

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**AKSİYAL DİSÜBSTİTÜE SİLİSYUM(IV), PERİFERAL TETRA SÜBSTİTÜE
BAKIR(II), MANGAN(III) FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE BAZI
ENZİMLERE KARŞI İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Berivan Arın ÖZTÜRMEN

ARALIK 2022
TRABZON



**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**AKSİYAL DİSÜBSTİTÜE SİLİSYUM(IV), PERİFERAL TETRA SÜBSTİTÜE
BAKIR(II), MANGAN(III) FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE BAZI
ENZİMLERE KARŞI İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ**

Berivan Arın ÖZTÜRMEN
ORCID :

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“YÜKSEK LİSANS (KİMYA)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 01/12/2022
Tezin Savunma Tarihi : 20/12/2022

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU
ORCID :

ÖNSÖZ

Bu tezin sentez aşamaları Fen Fakültesi Kimya Bölümünde, enzim inhibisyon çalışmaları ise Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana yardımını esirgemeyen, her koşulda destek olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmasında sentezi gerçekleştirilen ftalosiyanın bileşiklerinin enzim inhibisyon çalışmalarını gerçekleştiren değerli hocam Doç. Dr. Burak BARUT'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan değerli arkadaşım Hüseyin BAŞ'a, tüm kahrımı, nazımı çeken her şartta yardımına koşan Seçil SARI'ya, eğitim hayatım boyunca tüm desteklerini benden esirgemeyen, maddi ve manevi her zaman yanımda olan sevgili annem, anneannem, kardeşim ve dayıma ve en önemlisi yanımda olmasa da görmesem de her an kalbimde olan Yüksek Elektrik Elektronik Mühendisi Pilot Albay rahmetli babam Hasan ÖZTÜRMEN'e minnetlerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Berivan Arın ÖZTÜRMEN
Trabzon, 2022

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Aksiyal Disüstitüe Silisyum(IV), Periferal Tetra Süstitüe Bakır(II), Mangan(III) Ftalosiyanınların Sentezi Ve Bazı Enzimlere Karşı İnhibisyon Özellikleri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU’nun sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 25/12/2022

Berivan Arın ÖZTÜRMEN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Makrosiklik Bileşikler	2
1.3. Ftalosiyeninler	2
1.3.1. Ftalosiyeninlerin Yapısı.....	2
1.4. Ftalosiyeninlerin Genel Özellikleri	5
1.4.1. Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	5
1.4.2. Ftalosiyeninlerin Çözünürlük Özellikleri	5
1.4.3. Ftalosiyeninlerin Agregasyon Özellikleri.....	6
1.5. Ftalosiyeninlerin Spektroskopik Özellikleri	8
1.5.1. Infrared IR Spektroskopisi.....	8
1.5.2. Kütle Spektroskopisi	8
1.5.3. ¹ H-NMR Spektroskopisi.....	8
1.6. Ftalosiyeninlerin UV-Vis Spektral Özellikleri	9
1.8. Saflaştırma Yöntemleri.....	11
1.9. Ftalosiyenin Türleri	13
1.9.1. Tetra Sübstitüe Ftalosiyeninler	13
1.9.2. Okta Sübstitüe Ftalosiyeninler	13
1.9.3. Aksiyal Sübstitüe Ftalosiyeninler	14
1.10. Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları	15
1.10.1. Katalizör	16
1.10.2. Optik Veri Depolama	17
1.10.3. Sıvı Kristal	17

1.10.4. Elektrokromik Görüntüleme	17
1.10.5. Boyar Madde Olarak Ftalosiyeninler	17
1.10.6. Kimyasal Sensör	18
1.10.7. Fotodinamik Terapide Ftalosiyeninler	18
1.10. Enzimler.....	19
1.10.2. Enzimlerin Sınıflandırılmaları	20
1.10.3. Enzim Aktivitesi	20
1.10.4. İnhibitörlerin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi	21
1.10.5. Asetilkolinesteraz Enzimi (AChE).....	21
1.10.6. α -Glukosidaz Enzimi.....	24
1.10.7. Tirosinaz Enzimi	25
1.10.8. Literatürdeki Ftalosiyeninlerle İlgili Enzim İnhibisyon Çalışmaları	26
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	37
2.1. Kullanılan Cihazlar	37
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	37
2.3. Orjinal Maddelerin Sentezi.....	38
2.3.1. Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyeninato silisyum (IV) (DFP-Si).....	38
2.3.2. Periferal Tetra-(3,3-difenilpropoksi) Süstitüeli Bakır(II) Ftalosiyenin (DFP-Cu)	39
2.3.3. Periferal Tetra-(3,3-difenilpropoksi) Süstitüeli Mangan(III) Klorür Ftalosiyenin (DFP-Mn)	40
2.4. Enzim İnhibisyonu Çalışmaları.....	41
2.4.1. Asetilkolinesteraz (AChE)/Bütirilkolinesteraz (BuChE) Enzimi İnhibisyonu	41
2.4.2. Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu.....	41
2.4.3. α -Glukosidaz Enzim İnhibisyonu	41
2.5. Kinetik Analiz	42
2.6. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR.....	44
3.1. Asetilkolinesteraz (AChE)/Bütirilkolinesteraz (BuChE) Enzimi İnhibisyonu	45
3.2. Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu.....	46
3.3. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu	47
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	49
4.1. Sentez ve Karakterizasyon.....	49
4.2. Enzim İnhibisyon Sonuçları	51

5.	ÖNERİLER.....	54
6.	KAYNAKLAR	55
7.	EKLER	65
ÖZGEÇMİŞ		



Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

AKSİYAL DİSÜBSTİTÜE SİLİSYUM(IV), PERİFERAL TETRA SÜBSTİTÜE BAKIR(II), MANGAN(III) FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE BAZI ENZİMLERE KARŞI İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ

Berivan Arın ÖZTÜRMEN

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU

2022, 66 Sayfa, 8 Sayfa Ek

Bu çalışmada aksiyal di-(3,3-difenilpropoksi) grubu içeren silisyum(IV) ftalosiyanın (DFP-Si), periferel tetra-(3,3-difenilpropoksi) grubu içeren bakır(II) ve mangan(III) ftalosiyanın bileşiklerinin (DFP-Cu, DFP-Mn) sentezi, yapılarının aydınlatılması, kolinesteraz, tirozin ve α -glukosidaz enzimleri üzerine inhibisyon özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. 3,3-Difenilpropan-1-ol ve 4-(3,3-difenilpropoksi)ftalonitril bileşikleri literatürdeki yöntemler kullanılarak sentezlendi. Aksiyal konumlarda (3,3-difenilpropoksi) grubu içeren silisyum(IV) ftalosiyanın toluen içerisinde silisyum ftalosiyanın diklorür ve 3,3-difenilpropan-1-ol varlığında sodyumhidrür kullanılarak 110 °C'de azot atmosferinde karıştırılarak sentezlenmiştir. Periferel tetra-(3,3-difenilpropoksi) grubu içeren bakır(II) ve mangan(III) ftalosiyanınlar, 4-(3,3-difenilpropoksi)ftalonitrilden n-pentanol ve DBU varlığında 160°C de CuCl₂, MnCl₂ tuzları kullanılarak sentezlenmiştir. Daha sonra spektroskopik yöntemler kullanılarak aksiyal di-(3,3-difenilpropoksi) grubu içeren silisyum(IV) ftalosiyanın (DFP-Si), periferel tetra-(3,3-difenilpropoksi) grubu içeren bakır(II) ve mangan(III) ftalosiyanın bileşiklerinin kolinesteraz, tirozin, α -glukosidaz enzimleri üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyanın, Sentez, Silisyum, Enzim İnhibisyonu

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF AXIAL DISUBSTITUTED SILICON(IV), PERIPHERAL TETRA-SUBSTITUTED COPPER(II), MANGANESE(III) PHTHALOCYANINES AND THEIR INHIBITION PROPERTIES AGAINST SOME ENZYMES

Berivan Arın ÖZTÜRMEN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU
2022, 66 Pages, 8 Pages Appendix

In this work, the aim is to synthesis, characterise and investigate cholinesterase, tyrosine and alpha-glucosidase enzymes inhibition properties of silicon(IV) phthalocyanine (DFP-Si) bearing axially di-(3,3-diphenylpropoxy) group and copper(II), manganese(III) phthalocyanines (DFP-Cu, DFP-Mn) bearing peripherally tetra-(3,3-diphenylpropoxy) group. 3,3-Diphenylpropan-1-ol and 4-(3,3-diphenylpropoxy)phthalonitrile compounds were synthesized by using methods in literature. Silicon(IV) phthalocyanine bearing axially (3,3-diphenylpropoxy) group were synthesized in toluene in the presence of silicon phthalocyanine dichloride and 3,3-diphenylpropan-1-ol, using sodium hydride at 110 °C under nitrogen atmosphere. Peripherally tetra-(3,3-diphenylpropoxy) substituted copper(II), manganese(III) phthalocyanines were synthesized starting from 4-(3,3-diphenylpropoxy)phthalonitrile using metal salts CuCl₂, MnCl₂ in the presence of n-pentanol and DBU at 160°C. Then, the cholinesterase, tyrosinase and α -glucosidase inhibition properties of silicon(IV) phthalocyanine (DFP-Si) bearing axially di-(3,3-diphenylpropoxy) group and copper(II), manganese(III) phthalocyanines (DFP-Cu, DFP-Mn) bearing peripherally tetra-(3,3-diphenylpropoxy) group were examined using spectrophotometric methods.

Key Words: Phthalocyanine, Synthesis, Silicon, Enzyme Inhibition

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	O, S, N donör atomu içeren makrosiklik bileşikler	2
Şekil 2.	Metalli ve metalsiz ftalosiyaninler	3
Şekil 3.	Ftalosiyanin halkasının kısımları	4
Şekil 4.	Metal içeren ftalosiyaninlerin geometrik şekilleri a) 6 koordinasyonlu oktahedral b) 5 koordinasyonlu kare piramit c) 4 koordinasyonlu kare düzlem.....	4
Şekil 5.	Ftalosiyaninlerin 18 π delokalizasyon sistemi	6
Şekil 6.	Ftalosiyaninlerin H tipi ve J tipi agregasyonları	7
Şekil 7.	Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları.....	10
Şekil 8.	Metalli(a) ve metalsiz(b) ftalosiyaninlerin elektronik geçişleri	11
Şekil 9.	Tetra süstitüe ftalosiyanin örneği	13
Şekil 10.	Okta süstitüe ftalosiyanin örneği.....	14
Şekil 11.	Aksiyal süstitüe ftalosiyanin örneği	15
Şekil 12.	Pentaflorobenziloksi süstitüe metalli ve metalsiz ftalosiyanin örneği	18
Şekil 13.	Fotodinamik terapinin temel mekanizmasının şematik gösterimi.....	19
Şekil 14.	Asetilkolinesteraz enziminin hidroliz mekanizması.....	21
Şekil 15.	Asetilkolinesteraz enziminin fonksiyonu	23
Şekil 16.	Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan ilaçlar	23
Şekil 17.	Non-periferel 4-izopropil benziloksi süstitüeli metalli ftalosiyaninler.....	27
Şekil 18.	Periferel tetra 4-[2-(2-tienil)etoksi] süstitüeli metalli ve metalsiz ftalosiyaninler.....	28
Şekil 19.	Periferel tetra 1,2,2-triazol süstitüeli metalli ftalosiyaninler	29
Şekil 20.	Aksiyal piridin süstitüeli silisyum ftalosiyaninler ve suda çözünür türevleri.....	30
Şekil 21.	Periferel tetra schiff bazı içeren çinko(II) ftalosiyanin.....	31
Şekil 22.	Non periferel tetra 3-(1-metil-1H imidazol-2tiyol) süstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyaninler ve suda çözünür türevleri	32
Şekil 23.	Periferel tetra 3-[4-(aminopirimidin-2-tiyo)] süstitüeli metalli ftalosiyaninler ve suda çözünür türevleri.....	33
Şekil 24.	Periferel tetra 1-metil-1H-imidazol-2-tiol süstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyaninler ile suda çözünür türevleri.....	34
Şekil 25.	Periferel tetra 1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-metil)piperazin süstitüeli metalli ftalosiyaninler	34

Şekil 26.	Aksiyal 4-hidroksipiridin, N-(2-hidroksietil)süksimit, N-(2-hidroksietil)ftalimit sübstitüeli silisyum ftalosiyanimler	35
Şekil 27.	Periferal tetra kalkon sübstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyanimler	36
Şekil 28.	Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyanimato silisyum (IV) bileşiğinin sentez şeması.....	38
Şekil 29.	Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) sübstitüeli bakır(II) ftalosiyanim bileşiğinin sentez şeması.....	40
Şekil 30.	Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) sübstitüeli mangan(III) klorür ftalosiyanim bileşiğinin sentez şeması	40
Şekil 31.	DFP-Mn bileşiğinin AChE enzimine karşı Lineweaver-Burk grafiği.....	46
Şekil 32.	DFP-Mn bileşiğinin α -glukozidaz enzimine karşı Lineweaver-Burk grafiği.....	48
Şekil 33.	DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn kodlu silisyum, kobalt, mangan ftalosiyanimlerin kloroform çözücüsü içerisindeki UV-vis spektrumu	51

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezleri gerçekleştirilen DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerinin IR spektrum değerleri (cm ⁻¹).....	44
Tablo 2. Sentezleri gerçekleştirilen DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerin UV-Vis spektral değerleri.....	44
Tablo 3. Sentezi gerçekleştirilen DFP-Si bileşiğinin ¹ H-NMR spektral değerleri	44
Tablo 4. Sentezi gerçekleştirilen DFP-Si bileşiğinin ¹³ C-NMR spektral değerleri	45
Tablo 5. Sentezleri gerçekleştirilen DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerin kütle spektral değerleri ve reaksiyon verimleri.....	45
Tablo 6. Bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibisyon yüzdeleri (%).....	45
Tablo 7. Bileşiklerin bütirilkolinesteraz inhibisyon yüzdeleri (%).....	46
Tablo 8. Bileşiklerin tirozinaz inhibisyon yüzdeleri (%).....	47
Tablo 9. Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyon yüzdeleri (%).....	47

SEMBOLLER DİZİNİ

AChE	: Asetilkolinesteraz Enzimi
Al ₂ O ₃	: Alüminyum Oksit
AH	: Alzheimer Hastalığı
BuChE	: Butirilkolinesteraz Enzimi
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
CHCl ₃	: Kloroform
CuCl ₂	: Bakır(II) Klorür
CuCN	: Bakır(I) Siyanür
MnCl ₂	: Mangan(II) Klorür
DBU	: 1,8-Diaza-bisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMAE	: 2-(dimetilamino)etanol
DMF	: N,N-dimetilformamid
DTNB	: Ditiyobis(2-nitrobenzoik) asit
E.N	: Erime Noktası
HCl	: Hidrojen Klorür
IR	: Infrared Spektroskopisi
MALDI	: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonlaşması
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
μM	: Mikromolar
μL	: Mikrolitre
NaH	: Sodyum Hidrür
nm	: Nanometre
Pc	: Ftalosiyanin
PDT	: Fotodinamik Terapi
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
THF	: Tetrahidrofuran
UV-vis	: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
Å	: Angström
cm ⁻¹	: Dalga Sayısı
°C	: Santigrad Derece
δ _{ppm}	: Kimyasal Kayma Değeri

^{13}C -NMR : Karbon-13- Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

^1H -NMR : Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

$[\text{M}]^+$: Moleküler İyon Piki

IC_{50} : Enzimi % 50 Oranında İnhibe Eden Konsantrasyon

K_i : İnhibisyon Sabiti



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Koordinasyon bileşiklerinin yapısı hakkındaki çalışmalar 1910' lu yıllarda bilim adamı Alfred Werner tarafından gerçekleştirilmiştir. A. Werner 1913 yılında geçiş metal bileşikleri ile ilgili yaptığı çalışmadan dolayı Nobel ödülüne layık görülmüştür [1].

Koordinasyon bileşikleri organik ve anorganik bileşiklerin sentezinden oluştuğu için bu iki bilim alanını ortak bir paydada birleştirir [2].

Bu bilim alanı elektron akseptör (alıcı) merkez metal iyonu ile elektron verici (donör) ile etkileşmesiyle oluşan bileşikler ve bu oluşan yeni bileşiklerin yapılarının aydınlatılması üzerine çalışır.

Bir metal katyonunun elektron verici gruplarla oluşturduğu yapılara koordinasyon bileşiği denir. Koordinasyon bileşiklerine merkez atomuna bağlı nötr molekül ve anyonlara ligant denir. İki veya daha fazla verici özelliğe sahip ligantlarla merkez atomunun reaksiyonu sonucu halkalar oluşur. Böyle halkalı komplekslere şelat kompleksler denir [3].

Bütün metal atomları kompleks ya da şelat halkaları oluşturabilir. Çok fazla ligant olmasına rağmen metal ile kompleks oluşturabilen donör atomların sayısı azdır. Bilinen ve geniş ölçüde araştırılan ligantlara azot, oksijen, kükürt örnek verilebilir [4].

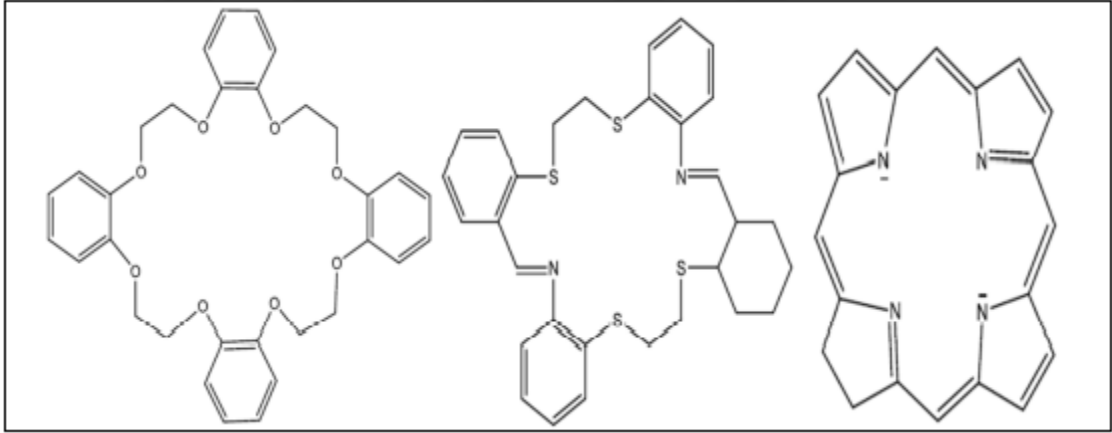
Merkez metal iyonuna bağlanan ligantlar elektron verici gruplarının sayısına göre çok dişli şeklinde adlandırılır. Metal iyonuna bağlanan diş sayısı ya da halka sayısı oluşan kompleksin sağlamlığını etkiler. Koordinasyon bileşiklerinde katyona ya da merkez atomuna koordine kovalent bağlarla bağlanan donör atomlarının sayısı koordinasyon sayısını verir. Koordinasyon sayıları 2 ile 12 arasında değişmesine rağmen en çok rastlanılan 4 ve 6 dır [3].

Koordinasyon sayısı Alfred Wernerin teoreminde olduğu gibi yardımcı valens ile ortaya koyulur. Merkez katyona yardımcı valens ile bağlanmış gruplar nötr ya da yüklü olabilirler. Merkez metal katyonuna koordine kovalent bağlarla bağlı ligantların oluşturduğu bölgeye koordinasyon küresi denir [2].

1.2. Makrosiklik Bileşikler

Makrosiklik bileşik, üye sayısı en az dokuz olan ve üyelerden en az üçünün donör atom olduğu makrohalkalardır. Hetero atomlar genelde oksijen, kükürt ve azot olabilirler. Makrosiklik bileşikler hidrofilik karakterde olan bir iç oyuga ve hidrofobik karakterde olan esnek bir dış yüzeyden oluşmaktadır [5]. Bu makrosiklik bileşiklere örnek olarak ftalosiyaninler, kriptandlar, rotaksenler, porfirazinler, polieterler verilebilir [6].

Ortamda bulunan metal iyonları makrosiklik bileşik oluşurken ürün verimini büyük oranda arttırdığı gözlenmiştir. Düz zincir halinde bulunan bu polieterik bileşikler ortamda bulunan metal katyonları ile kompleks oluşturarak halka kapanmasını sağlarlar. Bu olaya template etki denir. Böylelikle polimerleşme olmadan makrosiklik bileşikler elde edilebilir [7-9].



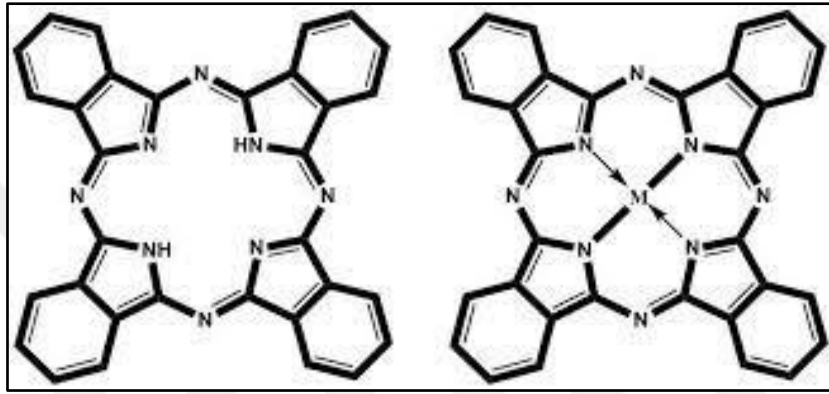
Şekil 1. O, S, N donör atomu içeren makrosiklik bileşikler

1.3. Ftalosiyaninler

1.3.1. Ftalosiyaninlerin Yapısı

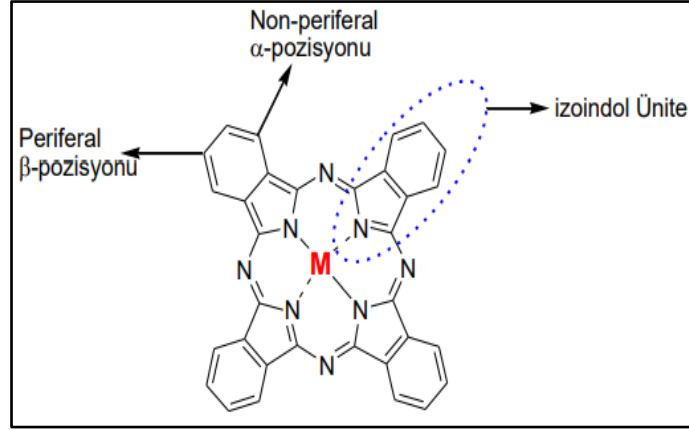
Ftalosiyaninler Yunancada mineral yağı anlamına gelen nafta ve koyu mavi anlamına gelen siyanin kelimelerinin birleşiminden meydana gelmektedir. Braun Tcherniac 1907 yılında o-siyanobenzamid, ftalimit ve asetik asitle reaksiyonu sırasında çözünmeyen koyu renkli bir yan ürün olarak elde etmiştir. Fakat yapısı aydınlatılamamıştır [10-12].

Ftalosiyeninler termal ve kimyasal olarak kararlı olduklarından dolayı birçok teknolojik alanda kullanılmaktadırlar. Ftalosiyenin molekülü 18 π elektron sisteminden oluşan aromatik yapılı, 16 üyeli (8 karbon 8 azot) düzlemsel bir makrosiklik bileşiktir. Ftalosiyenin molekülleri dört izoindolin biriminin kondenzasyon tepkimesinden meydana gelir ve oldukça gergin bir yapıdadırlar. Metalli ftalosiyeninler ftalosiyenin molekülünün merkezinde bulunan iki hidrojen atomunun metal katyonu ile yer değiştirmesi sonucu oluşur [13].



Şekil 2. Metalli ve metallsiz ftalosiyeninler

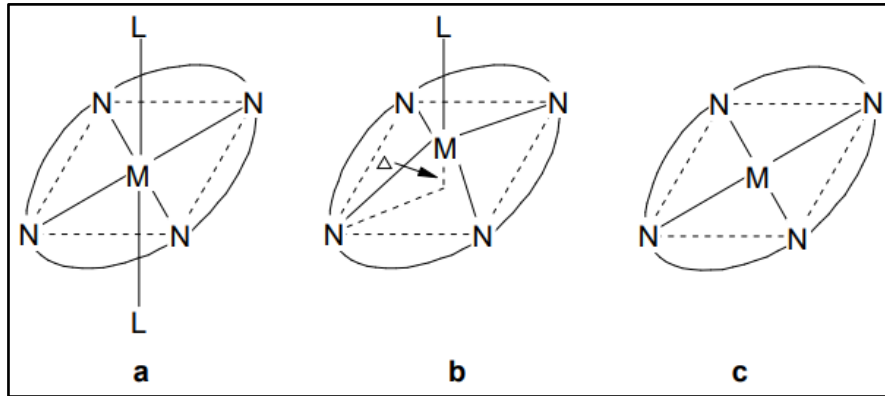
Ftalosiyeninler porfirin sistemi analoglarıdır. Porphirin halkaları ftalosiyenin halkası gibi 18 π elektron sistemine sahiptir ve oldukça aromatik özellik gösterirler. Ftalosiyenin yapısında porfirin yapılarında bulunan metin köprüleri ve pirol halkaları yerine imin köprüleri ve izoindol halkaları bulunur. Ftalosiyenin molekülünün merkezindeki koordinasyon boşluğu porfirin yapısına göre daha küçüktür. Metallerin büyük çoğunluğu ftalosiyenin ligantı ile koordine edilebilir. Ftalosiyenin ligantının koordinasyon sayısı dördür. Ftalosiyeninler daha yüksek koordinasyon sayısı isteyen metallerle koordine olması sonucunda oktahedral, kare piramit gibi yapılar oluşmaktadır. Ftalosiyeninlerin su ve organik çözücülerde çözünürlüğü oldukça azdır. Ftalosiyenin halkasının periferik ya da aksiyal konumlara çeşitli sübstituentler eklenerek çözünürlüğü artırılabilir. Çözünürlüğün artırılması metalli ya da metallsiz ftalosiyeninlerin elektriksel iletkenlik, PDT, katalitik aktivite gibi farklı uygulama alanlarında kullanımını sağlamaktadır [14].



Şekil 3. Ftalosiyanin halkasının kısımları

Ftalosiyanin molekülünün kavitesine yarıçapı küçük ve +2 yükseltgenme basamağına sahip metal iyonları kolayca koordine olabilir [15].

Metalli ftalosiyanin kompleksleri çoğunlukla kare düzlem geometride kompleksler oluştururlar. Merkez metal iyonunun koordinasyon sayısı arttıkça kare piramit veya oktahedral geometride kompleksler oluşturabilirler. Ftalosiyanin moleküllerinin aksiyal konumlardan süstitüe olmaları için merkezdeki metal iyonunun yükseltgenme basamağının +3, +4 ve daha yüksek olması gerekir [16].



Şekil 4. Metal içeren ftalosiyaninlerin geometrik şekilleri a) 6 koordinasyonlu oktahedral b) 5 koordinasyonlu kare piramit c) 4 koordinasyonlu kare düzlem

1.4. Ftalosiyeninlerin Genel Özellikleri

1.4.1. Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyeninler termal ve kimyasal olarak kararlı yapılardır. Ftalosiyenin moleküllerinin rengi bağlı oldukları gruplara göre farklılık gösterir.

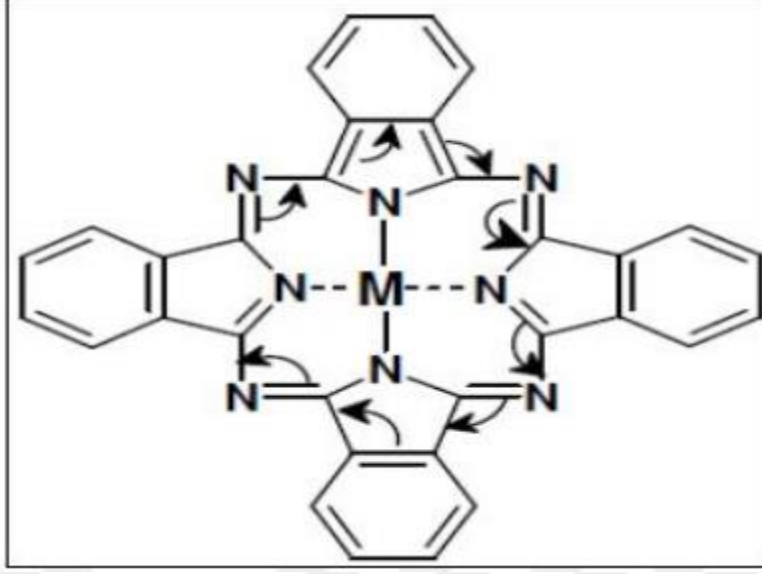
Ftalosiyenin moleküllerinin merkez boşluğunun çapı $1.35 \text{ \AA}$ dur ve gergin bir yapıdadır. Yarıçapı küçük olan metal katyonları bu kaviteye rahatça yerleşirken yarıçapı büyük metal katyonları bu kaviteye yerleşemez ve ftalosiyenin molekülünün yapısının bozulmasına sebep olurlar. Metal katyonunun çapı ile ftalosiyenin halkasının kavite çapı birbiri ile uyumlu ise ftalosiyenin molekülü karardır. Metal katyonları ile ftalosiyenin halkasının kavite çapı uygun olmadığı zaman metal katyonu ftalosiyenin molekülünden kolayca ayrılır.

Ftalosiyeninlerin kararlılığı kavite çapı ile merkeze yerleşecek metal iyonunun atomik çapının uygun olmasına bağlıdır. Ftalosiyenin halkasına koordine olacak metal iyonunun çapı ftalosiyenin molekülünün kavite çapından çok büyük ya da çok küçük olduğunda metal iyonu ftalosiyenin molekülünden kolaylıkla ayrılabilir. Ftalosiyeninlerin kimyasal özellikleri merkez atoma ve bağlanan süstitüentlere göre değişir. Metalli ftalosiyeninler bazı özellikleri sebebiyle iki türe ayrılabilirler. Birinci türdeki ftalosiyeninler asitlerle kolayca tepkime verip metallsiz ftalosiyeninlere dönüşebilir. Organik çözücülerde çözünmezler, yüksek sıcaklıkta vakum altında süblimleşmezler. Ayrıca alkali ve toprak alkali metalleri içerirler. İkinci türdeki ftalosiyeninler ise asitlere karşı oldukça karardır ve de kinolin, kloronaftalin gibi çözücülerde kısmen çözünürler [14].

1.4.2. Ftalosiyeninlerin Çözünürlük Özellikleri

Ftalosiyeninlerin çözünürlüğü uygulama açısından önem arz etmektedir. Ftalosiyeninlerin çözünürlüğünü azaltan en önemli etki sahip olduğu aromatiklik nedeniyle ortaya çıkan π çakışması olayıdır.

Ftalosiyenin moleküllerinin çözünürlüklerinin arttırılması için π çakışması olayının engellenmesi gerekir. Ftalosiyenin halkasına eklenen hacimsel gruplar halkanın düzlemselliğini bozarak aromatikliği azalttığından π çakışması olayı engellenmektedir [17].



Şekil 5. Ftalosiyaninlerin 18 π delokalizasyon sistemi

Ftalosiyaninler organik çözücülerde oldukça az çözünürler. Alkoller ketonlar veya eterler gibi yaygın kullanılan çözücülerde de çözünürlükleri düşüktür. Sübstitüe edilmemiş metalli ftalosiyanin türevleri köprü azot atomlarının asitliği yüksek çözeltilerde protonlanması ile çözünür hale gelirler [18].

Sübstitüe olmuş ftalosiyaninler ise periferel non periferel konumlarda bulunan sübstitüentin türüne göre suda ya da organik çözücülerde çözünebilir. Polar apolar çözücülerde ve Suda çözünür ftalosiyaninler elde etmek için ise ftalosiyanin halkasının aksiyal periferel non periferel konumlarına uygun sübstitüentler eklenebilir [19-21].

1.4.3. Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri

Ftalosiyaninler güçlü aromatik özelliklere ve 18 π elektron sistemine sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı birbiri üzerine istiflenebilirler. Ftalosiyaninlerin moleküller arası çekim kuvvetlerinden dolayı kümelenmesi olayına agregasyon denir. Bu olay istenmeyen bir durumdur. Ftalosiyanin moleküllerinin agregasyonu sonucu metalli ve metallsiz ftalosiyanin moleküllerinin UV-Vis spektrumlarında değişmeye sebep olur ve ayrıca ^1H -NMR'da piklerin yayvanlaşmasını sağlayarak eşleşmelerin görülmesini engeller. Metalli ve metallsiz ftalosiyaninlerde iki tip agregasyon görülebilir. Bunlar J tipi ve H tipi agregasyonlardır. J tipi agregasyonda ftalosiyanin molekülleri üst üste istiflenirken H tipi

agregasyonda yanyana istiflenmektedir. Ayrıca agregasyon ftalosiyanin moleküllerinin uygulama alanlarında kullanımı içinde dezavantaj oluşturmaktadır. Ftalosiyanin halkasına uzun alkil ya da alkoksi zincirleri, geniş hacimli sübstitüentler, taç eterler, makrosiklik gruplar eklenmesi ilede apolar organik çözücülerde çözünebilir ftalosiyaninler elde edilebilir

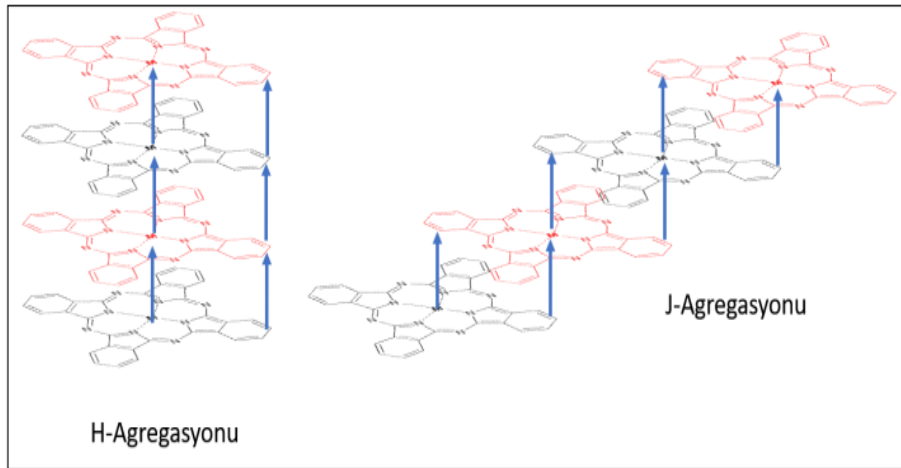
Ftalosiyanin molekülleri düzlemsel yapı üzerinden agrege olurlar. Ftalosiyaninlerin agrege olma eğilimleri ftalosiyaninlerin çözünürlük, fotokimyasal ve fotofiziksel özellikler gibi birçok özelliğini etkiler. Ftalosiyanin molekülündeki sübstitüentin konumu ve türü merkez kavitedeki metal iyonu konsantrasyon ve sıcaklık agregasyon oluşumunu etkileyen başlıca etmenlerdir.

Ftalosiyanin molekülünün merkez kavitesinde bulunan metal iyonu ile ftalosiyanin iç boşluğa uyumda agregasyonu azaltır. Merkez kavite çapına uygun metal iyonlarında agregasyon daha düşüktür.

Ftalosiyaninler çözücünün polaritesi arttığında daha kolay agrege olurlar.

Konsantrasyon arttıkça ftalosiyanin molekülleri bir araya kümelenerek agrege olma eğilimleri artar. Sıcaklık arttığında ise agregasyon azalır.

Ftalosiyanin komplekslerinden hazırlanan çözeltilerin UV-Vis spektrumlarında hem B bandı hem de Q bandı olarak adlandırılan iki tür absorpsiyon bandı görülür. Soret bandı (B bandı) ve Q bandlarının şekilleri ise ftalosiyanin molekülleri arasındaki agregasyonun derecesine bağlıdır [22].



Şekil 6. Ftalosiyaninlerin H tipi ve J tipi agregasyonları

1.5. Ftalosiyeninlerin Spektroskopik Özellikleri

1.5.1. Infrared IR Spektroskopisi

Ftalosiyeninlerin yapısal büyüklükleri sebebiyle en sık kullanılan yapı tayinlerinden olan IR spektroskopisinde çok sayıda band görülür bu nedenle spektrumların yorumlanması güçleşmektedir. Metalsiz ve metalli ftalosiyeninlerin IR spektrumlarında temel farklılık metalsiz ftalosiyeninlerin merkezinde bulunan –NH gruplarından kaynaklanan titreşimlerdir [23]. Metalsiz ftalosiyeninlerde bu band 3280 cm^{-1} de görülürken metal içeren ftalosiyenin komplekslerinin spektrumlarında bu titreşim bandı gözlenmez. Ftalosiyenin kompleksleri sentezlenirken ortamda bulunan nitril türevlerinin tükendiğini ise IR spektrumunda dalga sayısı değeri 2230 cm^{-1} olan gerilim titreşiminin ortadan kaybolması ile anlayabiliriz [24].

Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlerin IR spektrumlarında aromatik yapıların sebep olduğu $3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ de $=\text{C-H}$ gerilim titreşimleri gözlenir [25].

1.5.2. Kütle Spektroskopisi

NMR spektroskopisinde yalnızca metalsiz ve diyamanyetik özellik gösteren metalli ftalosiyeninleri karakterize ederken kütle spektroskopisinde paramanyetik özellik gösteren ftalosiyeninler dahil tüm ftalosiyeninleri karakterize edebiliriz [26].

MALDI-TOF, SIMS, FAB, ESI oldukça az numune gerektiren kütle spektroskopisi yöntemlerindendir [27].

Kütle spektroskopisinde yorumlanan sonuçların karmaşık bir hal almaması için yüksek saflıkta ölçüm koşullarında stabilitesi yüksek parçalanma ürünleri oluşturmayacak numuneler kullanılmalıdır. Ayrıca bu numuneler kalıntı bırakmadan kolayca uçabilen THF, DCM, kloroform gibi çözücülerde çözülmelidirler [28].

1.5.3. ^1H -NMR Spektroskopisi

Periferal, nonperiferal ya da aksiyal konumlarda süstitüe olmamış ftalosiyeninler organik çözücülerde az çözünürlükte oldukları için süstitüe olmamış ftalosiyeninlerin karakterizasyonunda NMR spektroskopisinden yararlanılmamaktadır. Çözünürlüklerini

arttırmak için ftalosiyanin halkasının periferik, non periferik konumlara ligant süstitüe edilir ve ftalosiyaninlerin çözünlüğü artırılır. Çözünür hale gelen ftalosiyaninlerin NMR spektrumları karakterize edilebilir. Diğer yandan ftalosiyanin molekülünün merkezinde paramanyetik metal iyon içeren Cu^{+2} , Co^{+2} gibi ftalosiyaninlerinde NMR spektrumları alınmamaktadır.

Ftalosiyanin moleküllerinin agrega olması bu bileşiklerin NMR spektrumunda oluşan piklerin yayvanlaşmasına neden olmaktadır. [29]. Ftalosiyanin halkasının sahip olduğu 18 π elektron sistemi nedeniyle ortaya çıkan manyetik anizotropiden dolayı metalsiz ftalosiyaninlerin –NH protonlarına ait pik NMR spektrumunda referans alınan TMS'nin sağında yani eksi bölgede sinyal verir.

Fakat çözeltideki metalsiz ftalosiyaninler güçlü aromatik özellikleri ve genişlemiş π elektron sistemlerinden dolayı kuvvetli agregasyona uğrarlar ve NMR spektrumunda TMS'nin sağında (eksi bölgede) çıkan –NH sinyali görülmeyebilir [30]. Ftalosiyaninlerde agregasyona bağlı olarak halka içindeki protonlara ait pikler de spektrumda görünmeyebilir [31].

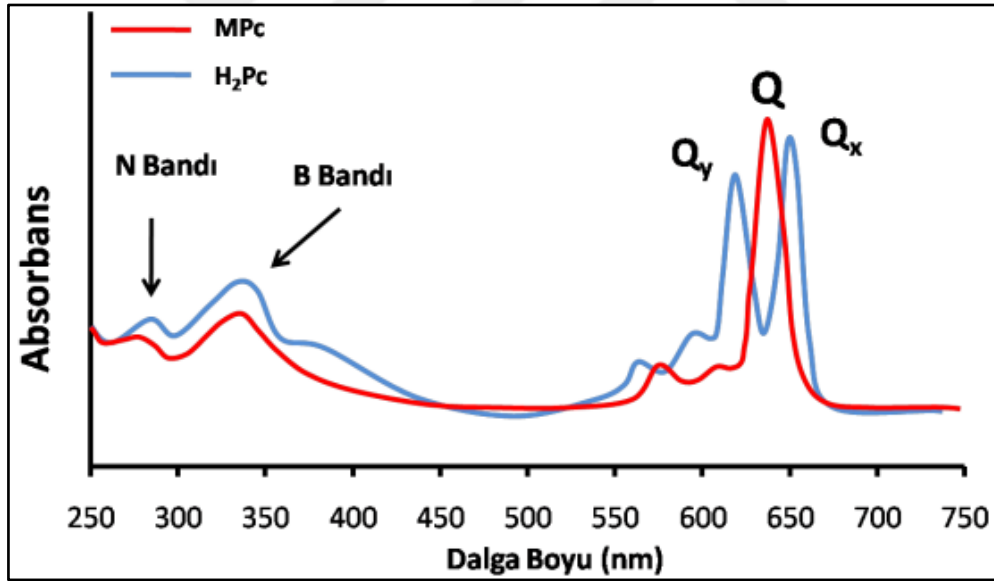
1.6. Ftalosiyaninlerin UV-Vis Spektral Özellikleri

Ftalosiyaninler 650-800 nm civarında Q bandı olarak adlandırılan tek bir pik verir. D_{4h} simetrisine sahip metalleri ftalosiyanin kompleksleri için bu özellik karakteristiktir. Absorpsiyon piki yakın UV bölgede ise bu pike soğut bandı (B bandı) denir. Yani B bandı $a_{2u}-eg^*$ elektronik geçişlerine karşılık gelir. Görünür bölge ile ilişkilendirilen band ise Q bandıdır. Q bandına $\pi-\pi^*$ geçişleri $a_{1u}-eg^*$ geçişlerine sebep olur. Metalleri ftalosiyaninlerin çözücü ortamındaki absorpsiyon spektrumlarında tek ve dar bir Q bandı göstermesi bu metalleri ftalosiyanin türevlerinin monomerik yapıda olduğunu gösterir [32].

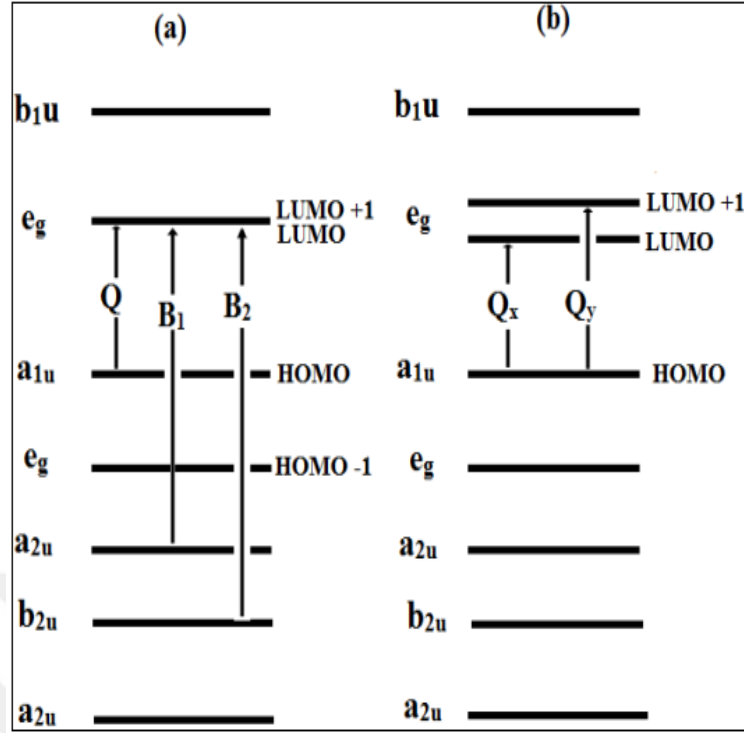
650-800 nm civarında görülen Q bandları bize ftalosiyaninlerin metalleri ftalosiyanin ya da metalsiz ftalosiyanin oldukları hakkında bilgi verir [33]. Metalleri ftalosiyaninler spektrumlarında tek ve keskin bir band (650-800 nm) verirken metalsiz ftalosiyanin kompleksleri eşit iki çift band verirler. Bunun nedeni metalleri ftalosiyaninlerde halka merkezinde olan metal atomu ile bağ yapan dört azot atomunun eşdeğer olmasından kaynaklanan D_{4h} simetrisinden dolayı HOMO LUMO geçişlerine karşılık gelen tek bir elektronik geçiş olmasındandır. Metalsiz ftalosiyanin bileşikleri için ise halka merkezinde iki tane NH protonlarının bulunmasından dolayı molekülün simetrisinde bir bozunma olur

ve molekülün simetrisi D_{2h} olur. Molekülün simetrisindeki bozulmadan dolayı LUMO enerji seviyesinde bozulma olur. LUMO enerji seviyesinde oluşan bozulmadan ötürü HOMO LUMO enerji seviyeleri geçişine karşılık birinin şiddeti diğerinden daha az olan iki tane absorpsiyon bandı (Q bandı) gözlenir. Ftalosiyanin moleküllerini UV-Vis spektrumlarında görülen iki tane karakteristik bandlardan biri Soret bandıdır (B bandı). Soret bandı spektrumda 300 nm civarında absorpsiyon bandı verirken diğer karakteristik absorpsiyon piklerinden olan Q bandı ise spektrumda 650-800 nm civarında absorpsiyon bandı verir [34].

Ftalosiyaninlerin spektrumunda gözlenen Q bandının yeri ve şiddeti kullanılan çözücünün cinsine, agregasyona, ftalosiyanin molekülüne süstitüe edilmiş gruplara ,merkezdeki metal katyonunun cinsine, hazırlanan çözeltinin derişimine bağılı olarak değışiklik gösterebilir [35]. Ftalosiyanin moleküllerine büyük metal katyonları eklendiğinde veya elektron verici gruplar süstitüe edildiğinde UV-Vis spektrumlarında kırmızıya kayma gözlenir [36].



Şekil 7. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları



Şekil 8. Metalli(a) ve metalsız(b) ftalosiyeninlerin elektronik geçişleri

Ftalosiyenin komplekslerinin UV-Vis spektrum değerlerini kullanılan derişim miktarı, çözücü cinsi, merkez metal iyonu, agregasyon oluşumu, molekül simetrisi gibi bazı parametreler değıştirebilir [41].

Ftalosiyenin molekülünün merkezinde bulunan metalin oksidasyon basamağına bağlı olarak UV-Vis spektrumunda absorpsiyon pikinde bir değışme olur. Örneğin +2 değerlikli merkez metal iyonu içeren Cu, Mg, Ni, Co, Zn merkez metal iyonlarına sahip ftalosiyeninlerin Q bandları 660nm-880nm aralığında absorpsiyon bandı verirken +3 değerlikli merkez metal atomları Ga, Al gibi UV-Vis spektrumunda 700 nm üzerinde bir absorpsiyon bandı verirler [37].

1.8. Saflaştırma Yöntemleri

Sübstütü olmamış ftalosiyeninler fiziksel özelliklerine göre pek çok saflaştırma metodları kullanılarak saflaştırılabilirler. Bu saflaştırma yöntemleri şunlardır

1) TLC ince tabaka kromatografisi

2) Bazik alümina ya da nötr silikajel sabit faz olarak kullanılan kolon kromatografisi ardından çözücünün buharlaştırılması ya da kristallendirilmesi

3) Süblimasyon teknikleri

4) Jel permasyon yöntemi

Süstitüe olmuş çözünürlüğü az olan ftalosiyaninler farklı çözücüler ile yıkanarak çözünebilir safsızlıklardan arındırılabilir. Çözünebilir süstitüe olmuş ftalosiyaninler ise ekstraksiyon yöntemi kullanılarak çözünebilir safsızlıkların giderilmesi ve ardından çözücünün evaporasyonu ile saflaştırılabilir. Amino grupları süstitüe edilmiş ftalosiyaninler konsantre HCl çözeltisi içerisinde çözündürülerek sulu baz çözeltisi ile tekrardan çökmesi sağlanarak saflaştırılabilir.

Ftalosiyanin molekülüne süstitüe edilmiş fonksiyonel gruplar arasında dipol etkileşim nedeniyle asitlere karşı kararsız olan süstitüe olmuş ftalosiyaninler su ve organik çözücü ile ekstrakte edilerek saf olarak elde edilebilirler [38].

Ftalosiyaninlerin yapılarının aydınlatılması için saflaştırma işlemlerinin çok iyi yapılması gerekmektedir. Fakat ftalosiyaninlerin çözünme güçlüğü kromatografik olarak saflaştırılmasını zorlaştırır. Ftalosiyanin molekülüne çeşitli süstitüe gruplar eklenerek ftalosiyanin molekülünün çözünürlüğü artırılabilir. Süstitüe olmamış ftalosiyanin moleküllerine kristallendirme ve kromatografik ayırma metodları gibi klasik yöntemler uygulanmamaktadır. Süstitüe edilmemiş çoğu ftalosiyanin molekülü organik çözücülerde çözünmez Farklı tür çözücüler kullanılarak süstitüe edilmemiş ftalosiyaninlere yıkama işlemi uygulanabilir [33].

Süstitüe edilmiş ve çözünürlüğü arttırılmış ftalosiyaninler için farklı ayırma yöntemleri vardır. Bunlar aşağıda verilmiştir.

1) Süstitüe olmuş çözünür ftalosiyaninleri çözünmeyen safsızlıklardan kurtarmak için farklı çözücüler ile ekstrakte etmek ve daha sonra evapore ederek kristallenmesini sağlamak

2) İnce tabaka kromatografisi (TLC) gibi metodlar kullanarak

3) Alümina ya da silikajel üzerinden kolon kromatografisi ve çözücünün evapore edilmesi ile

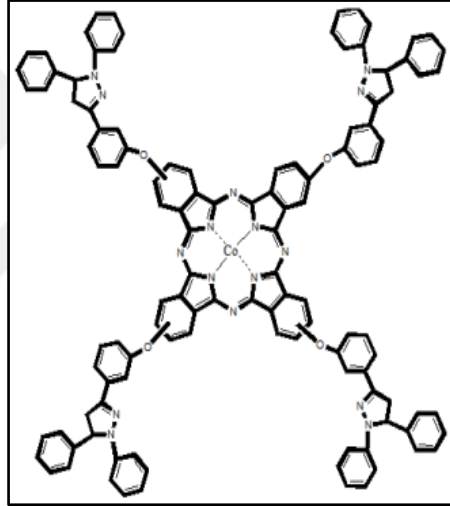
4) Amino grubu süstitüeli ftalosiyaninleri derişik hidroklorik asitte çözünür hale getirilip daha sonra seyreltik bir bazla çökmesini sağlayarak

5) Derişik sülfürik asitle çözülmesini sağladıktan sonra buzda yeniden çökmesini sağlayarak saflaştırılmaları mümkündür.

1.9. Ftalosiyanin Türleri

1.9.1. Tetra Sübstitüe Ftalosiyaninler

Metal tuzlarının 3 veya 4 konumundan sübstitüe ftalonitril türevleri ile sentezinden tetra sübstitüe ftalosiyaninler elde edilebilir yani bu şekilde non periferel ya da periferel konumlardan sübstitüe olmuş ftalosiyaninler sentezlenebilir. Ftalosiyanin molekülüne sübstitüe olmuş dört grupta aynı ise bu tür yapılar simetrik ftalosiyanin olarak adlandırılırlar. Eğer bu ftalosiyanin molekülüne sübstitüe olmuş gruplardan en az bir tanesi farklı ise oluşan yapılar asimetrik ftalosiyanin adını alır [39].



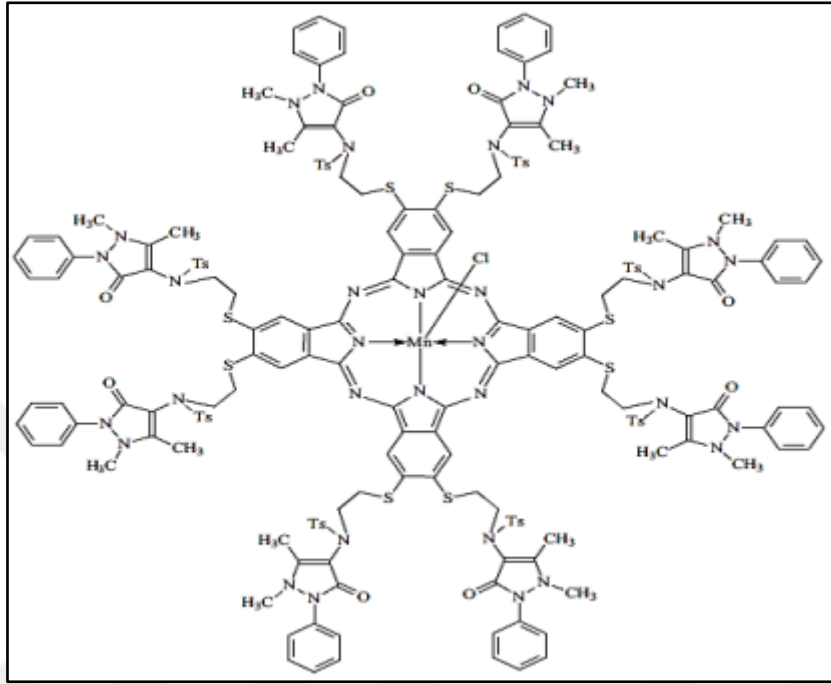
Şekil 9. Tetra sübstitüe ftalosiyanin örneği

1.9.2. Okta Sübstitüe Ftalosiyaninler

3,4- di sübstitüe ftalonitril bileşikleri metal tuzları ile reaksiyonu sonucunda okta sübstitüe ftalosiyanin bileşikleri elde edilir. Bu şekilde ftalosiyanin molekülünün periferel ve non periferel konumları sübstitüe edilmiş olur. Ftalosiyanin molekülüne sübstitüe edilmiş bu sekiz grubunda hepsi aynı ise simetrik ftalosiyanin eğer bu bağlı olan gruplardan sadece bir tanesi de farklı ise asimetrik ftalosiyanin adını alır [40].

Okta sübstitüe edilmiş ftalosiyaninlerin en önemli avantajı tek bir izomer karışımına sahip olmasıdır. Dezavantajı ise polar çözücülerde çözünürlükleri düşük olmasıdır [24].

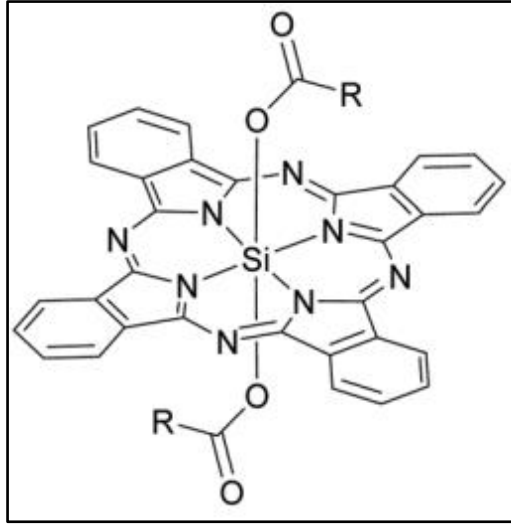
H. Kantekin ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen periferel pozisyonlarda süstitüent içeren kobalt(II), bakır(II) ve mangan(III) ftalosiyaninler (Şekil 14) okta süstitüe ftalosiyaninlere örneklebilir [41].



Şekil 10. Okta süstitüe ftalosiyanin örneği

1.9.3. Aksiyal Süstitüe Ftalosiyaninler

Aksiyal konumdan süstitüe edilmiş ftalosiyanin bileşiklerinin çözünürlüğü diğer ftalosiyanin türevlerine göre daha fazladır. Aksiyal konumdan süstitüe olmuş ftalosiyanin moleküllerinin birbirlerine yaklaşmasını engelleyerek moleküller arasındaki etkileşimi azaltır ve çözünürlüğün artmasını sağlar. Aksiyel ftalosiyanin bileşiklerinde süstitüe olmuş gruplardan ziyade merkez metal atomu daha fazla önem kazanır. +3 veya +4 değerlikli merkez metal atomuna sahip ftalosiyaninler aksiyel pozisyonunda herhangi bir süstitüenti ya da kullanılan metal tuzunun anyonlarını bulundurlurlar [42-43].



Şekil 11. Aksiyal süstitüe ftalosiyanin örneği

Yukarıdaki şekilde aksiyal konumlardan süstitüe edilmiş Si^{+4} değerlikli merkez metal atomuna sahip ftalosiyanin bileşiği görülmektedir [44].

1.10. Ftalosiyaninlerin Uygulama Alanları

Tamamen tesadüfen keşfedilen ftalosiyanin moleküllerinin yapıları uzun süren çalışmalar sonucu aydınlatılmıştır. Yapıları aydınlatılmış bu makrosiklik yapılar halen daha renk kimyasının en önemli keşfi olma özelliğine sahiptir [45].

Ftalosiyaninlerin ticari üretimine 1934 Yılında başlanmış olup, günümüzde de yoğun bir şekilde çalışılmaya devam edilmektedir.

Ftalosiyaninler önceleri sadece boyar madde olarak kullanılmasına karşın yeni uygulama alanlarının genişlemesi ile endüstride ve tıbbi kimya alanında birçok kullanım alanları bulmuştur. Ftalosiyaninlerin birçok uygulama alanı bulmasında üç temel özellik göze çarpmaktadır.

- 1) Maviden yeşile kadar farklı tonlarda renge sahip olmaları
- 2) Kimyasal olarak yüksek kararlılığa sahip olmaları
- 3) Işığa karşı kararlı olmalarıdır.

Ayrıca bu makrosiklik yapılar genişlemiş π elektron sistemlerine sahip olmaları nedeniyle ftalosiyaninler arasında güçlü bir etkileşim yapması bu yapılara ekstra bir

kararlılık sağlamaktadır. Bu kazandıkları ekstra kararlılık ftalosiyanin moleküllerinin boya, metal yüzeylerinin kaplanması, tekstil gibi alanlarda kullanımını sağlamaktadır [46].

Ftalosiyaninler sadece boyar madde ve pigment olarak kullanımının yanında sahip oldukları elektronik özelliklerden dolayıda birçok uygulama alanında kullanılmaktadır. Sahip oldukları elektronik özellikler sayesinde elektronik aletlerde, elektrokromik görüntüleme, optik ve veri depolayıcı olarak kaydedilebilir disklerde optik malzemelerde de kullanılmaktadır [47].

Ftalosiyanin yapılarının en önemli uygulama alanlarından biri ise tıp alanında kanserin fotodinamik tedavisi için kullanılmasıdır. Bu makrosiklik yapıların görünür bölgede yüksek absorpsiyon yapmaları singlet oksijen verimlerinin yüksek olması ve karanlıkta düşük toksik etki göstermeleri kanserin tedavisinde ışığa duyarlı madde olarak kullanımına imkan sağlamaktadır [48].

Aşağıda ftalosiyaninlerin uygulama alanları verilmiştir:

Kimyasal sensör, optik veri depolama, sıvı kristaller, katalizör, PDT, güneş pilleri, nükleer kimya, analiz gibi uygulama alanları mevcuttur.

1.10.1. Katalizör

Katalizörler heterojen ve homojen olarak iki sınıfta toplanabilirler. Endüstriyel işlemlerde dönüşüm işleminden sonra ortamdan daha kolay bir şekilde alınabildikleri için heterojen katalizörler daha fazla kullanılır. Geçiş metal kompleksleri yapay katalizörlerdir. Merkez kavitede geçiş metal iyonu içeren makro halkalı komplekslerde, yapay katalizör olarak kullanılırlar. Özellikle merkez boşluğunda redoks aktif metal iyonu bulunduran ftalosiyanin kompleksleri birçok reaksiyonu katalizler. Ftalosiyanin kompleksleri yükseltgenme tepkimelerinde katalizör olarak kullanılır. Uygun metal iyonları ile ftalosiyanin kompleksi oluşturulduğunda oksijenin aktifliği artar. Ham petrolde bulunan kokulu tiyoller parçalanma tepkimesinin katalizörünü zehirleyebilir. Kokulu tiyollerin ortamdan uzaklaştırılması için kobalt ftalosiyanin kompleksleri heterojen yükseltgeyici katalizör olarak kullanılabilirler [49].

1.10.2. Optik Veri Depolama

Optik veri depolamada bilgiler manyetik olarak disklerde ve bantlarda depolanırlar. Optik veri depolamaya yönelik araştırmalar yarı iletken diod lazerlerinde kullanılmak üzere IR ışını absorplayan pigmentler geliştirmeye yönelmiştir. Ftalosiyaninler yüksek termal kararlılıkları IR bölgede yoğun absorpsiyon özellikleri ve diod lazerlere olan uygunlukları ile optik veri depolamada önemli malzemeler olarak kullanılmaktadırlar [50].

1.10.3. Sıvı Kristal

Sıvı kristaller son yirmi beş yıl içerisinde ilgi çeken bir alan olmuştur. Bunun sebeplerinden biri canlı sistemlerinde bulunması ve hücre yapısı içerisinde bulunan biyolojik olayları kontrol edebilmesi sebebiyle biyofizik alanında araştırmalara umut vaad edici olmuştur. Sıvı kristaller ilginç fiziksel özelliklere sahiptir [51].

Ftalosiyanin türevleride süstitüe edilmiş yan gruplara bağlı olarak sıvı kristal özellik gösterebilirler. Sıvı kristal özelliği gösteren ftalosiyaninler tek boyutlu iletken olma potansiyeline sahiptir.

1.10.4. Elektrokromik Görüntüleme

Elektrokromizm, elektrokromik özelliğe sahip bir bileşiğin elektrik alanı uygulandığında renginin değiştiği çift yönlü işlemlere denir. Elektrokromik bileşikler akıllı malzeme ve görüntü panolarında kullanılırlar. Ftalosiyanin komplekslerinin redoks özellikleri oldukça ilginçtir. Elektrokromik görüntülemeye kullanılan ftalosiyaninler lantanit serisinin sandwich ftalosiyaninleridir.

1.10.5. Boyar Madde Olarak Ftalosiyaninler

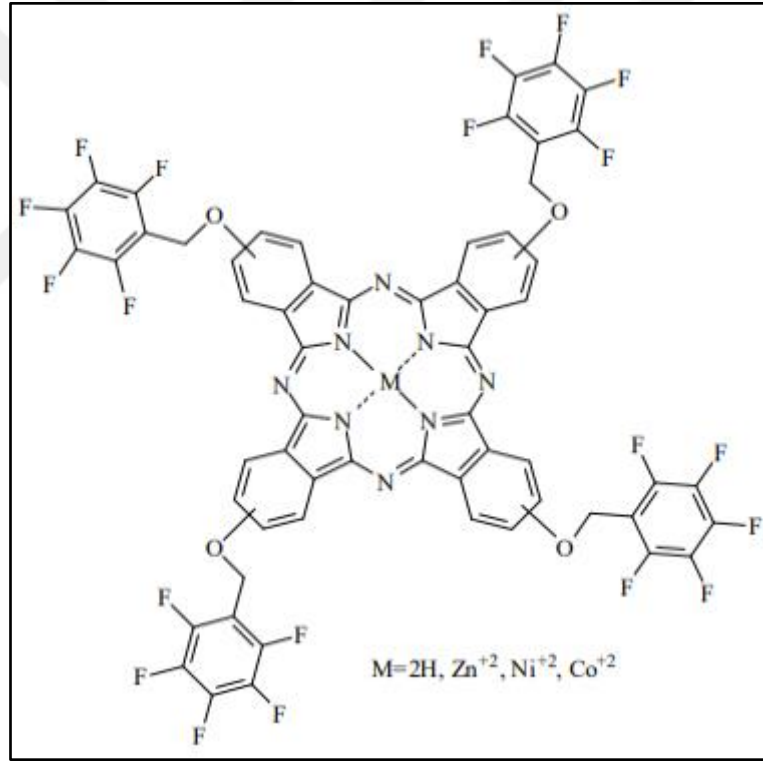
Metal ftalosiyanin kompleksleri maviden yeşile kadar değişebilen parlak ve canlı renklere sahiptirler. Ftalosiyanin ilk bulunduğu üstün pigment özelliğine sahip olduğu keşfedilmiştir. Cu(II)Pc ilk kez 1935 yılında ticari olarak üretilmiştir. Daha sonra yapılan

çalışmalarla birlikte ftalosiyanin molekülüne farklı gruplar sübstitüe edilerek suda çözünür boyalar elde edilmiş ve tekstil endüstrisinde kullanılmıştır [49].

1.10.6. Kimyasal Sensör

Ftalosiyaninler organik çözücü buharını, azotoksit gibi gazları algıladıkları için kimyasal sensör cihazlarında tek ve çoklu kristal tabakalar şeklinde kullanılabilirler [52].

Genellikle fluoro sübstitüe edilmiş ftalosiyaninler (Şekil 33) elektron donör özelliklerinden dolayı kimyasal sensör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu fluoro sübstitüe edilmiş ftalosiyaninler polar ve aprotik çözücülerde çok iyi çözünmektedirler [53].

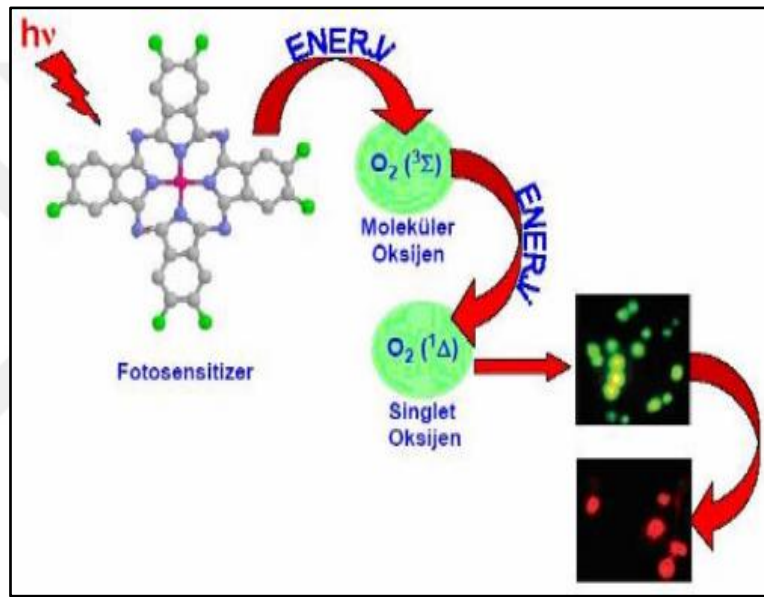


Şekil 12. Pentaflorobenziloksi sübstitüe metalli ve metallsiz ftalosiyanin örneği

1.10.7. Fotodinamik Terapide Ftalosiyaninler

Fotodinamik Terapi (PDT), fotoduyarlastırıcının kan yoluyla hastaya verilmesi, ardından kanserli hücrelerde birikmesi ve fotoduyarlastırıcının görünür ışıkla uyarılması

sonucu kanserli hücrelerin yok edildiği fotokemoteröpi bir tedavi yöntemidir. Fotodinamik Terapi (PDT) fizik, kimya ve farmakoloji bilimlerinin bir araya gelerek ortaya çıktığı bir kanser tedavi yöntemidir. PDT diğer kanser tedavi yöntemlerine göre daha yan etkili bir tedavi yöntemidir. PDT, fotoduyarlaştırıcının kan yoluyla hastaya verilmesi ve kanserli hücrelerde birikmesinden sonra fotoduyarlaştırıcının maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyundaki ışık ile uyarılması sonucu enerjisini ortamda var olan oksijene vererek oksijen molekülünü aktif hale (singlet hale) getirilerek tümörün yok edilmesi esasına dayanmaktadır. [54].



Şekil 13. Fotodinamik terapinin temel mekanizmasının şematik gösterimi

1.10. Enzimler

Enzimler metabolizma olarak tanımlanan hücre çoğalması, besinlerin ve enerjinin çevreden alınması, metabolitlerin taşınması, enerjinin dönüşümü gibi fonksiyonların gerçekleşmesi için gerekli olan biyokatalizörlerdir. Enzimlerin kendilerine özgü yapıları nedeniyle genel katalizörlerle karşılaştırıldıklarında endüstriyel potansiyel taşıyan oldukça önemli özelliklere sahiptirler. Bunlardan önemli birkaçı şunlardır:

- 1) Yüksek düzeylerde reaksiyon hızları göstermeleri
- 2) Ilımlı reaksiyon şartlarında biyokimyasal reaksiyonları katalizlemeleri
- 3) Yüksek düzeylerde reaksiyon ve substrat özgünlüğü göstermeleridir.

Enzimler katalitik işlemleri substratları uygun bir oryantasyonda bir araya getirip böylece birbirleri ile reaksiyon verme şartlarını arttırarak gerçekleştir. Böylece enzimler molekülleri reaksiyon verecek bir konformasyona zorlarlar ve geçiş halinin oluşumunu kolaylaştırır. Substratları ürüne dönüştürme yeteneği olarak tanımlanan enzim aktivitesi substrat konsantrasyonu, sıcaklık, pH gibi etkenlere göre değişiklik gösterebilir.

1.10.2. Enzimlerin Sınıflandırılmaları

1) Oksidoredüktazlar: yükseltgenme indirgenme yani elektron transfer reaksiyonlarını katalizlerler. Alkol dehidrojenaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler bu sınıftadır.

2) Transferazlar: çeşitli fonksiyonlu grupların bir substrattan diğerine transferini katalizlerler. Hekzokinaz enzimi bu sınıfa örnek verilebilir.

3) Hidrolazlar: hidroliz reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir. Örnek olarak lipaz, proteinaz, lizozim

4) Liyazlar: substratlardan çeşitli grupların ayrılmasını ve molekülde çift bağların oluşumunu ya da çift bağlara grupların katılmasını katalizlerler. Piruvat dekarboksilaz enzimi örnek verilebilir.

5) İzomerazlar: izomerizasyon, epimerizasyon veya rasemizasyon gibi molekül içi düzenleme reaksiyonlarını katalizlerler glukoz izomeraz, alanin rasemaz, malat izomeraz

6) Ligazlar: bir kimyasal enerji kaynağının varlığında ATP gibi kimyasal bağ oluşumu reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir. Glutamin sentetaz, piruvat karboksilaz örnek olarak verilebilir.

1.10.3. Enzim Aktivitesi

Sabit sıcaklık ve pH da belirli bir zaman içerisinde belirli bir miktar substratı ürünlere dönüştürebilen enzim miktarı olarak tanımlanır. Hücre içindeki birçok sayıdaki çevresel ve kimyasal etken enzim aktivitesini etkiler. Bu etkenler: substrat konsantrasyonu, inhibitörler, enzim molekülünün kovalent modifikasyonu hücre içi enzim konsantrasyonu allesterik etkenler sıcaklık ve pH 'dır.

1.10.4. İnhibitörlerin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi

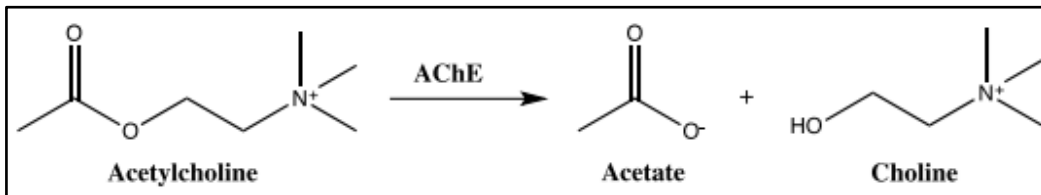
Enzimlere birçok madde substratların bağlanmasını etkileyen bir şekilde bağlanarak enzimin aktivitesini değiştirebilir. Bu bağlanmanın sonucunda enzim aktivitesi yavaşlarsa veya tamamen durursa, bu tür maddelere inhibitör (önleyici) denilir. İnhibisyon ise inhibitörlerin etkisi ile enzim aktivitesinin azalması olayına denir. Enzimlerin inhibisyonu iki şekilde gerçekleşebilir. Bunlar dönüşümsüz (tersinmez) ve dönüşümlü (tersinir) olmak üzere iki şekilde gerçekleşebilir. Bu etkileşimler sonucunda ise enzim aktivitesi geçici veya kalıcı olarak engellenir.

Dönüşümsüz inhibisyon: Enzim üzerindeki belirli aminoasit yan zincirleri ile bir kovalent bağ yapar bu türden inhibitörler enzim molekülünden uzaklaştırılamadıklarından enzimin kataliz yapma yeteneğini ortadan kaldıracak şekilde enzimin aktivitesini inhibe ederler. Örneğin DFP serin gibi organofosforlu bileşikler asetilkolinesteraz adlı enzimin aktif bölgesinde bulunan spesifik bir serin birimine bağlanır ve aktiviteyi inhibe ederler.

Dönüşümlü inhibisyonda ise inhibitörler enzime kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanırlar ve enzim molekülünden uzaklaştırılabilirler [55].

1.10.5. Asetilkolinesteraz Enzimi (AChE)

Asetil kolin merkezi sinir sisteminde bulunan kimyasal iletili olarak tanımlanan ilk nörotransmitter maddedir. Asetilkolinesteraz enzimi 1938 yılında ilk kez elektrik balığının (torpedo marmoreta) elektrik organından saflaştırılmıştır. Asetilkolinesteraz enzimi beyindeki sinir iletimini sağlayan asetilkolini kolin ve asetata hidrolizlenmesini gerçekleştiren bir hidrolitik enzimdir. Asetilkolinesteraz enziminin esas görevi asetil kolini asetil ve koline hidrolizleyerek beyindeki sinirsel iletimi sağlamaktır [56].



Şekil 14. Asetilkolinesteraz enziminin hidroliz mekanizması

Asetilkolinesteraz enzimi sinaptik aralıklarda biriken asetil kolini parçalayarak yok eder, böylece elektron taşıyıcıların engellerini temizleyerek nöronlar arasındaki sinirsel iletimin sağlanmasına yardımcı olur [57].

Asetilkolinesteraz enziminin fonksiyonunun azalması nöronlar arasında asetilkolinin aşırı miktarda birikmesine neden olur ve bunun sonucunda nöbet, kas paralizi gibi ciddi rahatsızlıklara ve hatta ölüme sebebiyet verebilir. Asetilkolinesteraz enzimi asetil kolini hidroliz ettiğinde sinirler arasındaki geçiş sona erer. Yapılan çalışmalarda demans hastalarında asetilkolin miktarının azaldığı saptanmıştır. İlk olarak 1970' li yıllarda asetilkolini hidroliz eden asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunu sağlayarak nöronlar arasındaki miktarını arttırmaya yönelik bir yaklaşım ortaya çıkmıştır [56].

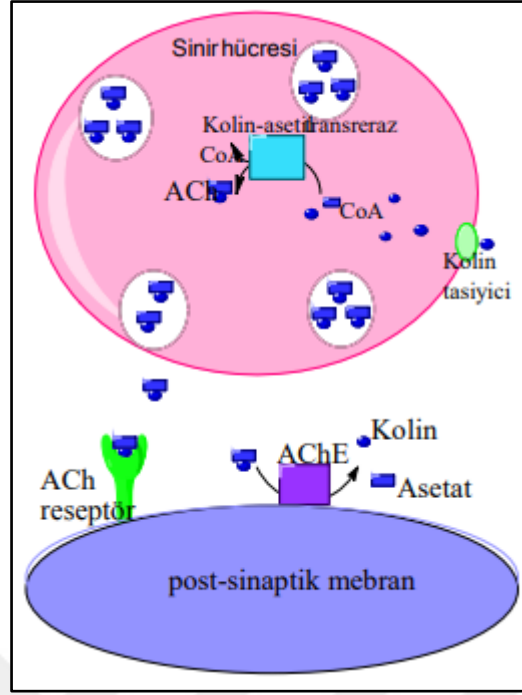
Asetilkolinesteraz enziminin fazla salgılanması ya da eksikliğide çok ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Demans hastalığı beyindeki nöronlar arasında sinirsel iletimi sağlayan nörotransmitterlerin azalması sonucunda oluşan bir hastalıktır. Bu sinirsel iletimi sağlayan nörotransmitterlerden asetilkolin demans hastalarında en fazla azalma gösterir.

Demans sosyal becerileri, düşünmeyi, hafızayı etkileyen birçok semptomu tanımlar. Demans hastalığının birçok türü vardır, tek bir hastalık değildir. En sık rastlanan türü olan Alzheimer demansı bütün demansların % 60 ile % 80' den sorumludur.

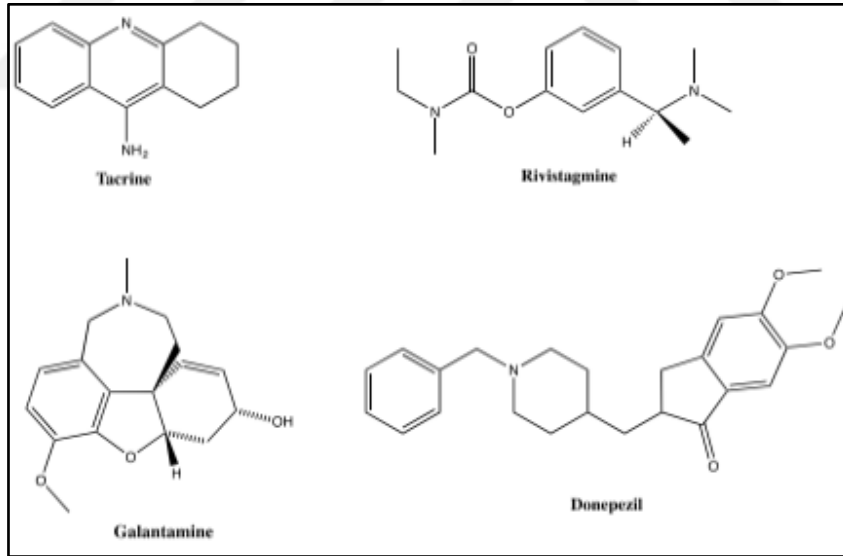
Demans hastalığı yaşa bağlı olarak artmaktadır. Yaşlı popülasyonda daha sık görülen bu hastalık ilerleyici bir durumdur.

Nörotransmisyon sırasında, ACh presinaptik nörondan sinaptik aralığa salınır ve sinaptik sonrası zardaki ACh reseptörlerine bağlanarak sinirden gelen sinyali iletir. Post-sinaptik zarda da bulunan AChE, ACh'yi hidrolize ederek sinyal iletimini sonlandırır. Serbest kalan kolin, sinaptik öncesi nöron tarafından tekrar alınır ve kolin asetiltransferazın etkisiyle asetil-CoA ile birleşerek ACh sentezlenir [58-59].

Asetilkolinesteraz (AChE) için tersinir inhibitörler, AChE'ye geri dönüşümsüz olarak bağlanmayan ve onu deaktive etmeyenlerdir. Asetilkolinesterazı geri dönüşümlü olarak inhibe eden ilaçlar, diğerlerinin yanı sıra Alzheimer hastalığı ve myastenia gravis için tedaviler olarak araştırılmaktadır. Örnekler arasında takrin ve donepezil bulunur [59-60].



Şekil 15. Asetilkolinesteraz enziminin fonksiyonu



Şekil 16. Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan ilaçlar

Yukarıdaki şekilde tacrine, rivastigmine, galantamine, donepezil gibi yaygın olarak kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan ilaçlar gösterilmiştir.

1940 yılında asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz olarak adlandırılan iki ana kolinesteraz yapısı Allis ve Hawes tarafından keşfedilmiştir. Bu iki enzimden asetilkolinesteraz eritrositlerde kas dokusundaki nöromuskular kavşak ve kolinerjik sinir

sinapslarında bulunurken bütirilkolinesteraz insan vücudundaki önemli metabolik enzimlerden biridir. Bütirilkolinesteraz karaciğerde, sinir sisteminde, pankreasta, plazmada bulunur. Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri serin hidrolaz sınıfına aittir [61].

Asetilkolin beyinde bulunan bir tür moleküldür. Asetilkolini hidrolizleyen iki tür enzim bulunur. Bunlar asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleridir. Asetilkolinesteraz enzimi bütirilkolinesteraz enziminden yaklaşık % 80 oranında daha fazla asetilkolini hidrolizlediği için daha aktif bir enzimdir. Bu yüzden asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu AD' nin tedavisi için etkileyici bir yaklaşım sunar. Asetilkolinesteraz enziminin aktivitesi azaltılarak sinaptik yarıklardaki asetilkolin miktarı arttırılabilir [62].

AD hastalığının en yaygın türü DEMANS'tır. Bu hastalık davranışsal anormallikler hafıza kaybı bilişsel yetersizlikle karakterize edilen nörodejenaratif bir hastalıktır [63].

Oksidatif stres, amiloid beta birikintileri, nöronal hücre yıkımı, protein agregasyonu ve hipokampusta düşük asetilkolin seviyeleri gibi birçok etkenin AD' nin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir [64].

Kolinesteraz enzimleri asetilkolinesteraz bütirilkolinesteraz gibi enzimler asetilkolinin hidroliz reaksiyonunu katalizledikleri için önemli bir yere sahiptirler [65-68].

Bu yüzden kolinesteraz enziminin inhibisyonu hastalarda asetilkolin seviyelerini düzenlediği için bu hastalığın tedavisi için önemli bir yaklaşım sunar. Tacrine, donepezil, galantamine, rivastigmine gibi bazı ilaçlar klinikte AD' nin tedavisinde kullanılır. Fakat bu ilaçların hepatoksisite gastrointestinal bozukluklar gibi çok ciddi yan etkileri bulunmaktadır [69-70].

Metal porfirin, metal-amin kompleksleri, ftalosiyeninler gibi metal kompleksleri kolinesteraz enzim inhibisyonu çalışmalarında kullanıldıkları rapor edilmiştir [71].

1.10.6. α -Glukosidaz Enzimi

Karbonhidrat mekanizmasında kilit rol oynayan alfa-glukozidas enzimi polisakkarit ve oligosakkaritleri hidroliz ederek glukoz birimlerine parçalar [72].

Glukoz ince bağırsak duvarından kolayca emilir ve kana geçer.

Bu yüzden kandaki glukoz seviyesi artar kandaki artan bu glukoz seviyesi insülin hormonu ile azaltılabilir. İnsülin hormonu glikozun kaslarda enerji olarak tüketilmesini veya glikojen olarak depolanmasını sağlar. DIABETES MELLITUS (DM)'nin iki türü vardır.

Eğer insülin yeteri kadar vucutta üretilmezse tip 1 diabet ya da gerektiği gibi kullanılmaması durumunda ise tip 2 diabet oluşur [73].

Bütün bu sebeplerden dolayı kandaki glukoz seviyesinin kontrol altında tutulması DM nin tedavisi için anahtar rol oynar. DM' yi tedavi etmek için kullanılan terapötik yollardan biri ise polisakkarit molekülleri hidroliz edebilen ve basit şekerlere dönüşümünü sağlayan enzimlerin inhibisyonunu içerir. Klinikte kullanılan akarboz gibi glukosidaz inhibitörleri olmasına rağmen bunların yan etkileri nedeniyle alternatif bileşik arayışları devam etmektedir.

Bir α -glukosidaz inhibitörü olan akarboz, bağırsaklarda α -glukosidazı yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bu inhibisyon, gecikmiş karbonhidrat sindirimi ve uzun sindirim süresi yoluyla glikoz emilim oranını düşürür. Akarboz, diyabetik semptomların gelişmesini önleyebilir [74].

Bu nedenle, α -glukosidaz inhibitörleri (akarboz gibi) diğer anti-diyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde anti-diyabetik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Luteolin'in güçlü bir α -glukosidaz inhibitörü olduğu bulunmuştur. Bileşik, 0,5 mg/ml'lik bir konsantrasyonla enzimi %36'ya kadar inhibe edebilir [75].

2016 itibariyle bu madde sıçanlarda, farelerde ve hücre kültüründe test edilmektedir. Flavonoid analoglarının inhibisyon aktivitesi olduğu gösterilmiştir [76].

1.10.7. Tirozinaz Enzimi

Tirozin birçok dokuda bulunan monofenol ve difenolden oksidasyon yoluyla melanin üretimini katalizleyen bakır içeren enzimdir [77].

Melaninin UV ışınlarına karşı koruyuculuğu vardır. Fakat aşırı melanin üretimi gıda ve sebzelerde esmerleşmenin yanı sıra insanlarda çillere ve lekelerle neden olur [78].

Bu durum gıdanın kalitesini olumsuz etkiler. Ayrıca bu duruma ek olarak birçok çalışmada tirozinin beyindeki dopamin seviyelerini arttırarak nörodejenerasyonu tetiklediği ve beyindeki hücre ölümüne sebep olarak Parkinson hastalığını geliştirdiği öne sürülmektedir [79-80].

Bu yüzden bu durum tirozin inhibitörleri kullanılarak çözülebilir.

Tirozinaz aktivitesi çok önemlidir. Melanin sentezi sırasında kontrol edilmezse melanin sentezinin artmasına neden olur. Azalan tirozinaz aktivitesi melazma ve yaşlılık

lekeleri gibi derinin hiperpigmentasyonu ile ilgili durumların iyileştirilmesi veya önlenmesi için hedeflenmiştir [81].

Flavanoidler veya stilbenoid substrat analogları serbest radikal süpürücüler ve bakır şelatlayıcılar dahil olmak üzere birçok polifenolun tirozinazı inhibe ettiği bilinmektedir [82].

Bundan böyle tıp ve kozmetik endüstrileri cilt bozukluklarını tedavi etmek için tirozinaz inhibitörlerine yönelik araştırmalara odaklanmaktadır [83].

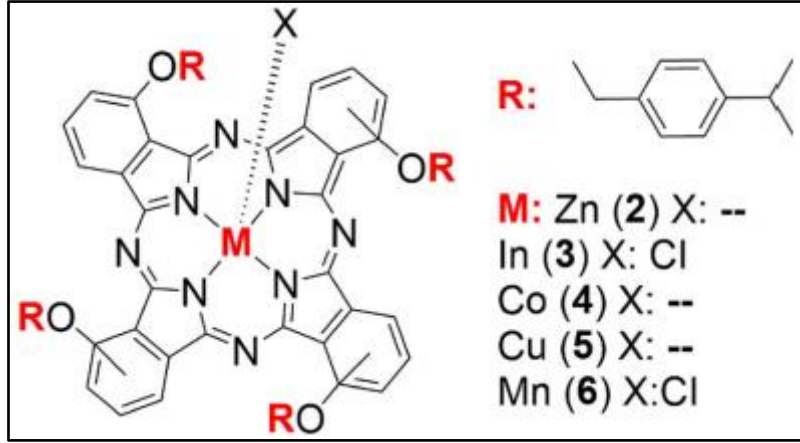
Gıda endüstrisinde, tirozinaz, meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşiklerin kinonlara oksidasyonunu katalize ettiğinden, istenmeyen bir tat ve renk veren ve ayrıca bazı esansiyel amino asitlerin mevcudiyetini ve ayrıca ürünlerin sindirilebilirliğini azalttığı için tirozinaz inhibisyonu arzu edilir.

Bu nedenle tarım ve gıda endüstrisinde de oldukça etkili tirozinaz inhibitörlerine ihtiyaç duyulmaktadır [84].

İyi bilinen tirozinaz inhibitörleri arasında kojik asit, [85] tropolon, [86] kumarinler, [87] vanilik asit, vanilin ve vanilik alkol [88] bulunur.

1.10.8. Literatürdeki Ftalosiyanınlarla İlgili Enzim İnhibisyon Çalışmaları

2022 yılında Emre Güzel ve çalışma arkadaşları tarafından non periferik 4-izopropil benziloksi sübstitüeli çinko, kobalt, bakır, mangan ftalosiyanınlar sentezlenmiş olup asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bu ftalosiyanın kompleksleri asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimlerine karşı etkili inhibisyon göstermiştir. En etkin asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu çinko ftalosiyanın kompleksi tarafından sağlanmış olup K_i değeri $68,33 \pm 9,13$ mikromolar IC_{50} değeri ise 87,63 mikromolar olarak bulunmuştur [62].

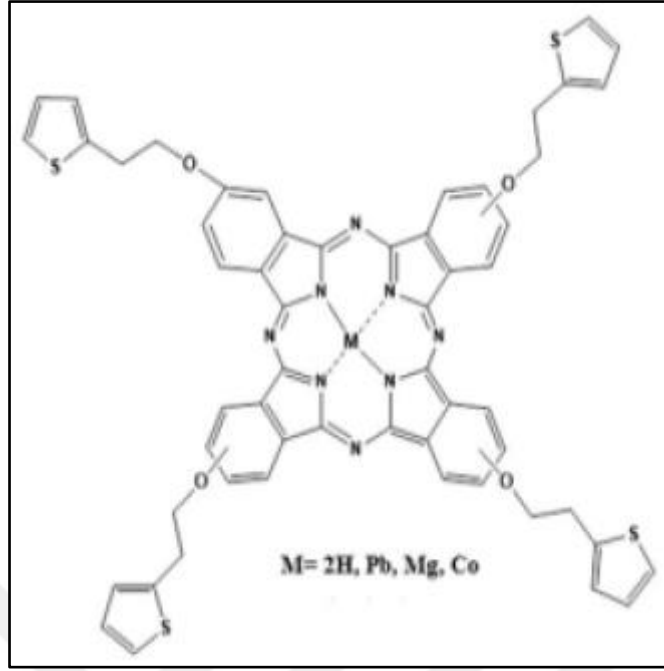


Şekil 17. Non-periferal 4-izopropil benziloksi süstitüeli metalli ftalosiyeninler

İlaç kimyasında tiyofen ve türevlerinin terapötik etkisi bilinmektedir. Anti kanser, antioksidan, enzim inhibisyonu gibi özelliklerinden dolayı biyolojik ve farmakolojik uygulamalarda kullanıldıkları için önemli bir yere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı 2018 yılında Ümit DEMİRBAŞ ve çalışma arkadaşları tarafından 4-[2-(2-tienil)etoksi] ftalonitril kullanılarak tetra periferel süstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyenin kompleksleri sentezlenmiştir. Merkez metal iyonu olarak kurşun, magnezyum, kobalt kullanılmıştır. Sentezlenen bu metalli ve metalsiz ftalosiyenin komplekslerinin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen metalli ftalosiyenin komplekslerinde kobalt ftalosiyenin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerine en etkili inhibisyon sağlamıştır. Kobalt ftalosiyenin asetilkolinesteraza karşı IC_{50} değeri $23,71 \pm 0,39$ mikromolar bütirilkolinesteraza karşı IC_{50} değeri ise $27,29 \pm 0,22$ mikromolar olarak bulunmuştur. K_i değerleri ise sırasıyla $39,15$ mikromolar ve $7,25$ mikromolar olarak hesaplanmıştır.

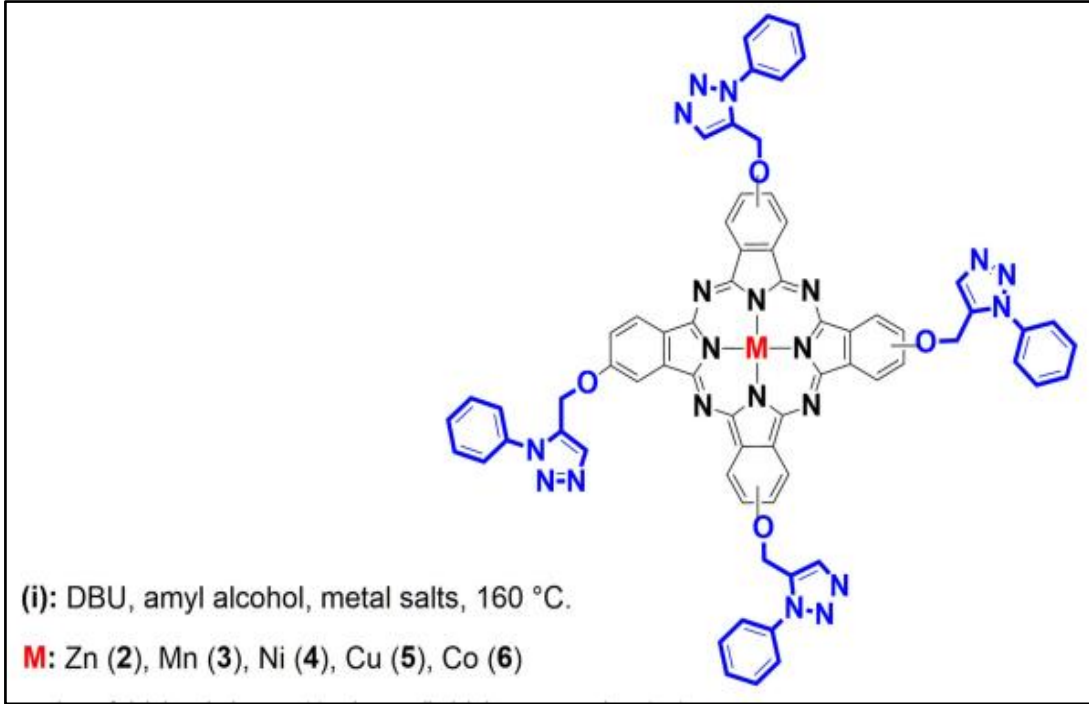
AChE' ye karşı IC_{50} değeri ($23,71 \pm 0,39$) BChE' ye karşı IC_{50} değeri ($27,29 \pm 0,22$) mikromolar

AChE'ye karşı K_i değeri $39,15$ mikromolar BChE' ye karşı ise K_i değeri $7,25$ mikromolar olarak bulunmuştur [71].



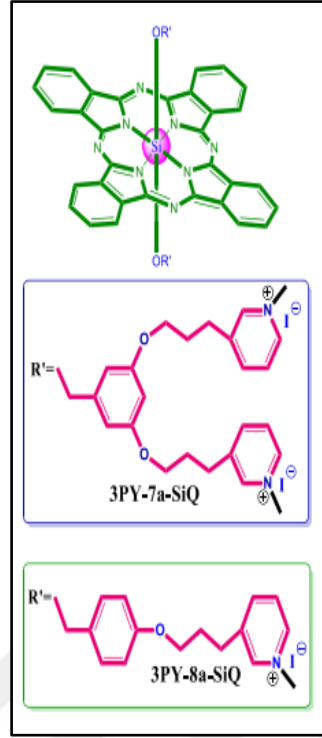
Şekil 18. Periferel tetra 4-[2-(2-tienil)etoksi] süstitüeli metalli ve metalsiz ftalosiyaninler

2022 yılında Emre GÜZEL ve çalışma grubu tarafından periferel tetra 1,2,3-triazol süstitüeli çinko, mangan, bakır, kobalt ftalosiyaninler sentezlenmiş olup asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bu ftalosiyanin türevleri referans asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrinden daha yüksek enzim inhibisyonu göstermiştir. Sentezlenen bu metalli ftalosiyanin komplekslerinin içerisinde çinko ftalosiyanin ve kobalt ftalosiyanin türevleri asetilkolinesteraza karşı en yüksek inhibisyonu sağlamıştır. K_i değerleri çinko ftalosiyanin için $40,11 \pm 5,6$ kobalt ftalosiyanin için $78,27 \pm 15,42$ mikromolar IC_{50} değerleri ise sırasıyla çinko ftalosiyanin için $62,54$ kobalt ftalosiyanin için ise $71,52$ mikromolar olarak hesaplanmıştır [89].



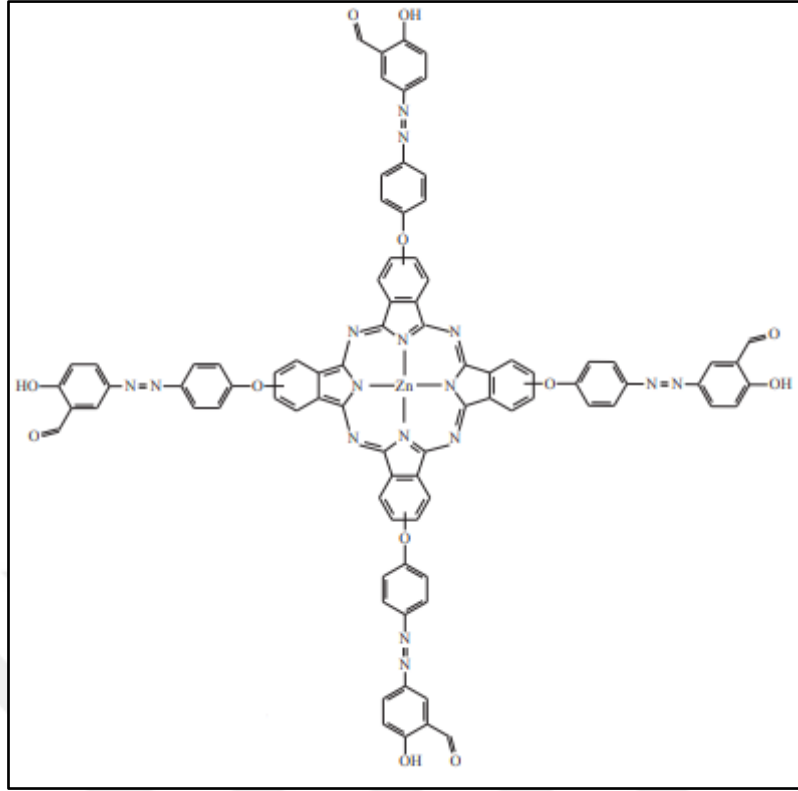
Şekil 19. Periferel tetra 1,2,3-triazol süstitüeli metalli ftalosiyeninler

İlaç kimyasında piridin grupları çok önemli heterosiklik bileşikleridir. Antiviral antikanser anti diyabetik antikolinesteraz gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı 2022 yılında Zekeriya BIYIKLIOĞLU ve çalışma arkadaşları tarafından aksiyal piridin grubu içeren silisyum ftalosiyeninler ve onların suda çözünür türevleri sentezlenmiştir. Asetilkolinesteraz enzimine karşı inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen silisyum ftalosiyenin türevleri içerisinde suda çözünür 3PY-7a-SiQ türevi en etkili inhibisyonu sağlamıştır. IC₅₀ değeri ise bu ftalosiyenin kompleksi için 0,598+- 0,068 mikromolar olarak bulunmuştur [90].



Şekil 20. Aksiyal piridin süstitüeli silisyum ftalosiyanınlar ve suda çözüdür türevleri

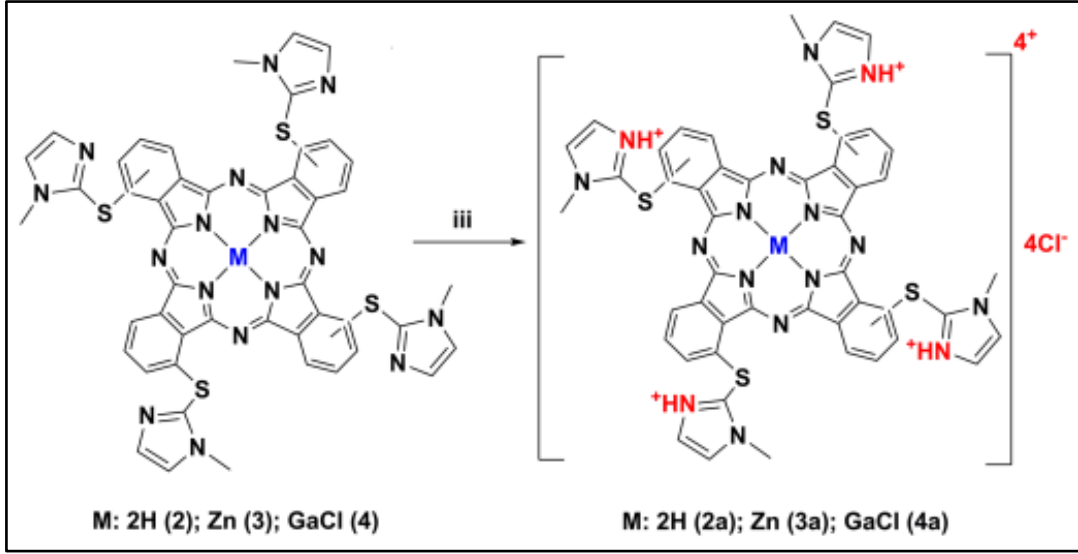
C. KANTAR ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilen çalışmada periferel tetra konumlarda azo grubu içeren Schiff bazı içeren Zn(II) ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Sentezlenen bu ftalosiyanın türevlerinin agregasyon göstermelerinden dolayı asetilkolinesteraza karşı inhibisyon sağlamamışlardır [65].



Şekil 21. Periferel tetra schiff bazı içeren çinko(II) ftalosiyanin

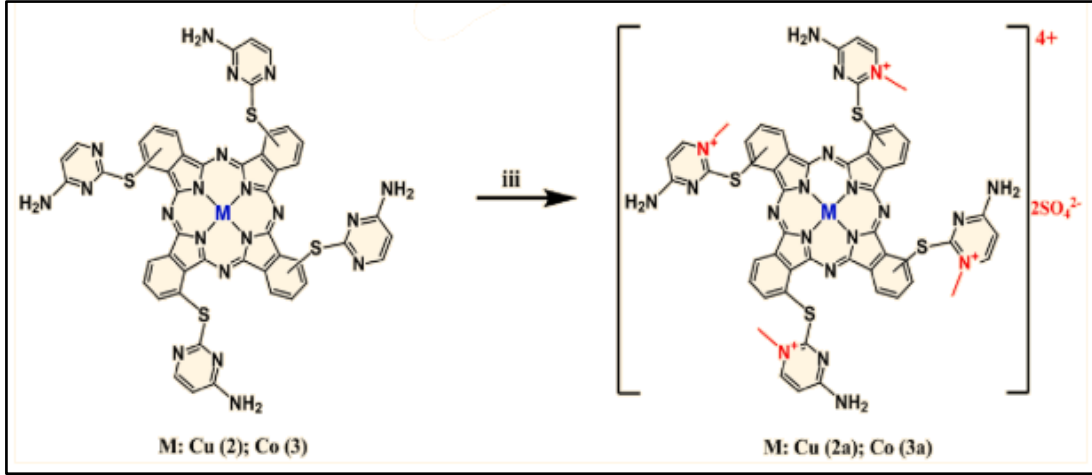
İmidazol içelikli ilaçlar ve onların türevleri farmakolojik ve biyolojik uygulamalarda antibakteriyel antikanser antidiyabetik olarak kullanılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı 2021 yılında Armağan GÜNSEL ve çalışma grubu tarafından non periferel tetra 3-(1-metil-1H-imidazol-2-tiyol) ftalonitril süstitüeli metalsiz, çinko, galyum ftalosiyaninler ile onların suda çözünür türevleri sentezlenmiştir ve α -glukozidas enzimi üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Alfa glukozidas enzime referans olarak alınan akarboza göre sentezlenen bu suda çözünür ftalosiyaninlerin daha yüksek inhibisyon gösterdiği görülmüştür. IC_{50} değerleri sırası ile metalsiz ftalosiyanin suda çözünür türevi için 43,68 $\pm$ 3.30 çinko ftalosiyanin suda çözünür türevi için 7.08 $\pm$ 0.70 galyum ftalosiyaninin suda çözünür türevi için 13.70 $\pm$ 2.02 mikromolar K_i değerleri ise sırasıyla 14.70 $\pm$ 0.70, 11.20 $\pm$ 0.50 ve 12.60 $\pm$ 0.20 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlardanda görüldüğü gibi α -glukozidas enzime karşı en yüksek inhibisyon çinko ftalosiyaninin suda çözünür türevleri tarafından sağlanmıştır.

Bütün sonuçlar incelendiğinde ftalosiyanin molekülünün merkez kavitesinde bulunan metal iyonunun enzim inhibisyonunu arttırdığı sonucuna varılmıştır [91].



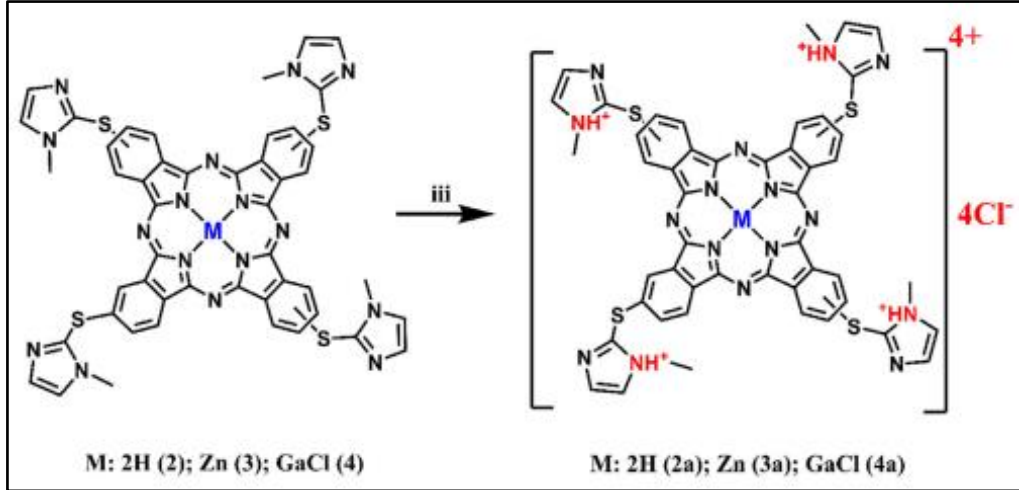
Şekil 22. Non periferel tetra 3-(1-metil-1H imidazol-2tiyol) süstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyaninler ve suda çözüdür türevleri

Tiyobazlar antikanser, immunosuppresant, anti inflammatary ilaçları olarak organ nakli yapılan hastalarda kullanılırlar. Ayrıca klinik uygulamalarda sitotoksik ajan olarak kullanılırlar. Bu özelliklerinden dolayı Armağan GÜNSEL ve çalışma grubu tarafından periferel tetra 3-[4-(aminopirimidin-2-tiyo)] ftalonitril süstitüeli bakır kobalt ftalosiyaninler ve onların suda çözüdür türevleri sentezlenmiştir ve asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bu yeni ftalosiyanin türevleri asetilkolinesteraz için referans olarak alınan takrinden daha yüksek inhibisyon sağlamıştır. Sentezlenen yeni türevlerin IC_{50} değerleri bakır ftalosiyanin için 46.73, bakır ftalosiyaninin suda çözüdür türevi için 34.50, kobalt ftalosiyanin için 72.16, kobalt ftalosiyaninin suda çözüdür türevi için 94.83 mikromolar olarak bulunmuştur. K_i değerleri ise sırasıyla 45.70, 31.75, 68.67, 95.74 mikromolar olarak hesaplanmıştır [92].



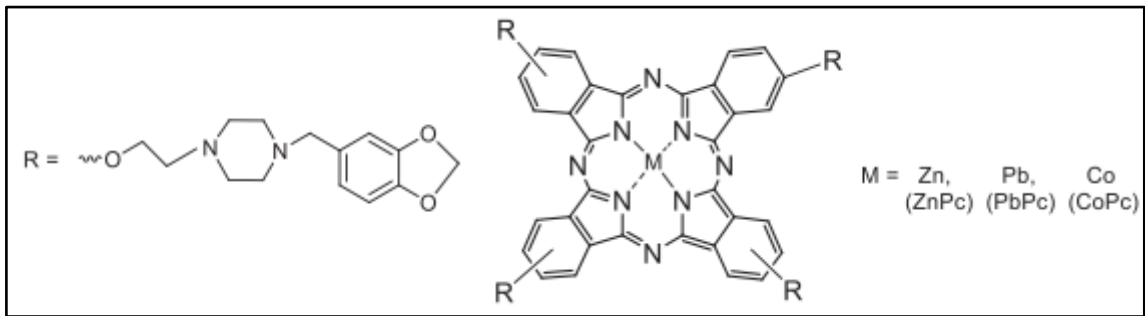
Şekil 23. Periferel tetra 3-[4-(aminopirimidin-2-tiyo)] süstitüeli metelli ftalosiyaninler ve suda çözüdür türevleri

Armağan GÜNSEL ve çalışma grubu tarafından periferel tetra 1-metil-1H-imidazol-2-tiol grubu içeren metallsiz, çinko, galyum ftalosiyaninler ve onların suda çözüdür türevleri sentezlenmiştir ve asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz, alfa glukozidas enzimleri üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bu yeni ftalosiyanin türevleri içerisinde galyum ftalosiyaninin suda çözüdür türevi asetilkolinesteraz ve bütiril kolinesteraz enzimine karşı en etkili enzim inhibisyonu sağlamıştır. Galyum ftalosiyaninin suda çözüdür türevi asetilkolinesteraza karşı IC_{50} değeri 51.32 bütirilkolinesteraza karşı IC_{50} değeri 41.48 mikromolar K_i değerleri ise sırasıyla asetilkolinesteraz enzimi için 53.21 bütirilkolinesteraz enzimi için 45.15 mikromolar olarak bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde sentezlenen ftalosiyanin suda çözüdür türevlerinin asetilkolinesteraz enzimi için referans olarak alınan takrinden daha yüksek inhibisyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Galyum ftalosiyanin türevi ise 11.22 mikromolar IC_{50} ve 9.13 mikromolar K_i değeri ile α -glukosidaz enzimine karşı en etkili inhibisyonu göstermiştir [61].



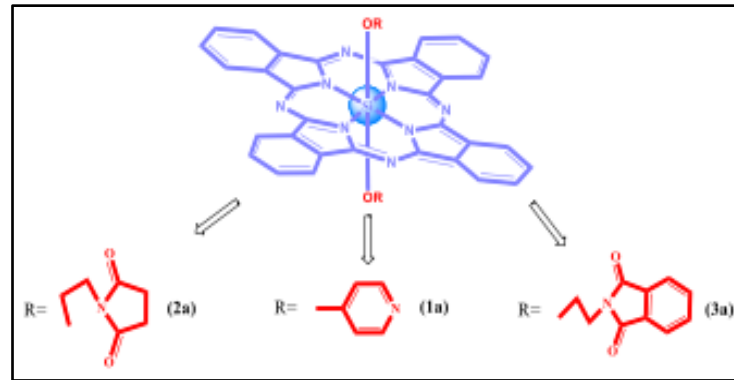
Şekil 24. Periferal tetra 1-metil-1H-imidazol-2-tiol sübstitüeli metalsız ve metalli ftalosiyaninler ile suda çözünür türevleri

Piperazin birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç kimyasında önemli bir yere sahip bir bileşiktir. Çoğu piperazin türevi mono amin merkezine sahiptir ve farmakolojik olarak aktiftir. Piperazin türevleri antipsikotik antidepresan uygulamalarında terapötik olarak kullanılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı İsmail DEĞİRMENCİOĞLU ve çalışma grubu tarafından periferal tetra 1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-metil)piperazin sübstitüeli çinko kurşun kobalt ftalosiyaninler sentezlenmiş ve α -amilaz ve tirozin enzimleri üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bu türevlerin içerisinde kurşun ftalosiyanin türevi α -amilaz ve tirozine karşı en etkin inhibisyonu göstermiştir. Kurşun ftalosiyanin türevinin α -amilaz için IC_{50} değeri 7.3 mikromolar tirozin için IC_{50} değeri 6.7 mikromolar olarak bulunmuştur. Ayrıca K_i değerleri ise sırasıyla α -amilaz için 4.85 tirozin için ise 2.96 mikromolar olarak bulunmuştur [93].



Şekil 25. Periferal tetra 1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-metil)piperazin sübstitüeli metalli ftalosiyaninler

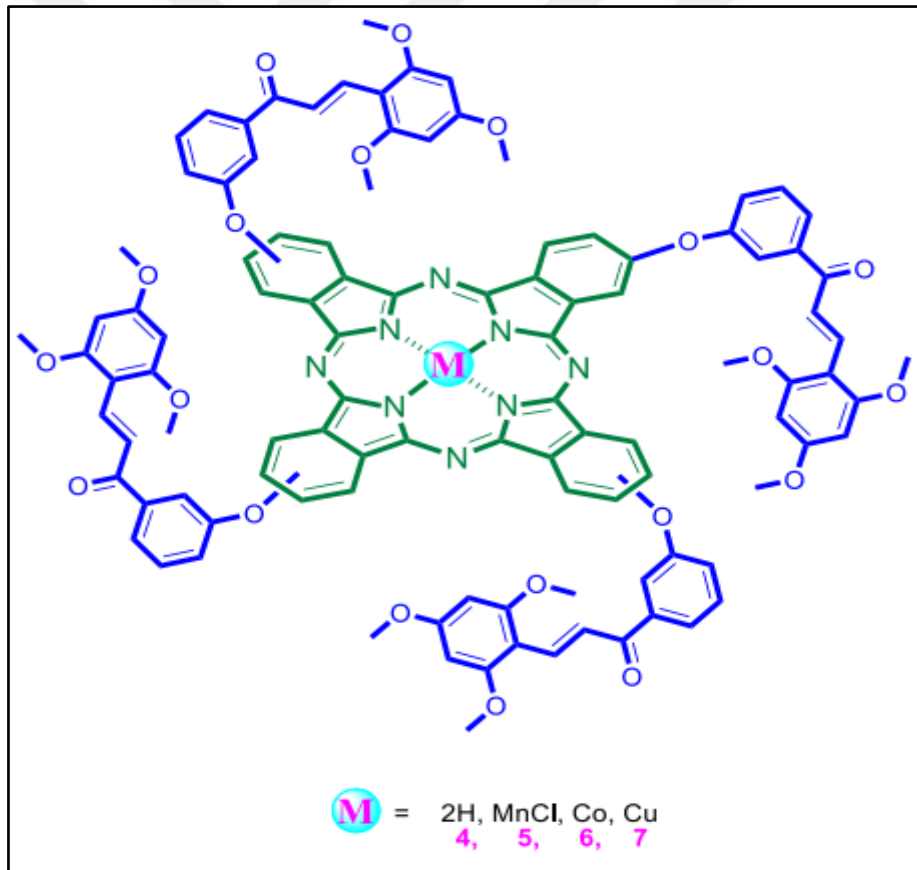
Volkan ÇAKIR ve çalışma grubu tarafından aksiyal konumlardan 4-hidroksipiridin, N-(2-hidroksietil)süksimit, N-(2-hidroksietil)ftalimit sübstitüeli silisyum ftalosiyanınlar sentezlenmiştir ve asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon özellikleri incelenmiştir. N-(2-hidroksi etil)ftalimit sübstitüeli silisyum ftalosiyanın türevi asetilkolinesteraz enzimine karşı 86.25 nanomolar IC_{50} değeriyle en yüksek inhibisyonu sağlamıştır. Referans molekül neostigmine göre 1,5 kat daha etkin inhibisyon özelliği göstermiştir. N-(2-hidroksietil)süksimit ise asetilkolinesteraz enzimine 166.61 nanomolar IC_{50} değeriyle en düşük inhibisyon göstermiştir. 4-Hidroksipiridin sübstitüeli silisyum ftalosiyanın türevinin ise asetilkolinesteraz enzimi üzerine IC_{50} değeri 116.17 nanomolardır. Bütirilkolinesteraz enzimi üzerinede 4-hidroksipiridin sübstitüeli silisyum ftalosiyanın türevi ve N-(2-hidroksietil) ftalimit sübstitüeli silisyum ftalosiyanın molekülü sırasıyla 115.52 nanomolar ve 112.85 nanomolar IC_{50} değerleri ile yüksek inhibisyon sağlamıştır. Bütirilkolinesteraz enzimi içinde N-(2-hidroksietil)süksimit en düşük enzim inhibisyonu 231.05 nanomolar IC_{50} değeri ile göstermiştir. Bütün bu sonuçlara bakıldığında piridin grubu içeren silisyum ftalosiyanın türevlerinin daha yüksek enzim inhibisyonu sağladığı sonucuna varılabilir [94].



Şekil 26. Aksiyal 4-hidroksipiridin, N-(2-hidroksietil)süksimit, N-(2-hidroksietil)ftalimit sübstitüeli silisyum ftalosiyanınlar

Kalkon grupları tıpta hastalıkları tedavi etme potansiyeli yüksek moleküller olduğundan son yıllarda uygulama alanı olarak ön plana çıkmışlardır. Tayfun ARSLAN ın yapmış olduğu bu çalışmada periferik tetra kalkon sübstitüeli metallsiz ve magnezyum kobalt, bakır ftalosiyanınlar sentezlenmiştir ve asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon özellikleri incelenerek terapötik potansiyelleri araştırılmıştır. Sentezlenen tüm ftalosiyanın

türevleri asetilkolinesteraz enzimine karşı kaydedeğer bir inhibisyon sağlamıştır. Metalsiz ftalosiyanin türevi 0.546 mikromolar IC_{50} değerine mangan ftalosiyanin türevi 0.612 mikromolar IC_{50} değerine kobalt ftalosiyanin türevinin 0.668 mikromolar IC_{50} değerine, bakır ftalosiyanin türevinin ise 0.698 mikromolar IC_{50} değerine sahip olduğu bulunmuştur. Tüm sonuçlar incelendiğinde bakır ftalosiyanin türevinin asetilkolinesteraz enzimi üzerine en düşük inhibisyonu sağladığı metalsiz ftalosiyanin türevinin ise en yüksek inhibisyon sağladığı görülmüştür. Ftalosiyanin halkasında metal atomlarının varlığı farklı türdeki metal atomları ya da kavitede metal iyonuna sahip olmayan ftalosiyanin türevlerinin enzim inhibisyon özellikleri farklılaşabilir. Metal kompleksleştirme etkisi ftalosiyanin molekülünün elektron yoğunluğunu değiştirebilir buda enzim inhibisyon sonuçlarını etkileyebilir [95].



Şekil 27. Periferel tetra kalkon süstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyaninler

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrofotometresi	: Perkin Elmer 1600 FT-IR Spektrofotometre (K.T.Ü. Kimya Bölümü-Trabzon)
NMR Spektrofotometresi	: Bruker Avance III 400 MHz (Giresun Üniversitesi-Giresun)
UV-Vis Spektrofotometresi	: Perkin Elmer Lambda 25 UV-Vis Spektrofotometre (K.T.Ü. Kimya Bölümü-Trabzon)
Kütle Spektrometresi	: Bruker Microflex LT MALDI-TOFMS Spektrometresi (Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü-Gebze/Kocaeli)

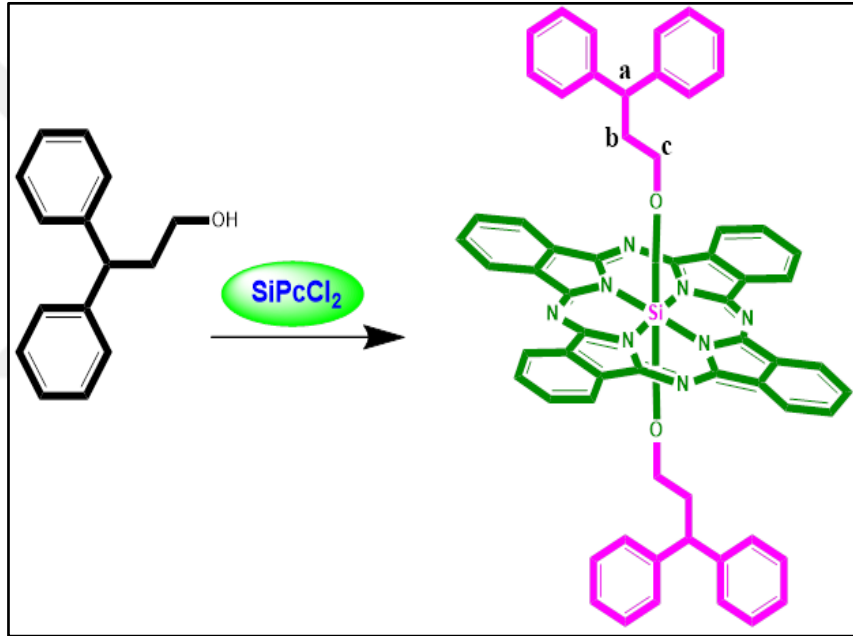
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

4-Nitroftalonitril, silisyum ftalosiyanın diklorür, kuru DMF, NaH, MgSO₄, potasyum karbonat, n-pentanol, 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU), kloroform, etanol, kuru CuCl₂, kuru MnCl₂, silikajel, toluen, Al₂O₃, trisma baz, 5,5-ditiyobis(2-nitrobenzoik)asit (DTNB), asetilkolinesteraz enzimi, bütirilkolinesteraz enzimi, asetiltiyokolin iyodür, bütiriltiyokolin iyodür, galantamin, kojik asit, tirosinaz enzimi, L-3,4-dihidroksifenilalanin, akarboz, α -glukosidaz, 4-p-nitrofenil- α -glukopiranozid. 3,3-Difenilpropanol [96] [A. G. Pinna, G. Cignarella, G. Loriga, G. Murineddu, J. M. Mussinu, S. Ruiu, P. Faddad, W. Frattad. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2002**, 10, 1929] ve 4-(3,3-difenilpropoksi)ftalonitril [97] [E. T. Saka, Z. Biyiklioglu, H. Kantekin, İ. Kani. *Applied Organometallic Chemistry*, **2013**, 27, 59-67] bileşikleri verilen literatürlerdeki yöntemlere göre sentezlenerek kullanılmıştır.

2.3. Orjinal Maddelerin Sentezi

2.3.1. Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyeninato silisyum (IV) (DFP-Si)

50 mL' lik balona 100 mg (0,16 mmol) silisyum ftalosiyenin diklorür ve 10 ml kuru tolüen konularak çözüldü. Üzerine 67 mg (0,32 mmol) 3,3-difenilpropanol ve NaH (8 mg 0.32 mmol) ilave edilerek 110 °C' de 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda çözücüsü tamamen evapore edildi. İstenilen ürün saf olarak kloroform çözücüsü kullanılarak silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Verim: 37 mg (%24)



Şekil 28. Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyeninato silisyum (IV) bileşiğinin sentez şeması

IR (ATR), (cm⁻¹) : 3052 (Ar-H), 2923-2846 (Aliph. C-H), 1520, 1449, 1334, 1290, 1106, 1076, 939, 910, 741, 699.

¹H-NMR (CDCl₃), (δ:ppm) : 9.61-9.59 (m, 8H, Pc-Halfa), 8.35-8.32 (m, 8H, Pc-H_{beta}), 6.65 (t, 4H, ArH), 6.54 (t, 8H, ArH), 5.60 (d, 4H, ArH), 0.91 (t, 2H, -CH)_a, -0.91 (q, 4H, -CH₂)_b, -2.19 (t, 4H, Si-O-CH₂)_c

¹³C-NMR (CDCl₃), (δ:ppm) : 149.10, 143.37, 135.96, 130.62, 127.25, 126.69, 124.96, 123.63, 52.40, 44.62, 34.91.

MALDI-TOF-MS, (m/z) : 963.14 [M]⁺.

UV-Vis (Kloroform) $\lambda_{\max}$, nm (log ϵ) : 675 (5.45), 644 (4.65), 606 (4.72), 356 (4.98).

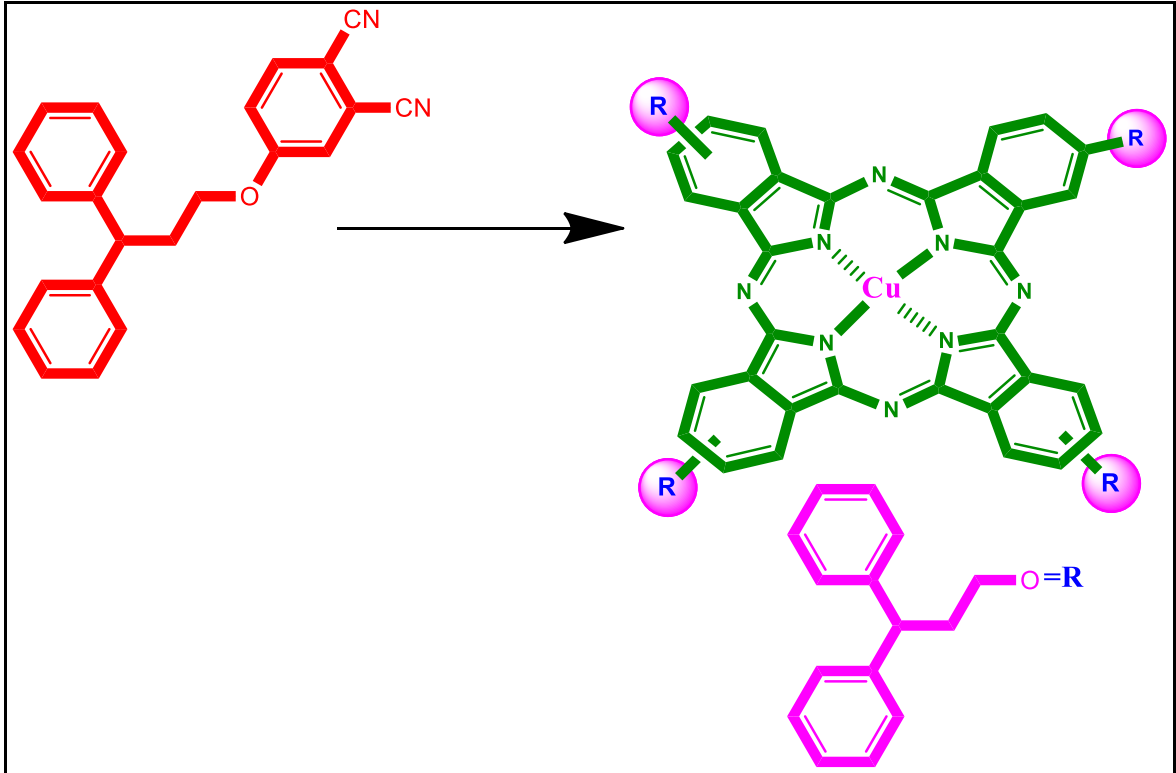
2.3.2. Periferal Tetra-(3,3-difenilpropoksi) Süstitüeli Bakır(II) Ftalosiyanın (DFP-Cu)

Bir selit tüpünde 4-(3,3-difenilpropoksi)ftalonitril 100 mg (0.29 mmol), 19 mg (0.14 mmol) CuCl₂, 2 mL n-pentanol ve 4 damla 1.8-diazabisiklo(5.4.0)undek-7-en (DBU) konularak azot atmosferinde 160 °C' de 1 gün boyunca karıştırıldı. Süre sonunda ortama etanol ilave edilerek çöken yeşil renkli ürün süzöldü. Bakır(II) ftalosiyanın silikajel yüklü kolonda CHCl₃ çözöcüsü kullanılarak saflaştırıldı. Çözöcüsü tamamen evapore edilerek vakumlu desikatörde kurutuldu. Verim: 53 mg (% 52), E. N > 250 °C

IR (ATR), (cm⁻¹) : 3024(Ar-H), 2919-2850 (Alif. C-H), 1606, 1507, 1450, 1275, 1227, 1092, 1022, 846, 818, 744.

UV-Vis (Kloroform) $\lambda_{\max}$, nm (log ϵ) : 684 (5.04), 617 (4.57), 338 (4.81)

MALDI-TOF-MS, (m/z) : 1417.45 [M]⁺.



Şekil 29. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) süstitüeli bakır(II) ftalosiyanin bileşiğinin sentez şeması

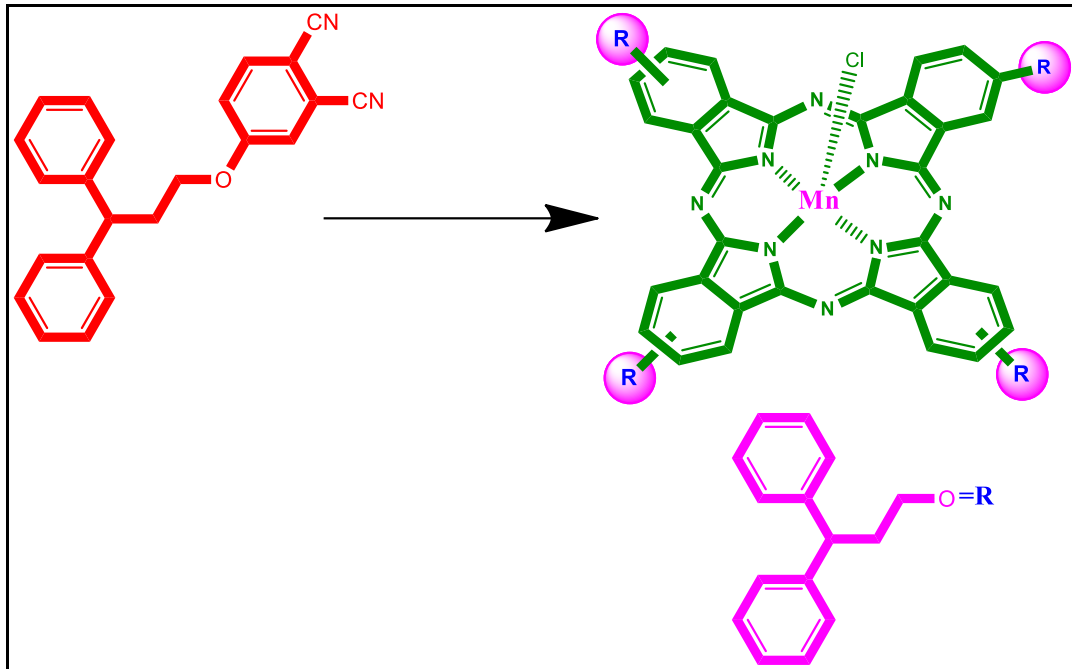
2.3.3. Periferal Tetra-(3,3-difenilpropoksi) Süstitüeli Mangan(III) Klorür Ftalosiyanin (DFP-Mn)

Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) mangan (III) klorür ftalosiyanin bileşiği periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır (II) ftalosiyanin bileşiğinin sentez yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Ürün kloroform çözücüsü kullanılarak bazik alümina yüklü kolonda saflaştırıldı. Çözücüsü tamamen evapore edildi. Üzerine etil alkol ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan katı kısım süzöldü. Desikatörde kurutuldu. Verim: 30 mg (% 29) E. N > 250 °C

IR (ATR), (cm⁻¹) : 3025 (Ar H), 2920–2850 (Alip. C-H), 1603, 1489, 1280, 1075, 1052, 1020, 822, 744.

UV-Vis (Kloroform): λ_{max} , nm (log ϵ) : 736 (4.80), 672 (4.25), 531 (4.11), 381 (4.52).

MALDI-TOF-MS, (m/z) : 1443.32 [M]⁺.



Şekil 30. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) süstitüeli mangan(III) klorür ftalosiyanin bileşiğinin sentez şeması

2.4. Enzim İnhibisyonu Çalışmaları

2.4.1. Asetilkolinesteraz (AChE)/Bütirilkolinesteraz (BuChE) Enzimi İnhibisyonu

Numunelerin AChE/BuChE inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir [98]. Çalışmada standart bileşik olarak galantamin kullanılmıştır. Tris tampon çözeltisinden 50 µL, 3 mM DTNB çözeltisinden 125 µL, 25 µL 0.2 U/mL AChE/BuChE çözeltisinden ve farklı konsantrasyonda 25 µL bileşikler kuyucuklara eklenerek oluşan karışım 25°C’ de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 25 µL 15 mM substrat asetiltiyokolin iyodür/bütiriltiyokolin iyodür çözeltisinden ilave edilmiştir. Karışım yeniden 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımlarının absorbansları 412 nm’de mikrolaka okuyucu (Uv-Spektrofotometre, Multiskan Go) kullanılarak ölçülmüştür. AChE/BuChE inhibisyonu (%I) şeklinde farklı konsantrasyonları için 1 numaralı formülden hesaplanmıştır ve IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Formül 1: $(([A_{\text{kontrol}} - A_{\text{bileşik}}]) \times 100) / [A_{\text{kontrol}}]$ A_{kontrol}: İnhibitör içermeyen karışımın absorbans değeri; A_{bileşik}: İnhibitör içeren karışımın absorbans değeri.

2.4.2 Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu

Bileşiklerin tirozinaz inhibisyon etkinliklerinin incelenmesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir [99]. Çalışmada standart bileşik olarak kojik asit kullanılmıştır. Fosfat tamponu pH 6.8 içindeki bileşiklere (120 µL), tirozinaz enzimi (20 µL, 500 U/mL) ilave edilmiştir ve mikrolaka içinde 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin ardından L-3,4-dihidroksifenilalanin (20 uL, 3 mM) ilave edilip 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımlarının absorbansları 475 nm’de mikrolaka okuyucu (Uv-Spektrofotometre, Multiskan Go) kullanılarak ölçülmüştür. Bileşiklerin tirozinaz inhibisyonu (%I) şeklinde farklı konsantrasyonları için 1 numaralı formülden hesaplanmıştır.

2.4.3. α-Glukosidaz Enzim İnhibisyonu

Bileşiklerin α -glukozidaz enzim inhibisyon etkinliklerinin incelenmesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir [100]. Çalışmada standart bileşik olarak akarboz kullanılmıştır. Fosfat tamponu pH 6.9 içindeki bileşiklere (50 uL), α -glukozidaz enzimi (100 uL, 0.5 U/mL) ilave edilmiştir ve mikrolaka içinde 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra substrat olarak kullanılan 4-*p*-nitrofenil- α -glukopiranozid (50 uL, 5 mM) ilave edildikten sonra 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımlarının absorbansları 405 nm’de mikrolaka okuyucu (Uv-Spektrofotometre, Multiskan Go) kullanılarak ölçülmüştür. Bileşiklerin α -glukozidaz inhibisyonu (%I) şeklinde farklı konsantrasyonları için 1 numaralı formülden hesaplanmıştır.

2.5. Kinetik Analiz

Bileşiklerin enzimlere karşı inhibisyon türünü belirlemek için Lineweaver-Burk grafikleri çizilmiştir [101]. Kinetik analiz, bileşiklerin yokluğunda ve varlığında substrat konsantrasyonlarının arttırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Yöntem, asetilkolinesteraz ve α -glukozidaz enzimleri için yukarıda açıklanan prosedürlere göre analiz edilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analiz, Microsoft Excel Windows 10 ve GraphPad Prism 5.0. kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm deneyler üç tekrarlı gerçekleştirilmiş ve standart sapması (SS) hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ardından post hoc Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



3. BULGULAR

Bu tez çalışmasında daha önce sentezi yapılmamış yeni ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir. Sentezi yapılan DFP-Si kodlu ftalosiyanın türevinin karakterizasyonu için IR, UV-Vis, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrofotometre ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılmıştır. Sentezlenen DFP-Cu ve DFP-Mn kodlu ftalosiyanınların karakterizasyonu için ise IR, UV-Vis spektrofotometre ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılmıştır. Sentezlenen üç yeni ftalosiyanın türevinin kolinesteraz, tirosinaz, α -glukosidaz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir.

Tablo 1. Sentezleri gerçekleştirilen DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerinin IR spektrum değerleri (cm^{-1})

Bileşik	(Ar-H)	(Alif. C-H)
DFP-Si	3052	2923-2846
DFP-Cu	3024	2919-2850
DFP-Mn	3025	2920-2850

Tablo 2. Sentezleri gerçekleştirilen DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerinin UV-Vis spektral değerleri

Bileşik	$\lambda_{\text{maks}}(\text{nm})$, ($\log \epsilon$)
DFP-Si	675 (5.45), 644 (4.65), 606 (4.72), 356 (4.98)
DFP-Cu	684 (5.04), 617 (4.57), 338 (4.81)
DFP-Mn	736 (4.80), 672 (4.25), 531 (4.11), 381 (4.52)

Tablo 3. Sentezi gerçekleştirilen DFP-Si bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektral değerleri

Bileşik	Ar-H _{alfa}	Ar-H _{beta}	Ar-H	Alif. C-H	Alif. - CH ₂	Alif. - CH ₂
DFP-Si	9.61-9.59 (m, 8H, Pc-H _{alfa})	8.35-8.32 (m, 8H, Pc-H _{beta})	6.65 (t, 4H), 6.54 (t, 8H), 5.60 (d, 4H)	0.91 (t, 2H, -CH) _a	-0.91 (q, 4H, -CH ₂) _b	-2.19 (t, 4H, Si-O-CH ₂) _c

Tablo 4. Sentezi gerçekleştirilen DFP-Si bileşiğinin ^{13}C -NMR spektral değerleri

Bileşik	Ar-C	Alif-C
DFP-Si	149.10, 143.37, 135.96, 130.62, 127.25, 126.69, 124.96, 123.63	52.40, 44.62, 34.91

Tablo 5. Sentezleri gerçekleştirilen DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerin kütle spektral değerleri ve reaksiyon verimleri

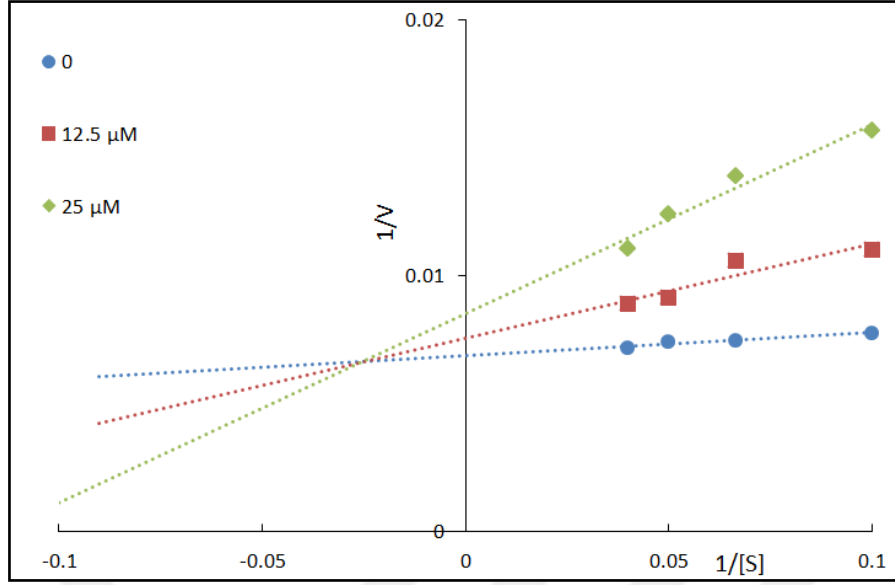
Bileşik	Molekül Kütlesi (g/mol)	Spektrum Değerleri	Reaksiyon Verimi
DFP-Si	963.16	963.14 $[\text{M}]^+$	% 24
DFP-Cu	1417.15	1417.45 $[\text{M}]^+$	% 52
DFP-Mn	1443.99	1443.32 $[\text{M}]^+$	% 29

3.1. Asetilkolinesteraz (AChE)/Bütirilkolinesteraz (BuChE) Enzimi İnhibisyonu

DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn bileşiklerinin kolinesteraz inhibisyon etkileri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada, sonuçlar konsantrasyona karşı % inhibisyon olarak ifade edilip Tablo 6-7'de sunulmuştur. Tablo 3'te gösterildiği gibi, DFP-Mn, konsantrasyonlara bağlı olarak AChE üzerinde en yüksek inhibitör etkisini göstermiştir. Ek olarak, DFP-Mn bileşiği, Şekil 1'de gösterildiği gibi Lineweaver-Burk grafiğine göre AChE üzerinde karışık inhibitör etkileri göstermiştir.

Tablo 6. Bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibisyon yüzdeleri (%)

AChE					
%	5 μM	10 μM	20 μM	40 μM	100 μM
DFP-Si	-	-	-	-	19.64 $\pm$ 5.30
DFP-Cu	-	-	-	16.21 $\pm$ 4.99	42.07 $\pm$ 2.20
DFP-Mn	12.48 $\pm$ 2.30	27.12 $\pm$ 3.58	30.64 $\pm$ 2.24	51.96 $\pm$ 1.56	72.96 $\pm$ 4.95
Galantamin	20.60 $\pm$ 2.20	38.47 $\pm$ 1.20	48.90 $\pm$ 1.00	70.40 $\pm$ 0.25	95.00 $\pm$ 0.75



Şekil 31. DFP-Mn bileşiğinin AChE enzimine karşı Lineweaver-Burk grafiği.

BuChE çalışmaları, DFP-Si ve DFP-Cu'nun çalışılan konsantrasyonlarda herhangi bir inhibisyon göstermediğini göstermiştir. Tablo 7'de gösterildiği gibi, DFP-Mn bileşiği 100 μM 'de BuChE'yi 57.68 ± 3.90 oranında inhibe etmiştir.

Tablo 7. Bileşiklerin bütirikolinesteraz inhibisyon yüzdeleri (%)

BuChE					
%	5 μM	10 μM	20 μM	40 μM	100 μM
DFP-Si	-	-	-	-	-
DFP-Cu	-	-	-	-	-
DFP-Mn	-	9.96 ± 2.56	24.85 ± 5.28	35.65 ± 6.12	57.68 ± 3.91
Galantamin	10.28 ± 0.40	25.67 ± 2.05	36.77 ± 2.55	47.96 ± 3.40	85.30 ± 4.00

3.2. Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu

Bileşiklerin tirosinaz inhibisyon özellikleri, spektrofotometrik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar, konsantrasyona karşı inhibisyon (%) olarak ifade edilip Tablo 8'de verilmiştir. DFP-Mn, Tablo 8'de gösterildiği gibi test edilen bileşikler arasında en iyi tirosinaz inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. Bileşiklerin tirosinaz inhibisyon yüzdeleri (%)

Tirosinaz					
%	5 μ M	10 μ M	20 μ M	40 μ M	100 μ M
DFP-Si	-	-	-	14.50 $\pm$ 2.36	22.93 $\pm$ 0.83
DFP-Cu	-	-	20.30 $\pm$ 0.40	30.16 $\pm$ 1.55	38.05 $\pm$ 3.95
DFP-Mn	4.93 $\pm$ 0.20	12.46 $\pm$ 1.47	22.41 $\pm$ 3.26	42.25 $\pm$ 5.71	52.18 $\pm$ 2.22
Kojik asit	28.20 $\pm$ 0.72	37.29 $\pm$ 1.28	48.22 $\pm$ 3.02	67.39 $\pm$ 2.94	93.20 $\pm$ 1.00

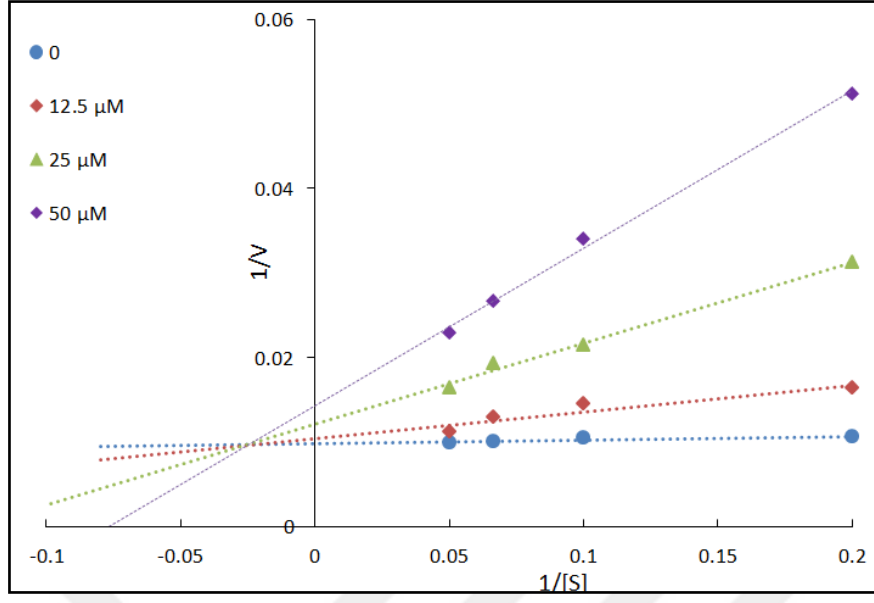
3.3. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu

DFP-Si, DFP-Cu, DFP-Mn bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör etkileri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, sonuçlar, konsantrasyona karşı inhibisyon (%) olarak ifade edilip Tablo 9'da sunulmuştur. DFP-Si ve DFP-Cu, α -glukozidaz üzerinde test edilen konsantrasyonlarda herhangi bir inhibisyon göstermedi. Öte yandan, DFP-Mn konsantrasyona bağlı bir şekilde dikkate değer α -glukozidaz inhibitör etkileri göstermiştir. Ayrıca, Lineweaver-Burk grafiği, DFP-Mn'nin karışık inhibisyon yoluyla α -glukozidazı inhibe ettiğini göstermiştir (Şekil 36).

Tablo 9. Bileşiklerin α -glukozidaz inhibisyon yüzdeleri (%)

α -Glukozidaz					
%	5 μ M	10 μ M	20 μ M	40 μ M	100 μ M
DFP-Si	-	-	-	-	-
DFP-Cu	-	-	-	-	-
DFP-Mn	15.21 $\pm$ 0.82**	25.31 $\pm$ 2.81**	51.34 $\pm$ 6.08***	83.00 $\pm$ 2.22***	99.84 $\pm$ 6.79***
Acarbose	5.46 $\pm$ 1.25	14.40 $\pm$ 2.05	27.72 $\pm$ 0.46	37.40 $\pm$ 2.39	72.40 $\pm$ 2.03

p<0.01, * p<0.001 aynı konsantrasyonlarda akarboz ile kıyaslandığında



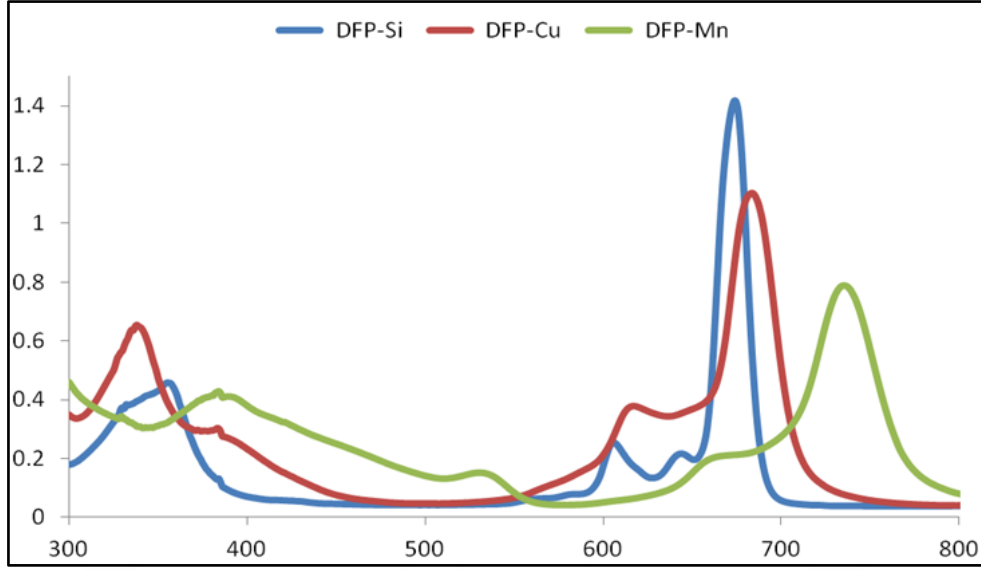
Şekil 32. DFP-Mn bileşiğinin α -glukozidaz enzimine karşı Lineweaver-Burk grafiği

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentez ve Karakterizasyon

Bu tez çalışmasında aksiyal olarak 3,3-difenilpropoksi grubu içeren silisyum ftalosiyanın (DFP-Si) ve periferal olarak tetra (3,3-difenilpropoksi) grubu içeren bakır(II), mangan(III) ftalosiyanınlar, sırası ile 3,3-difenilprapanol ve 4-(3,3-difenilpropoksi) ftalonitrilden yola çıkarak literatüre göre hazırlanmıştır. Bis-[(3,3-difenilpropoksi)] ftalosiyanınato silisyum(IV), silisyum ftalosiyanın diklorür (SiPcCl_2) ve 3,3-difenilprapanol' un toluen içerisinde NaH varlığında 110 °C' de 24 saat ısıtılmasıyla sentezlenmiştir. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) süstitüeli bakır (II) ftalosiyanın (DFP-Cu) ve periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) süstitüeli mangan (III) klorür ftalosiyanın (DFP-Mn) ise CuCl_2 ve MnCl_2 varlığında 4-(3,3-difenilpropoksi)ftalonitrilin siklotetramerizasyonu sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen Bis-[(3,3-difenilpropoksi)] ftalosiyanınato silisyum(IV) bileşiği IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektral verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyanınato silisyum(IV) bileşiğinin IR spektrumu alındığında (Ek Şekil 1) 3448 cm^{-1} de görülen 3,3-difenilpropanol' e ait -OH gerilme titreşiminin kaybolması yapıyı IR spektrumu yönünden desteklemektedir. Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyanınato silisyum(IV) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Ek Şekil 2) 9.61-9.59 ppm de H_{alfa} protonlarına ait sinyal ve 8.35-8.32 ppm'de ise H_{beta} protonlarına ait sinyaller gözlenmiştir. Ayrıca difenil halkasına ait aromatik protonlar 6.65, 6.54, 5.60 ppm'de görülmüştür. Silisyum ftalosiyanın halkasının manyetik anizotropisi nedeniyle SiOCH_2 grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ (4H)c protonları -2.19 ppm ve $-\text{CH}_2$ (4H)b protonları -0.91 ppm de TMS' nin sağında ortaya çıkmıştır. $-\text{CH}$ (2H)a grubuna ait protonlar 0.91 ppm' de sinyal vermiştir. Bütün bu ^1H -NMR verileri oluşan yapıyı destekler niteliktedir. Bis-[(3,3 difenilpropoksi)] ftalosiyanınato silisyum(IV) 'un ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde (Ek Şekil 3) aromatik bölgeye ait sekiz tane karbon rezonansının 149.10 ve 126.63 ppm aralığında sinyal vermesi alifatik bölgeye ait üç karbon rezonansında 52.40-34.91 ppm aralığında sinyal vermesi sentezlenen yeni yapıyı ^{13}C -NMR yönünden desteklemektedir. Ayrıca Bis-[(3,3-difenilpropoksi)]ftalosiyanınato silisyum(IV) bileşiğinin kütle spektrumu alındığında (Ek Şekil 4) $963.149\text{ [M}^+]$ m/z de moleküler iyon pikinin görülmesi kütle spektrumu yönünden önerilen yapıyı desteklemektedir. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi)

sübstitüeli bakır(II) ftalosiyanin bileşiği IR ve kütle spektrumu verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır(II) ftalosiyanin bileşiği paramanyetik bakır iyonu içerdiği için NMR spektrumu alınmamaktadır. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır(II) ftalosiyanin bileşiğinde 2235 cm^{-1} de görülen $-\text{CN}$ nitril pikinin IR spektrumunda (Ek Şekil 5) kaybolması periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır(II) ftalosiyanin bileşiğinin sentezlendiğini desteklemektedir. Ayrıca sentezlenen yeni periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır(II) ftalosiyanin bileşiğinin MALDI-TOF yöntemine göre alınan kütle spektrumunda (Ek Şekil 6) $1417.459\text{ [M}^+]\text{ m/z}$ de görülen moleküler iyon piki $[\text{M}^+]$ (kütle spektrumu yönünden yapıyı desteklemektedir. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) mangan(III) klorür ftalosiyanin bileşiği için IR ve kütle spektrumları alınarak karakterizasyon yapılmıştır. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) mangan(III) klorür ftalosiyanin bileşiğinde paramanyetik metal iyonu mangan içerdiği için NMR spektrumu alınmamaktadır. Periferal tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır(II) ftalosiyanin ile benzer şekilde IR spektrumunda (Ek Şekil 7) 2235 cm^{-1} de görülen nitrile $-\text{CN}$ ait gerilme titreşiminin kaybolması oluşan yapıyı destekler niteliktedir. Kütle spektrumu MALDI-TOF yöntemine göre alındığında (Ek Şekil 8) 1443.328 m/z de görülen moleküler iyon piki yapıyı doğrulamaktadır. 3,3-Difenilpropoksi grubu içeren silisyum ftalosiyanin (DFP-Si) ve periferal olarak tetra (3,3-difenilpropoksi) grubu içeren bakır(II) ve mangan(III) ftalosiyaninlerin oda sıcaklığında kloroform çözücüsü içerisinde kaydedilen UV-Vis spektrumları Şekil 37’de verilmiştir. Şekil 37’ye göre DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn ftalosiyaninlerin $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen Q absorpsiyon bandları sırası ile 675, 684 ve 736 nm’de ortaya çıkmıştır. Ayrıca Soret bandlarına ait absorpsiyonlar ise sırası ile 356, 338, 381nm’de görülmüştür. Bunun yanı sıra DFP-Mn’de ortaya çıkan yük transfer geçişine ait absorpsiyon bandı 531 nm’de zayıf bir absorpsiyon şeklinde görülmüştür.



Şekil 33. DFP-Si, DFP-Cu ve DFP-Mn kodlu silisyum, bakır, mangan ftalosiyanınların kloroform çözücüsü içerisindeki UV-vis spektrumu

4.2. Enzim İnhibisyon Sonuçları

Hidrolaz sınıfı enzimler olan kolinesterazlar, otonom ve somatik sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olan asetilkolini hidrolize eder [102]. Asetilkolin, sinaps adı verilen kavşaklarda sinir uyarılarının bir nörondan diğerine iletilmesinde görev alır. [103] Asetilkolin eksikliğinin Alzheimer hastalığı (AH) ile ilişkili olduğu bilinmektedir [104]. Asetilkolini hidrolize etmek için iki enzim vardır: asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkinesteraz (BuChE). [105]. Bu enzimlerin inhibisyonun AH hastalığı tedavisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, kullanılan test, kolinesterazlar tarafından hidrolize edilmiş asetiltiyokolin tarafından oluşturulan tiyokolini temel alır. Daha sonra tiyokolin, 2-nitrobenzoat-5-merkaptotiyokolin ve 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) ile 5-tiyo-2-nitrobenzoat üretir. Son olarak sarı renkte oluşan ürünler spektrofotometrik yöntemle tespit edilmektedir. [106]. Bu çalışmada, sonuçlar konsantrasyona karşı % inhibisyon olarak ifade edilip Tablo 3-4'te sunulmuştur. DFP-Mn, konsantrasyonlara bağlı olarak AChE üzerinde en yüksek inhibitör etkisini göstermiştir. DFP-Mn varlığında inhibisyon yüzdeleri, AChE'de 5 μ M'den 100 μ M'ye kadar 12.48 ± 2.30 , 27.12 ± 3.58 , 30.64 ± 2.24 , 51.96 ± 1.56 ve 72.96 ± 4.95 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, AChE'ye karşı 5, 10 ve 20 μ M'de DFP-Cu varlığında inhibisyon gözlenmemiştir. 40 ve 100 μ M'de DFP-Cu varlığında inhibisyon yüzdeleri 16.21 ± 4.99 ve 42.07 ± 2.20 olarak hesaplanmıştır. DFP-Si, AChE'ye karşı test

edilen bileşikler arasında en düşük etkiyi göstermiştir. Bu çalışmada, pozitif kontrol olarak galantamin kullanılmış ve galantaminin ($5 \mu\text{M}$ - $100 \mu\text{M}$ 'de $\%20.60 \pm 2.20$ - $\% 95,00 \pm \%0.75$) tüm bileşiklerden daha yüksek inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. DFP-Mn bileşiği, Şekil 31'de gösterildiği gibi Lineweaver-Burk grafiğine göre AChE üzerinde karışık inhibitör etkileri göstermiştir. BuChE çalışmaları, DFP-Si ve DFP-Mn'nin çalışılan konsantrasyonlarda herhangi bir inhibisyon göstermediğini göstermiştir Tablo 4'te gösterildiği gibi, DFP-Mn bileşiği $100 \mu\text{M}$ 'de BuChE'yi $\%57.68 \pm 3.90$ oranında inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, tüm bileşiklerin galantaminden daha düşük inhibitör etkilere sahip olduğunu göstermiştir ($5 \mu\text{M}$ - $100 \mu\text{M}$ 'de $\%10.28 \pm \%0.40$ - $85.30 \pm 4.00 \mu\text{M}$).

Tirosinaz, birçok dokuda bulunan ve oksidasyon yoluyla monofenol veya difenolden melanin üretimini katalize eden bakır içeren bir enzimdir [107]. Melanin UV ışınlarına karşı koruyucu etkiye sahiptir, ancak aşırı melanin üretimi insanlarda ayrıca melanom, çil ve güneş lekelerine neden olur, gıdalarda ve sebzelerde esmerleşmeye neden olur [108]. Bu durum gıdanın kalitesini olumsuz etkiler. Ayrıca tirosinazın dopamin düzeylerini artırarak, nörodejenerasyonu tetikleyerek ve buna bağlı olarak beyinde hücre ölümüne neden olarak Parkinson hastalığının gelişiminde rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır [79-109]. Bu nedenle tirosinaz inhibitörleri kullanılarak bu sorun çözülmeye çalışılmaktadır. Bileşiklerin tirosinaz inhibisyon özellikleri, spektrofotometrik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Bu analizde, tirosinaz, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin oksidasyonunu katalize eder ve dopakroma üretir. Dopakrom 475 nm 'de tespit edilir. Bileşikler inhibitör özellik gösteriyorsa dopakrom oluşumu azalacağından 475 nm 'de absorbans artışının olmaması inhibisyon olarak yorumlanmıştır [82]. Sonuçlar, konsantrasyona karşı inhibisyon (%) olarak ifade edilip Tablo 8'de verilmiştir. DFP-Mn, Tablo 8'de gösterildiği gibi test edilen bileşikler arasında en iyi tirosinaz inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. 40 ve $100 \mu\text{M}$ 'de DFP-Mn varlığında, inhibisyon yüzdeleri sırasıyla $\%42.25 \pm 5.71$ ve 52.18 ± 2.22 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, pozitif kontrol olarak kullanılan kojik asitten daha düşüktür. DFP-Cu ve DFP-Si, $100 \mu\text{M}$ 'de tirosinaza karşı $\%38.05 \pm 3.95$ ve $\%22.93 \pm \%0.83$ ile düşük inhibitör etkiler göstermiştir.

α -Glukozidaz, polisakkaritleri veya oligosakkaritleri hidrolize ederek glikoz birimleri oluşturur, karbonhidrat metabolizmasında anahtar role sahiptir [110]. Bağırsak duvarından kolayca emilen glikoz kana girer [111]. Böylece kan şekerini yükseltirler. Artan kan şekeri seviyeleri insülin hormonu ile azaltılabilir. İnsülin hormonu, glikozun kaslarda enerji olarak tüketilmesini veya glikojen olarak depolanmasını sağlar. Diabetes mellitus (DM), insülinin

yeterince üretilmemesi (tip 1 DM) veya gerektiği gibi kullanılamaması (tip 2 DM) durumunda ortaya çıkar [73]. Tüm bu nedenlerle, kan şekeri seviyesinin kontrolü DM tedavisinin anahtarıdır. Klinikte kullanılan akarboz gibi glukozidaz inhibitörleri olmasına rağmen, yan etkileri nedeniyle alternatif bileşik arayışları devam etmektedir.

DFP-Si, DFP-Cu, DFP-Mn bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör etkileri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, sonuçlar, konsantrasyona karşı inhibisyon (%) olarak ifade edilip Tablo 6'da sunulmuştur. DFP-Si ve DFP-Cu, α -glukozidaz üzerinde test edilen konsantrasyonlarda herhangi bir inhibisyon göstermedi. Öte yandan, DFP-Mn konsantrasyona bağlı bir şekilde dikkate değer α -glukozidaz inhibitör etkileri göstermiştir. DFP-Mn varlığında α -glukozidaz inhibisyon yüzdeleri sırasıyla 15.21 ± 0.82 , 25.31 ± 2.81 , 51.34 ± 6.08 , 83.00 ± 2.22 ve 99.84 ± 6.79 olarak bulunmuştur. DFP-Mn'nin IC_{50} değeri $17.80 \mu M$ olarak hesaplanmıştır. Mn ayrıca pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz ile kıyaslandığında daha yüksek inhibisyon gösterdi. Ayrıca, Lineweaver-Burk grafiği, DFP-Mn'nin karışık inhibisyon yoluyla α -glukosidazı inhibe ettiğini göstermiştir (Şekil 32). Karışık inhibitörün enzime veya enzim-substrat kompleksine bağlanabileceği iyi bilinmektedir.

5. ÖNERİLER

Bu tez kapsamında literatürde yer almayan bis(3,3-difenilpropoksi)ftalosiyanimato silisyum(IV), periferel tetra-(3,3-difenilpropoksi) bakır(II) ftalosiyanın, periferel tetra-(3,3-difenilpropoksi) mangan(III) klorür ftalosiyanın bileşikleri sentezlenerek karakterize edilmiştir. Sentezleri gerçekleştirilen ftalosiyanınlerin aksiyal ve periferel konumlarına (3,3-difenilpropoksi) grupları süstitüe edilerek yaygın organik çözücülerde çözünlüklüleri arttırılmıştır. Çözünlü hale getirilen ftalosiyanınler enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesine ve farklı uygulama alanlarında kullanımına imkan sağlamaktadır. Bu tez çalışmasında DFP-Si, DFP-Cu, DFP-Mn bileşiklerinin α -glukosidaz, kolinesteraz, tirozinaz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak belirlendi. DFP-Mn α -glukosidaz enzimi üzerine referans molekül akarboza göre yüksek inhibisyon etkisi göstermiştir. DFP-Mn' ın alfa-glukozidas enzimi üzerine IC₅₀ değeri 17.80 mikromolar olarak bulundu. Enzim inhibisyonu özellikleri içeren bu yeni bileşikler içerisinde DFP-Mn kolinesteraz ve tirozinaz enzimleri üzerine konsantrasyona bağılı bir şekilde en yüksek inhibisyon etkisi göstermiştir. Tüm sonuçlar incelendiğinde DFP-Mn' ın α -glukosidaz enzimi üzerine en yüksek inhibitör aktiviteyi gösterdiği sonucuna varıldı. Bu sonuçlar DFP-Mn bileşiğinin diyabetin (DM) nin tedavisi için potansiyel aday olabileceğini fakat daha fazla çalışma ile bileşiğin antidiyabetik etkisinin desteklenmesi gerektiğini gösterir.

Test edilen bileşikler arasında DFP-Mn, konsantrasyona bağılı bir şekilde kolinesterazlar ve tirozinaz üzerinde en yüksek inhibitör etkisini gösterdi. Bu sonuçlara göre, DFP-Mn bileşiği, çalışılan dört enzim arasında α -glukosidaz enzimine karşı en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir. Bu sonuçlar, bileşiğin DM'yi tedavi etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir, ancak bileşiğin antidiyabetik etkisini kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ölmez, H. ve Yılmaz, V. T., Anorganik Kimya, O. M. U. Yayını, Samsun, 2004.
2. Gündüz, T., Koordinasyon Kimyası, A. Ü. Fen Fakültesi Yayını, Ankara, 1976.
3. Bekaroğlu, Ö., Koordinasyon Kimyası, İ.T.Ü. Kimya Fakültesi, İstanbul, 1972.
4. Black, D. S. C. And hartshorn, A. J., 1972-1973, Coord. Chem. Rev., 9, 219-274.
5. Pedersen, C.S., Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts, J. Am. Chem. Soc., 89 (1967) 7017-7036.
6. Liotta, C. L., Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Acedemic Press, NewYork, 1987.
7. Reinhoudt, D. N., Gray, R. T., Smith, C. J. ve Veenstra, M. I., Chemistry of Crown Ethers, Tetrahedron, 32 (1976) 254-257.
8. Thompson, M.C. ve Busch, D.H., Reaction of Coordinated Ligands. IX. Utilization of the Template Hypothesis to Syntesize Macrocyclic Ligands in situ, J. Am. Chem.Soc., 86 (1964) 3651-3656.
9. Blinn, E. ve Busch, D.H., Reaction of Coordinated Ligands. XV. Demonstration of the Kinetic Coordination Template Effect, Inorg. Chem, 7 (1968) 820-824.
10. Leznoff, C. C. ve Lever, A. B. P., In Phthalocyanines Properties and Applications, 4,VCH, New York, 1996.
11. Moser, F. H. ve Thomas, A. L., The Phthalocyanines, Manufacture and Applications,CRC. Vol. II, Boca Raton, Florida, 1983.
12. De Diesbach, H. ve von der Weid, E., Quelques Sels Complexes o-Dinitriles Avec le Cuivre la Pyridine, Helv. Chim. Acta, 10 (1927) 886-887.
13. Yılmaz, İ., Süstitüe Ftalosiyanınler İçin Yeni Başlangıç Maddelerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1992.
14. Bıyıklıoğlu, Z. , Makrosiklik Grup İhtiva Eden Yeni Çözünür Ftalosiyanınlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2009.
15. Leznoff, C. C., & Lever, A. B. P., Phthalocyanines: Properties and Applications, V.C.H., Weinheim, 2 (1992) 320.

16. McKeown, N. B. Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure, and Function. Cambridge University Press., Cambridge, 1998.
17. Bayrak, R., Periferel Çevresinde Farklı Triazol Grupları Taşıyan Yeni Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2013.
18. Löbber, G., , Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry. VCH, Weinheim, 2005.
19. Çamur, M., Özkaya, A. R., and Bulut, M., Synthesis, Characterization and Spectroscopic Properties of New Fluorescent 7,8-Dihexyloxy-3-(4-oxyphenyl)Coumarin Substituted Phthalocyanines, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 13 (2009) 691–701.
20. Köksoy, B., Durmuş, M., and Bulut, M., Tetra- and Octa-[4-(2-Hydroxyethyl)Phenoxy Bearing Novel Metal-Free and Zinc(II) Phthalocyanines: Synthesis, Characterization and Investigation of Photophysicochemical Properties, Journal of Luminescence, 161 (2015) 95–102.
21. Ömeroğlu, İ., Kaya, E. N., Göksel, M., Kussovski, V., Mantareva, V., and Durmuş, M., Axially Substituted Silicon(IV) Phthalocyanine and İts Quaternized Derivative as Photosensitizers Towards Tumor Cells and Bacterial Pathogen, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 25 (2017) 5415–5422.
22. Ceylan, T., Altındal, A., Erbil, M.K. ve Bekaroğlu, Ö., Synthesis, Characterization, Conduction and Gas Sensing Properties of Novel Multinuclear Metallo Phthalocyanines (Zn,Co) with Alkylthio Substituents, Polyhedron, 25 (2006) 737- 746
23. Değirmencioğlu, İ., Atalay, E., Er, M., Köysal, Y., Işık, Ş. ve Serbest, K., Novel Phthalocyanines Containing Substituted Salicyclic Hydrazone-1,3- Thiazole Moieties: Microwave-assisted Synthesis, Spectroscopic Characterization X-ray Structure and Thermal Characterization, Dyes and Pigments, 84 (2010) 69–78.
24. Köksoy, B., Polar Gruplar İçeren Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2015.
25. Zorlu, M.B., Farklı Süstitüe Ftalonitril ve Ftalosiyanin Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2013.
26. Altun, S., Bazı Lakton Halkalı Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Marmara Üniveristesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 135 İstanbul 2011.
27. Freas, R.B. ve Campana, J.E., Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry of Phthalocyanines, Inorganic Chemistry, 23 (1984) 4654-4658.

28. Kobayashi, N. ve Fukuda, T., Functional Dyes Chapter 1: Recent Progress in Phthalocyanine Chemistry: Synthesis and Characterization, First Edition, Elsevier, Amsterdam, 2016.
29. Agboola, B. O., Catalytic Activities of Metallophthalocyanines Towards Detection and Transformation of Pollutants, Doctoral Thesis, Rhodes University, Grahamstown, 2007.
30. Acar, İ., Kantekin, H. ve Bıyıklıoğlu, Z., The Synthesis, Using Microwave Irradiation and Characterization of Novel Metal-Free and Metallophthalocyanines, J. Organomet. Chem., 695 (2010) 151-155.
31. Kantekin, H.; Rakap, M.; Gök, Y.; Şahinbaş, H.Z., Synthesis and Characterization of New Metal-Free and Phthalocyanine Nickel (II) Complex Containing Macrocyclic Moieties, Dyes Pigments, 74 (2007) 21-25.
32. Güzel, E. ,Koçyiğit, Ü.M., Taslimi, P. , Erkan, S. ve Taşkın, O. S. , . Biologically Active Phthalocyanine Metal Complexes: Preparation, Evaluation of α -Glycosidase and Anticholinesterase Enzyme Inhibition Activities, and Molecular Docking Studies, J. Biochem. Mol. Toxicol., 35 (2021) e22765.
33. Gürek, A. G., Tetrahiya-Makrohalkaları İçeren Yeni Tip Ftalosiyanimler, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1996.
34. Demirbaş, Ü. , Sübstitüe Benzotiyazol Grubu İçeren Yeni Ftalosiyanim Bileşiklerinin Sentezi, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, K.T.Ü, Trabzon, 2017.
35. Grace N.; Ngubeni, J. B.; John M.; Edward N.; Ian H.; Marc W.; Tebello N.; Tim S. J.; Samson K., Spectroscopic and Nonlinear Optical Properties of the Four Positional Isomers of 4 α -(4-Tertbutyl Phenoxy) Phthalocyanine. J. Mater. Chem. C, 3 (2015) 10705-10714.
36. Cook, M. J., Dunn, A. J., Howe, S. D., Thomson, A. J., & Harrison, K. J. Octa-Alkoxy Phthalocyanine and Naphthalocyanine Derivatives: Dyes with Q-Band Absorption in the Far Red or Near Infrared, J. Chem. Soc., 1 (1988) 2453–2458.
37. Özceşmeci, İ., Okur, A.İ. ve Gül, A., New Phthalocyanines Bearing Tetra(Hydroxyethylthio) Functionalities, Dyes and Pigments, 75 (2007) 761-765.
38. Barrett, P.A., Dent, C.E. ve Linstead, R.P., Phthalocyanine as a Coordinating Group. A General Investigation of the Metallic Derivatives, Journal of Chemical Society, 0 (1936) 1719-1736.
39. Nas, A., Bıyıklıoğlu, Z., Fandaklı, S., Sarkı, G., Yalazan, H., ve Kantekin, H., Tetra(3-(1,5-Diphenyl-4,5-Dihydro-1H-Pyrazol-3-yl)Phenoxy) Substituted Cobalt, Iron and Manganese Phthalocyanines: Synthesis and Electrochemical Analysis, Inorganica Chimica Acta, 466 (2017) 86-92.

40. Claessens, C.G., González- Rodríguez, D., ve Torres, T., Subphthalocyanines: Singular non Planar Aromatic Compounds Synthesis, Reactivity, and Physical Properties, Chemical Reviews, 102 (2002) 835-853.
41. Ertem, B., Sarkı, G., Yalazan, H., Bıyıklioğlu, Z. ve Kantekin, H., The Synthesis and Electrochemical Characterization of New Metallophthalocyanines Containing 4-Aminoantipyrine Moieties on Peripherally Positions, Inorganica Chimica Acta, 462 (2017) 123-129.
42. Atmaca, G.Y., Dizman, C., Eren, T. ve Erdoğan, A., Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Spectrochimica Acta Part A, 137 (2015) 244-249.
43. Owolabi, M., Bankole, O.M., Britton, J. ve Nyokong T., Photophysical and non-Linear Optical Behavior of Novel Tetra Alkynyl Terminated Indium Phthalocyanines: Effects of the Carbon Chain Length, Polyhedron, 88 (2015) 73- 80.
44. Mitra, K. , Hartman, M. C. T. , Silicon Phthalocyanines Synthesis and Resurgent Applications, Organic biomolecular chemistry, 19, (2021), 1168.
45. Seven, Ö., Fotokatalizör Olarak Kullanılabilecek Bir Grup Ftalosiyanın Türevinin Sentezlenmesi ve Fotokatalitik İşlemlerde Kullanılmaları, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bornova-İzmir, 2007.
46. Myers, J. F., Rayner, G. W., and Lever, A. B. P., Higher Oxidation Level Phthalocyanine Complexes Of Chromium, İron, Cobalt and Zinc. Phthalocyanine Radical Species, Inorg. Chem., 14,3 (1975) 461-468.
47. Bıyıklioğlu, Z. ve Baş, H., Synthesis and Electrochemistry of Non-aggregated Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines Bearing Benzoxazin substituents, Inorganica Chimica Acta, 427 (2015) 293–298.
48. Xiong-Jie Jiang., Jian-Dong Huang., Yu-Jiao Zhu., Fen-Xiang Tang., Dennis K. P. Ng and Jian-Cheng Sunc., Preparation and in Vitro Photodynamic Activities of Novel Axially Substituted Silicon(IV) Phthalocyanines and their Bovine Serum Albumin Conjugates, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 2450–2453.
49. Thomas, A.L., Phthalocyanine Research and Applications, CRC, Boca Raton: Florida, 1990.
50. Emmelius, M., Pawlowski, G. ve Vollmann, H.W., Angew., Materials for Optical Data Storage, Chem. Int. Ed., 28 (1989) 1445.
51. R.H.Tredgold, M.C.J.Young, P.Hodge, A.Hoofar, Gas Sensors Made From Langmuir-Blodgett Films of Porphyrins, IEEE Proc. 132 (1985) 151.
52. Zhou, Z., Jasse, F., Göpel, W., Öztürk, Z.Z. ve Bekaroğlu. Ö., Phthalocyanines as Sensitive Materials for Chemical Sensors, Appl. Organomet. Chem., 10 (1996) 557.

53. Selçukoğlu, M. ve Hamuryudan, E., Novel Phthalocyanines with Pentafluorobenzyloxy-Substituted, Dyes and Pigment, (2006) 1-4.
54. Yalazan, H., Yeni Süstitüe Grup İçeren Ftalosiyanınların Sentezi, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2018.
55. Güner, S., Biyokimya-I Biyomoleküllerin Yapısı ve İşlevi, İkinci Baskı, Trabzon, 2007.
56. Bingöl, Z., 1,1,2,2-Tetrakis(p-Hidroksifenil)Etan: İnsan Karbonik Anhidraz İzoenzimleri, Asetilkolinesteraz, Bütirilkolinesteraz, Glutatyon, S-Transferaz Enzimleri Üzerine İnhibisyon Etkisi ve Antioksidan Kapasitenin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2016.
57. Çetinkaya, S., İzolikuiritigenin'in Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz İzoenzimleri I ve II, Glutatyon S-Transferaz, Asetilkolinesteraz ve Bütirilkolinesteraz Enzimleri Üzerine İnhibisyon Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2016.
58. Kalın, P., Bazı Flavonların Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz I ve II İzoenzimleri İle Asetilkolinesteraz, Bütirilkolinesteraz ve Laktoperoksidaz Enzimleri Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2017.
59. Koç, F., Rutinhidrat' ın Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz, Asetilkolinesteraz, Bütirilkolinesteraz Enzimleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2019.
60. Millard CB., Kryger G., Ordentlich A., Greenblatt HM., Harel M., Raves ML., Segall Y., Barak D., Shafferman A., Silman I. ve Sussman JL., Yaşlı Fosfonillenmiş Asetilkolinesteraz Kristal Yapıları: Atomik Düzeyde Sinir Ajanı Reaksiyon Ürünleri, Biyokimya, 38,9 (1999) 7032.
61. Günsel, A., Taslimi, P., Atmaca, G. Y., Bilgiçli, A. T., Pişkin, H., Ceylan, Y., Erdoğan, A., Yaraşır, N. M., ve Gülçin, İ., Novel Potential Metabolic Enzymes İnhibitor, Photosensitizer and Antibacterial Agents Based on Water-Soluble Phtalocyanine Bearing İmidazole Derivative, Journal of Molecular Structure, 1237, (2021), 130402.
62. Güzel, E., Koçyiğit, Ü. M., Taslimi, P., Gülçin, İ., Erkan, S., Nebioğlu, M., Arslan, S. B. ve Şişman, İ., Phthalocyanine Complexes with (4- İso-propylbenzyl)oxy Substituents: Preparation and Evaluation of Anti-Carbonic Anhydrase, Anticholinesterase Enzymes and Molecular Docking Studies, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 40,2 (2022) 733-741.

63. Barut, E. N., Barut, B., Engin, S., Yıldırım, S., Yaşar, A., Türkiş, S., Özel, A. ve Sezen, F. S., Antioxidant Capacity, Anti-Acetylcholinesterase Activity and Inhibitory Effect on Lipid Peroxidation in Mice Brain Homogenate of *Achillea Millefolium*, Turk J. Biochem., 42 (2017) 493.
64. Pourshojaei, Y., Gouranourimi, A., Hekmat, S., Asadipour, A., Rahmani-Nezhad, S., Moradi, A., Nadri, H., Moghadam, F. H., Emami, S., Foroumadi, A. and Shafiee, A., Design, Synthesis and Anticholinesterase Activity of Novel Benzylidenechroman-4-Ones Bearing Cyclic Amine Side Chain, Eur. J. Med. Chem., 97 (2015) 181.
65. Kantar, C., Mavi, V., Baltaş, N., İslamoğlu, F. and Şaşmaz, S., Novel Zinc(II) Phthalocyanines Bearing Azo-Containing Schiff Base: Determination of pKa Values, Absorption, Emission, Enzyme Inhibition and Photochemical Properties, Journal of Molecular Structure, 88 (2016) 1122.
66. Basiri, A., Abd Razik, B. M., Ezzat, M. O., Kia, Y., Kumar, R. S., Almansour, A. I., Arumugam, N. and Murugaiyah, V., Highly Functionalized 2-Amino-4H-Pyrans as Potent Cholinesterase Inhibitors, Bioorganic Medicinal Chemistry, 75 (2017) 210.
67. Arafath, A., Adam, F., Al-Suede, F. S. R., Razali, M. R., Khadeer Ahamed, M. B., Majid, A. M. S. A., Hassan, M. Z. and Osman, H., Abubakar, S., Synthesis, Characterization, X-Ray Crystal Structures of Heterocyclic Schiff Base Compounds and in Vitro Cholinesterase Inhibition and Anticancer Activity, J. Mol. Struct., 216 (2017) 1149.
68. Vyas, N. A., Bhat, S. S., Kumbhar, A. S., Sonawane, U. B., Jani, V., Joshi, R. R., Ramteke, S. N., Kulkarni, P. P. and Joshi, B., Ruthenium(II) Polypyridyl Complex as Inhibitor of Acetylcholinesterase and AB Aggregation, Eur. J. Med. Chem., 75 (2014) 375.
69. Shrivastava, S., Srivastava, P., Upendra, T. V. R., Tripathi, P. N. and Sinha, S. K., Design, Synthesis and Evaluation of Some N-Methylenebenzenamine Derivatives as Selective Acetylcholinesterase (AChE) Inhibitor and Antioxidant to Enhance Learning and Memory, Bioorganic Medicinal Chemistry, 25 (2017) 1471-1480.
70. Shah, M. S., Khan, S. U., Ejaz, S. A., Afridi, S., Rizvi, S. U. F., Haq, M. N. and Iqbal, J., Cholinesterases Inhibition and Molecular Modeling Studies of Piperidyl-Thienyl and 2-Pyrazoline Derivatives of Chalcones, Biochem. Biophys. Res. Commun., 482 (2017) 615.
71. Demirbaş, Ü., Barut, B., Yalçın, Değirmencioğlu, İ., Yıldırım, S. ve Özel, A., Synthesis, Characterization, and Investigation of Cholinesterase Inhibitory Properties of Novel Phthalocyanines, J. Heterocyclic Chem., 56 (2019) 1553.
72. M. Gashghaee, H. Azizian, M. Adib, M. MohammadiKhanaposhtani, S. Mojtavavi, M. A. Faramarzi, Y. Rezaei, M. Biglar, B. Larijani, H. Rastegar and M. Mahdavi, Synthesis, Molecular Dynamic, and in Silico Study of New Ethyl 4-Arylpyrimido[1,2-

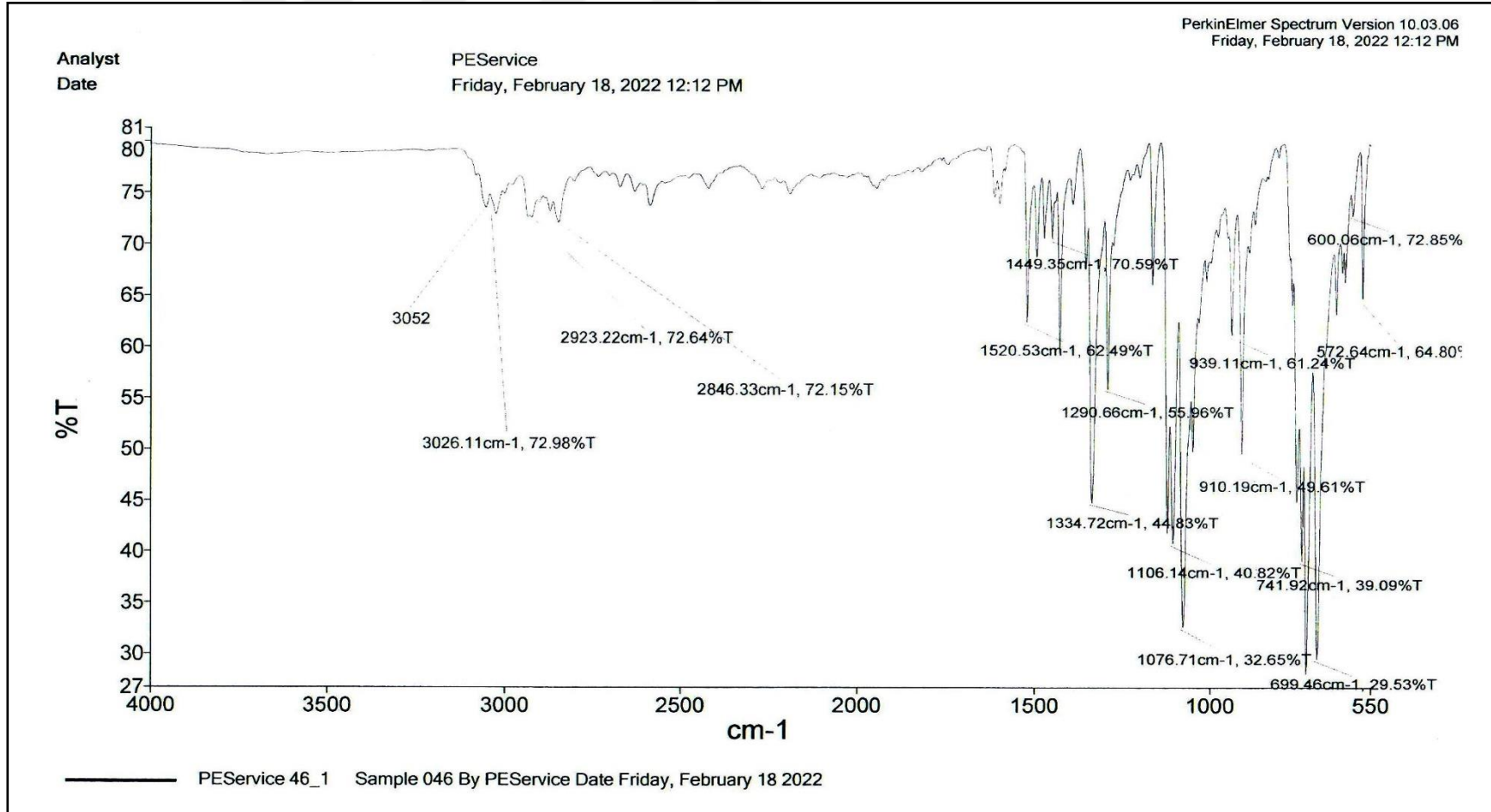
- 6]İndazole-2-Carboxylate: Potential Inhibitors of alfa-Glucosidase, J. Mol. Struct., 1257 (2022) 132507.
73. Z. Fallah, M. Tajbakhsh, M. Alikhani, B. Larijani, M. Ali Faramarzi, H. Hamedifar, M. Mohammadi-Khanaposhtani and M. Mahdavi, A Review On Synthesis, Mechanism of Action and Structure-Activity Relationships of 1,2,3-Triazole-Based Alfa-Glucosidase Inhibitors as Promising Anti-Diabetic Agents, J. Mol. Struct., 1255 (2022) 132469.
 74. Bischoff H., Diyabet Yönetiminde a-Glukozidaz İnhibisyon Mekanizması, Clin. Yatırım Med., 18,4 (1995) 303–11.
 75. Kim JS., Kwon CS. and Son KH., Bir Flavonoid Olan Luteolin Tarafından a-Glukozidaz ve Amilazın İnhibisyonu, Biosci. Biyoteknoloji. Biyokimya, 64 (11) (2000) 2458-61.
 76. Zhen, et al., A-Glukozidaz İnhibitörleri Olarak Yeni Flavonoid Alkaloidlerin Sentezi, Biyoorganik ve Tıbbi Kimya, 25 (20) (2017) 5355-64.
 77. H. Choi, I. Young Ryu, I. Choi, S. Ullah, H. J. Jung, Y. Park, Y. Hwang, Y. Jeong, S. Hong, P. Chun, H. Y. Chung and H. R. Moon, Identification of [Z]-2-Benzylidene-Dihydroimidazothiazole Derivatives as Tyrosinase İnhibitors: Anti-Melonogenic Effects and Silico Studies, Comput. Struct. Biotechnol. J., 20 (2022) 899.
 78. J. Li, L. Feng, L. Liu, F. Wang, L. Ouyang, L. Zhang, X. Hu and G. Wang, Discovery and Development of a Potent, Selective and Orally Bioavailable CHK1 İnhibitör Candidate: 5-((4-((3-Amino-3-Methylbutyl)Amino)Picolinonitrile, Eur. J. Med. Chem., 224 (2021) 113744.
 79. Y. Xu, A. H. Stokes, W. M. Freeman, S. C. Kumer, B. A. Vogt and K. E. Vrana, Tyrosinase Mrna is Expressed İn Human Substantia Nigra, Mol. Brain Res., 45 (1997) 159.
 80. H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rüb, H. Bratzke and K. D. Tredici, Stages in the Development of Parkinson's Disease Related Pathology, Cell. Tissue Res., 318 (2004) 121.
 81. Ando H, Kondoh H, Ichihashi M and Hearing VJ., Approaches to Identify İnhibitors of Melanin Biosynthesis via the Quality Control of Tyrosinase, The Journal of Investigative Dermatology, 127 (4) (2007) 751–61.
 82. Chang TS., An Updated Review of Tyrosinase İnhibitors, International Journal of Molecular Sciences, 10 (6) (2009) 2440–75.
 83. Kumar CM and Sathisha UV, Dharmesh S, Rao AG and Singh SA, Interaction of Sesamol (3,4-Methylenedioxyphenol) with Tyrosinase and its Effect on Melanin Synthesis, Biochimie, 93,3 (2011) 562.

84. Kim YJ and Uyama H., Tyrosinase Inhibitors from Natural and Synthetic Sources: Structure, Inhibition Mechanism and Perspective for the Future, Cellular and Molecular Life Sciences, 62, 15 (2005) 1707.
85. Mendes E., Perry Mde J. and Francisco AP., Design and Discovery of Mushroom Tyrosinase Inhibitors and their Therapeutic Applications, Expert Opinion on Drug Discovery, 9,5 (2014) 533.
86. Rescigno A., Sollai F., Pisu B., Rinaldi A. and Sanjust E., Tyrosinase Inhibition: General and Applied Aspects, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 17 (4) (2002) 207–18.
87. Sollai F., Zucca P., Sanjust E., Steri D. and Rescigno A., Umbelliferone and Esculetin: Inhibitors or Substrates for Polyphenol Oxidases, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 31 (12) (2008) 2187–93.
88. Rescigno A., Casañola-Martin GM., Sanjust E., Zucca P. and Marrero-Ponce Y., Vanilloid Derivatives as Tyrosinase Inhibitors Driven by Virtual Screening-Based QSAR Models, Drug Testing and Analysis, 3 (3) (2011) 176–81.
89. Koçyiğit, Ü. M., Taslimi, P., Tüzün, B., Yakan, H., Muğlu, H. ve Güzel, E., 1,2,3-Triazole Substituted Phthalocyanine Metal Complexes as Potential Inhibitors for Anticholinesterase and Antidiabetic Enzymes with Molecular Docking Studies, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 40,10 (2022) 4429-4439.
90. Bıyıklıoğlu, Z., Baş, H. ve Şahin, H., Non-Aggregated and Water Soluble Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines: Synthesis and Inhibitory Effect on Acetylcholinesterase Enzyme, Applied Organometallic Chemistry, 36,6 (2022) e6668.
91. Günsel, A., Kalkan, F., Atmaca, G. Y., Barut, B., Bilgiçli, A. T., Pişkin, H., Özel, A., Erdoğan, A. ve Yaraşır, M. N., Synthesis of Water-Soluble Phthalocyanines Containing 1-Methyl-1H-İmidazole-2-Thiol: Investigation of DNA Nuclease, α -Glucosidase Inhibitory, and Photophysicochemical Properties, Applied Organometallic Chemistry, 35 (2021) e6202.
92. Günsel, A., Yıldırım, A., Taslimi, P., Erden, Y., Tok, T. T., Pişkin, A., Bilgiçli, T.A., Gülçin, İ. and Yaraşır, M. N., Cytotoxicity Effects and Biochemical Investigation of Novel Tetrakis-Phthalocyanines Bearing 2-Thiocytosine Moieties with Molecular Docking Studies, Inorganic Chemistry Communications, 138 (2022) 109263.
93. Değirmencioğlu, İ., Tuncay, F. Ö., Çakmak, Ü. ve Kolcuoğlu, Y., The Synthesis of Novel Piperazine-Benzodioxole Substituted Phthalocyanines and Investigation of their α -Amylase and Tyrosinase Inhibition Properties, Journal of Organometallic Chemistry, 951 (2021) 122012.
94. Çakır, V. and Arslan, T., Synthesis and Biological Evaluation of New Silicon(IV) Phthalocyanines as Carbonic Anhydrase and Cholinesterase Inhibitors, Inorganica Chimica Acta, 530 (2022) 120678.

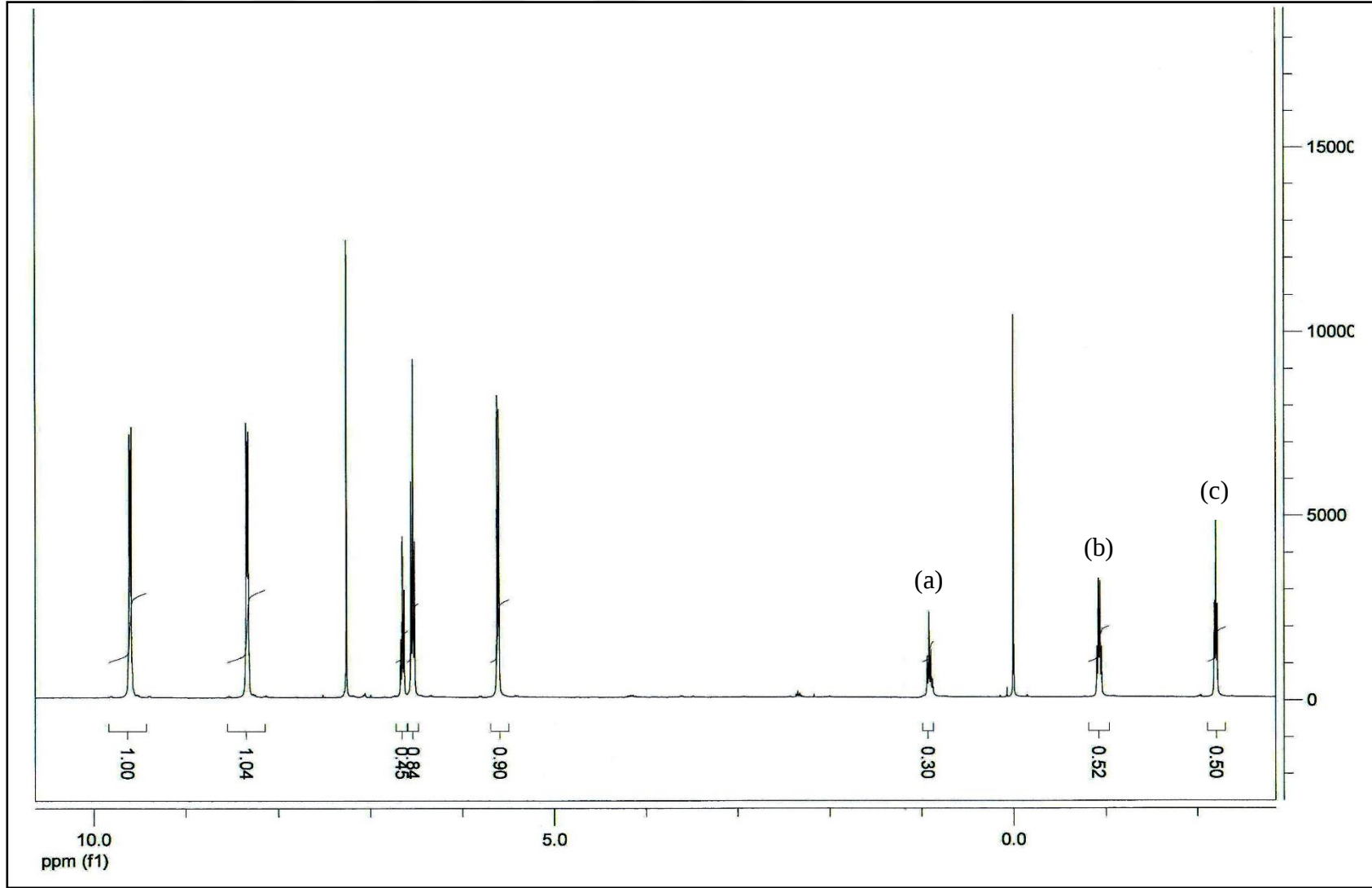
95. Arslan, T., Design, Synthesis of Novel Peripherally Tetra-Chalcone Substituted Phthalocyanines and their Inhibitory Effects on Acetylcholinesterase and Carbonic Anhydrases (hCA I and II), Journal of Organometalic Chemistry, 951 (2021) 12202.
96. A. G. Pinna, G. Cignarella, G. Loriga, G. Murineddu, J. M. Mussinu, S. Ruiu, P. Faddad and W. Frattad, *N*-3(9)-Arylpropenyl-*N*-9(3)-Propionyl-3,9-Diazabicyclo[3.3.1]Nonanes as μ -Opioid Receptor Agonists. Effects on μ -Affinity of Arylalkenyl Chain Modifications, Bioorganic Medicinal Chemistry, 10 (2002) 1929-1937.
97. E. T. Saka, Z. Biyiklioglu, H. Kantekin ve İ. Kani, Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of Peripherally Tetra-Substituted Co(II) Phthalocyanines for Cyclohexene Oxidation, Applied Organometalic Chemistry, 27 (2013) 59-67.
98. B. Barut, S. Sari, S. Sabuncuoğlu ve A. Özel, Azole Antifungal Compounds Could Have Dual Cholinesterase Inhibitory Potential According to Virtual Screening, Enzyme Kinetics, and Toxicity Studies of an İnhouse Library. J. Mol. Struc. 1235 (2021) 130268.
99. B. Barut, T. Keleş, Z. Biyiklioglu ve C. Ö. Yalçın, Synthesis of Water Soluble BODIPY Dyes and İnvestigation of Their DNA İnteraction Properties and Cytotoxicity/Phototoxicity, Applied Organometalic Chemistry, 35 (2021) e6021.
100. D. Şöhretoğlu, S. Sari, B. Barut ve A. Özel, Tyrosinase İnhibition by a Rare Neolignan İnhibition Kinetics and Mechanistic İnsight Through in Vitro and in Silico Studies, Computational Biology and Chemistry, 76 (2018) 61-66.
101. H. Lineweaver and D. Burk, The Determination of Enzyme Dissociation Constant, J. Am. Chem. Soc., 56 (1934) 658–661.
102. O. Ozten, B. Zengin Kurt, F. Sönmez, B. Doğan ve S. Durdagi, Synthesis, Molecular Docking and Molecular Dynamics Studies of Novel Tacrine-Carbamate Derivatives as Potent Cholinesterase İnhibitors, Bioorganic Chemistry, 115 (2021) 105225.
103. H. Pashaei, A. Rouhani, M. Nejabat, F. Hadizadeh, S. Mirzaei, H. Nadri, M. Faal, Maleki and R. Ghods, Synthesis and Molecular Dynamic Simulation Studies of Novel *N*-(1-BenzylPiperidin-4-yl)Quinoline-4-Carboxamides as Potential Acetylcholinesterase İnhibitors, Journal of Molecular Structure, 1244 (2021) 130919.
104. M. Zia, S. Hameed Rehan Zafar Paracha, I. Arshad, H. Nadeem, A. A. Kharl and M. Moazzam Naseer, Synthesis, Structure and Acetylcholinesterase İnhibition Activity of New Drarylpyrazdes, Bioorganic Chemistry, 121 (2022) 105658.
105. M. Taha, F. Rahim, N. Uddin, I. Ullah Khan, N. Iqbal, E. H. Anouar, M. Salahuddin, R. K. Farooq, M. Gollapalli, K. Mohammed Khan and A. Zafar, Exploring İndole-Based-Thiadiazole Derivatives as Potent Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Enzyme İnhibitors, International Journal of Biological Macromolecules, 188 (2021) 1025–1036.

106. M. Mathew and S. Subramanian, in Vitro Screening for Anti-Cholinesterase and Antioxidant Activity of Methanolic Extracts of Ayurvedic Medicinal Plants Used for Cognitive Disorders, PLoS One, 9 (2014) e86804.
107. H. Choi, I. Young Ryu, I. Choi, S. Ullah, H. J. Jung, Y. Park, Y. Hwang, Y. Jeong, Sojeong Hong, P. Chun, H. Young Chung and H. R. Moon, Identification of (Z)-2-Benzylidene-Dihydroimidazothiazolone Derivatives as Tyrosinase Inhibitors: Anti-Melanogenic Effects and in Silico Studies, Computational and Structural Biotechnology Journal, 20 (2022) 899–912.
108. J. Li, L. Feng, L. Liu, F. Wang, L. Ouyang, L. Zhang, X. Hu and G. Wang, Recent Advances in the Design and Discovery of Synthetic Tyrosinase Inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, 224 (2021) 113744.
109. H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rüb, H. Bratzke and K.D. Tredici, Stages in the Development of Parkinson's Disease Related Pathology, Cell and Tissue Research, 318 (2004) 121–134.
110. M. Gashghaee, H. Azizian, M. Adib, M. Mohammadi-Khanaposhtani, S. Mojtavavi, M. A. Faramarzi, Y. Rezaei, M. Biglar, B. Larijani, H. Rastegar and M. Mahdavi, Synthesis, Molecular Dynamic, and in Silico Study of New Ethyl 4-Arylpyrimido[1,2-b]indazole-2-Carboxylate: Potential Inhibitors of α -Glucosidase, Journal of Molecular Structure, 1257 (2022) 132507.
111. H. Wang, X. Kang, S. Sun, Y. Yin, K. Jiang, G. Tang, X. Tang and W. Wang, Discovery of Pyrogallol Thermal Reaction Products from a Model Process of Roasting Coffee Beans as Potent α -Glucosidase Inhibitors, Food Bioscience, 46 (2022) 101583.

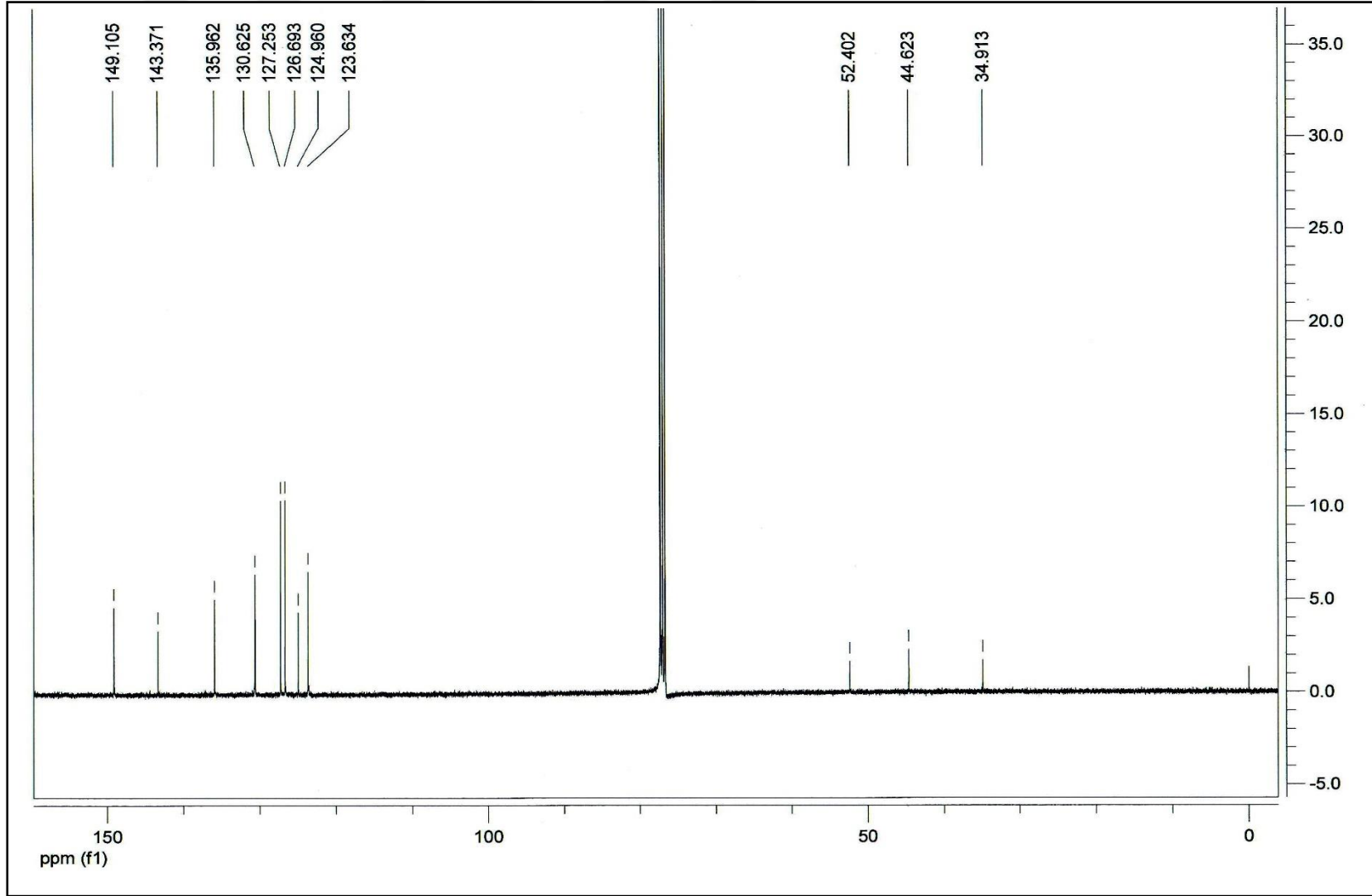
7. EKLER



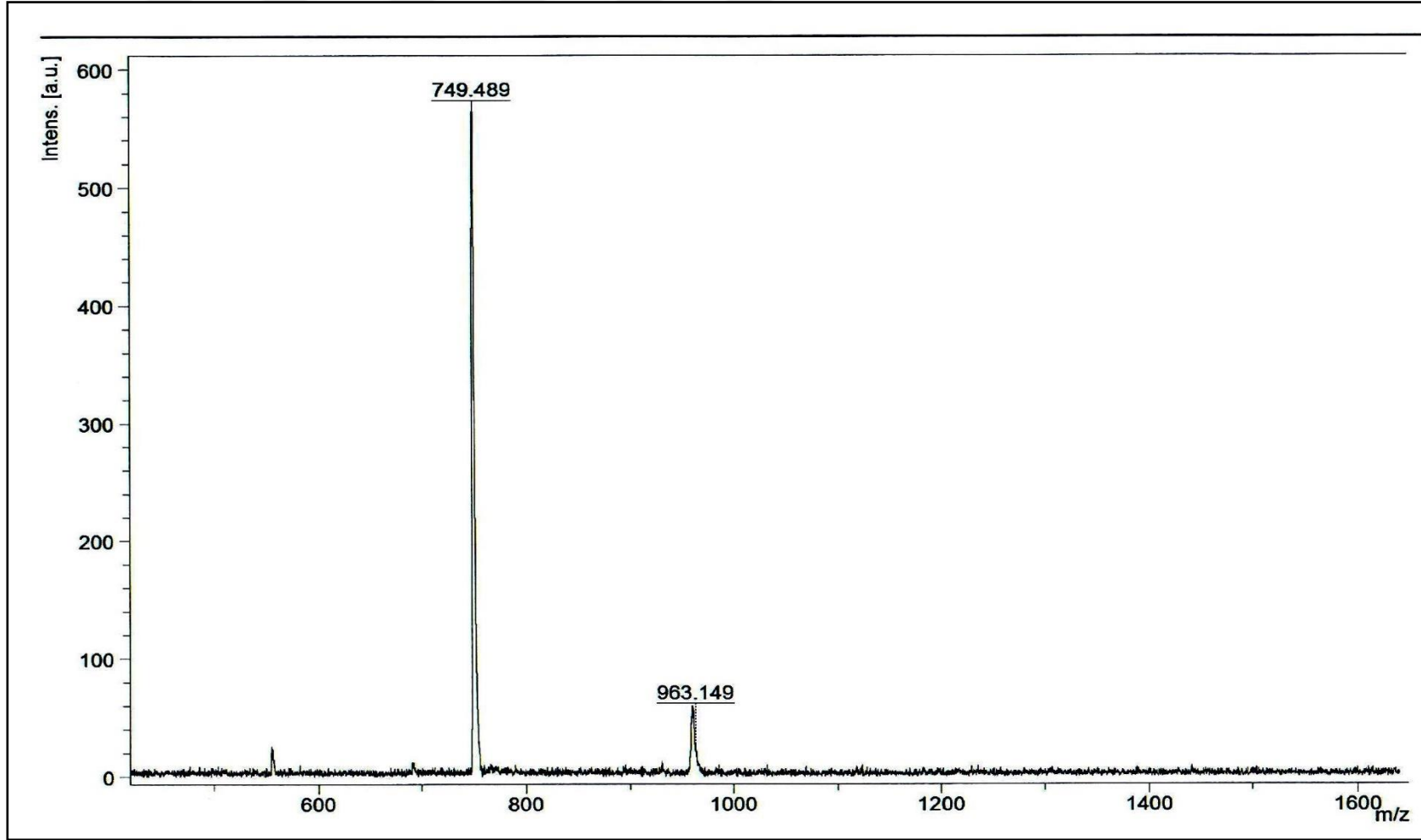
Ek Şekil 1. DFP-Si Bileşiğinin IR Spektrumu



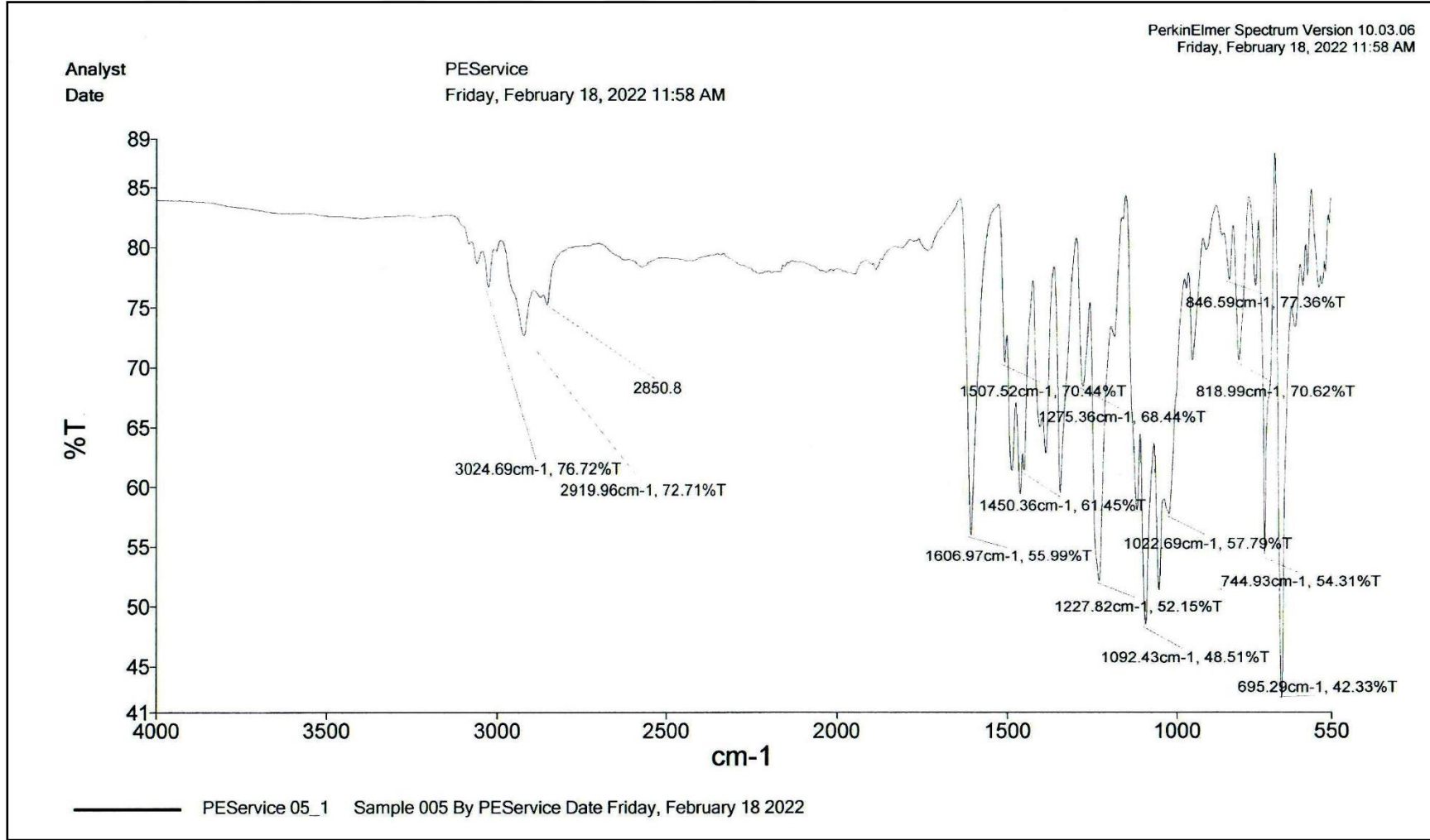
Ek Şekil 2. DFP-Si Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



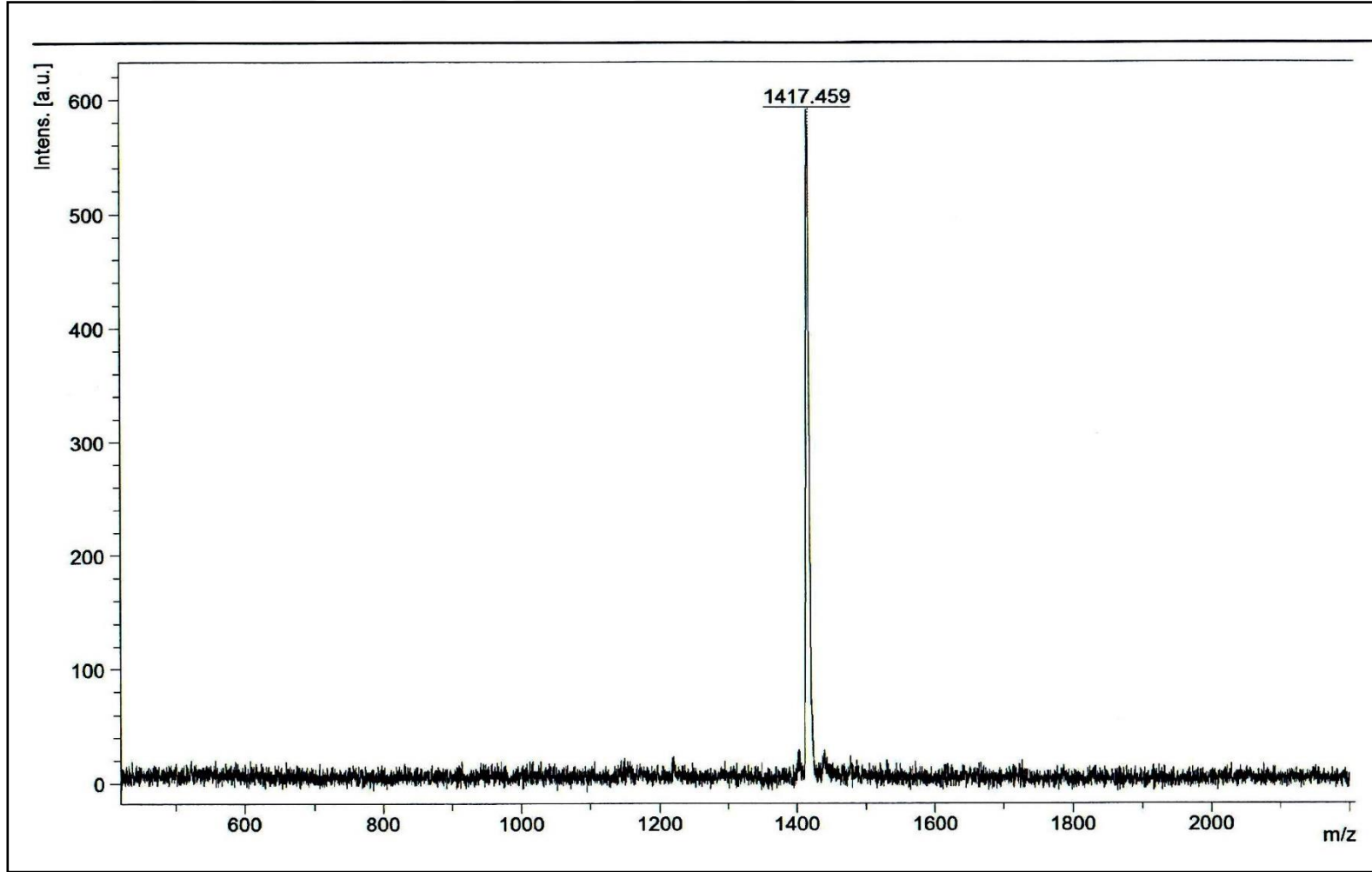
Ek Şekil 3. DFP-Si Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



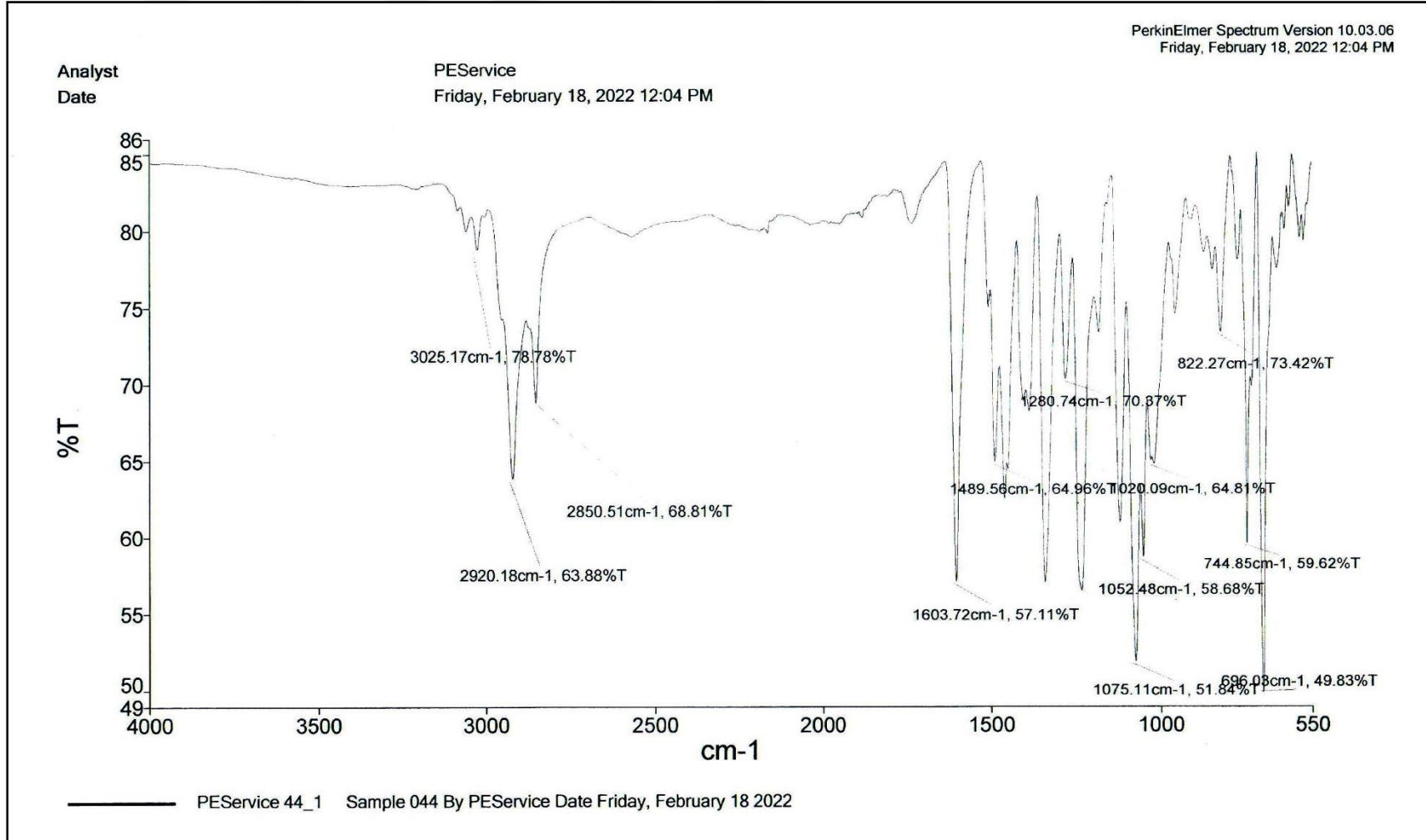
Ek Şekil 4. DFP-Si Bileşiğinin MALDI-TOF MS Kütlespektrumu



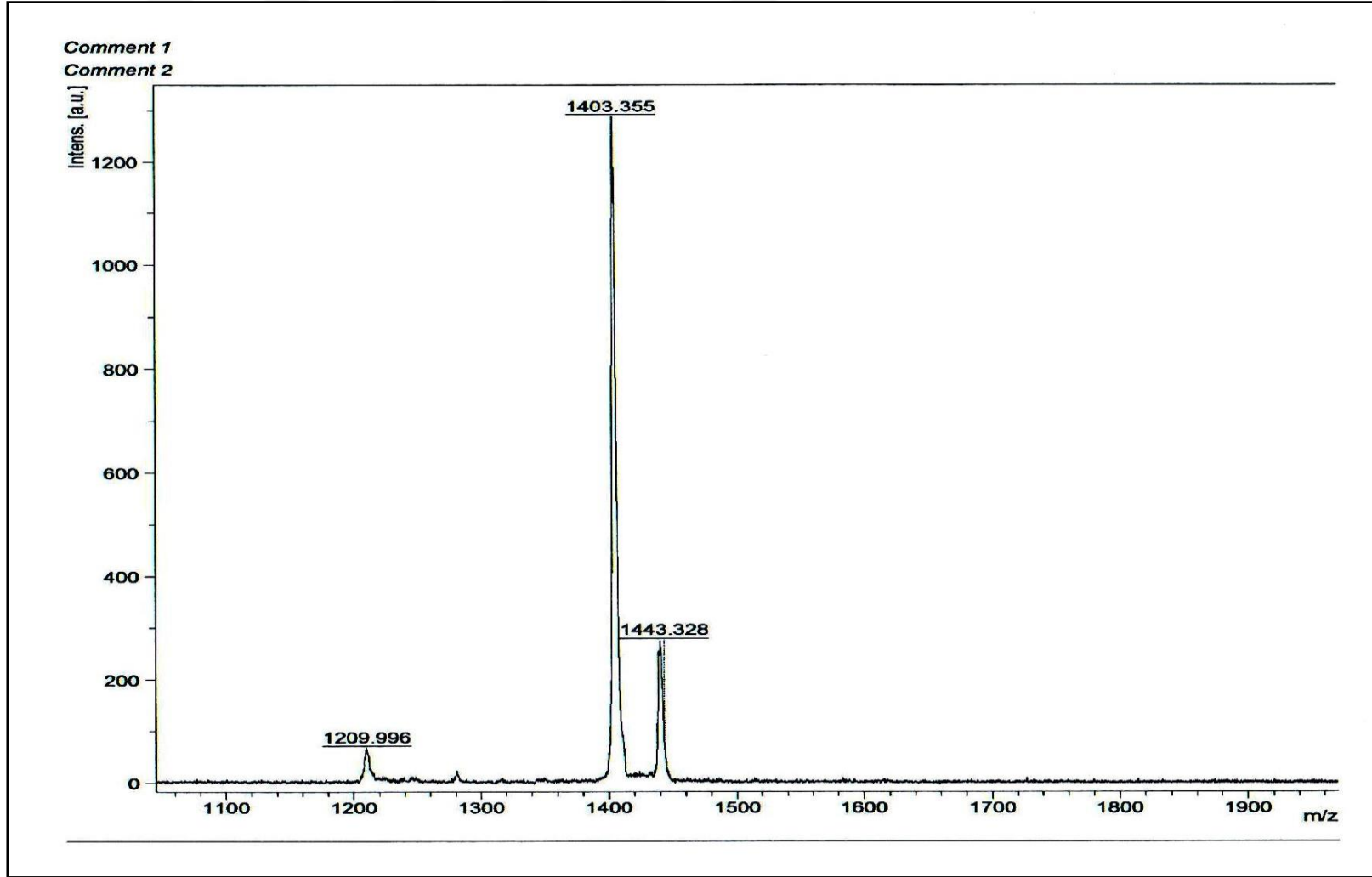
Ek Şekil 5. DFP-Cu Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 6. DFP-Cu Bileşiğinin MALDI-TOF MS Kütlev Spektrumu



Ek Şekil 7. DFP-Mn Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 8. DFP-Mn Bileşiğinin MALDI-TOF MS KütLe Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

İlköğretim ve lise öğrenimini aynı ilde tamamladı. 2010 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2019 yılında mezun oldu. 2021 yılında KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilimdalı Anorganik Kimya Bilimdalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2021 Yılı Ağustos ayında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne Araştırma Görevlisi olarak atanmış olup, halen bu görevine devam etmektedir. Orta derecede İngilizce bilmektedir.

