T.C.

GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEDEFLİ KANSER TEDAVİSİ İÇİN YENİ ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

MELTEM GÖKSEL

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE

2013

T.C.

GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEDEFLİ KANSER TEDAVİSİ İÇİN YENİ ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

MELTEM GÖKSEL

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. DEVRİM ATİLLA

II. TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. NİL SAYDAN

GEBZE

2013

DOKTORA TEZİ JÜRİ ONAY SAYFASI

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

JÜRİ

ÜYE
(TEZ DANIŞMANI) : Doç. Dr. Devrim ATİLLA

ÜYE : Prof. Dr. Vefa AHSEN

ÜYE : Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK

ÜYE : Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ

ÜYE : Doç. Dr. Şaziye ABDURRAHMANOĞLU

ONAY

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

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

TEZİN BAŞLIĞI: HEDEFLİ KANSER TEDAVİSİ İÇİN YENİ ASİMETRİK FTALOSİYANİNLER

YAZAR: MELTEM GÖKSEL

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

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

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

SUMMARY

TITLE OF THESIS: NEW ASYMMETRIC PHTHALOCYANINES FOR TARGETED CANCER TREATMENT

AUTHOR: MELTEM GÖKSEL

The PDT based on activation of photo sensitizers by light with appropriate wavelength and generation of reactive oxygen species (ROS) including free radicals and singlet oxygen ($^1O_2$). This ROS will then react with biological macromolecules such as nucleic acids, proteins and fats resulting in destroying cancerous cells. The physico-chemicals properties of photosensitizers plays central role in PDT. The ideal ptotosensitisers will not damage the cell as its own but upon induction by light; it will induce damage in cells. Phtalocyanines are the second generation photosensitisers. As its own, they show week foto-activity. But when they attached to ligands asymmetrically, photo-activity will increase. In recent years, many Pcs with attached polypeptides has been synthesized for usage in PDT. In such cases, it has been shown that Pc can possibly be targeted to cancerous tissues with high levels of accumulation.

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

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

TEŞEKKÜR

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

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

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

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

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

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

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

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

3.2.2. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ) 24

3.2.3. Fotobozunma (Photodegradation) 26

3.2.4. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d) 28

4. KANSER 29

4.1. Kanserde Tedavi Yöntemleri 31

5. ALTERNATİF KANSER TEDAVİ YÖNTEMİ "PDT" 32

5.1. PDT'de kullanılan Işığa Duyarlı Maddenin Sahip Olması Gereken Özellikler 33

5.2. PDT'de Kullanılan Işığa Duyarlı Maddeler "PS" 34

5.2.1. Birinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler 34

5.2.1.1. Hematoporfirin (Hp) ve Fotofrin (Photofrin®) 35

5.2.2. İkinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler 36

5.2.2.1. Mezotetrahidroksifenilklorin (Foscan®, m-THPC) 36

5.2.2.2. Mono-L-aspartilklorin e6 (MACE, NPe6) 37

5.2.2.3. Verteporfin (Visudyne ®) 38

5.2.2.4. D-Aminolevulinic acid (5-ALA) 38

5.2.2.5. *Mezo*-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-$TPPS_4$) 39

5.2.2.6. Ftalosiyanin 40

5.2.3. Üçüncü Nesil Işığa Duyarlı Maddeler 40

5.3. PDT'de PS Olarak Ftalosiyaninlerin Kullanılması 41

5.4. PDT'de Hedefleme 42

5.4.1. Antibadi kullanımı (Mab) 43

5.4.2. Kan plazma proteinlerinin kullanımı 43

5.4.3. Peptid konjugasyonu 44

5.4.4. Küçük ligand konjugasyonu 44

5.4.5. Oligonükleotit konjugasyonu 44

5.5. Çalışmanın Literatürdeki Yeri ve Amacı 45

6. DENEYSEL KISIM 48

6.1. Kullanılan Madde ve Aletler 48

6.1.1. Kimyasallar 48

6.1.2. Cihazlar 50

6.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi 51

6.2.1. **(1)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 51

6.2.2. **(2)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 52

6.2.3. **(3)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 54

6.2.4. **(4a)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 55

6.2.5. **(4b)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 58

6.2.6. **(5a)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 61

6.2.7. **(5b)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 64

6.3. Nonperiferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin **(6-13)** Sentez ve Karakterizasyonu 67

6.3.1. **(6)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 67

6.3.2. **(7)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 72

6.3.3. **(8)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 77

6.3.4. **(9)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 82

6.3.5. **(10)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 87

6.3.6. **(11)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 92

6.3.7. **(12)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 96

6.3.8. **(13)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 100

6.4. Nonperiferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin **(6-13)** Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 104

6.4.1. Agregasyon Ölçümleri 104

6.4.2. Fotokimyasal Ölçümler 110

6.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_{Δ}) 110

6.4.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_{d}) 115

6.4.3. Fotofiziksel Ölçümler 120

6.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri 121

6.5. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin **(14-21)** Sentez ve Karakterizasyonu 126

6.5.1. **(14)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 126

6.5.2. **(15)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 130

6.5.3. **(16)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 134

6.5.4. **(17)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 138

6.5.5. **(18)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 144

6.5.6. **(19)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 149

6.5.7. **(20)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 154

6.5.8. **(21)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 158

6.6. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin **(14-21)** Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 162

6.6.1. Agregasyon Ölçümleri 162

6.6.2. Fotokimyasal Ölçümler 167

6.6.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ) 167

6.6.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d) 172

6.6.3. Fotofiziksel Ölçümler 177

6.6.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri 177

6.7. Periferal COOH ve N_3 Sübstitüe ZnPc Türevlerinin **(22-29)** Sentez ve Karakterizasyonu 182

6.7.1. **(22)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 182

6.7.2. **(23)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 186

6.7.3. **(24)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 191

6.7.4. **(25)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 195

6.7.5. **(26)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 199

6.7.6. **(27)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 203

6.7.7. **(28)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 207

6.7.8. **(29)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 211

6.8. Periferal COOH ve N_3 Grubu İçeren ZnPc **(22-29)** Türevlerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 215

6.8.1. Agregasyon Ölçümleri 215

6.8.2. Fotokimyasal Ölçümler 220

6.8.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ) 220

6.8.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d) 225

6.8.3. Fotofiziksel Ölçümler 231

6.8.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri 231

6.9. Peptid Sentez ve Karakterizasyonu 236

6.9.1. **(30)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 238

6.9.2. **(31)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 241

6.10. Prob (PPQ) Sentezi ve Karakterizasyonu 244

6.10.1. Pc-Peptid konjugasyonu ve Karakterizasyonu 244

6.10.1.1. **(32)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 244

6.10.1.2. **(33)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 249

6.10.2. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin **(32,33)** Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 254

6.10.2.1. Agregasyon Ölçümleri 254

6.10.2.2. Fotokimyasal Ölçümler 256

6.10.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_{Δ}) 256

6.10.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_{d}) 258

6.10.2.3. Fotofiziksel Ölçümler 260

6.10.2.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri 260

6.10.3. Söndürücü Konjugasyonu ve Karakterizasyonu 262

6.10.3.1. **(34)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 263

6.10.3.2. **(35)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 265

6.10.3.3. **(36)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 267

6.10.3.4. **(37)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 269

6.10.3.5. **(38)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 271

6.10.3.6. **(39)** Numaralı Bileşiğin Sentezi 273

6.10.4. Söndürücü Konjuge ZnPc Türevlerinin (34-39) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümleri 275

6.10.4.1. Spektral Örtüşme Ölçümleri 275

6.10.4.1.1. **(32)** numaralı PP bileşiğinin emisyonu ile Q_1, Q_2 ve Q_3 absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları 275

6.10.4.1.2. **(33)** numaralı PP bileşiğinin emisyonu ile Q_1, Q_2 ve Q_3

absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları 277

6.10.4.2. Fotokimyasal Ölçümler 278

6.10.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φΔ) 278

6.10.4.3. Fotofiziksel Ölçümler 282

6.10.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri 282

7. SONUÇ VE TARTIŞMA 287

KAYNAKLAR DİZİNİ 295

ÖZGEÇMİŞ 304

EK 1 305

EK 2 306

EK 3 318

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

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

5.3. Foscan®, m-THPC yapısı 37

5.4. Mono-L-aspartil klorin e6 (MACE, NPe6) yapısı 37

5.5. Verteporfin (Visudyne ®) yapısı 38

5.6. D-Aminolevulinic acid (5-ALA) yapısı 39

5.7. Mezo-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-TPPS4) yapısı 39

6.1. Fotokimyasal ölçümlerde kullanılan ışıklandırma düzeneği 110

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo **Sayfa**

6.1. Sentezlerde, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler 48

6.2. Yapı aydınlatma ve sentez çalışmalarında kullanılan cihazlar 50

6.3. Nonperiferal Sübstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri 109

6.4. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki φ_{Δ} değerleri 115

6.5. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki φ_{d} değerleri 120

6.6. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 125

6.7. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 125

6.8. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri 166

6.9. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki φ_{Δ} değerleri 171

6.10. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki φ_{d} değerleri 176

6.11. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki 181

emisyon ve eksitasyon dalga boyları

6.12. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 181

6.13. Periferal COOH ve N_3 Sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri 219

6.14. Periferal COOH ve N_3 Sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri 224

6.15. Periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki φ_d değerleri 230

6.16. Periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları 235

6.17. Periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 235

6.18. Peptid konjuge ZnPc Türevlerinin (**32, 33**) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri 251

6.19. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32-33**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri 253

6.20. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) DMSO içerisindeki φ_d değerleri 255

6.21. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları 257

6.22. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri 257

6.23. Söndürücü bileşiklerinin DMSO içerisindeki spektral özellikleri 262

6.24. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**34-39**) DMSO içerisindeki φ_{Δ} değerleri 282

6.25. Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin **(34-39**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları 286

6.26. Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (**34-39**) floresans kuantum verimleri ve ömürleri 286

ŞEMALAR DİZİNİ

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

6.24. **22** numaralı bileşiğin sentezi 182

6.25. **23** numaralı bileşiğin sentezi 186

6.26. **24** numaralı bileşiğin sentezi 191

6.27. **25** numaralı bileşiğin sentezi 195

6.28. **26** numaralı bileşiğin sentezi 199

6.29. **27** numaralı bileşiğin sentezi 203

6.30. **28** numaralı bileşiğin sentezi 207

6.31. **29** numaralı bileşiğin sentezi 211

6.32. Peptid dizisi sentezi 237

6.33. **30** numaralı bileşiğin sentezi 238

6.34. **31** numaralı bileşiğin sentezi 241

6.35. **32** numaralı bileşiğin sentezi 244

6.36. **33** numaralı bileşiğin sentezi 249

6.37. **34** numaralı bileşiğin sentezi 263

6.38. **35** numaralı bileşiğin sentezi 265

6.39 **36** numaralı bileşiğin sentezi 267

6.40. **37** numaralı bileşiğin sentezi 269

6.41. **38** numaralı bileşiğin sentezi 271

6.42. **39** numaralı bileşiğin sentezi 273

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum		Sayfa
6.1.	**4a** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	56
6.2.	**4a** numaralı bileşiğin kütle spektrumu.	56
6.3.	**4a** numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.	57
6.4.	**4a** numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.	57
6.5.	**4b** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	59
6.6.	**4b** numaralı bileşiğin kütle spektrumu.	59
6.7.	**4b** numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.	60
6.8.	**4b** numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.	60
6.9.	**5a** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	62
6.10.	**5a** numaralı bileşiğie ait kütle spektrumu.	62
6.11.	**5a** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.	63
6.12.	**5a** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.	63
6.13.	**5a** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.	65
6.14.	**5a** numaralı bileşiğie ait kütle spektrumu.	65
6.15.	**5a** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.	66
6.16.	**5a** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.	66
6.17.	**6** numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu.	68
6.18.	**6** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.	68

6.19. **6** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 69

6.20. **6** numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 69

6.21. **6** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 70

6.22. **6** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 71

6.23. **7** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 73

6.24. **7** numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 73

6.25. **7** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 74

6.26. **7** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 74

6.27. **7** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 75

6.28. **7** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 76

6.29. **8** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 78

6.30. **8** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 78

6.31. **8** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 79

6.32. **8** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 79

6.33. **8** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 80

6.34. **8** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 81

6.35. **9** numaralı bileşiğine ait FT-IR spektrumu. 83

6.36. **9** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 83

6.37. **9** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 84

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

spektrumu. 84

6.39. **9** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu. 85

6.40. **9** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. Spektrumunda agregasyon tayini. 86

6.41. **10** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 88

6.42. **10** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 88

6.43. **10** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 89

6.44. **10** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 89

6.45. **10** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 90

6..46 **10** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda kloroform içerisinde alınan UV-Vis. Spektrumunda agregasyon tayini. 91

6.47. **11** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 93

6.48. **11** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 93

6.49. **11** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 94

6.50. **11** numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 94

6.51. **11** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 95

6.52. **12** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 97

6.53. **12** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 97

6.54. **12** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 98

6.55. **12** numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 98

6.56. **12** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 99

6.57. **13** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 101

6.58. **13** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 101

6.59. **13** numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 102

6.60. **13** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 102

6.61. **13** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 103

6.62. **6** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 105

6.63. **7** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 105

6.64. **8** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 106

6.65. **9** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 106

6.66. **10** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 107

6.67. **11** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 107

6.68. **12** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 108

6.69. **13** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 108

6.70. **6** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 111

6.71. **7** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 111

6.72. **8** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 112

6.73. **9** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 112

6.74. **10** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 113

6.75. **11** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri

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

6.92. **12** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 660nm). 124
6.93. **13** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon Spektrumları (λ_{Ex}: 660nm). 124
6.94. **14** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 127
6.95. **14** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 127
6.96. **14** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 128
6.97. **14** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 128
6.98. **14** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 129
6.99. **15** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 131
6.100. **15** numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 131
6.101. **15** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 132
6.102. **15** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 132
6.103. **15** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu. 133
6.104. **16** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 135
6.105. **16** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 135
6.106. **16** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 136
6.107. **16** numaralı bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 136
6.108. **16** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 137
6.109. **17** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 139
6.110. **17** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 139
6.111. **17** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 140
6.112. **17** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR

Spektrumu. 140
6.113. **17** numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonlarının HPLC sonuçları 141
6.114. **17** numaralı bileşiğin 1. izomerinin DMF-d_7'de alınmış ^{1}H-NMR spektrumu (ABAB). 142
6.115. **17** numaralı bileşiğin 2. izomerinin DMF-d_7'de alınmış ^{1}H-NMR spektrumu (AABB). 142
6.116. **17** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 143
6.117. **18** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 145
6.118. **18** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 145
6.119. **18** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 146
6.120. **18** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 146
6.121. **18** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 147
6.122. **18** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini 148
6.123. **19** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 150
6.124. **19** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 150
6.125. **19** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 151
6.126. **19** numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 151
6.127. **19** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 152
6.128. **19** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 153
6.129. **20** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 155
6.130. **20** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 155
6.131. **20** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 156

6.132. **20** numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 156

6.133. **20** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu. 157

6.134. **20** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 157

6.135. **21** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 159

6.136. **21** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 159

6.137. **21** numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 160

6.138. **21** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR Spektrumu. 160

6.139. **21** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 161

6.140. **21** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini. 161

6.141. **14** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 162

6.142. **15** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 163

6.143. **16** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 163

6.144. **17** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 164

6.145. **18** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 164

6.146. **19** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 165

6.147. **20** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 165

6.148. **21** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 166

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

Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650nm).
6.166. **15** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650nm). 177
6.167. **16** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 640nm). 178
6.168. **17** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650nm). 178
6.169. **18** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645nm). 179
6.170. **19** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650nm). 179
6.171. **20** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 660nm). 180
6.172. **21** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 640nm). 180
6.173. **22** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 183
6.174. **22** numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 183
6.175. **22** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 184
6.176. **22** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 184
6.177. **22** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 185
6.178. **22** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 185
6.179. **23** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu. 187
6.180. **23** numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 187
6.181. **23** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 188
6.182. **23** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 188
6.183. **23** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 189

6.184. **23** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda kloroform ve kloroform+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 190

6.185. **23** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda etanol ve etanol + Triton X-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 190

6.186. **24** numaralı bileşiğin ait IR spektrumu. 192

6.187. **24** numaralı bileşiğin kütle spektrumu. 192

6.188. **24** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 193

6.189. **24** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 193

6.190. **24** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 194

6.191. **25** numaralı bileşiğin ait IR spektrumu. 196

6.192. **25** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 196

6.193. **25** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 197

6.194. **25** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 197

6.195. **25** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu. 198

6.196. **26** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 200

6.197. **26** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 200

6.198. **26** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 201

6.199. **26** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 201

6.200. **26** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 202

6.201. **27** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 204

6.202. **27** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 204

6.203. **27** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR

spektrumu. 205

6.204. **27** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 205

6.205. **27** numaralı bileşiğin 1x10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 206

6.206. **28** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 208

6.207. **28** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 208

6.208. **28** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 209

6.209. **28** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 209

6.210. **28** numaralı bileşiğin 1x10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 210

6.211. **29** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 212

6.212. **29** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu. 212

6.213. **29** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 213

6.214. **29** numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 213

6.215. **29** numaralı bileşiğin 1x10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 214

6.216. **22** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 215

6.217. **23** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 216

6.218. **24** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 216

6.219. **25** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 217

6.220. **26** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 217

6.221 **27** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda 218

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

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

6.256. **32** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 246

6.257. **32** numaralı bileşiğe DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 247

6.258. **32** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 248

6.259. **32** numaralı bileşiğin su ve su+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 248

6.260. **33** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu. 250

6.261. **33** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu . 251

6.262. **33** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu. 251

6.263. **33** numaralı bileşiğinin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu. 252

6.264. **33** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$ M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu. 253

6.265. **33** numaralı bileşiğin $1x10^{-5}$ M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki agregasyon UV-Vis. spektrumu. 253

6.266. **32** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 254

6.267. **33** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları. 255

6.268. **32** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 256

6.269. **33** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 257

6.270. **32** numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi. 258

6.271. **33** numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi. 259

6.272. **32** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve

Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 655nm). 260

6.273. **33** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645nm). 261

6.274. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_1 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 275

6.275. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_2 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 276

6.276. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 276

6.277. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_1 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 277

6.278. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_2 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 277

6.279. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 278

6.280. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 279

6.281. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_1 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 279

6.282. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_2 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 280

6.283. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 280

6.284. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 281

6.285. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile Q_1 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu. 281

6.286. **34** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 655 nm). 283

6.287. **35** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 655 nm). 283

6.288. **36** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm). 284

6.289. **37** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm). 284

6.290. **38** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm). 285

6.291. **39** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm). 285

7.1. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde Q bandı değerlerinin toplu gösterimi. 289

7.2. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi. 290

7.3. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde floresans kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi. 291

7.4. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi. 292

7.5. Amid bağı ile bağlanmış **PPQ** bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömürleri değerlerinin % olarak toplu gösterimi. 293

7.6. Triazol halkası ile bağlanmış **PPQ** bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömür değerlerinin % olarak toplu gösterimi 294

1. GİRİŞ

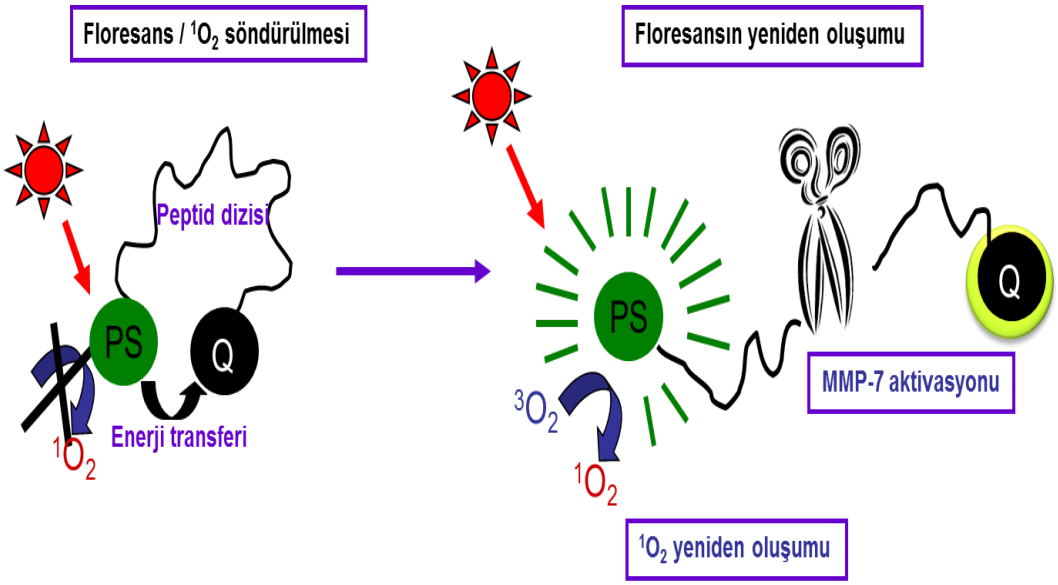
Fotodinamik terapi (Photodynamic Therapy: PDT), kanser tedavisi için ışığa duyarlı madde (photosensitizer: PS) ile muamele edilmiş olan dokunun ışıkla aktivasyonunu kapsayan bir tedavi yöntemidir. Ne PS ne de ışığın kendi başına toksik etkisi bulunmadığından PDT tümör dokuları için oldukça seçici bir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

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

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

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

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



Şekil 1.1. PROB işleyiş mekanizması.

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

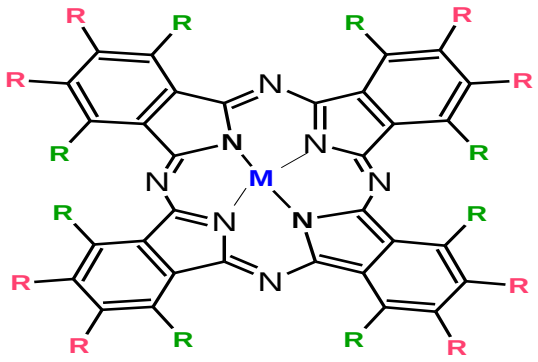
Aktiflenebilir PROB yapısında bulunan peptid dizisi, ekstraselüler Matriks metalloproteaz (MMP) enzimlerine substrat olacak aminoasit (aa) dizilimindedir. MMP'lar hücre dışı matriksi oluşturan bileşikleri yıkma kapasitesine sahip çinko bağımlı nötral endopeptitazlardır. Hücre dışı matriksin proteazlar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

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

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

2. FTALOSİYANİNLER

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



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

Ftalosiyaninler, doğada ve canlı yapılarında bulunan porfirinlerin sentetik türevleridir ve 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 Sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikler sayesinde günümüzde çok önem kazanmışlardır. Dört izoiminoindolin biriminden oluşan ftalosiyanin molekülü gergin bir yapıdadır. [Tirand et al., 1983].

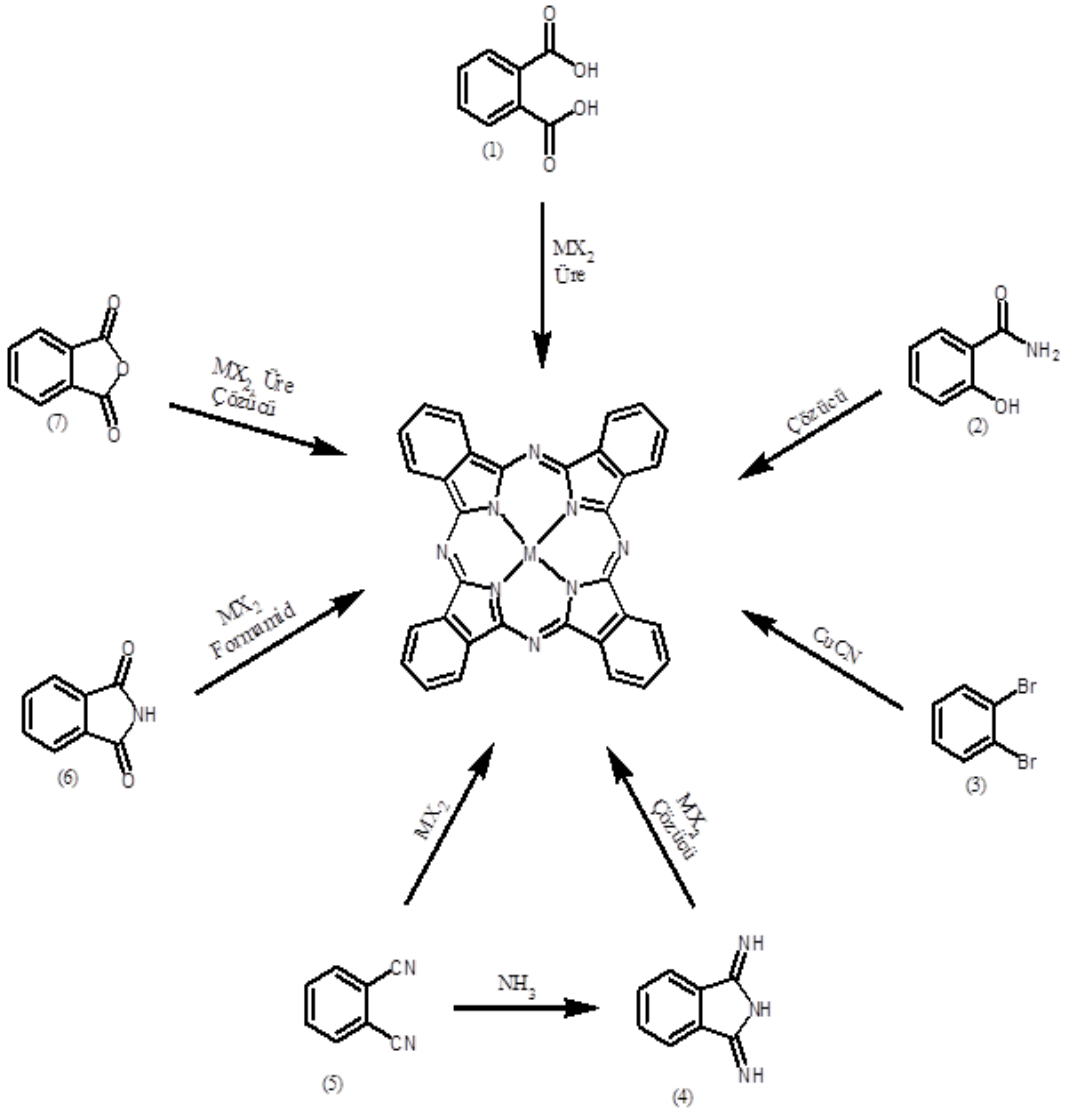
2.1. Ftalosiyaninlerin Sentezi

Pc bileşikleri, başlangıç maddesi olarak ftalik asit (1), o-siyanobenzamid (2), 1,2-dibromobenzen (3), 1,3-diiiminoizoindolin (4), ftalonitril (5), ftalimid (6) ve ftalik anhidrit (7) başlangıç maddelerinden yüksek kaynama noktasına sahip çözücü içerisinde veya doğrudan ısıtılarak siklotetramerleşme ile elde edilirler. Şekil 2.2'de başlangıç maddelerinin yapıları verilmiştir. Ürün verimini artırmak için kullanılan 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) ya da susuz NH_3 gibi bazik katalizörler ftalonitrilin siklotetramerizasyonunda etkili olan maddelerdir [Wöhrle et al., 1993]. Ftalosiyanin molekülü, iminoizoindolin yapısındaki H atomlarının metal iyonuyla kolaylıkla yer değiştirebilmesinden ötürü periyodik tablodaki hemen her metalle kompleks oluşturabilmektedir.

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

Ftalosiyaninlerin halka oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Ftalosiyaninler sübstitüe gruplara göre simetrik, asimetrik ve yarı simetrik yapılara dönüştürülebilir [Borodkin et al., 1958], [Hurley et al., 1967].

Ftalosiyaninlerin sentez yöntemleri toplu olarak Şekil 2.2'de görülmektedir:



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

2.2. Ftalosiyaninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

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

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

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

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

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

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

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

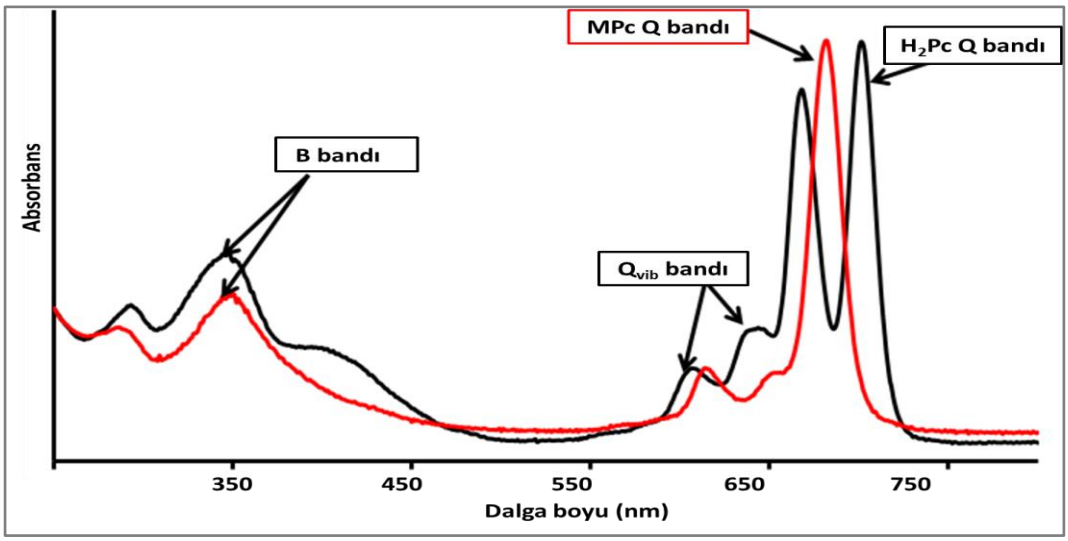
Ftalosiyaninler termal ve kimyasal kararlılığa sahiptir; havada 400–500°C'ye kadar önemli bir bozunmaya uğramazlar. Vakumda metal komplekslerinin büyük bir kısmı 900°C'den önce bozunmazken kuvvetli asit ve bazlara karşı da dayanıklıdırlar. Sadece kuvvetli oksitleyici reaktiflerle (nitrik asit, potasyum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

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

2.3. Ftalosiyaninlerin Spektral Özellikleri

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

Ftalosiyaninler, π elektronlarınca zengin olmalarından dolayı UV-Vis. bölgede π→π* geçişlerine karşılık gelen ftalosiyaninlere özgü kuvvetli absorpsiyon pikleri verirler. Bu geçişler çözücü türü, çözücü konsantrasyonu, sübstitüentler, metal iyonunun büyüklüğü, oksidasyon sayısı ve elektronik konfigürasyona göre spektrumda farklılıklar gösterir [Herrmann et al., 1998].

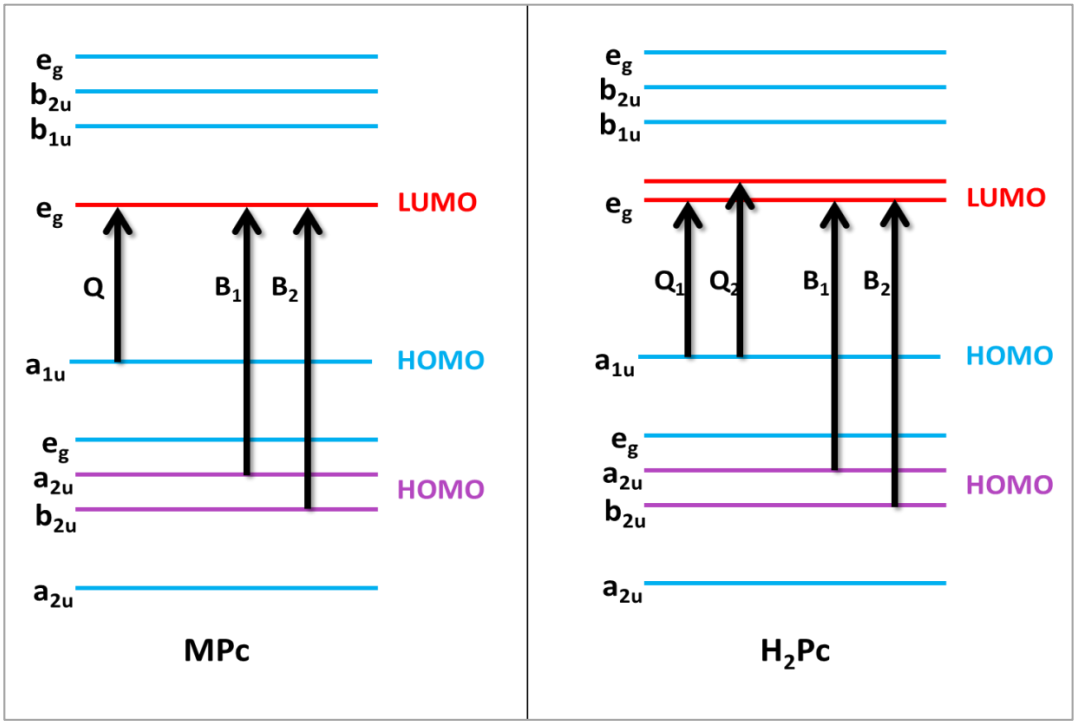


Şekil 2.3. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV-Vis. Spektrumu.

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

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

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



Şekil 2.4. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin Q ve B bandlarını oluşturan elektronik geçişlerinin şematik gösterimi.

Tetrabütilamonyumhidroksit gibi kuvvetli bir baz kullanılarak metalsiz ftalosiyanin protonları uzaklaştırılıp D_{4h} simetrisinde Pc^{2-} anyonu oluştuğunda Q-bandının ikiye yarılması yok olur. a_{2u} ve b_{2u} simetrisindeki HOMO'dan e_g simetrisindeki LUMO'ya geçiş sonucunda B-bandı B_1 ve B_2 olmak üzere ikiye yarılması beklenirken bu iki bandın enerjisi birbirine çok yakın olduğun için tek yayvan bir B-bandı olarak gözlenir.

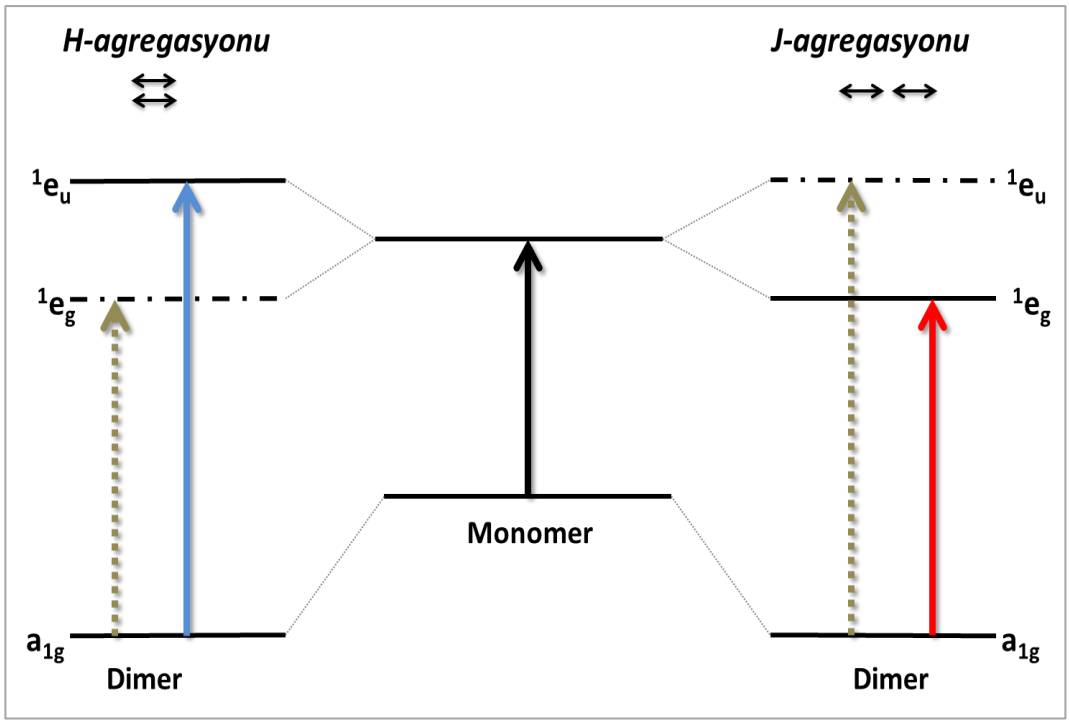
Ftalosiyanin bileşiklerinin çözücü konsantrasyonu ve polaritesine bağlı olarak UV-Vis. spektrumunda farklılıklar oluşmaktadır. Çözelti içinde ftalosiyanin özelliklerinin tartışılmasında en önemli nokta olarak düşünülen Q-bandındaki bu değişim oldukça önemlidir. Genellikle metalli ftalosiyaninlerin kloroform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

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

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

2.3.1.1. Ftalosiyaninlerde Agregasyon

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



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

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

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

2.3.2. Kırmızı Ötesi (Infrared; IR) Spektroskopisi

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

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

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

2.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

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

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

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

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

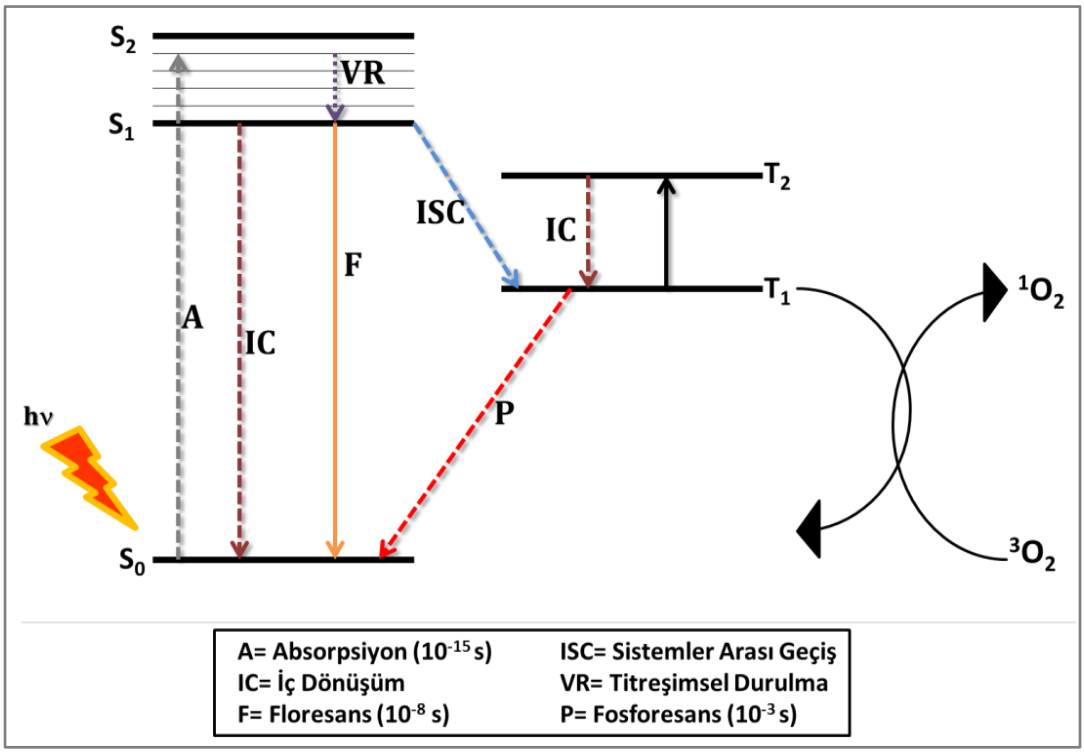
2.4. Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

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

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

3. FOTOFİZİKSEL ve FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

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



Şekil 3.1. Jablonski Diyagramı.

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

Singlet (S_1) ve triplet (T_1) uyarılmış haller potansiyel enerji eğrilerinin kesiştiği noktada ortak bir geometri paylaşırlar. Bu yüzden, iki elektronun spin eşlenmesini bozmak için bir mekanizma varsa, yani S_1 iken T_1'e dönüşümü mümkünse, molekül sistemler arası geçişe uğrar ve triplet hale geçer. Uyarılmış triplet hale geçen molekül fazla enerjisini moleküller arası çarpışmalar sırasında ya titreşim enerjisine dönüştürerek T_2 seviyesine çıkar ya da ışıma ile vererek temel hale döner (fosforesans). Üçüncü bir yol ise üzerindeki enerjiyi moleküler oksijene ($^3O_2$) vererek singlet oksijen ($^1O_2$) 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].

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

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

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

3.1. Fotofiziksel Özellikler

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

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

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

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

φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

$\varphi_{F(std)}$: 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.

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

$$\varphi_F = \frac{\tau_F}{\tau_O} \qquad \textbf{(3.2.)}$$

φ_F : Numunenin floresans kuantum verimi.

τ_F : Floresans ömürleri (Actual radiative lifetime).

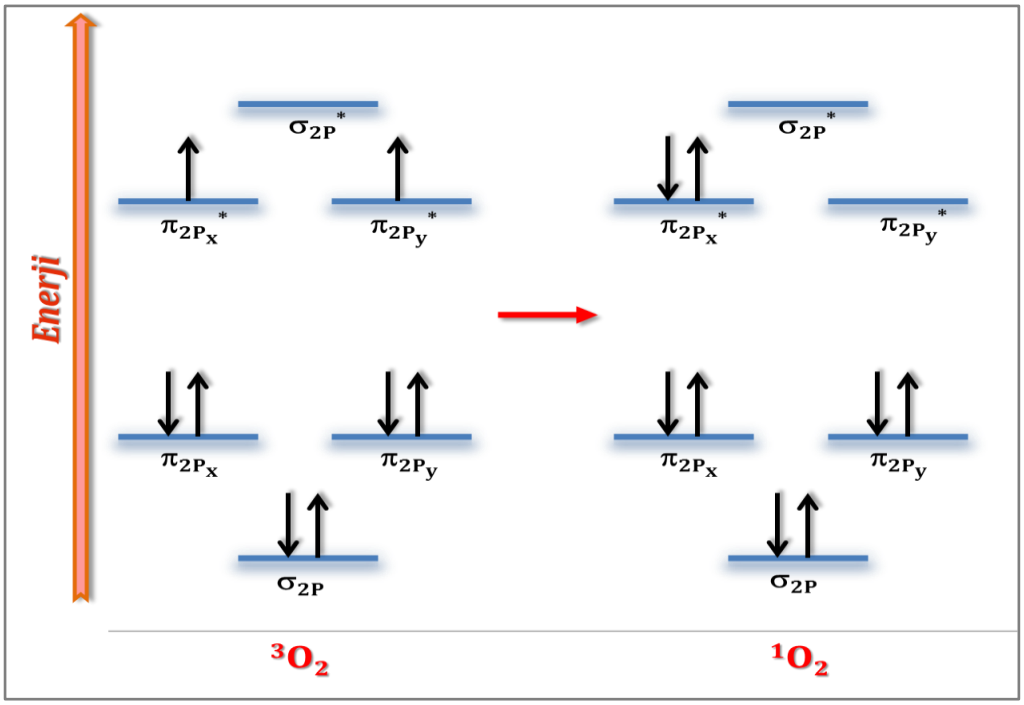
τ_0 : Numunenin doğal ışıma ömürleri (Natural radiative lifetime).

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

3.2. Fotokimyasal Özellikler

3.2.1. Singlet oksijen

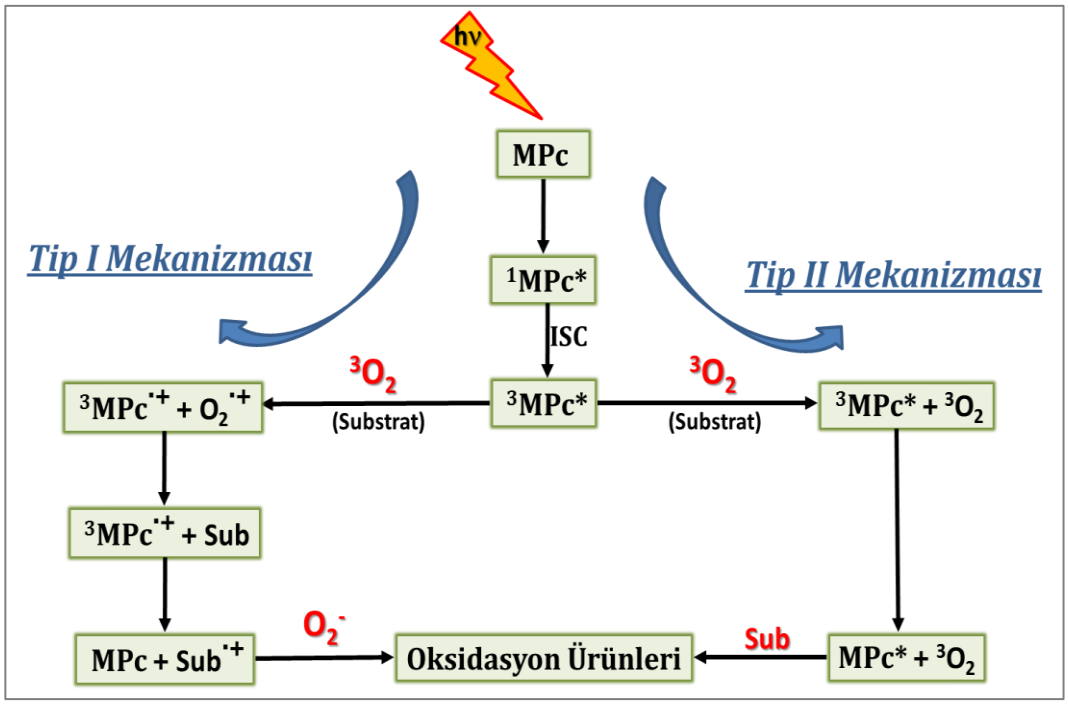
Temel haldeki moleküler oksijenin elektronik dizilimine bakıldığında karşıbağ orbitalinde eşleşmemiş iki elektronunun farklı orbitallerde, aynı spinli olacak şekilde yerleşmiş olduğu görülür. Bu yerleşime göre oldukça reaktif olması beklenen oksijen molekülü spin kısıtlanması sebebiyle aktivitesi oldukça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



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

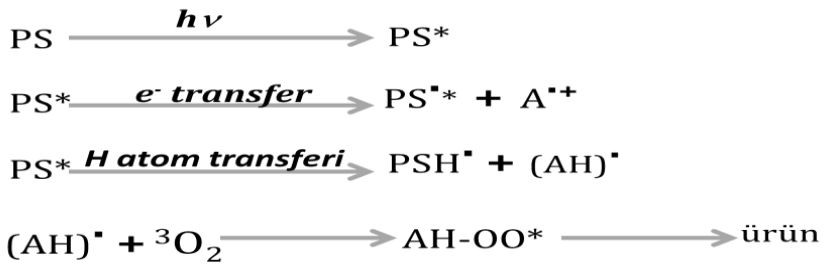
Moleküler oksijenin veya oksijenli organik molekülün direkt ışıkla uyarılması sonucunda singlet oksijen ($^1O_2$) oluşur. Oluşan $^1O_2$ formunda spin kısıtlanması ortadan kalkmıştır ve bu sebeple reaktivite çok yüksektir fakat düşük verimli olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Uyarılmış olan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

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



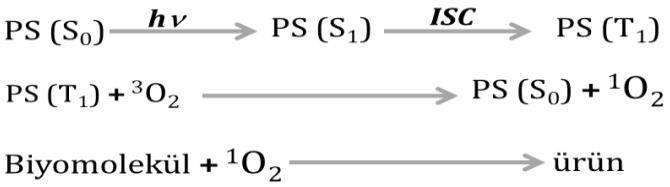
Şekil 3.3. Tip I ve Tip II mekanizmalarının şematik gösterimi.

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



Şekil 3.1. Tip I mekanizması için olası reaksiyonlar

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



Şekil 3.2. Tip II mekanizması için olası reaksiyonlar

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

3.2.2. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ)

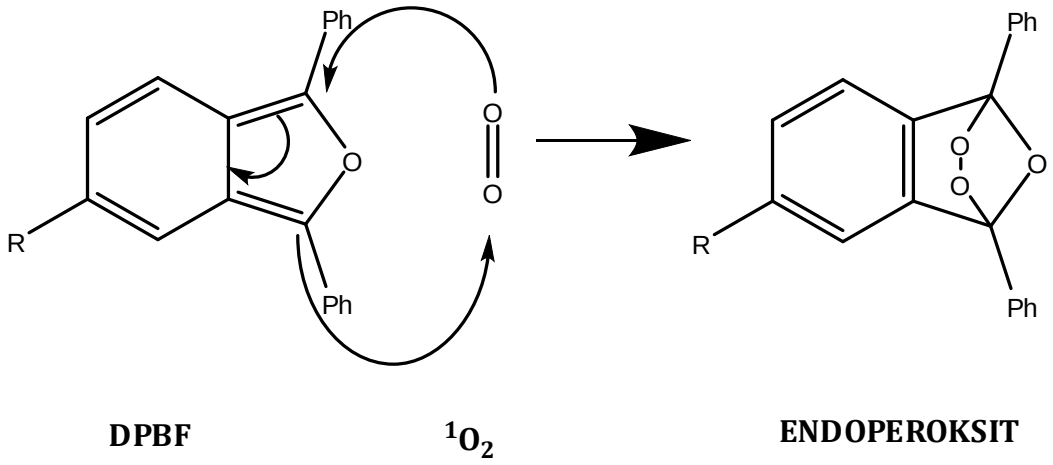
Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya sahip olduğu enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Sahip olduğu yüksek elektrofilik özelliğinden dolayı fenol, sülfit ve aminleri oksitleyebilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır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

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

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

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

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



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

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

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

φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi.

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

R : DPBF bileşiğinin numune varlığında absorbans değişimi.

$\mathbf{R_{Std}}$: DPBF bileşiğinin standart varlığında absorbans değişimi.

$\mathbf{I_{abs}}$: Numunenin absorpladığı ışık miktarı.

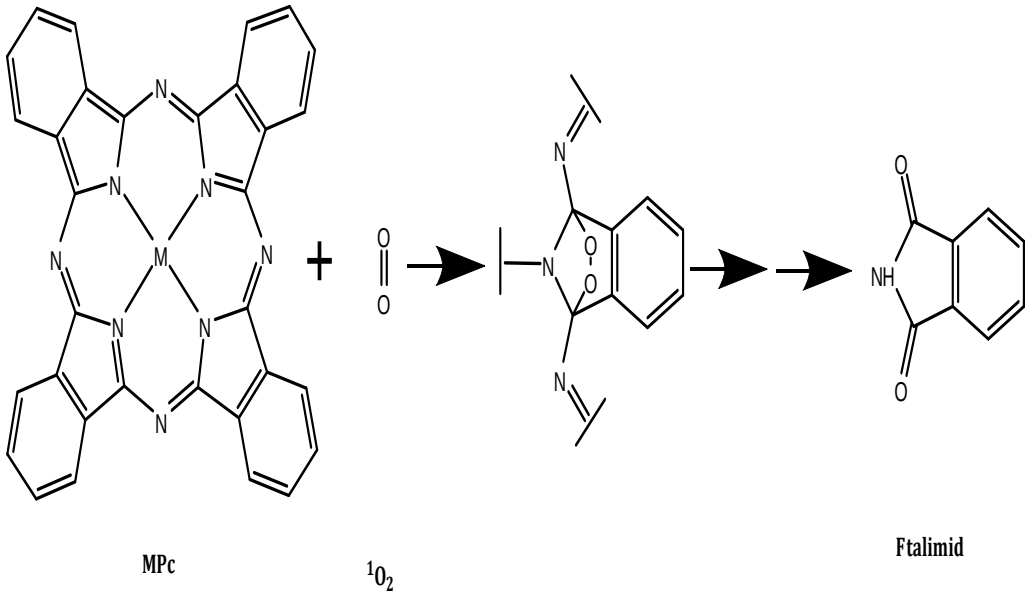
$\mathbf{I_{\Delta}^{std}}$: Standart maddenin absorpladığı ışık miktarı.

3.2.3. Fotobozunma (Photodegradation)

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

Işığın bazı kimyasal türler tarafından absorpsiyonuyla meydana gelen tepkimeler fotokimyasal tepkimeler olarak adlandırılır. Fotokimyasal işlemin ilk adımı ışığın bir fotokimyasal enerji biriminin (kuantum) bir molekülü aktiflemesidir. Bir kuantumun enerjisi h.ν çarpımına eşittir. h (Plank sabiti) : $6{,}62.10^{-27}$ erg.s ve ν (absorplanan ışığın frekansı): s^{-1} birimindedir.

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



Şekil 3.5. Pc bileşiğinin fotobozunması.

Fotobozunma reaksiyonlarını etkileyen en önemli iki faktör, kullanılan çözücüler ve bozunmaya uğrayan molekülün sahip olduğu 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.

3.2.4. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d)

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

$$\boldsymbol{\varphi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t}} \qquad \textbf{(3.4.)}$$

$\boldsymbol{\varphi_d}$: Numunenin fotobozunma kuantum verimi.

$\mathbf{C_0}$: Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

$\mathbf{C_t}$: Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.

$\mathbf{V}$: Kullanılan hacim.

$\mathbf{N_A}$: Avagadro sabiti.

$\mathbf{t}$: Işınlama zamanı.

$\mathbf{S}$: Işınlama için kullanılan UV küvetinin alanı.

$\mathbf{I_{abs}}$: Kullanılan ışığın gücü.

4. KANSER

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

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

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

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

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

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

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

Apoptozis, embriyolojik gelişimde ve oluşan dokuların devamlılığında anahtar rol oynar. Erişkinlerde apoptozis, hücre proliferasyonunu dengeleyici olarak görev alarak sabit hücre sayısının korunmasını sağlar. Örneğin kemik iliğinden devamlı olarak hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık $5x10^{11}$ kan hücresi apoptoz yolu ile yok edilmektedir. Ek olarak apoptozis, hasara uğramış ya da organizma için tehlike arz eden hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağladığından, bir savunma mekanizması olarak da görev alır [Hekim, 2003].

4.1. KANSERDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

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

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

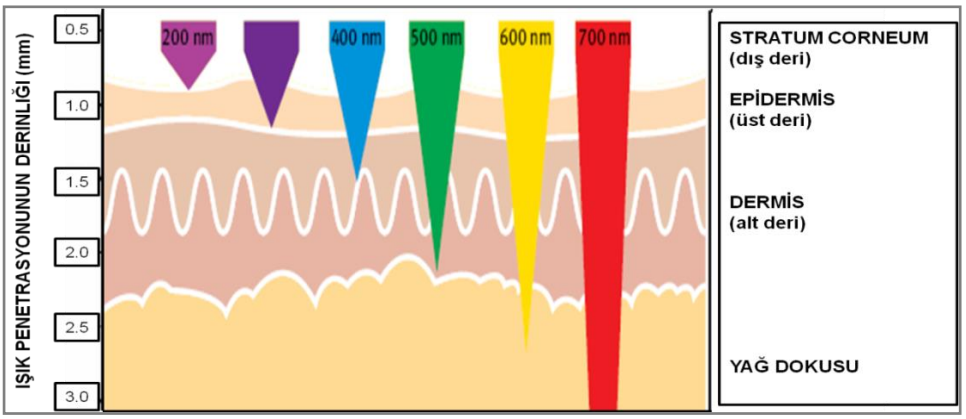
5. ALTERNATİF KANSER TEDAVİ YÖNTEMİ "PDT"

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

PDT, toksik olmayan ışığa duyarlı madde, ışık ve oksijen'in üçlü kombinasyonu ile tümör yıkımını tetikleyici etki gösterir. Ne PS ne de ışık kendi başına toksik etkide bulunmazlar. PDT'nin temeli uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan PS tarafından başlatılan bazı fotokimyasal reaksiyonlardır. PDT sonucunda etkili bir biyolojik cevabın oluşabilmesi için serbest radikaller ve $^1O_2$'e, dolayısıyla da moleküler oksijen (O_2)'e ihtiyaç duyulur [Moor et al., 2003].

PDT yaşa bağlı makular dejenerasyondan, pre-malign dermatolojik bir hastalık olan aktinik 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].

Kullanılan ışığın dalga boyu ile ışığın doku içinde ulaşabildiği derinlik (penetrasyon) ilişkilidir ancak dalga boyuyla birlikte, ışığın hücreler ve diğer mikroyapılar tarafından kırılması ve bazı moleküller tarafından (özellikle hemoglobin, melanin ve su) absorbe edilmesi de penetrasyonu etkiler. 630 nm civarında ışığın etkili olabildiği derinlik (penetrasyon) 2-3 mm iken, 700 nm'ye yakın dalga boyları söz konusu olduğunda hemoglobinin absorbansı düştüğünden, ışığın dokuya penetrasyonu 5-6 mm'ye ulaşır (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Görünür ışığın penetrasyonunun dalgaboyu ile değişimi.

800 nm'nin üzerinde ise, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters ilişkili olduğundan, $^1O_2$ oluşumuna yetecek foton enerjisi ortaya çıkmaz. Bu nedenle derinde yer alan, geniş çaplı kanser dokularında çalışırken, PS'nin maksimum absorbsiyon değeri ile uygunluk göstermese de uzun dalga boyundaki ışık uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

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

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

5.2. PDT'de Kullanılan Işığa Duyarlı Maddeler "PS"

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

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

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

Birinci nesil PS (Tümör dokusunda seçici olarak birikmezler).

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

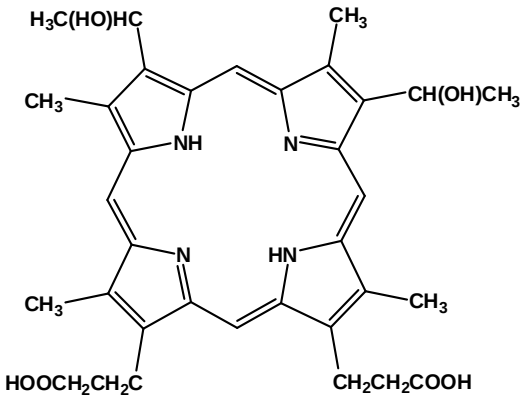
Üçüncü(yeni) nesil PS (Tümör dokusunda seçici olarak birikmektedirler).

5.2.1. Birinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler

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

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

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



Şekil 5.2. Hematoporfirinin yapısı

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

5.2.2. İkinci Nesil Işığa Duyarlı Maddeler

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

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

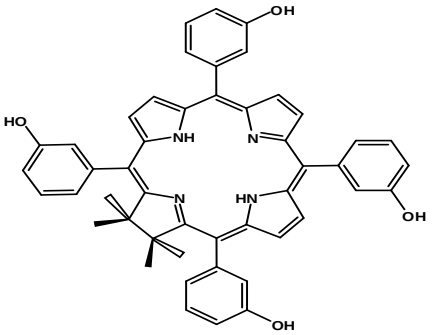
İkinci nesil ışığa duyarlı madde olarak geliştirilen PS'lar sübstitüe porfirinler (m THPP, p-$TPPS_4$) , Ftalosiyanin, Purpirin, benzoporfirin (Visudyne), klorin (Temoporfin) and porfisen (ATMPn) gibi yüksek dalga boyunda oldukça kuvvetli absorbans veren modifiye tetrapirol bileşikleridir [Brown et al., 2004], [Dougherty et al., 2001]. Porfirin halkasında makrosiklik π-sistemin genişletilmesiyle dalga boyları yüksek (670-800 nm aralığında) ve molar ekstiksiyon katsayıları yüksek bileşikler olarak elde edilen ikinci nesil PS'lar sahip oldukları bu özellikler sayesinde PDT uygulamalarında oldukça yüksek bir etkinlik sergiler [Josefsen et al., 2008].

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

5.2.2.1. Mezotetrahidroksifenilklorin (Foscan®, m-THPC)

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

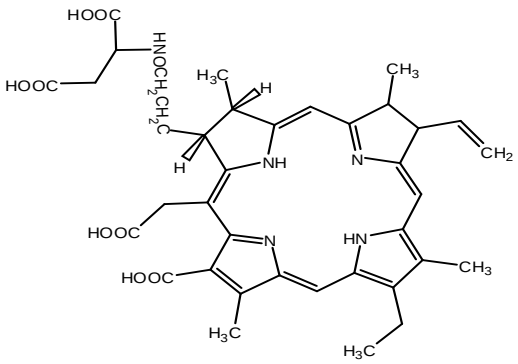
Absorbsiyon dalga boyu 652 nm ve enjeksiyondan sonra hedef dokuda birikmesi için bekleme süresi 4 gündür [Schmidt, 1980]. Sahip olduğu dezavantaj, tedaviden sonra 6 hafta süreyle ciltte ışığa karşı duyarlılığa sebep olmasıdır [Dougherty, 1983].



Şekil 5.3. Foscan®, m-THPC yapısı

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

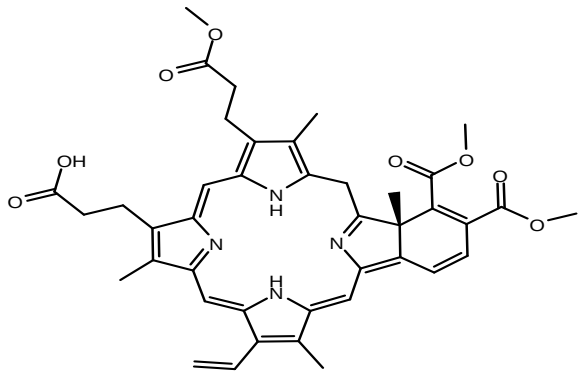
Absorbsiyon dalga boyu 654 nm olan klorin-e6, klorofil-a'nın oksidasyonundan türetilen suda çözünebilen bir ışığa duyarlı maddedir (şekil 5.4). Uygulamadan hemen sonra hücreye endositoz yoluyla girer ve lizozomlarda birikir. Ancak ışıklandırma sonrasında ciltte ışığa karşı duyarlılığa sebep olmaktadır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



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

5.2.2.3. Verteporfin (Visudyne ®)

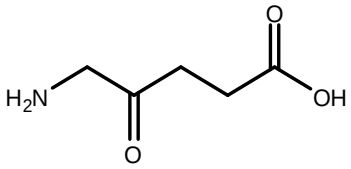
Benzoporfirin türevi olup ciltte yaşa bağlı oluşan lekelerin tedavisinde birçok ülkede kullanılmaktadır (şekil 5.5). Foto duyarlılığı sadece birkaç gün sürdüğünden ve 688 nm' de kuvvetli absorbansı sebebiyle dokuya iyi nüfuz etme kabiliyetinden dolayı tedavilerde tercih edilmektedir. Hedef dokuda birikerek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



Şekil 5.5. Verteporfin (Visudyne ®) yapısı

5.2.2.4. D-Aminolevulinic acid (5-ALA)

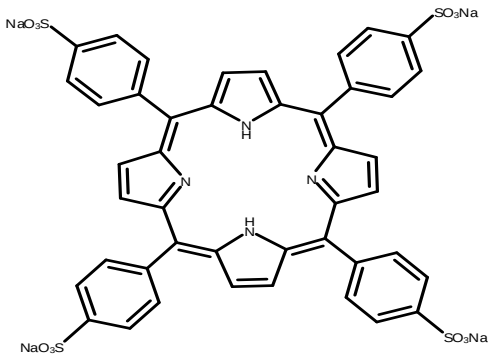
5-ALA, ışığa duyarlı bir madde değildir, ön ilaç olarak kullanılır. *in vivo* olarak glisin ve süksinil CoA'nın birleşmesi ile meydana gelen 5-ALA "hem" biyosentez yolunun ilk ara maddesidir (Şekil 5.6). 5-ALA, "heme" biyosentez yoluna girdikten sonra asıl fotodinamik etkiye sahip olan "protoporfirin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



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

5.2.2.5. *Mezo*-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin (m-$TPPS_4$)

Tetrafenil porfirinin (TPP) sülfonlu türevidir (şekil 5.7). Singlet oksijen kuantum verimi HpD' den 50 kat daha etkilidir [Kessel et al., 1987]. m-$TPPS_4$, hücre zarından geçebilmektedir bu sayede hücre içinde birikebilir dolayısıyla *in vivo* ve *in vitro* denemelerde oldukça etkindir. Ancak fareler üzerinde yapılan denemelerde sinir hücrelerine toksik etkisi gözlenmiştir. Cilt kanserlerinin bölgesel tedavisinde oldukça kullanışlıdır [Robertson et al., 1981].



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

5.2.2.6. Ftalosiyanin

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

5.2.3. Üçüncü Nesil Işığa Duyarlı Maddeler

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

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

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

5.3. PDT'de PS Olarak Ftalosiyaninlerin Kullanılması

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

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

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

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

5.4. PDT'de Hedefleme

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

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

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

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

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

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

5.4.1. Antibadi kullanımı (Mab)

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

5.4.2. Kan plazma proteinlerinin kullanımı

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

5.4.3. Peptid konjugasyonu

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

5.4.4. Küçük ligand konjugasyonu

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

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

5.4.5. Oligonükleotit konjugasyonu

Tung ve ark.,bir porfirin türevi olan 5-[4-carboksifenil]-10,15,20-trifenil-2,3-dihidroksiklorin (TPC) ışığa duyarlı maddesi ile oligoarjinin konjuge etmişlerdir. Konjugasyon sonucunda elde edilen R_7-TPC, yalın haldeki TPC ile karşılaştırıldığında hücre içine alınmasının, sudaki çözünürlüğünün ve fototoksisitesinin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca konjugatın düşük konsantrasyonlarında hücrelerin apoptoza yönlendiği belirtilmiştir [Mestre et al., 1997], [Choi et al., 2006].

5.5. Çalışmanın Literatürdeki Yeri ve Amacı

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

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

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

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

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

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

Zheng ve ark., çalışmalarında MMP-7 enzimine spesifik aktiflenebilir PDT ajanının *in vitro* koşullarda PMB (Photodynamic molecular beacon) kavramını uygulamışlardır. Bu yapıda Pyro(PS) ve BHQ_3(Q)'nin yakın mesafede bulunduğunda $^1O_2$ oluşumunun Q tarafından %94'ü söndürülürken MMP-7 ile peptidin bölünmesinden sonra herhangi bir $^1O_2$ oluşumunun söndürülmediği rapor edilmiştir. Böylece, PMB kavramı PS'ın $^1O_2$ üretimini, MMP-7 bağımlı peptid dizisi ile kontrol edebilmektedir [Zheng et al., 2007].

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

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

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

6. DENEYSEL KISIM

6.1. Kullanılan Madde ve Aletler

6.1.1. Kimyasallar

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

Adı	CAS numarası
3-Nitroftalik anhidrit	641-70-3
Formamid	75-12-7
%30'luk Amonyak Çözeltisi (NH_4OH)	1336-21-6
Dimetilformamid (DMF)	68-12-2
Tiyonil klorür	7719-09-7
%98'lik H_2SO_4	7664-93-9
%65'lik HNO_3	7697-37-2
Ftalimid	85-41-6
Etanol	64-17-5
$NaHCO_3$	144-55-8
NaOH	1310-73-2
HCl	7647-01-0
Dietileter	60-29-7
Na_2SO_4	7757-82-6
K_2CO_3	584-08-7
P_2O_5	1314-56-3

Tablo 6.1. devam.

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

6.1.2. Cihazlar

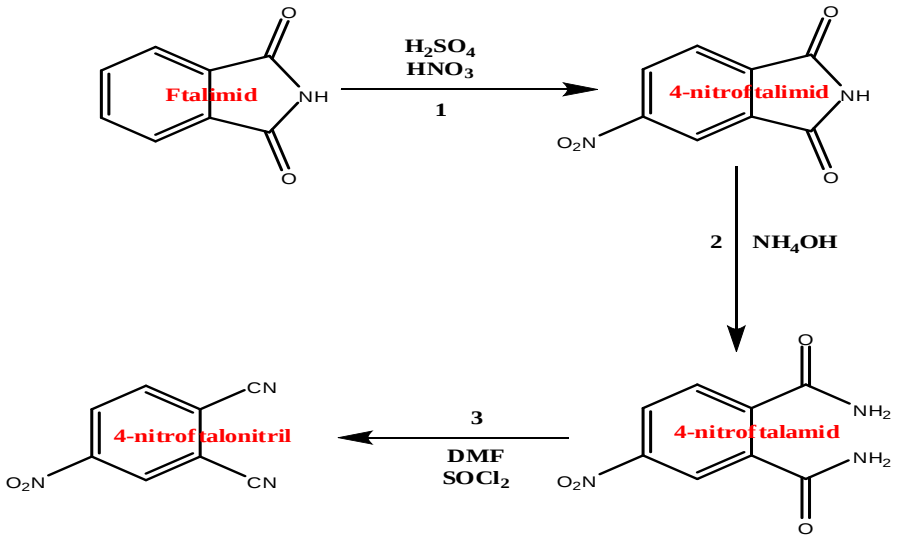
Tablo 6.2. Yapı Aydınlatma ve Sentez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar.

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

6.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

6.2.1. 4-Nitroftalonitril (1) Sentezi

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



Şema 6.1. 4-nitroftalonitril sentezi (1).

1.aşama, 500 mL'lik 3 boyunlu reaksiyon balonuna 250 mL H_2SO_4 konur ve 0°C'ye soğutulduktan sonra 50 mL %65'lik HNO_3 sıcaklık 5^oC'yi geçmeyecek şekilde damlatma hunisi ile yavaşça ilave edilir. Reaksiyon karışımı 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra 40 g (0.272 mol) ftalimid kısım kısım eklenir ve ilave işlemi bittikten sonra 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı buz üzerine dökülür. Buzların erimesinden sonra oluşan çökelti G3 filtreden süzülür ve süzüntüde asit kalmayana kadar bolca saf su ile yıkanır. Ürün vakumlu etüvde 110°C'de kurutulur. Kapalı formülü $C_8H_4O_4N_2$ olan 4-nitroftalimid için verim % 80'dir.

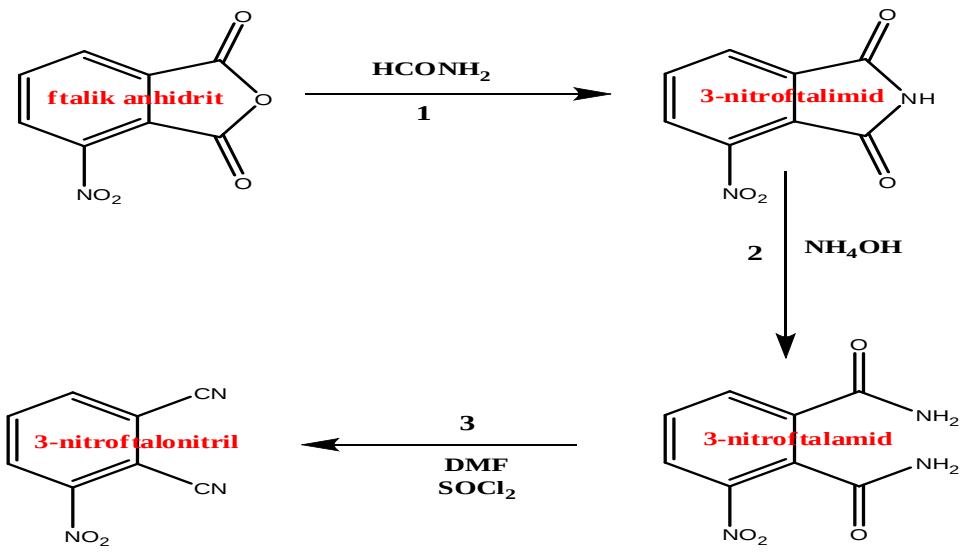
2. aşama, 500 mL'lik tek boyunlu reaksiyon balonuna konan 4-nitroftalimid, 200 mL %32'lik NH_4OH çözeltisi ile muamele edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırılır. Oluşan ürün G3 filtreden süzülerek bol soğuk

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

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

6.2.2. 3-Nitroftalonitril (2) Sentezi

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



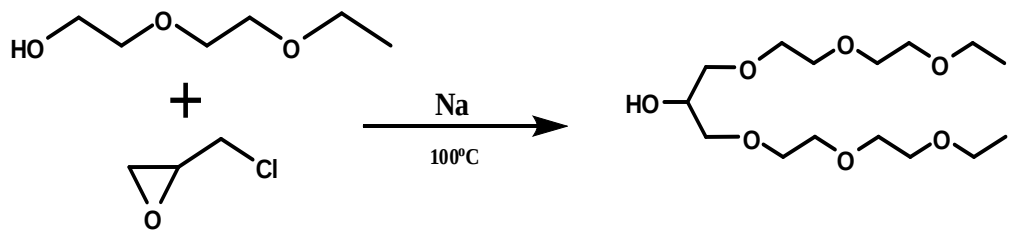
Şema 6.2. 3-nitroftalonitril sentezi (2).

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

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

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

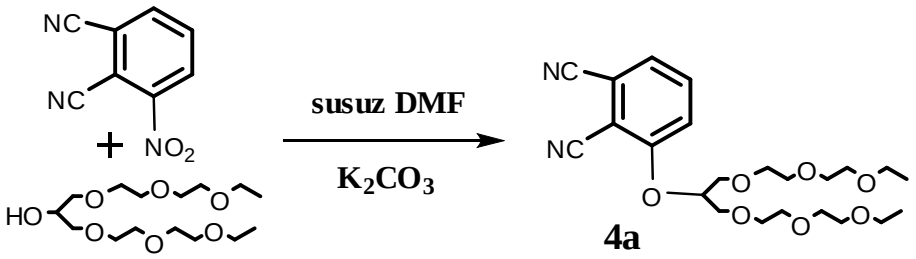
6.2.3. [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etanol (3) Sentezi



Şema 6.3. 3 numaralı bileşiğin sentezi.

250 mL'lik üç boyunlu reaksiyon balonuna dietilenglikol mono etil eter (140 mL, 1.033 mol) argon atmosferinde konur ve üzerine metalik sodyum (14 g, 0.608 mol) dikkatli bir şekilde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 100°C'ye ısıtılarak sodyumun çözünmesi sağlanır. Sonrasında epiklorohidrin (17.4 mL, 0.22 mol) damlatma hunisi kullanılarak reaksiyon karışımına eklenir ve 5 saat 100°C'de karıştırıldıktan sonra sıcaklık 60°C'ye düşürülür ve 2 gün süreyle karıştırma işlemi devam eder. Süre sonunda reaksiyon ortamına 200 mL su ilave edilir. Su/CH_2Cl_2 ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılarak ürün organik faza alınır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve DCM ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil-kahve ürün vakum distilasyonu ile ortamda kalmış olan epiklorohidrinden ayrılarak saf olarak elde edilir [Vakus et al., 1995].

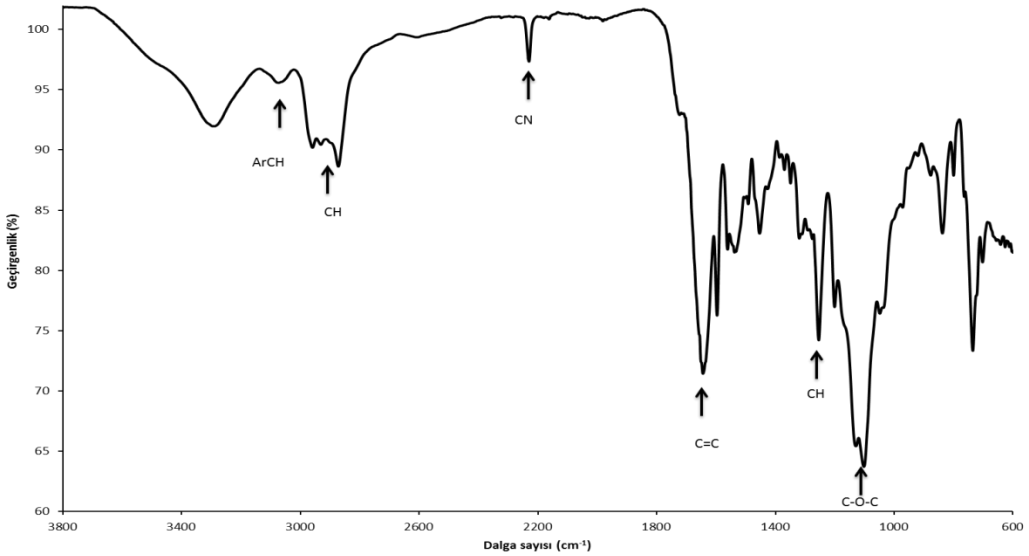
6.2.4. 3-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalonitril (4a) Sentezi



Şema 6.4. 4a numaralı bileşiğin sentezi.

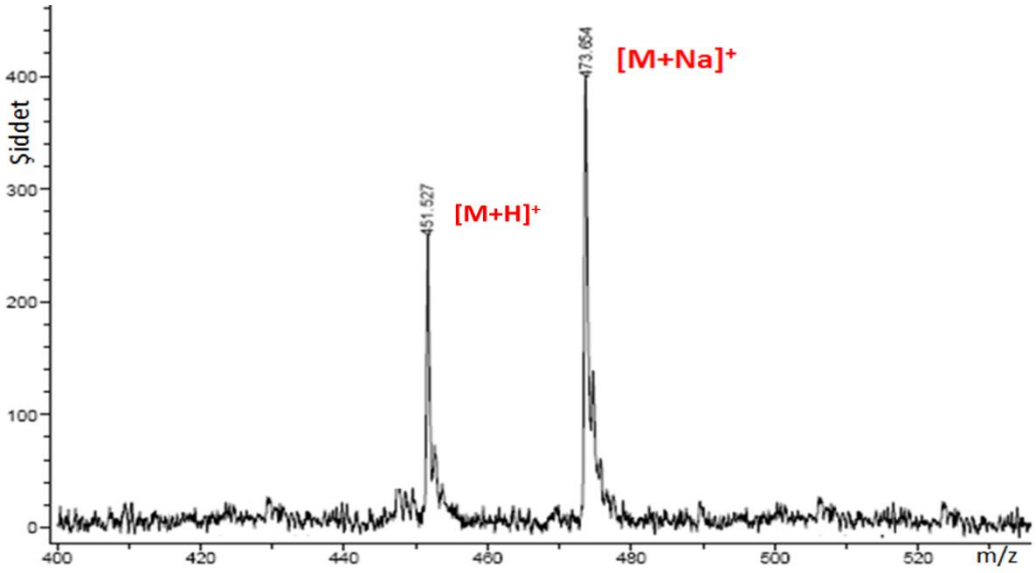
3-nitroftalonitril (2g, 0.012 mol) argon altında susuz DMF içerisinde çözülür ve (4.21g, 0.013 mol) [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etanol ilavesi yapılır. Karışım üzerine (3.06g, 0.022mol) K_2CO_3 kısım kısım ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra 50^oC'de 48 saat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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



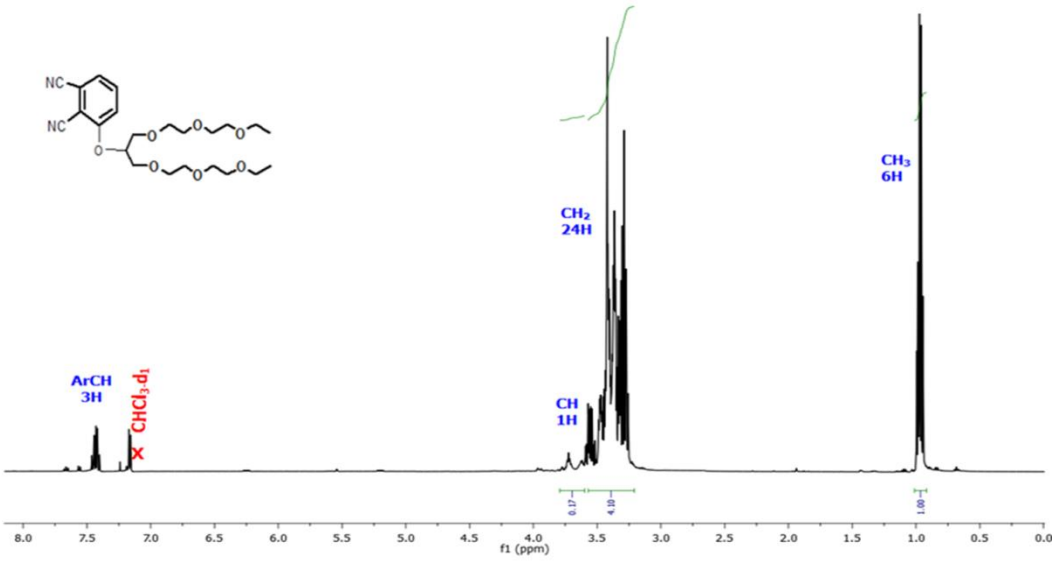
Spektrum 6.1. **4a** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

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



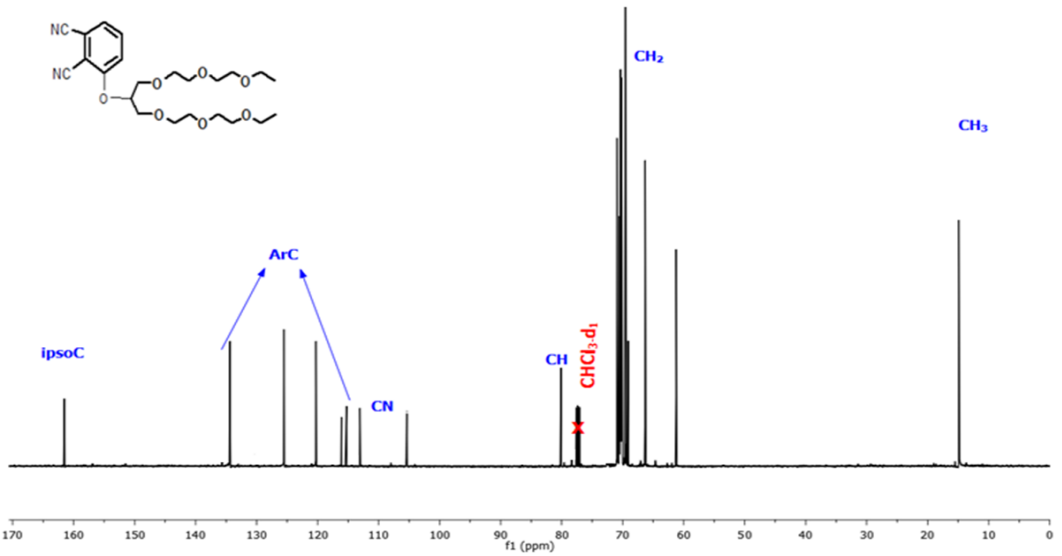
Spektrum 6.2. 4a numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



Spektrum 6.3. 4a numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

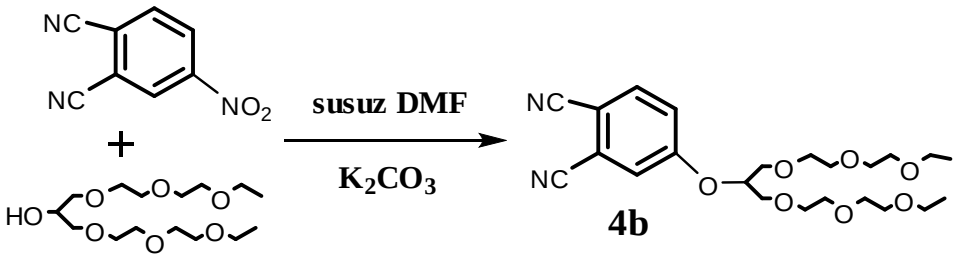
^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ = 0.92-1.01 (t, 6H, CH_3), 3.21-3.58 (m, 24H, CH_2), 3.60-3.80 (m, 1H, CH), 7.34-7.53 (m, 3H, ArCH).



Spektrum 6.4. 4a numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR ($CHCl_3$): δ = CH_3 (15.31), CH_2 (66.78, 70.95, 70.92, 70.72, 70.04, 66.78), $\underline{C}(CH_3)_3$ (78.74), CN (107.35, 115.55), ArC (116.20, 117.10, 121.31, 121.66, 135.31), ipsoC (161.51).

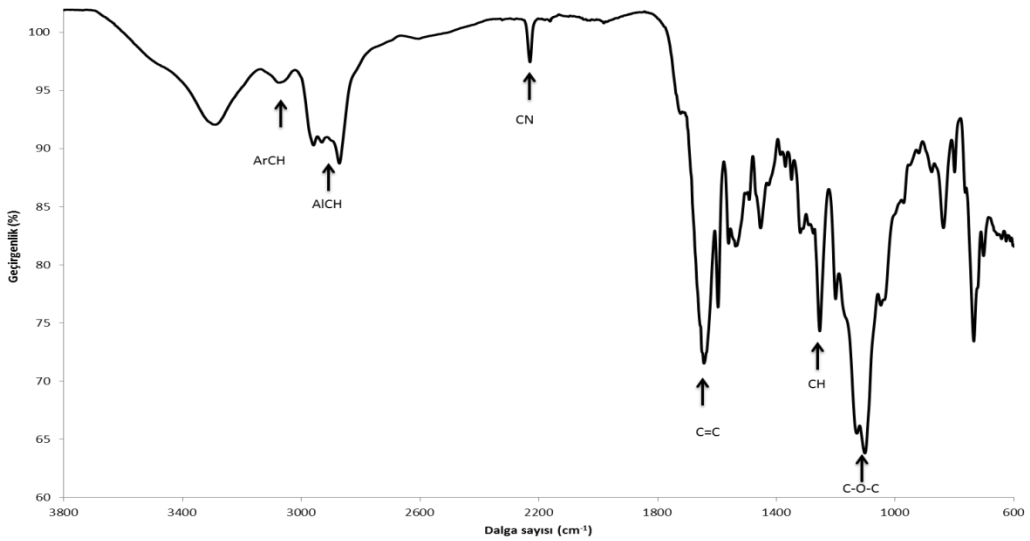
6.2.5. 4-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalonitril (4b) Sentezi



Şema 6.5. 4b numaralı bileşiğin sentezi.

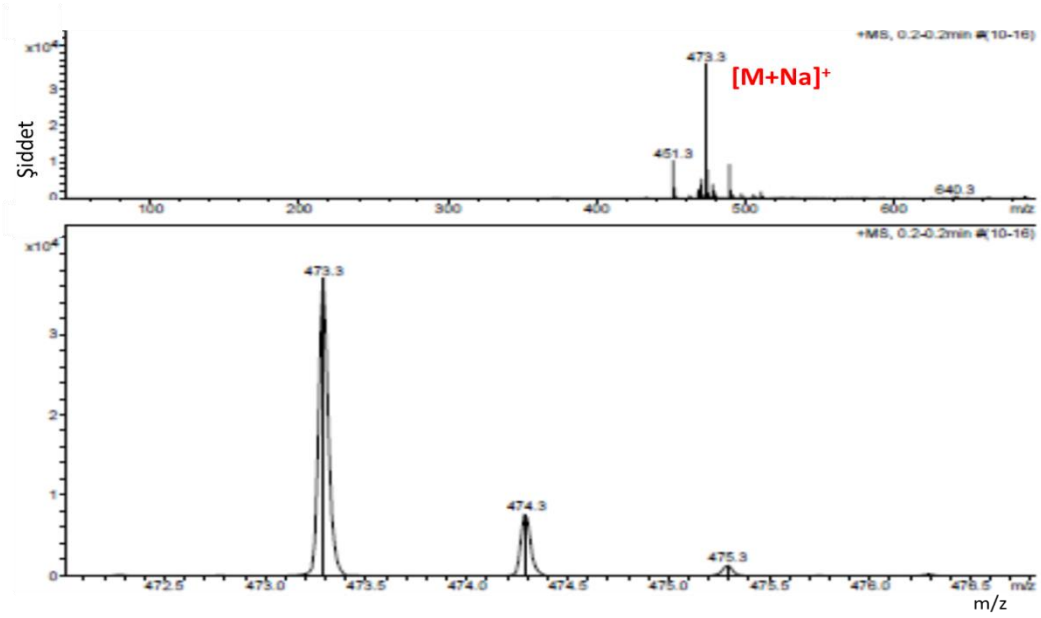
4-nitroftalonitril (2g, 0.012 mol) argon altında susuz DMF içerisinde çözülür ve (4.21g, 0.013 mol) [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etanol ilavesi yapılır. Karışım üzerine (3.06g, 0.022mol) K_2CO_3 kısım kısım ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra 50^{o}C'de 48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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



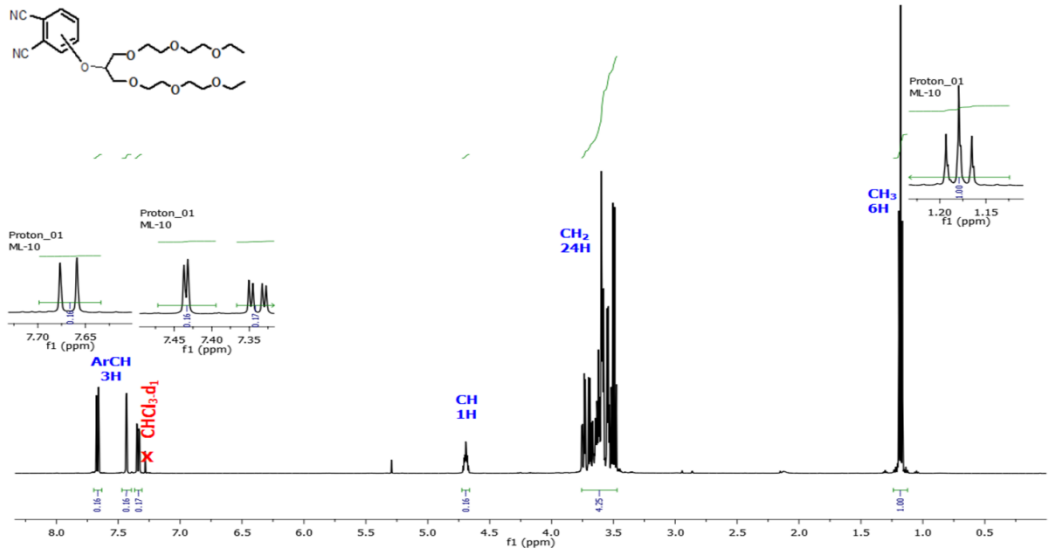
Spektrum 6.5. **4b** numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

<u>IR spektrumu (cm^{-1})</u>: 3044 (ArCH), 2980-2882 (CH gerilmesi), 2232 (C≡N), 1598 (C=C), 1514 (CH), gerilmesi), 1251 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1043 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



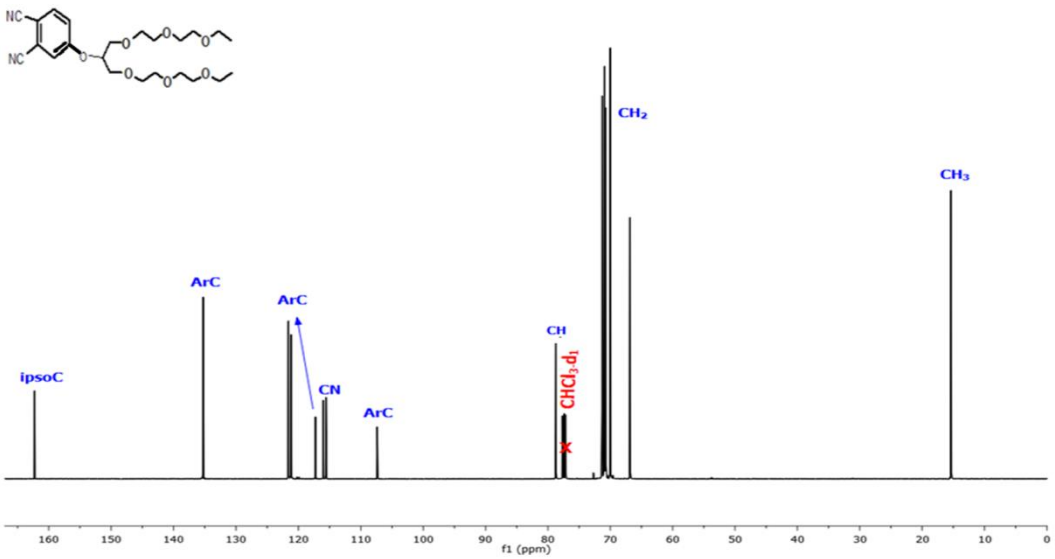
Spektrum 6.6. 4b numaralı bileşiğin ES-MS kütle spektrumu.

<u>Kütle Spektrumu</u>: ES-MS kütle analizinde gözlenen 473.3 $[M+Na]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Spektrum 6.7. 4b numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

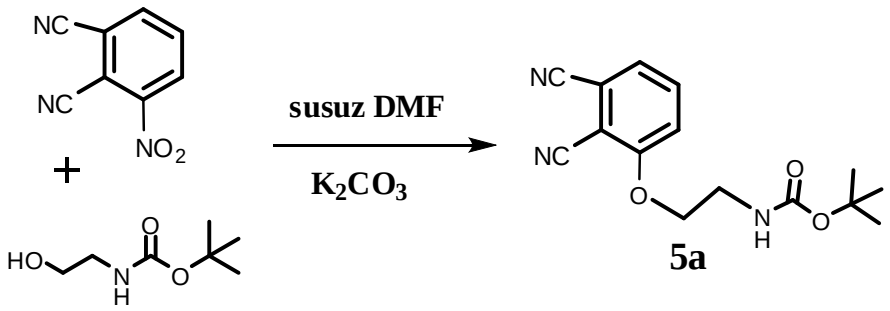
^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ = 1.13-1.24 (t, 6H, CH_3), 3.48-3.76 (m, 24H, CH_2), 4.67-4.63 (m, 1H, CH), 7.32-7.37 (d, 1H, ArCH), 7.40-7.47 (d, 1H, ArCH), 7.64-7.71 (dd, 1H, ArCH).



Spektrum 6.8. 4b numaralı bileşiğin $CDCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR ($CHCl_3$): δ = CH_3 (15.00), CH_2 (61.30, 66.35, 68.85, 69.41, 70.33, 71.00), CH (80.13), CN (105.35, 113.21), ArC (115.21, 116.12, 120.36, 125.52, 134.45), ipsoC (161.66).

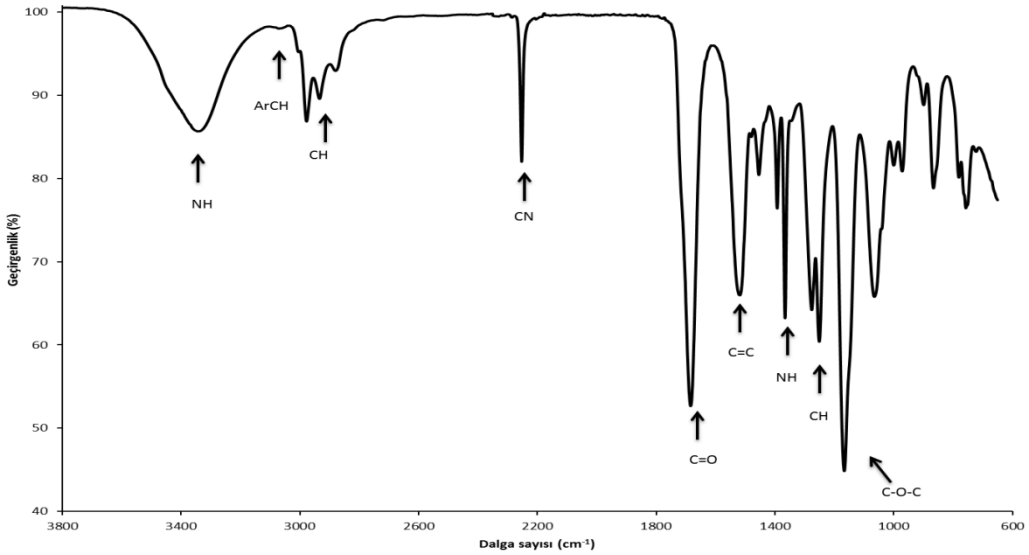
6.2.6. 3-[(2-terbütoksi karbonil) amino] etoksi-ftalonitril (5a) Sentezi



Şema 6.6. 5a numaralı bileşiğin sentezi.

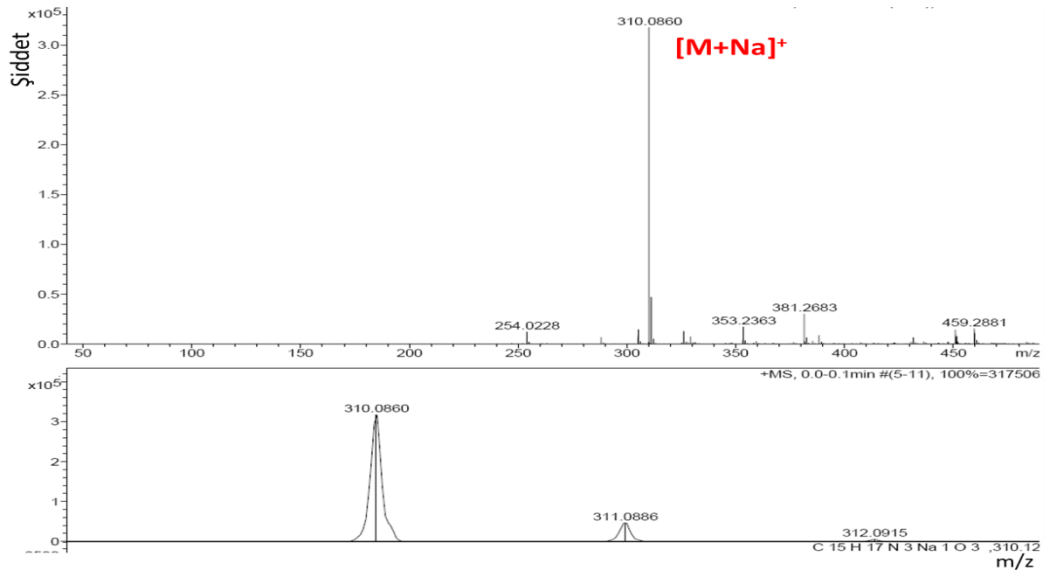
100 mL'lik reaksiyon balonuna 3(-nitroftalonitril (2.38 g, 0.014 mol), 2-[(terbütoksiaminokarbonil)etanol] (6.88 g, 0.043 mol) ve kuru K_2CO_3 (4 g, 0.029 mol) susuz DMF (26 mL) içerisinde argon altında reaksiyona koyularak oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda karışım su üzerine dökülür ve su-etilasetat içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzanda çöktürülerek temizlenir. Molekül formülü $C_{15}H_{17}N_3O_3$ olan bileşik için verim %65'tir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



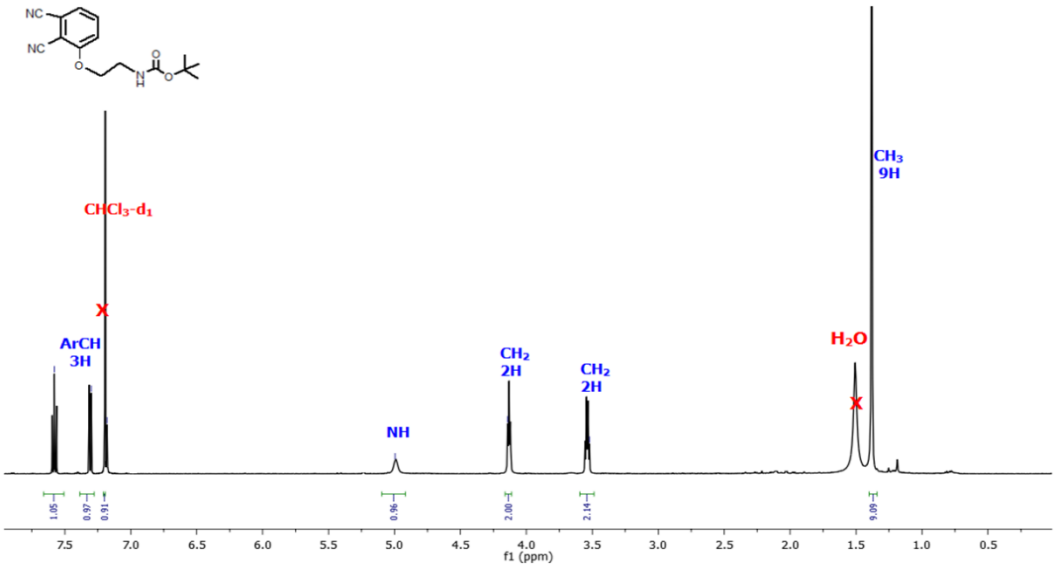
Spektrum 6.9. 5a numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3362 (NH), 3044 (ArCH), 2980-2882 (AlCH gerilmesi), 2253 (C≡N), 1687 (C=O), 1526 (C=C), 1367 (NH eğilmesi), 1252 (CH gerilmesi) 1407 ($C(CH_3)_3$, 1170 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1070 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



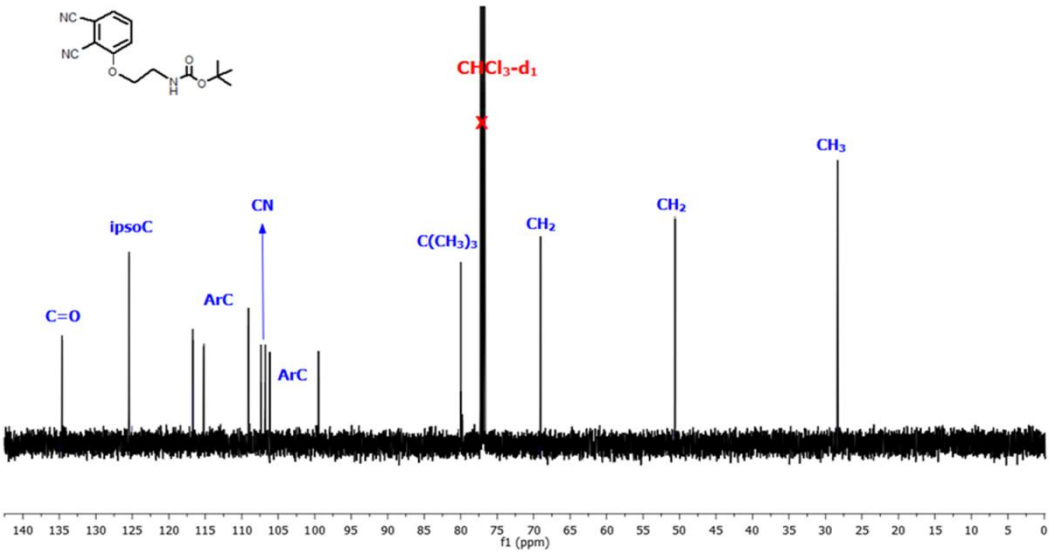
Spektrum 6.10. **5a** numaralı bileşiğin ES-MS kütle spektrumu.

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



Spektrum 6.11. **5a** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

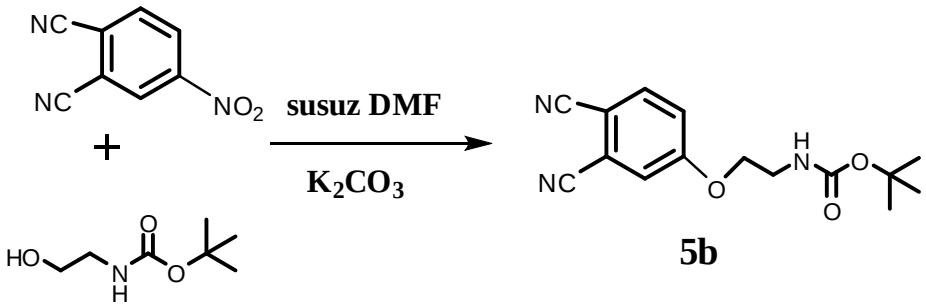
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.34-1.41 (s, 9H, CH_3), 3.49-3.59/4.10-4.17 (m, 4H, CH_2), 4.92-5.10 (bs, 1H, NH), 7.19-7.21/7.28-7.38/7.62-7.66 (m, 3H, ArCH).



Spektrum 6.12. 5a numaralı bileşiğin DMF-d_7 n içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMF-d_7): δ = CH_3 (28.41), CH_2 (50.74, 69.14), tert-C (80.02), CN (106.79, 107.35), ArC (99.58, 106.11, 19.10, 115.20, 116.65), ipsoC (125.41), C=O (134.54).

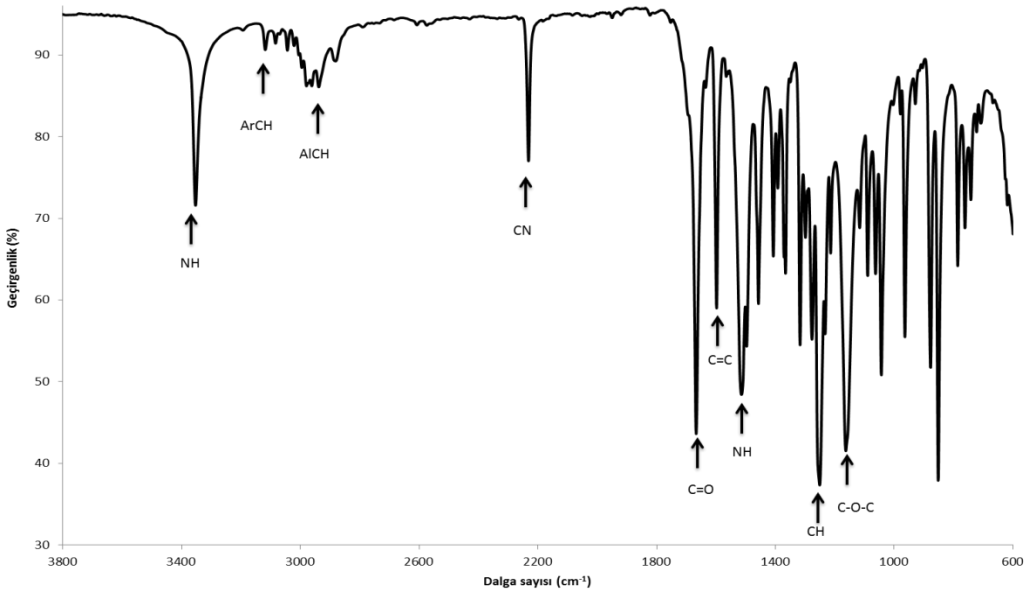
6.2.7. 4-[(2-terbütoksi karbonil) amino] etoksi-ftalonitril (5b) Sentezi



Şema 6.7. 5b numaralı bileşiğin sentezi.

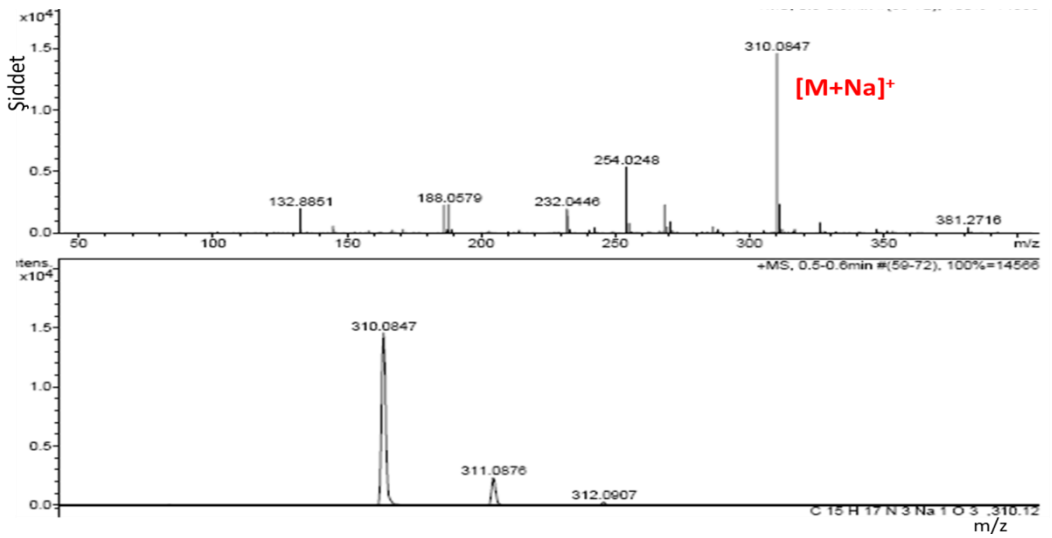
100 mL'lik reaksiyon balonuna 4-nitroftalonitril (2.38 g, 0.014 mol), 2-[(terbütoksiaminokarbonil)etanol] (6.88 g, 0.043 mol) ve kuru K_2CO_3 (4 g, 0.029 mol) susuz DMF (26 mL) içerisinde argon altında reaksiyona koyularak oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda karışım su üzerine dökülür ve su-etilasetat içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzanda çöktürülerek temizlenir [Fukuzumi et al., 2008]. Molekül formülü $C_{15}H_{17}N_3O_3$ olan bileşik için verim %76'dır.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



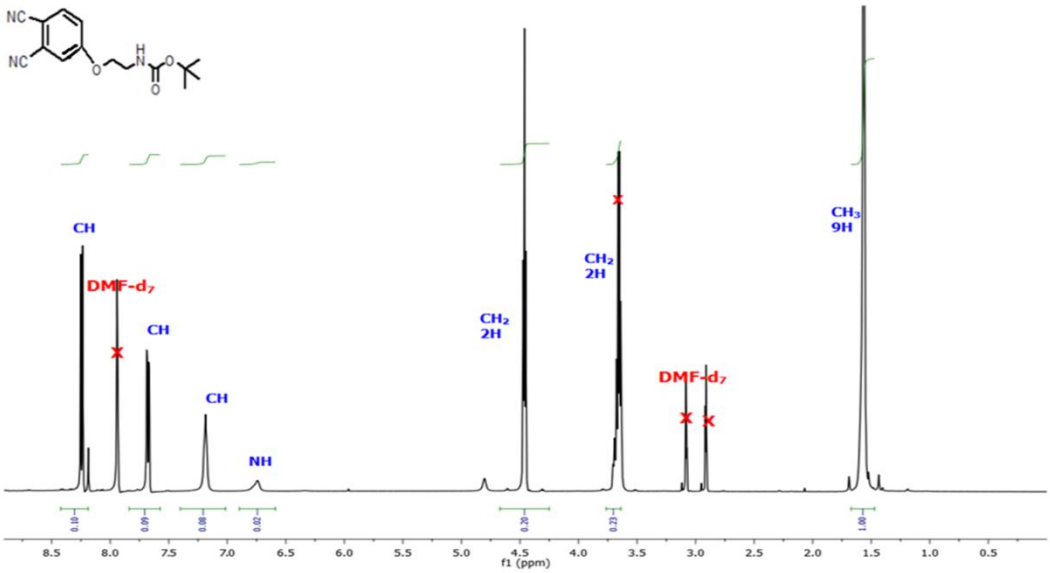
Spektrum 6.13. 5b numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3354 (NH), 3044 (ArCH), 2980-2882 (AlCH gerilmesi), 2232 (C≡N), 1667 (C=O), 1598 (C=C), 1514 (CH), gerilmesi), 1457 (NH eğilmesi), 1407 ($C(CH_3)_3$, 1251 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1043 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



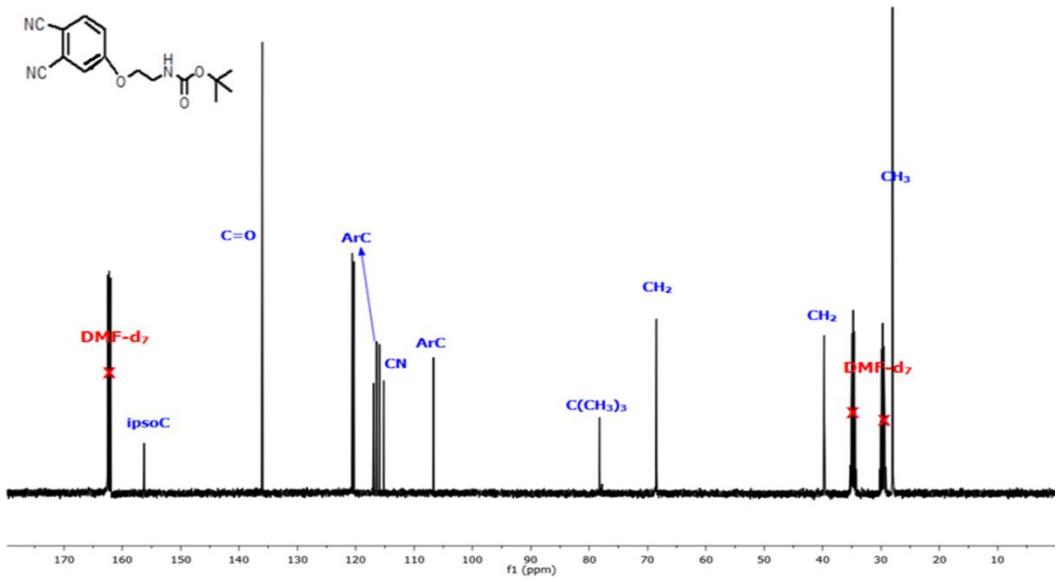
Spektrum 6.14. **5b** numaralı bileşiğin ES-MS kütle spektrumu.

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



Spektrum 6.15. **5b** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.48-1.67 (s, 9H, CH_3), 3.64-3.77/4.24-4.68 (t, 4H, CH_2), 67.68-6.82 (br s, 1H, NH), 7.01-7.39/7.58-7.83/8.19-8.42 (d, 3H, ArH).



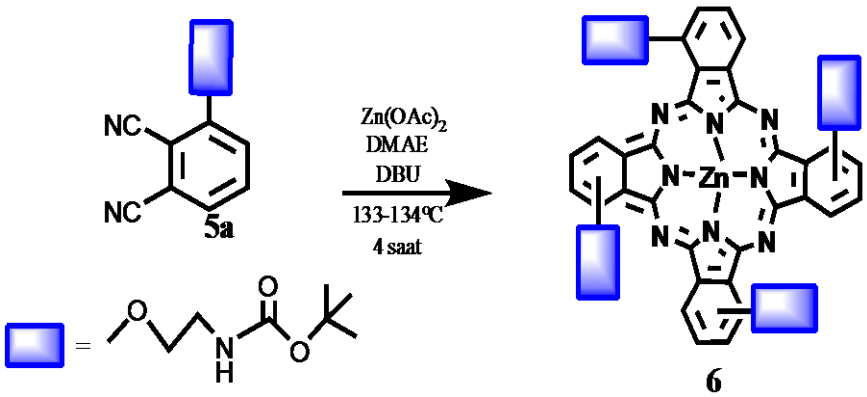
Spektrum 6.16. 5b numaralı bileşiğin DMF-d_7 n içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMF-d_7): δ = CH_3 (28.11), CH_2 (39.82, 61.21), tert-C (68.47), CN (114.57, 115.43), ArC (106.46, 115.97, 116.56, 119.16, 120.32), ipsoC (135.96), C=O (156.38).

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

Nonperiferal ZnPc türevleri, **4a** ve **5a** başlangıç maddelerinden istatistiksel kondenzasyon yöntemiyle argon atmosferi altında çözücü içerisinde çözülüp DBU eklenmesiyle kaynatılarak sentezlenmiştir. Reaksiyon sonucunda A_4, AB_3, A_3B, A_2B_2 ve B_4 izomerleri olmak üzere tüm simetri türevleri oluşmuştur. Bu izomerler izole edilerek karakterize edilmiştir. Ancak daha yüksek verimde elde etmek için her simetri türevi, istenen izomerin veriminin yüksek olduğu reaksiyon şartlarında tekrar sentezlenmiş ve izole edilerek karakterize edilmiştir.

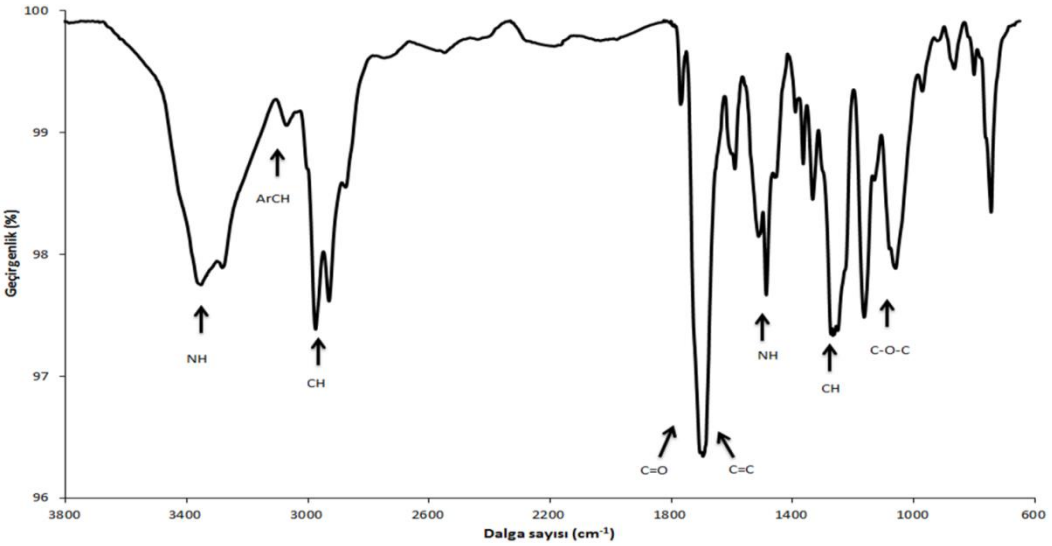
6.3.1. 1(4), 8(11), 15(18), 22(25) -[((2-terbütoksikarbonil) amino) etoksi] ftalosiyaninato Zn(II) Sentezi (6)



Şema 6.8. 6 numaralı bileşiğin sentezi.

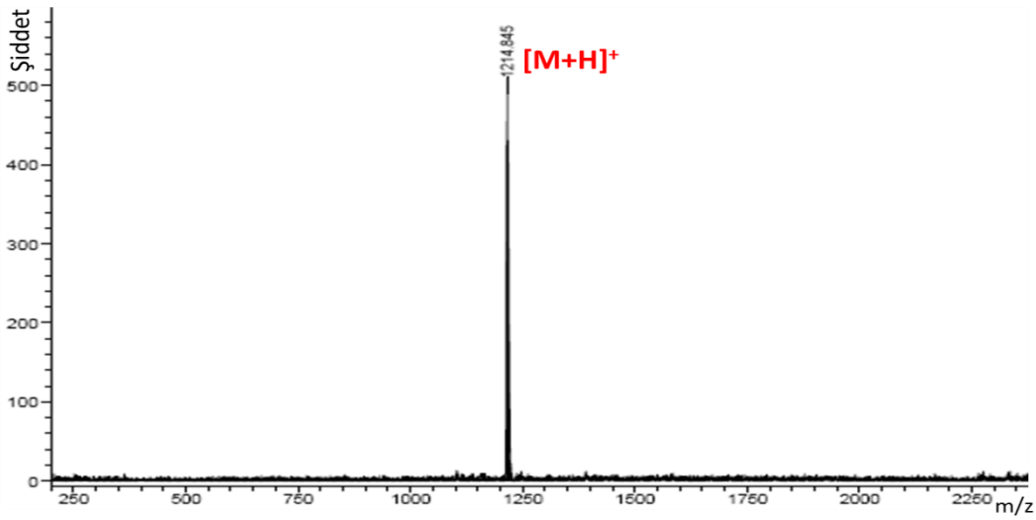
0.2 g (0.696 mmol) 3-(2-*ter*-bütoksikarbonilaminoetoksi)ftalonitril 50 mL'lik reaksiyon balonuna konularak argon atmosferi altında 2 mL dimetilaminoetanol (DMAE) ile çözülür. Üzerine 0.19 g (1.044 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaktanlar 10 dakika karıştırıldıktan sonra 0.5 mL DBU eklenir ve yine argon atmosferinde geri soğutucu altında 4 saat süreyle kaynatılır. Elde edilen yeşil katı madde soğutulduktan sonra 5mL hekzan ile muamele edilerek çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve silikajel dolgu maddesi ile kolonda EtOH-EtOAc (1:20) çözücü sisteminde temizlenerek istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{60}H_{68}N_{12}O_{12}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %72'dir.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



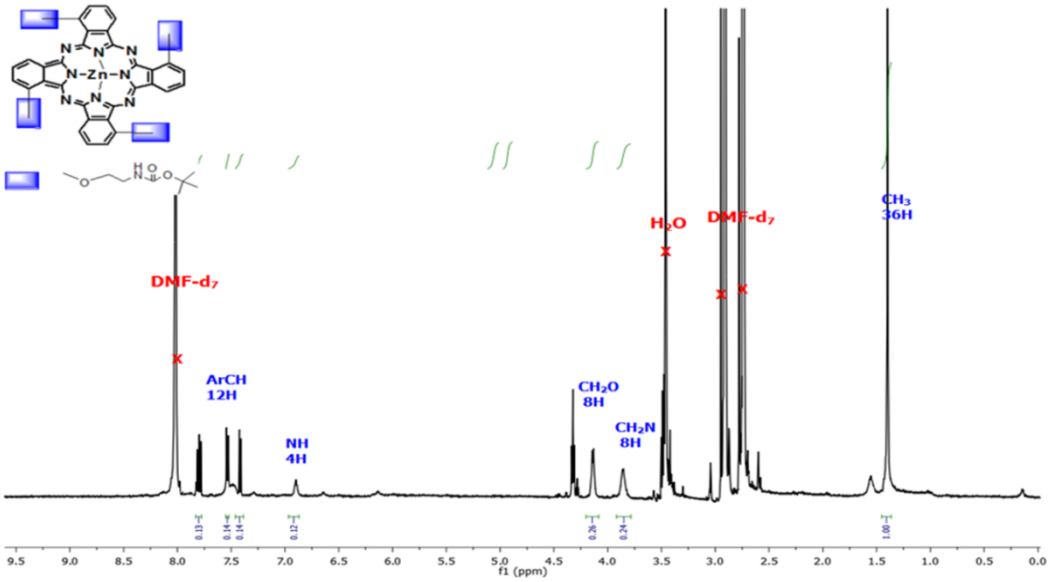
Spektrum 6.17. 6 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): Spektrumda 3347 (NH gerilmesi), 3068 (ArCH gerilmesi), 2974-2930 (CH gerilmesi), 1691 (Ester için C=O gerilmesi), 1646 (C=C gerilmesi), 1487 (NH eğilmesi), 1391 ($C(CH_3)_3$ için CH düzlem içi eğilmesi), 1262 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1062 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerini gözlenmesi ve 2200-2300 cm^{-1} aralığında C≡N gerilmesine ait pikin de olmayışı önerilen yapıyı desteklemektedir.



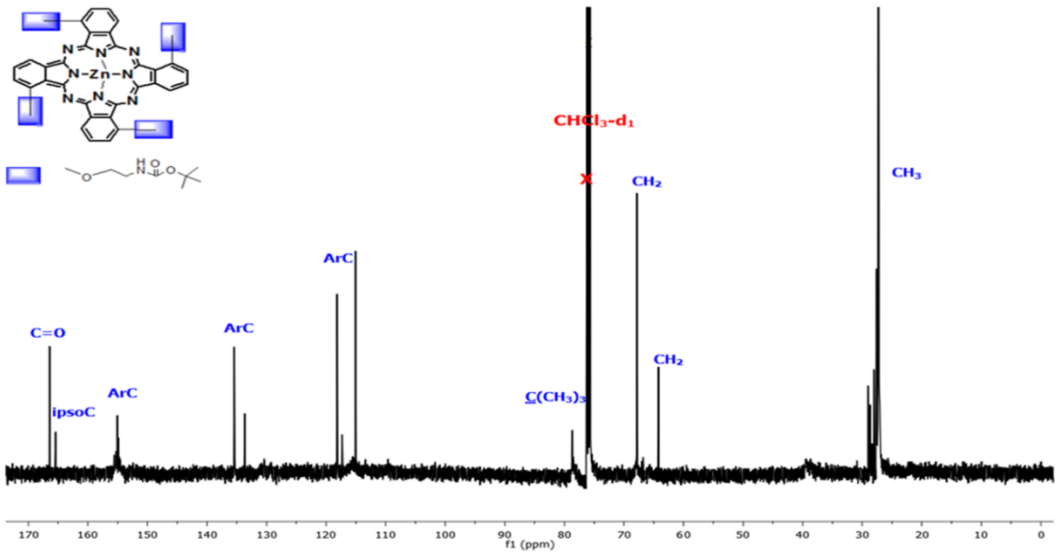
Spektrum 6.18. 6 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



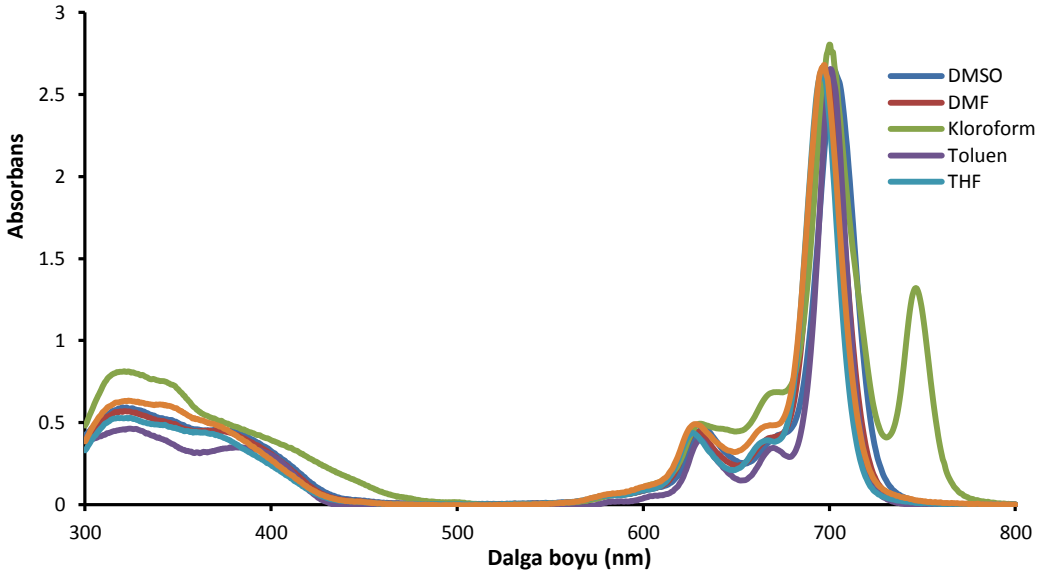
Spektrum 6.19. 6 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



Spektrum 6.20. 6 numaralı bileşiğin $CHCl_3$-d_1 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

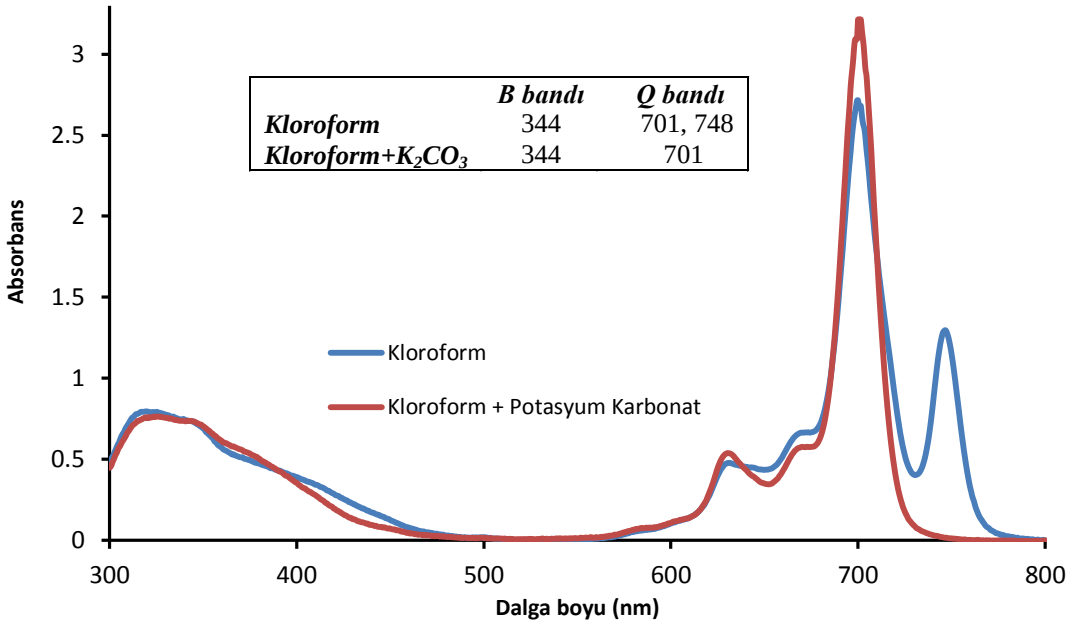
^{13}C NMR ($CHCl_3$-d_1): δ = CH_3 (27.30), CH_2-N (64.23), CH_2-O (67.73), *tert*-C (78.64), ArC (115.18, 117.31, 118.16, 133.65, 135.42, 154.82, 155.24), ipsoC (165.47), C=O (166.43).



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

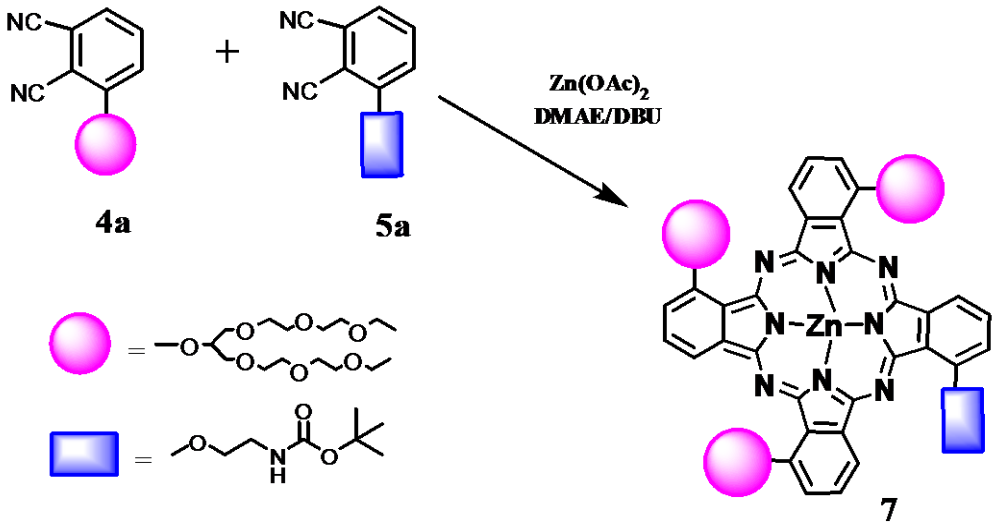
λ_{max}/nm: **6** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5}M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 704, 633 nm'de, Soret bandı ise 371 nm'de gözlenmiştir. **6** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde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

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



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

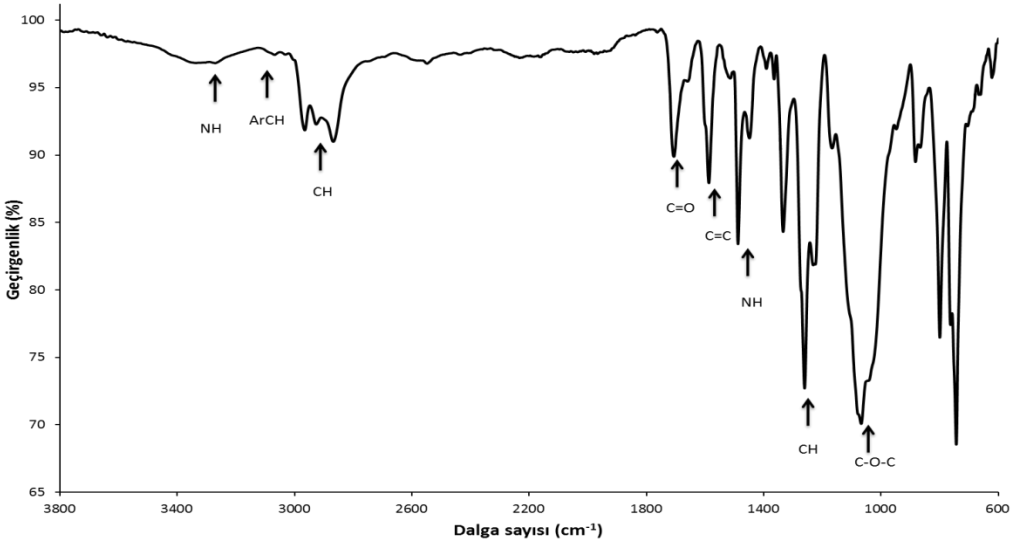
6.3.2. 1(4)-[(2-terbütoksikarbonil)amino]–8(11), 15(18), 22(25) tri-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi))etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (7) Sentezi



Şema 6.9. 7 numaralı bileşiğin sentezi.

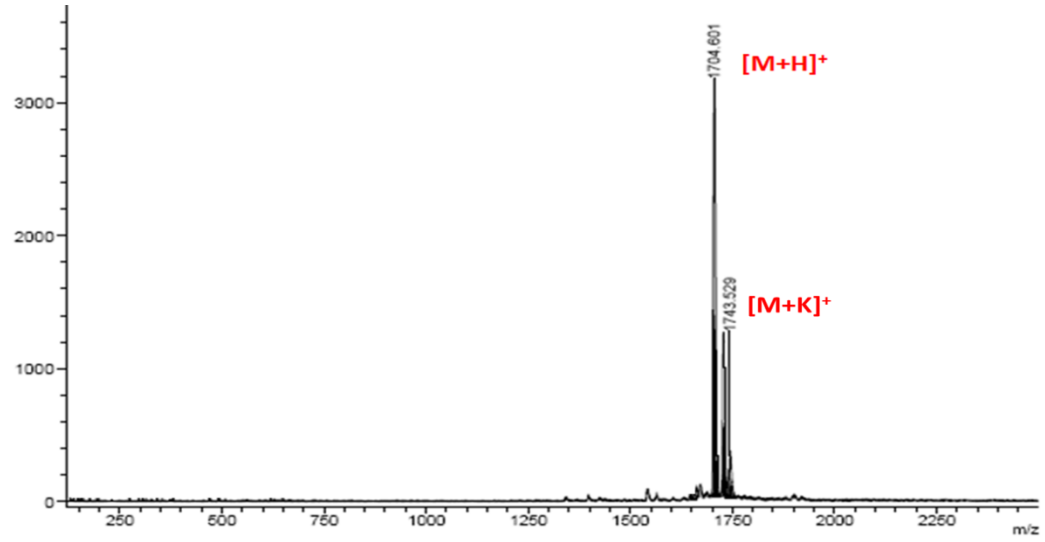
Argon atmosferinde 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5a** numaralı bileşik ile 0.135 g (3 mmol) **4a** numaralı bileşik ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



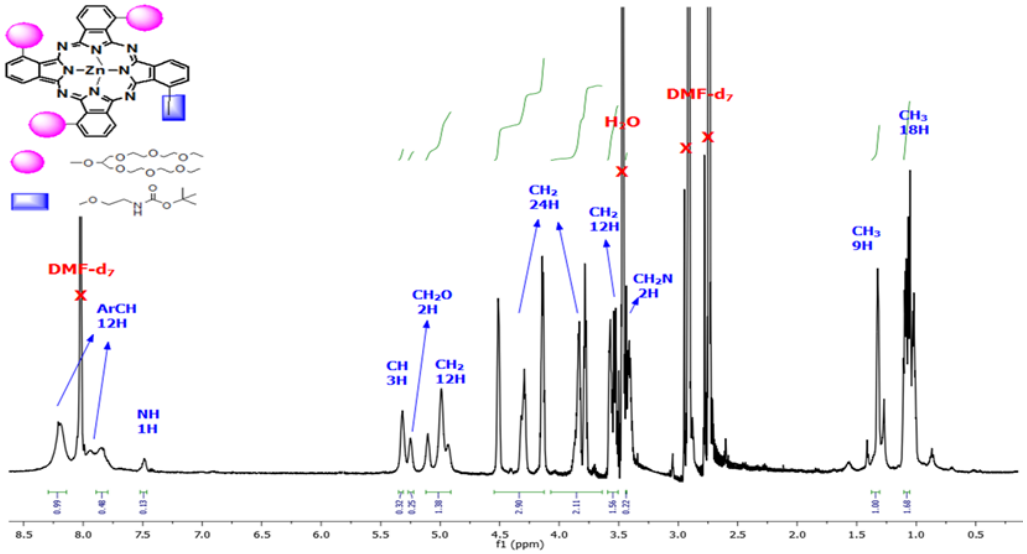
Spektrum 6.23. 7 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3337 (NH), 3068 (ArCH), 2965-2868 (CH gerilmesi), 1707 (ester için C=O gerilmesi), 1587 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1391 ($C(CH_3)_3$ için CH düzlem içi eğilmesi), 1068 (C-O-C simetrik gerilmesi), 2200-2300 aralığında C≡N gerilmesine ait pikin de olmayışı ve hem BOC grubuna ait hem de polioksoetilen zincirine ait gerilme piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



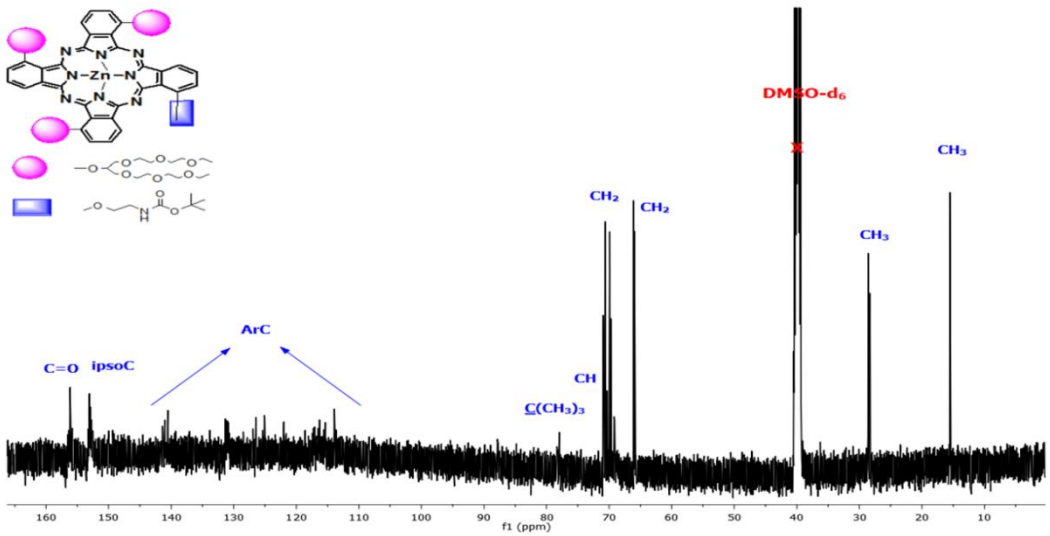
Spektrum 6.24. 7 numaralı bileşiğin kütle spektrumu.

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



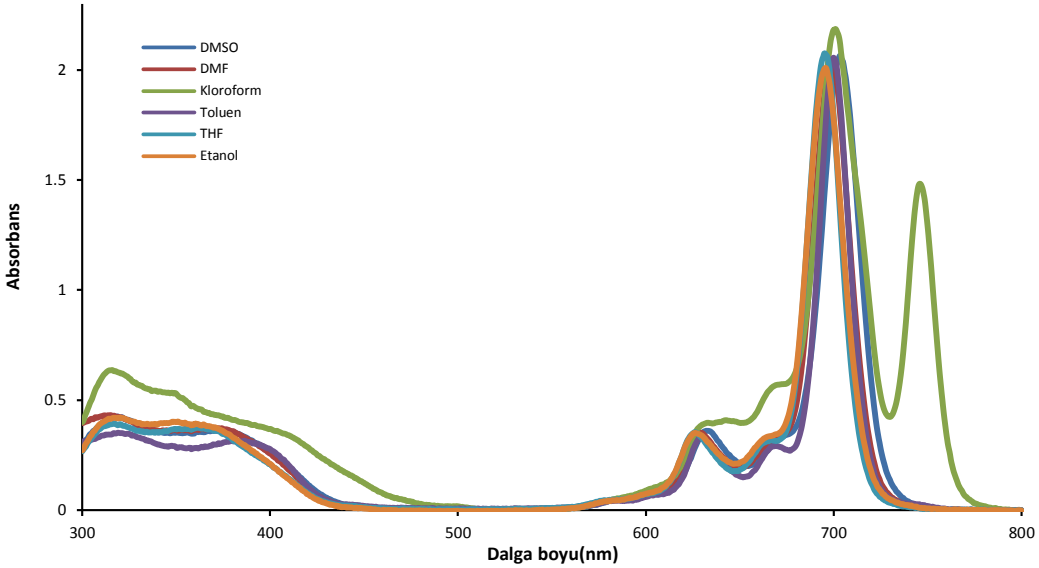
Spektrum 6.25. 7 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

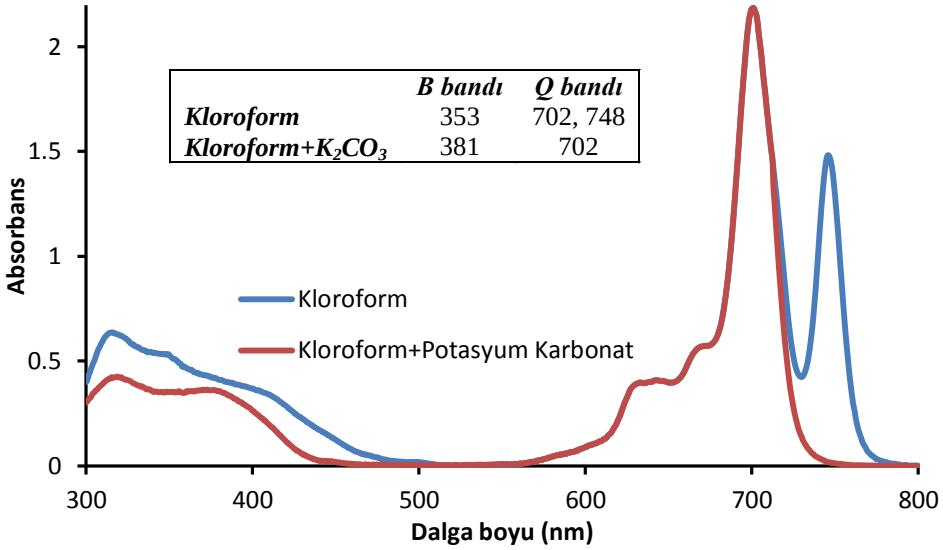
^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = CH_3 (15.63, 28.17, 28.72), CH_2 (65.90, 66.25), CH_2 (69.12, 69.21, 69.69, 69.73, 69.87, 69.73, 70.28, 70.37, 70.62, 70.79, 70.93, 70.95), CH (74.29), tert-C (78.02), ArC (114.01, 116.35, 121.91, 124.98, 126.42, 131.59, 140.47), ipsoC (153.13), C=O (156.36).



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

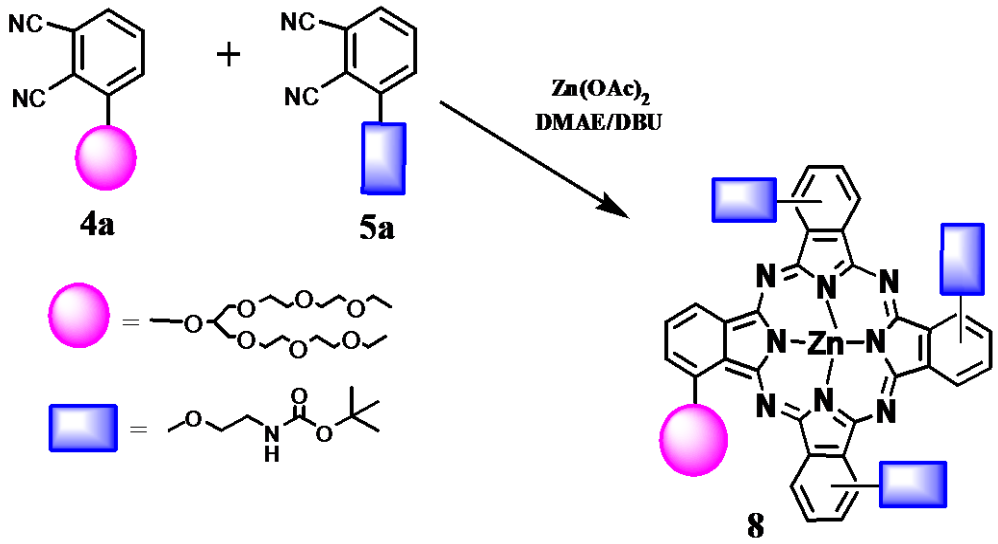
λ_{max}/nm: **7** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5}M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q-bandları 703, 633 nm, Soret bandı ise 373 nm'de gözlenmiştir. **7** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, toluen, THF ve etanol içerisinde hazırlanan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

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



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

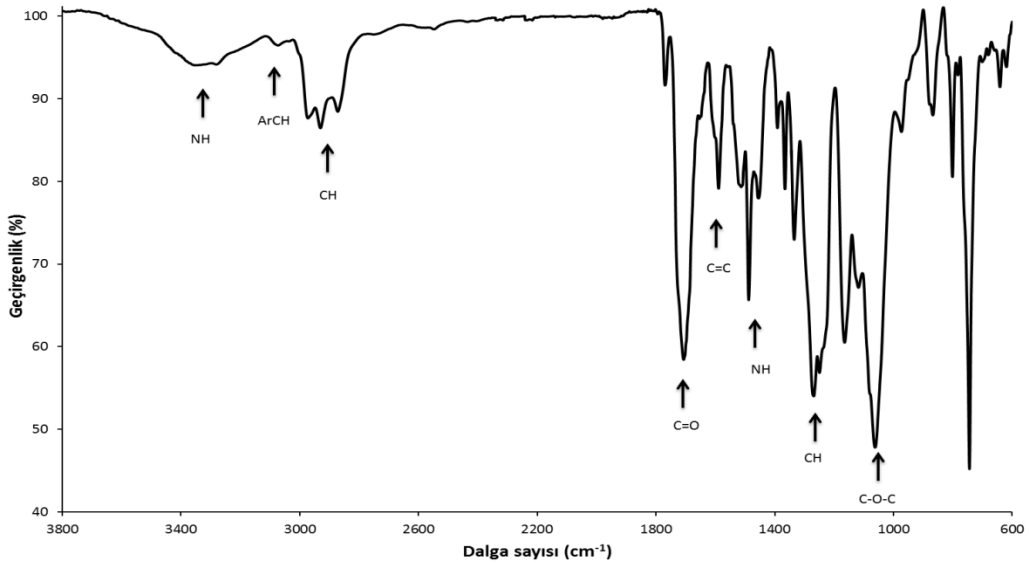
6.3.3. 1(4)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi – 8(11), 15(18), 22(25) tris-[(2-terbütoksikarbonil)amino]etanol ftalosiyaninato Zn(II) (8)Sentezi



Şema 6.10. 8 numaralı bileşiğin sentezi.

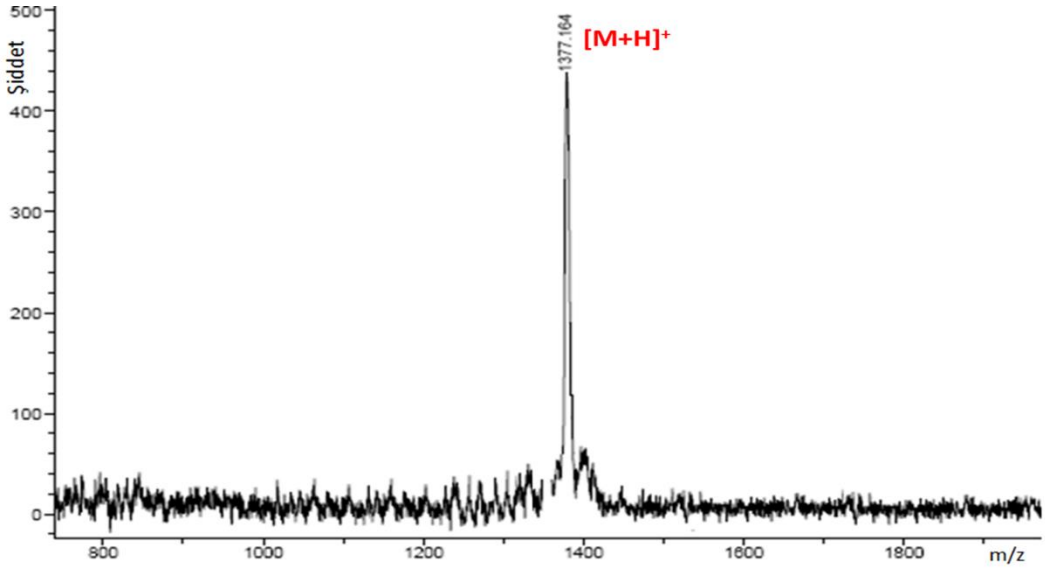
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.86 g (3 mmol) (3)-[(2-terbütoksikarbonil)amino]etoksi ftalonirtil, 0.45 g (1 mmol) 3-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalonitril ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



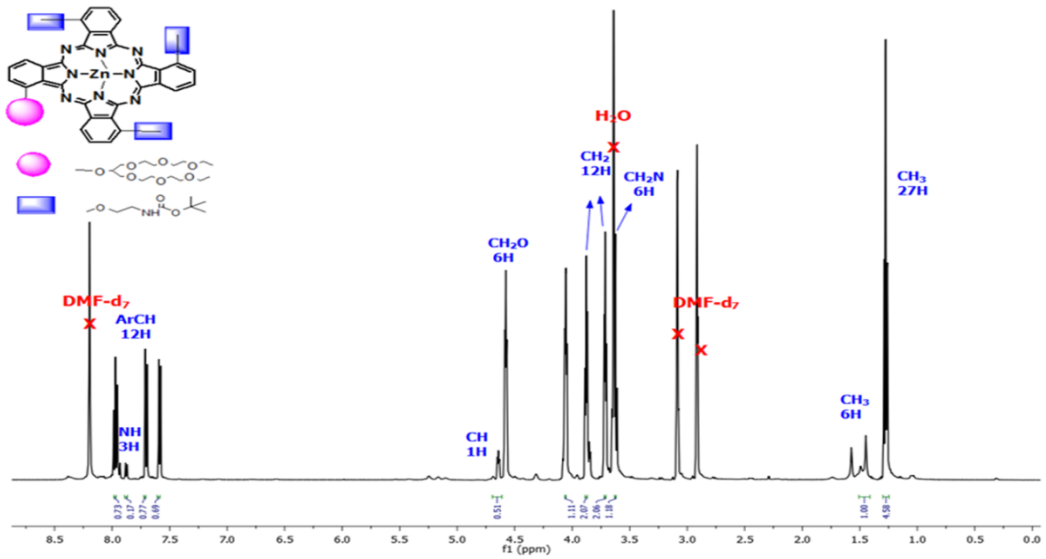
Spektrum 6.29. 8 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR Spektrumu (cm^{-1}): 3340 (N-H gerilmesi), 3073 (ArCH), 2973-2872 (Alifatik CH gerilmesi), 1707 (C=O), 1589 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1335 (-$C(CH_3)_3$ için CH düzlem içi eğilmesi), 1062 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



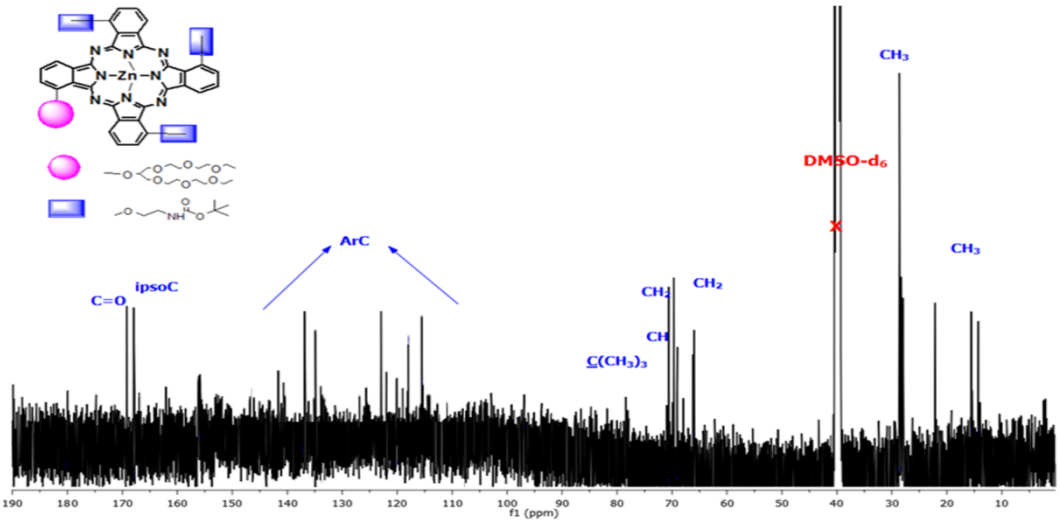
Spektrum 6.30. 8 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



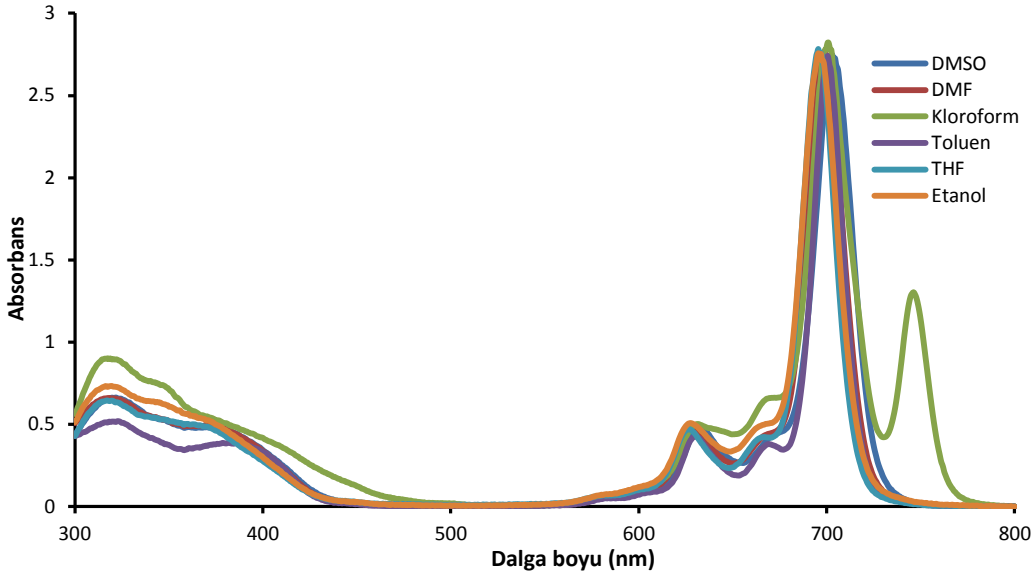
Spektrum 6.31. 8 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (DMF-d_7): δ = 1.25-1.31 (s, 27H, CH_3), 1.41-1.51 (m, 6H, CH_3), 3.60-3.62 (t, 6H, CH_2N), 3.65-3.68 (m, 12H, CH_2), 3.68-3.78 (m, 12H, CH_2), 3.82-3.95 (m, 6H, CH_2O), 4.62-4.68 (m, 1H, CH), 7.59-7.62 (m, 4H, ArCH), 7.70-7.73 (m, 4H, ArCH), 7.87-7.89 (b, 3H, NH), 7.96-7.98 (m, 4H, ArCH).



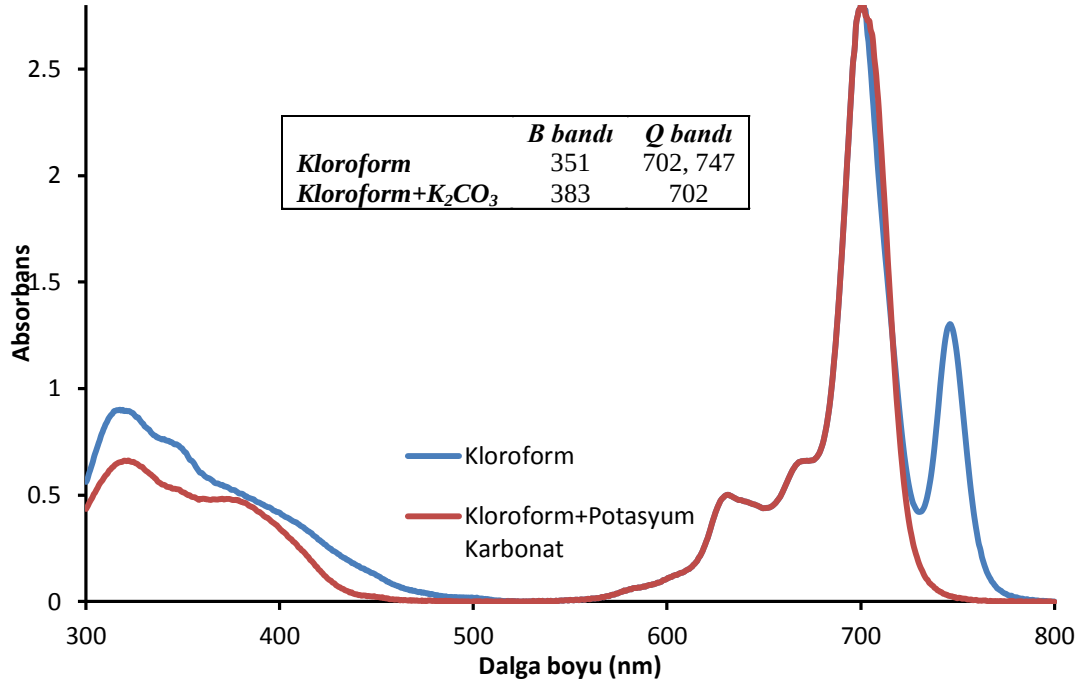
Spektrum 6.32. 8 numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ = CH_3 (14.17, 15.65, 22.18), CH_2N (62.32), CH_2 (65.92, 65.98, 66.08, 66.17, 67.03, 67.98, 69.06, 69.60, 69.69, 70.55, 70.65, 71.01), CH_2O (67.94), CH (71.50), tertC (78.28), ArC (115.58, 117.80, 120.35, 121.83, 122.96, 134.95, 136.99), ipsoC (167.99), C=O (169.35).



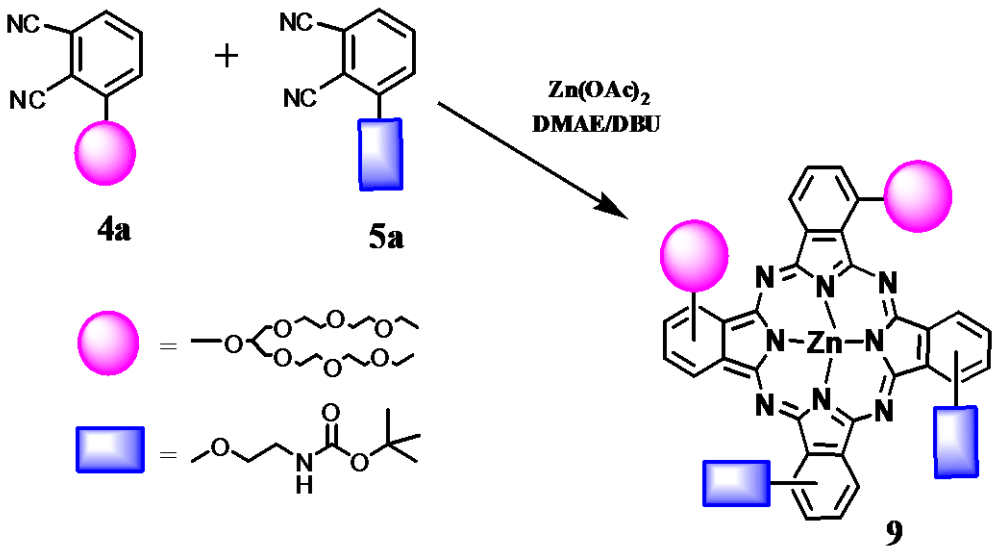
Spektrum 6.33. 8 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

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



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

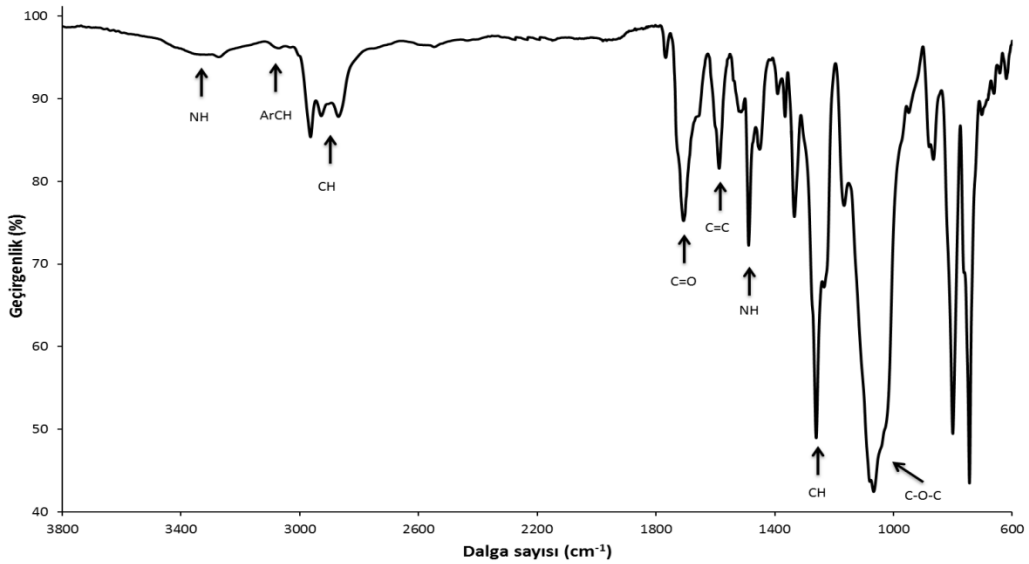
6.3.4. 1(4), 8(11) -di- [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi - 15(18), 22(25) - bis - [(2-terbütoksikarbonil)amino] etoksi ftalosiyaninato Zn(II) (9) Sentezi



Şema 6.11. 9 numaralı bileşiğin sentezi.

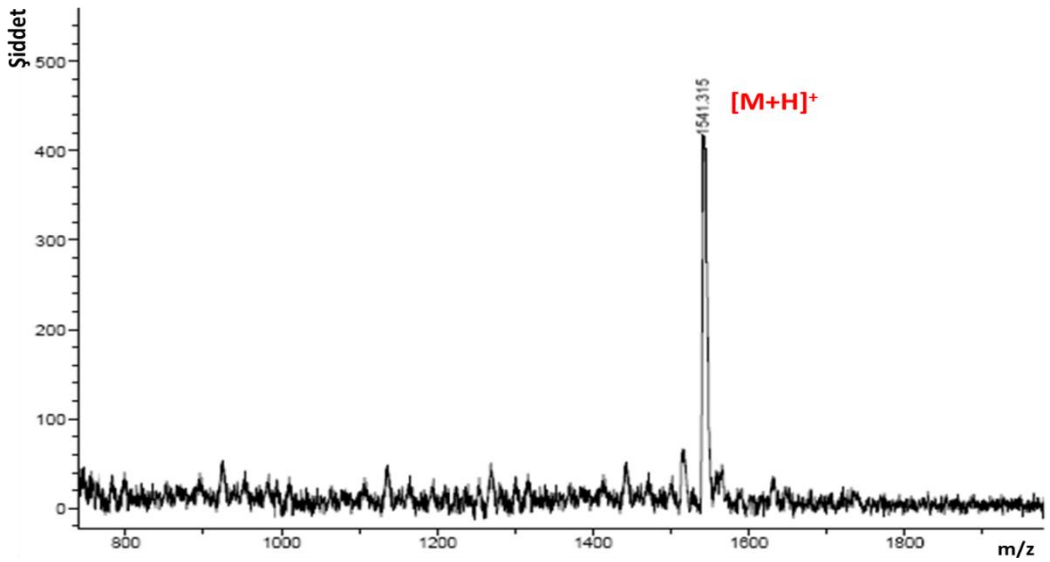
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5a** numaralı bileşik ile 0.45 g (1 mmol) **4a** numaralı bileşik ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



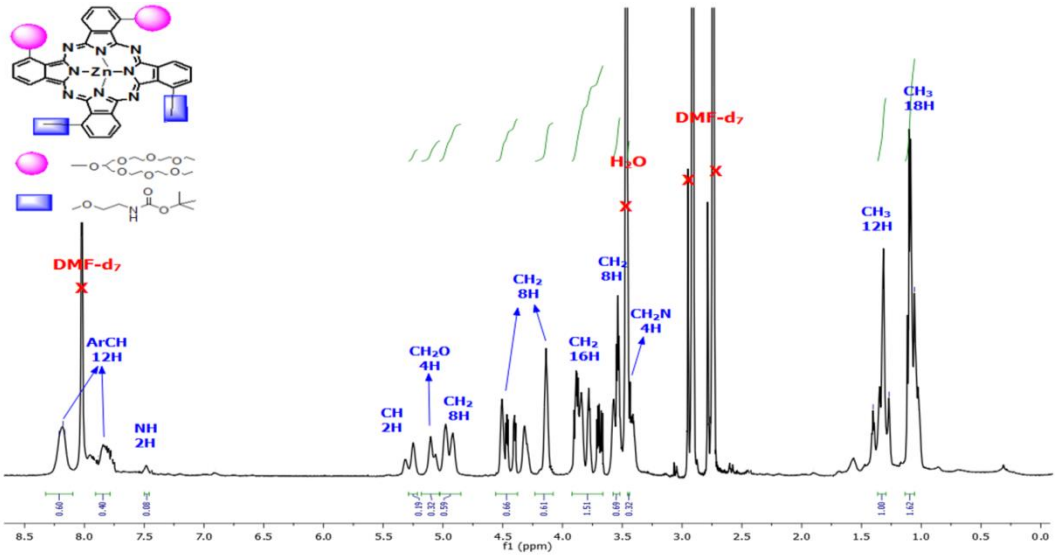
Spektrum 6.35. 9 numaralı bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

IR Spektrumu (cm^{-1}): 3344 (N-H gerilmesi), 3066 (ArCH), 2973-2868 (CH gerilmesi), 1710 (C=O), 1607 (C=C gerilmesi), 1488 (NH eğilmesi), 1391 (-$C(CH_3)_3$ için CH düzlem içi eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



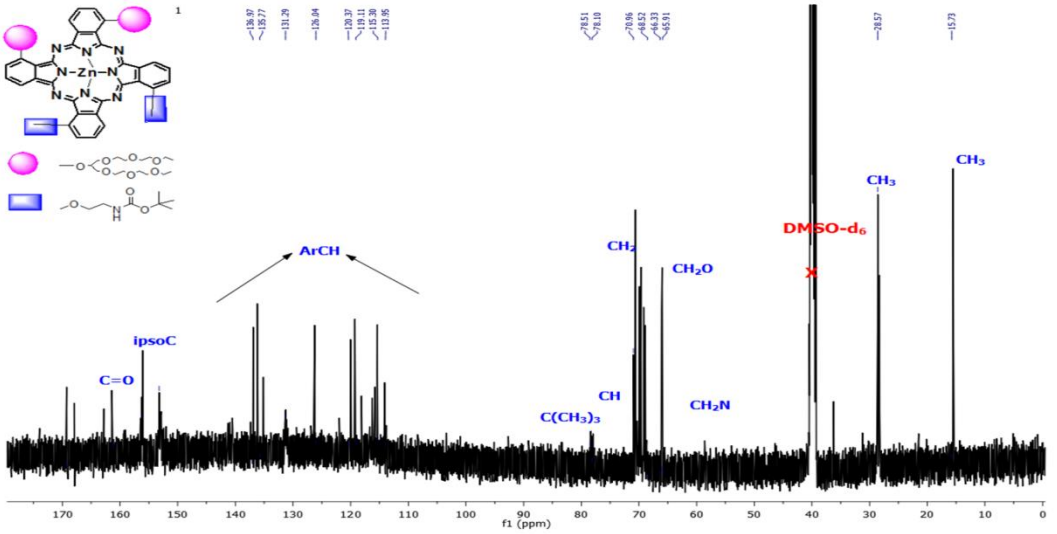
Spektrum 6.36. 9 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



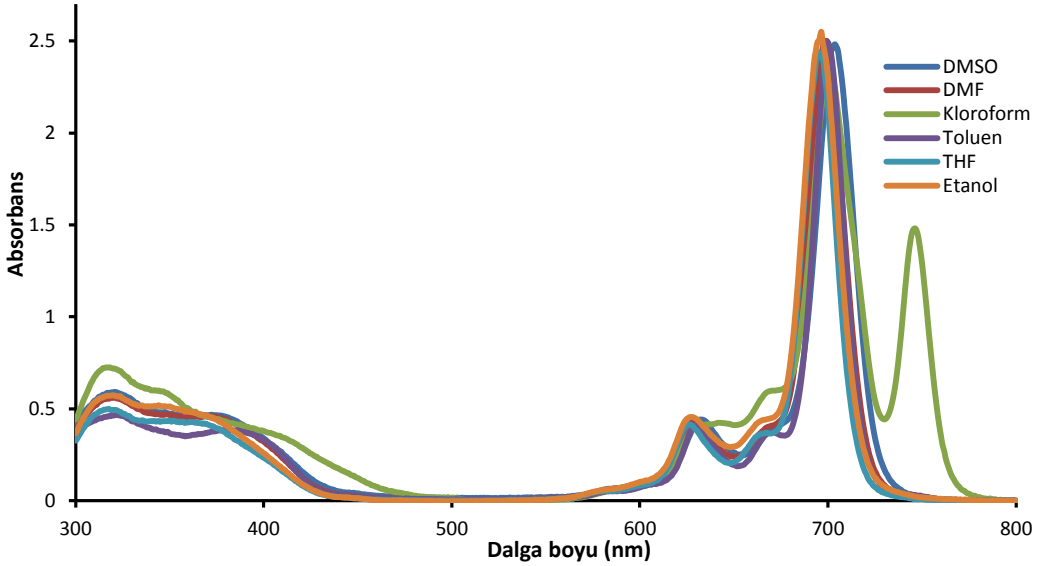
Spektrum 6.37. 9 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



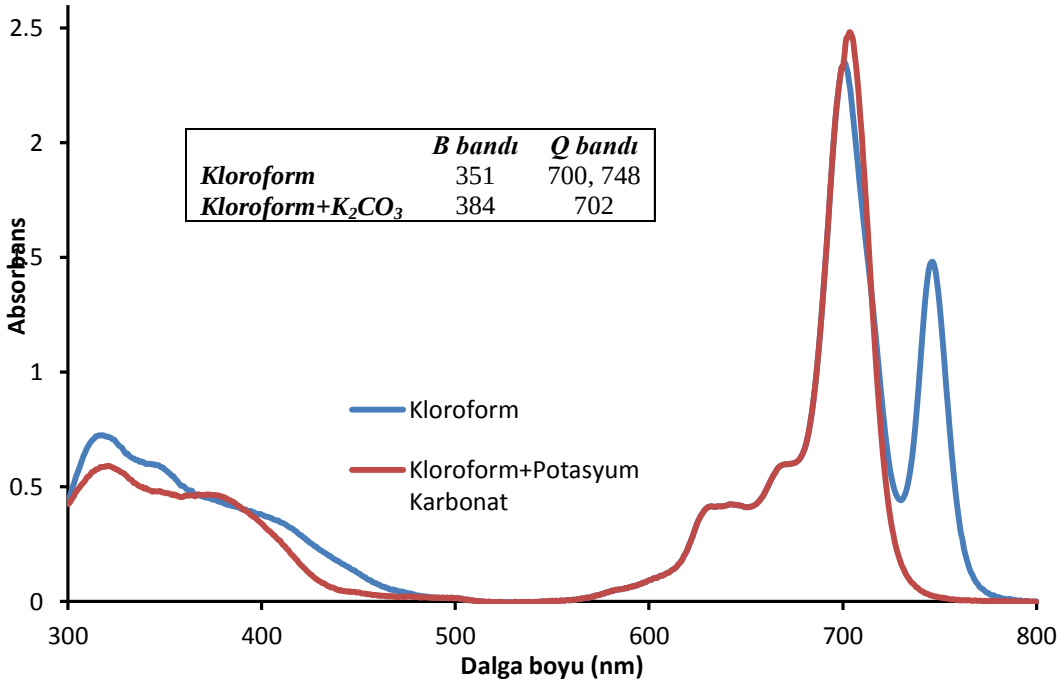
Spektrum 6.38. 9 numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ = CH_3 (28.57, 15.73), CH_2N (58.66), CH_2 (68.74, 68.90, 69.17, 69.69, 69.89, 70.03, 70.14, 70.57, 70.61, 70.91, 70.65, 71.01), CH_2O (66.10), CH (71.50), tertC (78.28), ArC (115.58, 117.80, 120.35, 121.83, 122.96, 134.95, 136.99), ipsoC (156.17), C=O (173.71).



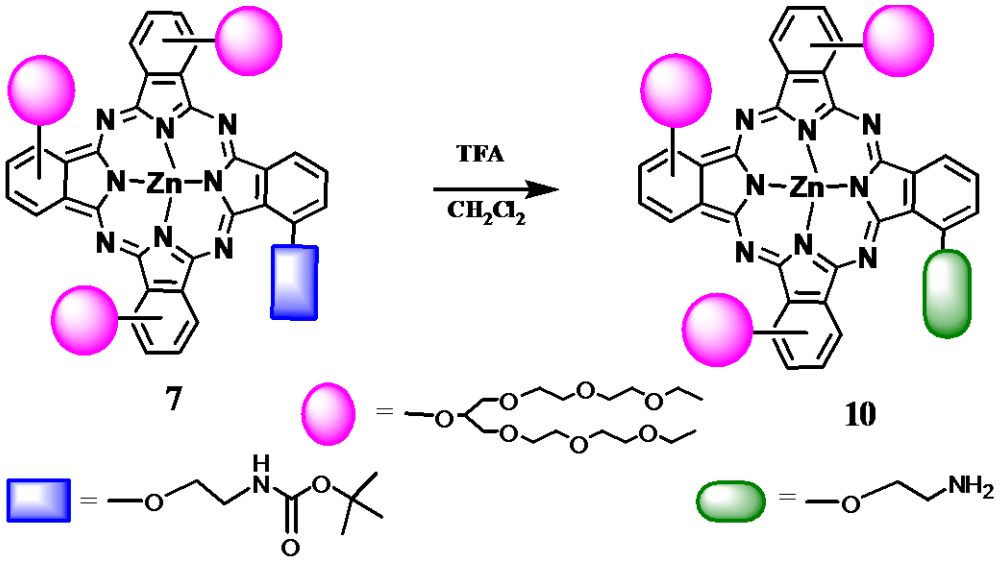
Spektrum 6.39. 9 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. Spektrumu.

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



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

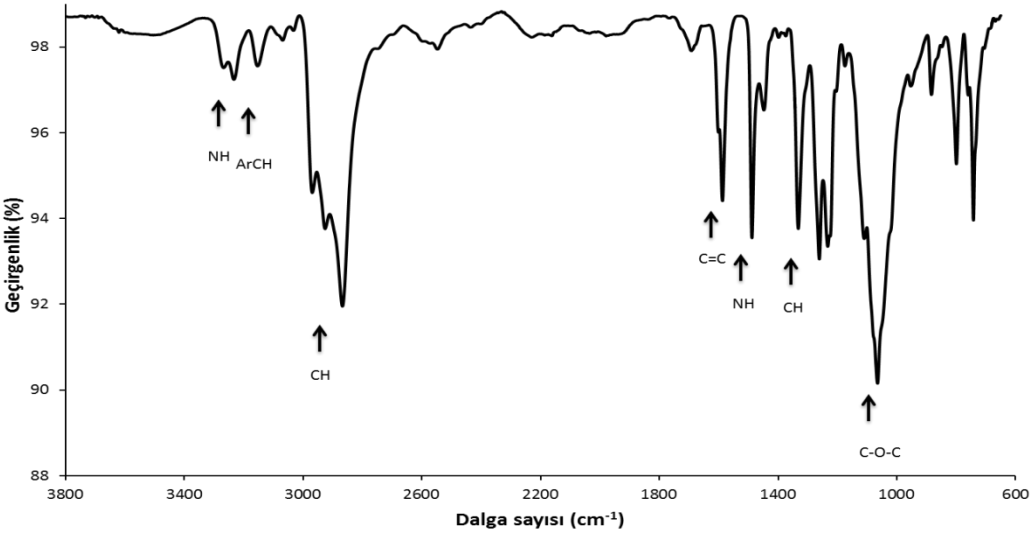
6.3.5. 1(4)-(aminoetanol)-8(11), 15(18), 22(25) -tris-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (10) Sentezi



Şema 6.12. 10 numaralı bileşiğin sentezi.

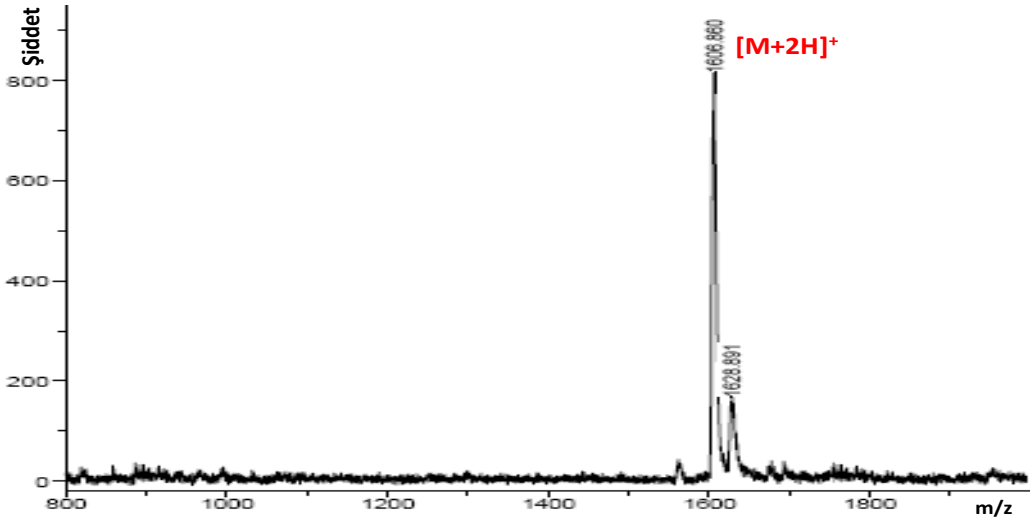
25 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde 30 mg (0.018 mmol) **7** numaralı bileşik 1 mL CH_2Cl_2 ile çözüldükten sonra bu karışımın üzerine 1 mL trifloroasetik asit (TFA) eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Sonrasında etil asetat fazı üç kez su ile ekstrakte edilir. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{79}H_{111}N_9O_{22}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %56'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



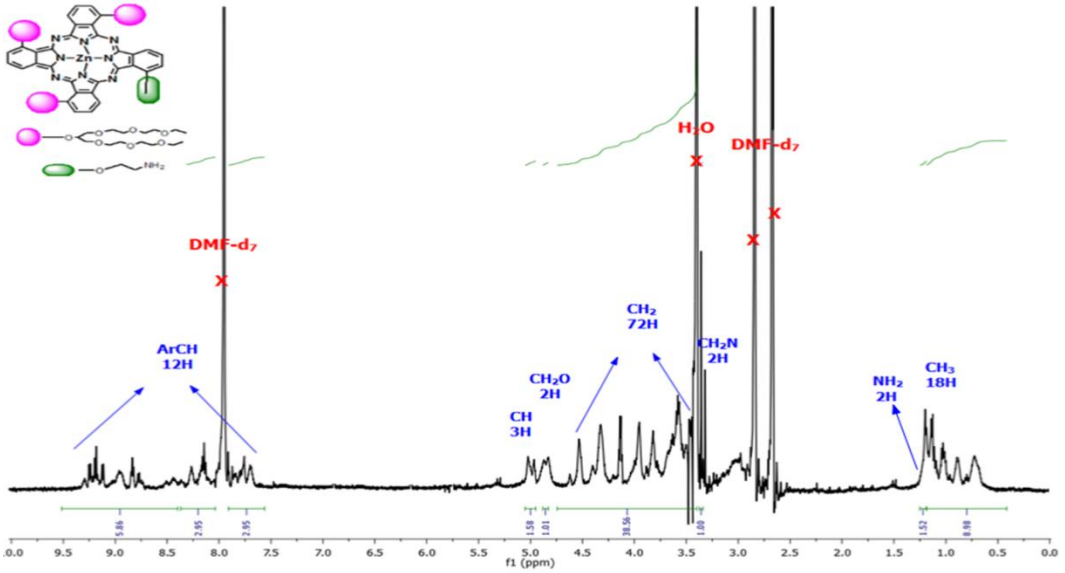
Spektrum 6.41. 10 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



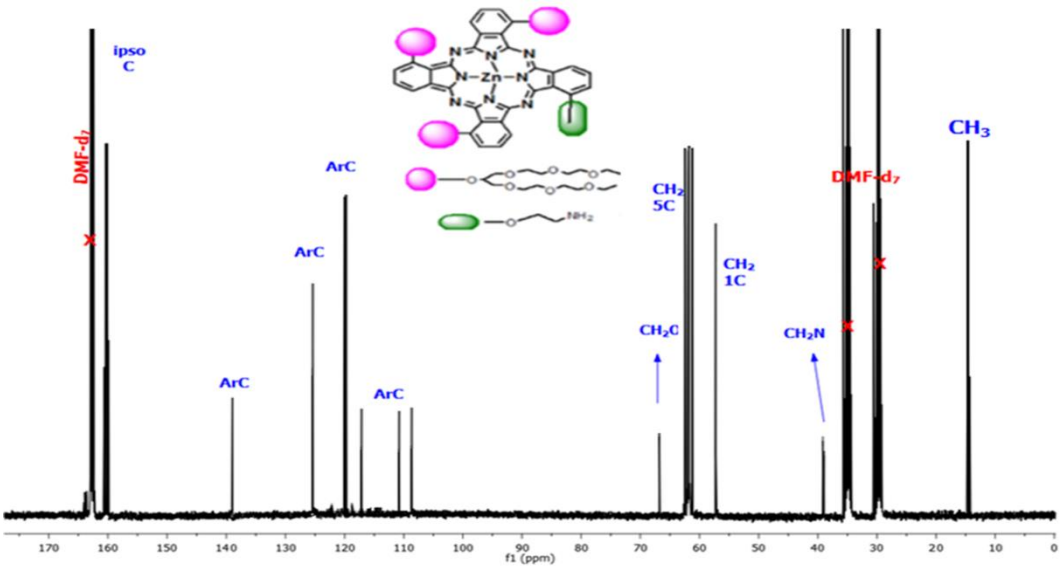
Spektrum 6.42. 10 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu

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



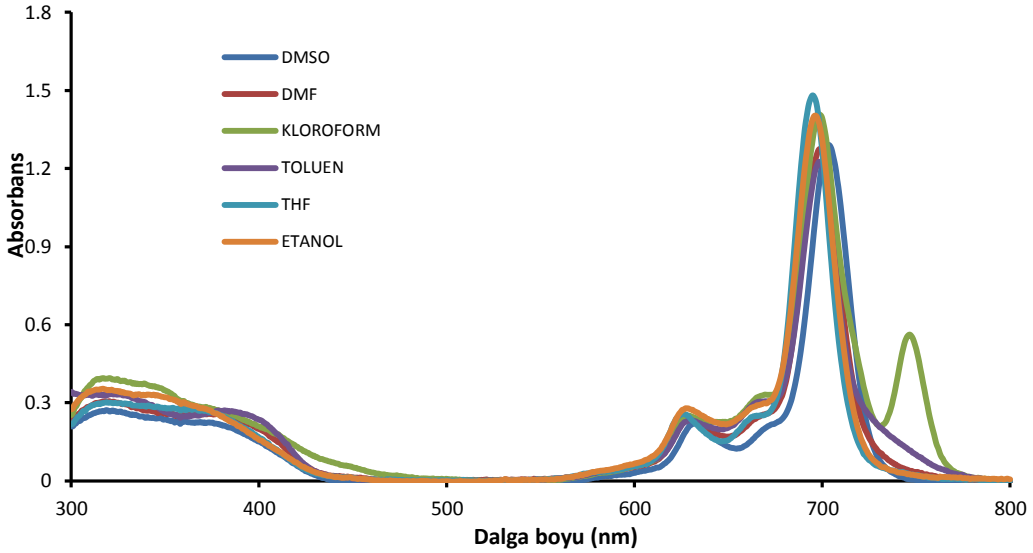
Spektrum 6.43. 10 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu

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



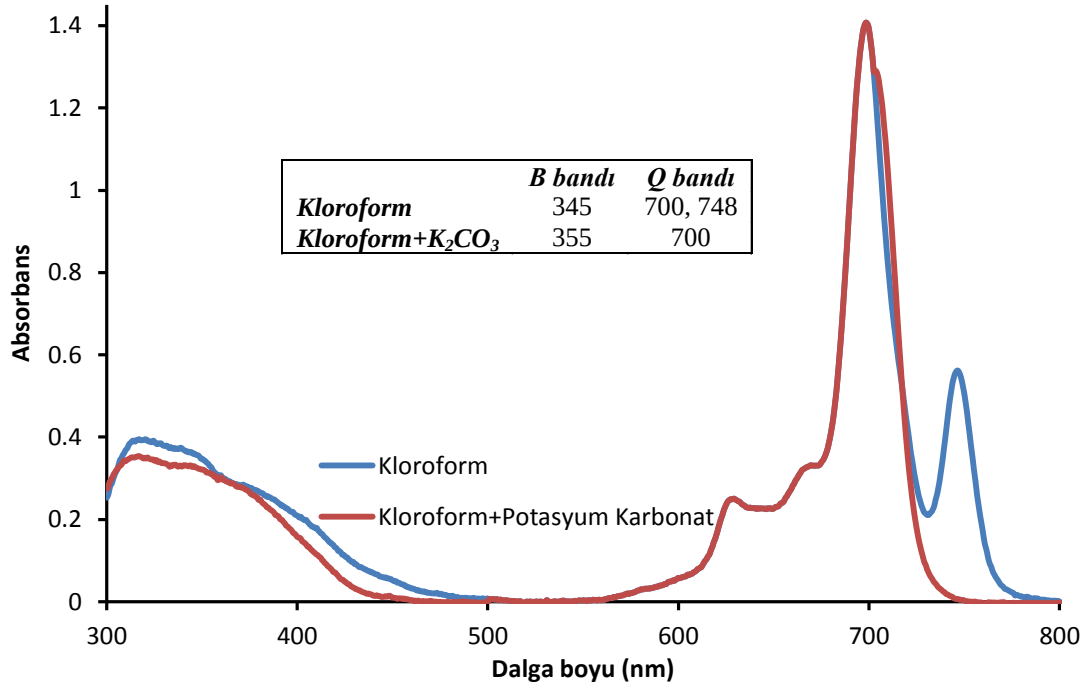
Spektrum 6.44. 10 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu

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



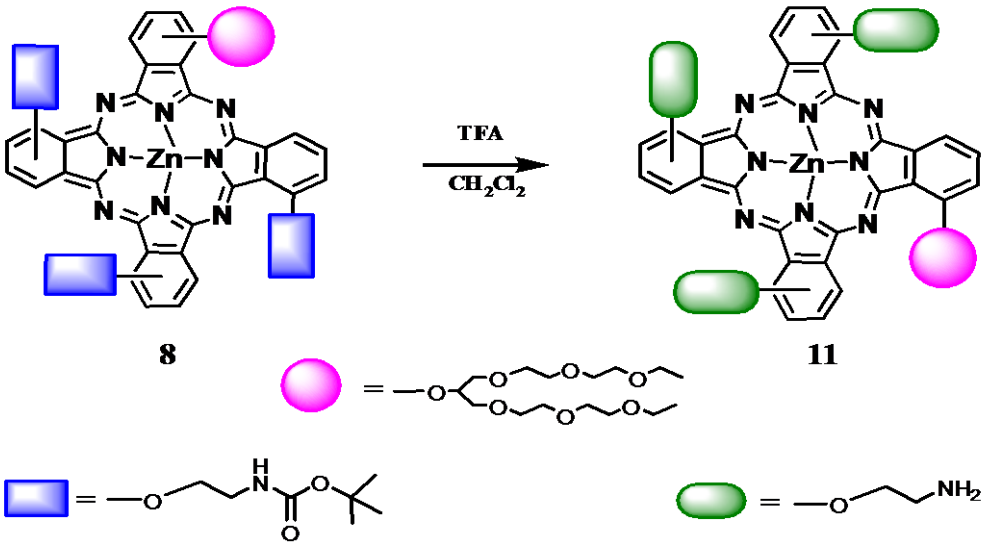
Spektrum 6.45. 10 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

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



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

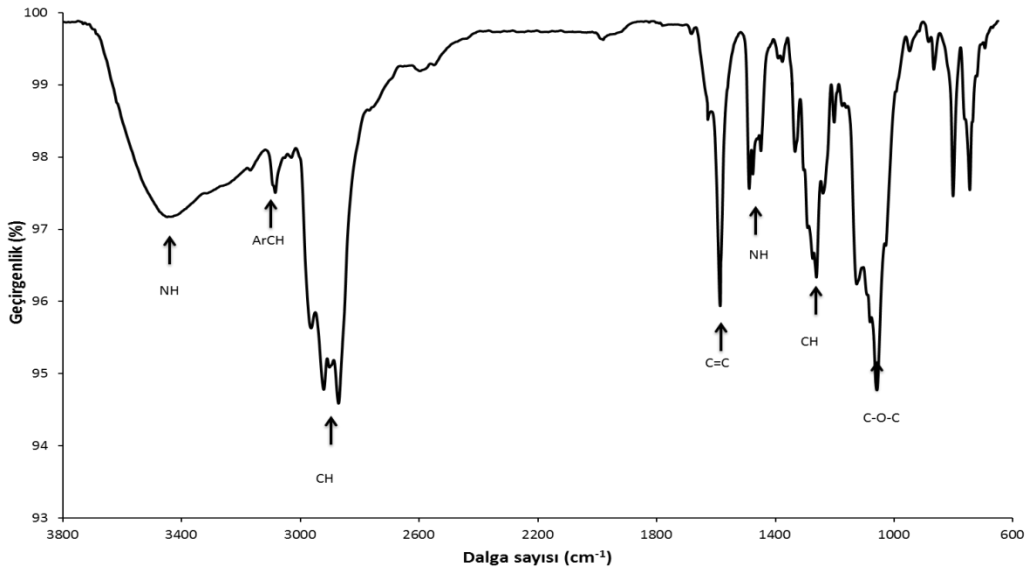
6.3.6. 1(4)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi-8(11), 15(18), 22(25)-tris-(aminoetoksi) ftalosiyaninato Zn(II) (11) Sentezi



Şema 6.13. 11 numaralı bileşiğin sentezi.

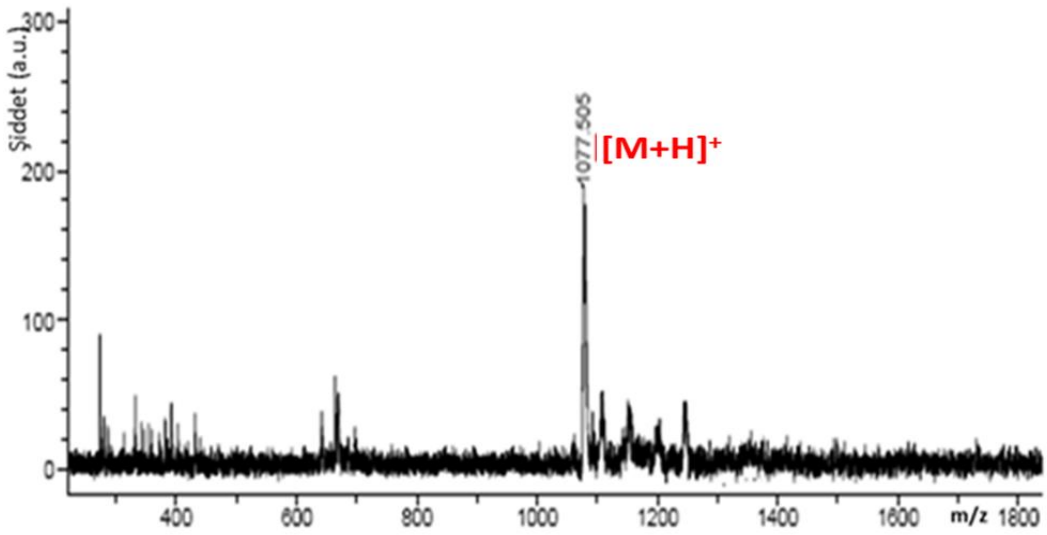
Argon atmosferinde 30 mg (0.0278 mmol) **8** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözüldü ve karışımın üzerine 1.5 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırıldı. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit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

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



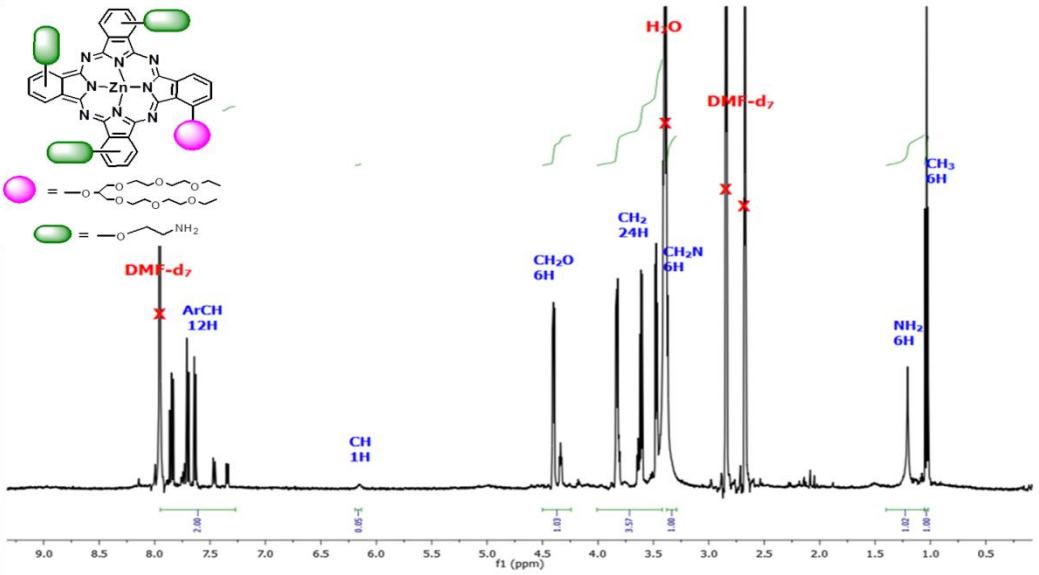
Spektrum 6.47. 11 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



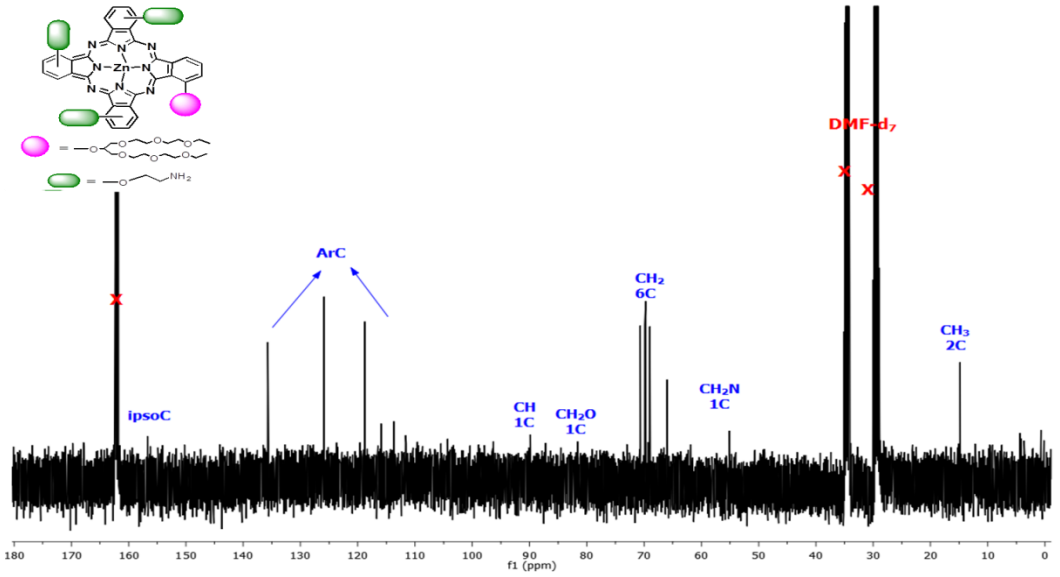
Spektrum 6.48. 11 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



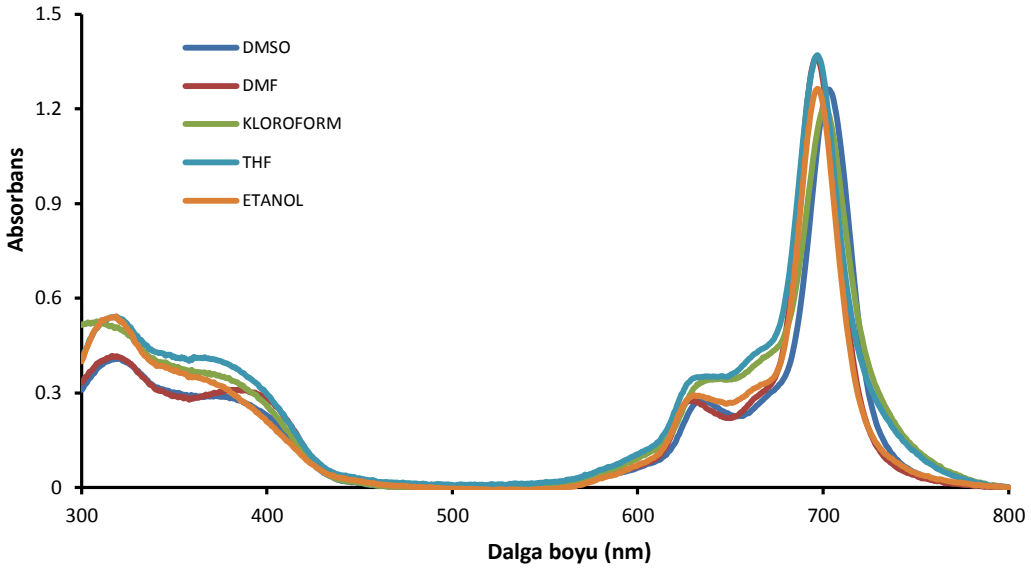
Spektrum 6.49. 11 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

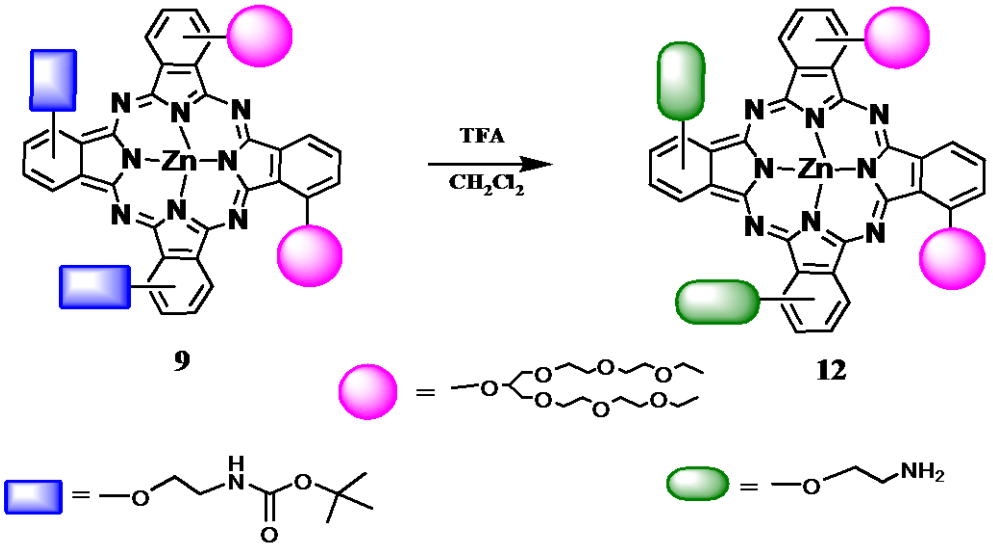
^{13}C NMR (DMF-d_7): δ = İpsoC (156.95), ArC (135.92, 126.04, 125.67, 119.01, 116.09, 113.77, 111.60), CH-O (90.04), CH_2O (81.66), CH_2 (70.74, 69.99, 69.76, 69.39, 69.02, 66.10), CH_2-NH (55.17), 14.77 (CH_3).



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

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

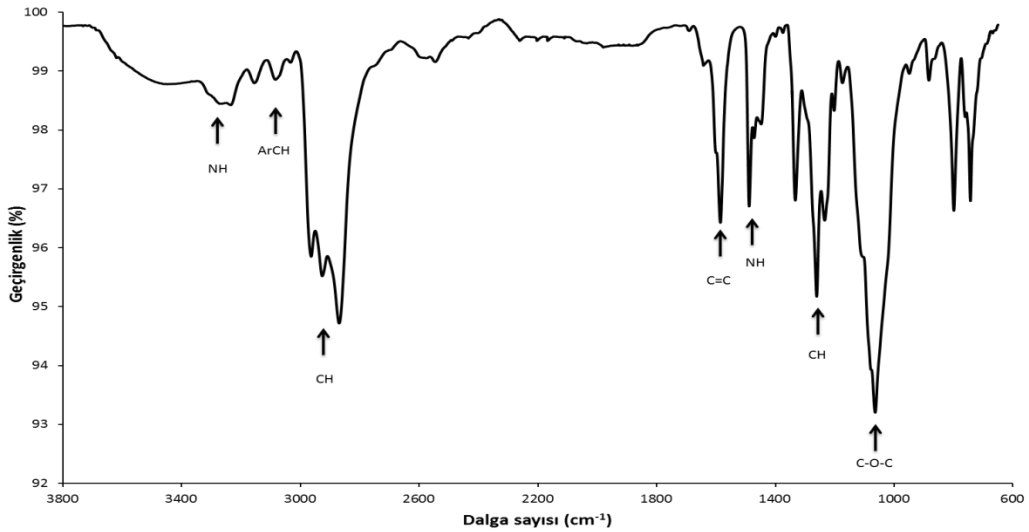
6.3.7. 1(4), 8(11) bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi- 15(18), 22(25) - bis (aminoetanol) ftalosiyaninato Zn(II) (12) Sentezi



Şema 6.14. 12 numaralı bileşiğin sentezi.

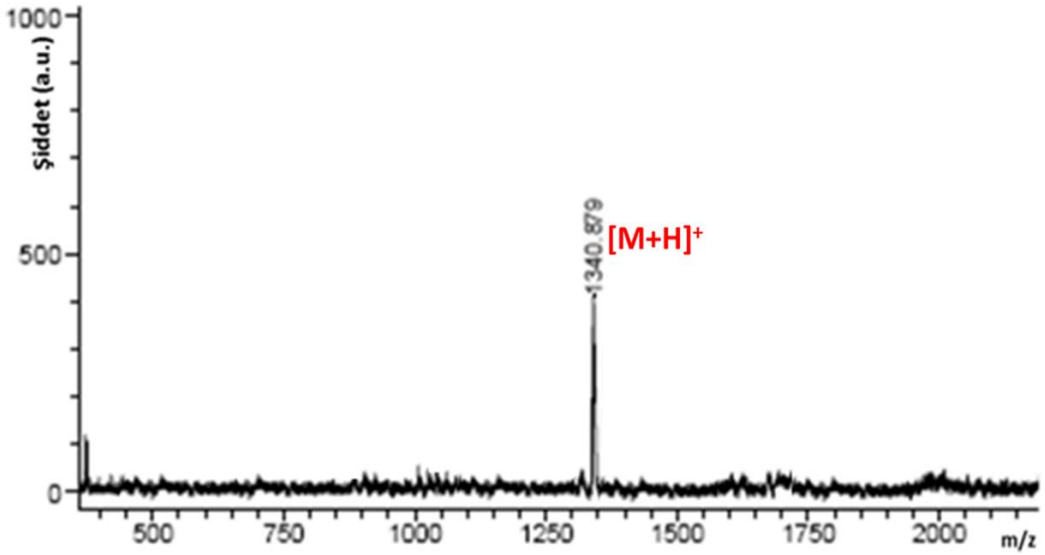
Argon atmosferinde 25 mL'lik reaksiyon balonuna 30 mg (0.018 mmol) **9** numaralı bileşik, 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı da üç kez su ile yıkanır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{66}H_{86}N_{10}O_{16}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %45'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



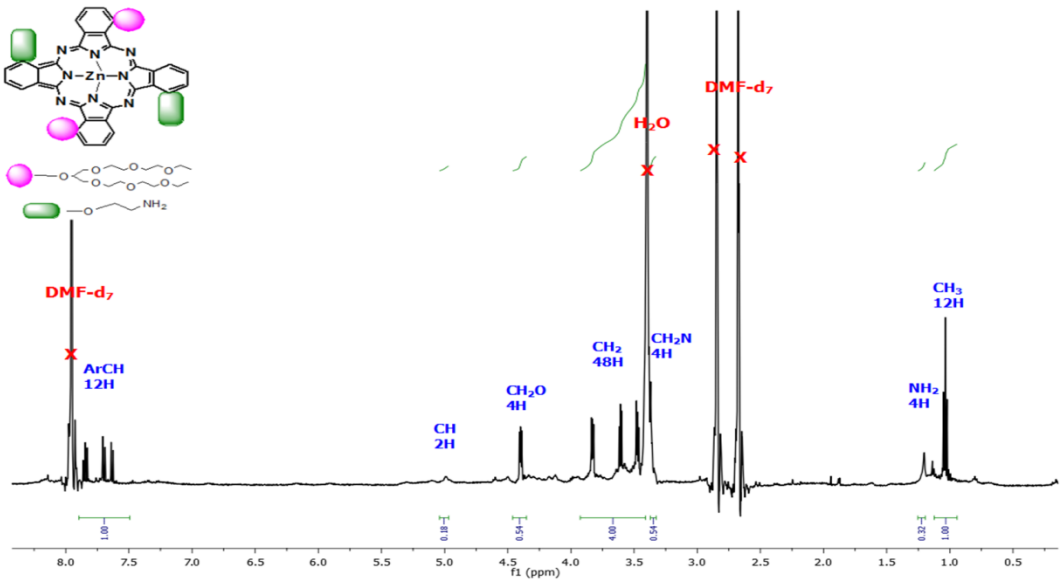
Spektrum 6.52. 12 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



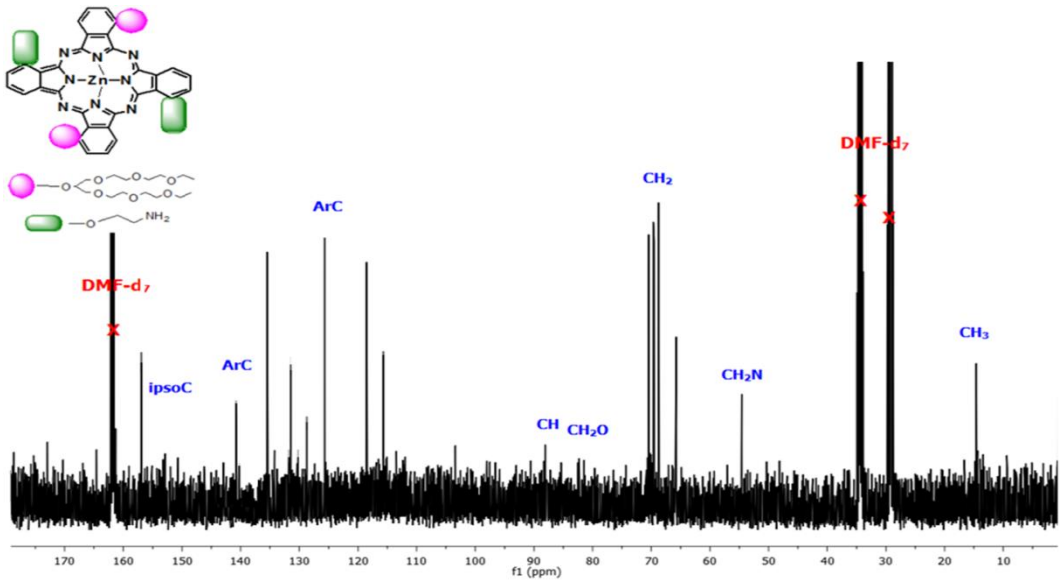
Spektrum 6.53. 12 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



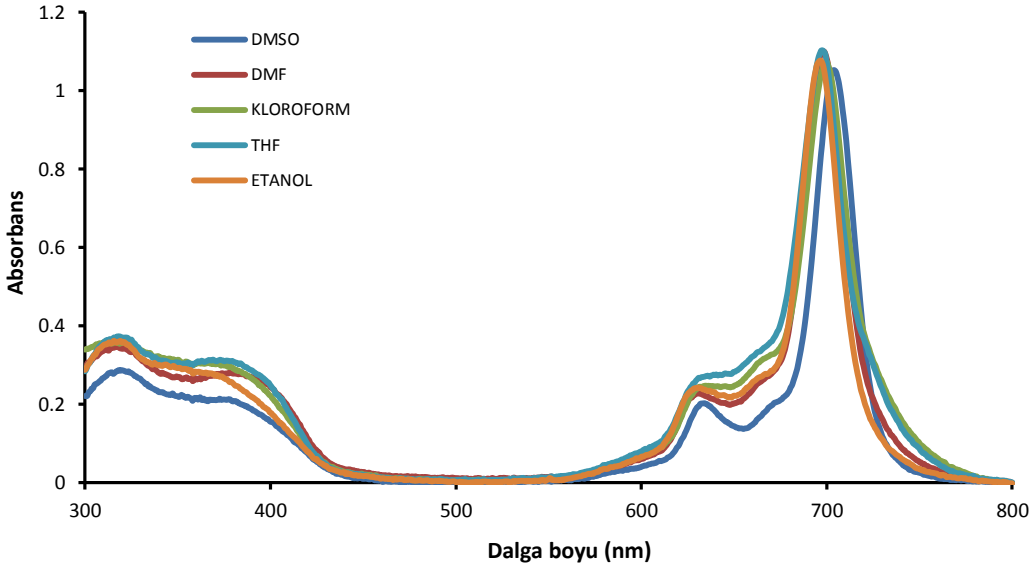
Spektrum 6.54. 12 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

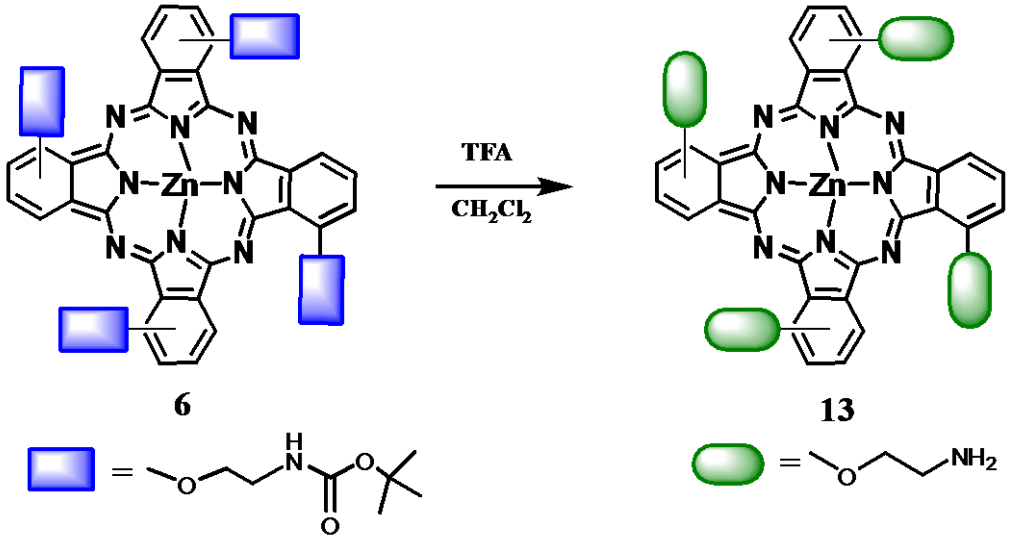
^{13}C-NMR (DMF-d_7): δ = ArC (152.90, 142.04, 135.49, 134.25, 131.47, 125.57, 118.61, 115.82), CH (103.45), CH_2O (88.12), CH_2 (70.55, 69.85, 69.48, 68.89, 68.78, 65.84), CH_2N (54.69), CH_3 (14.72).



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

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

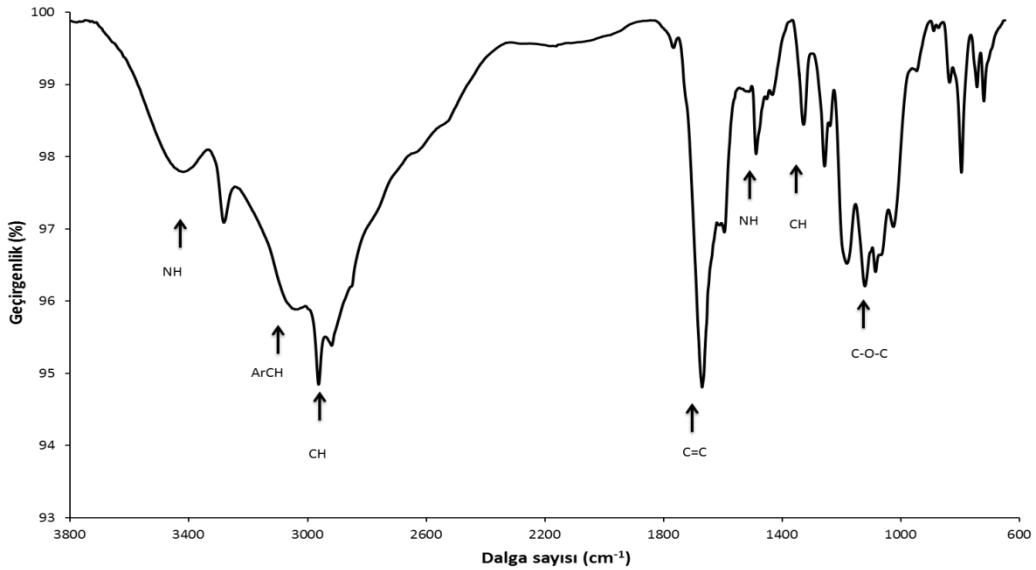
6.3.8. 1(4), 8(11), 15(18), 22(25) - aminoetoksi ftalosiyaninato Zn(II) (12) Sentezi



Şema 6.15. 13 numaralı bileşiğin sentezi.

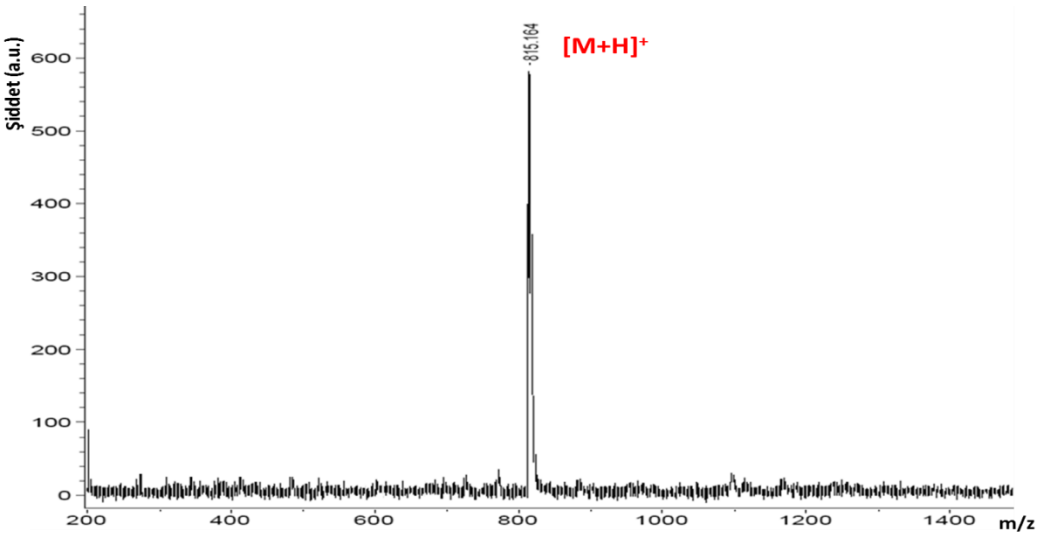
30 mg (0.037 mmol) **6** numaralı bileşik, 25 mL'lik reaksiyon balonunda argon atmosferi altında 0.4 mL CH_2Cl_2 ile çözüldükten sonra karışımın üzerine 1.6 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır ve bu süre sonunda TFA ortamdan vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Geri kalan kısım 2M NaOH çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı su (3x5 mL) ile yıkanır ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Sonrasında çözücünün uzaklaştırılması ile ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{40}H_{36}N_{12}O_4Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %32'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



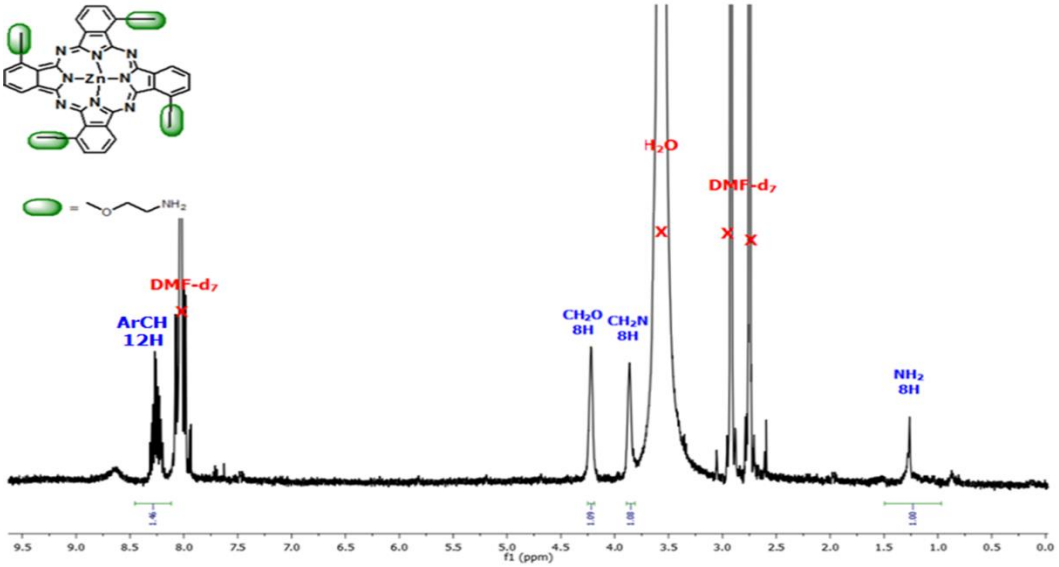
Spektrum 6.57. 13 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



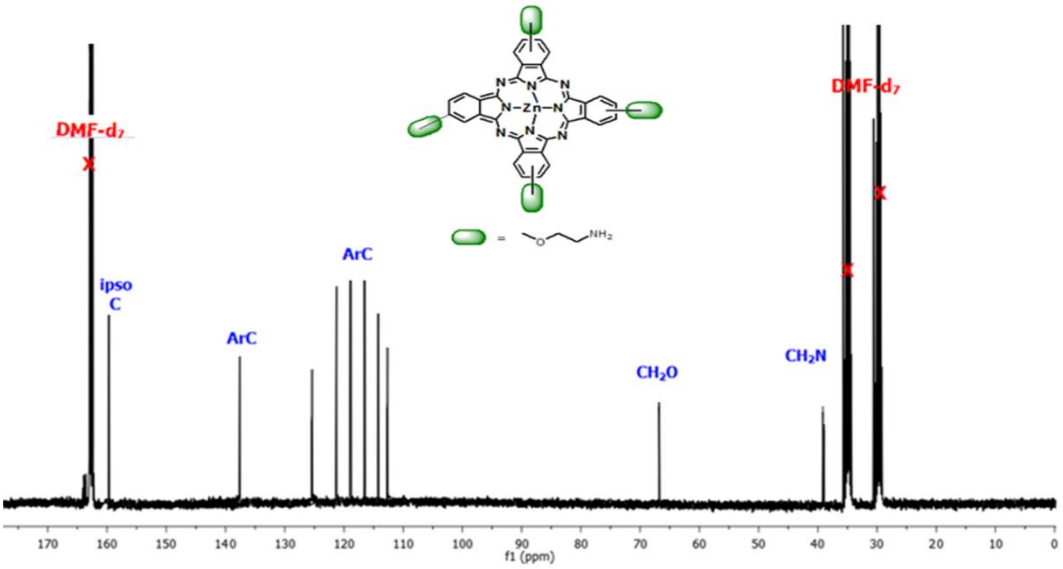
Spektrum 6.58. 13 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



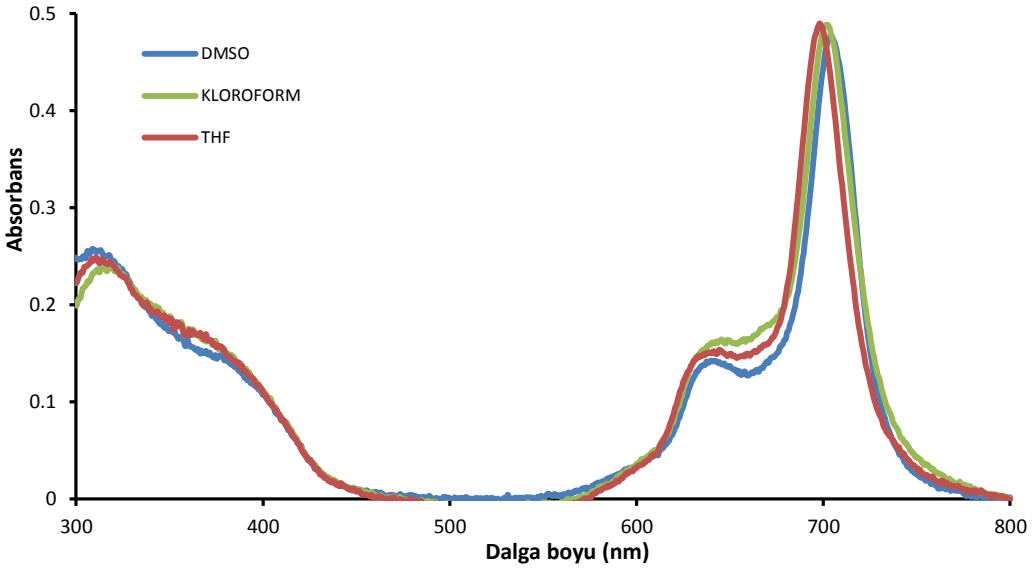
Spektrum 6.59. 13 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

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



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

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

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

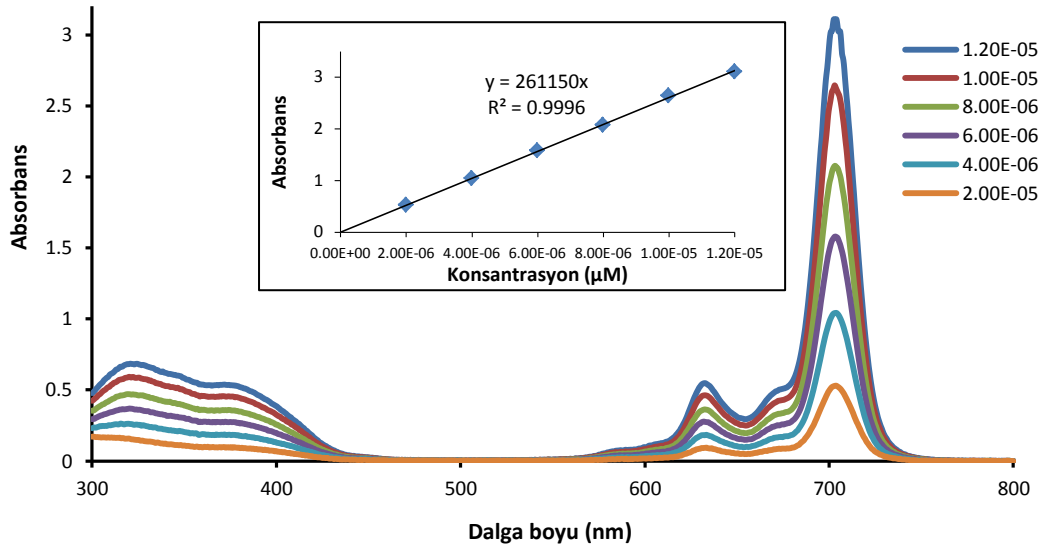
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanin bileşiklerinin saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra PDT ile kanser tedavisi alanında kullanılmaya ne derece uygun olduklarının tayini için bileşiklerin agregasyon, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenmiştir. Fotofiziksel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

6.4.1. Agregasyon Ölçümleri

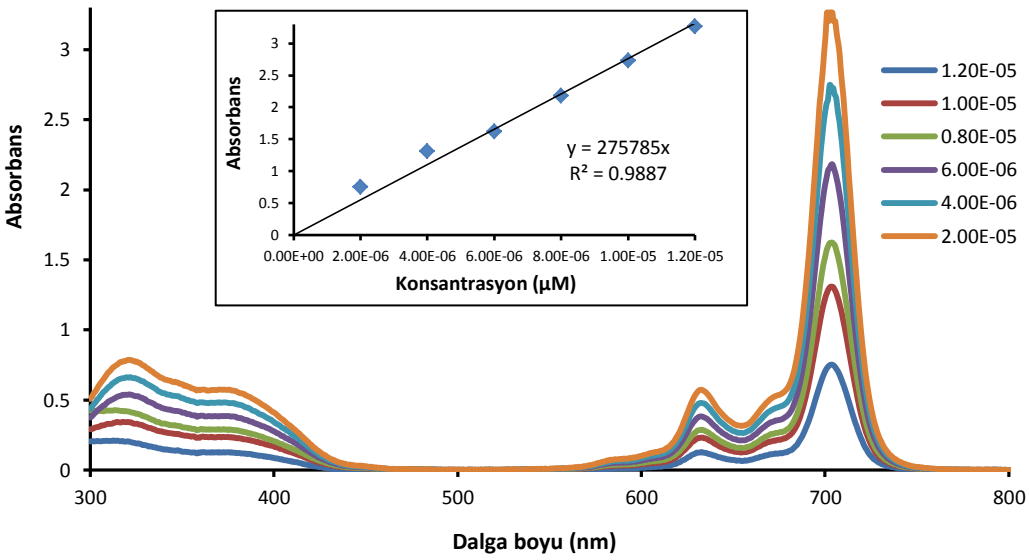
Agregasyon varlığı spektrokimyasal olarak absorpsiyon pikinin dalga boyunda meydana gelen kayma ve absorbsiyon şiddetinin azalması ile gözlenmektedir. Pc agregasyonu sonucunda Q-bandı genişler. Genişleyen Q-bandında ya kayma oluşur ya da yarılma gözlenir. Maviye kayma H-agregasyonu olarak tanımlanırken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

Agregasyon ölçümlerinde hücre sıvısı ve sudan sonra PDT uygulamalarında kullanılabilecek en uygun çözücü DMSO olduğu için fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri DMSO içerisinde yapılmıştır. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin agregasyon özellikleri, ($2x10^{-6}$ ~ $1.2x10^{-5)}$ konsantrasyon aralığında DMSO içerisindeki absorpsiyonları ölçülerek incelenmektedir.

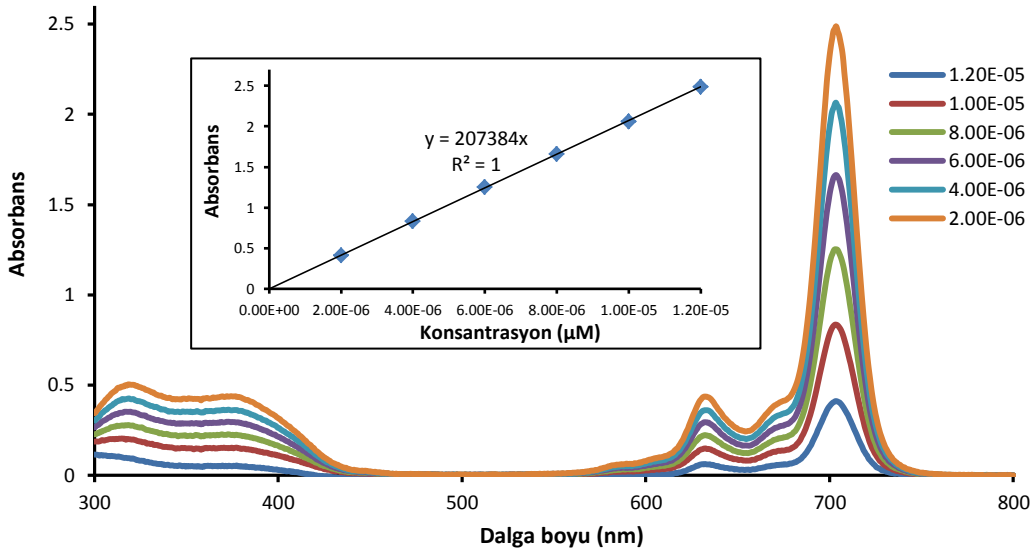
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanin bileşiklerinin UV-Vis. ölçümleri spektrum 6.62-6.69'da görülmektedir.



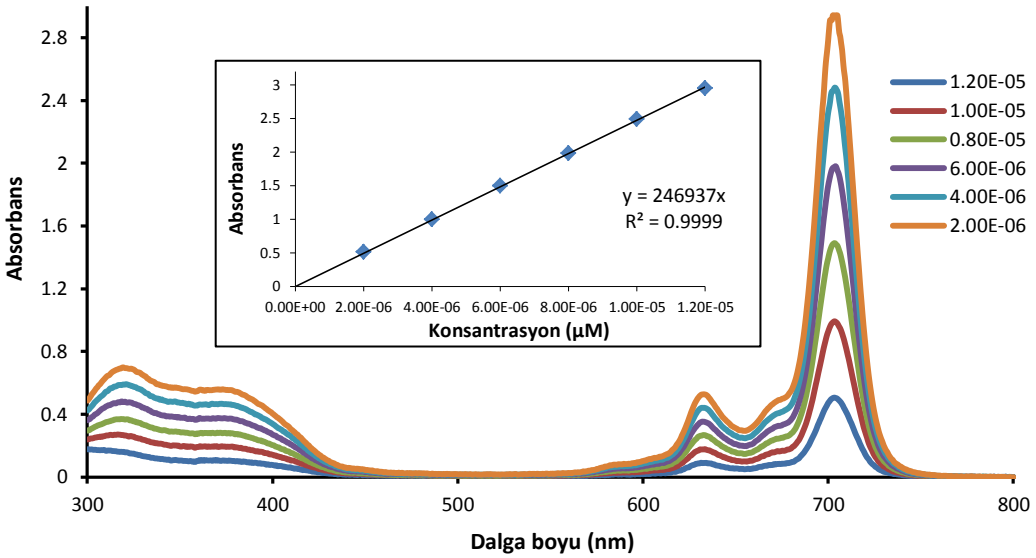
Spektrum 6.62. 6 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



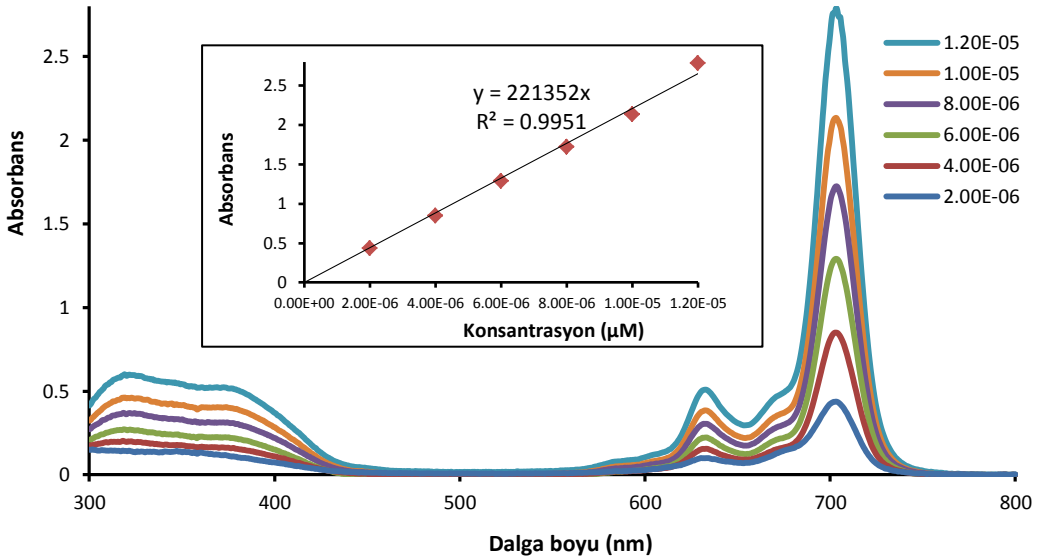
Spektrum 6.63. 7 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



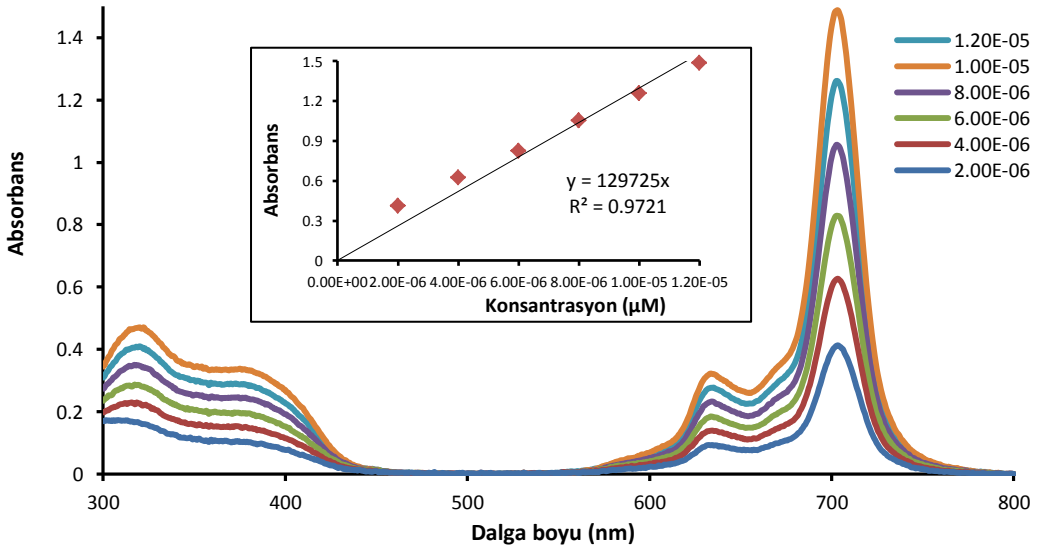
Spektrum 6.64. 8 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



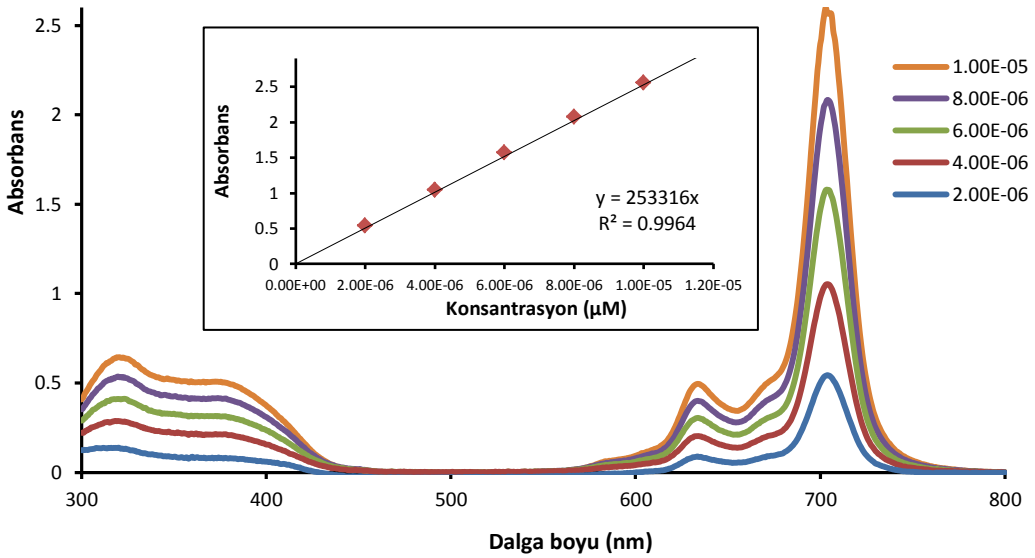
Spektrum 6.65. 9 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



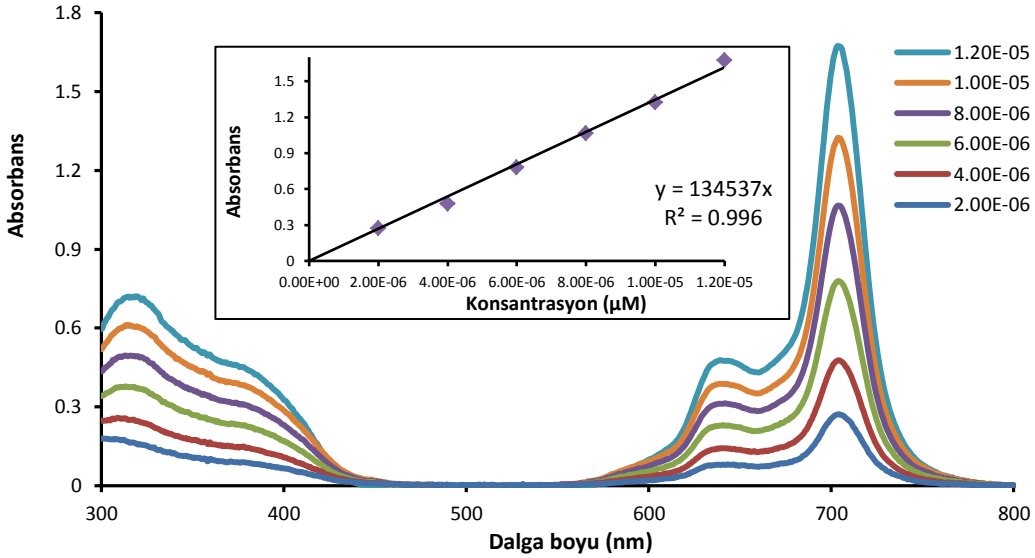
Spektrum 6.66. 10 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



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



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



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

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

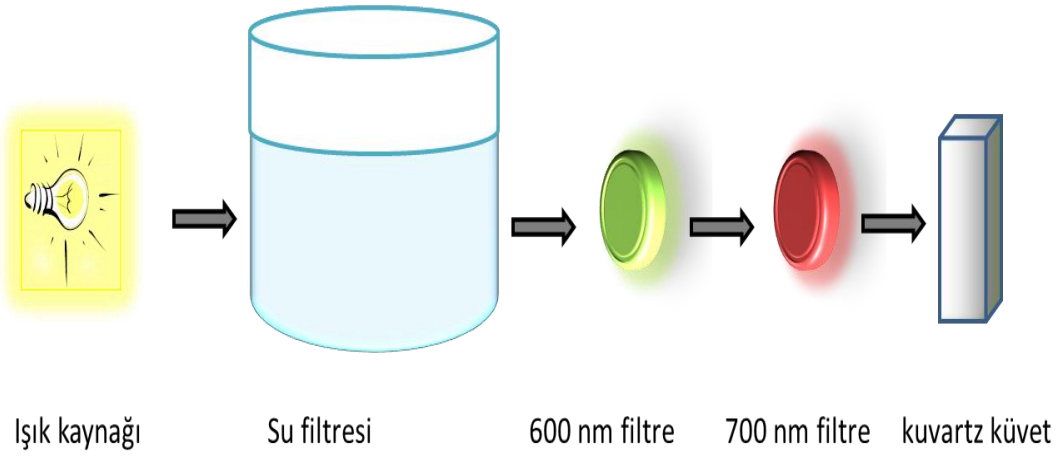
	Q bandı λ_{max} ***(nm)***	***log ε***	***B bandı*** λ_{max} ***(nm)***
6	704	5.42	371
7	703	5.39	373
8	700	5.32	373
9	700	5.39	372
10	703	5.36	376
11	703	5.03	373
12	700	5.40	380
13	704	5.15	373
Std-ZnPc*	672	5.14	358

*[Gürol et al., 2007]

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

6.4.2. Fotokimyasal Ölçümler

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

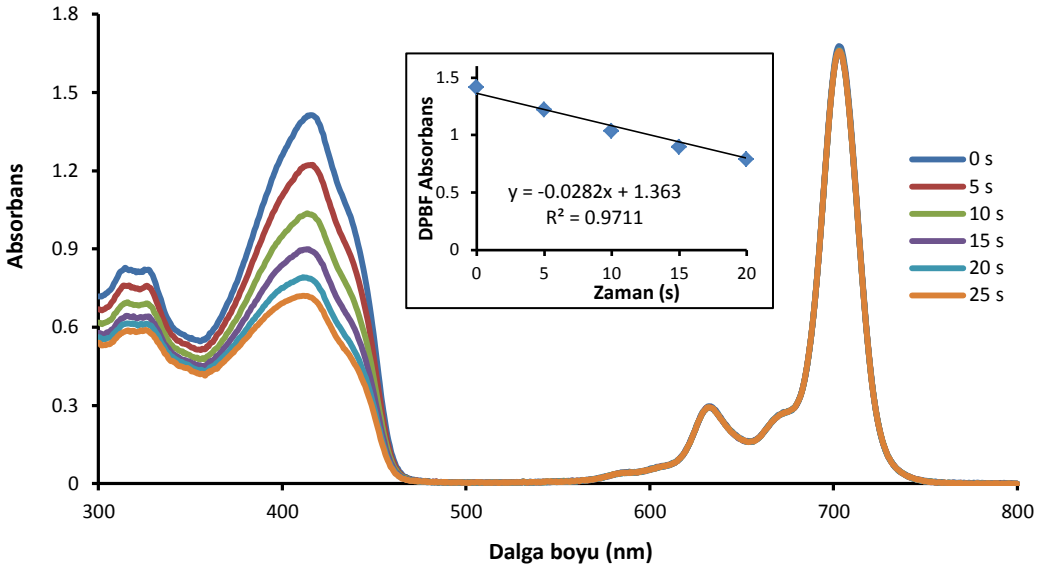


Şekil 6.1. Fotokimyasal ölçümlerde kullanılan ışıklandırma düzeneği.

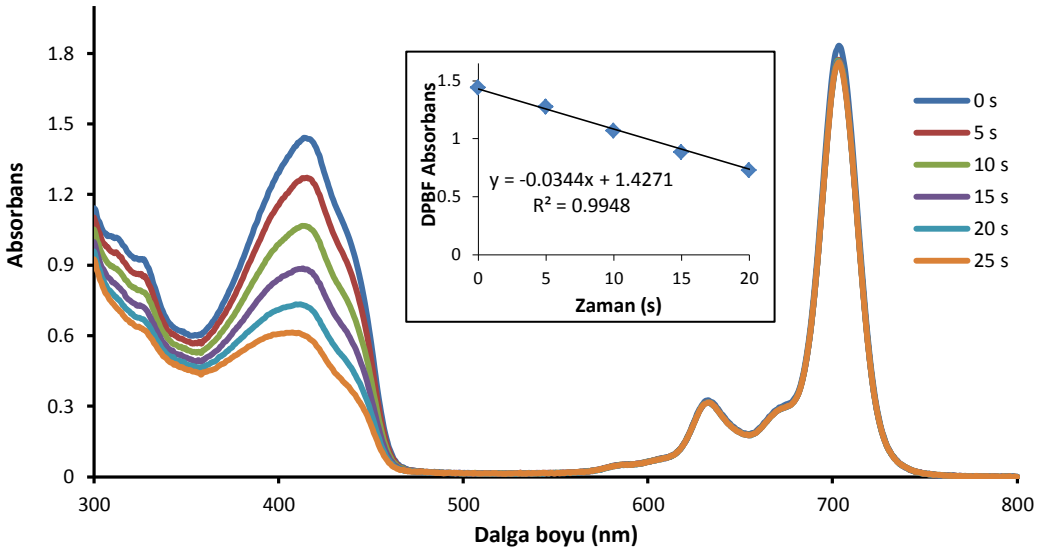
6.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ)

Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, DMSO içerisinde belirli konsantrasyonda çözülmüş olan Pc bileşiğine ışıklandırma sonrası oluşan singlet oksijeni söndürücü (quencher) 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) ilave edilmesi ile gerçekleştirilir. DPBF bileşiğinden konsantrasyonu $3x10^{-5}$ M olacak şekilde bir stok çözeltisi hazırlanır ve Pc çözeltisi ile belli oranda karıştırılır. Hazırlanan ftalosiyanin-DPBF karışımları 5 saniye aralıklarla $2.115x10^{15}$ foton.s^{-1}.cm^{-2} şiddetindeki ışığa maruz bırakılarak UV-Vis. spektrumları alınır. UV-Vis spektrumunda DPBF bileşiğinin 417 nm'deki absorpsiyon bandının zamana karşı değişiminin grafiğe alınmasıyla elde edilen eğim, $\Delta A/\Delta t$ değeri olarak belirlenir. Elde edilen değerler Bölüm 3.2.2.'de verilen eşitlik 3.3 kullanılarak singlet oksijen kuantum verimi hesaplanır.

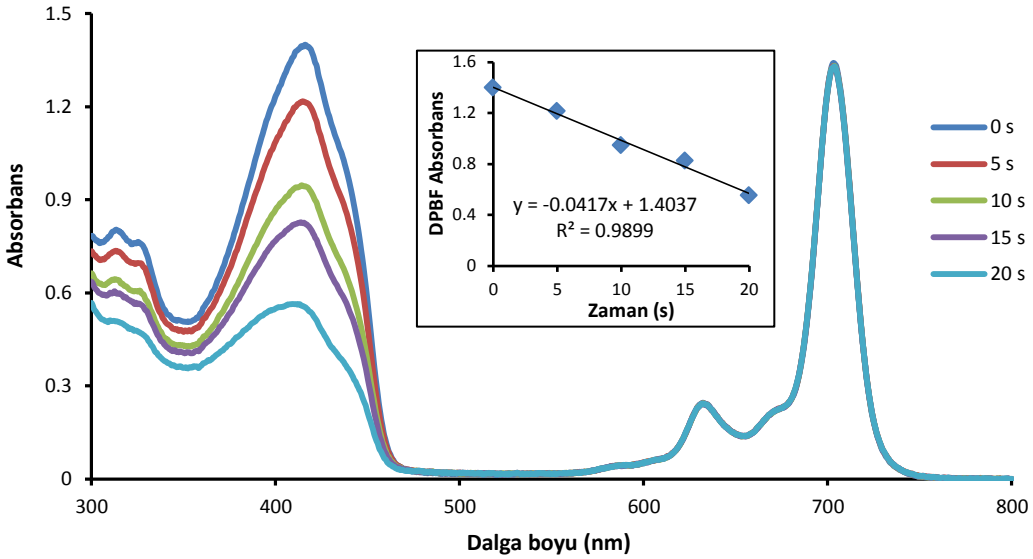
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanin bileşikleri için singlet oksijen kuantum verimi ölçümlerinin UV-Vis. spektrumları 6.70-6.77 numaralı spektrumlarda verilmiştir.



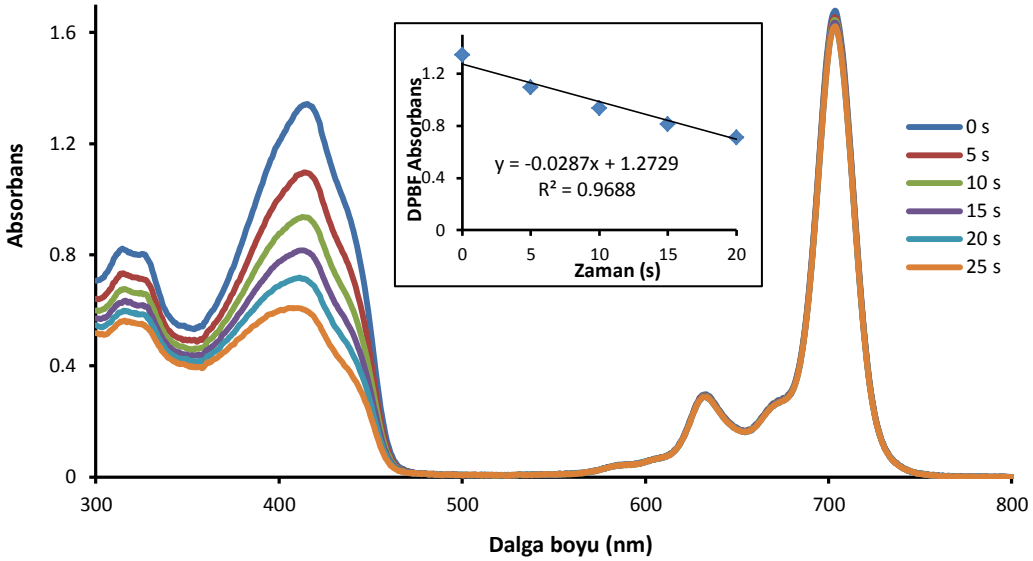
Spektrum 6.70. 6 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



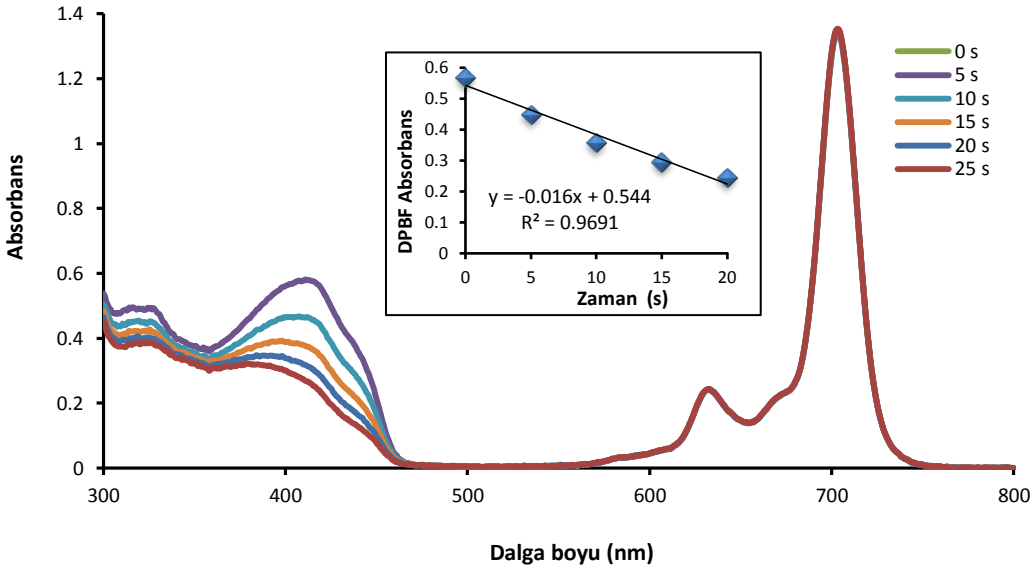
Spektrum 6.71. 7 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



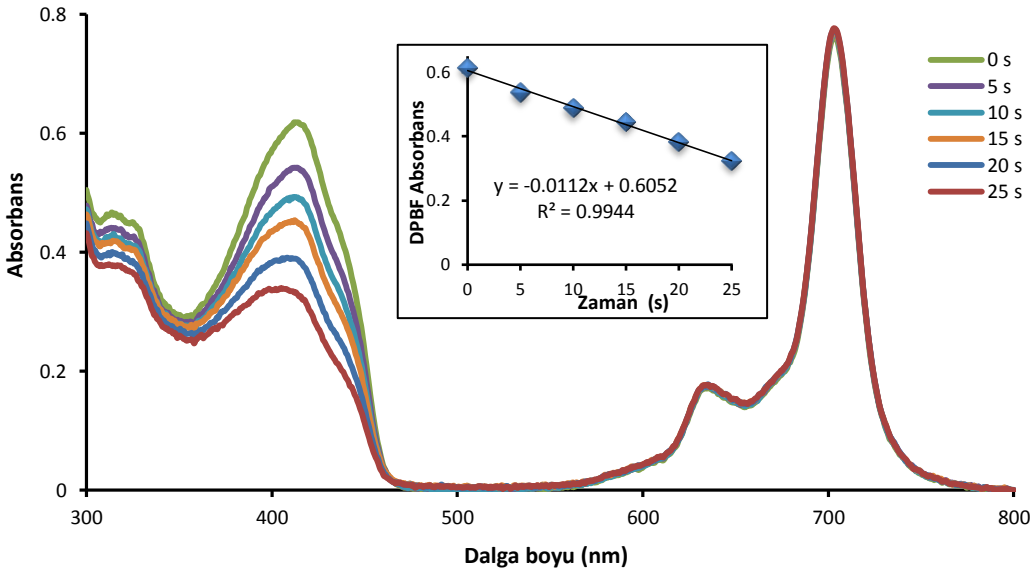
Spektrum 6.72. 8 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



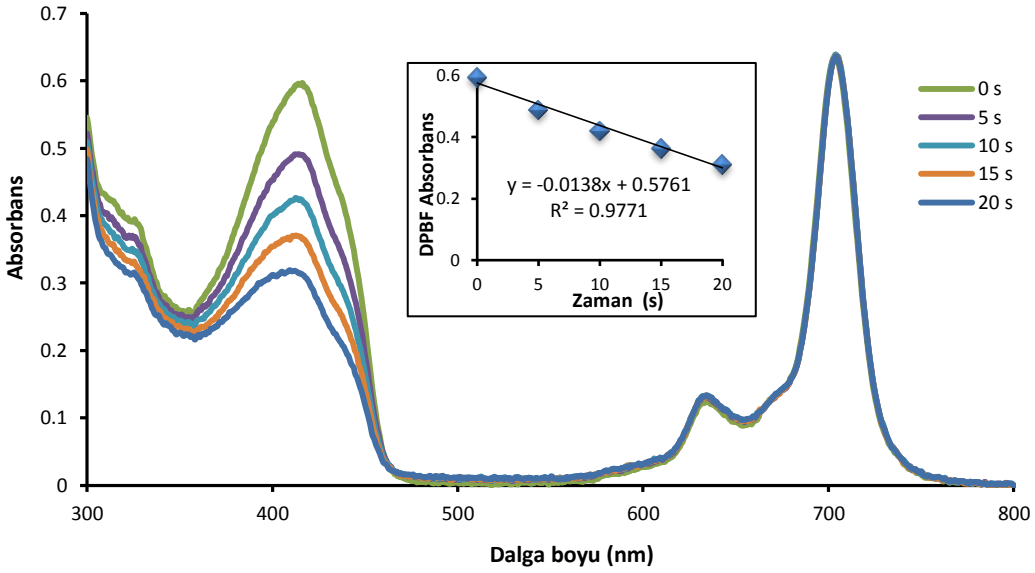
Spektrum 6. 73. 9 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



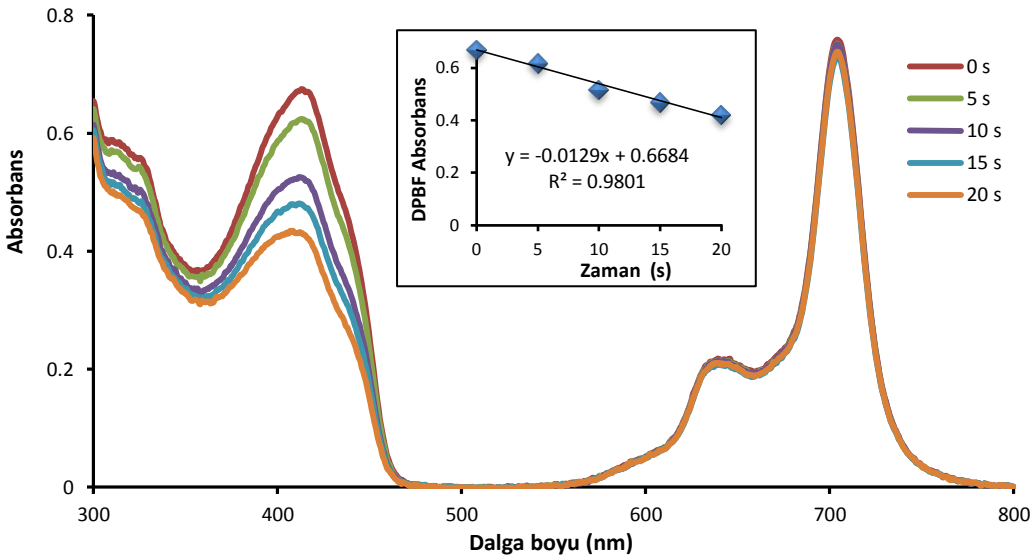
Spektrum 6.74. 10 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



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



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



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

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

Tablo 6.4. Nonperiferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**6-13**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri.

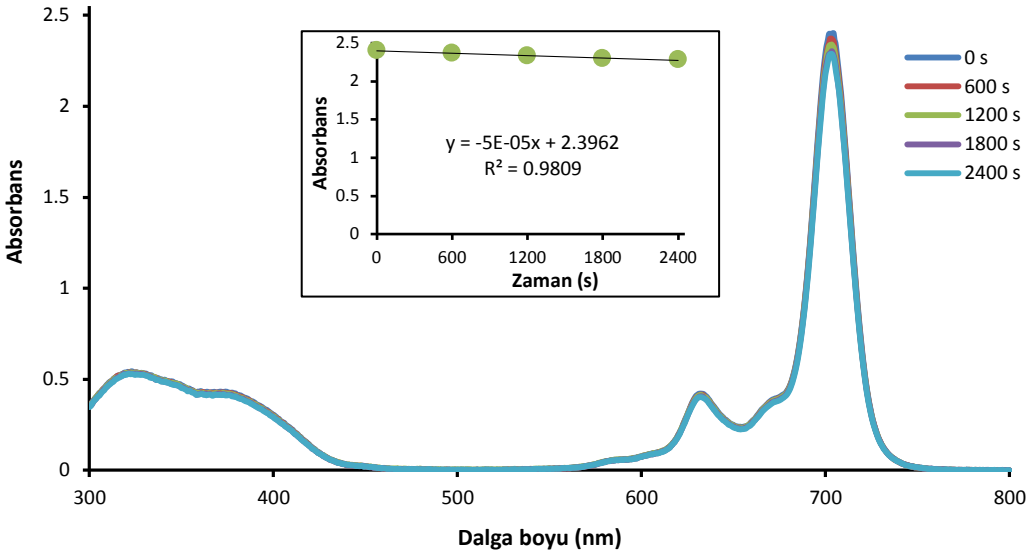
	$\Delta A/\Delta t$	α	φ_Δ
6	0.028	0.774	0.69
7	0.034	0.582	0.82
8	0.042	0.628	0.83
9	0.029	0.601	0.93
10	0.016	0.508	0.57
11	0.011	0.508	0.39
12	0.014	0.665	0.36
13	0.013	0.597	0.39
Std-ZnPc*	0.034	0.927	0.67

*[Gürol et al., 2007]

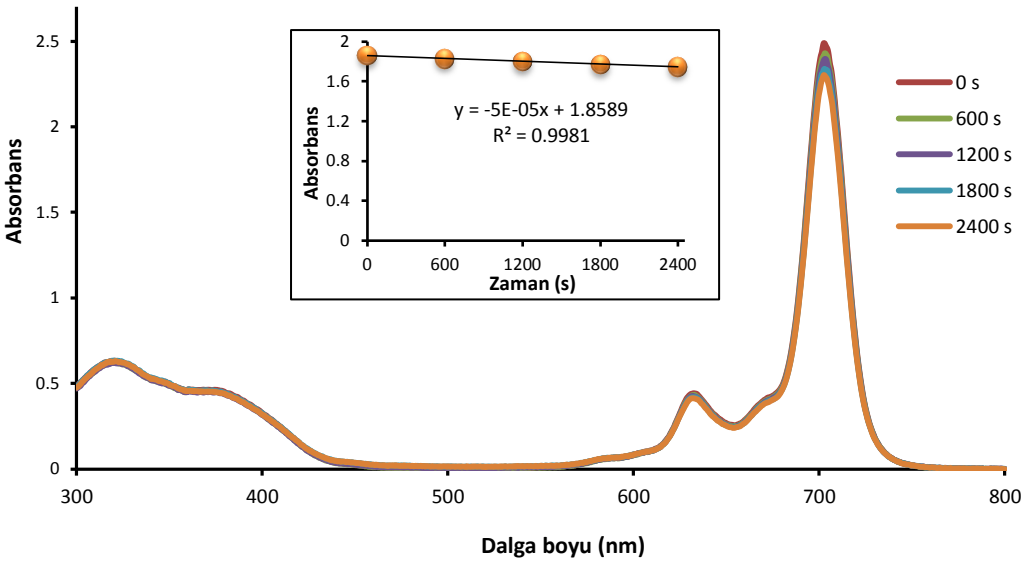
6.4.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d)

Fotobozunma ölçümleri, sentezlenen ftalosiyanin bileşikleri uygun bir konsantrasyonda DMSO içerisinde çözülerek ve belli zaman aralıklarında $7.05x10^{15}$foton.s^{-1}.cm^{-2} (100 volt) ışığa maruz bırakıldıktan sonra UV-Vis spektrumları alınarak gerçekleştirilir. Ölçümler sonucunda Q-bandlarındaki gözlenen değişim ile ftalosiyanin bileşiklerinin ışığa karşı duyarlılıkları belirlenmiş olur. Elde edilen grafiklerin eğimi Bölüm 3.2.4'te verilen eşitlik 3.4'te kullanılarak fotobozunma kuantum verimleri hesaplanır.

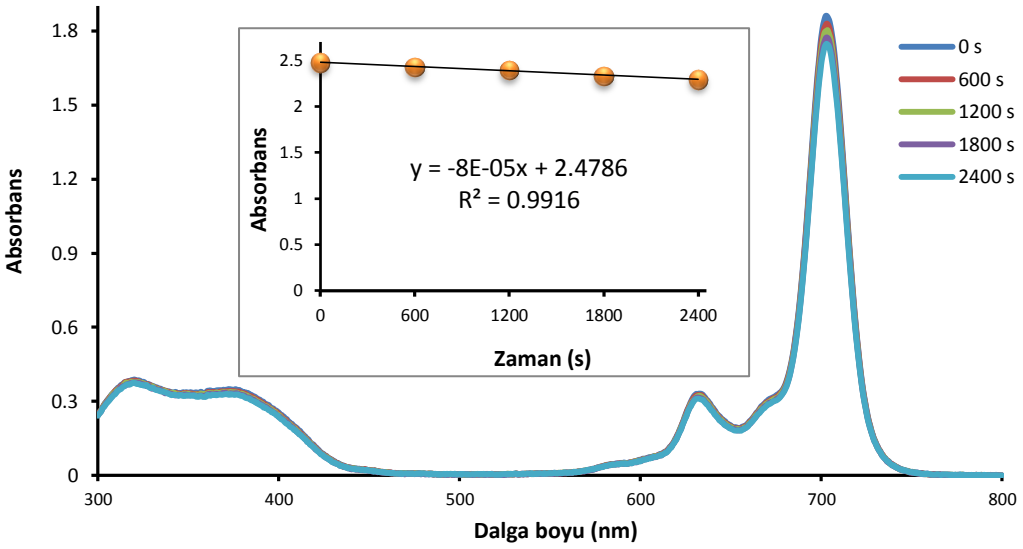
Sentezlenen **6-13** numaralı ftalosiyanin bileşikleri için fotobozunma kuantum verimi ölçümlerinin UV-Vis. spektrumları 6.78-6.85 numaralı spektrumlarda verilmiştir.



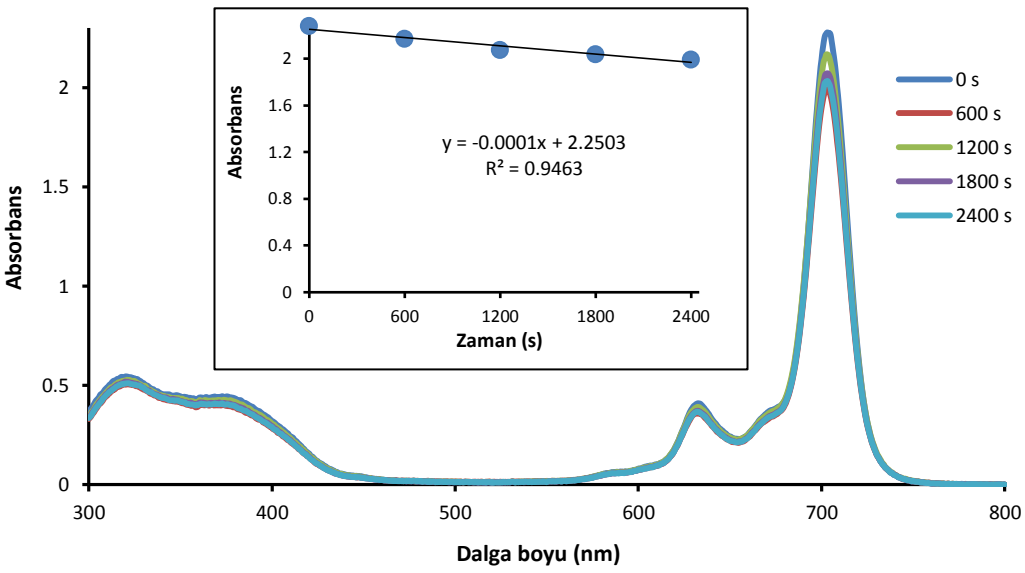
Spektrum 6.78. 6 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



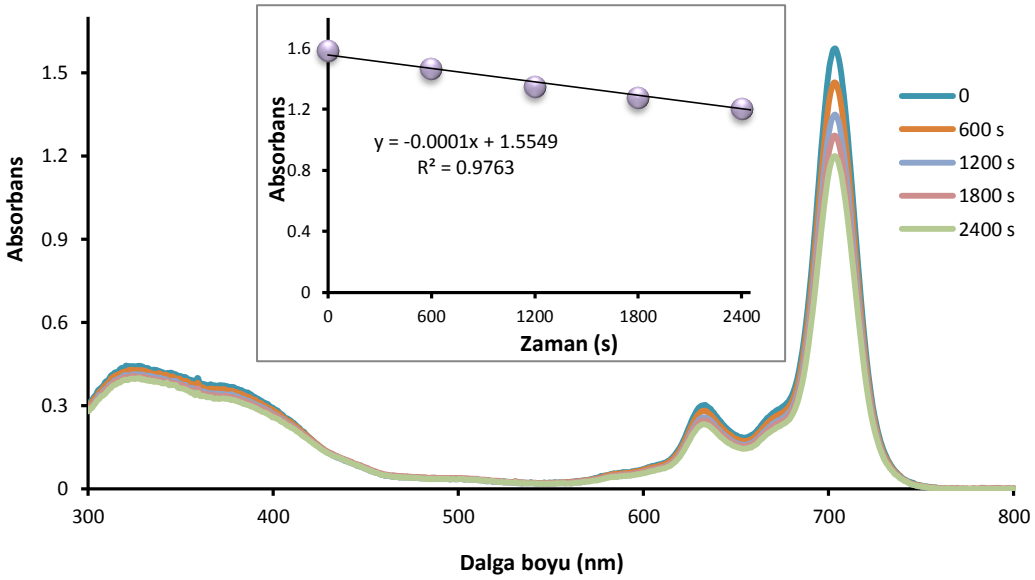
Spektrum 6.79. 7 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



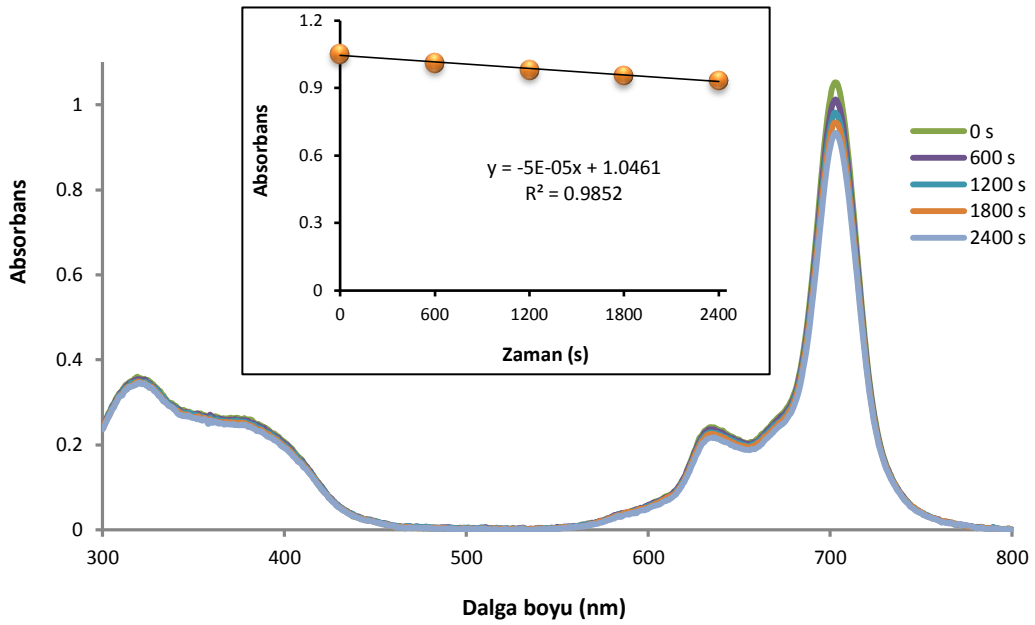
Spektrum 6.80. 8 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



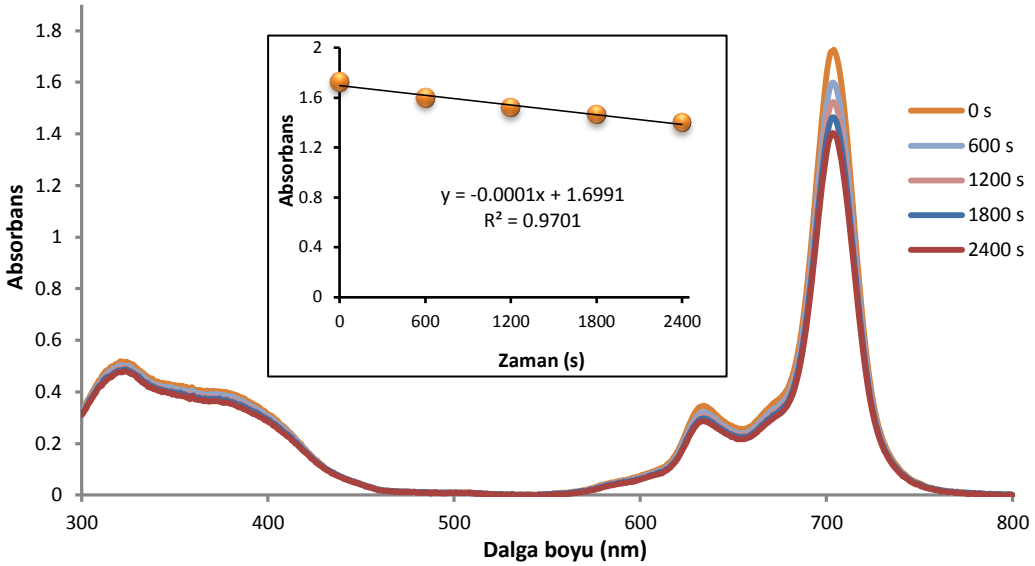
Spektrum 6.81. 9 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



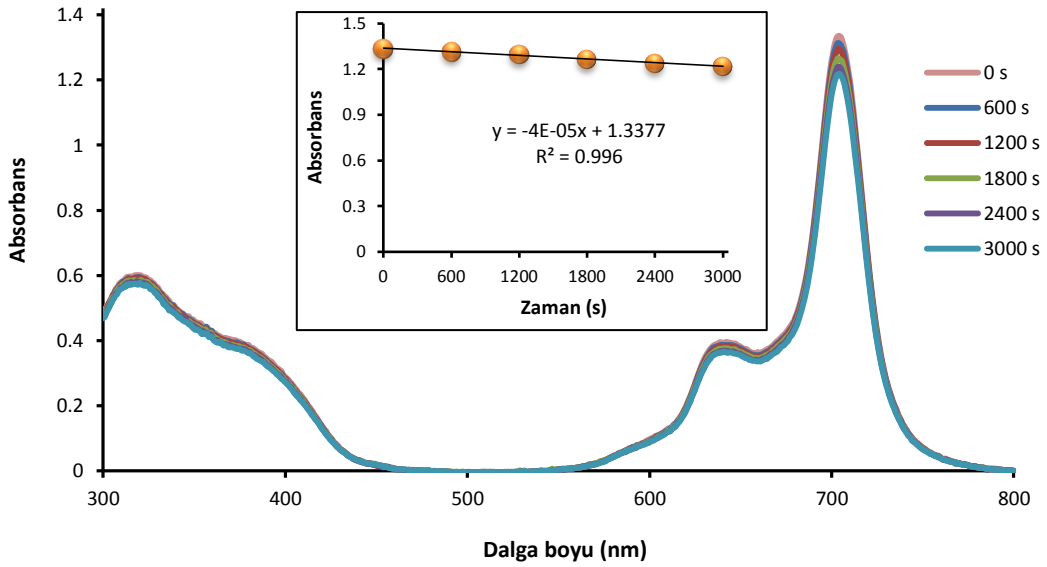
Spektrum 6.82. 10 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu.



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



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



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

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

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

	$\Delta A/\Delta t$	φ_d $(x10^{-5})$
6	$5x10^{-5}$	0.92
7	$5x10^{-5}$	1.72
8	$8x10^{-5}$	1.32
9	$10x10^{-5}$	1.63
10	$10x10^{-5}$	2.29
11	$5x10^{-5}$	1.96
12	$10x10^{-5}$	1.58
13	$4x10^{-5}$	1.28
Std-ZnPc*	$5x10^{-5}$	2.61

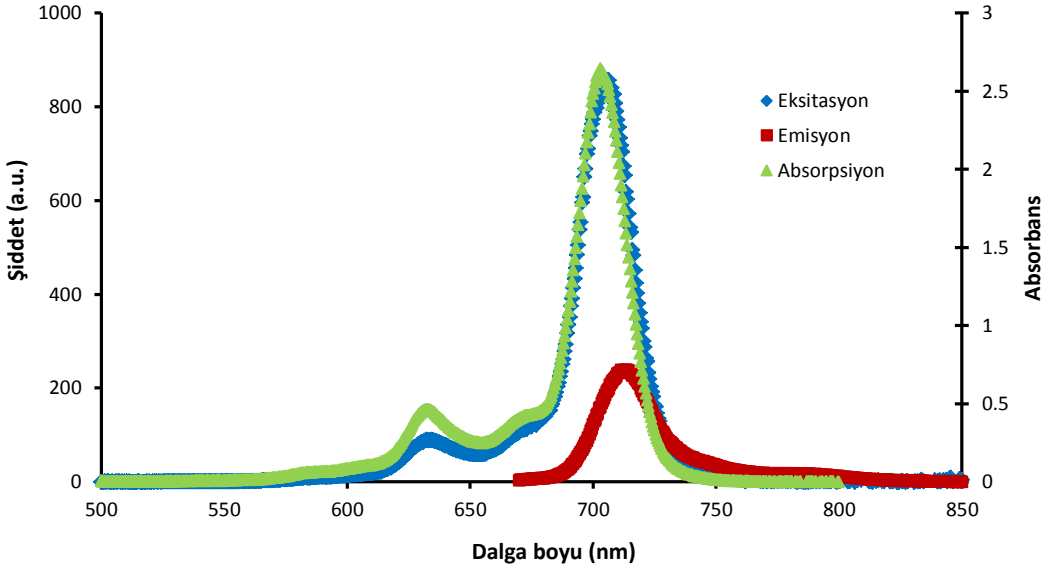
*[Gürol et al., 2007]

6.4.3. Fotofiziksel Ölçümler

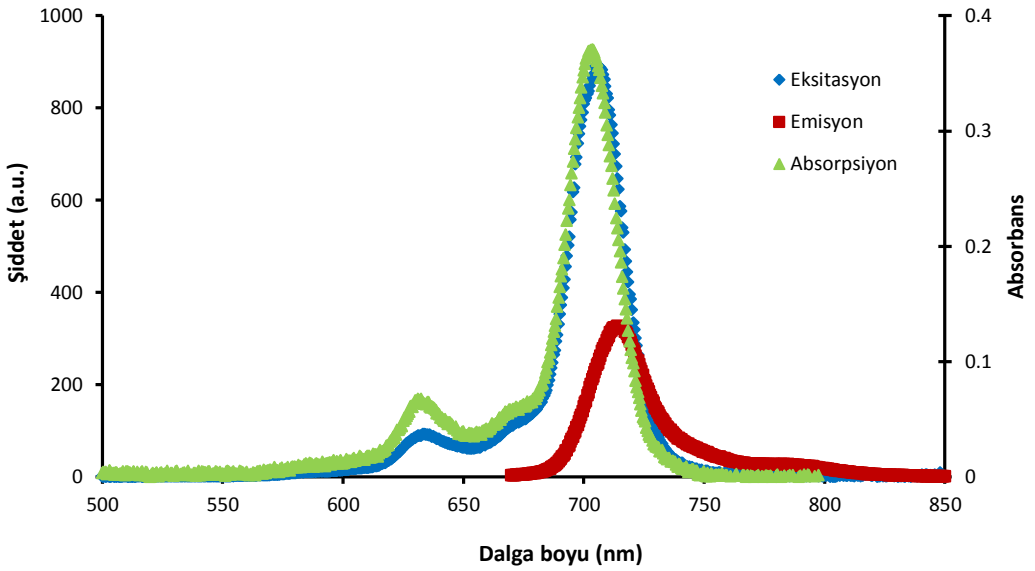
Fotofiziksel ölçümler için ftalosiyanin bileşiklerinin floresans spektrumları alınır ve bu spektrumlar kullanılarak sentezlenen bileşiklerin floresans kuantum verimleri ve ömürleri Bölüm 3.1.'de verilen eşitlikler kullanılarak tespit edilir.

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

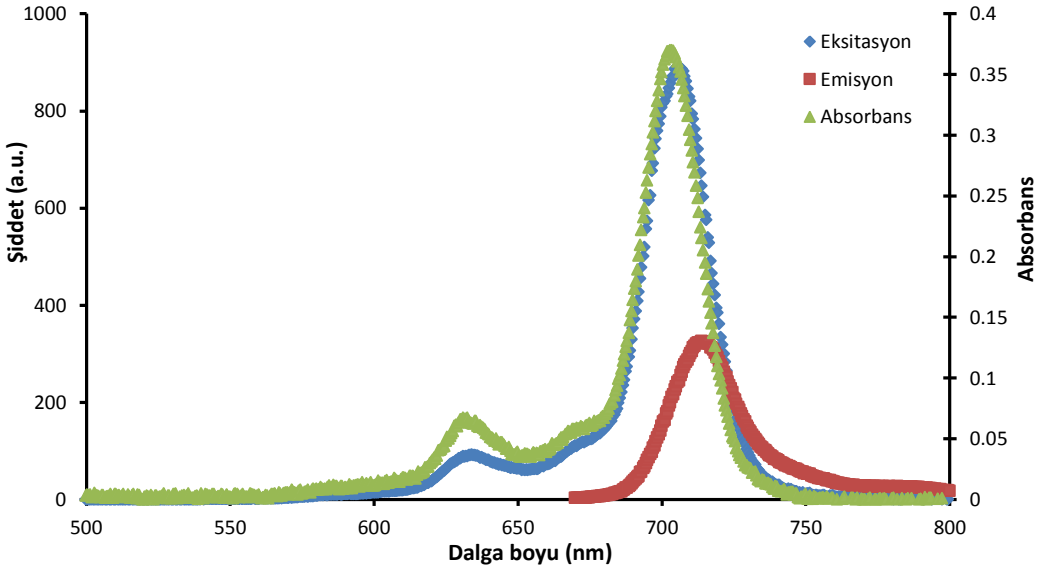
6.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



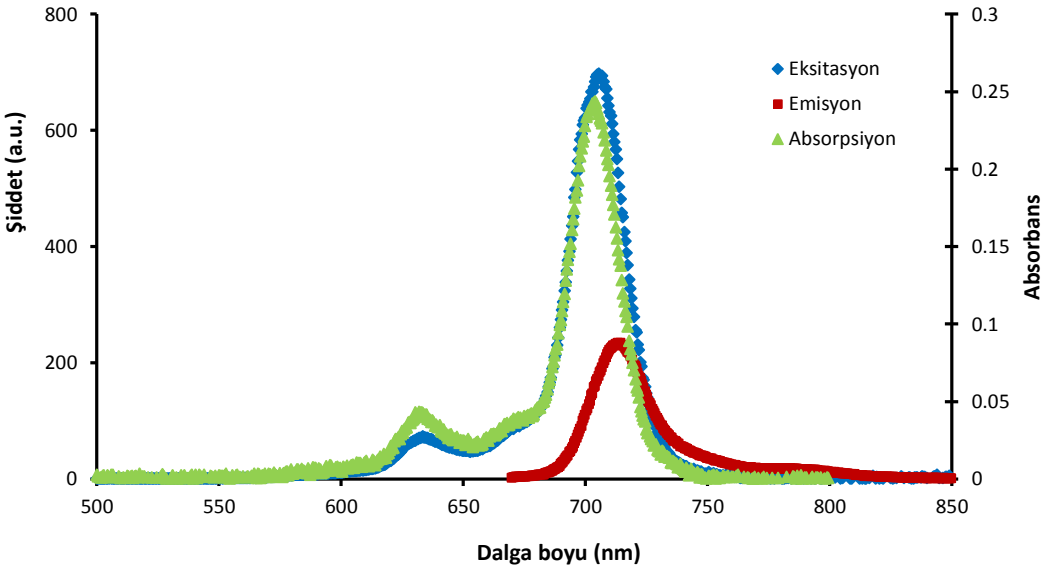
Spektrum 6.86. 6 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 660 nm).



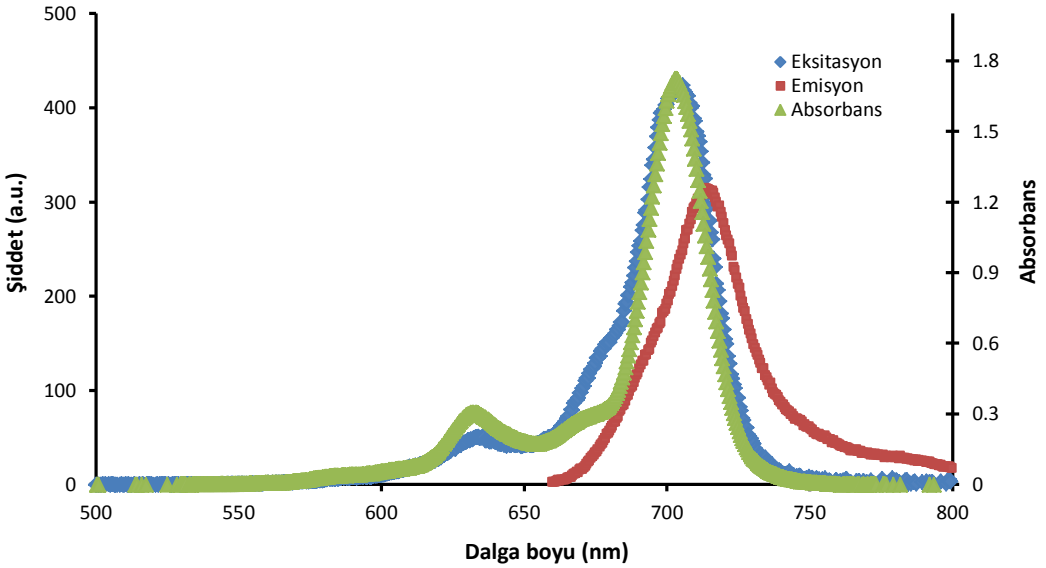
Spektrum 6.87. 7 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 660 nm).



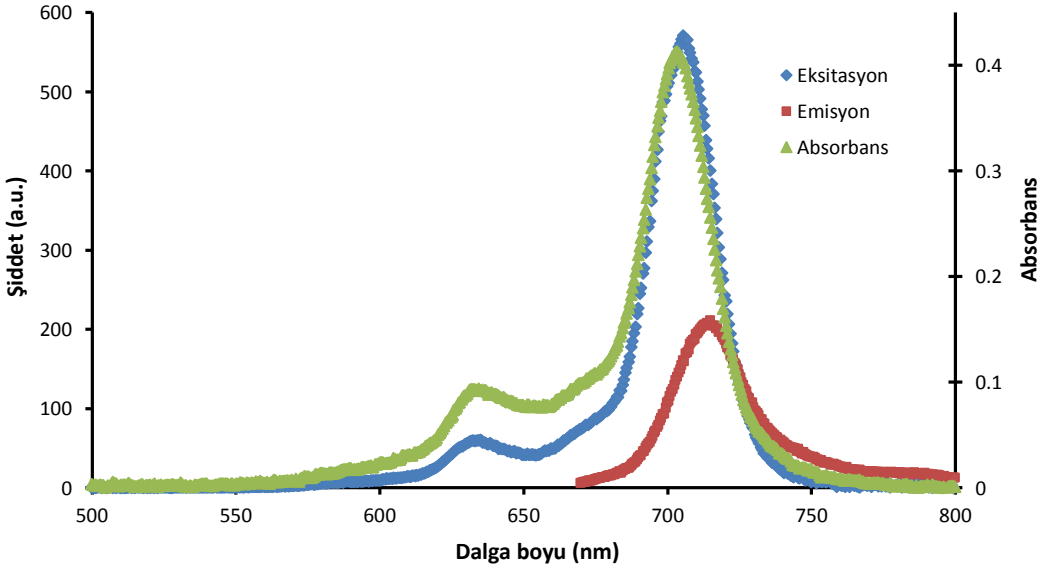
Spektrum 6.88. 8 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 660 nm).



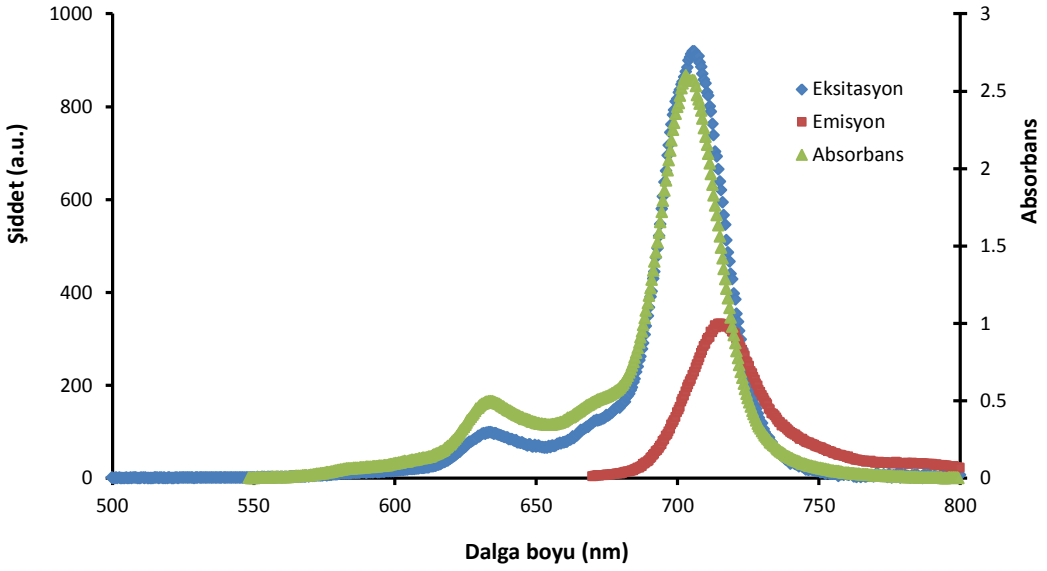
Spektrum 6.89. 9 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 660 nm).



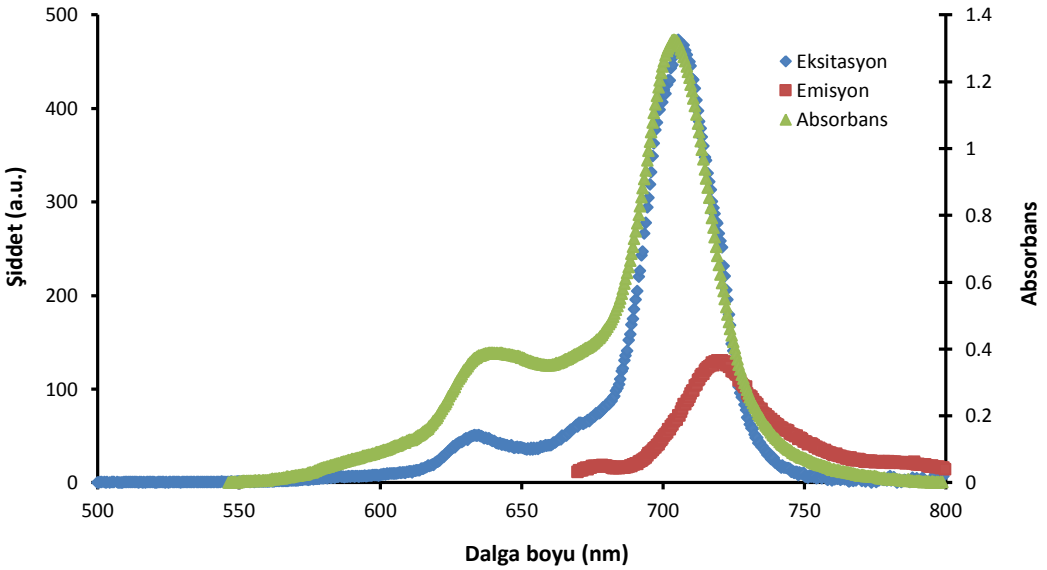
Spektrum 6.90. 10 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



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



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



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

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

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

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

*[Gürol et al., 2007]

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

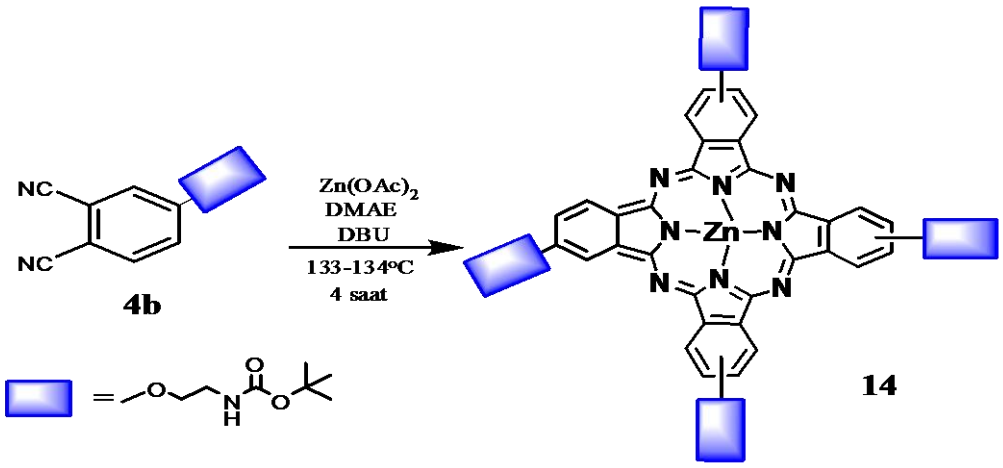
	φ_F	τ_F ***ns***	τ_0 ***ns***	k_F s^{-1} $(x10^8)$
6	0.15	0.85	6.07	1.75
7	0.14	0.80	5.72	1.76
8	0.15	1.02	6.85	1.47
9	0.16	0.85	6.08	1.88
10	0.12	0.67	5.83	1.72
11	0.12	1.28	10.89	0.92
12	0.18	0.92	5.13	1.95
13	0.24	1.82	7.63	1.31
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

6.5. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) Sentez ve Karakterizasyonu

Periferal ZnPc türevleri, **4b** ve **5b** başlangıç maddelerinden istatistiksel kondenzasyon yöntemiyle argon atmosferi altında çözücü içerisinde çözülüp DBU eklenmesiyle kaynatılarak sentezlenmiştir. Reaksiyon sonucunda A_4, AB_3, A_3B, A_2B_2 ve B_4 izomerleri olmak üzere tüm simetri türevleri oluşmuştur. Bu izomerler izole edilerek karakterize edilmiştir. Ancak daha yüksek verimde elde etmek için her simetri türevi, istenen izomerin veriminin yüksek olduğu reaksiyon şartlarında tekrar sentezlenmiş ve izole edilerek karakterize edilmiştir.

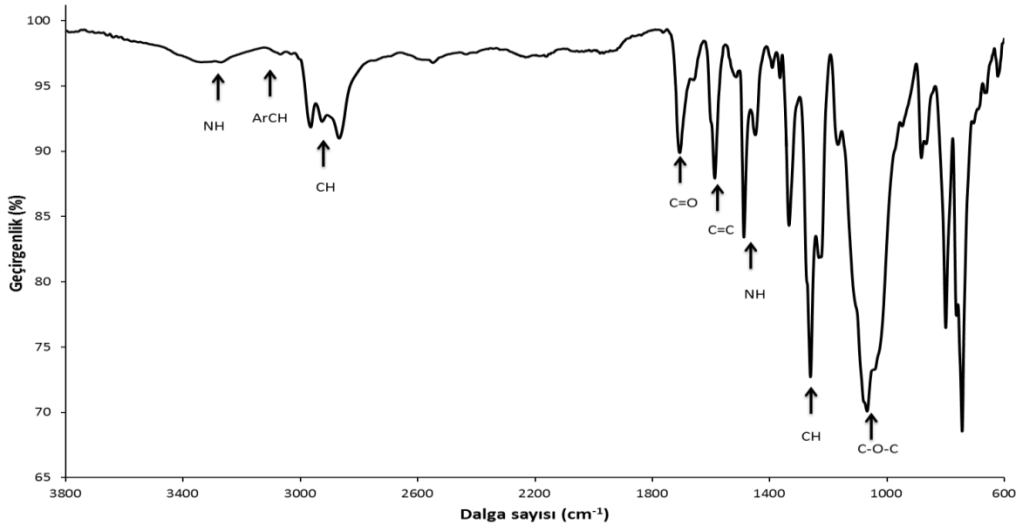
6.5.1. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) - tetrakis -[((2-terbütoksikarbonil) amino)etoksi] ftalosiyaninato Zn(II) (14) Sentezi



Şema 6.16. 14 numaralı bileşiğin sentezi.

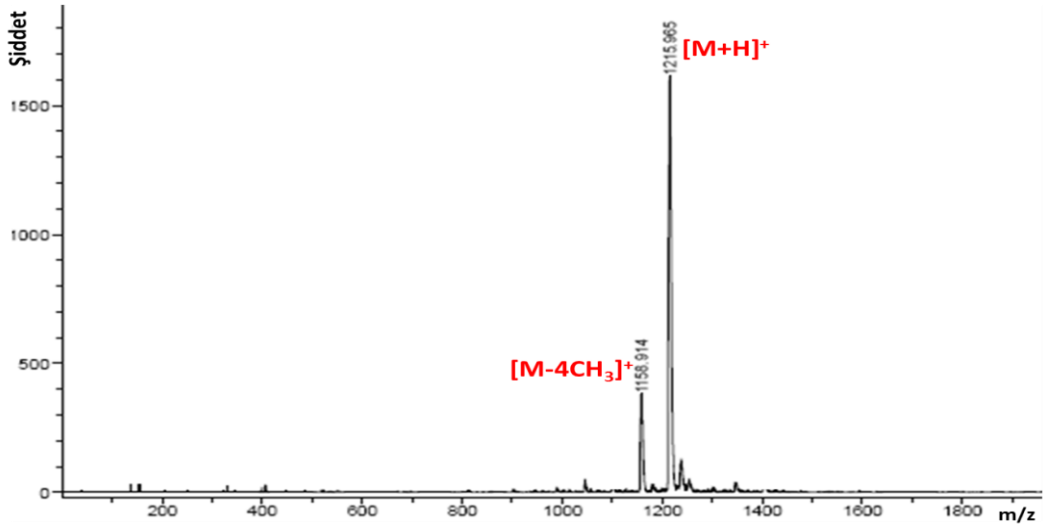
0.2 g (0.696 mmol) **5b** numaralı bileşik 50 mL'lik reaksiyon balonunda argon atmosferi altında 2 mL dimetilaminoetanol (DMAE) ile çözülür ve üzerine 0.192 g (1.044 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 0.5 mL 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) eklenir ve yine argon atmosferi altında 4 saat süreyle kaynatılır. Elde edilen yeşil renkli reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH-EtOAc (1:20) kullanılan kolona yüklenir ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{60}H_{68}N_{12}O_{12}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %64'tür.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



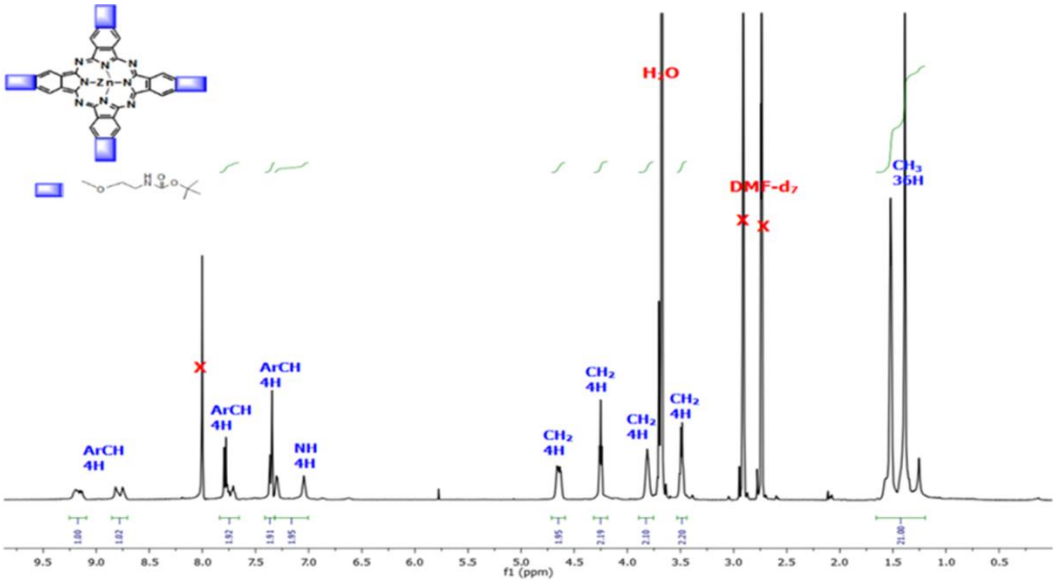
Spektrum 6.94. 14 numaralı bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

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



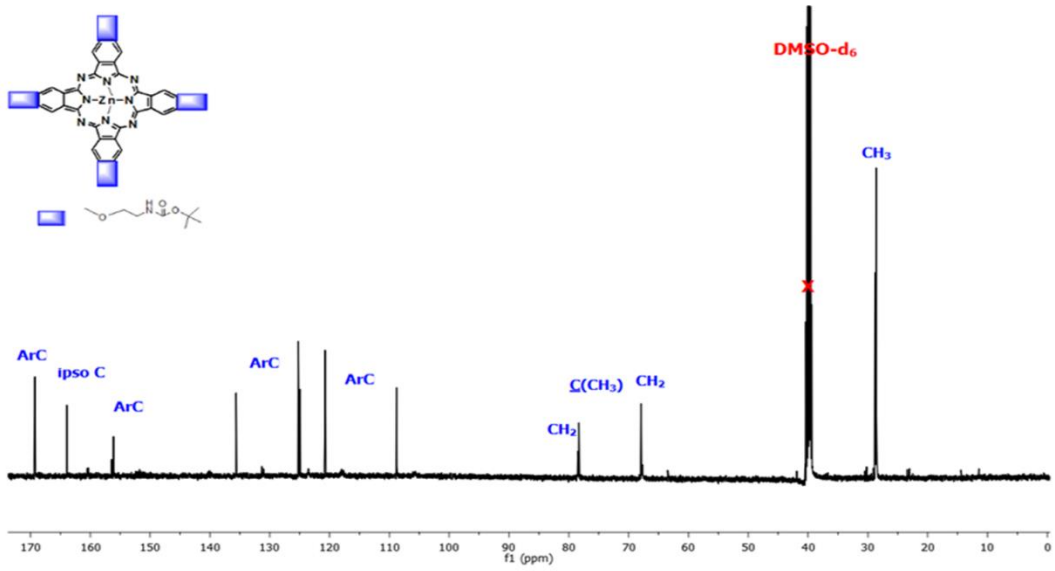
Spektrum 6.95. 14 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



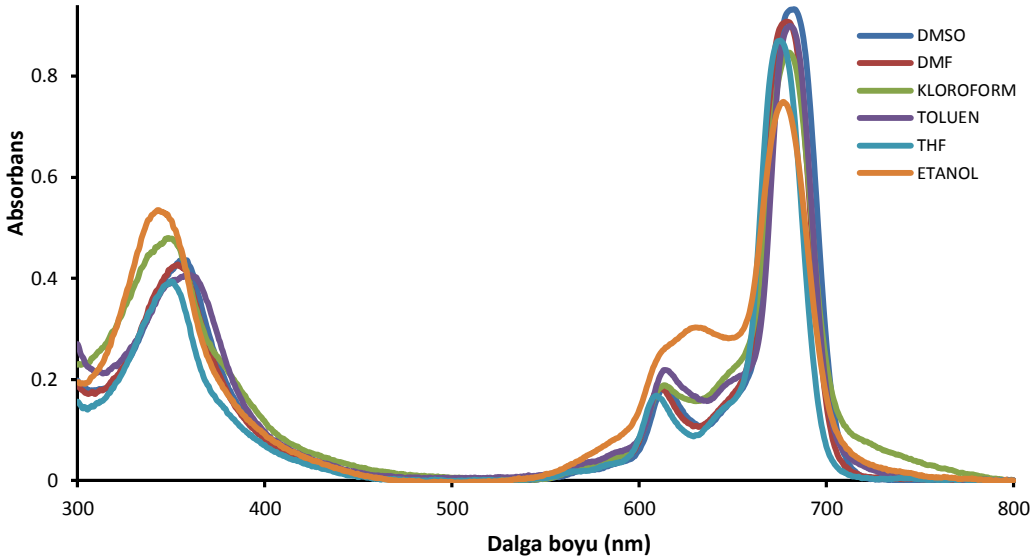
Spektrum 6.96. 14 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H-NMR (DMF-d_7): δ = 1.39-1.52 (m, 36H, C $(CH_3)_3$), 3.49-3.81 (m, 8H, CH_2N), 4.25- 4.65 (m, 8H, CH_2O), 7.04-7.3 (b, 4H, NH), 7.35 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 4H, ArH), 8.51-9.10 (m, 4H, ArH).



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

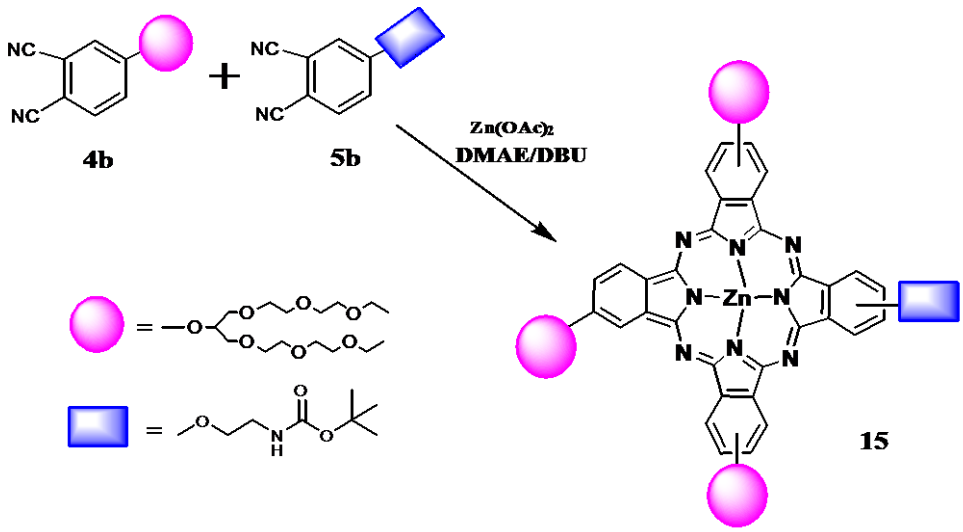
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ = C=O (169.27), ipsoC (163.91), ArC (156.43, 156.12, 135.62, 125.24, 124.99, 120.68, 108.80), CH_2O (78.48), $C(CH_3)_3$ (78.32), CH_2N (67.92), CH_3 (28.72, 28.62).



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

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

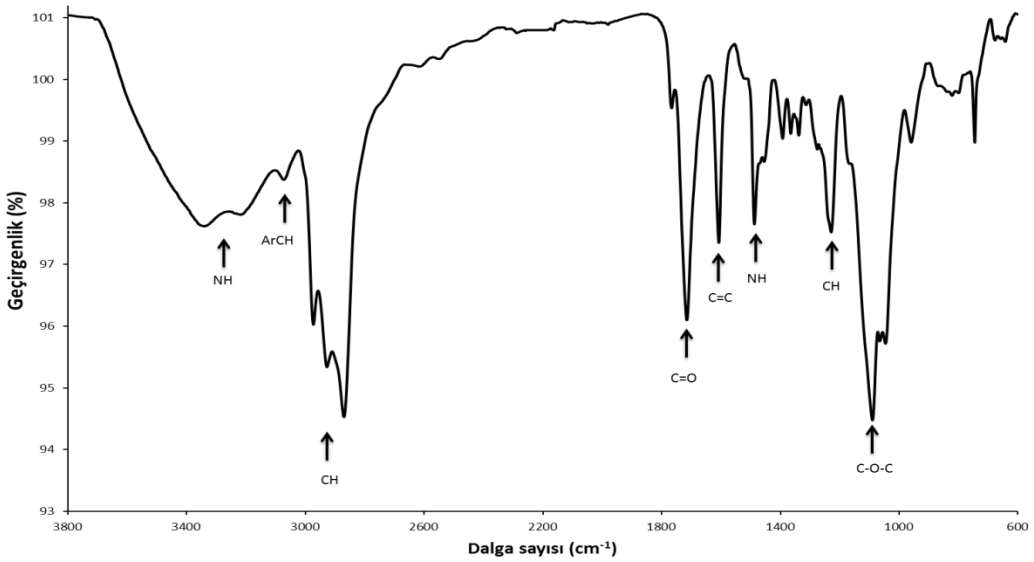
6.5.2. 2(3)-(aminoetoksi)–9(10), 16(17), 23(24) tris-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ZnPc (15) Sentezi



Şema 6.17. 15 numaralı bileşiğin sentezi.

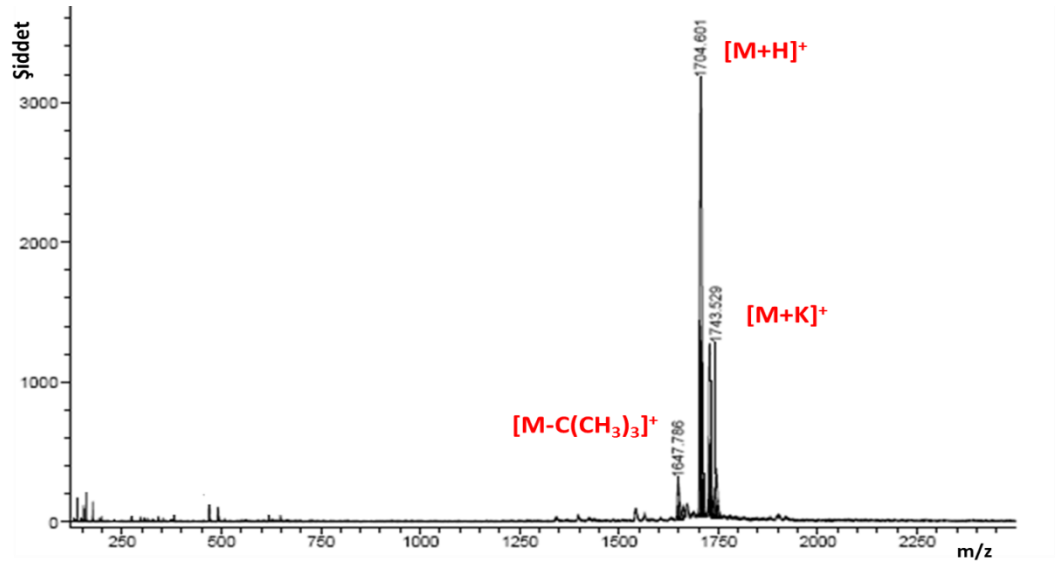
Argon atmosferinde 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5b** numaralı bileşik, 0.135g (3 mmol) **4b** numaralı bileşik ve 2 mL DMAE koyularak 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra 1 mL DBU eklenir ve yine argon atmosferi altında 5 saat süreyle kaynatılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMAE vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elde edilen yeşil renkli reaksiyon karışım 1 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülüp 5mL hekzan ile çöktürülür. Çöktürülmüş olan reaksiyon ürünü 1mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülür ve dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü sistemi olarak EtOH-EtOAc (1:20) kullanılarak kolona tatbik edilir ve istenen ürün izole edilir. Kapalı formülü $C_{84}H_{119}N_9O_{24}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim % 35.3'tür.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



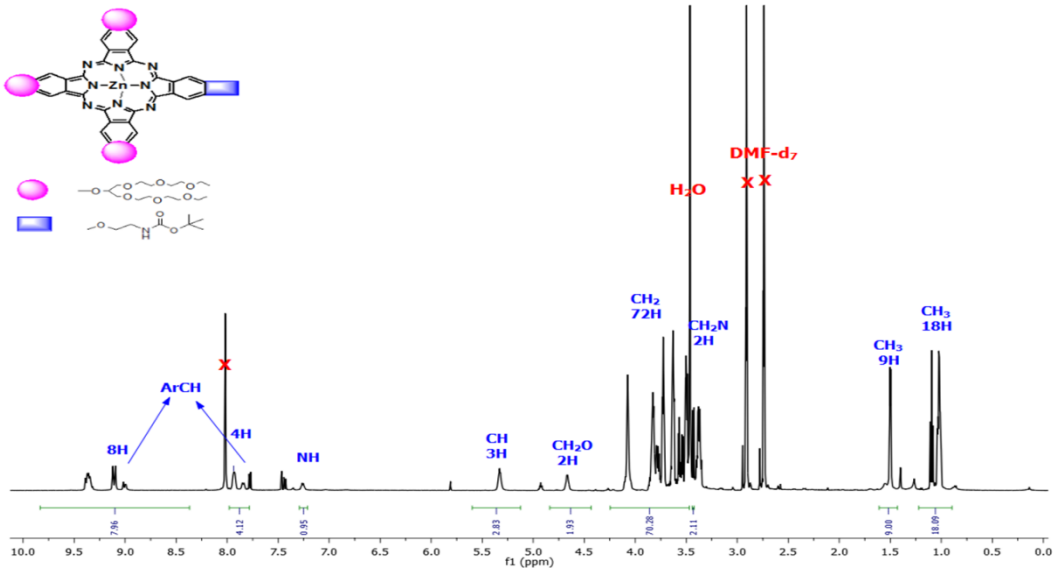
Spektrum 6.99. 15 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

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



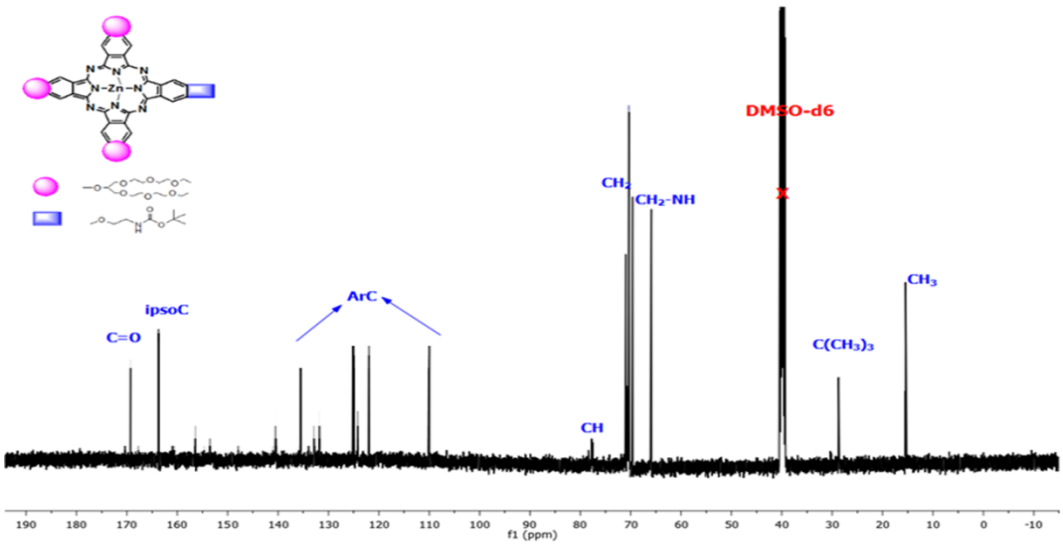
Spektrum 6.100. 15 numaralı bileşiğin kütle spektrumu.

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



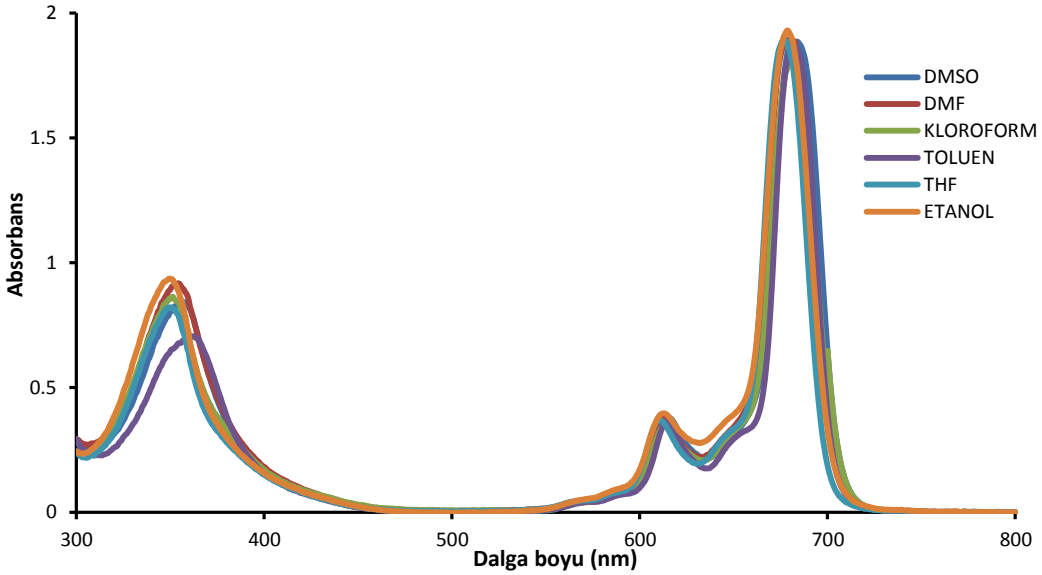
Spektrum 6.101. 15 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (DMF-d_7): δ = 0.89-1.22 (m, 18H, CH_3), 1.42-1.62 (d, 9H, CH_3), 3.41-3.44 (d, 2H, CH_2N), 3.48-4.25 (m,762H, CH_2), 4.43-4.84 (d, 2H, CH_2O), 5.13-5.60 (bm, 3H, CH), 7.22-7.31 (b, 1 H, NH),7.80-7.97 (m, 4H, ArH), 8.36-9.84 (m, 8H, ArH).



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

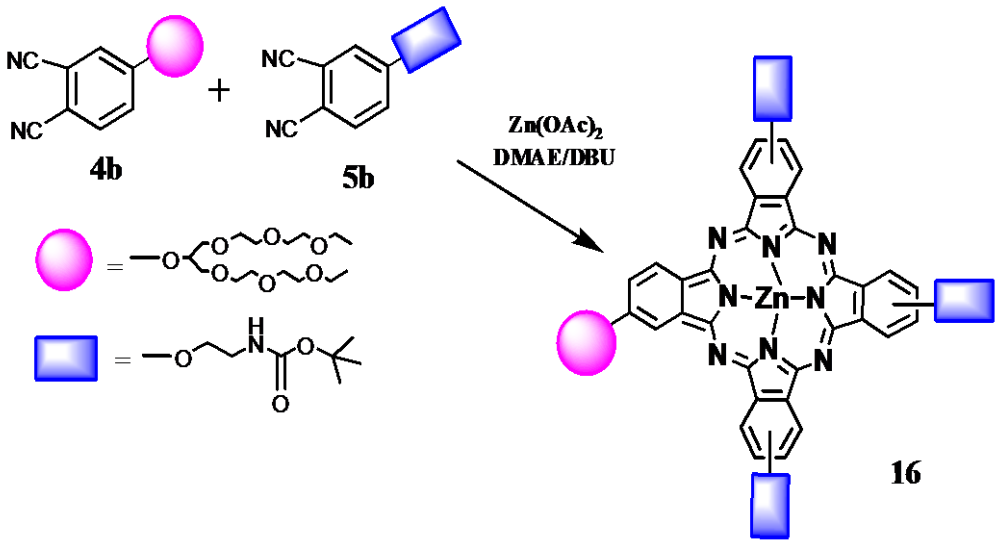
^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ ppm = C=O (169.22), ipsoC (163.84), ArC (135.67, 125.27, 124.96, 124.15, 122.02, 110.31, 110.00), CH (77.55), CH_2 (65.90, 69.58, 69.61, 70.24, 70.36, 70.62, 70.76, 71.00), $C(\underline{C}H_3)_3$ (28.74), CH_2-$\underline{C}H_3$ (15.495).



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

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

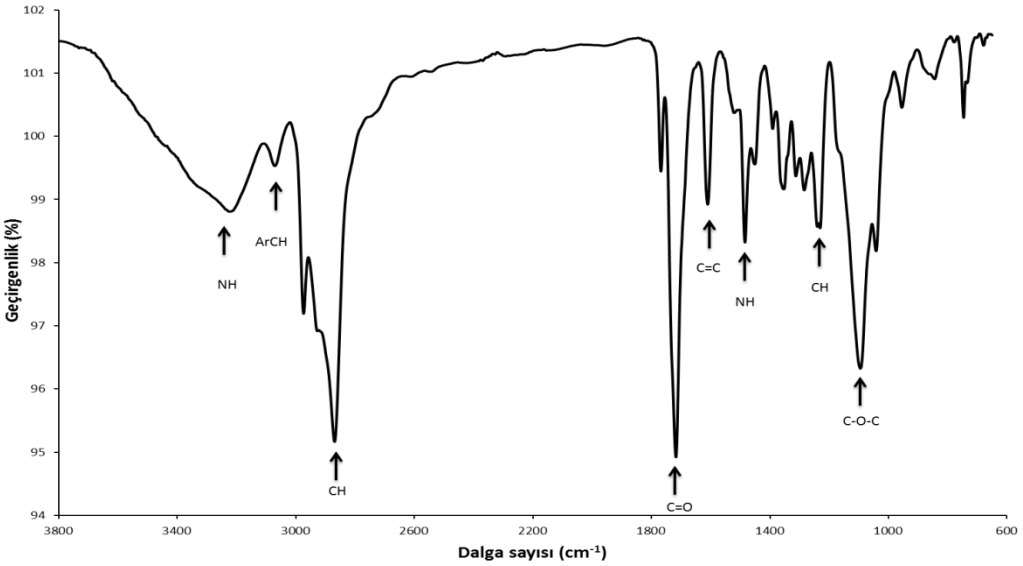
6.5.3. 2(3)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil]etiloksi–9(10), 16(17), 23(24)-tris-[(2-terbütoksi karbonil) amino]etoksi ftalosiyaninato Zn(II) (16) Sentezi



Şema 6.18. 16 numaralı bileşiğin sentezi.

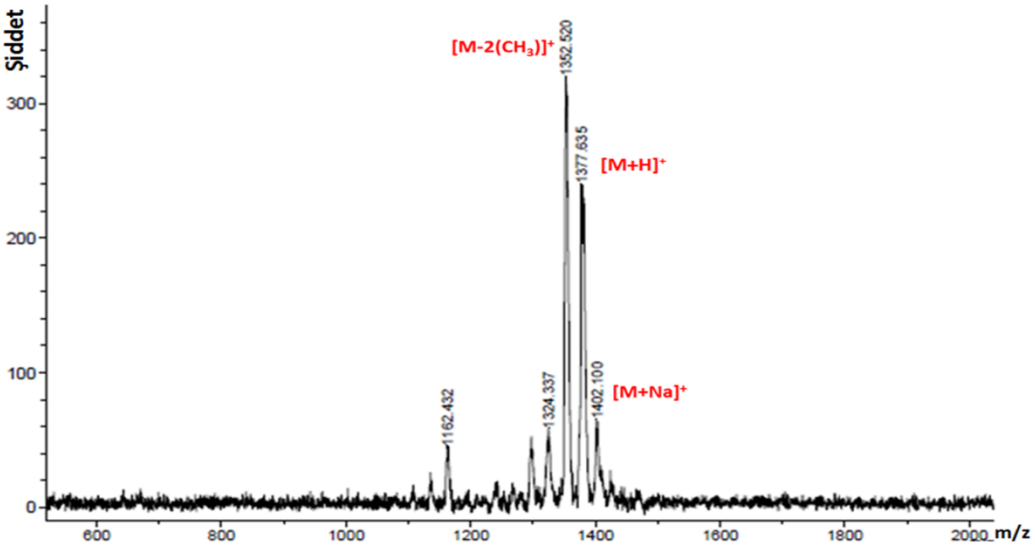
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.86g (3 mmol) **5b** numaralı bileşik ile 0.45g (1 mmol) **4b** numaralı bileşik, 2 mL DMAE ile çözülerek 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan sonra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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



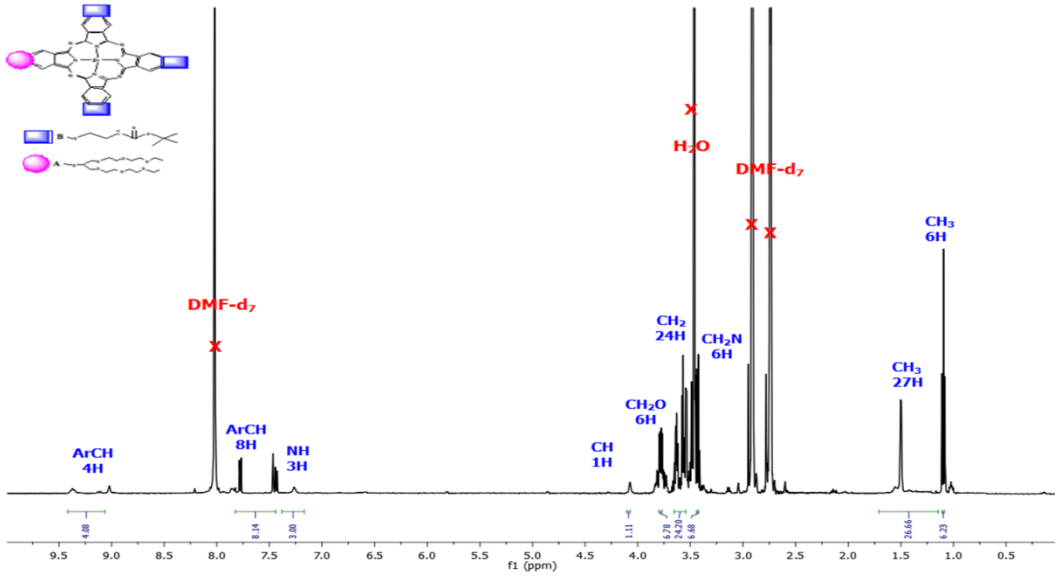
Spektrum 6.104. 16 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



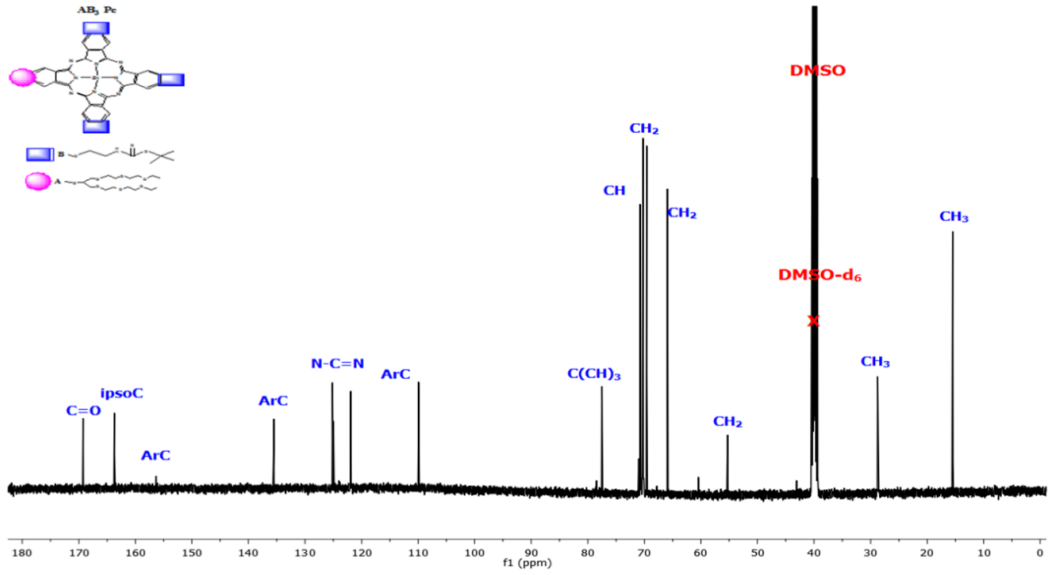
Spektrum 6.105. 16 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



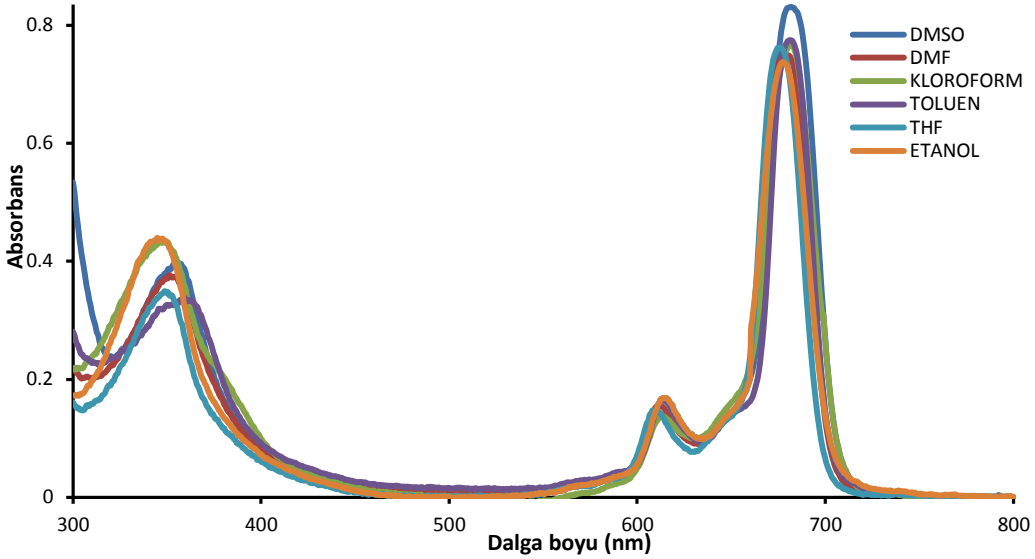
Spektrum 6.106. 16 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

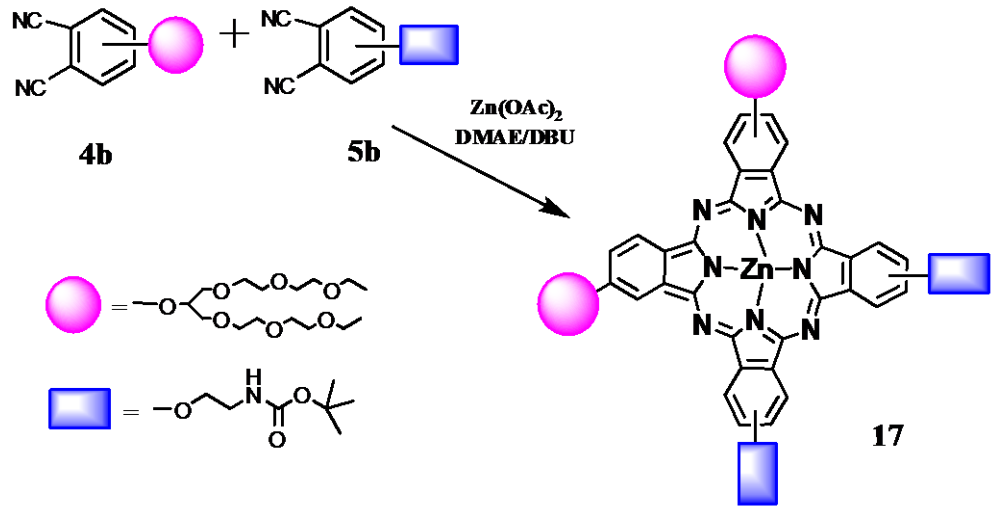
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): : δ = C=O (169.24), ipsoC (163.71), ArC (156.49, 135.62, 125.11, 124.91, 121.89, 110.08), $C(CH)_3$ (77.51), CH_2 (71.08, 70.81, 70.64, 70.48, 70.20, 69.66), O-CH_2 (66.09), CH_2-NH (55.38), CH_3 (28.66, 15.48).



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

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

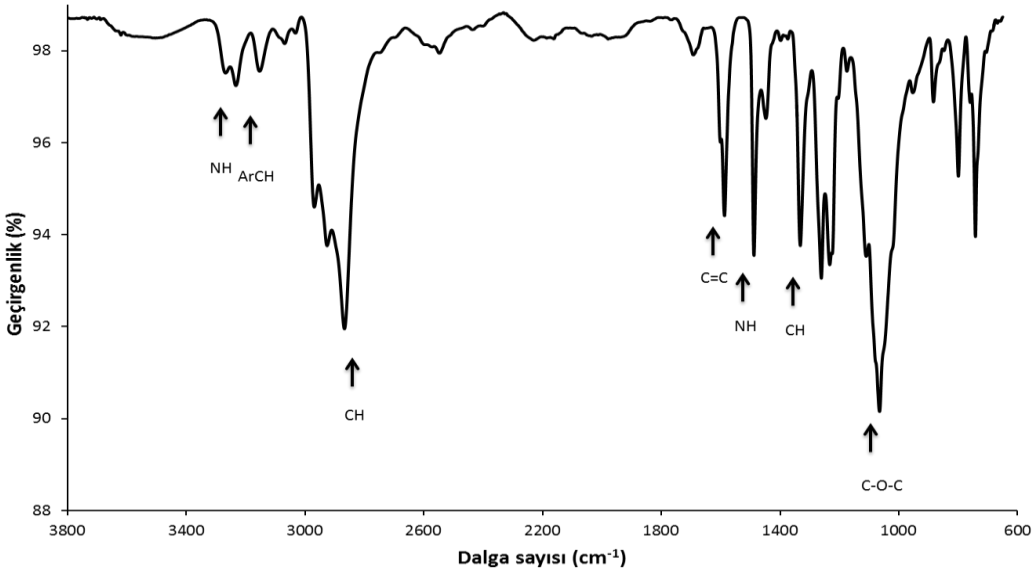
6.5.4. 2(2), 9(10) - bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi))etoksimetil]etiloksi-16(17),23(24)-di-[(2-ter bütoksi karbonil) amino]etoksi ftalosiyaninato Zn(II) (17) Sentezi



Şema 6.19. 17 numaralı bileşiğin sentezi.

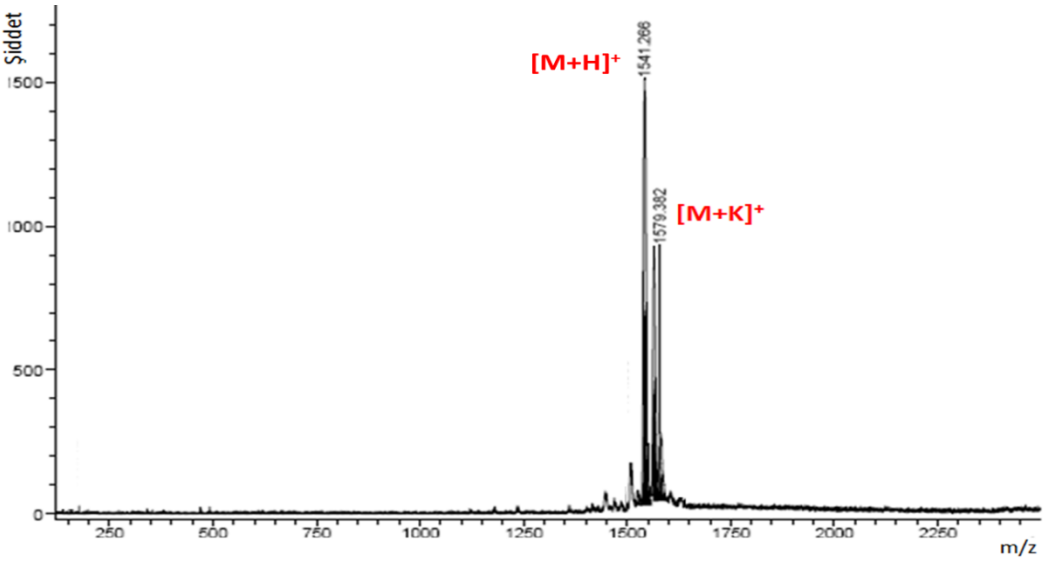
Argon atmosferi altında 50 mL'lik reaksiyon balonuna 0.287 g (1 mmol) **5b** numaralı bileşik ile 0.45 mg (1 mmol) **4b** numaralı bileşik 2 mL DMAE içerisinde çözülerek 10 dakika süreyle karıştırılır. Karışımın üzerine 0.367 g (2 mmol) $Zn(OAc)_2$ ilave edilir. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldıktan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

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



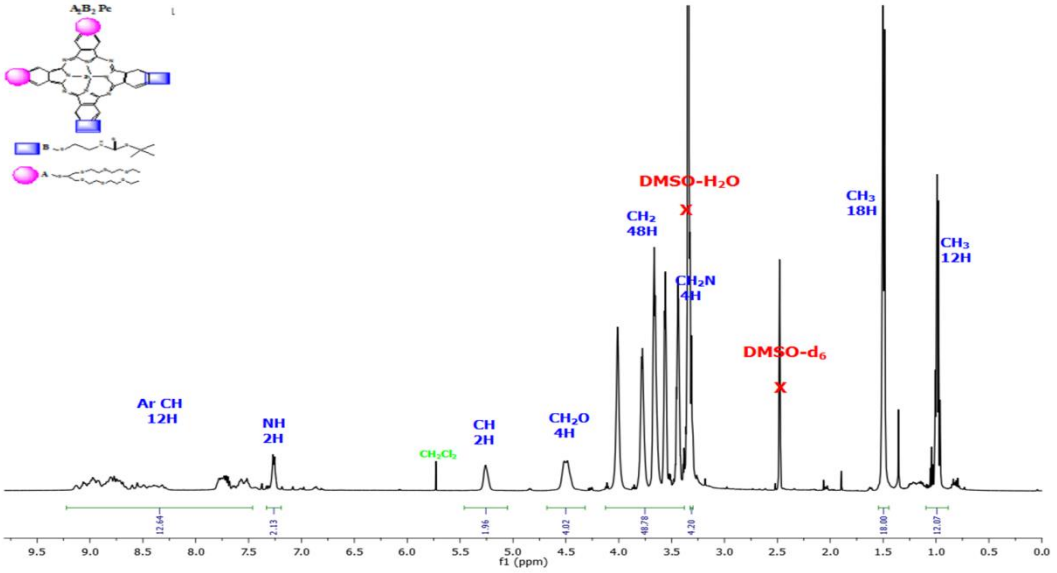
Spektrum 6.109. 17 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



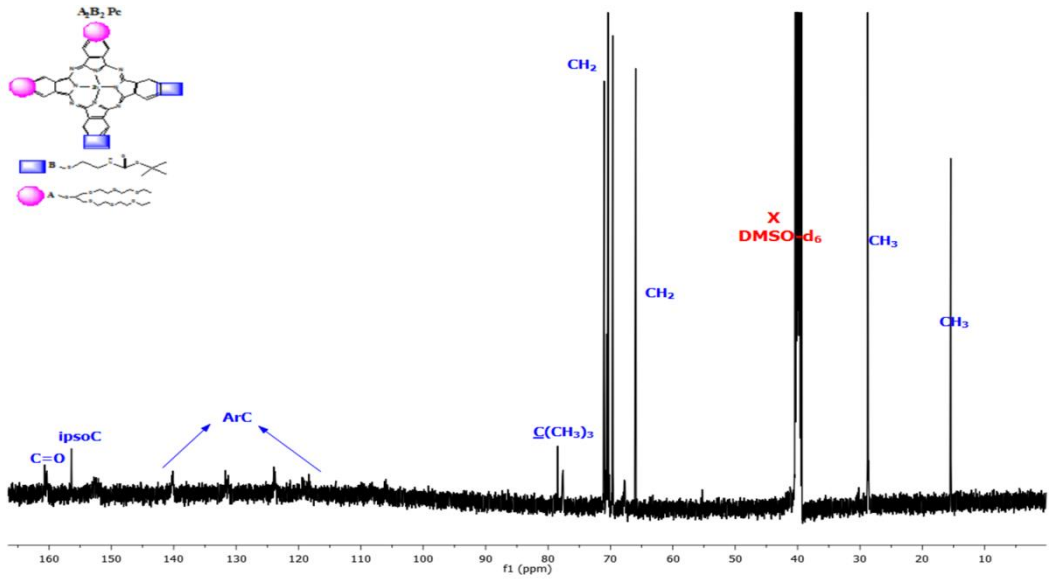
Spektrum 6.110. 17 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



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

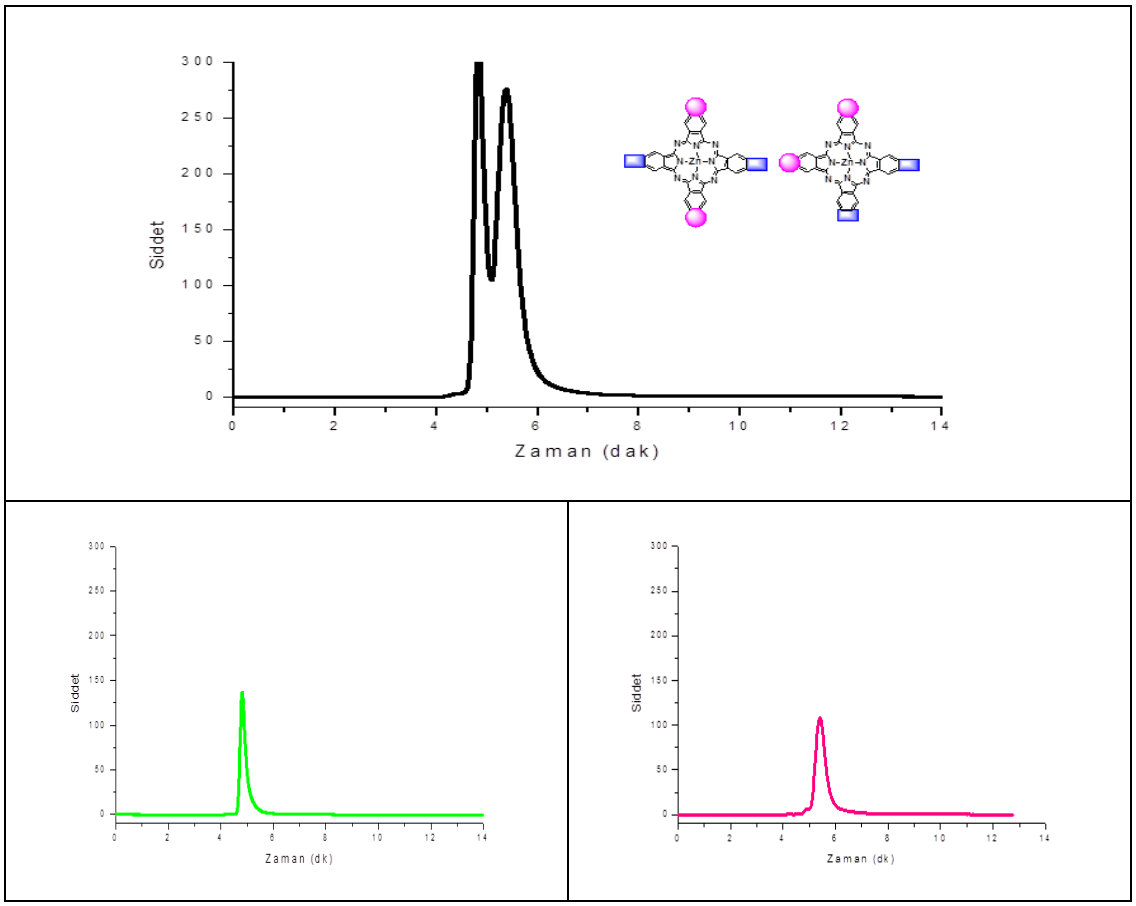
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 0.93-1.04 (m, 12H, CH_3), 1.45-1.54 (t, 18H, CH_3), 3.30-3.33 (b, 4H, CH_2N), 3.38-4.14 (m, 48H, CH_2), 4.33-4.68 (b, 4H, CH_2O), 5.05-5.47 (m, 2H, CH), 7.20-7.33 (m, 2H, NH), 7.47-9.24 (m, 12H, ArH).



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

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

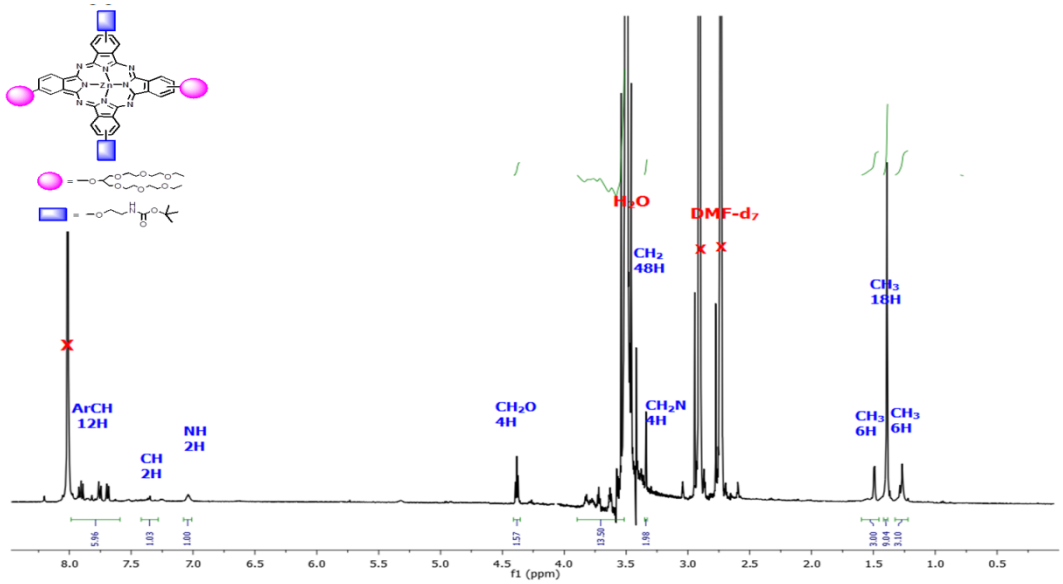
17 numaralı bileşiğin silika matriksli ince tabaka kromatografisi kullanılarak 20/1 (EtOAc:EtOH) sisteminde AABB ve ABAB izomerlerine ayrılmıştır ve HPLC ile 25/75 (THF:$CHCl_3$) çözücü sisteminde tespit edilmiştir. Ayrıca bu iki izomerin farklılıkları DMF-d_7 çözücüsü içerisinde alınan ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR analizleri ile de desteklenmiştir.



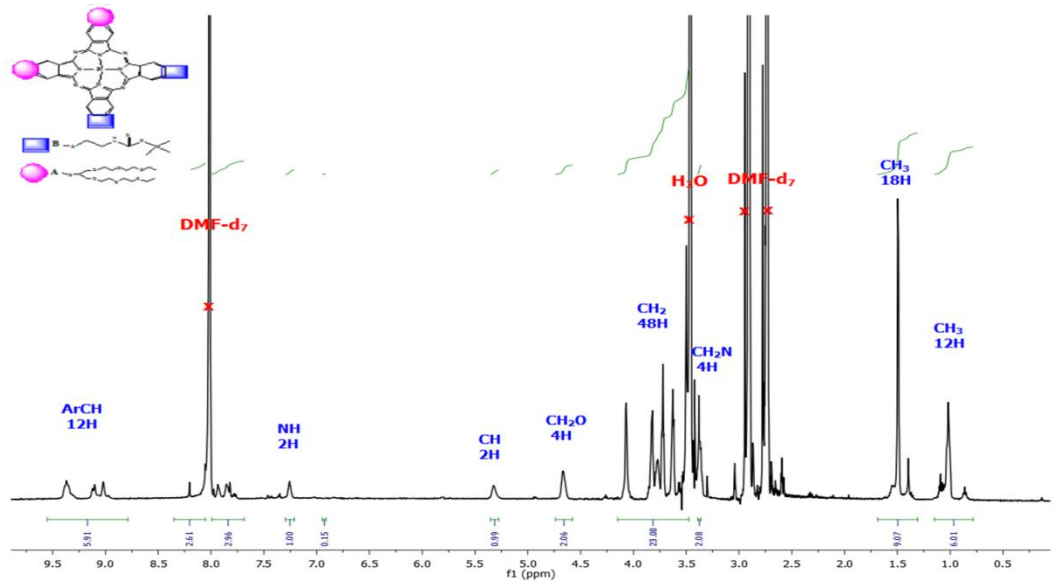
Spektrum 6.113. 17 numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonlarının HPLC sonuçları.

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

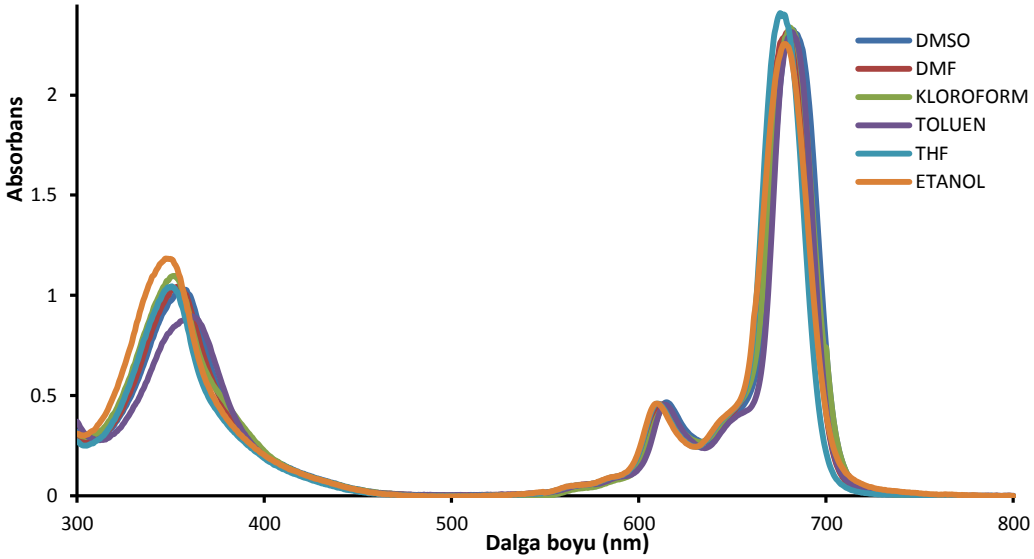
17 numaralı bileşiğin izole edilen fraksiyonların NMR spektrumları aşağıdaki gibidir:



Spektrum 6.114. 17 numaralı bileşiğin 1. izomerinin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu (ABAB).



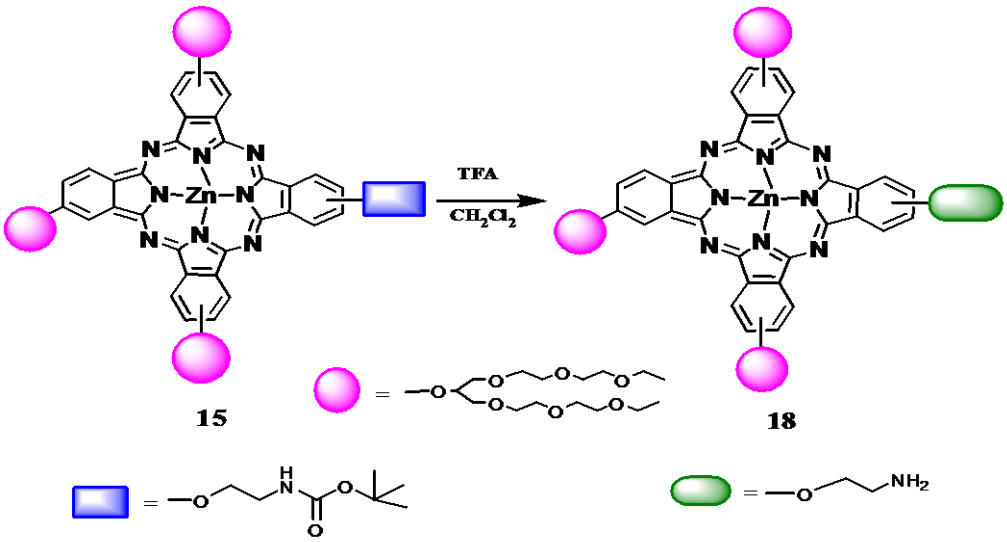
Spektrum 6.115. 17 numaralı bileşiğin 2. izomerinin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu (AABB).



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

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

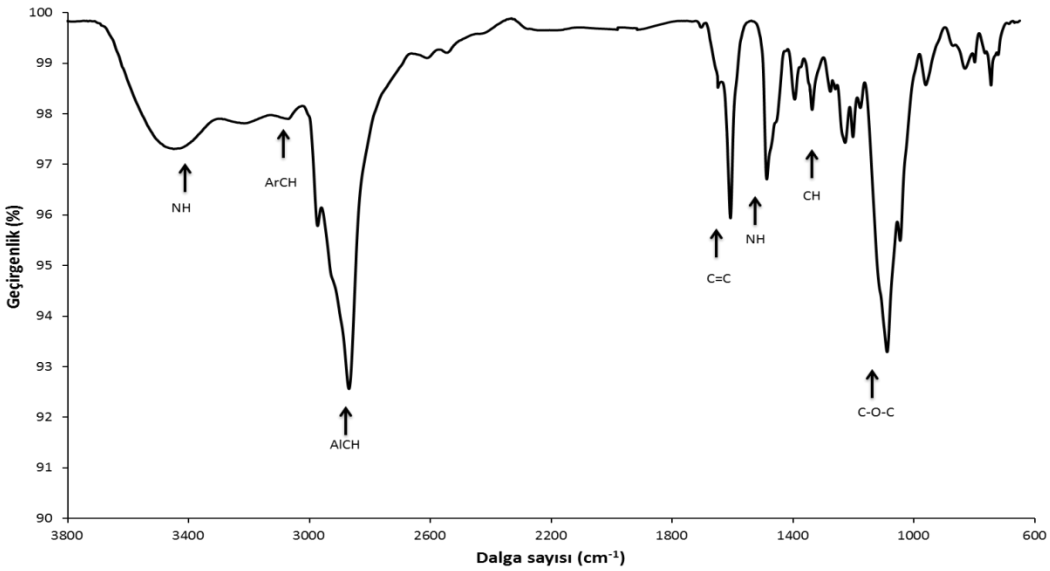
6.5.5. 3(4)-(aminoetanol)–9(10), 16(17), 23(24) tri-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ZnPc (18) Sentezi



Şema 6.20. 18 numaralı bileşiğin sentezi.

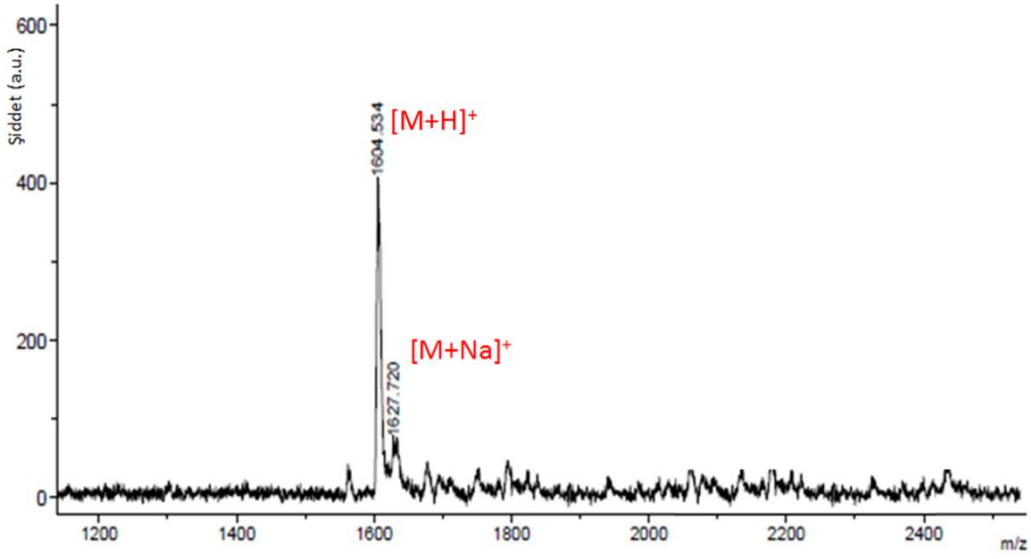
25 mL'lik reaksiyon balonuna 30 mg (0.018 mmol) **15** numaralı bileşik koyularak 1 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Sonrasında etil asetat fazı üç kez su ile yıkanır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılır ve istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{79}H_{111}N_9O_{22}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim % 76.67'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



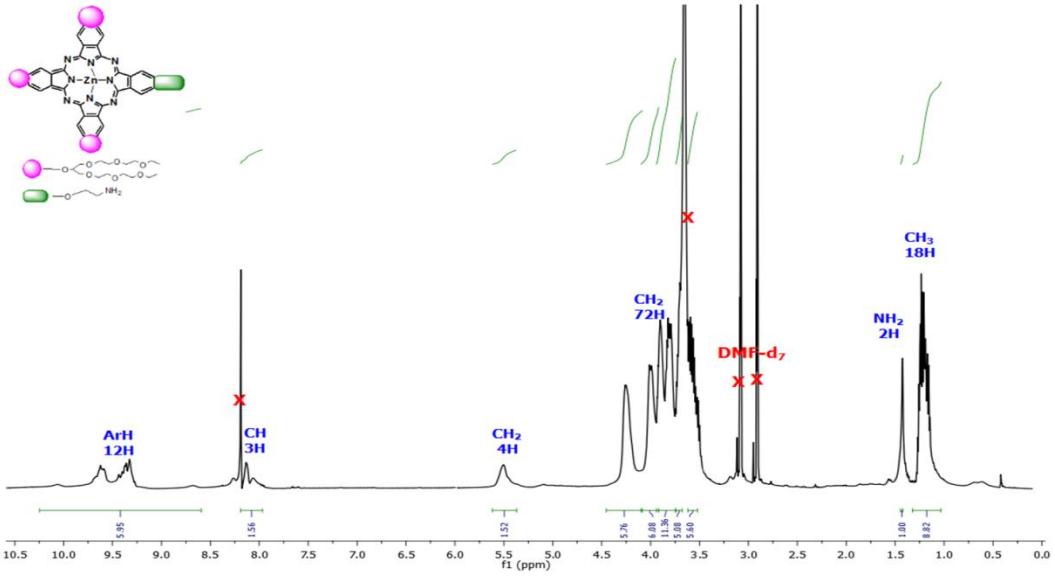
Spektrum 6.117. 18 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



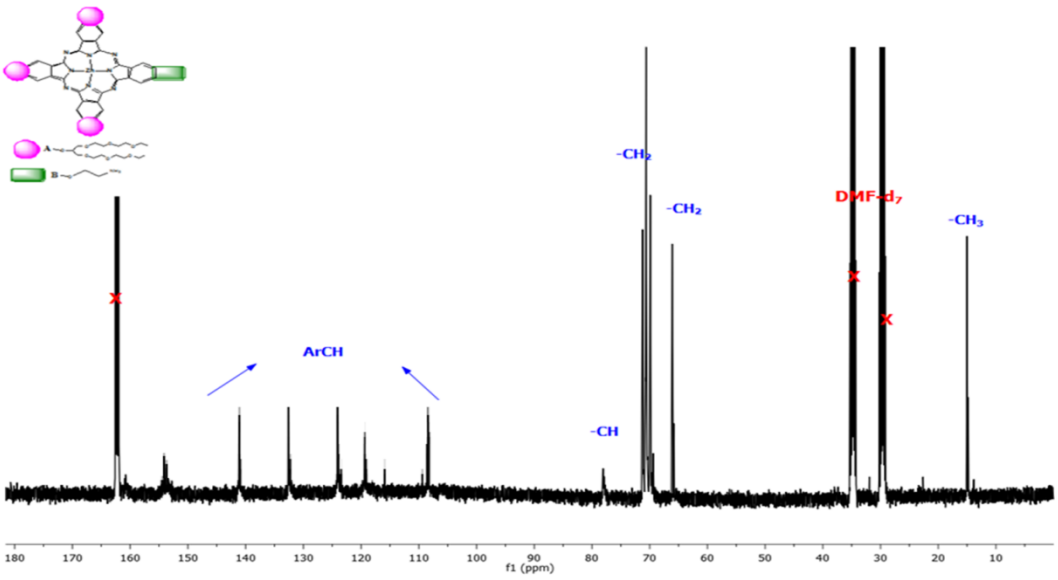
Spektrum 6.118. 18 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



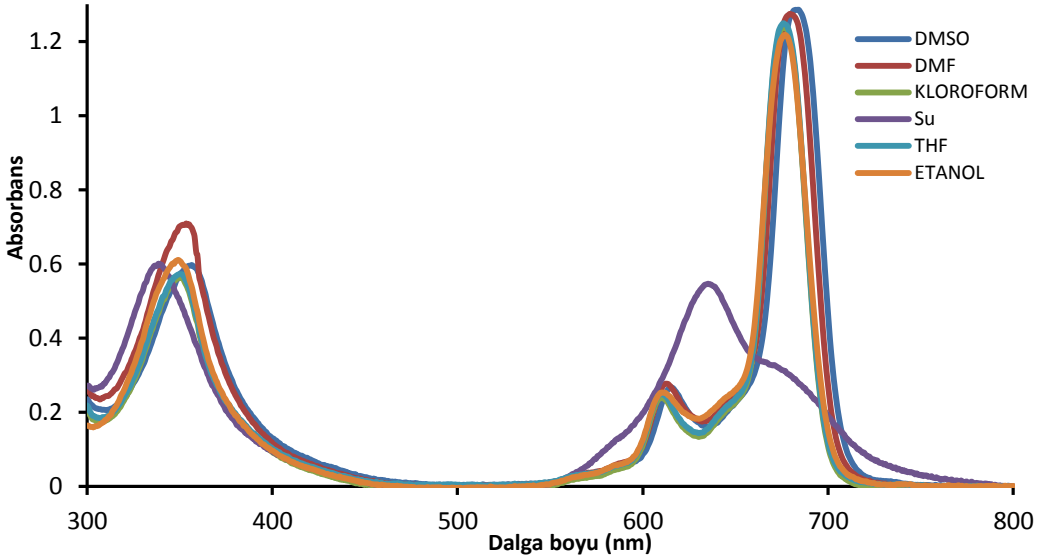
Spektrum 6.119. 18 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H-NMR (DMF-d_7): δ = 1.04-1.32 (m, 18H, CH_3), 1.41-1.46 (s, 2H, NH_2), 3.52-3.62/3.68-374/3.75-3.92/3.94-4.08/4.10-4.46 (m, 72H, CH_2), 5.37-5.62 (b, 4H, CH_2), 7.97-8.18 (bm, 3H, CH), 8.8.60-10.25 (m, 12H, ArH).



Spektrum 6.120. 18 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

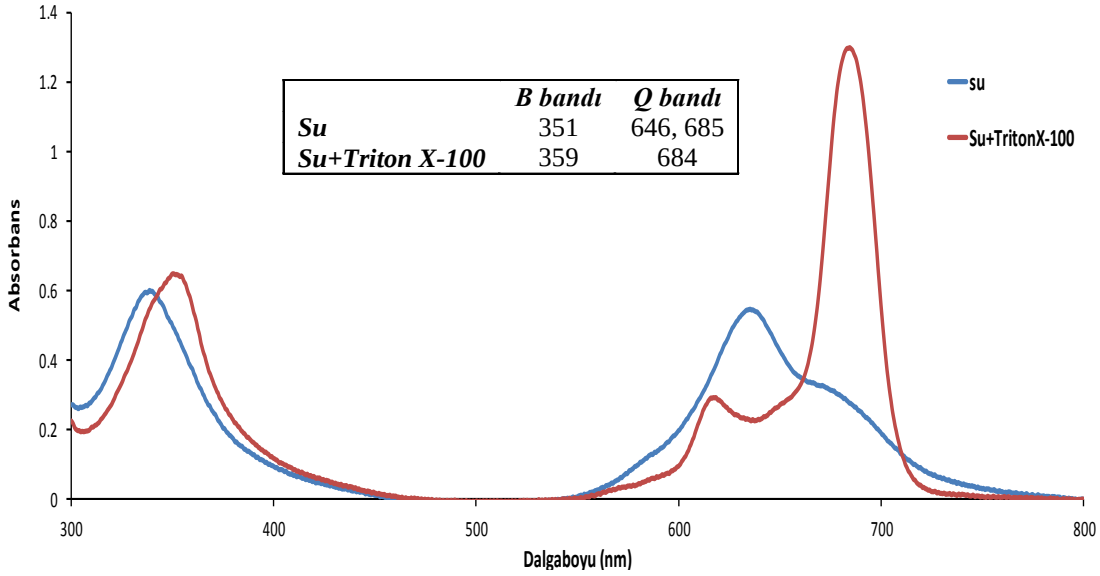
^{13}C-NMR (DMF-d_7): δ = ArC (154.26, 141.24, 132.474, 124.24, 119.23, 116.09, 115.71, 108.29), CH-O (78.48), -CH_2 (71.28, 71.02, 70.86, 70.70, 70.70, 69.47), CH_2-NH (66.16, 65.74), -CH_3 (16.85).



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

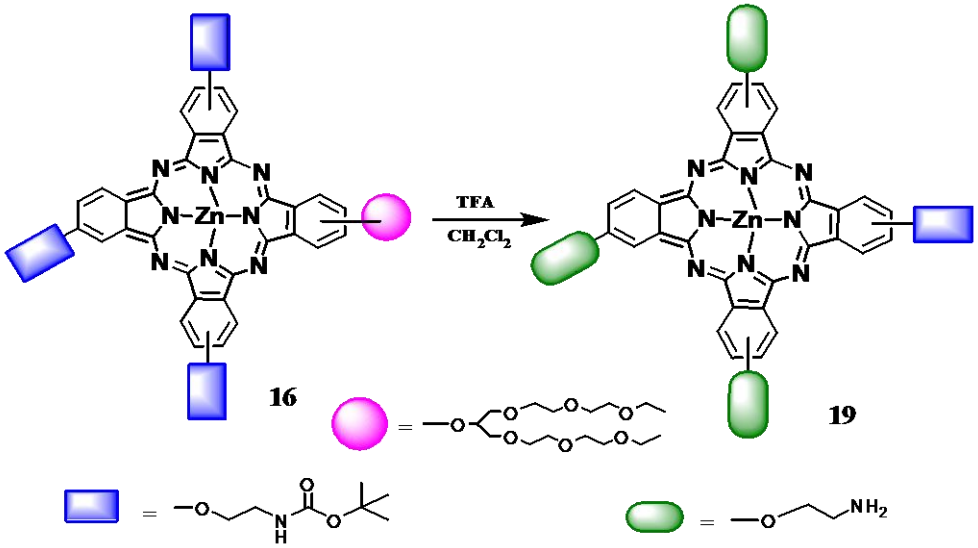
λ_{max}/nm: **18** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5}M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 686, 618 nm, Soret bandı ise 360 nm'de gözlenmiştir. **18** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda DMSO, DMF, $CHCl_3$, su, THF ve etanol içerisinde hazırlanan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

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



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

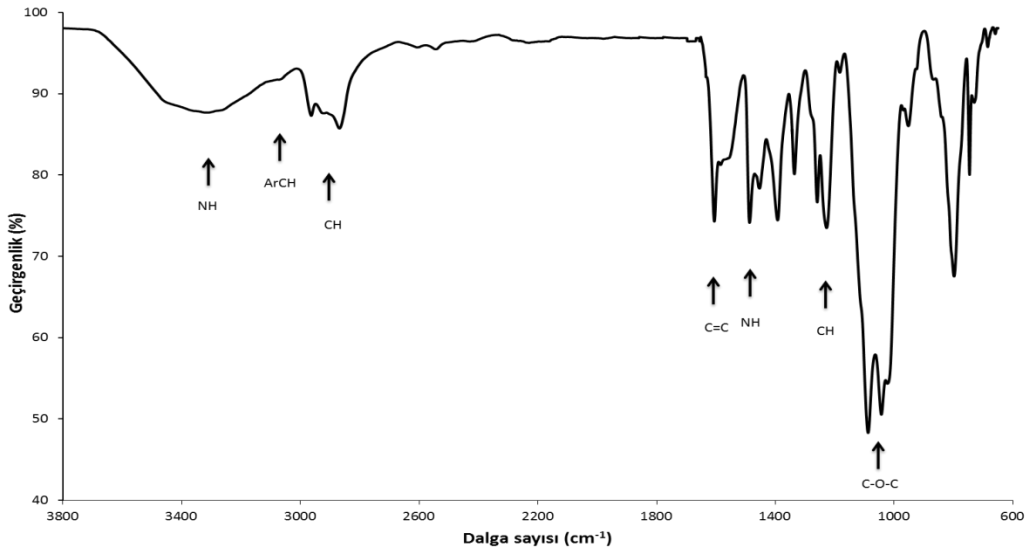
6.5.6. 2(3)-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksi etoksi)) etoksimetil] etiloksi– 9(10), 16(17), 23(24) - tris - (aminoetanol) ftalosiyaninato Zn(II) Sentezi



Şema 6.21. 19 numaralı bileşiğin sentezi.

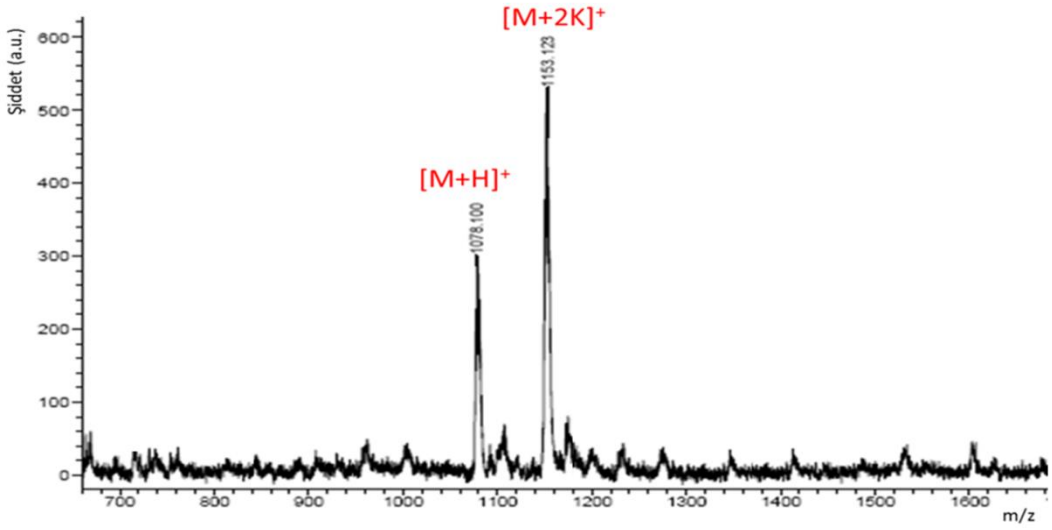
Argon atmosferinde 30 mg (0.028 mmol) **16** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1.5 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit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

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



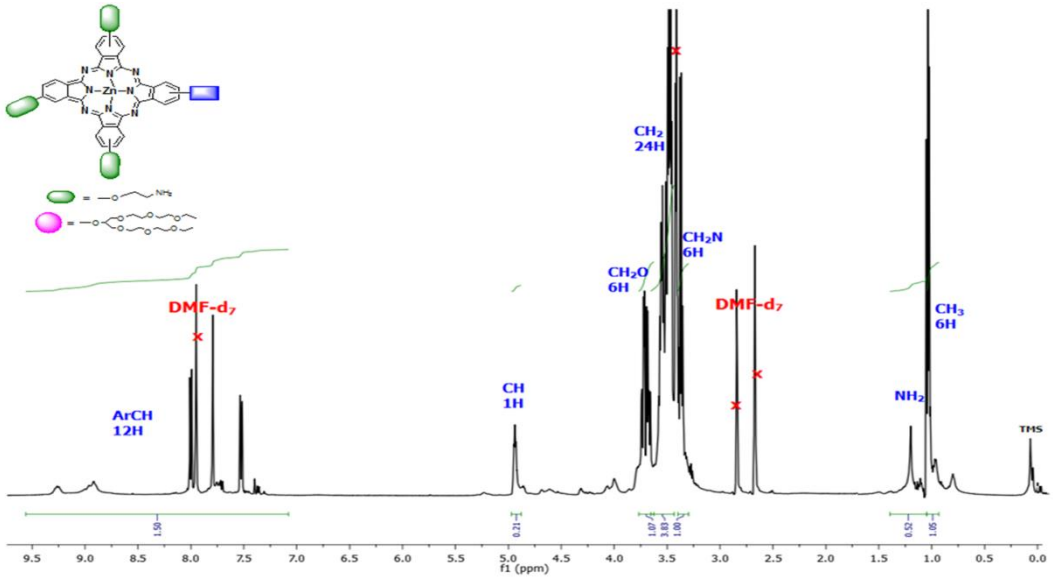
Spektrum 6.123. 19 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



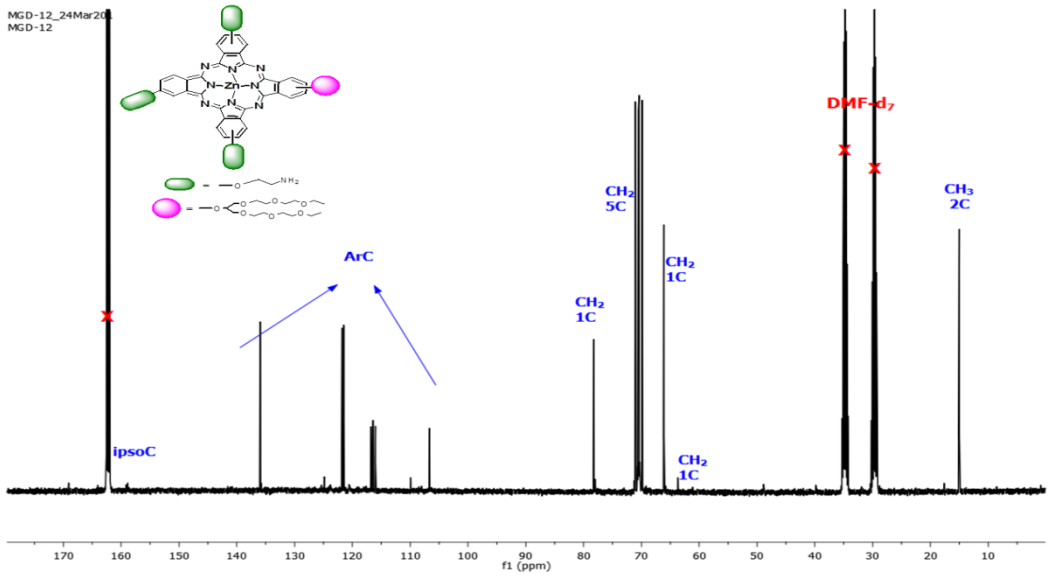
Spektrum 6.124. 19 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



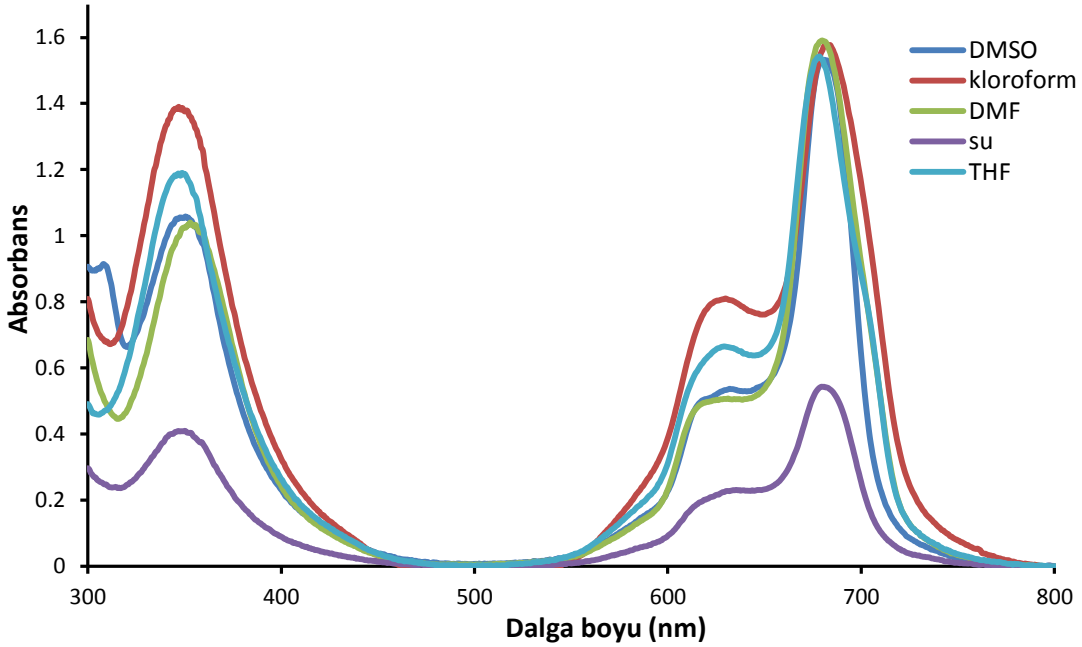
Spektrum 6.125. 19 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



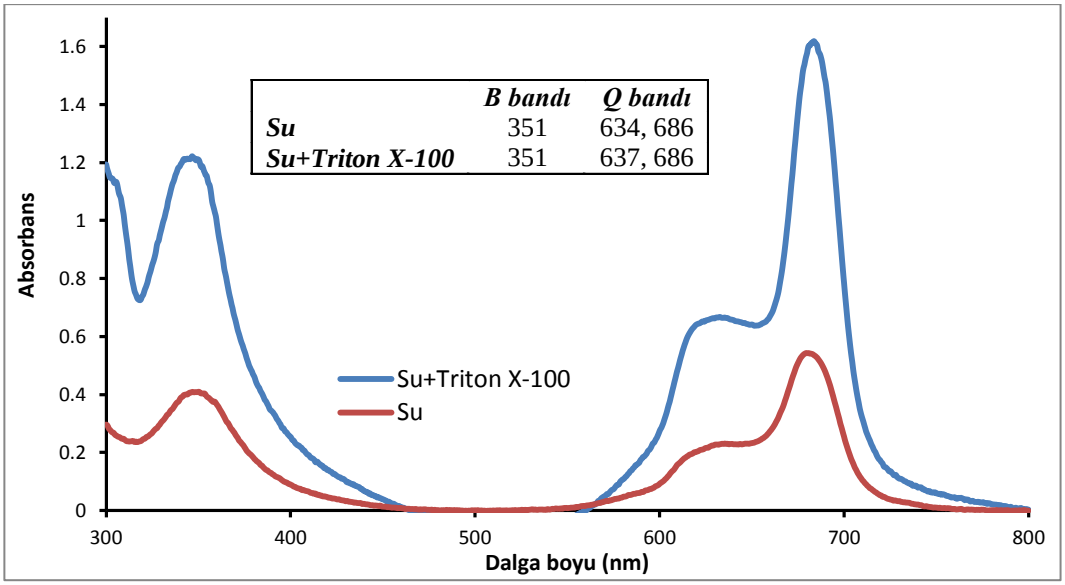
Spektrum 6.126. 19 numaralı bileşiğin DMF- d_7 nde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

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



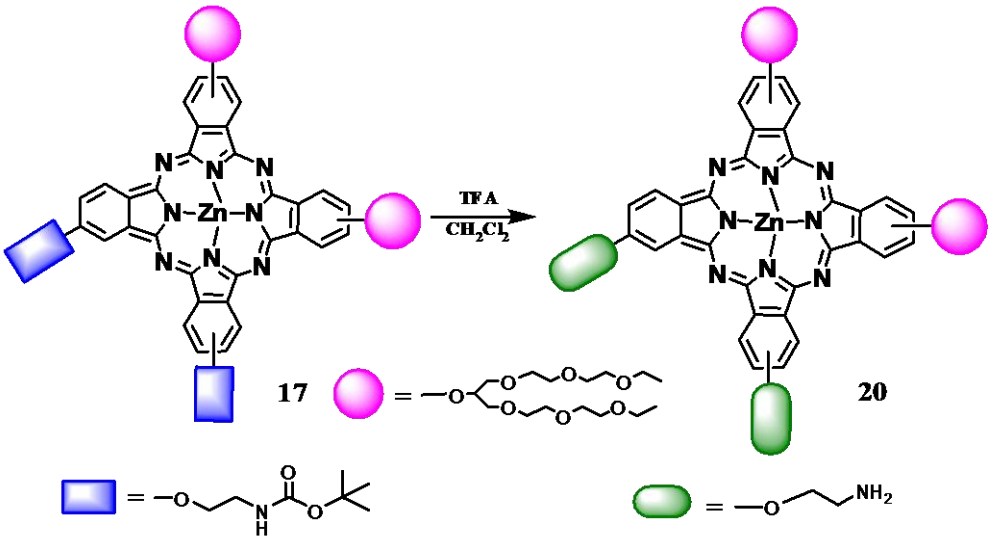
Spektrum 6.127. **19** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

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



Spektrum 6.128. 19 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki su ve su+TritonX-100 içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda protonasyon tayini.

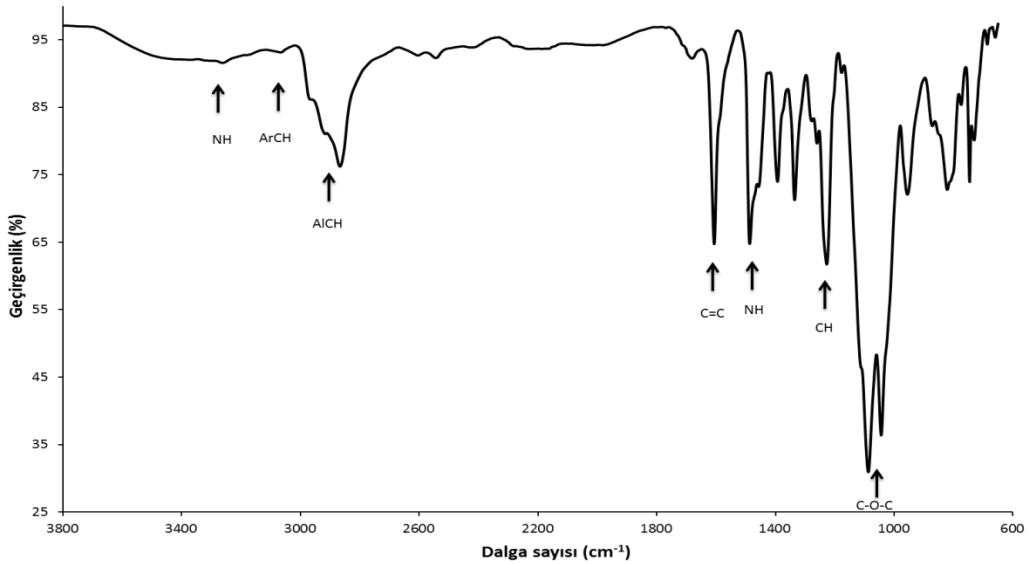
6.5.7. 2(3), 9(10) - bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi - 16(17), 23(24) - bis - (aminoetoksi) ftalosiyaninato Zn(II) (20) Sentezi



Şema 6.22. 20 numaralı bileşiğin sentezi.

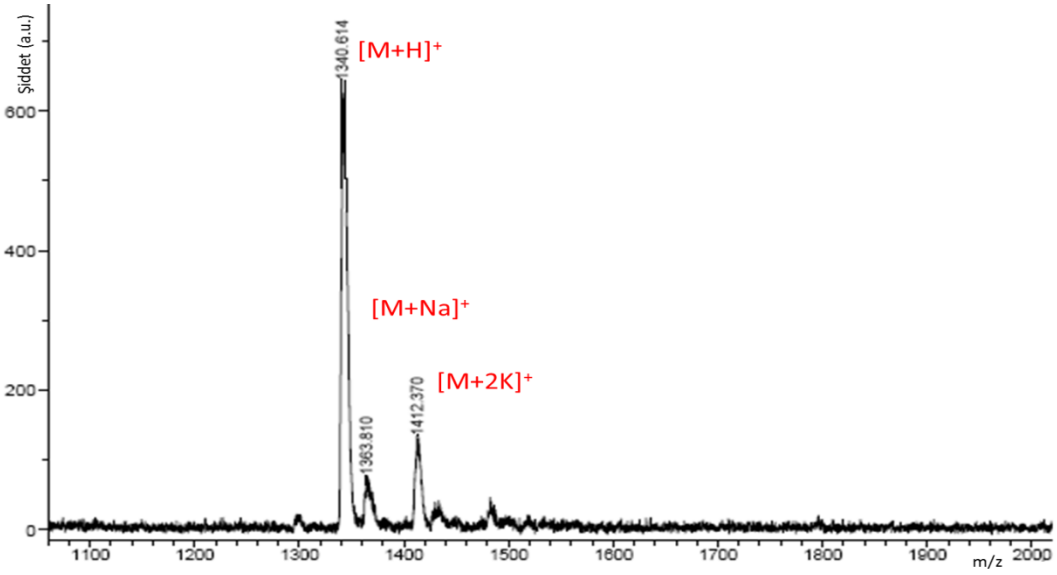
Argon atmosferinde 30 mg (0.0176 mmol) **17** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda 0.5 mL CH_2Cl_2 ile çözülür ve karışımın üzerine 1 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Bu süre sonunda ortamdan çözücü uzaklaştırılır ve geri kalan kısım 2M sodyum hidroksit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

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



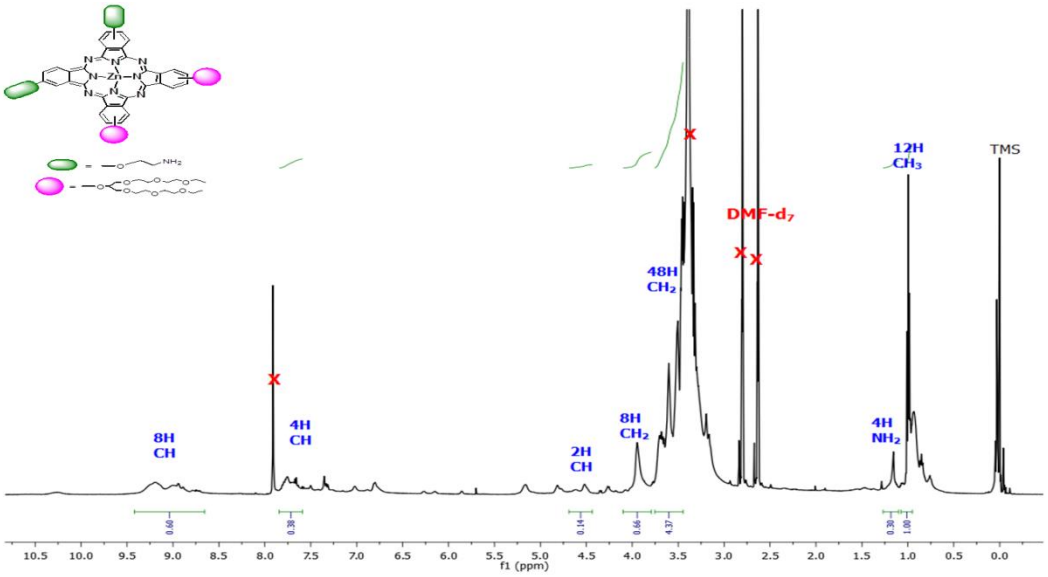
Spektrum 6.129. 20 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



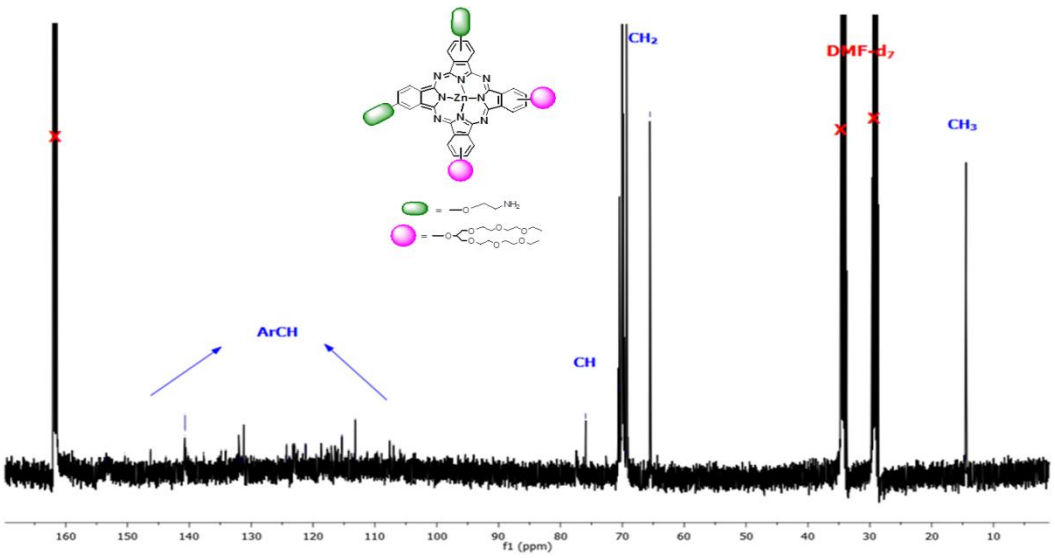
Spektrum 6.130. 20 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



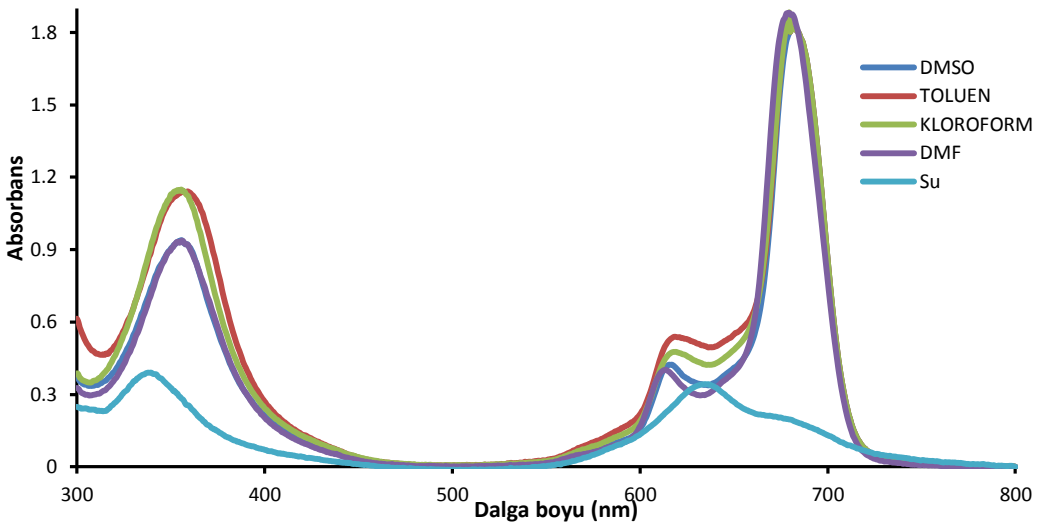
Spektrum 6.131. **20** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



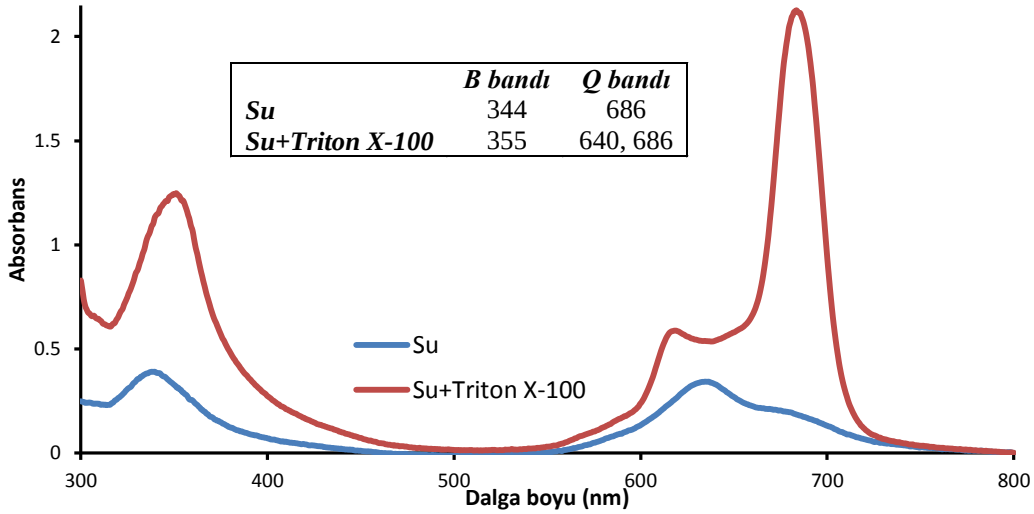
Spektrum 6.132. **20** numaralı bileşiğin DMF- d_7 nde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

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



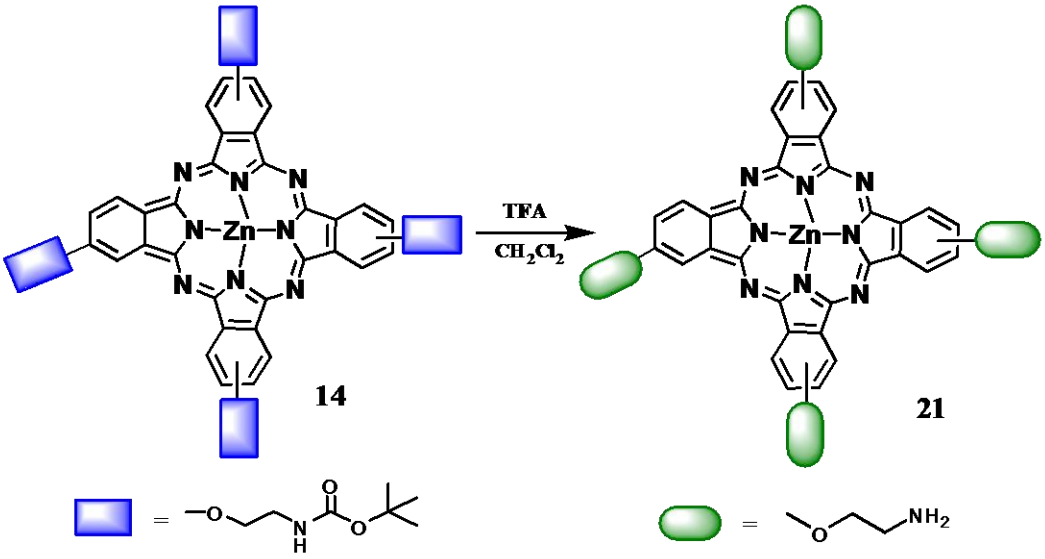
Spektrum 6.133. **20** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyondaki farklı çözücüler içerisinde alınan UV-Vis. spektrumu.

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



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

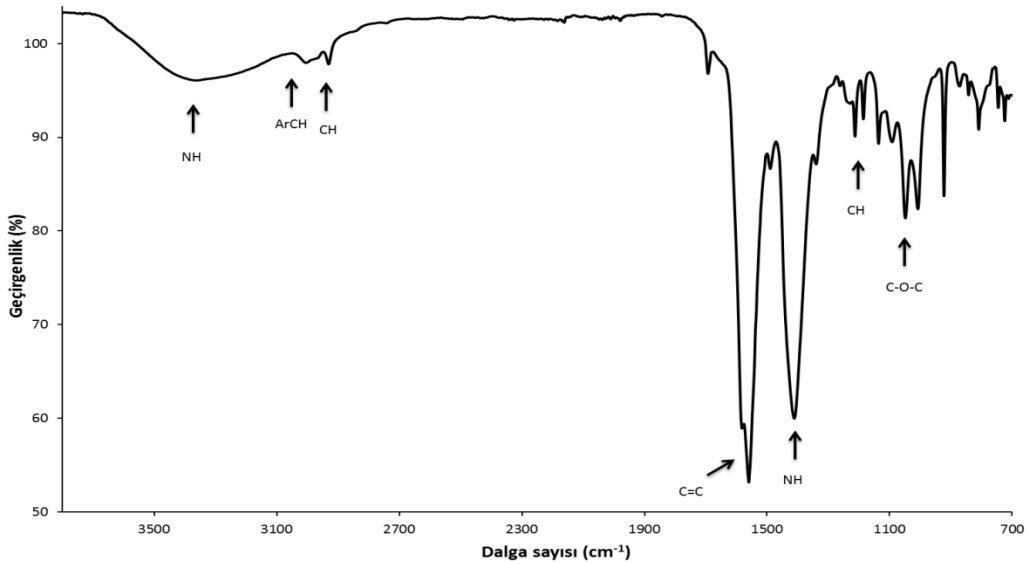
6.5.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – tetrakis - aminoetoksi ftalosiyaninato Zn(II) (21) Sentezi



Şema 6.23. 21 numaralı bileşiğin sentezi.

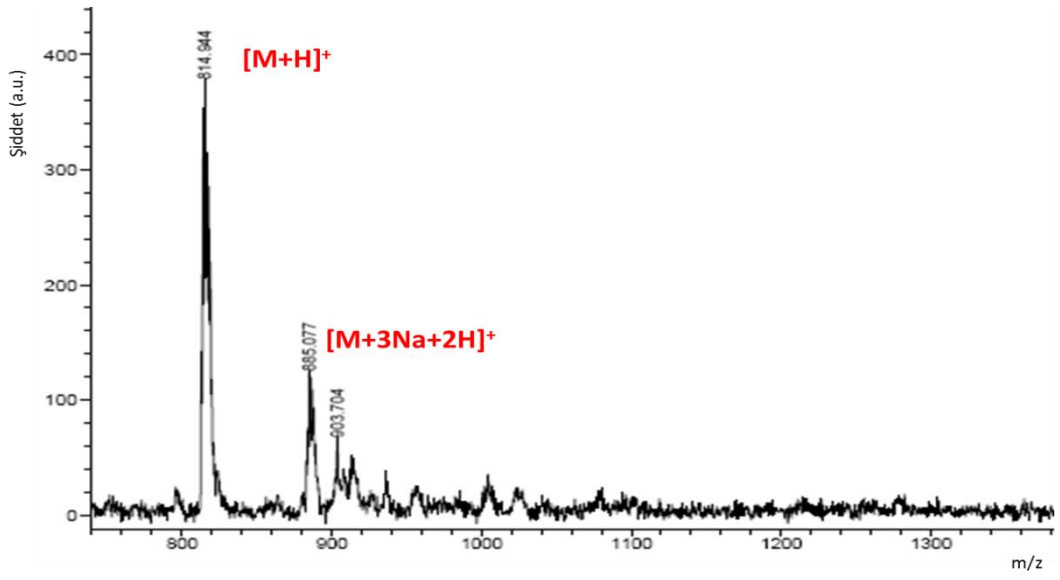
30 mg (0.037 mmol) **14** numaralı bileşik 25 mL'lik reaksiyon balonunda argon atmosferi altında 0.4 mL CH_2Cl_2 ile çözüldükten sonra karışımın üzerine 1.6 mL TFA eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C'de 2 saat süreyle karıştırılır ve bu süre sonunda TFA ortamdan vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Geri kalan kısım 2M NaOH çözeltisi ile muamele edildikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir. Etil asetat fazı su (3x5 mL) ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Sonrasında çözücünün uzaklaştırılması ile ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{40}H_{36}N_{12}O_4Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %36'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



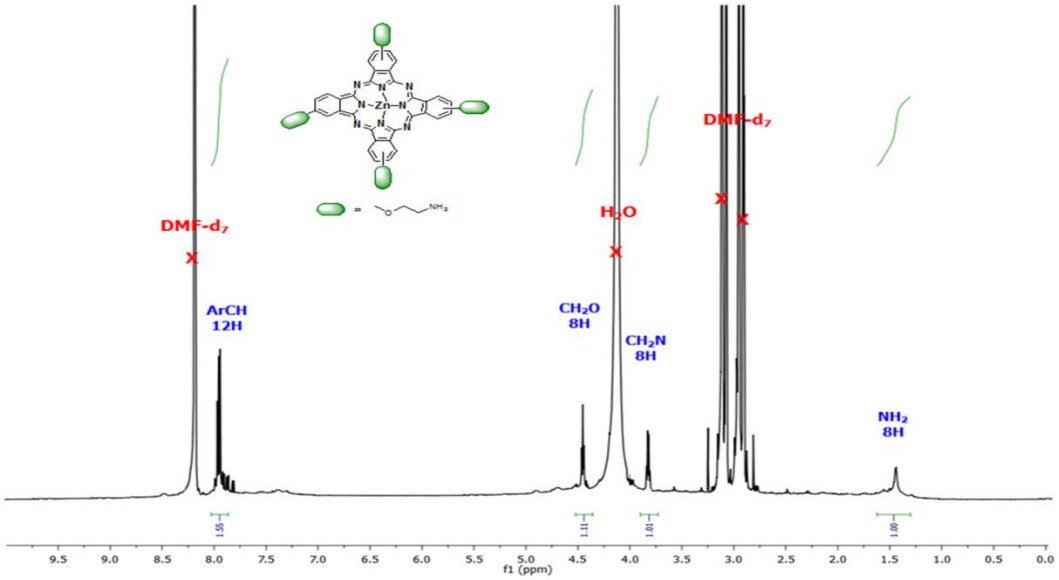
Spektrum 6.135. 21 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



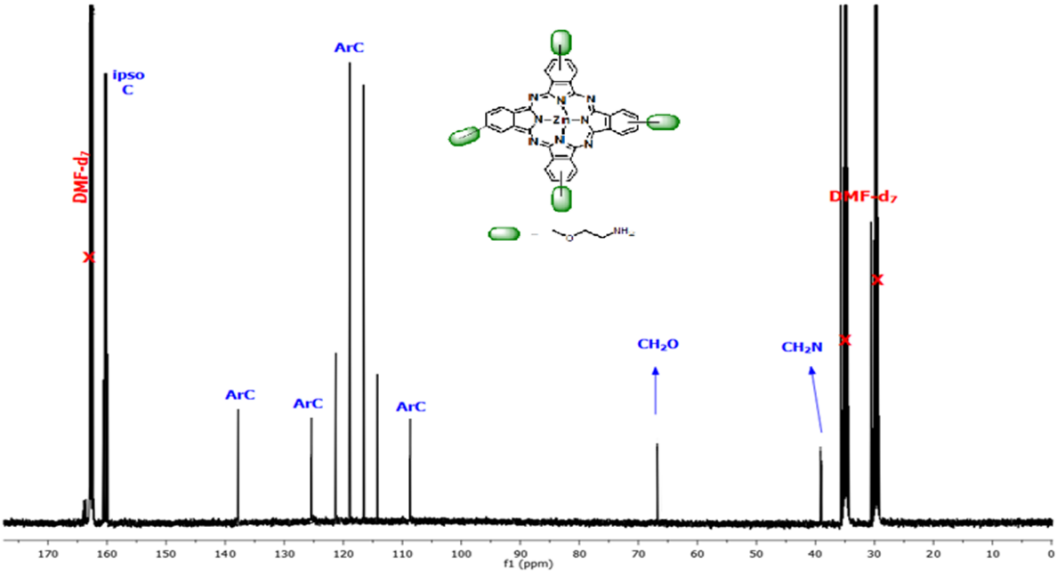
Spektrum 6.136. 21 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



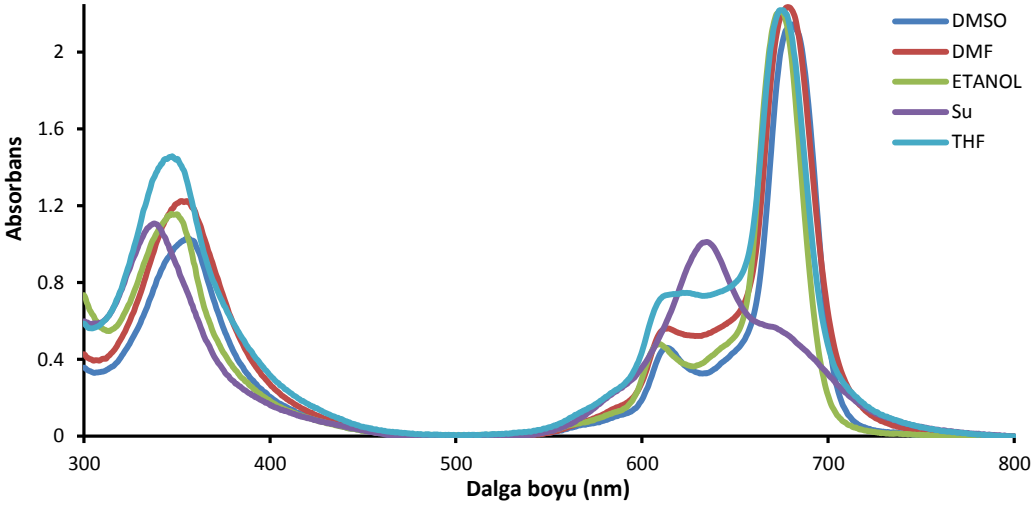
Spektrum 6.137. 21 numaralı bileşiğin DMF- d_7'de alınmış ^{1}H-NMR spektrumu

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



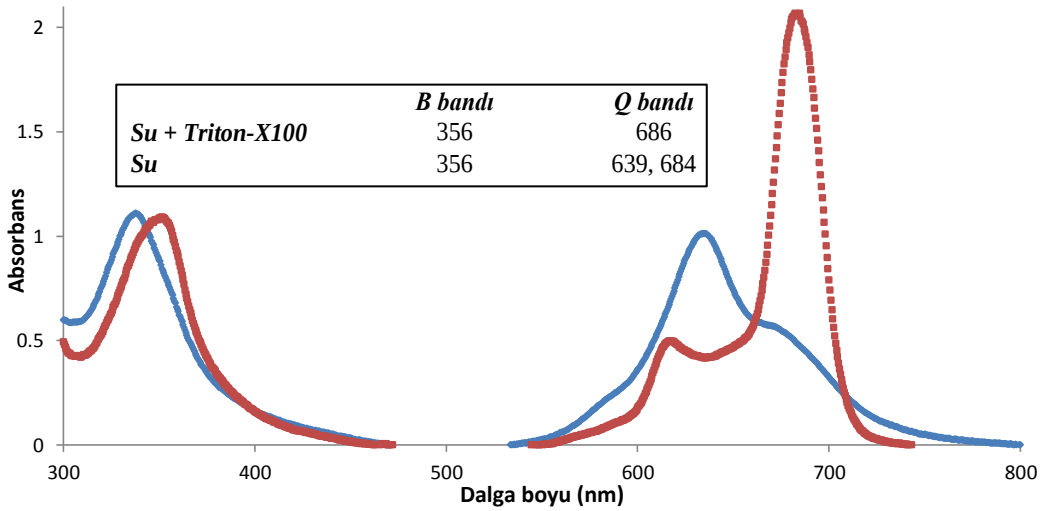
Spektrum 6.138. 21 numaralı bileşiğin DMF-d_7'de alınmış ^{13}C-NMR Spektrumu

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



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

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

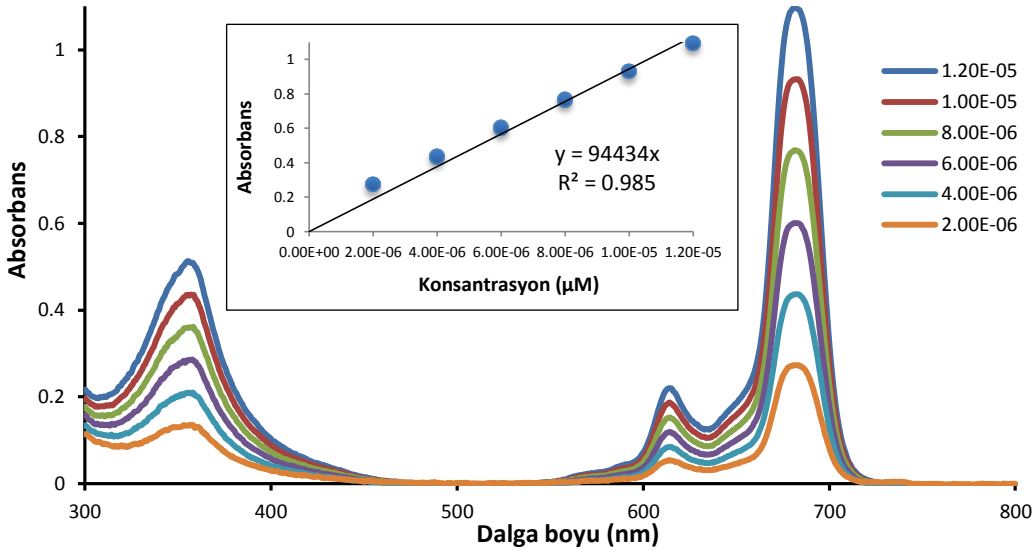


Spektrum 6.140. 21 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su içerisinde alınan UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.

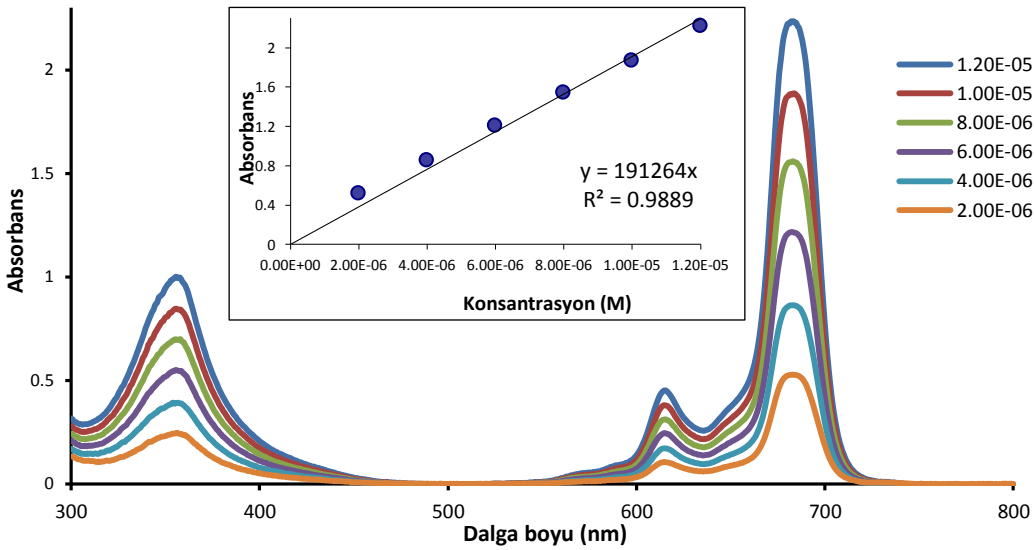
6.6. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (14-21) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

6.6.1. Agregasyon Ölçümleri

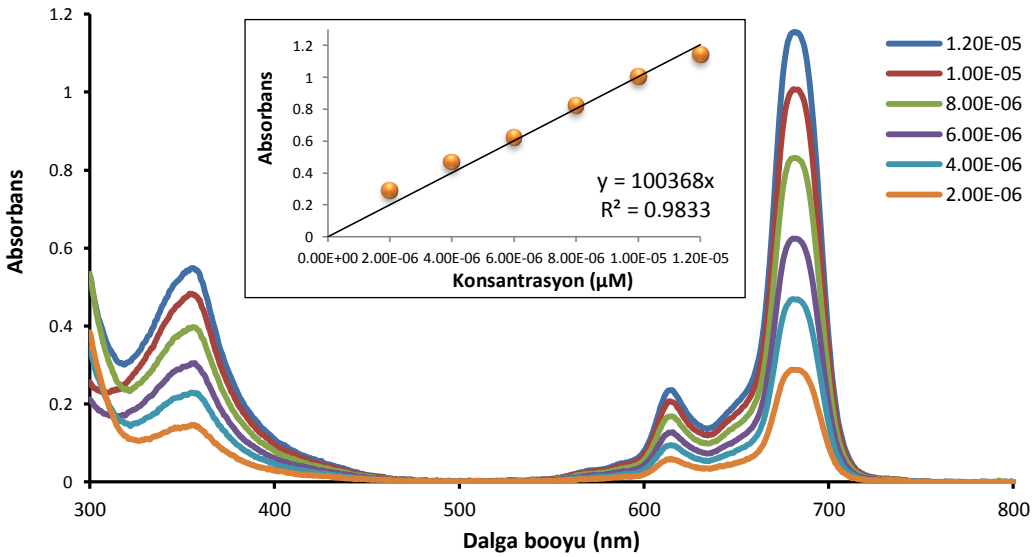
Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin agregasyon özellikleri, Bölüm 6.2.2.1'de belirtildiği gibi $2x10^{-6}$-$1.2x10^{-5}$ konsantrasyon aralığında DMSO çözücüsü içerisindeki absorpsiyonları ölçülerek incelenmiştir (spektrum 6.141-6.148).



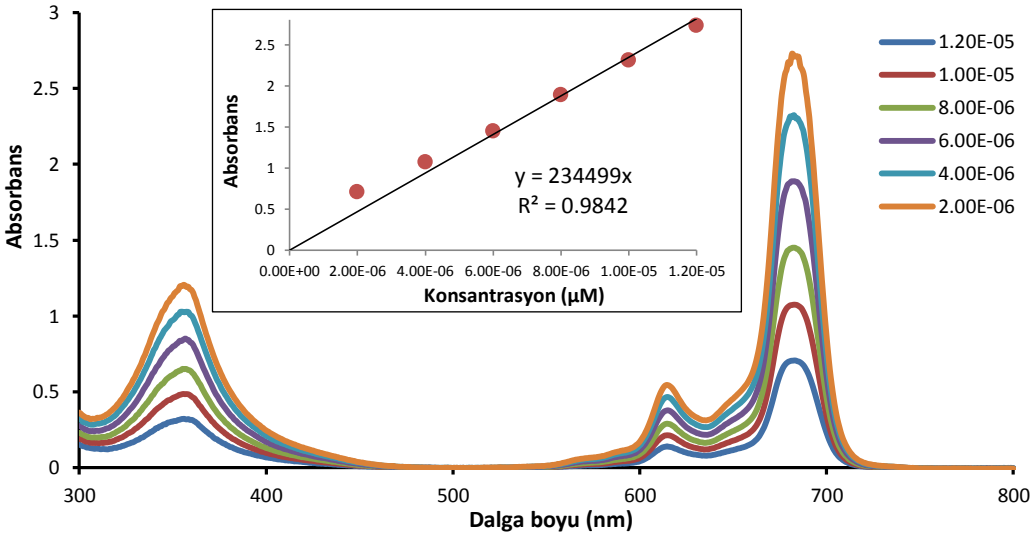
Spektrum 6.141. 14 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



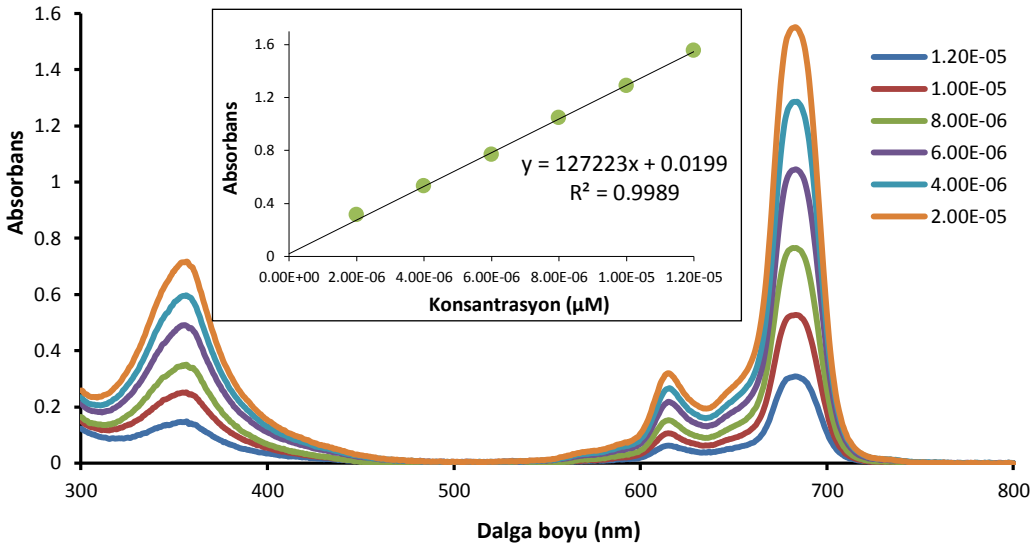
Spektrum 6.142. 15 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



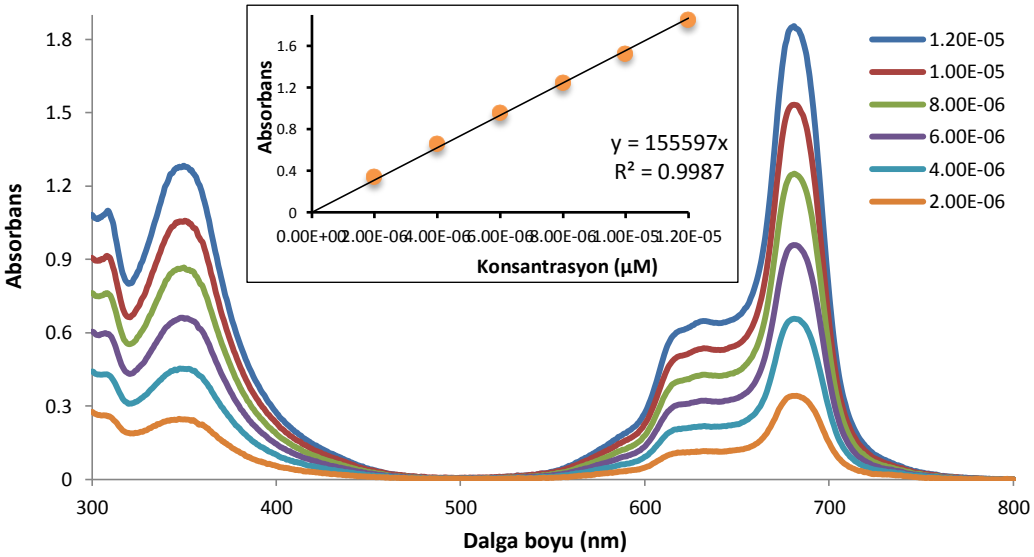
Spektrum 6.143. 16 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



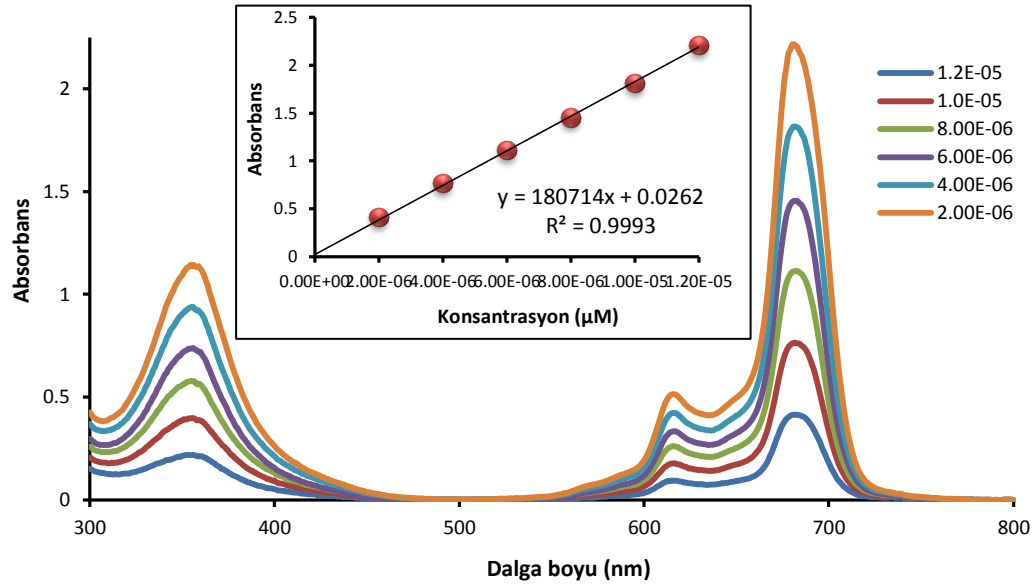
Spektrum 6.144. 17 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



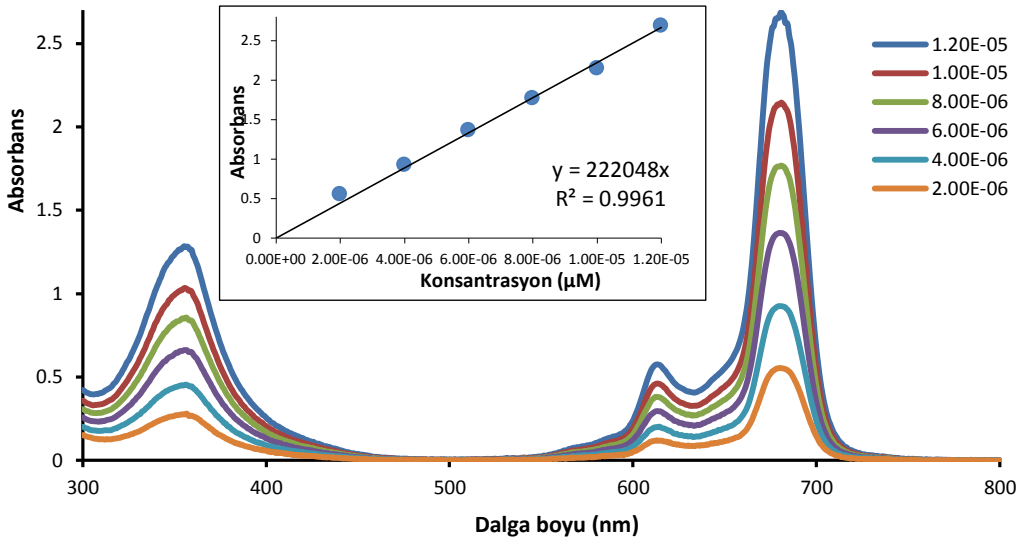
Spektrum 6.145. 18 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



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



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



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

Tablo 6.8. Periferal Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (**14-21**) Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri.

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

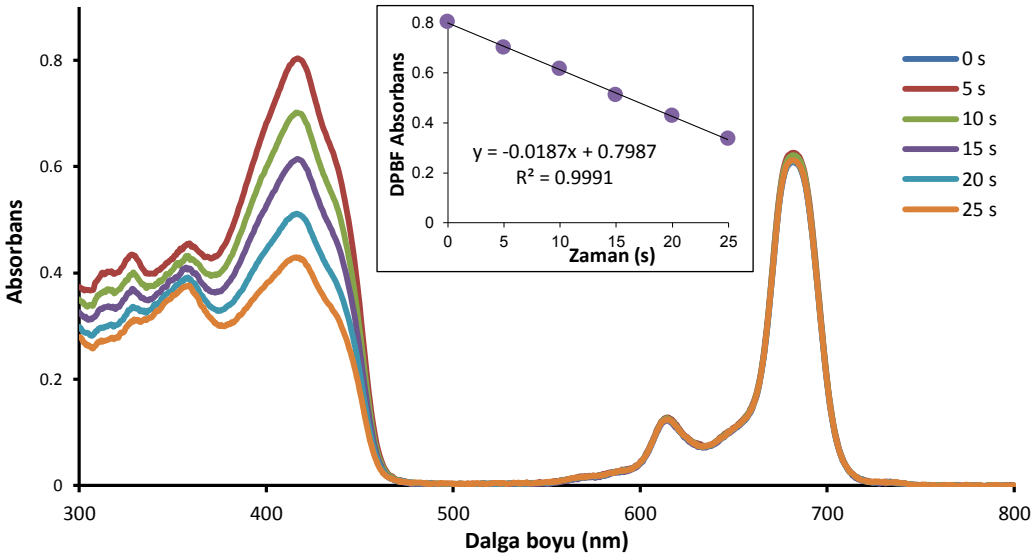
*[Gürol et al., 2007]

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

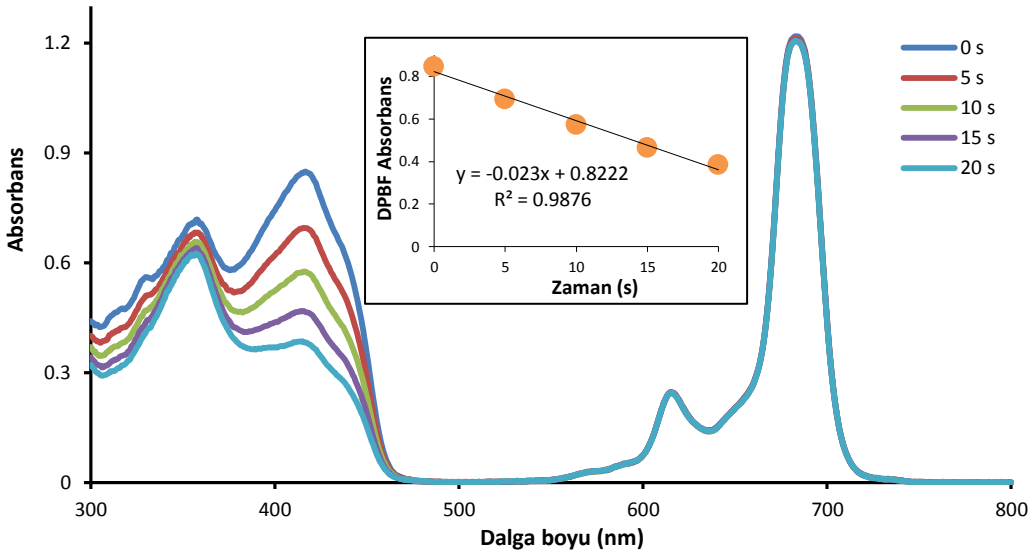
6.6.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.6.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ)

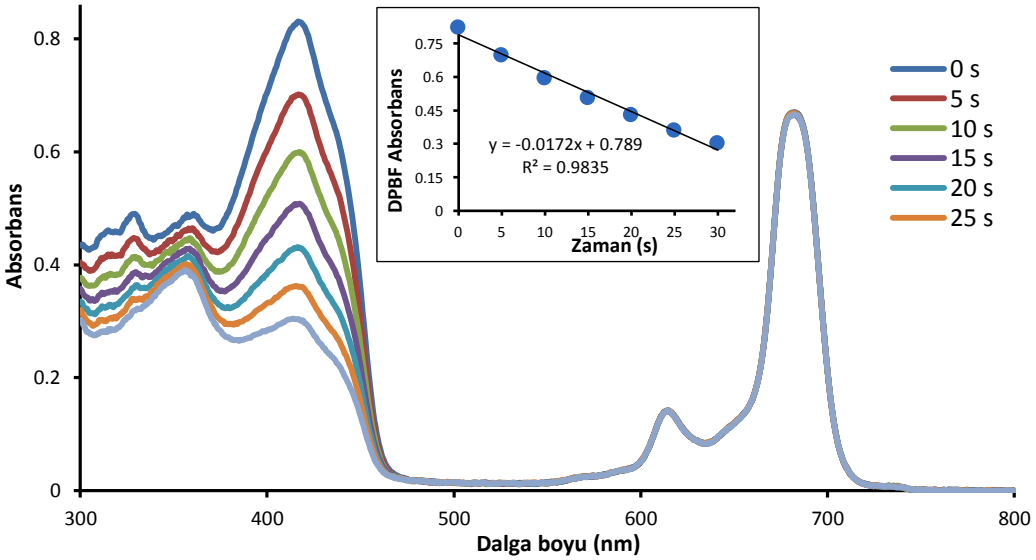
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.1'de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis spektrumlarında ortamdaki söndürücü molekülün absorbansındaki değişimin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



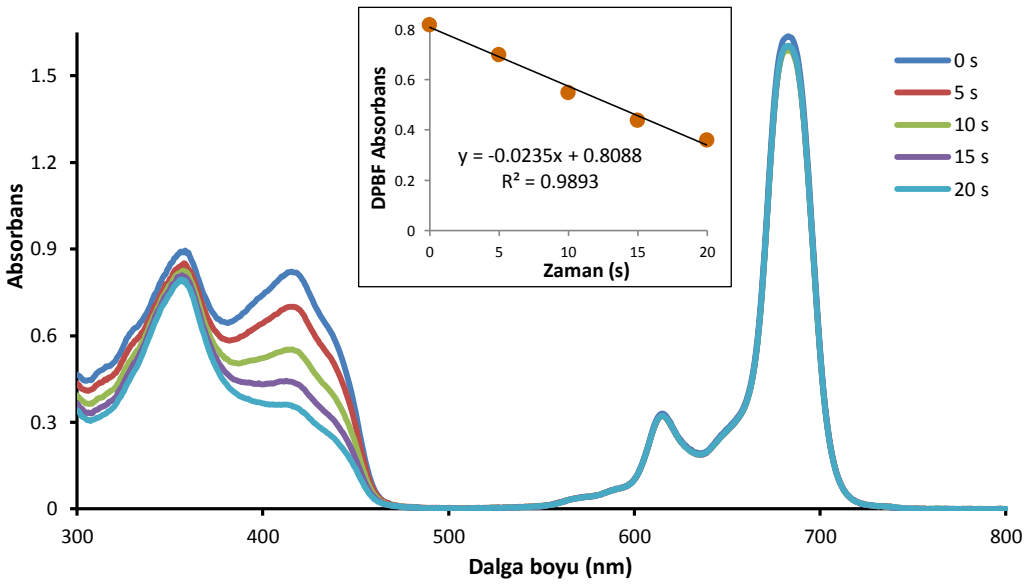
Spektrum 6. 149. 14 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



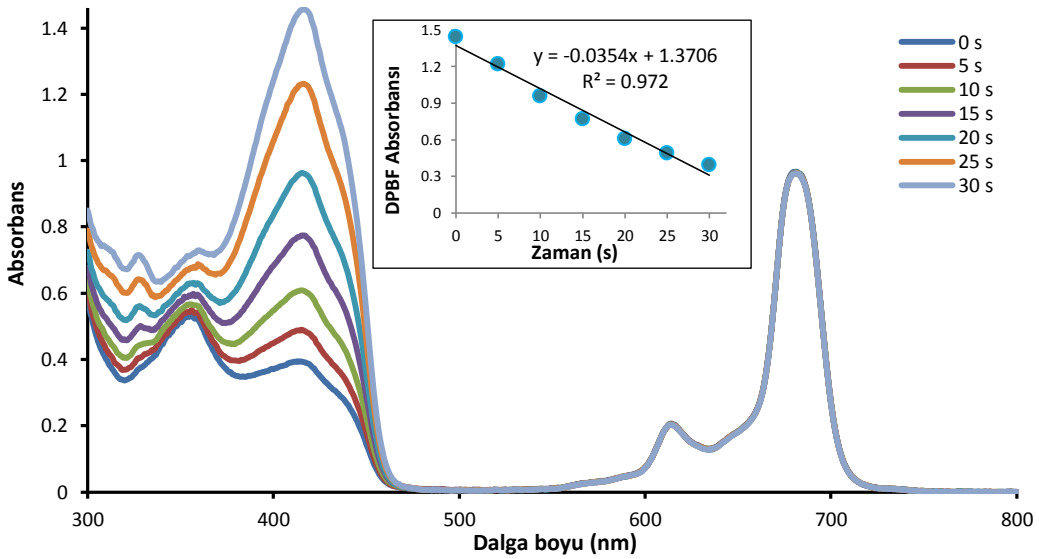
Spektrum 6.150. 15 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



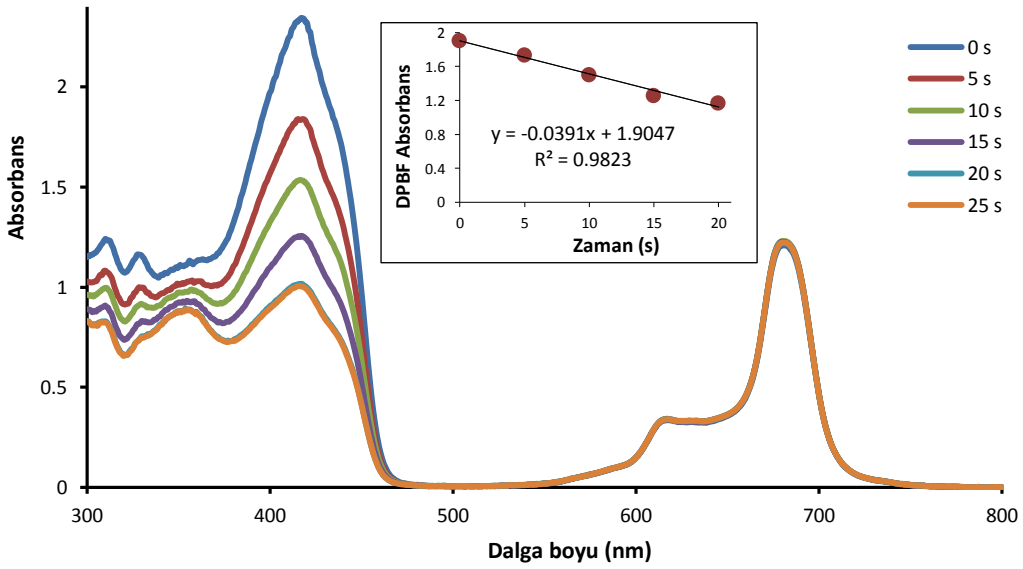
Spektrum 6. 151. 16 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



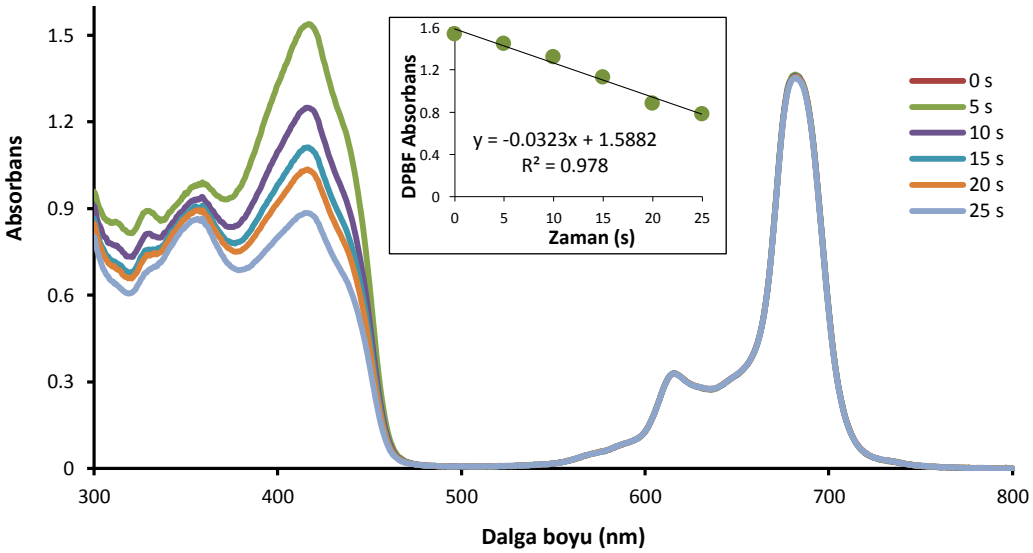
Spektrum 6.152. 17 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



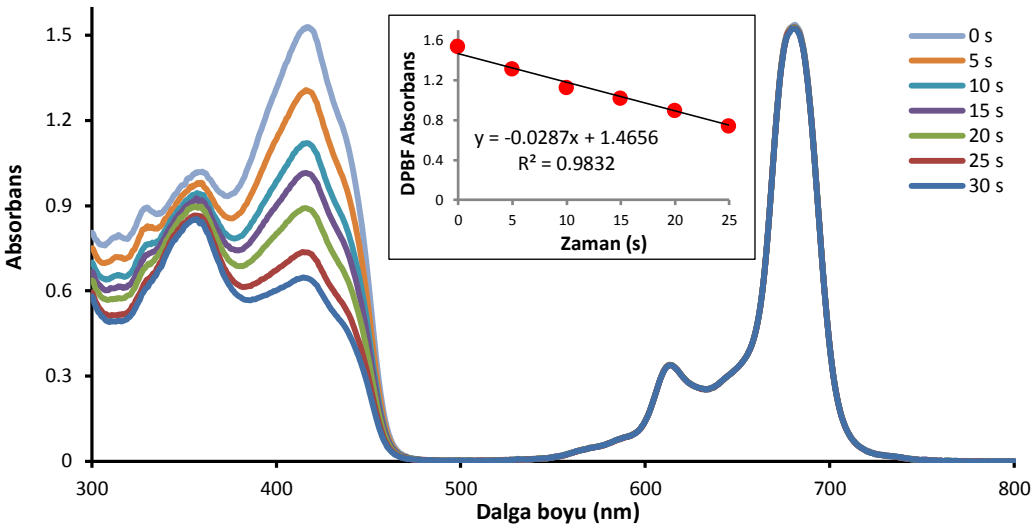
Spektrum 6. 153. 18 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



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



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



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

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) φ_Δ değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.9). Hesaplanan değerlerden 18 ve 19 numaralı bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri Std-ZnPc bileşiğinden yüksek bulunmuştur.

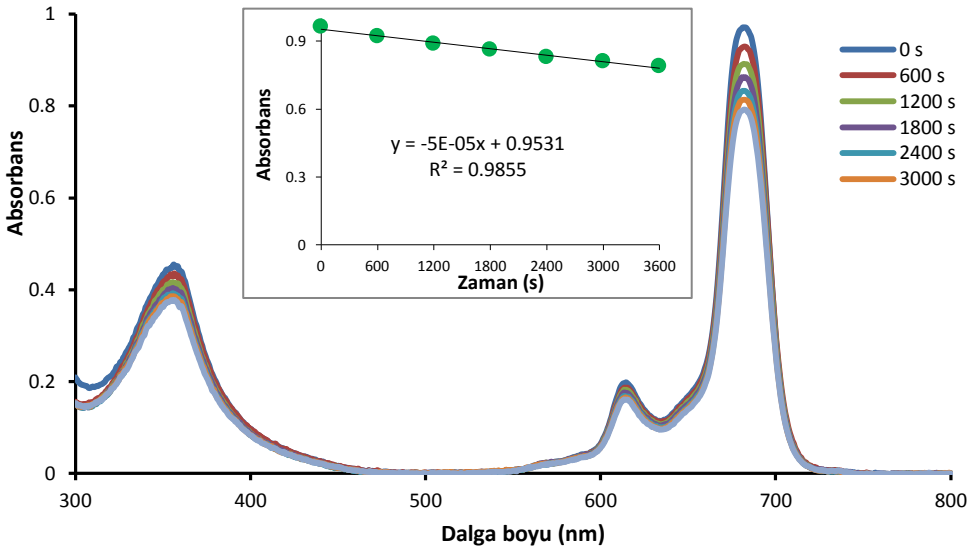
Tablo 6.9. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri.

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

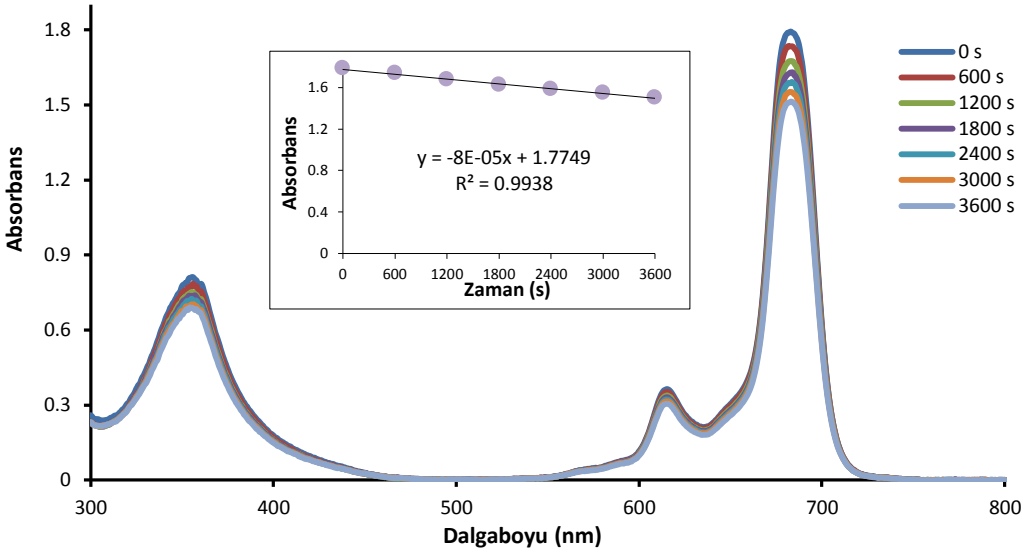
*[Gürol et al., 2007]

6.6.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d)

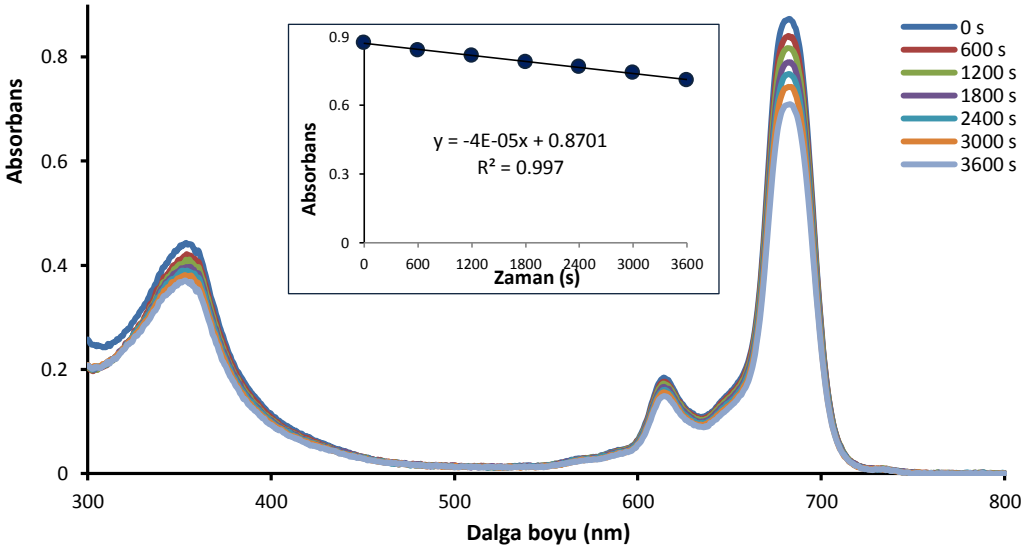
Fotobozunma ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.2'de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 100 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis spektrumlarında Q-bandlarındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen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



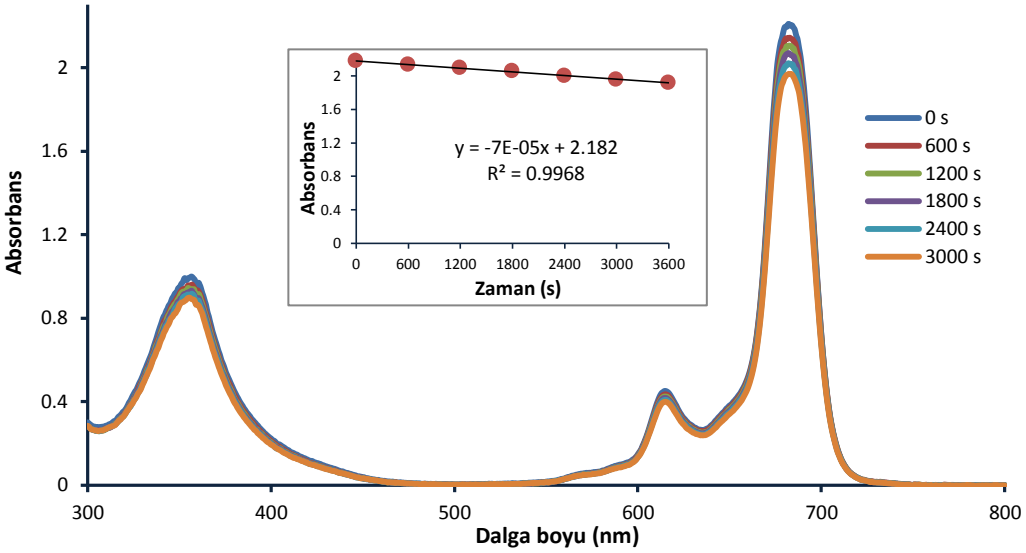
Spektrum 6.157. 14 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



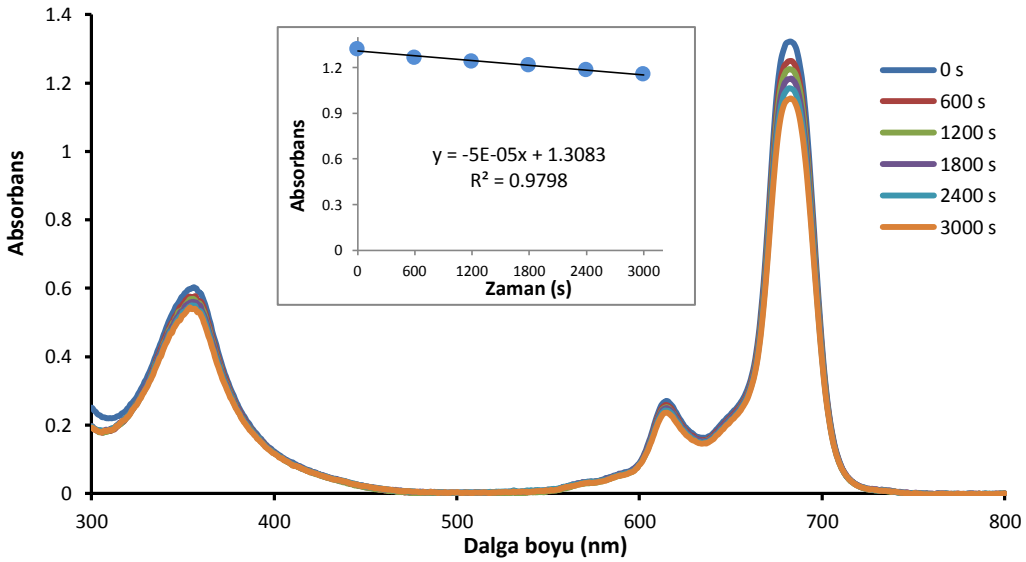
Spektrum 6.158. 15 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



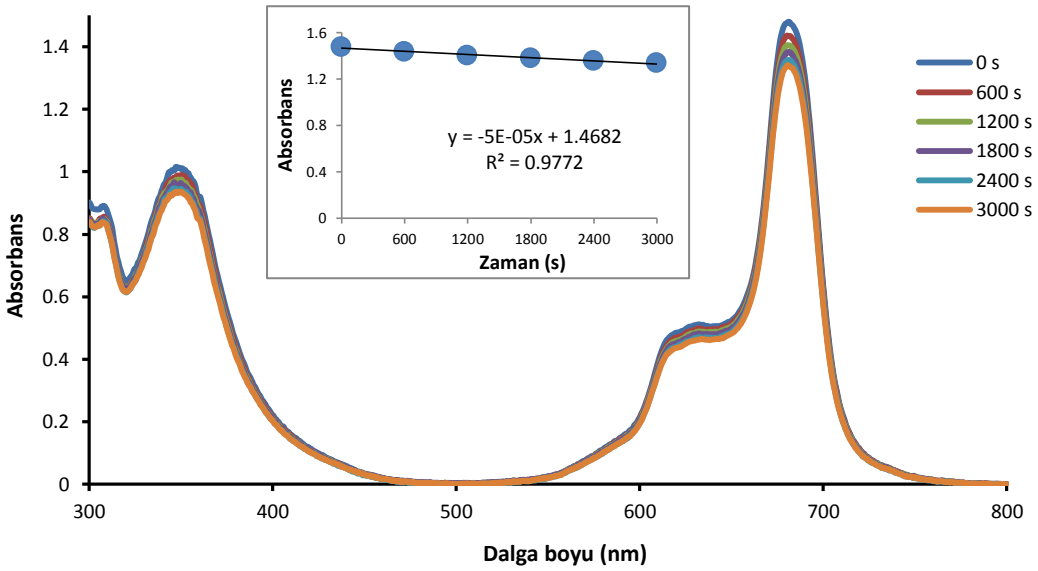
Spektrum 6.159. 16 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



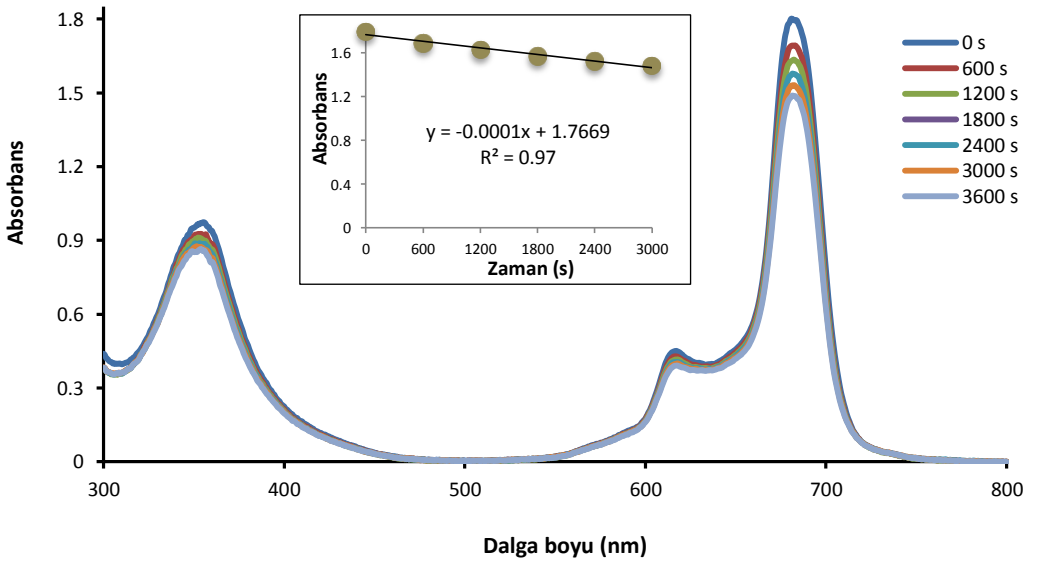
Spektrum 6.160. **17** numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



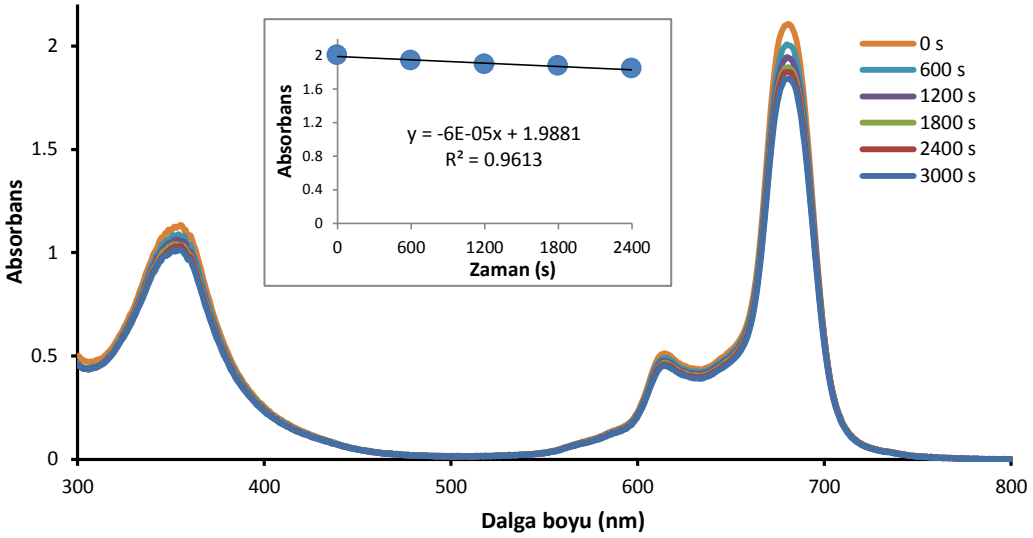
Spektrum 6.161. **18** numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



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



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



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

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

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

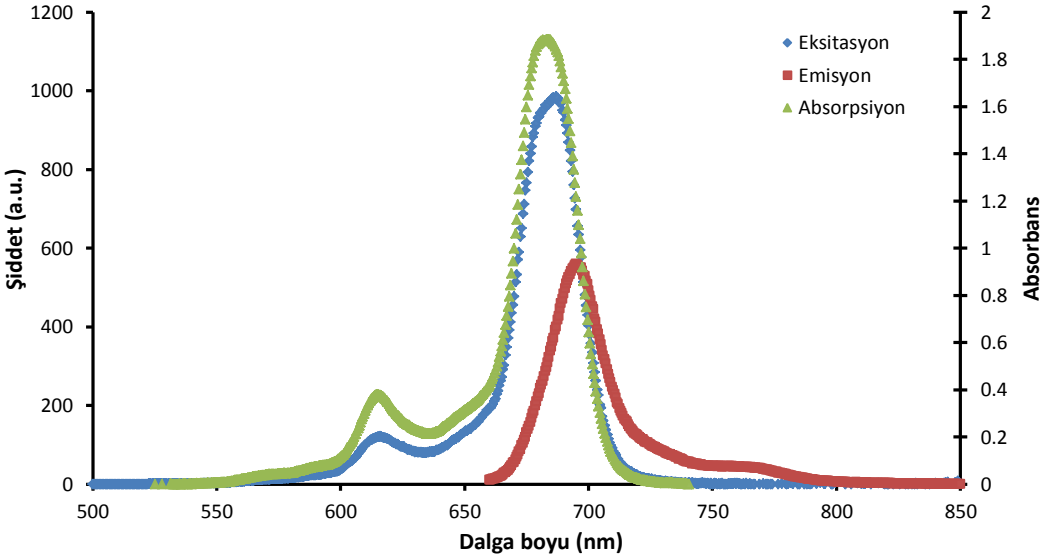
	$\Delta A/\Delta t$	φ_d $(x10^{-5})$
14	$5x10^{-5}$	2.53
15	$8x10^{-5}$	1.56
16	$4x10^{-5}$	2.08
17	$7x10^{-5}$	1.15
18	$5x10^{-5}$	1.54
19	$5x10^{-5}$	1.05
20	$10x10^{-5}$	1.74
21	$6x10^{-5}$	1.52
Std-ZnPc*	$5x10^{-5}$	2.61

*[Gürol et al., 2007]

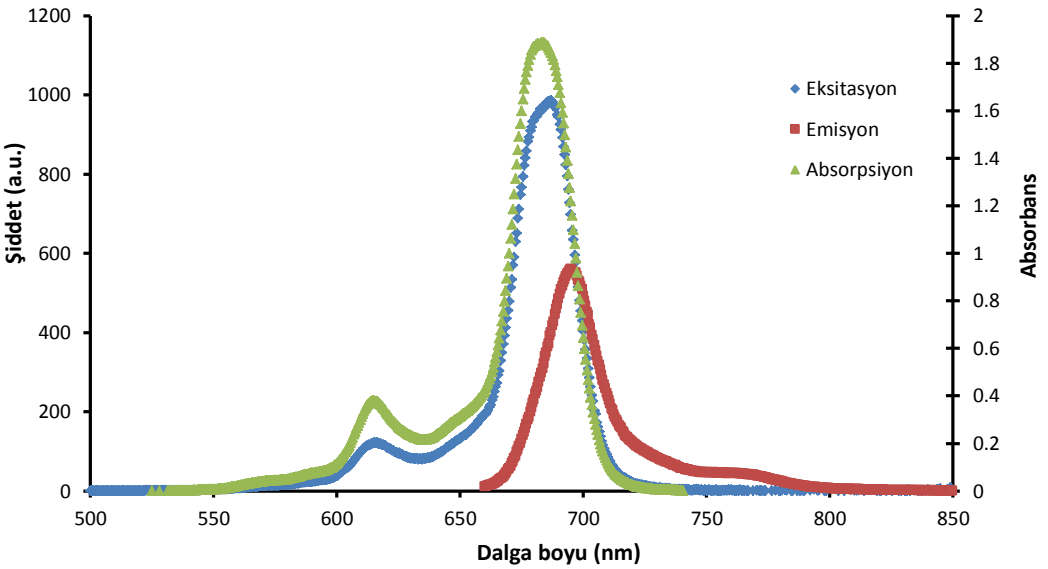
6.6.3. Fotofiziksel Ölçümler

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

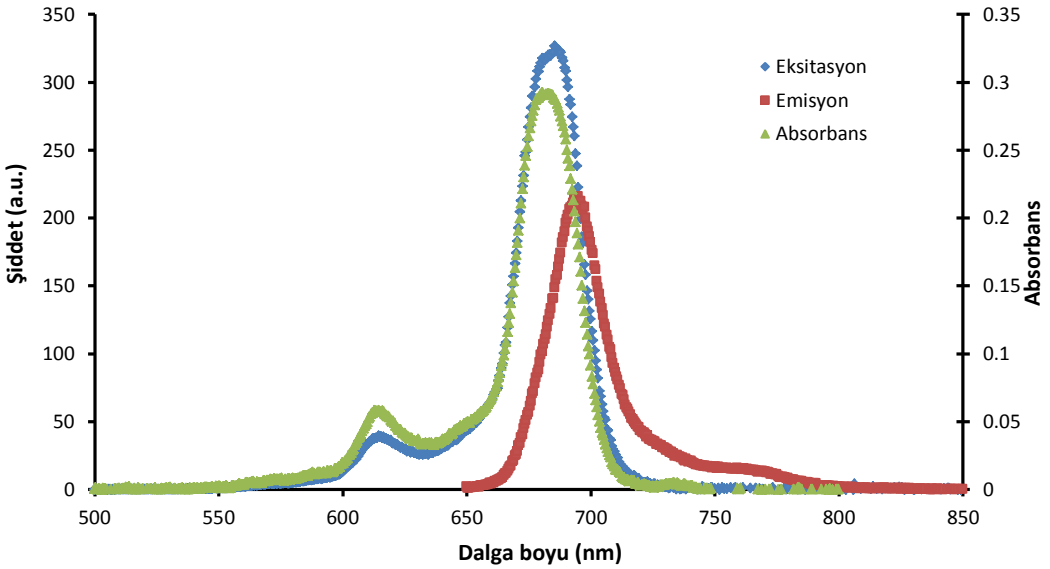
6.6.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



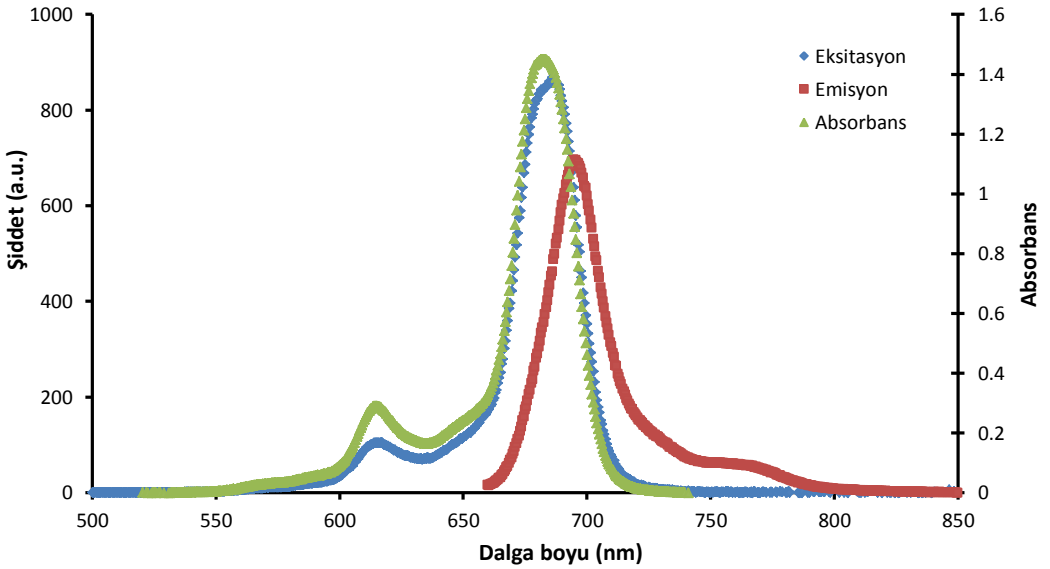
Spektrum 6.165. 14 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



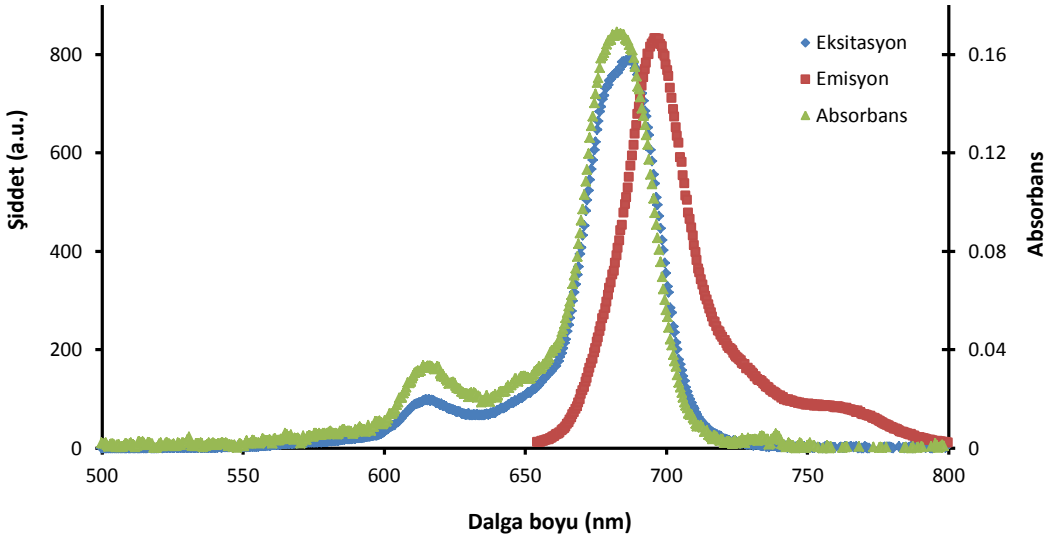
Spektrum 6.166. 15 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



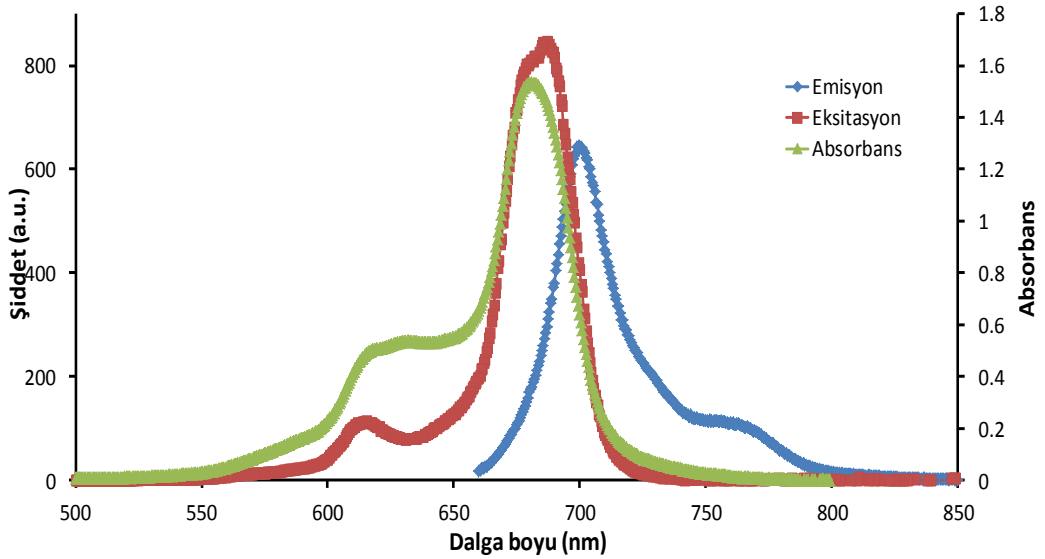
Spektrum 6.167. 16 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 640 nm).



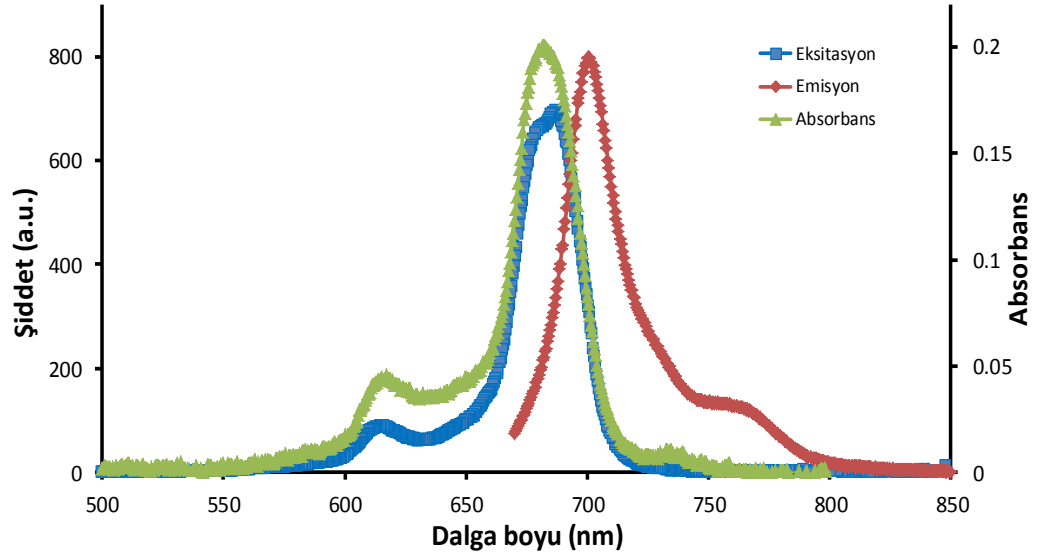
Spektrum 6.168. 17 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



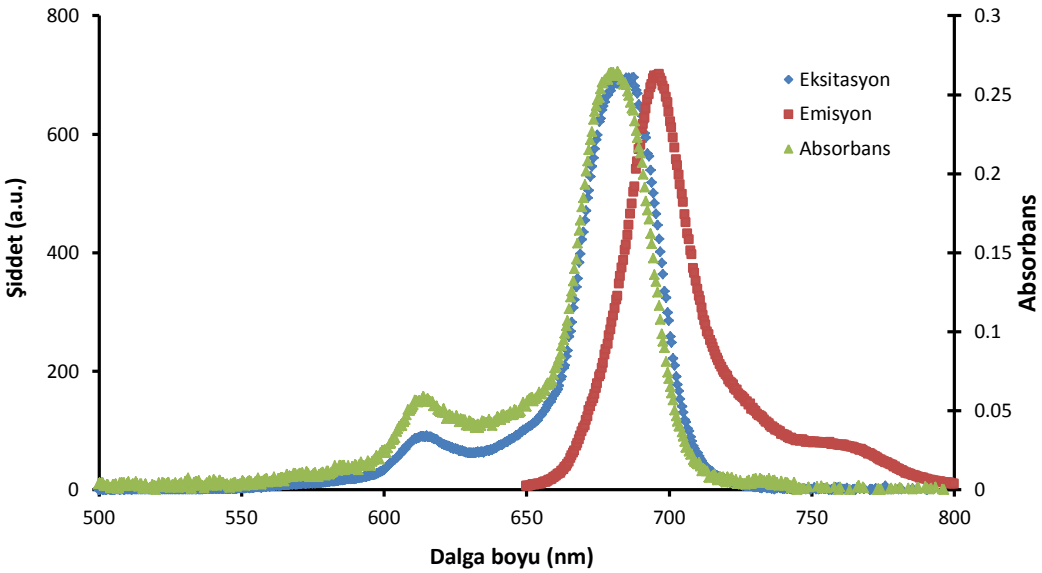
Spektrum 6.169. 18 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645 nm).



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



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



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

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

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

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

*[Gürol et al., 2007]

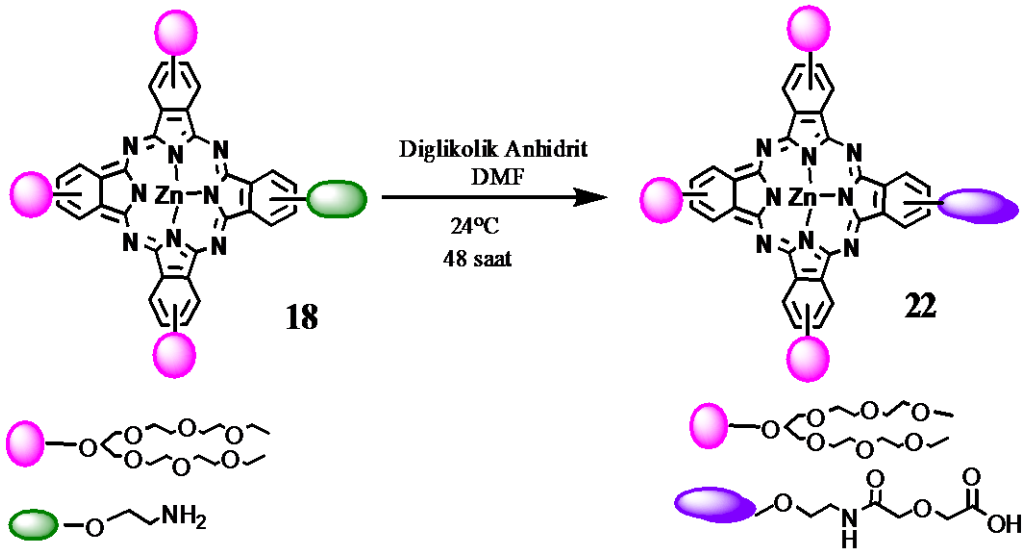
Tablo 6.12. Periferal sübstitüe ZnPc türevlerinin (**14-21**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

	φ_F	τ_F ***ns***	τ_0 ***ns***	k_F s^{-1} $(x10^8)$
14	0.22	3.41	15.49	0.62
15	0.21	1.58	7.50	1.33
16	0.21	2.85	13.57	0.68
17	0.20	1.36	6.81	1.47
18	0.22	2.11	9.44	1.04
19	0.23	1.54	6.72	1.49
20	0.18	2.28	5.88	1.66
21	0.20	1.02	5.09	1.96
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

6.7. Periferal COOH ve N_3 Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (22-29) Sentez ve Karakterizasyonu

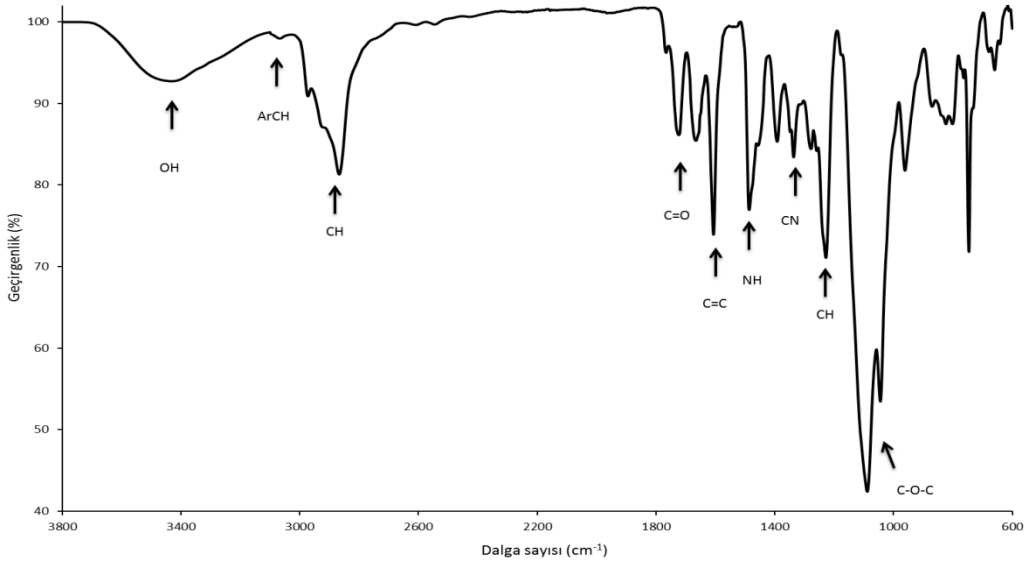
6.7.1. 2(3)-(2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-oksoetoksi) asetato) - 9(10), 16(17), 23(24) – tris - [2-(2-(2-etoksietoksi) etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (22) Sentezi



Şema 6.24. 22 numaralı bileşiğin sentezi.

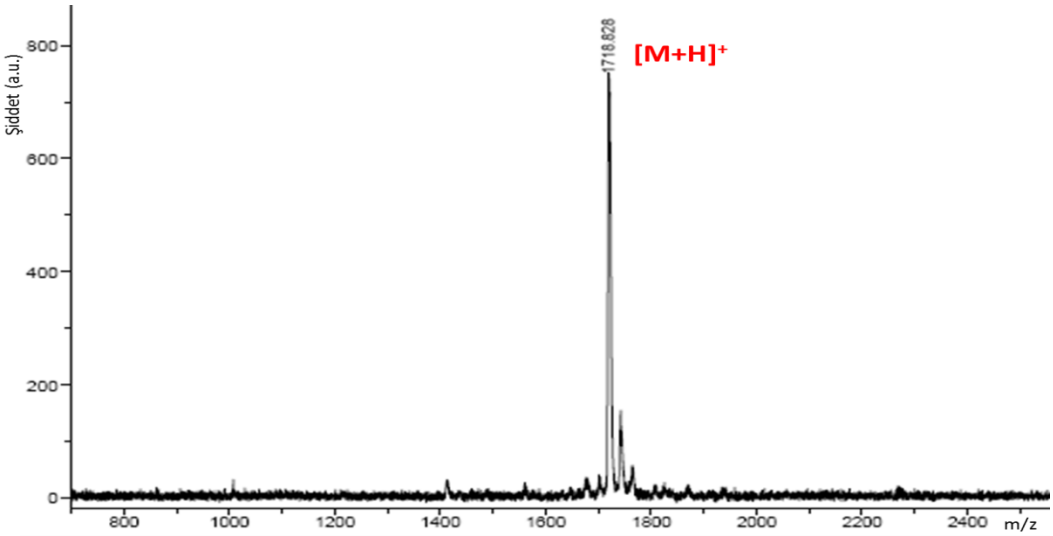
50 mg (0.031 mmol) **18** numaralı bileşik, 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 7.2 mg (0.062 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Kapalı formülü $C_{83}H_{115}N_9O_{26}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %90'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



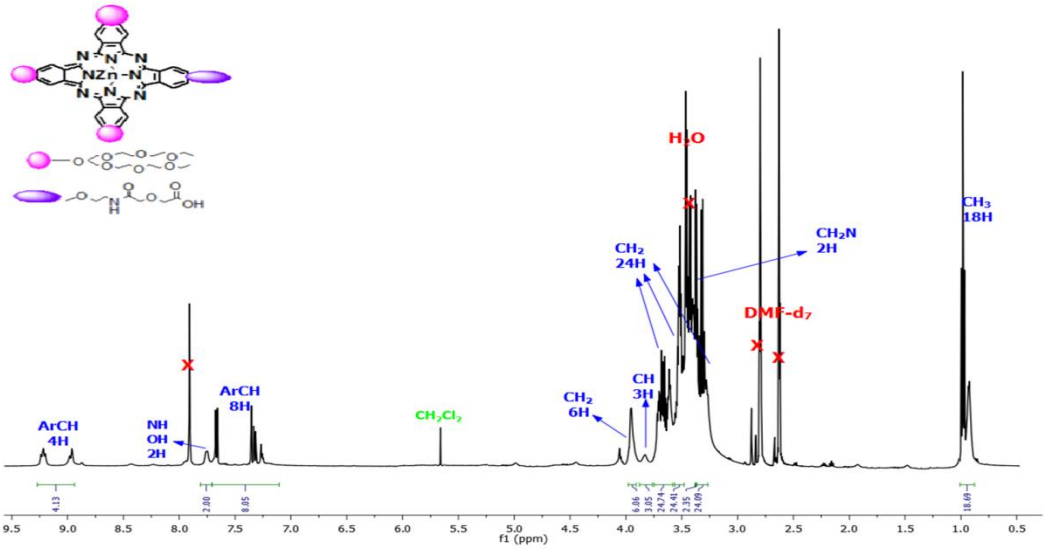
Spektrum 6.173. 22 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

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



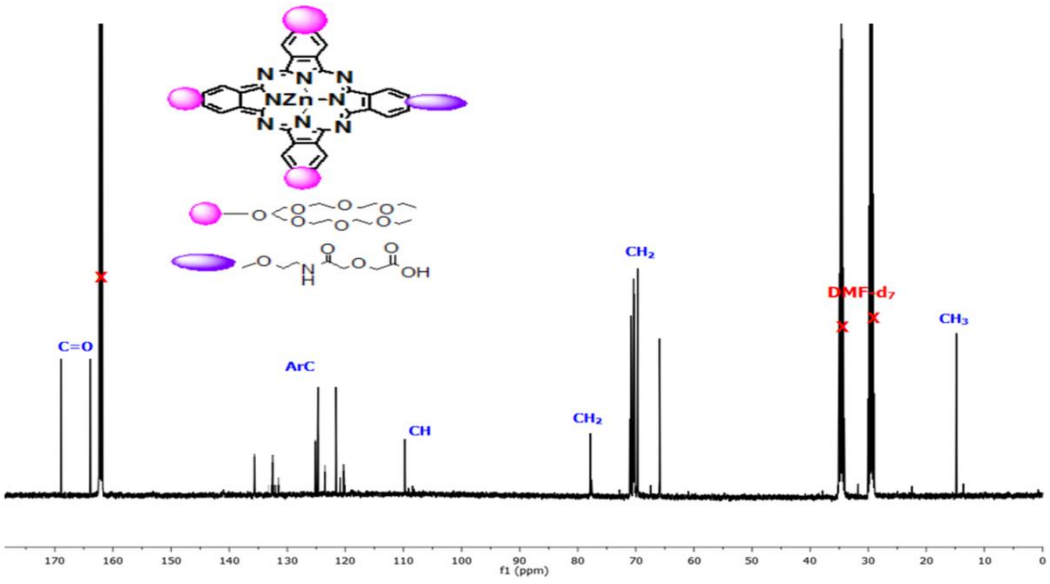
Spektrum 6.174. 22 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



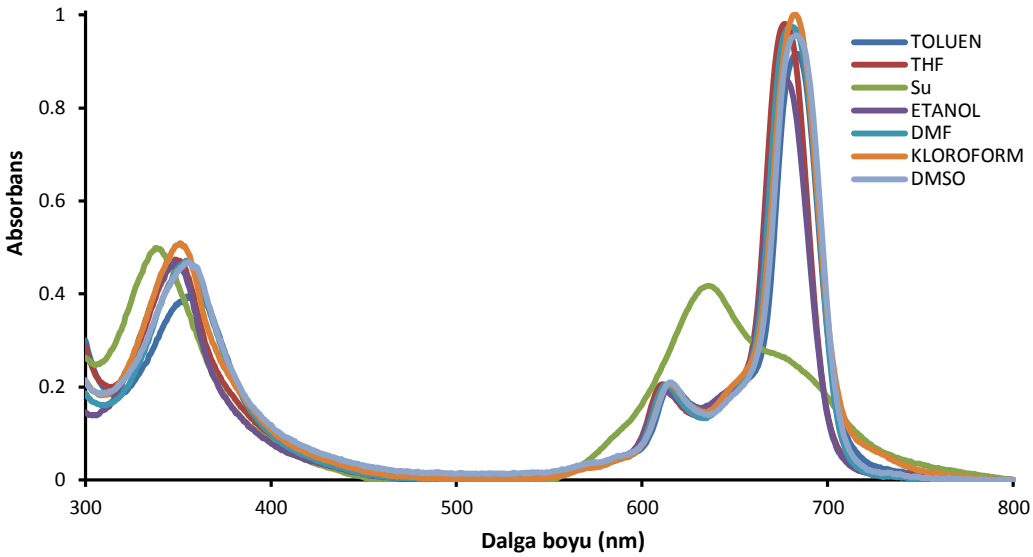
Spektrum 6.175. **22** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (DMF-d_7): δ = 0.87-1.03 (m, 18H, CH_3), 3.26-3.35 (m, 24H, CH_2), 3.36-3.38 (m, 2H, CH_2N), 3.47-3.56 (m, 24H, CH_2), 3.59-3.74 (m, 24H, CH_2), 3.77-3.87 (b, 3H, CH), 3.90-3.97 (b, 6H, CH_2O), 7.10-7.81 (m, 8H, ArCH), 7.80-7.82 (b, 2H, OH,NH), 8.94-9.27 (m, 4H, ArCH).



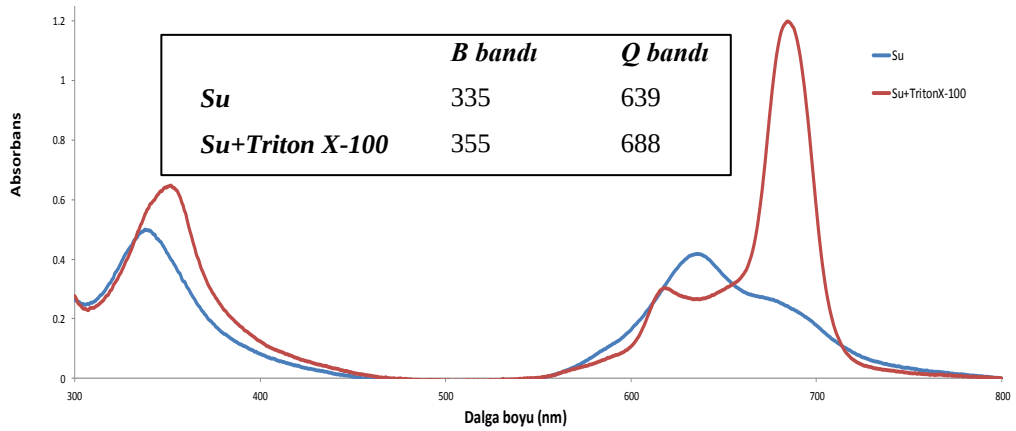
Spektrum 6.176. **22** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMF-d_7): δ = C=O (168.95, 163.82), ArC (135.75, 135.48, 132.43, 125.32, 124.79, 121.69, 109.87, 109.76), 108.48 (CH), O-CH_2 (78.06, 77.63), CH_2 (71.11, 70.85, 70.51, 70.43, 69.71, 65.97), CH_3 (14.97).



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

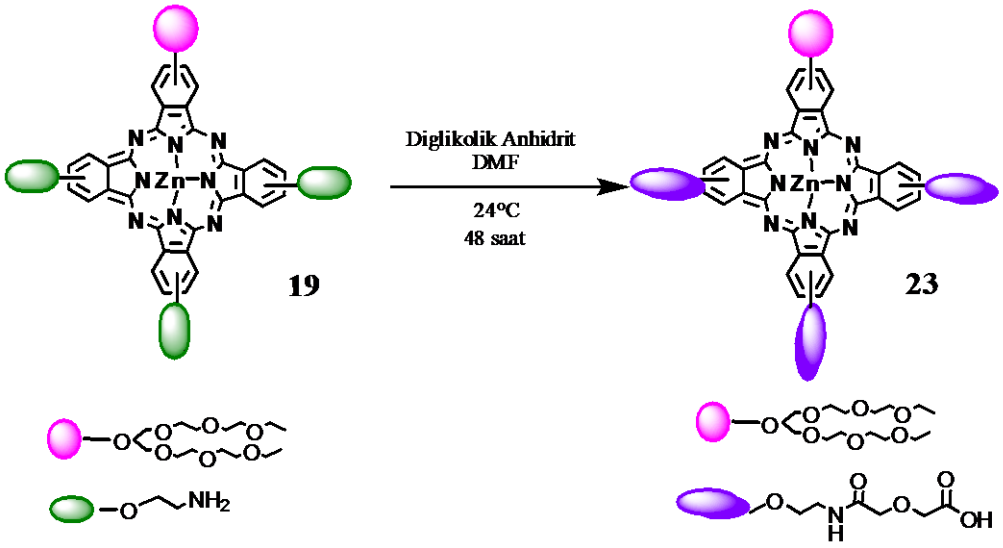
λ_{max}/nm: **22** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5}M konsantrasyonunda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 685, 615 nm, Soret bandı ise 358 nm'de gözlenmiştir. **22** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonunda toluen, THF, su, EtOH, DMF, $CHCl_3$, DMSO içerisinde hazırlanan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



	B bandı	*Q bandı*
Su	335	639
Su+Triton X-100	355	688

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

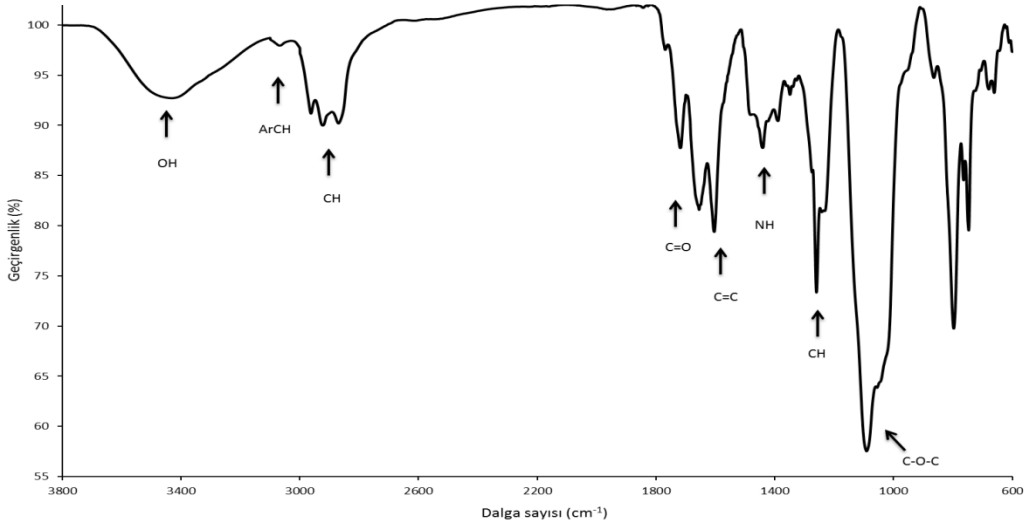
6.7.2. 3(4), 9(10), 16(17)-tri-2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-oksoetoksi)asetato, 23(24) [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (23) Sentezi



Şema 6.25. **23** numaralı bileşiğin sentezi.

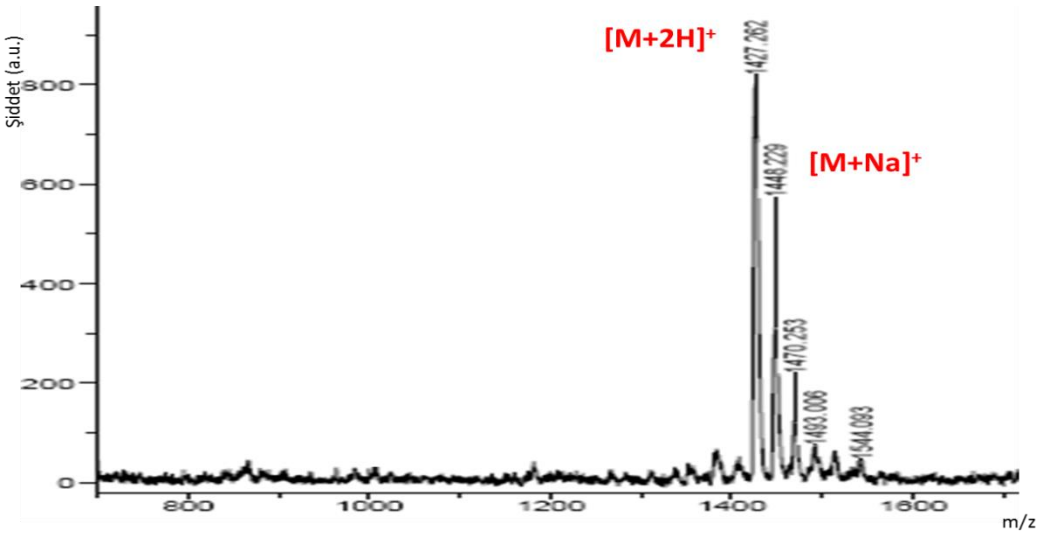
50 mg (0.046 mmol) **19** numaralı bileşik, 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 24.26 mg (0.209 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Kapalı formülü $C_{65}H_{73}N_{11}O_{22}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %85'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



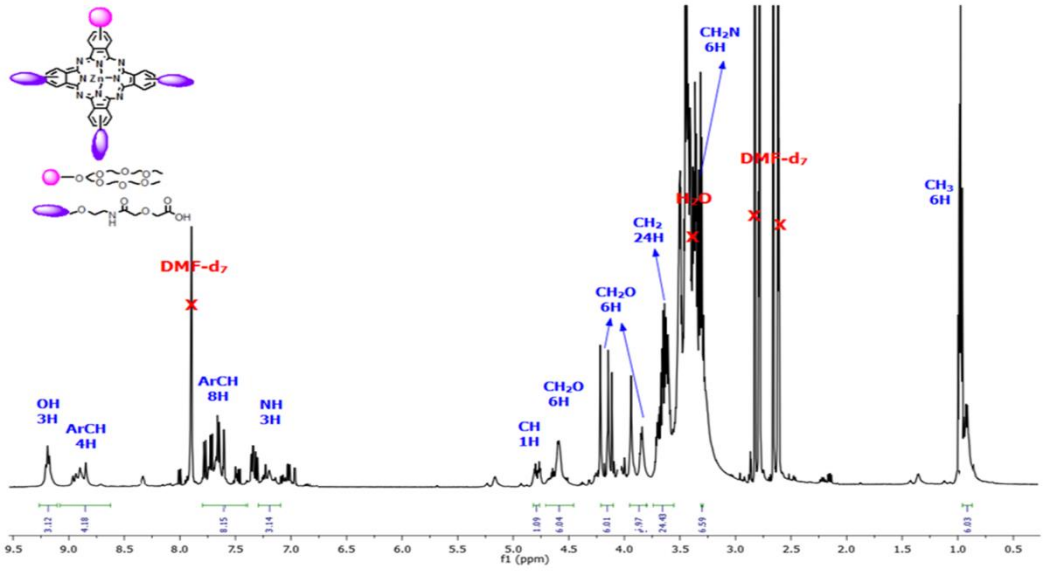
Spektrum 6.179. 23 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

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



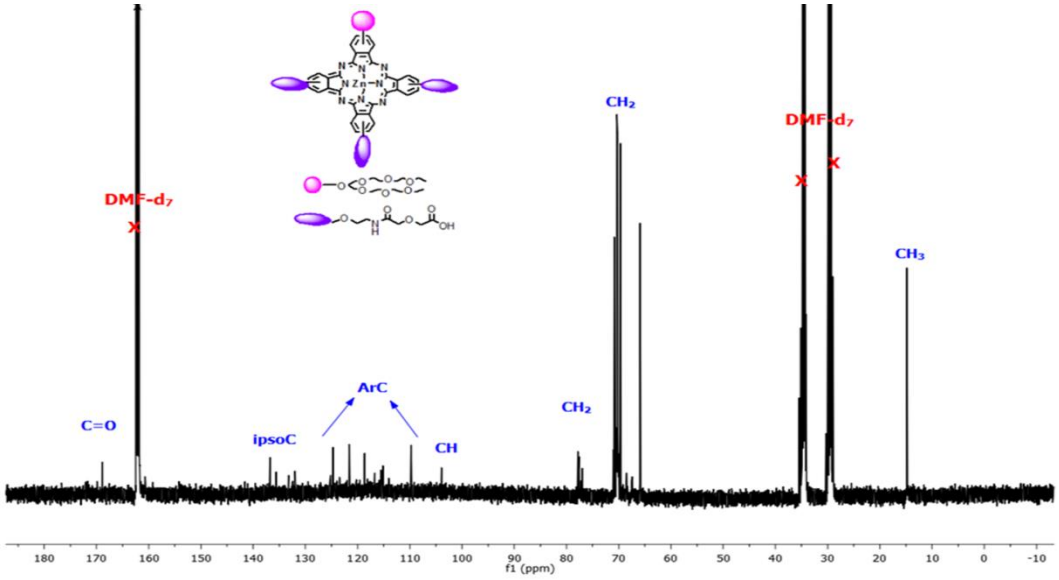
Spektrum 6.180. 23 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



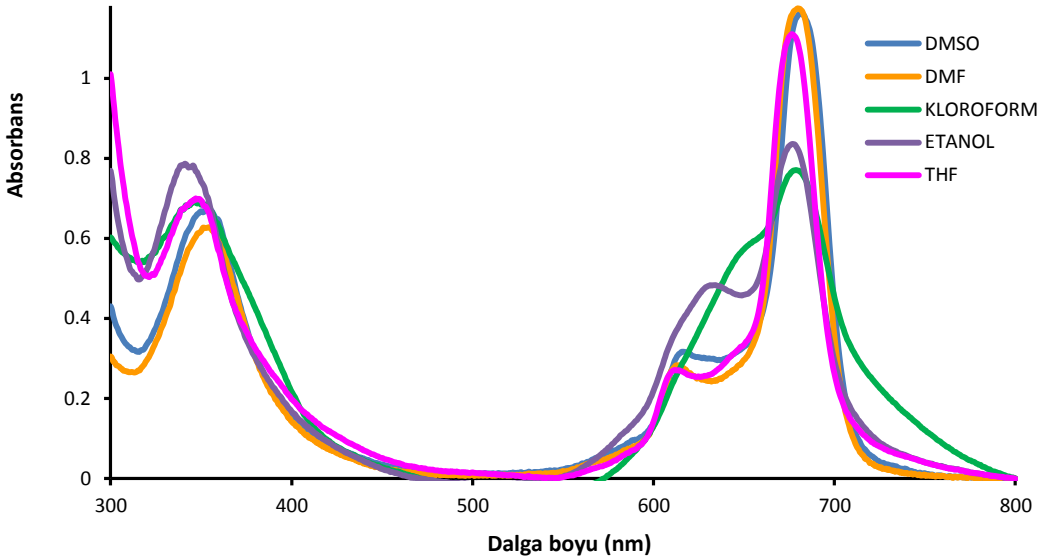
Spektrum 6.181. 23 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (DMF-d_7): δ = 1.10-1.25 (m, 6H, CH_3), 3.28-3.33 (m, 6H, CH_2N), 3.56-3.75 (m, 24H, CH_2), 3.78-3.92 (m, 6H, CH_2O), 4.10-4.22 (m, 6H, CH_2O), 4.46-4.71 (m, 6H, CH_2O), 4.79-4.85 (m, 1H, CH), 7.11-7.30 (bm, 3H, NH), 7.35-7.75 (m, 8H, ArCH), 8.62-9.09 (m, 4H, ArCH), 9.12-9.26 (b, 3H, OH).



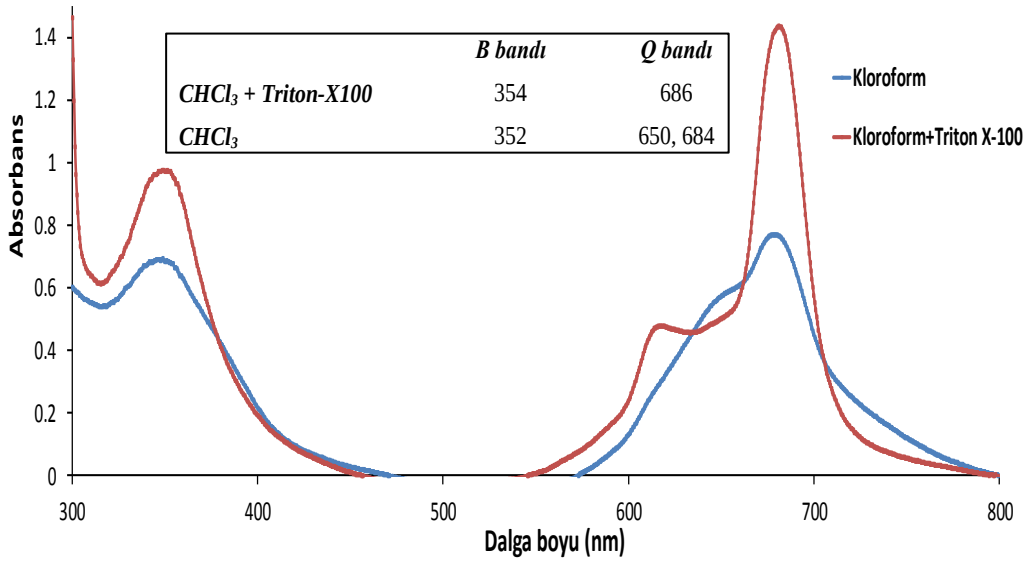
Spektrum 6.182. 23 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMF-d_7): δ = C=O (169.07, 163.91), ArC (124.70, 121.75, 118.93, 116.59, 115.63, 115.21, 109.86), 103.92 (CH), O-CH_2 (77.86, 77.56, 77.08), CH_2 (71.02-66.03), CH_3 (14.92) aralığında görülmektedir.

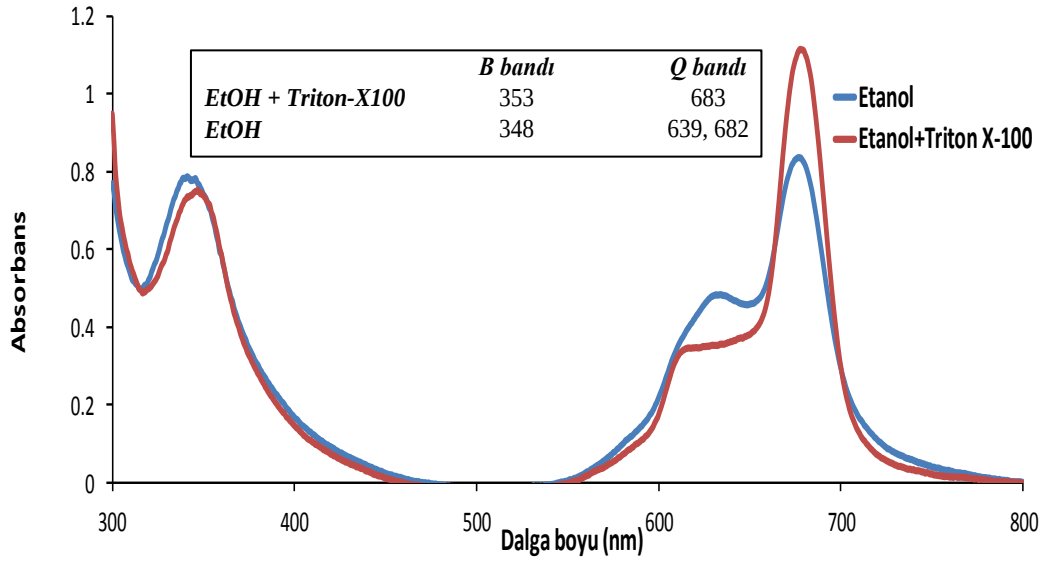


Spektrum 6.183. 23 numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

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

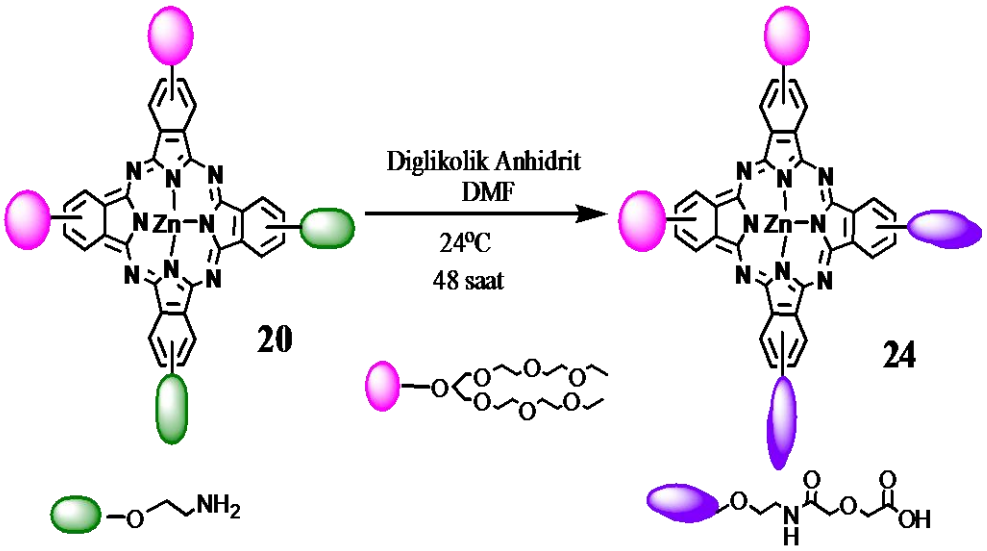


Spektrum 6.184. **23** numaralı bileşiğin 1.10^{-5}M konsantrasyonda kloroform ve kloroform+TritonX-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumunda agregasyon tayini.



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

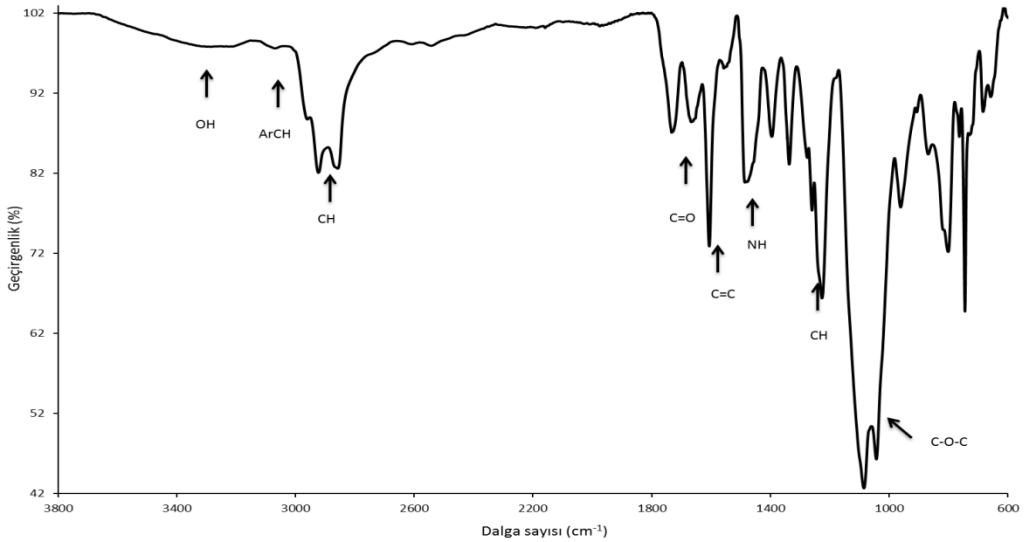
6.7.3. 2(3), 9(10) - bis – [(2-(2-(2-hydroksietilamino)-2-okso etoksi) asetato)] - 16(17), 23(24) - bis-[2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (24) Sentezi



Şema 6.26. 24 numaralı bileşiğin sentezi.

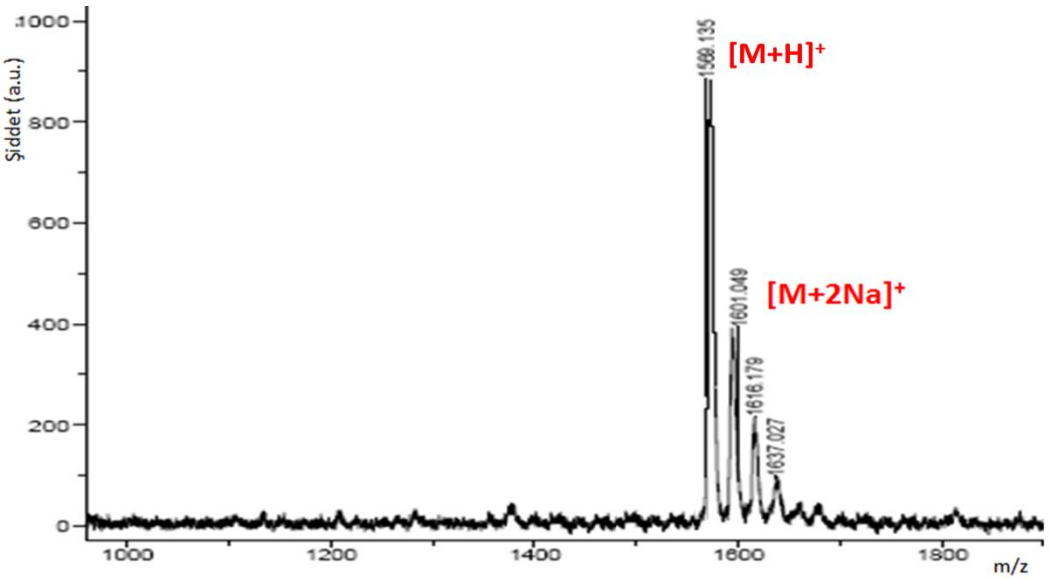
50 mg (0.037 mmol) **20** numaralı bileşik 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 12.9 mg (0.111 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su yıkandıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücü döner buharlaştırıcı ile ortamdan uzaklaştırılır. Kapalı formülü $C_{74}H_{94}N_{10}O_{24}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %72'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



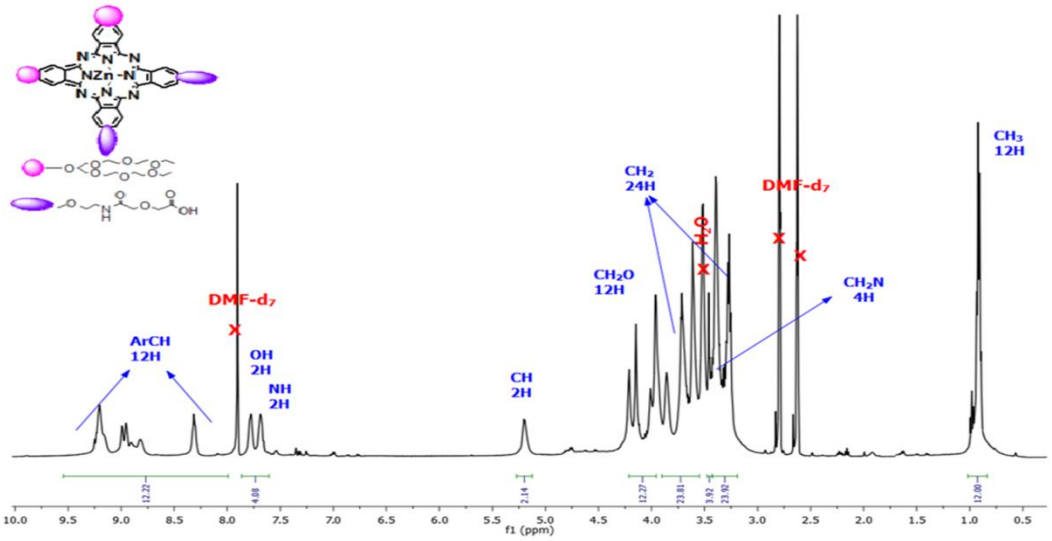
Spektrum 6.186. 24 numaralı bileşiğin ait IR spektrumu.

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



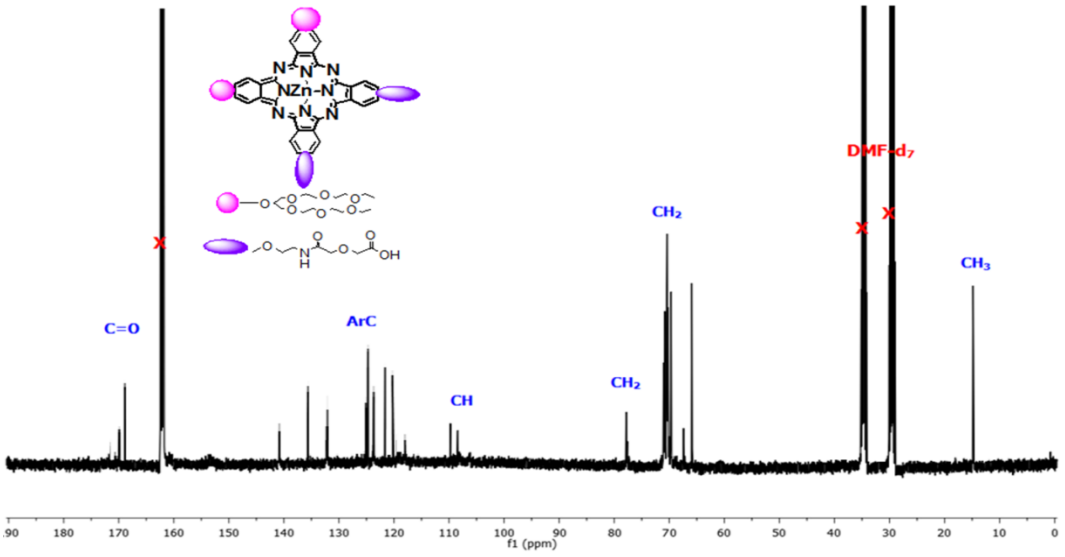
Spektrum 6.187. 24 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



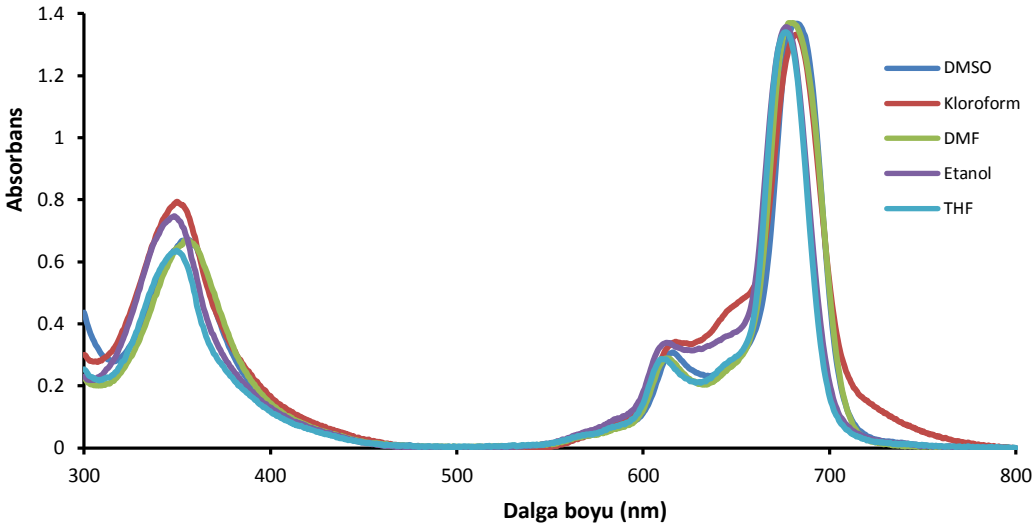
Spektrum 6.188. **24** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (DMF-d_7): δ = 0.85-1.03 (m, 12H, CH_3), 3.20-3.42 (m, 24H, CH_2), 3.43-3.49 (m, 4H, CH_2N), 3.54-3.91 (m, 24H, CH_2), 3.97-4.21 (m, 12H, CH_2O), 5.12-5.27 (b, 2H, CH), 7.60-7.86 (b, 4H, NH-OH), 7.99-9.56 (m, 12H, ArH).



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

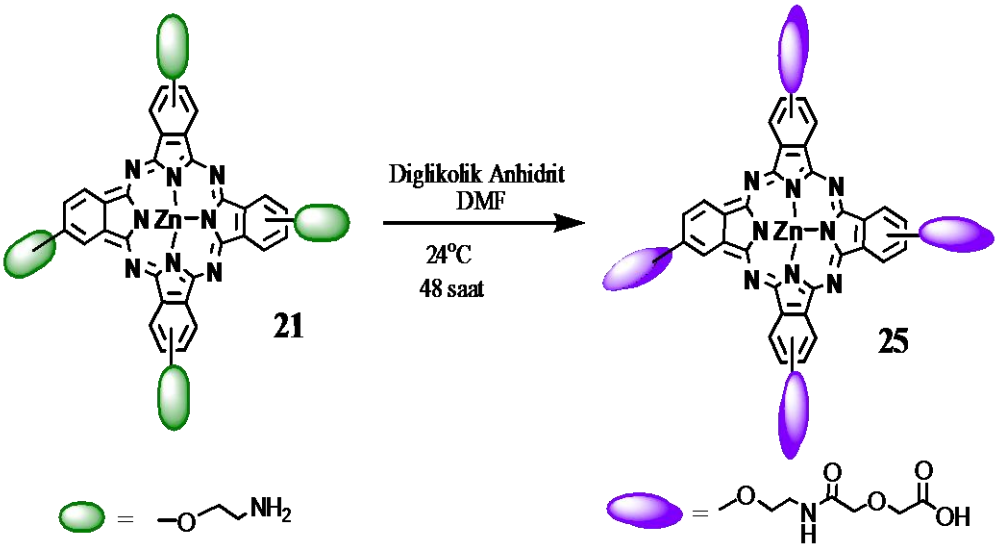
^{13}C NMR (DMF-d_7): δ = C=O (168.86-163.95), ArC (140.76, 135.91, 132.31, 125.34, 124.77, 123.86, 121.63, 120.43), CH (109.92, 108.55), CH_2 (78.11-65.77), CH_3 (14.71).



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

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

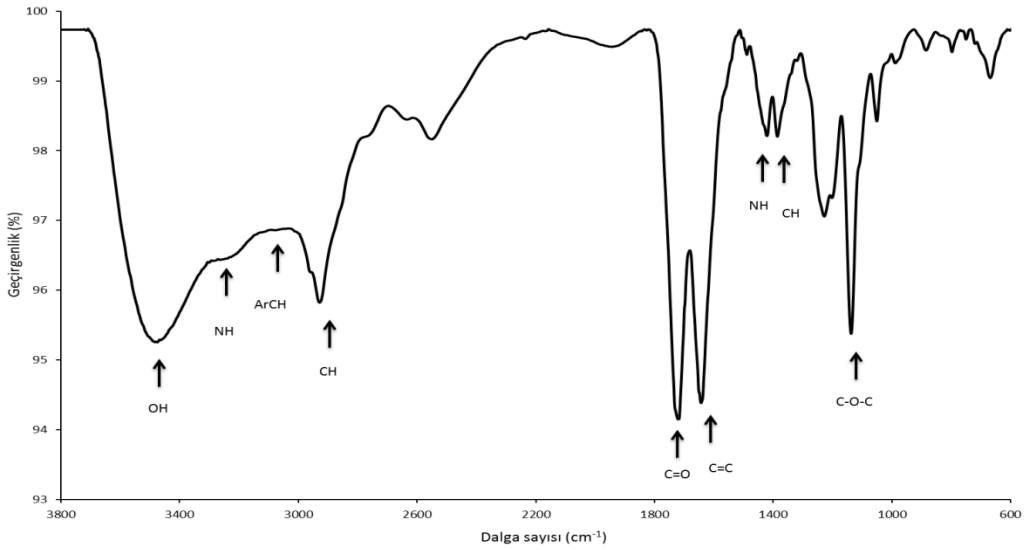
6.7.4. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – tetrakis - [2-(2-(2-hidroksietilamino)-2-oksoetoksi)asetik asetato] ftalosiyaninato Zn(II) (25) Sentezi



Şema 6.27. 25 numaralı bileşiğin sentezi

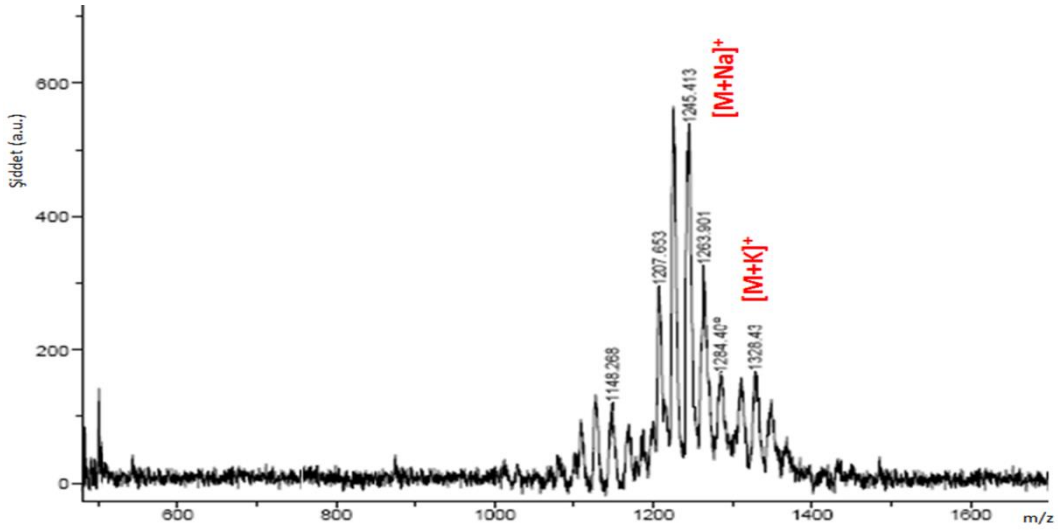
50 mg (0.061 mmol) **21** numaralı bileşik 0.1 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 42.78 mg (0.368 mmol) diglikolik anhidrit ilave edilir. Oda sıcaklığında 48 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Organik faz 3x10 mL saf su ile yıkandıktan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

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



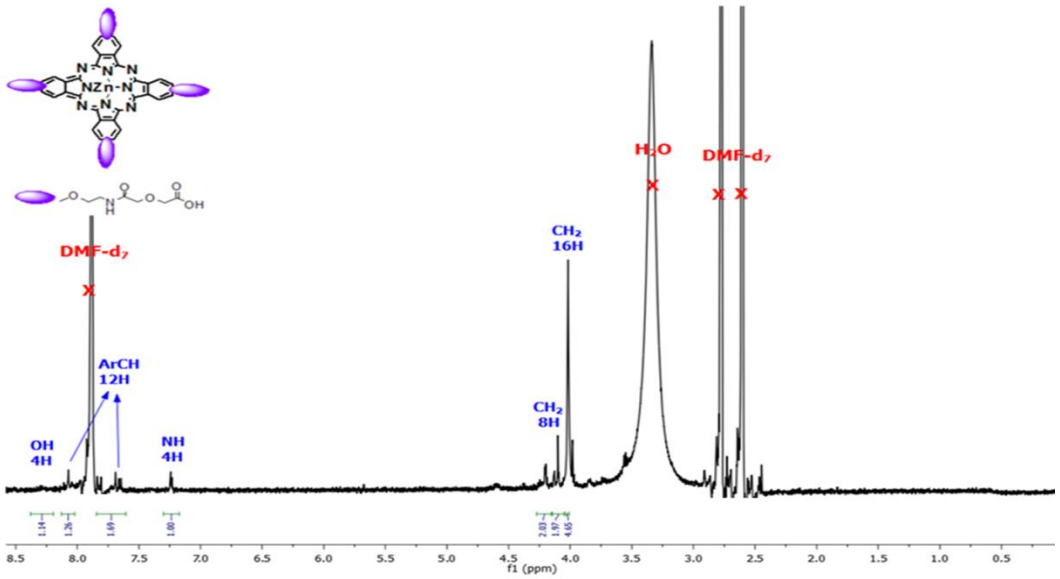
Spektrum 6.191. 25 numaralı bileşiğin ait IR spektrumu.

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



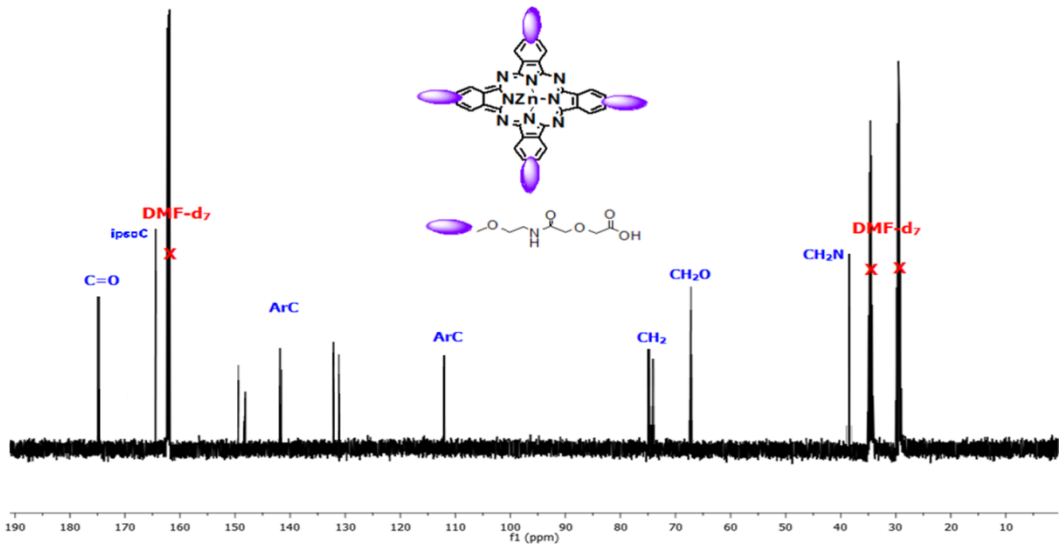
Spektrum 6.192. 25 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



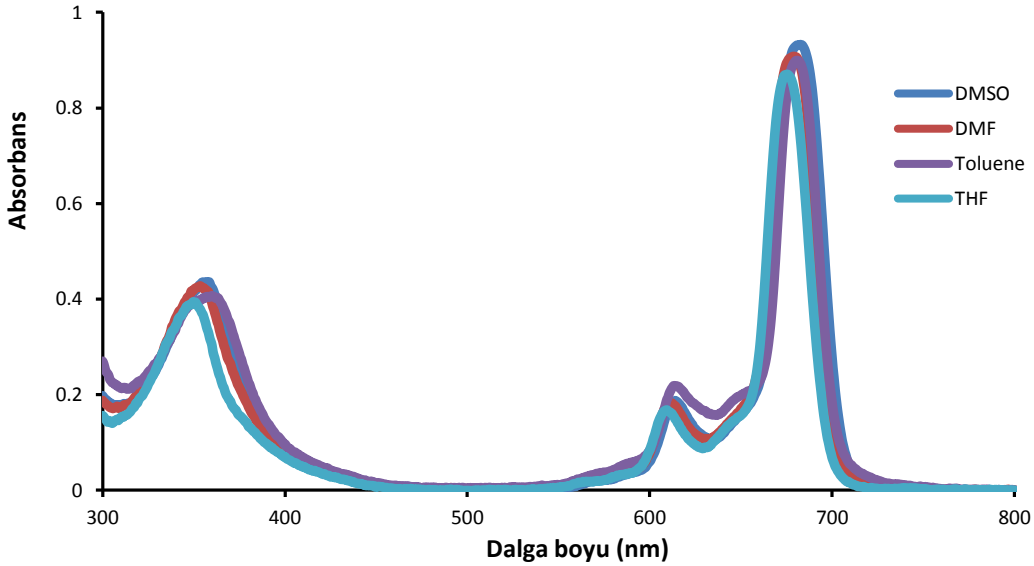
Spektrum 6.193. **25** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (DMF-d_7): δ ppm = 4.00-4.14 (m, 16H, CH_2), 4.15-4.27 (m, 8H, CH_2), 7.17-7.30 (bm, 4H, NH), 7.60-7.85/8.02-8.13 (m, 12H, ArH), 8.20-8.38 (bm, 4H, OH).



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

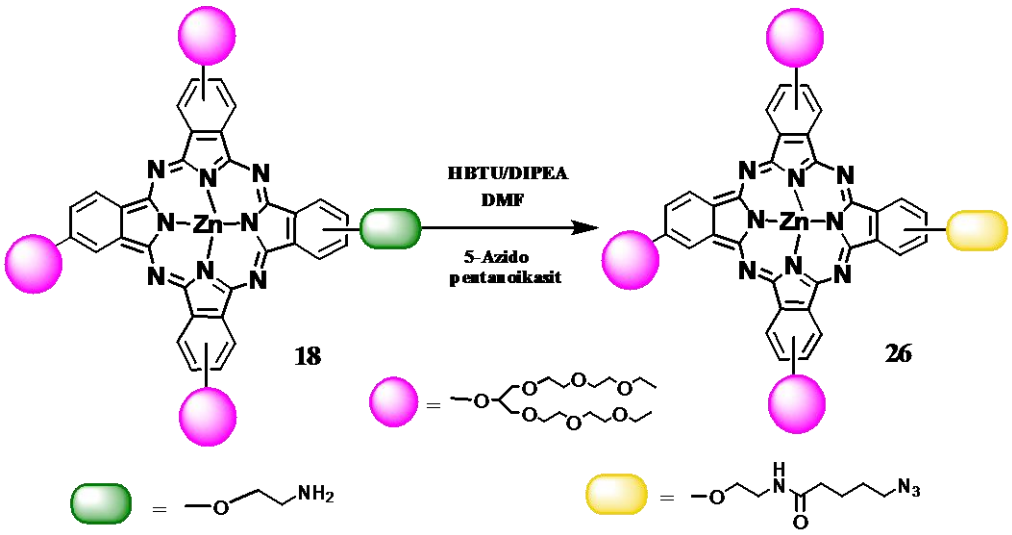
^{13}C NMR (DMF-d_7): δ ppm = C=O (176.90, 176.47), ArC (166.26, 151.16, 149.76, 143.64, 143.10, 133.59, 132.62, 113.44), CH_2 (75.88, 75.18), CH_2O (68.21), CH_2N (39.29).



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

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

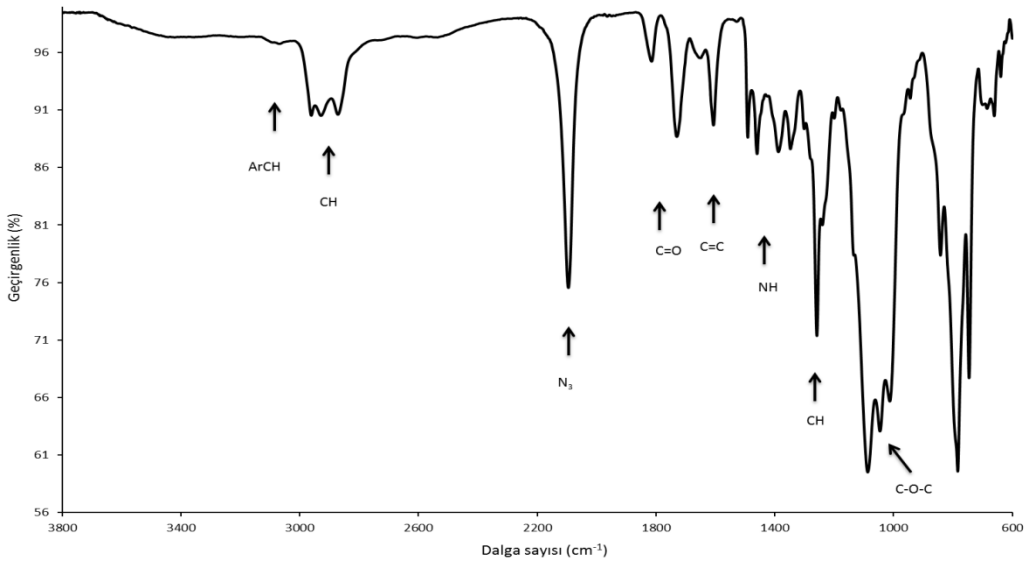
6.7.5. 3(4) (5-azido- N -(2-metoksietil) pentanamid) – 9(10), 16(17), 23(24) tris-[2-(2-(2-etoksietoksi) etoksi) - 1 - (2- (2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (26) Sentezi



Şema 6.28. 26 numaralı bileşiğin sentezi.

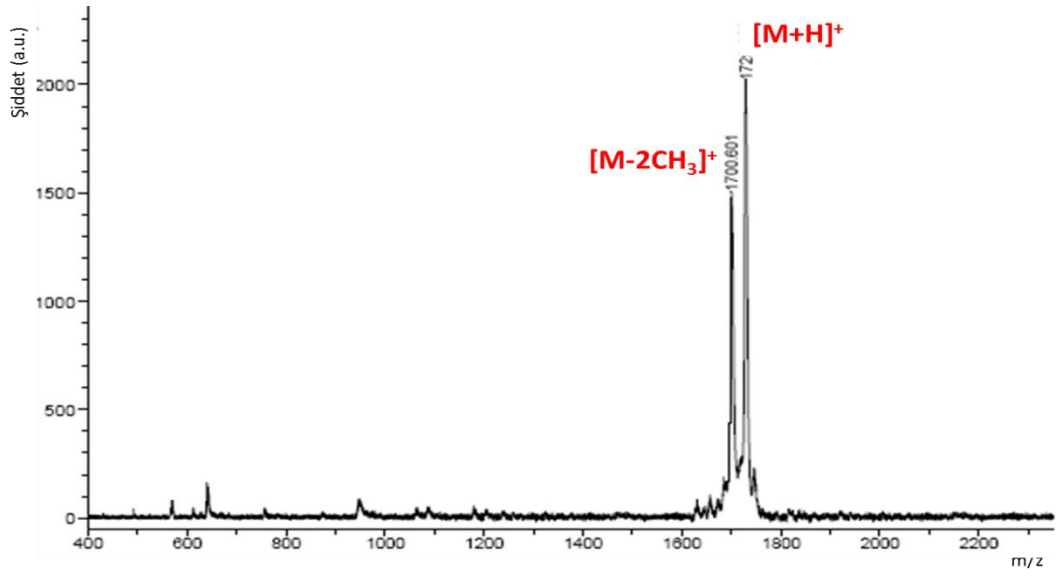
43.6 mg (0.0115 mmol) *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N′,N′*-tetrametiluronyum hexafluorofosfat (HBTU), 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.012 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) *N*,*N*-diisopropiletilamin (DIPEA) ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.25 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 150 mg (0.096mmol) **18** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra CH_2Cl_2/H_2O içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{84}H_{118}N_{12}O_{23}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %85'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



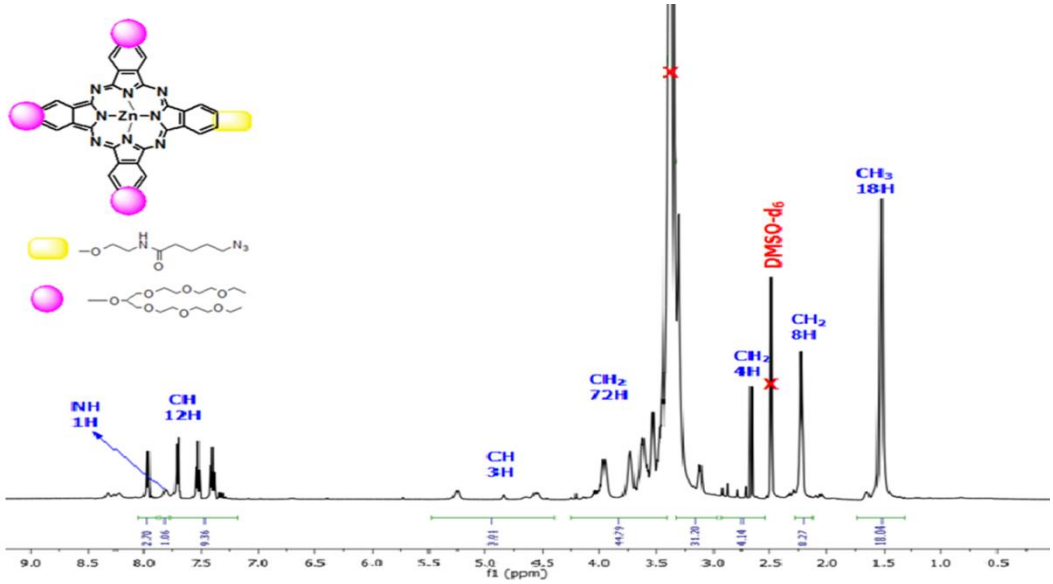
Spektrum 6.196. 26 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



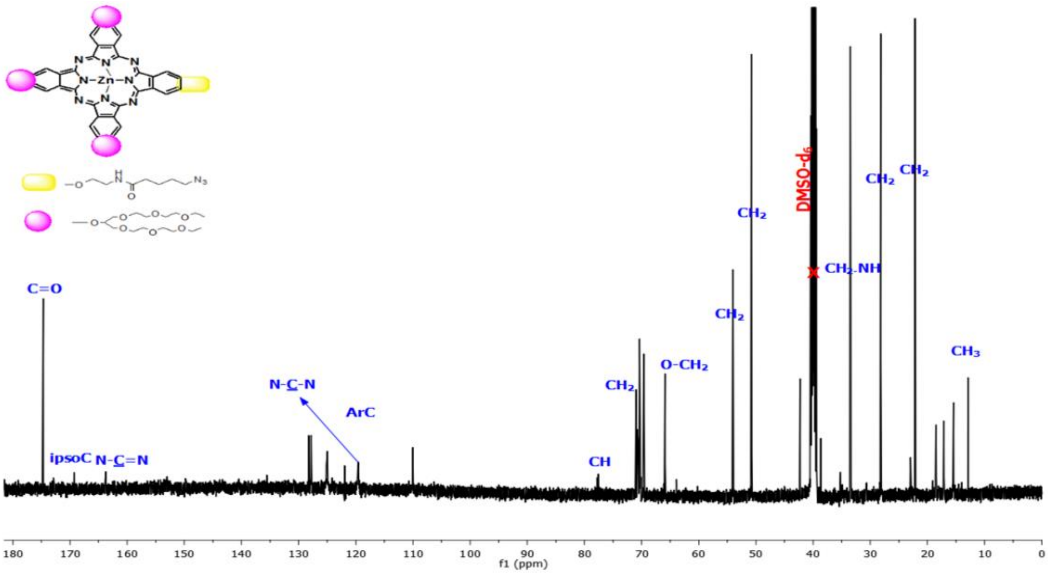
Spektrum 6.197. 26 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



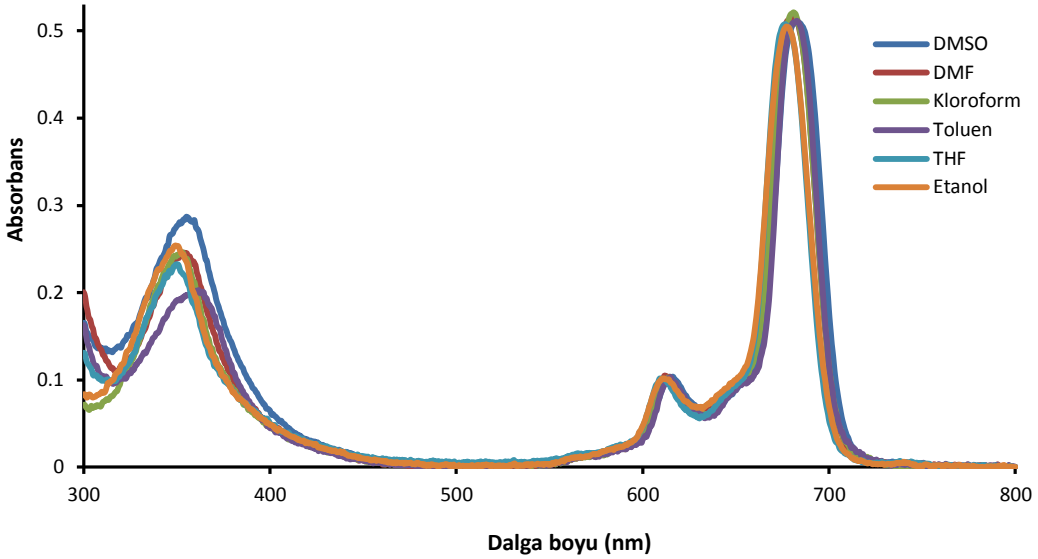
Spektrum 6.198. 26 numaralı bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

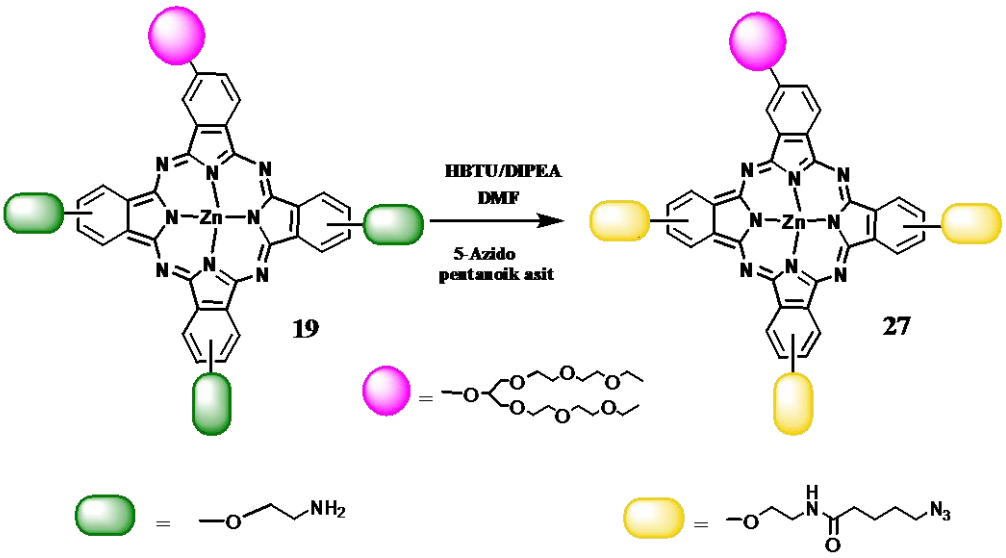
^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = C=O (174.70), N-C=N (172.74), ipsoC (163.67), ArC (128.35, 127.80, 124.98, 119.60, 110.14), N-C-N (121.99), CH (77.92), CH_2 (71.02, 70.69, 70.42, 70.15, 69.72), O-CH_2 (66.08), CH_2-NH (33.42), CH_2 (54.07, 50.81, 28.20, 22.39), CH_3 (15.49).



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

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

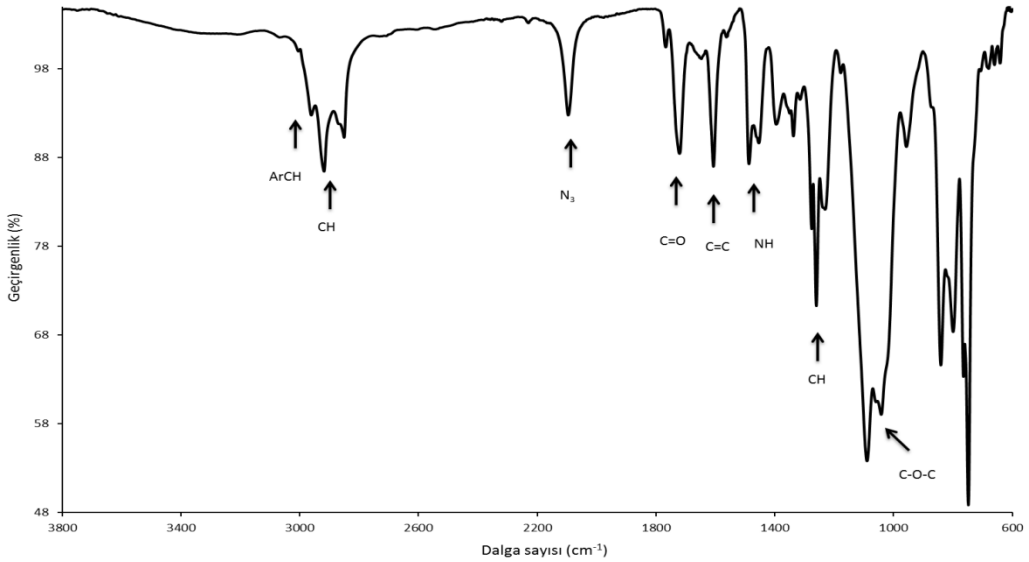
6.7.6. 2(3) - (5-azido- N -(2-metoksietil) pentanamid)–9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi) etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) (27) Sentezi



Şema 6.29. 27 numaralı bileşiğin sentezi.

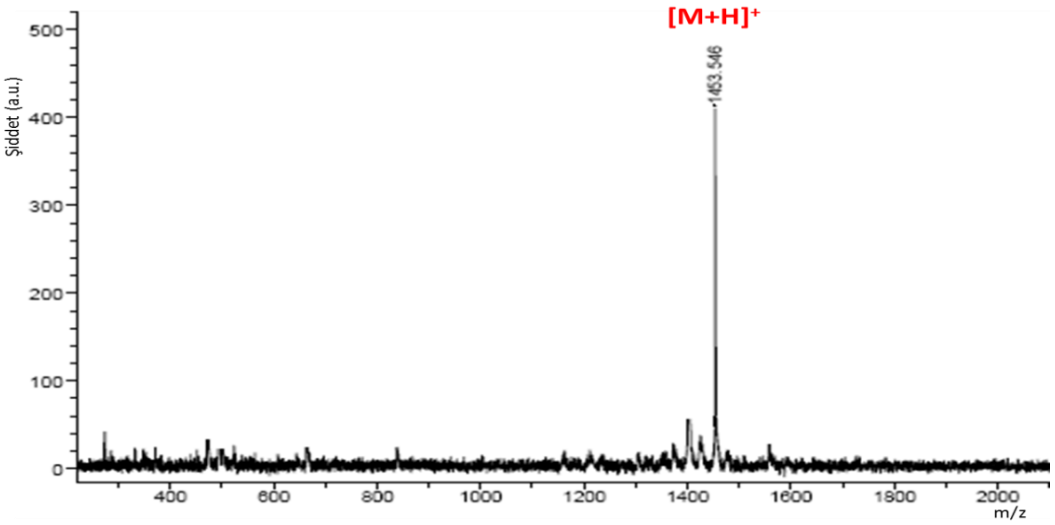
43.6 mg (0.0115 mmol) HBTU, 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.0120 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) DIPEA ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.25 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 139 mg (0.096 mmol) **19** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra CH_2Cl_2/H_2O içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{68}H_{82}N_{20}O_{13}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %75'dir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



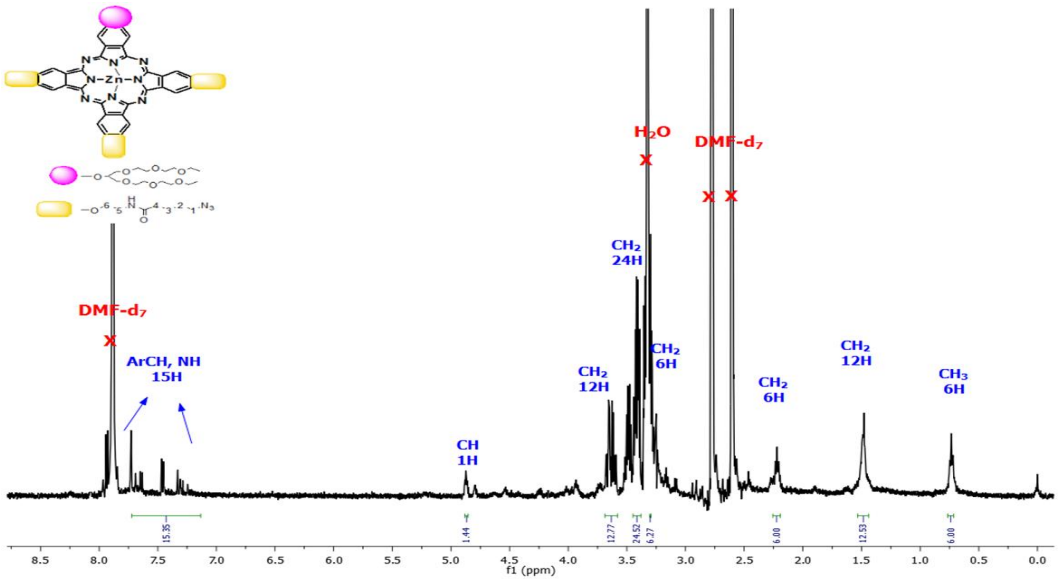
Spektrum 6.201. 27 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



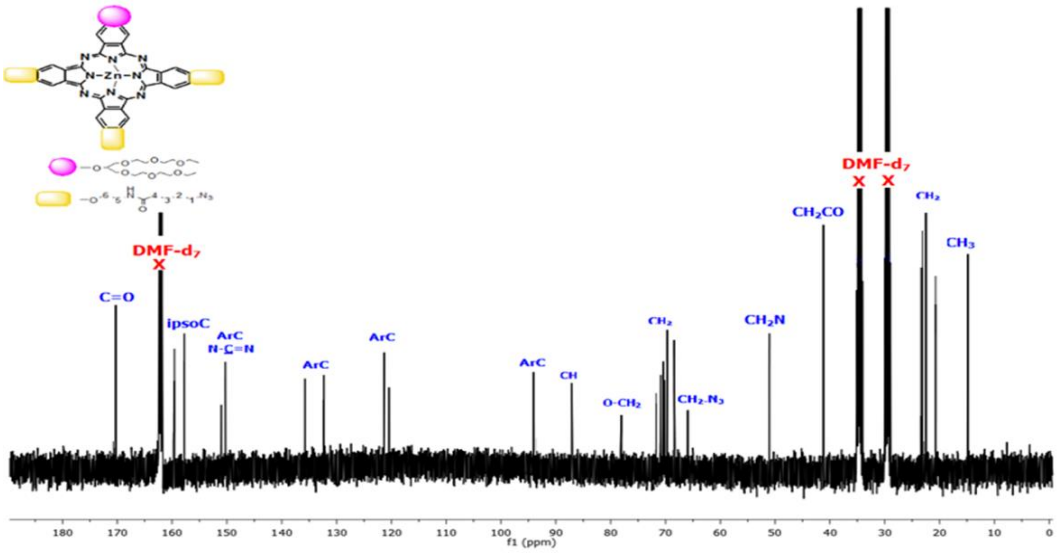
Spektrum 6.202. 27 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



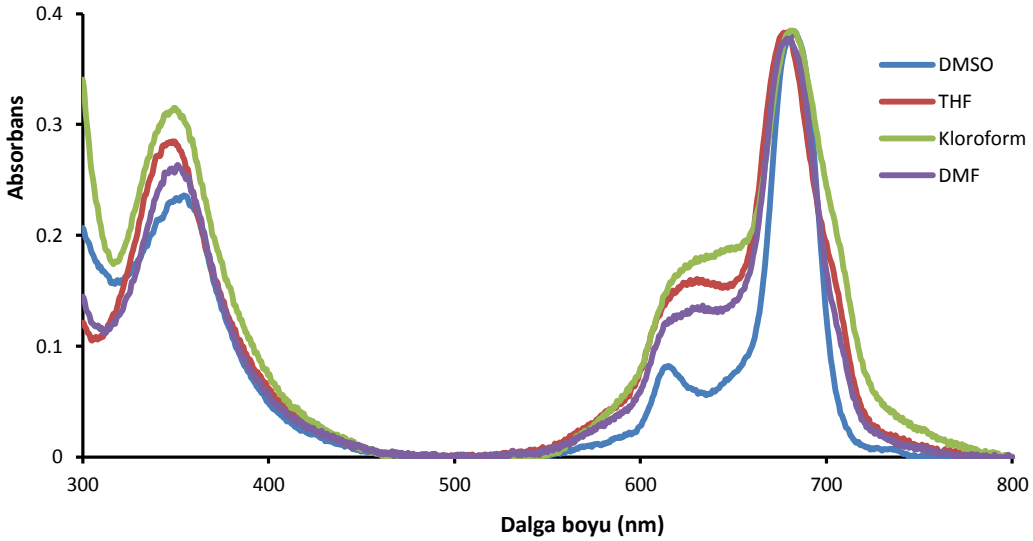
Spektrum 6.203. **27** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

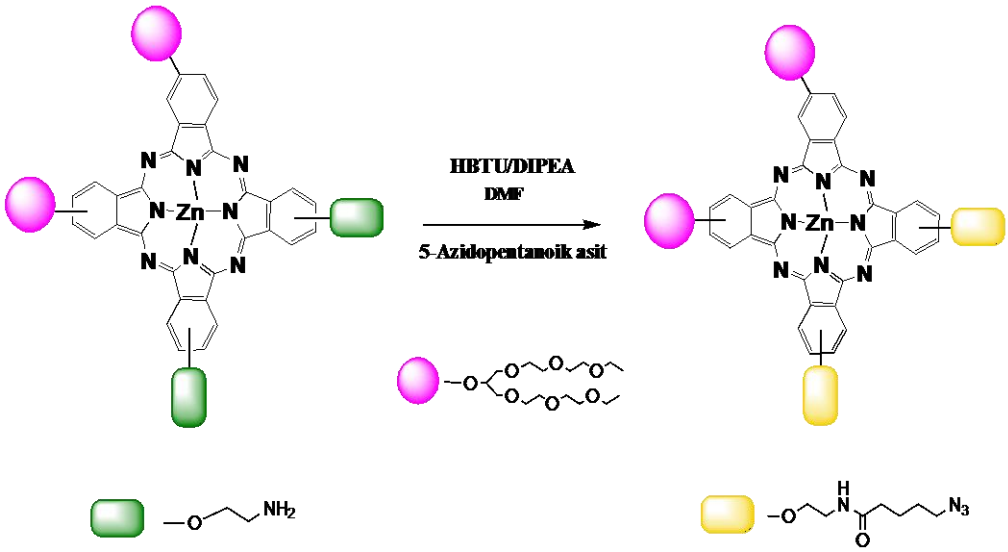
^{13}C NMR (DMF-d_7): δ ppm = C=O (170.20), ipsoC (159.49/157.67), ArC (150.97, 150.20, 135.68, 132.32, 121.15, 120.39, 93.92), CH (86.86), CH_2O (77.87), CH_2 (71.57, 70.69, 70.22, 69.93, 69.63, 68.22), CH_2-N_3 (65.64), CH_2N (50.93), CH_2CO (40.99), CH_2 (23.19, 22.60, 20.68), CH_3 (14.59).



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

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

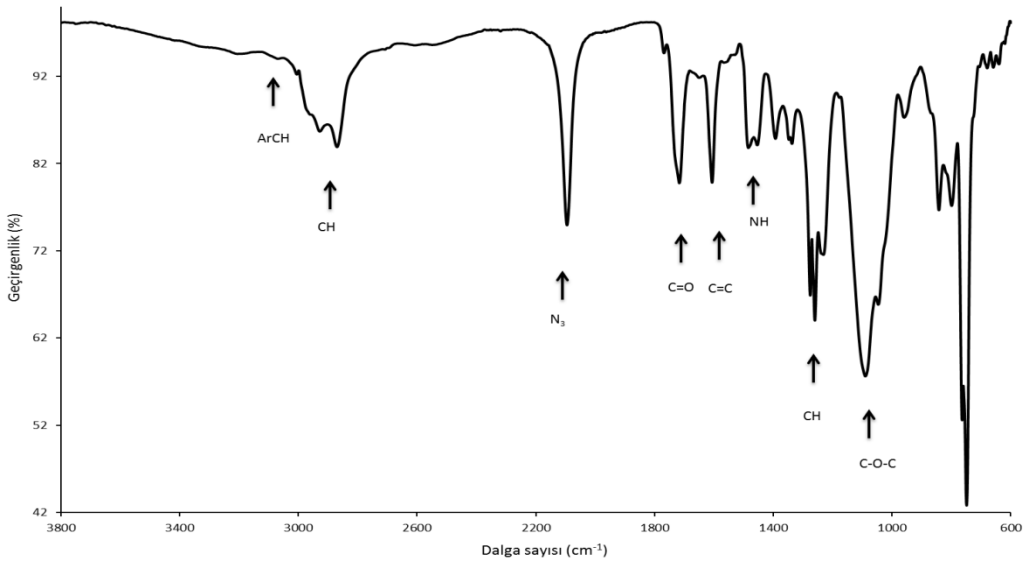
6.7.7. 2(3), 9(10) - bis - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi - 16(17), 23(24) – bis - (5-azido- N - (2-metoksietil) pentanamid) ftalosiyaninato Zn(II) (28) Sentezi



Şema 6.30. 28 numaralı bileşiğin sentezi.

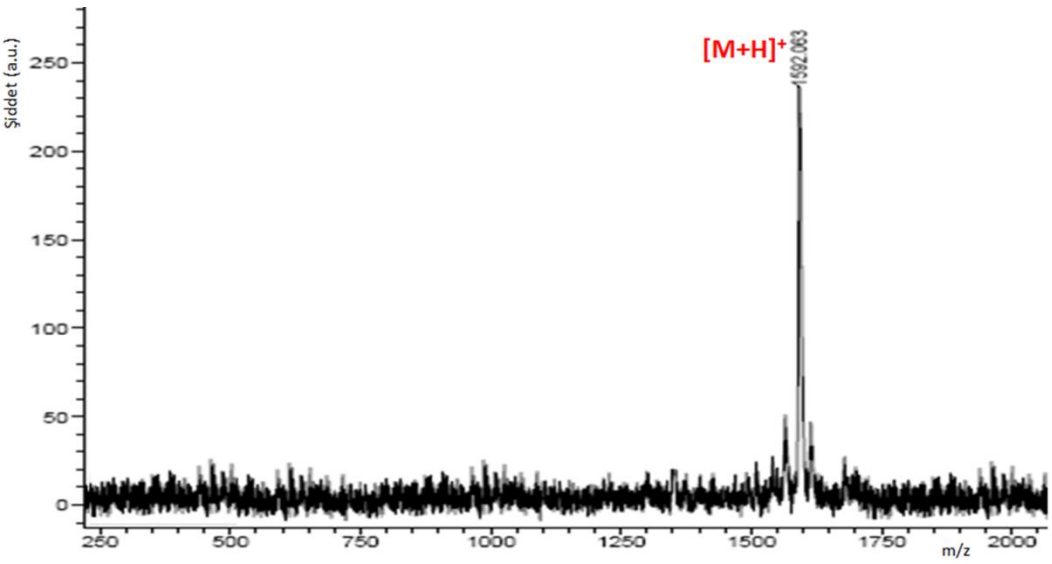
43.6 mg (0.0115 mmol) HBTU, 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.0120 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) DIPEA ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.025 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 152.7 mg (0.096mmol) **20** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra DCM/H_2O içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{76}H_{100}N_{16}O_{18}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %56'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



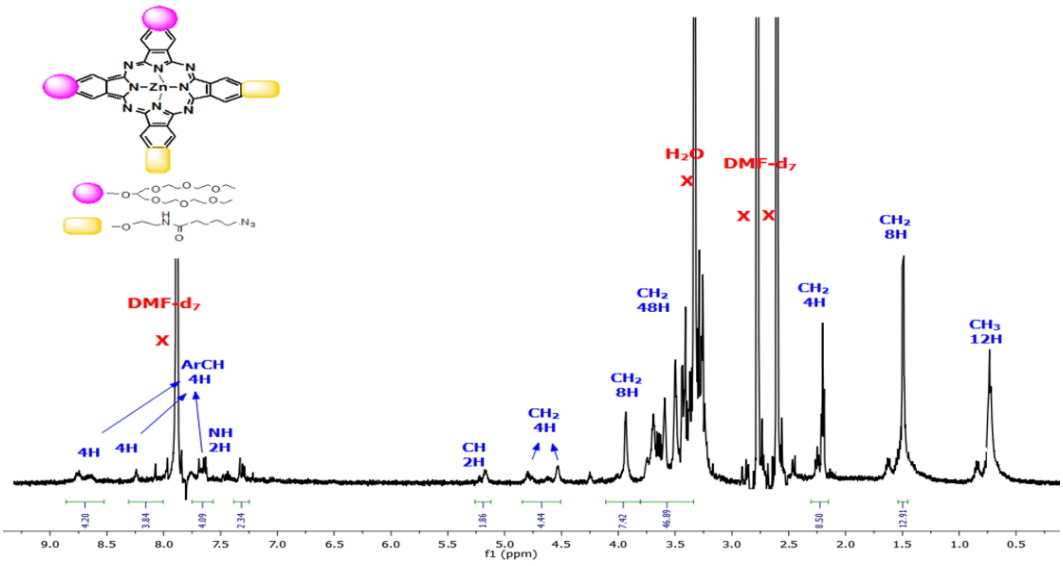
Spektrum 6. 206. 28 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



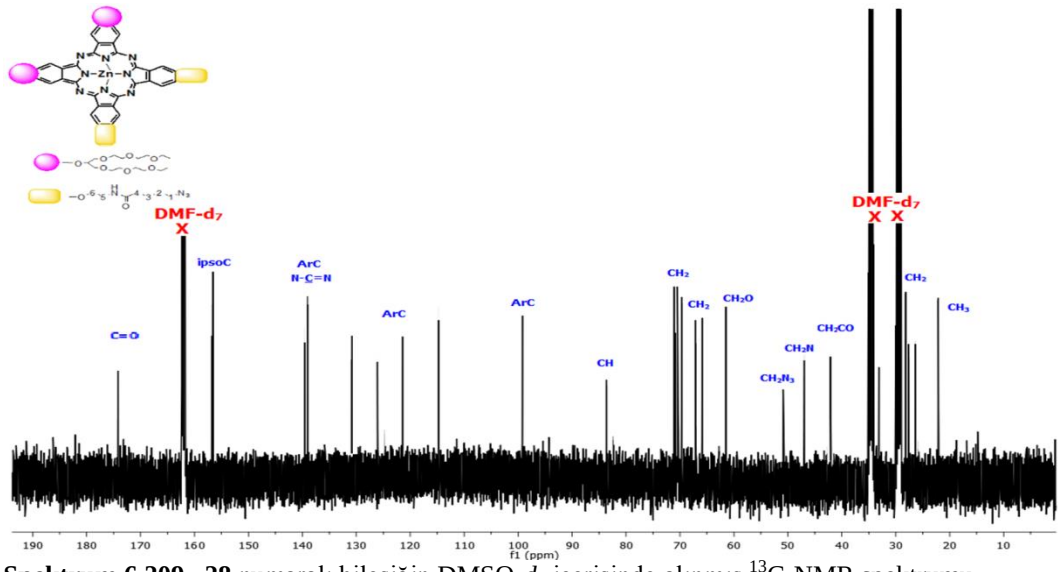
Spektrum 6.207. 28 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



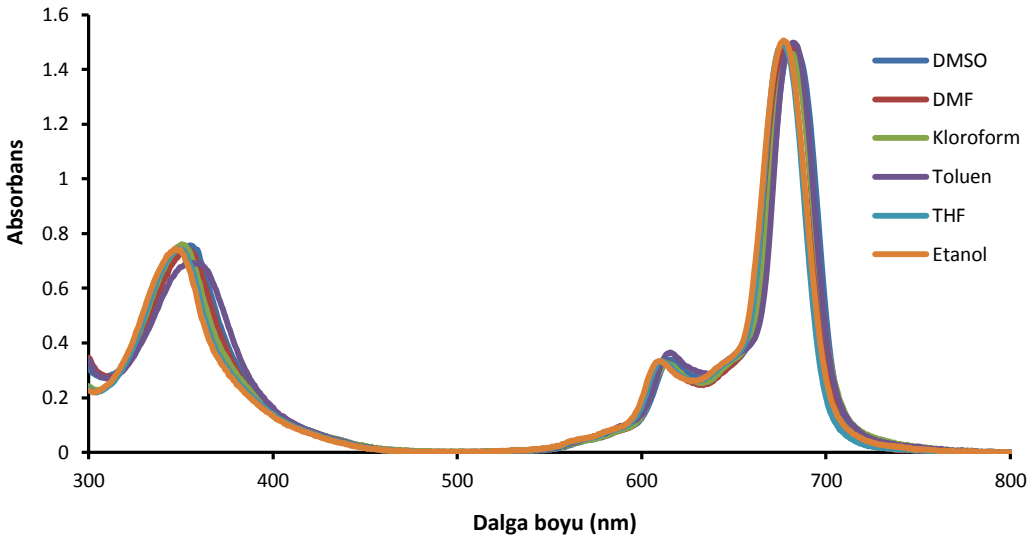
Spektrum 6. 208. 28 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

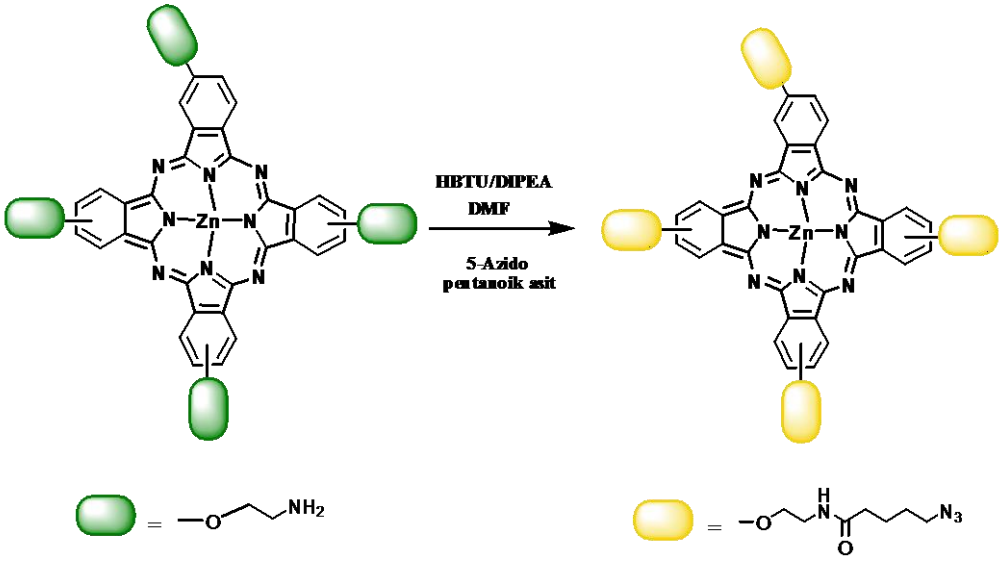
^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = C=O (172.52), ipsoC (155.67, 155.09), ArC (138.64, 137.77, 129.90, 125.39, 120.46, 113.98, 98.62), CH (83.61), CH_2O (61.40), CH_2 (70.90, 70.61, 70.32, 69.57, 67.13, 65.52), CH_2-N_3 (50.86), CH_2N (46.93), CH_2CO (42.30), CH_2 (28.46, 27.88, 26.78), CH_3 (22.61).



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

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

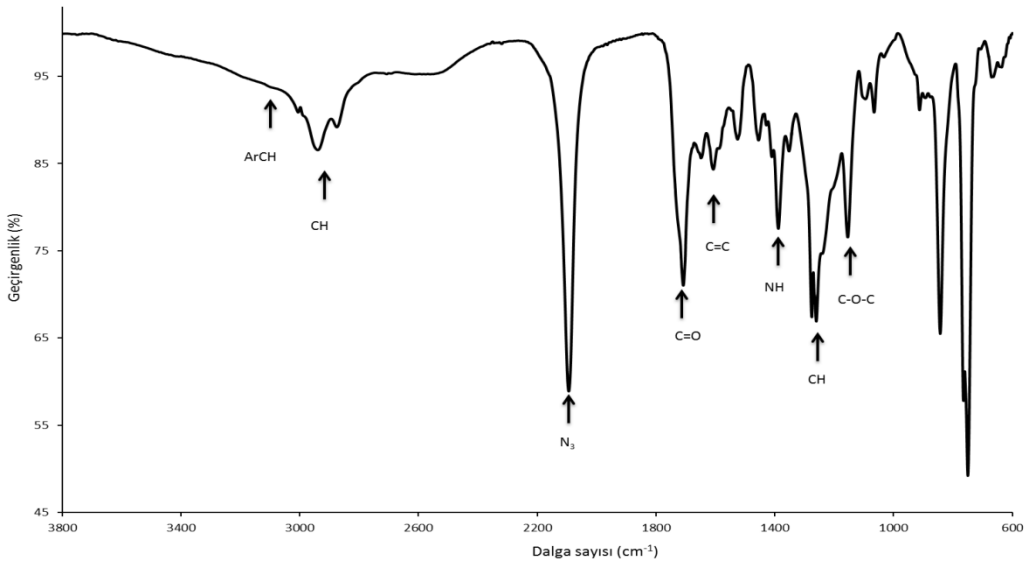
6.7.8. 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) - tetrakis - (5-azido- N -(2-metoksietil) pentanamid) ftalosiyaninato Zn(II) (29) Sentezi



Şema 6.31. 29 numaralı bileşiğin sentezi.

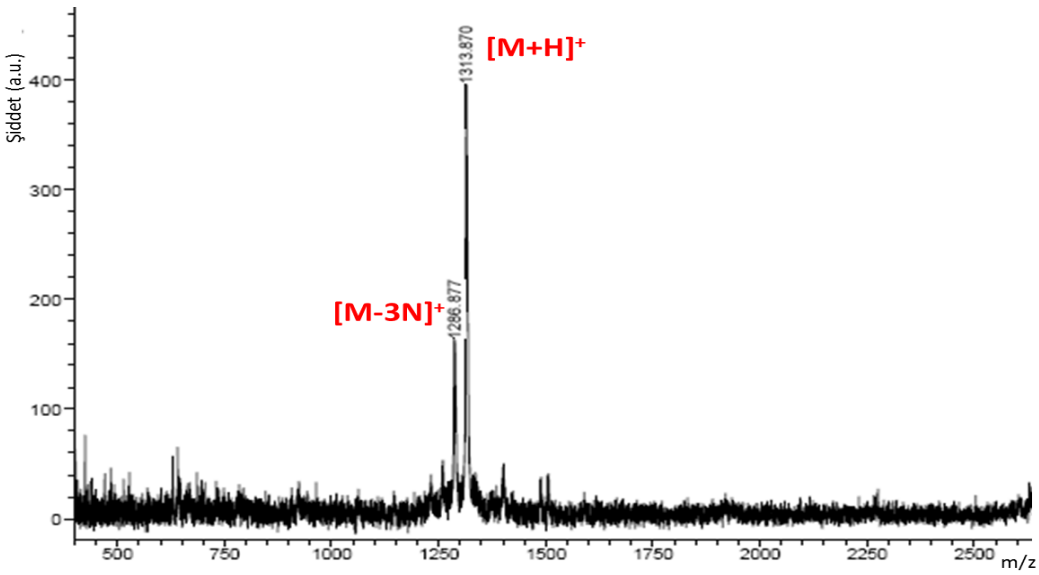
43.6 mg (0.0115 mmol) HBTU, 0.5 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 17.1 mg (0.0120 mmol) 5-azidopentanoik asit ilave edilir. Karışımın üzerine 0.022 mL (0.012 mmol) DIPEA ilave edilerek 2 dakika süreyle reaksiyona sokulur ve hemen ardından 0.025 mL DMF içerisinde çözülmüş olan 126 mg (0.096mmol) **21** numaralı bileşiğin ilavesi yapılır ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakikanın sonunda reaksiyon ortamına 0.25 mL su ilave edilir ve 15 dakika yine oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0.035 mL, 1M HCl ile muamele edildikten sonra DCM/H_2O içerisinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılır. Ürünü içeren organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırılarak istenen ürün elde edilir. Kapalı formülü $C_{60}H_{64}N_{24}O_8Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %40'tır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



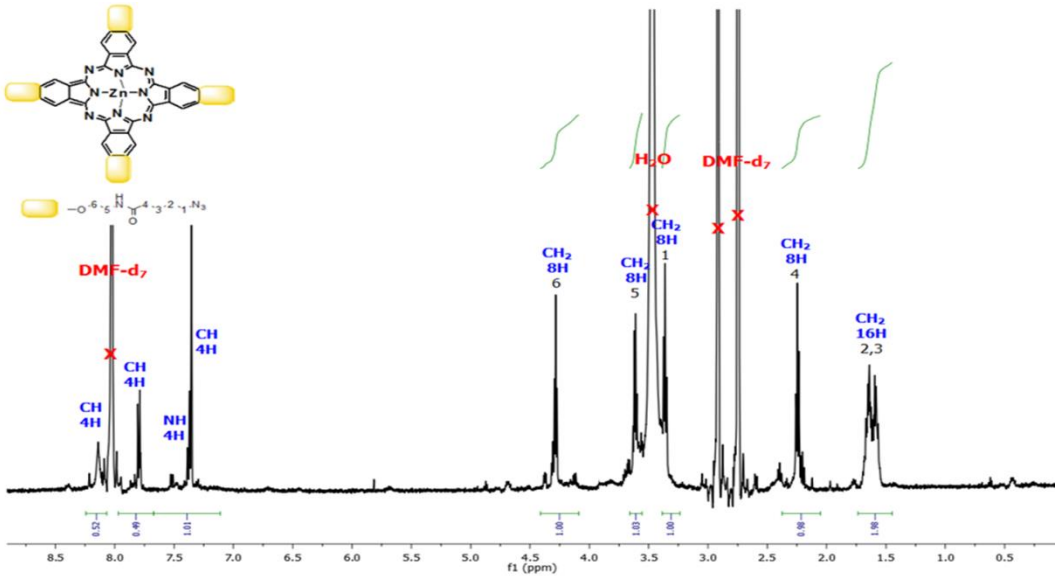
Spektrum 6.211. **29** numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



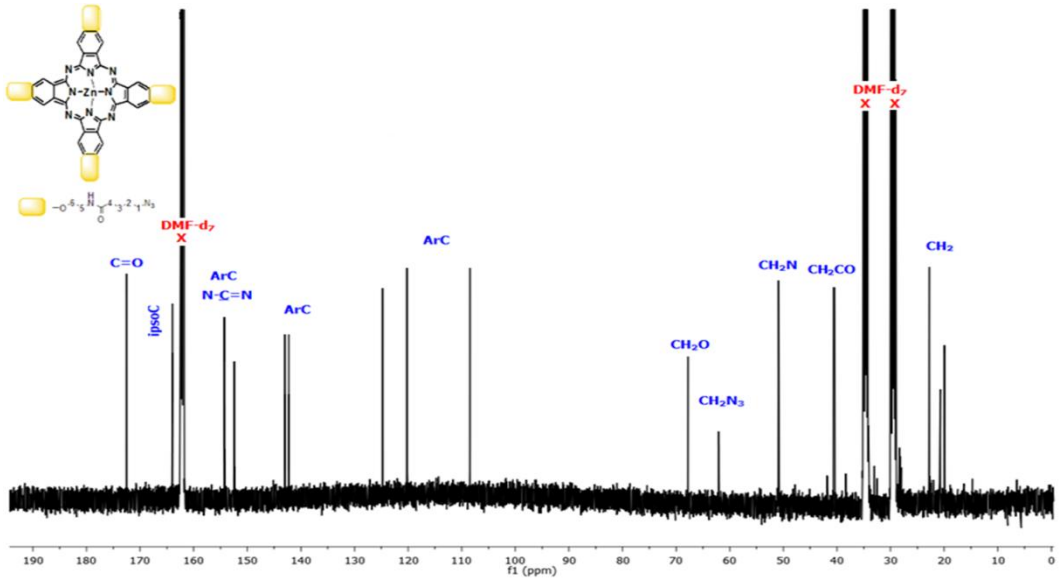
Spektrum 6.212. **29** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



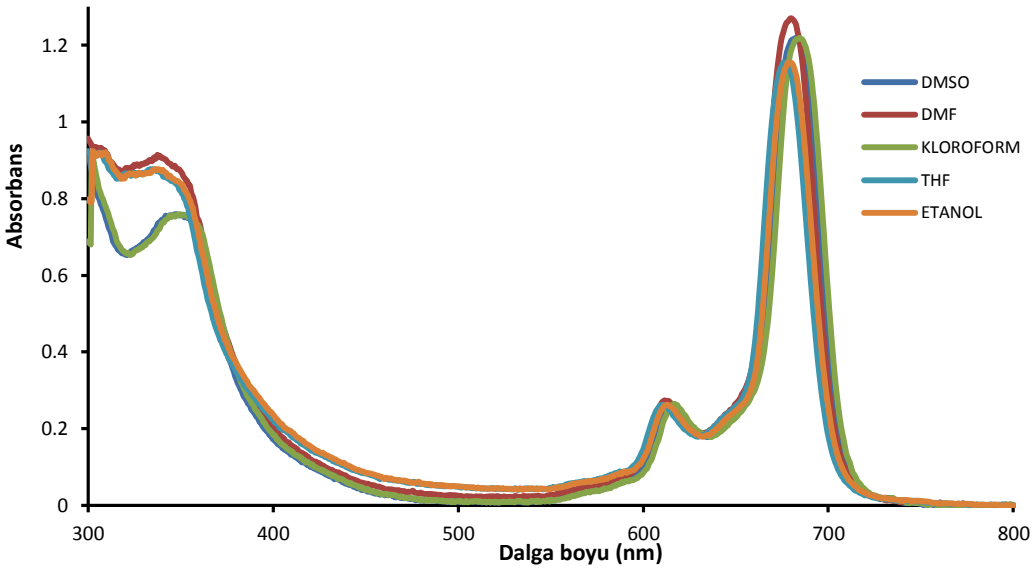
Spektrum 6.213. **29** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



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

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = C=O (172.76), ipsoC (163.96), ArC (154.40, 152.48, 143.04, 142.16, 124.85, 120.31, 108.53), CH_2O (67.91), CH_2-N_3 (62.14), CH_2N (50.93), CH_2CO (40.30), CH_2 (22.92, 20.88, 19.78).



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

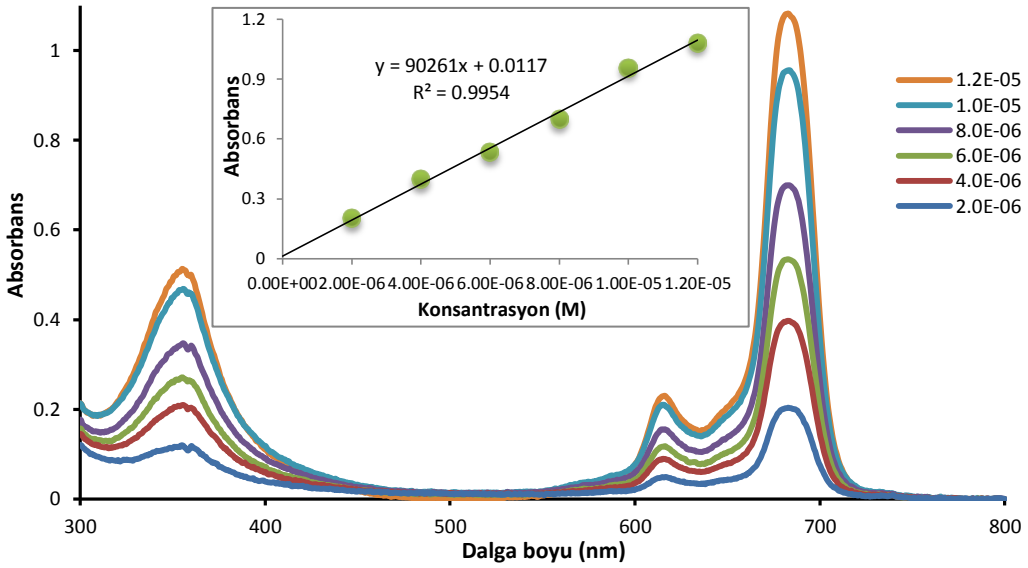
λ_{max}/nm: **29** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde 1.10^{-5}M konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin UV-Vis spektrumunda Q bandları 683, 617 nm, Soret bandı ise 355 nm'de gözlenmiştir. **29** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonunda DMSO, DMF, $CHCl_3$, THF ve etanol içerisinde hazırlanan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

6.8. Periferal COOH ve N_3 Grubu İçeren ZnPc (22-29) Türevlerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

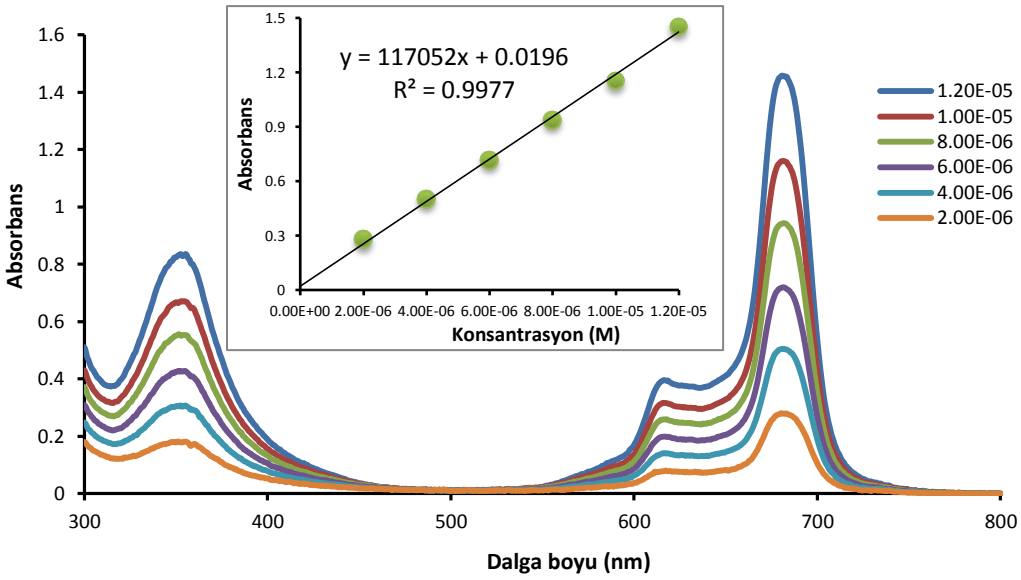
6.8.1. Agregasyon Ölçümleri

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

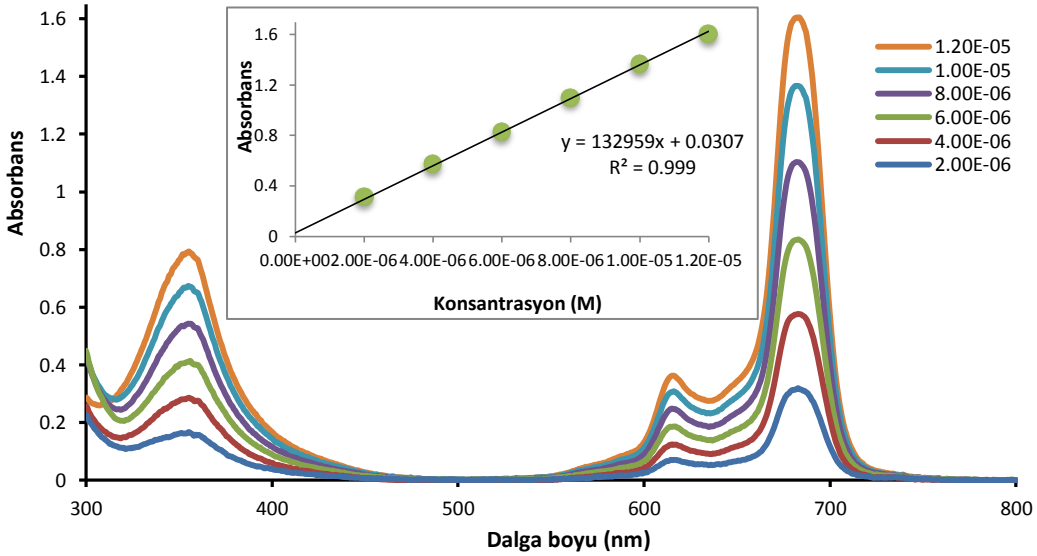
.



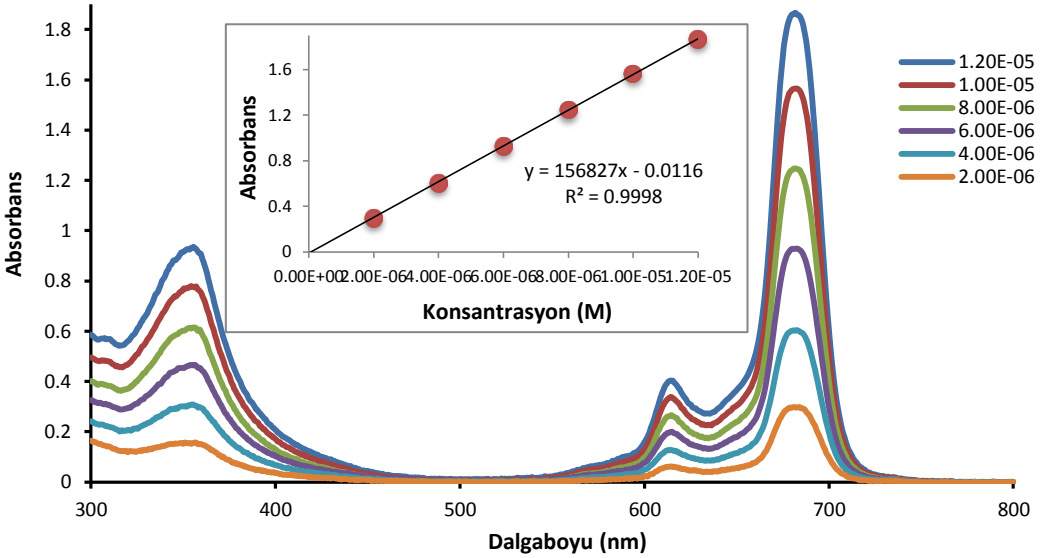
Spektrum 6.216. 22 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



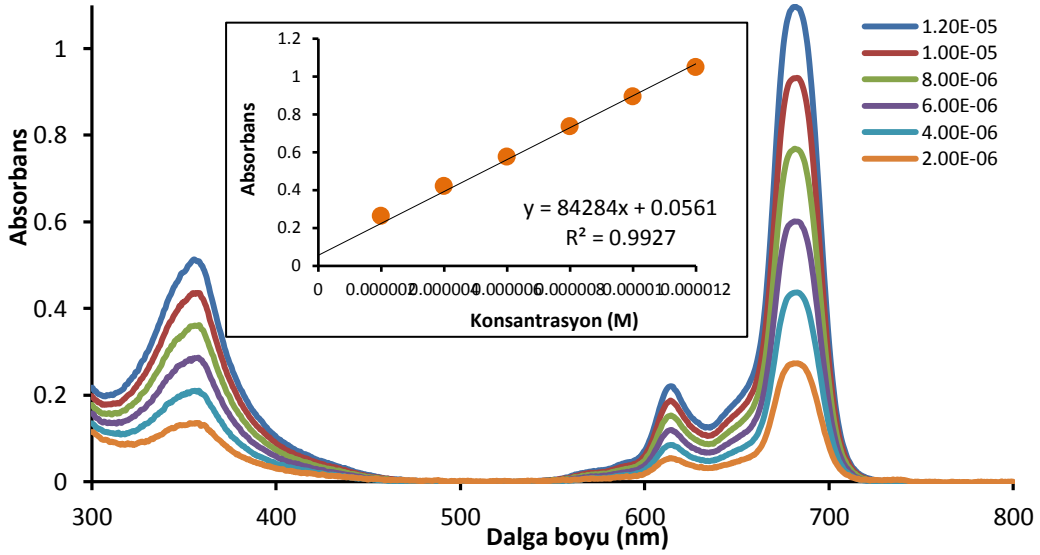
Spektrum 6. 217. **23** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



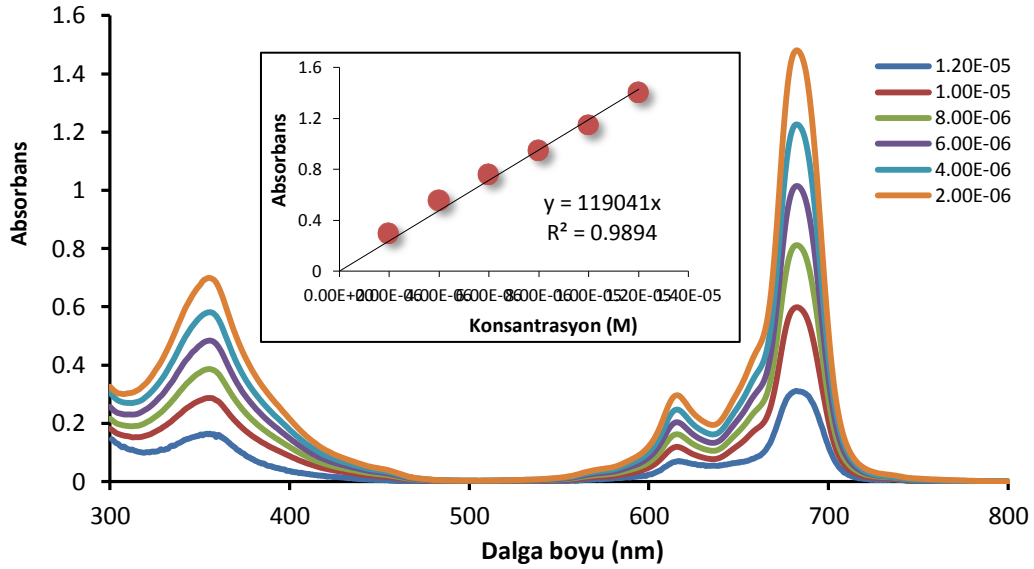
Spektrum 6. 218. **24** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları.



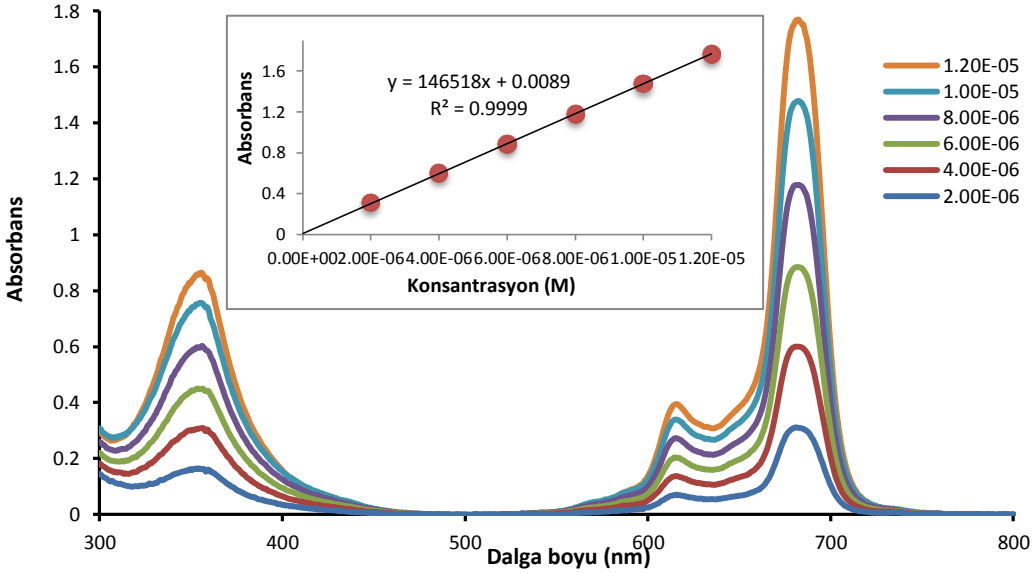
Spektrum 6. 219. 25 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları



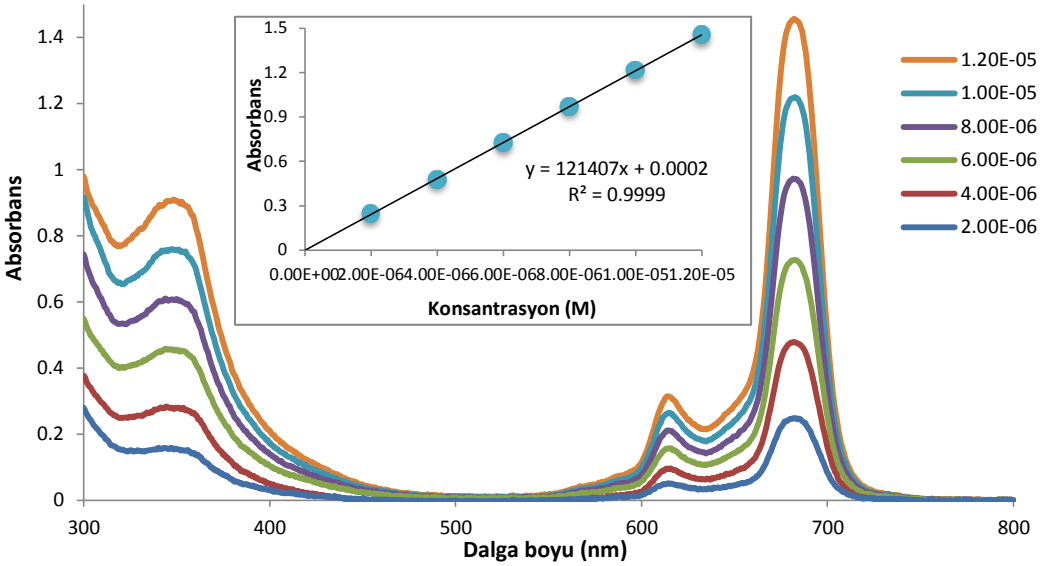
Spektrum 6. 220. 26 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda gözlenen UV-Vis. spektrumları



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



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



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

Tablo 6. 13. Periferal COOH ve N_3 Sübstitüe ZnPc Türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki Q bandı, ekstinksiyon katsayısı ve B bandı değerleri.

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

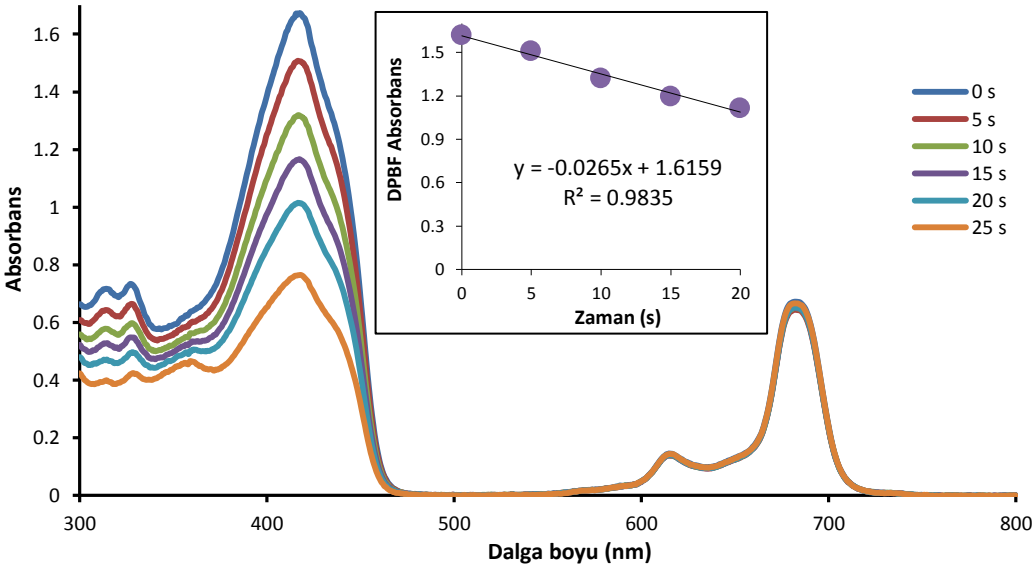
*[Gürol et al., 2007]

Yapılan agregasyon çalışmaları sonucunda periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) Q ve B bandı değerleri, eksitasyon katsayısının logaritmik değerleri belirlenmiştir. Q ve B bandının değerleri standart ZnPc bileşiğinin değerlerine göre ~10 nm uzun dalga boyuna kaydığı gözlenmiştir.

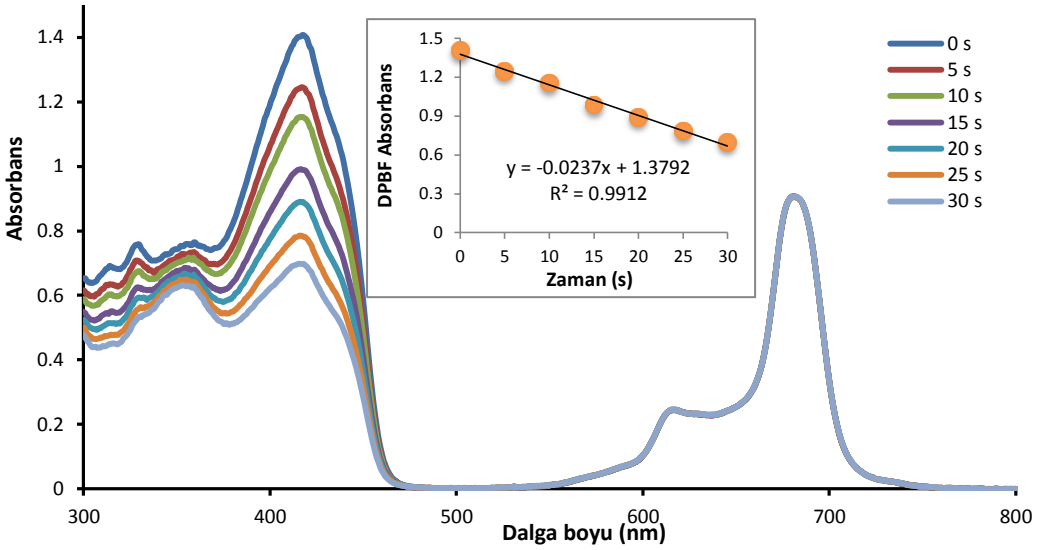
6.8.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.8.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ)

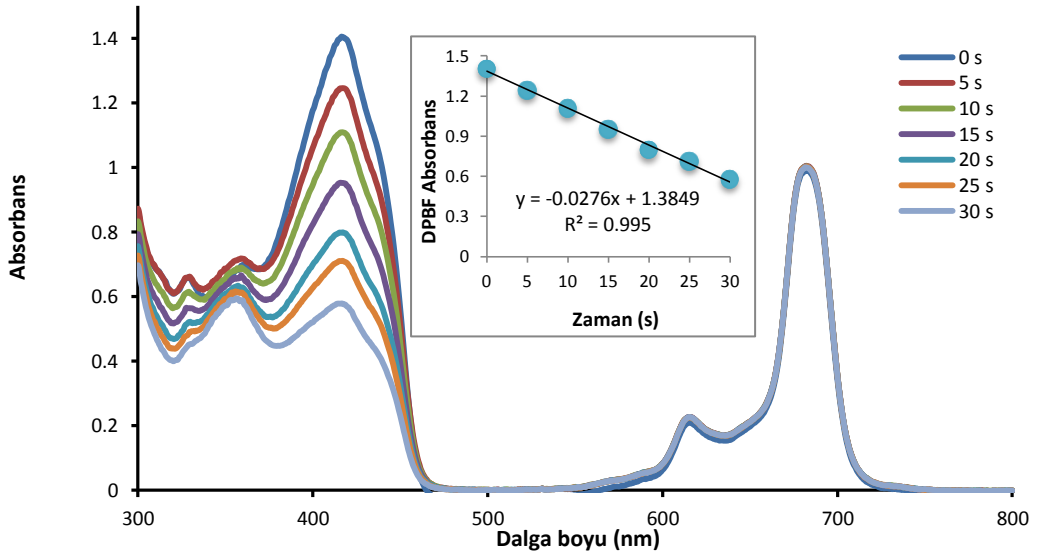
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, bölüm 6.2.2.2.1'de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis spektrumlarında ortamdaki söndürücü bileşiğin (DPBF) absorbansındaki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



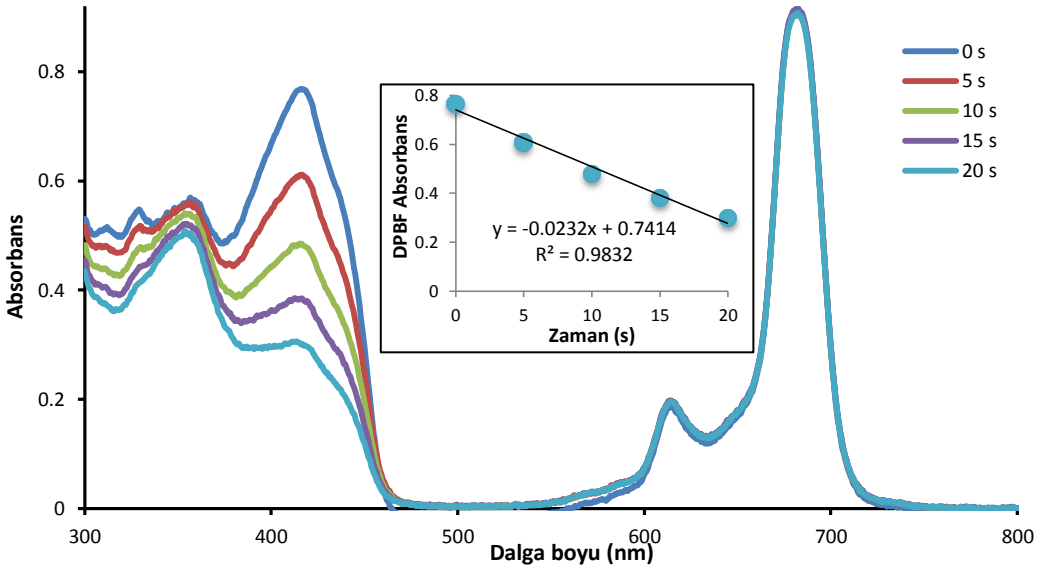
Spektrum 6. 224. 22 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



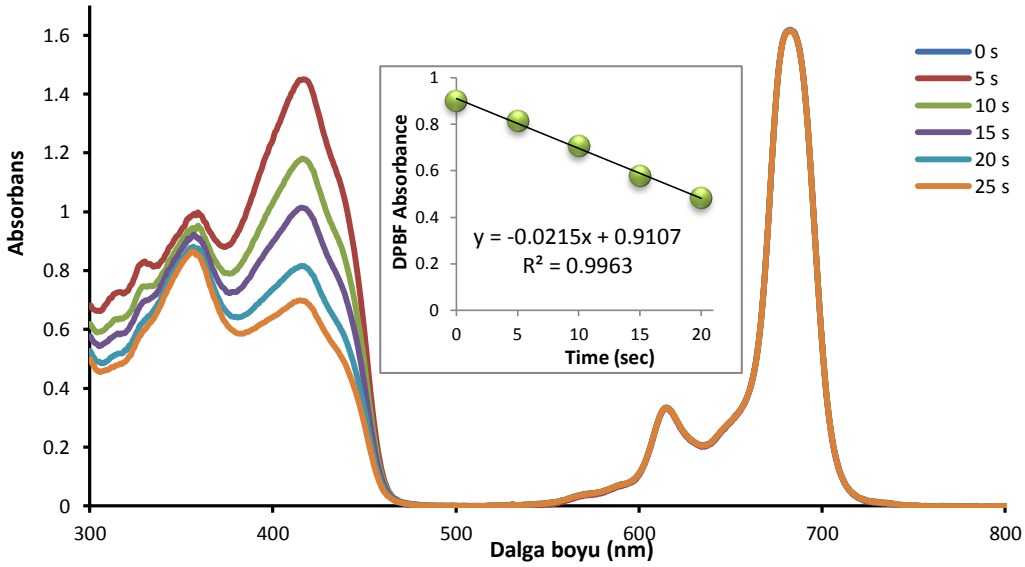
Spektrum 6. 225. 23 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



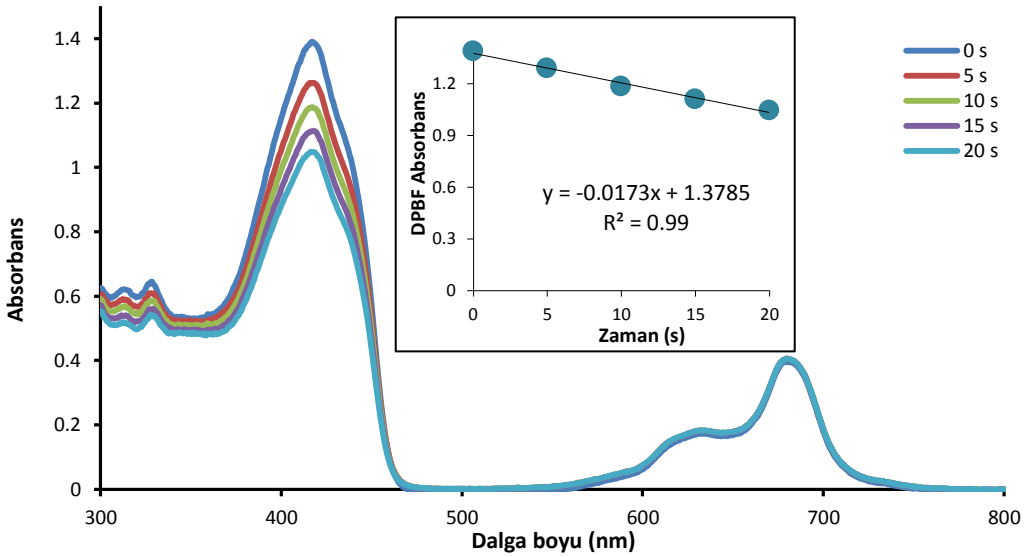
Spektrum 6. 226. 24 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



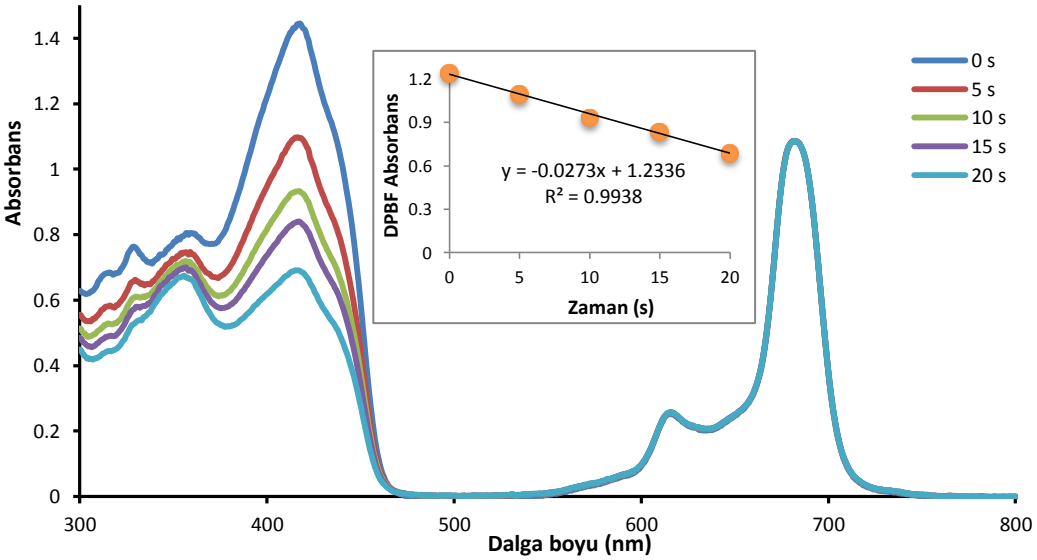
Spektrum 6. 227. **25** numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



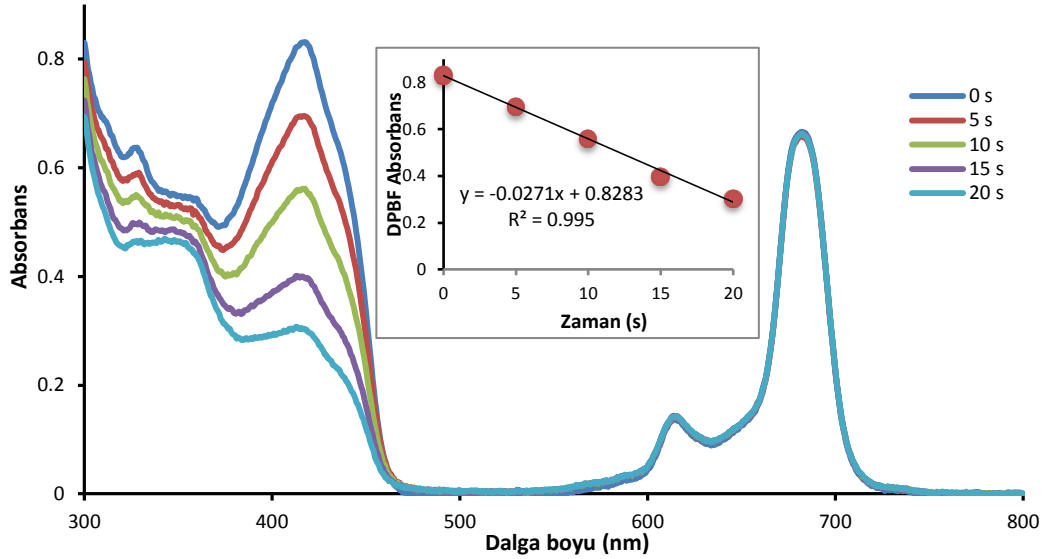
Spektrum 6. 228. 26 numaralı bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.



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



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



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

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin φ_Δ değerleri belirlenmiştir (Tablo **6.14**). Hesaplanan değerler Std-ZnPc bileşiği ile karşılaştırıldığında **22** ve **26** numaralı bileşiklerin singlet oksijen verimleri yüksek bulunmuştur.

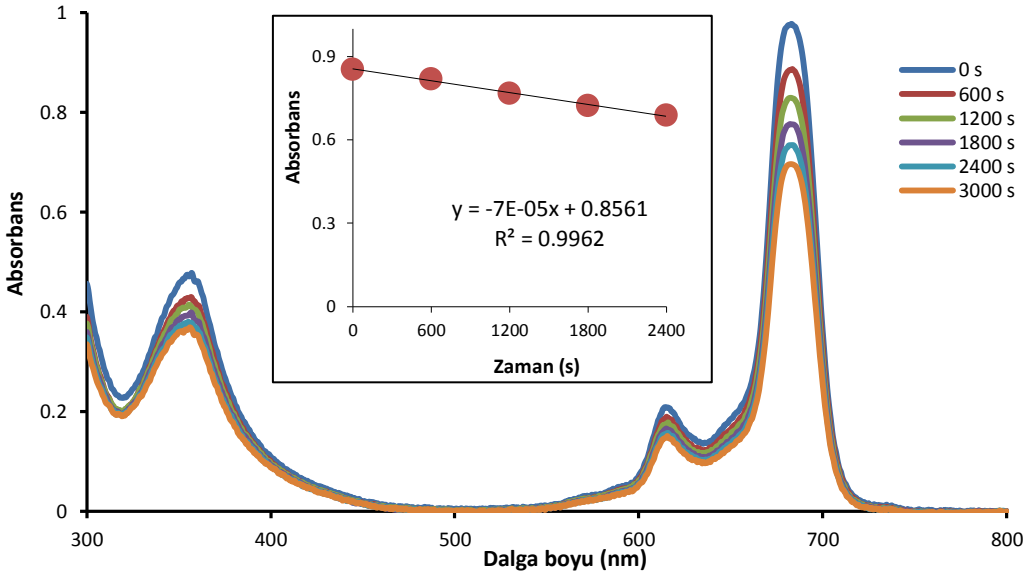
Tablo 6.14. Periferal COOH ve N_3 Sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri.

	ΔA/Δt	α	φ_Δ
22	0.033	0.688	0.697
23	0.023	0.796	0.539
24	0.028	0.908	0.551
25	0.023	0.812	0.517
26	0.022	0.503	0.720
27	0.017	0.469	0.670
28	0.027	0.819	0.604
29	0.027	0.775	0.633
Std-ZnPc*	0.034	0.927	0.67

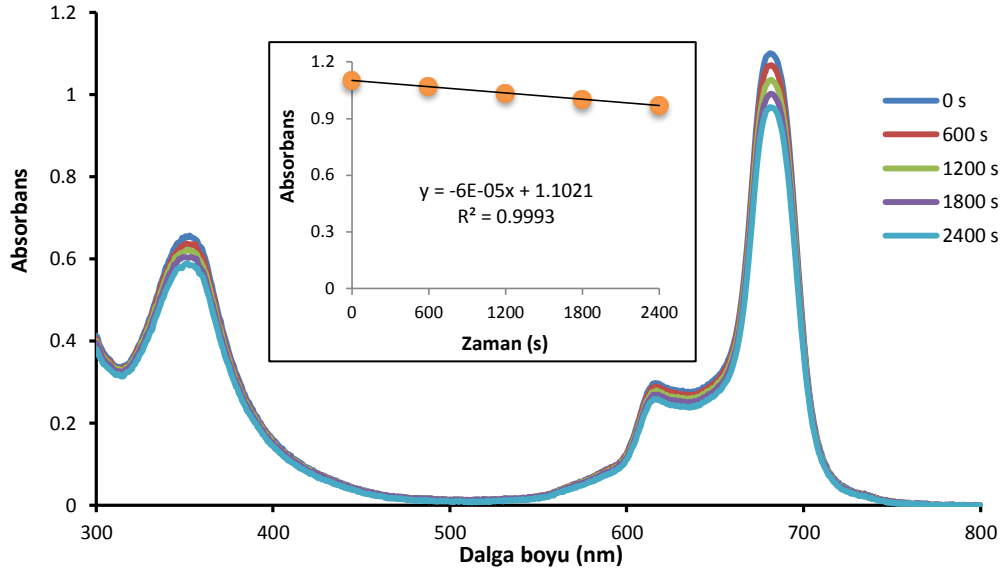
*[Gürol et al., 2007]

6.8.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d)

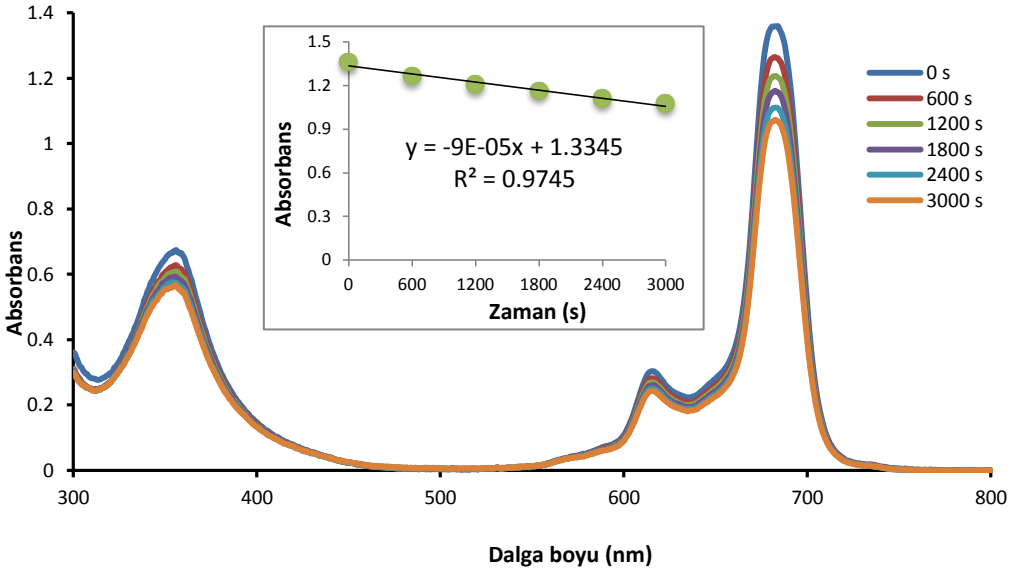
Fotobozunma ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.2'de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 100 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis. spektrumlarında Q-bandlarındaki değişimin belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Elde edilen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



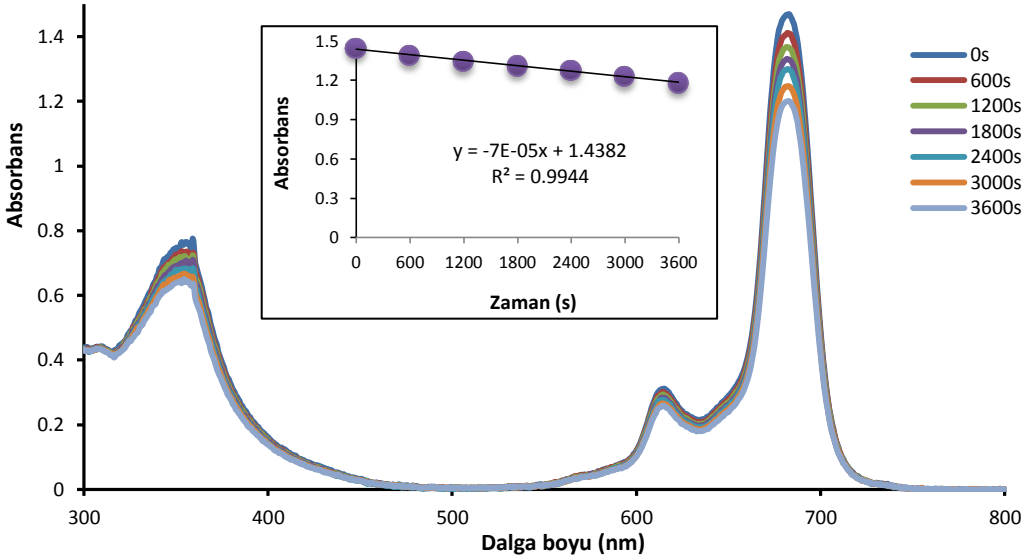
Spektrum 6. 232. 22 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



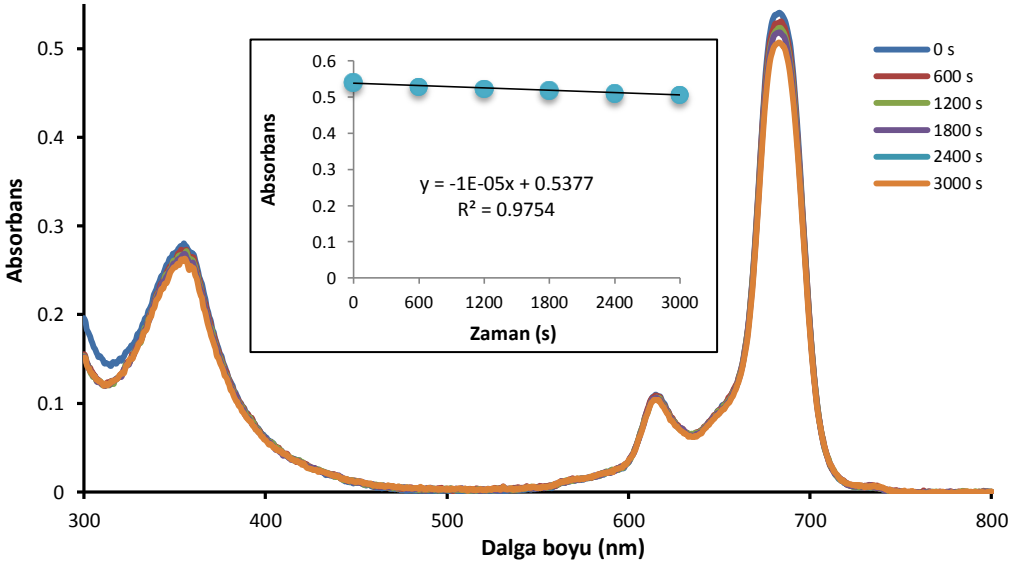
Spektrum 6. 233. 23 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



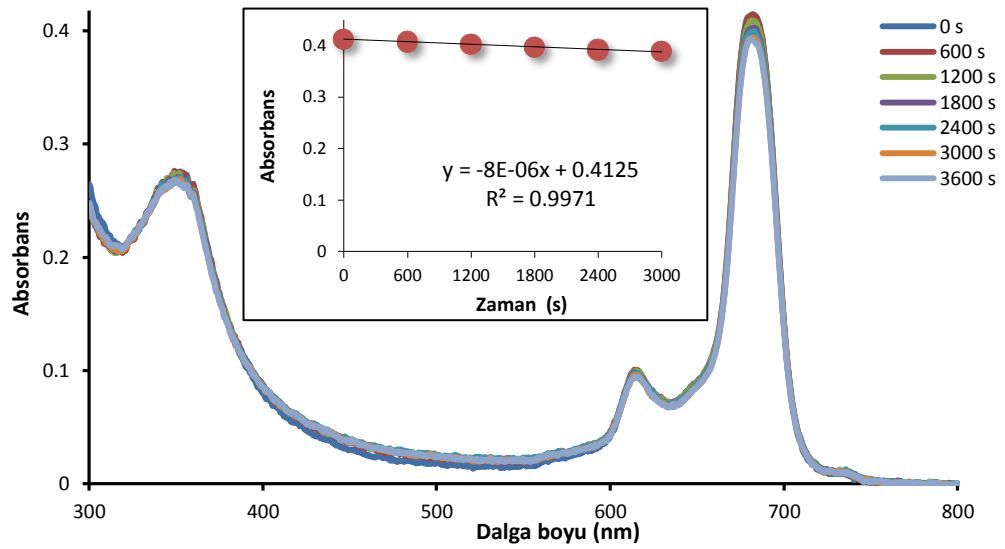
Spektrum 6. 234. 24 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



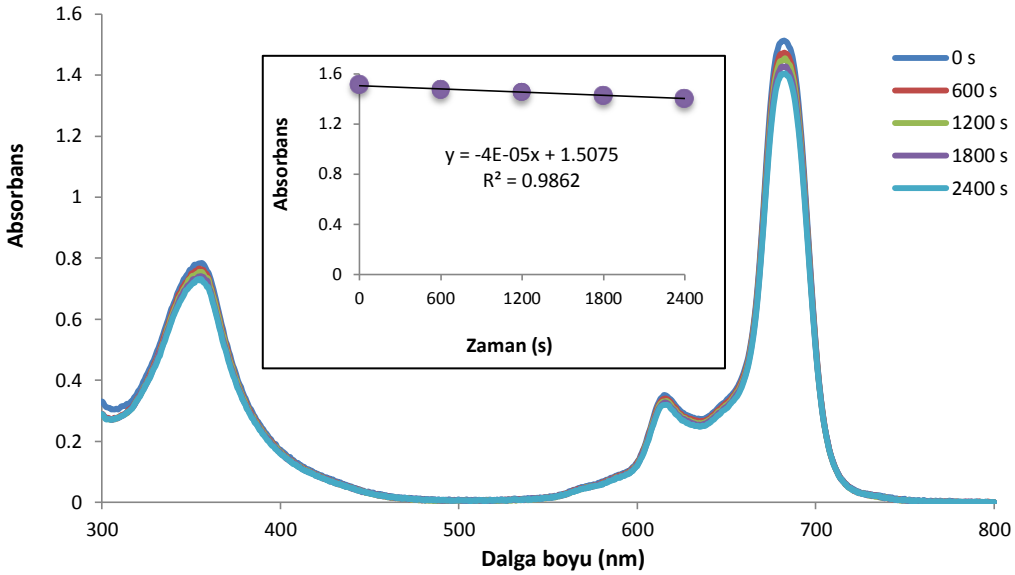
Spektrum 6. 235. 25 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



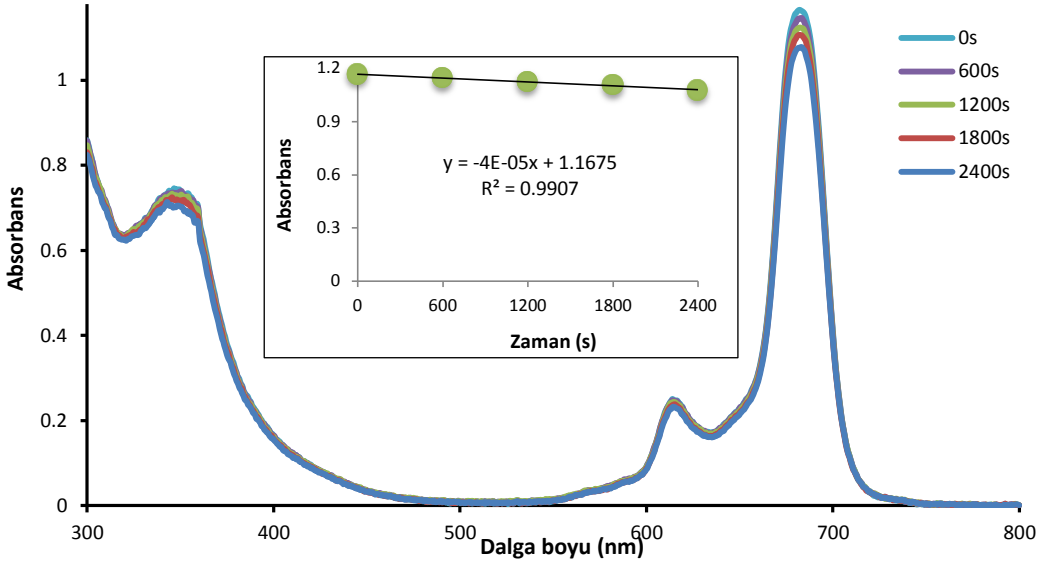
Spektrum 6. 236. 26 numaralı bileşiğin fotobozunma kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



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



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



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

Yapılan fotobozunma kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) φ_d değerleri belirlenmiştir (Tablo 6.15). Hesaplanan değerler 22 numaralı bileşik dışında Std-ZnPc bileşiğine göre düşüktür. Bu sonuçlar Pc halkasına sübstitüe edilen grupların bileşiğin kararlılığını artırdığını göstermektedir.

Tablo 6.15. Periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki φ_d değerleri.

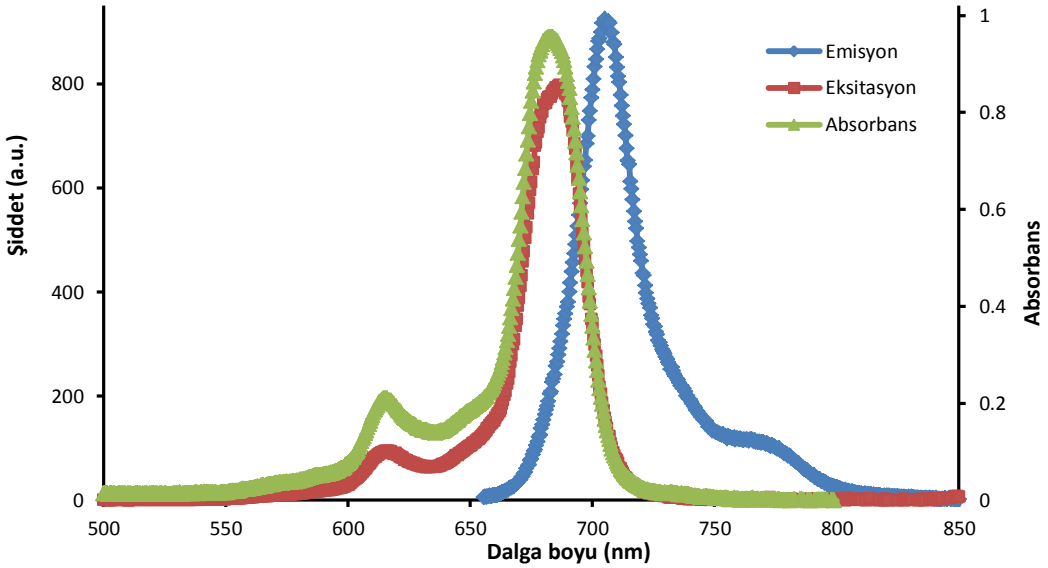
	$\Delta A/\Delta t$	φ_d $(x10^{-5})$
22	$7x10^{-5}$	2.53
23	$6x10^{-5}$	1.80
24	$9x10^{-5}$	2.09
25	$7x10^{-5}$	1.50
26	$1x10^{-5}$	1.07
27	$8x10^{-5}$	1.24
28	$4x10^{-5}$	0.92
29	$4x10^{-5}$	0.98
Std-ZnPc*	$5x10^{-5}$	2.61

*[Gürol et al., 2007]

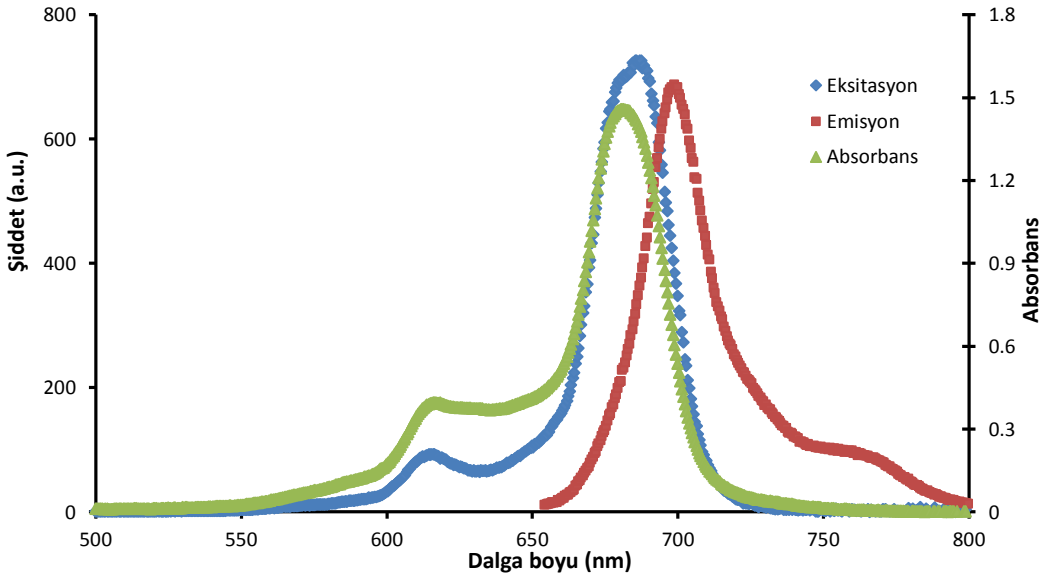
6.8.3. Fotofiziksel Ölçümler

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

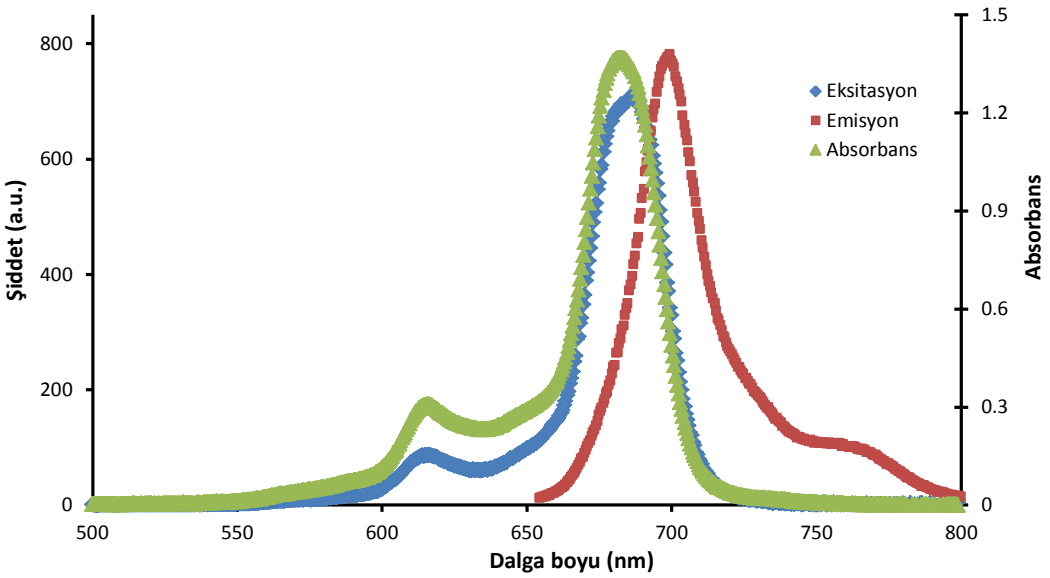
6.8.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



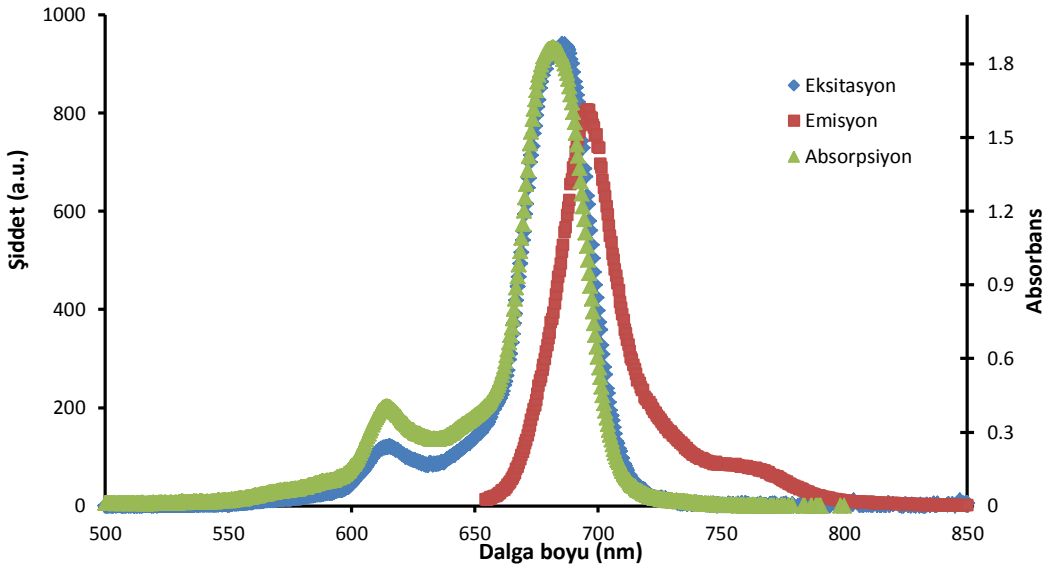
Spektrum 6. 240. 22 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645 nm).



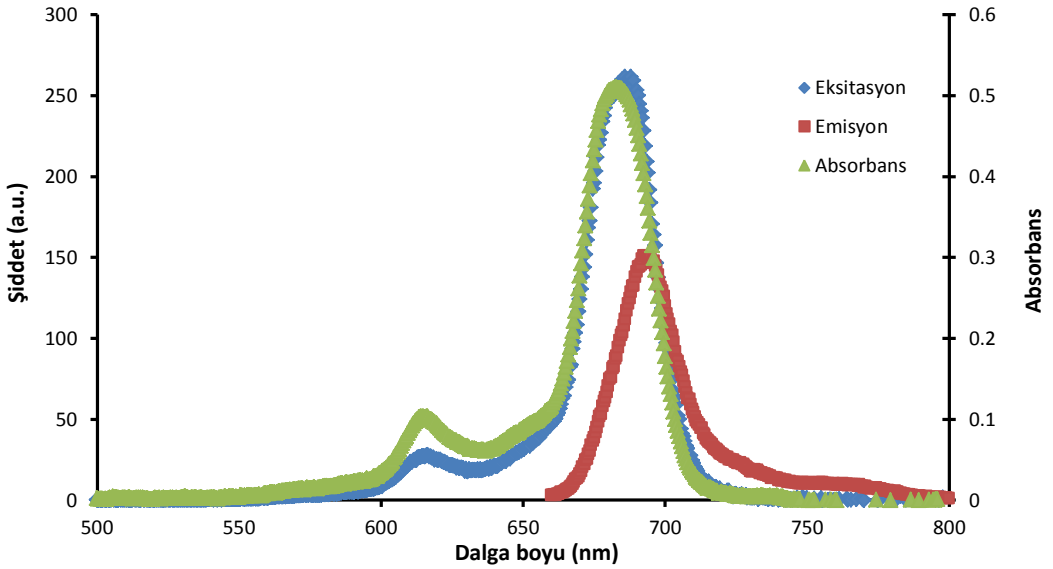
Spektrum 6. 241. 23 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645 nm).



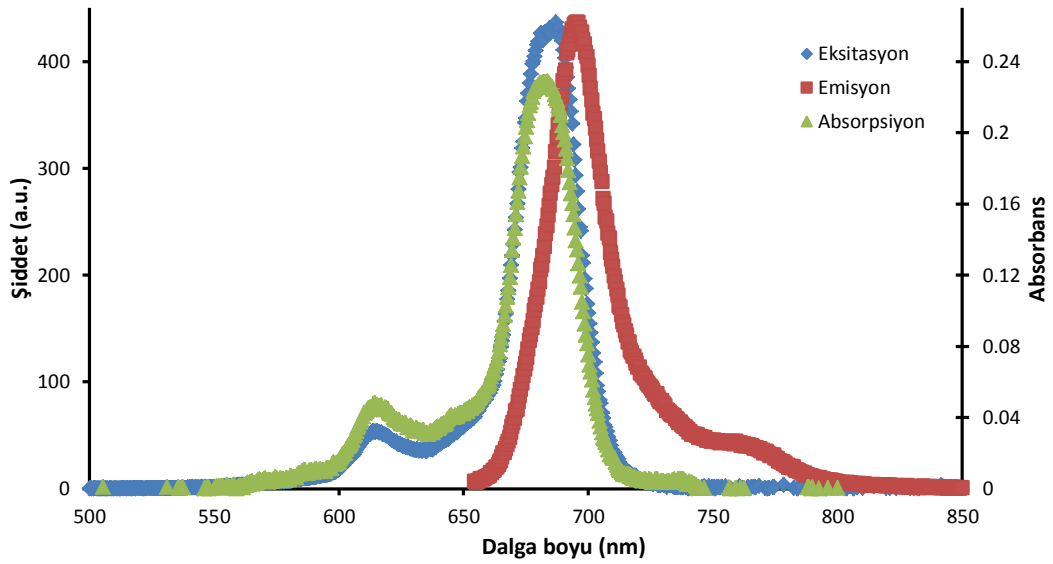
Spektrum 6. 242. **24** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645 nm).



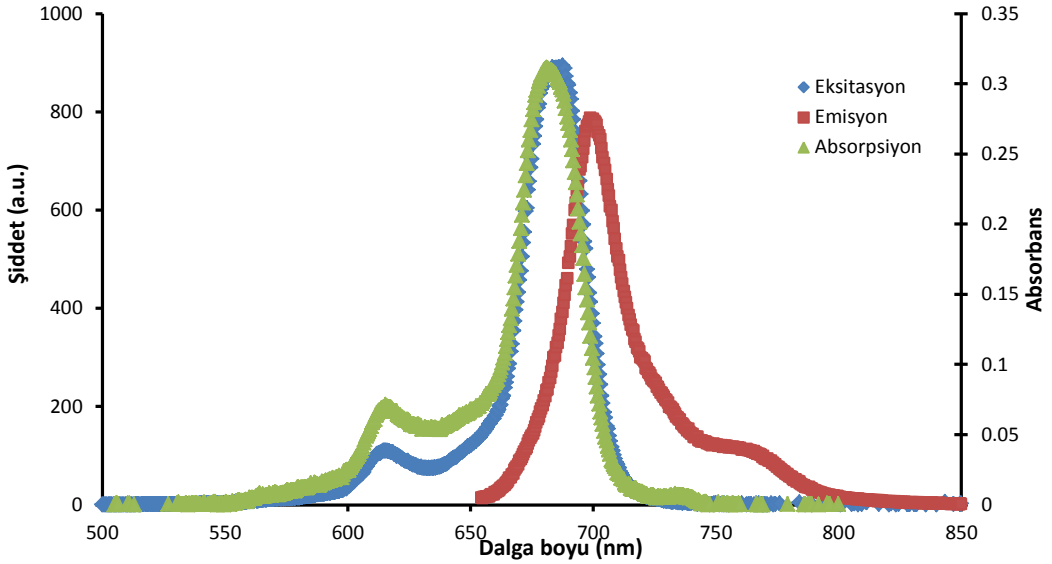
Spektrum 6. 243. **25** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645 nm).



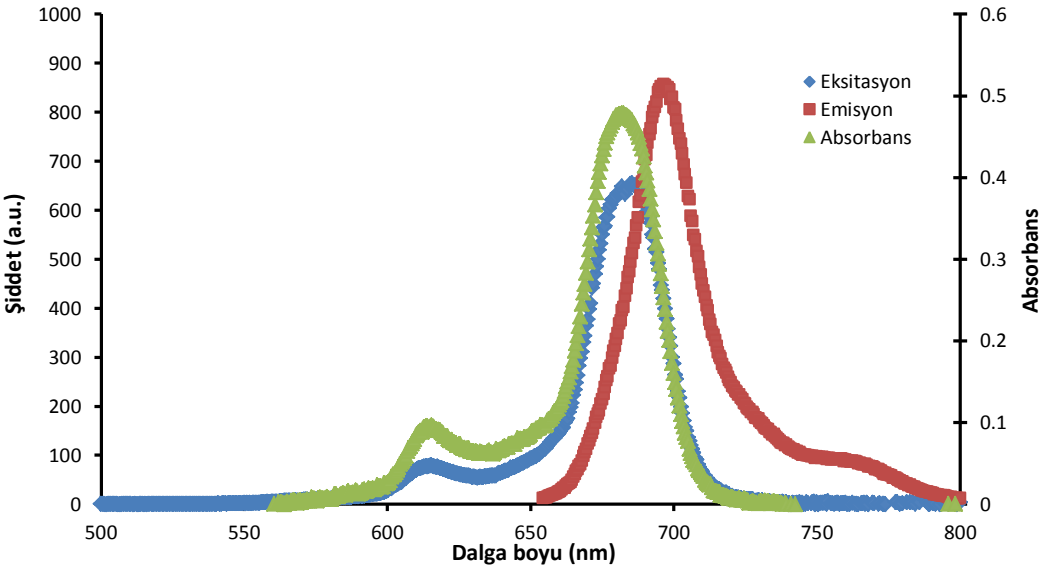
Spektrum 6. 244. 26 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



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



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



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

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

Tablo 6.16. Periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

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

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6.17. Periferal COOH ve N_3 sübstitüe ZnPc türevlerinin (**22-29**) DMSO içerisindeki floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

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

*[Gürol et al., 2007]

6.9. PEPTİD SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU

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

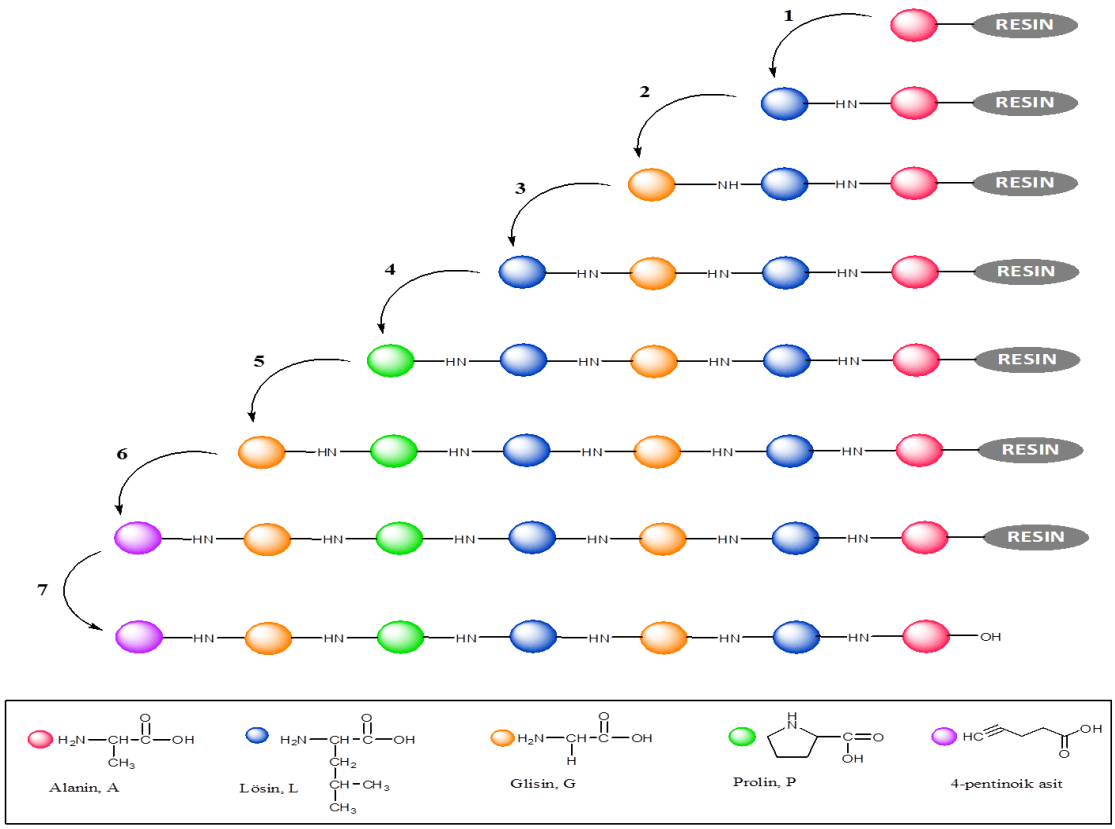
Katı faz peptid sentezinde Fmoc ve Boc kimyası kullanılmaktadır:

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

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

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

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

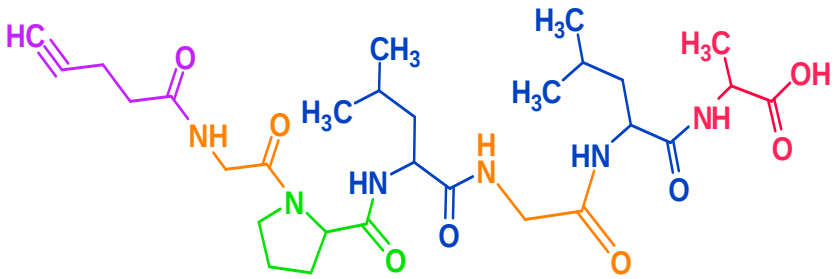


Şema 6.32. Peptid dizisi sentezi.

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

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

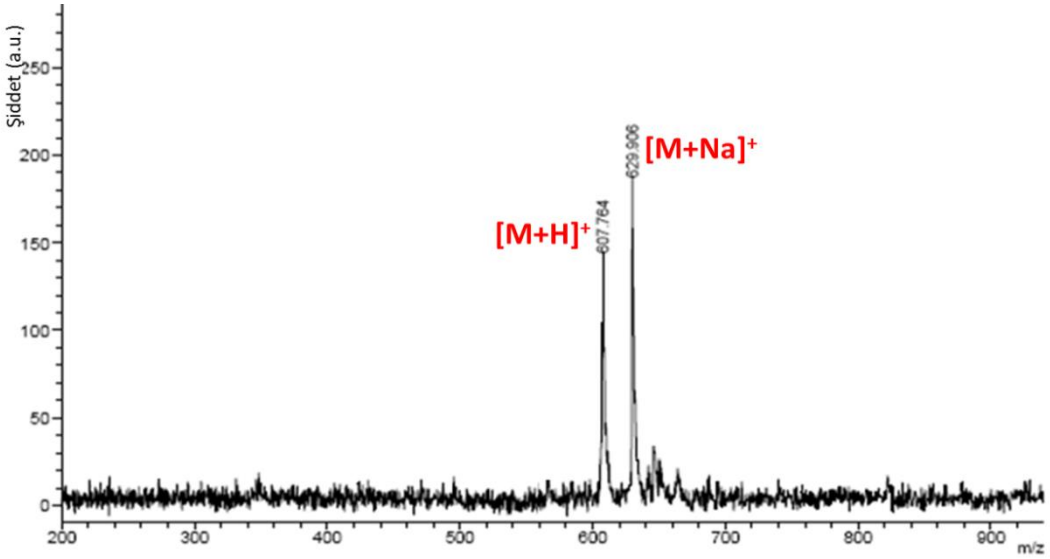
N-ucu alkin grubu içeren peptid dizisi



Şema 6.33. 30 numaralı bileşiğin açık yapısı.

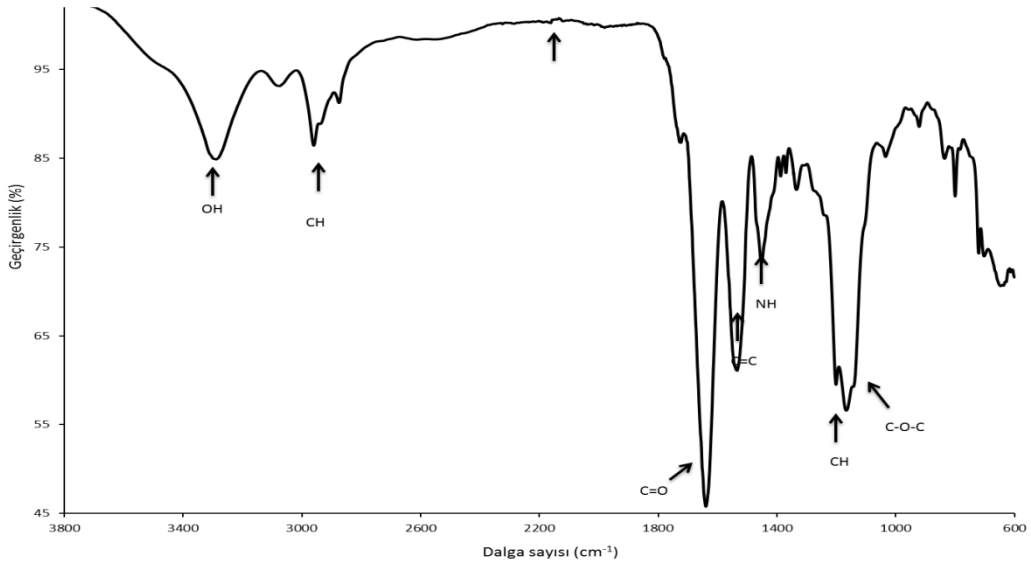
Peptid dizisi, Pc'e "click" kimyası ile konjuge edilebilmesi için peptid dizisinin son aminoasiti üzerine 4-pentinoik asit (2 eşdeğer) bağlanır. Sentezin sonunda en son aminoasit pentinoik asit taşımaktadır. Kapalı formülü $C_{29}H_{46}N_6O_8$ olan molekül için ulaşılan verim %74.42'dir.

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



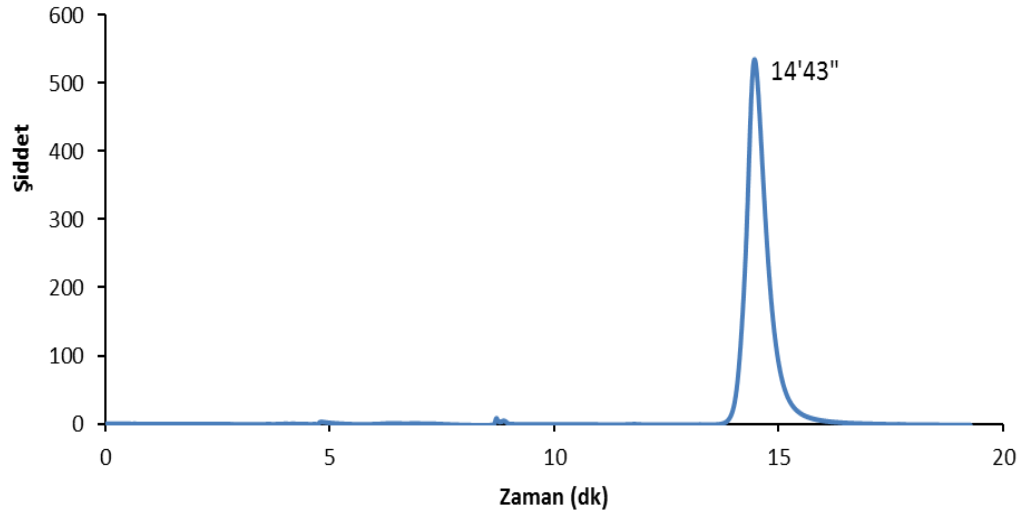
Spektrum 6.248. 30 numaralı bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu.

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



Spektrum 6.249. 30 numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu.

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

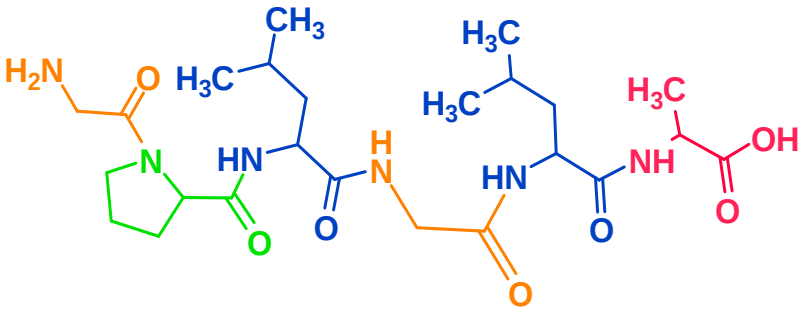


Spektrum 6.250. 30 numaralı bileşiğe ait ACN/MeOH (98:2) çözücü sistemindeki HPLC analizi.

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

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

N-ucu amin grubu içeren peptid dizisi

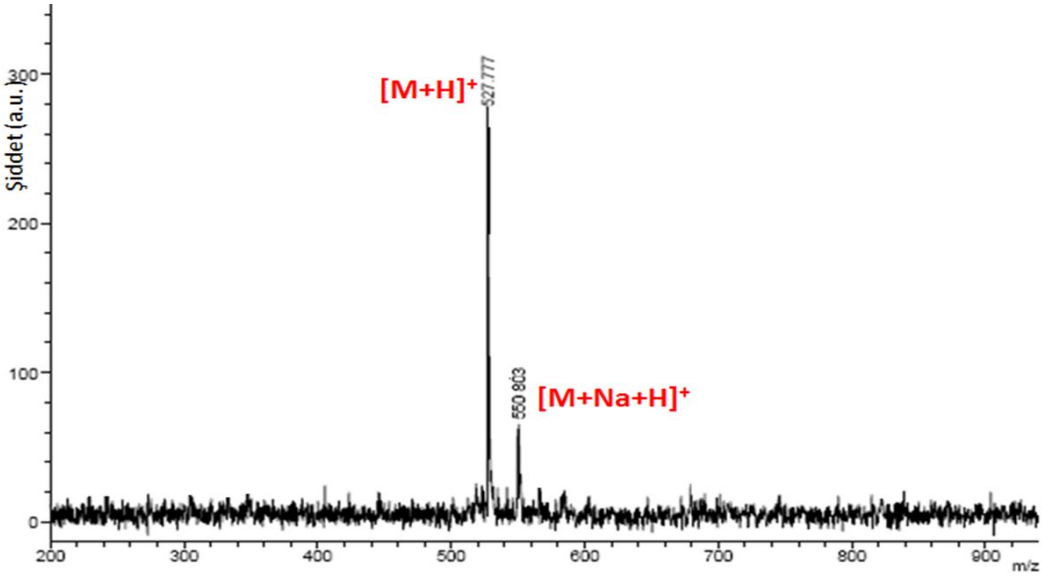


Şema 6.34. 31 numaralı bileşiğin açık yapısı.

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

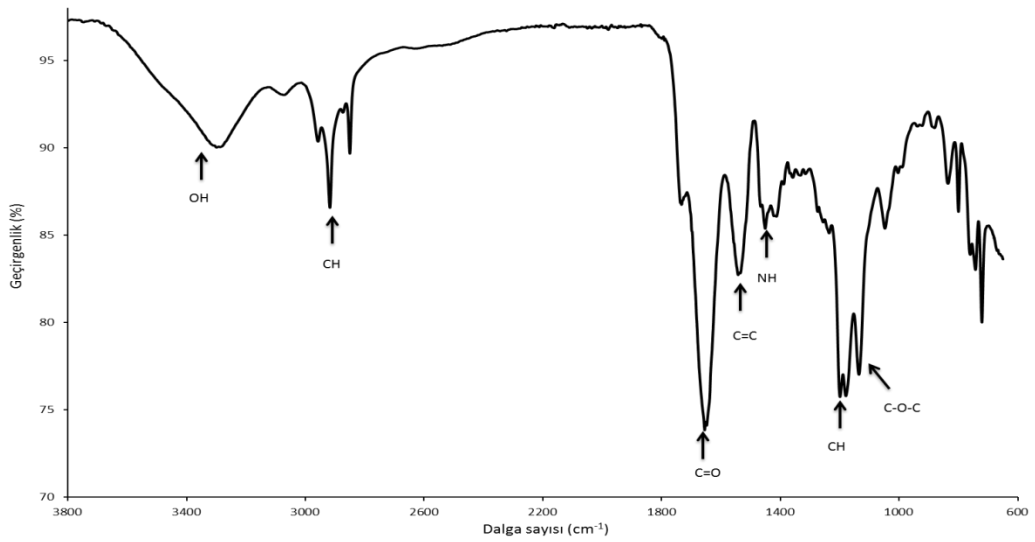
Molekülün yapısal karakterizasyonu için peptid, reçineden TFA/TIS (95:5) ile 4 saat muamele edilerek ayrılır. Kopmuş olan resin süzülerek ayrılır ve süzüntü içerisinde bulunan peptid soğuk dietileter ile çöktürülür.

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



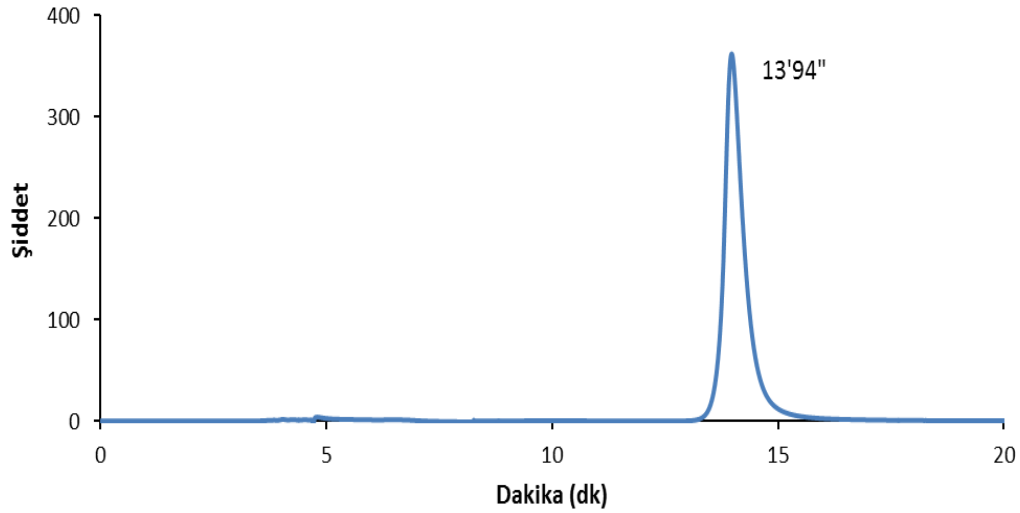
Spektrum 6.251. **31** numaralı bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu.

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



Spektrum 6.252. **31** numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu.

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



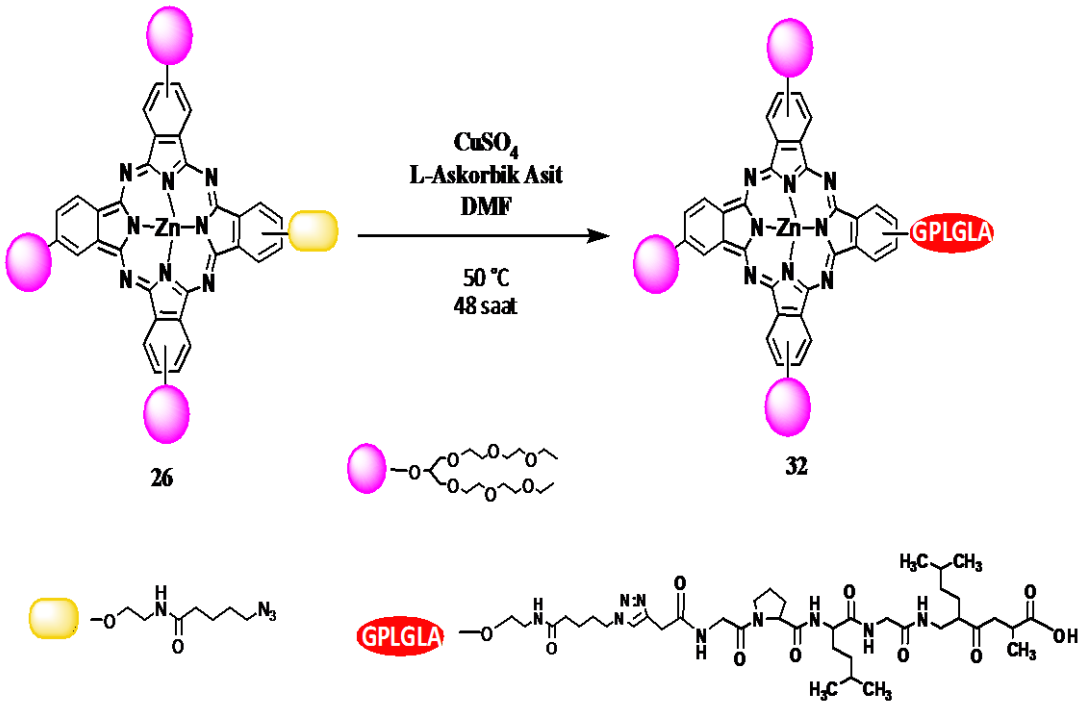
Spektrum 6.253. 31 numaralı bileşiğe ait ACN/MeOH (98:2) çözücü sistemindeki HPLC analizi.

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

6.10. Prob (PPQ) Sentezi ve Karakterizasyonu

6.10.1. Pc - Peptid Konjugasyonu ve Karakterizasyonu

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

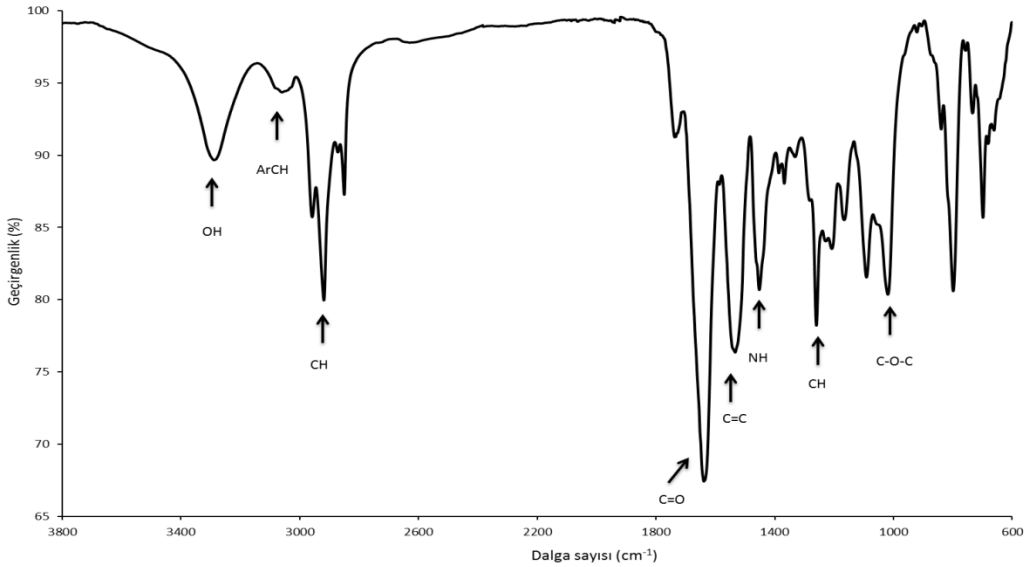


Şema 6.35. 32 numaralı bileşiğin sentezi.

200 mg (0.116 mmol) **26** numaralı bileşik ile 250mg (0.412 mmol) N-ucu alkin grubu ile fonksiyonel hale getirilmiş peptid dizisi DMF içerisinde 15 dakika karıştırılır. Karışımın üzerine 9 mg (0.009 mmol) $CuSO_4$, 36 mg (0.045 mmol) sodyum askorbat ($C_6H_7NaO_6$) eklenir ve 30°C'de 24 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden süzülür ve ortamda reaksiyona girmeden kalan **26** numaralı bileşik ve peptid bileşenlerinin uzaklaştırılması için MeOH (2 × 20 mL) ve CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) ile yıkanır. Peptid bağlı reçine vakumda kurutulur.

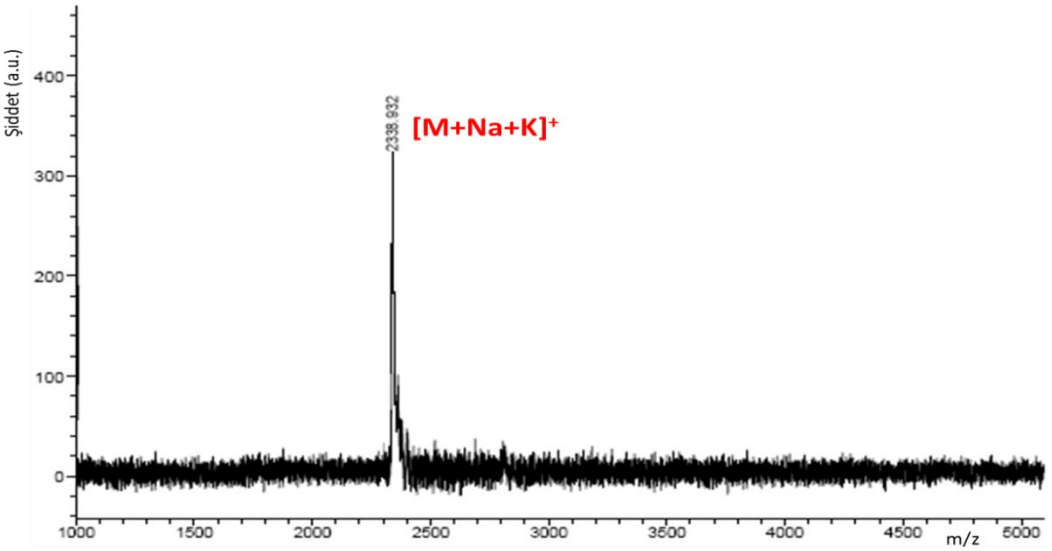
N-ucu Pc ile kapatılmış olan peptid dizisinin C-ucundaki reçinenin koparılması için reaksiyon ürünü TFA/TIS/H_2O (93:5:2) ile 4 saat muamele edilir. Kopmuş olan reçine süzülerek ayrılır ve peptid bağlı Pc (PcP) konjugatı soğuk dietileter ile çöktürülerek santrifüjlenir ve vakumda kurutulur. CH_2Cl_2/C_2H_5OH (1:1) sistemide çözülen PPc Biobeads kolonda CH_2Cl_2 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Kapalı formülü $C_{113}H_{164}N_{18}O_{31}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim % 26'dır.

Molekülün yapısal karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



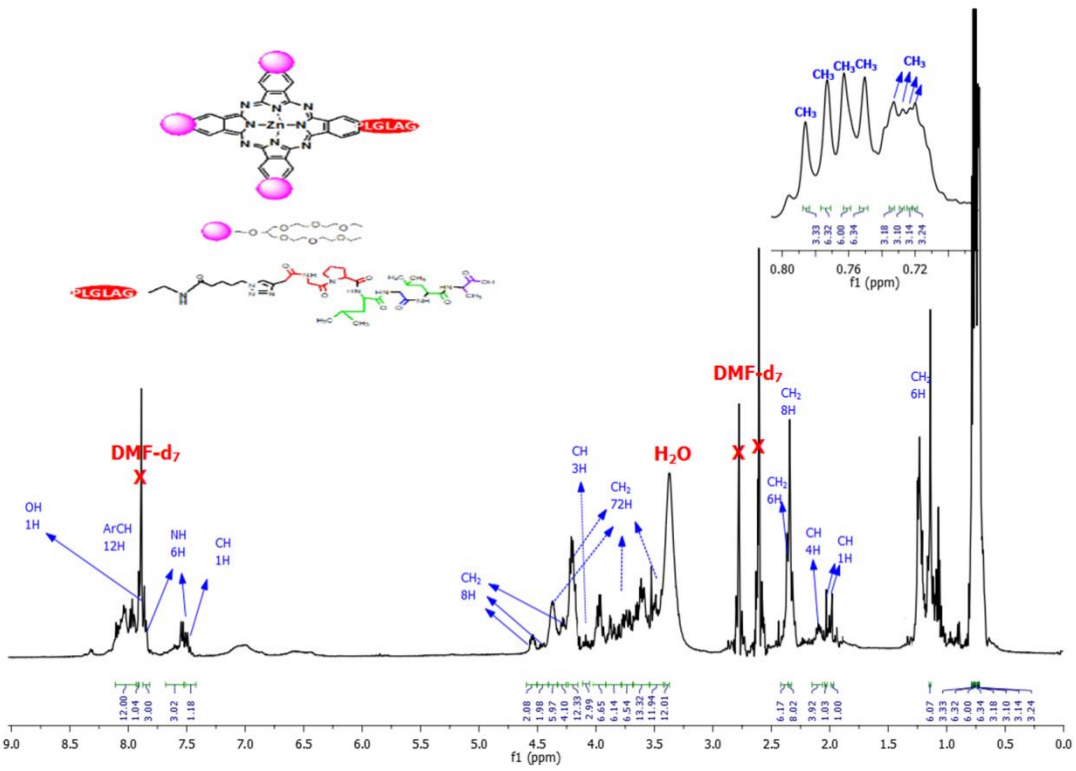
Spektrum 6.254. 32 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

IR spektrumu (cm^{-1}): 3304 (OH gerilmesi), 3082 (ArCH gerilmesi), 2962-2852 (CH gerilmesi), 1643 (C=O gerilmesi), 1539 (C=C gerilmesi), 1455 (NH eğilmesi), 1261 (CH eğilmesi), 1173 (ArCH eğilmesi), 1094 (C-O-C simetrik gerilmesi) ve 1024 cm^{-1} (CH_2-O eğilmesi) piklerinin gözlenmesi ve N_3 pikinin kaybolması önerilen yapıyı desteklemektedir.



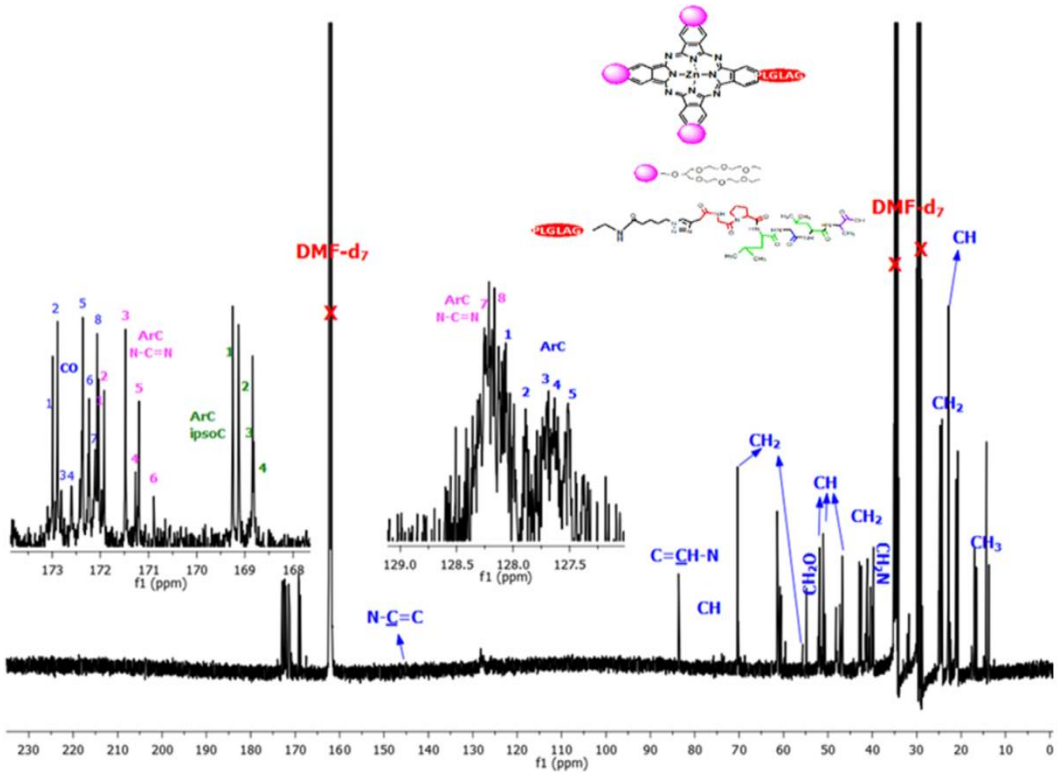
Spektrum 6.255. 32 numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



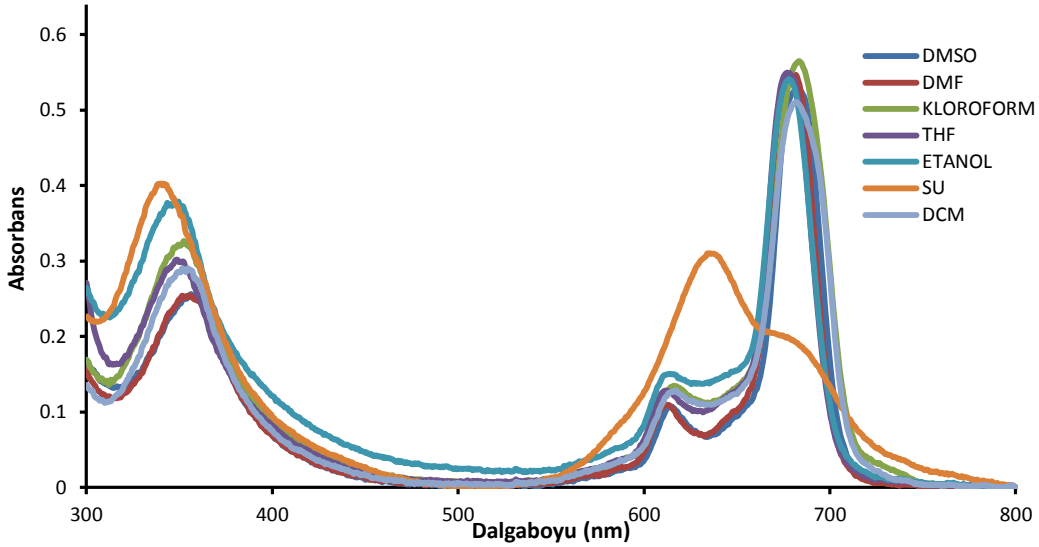
Spektrum 6.256. 32 numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



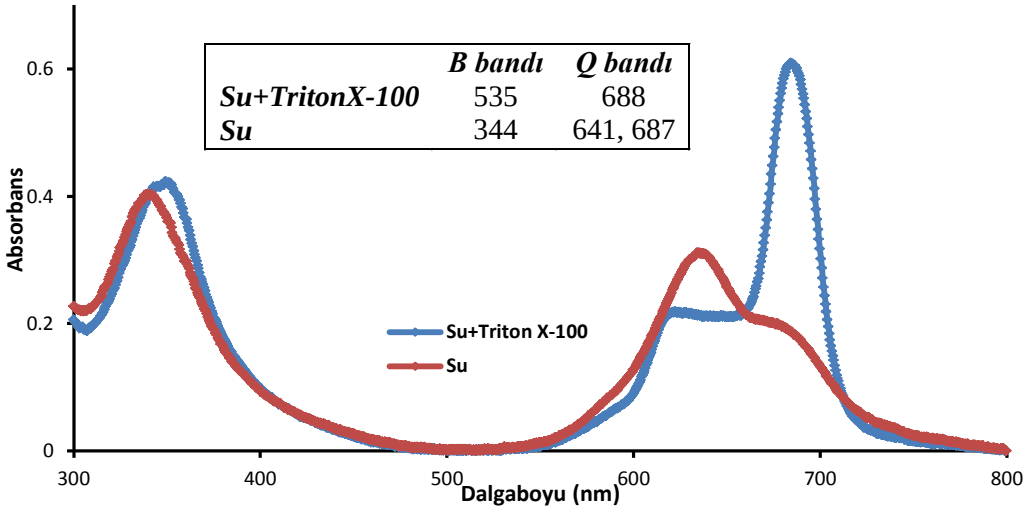
Spektrum 6.257. 32 numaralı bileşiğin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu**.**

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



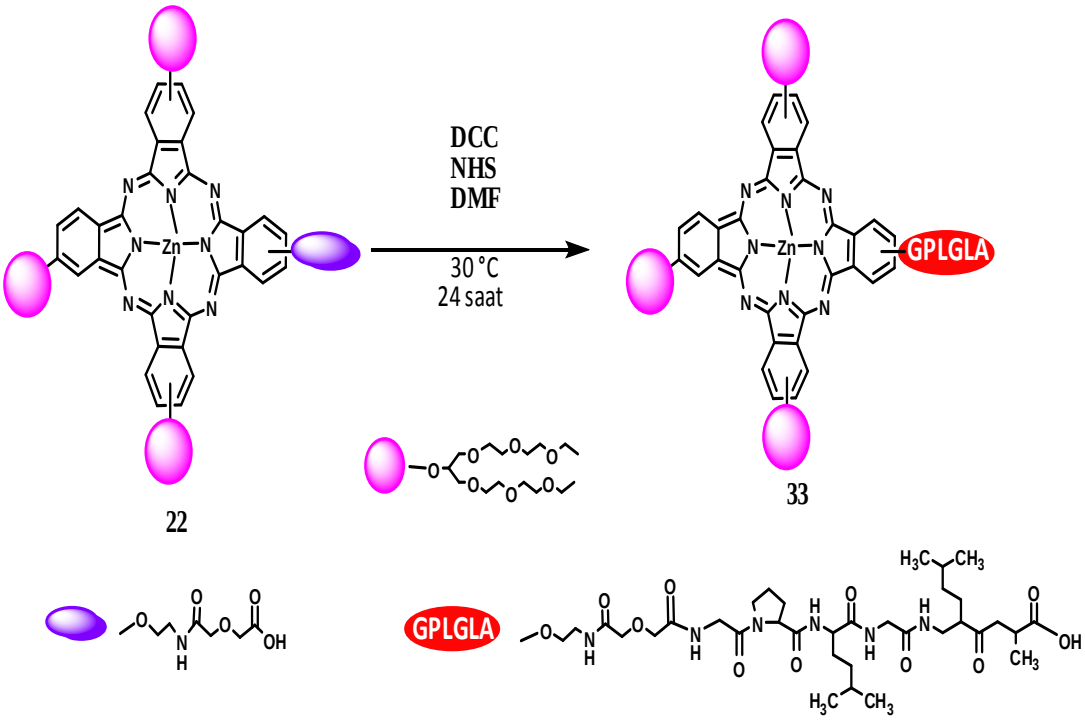
Spektrum 6.258. **32** numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

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



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

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

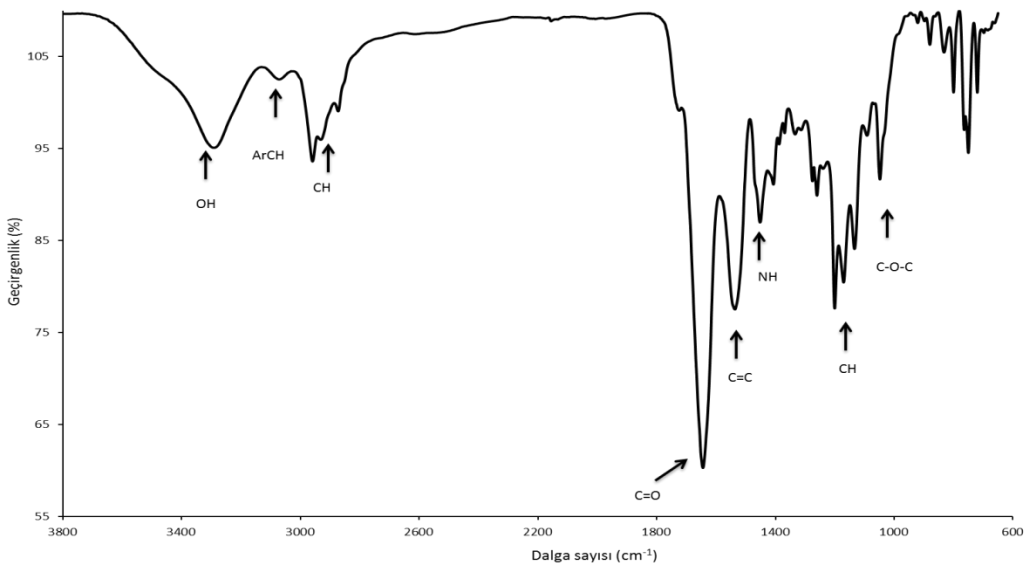


Şema 6.36. 33 numaralı bileşiğin sentezi.

20 mg (0.012 mmol) **22** numaralı bileşik 1mL DMF içerisinde çözüldükten sonra ilave edilen 3.6 mg (0.017 mmol) disiklohekzilkarbodiimid (DCC) ve 2 mg (0.017 mmol) N-hidroksisüksiniimid (NHS) ile 10 dakika süreyle aktifleştirilir. Bu süre sonunda 6.1 mg (0.012 mmol) N-ucu amino grubu ile fonksiyonel hale getirilmiş olan peptid dizisi üzerine ilave edilir. Reaksiyon karışımı 24 saat 30^{o}C'de karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı filtreden süzülerek ortamda reaksiyona girmeden kalan Pc ve peptid bileşenlerinin uzaklaştırılması için MeOH (2 × 20 mL) ve CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) ile yıkanır. Peptid bağlı reçine vakumda kurutulur.

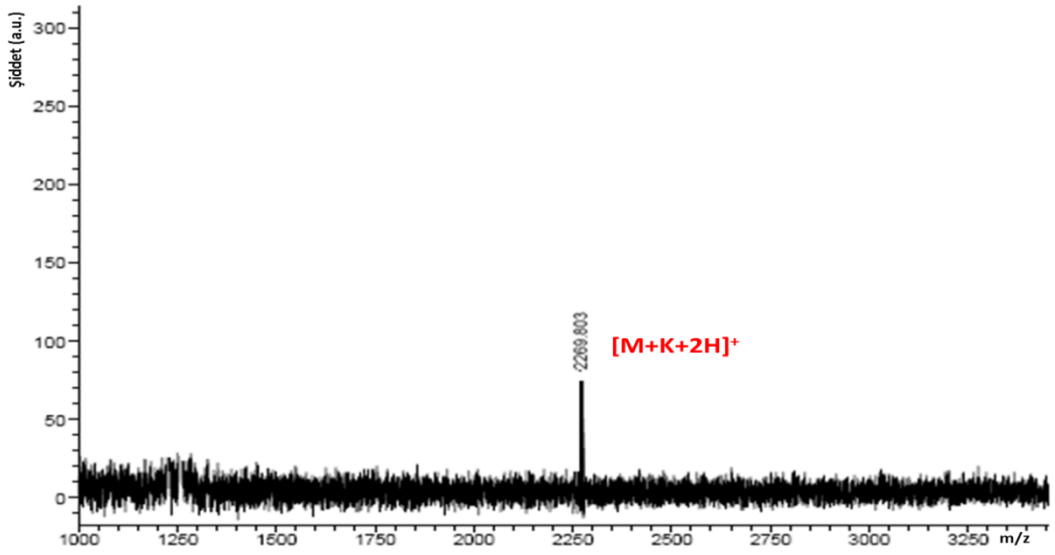
N-ucu Pc ile kapatılmış olan peptid dizisinin C-ucundaki resinin koparılması için reaksiyon ürünü TFA/TIS (triizopropilsilan) (95:5) ile 4 saat muamele edilir. Kopmuş olan resin süzülerek ayrılır ve peptid bağlı Pc (**PP**) konjugatı soğuk dietileter ile çöktürülerek santrifüjlenir ve vakumda kurutulur. CH_2Cl_2/C_2H_5OH (1:1) sistemide çözülen **PP** biobeads kolonda CH_2Cl_2 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Kapalı formülü $C_{107}H_{155}N_{15}O_{32}Zn$ olan molekül için ulaşılan verim %25'tir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



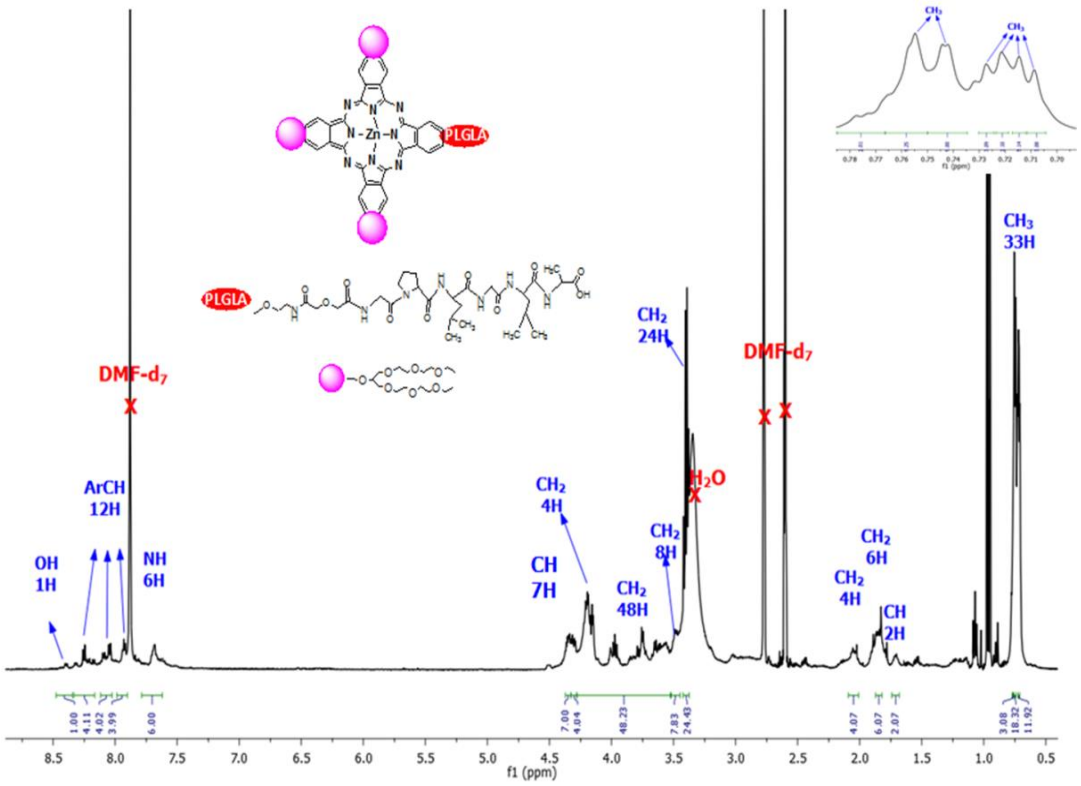
Spektrum 6.260. 33 numaralı bileşiğe ait FT-IR spektrumu.

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



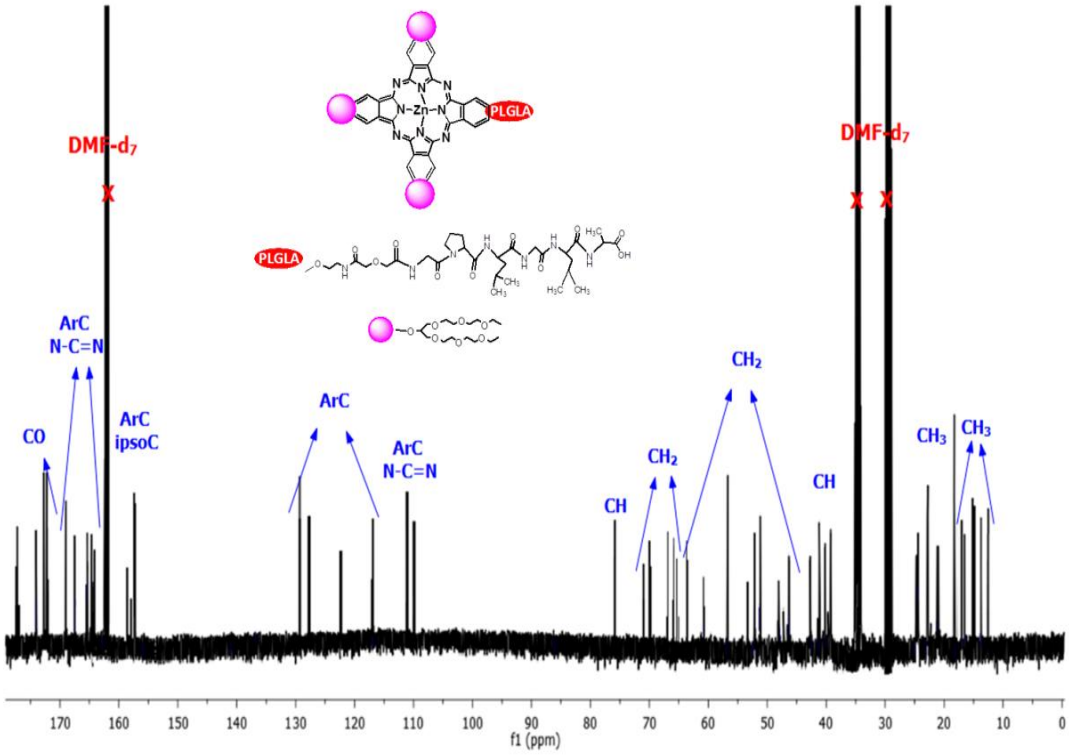
Spektrum 6.261. **33** numaralı bileşiğin MALDI-TOF kütle spektrumu.

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



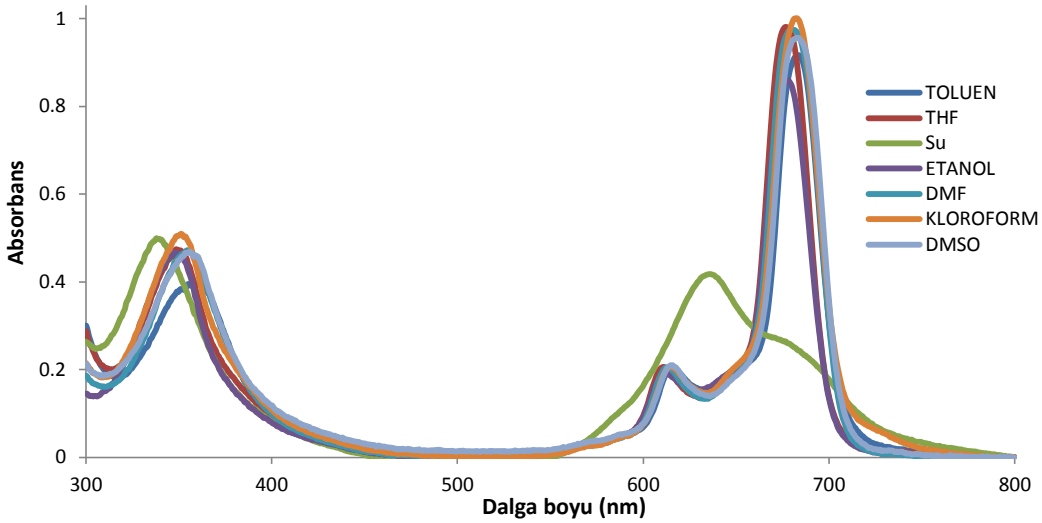
Spektrum 6.262. **33** numaralı bileşiğin DMF-d_7 içerisinde alınmış ^{1}H-NMR spektrumu.

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



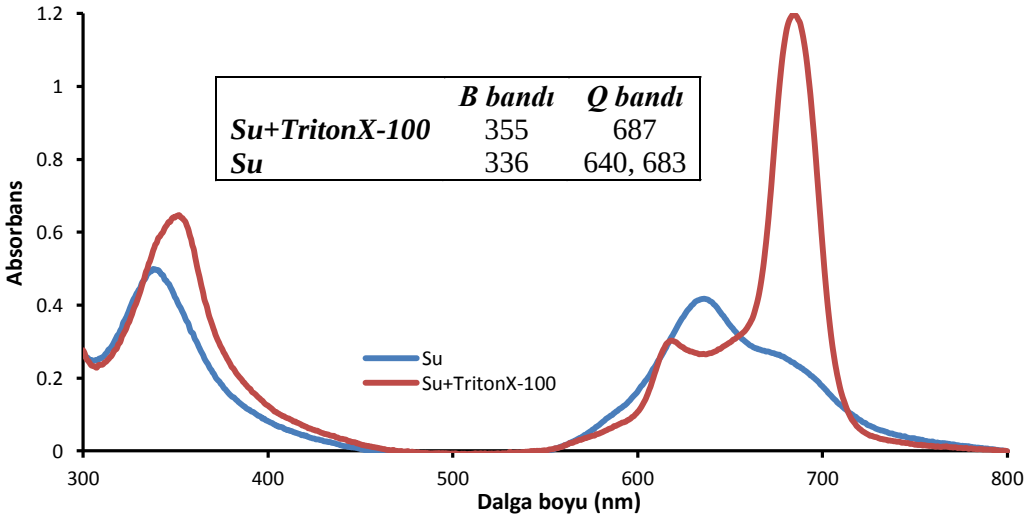
Spektrum 6.263. 33 numaralı bileşiğinin DMF- d_7 içerisinde alınmış ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ = CH_3 (12.96, 13.98, 15.21, 15.64, 16.88, 17.47, 18.44, 21.66, 23.06, 24.84, 25.00), CH_2 (46.82, 47.82, 48.49, 51.55, 52.68, 53.92, 56.98, 57.31, 61.34, 63.86, 63.97, 65.69, 66.39, 67.47, 70.15, 70.58, 75.55, 39.67, 40.10, 40.80, 41.50, 43.33, 76.44), CH_2 (65.69, 66.39, 67.47, 70.15, 70.58, 75.55), CH (39.67, 40.10, 40.80, 41.50, 43.33, 76.44, 76.55), ArC (117.51, 117.57, 123.00, 128.43, 129.98), ipsoC (157.78, 158.05, 158.64, 159.34), C=O (172.45, 172.88, 173.42, 174.82, 177.61, 178.04, 178.31).



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

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

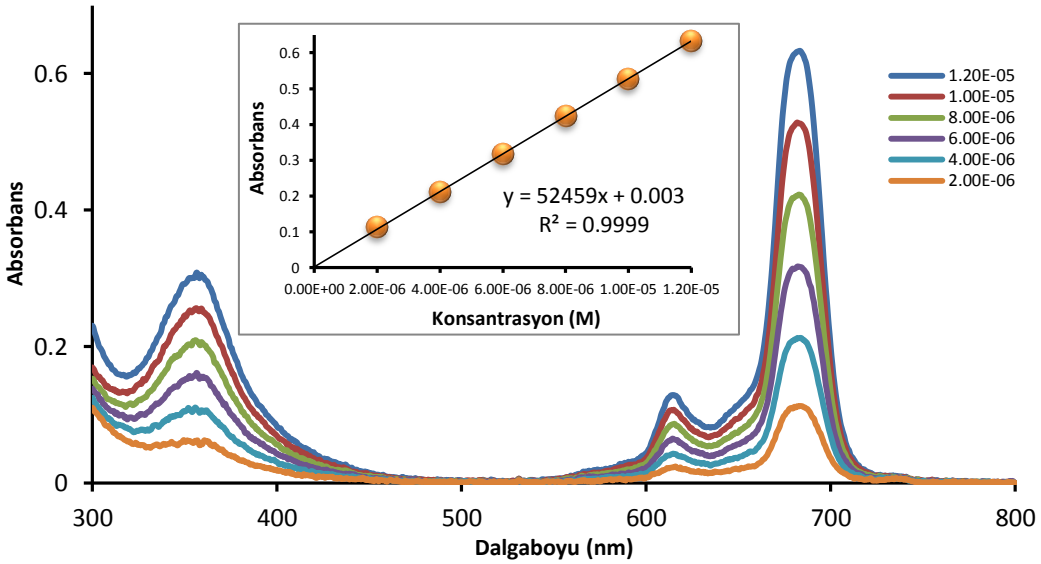


Spektrum 6.265. 33 numaralı bileşiğin 1.10^{-5} M konsantrasyonda su ve su+TritonX-100 içerisindeki UV-Vis. spektrumu.

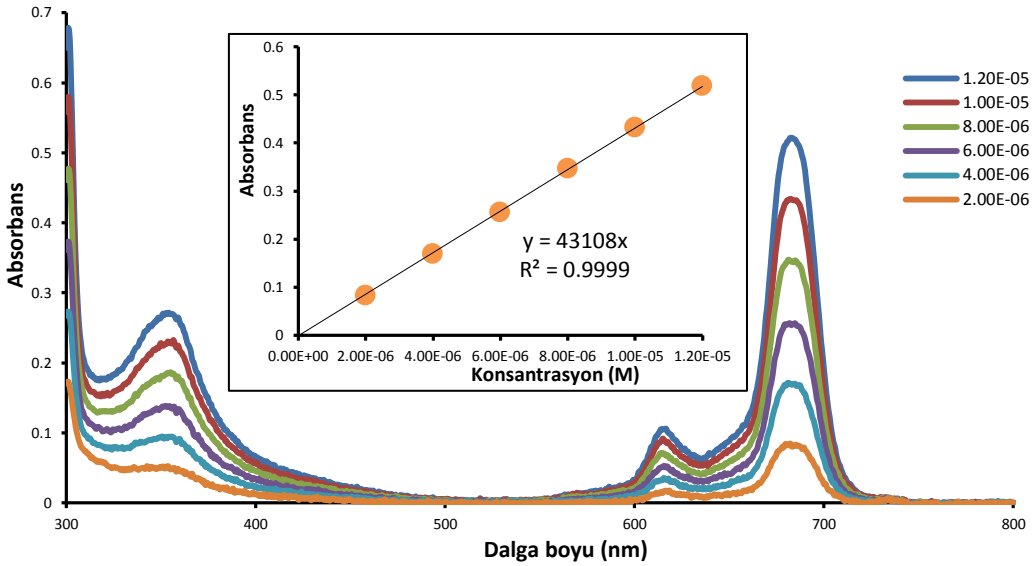
6.10.2. Peptid Konjuge ZnPc Türevlerinin (32,33) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

6.10.2.1. Agregasyon Ölçümleri

Sentezlenen peptid konjuge ftalosiyanin bileşiklerinin agregasyon özellikleri, bölüm 6.2.2.1'de belirtildiği gibi $2x10^{-6}$-$1.2x10^{-5}$ konsantrasyon aralığında DMSO çözücüsü içerisindeki absorpsiyonları ölçülerek incelenmiştir.



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



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

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

	Q bandı λ_{max} ***(nm)***	***log ε***	***B bandı*** λ_{max} ***(nm)***
32	687	4.72	362
33	687	6.67	360
Std-ZnPc*	672	5.14	358

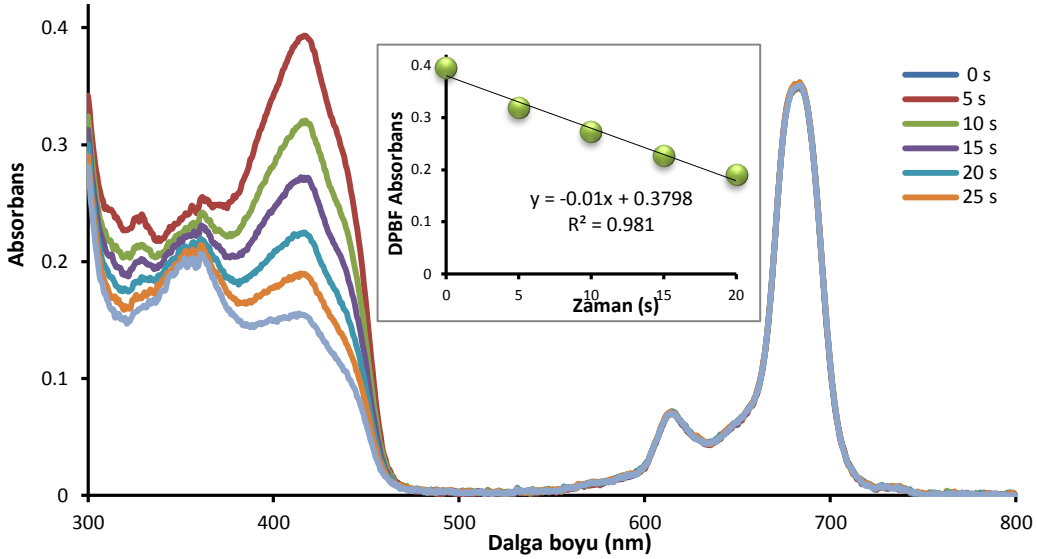
*[Gürol et al., 2007]

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

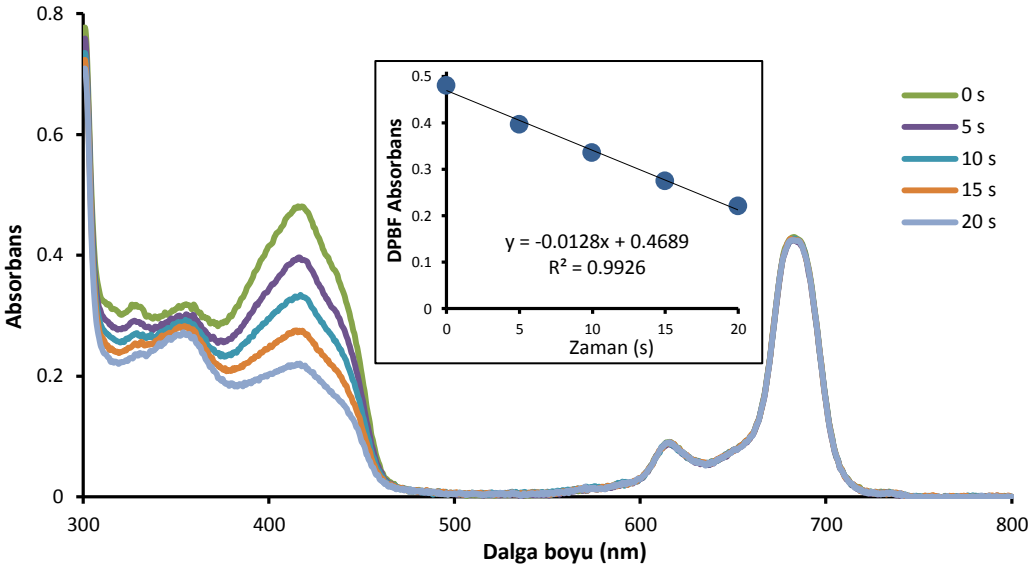
6.10.2.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.10.2.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ)

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



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



Spektrum 6.269. **33** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis spektrumu değişimi.

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

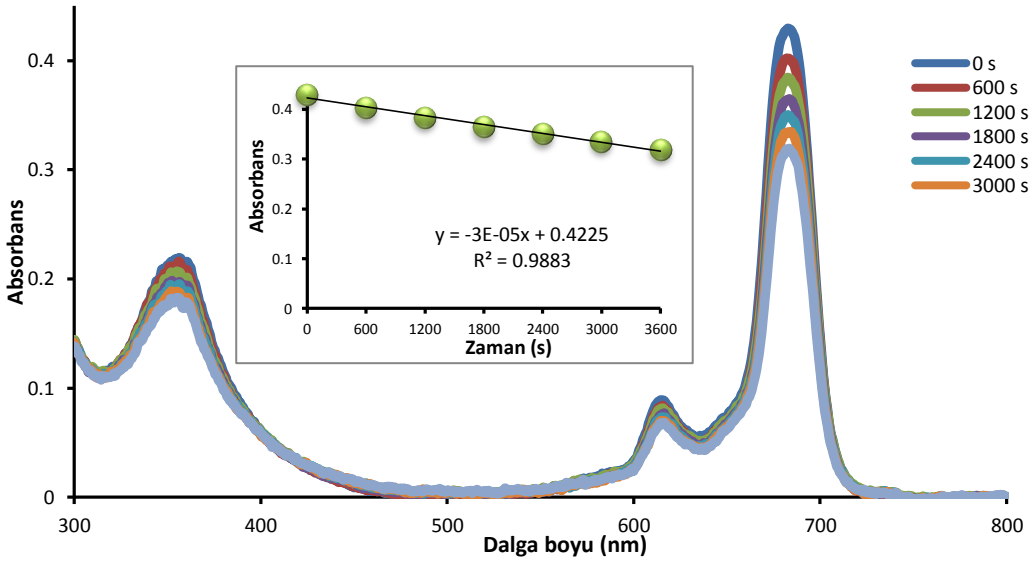
Tablo 6.19. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri.

	ΔA/Δt	***α***	**φ_Δ**
32	0.010	0.534	0.34
33	0.013	0.504	0.46
Std-ZnPc*	0.034	0.927	0.67

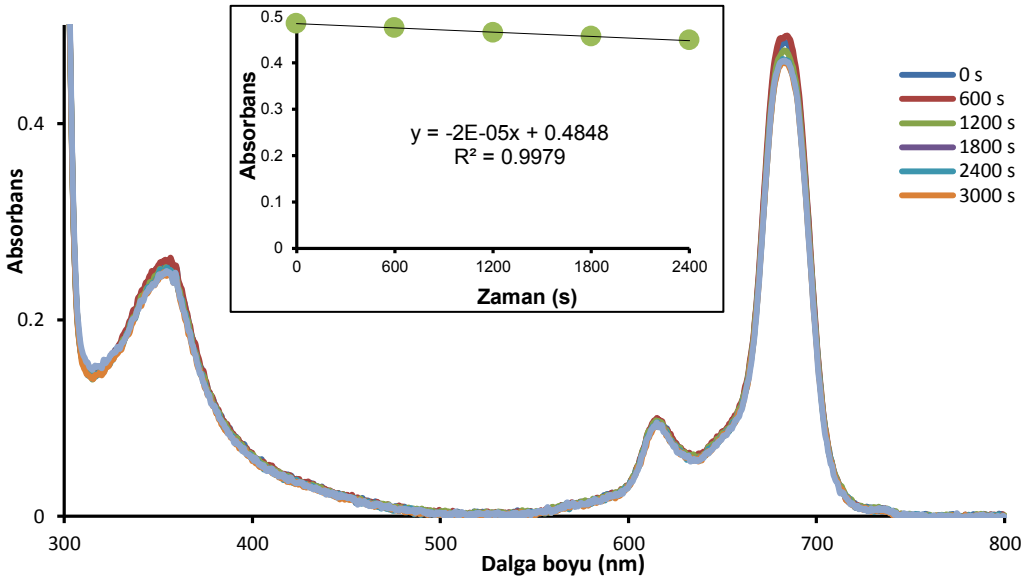
*[Gürol et al., 2007]

6.10.2.2.2. Fotobozunma Kuantum Verimi (φ_d)

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



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



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

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

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

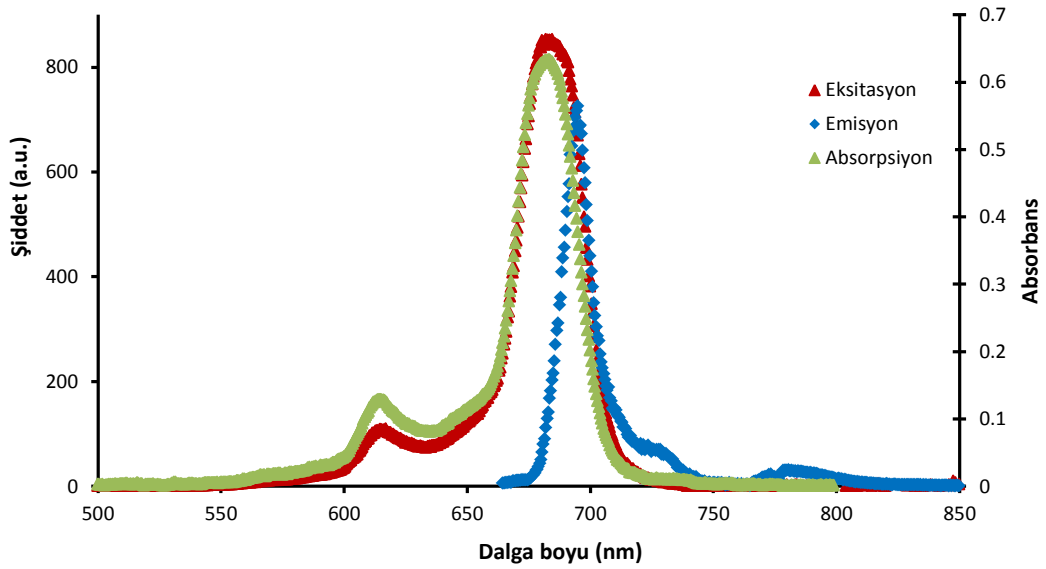
	$\Delta A/\Delta t$	φ_d $(x10^{-5})$
32	$3x10^{-5}$	2.96
33	$2x10^{-5}$	2.53
Std-ZnPc*	$5x10^{-5}$	2.61

*[Gürol et al., 2007]

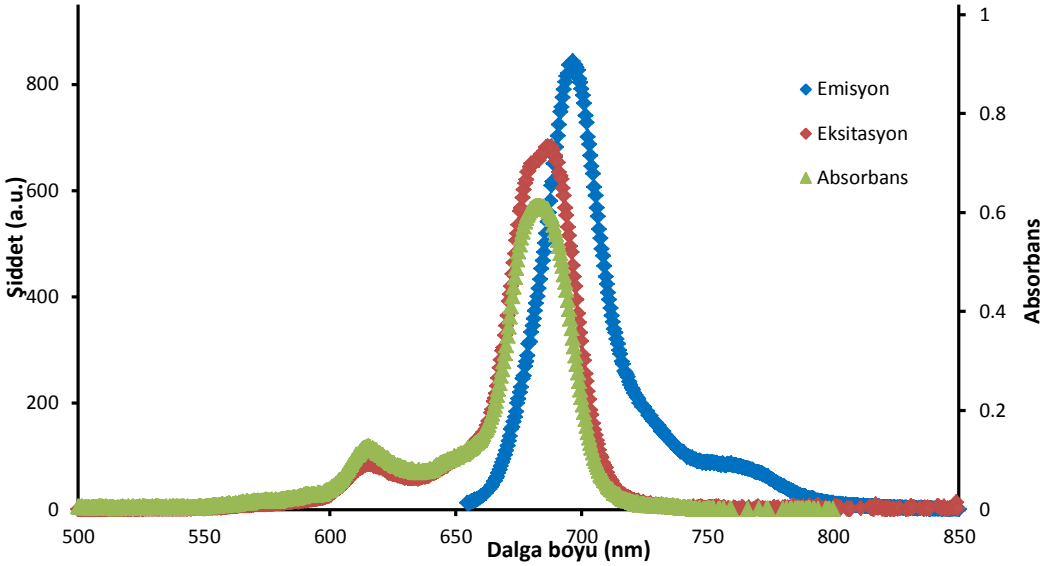
6.10.2.3. Fotofiziksel Ölçümler

Fotofiziksel ölçümler Bölüm 6.2.2.3'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

6.10.2.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



Spektrum 6.272. **32** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 655 nm).



Spektrum 6.273. **33** numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 645 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.21 ve 6.22). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğin değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 6.21. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	Eksitasyon λ_{Ex} ***(nm)***	***Emisyon*** λ_{Em} ***(nm)***	***Stoke Kayması*** Δ_{Stokes} ***(nm)***
32	681	690	9
33	686	695	9
Std-ZnPc*	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6.22. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**32, 33**) floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

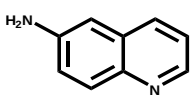
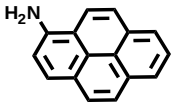
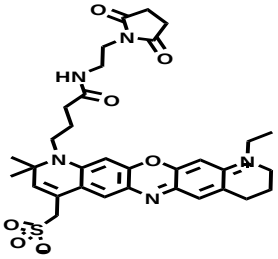
	φ_F	τ_F ***ns***	τ_0 ***ns***	k_F $s^{-1}(x10^8)$
32	0.19	3.78	20.23	1.47
33	0.16	4.08	25.99	1.09
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

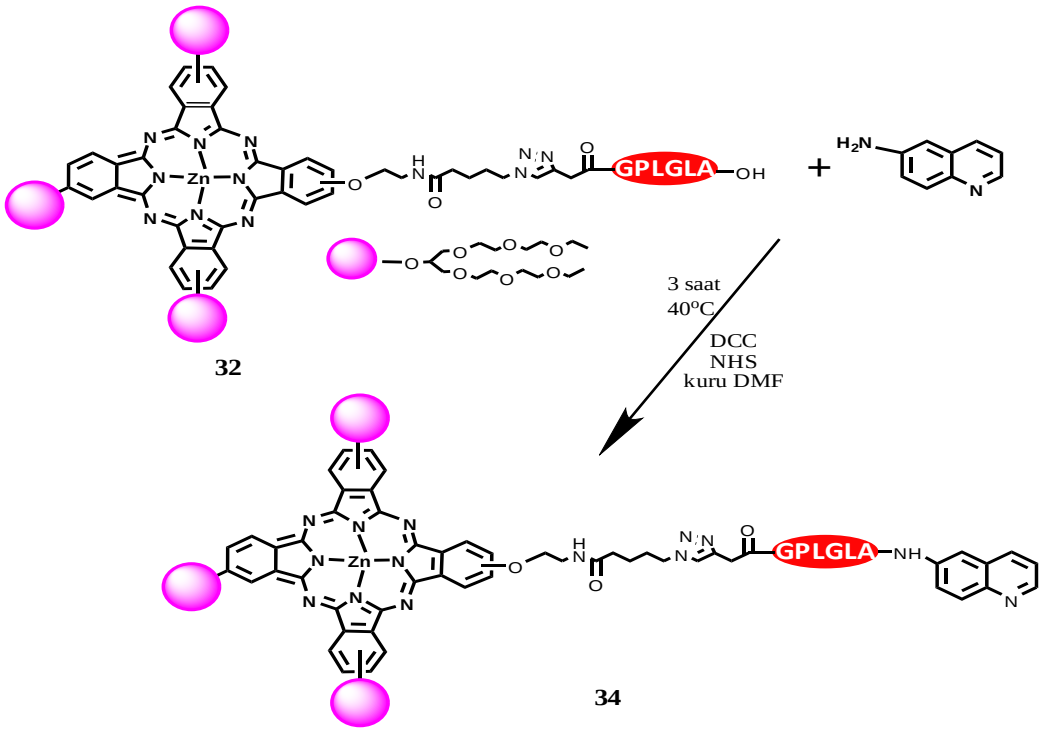
6.10.3. Söndürücü Konjugasyonu ve Karakterizasyonu

FRET oluşumunun sağlamak amacıyla, **32** ve **33** numaralı peptid konjuge Pc bileşikleri söndürü ile konjuge edilerek PROB yapısı oluşturulmuştur. FRET ışımasız bir enerji transfer prosesidir. PROB yapısında uyarılmış haldeki Pc bileşiği (donör) enerjisini söndürücü bileşiğe (akseptör) aktarır. Teorik olarak bu enerji tranferinin gerçekleşmesi için Pc bileşiğinin emisyon spektrumu ile söndürücü bileşiğin absorpsiyon spektrumunun örtüşmesi gerekmektedir. Ancak Lovell ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada PS ve Q'ın spektral örtüşmesinin singlet oksijen üretiminden bağımsız olduğuna yönelik bir çalışma yayınlamışlardır. Buradan yola çıkılarak tez çalışmasında spektral olarak iyi örtüşen ve örtüşmeyen 3 çeşit söndürücü kullanılmıştır. Kullanılan söndürücü bileşiklerin özellikleri Tablo 6.23'te görülmektedir.

Tablo 6.23. Söndürücü bileşiklerinin DMSO içerisindeki spektral özellikleri.

	Q_1 ***6-aminokinolin***	***Q_2*** ***1-aminopiren***	***Q_3*** ***Atto-680®***
λ_{abs}	375	390	684
λ_{em}	557	480	700
$log\varepsilon$	3.68	4.58	5.03
yapı			

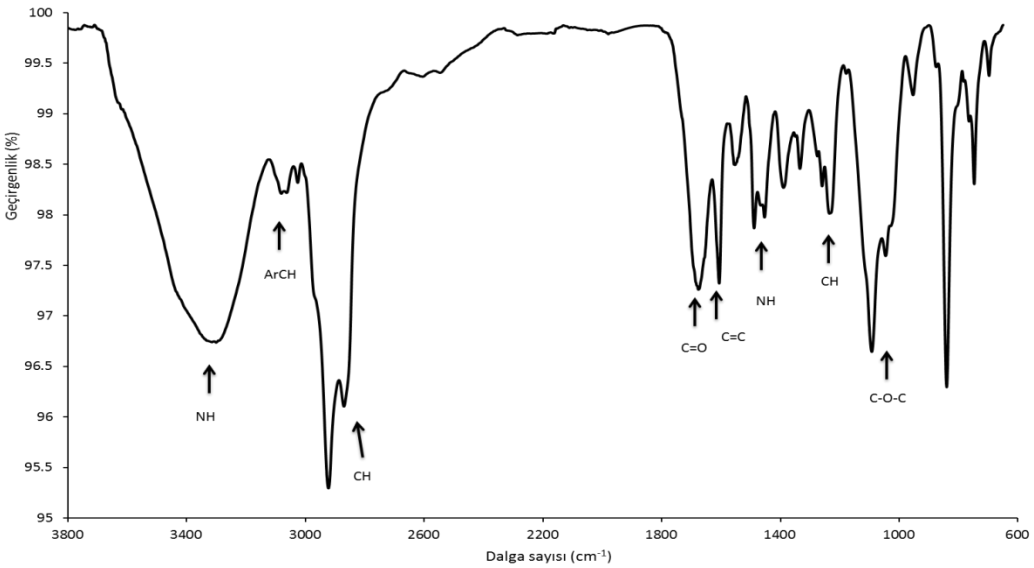
6.10.3.1. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(kinolin-6-ilamino)hekzilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(1-(5-(2-metoksietilamino)-5-oksopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksi amido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PPQ" Sentezi (34)



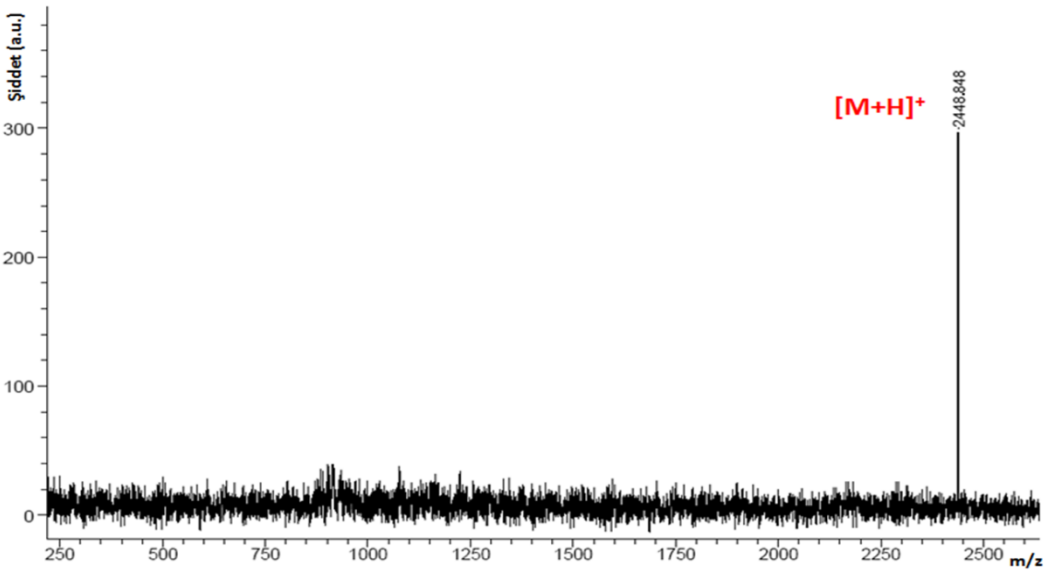
Şema 6.37. 34 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0043 mmol) **32** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.33mg (0.0065mmol) DCC ve 0.74 mg (0.0065mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.62mg (0.0043mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek Biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü $C_{121}H_{168}N_{20}O_{30}Zn$ olan bileşik için ulaşılan verim %82.53'tür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

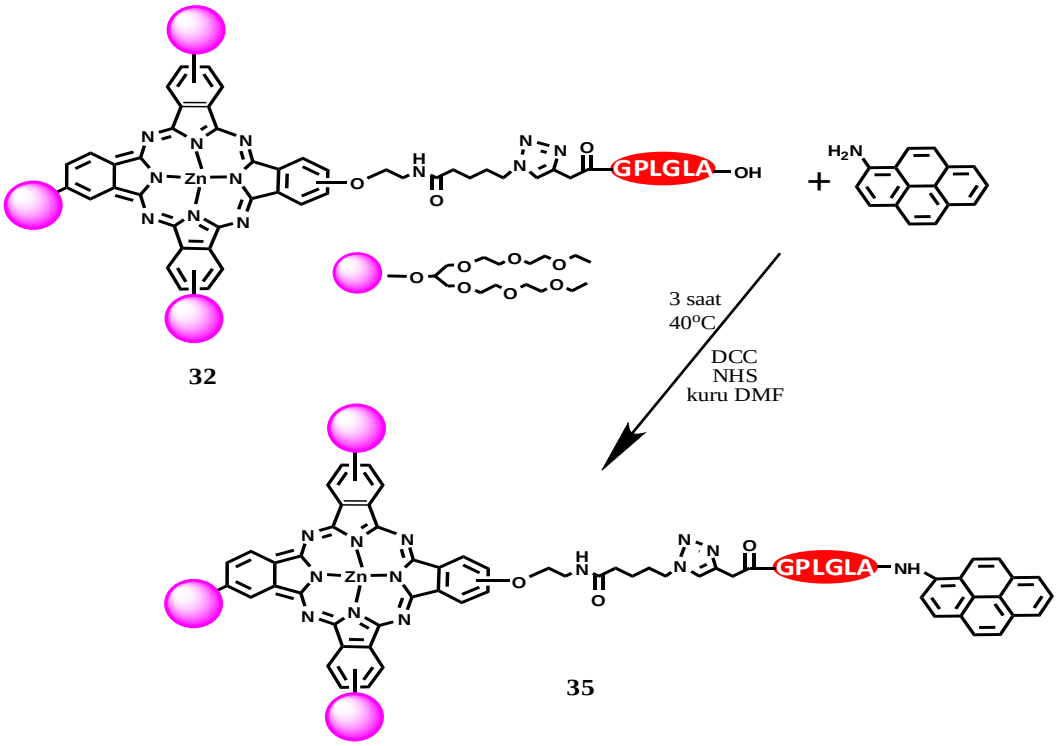


IR spektrumu (cm^{-1}): 3335 (N-H gerilmesi), 3090 (ArCH gerilmesi), 2927-2876 (Alifatik CH gerilmesi), 1685 (C=O gerilmesi), 1609 (C=C gerilmesi), 1491 (NH eğilmesi), 1239 (CH eğilmesi), 1096 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2448.848 $[M+H]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

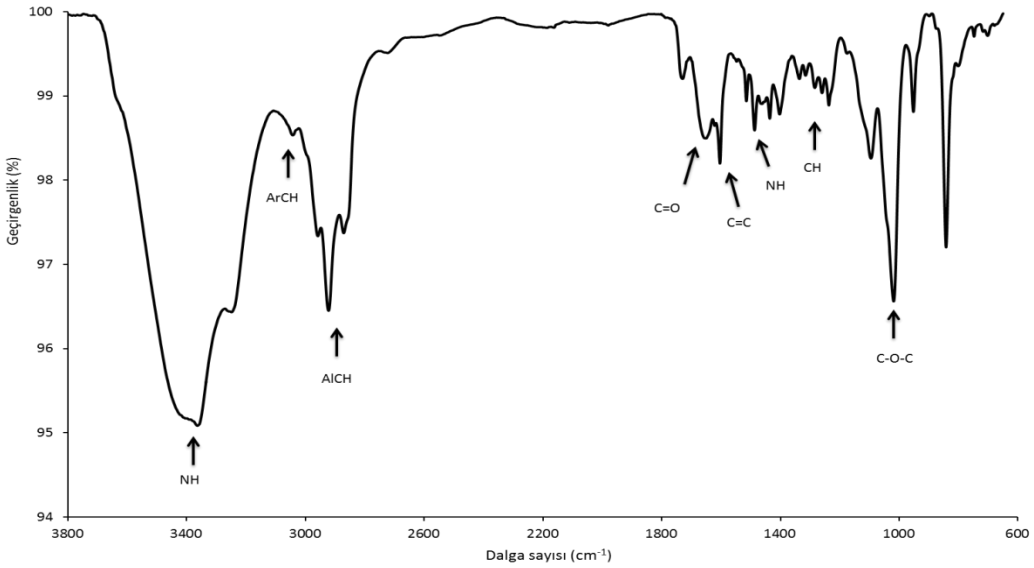
6.10.3.2. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(piren-1-amino)hekzilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(1-(5-(2-metoksietilamino)-5-oksopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksi amido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PPQ" Sentezi (35)



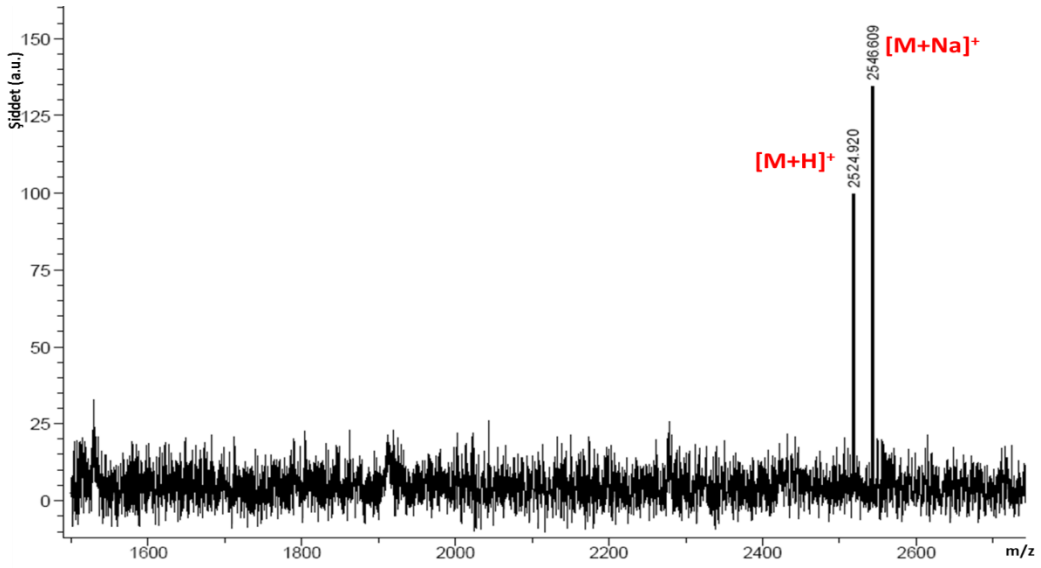
Şema 6. 38. **35** numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0043 mmol) **32** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.33mg (0.0065mmol) DCC ve 0.74 mg (0.0065mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.93mg (0.0043mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek Biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü $C_{128}H_{173}N_{19}O_{30}Zn$ olan bileşik için ulaşılan verim %85.43'tür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

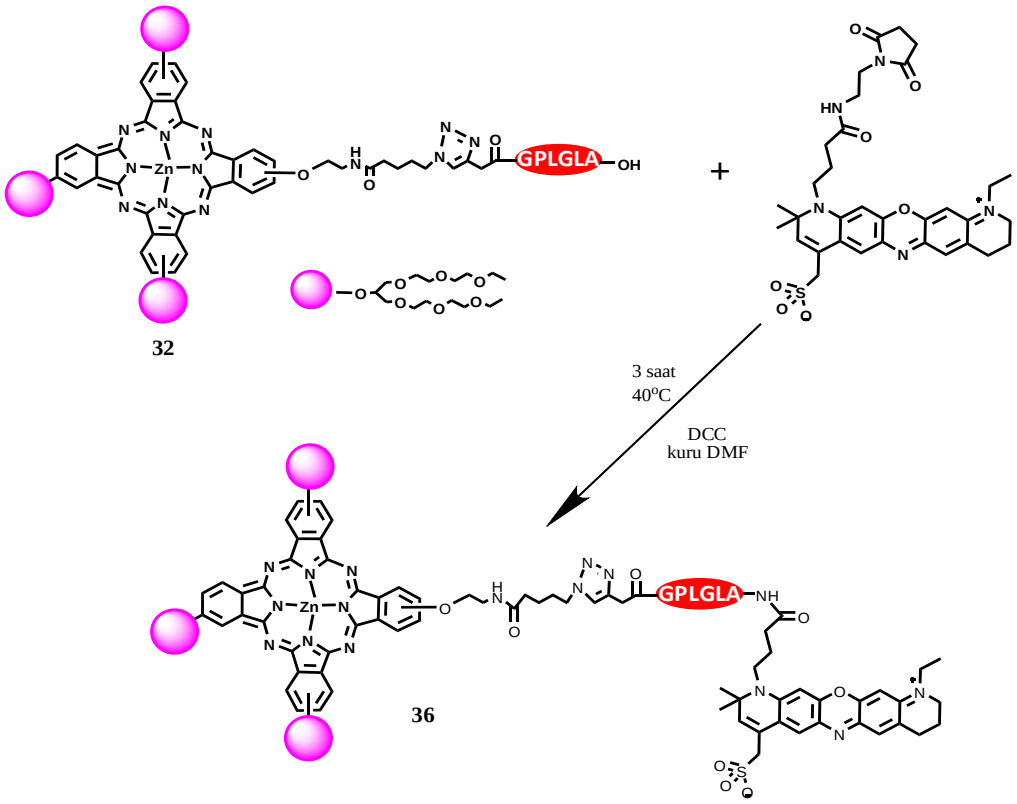


<u>IR spektrumu (cm^{-1})</u>: 3380 (N-H gerilmesi), 3051 (ArCH gerilmesi), 2928-2876 (AlCH gerilmesi), 1664 (C=O gerilmesi), 1609 (C=C gerilmesi), 1493 (NH eğilmesi), 1238 (CH eğilmesi), 1024 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



<u>Kütle Spektrumu</u>: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2524.920 $[M+H]^+$ ve 2546.609 $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

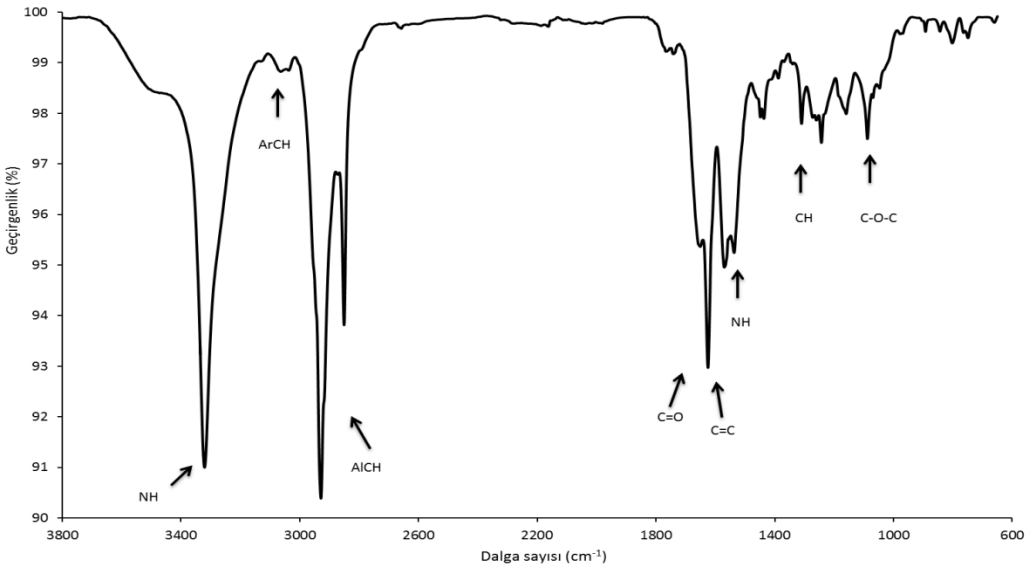
6.10.3.3. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(atto-amino)hekzilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(1-(5-(2-metoksietilamino)-5-oksopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)asetil)pirolidin-2-karboksi amido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PPQ" Sentezi (36)



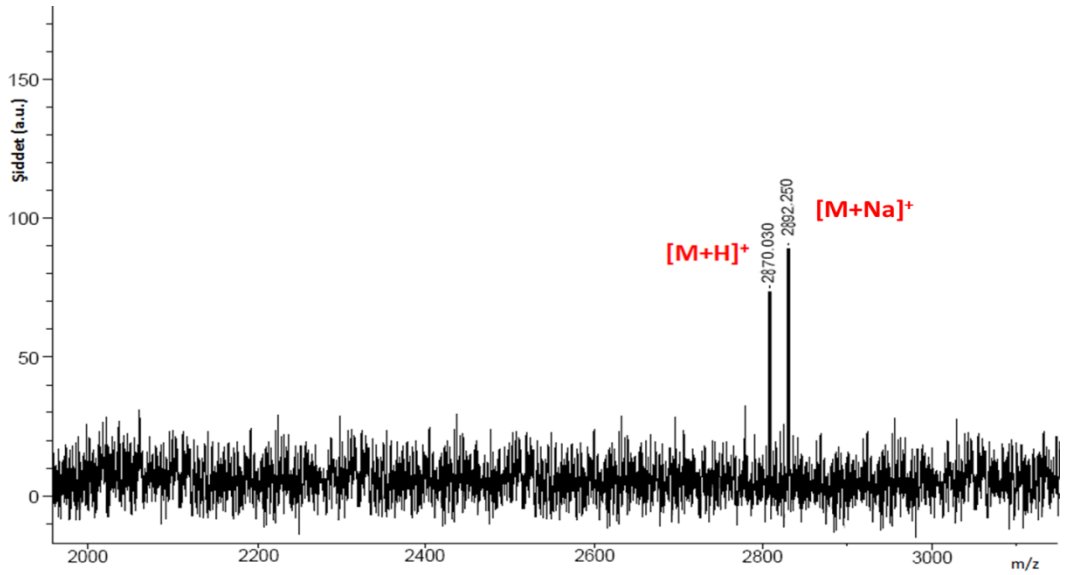
Şema 6. 39. 36 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0043 mmol) **32** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.33mg (0.0065mmol) DCC eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 2.24mg (0.0043mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek Biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü $C_{143}H_{199}N_{21}O_{35}SZn$ olan bileşik için ulaşılan verim %91.16'dır.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

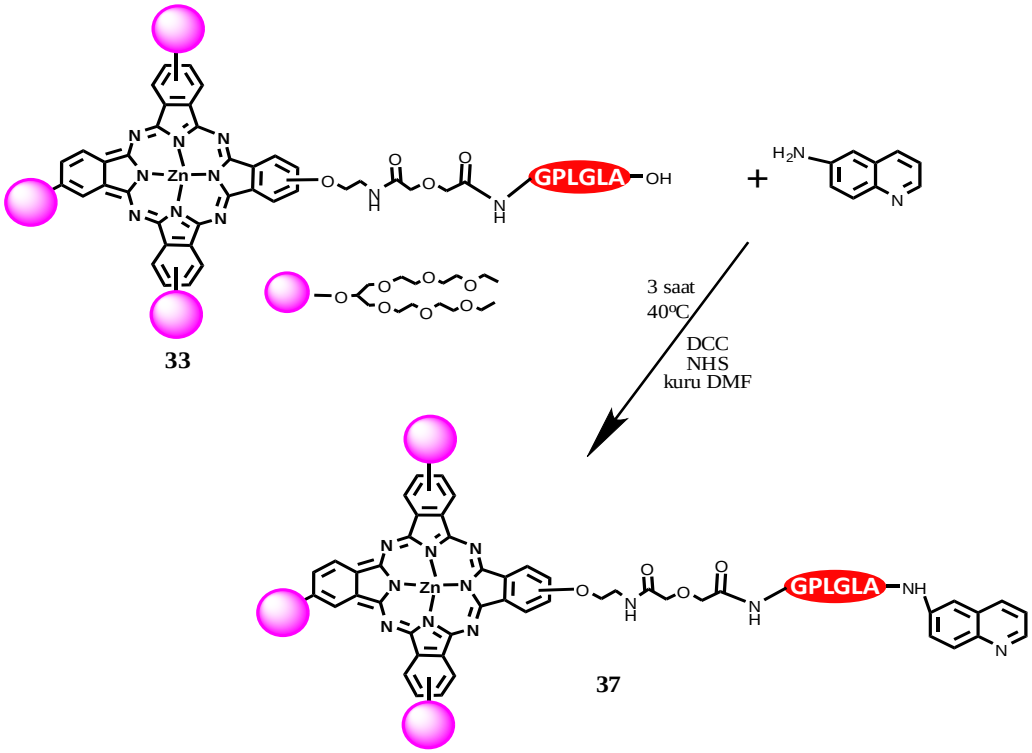


IR spektrumu (cm^{-1}): 3322 (N-H gerilmesi), 3061 (ArCH gerilmesi), 2936-2854 (AlCH gerilmesi), 1660 (C=O gerilmesi), 1616 (C=C gerilmesi), 1575-1544 (NH eğilmesi), 1312 (CH eğilmesi), 1085 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2870.030 $[M+H]^+$ ve 2892.250 $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

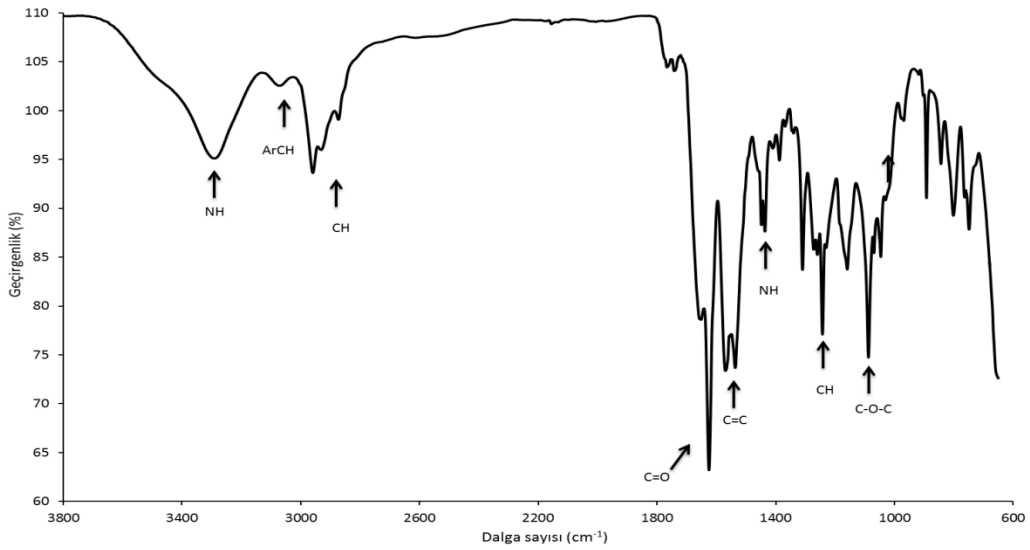
6.10.3.4. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(kinolin-6-ilamino)hekzilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(2-(2-metoksi etilamino)-2-oksoetoksi) asetil)pirolidin-2-karboksiamido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PPQ" Sentezi (37)



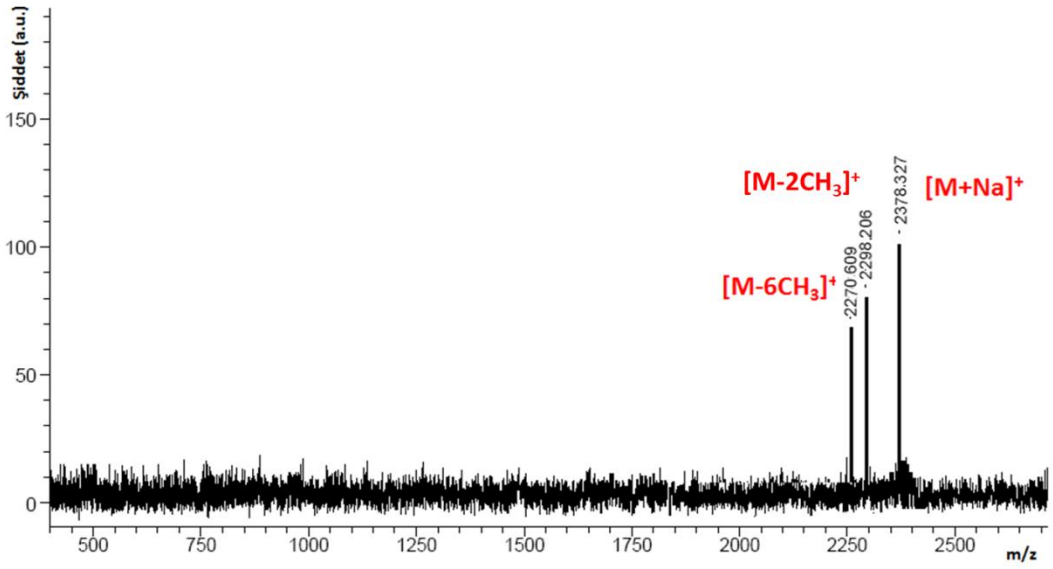
Şema 6. 40. **37** numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0045 mmol) **33** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.39mg (0.0068mmol) DCC ve 0.78mg (0.0068mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.65mg (0.0045mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü $C_{116}H_{161}N_{17}O_{31}Zn$ olan bileşik için ulaşılan verim %74.65'tir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

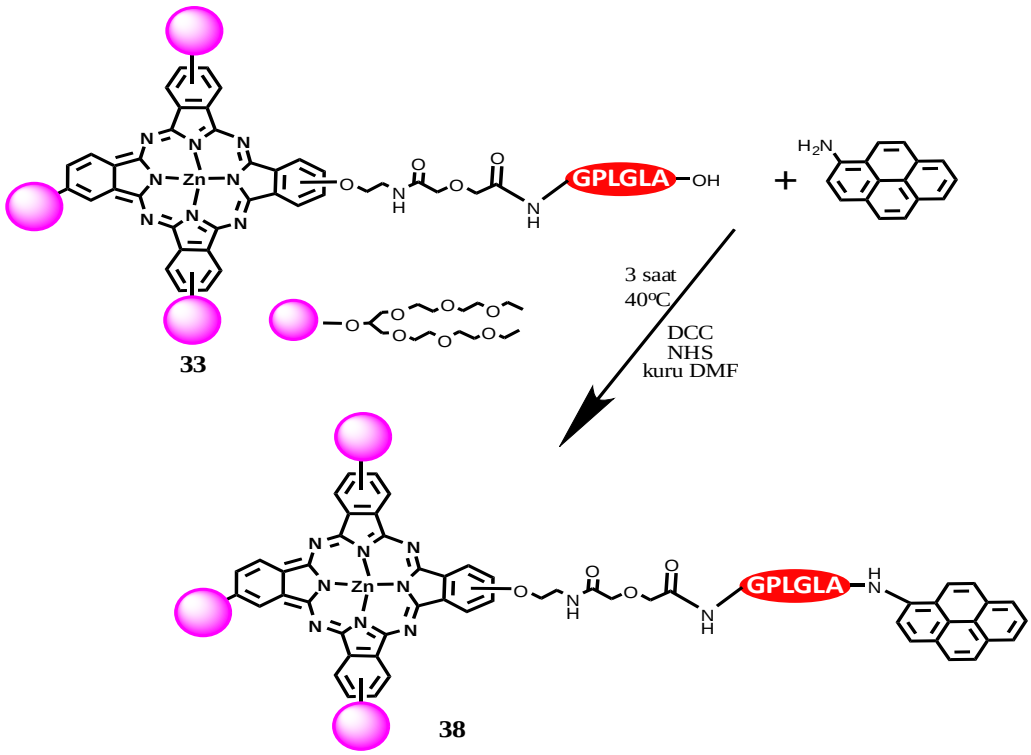


IR spektrumu (cm^{-1}): 3311 (N-H gerilmesi), 3088 (ArCH gerilmesi), 2965-2878 (Alifatik CH gerilmesi), 1660/1627 (C=O gerilmesi), 1572/1540 (C=C gerilmesi), 1438 (NH eğilmesi), 1243 (CH eğilmesi), 1088 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2270.609 $[M-6CH_3]^+$, 2298.206 $[M-CH_3]^+$ ve 2378.327 $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

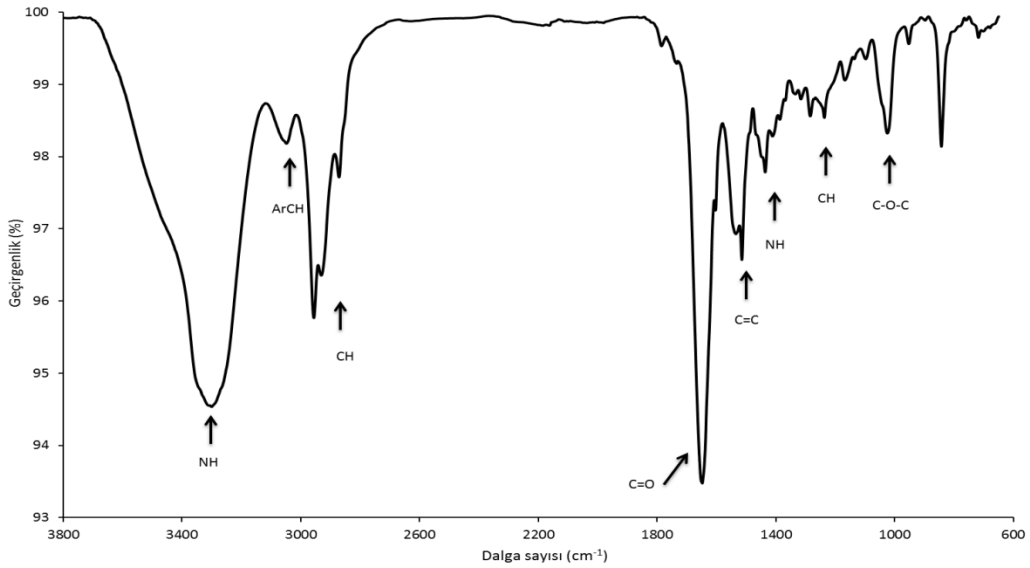
6.10.3.5. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(piren-1-amino)hekzilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(2-(2-metoksietilamino)-2-oksoetoksi) asetil)pirolidin-2-karboksiamido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PPQ" Sentezi (38)



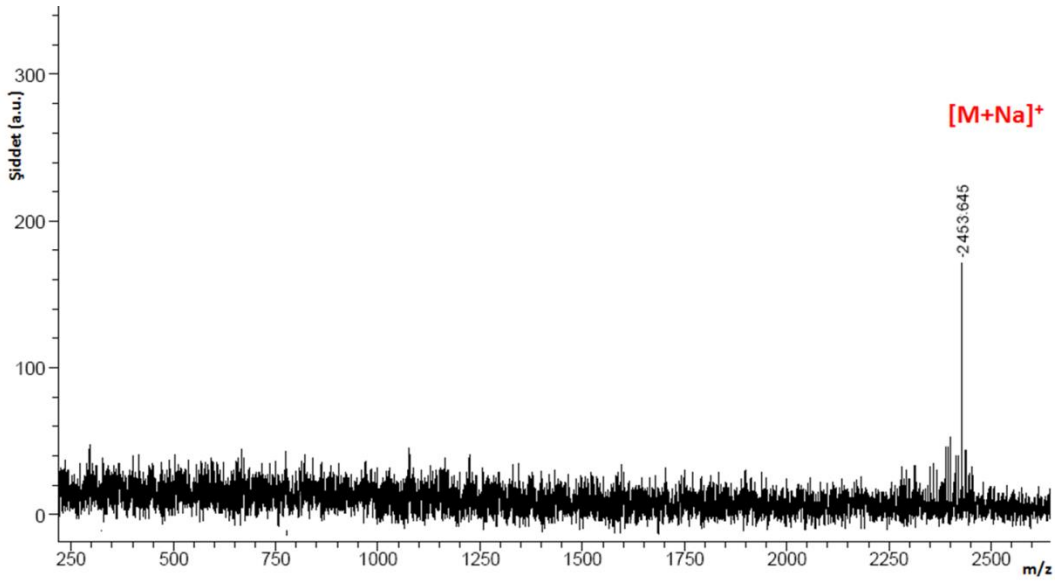
Şema 6. 41. 38 numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0045 mmol) **33** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.39mg (0.0068 mmol) DCC ve 0.78mg (0.0068 mmol) NHS eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 0.98mg (0.0045mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü $C_{123}H_{166}N_{16}O_{31}Zn$ olan bileşik için ulaşılan verim %72.25'tir.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

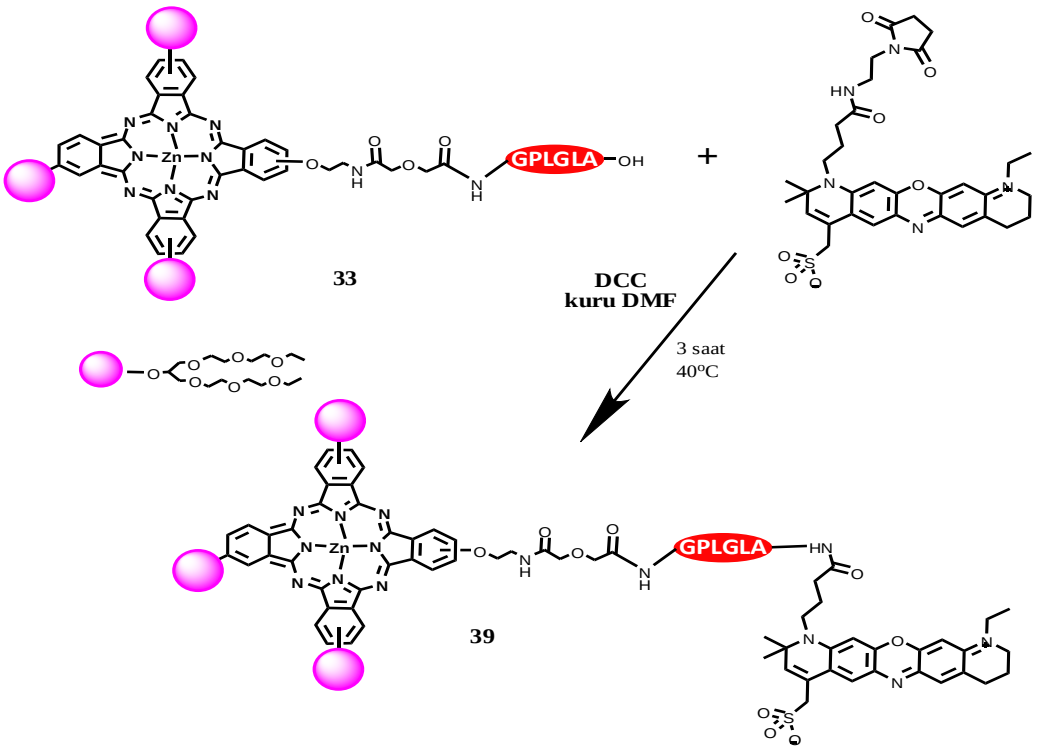


IR spektrumu (cm^{-1}): 3316 (N-H gerilmesi), 3062 (ArCH gerilmesi), 2958-2875 (Alifatik CH gerilmesi), 1656 (C=O gerilmesi), 1643/1516 (C=C gerilmesi), 1439 (NH eğilmesi), 1239 (CH eğilmesi), 1030 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.



Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2453.645 $[M+Na]^+$ moleküler iyon piklerinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

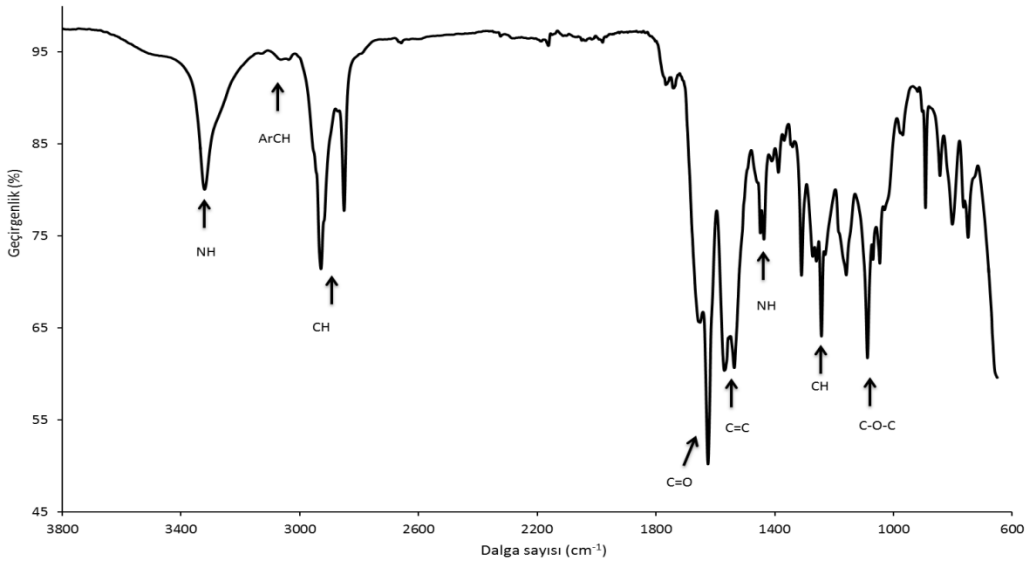
6.10.3.6. 2(3) - N-(1-(2-(2-izopentil-5-metil-3,6-diokso-6-(atto-amino)hekzilamino)-2-oksoetilamino)-5-metil-1-oksohekzan-2-il)-1-(2-(2-(2-metoksietilamino)-2-oksoetoksi) asetil)pirolidin-2-karboksiamido - 9(10), 16(17), 23(24) - tris - [2-(2-(2-etoksietoksi)etoksi)-1-(2-(2-etoksietoksi)) etoksimetil] etiloksi ftalosiyaninato Zn(II) "PPQ" Sentezi (39)



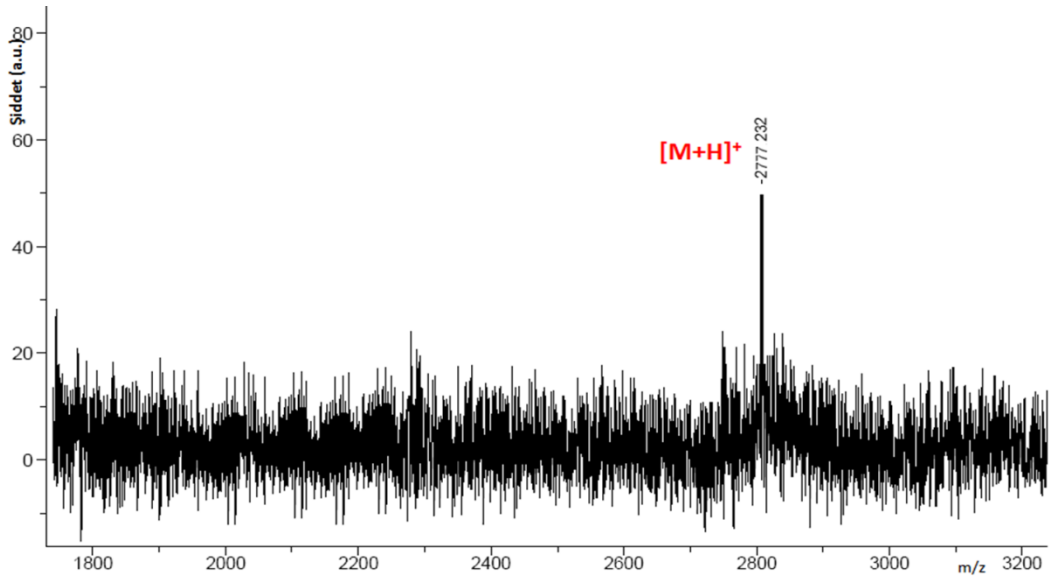
Şema 6. 42. **39** numaralı bileşiğin sentezi.

10 mg (0.0045 mmol) **33** numaralı bileşik 0.5mL DMF içerisinde çözülür ve bu karışıma 1.39mg (0.0068 mmol) DCC eklenmesiyle bileşikteki karboksil grubu 2 saat süreyle 50°C de karıştırılarak aktifleştirilir. Süre sonunda 2.35 mg (0.0045 mmol) söndürücü molekül eklenir ve 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan ürün hekzan ile çöktürülerek ayrılır. Çöktürülen ürün CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek biobeads matriksli jel filtrasyon tekniği ile temizlenir. Kapalı formülü $C_{138}H_{192}N_{18}O_{36}SZn$ olan bileşik için ulaşılan verim %75.83'tür.

Molekülün karakterizasyonu için yapılan spektroskopik analizlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:



IR spektrumu (cm^{-1}): 3325 (N-H gerilmesi), 3079 (ArCH gerilmesi), 2931-2852 (Alifatik CH gerilmesi), 1660/1626 (C=O gerilmesi), 1572/1539 (C=C gerilmesi), 1438 (NH eğilmesi), 1244 (CH eğilmesi), 1089 (C-O-C simetrik gerilmesi) piklerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir.

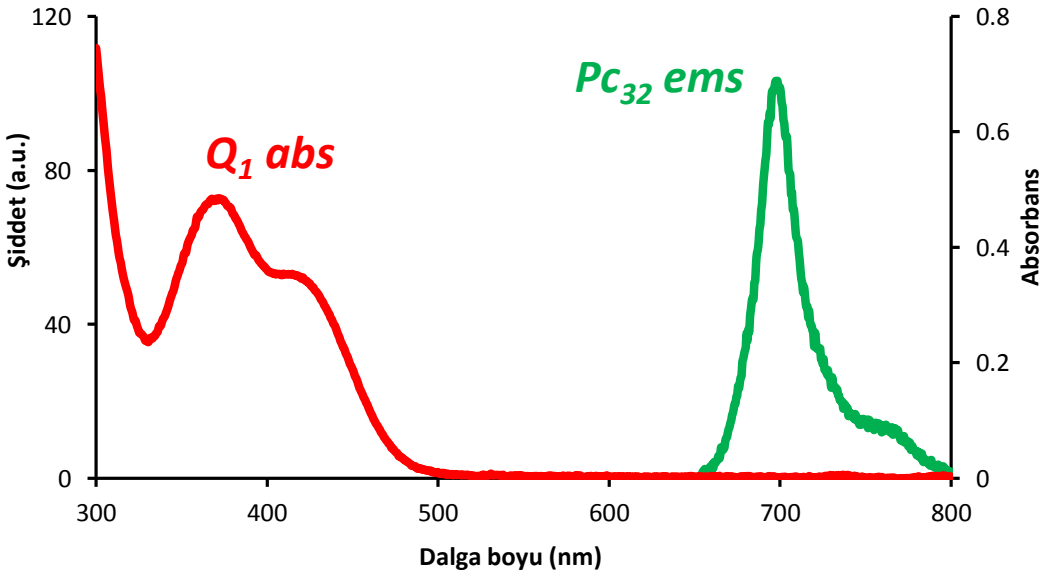


Kütle Spektrumu: Matriks olarak DHB kullanılarak yapılan MALDI-TOF-MS kütle analizinde gözlenen 2777.232 $[M+H]^+$ moleküler iyon pikinin varlığı beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

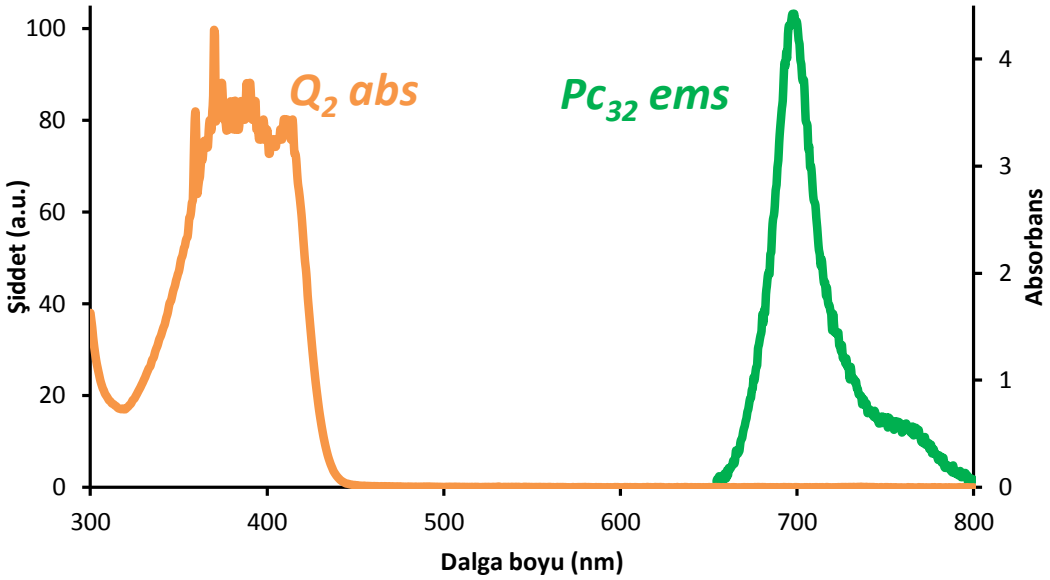
6.10.4. Söndürücü Konjuge ZnPc Türevlerinin (34-39) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Ölçümleri

6.10.4.1. Spektral Örtüşme Ölçümleri

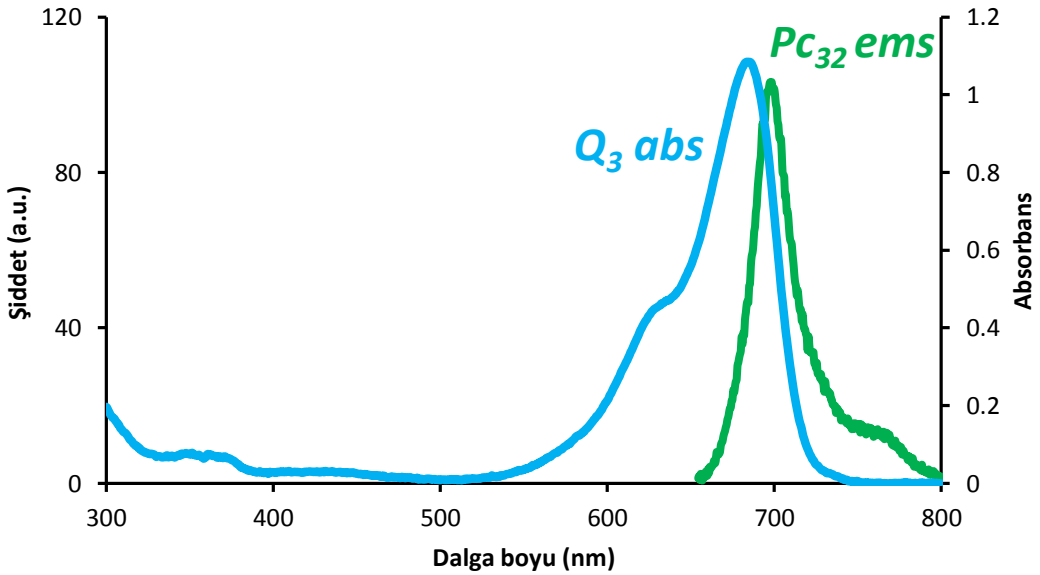
6.10.4.1.1. 32 numaralı PP bileşiğinin emisyonu ile Q_1, Q_2 ve Q_3 absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları



Spektrum 6. 274. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q_1** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.



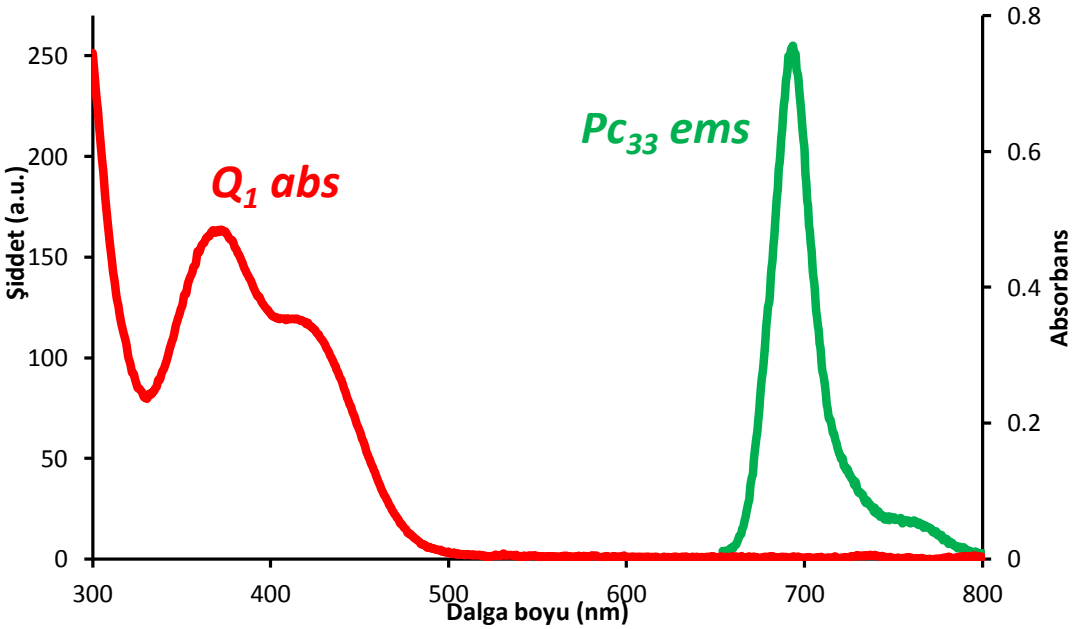
Spektrum 6. 275. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q_2** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.



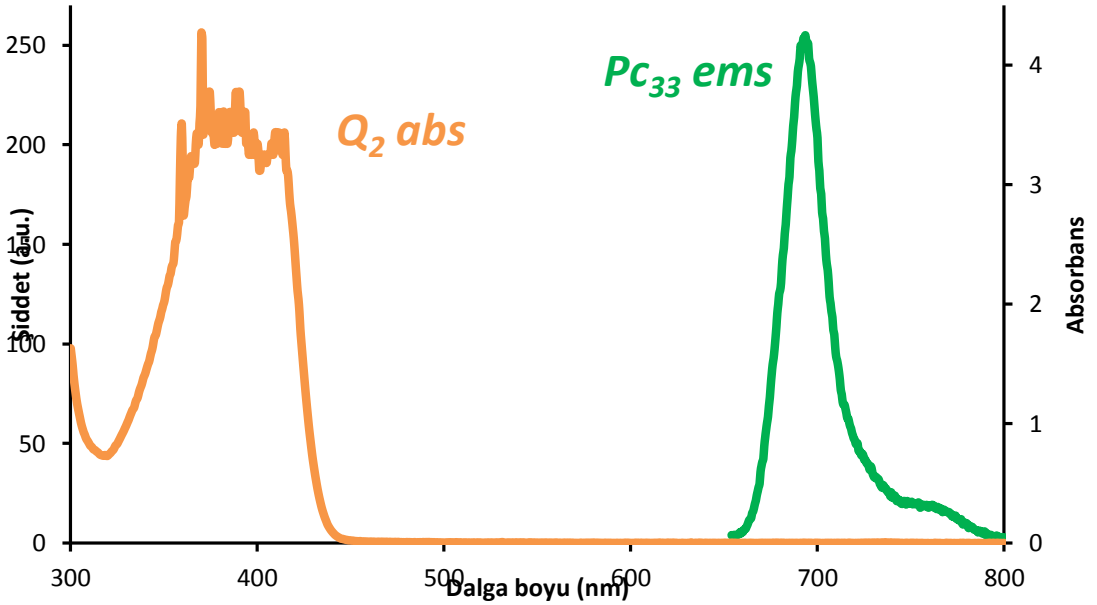
Spektrum 6. 276. DMSO içerisinde **32** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q_3** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.

32 numaralı bileşiğin emisyon spektrumu en yüksek oranda Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu ile örtüşmektedir.

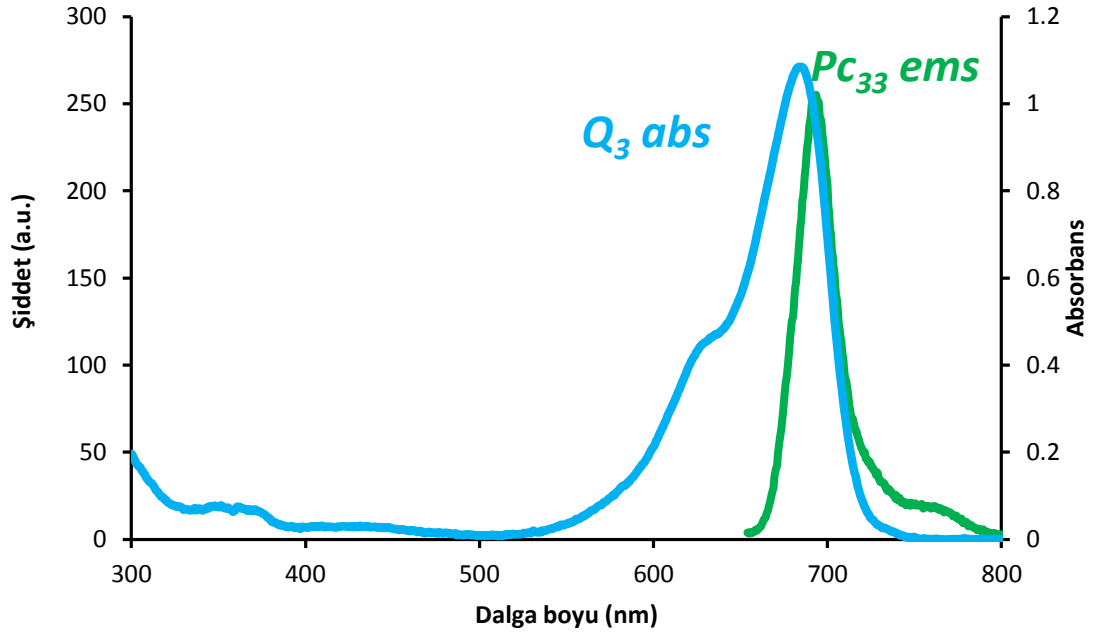
6.10.4.1.2. 33 numaralı PP bileşiğinin emisyonu ile Q_1, Q_2 ve Q_3 absorpsiyonları ile Örtüşme Spektrumları



Spektrum 6. 277. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q_1** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.



Spektrum 6. 278. DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q_2** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.



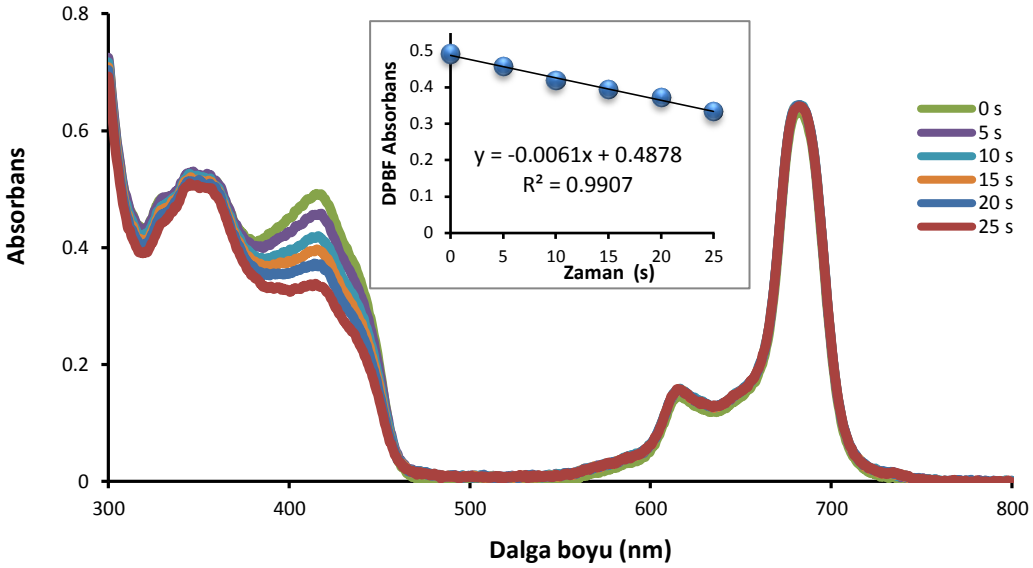
Spektrum 6. 279. . DMSO içerisinde **33** numaralı bileşiğin emisyon spektrumu ile **Q_3** bileşiğinin absorpsiyon spektrumu.

33 numaralı bileşiğin emisyon spektrumu en yüksek oranda Q_3 bileşiğinin absorpsiyon spektrumu ile örtüşmektedir.

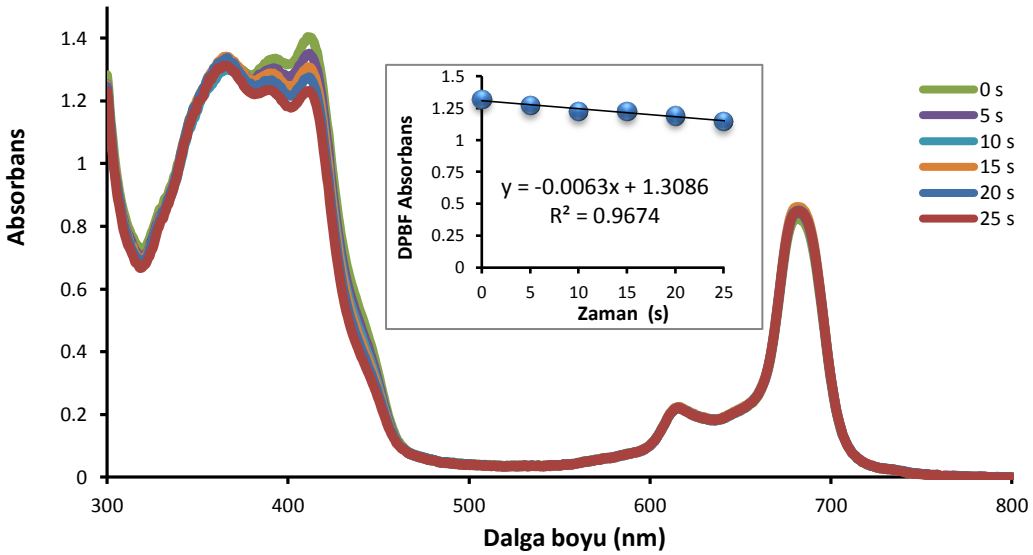
6.10.4.2. Fotokimyasal Ölçümler

6.10.4.2.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (φ_Δ)

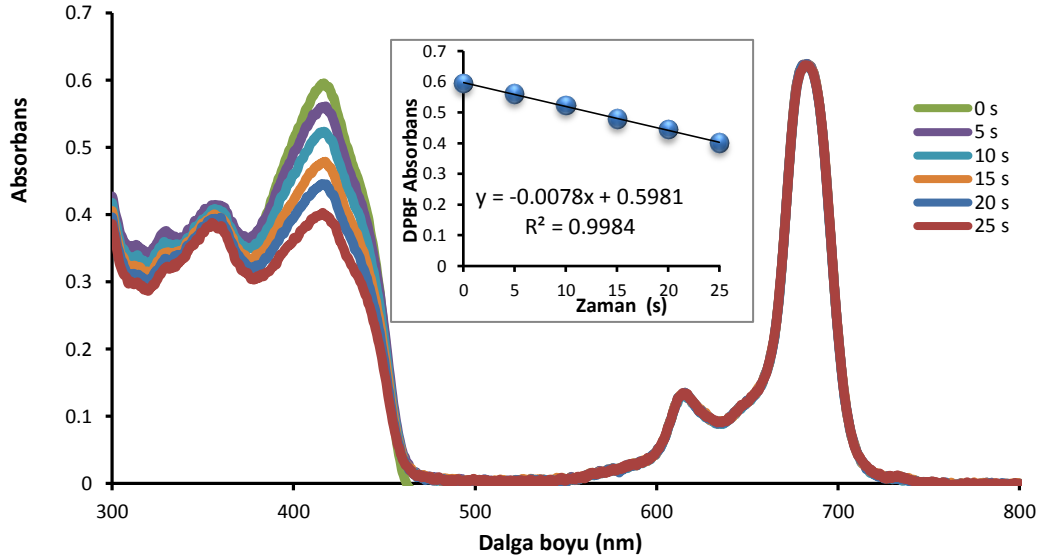
Singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri, Bölüm 6.2.2.2.1'de belirtildiği şekilde DMSO içerisinde belirli bir konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin belli zaman aralıklarında 30 volt ışığa maruz bırakıldıktan sonra ölçülen UV-Vis. spektrumlarında ortamdaki söndürücü molekülün absorbansındaki değişimin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



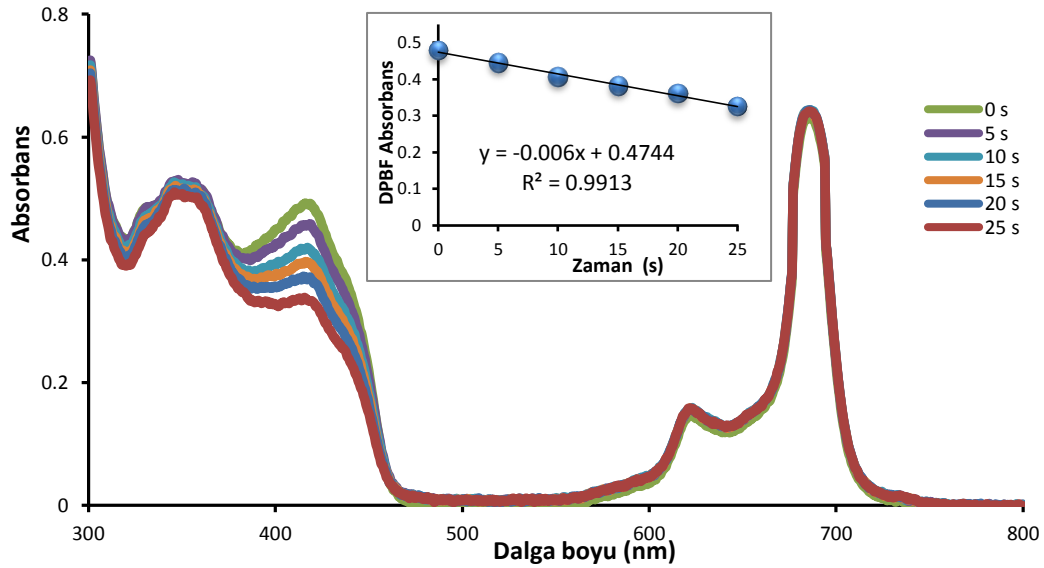
Spektrum 6. 280. 34 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



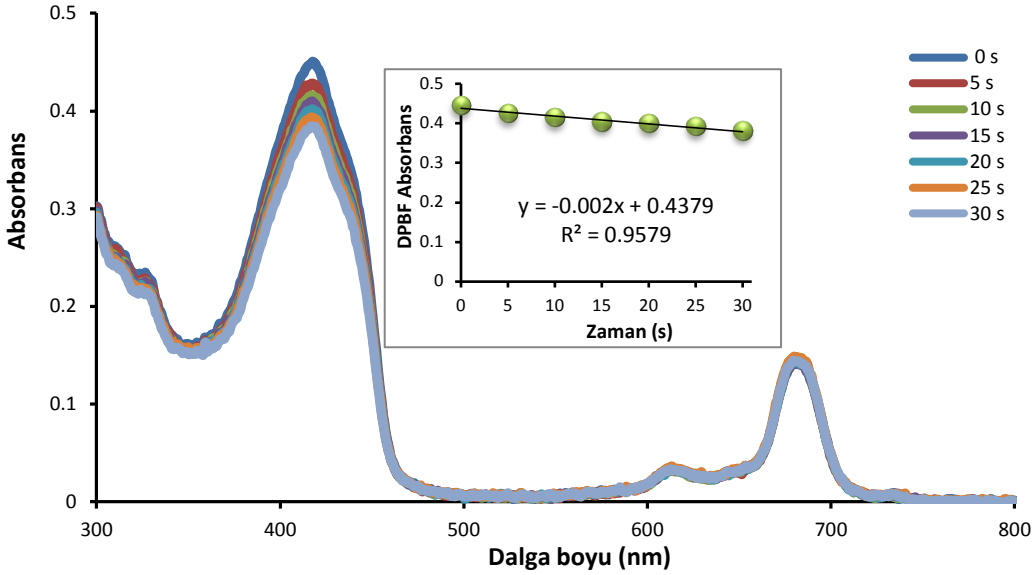
Spektrum 6. 281. 35 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



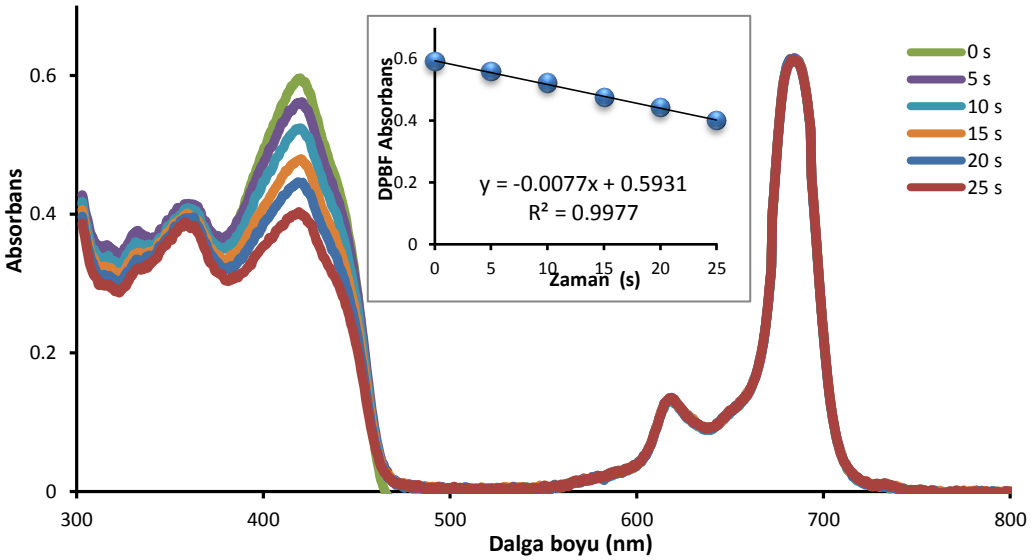
Spektrum 6. 282. 36 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 283. 37 numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 284. **38** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.



Spektrum 6. 285. **39** numaralı bileşiğin DMSO içerisinde singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasındaki UV-Vis. spektrumu değişimi.

Yapılan singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sonucunda peptid konjuge ZnPc türevlerinin φ_Δ değerleri belirlenmiştir (Tablo **6.24**). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğine göre düşük çıkmıştır.

Tablo 6. 24. Peptid konjuge ZnPc türevlerinin (**34-39**) DMSO içerisindeki φ_Δ değerleri.

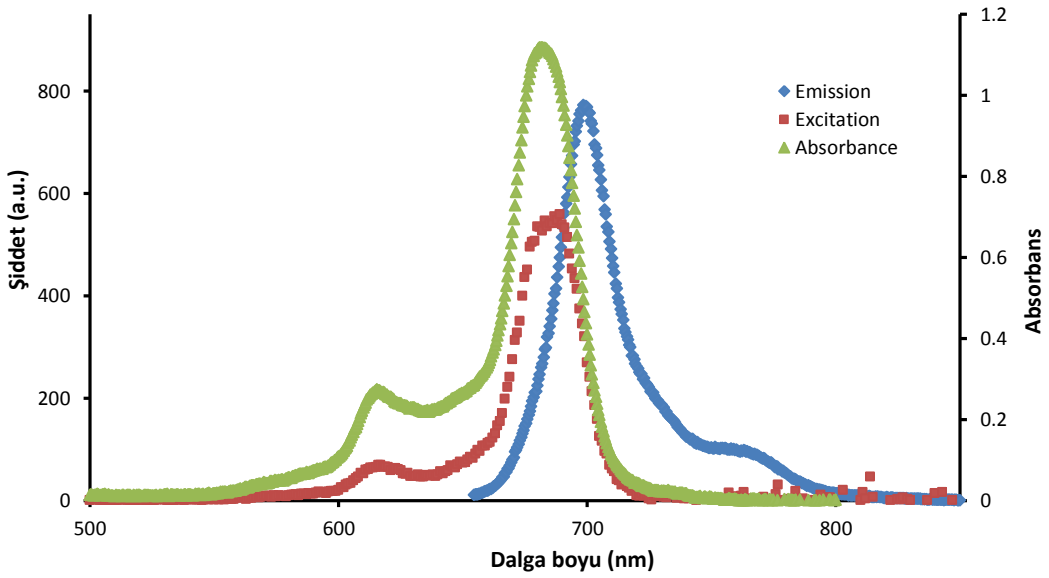
	ΔA/Δt	α	φ_Δ
34	0.0061	0.769	0.14
35	0.0063	0.817	0.13
36	0.0078	0.725	0.18
37	0.0060	0.749	0.14
38	0.0057	0.712	0.16
39	0.0077	0.766	0.17
Std-ZnPc*	0.034	0.927	0.67

*[Gürol et al., 2007]

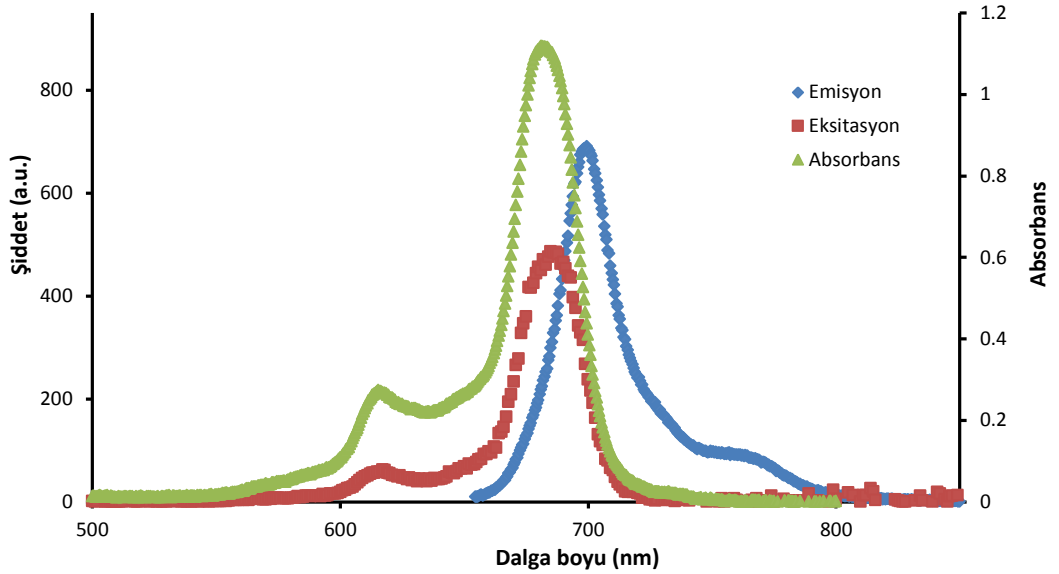
6.10.4.3. Fotofiziksel Ölçümler

Fotofiziksel ölçümler Bölüm 6.2.2.3'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

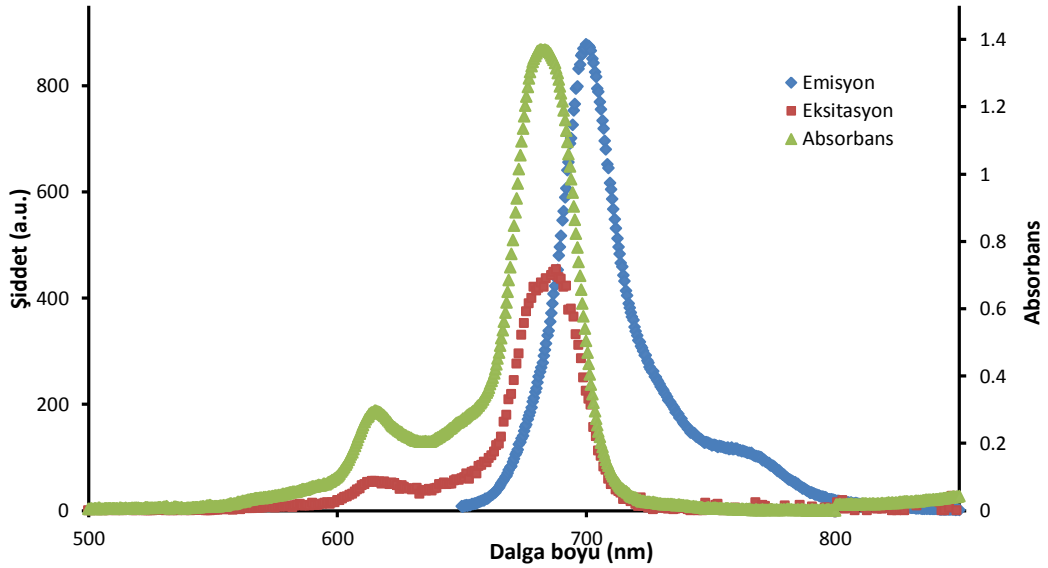
6.10.4.3.1. Floresans Kuantum Verimleri ve Ömürleri



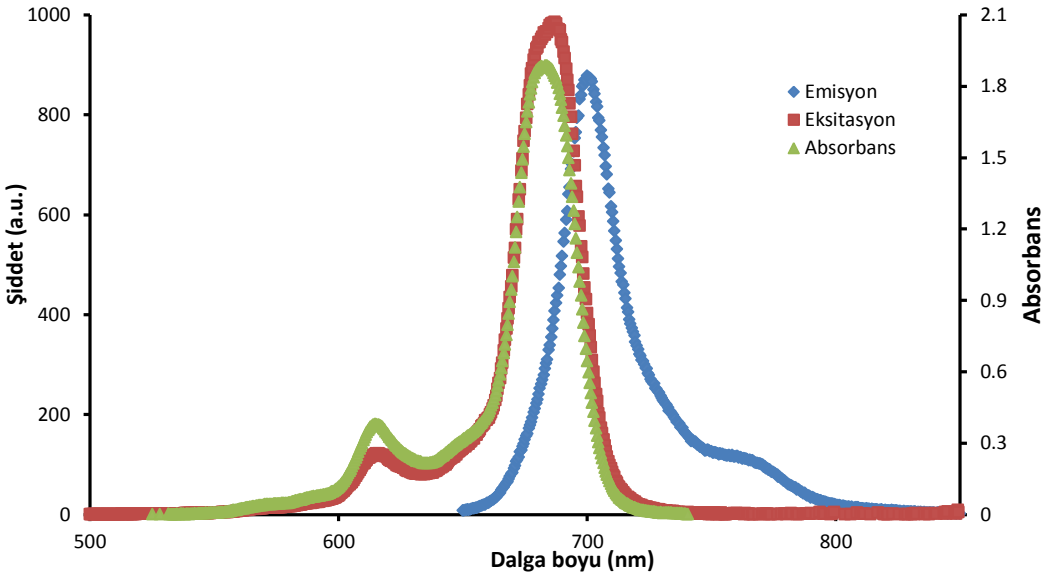
Spektrum 6. 286. 34 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 655 nm).



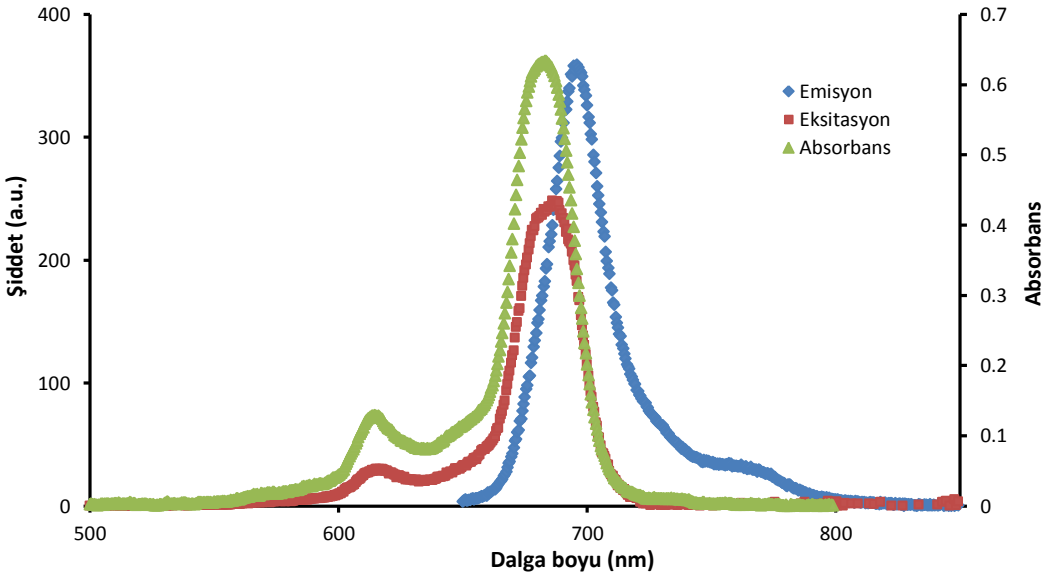
Spektrum 6. 287. 35 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 655 nm).



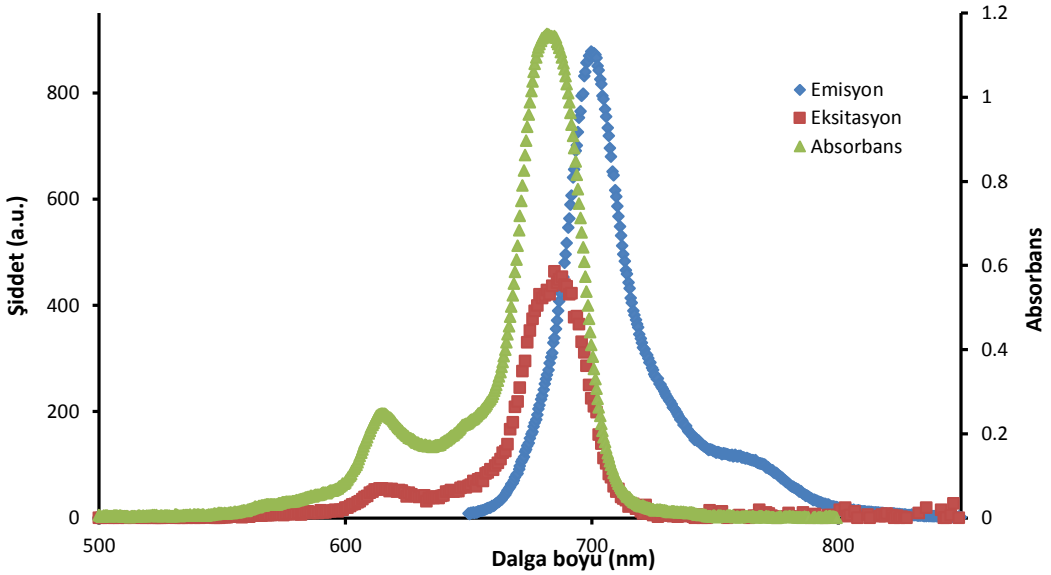
Spektrum 6. 288. 36 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



Spektrum 6. 289. 37 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



Spektrum 6. 290. 38 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).



Spektrum 6. 291. 39 numaralı bileşiğin DMSO içerisindeki Absorbans, Eksitasyon ve Emisyon spektrumları (λ_{Ex}: 650 nm).

Yapılan floresans kuantum verimleri ve ömürleri ölçümleri sonucunda söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (**34-39**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları belirlenmiştir (Tablo 6.25 ve 6.26). Hesaplanan değerler standart ZnPc bileşiğin değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 6. 25. Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (**34-39**) emisyon ve eksitasyon dalga boyları.

	Eksitasyon λ_{Ex} ***(nm)***	***Emisyon*** λ_{Em} ***(nm)***	***Stoke Kayması*** Δ_{Stokes} ***(nm)***
34	689	698	9
35	685	699	14
36	681	693	12
37	685	693	8
38	687	694	7
39	685	699	14
Std-ZnPc*	672	682	10

*[Gürol et al., 2007]

Tablo 6. 26. Söndürücü konjuge ZnPc türevlerinin (**34-39**) floresans kuantum verimleri ve ömürleri.

	φ_F	τ_F ns	τ_0 ns	k_F $s^{-1}(x10^8)$
34	0.06	1.24	20.82	0.51
35	0.05	0.97	19.51	0.49
36	0.04	1.07	26.72	0.37
37	0.09	1.83	20.37	0.49
38	0.06	1.22	20.46	0.49
39	0.04	1.33	26.64	0.37
Std-ZnPc*	0.20	1.22	6.80	1.47

*[Gürol et al., 2007]

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

Hazırlanmış olan bu tez, PDT'de III. nesil ışığa duyarlı madde olarak kullanılmak üzere tasarlanmış yeni ftalosiyanin türevlerinin sentezini, karakterizasyonunu, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesini içermektedir.

Ftalosiyanin bileşiklerinde kullanım alanına uygunluğunun artırılması için gereken özellikler, ftalosiyanin halkasına periferal, nonperiferal ya da aksiyal konumlardan belirli yapıların sübstitüsyonu ile gerçekleştirilmektedir. Bu doğrultuda PDT uygulamaları için agregasyonu azaltan ve çözünürlüğü artıran polioksoetilen grupları içeren ayrıca hedeflenmeyi sağlayan peptid dizisi ile konjuge edilmiş yeni ftalosiyanin bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Pc sentezi için başlangıç maddeleri olarak kullanılan ftalonitril bileşikleri (**4a, 4b ve 5a, 5b**) istenen sübstitüentleri içerecek şekilde sentezlendikten sonra bu ftalonitril bileşikleri kullanılarak da nonperiferal (**6-13**) ve periferal (**14-21**) sübstitüe Pc bileşikleri, yüksek kaynama noktasına sahip çözücü içerisinde, $Zn(OAc)_2$ varlığında kaynatılarak sentezlenmiştir. Peptid ile ftalosiyanin bileşiklerinin konjugasyonunu sağlamak için 1**8-21** numaralı Pc bileşikleri üzerindeki sübstitüe gruplar konjugasyonu sağlayacak fonksiyonel gruplar ile modifiye edilerek **22-29** numaralı Pc bileşikleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bu ftalosiyanin bileşiklerinin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar değerlendirilerek peptid dizisine konjugasyon için en uygun olan ftalosiyanin türevleri, periferal sübstitüe **22 ve 26** numaralı bileşikler olarak belirlenmiştir.

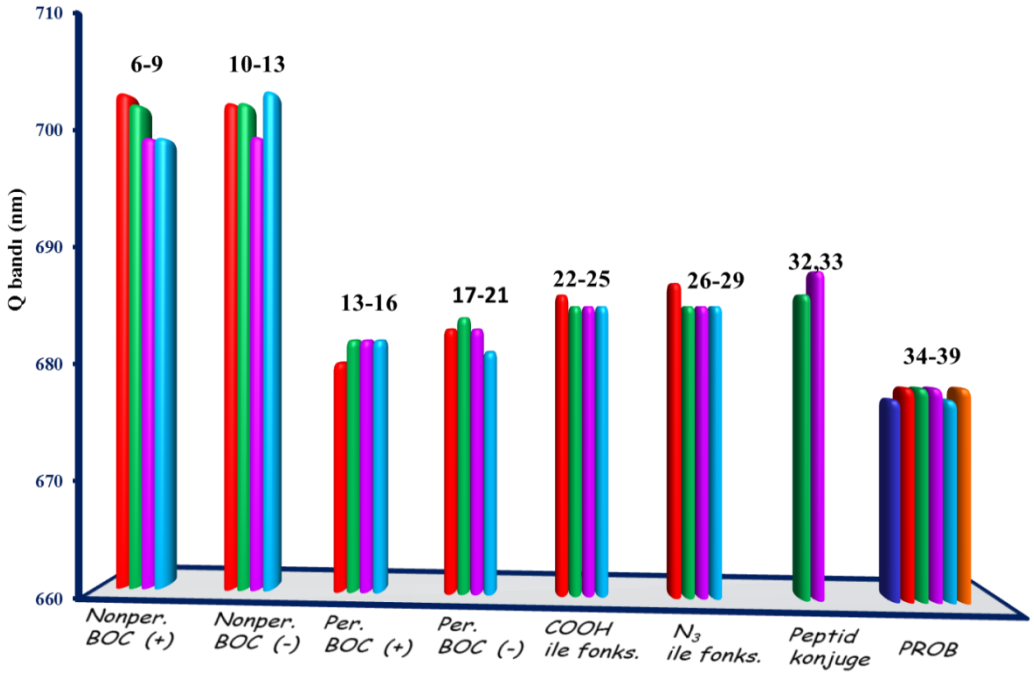
Tez kapsamında sentezlenen ftalosiyanin türevlerinin kanser hücrelerine hedeflemesi, kanser hücrelerinde aşırı salgılandığı bilinen MMP enzimlerine substrat bir peptid dizisi ile sağlanmıştır. Ayrıca bu peptid dizisi yapısındaki C- ve N-uçlarından dolayı iki tarafından da konjugasyona uygundur. Bu kapsamda, Fmoc koruma grubu kullanılarak Wang reçine üzerinde katı faz peptid sentez yöntemi ile "GPLGLA" dizilimindeki peptid dizisi sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (**30, 31**).

Asimetrik yapıdaki **22** ve **26** numaralı Pc bileşiklerine, sentezlenmiş olan peptid dizileri (**30** ve **31)** sırasıyla click kimyası kullanılarak triazol halkası üzerinden ve amid bağı üzerinden konjuge edilmiştir. Bu konjugasyon sonucunda elde edilen **32-33** numaralı peptid konjuge "PP" Pc bileşiklerinin yapıları kütle, IR, UV-Vis. ve NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Pc bileşikleri peptid dizisinin N-ucuna bağlanırken peptid dizisinin C-ucuna da söndürücü bileşik bağlanarak hem Pc hemde Q içeren **34-39** numaralı bileşikler elde edilmiştir. Böylece amaçlanan PPQ yapısı oluşturulmuş ve Pc ile Q arasında enerji transferi için gerekli şartlar sağlanmıştır.

Sentezlenen Pc bileşiklerinin (**6-29, 32-39**) hedefli tedavi için PDT uygulamalarında kullanılabilme potansiyellerinin belirlenmesi için singlet oksijen, floresans ve fotobozunma kuantum verimlerini içeren fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümler UV-Vis. ve floresans spektroskopi teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

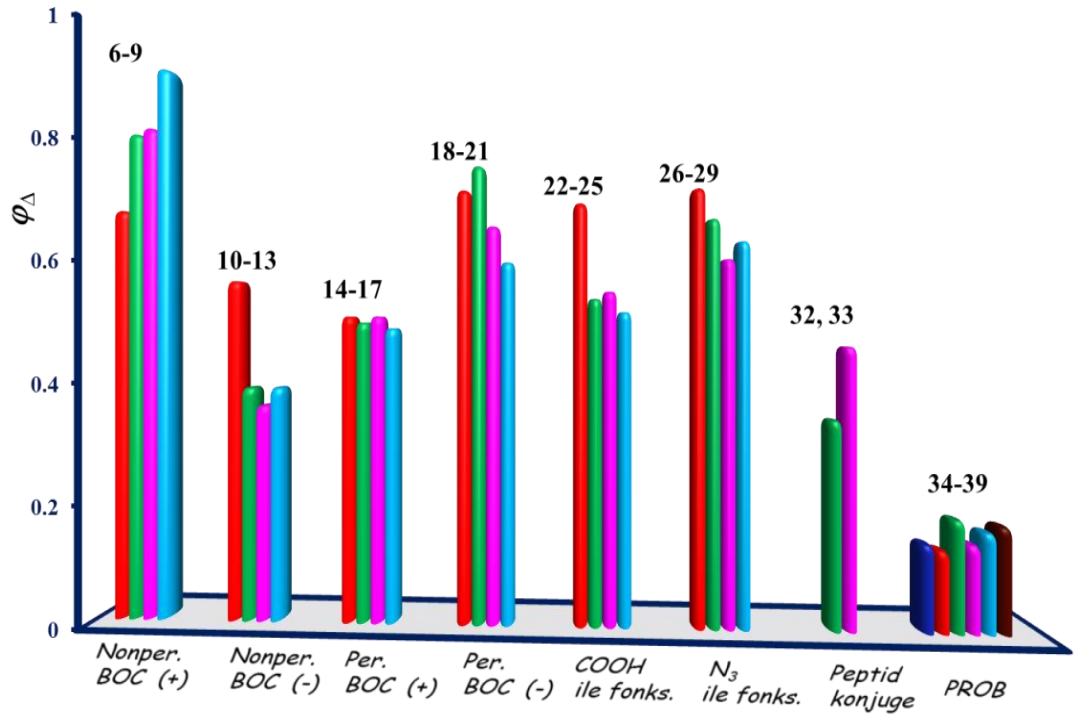
Gerçekleştirilen bu tez kapsamında sentezlenen bileşikler 8 başlık altında gruplandırılmıştır. Bu gruplar ile ilgili ölçüm sonuçları aynı grafiklerde gösterilerek karşılaştırma yapılmıştır.



Spektrum 7. 1. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan UV-Vis spektrumlarından elde edilen Q bandı değerlerinin toplu gösterimi.

Pc bileşiklerinde Q bandı değeri sübstitüsyon pozisyonuna ve sübstitüe gruba göre değişmektedir. Spektrum 7.1 sentezlenmiş olan Pc türevlerinin Q bandı değerlerine göre kıyaslanmasını göstermektedir. Bölüm 6.3'te incelenen nonperiferal sübstitüe Pc bileşikleri, yine aynı sübstitüe gruba sahip periferal sübstitüe Pc bileşiklerine göre yaklaşık 20 nm daha uzun dalga boyunda Q bandı vermiştir. Periferal sübstitüe (**14-21**) ile (**22-29**) bileşiklerinin Q bandı değerlerinde büyük bir fark gözlenmemiştir. Nonperiferal sübstitüe Pc bileşiklerinde, Q bandının daha yüksek dalga boyunda gözlenmesinin nedeni moleküler orbital hesaplamalarına göre nonperiferal sübstitüe ftalosiyanin türevlerinin ΔE (HOMO-LUMO) enerji farkının daha küçük olmasından kaynaklanmaktafır [Kobayashi et al., 1995].

Spektrum 7.1 incelendiğinde, Bölüm 6.6'da incelen peptid konjuge asimetrik Pc bileşikleri (**32, 33**) 690 nm civarında Q bandı verirken PROB yapısındaki Pc bileşiklerinin (**34-39**) söndürücü molekülün etkisiyle 680-670 nm aralığında Q bandı verdiği gözlenmiştir.

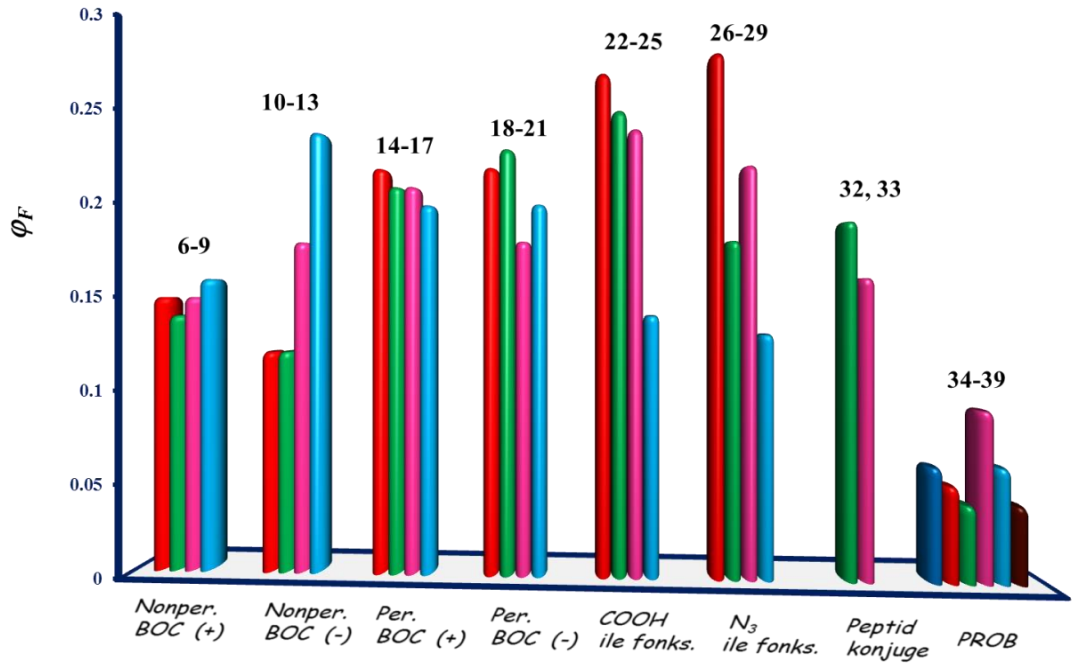


Spektrum 7.2. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde hesaplanan singlet oksijen kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.

Spektrum 7.2 incelendiğinde, tez kapsamında sentezlenmiş olan Pc bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri karşılaştırıldığında en yüksek φ_Δ değeri **9** numaralı Pc bileşiğinde görülmektedir. Bölüm 6.3'te incelenen nonperiferal sübstitüe **6-9** numaralı Pc bileşiklerinden Boc koruma grubu uzaklaştırıldığında elde edilen amin grubu içeren Pc bileşiklerinin (**10-13**) φ_Δ değeri düşmüştür. Bunun aksine bölüm 6.5'te incelenen periferal sübstitüe Pc bileşiklerinin (**14-17**) Boc koruma grubu uzaklaştırıldığında amin grubu içeren Pc bileşiklerinin (**18-21**) φ_Δ değerinde artma gözlenmiştir.

Bölüm 6.7'de incelenen karboksil ve azid grupları sübstitüe Pc bileşiklerinden en yüksek φ_Δ değerleri asimetrik simetride olan **22** ve **26** numaralı bileşiklerde bulunmuştur. Yüksek φ_Δ değerine sahip **22** ve **26** numaralı Pc bileşikleri peptid dizisi ile konjuge edildiğinde oluşan **32** ve **33** numaralı Pc bileşiklerinde ise φ_Δ değeri biraz düşmüştür.

Bölüm 6.10.3'te incelenen PROB yapısındaki Pc bileşiklerinin ise yapıdaki söndürücü etkisiyle singlet oksijen kuantum verimlerinde ciddi oranda azalma gözlenmiştir ki bu beklenen bir sonuçtur. Bu sonuç sentezlenen PROB yapısında FRET oluştuğunu desteklemektedir. Oluşturulan PROB yapısı ile ftalosiyanin molekülü singlet oksijen üretimi açısından pasif hale getirilmiştir.

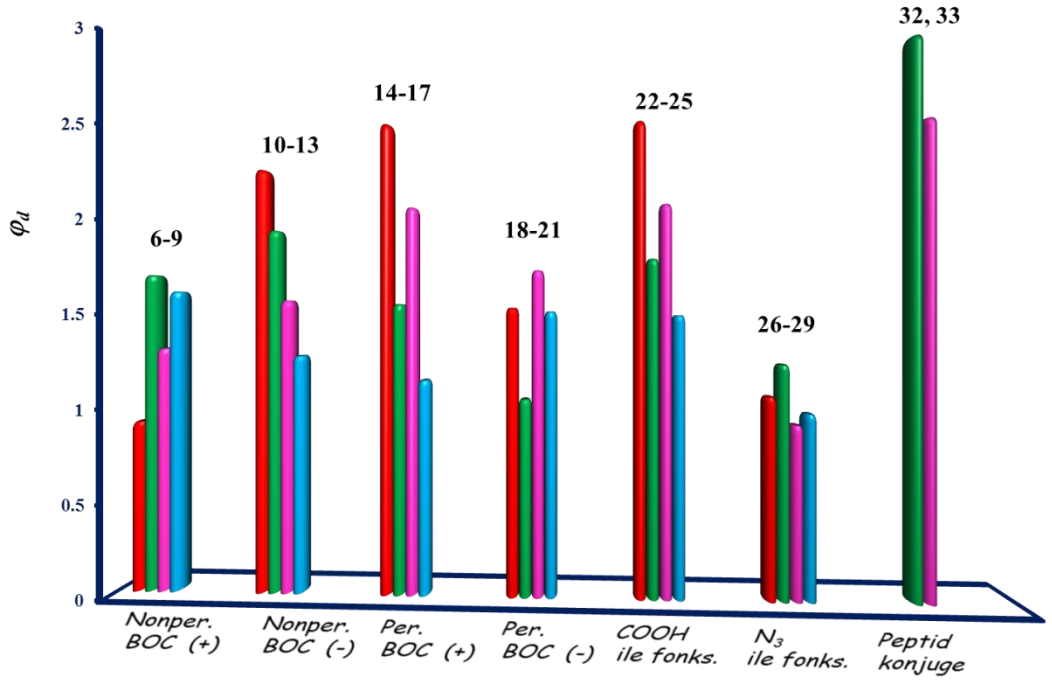


Spektrum 7.3. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde ölçülen floresans kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.

Spektrum 7.3 incelendiğinde, sentezlenmiş Pc bileşiklerinin floresans kuantum verimlerinde en yüksek değer yine **22** ve **26** numaralı sırasıyla karboksil ve azid grubu sübstitüe asimetrik Pc bileşiklerinde görülmektedir. Bu Pc bileşiklerine peptid konjuge edildiğinde singlet oksijen kuantum veriminde olduğu gibi floresans kuantum verimlerinde de düşme gözlenmiştir.

PROB yapısında bulunan Pc bileşikleri (**34-39**) ortamda bulunan moleküler oksijene enerjisini transfer ederek singlet oksijen oluşturabilecekken yapıdaki söndürücü molekül Pc bileşiğinin enerjisini aldığından bu üçlü yapıya sahip PPQ yapısındaki **34-39** numaralı bileşikler en düşük floresans kuantum verimine sahiptir.

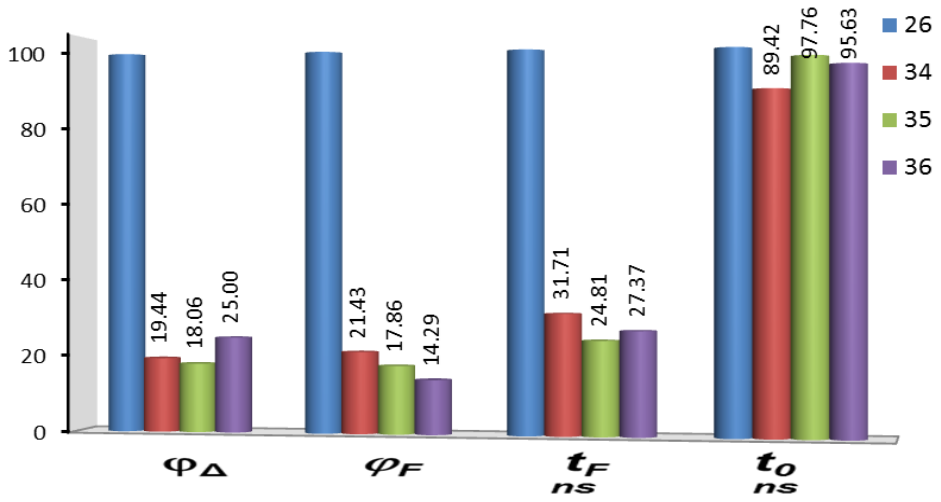
Kullanılan 3 söndürücü molekülden Atto680 (Q_3) aborpsiyon sipektrumu ile Pc emisyon spektrumu arasındaki oldukça yüksek orandaki spektral örtüşme sonucunda, en düşük floresans kuantum verimi **36** ve **39** numaralı PPQ sistemlerinde görülmüştür. Sonuç olarak, PPQ sistemlerinde FRET gerçekleşmektedir ve en etkin FRET'in **36** ve **39** numaralı PROB yapılarında olduğu spektrum 7.3'te görülmektedir.



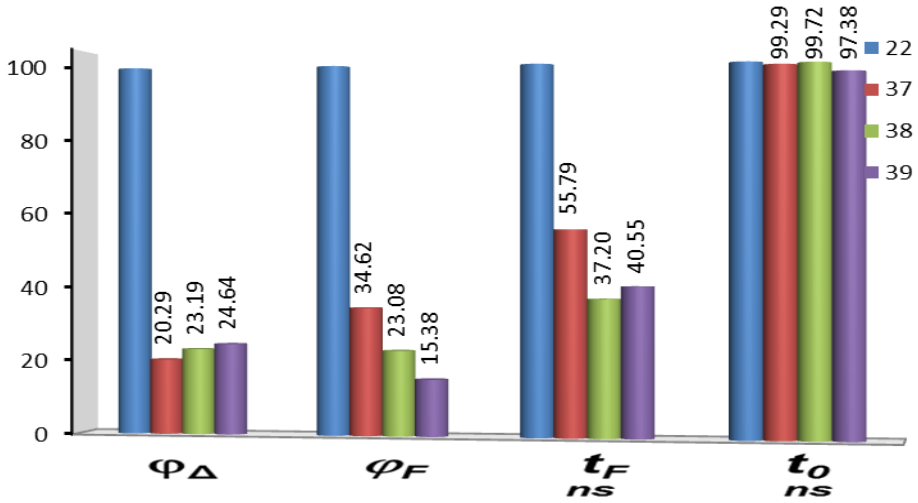
Spektrum 7.4. Pc bileşiklerinin DMSO içerisinde hesaplanan fotobozunma kuantum verimi değerlerinin toplu gösterimi.

Referans olarak kullanılan unsubstitüe ZnPc bileşiğinin fotobozunma kuantum değeri 2.61'dir. Spektrum 7.4'ten görüldüğü üzere bu değere en yakın olan **32** ve **33** numaralı Pc bileşikleridir. Bu da yapıdaki peptid dizisinden kaynaklanmaktadır. Sentezlenen **6-29** numaralı Pc bileşiklerinin fotobozunma kuantum değerleri 2.61'den düşüktür. Bu sonuç, Pc halkasına sübstitüe edilen grupların halkaya kararlılık kazandırdığını ispatlamaktadır.

Sonuç olarak, spektrum 7.5 ve 7.6'da **34-39** numaralı PROB yapılarının singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi ve yarılanma ömür değerleri % değer olarak karşılaştırılmıştır. Spektrumlarda hedefli tedavi için tasarlanmış olan aktiflenebilir PROB yapılarında (**34-39**) Pc molekülü ve söndürücü molekül arasında gerçekleşen enerji transferinden kaynaklı φ_{Δ}, φ_{f} ve t_{f} değerlerinde oldukça etkili bir düşüş görülmektedir. Dolayısıyla amaçlandığı gibi yapılarda FRET söz konusudur. PROB yapısı, hedefe ulaşana kadar herhangi toksik bir etki göstermemesi ve hedefe ulaştığında hedefteki MMP enzimleri tarafından substrat yapıdaki peptid dizisi koptuğunda Pc ve Q moleküllerinin birbirinden uzaklaşmasıyla Pc bileşiğinin tekrar yüksek oranda singlet oksijen üretmeye başlaması ve aynı zamanda söndürücü molekülün de tekrar floresans yaymaya başlaması beklenmektedir. Yapılarda gerçekleşen FRET sonrasında yaklaşık %80 sönüm sözkonusudur. Bu sonuçlar tasarlanan yapıların (**34-39)** amacına ulaştığını ispatlamaktadır.



Spektrum 7.5. Amid bağı ile bağlanmış **PPQ** bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömürleri değerlerinin % olarak toplu gösterimi.



Spektrum 7.6. Triazol halkası ile bağlanmış **PPQ** bileşiklerinin DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi, floresan kuantum verimi, yarılanma ömür değerlerinin % olarak toplu gösterimi.

Bu sonuçlara göre sentezlenen PPQ bileşikleri, gösterdikleri hedeflenme, hedefe ulaşana kadar pasif olma, hedefte peptid dizisinin kopmasıyla aktifleşerek yerinde tedavi ve görüntüleme olanağı sağlayacağından dolayı PDT uygulamalarında, sağlıklı dokuya toksik etki göstermeyen ışığa duyarlı madde olarak kullanımı konusunda oldukça umut vaad etmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Agboola, B., Ozoemena, K. I., Nyokong, T., J. Mol. Catal. A: Chem., 248, 84-92, (2006).

Aina, O.H., Sroka, T.C., Chen, M., Lam, K.S., Pept. Sci., 66, 184-199, (2002).

Akaraphanth, R., Kanjanawanitchkul, W., Gritiyarangsan, P., Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 23 (5), 186–190, (2007).

Akhlynina, T.V., Jans, D.A., Rosenkranz, A.A., Statsyuk, N.V., Balashova, I.Y., Toth, G., Pavo, I., Rubin, A.B., Sobolev, A.S., J. Biol. Chem., 272, 20328-20331, (1997).

Akhlynina, T.V., Jans, D.A., Statsyuk, N.V., Balashova, I.Y., Toth, G., Pavo, I., Rosenkranz, A.A., Naroditsky, B.S., Sobolev, A.S., Int. J. Cancer., 81, 734-740, (1999).

Alberıcio, F., Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide (1 ed.),CRC Press. pp. 848. ISBN 0824703596, (2000).

Allison, R.R., Downie, G.H., Cuenca, R., Hu, X., Childs, C.J.H., Sibata, C.H., Photosensitizers in Clinical PDT, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 1, 27-42, (2004).

Ayhan, M.M., Özpınar, G.A., Durmuş, M., Gürek, A.G., Chemistry - A European Journal, DOI: 10.1002/chem.200, submitted.

Balcı ,M., Metu Pres., (2000).

Battenberg, A., Breidt, V.F., and Vahrenkamp, H., Sensors and Actuators B., 30, 29-34, (1996).

Bekaroğlu, Ö., Appl. Organometllic Chem., 10, 605-622, (1996).

Bellnier, D. A., Dougherty, T. J., Clin. Laser Med. Surg., 14, 311-314, (1996).

Bonnett R., Chemical Aspects Of Photodynamic Therapy, Gordon And Breach Science Publishers, (2000).

Borodkin, V.F., Khim, Z.P., 31, 813-838, J. Appl. Chem. USSR, (1958).

Boutin, C., Schlesser, M., Frenay, C., And Ph, A., Eur Respir J., 12, 972-981, (1998).

Brown, S., B., Brown, A., E., and Walker, I., Oncology, 5, 497-508, (2004).

Chaloin, L., Bigey, P., Loup, C., Marin, M., Galeotti, N., Piechaczyk, M., Heitz, F. And Meunier, B., Bioconjugate Chem., 12, 691-700, (2001).

Chan, W. M., Lim, T., Pece, A., Silva, R., Yoshimura, N., Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 248 (5), 613-626, (2010).

Charlesworth, P., Trusscott, T.G., Brooks, R.C., Wilson, B.C., J. Of Photochem and Photobiol, 3, 277-282, (1994).

Chen, J., Lovell, J. F., Lo, P., Stefflova, K., Niedre, M., Wilson, B. C., Zheng, G., Photochem. Photobiol. Sci., 7, 775-781, (2008).

Chen, J., Stefflova, K., Niedre, M. J., Wilson, B. C., Chance, B., Glickson, J. D., Zheng, G., J. Am. Chem. Soc., 126, 11450-11451, (2004).

Chen, Y., Dini, D., Hanack, M., Fujitsuka, M., Ito, O., Chem. Commun., 340–341, (2004).

Choi, Y., Mccarthy, J.R., Weissleder, R. and Tung, C., Chem. Med. Chem., 1, 458 – 463, (2006).

Claessens, C.G., Hahn, U., Torres, T., The Chemical Record., 8 (2), 75–97, (2008).

Conway, C.L., Walker, I., Bell, A., Roberts, D.J.H., Brown, S.B., Vernon, D.I., Photochem. Photobiol. Sci., 7, 290-298, (2008).

Cook, M. J., Clark, R.J.M., Hester, R.E., Eds. John Wiley&Sons, (1993).

Cooper, G., 14. Washington:ASM Pres., (1994).

Darwent, J.R., Douglas, P., Harriman, A., Porter, G., Richoux, M.C., Coord. Chem. Rev., 44, 83-126, (1982).

Davies, J.E.D., Macnicol, D.D., Vögtle F., Comprehensive Supramolecular Chemistry, Atwood., 9, 283-391, (1996).

De luca, S., Tesauro, D., Di Lello, P., Fattorusso, R., Saviano, M., Pedone, C., and Morelli, G., J. Pept. Sci., 7, 386-394, (2001).

de Rosa, F.S., and Vito´Ria, M., Bentley, L.B., Pharmaceutical Research, 17 (12), 1447-1455, (2000).

Debatin, K.M., Cancer Immunol. Immunother. 53 (3), 153-159, (2004).

Dixon, J.M., Taniguchi, M., Lindsey, J.S., Photochem. Photobiol., 81, 212-213, (2005).

Dougherty, T. J., Photochem. Photobiol., 38, 377-379, (1983).

Dougherty, T.J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., Peng, Q. J. Natl. Cancer Inst., (1998).

Dougherty, T.J., Marcus, S. L., Photodynamic Therapy. Eur. J. Cancer, 28A, 1734-1742, (1992).

Dozzo, P., Koo, M.S., Berger, S., Forte, T.M. and Kahl, S.B., J. Med. Chem., 48, 357-359, (2005).

Dummin, H., Cernay, T., Zimmerman, H.W., J. Photochem Photobiol B., 37, 219–299, (1997).

Durmuş, M., Yaman, H., Göl, C., Ahsen, V., Nyokong, T., Dyes and Pigments., 91, 153-163, (2011).

Durmuş, M., In Photochemical and Photophysical Characterization, Nyokong, T. and Ahsen, V. (Eds.) Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security, ISBN: 978-90-481-3872-2, Springer Dordrecht Heidelberg: London, New York, (2012).

Ekaterina, O.S., Edelweiss, E.F., Stremovskiy, O.A., Konstantin, A., Lukyanov, Chudakov, D.M. And Deyev, S.M., PNA, 106 (23), 9221–9225, (2009).

Emerson, E. S., Conlin, M. A., Rosenoff, A.E., Norland, K.S., Rodriguez, H., Chin, D., Bird, G.R., J. Phys. Chem., 71 (8), 2396–2403 (1967).

Enkelkamp, H., Nolte, R.J.M., J. Porphyr. Phthalocya., 4, 454-459, (2000).

Feinberg, A.P., Tycko, B., Nat Rev Cancer, 2,143-153, (2004).

Feldherr, C.M., Lanford, R.E., Akin, D., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 11002-11005, (1982).

Fery-Forgues, S., Lavabre, D., J. Chem. Ed. 76, 1260-1264, (1999).

Fingar V.H., Mang, T. S., Henderson, B. W. Cancer Res., 48, 3350-335, (1988).

Franks, L.M., What is Cancer: in Introduction to Cellular and Molecular Biology of Cancer 3. Baskı, Oxford University Press., (1997).

Fu, J., Li, X.Y., Ng, D.K.P., Wu, C., Langmuir 18, 3843, (2002).

Fukuzumi, S., Ohkubo, K., Ortiz, J., Gutiérrez, A.M., Fernández-Lázaro, F., Sastre-Santos, A., J Phys Chem., 112 (43), 10744-10752, (2008).

George, R. D., Snow, A. W., Shirk, J. S., Barger, W. R., J. Porphyr. Phthalocya., 2, 1-7, (1995).

Geyer, M., Plenzig, F., Rauschnabel, J., Hanack, M., Del Rey, B., Sastre, A., Torres, T., Synthesis, 9, 1139-1151, (1996).

Gregory, P., High Technology Applications of Organic Colorants, Plenum, 7, 59-122, (1991).

Gürek, A.G., İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 33-37, (1996).

Gürol, I., Durmuş, M., Ahsen, V., Nyokong, T., Dalton Transactions, 34, 3782-3791, (2007).

Hahn, S.M., Smith, R.P., Friedberg, J., Current Treatment Options in Oncology, 2, 375-383, (2001).

Hamuryudan, E., Merey, Ş., Altuntaş Bayır Z., Dyes and Pigments, 263, 59, (2003).

Hekim, N., Apoptosis, Kalıtsal Hastalıklara Moleküler Tıp Açısından Bakış Sempozyumu, 115-140, (2003).

Hermkens, P.H.H., Ottenheijm, H.C.J., Rees, D. C., Tetrahedron, 53 (16), 5643-5678, (1997).

Herrmann, G.F., Shortt, F., Sturdy, L.A., Thornton, S.R., Willams, A.L., Methods Of Organic Chemistry, 9, 717-833, (1998).

Hopper, C., Photodynamic Therapy: A Clinical Reality in The Treatment Of Cancer. Lancet Oncol., 1, 212-219, (2000).

Hornung, R., Hammer-Wilson, M.J., Kimel, S., Liaw, L.H., Tadir, Y., Berns, M.W., Photochem. Photobiol., B: Biology, 49, 41-49, (1999).

Hudson, R., Carcenac, M., Smith, K., Madden, L., Clarke, O.J., Pèlegrin, A., Br. J. Cancer, 92, 1442–1449, (2005).

Hurley, T.J., Robinson, M.A., and Trotz, S.I., Inorg. Chem., 6, 389, (1967).

Iyechika, Y., Yaklishi, K., Ikemeto, I., and Kuroda, H., Acta Cryst., 38, 766-770, (1982).

Jiang, T., Olson, E.S., Nguyen, Q.T., Roy, M., Jennings, P.A., and Tsien, R.Y., PNAS, 101 (51), 17867–17872, (2004).

Josefsen, L.B., and Boyle, R.W., British Journal of Pharmacology, 154, 1–3, (2008).

Juzeniene, A., and Moan, J., Photodiagnosis And Photodynamic Therapy, 4, 3-11, (2007).

Kasha, M., Radiat. Res., 20, 55, (1960).

Kelty, C., Brown and Reed, M., Photochemistry And Photobiology., 74 (5), 656–669, (2001).

Kessel, D., Thompson, P., Saatio, K., Nantwi, K. D. Photochem. Photobiol., 45, 787-790, (1987).

Kim, Y.K., Kang, H-J., Jang, Y.W., Lee, S.B., Lee, S.M., Jung, K.S., Lee, J.K., Kim, M.R., Int. J. Mol. Sci., 9, 2745-2756, (2008).

Kobayashi, N., Lever, A.B.P., J. Am. Chem. Soc.,109, 7433-7441, (1987).

Kobayashi, T., Isoda, S., J. Mat. Chem., 3, 1-14, (1993).

Kobayashi, N., Sasaki, N., Higashi, Y., Osa, T., Inorganic Chemistry, 34, 1636-1637, (1995).

Konan, YN., Berton, M., Gurny, R., Allémann, E., Eur J Pharm Sci., 3 (4), 241-249, (2003).

Koval, V., Chernonosov, A., Kuznetsova, A., Kuznetsov, N., Pyshnyi, D., Derkacheva, V., Lukyanets, E., and Fedorova, O., J. Biomol. Struct. Dyn., 22, 822-823, (2005).

Kuder, J.E., Journal Of Imaging Science, 32, 51-56, (1998).

Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Bast, R.C., Gansler, T.S., Holland, J.F., and Frei III, E., Cancer Medicine, 6. Baskı, Hamilton (Canada): BC Decker Inc., (2003).

Kuznetsova, N., Gretsova, N., Kalmykova, E., Makarova, E., Dashkevich, S., Negrimovskii, V., Kaliya, O., Lukyanets, E., *Russ. J. Gen. Chem.,* **70**, 133-140, (2000).

Ladino, C.A., Chari, R.V.J., Bourret, L.A., Kedersha, N.L., Goldmacher, V.S., Int. J. Cancer, 73, 859–864, (1997).

Lanford, R.E., Butel, J.S., Cell., 37, 801-813, (1984).

Lanford, R.E., Kanda, P., Kennedy, R.C., Cell, 46, 575-582, (1986).

Law, K.Y., Chem. Rev., 93, 449-486, (1993).

Leznoff, C.C., Lever, A.B.P., Voff, Weinheim, Phthalocyanines: Properties and. Applications, Vols. 1, 2, 3 and 4. Weinheim/New York: VCH Publishers Inc. (1989).

Lever, A.B.P., Hempstead, M.R., Leznoff, C.C., Liu, W., Melnik, M., Nevin, W.A., Seymour. P., Pure Appl. Chem., 58, 1467, (1986).

Lewin, B., Genes 7, Oxford University Press., (1999).

Liao, M.S., and Scheinera, S., J. Chem. Phys., 114, 22, (2001).

Linstead, R.P., J. Am. Chem. Soc., 1016, (1934).

Liu, W., Jensen, T. J., Fronczek, F. R., Hammer, R. P., Smith, K. M., and Vicente, M. G. H., J. Med. Chem. 48, 1033-1041, (2005).

Lo, P., Chen, J., Stefflova, K., Warren, M. S., Navab, R., Bandarchi, B., Mullins, S., Tsao, M., Cheng, J. D., Zheng, G. J. Med. Chem., 52, 358-368, (2009).

Lovell, J.F., Chen, J., Jarvi, M.T., Cao,W.G., Allen, A.D., Lui, Y., Tidwell, T.T., Wilson, B.C. and Zheng, G., J. Phys. Chem. B, 113, 3203–3211, (2009).

Lovell, J.F., Liu, T.WB., Chen, J., and Zheng, G., Chem. Rev., 110, 2839–2857, (2010).

Luksiene, Z., Photodynamic Therapy: Mechanism of Action and Ways to Improve The Efficiency of Treatment, MEDICINA, 39 Tomas, Nr. 12, (2003).

Macdonald, L.J., Dougherty, T.J., Journal of Porphyrins and Phthalocyanines 5 (2), 105–129, (2001).

Mansour E.M.K., Maillard P., Krausz P., Gaspard S., Giannotti C., J. Mol. Catal. A: Chem., 41, 361-366, (1987).

Mary, S.C.F., Beeby, A., W. Parker, Bishop, S.M., Phillips, D., Journal Of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 38, 10-17, (1997).

Merrifield, R.B., J. Am. Chem. Soc., 85 (14), 2149–2154, (1963).

Mestre, B., Pitie, M., Loup, C., Claparols, C., Pratviel, G. and Meunier, B., Nucleic Acid Res., 25, 1022-1027, (1997).

Mew, D., Wat, C.K., Towers, G.H.N., Levy, J.G., J. Immunol., 130, 1473–1477, (1983).

Moghissi, K., and Dixon, K., Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2, 135-147, (2005).

Monahan, A.R., Brado, J.A., DeLuca, A.F., J. Phys. Chem., 76 (14), 1994–1996, (1972).

Moor, A.C.E., Ortel, B., and Hasan, T., Mechanism of Photodynamic Therapy, (Photodynamic Therapy Patrice T., Ed.), Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., (2003).

Moser, F.H., and Thomas, A.L., CRC, Boca Raton, Florida, 11, 79-104 (1983).

Nalwa, H.S., Shirk, J.S., edited by Leznoff, C.C. and Lever, A.B.P., Phthalocyanines: Properties and App., Eds., (VCH, New York), 4, 79-181, (1996).

Ogunsipe, A., Chen, J.Y. and Nyokong, T., New J. Chem., 28, 822-827, (*2004)*.

Ozoemena, K.I., Kuznetsova, N., Nyokong, T., J. Mol. Catal. A: Chem., 176, 29-40, (2001).

Öniz, H., SSK Tepecik Hastanesi Derg., 14(1), 1-20, (2004).

Polo, L., Valduga, G., Jori, G., Reddi, E., The International Journal of Biochemistry & Cell Biology., 34, 10–23, (2002).

Rahimipour, S., Ben-Aroya, N., Ziv, K., Chen, A., Fridkin, M. and Koch, Y., J. Med. Chem., 46, 3965-3974, (2003).

Reyftmann, J.P., Morliere, P., Goldstein, S., Santus, R., Dubertret, L. and Lagrange, D., Photochem., Photobiol., 40, 721-729, (1984).

Robertson, D., Evans, H., Abrahamse, H., Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 96, 1–8, (2009).

Robertson, J.M., J.Chem.Soc., 1195-1209, (1936).

Robertson, J.M., J.Chem.Soc., 219-230, (1937).

Robertson, J.M., J.Chem.Soc., 615-621, (1935).

Rosenthal, J., Ben-Hur, E., VCH, Weinheim, 1 (6), 397-420, (1989).

Rousseau, J., Langlois R., Ali H., Van Lier J. E., J. Photochem. Photobiol., 6, 121-132, (1990).

Saydan, N., Durmuş, M., Göksel M.D., Yaman, H., Gürek, A.G., Ahsen, V., J. Porphyrins Phthalocyanines, 13, 681–690, (2009).

Schaffer, A.M., Gouterman, M., Davidson, E. R., Theoret. Chim. Acta., 30, 9-30, (1973).

Schlettwein, D., Kaneko, M., Yamada, A., Wöhrle, D., and Jaeger, N.I., J. Phys. Chem., 95, 1748-1755, (1991).

Schmidt, A.H., In Oxocarbons, West, R., Ed., Academic Press: New York, 185, (1980).

Sehlotho N., Nyokong T., J. Mol. Catal. A: Chem., 219, 201-207, (2004).

Sema, A. A. F., Kennedy, J. C., Blakeslee, D., Robertson, D.M., Can. J. Neurol. Sci., 8, 105-114, (1981).

Sibrian-Vazquez, M., Jensen, T.J., Fronczek, F.R., Hammer, R.P. And Gracüa, M., Vicente, H., Bioconjugate Chem., 16, 852-863, (2005).

Simon, J., Andre, J., J. Molecular Semiconductors, Eds., Springer, 3, 73, (1985).

Simon, J., Bassoul, P., Norvez, S., New J. Chem., 13, 13-31, (1989).

Snow, A.W., Barger, W.R., VCH, Weinheim, 1 (5), 341-390, (1989).

Snow, A.W., Griffith, J.R., Marullo, N.P., Macromolecules., 17(8), 1614-1624, (1984).

Springman, EB., Angleton, EL., Birkedal-Hansen, H., VanWart, H.E., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 87(1), 364-368, (1990).

Stapleton, M. and Rhodes, L.E., Journal of Dermatological Treatment, 14, 107–112, (2003).

Stepp, H., Principles of Clinical Photodynamic Therapy. ACTA Endoscopia, 33-40, (2003).

Stilman, M. J., Nyokong, T., in Phthalocyanines: Properties and Applications (Eds. C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, VCH, New York, (1989).

Stuzhin, P.A., Khelevina, O.G., Coor. Chem. Rev., 147, 41-86, (1996).

Takano, S., Enokida T., Kambata, A., Chem. Lett. 2037, (1984).

Thompson, C., Apoptosis in The Pathogenesis and Treatment of Disease. Science, 267, 1456-1462, (1995).

Tirand, L., Frochot, C., Vanderesse, R., Thomas, N., Trinquet, E., Pinel, S., Viriot, M., Guillemin, F., Barberi-Heyob, M., J. Controlled Release, 111, 153, (2006).

Vacus, J. and Simon, J., Adv. Mater., 7, 797-800, (1995).

van der Pol, J.F., Neeleman, E., Zwikker, J.W., Nolte, R.J.M., Drenth, W., Aerts J., Visser, R., Picken, S.J., Liq. Crys., 6, 577-592, (1989).

Vazquez, M.S., Ortiz, J., Nesterova, I.V., Zaro, F.F., Santos, A.S., Soper, S.A., and Vicente, M.G.H., Bioconjugate Chem., 18, 410-420, (2007).

White, L., A. Lecture 1: Introduction to Cancer Biochemistry of Cancer. Macdonald, F., Ford, H.,J., and Casson, A.G., Molecular Biology Of Cancer, 2. Baskı, BIOS Scientific Publ., (2004).

Wöhrle, D., Meyer, G., Wahl, B., Mocromol. Chem., 181, 2127-2135, (1980).

Wöhrle D., Shopova M., Müler S., Milev A. D., Mantareva V. N., Krastev K. K., J. Photochem. Photobiol. B., 21, 951-955, (1993).

Wöhrle, D. and Meissner, D., Adv. Mater., 3, 129-138, (1991).

Wöhrle, D., Eskes, M., Shigehara, K., Yamada, A., Synthesis, 194-196, (1993).

Wöhrle, D., Hirth, A., Bogdahn-Rai, T., Schnurpfeil, G., And Shopova, M., Photodynamic Therapy of Cancer: Second and Third Generations of Photosensitizers, Russian Chemical Bulletin, 47 (5), 807-816, (1998).

Wöhrle, D., Shopova, M., Müller, S., Milev, A.D., Mantareva, V.N., Krastev, K.K., Photochem.& Photobiol. B., 21, 155-165, (1993).

Zhang, P., Steelant, W., Kumar, M., And Scholfield, M., J. Am. Chem. Soc., 129, 4526-4527, (2007).

Zheng, G., Chen, J., Stefflova, K., Jarvi, M., Li, H., and Wilson, B.C., PNAS, 104 (21), 8989–8994, (2007).

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 28.03.1979 olan Meltem Göksel, ilk, orta ve lise eğitimini İzmit'te tamamlamıştır. Lisans eğitimini 2003 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, Yüksek Lisans eğitimini ise 2007 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalında tamamlamıştır. Doktora eğitimi Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında 2007-2013 yılları arasındadır.

EK 1

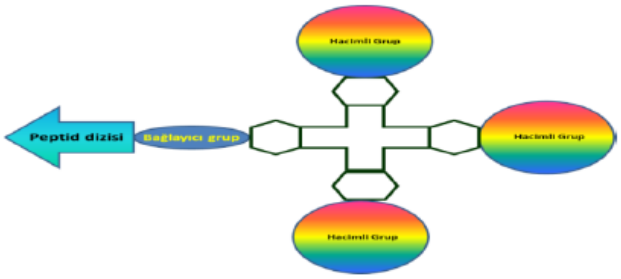
Fotodinamik Terapi İçin Hedefli Moleküller

Meltem Göksel, Mahmut Durmuş, Devrim Atilla

GebzeYüksekTeknolojiEnstitüsü, Fen Fakültesi, KimyaBölümü, Gebze-Kocaeli

mgoksel@gyte.edu.tr

Fotodinamik tedavi (PDT), yaşa bağlı makulardejenerasyonu, sedef hastalığı, bazı kanserlerdedahilolmak üzere bir takımhastalıklarıntedavisindekullanılan alternatif birtedavi yöntemidir.PDT, hastalıklı bölgeye seçici olarak yerleşebilen ışığa duyarlı birajan veuygundalga boyunda birışığın kombinasyonu ile uygulanır. Alternatif bir kanser tedavi yöntemi olarak kullanılan PDT' de ilke; ışığa duyarlı maddenin uygun dalga boyundaki görünür ışığa maruz bırakılmasıyla oluşan serbest radikaller ve singlet oksijenin ($^1O_2$) yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülle etkileşip kanser hücrelerini tahrip etmesi esasına dayanır. PDT' de kullanılan ışığa duyarlı maddenin özellikleri, PDT' nin etkinliğinde belirleyici rol oynamaktadır. İdeal bir ışığa duyarlı madde, tek başına hücrede toksik etki göstermezken ışıklandırıldığında hücreye toksik etki yapmalıdır. Bu özelliklerin yanı sıra kimyasal anlamda saf olmalı, seçici olarak kanserli dokuda birikmeli, yakın IR' de kuvvetli absorbsiyon yapmalı ve agregasyona uğramamalıdır. İkinci nesil ışığa duyarlı maddelerinden biri olan ftalosiyanin türevlerinin PDT' de kullanımları yoğun olarak araştırılmaktadır. Son yıllarda, ışığa duyarlı ilaç olarak ftalosiyaninlerin biyolojik etkinliklerini artırmak, ilacın tümör dokusunu hedeflemesi ve hedefte birikmenin artırılması için çeşitli proteinler, peptidler, oligonükleotidler ve monklonalantibadilerlekonjuge edilmektedirler.



Bu çalışmada, kanser hücrelerine seçiciliği sağlamak ve biyolojik etkiyi artırmak hedeflenmiştir. Bunun için, yeni olarak sentezlenmiş olan ve fonksiyonel amino grubu içeren asimetrik Zn (II) ftalosiyanin, kanser hücrelerinde aşırı salgılandığı bilinen hücre dışı (extracellular) matriksmetalloproteaz (MMP) enzimlerine substrat olacak belirli peptid dizisi ile konjuge edilmiştir.Böylece peptid dizileriyle konjuge edilen ftalosiyanin türevleri istenen adrese yönlendirilmiştir. Ayrıca sentezlenen ftalosiyanin türevlerinin peptid dizisiyle konjuge edilmeden önce ve edildikten sonraki fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri de yapılarak PDT için uygunlukları peptidkonjugasyonu ile ne derece değiştiği değerlendirilmiştir.

Bu çalışma,Tübitak tarafından111T689 Numaralı Hızlı destek projesi tarafından desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Chen, J.;Liu, T. W. B.; Lo, P.; Wilson, B. C.; Zheng, G. BioconjugateChem. 2009, 20, 1836.

[2] Zheng, G.;Chen, J.; Stefflova, K.; Jarvi, M.; Li, H.; Wilson, B. C. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007, 104, 8989.

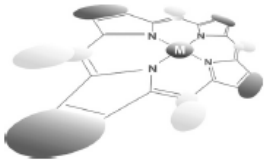
[3] Lo, P.;Chen, J.; Stefflova, K.; Warren, M. S.; Navab, R.; Bandarchi, B.; Mullins, S.; Tsao, M.; Cheng, J. D.; Zheng, G. J. Med. Chem. 2009, 52, 358.

[4] Saydan N., Durmuş M., Göksel M., Yaman H., Gürek A.G., Antunes E., Nyokong T., and Ahsen V., J. Porphyrins and Phthalocyanines, 13, 681–690 (2009).

EK 2

Journal of Porphyrins and Phthalocyanines
J. Porphyrins Phthalocyanines 2012; 16: 895–906
DOI: 10.1142/S1088424612500964

Published at http://www.worldscinet.com/jpp/



A comparative study on photophysical and photochemical properties of zinc phthalocyanines with different molecular symmetries

Meltem Göksel, Mahmut Durmuş and Devrim Atilla*◊

Gebze Institute of Technology, Department of Chemistry, PO Box 141, Gebze, Kocaeli, 41400, Turkey

Dedicated to Professor Tebello Nyokong on the occasion of her 60th birthday

Received 27 February 2012
Accepted 4 April 2012

ABSTRACT: The five possible non-peripherally substituted zinc(II) phthalocyanines with different molecular symmetries (**Pc1–Pc5**) were synthesized from statistical condensation of the phthalonitrile derivatives (**A** and **B**). 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]-ethyloxy and 2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups were used as substituents. The structures of the new compounds were characterized using elemental analysis and spectroscopic data including IR, ^{1}H and ^{13}C NMR, electronic absorption and mass spectra. The photophysical and photochemical properties of these new compounds were investigated in DMSO. The effect of the molecular symmetry of phthalocyanine molecules on the photophysical and photochemical properties was compared in this study.

KEYWORDS: phthalocyanine, zinc, symmetry, photophysical, photochemical, singlet oxygen.

INTRODUCTION

Phthalocyanines (Pcs) are most highly studied macrocylic and coordination compounds and have also attracted much attention as a promising class of photosensitizers for photodynamic therapy (PDT) because of the stronger absorption in the red visible region, higher efficiency at generating singlet oxygen and extraordinary stability [1, 2]. PDT is a well recognized therapeutic approach treatment that involves the activation of photosensitizer-containing tissue with visible light [3]. Strong light absorptions in the near-infrared region and high quantum yields of singlet oxygen formation are required for a good photosensitizer in PDT because red light penetrates significantly deeper into tissues than visible light and singlet oxygen has cell destruction properties [4–6]. The nature of the central metal ion influences photophysical (triplet quantum yield and lifetime) and photochemical properties of Pc compounds. Among various kinds of metal Pcs; ZnPcs are good candidates for PDT application because they exhibit relatively high triplet yields and long lifetimes [7]. Non-peripheral (at 1,4-position) substitution on the Pc framework cause a large red-shift of the Q-band in the absorption spectrum as compared to peripheral substitution (at 2,3-position) because of that non-peripheral position on Pc core conjugate with the 18 π-system of Pc molecule [7, 8].

The main disadvantages of Pcs as photosensitizer in PDT are their solubility problem and strong tendency for aggregation in water and other polar solvents, due to the hydrophobic nature of the Pc macrocycle. Phthalocyanine aggregation decreases their fluorescence and singlet oxygen quantum yields and as a result their photosensitizing activity [4, 9]. In order to reduce Pc aggregation and to increase their solubility and biological efficacy, hydrophilic groups such as polyoxyethylene units have been introduced at the Pc macrocycle at periphery [10, 11]. An amino or imide group attracted attention because of its hydrophobic characteristic and

◊SPP full member in good standing

*Correspondence to: Devrim Atilla, email: datilla@gyte.edu.tr, tel: +90 262-605-3059, fax: +90 262-605-3101

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

its possibility of high interaction or covalent bonding with biological ligands such as proteins [12]. Amino groups should be protected with protecting groups such as *tert*-butyloxycarbonyl group (BOC) for temporarily preventing another reaction.

In order to obtain unsymmetrical phthalocyanine, two kinds of substituted phthalonitriles (A and B) can be employed in the mixed condensation reaction. From this reaction, at least six kinds of metal phthalocyanines (MPcs) can be obtained: A_4, B_4, A_3B, A_2B_2 (two isomers, trans- and cis-types) and AB_3 [13].

This paper described synthesis of a number of novel ZnPc derivatives with different molecular symmetries which were obtained from statistical condensation of the phthalonitrile derivatives (**A** and **B**) in the non-peripheral positions by a combination of 2-[2-(2-ethoxyethoxy) ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]-ethyloxy and [2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethanol groups. The five ZnPc (**Pc1–Pc5**) derivatives isolated from the reaction mixture and these compounds were characterized by various spectroscopic methods as well as elemental analysis. The photophysical and photochemical properties of **Pc1-Pc5** were determined in DMSO and compared to each other with respect to symmetry of Pc molecule on these properties.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and characterization

Generally, six possible Pcs are resulted from the condensation of two different phthalonitrile units with giving six potential combinations: AAAA, AAAB, AABB, ABAB, ABBB, BBBB [14–16]. In this study, five possible Pcs with different symmetries (**Pc1–Pc5**) were synthesized by statistical condensation of the different phthalonitrile derivatives (**A** and **B**) with $Zn(CH_3CO_2)_2$ and DBU in pentan-1-ol. **Pc3** was obtained as a mixture of two Pc in ABAB symmetry (**Pc3a**) and AABB symmetry (**Pc3b**). No attempt was made to separate the complexes **Pc3a** and **Pc3b**. The synthetic pathway was given in Fig. 1.

To obtain all possible Pcs and increase the yield of **Pc4**, varying ratios of precursors were used. The best ratio was to be one equivalent of **A** and two equivalents of **B**.

The five possible Pcs (**Pc1–Pc5**) were easily purified due to different symmetries and polarities of obtained phthalocyanines by column chromatography over silica-gel using ethanol/ethyl acetate solvent system as eluent. The structure of the compounds (**Pc1–Pc5**) were characterized by MALDI-TOF mass spectrometry with the observed molecular ion peaks at 1214.8 for **Pc1**, at 1377.6 for **Pc2**, at 1541.3 for **Pc3**, at 1704.5 for **Pc4** and 1868.2 for **Pc5** as ($[M+H]^+$) (Fig. 2).

IR spectra of **Pc1–Pc5** showed expected vibrations belonging to corresponding structure of Pcs. In the mean time, the NH and C=O vibrations were observed at IR spectra for **Pc1**, **Pc2**, **Pc3** and **Pc4** except for **Pc5**. The intensity of C–O–C and CH_2 vibration peaks in **Pc1–Pc5** increased with increasing the number of ethylenoxy units on the Pc core.

The proposed structures of **Pc1–Pc5** were confirmed with ^1H and ^{13}C NMR spectra in $CDCl_3$, DMF-d_7 or DMSO-d_6. The Pcs were found to be pure by ^1H NMR with all the substituents and ring protons observed in the expected regions. The Pc complexes (**Pc1–Pc5**) showed the phthalocyanine ring protons as unresolved multiplets integrating for a total of 12 protons, most likely due to the presence of isomers. Although the presence of isomers, as well as phthalocyanine aggregation at the concentrations used for the NMR measurements may lead to broadening of the aromatic signals, the observed spectra of all the complexes were relatively well-resolved. NH protons belonging to amino BOC units were observed at 6.90, 6.88, 6.92 and 6.91 ppm for **Pc1**, **Pc2**, **Pc3** and **Pc4**, respectively.

Photophysical and photochemical studies

Ground state electronic absorption spectra

Ground state electronic absorption spectroscopy is one of the most useful methods for characterization of Pc compounds. Generally Pc compounds show two absorption bands in the ground state electronic absorption spectrum. One of them is observed in the visible region of spectrum at around 600–750 nm due to the $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions from the highest occupied molecular orbital (HOMO) to the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) of the Pc ring and known as Q-band. The other one is observed in the ultraviolet region of spectrum at around 300–450 nm arising from deeper π levels $\rightarrow$ LUMO and known as B-band. While the metallated phthalocyanine derivatives exhibit single narrow Q-band due to D_{4h} symmetry, the metal-free phthalocyanine derivatives exhibit splitted two Q-bands due to D_{2h} symmetry.

The electronic absorption behavior of studied zinc(II) Pc compounds were examined by UV-vis spectroscopy. The spectra of **Pc1–Pc5** containing different number of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups on the non-peripheral position of phthalocyanine framework showed characteristic absorption in the Q-band region at around 700 nm in DMSO (Table 1). The B-bands were also observed at around 320–400 nm (Fig. 3). The spectra of **Pc1–Pc5** showed monomeric behavior evidenced by a single (narrow) Q-band in the visible region. The observed spectra are typical for metallated phthalocyanine complexes [17]. The Q-bands were observed at 704 nm for **Pc1**, 703 nm for **Pc2**, 700 nm for **Pc3** and **Pc4**, and

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

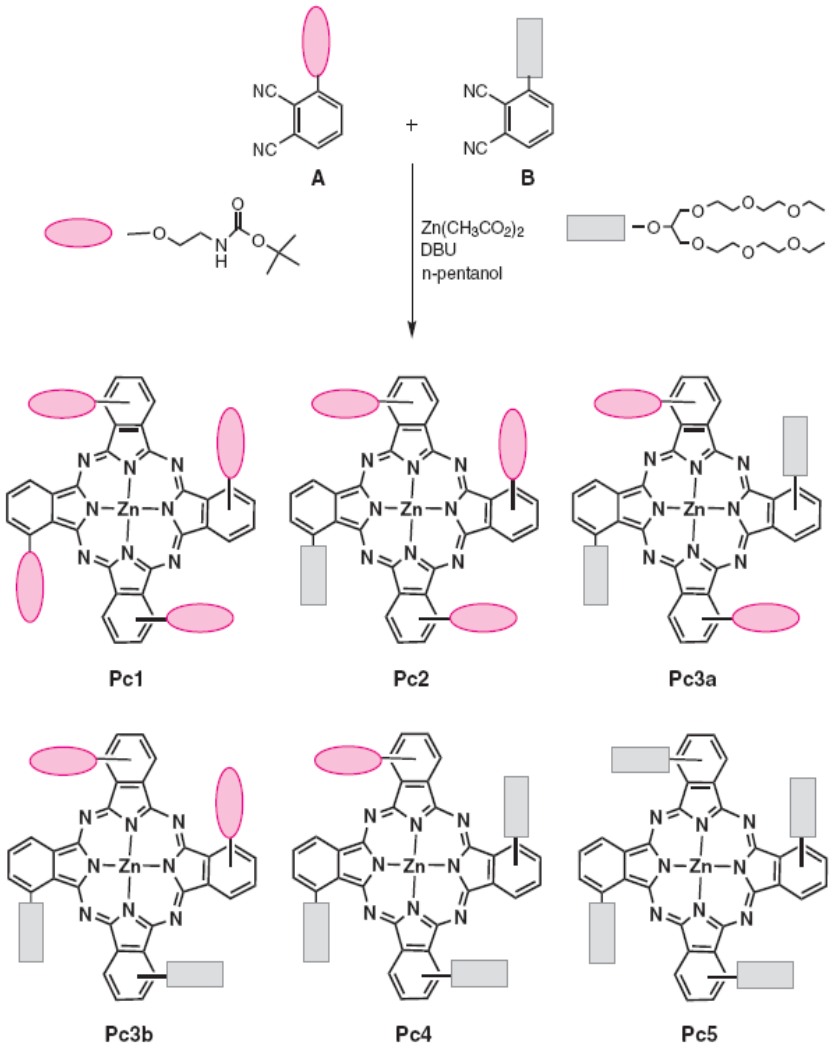


Fig. 1. Synthetic pathway for the studied ZnPcs with different symmetries

706 nm for **Pc5** in DMSO (Table 1). The changing of the variety of the substituents did not shown significant effect on the electronic spectra of studied zinc(II) Pc compounds (Fig. 3). The red-shifts were observed for the studied non-peripheral zinc(II) Pc complexes when compared peripheral substituted ZnPc derivatives [18, 20] (Fig. 3). The observed red spectral shifts are typical of Pcs with substitution on the non-peripheral positions and have been explained in the literature [20]. The B-bands are broad due to the superimposition of the B1 and B2 bands in the ~320–400 nm region. The electronic absorption spectra of studied zinc(II) Pc compounds were also obtained in different solvents (Fig. 4 as an example for compound **Pc2**). All of these complexes exhibited similar spectra in DMSO, DMF, chloroform, toluene, THF and ethanol. The spectra showed monomeric behavior evidenced by a single (narrow) Q-bands in all studied solvents except in chloroform. The studied zinc(II) Pc complexes gave an additional new band at a longer wavelength than Q-band (at 745 nm) in chloroform (Fig. 4). There are two possibilities that can produce this extra band. One of them is J-type aggregation [21–27] with the adaptation of Pc molecules into a side-by-side conformation and another possibility is the protonation of pyrollic nitrogen atoms on the Pc ring which causes the appearance of an additional band at longer wavelength than Q-band in the electronic spectra of Pc compounds [28–31]. J-type aggregation among the phthalocyanine molecules occurs in non-coordinating solvents such as chloroform, dichloromethane or toluene.

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

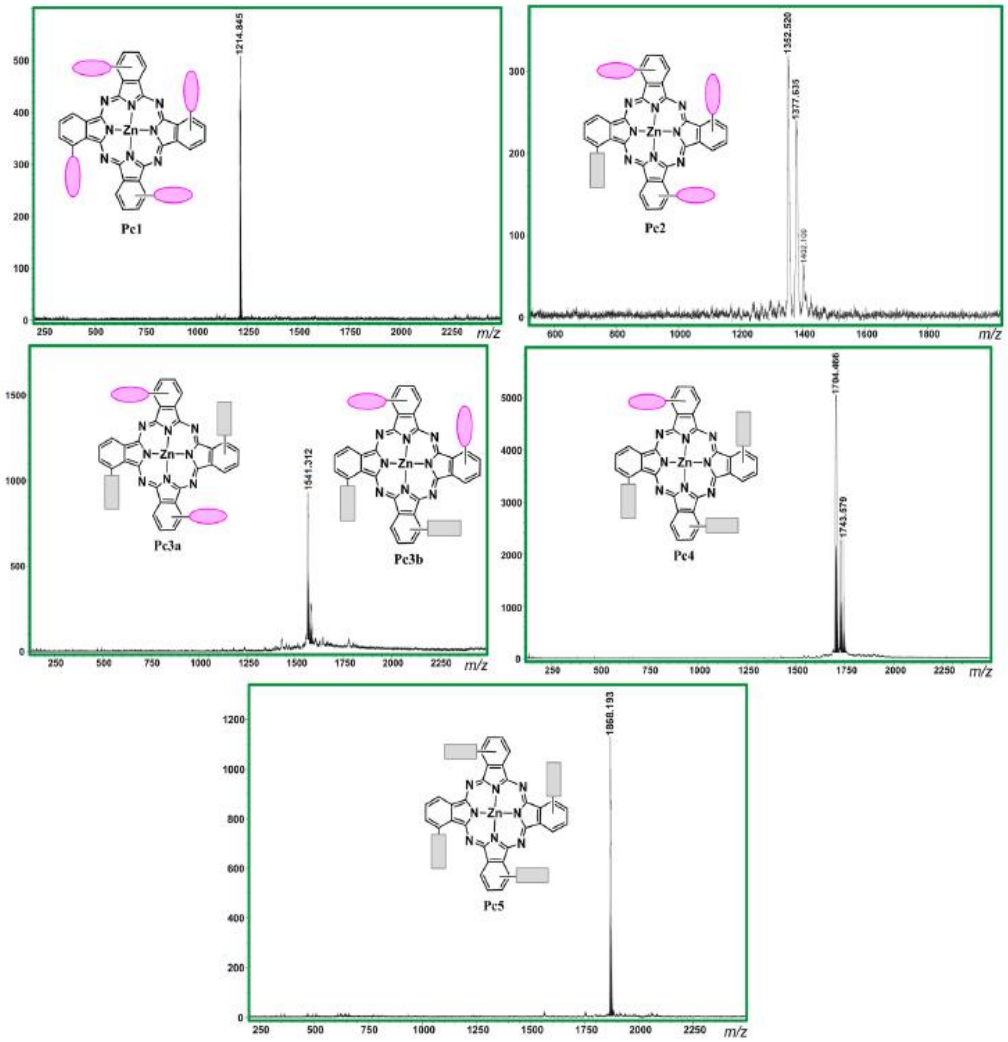


Fig. 2. MALDI-TOF mass spectra of **Pc1–Pc5**

Table 1. Absorption, excitation and emission spectral data for unsubstituted and substituted zinc(II) phthalocyanine complexes with different symmetry in DMSO

Compound	Q-band λ_{max}, nm	log ε	Excitation λ_{Ex}, nm	Emission λ_{Em}, nm	Stokes shift Δ_{Stokes}, nm
Pc1	704	5.42	703	713	10
Pc2	703	5.39	705	714	9
Pc3	700	5.39	702	714	12
Pc4	700	5.32	705	720	15
Pc5[a]	706	5.28	708	718	10
Std-ZnPc[b]	672	5.14	672	682	10

[a]Data from Ref. [43]. [b]Data from Ref. [44].

The possibility of J-aggregation may be ruled out by the fact that the additional longer wavelength bands of studied zinc(II) Pc compounds were observed only in chloroform (not in toluene). Additional band at longer wavelength was observed only in chloroform which implied that the presence of acid as impurity in the chloroform caused protonation of the pyrollic nitrogens of the Pc ring. Another evidence of protonation instead of J-type aggregation was the gradual addition of K_2CO_3 to the solution including additional longer wavelength band. After addition of K_2CO_3, observed spectral changes were appearance of only

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

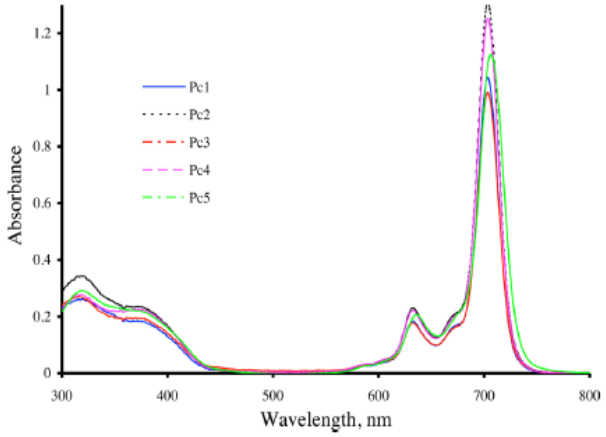


Fig. 3. Absorption spectra of **Pc1–Pc5** in DMSO. Concentration – 2×10^{-6} M

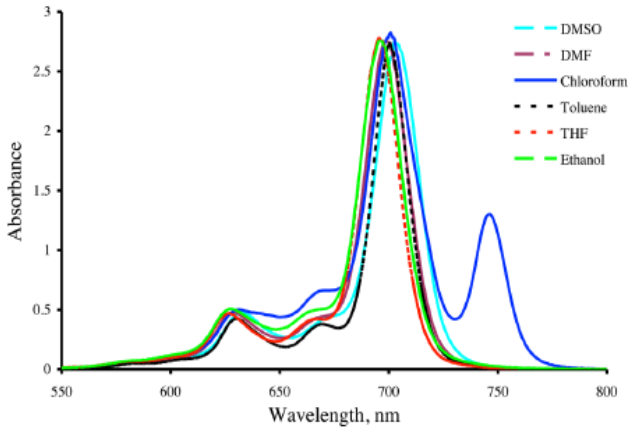


Fig. 4. Absorption spectra of **Pc2** in different solvents. Concentration = 1.00×10^{-5} M

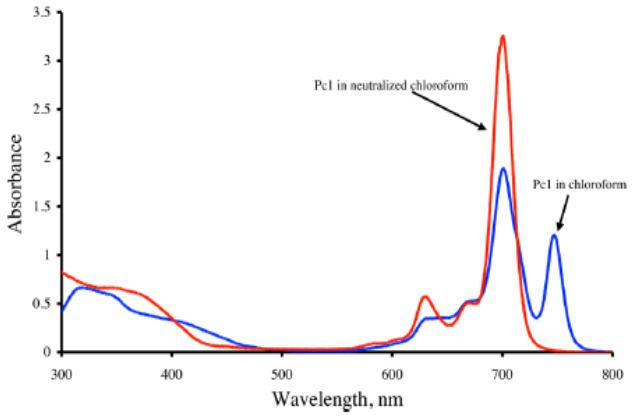


Fig. 5. Absorption spectra of **Pc1** in chloroform and neutralized chloroform with K_2CO_3. Concentration = 1.00×10^{-5} M

monomer band at around 700 nm and completely disappearance of the additional band at 745 nm (Fig. 5 as an example for **Pc1**). The spectral changes implied that addition of K_2CO_3 caused deprotonation of the protonated species. It can therefore be concluded that in addition to the normal Q-bands at around 700 nm, extra band were observed at 745 nm in chloroform due to the presence of protonated species by acidic impurities in this solvent.

Aggregation studies

Generally, phthalocyanine molecules form aggregates in solution. Typically, the aggregation of Pc molecules results in a decrease in intensity of Q-band absorption corresponding to the monomeric species, meanwhile a new, broader and blue-shifted band is seen to increase in intensity. This shift to lower wavelengths corresponds to H-type aggregates. Rare cases of Pc aggregation causing appearance of new red-shifted bands, corresponding to J-type aggregation, have also been observed [21–27]. Aggregation reduces the photoactivity of photosensitizer compounds as well phthalocyanines through dissipation of energy by aggregates. The aggregation behavior of the studied zinc(II) Pc compounds substituted with different variety of 2-[2-(2-ethoxyethoxy) ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy) ethoxymethyl]ethyloxy and 2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups (**Pc1–Pc5**) were investigated in different solvents. All studied zinc(II) Pc complexes did not show aggregation in DMSO, DMF, chloroform, toluene, THF and ethanol (Fig. 4 as an example for **Pc2**). In this study, the aggregation behaviors of **Pc1–Pc5** were also investigated at different concentrations in DMSO (Fig. 6 as an example for **Pc3**). The Lambert-Beer law was obeyed for all of these compounds at different concentrations ranging from 1.2×10^{-5} to 2×10^{-6} M. **Pc1–Pc5** did not show aggregation at the working concentration range in DMSO.

Fluorescence spectra

The fluorescence emission, absorption and excitation spectra of **Pc1–Pc5** were studied in DMSO and given

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

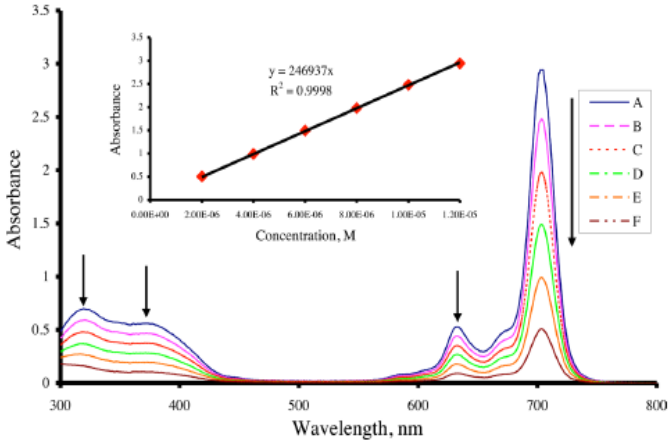


Fig. 6. Absorbance changes of **Pc3** in DMSO at different concentrations: 12×10^{-6} (A), 10×10^{-6} (B), 8×10^{-6} (C), 6×10^{-6} (D), 4×10^{-6} (E), 2×10^{-6} (F) M (inset: plot of absorbance versus concentration)

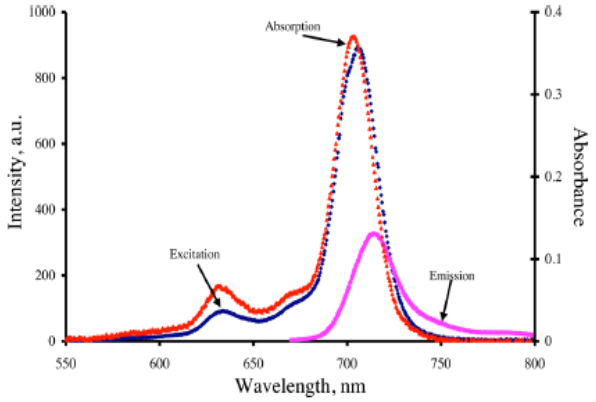


Fig. 7. Absorption, excitation and emission spectra for compound **Pc2** in DMSO. Excitation wavelength = 660 nm

for compound **Pc2** as an example in Fig. 7. All of the substituted zinc(II) Pc complexes (**Pc1–Pc5**) showed the similar fluorescence behavior in DMSO. Fluorescence emission and excitation peaks were listed in Table 1. The observed Stokes shifts were within the region observed for typical zinc(II) Pc complexes. The excitation spectra were similar to absorption spectra and both of them were mirror images of the fluorescent spectra for all studied zinc(II) Pc complexes suggesting that the molecules did not show any degradation in DMSO during excitation.

Fluorescence quantum yields (Φ_F) and lifetimes (τ_F)

Fluorescence quantum yields (Φ_F) of the studied ZnPc compounds were determined in DMSO by the comparative method using Equation (1) [32, 33].

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F.\ A_{Std}.\ n^2}{F_{Std}.\ A.\ n^2_{Std}} \quad (1)$$

where F and F_{Std} are the areas under the fluorescence emission curves of the ZnPcs (**Pc1–Pc5**) and the standard (**Std-ZnPc**), respectively. A and A_{Std} are the respective absorbances of the samples and standard at the excitation wavelengths, respectively. n^2 and n^2_{Std} are the refractive indices of solvents used for the sample and standard, respectively. Unsubstituted ZnPc (**Std-ZnPc**) (Φ_F = 0.20 in DMSO) [34] was employed as the standard. The absorbances of the solutions at the excitation wavelength were in the range of 0.04 and 0.05.

Natural radiative lifetimes (τ_0) of **Pc1–Pc5** were determined using Photochem CAD program [35] which uses the Strickler-Berg equation for determination of τ_0 values. The fluorescence lifetimes (τ_F) of the studied ZnPc compounds were evaluated using Equation (2).

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (2)$$

Fluorescence consists when an orbital electron of a photosensitizer relaxes to its ground state by emitting a photon of light after being excited to a higher quantum state. The fluorescence quantum yield (Φ_F) gives the efficiency of the fluorescence process. This value defined in Equation (1) as the ratio of the number of photons emitted to the number of photons absorbed [36].

The Φ_F values of **Pc1–Pc5** were typical for MPc compounds substituted with different groups, but lower than that of the unsubstituted zinc(II) Pc in DMSO (Table 2). This suggested that the 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy) ethoxymethyl]ethyloxy and 2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy substituents on the phthalocyanine framework decreased Φ_F values of studied zinc(II) Pc complexes due to quench in the excited singlet state. The Φ_F values of the substituted zinc(II) Pc complexes were similar and the variety of the substituents did not affect on the Φ_F values of these compounds in DMSO.

Fluorescence lifetime (τ_F) refers to the average time a molecule stays in its excited state before returns to its ground state by emitting. Any factor that shortens the fluorescence lifetime of a photosensitizer such as includes internal conversion and intersystem crossing. As a result, the nature and the environment of a photosensitizer are significant magnitude of its fluorescence lifetime. Fluorescence

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

Table 2. Photophysical and photochemical data of unsubstituted and substituted zinc(II) phthalocyanine complexes with different symmetry in DMSO

Compound	Φ_F	τ_F, ns	τ_0, ns	$^a k_F$, s^{-1} ($x10^8$)	Φ_d ($\times 10^{-5}$)	Φ_Δ
Pc1	0.15	0.85	6.07	1.76	0.92	0.69
Pc2	0.14	0.80	5.72	1.75	1.72	0.82
Pc3	0.16	0.85	6.08	1.88	1.63	0.83
Pc4	0.15	1.02	6.85	1.47	1.32	0.83
Pc5[b]	0.13	1.00	7.69	1.30	1.65	0.73
Std-ZnPc	0.20[c]	1.22[d]	6.80[d]	1.47[d]	2.61[d]	0.67[d]

[a]k_F is the rate constant for fluorescence. Values calculated using $k_F = \Phi_F/\tau_F$.
[b]Data from Ref. [43]. [c]Data from Ref. [34]. [d]Data from Ref. [44].

lifetime (τ_F) values of the non-peripherally tetra-substituted **Pc1–Pc5** compounds were lower compared to **Std-ZnPc** in DMSO (Table 2), suggesting more quenching of zinc(II) Pc compounds by substitution. The τ_F values of these compounds were close to each other, suggesting that the variety of the substituents did not show any important affect on τ_F values. However, the τ_F values of the substituted zinc(II) Pc compounds were typical for zinc(II) Pc complexes substituted with different groups [36].

The natural radiative lifetime (τ_0) and the rate constants for fluorescence (k_F) values of **Pc1–Pc5** compounds were also given in Table 2. The τ_0 values of the substituted zinc(II) Pc compounds **Pc4** and **Pc5** were higher, but the compounds **Pc1**, **Pc2** and **Pc3** were lower than that of **Std-ZnPc** in DMSO. The results indicated that the increasing the number of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy groups on the phthalocyanine framework increased the τ_0 values of the compounds in DMSO. The symmetric tetra-2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy substituted zinc(II) Pc compound (**Pc5**) showed the highest τ_0 value among the studied zinc(II) Pc complexes in DMSO (Table 2). On the contrary τ_0 values of studied compounds, the rate constants for fluorescence (k_F) of compounds **Pc4** and **Pc5** were lower, but the compounds **Pc1–Pc3** were higher than that of **Std-ZnPc** in DMSO. The k_F value of compound **Pc5** was the lowest among the studied zinc Pc complexes. This results indicated that the increasing the number of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)-ethoxy-methyl] ethyloxy groups on the phthalocyanine framework decreased the k_F values of the compounds in DMSO.

Fluorescence quenching studies by 1,4-benzoquinone [BQ]

The fluorescence quenching studies on **Pc1–Pc5** were carried out by the addition of different concentrations of BQ to a fixed concentration of the samples, and the concentrations of BQ in the resulting mixtures were 0.000, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032 and 0.040 M. The fluorescence spectra of the **Pc1–Pc5** at each BQ concentration were recorded, and changes in fluorescence intensity of **Pc1–Pc5** were calculated by the Stern-Volmer (SV) equation [37] (Equation (3)).

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV}[BQ] \quad (3)$$

where I_0 and I are the fluorescence intensities of the samples (**Pc1–Pc5**) in the absence and presence of BQ, respectively. K_{SV} is the Stern–Volmer constant which is a product of bimolecular quenching constant (k_q) and fluorescence lifetime τ_F (Equation (4)):

$$K_{SV} = k_q \tau_F \quad (4)$$

The ratios (I_0/I) were calculated and plotted against [BQ] according to Equation (3) and K_{SV} was determined from the slope.

The fluorescence quenching behavior of substituted zinc(II) Pc compounds with BQ were studied in DMSO and results were found to obey Stern–Volmer kinetics which was consistent with diffusion-controlled bimolecular reactions. The quenching of the substituted phthalocyanine compounds by the addition of different concentrations of BQ in DMSO was shown in Fig. 8 as an example for c **Pc3**. The slopes of the plots in Fig. 9 gave Stern–Volmer constant (K_{SV}) values of studied zinc(II) Pc compounds and listed in Table 3. The K_{SV} values of **Pc1–Pc5** were lower than Std-**ZnPc** in DMSO. The substitution of the phthalocyanine

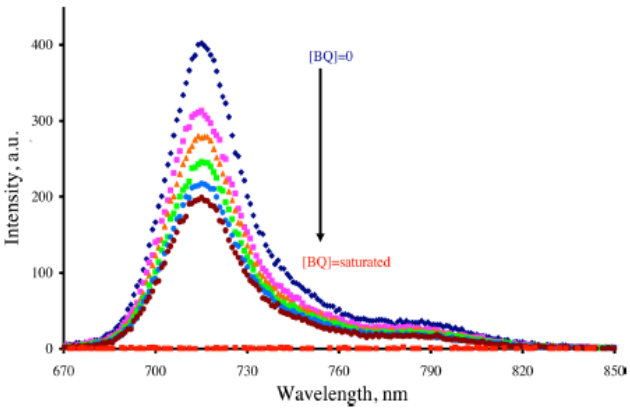


Fig. 8. Fluorescence emission spectral changes of **Pc3** (1.00×10^{-5} M) on addition of different concentrations of BQ in DMSO. [BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M and saturated with BQ

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

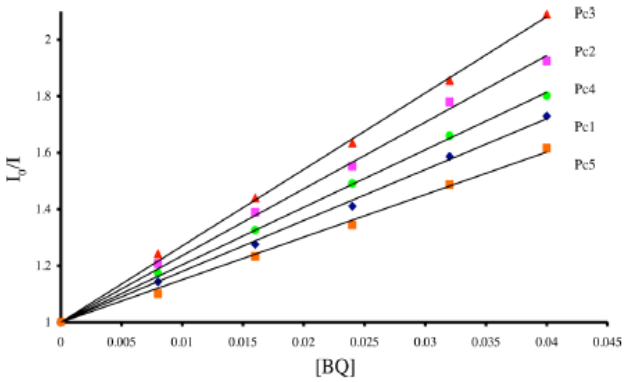


Fig. 9. Stern-Volmer plots for BQ quenching of substituted zinc(II) phthalocyanines (**Pc1–P5**). [MPc] ~1.00 × 10^{-5} M in DMSO. [BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M

Table 3. Fluorescence quenching data for unsubstituted and substituted zinc(II) phthalocyanine complexes with different symmetry in DMSO

Compound	K_{sv}, M^{-1}	$k_q/10^{10}$, $M^{-1}.s^{-1}$
Pc1	18.01	2.11
Pc2	23.69	2.96
Pc3	27.04	3.18
Pc4	20.34	2.00
Pc5	15.06	1.50
Std-ZnPc[a]	31.90	2.61

[a] Data from Ref. [44].

framework seemed to decrease the K_{SV} values. The symmetric zinc(II) compounds (**Pc1** and **Pc5**) showed lower K_{SV} values than the asymmetrical substituted zinc(II) Pc compounds (**Pc2–Pc4**) in DMSO. While the semi-symmetric **Pc3** showed the highest K_{SV} value, the symmetrical 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy substituted compound (**Pc5**) showed the lowest K_{SV} in DMSO. It is suggesting that the variation of the dipole moment of zinc(II) Pc compounds affected the interactions between BQ and zinc(II) Pc compounds. The bimolecular quenching constant (k_q) values of **Pc1–Pc5** in DMSO were also listed in Table 3. The order in k_q values among the substituted compounds was in the order of **Pc3 > Pc2 > Pc1 > Pc4 > Pc5** in DMSO.

Singlet oxygen quantum yields (Φ_Δ)

In this study, the singlet oxygen quantum yield (Φ_Δ) determinations were carried out using the experimental set-up described in the literature [38, 39]. Φ_Δ values of **Pc1–Pc5** were determined in DMSO using the relative method with **Std-ZnPc** as reference. DPBF was used as chemical quencher for singlet oxygen in DMSO. **Pc1–Pc5** and **Std-ZnPc** solutions (C = 1 × 10^{-5} M) containing the singlet oxygen quencher were irradiated in the Q-band region with the photo-irradiation set-up described in references [38, 39]. Equation (5) was used for the calculations of the Φ_Δ values:

$$\Phi_\Delta = \Phi_\Delta^{Std} \frac{R.I_{abs}^{Std}}{R^{Std}.I_{abs}} \quad (5)$$

where Φ_Δ^{Std} is the singlet oxygen quantum yield for **Std-ZnPc** (Φ_Δ^{Std} = 0.67 in DMSO) [40]. R and R_{Std} are DPBF photobleaching rates in the presence of the samples (**Pc1–Pc5**) and the standard ZnPc, respectively. I_{abs} and I_{abs}^{Std} are the rates of light absorption by the samples (**Pc1–Pc5**) and the standard ZnPc, respectively. To avoid chain reactions induced by DPBF in the presence of singlet oxygen, the concentration of DPBF was lowered to ~3 × 10^{-5} M [41]. Solutions of the sensitizers (C = 1 × 10^{-5} M) containing DPBF quencher were prepared in the dark and irradiated in the Q-band region of the samples with using the photoirradiation setup. The degradation of DPBF at 417 nm was monitored by UV-vis spectrophotometer. The light intensity of 6.63 × 10^{15} photons.s^{-1}.cm^{-2} was used for Φ_Δ determinations.

Singlet oxygen ($^1O_2$) occurs because of the energy transfer between the triplet state of photosensitizers and ground state molecular oxygen during PDT process. This transfer must be as efficient as possible to generate large amount of singlet oxygen. The generating amount of singlet oxygen is quantified by the singlet oxygen quantum yield (Φ_Δ), a parameter giving an indication of the potential of molecules to be used as photosensitizers in applications where singlet oxygen is required such as Type II mechanism in PDT applications. The singlet oxygen quantum yield (Φ_Δ) corresponds to the number of singlet oxygen molecules generated by one photon absorbed by a photosensitizer [36].

Many factors can be effected for the magnitude of the determined singlet oxygen quantum yield of Pc photosensitizers including; triplet excited state energy of Pc molecules, ability of substituents on the phthalocyanine framework and solvents to quench the singlet oxygen, the triplet excited state lifetime and the efficiency of the energy transfer between the triplet excited state of phthalocyanine and the ground state of oxygen.

In this study, the Φ_Δ values were determined in DMSO using a chemical method and DPBF was used as a singlet oxygen quencher. The disappearance of DPBF absorbance at 417 nm was monitored using UV-vis spectrophotometer (Fig. 10 for **Pc2** as an example). The Q-band intensities of studied zinc(II) Pc compounds did

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

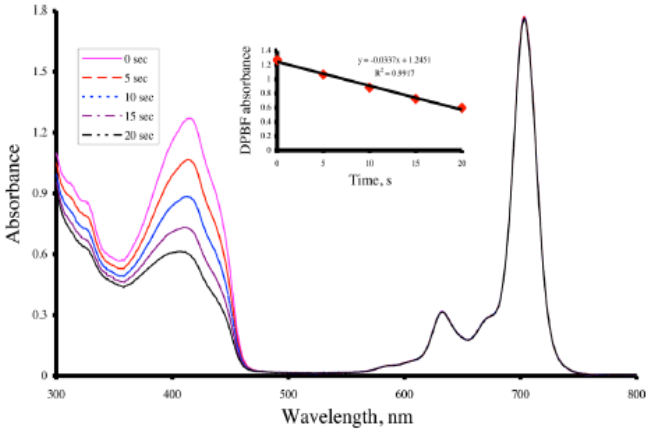


Fig. 10. Absorption changes during the determination of singlet oxygen quantum yield. This determination was for compound **Pc2** in DMSO at a concentration of 1×10^{-5} M (inset: plot of DPBF absorbance *vs.* time)

not exhibit any changes during the Φ_Δ determinations, supporting that the compounds were not degraded during singlet oxygen studies (Fig. 10 for **Pc2** as an example). The Φ_Δ values of **Pc1–Pc5** and unsubstituted zinc(II) Pc in DMSO were given in Table 2. The Φ_Δ values of all substituted zinc(II) Pc compounds were higher than that of unsubstituted zinc(II) Pc compound in DMSO. The Φ_Δ values of asymmetrically tetra-substituted zinc(II) Pc compounds (**Pc2–Pc4**) were higher than that of symmetrically tetra-substituted compounds (**Pc1** and **Pc5**) in DMSO suggesting that the changing of dipole moments of the zinc(II) molecules affected the singlet oxygen generation of these compounds. Especially the Φ_Δ values of asymmetrically tetra-substituted zinc(II) Pc compounds were relatively high and these complexes produced singlet oxygen in large quantitative.

Photodegradation studies

Photodegradation quantum yield (Φ_d) studies for **Pc1–Pc5** were carried out using the experimental set-up described in the literature [38, 39]. Photodegradation quantum yields of **Pc1–Pc5** were determined using Equation (6);

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t).\ V.\ N_A}{I_{abs}\ .\ S\ .\ t} \qquad (6)$$

where C_0 and C_t are the samples (**Pc1–Pc5**) concentrations before and after photoirradiation, respectively, V is the reaction volume, N_A is the Avogadro's constant, S is the irradiated cell area and t is the irradiation time. I_{abs} is the overlap integral of the radiation source light intensity and the absorption of samples (**Pc1–Pc5**). A light intensity of 2.21×10^{16} photons.s^{-1}.cm^{-2} was employed for Φ_d determinations.

Light irradiation causes degradation of the molecules. Photodegradation studies can be used for determination of the stability of compounds and this is especially important for those compounds intended for use in photocatalytic applications such as PDT. Photodegradation is the oxidative degradation of a compound under light illumination and the photodegradation degree can be determined by the photodegradation quantum yield (Φ_d). Photodegradation of a compound depends on the structure of the compound, concentration, nature of the solvent and light intensity [36].

The spectral changes for all of the Pc complexes (**Pc1–Pc5**) during light irradiation were confirmed photodegradation occurred without phototransformation. The collapse of the absorption spectra without any distortion of the shape confirmed photodegradation not associated with phototransformation into different forms of MPc absorbing light in the visible region. The Φ_d values were order of 10^{-5} for studied zinc(II) Pc compounds in this study and these values were similar order with the phthalocyanine derivatives having different metals and substituents on the phthalocyanine ring in literature [36]. It was reported in literature that stable zinc Pc compounds show Φ_d values as low as 10^{-6} and unstable ones show Φ_d values of the order of 10^{-3} [42]. Table 2 showed that the Φ_d values of studied non-peripherally tetra-substituted zinc(II) Pc compounds **Pc2–Pc5** were similar but the Φ_d value of compound **Pc1** is lower than that of the other compounds in DMSO. The Φ_d values **Pc1–Pc5** were lower than that of unsubstituted zinc(II) Pc compound in DMSO resulting that the tetra-substituted zinc(II) Pc compounds were more stable to degradation as compared to unsubstituted zinc(II) Pc compound in DMSO. Thus, the substitution of zinc(II) Pc compounds with 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] ethoxy groups seemed to decrease the Φ_d values and increased the stability of the compounds in DMSO.

EXPERIMENTAL

Chemicals and reagents

All solvents were reagent-grade quality and obtained from commercial suppliers. Column chromatography was performed on silica gel 60 (0.04–0.063 mm) and thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 P F_{254}. 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF)

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

was obtained from Fluka. Zinc phthalocyanine used as standard was purchased from Aldrich. All reactions were monitored by TLC using 0.25 mm silica gel plates with UV indicator ($60F_{254}$).

Equipments

Elemental analyses were obtained from Thermo Finnigan Flash 1112 Instrument. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 spectrophotometer. Electronic absorption spectra were measured on a Shimadzu 2101 UV-vis spectrophotometer. Fluorescence excitation and emission spectra were recorded on a Varian Eclipse spectrofluorometer using 1 cm path length cuvette at room temperature. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra with TMS as the internal standard were recorded on a Varian 500 MHz spectrometer. The mass spectra were recorded on a MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) BRUKER Microflex LT using a 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) as matrix or on a LCQ-ion trap (Thermofinnigan, San Jose, CA, USA) equipped with an Electrospray (ES) source.

Synthesis

3-nitrophthalonitrile [11], 3-{2-[2-(2-ethoxyethoxy) ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy} phthalonitrile (**B**) [43] and non-peripherally substituted tetrakis-{2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy) ethoxymethyl]ethyloxy} phthalocyaninato zinc(II) (**Pc5**) [43] were synthesized and purified according to literature procedures.

3-{2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy} phthalonitrile (A). [2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino] ethanol (4.44 g, 27.6 mmol) was added to a solution of 3-nitrophthalonitrile (2.38 g, 13.8 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) under argon atmosphere. After stirring for 10 min, finely ground anhydrous potassium carbonate (2.85 g, 20.7 mmol) was added portion wise in 2 h with efficient stirring. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at room temperature for 2 days. Then reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate (3 × 30 mL). The combined organic phase was washed with water and then dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed and the residue was dissolved in hot n-hexane and precipitated with cooling. The white precipitate was filtered off, washed with n-hexane and dried. Yield 1.855 g (%65), mp 146 °C. IR spectrum: ν, cm^{-1} 3369 (NH), 3085 (Ar CH), 2983–2931 (Aliphatic CH), 2226 (C≡N), 1694 (C=O), 1533 (C=C), 1066 (C–O–C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.41 (s, 9H, CH_3), 3.52 (q, 2H, CH_2N), 4.20 (t, 2H, CH_2O), 5.05 (br. s, 1H, NH), 7.22 (d, 1H, ArH), 7.33 (d, 1H, ArH), 7.63 (t, 1H, ArH). Calcd. for $C_{15}H_{17}N_3O_3$: %C, 62.71; %H, 5.96; %N, 14.63. Found %C, 62.62; %H, 5.85; %N, 14.58. MS (ESI-MS): *m/z* Calcd. 287.3; found 310.1 $[M + Na]^+$.

Non-peripherally tetra-substituted ZnPc derivatives: A_4-type ZnPc (Pc1), A_3B-type ZnPc (Pc2), A_2B_2-type ZnPc (Pc3a and/or Pc3b), AB_3-type ZnPc (Pc4) and B_4-type ZnPc (Pc5). The five possible Pcs (**Pc1–Pc5**) were obtained from statistical condensation of phthalonitrile derivatives (**A** and **B**). We expect that **Pc1–Pc5** were prepared as a statistical mixture of regioisomers due to the various possible positions of the poly(oxyethylene) side chains and ethoxyamido groups relative to one another. No attempt was made to separate the isomers of complexes **Pc1–Pc5**.

3-{2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy}phthalonitrile(**A**)(287mg,1mmol)and3-{2-[2-(2-ethoxyethoxy) ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl] ethyloxy} phthalonitrile (**B**) (900 mg, 2 mmol) in the presence of $Zn(CH_3CO_2)_2$ (366.9 mg, 2 mmol), pentan-1-ol (2 mL) and two drops of DBU were refluxed for 6 h under argon atmosphere. Finally, green solution was cooled and solvent was removed by vacuum distillation. For purification and isolation of the Pcs, the residue of phthalocyanine mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (1 mL) and the crude product was purified by column chromatography over silica gel using ethanol/ethyl acetate (1:20) as eluent. The phthalocyanine derivatives (**Pc1–Pc5**) with different molecular symmetries were isolated.

A_4 –type Pc (Pc1). Yield 110 mg. Anal. calcd. for $C_{60}H_{68}N_{12}O_{12}Zn$: C, 59.33; H, 5.64; N, 13.84%. Found C, 59.52; H, 5.55; N, 13.68. ^{1}H NMR (DMF-d_7): δ_H, ppm 1.40 (s, 36H, $(CH_3)_3C$), 4.34–4.14 (m, 8H, CH_2N), 5.06–4.93 (m, 8H, CH_2O), 6.90 (broad s, 4H, NH), 7.43–7.53 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 4H, ArH), 9.17–9.21 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ_C, ppm 27.30 (CH_3), 64.23 (CH_2–N), 67.73 (CH_2–O), 78.64 (*tert*-C), 115.18 (CH), 117.31 (CH), 118.16 (CH), 133.65 (C=C), 135.42 (C=C), 165.47 (C–N), 166.43 (C–N). IR (ν, cm^{-1}): 3347 (NH), 3045 (Ar CH), 2974–2930 (Aliphatic CH), 1692 (C=O), 1590 (C=C), 1062 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1214.8 (calcd. for 1214.6 $[M]^+$).

A_3B–type Pc (Pc2). Yield 90 mg. Anal. calcd. for $C_{68}H_{85}N_{11}O_{16}Zn$: C, 59.27; H, 6.22; N, 11.18%. Found C, 59.52; H, 6.55; N, 11.28. ^{1}H NMR (DMF-d_7): δ_H, ppm 0.89–1.40 (m, 6H, CH_3), 1.192–1.592 (m, 27H, CH_3), 3.405–3.825 (m, 24H, CH_2), 4.965–4.909 (m, 12H, CH_2), 4.06–4.66 (d, 1H, CH) 7.267 (broad s, 3H, NH), 7.41–7.89 (m, 12H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ_C ppm 15.65–28.83 (CH_3), 66.01 (CH_2–N), 69.09 (CH_2–O), 70.72 (*tert*-C), 115.48 (CH), 117.96 (CH), 120.18 (CH), 123.13 (CH), 135.23 (C=C), 137.16 (C=C), 155.90 (C–N), 167.71 (C–N), 180.26 (C=O). IR: ν, cm^{-1} 3320 (NH), 2973–2872 (Aliphatic CH), 1707 (C=O), 1589 (C=C), 1062 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1377.6 (calcd. for 1377.8 $[M]^+$).

A_2B_2–type Pc (Pc3). Yield 95 mg. Anal. calcd. for $C_{76}H_{102}N_{10}O_{20}Zn$: C, 59.23; H, 6.67; N, 9.09%. Found C, 59.12; H, 6.55; N, 9.28. ^{1}H NMR (DMF-d_7): δ_H, ppm 1.06–1.21 (m, 18H, CH_3), 1.27–1.40 (t, 12H,

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

CH_3), 3.54–4.54 (m, 48H, CH_2), 5.190–5.323 (broad s, 2H, CH), 4.13–4.51 (m, 4H, CH_2N), 4.99–5.31 (m, 4H, CH_2O), 6.92 (broad s, NH), 7.37–7.54 (m, 4H, ArH), 7.67–7.92 (m, 4H, ArH), 8.18–8.21 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ_C, ppm 15.73 (CH_3), 28.57 (CH_3), 65.91 (CH_2–N), 66.33 (CH_2–O), 68.52–70.96 (CH_2), 78.51 (*tert*-C), 115.95 (CH), 120.37 (CH), 126.04 (CH), 131.557 (CH), 136.97 (C=C), 153.206 (C=C) 161.37 (C-N), 169.37 (C-N), 173.71 (C=O). IR: ν, cm^{-1} 3344 (NH), 2973–2868 (Aliphatic CH), 1710 (C=O), 1607 (C=C), 1088 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1541.3 (calcd. for 1541.1 $[M]^+$).

AB_3–type Pc (Pc4). Yield 118 mg. Anal. calcd. for $C_{84}H_{119}N_9O_{24}Zn$: C, 59.20; H, 7.04; N, 7.40%. Found C, 60.02; H, 6.85; N, 7.58. ^1H NMR (DMF-d_7): δ_H, ppm 1.01–1.11 (m, 18H, CH_3), 1.27–1.41 (t, 9H, CH_3), 3.48–3.83 (m, 72H, CH_2), 4.13–4.51 (m, 4H, CH_2), 4.99–5.31 (m, 3H, CH), 6.88 (br s, 1H, NH), 7.49–7.55 (m, 4H, ArH), 7.83–7.94 (m, 4H, ArH), 8.24–8.15 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (DMF-d_7): δ_C, ppm 15.63 (CH_3), 28.67 (CH_3), 65.77 (CH_2–N), 66.03 (CH_2–O), 69.55–71.33 (CH_2), 78.04 (*tert*-C), 114.15 (CH), 122.17 (CH), 125.32 (CH), 126.42 (CH), 131.03 (C=C), 140.72 (C=C) 152.80 (C-N), 156.40 (C-N), 168.242 (C=O). IR: ν, cm^{-1} 3335 (NH), 3050 (Ar CH), 2973–2867 (Aliphatic CH), 1715 (C=O), 1607 (C=C), 1088 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1704.5 (calcd. for 1704.3 $[M]^+$).

B_4–type Pc (Pc5). Yield 150 mg. Anal. calcd. for $C_{92}H_{136}N_8O_{28}Zn$: C, 59.17; H, 7.34; N, 6.00%. Found C, 59.18; H, 7.10; N, 6.15. ^1H NMR (DMF-d_7): δ_H, ppm 0.789–1.392 (m, 24H, CH_3), 3.077–3.946 (m, 96H, CH_2), 4.179–4.822 (m, 4H, CH), 6.830–8.218 (m, 12H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ_C, ppm 14.26 (CH_3), 65.62 (CH_2–O), 68.44 (CH_2–O), 68.57 (CH_2–O), 69.59 (CH_2–O), 70.11 (CH_2–O), 71.54 (CH_2–O), 77.35 (CH_2–O), 78.34 (CH), 115.12 (Ar-CH), 117.36 (Ar-CH), 118.08 (Ar-CH), 121.46 (ipso-C), 134.61 (Ar-C), 155.2 (Ar-C), 165.80 (Ar-C), 167.20 (Ar-C), 171.9 (Ar-C). IR: ν, cm^{-1} 3045 (Ar CH), 2927–2866 (Aliphatic CH), 1729 (C=C), 1104 (C–O–C). MS (MALDI-TOF): *m/z* 1868.2 (calcd. for 1868.5 $[M + H]^+$)

CONCLUSION

The novel non-peripherally tetra-substituted zinc phthalocyanine compounds (**Pc1–Pc5**) with different molecular symmetries (AAAA, AAAB, AABB or ABAB, ABBB, BBBB) were synthesized from statistical condensation of two different phthalonitrile derivatives (**A** and **B**). 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2′-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy groups were used as substituents. The new compounds were characterized by elemental analysis, UV-vis, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and MALDI-TOF mass spectroscopies. These novel compounds did not show aggregation in all studied solvents but these compounds formed protonated species in chloroform due to acidic impurities in this solvent. The protonated species of studied zinc(II) Pc compounds were observed to be deprotonated species by the addition of K_2CO_3 in chloroform solutions. The photophysical and photochemical properties of studied non-peripherally tetra-substituted zinc(II) Pc compounds were investigated in DMSO. Φ_F and τ_F values of the studied zinc(II) Pc compounds (**Pc1–Pc5**) were typical for MPc compounds, but these values were lower than that of the unsubstituted zinc(II) Pc in DMSO. The fluorescence quenching behaviors of **Pc1-Pc5** with BQ were also studied in DMSO. The substitution of zinc(II) Pc compounds with 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1-[2-((2-ethoxyethoxy)-ethoxy)ethoxymethyl]ethyloxy and 2′-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino]ethoxy groups decreased the Φ_d values and increased the stability of these compounds in DMSO. **Pc1–Pc5**, especially asymmetrically substituted compounds showed good singlet oxygen generation (Φ_Δ ~ 0.80) which gave an indication of the potential of these compounds as photosensitizer in PDT. The high singlet oxygen generation capability of the studied zinc(II) Pc compounds make them good candidates for the treatment of cancer by PDT.

REFERENCES

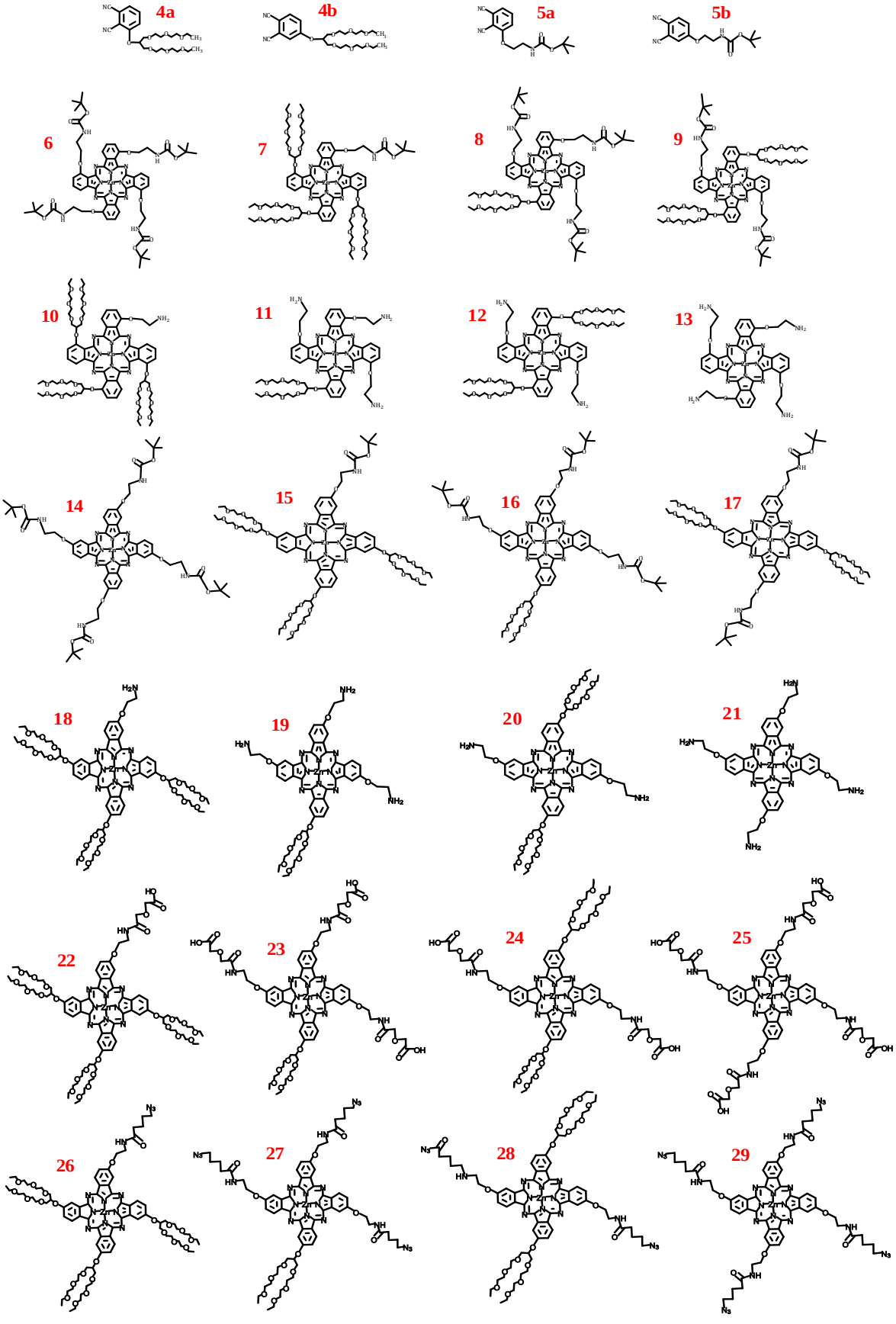
1. Masilela N and Nyokong T. *Dyes Pigm*. 2010; **84**: 242–248.
2. Wang A, Long L and Zhang C. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2011; **71**: 1–24.
3. Giuntini F, Alonso CMA and Boyle RW. *Photochem. Photobiol. Sci*. 2011; **10**: 759–791.
4. Sibrian-Vazquez M, Ortiz J, Fernández-Lázaro IVN, Sastre-Santos A, Soper SA and Vicente MGH. *Bioconjugate Chem*. 2007; **18**: 410–420.
5. Ben-Hur E and Chan W-S. In *Phthalocyanines in photobiology and their medical applications, The Porphyrin Handbook*, Vol. 19, Kadish KM, Smith KM and Guilard R. (Eds.) Academic Press: Boston, 2003; pp 1–35.
6. Detty MR, Gibson SL and Wagner SJ. *J. Med. Chem.* 2004; **47**: 3897–3915.
7. Nyokong T. *Pure Appl. Chem*. 2011; **83**: 1763–1779.
8. Nyokong T, *In: Functional Phthalocyanine Molecular Materials, Structure and Bonding,* Vol. 135, Jiang J. (Ed.) Springer: New York, 2010.
9. Lunardi CN and Tedesco AC. *Curr. Org. Chem.* 2005; **9**: 813–821.
10. Toupance T, Bassoul P, Mineau L and Simon J. *J. Phys. Chem*. 1996; **100**: 11704–11710.
11. George RD and Snow AW. *J. Heterocyclic Chem.* 1995; **32**: 495–498.
12. Passcali U, Cynthia M, Allen RL, Carole LM and Johan EVL. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2001; **5**: 154–161.
13. Yiru P, Fenghua H, Zhipeng L, Naisheng C and Jinling H. *Inorg. Chem. Commun.* 2004; **7**: 967–970.

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

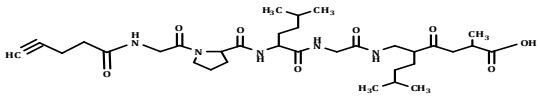
14. Cammidge AN, Cook MJ, Harrison KJ and Mc Keown NB. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1991; **1**: 3053–3058.
15. Burat AK, Koca A, Lewtak JP and Gryko DT. Synth. Met. 2011; **161**: 1537–1545.
16. de la Torre D, Claessens CG and Torres T. *Eur. J. Org. Chem.* 2000; **16**: 2821–2830.
17. Stillman MJ and Nyokong T. In *Phthalocyanines: Properties and Applications*, Vol. 1, Leznoff CC and Lever ABP. (Eds.) VCH Publishers: New York, 1989; Chapter 3.
18. Durmuş M and Nyokong T. *Tetrahedron* 2007; **63**: 1385–1394
19. Yanık H, Aydın D, Durmuş M and Ahsen V. *J. Photochem. Photobiol. A* 2009; **206**: 18–26.
20. Anderson AB, Gorden TL and Kenney ME. *J. Am. Chem. Soc.* 1985; **107**: 192–195.
21. Kameyama K, Morisue M, Satake A and Kobuke Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005; **44**: 4763–4766.
22. Sessler JL, Jayawickramarajah J, Gouloumis A, Pantos GD, Torres T and Guldi DM. *Tetrahedron* 2006; **62**: 2123–2131.
23. Huang X, Zhao FQ, Li ZY, Huang L, Tang YW, Zhang F and Tung C-H. *Chem. Lett.* 2007; **36**: 108–109.
24. Huang X, Zhao FQ, Li ZY, Tang YW, Zhang FS and Tung C-H. *Langmuir* 2007; **23**: 5167–5172.
25. Morisue M and Kobuke Y. *Chem. Eur. J.* 2008; **14**: 4993–4700.
26. Cong F, Ning B, Yu H, Cui X, Chen B, Cao S and Ma C. *Spectrochim. Acta A* 2005; **62**: 394–397.
27. Cong F, Ning B, Du X, Ma C, Yu H and Chen B. *Dyes Pigm.* 2005; **66**: 149–154.
28. Honda T, Kojima T, Kobayashi N and Fukuzumi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011; **50**: 2725–2728.
29. Ogunsipe A and Nyokong T. *J. Mol. Struct.* 2004; **689**: 89–97.
30. Lin MJ, Fang X, Xu MB and Wang JD. *Spectrochim. Acta, Part A* 2008; **71**: 1188–1192.
31. Shrestha NK, Kohn H, Imamura M, Irie K, Ogihara H and Saji T. *Langmuir* 2010; **26**: 17024–17027.
32. Fery-Forgues S and Lavabre D. *J. Chem. Ed.* 1999; **76**: 1260–1264.
33. Maree D, Nyokong T, Suhling K and Phillips D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2002; **6**: 373–376.
34. Ogunsipe A, Chen J-Y and Nyokong T. *New J. Chem.* 2004; **28**: 822–827.
35. Du H, Fuh RA, Li J, Corkan A and Lindsey JS. *Photochem. Photobiol.* 1998; **68**: 141–142.
36. Durmuş M. In *Photochemical and Photophysical Characterization*, Nyokong T and Ahsen V. (Eds.) *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security,* ISBN: 978-90-481-3872-2, Springer Dordrecht Heidelberg: London, New York, 2012.
37. Rose J. *Advanced Physico-Chemical Experiments*, Sir Isaac Pitman & Sons Ltd: London, 1964; pp 257.
38. Ogunsipe A and Nyokong T. *J. Photochem. Photobiol. A* 2005; **173**: 211–220.
39. Seotsanyana-Mokhosi I, Kuznetsova N and Nyokong T. *J. Photochem. Photobiol. A* 2001; **140**: 215–222.
40. Kuznetsova N, Gretsova N, Kalmkova E, Makarova E, Dashkevich S, Negrimovskii V, Kaliya O and Luk'yanets E. *Russ. J. Gen. Chem.* 2000; **70**: 133–140.
41. Spiller W, Kliesch H, Wöhrle D, Hackbarth S, Roder B and Schnurpfeil G. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 1998; **2**: 145–158.
42. Nyokong T. *Coord. Chem. Rev.* 2007; **251**: 1707–1722.
43. Ayhan MM, Özpınar GA, Durmuş M, Clark T and Gürek AG. *Submitted to journal*.
44. Gürol I, Durmuş M, Ahsen V and Nyokong T. *Dalton Trans.* 2007; **34**: 3782–3791.

Copyright © 2012 World Scientific Publishing Company

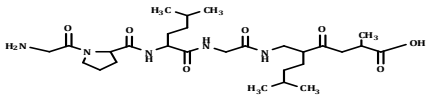
EK 3


4a
4b
5a
5b
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

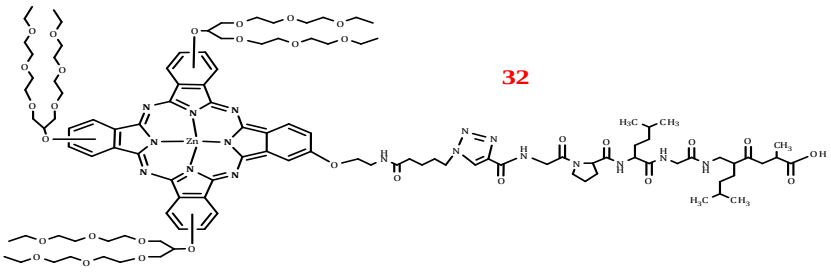
30



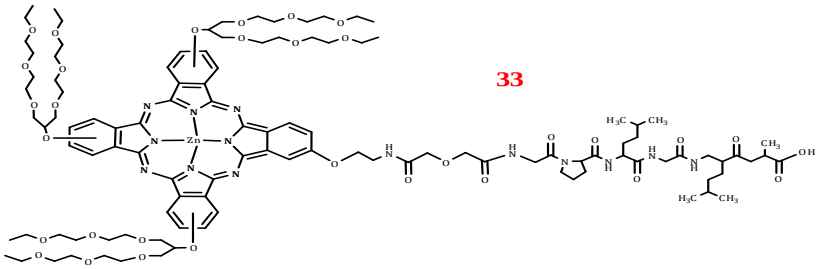
31



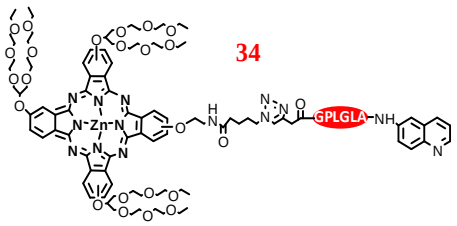
32



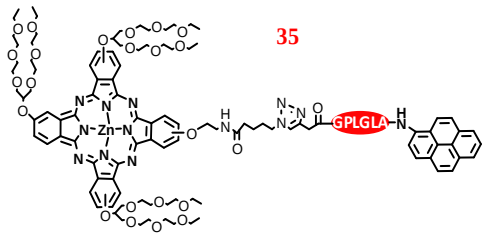
33



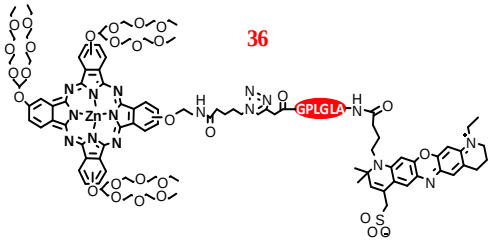
34



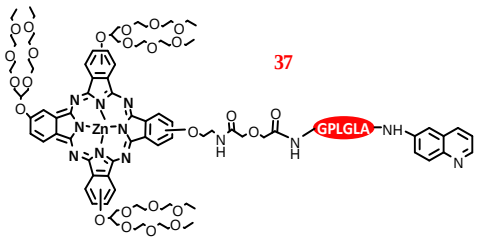
35



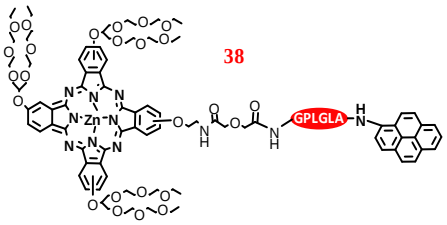
36



37



38



39

