

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ANTİMİKROBİYAL FOTODİNAMİK İNAKTİVASYON
UYGULAMASINA YÖNELİK ASİMETRİK FTALOSİYANİN
TÜREVLERİ

SERCAN TEKE

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. DEVRİM ATİLLA

ŞUBAT 2025

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ANTİMİKROBİYAL FOTODİNAMİK İNAKTİVASYON
UYGULAMASINA YÖNELİK ASİMETRİK
FTALOSİYANİN TÜREVLERİ

SERCAN TEKE

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. DEVRİM ATİLLA
2.DANIŞMAN: DR. DUYGU AYDIN TEKDAŞ

ŞUBAT 2025

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL

ASYMMETRIC PHTHALOCYANINE DERIVATIVES
FOR ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC
INACTIVATION APPLICATIONS

SERCAN TEKE

A THESIS OF MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

ADVISOR: PROF.DOC. DEVRİM ATİLLA
Co-ADVISOR: DOC. DUYGU AYDIN TEKDAŞ

FEBRUARY 2025



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 03/02/2025 tarih ve 2025/08 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 11/02/2025 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Sercan TEKE'nin tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Devrim ATİLLA

ÜYE

: Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK

ÜYE

: Doç. Dr. Ömer GÜNGÖR

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Fotodinamik terapi (PDT), ışığa duyarlılaştırıcıları (PS) aktive etmek ve reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturmak için hücrelerin belirli dalga boylarındaki ışıkla uyarılmasını içerir. Bu işlem esnasında bazı hücresel bileşenler geri dönüşü olmayan oksidatif zarara uğrayarak hücre ölümüne yol açar. Antimikrobiyal PDT (aPDT), gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler de dahil olmak üzere hastalığa sebep olan çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü bir antimikrobiyal etki göstermektedir. Antibiyotiklerle karşılaştırıldığında aPDT dirence neden olmaz. Bu nedenle aPDT'nin antibiyotiklere karşı umut verici bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

18 Delokalize π -elektronlu tetrapirel heterosiklik halka olarak karşımıza çıkan ftalosiyanimler, aPDT'de PS olarak yaygın olarak çalışılan tetrapirelik türevlerden birisidir. Ftalosiyanimlerin (Pcs) fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri süstitüe grup ve merkez metal iyonunun türüne göre değişiklikler gösterebilir. Zn(II) gibi diyamanyetik iyonlara sahip metaller yüksek triplet verimlere sahiptir. Bu nedenle ZnPc türevleri ikinci nesil PS olarak aPDT'de umut vaat etmektedir. Bakterilerin negatif yüklü hücre duvarı, katyonik Pc'nin genel olarak bakteriyel hücre alımını destekleyebildiğini ve aPDT etkisini arttırabildiğini göstermektedir. Ancak ftalosiyanimlerin yaygın kullanımını kısıtlayan en önemli sorunlardan biri, sulu ortamda düşük çözünürlüğe sahip olmalarıdır. Bu çözünürlük sorunu, ftalosiyanim yapısına katyonik gruplar, karboksilik asit grupları veya polioksietilen gibi hidrofilik yan zincirlerin eklenmesiyle giderilebilmektedir. Bu tür modifikasyonlar, ftalosiyanimlerin biyomedikal uygulamalarda daha etkili bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Tez çalışmasında, süstitüe grup olarak katyonik kuterner amin grubu ve polioksietilen zinciri içeren asimetric (AB_3) Zn(II) ftalosiyanim ve süstitüe grup olarak karboksilik asit grubu ve yine polioksietilen zinciri içeren asimetric (AB_3) Zn(II) ftalosiyanim türevleri sentezlenmiş, çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapıları aydınlatılmış ve fotofizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Ayrıca tez kapsamında sentezlenen kuaterner amin gruplu Zn(II) ftalosiyanim türevinin kitosan ile hidrojel formlarının hazırlanmasına yönelik çalışmalar ve aPDT çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal PDT, Kitosan Hidrojel, Zn(II) Ftalosiyanim.

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) involves the stimulation of cells with light at specific wavelengths to activate photosensitizers (PS) and generate reactive oxygen species (ROS). During this process, certain cellular components undergo irreversible oxidative damage, leading to cell death. Antimicrobial PDT (aPDT) exhibits strong antimicrobial activity against various pathogenic microorganisms, including gram-positive and gram-negative bacteria, fungi, viruses, and parasites. Compared to antibiotics, aPDT does not induce resistance. Therefore, aPDT is considered a promising alternative to antibiotics.

18 Phthalocyanines, which appear as tetrapyrrole heterocyclic rings with delocalized π -electrons, are one of the widely studied tetrapyrrolic derivatives as PS in aPDT. The photophysical and photochemical properties of phthalocyanines (Pcs) may vary depending on the substituted group and the type of the central metal ion. Metals with diamagnetic ions such as Zn(II) have high triplet yields. Therefore, ZnPc derivatives show promise in aPDT as second generation PS. The negatively charged cell wall of bacteria suggests that cationic Pc can promote bacterial cell uptake in general and enhance the aPDT effect. However, one of the major problems limiting the widespread use of phthalocyanines is their low solubility in aqueous media. This solubility problem can be overcome by adding cationic groups, carboxylic acid groups or hydrophilic side chains such as polyoxyethylene to the phthalocyanine structure. Such modifications allow phthalocyanines to be used more effectively in biomedical applications.

In this thesis, asymmetric (AB_3) Zn(II) phthalocyanine derivatives containing a cationic quaternary amine group and a polyoxyethylene chain as substituted groups, and asymmetric (AB_3) Zn(II) phthalocyanine derivatives containing a carboxylic acid group and a polyoxyethylene chain as substituted groups, were synthesized. Their structures were elucidated using various spectroscopic methods, and their photophysical and photochemical properties were examined. In addition, preparation of hydrogel forms of the synthesized Zn(II) phthalocyanine derivatives with quaternary amine groups with chitosan and aPDT studies were also carried out within the scope of this thesis.

Keywords: Antimicrobial PDT, Chitosan Hydrogel, Zn(II) Phthalocyanine.

TEŞEKKÜR

Öncelikle, danışmanlığımı üstlenen, bu tezin hazırlanmasında bana büyük destek veren, değerli katkı ve yönlendirmeleriyle yolumu aydınlatan danışmanım Prof. Dr. Devrim ATİLLA'ya

Eğitimim boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e

Ayrıca, tezin değerlendirilmesinde zaman ayırıp değerli görüş ve eleştirilerini sunan, jüri üyem, Doç.Dr. Ömer GÜNGÖR'e

Deneyisel çalışmalarımın güler yüzü, enerjisi ve bilgi paylaşımı ile beni motive eden ikinci danışmanım Dr. Duygu AYDIN TEKDAŞ'a

Tüm çalışmalarımda sürekli danıştığım, bilgisini ve tecrübelerini paylaşan, tüm laboratuvar işlemlerinde bana yardım eden Dr. Gizem GÜMÜŞGÖZ ÇELİK'e

Eğitimimin ilk zamanlarında bana destek ve yardımcı olan arkadaşlarım Derya AYDIN SARAK ve Kevser HARMANDAR'a

GTU BAP 2023-A101-04 ve 2023-A-113-08 ADEP nolu projelere,

Yüksek Lisans eğitimim süresince yanımda olan, moral ve motivasyon kaynağım olan ailem'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı	3
2. TEORİK KISIM	4
2.1. Ftalosiyeninler	4
2.2. Ftalosiyeninlerin Genel Özellikleri	5
2.3. Kitosan	5
2.4. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi	7
2.5. Konu ile İlgili Literatür Çalışmaları	8
3. DENEYSEL KISIM	12
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	12
3.2. Sentezlenen Moleküllerin Yapıları ve Numaralandırılması	13
3.3. Sentezler	15
3.3.1. 4-(2-(2-Metoksietoksi) Etoksi) Etoksi) Ftalonitril 1 Sentezi	15
3.3.2. 4-(3,4-diizosiyano-fenoksi) Pridin 2 Sentezi	16
3.3.3. AB ₃ Asimetrik Zn (II) Ftalosiyenin 3 Sentezi	17
3.3.4. Asimetrik Kuaterner Zn (II) Ftalosiyenin 4 Sentezi	18
3.3.5. Metil 4-(3,4-disiyano-fenoksi) benzoat 5 Sentezi	19
3.3.6. Asimetrik Karboksilik Asitli Zn(II) Pc Türevinin 7 Sentezi	19
4. BULGULAR	22
4.1. Yapısal Karakterizasyon	22
4.1.1. 4-(2-(2-Metoksietoksi) Etoksi)Etoksi)Ftalonitril 1 Spektrumları	22
4.1.2. 4-(3,4-diizosiyano-fenoksi) Pridin 2 Spektrumları	26
4.1.3. AB ₃ Asimetrik Zn (II) Ftalosiyenin 3 Spektrumları	30
4.1.4. Asimetrik Kuaterner Zn (II) Ftalosiyenin 4 Spektrumları	34
4.1.5. Asimetrik Esterli Zn (II) Ftalosiyenin Türevinin 6 Spektrumları	38
4.1.6. Asimetrik Karboksilli Zn(II) Ftalosiyenin Türevinin 7 Spektrumları	40
4.2. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Çalışmalar	43
4.3. Singlet Oksijen Quantum Verimi (Φ_{Δ})	51
4.4. Kuaterner Zn(II)Pc Kitosan Konjugatı	55
4.5. 4 Numaralı Zn(II) Ftalosiyenin Türevinin in vitro aPDI Çalışmaları	56
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

aPDT	:Antimikrobiyal Fotodinamik terapi
CDCl_3	:Dötero kloroform
CH_2Cl_2	:Diklorometan
DBU	:1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	:Diklorometan
DMF	:Dimetilformamid
DMSO	:Dimetilsülfoksit
EtOH	:Etanol
FT-IR	:Fourier transform-infrared
K_2CO_3	:Potasyum karbonat
KOH	:Potasyum hidroksit
LPS	:Lipopolisakkarit
MALDI-TOF-MS	:Matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon-uçuş zamanı-kütle spektrometresi
NaH	:Sodyum hidrür
NaOH	:Sodyum hidroksit
NIR	:Yakın infrared
NMR	:Nükleer manyetik rezonans
Pc	:Ftalosiyanin
PDT	:Fotodinamik terapi
PS	:Fotosensitizer (ışığa duyarlılaştırıcı)
THF	:Tetrahidrofur
UV-Vis	:Ultraviyole-görünür bölge
$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	:Çinko asetat

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Metalsiz Ftalosiyanın.	4
Şekil 2: Kitosan yapısı.	5
Şekil 3: Tasso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki Pc yapıları [38].	8
Şekil 4: Sentezlenen ZnPc2 molekülü [39].	9
Şekil 5: Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmadaki Pc yapıları [41].	10
Şekil 3.1: 1 numaralı ftalonitril türevinin sentez şeması.	15
Şekil 3.2: 2 numaralı ftalonitril türevi molekül sentez şeması.	16
Şekil 3.3: 3 numaralı Pc türevi molekülün sentez şeması.	17
Şekil 3.4: 4 numaralı Pc türevi molekülün sentez şeması.	18
Şekil 3.5: 5 numaralı ftalonitril türevi molekülün sentez şeması.	19
Şekil 3.6: 6 numaralı Pc türevi molekülün sentez şeması.	19
Şekil 3.7: 7 numaralı Pc türevi molekülünün sentez şeması.	20
Şekil 4.1: 1 numaralı molekülün kütle spekturumu.	22
Şekil 4.2: 1 numaralı molekülün FT-IR spekturumu	23
Şekil 4.3: 1 numaralı molekülün ¹ H NMR spekturumu	24
Şekil 4.4: 1 numaralı molekülün ¹³ C NMR spekturumu	25
Şekil 4.5: 2 numaralı molekülün kütle spekturumu.	26
Şekil 4.6: 2 numaralı molekülün FT-IR spekturumu.	27
Şekil 4.7: 2 numaralı molekülün ¹ H NMR spekturumu.	28
Şekil 4.8: 2 numaralı molekülün ¹³ C NMR spekturumu.	29
Şekil 4.9: 3 numaralı molekülün Kütle Spekturumu.	30
Şekil 4.10: 3 numaralı molekülün FT-IR spekturumu.	31
Şekil 4.11: 3 numaralı molekülün ¹ H NMR Spekturumu.	32
Şekil 4.12: 3 numaralı molekülün ¹³ C NMR Spekturumu.	33
Şekil 4.13: 4 numaralı molekülün kütle spekturumu.	34
Şekil 4.14: 4 numaralı molekülün FT-IR spekturumu.	35
Şekil 4.15: 4 numaralı molekülün ¹ H NMR spekturumu.	36
Şekil 4.16: 4 numaralı molekülün ¹³ C NMR spekturumu.	37
Şekil 4.17: 6 numaralı molekülün Kütle spekturumu.	38
Şekil 4.18: 6 numaralı molekülün FT-IR spekturumu.	38
Şekil 4.19: 6 numaralı molekülün ¹ H NMR spekturumu.	39
Şekil 4.20: 6 numaralı molekülün ¹³ C NMR spekturumu.	40
Şekil 4.21: 7 numaralı molekülün Kütle spekturumu.	40
Şekil 4.22: 7 numaralı molekülün FT-IR spekturumu	41
Şekil 4.23: 7 numaralı molekülün ¹ H NMR spekturumu.	42
Şekil 4.24: 7 numaralı molekülün ¹³ C NMR spekturumu.	43
Şekil 4.25: 3 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektum ölçümleri.	44
Şekil 4.26: 6 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektum ölçümleri.	44
Şekil 4.27: 7 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektum ölçümleri.	45

Şekil 4.28: 4 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.	45
Şekil 4.29: 3 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektumları, b) floresans spektrumları	47
Şekil 4.30: 4 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektumları, b) floresans spektrumları.	47
Şekil 4.31: 6 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektumları, b) floresans spektrumları.	48
Şekil 4.32: 7 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektumları, b) floresans spektrumları.	60
Şekil 4.33: 3 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.	50
Şekil 4.34: 6 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.	50
Şekil 4.35: 7 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.	51
Şekil 4.36: 4 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.	51
Şekil 4.37: 3 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış indirekt singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	53
Şekil 4.38: 6 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	53
Şekil 4.39: 7 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	54
Şekil 4.40: 4 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.	54
Şekil 4.41: Kuaterner Zn(II)Pc Kitosan konjugatı sentez şeması.	55
Şekil 4.42: Kuaterner Zn(II)Pc-kitosan konjugasyonu hidrojel görüntüsü.	56
Şekil 4.43: <i>E. coli</i> için farklı konsantrasyonlarda uygulanan kuaterner AB ₃ ZnPc türevi 7'nin antimikrobiyal etkisine dair deney sonucu.	57
Şekil 4.44: <i>B. cereus</i> için farklı konsantrasyonlarda uygulanan kuaterner AB ₃ ZnPc türevi 4'ün antimikrobiyal etkisine dair deney sonucu (** p <0.01).	58

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 : Kitosanın biyomedikal uygulamalarda kullanımına ilişkin temel özellikleri.	6
Tablo 3.1: Tez kapsamında sentezlenen moleküller için kullanılan kimyasallar.	12
Tablo 3.2: Sentezlenen moleküllerin karakterizasyonunda kullanılan cihazlar.	13
Tablo 3.3: Tez kapsamında sentezlenen moleküllerin şekilleri ve numaraları.	13
Tablo 3.4: 1 numaralı ftalonitril türevi moleküle ait spektral veriler.	15
Tablo 3.5: 2 numaralı ftalonitril türevi molekülüne ait spektral veriler.	30
Tablo 3.6: 3 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.	17
Tablo 3.7: 4 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.	18
Tablo 3.8: 6 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.	20
Tablo 3.9: 7 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.	21
Tablo 4.1 : DMSO ortamında UV-Vis spektrumlarında gözlemlenen $\lambda_{\max}$, ϵ ve $\log \epsilon$ değerleri.	46
Tablo 4.2 : Sentezlenen moleküllerin farklı çözücü ortamlarında sabit konsantrasyonda alınan UV-Vis ve floresans verileri.	49

1.GİRİŞ

Son yıllarda bakteri popülasyonunun 5×10^{30} gibi şaşırtıcı bir sayıda olduğu ve bu sayının Dünya üzerindeki tüm canlı organizmalar arasındaki en büyük değere ulaştığı rapor edilmiştir [1].

Bakteriler çevrelerine uyum sağlama ve hızlı çoğalma konusunda güçlü bir yeteneğe sahiptir. Bakterilerin çoğu son derece bulaşıcı, insan yaşamı ve sağlığı için tehdit oluşturan ciddi hastalıklara neden olur. Antibiyotiklerin ortaya çıkışı, mikroorganizmaların hayatta kalması üzerinde büyük bir baskı oluşturarak antibiyotikleri bakteriyel enfeksiyonlar için ana tedavi seçeneği haline getirmiştir.

Antibiyotiklerin aşırı ve gereksiz kullanımı antibiyotiğe duyarlı birçok bakterinin gelişmesine sebep olmuştur. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bakteriler insan sağlığı açısından ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Yalnızca yeni antibiyotiklerin sentezini beklemek çok tercih edilen bir yöntem olarak görünmemektedir. Çünkü antibiyotik geliştirme hızının, bakterilerin direnç kazanma hızına yetişip yetişmeyeceği belirsizliğini korumaktadır. Bu sebepten dolayı ilaca direnç gösterme olasılığını en aza düşürürken bakterileri etkin bir şekilde yok eden en uygun yöntemi bulmayı amaçlayan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine odaklanılmış ve araştırmalar bu konu üzerine yoğunlaşmıştır.

PDT, ışığa duyarlılaştırıcıları (PS) aktive etmek ve reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturmak için hücrelerin belirli dalga boylarındaki ışıkla uyarılmasını içeren bir tedavi yöntemidir. Bu işlem esnasında bazı hücresel bileşenler geri dönüşü olmayan oksidatif zarara uğrayarak hücre ölümüne yol açar.

PDT, düşük yan etki düşük toksisite kontrollü kullanım ve uygulanabilirlik avantajlarının yanı sıra plazma zarı, mitokondri, golgi aygıtı ve lizozomlar gibi çeşitli hücresel bileşenleri hedef alarak çok hedefli bir etki de sergiler [2].

PDT başlangıçta kanser tedavisi için kullanılmış olsa da gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler de dahil olmak üzere hastalığa sebep olan çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü bir inaktivasyon sergilediği bulunmuştur [3]. Daha da önemlisi antibiyotikler göz önünde bulundurulduğunda aPDT dirence

neden olmaz. Bu nedenle aPDT'nin antibiyotiklere karşı umut verici alternatif bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde aPDT 'de porfirin, klorin, bakterioklorin, ftalosiyanin, metilen mavisi, bodipy, siyanin boyası, bengal gülü ve hiperisin dahil çok sayıda PS kullanılmaktadır [4]. PDT için ikinci nesil PS olan ftalosiyanin, 18 delokalize π -elektronlu iki boyutlu bir tetrapirel heterosiklik halka içerir. Diğer PS'ler ile karşılaştırıldığında güçlü ışık absorplama yeteneği, kimyasal ve termal kararlılığı, yapısal çeşitliliği yüksek, yakın kızılötesi bölgesindeki yüksek ROS kuantum verimi sebebiyle, ışık altında birçok mikrobiyal patojeni yok edebilen etkili bir PS'dir.

Bakterilerin negatif yüklü hücre duvarı, katyonik Pc'nin genel olarak bakteriyel hücre alımını destekleyebildiğini ve aPDT etkisini arttırabildiğini göstermektedir. Ayrıca Pc'nin suda düşük çözünürlüğü sorunu katyonik grupların ya da sudaki çözünürlüğü artıran karboksilik asit, sülfö ve polioksietilen zincirlerin Pc halkasına eklenmesiyle çözülmektedir [5]-[7].

Son yıllarda, bir dizi çalışma katyonik Pc'nin aPDT yeteneğini geliştirmedeki etkinliğinin olduğu bildirmiştir. Giuliani ve ark. fotodinamik antimikrobiyal tedavi için tetrakatyonik Zn(II) ftalosiyanin (ZnPc) türevini sentezledi. Tetrakatyonik ZnPc'nin antibakteriyel etkinliğinin, ışığa maruz kaldıktan sonra 13,2 $\mu\text{g/mL}$ 'nin altındaki konsantrasyonlarda bile %99,9'un üzerine çıktığı gösterilmiştir. Daha da önemlisi, tetrakatyonik ZnPc türevinin, çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı oldukça güçlü bir antibakteriyel aktivite sergilediği görülmüştür [8].

Neden Ftalosiyanin? Ftalosiyaninler, yakın IR bölgesinde ışığın dokuya temas etmesini kolaylaştıran güçlü bir absorpsiyon verir. Birçok PS'den daha yüksek kuantum floresans verimine sahiptir. Belirli bir dalga boyunda çalışıldığında güçlü fotobiyolojik aktiviteye sahiptir ve karanlıkta düşük toksisite sergiler. Ftalosiyaninlerin fotofiziksel özellikleri merkezi metalik iyonunun türüne göre değişiklik gösterir. Zn gibi diyamanyetik iyonlara sahip metaller yüksek triplet verimlere sahiptir. Bu nedenle Pc türevleri ikinci nesil PS olarak aPDT de umut vaat etmektedir [8].

Zn(II) Ftalosiyanin türevlerinin elverişli fotofizikokimyasal özelliklerine sahip olmaları, uygun süstitüe gruplarla Pc halkasının bakteri duvarı ile elektrostatik etkileşim ile tutunması ve suda çözünen grupların Pc halkasına ilavesiyle aPDT

uygulamaları için uygun Zn(II) ftalosiyanın türevlerinin sentezi amaçlanmış ve bu amaca yönelik olarak dört adet Zn(II) ftalosiyanın türevi sentezlenmiş ve bu türevlerin aPDT’de kullanılabilme potansiyelleri incelenmiştir.

1.1. Tezin Amacı

aPDT gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler de dahil olmak üzere hastalığa sebep olan çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü bir inaktivasyon gösteren antibiyotik tedavisine alternatif bir tedavi yöntemidir.

Işığın dokunun daha derinine nüfuz etmesini sağlayan yakın IR bölgesinde güçlü bir absorpsiyon veren ve aPDT için uygun fotofizikokimyasal özelliklere sahip olan Zn(II) ftalosiyanın türevleri aPDT için aday PS’lar olarak gösterilebilir.

Günümüzde birçok alanda teknolojik ilerlemelere rağmen mikroorganizmaların iyileşmesini güçleştirdiği veya yavaşlattığı yara tedavisi ve bakımı büyük oranda bandaj, dikiş ve cerrahi zımba gibi geleneksel yöntemlere dayanmaktadır. Bu yöntemler çeşitli yaraların bakımında uygun maliyetli tedaviler sunsa da yara iyileşme sürecini kolaylaştıracak basit ve etkili bir çözüm sağlamakta yeterli değildir. Daha hızlı ve güvenli yara bakımı sağlamak hem mikroorganizmaların inaktivasyonunu hem de yaralı bölgedeki dokunun iyileştirilmesi basit ama çok işlevli farklı yara tiplerine uygun kapsamlı bir tasarım yaklaşımını gerektirir.

Bu tez kapsamında aPDI’ da etkin olan suda çözünebilen yeni katyonik Zn (II) ve karboksilik asit grubu içeren asimetrik AB₃ tipi Pc türevleri sentezleyerek, yaraya neden olan mikroorganizmalara karşı aPDT ile etkinliğinin artırılması ve jel şeklinde örtü elde edebilmek için antimikrobiyal özellikli olan biyouyumlu kitosan ile fiziksel etkileşimlerle etkileştirerek yara iyileştirmede etkili olacağı ön görülen hidrojel formunda yara örtüsü hazırlanması amaçlanmıştır.

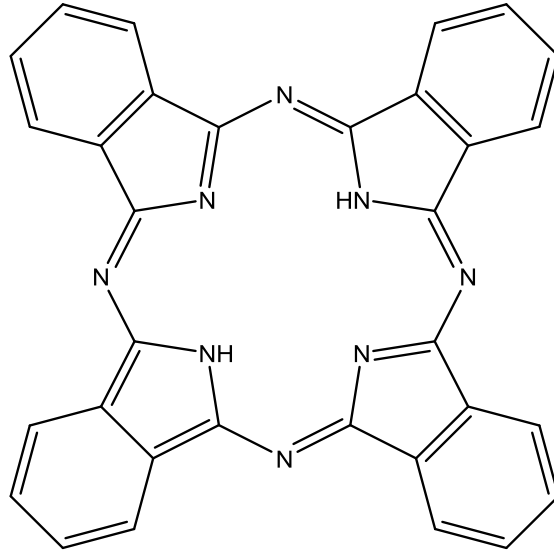
Bu amaca uygun olarak tez kapsamında aPDT kullanılabilme potansiyeline sahip olacağı düşünülen PS olarak dört adet yeni asimetrik (AB₃) Zn(II) türevi sentezlendi, yapısı aydınlatıldı ve fotofizikokimyasal özellikleri incelendi. Daha sonra bu ftalosiyanın türevlerinin yaranın iyileşmesini geciktiren mikroorganizmaları da içeren bir dizi mikroorganizmaya karşı aPDT etkinlikleri incelendi ve kitosan ile hidrojel formlarının oluşturulmasına yönelik çalışmalar yapıldı.

2.TEORİK KISIM

2.1. Ftalosiyaninler

İlk olarak 1933'te Linstead tarafından tanımlanmış ve 18 π -elektronuna sahip makrosiklik bileşikler olan ftalosiyaninlerin 1930'lar ve 1950'ler arasında Pc'nin X-ışını spektrumu, indirgeme, oksidasyon ve emilim spektrumları dahil olmak üzere birçok farklı fiziksel özelliği incelendi [9]-[13]. Pc'ler 18 elektronlu atomlardan oluşan ve porfirinleri anımsatan geniş bir renk yelpazesi gösteren düzlemsel aromatik halka bileşikleri olarak tanımlanan ftalosiyaninlerin ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarla da yüksek termal ve kimyasal kararlılık, katalik ve manyetik özellikler gibi çok sayıda farklı özelliklere sahip oldukları keşfedilmiştir [14]-[15].

Ftalosiyaninler **Şekil 1**'de gösterilen ($C_{32}H_{18}N_8$) formülüne sahip temel porfirin halka yapısına sahip organik veya organometalik bileşiklerdir [16].



Şekil 1: Metalsiz Ftalosiyanin.

Doğada bulunmazlar ancak görünür bölgede güçlü ışık absorpsiyonu yeteneğini doğal karşılıkları olan porfirinlerle paylaşırlar. Bu yüksek termal ve kimyasal kararlılıkları, kolay ve ucuz sentezleriyle birlikte endüstriyel ölçekte yılda yaklaşık

90.000 ton ftalosiyanin üretilerek en önemli pigmentlerden biri haline gelmeyi sağlamıştır [17]-[18]. Pc'ler periyodik çizelgedeki metallerin çoğu ile kompleks bileşikleri mevcuttur [19]-[21].

2.2. Ftalosiyaninlerin Genel Özellikleri

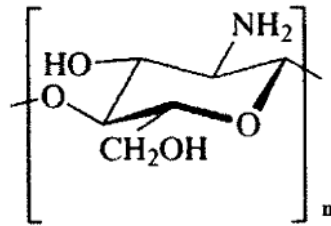
Pc'ler termal olarak kararlıdır, güçlü asitlere ve bazlara karşı dirençlidir [21] ve bu özelliklerinden dolayı yarı iletken ve elektro-kromik esaslı cihazlı çalışma parçaları olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır [22]. Ancak süstitüe olmamış ftalosiyaninler düşük çözünürlüğe sahiptir [23]. Süstitüe edilmemiş ftalosiyanin halkasının sınırlı çözünürlüğü, çözünürlüğü artırıcı grupların ftalosiyanin halkasına süstitüsyonu ile artırılması mümkündür.

Pc'ler görünür spektrumun kırmızı (700 nm) bölgesinde yüksek emilim gösterir [24]. Pc'lerin PS olarak PDT uygulamalarında kullanımına yönelik çalışmalar Pc türevlerinin bu yönde umut vaat edici ve PDT için ideal adaylar olduğunu göstermektedir [25]-[28].

2.3. Kitosan

Kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen bir biyopolimerdir. Kitinin deasetilasyon derecesi yaklaşık %50 'ye ulaştığında (polimerin kökenine bağlı olarak), sulu asidik ortamda çözünür hale gelir ve kitosan olarak adlandırılan formu elde edilir.

Katı halde, kitosan yarı kristalin bir polimerdir. Morfolojisi araştırılmış ve literatürde birçok polimorf tan bahsedilmiştir. Kitosanın tek kristalleri, düşük molekül ağırlıklı tam deasetillenmiş kitin kullanılarak elde edilmiştir [29].



Şekil 2: Kitosan yapısı.

Çözünürleştirme, d-glukozamin tekrar biriminin C-2 pozisyonundaki $-NH_2$ fonksiyonunun protonlanmasıyla gerçekleşir ve böylece polisakkarit asidik ortamda bir polielektrolite dönüşür. Kitosanın çözünürlüğü genellikle %1 veya 0,1 M asetik asitte çözülerek asetik asitte test edilir [30]. Kitosan, sulu çözeltilerde çözünebildiğinden, büyük ölçüde çözeltiler, jeller veya filmler ve lifler olarak farklı uygulamalarda kullanılır.

Kitosan, hidrojel, filmler, lifler veya süngerler hazırlamak için kullanılır, malzemelerin çoğunun biyouyumlu olmasından dolayı biyomedikal alanda kullanılır.

Tablo 1: Kitosanın biyomedikal uygulamalarda kullanımına ilişkin temel özellikleri.

Potansiyel Biyomedikal uygulamalar	Başlıca özellikleri
Cerrahi dikişler	Biyouyumlu
Diş implantları	Biyolojik olarak parçalanabilir
Yapay deri	Yenilenebilir
Kemiklerin yeniden inşası	Film oluşturma
Kornea kontakt lensleri	Nemlendirici madde
Hayvanlar ve insanlar için zamanla salınan ilaçlar	Toksik olmayan, biyolojik tolerans
Kapsülleme malzemesi	Lizozim tarafından hidrolize edilir. Yara iyileştirici özellikleri Bakterilere, virüslere, mantarlara karşı etkilidir.

Özellikleri nedeniyle, doğal biyopolimer olan kitosan, doku mühendisliği için yara pansumanları ve hidrojel iskelelerinin hazırlanması için mükemmel bir adaydır. Kitosandan hidrojel oluşturma farklı yolları vardır. Kitosan tek başına kullanılabilir ancak bu nadiren gerçekleşir çünkü saf kitosan hidrojel kırılgandır ve düşük mekanik mukavemete sahiptir, bu da doku mühendisliğindeki uygulamasını sınırlar [31]. Bu nedenle kitosan, özellikle yerinde jelleşecek termoduyarlı hidrojel oluşturmak için doku mühendisliği uygulamaları için özelliklerini iyileştirmek amacıyla diğer bileşiklerle birleştirilmiş veya kimyasal olarak değiştirilmiştir.

2.4. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi

Enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar antibiyotiklere karşı dirençlerini artırdıkları için alternatif tedaviler gereklidir. aPDT, PS'in uygun dalga boyunda ve uygun dozda ışıkla ışınlığında hedef hücrelerin yıkımını indükleyen reaktif oksijen türleri üretmeye dayanan bir tedavi yöntemidir. Bazı çalışmalarda fotoinaktivasyon (PDI) olarak da adlandırılmaktadır. aPDT'nin hedeflediği hücreler, virüsler de dahil olmak üzere her türlü mikroorganizmadır (bakteri, mantar ve parazit) ve bu türlere karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Dermatoloji alanında, aPDT ile kronik ülserler, akne, onikomikoz ve diğer kutanöz mikozlar ve leishmaniasis gibi farklı enfeksiyonlarda umut verici sonuçlarla test edilmiştir. Bu nedenle, cilt ve/veya mukoza enfeksiyonlarına neden olan etkenlere karşı olası bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır [32].

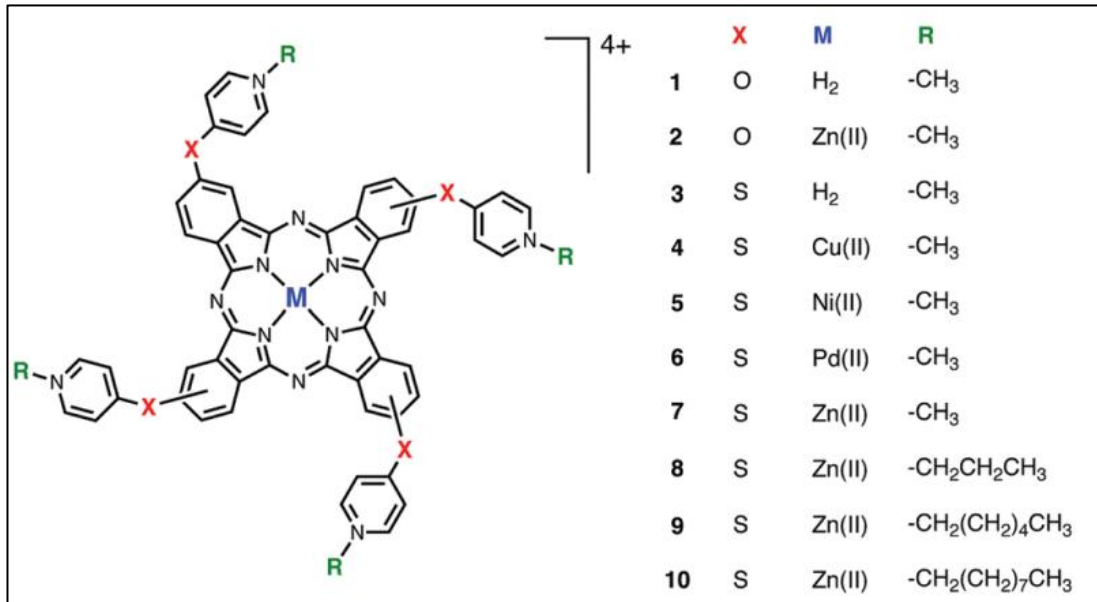
Bakteriler, yüzeylerinde, fizyolojik pH değerlerinde, genellikle hücre yüzeyine anyonik bir etki (yani negatif yük) veren çok sayıda yüklü kimyasal grup (fosforil, karboksil ve amino grupları gibi) içeren çok çeşitli karmaşık moleküllere sahiptir [33]. Bakterilerin çoğu, özellikle hücre büyümesinin ilk durağan fazı sırasında bu negatif yüzey yükünü sunar ve bu, biyofilm oluşumunun erken aşamalarında yüzeylerle bakteriyel etkileşimi kolaylaştırabilir [34].

Escherichia coli gibi Gram-negatif bakterilerde, dış zar özelliklerinden biri, fosfolipitlere ve proteinlere ek olarak lipopolisakkaritlerin (LPS) varlığıdır. Zarın dış yüzü tüm LPS'yi içerirken, iç yüzü fosfolipitlerin çoğunu içerir. LPS, herhangi bir fosfolipitten daha fazla yüzey alanı birimi başına yüke sahiptir ve bu yükün çoğu, kolayca iyonize olabilen açıkta kalan fosforil ve karboksil grupları nedeniyle nötr pH'ta anyoniktir. Membranın dış yüzü yüksek bir yüke sahiptir ve dış ortamdaki katyonlarla oldukça etkileşimlidir [35]. Öte yandan, Gram-pozitif bakterilerde hücre duvarı teikoik ve teişuronik asitler ve glikokaliks asit polipeptitleri ve polisakkaritleri açıkça negatif yüzey yüküne katkıda bulunur [36]. Bununla birlikte, Gram-pozitif bakterilerin, PS'in iç zara nüfuz etmesini kolaylaştıran nispeten gözenekli bir peptidoglikan ve lipoteikoik asit tabakasıyla çevrili bir sitoplazmik zardan oluşan bir hücre duvarı vardır. Tüm nötr, anyonik veya katyonik PS'lar, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* ve *Enterococcus faecalis* gibi Gram-pozitif bakterileri inaktive etme yeteneğine sahiptir [37]. PDT için en çok çalışılan bakterilerden biri, Gram-

negatif bakterilerin bir modeli olarak *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* ve *Enterococcus faecalis* gibi Gram-pozitif bakterilerin bulunması ve PDT için gerekli lazerin kullanılabildiği vücut bölgelerinde bulunması nedeniyledir.

2.5. Konu ile İlgili Literatür Çalışmaları

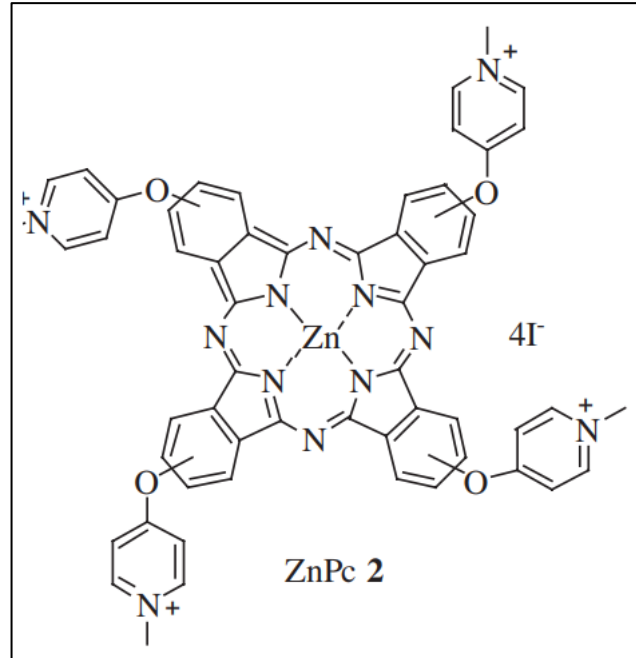
Suda çözünürlük, biyomedikal uygulamalar için önemli bir özellik olup, genellikle negatif yüklü sübstituentlerle (sülfoksil, karboksil vb.) ya da polioksietilen zincirleriyle sağlanabilir. Tasso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kuaternize pridinyum grupları içeren suda çözünür Pc türevlerinin agregasyon davranışlarını ve floresan özelliklerini incelenmiştir. Bu gruplar, agregasyon dengesini etkileyen önemli faktörlerdir. Çalışma, agregasyon eğiliminin merkez metalin türüne (Zn, Cu, Ni, Pd) ve yapısal faktörlere bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, sülfür köprüsünün oksijene kıyasla daha fazla agregasyon eğilimi gösterdiği, N-alkil gruplarının ise agregasyon dengesine büyük bir etkisi olmadığı bulunmuştur [38].



Şekil 3: Tasso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki Pc yapıları [38].

Başka bir çalışmada ise Scalise ve arkadaşları katyonik Zn(II) N-metilpiridiloksiftalosiyenin (ZnPc2) ve yüksüz Zn(II) piridiloksiftalosiyenin (ZnPc1) bileşiklerinin fotodinamik etkilerini karşılaştırmıştır. Hem homojen ortamlarda hem

de Gram-negatif bakteri *Escherichia Coli* kullanılarak in vitro olarak yapılan analizlerde, ZnPc2'nin daha yüksek fotoinaktivasyon ve bakteriyel inaktivasyon sağladığı bulunmuştur. Absorpsiyon ve floresans spektroskopisi ile yapılan ölçümler, ZnPc1 ve ZnPc2'nin benzer floresan kuantum verimleri ve singlet moleküler oksijen üretimi sağladığını göstermiştir. Bakteriyel ortamda, ZnPc2, ZnPc1'e kıyasla *E. Coli* hücrelerine daha hızlı bağlanmış ve daha yüksek fotoinaktivasyon göstermiştir. 30 dakikalık ışınlama sonrasında ZnPc2, hücre sağkalımında %99,997'lik bir azalma sağlamıştır. Sonuçlar, ZnPc2'nin katyonik yapısının, Gram-negatif bakterilerin dış membranıyla etkileşimini kolaylaştırarak etkili bir fototerapötik ajan olabileceğini göstermektedir [39].

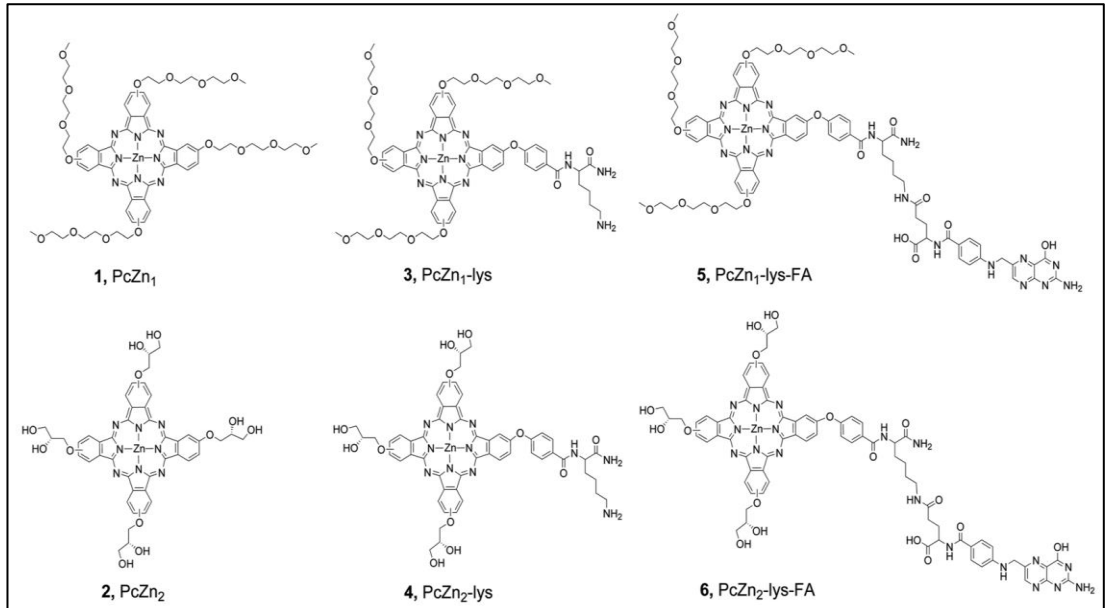


Şekil 4: Sentezlenen ZnPc2 molekülü [39].

Minnock ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, mikroorganizmaların ışığa duyarlı hale getirilerek sterilizasyon ve bakteriyel hastalıkların tedavisinde fotoinaktivasyonun potansiyelini incelemişlerdir. Katyonik suda çözünür çinko piridinyum ftalosiyanın (PPc), Gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram-pozitif bakteriler (*Enterococcus seriolicida*) üzerinde etkili bir fotoinaktivasyon sağlarken, nötr ve negatif yüklü ftalosiyaninler (TDEPC ve TSPC) etkinlik göstermemiştir. Pc'nin bakterilere bağlanmaları, fotoinaktivasyonun etkinliğini belirleyen faktördür. Sonuçlar, katyonik fotosensitizerlerin, bakteriyel

fotoinaktivasyon için daha etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir [40].

Li ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, suda çözünür ftalosiyanın (Pc) bileşiklerinin biyomedikal uygulamalar için çözünürlük ve fotokimyasal özelliklerinin iyileştirilmesine odaklanmışlardır. Pc'lerin suda düşük çözünürlükleri ve agregasyon eğilimleri, fotodinamik etkinliklerini kısıtladığını öngörerek, çözünürlük artırıcı ve agregasyonu azaltıcı periferik süstitüentler ile modifiye edilmiş asimetrik Pc türevleri tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Konjugasyon için reaktif bir grup ve çözünürlük için hidrofilik süstitüentler içeren iki tür asimetrik Pc (PcZn1-lys ve PcZn2-lys) sentezlenmiştir. Bu Pc'ler, tümör hedefleme amacıyla folik asit ile konjuge edilmiştir. Ayrıca, agregasyonun azaltılması için trietilen glkol monometil eter ve gliserol grupları gibi hidrofilik süstitüentler kullanılmıştır. Tasarlanan Pc'lerin suda çözünürlük ve fotokimyasal özellikleri test edilerek karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, Pc'lerin biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliğini artırmaya yönelik yeni stratejiler sunmaktadır [41].



Şekil 5: Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmadaki Pc yapıları [41].

Yukarıda belirtilen literatür çalışmaları [38]-[40] çalımlar, kuaterner pridin gruplarının katyonik olması nedeniyle suda çözünürlüğe ek olarak bakteri hücre duvarına tutunmasıyla aPDT etkinliğini artırdığını göstermiştir. Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Pc halkasındaki polioksoetilen zincirinin varlığı ise

ftalosiyanin türevlerinin hem polar çözücülerde hem de suda çözünmesini artırıcı yönde etki göstermesinin yanı sıra hacimli olmaları ile sudaki agregasyonu azaltıcı etkisi olabileceğini göstermiştir [41].

Bu tez kapsamında polioksietilen grubunun hem çözünürlük artırıcı hem de agregasyonu azaltıcı etkisi ve kuaterner pridin gruplarının da hem suda çözünürlüğü hem de aPDT etkinliğini artırıcı katkıları dikkate alınarak yeni iki asimetrik (AB_3) Zn(II) ftalosiyanin türevi sentezlenmiştir.

3.DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Tablo 3.1: Tez kapsamında sentezlenen moleküller için kullanılan kimyasallar.

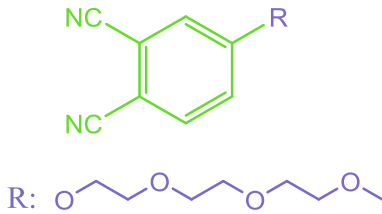
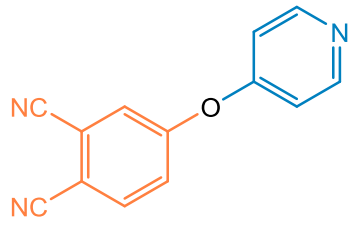
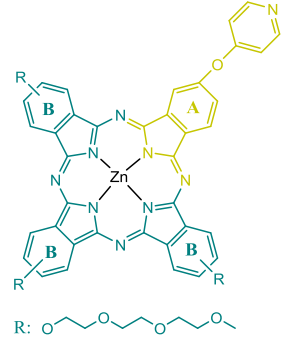
Adı	CAS Numarası
Potasyum karbonat	584-08-7
Çinko asetat	557-34-6
1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en	6674-22-2
Diklorometan	75-09-2
Dimetilformamit	68-12-2
Dötero kloroform	865-49-6
Dötero tetrahidrofuran-d8	1693-74-9
Etanol	64-17-5
Hekzan	110-54-3
4-Nitroftalonitril	31643-49-9
Pridin-4-ol	626-64-2
Metil 4 hidroksibenzoat	99-76-3
Sodyum Hidroksit	1310-73-2
2-(2-(2-Metoksietoksi)etoksi)etanol	112-35-6
Sodyum Sülfat	7757-82-6
Hidroklorik Asit	7647-01-0

Tablo 3.2: Sentezlenen moleküllerin karakterizasyonunda kullanılan cihazlar.

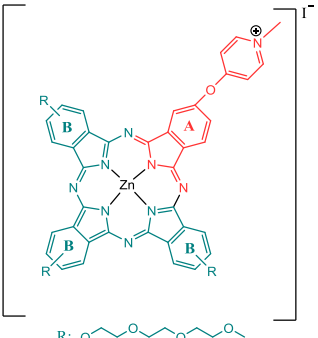
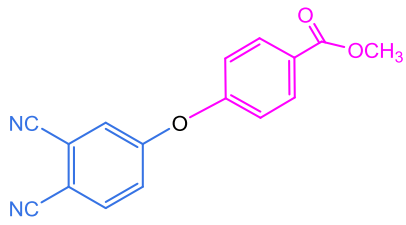
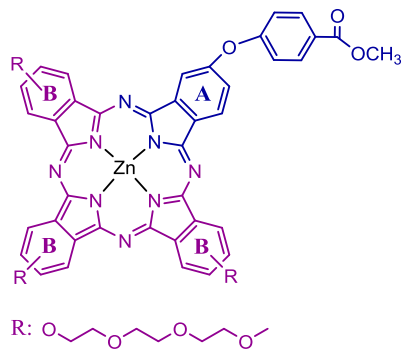
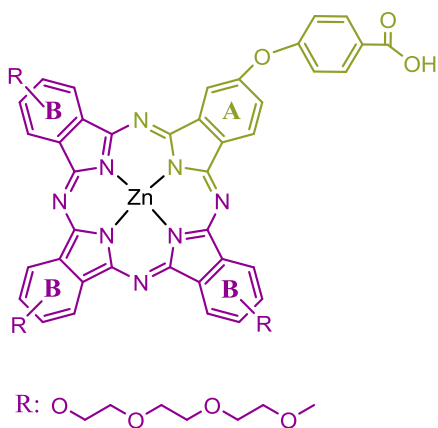
Cihazın Adı	Cihazın Modeli
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 100
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex-LT MALDI-TOF MS
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz
UV-Vis Spektrofotometresi	Schimadzu UV-1800
Floresans Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse

3.2. Sentezlenen Moleküllerin Yapıları ve Numaralandırılması

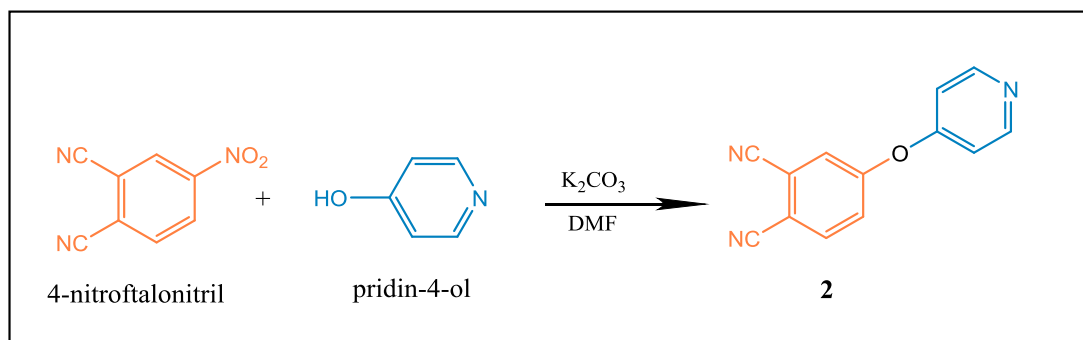
Tablo 3.3: Tez kapsamında sentezlenen moleküllerin şekilleri ve numaraları.

Sentezlenen Moleküllerin Açık yapıları	Madde Kodu
 NC NC R R: <chem>COCCOCCOCCOCCO</chem>	1
 NC NC	2
 R R R R R: <chem>COCCOCCOCCOCCO</chem>	3

Tablo 3.4: Devam.

Sentezlenen Moleküllerin Açık yapıları	Madde Kodu
 R: <chem>OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃</chem>	4
	5
 R: <chem>OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃</chem>	6
 R: <chem>OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃</chem>	7

3.3.2. 4-(3,4-diizosiyanofenoksi) Pridin 2 Sentezi



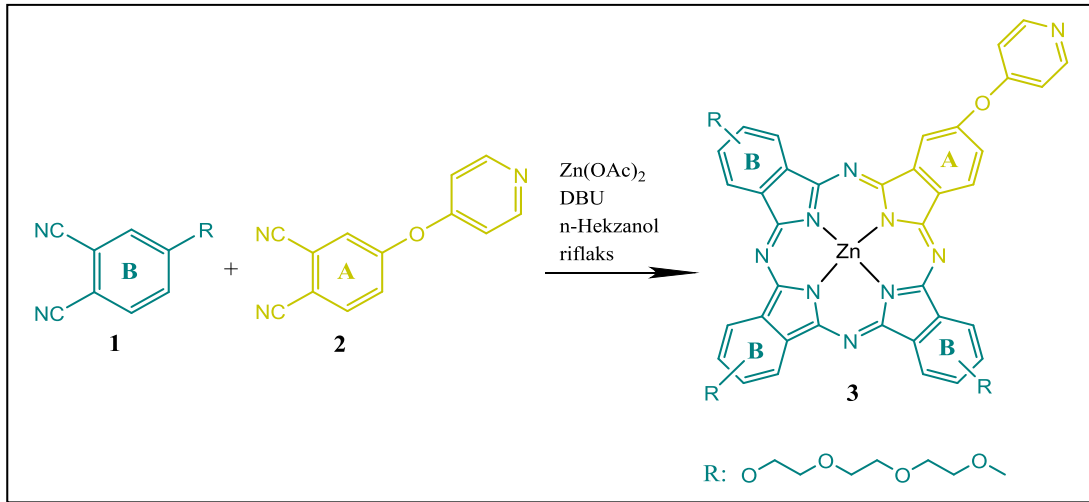
Şekil 3.2: 2 numaralı ftalonitril türevi molekül sentez şeması.

Reaksiyon balonuna 4-nitroftalonitril (2g, 0.015 mol) eklendikten sonra 10 mL DMF içerisinde çözüldü ve pridin-4-ol (1.21g, 0.0112mol) ilave edilip bir süre argon atmosferinde karıştırıldıktan sonra porsiyonlar halinde kuru Potasyum Karbonat (4.76g, 0.0345 mol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı ortam sıcaklığında 2 gün süre ile karıştırıldı. 2 gün sonra reaksiyon suya dökülerek çöktürüldü. Bol su ile yıkanarak laboratuvar şartlarında kurumaya bırakıldı. Daha sonra katılar sıcak ETOH'de çözülerek soğumaya bırakıldı ve ETOH'de kristallenen ürün süzülerek ortamdan alındı ve vakum etüvünde 80 °C de kurutuldu.

Tablo 3.6: 2 numaralı ftalonitril türevi molekülüne ait spektral veriler.

Kapalı Formül	C ₁₃ H ₇ N ₃ O
Erime Noktası	126°C
Verim	2.33g (%91,7)
FT-IR (vmax/cm ⁻¹)	3078, 2237, 1637, 1587
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)	6.3 (2H), 78.0 (2H), 8.1 (2H), 8.2 ppm (1H).
¹³ C NMR (125 MHz, DMSO-d ₆)	177.9, 145.8, 140.9, 135.9, 134.1, 118.3, 116.5, 115.9, 114.0, 113.0
MALDI-TOF-MS(m/z)	Hesaplanan: 221.05 Bulunan: 222.07

3.3.3. AB₃ Asimetrik Zn (II) Ftalosiyanın 3 Sentezi



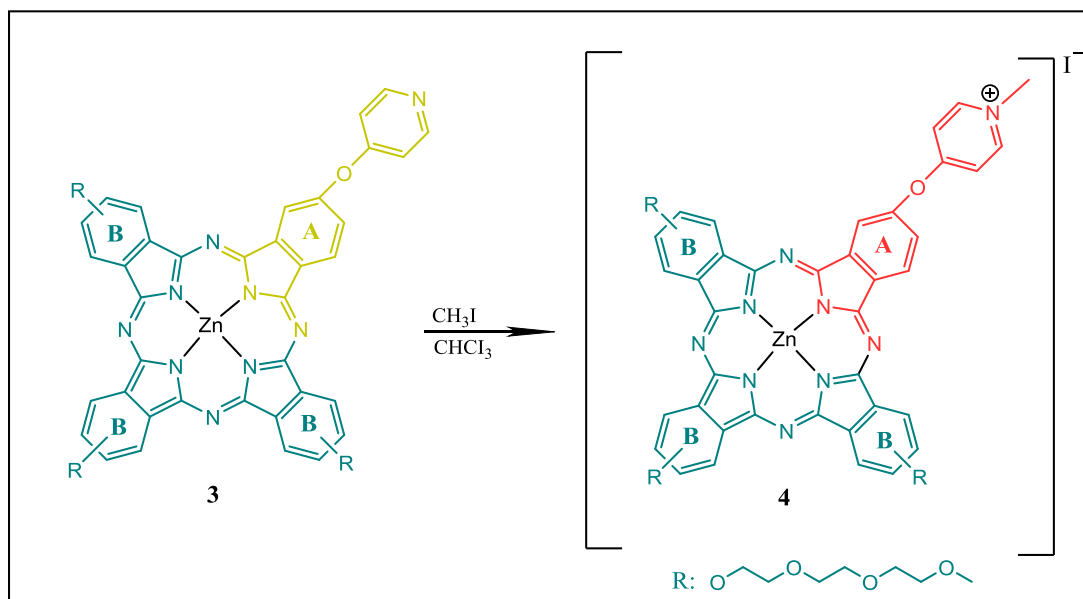
Şekil 3.3: 3 numaralı Pc türevi molekülün sentez şeması.

Reaksiyon balonuna 1 numaralı nitril (2g, 7 mmol) ve 2 numaralı nitril türevi (200 mg, 0.9 mmol) ilave edilip 3 mL n-hekzanol içerisinde çözüldükten sonra Zn(OAc)₂ (360 mg, 0.2 mmol) ilave edildi. Argon atmosferinde kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında 2 gün süre ile karıştırılan reaksiyon karışımından çözücü vakum distilasyonu ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan viskoz yeşil renkli ham üründen asimetrik (AB₃) Zn(II) Pc türevi 3 kolon kromatografisi tekniği kullanılarak 25:1 DCM/EtOH çözücü sisteminde saf olarak izole edildi.

Tablo 3.7: 3 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.

Kapalı Formül	C ₅₈ H ₆₁ N ₉ O ₁₃ Zn
Erime Noktası	>300 °C
Verim	50 mg (%4.8)
FT-IR (ν _{max} /cm ⁻¹)	3040, 2891, 1635, 1607
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)	8.9-7.5 (ArCH, 16H), 4.6-3.5 (CH ₂ , 36H), 3.3 ppm (CH ₃ , 9H)
¹³ C NMR (125 MHz, DMSO-d ₆)	178.4-117.3 (ArCH, ArC), 71.8-68.1 (CH ₂), 58.6 ppm (CH ₃).
MALDI-TOF-MS(m/z)	Hesaplanan: 1157.19 Bulunan: 1157.15

3.3.4. Asimetrik Kuaterner Zn (II) Ftalosiyenin 4 Sentezi



Şekil 3.4: 4 numaralı Pc türevi molekülün sentez şeması.

Argon atmosferinde 3 mL CHCl_3 içerisinde çözölen **3** numaralı moleköl (50 mg, 0.043 mmol) özerine 1 mL metil iyodür ilave edilerek 50 °C’de 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışıma 100 mL hekzan ilave edilerek oluşın kuaterner ftalosiyanin türevi **4** çöktüröldü ve santriföjlenerek katı kısmı izole edildi. İzole edilen katı madde 2 kez sıcak hekzan ile yıkararak temizlendi. Ürün katı olarak %90 verimle izole edildi. Suda çözünlölüğü test edildi ve suda çözündüğü göröldü.

Tablo 3.8: 4 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.

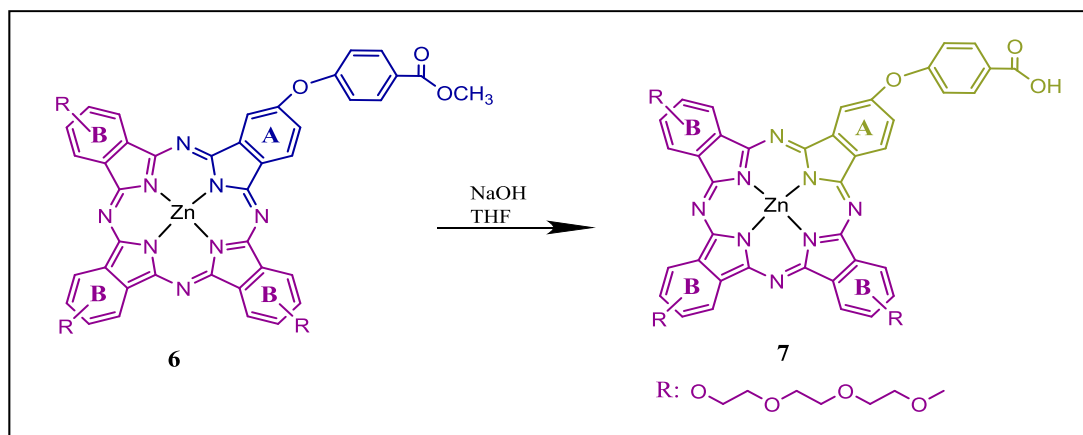
Kapalı Formül	C ₅₉ H ₆₄ IN ₉ O ₁₃ Zn
Erime Noktası	>300 °C
Verim	50 mg (%90)
FT-IR (vmax/cm ⁻¹)	2877, 1635, 1607
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)	9-6.2 (16H), 4.4-3.5 (36H), 3.3 (9H), 1.2 ppm(3H)
¹³ C NMR (125 MHz, DMSO-d ₆)	178.2-105.7 (ArCH, ArC), 71.8-68.5 (CH ₂), 59.6 (CH ₃),55.4ppm (CH ₃).
MALDI-TOF-MS(m/z)	Hesaplanan: 1297.3 Bulunan: 1170.3

Argon atmosferinde, 300mg (1.1 mmol) 5 numaralı nitril ve 2.23 g (7.7 mmol) 1 numaralı nitril türevi 4 mL n-hekzanol içerisinde 80 °C’de 10 dakika karıştırıldıktan sonra 400 mg (2.2 mmol) Zn(OAc)₂ ve 2 damla DBU ilave edilerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. 24 saat sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve n-hekzanol vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırıldı. Geriye kalan koyu yeşil renkli ham ürün 20:1 diklorometan:EtOH çözücü sisteminde kolon kromatografisi tekniği ile Esterli Zn(II) Pc türevi saf koyu yeşil renkli katı olarak izole edildi.

Tablo 3.9: 6 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.

Kapalı Formül	C ₆₁ H ₆₄ N ₈ O ₁₅ Zn
Erime Noktası	>300 °C
Verim	80 mg (%6)
FT-IR (vmax/cm ⁻¹)	2956, 2922, 2854, 1724, 1602, 1556, 1260
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)	8.9(1H), 8.8(4H), 8.3(5H), 7.8(1H), 7.6(5H), 4.6 (6H), 4.1(6H), 3.9(3H), 3.8(6H), 3.7(6H), 3.6(12H), 3.5(6H), 3.4(6H), 3.2(9H)
¹³ C NMR (125 MHz, DMSO-d ₆)	165.8, 162.1, 161.7, 159.9, 152.5, 151.6, 139.5, 138.9, 131.8, 130.7, 124.6, 124.3, 123.6, 123.3, 118.1, 117.7, 105.4, 71.4-67.9, 58.1, 52.1
MALDI-TOF-MS(m/z)	Hesaplanan:1214.6 Bulunan: 1214.9

Basamak II



Şekil 3.7: 7 numaralı Pc türevi molekülünün sentez şeması.

50 mg (0.04 mmol) Asimetrik Esterli Zn (II) Pc türevi 10 mL THF içerisinde çözülerek üzerine 1mL 1M NaOH çözeltisi ilave edildi. Bu karışım 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak seyreltik HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Karışım kloroform ile ekstrakte edilerek ürün kloroform fazına alındı. Kloroform fazı 2 kez su ile ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu ve kloroform döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılarak 7 numaralı molekülü yeşil renkli saf katı olarak izole edildi.

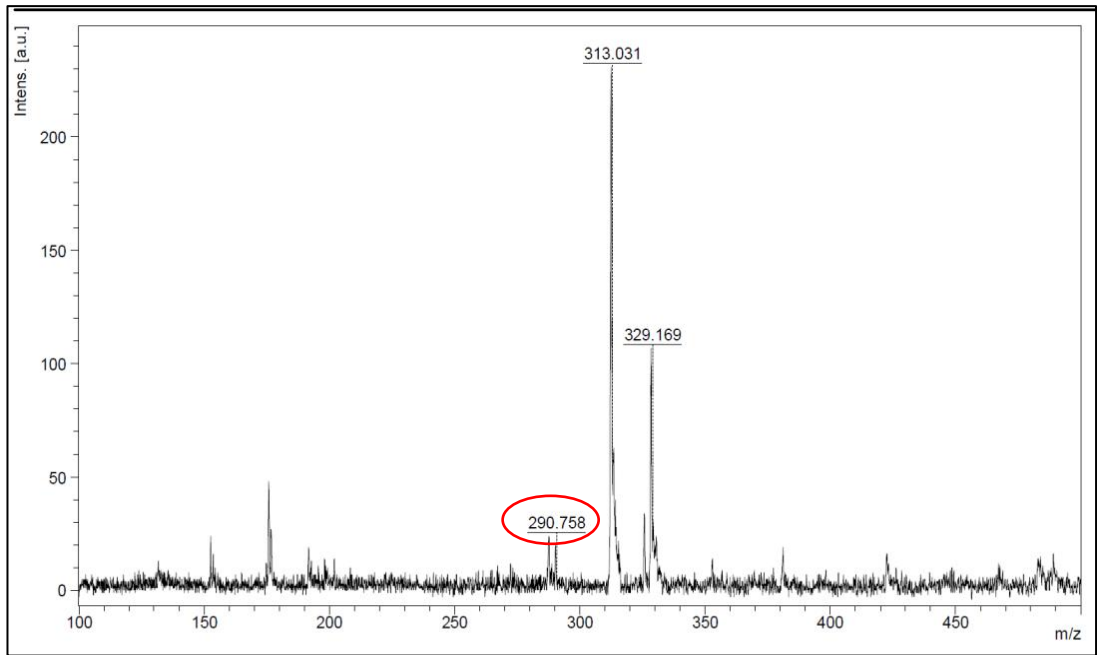
Tablo 3.10: 7 numaralı Pc türevi molekülüne ait spektral veriler.

Kapalı Formül	C ₆₀ H ₆₂ N ₈ O ₁₅ Zn
Erime Noktası	>300 °C
Verim	40 mg (%83)
FT-IR (vmax/cm ⁻¹)	3400, 2933, 2981, 1716, 1602, 1486, 1272
¹ H NMR (500 MHz, THF-d ₈)	10.3(1H), 9.5-8.7(10H), 8.0-7.6(6H), 4.9-4.4(7H), 4.2-3.9(7H), 3.8-3.4(22H), 3.2-3.1(9H).
¹³ C NMR (125 MHz, THF-d ₆)	167.5, 163.6, 163, 161.7, 158, 157.4, 153.1, 141, 133.2, 132.5, 127, 126.7, 125.4, 124.9, 122.2, 119, 118.9, 116.2, 106.8, 73.3, 72.2, 71.8, 59.2, 30.8
MALDI-TOF-MS(m/z)	Hesaplanan: 1198.1 Bulunan: 1199.4

4. BULGULAR

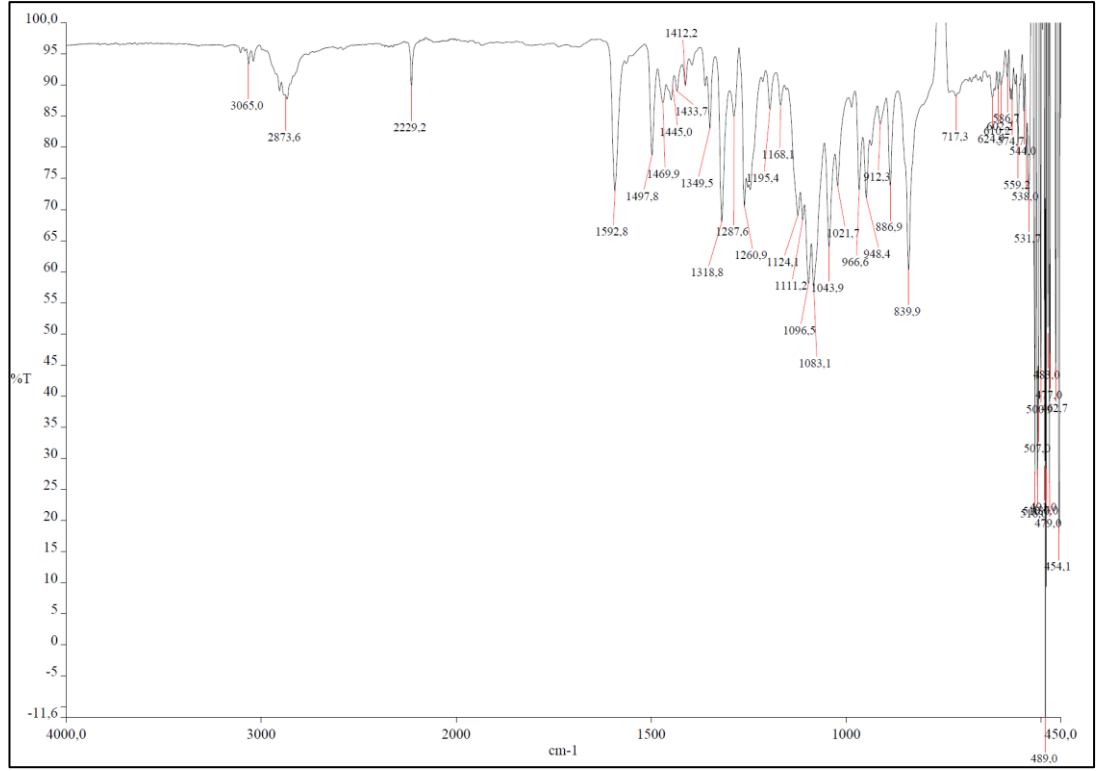
4.1. Yapısal Karakterizasyon

4.1.1. 4-(2-(2-Metoksietoksi) Etoksi)Etoksi)Ftalonitril 1 Spektrumları



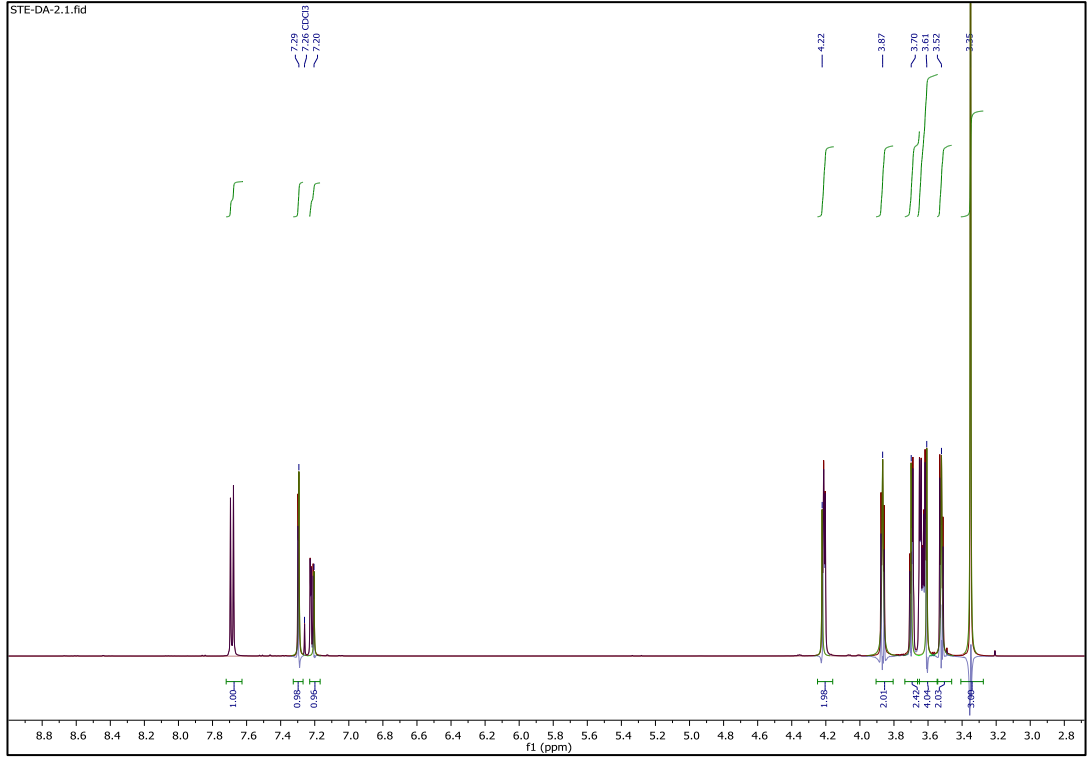
Şekil 4.1:1 numaralı molekülün kütle spekturumu.

1 numaralı moleküle ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spekturumu (Şekil 4.1) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+H]^+ = 290.75 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[M]^+ = 290.32 \text{ m/z}$) olarak gözlenmiştir ve önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



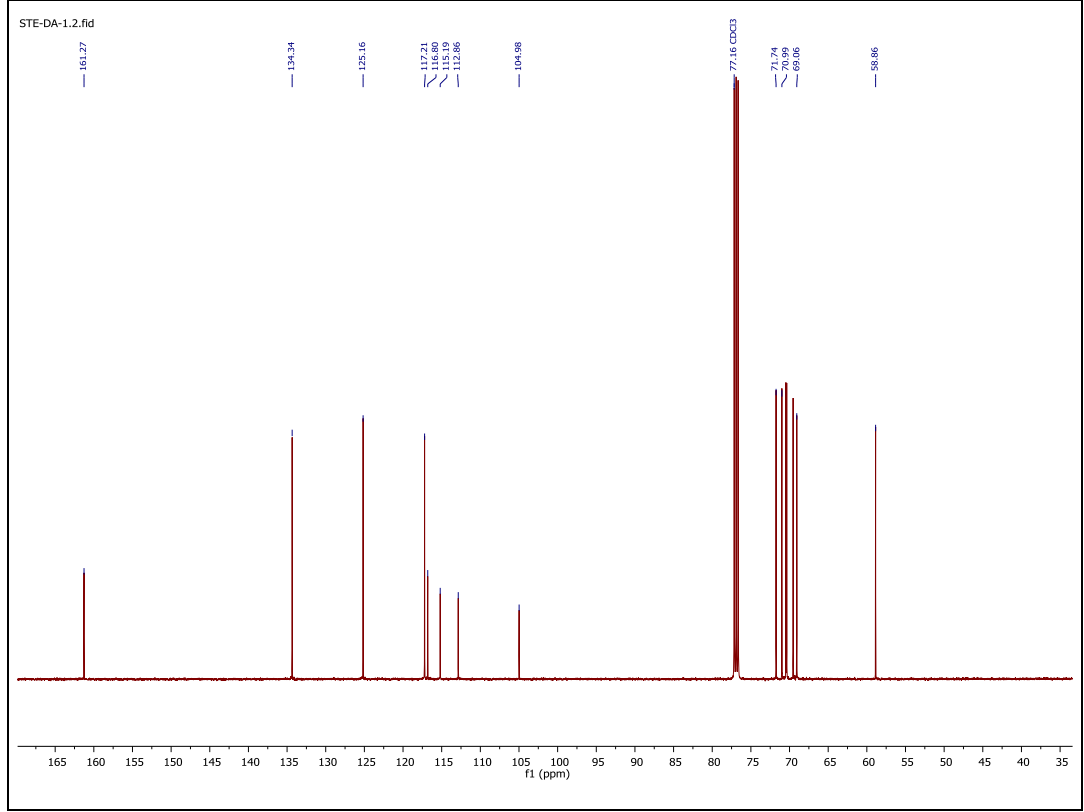
Şekil 4.2: 1 numaralı molekülün FT-IR spektrumu.

1 numaralı moleküle ait FT-IR spektrumu (Şekil 4.2) incelendiğinde; aromatik C-H gerilmeleri 3065, alifatik C-H gerilmeleri 2873 ve C≡N gerilmeleri 2229 cm^{-1} 'de gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.3: 1 numaralı molekülün ^1H NMR spektrumu.

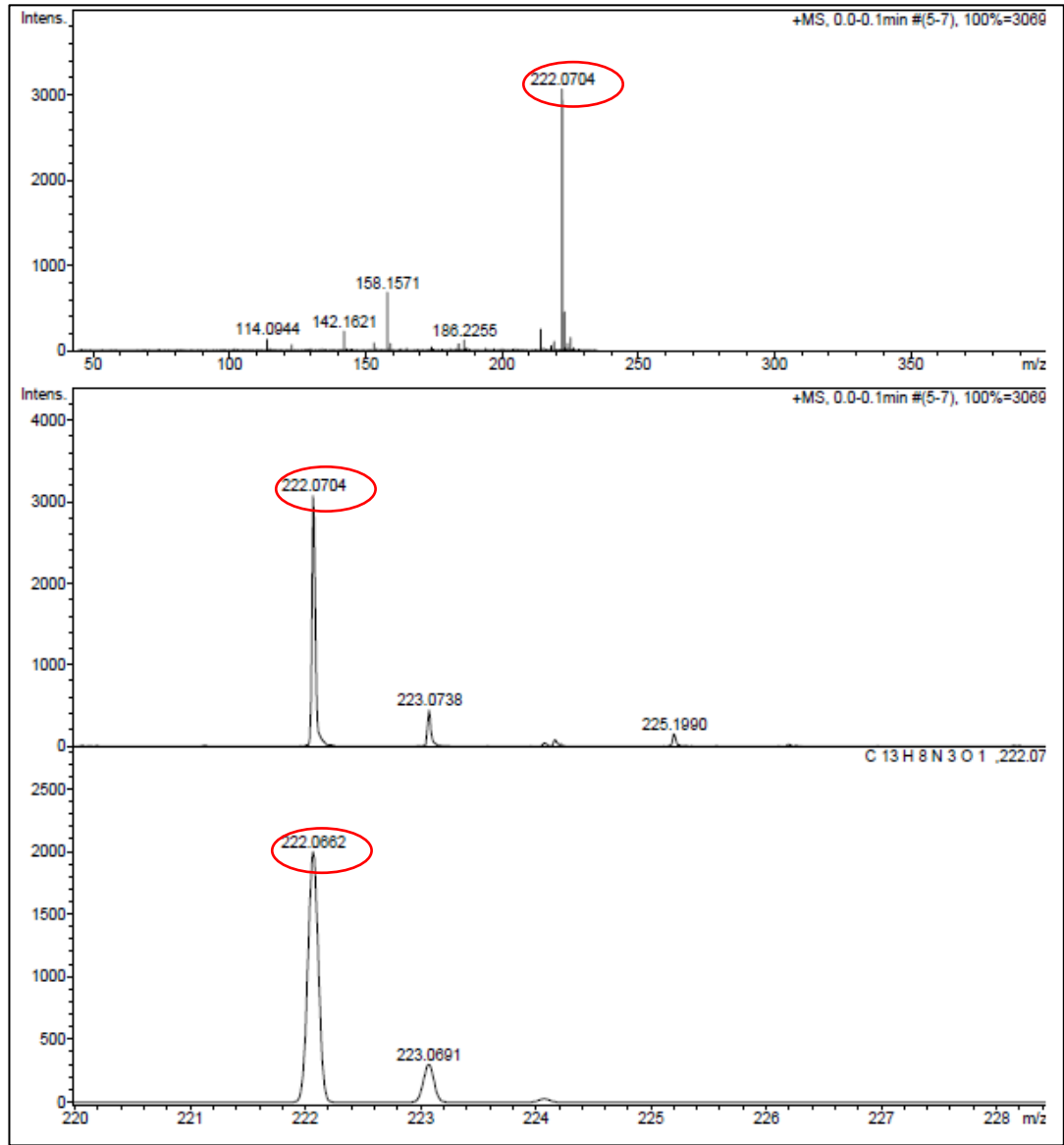
1 numaralı molekülün CDCl_3 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (**Şekil 4.3**) aromatik halkaya ait üç farklı protonun 7.7(1H), 7.3(1H) ve 7.2(1H) ppm’de, polioksietilen zincirine ait altı farklı alifatik CH_2 protonları 4.2(2H), 3.9(2H), 3.7(2H), 3.6(4H), 3.5(2H) ppm’de gözlenirken yapıdaki metil grubuna ait protonlar ise 3.4(3H) ppm’de gözlenmiştir. Yapıdaki protonlara ait piklerinin integral değerleri proton sayıları ile uyumludur. **1** numaralı molekülün ^1H NMR spektrumu önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.4: 1 numaralı molekülün ^{13}C NMR spektrumu.

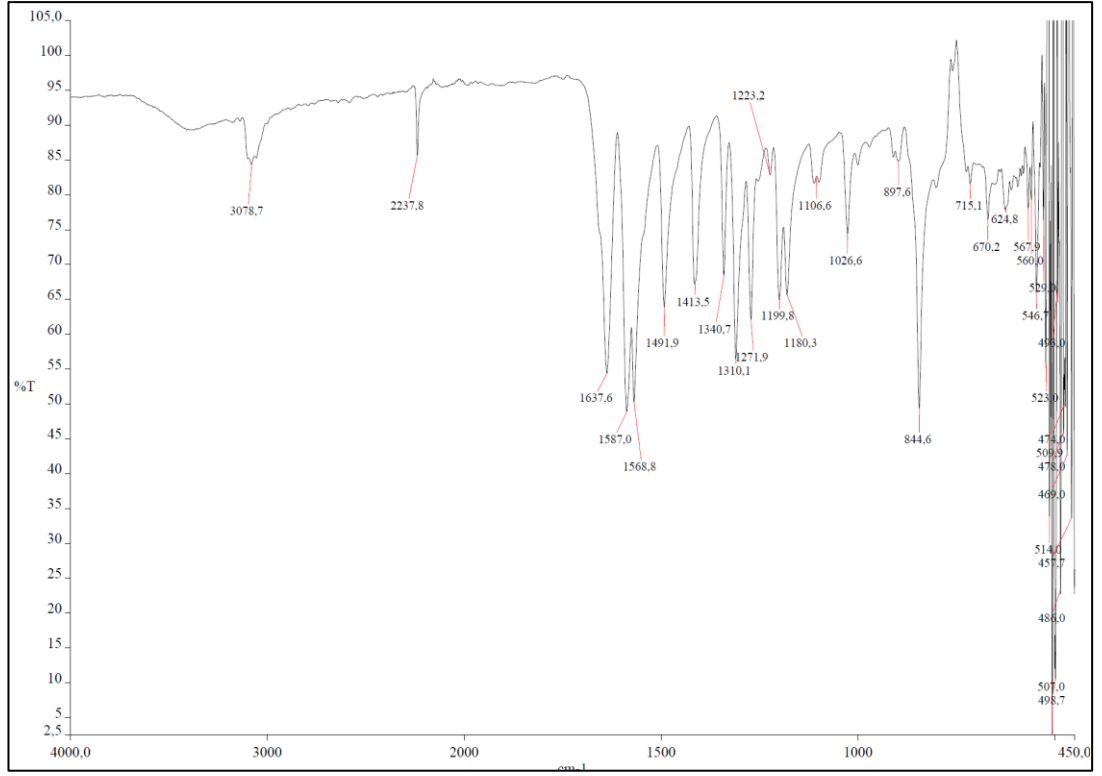
1 numaralı molekülün CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.4) aromatik C atomlarına ait 8 adet pik 161.2-104.9 ppm aralığında alifatik CH_2 'lere ait 6 adet pik 71.7-69.0 ppm aralığında ve CH_3 C atomuna ait pikin 58.8 ppm'de gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.2. 4-(3,4-diizosiyanofenoksi) Pridin 2 Spektrumları



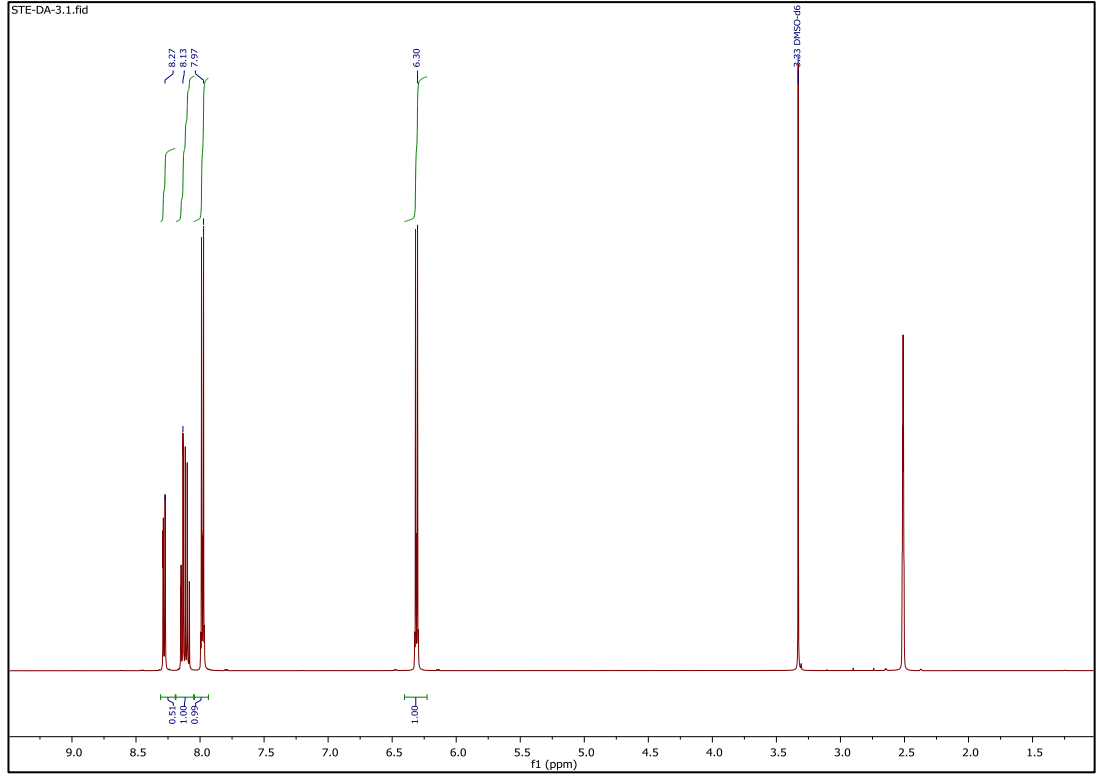
Şekil 4.5: 2 numaralı molekülün kütle spektrumu.

2 numaralı moleküle ait LC-MS yöntemi ile alınmış kütle spektrumu (Şekil 4.5) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+H]^+ = 222.07 \text{ m/z}$ 'de (hesaplanan $[M]^+ = 221.05 \text{ m/z}$) gözlenmesi önerilen yapı ile uyumludur.



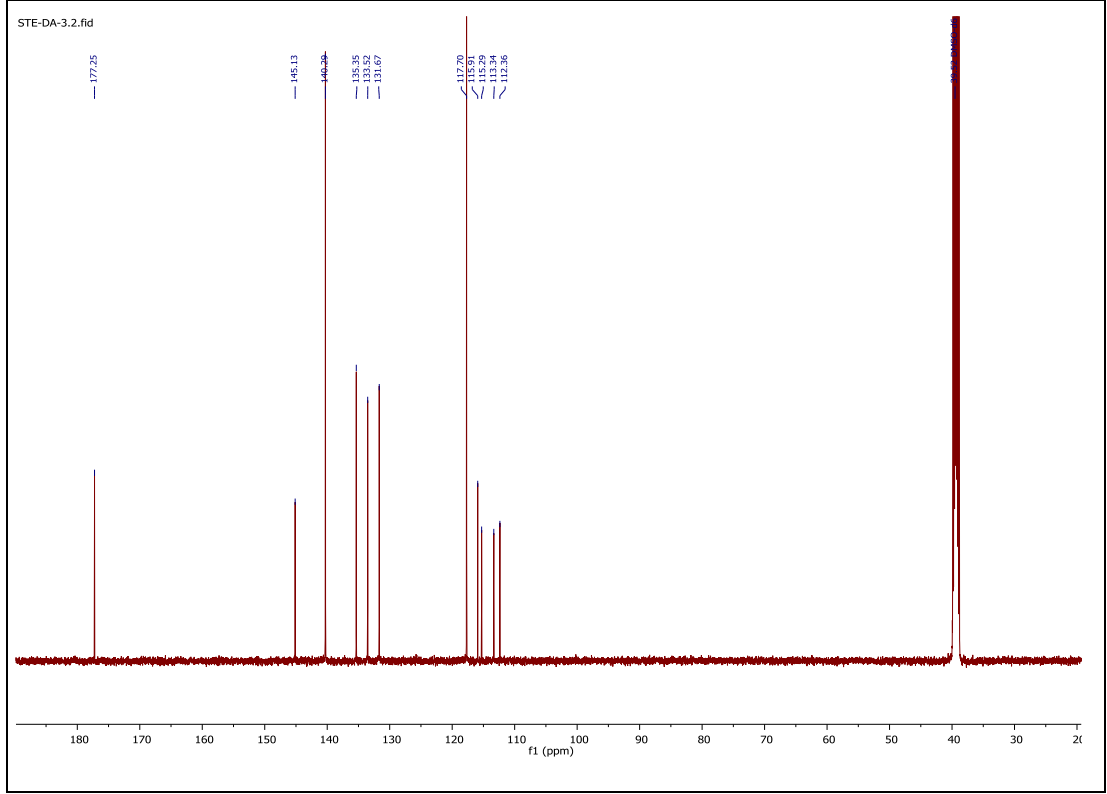
Şekil 4.6: 2 numaralı molekülün FT-IR spektrumu.

2 numaralı moleküle ait IR spektrumu (Şekil 4.6) incelendiğinde; 3078 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi ve 2237 cm^{-1} civarında $\text{C}\equiv\text{N}$ bağına ait gerilme bandının gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.7: 2 numaralı molekülün ^1H NMR spektrumu.

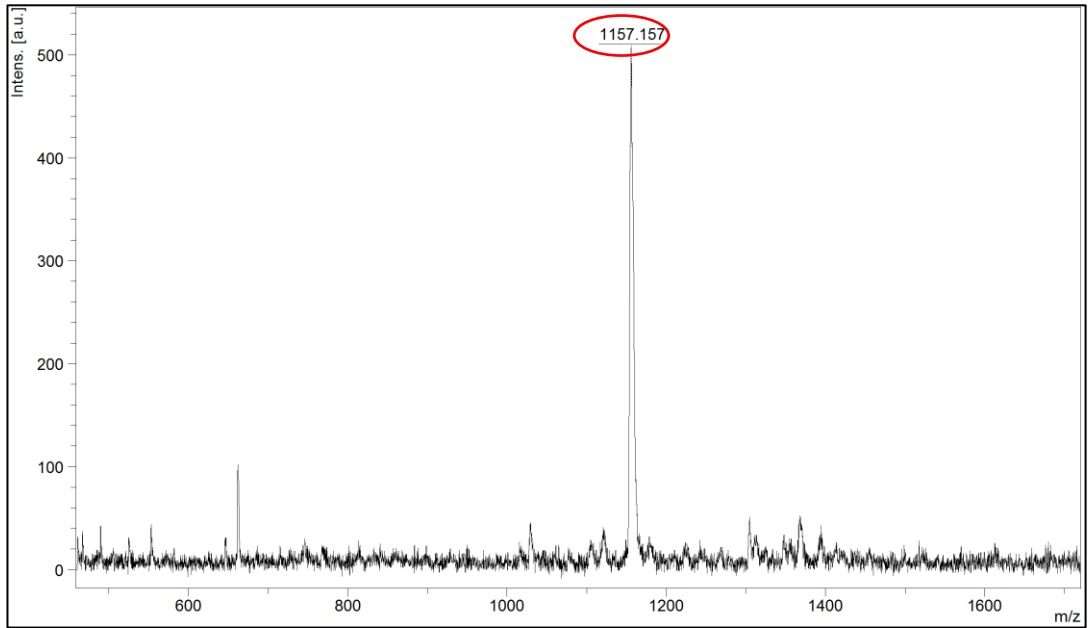
2 numaralı molekülün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.7) pridin halkasına ait aromatik CH protonları 6.3 (2H) ve 7.9 (2H) ppm’de gözlenirken, 8.1(2H) ve 8.3 ppm (1H) benzen halkasına ait CH protonlarına ait piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.8: 2 numaralı molekülün ^{13}C NMR spektrumu.

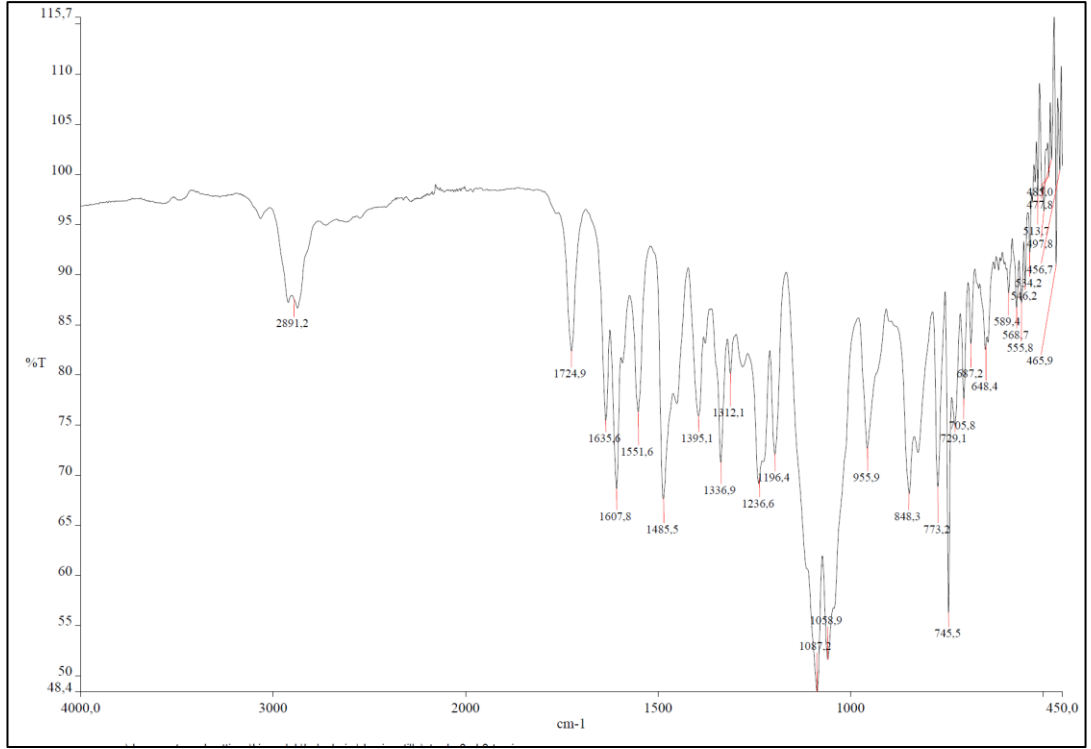
2 numaralı molekülün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C NMR spektrumunda (**Şekil 4.8**) benzen ve pridin halkasına ait 11 adet C atomuna ait 11 adet pik 177.2-113.3 ppm aralığında gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.3.AB₃ Asimetrik Zn (II) Ftalosiyenin 3 Spektrumları



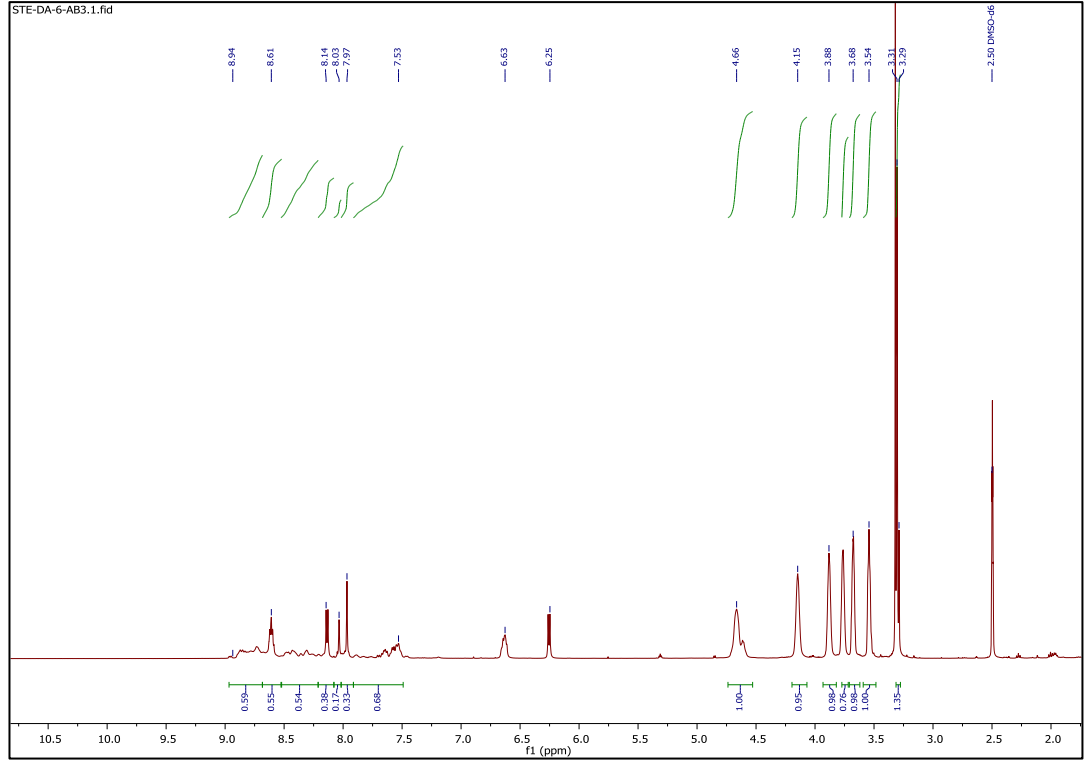
Şekil 4.9: 3 numaralı molekülün Kütle Spektrumu.

3 numaralı moleküle ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 4.9) incelendiğinde; moleküler iyon pikinin $[M+H]^+ = 1157.15 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[M]^+ = 1157.19 \text{ m/z}$) olarak gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



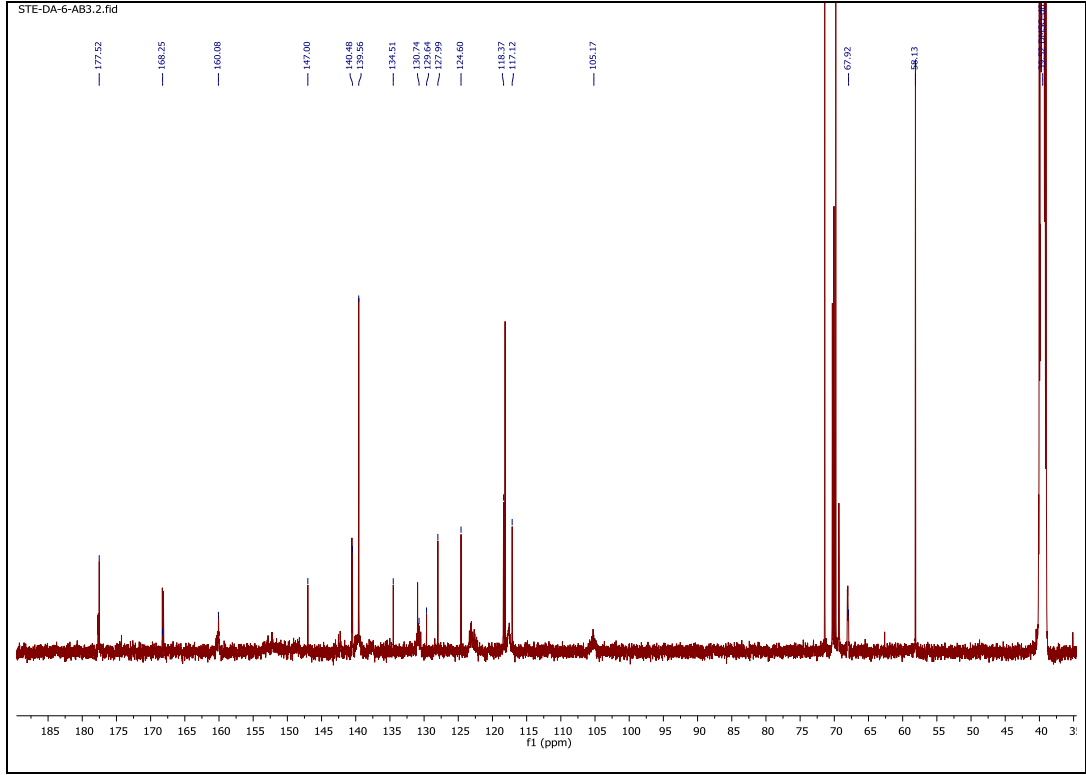
Şekil 4.10: 3 numaralı molekülün FT-IR spektrumu.

3 numaralı moleküle ait IR spektrumu (Şekil 4.10) incelendiğinde; aromatik C-H gerilmesinin 3040 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilmelerinin 2891 cm^{-1} 'de, pridin grubundaki C=N gerilmesine ait titreşim bandının 1725 cm^{-1} 'de ve ftalosiyanın halkasına ait C=N titreşim bandının 1635 cm^{-1} 'de gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca 2230 cm^{-1} civarındaki $\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait titreşim bandının gözlenmemesi ftalosiyanın halkasının oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 4.11: 3 numaralı molekülün ^1H NMR Spektrumu.

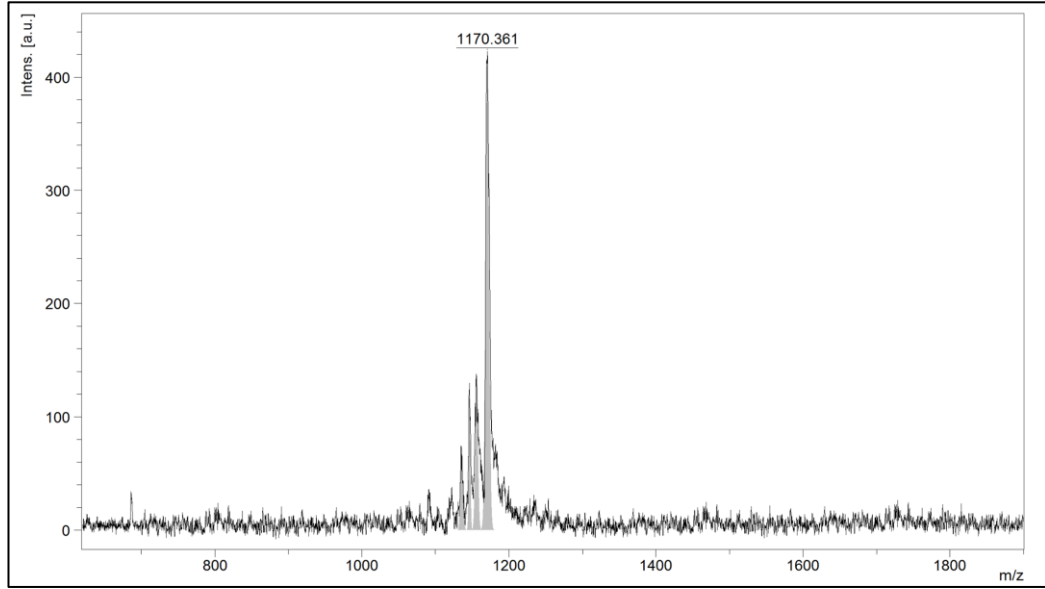
3 numaralı molekülün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.11) 8.9-7.5 (ArCH, 12H) ppm aralığında pik çokluğu şeklinde gözlenen pikler ftalosiyanın halkasına ait protonlara, 6.25 (2H) ve 6.65 (2H) ppm'de gözlenen pikler yapıda bulunan bir adet pridin halkasına ait protonlara, 4.7-3.6 (CH_2 , 36H) ppm aralığında gözlenen 6 adet pik yapıda bulunan 3 adet trietilenglikol monometileter zincirine ait protonlara ve gene bu zincire ait 3 adet metil protonlarına ait piklerin DMSO-d_6 solvent piki ile aynı bölgede gözlenmesi ile elde edilen ^1H NMR spektrumu önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.12: 3 numaralı molekülün ^{13}C NMR Spektrumu.

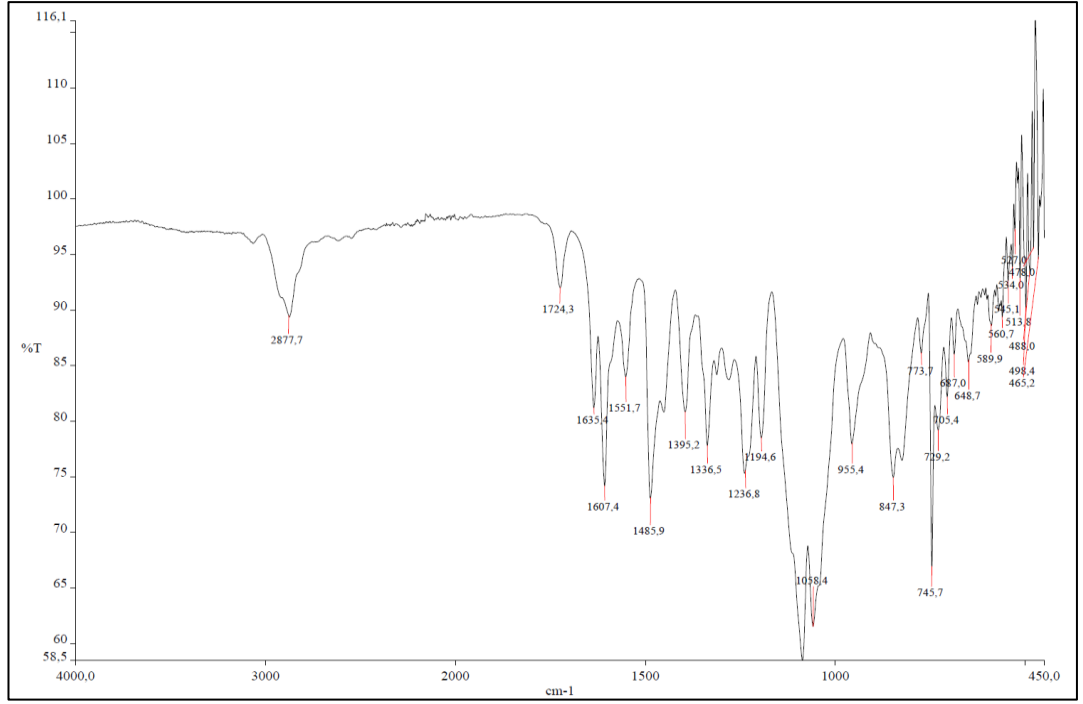
3 numaralı molekülün DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.12) incelendiğinde, 177.5-105.2 aralığında pridin ve ftalosiyanın halkasına ait aromatik C ve aromatik CH'lar, 71.4-67.9 ppm aralığında 6 adet CH_2 karbonuna ait 6 adet pik ve 58.1 ppm'de CH_3 grubuna ait pikin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.4. Asimetrik Kuaterner Zn (II) Ftalosiyenin 4 Spektrumları



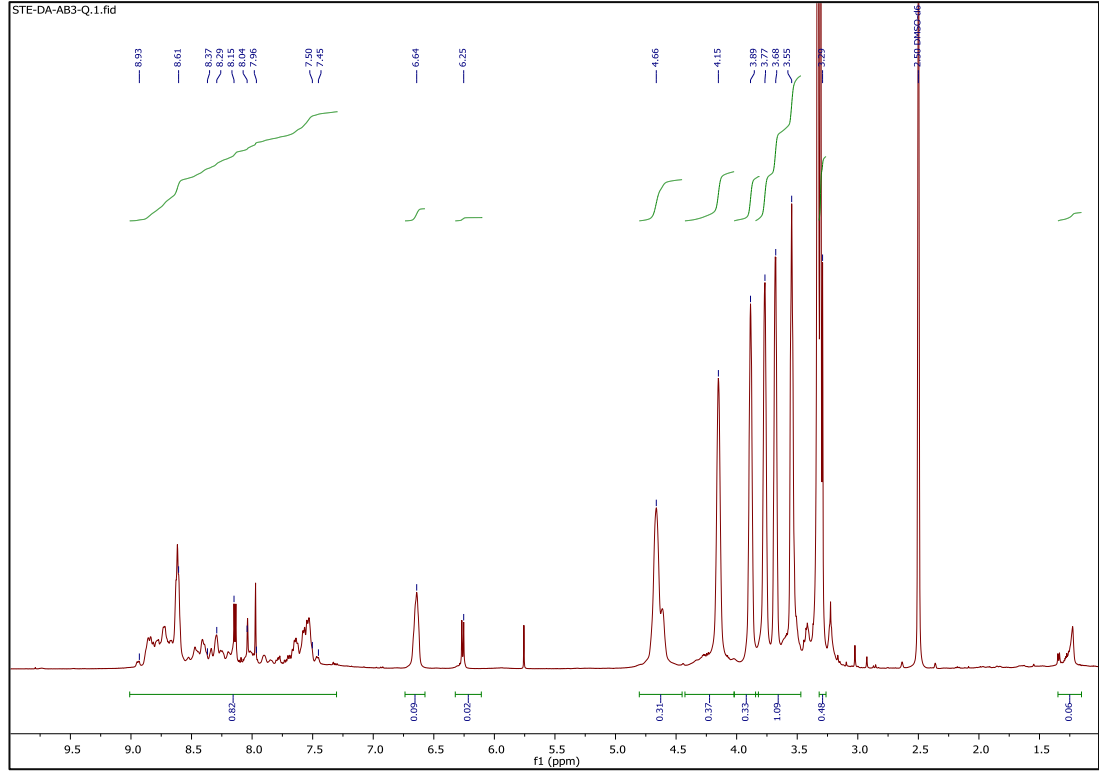
Şekil 4.13: 4 numaralı molekülün kütle spektrumu.

4 numaralı moleküle ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 4.13) incelendiğinde; yapıdan I^- iyonunun kopmasıyla $1170.3 \text{ m/z } [M-I]^+$ 'nin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



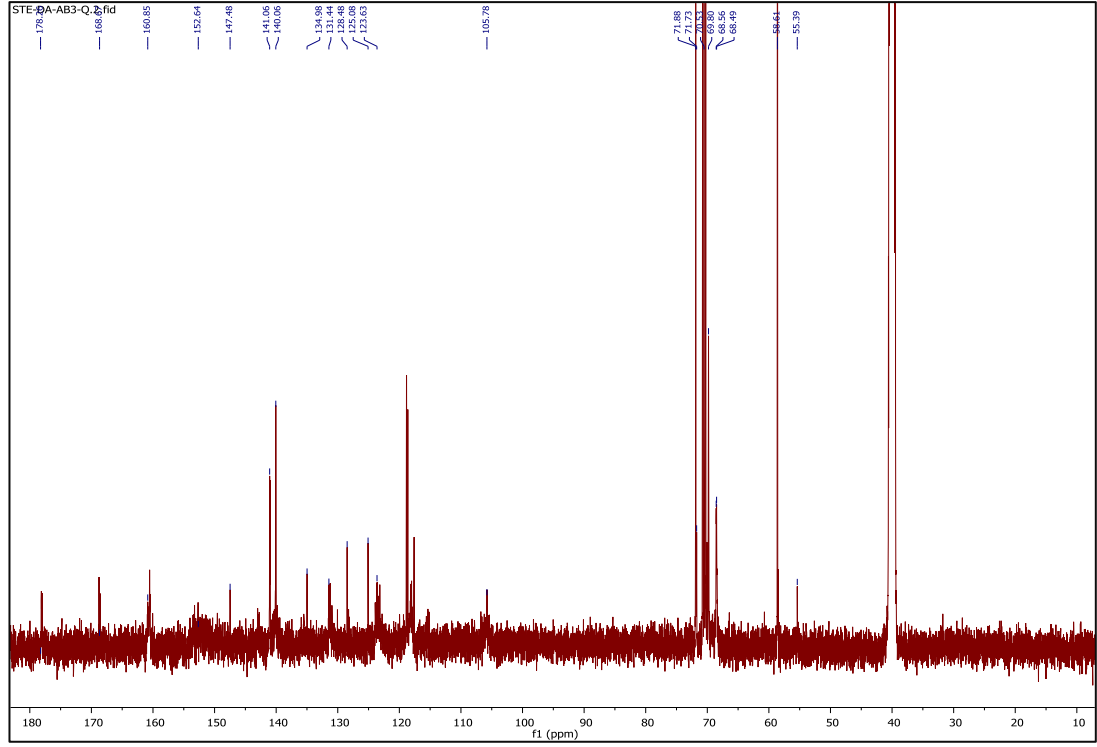
Şekil 4.14: 4 numaralı molekülün FT-IR spektrumu.

4 numaralı moleküle ait IR spektrumu (Şekil 4.14) incelendiğinde; 2877 cm^{-1} 'de alifatik C-H band gerilmeleri, 1724 cm^{-1} 'de pirdin grubuna ait C=N titreşim bandı, 1635 ve 1607 cm^{-1} cm^{-1} 'de ftalosiyenin halkasına ait gerilme bantlarının gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.15: 4 numaralı molekülün ^1H NMR spektrumu.

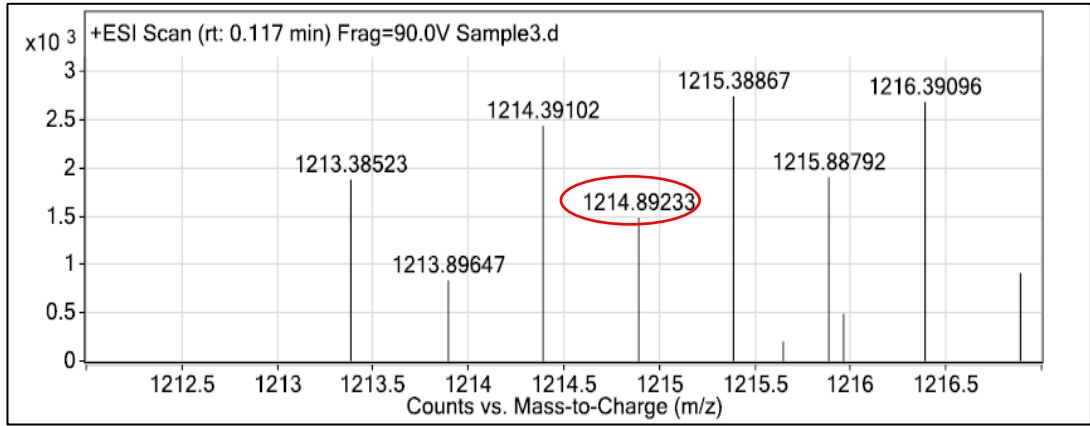
4 numaralı molekülün DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.15) 9.0-7.4 (ArCH, 12H) ppm aralığında pik çokluğu şeklinde gözlenen pikler ftalosiyanın halkasına ait protonlara, 6.2 (2H) ve 6.6 (2H) ppm’de gözlenen pikler yapıda bulunan bir adet pridin halkasına ait protonlara, 4.6-3.5 (CH_2 , 36H) ppm aralığında gözlenen 6 adet pik yapıda bulunan 3 adet trietilenglikol monometileter zincirine ait protonlara ve gene bu zincire ait 3 adet metil protonlarına ait piklerin DMSO- d_6 solvent piki ile aynı bölgede, kuaterner amin grubuna ait metil grubunun 1.25 ppm’de (CH_3 , 3H) gözlenmesi ile elde edilen ^1H NMR spektrumu önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.16: 4 numaralı molekülün ^{13}C NMR spektrumu.

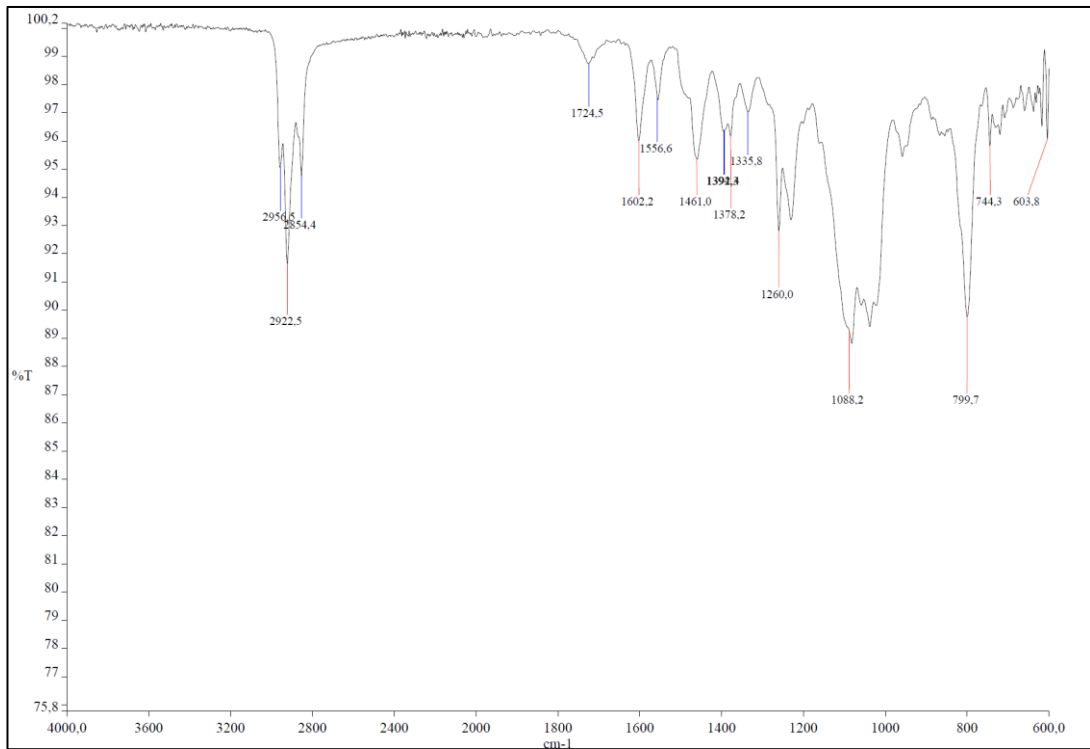
4 numaralı molekülün DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.16) 178.2-105.7 aralığında pridin ve ftalosiyanın halkasına ait aromatik C ve aromatik CH'lar, 71.8-68.5 ppm aralığında 6 adet CH_2 karbonuna ait 6 adet pik ve 59.6 ppm'de trietilenglikol monemetil eter zincirinin CH_3 grubuna ait pik ve 55.4 ppm kuaterner amin grubuna ait CH_3 karbonuna ait pikin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.5. Asimetrik Esterli Zn (II) Ftalosiyenin Türevinin 6 Spektrumları



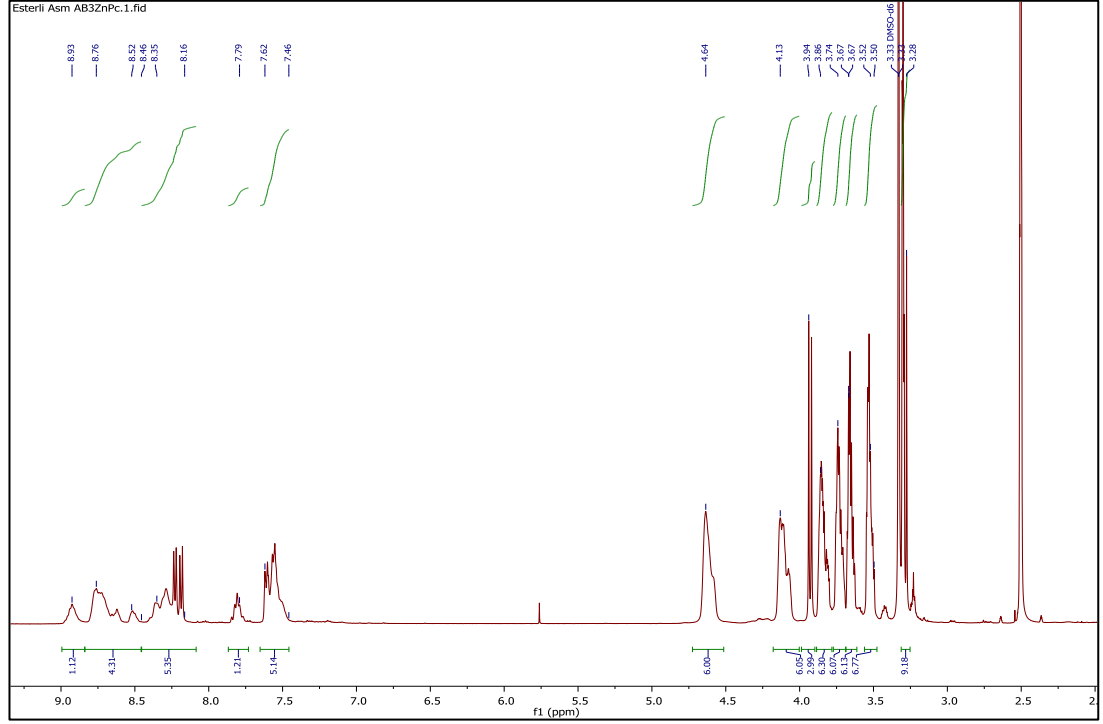
Şekil 4.17: 6 numaralı molekülün Kütle spektrumu.

6 numaralı moleküle ait LC-MS yöntemi ile elde edilen kütle spektrumu (Şekil 4.17) incelendiğinde; moleküler iyon pikinin $[M+H]^+ = 1214.9$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 1214.6$ m/z) gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



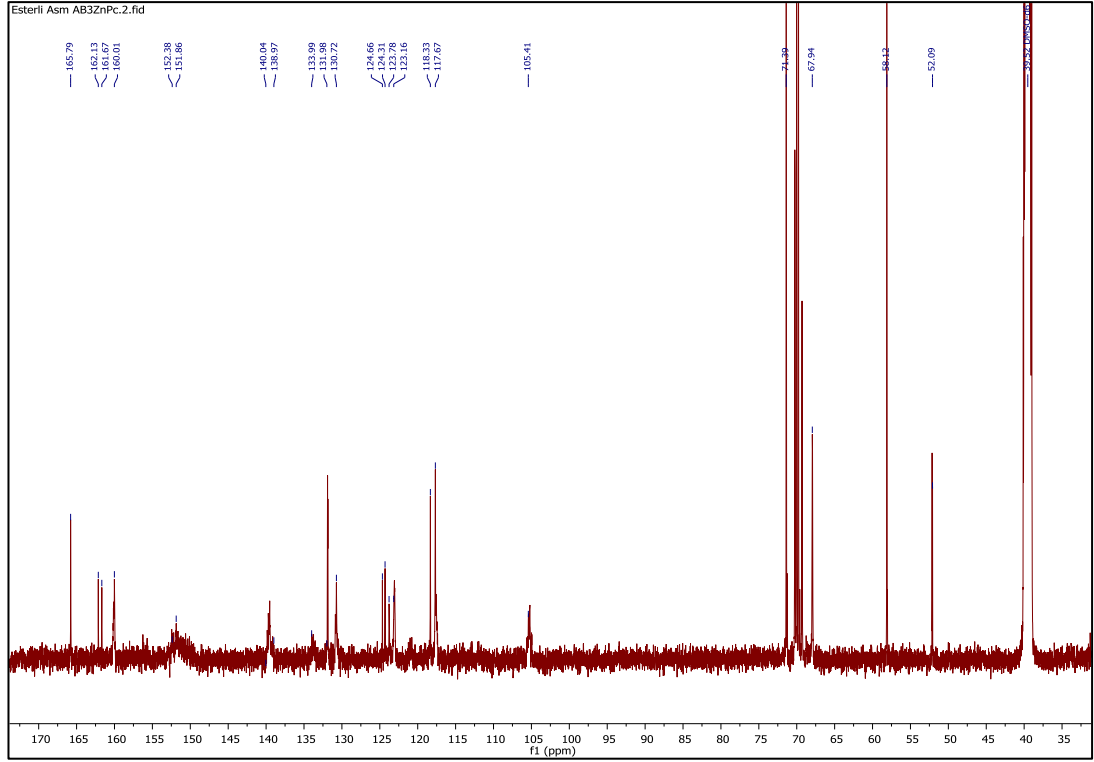
Şekil 4.18: 6 numaralı molekülün FT-IR spektrumu.

6 numaralı moleküle ait FT-IR spektrumu (Şekil 4.18) incelendiğinde; 2900-2800 cm^{-1} aralığında alifatik C-H titreşim bandları, 1724 cm^{-1} 'de C=O titreşim bandı, 1602 ve 1556 cm^{-1} 'de ftalosiyanın halkasına ait titreşim bantlarının gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.19: 6 numaralı molekülün ^1H NMR spektrumu.

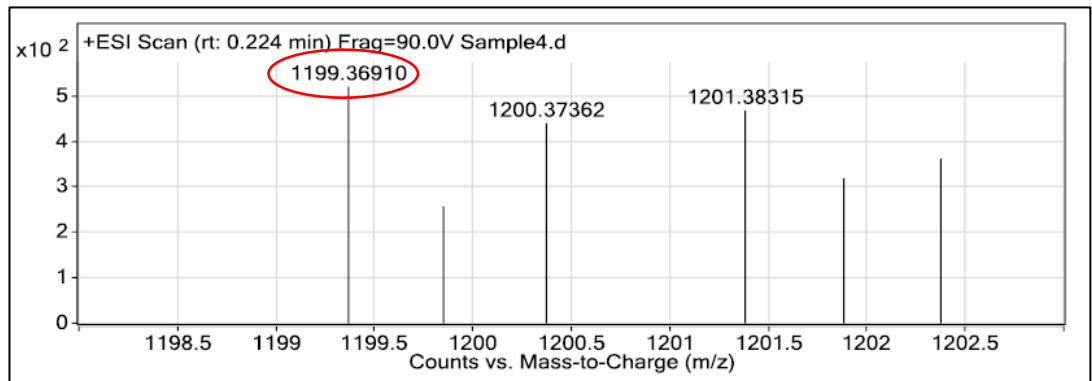
6 numaralı molekülün DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.19) 8.9(1H), 8.8(4H), 8.3(5H), 7.8(1H), 7.6(5H), 4.6 (6H), 4.1(6H), 3.9(3H), 3.8(6H), 3.7(6H), 3.6(12H), 3.5(6H), 3.4(6H), 3.2(9H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.20: 6 numaralı molekülün ^{13}C NMR spektrumu.

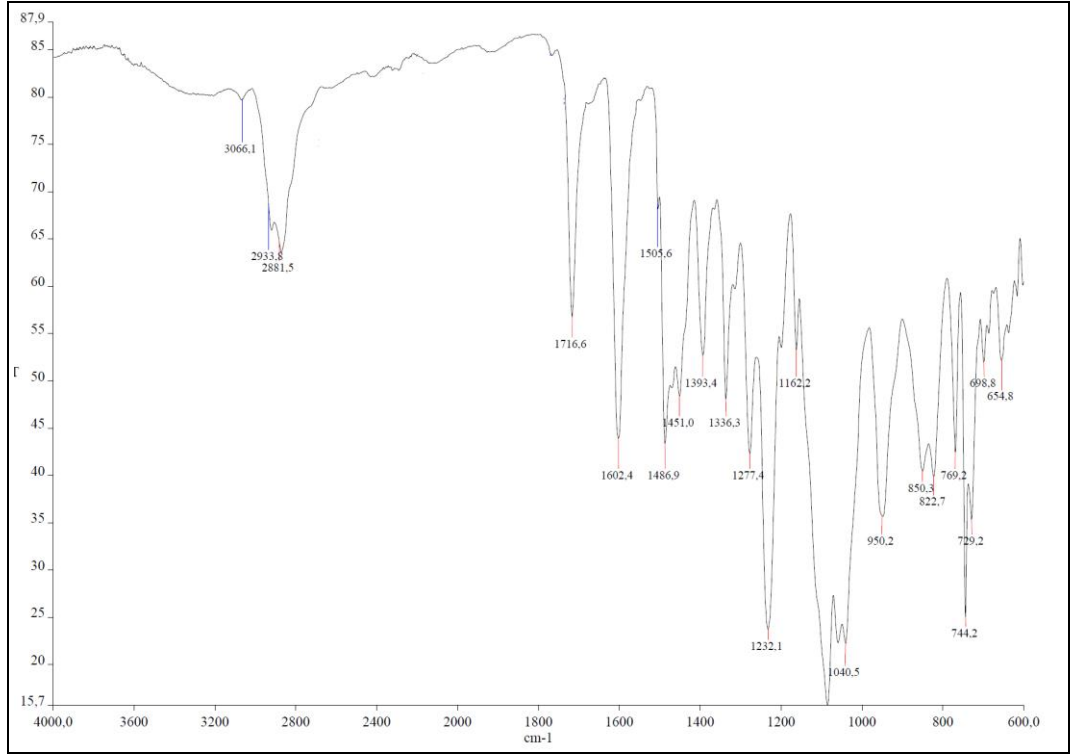
6 numaralı molekülün DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.20) 165.8, 162.1, 161.7, 159.9, 152.5, 151.6, 139.5, 138.9, 131.8, 130.7, 124.6, 124.3, 123.3, 123.6, 118.1, 117.7, 105.4, 71.4-67.9, 58.1, 52.1 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.6. Asimetrik Karboksilli Zn(II) Ftalosiyanın Türevinin 7 Spektrumları



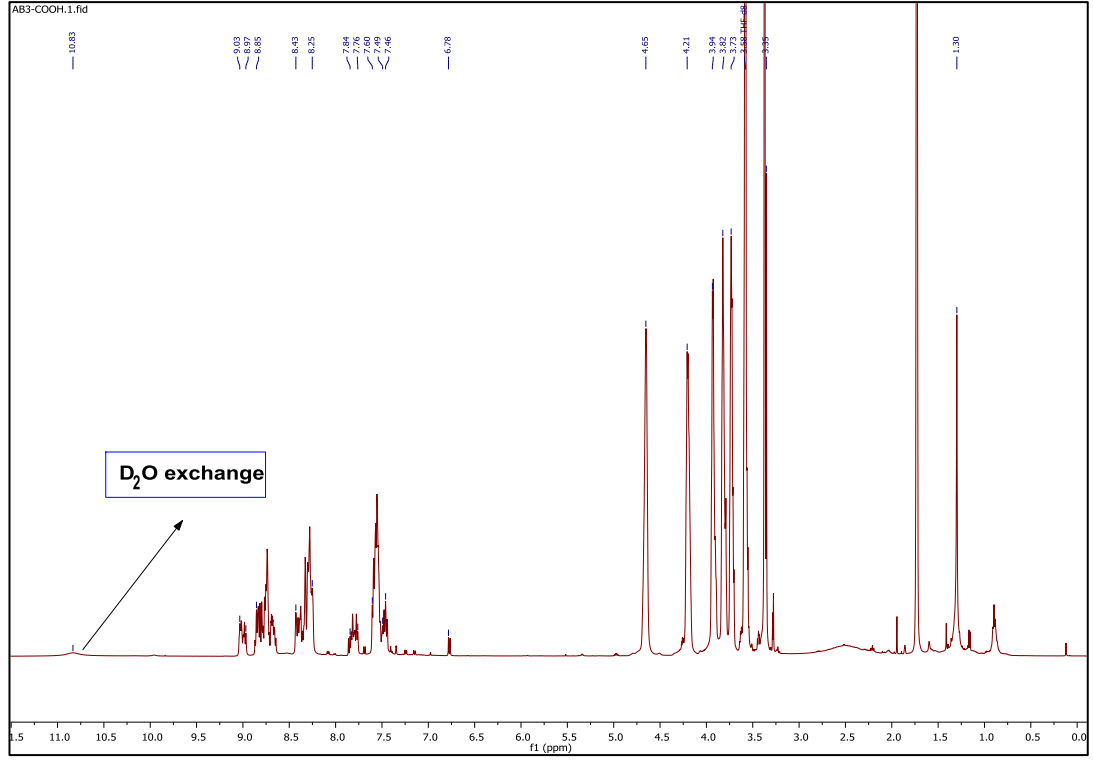
Şekil 4.21: 7 numaralı molekülün Kütle spektrumu.

7 numaralı moleküle ait LC-MS yöntemi kullanılarak elde edilen kütle spektrumu (Şekil 4.21) incelendiğinde; 1199.4 $[M+H]^+$ m/z moleküler iyon pikinin (hesaplanan $[M]^+ = 1198.1$ m/z) gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



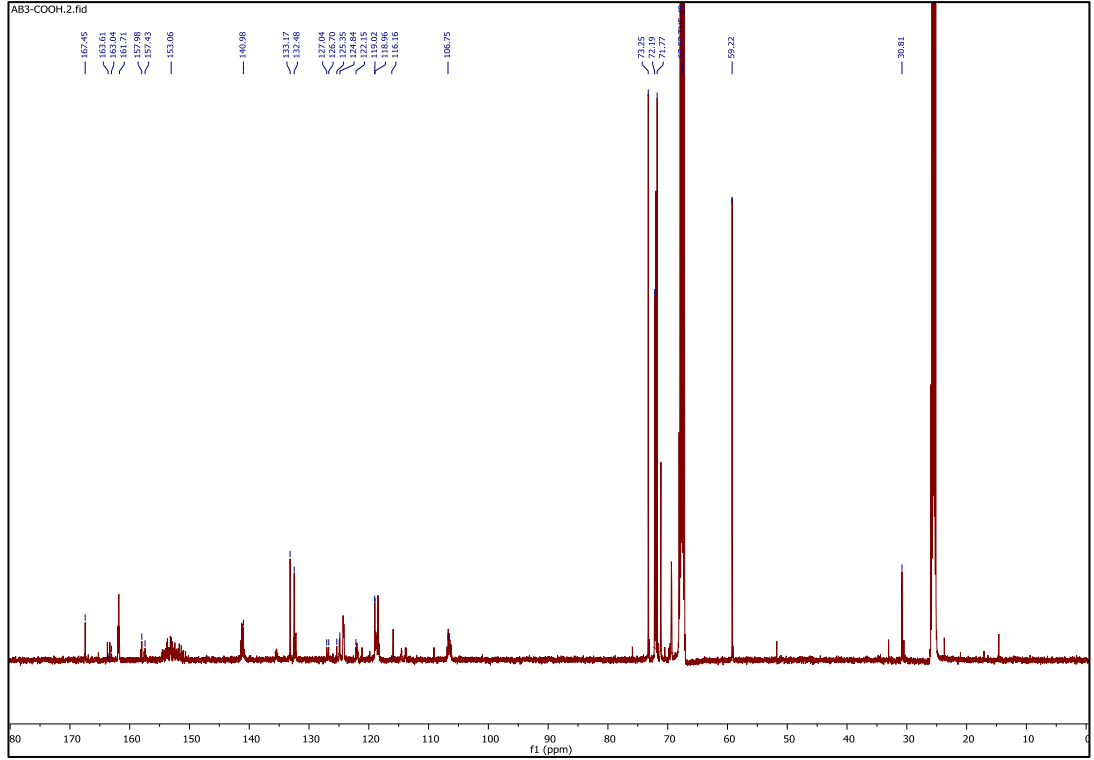
Şekil 4.22: 7 numaralı molekülün FT-IR spektrumu.

7 numaralı moleküle ait FT-IR spektrumu (Şekil 4.22) incelendiğinde; 3400 cm^{-1} 'de COOH grubuna ait titreşim bandı, 2933-2981 cm^{-1} aralığında alifatik C-H gerilme banları, 1716 cm^{-1} 'de C=O gerilme bandı ve 1602 cm^{-1} 'de ftalosiyanın halkasına ait gerilme bandının gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.23: 7 numaralı molekülün ^1H NMR spektrumu.

7 numaralı molekülün THF- d_8 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.23) 10.3(1H), 9.5-8.7(10H), 8.0-7.6(6H), 4.9-4.4(7H), 4.2-3.9(7H), 3.8-3.4(22H), 3.2-3.1(9H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

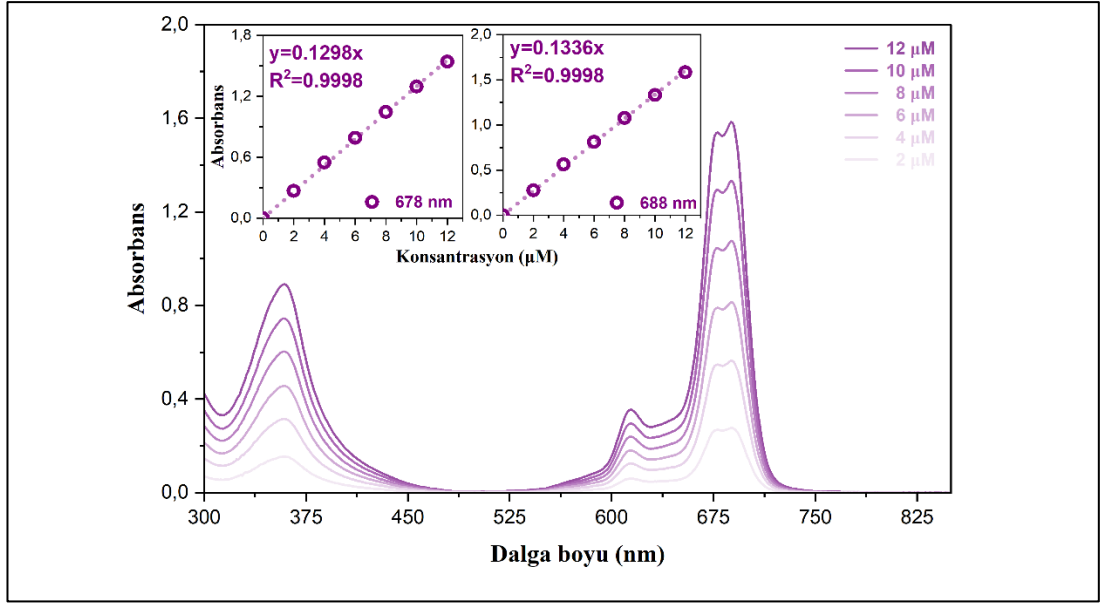


Şekil 4.24: 7 numaralı molekülün ^{13}C NMR spektrumu.

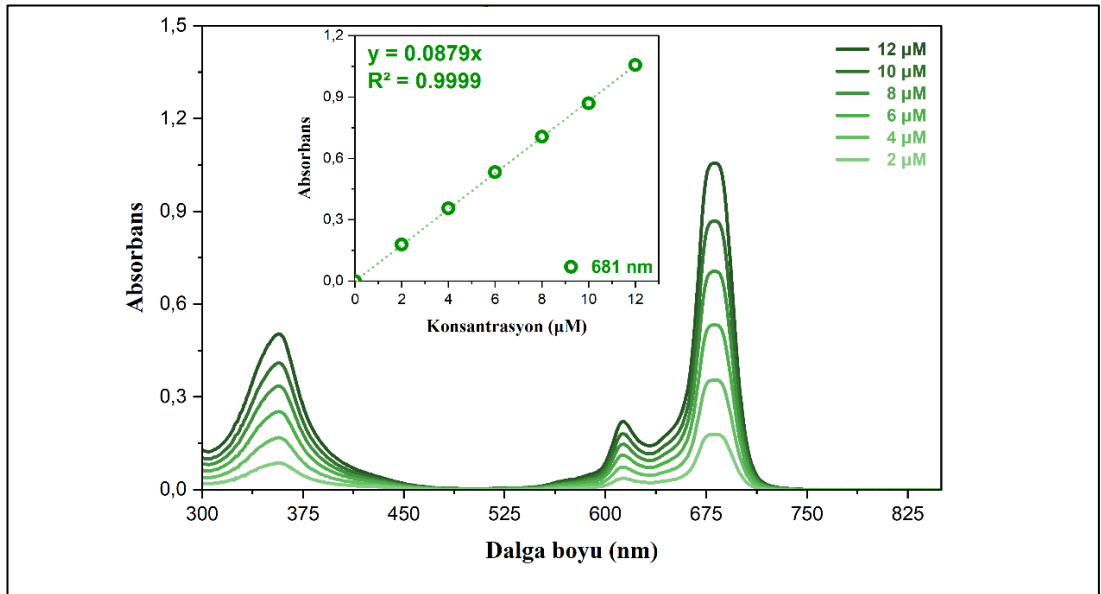
7 numaralı molekülün THF- d_6 içerisinde alınan ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.24) 167.5, 163.6, 163, 161.7, 158, 157.4, 153.1, 141, 133.2, 132.5, 127, 126.7, 125.4, 124.9, 122.2, 119, 118.9, 116.2, 106.8, 73.3, 72.2, 71.8, 59.2, 30.8 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

4.2. Fotofiziksel ve Fotokimyasal Çalışmalar

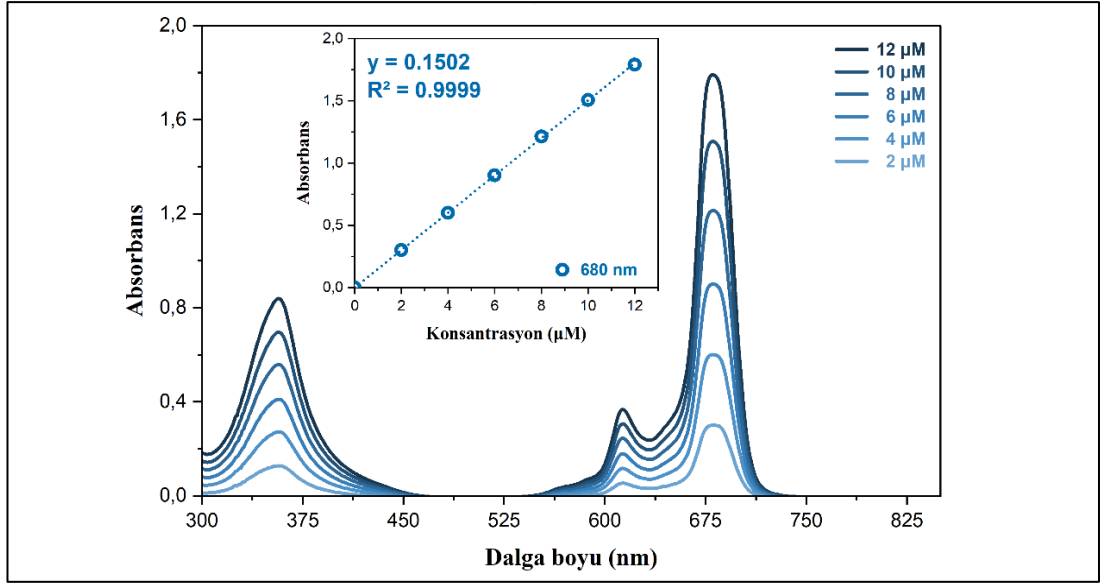
Tez kapsamında sentezlenen Zn(II) ftalosiyanın türevlerinin (3, 4, 6 ve 7) hem molar absorpsiyon katsayılarının hem de DMSO ortamında agregasyon davranışı gösterip göstermediğini incelemek için, DMSO ortamında 2-12 μM konsantrasyon aralığında farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı. Oda şartlarında 300-800 nm aralığında absorbans ölçümleri alındı.



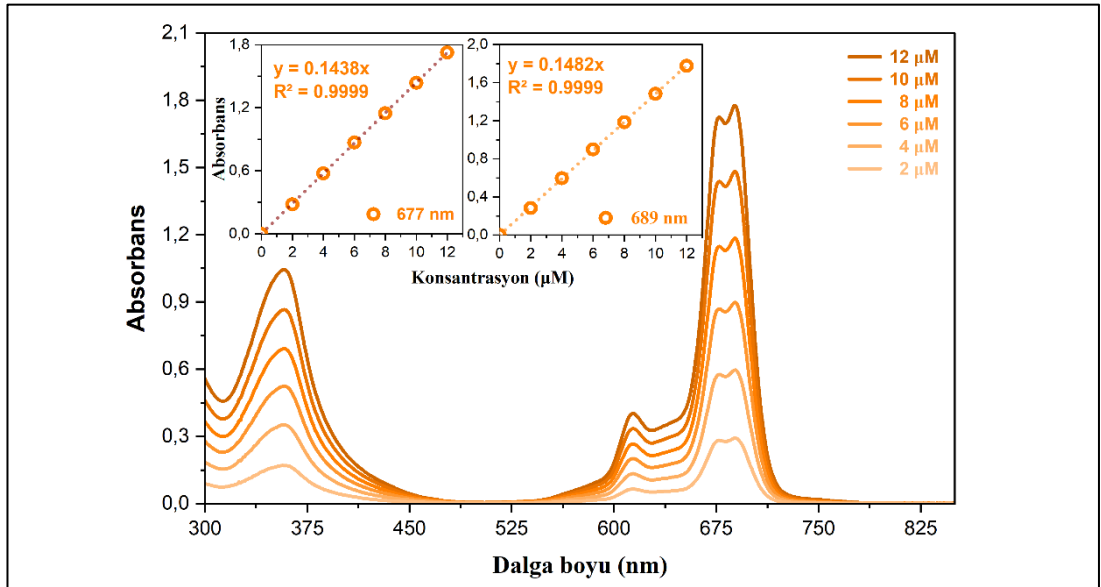
Şekil 4.25: 3 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.



Şekil 4.26: 6 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.



Şekil 4.27: 7 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.



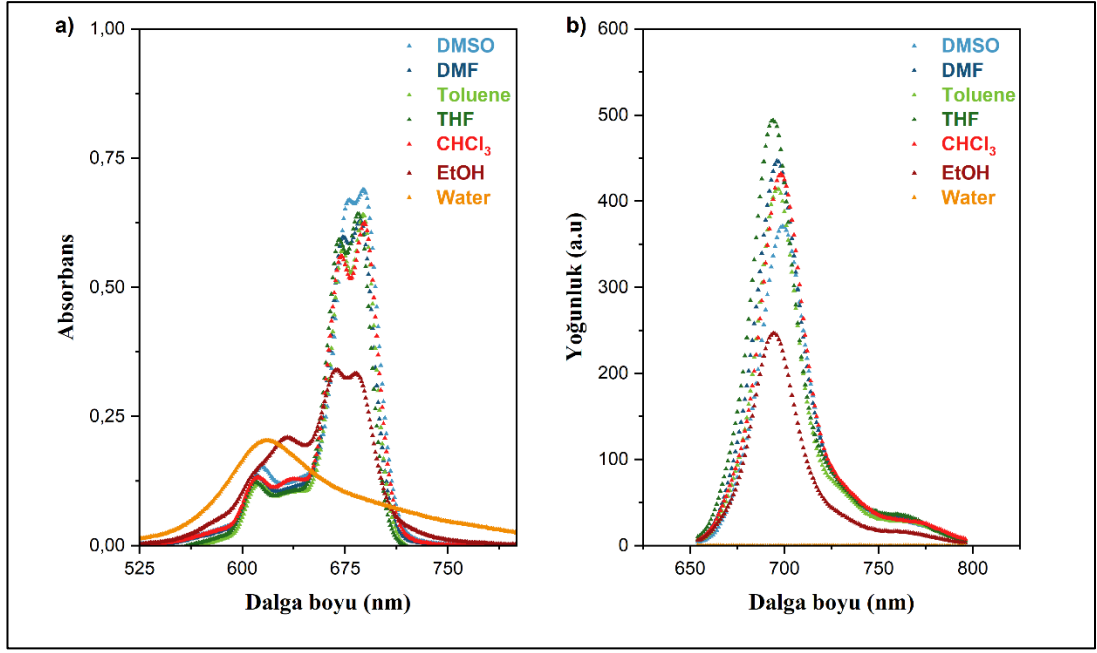
Şekil 4.28: 4 numaralı molekülün DMSO içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.

DMSO ortamında belirlenen Q bandına ait maksimum absorpsiyon değerleri, molar absorpsiyon katsayıları ve log ϵ değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir. 3, 4, 6 ve 7 numaralı ftalosiyanın türevlerinin UV-Vis spektrumları incelendiğinde, konsantrasyon artışı ile absorbans artışının doğrusal olarak değişmesi, Pc türevlerinin çalışılan konsantrasyon aralığında Lambert Beer yasasına uygun olarak davrandığını göstermektedir.

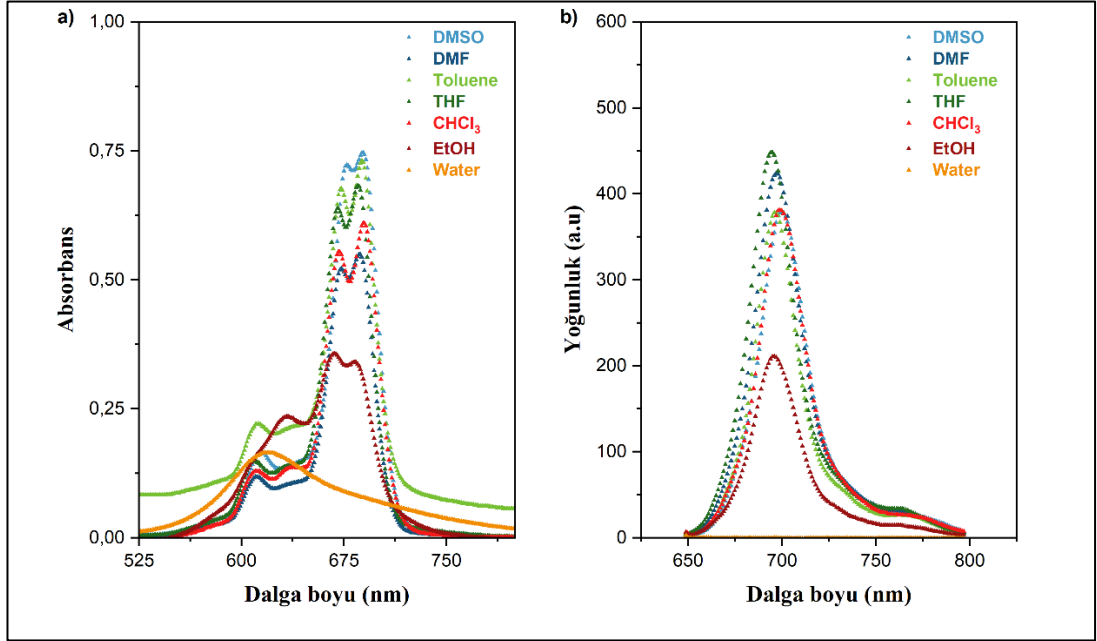
Tablo 4.1: DMSO ortamında UV-Vis spektrumlarında gözlemlenen $\lambda_{\max}$, ϵ ve $\log \epsilon$ değerleri.

Molekül	$\lambda_{\max}$ (nm)	ϵ (10^4 (Lmol ⁻¹ cm ⁻¹))	Log ϵ
6	681 (Q band)	8.79	4.94
	357 (B band)	-	
7	680 (Q band)	15.02	5.17
	358 (B band)	-	-
3	688 (Q band)	13.36	5.12
	678 (Q band)	12.98	5.11
	358 (B band)	-	-
4	689 (Q band)	14.82	5.17
	677 (Q band)	14.38	5.15
	358 (B band)	-	-

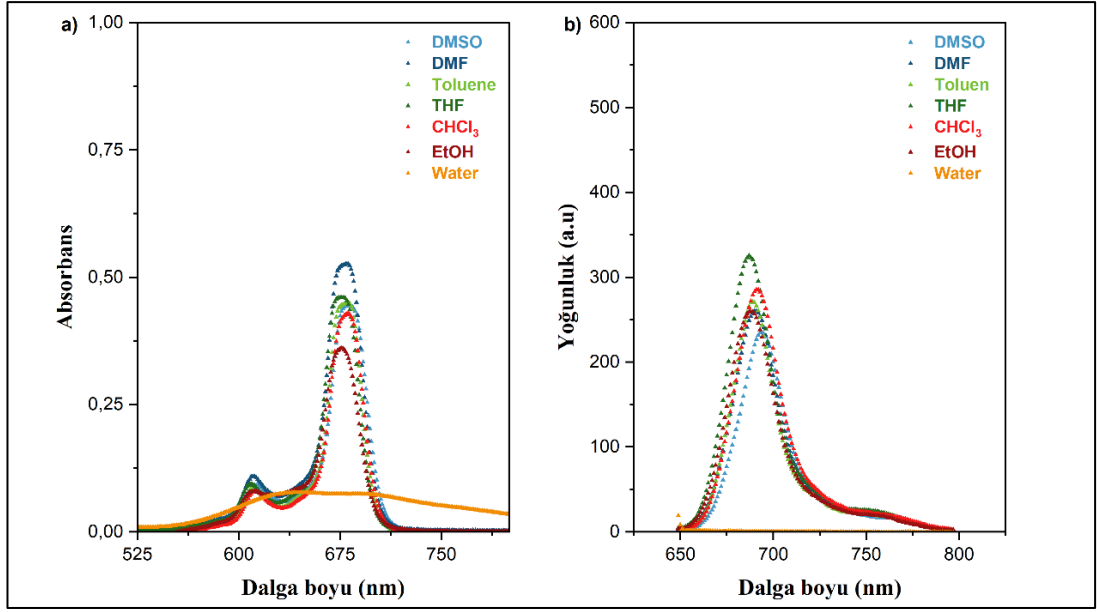
Sentezlenen moleküllerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini incelemek amacıyla, sırasıyla DMSO, DMF, Toluen, THF, Kloroform, EtOH ve ultra saf su ortamlarında, 300-800 nm aralığında, oda sıcaklığında, 5 μ M konsantrasyonda absorpsiyon ölçümleri, 1 μ M konsantrasyonda 640-800 nm aralığında, oda sıcaklığında floresans ölçümleri alındı. Elde edilen UV-Vis ve floresans spektrumları aşağıdaki gibidir.



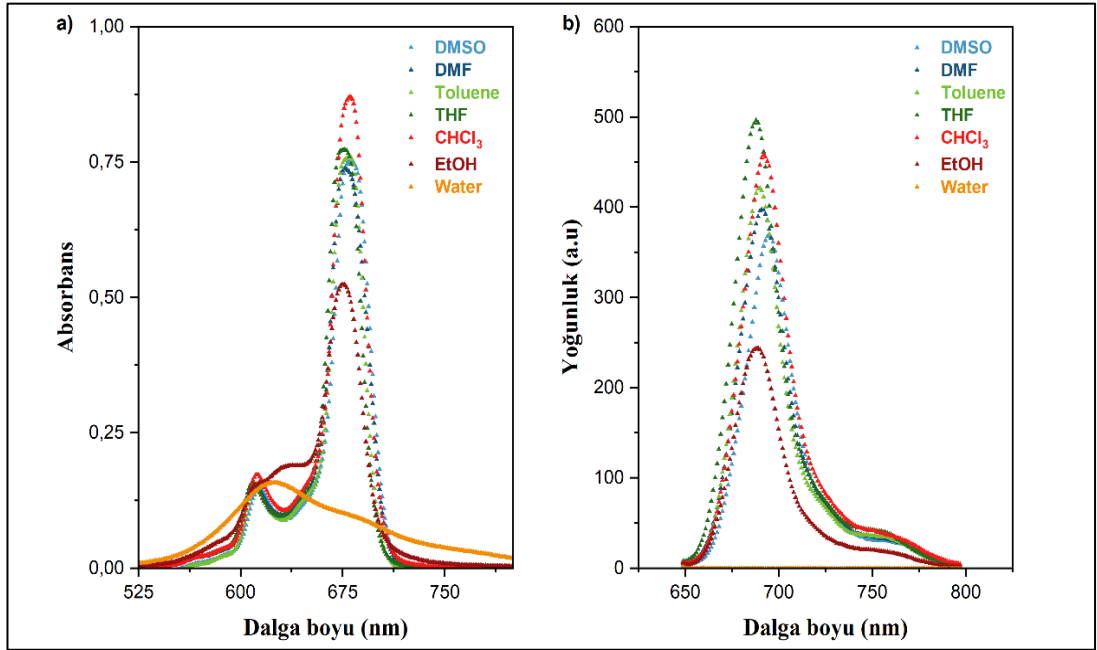
Şekil 4.29: 3 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektumları, b) floresans spektrumları.



Şekil 4.30: 4 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektumları, b) floresans spektrumları.



Şekil 4.31: 6 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektrumları, b) floresans spektrumları.

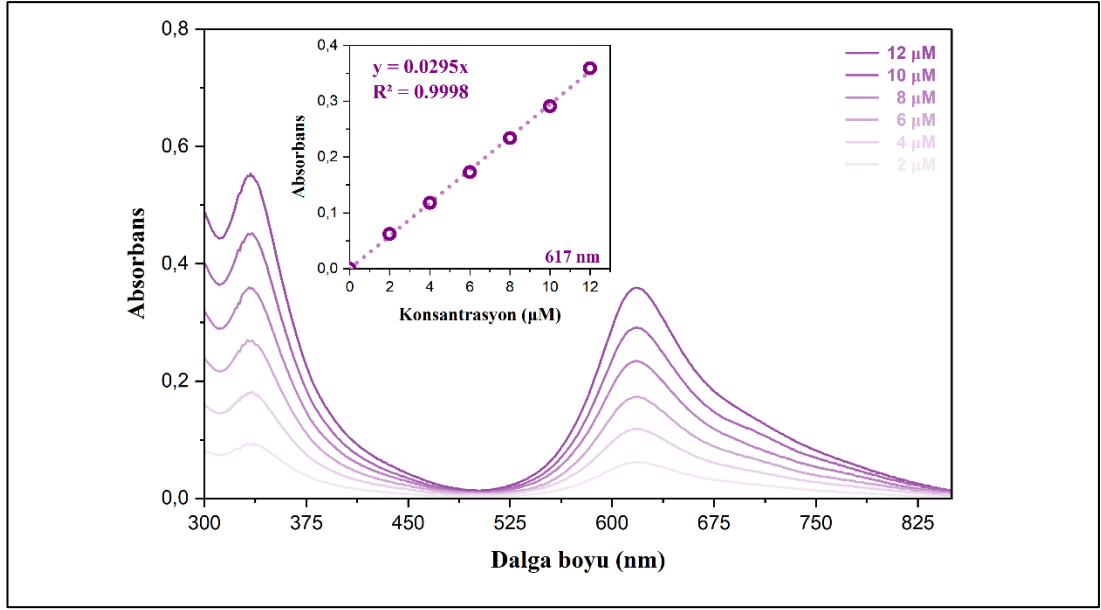


Şekil 4.32: 7 numaralı moleküle ait farklı solventlerde ve sabit konsantrasyonlarda alınan; a) UV-Vis spektrumları, b) floresans spektrumları.

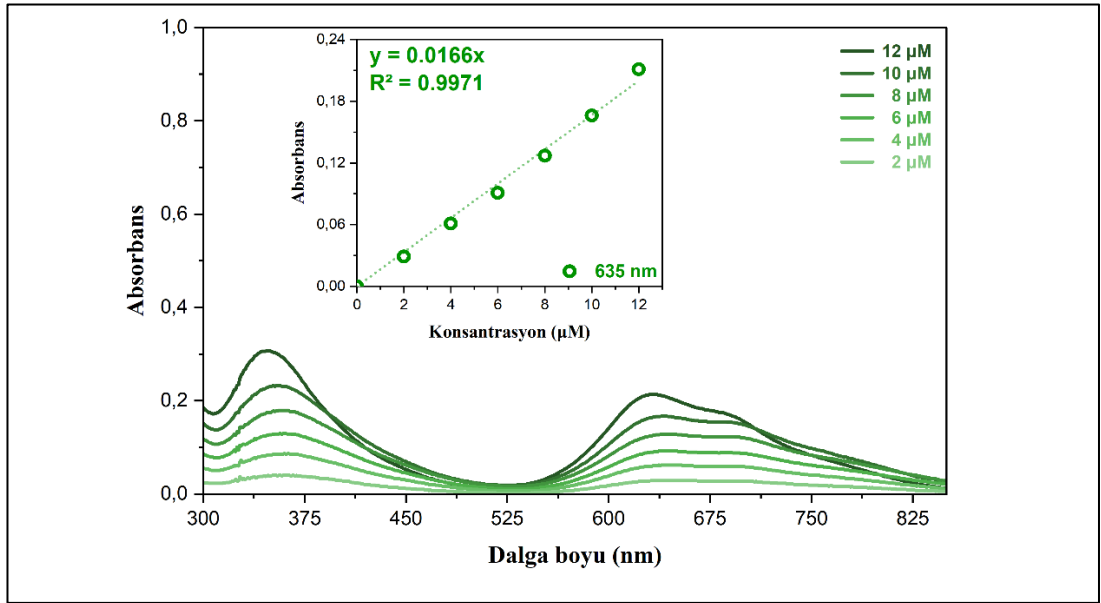
Çalışılan her bir çözücüye ait maksimum absorbans tepe noktaları, maksimum emisyon tepe noktaları ve aşağıdaki formül ile cm^{-1} olarak hesaplanan Stokes kaymaları **Eşitlik 5.1** kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2: Sentezlenen moleküllerin farklı çözücü ortamlarında sabit konsantrasyonda alınan UV-Vis ve floresans verileri.

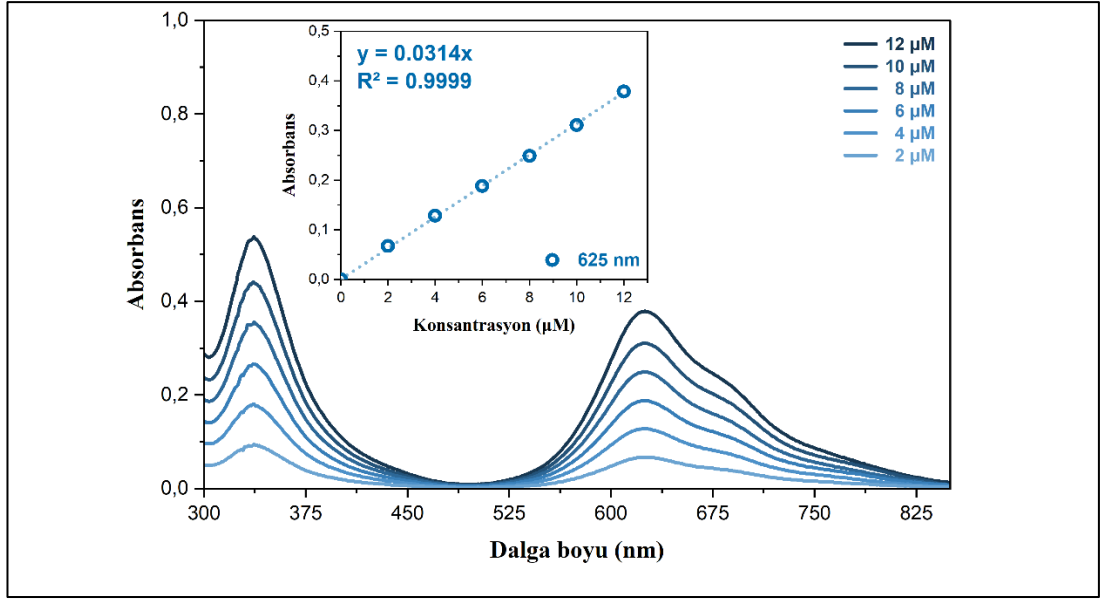
Molekül	Solvent	λ_{max}^{Abs} (nm)	λ_{max}^{Em} (nm)
3	DMSO	689	698
	DMF	685	697
	Toluen	686	696
	THF	684	694
	CHCl ₃	688	697
	EtOH	683	692
	Ultra Saf Su	615	0
4	DMSO	688	700
	DMF	686	698
	Toluen	688	696
	THF	685	694
	CHCl ₃	690	699
	EtOH	683	695
	Ultra Saf Su	618	0
6	DMSO	681	692
	DMF	678	688
	Toluen	678	688
	THF	676	687
	CHCl ₃	680	692
	EtOH	675	687
	Ultra Saf Su	631	0
7	DMSO	679	691
	DMF	677	690
	Toluen	674	689
	THF	678	687
	CHCl ₃	680	692
	EtOH	674	688
	Ultra Saf Su	623	0



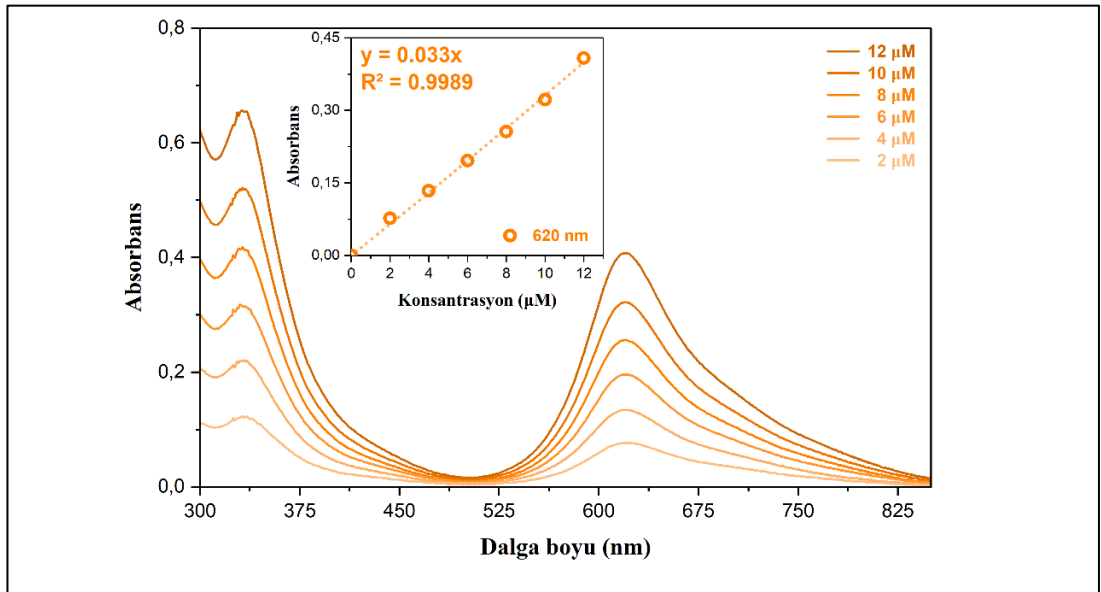
Şekil 4.33: 3 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.



Şekil 4.34: 6 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.



Şekil 4.35: 7 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.



Şekil 4.36: 4 numaralı molekülün su içerisindeki farklı konsantrasyonlardaki UV-Vis spektrum ölçümleri.

4.3. Singlet Oksijen Quantum Verimi (Φ_Δ)

Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri 3, 4, 6 ve 7 nolu ftalosiyenin bileşiklerinin DMSO içerisinde belirli konsantrasyonda ışığın etkisi ile oluşturduğu singlet oksijen, 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) kullanılarak ölçülmüştür. DPBF bileşiği ışığa

duyarlı olması sebebiyle çalışmalar karanlık ortamda gerçekleştirilmiştir. DPBF bileşiği konsantrasyonu 3×10^{-5} M olacak şekilde hazırlanıp, 5 μ M konsantrasyonundaki ftalosiyanin çözeltilerine eklenmiştir. Hazırlanan karışımlar dört molekül içinde farklı sürelerde $7,05 \times 10^{15}$ foton $s^{-1} cm^{-2}$ şiddetindeki ışığa maruz bırakılarak UV-Vis spektrumları alınmış ve UV-Vis spektrumundaki DPBF bileşiğine ait 417 nm'deki absorpsiyon bandının şiddetinin zamana karşı değişimi incelenmiştir. DPBF bileşiğine ait absorpsiyon bandının şiddetinin zaman karşı değişimi grafiğe aktarılacak elde edilen eğimden, $\Delta A/\Delta t$ değeri olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar **Eşitlik 5.2**'de verilen formülde yerine yazılarak ftalosiyanin bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanmıştır.

Singlet oksijen kuantum verimi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\Phi_{\Delta S} = \Phi_{\Delta R} \frac{\eta_R^2 \times I_S \times A_R}{\eta_S^2 \times I_R \times A_S} \quad (5.2)$$

$\Phi_{\Delta S}$:Numunenin singlet oksijen quantum verimi

$\Phi_{\Delta R}$:Standardın singlet oksijen quantum verimi

I_S :Numunenin singlet oksijen emisyon spektrum alanı

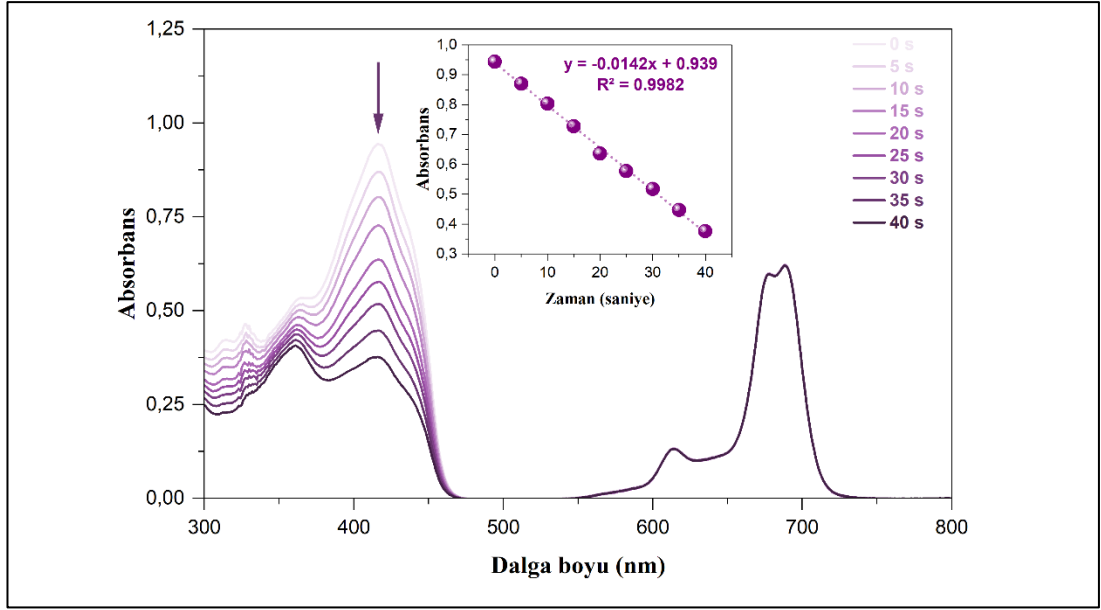
I_R :Standardın singlet oksijen emisyon spektrum alanı

A_S :Numunenin uyarma dalgaboyundaki max. Abs. Değeri

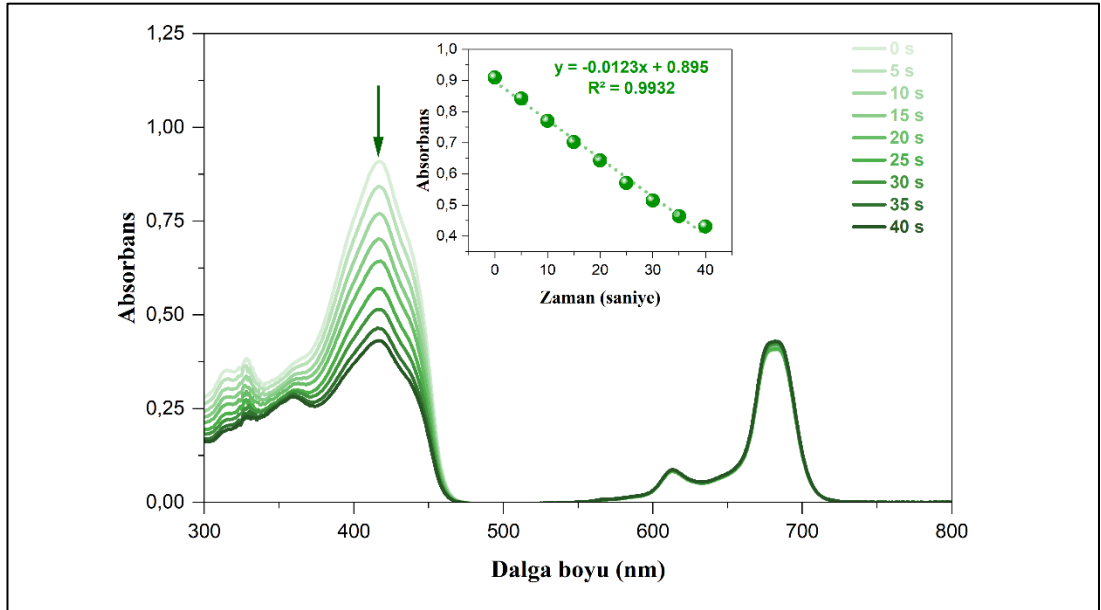
A_R :Standardın uyarma dalgaboyundaki max. Abs. Değeri

η_S :Numunenin çalışıldığı çözücünün kırılma indisi

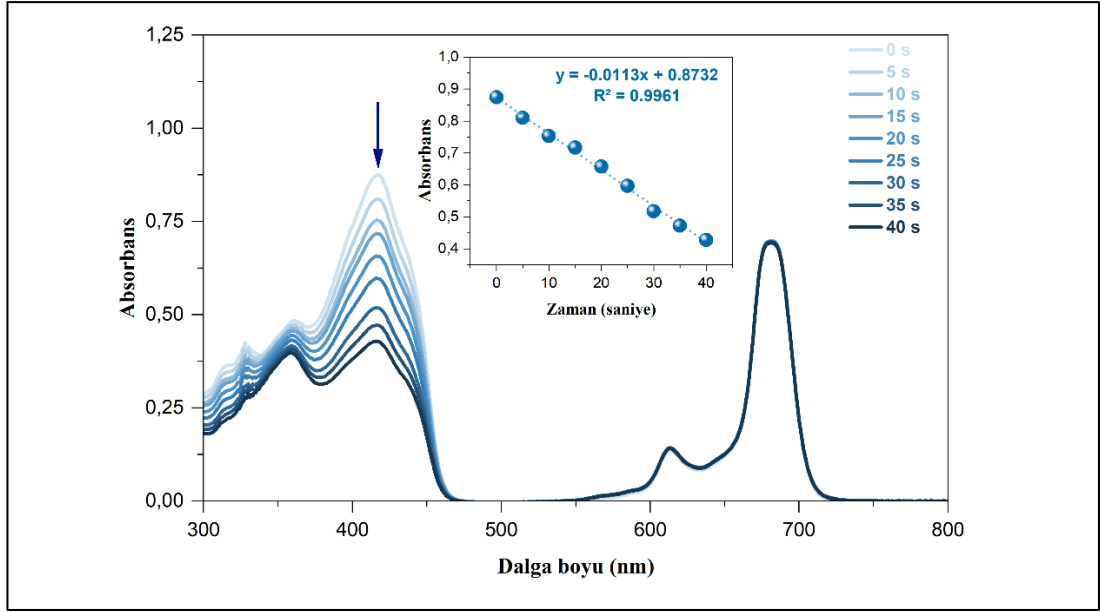
η_R :Standart maddenin çalışıldığı çözücünün kırılma indisi



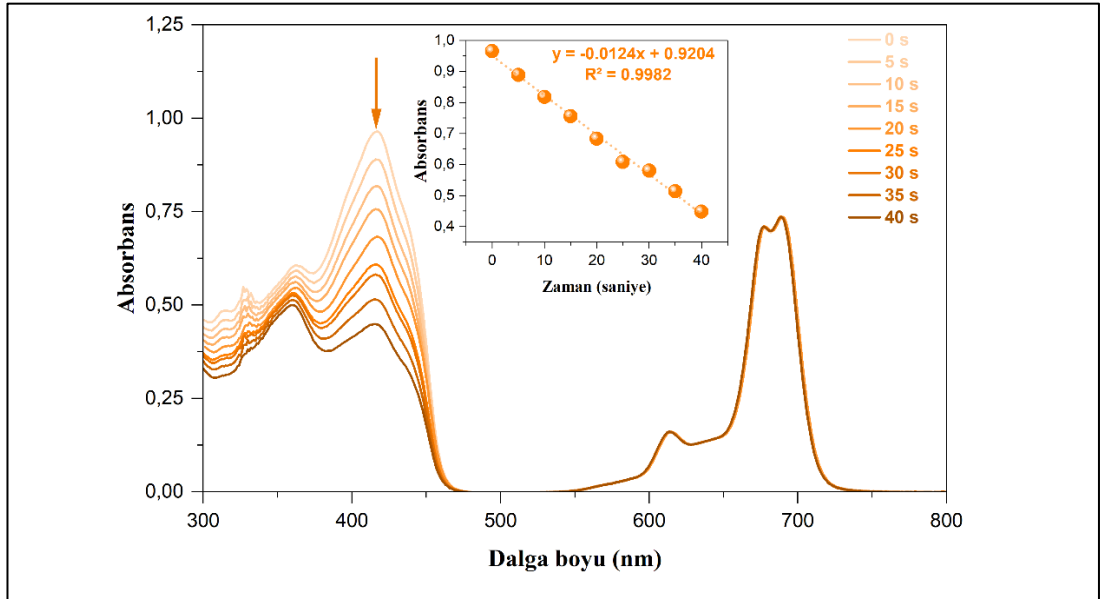
Şekil 4.37: 3 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış indirekt singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 4.38: 6 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

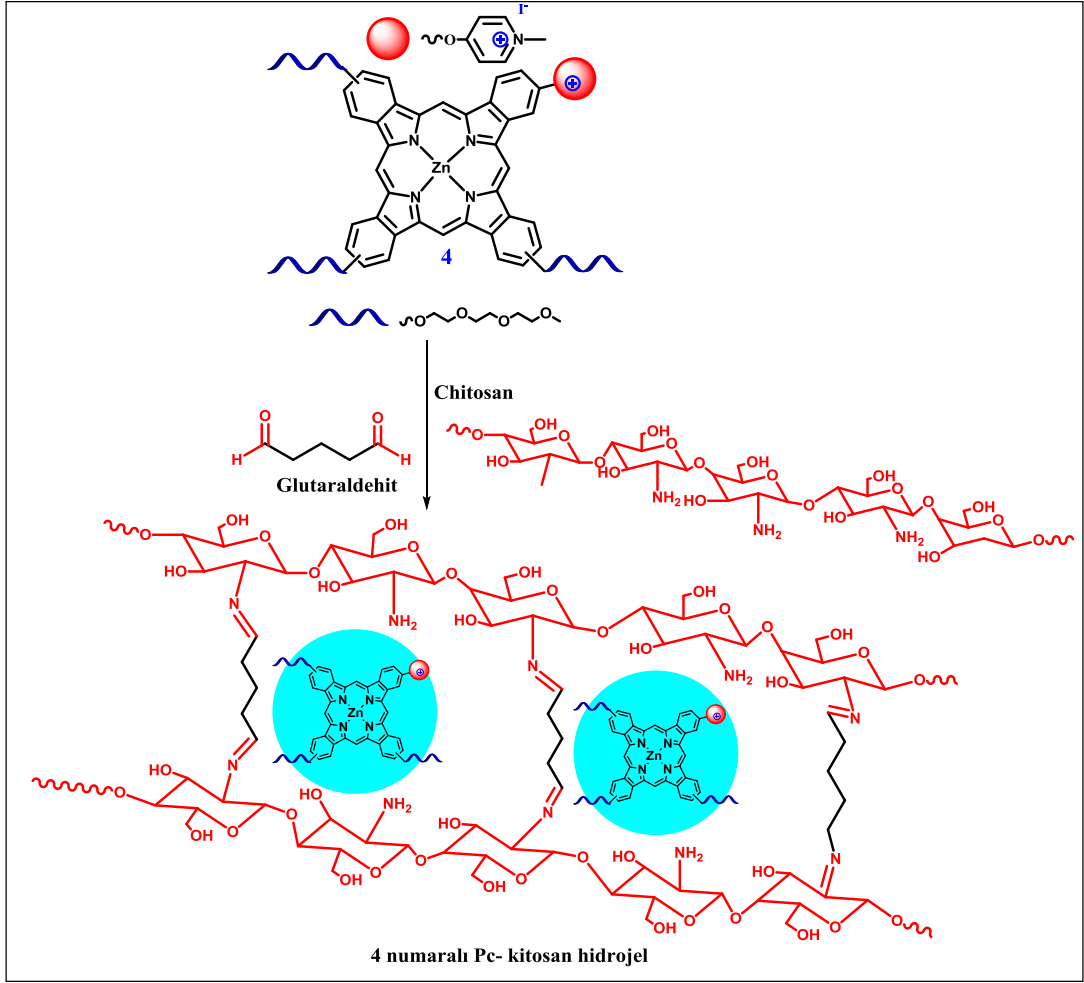


Şekil 4.39: 7 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 4.40: 4 numaralı molekülün DMSO içerisinde alınmış singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

4.4. Kuaterner Zn(II)Pc Kitosan Konjugatı



Şekil 4.41: Kuaterner Zn(II)Pc Kitosan konjugatı sentez şeması.

Kuaterner Zn(II)Pc 4 (5 mg, 0.003 mmol), oda sıcaklığında %1'lik 7 mL asetik asit çözeltisinde çözülen kitosan (100 mg) ilave edildi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra Jel formunu oluşturmak için içerisine %1 lik asetik asit ile hazırlanmış 2 mL %2'lik gluter aldehit çözeltisi ilave edilerek pH 6-6.5 civarına getirildi. 4 saat karıştırıldıktan sonra jel formuna gelen karışım petri 20 mL'lik bir behere alındı ve su ile yıkanarak ortamdaki safsızlıklar uzaklaştırıldı. Geriye kalan jel formundaki yeşil renkli karışım liyafizatörde kurutularak hidrojel formu elde edildi. Karakterizasyon ile ilgili çalışmalar henüz tamamlanmamıştır.



Şekil 4.42: Kuaterner Zn(II)Pc-kitosan konjugasyonu hidrojel görüntüsü.

4.5. 4 Numaralı Zn(II) Ftalosiyanın Türevinin in vitro aPDI Çalışmaları

Antimikrobiyal PDI (aPDI) için ön denemelerde Gram-negatif bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 10536 ve Gram-pozitif bakteri olarak *Bacillus cereus* ATCC 13061 suşları kullanıldı. Suşlar Brain Heart Infusion (BHI) sıvı besi yerinde büyütüldü ve %60'lık gliserol ile -80°C'de saklamaya uygun stoklar hazırlandı. Deney öncesi gliserol stoklarından 100 µL örnek alınarak Nutrient Agar (NA) içeren petrilere ekildi ve gece boyu 35°C ± 2°C'de inkübe edilerek bakteri hücreleri canlandırıldı. Her aPDI deneyi öncesinde bu işlem tekrar edildi ve deneyler için taze koloniler kullanıldı. Koloniler steril %0,85'lik fizyolojik salin içerisinde çözülür ve OD₆₀₀ nm değeri 0.08-0.1 olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyon steril fizyolojik salin ile 1/100 oranında seyreltildi ve dilüe edilmiş bakteri süspansiyonu deneylerde kullanıldı.

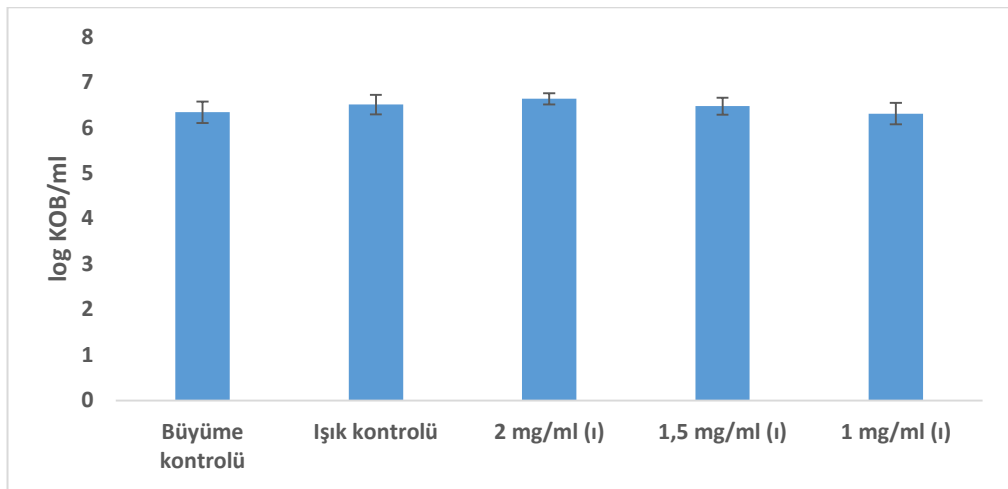
7'ye ait stok solüsyonu her deney öncesi 4 mg/mL olacak şekilde su içerisinde taze olarak hazırlandı ve kullanıma kadar karanlıkta saklandı. aPDI deneylerinde ışınlama için 685±10 nm dalga boyundaki kırmızı LED lamba kullanıldı.

aPDI deneyleri 96 kuyulu mikropłaka içerisinde ve toplam hacim 200 µL olacak şekilde gerçekleştirildi. Dört farklı kuyuya 100 µL seyreltilmiş bakteri süspansiyonu ilave edildi. İlk kuyu 'ışık kontrolü' olduğu için bakteri süspansiyonu üzerine sadece 100 µL BHI eklendi. İkinci, üçüncü ve dördüncü kuyulara final konsantrasyonları

sırasıyla 2 mg/mL, 1,5 mg/mL ve 1 mg/mL olacak şekilde **4** ve gerektiğinde BHI besi yeri eklendi. Kuaterner AB₃ ZnPc türevi **4**'nin karanlık toksisitesinin olup olmadığını test etmek amacıyla yine aynı konsantrasyonlarda süspansiyonları içeren bir mikropkaka daha hazırlandı. Bu mikropkakada bulunan ilk kuyu 'büyüme kontrolü (ışınlanmayan örnek)' olarak test edildi. Örnekleri içeren mikropkakalar 60 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında mikropkakalardan bir tanesine 30 dakika boyunca yaklaşık 18 J/cm² enerji dozu ile ışık uygulaması yapıldı. Işık uygulaması sonunda hem uygulama yapılan hem de karanlıkta saklanan mikropkakalardaki örnekler steril fizyolojik salin ile 10⁻⁷'ye kadar 10'ar kat seyreltilti. Seyreltilmiş dilüsyonlardan 10 µL alınarak NA içeren petrilere her bir dilüsyondan üç farklı nokta olacak şekilde (spot assay) ekim yapıldı. 35°C ± 2°C'de 16-20 saatlik inkübasyon sonrasında koloni sayımı yapıldı ve KOB/mL hesaplandı.

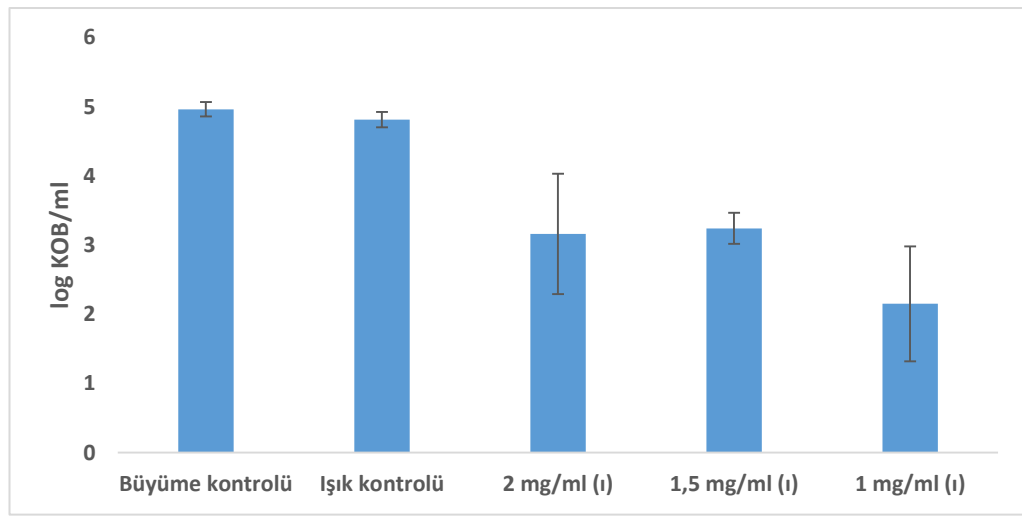
Her bir deney için, KOB/mL değerleri log10'a çevrilerek ortalaması alındı ve veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırma için tek yönlü ANOVA ve Tukey's test kullanıldı ve p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı ve p <0.01 ise istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı kabul edildi.

Kuaterner AB₃ ZnPc türevi **4**'nin antimikrobiyal etkisi log cinsinden grafik ile Şekil 4.43'te ifade edilmektedir. Gram-negatif bir bakteri olan *E. coli* hücrelerinin sayısında ışık uygulaması sonrasında büyüme kontrolüne (ışınlanmayan örneğe) göre herhangi bir anlamlı azalma gözlenmemiştir.



Şekil 4.43: *E. coli* için farklı konsantrasyonlarda uygulanan kuaterner AB₃ ZnPc türevi **7**'nin antimikrobiyal etkisine dair deney sonucu.

B. cereus ATCC 13061 suşuna karşı Kuaterner AB₃ ZnPc türevi 7'nin antimikrobiyal etkisi grafik ile **Şekil 4.44**'te gösterilmiştir. Gram-pozitif bir bakteri olan *B. cereus* hücrelerinin sayısında ışık uygulaması sonrasında, büyüme kontrolüne (ışınlanmayan örneğe) göre, her üç dozda da azalma görülürken, 1 mg/mL PS uygulamasındaki azalma daha fazladır ve yaklaşık 2,8 log'luk bir azalma görülmektedir. Yüksek konsantrasyonda ışılama sırasında kuaterner AB₃ ZnPc türevi 4 için çökmeler gözlenmiştir. Oluşan bu agregasyonların 1 mg/mL'nin daha etkili görünmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 4.44: *B. cereus* için farklı konsantrasyonlarda uygulanan kuaterner AB₃ ZnPc türevi 4'ün antimikrobiyal etkisine dair deney sonucu (** p <0.01).

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Tez kapsamında, aPDT uygulamalarında kullanılabilme potansiyeli olabilecek AB₃ tipi asimetrik Zn(II) ftalosiyanın türevleri sentezlendi (3, 4, 6 ve 7). Hedef ftalosiyanın türevlerinin sentezi için gerekli olan 1, 2 ve 5 numaralı ftalonitril türevleri, 4-nitroftalonitrilin kuru DMF içerisinde baz olarak potasyum karbonat varlığında trietilenglikol monometileter, 4-hidroksi pridin, ve metil-4-hidroksi benzoat'tı yer değiştirme tepkimeleriyle sentezlenmiştir. İlgili ftalonitril türevlerinin istatikselsel kondenzasyon yöntemi ile n-hekzanol de çözülerek, metal tuzu olarak Zn(OAc)₂ ve baz olarak DBU kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezlenen ftalosiyanın türevleri kolon kromatografisi tekniği ile saf olarak izole edilmiştir. Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin her biri B kısmında trietilenglikol monometileter süstitüe grubunu içermektedir. Trietilenglikol monometileter polar çözücülerde ftalosiyanın halkasının çözünlülüğünü artırmak için tercih edilmiştir. Bu sayede sentezlenen ftalosiyanın türevleri; DMF, DMSO, DCM, EtOH, aseton, THF, CHCl₃ gibi farklı çözücülerde çözünlülüğe sahip olmuştur. 3 Numaralı ftalosiyanın türevi A kısmında pridin grubu içermektedir. Böylece pridin grubunun içerdiği amin grubu kuaternerleştirilerek 4 numaralı kuaterner amin grubu içeren katyonik AB₃ tipi asimetrik ftalosiyanın türevi sentezlenmiştir. Böylece suda çözünebilir AB₃ tipi asimetrik ftalosiyanın türevi 4 elde edilmiştir. Karboksilik asit grubu içeren AB₃ tipi asimetrik ftalosiyanın türevinin 7 sentezi için öncelikle esterli türevi 6 sentezlenmiş ve ester grubu THF içerisinde gerçekleştirilen reaksiyon ile NaOH varlığında kesilerek Karboksilik asit grubu içeren AB₃ tipi asimetrik ftalosiyanın türevi 7 elde edilmiştir. 7 numaralı AB₃ tipi asimetrik ftalosiyanın türevinde suda çözünmektedir.

Tez kapsamında sentezlenen ftalonitril ve AB₃ tipi asimetrik Zn(II) ftalosiyanın türevleri saflaştırıldıktan sonra yapıları IR, kütle, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları değerlendirilerek aydınlatılmıştır. Moleküllerin IR spektrumlarında, içerdikleri fonksiyonel gruplara ait titreşim bandlarının beklenen yerlerde gözlenmesi ve kütle spektrumlarında molekül iyon piklerinin gözlenmesi önerilen yapıları desteklemiştir. Asimetrik AB₃ tipi Zn(II) ftalosiyanın türevleri 3 ve 4'de ¹H NMR spektrumlarında pridin grubuna ait protonların olması gereken integral değerleri ile, 6.25 (2H) ve 6.65 (2H) ppm civarında ve 4.7-3.6 (CH₂, 36H) ppm aralığında ise 6 adet pik yapıda

bulunan 3 adet trietilenglikol monometileter zincirine ait CH₂ protonların varlığına işaret etmektedir. Benzer şekilde 6 numaralı Zn(II) ftalosiyanın türevinin ¹H NMR spektrumlarında da 4-3 (CH₂, 36H) ppm aralığında 6 adet pik yapıda bulunan 3 adet trietilenglikol monometileter zincirine ait CH₂ protonların varlığını göstermiştir. 7'nin ¹H NMR spektrumlarında ise agregasyondan dolayı proton pikleri pik çokluğu olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen ftalosiyanın türevlerinin aPDT potansiyellerini değerlendirebilmek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri moleküllerin DMSO içerisindeki çözeltileri hazırlanarak incelenmiştir. 3, 4, 6 ve 7 numaralı ftalosiyanın türevlerinin singlet oksijen verimleri sırasıyla 0.90, 0.80, 0.84 ve 0.80 olarak oldukça yüksek bulunmuştur.

E. coli ve *B. cereus* ATCC 13061 suşuna karşı kuaterner AB₃ ZnPc türevi 4'ün antimikrobiyal etkisi incelenmiştir. Gram-negatif bir bakteri olan *E. coli* hücrelerinin sayısında ışık uygulaması sonrasında büyüme kontrolüne (ışınlanmayan örneğe) göre herhangi bir anlamlı azalma gözlenmemiştir. Farklı doz ve inkübasyon-ışınlama sürelerinin denenmesi öngörülmektedir. *B. cereus* ATCC 13061 suşuna karşı Kuaterner AB₃ ZnPc türevi 4 antimikrobiyal göstermiştir. Gram-pozitif bir bakteri olan *B. cereus* hücrelerinin sayısında ışık uygulaması sonrasında, büyüme kontrolüne (ışınlanmayan örneğe) göre, her üç dozda da azalma görülürken, 1 mg/mL PS uygulamasındaki azalma daha fazla olmuştur. Yüksek konsantrasyonda ışınlama sırasında kuaterner AB₃ ZnPc türevi 4 için agregasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. *B. cereus* için inkübasyon-ışınlama süresinin ve doz konsantrasyonunun daha düşük olması şekilde farklı deney kombinasyonlarının yürütülmesi planlanmaktadır.

Ayrıca tez kapsamında sentezlenen 4 numaralı Zn(II) ftalosiyanın türevinin kitosan ile hidrojel formlarının hazırlanmasına yönelik ön denemeler de yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Lee M. M., Xu W., Zheng L., Yu B., Leung A. C., Kwok R. T., Tang, B.Z. (2020), "Ultrafast discrimination of Gram-positive bacteria and highly efficient photodynamic antibacterial therapy using near-infrared photosensitizer with aggregation-induced emission characteristics", *Biomaterials*, 230, 119582.
- [2] Zhou S., Zheng N., Li H., Zheng K., (2024), "Phthalocyanine Based Photosensitizers for Photodynamic Antibacterial Therapy", *Chemistry Select*, 9(15), e202400451.
- [3] Costa L., Faustino M. A., Tome J. P., Neves M. G., Tome A. C., Cavaleiro J. A., Almeida A., (2013), "Involvement of type I and type II mechanisms on the photoinactivation of non-enveloped DNA and RNA bacteriophages", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 120, 10-16.
- [4] Nguyen V. N., Zhao Z., Tang B. Z., Yoon J., (2022), "Organic photosensitizers for antimicrobial phototherapy", *Chemical Society Reviews*, 51(9), 3324-3340.
- [5] Bingde Z., Yuanyuan Z., Hongcai L., Biyuan Z., Meirong K., Jiandong H., (2018), "Activatable photodynamic anticancer photosensitizers", *Progress in Chemistry*, 30(9), 1403.
- [6] Li H., Jensen T. J., Fronczek F. R., & Vicente M. G. H., (2008), "Syntheses and properties of a series of cationic water-soluble phthalocyanines", *Journal of medicinal chemistry*, 51(3), 502-511.
- [7] Li X., Bai H., Yang Y., Yoon J., Wang S., & Zhang X., (2019), "Supramolecular antibacterial materials for combatting antibiotic resistance", *Advanced Materials*, 31(5), 1805092.
- [6] Giuliani F., Martinelli M., Cocchi A., Arbia D., Fantetti L., & Roncucci G., (2010), "In vitro resistance selection studies of RLP068/Cl, a new Zn (II) phthalocyanine suitable for antimicrobial photodynamic therapy", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(2), 637-642.
- [7] Linstead R. P., (1933), "The phthalocyanines: A new class of synthetic colours", *British Association for the Advancement of Science Report*, 465-466.
- [8] Dent C. E., Linstead R. P., & Lowe, A. R., (1934), 217. "Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines", *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1033-1039.
- [9] Dini D., & Hanack M., (2000), "Physical Properties of 107, *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*", 17, 1.

- [10] Kuvshinov G. V., Ziyadova T. M., Kuvshinova S. A., Koifman, O. I., (2017), “синтез и оптические свойства камфоразамещенных тетрапиразинопорфиразинов известия высших учебных заведений”, серия химия и химическая технология, 60(4), 60-67.
- [11] Byrne G. T., Linstead R. P., & Lowe A. R., (1934), 213, “Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from o-cyanobenzamide and phthalimide”, Journal of the Chemical Society (Resumed), 1017-1022.
- [12] Arslan S., (2016), “Phthalocyanines: Structure, synthesis, purification and applications”, Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi, 6(2/2), 188-197.
- [13] Zamiraeia Z., Golzarb M., Hamidi H., (2018), “Reviewing of metalloporphyrins as novel catalysts for synthesis of conducting and water-soluble polymers”, Advanced Journal of Chemistry, Section A, 1, 105-116.
- [14] Moser F. H., Thomas A. L., (1983), “The Phthalocyanines” Vol. 2 Manufacture and Applications.
- [15] McKeown N. B., (1998), “Phthalocyanine materials: synthesis, structure and function” (No. 6), Cambridge university press.
- [16] Kadish K., Smith K. M., Guillard R. (Eds.), (2000), “The Porphyrin Handbook: Multiporphyrins, Multiphthalocyanines and Arrays” (Vol. 18), Academic Press.
- [17] Demirbaş Ü., Akyüz D., Akçay H. T., Koca A., Bekircan O., Kantekin H., (2018), “Electrochemical and spectroelectrochemical study on novel non-peripherally tetra 1, 2, 4-triazole substituted phthalocyanines”, Journal of Molecular Structure, 1155, 380-388.
- [18] Gao Y., Zhang R., Xiang Z., Yuan B., Cui T., Gao Y., Zhang Z., (2022), “Theoretical insights into photocatalytic CO₂ reduction on Palladium phthalocyanine”, Chemical Physics Letters, 803, 139812.
- [19] Miles J. R., Willis M. R., Jones, R. P., (2012), “Photoconduction properties of some monomeric phthalocyanines and dibromoanthrone”, Materials science in semiconductor processing, 15(1), 61-72.
- [20] de la Torre G., Claessens C. G., Torres T., (2007), “Phthalocyanines: old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology”, Chemical communications, (20), 2000-2015.
- [21] Lebedeva N. S., Gubarev Y. A., Vyugin A. I., Koifman O. I., (2015), “Investigation of interaction between alkoxy substituted phthalocyanines with different lengths of alkyl residue and bovine serum albumin”, Journal of Luminescence, 166, 71-76.

- [22] Miretti M., Clementi R., Tempesti T. C., Baumgartner, M. T., (2017), "Photodynamic inactivation of multiresistant bacteria (KPC) using zinc (II) phthalocyanines" *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(18), 4341-4344.
- [23] Li H., Fronczek F. R., Vicente M. G. H., (2011), "Pegylated phthalocyanines: synthesis and spectroscopic properties", *Tetrahedron letters*, 52(50), 6675-6678.
- [24] Li X. S., Guo J., Zhuang J. J., Zheng B. Y., Ke M. R., Huang, J. D., (2015), "Highly positive-charged zinc (II) phthalocyanine as non-aggregated and efficient antifungal photosensitizer", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(11), 2386-2389.
- [25] Güzel E., Günsel A., Bilgiçli A. T., Atmaca G. Y., Erdoğan A., Yarasir, M. N., (2017), "Synthesis and photophysical properties of novel thiadiazole-substituted zinc (II), gallium (III) and silicon (IV) phthalocyanines for photodynamic therapy", *Inorganica Chimica Acta*, 467, 169-176.
- [26] Freitas L. F., Hamblin M. R., Anzenberger F., Perussi J. R., Ribeiro A. O., Martins V. D. C. A., Pilepis A. M. D. G., (2017), "Zinc phthalocyanines attached to gold nanorods for simultaneous hyperthermic and photodynamic therapies against melanoma in vitro", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 173, 181-186.
- [29] Cartier N., Domard A., Chanzy H., (1990), "Single crystals of chitosan", *International journal of biological macromolecules*, 12(5), 289-294.
- [30] Rinaudo M., Pavlov G., Desbrieres, J., (1999), "Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan", *Polymer*, 40(25), 7029-7032.
- [31] Qi B., Yu A., Zhu S., Chen B., Li Y., (2010), "The preparation and cytocompatibility of injectable thermosensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) hydrogel", *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 30(1), 89-93.
- [32] Hsieh Y. H., Chuang W. C., Yu K. H., Jheng C. P., Lee, C. I., (2019), "Sequential photodynamic therapy with phthalocyanine encapsulated chitosan-tripolyphosphate nanoparticles and flucytosine treatment against *Candida tropicalis*", *Pharmaceutics*, 11(1), 16.
- [33] Openda Y. I., Sen P., Managa M., Nyokong T., (2020), "Acetophenone substituted phthalocyanines and their graphene quantum dots conjugates as photosensitizers for photodynamic antimicrobial chemotherapy against *Staphylococcus aureus*", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 29, 101607.
- [34] Da Silva R. N., Cunha A., Tome, A. C., (2018), "Phthalocyanine-sulfonamide conjugates: Synthesis and photodynamic inactivation of Gram-negative and Gram-positive bacteria", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 154, 60-67.

- [35] Chen J., Yang L., Chen J., Liu W., Zhang D., Xu P., Huang, M., (2019), "Composite of silver nanoparticles and photosensitizer leads to mutual enhancement of antimicrobial efficacy and promotes wound healing", *Chemical Engineering Journal*, 374, 1373-1381.
- [36] Openda Y. I., Nyokong T., (2021), "Enhanced photo-ablation effect of positively charged phthalocyanines-detonation nanodiamonds nanoplatfoms for the suppression of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* planktonic cells and biofilms", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 411, 113200.
- [37] Sen P., Nyokong T., (2021), "Enhanced Photodynamic inactivation of *Staphylococcus Aureus* with Schiff base substituted Zinc phthalocyanines through conjugation to silver nanoparticles", *Journal of Molecular Structure*, 1232, 130012.
- [38] Tasso T. T., Yamasaki Y., Furuyama T., Kobayashi N., (2014), "An exemplary relationship between the extent of cofacial aggregation and fluorescence quantum yield as exhibited by quaternized amphiphilic phthalocyanines", *Dalton Transactions*, 43(15), 5886-5892.
- [39] Scalise I., Durantini E. N., (2005), "Synthesis, properties, and photodynamic inactivation of *Escherichia coli* using a cationic and a noncharged Zn (II) pyridyloxyphthalocyanine derivatives", *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(8), 3037-3045.
- [40] Minnock A., Vernon D. I., Schofield J., Griffiths J., Parish J. H., Brown S. B., (1996), "Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 32(3), 159-164.
- [41] Li Y., Wang J., Zhang X., Guo W., Li F., Yu M., Hong, Z., (2015), "Highly water-soluble and tumor-targeted photosensitizers for photodynamic therapy", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(28), 7681-7694.

ÖZGEÇMİŞ

Sercan TEKE, ilk, orta ve lise eğitimini Kocaeli/Çayirova’da tamamlamıştır. 2009 yılında Dumlupınar Üniversitesi Altıntaş Meslek Yüksek Okulu Gıda Teknolojisi Bölümünden mezun olduktan sonra 2013 yılında Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun olmuştur. 2015 yılında profesyonel olarak çalışma hayatına başlamış 2022 yılında ise Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlamıştır.