

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, FOTODİNAMİK
TERAPİDE VE KİMYASAL SENSÖRLER İLE
SIVI İÇERİSİNDE ZEHİRLİ
BİLEŞİKLERİN ALGILANMASINDA KULLANIMI

AYSEL GÜNAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
KİMYASAL, BİYOLOJİK, RADYOLOJİK VE NÜKLEER
SAVUNMA PROGRAMI

GEBZE
2021

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ,
FOTODİNAMİK TERAPİDE VE KİMYASAL
SENSÖRLER İLE SIVI İÇERİSİNDE
ZEHİRLİ BİLEŞİKLERİN
ALGILANMASINDA KULLANIMI**

AYSEL GÜNAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ
**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM
DALI KİMYASAL, BİYOLOJİK, RADYOLOJİK VE
NÜKLEER SAVUNMA PROGRAMI**

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. DEVRİM ATILLA
II. DANIŞMANI
DR. MİKA HARBECK

GEBZE

2021

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

**SYNTHESIS OF NEW
PHTHALOCYANINES, THEIR USE IN
PHOTODYNAMIC THERAPY AND
DETECTION OF TOXIC COMPOUNDS IN
LIQUID WITH CHEMICAL SENSORS**

AYSEL GÜNAY
**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE**
**DEPARTMENT OF MOLECULAR BIOLOGY AND
GENETICS CHEMICAL, BIOLOGICAL,
RADIOLOGICAL AND NUCLEAR DEFENSE PROGRAM**

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. DEVRİM ATILLA
II. THESIS SUPERVISOR
DR. MİKA HARBECK

GEBZE
2021



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 05/02/2021 tarih ve 2021/06 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 26/02/2021 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Aysel GÜNAY'ın tez çalışması Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Devrim ATILLA

ÜYE

: Dr. Öğretim Üyesi Mine GÜL ŞEKER

ÜYE

: Doç. Dr. Meltem GÖKSEL ŞAHİN

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Sunulan tezin amacı fotodinamik terapi (PDT) ile kanser tedavisi ve kimyasal sensör uygulamaları için ftalosiyanin (Pc) türevlerinin sentezi ve sentezlenen Pc türevlerinin bu uygulama alanlarına yönelik olarak özelliklerinin incelenmesidir.

PDT, terapötik bölgede absorpsiyon yapan ışığa duyarlı maddenin (PS) tümörlü bir dokuya verilmesinin ardından uygun dalga boyunda bir ışık ile uyarılması sonucu tümörlü bölgenin yıkımı esasına dayanır. Tez kapsamında, PDT'ye yönelik olarak bir çok kanserli hücre tipinde hücrelerinin çoğalmasını engelleyen HDAC (histon deasetilaz) inhibitör türevi ile süstitüe yeni ışığa duyarlı Si(IV), In(III) ve Zn(II) Pc türevleri (8, 9 ve 10) sentezlenmiş ve yapıları aydınlatıldıktan sonra PS olarak PDT yönünden etkinliklerinin belirlenmesi için fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri yapılmış ve çeşitli kanser hücre hatları kullanılarak *in vitro* hücre çalışmaları yapılmıştır.

Kimyasal sensör çalışmaları için farklı süstitüe gruplara ve farklı merkez atomlarına sahip Pc molekülleri tasarlanmış ve bu parametrelerin sensör yanıtlarına etkisi incelenmiştir. Bu etkiler analite karşı duyarlılık ve seçicilik açısından önemlidir. Kimyasal sensör olma potansiyeline sahip olacağı düşünülen Pc bileşikleri sentezlenmiş ve algılayıcı malzeme olarak sentezlenen Pc bileşiklerinin (11-16) Kuartz Kristal Mikrobals (QCM) sensörleri hazırlanmıştır. Bu sensörler ile su içerisinde kimyasal ajanların (sinir ajanı simulanları, yakıcı ajan simülantı, kan zehirleyici ajan ve uçucu organik maddeler) algılanması için kimyasal sensör çalışmaları TÜBİTAK-MAM KBRN Sensör Laboratuvarında yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik Terapi (PDT), Kanser Tedavisi, Ftalosiyanin, Kuartz Kristal Mikrobals (QCM), Kimyasal Sensör.

SUMMARY

Aim of the presented thesis is synthesis and investigation of properties of phthalocyanine (Pc) derivatives for photodynamic therapy (PDT) and chemical sensor applications.

PDT is based on the destruction of the tumor tissue as a result of excitation with an appropriate wavelength light after the light-sensitive substance (PS) absorbing in the therapeutic region is administered to a tumor tissue. In the scope of the thesis, Si(IV), In(III) and Zn(II) Pc derivatives (8, 9 and 10) substituted with a HDAC (histone deacetylase) inhibitor derivative that prevents the proliferation of cells in many cancer cell types were synthesized and characterized. Then, photophysical and photochemical properties of these Pc derivatives were investigated and *in vitro* cell studies using various cancer cell lines of these compounds were evaluated to determine their effectiveness in PDT as PS.

Pc molecules including different substitute group and different central atoms were designed for chemical sensor studying and the effect of these parameters on sensor responses was investigated. These effects are important in terms of sensitivity and selectivity to the analyte. Pc compounds (11-16) which are thought to have the potential to become a chemical sensor were synthesized and the Quartz Crystal Microbalance (QCM) sensors prepared with these Pc derivatives as sensing material, Chemical sensor studies of these sensors have been conducted to detect agents (nerve agent simulants, blister agent simulant, blood agent and volatile organic compounds) in the TUBITAK-MRC CBRN Sensor Laboratory.

Key words: Photodynamic Therapy (PDT), Cancer Therapy, Phthalocyanine (Pc), Quartz Crystal Microbalance (QCM), Chemical Sensor.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca sabrıyla, desteğiyle, tez çalışmamdaki sonsuz yardımlarıyla, bilgi birikimlerinin yanı sıra annelik şevkatini de bütün öğrencilerine hissettiren, her an her koşulda yanımda olan çok kıymetli tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Devrim Atilla'ya,

Bilgi, birikimi ile gerek tez konumun belirlenmesinde gerekse deneysel çalışmalarındaki bütün yardımları ve desteklerinden dolayı çok değerli ikinci tez danışmanım Dr. Mika Harbeck'e,

Yüksek lisans hayatım boyunca bilgi, birikimi, anlayışı ve her daim desteğiyle benimle olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Gül Gürek'e ve Doç. Dr. Dilek Erbahar'a

Yüksek lisans hayatım boyunca yanımda olan dostlarım, arkadaşlarım; Cansu Küçükpolat, Vuslat Yüksel Kireç, Gizem Gümüşgöz Çelik, Kevser Harmandar, Tuğba Küçük, Begüm Kübra Tokyay, Büşra Öztürk ve Zafer Kol'a,

Bu hayattaki en büyük şansım olan, beni sevgileri ve ilgileri ile bugünlere getiren, bana her daim inanan, güvenen, her daim benimle gurur duyan, evlatları ve ablası olmaktan gurur duyduğum kıymetlilerim olan canım babam Yaşar Günay'a, canım annem Döndü Günay'a ve biricik kardeşim Ahmet Günay'a;

Hayatıma dokundukları her an için sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Ayrıca bu tez çalışması sırasında 118Z693 nolu proje kapsamında verdiği burs desteği için ve yine 117H001 nolu BİYOSAV projesi kapsamında verdiği burs desteğinden dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkür ederim.

Tezimin *in vitro* hücre çalışmalarının yapıldığı Yeditepe Üniversitesi'ne, Dr. Başak Aru'ya ve Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, İçeriği ve Bilimsel Katkısı	3
2. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)	5
2.1. PDT Mekanizması	6
2.2. PDT’de PS Olarak Ftalosiyaninler	8
3. FTALOSİYANİNLER	9
3.1. Ftalosiyaninlerin Yapısı ve Özellikleri	9
3.2. Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları	10
3.3. Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri	11
3.3.1. Metalsiz Ftalosiyanin Sentezi	12
3.3.2. Metalli Ftalosiyanin Sentezi	12
4. SENSÖRLER	14
4.1. KBRN Tanımı ve Tarihçesi	14
4.1.1. Kimyasal Ajanların Tarihçesi	15
4.1.2. Biyolojik Ajanların Tarihi	17
4.1.3. Radyolojik ve Nükleer Ajanların Tarihi	18
4.2. KBRN Ajanlarının Dedeksiyonu	19
4.3. Kimyasal Sensörler	20
4.3.1. Kuartz Kristal Mikrobals Transduserler (QCM)	21
4.3.2. Gaz Ortamda Çalışan QCM Sensörler	23
4.3.3. Sıvı Ortamda Çalışan QCM Sensörler	24
5. DENEYSEL BÖLÜM	26
5.1. Kullanılan Ekipman	26

5.2. Sentezler	27
5.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	27
5.2.1.1. 1-(4-Bromobenzil)-3-metoksiipridin-2(1H)-one (1)	
Bileşiğinin Sentezi	28
5.2.1.2. 1-(2-Metil-(1,1'-bifenilmetil))-3-metoksiipridin-2 one(2)	
Bileşiğinin Sentezi	28
5.2.1.3. 1-(2-Metil-(1,1'-bifenilmetil))-3-metoksiipridin-2-tiyon(3)	
Bileşiğinin Sentezi	29
5.2.1.4. 1-(2-Metil-(1,1'-bifenilmetil))-3-hidroksiipridin-2-tiyon (4)	
Bileşiğinin Sentezi	30
5.2.1.5. 1,3-Diiminoisoindolin Sentezi	30
5.2.1.6. Dikloro Silisyum (IV) Ftalosiyanin Sentezi (SiCl ₂ Pc)	31
5.2.1.7. Ftalonitril Türevi (5)'nin Sentezi	31
5.2.1.8. 6 Nolu Bileşiğin Sentezi	32
5.2.1.9. 7 Nolu Bileşiğin Sentezi	33
5.2.2. Ftalosiyanin Türevlerinin Sentezi	33
5.2.2.1. Zn(II) Ftalosiyanin Türevi (8)'nin Sentezi	35
5.2.2.2. In(III) Ftalosiyanin Türevi (9)'nin Sentezi	36
5.2.2.3. Si(IV) Ftalosiyanin Türevi (10)'nin Sentezi	37
5.2.2.4. 11 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi	38
5.2.2.5. 12 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi	38
5.2.2.6. 13 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi	39
5.2.2.7. 14 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi	40
5.2.2.8. 15 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi	40
5.2.2.9. 16 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi	41
5.3. PDT'ye Yönelik Olarak 8, 9 ve 10 Numaralı Ftalosiyanin Türevleri ile Yapılan <i>In vitro</i> Hücre Çalışmaları	42
5.3.1. MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC Hücre Hatları Üzerinde Bileşik 8, 9 ve 10'nun Karanlık Toksisitelerinin Belirlenmesi	42
5.3.2. MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC Hücre Hatları Üzerinde Bileşik 8, 9 ve 10'nun IC ₅₀ Dozlarının Belirlenmesi	43
5.4. Sensör Çalışmaları	43
5.4.1. QCM Transduser	43
5.4.2. Sensör Hazırlama	44

5.4.3. Ölçümler Sırasında Kullanılan Analitler	45
5.4.4. Ölçüm Sistemi ve Ölçüm Prosedürü	46
6. BULGULAR BÖLÜMÜ	48
6.1. Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Yapısal Karakterizasyonu	48
6.1.1. Bileşik 1'in Yapı Analizi	48
6.1.2. Bileşik 2'nin Yapı Analizi	51
6.1.3. Bileşik 3'ün Yapı Analizi	54
6.1.4. Bileşik 4'in Yapı Analizi	57
6.1.5. Diiminoisoindolin'in Yapı Analizi	60
6.1.6. SiCl ₂ Pc'nin Yapı Analizi	61
6.1.7. 5 Numaralı Ftalonitril Türevinin Yapı Analizi	62
6.1.8. 6 Numaralı Ftalonitril Türevinin Yapı Analizi	65
6.1.9. 7'nin Yapı Analizi	68
6.1.10. Zn(II) Ftalosiyanin Türevi (8)'nin Yapı Analizi	72
6.1.11. In(II) Ftalosiyanin Türevi (9)'nin Yapı Analizi	75
6.1.12. Si(IV) Ftalosiyanin Türevi (10)'nin Yapı Analizi	78
6.1.13. 11 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi	81
6.1.14. 12 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi	83
6.1.15. 13 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi	86
6.1.16. 14 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi	87
6.1.17. 15 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi	89
6.1.18. 16 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi	90
6.2. PDT ile Kanser Tedavisinde PS Adayı Olarak Sentezlenen Ftalosiyanin Türevlerinin (8-10) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	92
6.2.1. 8, 9 ve 10 Numaralı Ftalosiyanin Bileşiklerinin Farklı Çözücüler İçerisindeki UV-Vis ve Floresans Spektrumlarının İncelenmesi	92
6.2.2. 8 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi	92
6.2.3. 9 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi	96
6.2.4. 10 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi	101
6.2.5. 8, 9 ve 10 Numaralı Bileşiklerin Fotokimyasal-Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri	107

6.3. PDT ile Kanser Tedavisine Yönelik Olarak Sentezlenen Ftalosiyanin Türevlerinin (8-10) <i>In vitro</i> Anti-Kanser Etkinlik Çalışmaları	109
6.3.1. MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC Hücre Hatları Üzerinde Bileşik 8, 9 ve 10'un Karanlık Toksisitelerinin ve IC ₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi	109
6.4. Sensör Çalışmasına Ait Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi	111
6.5. Sensör Testleri	114
6.5.1. Ölçümler	116
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	118
7.1. Sentez ve Karakterizasyon	118
7.2. PS Olarak Sentezlenen 8, 9 ve 10 Numaralı Ftalosiyanin Türevlerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler	119
7.3. <i>In Vitro</i> Kanser Çalışmaları	119
7.4. Sensör Karakteristiklerinin İncelenmesi	120
7.4.1. Sensitivite (Duyarlılık)	120
7.4.2. Algılama Limiti Değerleri	124
7.4.3. Seçicilik	125
7.4.4. Cevap Süreleri	126
7.5. Kimyasal Sensör Çalışmaları	127
KAYNAKLAR	129
ÖZGEÇMİŞ	133
EKLER	134

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u> <u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
A	: Kuartzın piezoelektrik aktif alanı
Δf	: Frekans kayması
Δm	: Birim alandaki kütle değişimi (g/cm^2)
f_0	: Kristalin temel frekanstaki rezonans frekansı
n	: QCM'in sıvı ile temas halindeki yüzleri
ρ_L	: Sıvının yoğunluğu
ρ_q	: Kuartzın yoğunluğu
η_L	: Sıvının viskozitesi
μ_q	: Kuartzın makaslama modülü
ε	: Molar absorpsiyon katsayısı
AFAD	: Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı
CDCl_3	: Dötero kloroform
CWA	Kimyasal Savaş Ajansı
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene(1,5,5)
DCM	: Diklorometan
DMAE	: 2-Dimetilaminoetanol
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMMP	: Dimetil metilfosfonat
DMSO	: Dimetilsülfoksit
HDAC	: Histon Deasetilaz
HpD	: Hemotoporfirin
HUVEC	: Sağlıklı İnsan Endotel Hücre Hattı
H_2Pc	: Metalsiz Ftalosiyanın
KBRN	: Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer
KİS	: Kitle İmha Silahları
MPc	: Metalli Ftalosiyanın
NaCN	: Sodyum siyanür
NIR	: Yakın Kızılötesi

NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
Pc	: Ftalosiyanin
PDT	: Fotodinamik Terapi
PS	: Işığa duyarlı madde
ROS	: Reaktif oksijen türleri
R _a	: Aritmetik ortalama pürüzlülük
R _q	: Kuadratik ortalama pürüzlülük
QCM	: Kuartz Kristal Mikrobalans
QCR	: Kuartz Kristal Rezonatör
THF	: Tetrahidrofuran
TIC	: Toksik endüstriyel kimyasallar
UV/Vis	: Ultraviyole/Visible

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Basit fotodinamik terapi sistemi.	5
2.2: Bir PS'nin uygun dalga boyundaki bir ışıkla uyarıldığında meydana gelen fotokimyasal ve fotofiziksel süreçlerin şematik olarak gösterimi.	7
3.1: Ftalosiyanın molekülü ve porfirin molekülü.	9
3.2: Metalli ftalosiyanın molekülü.	10
3.3: Ftalosiyanınların uygulama alanları.	11
3.4: H ₂ Pc'nin sentez aşamaları. (i) Lityum, kaynar sıcaklıkta pentanol, sonrasında sulu hidroliz; (ii) Hidrokinon ile ısıtma; (iii) Pentanol çözeltisi içinde DBN / DBU ile ısıtma; (iv) Amonyak, kaynar sıcaklıkta metanol, sodyum metoksit; (v) Riflaks altında yüksek kaynama noktalı bir alkol.	12
3.5: MPc'nin sentez aşamaları. (i) Metal tuzları ile kaynama noktası yüksek bir çözücünde (hidrokinon) ısıtma; (ii) Üre ve metal tuzu ile beraber kaynama noktası yüksek bir çözücünde ısıtma; (iii) Lityum, kaynar sıcaklıkta pentanol, sonrasında sulu hidro hidroliz; (iv) Etanol içerisinde bir metal tuzu ile ısıtma.	13
4.1: Kitle imha silahları simgeleri.	15
4.2: Kimyasal savaş ajanları olarak kabul edilen kimyasalların temel özellikleri	16
4.3: Bir KBRN durumu öncesi, sırasında ya da olay sonrası sensör teknolojilerini oluşturan temel adımlar.	19
4.4: Bir kimyasal sensör mekanizması.	20
4.5: AT kesim kuartz kristali.	22
4.6: Bir QCM sistemindeki elemanlar.	22
4.7: QCM sensör için temel çalışma prensibi.	23
4.8: Sıvı uygulamalar kullanılan QCM transdüser örneği.	25
5.1: 1 bileşiğinin sentez şeması.	28
5.2: 2 bileşiğinin sentez şeması.	28
5.3: 3 bileşiğinin sentez şeması.	29
5.4: 4 bileşiğinin sentez şeması.	30

5.5:	1,3-Diiminoisoindolin bileşiğinin sentez şeması.	30
5.6:	SiCl ₂ Pc bileşiğinin sentez şeması.	31
5.7:	5 bileşiğinin sentez şeması.	31
5.8:	6 nolu bileşiğin sentez şeması.	32
5.9:	7 nolu bileşiğin sentez şeması.	33
5.10:	Metal etkisini belirlemek için seçilen ftalosiyanin türevleri.	34
5.11:	Süstitüe grup etkisini belirlemek için seçilen ftalosiyanin türevleri.	34
5.12:	8 bileşiğinin sentez şeması.	35
5.13:	9 bileşiğinin sentez şeması.	36
5.14:	10 bileşiğinin sentez şeması.	37
5.15:	11 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.	38
5.16:	12 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.	38
5.17:	13 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.	39
5.18:	14 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.	40
5.19:	15 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.	40
5.20:	16 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.	41
5.21:	4.95 MHz kuartz kristal mikrobals (QCM) yapısı, QCM kristalinin aktif ve kontakt kısmında bulunan aktif ve sayaç elektrotlar.	43
5.22:	Jet-spray kaplama sistemi.	44
5.23:	1 kHz kaplama kalınlığına sahip jet spray tekniği ile kaplanmış örnek QCM sensörü.	45
5.24:	TÜBİTAK MAM M220 numaralı sensör test laboratuvarında bulunan KSV QCM Z-500 ölçüm sistemi.	47
6.1:	Bileşik 1'in kütle spektrumu.	48
6.2:	Bileşik 1'in IR spektrumu.	49
6.3:	Bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu.	50
6.4:	Bileşik 1'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	51
6.5:	Bileşik 2'nin kütle spektrumu.	52
6.6:	Bileşik 2'nin IR spektrumu.	52
6.7:	Bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	53
6.8:	Bileşik 2'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	54
6.9:	Bileşik 3'ün kütle spektrumu.	55
6.10:	Bileşik 3'ün IR spektrumu.	55
6.11:	Bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	56

6.12:	Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	57
6.13:	Bileşik 4'ün kütle spektrumu.	57
6.14:	Bileşik 4'ün IR spektrumu.	58
6.15:	Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu.	59
6.16:	Bileşik 4'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	60
6.17:	Diiminoisoindolin'in IR spektrumu.	60
6.18:	SiCl_2Pc 'nin kütle spektrumu.	61
6.19:	SiCl_2Pc 'nin IR spektrumu.	62
6.20:	Bileşik 5'in kütle spektrumu.	63
6.21:	Bileşik 5'nin IR spektrumu.	63
6.22:	Bileşik 5'nin ^1H -NMR spektrumu.	64
6.23:	Bileşik 5'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	65
6.24:	4-(1,4,7,10-Tetraoksaundesil) ftalonitril (6) kütle spektrumu.	66
6.25:	Bileşik 6'nın IR spektrumu.	66
6.26:	Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu.	67
6.27:	Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu.	68
6.28:	Bileşik 7'nin kütle spektrumu.	69
6.29:	Bileşik 7'nin IR spektrumu.	69
6.30:	Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu.	70
6.31:	Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	71
6.32:	Bileşik 7'nin ^{19}F -NMR spektrumu.	72
6.33:	Bileşik 8'in kütle spektrumu.	73
6.34:	Bileşik 8'in IR spektrumu.	73
6.35:	Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu.	74
6.36:	Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrumu.	75
6.37:	Bileşik 9'un kütle spektrumu.	75
6.38:	Bileşik 9'un IR spektrumu.	76
6.39:	Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu.	77
6.40:	Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu.	77
6.41:	Bileşik 10'un kütle spektrumu.	78
6.42:	Bileşik 10'un IR spektrumu.	79
6.43:	Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu.	80
6.44:	Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu.	81
6.45:	11'in kütle spektrumu.	82

6.46:	11'in IR spektrumu.	82
6.47:	12'nin kütle spektrumu.	83
6.48:	12'in IR spektrumu.	84
6.49:	12'nin ^1H -NMR spektrumu.	85
6.50:	12'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	85
6.51:	13'ün kütle spektrumu.	86
6.52:	13'ün IR spektrumu.	87
6.53:	14'ün kütle spektrumu.	88
6.54:	14'ün IR spektrumu.	88
6.55:	15'in kütle spektrumu.	89
6.56:	15'in IR spektrumu.	90
6.57:	16'nın kütle spektrumu.	91
6.58:	16'nın IR spektrumu.	91
6.59:	8 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumları.	93
6.60:	8 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki floresans spektrumları.	93
6.61:	8 bileşiğinin DMF içerisinde 5×10^{-6} M derişimindeki UV-Vis, eksitasyon ve emisyon spektrumu.	94
6.62:	8 bileşiğinin floresans ömür spektrumu.	95
6.63:	8 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis spektrumları.	96
6.64:	9 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumları.	97
6.65:	9 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki floresans spektrumları.	98
6.66:	9 bileşiğinin DMF içerisinde 1×10^{-5} M derişimindeki UV-Vis, eksitasyon ve emisyon spektrumu.	99
6.67:	9 bileşiğinin floresans ömür spektrumu.	100
6.68:	9 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis spektrumları.	101
6.69:	10 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumları.	102
6.70:	10 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki floresans spektrumları.	103
6.71:	10 bileşiğinin DMF içerisinde 5×10^{-6} M derişimindeki UV-Vis, eksitasyon ve emisyon spektrumu.	104
6.72:	10 bileşiğinin floresans ömür spektrumu.	105
6.73:	10 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis spektrumları.	106

6.74:	8 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumu.	108
6.75:	9 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumu.	108
6.76:	10 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumu.	109
6.77:	8, 9 ve 10'nın HUVEC, MCF-7 ile MDA-MB-231 hücreleri üzerinde karanlık toksisitelerini gösteren bar grafikleri.	110
6.78:	HUVEC, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde belirlenen dozlarda bileşik 8, 9 ve 10 uygulamalarının oluşturduğu IC ₅₀ eğim.	111
6.79:	S5 kodlu sensöre ait SEM görüntüleri (A: S5 kodlu 13 nolu bileşik ile kaplı yüzey,B:referans yüzey).	112
6.80:	S5 kodlu 13 nolu bileşik ile kaplanan QCM sensörün yüzeyindeki ince filmin optik mikroskop görüntüsü.	113
6.81:	Üst: QCM transducer yüzeyine kaplanan 13 kodlu ince filmin iki boyutlu AFM görüntüsü. Alt: Aynı filmin pürüzlülük profili ve morfoloji analizi.	114
6.82:	S5 kodlu algılayıcı molekül ile kaplanan QCM sensörün artan dietil klorofosfat konsantrasyonuna karşı sensör tepkisi-zaman grafiği.	115
6.83:	S5 kodlu Pc molekülü ile kaplanan QCM sensörün farklı analitlere karşı sensör cevapları ve karşılık gelen ölçümleme eğrileri.	117
7.1:	S1 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.	122
7.2:	S2 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.	122
7.3:	S4 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.	123
7.4:	S5 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.	123
7.5:	S6 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.	124
7.6:	S1, S2, S4, S5 ve S6 nolu moleküller ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.	126

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: PDT için kullanılan PS ve ilaç örnekleri.	7
4.1: Kimyasal savaş ajanları.	17
4.2: Biyolojik savaş ajanları ve örnekleri.	18
5.1: Yapı aydınlatma, sensör ölçümü ve hücre kültürü çalışmalarında kullanılan cihazlar.	26
5.2: Kullanılan analitlerin molekül ağırlığı ve suda çözünürlükleri.	45
6.1: Bileşik 8, bileşik 9 ve bileşik 10 için HUVEC, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde IC ₅₀ değerleri.	111
7.1: 8, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin DMF'deki fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri.	119
7.2: Farklı analitlere karşı test edilen sensörlerin sensitivite değerleri (Hz/ppm).	121
7.3: Sensörlerin algılama limit değerleri (ppm).	125

1. GİRİŞ

Kanser, insan sağlığını tehdit eden önemli hastalıklardan birisidir. Bu hastalıklığın tedavisi için geliştirilen birçok tedavi yöntemi mevcuttur.

Fotodinamik terapide (PDT) son yıllarda tercih edilen etkili bir kanser tedavi yöntemidir. PDT, moleküler oksijen varlığında ışığa duyarlı maddenin (PS) uygun dalga boylarında seçici olarak ışık ile uyarılması sonucu hedef hücrelere zarar veren ve öldüren reaktif oksijen türlerinin (reactive oxygen species; ROS) oluşmasına neden olur [1].

Bu yöntem iki aşamadan oluşur. İlk aşama, ışığa duyarlı bir PS'nin vücuda enjektesinden sonra PS'nin vücuda yayılmasıdır. Daha sonraki aşama ise PS ulaştığı tümör dokularının uygun dalga boyunda bir ışıkla ışınlanması ve kanserli dokuların zarara uğratılmasıdır.

Porfirin temelli bileşiklerin çoğu cilt kanserlerin tedavisinde PS olarak kullanılmaktadır. Bu da ftalosiyanin (Pc) ve benzeri olan Naftalosiyanin türevlerinin PDT'deki faydalarını keşfetmek için bilim insanlarına yol göstermiştir. Pc'lerin ototerapötik (650-850 nm) aralıkta maksimum absorpsiyon göstermeleri onları PDT için PS adayı moleküller yapmıştır. Özellikle, Pc'lerin tedavi sonrası cilt hassasiyetini azalttığı ve yakın kızılötesi (NIR) bir ışıkla uyarıldıklarında tümör tedavisine yanıt verdikleri görülmüştür. Pc'lerin diğer bir avantajıda sentezlerinin diğer PS'lere göre daha kolay olmasıdır [2].

Histon Deasetilaz (HDAC) inhibitorleri; HDAC enzimlerinin aktif bölgelerine bağlanarak histonların asetilli formda kalmasını sağlayan, gen ifadelerini değiştirebilen ve birçok biyolojik faaliyete etki edebilen moleküllerdir. Yapılan çalışmalar, HDAC enzimlerini inhibe edebilen ve HDAC inhibitörü olarak isimlendirilen bileşiklerin hücre bölünmesinin durdurulması ve apoptoz gibi biyolojik olaylarda etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle HDAC inhibitorleri başta kanser olmak üzere, spinal muskuler atrofi, Alzheimer hastalığı, diyabet, psikiyatrik hastalıklar ve paraziter enfeksiyonlar gibi farklı hastalık gruplarının tedavileri için araştırılmaktadır [3]. Ayrıca HDAC inhibitorleri, bir çok kanser hücre tipinde apoptozu ve diferensiyasyonu tetikleyerek hücre siklusunun G1 veya G2 fazında durmasına neden olduğu ve hücre çoğalmasını yavaşlattığı tespit edilmiştir [3]-[4].

Son yıllarda PDT'nin diğer kanser tedavi yöntemleriyle birleştirilmesi çalışmaları yapılmaktadır. Bu yöntemlerin birleştirilmesi, artan tedavi etkisi ve azalan yan etkiler gibi çeşitli avantajlar getirmektedir [5]-[6]. PDT ve kemoterapinin birleştirilmesiyle kemofotodinamik terapi olarak ifade edilen tedavi yöntemi ile iki farklı tedavi yönteminin avantajlarının bir araya getirilerek çift etklili antikanser etki sağlanabilmektedir.

Tez kapsamında kanser tedavisinde çift etki sağlamak için kemo-fotodinamik terapi yaklaşımı ile PS olarak PDT'de etkinliği kanıtlanmış Pc makrohalkası, kemoterapi ajanı olarak, kanser hücrelerinin sağ kalımını ve çoğalmasını engelleyen HDAC inhibitör türevi ile süstitüe edilerek kemofotodinamik terapi için yeni Si(IV), In(III), ve Zn(II) Pc türevleri sentezlenmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Literatür çalışmaları incelendiğinde, kemofotodinamik terapi ile ilgili yapılan çalışmalarda Pc halkasına konjuge edilmiş HDAC inhibitörleri içeren konjugatlara rastlanmamıştır. Tez kapsamında kemofotodinamik terapi amaçlı olarak sentezlenen Pc bileşikler literatürde bulunmayan yeni bileşiklerdir. Ayrıca, sentezlenen Pc türevlerinin PDT yönünden etkinliklerinin belirlenmesi için fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri ve kanser hücre hatları ile *in vitro* deneyleri yapılmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında çalışılan bir diğer konu da kimyasal sensör çalışmalarıdır. Sensör teknolojileri; hedef bir analitin olduğu (zehirli endüstriyel maddeler, kimyasal ve biyolojik savaş ajanları, ağır metaller, pestisitler vb.), bu analiti tanıyan bir algılayıcı ve algılayıcı ile analit arasında meydana gelen etkileşimi elektriksel bir sinyale dönüştüren transdüserlerden meydana gelmektedir [7].

Sensör uygulamalarında akustik dalgaların kullanıldığı transdüserler mevcuttur. Bir kuvars kristal rezonatörünün (QCR) frekansında meydana gelen değişikliğin ölçülerek, birim alan başına kütle değişimini tespit eden cihaza Kuartz Kristal Mikrobals (QCM) denmektedir [8]. QCM sensörler kimyasal ve biyolojik savaş ajanı analitlerin gaz ya da sıvı fazda tespiti için seçilen uygun bir kütle sensörüdür [9].

QCM sensörlerinin gaz ölçüm uygulamaları ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak sıvı çözeltilerdeki organik kirleticilerin direk tespiti ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Pc türevlerinin kimyasal gaz sensörlerinde algılayıcı sorpsiyon tabakası olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Bu organik bileşiklerin QCM transduserlerde algılayıcı malzeme olarak seçilmesi bu moleküllerin pek çok çalışmada mükemmel algılama kapasitesine sahip olduklarını

göstermiştir. Pc'lerin algılama özelliklerinin incelenmesi ile ilgili sınırlı sayıda teorik çalışma mevcuttur. Periyodik tabloda Pc'ler, metallerin çoğuyla kompleks oluşturabilirler, algılama özellikleri metal atamunun değişmesi nedeniyle değişebilir ve çeşitli analitlerin algılanmasında seçicilik gösterebilirler [10] .

Bu tez çalışmasında algılayıcı malzeme olarak belirli bir sistematığe göre literatürde mevcut olan ve yeni metal ftalosyanin türevleri sentezlenmiştir. Bu moleküllerin algılayıcı malzeme olarak kullanıldığı QCM sensörlerinin sudaki düşük konsantrasyonlardaki bileşiklerin algılanması için uygun bir kimyasal sensör olduğu belirlenerek, sensör karakteristikleri incelenmiştir.

1.1. Tezin Amacı, İçeriği ve Bilimsel Katkısı

Tez çalışmasında, iki farklı uygulama alanı için Pc türevlerinin sentezi ve bu alanlara uygunluklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda kimyasal sensör uygulamalarında algılayıcı malzeme olarak kullanılabilecek ftalosyanin türevleri ve kemofotodinamik terapide kullanılabilecek potansiyeli olan ftalosyanin türevleri tasarlanmış, sentezlemiş ve ilgili alanlara uygunluklarını değerlendirebilmek için belirli özellikleri çalışılmıştır.

PDT'nin son yıllarda diğer kanser tedavi yöntemleriyle birleştirilmesiyle ilgili yapılan çalışmalardan biri olan kemofotodinamik terapi yöntemi ile ilgili detaylı bir literatür çalışması yapıldığında, bir dizi antikanser ilacının ve PS'in PDT de birlikte denendiği ya da Pc halkasına konjuge edilmiş anti kanser ajanlarının olduğu görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalar incelendiğinde anti kanser etkiye sahip HDAC inhibitör türevleri ile süstitüe edilmiş ftalosyanin türevleri bulunmadığı görülmüştür. Tez çalışmamızda bu yaklaşımdan faydalanılarak birçok kanser hücre tipinde hücrelerinin çoğalmasını engelleyen HDAC inhibitör türevi (4) ile süstitüe yeni ışığa duyarlı Si(IV), In(III) ve Zn(II) Pc türevleri (8-10) sentezlenmiştir. Sentezlenen Pc türevlerinin yapıları aydınlatıldıktan sonra PS olarak PDT yönünden etkinliklerinin belirlenmesi için fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümleri ve çeşitli kanser hücre hatları kullanılarak *in vitro* hücre çalışmaları yapılmıştır.

Toplumlar tarih boyunca birçok savaşta ya da kazara olan durumlarda kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer (KBRN) tehditle karşı karşıya kalmıştır. Bu olaylar ardında ölüm ya da kalıcı hasarlar bırakmıştır [11]. Etkili bir strateji ile KBRN ajanları ve sebep oldukları etkiler güvenli ve hızlı olarak tespit edilebilir, tanımlanabilir ve

uygun bir görüntüleme ile KBRN ajanının risk yönetimi için uygun teknolojiler geliştirilebilir. KBRN ajanı hakkında kesin bir bilgi edinmek için sensör teknolojisi gerekmektedir [7]. Bu tez çalışmasında, kimyasal sensörlerden biri olan kütle duyarlı QCM sensöre yer verilmiştir. Kimyasal sensörlerin uygulama alanları toksik kimyasalların, zehirli kimyasalların, toksik gazların ve kimyasal savaş ajanlarının tespiti şeklindedir. Tez çalışmasındaki amaç, algılayıcı malzeme olarak ftalosiyanın kullanan QCM sensörlerinin sudaki düşük konsantrasyondaki kimyasal ajanların (sinir ajanı simulanları, yakıcı ajan simülanı, kan zehirleyici ajan ve uçucu organik maddeler) algılanması için uygun bir kimyasal sensör olduğunun gösterilmesidir.

QCM sensörler, kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarını ve gaz ya da sıvı fazdaki analitlerin tespiti için seçilen uygun bir kütle sensörüdür [9]. QCM sensörlerin gaz ölçüm uygulamalarının çokluğuna rağmen sıvı çözeltilerdeki organik kirleticilerin direk tespiti ile ilgili literatürde az sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır. Pc kimyasal gaz sensörlerinde algılayıcı sorpsiyon tabakası olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Bu organik bileşiklerin QCM transduserlerde sıvı içerisindeki uygulamalarda da kullanılabildiği yapılmış olan literatür araştırmaları sonucu görülmüştür.

Bu tez çalışmasında algılayıcı malzeme olarak belirli bir sistematiğe göre metal ftalosiyanın türevleri sentezlenmiş ve bu ftalosiyanın türevlerinin kullanılan QCM sensörlerin sudaki düşük konsantrasyonlardaki organik bileşiklerin algılanması için uygun bir kimyasal sensör olduğu belirlenerek, sensör karakteristikleri incelenmiştir.

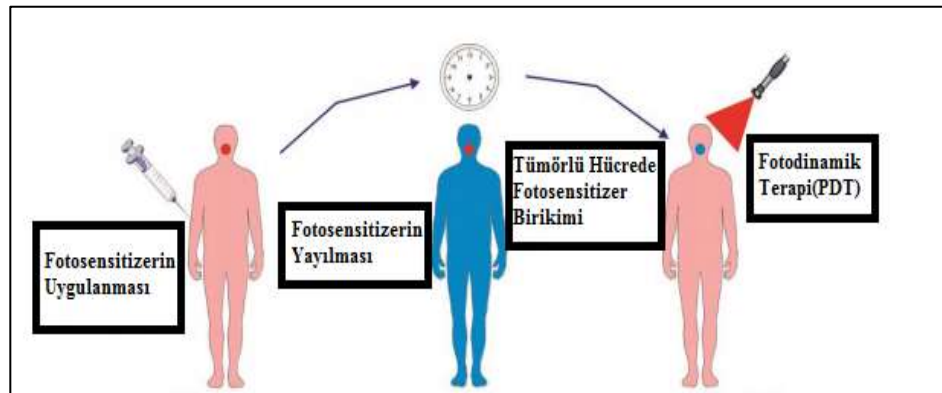
Kimyasal sensör çalışmaları yönüyle bilime ve literatüre katkısı, artan temiz su ihtiyacı için alternatif bir yol olması ve uygun ftalosiyanınların sıvı sistem tespit hücresinde kullanılması ile özgün, hızlı, yerinde ve maliyeti daha düşük ölçüm olanaklarının hazırlanması sağlanabilir.

2. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

Fotodinamik terapi (PDT), Almanya'da Hermann von Tappeiner laboratuvarında çalışan Oscar Raab'ın, akridin ve benzeri bileşiklerin varlığında mikrobiyal kültürlerin ışıkla muamele edilmesinin hücre ölümüne neden olduğunu fark etmesiyle ortaya çıkan 100 yıllık geçmişi olan bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmadan sonra Von Tappeiner ve Jesionek (Münih Dermatoloji Kliniği) tarafından 1903 yılında topikal eozin ve ışık kullanılarak cilt tümörü tedavisi sağlanmıştır [12].

PDT ile ilgili çalışmalara devam edilmiş ancak esas çalışmalar 1960 yılında Mayo Kliniğinde Lipson ve Baldes tarafından, Dr. Samuel Schwartz'ın hazırlamış olduğu porfirin karışımının cerrahi hastalara uygulanmasından sonra neoplastik dokularının ultraviyole ışık altında floresan olduğunu belirtmesiyle başlamıştır. Dr. Schwartz, Hematoporfirinin (HpD) tümör saptayıcı bir ürün olduğunu belirterek HpD türevi oluşturacak birçok sentetik prosedür çalışması gerçekleştirmiştir. Pek çok araştırmacı da HpD'nin bu özelliğini incelemiştir. Uygun ışık kaynakları ile HpD'nin kullanımı birçok klinik grup tarafından çalışılmıştır. HpD'nin yanı sıra porfirinler, klorinler, bakteriyoklorinler, teksapirin, ftlosiyanin ve benzeri bileşiklerin ışığa duyarlı moleküller oldukları da ortaya çıkarılmıştır [12].

PDT kanser için oldukça umut vadeci bir sitotoksik tedavi yöntemidir. PDT, terapötik bölgede absorpsiyon yapan PS'in tümörlü bir dokuya verilmesinin ardından uygun dalga boyunda bir ışık ile uyarılması ve fotokimyasal bir reaksiyon sonucu tümörlü bölgenin yıkımını esas alan tedavi şekline denir.



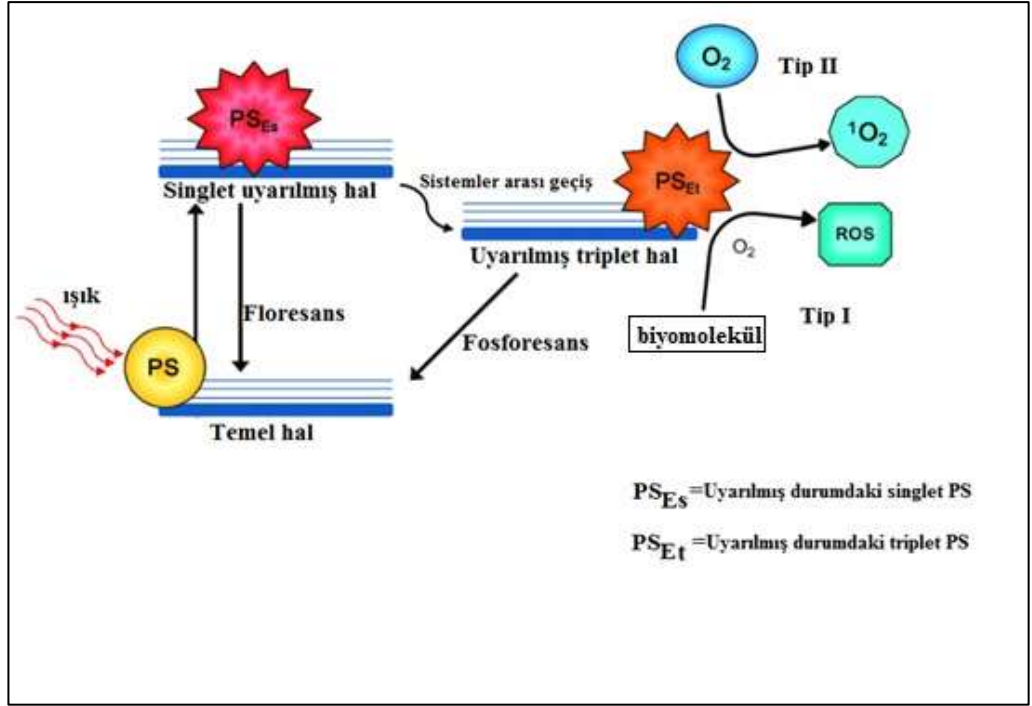
Şekil 2.1: Basit fotodinamik terapi sistemi.

Şekil 2.1' de basitçe PDT ile tedavi şematize edilmiştir. PDT iki aşamadan oluşur. İlk aşama ışığa duyarlı bir PS'nin vücuda enjektesinden sonra PS'nin vücuda yayılır. Daha sonraki aşamada uygun dalga boyunda bir ışıkla PS ulaştığı tümör lokusları ışınlanır. PS esnek fiber optik cihazlar sayesinde vücuttaki hemen hemen her organa verilebilir [13].

2.1. PDT Mekanizması

UV-Vis bölgedeki bir ışığın bir PS tarafından absorpsiyonu, bir elektronun daha yüksek bir enerji düzeyine uyarılmasına neden olur. Uyarılan PS oldukça kararsızdır ve bu fazla enerjisinin bir miktarını veya tamamını floresan ve/veya ısı şeklinde yayarken bir kısmını da uyarılmış bir PS, bir elektronun geri dönüşüyle daha kararlı bir triplet hal oluşturmak için bir sistemler arası geçiş yapabilir. Triplet durumda olan PS, ya temel hale radyasyonsuz bir şekilde bozunabilir veya enerjisini temel halden triplet hale geçmek için moleküler oksijene aktarabilir ve bu durumda singlet oksijen oluşumuna sebep olur.

Bu reaksiyona Tip II işlemi adı verilir. Tip I işlemi ise PS'nin direkt bir hücresel mikro ortamda organik bir molekülle reaksiyona girmesiyle, bir radikal oluşturması için bir hidrojen atomu ya da elektron elde etmesiyle meydana gelebilir. İndirgenen PS'yi izleyen otoksidasyon bir süperoksit anyon ($\cdot O_2^-$) radikalinin üretimine sebep olur. O_2 'nin parçalanması ya da bir elektron azalımı ile Hidrojen Peroksit (H_2O_2) oluşur ve bu da güçlü ve hemen hemen bir oksidan hidroksil radikali ($HO\cdot$) tek elektron indirgemesine sebep olabilir. Tip II işlemi ile reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi teknik olarak Tip I'den daha kolaydır ve çoğu PS'nin Tip I mekanizmasından ziyade Tip II ile çalıştığı düşünülmektedir [13]. Şekil 2.2'de bir PS'nin uygun dalga boyundaki bir ışıkla uyarıldığında meydana gelen fotokimyasal ve fotofiziksel süreçler şematize edilmiştir [14].



Şekil 2.2: Bir PS'nin uygun dalga boyundaki bir ışıqla uyarıldığında meydana gelen fotokimyasal ve fotofiziksel süreçlerin şematik olarak gösterimi.

Tablo 2.1'de PDT tedavisinde onaylanmış ve ilaç olarak kullanılan PS moleküllerinin listesi verilmiştir.

Tablo 2.1: PDT için kullanılan PS ve ilaç örnekleri.

Kullanılan PS'ler	İlaç Örnekleri
Porfirinler	• HpD • Protoporfirin LX • BPD-MA • mTHPC
Purpurinler	• Kalay etiopurpurin
Ftalosiyeninler	• AlPcSn
Teksafrinler	• Lutesyum Teksafrin
Klorinler	• Klorin-e₆

2.2. PDT’de PS Olarak Ftalosiyeninler

Porfirin temelli bileşiklerin çoğu cilt kanserlerin tedavisinde PS olarak kullanılmaktadır. Bu da Pc ve benzeri olan Naftalosiyenin türevlerinin PDT'deki faydalarını keşfetmek için bilim insanlarına yol göstermiştir [2].

Bu bileşikler, yüzeyde ya da yerleşmiş olan tümörlerin yok edilmesi için yüksek singlet oksijen oluşum özellikleri ile beraber 650-800 nm aralığındaki uzun dalga boyu absorpsiyonlarına ve floresans özelliğine sahiptir.

Porfirinlerden farklı olarak, Pc yapıları cilt fototoksitesini en aza indiren 400-600 nm aralığında zayıf absorpsiyon sergilemişlerdir. Ancak Pc’lerin porfirinlerle olan benzer özelliği PDT’de singlet oksijen oluşum kabiliyetini daha da artıran metal kompleksleri oluşturabilmesidir.

Pc’ler periyodik tabloda yer alan 70’den fazla elementle koordine edilebilir ancak tüm Pc kompleksleri PDT için gerekli olan reaktif oksijen türlerini üretmekte uygun olmadıkları görülmüştür. Fotofiziksel özelliklerin (kuantum verimi, metal etkisi, agregasyon vb.) optimizasyonu, PDT başarısı için çok önemli bir faktördür.

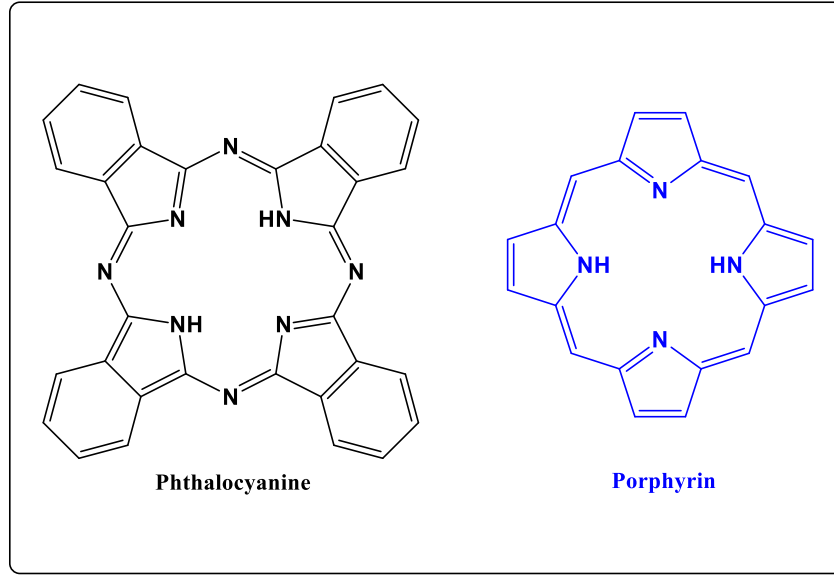
Pc’lerin biyolojik sulu ortamdaki düşük çözünürlüğü ve ROS oluşumunu engelleyen agregasyonu bu moleküllerin biyolojik uygulamalarını önlemektedir.

Pc’lerin ototerapötik (650-850 nm) aralıkta maksimum absorpsiyon göstermeleri onları PDT için uygun fotosensitizerler yapmıştır. Özellikle, Pc’ler tedavi sonrası cilt hassasiyetini sınırlandırmış ve NIR bir ışıkla ile uyarıldıklarında yerleşmiş tümörlerin tedavisine yanıt vermişlerdir. Pc’lerin diğer bir avantajıda sentezlerinin diğer PS’lere göre daha kolay olmasıdır [2].

3. FTALOSİYANİNLER

3.1. Ftalosiyanınların Yapısı ve Özellikleri

Ftalosiyanınlar (Pc), NIR absorbe edici dalga boyları, toksik olmamaları ve yüksek fotokimyasal özelliklerinden dolayı PS olarak seçilen en iyi bileşiklerdir. Pc'ler porfirin türevleri olarak bilinse de, artan aromatik yapı, bu bileşiklerin ana porfirin yapısına göre daha fazla NIR absorpsiyonuna sahip olduğunu göstermiştir [15]. Şekil 3.1' de ftalosiyanın ve porfirin molekülünün yapıları verilmiştir.



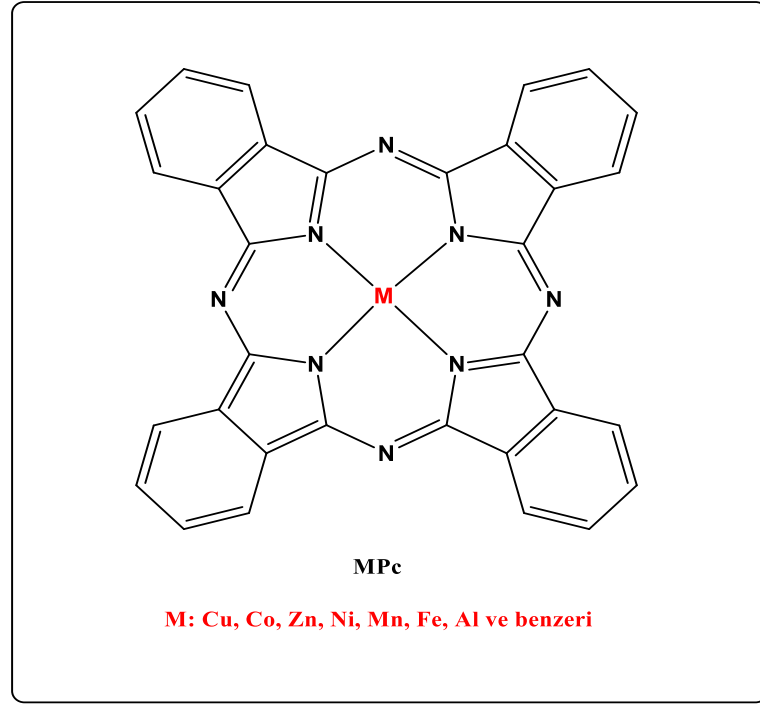
Şekil 3.1: Ftalosiyanın molekülü ve porfirin molekülü.

Pc'ler, elektromanyetik spektrumunun kırmızı/yakın kızılötesi bölgesinde güçlü absorpsiyon yapan, 18 π elektronuna sahip, termal ve kimyasal olarak kararlı tetrapiröl türevidir [16].

Pc ile ilgili ilk çalışmalar 1933 yıllarına dayanmaktadır. Pc bileşikleri genellikle belirgin bir yeşil ya da mavi renge sahip renkli bileşiklerdir. Fiziksel ve kimyasal yapısından dolayı Pc'ler birçok kullanım alanında yer bulmuştur. Bu farklı özelliklere sahip süstitüe gruplarla Pc halkasının çevresel, çevresel olmayan ve eksensel konumlarda süstitüe edilebilmeleri ve farklı metal atomları ile kompleks oluşturabilmesi ile sağlanabilmektedir. Halkaların üzerine süstitüe gruplarının ilavesi

ile çeşitli çözücülerde çözünürlük sağlanabilmekte ve Q bandını kırmızıya (600-700 nm) kayması sağlanabilmektedir [17].

Metalli ftalosiyanlerin (MPc) kimyası ve özellikleri üzerine birçok yayın ve mühendislik uygulamaları yapılmıştır. Şuanda MPc elde etmek için birçok sentez mekanizması geliştirilmiştir. Bunların içerisinde Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları son derece kararlı kompleks bileşikler oluştururlar [14]. Şekil 3.2’ de Metalli Pc’nin molekül yapısı gösterilmiştir.



Şekil 3.2: Metalli ftalosiyanın molekülü.

3.2. Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

Ftalosiyaninlerin (Pc) sahip olduğu kimyasal, fiziksel ve optik özellikleri onları organik elektronik, fotovoltaiik, kataliz ve fotodinamik terapi gibi birçok uygulama alanı için mükemmel adaylar haline getirmiştir [16]. Pc’ler pigment özellikleri sayesinde boya ve vernik endüstrisinde, bir polimer malzeme kütleinde boyama ve fleksografik ve gravür endüstrisi için kullanılmıştır. Suda çözünen Pc türevleri, doğal ve sentetik lifler, kağıt ve deri için boyar madde olarak kullanılmaktadır. Pc’lere özgü bir diğer özellik düşük toksisiteleridir. Bu da onların gıda sanayisinde ve oyuncak üretimi için olan malzemelerde kullanılmasına izin vermiştir [17].

Aynı zamanda yüksek termal ve kimyasal karalılığa sahip MPC'ler, yeniden üretilebilir elektrofiziksel karakteristikleri ile mekanik olarak güçlü 10^{-4} ile 10^{-5} arasındaki kalınlıkta katmanlar elde edilebilen, lazer teknolojisi cihazları ve çeşitli elektronik cihazların elde edilmesi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bu alanlar;

- CD/DVD disklerinin aktif katmanlarını hazırlanması,
- Gaz sensörleri ve batarya hafızaları,
- Işığa duyarlı maddeler
- Optik teknoloji malzemelerinin üretimini gerçekleştirmiştir.

The diagram illustrates the central role of FTALOSİYANİNLER (FTALOCYANINES) in various technological applications. The central chemical structure is a phthalocyanine derivative, with labels indicating its properties: Katalitik Aktivite (Catalytic Activity), Işık Absorpsiyonu (Light Absorption), Fotosensitizer, Foto İletkenlik (Photoconductivity), and Fotovoltaikler (Photovoltaics). Surrounding this central structure are ten applications, each in an oval:

- Fotodinamik Terapi (Photodynamic Therapy)
- Optik Diskler (Optical Disks)
- Sıvı Kristaller (Liquid Crystals)
- Yağlayıcılar (Lubricants)
- Metallerin Sentezi (Metal Synthesis)
- Güneş Pilleri (Solar Cells)
- Elektronik Sensörler (Electronic Sensors)
- Kompozit Malzemeler (Composite Materials)
- Katalizörler (Catalysts)
- Fotoelektrolik (Photoelectrolysis)

Şekil 3.3: Ftalosiyaninlerin uygulama alanları.

3.3. Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri

Ftalosiyaninin (Pc) 1907'deki keşfinden bu yana, Pc bileşiklerinin hazırlanması için çok sayıda sentez prosedürleri geliştirilmiştir [18]. Ftalosiyaninlerin sentezi, ftalimid, diiminoisoindolin, ftalik anhidrit ve ftalonitril gibi farklı ftalosiyanin başlangıç maddelerinin yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içinde, güçlü bir baz (DBU gibi) varlığında siklotetramerizasyonu ile yüksek verimlerin yanı sıra orta verimlere sahip bir sentez mekanizmasıdır. Pc reaksiyonlarının düşük ya da çok

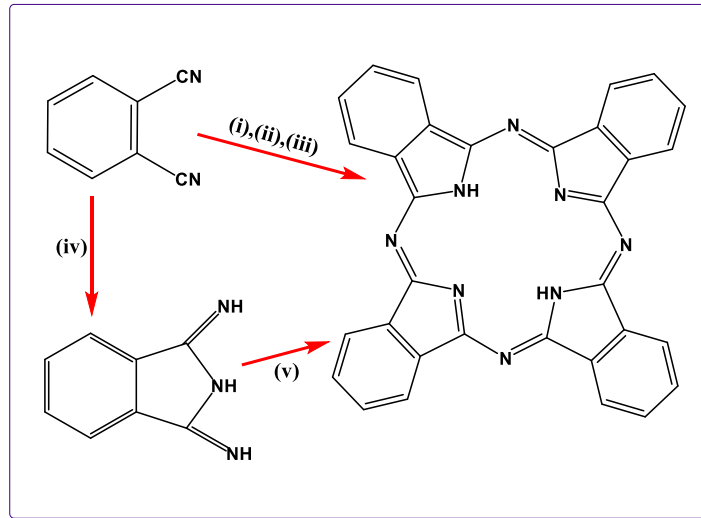
yüksek olmayan orta verimli reaksiyonlar olmasının sebebi yan ürünlerin oluşumu ve reaktanların bozulmasıdır [19].

Pc'ler merkez boşluğunda 2 hidrojen atomu barındırdığında metallsiz ftalosiyanin (H_2Pc) merkezlerinde 1 ya da 2 metal iyonu içerdiklerinde ise metalli ftalosiyanin (MPc) adını almaktadır [18].

3.3.1. Metallsiz Ftalosiyanin Sentezi

Linstead ve Lowe, Pc sentezinde başlangıç malzemesi olarak ftalonitrilin kullanılabileceğini bildirmişlerdir [18].

H_2Pc , başlangıç maddesi olarak ftalonitril (1) ya da 1,3-diiminoizindolin (2) varlığında Şekil 3.4' te gösterildiği gibi elde edilmiştir. Birçok organik çözücülerde çözünmezler ancak yüksek kaynama noktasına sahip kinolin vb. gibi çözücülerde hafifçe çözülebilmişlerdir.



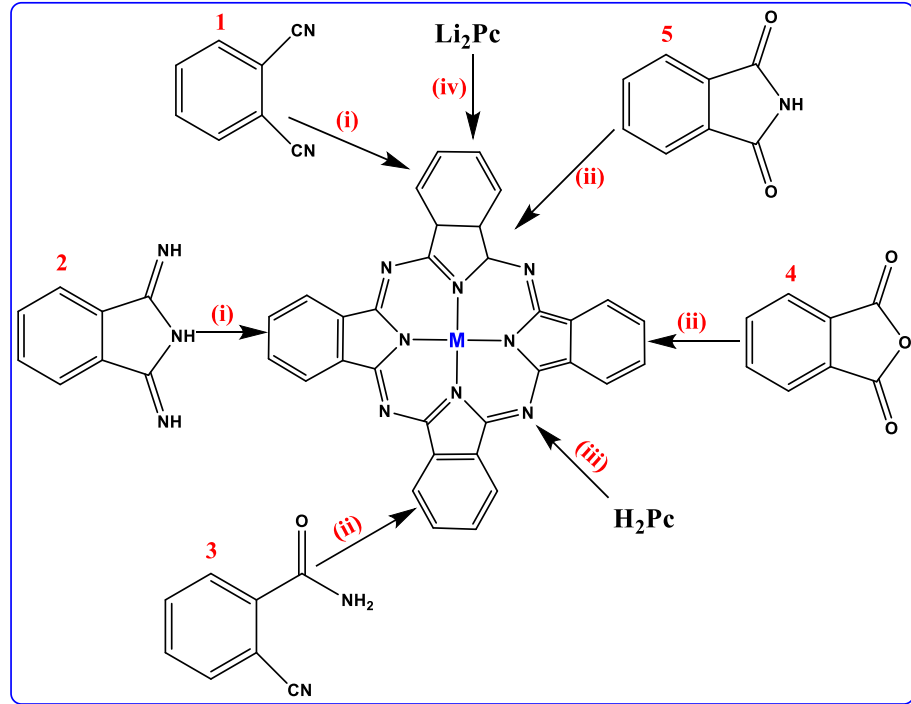
Şekil 3.4: H_2Pc 'nin sentez aşamaları. (i) Lityum, kaynar sıcaklıkta pentanol, sonrasında sulu hidroliz; (ii) Hidrokinon ile ısıtma; (iii) Pentanol çözeltisi içinde DBN / DBU ile ısıtma; (iv) Amonyak, kaynar sıcaklıkta metanol, sodyum metoksit; (v) Riflaks altında yüksek kaynama noktalı bir alkol.

3.3.2. Metalli Ftalosiyanin Sentezi

Farklı Pc'lerin eldesi için merkezi boşluğuna 70 farklı metal iyonu yerleştirilebilir. Bu Pc'nin fiziksel özellikleri seçilen metale göre farklılıklar gösterir.

Birçok MPc, başlangıç maddesi olarak ftalonitril (1) veya 1,3-diiminoizindolinin (2) metal iyonu ya da metal tuzu varlığında uygun çözücüyle siklotetramerizasyonu ile elde edilmiştir. Bunun yanı sıra kullanılan başlangıçlar o-siyanobenzamid (3), ftalimid (4) veya ftalik anhidrit (5) olduğunda, bakır(II) asetat ya da nikel(II) klorür gibi bir metal tuzu varlığında ve de bir azot kaynağıyla (üre) MPc eldesi mümkündür.

Aynı zamanda H_2Pc ya da Li_2Pc 'nin uygun metal tuzu varlığında gerçekleşen reaksiyonuyla da birçok MPc elde edilebilmiştir. Aşağıda gösterilen Şekil 3.5'te belirtilen sentez aşamasındaki adlandırmalar reaktifler ve koşulları verilmektedir [18].



Şekil 3.5: MPc'nin sentez aşamaları. (i) Metal tuzları ile kaynama noktası yüksek bir çözücüde (hidrokinon) ısıtma; (ii) Üre ve metal tuzu ile beraber kaynama noktası yüksek bir çözücüde ısıtma; (iii) Lityum, kaynar sıcaklıkta pentanol, sonrasında sulu hidrohidroliz; (iv) Etanol içerisinde bir metal tuzu ile ısıtma.

4. SENSÖRLER

4.1. KBRN Tanımı ve Tarihçesi

İnsanlık tarihinde, bir askeri hareket ya da savaş esnasında kimyasal ve biyolojik ajanların silah olarak kullanımı veya kullanılmasının önerilmesine dair çok sayıda örnek bulunabilir. Yirminci yüzyılda, savaş taktiklerinde yeni bir çağ başlamıştır ve kimyasalların savaş ajanları olarak kullanımı için gerekli olan ayrıntılı bilimsel verilerin kötüye kullanıldığını görülmektedir. 1945'te Nagazaki ve Hiroşima'ya karşı nükleer bombaların kullanılması da bu durumun ne kadar sınır aşıcı ve korkutucu olduğunu göz önüne sermiştir [7].

Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer (KBRN) felaketler, KBRN ajanlarının kazara ya da planlı olarak salınımı, yayılması ya da bu ajanların meydana getireceği etkilerinden kaynaklanmıştır [20]. KBRN ajanlarının yasaklanmasına yönelik birçok girişim olmasına rağmen, tahrip edici ve yıkıcı potansiyeli bu ajanlar, ordular ve teröristlerin ilgisini çekmektedir [7]. KBRN ajanları birer terör silahı haline dönüşmüştür ve bu tür silahların teröristler tarafından kullanılma olasılığı da bu durumu oldukça korkutucu hale getirmiştir [11].

Toplumlar tarih boyunca birçok savaşta ya da kazara olan durumlarda kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer tehditle karşı karşıya kalmıştır. Bu olaylar ardında ölüm ya da kalıcı hasarlar bırakmıştır. Geçmişten günümüze oldukça çok örnek verebiliriz.

Bunlardan bazıları;

- 1914: I. Dünya Savaşı, Almanlar müttefiklerinin at ve sığırlarına gizlice şarbon ve ruam hastalıklarını bulaştırmıştır.
- 1945: Hiroşima ve Nagasaki şehirlerine atılan atom bombaları 250.000'den fazla kişinin ölümüne ve milyonlarca insanın etkilenmesine sebep oldu.
- 1979: Three Mile Adasında nükleer reaktörün bir ünitesinde çekirdek erimesi nedeniyle radyasyon sızıntısı meydana geldi.
- 1986: Ukrayna'nın Çernobil bölgesindeki bir nükleer güç reaktöründe meydana gelen kaza sebebiyle çevreye yüksek miktarda radyoaktivite sızıntısı oldu.

- 1994: Japonya'nın Matsumoto şehrinde ve Tokyo metrosunda gerçekleştirilen Sarin gazı saldırısı toplamda 19 kişinin ölümüne ve binlerce kişinin yaralanmasına neden oldu.
- 2001: ABD de 11 Eylül saldırılarını takip eden haftalarda değişik kurumlara gönderilen şarbonlu postalar toplamda 22 kişinin enfekte olmasına ve 5 kişinin de ölümüne sebep olmuştur.
- 2013: Suriye de Ağustos ayında gerçekleştirilen kimyasal silah saldırıları içerisinde kadın ve çocukların da bulunduğu 1000'den fazla kişinin ölümüne sebep oldu [11].

Kitle imha silahları (KİS), kitlesel kayıpların oluştuğu veya yüksek değerli malların yok edildiği ya da bu malların kullanılamaz hale getirildiği silahları ifade etmektedir [21].

Genellikle kimyasal, biyolojik ve nükleer silahları kapsamaktadır. Kitle imha silahları standart ordu silahlarının birkaç seferde sebep olduğu yıkıma tek seferde sebep olmaktadır. Şekil 4.1'de kimyasal, biyolojik ve nükleer silah simgeleri verilmiştir.

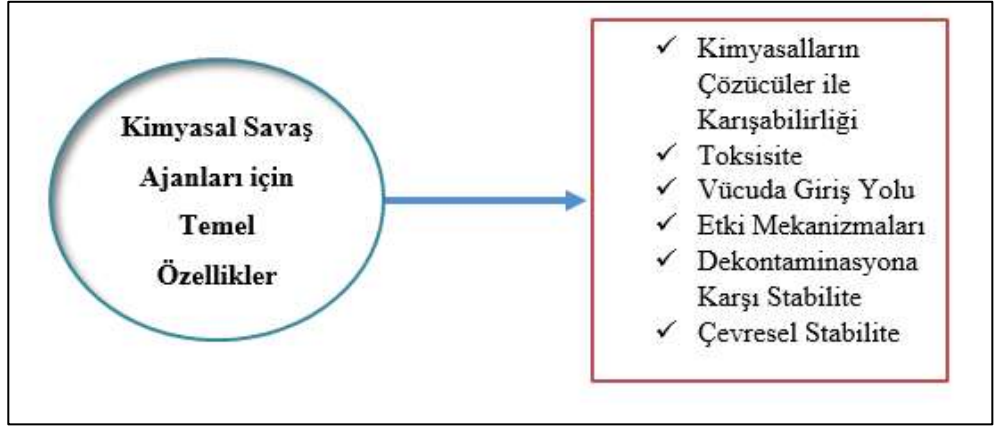


Şekil 4.1: Kitle imha silahları simgeleri.

4.1.1. Kimyasal Ajanların Tarihçesi

Toksik maddeler, yüzyıllar boyunca düşmanları zehirlemek, misilleme endişesi olmadan saldırılarda üstünlük için kullanılmıştır. Birçok toksik madde vardır. Ancak her toksik madde de kimyasal ajan olarak kullanılmamaktadır. Olası bir kimyasal maddenin kimyasal ajan olarak görülmesi için sahip olması gereken özellikler vardır

[7]. Şekil 4.2’ de kimyasal savaş ajanı (Chemical Warfare Agent; CWA) olarak kabul edilen kimyasalların özellikleri verilmektedir.



Şekil 4.2: Kimyasal savaş ajanları olarak kabul edilen kimyasalların temel özellikleri.

CWA’ları sınıflandırılmak istenildiğinde onlar fiziksel özelliklerine, toksikolojik etkilerine ya da uçuculuk durumlarına göre kategorize edilmiştir. CWA’lar normalde sıvı veya katı halde bulunurlar. Ancak bazen gaz ya da aerosol halinde de bulunur. Uçuculuk durumunda ise bazı maddelerin fazla uçucu oluşu onların yayılımının ardından yüksek toksisite ve yüksek buhar basınçlarından dolayı ortamı hızlı bir şekilde zehirleyebilir.

Tablo 4.1’de ise CWA’lar toksikolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.1: Kimyasal savaş ajanları.

Toksikolojik Durumlarına Göre Kimyasal Savaş Ajanları	
Sinir Ajanları	• Tabun (GA) • Sarin (GB) • Soman (GD) • Siklosarin (GF) • VX
Boğucu Ajanlar	• Klor (Cl) • Fosgen (PG) • Difosgen (DP) • Klorpikrin (PS)
Kapasite Bozucu Ajanlar	• 3-Qüinükolidinil Benzilat (BZ) • Fentaniller ve diğer opiatlar • Liserjik Asid Dietilamid (LSD)
Kan Zehirleyici Ajanlar	• Hidrojen Siyanür (AC) • Siyanojen Klorür (CK) • Potasyum Siyanür (KCN) • Sodyum Siyanür (NaCN) • Arsin (SA) • Karbon Monoksit
Yakıcı Ajanlar	• Sülfür Hardal (H-HD) • Nitrojen Hardal (HN) • Levisit (L) • Fosgen Oksim (CX)
Kargaşa Kontrol Ajanları	• 2-Klorobenzalmalononitril (CS) • Kloroasetofenon (CN)

Vücudumuzdaki birçok organ CWA’lardan etkilenmektedir. CWA’ların teröristler tarafından kullanılmalarının yanı sıra endüstride de Toksik endüstriyel kimyasalların (TIC) kullanımı da kimyasal ajanlar kadar tehlike oluşturmaktadır [7].

4.1.2. Biyolojik Ajanların Tarihi

Biyolojik savaş ajanı terimi çok uzun yıllardır kullanılmakta olan bir ifadedir. Biyolojik silah olarak mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler) ve toksinlerin (Botulinum toksini gibi) kullanıldığı tarih boyunca ispatlanmıştır. Suyu kirletmek için kullanılan kadavralar ya da iskit okçularının oklarını çürüten cisimlere veya gübre ile karıştırılan kana daldırması her birinin birer biyolojik ajan olarak kullanımını göz

önüne sermiştir. Aslında kullanılan bu biyolojik silahlar da diğer bütün savaş ajanlarında olduğu gibi insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde kalıcı ya da ölümcül sonuçların meydana gelmesini hedeflemiştir. Ekonomik açıdan da bu silahların üretimi kolaydır. Bu biyolojik ajanlar gelişen teknolojiyle birlikte daha da etkili bir hal alabilir. Bu ajanların belirtileri ilk anda ayırt edilemezse, kitle imha yetenekleri varlığından şüphe duymadan bir anda etkisini gösterir [22].

Biyolojik savaş ajanı olarak bilinen birçok bakteri, virüs ve toksinler vardır. Tablo 4.2’de yer alan biyolojik savaş ajan örnekleri Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı’nın (AFAD) resmi web sitesinde yer almaktadır [23].

Tablo 4.2: Biyolojik savaş ajanları ve örnekleri.

<i>Bakteriler</i>	<i>Toksinler</i>	<i>Virüsler</i>
Bacillus anthracis (Şarbon)	Risin	Çiçek hastalığı
Yersinia pestis (Veba)	Clostridium botulinum toksini	Ebola
Vibrio cholerae (Kolera)	Clostridium perfringens toksini	Venezuela doğu ve batı at ensefalomiyeliti
Rickettsia prowazekii (Tifüs)	Stafilokokal enterotoksinler	Lassa
Brucella spp. (Bruselloz)	Saksitoksin	Kırım-Kongo kanamalı ateşi
Shigella dysenteriae (Dizanteri)	Aflatoksin	Sarıhumma

4.1.3. Radyolojik ve Nükleer Ajanların Tarihi

Kimyasal ve biyolojik ajanların olduğu gibi nükleer ve radyolojik ajanlarda büyük birer tehdit unsurudur. Nükleer silahtan bahsedildiğinde akla gelen en önemli olay 1945’te Japonya’nın Hiroşima ve Nagazaki kentlerine atılan atom bombaları olmuştur. Bunun yanı sıra Çernobil olayı da bu silahların ne kadar acımasız olduğunu gösteren başka bir olaydır. Tek bir nükleer ajan unsuru bir şehri yok edebilecek güce sahiptir [7].

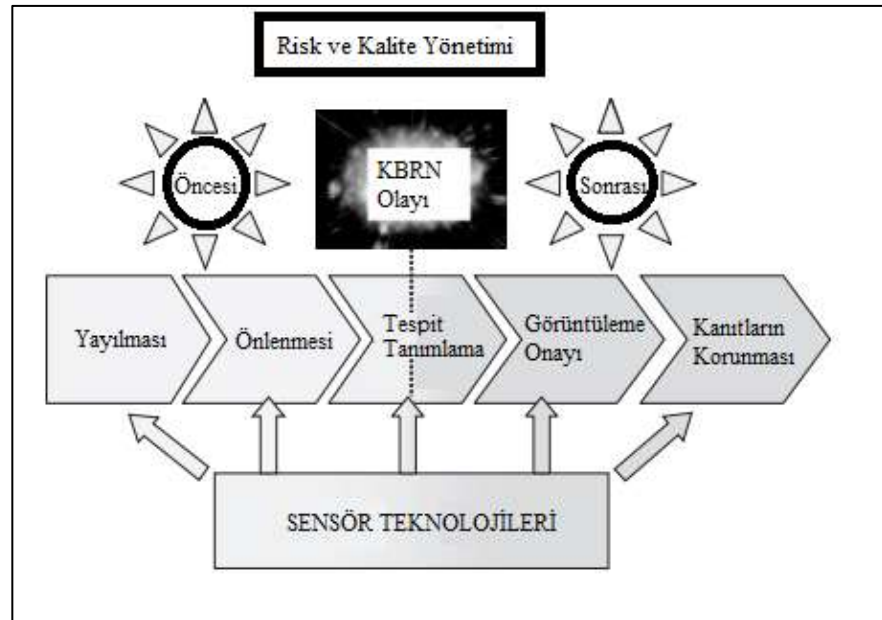
4.2. KBRN Ajanlarının Dedeksiyonu

KBRN ajanlarının kullanıldığı bütün ortamlar birer tehlike unsurudur. Bu yüzden bu ajanların hakkında hızlı bir şekilde bilgiye ulaşmak hem o ajana maruz kalan halkın hem de olay yerinde inceleme yapan görevlilerin risk ve etki haritasını oluşturmaya ve dekontaminasyona katkı sağlar [24].

Etkili bir strateji ile KBRN ajanları ve sebep oldukları etkiler güvenli ve hızlı olarak tespit edilebilir, tanımlanabilir ve uygun bir görüntüleme ile KBRN ajanının risk yönetimi için uygun teknolojiler geliştirilebilir. KBRN ajanı hakkında kesin bir bilgi edinmek için dedektör teknolojisi gerekmektedir.

Kullanılan dedektörlerin temel görevi; erken tanı sonuçlarının doğruluğu, adli yönden kullanılan ajan için delil niteliği oluşturmak ve o alanın dekontaminasyonu sonrası yeniden yaşanabilirliğini veya kullanımını doğrulamaktır. Buna ek olarak dedektör teknolojisindeki önemli nokta dedektörün saniyeler içerisinde o ajana tepki verecek hassaslığına sahip olmasıdır [7].

Şekil 4.3’de KBRN ajanları için etkili korunma ve müdahale stratejisinde temel hususların neler olduğundan bahsedilmektedir.



Şekil 4.3: Bir KBRN durumu öncesi, sırasında ya da olay sonrası sensör teknolojilerini oluşturan temel adımlar.

Bir KBRN vakası öncesi ya da sonrasında sensör teknolojileri, birer anahtar teknolojisi ya da şifre teknolojisi olarak düşünülebilir. Çünkü var olan ajanı algıyabilmek, o ajanı tanımlamak ya da görüntülemek için en önemli unsur güvenilir bir sensör sistemidir [7].

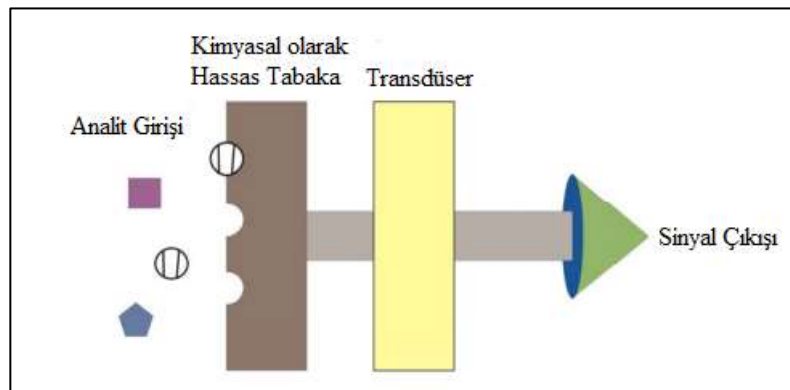
Sensör teknolojileri; hedef bir analitin olduğu (zehirli endüstriyel maddeler, kimyasal ve biyolojik savaş ajanları, ağır metaller, pestisitler vb.) ve bu analiti tanıyan bir algılayıcı, bununla beraber algılayıcı ile analit arasında meydana gelen etkileşimi elektriksel bir sinyale dönüştüren transdüserlerden meydana gelmektedir.

4.3. Kimyasal Sensörler

CWA'larının kullanımının yasaklanmasına rağmen terörist grupları tarafından bu ajanlar silah olarak hala kullanılmışlardır. Bir ajanın vereceği olası zararı minimize etmek için de onun tespit edilmesi ve tanımlanması oldukça önemlidir. Bunun için kullanılan laboratuvar yöntemlerinin olmasına rağmen esas amaç CWA'ları en kısa sürede en hızlı şekilde tespit eden, hassas ve seçici olan kimyasal sensörleri geliştirilmesi buradaki en büyük ihtiyaçtır.

IUPAC'nin (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği) kimyasal sensör için tanımı; belirlenen bir kimyasal türün buna analitte diyebiliriz, kimyasal kimliğinin analitik kullanılabilir bir elektriksel sinyale kalitatif ve kantitatif olarak dönüştürülmesini sağlayan bir ölçüm sistemidir [9].

Bir sensör mekanizması iki ana parçadan oluşur. Bunlar reseptör ve transdüser (dönüştürücü) kısımlarıdır. Şekil 4.4'de bir kimyasal sensörün genel yapısı şematize edilmiştir [25].



Şekil 4.4: Bir kimyasal sensör mekanizması.

Reseptör kısım, belirlenen analit molükülünün etkileşime gireceği ve girdiğinde fiziksel özelliğinde değişim meydana getireceği kimyasal hassasiyete sahip bir katmanı kapsamaktadır. Meydana gelen fiziksel değişim analitin kimyasal bilgisinin elektriksel olarak ölçülebilir bir sinyale dönüştüren transdüser adı verilen kısımdır. En son aşamada bu elektronik sinyaller bir veri toplama alanında kaydedilmektedir. Genel olarak sensörler taşınabilir ve yerinde ölçüm yapan minyatürleştirilmiş analitik cihazlardır [26].

Kimyasal sensörün mekanizmasını eğer kafamızda canlandırırsak onları vücudumuzdaki kemoreseptörlere benzetebiliriz. Bir kimyasal sensörde seçicilik ve hassasiyet iki önemli özelliklerdir. Analitin tespitinde iyi bir ölçümün olabilmesi için hassasiyet kilit özelliktir. Bütün bunların yanında; yanıt süresi, kararlılık ve güç gibi özelliklerde bir kimyasal sensörde aranan özelliklerdendir.

Kimyasal sensörlerin kullanıldığı uygulama alanları toksik kimyasalların, zehirli kimyasalların, toksik gazların ve kimyasal savaş ajanlarının tespiti olmak üzere değişiklik göstermektedir [27].

Kimyasal sensörler; optik temelli, elektrokimyasal temelli (CHEMFET), kütle algılayıcı (duyarlı) temelli (SAW, QCM), manyetik temelli ve termal temelli olmak üzere çalışma prensibine göre sınıflandırılmıştır. Kütle duyarlı olanlar kimyasal sensörler arasında başlıcalarındandır. Kütle duyarlı olan sensörlerin hepsi piezoelektrik etkiye sahiptir [9].

4.3.1. Kuartz Kristal Mikrobals Transduserler (QCM)

Sensör uygulamalarında akustik dalgaların kullanıldığı transdüserler mevcuttur. Bu akustik dalgaların sensör uygulamalarında kullanılması için elektronik bir yüzeye ihtiyaç vardır [28].

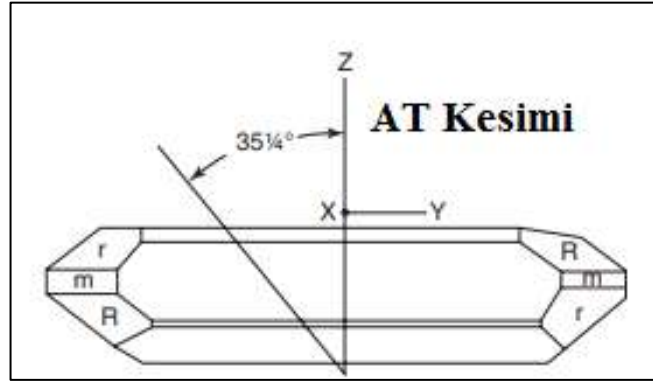
Jacques ve Pierre Curie 1880 yılında kuvarsında yer aldığı bazı kristallere mekanik basınç uygulandığında bir elektrik yükü oluşturduğunu ortaya çıkarmışlardır.

Elektrik yükünün genliği uygulanan basınçla orantılı olduğunu belirtmişlerdir. Piezein, Yunanca'da 'basmak, sıkıştırmak' anlamındadır. Bu durumda ortaya çıkan etki kuvars gibi kristaller için piezoelektrik etki olarak tanımlanmıştır [27].

Bir kuvars kristal rezonatörünün (QCR) frekansında meydana gelen değişikliğin ölçülerek, birim alan başına kütle değişimini saptayan cihaza QCM adı verilmiştir.

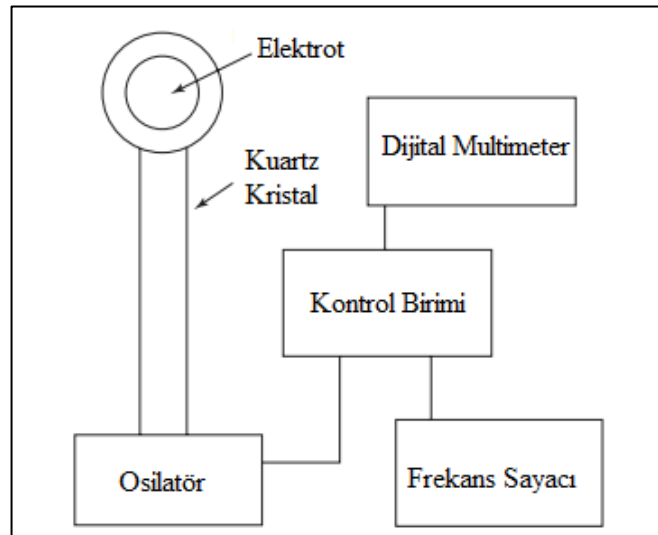
Düzgün şekilde kesilmiş bir kristalin elektrotları arasında uygulanan alternatif akımla kuvars kristalinin titreşimleri (salınımları) indüklenabilir [8].

Kuvars kristalinin çeşitli şekillerde kesilmesi kristalin piezoelektrik özelliğini etkileyebilir. Birçok kesim türü olmasına rağmen QCM’de kullanılan kesim türü Şekil 4.5’de de gösterildiği gibi AT kesimidir. Frekans stabilitesinden dolayı AT kesim tercih edilmektedir [29].



Şekil 4.5: AT kesim kuartz kristali.

QCM sensörler kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarını ve gaz ya da sıvı fazdaki analitlerin tespiti için seçilen uygun bir kütle sensörüdür [9]. Şekil 4.6’da tipik bir QCM sistemini oluşturan bileşenler gösterilmektedir [29].



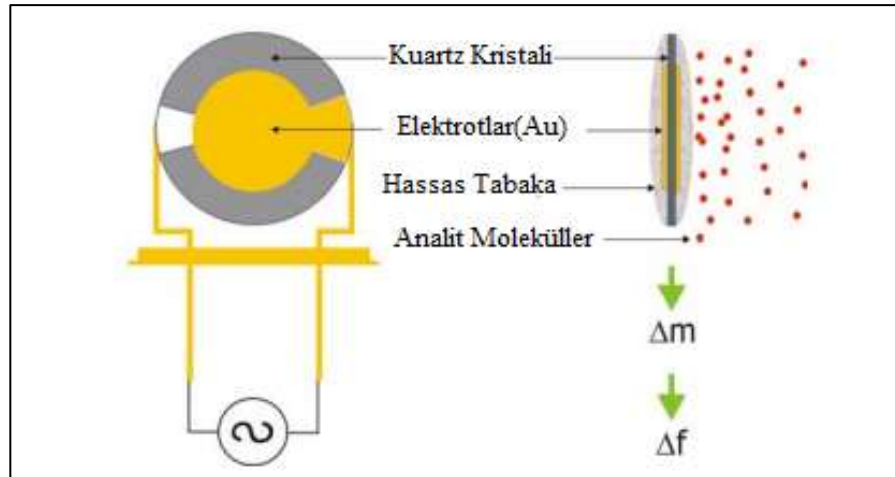
Şekil 4.6: Bir QCM sistemindeki elemanlar.

QCM sensörleri basit, ucuz, saha içerisinde ve hızlı ölçüm yetenekleri gibi birçok avantajı bir arada barındırdığı için gaz ve sıvı ortamlar için kullanımı da uygundur [30].

4.3.2. Gaz Ortamda Çalışan QCM Sensörler

QCM, rezonans frekansındaki bir kaymanın kullanılarak ters piezoelektrik etkiye dayanarak yüzeydeki kütle değişikliklerini ölçmektedir. QCM'ler ince tek bir kuvars kristal plaka ve plakanın iki ucuna eklenmiş elektrotlardan meydana gelmektedir.

Kuvars kristali, kendisine harici bir güç uygulandığı zaman, rezonans frekansında salınımlar meydana getirecek şekilde tasarlanır. Kuvarsın fiziksel özellikleri, çevre özellikleri gibi birçok faktör kuvars kristalinin frekansını etkiler [29]. Şekil 4.7'de QCM'in basitçe çalışma prensibi şematize edilmiştir [25].



Şekil 4.7: QCM sensör için temel çalışma prensibi.

Bir QCM sistemindeki analitler öncelikle kimyasal olarak hassas olan tabaka ile etkileşime geçmektedir. Bu etkileşimde analit molekülleri hassas tabaka üzerine adsorbe edilerek meydana gelen adsorpsiyon sonucu sensör yüzeyinde bir kütle değişikliğine sebep olur. Dolayısıyla sensör yüzeyinde meydana gelen bu kütle değişimi frekans değişimine çevrilmiştir. Hassas tabaka olarak polimerler, moleküler kristaller (ftalosiyanınlar vb.) ve süpamoleküler yapılar (zeolitler) gibi kimyasal olarak hassas maddeler tercih edilebilir [25].

Alman fizikçi Sauerbrey, 1959’ da kuvars kristal plakasındaki salınım (titreşim) sonucu meydana gelen frekans kaymasının, meydana gelen kütle yükündeki değişikliğe yormuştur. Sauerbrey sadece gaz ortamda çalışan QCM’ler için geliştirilmiş bir denklem elde etmiştir.

Burada nitel bilginin yanı sıra gaz moleküllerinin hassas tabakadaki adsorpsiyonu sonucu meydana gelen frekans değişikliği, analit gazı hakkında nicel bilgilerde edinmemizi sağlamıştır [31]. Aşağıda Sauerbrey denklemi (1.1) verilmiştir. Bu denkleme göre;

$$\Delta f = \frac{-2f_0^2 \Delta m}{A\sqrt{\rho_q \mu_q}} \quad (1.1)$$

Burada ifadeler şu şekilde tanımlanmaktadır.

- Δf : ölçülen frekans değişimini
- f_0 : kristalin rezonans frekansını
- Δm : birim alandaki kütle değişimi (g/cm^2)
- A : kristalin aktif alanı
- ρ_q : kuartzın yoğunluğunu ($2.648 \text{ g}/\text{cm}^3$)
- μ_q : kuartzın kesme modülü ($2.947 \times 10^{11} \text{ g}/\text{cm.s}^2$)

Sauerbrey denklemindeki sınırlama, katı bir kütlenin havada kristale bağlı olduğu, sıvı bir ortamda ise kristale bağlı olmadığını kabul etmesidir [29].

4.3.3. Sıvı Ortamda Çalışan QCM Sensörler

QCM, basit, ekonomik, gerçek zamanlı yanıt veren, yüksek çözünürlüklü ve dayanıklı gravimetrik ölçüm tekniğidir [32]. İlk zamanlarda QCM’in sıvı uygulamalar için uygun olmadığı savunulmuştur. İlk sıvı örneklerle maruz kalan QCM sensörün frekansında meydana gelen değişiklik kuvars kristalinin kurumasının ardından belirlenmiştir.

QCM’in, 1980’de siyanür iyonu tespiti için suda yapılan ilk denemeleri ile sıvı ortamda çalışan bir sensör olabileceğinin ışığı yakılmış olmuştur [31]. 1980’lerin

ardından, 1985'te Kanazawa ve Gordon, 1982'de Nomura ve Okuhara gibi birçok fizikçi sıvı bir ortamda QCM'in kullanılıp kullanılamayacağını incelemiştir.

Bir sıvı ortamda kullanılan QCM sensör sisteminde sıvının viskozitesi, hem rezonans frekansını etkileyecek hem de salınım (titreşim) genliğini azaltmaya sebep olacaktır [29].

Kristalin rezonans frekansında meydana gelen değişim, sıvı içerisinde değer kaybeden dalga ile kuvarstaki sabit kesme dalgası arasındaki bağlantıya dayanmaktadır [28].

Kanazawa ve Gordon sıvı faza batırılmış bir QCM yüzeyinde üssel sönümlü bir kesme dalgasının geliştiğini kanıtlamışlardır. Ortamın viskozitesinin bir fonksiyonu olarak rezonans frekansındaki değişim aşağıdaki 1.2 nolu formül ile hesaplanmaktadır [29].

$$\Delta F = -\left(\frac{nf_0^{3/2}}{A\sqrt{\pi\rho_q\mu_q}}\right) \cdot \sqrt{\rho_L \eta_L} \quad (1.2)$$

- f_0 : Kuartzın karakteristik rezonans frekansı
- n : QCM'in sıvı ile temas halindeki yüzleri
- μ_q : Kuartzın kesme modülü ($2.95 \times 10^{10} \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-2}$)
- ρ_q : Kuartzın yoğunluğu (2650 kg m^{-3})
- ρ_L : sıvının yoğunluğu
- η_L : sıvının viskozitesi

Şekil 4.8'de sıvı uygulamalarda kullanılan kurtz kristal mikrobalans transdüserin görüntüsü mevcuttur.



Şekil 4.8: Sıvı uygulamalar kullanılan QCM transdüser örneği.

5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1. Kullanılan Ekipman

Laboratuvarda kullanılan çözücü ve kimyasallar ticari olarak Merck, Sigma ve ABCR üreticilerinden temin edilmiştir. 4-terbütil ftalonitril, 4-nitroftalonitril ve 3-nitroftalonitril bileşikleri ticari olarak temin edilip kullanılmıştır. Sentez ve ölçümlerde kullanılan çözücüler taze distillenmiş ve uygun yöntemle kurutulmuştur. Bütün reaksiyonlar, kullanılan maddelerin havanın oksijen ve neminden etkilenmesini önlemek amacı ile kuru argon atmosferinde inert ortamda gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler, ince tabaka ve kolon kromatografi teknikleri kullanılarak saf olarak izole edilmiştir. Tablo 5.1’de yapı aydınlatma, sensör ölçümü ve hücre kültürü çalışmalarında kullanılan cihazlar verilmiştir.

Tablo 5.1: Yapı aydınlatma,sensör ölçümü ve hücre kültürü çalışmalarında kullanılan cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
NMR Spektrometresi	Varian Inova 500 MHz	GTÜ
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	GTÜ
Erime Noktası Tayin Cihazı	Buchi 535	GTÜ
FT-IR Spektrofotometre	Perkin Elmer Spectrum 100	GTÜ
UV-Vis Spektrofotometre	Schimidzu 2101	GTÜ
Floresans Emisyon Spektrotometre	Varian Eclipse	GTÜ
FLUOROLOG-3 Spektrofotometre	Horiba FL3-21HR	GTÜ
Konfokal mikroskop	Zeiss LSM 780 Airyscan	GTÜ

Tablo 5.1: Devamı.

Mikroplak Spektrofotometre	BioTek Epoch	YÜ
Akan Hücre Ölçer	Beckman Coulter CytoFLEX	YÜ
Akan Hücre Ölçer	Beckman Coulter Navios EX	YÜ
Western Blot Sistemi	Bio-Rad	YÜ
Membran görüntüleme sistemi	Vilber Fusion Pulse	YÜ
KSV QCM Z-500	KSV Instruments	TÜBİTAK MAM
AFM	Quesant QScope	TÜBİTAK MAM
SEM	JSM-6510LV	TÜBİTAK MAM

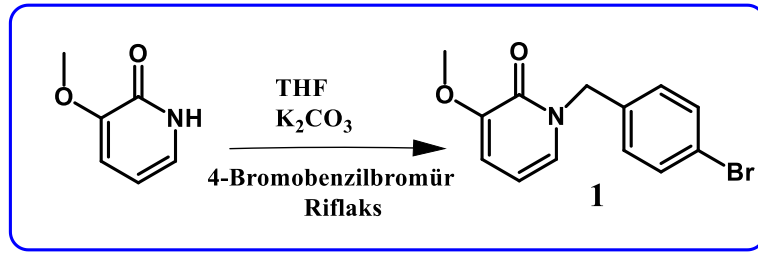
5.2. Sentezler

Tez kapsamında iki farklı uygulamaya yönelik olarak ftalosiyanin türevleri sentezlenmiştir. Bunlardan 8, 9, 10 numaralı ftalosiyanin türevleri PDT ile kanser tedavisine yönelik olarak sentezlenirken 11, 12, 13, 14, 15 ve 16 kodlu diğer ftalosiyanin türevleri de kimyasal sensör uygulamalarına yönelik olarak sentezlenmiştir.

5.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

Tez kapsamındaki ftalosiyanin bileşiklerinin sentezinde kullanılan ftalonitril türevlerinin ve başlangıç maddelerinin sentezleri aşağıda verilmiştir.

5.2.1.1. 1-(4-Bromobenzil)-3-metoksiipridin-2(1H)-one (1) Bileşiğinin Sentezi

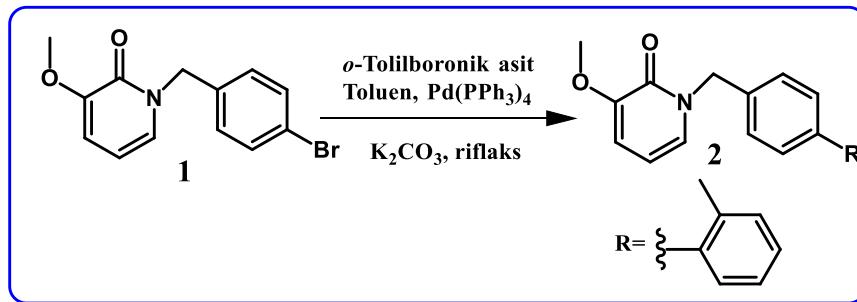


Şekil 5.1: 1 bileşiğinin sentez şeması.

1 bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir [4] ve karakterizasyonu ile ilgili elde edilen veriler literatürle uyumludur (Şekil 5.1). Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonunda, 3-metoksiipridin-2-one (4.00 g, 32 mmol) ve K_2CO_3 (11 g, 80 mmol), 20 mL kuru THF ile çözüldü.

Üzerine 4-bromobenzilbromür (10.40 g, 41.16 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi ve geri soğutucu altında 18 saat süreyle kaynatıldı. 18 saat sonunda, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine 200 mL DCM ve 100 mL su ilave edilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz iki kez su (2x100 mL) ile muamele edildikten sonra Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra süzüldü. Elde edilen filtratın çözücüsü döner buharlaştırıcı ile vakum altında uzaklaştırıldı. Sarı renkli katı ham ürün DCM/n-hekzan karışımı ile muamele edilerek 1 bileşiği beyaz kristaller halinde %92.5 verimle saf olarak izole edildi.

5.2.1.2. 1-(2-Metil-(1,1'-bifenilmetil))-3-metoksiipridin-2 one (2) Bileşiğinin Sentezi

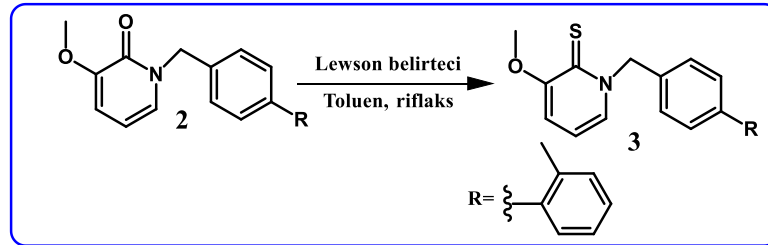


Şekil 5.2: 2 bileşiğinin sentez şeması.

2 bileşiği literature göre sentezlenmiştir [4] ve karakterizasyonu ile ilgili elde edilen veriler literatürle uyumludur (Şekil 5.2). Argon atmosferinde, üç boyunlu bir reaksiyon balonunda 1 bileşiği (0.40 g, 1.36 mmol), o-tolilboranik asit (0.22 g, 1.64 mmol), 2M sulu K₂CO₃ (0.38 g, 2.72 mmol), 16 mL tolue ve 8 mL distile su ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak 10 dakika süreyle argon gazı ile degase edildi. Üzerine Pd(PPh₃)₄ (%2.5 mol) (486 mg, %98) ilave edilerek 18 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı.

18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine 100 mL DCM ilave edilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz iki kez su (2x100 mL) ile muamele edildi ve Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. Elde edilen filtratın çözücüsü döner buharlaştırıcı ile vakum altında uzaklaştırılarak ham ürün elde edildi. İstenilen ürün (2), yürütücü sistem olarak DCM:Aseton:EtOH (15:1:0.1) ve adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile beyaz kristaller olarak %98 verimle izole edildi.

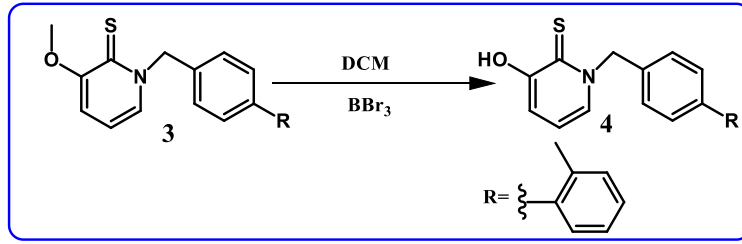
5.2.1.3. 1-(2-Metil-(1,1'-bifenilmetil))-3-metokspiridin-2-tiyon (3) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.3: 3 bileşiğinin sentez şeması.

3 bileşiği literature göre sentezlenmiştir [4] ve karakterizasyonu ile ilgili elde edilen veriler literatürle uyumludur (Şekil 5.3). Argon atmosferinde, üç boyunlu bir reaksiyon balonunda 2 bileşiği (0.28 g, 0.90 mmol), Lewson belirteci (0.22 g, 0.54 mmol) ve 15 mL kuru tolue ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak 18 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücüsü döner buharlaştırıcı ile vakum altında uzaklaştırılarak ham ürün elde edildi. 3, yürütücü sistemi olarak DCM:Aseton:EtOH (15:1:0.2), adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile sarı renkli kristaller olarak %91 verimle izole edildi.

5.2.1.4. 1-(2-Metil-(1,1'-bifenilmetil))-3-hidroksipridin-2-tiyon (4) Bileşiğinin Sentezi

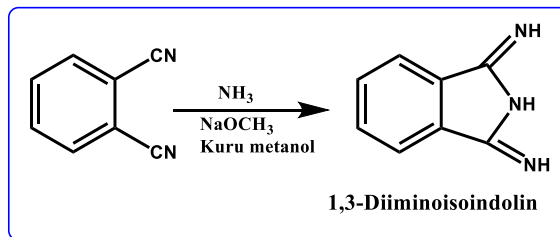


Şekil 5.4: 4 bileşiğinin sentez şeması.

4 bileşiği literature göre sentezlenmiştir [4] ve karakterizasyonu ile ilgili elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur (Şekil 5.4). Argon atmosferinde, üç boyunlu bir reaksiyon balonunda 3 bileşiği (0.16 g, 0.40 mmol) ve 5 mL kuru DCM karışımı buz banyosunda 10 dk süreyle karıştırıldı. 10 dk sonunda 1 M BBr₃ (0.80 mL) septum üzerinden reaksiyon balonuna yavaş yavaş enjektör ile enjekte edildi.

BBr₃ ilavesinden sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. 24 saat sonunda reaksiyon karışımı 2M NaHCO₃ çözeltisi ile nötralleştirildi. Su/DCM karışımı ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. Elde edilen filtratın çözücüsü döner buharlaştırıcı ile vakum altında uzaklaştırılarak ham ürün elde edildi. Sarı renkli katı ham ürün DCM/n-hekzan karışımı ile muamele edilerek 4 bileşiği grimsi renkli kristaller halinde %85 verimle saf olarak izole edildi.

5.2.1.5. 1,3-Diiminoisindolin Sentezi

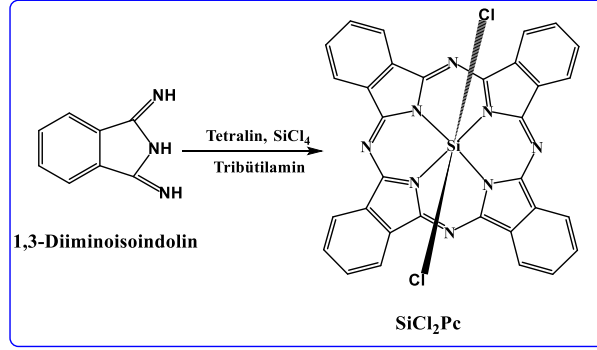


Şekil 5.5: 1,3-Diiminoisindolin bileşiğinin sentez şeması.

Ticari olarak satın alınan 1,2-disiyanobenzen bileşiğinin (1,0 ekivalent), sodyum metoksit (2,0 ekivalent) ve amonyak gazı ile kuru metanol varlığında kaynama sıcaklığında 10 saat süreyle reaksiyona sokulması ile %89 verimle 1,3-

diiminoisindolin (Şekil 5.5) başlangıç maddesi literatüre göre sentezlenmiştir [33]. Sentezlenen madde diklorometan ile yıkanarak saflaştırıldı.

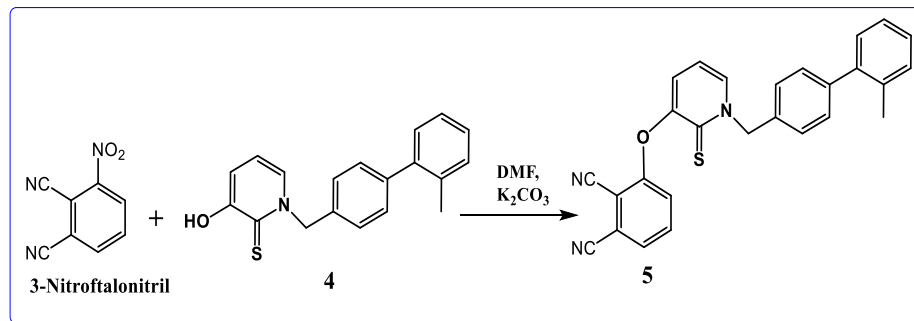
5.2.1.6. Dikloro Silisyum (IV) Ftalosiyanın Sentezi (SiCl_2Pc)



Şekil 5.6: SiCl_2Pc bileşiğinin sentez şeması.

$\text{Si}(\text{Cl})_2\text{Pc}$ literature uygun olarak sentezlenmiştir [33]. Kuru tetralin (80 mL) ve kuru tributilamin (35 mL) varlığında, 0,1 mol silisyum tetraklorür ve 0,05 mol 1,3-diiminoisindolin ile reaksiyona sokularak 208°C 'de, argon atmosferinde 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra katılar sırasıyla su, etanol, metanol ve aseton ile yıkandı. %75 verimle koyu mavi-mor renkli ürün elde edildi (Şekil 5.6).

5.2.1.7. Ftalonitril Türevi (5)'nin Sentezi

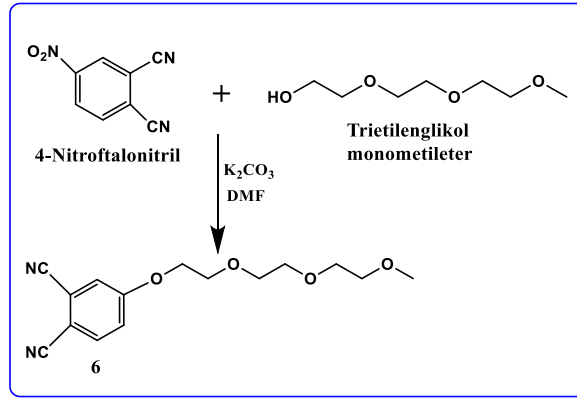


Şekil 5.7: 5 bileşiğinin sentez şeması.

4 (800 mg, 2.60 mmol) ve 3-nitroftalonitril (450 mg, 2.60 mmol) tartılarak 10 mL'lik bir reaksiyon balonuna alındı. Oda şartlarında argon atmosferinde 3 mL kuru DMF ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra 735 mg (5.32 mmol) K_2CO_3

porsiyonlar halinde yavaş yavaş ortama ilave edildi ve 48 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülerek çöktürme işlemi yapıldıktan sonra süzldü ve katılar su ile yıkandıktan sonra etüde kurutuldu. İstenilen 5 nolu madde, yürütücü sistemi DCM:Aseton:EtOH (15:1:0.2), adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile katı sarı renkli kristaller olarak %89 verimle izole edildi (Şekil 5.7).

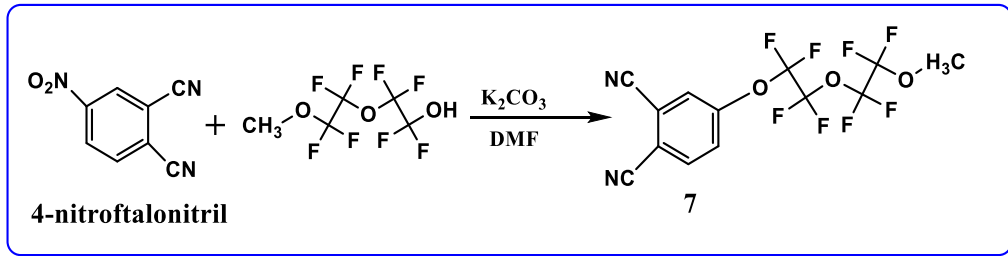
5.2.1.8. 6 Nolu Bileşiğin Sentezi



Şekil 5.8: 6 nolu bileşiğin sentez şeması.

Argon atmosferi altında bir reaksiyon balonuna 4-nitroftalonitril (0.028 mol, 5g) ve trietilenglikolmonoetil eter (0.025 mol, 3.9 mL) alındı. Ardından 20 mL kuru DMF ilave edilerek reaksiyon 10 dk karışımaya bırakıldı. Devamında 10 g kuru K_2CO_3 porsiyonlar halinde yavaş yavaş ilave edildi. Sıcaklık 60°C 'ye ayarlanarak karışımaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülerek çöktürme işlemi yapıldı. Katıların oluşması beklenirken madde biraz daha yağimsı oldu. Ardından etil asetat ve distile su ile ekstrakte edildi. Etil asetat fazının sodyum sülfat ile bulanıklığı giderildi ve döner buharlaştırıcı ile vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. İstenilen 6 nolu bileşik saf olarak, yürütücü çözücü sistemi DCM:EtOH (100:1) ve sırf DCM, adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile ham ürün %82.14 verim ile elde edildi (Şekil 5.8). Kapalı formül; $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, Molekül kütlesi; 290.3 g/mol.

5.2.1.9. 7 Nolu Bileşiğin Sentezi



Şekil 5.9: 7 nolu bileşiğin sentez şeması.

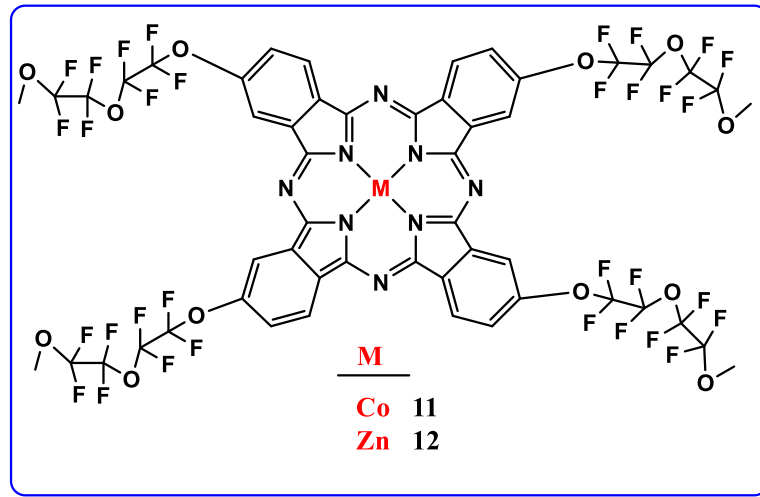
Reaksiyon balonuna 4-nitroftalonitril (0.011 mol, 2g), 1,1,2,2-tetrafloro-2-(1,1,2,2-tetrafloro-2-metoksietoksi)atan-1-ol (0.0122 mol, 3.23g) alınıp 10 mL kuru DMF içinde çözülüp karışıma kuru K_2CO_3 (0.025 mol, 3.5g) 3 porsiyon halinde reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon argon atmosferinde iki gün boyunca 50-60°C’de karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma 30 mL su ilave edildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Tüm ekstraktlar birleştirilip Na_2SO_4 ile kurutulup süzüldü, çözücü döner buharlaştırıcıda vakum altında uzaklaştırıldı.

7 nolu bileşik saf olarak, yürütücü çözücü sistemi DCM:Hekzan (100:1), adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile ham ürün %99 verim ile elde edilmiştir (Şekil 5.9). Kapalı formül; $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_3$, Molekül kütlesi; 390.2 g/mol.

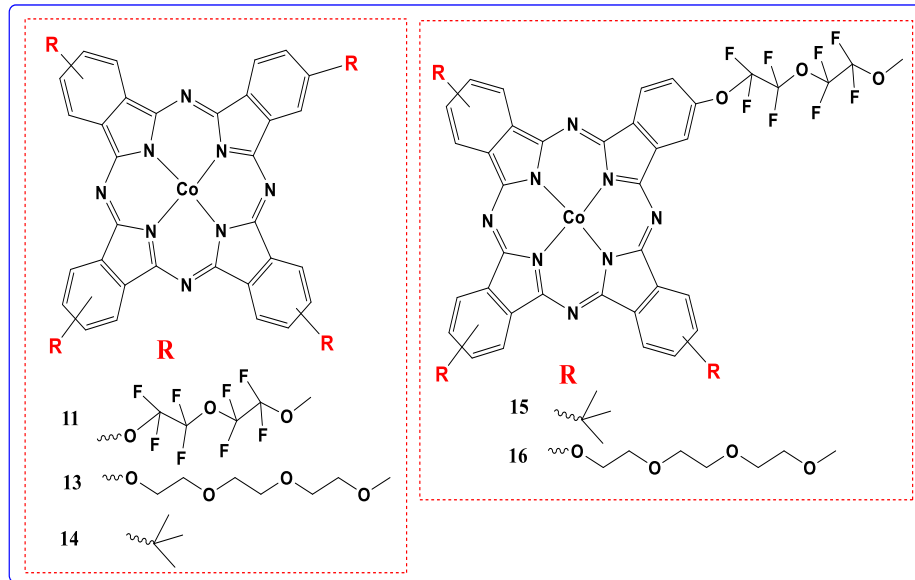
5.2.2. Ftalosiyanın Türevlerinin Sentezi

Tez kapsamında PDT’ye yönelik olarak, bir çok kanserli hücre tipinde hücrelerinin çoğalmasını engelleyen HDAC inhibitör türevi bir molekülle, süstitüe yeni ışığa duyarlı Zn(II), In(III) ve Si(IV) Pc türevleri (8-10) sentezlenmiştir.

Kimyasal sensör uygulamalarına yönelik olarak; Pc halkasındaki merkez metal atomunun ve süstitüe grubun hidrofobik ya da hidrofilik karakterde oluşunun, sensör ölçüm sonuçlarına etkisini değerlendirmek ve sistematik bir çalışma yapmak amacıyla farklı metal iyonları (Şekil 5.10) ve farklı süstitüe gruplar (Şekil 5.11) içeren bir kısmı literatürde yer alan bir kısmı yeni olan 6 adet Pc türevi sentezlendi.

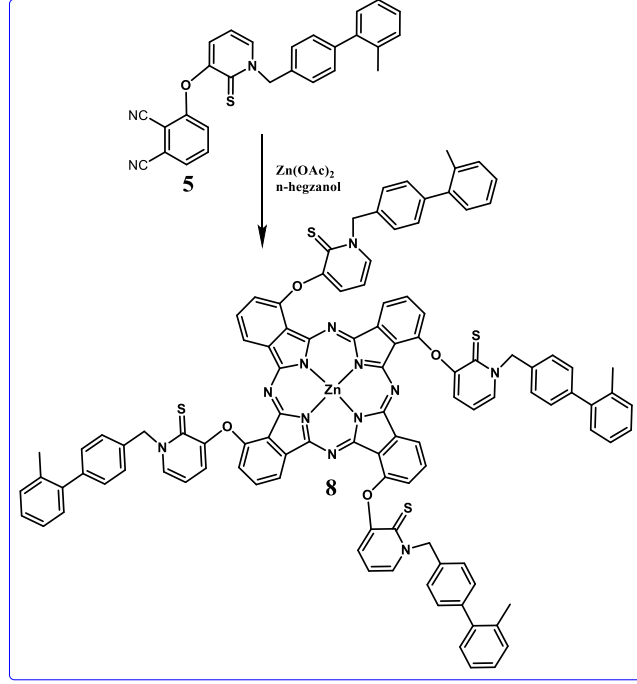


Şekil 5.10: Metal etkisini belirlemek için seçilen ftalosiyanın türevleri.



Şekil 5.11: Süstitüe grup etkisini belirlemek için seçilen ftalosiyanın türevleri.

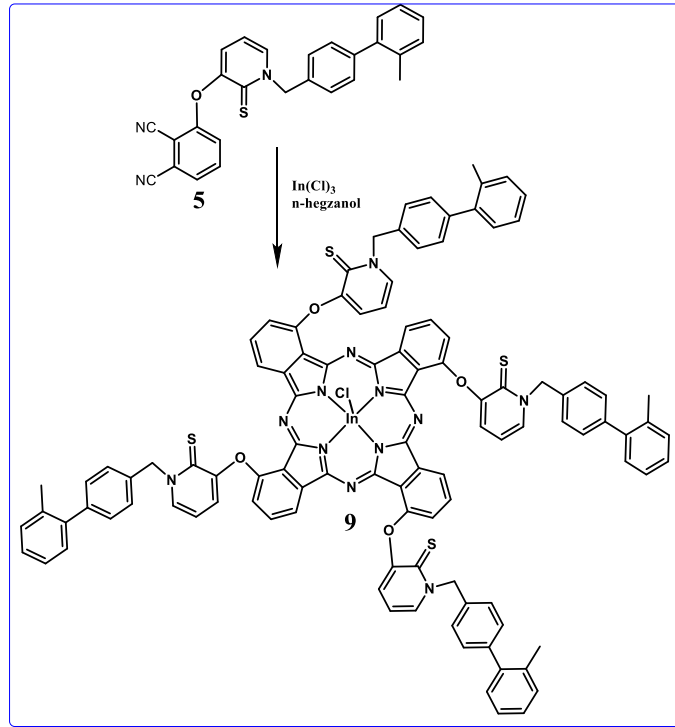
5.2.2.1. Zn(II) Ftalosiyenin Türevi (8)'nin Sentezi



Şekil 5.12: 8 bileşiğinin sentez şeması.

Argon atmosferinde, 50 mL'lik armudi balona 5 (800 mg, 1.85 mmol) koyularak 2 mL kuru hekzanol ile çözüldükten sonra $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (170 mg, 0.92 mmol) ilave edilerek karışım 80°C 'ye ısıtıldıktan sonra üzerine 1-2 damla DBU ilave edilerek 18 saat geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımının çözücüsü vakumlu pompa ile distillenerek uzaklaştırıldı. Geriye kalan koyu yeşil renkli katı ham ürün DCM'de çözülerek soğuk EtOH'e dökülerek çöktürme işlemi ile ön temizleme işlemi yapıldıktan sonra yürütücü sistemi olarak, DCM:EtOH (30:1), adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile temizleme işlemi yapıldıktan sonra Zn(II) ftalosiyenin türevi (8) saf olarak %15 verimle izole edildi (Şekil 5.12).

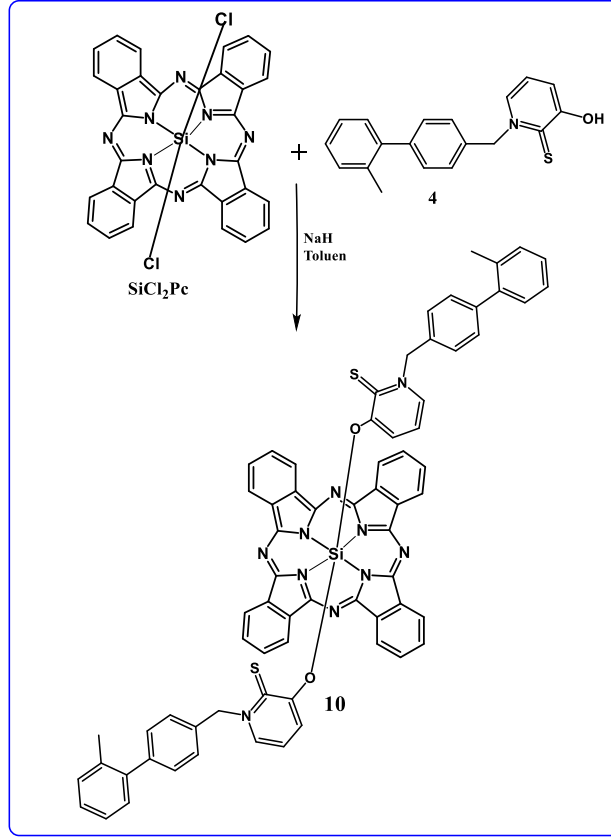
5.2.2.2. In(III) Ftalosiyenin Türevi (9)'nin Sentezi



Şekil 5.13: 9 bileşiğinin sentez şeması.

Argon atmosferinde, 50 mL'lik armudi balona 5 (800 mg, 1.85 mmol) koyularak 2 mL kuru hekzanol ile çözüldükten sonra InCl₃ (200 mg, 0.90 mmol) ilave edilerek karışım 80°C'ye ısıtıldıktan sonra üzerine 1-2 damla DBU ilave edilerek 18 saat geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımının çözücüsü vakumlu pompa ile distillenerek uzaklaştırıldı. Geriye kalan koyu yeşil renkli katı ham ürün DCM'de çözülerek soğuk EtOH'e dökülerek çöktürme işlemi ile ön temizleme işlemi yapıldıktan sonra yürütücü sistemi olarak, DCM:EtOH (30:1), adsorban olarak da silikajelin kullanıldığı kolon kromatografisi ile temizleme işlemi yapıldıktan sonra In(III) ftalosiyenin türevi (9) saf olarak %10 verimle izole edildi (Şekil 5.13).

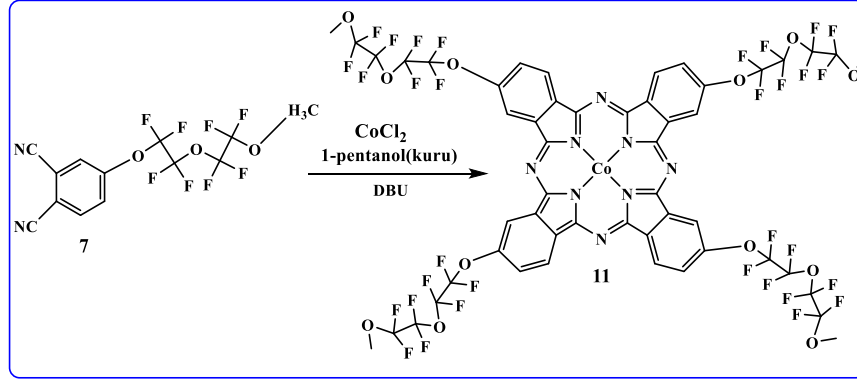
5.2.2.3. Si(IV) Ftalosiyanin Türevi (10)'nin Sentezi



Şekil 5.14: 10 bileşiğinin sentez şeması.

Argon atmosferinde 4 nolu bileşik (200 g, 0.65 mmol, 2.2 equiv), NaH (100 mg, 4.2 mmol, 14.2 equiv) ve kuru toluen (40 mL) armudi bir balona alınarak 5 dakika argon ile degaze edildikten sonra SiCl₂Pc (185 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) ilave edilerek 18 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak sinterli filtreden süzüldü. Filtrat'ın çözücüsü döner buharlaştırıcıda vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra yürütücü sistemi olarak DCM:EtOH (100:1), adsorban olarak da alüminyum oksit kullanıldığı kolon kromatografisi ile temizleme işlemi yapıldıktan sonra Si(IV) ftalosiyanin türevi (10) saf olarak %9 verimle izole edildi (Şekil 5.14).

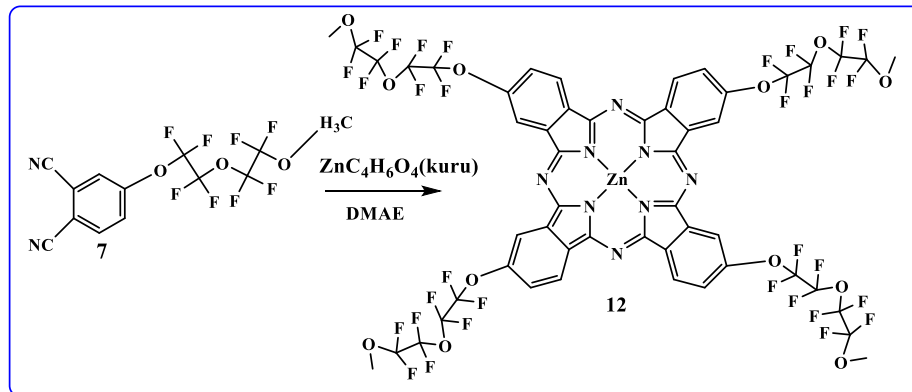
5.2.2.4. 11 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi



Şekil 5.15: 11 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.

Bir reaksiyon balonuna 7 nolu bileşik (1.28 mmol, 500 mg) ve kobalt(II)klorür (CoCl_2) (0.64 mmol, 83.09mg) tartıldı. Ardından argon atmosferi altında 5 mL kuru 1-pentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı çözündükten sonra içerisine 1-2 damla DBU ilave edilip reaksiyon argon atmosferi altında gece boyunca 150-160°C’de riflaks edildi. 1 gün sonra reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve pompayla reaksiyon balonunun içindeki çözücü distillendi. Karışıma 40 mL etanol ilave edildi, oluşan çökeltiler santrifüjlenerek ayrıldı. Dipteki çöken maddenin içerisindeki kirlilikler sıcak çözücülerle giderildi. %1.11 verim ile 11 nolu yeni ftalosiyanin türevi elde edildi (Şekil 5.15). Kapalı formül; $\text{C}_{52}\text{H}_{24}\text{CoF}_{32}\text{N}_8\text{O}_{12}$, Molekül kütlesi; 1619.7 g/mol.

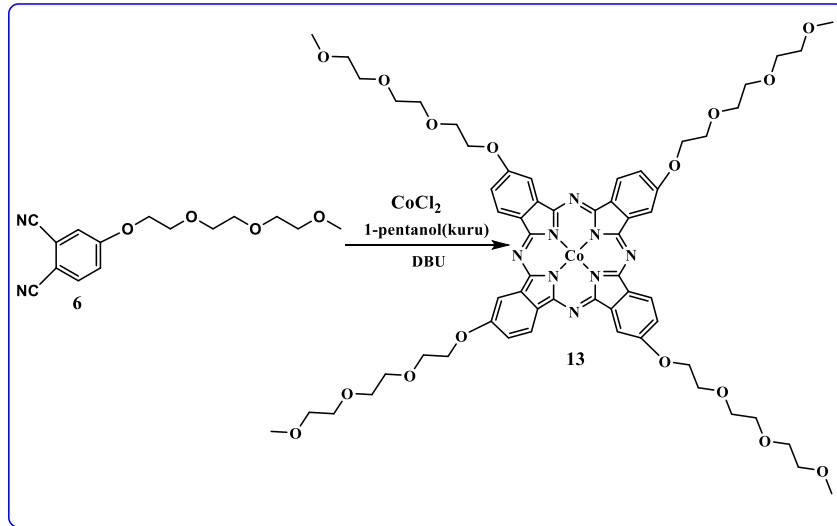
5.2.2.5. 12 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi



Şekil 5.16: 12 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.

Bir reaksiyon balonu içerisine 7 nolu bileşik (1.28 mmol, 500 mg) tartıldı ve argon altında 2.5 mL kuru DMAE ilave edildi. Reaksiyon karışımı çözündükten sonra kuru çinko asetat ($\text{ZnC}_4\text{H}_6\text{O}_4$) (0.64 mmol, 117 mg) ilave edilerek reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatıldı. Kaynama sırasında reaksiyon rengi önce siyaha ardından beklenildiği gibi yeşil renge döndü. 1 gece riflaksın ardından reaksiyon hekzan ile çöktürüldü ve santrifüjlendi. Ardından DCM ve Aseton ile tekrar santrifüjlendi. İstenilen 12 nolu ftalosiyanın türevi, preparatif ince tabaka kromatografisi ile DCM/EtOH (5:1) ve DCM/EtOH (4:1)'lü çözücü sisteminde %1.92 verimle elde edildi (Şekil 5.16). Kapalı formül; $\text{C}_{52}\text{H}_{24}\text{F}_{32}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn}$, Molekül ağırlığı; 1626.1 g/mol.

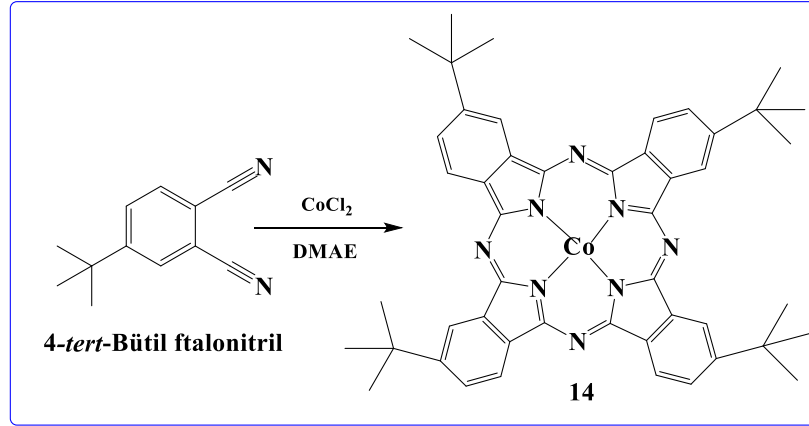
5.2.2.6. 13 Nolu Ftalosiyanın Türevinin Sentezi



Şekil 5.17: 13 nolu ftalosiyanın türevinin sentez şeması.

Bir reaksiyon balonuna 6 nolu bileşik (1.72 mmol, 500 mg) ve CoCl_2 (0.86 mmol, 112mg) tartıldı. Ardından argon atmosferi altında yaklaşık 5 mL kuru 1-pentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı çözündükten sonra içerisine 1-2 damla DBU ilave edildi. Reaksiyon rengi önce açık mavi bir renkteyken sonrasında yeşile döndü. Reaksiyon argon atmosferi altında 2 gece boyunca 150-160°C'de riflaks edildi. Ardından reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak üzerine hekzan dökülerek çöktürüldü. 13 nolu ftalosiyanın türevi, preparatif ince tabaka kromatografisi ile DCM:EtOH (20:1) çözücü sisteminde %1.95 verimle elde edildi (Şekil 5.17). Kapalı formül; $\text{C}_{60}\text{H}_{72}\text{CoN}_8\text{O}_{16}$, Molekül ağırlığı; 1220.2 g/mol.

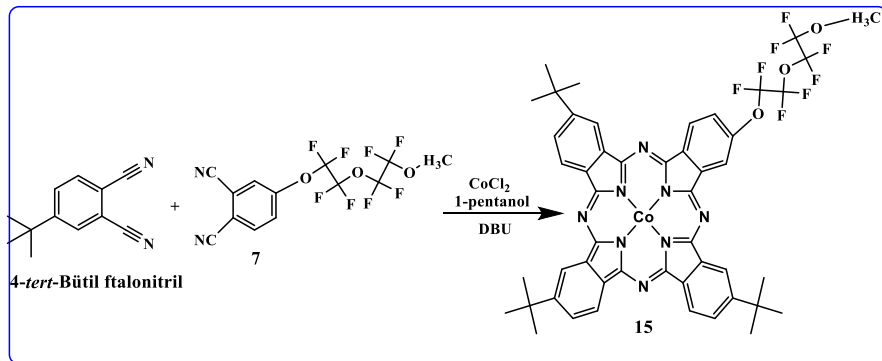
5.2.2.7. 14 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi



Şekil 5.18: 14 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.

Argon atmosferinde 10 mL’lik reaksiyon balonuna ticari olarak temin edilen 4-*tert*-bütül ftalonitril (1.15 mmol), CoCl₂ (0.4 mmol) ve 5 mL DMAE koyularak 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Öncelikle çözünmeyen koyu kahve renkli çökeltiler süzülerek izole edildi. Geriye kalan koyu mavi renkli süzüntüden istenilen ürün, kolon kromatografisi yöntemi ile çözücü olarak DCM kullanılarak izole edildi ve izole edilen 14 numaralı ftalosiyanin türevinin verimi %25’dir (Şekil 5.18) [34]. Kapalı formül; C₄₈H₄₈CoN₈, Molekül ağırlığı; 795.9 g/mol.

5.2.2.8. 15 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi

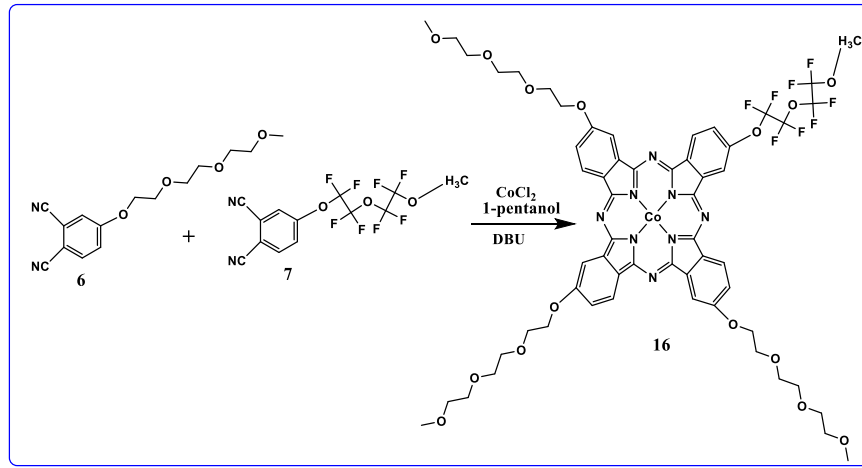


Şekil 5.19: 15 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.

Argon atmosferinde, reaksiyon balonu içerisine 7 numaralı bileşik (0.36 mmol, 140 mg) ve 4-*tert*-bütül ftalonitril bileşiği (2.17 mmol, 400 mg) CoCl₂ (1.265 mmol,

164 mg) ilave edilerek 5 dakika karıştırıldıktan 2 mL 1-pentanol ve 1-2 damla DBU eklendi. Reaksiyon karışımı, 150°C’de 18 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine etanol ilave edilerek çöktürüldü. Katılar süzülerek izole edildi ve kolon kromatografisi ile çözücü olarak DCM kullanılarak 15 nolu yeni ftalosiyanin türevi %1 verimle izole edildi (Şekil 5.19). Kapalı formül; $C_{49}H_{42}CoF_8N_8O_3$, Molekül ağırlığı; 1001.8 g/mol.

5.2.2.9. 16 Nolu Ftalosiyanin Türevinin Sentezi



Şekil 5.20: 16 nolu ftalosiyanin türevinin sentez şeması.

Argon atmosferinde reaksiyon balonu içerisine 7 nolu bileşik (0.51 mmol, 200 mg), 6 nolu bileşik (1.53 mmol, 444 mg), $CoCl_2$ (1.02 mmol, 132 mg), 2 mL 1-pentanol ve 1-2 damla DBU eklendikten sonra 18 saat süreyle 150°C’de geri soğutucu altında kaynatıldı. 18 saat sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışıma hekzan ilave edildi ve katılar elde edildi. Ürünü içeren katı kısım santrifüjlenerek izole edildi. İstenen 16 nolu ürün preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemi ile DCM/EtOH (20:1) sisteminde %3 saf olarak elde edildi (Şekil 5.20). Kapalı formül; $C_{58}H_{60}CoF_8N_8O_{15}$, Molekül ağırlığı; 1320.1 g/mol.

5.3. PDT'ye Yönelik Olarak 8, 9 ve 10 Numaralı Ftalosiyanın Türevleri ile Yapılan *In vitro* Hücre Çalışmaları

5.3.1. MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC Hücre Hatları Üzerinde Bileşik 8, 9 ve 10'nun Karanlık Toksisitelerinin Belirlenmesi

HUVEC, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri kuyucuk başına 5000 hücre olacak şekilde üç tekrarlı olarak 96 kuyucuklu hücre kültürü plaklarına ekilmiştir. Plaklar bir gece hücre kültürü inkübatöründe 37°C sıcaklıkla nemli ortamda inkübe edilerek hücrelerin kuyucuk tabanına tutunması beklenmiştir. Tüm bileşikler dimetil sülfoksit (DMSO) içinde 100 mM konsantrasyonda çözülerek stok solüsyon hazırlanmış; stok solüsyon tam besiyeri içinde dilüe edilerek sırası ile 1, 5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonlarda çalışma solüsyonları oluşturulmuştur. Sitotoksosite bağlamında DMSO'nun final konsantrasyonunun %0.1'i aşmamasına dikkat edilmiştir. Tam besiyeri içindeki hücreler kontrol olarak kullanılmıştır.

Belirlenen konsantrasyonlarda bileşikler içeren besiyerleri, tutunmuş hücrelerin bulunduğu kültür plağı kuyucuklarına eklenerek 24 saat boyunca karanlık ortamda hücre kültürü inkübatöründe inkübe edilmiştir. Canlılık, Alamar Mavisi (*Alamar Blue* - AB) reaktifi içeren *Resazurin based in vitro Toxicology Kit* (Sigma Aldrich, ABD) ile ölçülmüştür. Canlılık aşağıdaki formüle (1.3) göre hesaplanmıştır.

$$\text{Canlılık (\%)} = \frac{(O2 \times A1) - (O1 \times A2)}{(O2 \times P1) - (O1 \times P2)} \times 100 \quad (1.3)$$

- O1 = 570 nm dalgaboyunda okside AB molar ekstinksiyon katsayısı (80586)
- O2 = 600 nm dalgaboyunda okside AB molar ekstinksiyon katsayısı (117216)
- A1 = Test kuyularının 570 nm dalgaboyunda absorbansı
- A2 = Test kuyularının 600 nm dalgaboyunda absorbansı
- P1 = Kontrol kuyularının 570 nm dalgaboyunda absorbansı
- P2 = Kontrol kuyularının 600 nm dalgaboyunda absorbansı

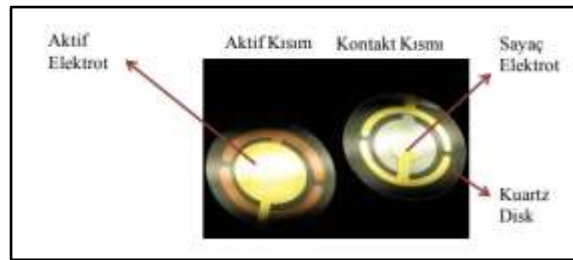
5.3.2. MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC Hücre Hatları Üzerinde Bileşik 8, 9 ve 10'nun IC₅₀ Dozlarının Belirlenmesi

Bileşiklerin IC₅₀ dozlarının belirlenmesi amacıyla hücreler 5000 hücre/kuyucuk olacak şekilde üç tekrarlı olarak kültür plaklarına ekilmiş ve hücre kültürü inkübatöründe bir gece inkübe edilerek yüzeye tutunmaları sağlanmıştır. Kuyucuklara 1, 5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonlarda bileşik 8, bileşik 9 ve bileşik 10 içeren tam besiyerleri eklenerek plaklar bileşiklerin hücrelere nüfuz etmesi amacıyla 24 saat boyunca karanlıkta inkübe edilmiştir. İnkübasyon süreci sonunda plaklar 700 nm dalga boyunda kırmızı LED ışığı ile 500 mJ optik dozda [35] ışığa maruz bırakılmıştır. Işık maruziyetini takip eden süreçte plaklar hücre kültürü inkübatörüne yerleştirilerek 24 saat daha inkübe edilmiştir. Canlılık Alamar Mavisi testi ile ölçülmüş ve madde 5.3.1'de belirtildiği şekilde hesaplanmış, belirtilen zaman dilimi için bileşiklerin IC₅₀ dozları analiz edilmiştir.

5.4. Sensör Çalışmaları

5.4.1. QCM Transduser

Bu tez çalışmasında altın elektrotlara sahip olan, ticari 4,95 MHz AT-kesim kuartz kristaller (kristal çapı: 14 mm, algılayıcı elektrot çapı: 10 mm) transdüser olarak tercih edilmiştir (Şekil 5.21). Bu kristaller Almanya'daki KVG Quartz Crystal Technology GmbH firmasından sağlanmıştır.

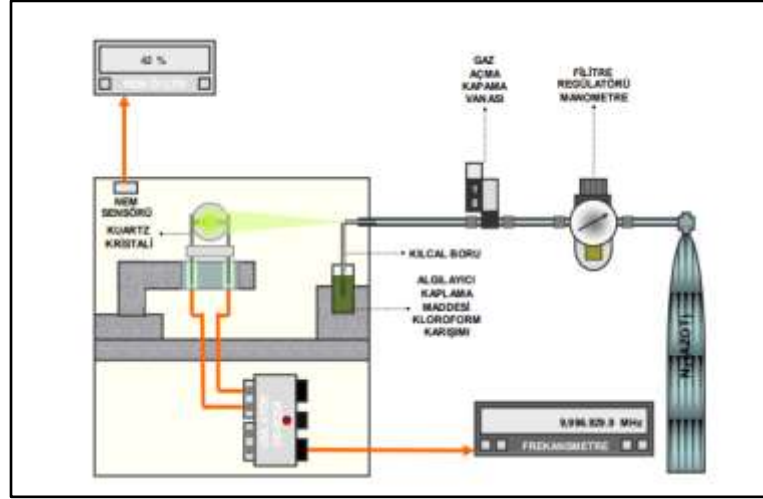


Şekil 5.21: 4.95 MHz kuartz kristal mikrobals (QCM) yapısı, QCM kristalinin aktif ve kontakt kısmında bulunan aktif ve savaş elektrotlar.

5.4.2. Sensör Hazırlama

Sensör hazırlamada ilk olarak algılayıcı molekül transdüser üzerine jet-spray kaplama tekniği ile kaplanır. Bu teknik basınç farkının oluşturulması prensibine dayanır. Bu işlem ortam sıcaklığını, nemini kontrol etmek ve temiz bir ortam sağlamak amacıyla glove box içerisinde gerçekleştirilir. Taşıyıcı gaz (saf azot) basıncı 100 kPa’ da sabit kalarak regülatör ile kontrolü sağlanır (Şekil 5.22).

Algılayıcı malzemeler 1mg/ml konsantrasyon değerine sahip çözeltiler halinde THF ile çözünen Pc’lerden oluşmaktadır. Kaplama işlemi yapılmadan önce kristallerin temizliğinden emin olmak için aseton ile yüzey yıkandı ve azot altında kurutuldu.



Şekil 5.22: Jet-spray kaplama sistemi.

QCM numunelerinin kaplandığı sistemde ortama vakum yapılabilir, gaz ortamı oluşturulabilir. Sensör aracılığı ile ortamdaki nem ve sıcaklık kontrol edilebilir. Algılayıcı malzemeyi içeren çözelti içerisine batırılan ince boru üzerinden azot gazının belirli bir hızla geçtiğinde borunun ucunda düşük basınç sağlar. Bu düşük basınç sayesinde borunun ucundan çözelti yukarı doğru çıkarak hızla akan gazla QCM yüzeyine püskürtme işlemi gerçekleştirilmiş olunur. Çözelti de kullanılan çözücünün uçucu olması QCM yüzeyinde çözücü kalmaması açısından önemlidir. Bu püskürtme işleminde QCM yerleştirildiği an ve püskürtme işlemi sırasında QCM’in frekans kayması online olarak sisteme bağlı bir ekranda kontrol edilmektedir. İstenilen frekans değerine gelindiğinde püskürtme işlemi sonlandırılır. Kaplanan QCM yüzeyinde

solvent kalmaması için ölçümden önce 50°C’ deki bir etüv içerisinde sensör bir gün boyunca bekletilir.

Aşağıda Şekil 5.23’ te jet spray tekniği ile kaplanmış örnek QCM sensörü verilmiştir.



Şekil 5.23: 1 kHz kaplama kalınlığına sahip jet spray tekniği ile kaplanmış örnek QCM sensörü.

5.4.3. Ölçümler Sırasında Kullanılan Analitler

Yaygın olarak kullanılan üç adet organik çözücü analit olarak kullanılmıştır. Bunlar kloroform, tetrakloretilen ve p-ksilendir. Bunlara ek olarak yakıcı ajan simülanı olarak 2-kloroetil etil sülfid, sinir ajanı simülanı olarak dietil klorofosfat ve DMMP, kan zehirleyici ajan olarak Sodyum siyanür (NaCN) kullanılmıştır.

Bu analitler Environmental Protection Agency (EPA) standardına göre su içerisinde bulunması zararlı olan bileşiklerdir. Molekül ağırlıkları ve sudaki çözünürlük değerleri Tablo 5.2’de listelenmiştir.

Tablo 5.2: Kullanılan analitlerin molekül ağırlığı ve suda çözünürlükleri.

Analit Adı	Ma(g/mol)	Sudaki Çözünürlüğü(mg/L)
Kloroform	119.38	7950

Tablo 5.2: Devamı.

P-ksilen	106.17	162
Tetrakloretilen	165.83	206
2-kloroetil etil sülfid	124.63	1390
Dietil klorofosfat	172.54	
NaCN	26.02	
DMMP	124.07	

Analitler yüksek saflığa sahip olup herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmamıştır. Sudaki çözünürlük değerlerinden faydalanılarak sıvı fazda olanlar 10 veya 100 µl'lik mikropipetler yardımıyla, katı fazda olan NaCN ise hassas terazi yardımıyla 4 mg tartılarak analit, 500 mL saf su içerisine alınarak çalkalandı ve belli bir süre karıştırıcıda karışıma bırakıldı. Yeni bir ölçüm yapıldığında stok çözeltinin yeniden hazırlanması gerekmektedir. Hazırlanan stok çözelti ölçülmek istenen konsantrasyon miktarı oranına göre seyreltilerek elde edilir. Yapılan ölçümdeki konsantrasyon değer aralığı 0.8 ppm ile 298 ppm arasındadır.

5.4.4. Ölçüm Sistemi ve Ölçüm Prosedürü

Bu tez çalışması kapsamında sensör testleri Tübitak MAM Sensör Test Laboratuvarında bulunan, termostatlı ölçüm hücreli QCM-Z500 cihazı ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.24). Bu cihaz sıvı içerisindeki kuartz kristalin (Q) empedans analiziyle 5-55 MHz frekans aralığındaki rezonans frekansını ve rezonansın kalite faktörünü belirlemektedir. Tüm testlerde ölçüm hücresinin sıcaklık değeri 20°C'de sabittir.



Şekil 5.24: TÜBİTAK MAM M220 numaralı sensör test laboratuvarında bulunan KSV QCM Z-500 ölçüm sistemi.

Bu ölçüm sisteminde baseline almak için önce yıkama çözeltisi (saf su) hücreye verilir ardından analit çözeltisi uygulanır ve sonrasında tekrar yıkama çözeltisinin uygulanması şeklinde devam etmektedir. Ölçüm sırasında alınan bütün sinyaller kaydedilerek yıkama çözeltisi verildiği anda elde edilen sinyal baz alınarak sonrasında sisteme analit verilmesiyle ortaya çıkan frekans kayması değerlendirmeye alınacak sensör cevabı olarak kabul edilir. Kristal yüzeyine kaplanmış olan algılayıcı molekülün analit ile gerçekleştirdiği etkileşim frekans değişimine sebep olur. Sıcaklık, çözeltinin yoğunluğu gibi diğer ölçüm parametreleri ölçüm süresince sabit kalmaktadır. Bir sonraki uygulama için sinyal dengede elde edilen değil de, hızlı bir ölçüm için sensör cevabının yaklaşık olarak %95 dengeye geldiği süreyi sensörün analiti algılama süresi olarak kabul edilebilir. Analiti ortamdan uzaklaştırdıktan sonra sisteme su verilerek sensörün tekrar başlangıç değerine ulaşması beklenir. Sensör numaraları ve kaplandıkları ftalosiyaninler aşağıda verildiği gibidir.

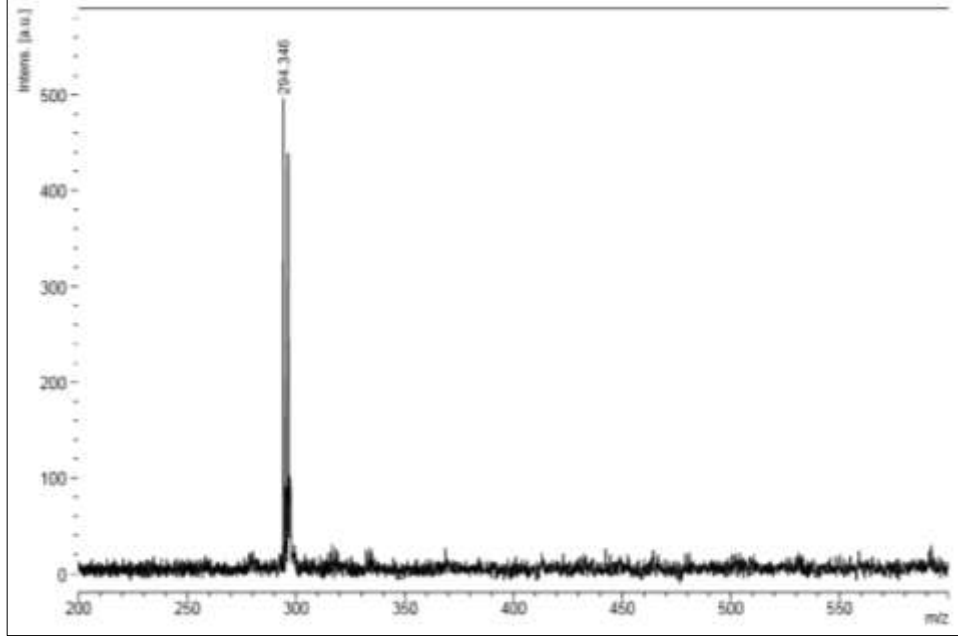
- S1: 12 numaralı ftalosiyanin türevi
- S2: 11 numaralı ftalosiyanin türevi
- S3: 14 numaralı ftalosiyanin türevi
- S4: 15 numaralı ftalosiyanin türevi
- S5: 13 numaralı ftalosiyanin türevi
- S6: 16 numaralı ftalosiyanin türevi

6. BULGULAR BÖLÜMÜ

6.1. Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Yapısal Karakterizasyonu

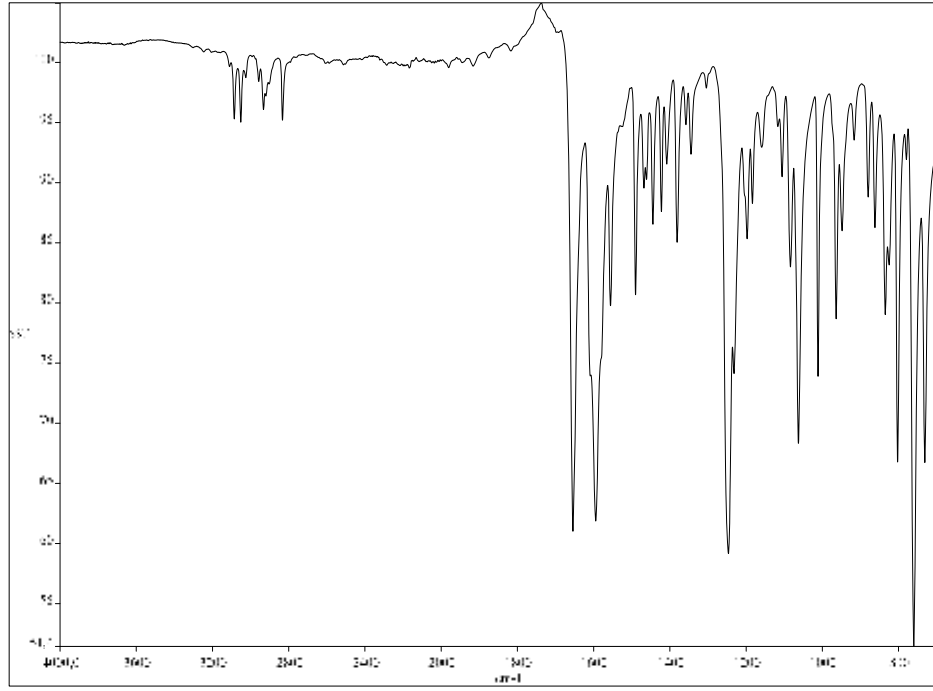
6.1.1. Bileşik 1'in Yapı Analizi

Kapalı formülü; $C_{13}H_{12}BrNO_2$ olan bileşik 1'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.1) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+H]^+ = 294.36$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 293.00$ m/z) olarak bulunmuştur.



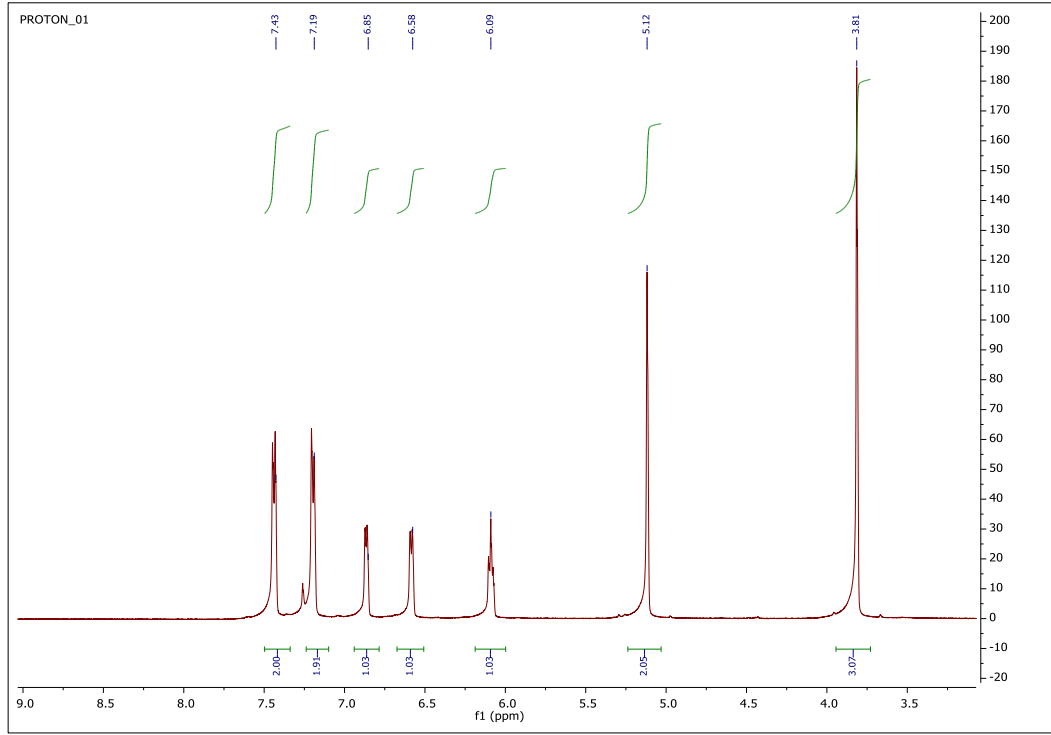
Şekil 6.1: Bileşik 1'in kütle spektrumu.

1'e ait IR spektrumu (Şekil 6.2) incelendiğinde; 3100 cm^{-1} civarında aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, $2900\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 1600 cm^{-1} civarında da C=C gruplarına ait gerilme titreşimlerinin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



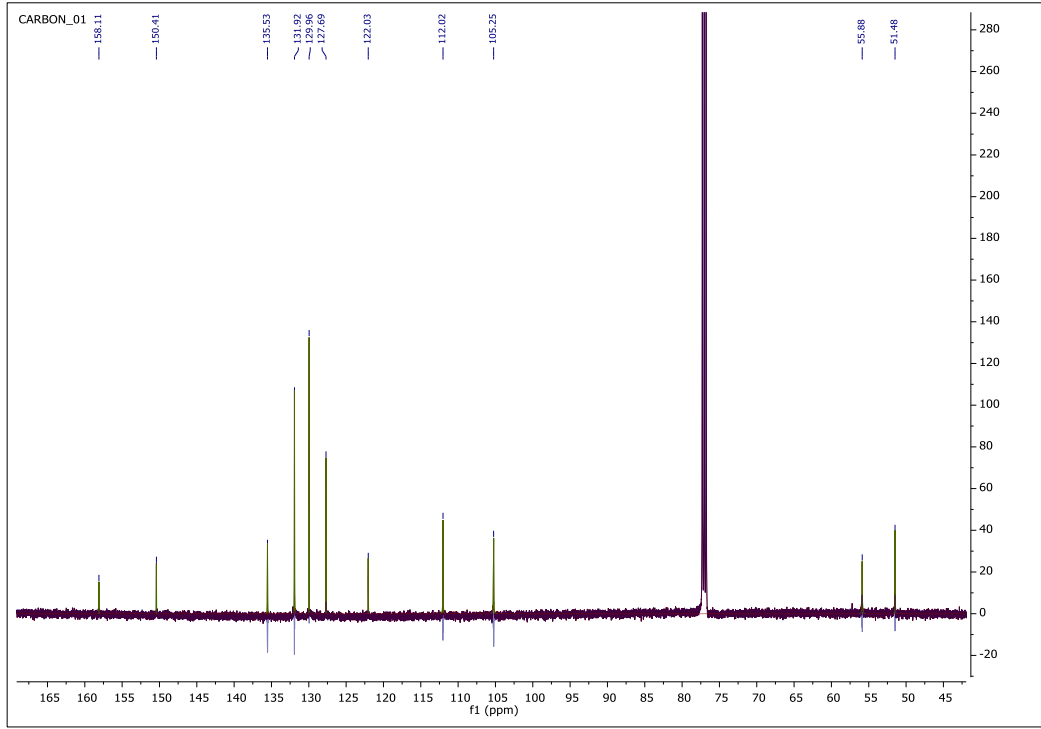
Şekil 6.2: Bileşik 1'in IR spektrumu.

1 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 6.3) δ 7.4 (m, ArH, 2H), 7.15 (dd, ArH, 2H), 6.84 (dd, ArH, 1H), 6.55 (dd, ArH, 1H), 6.21 (m, ArH, 1H), 5.06 (s, CH_2 , 2H), 3.76 (s, CH_3 , 3H). piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.3: Bileşik 1'in ^1H -NMR spektrumu.

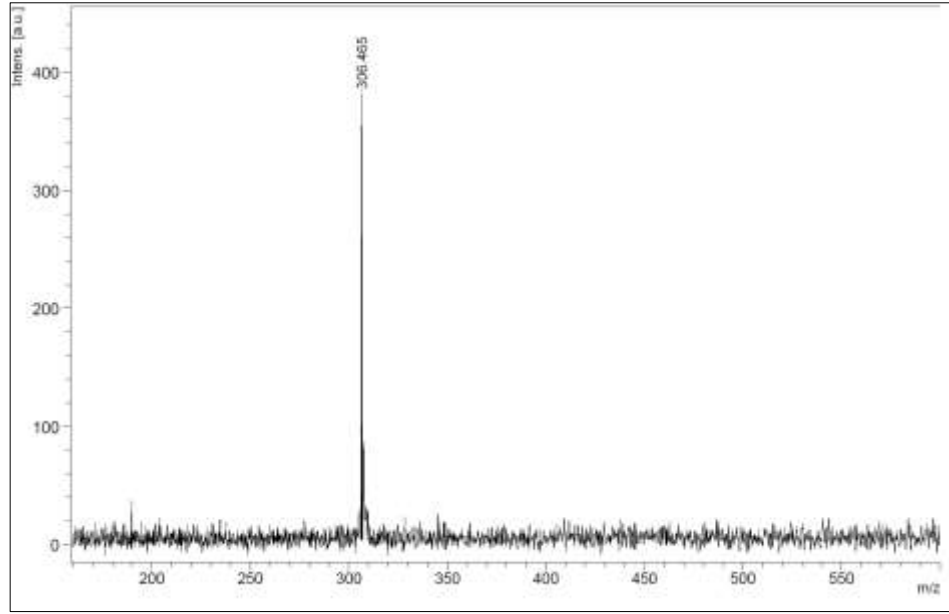
1 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.4) δ 158.11, 150.41, 135.53, 131.92, 129.96, 127.69, 122.03, 112.02, 105.23, 55.88, 51.48 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.4: Bileşik 1'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

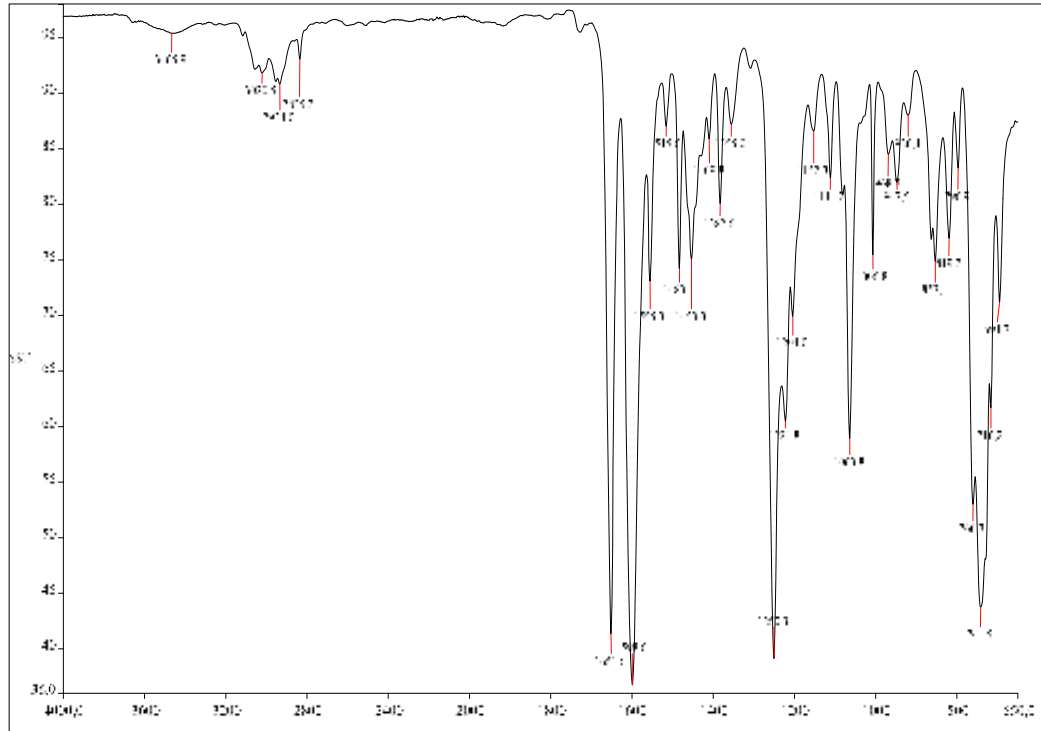
6.1.2. Bileşik 2'nin Yapı Analizi

Kapalı formülü; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ olan bileşik 2'ye ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.5) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.46 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 305.14 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



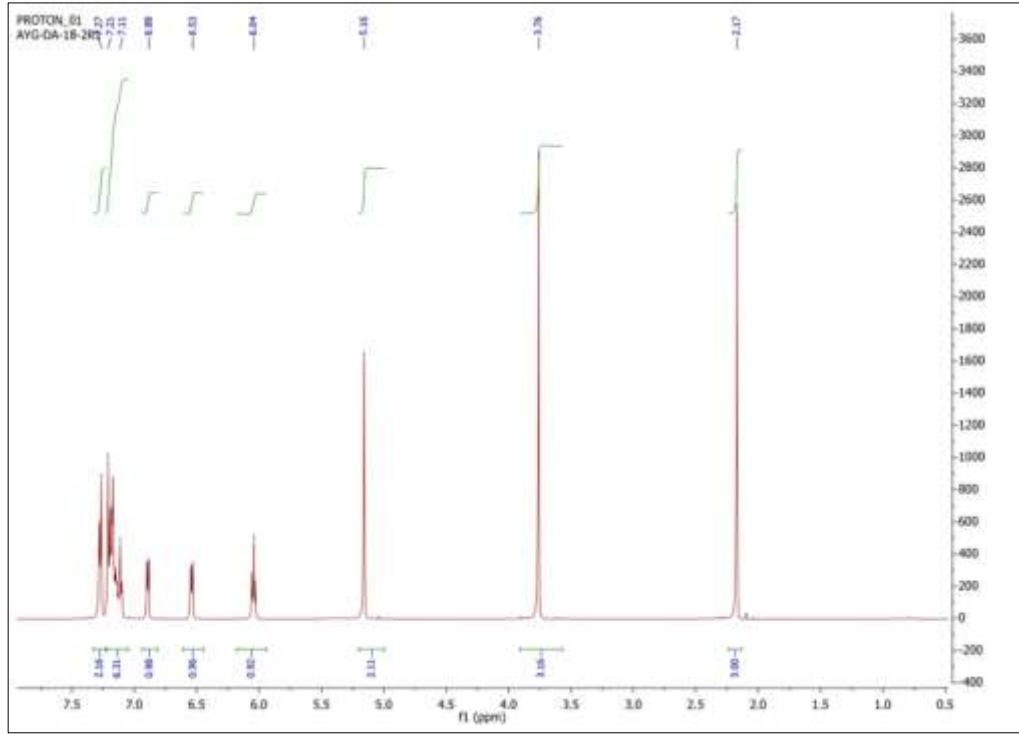
Şekil 6.5: Bileşik 2'nin kütle spektrumu.

2'ye ait IR spektrumu (Şekil 6.6) incelendiğinde; 3020 cm^{-1} civarında aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, 2900-2800 cm^{-1} alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 1600 cm^{-1} civarında da C=C gerilme titreşimlerinin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



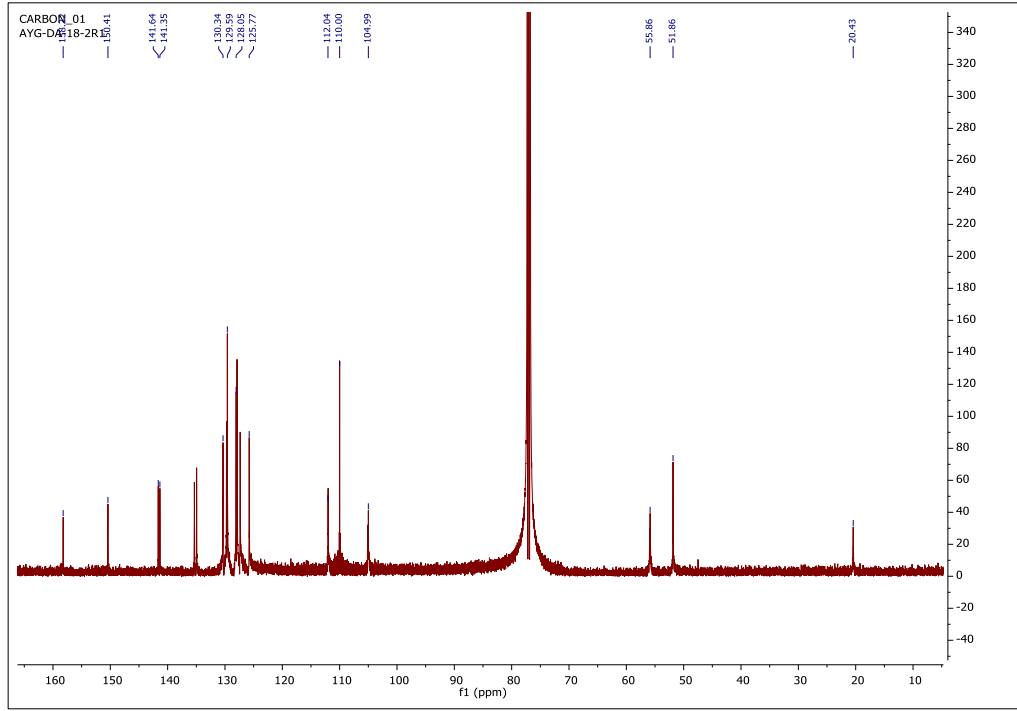
Şekil 6.6: Bileşik 2'nin IR spektrumu.

2 bileşiğinin CDCl₃ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 6.7) δ 7.24 (d, ArH, 2H), 7.21-7.11 (m, ArH, 6H), 6.88 (m, ArH, 1H), 6.53 (dd, ArH, 1H), 6.04 (t, ArH, 1H), 5.016 (s, CH₂, 2H), 3.76 (s, CH₃, 3H), 2.12 (s, CH₃, 3H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.7: Bileşik 2'nin ¹H-NMR spektrumu.

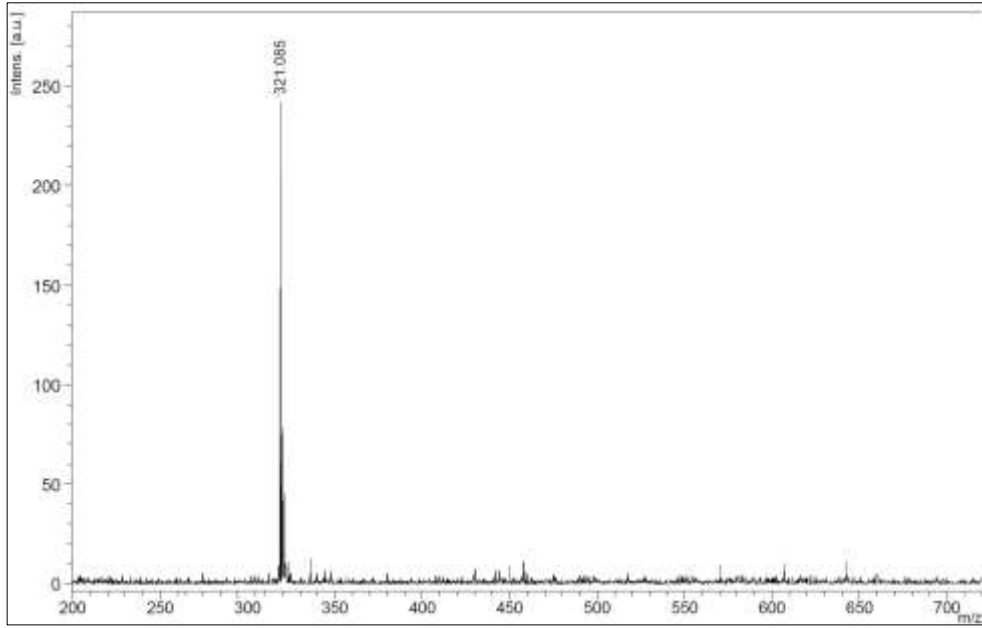
2 bileşiğinin CDCl₃ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 6.8) δ 158.22, 150.41, 141.64, 135.53, 130.34, 129.59, 128.05, 125.77, 112.04, 110.00, 104.99, 55.86, 51.86, 20.43 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.8: Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

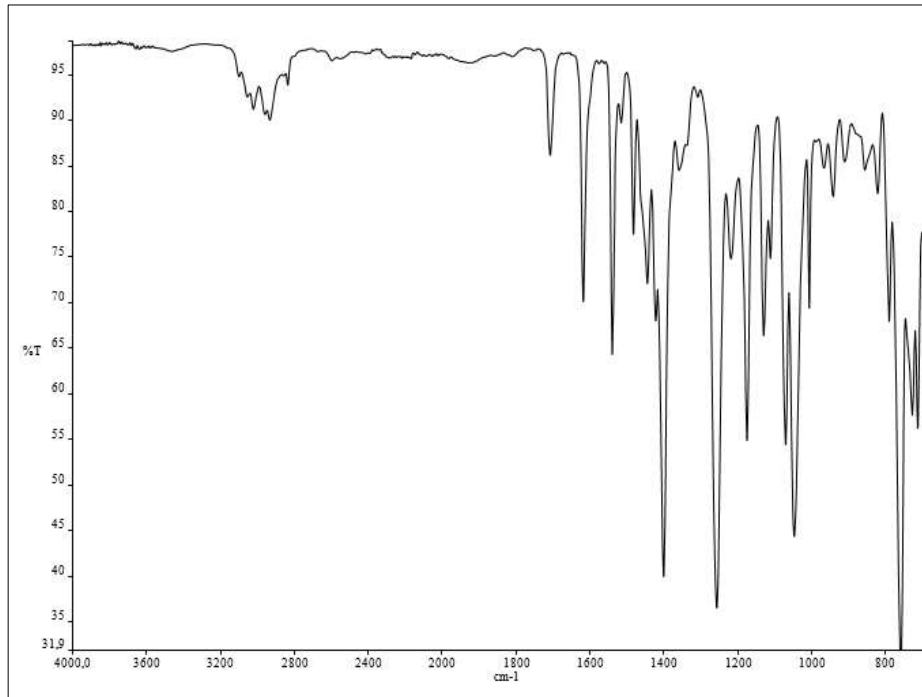
6.1.3. Bileşik 3'ün Yapı Analizi

Kapalı formülü; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOS}$ olan bileşik 3'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.9) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}]^+ = 321.08 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 321.44 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



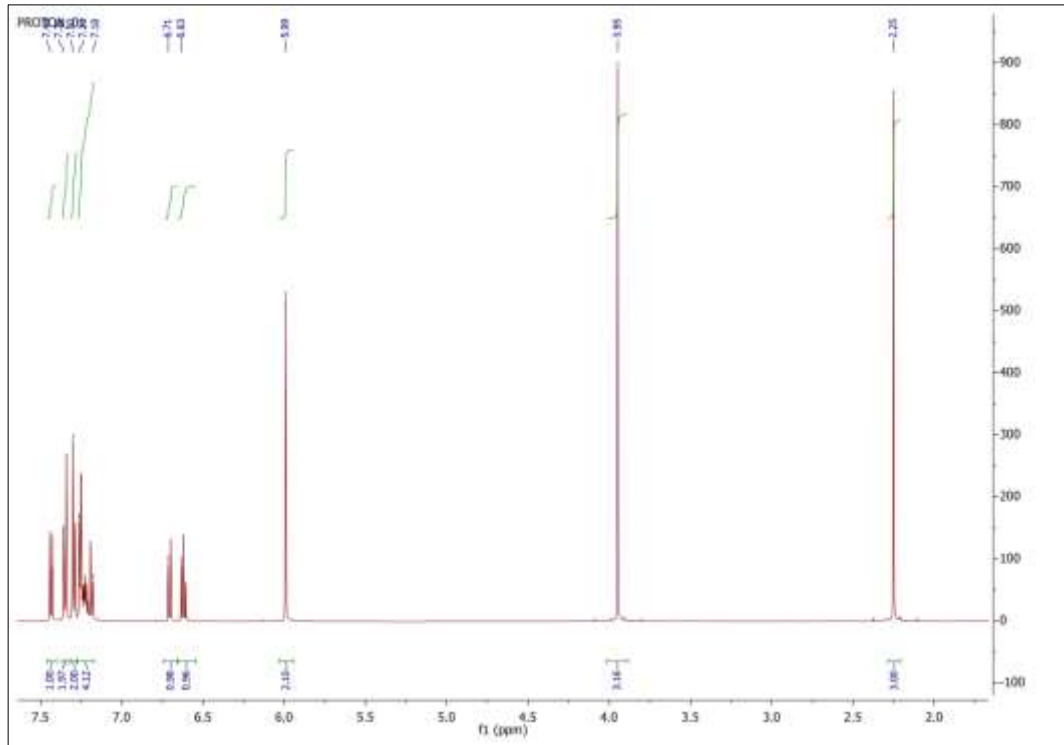
Şekil 6.9: Bileşik 3'ün kütle spektrumu.

3'e ait IR spektrumu (Şekil 6.10) incelendiğinde; 3100 cm^{-1} civarında aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, 2900-2800 cm^{-1} alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 1600 cm^{-1} civarında da C=C gerilme titreşimlerinin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



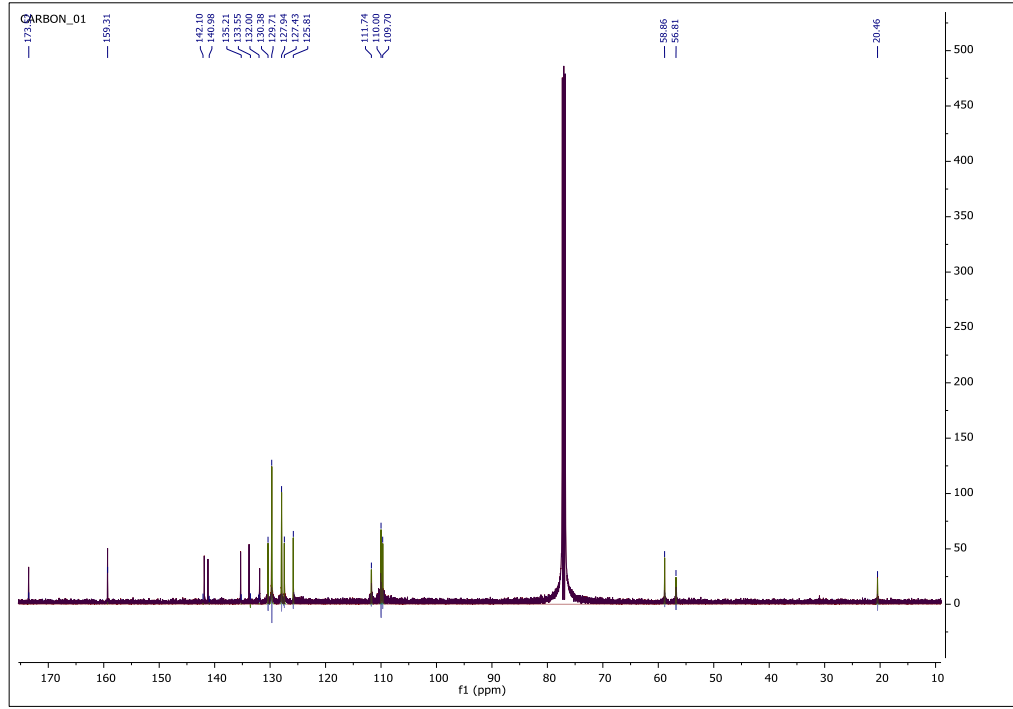
Şekil 6.10: Bileşik 3'ün IR spektrumu.

3 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 6.11) δ 7.44 (dd, ArH, 1H), 7.36 (m, ArH, 2H), 7.30 (d, ArH, 2H), 7.22-7.18 (m, ArH, 4H), 6.71 (d, ArH, 1H), 6.63 (d, ArH, 1H), 5.99 (s, CH_2 , 2H), 3.95 (s, CH_3 , 3H), 2.25 (s, CH_3 , 3H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.11: Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumu.

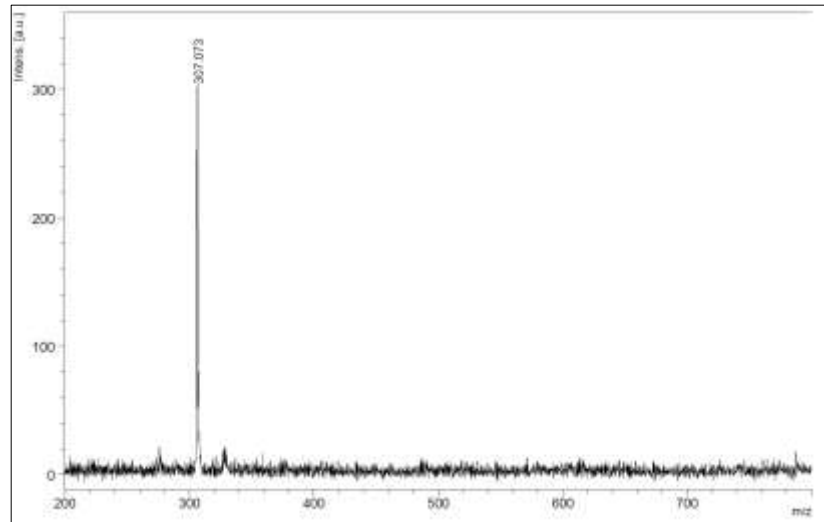
3 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.12) δ 173.54, 159.31, 142.10, 140.98, 135.0, 135.21, 133.55, 132.00, 130.38, 127.94, 127.43, 125.81, 111.74, 110.00, 109.70, 58.86, 54.81, 20.46 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.12: Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR spektrumu.

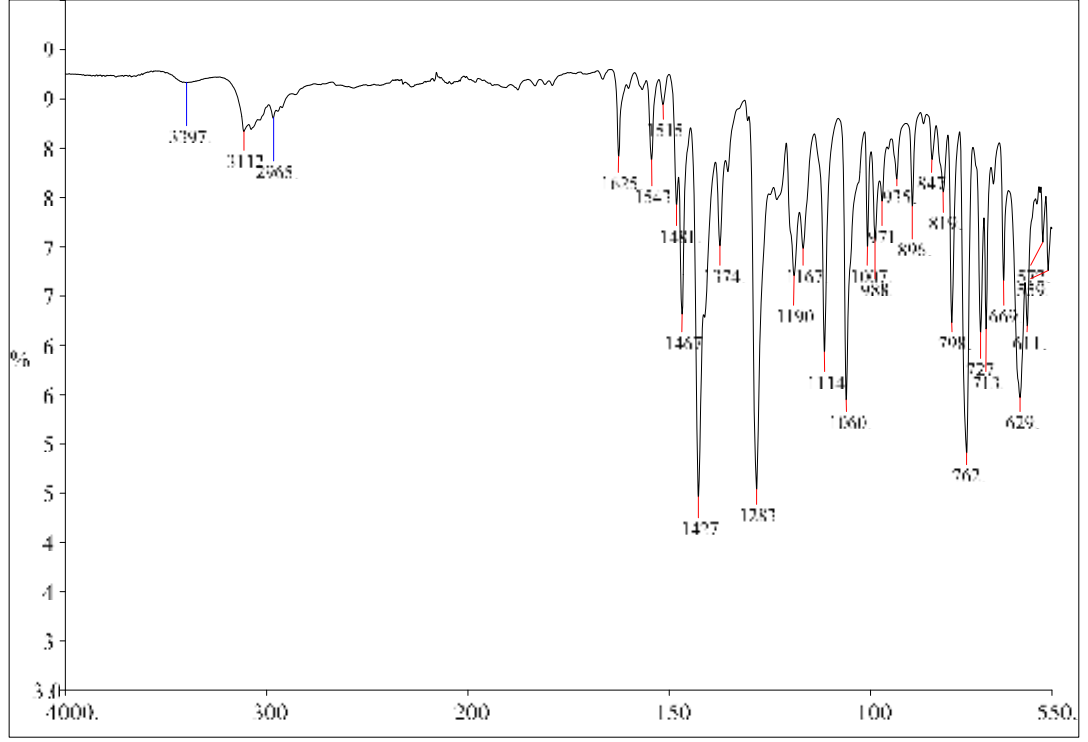
6.1.4. Bileşik 4'in Yapı Analizi

Kapalı formülü; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOS}$ olan bileşik 4'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.13) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}]^+ = 307.10 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 307.07 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



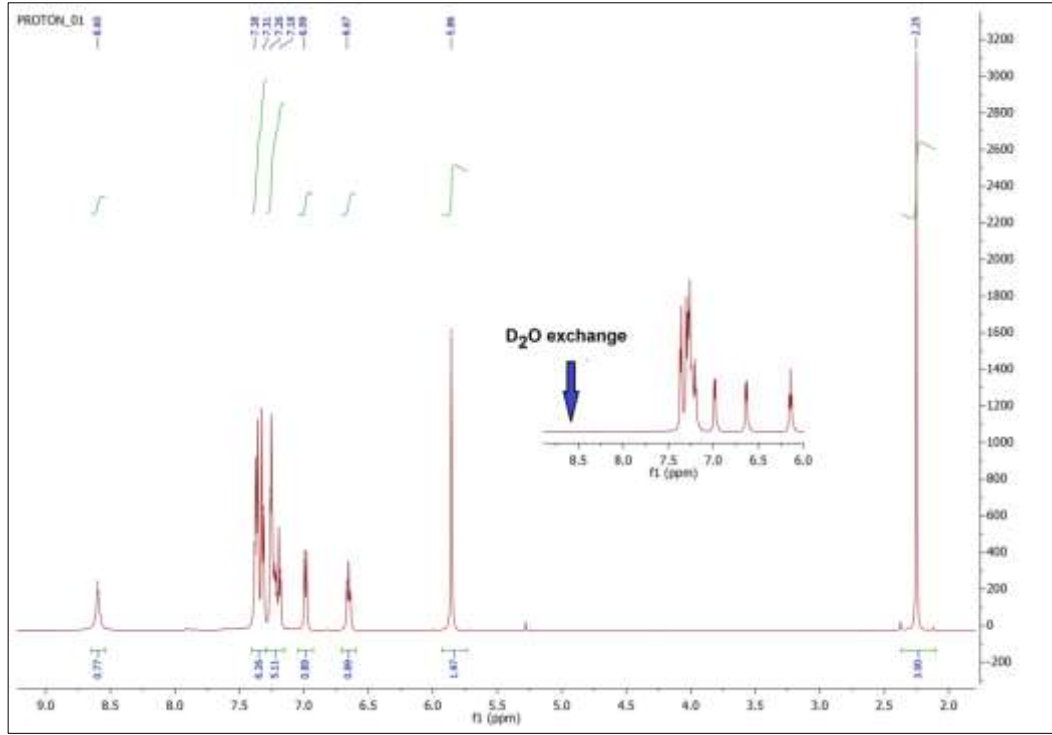
Şekil 6.13: Bileşik 4'ün kütle spektrumu.

4'e ait IR spektrumu (Şekil 6.14) incelendiğinde; 3400 cm^{-1} civarında OH gerilmesi, 3100 cm^{-1} civarında aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, 2900-2800 cm^{-1} alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 1600 cm^{-1} civarında da C=C gerilme titreşimlerinin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



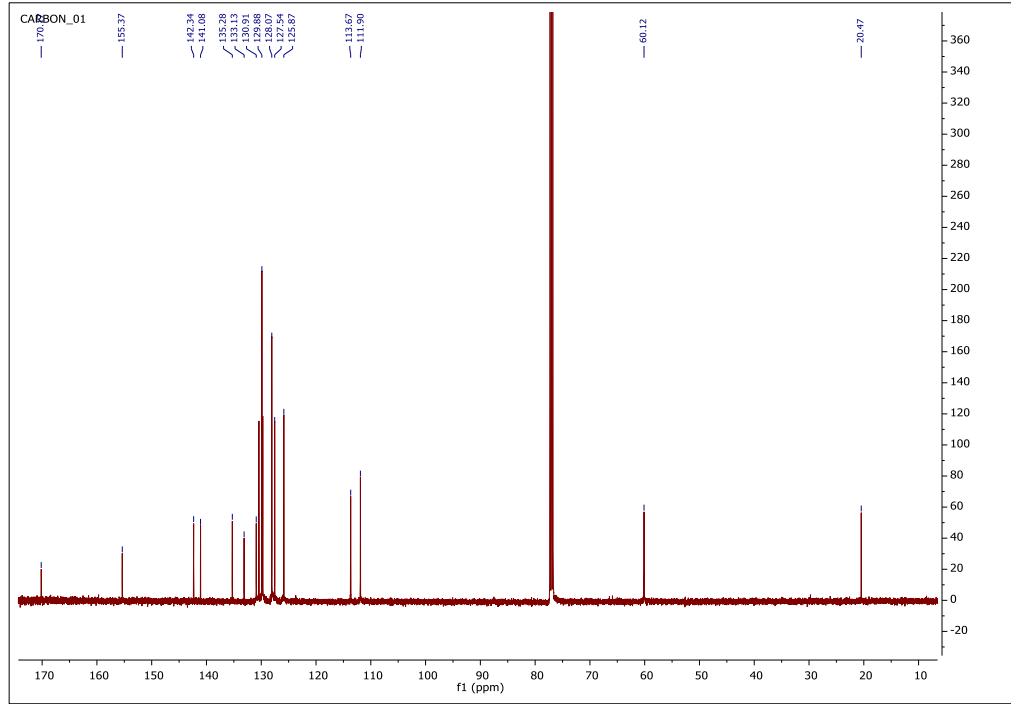
Şekil 6.14: Bileşik 4'ün IR spektrumu.

4 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 6.15) δ 8.60 (s, ArOH, 1H), 7.38-7.31 (d, ArH, 6H), 7.26-7.18 (m, ArH, 3H), 6.99 (d, ArH, 1H), 6.67 (d, ArH, 1H), 5.86 (s, CH_2 , 2H), 2.25 (s, CH_3 , 3H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.15: Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu.

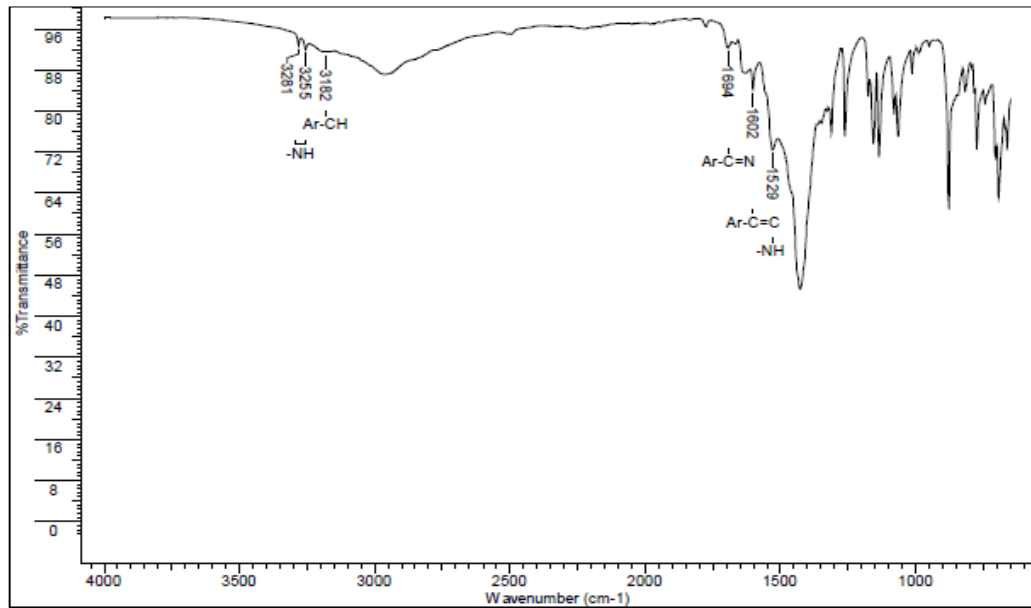
4 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.16) δ 170.16, 155.32, 142.34, 141.08, 135.28, 133.12, 130.42, 129.88, 128.07, 127.54, 125.87, 113.67, 111.89, 60.12, 20.47 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.16: Bileşik 4'ün ^{13}C -NMR spektrumu.

6.1.5. Diiminoisoindolin'in Yapı Analizi

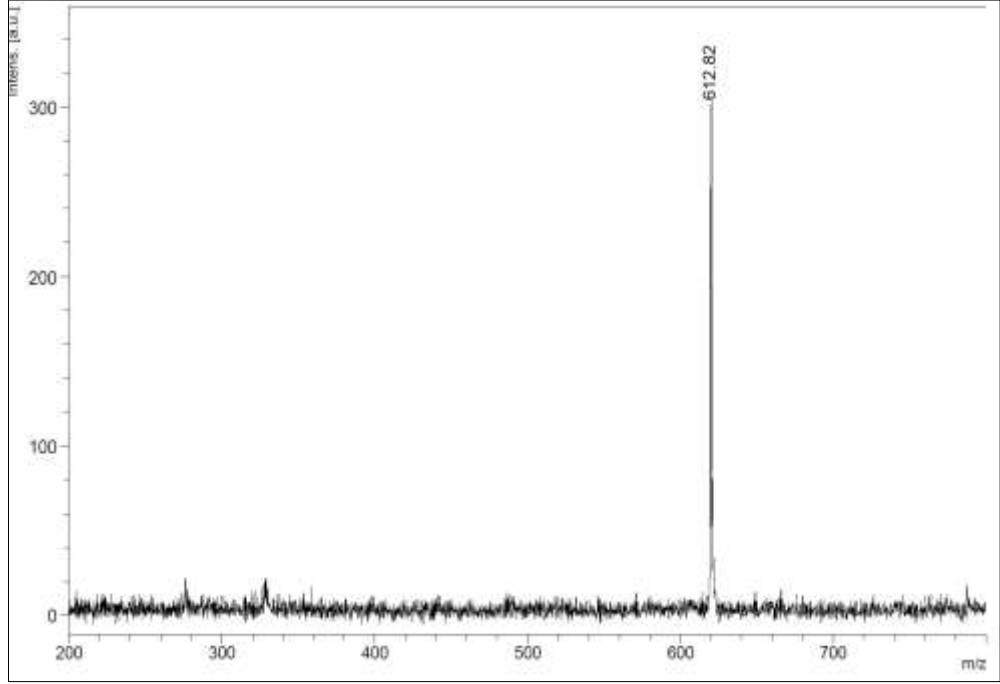
Elde edilen maddenin yapısı IR spektrumu (Şekil 6.17) ile aydınlatılmıştır. IR spektrumu, aşağıda verilmiştir. Nitril grubuna ait gerilmenin gözlenmemesi ve indolin grubuna ait gerilmelerin gözlenmesi istenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 6.17: Diiminoisoindolin'in IR spektrumu.

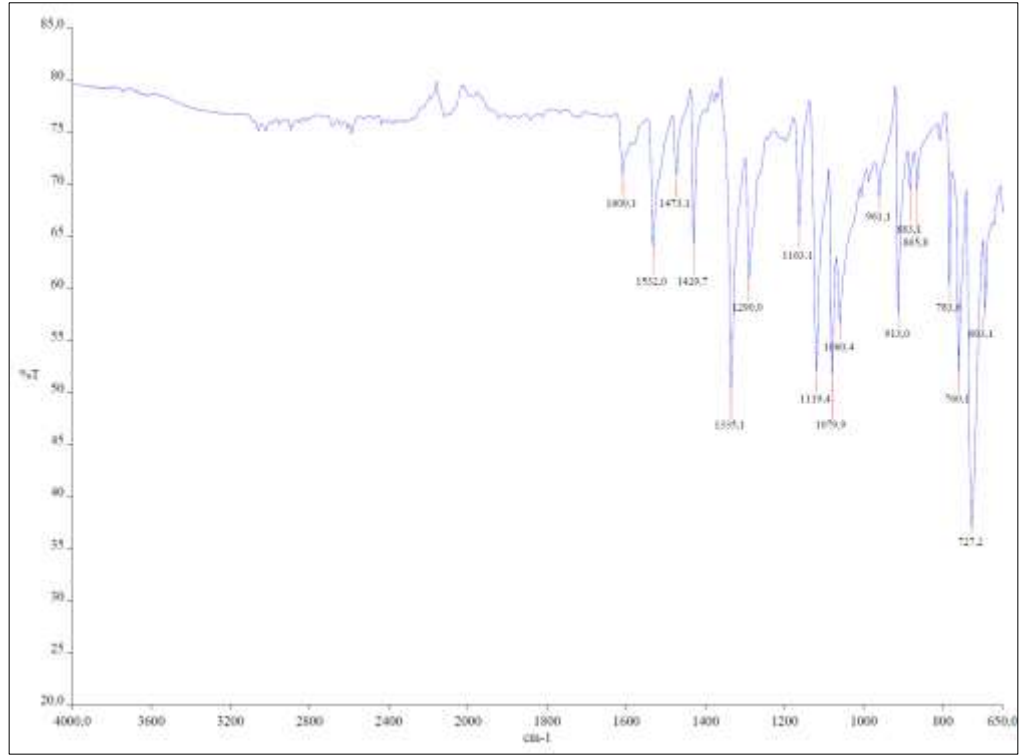
6.1.6. SiCl₂Pc'nin Yapı Analizi

Kapalı formülü; C₃₂H₁₆Cl₂N₈Si olan bileşik SiCl₂Pc'ye ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.18) incelendiğinde; moleküler iyon piki [M+2H]⁺=612.82 m/z (hesaplanan [M]⁺= 610.06 m/z) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.18: SiCl₂Pc'nin kütle spektrumu.

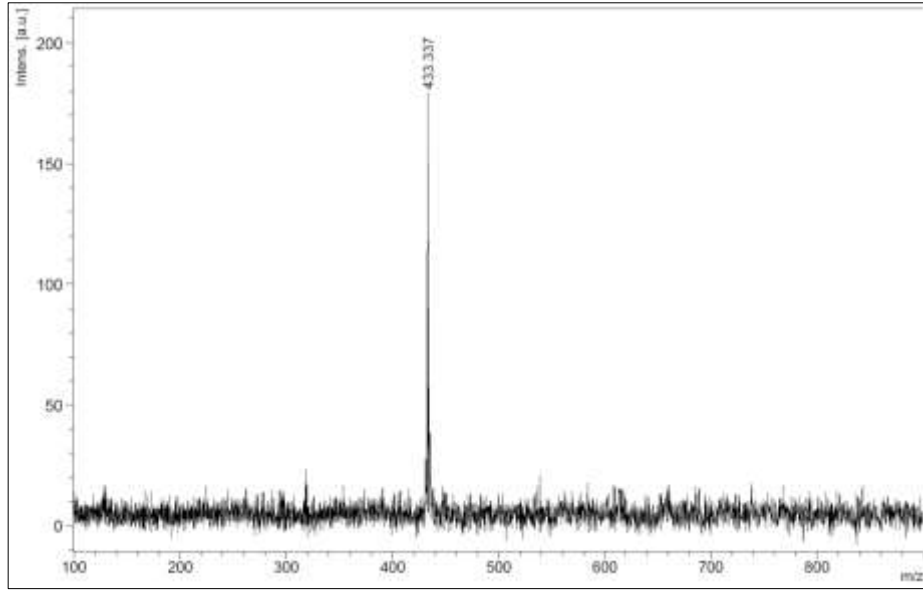
Elde edilen ürünün yapısı IR ile aydınlatılmıştır (Şekil 6.19). IR spektrumu, aşağıda verilmiştir. 1609 cm⁻¹'de ftalosiyanin halkasına ait gerilmenin gözlenmesi ve diiminoisindolin yapısına ait gerilmelerin kaybolması önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.19: SiCl₂Pc'nin IR spektrumu.

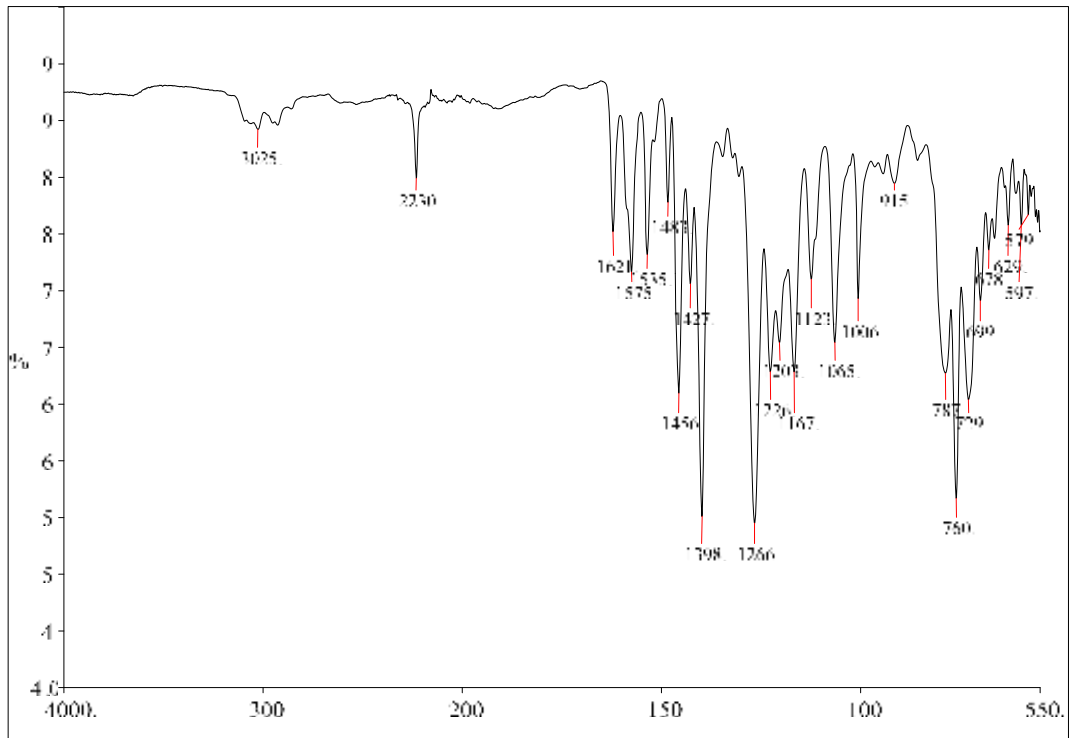
6.1.7. 5 Numaralı Ftalonitril Türevinin Yapı Analizi

Kapalı formülü; C₂₇H₁₉N₃OS olan bileşik 5'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.20) incelendiğinde; moleküler iyon piki [M]⁺ = 433.34 m/z (hesaplanan [M]⁺ = 433.53 m/z) olarak bulunmuştur.



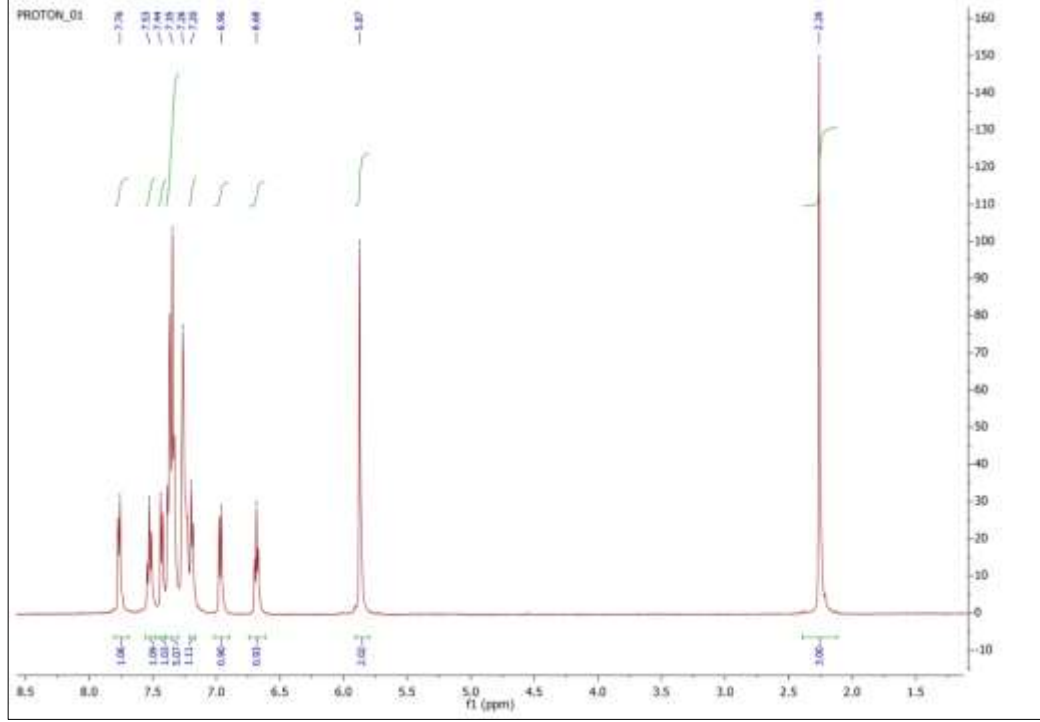
Şekil 6.20: Bileşik 5'in kütle spektrumu.

5'e ait IR spektrumu (Şekil 6.21) incelendiğinde; 3025 cm^{-1} civarındaki pik aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, $2900\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 2230 cm^{-1} civarında da $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme titreşimlerine ait piklerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



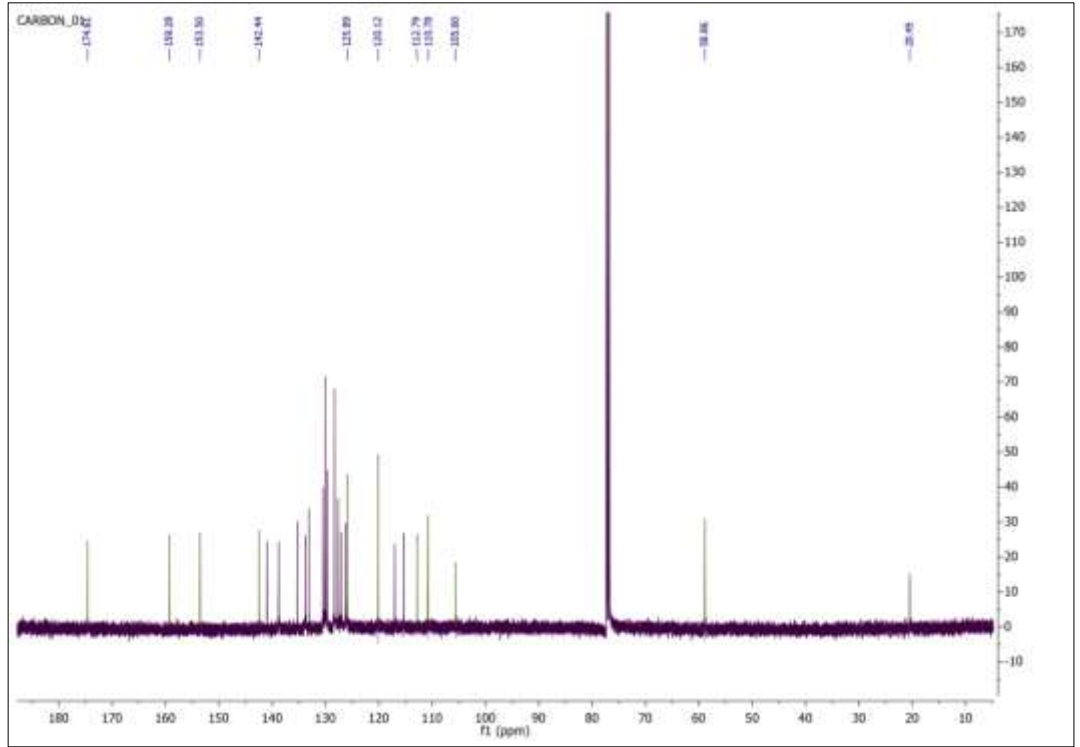
Şekil 6.21: Bileşik 5'nin IR spektrumu.

5 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 6.22) δ 7.76 (d, ArH, 1H), 7.53 (t, ArH, 1H), 7.44 (d, ArH, 1H), 7.35 (m, ArH, 8H), 7.20 (d, ArH, 1H), 6.96 (d, ArH, 1H), 6.68 (t, ArH, 1H), 5.87 (s, CH_2 , 2H), 2.26 (s, CH_3 , 3H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.22: Bileşik 5'nin ^1H -NMR spektrumu.

5 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.23) δ 174.61, 159.28, 153.49, 141.08, 142.44-125.89, 120.12, 117.02, 115.34, 112.78, 110.78, 105.55, 58.85, 20.45 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

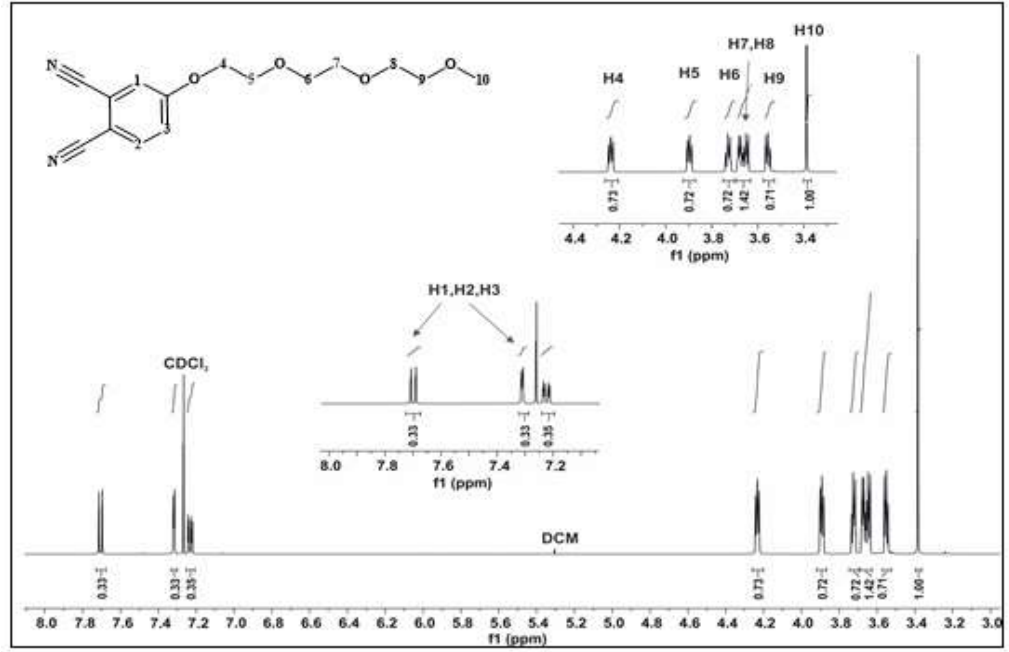


Şekil 6.23: Bileşik 5'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

6.1.8. 6 Numaralı Ftalonitril Türevinin Yapı Analizi

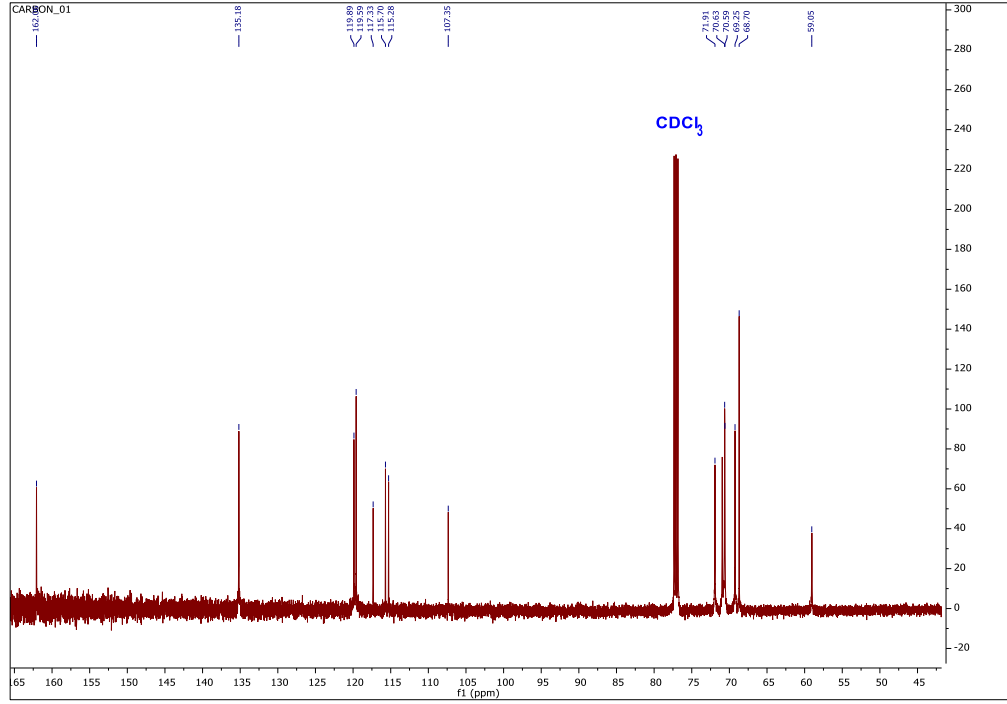
4-(1,4,7,10-Tetraoksaundesil) ftalonitril (6) bileşiğinin karakterizasyonu için elde edilen IR, kütle ve NMR spektrumları, literatürdeki değerlendirmeler dikkate alınarak yorumlanmıştır [36]. 312,4'te $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon pikinin gözlenmesi hesaplanan kütlesi 290,13 g/mol olan bileşiğin oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.24).

6 bileşiğinin CDCl_3 'de alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 7,72-7,21 ppm aralığında 1, 2 ve 3 numaralı aromatik karbon atomlarının hidrojenlerine ait çoklu pikler, 4,23 ppm'de 4, 3,89 ppm'de 5, 3,72 ppm'de 6 numaralı karbon atomlarının hidrojenlerine (OCH_2) ait triplet pikler, 3,66 ppm'de 7 ve 8 numaralı karbon atomlarının hidrojenlerine (OCH_2) ait çoklu pik, 3,55 ppm'de 9 numaralı karbon atomunun hidrojenlerine (OCH_2) ait triplet pik, 3,38 ppm'de 10 numaralı karbon atomunun eşleşme yapmamış hidrojenlerine (OCH_3) ait singlet pik gözlenmektedir. ^1H -NMR spektrumu beklenen ürünün oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.26).



Şekil 6.26: Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu.

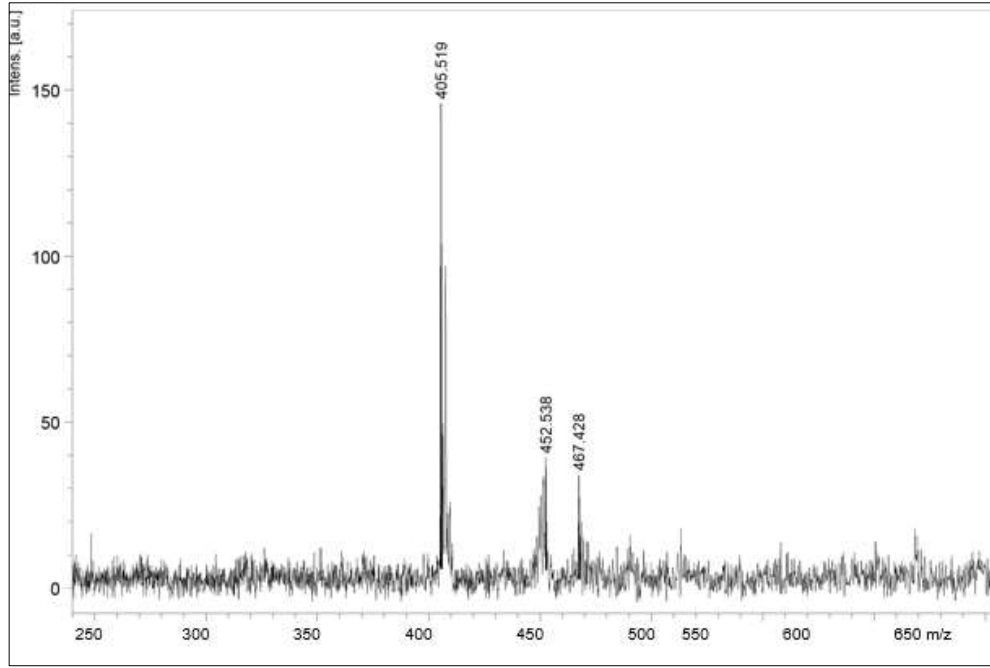
6 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.27) δ : 59.05(CH_3), CH_2 karbonlarına ait pikler ise 71.91-68.70 aralığında gözlenirken aromatik halkaya ve nitril grubunun C atomlarının pikleri 107.78-162.06 ppm aralığında gözlenmiştir. Elde edilen veriler önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.27: Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu.

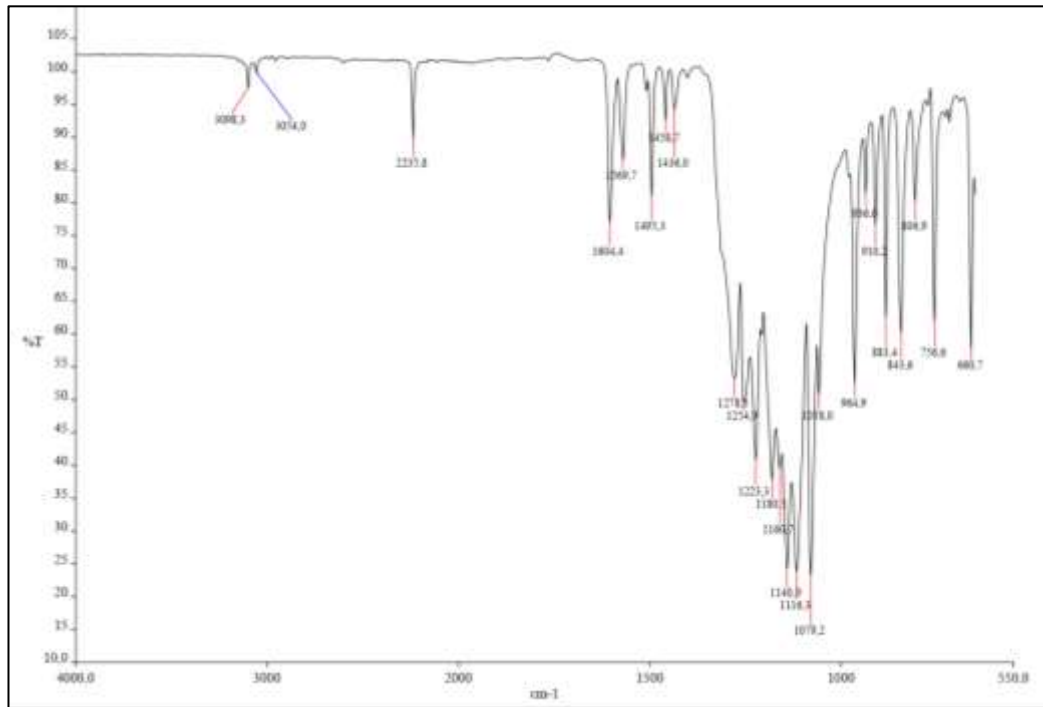
6.1.9. 7'nin Yapı Analizi

Kapalı formülü $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_3$ olan bileşik 7'ye ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.28) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}+3\text{H}]^+ = 405.519 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 390.2 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



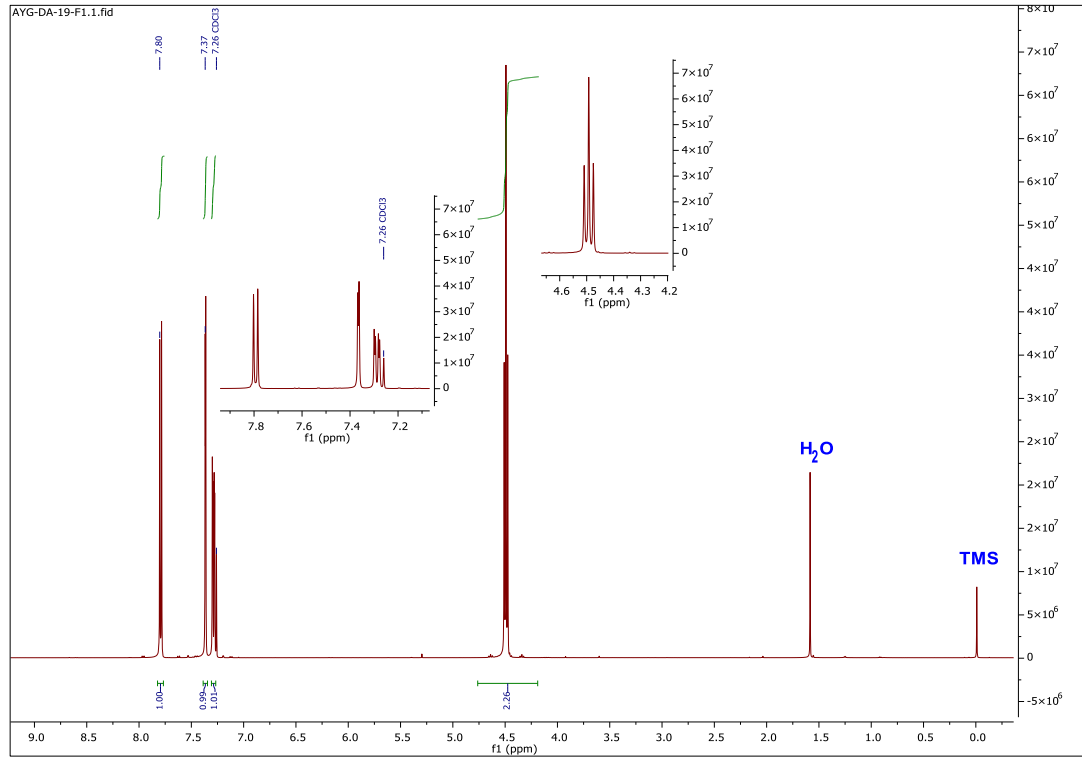
Şekil 6.28: Bileşik 7'nin kütle spektrumu.

7'ye ait IR spektrumu (Şekil 6.29) incelendiğinde; Aromatik -CH gerilmesi 3098-3054 cm^{-1} , $\text{-C}\equiv\text{N}$ gerilmesi(nitril piki) 2235.8 cm^{-1} , aromatik -O gerilmesi 1200 cm^{-1} 'de, 1254-1140 cm^{-1} CF_2 pikleri ve 1180.5 cm^{-1} 'de -OCH_3 gerilmesinin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



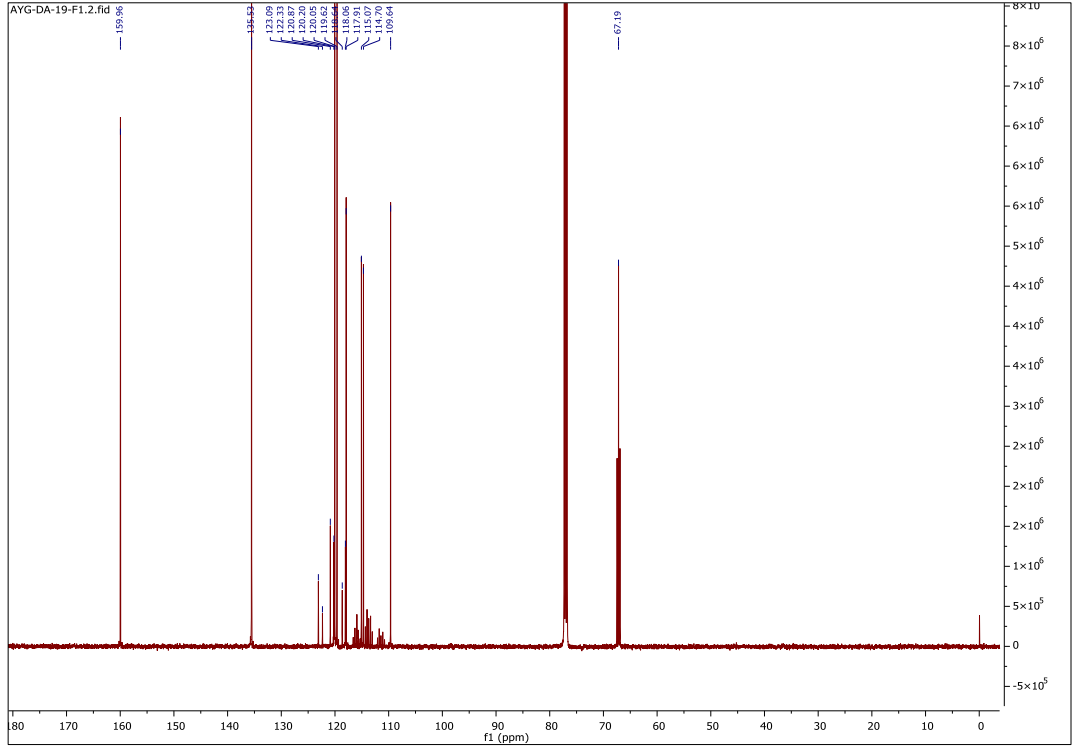
Şekil 6.29: Bileşik 7'nin IR spektrumu.

7 bileşiminin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu (Şekil 6.30) incelendiğinde, sırasıyla 3 adet aromatik protonlara ait pikler; 7.80 ppm’de dublet, 7.36 ppm’de dublet ve 7.28 ppm’de dubletin dubleti olarak gözlemlendi. Ayrıca OCH_3 grubuna ait protonları da 4.50 ppm’de triplet olarak gözlemlenmiştir. Metil protonlarının düşük alanda çıkması ise kimyasal çevresindeki elektronegatif atomlardan kaynaklanmaktadır. Elde edilen ^1H -NMR spektrumu yapıyla uyumludur.



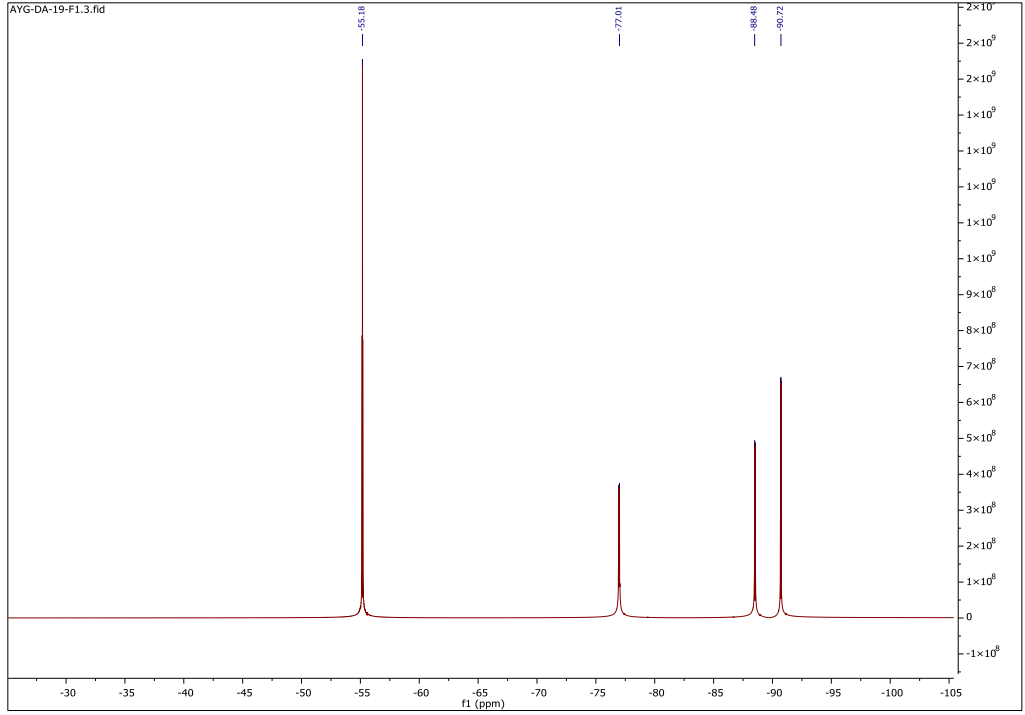
Şekil 6.30: Bileşik 7’nin ^1H -NMR spektrumu.

7 bileşiminin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.31) incelendiğinde önerilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. 67.02 ppm’de metil karbonuna ait pik ve flor atomu bağlı olan dört adet alifatik C atomlarına ait pikler ise sırasıyla 109.63, 114.68, 115.08 ve 118.03 ppm’de gözlemlenmiştir. 6 adet aromatik C atomlarına ve 2 adet nitril grubu C atomlarına ait piklerde 118.64-159.97 ppm aralığında gözlemlenmiştir.



Şekil 6.31: Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

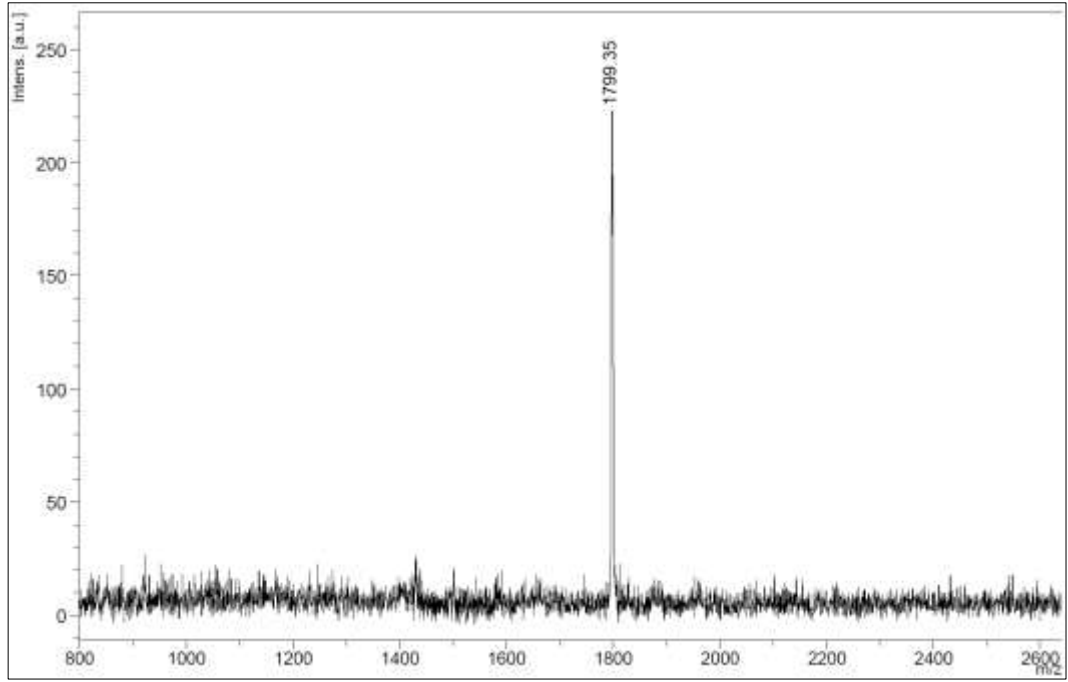
7 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{19}F -NMR spektrumu (Şekil 6.32) incelendiğinde önerilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Yapıda toplam 8 adet flor atomu bulunmaktadır ancak bu flor atomlarının kimyasal çevreleri incelendiğinde dört farklı flor piki gözlenmesi beklenmektedir. -55.17, -77.00, -88.48 ve -90.72 ppm 4 adet flor atomlarına ait piklerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.32: Bileşik 7'nin ^{19}F -NMR spektrumu.

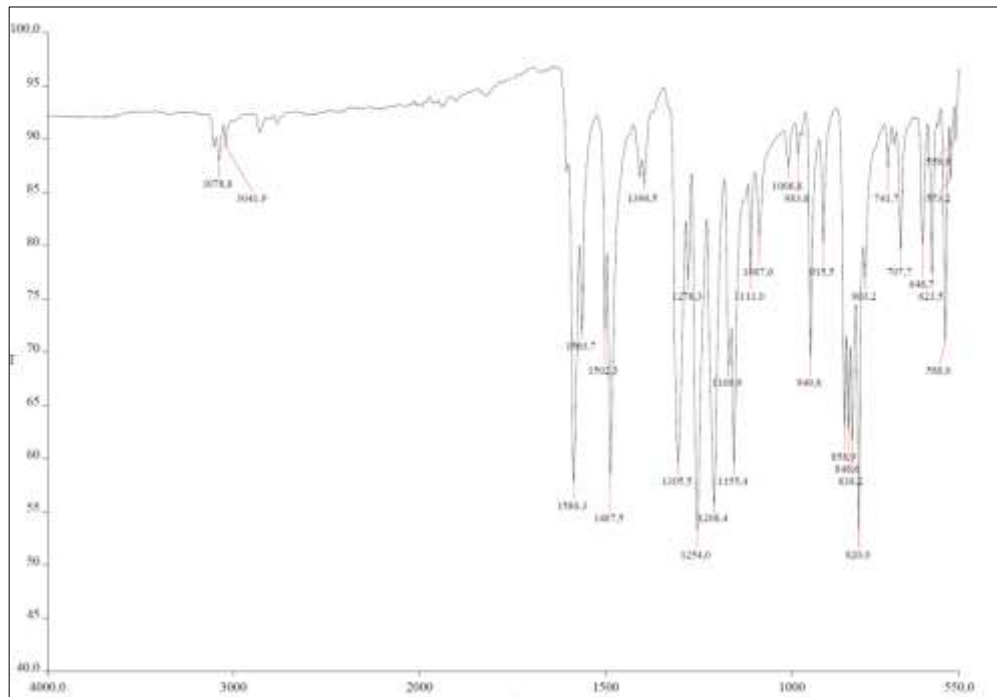
6.1.10. Zn(II) Ftalosiyanın Türevi (8)'nin Yapı Analizi

Kapalı formülü; $\text{C}_{108}\text{H}_{76}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_4\text{Zn}$ olan bileşik 8'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.33) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}+3\text{H}]^+ = 1799.35 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 1796.43 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 72.09; %H 4.26; %N 9.34, bulunan; %C 72.20; %H 4.35; %N 9.10.



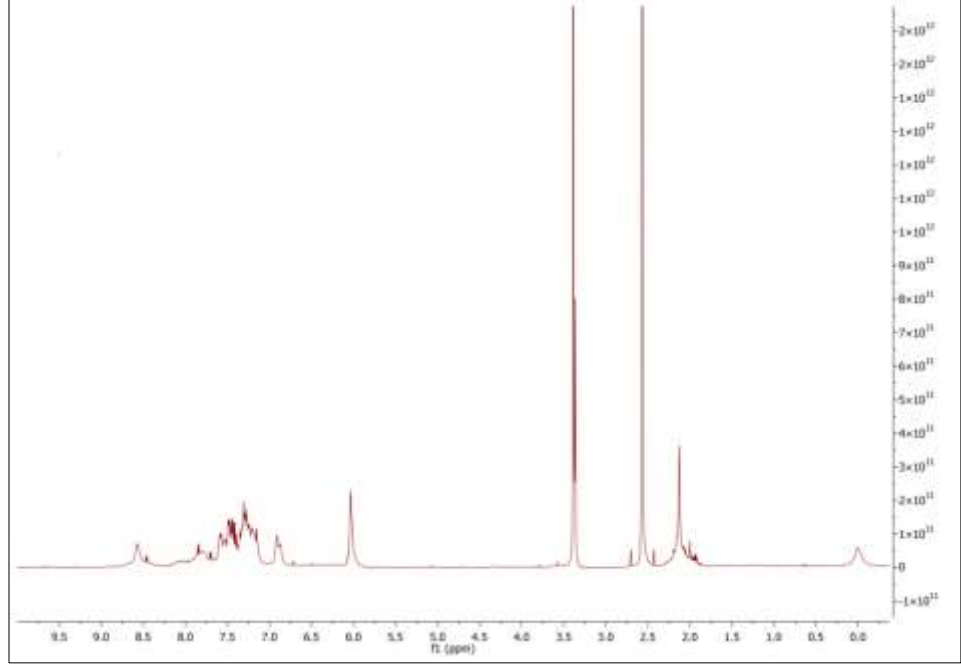
Şekil 6.33: Bileşik 8'in kütle spektrumu.

8'e ait IR spektrumu (Şekil 6.34) incelendiğinde; 3078 cm^{-1} civarındaki aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, 2900 cm^{-1} alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 1600 cm^{-1} civarında da C=N gerilme titreşimlerine ait piklerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



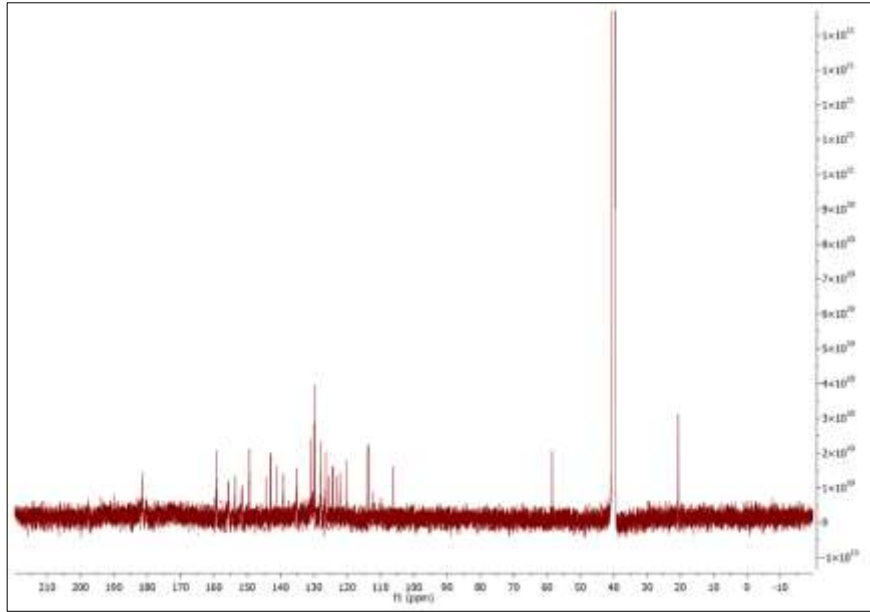
Şekil 6.34: Bileşik 8'in IR spektrumu.

8 bileşiğinin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 6.35) δ 8.6-6.7 (m, ArH, 56H), 6.0 (s, CH₂, 8H), 2.2 (s, CH₃, 12H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır. 8 bileşiğinin NMR ölçümleri ilk önce CDCl₃ içerisinde alındı ancak agregasyondan dolayı yapıdaki protonları gözlemlemek mümkün olmadığı için DMSO-d₆ içerisinde alındı. Bu ölçümde de yine aromatik bölgeye ait protonla pik çokluğu şeklinde gözlemlendi.



Şekil 6.35: Bileşik 8'in ¹H-NMR spektrumu.

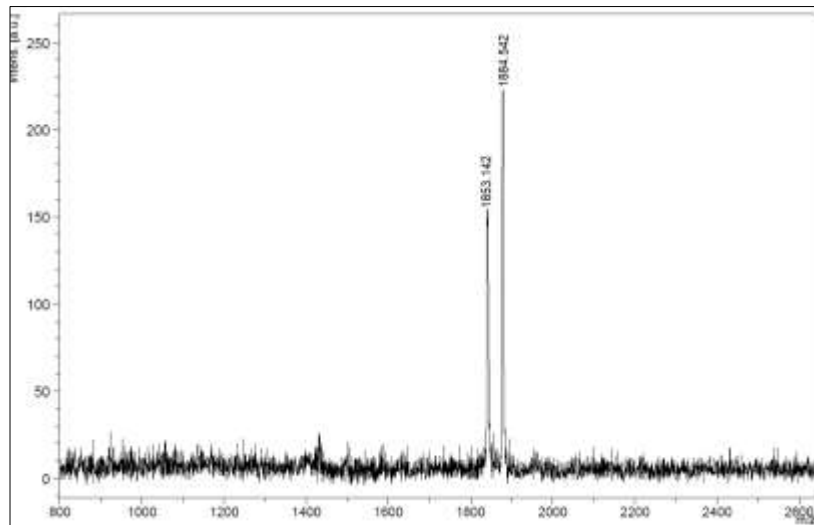
8 bileşiğinin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 6.36) δ 172.1, 159.8, 156.1, 155.2, 148.3-119.7, 114.8, 106.7, 59.8, 21.1 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.36: Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrumu.

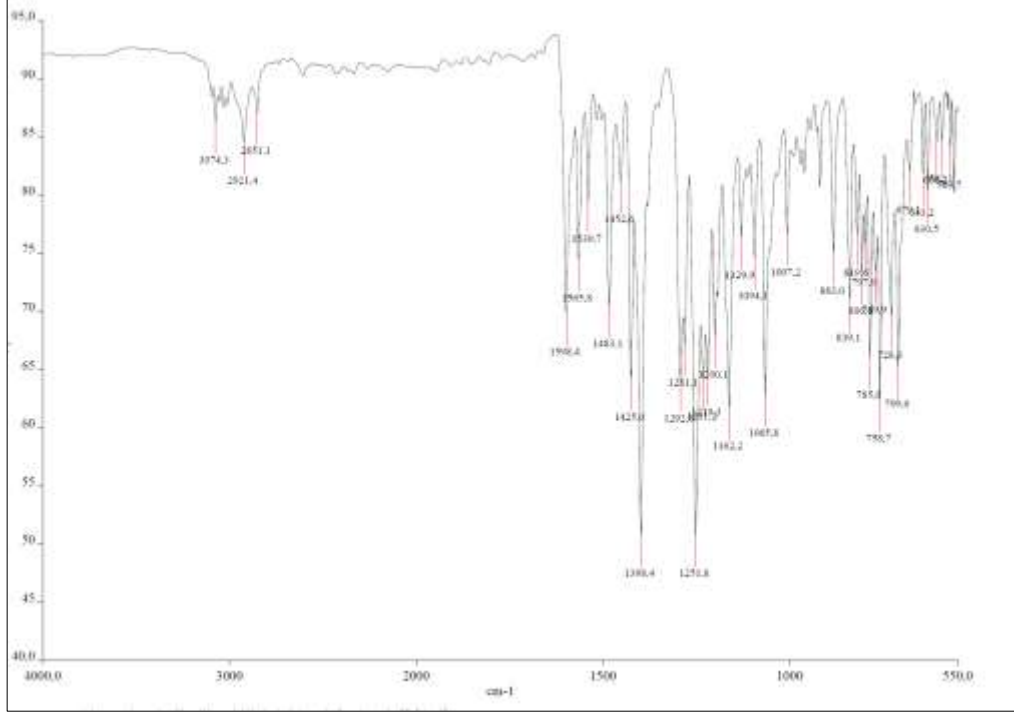
6.1.11. In(II) Ftalosiyanın Türevi (9)'nin Yapı Analizi

Kapalı formülü; $\text{C}_{108}\text{H}_{76}\text{ClInN}_{12}\text{O}_4\text{S}_4$ olan bileşik 9'a ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.37) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 1884.54$ ve Cl atomunun kopmasıyla gözlenen $1853.14 [\text{M}-\text{Cl}]^+$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 1882.30 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 68.84; %H 4.07; %N 8.92, bulunan; %C 70.01; %H 4.20; %N 8.70.



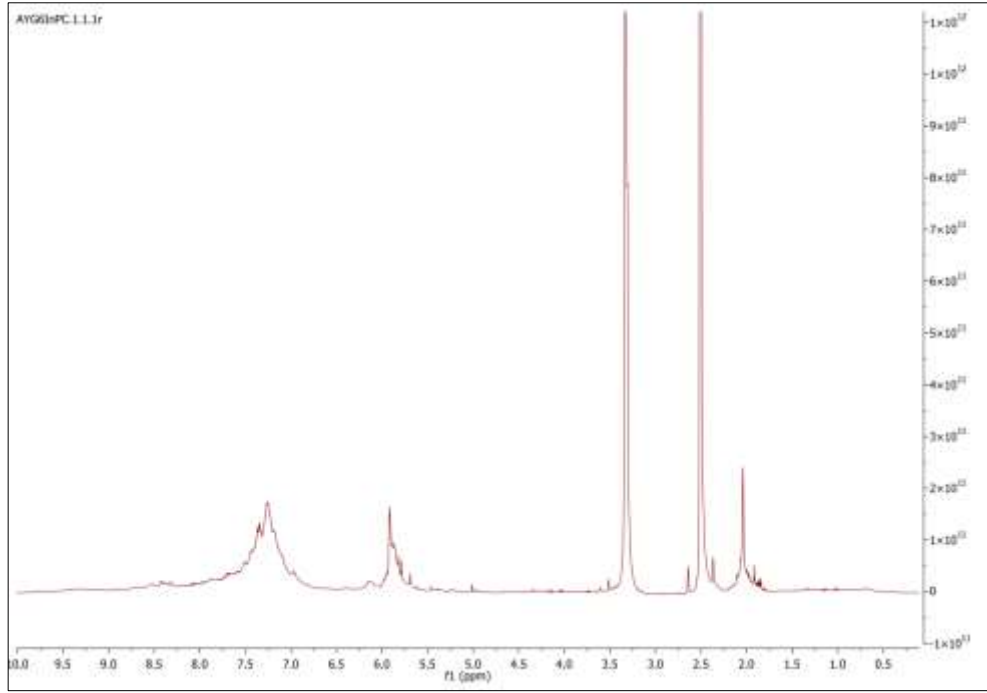
Şekil 6.37: Bileşik 9'un kütle spektrumu.

9'a ait IR spektrumu (Şekil 6.38) incelendiğinde; 3074 cm^{-1} civarında aromatik C-H'lara ait gerilme titreşimleri, 2921-2851 cm^{-1} alifatik CH_3 ve CH_2 gerilme titreşimleri ve 1600 cm^{-1} civarında da C=N gerilme titreşimlerine ait piklerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



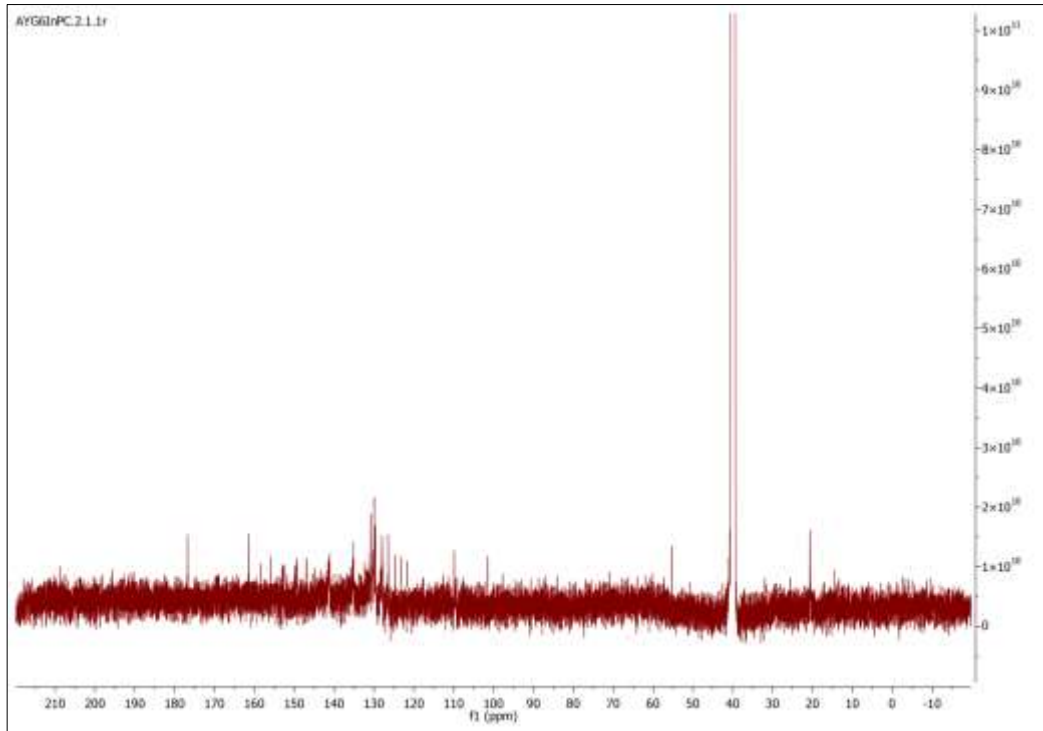
Şekil 6.38: Bileşik 9'un IR spektrumu.

9 bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 6.39) δ 8.5-6.2 (m, ArH, 56H), 5.9 (s, CH_2 , 8H), 2.1 (s, CH_3 , 12H) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır. 9 bileşiğinin NMR ölçümleri ilk önce CDCl_3 içerisinde alındı ancak agregasyondan dolayı yapıdaki protonları gözlemlemek mümkün olmadığı için DMSO- d_6 içerisinde alındı. Bu ölçümde de gene aromatik bölgeye ait protonla pik çokluğu şeklinde gözlemlendi.



Şekil 6.39: Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu.

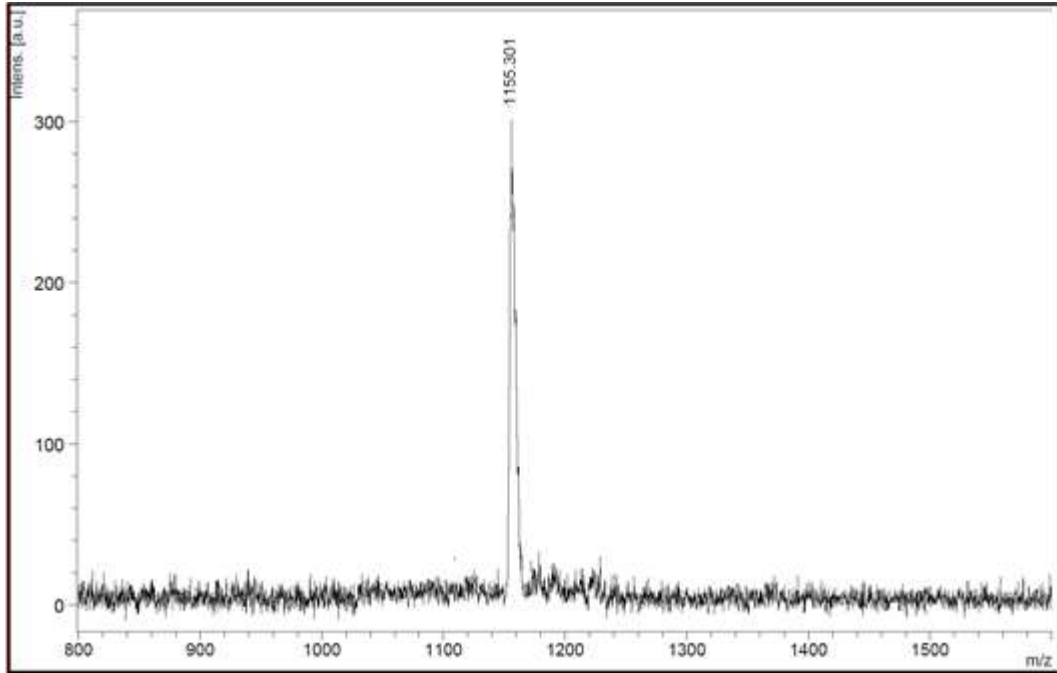
9 bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.40) δ 178.4-104.27, 57.2 20.8 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.40: Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu.

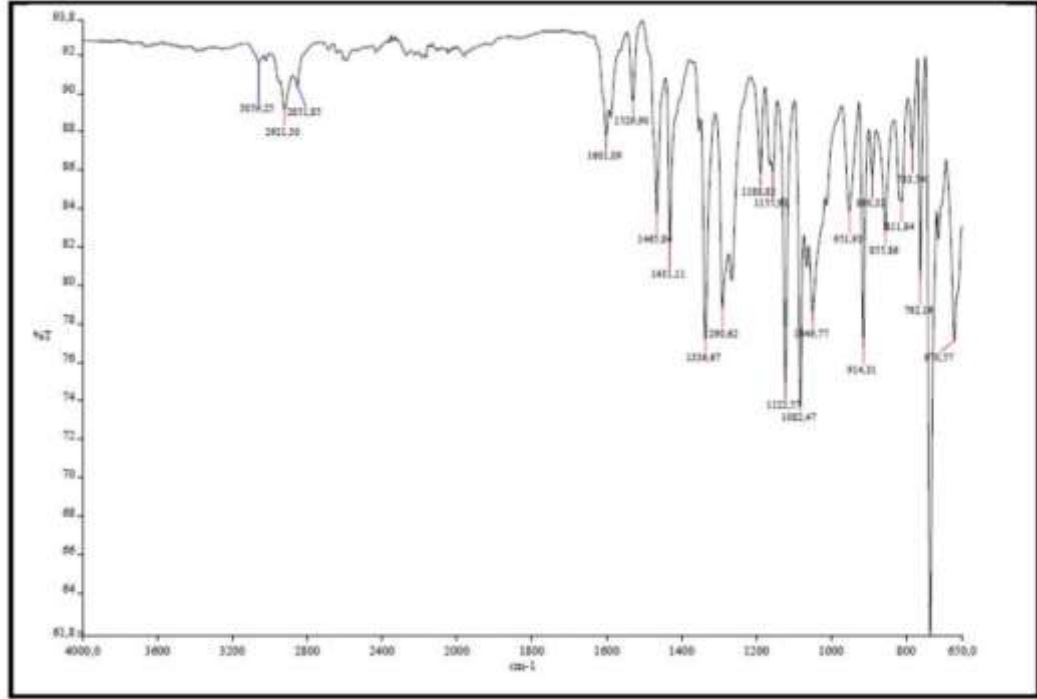
6.1.12. Si(IV) Ftalosiyenin Türevi (10)'nin Yapı Analizi

Kapalı formülü; $C_{70}H_{48}N_{10}O_2S_2Si$ olan bileşik 10'a ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.41) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+3H]^+ = 1155.3.1152.3$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 1152.15$ m/z) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 72.89; %H 4.19; %N 12.14, bulunan; %C 72.75; %H 4.15; %N 12.30.



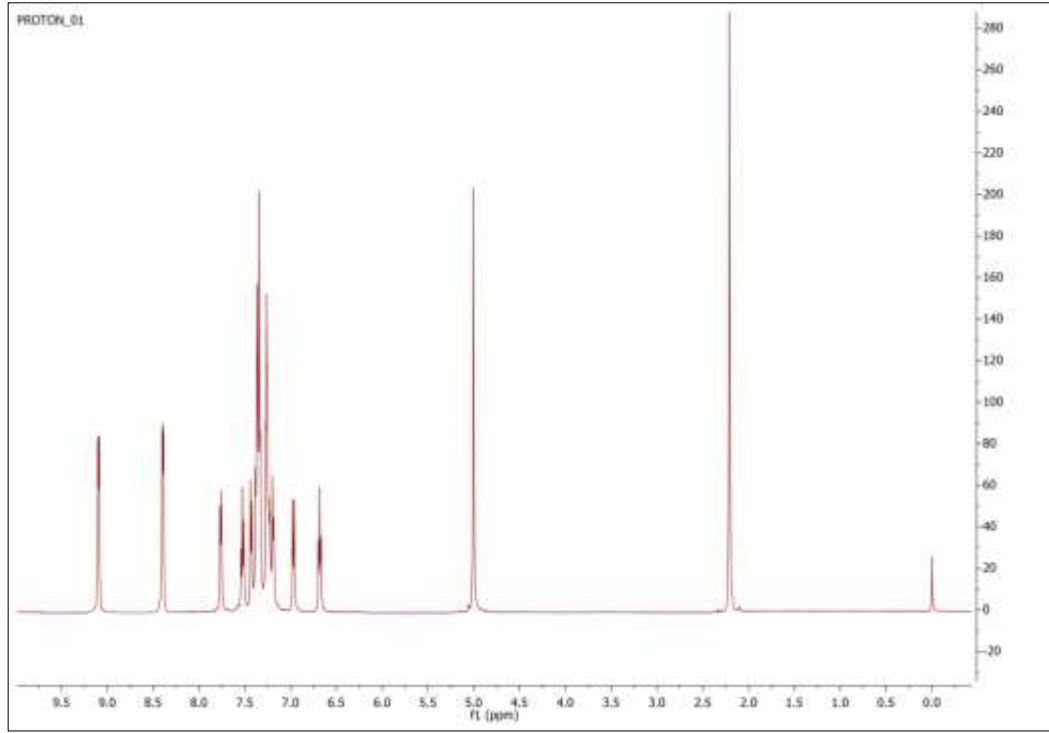
Şekil 6.41: Bileşik 10'un kütle spektrumu.

10'a ait IR spektrumu (Şekil 6.42) incelendiğinde; 3106, 3083, 3048, 2942, 2918, 2860, 2234, 1582, 1565, 1474, 1445 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



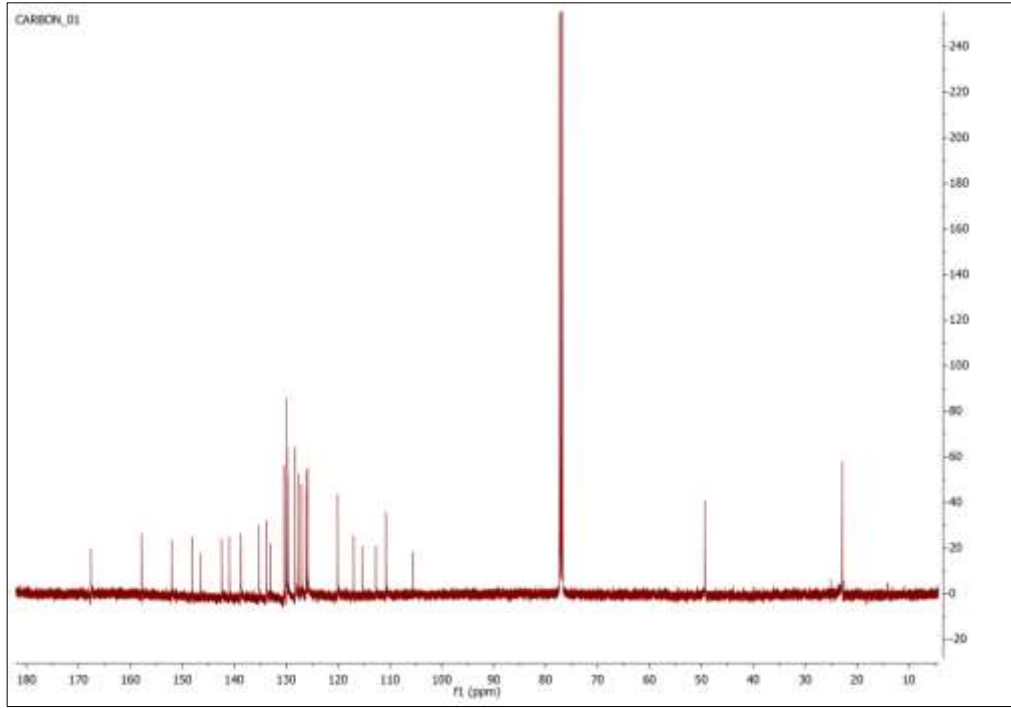
Şekil 6.42: Bileşik 10'un IR spektrumu.

10 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 6.43) δ 9.2 (m, 8H, Pc-H), 8.4 (m, 8H, PcH), 7.7 (d, 2H, ArH), 7. (t, 2H, ArH), 7.4-7.3 (m, 14H, ArH), 6.9 (d, 2H, ArH), 6.6 (t, 2H, ArH), 5.0 (s, 4H, CH_2), 2.3 (s, 6H, CH_3) piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.43: Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu.

10 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.44) δ 168.5, 159.0, 151.5, 149.0, 147.5, 142.1, 140.2, 139.5, 135.2, 134.0, 133.1, 130.2, 129.9, 129.5, 127.0, 126.4, 126.0, 125.5, 125.2, 120.0, 117.1, 115.2, 112.3, 110.1, 103.2, 50.0, 22.1 piklerinin görülmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

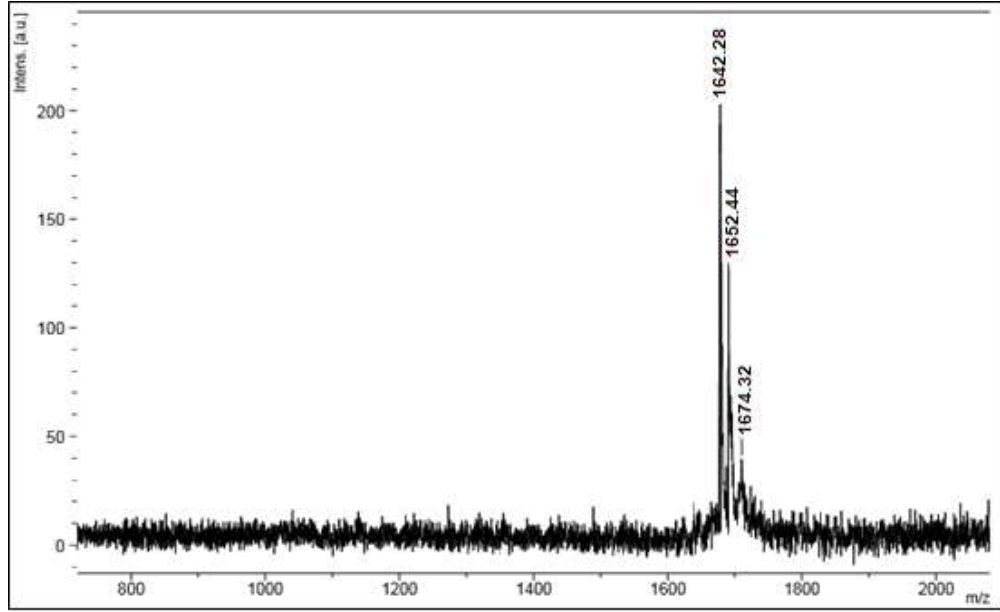


Şekil 6.44: Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu.

6.1.13. 11 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi

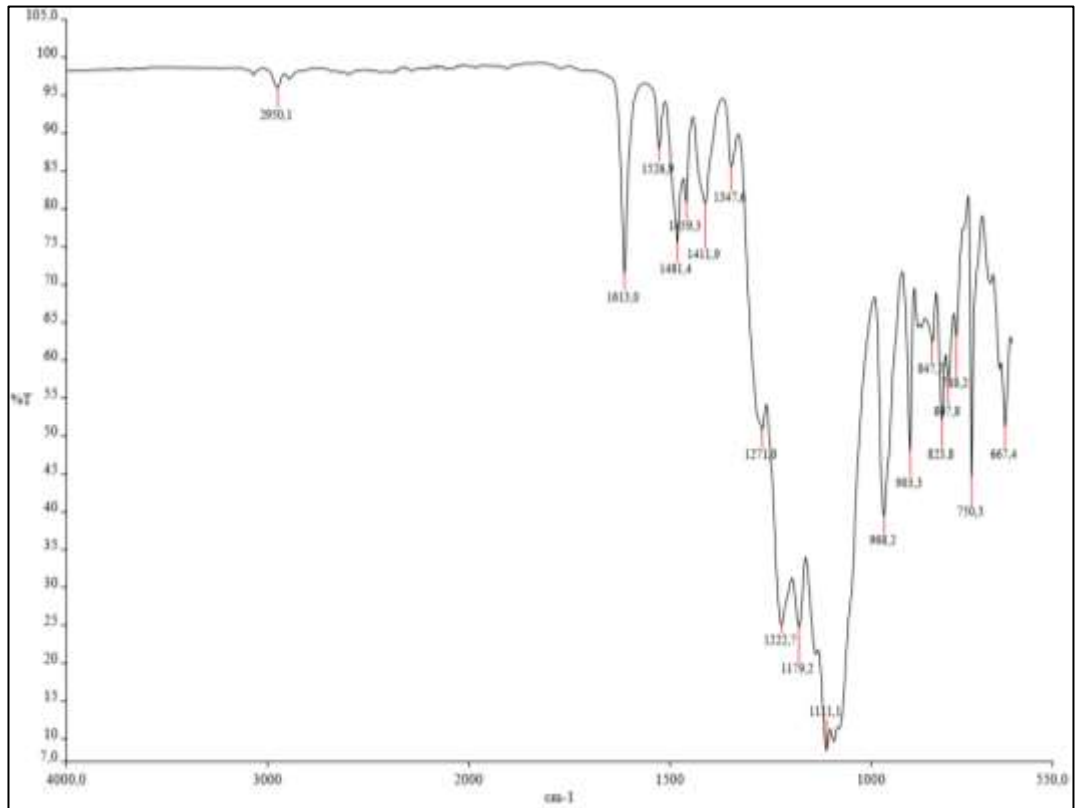
11 numaralı ftalosiyanin türevinin merkezindeki Co(II) atomu paramanyetik olduğu için NMR spektrumunda iyi sonuç vermeyeceği için bu molekülün yapı analizinde kütle ve IR spektrumları ile elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapı karakterizasyonu yapılmıştır.

Kapalı formülü; $\text{C}_{52}\text{H}_{24}\text{CoS}_{32}\text{N}_8\text{O}_{12}$ olan bileşik 11'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.45) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1642.28 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 1619.03 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 38.56; %H 1.49; %N 6.92, bulunan; %C 38.65; %H 1.55; %N 6.78.



Şekil 6.45: 11'in kütle spektrumu.

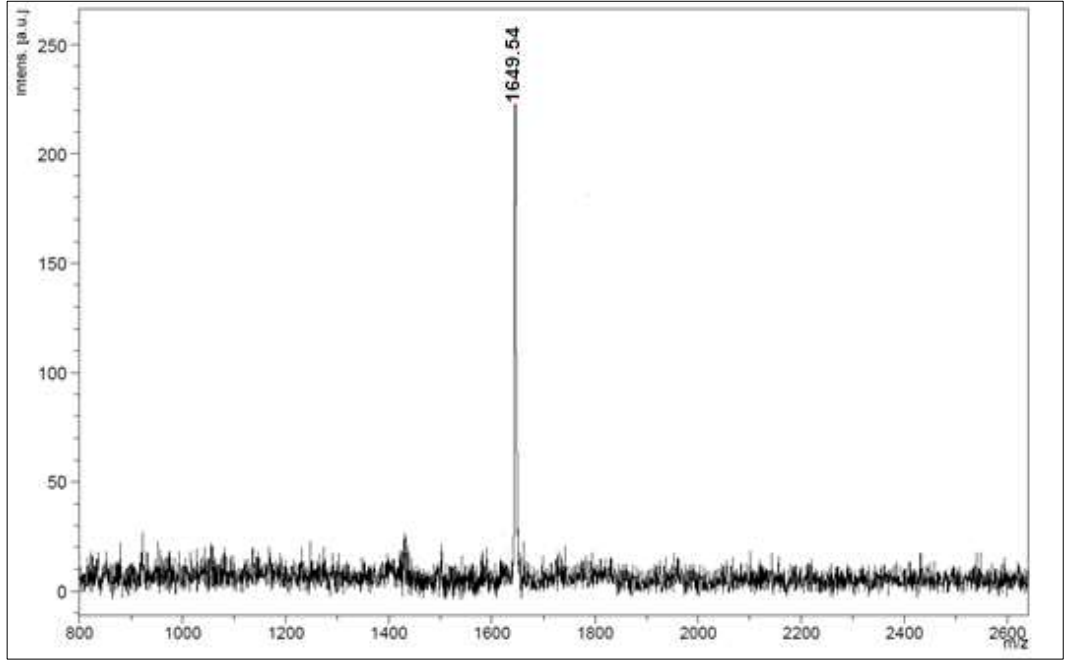
11'e ait IR spektrumu (Şekil 6.46) incelendiğinde; 3049, 2950, 1613, 1526, 1481, 1459 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.46: 11'in IR spektrumu.

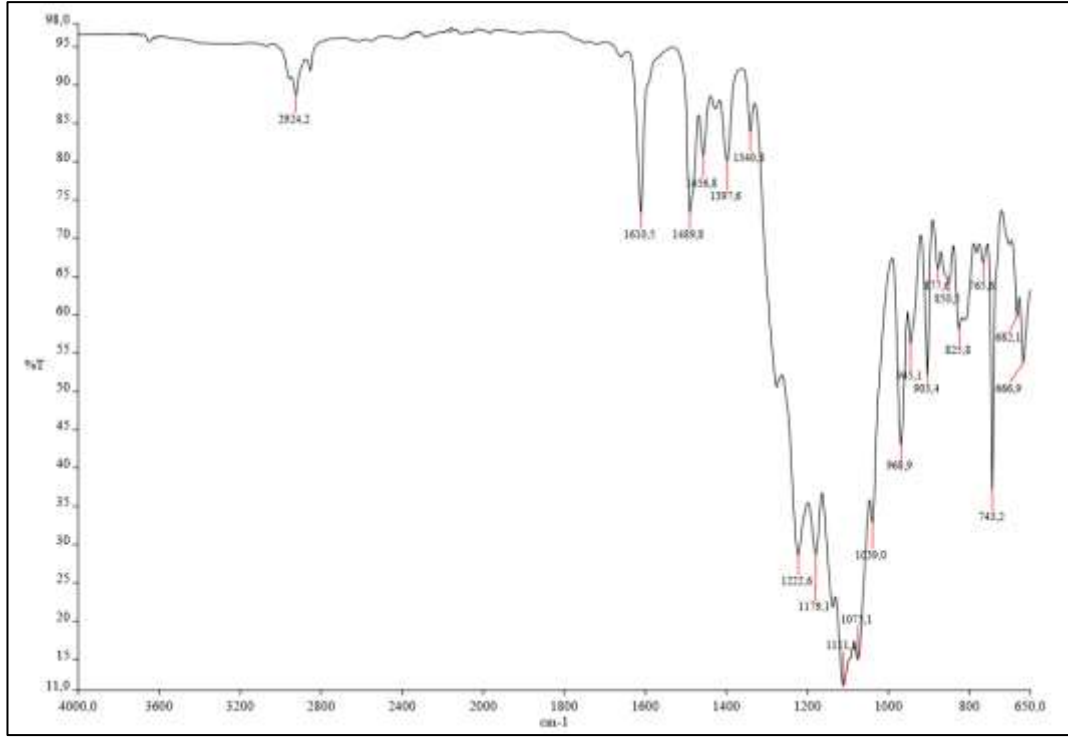
6.1.14. 12 Numaralı Ftalosiyanın Türevinin Yapı Analizi

Kapalı formülü; $C_{52}H_{24}S_{32}N_8O_{12}Zn$ olan bileşik 12'ye ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.47) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+Na+2H]^+ = 1649.54$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 1624.03$ m/z) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 38.41; %H 1.49; %N 6.89, bulunan; %C 38.53; %H 1.557; %N 6.82.



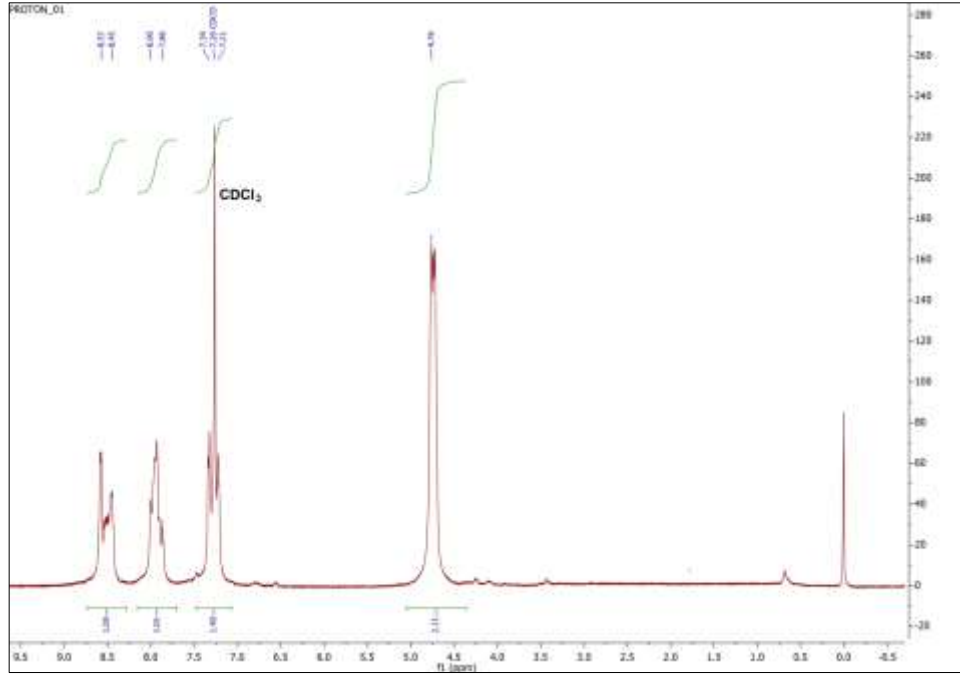
Şekil 6.47: 12'nin kütle spektrumu.

12'ye ait IR spektrumu (Şekil 6.48) incelendiğinde; 2952, 1610, 1498, 1456 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



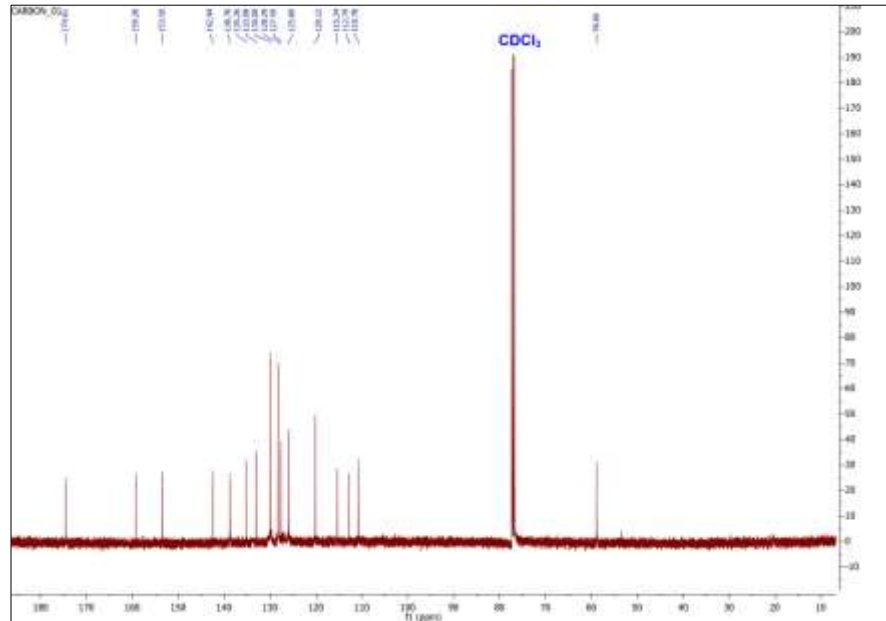
Şekil 6.48: 12'in IR spektrumu.

12 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu (Şekil 6.49) incelendiğinde, sırasıyla farklı kimyasal üç farklı kimyasal çevreye sahip ftalosiyanın halkasındaki aromatik protonlara ait pikler pik çokluğu şeklinde sırasıyla 7.34-7.21, 7.56-8.00 ve 8.45-8.57 ppm aralığında gözlemlendi. Ayrıca OCH_3 grubuna ait protonlarda 4.76 ppm'de triplet olarak gözlemlenmiştir. Metil protonlarının düşük alanda çıkması ise kimyasal çevresindeki elektronegatif atomlardan kaynaklanmaktadır. Elde edilen ^1H -NMR spektrumu yapıyla uyumludur.



Şekil 6.49: 12'nin ^1H -NMR spektrumu.

12 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.50) incelendiğinde önerilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. 58.86 ppm'de metil karbonuna ait pik ve flor atomu bağlı olan dört adet alifatik C atomlarına ait pikler ise sırasıyla 105.60, 110.78, 112.79 ve 115.34 ppm'de gözlenmiştir. Ftalosiyanın halkasındaki C atomlarına ait pikler ise 120.12-174.61 ppm aralığında gözlenmiştir.

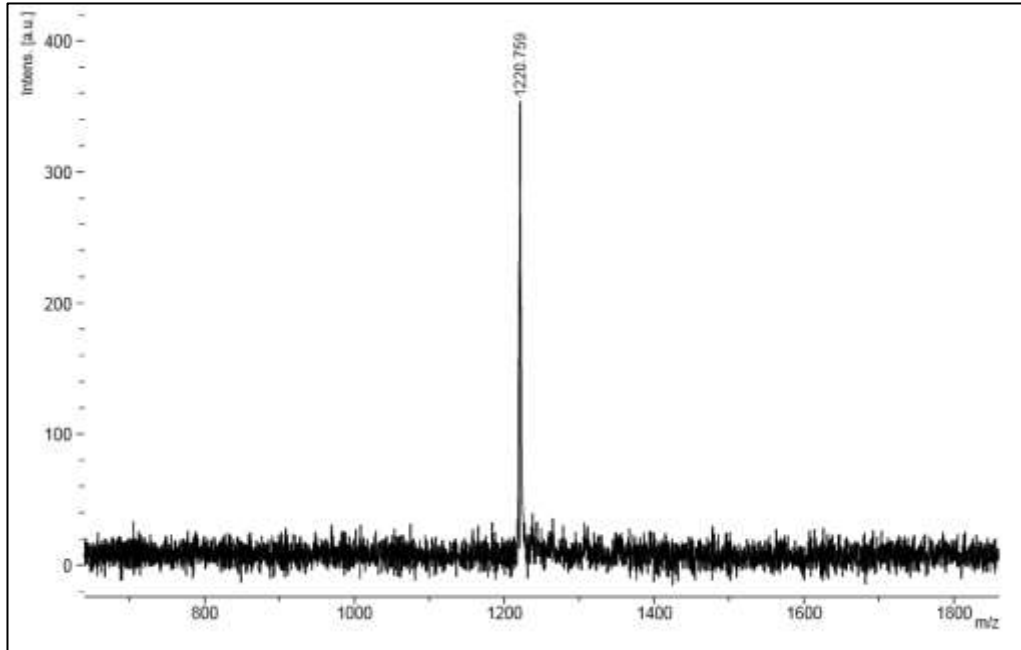


Şekil 6.50: 12'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

6.1.15. 13 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi

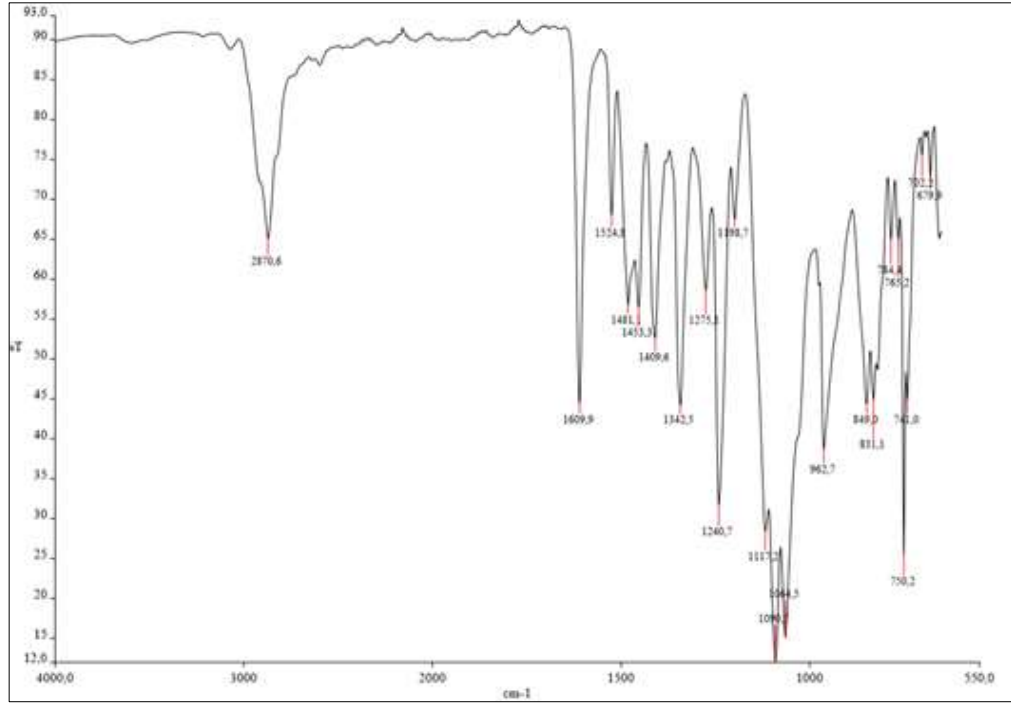
13 numaralı ftalosiyanin türevinin merkezindeki Co(II) atomu paramanyetik olduğu için NMR spektrumunda iyi sonuç vermeyeceği için bu molekülün yapı analizinde kütle ve IR spektrumları ile elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapı karakterizasyonu yapılmıştır.

Kapalı formülü; $C_{60}H_{72}CoN_8O_{16}$ olan bileşik 13'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.51) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+H]^+ = 1220.76$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 1219.44$ m/z) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 59.06; %H 5.95; %N 9.18, bulunan; %C 59.15; %H 5.75; %N 9.33.



Şekil 6.51: 13'ün kütle spektrumu.

13'e ait IR spektrumu (Şekil 6.52) incelendiğinde; 2970, 1609, 1524, 1481, 1409 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

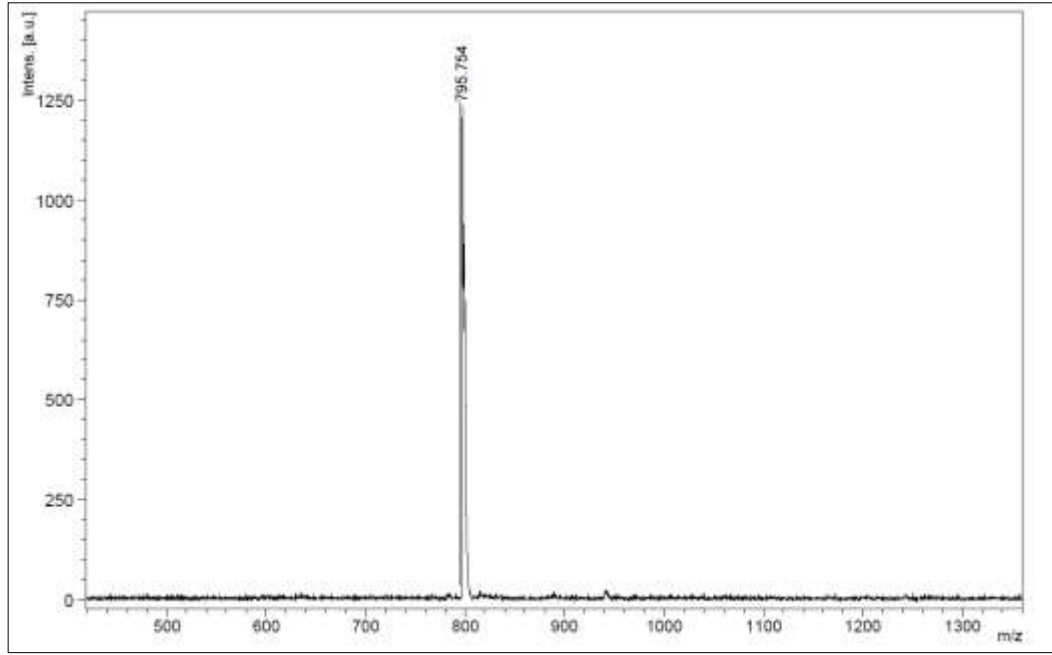


Şekil 6.52: 13'ün IR spektrumu.

6.1.16. 14 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi

14 numaralı ftalosiyanin türevinin merkezindeki Co(II) atomu paramanyetik olduğu için NMR spektrumunda iyi sonuç vermeyeceği için bu molekülün yapı analizinde kütle ve IR spektrumları ile elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapı karakterizasyonu yapılmıştır.

Kapalı formülü; $C_{48}H_{48}CoN_8$ olan bileşik 14'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.53) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M]^+ = 795.75 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[M]^+ = 795.33 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 72.44; %H 6.08; %N 14.08, bulunan; %C 72.55; %H 6.19; %N 14.20.



Şekil 6.53: 14'ün kütle spektrumu.

14'e ait IR spektrumu (Şekil 6.54) incelendiğinde; 2954, 1615, 1508, 1482, 1459 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

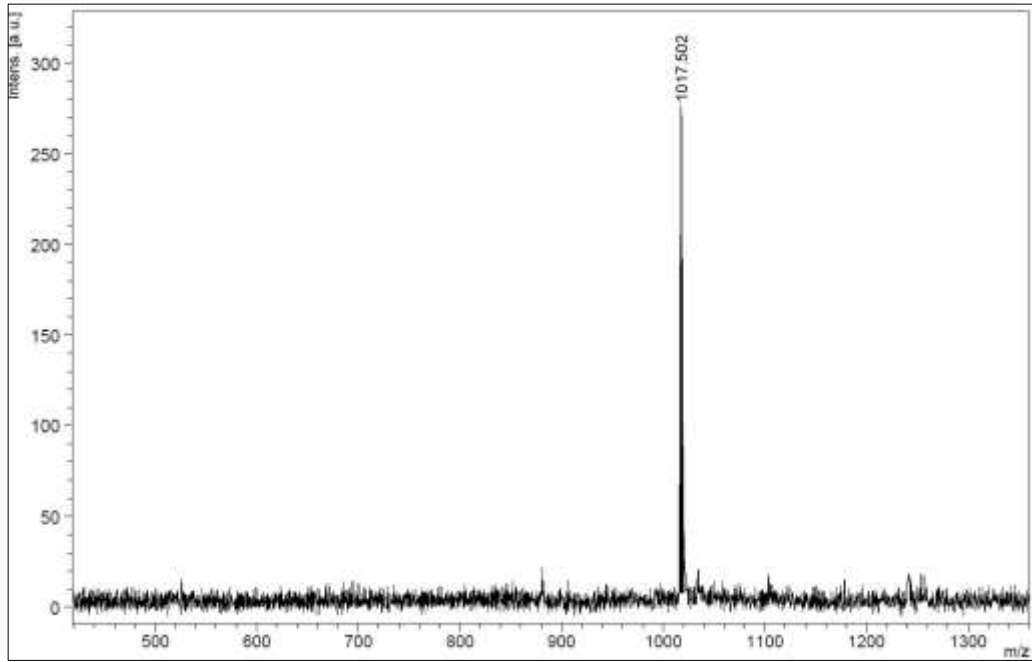


Şekil 6.54: 14'ün IR spektrumu.

6.1.17. 15 Numaralı Ftalosiyanin Türevinin Yapı Analizi

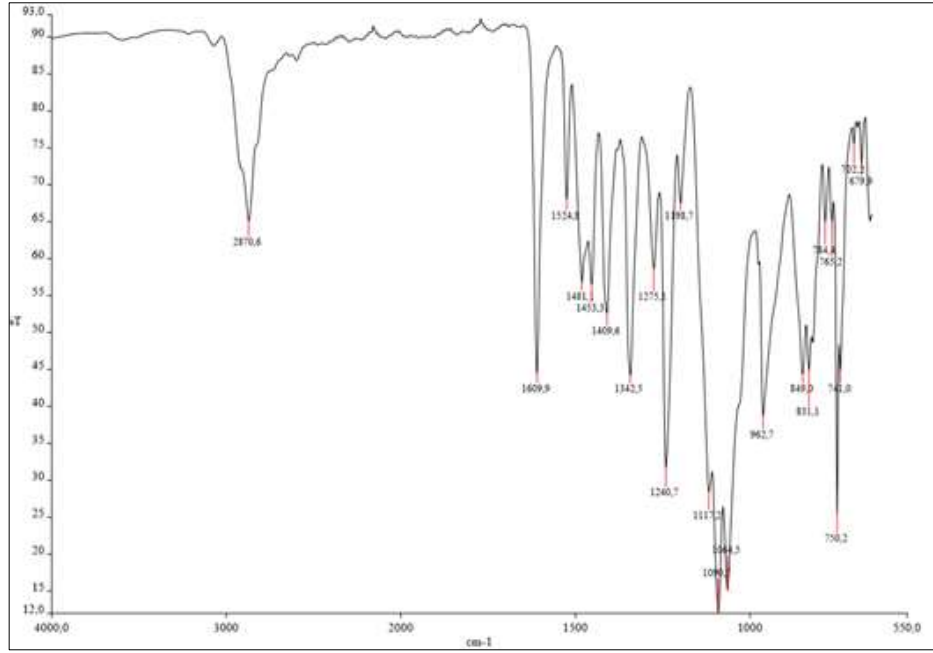
15 numaralı ftalosiyanin türevinin merkezindeki Co(II) atomu paramanyetik olduğu için NMR spektrumunda iyi sonuç vermeyeceği için bu molekülün yapı analizinde kütle ve IR spektrumları ile elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapı karakterizasyonu yapılmıştır.

Kapalı formülü; $C_{49}H_{42}CoF_8N_8O_3$ olan bileşik 15'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.55) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+16H]^+ = 1017.50$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 1001.26$ m/z) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 58.75; %H 4.23; %N 11.18, bulunan; %C 58.55; %H 4.29; %N 11.25



Şekil 6.55: 15'in kütle spektrumu.

15'e ait IR spektrumu (Şekil 6.56) incelendiğinde; 2970, 1610, 1524, 1481, 1453 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

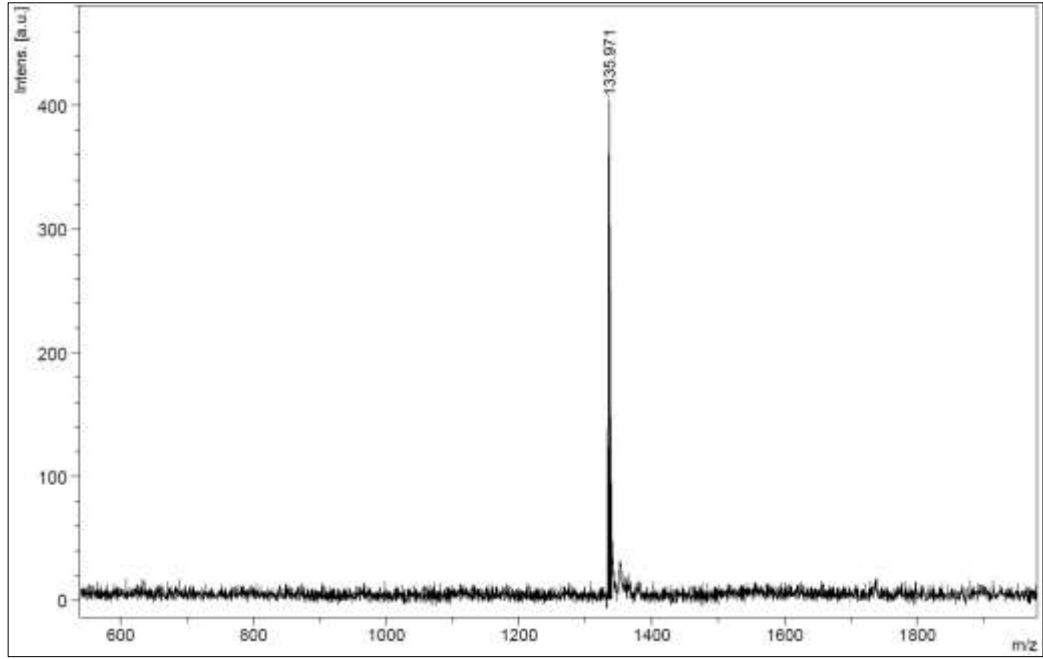


Şekil 6.56: 15'in IR spektrumu.

6.1.18. 16 Numaralı Ftalosiyanın Türevinin Yapı Analizi

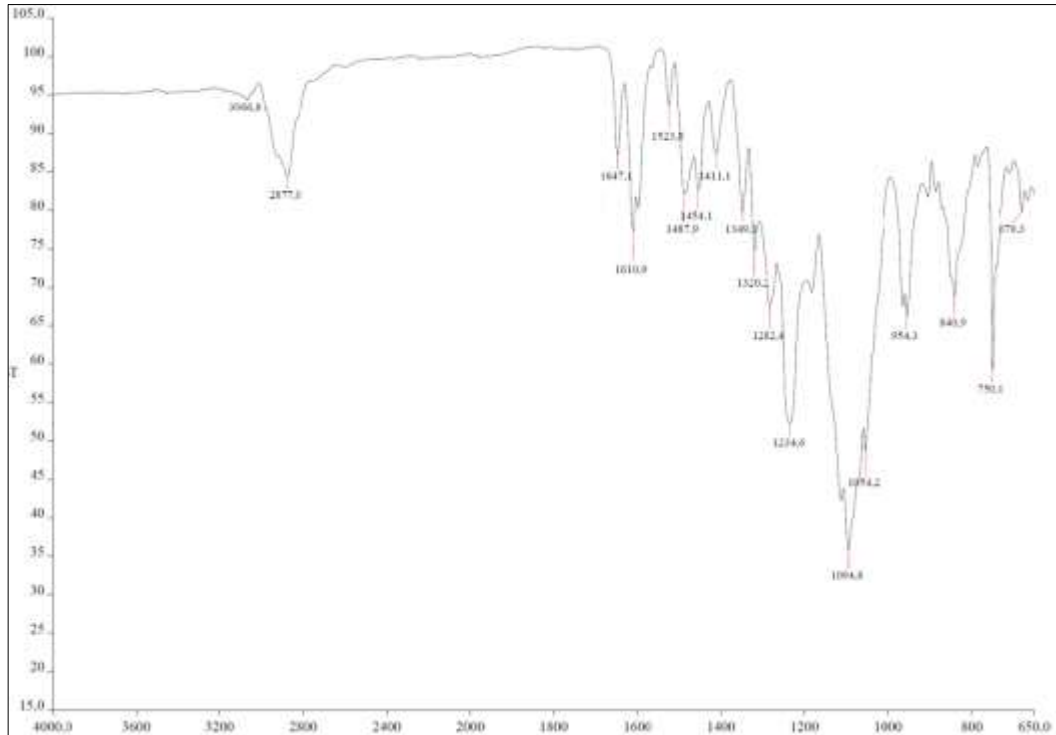
16 numaralı ftalosiyanın türevinin merkezindeki Co(II) atomu paramanyetik olduğu için NMR spektrumunda iyi sonuç vermeyeceği için bu molekülün yapı analizinde kütle ve IR spektrumları ile elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapı karakterizasyonu yapılmıştır.

Kapalı formülü; $C_{58}H_{60}CoF_8N_8O_{15}$ olan bileşik 16'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.57) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M+16H]^+ = 1335.97 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[M]^+ = 1319.34 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur. Elementel analiz: hesaplanan; %C 52.77; %H 4.58; %N 8.49, bulunan; %C 52.65; %H 4.39; %N 8.55



Şekil 6.57: 16'nın kütle spektrumu.

16'ya ait IR spektrumu (Şekil 6.58) incelendiğinde; 3067, 2877, 1647, 1611, 1524, 1488, 1454 cm^{-1} de titreşimlerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.58: 16'nın IR spektrumu.

6.2. PDT ile Kanser Tedavisinde PS Adayı Olarak Sentezlenen Ftalosiyanin Türevlerinin (8-10) Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

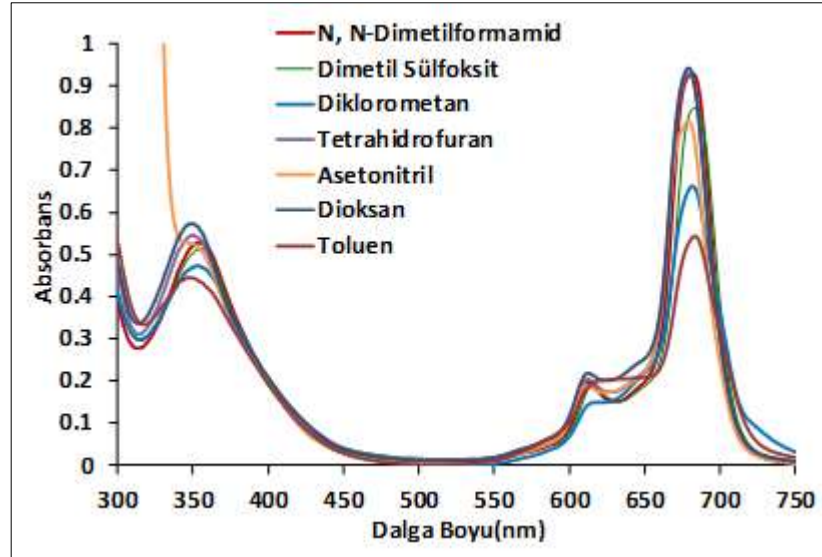
Tez kapsamında PDT ile kanser tedavisinde PS olarak kullanılma potansiyeline sahip olacağı düşünülen ve bu amaca uygun olarak tasarlanıp sentezlenen 8, 9 ve 10 numaralı yeni ftalosiyanin türevlerinin sentez, saflaştırma ve yapı karakterizasyonu tamamlandıktan sonra bu bileşiklerin fotofiziksel (floresans quantum verimleri ve ömürleri) ve fotokimyasal (singlet oksijen kuantum verimleri) özellikleri UV-Vis ve floresans spektrofotometreleri kullanılarak incelenmiştir.

6.2.1. 8, 9 ve 10 Numaralı Ftalosiyanin Bileşiklerinin Farklı Çözücüler İçerisindeki UV-Vis ve Floresans Spektrumlarının İncelenmesi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin farklı çözücülerdeki davranışlarını görmek için çözücü olarak, N,N-dimetilformamid (DMF), dimetilsülfoksit (DMSO), diklorometan, tetrahidrofuran (THF), asetonitril, dioksan ve toluen içerisinde hazırlanan çözeltilerinin UV-Vis ve floresans spektrumunda gözlenen dalga boyu değişimleri incelenmiştir. Farklı çözücülerde yapılan bu ölçümler, bileşiklerin fotofiziksel ve fotokimyasal ölçümlerinin hangi çözücü içerisinde çalışılabileceği konusunda önemli bilgiler vermiştir.

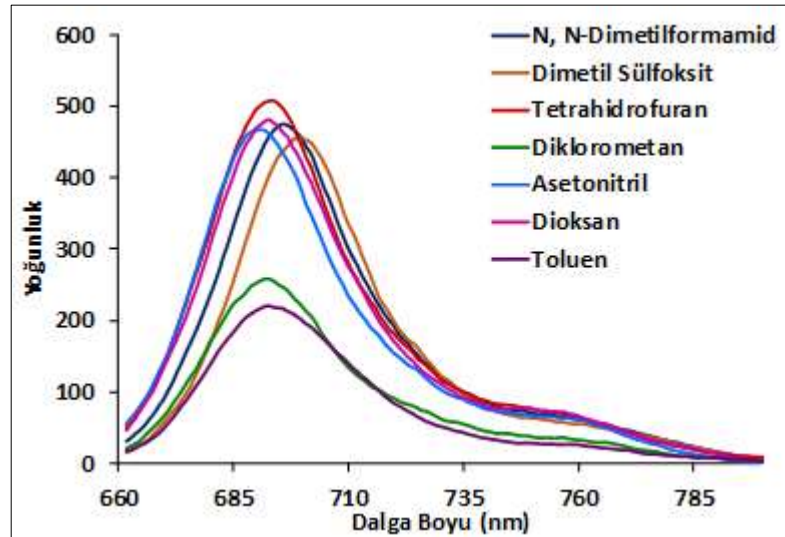
6.2.2. 8 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi

8 bileşiğinin farklı çözücülerde 5×10^{-6} M'lık derişimde UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde Q ve Soret bandlarında çözücüye bağlı çok büyük bir fark gözlenmemiştir. Her bir bileşik için absorpsiyon maksimum piklerinin yaklaşık 380 nm, 610 nm ve 680 nm' de net bir şekilde gözleendiği ve absorpsiyon şiddetinin çözücüye göre değişkenlik göstermesine rağmen absorpsiyon dalga boyunda çözücü değişiminden kaynaklanan bir değişim olmadığı belirlenmiştir (Şekil 6.59).



Şekil 6.59: 8 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumları.

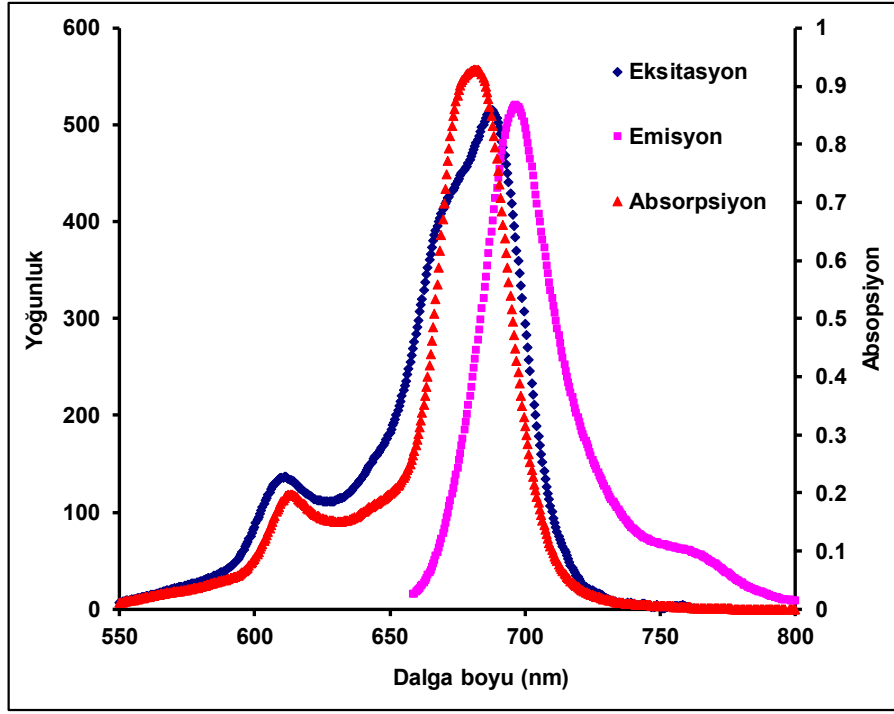
8 bileşiğinin farklı çözücülerde 5×10^{-6} M'lık derişimdeki alınan emisyon spektrumları incelendiğinde, floresans emisyon maksimum piklerinin yaklaşık 695 nm'de oluştuğu ve floresans şiddetinin çözücüye göre değişkenlik göstermesine rağmen emisyon dalga boyunda çözücü değişimden kaynaklanan bir değişim olmadığı gözlenmiştir (Şekil 6.60).



Şekil 6.60: 8 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki floresans spektrumları.

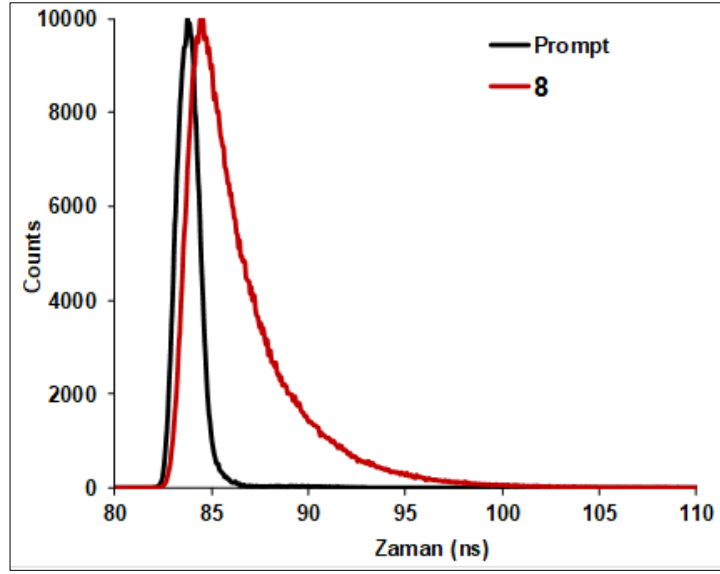
8 bileşiğinin DMF içerisindeki 5×10^{-6} M derişiminde çözeltisinin 650 nm'den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 698 nm olarak gözlenmiştir. 8 Bileşiğinin çakışık UV-Vis ve eksitasyon grafikleri

incelendiğinde birbirlerine çok benzer oldukları ve Stokes kayması yaklaşık 12 nm olduğu görülmüştür (Şekil 6.61).



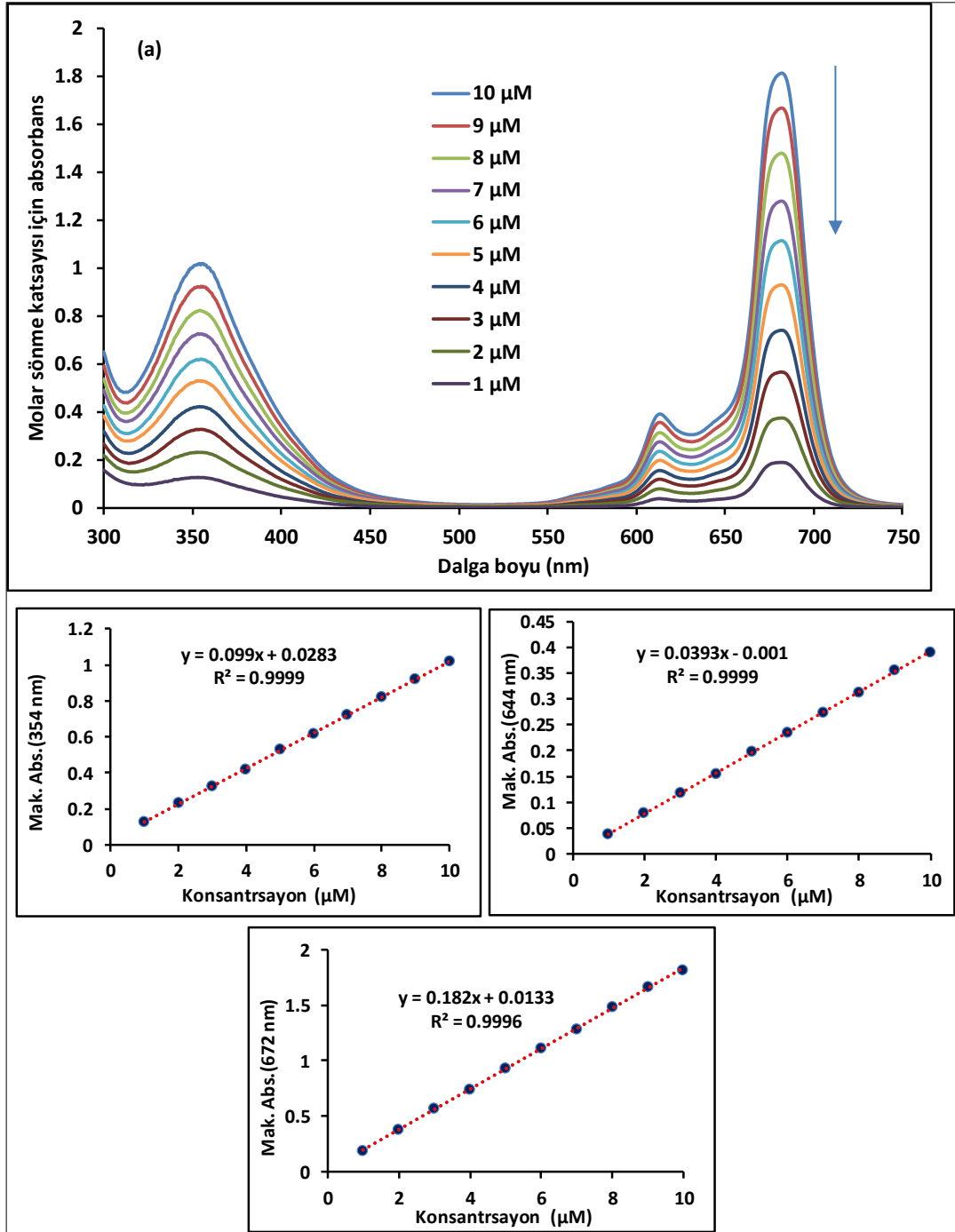
Şekil 6.61: 8 bileşiğinin DMF içerisinde 5×10^{-6} M derişimindeki UV-Vis, eksitasyon ve emisyon spektrumu.

Fotofiziksel ölçümler için sentezlenen bileşiklerin floresans spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar ve floresans kuantum verimi bilinen standart unsubstitüe ZnPc'nin floresans spektrumları kullanılarak proje kapsamında sentezlenen bileşiklerin floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 7.1'de verilmiştir. 8 bileşiğinin Horiba-Jobin-Yvon-SPEX Fluorolog 3-2iHR cihazında ölçülene floresans ömür spektrumu Şekil 6.62'de verilmiştir.



Şekil 6.62: 8 bileşiğinin floresans ömür spektrumu.

8 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki absorpsiyon davranışları ölçülerek agregasyon özelliği incelenmiştir (Şekil 6.63). Agregasyon özelliği çalışılan sıcaklığa, çözücüye, ftalosiyanın merkez metal atomuna, süstitüent sayısına ve süstitüentün pozisyonuna bağı olarak ortaya çıkabilir. UV-Vis spektrumları incelendiğinde, derişim arttıkça absorpsiyonda herhangi bir azalma veya dalga boylarında maviye kayma gözlenmemiştir. 8 bileşiğinin molar absorpsiyon katsayıları(ϵ), derişime bağı absorpsiyon değışim grafiğinden hesaplanmıştır ve bu grafiklerden bileşiğin çalışılan konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğı görülmüştür. Bu bilgilere dayanarak 8 bileşiğinin DMF içerisinde çalışılan konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadığı sonucuna varılmıştır.

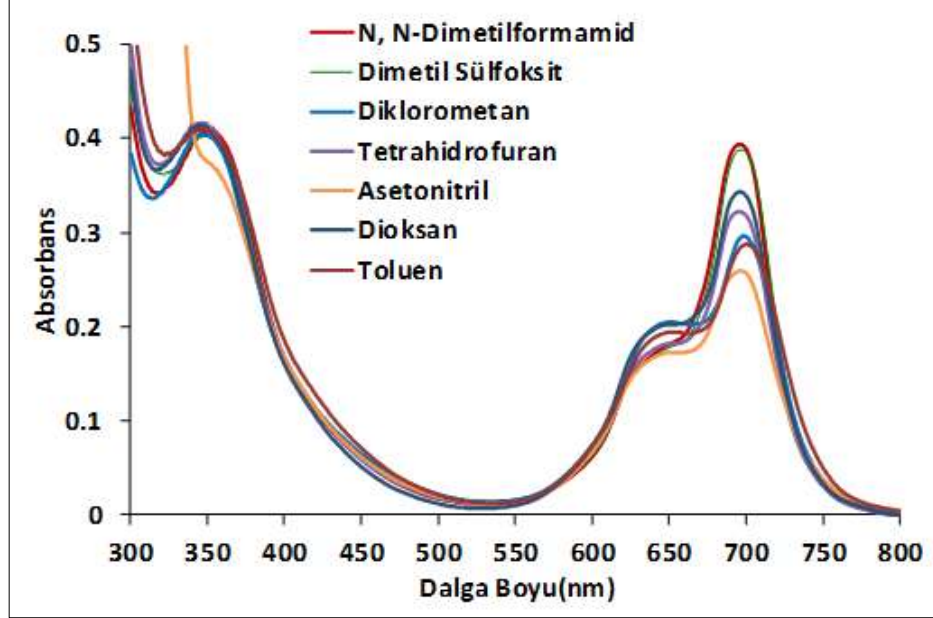


Şekil 6.63: 8 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis spektrumları.

6.2.3. 9 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi

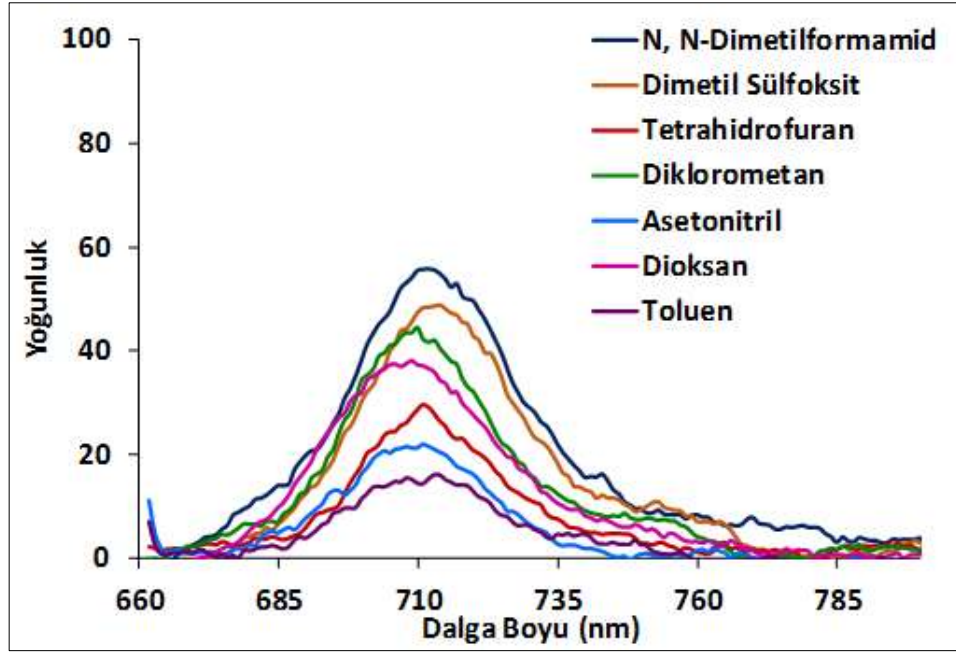
9 bileşiğinin farklı çözücülerde 1×10^{-5} M'lık derişimdeki çözeltilerinin UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, Q ve Soret bandlarında değişik çözücüler içerisinde çok büyük bir fark gözlenmemiştir. Her bir bileşik için absorpsiyon maksimum piklerinin yaklaşık 350 nm, 645 nm ve 698 nm' de net bir şekilde

gözlemlendiği ve absorpsiyon şiddetinin çözücüye göre değişkenlik göstermesine rağmen absorpsiyon dalga boyunda çözücü değişiminden kaynaklanan bir değişim olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 6.64).



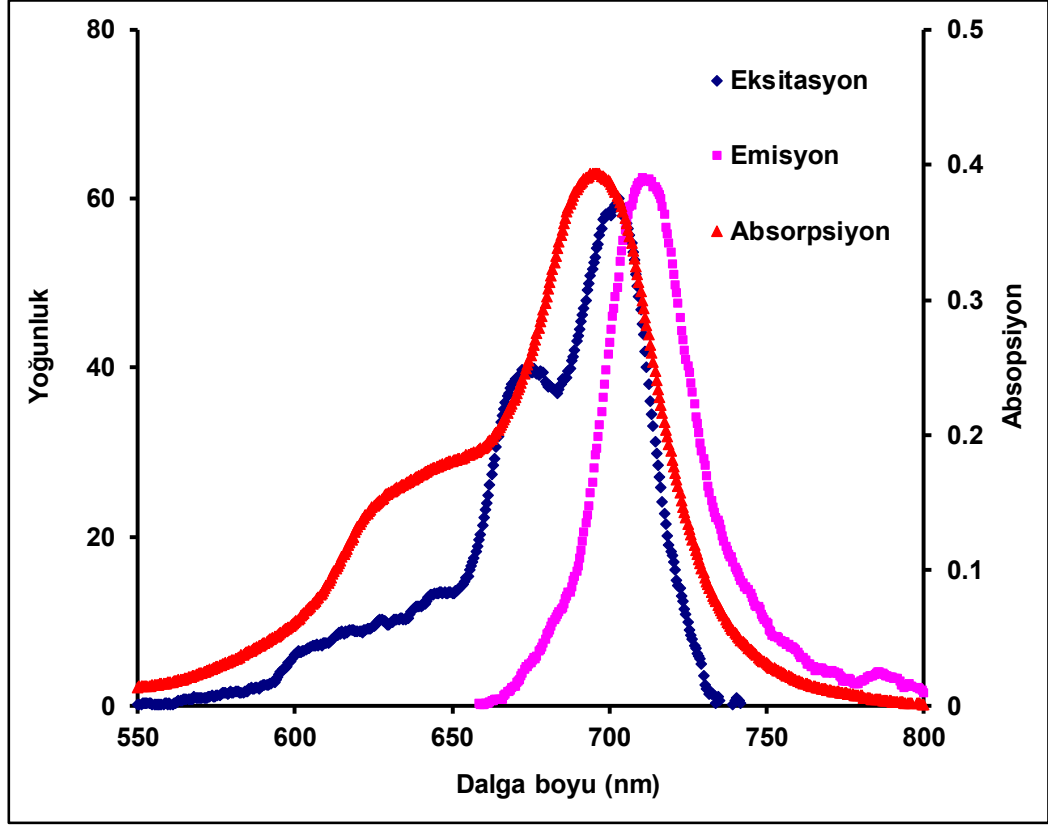
Şekil 6.64: 9 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumları.

9 bileşiğinin farklı çözücülerde 1×10^{-5} M'lık derişimdeki çözeltilerinin 650 nm de uyarılmasıyla elde edilen emisyon spektrumları incelendiğinde floresans emisyon maksimum piklerinin yaklaşık 710 nm'de net bir şekilde gözlemlenmiş ve floresans şiddetinin çözücüye göre değişkenlik göstermesine rağmen emisyon dalga boyunda çözücü değişiminden kaynaklanan ciddi oranda bir değişim olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 6.65).



Şekil 6.65: 9 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki floresans spektrumları.

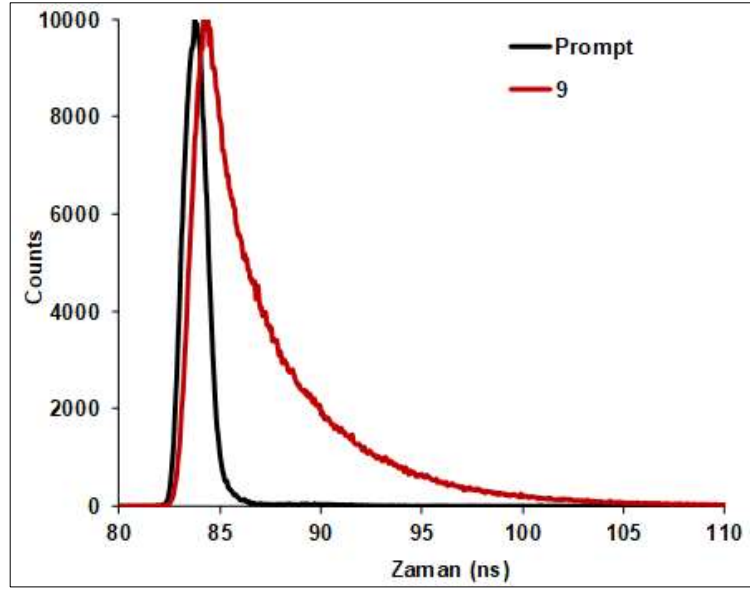
9 bileşiğinin N,N-Dimetilformamid içerisindeki 1×10^{-5} M derişimindeki çözeltisinin 650 nm'den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 712 nm olarak gözlenmiştir. 9 bileşiğinin çakışık UV-Vis ve eksitasyon grafikleri incelendiğinde beklenildiği gibi birbirlerine çok benzer oldukları görülmüştür. 9 bileşiğinin Stokes kayması yaklaşık 15 nm olduğu görülmüştür (Şekil 6.66).



Şekil 6.66: 9 bileşiğinin DMF içerisinde 1×10^{-5} M derişimindeki UV-Vis, eksitasyon ve emisyon spektrumu.

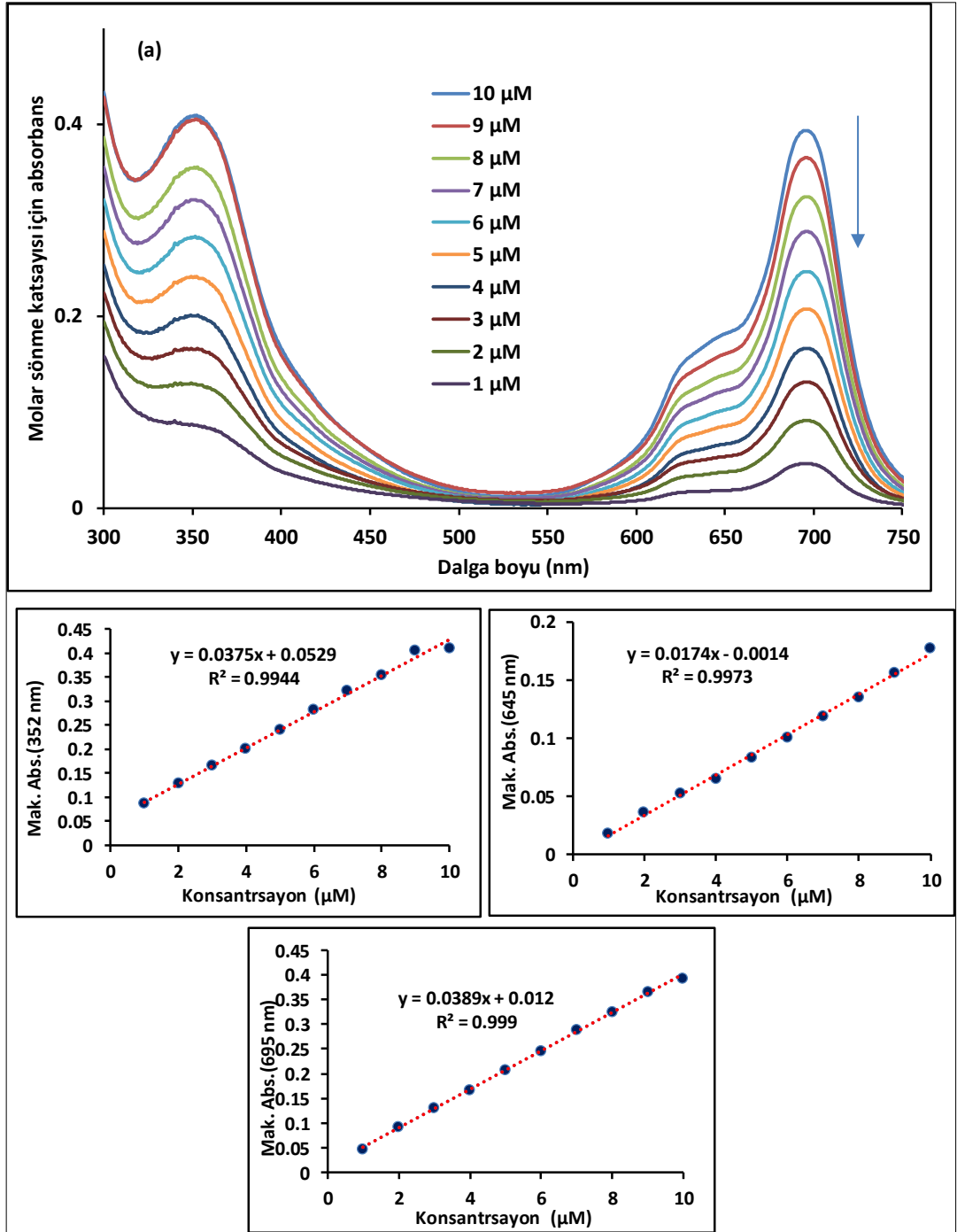
Fotofiziksel ölçümler için Pc türevlerinin floresans spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar ve floresans kuantum verimi bilinen standart unsubstitüe ZnPc'nin floresans spektrumları kullanılarak ftalosiyanin türevlerinin floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 7.1'de verilmiştir.

9 bileşiğinin Horiba-Jobin-Yvon-SPEX Fluorolog 3-2iHR cihazında ölçülene floresans ömür spektrumu Şekil 6.67'de verilmiştir.



Şekil 6.67: 9 bileşiğinin floresans ömür spektrumu.

9 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki absorpsiyon davranışları ölçülerek agregasyon özelliği incelenmiştir (Şekil 6.68). Agregasyon özelliği çalışılan sıcaklığa, çözücüye, ftalosiyanın merkez metal atomuna, süstitüent sayısına ve süstitüentün pozisyonuna bağı olarak ortaya çıkabilir. UV-Vis spektrumları incelendiğinde, derişim arttıkça absorpsiyonda herhangi bir azalma veya dalga boylarında maviye kayma gözlenmemiştir. 9 bileşiğinin molar absorpsiyon katsayıları (ϵ), derişime bağı absorpsiyon değışim grafiğinden hesaplanmış ve bu grafiklerden bileşiğin çalışılan konsatrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğı görülmüştür. Bu bilgilere dayanarak 9 bileşiğinin DMF içerisinde çalışılan konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadığı sonucuna varılmıştır.

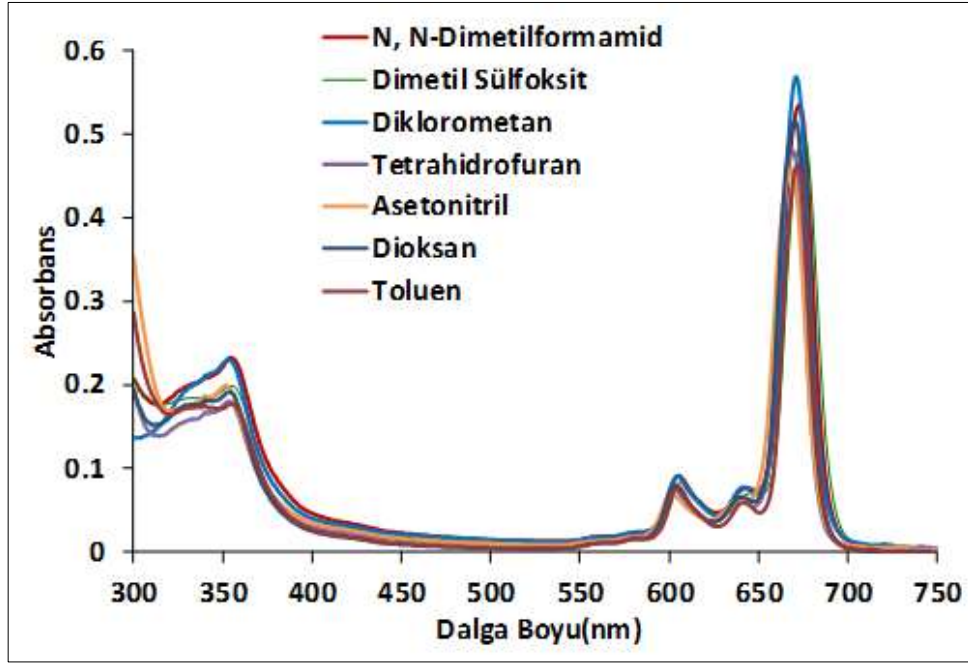


Şekil 6.68: 9 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis spektrumları.

6.2.4. 10 Bileşiğinin Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi

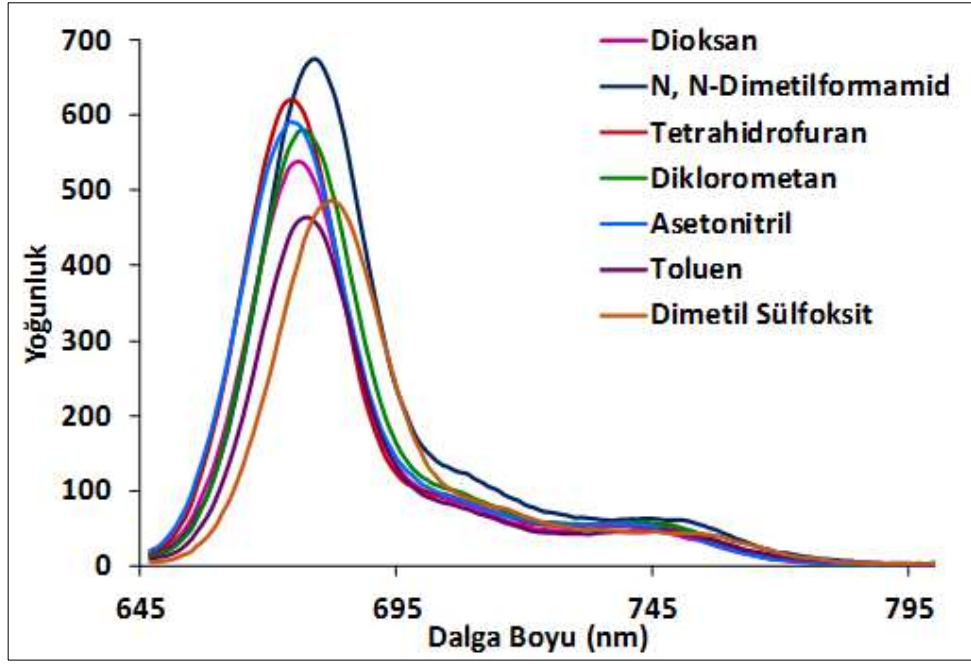
10 bileşiğinin farklı çözücülerde 5×10^{-6} M'lık derişimdeki UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, Q ve Soret bandlarında çok büyük bir fark gözlenmemiştir. Her bir bileşik için absorpsiyon maksimum piklerinin yaklaşık 350 nm, 604 nm ve 672 nm' de net bir şekilde gözleendiği ve absorpsiyon şiddetinin

çözücüye göre değişkenlik göstermesine rağmen absorpsiyon dalga boyunda çözücü değişimden kaynaklanan bir değişim olmadığı gözlenmiştir (Şekil 6.69).



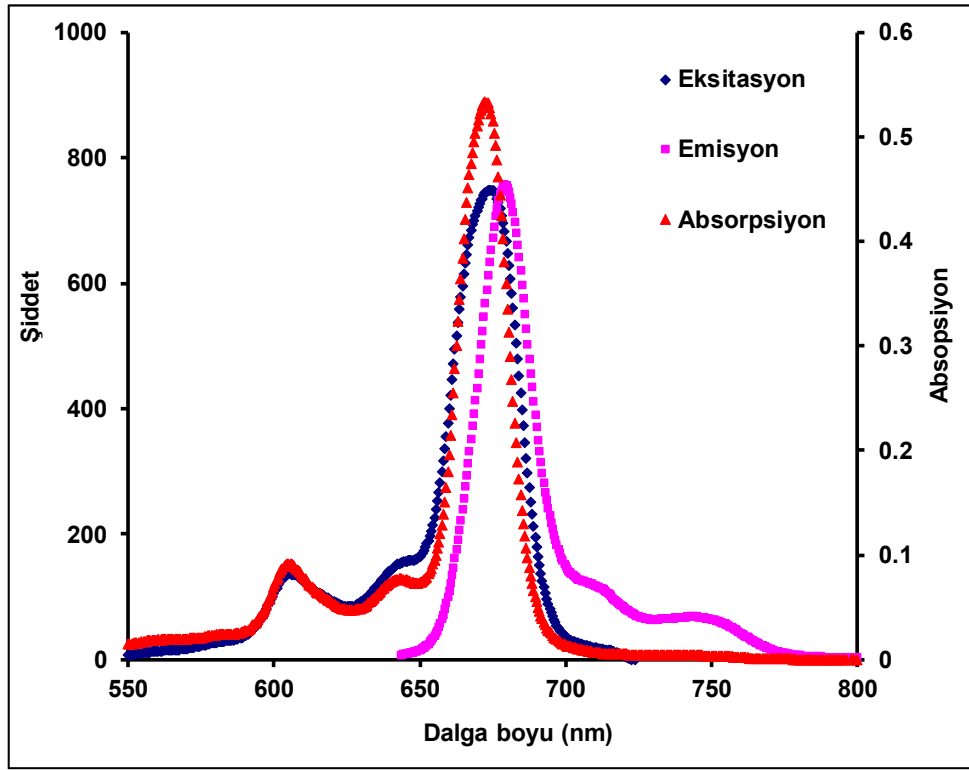
Şekil 6.69: 10 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki UV-Vis spektrumları.

10 bileşiğinin farklı çözücülerde 5×10^{-6} M'lık derişimdeki çözeltilerinin 635 nm de uyarılmasıyla elde edilen emisyon spektrumları incelenmiştir. Floresans emisyon maksimum piklerinin yaklaşık 675 nm'de net bir şekilde gözleendiği ve floresans şiddetinin çözücüye göre değişkenlik göstermesine rağmen emisyon dalga boyunda çözücü değişimden kaynaklanan ciddi oranda bir değişim olmadığı gözlenmiştir (Şekil 6.70).



Şekil 6.70: 10 bileşiğinin farklı çözücüler içerisindeki floresans spektrumları.

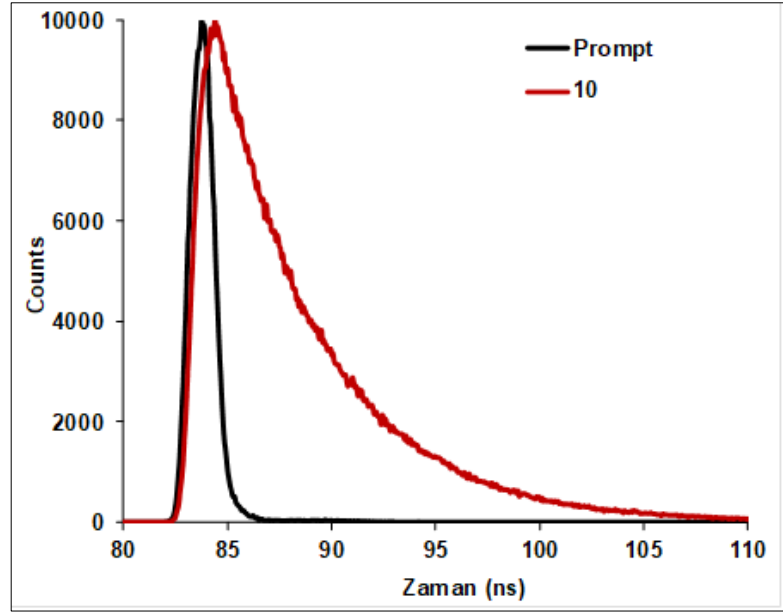
10 bileşiğinin DMF içerisindeki 5×10^{-6} M derişimindeki çözeltisinin 635 nm'den uyarılması ile elde edilen floresans spektrumunda emisyon maksimum değeri 676 nm olarak gözlenmiştir. 10 bileşiğinin çakışık UV-Vis ve eksitasyon grafikleri incelendiğinde beklenildiği gibi birbirlerine çok benzer oldukları görülmüştür. 10 bileşiğinin Stokes kayması yaklaşık 8 nm'dir (Şekil 6.71).



Şekil 6.71: 10 bileşiğinin DMF içerisinde 5×10^{-6} M derişimindeki UV-Vis, eksitasyon ve emisyon spektrumu.

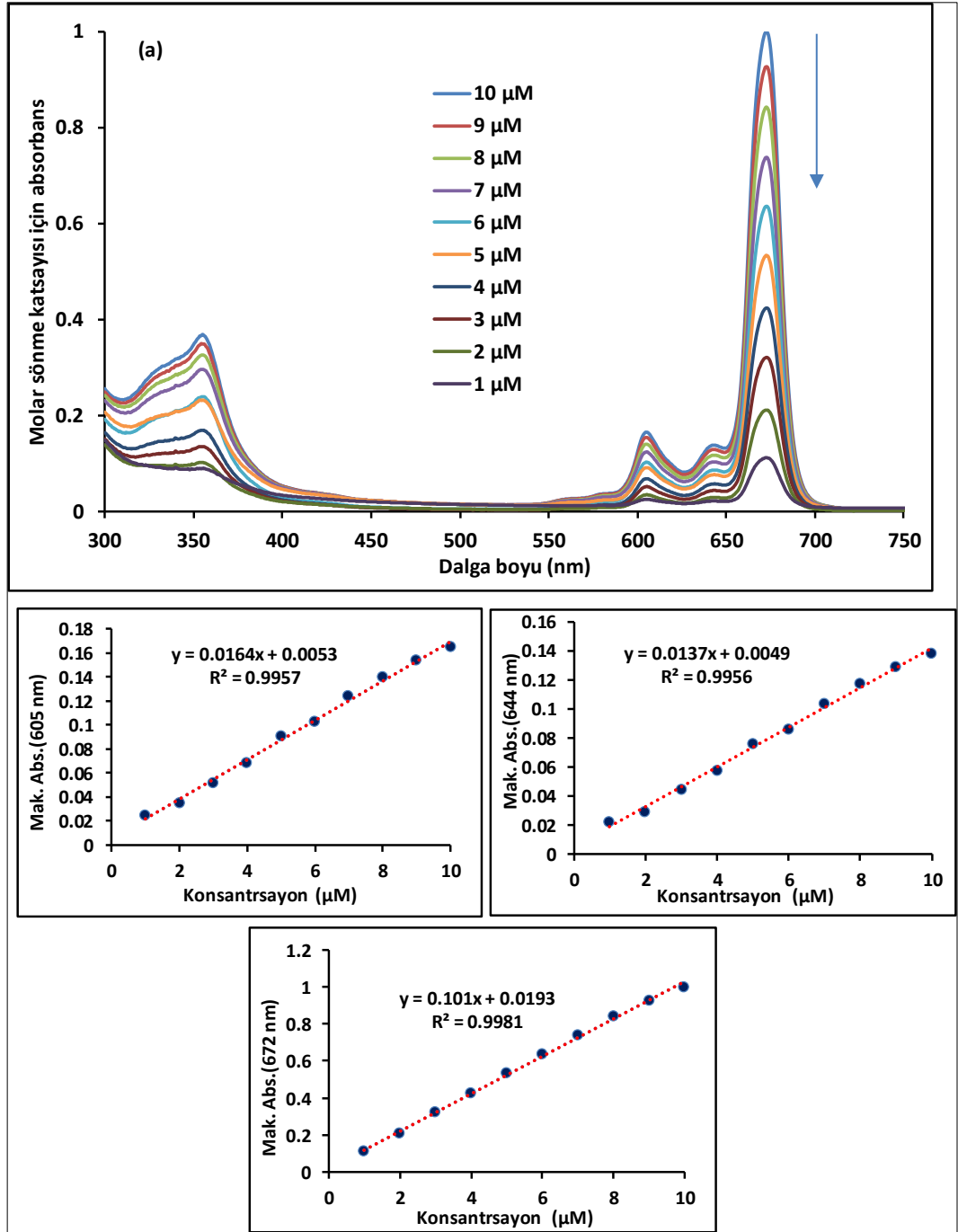
Fotofiziksel ölçümler için sentezlenen bileşiklerin floresans spektrumları alınmış ve floresans kuantum verimi bilinen standart unsubstitüe ZnPc'nin floresans spektrumları kullanılarak Pc bileşiklerinin floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 7.1'de verilmiştir.

10 bileşiğinin Horiba-Jobin-Yvon-SPEX Fluorolog 3-2iHR cihazında ölçülene floresans ömür spektrumu Şekil 6.72'de verilmiştir.



Şekil 6.72: 10 bileşiğinin floresans ömür spektrumu.

10 bileşiğinin DMF içerisinde değişik derişimlerdeki absorpsiyon davranışları ölçülerek agregasyon özelliği incelenmiştir (Şekil 6.73). Agregasyon özelliği çalışılan sıcaklığa, çözücüye, ftalosiyanın merkez metal atomuna, süstitüent sayısına ve süstitüentin pozisyonuna bağılı olarak ortaya çıkabilir. UV-Vis spektrumları incelendiğinde, derişim arttıkça absorpsiyonda herhangi bir azalma veya dalga boylarında maviye kayma gözlenmemiştir. 10 bileşiğinin molar absorpsiyon katsayıları(ϵ), derişime bağılı absorpsiyon değışim grafiğinden hesaplanmış ve bu grafiklerden bileşiğin çalışılan konsatrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğı görülmüştür. Bu bilgilere dayanarak 10 bileşiğinin DMF içerisinde çalışılan konsantrasyon aralığında agregasyon yapmadığı sonucuna varılmıştır.



Şekil 6.73: 10 bileşiğinin DMF içerisinde farklı derişimlerdeki UV-Vis spektrumları.

8, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin, farklı çözücülerdeki davranışları incelendiğinde genel olarak Q ve Soret bandlarında değişik çözücüler içerisinde kayda değer bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi için düşük toksisite değerine sahip olan DMF çözücü olarak kullanımı uygundur.

6.2.5. 8, 9 ve 10 Numaralı Bileşiklerin Fotokimyasal-Singlet Oksijen Kuantum Verimi Ölçümleri

Tez kapsamında sentezlenen 8, 9 ve 10 numaralı ftalosiyanın bileşiklerinin fotokimyasal ölçümleri için Horiba Jobin-Yvon Fluorometer with Hamamatsu NIR PMT 5509 cihazı kullanılmıştır.

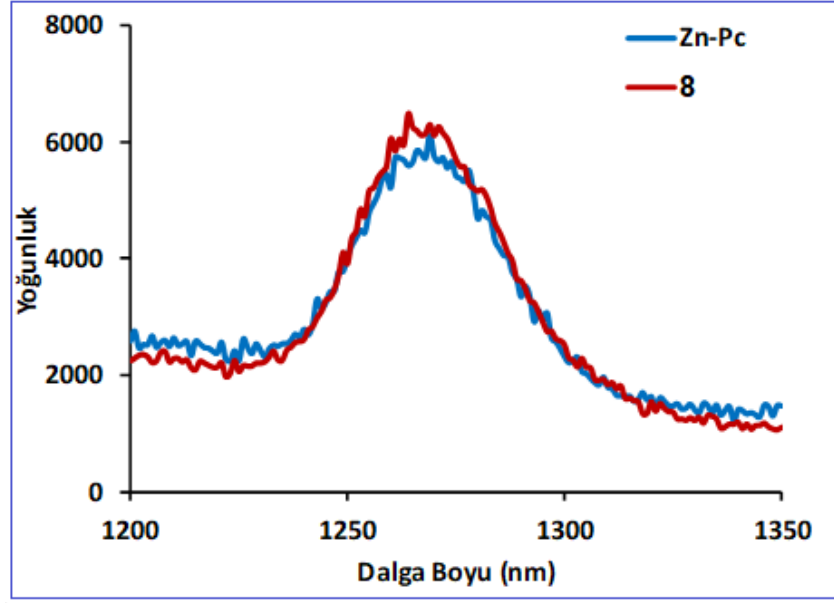
PS, absorpsiyon maksimum dalga boyundan, bir ksenon-ışık kaynağı kullanılarak uyarılır ve yakın-IR dedektör ile tespit edilir. Ölçümün prensibi, PS'in karakteristik 1270 nm deki ürettiği singlet oksijenin ($^1\text{O}_2$) fosforerans emisyon pikinin ölçülmesine dayanır.

Ölçüm sonucundan alınan veriler sonucunda aşağıdaki formül kullanılarak PS bileşiğin singlet oksijen kuantum verimi hesaplanır. Bileşiklerin ve standart olarak kullanılan substitüe edilmemiş ZnPc için yapılan ölçümler DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir.

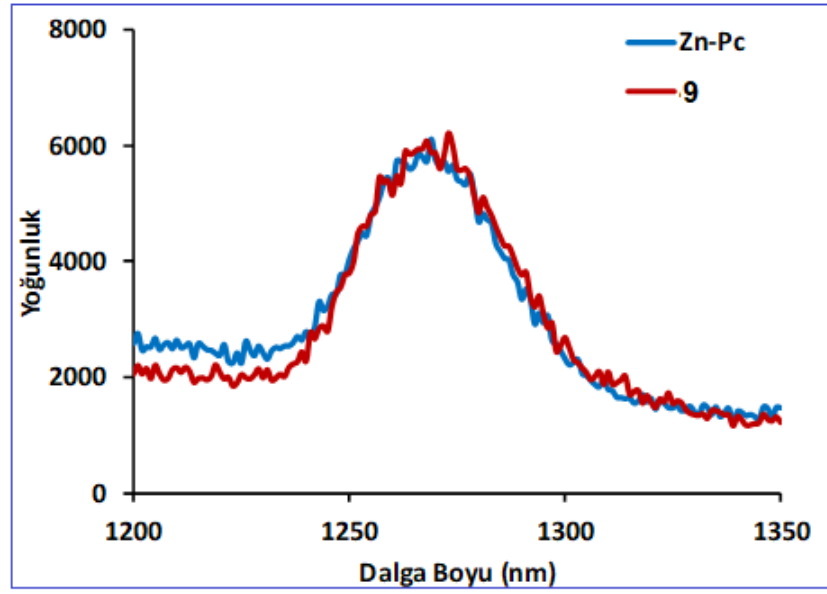
$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta(\text{std})} \frac{I_{\Delta} \cdot A_{(\text{std})}}{I_{\Delta(\text{std})} \cdot A} \quad (1.4)$$

$\Phi_{\Delta}(\text{std})$ standardın singlet oksijen kuantum verimidir (ZnPc, DMF'de 0.56) " I_{Δ} ", 1270 nm'de singlet oksijenin emisyon pik eğrisinin altındaki alan ve " A " bu ölçümlerin absorbans değerleridir (1.4).

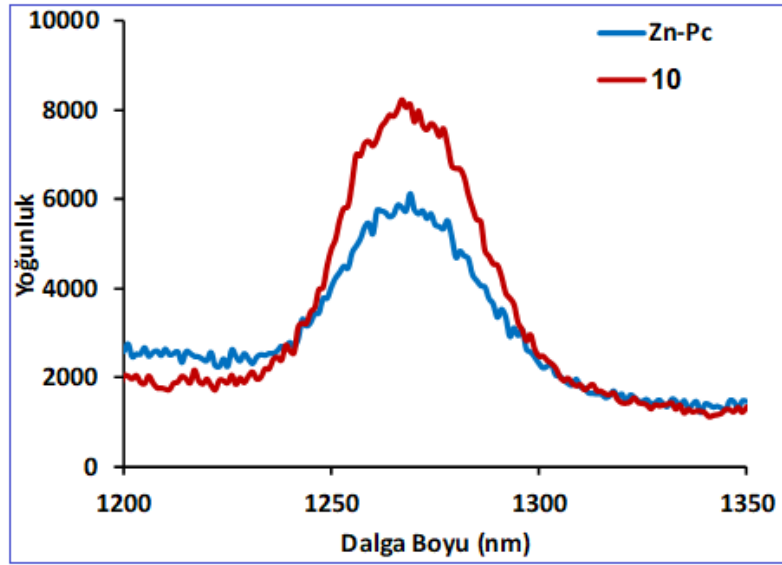
Tez kapsamında sentezlenen 8, 9 ve 10 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo 7.1'de verilmiştir. 8, 9 ve 10 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumları sırasıyla Şekil 6.74, Şekil 6.75 ve Şekil 6.76'de verilmiştir.



Şekil 6.74: 8 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumu.



Şekil 6.75: 9 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumu.

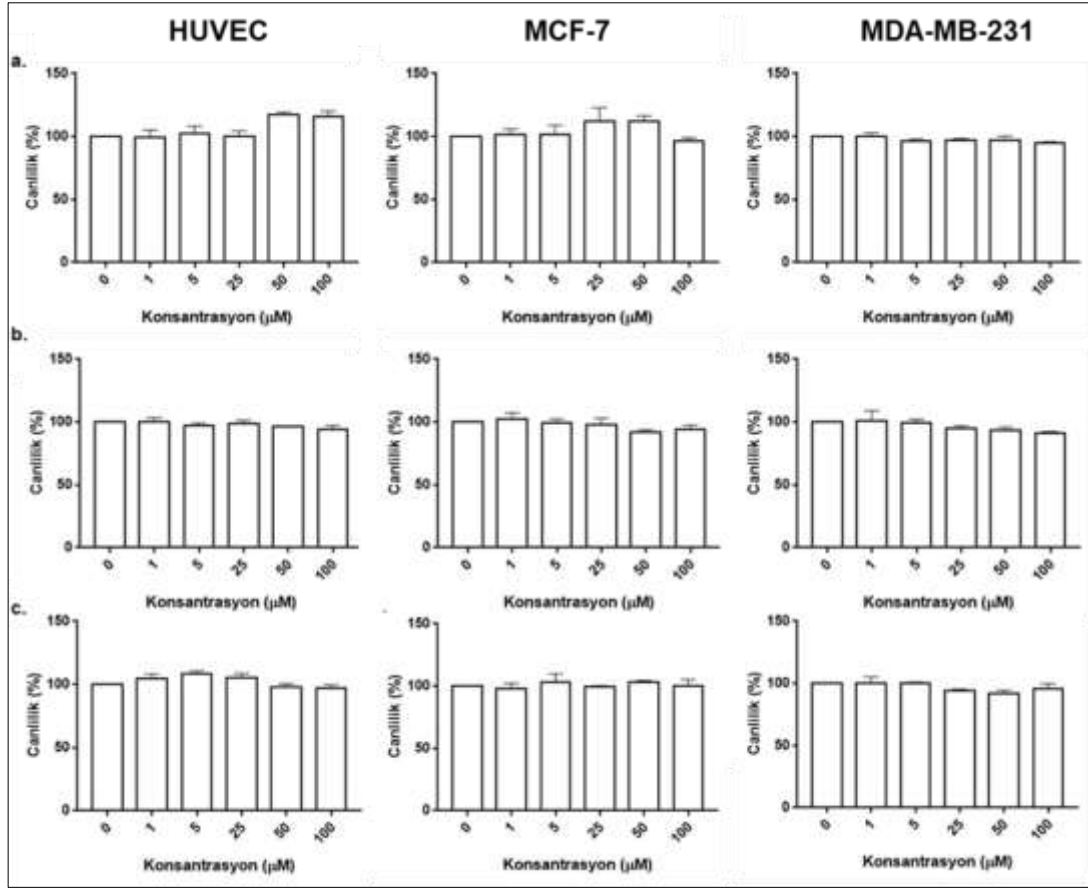


Şekil 6.76: 10 bileşiğinin singlet oksijen fosforesans emisyon spektrumu.

6.3. PDT ile Kanser Tedavisine Yönelik Olarak Sentezlenen Ftalosiyanın Türevlerinin (8-10) *In vitro* Anti-Kanser Etkinlik Çalışmaları

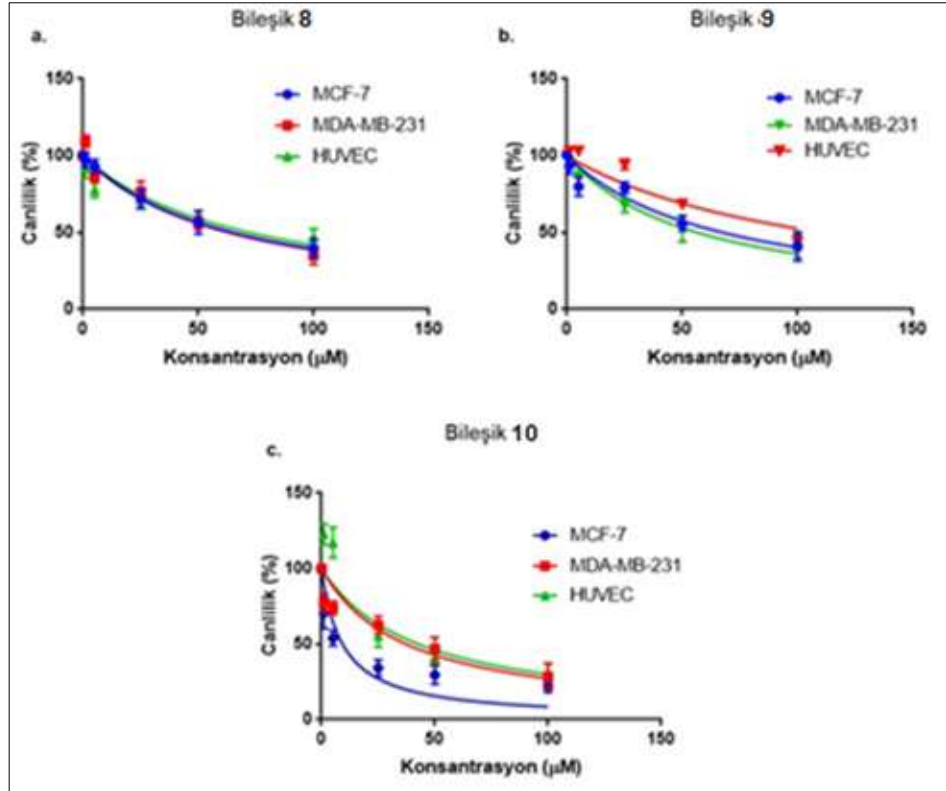
6.3.1. MCF-7, MDA-MB-231 ve HUVEC Hücre Hatları Üzerinde Bileşik 8, 9 ve 10'un Karanlık Toksisitelerinin ve IC₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi

Şekil 6.77'de görüldüğü üzere bileşik 8, 9 ve 10, karanlık koşullar altında hiçbir hücre hattında sitotoksikite göstermemiştir.



Şekil 6.77: 8, 9 ve 10'nın HUVEC, MCF-7 ile MDA-MB-231 hücreleri üzerinde karanlık toksisitetlerini gösteren bar grafikleri.

Her üç bileşik de hücre hatlarında canlılık üzerinde anlamlı değişime sebep olmamıştır. HUVEC, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında IC₅₀ değerleri sırasıyla; bileşik 8 için 72.1, 65 ve 63; bileşik 9 için 84.3, 67.4, 56.4; bileşik 10 için ise 42, 9.2 ve 37.3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6.1). IC₅₀ değerlerinin eğim grafikleri Şekil 6.78'de verilmiştir.



Şekil 6.78: HUVEC, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde belirlenen dozlarda bileşik 8, 9 ve 10 uygulamalarının oluşturduğu IC₅₀ eğim grafikleri.

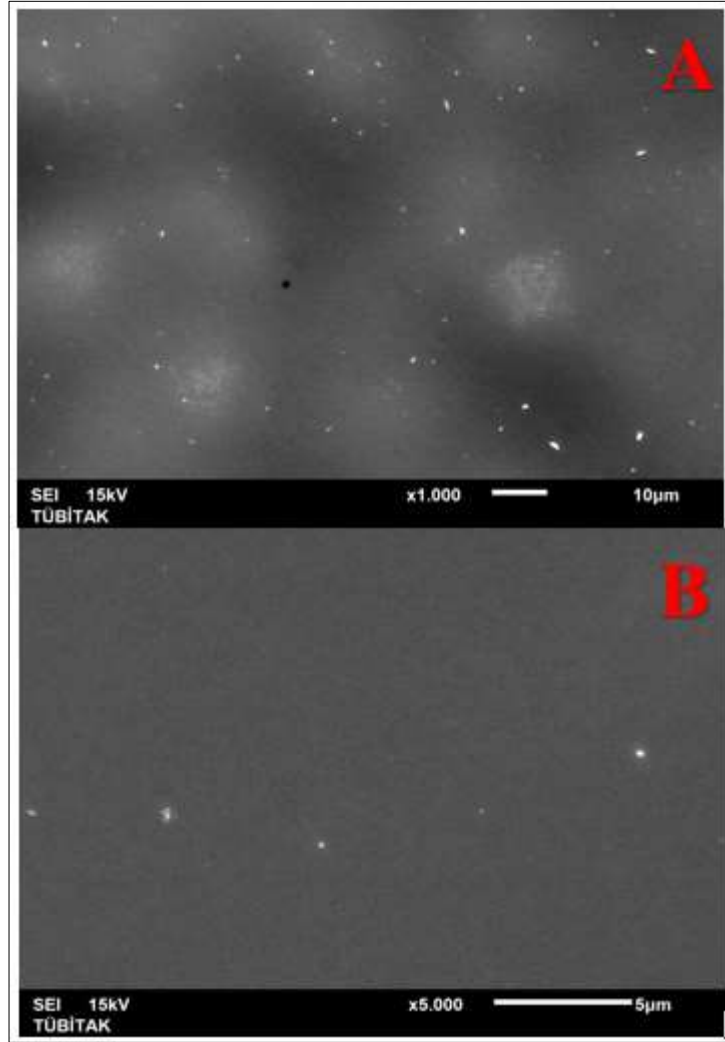
Tablo 6.1: Bileşik 8, bileşik 9 ve bileşik 10 için HUVEC, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde IC₅₀ değerleri.

	IC ₅₀ değerleri (μM)		
	Bileşik 8	Bileşik 9	Bileşik 10
HUVEC	72.1	84.3	42
MCF-7	65	67.4	9.2
MDA-MB-231	63	56.5	37.3

6.4. Sensör Çalışmasına Ait Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi

QCM sensörün sıvı ortamdaki ölçüm performansının yüksek olmasında, transdüser üzerine kaplanmış olan ftalosiyanın ince filmlerinin düşük pürüzlülük ve yüksek homojenlik özellikleri büyük rol oynamaktadır.

Bir sensörün iyi bir performansa sahip olduğunu empedans spektrumundaki rezonans pikinin kalite faktörü göstermektedir. Bu tez kapsamında yer alan sensör ölçümleri için seçilen ftalosiyanınler kaplanıp hazırladıktan sonra sensörlerin sıvı içerisindeki kalite faktörleri 2000’in üzerinde ve gürültü seviyesi de 1 kHz’in altında olarak kaydedilmiştir. Sensörün mükemmel karakteristik düşük yüzey pürüzlülüğü ile ilgilidir.

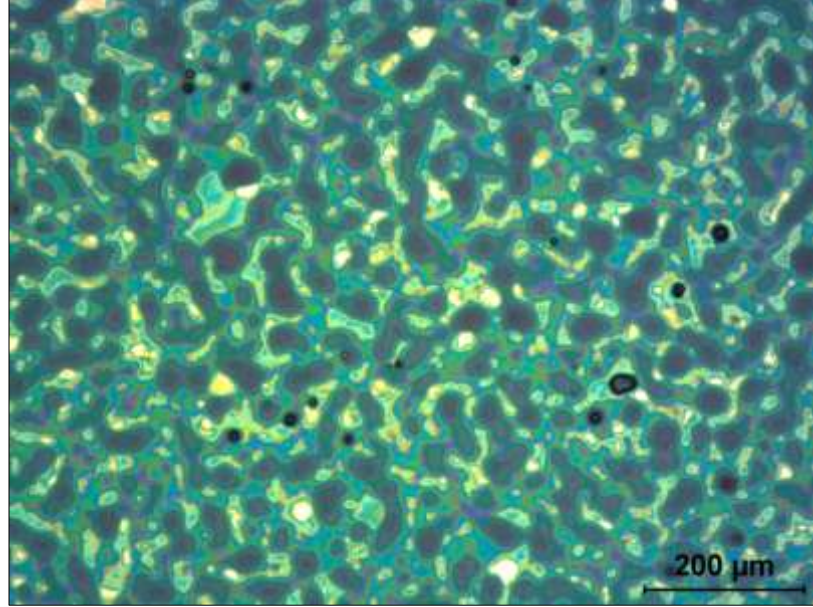


Şekil 6.79: S5 kodlu sensöre ait SEM görüntüleri (A: S5 kodlu 13 nolu bileşik ile kaplı yüzey,B:referans yüzey).

A kodlu SEM görüntüsünde yoğun beyaz ve agregasyonlu görüntü yüzeyin 13 ile kaplanmış olduğunu göstermektedir. B kodlu SEM görüntüsünde ise referans yüzeyde yer alan yoğun gri alan kaplanmamış sensör yüzeyini göstermektedir.

QCM yüzeyi üzerindeki algılayıcı moleküllerin homojen dağılımını görmek için 10 X büyütme ile optik mikroskop görüntüleri alınmıştır. Şekil 6.80’de S5 kodlu

13 nolu bileşik ile kaplanan QCM sensörünün yüzeyindeki ince filmin optik mikroskop görüntüsü verilmiştir. Bu görüntüleme sayesinde, optik mikroskop malzemelerin içyapısını inceleyerek malzeme hakkında bilgi (çatlak, korozyon, kalıntı, yorulma, tane yapısı, yapı oluşumları gibi) ve meydana gelen yapı değişikliklerini verir. Optik mikroskop 10 X ile 100 X büyütme arasında inceleme olanağına sahiptir.

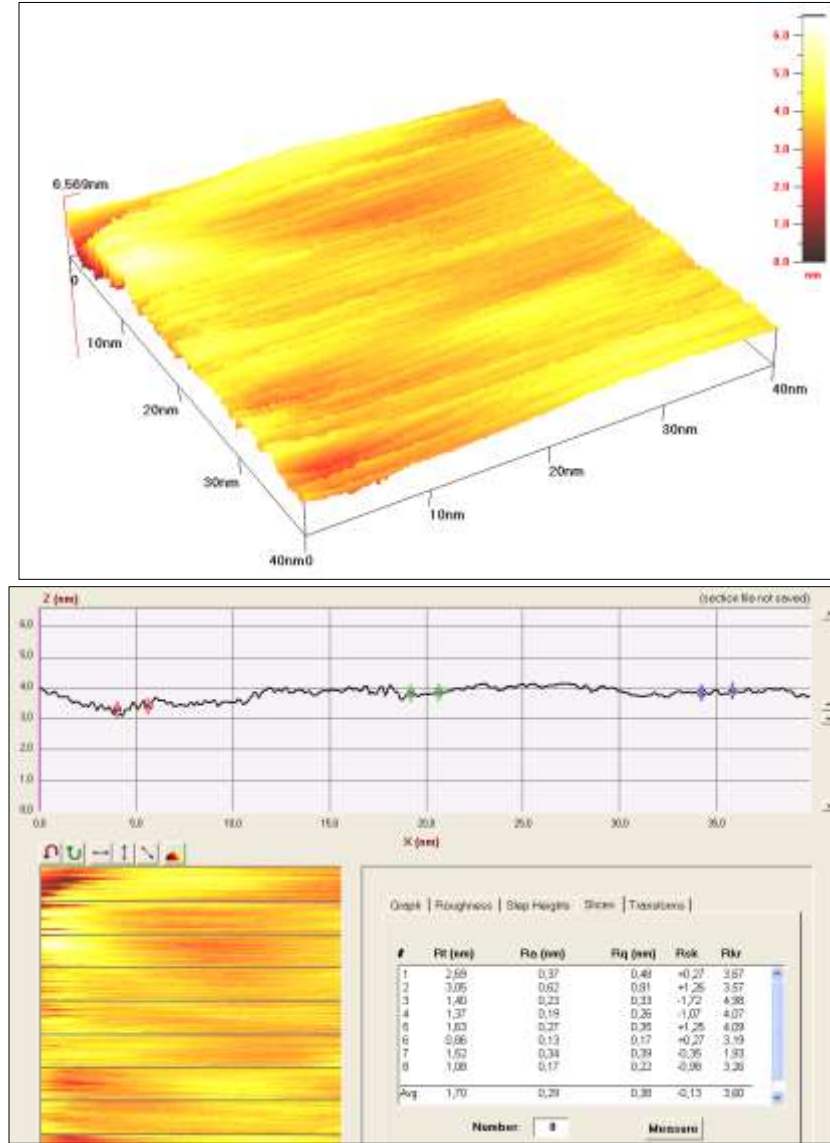


Şekil 6.80: S5 kodlu 13 nolu bileşik ile kaplanan QCM sensörün yüzeyindeki ince filmin optik mikroskop görüntüsü.

Şekil 6.80’de de görüldüğü üzere açık sarı ile olan yüzey kaplanmamış transdüser yüzeyi göstermektedir. Koyu renkli alanlar ise 13 ile kaplı yüzeyi göstermektedir.

Jet -spray tekniğiyle kaplanan filmlerin Quesant QScope AFM sisteminde 1600 m²’lik alanda non-kontakt moduyla yüzey analizi yapılmıştır. Sistemde AFM’nin titreşen probu yüzeye yaklaşarak temas etmeden mümkün olan en yakın mesafede yüzey boyunca alanı tarar. 1 Hz tarama hızı ile yüzeyde örnekleme ile görüntülenen mikroskopik topografyası elde edilir. Kuadratik ortalama pürüzlülük (R_q) ve aritmetik ortalama pürüzlülük (R_a) bütün örneklerin farklı bölgelerinin seçilen alanlarında (merkez- kenar v.b.) 8–10 tarama çizgisiyle belirlenmektedir. Kuadratik ortalama değerin tanımı; yüzey pürüzlülük profiline karşılık gelen y koordinatlarının kuadratik ortalaması şeklindedir. Aritmetik ortalama pürüzlülük ise yüzey pürüzlülük profiline

karşılık gelen y- koordinatlarının mutlak değerlerinin aritmetik ortalaması olarak ifade edilmektedir.



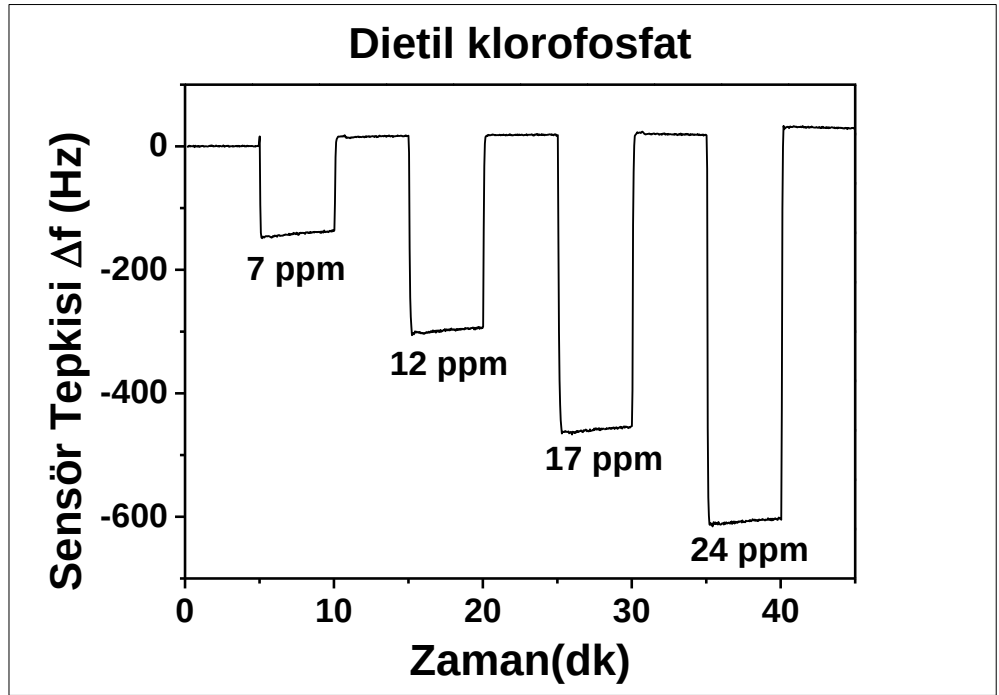
Şekil 6.81: Üst: QCM transduser yüzeyine kaplanan S5 kodlu 13 nolu ince filmin iki boyutlu AFM görüntüsü. Alt: Aynı filmin pürüzlülük profili ve morfoloji analizi.

S5 kodlu algılayıcı malzemenin iki boyutlu AFM görüntüsü Şekil 6.81’de verilmiştir. Film, sensör algılaması için uygun bir yapıya sahiptir.

6.5. Sensör Testleri

Sensör performansları değerlendirilirken farklı konsantrasyonlarda, belirlenen analitlere karşı test edilen sensörlerde oluşan negatif frekans kaymaları elde edilir. Bu

farklı konsantrasyon değerlerine göre elde edilen sensör tepkilerinin lineer regrasyon doğrularıyla kalibrasyon eğrileri oluşturulur. Ortaya çıkan kalibrasyon eğrilerindeki eğim ölçümdeki sensitivite değerlerini gösterir. Algılayıcı molekül katmanının kalınlığı sensör performansını etkilemektedir. Farklı kalınlıklarda sensör yüzeyleri kaplanarak analitlere karşı test edildiklerinde sensör sinyalinin gürültü seviyesine olan oranının minimuma indirildiği en uygun kaplama kalınlığı belirlenerek sensör testine başlanılır.



Şekil 6.82: S5 kodlu algılayıcı molekül ile kaplanan QCM sensörün artan dietil klorofosfat konsantrasyonuna karşı sensör tepkisi-zaman grafiği.

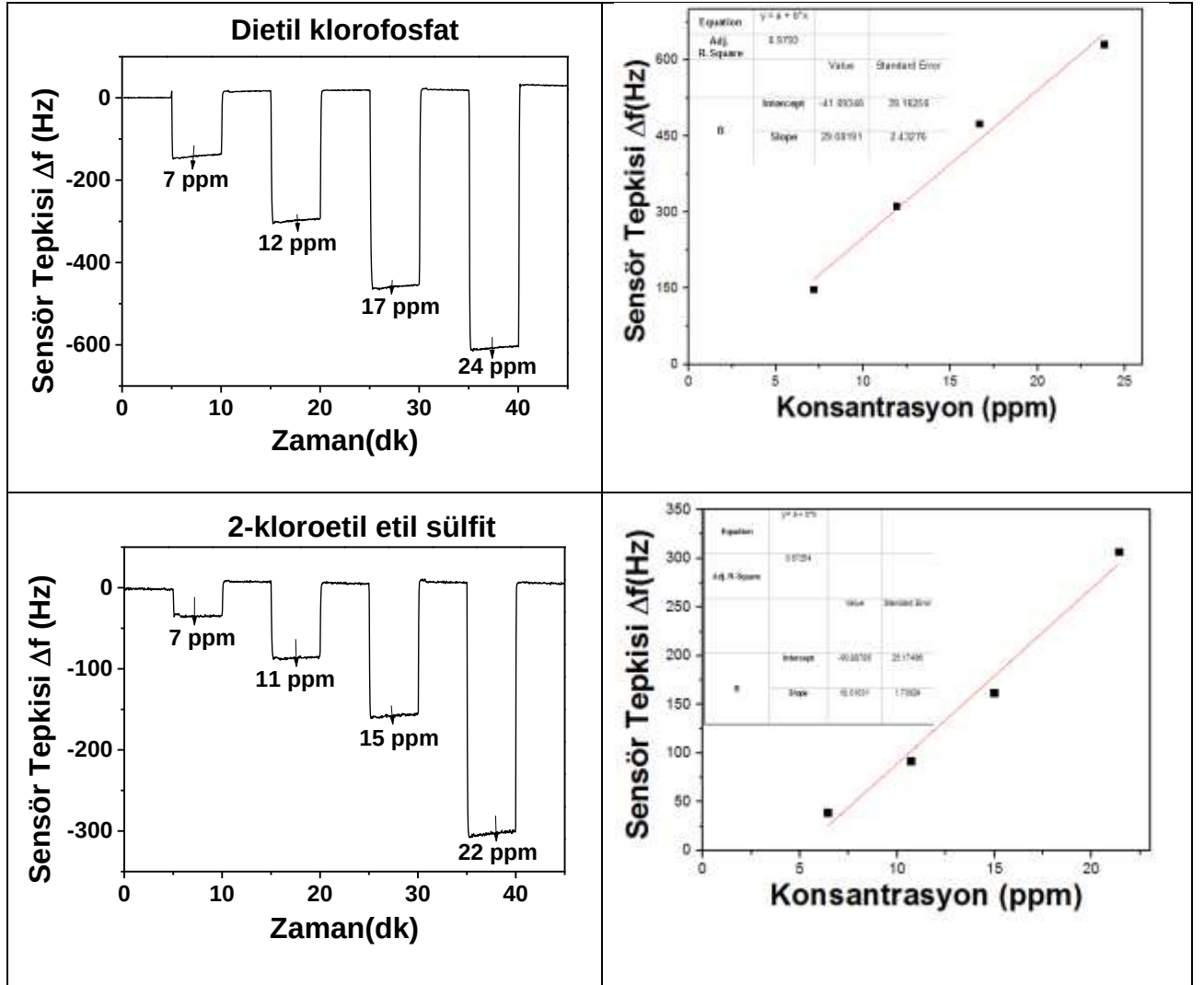
Şekil 6.82’de S5 kodlu algılayıcı molekül ile kaplanan QCM sensörün, 7–24 ppm konsantrasyon aralığında değişen dietil klorofosfat değerlerine karşı verdiği sensör tepkisi görülmektedir. 2,38 ppm’de sistemden yanıt alınamamıştır. Bu yüzden yapılan ölçüm şu şekilde tanımlanabilir: 0–5 dakika aralığında sisteme saf su verilmiş ve sensör tepkisi referans olarak alınmıştır. 5.dakikada sisteme 7 ppm dietil klorofosfat verilmiştir, sensör cevabının dengeye geldiği 10. dakikada sisteme yeniden saf su verilmiş ve sensörün başlangıç değerine saniyeler içerisinde geri döndüğü gözlenmiştir.

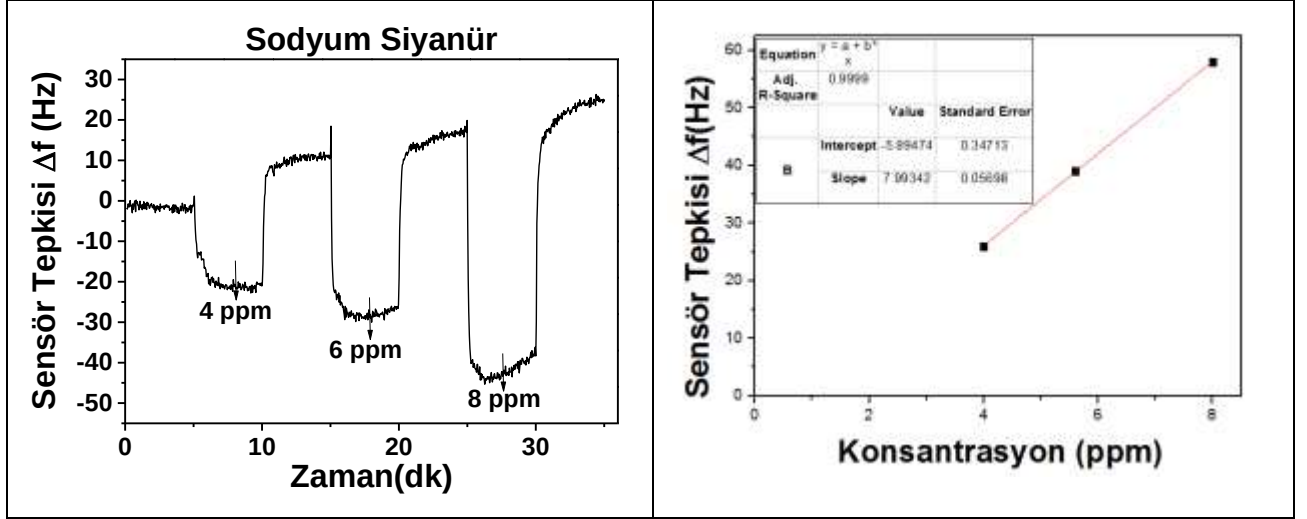
Grafikten de görüldüğü gibi başlangıç değerinde (baseline) herhangi bir kayma yoktur. 15. dakikada sisteme 12 ppm dietil klorofosfat verilmiş, konsantrasyon ilk

verilen konsantrasyon değerinin ~1.6 katına çıkarıldığında sensör cevabının da 2.10 katına çıktığı görülmüştür. 20.dakikada sisteme yeniden saf su verilmiş ve sensörün başlangıç değerine oldukça hızlı bir şekilde döndüğü gözlenmiştir. En yüksek konsantrasyon değeri olan 24 ppm sisteme 35. dakikada verilmiş ve 631 Hz cevap alınmıştır. Sensör cevabının oldukça hızlı ve tersinir olduğu görülmektedir.

6.5.1. Ölçümler

Seçilen 7 farklı analitten genel itibariyle kloroform, p-ksilen, tetrakloretilen, DMMP için hiçbir sensör tepkisi elde edilememiştir. Sensör ölçümlerine örnek olarak S5 kodlu ftalosiyanın ile kaplı sensör cevapları verilmiştir (Şekil 6.83).





Şekil 6.83: S5 kodlu Pc molekülü ile kaplanan QCM sensörün farklı analitlere karşı sensör cevapları ve karşılık gelen ölçümleme eğrileri.

Şekil 6.83’de görülen S5 kodlu algılayıcı molekülle kaplanan QCM sensörü, su içerisindeki 3 farklı analite karşı gösterdiği sensör tepkileri ve analitlerin farklı konsantrasyon değerlerine karşılık gelen sensör tepkilerinin lineer regresyon doğrusundan elde edilen kalibrasyon eğrileri görülmektedir. Sensör tepkileri, sıvı ortamda Pc kaplı QCM sensörlerin mükemmel cevap karakteristiklerini göstermektedir. Ölçümü yapılan tüm algılayıcı moleküller için başlangıç değerinin (baseline) zaman içerisindeki stabilitesi çok iyi olduğu gözlenmiştir.

S5 molekülünün sensör testlerinde kullanılan konsantrasyon aralıkları dietil klorofosfat için 7–24 ppm, 2-kloroetil etilsülfid için 7–22 ppm, siyanür için 4–8 ppm aralığındadır. Sensörler analite maruz kaldığında sensör sinyalleri 1 dk gibi kısa bir zaman içerisinde dengeye ulaşmaktadır, sensörlerler dengeye ulaştıktan sonra ölçüm hücresine gönderilen saf su ile sensörler yine çok kısa zamanda başlangıç değerlerine geri dönmektedirler.

S5 kodlu Pc molekülü kaplı QCM sensör sinyalleri test edilen en yüksek konsantrasyon değeri için yaklaşık 631 Hz’e kadar ulaşmaktadır. Sensör sinyalleri analitin artan konsantrasyon değerleri ile lineer olarak artmaktadır.

Şekil 6.83’de sağ tarafta analitlerin farklı konsantrasyon değerlerine karşılık gelen sensör tepkilerinin lineer regresyon doğrusundan elde edilen kalibrasyon eğrileri görülmektedir. Sensörler, performanslarında bir değişiklik gözlenmeden haftalar boyunca tekrarlanan testler için kullanılmıştır. Bunun yanı sıra sensörlerin yeniden üretilebilirliği test edilmiştir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

7.1. Sentez ve Karakterizasyon

Tamamlanan bu tezin amaçlarından biri olan; PDT ile kanser tedavisine yönelik ışığa duyarlı molekül olarak kullanılabilme potansiyeline sahip yeni 8, 9 ve 10 numaralı ftalosyanin türevlerinin sentezi, PDT'ye uygunluğu yönünden fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi ve *in vitro* anti-kanser çalışmalarının yapılmasıydı. Ftalosyanin moleküllerinin anti-kanser etkisini artırmak için Pc halkası, kanserli hücrelerin çoğalmasını engelleyen HDAC inhibitör türevi olan 4 bileşiği ile süstitüe edilmiştir. Böylece hem PDT hem de kemoterapi etkisi ile kanserli hücrelerin ölüm oranının artırılması hedeflenmiştir. Bu amaca uygun olarak ilk aşamada, literatürde yer alan ve HDAC inhibitörü olarak kanserli hücrelerin çoğalmasını engelleme potansiyeline sahip 4 molekülü [4] sentezlenmiştir. Sonrasında 4 molekülü SiCl_2Pc ile reaksiyona sokularak, eksensel konumda HDAC inhibitörü ile süstitüe edilmiş Si(IV) ftalosyanin türevi (10) elde edildi. 3-nitroftalonitril ile 4 reaksiyona sokularak, literatürde olmayan yeni ftalonitril türevi (5) elde edildikten sonra bu ftalonitril türevinden yeni Zn(II) türevi (8) ve In(III) türevi (9) elde edilmiştir. Kimyasal sensör uygulamaları kapsamında 6 ve 7 numaralı ftlonitril türevleri sentezlenmiş ve bu türevler kullanılarak 11-16 ftalosyanin bileşikleri sentezlenmiştir.

Tez kapsamında elde edilen ve literatürde yer almayan moleküllerin yapıları, çeşitli spektrofotometrik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen bulgular önerilen yapıları doğrulamaktadır.

7.2. PS Olarak Sentezlenen 8, 9 ve 10 Numaralı Ftalosiyanın Türevlerinin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikler

Tablo 7.1: 8, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin DMF'deki fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri.

Bileşik	Absorbans $\lambda_{\max}$, (nm)	Emisyon $\lambda_{\max}$, (nm)	Stokes kayması Δ_{Stokes} , (nm)	Φ_F	τ_F (ns)	Φ_Δ
8	380, 610, 680	698	12	0.1	3.14	0.57
9	350, 645, 680	710	15	0.02	4.28	0.57
10	350, 604, 672	676	8	0.05	4.91	0.68

Tez kapsamında sentezlenen 8, 9 ve 10 numaralı bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarındaki absorpsiyon değerleri incelendiğinde, absorpsiyon dalga boylarının birbirine çok yakın değerlerde olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde bileşiklerin emisyon maksimum değerleri karşılaştırıldığında ise en yüksek floresans emisyon dalga boyuna sahip bileşiğin 9 numaralı bileşik olduğu görülmüştür. Bununla birlikte en yüksek Stokes kayması değeri de yine 9 numaralı bileşiğe aittir. Bileşiklerin singlet oksijen kuantum verimleri karşılaştırıldığında; en yüksek singlet oksijen verimini 10 numaralı bileşiğin gösterdiği ve 10 bileşiğinin literatürde bulunan Si(IV)Pc türevlerine göre yüksek singlet oksijen verimine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle bu bileşik fotodinamik terapi uygulamalarında alternatif olarak gelecek vaad etmektedir. Bileşiklerin DMF'deki fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri Tablo 7.1'de verilmiştir.

7.3. *In vitro* Kanser Çalışmaları

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında (melanom olmayan deri kanseri haricinde) en yaygın görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinin ardından ikinci sıradadır [37]-[38]. 2017 yılında 250.000 yeni meme kanseri tanısı koyulmuş olup tüm kadınların %12'sinin ömürleri boyunca bir kez meme kanserine yakalanacağı tahmin edilmektedir. Meme kanseri tedavisinde klinik etkinliği

değerlendirilen ilk PDT ajanı, bir hematoporfirin türevi olan Photofrin olup %50 başarı oranı göstermiştir. Günümüzde PDT hem solid meme tümörleri hem de yüzeysel metastazların tedavilerinde kullanılmakta olup özellikle kemoterapi ve radyoterapi ile kombine kullanımlarda umut vadeden sonuçlar sunmaktadır.

Tez kapsamında değerlendirilen tüm bileşikler, karanlık koşullarda toksisite göstermemiştir. 500 mJ optik dozda ışık maruziyetini takiben bileşiklerin double pozitif MCF-7 ile triple negatif MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatları ile sağlıklı insan endotel hücre hattı (HUVEC) IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. İlgili IC₅₀ değerlerinin uygulanmasını takiben yapılan Annexin V/Propidyum İyodid boyaması, tüm bileşiklerin hücre canlılığını anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir.

Bileşikler arasında yapılan karşılaştırma, bileşik 8 ve 9 uygulanan hücrelerde HUVEC'lerin canlılığının MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerine kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, elde etmiş olduğumuz veriler, tez kapsamında sentezlenmiş üç bileşikden özellikle bileşik 10, sağlıklı HUVEC hücrelerine belirgin derecede daha az penetre olmuş ve yine MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri üzerinde canlılığı sağlıklı hücrelere kıyasla anlamlı seviyede daha fazla azaltmıştır.

7.4. Sensör Karakteristiklerinin İncelenmesi

7.4.1. Sensitivite (Duyarlılık)

Sensör performanslarının değerlendirilebilmesi için farklı konsantrasyonlardaki analitlere karşı test edilen sensörlerde gerçekleşen negatif frekans kaymaları elde edilmiştir. Farklı konsantrasyon değerlerine karşılık gelen sensör tepkilerinin lineer regresyon doğrusundan kalibrasyon eğrileri elde edilerek kalibrasyon eğrilerinin eğimi sensitivite değerlerini göstermektedir (Tablo 7.2).

Tablo 7.2: Farklı analitlere karşı test edilen sensörlerin sensitivite değerleri (Hz/ppm).

	Sensitivite(Hz/ppm)					
	Algılayıcı					
Analit	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Kloroform	–	–	–	0,03	–	–
P-ksilen	–	–	–	–	–	–
Tetrakloretilen	–	–	–	–	–	–
2-kloroetil etil sülfid	18,2	15,2	–	14	18	12,8
Dietil klorofosfat	19	18,8	–	27,5	29	30,3
Sodyum siyanür	9,3	11	–	8	8	8,3
DMMP	–	–	–	–	–	–

Sensörler arasında kıyaslama yapılabilmesi için kaplama miktarı 1 kHz olarak alınmıştır. Sensör ölçümlerindeki en önemli iki parametre; sensitivite ve seçiciliktir. Ancak sensitivite ile seçicilik her zaman doğru orantılı değildir. Bir analit için en yüksek sensitiviteyi gösteren bir sensör aynı oranda yüksek bir seçicilik göstermeyebilir.

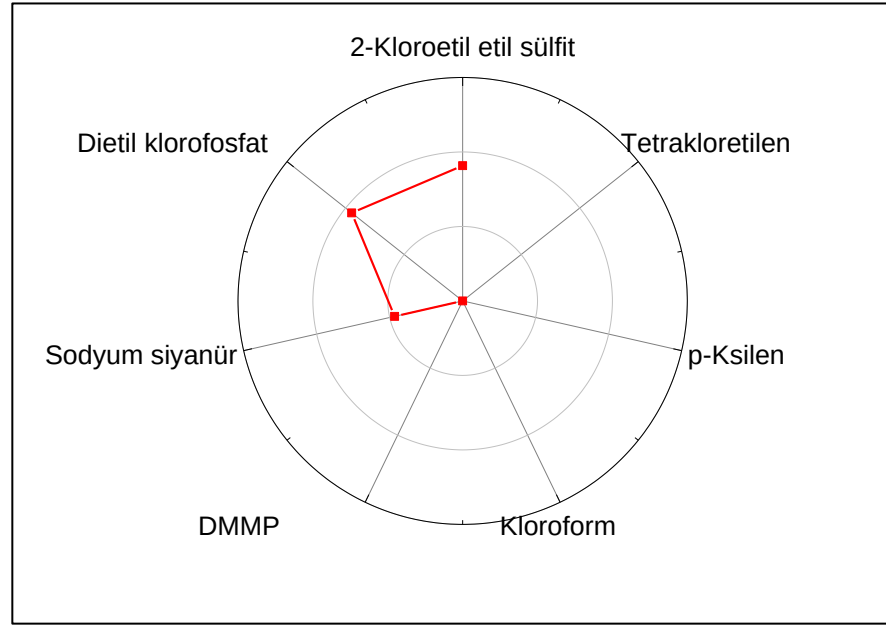
Tüm sensörler için genel eğilim KBRN ajanları simulanları arasında siyanüre karşı daha düşük sensitivite ve dietil klorofosfat ve 2-kloroetil etilsülfid'e karşı daha yüksek sensitivite gösterme şeklindedir.

VOC'lar (tetrakloretilen,p-ksilen,kloroform) bu 6 algılayıcı moleküle karşı en yüksek konsantrasyonlarında bile çok düşük tepkiler vermişlerdir. Sudaki hedef analitleri algılarken VOC'lar interfere malzemeler olarak değerlendirildiği için düşük cevaplar elde edilmesi avantajdır.

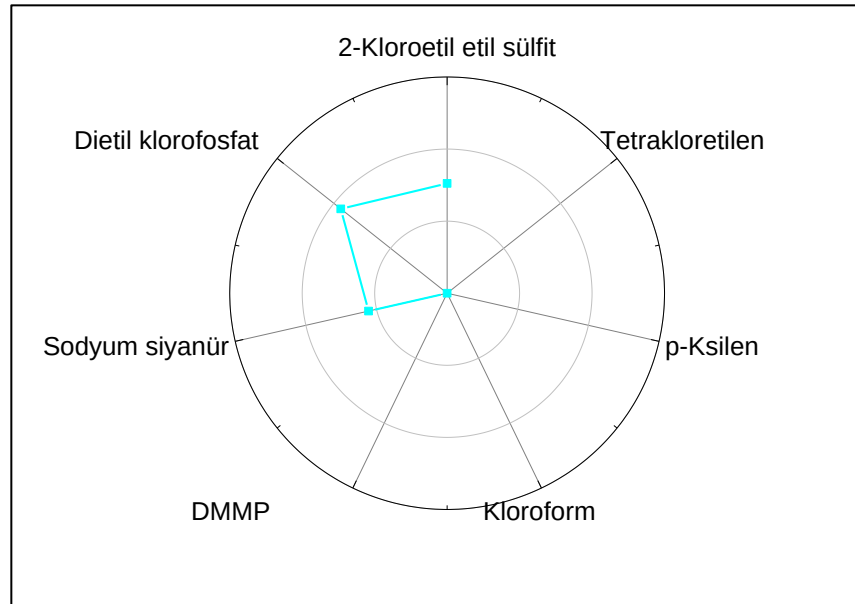
Dietil klorofosfat bütün analitlerin içerisinde en yüksek sensitiviteye sahip olandır. S4, S5 ve S6 sensörlerindeki sensitivite değerleri diğer analitlerin yaklaşık 2 katı şeklindedir. 2-kloroetil etilsülfid, dietil klorofosfattan sonra en iyi sensitive değerlerini veren analittir. 2-kloroetil etil sülfid için S1 ve S5'teki sensitivite değerleri yüksektir. Dietil klorofosfat için en uygun sensörün S6 olduğu yorumu yapılabilir. 2-kloroetil etilsülfid içinse S1'in en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu söyleyenebilir. S6 ve S4 dışında diğer sensörler florlu süstitüe grupların simetrik ve asimetric yapıları şeklindedir. S3 tersiyer süstitüe grup olup simetrik haldedir. S3 ölçülen

analitlere karşı çok düşük sensör yanıtı vermiştir. S2 sensörü sodyum siyanür için en yüksek sensitiviteye sahip sensördür. Tüm analitler için sensitivite değerleri değerlendirildiğinde S5'in en yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir.

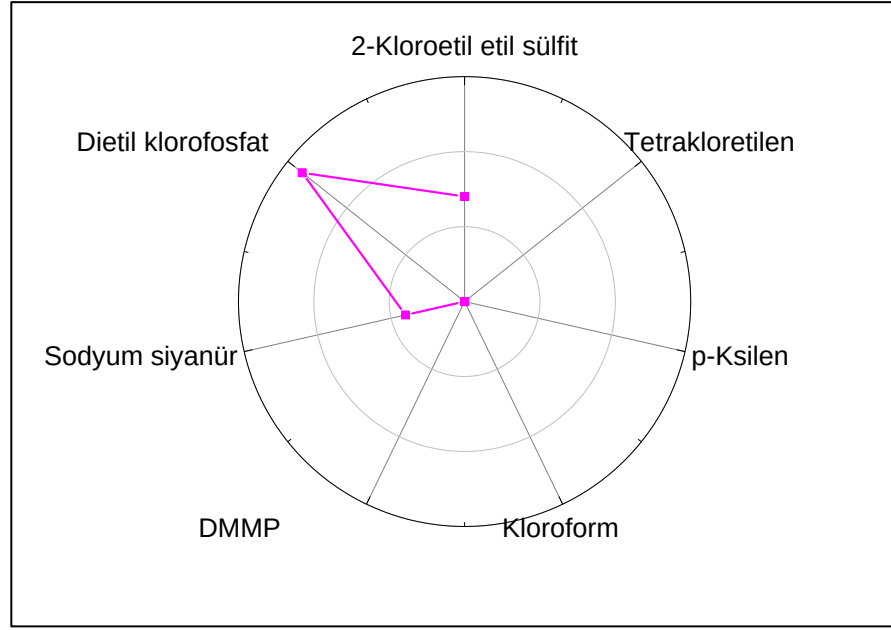
Algılayıcı moleküllerinin sensitivite değerleri ve analitlere karşı gösterdikleri sensitivite polar grafikler çizilerek de incelenmiştir.



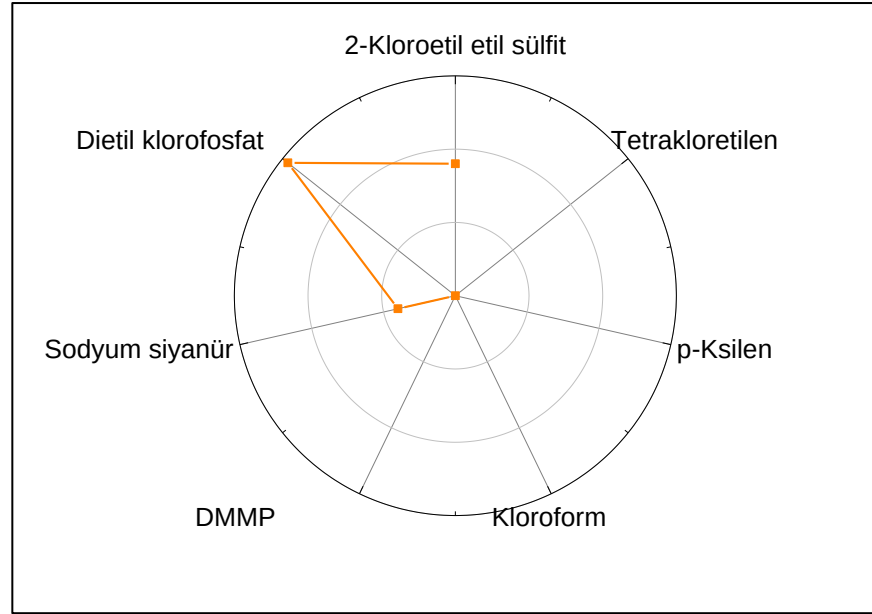
Şekil 7.1: S1 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.



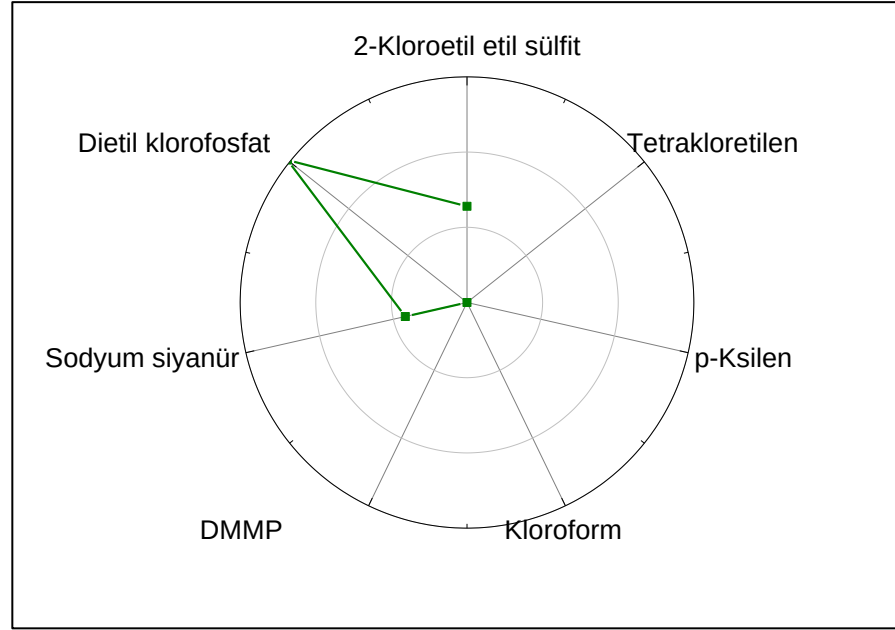
Şekil 7.2: S2 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.



Şekil 7.3: S4 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.



Şekil 7.4: S5 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.



Şekil 7.5: S6 kodlu molekül ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.

Genel olarak tüm bileşikler 2-kloroetil etilsülfid ve dietil klorofosfat'a karşı yüksek duyarlılık gösterirken, tetrakloretilen, p-ksilen ve DMMP'ye karşı az duyarlılık göstermektedirler. (Şekil 7.1, Şekil 7.2, Şekil 7.3, Şekil 7.4 ve Şekil 7.5)

Ancak tüm analitlere karşı olan duyarlılıklar karşılaştırıldığında birbirlerine göre bazı küçük farklılıklar vardır. S4 kodlu sensörde kloroform düşüğe olsa bir sensitivite değerine sahiptir. Diğer sensörlerde kloroform'a karşı bir sensitivite değeri elde edilememiştir. Sodyum siyanür bütün sensörlerde 8-11 Hz/ppm aralığında sensitivite göstermiştir. S1 ve S2 sensörlerinde dietil kloro fosfat ve 2 kloroetil etil sülfid diğer sensör moleküllerine göre daha düşük hassasiyet göstermektedirler.

7.4.2. Algılama Limiti Değerleri

Sensörlerin algılama limitleri değerleri hesaplanırken, başlangıç değerinin gürültü seviyesi ve sensörlerin sensitive değerleri kullanılır. Bir sensörün verdiği tepki değeri sensörün gürültü miktarının 3 katı olduğunda bunu sensör tepkisi olarak tanımlayabiliriz. Sensörler için belirlenen gürültü miktarının seviyesi 1 Hz'dir, bu durumda sensörlerin analite karşı verdiği 3 Hz'lik cevap tepki olarak kabul edilir.

Sensörlerin, sensitivite değerleri kullanılarak kaç ppm konsantrasyondaki analite 3 Hz cevap vereceği bulunarak algılama limit değerlerinin hesaplaması

yapılmıştır. Tablo 7.3’de 3 Hz için çeşitli analitlere karşı test edilen tüm sensörlerin algılama limit değerleri verilmektedir.

Tablo 7.3: Sensörlerin algılama limit değerleri (ppm).

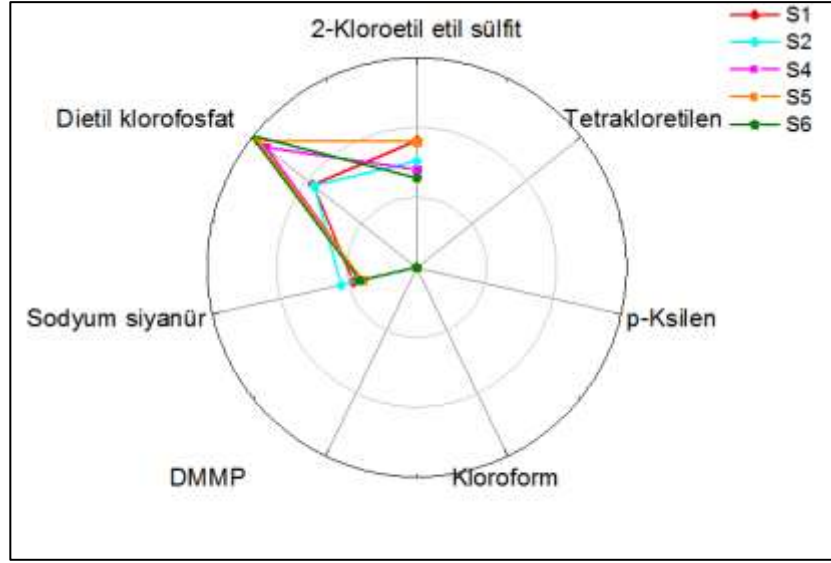
	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Analit						
Kloroform	-	-	-	100	-	-
Sodyum siyanür	0,32	0,26	-	0,37	0,37	0,25
Dietil klorofosfat	0,15	0,15	-	0,10	0,10	0,09
2-kloroetil etilsülfit	0,16	0,19	-	0,21	0,16	0,23

Geliştirilen sensörler ile kimyasal savaş ajanları simülanlarına karşı 1 ppm’den düşük algılama limit değeri elde edilebilmektedir.

7.4.3. Seçicilik

Ftalosiyaninlerinin merkez metal iyonlarının, süstitüe grup sayılarının, süstitüe grup türlerinin ve süstitüe grup pozisyonlarının değişmesi, molekülde ve kristal yapıda fiziksel ve kimyasal değişimlere yol açmaktadır. Burada meydana gelen değişimler de sensitivite ve seçicilik açısından önemlidir.

Aşağıdaki grafikte (Şekil 7.6) bütün sensör moleküllerinin tek bir polar plot grafikte gösterimi verilmektedir.



Şekil 7.6: S1, S2, S4, S5 ve S6 nolu moleküller ile kaplanan QCM sensörün analitlere karşı olan sensitivite değerlerinin polar plot grafiği.

Şekil 7.6' da S1 ve S2 sensörleri diğer algılayıcı moleküllere göre farklılık göstermektedir. S1 ve S2 aynı sübstitüe gruba sahip farklı metal iyonlarını içermektedir. Bu durumda sensör ölçümleri karşılaştırıldığında, metal etkisinin seçiciliği etkilemediği görülmektedir. Diğer algılayıcı molekülleri aynı metal iyonuna sahip farklı sübstitüe grupları ve pozisyonları içermektedir. S1 ve S2 sensörlerine göre sübstitüe gruplarında daha az floro alkoksi grup yer almaktadır. S4, S5 ve S6 sensörleri için farklı sübstitüe grup ve pozisyonlara sahip olmaları seçiciliği büyük ölçüde etkilememektedir.

Algılayıcı moleküller, VOC'ların (tetrakloretilen,p-ksilen,kloroform) en yüksek konsantrasyonlarında bile çok düşük tepkiler vermişlerdir. Geliştirilen sensörler VOC'lara karşı seçiciliğinden ziyade, zaten algılanması hedeflenen KBRN ajanları simülanları için seçiciliği daha önemlidir.

7.4.4. Cevap Süreleri

Bir analitin en yüksek konsantrasyon değerinin sensör hücreğine gönderildiği andan itibaren sensörün %95 oranında dengeye ulaştığı ana kadar geçen süre, sensörlerin cevap süresini belirlemektedir.En uzun cevap süresi S6 sensörünün dietil klorofosfata karşı test edilmesi sırasında elde edilmiştir. Cevap sürelerinin sensörün sensitivitesiyle doğrudan ilişkisi yoktur. Sensörlerin cevap süresi ve başlangıç değerine geri dönüş süreleri en fazla 1 dakikadır.

7.5. Kimyasal Sensör Çalışmaları

QCM sensörlerin gaz ölçümleri uygulamalarında çok sayıda çalışma olmasına rağmen, sıvı çözeltilerdeki zehirli kirleticilerin doğrudan tespitinde literatürde az sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında kimyasal sensör olma potansiyeline sahip sentezlenen yeni ftalosiyanın bileşiklerinin algılayıcı malzeme olarak kullanıldığı QCM sensörlerinin sudaki düşük konsantrasyondaki kimyasal savaş ajanlarının simülantları [dietil klorofosfat, DMMP(sinir ajanı simülantı), 2-kloroetil etil sülfid(yakıcı ajan simülantı), NaCN(kan zehirleyici)) ve çeşitli uçucu organik maddelerin (tetrakloretilen, p-ksilen ve kloroform)] algılanması için uygun bir kimyasal sensörler olduğu yapılan sensör ölçümleri sonucu gösterilmiştir.

Sensör ölçümleri için floro alkoksi (florlu), polialkoksi ve tersiyer süstitüe grupların farklı konfigürasyonlarda yapılandıkları ve 2 farklı metal iyonun (Zn^{+2} ve Co^{+2}) merkez metali olarak seçildiği toplam 6 ftalosiyanın molekülü belirlenmiştir.

Bu ftalosiyanın moleküllerinin seçilmesinin nedeni, aynı metal iyonlarına sahip ancak süstitüent olarak hidrofobik ve hidrofilik grupların etkilerini gözlemlemek için sentezlenen ftalosiyanın türevlerinin, asimetrik grup etkisini (hidrofobik ve hidrofilik olarak) ve farklı merkez metal iyonlarının sensör duyarlılığı üzerindeki etkisinin incelenmesi idi. Metal etkisinin, süstitüe grup ve pozisyon etkisinin sensör sensitivitesini ve seçiciliğini büyük ölçüde etkilemediği görülmektedir.

Sensörler arasından bütün analitlere karşı çok düşük yanıt veren sadece S3 sensörüdür. Burada süstitüe gruplar içerisinde tersiyer süstitüe grubun simetrik pozisyonunun (S3 nolu sensör) sensör performansı açısından etkin olmadığı yorumu yapılabilir. Çünkü asimetrik pozisyonda (S4 nolu sensör) göstermiş olduğu sensör performansı daha iyidir.

Sensör ölçümlerinde için genel eğilim KBRN ajanları simulanları arasında siyanüre karşı daha düşük sensitivite, dietil klorofosfat ve 2-kloroetil etilsülfid'e karşı daha yüksek sensitivite gösterme şeklindedir.

Bu 6 algılayıcı molekül ile elde edilen sensörler VOC'lara karşı en yüksek konsantrasyonlarında bile çok düşük tepkiler vermişlerdir. Sudaki hedef analitleri algılarken VOC'lar interfere malzemeler olarak değerlendirildiği için düşük cevaplar elde edilmesi avantajdır. Çünkü hedeflenen KBRN ajanları simulanları için seçicilikleri daha önemlidir. Dietil klorofosfat için en uygun sensörün S6 olduğu

yorumu yapılabilir. S2 sensörü NaCN için bu tez kapsamında en yüksek seçiciliğe sahip olmasından dolayı en uygun sensördür.

Tüm analitler için sensitivite değerleri değerlendirildiğinde S5'in en yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak sentezlenen 6 adet ftalosiyanın türevlerinin her biri QCM yüzeyi için uygun algılayıcı moleküllerdir. Sensitiviteleri ve seçicilikleri oldukça iyi olup, bu tez çalışması ile sensör uygulamaları için algılayıcı malzeme olarak uygun adaylar oldukları kanıtlanmıştır. Sensör moleküllerinin her biri için sensör tepkisi, sensitivite, seçicilik ve tekrarlanabilirlik anlamında hiçbir sorun yaşanmamıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Anand S., Ortel B. J., Pereira S. P., Hasan T., Maytin E. V., (2012), "Biomodulatory approaches to photodynamic therapy for solid tumors", *Cancer letters*, 326(1), 8-16.
- [2] Lo P. C., Rodríguez-Morgade M. S., Pandey R. K., Ng D. K., Torres T., Dumoulin F., (2020), "The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer", *Chemical Society Reviews*, 49(4), 1041-1056.
- [3] Hrzenjak A., Moinfar F., Kremser M. L., Strohmeier B., Staber P. B., Zatloukal K., Denk H., (2006), "Valproate inhibition of histone deacetylase 2 affects differentiation and decreases proliferation of endometrial stromal sarcoma cells", *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(9), 2203-2210.
- [4] Patil V., Sodji Q. H., Kornacki J. R., Mrksich M., Oyelere A. K., (2013), "3-Hydroxypyridin-2-thione as novel zinc binding group for selective histone deacetylase inhibition", *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(9), 3492-3506.
- [5] Lau J. T., Lo P. C., Fong W. P., Ng D. K., (2012), "A zinc (II) phthalocyanine conjugated with an oxaliplatin derivative for dual chemo-and photodynamic therapy", *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(11), 5446-5454.
- [6] Sodji Q. H., Patil V., Kornacki J. R., Mrksich M., Oyelere A. K., (2013), "Synthesis and structure–activity relationship of 3-hydroxypyridine-2-thione-based histone deacetylase inhibitors", *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(24), 9969-9981.
- [7] Richardt A., Hülseweh B., Niemeyer B., Sabath F. (Eds.), (2013), "CBRN protection: Managing the threat of chemical, biological, radioactive and nuclear weapons", John Wiley & Sons.
- [8] Eddaif L., Shaban A., Telegdi J., (2019), "Sensitive detection of heavy metals ions based on the calixarene derivatives-modified piezoelectric resonators: a review", *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 99(9), 824-853.
- [9] Bielecki M., Witkiewicz Z., Rogala P., (2020), "Sensors to Detect Sarin Simulant", *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1-13.
- [10] Bohrer F. I., Colesniuc C. N., Park J., Ruidiaz M. E., Schuller I. K., Kummel A. C., Trogler W. C., (2009), "Comparative gas sensing in cobalt, nickel, copper, zinc, and metal-free phthalocyanine chemiresistors", *Journal of The American Chemical Society*, 131(2), 478-485.

- [11] Palmer I., (2004), "The psychological dimension of chemical, biological, radiological and nuclear (CBRN) terrorism", *BMJ Military Health*, 150(1), 3-9.
- [12] Kessel D., (2004), "Photodynamic therapy: from the beginning", *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1(1), 3-7.
- [13] Agostinis P., Berg K., Cengel K. A., Foster T. H., Girotti A. W., Gollnick S. O., Golab J., (2011), "Photodynamic therapy of cancer: an update", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(4), 250-281.
- [14] Calixto G. M. F., Bernegossi J., De Freitas L. M., Fontana C. R., Chorilli M., (2016), "Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review", *Molecules*, 21(3), 342.
- [15] Nyokong T., Ahsen V. (Eds.), (2012), "Photosensitizers in medicine, environment, and security", Springer Science & Business Media.
- [16] Urbani M., Ragoussi M. E., Nazeeruddin M. K., Torres T., (2019), "Phthalocyanines for dye-sensitized solar cells", *Coordination Chemistry Reviews*, 381, 1-64.
- [17] Perevalov V. P., Vinokurov E. G., Zuev K. V., Vasilenko E. A. Tsivadze A. Y., (2017), "Modification and application of metal phthalocyanines in heterogeneous systems", *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, 53(2), 199-214.
- [18] ARSLAN S., (2016), "Phthalocyanines: Structure, Synthesis, Purification and Applications", *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*, 6(2/2), 188-197.
- [19] Gürek A. G., Hirel C., (2011), "Recent developments of synthetic techniques for porphyrins, phthalocyanines and related systems", *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, 47-120.
- [20] Kako M., Hammad K., Mitani S., Arbon P., (2018), "Existing approaches to chemical, biological, radiological, and nuclear (CBRN) education and training for health professionals: findings from an integrative literature review", *Prehospital and Disaster Medicine*, 33(2), 182.
- [21] Purpura P. P., (2013), "Terrorism and Homeland Security. Security and Loss Prevention", Elsevier, 425–473.
- [22] Thavaselvam D., Flora S. S., (2014), "Chemical and biological warfare agents", In *Biomarkers in Toxicology* (pp. 521-538), Academic Press.
- [23] Kimyasal Biyolojik Radyolojik Nükleer Tehditler, (2021), <https://www.afad.gov.tr/kbrn/kimyasal-olaylarin-tarihcesi>, (Erişim Tarihi: 29/01/2021).

- [24] Wenger E., Police A. F., “Hazardous materials: Chemical biological radiological And nuclear”, In 16th International Forensic Science Symposium Interpol–Lyon 5 th-8 th October 2010 Review Papers (Vol. 609, p. 524).
- [25] Yuwono A. S., Lammers P. S., (2004), “Odor pollution in the environment and the detection instrumentation”, *Agricultural Engineering International: CIGR Journal*.
- [26] Dickert F. L., Lieberzeit P. A., (2006), “Imprinted polymers in chemical recognition for mass-sensitive devices”, In *Piezoelectric Sensors* (pp. 173-210). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [27] Lamkin-Kennard K. A., Popovic M. B., (2019), “Sensors: Natural and Synthetic Sensors”, *Biomechatronics*, 81.
- [28] Perrot H., (2012), “Piezoelectric Transduction (QCM)”, *Chemical Sensors and Biosensors*, 71-91.
- [28] Yang L. (Ed.), (2020), “Techniques for corrosion monitoring”, Woodhead Publishing.
- [30] Harbeck M., Erbahar D. D., Gürol I., Musluoğlu E., Ahsen V., Öztürk Z. Z., (2010), “Phthalocyanines as sensitive coatings for QCM sensors operating in liquids for the detection of organic compounds”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 150(1), 346-354.
- [31] Erbahar D. D., Harbeck M., Gürol I., Gümüş G., Musluoğlu E., Öztürk Z. Z., Ahsen V., (2013), “Zinc phthalocyanines with fluorinated substituents for direct sensing of carbamate and organophosphate pesticides in water”, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 17(10), 989-995.
- [32] Casilli S., Malitesta C., Conoci S., Petralia S., Sortino S., Valli L., (2004), "Piezoelectric sensor functionalised by a self-assembled bipyridinium derivative: characterisation and preliminary applications in the detection of heavy metal ions", *Biosensors and Bioelectronics*, 20(6), 1190-1195.
- [33] Nonaka M., Ikeda H., Inokuchi T., (2002), “Effect of combined photodynamic and chemotherapeutic treatment on lymphoma cells in vitro”, *Cancer letters*, 184(2), 171-178.
- [34] Metz J., Schneider O., Hanack M., (1984), “Synthesis and properties of substituted (phthalocyaninato)-iron and-cobalt compounds and their pyridine adducts”, *Inorganic Chemistry*, 23(8), 1065-1071.
- [35] Atilla D., Saydan N., Durmuş M., Gürek A. G., Khan T., Rück A., Ahsen V., (2007), “Synthesis and photodynamic potential of tetra- and octa-triethyleneoxysulfonyl substituted zinc phthalocyanines”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 186(2-3), 298-307.

- [36] Kobayashi N., Higashi R., Ishii K., Hatsusaka K., Ohta K., (1999), “Aggregation, complexation with guest molecules, and mesomorphism of amphiphilic phthalocyanines having four-or eight tri (ethylene oxide) chains”, *Bulletin of The Chemical Society of Japan*, 72(6), 1263-1271.
- [37] DeSantis C. E., Ma J., Gaudet M. M., Newman L. A., Miller K. D., Goding Sauer A., Siegel R. L., (2019), “Breast cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 69(6), 438-451.
- [38] Fitzmaurice C., Abate D., Abbasi N., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdel-Rahman O., Derakhshani A., (2019), “Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study”, *JAMA Oncology*, 5(12), 1749-1768.

ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Karabük’te doğan Aysel Günay ilk,orta ve lise öğrenimini Kocaeli’de tamamlamıştır. 2016 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği bölümünden mezun olmuştur. 2018 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim dalı Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma (KBRN) programında yüksek lisans eğitimine başlamıştır. Bu süre zarfında Tübitak tarafından desteklenen 118Z693 numaralı, “Kemo- ve Fotodinamik Terapi İle Kanser Tedavisi İçin Histone Deasetilaz İnhibitörü İle Süstitüe Yeni Ftalosiyanın Türevleri” başlıklı projede proje asistanı olarak görev almıştır. Daha sonra Tübitak tarafından desteklenen 117H001 numaralı BİYOSAV projesinde proje asistanı olarak görev almıştır.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

Aru B., Günay A., Şenkuytu E., Yanıkkaya Demirel G., Gürek A. G., Atilla D., (2020), “A Translational Study of a Silicon Phthalocyanine Substituted with a Histone Deacetylase Inhibitor for Photodynamic Therapy”, ACS Omega 5(40), 25854-25867.

Günay A., Aru B., Yanıkkaya Demirel G., Gürek A. G., Atilla D., (2019), “Kemo-fotodinamik Terapi İle Kanser Tedavisi İçin Histone Deasetilaz İnhibitörü İle Sübstitüe Yeni Si(IV) Ftalosiyenin Türevi”, Yıldız Teknik Üniversitesi 31. Kimya Kongresi Poster Sunumu, İstanbul, 10-13 Eylül.