oksijen üretimine sahip oldukları için PDT tedavisinde anti-kanser ajanı olarak kullanılabilirler.



Şekil 6.19 : 8-10 no'lu ftalosiyanimlerin (0, 0,25; 0,50; 1; 2; 4; 5 ve 10 µM), 1 J.cm⁻² ve 3 J.cm⁻² ile 24 saat boyunca ışınlanmasıyla inkübe edilmiş HeLa hücrelerine karşı fotositotoksitesisi. (Her bir veri, üç deneyin ortalama ± SD'sini temsil eder.).

Sonuç olarak tezde iki adet ftalonitril türevi (**2**, **12**) ile bu ftalonitrillere ait altı adet süstitüe metalsiz, çinko, indiyum, kobalt ve mangan ftalosiyanimler (**3-5**, **13**) ayrıca üç adette suda çözünür tetra süstitüe katyonik metalsiz, çinko ve indiyum ftalosiyanimler (**8-10**) sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Tez kapsamında **3-5** ve **8-10** numaralı bileşiklerin fotofiziksel ölçümleri yapılarak floresans kuantum verimleri (Φ_F) ve singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}) hesaplanmıştır. Çalışılan ftalosiyanimler arasında en yüksek singlet oksijen üretimine indiyum ftalosiyaniminin türevlerin (**5**, **10**) sahip olduğu ayrıca kuarternleştirilmenin ftalosiyanimlerin (**8-10**) singlet oksijen üretimini arttırdığı tespit edilmiştir.

Tez kapsamında ayrıca **8-10** numaralı katyonik bileşiklerin CT-DNA ile etkileşimleri UV-Vis ve floresans teknikleri kullanılarak, termal denatürasyon profillerine ve SYBER-DNA floresansına sönümlenme etkilerine bakılarak detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu incelemeler, ftalosiyanimlerin CT-DNA ile etkileşimlerini kıyaslama şansı vermiştir.

Pc-DNA etkileşimlerinde gerek agregatların gerekse metal-DNA koordinasyonunun etkisi tespit edilmiştir. **8** bileşiğinin agregatları DNA'nın etrafını çevreleyerek absorbansı düşürürken emisyonu arttırmıştır. Ayrıca SYBER-DNA kompleksinin floresansını sönümlenmiştir. **9** (ZnPc) bileşiğinde çinkonun DNA bazlarındaki azot ve oksijen ile etkileşimi, **10** numaralı InPc bileşiğinde ise In-DNA etkileşimi ve aksiyal pozisyonundaki klor belirleyici olmuştur. Bu durum ZnPc' de (**9**) yüksek InPc'de (**10**) ise düşük Tm değerinin gözlenmesine neden olmuştur. Gerek bağlanma sabitleri (K_b) gerekse Gibbs serbest enerjisi (ΔG°) değerlerine bakıldığında

kuarterner süstitüe ftalosiyeninler (8-10) DNA ile istemli etkileşime girdiği görülmüştür. Tez kapsamında incelenen kuarterner ftalosiyenin bileşikleri arasında (8-10) sadece ZnPc (9) bileşiginde, hem entalpi hem de entropi belirleyici olmuş ve DNA ile etkileşimde en iyi sonuçların elde edilmesini sağlamıştır. Bu durum, daha önce bahsedildiği gibi çinkonun DNA bazındaki azot veya oksijen atomları ile koordinasyonundan kaynaklanmıştır. 9 no'lu katyonik ZnPc bileşiginin K_b sabitinin diğerlerine kıyasla yüksek olması da elde edilen sonucu doğrulamaktadır. H₂Pc (8) ve ZnPc (9) büyük oyuğa bağlanırken InPc'nin (10) ise klor nedeniyle küçük oyuğa bağlandığı düşünülmektedir.

Tez kapsamında çalışılan suda çözüner ftalosiyeninler (8-10), literatürdeki diğer antikanser ajanları ile kıyaslandıklarında yan etkilerinin bulunmaması, singlet oksijen üretimleri ve bağlanma sabiti (K_b) değerleri göz önüne alındığında PDT'de kullanılmaya aday bileşikleridir.

KAYNAKLAR

- [1] **Leznoff, C.C., Lever, A.B.P.** (1989). *Phthalocyanines: Properties and Applications. Vol.1*, New York.
- [2] **McKeown, N. B.** (1998). *Phthalocyanine materials: synthesis, structure and function*. Cambridge: Cambridge University Press.
- [3] **Haimovici, R., Ciulla, T. A., Miller, J. W., Hasan, T., Flotte, T. J., Kenney A. G.** (2002). Localization of rose bengal, aluminum phthalocyaninetetrasulfonate, and chlorine(6) in the rabbit eye. *Retina*, 22, 65-74.
- [4] **Eldar, M., Yerushalmi, Y., Kessler, E., Scheinowitz, M., Goldbourt, U., Ben-Hur, E.** (1990). Preferential uptake of a water-soluble phthalocyanine by atherosclerotic plaques in rabbits. *Atherosclerosis*, 84, 135-139.
- [5] **Spesia, M. B., Caminos, D. A., Pons, P., Durantini, E. N.** (2009). Mechanistic insight of the photodynamic inactivation of Escherichia coli by a tetracationic zinc(II) phthalocyanine derivative. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 6, 52-61.
- [6] **Kadish, K., Smith, K. M., Guillard, R.** (2003). *The porphyrin handbook*, vols. 15-20. Academic Press. Boston.
- [7] **Saydan, N., Durmuş, M., Dizge, M. G., Yaman, H., Gürek, A. G., Antunes, E., Nyokong, T., Ahsen, V.** (2009). Water-soluble phthalocyanines mediated photodynamic effect on mesothelioma cells. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13, 681-690.
- [8] **Kantekin, H., Bıyıkhoğlu, Z.** (2008). Synthesis and characterization of new polymeric phthalocyanines substituted with pyridine through methyleneoxy bridges by microwave irradiation. *Dyes and Pigments*, 77, 432-436.
- [9] **Zimcik, P., Novakova, V., Miletin M., Kopecky, K.** (2008). Azaphthalocyanines containing pyrazine rings with focus on the alkylheteroatom, aryl and heteroaryl substitution and properties important in photodynamic therapy. *Macroheterocycles*, 1, 21-29.
- [10] **Sakamoto, K., Ohno-Okumura, E.** (2009). Syntheses and Functional Properties of Phthalocyanines. *Materials*, 2, 1127-1179.
- [11] **Kalashnikova, I. P., Baulin, V. E., Tsivadze, A. Yu.** (2013). Synthesis and spectral characteristics of water-soluble pyridine-containing phthalocyanines of cation type. *Russian Journal of General Chemistry*, 83, 1910-1918.
- [12] **Durmuş, M., Yaman, H., Göl, C., Ahsen, V., Nyokong, T.** (2011). Water-solublequaternized mercaptopyridine-substituted zinc-

phthalocyanines: synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties. *Dyes and Pigments*, 91, 153–163.

- [13] **Bonnett, R.** (1995). Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews*, 24 (1), 19-33.
- [14] **Koçak, M. B., Cihan, A., Gürsoy, S., Okur, A. İ., Gül, A., Bekaroğlu, Ö.** (2003). A new double-decker Lu(III) diphthalocyanine with eight peripheral benzo(15-crown-5) units. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 33 (9), 1527-1533.
- [15] **Gao, Y., Ma, P., Chen, Y., Zhang, Y., Bian, Y., Li, X., Jiang, J., Ma, C.** (2009). Design, synthesis, characterization, and OFET properties of amphiphilicheteroleptictris (phthalocyaninato) europium(III) complexes. The effect of crown ether hydrophilic substituents. *Inorganic Chemistry*, 48 (1), 45-54.
- [16] **Fukuda, T., Biyajima T., Kobayashi, N.** (2010). A discrete quadruple-decker phthalocyanine. *Journal of American Chemical Society*, 132, 6278-6279.
- [17] **Geyer, M., Plenzig, F., Rauschnabel, J., Hanack, M., del Rey, B., Sastre, A., Torres, T.** (1996). Subphthalocyanines: Preparation, reactivity and physical properties. *Synthesis-Stuttgart*, 9, 1139-1151.
- [18] **Day, V. W., Marks, T. J., Wachter, W. A.** (1974). Large metal ion-centered template reactions, crystal and molecular-structure of a uranyl complex of cyclopentakis (2-iminoisindoline), superphthalocyanine. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 68-68.
- [19] **Fischer, M. S., Templeto. Dh, Zalkin, A., Calvin, M.** (1971). Structure and chemistry of porphyrins, crystal and molecular structure of monohydrated dipyrindinated magnesium phthalocyanine complex. *Journal of the American Chemical Society*, 93 (11), 2622-2628.
- [20] **Durmuş, M.** (2004). *Yeni Tip Non- Periferel Alkoksi Süstitüe Ftalosiyenin Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*. (Doktora Tezi). G.Y.T.E., Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, Kocaeli.
- [21] **Chen, Z., Zhong, C., Zhang, Z., Li, Z., Niu, L., Bin, Y., Zhang, F.** (2008). Photoresponsive J-Aggregation Behavior of A Novel Azobenzene Phthalocyanine Dyad and Its Third-Order Optical Nonlinearity. *Journal of Physical Chemistry B*, 112 (25), 7387-7394.
- [22] **Acar, İ., Biyıkhoğlu, Z., Durmuş, M., Kantekin, H.** (2012). Synthesis, Characterization and Comparative Studies on The Photophysical and Photochemical Properties of Peripherally and Non-Peripherally Tetra-Substituted Zinc(II) Phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 708-709, 65-74.
- [23] **Durmuş, M., Ahsen, V., Nyokong, T.** (2007). Photophysical and photochemical studies of long chain-substituted zinc phthalocyanines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 186 (2-3), 323-329.
- [24] **Snow, A. W.** (2012). Phthalocyanine Aggregation, *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*, Vol. 17. Elsevier Inc.

- [25] **Kasha, M.** (1963). Energy Transfer Mechanisms and The Molecular Exciton Model for Molecular Aggregates. *Radiation Research*, 20 (1), 55-70.
- [26] **Antonov, L., Gergov, G., Petrov, V., Kubista, M., Nygren, J.** (1999). UV-Vis Spectroscopic and Chemometric Study on The Aggregation of Ionic Dyes in Water. *Talanta*, 49 (1), 99-106.
- [27] **Matsuzawa, Y., Seki, T., Ichimura, K.** (1997). Spontaneous Aggregation of Octaalkoxyphthalocyanine Metal Complexes at An Air-Water Interface. *Thin Solid Films*, 301 (1-2), 162-168.
- [28] **Snow, A. W.** (2003). Properties and Materials Phthalocyanines, *The Porphyrin Handbook*, 17, 129.
- [29] **Yılmaz, Ö.** (2006). *Yeni Tip okso-titanyum(IV) Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu.* (Yüksek Lisans Tezi). Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Kocaeli.
- [30] **Chidawanyika, W. J. U.** (2010). *Photophysicochemical Studies of d10 Metallophthalocyanines and Their Interaction with Nanoparticles.* (Doctora Tezi). Rhodes University, Grahamstown.
- [31] **Leznoff, C. C., Lever, A. B. P.** (1996). *Phthalocyanines: Properties and Applications, Vol. 1-4*, First Edition, VCH Publications, New York.
- [32] **Tomoda, A., Saito, S., Ogawa, S., Shiraishi, S.** (1980). Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases, *Chem. Lett.*, 10, 1277-1280.
- [33] **Mckeown, N.** (2003). The synthesis of symmetrical phthalocyanines. *In the Porphyrin Handbook*, by K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Kadish, 62, Elsevier Science.
- [34] **Arslanoğlu, Y.** (2004). *Yeni tip çözümlü titanyum ftalosiyeninlerin sentezi.* (Yüksek Lisans Tezi). İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [35] **Christie, R. M.** (2001). *Colour Chemistry*, Chapter 5: Phthalocyanines, 92-101.
- [36] **Riquelme, J., Neira, K., Marco, J. F., Ibanez, P. H., Orellana, W., Zagal, J. H., Tasca, F.** (2018). Biomimicking vitamin B12. A Co phthalocyanine pyridine axial ligand coordinated catalyst for the oxygen reduction reaction. *Electrochimica Acta*, 265, 547-555.
- [37] **Apostol, P., Bentaleb, A., Rajaoarivelo, M., Clérac, R., Bock, H.** (2015). Regiospecific synthesis of tetrasubstituted phthalocyanines and their liquid crystalline order. *Dalton Trans.*, 44, 5569-5576.
- [38] **Zhou, Z., Jasse, F., Göpel, W., Öztürk, Z. Z. And Bekaroğlu, Ö.** (1996). Phthalocyanines as Sensitive Materials for Chemical Sensors. *Appl. Organomet. Chem.*, 10, 557.
- [39] **Braik, M., Dridi, C., Ali, M. B., Ali, M., Abbas, M., Zabala, M., Bausells, J., Zine, N., Renault, N. J., Errachid, A.** (2015). Development of a capacitive chemical sensor based on Co(II)-phthalocyanine acrylate-polymer/HfO₂/SiO₂/Si for detection of perchlorate. *Journal of Sensors and Sensor Systems*, 4, 17-23.
- [40] **Bi, D., Yi, C., Luo, J., Décoppet, J. D., Zhang, F., Zakeeruddin, S. M., Li, X., Hagfeldt, A., Grätzel, M.** (2016). Polymer-templated nucleation

and crystal growth of perovskite films for solar cells with efficiency greater than 21%. *Nat. Energy*, *1*, 16142.

- [41] **Heo, H., Im, S. H., Noh, J. H., Mandal, T. N., Lim, C. S., Chang, J. A., Lee, Y. H., Kim, H., Sarkar, A., Nazeeruddin, M. K., Grätzel, M., Seok, S. I.** (2013). Efficient inorganic-organic hybrid heterojunction solar cells containing perovskite compound and polymeric hole conductors. *Nat. Photonics*, *7*, 486–491.
- [42] **Claessens, C. G., Hahn, U., Torres, T.** (2008). Phthalocyanines: from Outstanding Electronic Properties to Emerging Applications, *Chem. Rec.*, *8* (2), 75-97.
- [43] **Usoltseva, V., Smirnova, A. I., Kazak, A.V., Giricheva, N. I., Galanin, N. E., Shaposhnikov, G. P., Bodnarchuk, V.V., Yablonskii, S.V.** (2017). Mix-Substituted Phthalocyanines of a “Push–Pull”-Type and Their Metal Complexes as Prospective Nanostructured Materials for Optoelectronics. *Opto-Electronics Review*, *25*, 2, 127-136.
- [44] **Ragoussi, M. E., İnce, M., Torres, T.** (2013). Recent Advances in Phthalocyanine Based Sensitizers for Dye-Sensitized Solar Cells. *European Journal of Chem.*, *29*, 6475–6489..
- [45] **Ragoussi, M.E., Cid, J. J., Yum, J. H., Torre, G., Censo, D., Grätzel, M., Nazeeruddin, M. K., Torres, T.** (2012). Carboxyethynyl Anchoring Ligands: a Means to Improving the Efficiency of Phthalocyanine-Sensitized Solar Cells. *Angew Chem Int Ed Engl.*, *51*, 18, 4375-4382.
- [46] **Debatin, K.M.** (2004). Apoptosis Pathways in Cancer and Cancer Therapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *53* (3), 153-159.
- [47] **Carpenter, B.L., Situ, X., Scholle, F., Bartelmess, J., Weare, W.W., Ghiladi, R.A.** (2015). Antiviral, Antifungal and Antibacterial Activities of A BODIPY-Based Photosensitizer. *Molecules*, *20* (6), 10604-10621.
- [48] **Kessel D.** (2004). Photodynamic therapy: from the beginning. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, *1*, 3-7.
- [49] **Riss, T.L., Moravec, R.A., O'brien, M.A., Hawkins, E.M., Niles, A.** (2006). Homogeneous multiwell assays for measuring cell viability, cytotoxicity, and apoptosis. In “*Handbook Of Assay Development In Drug Discovery*”, Ed; Minor LK, CRC Press, Florida, USA.
- [50] **Galluzzi, L. et al.** (2009). Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ*, *16*, 1093-1107.
- [51] **Bischoff, G., Hoffman, S.** (2002). DNA-binding of drugs used in medicinal therapies. *Current Medicinal Chemistry*, *9*, 312-348.
- [52] **Barton, J. K., Hall, D. B.** (1997). Sensitivity of DNA-mediated electron transfer to the intervening pi-stack: A probe for the integrity of the DNA base stack. *Journal of American Chemical Society*, *119*, 5045-5046.
- [53] **Fiel, R. J., Howard, J.C., Mark, E.H. and Dattagupta, N.** (1979). Interaction of DNA with a porphyrin ligand: evidence for intercalation. *Nucleic Acids Research*, *6*, 3093-3118.

- [54] **Carvlin, M. J., Dattagupta, N., Fiel, R. J.** (1982). Circular dichroism spectroscopy of a cationic porphyrin bound to DNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 108, 66-73.
- [55] **Duan, W., Wang, Z., Cook, M. J.** (2009). Synthesis of tetra (trimethylammonio) phthalocyanato zinc tetraiodide, [ZnPc (NMe₃)₄] I₄, and a spectrometric investigation of its interaction with calf thymus DNA. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13, 1255–1261.
- [56] **Evren, D., Yenilmez, H. Y., Burat, A. K.** (2014). Microwave-assisted synthesis of novel nonperipherally substituted metallophthalocyanines bearing (7-(trifluoromethyl) quinolin-4-yl)oxy groups. *Turkish Journal of Chemistry*, 38, 1174-1184.
- [57] **Öztürk, R., Kalay, Ş., Kalkan, A., Türkan, A., Abasıyanık, M. F., Bayır, Z. A., Gül, A.** (2008). DNA and BSA binding studies of novel tetracationic phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 12, 32-941.
- [58] **Burat, A. K., Koca, A., Lewtak, J. P., Gryko, D. T.** (2010). Synthesis, physicochemical properties and electrochemistry of morpholine-substituted phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 14, 605-614.
- [59] **Pradeep, K. M., Venugopala Reddy, K., R., Harish, M. N. K., Chidananda, B., Ganesh, S. D., Harish, G. S., Ashwath, N.** (2012). Synthesis and characterization of (N-(2-hydroxyethyl) piperazine)-N1-2-ethane sulfonic acid (HEPES) appended metallophthalocyanine (M=Co, Ni and Cu) complexes. *International Journal of Chemical and Analytical Science*, 3(2), 1309-1312.
- [60] **Zheng, B. Y., Zhang, H. P., Ke, M. R., Huang, J. D.** (2013). Synthesis and antifungal photodynamic activities of a series of novel zinc(II) phthalocyanines substituted with piperazinyl moieties. *Dyes and Pigments*, 99, 185-191.
- [61] **Długaszewska, J., Szczolko, W., Koczorowski, T., Mrugalska, P.S., Teubert, A., Konopka, K., Kucinska, M., Murias, M., Düzgüneş, N., Mielcarek, J., Goslinski, T.** (2017). Antimicrobial and anticancer photodynamic activity of a phthalocyanine photosensitizer with N-methyl morpholiniumethoxy substituents in non-peripheral positions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 172, 67-79.
- [62] **Zheng, B. Y., Ke, M. R., Lan, W. L., Hou, L., Guo, J., Wan, D. H., ... & Huang, J. D.** (2016). Mono-and tetra-substituted zinc (II) phthalocyanines containing morpholinyl moieties: Synthesis, antifungal photodynamic activities, and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114, 380-389.
- [63] **Kucinska, M., Skupin-Mrugalska, P., Szczolko, W., Sobotta, L., Sciepora, M., Tykarska, E., Gdaniec, M.** (2015). Phthalocyanine derivatives possessing 2-(morpholin-4-yl) ethoxy groups as potential agents for photodynamic therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (5), 2240-2255.

- [64] Skupin-Mrugalska, P., Szczolko, W., Gierlich, P., Konopka, K., Goslinski, T., Mielcarek, J., Düzgüneş, N. (2018). Physicochemical properties of liposome-incorporated 2-(morpholin-4-yl)ethoxy phthalocyanines and their photodynamic activity against oral cancer cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 353, 445-457.
- [65] Biyiklioglu, Z. (2015). Electrochemical and aggregation properties of newly synthesized dendritic axially morpholine-disubstituted silicon phthalocyanine, mono-substituted subphthalocyanine and their quaternized derivatives. *Inorganic Chemistry Communications*, 55, 60-64.
- [66] Barut, B., Sofuoğlu, A., Biyiklioglu, Z., Özel, A. (2016). The water soluble peripherally tetra-substituted zinc(II), manganese(III) and copper(II) phthalocyanines as new potential anticancer agents. *Dalton Transactions*, 45, 14301–14310.
- [67] Burat, A. K., Koca, A., Lewtak, J. P., Gryko, D. T. (2010). Synthesis, physicochemical properties and electrochemistry of morpholine-substituted phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 14 (07), 605-614.
- [68] Burat, A. K., Koca, A., Lewtak, J. P., Gryko, D. T. (2011). Preparation, electrochemistry and optical properties of unsymmetrical phthalocyanines bearing morpholine and tert-butylphenoxy substituents. *Synthetic Metals*, 161 (15), 1537-1545.
- [69] Kantar, G. K., Baltaş, N., Menteşe, E., Şaşmaz, S. (2015). Microwave-assisted synthesis and investigation of xanthine oxidase inhibition of new phthalonitrile and phthalocyanines containing morpholino substituted 1,2,4-triazole-3-one. *Journal of Organometallic Chemistry*, 787, 8-13.
- [70] Demirbaş, Ü., Barut, B., Özel, A., Çelik, F., Kantekin, H. (2019). Synthesis, characterization and DNA interaction properties of thenovel peripherally tetra 4-(3-methyl-4-(3-morpholinopropyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl) substituted water soluble Zn(II) and Cu(II) phthalocyanines. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 571-578.
- [71] Young, J., Onyebuagu, W. (1990). Synthesis and Characterization of Di Substituted Phthalocyanines. *J. Org. Chem.*, 55, 2155-2159.
- [72] Zheng, B. Y., Ke, M. R., Lan, W. L., Guo, J., Wan, D. H., Cheong, L. Z., Huang, J. D. (2016). Mono- and tetra-substituted zinc(II) phthalocyanines containing morpholinyl moieties: synthesis, antifungal photodynamic activities, and structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.*, 114, 380–389.
- [73] Kohn, M. (1951). Bromination of Catechol. *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1), 480–480.
- [74] Durmuş, M., Nyokong, T. (2008). Photophysicochemical and fluorescence quenching studies of benzyloxyphenoxy substituted zinc phthalocyanines. *J. Spectrochimica Acta A*, 69, 1170-1177.

- [75] **Du, H., Fuh, R. C. A., Li, J., Corkan, L. A., Lindsey, J. S.** (1998). PhotochemCAD: A computer-aided design and research tool in physicochemistry. *Photochemistry and Photobiology*, *68*, 141-148.
- [76] **Wolfe, A., Shimer, G. H., Meehan, T.** (1987). Polycyclic aromatic hydrocarbons physically intercalate into duplex regions of denatured DNA. *Biochemistry*, *26*, 6392-6396.
- [77] **Safaei, E., Ranjbar, B., Hasani, L.** (2007). A study on the self assembly of Fe(II) and dual binding of Ni(II) porphyrazines on CT-DNA. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, *11*, 805-814.
- [78] **Rippe, K.** (1997). Analysis of protein-DNA binding at equilibrium. *B. I. F. Futura*, *12*, 20-26.
- [79] **Thompson, M., Woodbury, N.W.** (2000). Fluorescent and photochemical properties of a single zinc finger conjugated to a fluorescent DNA binding probe. *Biochemistry*, *39*, 4327-4338.
- [80] **Dezhampanah, H., Darvishzad, T., Aghazadeh, M.** (2011). Thermodynamic and spectroscopic study on the binding of interaction anionic phthalocyanine with calf thymus DNA. *Spectroscopy*, *26*, 357-365.
- [81] **Ogunsipe, A., Nyokong, T.** (2005). Photophysical and photochemical studies of sulphonated non-transition metal phthalocyanines in aqueous and non-aqueous media. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, *173*, 211-220.
- [82] **Göksel, M., Durmuş, M., Atila, D.** (2012). A comparative study on photophysical and photochemical properties of zinc phthalocyanines with different molecular symmetries. *J. Porphyr Phthalocyanines*, *16*, 895-906.
- [83] **Durmuş, M.** (2012). Photochemical and photophysical characterization, in *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, In: Nyokong, T., Ahsen, V. (eds), Springer, New York, pp. 135-267.
- [84] **Duruk, E. G., Yenilmez, H. Y., Koca, A., Bayır, Z. A.** (2015). Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical properties of thiazole-substituted phthalocyanines. *Synth. Met.*, *209*, 361-368.
- [85] **M. Özçeşmeci, I. Nar, E. Hamuryudan.** (2014). Synthesis and electrochemical and spectroelectrochemical characterization of chloromanganese (III) phthalocyanines. *Turk. J. Chem.*, *38*, 1064-1072.
- [86] **Obirai, J., Nykong, T.** (2005). Synthesis, electrochemical and electrocatalytic behaviour of thiophene-appended cobalt, manganese and zinc phthalocyanine complexes. *Electrochim. Acta.*, *50*, 5427.
- [87] **Stillman, M. J., Nykong, T.** (1989). *Phthalocyanines: properties and applications*, In: Leznoff CC, Lever ABP (eds), *vol 1*. VCH, New York.
- [88] **Lever, A. B. P., Pickens, S. R., Minor, P. C., Licoccia, S., Ramaswamy, B. S., Magnell, K.** (1981). Charge-transfer spectra of metallophthalocyanines: correlation with electrode potentials. *J. Am. Chem. Soc.*, *103*, 6800.

- [89] **Wang, J., Wang, H.** (2014). In: Zhang S (ed) *Aggregation in systems of ionic Liquids. Structures and interactions of ionic liquids, structure and bonding*, Springer, Berlin.
- [90] **Özçesmeçi, İ., Burat, A. K., Bayır, Z. A.** (2014). Synthesis and photophysical properties of novel unsymmetrical metal-free and metallophthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 750, 125-131.
- [91] **Özçesmeçi, M.**, (2004). Synthesis, photophysical and photochemical properties of metal-free and zinc(II) phthalocyanines bearing α -naphtholbenzein units. *Journal of Organometallic Chemistry*, 767, 16-21.
- [92] **Özçesmeçi, İ., Güney, O., Okur, A. İ., Gül, A.** (200). New phthalocyanines containing bulky electron rich substituents. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13, 753-759.
- [93] **Saka, E. T., Durmuş, M., Kantekin, H.** (2011). Solvent and central metal effects on the photophysical and photochemical properties of 4-benzyloxybenzoxy substituted phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696, 913-924.
- [94] **Nyokong, T., Antunes, E.** (2010). in: Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. (Eds.) *The Handbook of Porphyrin Science*, vol. 7, Chp. 34, 247–358, Singapore: Academic Press/World Scientific.
- [95] **Kuznetsova, N., Gretsova, N., Kalmkova, E., Makarova, E., Dashkevich, S., Negrimovskii, V., Kaliya, O., Luk'yanets, E.** (2000) Relationship between the photochemical properties and structure of pophyrins and related compounds. *Rus. J. Gen. Chem.*, 70, 133-140.
- [96] **Ogunsipe, A., Chen, J. Y., Nyokong, T.** (2004). Photophysical and photochemical studies of zinc(II) phthalocyanine derivatives-effects of substituents and solvents. *New. J. Chem.*, 28, 822–827.
- [97] **Negrimovskii, V., Kaliya, O., Luk'yanets, E.**, (2000). Relationship between the photochemical properties and structure of pophyrins and related compounds. *Rus. J. Gen. Chem.*, 70, 133-140.
- [98] **Mukherjee, A., Sasikala, W. D.** (1985). Drug–DNA Intercalation: From Discovery to physicochemical properties and electrochemistry of morpholine-substituted phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 14 (07), 605-614.
- [99] **Goftar, M. K., Kor, N. M., Kor, Z. M.** (2014). DNA intercalators and using them as anticancer drugs. *Int. J. Adv. Bio. and Biomed. Res.*, 2 (3), 811-822.
- [100] **Kobayashi, T., Uyeda, N., Suito, E.** (1969). Infrared spectra of charge transfer complexes between zinc-phthalocyanine and various amines. *Bull. Inst. . Chem. Res.*, 47 (4), 401-411.
- [101] **Anastassopoulou, J.** (2003). Metal-DNA interactions. *J. Mol. Struc.*, 651-653, 19-26.
- [102] **Petrosyants, S. P., Ilyukhin, A. B.** (2011). Indium(III) coordination compounds. *Russ. J. Inorg. Chem.*, 56, 2047–2069.

- [103] **Suryanarayanan, S.** (2007). *Study of interaction between indium species and DNA in the formation of DNA templated nanowires*. Chapter 5, ProQuest, USA: Louisiana Tech University.
- [104] **Ozluer, C., Kara, H. E.** (2014). In vitro DNA binding studies of anticancer drug idarubicin using spectroscopic techniques. *J. Photochem. Photobiol. B*, 138, 36–42.
- [105] **Byrn, S. R., Dolch, G. D.** (1978). Analysis of binding of daunorubicin and doxorubicin to DNA using computerized curve-fitting procedures. *J. Pharm. Sci.*, 67, 688–693.
- [106] **Duan, W., Wang, Z., Cook, M. J.** (2009). Synthesis of tetra(trimethylammonio) phthalocyanato zinc tetraiodide, [ZnPc (NMe₃)₄] I₄, and a spectrometric investigation of its interaction with calf thymus DNA. *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 13, 1255–1261.
- [107] **Evren, D., Burat, A. K., Özçeşmeci, İ., Sesalan, B. Ş.** (2013). Synthesis of novel tetracationic phthalocyanines and investigation of their DNA-binding properties. *Dyes Pigments*, 96, 475–482.
- [108] **Öztürk, R., Kalay, Ş., Kalkan, A., Türkan, A., Abasıyanık, M. F., Bayır, Z. A., Gül, A.** (2008). DNA and BSA binding studies of novel tetracationic phthalocyanines. *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 12, 932–941.
- [109] **Cosa, G., Focsaneanu, K. S., McLean, J. R. N., McNamee, J. P., Scaiano, J. C.** (2001). Photophysical properties of fluorescent DNA-dyes bound to single- and double-stranded DNA in aqueous buffered solution. *Photochem. Photobiol.*, 73, 585–599.
- [110] **Wartell, R. M., Benight, A. S.** (1985). Thermal denaturation of DNA molecules: A comparison of theory with experiment. *Physics. Reports*, 126, 67–107.
- [111] **Breslauer, J. K., Remeta, D. P., Chou, W., Ferrante, R., Curry, J., Zaunczkowski, D., Snyder, J. G., Marky, L. A.** (1987). Enthalpy-entropy compensations in drug-DNA binding studies. *Biochemistry Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84, 8922-8926.
- [112] **Yu, J. A., Oh, S. H., Park, Y. R., Kim, J. S.** (2007). Enthalpy-entropy compensation in aggregation of poly(styrene-co-sodium methacrylate) ionomers in aqueous solution. *Macromol. Symp.*, 249–250, 445–449.
- [113] **Privalov, P. L., Dragan, A. I., Crane-Robinson, C.** (2011). Interpreting protein/DNA interactions: distinguishing specific from non-specific and electrostatic from non-electrostatic components. *Nucleic Acids Research*, 39, 2483–2491.
- [114] **Rasouli N., Sohrabi, N.** (2016). A Study on the aggregation and calf thymus DNA binding characteristics of anionic cobalt(II) tetrasulfonated phthalocyanine. *Physical Chemistry Research*, 4, 83-94

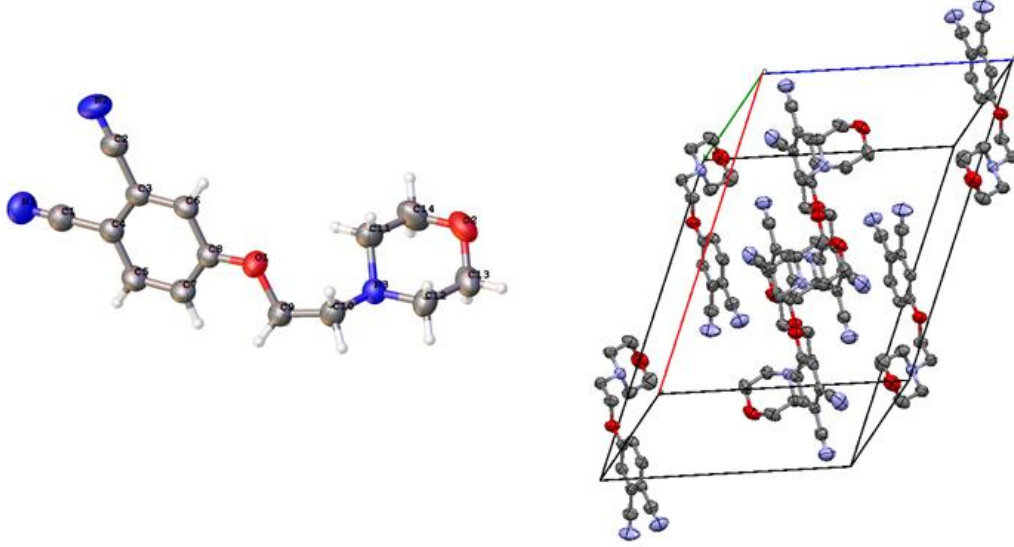


EKLER

EK A: Sentezlenen Bileşiklere Ait Yapısal Analiz Sonuçları



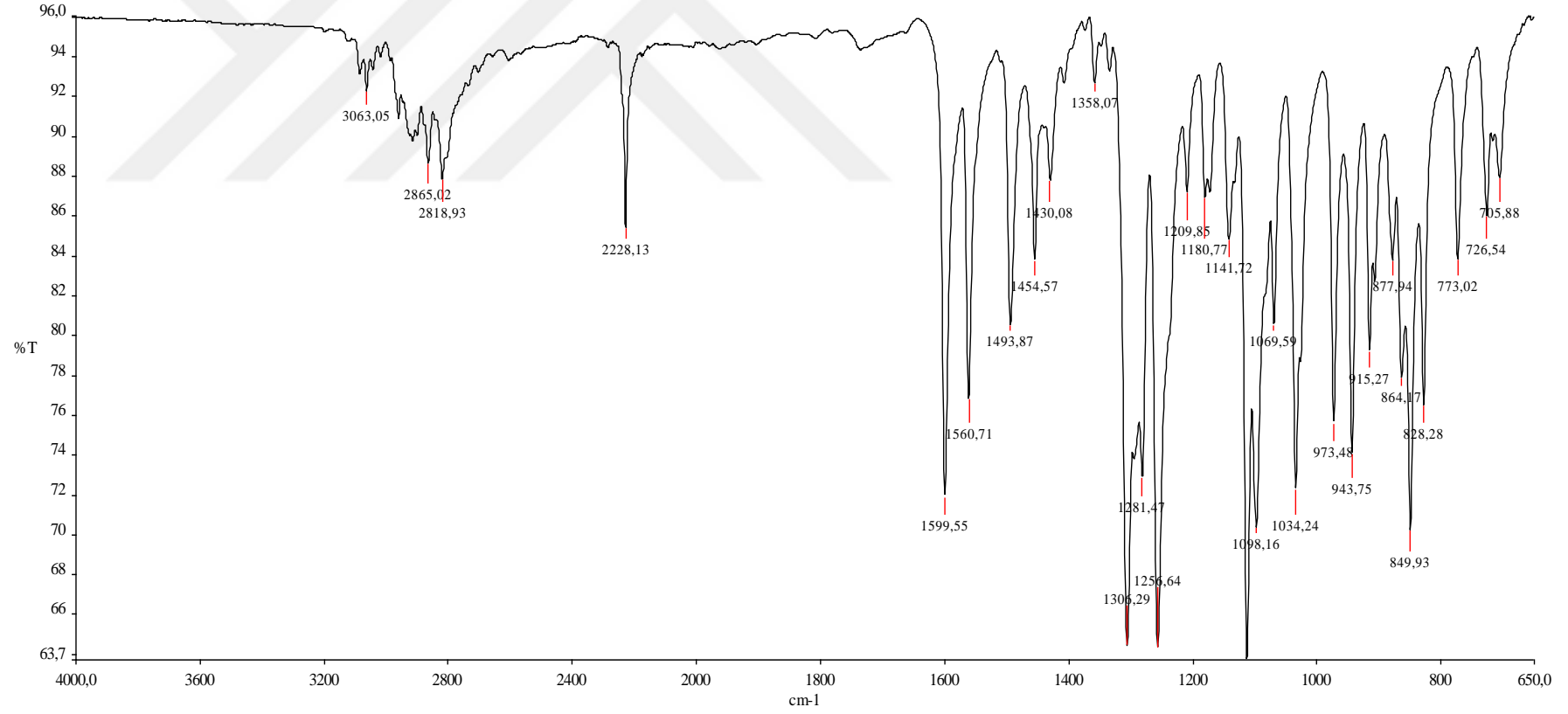
EK A



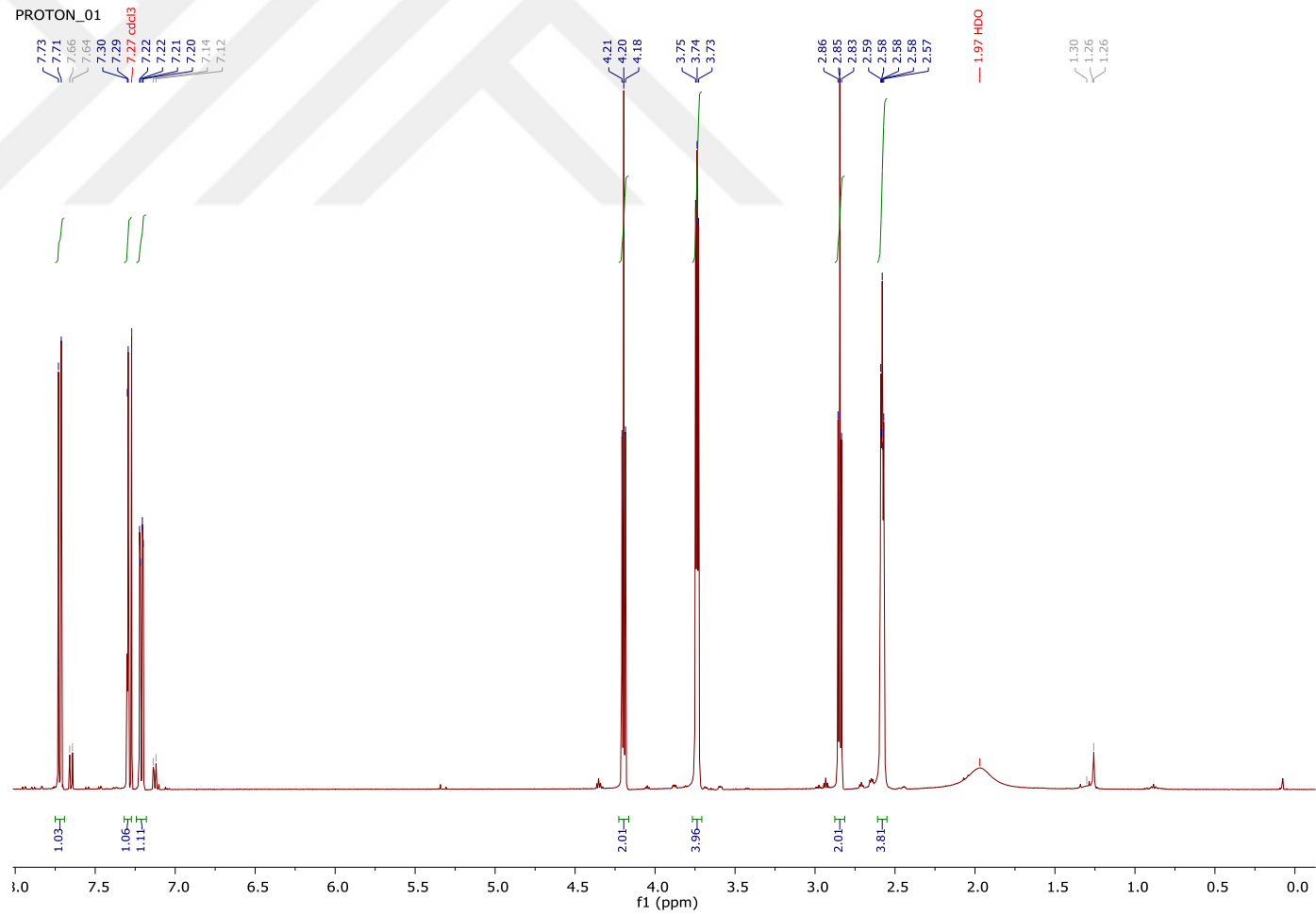
Şekil A.1 : 2 bileşigine ait kristal yapısı.

Çizelge A.1 : 2 bileşiğine ait kristal datalar.

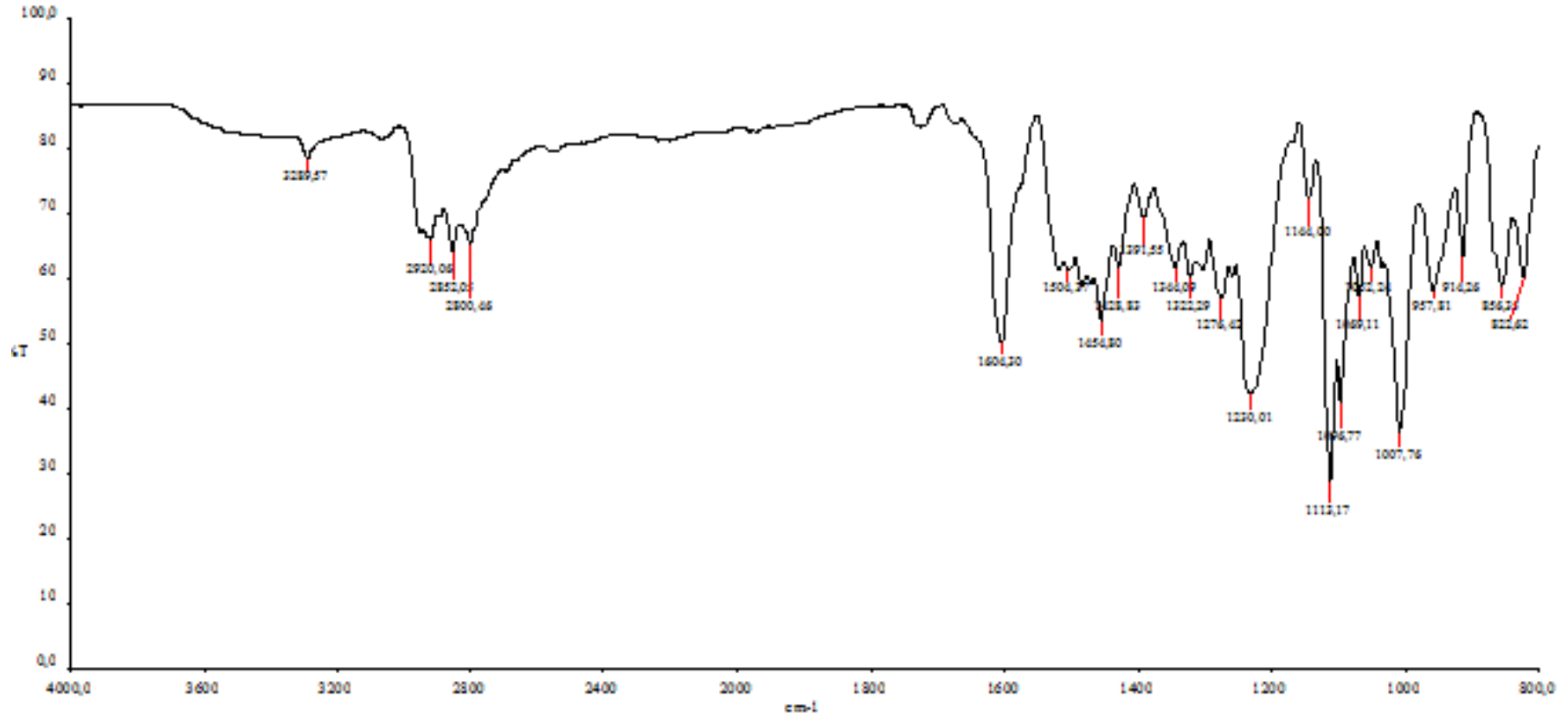
4-(2-Morfolinoetoksi) ftalonitril (2)	
Deneysel Formül	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂
Molekül Ağırlığı (g/mol)	257.29
T(K)	303(0)
λ (Å)	0.71073
Kristal sistem	Monoklinik
Uzay grubu	C 1 2/c 1
Birim hücre boyutları: (Å, °)	
a	20.742(2)
b	10.396(9)
c	14.1426(16)
α	90
β	118.029(7)
γ	90
V(Å ³)	2692.1(5)
Z	8
Absorpsiyon katsayısı (μ) (mm ⁻¹)	0.087
Dcalc (ρ) (g cm ⁻³)	1.270
F(000)	1088
Kristal boyutları (mm)	0.3x0.5x0.6
θ aralığı (°)	2.23 to 28.58
İndeks aralıkları	-27≤h≤27 -13≤k≤13 -18≤l≤18
Ölçülen yansımalar	61632
Bağımsız yansımalar	3428
Gözlenen yansımalar (%)	99.7%
Data/parametreler	3428/173
Max. and min. Geçirgenlik (Yerleştirme Faktörü)	0.974/0.949
Son R indisleri R ₁ , wR ₂ [I ≥ 2σ(I)]	0.0446 0.1190
R indisleri (tüm datalar)	0.0568 0.1312
F ² deki uyumluluk	1.047



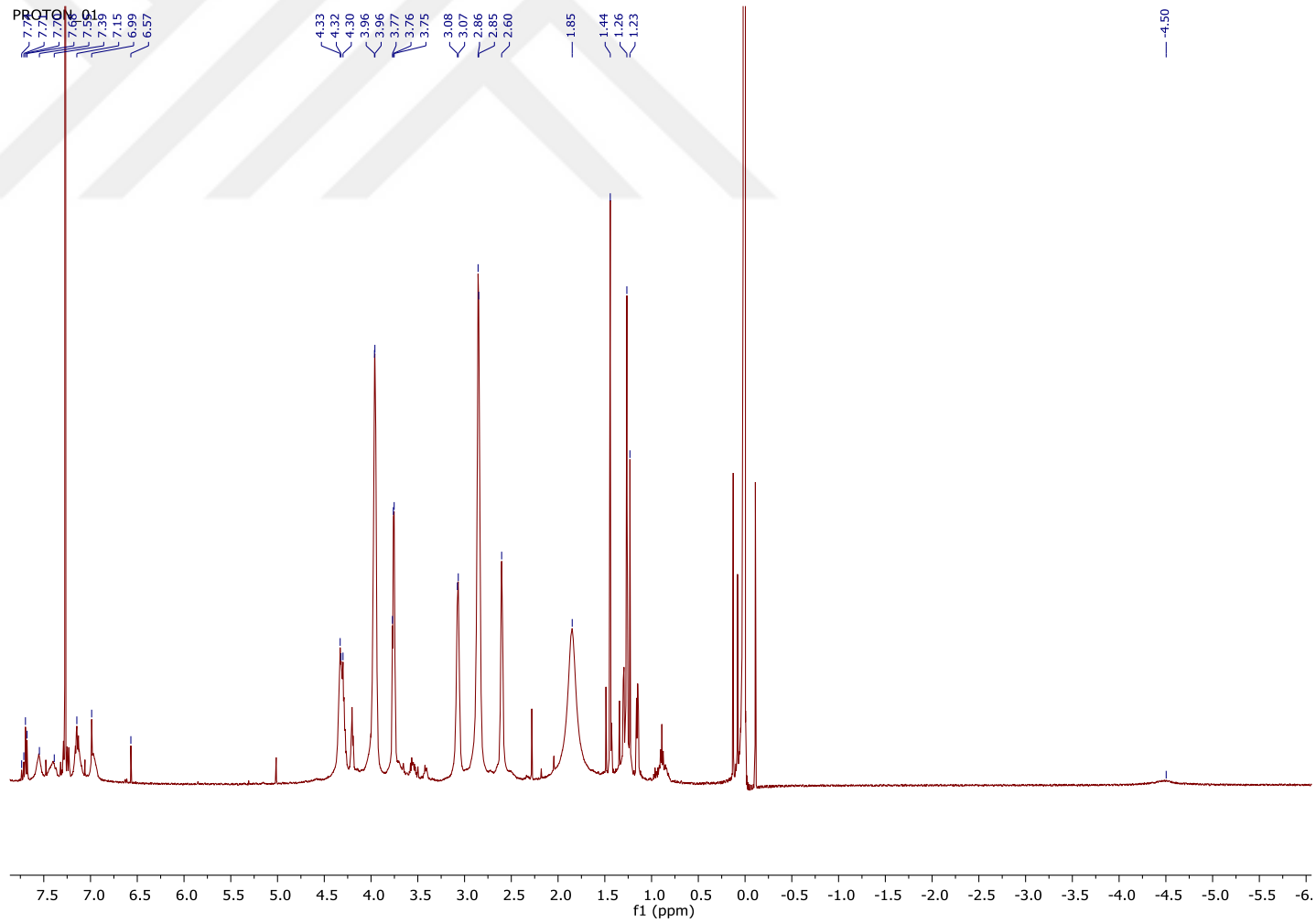
Şekil A.2 : 2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



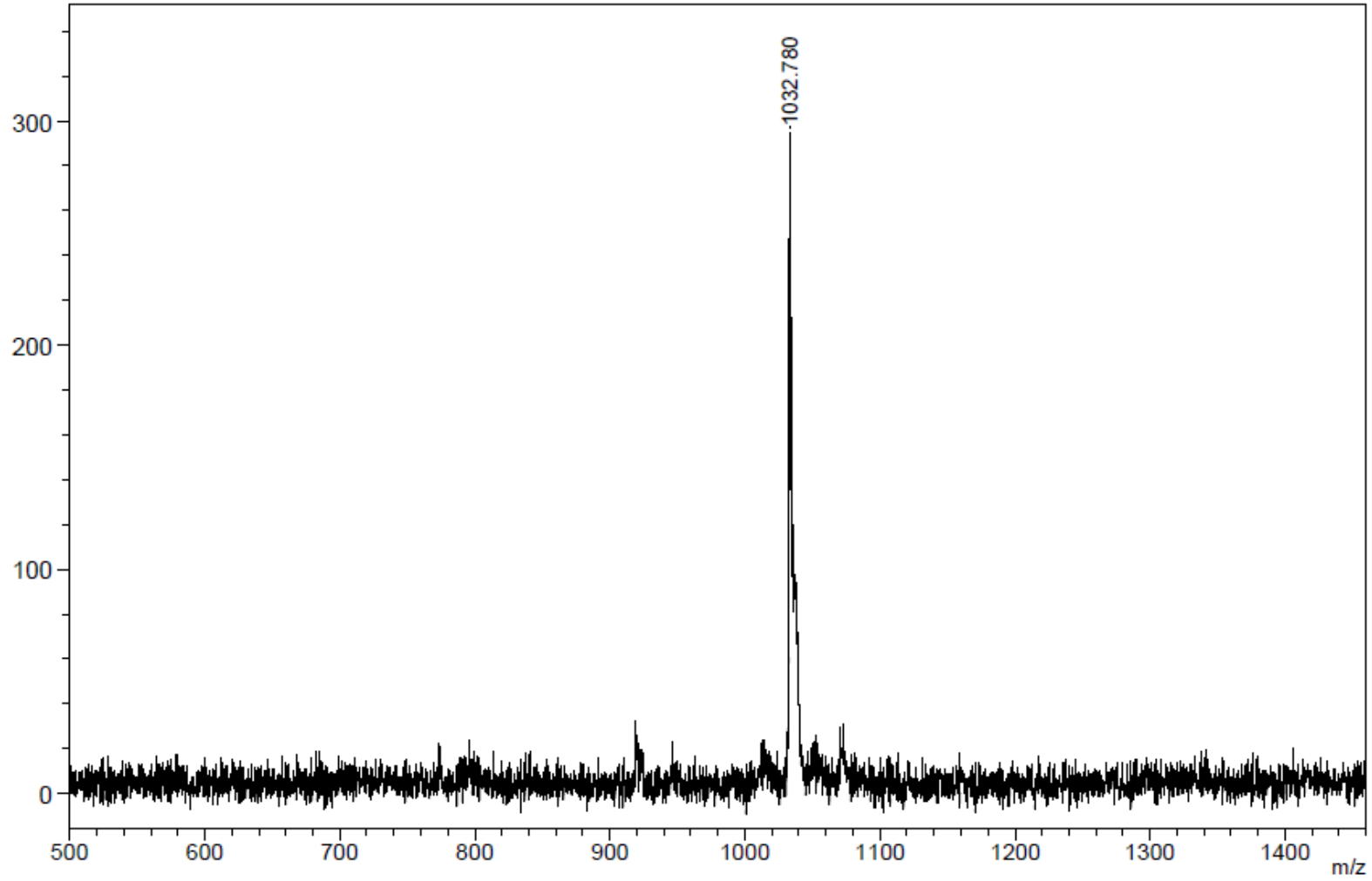
Şekil A.3 : 2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



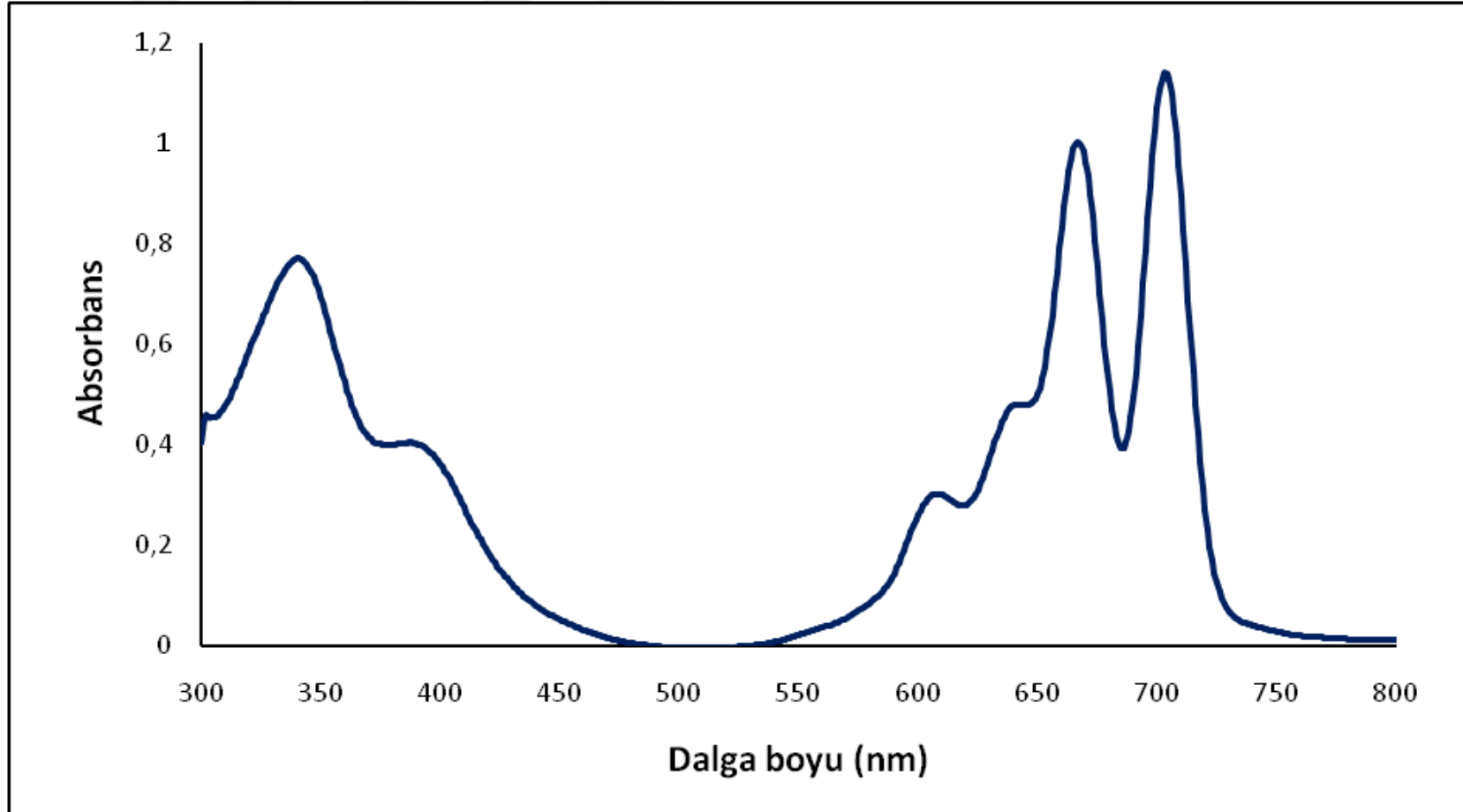
Şekil A.4 : 3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



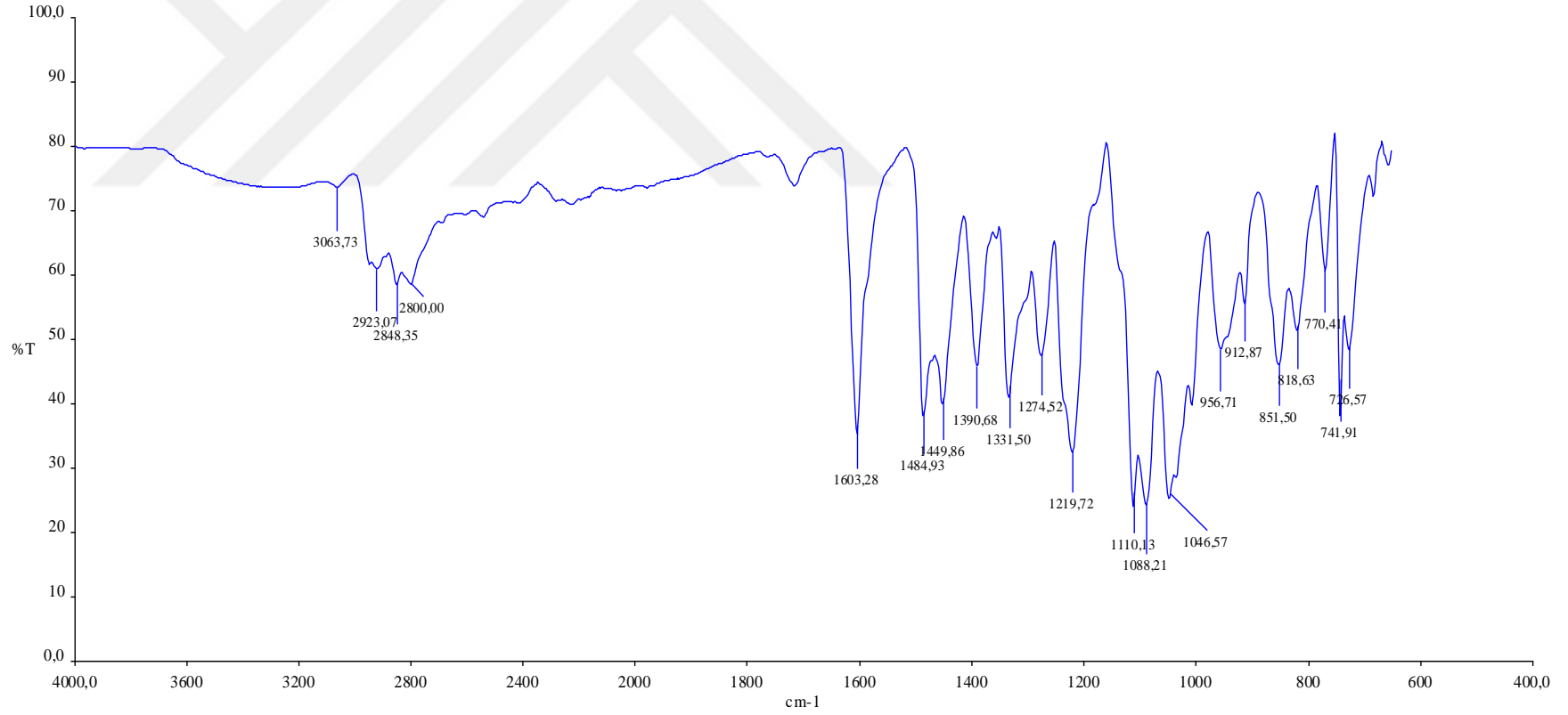
Şekil A.5 : 3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



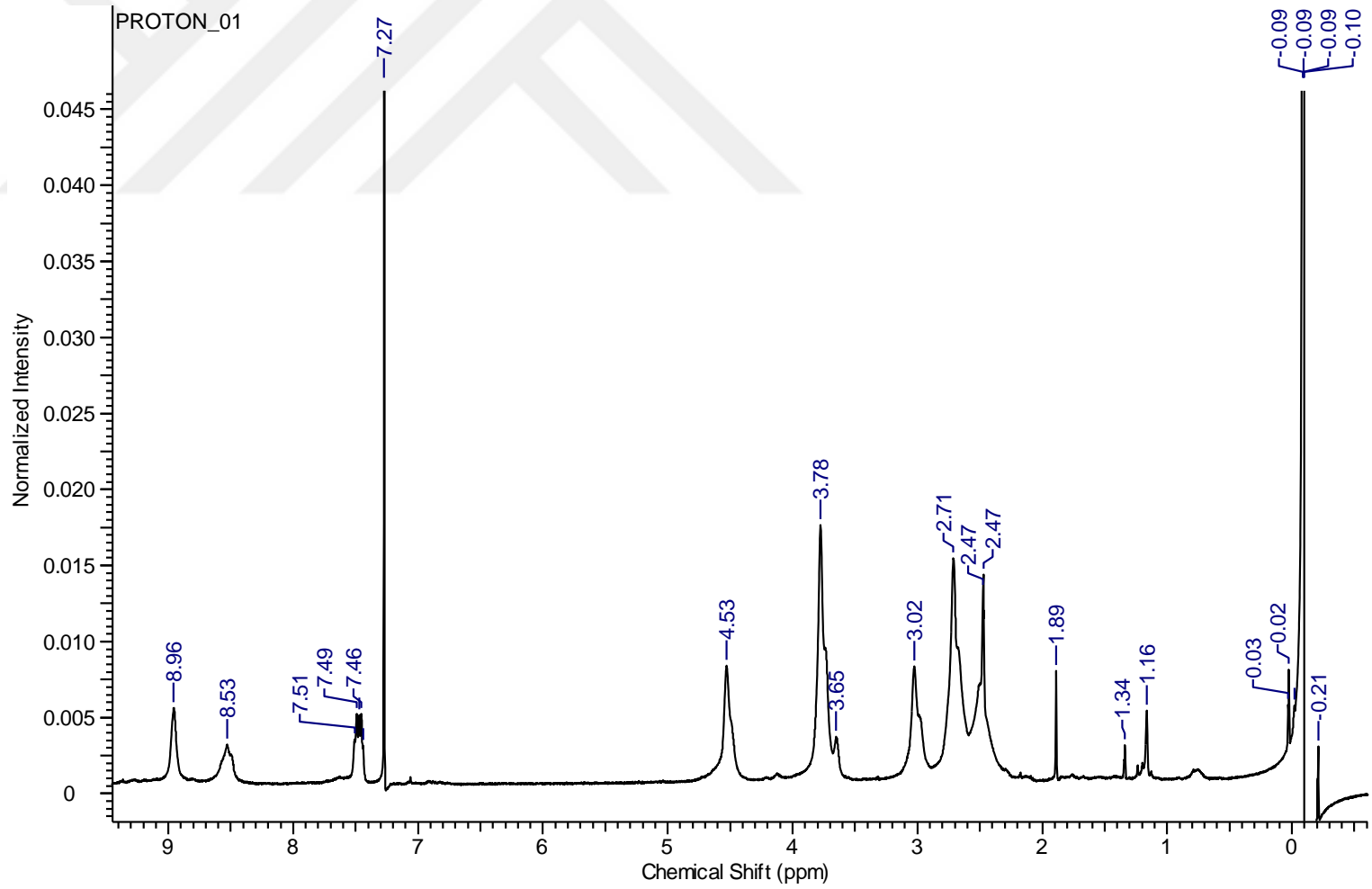
Şekil A.6 : 3 bileşğine ait kütle spektrumu.



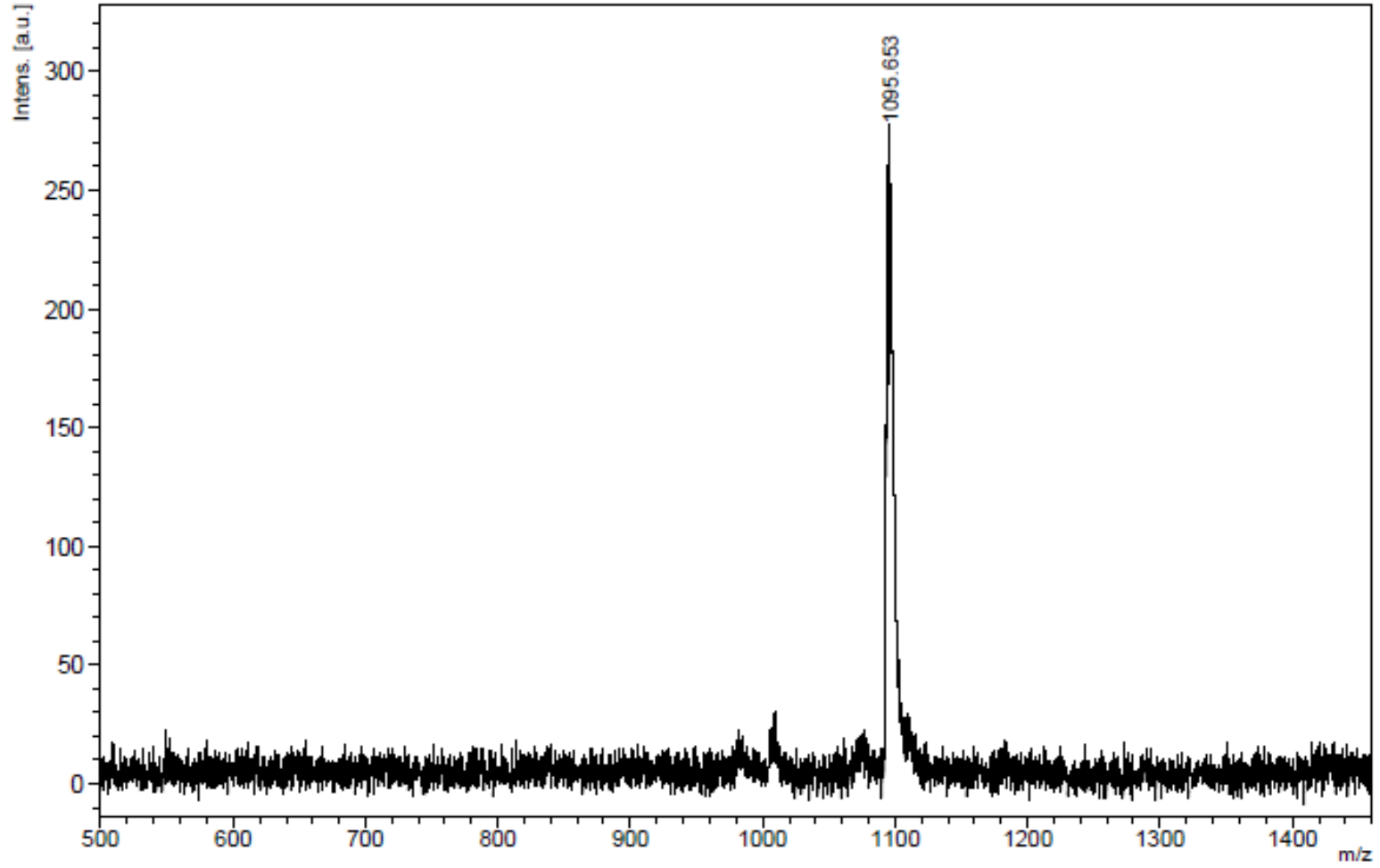
Şekil A.7 : 3 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M).



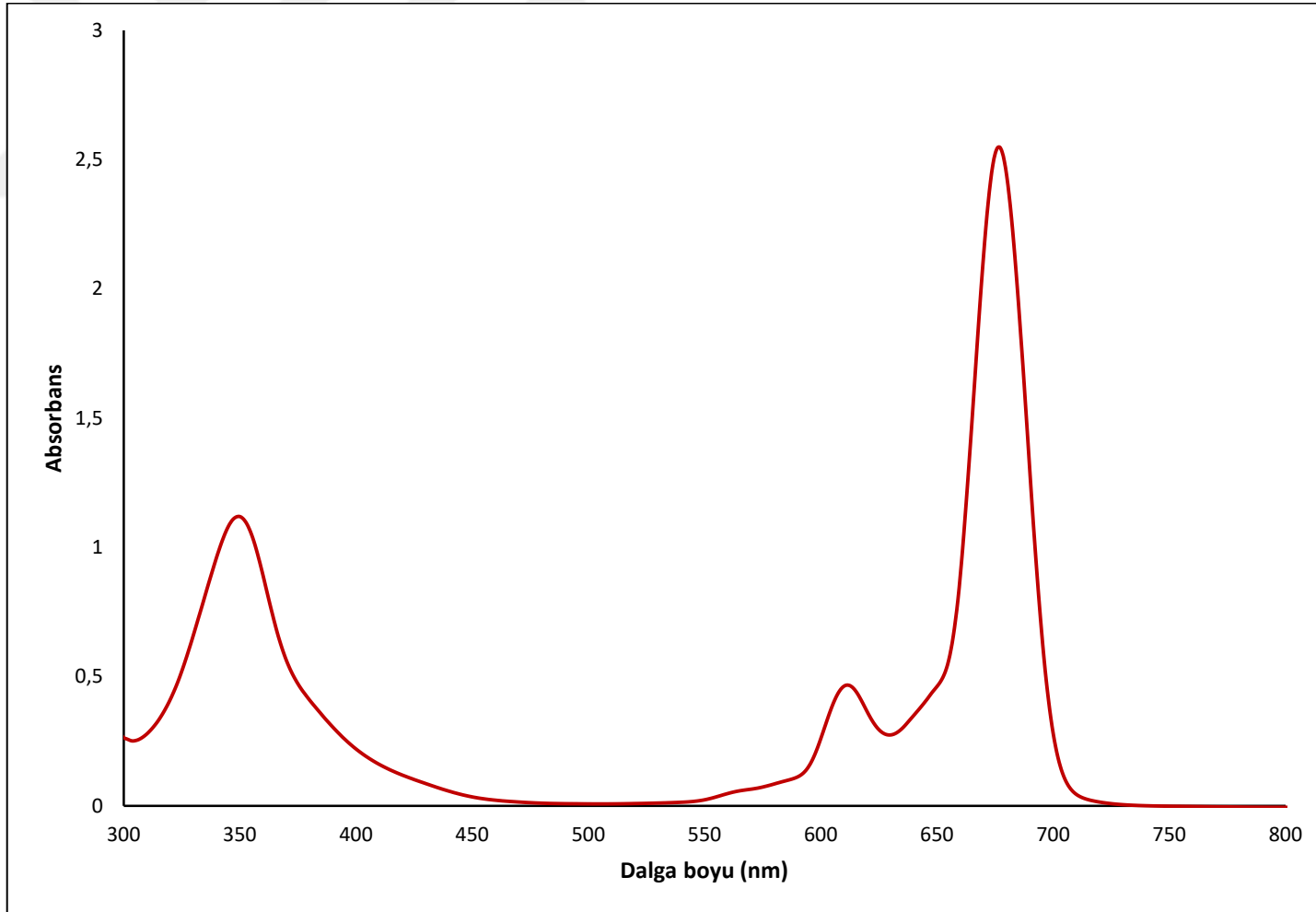
Şekil A.8 : 4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



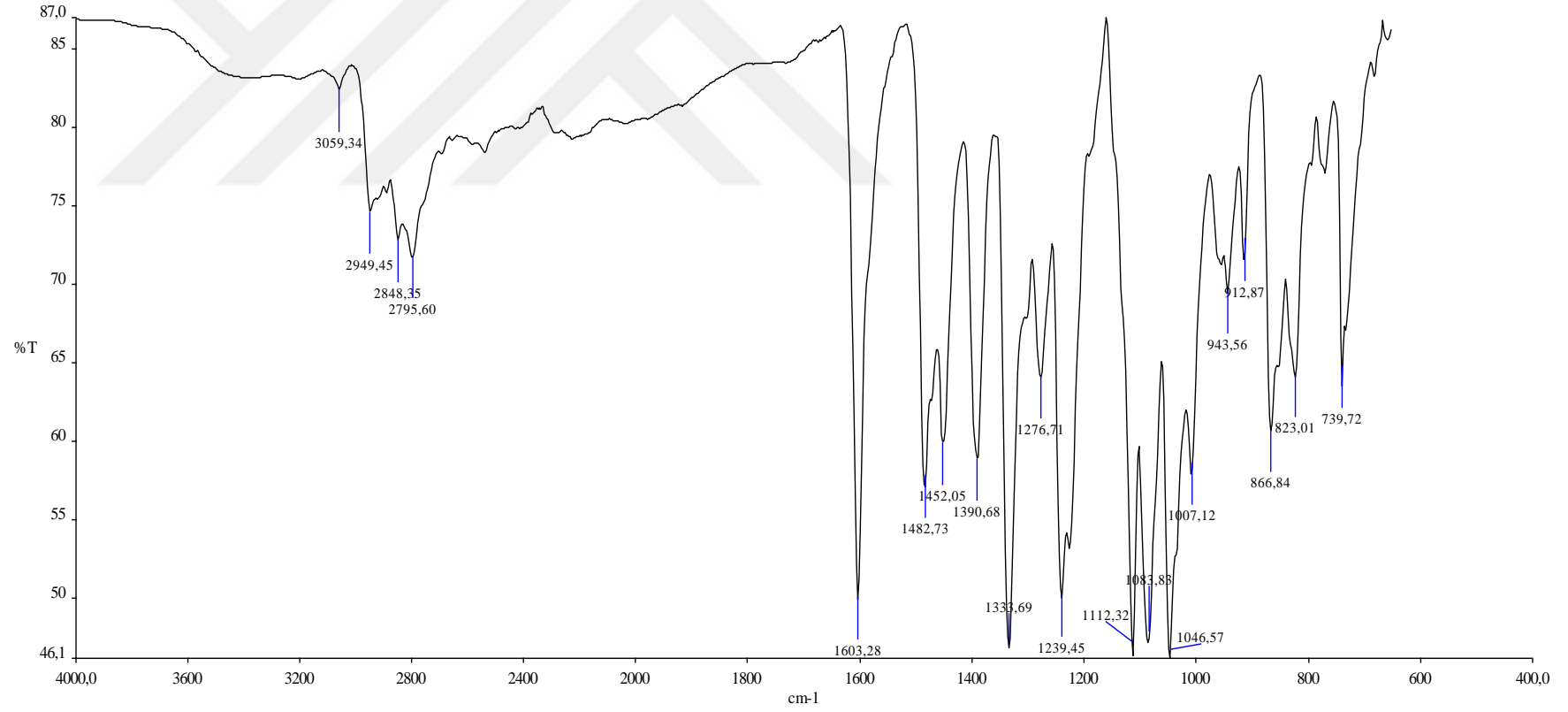
Şekil A.9 : 4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



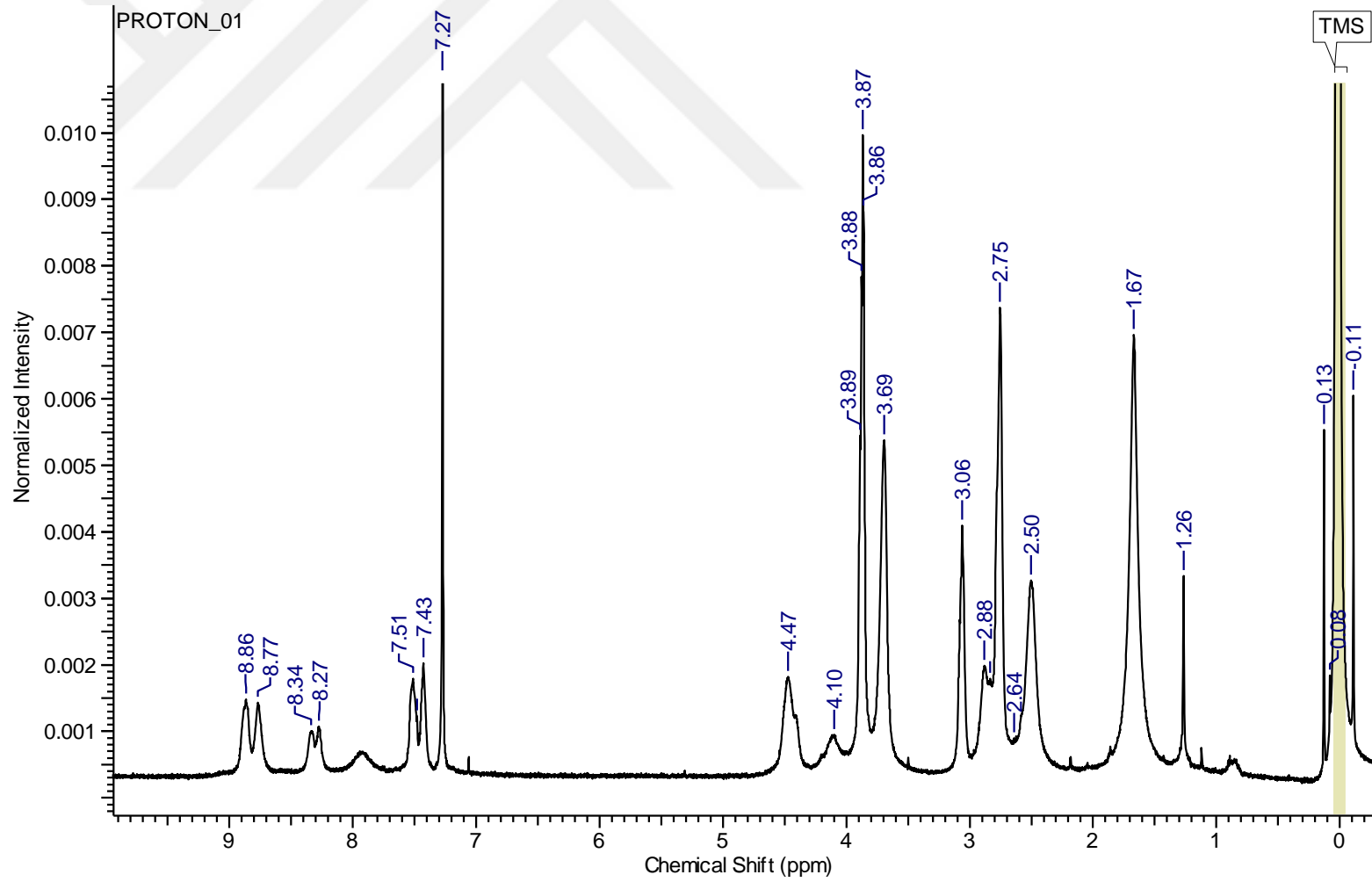
Şekil A.10 : 4 bileşğine ait kütle spektrumu.



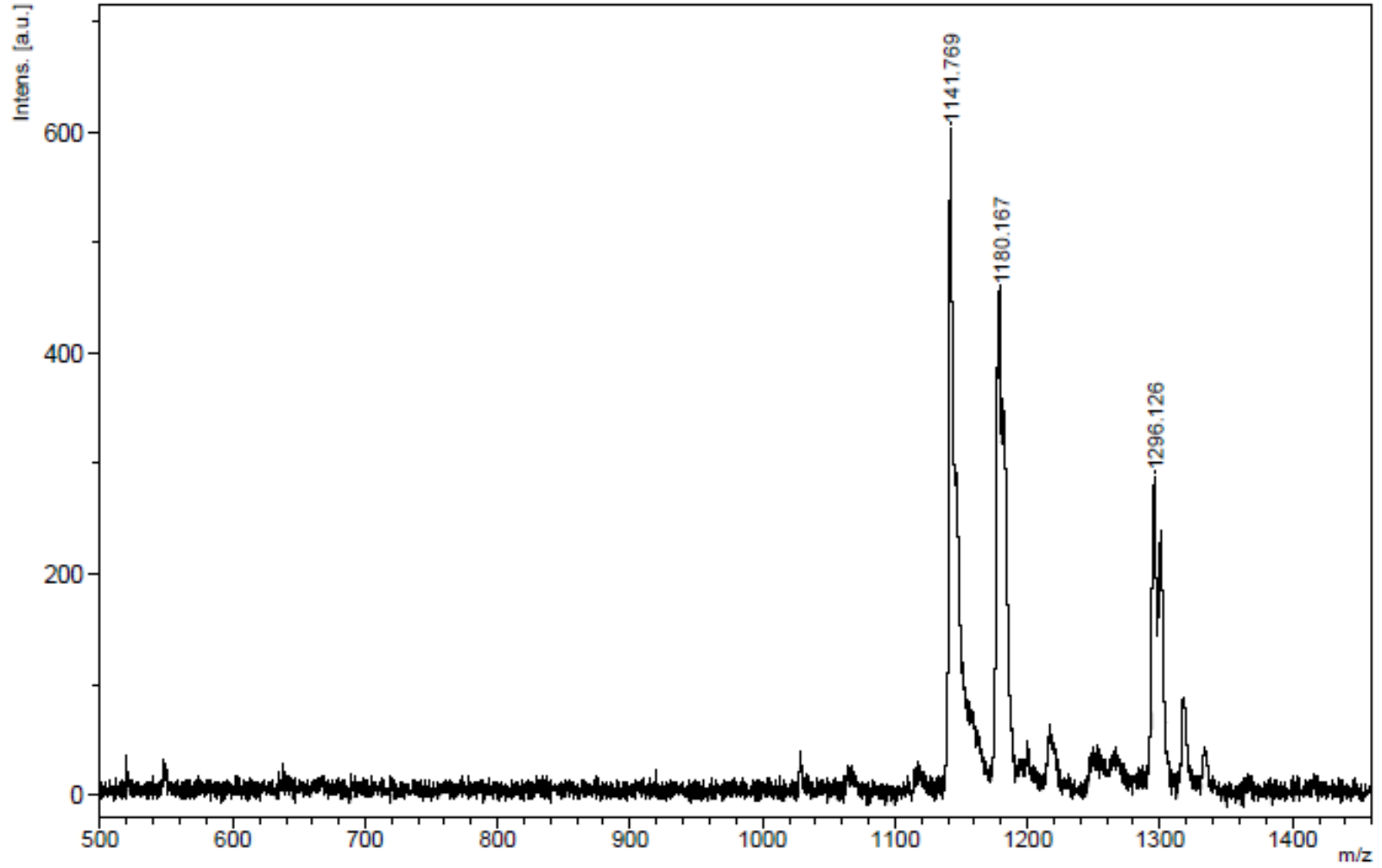
Şekil A.11 : 4 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M).



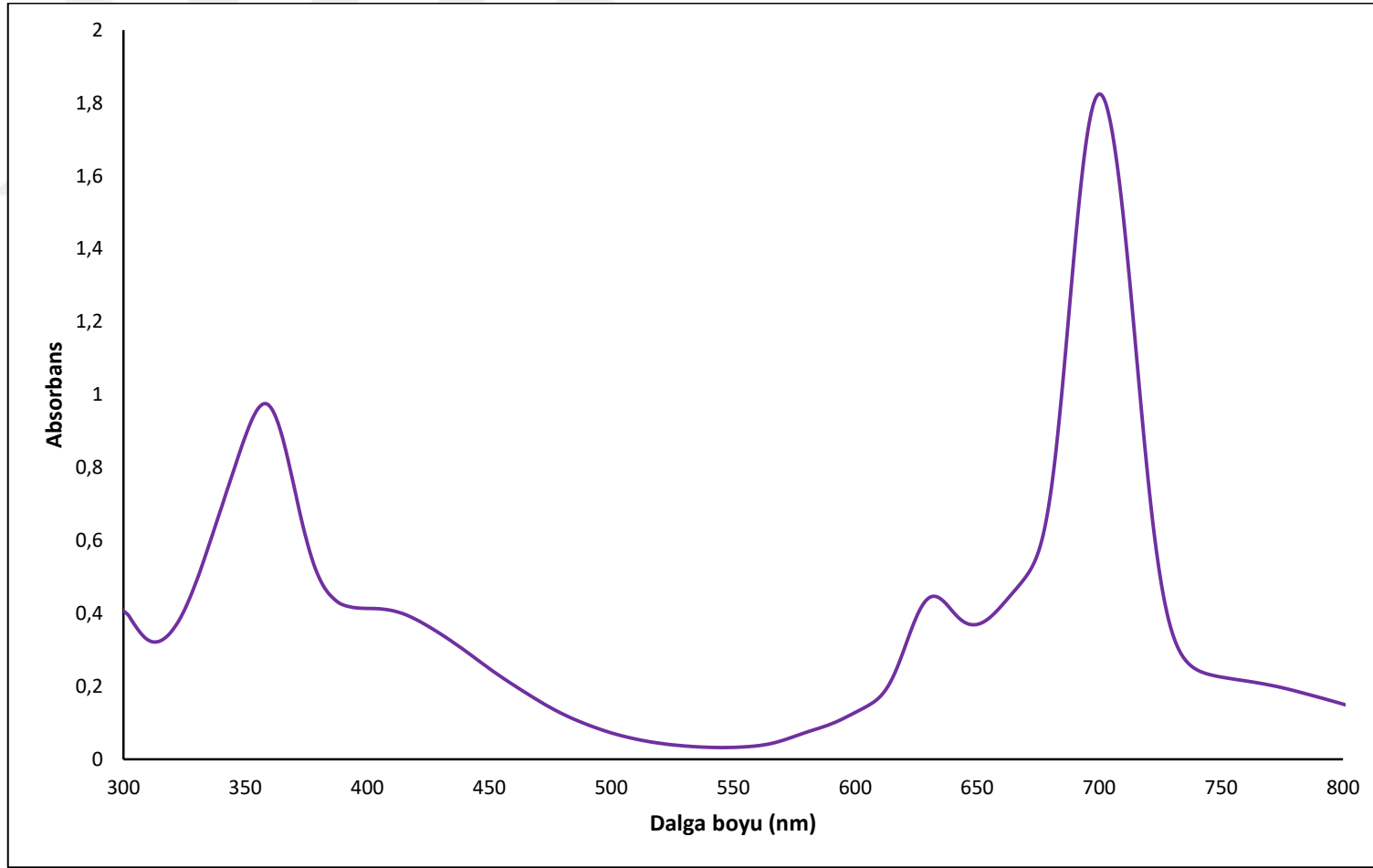
Şekil A.12 : 5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



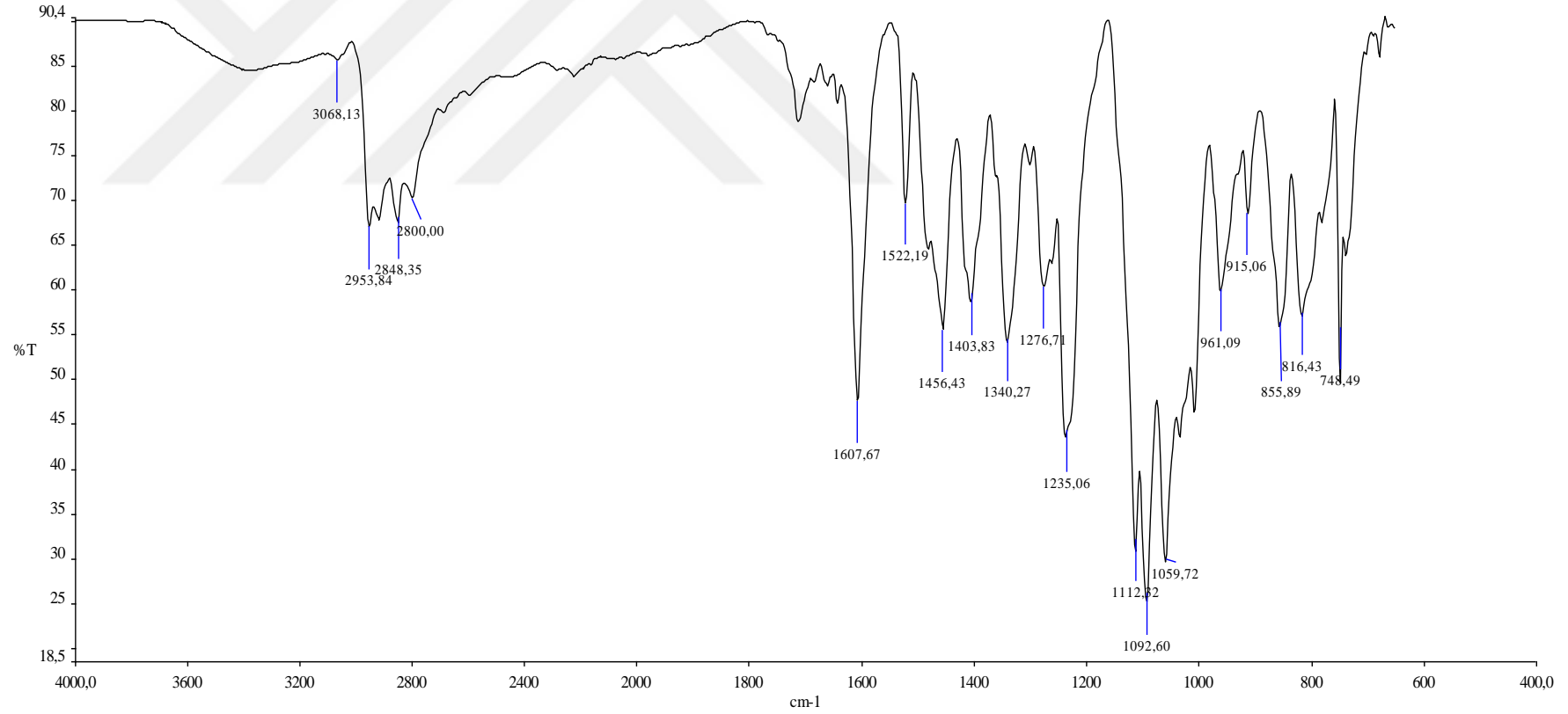
Şekil A.13 : 5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



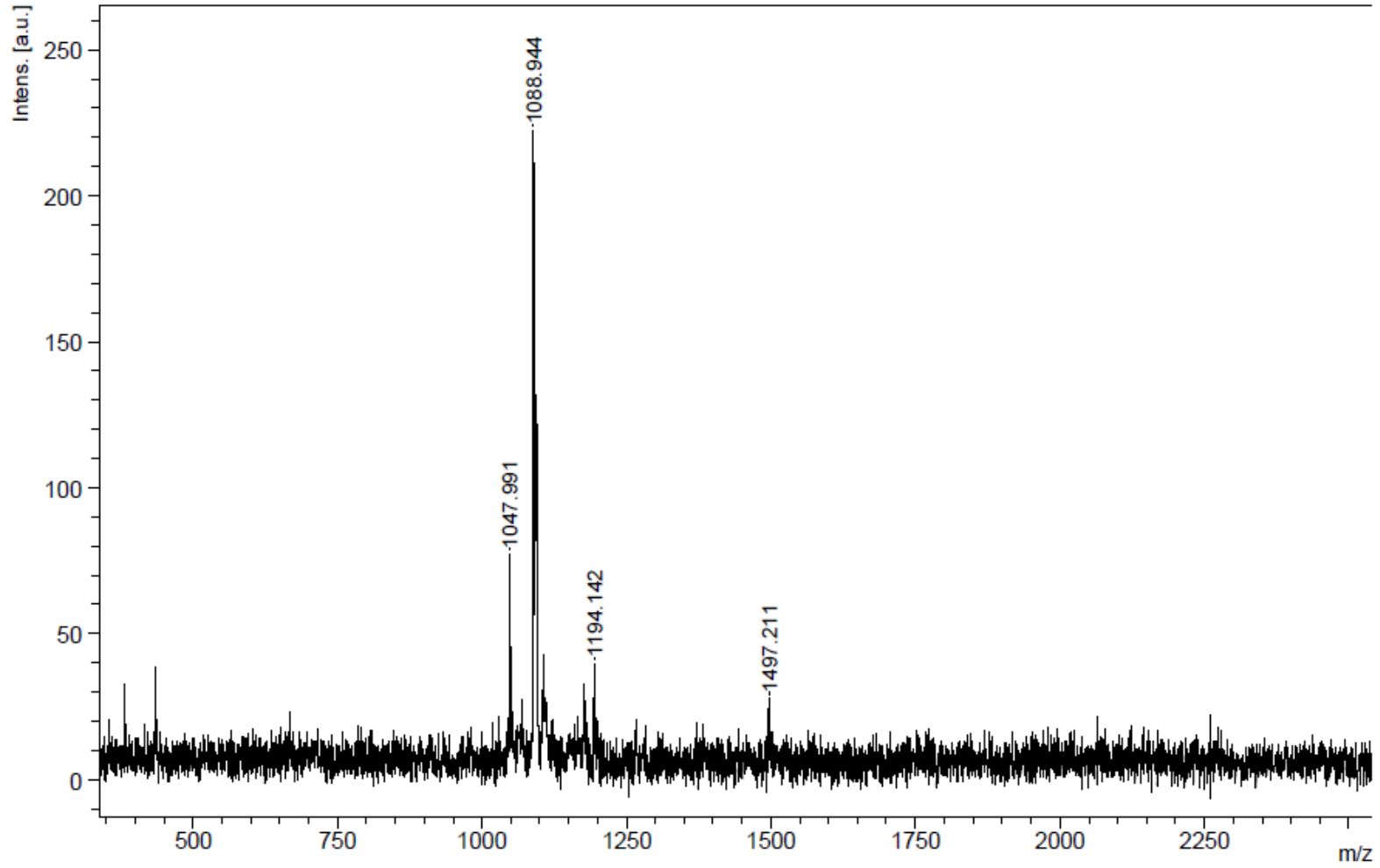
Şekil A.14 : 5 bileşiğine ait kütle spektrumu.



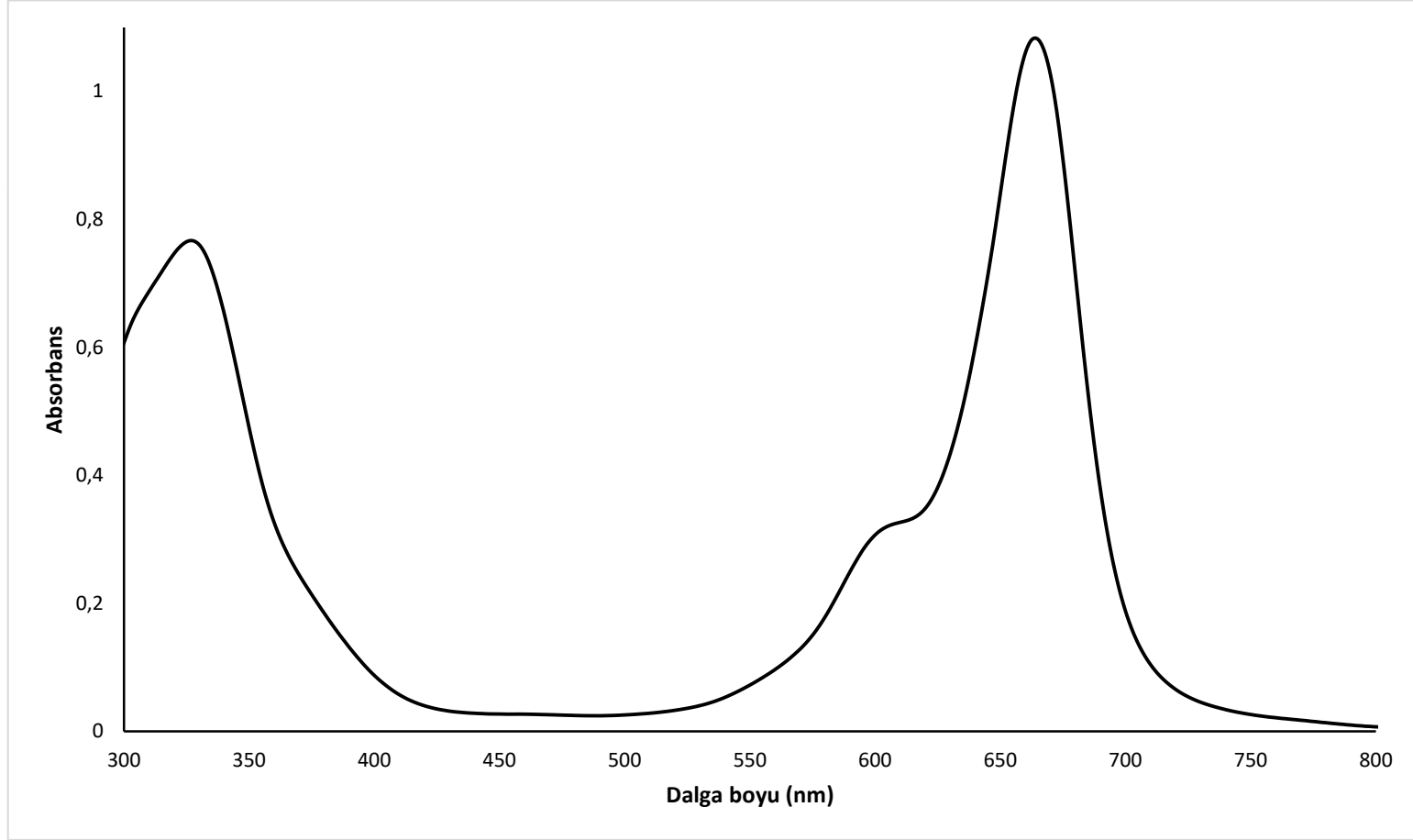
Şekil A.15 : 5 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M).



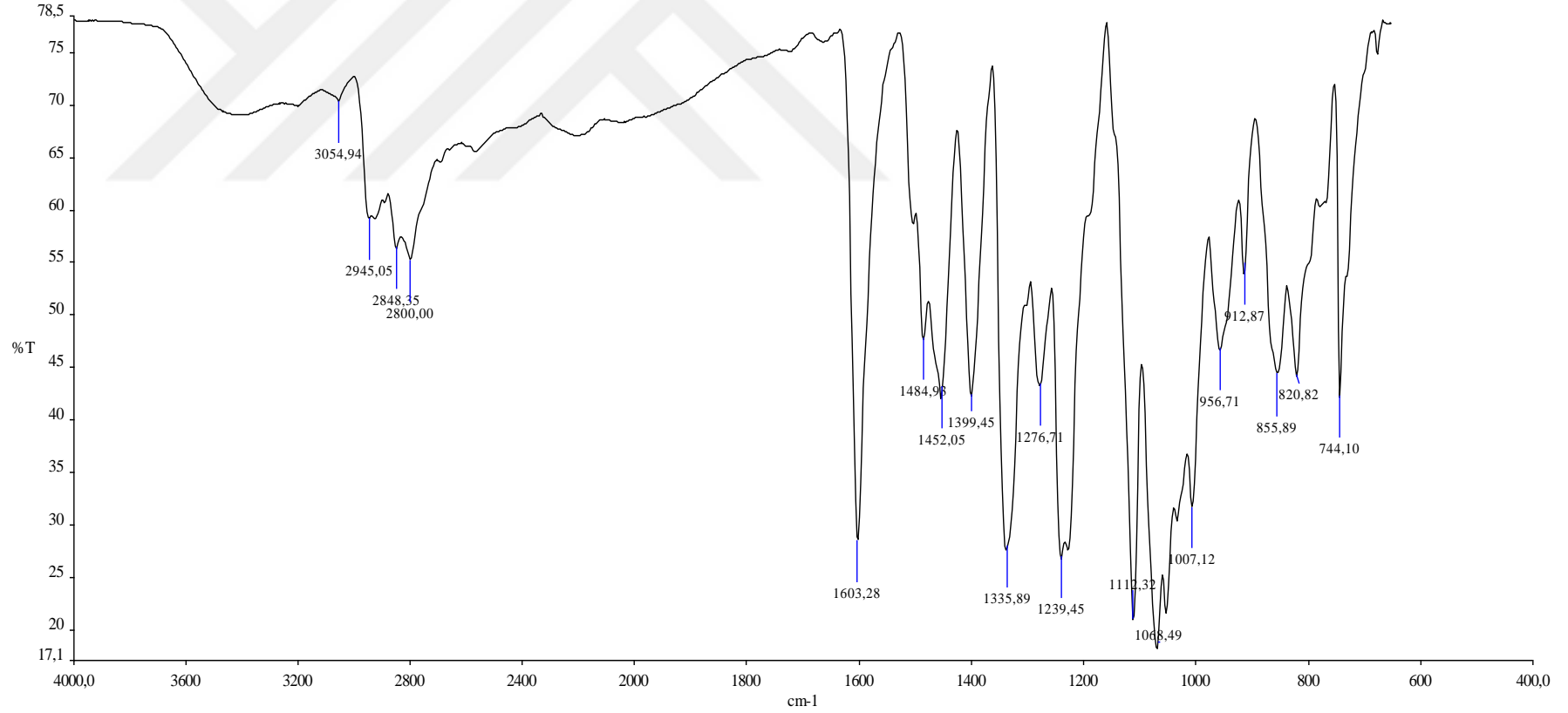
Şekil A.16 : 6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



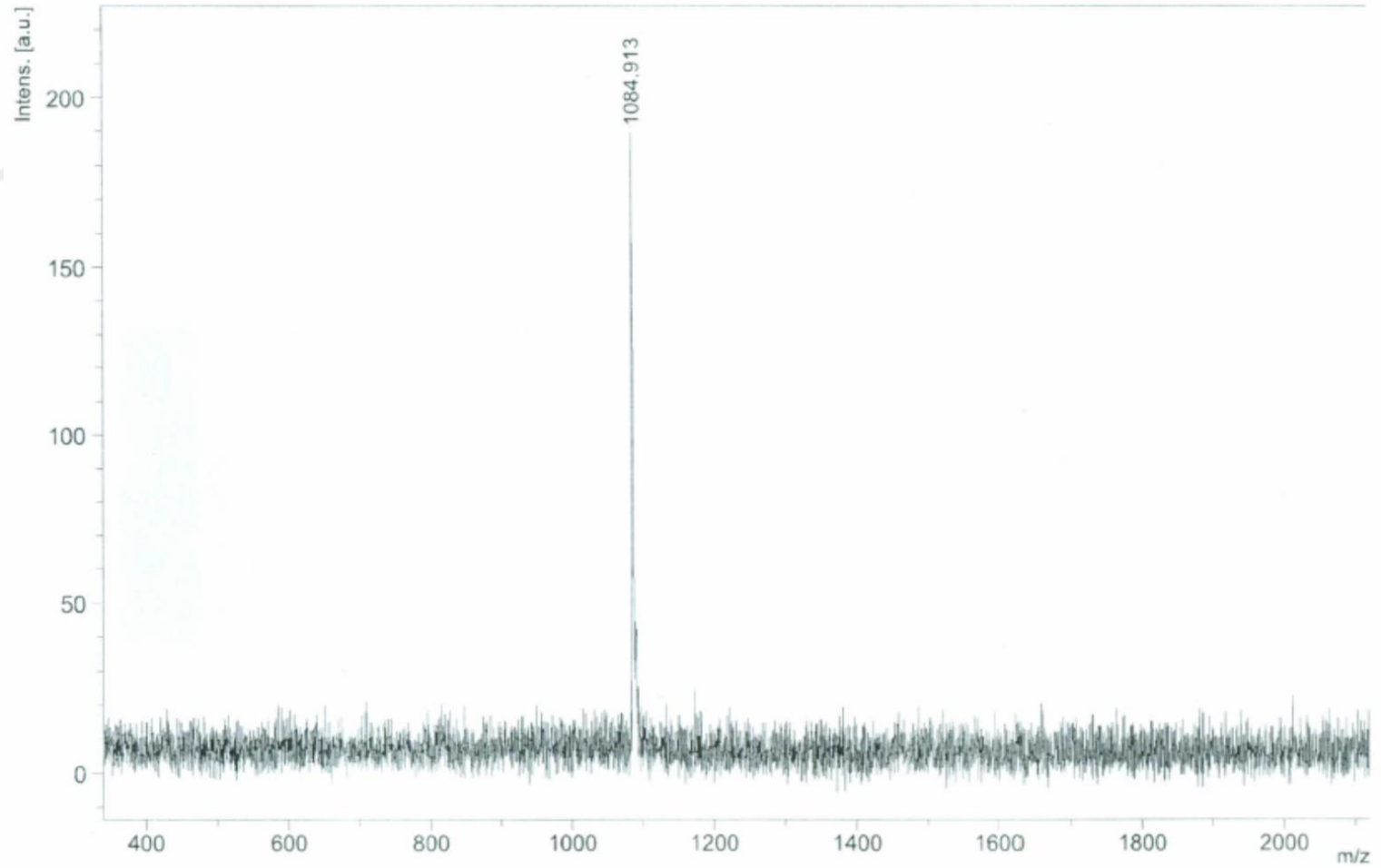
Şekil A.17 : 6 bileşğine ait kütle spektrumu.



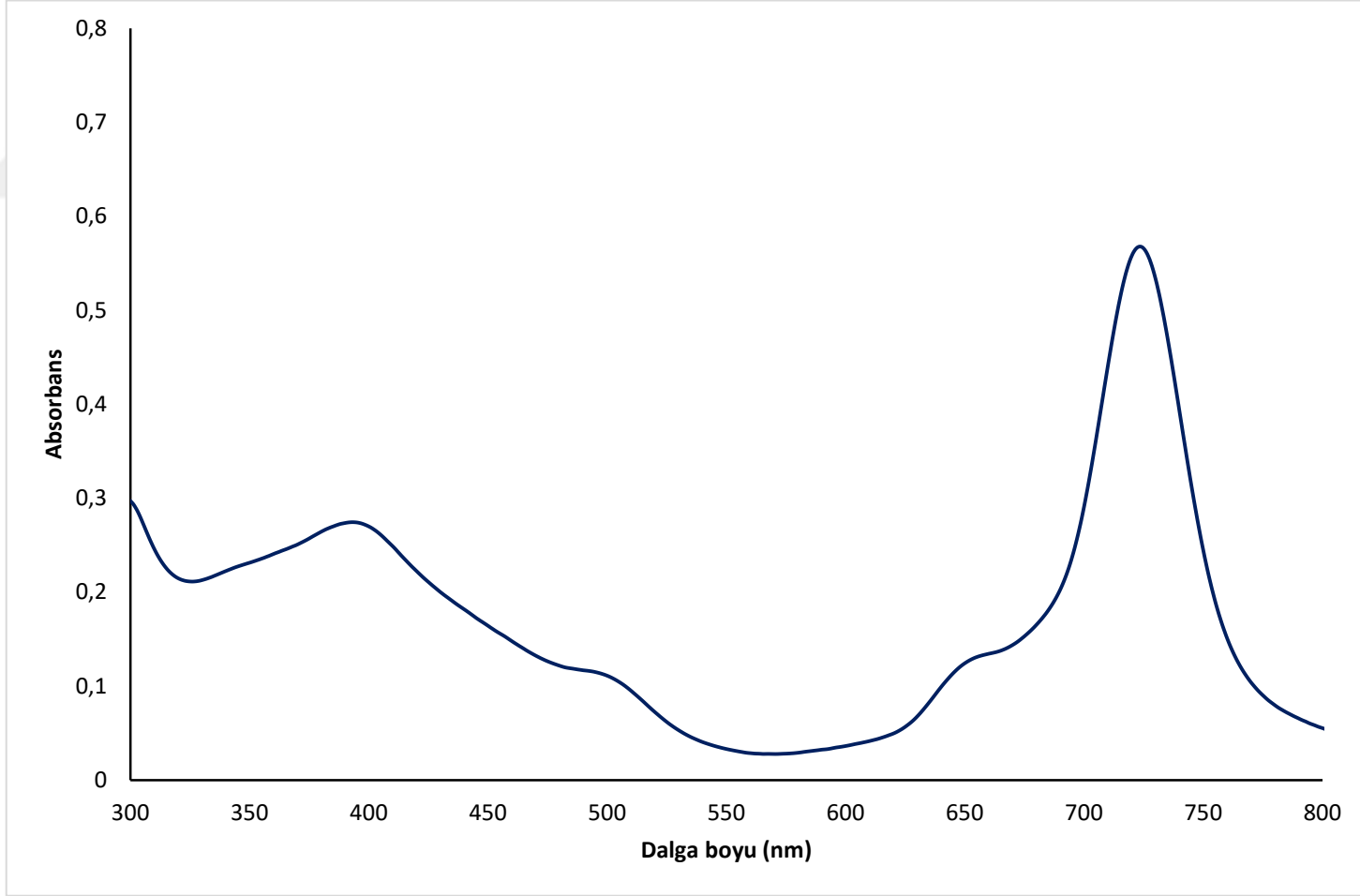
Şekil A.18 : 6 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu (6×10^{-6} M).



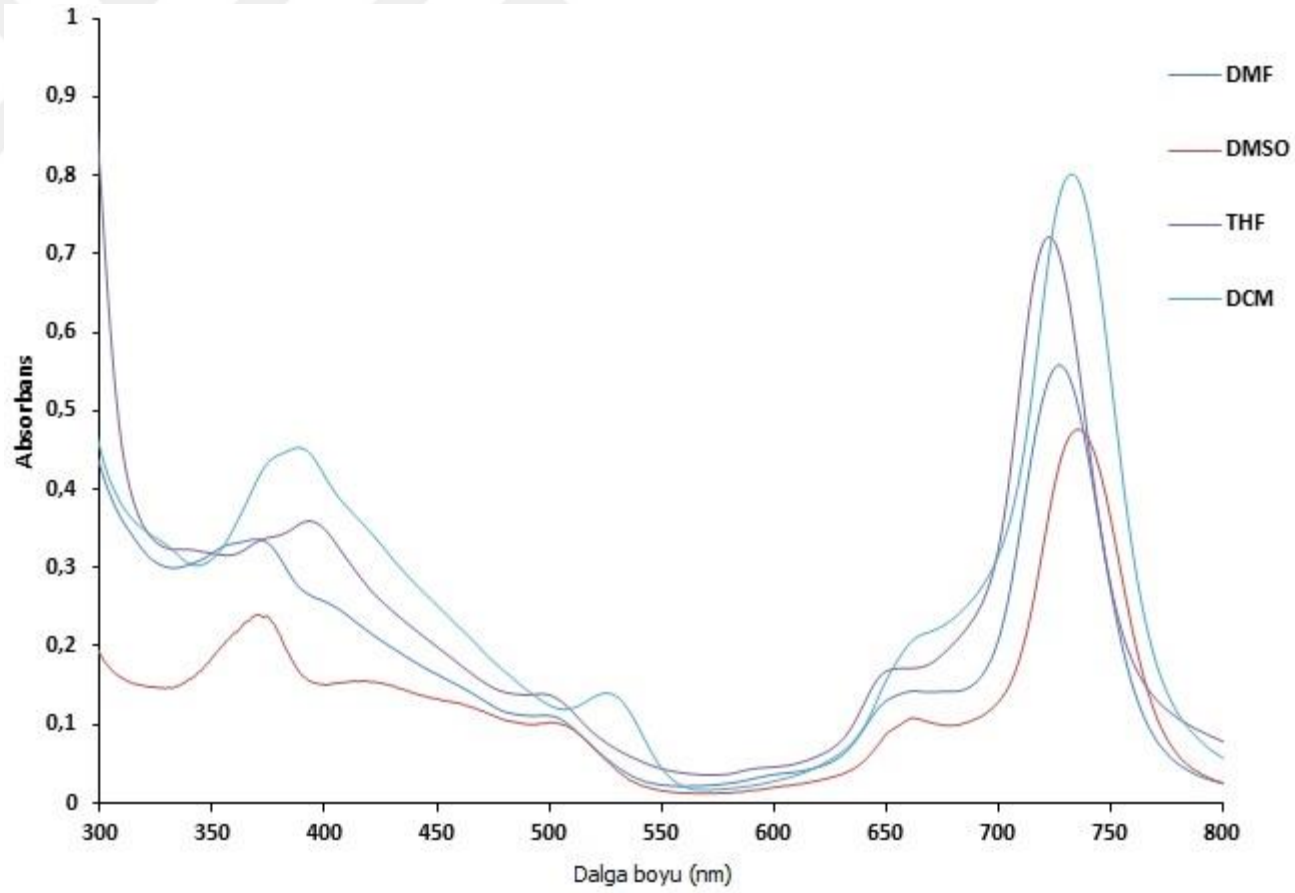
Şekil A.19 : 7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



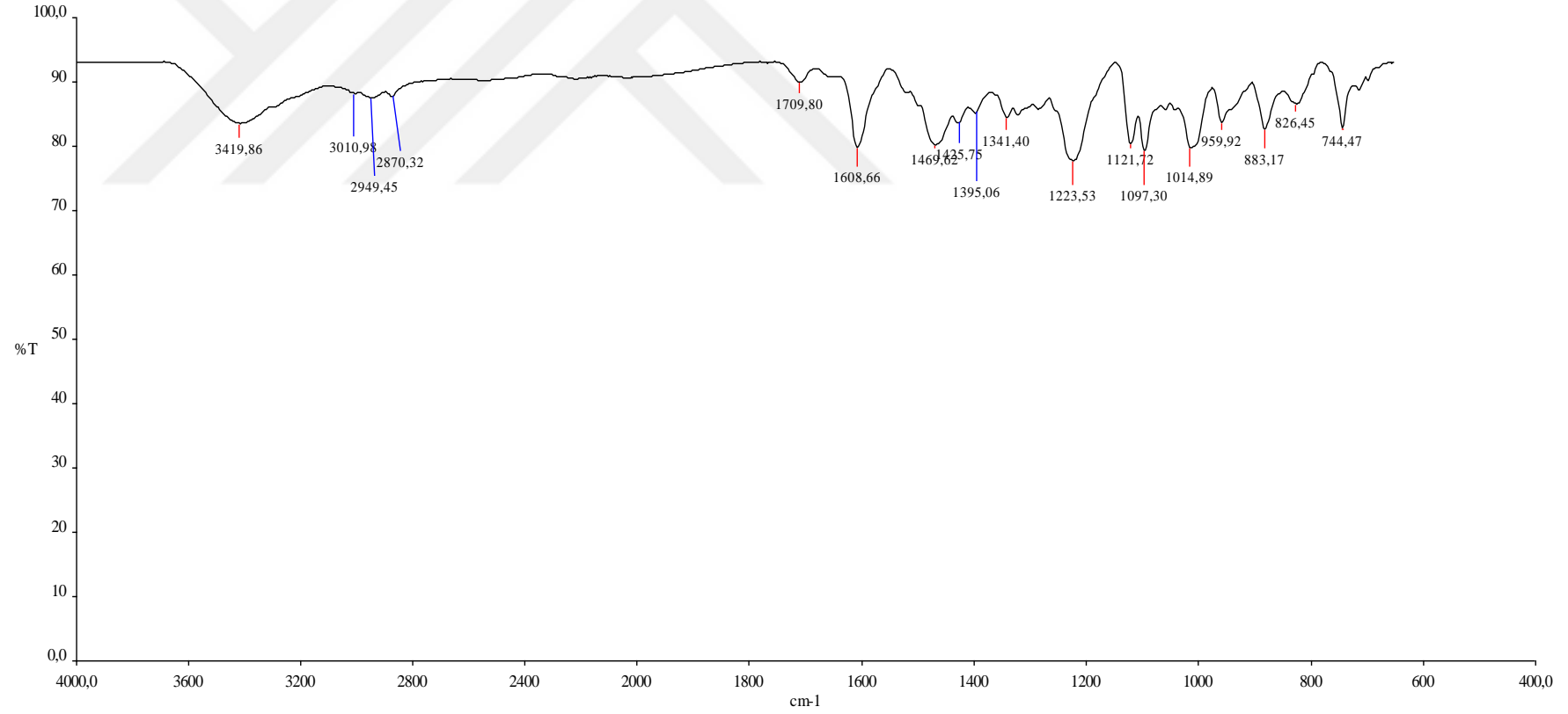
Şekil A.20 : 7 bileşiğine ait kütle spektrumu.



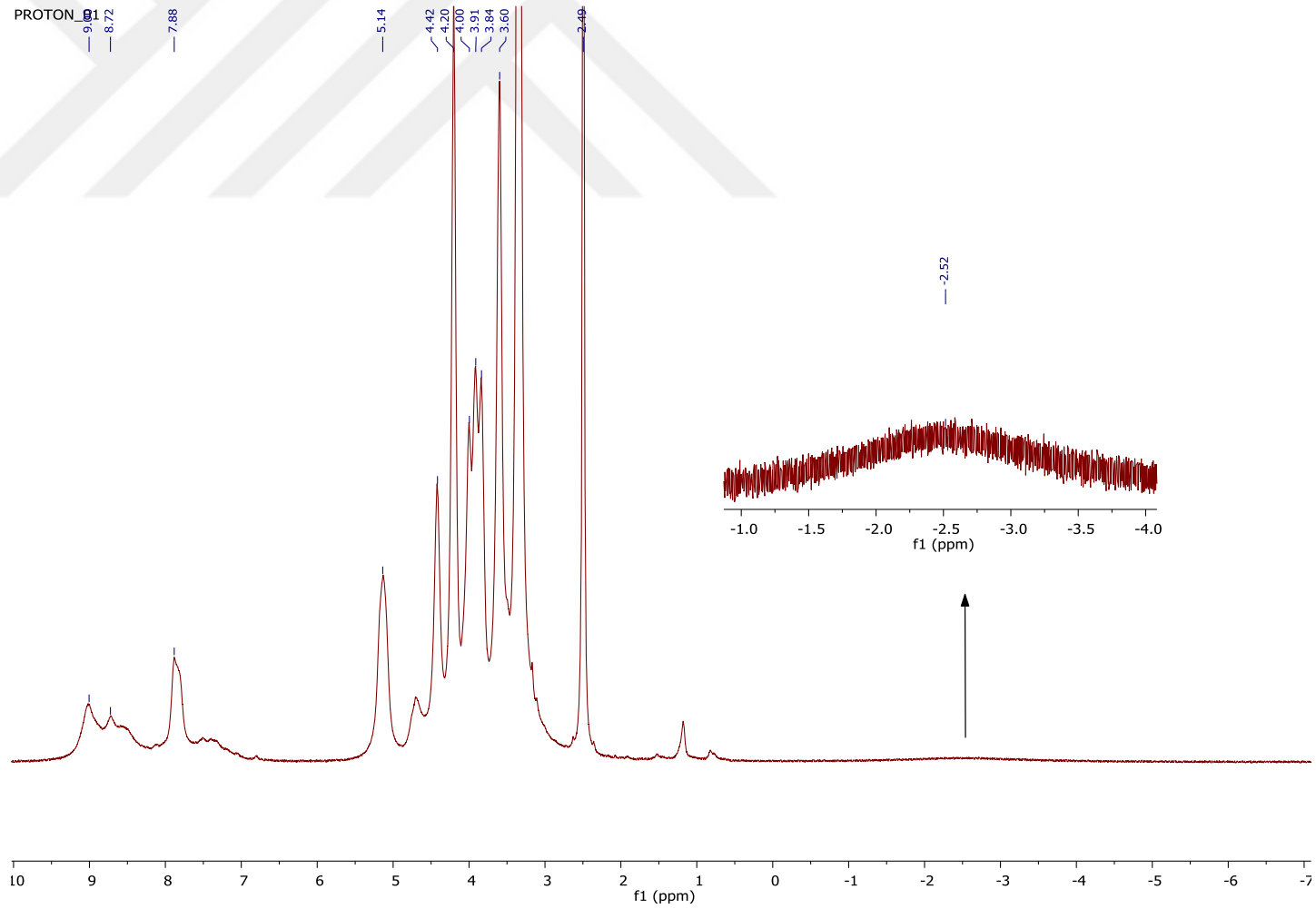
Şekil A.21 : 7 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu ($6 \times 10^{-6} \text{ M}$).



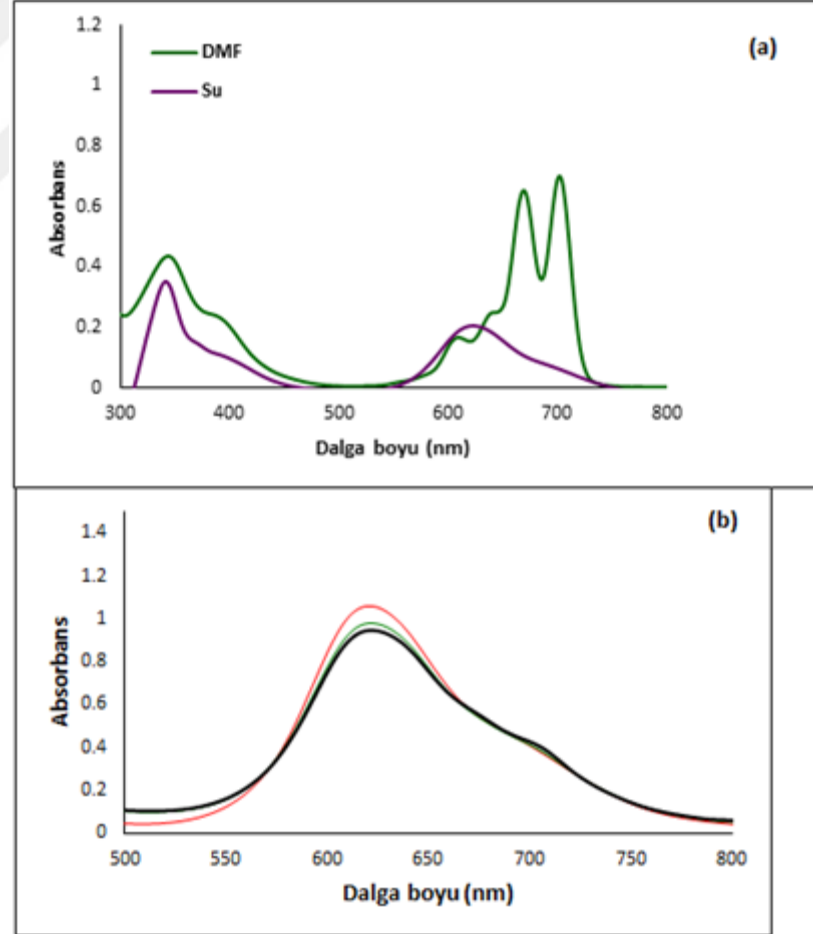
Şekil A.22 : 7 bileşiğine ait farklı çözücülerde alınan UV-Vis spektrumu (14×10^{-6} M).



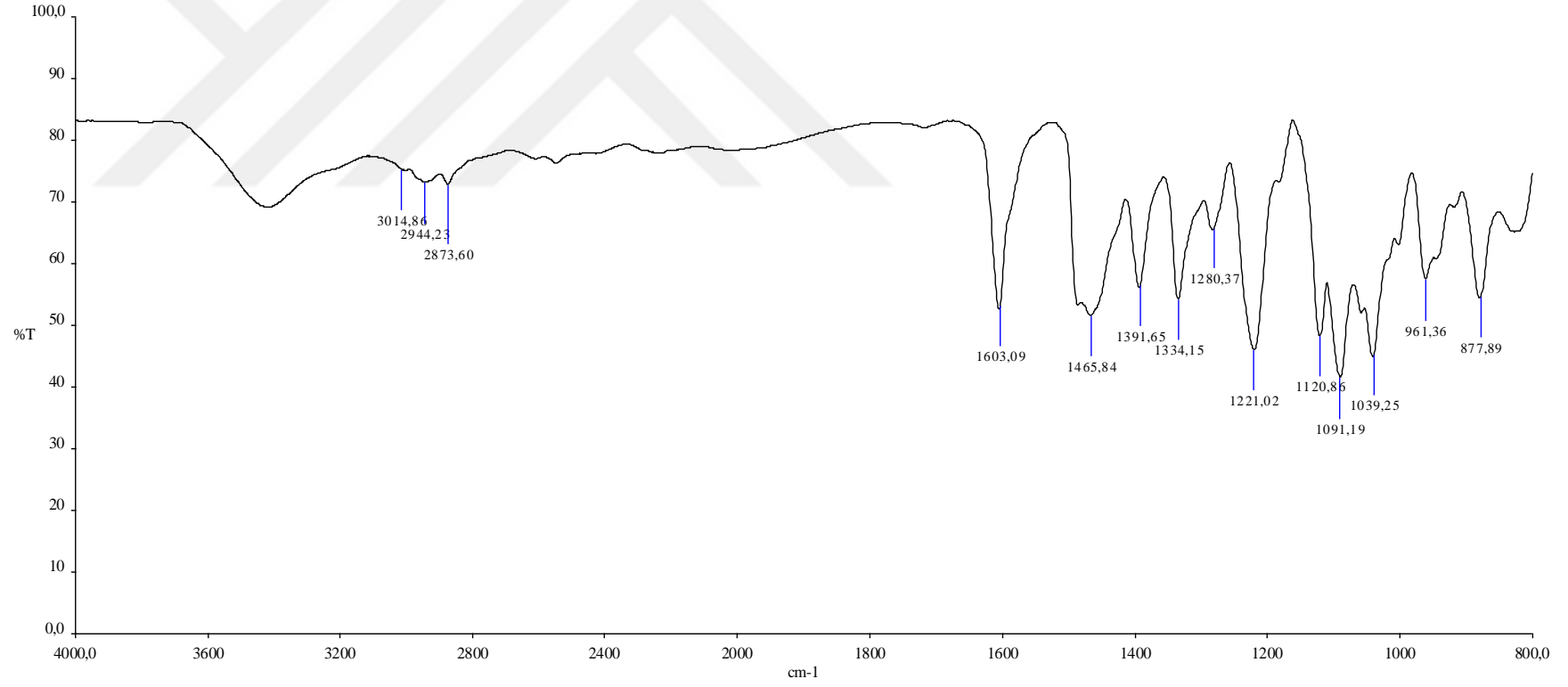
Şekil A.23 : 8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



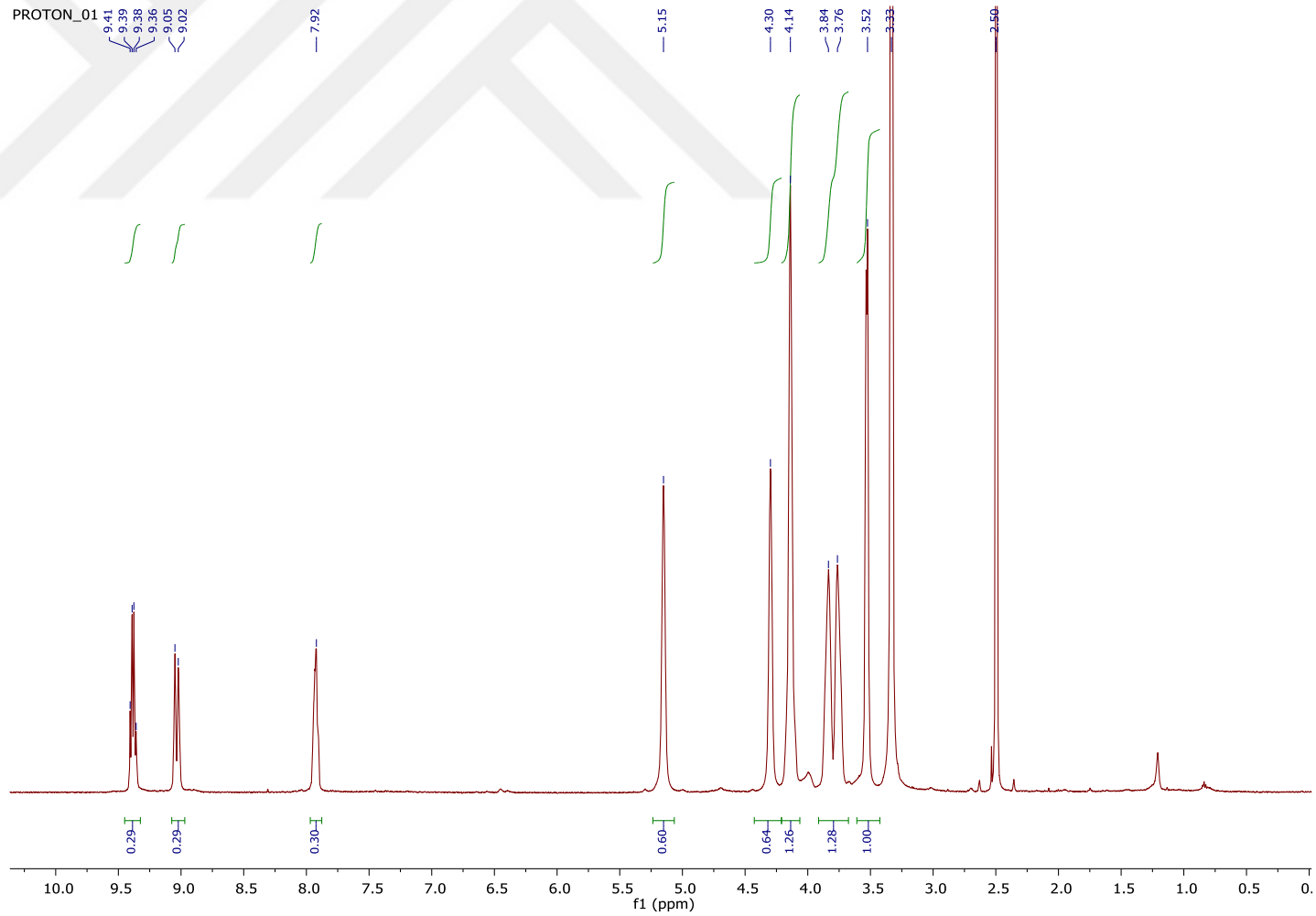
Şekil A.24 : 8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



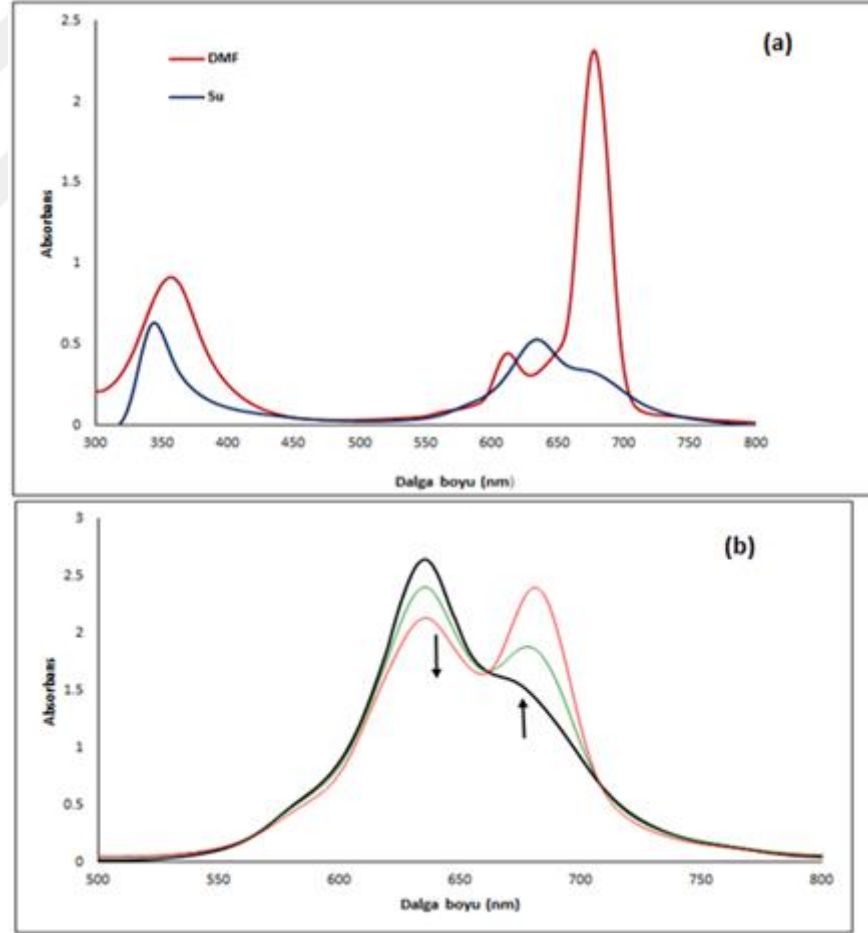
Şekil A.25 : 8 bileşiğine ait (a) DMF ve suda (1×10^{-5} M), (b) Su + Triton X-100 (5×10^{-5} M) alınan UV-Vis spektrumu.



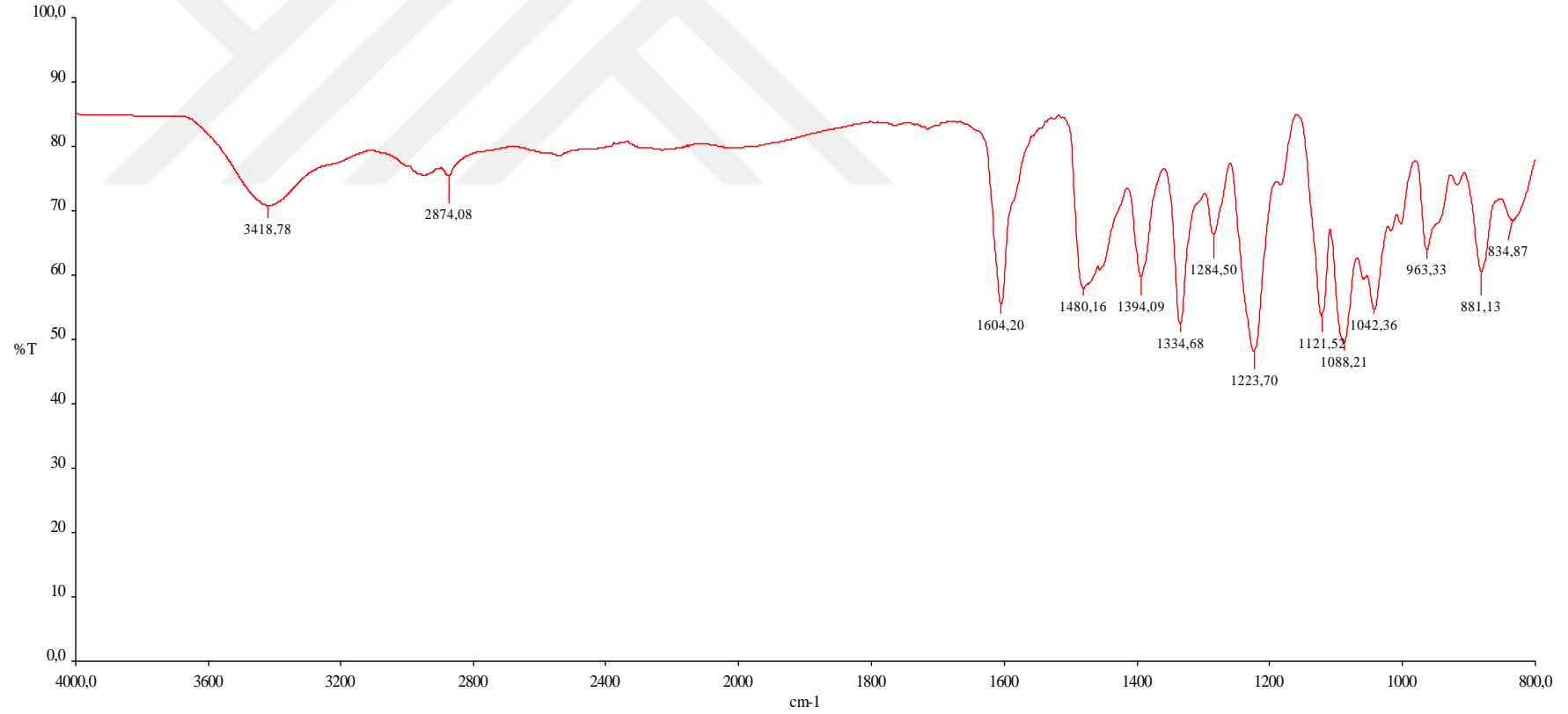
Şekil A.26 : 9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



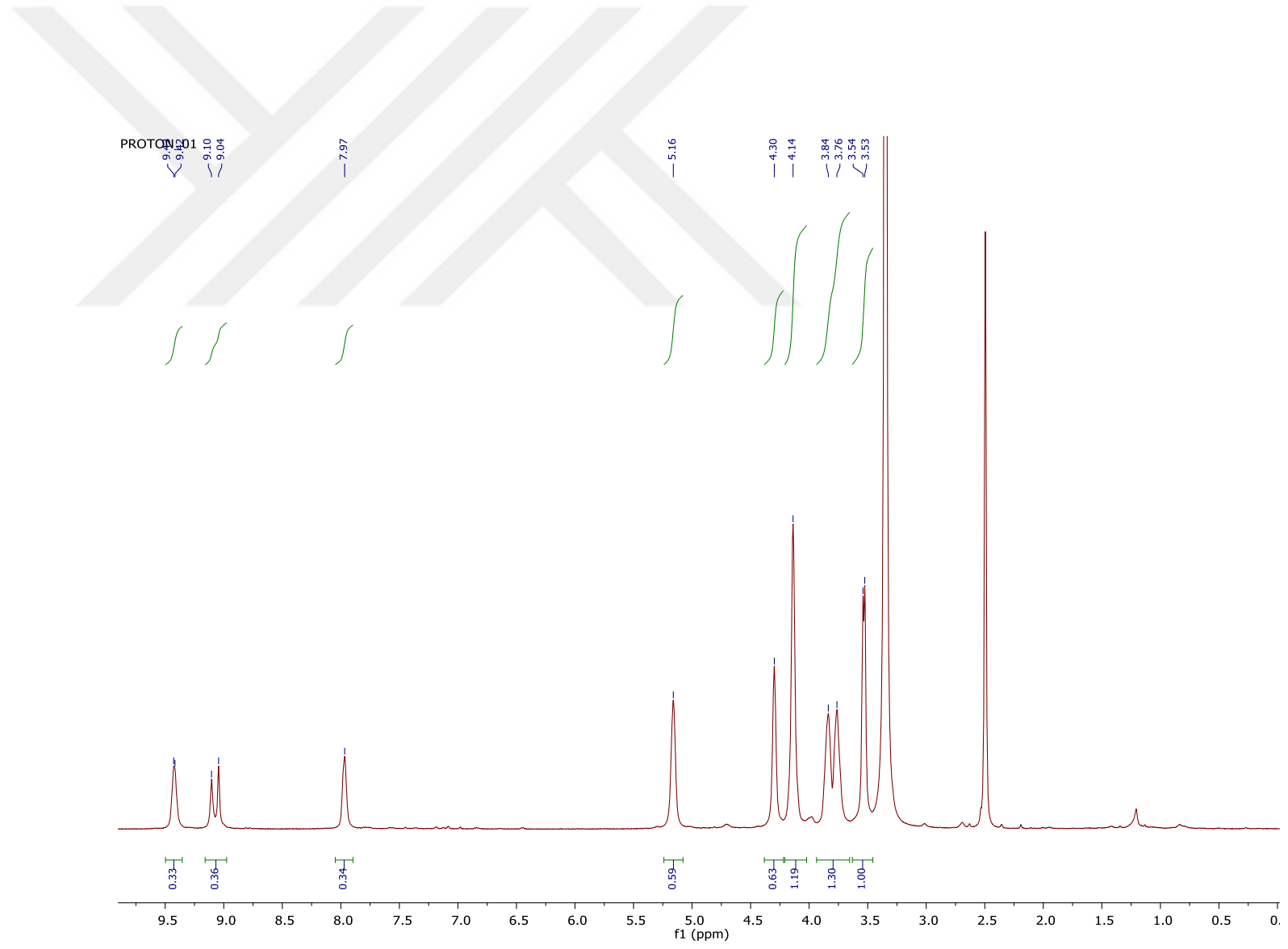
Şekil A.27 : 9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



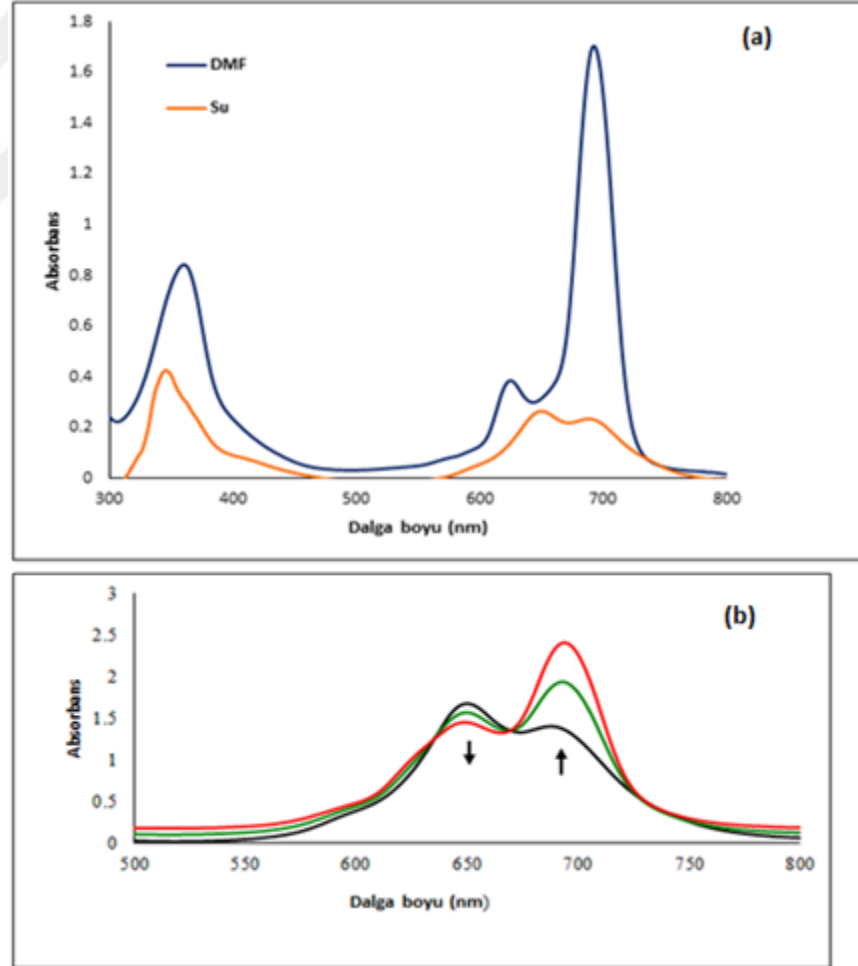
Şekil A.28 : 9 bileşiğine ait (a) DMF ve suda (1×10^{-5} M), (b) Su + Triton X-100 (5×10^{-5} M) alınan UV-Vis spektrumu.



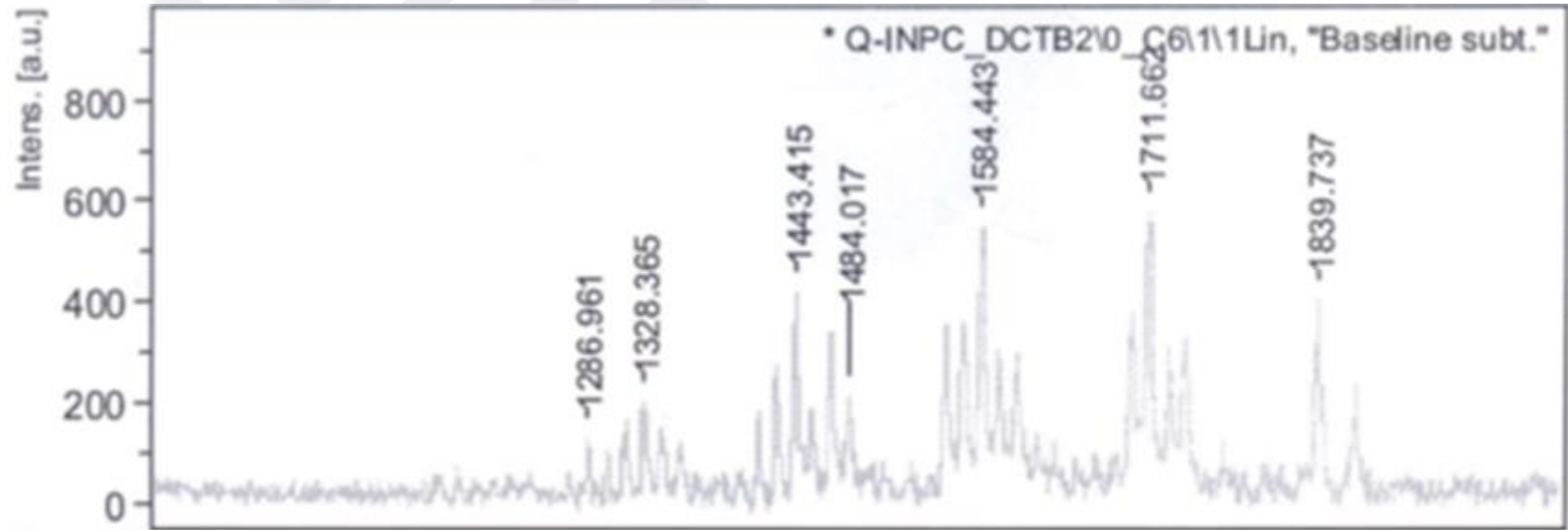
Şekil A.29 : 10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



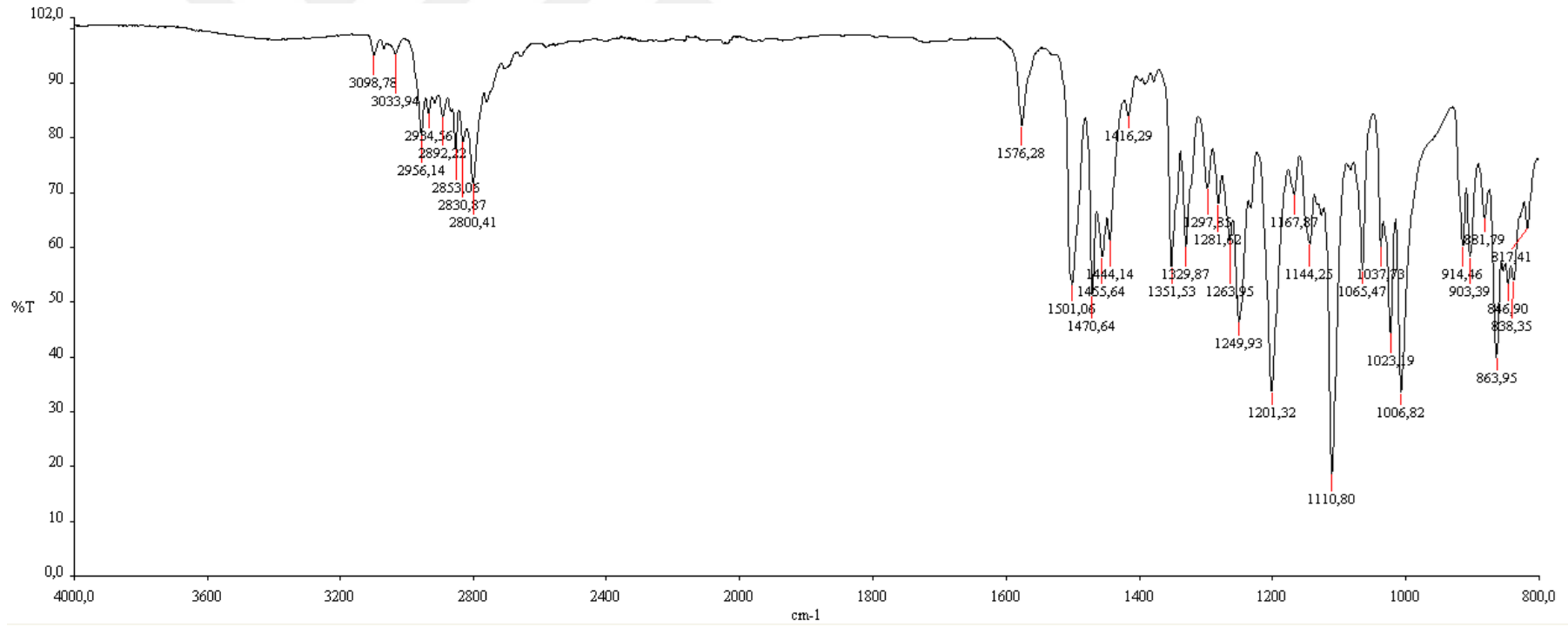
Şekil A.30 : 10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil A.31 : 10 bileşiğine ait (a) DMF ve suda (1×10^{-5} M), (b) Su + Triton X-100 (5×10^{-5} M) alınan UV-Vis spektrumu.

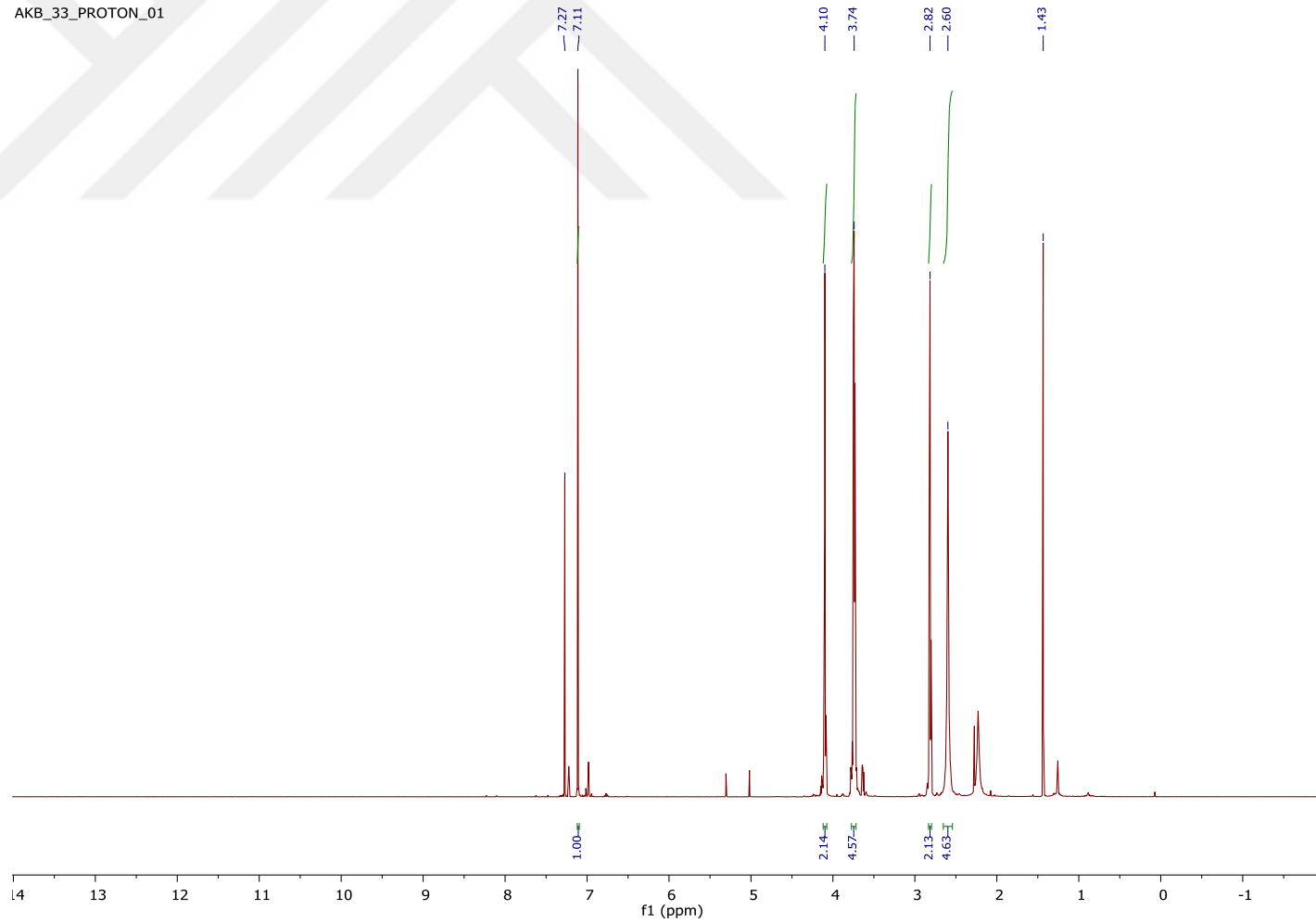


Şekil A.32 : 10 bileşiğine ait kütle spektrumu.

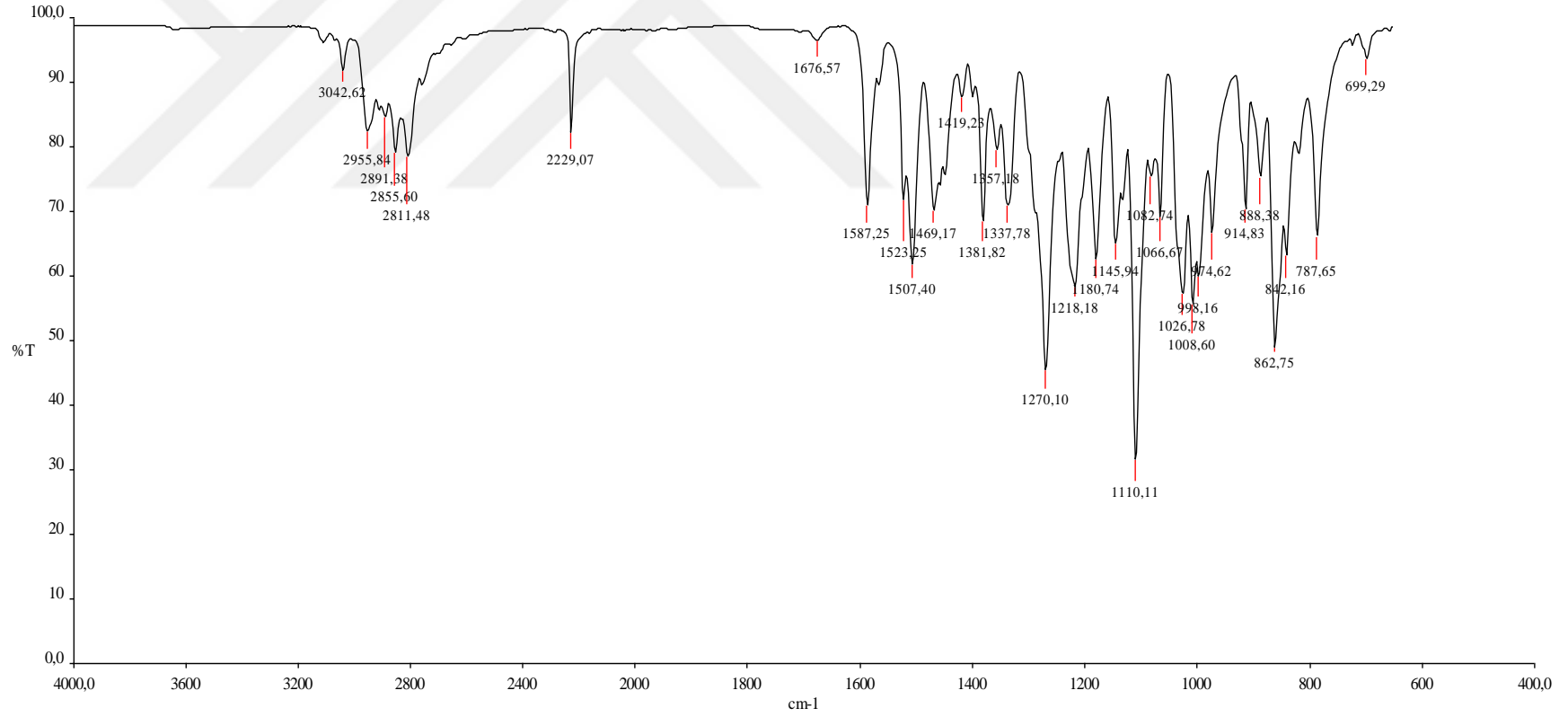


Şekil A.33 : 11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

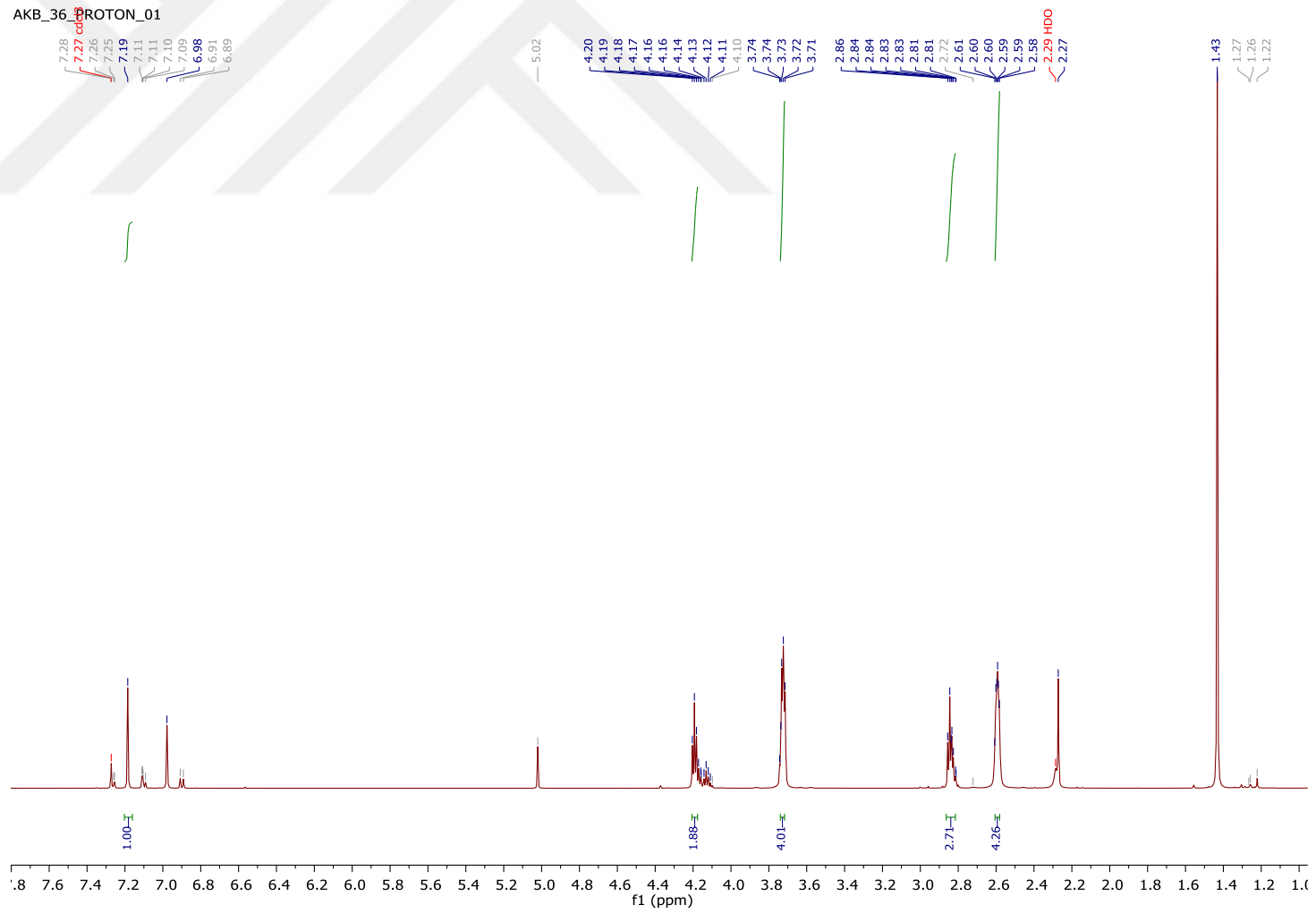
AKB_33_PROTON_01



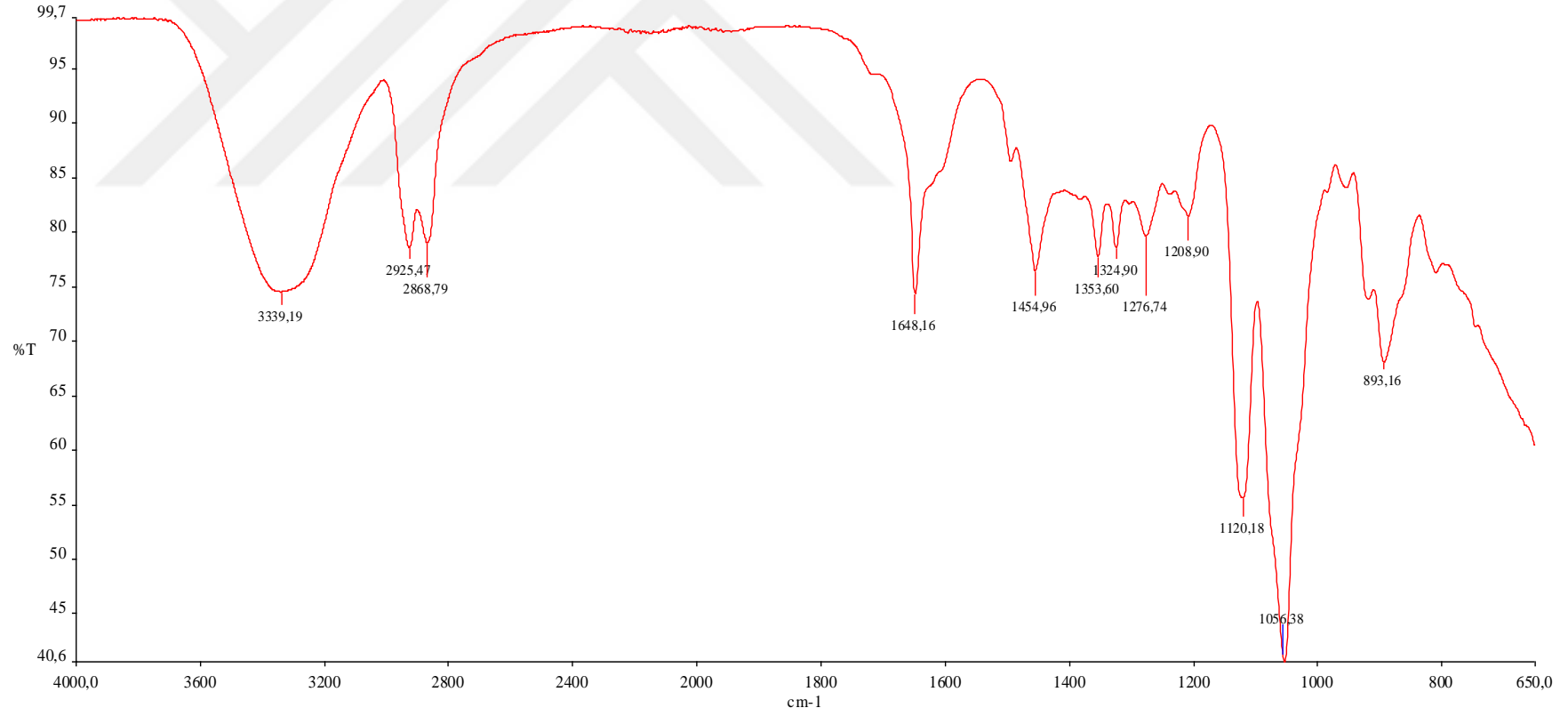
Şekil A.34 : 11 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



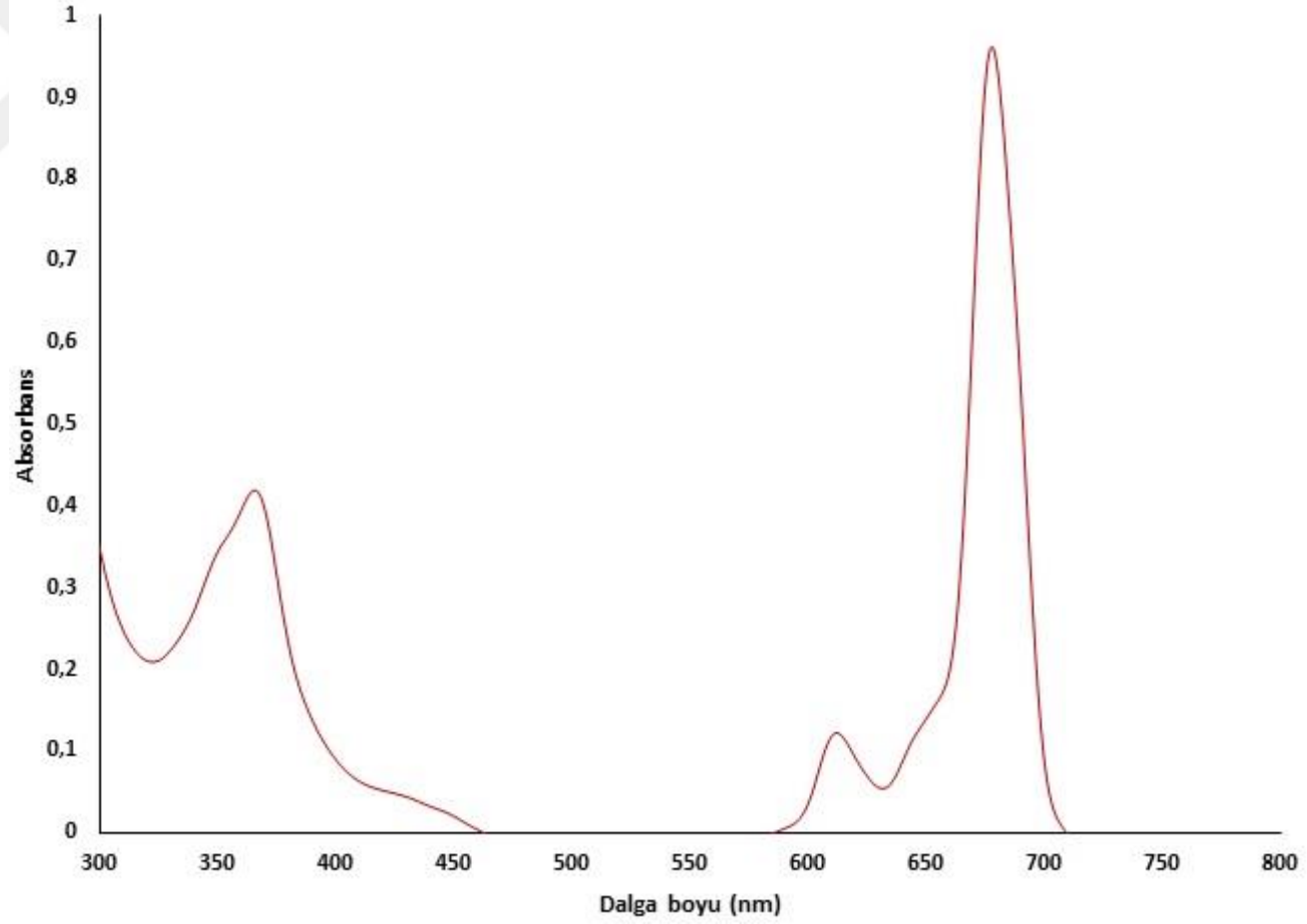
Şekil A.35 : 12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



Şekil A.36 : 12 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil A.37 : 13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



Şekil A.38 : 13 bileşiğine ait UV-Vis spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ



Ad-Soyad : Halit KOÇAN
Doğum Tarihi ve Yeri : Erzurum - 13/06/1985
E-posta : hkocan@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2009, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yükseklisans** : 2011, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Kimya Program

DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Koçan H.**, Burat A.K. 2015. Phthalocyanines having morpholinoethanol groups, Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH VIII), pp 102, 11-15 November 2015, Antalya, Turkey.
- Tuncer S., **Koçan H.**, Özçeşmeci İ., Sesalan B.Ş., Burat A.K. 2016. DNA-Binding Properties of Morpholinoethanol Substituted Water Soluble Phthalocyanines, *20th International Conference on Solid Compounds of Transition Elements (SCTE-2016)*, April 11-15, 2016 Zaragoza, İspanya.
- **Koçan H.**, Burat A.K. 2016. Tetra Substituted Phthalocyanines with Morpholinoethanol Moieties, International Symposia on Metal Complexes - ISMEC 2016, pp. 72, 7-10 June 2016, Barcelona, Spain.
- **Koçan, H.**, Kaya, K., Özçeşmeci, İ., Sesalan B.Ş., Göksel, M., Durmuş, M., Burat, A. K. 2017. Photophysicochemical, calf thymus DNA binding and in vitro photocytotoxicity properties of tetra-morpholinoethoxy-substituted phthalocyanines and their water-soluble quarternized derivatives. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 22, 1251-1266.

