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

FOTODİNAMİK TERAPİ UYGULAMALARI İÇİN IŞIĞA DUYARLI YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLER

GÖKÇE CANAN TAŞKIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2014

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

FOTODİNAMİK TERAPİ UYGULAMALARI İÇİN IŞIĞA DUYARLI YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLER

GÖKÇE CANAN TAŞKIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
DOÇ.DR. DEVRİM ATİLLA

GEBZE
2014

GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ	**YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU**

GYTE Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 23/12/2013 tarih ve 2013/67 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 04/04/2014 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Gökçe CANAN TAŞKIN'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Doç. Dr. Devrim ATİLLA

ÜYE : Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK

ÜYE : Doç. Dr. Şaziye ABDURRAHMANOĞLU

ONAY

GYTE Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ……. tarih ve ……/……... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Fotodinamik terapi, kanser tedavisinde, antibakteriyel uygulamalarda, dermatolojide, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda(sarı nokta hastalığı) kullanılan alternatif bir tedavi yöntemidir. Uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında aktif hale geçen ve fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda sitotoksik türler oluşturan ışığa duyarlı madde, moleküler oksijen ve ışık fotodinamik tedavinin temel unsurlarıdır.

Yüksek dalga boyunda absorpsiyon yapmaları, yüksek triplet hal kuantum verimleri, triplet halde kalma sürelerinin uzun olması ve etkili bir şekilde singlet oksijen oluşturabilme kapasiteleri nedeniyle ftalosiyanin bileşikleri fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılabilecek hedef moleküllerdir. Bu bileşiklerin fotodinamik terapi özellikleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bir silisyum ftalosiyanin türevi olan Pc4, fotodinamik terapide ilaç olarak kullanılmak üzere faz II çalışmaları aşamasındadır.

Bu tez çalışmasında fotodinamik terapide kullanılabilecek silisyum ftalosiyanin bileşikleri sentezlenmiştir. Ftalosiyanin halkasına eksenel olarak, antibakteriyel özellikleri kanıtlanan paraben türevleri ve kanserli hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini engellediği kanıtlanan ibuprofen ve ketoprofen grupları bağlanarak çözünürlüğü artırılmış ve agregasyonu önlemek amacıyla merkez atomu olarak eksenel grup bağlayabilen silisyum metali kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden paraben türevleri ile sübstitüe edilen silisyum ftalosiyaninlerin, PDT'de ışığa duyarlı madde olarak kullanılabilme potansiyellerini belirleyebilmek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş, antimikrobiyal PDT'ye yönelik in-vitro çalışmaları yapılmıştır, propanoik asit türevleri ile sübstitüe edilen SiPc'lerin PDT'ye yönelik çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik terapi(PDT), Işığa duyarlı madde(PS), Silisyum Ftalosiyanin

SUMMARY

Photodynamic therapy is an alternative treatment method used for cancer, anti-microbial applications, dermatology and age related macular degeneration. Photosensitive material, which is activated via being exposed to light under proper wavelength, produces cytotoxic species as a result of a photochemical reaction, is the key element of molecular oxygen and light photodynamic treatments.

Phthalocyanine complexes are targeted molecules used for photodynamic therapy because of their abilities such as high wavelength absorption, high triplet state quantum yields, long triplet state duration time and effective singlet oxygen producing capacity. Pc4, which is a derivative of silicium phthalocyanine synthesized as a result of the research on photodynamic therapy properties of this compound, has on trails at phase II as a photodynamic therapy drug.

In this thesis, silicon phthalocyanine compounds used in photodynamic therapy were synthesized. Anti-microbial properties proved paraben derivatives, and cancer cell growth and proliferation inhibition proved ibuprofen and ketoprofen groups have been attached axially to phthalocyanine ring to increase solubility. Additionally, axially substituted silicium metal has been used as a centered atom to prevent aggregation. Photophysical and photochemical properties of paraben derivative-substituted SiPc's were investigated to figure out their photosensitizer ability, and in-vitro studies were performed to observe anti-microbial PDT properties. Moreover, the investigation of the PDT properties of propanoic acid derivative-substituted SiPc's is an ongoing research.

Key Words: Photodynamic Therapy (PDT), Photosensitizer (PS), Silicon Phthalocyanine.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarıma bilgi ve deneyimiyle yön veren, yardımını ve sabırını esirgemeyen, gerekli tüm imkan ve olanakları sağlayan, tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Devrim ATİLLA'ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, gerektiği her anda yardımlarını, deneyimlerini sunan Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümündeki değerli hocalarım Prof. Dr. Vefa AHSEN'e, Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e, Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ'a, Doç. Dr. Fatma YÜKSEL'e, Doç. Dr. Fabienne DUMOULİN'e ayrıca aynı laboratuvarı paylaştığım çalışma arkadaşlarıma özellikle her ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini her zaman paylaşan, değerli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Sinem TUNCEL'e ve dostluk ve desteklerinden ötürü Sebile IŞIK BÜYÜKEKŞİ 'ye çok teşekkür ederim.

Bu çalışma sırasında 111T689 ve 111M386 nolu proje kapsamında verdiği burs desteği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a ve 111M386 nolu proje kapsamındaki ikili işbirliği çerçevesinde, Clermont Université, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand, CESMA'da bulunğum süre içinde misafirperverliği ve kazandırdığı tecrübelerden dolayı Prof. Sylvie Ducki ve ekibine özellikle Dr. Khalil BENNIS'e çok teşekkür ederim.

Tezimin Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi'ye yönelik in-vitro çalışmalarını yapan, Bulgarian Academy of Sciences, Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry'den Dr. Vanya Mantareva ve Ivan Angelov'a, The Stephan Angeloff Institute of Microbiology'den Veselin Kussovski'ye katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz sevgilerini ve desteklerini sürekli arkamda hissettiğim, eğitim hayatım boyunca her zaman bana inanan, yanımda olan annem ve babam; Şükran-Zeki CANAN'a, kardeşim Hilal CANAN'a ayrıca tez çalışmam süresince büyük özveri ve anlayış gösteren, sabrı, sınırsız desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Abdullah TAŞKIN'a en içten duygularımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Fotodinamik Terapi	3
2.1.1. Fotodinamik Terapi Mekanizması	4
2.1.2. PDT Uygulamaları İçin Kullanılan Fotosensitizer	5
2.1.3. Fotodinamik Terapi İçin Kullanılan Işığa Duyarlı Maddenin Sahip Olması Gereken Özellikler	8
2.2. Ftalosiyaninler	8
2.2.1. Ftalosiyaninlerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri	9
2.2.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü	10
2.2.1.2. Singlet Oksijen Oluşumu	11
2.2.1.3. Fotobozunma Prosesi	13
3. HEDEFLENEN MOLEKÜLLERİN TASARIMI	15
3.1. Tezin Amacı ve Kapsamı	16
3.2. Tasarımı ve Sentez Stratejisi	17
3.2.1. Eksenel Silikon Ftalosiyanin'in Seçilmesi	17
3.2.2. Sübstitüentlerin Seçimi	19
3.2.2.1. Paraben Sübstitüe Silikon Ftalosiyanin	19
3.2.2.2. Propanoik asit Sübstitüe Silikon Ftalosiyanin	20
4. DENEYSEL KISIM	22
4.1. Genel Sentez Şemaları	22
4.2. Kullanılan Madde ve Cihazlar	23

4.3. Sentez Basamakları 25
4.3.1. 1,3-diiminoisoindolin Sentezi (1) 25
4.3.2. Diklorosilikon(IV) Ftalosiyanin Sentezi (2) 26
4.3.3. Eksenel Di-(metil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (3) 27
4.3.4. Eksenel Di-(etil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (4) 28
4.3.5. Eksenel Di-(propil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (5) 29
4.3.6. Eksenel Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (6) 30
4.3.7. Eksenel Di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (7) 31
4.3.8. Eksenel Di-(2-(3-benzoilfenil)propanoik asit) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (8) 32
4.4. Karakterizasyon 33
4.4.1. 1,3-diiminoisoindolin Karakterizasyonu (1) 33
4.4.2. Diklorosilikon(IV) Ftalosiyanin Karakterizasyonu (2) 34
4.4.3. Di-(metil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (3) 35
4.4.4. Di-(etil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (4) 44
4.4.5 Di-(propil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (5) 47
4.4.6. Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (6) 50
4.4.7. Eksenel Di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (7) 59
4.4.8. Eksenel Di-(2-(3-benzoilfenil)propanoik asit) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (8) 61
5. SONUÇLAR 64

5.1. Eksenel Sübstitüe SiPc Türevlerinin (3-6) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 64
5.1.1. Agregasyon Ölçümleri 64
5.1.2. Fotokimyasal Ölçümler 67
5.1.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ΦΔ) 67
5.1.2.1.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (ΦΔ) Hesaplamaları 70
5.1.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φd) 70
5.1.2.2.1. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φd) Hesaplamaları 73
5.1.3. Fotofiziksel Ölçümler 74
5.1.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri 74
5.1.3.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (ΦF , τF) Hesaplamaları 76
5.2. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi Çalışmaları 78
5.2.1. Hücreye alım çalışmaları 79
5.2.2. Mikrobiyal Biyofilmlerin Konfokal Lazer-Taramalı Mikroskopisi 79
5.2.3. S. mutans Planktonik Kültürlerinin Antimikrobiyal Fotodinamik Terapisi 80
6. TARTIŞMA 82

KAYNAKLAR 84
ÖZGEÇMİŞ 90

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar		**Açıklamalar**
Pc	:	Ftalosiyanin
PDT	:	Fotodinamik terapi (Photodynamic Therapy)
PS	:	Işığa duyarlı madde (photosensitizer)
UV/Vis.	:	Ultraviyole/Visible
FT-IR	:	Fourier Transform Infrared
ES	:	Electron Spray
NMR	:	Nükleer Magnetik Rezonans
DMF	:	Dimetilformamit
EtOH	:	Etanol
THF	:	Tetrahidrofuran
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
ISC	:	Intersystem Crossing (Sistemler Arası Geçiş)
ΦF	:	Floresans Kuantum Verimi
ΦΔ	:	Singlet Oksijen Kuantum Verimi
Φd	:	Fotobozunma Kuantum Verimi
τF	:	Floresans Ömrü (lifetime)
IC	:	Internal Conversion (İç Dönüşüm)
EC	:	External Conversion (Dış Dönüşüm)
NIR	:	Near Infrared Region (Yakın Infrared Bölgesi)
IR	:	Infrared Region (Infrared Bölgesi)
HpD	:	Hematoporphyrin
FDA	:	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Kurulu)
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
NSAİİ	:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
TLC	:	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:		Sayfa
2.1:	PDT'nin Jablonski diyagramı üzerinde şematik gösterimi.	4
2.2:	Hematoporfirinin yapısı.	6
2.3:	Foscan®, m-THPC yapısı.	7
2.4:	D-Aminolevulinic acid (5-ALA) yapısı.	7
2.5:	Jablonski Diyagramı.	9
2.6:	Tip II mekanizması için olası reaksiyonlar.	12
2.7:	Tip I mekanizması için olası reaksiyonlar.	12
3.1:	Bakterilerin biyofilm döngüsü.	16
3.2:	Pc4®.	17
3.3:	BAM-SiPc'nin yapısı .	18
3.4:	Fotodinamik reaksiyon; ışık kaynağı, fotosensitizer ajan ve oksijen varlığında gerçekleşmektedir.	20
3.5:	Tümörün damardan beslenmesinin şematik olarak gösterimi.	21
4.1:	Tez kapsamında sentezlenen eksenel SiPc için genel sentez şeması.	22
4.2:	1,3-diiminoisoindolin (1) sentezi.	25
4.3:	Diklorosilikon(IV) Ftalosiyanin (2) sentezi.	26
4.4:	Eksenel di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) sentezi.	27
4.5:	Eksenel di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) sentezi.	28
4.6:	Eksenel di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) sentezi.	29
4.7:	Eksenel di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) sentezi.	30
4.8:	Eksenel di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) silikon ftalosiyanin (7) sentezi.	31
4.9:	Eksenel di-(2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8) sentezi.	32
4.10:	1,3-diiminoisoindolin (1).	33
4.11:	1,3-diiminoisoindolin IR spektrumu.	33

4.12: Diklorosilikon(IV) Ftalosiyanin (2). 34
4.13: Diklorosilikon(IV) ftalosiyanin IR spektrumu. 34
4.14: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3). 35
4.15: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) MALDI-TOF Kütle spektrumu. 35
4.16: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) ^{1}H-NMR spektrumu. 36
4.17: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (3) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları. 37
4.18: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) X-Ray kristalografisi. 38
4.19: Pc halkasının ana düzlemi ve benzil halkası arasındaki açı. 40
4.20: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3)'in moleküler istiflenme diyagramı. 43
4.21: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4). 44
4.22: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) Micro TOF-ESI Kütle spektrumu. 44
4.23: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) ^{1}H-NMR Spektrumu 45
4.24: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (4) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları. 46
4.25: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5). 47
4.26: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) Micro TOF-ESI Kütle spektrumu. 47
4.27: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) ^{1}H-NMR spektrumu. 48
4.28: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (5) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları. 49
4.29: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6). 50
4.30: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) Micro TOF-ESI Kütle spektrumu. 50
4.31: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) ^{1}H-NMR spektrumu. 51

4.32: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (6) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları. 52
4.33: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) kristal yapısı. 53
4.34: Pc halkasının ana düzlemi ve benzil halkası arasındaki açı. 55
4.35: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6)'in moleküler istiflenme diyagramı. 58
4.36: Di 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (7). 59
4.37: Di 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (7) Micro TOF-ESI Kütle spektrumu. 59
4.38: Di 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (7) ^{1}H-NMR spektrumu. 60
4.39: Di-2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8). 61
4.40: Di-2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8) MALDI TOF-MS Kütle spektrumu. 61
4.41 Di-2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8) ^{1}H-NMR spektrumu. 62
5.1: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (3) DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları. 65
5.2: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (4) DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları. 65
5.3: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (5) DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları. 66
5.4: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (6) DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları. 66
5.5: Fotokimyasal ölçüm düzeneği. 67
5.6: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 68
5.7: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 68

5.8: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 69
5.9: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 69
5.10: **3** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 71
5.11: **4** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 71
5.12: **5** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 72
5.13: **6** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 72
5.14: **3** nolu bileşiğinin absorbans, eksitasyon ve emisyon spektrumları 74
5.15: **4** nolu bileşiğinin absorbans, eksitasyon ve emisyon spektrumları 75
5.16: **5** nolu bileşiğinin absorbans, eksitasyon ve emisyon spektrumları 75
5.17: **6** nolu bileşiğinin absorbans, eksitasyon ve emisyon spektrumları 76
5.18: 5 µM propil paraben disübstitüe Si(IV) ftalosiyanin bileşiğinin farklı hücre konsantrasyonundaki *S. mutans* hücrelerine alımı 79
5.19: *S. mutans* biyofilminin konfokal lazer-taramalı floresans görüntüleri a:yeşil otofloresans (eks: 488 nm; em: 500-580 nm) b: kırmızı floresansı (eks: 633 nm, em: 660-740 nm) Büyültmex63. 80
5.20: *S. mutans* hücrelerinin 5 µM ve 10 µM paraben SiPc ile birlikte 15 dak inkübasyonuyla LED 637 nm 50 J. cm-2 ışık ile ışınlanması sonucu hayatta kalan hücre sayısı 81

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No:		Sayfa
4.1:	Sentez, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.	23
4.2:	Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar.	24
4.3:	Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) X-ray kristalografik verileri ve saflık parametreleri.	39
4.4:	Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) X-ray kristalografisi sonucu elde edilen bağ ve yapısal parametreleri.	41
4.5:	Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) bileşiğinin moleküler arası etkileşimleri.	42
4.6:	Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) X-ray kristalografik verileri ve saflık parametreleri.	54
4.7:	Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) X-ray kristalografisi sonucu elde edilen bağ ve yapısal parametreleri.	56
4.8:	Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) bileşiğinin moleküler arası etkileşimleri.	57
5.1:	Eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin (3-6) DMF içerisindeki Φ_{Δ} değerleri.	70
5.2:	Eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin (3-6) DMF içerisindeki Φ_{d} değerleri.	73
5.3:	Eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin (3-6) DMF içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları.	76
5.4:	Eksenel paraben disübstitüe SiPc türevlerinin (3-6) DMF içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.	78
6.1:	Sübstitüe olmayan Zn-Pc ve 3, 4, 5, 6 nolu eksenel SiPc bileşiklerinin DMF içerisindeki fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm sonuçları.	81

1.GİRİŞ

Fotodinamik tedavi çoğunlukla çeşitli kötü huylu tümörlerin tedavisi için kullanılmasının yanı sıra, son zamanlarda gözlerde retina tabakasında meydana gelen yaşa bağlı makular rejenerasyon(sarı benek hastalığı), yüzeyel deri lezyonları olan aktinik keratoz'un, acne vulgaris, bowen hastalığı ve yüzeyel bazal hücreli karsinom gibi çeşitli dermatolojik hastalığın tedavisinde, kullanımı yaygınlaşmaktadır [Dougherty et al.,1998], [Levy and Obochi, 1996,], [Jeffes et al.,1997], [Gold and Goldman ,2004].

Fotodinamik terapi, seçici olarak hedef dokuda biriken ışığa duyarlı maddenin (PS), uygun dalga boyundaki görünür ışığa maruz bırakılması prensibine dayanır.Moleküler oksijen varlığında, PS'nin ışık ile aktive olması sonucunda oluşan serbest radikaller ve singlet oksijen, lipit, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülle etkileşerek, hedeflenen bölgedeki hücreleri tahrip eder.

Fotodinamik terapinin klinikteki olumlu sonuçları, yan etkilerinin yok denecek kadar az olması ve uygulanabilirliğinin kolaylığı nedeniyle A.B.D, Almanya, Japonya, İngiltere, Fransa, Hollanda, Kanada gibi birçok ülke sağlık kurumu tarafından birçok kanser ve diğer hastalıkların tedavi uygulamaları için onaylanmıştır. 1980'lerin başında Amerikan Gıda ve İlaç Kurulu'nun (Food and Drug Administration (FDA)) hematoporphyrin (HpD) türevi olan Photofrin isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesiyle birçok kanserin tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır [Zheng, 2005],[Prasad, 2003]. Günümüzde daha etkili fotosensitizerlerin keşfi icin çalışmalar devam etmektedir.

Bu tez kapsamında ise 'hedef molekül olarak' eksenel sübstitüe silisyum ftalosiyanin türevleri incelenecektir. Paraben türevlerini ve ibuprofen ve ketoprofen gibi ilaç etken maddelerini sübstitüent olarak kullanarak sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerinin, PDT'de fotosensitizer olarak kullanılabilirliği amaçlanmıştır.

Sentezlenen ürünler uygun yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra kütle spektrometresi, ^{1}H-NMR, ve UV-Vis spektrofotometresi, X-Ray teknikleri ile incelendiler. Elde edilen sonuçlarla sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları aydınlatıldı.

Sentezlenen bileşiklerden paraben türevleri ile sübstitüe edilen silisyum ftalosiyaninlerin, PDT'de ışığa duyarlı madde olarak kullanılabilme potansiyellerini

belirleyebilmek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenerek, antimikrobiyal PDT'ye yönelik in-vitro çalışmaları yapıldı.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Fotodinamik Terapi

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

Fotodinamik terapi konusundaki ilk deneysel gözlem 1900 yılında "Oscar Raab "isimli bir tıp öğrencisi tarafından yapılmıştır. Oscar Raab, akridin boyası ve ışığın "*paramecium*" isimli protozoonlar üzerindeki öldürücü etkilerini gözlemlemiştir. 1903 yılında ilk klinik uygulamaları Tappeiner ve Jesionek tarafından eozin ve beyaz ışığı kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etme çalışmaları sırasında gerçekleşmiştir. Finsen'in fototerapi ile ilgili çalışmaları ışığın modern tıpta da kullanılabileceğinin bir kanıtı olmuştur. 19. yüzyılın sonlarında Finsen, kırmızı ışık kullanılarak çiçek hastalığını tedavi etmeyi başarmış, ayrıca kırmızı ışığın sivilcelerin cerahat toplamasını engellediğini göstermiştir. Güneşten elde ettiği UV ışığı kullanarak lupus vulgaris (deri tüberkülozu)'i tedavi etmeyi başaran Finsen, bu çalışmasıyla Nobel Ödülü almıştır. Işığa duyarlı bir madde ve oksijen varlığında gerçekleşen kimyasal reaksiyonları ifade etmek üzere fotodinamik etki terimini ilk defa kullanan da Von Tappeiner olmuştur [Tappeiner, 1900].

1942 yılında Auler ve Banzer tarafından insan ve hayvanlarda sistemik hematoporfirin ve UV ile tümör tedavisi araştırılmıştır. Tümör tedavisinde ilk kez kullanımı ise 1978 yılında gerçekleşmiştir. 1990 yılında Avustralyalı Kennedy ve arkadaşları, ilk kez yerel amino levülinik asit (ALA) kullanmak suretiyle deri tümörlerini tedavi etmişlerdir. Tedavi yontemi ilk kez 1995 yılında özefagus kanseri için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış, deri hastalıkları alanında ise ilk kez 1999 yılında aktinik keratozlar için FDA onayı verilmiştir [Calzavara, 1999] [Hönigsmann, 2008] .

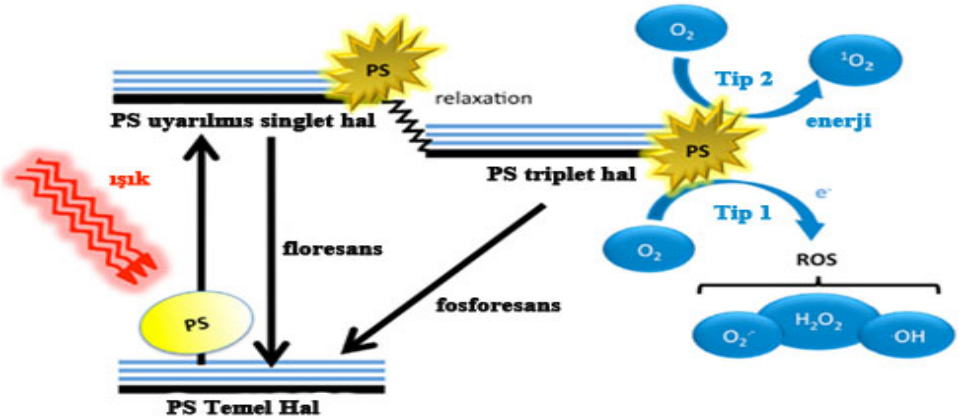
PDT yaşa bağlı makular dejenerasyondan, pre-malign dermatolojik bir hastalık olan aktinik kerotozisin tedavisine kadar farklı hastalıklar için kabul görmüş bir tedavi şekli olmakla birlikte deneysel çalışmalar, daha çok PDT'nin kanser tedavisinde kullanımı üzerine odaklanmıştır [Luksiene, 2003]. Fotodinamik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

avantajları, hedef dokuya özgün olması, bir seansta cok sayıda lezyon iyileştirmesi, hastalar tarafından iyi tolere edilmesi, tekrarlanan uygulamalarla birikim toksisite göstermemesi ve iyi kozmetik sonuçlar vermesidir [Tope and Shaffer,2003].

2.1.1. Fotodinamik Terapi Mekanizması

Uyarılmış olan molekülün ısı veya floresans oluşumu ile temel hale dönmesi, nanosaniyeler ile ifade edilebilecek kısa zamanlı bir olaydır. Potansiyel bir PS ise absorbe ettiği enerjiyi daha uzun bir süre (mikro ya da milisaniye düzeyinde) korumalıdır. Böyle bir molekülde uyarılmış elektron, dönüş yönünü (spin) değiştirir. Elektronun dönüş yönünü değiştirmesi sistemler arası geçiş ISC (intersystem crossing) olarak adlandırılır. Uyarılmış haldeki PS için ise üçlü durum (triplet state) halindedir denir. Üçlü durumdaki PS, enerjisini bir substrat moleküle transfer edebilir ve böylelikle temel hale dönebilir. Kuantum mekaniğine göre, doğrudan ışık enerjisiyle uyarılamayacak olan substrat molekül (genellikle oksijen), PS tarafından aktarılan enerji ile elektronik olarak uyarılmış hale gelir. Başka bir deyişle PS, ışık enerjisini oksijene transfer eder ve sonunda yağ ve protein gibi hücre içi yapılara hasar veren ROS (reactive oxygen species) oluşumuna neden olan bir katalizör gibi çalışır böylece fotodinamik etki gerçekleşmiş olur.

Bu olaylar sonunda temel hale dönen PS, yeni bir fotonu absorbe etmeye hazırdır ancak çoğunlukla ROS tarafından değişime ya da yıkıma uğrar. PS ve ROS etkileşimi sonucu bazı fotokimyasal ürünler oluşabileceği gibi PS'ın ışığa karşı hassaslığını kaybetmesi ya da floresansta azalma (photobleaching) mümkündür.

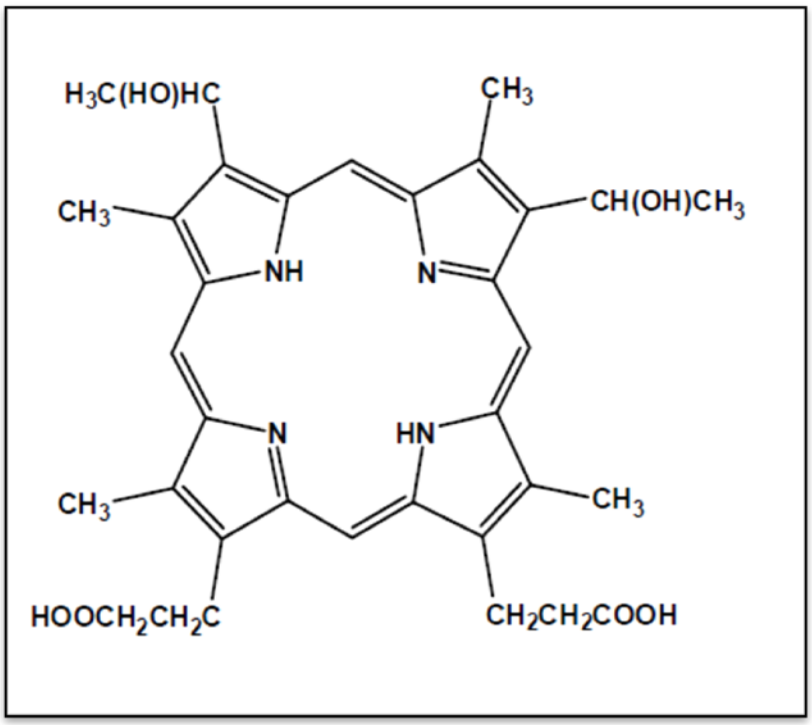


Şekil 2.1: PDT'nin Jablonski diyagramı üzerinde şematik gösterimi.

Tip I reaksiyonları ROS oluşumuna sebep olan elektron transferi reaksiyonları, Tip II reaksiyonları ise $^1O_2$ oluşumuna sebep olan enerji transfer reaksiyonlarıdır (Şekil 2.1) [Dai et al.,2012]. Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki PS'nin sahip olduğu hidrojen atomunu, hücresel bir moleküle aktarmasıyla ortaya çıkan yüksek reaktif özelliği olan radikaller, özellikle hidroksi ve hidrojen peroksit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek oksijenlenmiş ürünler oluşturur. PDT'de kullanılan pek çok PS ise etkisini çoğunlukla bir ROS olan $^1O_2$ üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki PS enerjisini doğrudan moleküler oksijene (O_2) verir ve $^1O_2$ oluşmasına neden olur. O_2'nin elektronik olarak uyarılmış hali olan $^1O_2$, biyomolekülleri oksitleyerek hücresel hasara neden olur [Josefsen and Boyle, 2008].

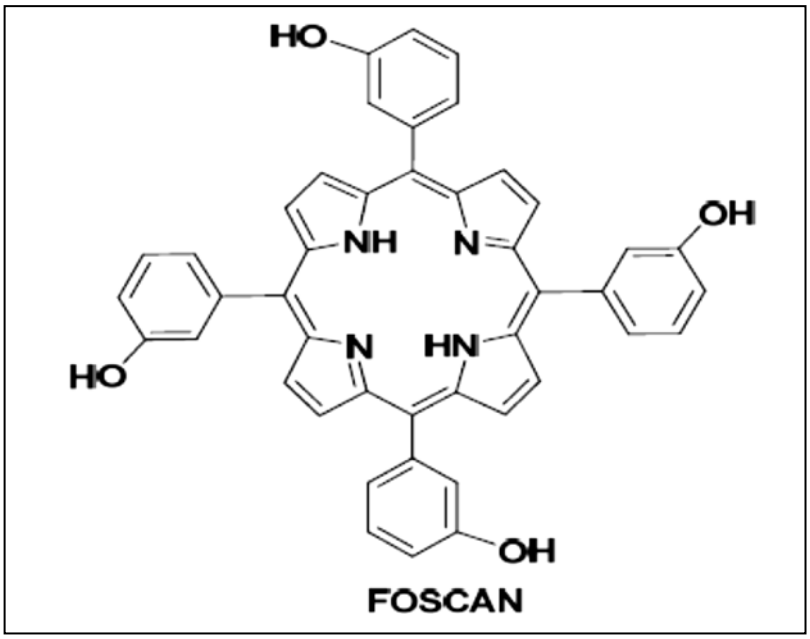
2.1.2. PDT Uygulamaları İçin Kullanılan Fotosensitizer

PDT'de klinik olarak kullanılan ilk ışığa duyarlı madde, Hematoporfirin türevi (HpD) olan Photofrin®'dir (Şekil 2.2). HpD, Hp'in asetillenmesi ile hazırlanır. Reaksiyon sonucunda ürün hematoporfirin, hidroksietilvinildötoroporfirin ve protoporfirin karışımını içerir. HpD'nin kısmen saflaştırılmasıyla elde edilen fotofrin ticari olarak satışa sunulur. Fotofrin kullanılarak gerçekleştirilen PDT uygulamalarında bir dizi kanser türü için kanıtlanan iyileştirici etkisi yanında oldukça ciddi yan etkileri de belgelendirilmiştir. Bu bileşik, kompleks bir karışım olduğu için, aktif bileşenlerin belirlenmesi ve aynı özellikteki tekrarlarının sentezlenebilmesi hakkında sorunlar vardır. Fotofrin, 630 nm'de kırmızı ışıkla uyarılır. Bu dalgaboyundaki kırmızı ışık ancak birkaç mm derine nüfuz edebilir. Bu durum fotofrinin derin tümörlerde kullanımını engellemektedir.



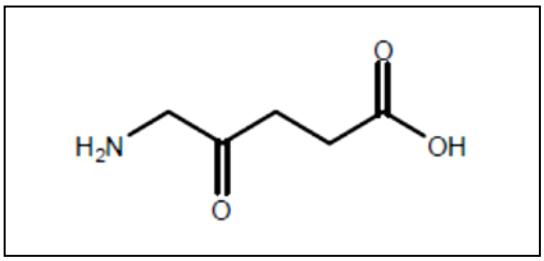
Şekil 2.2: Hematoporfirinin yapısı.

İkinci nesil ışığa duyarlı maddelerin geliştirilmesinde dokuda daha derine nüfuz edebilmesi için yüksek dalgaboyunda absorbans veren ve vücuttan atılma süresinin kısa olması gibi birinci nesilin sahip olmadığı özellikler dikkate alınmıştır. Bunlar modifiye edilmiş porfirinler, klorinler, bakteriyoklorinler, ftalosiyaninlerdir. İkinci nesil PS'nin en önemli özellikleri singlet oksijen verimlerinin oldukça iyi olması ve ışık yokluğunda toksik etki göstermemeleridir. Klinik PDT uygulamalarında kullanılan fotosensitizerler (5- Aminolaevunic asid (ALA), Verteporfirin, Purlytin, Foscan'dır (Şekil 2.3). [Josefsen and Boyle, 2008] 2001 yılında ticari olarak satışa sunulmuş olan *m*THPC, tekrarlayan meme kanserinin tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Ameliyat veya radyoterapi tedavisine uygun olmayan ileri düzeydeki baş-boyun kanserlerinde hastaların ağrılarının azaltılmasında kullanılır.



Şekil 2.3: Foscan®, m-THPC yapısı.

5-ALA, ışığa duyarlı bir madde değildir, ön ilaç olarak kullanılır. *in vivo* olarak glisin ve süksinil CoA'nın birleşmesi ile meydana gelen 5-ALA "hem" biyosentez yolunun ilk ara maddesidir (Şekil 2.4). ALA, terapi sonrası dokudan hızlı uzaklaşması ve ciltte çok kısa süreli (24 saatten az) ışığa duyarlılığa sebep olmasından ve oral olarak uygulanabilmesinden dolayı HpD ve diğer PS'lerden çok daha avantajlıdır [Josefsen and Boyle, 2008].



Şekil 2.4: D-Aminolevulinic acid (5-ALA) yapısı.

PDT'de hedefleme, ışıklandırma sonucunda oluşan singlet oksijenin ömrünün 0.04 mikrosaniye kadar kısa olmasından dolayı önemlidir.Singlet oksijen hedef dokuya ne kadar yakın bölgede oluşursa dokuya o kadar hasar verir. Bu sebeple hasta dokuyu tanıyarak PS'nin buraya taşınmasını sağlayan fonksiyonel gruplar hedefli

tedavinin ve üçüncü nesil ışığa duyarlı maddelerin etkinliğinde oldukça önemlidir [Josefsen and Boyle, 2008].

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

2.1.3. Fotodinamik Terapi İçin Kullanılan Işığa Duyarlı Maddenin Sahip Olması Gereken Özellikler

- Kırmızı ve yakın kırmızı ötesi elektromanyetik spektrumda (600-850 nm) güçlü absorbsiyon yapmalıdır. Böylece daha derindeki dokulara ulaşabilmektedir.
- Fotokimyasal reaksiyonların çoğunluğu triplet halde meydana geldiğinden,triplet halin kuantum verimi ve triplet halin yarı ömrü uzun olmalıdır.
- Singlet oksijen ve diğer ROS verimleri yüksek olmalıdır.
- Işık varlığında toksik iken karanlıkta toksik olmamalıdır
- Hastalıklı hedef dokuda seçici bir şekilde birikmelidir.
- PDT işleminden sonra vücuttan hızlı bir şekilde atılıp, temizlenmelidir.
- Basit ve kararlı bir ilaç formulasyonuna sahip olmalıdır.

2.2. Ftalosiyaninler

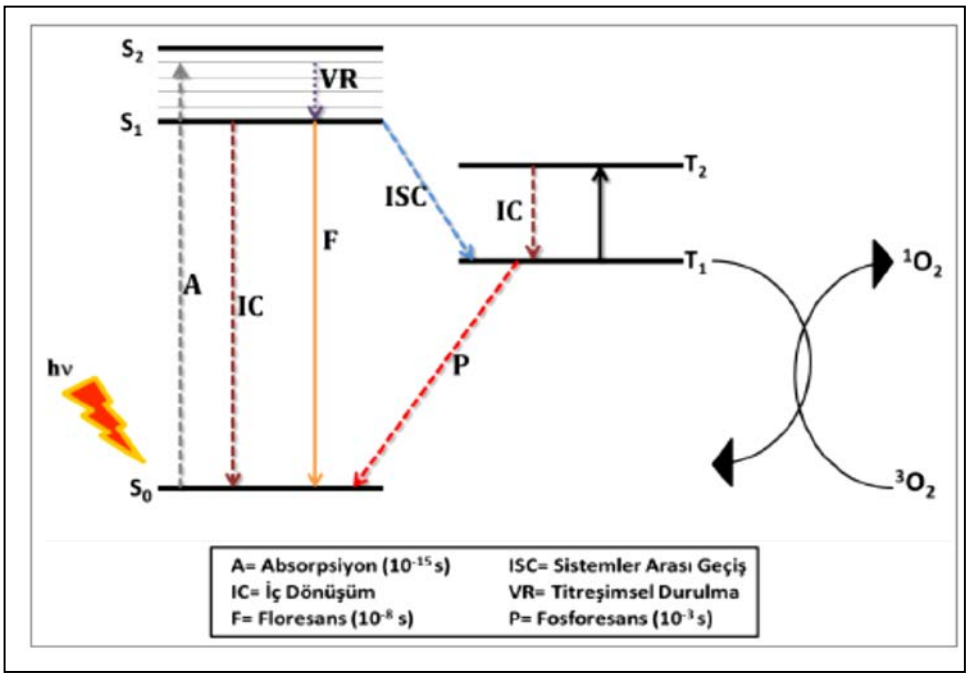
Ftalosiyaninler, doğada ve canlı yapılarında bulunan porfirinlerin sentetik türevleridir. Sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikler sayesinde günümüzde çok önem kazanmışlardır Ftalosiyaninler, dört iminoizoindolin ünitesinden oluşmuş simetrik bir makrohalka olup halka boşluğuna metal iyonlarının hemen hepsini koordine edebilecek büyüklükte bir yapıdadır. Ftalosiyaninler, yapı olarak klorofil ve hem grubu ile yakın benzerliğe sahiptir. Keskin renk ve yüksek kararlılık doğal porfirinlerin türevleri ile sentetik ftalosiyaninlerin iki önemli özelliğidir [Tirand et al., 2006].

Makrosiklik halkadaki (4n+2) kuralına uyan 18 π elektron sistemi morötesi (UV) spektrumda 300–700 nm arasında çok şiddetli absorpsiyona neden olur.

Ftalosiyaninlerin çözünürlüğü, fiziksel ve kimyasal özellikleri periferal veya non-periferal pozisyondaki substitüentlerle değiştirilebilmektedir. Suda çözünebilmesi için özel gruplar (COOH, CONHR, Cl, v.s) içeren ftalosiyaninler hariç, sübstitüe grup içermeyen ftalosiyaninlerin suda ve genel organik çözücülerdeki çözünürlükleri azdır. Ftalosiyaninlerin organik çözücülerdeki çözünürlüğü, makro halkanın çevresel pozisyonlarına uzun alkil zincirleri veya hacimli gruplar sübstitüe ederek veya merkez atoma aksiyal ligandlar eklenerek arttırılabilir.Bu sübstitüentler makrosiklik yığınlar arasındaki uzaklığı artırır ve ftalosiyaninlerin çözünmelerini sağlar [Ng, 2003], [Kennedy et al., 1986].

2.2.1. Ftalosiyaninlerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

Moleküllerin ışıkla etkileşmeleri sonucunda uyarılmaları ve bu uyarılmanınn hangi yolla sonlandığı en belirgin bir şekilde Jablonski diyagramı kullanılarak açıklanabilir [Durmus et al., 2011].



Şekil 2.5: Jablonski Diyagramı

Jablonski diyagramı, bir molekülün elektronik enerji seviyelerinin bağıl konumlarının basitleştirilmiş bir şeklidir. Şekil 2.5 Temel enerji seviyesindeki (S_0) bir molekül ışığı absorbladığında uyarılmış singlet hale (S_1) geçer. Uyarılan molekül

etrafını saran moleküllerle çarpışmalara maruz kalır ve enerjisini ışın yaymadan verirken, titreşim seviyelerini basamak basamak inerek elektronik olarak uyarılan halin en düşük titreşim seviyelerine düşer. Fakat çevredeki moleküller, molekülü temel enerji seviyesine getirmek için gerekli daha büyük enerjiyi sağlayamayabilirler. Bu nedenle elektronik uyarılmış molekül kendiliğinden ışın yaymak için yeterli ömür kazanır ve kalan fazla enerjiyi ışın olarak yayar. Bu olaya floresans denir. Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1 e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrar ve triplet hale geçer. Uyarılmış triplet hale geçen molekül fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında ya titreşim enerjisine dönüştürerek T_2 seviyesine çıkar ya da ışıma ile kaybederek temel hale döner. Bu olaya da fosforesans denir. Üçüncü bir yol ise üzerindeki enerjiyi $^3O_2$ molekülüne vererek $^1O_2$(singlet oksijen) oluşturmasıdır. Triplet halde uyarılmış elektronun spini temel haldeki elektronun spini ile eşleşmemiş durumda olduğundan dolayı triplet hale direkt uyarılma gösterilmez. Uyarılmış halden temel hale dönüşte en çok tercih edilen yol, uyarılmış halin ömrünü en kısa tutan sistemdir. Floresans olayında yarı ömür pikosaniye (10^{-12}) ila mikrosaniye (10^{-6}) aralığında olduğundan, mikrosaniye ila saniye aralığında yarı ömre sahip olan fosforesans olayına göre çok daha kısadır [Kim et al., 2008].

2.2.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü

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

Floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar için yayınlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı olarak tanımlanan kuantum verimi genellikle 1'den küçüktür. Floresans kuantum verimi (Φ_F) ise floresan moleküllerin, absorblanan foton sayısına oranı olarak tanımlanır ve uyarılmış singlet halden temel hale geçerken oluşan emisyonu belirlemek ve ölçmek için kullanılır.

Uyarılmış bir molekülün ömrü (τ) başlangıç konsantrasyonunun 1/e değerine düşmesi için gereken zamandır. Floresans ömürleri, floresans kuantum verimi ve doğal radiatif ömürleri yardımı ile hesaplanabilir.

$$\Phi_F = \Phi_{F\,(Std)} \frac{F \,.\, A_{Std} \,.\, n^2}{F_{Std} \,.\, A_{Std} \,.\, n^2_{Std}} \tag{2.1}$$

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \tag{2.2}$$

Bu formüllerde ;

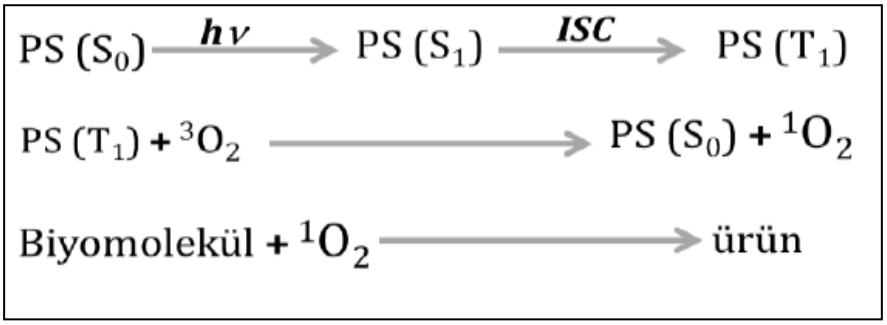
- Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.
- τ_F : Floresans ömürleri (Actual radiative lifetime).
- τ_0 : Numunenin doğal ışıma ömürleri (Natural radiative lifetime).
- Φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.
- $\Phi_{F\,(Std)}$: Standart bileşiğin floresans kuantum verimi.
- F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- F_{Std} : Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- A : Numunenin absorbansı.
- A_{Std} : Standart bileşiğin absorbansı.
- n : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.
- n_{Std} : Standart bileşiğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

2.2.1.2. Singlet Oksijen Oluşumu

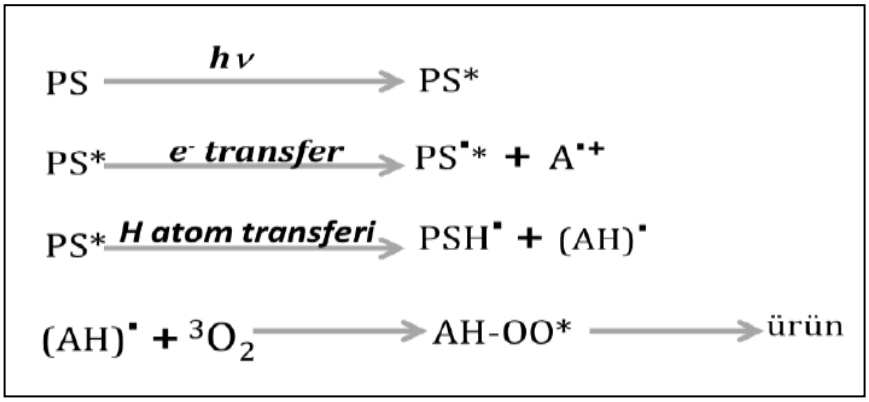
O_2 molekülü UV, görünür bölge ve IR'de bir seri absorbsiyon bantları gösterir. Moleküler O_2'in veya oksijenli organik molekülün direk ışıkla uyarımında singlet O_2 oluşur fakat düşük verimli olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Uyarmanın dolaylı bir yolu da ışığa duyarlı bir madde ile yapılan reaksiyondur.

Işığa duyarlı O_2 reaksiyonları söndürmenin doğasına bağlı olarak Tip 1 ve Tip 2 olarak ayrılır. Uyarılmış fotosensitizerin enerjisini doğrudan moleküler oksijene

vererek singlet oksijen oluşturması (Tip 2 reaksiyonları), elektron transferi ile ya da sahip olduğu hidrojen atomunu aktararak oldukça reaktif anyonik radikaller (hidroksil, hidrojen peroksit v.b.) oluşturması (Tip 1 reaksiyonları) ile ilerler [Lo et al., 2007]. Oluşan radikaller temel haldeki moleküler oksijenle etkileşerek fotodinamik reaksiyonları başlatır [Stepp, 2003], [Dougherty et al., 1992].



Şekil 2.6: Tip II mekanizması için olası reaksiyonlar.



Şekil 2.7: Tip I mekanizması için olası reaksiyonlar.

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

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

Singlet oksijen kuantum verimi hesaplanması için genellikle sönümleyici olarak 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) kullanılmaktadır. Singlet oksijen kuantum verimleri aşağıda verilen formül yardımı ile hesaplanmıştır.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \,.\, I_{abs}^{Std}}{R_{Std} \,.\, I_{abs}} \tag{2.3}$$

Bu formülde;

- Φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.
- Φ_{Δ}^{Std} : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi
- R : DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbans değişimi.
- R_{Std} : DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbans değişimi.
- I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.
- I_{abs}^{Std} : Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

2.2.1.3. Fotobozunma Prosesi

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

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

Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), bir kuantum enerji biriminin depolimerizasyona uğrattığı molekül sayısıdır. Başka bir deyişle molekülün ışığa

karşı gösterdiği dayanıklılıktır. Φ_d , maddenin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimin incelenmesiyle hesaplanabilir. Ftalosiyaninlerde fotobozunma, Q-bandında meydana gelen azalma ile gözlenir ve belirli zaman aralıklarında oluşturulmuş kalibrasyon grafiklerinin eğimleri kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri aşağıda verilen formül yardımı ile hesaplanır.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \tag{2.4}$$

Bu formülde;

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

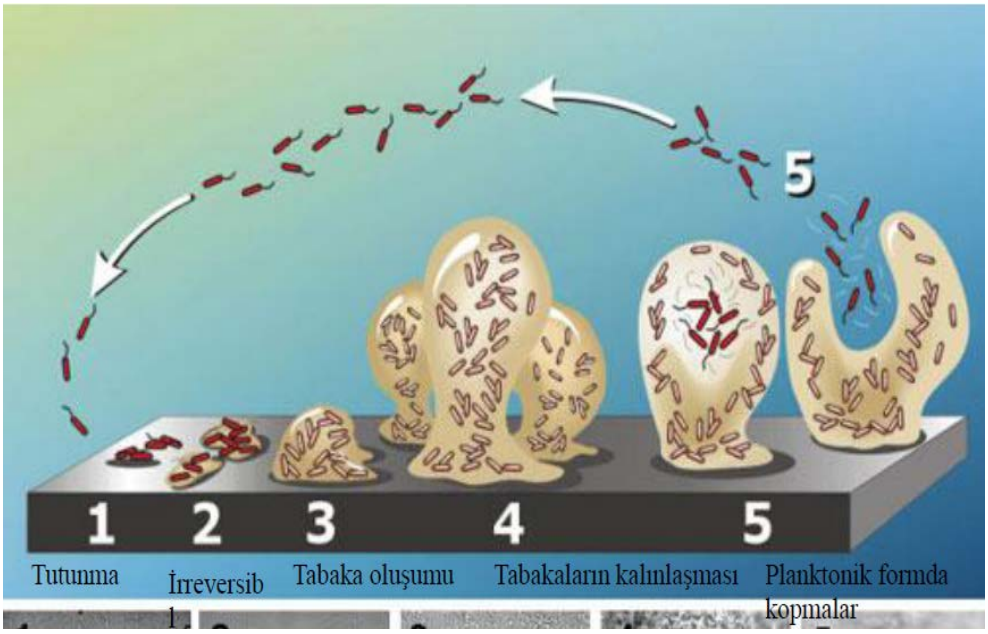
3.HEDEFLENEN MOLEKÜLLERİN TASARIMI

Fotodinamik terapi (PDT) ya da fotodinamik antimikrobiyal kemoterapi (PACT), ışığa duyarlı maddenin oksijen varlığında, ışıkla aktive edilmesi esasına dayanan bir medikal tedavi şeklidir. Fotosensitizer ajanın ışığa maruz bırakılması, lokal hasara ve hücre ölümüne neden olan oksijen türlerinin ve serbest radikallerin açığa çıkması ile sonuçlanır. Klinik olarak bu olay sitotoksik ve vaskulotoksiktir [Konopka and Goslinski,2007].

Fotodinamik terapi çoğunlukla kanser tedavisinde kullanılmakla beraber çeşitli çalışmalarla bu tedavi yönteminin antimikrobiyal etkinliği de gösterilmektedir [Sharwani et al.,2006].Oral kanserlerin tedavisinde, ağız içi bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan fotodinamik terapi uygulamaları dişhekimliğinde de hızla gelişmektedir [Smith, 2005].

Antimikrobiyal fotodinamik terapinin, antimikrobiyal ajanlara dirençli olan mikroorganizmalara karşı alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Işıkla aktive olan bu dezenfeksiyon sistemi, bakteriler, mantarlar, virüsler ve protozoalar üzerinde etkilidir. Reaktif oksijen radikalleri mikrobiyal hücrelerde çeşitli hücre yapılarıyla ve farklı metabolik yollarla etkileşimde bulundukları için ışıkla aktive olan dezenfeksiyon sistemine karşı direnç gelişimi olası değildir. [Konopka and Goslinski,2007].

Herhangi bir şekilde antimikrobiyal ajanlara dirençli olmayan bir mikroorganizma biyofilm oluşturunca dirençli hale, biyofilmden ayrıldığında ise tekrar duyarlı hale dönüşebilmektedir. Biyofilm, hareketsiz olarak birbirine, canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polisakkarid bir matriks içine gömülü halde yaşayan mikroorganizmaları barındıran korunaklı bir yapıdır. Biyofilmde yer alan mikroorganizmalar antimikrobiyal ajanlara, planktonik şekillerine göre 200-500 kat daha dirençlidir[Drenkard, 2003]. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1: Bakterilerin biyofilm döngüsü.

Biyofilm içerisindeki bakteriler antibiyotiklere, antimikrobiyal ajanlara, çevresel streslere ve konak savunma mekanizmalarına karşı artmış bir direnc sahiptirler. Fotosensitizer ajanların antimikrobiyal aktiviteleri serbest oksijen molekülü aracılığı ile gerçekleşmektedir. Ayrıca serbest oksijen, yüksek kimyasal reaktivitesinden dolayı ekstrasellüler moleküller üzerinde direkt etki göstermektedir. Dolayısıyla bakteriyel biyofilmlerin ekzopolisakkarit matrikslerinde bulunan polisakkaritler de bu tedaviye duyarlıdırlar. Antibiyotiklerde bulunmayan bu çift yönlü etki antimikrobiyal PDT sisteminin önemli bir avantajıdır. Antimikrobiyal PDT özellikle lokalize ağız içi enfeksiyonların tedavisinde alternatif bir tedavi olma potansiyeline sahiptir[Konopka and Goslinski,2007].

3.1 Tezin Amacı ve Kapsamı

Bu çalışmanın amacı,

Fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri fotodinamik terapi (PDT) uygulamalarında oldukça kullanışlı olduğu kanıtlanan silikon ftalosiyanin ile,

- Antibakteriyel özellikleri kanıtlanan “paraben türevlerini”, antimikrobiyal PDT uygulamaları için kombine ederek, yüksek fotodinamik aktiviteye sahip olan yeni PS’ lar geliştirmek,

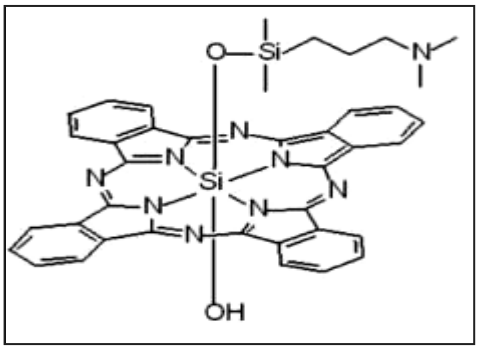
- Birçok deneysel ve klinik çalışma ile kanser hücrelerinin enerji ve besin ihtiyacını karşılayan anjiogenez faktörlerini inhibe ederek kanserli hücrenin çoğalmasını engellediği kanıtlanan non-steroidal antienflamatuvar ilaç türlerinden olan "ibuprofen ve ketoprofen"i kombine ederek, antikanser özellik kazanacak yeni PS'lar geliştirmektir.

Bu çalışmada, PDT'de ışığa duyarlı madde olarak kullanılabilecek, ftalosiyanin molekülünü bakteri ve kanser hücreleri için hedefli hale getireceği düşünülen, ftalosiyanin halkasına eksenel pozisyonda paraben türevi ve propanoik asit türevi gruplar sübstitüe edilerek yeni Si(IV) ftalosiyanin türevleri sentezlenmiş ve bu yeni ftalosiyanin türevlerinin kütle spektrometresi, UV-Vis ve FT-IR spektrofotometresi, ^{1}H-NMR, X-Ray ölçümleri yorumlanarak yapı aydınlatılması yapılmıştır. Ayrıca paraben türevleri ile sübstitüe edilen SiPc'lerin, PDT'de ışığa duyarlı madde olarak kullanılabilme potansiyellerini belirleyebilmek için fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş, antimikrobiyal PDT'ye yönelik in-vitro çalışmaları yapılmıştır, propanoik asit türevleri ile sübstitüe edilen SiPc'lerin PDT'ye yönelik çalışmaları devam etmektedir.

3.2. Tasarımı ve Sentez Stratejisi

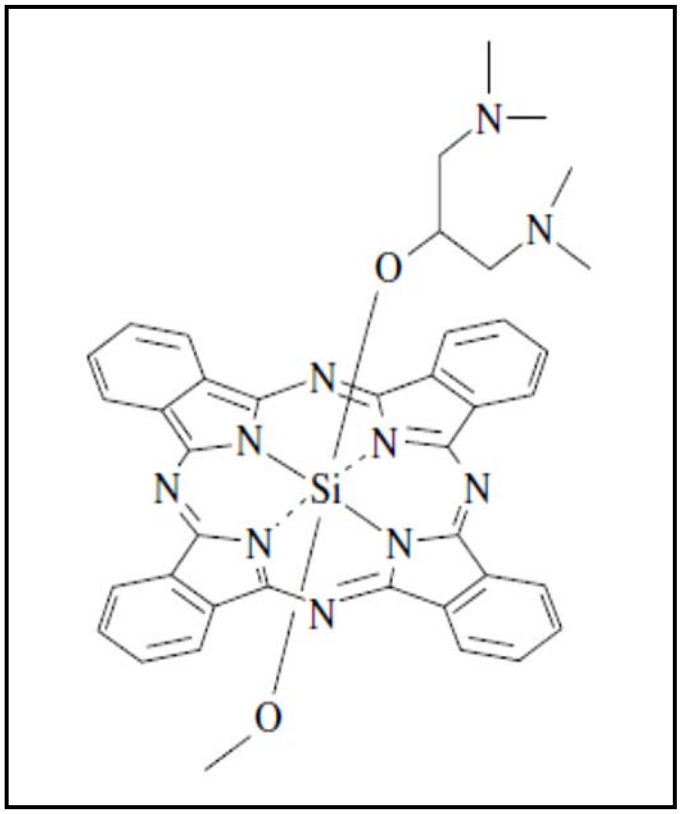
3.2.1. Eksenel Silikon Ftalosiyanin'in Seçilmesi

Kenney ve arkadaşları tarafından geliştirilen PDT'de ilaç olarak kullanılmak üzere Faz II çalışmaları yapılan ve ticari ismi Pc4® olan SiPc ikinci nesil ışığa duyarlı maddelerin en iyi temsilcilerindendir [Miller et al., 2007], [Oleinick et al., 1993] (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Pc4® .

Silisyum ftalosiyaninlerin eksensel olarak sübstitüe edilmeleri ile agregasyon özelliklerinin azaldığı, çözünürlüklerinin arttığı ve PDT için daha uygun fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklere sahip olduğundan, eksensel sübstitüe silisyum ftalosiyaninler PDT için aday moleküller olarak görülmektedir [Ng et al.,2007].



Şekil 3.3: BAM-SiPc'in yapısı

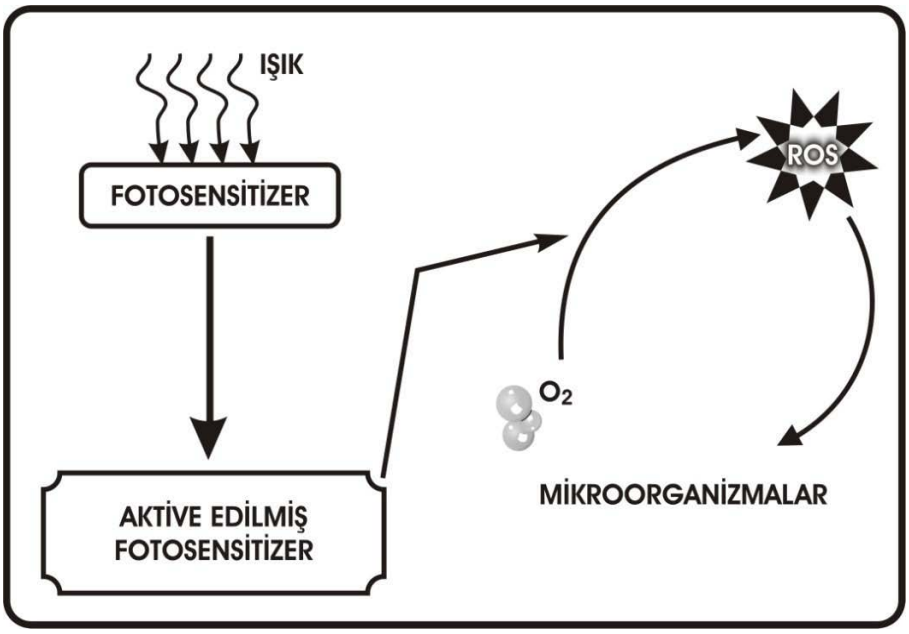
Dennis K.P.Ng ve arkadaşları tarafından sentezlenen asimetrik bisamino silikon(IV) ftalosiyaninin BAM-SiPc (Şekil 3.3) Photofrin'den daha iyi singlet oksijen kuantum verimine ve daha yüksek absorpsiyona sahip olduğu, in vitro çalışmalarıyla mitokondride apoptoza neden olduğu gözlenmiştir [Leung et al., 2008], [Lo et al., 2004], [Lee et al, 2005], [Lai et al, 2006], [Lo et al., 2007]. Amino türevleriyle sübstitüe edilmiş silikon (IV) ftalosiyaninler düşük pH aralığında floresans ve singlet oksijen oluşumunu arttırdığı ve böylece PDT için pH kontrollü ve tümör seçici PS olarak kullanılabileceği gözlenmiştir [Jiang et al., 2010a], [Jiang et al., 2010b]. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde silisyum ftalosiyaninlerin, PDT için aday moleküller olduğu görülmektedir.

3.2.2. Sübstitüentlerin Seçimi

3.2.2.1. Paraben Sübstitüe Silikon Ftalosiyanin

Parabenler, p-hidroksibenzoik asidin alkil esterleridir ve ilaç, kozmetik, gıda endüstrilerinde onların antibiyotik özellikleri, düşük toksisiteleri, kimyasal kararlılıklarından dolayı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [Soni et al.,2002]. Mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyerek ürünün daha uzun süre kullanımını sağlar. Bu molekül ailesinin antibakteriyel olarak oldukça geniş kullanım alanı olmasına rağmen, onun bakteriyel işaretlemesi hakkındaki bilgiler çok net değildir. Bazı yazarlar bu moleküllerin hücre zarı özelliklerinde değişime sebep olduğunu raporlamışlardır[Maillard, 2002]. Bu çalışmada, propil paraben'in bakteri zarlarının sağlamlığını değiştirip, geçirgenliğini arttırdığı, hücre içi moleküllerin serbest kalmasına sebep olarak antibakteriyel aktiviteyi desteklediğini belirlenmiştir.

Antimikrobiyal PDT'ye olan ilgi dünya çapında en yaygın bulaşıcı hastalıklardan olan diş çürükleri tedavisi için artmaktadır. Literatürdeki sonuçlar parabenlerin, ağız boşluğu içinde bulunan planktonik veya immobilize bakterilere karşı potansiyel antibakteriyel maddeler olduğunu göstermiştir [Darwish and Bloomfield, 1997]. Diş çürümesine neden olan *Streptococcus mutans* bir gram pozitif bakteridir ve çoğunlukla komşu dişler arasında veya dişlerin çiğneme yüzeyleri üzerinde derin yarıklarda bulunur.[Ma and Marquis,1996]. Parabenler *Streptococcus mutans* hücreleri içinde güçlü glikoliz inhibitörleridir [Doron et al.,2001].

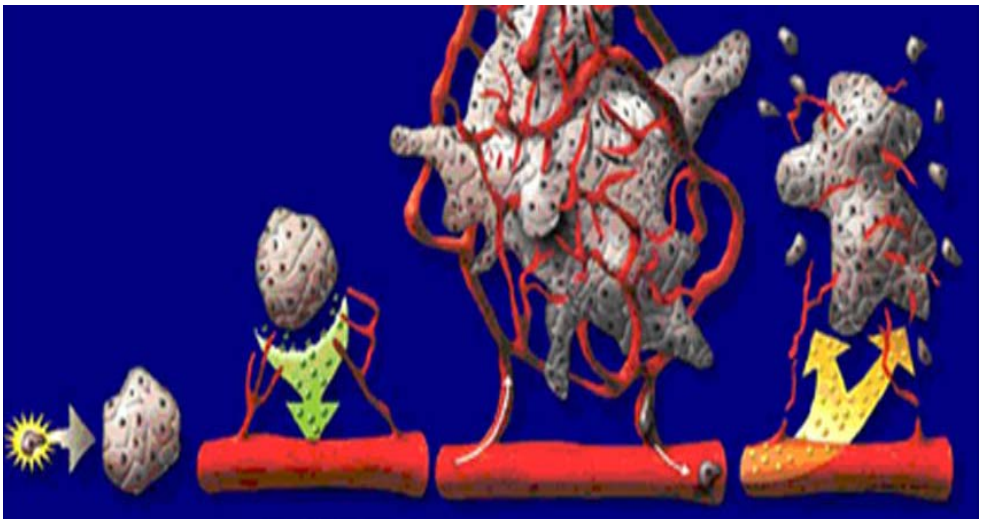


Şekil 3.4: Fotodinamik reaksiyon; ışık kaynağı, fotosensitizer ajan ve oksijen varlığında gerçekleşmektedir.

3.2.2.2. Propanoik asit Sübstitüe Silikon Ftalosiyanin

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) günümüzde analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antienflamatuvar (iltihabı durumları önleyen) etkilere sahip olan, genellikle enflamasyona (iltihablanma) bağlı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç grubudur. Birçok deneysel ve klinik çalışma ile NSAİİ'ların, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve büyümesini sağlayan prostaglandin sentezini katalizleyen siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ettiği bu COX enziminin karsinom gelişiminin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynadığını kanıtlanmıştır, bu özellikleri sayesinde NSAİİ'lar antikanser ajanı olarak gelecek vaat etmektedir [Kakiuchi et al.,2002], [Morris et al.,2001], [Jones et al., 1999],[Souza et al.,2000], [DuBois et al.,1998]

Prostaglandin'in anjiyogenezi (yeni damar oluşumunu) arttırdığı, hücre proliferasyonu (aşırı çoğalma) arttırdığı, apoptozisi (kontrollü ölüm) azalttığı ve tümör büyümesini teşvik ettiği bilinmektedir[Morris et al.,2001], [Jones et al., 1999],[Souza et al.,2000].



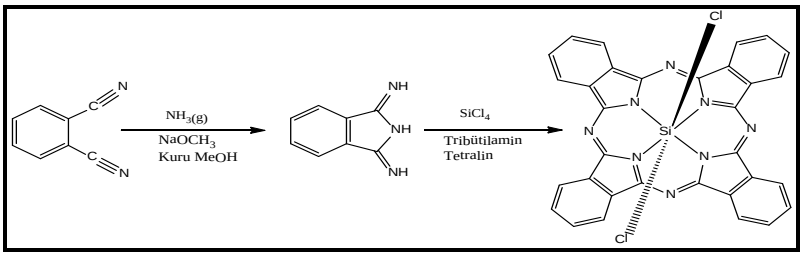
Şekil 3.5: Tümörün damardan beslenmesinin şematik olarak gösterimi.

Şekil 3.5'de tümörün damardan beslenmesinin şematik olarak gösterimi verilmiştir, somatik mutasyon, damarsız bir tümöre dönüşür, bu tümör 1mm³'den daha küçüktür ve besinlerini ve oksijeni konak damardan difüzyon yoluyla alır. Büyüyen tümör yeni damar ağına ihtiyaç duyar, Vasküler endotelyal büyüme faktörü'nün (VEGF) tümörde salgılanması, anjiyogenezi uyarır. Yeni damarlaşmış tümör çok hızlı büyür ancak anjiyogenik inhibitörler bu sürecin oluşmasını engelleyebilir [Web 1,2014].

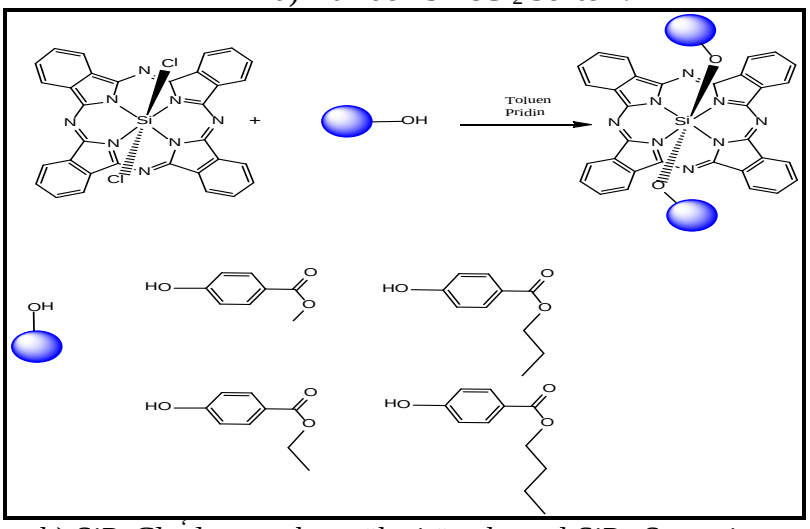
Bir tümörün enerji ve besin ihtiyacını karşılamak için artan anjiogenez faktörlerini engelleyerek kanserli hücrenin çoğalmasını durduran, anti tümör aktiviteye sahip NSAİİ'ların propanoik asit türevleri ile PDT'de etkinliği kanıtlanmış, ışığa duyarlı özellik gösteren silisyum ftalosiyaninlerin birlikte kullanılarak, hacimli NSAİİ gruplarının düzlemsel Pc halkasının agregasyon eğilimini engelleyeceği düşünülmektedir ve eş zamanlı olarak kanser hücrelerinin çoğalması engellenirken, ışığa duyarlı maddenin ışık ile etkileşimi sonucunda kanser hücrelerine zarar verilmesi amaçlanmaktadır.

4. DENEYSEL KISIM

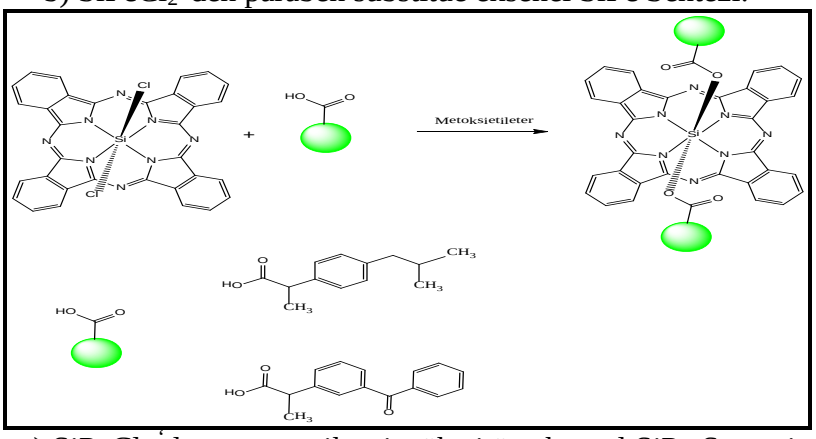
4.1. Genel Sentez Şemaları



a)Nitrilden $SiPcCl_2$ Sentezi.



b) $SiPcCl_2$ 'den paraben sübstitüe eksenel SiPc Sentezi.



c) $SiPcCl_2$ 'den propanoik asit sübstitüe eksenel SiPc Sentezi

Şekil 4.1:Tez kapsamında sentezlenen eksenel SiPc için genel sentez şeması

4.2. Kullanılan Madde ve Cihazlar

Tablo 4.1: Sentez, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler.

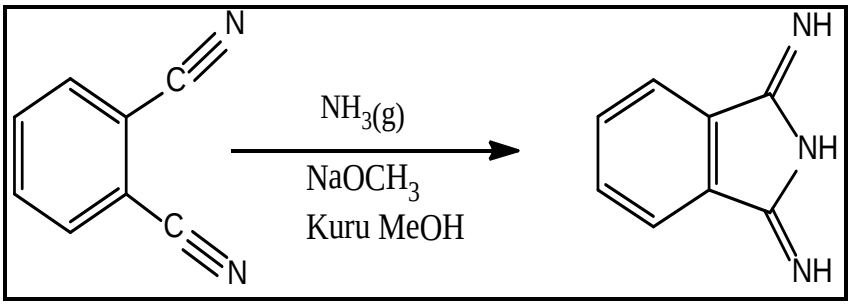
Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özelliği
Ftalonitril	SIGMA-ALDRICH	171719	Sentez
$NaOCH_3$	SIGMA-ALDRICH	164992	Sentez
Metanol	Merck	106009	Sentez
	-	-	Teknik
NH_3	Gaz	Gaz	Sentez
Saf Su	-	-	Teknik
Etanol	Merck	100983	Saf
	-	-	Teknik
Dietileter	SIGMA-ALDRICH	24004	Saf
$SiCl_4$	Merck	807706	Sentez
Tributilamin	Merck	808358	Sentez
Tetralin (Tetrahidronaftalin)	Merck	809733	Sentez
Aseton	SIGMA-ALDRICH	24201	Kuru
	-	-	Teknik
4-Metil hidroksibenzoat	SIGMA-ALDRICH	W271004	Sentez
4-Etil hidroksibenzoat	SIGMA-ALDRICH	111988	Sentez
4-Propil hidroksibenzoat	SIGMA-ALDRICH	P53357	Sentez
4-Bütil hidroksibenzoat	SIGMA-ALDRICH	W220302	Sentez
Toluen	SIGMA-ALDRICH	244511	Sentez
Pridin	SIGMA-ALDRICH	270970	Sentez
Silikajel $60F_{254}$	Merck	107747 veya 107748	Sentez
Kloroform	-	-	Teknik (Kristallendirme)
Diglyme (Metoksietileter)	SIGMA-ALDRICH	281662	Sentez
Biobeads	Bio-Rad	(X3)152-2750	Teknik
Etilasetat	-	-	Teknik
İbuprofen	SIGMA-ALDRICH	I4883	Sentez
Ketoprofen	SIGMA-ALDRICH	K1751	Sentez
CaH_2	SIGMA-ALDRICH	213322	Kuru
Sodyumbenzofenon ketil	-	-	Teknik
Sodyum	-	-	Teknik
P_2O_5	-	-	Teknik

Tablo 4.2: Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar.

Adı	**Modeli**	**Bulunduğu Yer**
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
FT-Infrared Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF ESI-TOF	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
UV-Visible Spektrofotometresi	Schimadzu 2001 UVPc	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
Fluorescence Spektrofotometresi	Varian Cary Eclipse	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
X-ray Tek Kristal Kırınım Cihazı	Bruker Smart Apex II Quazar	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü
Kurutma Tabancası	HMP	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü

4.3. Sentez Basamakları

4.3.1. 1,3-diiminoisoindolin Sentezi (1)

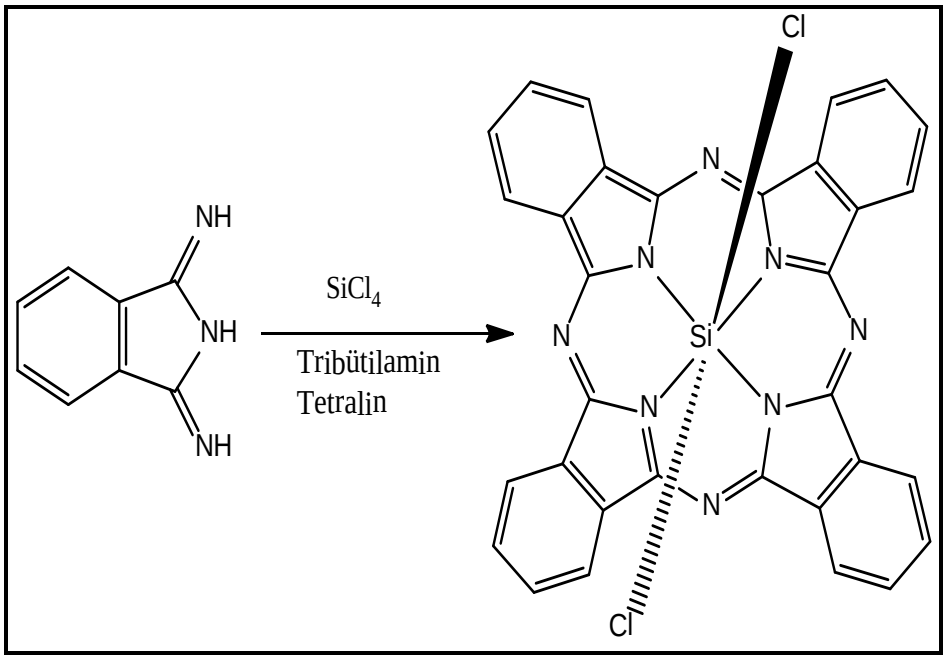


Şekil 4.2: 1,3-diiminoisoindolin (1) Sentezi.

Ftalonitril (20 g, 0.15 mol), $NaOCH_3$ (4.06 g, 0.075 mol) 250 ml kuru metanol içerisinde çözüldü. NH_3 gazı, oda sıcaklığında çözeltinin içinden geçirilerek çözelti bir saat karıştırıldı. Daha sonra yaklaşık 65 °C'de 5 saat boyunca reflux edildi. Oda sıcaklığına soğutulurken amonyak ilavesi durduruldu ve karıştırılmaya devam edildi. Solvent süzülerek uzaklaştırıldı ve katı kısım bol su, etanol, dietileter ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Sarı renkli ürün 20.5 g, % 90 verim ile elde edildi. [Wheeler et al., 1984]

- E.N:193-195 °C [Ciliberto et al., 1984]
- Kapalı formülü: $C_8H_7N_3$
- Molekül Ağırlığı: 145.16 g/mol
- IR (ATR)(cm^{-1}): 3281, 3255, 3100-2800, 1694, 1602, 1529 cm^{-1}

4.3.2. Diklorosilikon(IV) Ftalosiyanin Sentezi (2)

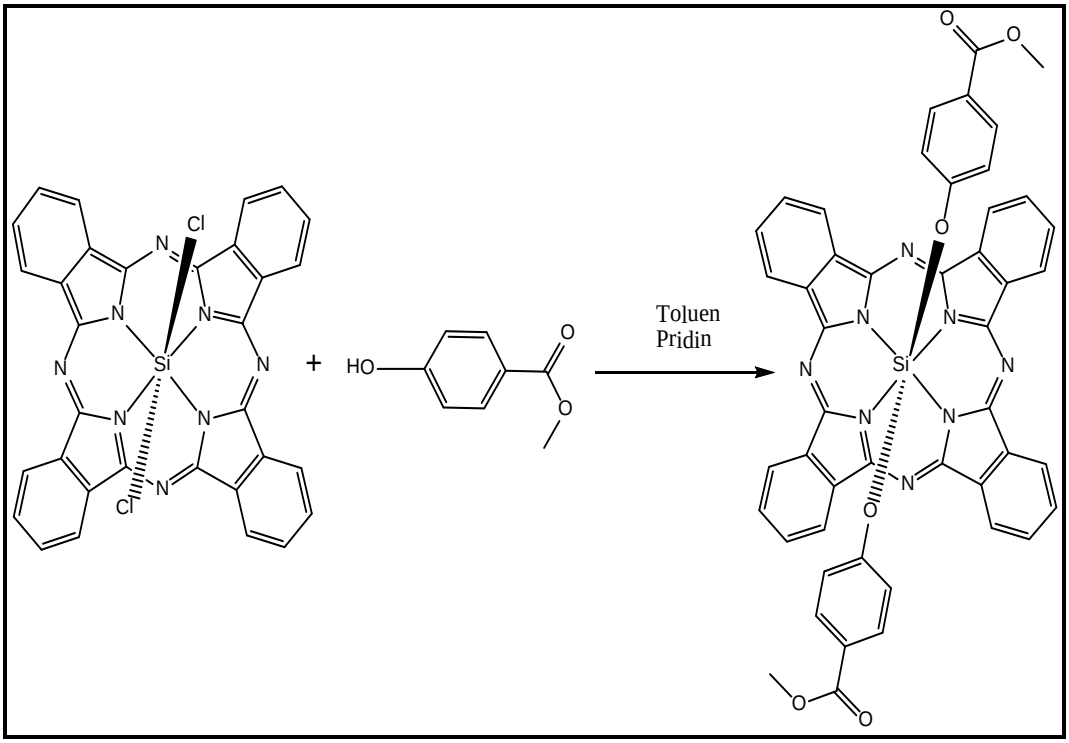


Şekil 4.3: Diklorosilikon(IV) ftalosiyanin (2) sentezi.

Silikon tetraklorür (9.18 ml, 0.08 mol) içinde her biri kuru olan tetralin (63.7 ml), tribütilamin (27.26 ml) ve 1,3-diiminoisoindolin (8 g, , 0.037 mol) bulunan üç boyunlu balonun içine enjektör yardımıyla ilave edildi. Karışım sıcak yağ banyosuna daldırılarak, 208°C ve argon atmosferinde, geri soğutucu altında 3 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra sıvılar süzülerek uzaklaştırıldı, sırasıyla su, etanol, metanol, aseton ile yıkandı. Elde edilen katı kısım vakum etüvünde kurutuldu. Koyu mavi-mor renkli ürün 8.15 g, % 96.7 verim ile elde edildi. [Sasa et al.,1998]

- Kapalı formülü: $C_{32}H_{16}Cl_2N_8Si$
- Molekül Ağırlığı: 611.51 g/mol
- IR (ATR)(cm^{-1}): 1609, 1532, 1473, 1429, 1334, 1290, 1163, 1119, 1079, 1060, 913, 784, 726, 693 cm^{-1}

4.3.3. Eksenel Di-(metil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (3)

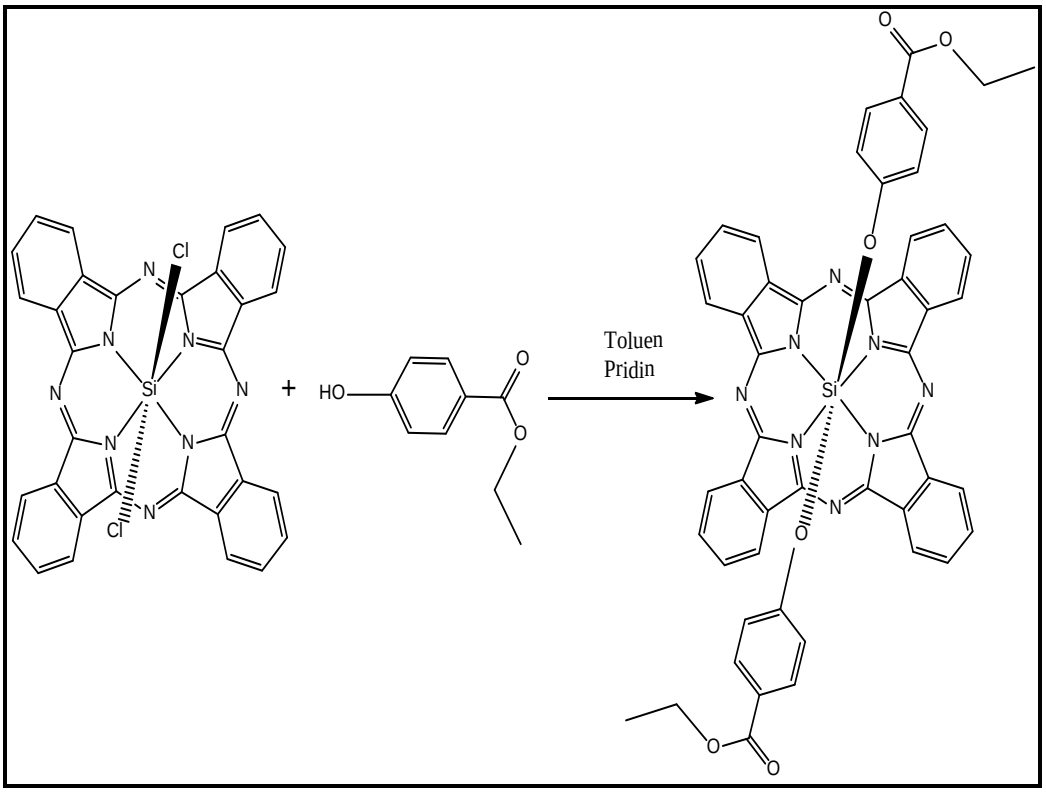


Şekil 4.4: Eksenel di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) sentezi.

Silikon (IV) ftalosiyanin diklorit (0.5 g, 0.82 mmol), metil 4-hidroksibenzoat (1.24 g, 8.15 mmol) , 2 ml kuru pridin , 50 ml kuru toluen karışımı 2 gün argon atmosferinde geri soğutucu altında, ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonunda toluen ve pridin vakum ile distillenerek ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısım CH_2Cl_2 ile çözülerek alınır.İnce tabaka kromotografisi ile 50/1 CH_2Cl_2/EtOH silikajel sisteminde saflaştırılır. Bu kısım $CHCl_3$ da kristallendirilir. Oluşan mavi renkli katı ürün, saf olarak elde edilir. [Ng et al.,2004], [Ng et al.,2009], [Ng et al., 2011]

- Kapalı formülü: $C_{48}H_{30}N_8O_6Si$
- Moleküler Ağırlığı: 842.88 g/mol
- MALDI-TOF-MS: $C_{48}H_{31}N_8O_6Si[M+H]^+$ 843.414 m/z
- ^{1}H NMR(500 MHz,$CDCl_3$, δ ppm): δ 9.56-9.58 (m, 8H, Pc-H), 8.31-8.33 (m, 8H, Pc-H), 6.23 (d, J: 7.8 Hz, 4H, p-C_6H_4), 3.36 (s, 6H, OCH_3), 2.38 (d, J:7.8 Hz, 4H, p- C_6H_4).

4.3.4. Eksenel Di-(etil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (4)

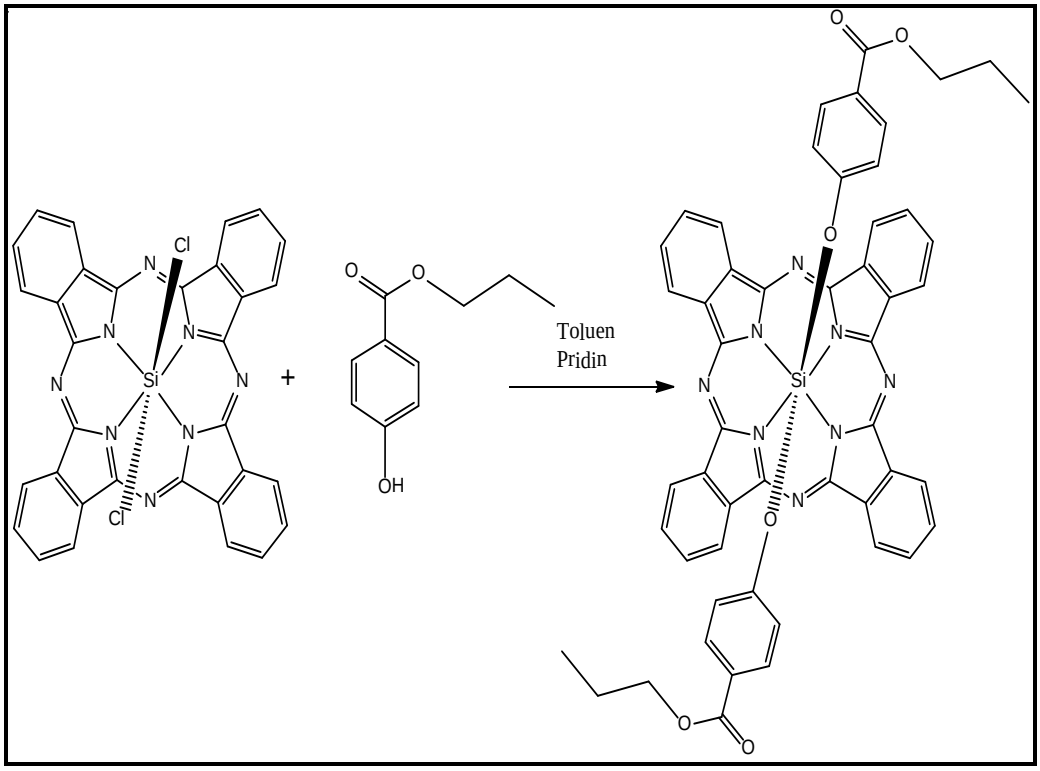


Şekil 4.5: Eksenel di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) sentezi.

Silikon (IV) ftalosiyanin diklorit (0.5 g, 0.82 mmol), etil 4-hidroksibenzoat (1.36g, 8.18 mmol) , 2 ml kuru pridin , 50 ml kuru toluen karışımı 2 gün argon atmosferinde geri soğutucu altında, ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonunda toluen ve pridin vakum ile distillenerek ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısım CH_2Cl_2 ile çözülerek alınır. İnce tabaka kromotografisi ile 50/1 CH_2Cl_2/EtOH silikajel sisteminde saflaştırılır. Bu kısım $CHCl_3$ da kristallendirilir. Oluşan mavi renkli katı ürün, saf olarak elde edilir.

- Kapalı formülü: $C_{50}H_{34}N_8O_6Si$
- Moleküler Ağırlığı: 870.24 g/mol
- Micro TOF-ESI/MS: $C_{50}H_{34}N_8O_6Si[M]^+$ 870.52 m/z
- ^{1}H NMR(500 MHz,CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.58-9.60 (m, 8H, Pc-H), 8.34-8.36 (m, 8H, Pc-H), 6.18 (d, J:7.8 Hz, 4H, p-C_6H_4), 3.76 (q, 4H, OCH_2), 2.38 (d, J:7.8Hz, 4H, p-C_6H_4), 0.92 (t, 6H, -CH_3)

4.3.5. Eksenel Di-(propil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (5)

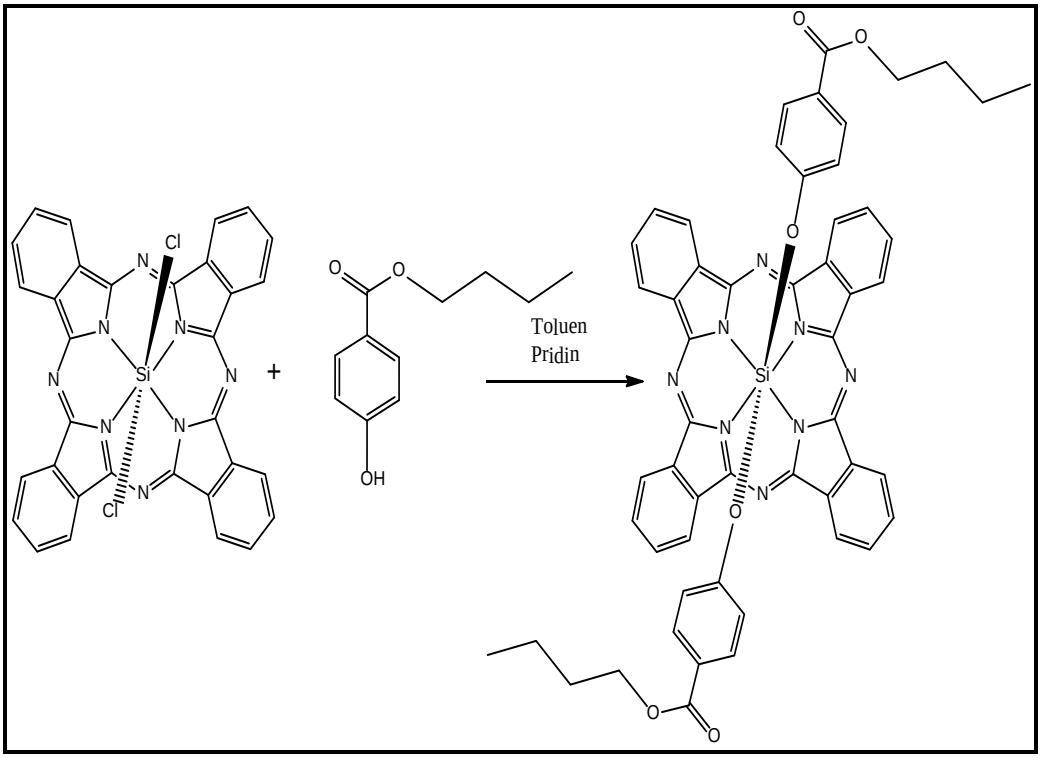


Şekil 4.6: Eksenel di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) sentezi.

Silikon (IV) ftalosiyanin diklorit (0.5 g, 0.82 mmol), propil 4-hidroksibenzoat (1.47 g, 8.16 mmol) , 2 ml kuru pridin , 50 ml kuru toluen karışımı 2 gün argon atmosferinde geri soğutucu altında, ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonunda toluen ve pridin vakum ile distillenerek ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısım CH_2Cl_2 ile çözülerek alınır. İnce tabaka kromotografisi ile 50/1 CH_2Cl_2/EtOH silikajel sisteminde saflaştırılır. Bu kısım $CHCl_3$ da kristallendirilir. Oluşan mavi renkli katı ürün, saf olarak elde edilir.

- Kapalı formülü: $C_{52}H_{38}N_8O_6Si$
- Moleküler Ağırlığı: 898,27 g/mol
- Micro TOF-ESI/MS: $C_{52}H_{38}N_8NaO_6Si[M+Na]^+$ 921.26 m/z
- ^{1}H NMR(500 MHz,CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.58-9.60 (m, 8H, Pc-H), 8.34-8.36 (m, 8H, Pc-H), 6.19 (d, J:7.8 Hz, 4H, p-C_6H_4), 3.68 (t, 4H, OCH_2), 2.38 (d, J:7.8Hz, 4H, p-C_6H_4), 1.28-1.35 (m, 4H, -CH_2-), 0.63 (t, 6H, -CH_3)

4.3.6. Eksenel Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (6)

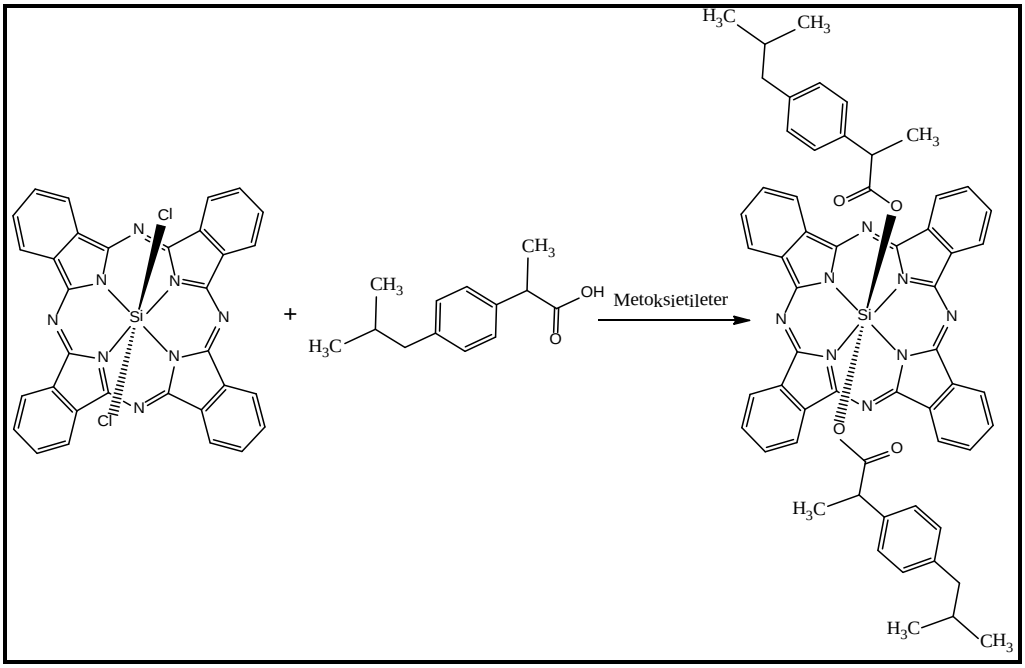


Şekil 4.7: Eksenel di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) sentezi.

Silikon (IV) ftalosiyanin diklorit (0.5 g, 0.82 mmol), bütil 4-hidroksibenzoat (1.58 g, 8.13 mmol) , 2 ml kuru pridin , 50 ml kuru toluen karışımı 2 gün argon atmosferinde geri soğutucu altında,ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon sonunda toluen ve pridin vakum ile distillenerek ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısım CH_2Cl_2 ile çözülerek alınır.İnce tabaka kromotografisi ile 50/1 CH_2Cl_2/EtOH silikajel sisteminde saflaştırılır. Bu kısım $CHCl_3$ da kristallendirilir.Oluşan mavi renkli katı ürün, saf olarak elde edilir.

- Kapalı formülü: $C_{54}H_{42}N_8O_6Si$
- Moleküler Ağırlığı: 926.30 g/mol
- Micro TOF-ESI/MS: $C_{54}H_{42}N_8NaO_6Si[M+Na]^+$ 949.29 m/z
- ^{1}H NMR(500 MHz,CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.58-9.60 (m, 8H, Pc-H), 8.33-8.35 (m, 8H, Pc-H), 6.18 (d, J:7.8 Hz, 4H, p-C_6H_4), 3.72 (t, 4H, OCH_2), 2.38 (d, J:7.8Hz, 4H, p-C_6H_4), 1.25-1.30 (m, 4H, -CH_2-), 1.01-1.09 (m, 4H, -CH_2-), 0.67 (t, 6H, -CH_3)

4.3.7. Eksenel Di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (7)

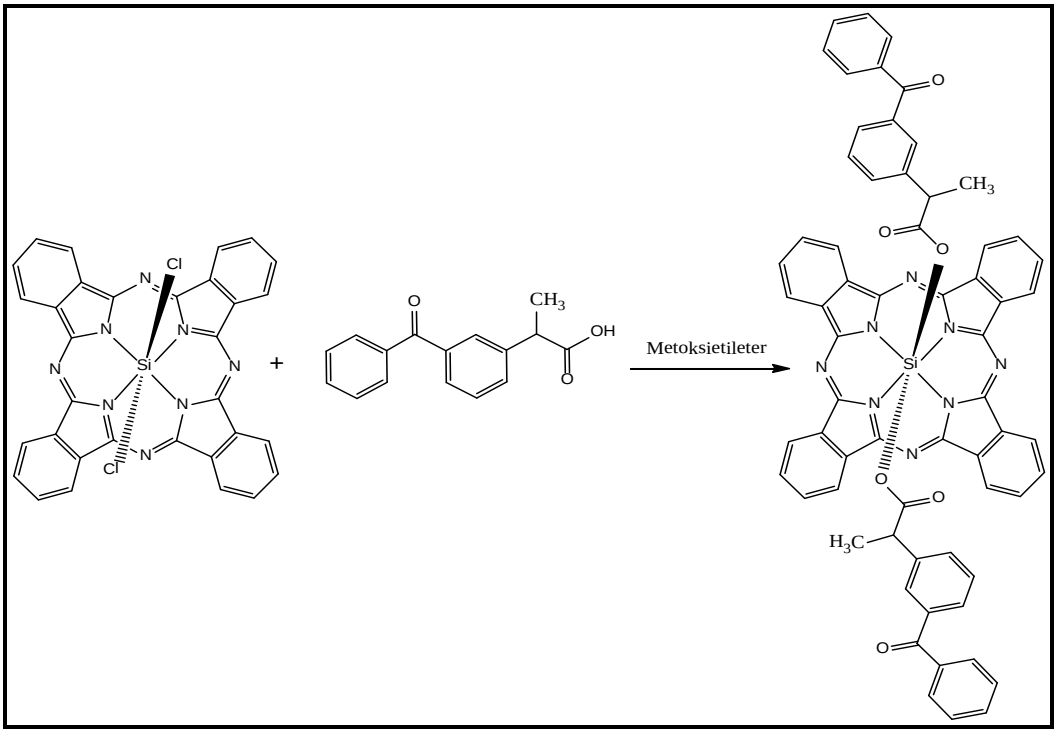


Şekil 4.8: Eksenel di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) silikon ftalosiyanin (7) sentezi.

Silikon (IV) ftalosiyanin diklorit (0.1 g, 0.16 mmol), 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit (ibuprofen) (0.270 g, 1.30 mmol) , 20 ml metoksietil eter içerisinde, argon atmosferinde, geri soğutucu altında 2 gün ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon soğutulduktan sonra kalan kısmın üzerine su dökülüp, birçok kez su ile yıkanarak filtre edilir. İçerisinde kalan 2-metoksietil eteri uzaklaştırmak için biobeads kolondan geçirilir ve ince tabaka kromotografisi ile 70/1 CH_2Cl_2/EtOH silikajel sisteminde saflaştırılır. Oluşan mavi renkli katı ürün, saf olarak elde edilir. [Fukuzimi et al.,2011], [Bryce et al., 2002]

- Kapalı formülü: $C_{58}H_{50}N_8O_4Si$
- Moleküler Ağırlığı: 950,17 g/mol
- Micro TOF-ESI/MS: $C_{58}H_{50}N_8O_4Si$ 949.76 m/z
- ^{1}H NMR(500 MHz,CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.54-9.56 (m, 8H, Pc-H), 8.33-8.35 (m, 8H, Pc-H), 5.94 (d, 4H, Ar-H), 4.60 (d, 4H, Ar-H), 1.44-1.55 (m, 2H, -CH), 1.40 (d, 4H, -CH_2), 0.80 (d, 12H, -$(CH_3)_2$), 0.35 (q, 2H, -CH), -0.82 (d, 6H, -CH_3)

4.3.8. Eksenel Di-(2-(3-benzoilfenil)propanonik asit) Silikon Ftalosiyanin Sentezi (8)



Şekil 4.9: Eksenel di-(2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8) sentezi.

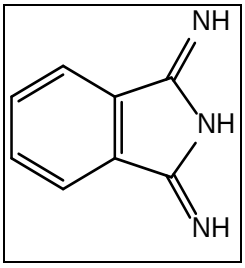
Silikon (IV) ftalosiyanin diklorit (0.1 g, 0.16 mmol), 2-(3-benzoilfenil)propanoik asit (ketoprofen) (0.332 g, 1.30 mmol) , 20 ml metoksietil eter içerisinde, argon atmosferinde, geri soğutucu altında 2 gün ısıtılarak karıştırılır. Reaksiyon soğutulduktan sonra kalan kısmın üzerine su dökülüp, birçok kez su ile yıkanarak filtre edilir. İçerisinde kalan 2-metoksietil eteri uzaklaştırmak için biobeads kolondan geçirilir ve ince tabaka kromotografisi ile 50/1 CH_2Cl_2/EtOH silikajel sisteminde saflaştırılır. Oluşan mavi renkli katı ürün, saf olarak elde edilir.

- Kapalı formülü: $C_{64}H_{42}N_8O_6Si$
- Moleküler Ağırlığı: 1047.17 g/mol
- Micro TOF-ESI/MS: $C_{64}H_{42}N_8NaO_6Si[M+Na]^+$ 1070.55 m/z
- ^{1}H NMR(500 MHz,CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.54-9.55 (m, 8H, Pc-H), 8.32-8.33 (m, 8H, Pc-H), 7.49 (t, 2H, Ar-Hc), 7.34 (m, 8H, Ar-(Ha-Hb)), 6.92 (d, 2H, Ar-Hd), 6.22 (t, 2H, Ar-He), 5.49 (s, 2H, Ar-Hh), 4.65 (d, 2H, Ar-Hf), 0.46 (q, 2H,-CH), -0.69 (d, 6H, -CH_3)

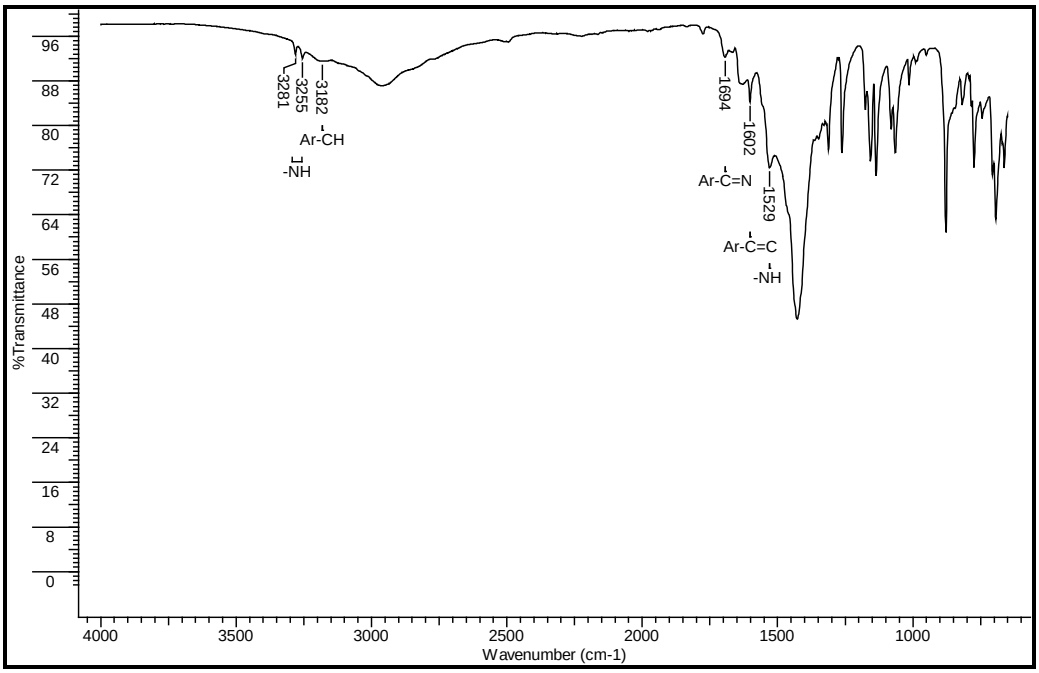
4.4. Karakterizasyon

Tez çalışması süresince sentezlenen başlangıç molekülleri: 1,3-diiminoisoindolin, diklorosilikon(IV) ftalosiyanin ve eksenel disübstitüe silisyum ftalosiyaninler: di-(metil 4-hidroksibenzoat)SiPc, di-(etil 4-hidroksibenzoat)SiPc, di-(propil 4-hidroksibenzoat)SiPc, di-(bütil 4-hidroksibenzoat)SiPc ve di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit)SiPc, di-(2-(3-benzoil fenil)propanonik asit)SiPc bileşiklerinin kütle spektrometresi, UV-Vis ve FT-IR spektrofotometresi, ^{1}H-NMR, X-Ray ölçümleri yorumlanarak yapıları aydınlatılmıştır.

4.4.1. 1,3-diiminoisoindolin Karakterizasyonu (1)



Şekil 4.10: 1,3-diiminoisoindolin **(1)**.

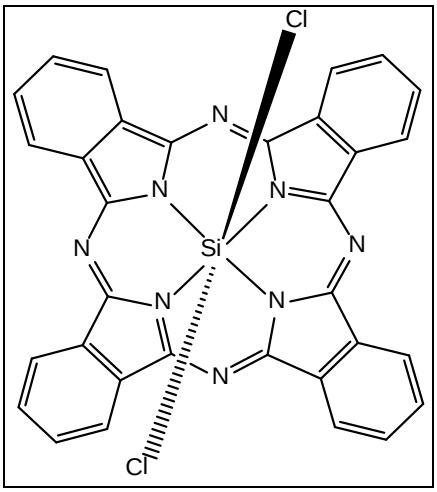


Şekil 4.11: 1,3-diiminoisoindolin IR spektrumu.

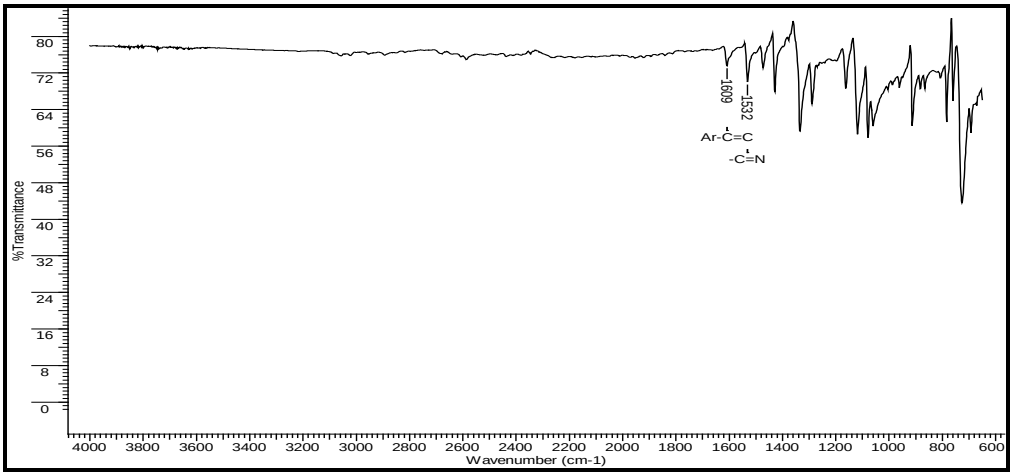
R-C=N-H gerilmesi 3281 cm^{-1} ve 3255 cm^{-1}, aromatik -CH gerilmesi 3182 cm^{-1} aromatik -C=N gerilmesi 1694 cm^{-1}, aromatik -C=C- gerilmesi 1602 cm^{-1}, 1529 cm^{-1}'de –NH eğilmesi gözlenmiştir.

Spektrumda ~ 2200 cm^{-1}'de -C≡N gerilmesine ait piklerin gözlenmemesi, oluşan ürünün yapısını desteklemektedir (Şekil 4.11).

4.4.2. Diklorosilikon(IV) Ftalosiyanin Karakterizasyonu (2)



Şekil 4.12: Diklorosilikon(IV) ftalosiyanin **(2)**.

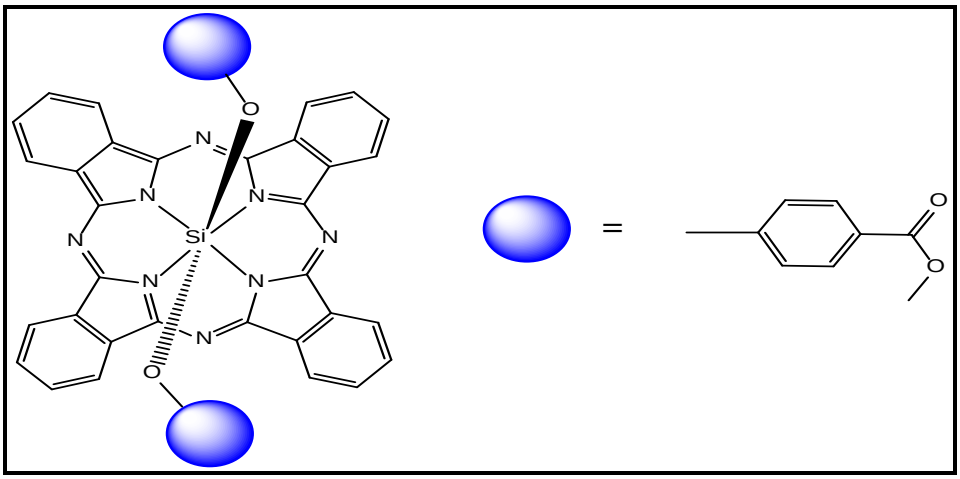


Şekil 4.13: Diklorosilikon(IV) ftalosiyanin IR spektrumu.

Aromatik -C=N gerilmesi 1532 cm^{-1}, aromatik -C=C- gerilmesi 1609 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Spektrumda ~3200 cm^{-1} 'lerdeki -NH gerilmesine ait pikin

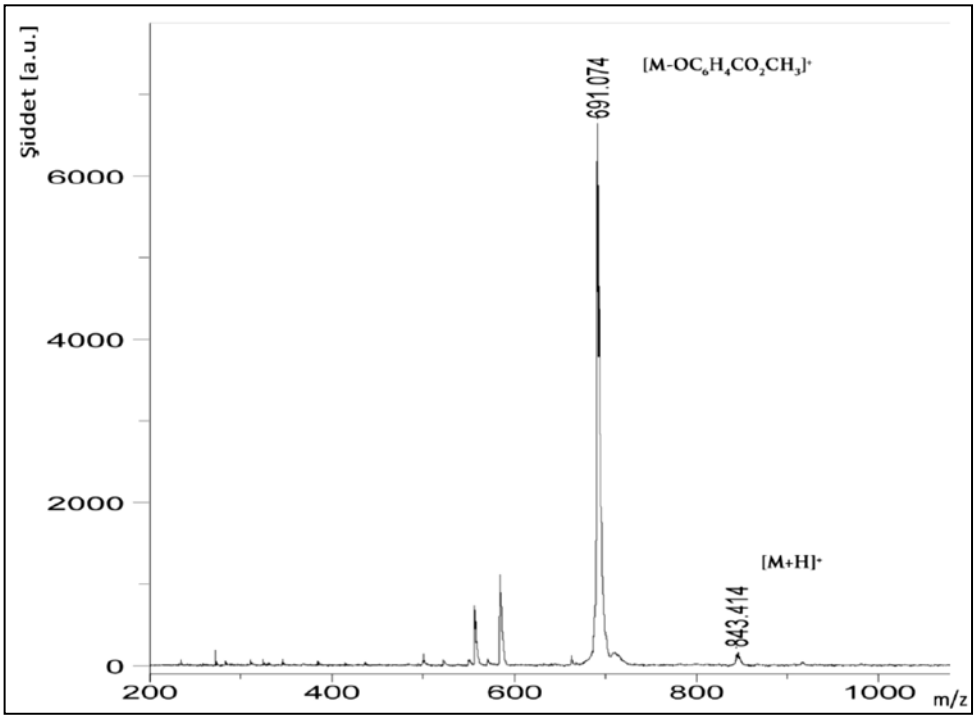
gözlenmemesi, diiminoisoindolinin metalli ftalosiyanine dönüştüğü anlamına geleceğinden, oluşan ürünün yapısını desteklemektedir (Şekil 4.13).

4.4.3. Di-(metil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (3)



Şekil 4.14: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin **(3)**.

- Kütle Spektrumu (MALDI-TOF-MS)

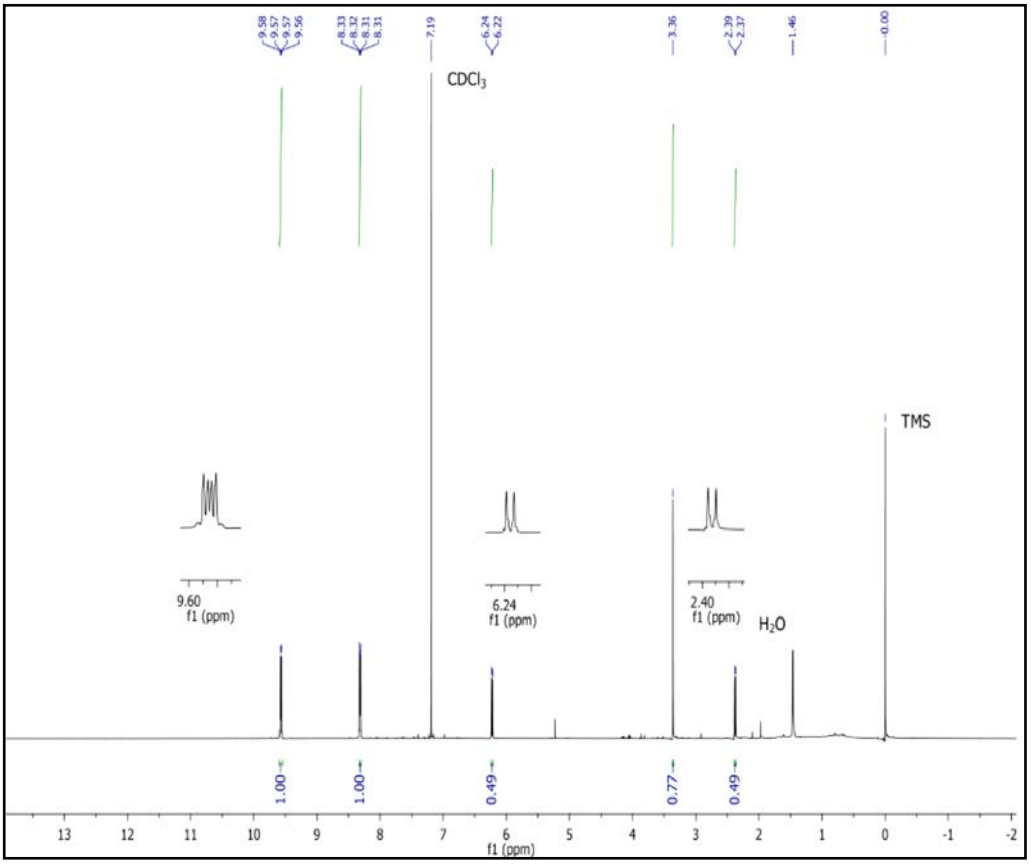


Şekil 4.15: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) MALDI-TOF Kütle spektrumu.

Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) bileşiğinin matriks olarak 2,5-Dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılarak MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 4.15'de verilmiştir.

843.414'de $[M+H]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi, hesaplanan kütlesi 842.88 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir, eksenel sübstitüentlerden birinin koptuğunu gösteren 691.074'deki $[M-OC_6H_4CO_2CH_3]^+$ moleküler iyon piki yapıyı destekler niteliktedir.

- ^{1}H-NMR Spektrumu

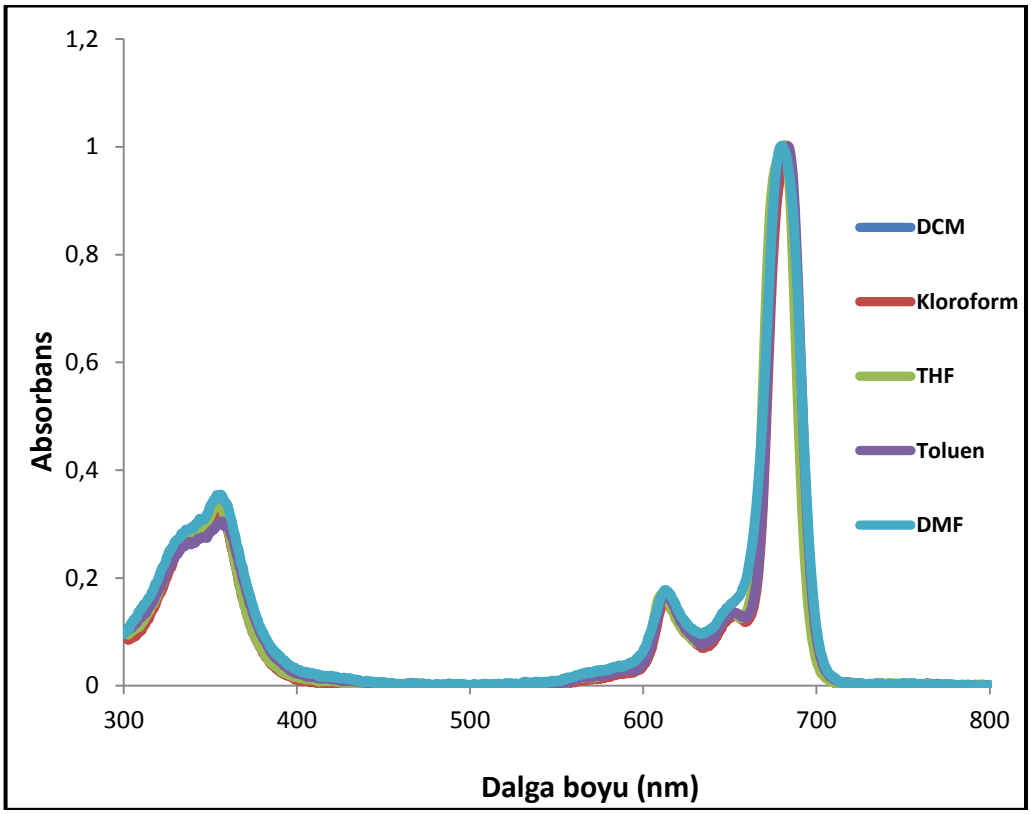


Şekil 4.16: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR(500 MHz,$CDCl_3$, δ ppm): δ 9.56-9.58 (8H) ve 8.31-8.33 (8H) aralığındaki ftalosiyanin halkasının α ve β protonlarına ait çoklu pikler, ftalosiyanin halkasının güçlü diamanyetik akımı nedeniyle, eksenel pozisyondaki metil 4-hidroksibenzoat'ın aromatik protonlarının serbest liganda kıyasla daha yüksek alana kaymasıyla ($-C_6H_4$) 6.23 ppm'de (4H) dublet, halkaya daha yakın aromatik protonlar ($-C_6H_4$) 2.38 ppm'de (4H) dublet pik ,3.36 ppm de ($-OCH_3$) protonlarına

ait 6H'lık singlet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu veriler beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.16).

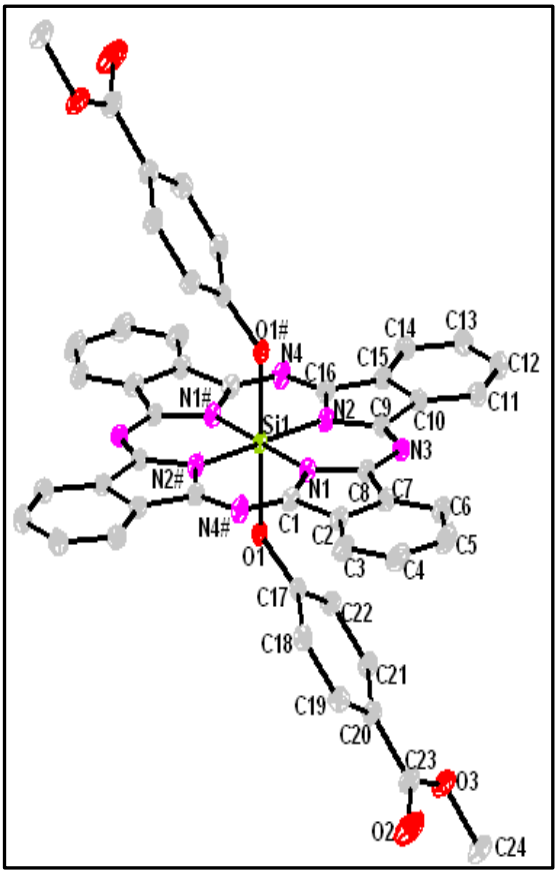
- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları



Şekil 4.17: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (3) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları.

Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) bileşiğinin DCM, kloroform, THF, toluene ve DMF ile 8.10^{-6}M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiş, Q ve Soret bandlarında belirgin bir farklılık görülmemiştir.

- X-Ray Kristalografisi



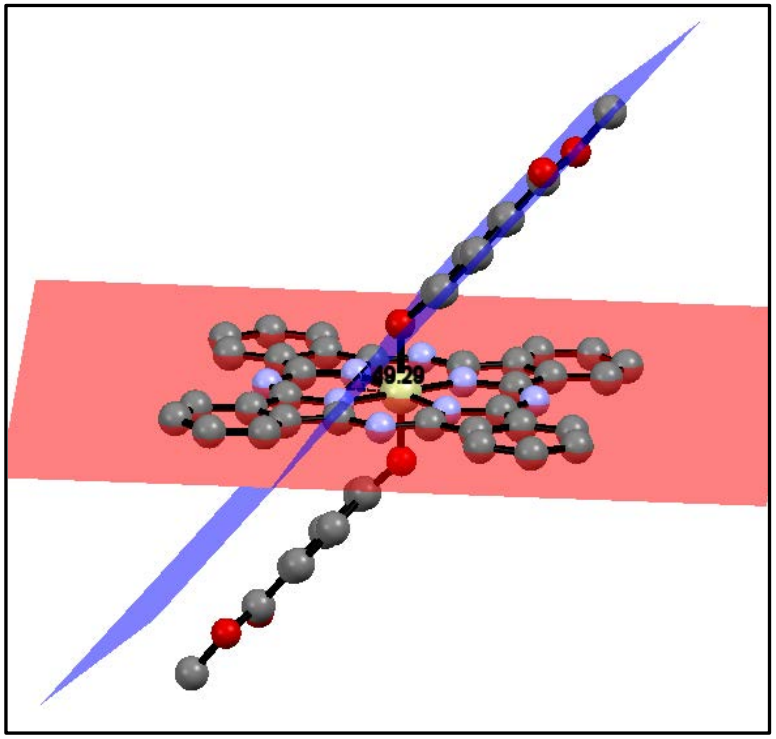
Şekil 4.18: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) X-Ray Kristalografisi.

Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3**),** triklinik sisteme ve *P-1* uzay grubuna sahiptir. Ftalosiyanin molekülü inversiyon merkezindedir (Şekil 4.18). Simetri merkezindeki Si atomu, Pc halkasının içerisindeki dört azot atomu ve metil 4-hidroksibenzoat moleküllerinin iki oksijen atomu ile birlikte 6 koordinasyon yaptığından oktahedral yapıdadır. Pc halkası düzlemseldir ve SiN_4 koordinasyonu ile kare düzlem yapıyı oluşturur. N1-Si-N2 bağ açıları neredeyse diktir. [*av.* 90,00 (±0.55)°] N1-Si-N1# ve N2-Si-N2# bağ açıları doğrusal ve 180,00 (7)° iken O-Si-O bağ açıları da doğrusal ve [180.00 (6)°]'dir.

Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) X-Ray Kristalografisi ile ilgili tüm bilgiler Tablo 4.3 'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) X-ray kristalografik verileri ve saflık parametreleri.

Bileşik	**Di-(metil 4-hidroksibenzoat) SiPc**
Ampirik formülü	$C_{48}H_{30}N_8O_6Si$
Formül ağırlığı	842.89
Sıcaklık (K)	120(2)
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	*P-1*
a (Å)	7.6630(13)
b (Å)	10.8722(19)
c (Å)	12.013(2)
α (°)	104.948(9)
β (°)	94.127(10)
γ (°)	98.972(10)
Hacim (Å^3)	948.5(3)
Z	1
Yoğunluk (calc, Mg/m^3)	1.476
Absorpsiyon Katsayısı (mm^{-1})	0.130
F(000)	436
θ_{max} (°)	28.37
Toplanan yansımalar	16928
Bağımsız yansımalar	4700
R_{int} (R değeri birleştirme)	0.0386
Veri/Sınırlar/Parametreler	4700 / 0 / 287
R (F^2>2σF^2)	0.0416
wR (tüm datalar)	0.1095
F^2 uyum derecesi	1.028



Şekil 4.19: Pc halkasının ana düzlemi ve benzil halkası arasındaki açı.

Pc halkasının ana düzlemi ile eksenel sübstitüe paraben türevinin benzil halkası arasındaki açı 49,29 °, Si-N [*av.* 1,910(±0.002) Å], Si-O [1.7315(10) Å] bağ uzunlukları daha önce gözlenen eksenel sübstitüe alkoksi grubu SiPc türevleri ile uyumludur.[Leng and Ng, 2007] [Brewis et al.,2000] [Zhao et al.,2012]

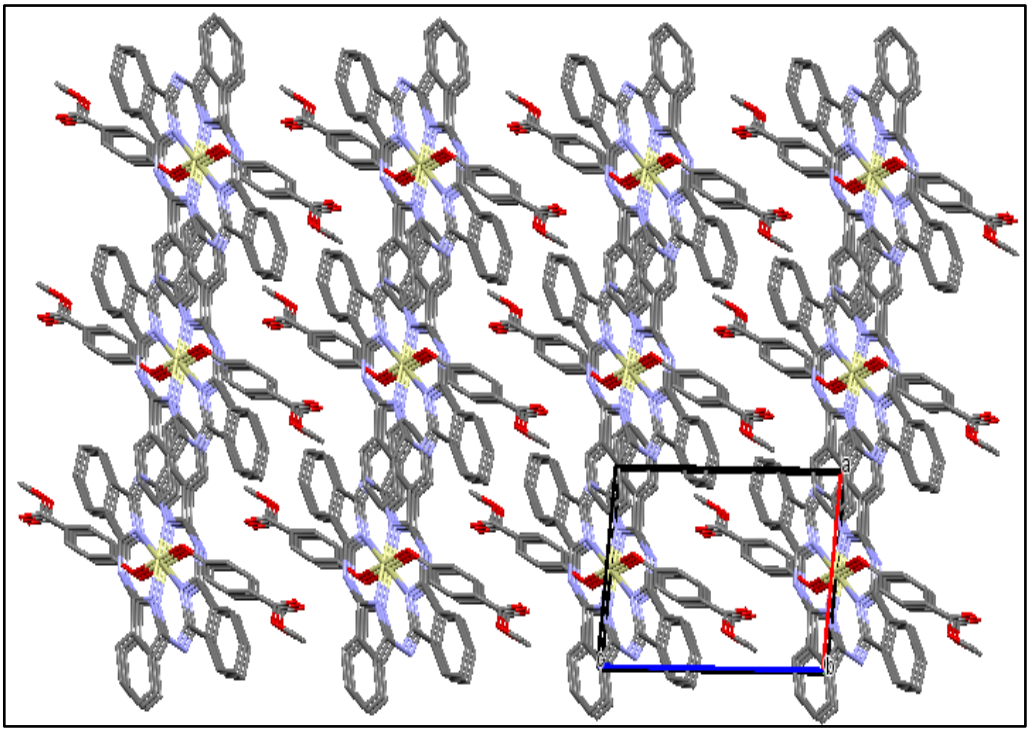
Tablo 4.4: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3)
X-ray kristalografisi sonucu elde edilen bağ ve yapısal parametreleri.

	Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3)
Si1-N1	1.9075(11)
Si1-N2	1.9119(12)
Si1-O1	1.7315(10)
N1-C1	1.3820(18)
N1-C8	1.3840(18)
N2-C9	1.3813(17)
N2-C16	1.3869(18)
O1-Si1-O1#	180.00(6)
N1-Si1-N2	89.51(5)
N1-Si1-N2#	90.49(5)
N1-Si1-N1#	180.00
N2-Si-N2#	180.00(7)
N1-Si1-O1	88.14(5)
N1-Si1-O1#	91.86(5)
N2-Si1-O1	88.74(5)
N2-Si1-O1#	91.26(5)
N1-Si1-O1-C17	-148.29(13)
N1#-Si1-O1-C17	31.71(13)
N2-Si1-O1-C17	122.16(13)
N2#-Si1-O1-C17	-57.84(13)
Si1-O1-C17-C18	-84.81(17)
Si1-O1-C17-C22	100.02(15)
Simetri Kodu (#)	-x+1, -y+1, -z

Tablo 4.5: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) bileşiğinin moleküler arası etkileşimleri

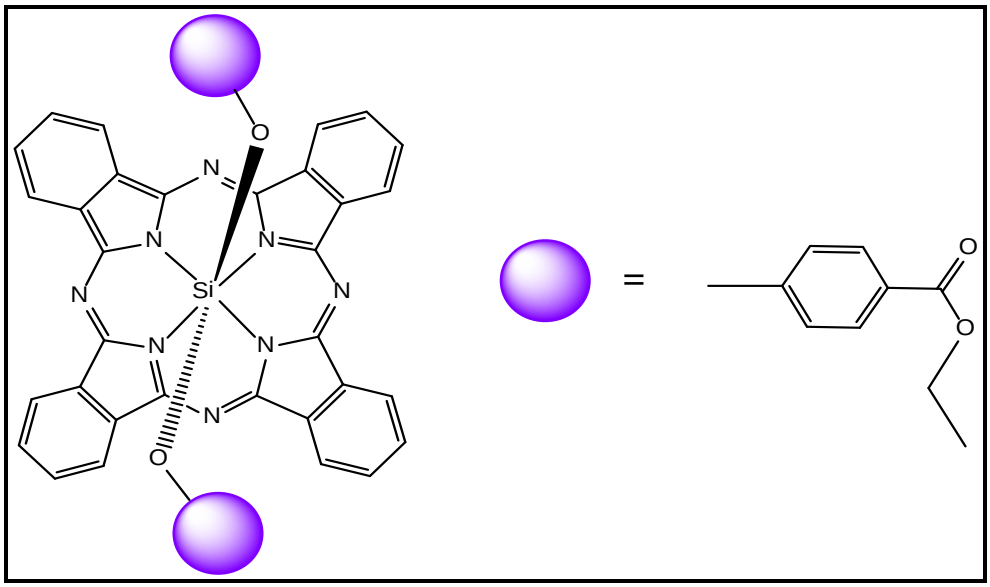
D-H⋯A	**D-H(Å)**	**H⋯A(Å)**	**D⋯A(Å)**	**DHA (°)**	**Simetri Kodu**
Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3)					
C11-H11⋯O1	0.95	2.53	3.3110(19)	140	-x,1-y,-z
C14-H14⋯O2	0.95	2.46	3.400(2)	171	1-x,1-y,1-z
C18-H18⋯Cg_1		2.98	3.2926(17)	101	1-x,1-y,-z
C18-H18⋯Cg_3		2.78	3.3264(17)	117	1-x,1-y,-z
C18-H18⋯Cg_5		2.78	3.3264(17)	117	x,y,z
C24-H24A⋯Cg_9		2.87	3.7495(18)	150	1-x,2-y,1-z
Cg_1⋯Cg_8			3.5730(11)		-x,1-y,-z
Cg_4⋯Cg_9			3.7514(10)		1-x,1-y,-z
Cg_6⋯Cg_9			3.7514(10)		x,y,z
Cg_7⋯Cg_8			3.5383(11)		-x,1-y,-z
(3) nolu bileşik Cg_1: N1C1C2C7C8; Cg_3: Si1N1C1N4#C16#N2#; Cg_4: Si1N1C8N3C9N2; Cg_5: Si1N2C16N4C1#N1#; Cg_6: Si1N1#C8#N3#C9#N2#; Cg_7: C2C3C4C5C6C7; Cg_8: C10C11C12C13C14C15; Cg_9: C17C18C19C20C21C22; [simetri (#):-x+1, -y+1, -z]					

Bileşiğin kristal istiflenmesi çalışmaları, birim hücrede hiç klasik hidrojen bağı olmadığını, ancak birim hücrelerin istiflenmesini sağlamlaştıran 4.0 Å ‘dan daha küçük CH···π ve π-π moleküller arası etkileşimleri olduğunu göstermiştir.Bu moleküller arası etkileşimler Tablo 4.5’de listelenmiştir. Ayrıca bir birim hücrede paraben gruplarının ester oksijen atomları ve ftalosiyanin halkası arasında 3,5 Å’dan daha küçük iki farklı moleküller arası CH • • • O etkileşimi vardır ve ftalosiyanin halkaları dikey olarak istiflenmiştir (Şekil 4.20).



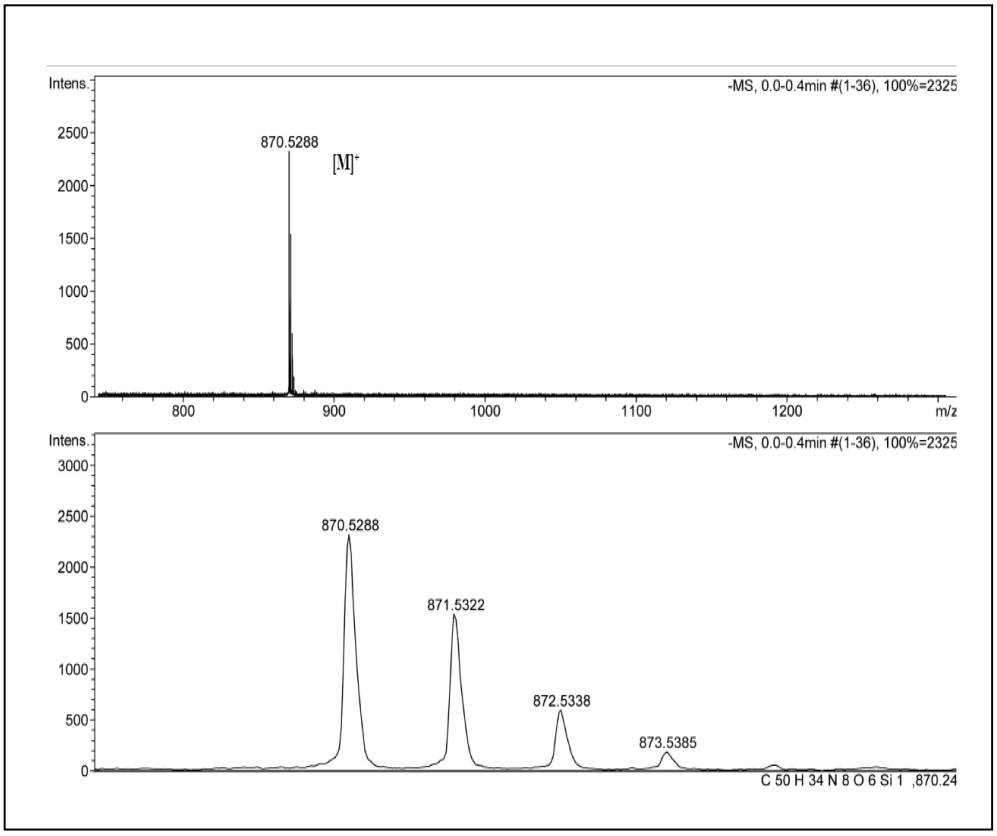
Şekil 4.20: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3)’in moleküler istiflenme diyagramı.

4.4.4. Di-(etil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (4)



Şekil 4.21: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin **(4)**.

- Kütle Spektrumu (Micro TOF-ESI/MS)

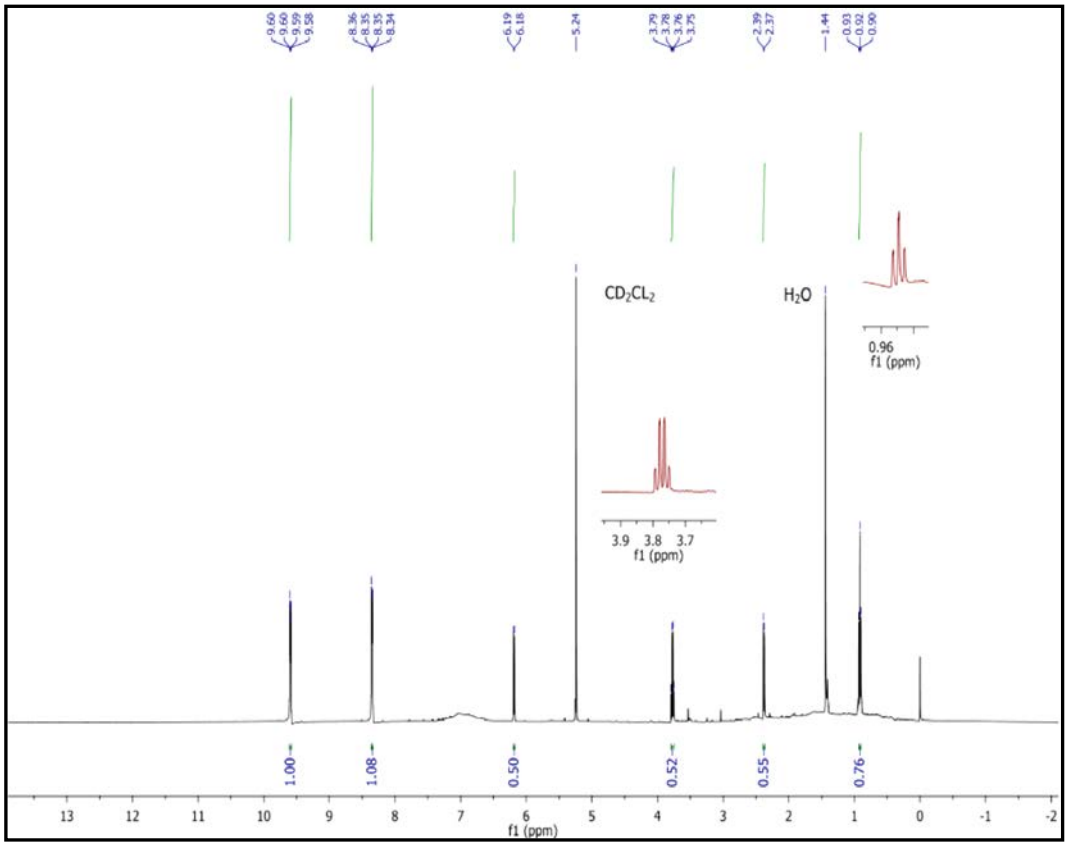


Şekil 4.22: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4**)**
Micro TOF-ESI Kütle spektrumu

Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) bileşiğinin Micro TOF-ESI tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 4.22'de verilmiştir.

870.52'de $[M]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

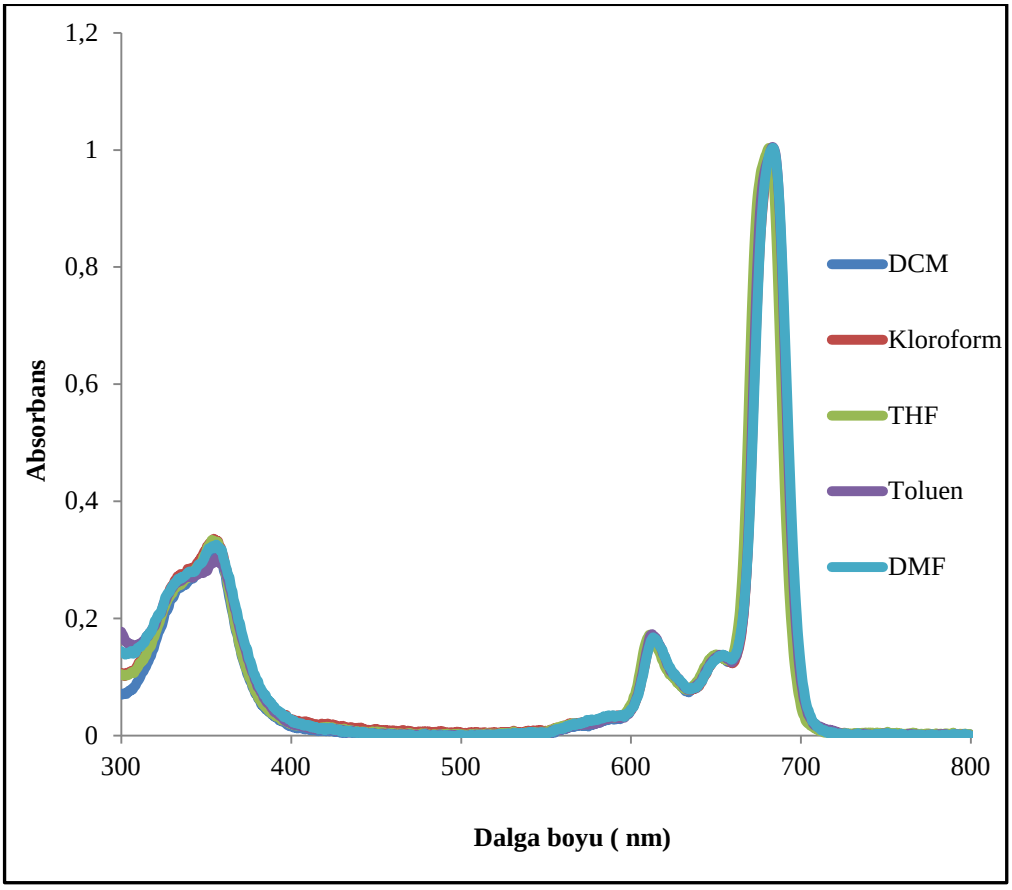
- ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4.23: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.58-9.60 (8H) ve 8.34-8.36 (8H) aralığındaki ftalosiyanin halkasının α ve β protonlarına ait çoklu pikler, ftalosiyanin halkasının, eksenel pozisyondaki etil 4-hidroksibenzoat'ın aromatik protonları (-C_6H_4) 6.18 ppm'de (4H) dublet, halkaya daha yakın aromatik protonlara ait 2.38 ppm'de (4H) dublet pik, 3.76 ppm'de (-OCH_2) protonlarına ait 4H'lık quartet pik, 0.92 ppm'de (-CH_3) protonlarına ait 6H'lık triplet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu veriler beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.23)

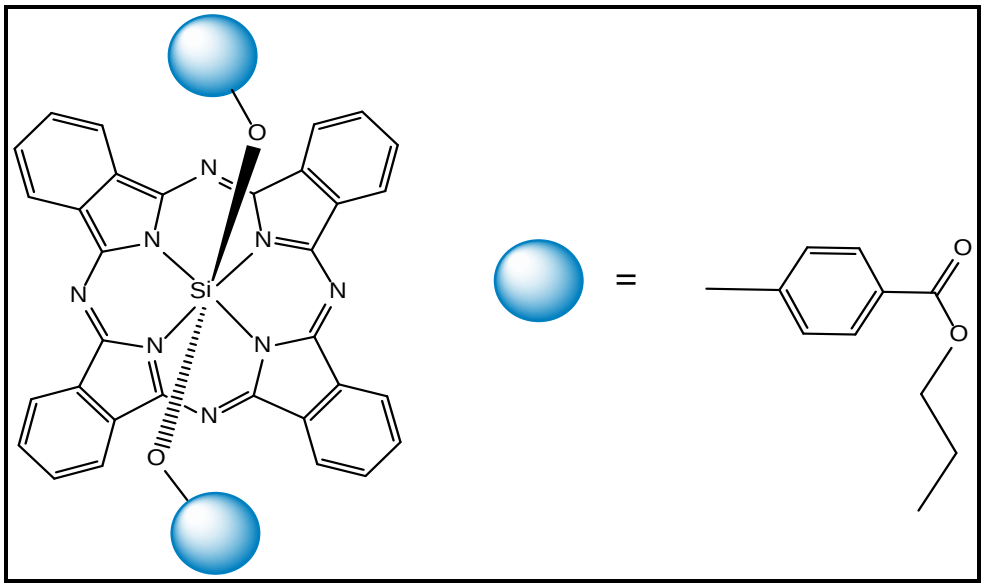
- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları



Şekil 4.24: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (4) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları.

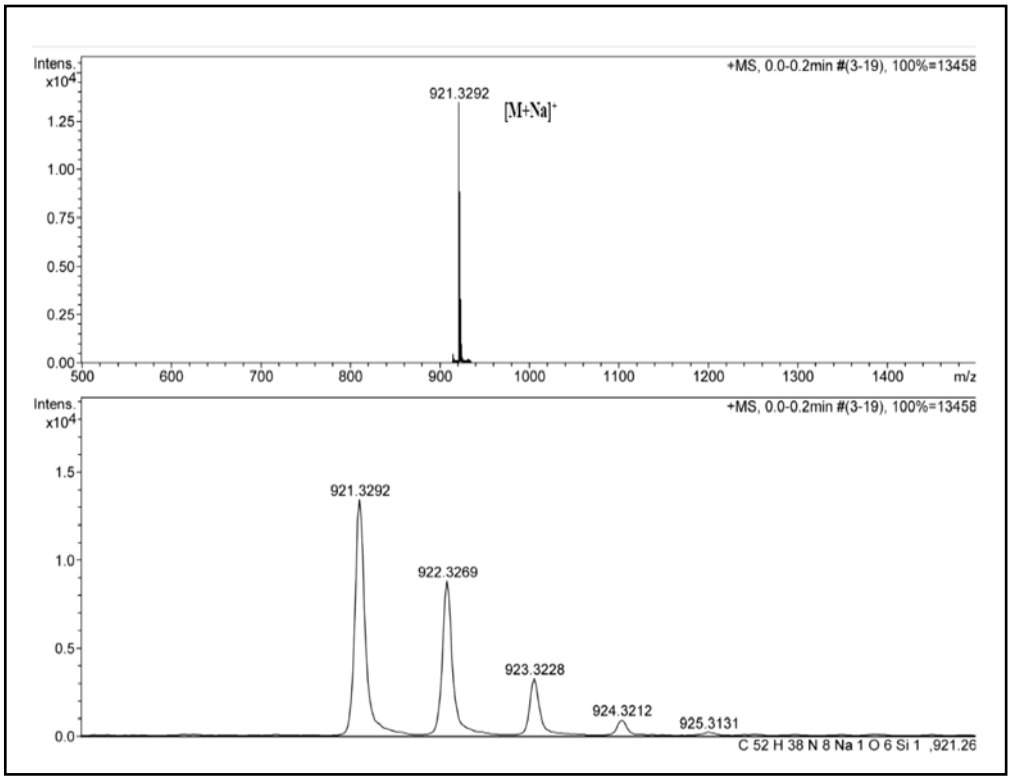
Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) bileşiğinin DCM, kloroform, THF, toluene ve DMF ile 8.10^{-6}M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiş, Q ve Soret bandlarında belirgin bir farklılık görülmemiştir.

4.4.5. Di-(propil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (5)



Şekil 4. 25: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin **(5)**.

- Kütle Spektrumu (Micro TOF-ESI/MS)

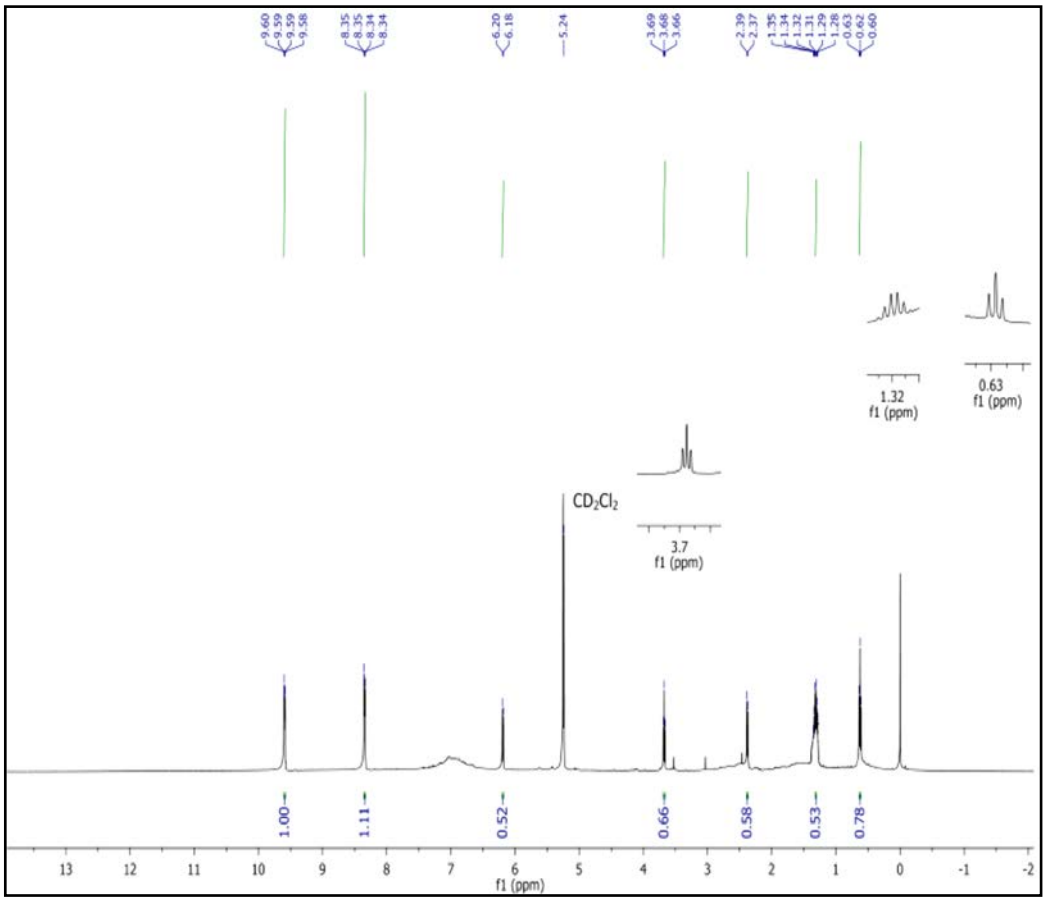


Şekil 4. 26: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5**)**
Micro TOF-ESI Kütle spektrumu.

Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) bileşiğinin Micro TOF-ESI tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 4.26' de verilmiştir.

921.26'de $[M+Na]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 898,27 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

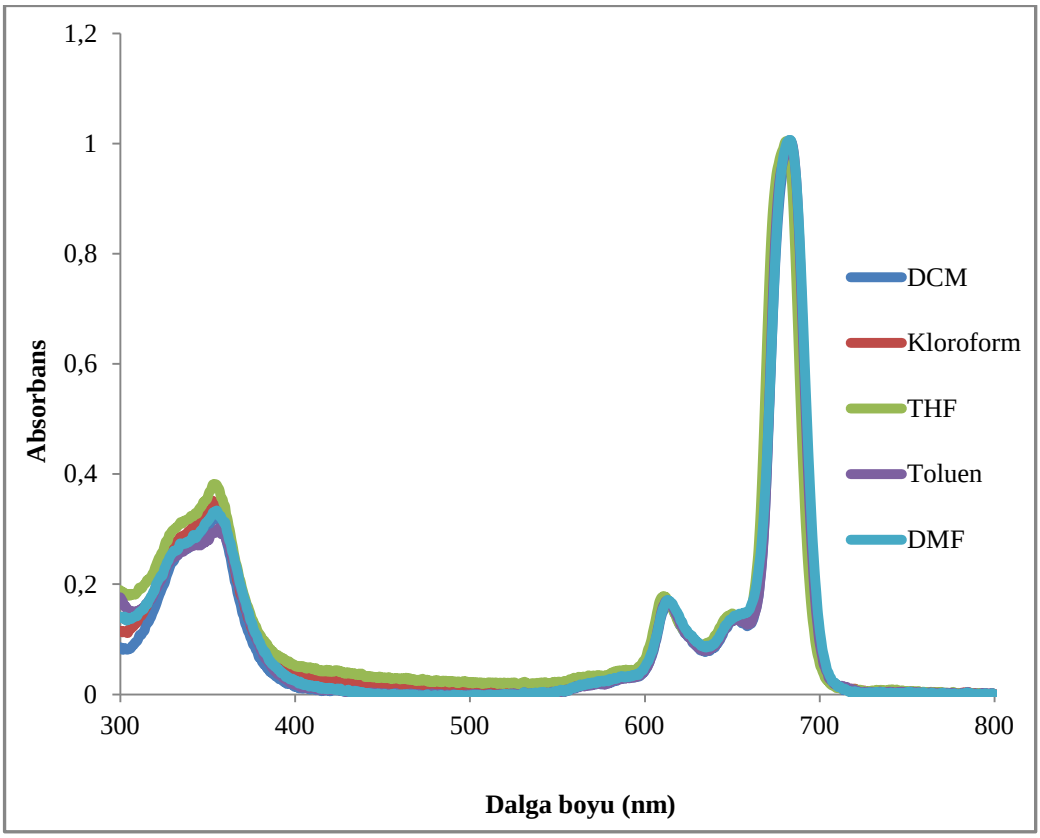
- ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4.27: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR(500 MHz,CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.58-9.60 (8H) ve 8.34-8.36 (8H) aralığındaki ftalosiyanin halkasının α ve β protonlarına ait çoklu pikler, ftalosiyanin halkasının eksenel pozisyondaki etil 4-hidroksibenzoat'ın aromatik protonları (-C_6H_4) 6.19 ppm'de (4H) dublet, halkaya daha yakın aromatik protonlara ait 2.38 ppm'de (4H) dublet pik, 3.68 ppm de (-OCH_2) protonlarına ait 4H'lık triplet pik, 1.28-1.35 ppm'de (-CH_2-)) protonlarına ait 4H'lık multiplet pik, 0.63 ppm'de (-CH_3) protonlarına ait 6H'lık triplet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu veriler beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.27).

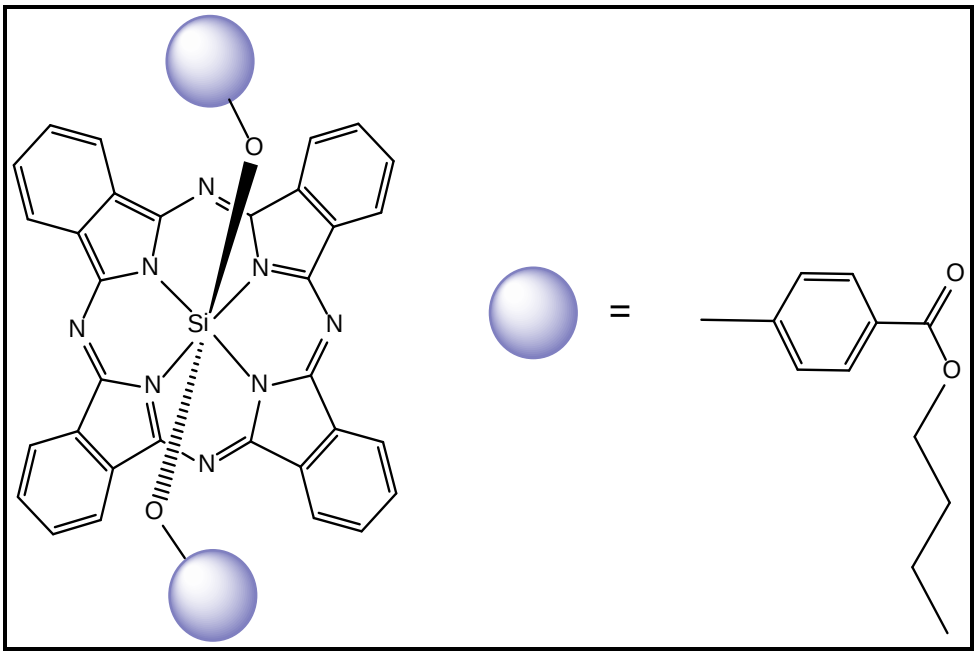
- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları



Şekil 4.28: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (5) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları

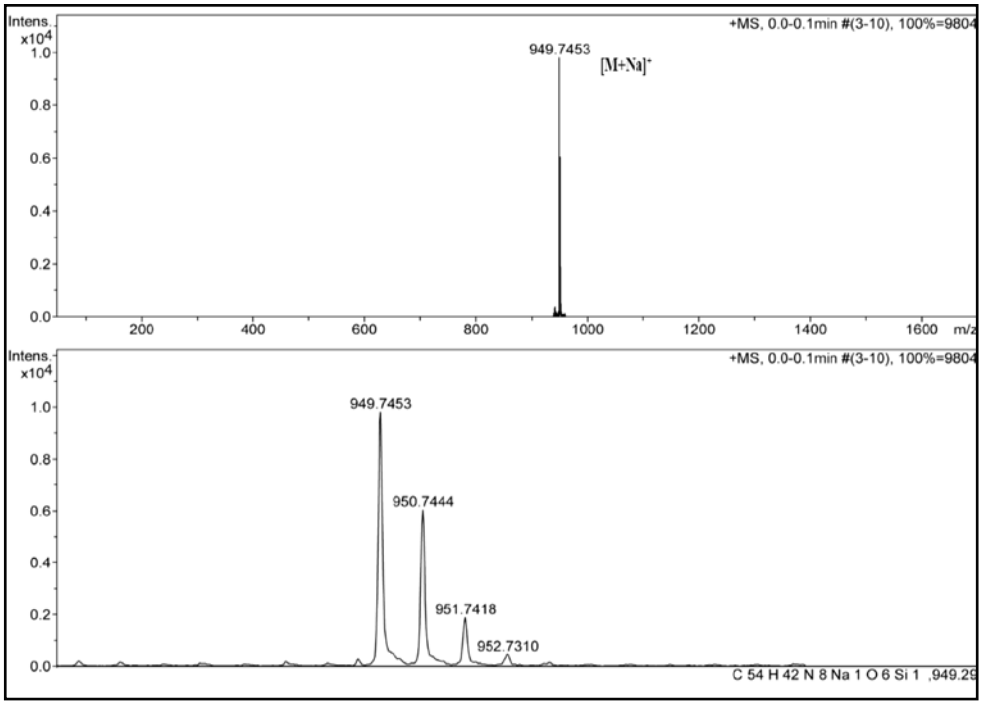
Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) bileşiğinin DCM, kloroform, THF, toluene ve DMF ile 8.10^{-6} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiş, Q ve Soret bandlarında belirgin bir farklılık görülmemiştir.

4.4.6. Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (6)



Şekil 4.29: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin **(6)**.

- Kütle Spektrumu (Micro TOF-ESI/MS)

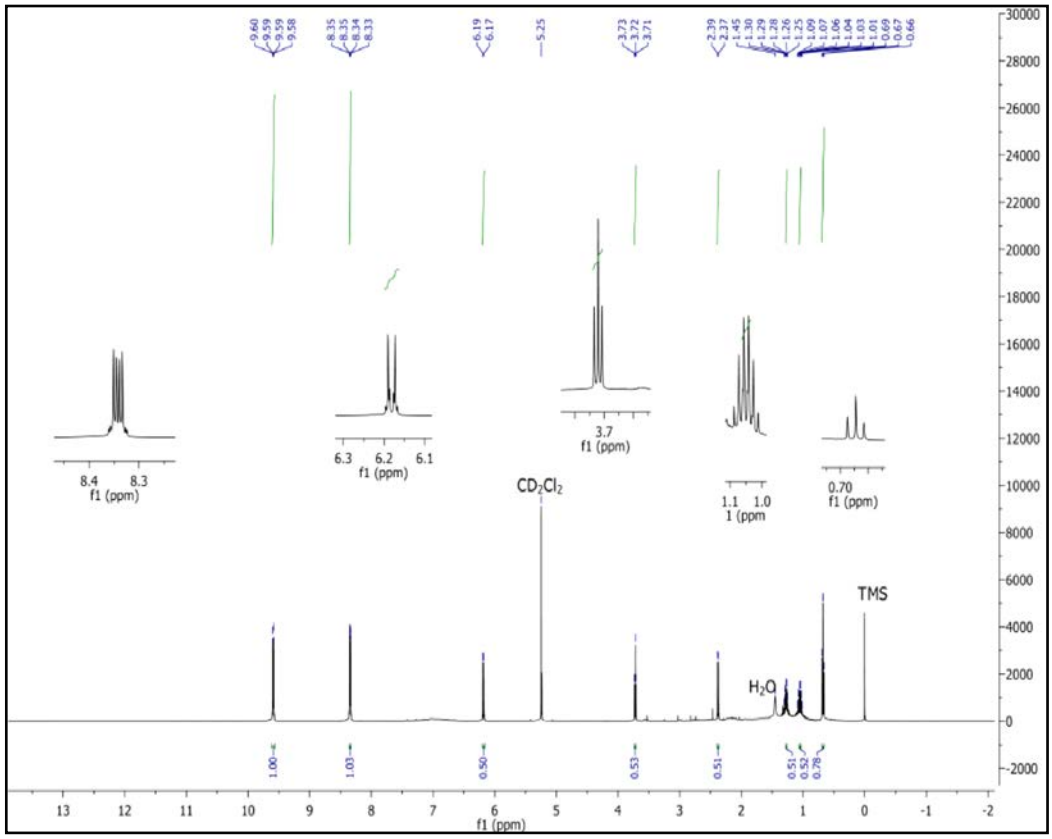


Şekil 4.30: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6**)**
Micro TOF-ESI Kütle spektrumu.

Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) bileşiğinin Micro TOF-ESI tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 4.30' de verilmiştir.

949.29 m/z'de $[M+Na]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 926.30 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

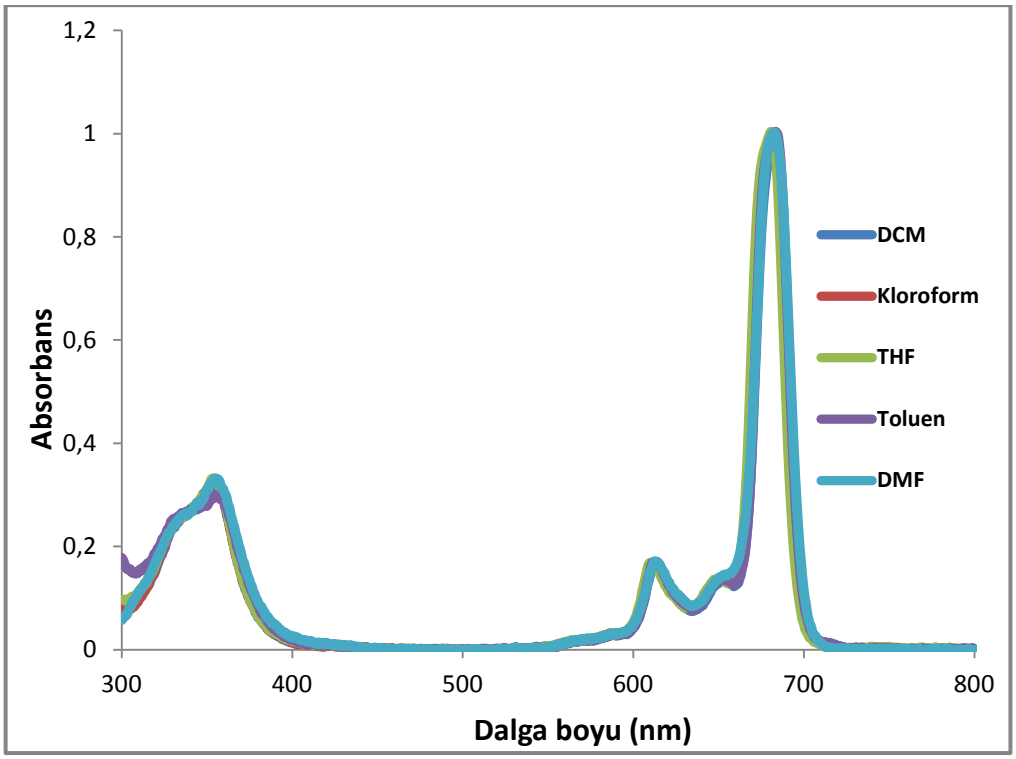
- ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4.31: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.58-9.60 (8H) ve 8.33-8.35 (8H) aralığındaki ftalosiyanin halkasının α ve β protonlarına ait çoklu pikler, ftalosiyanin halkasının eksenel pozisyondaki bütil 4-hidroksibenzoat'ın aromatik protonları (-C_6H_4) 6.18 ppm'de (4H) dublet, halkaya daha yakın aromatik protonlara ait 2.38 ppm'de (4H) dublet pik, 3.72 ppm de (-OCH_2) protonlarına ait 4H'lık triplet pik, 1.25-1.30 ppm'de (-CH_2-) protonlarına ait 4H'lık multiplet pik, 1.01-1.09 ppm'de (-CH_2-) protonlarına ait 4H'lık multiplet pik, 0.67 ppm'de (-CH_3) protonlarına ait 6H'lık triplet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu veriler beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.31).

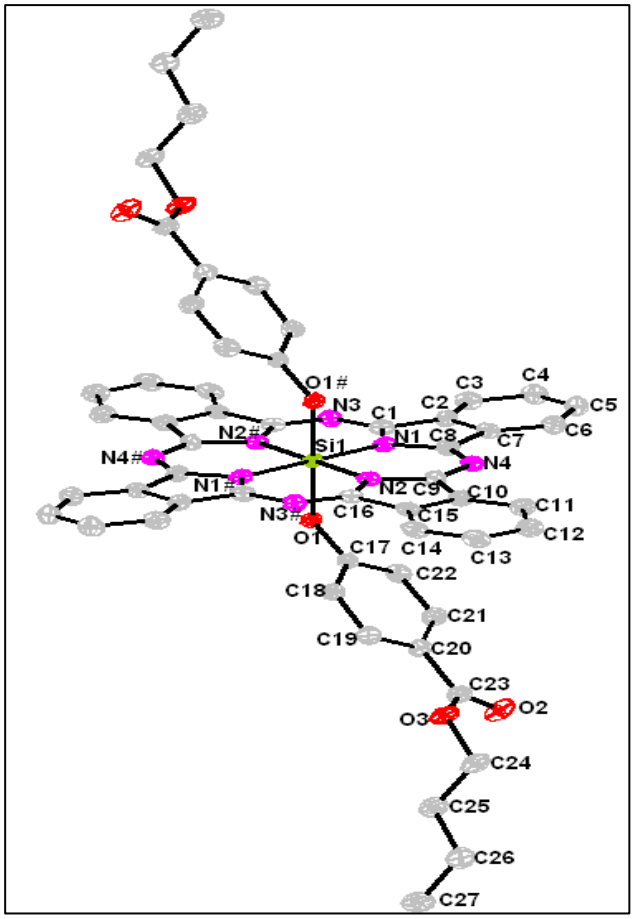
- Farklı Çözücülerdeki UV-Vis Spektrumları



Şekil 4.32: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin'in (6) farklı çözücülerdeki UV-Vis spektrumları

Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) bileşiğinin DCM, kloroform, THF, toluene ve DMF ile 8.10^{-6} M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis spektrumlarında gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiş, Q ve Soret bandlarında belirgin bir farklılık görülmemiştir.

- X-Ray Kristalografisi



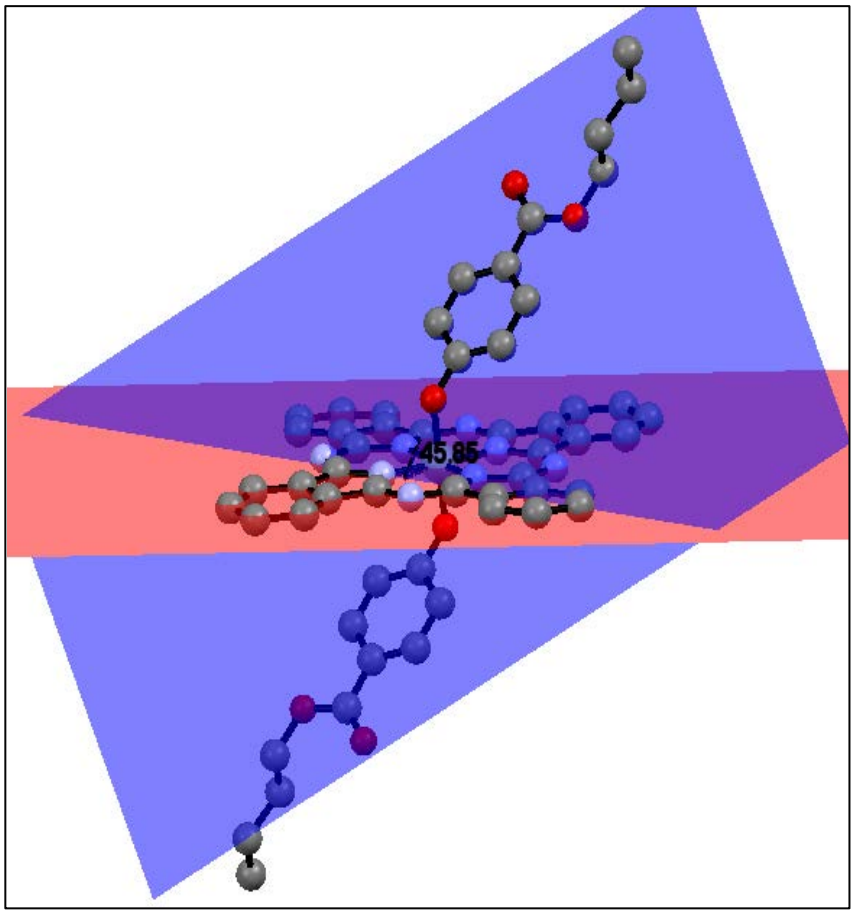
Şekil 4.33: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6**)** kristal yapısı.

Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6**)** X-Ray Kristalografisi ile ilgili tüm bilgiler tablo 4.6' da verilmiştir.

Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6**),** ortorombik sisteme, *Pbca* uzay grubuna sahiptir.Ftalosiyanin molekülü inversiyon merkezindedir(Şekil 4.33). Simetri merkezindeki Si atomu, Pc halkasının içerisindeki dört azot atomu ve paraben moleküllerinin iki oksijen atomu ile birlikte 6 koordinasyon yaptığından, oktahedral yapıdadır.Pc halkası düzlemseldir ve SiN_4 koordinasyonu ile kare düzlem yapıyı oluşturur. N1-Si-N2 bağ açıları neredeyse diktir. [*av.* 90,00 (±0.55) °] N1-Si-N1# ve N2-Si-N2# bağ açıları doğrusal ve 180,00 (7)° iken O-Si-O bağ açıları da doğrusal ve [180.00 (6)°]'dir.

Tablo 4.6: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin‘ in X-ray kristalografik verileri ve saflık parametreleri.

Bileşik	**Di-(bütil 4-hidroksibenzoat)SiPc**
Ampirik formülü	$C_{54}H_{42}N_8O_6Si$
Formül ağırlığı	927.05
Sıcaklık (K)	120(2)
Kristal sistemi	Orthorhombic
Uzay grubu	*Pbca*
a (Å)	21.979(9)
b (Å)	8.501(4)
c (Å)	23.726(10)
α (°)	
β (°)	
γ (°)	
Hacim (Å^3)	4433.(3)
Z	4
Yoğunluk (calc, Mg/m^3)	1.389
Absorpsiyon Katsayısı (mm^{-1})	0.118
F(000)	1936
θ_{max} (°)	25.02
Toplanan yansımalar	29828
Bağımsız yansımalar	3903
R_{int} (R değeri birleştirme)	0.1045
Veri/Sınırlar/Parametreler	3903 / 0 / 314
R (F^2>2σF^2)	0.0523
wR (tüm datalar)	0.1276
F^2 Uyum dereecesi	1.066



Şekil 4.34: Pc halkasının ana düzlemi ve benzil halkası arasındaki açı.

Pc halkasının ana düzlemi ile eksenel sübstitüe paraben türevinin benzil halkası arasındaki açı 45,85°(Şekil 4.34), Si-N [*av.* 1,908 (±0.016) Å], Si-O [1,7168 (19) Å] bağ uzunlukları daha önce gözlenen eksenel sübstitüe alkoksi grubu SiPc türevleri ile uyumludur.[Leng and Ng, 2007] [Brewis et al.,2000] [Zhao et al.,2012]

Tablo 4. 7: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) X-ray kristalografisi sonucu elde edilen bağ ve yapısal parametreleri.

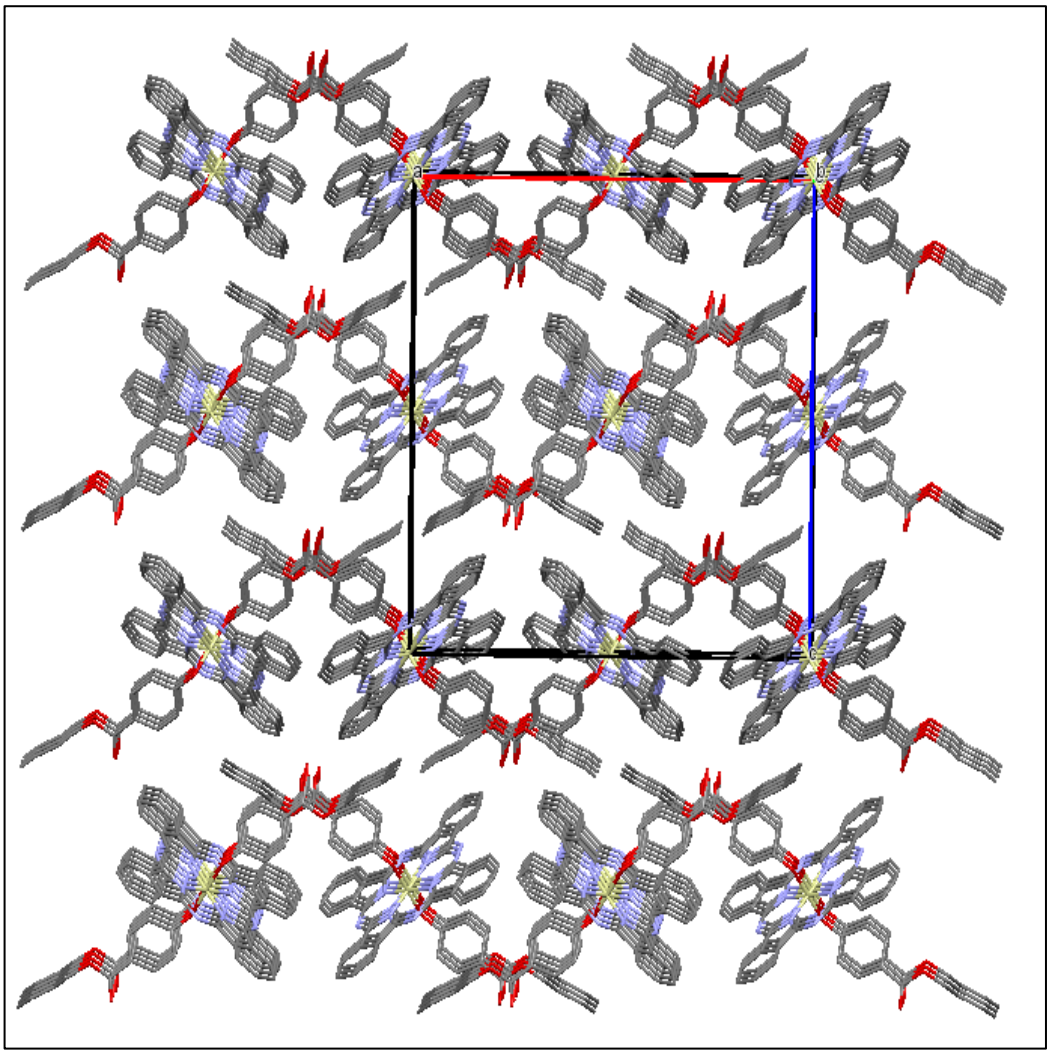
	Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon talosiyanin (6)
Si1-N1	1.924(2)
Si1-N2	1.892(2)
Si1-O1	1.7168(19)
N1-C1	1.374(4)
N1-C8	1.377(4)
N2-C9	1.383(4)
N2-C16	1.380(4)
O1-Si1-O1#	180.00(11)
N1-Si1-N2	89.45(10)
N1-Si1-N2#	90.55(10)
N1-Si1-N1#	179.9970(10)
N2-Si-N2#	180.00
N1-Si1-O1	90.34(10)
N1-Si1-O1#	89.67(10)
N2-Si1-O1	86.49(10)
N2-Si1-O1#	93.51(10)
N1-Si1-O1-C17	-100.7(2)
N1#-Si1-O1-C17	79.3(2)
N2-Si1-O1-C17	169.9(2)
N2#-Si1-O1-C17	-10.1(2)
Si1-O1-C17-C18	82.6(3)
Si1-O1-C17-C22	-100.9(3)
Simetri Kodu (#)	-x, -y+1, -z+1

Bileşiğin kristal istiflenmesi çalışmaları, birim hücrede hiç klasik hidrojen bağı olmadığını, ancak birim hücrelerin istiflenmesini sağlamlaştıran 4.0 Å'dan daha küçük CH···π ve π-π moleküller arası etkileşimleri olduğunu göstermiştir. Bu moleküller arası etkileşimler Tablo 4.8'de listelenmiştir.

Tablo 4.8: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) bileşiğinin moleküler arası etkileşimleri.

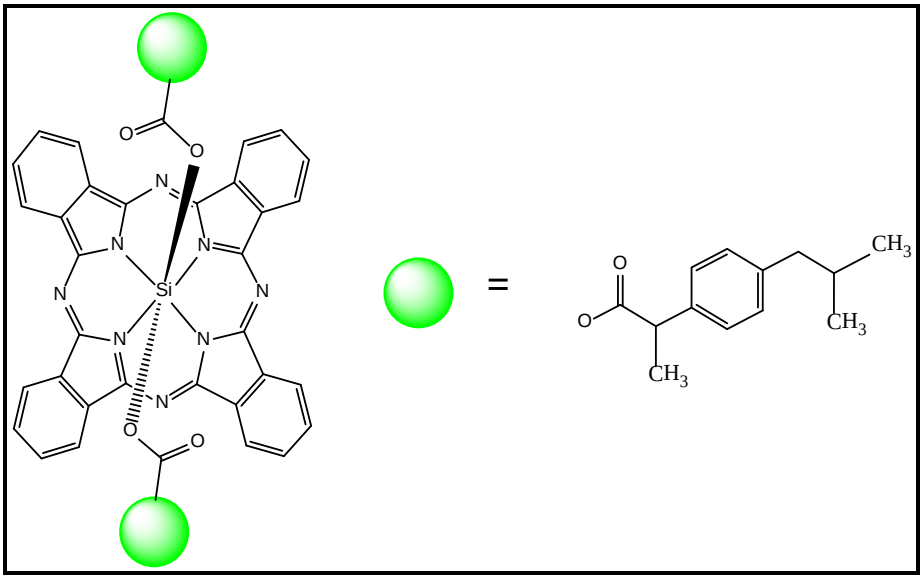
D-H⋯A	**D-H(Å)**	**H⋯A(Å)**	**D⋯A(Å)**	**DHA(°)**	**Simetri Kodu**
Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6)					
C13-H13⋯N3	0.95	2.62	3.531(4)	161	-1/2+x,1/2-y,1-z
C18-H18⋯Cg_3		2.64	3.093(3)	110	x,y,z
C18-H18⋯Cg5		2.64	3.093(3)	110	-x,1-y,1-z
C24-H24A⋯Cg9		2.82	3.521(4)	129	1/2-x,1/2+y,z
Cg1⋯Cg8			3.963(3)		-x,-y,1-z
Cg2⋯Cg9			3.834(3)		-x,-y,1-z
Cg4⋯Cg9			3.785(2)		-x,-y,1-z
Cg6⋯Cg9			3.785(2)		x,y,z
Cg7⋯Cg8			3.613(2)		-x,-y,1-z
(6) nolu bileşik Cg_1:N1C1C2C7C8; Cg_2: N2C9C10C15C16; Cg_3:Si1N1C1N3C16#N2#; Cg_4:Si1N1C8N4C9N2; Cg_5:Si1N2C16N3#C1#N1#; Cg_6:Si1N1#C8#N4#C9#N2#; Cg_7:C2C3C4C5C6C7; Cg_8: C10C11C12C13C14C15; Cg_9:C17C18C19C20C21C22; [simetri (#):-x, -y+1, -z+1]					

Moleküller arası CH • • • O etkileşimi muhtemelen uzun alkil zinciri (n-butil) nedeniyle gözlenmez, bunun yerine CH • • • N etkileşimi gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, ftalosiyanin halkaları *a* ekseni boyunca çapraz zincir yapılı bir düzenleme içinde istiflenmiştir. (Şekil 4.35).



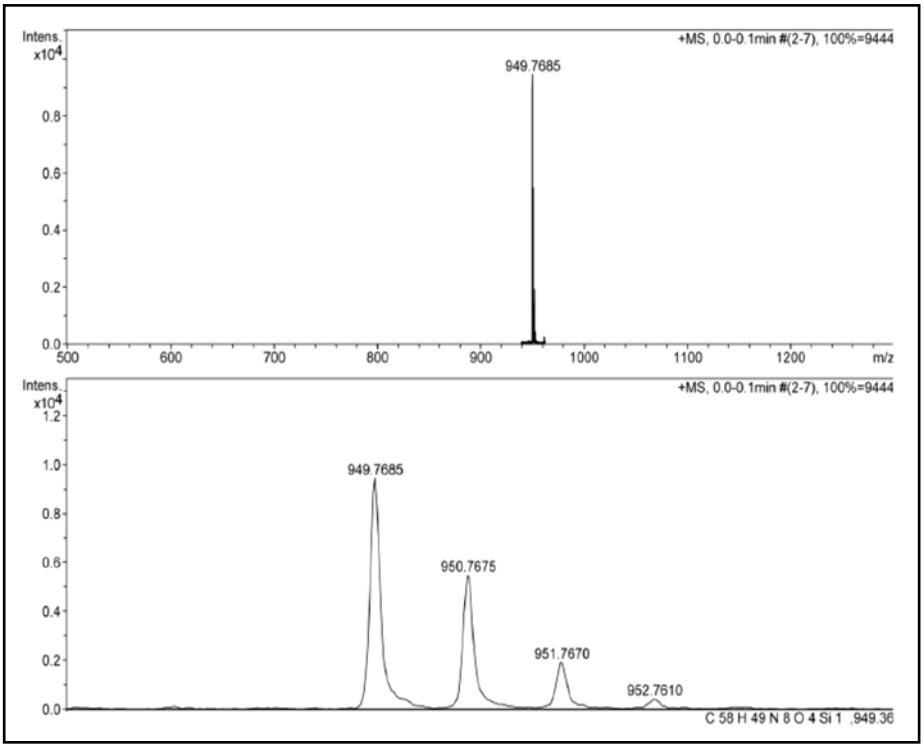
Şekil 4.35: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6)'in moleküler istiflenme diyagramı.

4.4.7. Eksenel Di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (7)



Şekil 4.36: Di-(2-(4-isobütilfenil)propanoik asit) silikon ftalosiyanin (7)

- KÜTLE Spektrumu (Micro TOF-ESI/MS)

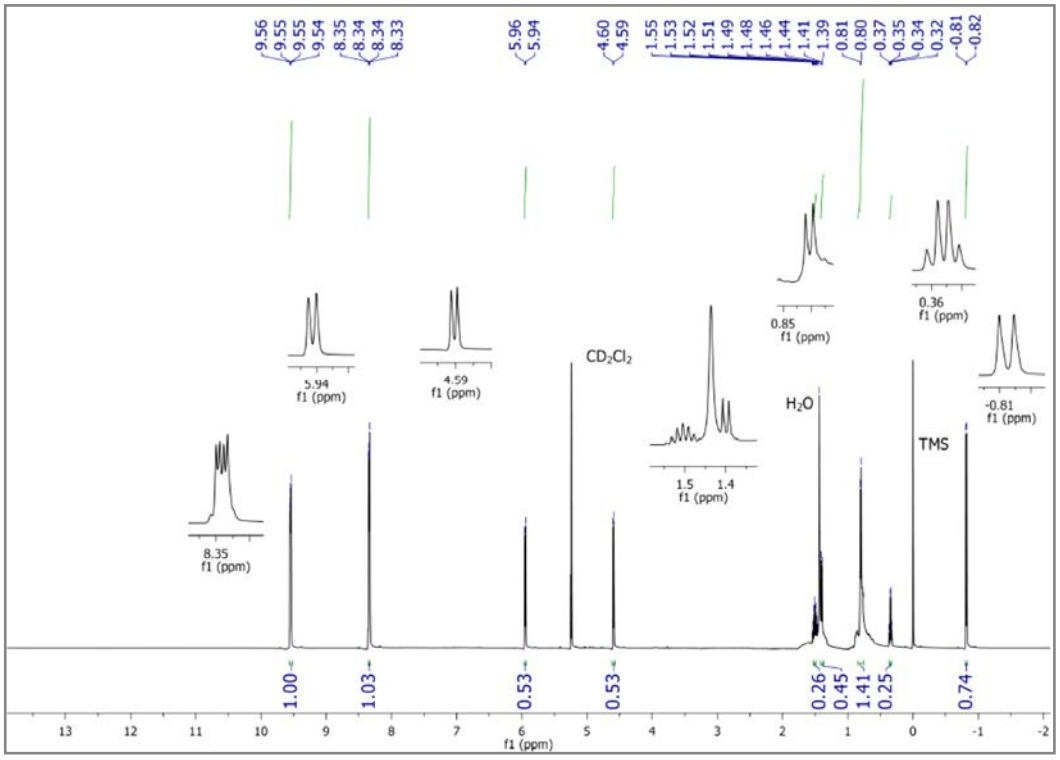


Şekil 4. 37: Di 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (7) Micro TOF-ESI Kütle spektrumu.

Di 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (7) bileşiğinin Micro TOF-ESI tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 4.31 ’de verilmiştir.

949.76 ’da $[M-1]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

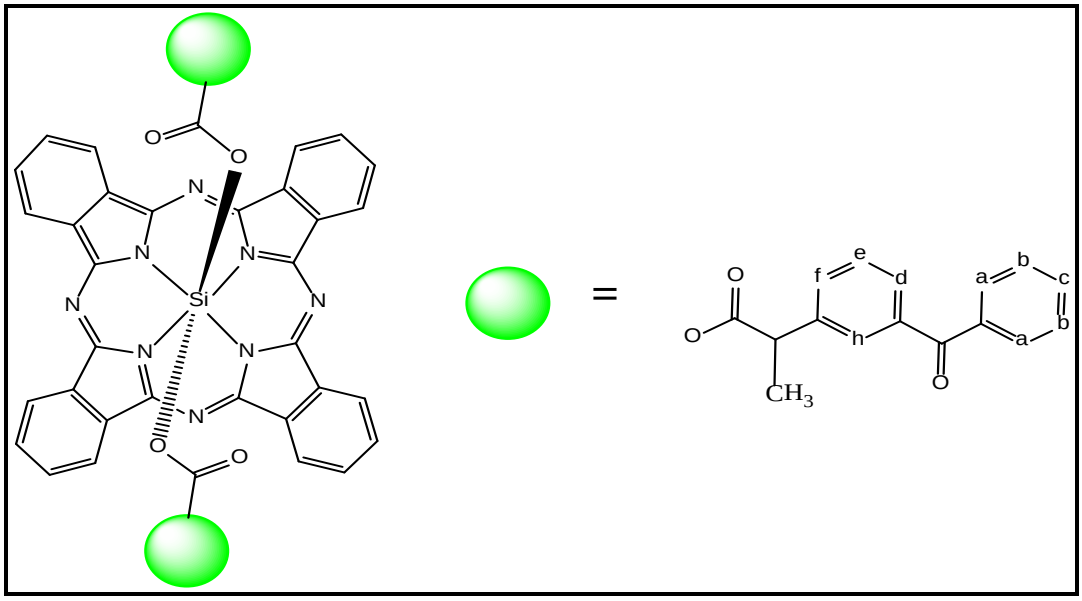
- ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 38: Di 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit Silikon Ftalosiyanin (7) ^{1}H-NMR Spektrumu.

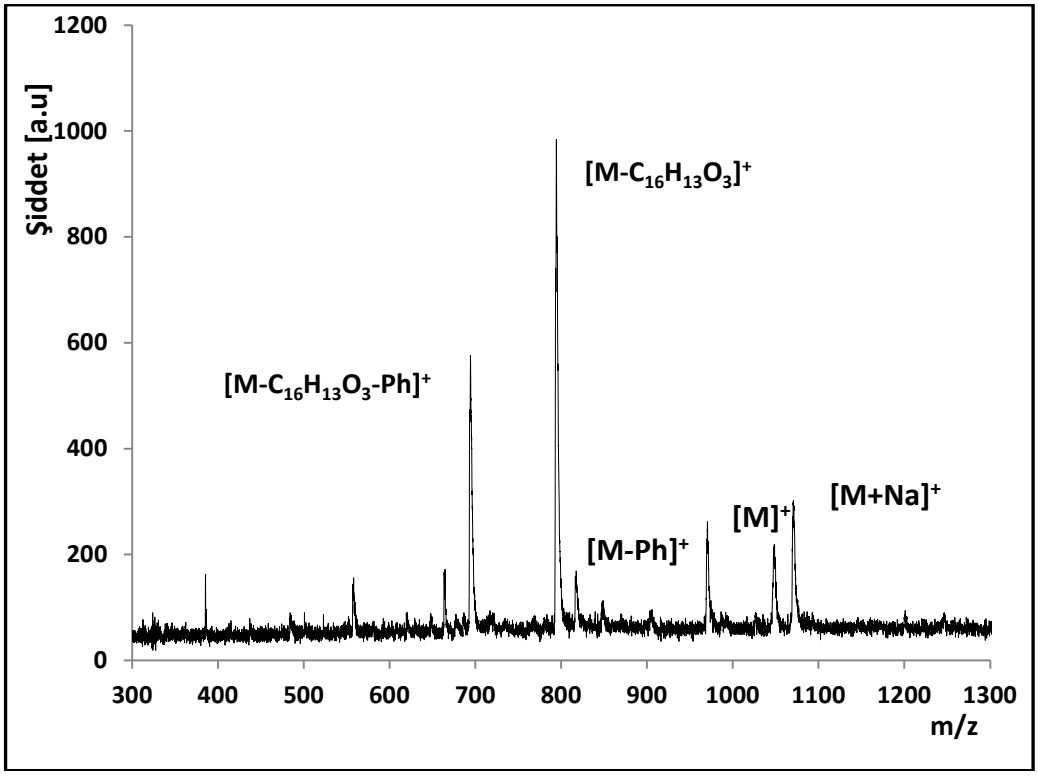
^{1}H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.54-9.56 (8H) ve 8.33-8.35 (8H) aralığındaki ftalosiyanin halkasının α ve β protonlarına ait çoklu pikler, ftalosiyanin halkasının eksenel pozisyondaki 2-(4-isobütilfenil)propanoik asit’in aromatik protonları ($-C_6H_4$) 5.94 ppm’de (4H) dublet, halkaya daha yakın aromatik protonlara ait 4.60 ppm’de (4H) dublet pik, 1.44-1.55 ppm de ($-CH-(CH_3)_2$) protonlarına ait 2H’lık multiplet pik, 1.40 ppm’de ($-CH_2-$) protonlarına ait 4H’lık dublet pik, 0.80 ppm’de ($-(CH_3)_2-$) protonlarına ait 12 H’lık dublet pik, 0.32-0.37 ppm’de ($-CH-CH_3$) protonlarına ait 2H’lık kuartet pik ve -0.82 ppm’de ($-CH_3$) protonlarına ait 6H’lık dublet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu veriler beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.38).

4.4.8. Eksenel Di 2-(3-benzalfenil)propanoik asit Silikon Ftalosiyanin Karakterizasyonu (8)



Şekil 4. 39: Eksenel Di 2-(3-benzalfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin **(8)**

- KÜTLE Spektrumu (MALDI TOF-MS)

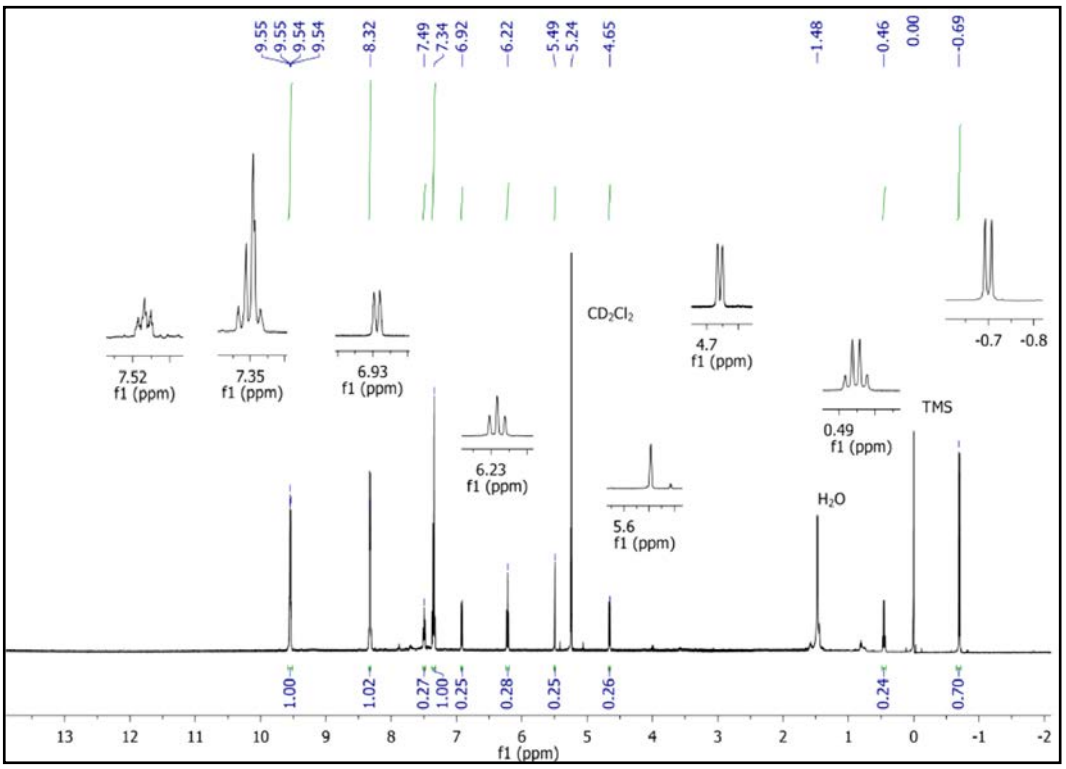


Şekil 4. 40: Di-2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8) (MALDI TOF-MS) kütle spektrumu

Eksenel di-2-(3-benzoilfenil)propanoik asit silikon ftalosiyanin (8) bileşiğinin matriks olarak 2,5-Dihidroksibenzoik asit (DHB) kullanılarak MALDI-TOF tekniği ile elde edilen kütle spektrumu Şekil 4.40'da verilmiştir.

1070.55'de $[M+Na]^+$, 1047.01'de $[M]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 1047.17 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca 970.32'de $[M-Ph]^+$, 694.41'de $[M-C_{16}H_{13}O_3-Ph]^+$ 'deki kopmalar ve eksenel sübstitüentlerden birinin koptuğunu gösteren 794.17'de $[M-C_{16}H_{13}O_3]^+$ moleküler iyon piki yapıyı destekler niteliktedir.

- ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4.41: Di-(2-(3-benzoilfenil)propanoik asit) silikon ftalosiyanin (8) ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2, δ ppm): δ 9.54-9.55 (8H) ve 8.32 (8H) aralığındaki ftalosiyanin halkasının α ve β protonlarına ait çoklu pikler, ftalosiyanin halkasının eksenel pozisyondaki (2-(3-benzoil fenil)propanoik asit)'in aromatik protonları (Ar-Hc) 7.49 ppm'de (2H) triplet, Ar-Ha ve Ar-Hb protonlara ait 7.34 ppm'de 8H'lık pik çokluğu, Ar-Hd protonlara ait 6.92 ppm'de 2H'lık dublet pik, Ar-He protonlara ait 6.22 ppm'de 2H'lık triplet pik, Pc halkasına diğer aromatik

protonlara göre daha yakın olan Ar-Hh protonlarına ait 5.49 ppm'de (2H) singlet pik ve Ar-Hf protonlarına ait 4.65 ppm'de (2H) dublet pik, 0.46 ppm'de (-CH-CH_3) protonlarına ait 2H'lık kuartet pik ve -0.69 ppm'de (-CH_3) protonlarına ait 6H'lık dublet pik gözlenmektedir. ^{1}H-NMR spektrumundan elde edilen bu veriler beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.41)

5. SONUÇLAR

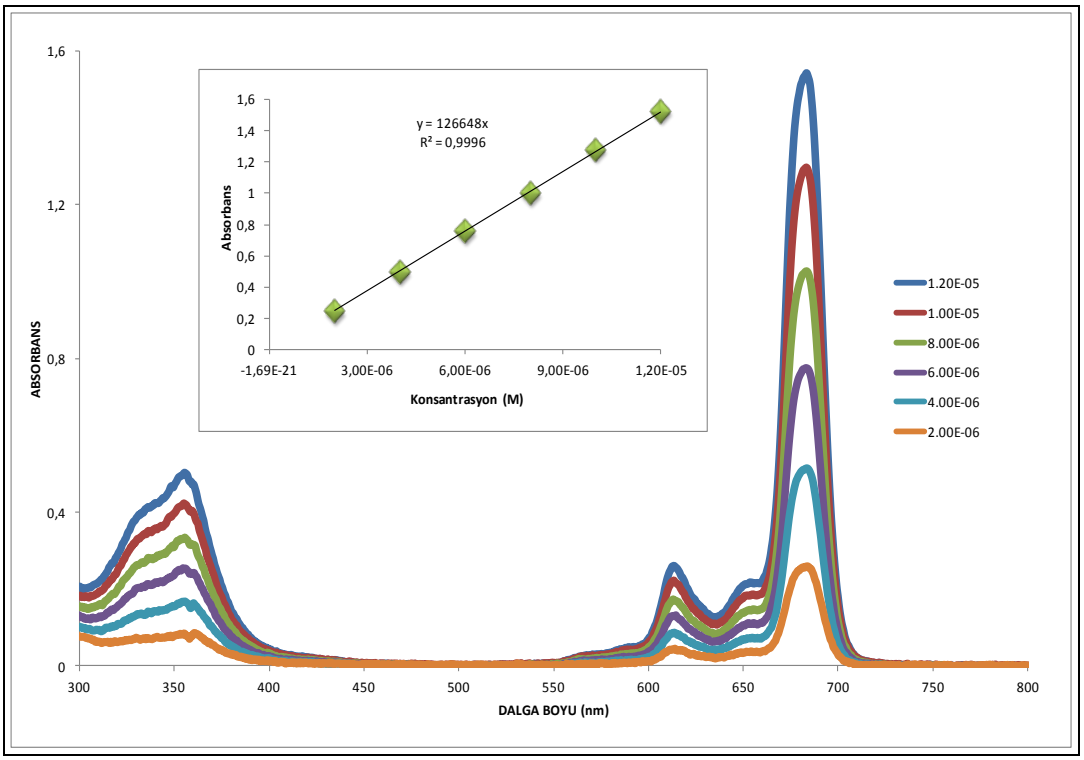
5.1. Eksenel Sübstitüe SiPc Türevlerinin (3-6) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Sentezlenen (3, 4, 5, 6) numaralı ftalosiyanin bileşiklerinin saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra PDT'de fotosensitizer olarak kullanılma potansiyellerini belirleyebilmek için bileşiklerin agregasyon, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel özellikleri arasında floresans kuantum verimleri ve ömürleri, fotokimyasal özellikleri arasında singlet oksijen kuantum verimleri ve fotobozunma kuantum verimleri bulunmaktadır. Bu özelliklerin incelenmesi ve hesaplanması sırasında UV-Vis. ve floresans spektrofotometre ölçümlerinden yararlanılmıştır.

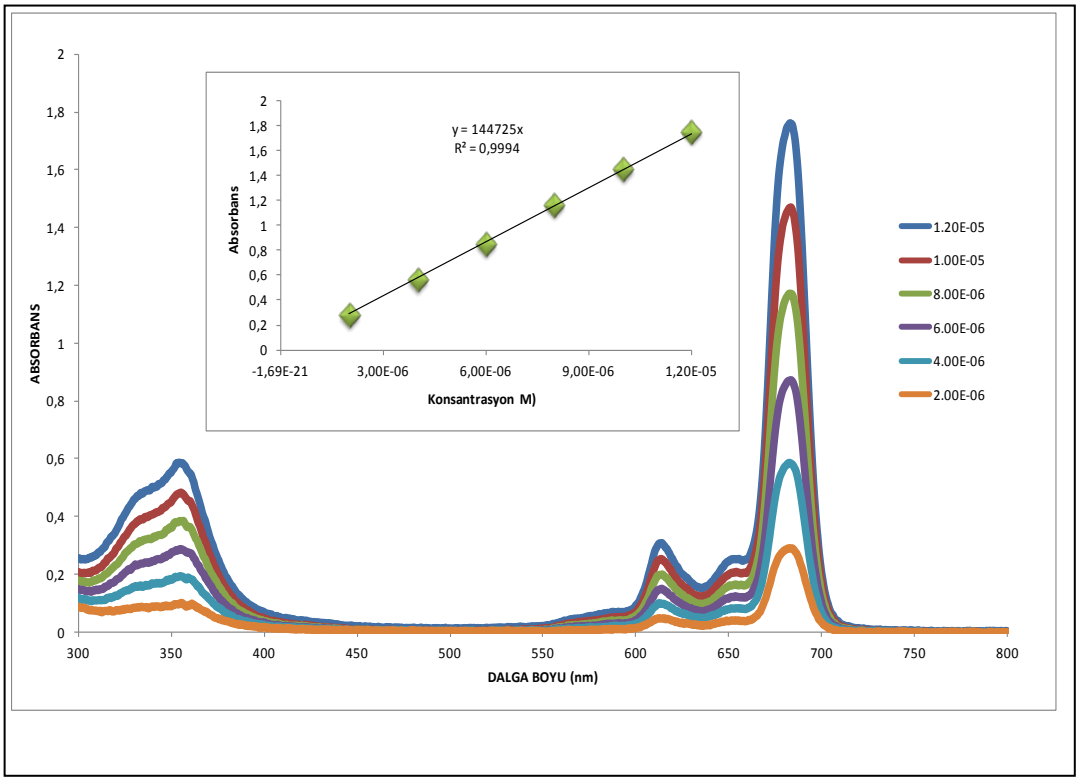
5.1.1. Agregasyon Ölçümleri

Agregasyon varlığı spektrokimyasal olarak absorpsiyon pikinin dalga boyunda meydana gelen kayma ve absorbsiyon şiddetinin azalması ile gözlenmektedir. Pc agregasyonu sonucunda Q-bandı genişler. Genişleyen Q-bandında ya kayma oluşur ya da yarılma gözlenir.

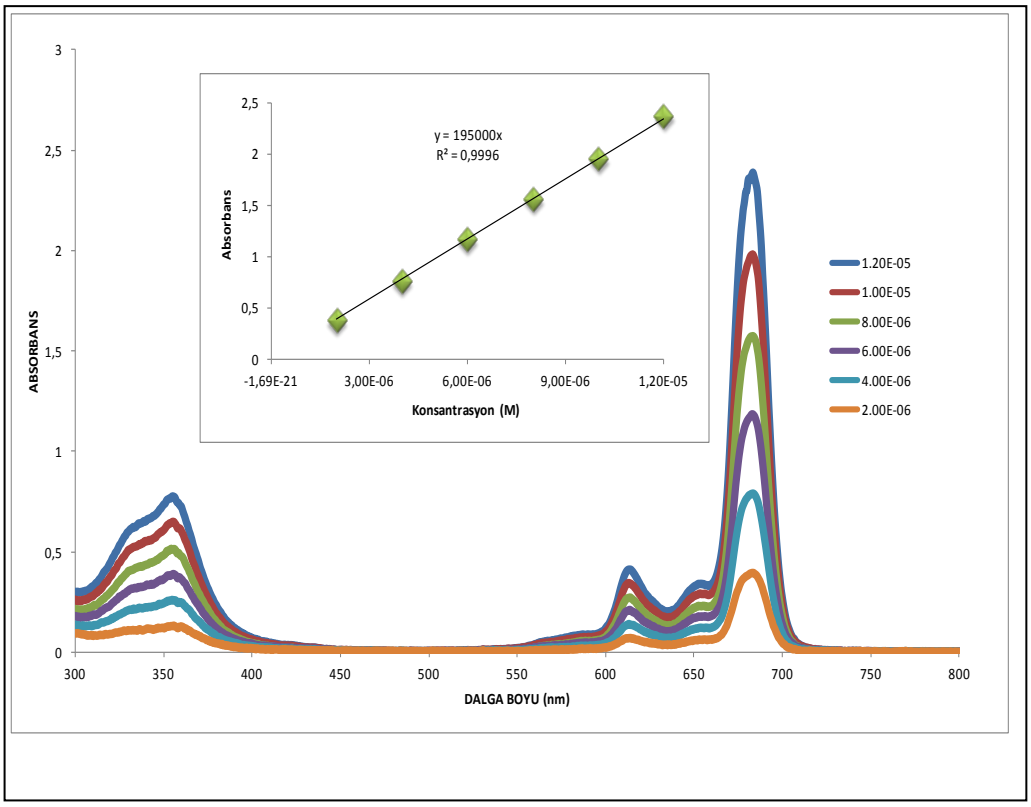
Bu çalışmada sentezlenen (3, 4, 5, 6) ftalosiyanin bileşiklerinin DMF içerisinde $2x10^{-6}$-$12x10^{-6}$ konsantrasyon aralığında absorpsiyonları ölçülerek agregasyon özellikleri incelendi (Şekil 5.1, Şekil 5.2, Şekil 5.3 ve Şekil 5.4).



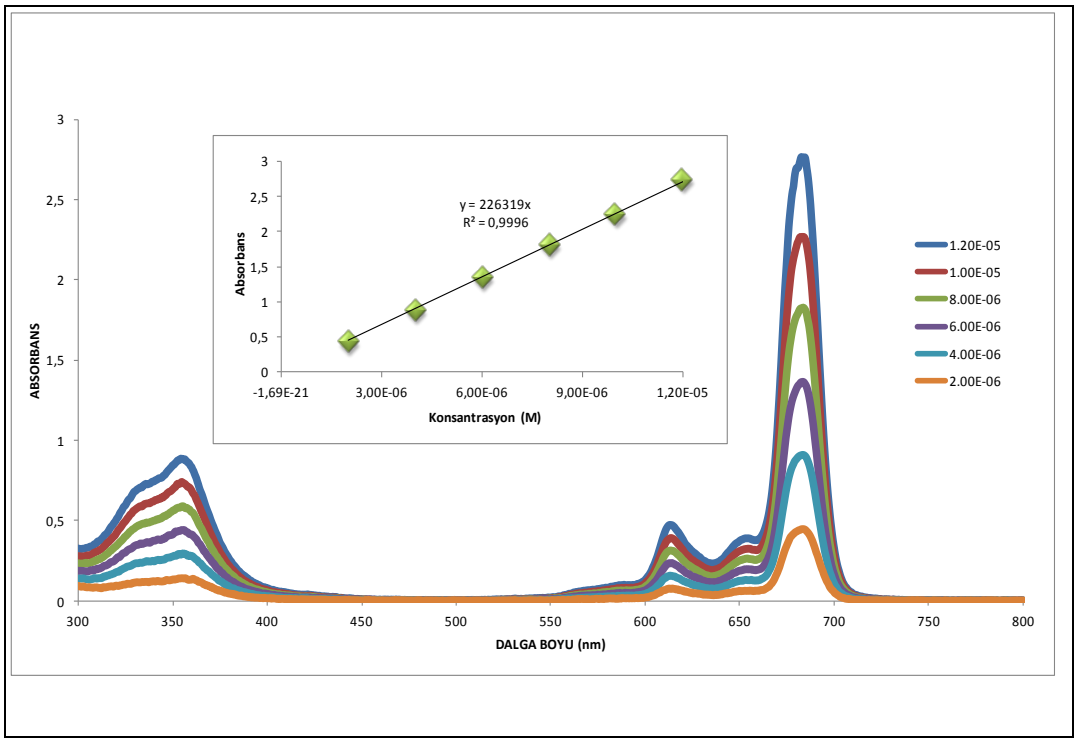
Şekil 5. 1: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) 'in DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları



Şekil 5. 2: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) 'in DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları



Şekil 5. 3: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) 'in DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları

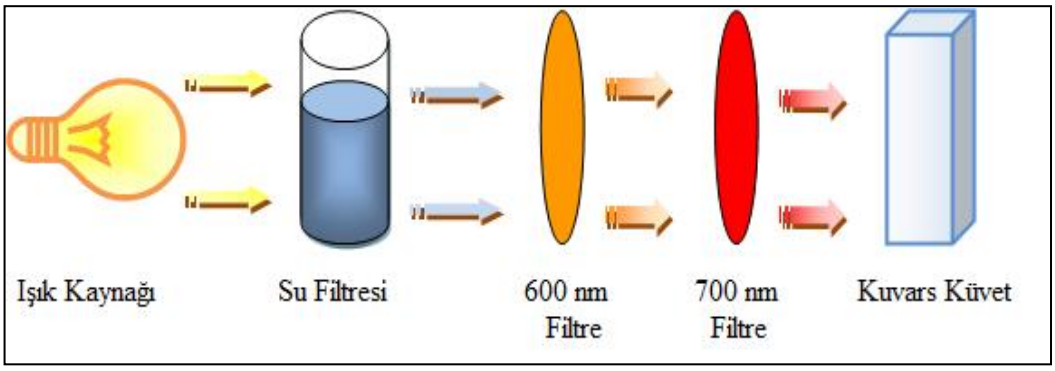


Şekil 5. 4: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) 'in DMF içerisinde farklı konsantrasyonda gözlenen UV-Vis spektrumları

Bu inceleme sonucunda, bileşiklerinin ne dalga boylarında daha kısa dalga boyuna kayma (maviye kayma) ne de konsantrasyon arttıkça absorpsiyonda bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca maksimum dalga boyunda absorpsiyonla konsantrasyon arasında grafik çizildiğinde, konsantrasyonla absorpsiyon arasındaki oranın Lambert-Beer yasasına uygun olarak değiştiği görülmüştür. Bu nedenle (3, 4, 5, 6) bileşiklerinin DMF içerisinde, $2x10^{-6}$-$12x10^{-6}$ konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadıkları sonucuna varılmıştır.

5.1.2. Fotokimyasal Ölçümler

Fotokimyasal ölçümler, şekil 5.5'deki gibi, 300 watt'lık ışık kaynağı, ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm'lik bir filtre, su filtresi ve ölçümü yapılan PS'in uyarılması için uygun dalgaboyunda ışık elde etmeyi sağlayan filtre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

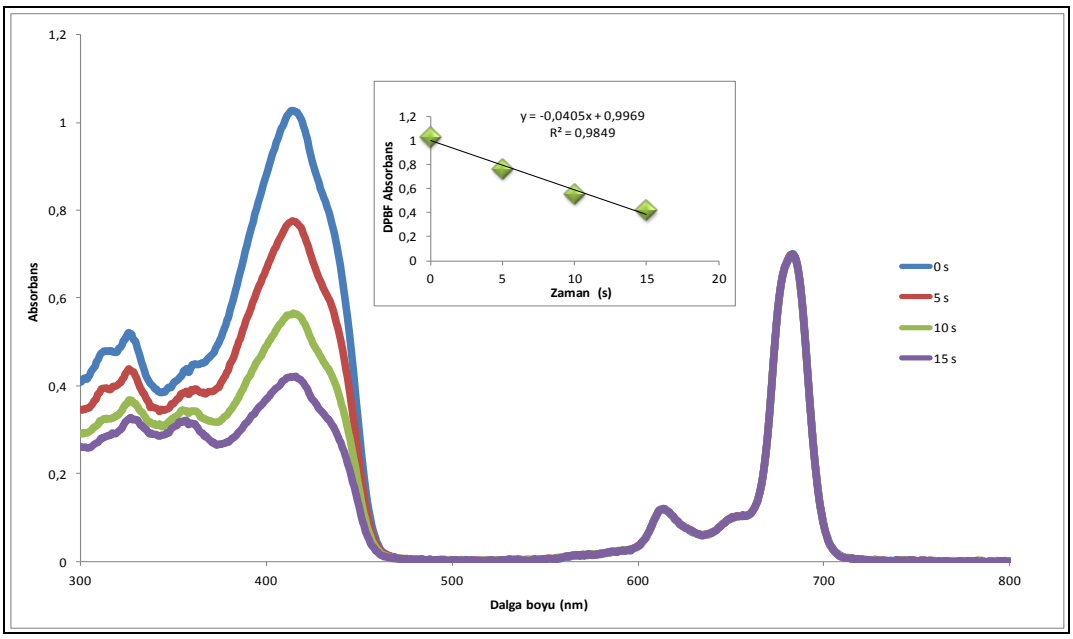


Şekil 5.5: Fotokimyasal ölçüm düzeneği

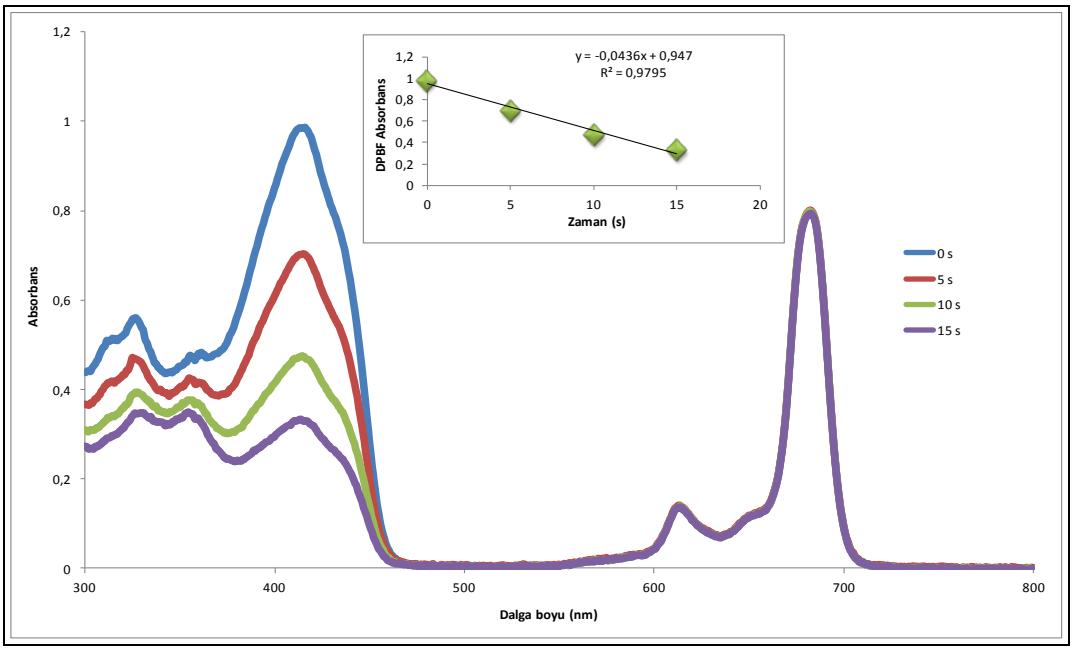
5.1.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, DMF içerisinde belirli konsantrasyonda çözülmüş olan Pc bileşiğine ışıklandırma sonrası oluşan singlet oksijeni söndürücü 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) ilave edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. DPBF bileşiği ışığa çok hassas olduğu için karanlık ortamda, konsantrasyonu $3x10^{-5}$ M olacak şekilde hazırlanıp, Pc çözeltisi ile belli oranda karıştırılmıştır. Hazırlanan ftalosiyanin-DPBF karışımları 5'er saniye aralıklarla $2.115x10^{15}$ foton s^{-1} cm^{-2} şiddetindeki ışığa maruz bırakılarak UV-Vis. spektrumları alınıp, UV-Vis spektrumunda DPBF bileşiğinin 417 nm'deki absorpsiyon bandının

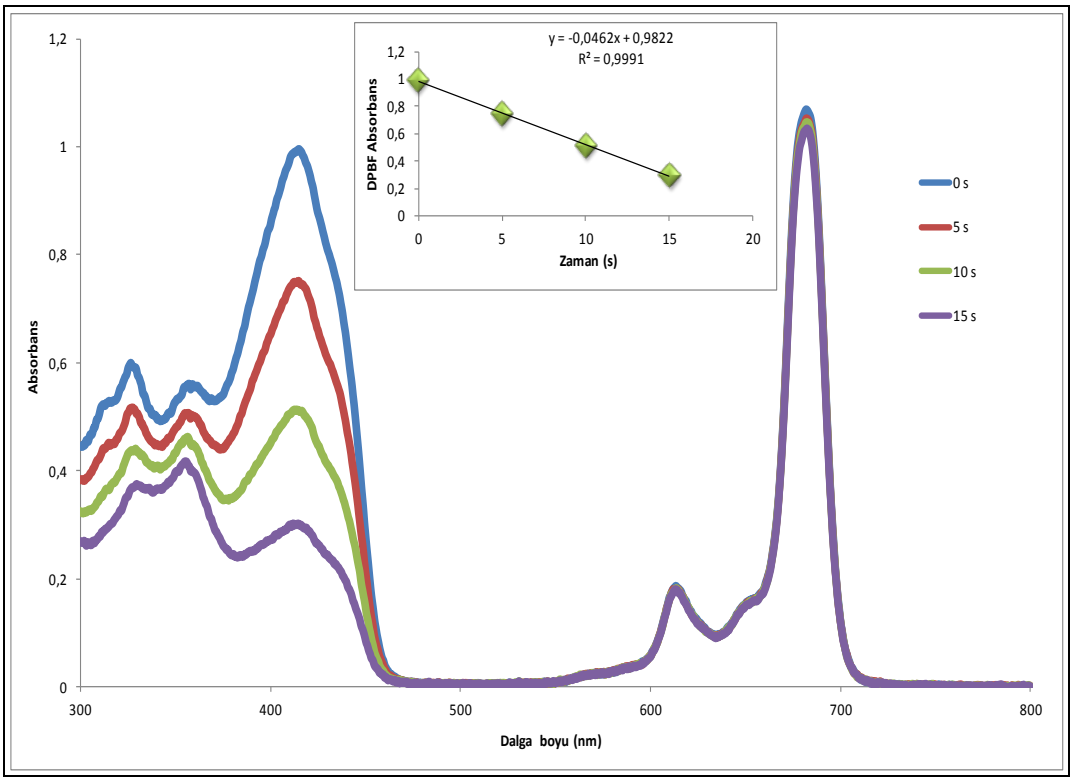
zamana karşı değişimi incelenerek grafiğe alınmasıyla elde edilen eğim, ΔA/Δt değeri olarak belirlenmiştir. Elde edilen değerler Bölüm 5.1.2.1.1.'de verilen eşitlik kullanılarak singlet oksijen kuantum verimi hesaplanmıştır.



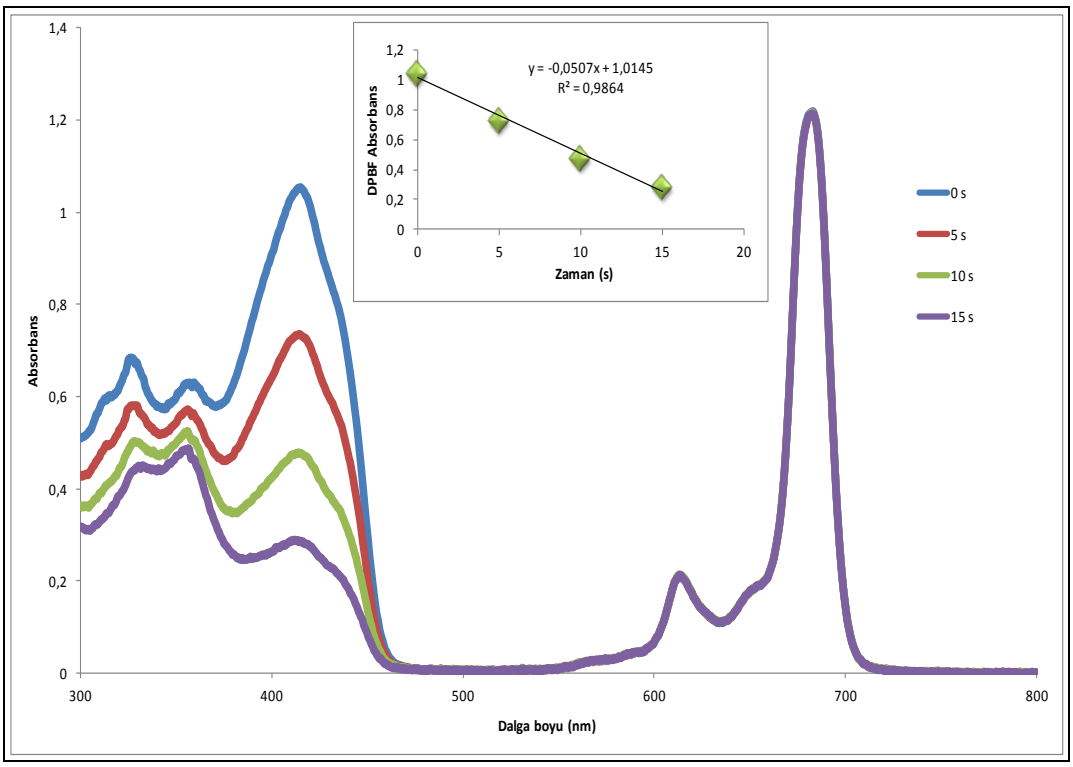
Şekil 5. 6: Di-(metil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (3) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 5. 7: Di-(etil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (4) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 5. 8: Di-(propil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (5) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 5.9: Di-(bütil 4-hidroksibenzoat) silikon ftalosiyanin (6) bileşiğinin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

5.1.2.1.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimleri (Φ_Δ) Hesaplamaları

Singlet oksijen kuantum verimleri aşağıda verilen formül yardımı ile hesaplanmıştır.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \,.\, I_{abs}^{Std}}{R_{Std} \,.\, I_{abs}} \qquad (5.1)$$

Bu formülde;

- Φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.
- Φ_{Δ}^{Std} : Standart maddenin singlet oksijen kuantum verimi (Standart olarak sübstitüte olmamış çinko ftalosiyanin bileşiği kullanılmıştır).
- R : DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbans değişimi.
- R_{Std} : DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbans değişimi.
- I_{abs} : Numunenin absorpladığı ışık miktarı.
- I_{abs}^{Std} : Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

Tablo 5. 1: Eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin (3-6) DMF içerisindeki (Φ_Δ) değerleri.

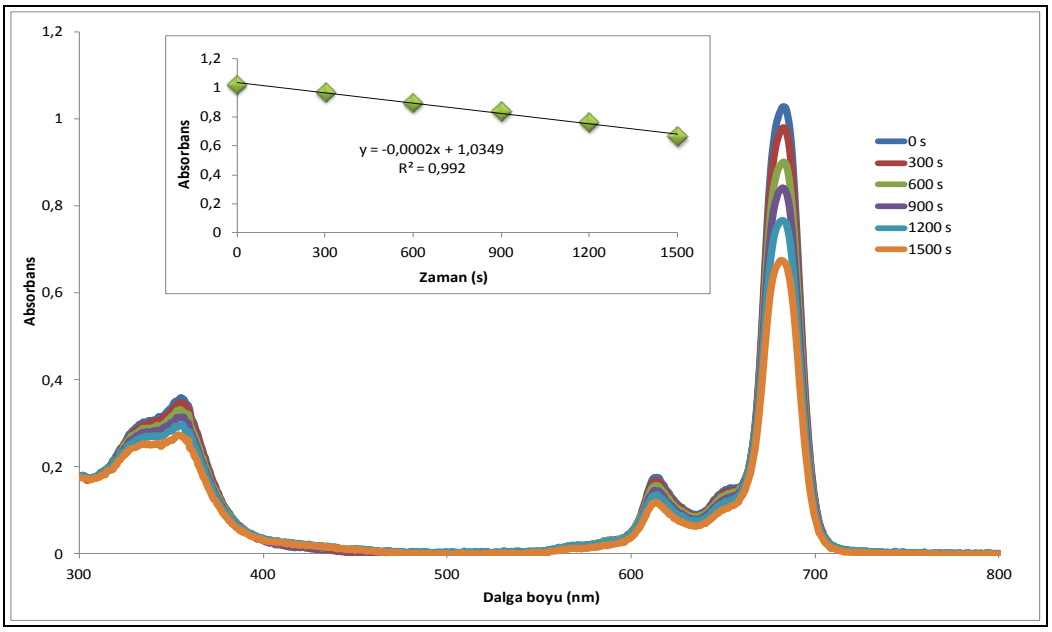
	$\Delta A / \Delta t$	α	Φ_Δ
3	0.0405	0.664	0.47
4	0.0436	0.709	0.47
5	0.0462	0.780	0.46
6	0.0507	0.815	0.48
Std-ZnPc	0.0579	0.798	0.56

DMF içerisinde yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin değerleri belirlenmiştir (Tablo 5.1). Hesaplanan değerler standart olarak kullanılan Std-ZnPc bileşiği ile kıyaslandığında **3**, **4**, **5** ve **6** numaralı bileşiklerin değerleri standarda yakın değerlerde bulunmuştur.

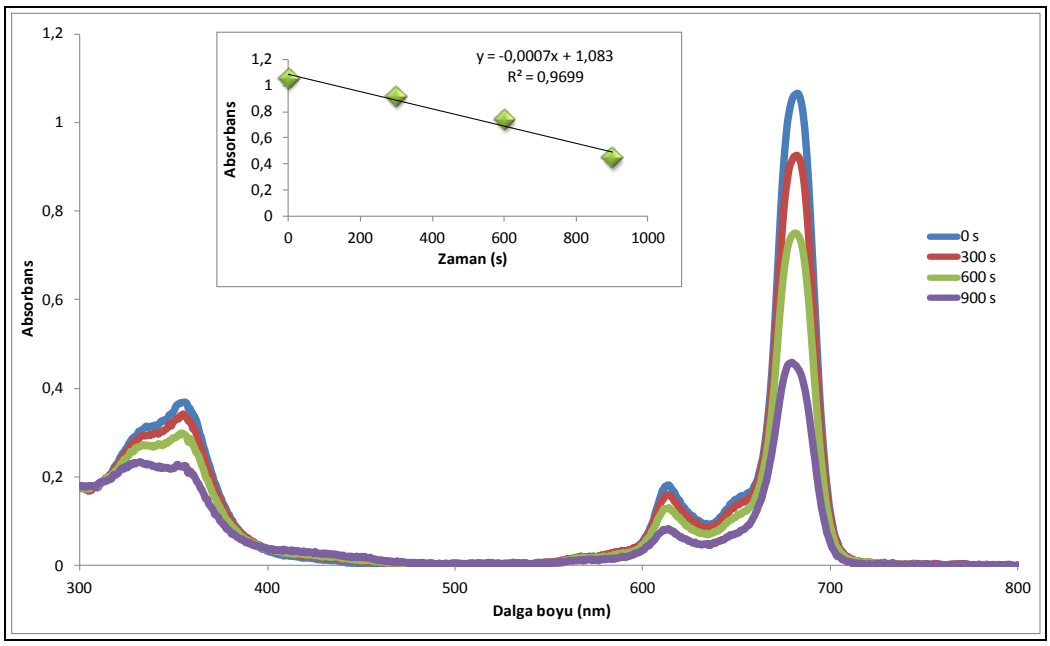
5.1.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φ_d)

Fotobozunma ölçümleri için şekil 5.5' deki düzenek kullanıldı. Sentezlenen 3, 4, 5 ve 6 numaralı bileşikleri DMF içerisinde çözündükten sonra belli zaman aralıklarında 7.05×10^{15} foton s^{-1} cm^{-2} (100 volt) ışığa maruz bırakılıp UV-Vis

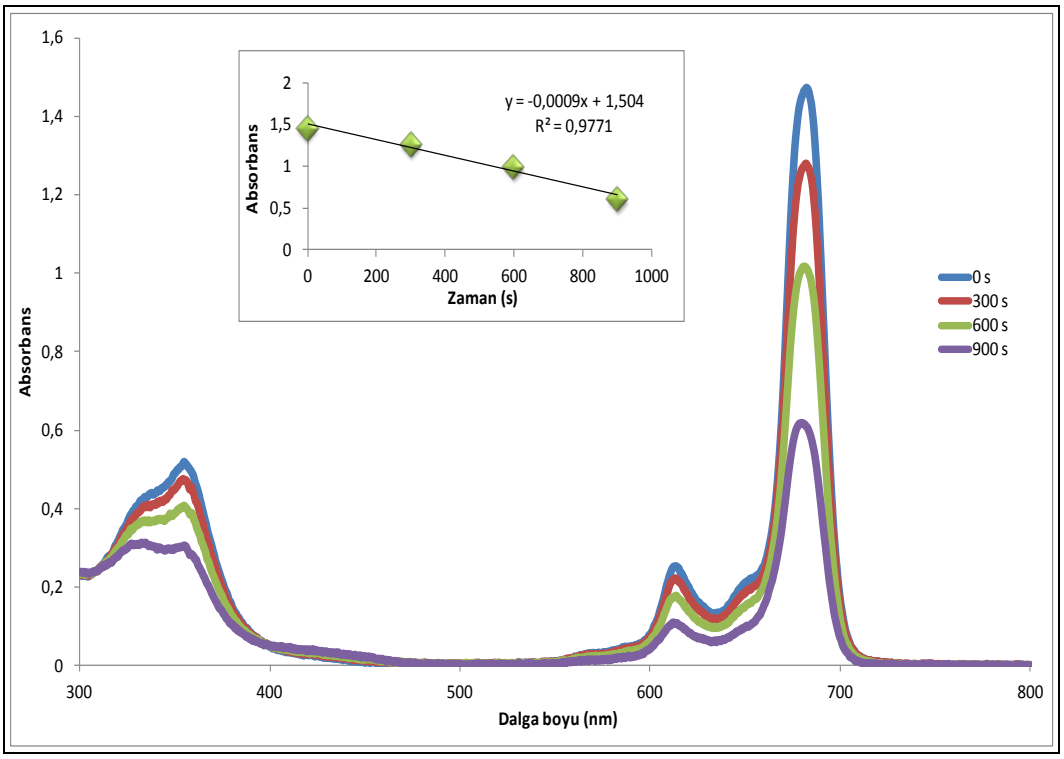
spektrumları alındı ve Q bandlarındaki değişim incelendi (şekil 5.10, 5.11, 5.12, 5.13). Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 5.1.2.2.1'de verilen formülde kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplandı. Bu çalışma ile ftalosiyanin bileşiklerinin ışığa karşı duyarlılıkları ölçülmüş oldu.



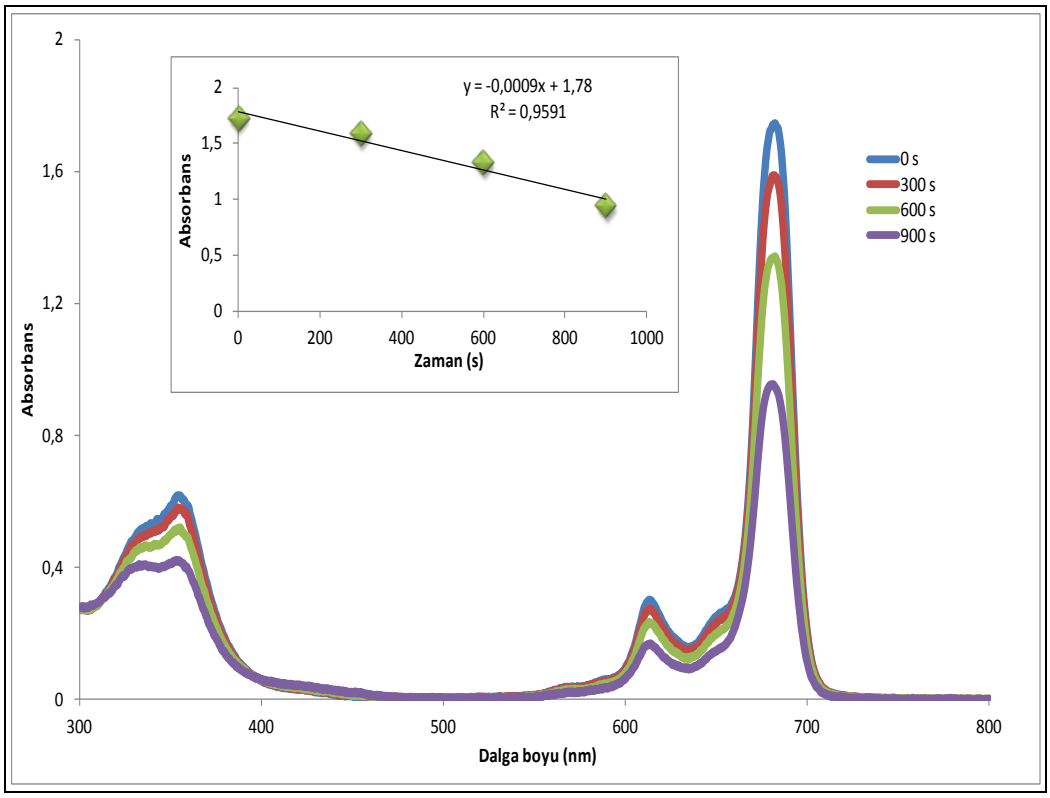
Şekil 5. 10: **3** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 5. 11: **4** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



Şekil 5. 12: **5** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi



Şekil 5. 13: **6** nolu bileşiğinin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

5.1.2.2.1. Fotobozunma Kuantum Verimi (Φd) Hesaplamaları

Fotobozunma kuantum verimleri aşağıda verilen formül yardımı ile hesaplanmıştır.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \qquad (5.2)$$

Bu formülde;

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

Tablo 5. 2: Eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin (**3-6**) DMF içerisindeki Φd değerleri.

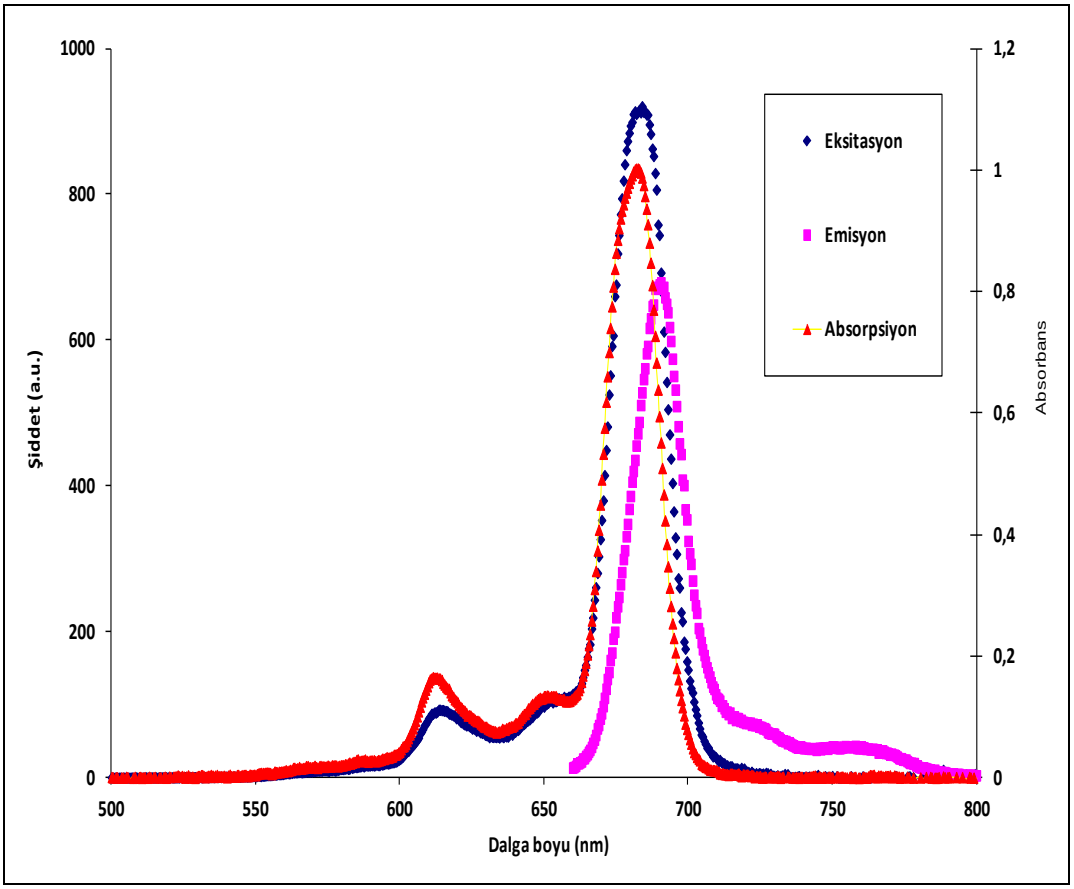
Bileşik	3	4	5	6	Std-ZnPc
Φ_d ($x10^{-5}$)	6.29	0.18	0.15	0.13	2.3

Yapılan fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sonucunda eksenel paraben sübstitüte SiPc türevlerinin (**3-6**) **Φd** değerleri belirlenmiştir (Tablo 5.2). Hesaplanan değerler sonucu **4, 5, 6** nolu bileşiklerinin fotobozunma kuantum verimlerinin Std ZnPc [Zorlu et al.,2010] bileşiğine göre düşük, **3** nolu bileşiğin ise yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum 4, 5, 6 nolu bileşiklerin ışığa karşı duyarlılıklarının daha az olduğunu göstermektedir.

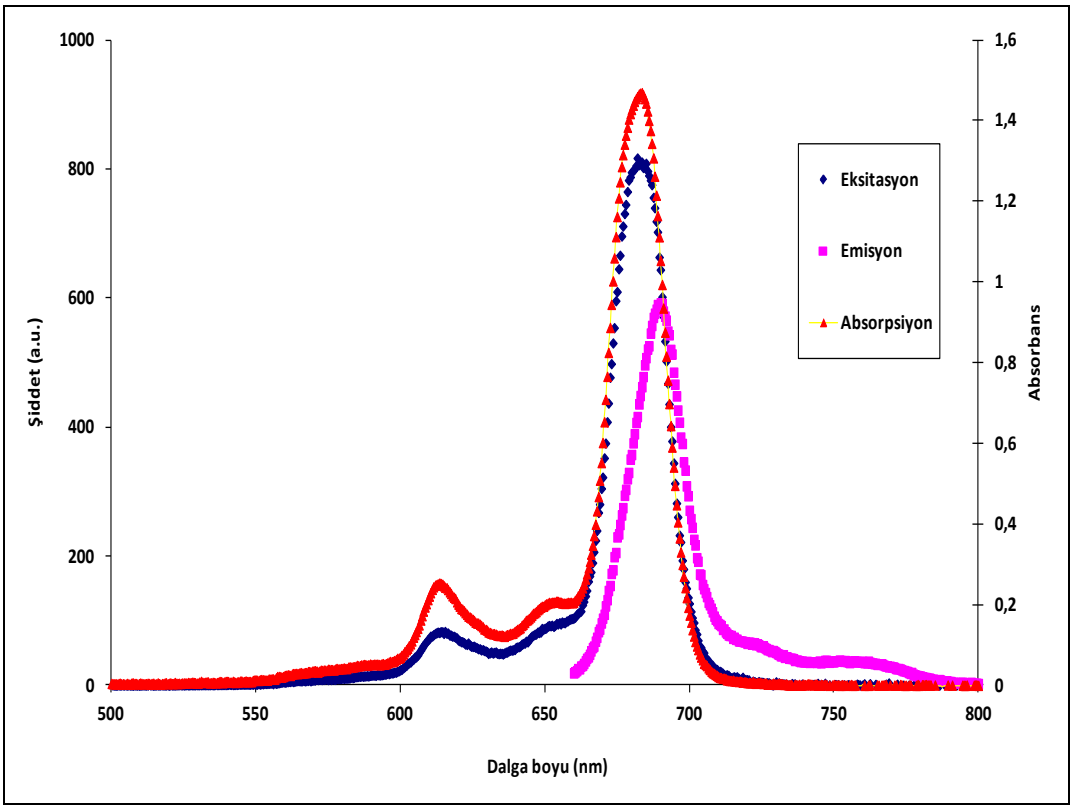
5.1.3. Fotofiziksel Ölçümler

5.1.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri

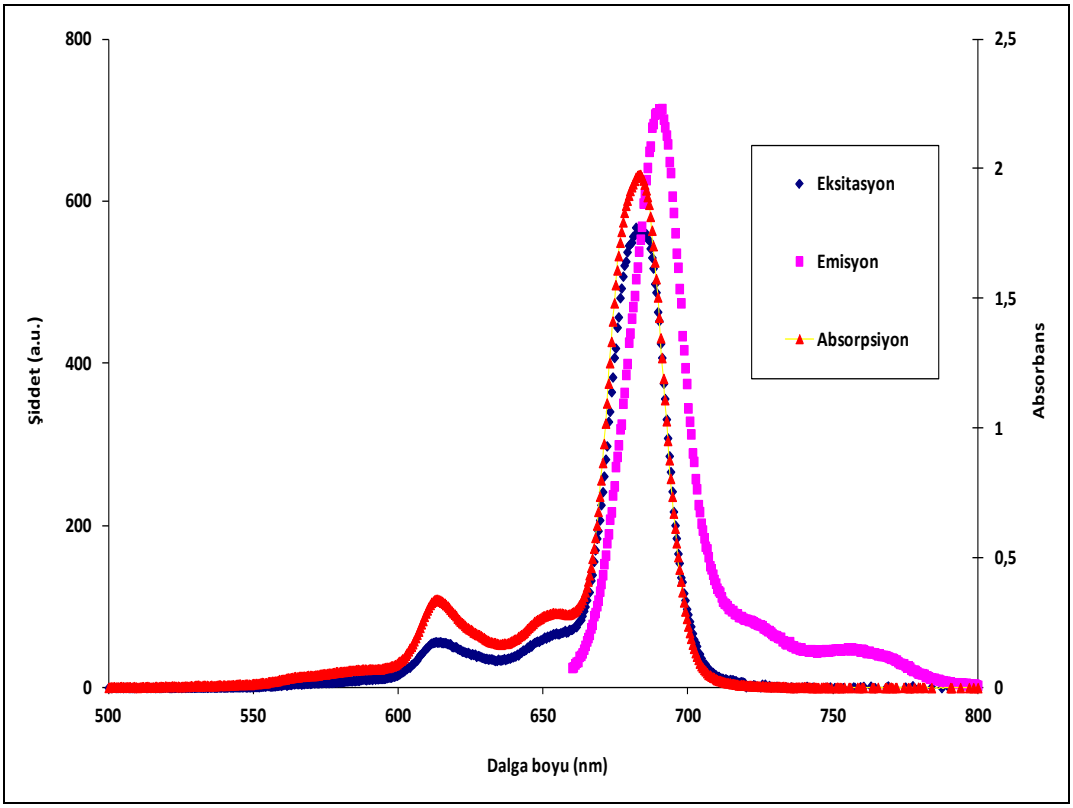
Fotofiziksel ölçümler için ftalosiyanin bileşiklerinin floresans spektrumları alındı ve bu spektrumlar kullanılarak sentezlenen bileşiklerin floresans kuantum verimleri ve ömürleri Bölüm 5.1.3.1.1.'de verilen eşitlikler kullanılarak tespit edildi. 3, 4, 5 ve 6 ftalosiyanin bileşiklerinin floresans spektrumları şekil 5.14, 5.15, 5.16, 5.17' de verilmiştir.



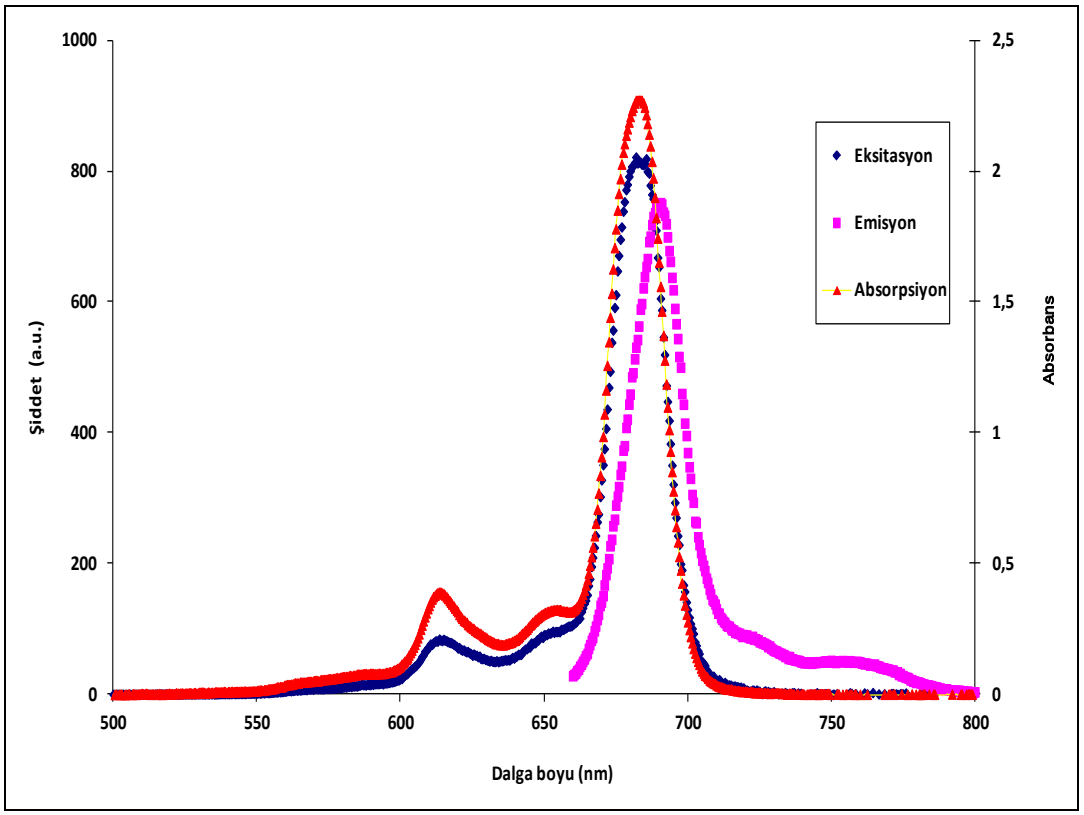
Şekil 5. 14: **3** nolu Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λEx=650nm).



Şekil 5. 15: **4** nolu Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λEx=650nm).



Şekil 5. 16: **5** nolu Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λEx=650nm).



Şekil 5. 17: **6** nolu Bileşiğinin Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λEx=650nm).

Tablo 5. 3: Eksenel paraben sübstitüe SiPc türevlerinin (**3-6**) DMF içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

Bileşik	**Q bandı** λ_{max}, **(nm)**	**log ε**	**Eksitasyon** λ_{ex} **(nm)**	**Emisyon** λ_{em} **(nm)**	**Stoke Kayması** Δ_{Stoke} **(nm)**
3	683	5.10	684	690	6
4	682	5.16	685	690	5
5	683	5.29	684	690	6
6	682	5.35	683	690	7
Std-ZnPc	670	5.37	670	676	6

5.1.3.1.1. Floresans Kuantum Verimi ve Ömrü (ΦF , τF) Hesaplamaları

$$\Phi_{F} = \Phi_{F\,(Std)} \frac{F \,.\, A_{Std} \,.\, n^2}{F_{Std} \,.\, A_{Std} \,.\, n^2_{Std}} \qquad (5.3)$$

Bu formülde;

- Φ_{F} : Numunenin floresans kuantum verimi.
- $\Phi_{F\,(Std)}$: Standart bileşiğin floresans kuantum verimi.
- F : Numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- F_{Std} : Standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.
- A : Numunenin absorbansı.
- A_{Std} : Standart bileşiğin absorbansı.
- n : Numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.
- n_{Std} : Standart bileşiğin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi.

Floresans kuantum verimi ve doğal ışıma ömürleri yardımı ile aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır . Bu hesaplamalar için Photochem CAD programı kullanılmıştır.

$$\Phi_{F} = \frac{\tau_F}{\tau_0} \qquad (5.4)$$

- Φ_{F} : Numunenin floresans kuantum verimi.
- τ_F : Floresans ömürleri (Actual radiative lifetime).
- τ_0 : Numunenin doğal ışıma ömürleri (Natural radiative lifetime).

Bu bileşiklerin floresans kuantum verimleri (Φ_{F}), floresans ömürleri (τ_F), doğal radiatif ömür (τ_0) ve floresans oran sabiti (*kF*) değerleri de (Tablo 5.4) belirlenmiştir. Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğin değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 5. 4: Eksenel paraben disübstitüe SiPc türevlerinin (**3-6**) DMF içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

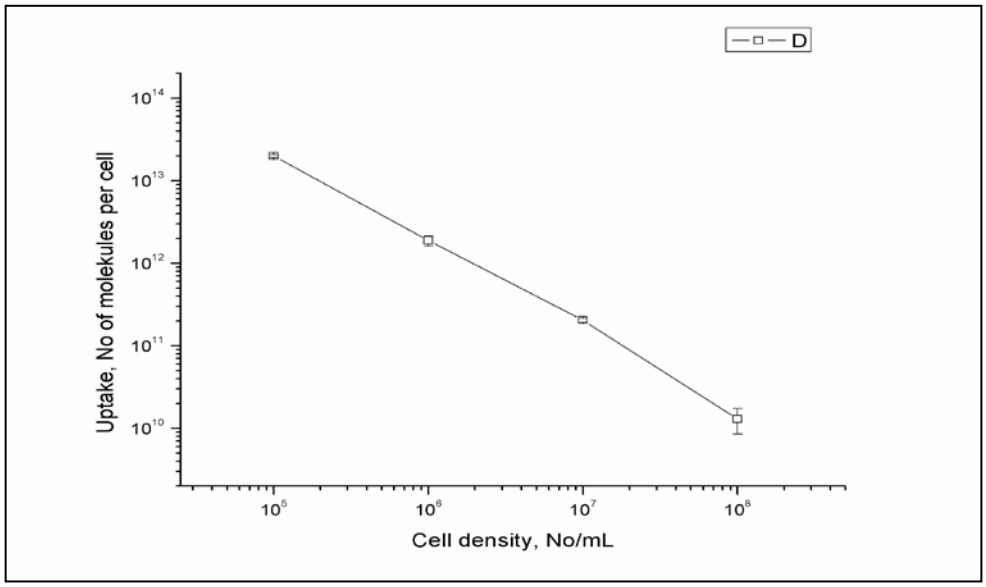
Bileşik	Φ_F	τ_F **(ns)**	τ_0 **(ns)**	$k_F^a(s^{-1})$ $(x10^8)$
3	0.30	4.04	13.47	0.742
4	0.27	3.07	11.37	0.879
5	0.27	2.30	8.54	1.17
6	0.27	1.96	7.26	1.37
Std-ZnPc	0.17	1.03	6.05	1.65

5.2. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi Çalışmaları

Di-(metil 4-hidroksibenzoat)SiPc (3) , di-(etil 4-hidroksibenzoat)SiPc (4) , di-(propil 4-hidroksibenzoat)SiPc (5) , di-(bütil 4-hidroksibenzoat)SiPc (6) için antimikrobiyal PDT'ye yönelik in-vitro çalışmalar Dr. Vanya Mantareva, Veselin Kussovski, Ivan Angelov tarafından yapılmıştır.

Gram pozitif *Streptococcus mutans* bakterileri, mikro aerofilik şartlarda (% 5 CO2), 37 °C 'de 48 saat boyunca, katı Trypticase ® soy agar ortamı üzerinde, % 0.3 maya takviyesi ile inkübe edilmiştir.

5.2.1. Hücreye alım çalışmaları



Şekil 5. 18: 5 µM propil paraben disübstitüe Si(IV) ftalosiyanin bileşiğinin farklı hücre konsantrasyonundaki *S. mutans* hücrelerine alımı

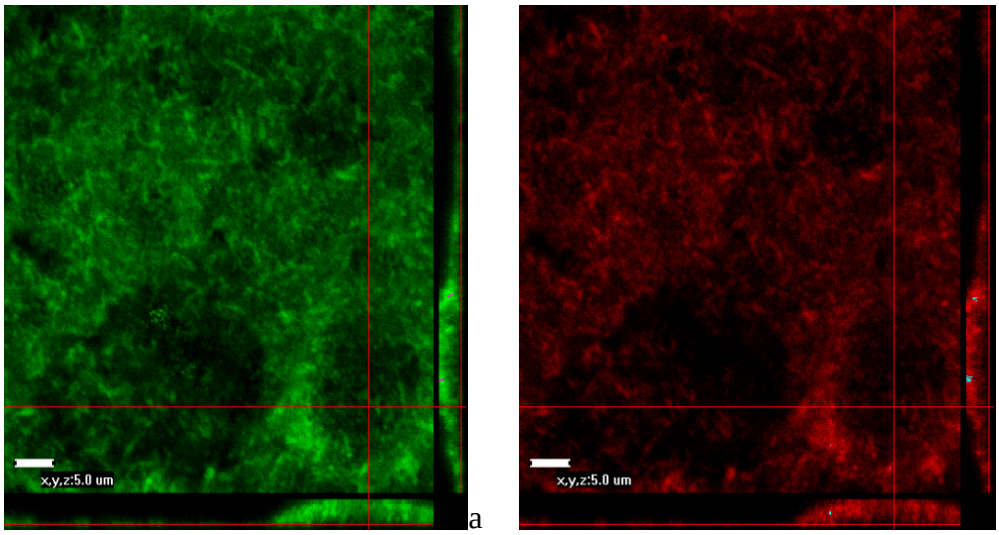
Bu çalışmada propil paraben SiPc'in *S. mutans* türleri üzerindeki fotodinamik etkinliği incelenmiştir. Hücre yoğunluğu (10^5 - 10^8 CFU mL^{-1}) arttıkça 5 nolu bileşiğin birikmesinin ters orantı olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5.18). Bakteri hücreleri içerisindeki hesaplanan 5 nolu bileşiğin miktarı toplam inkübe edilen SiPc (5) miktarının % 20-30'u arasında olduğu öngörülmüştür. Düşük hücre yoğunluğunda, hücre başına bağlanan SiPc (5) sayısının arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmalar yetersiz fotosensitizer alımının çalışılan bakteri üzerindeki fotodinamik etkisine önemli bir katkısı olmadığını göstermiştir.

5.2.2. Mikrobiyal Biyofilmlerin Konfokal Lazer-Taramalı Mikroskopisi

Bakteriyel hücrelerin biyofilmleri, 37 ° C' de 48 saat inkübasyon ile lameller kullanılarak geliştirilmiştir. Biyofilm görüntüleri Leica Microsystems konfokal lazer tarama mikroskobu ile elde edilmiştir.

Lamel üzerinde bakteri hücreleri tarafından oluşturulan biyofilm yeşil otofloresans (eks: 488 nm; em: 500-580 nm) ile karakterize edilmiştir. 0.150 µm kalınlıktaki biyofilm kesiti ftalosiyaninin boyasının kırmızı floresansı (eks: 633 nm,

em: 660-740 nm) ile görüntülenmiştir. Bu görüntüler ile SiPc (5)'in hücreler içine lokalize olduğu ve tüm biyokütleye yayıldığı görülmektedir.



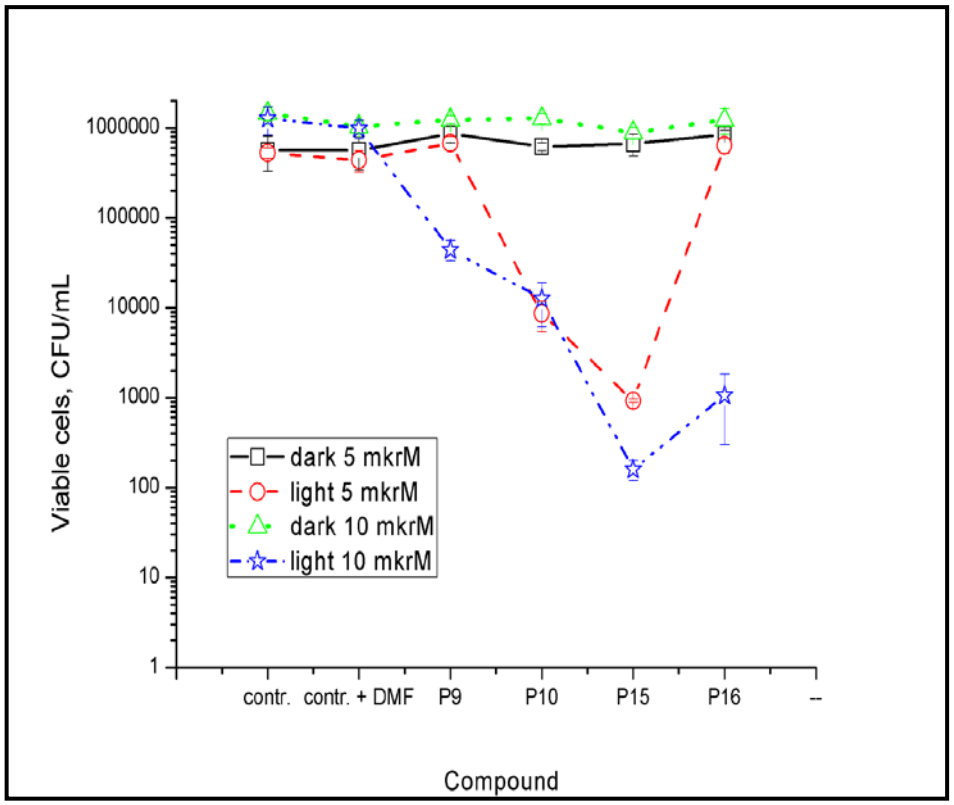
a b

Şekil 5. 19: *S. mutans* biyofilminin konfokal lazer-taramalı floresans görüntüleri a) yeşil otofloresans (eks: 488 nm; em: 500-580 nm) b) kırmızı floresansı (eks: 633 nm, em: 660-740 nm) Büyültmex63.

5.2.3. *S. mutans* Planktonik Kültürlerinin Antimikrobiyal Fotodinamik Terapisi

Metil paraben, etil paraben, propil paraben ve bütil paraben SiPc'lerin *S. mutans* süspansiyonlarındaki (10^7 CFU mL^{-1}) antimikrobiyal fotodinamik aktiviteleri incelenmiştir. Çalışılan paraben SiPc'ler (5 - 10 µM) *S. mutans* planktonik kültür inkübasyonlarında karanlıkta toksik etki göstermemiştir. 3, 6 nolu bileşikler 5 - 10 µM konsantrasyonda etkili bir fotodinamik aktivite göstermezken, 5 nolu bileşik 3logs, 4 nolu bileşik minimal (1 log) fotoinaktivite göstermiştir.

5 numaralı bileşiğin *S. mutans* hücrelerine alımı düşük olmasına rağmen yüksek fotositotoksik etkisi gözlenmiştir, özellikle yüksek konsantrasyonda daha etkili olduğu görülmektedir.



Şekil 5. 20: *S. mutans* hücrelerinin 5 µM ve 10 µM paraben SiPc ile birlikte 15 dak inkübasyonuyla LED 637 nm 50 J. cm^{-2} ışık ile ışınlanması sonucu hayatta kalan hücre sayısı

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada, PDT'de ışığa duyarlı madde olarak kullanılabilecek, ftalosiyanin molekülünü bakteri için hedefli hale getireceği düşünülen, ftalosiyanin halkasına eksenel pozisyonda paraben türevi (metil 4-hidroksibenzoat , etil 4-hidroksibenzoat, propil 4-hidroksibenzoat, di-(bütil 4-hidroksibenzoat) gruplar ve kanser hücreleri için hedefli hale getireceği düşünülen propanoik asit türevi (2-(4-isobütilfenil)propanoik asit, 2-(3-benzoil fenil)propanonik asit) gruplar ile sübstitüe edilerek yeni Si(IV) ftalosiyanin türevleri sentezlenmiş ve bu yeni ftalosiyanin türevlerinin kütle spektrometresi, UV-Vis spektrofotometresi, ^{1}H-NMR ve X-Ray ölçümleri yorumlanarak yapı aydınlatılması yapılmıştır.

Ayrıca tez çalışması süresince sentezlenen paraben türevleri ile sübstitüe edilen SiPc'lerin, fotodinamik terapide uygulanabilirliklerini tespit etmek amacıyla fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiş, propanoik asit türevi ile sübstitüe edilen SiPc' lerin çalışmaları ise devam etmektedir. Bu paraben türevleri ile sübstitüe edilen SiPc bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm sonucu elde edilen kuantum verimlerinin, bu bileşiklerin fotosensitizer olarak kullanılabilme potansiyellerinin olduğunu göstermektedir.

Tablo 6. 1: Sübstitüe olmayan Zn-Pc ve 3, 4, 5, 6 nolu eksenel SiPc bileşiklerinin DMF içerisindeki fotofiziksel ve fotokimyasal ölçüm sonuçları.

Bileşik	Φ_F	τ_F (ns)	τ_0 (ns)	k_F[a] (s^{-1}) ($x10^8$)	Φ_d ($x10^{-5}$)	Φ_Δ
3	0.30	4.04	13.47	7.42 $x10^7$	6.29	0.47
4	0.27	3.07	11.37	8.79 $x10^7$	0.18	0.47
5	0.27	2.30	8.54	1.17 $x10^8$	0.15	0.46
6	0.27	1.96	7.26	1.37 $x10^8$	0.13	0.48
ZnPc[b]	0.17	1.03	6.05	1.65	2.3	0.56

[a] k_F floresans oran sabiti $k_F = \Phi_F/\tau_F$.
[b] Y. Zorlu, F. Dumoulin, M. Durmuş, V. Ahsen, Tetrahedron 66 (2010)-3258.

Bu tez çalışmasında, eksenel disübstitüe paraben silisyum ftalosiyanin türevlerinin patojenik *Streptococuc mutants* bakterilerine karşı antimikrobiyal fotodinamik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu ftalosiyaninlerin absorpsiyon, floresans ve singlet oksijen üretimi özellikleri araştırılmıştır. 10 μM propil paraben Si(IV) ftalosiyanin, dental patojenik bakteri türü *Streptococuc mutant'*a karşı in vitro fotodinamik inaktivasyon göstermektedir. 3log fotoinaktivasyon ile diğer üç paraben sübstitüe Si(IV) ftalosiyanin'e göre daha yüksek verime sahiptir. Uygulanan ışınlanma LED 637 nm ve 50 J cm^{-2}'dir.

Propil paraben Si(IV) ftalosiyanin'nin planktonik ve biyofilm kültüründeki bakteri hücrelerine alımı ve lokalizasyonu incelenmiş, bakteri hücrelerinde yeterli seviyede biriktiği ve biyokütlenin tamamına nüfuz ettiği gözlemlenmiştir. Paraben SiPc'lerin hücreye alım davranışları daha önce çalışılan katyonik ftalosiyaninler ile benzer özellik göstermiştir [V. Mantareva et al., 2005].

Kullanılan tedavi koşullarında propil paraben SiPc'in, 48 saat süresince biyofilm oluşturmuş *S. mutans* hücrelerine hızlı bir şekilde bağlandığı floresans ölçümleriyle gözlemlenmiştir.(şekil 5.19)

Eksenel disübstitüe propil paraben silisyum ftalosiyanin, bakteri çoğalmasını engellediği için antimikrobiyal fotodinamik terapi uygulamalarında alternatif olarak gelecek vaad etmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenmiş yeni Si(IV) ftalosiyaninler ile literatüre PDT'de kullanabilme potansiyeli olabilecek, yeni orijinal moleküller kazandırılmıştır. Ülkemizde ve dünyada kanser tedavileri için harcanan bütçe ve kanser hastalığından hayatını kaybeden binlerce insan ya da geleneksel tedavilerin kanserli hastalarda meydana getirdiği yan etkiler göz önüne alındığında bu tez kapsamında yapılan çalışmanın faydalı bir çalışma olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Bonnett R., (2000), “Chemical aspects of photodynamic therapy”, 1st. Edition, Gordon and Breach Science Publishers.

Bredin J., Re´gli A. D., Page`s J. M., (2005), “Propyl paraben induces potassium efflux in Escherichia coli”, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 55, 1013–1015.

Brewis M., Clarkson G. J., Helliwell M., Holder A. M., McKeown N. B., (2000), “The Synthesis and Glass-Forming Properties of Phthalocyanine-Containing Poly(aryl ether) Dendrimers”, Chemistry A European Journal, 6 (24), 4630-4636.

Bryce M. R., Farren C., FitzGerald S., Beeby A, Batsanov A. S., (2002), “Synthesis, structure and optical characterisation of silicon phthalocyanine bis-esters”, Perkin Transaction 2, 59–66.

Calzavara P. G., (1999), “Photodynamic therapy: The present and the future.”, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2, 71-72.

Calzavara-Pinton P.G., Venturini M., Sala R., Capezzera R., Parrinello G., Specchia C., Zane C., (2008), “Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen’s disease and squamous cell carcinoma”, British Journal of Dermatology, 159 (1), 137-144.

Ciliberto E., Doris K. A., Pietro W. J., Reisner G. M., Ellis D. E., Fragall I., Herbstein F. H., Ratner M . A., Marks T. J., (1984), “π-π Interactions and Bandwidths in “Molecular Metals, A Chemical, Structural, Photoelectron Spectroscopic, and Hartree-Fock-Slater Study of Monomeric and Cofacially Joined Dimeric Silicon Phthalocyanines”, Journal of American Chemical Society, 106, 7748-7761.

Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. P., (1999), “Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections”, Science, 284, 1318-1322.

Dai T., Fuchs B. B., Coleman J. J., Prates R. A., Astrakas C., Denis T. G. St., Ribeiro M. S., Mylonakis E., Hamblin M. R., Tegos G. P., (2012), “Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform”, Frontiers in Microbiology, 3 (120), 1-16.

Darwish R.M., Bloomfield S. F., (1997), “Effect of ethanol, propylene glycol and glycerol on the interaction of methyl and propyl p-hydroxybenzoate with Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa”, International Journal of Pharmaceutics, 147, 51-60.

Doron S., Friedman M., Falach M., Sadovnic E., Zvia H., (2001), “Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm Streptococcus sobrinus”, International Journal of Antimicrobial Agents, 18 (6), 575-578.

Dougherty T. J., Marcus S. L., (1992), “Photodynamic Therapy”, European Journal Cancer, 28 (10), 1734-1742.

Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. J., (1998), “Photodynamic Therapy”, National Cancer Institute, 90 (12), 889 - 905.

Drenkard E., (2003), “Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa biofilms”, Microbes Infect, 5, 1213-1219.

DuBois R. N., Abramson S. B., Crofford L., Gupta R. A., Simon L. S., (1998), “Cyclooxygenase in biology and disease”, The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 12, 1063-1073.

Durmus M., Yaman H., Göl C., Ahsen V., Nyokong T., (2011), “Water-soluble quaternized mercaptopyridine-substituted zinc-phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties”, Dyes and Pigments, 91, 153-163.

Fukuzimi S., Fernandez-Lazaro F., Ohkubo K., (2011), “Synthesis and photophysical of silicon phthalocyanines-perylenebisimide trials connected through rigid and flexible bridges”, Chemistry A European Journal, 17, 9153-9163

Gold M.H., Goldman M.P., (2004), “5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: Where we have been and where we are going”, Dermatologic surgery, 30, 1077-1083.

Hamblin M. R., Hasan T., (2004), “Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease”, Photochemical Photobiological Sciences, 3, 436-450.

Hönigsmann H., Szeimies R. M., Knobler R., (2008), “Photochemotherapy and Photodynamic Therapy”, Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine’de., 7th. Edition, New York, Mc Graw Hill.

J.Moan J., Peng Q., (2003), “Photodynamic Therapy. Comprehensive Series in Photochemical and Photobiological Sciences”, 1st. Edition, The Royal Society of Chemistry.

Jeffes E. W., McCullough J. L., Weinstein G. D., Fergin P. E., Nelson J. S., (1997), “Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid”, Arch Dermatol, 133, 727-732.

Jiang X. J., Lo P. C., Tsang Y. M., Yeung S. L., Fong W. P., Ng D. K. P., (2010a), “Phthalocyanine-polyamine conjugates as pH-controlled photosensitizers for photodynamic therapy”, Chemistry - A European Journal, 16 (16), 4777–4783.

Jiang X. J., Lo P. C., Yeung S. L., Fong W. P., Ng D. K. P., (2010b), “A pH-responsive fluorescence probe and photosensitizer based on a tetraamino silicon(IV) phthalocyanine”, Chemical Communications , 46 (18), 3188-3190.

Jones M. K., Wang H., Peskar B. M., Levin E., Itani R. M., Sarfeh I.J., Tarnawski A.S., (1999), “Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing”, Nature Medicine, 5 (12), 1418-1423

Josefsen L. B., Boyle R. W., (2008), “Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer”, British Journal of Pharmacology, 154, 1–3.

Kakiuchi Y., Tsuji S., Tsujii M., Murata H., Kawai N., Yasumaru M., Kimura A., Komori M., Irie T., Miyoshi E., Sasaki Y., Hayashi N., Kawano S., Hori M., (2002), “Cyclooxygenase-2 activity altered the cellsurface carbohydrate antigens on colon cancer cells and enhanced liver metastasis”, Cancer Research, 62(5), 1567-1572.

Kennedy B. J., Murray K. S., Zwack P. R., Homborg H., Kalz W., (1986), “Spin states in iron(III) phthalocyanines studied by Moessbauer, magnetic susceptibility, and ESR measurements”, Inorganic Chemistry, 25, 2539-2545.

Kim Y. K., Kang H-J., Jang Y. W., Lee S. B., Lee S. M., Jung K. S., Lee J. K., Kim M. R., (2008), “Synthesis, Characterization, and Photovoltaic Properties of Soluble TiOPc Derivatives”, International Journal of Molecular Sciences, 9, 2745-2756.

Komerik N., Macrobert A.J., (2006), “Photodynamic therapy as an alternative antimicrobial modality for oral infections”, Journal of Enviromental Pathology Toxicology and Oncology, 25, 487-504.

Konopka K., Goslinski T., (2007), “Photodynamic therapy in dentistry”, Journal of Dental Research, 86 (8), 694-707.

Lai J. C., Lo P. C., Ng D. K. P., Ko W. H., Leung S. C. H., Fung K. P., Fong W. P., (2006), “BAM-SiPc, a novel agent for photodynamic therapy, induces apoptosis in human hepatocarcinoma HepG2 cells by a direct mitochondrial action”, Cancer Biology and Therapy, 5 (4), 413-418

Lee P. P. S., Lo P. C., Chan E. Y. M., Fong W.-P., Ko W. H., Ng D. K. P., (2005), “Synthesis and in vitro photodynamic activity of novel galactose-containing phthalocyanines”, Tetrahedron Letters, 46 (9), 1551-1554.

Leng X., Ng D. K. P., (2007), “Axial Coordination of Porphyrinatocobalt(II) Complexes with Bis(pyridinolato)silicon(IV) Phthalocyanines”, European Journal of Inorganic Chemistry, 4615–4620.

Leung S. C. H., Lo P. C., Ng D. K. P., Liu W. K., Fung K. P., Fong W. P., (2008), “Photodynamic activity of BAM-SiPc, an unsymmetrical bisamino silicon(IV) phthalocyanine, in tumour-bearing nude mice”, British Journal of Pharmacology, 154 (1), 4–12.

Levy J.G., Obochi M., (1996), “New applications of photodynamic therapy, Introduction”, Photochemistry and Photobiology, 64, 737–739.

Lo P. C., Huang J.-D., Cheng D. Y. Y., Chan E. Y. M., Fong W. P., Ko W. H., Ng D. K. P., (2004), “New amphiphilic silicon(IV) phthalocyanines as efficient photosensitizers for photodynamic therapy: Synthesis, photophysical properties, and in vitro photodynamic activities”, Chemistry - A European Journal, 10 (19), 4831-4838.

Lo P. C., Leung S. C. H., Chan E. Y. M., Fong W. P., Ko W. H., Ng D. K. P., (2007), “Photodynamic effects of a novel series of silicon- (IV) phthalocyanines against human colon adenocarcinoma cells”, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 4 (2), 117–123.

Luksiene Z., (2003), “Photodynamic Therapy: Mechanism of Action and Ways To Improve The Efficiency of Treatment”, MEDICINA, 39 (12), 1137-1150.

Ma Y., Marquis R. E., (1996), “Irreversible paraben inhibition of glycolysis by Streptococcus mutans GS-5”, Letters in Applied Microbiology, 23, 329-333.

Maillard J. Y., (2002), “ Bacterial target sites for biocide action”, Symposium Series Society for Applied Microbiology, 31, 16–27.

Mantareva V., Petrova D., Avramov L., Angelov I., Borisova E., Peeva M., Wöhrle D., (2005), “Long wavelength absorbing cationic Zn(II)-phthalocyanines as fluorescent contrast agents for B16 pigmented melanoma”, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 9 (1), 47-53.

Miller J. D., Baron E.D., Scull H., Hsia A., Berlin J. C., McCormick T., Colussi V., Kenney M. E., Cooper K. D., Oleinick N. L. (2007), “Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4: The case experience with preclinical mechanistic and early clinical–translational studies”, Toxicology and Applied Pharmacology, 224 (3), 290-299.

Morris C. D., Armstrong G. R., Bigley G., Green H., Attwood S. E., (2001), “Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence”, The American Journal of Gastroenterology, 96 (4), 990-996.

Ng D. K. P., (2003), “Dendritic phthalocyanines: synthesis, photophysical properties, and aggregation behavior”, Comptes Rendus Chimie, 6, 903-910.

Ng D. K. P., Dphila, Pui-Chi L., Stanley C. H., Leungb, Elaine Y .M., Chanb, Wing-Ping F., Wing-Hung K., (2007), “Photodynamic effects of a novel series of silicon(IV) phthalocyanines against human colon adenocarcinoma cells” Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 4, 117—123

Ng D. K. P., Xiong-Jie J., Sin-Lui Y., Pui-Chi L., Wing-Ping F., (2011), “Phthalocyanine-Polyamine Conjugates as Highly Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy”, Journal of Medicinal Chemistry, 54, 320–330.

Ng D., Jian-Yong L., Eugeny A. E., Beate R., (2009), “Switching the photo-induced energy and electron transfer processes in BODIPY-phthalocyanine conjugates” The Royal Society of Chemistry, Chemical Communications, 12, 1517–1519.

Ng D., Michael T. M. C., Chi-Fung C. (2004) “Assembling tetrapyrrole derivatives through axial coordination”, Tetrahedron, 60, 6889-6894.

Oleinick N. L., Antunez A. R., Clay M. E., Rihter B. D., Kenney M. E., (1993), “New phthalocyanine photosensitizers for photodynamic therapy”, Photochemistry and Photobiology, 57 (2), 242-247.

Prasad P. N., (2003) “Introduction to Biophotonics”, 1st. Edition, John Wiley and Sons, Incorporation.

Raab O., (1900) “Ueber die Wirkung Fluorescierenden Stoffe auf Infusorien”, Zeitschrift für Biologie, 39, 524-546.

Sasa N., Okada K., Nakamura K., Okada S., (1998), “Synthesis, structural and conformational analysis and chemical proporties of phthalocyaninatometal complexes”, Journal of molecular structure, 446, 163-178.

Scalise I., Durantini E. N., (2005), “Synthesis, properties, and photodynamic inactivation of Escherichia coli using a cationic and a noncharged Zn(II) pyridyloxyphthalocyanine derivatives”, Bioorganics and Medical Chemistry, 13, 3037 – 3045.

Sharwani A., Jerjes W., Salih V., Macrobert A. J., El-Maaytah M., Khalil H. S., (2006), “Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acidinduced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy”, Journal of Photochemistry and Photobiology B, 83,27-33.

Smith A. W., (2005), “Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems”, Advanced Drug Delivery Reviews, 57 (10), 1539-1550.

Soni, M. G., Taylor, S. L., Greenberg, N. A. et al., (2002), “Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of thepublished literature”, Food and Chemical Toxicology, 40, 1335–1373.

Souza R. F., Shewmake K., Beer D. G., Cryer B., Spechler S. J., (2000), “Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells”, Cancer Research, 60(20), 5767-5772.

Stepp H., (2003), “Principles Of Clinical Photodynamic Therapy”, Acta Endoscopia, 33 (4), 493 – 509

Tappeiner V. H., (1900), “Ueber die Wirkung fluorescierenden Stoffe auf Infusiorien nach Versuchen von O.Raab”, Münchener Medizinische Wochenschrift, 5, 47-48.

Tirand L., Frochot C., Vanderesse R.., Thomas N., Trinquet E., Pinel S., Viriot M., Guillemin F., Barberi-Heyob M., (2006), “Peptide competing with VEGF165 binding on neuropilin-1 mediates targeting of a chlorin-type photosensitizer and potentiates its photodynamic activity in human endothelial cells”, Journal of Controlled Release, 111, 153-164.

Tope WD, Shaffer JJ., (2003), “Photodynamic Therapy”, 2nd. Edition , Harcourt Health Sciences Publishers.

Valkova, N., Lepine, F., Labrie, L. et al. (2003), “Purification andcharacterization of PrbA, a new esterase from Enterobacter cloacae hydrolyzing the esters of 4-hydroxybenzoic acid (parabens)”, Journal of Biological Chemistry, 278, 12779–12785.

Wainwright M. (1998), “Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT)”, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 42, 13-28.

Web 1, (2014), http://www.oncomark.com/go/research/angiogenesis (Erişim Tarihi: 12/02/2014).

Wheeler B. L., Nagasubramanian G., Bard A. J., Schechtman L. A., Dininny D. R., Kenney M. E., (1984), “A Silicon Phthalocyanine and a Silicon Naphthalocyanine: Synthesis, Electrochemistry and Electrogenerated Chemiluminescence”, Journal of the American Chemical Society, 106, 7404-7410
.

Zhao Z., Chan P. S., Li H., Wong K. L., Wong R. N. S., Mak N.-K., Zhang J., Tam, W H. L., Wong Y., Kwong D. W. J., Wong W. K., (2012), “Highly Selective Mitochondria-Targeting Amphiphilic Silicon(IV) Phthalocyanines with Axially Ligated Rhodamine B for Photodynamic Therapy”, Inorganic Chemistry, 51 (2), 812-821.

Zheng H., (2005), “A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy”, Cancer Research and Treatment, 4, 283-293.

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

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Edirne ’de doğan Gökçe CANAN TAŞKIN, ilk, orta ve lise eğitimini Edirne ’de tamamlamıştır. 2009 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden mezun olup, 2010 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlamıştır.